



(10) 授权公告号 CN 116848095 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 24

(21) 申请号 202280014488.6

(22) 申请日 2022.08.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 116848095 A

(43) 申请公布日 2023.10.03

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2021/112521 2021.08.13 CN
PCT/CN2022/106648 2022.07.20 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2023.08.10

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/111089 2022.08.09

(87) PCT国际申请的公布数据
W02023/016440 EN 2023.02.16

(73) 专利权人 礼邦生物医药(江苏)有限公司
地址 225129 江苏省扬州市邗江区创富路1
号创富工场8号楼

(72) 发明人 舒楚天 田劲

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

专利代理师 赵昊 顾云峰

(51) Int.Cl.
C07D 263/22 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 109265380 A, 2019.01.25
CN 110300580 A, 2019.10.01
CN 112209896 A, 2021.01.12
CN 1509173 A, 2004.06.30
Nicholas A. Meanwell. Synopsis of Some
Recent Tactical Application of
Bioisosteres in Drug Design. J. Med.
Chem.. 2011, 第54卷2529-2591.

审查员 陈雅清

权利要求书5页 说明书56页 附图8页

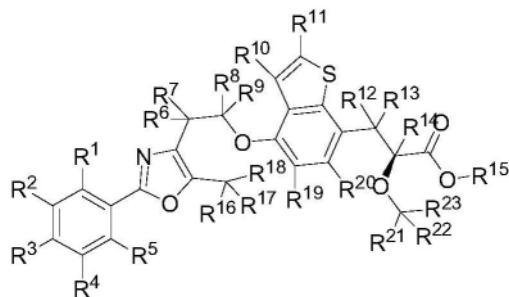
(54) 发明名称

氘代化合物

(57) 摘要

本公开提供了根据式(I)的化合物、包括所述化合物的药物组合物和其用途。

1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 彼此独立地为H或D,并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少一个为D。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少两个为D。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少三个为D。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 均为D。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中不超过一个为D。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中不超过两个为D。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中不超过三个为D。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 或 R^7 中的一个或两个为D。

9. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^8 或 R^9 中的一个或两个为D。

10. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

11. 根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

12. 根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

13. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个为D。

14. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个为D,并且 R^8 和 R^9 中至少一个为D。

15. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^5 中至少一个为D,并且 R^8 和 R^9 中至少一个为D。

16. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

17. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中至少一个为D。

18. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12} 和 R^{13} 中至少一个为D,并且 R^{14} 为D。

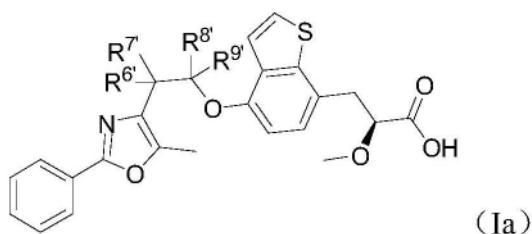
19. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个为D。

20. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^8 和 R^9 中至少一个为D,并且 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个为D。

21. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个为D,并且 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个为D。

22. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

23. 一种式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐,



其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 彼此独立地为H或D,其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少一个为D。

24. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少两个为D。

25. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少三个为D。

26. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 均为D。

27. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中不超过一个为D。

28. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中不超过两个为D。

29. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中不超过三个为D。

30. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少一个为D。

31. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 均为D。

32. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 中至少一个为D。

33. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 均为D。

34. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少一个为D时, $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 两者均为H。

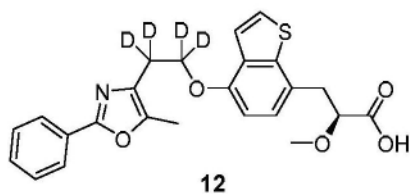
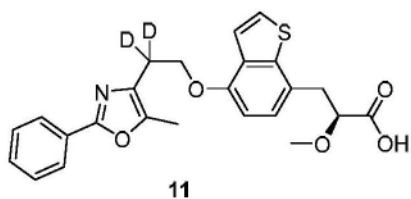
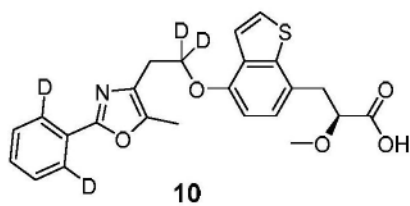
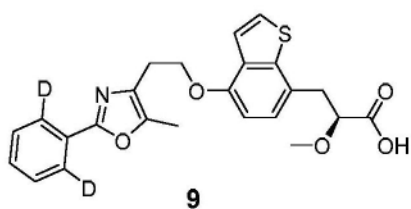
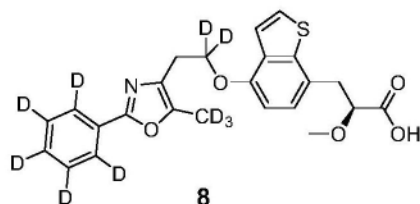
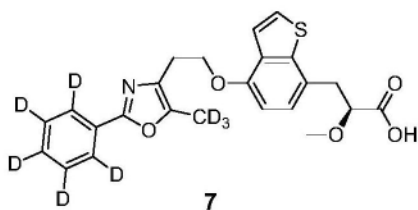
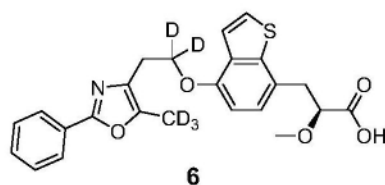
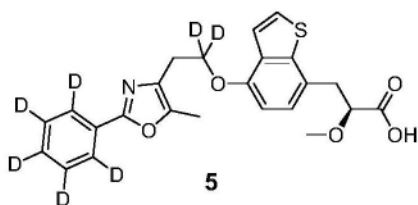
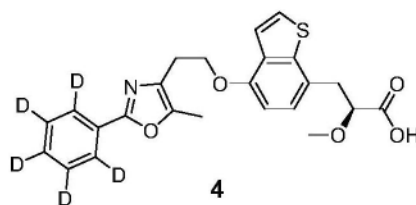
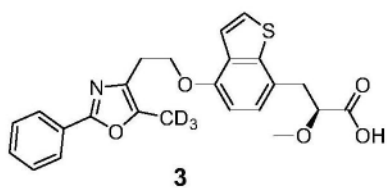
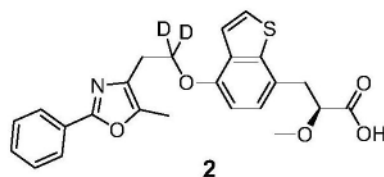
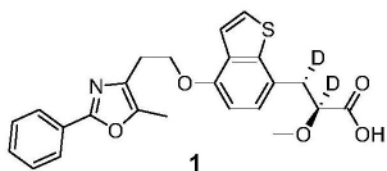
35. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 两者均为D

时, $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 两者均为H。

36. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中当 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 中至少一个为D时, $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 两者均为H。

37. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中当 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 两者均为D时, $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 两者均为H。

38. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自:



39. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中氘富集度不小于50%。

40. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不小于60%。

41. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不小于70%。

42. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不小于80%。

43. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不小于90%。

44. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不小于95%。

45. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不小于96%。

46. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不小于97%。

47. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不小于98%。

48. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不小于99%。

49. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不超过99.9%。

50. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不超过99%。

51. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不超过98%。

52. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不超过97%。

53. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不超过96%。

54. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不超过95%。

55. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中氘富集度不超过90%。

56. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至55中任一项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和/或佐剂。

57. 根据权利要求1至55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求56所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防由PPAR α 和/或PPAR γ 激动剂调节的疾病的药物中的用途。

58. 根据权利要求57所述的用途,其中所述疾病是糖尿病、高血压、血脂异常、动脉粥样硬化疾病、代谢综合征或糖尿病肾病。

59. 根据权利要求57所述的用途,其中所述疾病是非胰岛素依赖性糖尿病。

60. 根据权利要求57所述的用途,其中所述疾病是肾损伤。

61. 根据权利要求60所述的用途,其中所述肾损伤是由输尿管梗阻引起的。

62. 根据权利要求60所述的用途,其中所述肾损伤是由单侧输尿管梗阻引起的。

63. 一种用于调节PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂对PPAR α 或PPAR γ 的特异性激动活性的方法,所述方法包括对所述激动剂进行氘代,所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是阿格列扎或其药学上可接受的盐,并且所述氘代得到的激动剂为根据权利要求1至55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

64. 一种用于改善PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂对PPAR α 或PPAR γ 的特异性激动活性的方法,所述方法包括对所述激动剂进行氘代,所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是阿格列扎或其药学上可接受的盐,并且所述氘代得到的激动剂为根据权利要求1至55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

氘代化合物

技术领域

[0001] 本公开总体上涉及药物领域并且涉及治疗病症的方法。更特别地,本文提供了新型化合物,该新型化合物是PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂并且可用于治疗和/或预防如糖尿病、血脂异常或糖尿病肾病等疾病。

背景技术

[0002] 糖尿病是一种患者控制血液中葡萄糖水平的能力受损的疾病,因为他已经部分地丧失对胰岛素作用做出适当反应的能力。II型糖尿病(T2D)通常被称为非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM),在发达国家中其折磨着80-90%的糖尿病患者,在II型糖尿病(T2D)中,胰腺中的朗格汉斯岛(Islets of Langerhans)仍产生胰岛素。然而,靶器官,主要是肌肉、肝脏和脂肪组织,对胰岛素刺激表现出强烈抗性,并且身体通过产生非生理高水平的胰岛素进行补偿。然而,在疾病的晚期,由于胰腺衰竭,胰岛素分泌减少。此外,T2D是一种代谢-心血管疾病综合征。与T2D相关的合并症包括胰岛素抵抗、血脂异常、高血压、内皮功能障碍和炎性动脉粥样硬化。

[0003] 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是核激素受体超家族的成员,其是调节基因表达的配体激活的转录因子。已经鉴定和克隆了其各种亚型。这些亚型包括PPAR α 、PPAR β (也称为PPAR δ)和PPAR γ 。存在至少两种主要的PPAR γ 同种型。尽管PPAR γ 1在大多数组织中普遍表达,但较长的同种型PPAR γ 2几乎唯一地在脂肪细胞中发现。相比之下,PPAR α 主要在肝脏、肾脏和心脏中表达。PPAR调节各种身体应答,包括葡萄糖稳态和脂质稳态、细胞分化、炎性应答和心血管事件。将PPAR α 的脂质代谢调节活性与PPAR γ 的胰岛素敏感性调节活性组合来开发特异性PPAR- α/γ 双重激动剂,以控制血糖并改善心血管症状,对于临床药物开发具有重要意义。

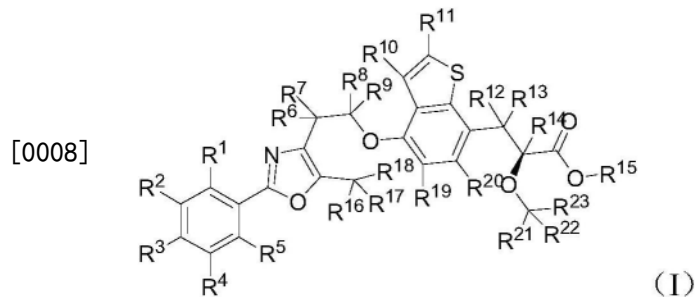
[0004] 作为PPAR- α/γ 双重激动剂,阿格列扎(aleglitazar)具有相对平衡的PPAR- α/γ 活性。阿格列扎可以有效地改善空腹和餐后血糖水平、胰岛素敏感性和血脂参数。然而,阿格列扎的3期临床试验的结果显示,虽然阿格列扎可以有效地降低血糖和血脂水平,但也会带来一定程度的心力衰竭风险,因此阿格列扎不产生对应的心血管益处。同时,在临床试验中也已经发现了如骨折风险等不良反应,并且已知这些不良反应是由PPAR γ 激活引起的(Lincoff AM等人,《美国医学会杂志(JAMA.)》2014;311(15):1515-1525)。因此,有必要开发合适的选择性PPAR- α/γ 双重激动剂以改进安全性并且使患者受益。

[0005] 本公开通过氘代阿格列扎开发出一系列新型PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂。这些化合物具有不同于阿格列扎的PPAR- α/γ 选择性。这些化合物中的一些化合物可能具有更强的PPAR α 活性,因此可以在体外转录和体内脂质减少中显示更好的PPAR α 活性,同时保持一定程度的PPAR γ 活性。因此,这些化合物在调节血脂和血糖水平方面仍然具有良好的治疗效果,并且同时可以减少由PPAR γ 活性引起的副作用,如体重增加和心力衰竭的风险。与阿格列扎相比,这些化合物对患有代谢综合征的患者的风险收益比可能更为合理,并且具有良好的临床应用前景。

发明内容

[0006] 本公开提供了氘代阿格列扎、包括所述氘代阿格列扎的药物组合物和其用途。

[0007] 一方面,本公开提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



[0009] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 彼此独立地为H或D,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个、二十个、二十一个、二十二个或二十三个为D。

[0010] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中不超过一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个、二十个、二十一个、二十二个或二十三个为D。

[0011] 在某些实施方式中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少一个、两个、三个或四个为D。

[0012] 在某些实施方式中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中不超过一个、两个、三个或四个为D。

[0013] 在某些实施方式中, R^6 或 R^7 中的一个或两个为D。

[0014] 在某些实施方式中, R^8 或 R^9 中的一个或两个为D。

[0015] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0016] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0017] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0018] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个、两个、三个、四个或五个为D。

[0019] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中不超过一个、两个、三个、四个或五个为D。

[0020] 在某些实施方式中, R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0021] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 全都为D,并且 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0022] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个为D。

[0023] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中不超过一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个为D。

[0024] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个、两个、三个、四个或五个为D, 并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少一个、两个、三个或四个为D。

[0025] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个、两个、三个、四个或五个为D, 并且 R^8 和 R^9 中至少一个或两个为D。

[0026] 在某些实施方式中, R^1 和 R^5 中至少一个或两个为D, 并且 R^8 和 R^9 中至少一个或两个为D。

[0027] 在某些实施方式中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0028] 在某些实施方式中, R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中至少一个、两个或三个为D。

[0029] 在某些实施方式中, R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中不超过一个、两个或三个为D。

[0030] 在某些实施方式中, R^{12} 和 R^{13} 中至少一个或两个为D, 并且 R^{14} 为D。

[0031] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0032] 在某些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个、两个或三个为D。

[0033] 在某些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中不超过一个、两个或三个为D。

[0034] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0035] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个或十二个为D。

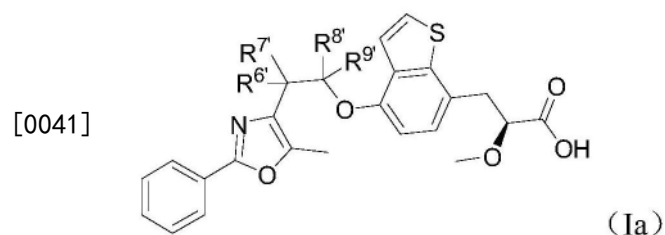
[0036] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中不超过一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个或十二个为D。

[0037] 在某些实施方式中, R^8 和 R^9 中至少一个或两个为D, 并且 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个、两个或三个为D。

[0038] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个、两个、三个、四个或五个为D, 并且 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个、两个或三个为D。

[0039] 在某些实施方式中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0040] 另一方面, 本公开提供了一种式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐,



[0042] 其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 彼此独立地为H或D, 其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少一个、两个、三个或四个为D。

[0043] 在某些实施方式中, $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中不超过一个、两个、三个或四个为D。

[0044] 在某些实施方式中, $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少一个或两个为D。

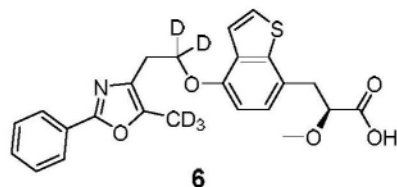
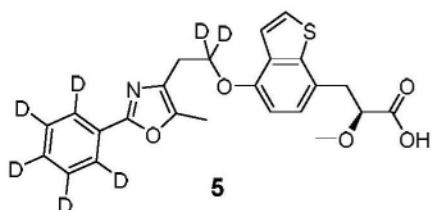
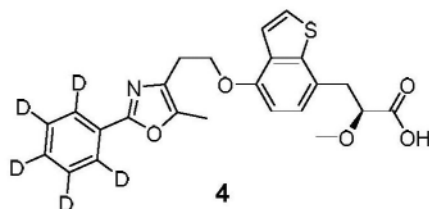
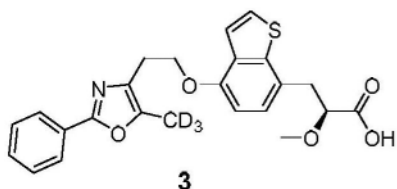
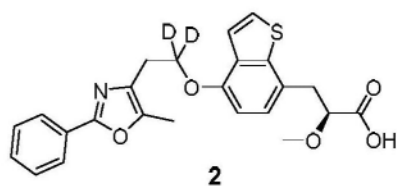
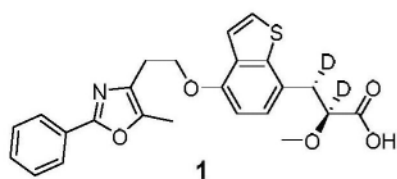
[0045] 在某些实施方式中, $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 中至少一个或两个为D。

[0046] 在某些实施方式中, 当 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少一个或两个为D时, $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 两者均为H。

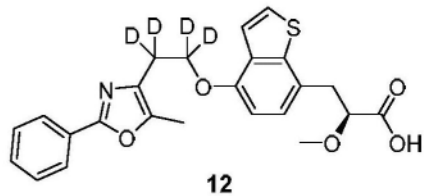
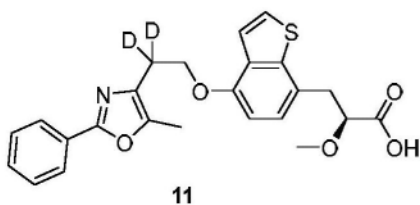
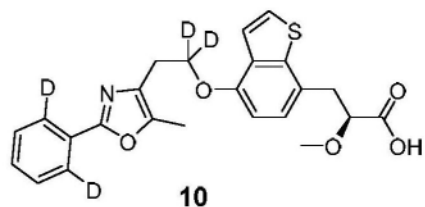
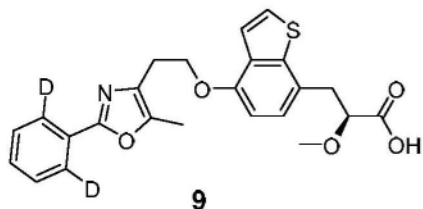
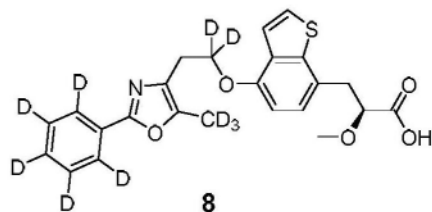
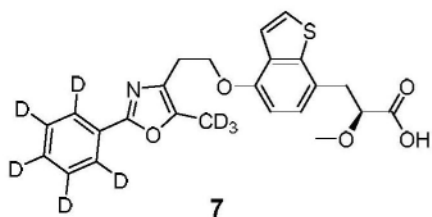
[0047] 在某些实施方式中, 当 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 两者均为D时, $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 两者均为H。

[0048] 在某些实施方式中,当 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 中至少一个或两个为D时, $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 两者均为H。

[0049] 另一方面,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自



[0050]



[0051] 在某些实施方式中,氘富集度不小于50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0052] 在某些实施方式中,氘富集度不超过99.9%、99%、98%、97%、96%、95%或90%。

[0053] 另一方面,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括本文所提供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和/或佐剂。

[0054] 另一方面,本公开提供了一种PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂,所述PPAR α 和PPAR γ

的双重激动剂在治疗和/或预防由PPAR α 和/或PPAR γ 激动剂调节的疾病的方法中使用,其中所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是氘代的。

[0055] 另一方面,本公开提供了一种用于治疗 and/或预防受试者中由PPAR α 和/或PPAR γ 激动剂调节的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂,其中所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是氘代的。

[0056] 另一方面,本公开提供了PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂在制备用于治疗 and/或预防由PPAR α 或PPAR γ 激动剂调节的疾病的药物中的用途,其中所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是氘代的。

[0057] 在某些实施方式中,所述疾病是糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、高血压、血脂异常、动脉粥样硬化疾病、代谢综合征或糖尿病肾病。

[0058] 在某些实施方式中,所述疾病是肾损伤。

[0059] 在某些实施方式中,所述肾损伤是由输尿管梗阻引起的。

[0060] 在某些实施方式中,所述肾损伤是由单侧输尿管梗阻引起的。

[0061] 在某些实施方式中,所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是氘代阿格列扎或其药学上可接受的盐。

[0062] 在某些实施方式中,所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0063] 另一方面,本公开提供了一种用于调节PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂对PPAR α 或PPAR γ 的特异性激动活性的方法,所述方法包括对所述激动剂进行氘代。

[0064] 另一方面,本公开提供了一种用于改善PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂对PPAR α 或PPAR γ 的特异性激动活性的方法,所述方法包括对所述激动剂进行氘代。

[0065] 在某些实施方式中,所述激动剂对PPAR α 的所述特异性激动活性得到改善。

[0066] 在某些实施方式中,所述激动剂对PPAR γ 的所述特异性激动活性得到改善。

[0067] 在某些实施方式中,所述激动剂的H中至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个是氘代的。

[0068] 在某些实施方式中,所述激动剂的H中不超过一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个是氘代的。

[0069] 在某些实施方式中,所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是阿格列扎或其药学上可接受的盐。

附图说明

[0070] 以下附图构成本说明书的一部分,并且被包括在内以进一步证明本发明的某些方面。通过参考这些附图中的一个或多个并结合本文呈现的具体实施方式的详细描述,可以更好地理解本发明。

[0071] 图1A示出了每个组中的血清TG的变化。数据表示为平均值 $\pm$ SD;通过Prism GraphPad进行的单向方差分析;n=6。****P<0.0001,***P<0.001,**P<0.001,*P<0.05对媒介剂。图1B示出了每个组中的血清NEFA的变化。数据表示为平均值 $\pm$ SD;通过Prism GraphPad进行的单向方差分析;n=6。****P<0.0001对媒介剂。

[0072] 图2A示出了与第0天相比,每组动物的体重增加的变化。图2B示出了每组动物与媒

剂组之间的体重增加的差异的变化。(*:处理组的体重增加减去媒剂组的平均体重增加。)

[0073] 图3示出了化合物对db/db动物的体重变化的影响。数据表示为平均值 $\pm$ SEM;双向方差分析,随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特检验(Dunnett test); $n=6-9$ 。

[0074] 图4A示出了化合物对第6天db/db动物的血清TG水平的影响。数据表示为平均值 $\pm$ SEM;单向方差分析,随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特检验; $n=6-9$ 。** $P<0.01$,*** $P<0.001$,**** $P<0.0001$ 对模型。图4B示出了化合物对第12天db/db动物的血清TG水平的影响。数据表示为平均值 $\pm$ SEM;单向方差分析,随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特检验; $n=6-9$ 。**** $P<0.0001$ 对模型。

[0075] 图5示出了化合物对db/db动物的随机血糖的影响。数据表示为平均值 $\pm$ SEM, $n=6-9$ 。

[0076] 图6A示出了化合物对db/db动物的口服葡萄糖耐量的影响。数据表示为平均值 $\pm$ SEM, $n=6-9$ 。图6B示出了化合物对db/db动物的口服葡萄糖耐量的影响。数据表示为平均值 $\pm$ SEM;单向方差分析,随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特检验; $n=6-9$ 。** $P<0.01$,*** $P<0.001$,**** $P<0.0001$ 对模型组。

[0077] 图7示出了化合物2对尿蛋白排泄的影响。

[0078] 图8A-8D示出了化合物2对肾小球和肾小管损伤的影响。

[0079] 图9示出了化合物2对具有单侧输尿管梗阻的大鼠模型中的肾损伤的改善的影响。

具体实施方式

[0080] 本公开的以下描述仅旨在说明本公开的各个实施方式。如此,所讨论的具体修改不应被解释为对本公开的范围的限制。对于本领域技术人员将显而易见的是,在不脱离本公开的范围的情况下,可以做出各种等效物、改变和修改,并且应当理解,此类等效实施方式将被包括在本文中。在本文中引用的所有文献,包括公开出版物、专利和专利申请都通过引用整体并入本文。

[0081] 定义

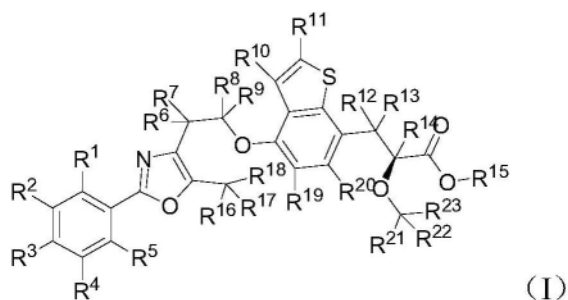
[0082] 如本文所使用的,除非另有具体地说明,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”可以指代复数冠词。

[0083] 如本文所使用的术语“约”或“大约”应被视为公开由两个端点的绝对值限定的范围。术语“约”或“大约”还意指特定值的可接受误差,这将部分地取决于如何测量或确定所述值。在某些实施方式中,“约”可以意指1个或多个标准偏差。例如,“约2至约4”的表述还公开了“2至4”的范围。当用于修饰单个数字时,术语“约”可以指代所指示的数字的 $\pm 10\%$,并且包括所指示的数字。例如,“约10%”可以指示9%至11%的范围,并且“约1”可以指示0.9至1.1的范围。

[0084] 治疗性化合物

[0085] 本发明提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,

[0086]



[0087] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 彼此独立地为H或D,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个、二十个、二十一个、二十二个或二十三个为D。

[0088] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的一至二十三个、一至二十二个、一至二十一个、一至二十个、一至十九个、一到十八个、一至十七个、一至十六个、一至十五个、一至十四个、一至十三个、一至十二个、一至十一个、一至十个、一至九个、一至八个、一至七个、一至六个、一至五个、一至四个、一至三个或一至两个为D。

[0089] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的一至六个为D。

[0090] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的一至四个为D。

[0091] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的一个或两个为D。

[0092] 在某些实施方式中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少一个、两个、三个或四个为D。

[0093] 在某些实施方式中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一至四个、一至三个或一至两个为D。

[0094] 在某些实施方式中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的四个为D。

[0095] 在某些实施方式中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个为D。

[0096] 在某些实施方式中, R^6 或 R^7 中的一个或两个为D。

[0097] 在某些实施方式中, R^6 或 R^7 中的一个为D。

[0098] 在某些实施方式中, R^6 和 R^7 两者均为D。

[0099] 在某些实施方式中, R^8 或 R^9 中的一个或两个为D。

[0100] 在某些实施方式中, R^8 或 R^9 中的一个为D。

[0101] 在某些实施方式中, R^8 和 R^9 两者均为D。

[0102] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0103] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0104] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

- [0105] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个、两个、三个、四个或五个为D。
- [0106] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的一至五个、一至四个、一至三个或一至两个为D。
- [0107] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 全都为D。
- [0108] 在某些实施方式中, R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。
- [0109] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 全都为D,并且 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。
- [0110] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个或九个为D。
- [0111] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的一至九个、一至八个、一至七个、一至六个、一至五个、一至四个、一至三个或一至两个为D。
- [0112] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个、两个、三个、四个或五个为D,并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少一个、两个、三个或四个为D。
- [0113] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个、两个、三个、四个或五个为D,并且 R^8 和 R^9 中至少一个或两个为D。
- [0114] 在某些实施方式中, R^1 和 R^5 中至少一个或两个为D,并且 R^8 和 R^9 中至少一个或两个为D。
- [0115] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 全都为D。
- [0116] 在某些实施方式中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。
- [0117] 在某些实施方式中, R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中至少一个、两个或三个为D。
- [0118] 在某些实施方式中, R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的一至三个或一至两个为D。
- [0119] 在某些实施方式中, R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的一个为D。
- [0120] 在某些实施方式中, R^{12} 和 R^{13} 中至少一个或两个为D,并且 R^{14} 为D。
- [0121] 在某些实施方式中, R^{12} 和 R^{14} 两者均为D。在某些实施方式中, R^{13} 和 R^{14} 两者均为D。在某些实施方式中, R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 全都为D。
- [0122] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。
- [0123] 在某些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个、两个或三个为D。
- [0124] 在某些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中的一到三个或一到两个为D。
- [0125] 在某些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中的一个为D。
- [0126] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。
- [0127] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个或十二个为D。
- [0128] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中的一至十二个、一至十一个、一至十个、一至九个、一至八个、一至七个、一至六个、一至五个、一至四个、一至三个或一至两个为D。

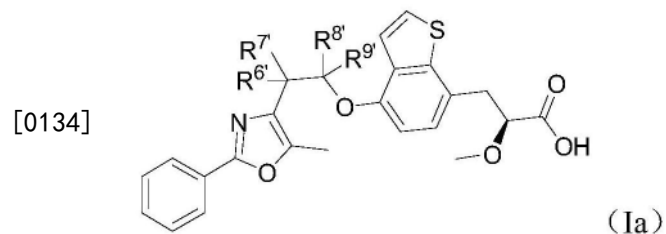
[0129] 在某些实施方式中, R^8 和 R^9 中至少一个或两个为D, 并且 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个、两个或三个为D。

[0130] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个、两个、三个、四个或五个为D, 并且 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中至少一个、两个或三个为D。

[0131] 在某些实施方式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 全都为D。

[0132] 在某些实施方式中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 全都为H。

[0133] 另一方面, 本发明提供了一种式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐,



[0135] 其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 彼此独立地为H或D, 其中 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少一个、两个、三个或四个为D。

[0136] 在某些实施方式中, $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中不超过一个、两个、三个或四个为D。

[0137] 在某些实施方式中, $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中的一至四个、一至三个或一至两个为D。

[0138] 在某些实施方式中, $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少一个或两个为D。

[0139] 在某些实施方式中, $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 两者均为D。

[0140] 在某些实施方式中, $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 中至少一个或两个为D。

[0141] 在某些实施方式中, 当 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 中至少一个或两个为D时, $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 两者均为H。

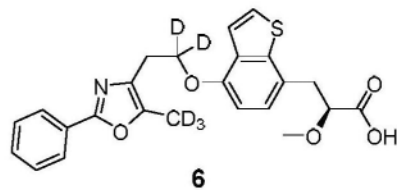
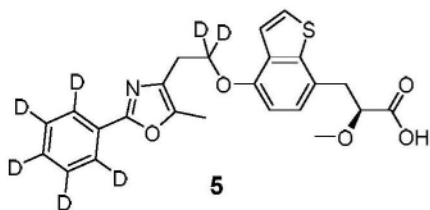
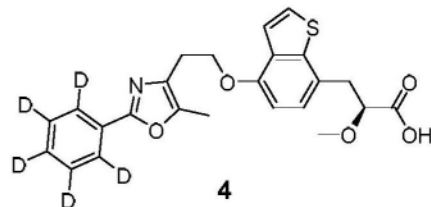
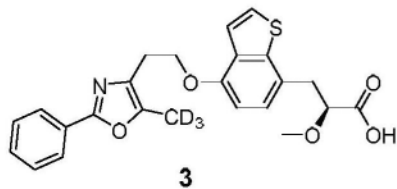
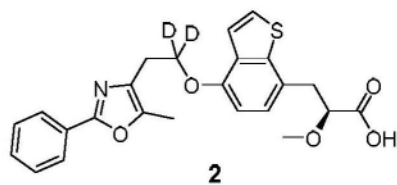
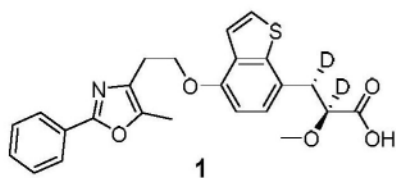
[0142] 在某些实施方式中, 当 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 两者均为D时, $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 两者均为H。

[0143] 在某些实施方式中, $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 两者均为H, 并且 $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 两者均为D。

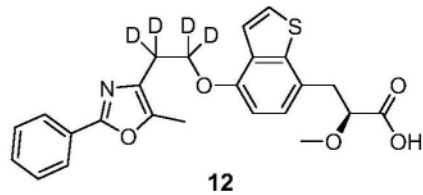
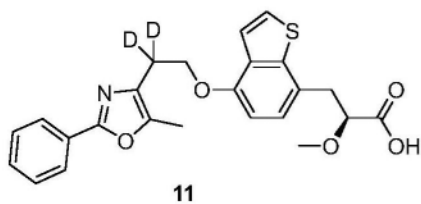
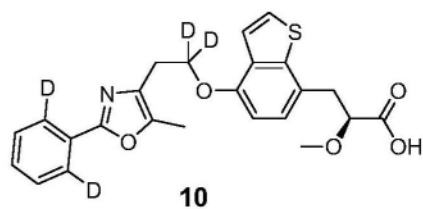
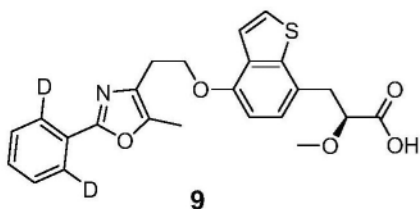
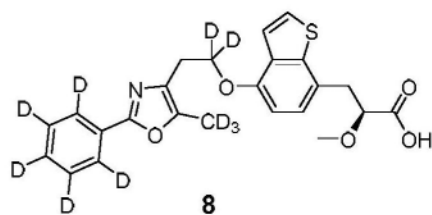
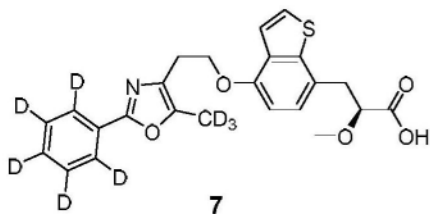
[0144] 在某些实施方式中, 当 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 中至少一个或两个为D时, $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 两者均为H。

[0145] 在某些实施方式中, $R^{8'}$ 和 $R^{9'}$ 两者均为H, 并且 $R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 两者均为D。

[0146] 另一方面, 本发明提供了一种化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自

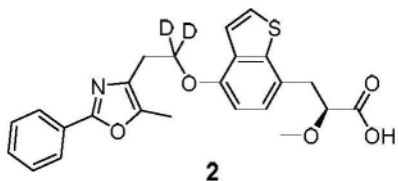


[0147]



[0148] 在某些实施方式中,所述化合物是

[0149]



[0150] ,或其药学上可接受的盐。

[0151] 当提及本发明的化合物时,术语“化合物”是指除了在分子的组成原子之间可能存

在同位素变化之外,具有相同化学结构的分子的集合。因此,对于本领域技术人员来说清楚的是,由含有指示的氘原子的特定化学结构表示的化合物还将含有较少量的在该结构中的一个或多个指定氘位置处具有氢原子的同位素体。在本发明的化合物中的此类同位素体的相对量将取决于许多因素,包括用于制备所述化合物的氘代试剂的同位素纯度以及在用于制备所述化合物的各个合成步骤中氘的掺入效率。

[0152] 当用于描述分子中的给定位置或分子结构图时,术语“是(is/are)氘/D”意指指定位置是氘或指定位置富含高于天然存在的氘分布的氘。

[0153] 氘(^2H 或D)是稳定且非放射性的氢同位素,其质量为氕(^1H)的质量的大约两倍,是最常见的氢同位素。

[0154] 在本发明的化合物中,未具体指定为特定同位素的任何原子旨在表示所述原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当一个位置被具体指定为“H”或“氢”时,该位置应被理解为具有天然丰度同位素组成的氢。此外,除非另有说明,否则当一个位置被具体指定为“D”或“氘”时,所述位置应被理解为具有大于氘的天然丰度至少3340倍的丰度的氘,所述氘的天然丰度为0.015% (即,至少50.1%的氘掺入)。

[0155] 在某些实施方式中,本文所提供的化合物的氘富集度不小于50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0156] 在某些实施方式中,本文所提供的化合物的氘富集度不超过99.9%、99%、98%、97%、96%、95%或90%。

[0157] 在某些实施方式中,本文所提供的化合物的氘富集度处于某一范围内,如在50%与99.9%之间;在50%与99%之间;在50%与98%之间;在50%与97%之间;在50%与96%之间;在50%与95%之间;在50%与90%之间;在60%与99.9%之间;在60%与99%之间;在60%与98%之间;在60%与97%之间;在60%与96%之间;在60%与95%之间;在60%与90%之间;在70%与99.9%之间;在70%与99%之间;在70%与98%之间;在70%与97%之间;在70%与96%之间;在70%与95%之间;在70%与90%之间;在80%与99.9%之间;在80%与99%之间;在80%与98%之间;在80%与97%之间;在80%与96%之间;在80%与95%之间;在80%与90%之间;在90%与99.9%之间;在90%与99%之间;在90%与98%之间;在90%与97%之间;在90%与96%之间;在90%与95%之间;在95%与99.9%之间;在95%与99%之间;在95%与98%之间;在95%与97%之间;在95%与96%之间;在96%与99.9%之间;在96%与99%之间;在96%与98%之间;在96%与97%之间;在97%与99.9%之间;在97%与99%之间;在97%与98%之间;在98%与99.9%之间;在98%与99%之间;或在99%与99.9%之间。

[0158] 在某些实施方式中,本文所提供的化合物的氘富集度在90%与99.9%之间,优选地在95%与99.9%之间,优选地在97%与99%之间,优选地在98%与99%之间,特别地为98.5%。根据本领域已知的方法,可以使用质谱法来确定本公开的化合物的总氘富集度。

[0159] 如本文所使用的术语“氘富集度”是指氘在给定位置处代替氢的掺入百分比。例如,在给定位置处1%的氘富集度意指给定样品中1%的分子在指定位置处含有氘。因为氘的天然存在的分布为约0.0156%,所以使用非富集原料合成的化合物中的任何位置处的氘富集度为约0.0156%。氘富集度可以使用如质谱法和核磁共振光谱法等常规分析方法来确定。

[0160] 本发明还提供了本发明的化合物的药学上可接受的盐。

[0161] 本发明的化合物的盐是由酸与该化合物的碱性基团(如氨基官能团)或者由碱与该化合物的酸性基团(如羧基官能团)形成。

[0162] 如本文所使用的,除非另外指示,否则术语“药学上可接受的盐”包括保留指定化合物的游离酸和碱的生物有效性并且在生物学上或其它方面并非不合乎需要的盐。所考虑的药学上可接受的盐形式包括但不限于单盐、双盐、三盐、四盐等。药学上可接受的盐在其被施用的量和浓度下是无毒的。此类盐的制备可以通过改变化合物的物理特性而不妨碍其发挥其生理作用来促进药理学使用。物理性质的有用改变包括降低熔点以促进经粘膜施用以及增加溶解度以促进施用更高浓度的药物。

[0163] 药学上可接受的盐包括酸加成盐,如含有以下的酸加成盐:硫酸盐、氯化盐、盐酸盐、富马酸盐、马来酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐和奎尼酸盐。药学上可接受的盐可以由诸如以下的酸获得:盐酸、马来酸、硫酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、富马酸和奎宁酸。

[0164] 当存在如羧酸或苯酚等酸性官能团时,药学上可接受的盐还包括碱加成盐,如含有以下的碱加成盐:苄星(benzathine)、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、叔丁胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠、铵、烷基胺和锌。例如,参见《雷明顿氏药科学全书(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第19版,宾夕法尼亚州伊斯顿的马克出版公司(Mack Publishing Co., Easton, PA),第2卷,第1457页,1995;《药用盐手册:性质、选择和用途(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)》,Stahl和Wermuth, Wiley-VCH出版社(Wiley-VCH),魏因海姆,德国,2002。此类盐可以使用适当的对应碱来制备。

[0165] 药学上可接受的盐可以通过标准技术制备。例如,化合物的游离碱形式可以溶解在合适的溶剂(如含有适当的酸的水溶液或水-醇溶液)中,并且然后通过蒸发溶液来分离。因此,如果特定化合物是碱,则期望的药学上可接受的盐可以通过本领域中可用的任何合适的方法来制备,例如,用以下酸处理游离碱:如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸;或如乙酸、马来酸、琥珀酸、杏仁酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸等有机酸;如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等吡喃糖基酸;如柠檬酸或酒石酸等 α -羟基酸;如天冬氨酸或谷氨酸等氨基酸;如苯甲酸或肉桂酸等芳香族酸;如对甲苯磺酸或乙磺酸等磺酸;等等。

[0166] 类似地,如果特定化合物为酸,则期望的药学上可接受的盐可以通过任何合适的方法来制备,例如,用如胺(伯、仲或叔)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等无机或有机碱处理游离酸。合适的盐的说明性实例包括衍生自如L-甘氨酸、L-赖氨酸和L-精氨酸等氨基酸,氨,伯胺、仲胺和叔胺,以及如羟乙基吡咯烷、哌啶、吗啉或哌嗪等环胺的有机盐;以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0167] 还应理解,本公开的化合物可以以非溶剂化形式、溶剂化形式(例如,水合形式)和固体形式(例如,晶体形式或多晶形式)存在,并且本公开旨在涵盖所有此类形式。

[0168] 如本文所使用的,术语“溶剂化物”或“溶剂化形式”是指含有化学计量或非化学计量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固态下捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则所形成的溶剂化物是水合物;并且如果溶剂是醇,

则所形成的溶剂化物是醇化物。水合物是通过将一个或多个水分子与水保持其作为H₂O的分子状态的物质的一个分子组合来形成的。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0169] 如本文所使用的,术语“晶体形式”、“结晶形式”、“多晶形式”和“多晶型物”可以互换使用,并且是指化合物(或其盐或溶剂化物)可以以不同的晶体堆积排列而结晶的晶体结构,所有这些晶体结构具有相同的元素组成。不同的晶体形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其它因素可能使一种晶体形式占主导地位。化合物的多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0170] 本领域技术人员将理解,本公开的化合物可以以不同的互变异构形式存在,并且所有此类形式都涵盖在本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可通过低能垒相互转化的不同能量的结构异构体。异构形式的存在和浓度将取决于化合物所处的环境,并且可以因例如化合物是否为固体或是否在有机或水溶液中而不同。举例来说,质子互变异构体(也称为质子异变互变异构体)包括通过质子迁移进行的相互转化,如酮-烯醇、酰胺-亚胺酸、内酰胺-内酰亚胺、亚胺-烯胺异构化,以及质子可以占据杂环体系的两个或更多个位置的环状形式。化合价互变异构体包括通过一些成键电子的重组而进行的相互转化。互变异构体可以处于平衡状态或通过适当的取代而空间锁定成一种形式。除非另外说明,否则本公开的按名称或结构标识为一种特定互变异构形式的化合物旨在包括其它互变异构形式。

[0171] 在实施例的合成方案中说明了本文所提供的化合物的合成(包括其药学上可接受的盐在内)。本文所提供的化合物可以使用任何已知的有机合成技术来制备,并且可以根据多种可能的合成途径中的任何合成途径来合成,并且因此这些方案仅是说明性的并且不旨在限制可以用于制备本文所提供的化合物的其它可能的方法。另外,这些方案中的步骤是为了更好地说明并且可以根据需要进行改变。实施例中的化合物的实施方式是出于研究和可能提交到监管机构的目的而合成的。

[0172] 可以在有机合成领域的技术人员可以容易地选择的合适的溶剂中进行用于制备本公开的化合物的反应。合适的溶剂在反应温度(例如,温度范围可以为从溶剂的冻结温度到溶剂的沸腾温度)下与原料(反应物)、中间体或产物基本上不反应。给定反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。根据特定反应步骤,特定反应步骤的合适溶剂可以由本领域技术人员选择。

[0173] 本公开的化合物的制备可以涉及各种化学基团的保护和脱保护。保护和脱保护的需要以及对适当的保护基团的选择可以由本领域技术人员容易地确定。可以在例如以下参考文献中找到保护基团的化学:T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,约翰·威利父子公司(Wiley& Sons, Inc.),纽约(1999);P.Kocienski,《保护基团(Protecting Groups)》,乔治·泰米出版社(Georg Thieme Verlag),2003;和Peter G.M.Wuts,《格林氏有机合成中的保护基团(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)》,第5版,威利出版公司(Wiley),2014,所述文献全都通过引用整体并入本文。

[0174] 可以根据本领域已知的任何合适的方法来监测反应。例如,可以通过如核磁共振

波谱法(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如,UV可见)、质谱法等光谱学手段或通过如高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱法-质谱法(LCMS)或薄层色谱法(TLC)等色谱方法来监测产物形成。本领域技术人员可以通过各种方法对化合物进行纯化,包括高效液相色谱法(HPLC)(“制备型LC-MS纯化:改进的化合物特定方法优化”Karl F.Blom,Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P.Combs《组合化学杂志(J.Combi.Chem.)》2004,6(6),874-883,所述文献通过引用整体并入本文)和正相硅胶色谱法。

[0175] 实施例中的化合物的结构通过核磁共振(NMR)表征。NMR光谱是在Bruker AVANCE III HD 400和Bruker AVANCE NEO 300核磁共振光谱仪上获得的,分别在400MHz和300MHz下运行 ^1H 。使用残余的 CHCl_3 (7.26ppm)和DMSO(2.50ppm)作为内标,在 $\text{CHCl}_3\text{-d}$ 和 $(\text{CH}_3)_2\text{SO-d}_6$ 中在400MHz和300MHz下记录 ^1H NMR光谱。

[0176] LCMS在安捷伦科技(Agilent Technology)1260-6125(ESI)上进行。

[0177] 在具有DAD检测器的安捷伦科技1260设备和具有DAD检测器的1290设备上进行HPLC光谱。

[0178] 本公开的已知原料可以通过使用或根据本领域已知的方法合成,或可以从商业供应商购买。除非另有说明,否则使用分析级溶剂和可商购获得的试剂而无需进一步纯化。

[0179] 除非另有指明,否则本公开的反应都是在氮气或氩气的正压下或用干燥管在无水溶剂中进行的,并且反应烧瓶通常装配有橡胶隔垫以用于通过注射器引入底物和试剂。玻璃器皿经烘箱干燥和/或热干燥。

[0180] 出于说明目的,下文的实施例部分示出了用于制备本公开的化合物以及关键中间体的合成途径。本领域技术人员将理解,可以使用其它合成途径来合成本发明的化合物。尽管描述了具体的原料和试剂,但也可以容易地替换为其它原料和试剂,以提供多种衍生物和/或反应条件。另外,根据本公开内容,可以使用本领域技术人员熟知的常规化学进一步修饰通过下述方法制备的许多化合物。

[0181] 组合物

[0182] 本发明还提供了药物组合物,该药物组合物包含有效量的式I和/或式Ia(例如,包括本文的式中的任何式)的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体和/或佐剂。

[0183] 如本文所使用的,术语“药物组合物”是指含有呈适于施用于受试者的形式的本公开的分子或化合物的组合物。

[0184] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的”表明物质或组合物在化学和/或毒理学上与构成处方的其它成分和/或被治疗的受试者相容。

[0185] 可以在本发明的药物组合物中使用的药学上可接受的载体、佐剂和媒剂包括但不限于:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0186] 本文所提供的药物组合物可以呈允许向受试者,包括但不限于人,施用组合物并且允许将组合物调配成与预期施用途相容的任何形式。

[0187] 针对本文所提供的药物组合物考虑了多种途径,并且因此本文所提供的药物组合物可以根据预期施药途径而以散装或单位剂型供应。例如,对于口服、经颊和舌下施用,粉剂、悬浮液、颗粒、片剂、丸剂、胶囊、软胶囊和囊片作为固体剂型可以为可接受的,并且乳液、糖浆、酏剂、悬浮液和溶液作为液体剂型可以为可接受的。对于注射施用,乳液和悬浮液作为液体剂型可以为可接受的,并且适于用合适溶液复原的粉剂作为固体剂型可以为可接受的。对于吸入施用,溶液、喷雾剂、干粉和气雾剂可以为可接受的剂型。对于局部(包括经颊和舌下)或经皮施用,粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液和贴片可以为可接受的剂型。对于阴道施用,阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫和喷雾剂可以为可接受的剂型。

[0188] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈口服施用处方形式。

[0189] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈片剂处方形式。适用于片剂处方的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂,如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙,造粒剂和崩解剂,如玉米淀粉或海藻酸;结合剂,如淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂,如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯,以及抗氧化剂,如抗坏血酸。片剂处方可以是未包衣的或包衣的,以调节其崩解和后续活性成分在胃肠道内的吸收,或改进其稳定性和/或外观,在任一种情况下,均使用本领域中熟知的常规包衣剂和程序。

[0190] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈硬明胶胶囊形式,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或呈软明胶胶囊形式,其中活性成分与水或油(如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0191] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈水性悬浮液形式,所述水性悬浮液通常含有细粉形式的活性成分以及一种或多种悬浮剂,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,如卵磷脂或烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯);或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇;或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯;或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物,例如聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂(如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯)、抗氧化剂(如抗坏血酸)、着色剂、调味剂和/或甜味剂(如蔗糖、糖精或阿斯巴甜)。

[0192] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈油性悬浮液形式,所述油性悬浮液通常含有于植物油(如花生油、蓖麻油、橄榄油、芝麻油或椰子油)中或矿物油(如液体石蜡)中的悬浮活性成分。油性悬浮液还可以含有增稠剂,如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂(如上文陈述的甜味剂)和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过添加如抗坏血酸等抗氧化剂来保存。

[0193] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈水包油乳液形式。油相可以是植物油,如橄榄油或花生油;或矿物油,如液体石蜡;或任何这些油的混合物。合适的乳化剂可以是例如天然存在的胶,如阿拉伯胶或黄芪胶;天然存在的磷脂,如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯(例如,脱水山梨醇单油酸酯)和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。乳液还可以含有甜味剂、调味剂和防腐剂。

[0194] 在某些实施方式中,本文所提供的药物组合物可以呈糖浆和酏剂形式,其可以含

有甜味剂,如甘油、丙二醇、山梨醇、阿斯巴甜或蔗糖;缓和剂;防腐剂;调味剂和/或着色剂。

[0195] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈用于注射施用的处方的形式。

[0196] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈无菌可注射制剂的形式,如无菌可注射水性或油性悬浮液。这种悬浮液可以根据已知技术使用上文提到的合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以为在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,如在1,3-丁二醇中的溶液或制备为冻干粉剂。可以采用的可接受的媒剂和溶剂有水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油可以常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用包括合成的甘油单酯或甘油二酯的任何温和的不挥发性油。另外,如油酸等脂肪酸同样可以用于制备可注射剂。

[0197] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈用于吸入施用的处方的形式。

[0198] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈水性和非水性(例如,于碳氟化合物推进剂中)气溶胶形式,所述水性和非水性气溶胶含有任何合适的溶剂和任选地其它化合物,如但不限于稳定剂、抗微生物剂、抗氧化剂、pH调节剂、表面活性剂、生物可用性调节剂及其组合。载体和稳定剂随具体化合物的要求而变化,但通常包括非离子型表面活性剂(吐温(Tween)、普朗尼克(Pluronic)或聚乙二醇)、无害蛋白质类血清白蛋白、脱水山梨醇酯、油酸、卵磷脂、如甘氨酸等氨基酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。

[0199] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈用于局部或经皮施用的处方的形式。

[0200] 在某些实施方式中,本文所提供的药物组合物可以呈乳膏、软膏、凝胶和水性或油性溶液或悬浮液形式,所述乳膏、软膏、凝胶和水性或油性溶液或悬浮液通常可以通过将活性成分与常规的局部可接受的赋形剂,如动物脂肪和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物,一起调配而获得。

[0201] 在某些实施方式中,本文所提供的药物组合物可以以本领域普通技术人员所熟知的经皮皮肤贴片形式调配。

[0202] 除上文所描述的那些代表性剂型以外,药学上可接受的赋形剂和载体对于本领域技术人员而言通常是已知的并且因此包括在本公开中。在例如以下文献中描述了此类赋形剂和载体:“雷明顿氏药学全书”,马克出版公司,新泽西州(New Jersey)(1991);《雷明顿:药学科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,编辑费城科学大学(University of the Sciences in Philadelphia),第21版,LWW(2005),所述文献通过引用并入本文。

[0203] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物可以被调配成单一剂型。本文所提供的化合物在单一剂型中的量将根据所治疗的受试者和具体的施用模式而变化。

[0204] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物可以被调配成短效、快速释放、长效和持续释放形式。因此,本公开的药物处方也可以被调配成用于控制释放或缓慢释放。

[0205] 在另一个实施方式中,本发明的组合物进一步包含第二治疗剂。第二治疗剂可以选自己知当与具有与本发明的化合物相同作用机制的化合物一起施用时具有或显示有利性质的任何化合物或治疗剂。

[0206] 在另一个实施方式中,本发明提供了本发明的化合物和一种或多种任何第二治疗剂的单独剂型,其中所述化合物和第二治疗剂彼此缔合。如本文所使用的术语“彼此缔合”

意指单独的剂型包装在一起或以其它方式彼此附接,使得单独的剂型旨在一起出售和施用为容易显而易见的(在彼此小于24小时内,连续地或同时地)。

[0207] 在一些实施方式中,第二治疗剂可以包括:(1)胆固醇吸收抑制剂;(2)HMG-CoA还原酶抑制剂;(3)胆汁酸螯合剂;(4)烟醇、烟酸或其盐;(5)酚类抗氧化剂;(6)ACAT抑制剂;和(7)CTEP抑制剂。

[0208] 在本发明的药物组合物中,本发明的化合物以有效量存在。如本文所使用的,术语“有效量”是指当以适当的给药方案施用时足以治疗靶向病症的量。

[0209] 在Freireich等人,《癌症化疗报道(Cancer Chemother.Rep.)》,1966,50:219中描述了动物和人类的剂量(基于每平方米身体表面的毫克数)的相互关系。身体表面积可以根据受试者的身高和体重大致确定。参见例如《科学用表(Scientific Tables)》,纽约州阿德斯里的嘉基制药公司(Geigy Pharmaceuticals,Ardsey,N.Y.),1970,537。

[0210] 在一些实施方式中,本发明的化合物的有效量可以在约每天0.5 μ g至每天约90mg、每天1 μ g至每天约50mg、每天2 μ g至每天约10mg、每天3 μ g至每天约1mg、每天5 μ g至每天约800 μ g、每天5 μ g至每天约600 μ g、每天5 μ g至每天约500 μ g、每天10 μ g至每天约500 μ g、每天12 μ g至每天约500 μ g、每天15 μ g至每天约500 μ g、每天20 μ g至每天约500 μ g、每天25 μ g至每天约500 μ g的范围内。在一些实施方式中,本发明的化合物的有效量可以在每天约25 μ g至每天约300 μ g的范围内。在一些实施方式中,本发明的化合物的有效量可以在每天约50 μ g至每天约150 μ g的范围内。

[0211] 如本领域技术人员所认识到的,根据所治疗的疾病、疾病的严重程度、施用途径、受试者的性别、年龄和一般健康状况、赋形剂使用、与其它治疗剂治疗共同使用的可能性(如使用其它药剂)以及治疗医师的判断,有效剂量还可以变化。例如,可以通过参考针对阿格列扎的处方信息来确定用于选择有效剂量的指导。

[0212] 对于包含第二治疗剂的药物组合物,第二治疗剂的有效量为在仅使用该药剂的单一疗法方案中正常使用剂量的约20%至100%。优选地,有效量为在正常单治疗剂量的约70%至100%。这些第二治疗剂的正常单治疗剂量是本领域熟知的。参见例如Wells等人编辑,《药物治疗手册(Pharmacotherapy Handbook)》,第2版,阿普顿和兰格出版社(Appleton and Lange),斯坦福德,康涅狄格州(2000);《PDR药典(PDR Pharmacopoeia)》,《塔拉斯孔口袋药典2000(Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000)》,精装本,塔拉斯孔出版公司(Tarascon Publishing),洛马林达,加利福尼亚州(2000),所述文献中的每个文献通过引用整体并入本文。

[0213] 预期第二治疗剂中的一些第二治疗剂将与本发明的化合物协同作用。当发生这种情况时,将允许第二治疗剂和/或本发明的化合物的有效剂量相对于单一疗法中所需的剂量减少。这具有使本发明的化合物的第二治疗剂的毒副作用最小化、功效协同改善、改善的施用或使用的容易性和/或降低的化合物制剂或处方的总费用的优点。

[0214] 治疗方法

[0215] 另一方面,本公开提供了一种PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂,所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂在治疗和/或预防由PPAR α 和/或PPAR γ 激动剂调节的疾病的方法中使用,其中所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是氘代的。

[0216] 另一方面,本公开提供了一种用于治疗 and/或预防受试者中由PPAR α 和/或PPAR γ

激动剂调节的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂,其中所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是氘代的。

[0217] 另一方面,本公开提供了PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂在制备用于治疗 and/或预防由PPAR α 或PPAR γ 激动剂调节的疾病的药物中的用途,其中所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是氘代的。

[0218] 术语“受试者”是指动物,包括但不限于灵长类动物(例如,人、猴、黑猩猩、大猩猩等)、啮齿动物(例如,大鼠、小鼠、沙鼠、仓鼠、雪貂等)、兔类动物、猪(例如,猪、小型猪)、马、犬科动物、猫科动物等。术语“受试者”和“患者”在关于例如哺乳动物受试者,如人类患者方面在本文中可互换地使用。

[0219] 术语“治疗(treat、treating和treatment)”意在包括改善、预防、缓解或消除病症;或缓解、预防或消除与病症相关的症状中的一种或多种症状;和/或预防、减轻或根除病症本身的原因,即,在可能易患疾病但尚未经历或表现出疾病的症状的哺乳动物中引起临床症状不显著发展。这可以包括改善受试者进行日常生活活动、做家务、管理财务和/或从事职业或降低受试者所需的护理水平的能力。治疗(treat、treating或treatment)可以包括症状改善至少20%、30%、50%、80%、90%或100%。与具体病症相关的症状取决于即将罹患的具体病症。

[0220] 术语“施用”意指直接施用本发明的化合物或组合物或施用将在体内形成等量的活性化合物或物质的前药、衍生物或类似物。

[0221] 术语“疾病”意指损害或干扰细胞、组织或器官的正常功能的任何病状或病症。

[0222] 在某些实施方式中,所述疾病是糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、高血压、血脂异常、动脉粥样硬化疾病、代谢综合征或糖尿病肾病。

[0223] 在某些实施方式中,所述疾病是非胰岛素依赖性糖尿病或糖尿病肾病。

[0224] 在某些实施方式中,所述疾病是糖尿病肾病。

[0225] 如本文所使用的术语“糖尿病”是一种患者控制血液中葡萄糖水平的能力受损的疾病,这是因为部分地丧失对胰岛素作用做出适当反应的能力。

[0226] 如本文所使用的术语“非胰岛素依赖性糖尿病”也称为II型糖尿病(T2D),其在发达国家中折磨着80-90%的糖尿病患者,胰腺中的朗格尔汉斯岛仍产生胰岛素。然而,靶器官,主要是肌肉、肝脏和脂肪组织,对胰岛素刺激表现出强烈抗性,并且身体通过产生非生理高水平的胰岛素进行补偿。然而,在疾病的晚期,由于胰腺衰竭,胰岛素分泌减少。

[0227] 如本文所使用的术语“动脉粥样硬化疾病”,也称为动脉硬化血管疾病或ASVD,是动脉硬化的具体形式,其中动脉壁由于白细胞(泡沫细胞)的侵入和累积以及内膜-平滑肌细胞的增殖而增厚,从而产生动脉粥样化(纤维脂肪)斑块。

[0228] 如本文所使用的术语“代谢综合征”意指一起出现的一系列病状,从而增加发生心脏病、中风和2型糖尿病的风险。这些病状包括血压升高、高血糖、腰部周围的体脂肪过多以及胆固醇或甘油三酯水平异常。

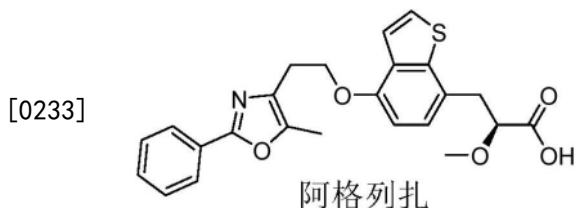
[0229] 如本文所使用的术语“糖尿病肾病”是指由糖尿病引起的肾病,是肾衰竭的第一大原因。几乎三分之一患有糖尿病的人都会发展为糖尿病肾病。早期糖尿病肾病通常没有症状。随着肾功能恶化,症状可能包括:手、脚和脸出现肿胀;无法入眠或无法集中注意力;食欲不振;恶心;虚弱;瘙痒(末期肾病)和皮肤极度干燥;困倦(末期肾病);由于血液中钾的增

加而引起的心脏节律异常;以及肌肉抽搐。

[0230] 在某些实施方式中,所述疾病是肾损伤。在某些实施方式中,所述肾损伤是由输尿管梗阻引起的。在某些实施方式中,所述肾损伤是由单侧输尿管梗阻引起的。

[0231] 在某些实施方式中,所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是氘代阿格列扎或其药学上可接受的盐。

[0232] 如本文所使用的术语“阿格列扎”,也称为RG-1439或R0-0728804,是过氧化物酶体增殖物激活受体 α/γ (PPAR α/γ) 的双重激动剂,具有胰岛素敏化作用和降糖作用以及对脂质谱的有利作用。阿格列扎被研究用于患有II型糖尿病的患者,以降低所述患者的心血管死亡率和发病率的风险。“阿格列扎”具有以下结构:



[0234] 如本文所使用的术语“PPAR α/γ 双重激动剂”是指表现出显著PPAR α 和PPAR γ 激动作用的化合物。在一些实施方式中,PPAR α/γ 双重激动剂表现出显著的PPAR α 和/或PPAR γ 激动作用,其中针对激活hPPAR γ 的半最大浓度效价 (EC_{50}) 和针对激活hPPAR α 的 EC_{50} 相差小于30倍、25倍、20倍、15倍、10倍、5倍或3倍。在一些实施方式中,PPAR α/γ 双重激动剂表现出显著的PPAR α 和/或PPAR γ 激动作用,其中针对激活hPPAR γ 的半最大浓度效价 (EC_{50}) 和针对激活hPPAR α 的 EC_{50} 相差超过30倍、25倍、20倍、15倍、10倍、5倍或3倍。

[0235] 在某些实施方式中,所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0236] 另一方面,本公开提供了一种用于调节PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂对PPAR α 或PPAR γ 的特异性激动活性的方法,所述方法包括对所述激动剂进行氘代。

[0237] 另一方面,本公开提供了一种用于改善PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂对PPAR α 或PPAR γ 的特异性激动活性的方法,所述方法包括对所述激动剂进行氘代。

[0238] 在某些实施方式中,所述激动剂对PPAR α 的所述特异性激动活性得到改善。

[0239] 在某些实施方式中,所述激动剂对PPAR γ 的所述特异性激动活性得到改善。

[0240] 在某些实施方式中,所述激动剂的H中至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个是氘代的。

[0241] 在某些实施方式中,所述激动剂的H中不超过一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个是氘代的。

[0242] 在某些实施方式中,所述PPAR α 和PPAR γ 的双重激动剂是阿格列扎或其药学上可接受的盐。

[0243] 应当理解的是,前述概括描述和以下详细描述都仅是示例性和解释性的,并且不限制所要求保护的本发明。在本申请中,除非另外说明,否则“或者”的使用意指“和/或”。此外,术语“包括(including)”以及如“包括(includes)”和“包括(included)”等其它形式的使用不是限制性的。至少,并且不试图将等效原则的应用限制于权利要求的范围,每个数值参数应至少根据所报告的有效数字的数量并通过应用普通的舍入技术来解释。尽管阐述本

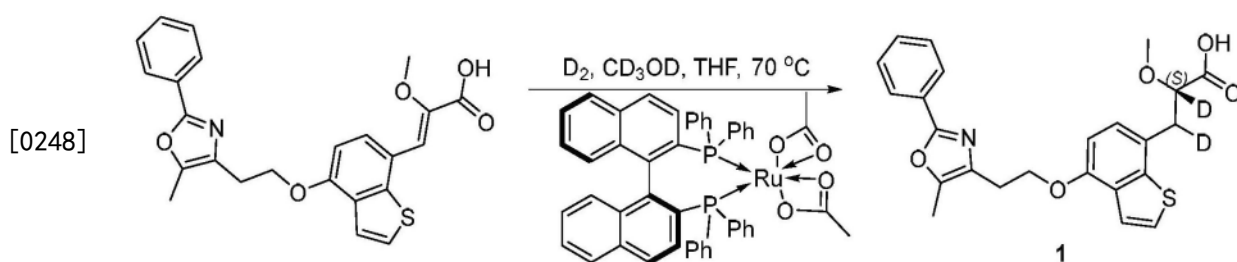
发明的广泛范围的数值范围和参数是近似值,但是具体实例中阐述的数值尽可能精确地报告。然而,任何数值固有地含有必然由在其相应测试测量值中发现的标准偏差引起的某些误差。

[0244] 提供以下实施例以更好地说明所要求保护的发明并且不应将所述实施例解释为限制本发明的范围。下文描述的所有具体组合物、材料和方法全部或部分地落入本发明的范围内。这些具体组合物、材料和方法不旨在限制本发明,而仅用于说明落入本发明范围内的具体实施方式。本领域技术人员可以开发出等效的组合物、材料和方法,而无需行使发明能力且不脱离本发明的范围。应理解,可以在本文描述的步骤中做出许多变化,同时仍然保持在本发明的界限内。本发明的发明人的意图是此类变化都包括在本发明的范围内。

[0245] 实施例

[0246] 实施例1:化合物1的合成

[0247] 反应方案



[0249] 方法描述

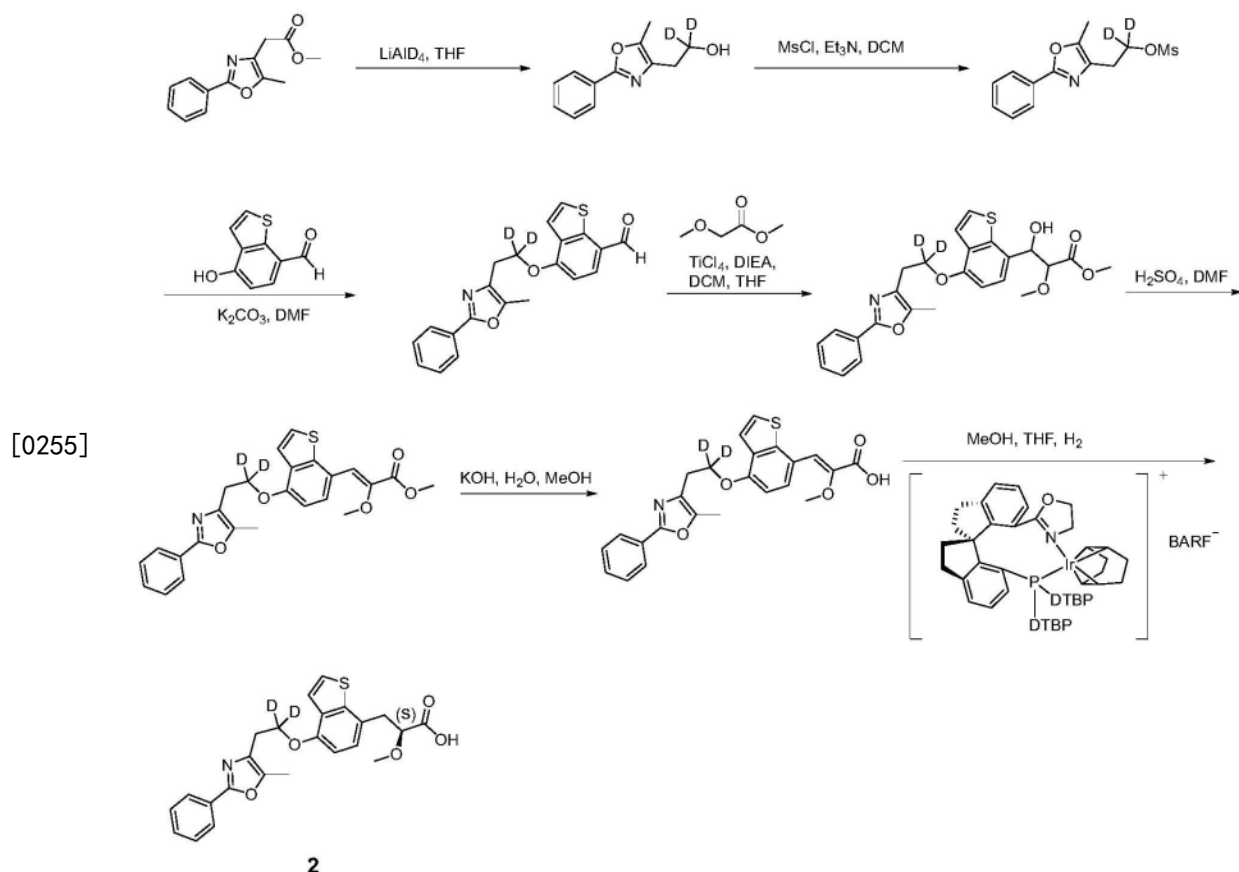
[0250] 向300mL氢化反应器中装入(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(2.3g, 5.3mmol)、(S)-苯乙胺(230mg, 1.9mmol)、 CD_3OD (24mL)、THF(16mL)和Ru-cat(CAS:261948-85-0, 46mg)。将反应混合物在 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 下、在30巴 D_2 下搅拌1天。在打开高压釜之后,将淡黄色溶液旋转蒸发至干燥($45\text{ }^\circ\text{C}$)。将粗产物溶解于EtOAc(200mL)中,并用1N HCl(60mL x 2)洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发至干燥。将粗产物在回流下溶解于乙酸异丙酯中,并允许冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$,由此开始结晶。将所形成的晶体滤出,用乙酸异丙酯(50mL)洗涤并干燥,以得到浅黄色固体(940mg, 约60% ee),将该浅黄色固体通过手性HPLC(OJ-H(OJH0CD-WB010))分离,用含0.1% HCOOH的MeOH洗脱,并且通过制备型HPLC(0.1% FA/ CH_3CN 和水)进一步纯化,以得到呈白色固体的化合物1(610mg, 产率26.2%)。

[0251] ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97(dd, $J=6.4, 2.4\text{ Hz}$, 2H), 7.48(d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.43-7.41(m, 3H), 7.32(d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.74(d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.35(t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 3.34(s, 3H), 3.19(s, 1H), 3.06(t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 2.40(s, 3H)。

[0252] LC-MS(ESI $^+$): $m/z=440.2$ ($[M+H]^+$)。

[0253] 手性HPLC(Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3 μ m, 90% 己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA, 210nm): 99.99% ee。

[0254] 实施例2:化合物2的合成



[0256] 在0℃下,在N₂下,向LiAlD₄ (1.9g, 45.4mmol) 于THF (40mL) 中的悬浮液中添加含2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙酸甲酯 (7.0g, 30.3mmol) 的THF (60mL)。将反应在0℃下搅拌2小时,然后用水 (3mL) 淬灭。将所得固体滤出。将滤饼用EtOAc (500mL)、DCM/MeOH (10/1, 500mL) 洗涤。将滤液在真空下浓缩,以得到呈黄色固体的2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙-1,1-d₂-1-醇 (5.0g, 产率80.6%)。

[0257] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.05-7.87 (m, 1H), 7.50-7.33 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。

[0258] LC-MS (ESI⁺): m/z = 206.2 ([M+H]⁺)。

[0259] 向2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙-1,1-d₂-1-醇 (5.0g, 24.4mmol) 于DCM (100mL) 中的溶液中添加Et₃N (5.4g, 53.7mmol)。将反应混合物冷却至0℃,在N₂下添加MsCl (5.6g, 48.8mmol)。将反应在0℃下搅拌2小时,然后倒入水中。添加1N HCl (40mL),并且将混合物用DCM (100mL x 2) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。通过柱色谱法 (石油醚:EtOAc = 20:1至10:1) 对残余物进行纯化,以得到呈白色固体的2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙基-1,1-d₂甲磺酸酯 (5.0g, 产率72.5%)。

[0260] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (dd, J = 7.4, 2.2Hz, 2H), 7.53-7.34 (m, 3H), 3.04-2.90 (m, 5H), 2.36 (s, 3H)。

[0261] LC-MS (ESI⁺): m/z = 284.0 ([M+H]⁺)。

[0262] 向4-羟基苯并[b]噻吩-7-甲醛 (3.2g, 17.7mmol) 于DMF (30mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (2.9g, 21.2mmol)。将反应混合物在N₂下加热至85℃。在该温度下,逐滴添加含2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙基-1,1-d₂甲磺酸酯 (5.0g, 17.7mmol) 的DMF (15mL)。将反应在85℃

下搅拌5小时,然后将其冷却至室温并倒入水中,用EtOAc (300mL x 2) 萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过石油醚/EtOAc=5/1研磨,以得到呈棕色固体的4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂) 苯并[b]噻吩-7-甲醛(5.7g,产率88.2%)。

[0263] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 10.05 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.00-7.86 (m, 2H), 7.82 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.62-7.38 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0264] LC-MS (ESI⁺): m/z=366.0 ([M+H]⁺)。

[0265] 在0℃下,在氩气下,向2-甲氧基乙酸甲酯(5.9g, 57.2mmol)于THF (40mL) 中的溶液中添加TiCl₄ (10.8g, 57.2mmol)。将黄色溶液在0℃下搅拌15分钟,并且添加DIEA (7.9mg, 61.6mmol)。将黑色溶液再搅拌15分钟,并且逐滴添加含4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂) 苯并[b]噻吩-7-甲醛(4.0g, 11.0mmol)的DCM (60mL)。将反应在0℃下搅拌1小时并升温至室温过夜。然后将反应冷却至0℃并用水淬灭,用DCM (200mL x 2) 萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到粗产物3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂) 苯并[b]噻吩-7-基) 丙酸甲酯(7.7g),所述粗产物在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0266] LC-MS (ESI⁺): m/z=470.2 ([M+H]⁺)。

[0267] 在环境温度下向3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂) 苯并[b]噻吩-7-基) 丙酸甲酯(7.7g, 粗产物)于DMF (40mL) 中的溶液中逐滴添加浓H₂SO₄ (10mL)。将反应在100℃下搅拌过夜,然后将反应用EtOH (40mL) 稀释并在0℃下搅拌1小时。将固体过滤,用EtOH (10mL) 和水 (50mL) 洗涤。将湿滤饼干燥,以得到呈黄色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂) 苯并[b]噻吩-7-基) 丙烯酸甲酯(2.3g, 2个步骤46.4%产率)。

[0268] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.6, 1.8Hz, 2H), 7.53-7.37 (m, 4H), 7.34 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0269] LC-MS (ESI⁺): m/z=452.2 ([M+H]⁺)。

[0270] 在室温下,向(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂) 苯并[b]噻吩-7-基) 丙烯酸甲酯(2.3g, 5.1mmol)于MeOH (50mL) 中的溶液中添加含KOH (1.7g, 30.6mmol)的H₂O (5mL)。将反应在80℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用H₂O (50mL) 稀释,并用6N HCl调节到pH=3。将混合物冷却至0℃,并且过滤固体。将滤饼在80℃下悬浮于EtOH (40mL) 中1小时,冷却至0℃并且搅拌1小时。将固体过滤和干燥,以得到呈棕色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂) 苯并[b]噻吩-7-基) 丙烯酸(1.5g, 产率68.2%)。

[0271] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00 (dd, J=7.6, 1.9Hz, 2H), 7.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.35 (t, J=2.7Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

[0272] LC-MS (ESI⁺): m/z=438.2 ([M+H]⁺)。

[0273] 向300mL不锈钢高压釜中装入(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-

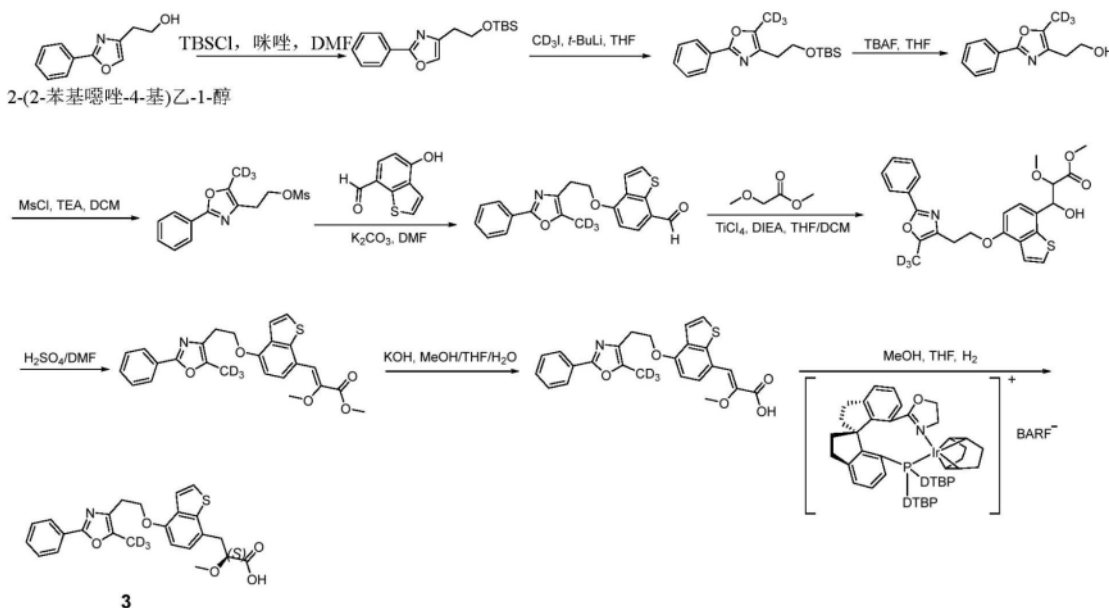
基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(1.5g, 3.4mmol)、(S)-苯乙胺(82mg, 0.68mmol)、MeOH(18mL)、THF(12mL)和Ir-cat([(S)-DTBSIPHOX) Ir(COD)]BARF, 9.3mg, 0.001当量)。将高压釜密封,并且将氢化反应在70℃下、在30巴氢气下搅拌16小时。LCMS显示剩余约一半的原料,添加Ir-cat(10.3mg),并且将反应再搅拌1天。在打开高压釜之后,将淡黄色溶液旋转蒸发至干燥(45℃)。将粗产物溶解于EtOAc(150mL)中,并用1N HCl(40mL x 2)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将粗产物在回流下溶解于乙酸异丙酯中,并允许冷却至0℃,由此开始结晶。将所形成的晶体滤出,用乙酸异丙酯(50mL)洗涤并干燥,以得到黄色固体(920mg),通过制备型HPLC(0.1% FA/CH₃CN和水)对所述黄色固体进行进一步纯化,以得到呈白色固体的化合物2(518mg, 产率34.5%)。

[0274] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.99(dd, J=6.4, 2.4Hz, 2H), 7.48(d, J=5.6Hz, 1H), 7.43-7.41(m, 3H), 7.32(d, J=5.6Hz, 1H), 7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 6.73(d, J=8.0Hz, 1H), 4.20(dd, J=7.9, 4.7Hz, 1H), 3.39-3.28(m, 4H), 3.23-3.18(m, 1H), 3.05(s, 2H), 2.40(s, 3H)。

[0275] LC-MS(ESI⁺): m/z=440.2([M+H]⁺)。

[0276] 手性HPLC(Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3μm, 90%己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA, 210nm): 99.57% ee。

[0277] 实施例3: 化合物3的合成



[0279] 方法描述

[0280] 向2-(2-苯基噻唑-4-基)乙-1-醇(22.7g, 120.0mmol, 1.0当量)于DMF(230mL)中的溶液中分批添加咪唑(24.5g, 360.0mmol, 3.0当量)和叔丁基二甲基氯硅烷(27.1g, 180.0mmol, 1.5当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。在反应完成之后,将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用H₂O(100mL x 2)和盐水(100mL x 2)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对所述粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=30:1洗脱),以得到呈无色油的4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-苯基噻唑(30.0g, 产率82.3%)。

[0281] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.03-8.01(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.47-7.42(m, 3H), 3.92

(t, J=6.8Hz, 2H), 2.83-2.80(m, 2H), 0.88(s, 9H), 0.03(s, 6H).

[0282] LC-MS (ESI⁺): 304.1 ([M+H]⁺).

[0283] 在氩气下, 将4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-苯基噁唑(30.0g, 99.0mmol, 1.0当量)于THF(300mL)中的溶液冷却至-78℃, 并且然后逐滴添加t-BuLi(1M, 114mL, 148.0mmol, 1.5当量)。将混合物升温至-40℃并搅拌1小时。之后, 将混合物冷却至-78℃, 逐滴添加CD₃I(28.7g, 198.0mmol, 2.0当量)。将反应混合物在该温度下搅拌1小时, 然后升温至-40℃并且再搅拌1小时。将反应用饱和的NH₄Cl水溶液(300mL)淬灭, 用EtOAc(300mL x 2)萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗残余物, 通过硅胶柱对所述粗残余物进行纯化(用石油醚/EtOAc=50:1洗脱), 以得到呈黄色油的4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑(11.0g, 产率35.6%)。

[0284] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.98(dd, J=7.6, 1.6Hz, 2H), 7.44-7.39(m, 3H), 3.89(t, J=6.8Hz, 2H), 2.71(t, J=6.8Hz, 2H), 0.87(s, 9H), 0.00(s, 6H).

[0285] LC-MS (ESI⁺): 321.2 ([M+H]⁺).

[0286] 在氩气下, 在0℃下, 向4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑(10.0g, 31.1mmol, 1.0当量)于THF(100mL)中的溶液中逐滴添加TBAF(1M, 于THF, 62.2mL, 62.2mmol, 2.0当量), 然后将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释, 用饱和NH₄Cl(100mL x 2)和盐水(100mL)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 通过硅胶柱对所述粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=2:1洗脱), 以得到呈无色油的2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙-1-醇(5.7g, 产率88.7%)。

[0287] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.00-7.97(m, 2H), 7.46-7.41(m, 3H), 3.93(t, J=6.0Hz, 2H), 2.90(brs, 1H), 2.73(t, J=6.0Hz, 2H).

[0288] LC-MS (ESI⁺): 207.1 ([M+H]⁺).

[0289] 在室温下向2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙-1-醇(3.5g, 16.9mmol, 1.0当量)于二氯甲烷(32.5mL)中的溶液中添加三乙胺(3.8g, 37.2mmol, 2.2当量)。将混合物冷却至0℃, 并经10分钟逐滴添加甲磺酰氯(3.9g, 33.8mmol, 2.0当量)。将反应在5℃下搅拌2小时。将反应混合物用1N HCl(10mL)淬灭, 用二氯甲烷(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用NaHCO₃水溶液(20mL x 2)和盐水(20mL x 2)洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩, 以得到呈黄色固体的2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)甲基磺酸乙酯(4.5g, 粗产物), 所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0290] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.99(dd, J=7.6, 2.7Hz, 2H), 7.46-7.44(m, 3H), 4.54(t, J=6.8Hz, 2H), 2.99-2.96(m, 5H).

[0291] LC-MS (ESI⁺): 285.2 ([M+H]⁺).

[0292] 在氩气下, 在室温下, 向4-羟基苯并[b]噻吩-7-甲醛(2.8g, 15.7mmol, 1.0当量)于N,N-二甲基甲酰胺(35mL)中的溶液中添加K₂CO₃(2.6g, 18.8mmol, 1.2当量)。将反应混合物加热至85℃, 并且然后添加2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)甲基磺酸乙酯(4.5g, 15.7mmol, 1.0当量)于DMF(20mL)中的溶液。将反应混合物搅拌5小时。然后将反应混合物倒入水(150mL)中, 用EtOAc(150mL x 2)萃取。将有机层用水(100mL x 2)、盐水(100mL x 2)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将所述粗产物用EtOAc洗涤, 以得

到呈白色固体的4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-甲醛(4.1g,产率71.1%)。粗产物在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0293] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.06 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 6.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.53 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.13 (t, J=6.4Hz, 2H)。

[0294] LC-MS (ESI⁺): 367.0 ([M+H]⁺)。

[0295] 在氩气下,在0℃下,向2-甲氧基乙酸甲酯(5.9g,57.0mmol,5.2当量)于THF(65mL)中的溶液中逐滴添加TiCl₄(10.7g,57.0mmol,5.2当量)。在将黄色溶液搅拌15分钟之后,添加DIEA(7.86g,61mmol,5.6当量)。将溶液搅拌15分钟,逐滴添加4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-甲醛(4.1g,11mmol,1.0当量)于二氯甲烷(65mL)中的溶液。在搅拌60分钟之后,将反应混合物升温至20℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃并用冰水(150mL)淬灭。将有机层分离,将水层用DCM(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(50mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干燥,以得到呈橙色油的3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(粗产物,6.2g),所述橙色油在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0296] LC-MS (ESI⁺): 471.2 ([M+H]⁺)。

[0297] 向3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(粗产物,6.2g)于DMF(100mL)中的溶液中添加浓H₂SO₄(25mL)。将所得深棕色溶液在100℃下搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温,倒入冰水(100mL)中并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(100mL x 2)和盐水(100mL x 2)洗涤。将有机层浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对所述粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱),以得到呈油状物的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(1.5g,两个步骤产率30.1%)。

[0298] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.70 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.43 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.43 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.04 (t, J=6.4Hz, 2H)。

[0299] LC-MS (ESI⁺): 453.2 ([M+H]⁺)。

[0300] 向(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(1.5g,3.4mmol,1.0当量)于MeOH(30mL)中的溶液中添加KOH(1.14g,20.2mmol,6.0当量)于水(3mL)中的溶液。将悬浮液在60℃下搅拌1.5小时。将所形成的淡黄色反应溶液冷却至室温,用1N HCl将pH调节到3~4并用EtOAc(30mL x 2)萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将所述粗产物用EtOAc研磨并过滤,以得到呈白色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(1.1g,产率73.8%)。

[0301] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.47 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.47 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (t, J=6.4Hz, 2H)。

[0302] LC-MS (ESI⁺): 439.0 ([M+H]⁺)。

[0303] 向30mL不锈钢高压釜中装入(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-

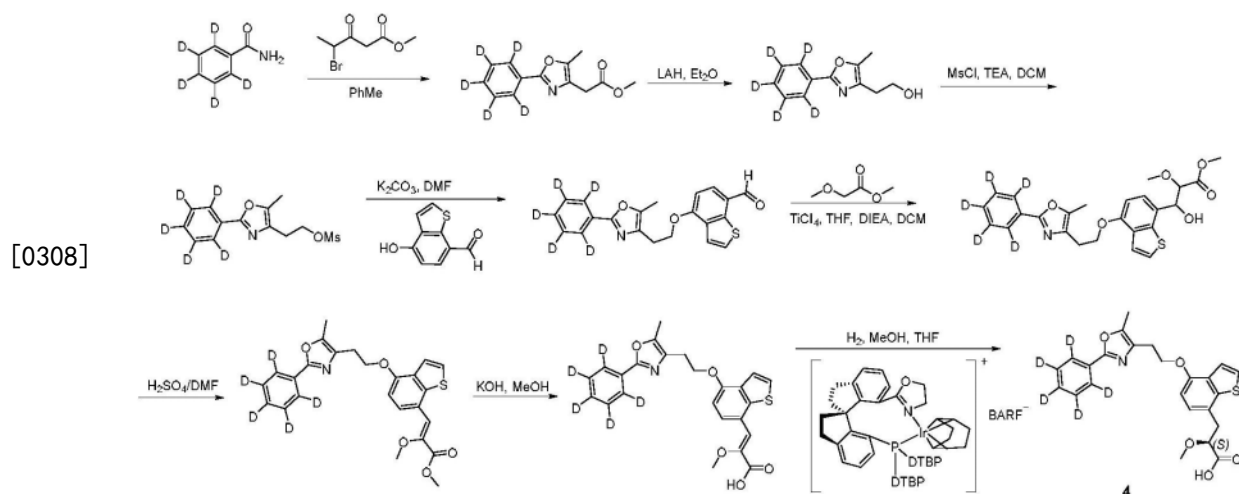
4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(300.0mg,0.68mmol,1.0当量)、(S)-苯乙胺(16.6mg,0.14mmol,0.2当量)、MeOH(3.6mL)、THF(2.4mL)和Ir-cat([((S)-DTBSIPHOX)Ir(COD)]BARF,2.4mg,0.002当量)。将高压釜密封,并且将氢化反应在70℃下、在30巴氢气下搅拌36小时。将反应溶液蒸发至干燥。将粗产物溶解于DCM(20mL)中并用1N HCl(10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以产生粗产物,通过制备型HPLC对所述粗产物进行纯化,以得到呈白色固体的化合物3(200mg,产率66.1%)。

[0304] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ:7.97(dd,J=8.0,2.8Hz,1H),7.47(d,J=5.6Hz,1H),7.44-7.40(m,3H),7.31(d,J=5.6Hz,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),4.34(t,J=6.4Hz,2H),4.21-4.18(m,1H),3.36-3.32(m,4H),3.24-3.18(m,1H),3.06(t,J=6.4Hz,2H)。

[0305] LC-MS(ESI⁺):441.1([M+H]⁺)。

[0306] 手性HPLC(Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3μm,90%己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA,210nm):99.0% ee。

[0307] 实施例4:化合物4的合成



[0309] 方法描述

[0310] 向苯甲酰胺-2,3,4,5,6-d₅(9.6g,76.2mmol,1.0当量)于甲苯(150mL)中的溶液中添加4-溴-3-氧代戊酸甲酯(23.9g,114.3mmol,1.5当量)。在110℃下搅拌10小时之后,添加另一批4-溴-3-氧代戊酸甲酯(23.9g,114.3mmol,1.5当量),并且将混合物在110℃下继续搅拌另外20小时。然后将反应混合物浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对所述粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=15:1洗脱),以得到呈黄色油的2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噻唑-4-基)乙酸甲酯(9.8g,产率54.4%)。

[0311] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ:3.73(s,3H),3.57(s,2H),2.36(s,3H)。

[0312] LC-MS(ESI⁺):237.2([M+H]⁺)。

[0313] 向氢化铝锂(2.4g,62.2mmol,1.5当量)于Et₂O(100mL)中的冰冷溶液中逐滴添加2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噻唑-4-基)乙酸甲酯(9.8g,41.5mmol,1.0当量)于Et₂O(100mL)中的溶液。然后将反应混合物升温至室温并搅拌15分钟。将反应混合物在0℃下用水(2.4mL)和NaOH水溶液(15%,2.4mL)淬灭。然后向反应混合物中添加水(7.2mL)并在室温下搅拌15分钟。向混合物中添加Na₂SO₄(12g)。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的2-(5-甲基-

2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙-1-醇 (7.0g, 产率81.0%)。

[0314] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.72 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H)。

[0315] LC-MS (ESI $^+$): 209.0 ([M+H] $^+$)。

[0316] 在室温下向2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙-1-醇 (4.4g, 21.3mmol, 1.0当量) 于二氯甲烷 (45mL) 中的溶液中添加三乙胺 (4.3g, 42.6mmol, 2.0当量)。将混合物冷却至0℃并经10分钟逐滴添加甲磺酰氯 (3.7g, 32.0mmol, 1.5当量)。将反应在5℃下维持2小时, 并且然后用1N HCl (10mL) 淬灭并用二氯甲烷 (20mL x 2) 萃取。将合并的有机层用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (20mL x 2)、盐水 (20mL x 2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 以得到呈黄色固体的2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 甲基磺酸乙酯 (6.1g, 粗产物), 所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0317] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.52 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 5H), 2.36 (s, 3H)。

[0318] LC-MS (ESI $^+$): 287.2 ([M+H] $^+$)。

[0319] 在氩气下, 在室温下, 向4-羟基苯并[b]噻吩-7-甲醛 (3.8g, 21.3mmol, 1.0当量) 于N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (3.5g, 25.6mmol, 1.2当量)。将反应混合物加热至86℃, 并且然后添加2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 甲基磺酸乙酯 (6.1g, 21.3mmol, 1.0当量) 于DMF (20mL) 中的溶液。将反应混合物在86℃下搅拌3小时, 并且然后冷却并倒入水 (150mL) 中, 用EtOAc (150mL x 2) 萃取, 并用水 (100mL x 2) 和盐水 (100mL x 2) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将所述粗产物用EtOAc洗涤, 以得到呈黄色固体的4-(2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并[b]噻吩-7-甲醛 (5.3g, 产率67.9%)。粗产物在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0320] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 10.05 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 2H), 6.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.53 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.12 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[0321] LC-MS (ESI $^+$): 368.9 ([M+H] $^+$)。

[0322] 在氩气下, 在0℃下, 向2-甲氧基乙酸甲酯 (7.8g, 74.9mmol, 5.2当量) 于四氢呋喃 (100mL) 中的溶液中逐滴添加 TiCl_4 (14.2g, 74.9mmol, 5.2当量)。将黄色溶液搅拌15分钟, 添加二异丙基乙胺 (10.4g, 80.6mmol, 5.6当量)。将溶液搅拌15分钟, 逐滴添加4-(2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并[b]噻吩-7-甲醛 (5.3g, 14.4mmol, 1.0当量) 于DCM (100mL) 中的溶液。在搅拌60分钟之后, 将反应混合物升温至20℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃并用冰水 (150mL) 淬灭。将有机层分离, 将水层用二氯甲烷 (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层用水 (50mL x 2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以得到呈红色油的3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并[b]噻吩-7-基) 丙酸甲酯 (7.0g, 粗产物), 所述红色油在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0323] LC-MS (ESI $^+$): 472.9 ([M+H] $^+$)。

[0324] 向3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并[b]噻吩-7-基) 丙酸甲酯 (粗产物, 6.5g) 于二甲基甲酰胺 (120mL) 中的溶液中添加浓 H_2SO_4 (30mL)。将所得深棕色溶液在100℃下搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温并倒入冰水 (100mL) 中。将混合物用EtOAc (100mL x 2) 萃取, 将合并的有机层用水 (100mL x 2) 和盐水

(100mL x 2) 洗涤。将有机层浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱),以得到呈油状物的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(1.9g,两个步骤产率30.6%)。

[0325] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.47 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)。

[0326] LC-MS (ESI⁺): 455.1 ([M+H]⁺)。

[0327] 向(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(1.75g, 3.9mmol, 1.0当量)于甲醇(42mL)和四氢呋喃(14mL)中的溶液中添加KOH(1.3g, 23.4mmol, 6.0当量)于水(4.2mL)中的溶液。将反应混合物在65℃下搅拌2小时。然后将反应混合物用水(50mL)稀释,浓缩并用1N HCl调节到pH=3。将混合物用二氯甲烷/甲醇=10:1 (150mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到呈白色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(1.1g, 产率72.8%)。

[0328] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.47 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[0329] LC-MS (ESI⁺): 440.9 ([M+H]⁺)。

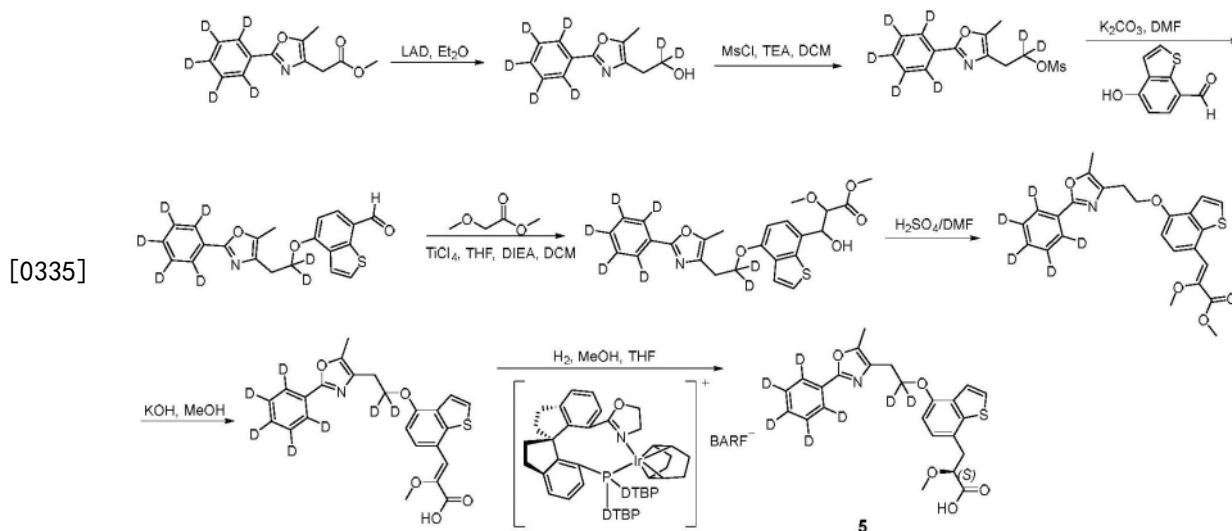
[0330] 向30mL不锈钢高压釜中装入(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(350.0mg, 0.79mmol, 1.0当量)、(S)-苯乙胺(19.3mg, 0.16mmol, 0.2当量)、甲醇(3.6mL)、四氢呋喃(2.4mL)和Ir-cat ([(S)-DTBSIPHOX] Ir (COD)]BARF, 2.8mg, 0.002当量)。将高压釜密封,并且将氢化反应在70℃下、在30巴氢气下搅拌36小时。将反应溶液蒸发至干燥。将粗产物溶解于DCM (20mL)中并用1N HCl (10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以产生粗产物,通过制备型HPLC对该粗产物进行纯化,以得到呈白色固体的化合物4(205mg, 产率58.6%)。

[0331] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.34 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.19 (dd, J=7.6, 4.8Hz, 1H), 3.36-3.32 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.06 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0332] LC-MS (ESI⁺): 443.1 ([M+H]⁺)。

[0333] 手性HPLC (Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3μm, 90%己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA, 210nm): 99.3% ee。

[0334] 实施例5: 化合物5的合成



[0336] 方法描述

[0337] 向 LiAlD_4 (1.0g, 24.1mmol, 1.5当量) 于二乙醚 (25mL) 中的冰冷溶液中逐滴添加2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙酸甲酯 (3.8g, 16.1mmol, 1.0当量) 于二乙醚 (15mL) 中的溶液, 并在室温下搅拌15分钟。将反应混合物在 0°C 下用水 (1.0mL) 和NaOH水溶液 (15%, 1.0mL) 淬灭。然后添加水 (3.0mL)。将混合物在室温下搅拌15分钟。添加 Na_2SO_4 , 并且将混合物过滤并浓缩, 以得到呈白度固体的2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙-1,1- d_2 -1-醇 (2.6g, 产率78.2%)。

[0338] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.71 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

[0339] LC-MS (ESI^+): 211.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0340] 在 0°C 下向2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙-1,1- d_2 -1-醇 (2.5g, 11.9mmol, 1.0当量) 于DCM (45mL) 中的溶液中逐滴添加TEA (2.4g, 23.8mmol, 2.0当量) 和MsCl (2.0g, 17.9mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 并且然后用水 (20mL) 淬灭并用DCM (50mL) 萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 以得到呈黄色固体的2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙基-1,1- d_2 甲磺酸酯 (3.3g, 粗产物), 所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0341] LC-MS (ESI^+): 288.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0342] 在氩气下, 在室温下, 向4-羟基苯并[b]噻吩-7-甲醛 (1.7g, 9.5mmol, 0.9当量) 于DMF (30mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (1.7g, 12.4mmol, 1.2当量)。将反应混合物加热至 86°C , 并且然后添加2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙基-1,1- d_2 甲磺酸酯 (3.0g, 10.6mmol, 1.0当量) 于DMF (20mL) 中的溶液。将反应混合物在 86°C 下搅拌4小时, 并且然后倒入水 (150mL) 中并用EtOAc (150mL x 2) 萃取。将合并的有机层用水 (100mL x 2) 和盐水 (100mL x 2) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用EtOAc研磨, 以得到呈黄色固体的4-(2-(5-甲基-2-(苯基- d_5) 噁唑-4-基) 乙氧基-1,1- d_2) 苯并[b]噻吩-7-甲醛 (2.2g, 产率56.0%), 所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0343] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 10.06 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[0344] LC-MS (ESI^+): 370.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0345] 在0℃下向2-甲氧基乙酸甲酯(3.2g, 30.9mmol, 5.2当量)于THF(22mL)中的溶液中逐滴添加TiCl₄(5.9g, 30.9mmol, 5.2当量), 然后添加DIEA(4.3g, 33.0mmol, 5.6当量)。15分钟后, 添加4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-甲醛(2.0g, 5.9mmol, 1.0当量)于DCM(22mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌4小时, 并且然后用水(40mL)在0℃下淬灭并用DCM(40mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱), 以得到呈黄色油的3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(1.7g, 产率60.7%)。

[0346] LC-MS (ESI⁺): 474.8 ([M+H]⁺)。

[0347] 在室温下向3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(1.3g, 2.7mmol, 1.0当量)于DMF(15mL)中的溶液中逐滴添加浓H₂SO₄(274mg, 2.7mmol, 1.0当量)。将反应混合物在100℃下搅拌5小时, 并且然后用水(45mL)淬灭, 并用DCM(60mL x 2)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩以得到粗残余物, 将该粗残余物用EtOAc研磨, 以得到呈黄色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(680mg, 产率47.2%)。

[0348] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

[0349] LC-MS (ESI⁺): 457.0 ([M+H]⁺)。

[0350] 向(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(680mg, 1.5mmol, 1.0当量)于MeOH/THF=3:1(20mL)中的溶液中添加KOH(501mg, 8.9mmol, 6.0当量)于水(1.2mL)中的溶液。将反应混合物在65℃下搅拌1小时, 并且然后用水(20mL)稀释, 浓缩, 并用1N HCl调节到pH=3。将混合物用DCM/MeOH=10:1(50mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈黄色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(600mg, 产率91.0%)。

[0351] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.35 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[0352] LC-MS (ESI⁺): 442.7 ([M+H]⁺)。

[0353] 向30mL不锈钢高压釜中装入(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(300.0mg, 0.7mmol, 1.0当量)、(S)-苯乙胺(16.5mg, 0.14mmol, 0.2当量)、MeOH(3.6mL)、THF(2.4mL)和Ir-cat([(S)-DTBSIPHOX]Ir(COD)]BARF, 4.8mg, 0.004当量)。将高压釜密封, 并且将氢化反应在70℃下、在30巴氢气下搅拌36小时。将反应溶液蒸发至干燥。将粗产物溶解于DCM(20mL)中并用1N HCl(10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物在回流下溶解于乙酸异丙酯并过滤。将滤液冷却至室温, 由此开始结晶。将所形成的晶体过滤, 干燥, 以得到呈白色固体的化合物5(150mg, 产率48.2%)。

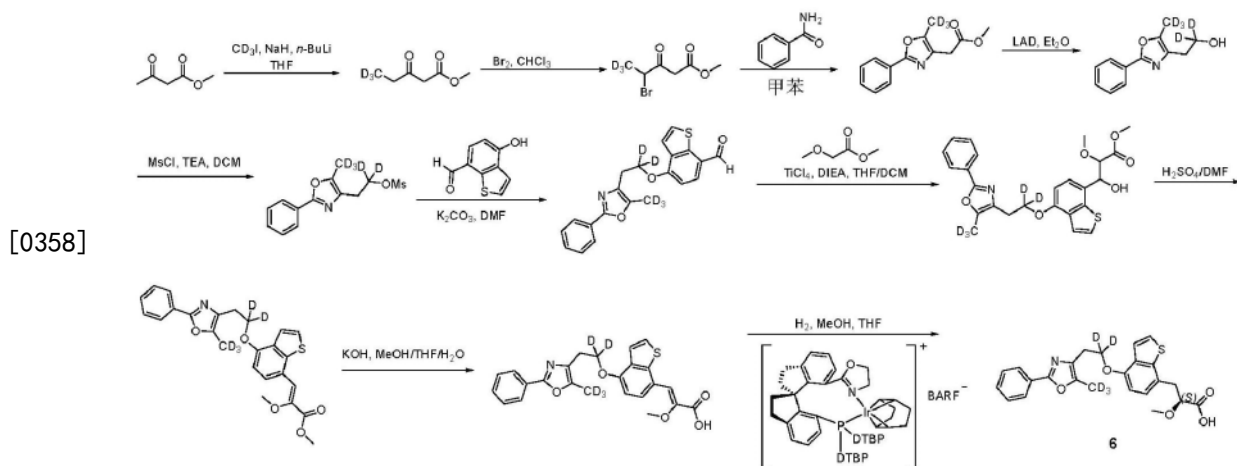
[0354] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.15 (d, J

$=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

[0355] LC-MS (ESI⁺): 445.1 ($[M+H]^+$)。

[0356] 手性HPLC (Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3 μm , 90% 己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA, 210nm): 99.46% ee。

[0357] 实施例6: 化合物6的合成



[0359] 方法描述

[0360] 在0℃下,在氩气下,向NaH(60%, 28.8g, 717.6mmol, 1.3当量)于THF(1.0L)中的溶液中添加3-氧代戊酸甲酯(64.2g, 552.0mmol, 1.0当量)并搅拌10分钟。然后在-20℃下逐滴添加n-BuLi(2.4M, 300mL, 717.6mmol, 1.3当量)并搅拌5分钟。逐滴添加CD₃I(100.0g, 690.0mmol, 1.25当量)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,并且然后用饱和的NH₄Cl(500mL)淬灭并用EtOAc(1000mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油的3-氧代戊酸甲酯-5,5,5-d₃(80.0g, 粗产物)。

[0361] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ : 3.72 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.54 (s, 2H)。

[0362] 在0℃下,经30分钟的时间段向3-氧代戊酸甲酯-5,5,5-d₃(73.5g, 552.0mmol, 1.0当量)于CHCl₃(500.0mL)的溶液中逐滴添加Br₂(101.1g, 635.0mmol, 1.15当量)于CHCl₃(200mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时,并且然后用饱和的NaHCO₃水溶液(300mL)淬灭并用DCM(500mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=100:1洗脱),以得到呈黄色油的4-溴-3-氧代戊酸酯-5,5,5-d₃(57.0g, 产率48.7%)。

[0363] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ : 4.60 (s, 1H), 3.88-3.65 (m, 5H)。

[0364] 在室温下向苯甲酰胺(4.0g, 32.7mmol, 1.0当量)于甲苯(75mL)中的溶液中添加4-溴-3-氧代戊酸甲酯-5,5,5-d₃(10.4g, 49.0mmol, 1.5当量)。将混合物在110℃下继续搅拌12小时,并且然后浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=20:1洗脱),以得到呈黄色油的2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙酸甲酯(3.6g, 产率30.1%)。

[0365] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ : 7.99-7.97 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (s, 2H)

[0366] LC-MS (ESI⁺): 235.0 ($[M+H]^+$)

[0367] 在0℃下向2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙酸甲酯(3.6g, 15.4mmol, 1.0当量)于Et₂O(36mL)中的溶液中逐部分添加LiAlD₄(968mg, 23mol, 1.5当量)。将混合物在5℃下搅拌2小时,并且然后用Et₂O(50mL)稀释。将混合物在0℃下用水(1mL)和含NaOH(0.15g)的水(1mL)淬灭。然后添加水(3mL)并在室温下搅拌15分钟。在添加Na₂SO₄之后,将混合物过滤并浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱),以得到呈黄色油的2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙-1,1-d₂-1-醇(2.2g, 产率68.6%)。

[0368] ¹HNMR(400MHz, CDC13) δ: 7.99-7.97(m, 2H), 7.46-7.41(m, 3H), 2.72(s, 2H)。

[0369] LC-MS(ESI+): 209.0([M+H]⁺)。

[0370] 向2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙-1,1-d₂-1-醇(2.2g, 10.6mmol, 1.0当量)于DCM(35mL)中的溶液中添加TEA(2.1g, 21.1mmol, 2.0当量)。将混合物冷却至0℃,逐滴添加甲磺酰氯(1.82g, 15.8mmol, 1.5当量)。将反应在5℃下搅拌1小时。用1N HCl将所得反应调节到pH=7,并用DCM(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用饱和的NaHCO₃水溶液(50mL x 2)和盐水(50mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈黄色固体的2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙基-1,1-d₂甲磺酸酯(3.0g, 粗产物),所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0371] ¹HNMR(400MHz, CDC13) δ: 7.98-7.95(m, 2H), 7.46-7.41(m, 3H), 3.13(s, 3H), 2.94(d, J=6.4Hz, 2H)。

[0372] LC-MS(ESI+): 287.0([M+H]⁺)。

[0373] 向4-羟基苯并[b]噻吩-7-甲醛(1.7g, 9.6mmol, 0.9当量)于DMF(20mL)中的溶液中添加K₂CO₃(1.76g, 12.7mmol, 1.2当量)。在氩气氛下将反应混合物加热至86℃,并且添加2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙基-1,1-d₂甲磺酸酯(3.0g, 粗产物, 10.6mmol, 1.0当量)于DMF(10mL)中的溶液。将反应混合物在86℃下搅拌4小时,并且然后倒入水(50mL)中,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL x 2)和盐水(50mL x 2)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将该粗产物用EtOAc研磨并过滤,以得到呈黄色固体的4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-甲醛(2.4g, 两个步骤产率61.4%)。

[0374] ¹HNMR(400MHz, CDC13) δ: 10.06(d, J=2.4Hz, 1H), 7.99-7.97(m, 2H), 7.81(dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 7.53(d, J=2.4, 2H), 7.43-7.39(m, 3H), 6.94(dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 3.11(s, 2H)。

[0375] LC-MS(ESI+): 369.2([M+H]⁺)。

[0376] 在0℃下,在氩气下,向2-甲氧基乙酸甲酯(3.5g, 33.9mmol, 5.2当量)于THF(24mL)中的溶液中逐滴添加TiCl₄(6.4g, 33.9mmol, 5.2当量)。在将黄色溶液搅拌15分钟之后,添加DIEA(4.7g, 36.5mmol, 5.6当量)。将溶液搅拌15分钟。逐滴添加4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-甲醛(2.4g, 6.5mmol, 1.0当量)于DCM(24mL)中的溶液。将反应混合物升温至20℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃并用冰水(100mL)淬灭。将有机层分离,并且将水层用DCM(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(50mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。通过硅胶柱对粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱),以得到呈黄色固体的3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(1.9g, 产率61.9%)。

[0377] LC-MS (ESI⁺): 473.2 ([M+H]⁺).

[0378] 在室温下向3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(1.7g, 3.6mmol, 1.0当量)于DMF (20mL) 中的溶液中逐滴添加浓H₂SO₄ (540mg, 7.2mmol, 2.0当量)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时, 并且然后用水(100mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物用EtOAc研磨并过滤, 以得到呈灰白色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(1.0g, 产率61.1%)。

[0379] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.48 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.34 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (s, 2H).

[0380] LC-MS (ESI⁺): 455.2 ([M+H]⁺).

[0381] 向(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(1.0g, 2.4mmol, 1.0当量)于MeOH/THF (3:1, 32mL) 中的溶液中添加KOH(792mg, 14.1mmol, 6.0当量)于水(2mL)中的溶液。将反应混合物在65℃下搅拌1.5小时, 并且然后用水(50mL)稀释, 浓缩, 并用1N HCl调节到pH=3。将混合物用DCM/MeOH(10:1, 50mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到灰白色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(770mg, 产率72.8%)。

[0382] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.49 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (s, 2H).

[0383] LC-MS (ESI⁺): 441.2 ([M+H]⁺).

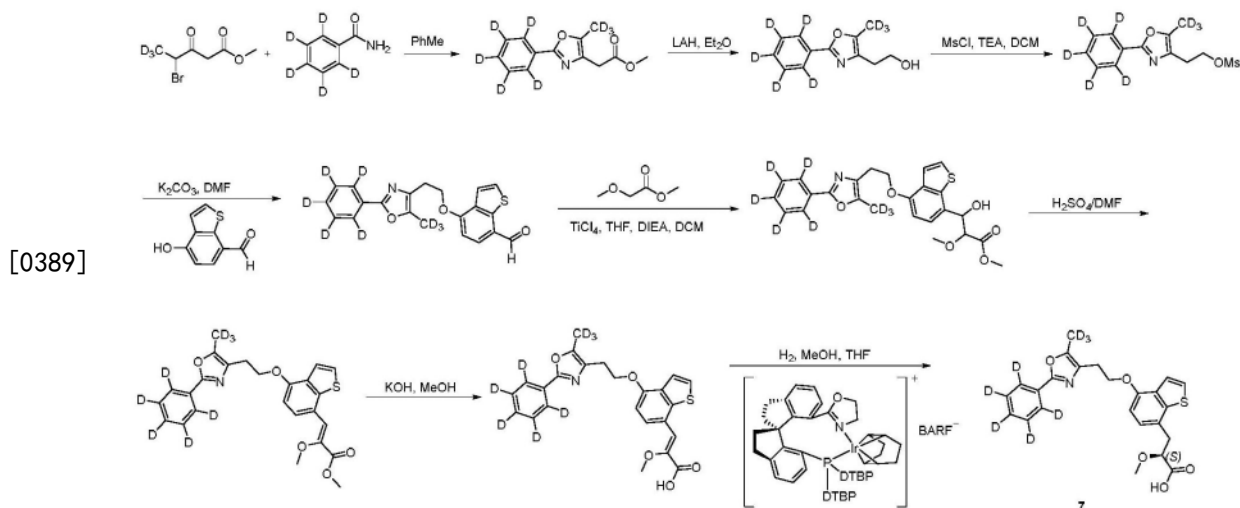
[0384] 向30mL不锈钢高压釜中装入(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(300.0mg, 0.7mmol, 1.0当量)、(S)-苯乙胺(16.5mg, 0.14mmol, 0.2当量)、MeOH(3.6mL)、THF(2.4mL)和Ir-cat ([((S)-DTBSIPHOX)Ir(COD)]BARF, 4.8mg, 0.004当量)。将高压釜密封, 并且将氢化反应在70℃下、在30巴氢气下搅拌36小时。将反应溶液蒸发至干燥。将粗产物溶解于DCM(20mL)中并用1N HCl(10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物在回流下溶解于乙酸异丙酯并过滤。将滤液冷却至室温, 由此开始结晶。将所形成的晶体过滤, 干燥, 以得到呈白色固体的化合物6(134mg, 产率44.5%)。

[0385] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (dd, J=8.0, 2.8Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.05 (s, 2H).

[0386] LC-MS (ESI⁺): 443.2 ([M+H]⁺).

[0387] 手性HPLC (Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3μm, 90%己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA, 210nm): 99.51% ee.

[0388] 实施例7: 化合物7的合成



[0390] 方法描述

[0391] 经10小时的时间段分两个批次向((4-溴-3-氧代戊酰基-5,5,5-d₃)氧)甲基正离子(9.0g,70.8mmol,1.0当量)于甲苯(90.0mL)中的溶液中添加苯甲酰胺-2,3,4,5,6-d₅(44.8g,212.3mmol,3.0当量)。将混合物在110℃下继续搅拌20小时。然后将反应混合物浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=15:1洗脱),以得到呈黄色油的2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙酸甲酯(7.3g,产率43.2%)。

[0392] ¹HNMR(400MHz,CDC13) δ:3.72(s,3H),3.58(s,2H)。

[0393] LC-MS(ESI⁺):240.2([M+H]⁺)。

[0394] 向LAH(832.8mg,21.9mmol,1.5当量)于二乙醚(25mL)中的冰冷溶液中逐滴添加2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙酸甲酯(3.5g,14.6mmol,1.0当量)于二乙醚(25mL)中的溶液,并在室温下搅拌15分钟。将反应混合物在0℃下用水(1.0mL)和NaOH水溶液(15%,1.0mL)淬灭。添加水(3.0mL)并在室温下搅拌15分钟。在添加Na₂SO₄之后,将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙-1-醇(2.8g,产率87.7%)。

[0395] ¹HNMR(400MHz,CDC13) δ:3.91(t,J=6.0Hz,2H),2.71(t,J=6.0Hz,2H),3.35(brs,1H)。

[0396] LC-MS(ESI⁺):212.1([M+H]⁺)。

[0397] 在0℃下向2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙-1-醇(2.8g,13.4mmol,1.0当量)于DCM(45mL)中的溶液中逐滴添加TEA(2.7g,26.7mmol,2.0当量)和甲磺酰氯(2.3g,20.0mmol,1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并且然后用水(20mL)淬灭并用DCM(50mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)甲基磺酸乙酯(3.8g,粗产物),所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0398] LC-MS(ESI⁺):290.1([M+H]⁺)。

[0399] 在氩气下,在室温下,向4-羟基苯并[b]噻吩-7-甲醛(2.1g,13.1mmol,0.9当量)于DMF(30mL)中的溶液中添加K₂CO₃(2.17g,15.7mmol,1.2当量)。将反应混合物加热至85℃,并且然后添加2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)甲基磺酸乙酯(3.8g,13.1mmol,1.0当量)于DMF(20mL)中的溶液。将反应混合物在85℃下搅拌4小时,并且然后倒入水(150mL)中

并用EtOAc(150mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(100mL x 2)和盐水(100mL x 2)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将该粗产物用EtOAc研磨以得到呈灰白色固体的4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-甲醛(2.7g,产率55.5%)。

[0400] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ:10.06(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.53(s,1H),6.94(d,J=8.0Hz,1H),4.53(t,J=6.4Hz,2H),2.71(t,J=6.4Hz,2H)。

[0401] LC-MS(ESI⁺):372.1([M+H]⁺)。

[0402] 在0℃下向2-甲氧基乙酸甲酯(3.9g,37.8mmol,5.2当量)于THF(30mL)中的溶液中逐滴添加TiCl₄(7.2g,37.8mmol,5.2当量)和DIEA(5.3g,40.7mmol,5.6当量)。15分钟后,添加4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-甲醛(2.7g,7.3mmol,1.0当量)于DCM(30mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌4小时,并且然后用水(40mL)在0℃下淬灭并用DCM(40mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱),以得到呈黄色油的3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(1.7g,产率49.2%)。

[0403] LC-MS(ESI⁺):476.1([M+H]⁺)。

[0404] 在室温下向3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(1.7g,3.6mmol,1.0当量)于DMF(15mL)中的溶液中逐滴添加浓H₂SO₄(536mg,5.4mmol,1.5当量)。将反应混合物在100℃下搅拌5小时,并且然后用水(45mL)淬灭并用DCM(60mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗残余物,将该粗残余物用EtOAc研磨,以得到呈黄色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(840mg,产率51.4%)。

[0405] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ:8.10(d,J=8.4Hz,1H),7.48(d,J=5.6Hz,1H),7.34(d,J=5.6Hz,1H),7.21(s,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),4.46(t,J=6.4Hz,2H),3.88(s,3H),3.77(s,3H),3.10(t,J=6.4Hz,2H)。

[0406] LC-MS(ESI⁺):458.0([M+H]⁺)。

[0407] 向(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(840.0mg,1.8mmol,1.0当量)于MeOH/THF(3:1,32mL)中的溶液中添加KOH(618.0mg,11.0mmol,6.0当量)于水(2.0mL)中的溶液。将反应混合物在65℃下搅拌1小时,并且然后用水(20mL)稀释,浓缩,并用1N HCl调节到pH=3。将混合物用DCM/MeOH(10:1,50mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到呈灰白色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(700mg,产率85.7%)。

[0408] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ:8.11(d,J=8.4Hz,1H),7.49(d,J=5.6Hz,1H),7.35(d,J=5.2Hz,2H),6.87(d,J=8.8Hz,1H),4.46(t,J=6.4Hz,2H),3.79(s,3H),3.11(t,J=6.4Hz,2H)。

[0409] LC-MS(ESI⁺):444.1([M+H]⁺)。

[0410] 向30mL不锈钢高压釜中装入(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(300.0mg,0.7mmol,1.0当量)、(S)-苯乙胺

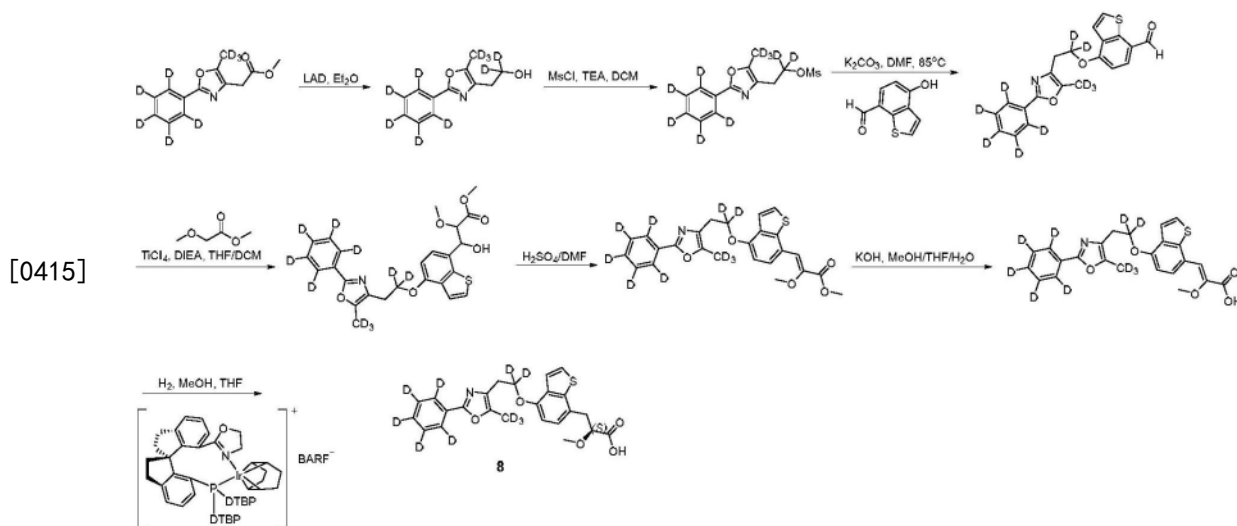
(16.5mg, 0.14mmol, 0.2当量)、MeOH (3.6mL)、THF (2.4mL) 和 Ir-cat ([((S)-DTBSIPHOX) Ir (COD)]BarF, 4.8mg, 0.004当量)。将高压釜密封, 并且将氢化反应在 70°C 下、在 30 巴氢气下搅拌 36 小时。将反应溶液蒸发至干燥。将粗产物溶解于 DCM (20mL) 中并用 1N HCl (10mL) 洗涤。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将粗产物在回流下溶解于乙酸异丙酯并过滤。将滤液冷却至室温, 由此开始结晶。将所形成的晶体过滤, 干燥, 以得到呈白色固体的化合物 7 (130mg, 产率 41.7%)。

[0411] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.34 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.08 (t, J=6.4Hz, 2H)。

[0412] LC-MS (ESI⁺): 446.1 ([M+H]⁺)。

[0413] 手性 HPLC (Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3μm, 90% 己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA, 210nm): 98.68% ee。

[0414] 实施例 8: 化合物 8 的合成



[0416] 方法描述

[0417] 在 0°C 下向 2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅) 噁唑-4-基) 乙酸甲酯 (3.8g, 15.9mmol, 1.0当量) 于 Et₂O (70mL) 中的溶液中逐部分添加 LiAlD₄ (976mg, 23.8mmol, 1.5当量)。将混合物在 5°C 下搅拌 2 小时, 并且然后用 Et₂O (50mL) 稀释。将反应在 0°C 下用水 (1mL) 和 NaOH (0.15g) 于水 (1mL) 中的溶液淬灭。添加水 (3mL), 并且将混合物搅拌 15 分钟。在添加 Na₂SO₄ 之后, 将混合物过滤并浓缩以得到粗产物, 通过硅胶柱对该粗产物进行纯化 (用石油醚/EtOAc=3:1 洗脱), 以得到呈黄色油的 2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅) 噁唑-4-基) 乙-1,1-d₂-1-醇 (2.9g, 产率 83.1%)。

[0418] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 3.19 (brs, 1H), 2.73 (s, 2H)。

[0419] LC-MS (ESI⁺): 214.0 ([M+H]⁺)。

[0420] 向 2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅) 噁唑-4-基) 乙-1,1-d₂-1-醇 (2.9g, 13.22mmol, 1.0当量) 于 DCM (45mL) 中的溶液中添加 TEA (2.7g, 26.5mmol, 2.0当量)。将混合物冷却至 0°C, 并且逐滴添加甲磺酰氯 (2.3g, 19.8mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 并且然后用水 (20mL) 淬灭并用 DCM (50mL x 2) 萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈黄色固体的 2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅) 噁唑-4-基) 乙基-1,1-d₂-甲磺酸酯 (4.0g,

粗产物),所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0421] LC-MS (ESI⁺): 292.2 ([M+H]⁺) .

[0422] 向4-羟基苯并[b]噻吩-7-甲醛(2.12g, 11.9mmol, 0.9当量)于DMF(30mL)中的溶液中添加K₂CO₃(2.19g, 15.86mmol, 1.2当量)。在氩气气氛下将反应混合物加热至85℃,并且添加2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噻唑-4-基)乙基-1,1-d₂甲磺酸酯(3.85g, 粗产物, 13.22mmol, 1.0当量)于DMF(10mL)中的溶液。将反应混合物在85℃下搅拌4小时,并且然后倒入水(50mL)中并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL x 2)和盐水(50mL x 2)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将该粗产物用EtOAc研磨,以得到呈灰白色固体的4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噻唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-甲醛(2.4g, 两个步骤产率50.2%)。

[0423] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.06 (s, 1H), 7.81 (d, J=8Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 6.94 (d, J=8Hz, 1H), 3.11 (s, 2H) .

[0424] LC-MS (ESI⁺): 374.2 ([M+H]⁺) .

[0425] 在0℃下,在氩气下,向2-甲氧基乙酸甲酯(3.48g, 33.4mmol, 5.2当量)于THF(24mL)中的溶液中逐滴添加TiCl₄(6.34g, 33.4mmol, 5.2当量)。在将黄色溶液搅拌15分钟之后,添加DIEA(4.65g, 36mmol, 5.6当量)。将溶液搅拌15分钟。逐滴添加4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噻唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-甲醛(2.4g, 6.4mmol, 1.0当量)于DCM(24mL)中的溶液并搅拌60分钟。将反应混合物升温至20℃并搅拌过夜。然后将反应物冷却至0℃并用冰水(100mL)淬灭。将有机层分离,并且将水层用DCM(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(50mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。通过硅胶柱对粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱),以得到呈黄色固体的3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噻唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(1.85g, 产率60.9%)。

[0426] LC-MS (ESI⁺): 478.2 ([M+H]⁺) .

[0427] 在室温下向3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噻唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(1.85g, 3.9mmol, 1.0当量)于DMF(20mL)中的溶液中逐滴添加浓H₂SO₄(582mg, 5.8mmol, 1.5当量)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时,并且然后用冰水(100mL)淬灭并用DCM(50mL x 3)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩以得到粗残余物,将该粗残余物用EtOAc研磨并过滤,以得到呈黄色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噻唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(1.4g, 产率78.2%)。

[0428] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (s, 2H) .

[0429] LC-MS (ESI⁺): 460.2 ([M+H]⁺) .

[0430] 向(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噻唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(1.4g, 3.05mmol, 1.0当量)于MeOH/THF(3:1, 44mL)中的溶液中添加KOH(1.03g, 18.3mmol, 6.0当量)于水(2mL)中的溶液。将反应混合物在65℃下搅拌1.5小时,并且然后用水(50mL)稀释,浓缩,并用1N HCl调节到pH=3。将混合物用DCM/MeOH(10:1, 50mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的(Z)-

2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(1.1g,产率81.0%)。

[0431] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.15 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.13 (s, 2H).

[0432] LC-MS (ESI+) : 446.0 ($[M+H]^+$) .

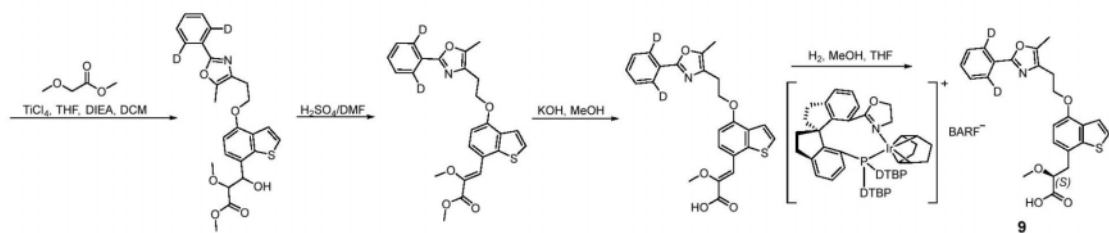
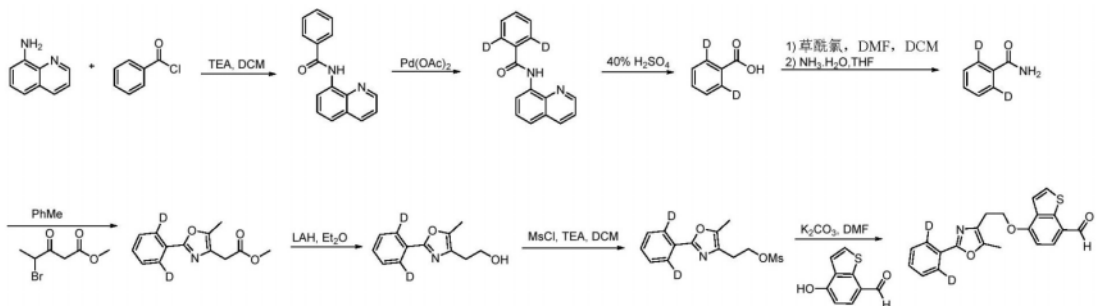
[0433] 向30mL不锈钢高压釜中装入(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-(甲基-d₃)-2-(苯基-d₅)噻唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(300.0mg,0.7mmol,1.0当量)、(S)-苯乙胺(16.5mg,0.14mmol,0.2当量)、MeOH(3.6mL)、THF(2.4mL)和Ir-cat([(S)-DTBSIPHOX]Ir(COD)]BArF,4.8mg,0.004当量)。将高压釜密封,并且将氢化反应在70℃下、在30巴氢气下搅拌36小时。将反应溶液蒸发至干燥。将粗产物溶解于DCM(20mL)中并用1N HCl(10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物在回流下溶解于乙酸异丙酯并过滤。将滤液冷却至室温,由此开始结晶。将所形成的晶体过滤,干燥,以得到呈白色固体的化合物8(145mg,产率54.1%)。

[0434] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 4H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.07 (s, 2H).

[0435] LC-MS (ESI+) : 448.2 ($[M+H]^+$) .

[0436] 手性HPLC(Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3μm, 90%己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA, 210nm): 99.79% ee。

[0437] 实施例9:化合物9的合成



[0439] 方法描述

[0440] 在室温下,在氩气下,向喹啉-8-胺(30.0g,208.1mmol,1.0当量)于DCM(300mL)中的溶液中添加TEA(25.3g,249.7mmol,1.2当量)。在0℃下逐滴添加苯甲酰氯(35.1g,249.7mmol,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌14小时,并且然后用饱和的NaHCO₃淬灭并用DCM(300mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=15:1洗脱),以得到呈黄色固体的N-(喹啉-8-基)

苯甲酰胺 (45.0g, 产率87.1%)。

[0441] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 10.76 (s, 1H), 8.95 (dd, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.86 (dd, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.11-8.08 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 5H), 7.49 (dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$, 1H)。

[0442] LC-MS (ESI+): 280.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)。

[0443] 向300mL不锈钢高压釜中装入N-(喹啉-8-基)苯甲酰胺 (5.0g, 20.1mmol, 1.0当量)、Pd(OAc) $_2$ (904mg, 4.1mmol, 0.2当量)和 D_2O (100mL)。将高压釜密封并在140℃下搅拌36小时。然后将反应混合物用水 (100mL) 稀释,并用DCM (500mL) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=10:1洗脱),以得到呈白色固体的N-(喹啉-8-基)苯甲酰胺-2,6- d_2 (2.5g, 产率49.6%)。

[0444] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 10.75 (s, 1H), 8.95 (dd, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.86 (dd, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=8.3$ 1H), 7.63-7.54 (m, 5H), 7.48 (dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)。

[0445] LC-MS (ESI+): 250.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0446] 在120℃下将N-(喹啉-8-基)苯甲酰胺-2,6- d_2 (4.0g, 16.0mmol, 1.0当量)和 H_2SO_4 水溶液 (40%, 100mL) 的混合物搅拌14小时。然后将反应混合物倒入水 (150mL) 中,并用EtOAc (200mL) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,以得到呈白色固体的苯甲酸-2,6- d_2 (1.8g, 产率92.3%),所述白色固体在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤(>98% D, 基于 ^1H NMR)。

[0447] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。

[0448] LC-MS (ESI+): 122.8 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)。

[0449] 向苯甲酸-2,6- d_2 (1.5g, 12.1mmol, 1.0当量)于DCM (15mL) 中的溶液中添加草酰氯 (2.3g, 18.1mmol, 1.5当量)和DMF (几滴)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并且然后浓缩,并再溶解于THF (15mL) 中。在0℃下逐滴添加 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25%, 15mL)。将所得混合物在室温下搅拌15分钟,并且然后用DCM/MeOH=10:1 (200mL x 2) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩,以得到呈白色固体的苯甲酰胺-2,6- d_2 (1.2g, 产率76.9%)。

[0450] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 7.93 (brs, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.41 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.31 (brs, 1H)。

[0451] LC-MS (ESI+): 124.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0452] 向苯甲酰胺-2,6- d_2 (1.2g, 9.7mmol, 1.0当量)于甲苯 (30mL) 中的溶液中添加4-溴-3-氧代戊酸甲酯 (3.05g, 14.7mmol, 1.5当量)。10小时后,添加另一批次的4-溴-3-氧代戊酸甲酯 (3.05g, 14.7mmol, 1.5当量)。将混合物在110℃下搅拌20小时,并且然后浓缩至残余物。通过硅胶柱对粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=15:1洗脱),以得到呈黄色油的2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2)噁唑-4-基)乙酸甲酯 (1.3g, 产率57.5%)。

[0453] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。

[0454] LC-MS (ESI+): 233.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0455] 向 LiAlH_4 (313.0mg, 8.3mmol, 1.5当量)于二乙醚 (10mL) 中的冰冷溶液中逐滴添加2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2)噁唑-4-基)乙酸甲酯 (1.3g, 5.5mmol, 1.0当量)于二乙醚 (10mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,并且然后在0℃下水 (0.3mL) 和

NaOH水溶液(15%, 0.3mL)淬灭。添加水(1.0mL)并在室温下搅拌15分钟。在添加 Na_2SO_4 之后,将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2)噻唑-4-基)乙-1-醇(1.0g,产率88.5%)。

[0456] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 3H), 3.93 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.73 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H)。

[0457] LC-MS (ESI+): 206.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0458] 在0℃下向2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2)噻唑-4-基)乙-1-醇(1.0g, 4.9mmol, 1.0当量)于DCM(15mL)中的溶液中逐滴添加TEA(986.0mg, 9.7mmol, 2.0当量)和甲磺酰氯(837mg, 7.31mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并且然后用水(20mL)淬灭并用DCM(50mL)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,以得到呈黄色固体的2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2)噻唑-4-基)甲基磺酸乙酯(1.2g, 粗产物),所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0459] LC-MS (ESI+): 284.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0460] 在氩气下,在室温下,向4-羟基苯并[b]噻吩-7-甲醛(679.0mg, 3.8mmol, 0.9当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (697.0mg, 5.0mmol, 1.2当量)。将反应混合物加热至86℃,并且然后添加2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2)噻唑-4-基)甲基磺酸乙酯(1.2g, 4.2mmol, 1.0当量)于DMF(10mL)中的溶液。将反应混合物在86℃下搅拌5小时,并且然后倒入水(100mL)中并用EtOAc(150mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(100mL x 2)和盐水(100mL x 2)洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗产物用EtOAc研磨,以得到呈黄色固体的4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2)噻唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-甲醛(960mg, 产率62.7%),所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0461] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 10.06 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.43 (q, $J=3.7\text{Hz}$, 3H), 6.95 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.54 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.13 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[0462] LC-MS (ESI+): 365.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0463] 向2-甲氧基乙酸甲酯(1.4g, 13.7mmol, 5.2当量)于THF(10mL)中的溶液中添加 TiCl_4 (2.6g, 13.7mmol, 5.2当量),并且在0℃下逐滴添加DIEA(1.9g, 14.7mmol, 5.6当量)。15分钟后,添加4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2)噻唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-甲醛(960.0mg, 2.63mmol, 1.0当量)于DCM(10mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌4小时,并且然后用水(40mL)在0℃下淬灭并用DCM(40mL x 2)萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱),以得到呈黄色油的3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2)噻唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(740.0mg, 产率60.0%)。

[0464] LC-MS (ESI+): 470.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0465] 在室温下向3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2)噻唑-4-基)乙氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(740mg, 1.6mmol, 1.0当量)于DMF(10mL)中的溶液中逐滴添加浓 H_2SO_4 (235.0mg, 2.3mmol, 1.5当量)。将反应混合物在100℃下搅拌14小时,并且然后用冰水(30mL)淬灭并用DCM(60mL x 2)萃取。将有机层经(Na_2SO_4)干燥并浓缩以得到粗产物,将该粗产物用EtOAc研磨,以得到呈黄色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯

基-2,6-d₂) 噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并[b]噁吩-7-基) 丙烯酸甲酯 (340.0mg, 产率47.2%)。

[0466] ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.34 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.45 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.09 (t, J=8.8Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)。

[0467] LC-MS (ESI⁺): 452.2 ([M+H]⁺)。

[0468] 向 (Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6-d₂) 噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并[b]噁吩-7-基) 丙烯酸甲酯 (340.0mg, 0.8mmol, 1.0当量) 于 MeOH/THF=3:1 (16mL) 中的溶液中添加 KOH (254.0mg, 4.5mmol, 6.0当量) 于水 (1.1mL) 中的溶液。将反应混合物在 65℃ 下搅拌 1 小时, 并且然后用水 (20mL) 稀释, 浓缩, 并用 1N HCl 调节到 pH=3。将混合物用 DCM/MeOH=10:1 (50mL x 2) 萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将该粗产物用 EtOAc 研磨, 以得到呈黄色固体的 (Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6-d₂) 噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并[b]噁吩-7-基) 丙烯酸 (200.0mg, 产率61.0%)。

[0469] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.43 (q, J=4.1Hz, 3H), 7.35 (d, J=5.6Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.48 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[0470] LC-MS (ESI⁺): 438.0 ([M+H]⁺)。

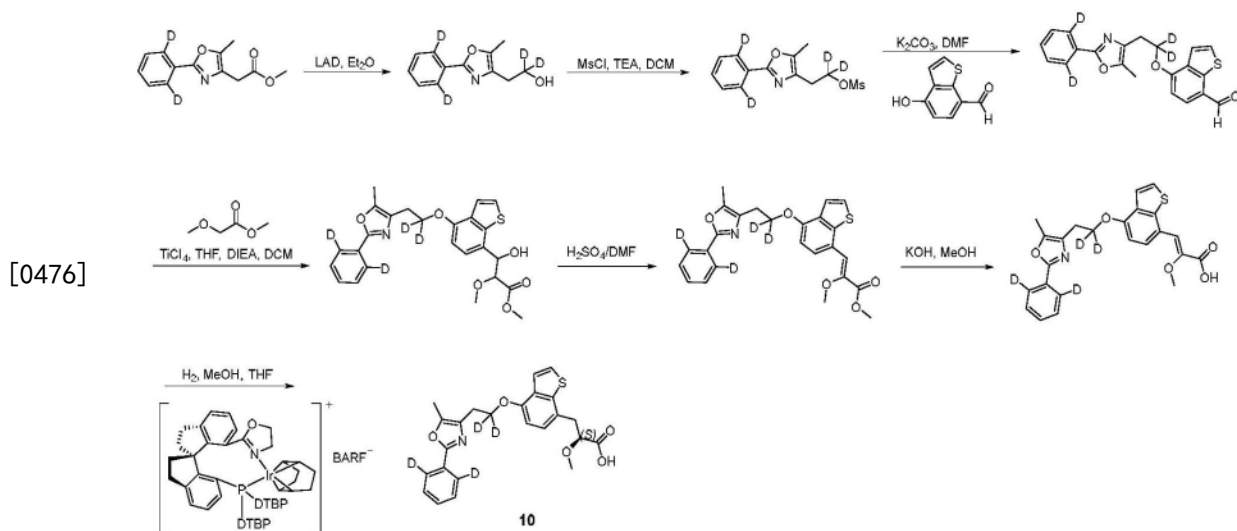
[0471] 向 30mL 不锈钢高压釜中装入 (Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6-d₂) 噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并[b]噁吩-7-基) 丙烯酸 (350.0mg, 0.8mmol, 1.0当量)、(S)-苯乙胺 (19.4mg, 0.16mmol, 0.2当量)、MeOH (4.2mL)、THF (2.8mL) 和 Ir-cat ([(S)-DTBSIPHOX] Ir (COD)]BARF, 7.0mg, 0.004当量)。将高压釜密封, 并且将氢化反应在 70℃ 下、在 30 巴氢气下搅拌 36 小时。将反应溶液蒸发至干燥。将粗产物溶解于 DCM (40mL) 中并用 1N HCl (20mL) 洗涤。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将粗产物在回流下溶解于乙酸异丙酯并过滤。将滤液冷却至室温, 由此开始结晶。将所形成的晶体滤出, 以得到呈白色固体的化合物 9 (142.7mg, 产率40.6%)。

[0472] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.49-4.47 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.32 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.34 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.06 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0473] LC-MS (ESI⁺): 440.1 ([M+H]⁺)。

[0474] 手性 HPLC (Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3μm, 90% 己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA, 210nm): 99.37% ee。

[0475] 实施例 10: 化合物 10 的合成



[0477] 方法描述

[0478] 向 LiAlD_4 (530.0mg, 14.0mmol, 1.5当量) 于二乙醚 (25mL) 中的冰冷溶液中逐滴添加 2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2) 噁唑-4-基) 乙酸甲酯 (2.2g, 9.3mmol, 1.0当量) 于二乙醚 (15mL) 中的溶液, 并在室温下搅拌15分钟。将反应混合物在0℃下用水 (0.5mL) 和NaOH水溶液 (15%, 0.5mL) 淬灭。然后添加水 (1.5mL) 并在室温下搅拌15分钟。在添加 Na_2SO_4 之后, 将混合物过滤并浓缩, 以得到呈白色固体的2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2) 噁唑-4-基) 乙-1,1- d_2 -1-醇 (1.7g, 产率88.5%)。

[0479] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.45-7.41 (m, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。

[0480] LC-MS (ESI+): 208.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0481] 在0℃下向2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2) 噁唑-4-基) 乙-1,1- d_2 -1-醇 (1.7g, 8.2mmol, 1.0当量) 于DCM (30.0mL) 中的溶液中逐滴添加三乙胺 (1.7g, 16.4mmol, 2.0当量) 和甲磺酰氯 (1.4g, 12.4mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 并且然后用水 (30mL) 淬灭并用DCM (50mL) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 以得到呈黄色固体的2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2) 噁唑-4-基) 乙基-1,1- d_2 甲磺酸酯 (2.2g, 粗产物), 所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0482] LC-MS (ESI+): 286.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0483] 在氩气下, 在室温下, 向4-羟基苯并[b]噻吩-7-甲醛 (1.2g, 6.9mmol, 0.9当量) 于DMF (20mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (1.3g, 9.2mmol, 1.2当量)。将反应混合物加热至86℃, 并且然后添加2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2) 噁唑-4-基) 乙基-1,1- d_2 甲磺酸酯 (2.2g, 7.7mmol, 1.0当量) 于DMF (10mL) 中的溶液。将反应混合物在86℃下搅拌5小时, 并且然后倒入水 (150mL) 中并用EtOAc (150mL x 2) 萃取。将合并的有机层用水 (100mL x 2) 和盐水 (100mL x 2) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将粗产物用EtOAc研磨, 以得到呈黄色固体的4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6- d_2) 噁唑-4-基) 乙氧基-1,1- d_2) 苯并[b]噻吩-7-甲醛 (1.9g, 产率66.4%), 所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0484] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 10.06 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 6.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[0485] LC-MS (ESI+): 368.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0486] 在0℃下向2-甲氧基乙酸甲酯(2.8g, 26.6mmol, 5.2当量)于THF(20mL)中的溶液中逐滴添加TiCl₄(5.1g, 26.6mmol, 5.2当量)和二异丙基乙胺(3.7g, 28.7mmol, 5.6当量)。15分钟后,添加4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6-d₂)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-甲醛(1.9g, 5.1mmol, 1.0当量)于DCM(20mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌4小时,并且然后用水(50mL)在0℃下淬灭并用DCM(50mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱对该粗产物进行纯化(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱),以得到呈黄色油的3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6-d₂)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(1.4g, 产率58.0%)。

[0487] LC-MS (ESI⁺): 472.0 ([M+H]⁺)。

[0488] 在室温下向3-羟基-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6-d₂)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(1.4g, 2.9mmol, 1.0当量)于DMF(15mL)中的溶液中逐滴添加浓H₂SO₄(440.0mg, 4.4mmol, 1.5当量)。将反应混合物在100℃下搅拌14小时,并且然后用水(45mL)淬灭并用DCM(60mL x 2)萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩以得到粗产物,将该粗产物用EtOAc研磨,以得到呈黄色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6-d₂)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(600.0mg, 产率45.6%)。

[0489] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.34 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0490] LC-MS (ESI⁺): 454.0 ([M+H]⁺)。

[0491] 向(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6-d₂)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(600.0mg, 1.3mmol, 1.0当量)于MeOH/THF=3:1(20mL)中的溶液中添加KOH(445.0mg, 7.9mmol, 6.0当量)于水(1.5mL)中的溶液。将反应混合物在65℃下搅拌1小时,并且然后用水(30mL)稀释,浓缩,并用1N HCl调节到pH=3。将混合物用DCM/MeOH=10:1(50mL x 2)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6-d₂)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(550.0mg, 产率94.8%),所述黄色固体在不经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[0492] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.48 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0493] LC-MS (ESI⁺): 440.0 ([M+H]⁺)。

[0494] 向30mL不锈钢高压釜中装入(Z)-2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-(苯基-2,6-d₂)噁唑-4-基)乙氧基-1,1-d₂)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸(550.0mg, 1.0mmol, 1.0当量)、(S)-苯乙胺(26.0mg, 0.2mmol, 0.2当量)、MeOH(4.8mL)、THF(3.2mL)和Ir-cat([[(S)-DTBSIPHOX]Ir(COD)]BARF, 8.0mg, 0.004当量)。将高压釜密封,并且将氢化反应在70℃下、在30巴氢气下搅拌36小时。将反应溶液蒸发至干燥。将粗产物溶解于DCM(40mL)中并用1N HCl(20mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物在回流下溶解于乙酸异丙酯并过滤。将滤液冷却至室温,由此开始结晶。将所形成的晶体过滤并干燥,以得到呈白色固体的化合物10(250.0mg, 产率45.0%)。

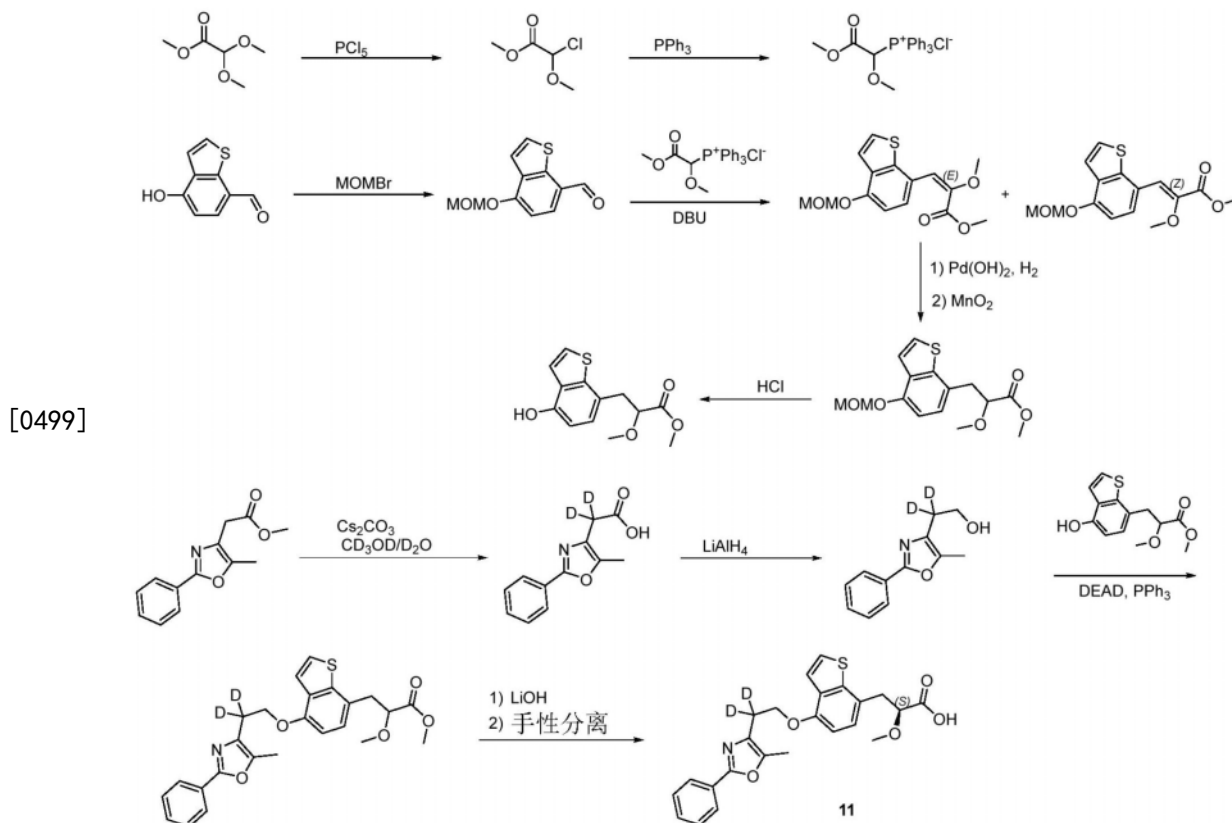
[0495] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.48-4.47 (m, 1H), 7.43-7.42 (m, 3H), 7.31 (d, J=5.2Hz,

1H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0496] LC-MS (ESI⁺): 442.1 ([M+H]⁺)。

[0497] 手性HPLC (Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3μm, 90% 己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA, 210nm): 99.81% ee。

[0498] 实施例11: 化合物11的合成



[0500] 方法描述

[0501] 在0℃下,在N₂气氛下,向2,2-二甲氧基乙酸甲酯(50g, 372.77mmol, 1.00当量)的搅拌溶液中分批添加PCl₅(77.63g, 372.77mmol, 1.00当量),持续30分钟。将所得溶液转移到350mL密封管中,并在140℃下搅拌1.5小时。将混合物冷却至室温。通过在减压(10托)下用油泵蒸馏来对粗产物进行纯化,并且在55℃下收集馏分。这产生了呈无色油的2-氯-2-甲氧基乙酸甲酯(43.0g, 83.2%)。

[0502] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 5.76 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)

[0503] 在室温下,在N₂气氛下,向2-氯-2-甲氧基乙酸甲酯(20.0g, 144.35mmol, 1.00当量)于二氯甲烷(100mL)中的搅拌溶液中分多次添加三苯基磷(37.86g, 144.35mmol, 1.00当量)。将所得混合物搅拌过夜,并且然后在减压下浓缩并用Et₂O (3x 100mL)洗涤。这产生了呈浅黄色固体的(1,2-二甲氧基-2-氧代乙基)三苯基氯化磷(45g, 77.77%)。

[0504] 在0℃下,在N₂气氛下,向4-羟基苯并[b]噻吩-7-甲醛(4.0g, 22.44mmol, 1.00当量)和二异丙基乙胺(11.60g, 89.78mmol, 4.00当量)于二氯甲烷(40mL)中的搅拌溶液中逐滴添加溴(甲氧基)甲烷(4.21g, 33.66mmol, 1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时,并且然后在0℃下用H₂O (50mL)淬灭并过滤。将滤饼用二氯甲烷(2x 50mL)洗涤。将合并的有机

层用NaCl水溶液(1x 50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法对残余物进行纯化,用石油醚/乙酸乙酯(10:1)洗脱,以得到呈无色油的4-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-7-甲醛(1.5g,30.07%)。

[0505] LC-MS (ESI⁺): 223 ([M+H]⁺) .

[0506] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 10.10 (s, 1H) , 8.10 (d, J=8.1Hz, 1H) , 7.88 (d, J=5.5Hz, 1H) , 7.60 (d, J=5.5Hz, 1H) , 7.28 (d, J=8.2Hz, 1H) , 5.53 (s, 2H) , 3.47 (s, 3H) .

[0507] 在室温下,在N₂气氛下,向4-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-7-甲醛(1.5g, 6.74mmol, 1.00当量)和(1,2-二甲氧基-2-氧代乙基)三苯基氯化磷(21.64g, 53.99mmol, 8.00当量)于四氢呋喃(30mL)和CHCl₃(30mL)中的搅拌溶液中添加1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(8.22g, 53.99mmol, 8.00当量)。将所得溶液在60℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温。通过硅胶柱色谱法对残余物进行纯化,用石油醚/乙酸乙酯(10:1)洗脱,以得到呈无色油的(E)-2-甲氧基-3-(4-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(1.43g, 68.7%)和呈无色油的(Z)-2-甲氧基-3-(4-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(0.30g, 14.4%)。

[0508] LC-MS (ESI⁺): 309 ([M+H]⁺) .

[0509] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.04 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.76 (d, J=5.5Hz, 1H) , 7.55 (d, J=5.5Hz, 1H) , 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.03 (s, 1H) , 5.42 (s, 2H) , 3.83 (s, 3H) , 3.75 (s, 3H) , 3.45 (s, 3H) .

[0510] 在250mL压力反应器中,在氮气气氛下,向(E)-2-甲氧基-3-(4-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙烯酸甲酯(1.4g, 4.54mmol, 1.00当量)于甲醇(140mL)中的溶液中添加Pd(OH)₂(碳上20wt%, 0.14g)。将混合物在40atm氢气气氛下在室温下氢化40小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于二氯乙烷(28mL)中,并且添加二氧化锰(7.89g, 90.80mmol, 20当量)。将混合物在80℃下、在N₂气氛下搅拌6小时。将混合物冷却至室温并过滤。将滤饼用二氯甲烷(2x 50mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法对残余物进行纯化,用石油醚/乙酸乙酯(10:1)洗脱,以得到呈无色油的2-甲氧基-3-(4-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(750.0mg, 53.2%)。

[0511] LC-MS (ESI⁺): 328 ([M+NH₄]⁺) .

[0512] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.69 (d, J=5.5Hz, 1H) , 7.50 (d, J=5.5Hz, 1H) , 7.14 (d, J=8.1Hz, 1H) , 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H) , 5.34 (s, 2H) , 4.21 (dd, J=7.9, 5.1Hz, 1H) , 3.66 (s, 3H) , 3.43 (s, 3H) , 3.23 (s, 3H) , 3.20-3.03 (m, 2H) .

[0513] 在室温下,在N₂气氛下,向2-甲氧基-3-(4-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(750mg, 1当量)于二噁烷(7.5mL)中的搅拌溶液中添加含HCl的1,4-二噁烷(4M, 7.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。将所得混合物在减压下浓缩。这产生了呈浅棕色油的3-(4-羟基苯并[b]噻吩-7-基)-2-甲氧基丙酸甲酯(600.0mg, 93.2%)。

[0514] LC-MS (ESI⁺): 289 ([M+Na]⁺) .

[0515] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.29 (s, 1H) , 8.03-7.99 (m, 1H) , 7.97 (d, J=5.5Hz, 1H) , 7.52 (d, J=7.9Hz, 1H) , 7.22 (d, J=7.8Hz, 1H) , 4.69-4.59 (m, 1H) , 4.14 (d, J=1.4Hz, 3H) , 3.74 (d, J=1.4Hz, 3H) , 3.61 (qd, J=14.4, 6.7Hz, 2H) .

[0516] 在室温下,在N₂气氛下,向2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙酸甲酯(500.0mg,

2.16mmol, 1.00当量)于CD₃OD (5mL, 112.293mmol, 51.94当量)和D₂O (5mL, 274.621mmol, 127.01当量)中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃ (2113.4mg, 6.48mmol, 3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌16小时,并且然后在减压下浓缩。将残余物溶解于新的CD₃OD (5mL)和D₂O (5mL)中,并在室温下搅拌24小时。搅拌的时间越长,氘值就越不增加。将所得混合物用H₂O (50mL)稀释,用甲基叔丁基醚 (1x 30mL)萃取并合并水层。将合并的水层用1N HCl (水溶液)酸化至pH=3。将所得混合物用EtOAc (3x 30mL)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液 (1x 30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。这产生了呈白色固体的2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙酸-2,2-d₂ (420mg, 88.60%)。

[0517] LC-MS (ESI⁺): 220 ([M+H]⁺)。

[0518] 通过LC-MS (ESI⁺)的D/H比率: 92.46%。

[0519] 在0℃下,在N₂气氛下,向LiAlH₄ (58.8mg, 1.55mmol, 2.00当量)于四氢呋喃 (8.5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙酸-2,2-d₂ (170.0mg, 0.77mmol, 1.00当量)的四氢呋喃 (1.5mL)。将所得混合物在0℃下搅拌2小时,并且然后用四氢呋喃 (20mL)稀释,在0℃下用Na₂SO₄·10H₂O淬灭。将所得混合物过滤,将滤饼用四氢呋喃 (2x 20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。这产生了呈浅黄色固体的2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙-2,2-d₂-1-醇 (155mg, 97.39%)。

[0520] LC-MS (ESI⁺): 206 ([M+H]⁺)。

[0521] 通过LC-MS (ESI⁺)的D/H比率: 92.12%。

[0522] 在0℃下,在N₂气氛下,向2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙-2,2-d₂-1-醇 (60.0mg, 0.29mmol, 1.00当量)、3-(4-羟基苯并[b]噁吩-7-基)-2-甲氧基丙酸甲酯 (51.3mg, 0.19mmol, 0.66当量)和PPh₃ (153.3mg, 0.58mmol, 2.00当量)于四氢呋喃 (6mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含偶氮二甲酸二乙酯 (101.8mg, 0.58mmol, 2.00当量)的四氢呋喃 (0.5mL)。将反应在室温下搅拌2小时,并且然后用H₂O (20mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc (3x 20mL)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液 (20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯, 4:1)对残余物进行纯化,以得到呈浅黄色固体的2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-2,2-d₂)苯并[b]噁吩-7-基)丙酸甲酯 (20.0mg, 15.0%)。

[0523] LC-MS (ESI⁺): 454 ([M+H]⁺)。

[0524] 在0℃下,在N₂气氛下,向2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-2,2-d₂)苯并[b]噁吩-7-基)丙酸甲酯 (20.0mg, 0.044mmol, 1.00当量)于四氢呋喃 (4mL)和H₂O (2mL)中的搅拌溶液中添加LiOH (4.2mg, 0.17mmol, 4.00当量)。在室温下搅拌1小时之后,将所得混合物用H₂O (10mL)稀释并用1N HCl (水溶液)酸化至pH=4。将混合物用EtOAc (3x 20mL)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液 (20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型手性HPLC在以下条件下对粗产物 (18mg)进行纯化 (柱: CHIRALPAK IG, 2*25cm, 5μm; 流动相A: HEX: MTBE = 1:1 (0.2% FA) -HPLC, 流动相B: IPA -HPLC; 流速: 20毫升/分钟; 梯度: 在15.5分钟内, 6% B到6% B; 波长: 220/254nm; RT1 (分钟): 11.8; RT2 (分钟): 14.1; 样品溶剂: EtOH -HPLC; 注射体积: 0.3mL; 运行次数: 7)以得到呈白色固体的较早级分 (3.2mg, 16.5%) 和呈白色固体的较晚级分 (3.1mg, 15.9%)。

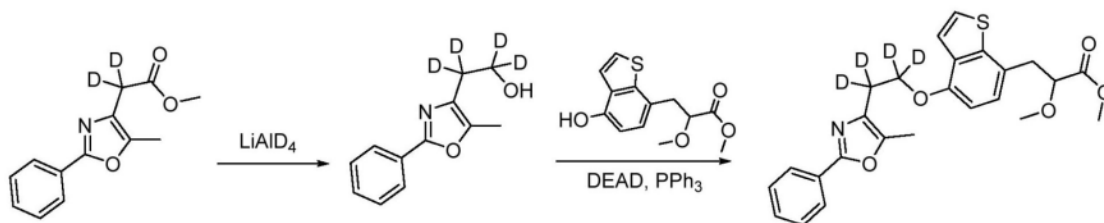
[0525] LC-MS (ESI⁺): 440 ([M+H]⁺)。

[0526] 通过LC-MS (ESI+) 的D/H比率:92.17%。

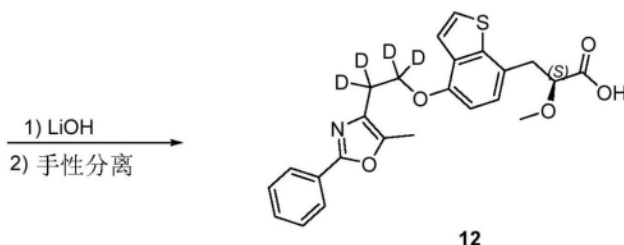
[0527] 手性HPLC (Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3 μ m, 90% 己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA, 210nm): >99.99% ee。

[0528] ^1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ : 8.38 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.68-7.58 (m, 3H), 7.40 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.18 (dd, $J=8.1, 4.3\text{Hz}$, 1H), 3.35 (dd, $J=14.6, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=14.7, 8.1\text{Hz}$, 1H), 2.53 (s, 3H)。

[0529] 实施例12: 化合物12的合成



[0530]



[0531] 方法描述

[0532] 在0℃下,在N₂气氛下,向LiAlD₄ (53.9mg, 1.28mmol, 2当量) 于THF (7.5mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加含2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙酸甲酯-d₂ (150.0mg, 0.64mmol, 1.00当量) 的THF (2.5mL)。将所得溶液在0℃下搅拌1小时,并且然后用THF (20mL) 稀释,并在0℃下用Na₂SO₄·10H₂O淬灭。将所得溶液经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤饼用THF (2x 20mL) 洗涤。将滤液在减压下浓缩。这产生了呈浅黄色固体的2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙-1,1,2,2-d₄-1-醇 (140mg, 105.04%, 粗产物)。

[0533] LC-MS (ESI+): 208 ([M+H]⁺)。

[0534] 通过LC-MS (ESI+) 的D/H比率:95.59%。

[0535] 在0℃下,在N₂气氛下,向2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙-1,1,2,2-d₄-1-醇 (60.0mg, 0.28mmol, 1.00当量)、3-(4-羟基苯并[b]噻吩-7-基)-2-甲氧基丙酸甲酯 (50.8mg, 0.19mmol, 0.66当量) 和PPh₃ (151.8mg, 0.57mmol, 2当量) 于THF (3mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加含偶氮二甲酸二乙酯 (100.83mg, 0.578mmol, 2当量) 的THF (0.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌2小时,并且然后用H₂O (10mL) 淬灭并用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液 (1x 20mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯, 4:1) 对残余物进行纯化,以得到呈浅黄色固体的2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙氧基-1,1,2,2-d₄) 苯并[b]噻吩-7-基) 丙酸甲酯 (28mg, 21.23%)。

[0536] LC-MS (ESI+): 456 ([M+H]⁺)。

[0537] 通过LC-MS (ESI+) 的D/H比率:95.41%。

[0538] 在0℃下,在N₂气氛下,向2-甲氧基-3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基-1,1,2,2-d₄)苯并[b]噻吩-7-基)丙酸甲酯(28mg,0.061mmol,1.00当量)于四氢呋喃(4mL)和H₂O(2mL)中的搅拌溶液中添加LiOH(5.8mg,0.244mmol,4.00当量)。在室温下搅拌2小时之后,将所得混合物用H₂O(10mL)稀释并用1N HCl(水溶液)将pH酸化至4。将所得混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型手性HPLC在以下条件下对粗产物(22mg)进行纯化(柱:CHIRALPAK IG,2*25cm,5μm;流动相A:HEX:MeBE=1:1(0.2% FA)-HPLC,流动相B:IPA-HPLC;流速:20毫升/分钟;梯度:在16分钟内,6% B到6% B;波长:220/254nm;RT1(分钟):11.7;RT2(分钟):14.3;样品溶剂:EtOH-HPLC;注射体积:0.3mL;运行次数:7)以得到呈白色固体的较早级分(8.7mg,32.06%)和呈白色固体的较晚级分(7.3mg,26.90%)。

[0539] LC-MS (ESI+):442([M+H]⁺)。

[0540] 通过LC-MS (ESI+) 的D/H比率:95.57%。

[0541] 手性HPLC(Chiralpak AD-3 4.6mm*250mm 3μm,90%己烷/9.99% EtOH/0.01% TFA,210nm):>99.99% ee。

[0542] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ:8.06(d,J=5.7Hz,2H),7.53-7.44(m,4H),7.35(d,J=5.5Hz,1H),7.17(d,J=7.9Hz,1H),6.78(d,J=8.0Hz,1H),4.22(dd,J=8.0,4.4Hz,1H),3.43-3.35(m,1H),3.36(s,3H),3.22(dd,J=14.7,8.0Hz,1H),2.45(s,3H)。

[0543] 实施例13:用荧光素酶报告系统进行化合物对PPARα/PPAR γ 活性的评估

[0544] HEK293T细胞培养遵循ATCC培养指南。当细胞处于生长指数期时进行实验。将总共6×10⁶个细胞接种到60mm细胞培养皿中,并在37℃和5% CO₂下培养过夜。将Lipofectamine®3000(转染试剂)与质粒组合(pGL4.35[luc2P/9XGAL4 UAS/Hygro]、pBIND-RXRα和pBIND-PPARα的混合物或pGL4.35[luc2P/9XGAL4 UAS/Hygro]、pBIND-RXRα和pBIND-PPAR γ 的混合物)混合,并且然后添加到培养皿中。在37℃和5%CO₂下温育5小时之后,使细胞胰蛋白酶化并接种到384孔测定板中,随后与测试化合物以连续浓度在37℃和5%CO₂下温育过夜。第二天,将细胞裂解,并且将荧光素酶用Steady-Glo™荧光素酶测定系统进行激活。通过Envision HTS/2105测量来自荧光素酶测定的发光信号。由于过氧化物酶体增殖物激活的转录调节荧光素酶的表达,因此测试化合物的激动剂活性可以通过发光强度来鉴定。通过使用Graphpad 8.0计算测试化合物对PPARα/ γ 激动效力的EC₅₀值,并且表1示出了结果。化合物对PPARα或PPAR γ 的选择性表示为PPAR γ EC₅₀/PPARαEC₅₀。

[0545] 表1:PPARα/ γ 激动作用测试的结果

化合物ID	PPARαEC ₅₀ (nM)	PPAR γ EC ₅₀ (nM)	选择性*
阿格列扎	3.14	3.36	1.07
化合物1	2.56	2.27	0.89
化合物2	2.52	3.81	1.51
化合物3	2.24	2.64	1.18
化合物4	2.72	2.94	1.08
化合物5	7.36	2.17	0.29
化合物6	4.98	1.41	0.28

化合物7	6.02	1.89	0.31
化合物8	6.62	1.91	0.29
化合物9	6.83	2.16	0.32
化合物10	7.83	2.71	0.35
化合物11	7.72	4.26	0.55
化合物12	8.34	5.56	0.67

[0547] *选择性 = $\text{PPAR } \gamma \text{ EC}_{50} \text{ (nM)} / \text{PPAR } \alpha \text{ EC}_{50} \text{ (nM)}$

[0548] 实施例14: 本文所提供的化合物对由高胆固醇饮食诱导的高脂血症的大鼠模型的作用

[0549] 14.1 实验动物:

[0550] 42只6-8周龄的雄性斯普拉格-杜勒氏大鼠 (Sprague-Dawley rat): 来源: 斯贝福 (北京) 生物技术有限公司 (SPF (Beijing) Biotechnology Co., Ltd.); 动物证书编号: 110324201104469613。

[0551] 14.2 实验方法:

[0552] 14.2.1 使用高胆固醇饮食 (ASHF4) 来诱导SD大鼠的高脂血症的动物模型。

[0553] 14.2.2 将雄性SD大鼠用高胆固醇饮食 (ASHF4, Dyet, 中国) 饲喂14天。在开始施用前一天 (第0天), 基于体重和血清指标, 将动物分为7组并且连续用高胆固醇饮食进行饲喂。向处理组口服给予化合物或媒剂, 同时继续高胆固醇饮食, 持续总共1周。在处理之前每天对动物进行称重, 并且基于当天体重在早上9:00-9:30给予化合物。表2示出了具体分组和给药方案。

[0554] 表2: 实验动物的分组和给药

组	药物	剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	给药途径	给药频率	动物数量
1	高胆固醇饮食 + 媒剂	--	5	口服	QDx7 天	6
2	高胆固醇饮食 + 阿格列扎	0.2	5	口服	QDx7 天	6
3	高胆固醇饮食 + 阿格列扎	0.6	5	口服	QDx7 天	6
4	高胆固醇饮食 + 化合物 2	0.2	5	口服	QDx7 天	6
5	高胆固醇饮食 + 化合物 2	0.6	5	口服	QDx7 天	6
6	高胆固醇饮食 + 化合物 4	0.2	5	口服	QDx7 天	6
7	高胆固醇饮食 + 化合物 4	0.6	5	口服	QDx7 天	6

[0556] 处方: 每周制备处方两次。1. 媒剂: 0.5% 羧甲基纤维素钠。向900ml ddH₂O中添加5g羧甲基纤维素钠并且搅拌直到完全溶解, 然后用ddH₂O填充到1000ml。2. 用于0.6mg/kg施用的工作溶液: 0.12mg/ml工作溶液。向100ml 0.5%羧甲基纤维素钠中添加12mg化合物, 并且然后涡旋直到完全悬浮。3. 用于0.2mg/kg施用的工作溶液: 0.04mg/ml工作溶液。将30ml 0.12mg/ml化合物溶液与60ml 0.5%羧甲基纤维素钠混合, 并且然后涡旋直到完全悬浮。

[0557] 14.2.3收集动物血液,并且分离血清用于在处理前一天和在实验最后一天结束时分析血清脂质指示剂。

[0558] 14.2.4通过自动血液生化分析仪确定甘油三酯(TG)和游离脂肪酸(NEFA)的血清指示剂。

[0559] 14.3结果:

[0560] 血清脂质分析显示,在处理7天之后(第8天),与媒介组相比,阿格列扎、化合物2和化合物4都可以在0.2mg/kg和0.6mg/kg的剂量水平下显著降低血清TG和NEFA水平。图1A和1B示出了动物血清TG和NEFA,并且表3和表4分别示出了其数值。在实验期间,临床观察结果未见异常。出于比较目的,使用GraphPad 8.0软件包来对0.2mg/kg剂量的每种化合物的结果进行T检验统计学分析。在0.2mg/kg的剂量水平下,与阿格列扎相比,化合物2可以显著降低TG和NEFA($P<0.05$),而化合物4可以显著降低NEFA($P<0.05$)。

[0561] 表3:每个组中的血清TG的变化(平均值±标准偏差)

组	给药方案	TG (mmol/L)	
		第 0 天	第 8 天
[0562]	1 高胆固醇饮食 + 媒介	4.00±1.75	4.63±2.02
	2 高胆固醇饮食 + 阿格列扎	4.24±1.18	2.86±0.86*
	3 高胆固醇饮食 + 阿格列扎	4.09±2.17	1.47±0.46****
	4 高胆固醇饮食 + 化合物 2 ¹	4.27±1.61	1.71±0.72***
	5 高胆固醇饮食 + 化合物 2	4.11±1.10	1.86±0.99***
	6 高胆固醇饮食 + 化合物 4	4.22±1.71	2.46±1.18**
	7 高胆固醇饮食 + 化合物 4	4.00±1.71	1.93±0.58***

[0563] 注意:通过GraphPad 8.0软件包分析每组数据,并且统计方法是单向方差分析。与第一组相比,* $p<0.05$,** $p<0.01$,*** $p<0.001$,**** $p<0.0001$ 。

[0564] ¹:与第2组(阿格列扎,0.2mg/kg)的TG相比,第4组(化合物2,0.2mg/kg)的TG在统计学上显著较低($p<0.05$)。

[0565] 表4:每个组中的血清NEFA的变化(平均值±标准偏差)

组	给药方案	NEFA (umol/L)
		第 8 天
[0566]	1 高胆固醇饮食 + 媒介	1753.50±472.12
	2 高胆固醇饮食 + 阿格列扎	706.00±190.15****
	3 高胆固醇饮食 + 阿格列扎	327.83±90.73****
	4 高胆固醇饮食 + 化合物 2 ¹	431.50±151.63****
	5 高胆固醇饮食 + 化合物 2	444.33±119.12****
	6 高胆固醇饮食 + 化合物 4 ¹	490.33±113.61****
	7 高胆固醇饮食 + 化合物 4	347.83±113.61****

[0567] 注意:通过GraphPad 8.0软件包分析每组数据,并且统计方法是单向方差分析。与第一组相比,**** $p<0.0001$ 。

[0568] ¹:与第2组(阿格列扎,0.2mg/kg)相比,第4组(化合物2,0.2mg/kg)和第6组(化合物4,0.2mg/kg)的NEFA在统计学上显著较低($p<0.05$)。

[0569] 实施例15:7天重复口服管饲对ICR小鼠体重的影响

[0570] 15.1实验动物:

[0571] 70只6-8周龄的雄性ICR小鼠;来源:上海市计划生育科学研究所的实验动物经营部(Laboratory Animal Business Department, Shanghai Institute of Planned Parenthood Research)。

[0572] 15.2方法:

[0573] 适应3天后,根据ICR小鼠的体重对其进行分组。将分组日指定为第0天。分组后,通过口服管饲向该小鼠给予媒剂或化合物,持续连续7天,每天一次。表5示出了剂量和分组。每天对动物进行称重并记录。

[0574] 表5:实验动物的分组和给药

组	测试药剂	剂量 (mg/kg)	给药频率	给药体积 (ml/kg)	浓度 (mg/mL)	动物数量
[0575]	1 媒剂 ^a	0	QDx7 天	10	0	10
	2 阿格列扎	0.2	QDx7 天	10	0.02	10
	3 阿格列扎	1	QDx7 天	10	0.1	10
	4 化合物 2	0.2	QDx7 天	10	0.02	10
	5 化合物 2	1	QDx7 天	10	0.1	10
	6 化合物 4	1	QDx7 天	10	0.1	10
	7 化合物 10	1	QDx7 天	10	0.1	10

[0576] a:0.5%羧甲基纤维素钠水溶液

[0577] 处方:每周制备处方两次。1.媒剂:0.5%羧甲基纤维素钠。对2.5g羧甲基纤维素钠进行称重并与500ml ddH₂O混合直到完全溶解。2.用于1mg/kg施用的工作溶液:0.1mg/ml工作溶液。向30ml 0.5%羧甲基纤维素钠中添加3mg化合物,并且然后涡旋直到完全悬浮。3.用于0.2mg/kg施用的工作溶液:0.02mg/ml工作溶液。将6ml 0.1mg/ml化合物溶液与24ml 0.5%羧甲基纤维素钠混合,并且然后搅拌直到完全悬浮。

[0578] 15.3结果:

[0579] 表6和图2A示出了化合物对ICR小鼠的体重变化的影响。在实验期间,动物体重随时间的推移逐渐增加。0.2mg/kg(第4天和第5天)和1mg/kg(第6天)的剂量的阿格列扎组的每日平均体重增加显著高于媒剂组的每日平均体重增加。与媒剂组相比,0.2mg/kg的低剂量的化合物2组的每日体重增加在整个研究过程中没有显著差异。1mg/kg的高剂量(第4天和第5天)的化合物2组的平均每日重量增加显著高于媒剂组的平均每日重量增加。从第4天到第7天,1mg/kg的剂量的化合物4和10的重量增加分别显著高于媒剂组的重量增加。表6示出了全部数据。出于比较目的,计算由从每个处理组的平均重量增加减去媒剂组的平均重量增加得到的处理的净重量增加并显示在图2B中。

[0580] 表6:与第0天相比,每组动物的体重增加的变化

体重增加 (g) n = 10							
化合物 ID	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
煤剂	0.51±0.14	1.61±0.2	2.44±0.24	3.04±0.31	3.4 ±0.33	4.4±0.38	5.0 ±0.43
阿格列扎 (0.2 mg/kg)	0.48±0.27	1.66±0.39	2.62±0.42	3.50±0.42*	3.92±0.4 *	4.81±0.37	5.39±0.56
阿格列扎 (1 mg/kg)	0.5±0.2	1.64±0.26	2.61±0.51	3.33±0.54	3.86±0.49	4.98±0.52 *	5.34±0.50
[0581] 化合物 2 (0.2 mg/kg)	0.45±0.28	1.42±0.22	2.56±0.23	2.96±0.23	3.73±0.34	4.66±0.39	5.08±0.42
化合物 2 (1 mg/kg)	0.4±0.17	1.57±0.26	2.71±0.19	3.61±0.19**	3.96±0.29 *	4.84±0.4	5.44±0.36
化合物 4 (1 mg/kg)	0.35±0.24	1.45±0.34	2.75±0.41	3.71±0.46**	4.26±0.47****	5.36±0.54****	5.91±0.56***
化合物 10 (1 mg/kg)	0.34±0.17	1.63±0.41	2.96±0.37*	3.85±0.38****	4.59±0.39****	5.75±0.39****	6.11±0.53****

[0582] 注意:通过GraphPad 8.0软件包分析每组数据,并且统计方法是单向方差分析。与煤剂相比,*p<0.05,**p<0.01,***p<0.001,****p<0.0001。

[0583] 实施例16:本文所提供的化合物在db/db 2型糖尿病模型上的药效学研究

[0584] 16.1实验动物:

	物种	db/db 小鼠	野生小鼠
	等级	SPF 动物	SPF 动物
[0585]	订购时的年龄	6 周	6 周
	实验开始时的年龄	8 周	8 周
	体重范围	35~45 g	18~25 g
	性别	雄性	雄性
	供应商	江苏集萃药康生物科技有限公司 (Jiangsu GemPharmatech, Co., Ltd.)	江苏集萃药康生物科技有限公司
	供应商地址	中国江苏省	中国江苏省
	鉴定方法	将小鼠放在单独编号的笼中	将小鼠放在单独编号的笼中
	所订购动物的数量	55	8
	所使用动物的数量	45	6

[0586] 16.2实验方法:

[0587] 16.2.1实验中的分组:将6只野生小鼠用作对照组(第1组)。在开始处理之前,基于体重、血清甘油三酯(TG)水平和随机血糖水平,将45只db/db小鼠均匀地分为5组。

[0588] 16.2.2处方:每周制备处方两次。1.煤剂:0.5%羧甲基纤维素钠。对2.5g羧甲基纤维素钠进行称重并与500ml ddH₂O混合直到完全溶解。2.用于1mg/kg施用的工作溶液:0.1mg/ml工作溶液。向30ml 0.5%羧甲基纤维素钠中添加3mg化合物,并且然后涡旋直到完全悬浮。3.用于0.2mg/kg施用的工作溶液:0.02mg/ml工作溶液。将6ml 0.1mg/ml化合物溶液与24ml 0.5%羧甲基纤维素钠混合,并且然后搅拌直到完全悬浮。4.用于0.05mg/kg施用

的工作溶液:0.005mg/ml工作溶液。将6ml 0.02mg/ml化合物溶液与18ml 0.5%羧甲基纤维素钠混合,并且然后搅拌直到完全悬浮。

[0589] 16.2.3给药:根据动物分组,向这些动物口服给予:媒介(第2组)、0.2mg/kg的剂量水平的阿格列扎(第3组)以及0.05mg/kg(第4组)、0.2mg/kg(第5组)或1mg/kg(第6组)的剂量水平的化合物2。在每次给药之前每天对所有动物进行称重并进行每日处理,持续14天。

[0590] 16.2.4研究结果包括整个研究中的每日体重;在研究的第6天和第12天给药之前的血清TG水平;在研究的第7天和第14天给药之前的随机血糖水平;以及在研究的第14天进行的口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的结果。

[0591] 16.3数据分析:

[0592] 将所有数据输入到Excel文件中并表示为平均值±SEM。使用Graphpad Prism 7.0软件来通过单向或双向方差分析进行数据统计学分析,其中 $P < 0.05$ 作为显著差异的标准。

[0593] 16.4实验结果:

[0594] 与媒介组相比,阿格列扎和化合物2的所有组均显著降低脂质、游离脂肪酸和血糖的水平,并显著增加体重。

[0595] 16.4.1动物体重

[0596] 图3示出了用阿格列扎和不同剂量的化合物2处理的db/db模型动物的体重变化。如图3所示,在实验期间,阿格列扎的剂量组(0.2mg/kg)和化合物2的剂量组(0.05mg/kg、0.2mg/kg、1mg/kg)中的动物体重随时间的推移逐渐增加,并且平均每日体重(第10天到第15天)均显著高于媒介组的平均每日体重。

[0597] 16.4.2动物血液生化指示剂

[0598] 在第6天和第12天测量动物的血液生化指示剂TG,并且图4A和4B示出了结果。如图4A和4B所示,在第6天和第12天,用不同剂量的阿格列扎或化合物2处理的各组的血清TG水平显著低于媒介组的血清TG水平,其中在第6组(化合物2,1mg/kg)观察到最大作用。

[0599] 16.4.3随机血糖水平

[0600] 图5示出了在实验时段期间阿格列扎和不同剂量的化合物2对db/db模型动物的随机血糖的作用。与媒介组相比,用不同剂量的阿格列扎或化合物2处理的动物的随机血糖水平在第7天降低。这种降低在第3组(阿格列扎,0.2mg/kg)和第6组(化合物2,1mg/kg)达到统计学显著性,但在第4组和第5组(化合物2,0.05mg/kg和0.2g/kg)没有达到统计学显著性。在第14天,与第7天相比,在第6组(化合物2,1mg/kg)对第2组(媒介)中观察到更显著的血糖降低作用,而第3组和第5组(阿格列扎,0.2mg/kg,和化合物2,0.2mg/kg)显示出类似的作用。另一方面,第3组(化合物2,0.05mg/kg)中的这种作用仍然没有达到统计学显著性。因此,与阿格列扎相比,化合物2对降低血糖的作用稍弱(表7)。

[0601] 表7:每个处理组与媒介组之间的血糖水平的统计学差异

	组	血糖 (mmol/L)		
		第 0 天	第 7 天	第 14 天
[0602]	阿格列扎 (0.2 mpk)	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.01$
	化合物 2 (0.05 mpk)	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
	化合物 2 (0.2 mpk)	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p < 0.05$
	化合物 2 (1 mpk)	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.0001$

[0603] 16.4.4动物的葡萄糖耐量试验

[0604] 在实验结束时,对通过不同化合物处理的db/db动物进行口服葡萄糖耐量试验。在试验后120分钟内,图6A和6B示出了在每个时间点下的血糖值和血糖-时间曲线下面积。与媒剂组相比,阿格列扎和不同剂量的化合物2在每个时间点下的血糖水平都显著降低。其中,测试产品阿格列扎(0.2mg/kg, $P < 0.001$)和化合物2(0.2mg/kg, $P < 0.01$ 和1mg/kg, $P < 0.0001$)的AUC_{0-120分钟}显著低于媒剂组的AUC_{0-120分钟}。此外,与阿格列扎相比,相同剂量水平(0.2mg/kg)的化合物2的AUC_{0-120分钟}更高,这表明PPAR γ 活性更低。此外,与媒剂组相比,第4组(化合物2,0.05mg/kg)的结果显示出下降趋势,但在所有时间点均未达到统计学显著性。

[0605] 表8:在每个时间点下的每个OGTT处理组与媒剂组的血糖水平的统计学差异。

	组	治疗时段				
		0 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟
[0606]	阿格列扎 (0.2 mpk)	$p < 0.001$	$p < 0.01$	$p > 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.01$
	化合物 2 (0.05 mpk)	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$
	化合物 2 (0.2 mpk)	$p < 0.01$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.05$
	化合物 2 (1 mpk)	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.05$	$p < 0.0001$	$p < 0.001$

[0607] 注意:OGTT对媒剂的统计学分析(双向方差分析,随后是通过Prism Graphpad进行的邓尼特检验)

[0608] 16.5讨论

[0609] 在本公开中,获得了具有更好的 α/γ 活性的新型化合物,即,化合物2。

[0610] 体外转录活性实验显示,化合物激活PPAR α 和PPAR γ 途径的EC₅₀处于纳摩尔水平,这表明化合物2具有良好的体外生物活性。与阿格列扎相比,化合物2显示出优异的PPAR α 激动活性和较弱的PPAR γ 激动能力。

[0611] 高脂血症大鼠模型实验显示,化合物2和化合物4可以有效且显著地降低动物的血脂水平。另外,低剂量水平的化合物2和化合物4比对应浓度的阿格列扎具有更好的降血脂作用。因此,结果表明化合物2和化合物4在低剂量水平下具有更好的PPAR α 活性,从而产生更好的降脂作用。

[0612] ICR小鼠体重实验显示,用低剂量水平的化合物2处理后,动物的体重与对照组的体重相当,没有显著变化。相比之下,相同剂量水平的阿格列扎会引起体重显著增加。由于体重增加是PPAR γ 的熟知的副作用,这表明在低剂量水平下,化合物2的PPAR γ 活性比阿格列扎的活性更弱。

[0613] 对db/db小鼠的研究显示,化合物2可以有效地降低II型糖尿病小鼠的血糖水平和甘油三酯含量。这表明化合物2可以表现出PPAR γ 对控制血糖的体内生物学效应。此外,相同剂量水平的化合物2可以实现类似于阿格列扎的降血糖作用的降血糖作用。因此,化合物2对PPAR γ 途径的激动作用足以实现葡萄糖稳态的调节。

[0614] 实施例17:糖尿病肾病药效学模型

[0615] 17.1实验方法

[0616] 17.1.1动物:五周龄野生型小鼠和db/db:BLKS雄性小鼠购自江苏集萃药康生物科技有限公司。将动物圈养在具有12小时光照/黑暗循环的SPF环境中。将圈养温度维持在22-26℃,并且将湿度维持在40%-60%。允许小鼠随意获取食物和水。在6周龄时,将db/db小鼠用2.5%异戊烷麻醉并经受单侧肾切除术,同时去除右肾。手术后应用丁丙诺啡。

[0617] 17.1.2程序:外科手术两周,将db/db小鼠随机分为5组。将野生型小鼠用于对照动物。然后,将总共5个动物组包括在本研究中:第1组,包括服用煤剂的6只动物的对照组;第2组,包括服用煤剂的10只动物的煤剂组;第3组,包括以0.1mg/kg服用化合物2的10只动物的化合物-低组;第4组,包括以0.3mg/kg口服化合物2的10只动物的化合物-中组;以及第5组,包括以1mg/kg服用化合物2的10只动物的化合物-高组。化合物每天一次口服施用,持续10周。

[0618] 17.1.3处方:一周制备处方两次。1.煤剂:0.5%羧甲基纤维素钠。对2.5g羧甲基纤维素钠进行称重并与500ml ddH₂O混合直到完全溶解。2.用于1mg/kg施用的工作溶液:0.2mg/ml工作溶液。向30ml 0.5%羧甲基纤维素钠中添加6mg化合物,并且然后涡旋直到完全悬浮。3.用于0.3mg/kg施用的工作溶液:0.06mg/ml工作溶液。将6ml 0.1mg/ml化合物溶液与14ml 0.5%羧甲基纤维素钠混合,并且然后搅拌直到完全悬浮。4.用于0.1mg/kg施用的工作溶液:0.02mg/ml工作溶液。将2ml 0.2mg/ml化合物溶液与18ml 0.5%羧甲基纤维素钠混合,并且然后搅拌直到完全悬浮。

[0619] 在化合物施用后第5周和第9周,将小鼠置于代谢笼中以便进行尿液收集。测量白蛋白水平以用于24小时白蛋白排泄计算。在处理第10周,将动物处死以进行肾解剖。将肾固定在10%中性缓冲福尔马林中,然后石蜡包埋以供进行组织病理学分析。通过评估肾小球基底膜、系膜扩张、结节性硬化和肾小球硬化来评估肾小球硬化。将严重程度分级如下:0:正常;1:肾小球基底膜增厚:通过光学显微镜检查分离的肾小球基底膜增厚和仅轻微的非特异性变化;2:系膜扩张轻度(IIa)或重度(IIb):在超过50%的肾小球中具有轻度或重度系膜扩张但没有结节性硬化或全球肾小球硬化的肾小球;3:结节性硬化:至少一个具有系膜基质结节性增加的肾小球;4:晚期糖尿病肾小球硬化:具有其它临床或病理学证据表明硬化可归因于糖尿病肾病的超过50%的全球肾小球硬化。肾小管损伤评分如下:0:无明显病变;1:至多25%累及肾小管病变;2:25%到50%肾小管的病变;3:50%至75%的肾小管病变;以及等级4:>75%的肾小管病变。

[0620] 17.1.4数据表示为平均值±SEM。将Graphpad 8.0软件用于统计学分析。将各值之间的差异用单向方差分析进行分析。将组织病理学评分之间的差异用Kruskal-Wallis非参数检验进行分析。将所有值与第2组进行比较。

[0621] 17.2结果:1.24小时尿白蛋白:在经煤剂处理的经历单侧肾切除术的db/db小鼠中,与对照相比,24小时尿白蛋白增加超过10倍。化合物2在化合物施用后第5周和第9周显著降低24小时尿白蛋白。用化合物2处理实现了使尿白蛋白降低超过50%(图7)。2.肾小球硬化:如图8A所示,对照动物具有正常的肾小球外观和肾小球体积。然而,在经煤剂处理的db/db动物中观察到系膜扩张、肾小球基底膜增厚和结节性硬化。化合物2抑制肾小球损害并改善肾小球肥大。在动物接受高剂量的化合物2之后,组织病理学评分和肾小球体积两者在统计学上显著降低(图8B和8C)。3.肾小管损伤:组织病理学分析显示对照组动物具有正常的肾小管结构,但经煤剂处理的动物发生肾小管扩张、基底膜增厚/肾小管萎缩和肾小管脱落。所有剂量水平的化合物2在一定程度上改善了肾小管损伤(图8D)。

[0622] 实施例18:化合物2对单侧输尿管梗阻的大鼠模型的肾损伤的改善的影响

[0623] 18.1实验方法:

[0624] 18.1.1将体重240-260g的雄性SD大鼠圈养在具有12小时光照/黑暗循环的SPF环

境中。将圈养温度维持在20-26℃,并且将湿度维持在40%-60%。向大鼠饲喂标准食物并允许其随意获取食物和水。

[0625] 18.1.2处方:一周制备处方两次。1.媒剂:如17.1.3中所述制备0.5%羧甲基纤维素钠。2.0.2mg/ml的化合物2或阿格列扎的溶液。向30ml 0.5%羧甲基纤维素钠中添加6mg化合物,并且然后涡旋直到完全悬浮。3.0.02mg/ml的化合物2或阿格列扎的溶液,剂量为0.2mg/kg。将2ml 0.2mg/ml溶液与18ml 0.5%羧甲基纤维素钠混合,并且然后搅拌直到完全悬浮。

[0626] 18.1.3步骤:在适应后,将动物随机分为以下组:以10ml/kg服用媒剂的具有8只大鼠的对照组;以10ml/kg服用媒剂的具有10只大鼠的模型组;以0.2mg/kg服用阿格列扎的具有10只动物的参考组;以及以0.2mg/kg服用化合物2的具有10只动物的化合物组。每天通过口服管饲施用媒剂或化合物。在化合物处理的第二天进行单侧输尿管梗阻。模型组、参考组和化合物组中的动物在接受化合物施用一小时之后在异氟烷麻醉下进行尿道结扎。切割侧腹切口以暴露左侧输尿管,并且使用4-0外科手术缝合线进行两点结扎以实现尿道梗阻。在两个结扎点之间切割输尿管。将对照组中的动物除了结扎和切割之外,进行同一外科手术处理。在外科手术后,每组中的动物连续接受媒剂或化合物,持续12天以上,总共14个处理日。

[0627] 在14天的化合物处理后将大鼠处死。对阻塞的肾进行称重并收集用于组织学。将组织样品用福尔马林固定,并且然后石蜡包埋。将包埋的组织切片并用苏木精和伊红以及马森三色(Masson trichrome)染色,以评估肾结构和纤维化。局灶性病变包括缺损、肾小管扩张、肾小管梗阻和坏死,其根据活体组织切片的受影响区域的百分比而分别给予介于0与4之间的评分(评分0:无;1:<25%;2:25%-50%;3:50%-75%;4:>75%)。通过病变的总评分评估肾损伤的严重程度。根据用马森三色染色的面积百分比,将肾纤维化分级为0-4(评分0:无;1:<25%;2:25%-50%;3:50%-75%;4:>75%)。

[0628] 18.1.4数据表示为平均值±SEM。通过Kruskal-Wallis非参数检验分析多重比较。使用邓恩检验(Dunn's test)来比较与模型组的差异。p值<0.05被认为是统计学上显著的。

[0629] 18.1.5结果。与给予媒剂的模型组相比,0.2mg/kg的化合物2显著改善了包括涵盖缺损、肾小管扩张、肾小管梗阻、纤维化和坏死的肾局灶性病变的总评分(图9)。另一方面,在相同剂量0.2mg/kg的情况下,参考化合物阿格列扎在总评分上没有实现统计学上显著的改善。因此,化合物2在预防和减轻单侧输尿管梗阻引起的肾损伤方面优于阿格列扎。

[0630] 根据本公开内容,无需过度实验即可制备和执行本文所公开和要求保护的所有组合和方法。尽管已经根据优选实施方式描述了本发明的组合和方法,但是对于本领域技术人员来说将显而易见的是,在不脱离本发明的概念、精神和范围的情况下,可以改变所述方法以及本文所描述的方法的步骤或步骤顺序。更具体地,将显而易见的是,化学和生理学皆相关的某些试剂可以代替本文所描述的试剂,同时将实现相同或类似的结果。对于本领域的技术人员来说显而易见的所有此类类似的取代和修改都被认为处于由所附权利要求书限定的本发明的精神、范围和概念内。

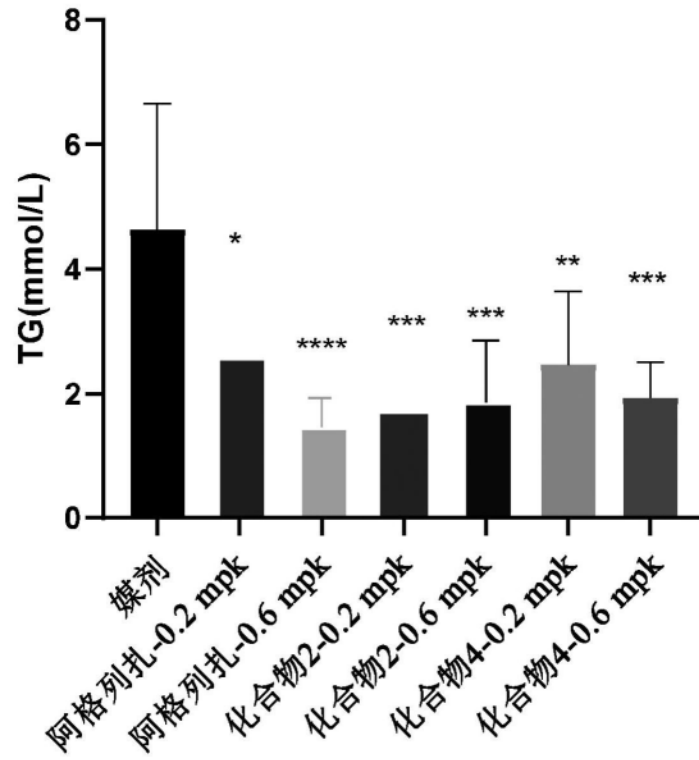


图1A

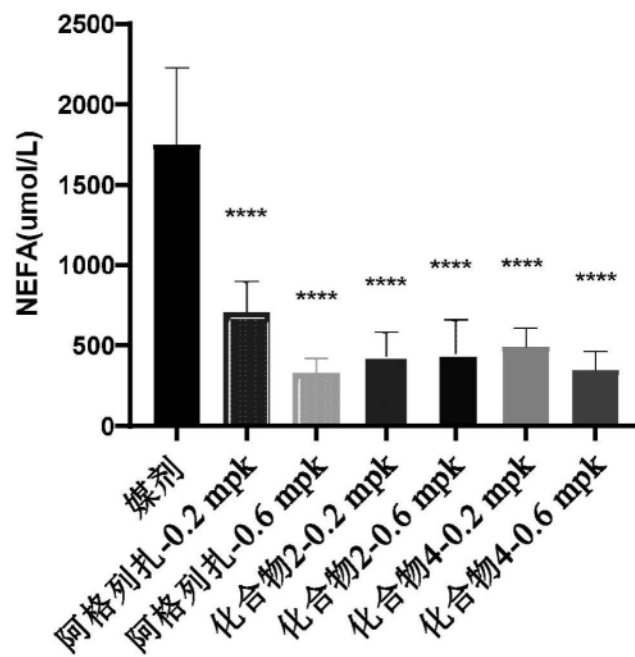


图1B

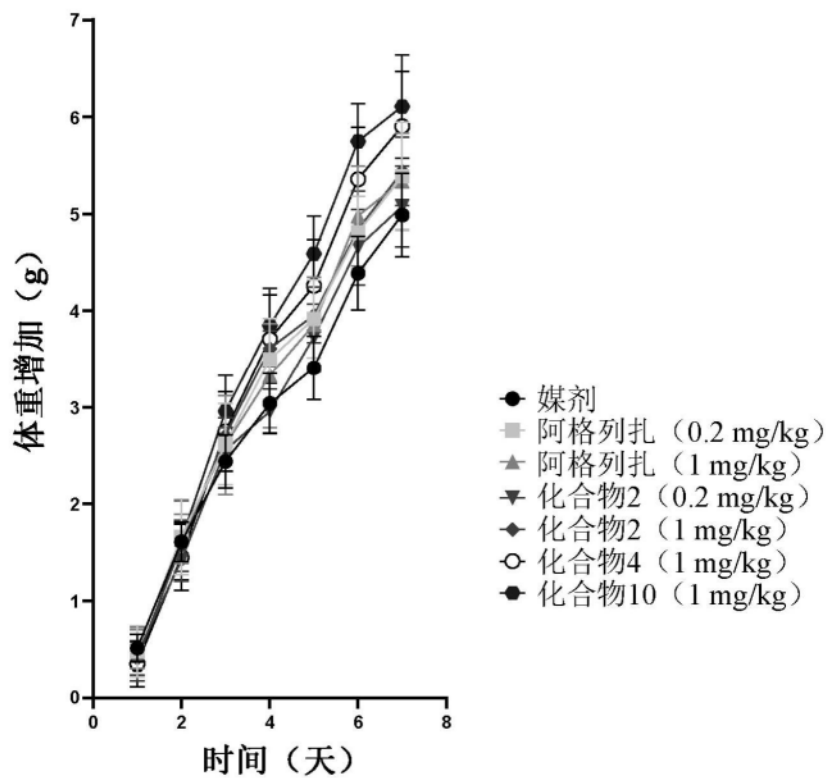


图2A

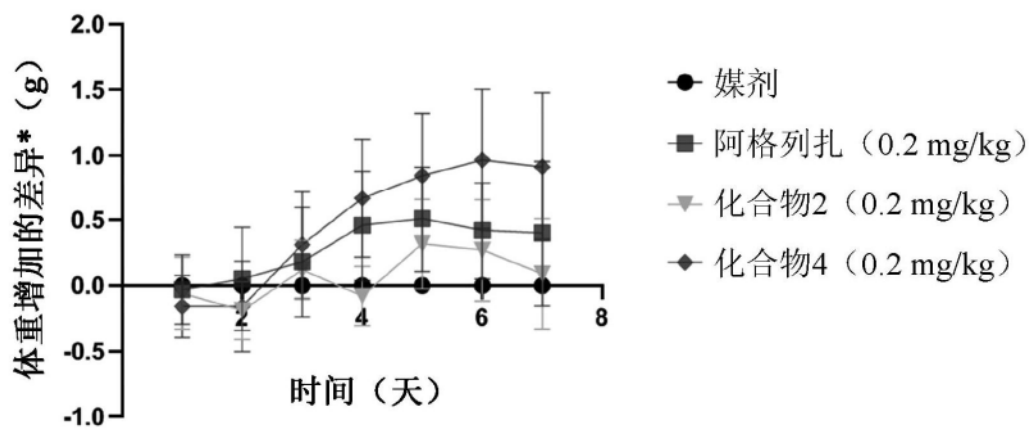


图2B

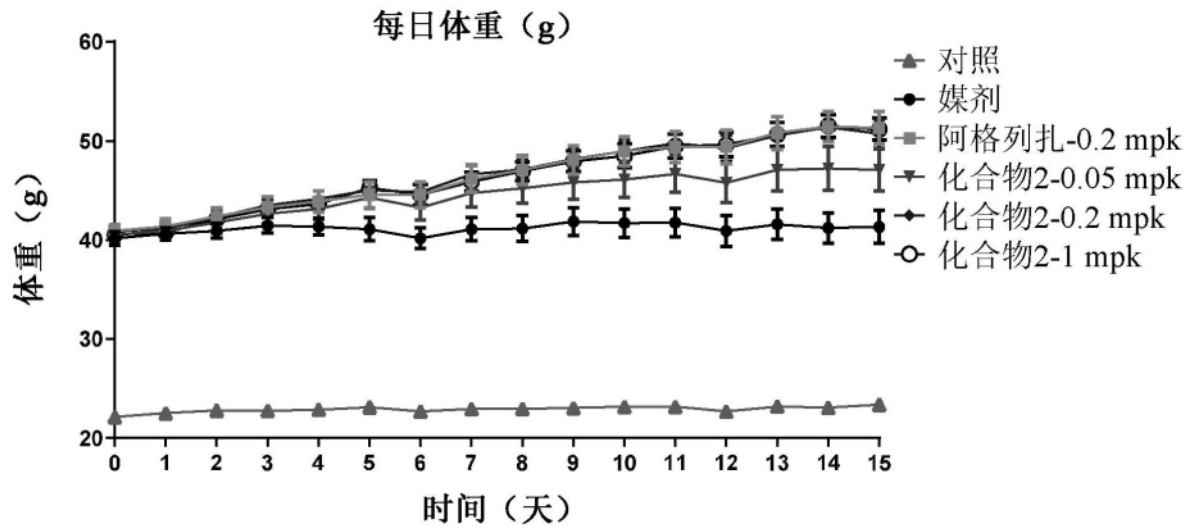


图3

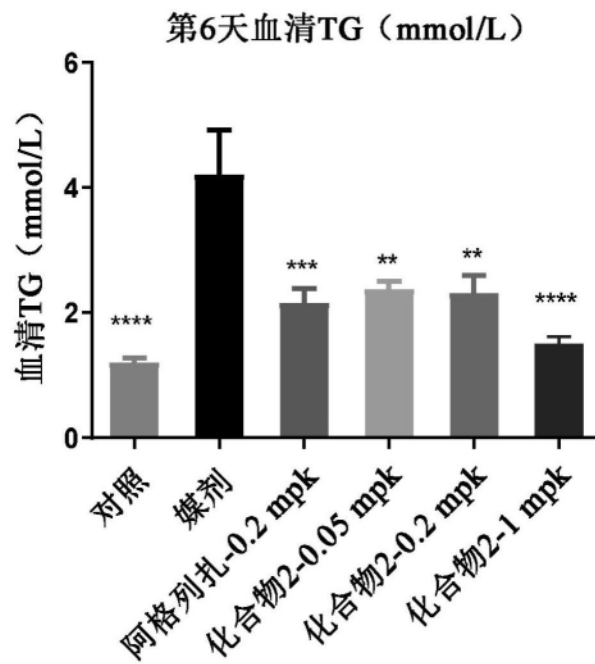


图4A

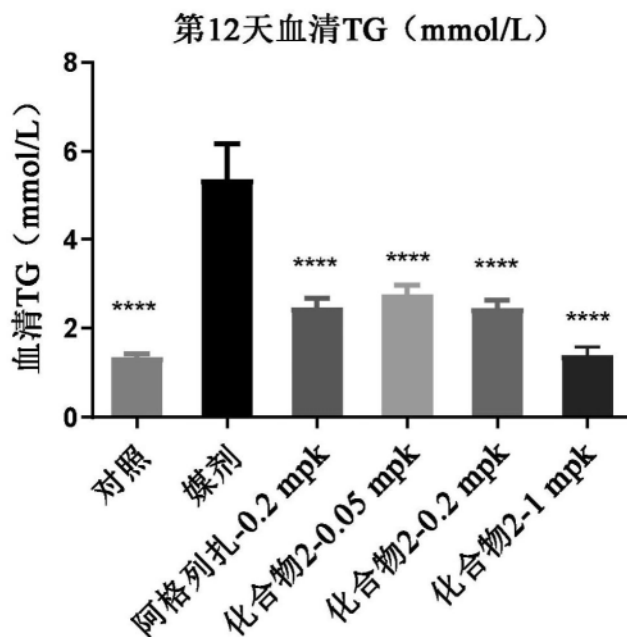


图4B

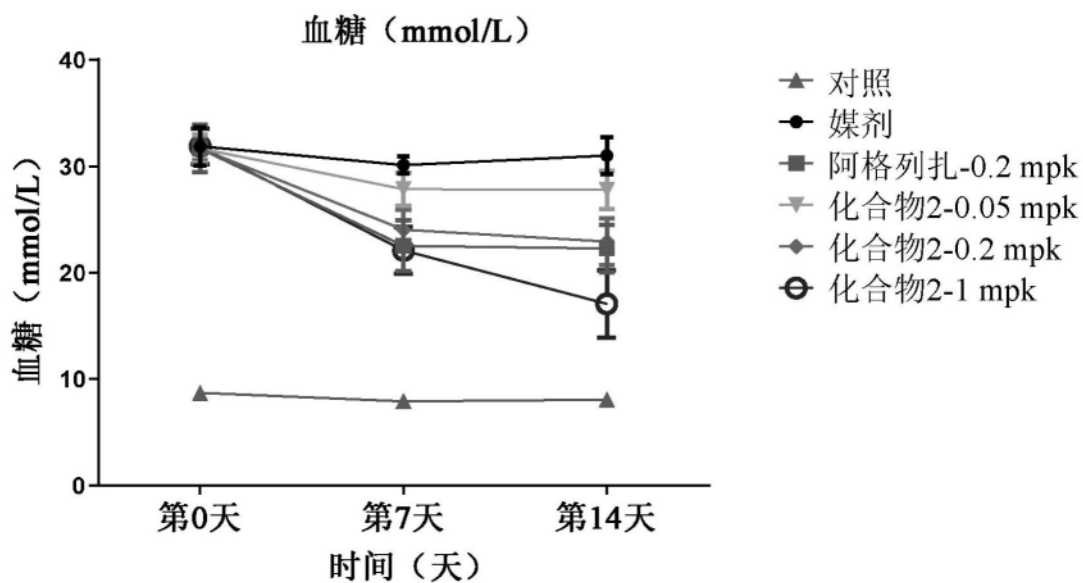


图5

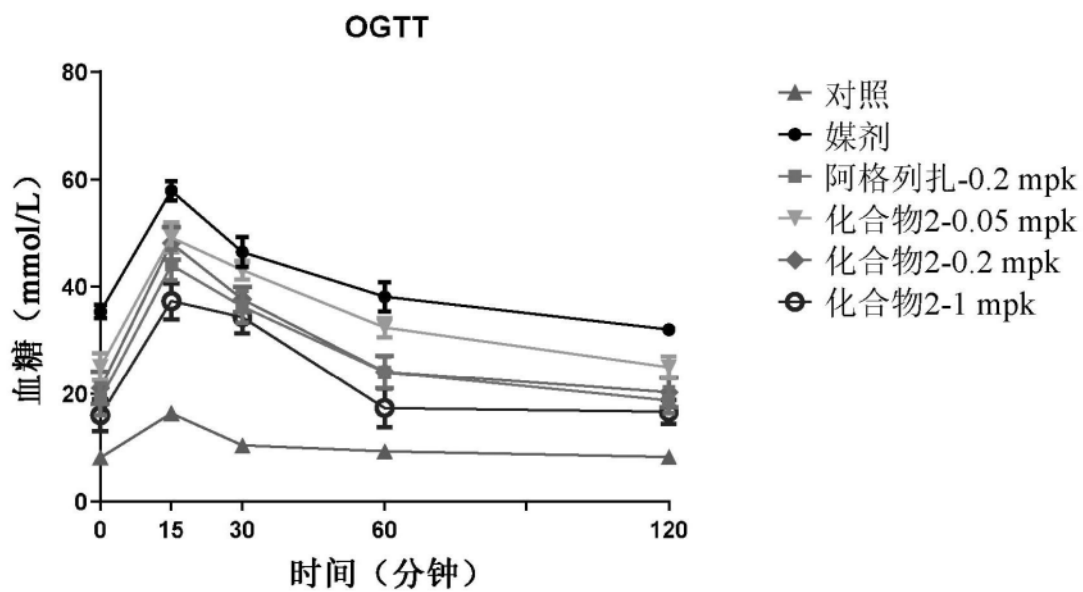


图6A

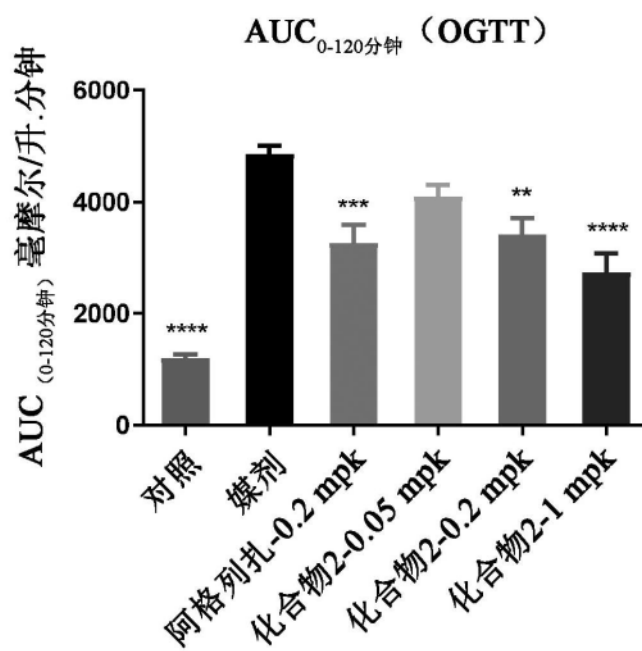


图6B

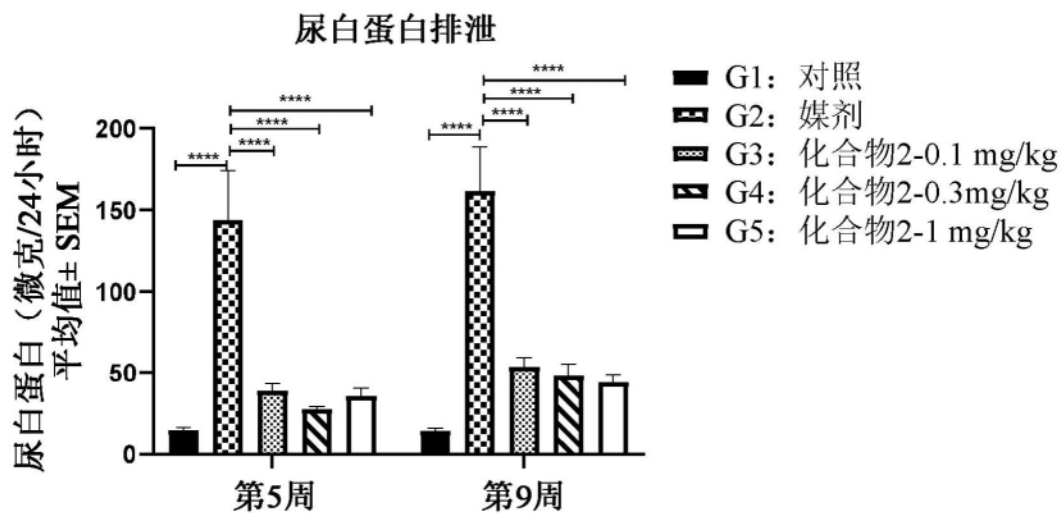


图7

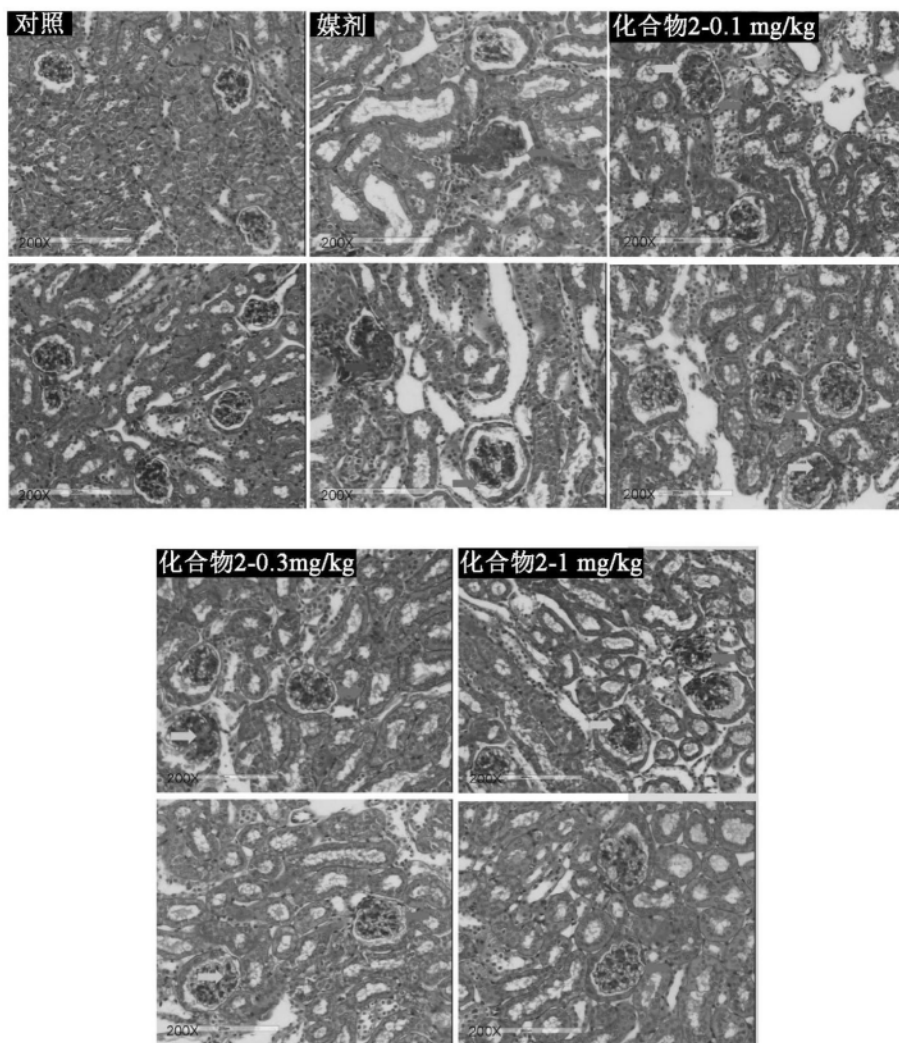


图8A

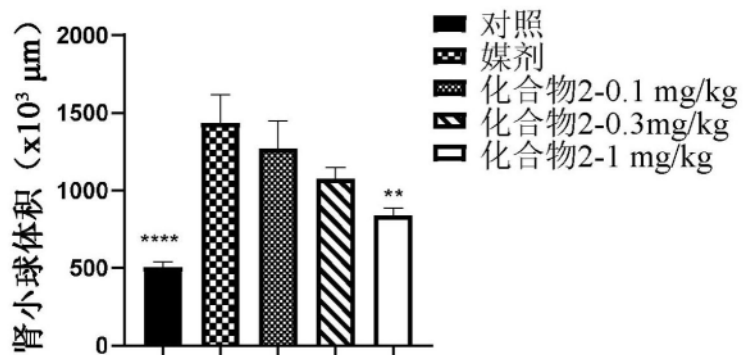


图8B

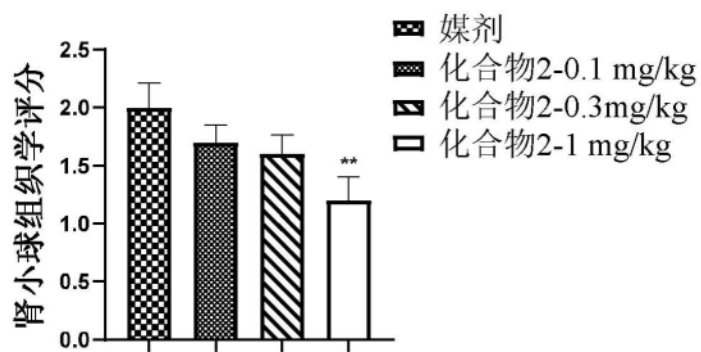


图8C

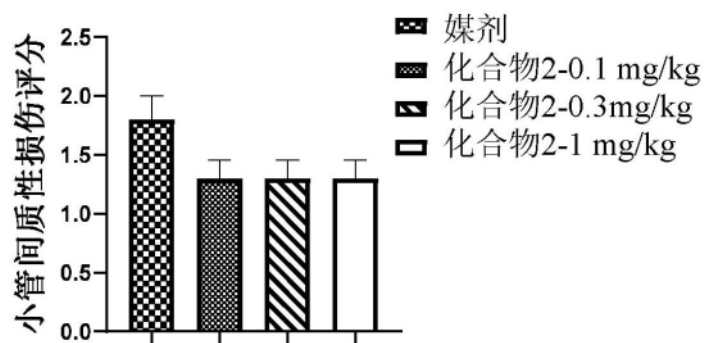


图8D

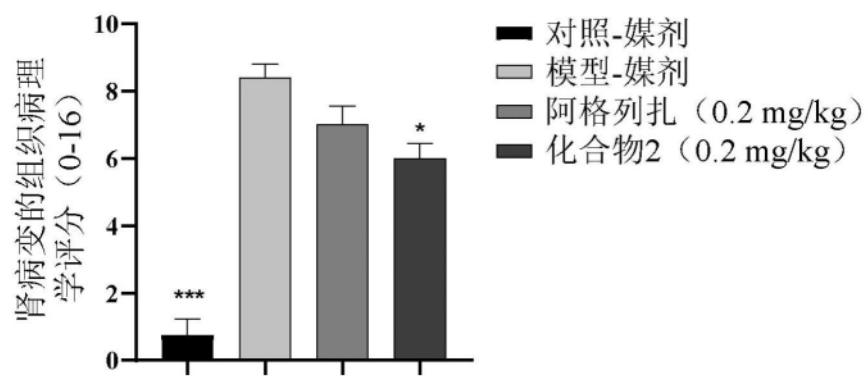


图9