



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113024467 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 06

(21) 申请号 202110286947.3

(22) 申请日 2016.10.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113024467 A

(43) 申请公布日 2021.06.25

(30) 优先权数据
62/238,629 2015.10.07 US
62/243,263 2015.10.19 US
62/352,348 2016.06.20 US

(62) 分案原申请数据
201680057879.0 2016.10.05

(73) 专利权人 米托布里奇公司
地址 美国马萨诸塞州
专利权人 索尔克生物学研究所

(72) 发明人 M·唐斯 R·M·埃文斯
A·克鲁格 B·拉古 三浦理宪
S·K·潘尼格拉西 M·帕塔内
S·萨玛杰达尔 R·瑟耐尔
高桥泰辅

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

专利代理师 张静

(51) Int.Cl.
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 233/60 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 108349904 B, 2021.08.31

审查员 韩玉英

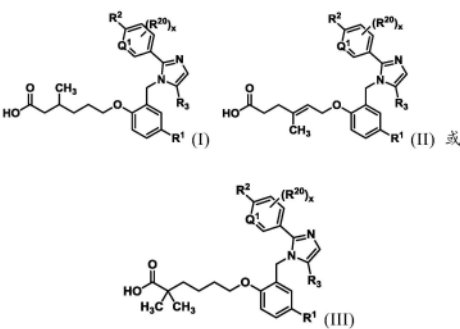
权利要求书2页 说明书98页 附图6页

(54) 发明名称

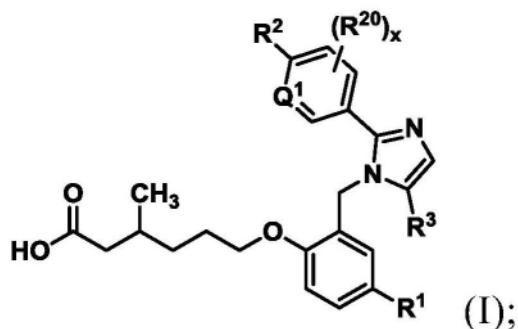
PPAR激动剂、化合物、药物组合物及其使用
方法

(57) 摘要

本文提供了用于增加PPAR δ 活性的化合物
I、II或III以及组合物。本文提供的化合物和组
合物可用于治疗PPAR δ 相关疾病(例如肌肉疾
病、血管疾病、脱髓鞘疾病和代谢性疾病)。



1. 式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中:

R^1 为氢、卤素、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -卤代烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷氧基、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -卤代烷氧基或 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ -环烷基;

Q^1 是 N;

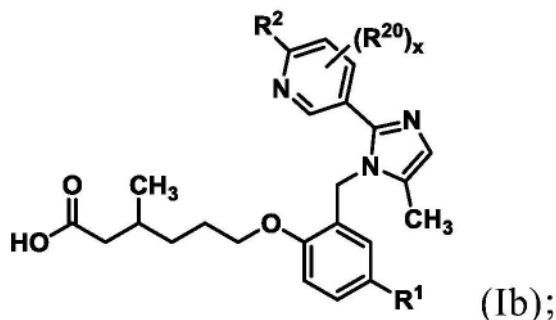
R^2 是卤素、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -卤代烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -卤代烷氧基、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})$ 或呋喃基, 其中所述呋喃基任选地被 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基取代;

x 是值为 1 或 2 的整数;

每个 R^{20} 独立地为氢、卤素、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷氧基; 和

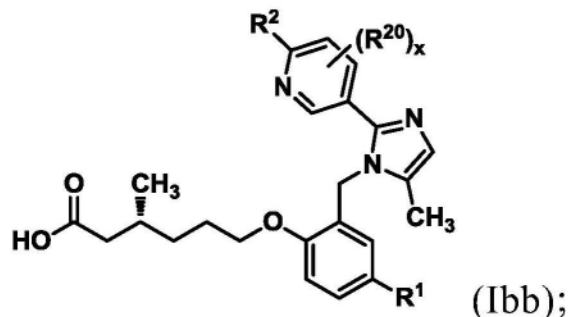
R^3 是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有式 (Ib) 的结构:



或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其具有式 (Ibb) 的结构:



或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_1$ -卤代烷基、 $-\text{C}_1$ -卤代烷氧基、 $-\text{SCH}_3$ 或呋喃基, 其中所述呋喃基任选被 CH_3 取代。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为氢或卤素。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{20} 独立地为氢或卤素。

7. 根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为氯、未取代的呋喃基、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-SCH_3$ 。

8. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。

9. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-CF_3$ 。

10. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为氢或氟。

11. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{20} 为氢或氟。

12. (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸或其药学上可接受的盐。

13. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体或赋形剂以及根据权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求1-12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13所述的药物组合物在制备用于治疗个体中PPAR δ 相关疾病或病症的药物中的用途。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述PPAR δ 相关疾病是肌肉结构障碍、神经元激活障碍、肌肉疲劳障碍、肌肉质量障碍、线粒体疾病、 β 氧化疾病、代谢性疾病、癌症、血管疾病、肌肉眼疾病或肾脏疾病。

16. 如权利要求15所述的用途,其中,所述血管疾病是眼血管疾病。

17. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求13所述的药物组合物在制备用于治疗肾脏疾病的药物中的用途。

18. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求13所述的药物组合物在制备用于治疗急性肾损伤的药物中的用途。

PPAR激动剂、化合物、药物组合物及其使用方法

[0001] 相关申请的参考

[0002] 本申请要求2015年10月7日提交的美国临时申请第62/238,629号的权益;2015年10月19日提交的美国临时申请第62/243,263号的权益;以及2016年6月20日提交的美国临时申请第62/352,348号的权益。这些申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 特别是PPAR δ (PPAR δ) 的激动剂及其使用方法,例如治疗或预防一种或多种PPAR δ -相关疾病的方法。

背景技术

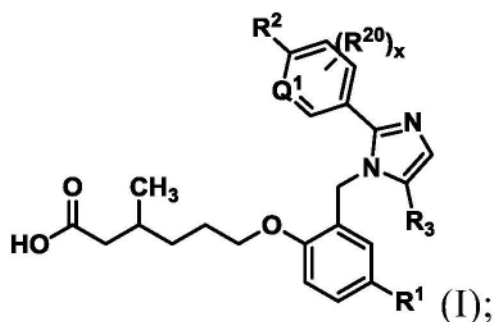
[0004] 过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPAR δ) 是一种能够调节线粒体生物合成的核受体。如通过引用并入本文的PCT/2014/033088中所示,调节PPAR δ 的活性可用于治疗与线粒体功能障碍有关的疾病、发育迟缓和症状,例如阿尔珀氏病、MERRF-肌阵挛性癫痫和破碎红纤维病、皮尔森综合征等。调节PPAR δ 活性在治疗其他病症如肌肉疾病、脱髓鞘疾病、血管疾病和代谢性疾病中是有效的。事实上,PPAR δ 是用于帮助治疗和预防线粒体疾病、肌肉相关疾病和紊乱以及其他相关病症的化合物的重要生物靶标。

[0005] 因此,本领域仍然需要能够在体外和体内有效且可靠地活化PPAR δ 的新型化合物。还需要具有改善的药代动力学性质和改善的代谢稳定性的PPAR δ 激活化合物。本发明解决了这些和其他这样的需求。

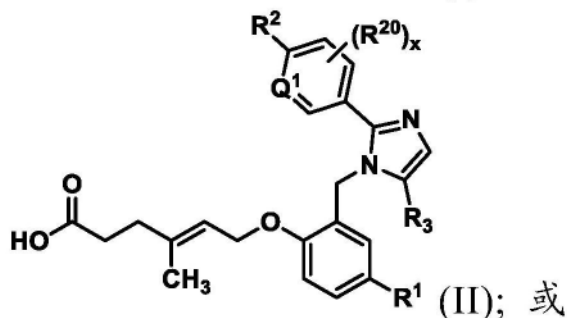
[0006] 发明概述

[0007] 本文提供可用于增加PPAR δ 活性的化合物和包含这类化合物的组合物。具体而言,本文公开了调节PPAR δ 活性的方法,用于治疗与线粒体功能障碍有关的疾病、发育迟缓和症状(参见例如实施例1)。例如,所公开的化合物和组合物可用于治疗线粒体疾病,例如阿尔珀氏病、CPEO-慢性进行性外部眼肌麻痹、Kearns-Sayra综合征(KSS)、Leber遗传性视神经病变(LHON)、MELAS-线粒体肌病、脑肌病、乳酸酸中毒和中风样发作、MERRF-肌阵挛性癫痫和破碎红纤维病、NARP-神经源性肌肉无力、共济失调和视网膜色素变性以及皮尔森综合征。或者,所公开的化合物和组合物可用于治疗其他PPAR δ -相关疾病,例如肾病,肌肉疾病,脱髓鞘疾病,血管疾病和代谢性疾病。例如,实施例3描述了使用化合物2d来改善杜兴氏肌营养不良(DMD)肌细胞中的线粒体生物合成和功能。实施例4描述了使用化合物2d来增加杜兴氏肌营养不良症小鼠模型中耐力运动的能力。实施例5描述了在杜兴氏肌营养不良的小鼠模型中使用化合物2d来减少营养不良肌肉表型。实施例6描述了化合物2a、2d和2n的口服给药以减少大鼠中缺血再灌注诱导的肾损伤。

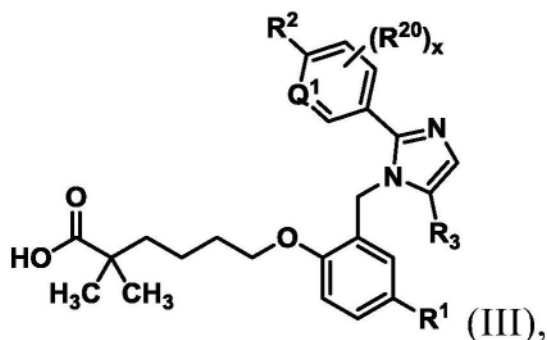
[0008] 在一个实施方案中,本文提供了式(I)、(II)或(III)的化合物:



[0009]



[0010]



[0011] 或其药学上可接受的盐,

[0012] 其中:

[0013] R^1 为氢、卤素、 $-C_1-C_4$ -烷基、 $-C_1-C_4$ -卤代烷基、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ -烷氧基、 $-C_1-C_4$ -卤代烷氧基或 $-C_3-C_6$ -环烷基;[0014] Q^1 是CH或N;[0015] R^2 是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ -烷基、 $-C_1-C_4$ -卤代烷基、 $-C_3-C_6$ -环烷基、 $-C_1-C_4$ -烷氧基、 $-C_1-C_4$ -卤代烷氧基、 $-S(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、5-或6-元杂环、芳基、5-元杂芳基、 $-\equiv R^{2A}$ 、 $-O(CH_2)_m R^{2B}$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 或 $-C(O)(C_1-C_4\text{-烷基})$,其中芳基和杂芳基任选地被卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ -烷基、甲酰基、乙酰基、乙酰氧基或羧基取代,并且其中m是值为1、2或3的整数;

[0016] x是值为1或2的整数;

[0017] R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为 $-C_1-C_4$ -烷基、 $-C_1-C_4$ -卤代烷基或 $-C_3-C_6$ -环烷基;[0018] 每个 R^{20} 独立地为氢、卤素、 $-C_1-C_4$ -烷基、 $-CN$ 或 $-C_1-C_4$ -烷氧基;和[0019] R^3 是 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ 。[0020] 式(I)、(II)和(III)的化合物的药物组合物也在本文中公开。具体的实施方案包含药学上可接受的载体或赋形剂以及一种或多种公开的化合物或其药学上可接受的盐。本发明的药物组合物可以用于治疗,例如用于治疗个体中的PPAR δ 相关疾病或病症。

[0021] 另一个实施方案包括通过向个体施用治疗有效量的一种或多种公开的化合物或其药学上可接受的盐或包含该化合物的药物组合物来治疗个体中的PPAR δ 相关疾病或病症。

[0022] 本文还提供一种或多种公开的化合物或其药学上可接受的盐或包含一种或多种公开的化合物的药物组合物用于制备用于治疗PPAR δ -相关疾病或病症的药物中的用途。

[0023] 在另一个实施方案中,本文提供的公开的化合物或其药学上可接受的盐或包含一种或多种公开的化合物的药物组合物用于治疗PPAR δ 相关疾病或病症。

附图说明

[0024] 图1是显示在杜兴氏肌营养不良 (DMD) 患者细胞中施用化合物2d增加脂肪酸氧化的图。

[0025] 图2是显示在DMD患者细胞中用化合物2d处理增加线粒体生物合成的图。

[0026] 图3是显示用化合物2d增加DMD模型小鼠 (mdx) 的跑步机跑步距离的图。

[0027] 图4是显示在用化合物2d治疗的mdx股四头肌中病理评分坏死减少的图。

[0028] 图5是显示在mdx小鼠中施用化合物2d减少坏死区域大小的图。

[0029] 图6是显示在mdx股四头肌中施用化合物2d减少炎症的图。

[0030] 图7是显示在mdx小鼠中施用化合物2d增加四头肌肌肉再生的图。

[0031] 图8是显示在mdx小鼠中施用化合物2d减少膈肌肌肉坏死的图。

[0032] 图9是显示mdx膈肌比健康非营养不良的对照小鼠膈肌更纤维化的图。

[0033] 图10是显示施用化合物2d减少mdx小鼠膈纤维化的图。

[0034] 图11是显示在急性肾损伤大鼠模型中口服施用化合物2a (图11A), 化合物2d (图11B) 和化合物2n (图11C) 的治疗效果的图。

具体实施方式

[0035] 过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPAR- δ) 也称为过氧化物酶体增殖物激活受体 β (PPAR- β) 或NR1C2 (核受体亚家族1,C组,成员2),是指核受体蛋白,作为调节基因表达的转录因子起作用。PPAR δ 的配体可以促进损伤后的成肌细胞增殖,例如骨骼肌损伤。PPAR δ (OMIM 600409) 序列是可公开获得的,例如来自 **GenBank®** 序列数据库 (例如,登录号NP_001165289.1 (人,蛋白质)、NP_035275 (小鼠,蛋白质)、NM_001171818 (人,核酸) 和NM_011145 (小鼠,核酸))。

[0036] 这里,短语“PPAR δ 激动剂”是指增加PPAR δ 活性的物质。通过将物质与表达PPAR δ 的细胞接触,检测它们与PPAR δ 的结合,然后检测用作PPAR δ 激活指示剂的信号,可以测试物质的PPAR δ 激动剂活性。

[0037] 定义

[0038] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷基”,如“烷氧基”、“卤代烷基”、“卤代烷氧基”、“环烷基”等是指饱和脂族直链或支链一价烃基。除非另有说明,烷基通常具有1-4个碳原子,即C₁-C₄-烷基。如本文所用,“C₁-C₄-烷基”基团是指具有1-4个碳原子的直链或支链排列的基团,并且包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0039] “烷氧基”是指通过氧连接原子连接的烷基,由-O-烷基表示。例如,“C₁-C₄-烷氧基”

包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基。

[0040] 术语“卤代烷基”和“卤代烷氧基”是指视情况而定可以被一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。例如，“ C_1-C_4 -卤代烷基”包括氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，二氯甲基，溴甲基，氟乙基，二氟乙基，二氯乙基和氯丙基，“ C_1-C_4 -卤代烷氧基”包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、溴甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、二氯乙氧基和氯丙氧基。

[0041] 术语“卤素”是指氟或氟代(F)、氯或氯代(Cl)、溴或溴代(Br)或碘或碘代(I)。

[0042] “芳基”的实例包括苯基、萘基、蒽基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4四氢萘基、茚基、茚满基和茚基。

[0043] “环烷基”是指3-12元饱和脂肪族环状烃基。它可以是单环、双环(例如桥连或稠合双环)或三环。例如，单环 C_3-C_6 -环烷基是指在单环中排列的具有3-6个碳原子的基团。例如，“ C_3-C_6 -环烷基”包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0044] “5或6元杂环”是指在单环中排列的具有5或6个环原子(包括1-3个环杂原子)的基团。“5-或6-元杂环”的实例包括但不限于吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、二氢咪唑、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢噻吩基、二氢苯硫基、二氢硫代吡喃基、四氢咪唑、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢苯硫基和四氢噻喃基。

[0045] “5元杂芳基”是指具有选自碳和至少一个(通常1至3个,更通常1或2个)杂原子(例如氧、氮或硫)的五个环原子的单环芳族环系。典型的例子是含有1或2个独立选自氮原子、硫原子和氧原子的原子的5元杂芳基,例如吡咯基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基等。

[0046] 如果一个基团被描述为“被取代”,则非氢取代基代替被取代的碳、硫或氮上的氢。因此,例如,取代的烷基是其中至少一个非氢取代基代替烷基取代基上的氢的烷基。为了说明,单氟烷基是被氟取代基取代的烷基,二氟烷基是被两个氟取代基取代的烷基。应认识到,如果取代基上有多于一个取代,则每个非氢取代基可以是相同的或不同的(除非另有说明)。本领域的普通技术人员将认识到,所提供的化合物和定义不包括不允许的取代模式(例如,被5个不同的基团取代的甲基等)。这样的不允许的取代模式被本领域普通技术人员清楚地认识到。

[0047] 具有一个或多个手性中心的化合物可以以各种立体异构形式存在。立体异构体是仅在空间排列上不同的化合物。立体异构体包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其外消旋体和混合物。术语“几何异构体”是指具有至少一个双键的化合物,其中该双键可以以顺式(cis,syn)、反式(trans,anti)、异侧(E)、和同侧(Z)形式以及它们的混合物存在。当公开的化合物通过结构命名或描述而没有指示立体化学时,应该理解的是,该名称或结构涵盖了一种或多种可能的立体异构体或几何异构体,或包含的立体异构体或几何异构体的混合物。

[0048] 当通过名称或结构描述几何异构体时,应该理解,所命名的或所描述的几何异构体的几何异构体纯度为以重量计至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%纯。几何异构体纯度通过将混合物中命名的或描述的几何异构体的重量除以混合物中所有几何异构体的总重量来确定。

[0049] 外消旋混合物是指50%的一种对映体和50%的相应对映体。当命名或描述具有一个手性中心的化合物而没有指示手性中心的立体化学时,应理解的是,该名称或结构包括化合物的两种可能的对映体形式(例如,对映体纯的、对映体富集的或外消旋的)。当命名或描述具有两个或更多个手性中心的化合物而没有指示手性中心的立体化学时,应理解的是,名称或结构包括化合物的所有可能的非对映异构体形式(例如,一种或多种非对映异构体的非对映异构体纯的、非对映异构体富集的和等摩尔混合物(例如外消旋混合物))。

[0050] 对映体和非对映体混合物可以通过公知的方法拆分为它们的组分对映体或立体异构体,例如手性-相气体色谱法、手性-相高效液相色谱法,将化合物结晶为手性盐配合物,或将化合物在手性溶剂中结晶。对映异构体和非对映异构体也可以通过众所周知的不对称合成方法从非对映异构体或对映体纯的中间体、试剂和催化剂获得。

[0051] 当化合物由指示单一对映异构体的名称或结构命名时,除非另有说明,所述化合物为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%光学纯(也称为“对映体纯”)。光学纯度是混合物中指定或描述的对映体的重量除以两种对映体混合物的总重量。

[0052] 当公开的化合物的立体化学通过结构命名或描述,并且所命名的或所描述的结构涵盖超过一种立体异构体(例如,以非对映异构体对)时,应理解包括包含的立体异构体之一或包含的立体异构体的任何混合物。应当进一步理解,所命名的或所描述的立体异构体的立体异构体纯度为至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%。在这种情况下,立体异构体纯度通过用名称或结构所包含的立体异构体混合物的总重量除以所有立体异构体混合物的总重量来确定。

[0053] 本教导中包括本文公开的化合物的药学上可接受的盐。公开的化合物具有碱性胺基,因此可以与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本文所述化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸和硫酸)和有机酸(例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、甲磺酸和对甲苯磺酸)的盐。例如,在一个实施方案中,酸加成盐是半硫酸盐。具有酸性基团例如羧酸的本教导的化合物可以与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的碱式盐包括铵盐、碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如镁盐和钙盐)和有机碱盐(例如葡甲胺盐)。

[0054] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激和过敏反应并与合理的利益/风险比相称的药用盐。药学上可接受的盐在本领域中是众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharm.Sci.,1977,66:1-19中描述了药理学上可接受的盐。

[0055] 本发明化合物的中性形式通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而由其相应的盐再生。化合物的母体形式可以与各种盐形式在某些物理性质方面不同,例如在极性溶剂中的溶解度。本文公开的化合物的中性形式也包括在本发明中。

[0056] 如本文所用,术语“施用”、“给予”、“给药”等是指可用于使组合物能够递送至期望的生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于关节内(关节中)、静脉内、肌肉内、肿瘤内、皮内、腹膜内、皮下、口服、局部、鞘内、吸入、透皮、直肠等。可以与本文描述的试剂和方法一起使用的施用技术见于例如Goodman和Gilman,The Pharmacological Basis of Therapeutics,最新版;Pergamon;和雷明顿药物科学(最新版),Mack Publishing Co., Easton,Pa。

[0057] 如本文所用,术语“共同施用”、“与……组合施用”以及它们的语法等价物意味着包括将两种或更多种治疗剂施用于单个个体,并且旨在包括其中药剂通过相同或不同的施用途径或在相同或不同的时间施用的治疗方案。在一些实施方案中,本文所述的一种或多种化合物将与其他药剂共同施用。这些术语包括向个体施用两种或更多种药剂,使得药剂和/或它们的代谢物同时存在于个体中。它们包括在分开的组合物中同时施用,在不同的时间在不同的组合物中施用,和/或以其中存在两种药剂的组合物施用。因此,在一些实施方案中,本文描述的化合物和其他药剂以单一组合物施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物和其他药剂在组合物中混合。

[0058] 一般而言,本文教导的化合物的有效量取决于各种因素而变化,例如给定的药物或化合物、药物制剂、给药途径、疾病或病症的类型、待治疗的个体或宿主的身份等,但是仍然可以由本领域技术人员常规地确定。本领域普通技术人员可以通过本领域已知的常规方法容易地确定有效量的本教导的化合物。

[0059] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指当给予个体时导致有益或期望结果的量,所述结果包括临床结果,例如,与对照相比抑制、压制或降低个体中治疗的病症的症状。例如,治疗有效量可以以单位剂量形式给予(例如每天1mg至约50g,例如每天1mg至约5g)。

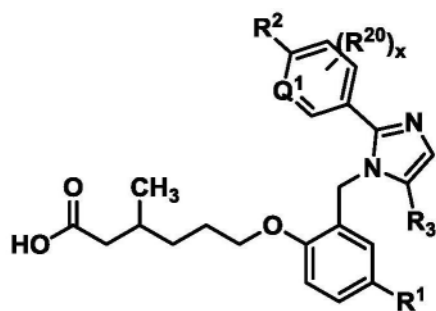
[0060] 考虑到病例的细节(例如个体、疾病、涉及的疾病状态、特定的治疗以及治疗是否是预防性的),主治医师将选择特定的施用模式和剂量方案。在几天到几个月甚至几年的时间内,治疗可以包括每天一次或每天多次或少于每天一次(例如每周或每月一次等)的剂量。然而,本领域普通技术人员使用所公开的PPAR激动剂作为指导,参看用于治疗PPAR δ 相关疾病的经批准的组合物的剂量,将立即认识到适当和/或等同剂量。

[0061] “个体”是哺乳动物,优选人,但也可以是兽医治疗的动物,例如,伴侣动物(例如狗、猫等),农场动物(例如牛、绵羊、猪、马等)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0062] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指有助于活性剂的配制和/或施用和/或被个体吸收的物质,并且可以包含在本公开的组合物中而不引起对该个体的显著不利的毒理作用。药学上可接受的载体和赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液、常规蔗糖、常规葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、风味剂、盐溶液(例如林格溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物,诸如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷和颜料等。这样的制剂可以被灭菌,并且如果需要,与不会有害地与本文提供的化合物反应或干扰本文提供的化合物的活性的辅助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香物质等混合。本领域普通技术人员将认识到其他药物载体和赋形剂适用于公开的化合物。

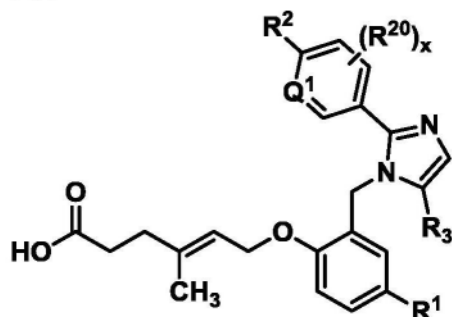
[0063] 本发明的化合物

[0064] 本文公开了具有通式(I)、(II)或者(III)的化合物的实施方案:



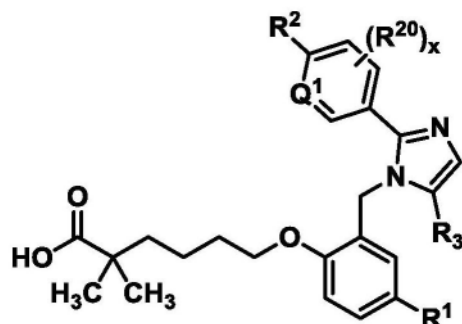
(I);

[0065]



(II); 或

[0066]



(III),

[0067] 或其药学上可接受的盐,

[0068] 其中:

[0069] R^1 为氢、卤素、 $-C_1-C_4$ -烷基、 $-C_1-C_4$ -卤代烷基、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ -烷氧基、 $-C_1-C_4$ -卤代烷氧基或 $-C_3-C_6$ -环烷基;

[0070] Q^1 是CH或N;

[0071] R^2 是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ -烷基、 $-C_1-C_4$ -卤代烷基、 $-C_3-C_6$ -环烷基、 $-C_1-C_4$ -烷氧基、 $-C_1-C_4$ -卤代烷氧基、 $-S(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-SO_2(C_1-C_4-烷基)$ 、5-或6-元杂环、芳基、5-元杂芳基、 $-R^{2A}$ 、 $-O(CH_2)_m R^{2B}$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 或 $-C(O)(C_1-C_4-烷基)$,其中芳基和杂芳基任选地被卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ -烷基、甲酰基、乙酰基、乙酰氧基或羧基取代,并且其中m是值为1、2或3的整数;

[0072] x是值为1或2的整数;

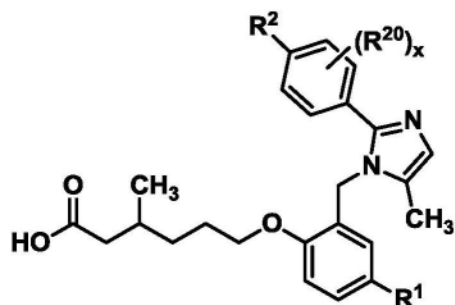
[0073] R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为 $-C_1-C_4$ -烷基、 $-C_1-C_4$ -卤代烷基或 $-C_3-C_6$ -环烷基;

[0074] 每个 R^{20} 独立地为氢、卤素、 $-C_1-C_4$ -烷基、 $-CN$ 或 $-C_1-C_4$ -烷氧基;和

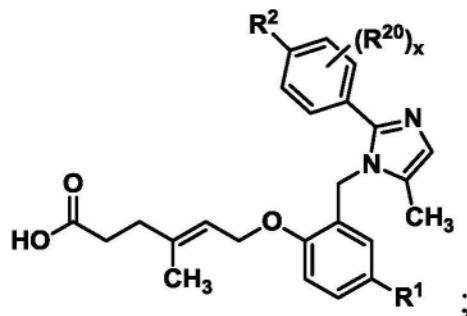
[0075] R^3 是 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ 。

[0076] 在第一个实施方案中,化合物具有式(I)、(II)或(III)的结构,其中 R^3 为 CH_3 ,并且其余变量与以上定义相同。

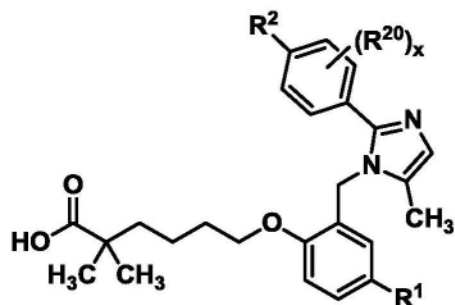
[0077] 在第二个实施方案中,化合物具有式(Ia)、(IIa)或(IIIa)的结构:



(Ia);



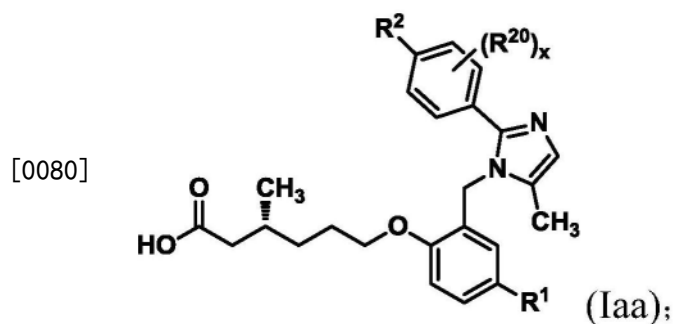
(IIa);或



(IIIa);

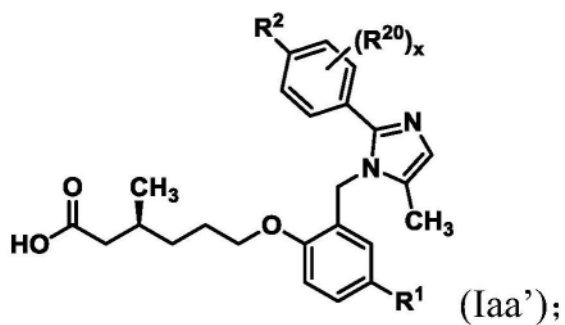
[0078] 或其药学上可接受的盐,其中变量如对式(I)、(II)和(III)所定义。

[0079] 在第三个实施方案中,所述化合物具有式(Iaa)的结构:



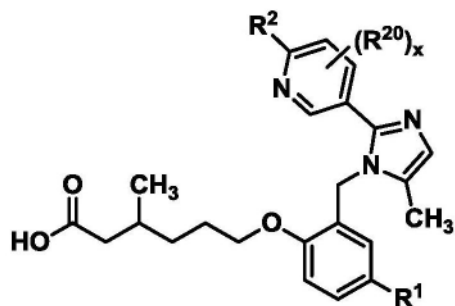
[0081] 或者可选地,式(Iaa')的结构:

[0082]



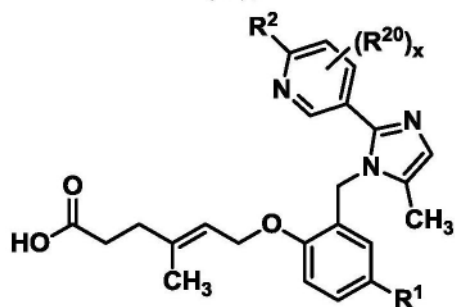
[0083] 或其药学上可接受的盐,其中变量如第一个实施方案中所定义。

[0084] 在第四个实施方案中,化合物具有式 (Ib)、(IIb) 或 (IIIb) 的结构:

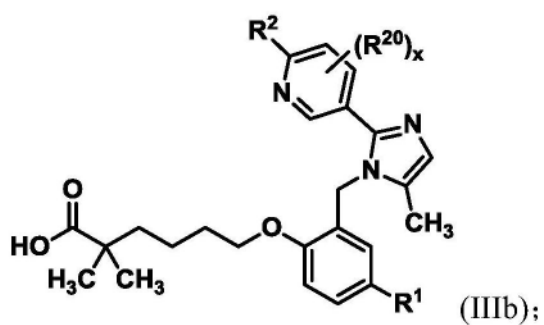


(Ib);

[0085]



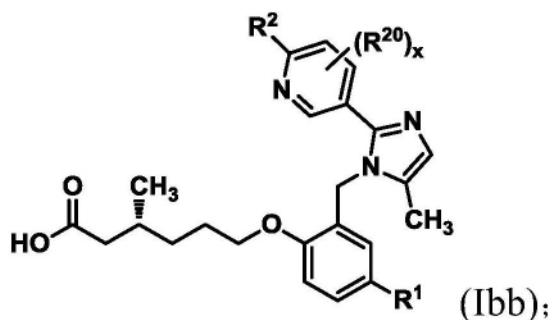
(IIb); 或



[0086] 或其药学上可接受的盐,其中变量如第一个实施方案中所定义。

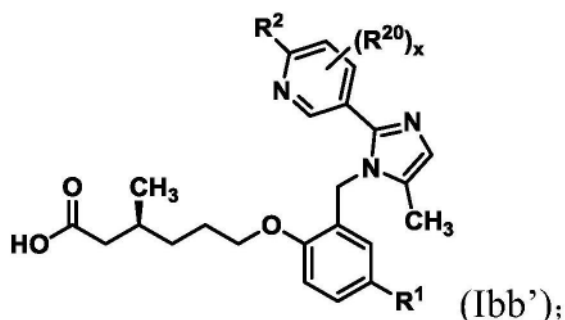
[0087] 在第五个实施方案中,化合物具有式 (Ibb) 的结构:

[0088]



[0089] 或者可选地,式(Ibb')的结构:

[0090]



[0091] 或其药学上可接受的盐,其中变量如第一个实施方案中所定义。

[0092] 在第六个实施方案中,所述化合物具有式(I) - (III)、(Ia) - (IIIa)、(Iaa)、(Ib) - (IIIb)或(Ibb)的任一结构,其中 R^2 为卤素, $-C_1-C_4$ -烷基, $-C_1-C_4$ -卤代烷基, $-C_1-C_4$ -卤代烷氧基, $-S(C_1-C_4\text{-烷基})$ 或呋喃基,其中所述呋喃基可任选被 $-C_1-C_4$ -烷基取代;其余变量如第一个实施方案中所定义。

[0093] 在第七个实施方案中,所述化合物具有式(I) - (III)、(Ia) - (IIIa)、(Iaa)、(Ib) - (IIIb)或(Ibb)的任一结构,其中 R^2 为卤素、 $-CH_3$ 、 $-C_1$ -卤代烷基、 $-C_1$ -卤代烷氧基、 $-SCH_3$ 或呋喃基,其中所述呋喃基可任选地被 $-CH_3$ 取代;其余变量如第一实施方案中所定义。

[0094] 在第八个实施方案中,该化合物具有式(I) - (III)、(Ia) - (IIIa)、(Iaa)、(Ib) - (IIIb)或(Ibb)的任一结构,其中 R^2 为卤素, $-CH_3$ 、 $-C_1$ -卤代烷基、 $-C_1$ -卤代烷氧基或 $-SCH_3$,其余变量如第一个实施方案中所定义。

[0095] 在第九个实施方案中,所述化合物具有式(I) - (III)、(Ia) - (IIIa)、(Iaa)、(Ib) - (IIIb)或(Ibb)的任一结构,其中 R_2 是氯、未取代的呋喃基、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-SCH_3$,其余变量如第一个实施方案中所定义。

[0096] 在第十个实施方案中,所述化合物具有式(I) - (III)、(Ia) - (IIIa)、(Iaa)、(Ib) - (IIIb)或(Ibb)的任一结构,其中 R^2 是 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$,其余变量如第一个实施方案中所定义。

[0097] 在第十一个实施方案中,所述化合物具有式(I) - (III)、(Ia) - (IIIa)、(Iaa)、(Ib) - (IIIb)或(Ibb)的任一结构,其中 R^2 是 $-CF_3$,其余变量如第一个实施方案中所定义。

[0098] 在第十二个实施方案中,所述化合物具有式(I) - (III)、(Ia) - (IIIa)、(Iaa)、(Ib) - (IIIb)或(Ibb)的任一结构,其中 R^1 是氢或卤素;并且其余变量如在第一个、第六个、第七个、第八个、第九个、第十个或第十一个实施方案中所定义。

[0099] 在第十三个实施方案中,所述化合物具有式(I) - (III)、(Ia) - (IIIa)、(Iaa)、(Ib) - (IIIb)或(Ibb)的任一结构,其中 R^1 是氢或氟;并且其余变量如在第一个、第六个、第七个、第八个、第九个、第十个或第十一个实施方案中所定义。

[0100] 在第十四个实施方案中,所述化合物具有式(I) - (III)、(Ia) - (IIIa)、(Iaa)、(Ib) - (IIIb)或(Ibb)的任一结构,其中每个 R^{20} 独立地为氢或卤素;并且其余变量如在第一个、第六个、第七个、第八个、第九个、第十个、第十一个、第十二个或第十三个实施方案中所定义。

[0101] 在第十五个实施方案中,所述化合物具有式(I) - (III)、(Ia) - (IIIa)、(Iaa)、(Ib) - (IIIb)或(Ibb)的任一结构,其中 R^{20} 是氢或氟;并且其余变量如在第一个、第六个、第七个、第八个、第九个、第十个、第十一个、第十二个或第十三个实施方案中所定义。

[0102] 在第十六个实施方案中,所述化合物具有式(Iaa)或(Ibb)的任一结构,其中 R^1 是氢或氟, R^2 是 C_1 - C_4 -卤代烷基或 C_1 - C_4 -卤代烷氧基, R^{20} 是氢,并且x是值为1的整数。

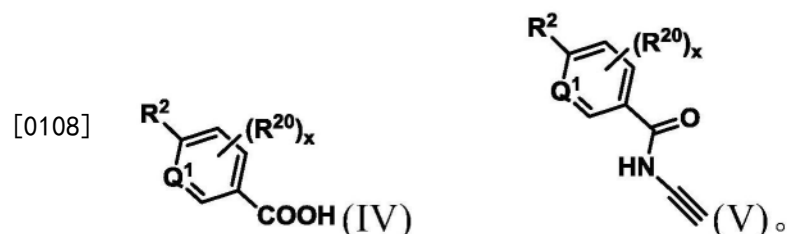
[0103] 在第十七个实施方案中,所述化合物具有式(Iaa)或(Ibb)的任一结构,其中 R^1 是氢或氟, R^2 是三氟甲基或三氟甲氧基, R^{20} 是氢,并且x是值为1的整数。

[0104] 在某些实施方案中,本发明是本申请的示例部分中描述的任何一种化合物;这些化合物的药学上可接受的盐以及中性形式也包括在本发明中。具体而言,所公开的实施方案涉及实施例2a-2u中描述的任何一种化合物;这些化合物的药学上可接受的盐以及中性形式也包括在所公开的实施方案中。在优选实施方案中,公开的实施方案涉及化合物2a-2u中的任何一种;这些化合物的药学上可接受的盐以及中性形式也包括在所公开的实施方案中。

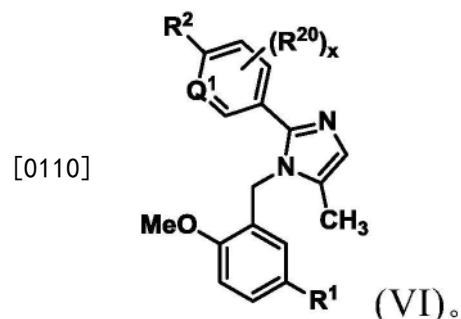
[0105] 本发明的另一个实施方案是本文公开的化合物的水合物或其他溶剂合物,例如式(I)、(II)和(III)的任一化合物或其药学上可接受的盐的乙醇酸盐和晶体多晶型物质。

[0106] 制备本发明化合物的方法

[0107] 公开了制备式(I)、(II)和(III)的化合物的方法。通常,其中 R_3 为 $-CH_3$ 的式(I)化合物可通过使式(IV)化合物与丙-2-炔-1胺反应,得到式(V)化合物:

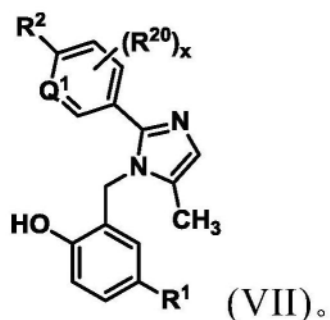


[0109] 随后可以使式(V)的化合物与2-甲氧基苄胺反应,得到式(VI)的化合物:



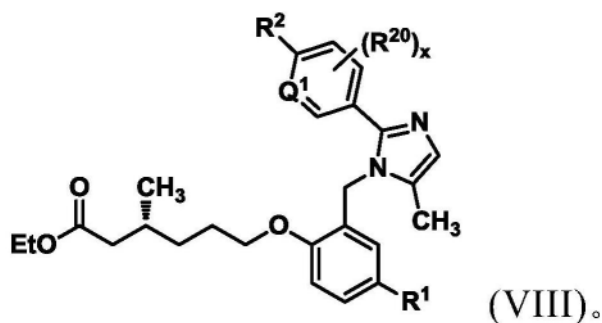
[0111] 然后可使式(IV)的化合物经历去甲基化条件以提供式(VII)的化合物:

[0112]



[0113] 式(VII)化合物可以与(R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯反应,得到式(VIII)化合物:

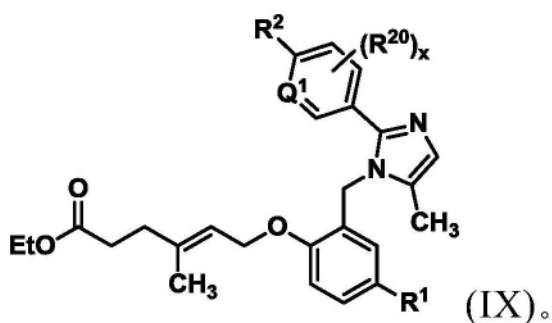
[0114]



[0115] 随后,式(VII)化合物可以经历水解条件以提供式(I)化合物。

[0116] 类似地,式(VII)化合物可以通过使式(VII)化合物与(E)-6-溴-4-甲基己-4-烯酸乙酯反应得到式(IX)化合物:

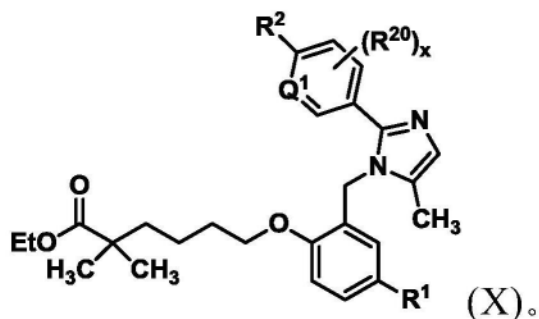
[0117]



[0118] 随后式(IX)化合物的水解产生式(II)化合物。

[0119] 同样地,可以通过使式(VII)化合物与(E)-6-溴-2,2-二甲基己-4-烯酸乙酯反应得到式(X)的化合物来制备式(III)的化合物:

[0120]



[0121] 随后式(X)化合物的水解产生式(III)化合物。

[0122] 用于制备式(I)、(II)和(III)的示例性化合物的详细合成方案在实施例2a-2u中给出。

[0123] 治疗方法

[0124] 公开了治疗个体中PPAR δ 相关疾病或病症的方法。该方法可以包括向个体施用治疗有效量的一种或多种本文提供的化合物或组合物。

[0125] 在一个实施方案中,PPAR δ 相关疾病是线粒体疾病。线粒体疾病的例子包括但不限于阿尔珀氏病、CPEO-慢性进行性外部眼肌麻痹、Kearns-Sayra综合征(KSS)、Leber遗传性视神经病(LHON)、MELAS-线粒体肌病、脑肌病、乳酸酸中毒和中风样发作、MERRF-肌阵挛性癫痫和破碎红纤维病、NARP-神经原性肌肉无力、共济失调和色素性视网膜炎以及皮尔森综合征。

[0126] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是血管疾病(例如心血管疾病或将受益于显示血流受损或不足的组织中增加的血管形成的任何疾病)。在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是肌肉疾病,例如肌营养不良。肌营养不良的实例包括但不限于杜兴氏肌营养不良、贝克氏肌营养不良、肢带型肌营养不良、先天性肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、肌强直性肌营养不良、眼咽肌营养不良、远端肌营养不良和Emery-Dreifuss肌营养不良。

[0127] 在一些实施方案中,PPAR δ 相关疾病或病症是脱髓鞘疾病,如多发性硬化症、腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease)、Pelizaeus-Merzbacher病、脑脊髓炎、视神经脊髓炎、肾上腺脑白质营养不良或Guillain-Barre综合征。

[0128] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是代谢性疾病。代谢性疾病的例子包括但不限于肥胖症、高甘油三酯血症、高脂血症、低 α 脂蛋白血症、高胆固醇血症、血脂异常、X综合征和II型糖尿病。

[0129] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是肌肉结构障碍。肌肉结构障碍的例子包括但不限于Bethlem肌病、中央轴突症、先天性纤维型失衡、远端肌营养不良(MD)、Duchenne&BeckerRMD、Emery-DreifussMD、面肩肱型MD、均质小体肌病、肢带型MD、肌肉钠通道障碍、肌强直性软骨营养不良、肌强直性营养不良、肌管肌病、黑质体病、眼咽MD和压力性尿失禁。

[0130] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是神经元激活障碍。神经元激活障碍的实例包括但不限于肌萎缩性侧索硬化症、腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease)、Guillain-Barre综合征、Lambert-Eaton综合征、多发性硬化症、重症肌无力、神经损伤、周围神经病变、脊髓性肌萎缩症、迟发性尺神经麻痹和中毒性肌肉神经障碍。

[0131] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是肌肉疲劳障碍。肌肉疲劳障碍的实例包括但不限于慢性疲劳综合征、糖尿病(I型或II型)、糖原贮积病、纤维肌痛、弗里德赖希共济失调、间歇性跛行、脂质贮积性肌病、MELAS、粘多糖贮积症、庞贝氏病和甲状腺毒性肌病。

[0132] 在一些实施方案中,PPAR δ 相关疾病是肌肉质量障碍。肌肉质量障碍的实例包括但不限于恶病质、软骨退化、脑瘫、隔室综合征、危重病肌病、包涵体肌炎、肌萎缩(停用)、肌肉减少症、类固醇肌病和系统性红斑狼疮。

[0133] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是 β 氧化疾病。

[0134] β 氧化疾病的例子包括但不限于全身肉碱转运蛋白、肉碱棕榈酰转移酶(CPT) II缺陷、极长链酰基辅酶A脱氢酶(LCHAD或VLCAD)缺陷、三功能酶缺陷、中链酰基辅酶A脱氢酶(MCAD)缺乏症、短链酰基辅酶A脱氢酶(SCAD)缺乏症和核黄素反应性 β 氧化障碍(RR-MADD)。

[0135] 在一些实施方案中,PPAR δ 相关疾病是血管疾病。血管疾病的例子包括但不限于外周血管功能不全、外周血管疾病、间歇性跛行、外周血管疾病(PVD)、外周动脉疾病(PAD)、外

周动脉闭塞性疾病 (PAOD) 和外周闭塞性动脉病。

[0136] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是眼血管疾病。眼血管疾病的例子包括但不限于年龄相关性黄斑变性 (AMD)、斯特格病、高血压性视网膜病、糖尿病性视网膜病、视网膜病、黄斑变性、视网膜出血和青光眼。

[0137] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是肌肉眼疾病。肌肉眼疾病的实例包括但不限于斜视 (对眼/游走眼/角膜白斑眼肌瘫痪)、渐进性外眼肌麻痹、内斜视、外斜视、折射和调节障碍、远视、近视、散光、屈光参差症、老花眼、适应障碍或内部眼肌麻痹。

[0138] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是代谢性疾病。代谢性疾病的例子包括但不限于高脂血症、血脂蛋白异常、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、HDL低胆固醇血症、LDL高胆固醇血症和/或HDL非胆固醇血症、VLDL高蛋白血症、异常脂蛋白血症、载脂蛋白A-I低蛋白血症、动脉粥样硬化、动脉硬化疾病、心血管系统疾病、脑血管病、外周血液循环疾病、代谢综合征、X综合征、肥胖症、糖尿病 (I型或II型)、高血糖症、胰岛素抗性、葡萄糖耐量降低、高胰岛素血症、糖尿病并发症、心功能不全、心肌梗塞、心肌病、高血压、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、血栓、阿尔茨海默病、神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、多发性硬化症、肾上腺白质营养不良、皮炎、牛皮癣、痤疮、皮肤老化、毛发畸变、炎症、关节炎、哮喘、过敏性肠综合征、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病和胰腺炎。

[0139] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是癌症。癌症的例子包括但不限于结肠癌、大肠癌、皮肤癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和/或肺癌。

[0140] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是缺血性损伤。缺血性损伤的例子包括但不限于:心脏缺血,如心肌梗塞;脑缺血 (例如急性缺血性中风;脑慢性缺血,如血管性痴呆;短暂性脑缺血发作 (TIA);肠缺血,如缺血性结肠炎;肢体缺血,如急性臂或腿局部缺血;皮下局部缺血,如紫绀或坏疽;和缺血性器官损伤,如缺血性肾损伤 (IRI)。

[0141] 在其他实施方案中,PPAR δ 相关疾病是肾脏疾病。肾脏疾病的实例包括但不限于肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征、高血压性肾硬化、急性肾炎、复发性血尿、持续性血尿、慢性肾炎、急进性肾炎、急性肾损伤 (也称为急性肾衰竭)、慢性肾衰竭、糖尿病肾病或巴特综合征。通过引用并入本文的PCT/US2014/033088证实PPAR δ 的遗传和药理学活化促进急性热损伤小鼠模型中的肌肉再生。因此,还提供了PPAR δ 作为增强骨骼肌再生效率的治疗靶点的用途。

[0142] 药物组合物及其施用

[0143] 额外的治疗剂

[0144] 公开了药物组合物,其包含一种或多种本文提供的化合物 (例如1、2、3、4或5种这样的化合物),并且典型地至少一种另外的物质,例如赋形剂,不同于本公开的那些的已知治疗剂,以及它们的组合。在一些实施方案中,公开的PPAR激动剂可以与已知对所公开的PPAR激动剂具有有益活性的其他药剂组合使用。例如,公开的化合物可以单独施用或与一种或多种其他PPAR激动剂组合施用,一种或多种其他PPAR激动剂如噻唑烷二酮 (包括罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮及其组合) 或磺酰脲药物或其药学上可接受的盐 (例如甲苯磺丁脲、甲磺氮草脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、格列派特、格列生脲、格列波脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲、格列齐特以及这些化合物的药学上可接受的盐),或莫格他唑、法格列酮、纳格他唑 (naveglitazar)、那格列酮 (netoglitazone)、来格列酮、K-111、GW-677954、(-)-卤酚酯、

酸、花生四烯酸、安妥明、吉非罗齐、非诺贝特、环丙贝特、苯扎贝特、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、美伐他汀、氟伐他汀、吲哚美辛、非诺洛芬、布洛芬以及这些化合物的药学上可接受的盐。

[0145] 在一个实施方案中,公开的化合物可以与右旋安非他命,苯丙胺,马吲哚或芬特明组合给药;并与具有抗炎作用的药物联合给药。

[0146] 此外,当用于治疗代谢病症时,本文提供的药物组合物可以与对代谢紊乱或病症具有有利作用的一种或多种药理活性物质作为联合疗法施用。例如,所公开的药物组合物可以与用于治疗降低血糖的代谢和心血管疾病药物的RXR激动剂;抗糖尿病药物,如胰岛素和胰岛素衍生物,包括Lantus、Apidra和其他速效胰岛素,以及GLP-1受体调节剂;用于治疗血脂异常的活性成分;抗动脉粥样硬化药物;抗肥胖药物;抗炎活性成分;用于治疗恶性肿瘤的活性成分;抗血栓形成活性成分;用于治疗高血压的活性成分;用于治疗心力衰竭的活性成分及其组合联合给药。

[0147] 施用方法

[0148] 向个体提供治疗有效量的化合物的精确量将取决于给药方式、疾病和/或病症的类型和严重程度以及个体的特征,例如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。本领域普通技术人员将能够根据这些和其他因素确定合适的剂量。当与其他治疗剂组合施用时,任何其他治疗剂的“治疗有效量”将取决于所用药物的类型。合适的剂量对于批准的治疗剂是已知的,并且可以由本领域普通技术人员根据个体的状况、治疗的病症类型和通过以下使用的本发明化合物的量进行调整,例如,在文献中报道和在Physician's Desk Reference (第57版,2003)中推荐的剂量。

[0149] 例如,治疗有效量可以以单位剂量形式给出(例如,每天0.1mg至约50g)。

[0150] 所公开的PPAR δ 激动剂可以通过本领域技术人员已知的途径施用于个体。给药途径的实例包括但不限于胃肠外,例如静脉内、皮内、皮下、口服、鼻内(例如吸入)、透皮、局部、透粘膜和直肠给药。示出了本发明化合物2a、化合物2d和化合物2n的本发明化合物口服给药的示例性方法(参见实施例6)。在美国临时申请第62/404,390号中描述了用于静脉内施用本发明化合物的示例性方法,其通过引用并入本文。

[0151] 通过静脉内制剂施用治疗剂在制药工业中是众所周知的。静脉内制剂包含溶解于药学上可接受的溶剂或溶液中的药物活性剂,药学上可接受的溶剂或溶液例如无菌水、生理盐水溶液、乳酸林格氏液或其他盐溶液,例如林格氏溶液。

[0152] 通常将口服制剂制成压片制剂,例如片剂或丸剂的形式。片剂可含有例如约5-10%的活性成分(例如,式(I)、(II)或(III)的盐);约80%的填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂和粘合剂;和10%确保片剂在胃或肠中易于崩解、解聚和溶解的化合物。药丸可以涂上糖、清漆或蜡以掩饰味道。

[0153] 实施例

[0154] 实施例1a

[0155] PPAR δ 活性筛选

[0156] 细胞培养和转染:将CV-1细胞在DMEM+10%炭剥离的FCS中生长。转染前一天将细胞接种到384孔板中以在转染时50-80%的汇合。按照制造商的说明书(Roche)使用FuGene转染试剂每孔转染总共0.8gDNA,其含有0.64微克pCMX-PPAR Δ LBD、0.1微克pCMX β Gal、0.08

微克pGLMH2004报道分子和0.02微克pCMX空载体。允许细胞表达蛋白48小时,然后加入化合物。

[0157] 质粒:人PPAR δ 被用于PCR扩增PPAR δ LBD。PPAR δ 同种型的扩增cDNA配体结合结构域(LBD)是(PPAR δ 氨基酸128至C-末端),并通过将框内片段亚克隆到载体pCMX GAL中而融合至酵母转录因子GAL4的DNA结合结构域(DBD)(Sadowski等人(1992),Gene 118,137),产生质粒pCMX-PPAR Δ LBD。通过测序验证确保融合。pCMXMH2004萤光素酶报道分子在最低限度的真核生物启动子下含有GAL4 DNA应答元件的多个拷贝(Hollenberg and Evans,1988)。生成了pCMX β Gal。

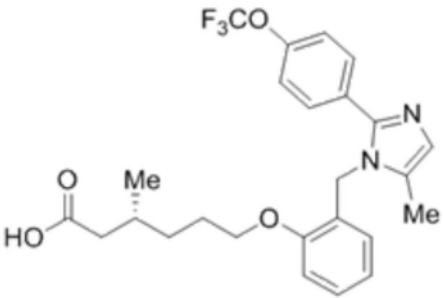
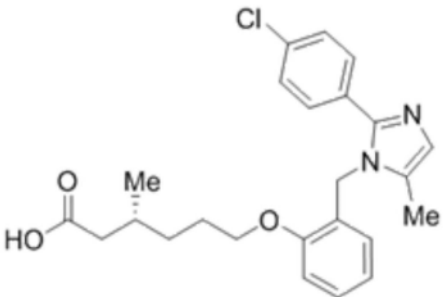
[0158] 化合物:将所有化合物溶于DMSO中并在加入细胞后以1:1000稀释。以0.001-100 μ M的浓度一式四份测试化合物。细胞用化合物处理24小时,随后进行萤光素酶测定。每个化合物在至少两个单独的实验中进行测试。

[0159] 萤光素酶测定:将包含测试化合物的培养基抽吸并用PBS洗涤。然后将50 μ l含有1mM Mg⁺⁺和Ca⁺⁺的PBS加入到每个孔中。根据制造商的说明书(Packard Instruments)使用LucLite试剂盒进行萤光素酶测定。通过在Perkin Elmer Envision读数器上计数来定量发光。为了测量3-半乳糖苷酶活性,将来自每种转染裂解物的25 μ l上清液转移到新的384微孔板中。使用来自Promega的试剂盒在微孔板中进行 β -半乳糖苷酶测定,并在Perkin Elmer Envision读数器中读取。使用 β -半乳糖苷酶数据来归一化(转染效率,细胞生长等)萤光素酶数据。

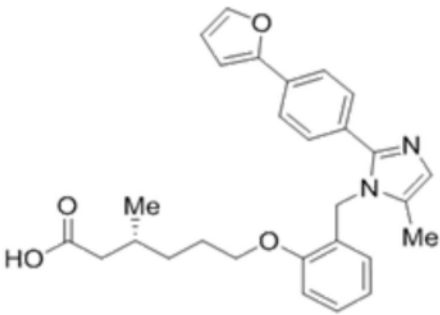
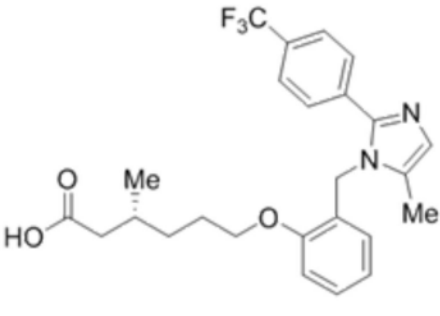
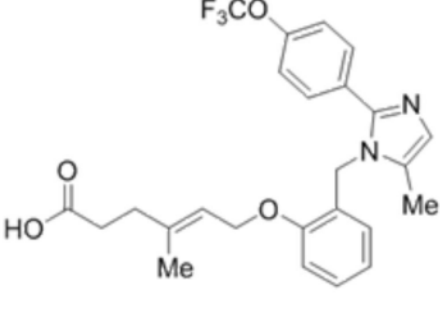
[0160] 统计学方法:化合物的活性计算为与未处理的样品相比的倍数诱导。对于每种化合物,与GW501516(PPAR δ 激动剂)相比,效力(最大活性)以相对活性给出。 EC_{50} 是提供最大观察活性的50%的浓度。使用GraphPad PRISM(GraphPad Software, San Diego, CA)通过非线性回归计算 EC_{50} 值。

[0161] 表1.PPAR δ 活性筛选

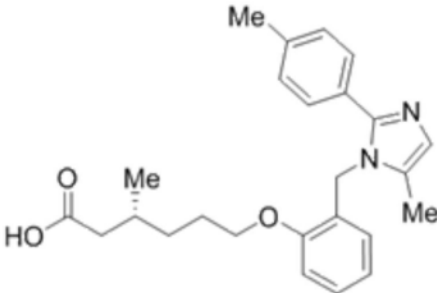
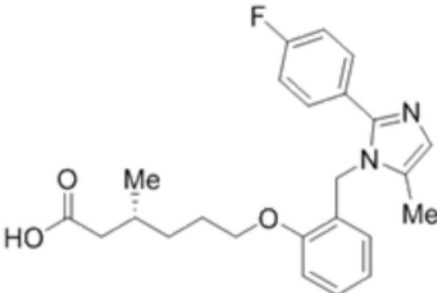
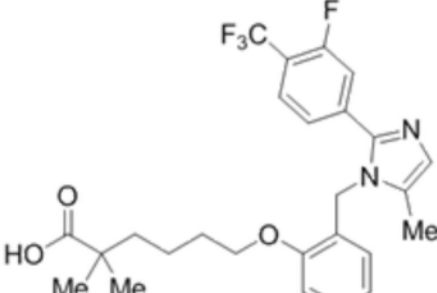
[0162]

化合物	结构	Mol.Wt	PPAR δ 转录激活 EC50 (nM)
化合物 2a		476.50	1.00
化合物 2b		426.93	7.80

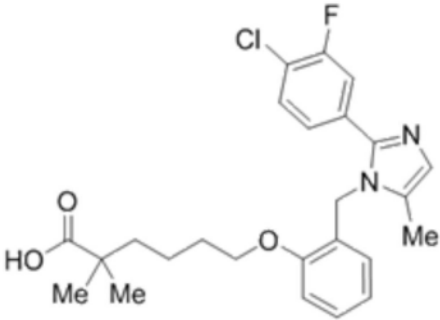
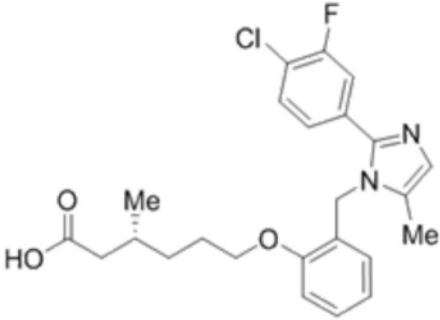
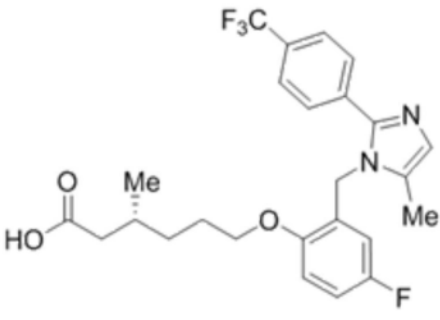
[0163]

化合物	结构	Mol.Wt	PPAR δ 转录激活 EC50 (nM)
化合物 2c		458.54	3.70
化合物 2d		460.41	0.10
化合物 2e		474.47	0.20

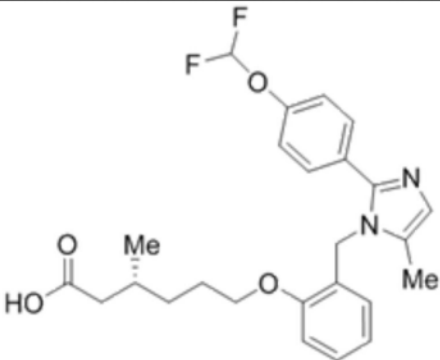
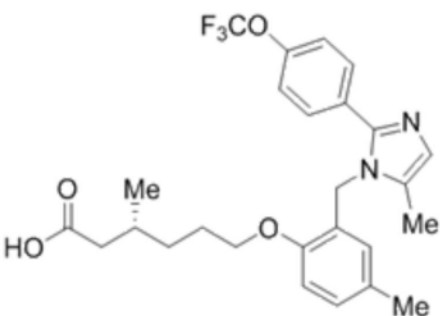
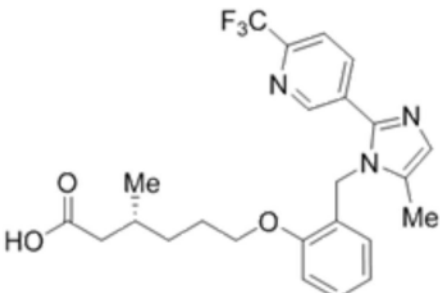
[0164]

化合物	结构	Mol.Wt	PPAR δ 转录激活 EC50 (nM)
化合物 2f		406.52	24.30
化合物 2g		410.48	39.00
化合物 2h		492.50	3.50

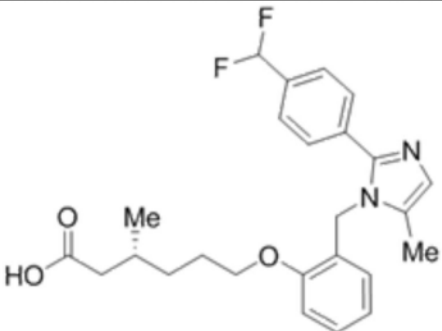
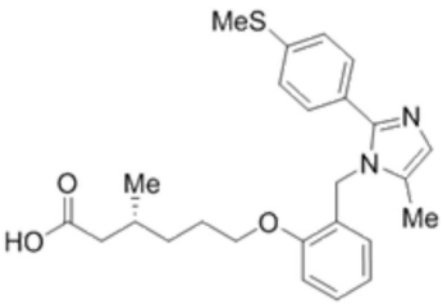
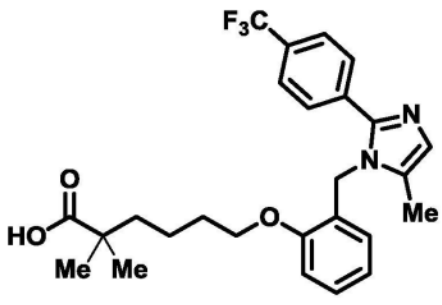
[0165]

化合物	结构	Mol.Wt	PPAR δ 转录激活 EC50 (nM)
化合物 2i		458.95	18.80
化合物 2j		444.93	0.80
化合物 2k		478.47	6.60

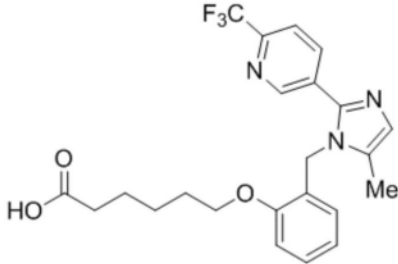
[0166]

化合物	结构	Mol.Wt	PPAR δ 转录激活 EC50 (nM)
化合物 2l		458.50	13.50
化合物 2m		490.51	0.50
化合物 2n		461.49	4.40

[0167]

化合物	结构	Mol.Wt	PPAR δ 转录激活 EC50 (nM)
化合物 2o		442.50	9.90
化合物 2p		438.58	13.10
化合物 2q		473.51	14.30

[0168]

化合物	结构	Mol.Wt	PPAR δ 转录激活 EC50 (nM)
[0169] 对照化合物 2		447.18	3.80

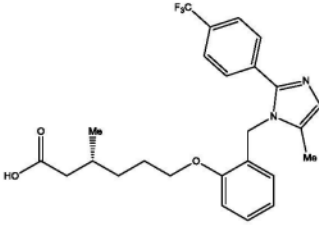
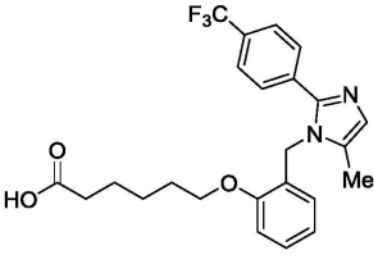
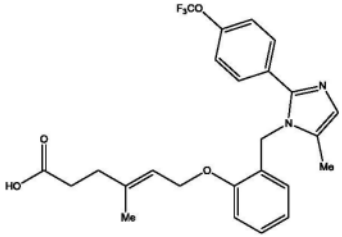
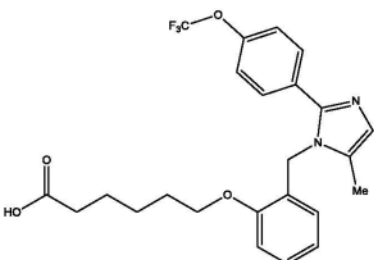
[0170] 本发明的某些化合物显示出PPAR δ 的激动活性和对PPAR δ 的选择性。另外,与对照化合物相比,本发明的某些化合物显示出改善的清除率。而且,与对照化合物相比,本发明的某些化合物显示出低hERG抑制。

[0171] 实施例1b

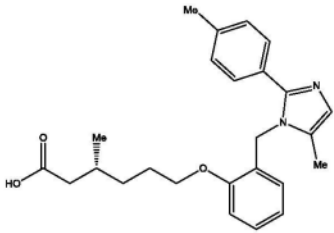
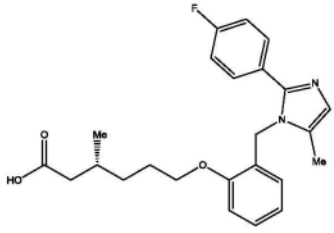
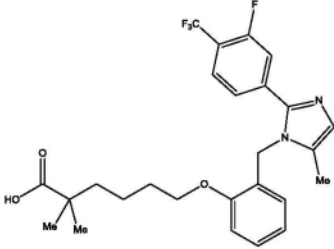
[0172] 药代动力学 (PK) 筛选 (I.V.)

[0173] 在该实施例中,测定了本文公开的几种PPAR δ 激动剂在雄性CD1小鼠中的静脉内PK曲线。可以使用类似的方法分析本文提供的其他化合物。如下所述,所有化合物以1mg/kg (i.v.) 分别给予CD1小鼠,除了对照化合物2c以3mg/kg (i.v.) 给药外。

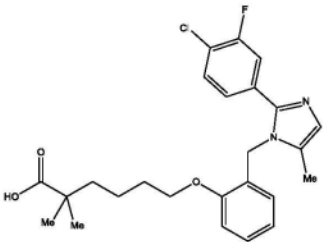
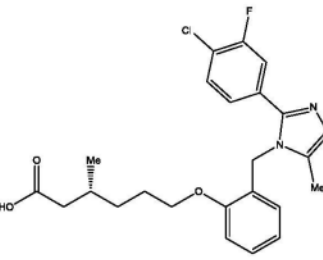
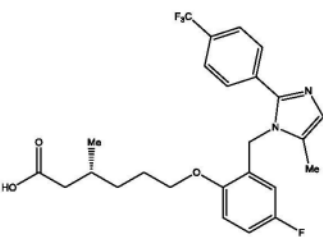
[0175]

实施 例 编号	结构	I.V. (1 mg/kg 剂 量)		对照结构	I.V. (1 mg/kg 剂量)	
		高 或 低 CL	CL (mL /min /kg)		高 或 低 CL	CL (mL /min /kg)
2d		低	25		由于低暴露导致数据无法测量	
2e		低	70		高	18 5

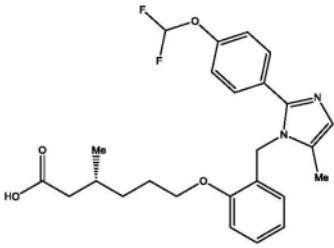
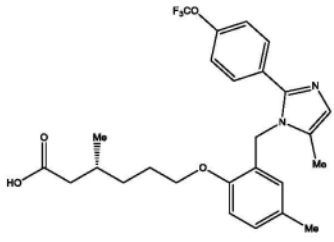
[0176]

实施 例 编号	结构	I.V. (1 mg/kg 剂 量)		对照结构	I.V. (1 mg/kg 剂量)	
		高 或 低 CL	CL (mL /min /kg)		高 或 低 CL	CL (m L/ mi n/k g)
2f		--	--	---	--	--
2g		--	--	---	--	--
2h		低	25	---	--	--

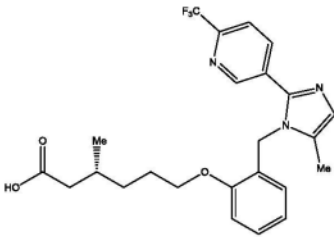
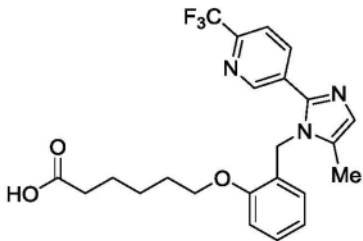
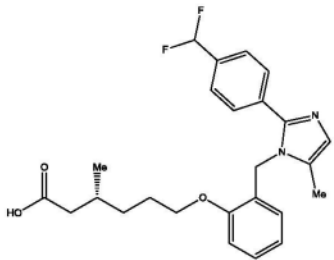
[0177]

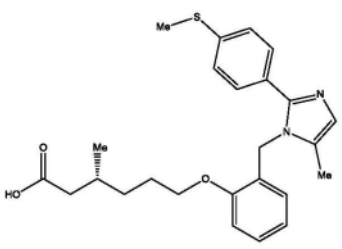
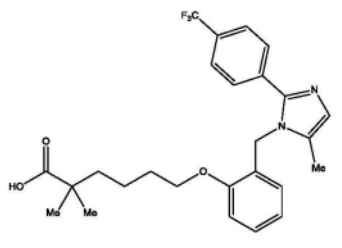
实施例 编号	结构	I.V. (1 mg/kg 剂 量)		对照结构	I.V. (1 mg/kg 剂量)	
		高 或 低 CL	CL (mL /min /kg)		高 或 低 CL	CL (mL /min /kg)
2i		--	--	---	--	--
2j		低	38	---	--	--
2k		低	17	---	--	--

[0178]

实施 例 编号	结构	I.V. (1 mg/kg 剂 量)		对照结构	I.V. (1 mg/kg 剂量)	
		高 或 低 CL	CL (mL /min /kg)		高 或 低 CL	CL (m L/ mi n/k g)
2l		--	--	---	--	--
2m		低	85	---	--	--

[0179]

实施 例 编号	结构	I.V. (1 mg/kg 剂 量)		对照结构	I.V. (1 mg/kg 剂量)	
		高 或 低 CL	CL (mL /min /kg)		高 或 低 CL	CL (mL /min /kg)
2n		低	62		由于低暴露导致数据无法测量	
2o		--	--	---	--	--

实施 例 编号	结构	I.V. (1 mg/kg 剂 量)		对照结构	I.V. (1 mg/kg 剂量)	
		高 或 低 CL	CL (mL /min /kg)		高 或 低 CL	CL (mL /min /kg)
[0180]	2p 	--	--	---	--	--
	2q 	低	11	---	--	--

[0181] *3mg/kg i.v.剂量

[0182] 基于所报告的小鼠肝血流量值 (CL=85mL/min • kg) 分配高或低的清除率 (CL) 值。在给予1mg/kg或3mg/kg剂量后,从CD-1小鼠中化合物的i.v.药代动力学曲线获得血浆CL值。参见Boxenbaum H. (1980) Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow and antipyrine intrinsic clearance in extrapolation of Benzodiazepines and phenytoin. J. Pharmacokinet Biopharm 8:165-176, 其通过引用并入本文。本发明化合物与其各自的对照化合物相比具有所需的清除率、改善的暴露和/或改善的半衰期特征。

[0183] 实施例2

[0184] 化合物实施方案的合成制备

[0185] 缩略语

[0186] Me甲基

[0187] Et乙基

[0188] nPr正丙基

[0189] iPr异丙醇

[0190] cPr环丙基

[0191] nBu叔丁基

- [0192] iBu异丁基
[0193] tBu叔丁基
[0194] Boc叔丁氧基羰基
[0195] Ac乙酰基
[0196] Ph苯基
[0197] Tf三氟甲磺酰基
[0198] Ts 4-甲基苯磺酰基
[0199] DIAD偶氮二羧酸二异丙酯
[0200] EDCI 3-(3-二甲基氨基丙基)-1-乙基碳化二亚胺
[0201] HOBt 1-羟基苯并三唑
[0202] HATU 1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[0203] HBTU N,N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸
[0204] NBS N-溴代琥珀酰亚胺
[0205] DIPEA二异丙基乙胺
[0206] mCPBA间氯过氧苯甲酸
[0207] Togni试剂3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯并碘氧杂戊环
[0208] DCM二氯甲烷
[0209] DME二甲氧基乙烷
[0210] DMF N,N-二甲基甲酰胺
[0211] DMF.DMA N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
[0212] DMSO二甲基亚砷
[0213] TFA三氟乙酸
[0214] THF四氢呋喃
[0215] MW微波照射
[0216] aq水溶液
[0217] M以mol/L表示的浓度
[0218] RT室温
[0219] TLC薄层色谱
[0220] HPLC高效液相色谱
[0221] MPLC中压液相色谱
[0222] LCMS液相色谱-质谱法
[0223] ESI+电喷雾电离正模式
[0224] ESI-电喷雾电离负模式
[0225] ^1H NMR (DMSO-d₆) ^1H NMR中DMSO-d₆中的峰的 δ (ppm)
[0226] s单峰 (谱)
[0227] d双重峰 (谱)
[0228] t三重峰 (谱)
[0229] q四重峰 (谱)

[0230] dd双双峰(谱)

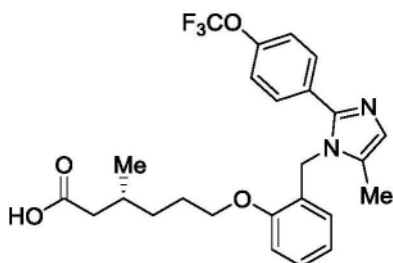
[0231] br宽线(谱)

[0232] m多重峰(谱)

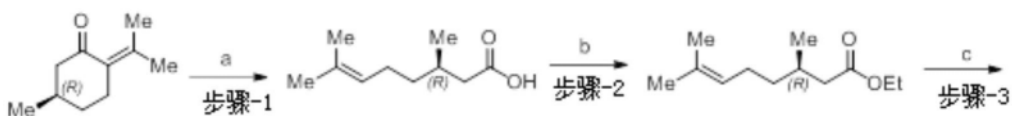
[0233] 实施例-2a:

[0234] (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2a)的合成

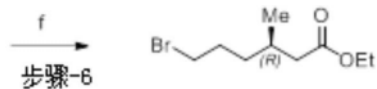
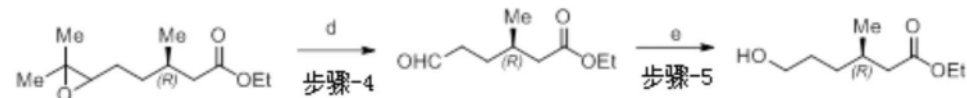
[0235]



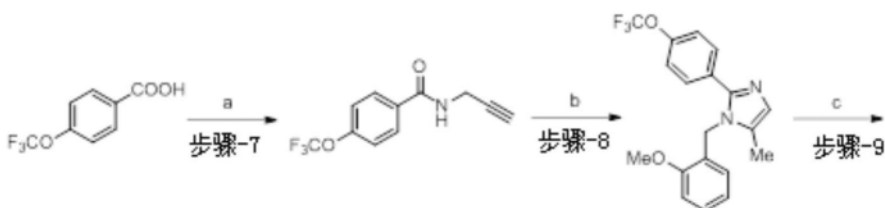
[0236] 方案-1



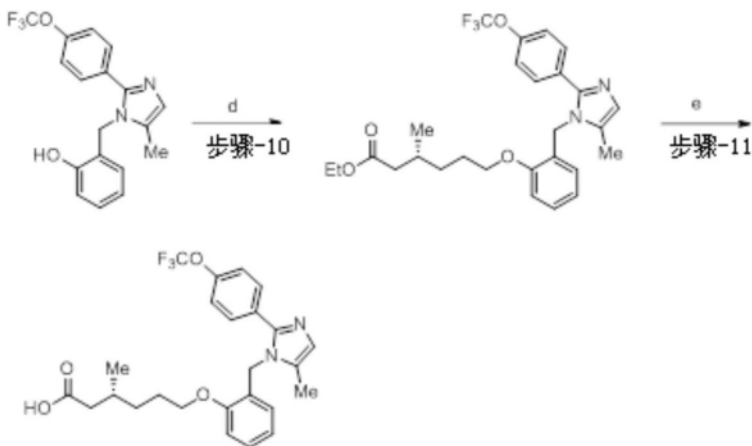
[0237]



[0238] 方案-2

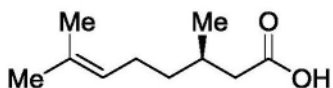


[0239]



[0240] 步骤-1: (R) -3,7-二甲基辛-6-烯酸的合成

[0241]

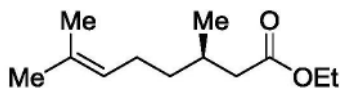


[0242] 在5L三颈圆底烧瓶中,在-30℃下,用HCl气体将(R)-胡薄荷酮(150.0g, 986.84mmol)吹扫3h。将反应混合物转移到可再密封的反应管中,并使混合物在室温下放置12小时。用NaOH溶液(4N, 3L)处理该混合物并将所得混合物在室温下再搅拌12小时。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用水(1000mL)稀释并用乙醚(3×1000mL)洗涤。将水层用稀HCl酸化(pH4),然后用乙醚(3×1000mL)萃取。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到标题化合物(125g, 74.8%)。

[0243] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.01 (s, 1H), 5.07 (t, J=6.9Hz, 1H), 2.22 (dd, J=15.0, 6.0Hz, 1H), 2.03-1.78 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36-1.17 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0244] 步骤-2: (R) -3,7-二甲基辛-6-烯酸乙酯的合成

[0245]

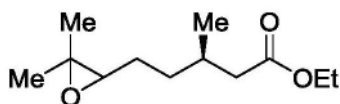


[0246] 在5L圆底烧瓶中,在室温下用乙基溴(95.94g, 881.12mmol)处理(R)-3,7-二甲基辛-6-烯酸(100.0g, 587.41mmol)和K₂CO₃(243.59g, 1762.23mmol)的DMF(1000mL)悬浮液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用水(1000mL)稀释并用乙醚(3×1000mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到标题化合物(101.1g, 86.7%)。

[0247] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 5.08 (t, J=6.9Hz, 1H), 4.12 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.29 (dd, J=14.7, 6.0Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.39-1.16 (m, 2H), 1.24 (t, J=6.9Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0248] 步骤-3: (3R) -5-(3,3-二甲基环氧乙烷-2-基)-3-甲基戊酸乙酯的合成

[0249]

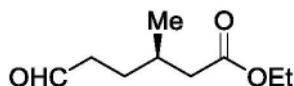


[0250] 在5L圆底烧瓶中,在-30℃下向(R)-3,7-二甲基辛-6-烯酸乙酯(100.0g, 504.51mmol)的乙醚(1L)溶液中滴加入65%的mCPBA(267.51g, 1.01mol)的乙醚(1L)溶液。一旦添加完成,将混合物加热至0℃并在相同温度下搅拌6小时,然后使其在0-3℃静置过夜(约14小时)。反应完成后(通过TLC监测),用乙醚(1L)稀释反应混合物并用1N NaOH(2×1L)洗涤,然后用水(1L)洗涤。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到标题化合物(99.5g, 92.0%)。

[0251] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 4.12 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.4Hz, 1H), 2.30 (dd, J=8.7, 1.5Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0252] 步骤-4: (R) -3-甲基-6-氧代己酸乙酯的合成

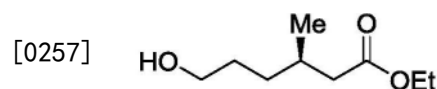
[0253]



[0254] 在5L圆底烧瓶中,将(3R)-5-(3,3-二甲基环氧乙烷-2-基)-3-甲基戊酸乙酯(99.0g,462.07mmol)的1,4-二噁烷(1L)溶液在室温下用 NaIO_4 (296.49g,1.386mol)的水溶液(1L)处理。将反应混合物在相同温度下搅拌12小时。反应完成后(通过TLC监测),将无机盐通过硅藻土垫过滤,滤液用EtOAc(3×1L)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。将溶液减压浓缩,得到标题化合物(79.56g,99.3%)。

[0255] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.79(s, 1H), 4.11(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.48-2.43(m, 2H), 2.27(dd, $J=15, 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.17-2.10(m, 1H), 2.02-1.96(m, 1H), 1.72-1.66(m, 1H), 1.54-1.50(m, 1H), 1.25(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.96(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

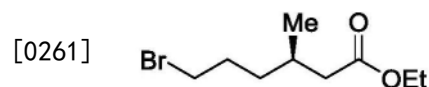
[0256] 步骤5: (R)-6-羟基-3-甲基己酸乙酯的合成



[0258] 在1L圆底烧瓶中,在室温下用 NaBH_4 (27.75g,734.02mmol)处理(R)-3-甲基-6-氧代己酸乙酯(79.0g,458.76mmol)的甲醇(400mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用水(500mL)稀释并用EtOAc(3×500mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,得到标题化合物(70.0g)。

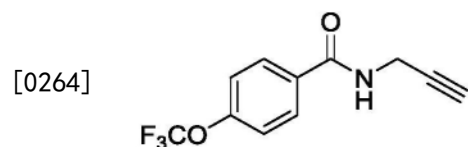
[0259] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 4.12(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.64(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.30(dd, $J=14.7, 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.17-2.09(m, 1H), 2.02-1.96(m, 1H), 1.67-1.56(m, 5H), 1.26(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.95(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0260] 步骤-6: (R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯的合成



[0262] 在1L圆底烧瓶中,在室温下用 PBr_3 (101.0g,373.56mmol)处理在DCM(650mL)中的(R)-6-羟基-3-甲基己酸乙酯(65.0g,373.56mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用水(500mL)稀释并用乙醚(3×500mL)萃取。将有机萃取物分离并经无水 Na_2SO_4 干燥。减压除去溶剂。将所得产物(57.12g)直接用于下一步而无需进一步纯化。

[0263] 步骤-7: N-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的合成



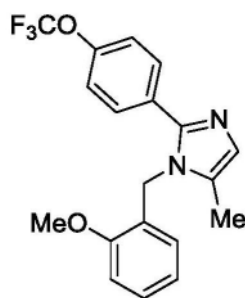
[0265] 在500mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下依次用EDCI·HCl(22.24g,116.49mmol)、HOBt(16.01g,116.49mmol)和 Et_3N (20.4mL,145.62mmol)处理4-(三氟甲氧基)苯甲酸(20.0g,97.08mmol)和丙-2-炔-1-胺(6.44g,116.49mmol)在DMF(200mL)中的搅拌溶液。在氮气氛下,将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用冰冷水稀释并沉淀出固体。过滤固体并减压干燥,得到标题化合物(22.0g,95.4%)。

[0266] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.08(brs, 1H), 7.99(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.48(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 4.05-4.03(m, 2H), 3.14(t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)。

[0267] LCMS (ESI_+ , m/z): 244.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0268] 步骤-8: 1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑的合成

[0269]



[0270] 在500mL可再密封的管中,在室温和氮气氛下用 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2.30g, 6.17mmol) 处理 N-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺 (15.0g, 61.73mmol) 和2-甲氧基苄胺 (21.10g, 154.32mmol) 的甲苯 (150mL) 溶液。将反应混合物在120°C加热12小时。在反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用水稀释并用EtOAc (3×100mL) 萃取。有机萃取物用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。将溶液减压浓缩并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱,在己烷中的25%EtOAc)纯化,得到标题化合物 (15.2g, 67.8%)。

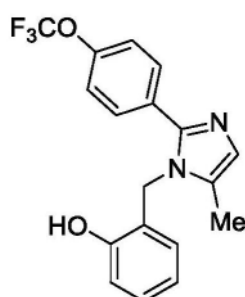
[0271] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.55 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.37 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0272] ^{19}F NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -52.03。

[0273] LCMS (ESI+, m/z): 363.6 (M+H) $^+$ 。

[0274] 步骤-9: 2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成

[0275]



[0276] 在500mL圆底烧瓶中,在0°C下用 BBr_3 (30.0mL, 82.64mmol) 逐滴处理1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑 (30.0g, 82.64mmol) 的二氯甲烷 (300mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用 NaHCO_3 水溶液碱化 (pH~9) 并用EtOAc萃取。有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,得到标题化合物 (27.1g, 94.4%)。

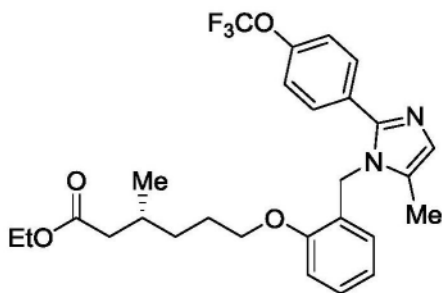
[0277] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.93 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 2H), 6.70 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。

[0278] ^{19}F NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -56.76。

[0279] LCMS (ESI+, m/z): 349.3 (M+H) $^+$ 。

[0280] 步骤-10: (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯的合成

[0281]

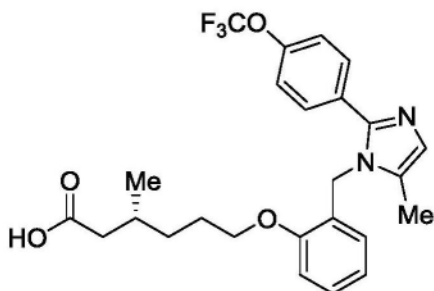


[0282] 在250mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛围下用 KO^tBu (9.66g, 86.13mmol) 和(R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯 (20.33g, 86.13mmol) 处理2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (10.0g, 28.71mmol) 在DMF (100mL) 中的搅拌溶液。将所得的反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用冰冷的水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱纯化(梯度洗脱,己烷中15-30%EtOAc),得到标题化合物 (7.5g, 52.1%)。

[0283] LCMS (ESI^+ , m/z): 505.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0284] 步骤-11: (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2a)的合成

[0285]



[0286] 在250mL圆底烧瓶中,在室温下用氢氧化锂一水合物 (3.12g, 74.33mmol) 处理(R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯 (7.5g, 14.86mmol) 在THF (75mL)、乙醇 (32mL) 和水 (32mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压浓缩。所得残余物用EtOAc洗涤,用冷水稀释并用1N HCl酸化 ($\text{pH} \sim 5$)。过滤固体并减压干燥,得到标题化合物 (5.3g, 75.7%)。

[0287] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C): δ 11.70 (brs, 1H), 7.57 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.24 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.02 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.20 (dd, $J=14.8, 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

[0288] ^{19}F NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -56.80

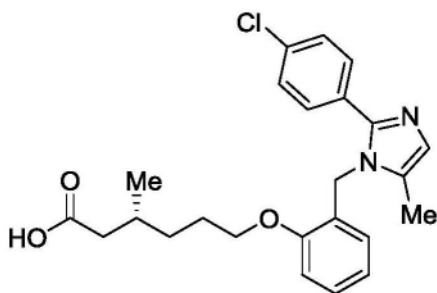
[0289] LCMS (ESI^+ , m/z): 477.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0290] HPLC: 98.19% (210nm).

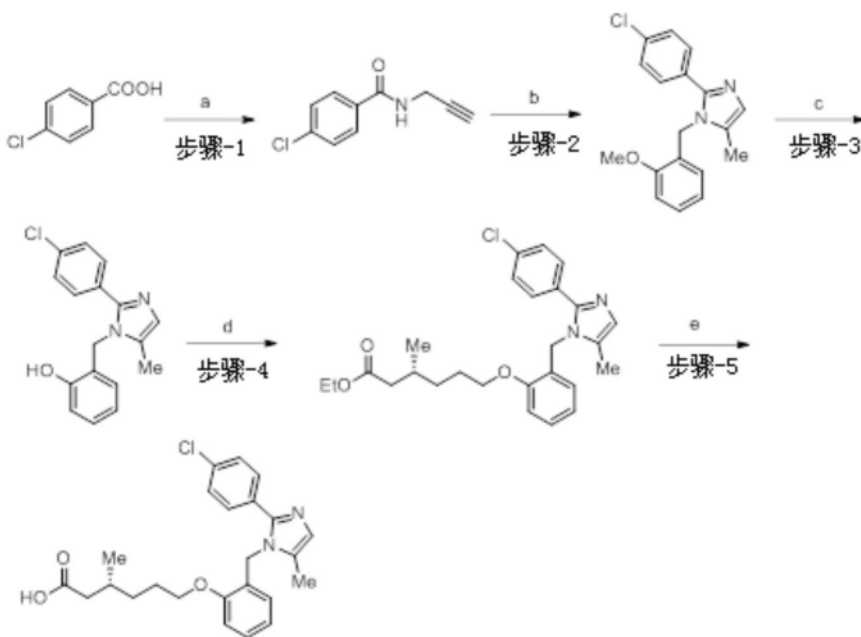
[0291] 实施例-2b:

[0292] (R)-6-(2-((2-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物2b)的合成

[0293]



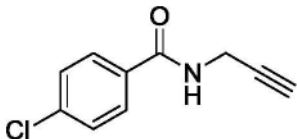
[0294] 方案



[0295]

[0296] 步骤-1: 4-氯-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺的合成

[0297]



[0298] 按照实施例-2a的步骤-7中描述的实验程序由4-氯苯甲酸 (5.0g, 31.94mmol) 和丙-2-炔-1-胺 (1.75g, 31.94mmol) 合成标题化合物。

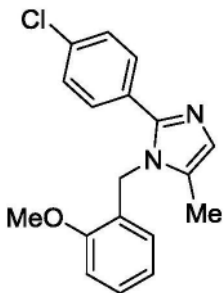
[0299] 产量: 4.52g (73.0%)。

[0300] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.21 (brs, 1H), 7.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.12 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)。

[0301] LCMS (ESI+, m/z): 194.0, 196.0 ($M+H$) $^+$ 。

[0302] 步骤-2: 2-(4-氯苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑的合成

[0303]



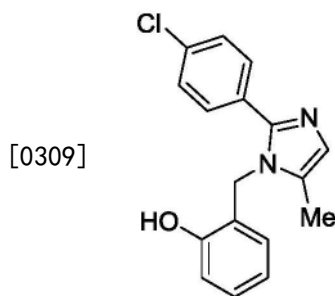
[0304] 按照实施例2a的步骤-8中所述的实验程序,由4-氯-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺(1.0g,5.16mmol)和2-甲氧基苄胺(1.06g,7.74mmol)合成标题化合物。

[0305] 产量:0.81g(51.1%)。

[0306] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.58 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.11 (s, 3H),

[0307] LCMS (ESI+, m/z): 313.1, 315.1 ($M+H$) $^+$.

[0308] 步骤-3: 2-((2-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成:

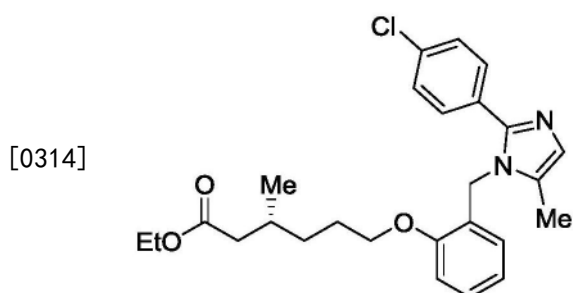


[0310] 按照实施例-2a的步骤-9中所述的实验程序,由2-(4-氯苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑(0.8g,2.56mmol)合成标题化合物。

[0311] 产量:0.62g(81.15%)。

[0312] LCMS (ESI+, m/z): 299.3, 301.3 ($M+H$) $^+$.

[0313] 步骤-4: (R)-6-(2-((2-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯的合成



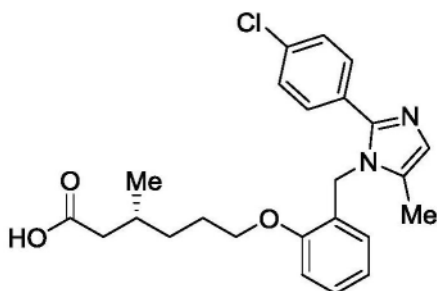
[0315] 按照实施例2a的步骤-10中所述的实验程序,由2-((2-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚(0.6g,2.01mmol)和(R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯(0.186g,1.48mmol)合成标题化合物。

[0316] 产量:0.321g(35.1%)。

[0317] LCMS (ESI+, m/z): 454.5, 456.5 ($M+H$) $^+$.

[0318] 步骤-5: (R)-6-(2-((2-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物2b)的合成

[0319]



[0320] 按照实施例-2a步骤-11中所述的实验程序,由(R)-6-(2-((2-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯(0.3g,0.66mmol)合成标题化合物,并通过制备型硅胶薄层色谱(洗脱,4%MeOH-CH₂Cl₂)纯化。

[0321] 产量:0.05g(18%)。

[0322] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.24 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.99 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.4Hz, 3H)。

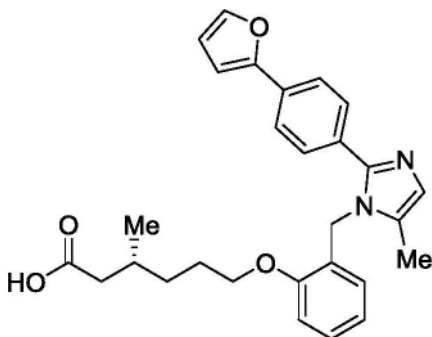
[0323] LCMS (ESI+, m/z): 427.2, 429.2 (M+H)⁺。

[0324] HPLC: 95.84% (210nm)。

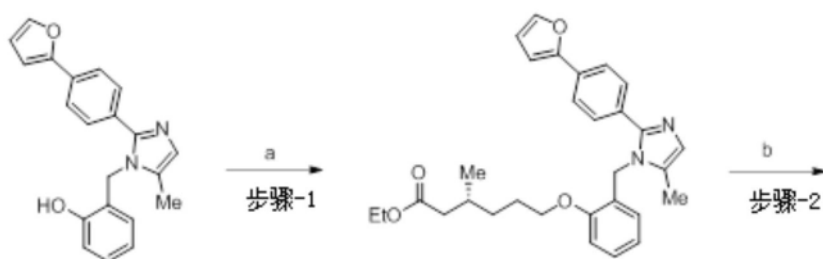
[0325] 实施例-2c:

[0326] (R)-6-(2-((2-(4-(呋喃-2-基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物2c)的合成

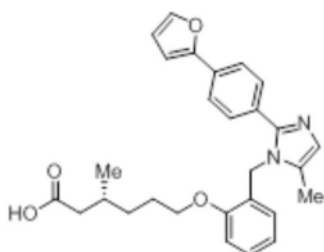
[0327]



[0328] 方案:

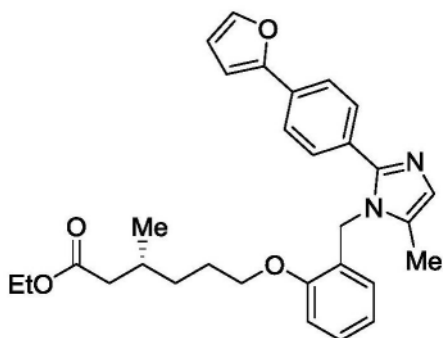


[0329]



[0330] 步骤-1: (R)-6-(2-((2-(4-(呋喃-2-基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯的合成

[0331]

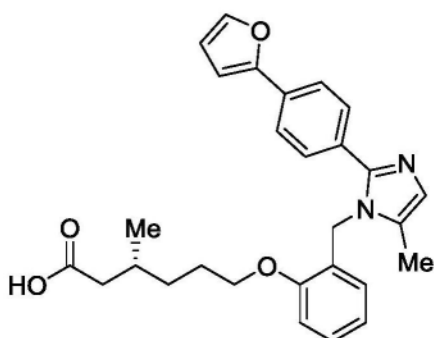


[0332] 在50mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下用 K_2CO_3 (0.25g, 1.81mmol) 和 (R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯 (0.42g, 1.81mmol) 处理2-((2-(4-(呋喃-2-基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (0.2g, 0.60mmol) 在DMF (5mL) 的搅拌溶液 (其制备方法在美国申请第62/061, 483号中公开, 将其通过引用并入本文)。所得反应混合物在60°C加热12小时。反应完成后 (通过TLC监测), 反应混合物用冰冷的水淬灭并用乙酸乙酯 (25mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法 (梯度洗脱, 己烷中15-30% EtOAc) 纯化得到的残余物, 得到标题化合物 (0.181g, 61.2%)。

[0333] LCMS (ESI+, m/z): 487.3 (M+H)+.

[0334] 步骤-2: (R)-6-(2-((2-(4-(呋喃-2-基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸 (化合物2c) 的合成

[0335]



[0336] 按照实施例-2a步骤-11中所述的实验程序,由(R)-6-(2-((2-(4-(呋喃-2-基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯(0.180g,0.37mmol)合成标题化合物,并通过制备型HPLC[Luna (250mm×21.20mm,5μ)]纯化;流速:18.0毫升/分钟;流动相:A/B=水/MeCN中的0.1%TFA;T/%B=0/20,2/20/8/70]。

[0337] 产量:0.04g(23.6%)。

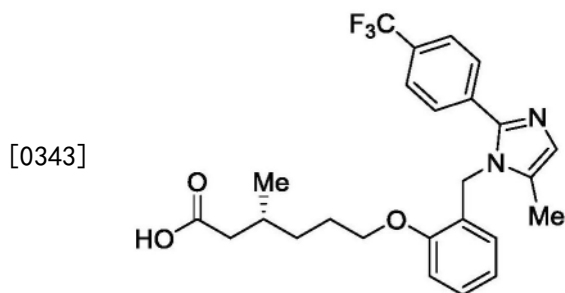
[0338] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C): δ 7.68(d, J=8.8Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.50(d, J=8.8Hz, 2H), 7.24(t, J=8.0Hz, 1H), 7.02(d, J=8.0Hz, 1H), 6.90-6.84(m, 3H), 6.57-6.56(m, 1H), 6.48(d, J=8.4Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.02(d, J=6.0Hz, 2H), 2.19-2.15(m, 1H), 2.10(s, 3H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.91-1.86(m, 1H), 1.72-1.70(m, 2H), 1.47-1.42(m, 1H), 1.31-1.29(m, 1H), 0.89(d, J=6.8Hz, 3H)。

[0339] LCMS (ESI+, m/z): 459.2 (M+H) $^+$ 。

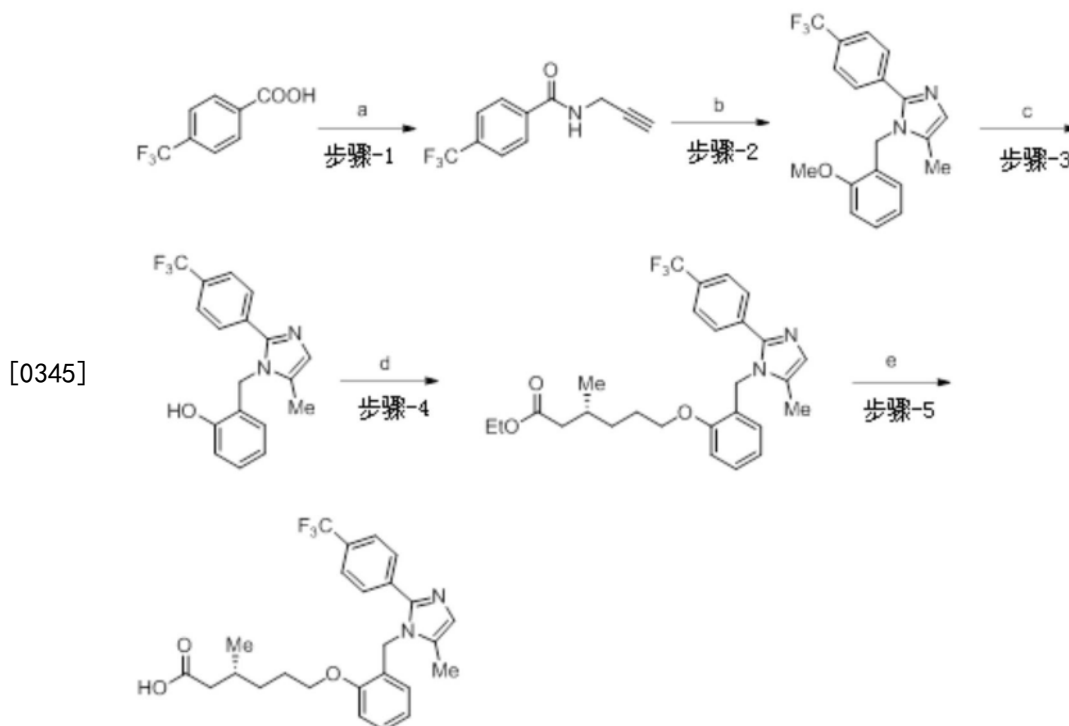
[0340] HPLC: 97.50% (210nm)。

[0341] 实施例-2d:

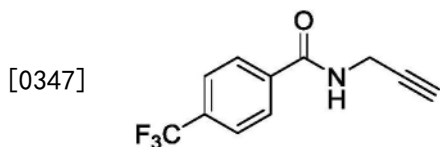
[0342] (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2d)的合成



[0344] 方案:



[0346] 步骤-1:N-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成

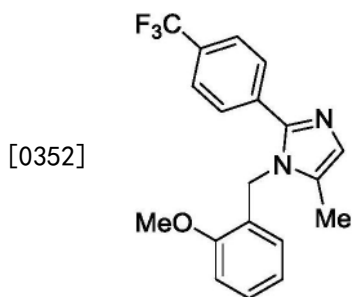


[0348] 在500mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下依次用EDCI·HCl (20.09g,105.2mmol)、HOBt (14.2g,105.2mmol) 和Et₃N (14.6mL,105.2mmol) 处理4-(三氟甲基)苯甲酸 (10g, 52.63mmol) 和丙-2-炔-1-胺 (3.47g,63.15mmol) 的DMF (200mL) 的搅拌溶液。在氮气氛下,将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后 (通过TLC监测),反应混合物用冰冷的水稀释并沉淀出固体。过滤固体并减压干燥,得到标题化合物 (8.42g,70.5%)。

[0349] ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ7.90 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.47 (brs, 1H), 4.28-4.62 (m, 2H), 3.12 (t, J=2.4Hz, 1H)。

[0350] LCMS (ESI+, m/z): 228.2 (M+H)⁺。

[0351] 步骤-2:1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑的合成

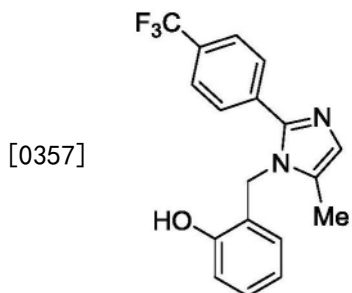


[0353] 在500mL可再密封的反应管中,在室温和氮气氛下用Zn (OTf)₂ (6.67g,17.5mmol) 处理N-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (13.3g,58.59mmol) 和2-甲氧基苄基胺 (12.0g,87.84mmol) 在甲苯 (150mL) 中的溶液。将反应混合物在110℃加热12小时。在反应完成后 (通过TLC监测),将反应混合物用水稀释并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃、盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。将溶液减压浓缩并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱,在己烷中的25%EtOAc) 纯化,得到标题化合物 (17.3g,85.3%)。

[0354] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ7.59-7.54 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.57 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[0355] LCMS (ESI+, m/z): 347.3 (M+H)⁺。

[0356] 步骤-3:2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成



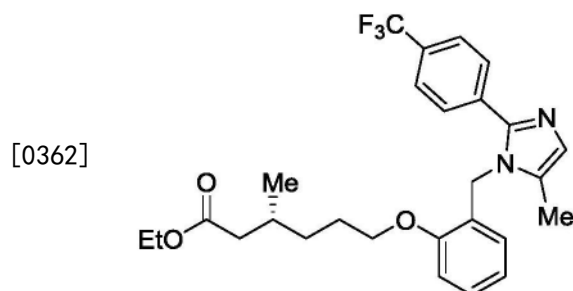
[0358] 在500mL圆底烧瓶中,在0℃下用BBr₃ (1.0M,90.0mL) 逐滴处理1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑 (17.3g,49.94mmol) 的DCM (150mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌4小时。反应完成后 (用TLC监测),反应混合物用NaHCO₃水溶液碱化 (pH ~

9) 并用EtOAc (3×500mL) 萃取。将合并的有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到标题化合物 (19.2g, 粗产物)。

[0359] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ9.99 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.55 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。

[0360] LCMS (ESI+, m/z) : 333.3 (M+H)⁺。

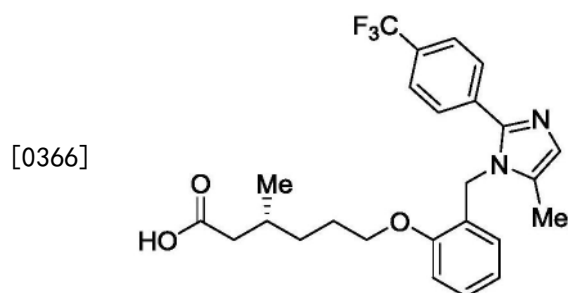
[0361] 步骤-4: (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯的合成



[0363] 在250mL圆底烧瓶中, 在室温和氮气氛围下用KO^tBu (4.03g, 36.1mmol) 和 (R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯 (8.52g, 36.10mmol) 处理2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (4.0g, 12.0mmol) 的DMF (100mL) 搅拌溶液。将所得的反应混合物在室温下搅拌12小时。在反应完成后 (通过TLC监测), 反应混合物用冰冷水淬灭并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法 (梯度洗脱, 己烷中15-30% EtOAc) 纯化得到的残余物, 得到标题化合物 (3.31g, 56.3%)。

[0364] LCMS (ESI+, m/z) : 489.3 (M+H)⁺。

[0365] 步骤-5: (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸 (化合物2d) 的合成



[0367] 在250mL圆底烧瓶中, 在室温下用氢氧化锂一水合物 (1.42g, 33.8mmol) 处理 (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯 (3.3g, 6.75mmol) 的THF (30mL)、乙醇 (10mL) 和水 (10mL) 的搅拌溶液。将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后 (通过TLC监测), 将反应混合物减压浓缩。所得残余物用EtOAc洗涤, 用冷水稀释并用1N HCl酸化 (pH ~ 5)。过滤所得固体并减压干燥, 得到标题化合物 (1.12g, 36.0%)。

[0368] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ12.00 (brs, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.38 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H),

1.99-1.93 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.83 (d, J=6.4Hz, 3H) ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ -56.4

[0369] LCMS (ESI+, m/z): 460.8 (M+H) $^{+}$.

[0370] HPLC: 98.89% (210nm).

[0371] 化合物2d的多晶型物和盐的制备

[0372] 各种形式的化合物2d可以由不同的结晶实验形成,如下所述。

[0373] 化合物2d形式B

[0374] 化合物2d的新形式B通过使化合物2d在50°C的乙酸乙酯、50°C的2-丙醇、25°C的丙酮、25°C的水、25°C的水/甲醇或25°C的乙醇中制浆而获得。

[0375] 化合物2d形式C

[0376] 化合物2d的新形式C通过使化合物2d在50°C的乙腈、4°C的水/乙腈和4°C的2-甲基四氢呋喃中制浆而获得。

[0377] 化合物2d形式D

[0378] 化合物2d的新形式D通过使化合物2d在50°C的环戊基甲基醚、25°C的甲苯中制浆和从二氯甲烷的蒸发结晶而获得。

[0379] 化合物2d形式E

[0380] 化合物2d的新形式E通过在25°C下使化合物2d在25°C的甲醇中制浆而获得。

[0381] 化合物2d的半硫酸盐形式1的制备

[0382] 在50mL小瓶中将883.2mg化合物2d溶于35mL甲醇中。然后,用移液管移入 H_2SO_4 (1920 μL , 1M的 H_2O , 1当量)。使溶剂在 N_2 下蒸发。一旦蒸发,将2-丙醇(18mL)用移液管移入,接着搅拌棒搅拌。将小瓶封盖并置于50°C搅拌盘上1小时,然后将温度降至25°C,在此搅拌1天。1天后,将固体真空过滤并使其风干。

[0383] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.85 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.21-2.16 (m, 4H), 1.96 (dd, J=8.0, 15.2Hz, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.4Hz, 3H).

[0384] 质谱 (ESI) m/e 461.2。

[0385] 元素分析:计算值:C 58.93%;H 5.54%;N 5.50%;S 3.15。测定值:C 58.30%;H 5.36%;N 5.42%;S 3.47。

[0386] 还使用乙腈(18mL)作为溶剂代替2-丙醇(18mL),根据与上述相同的方式获得化合物2d的半硫酸盐形式1。

[0387] 化合物2d的半硫酸盐形式2的制备

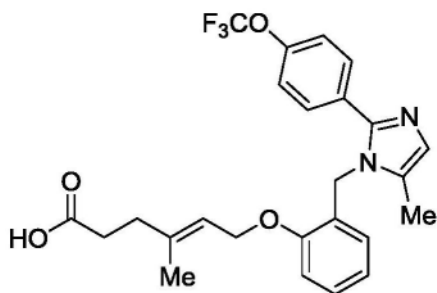
[0388] 称取约90-110mg化合物2d的半硫酸盐形式1,转移至4mL琥珀色玻璃小瓶中,接着加入0.8mL甲醇和磁力搅拌棒。将小瓶密封并置于设定为25°C的温控搅拌板上,并以500rpm搅拌15天。得自本实验的固体分离物,鉴定为化合物2d的半硫酸盐形式2,特别是通过XRPD表征。

[0389] 实施例-2e:

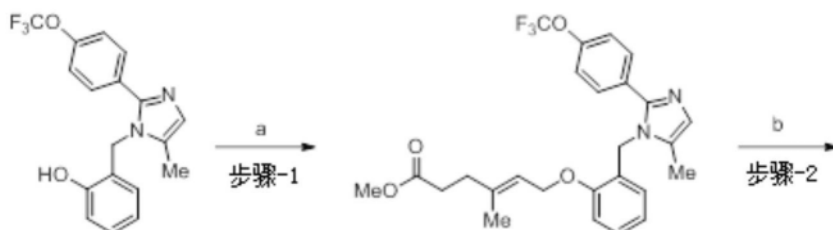
[0390] (E)-4-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯

氧基)己-4-烯酸(化合物2e)的合成

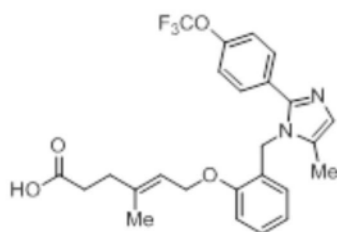
[0391]



[0392] 方案:

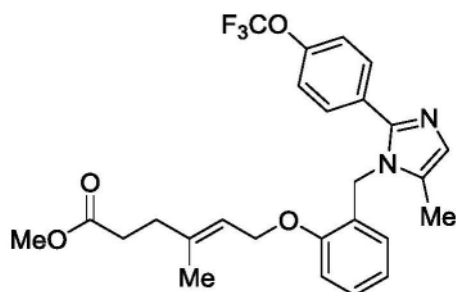


[0393]



[0394] 步骤-1: (E)-4-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己-4-烯酸甲酯的合成

[0395]



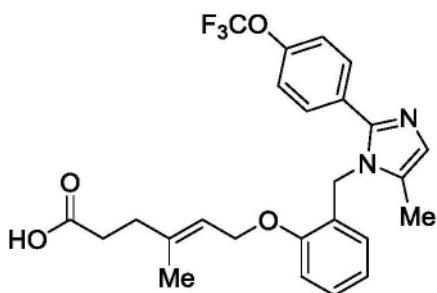
[0396] 按照实施例-2c的步骤1中所述的实验程序,由2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚(0.3g,0.86mmol)和(E)-6-溴-4-甲基己-4-烯酸甲酯(0.57g,2.58mmol)(其制备方法公开于美国申请第62/061,483号中,在此通过引用并入本文)合成标题化合物。

[0397] 产量:0.180g。

[0398] LCMS (ESI+,m/z):489.4(M+H)⁺。

[0399] 步骤-2: (E)-4-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己-4-烯酸(化合物2e)的合成

[0400]



[0401] 按照实施例-2a的步骤-11中所述的实验程序,由(E)-4-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己-4-烯酸甲酯(0.18g,0.36mmol)合成标题化合物。

[0402] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.69(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.49(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.44(s, 1H), 7.26(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.01(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.83(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.72(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.33-5.28(m, 3H), 4.52(d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.34-2.27(m, 4H), 2.22(s, 3H), 1.66(s, 3H).

[0403] ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ -56.77

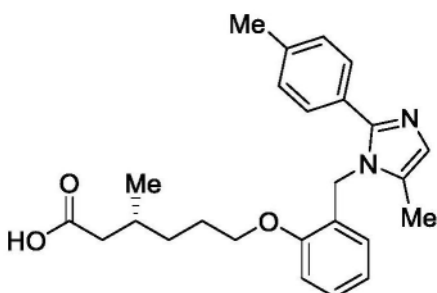
[0404] LCMS (ESI $^+$, m/z): 475.3 (M+H) $^+$.

[0405] HPLC: 95.75% (210nm).

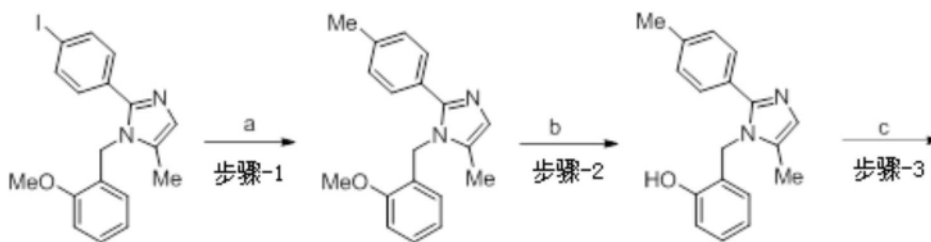
[0406] 实施例-2f:

[0407] (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(对甲苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2f)的合成

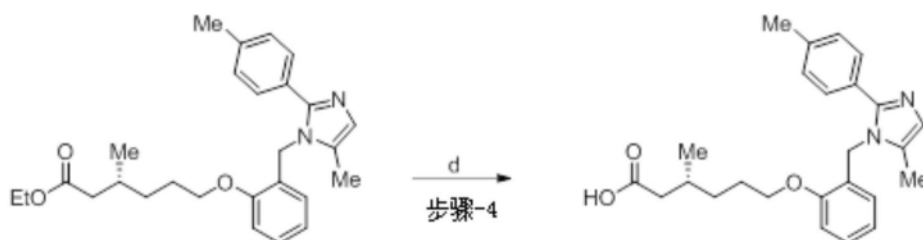
[0408]



[0409] 方案:

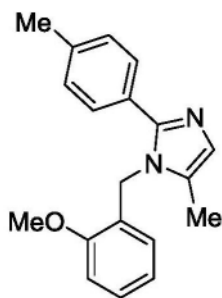


[0410]



[0411] 步骤-1:1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(对甲苯基)-1H-咪唑的合成

[0412]

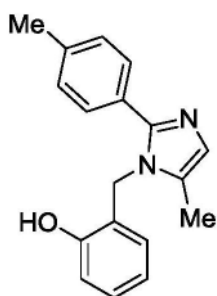


[0413] 在50mL可再密封的反应管中,在氮气氛下在室温下将2-(4-碘苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑(0.4g,0.99mmol)和甲基硼酸(0.088g,1.48mmol)溶于脱气的甲苯(10mL)中。在氮气氛下,向上述溶液中加入Pd(OAc)₂(0.011g,0.049mmol)三环己基膦(0.027g,0.09mmol)和K₃PO₄(0.63g,2.97mmol)。通过吹扫氩气15分钟使得到的混合物脱气,并将反应混合物加热至90°C直至反应完成(通过TLC监测)。将反应混合物冷却至室温,用冷水稀释并用乙酸乙酯(30mL×3)洗涤。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到标题化合物(0.26g,89.9%)。

[0414] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.37(d,J=8.4Hz,2H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,2H),6.97(s,1H),6.91(d,J=8.1Hz,2H),6.62(d,J=7.2Hz,1H),5.12(s,2H),3.84(s,3H),2.34(s,3H),2.10(s,3H)。

[0415] 步骤-2:2-((5-甲基-2-(对甲苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成

[0416]



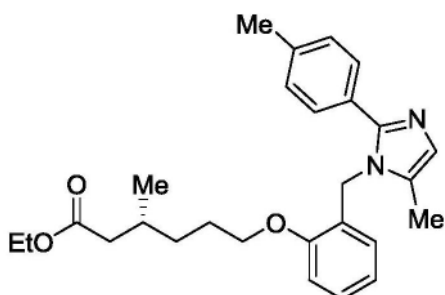
[0417] 按照实施例-2a的步骤-9中所述的实验程序,由1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(对甲苯基)-1H-咪唑(0.25g,0.85mmol)合成标题化合物。

[0418] 产量:0.23克。

[0419] LCMS(ESI+,m/z):279.3(M+H)⁺。

[0420] 步骤-3:(R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(对甲苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯的合成

[0421]



[0422] 按照实施例-2c的步骤-1中所述的实验程序,由2-((5-甲基-2-(对甲苯基)-1H-咪

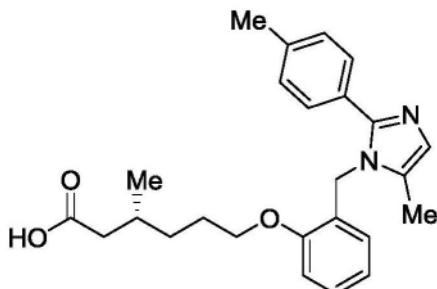
唑-1-基)甲基)苯酚(0.23g,0.83mmol)和(R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯(0.392g,1.65mmol)合成标题化合物。

[0423] 产量:0.21g(58.4%)。

[0424] LCMS(ESI⁺,m/z):436.5(M+H)⁺。

[0425] 步骤-4: (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(对甲苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2f)的合成

[0426]



[0427] 按照实施例-2a的步骤11中所述的实验程序,由(R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(对甲苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯(0.2g,0.46mmol)合成标题化合物,并通过制备型HPLC[Luna C18(21.2mm×250mm,5μm);流速:18mL/分钟;流动相:A/B=水/MeCN中的0.1%TFA;T/%B=0/30,2/40/8/80]纯化。

[0428] 产量:0.029g(15.5%)。

[0429] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,80°C):δ7.34(d,J=8.0Hz,2H),7.25-7.22(m,1H),7.16(d,J=8.0Hz,2H),7.00(d,J=8.0Hz,1H),6.87-6.84(m,2H),6.48(brs,1H),5.13(s,2H),4.04(t,J=6.4Hz,2H),2.30(s,3H),2.14-2.13(m,1H),2.07(s,3H),2.05-1.99(m,1H),1.91-1.86(m,1H),1.71-1.69(m,2H),1.48-1.40(m,1H),1.35-1.23(m,1H),0.91(d,J=8.0Hz,3H)。

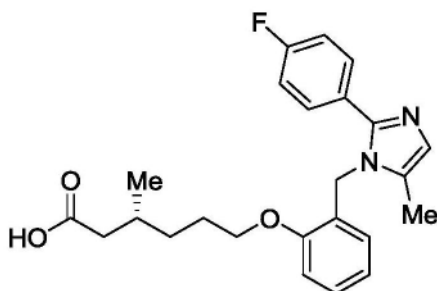
[0430] LCMS(ESI⁺,m/z):407.1(M+H)⁺。

[0431] HPLC:99.28%(210nm)。

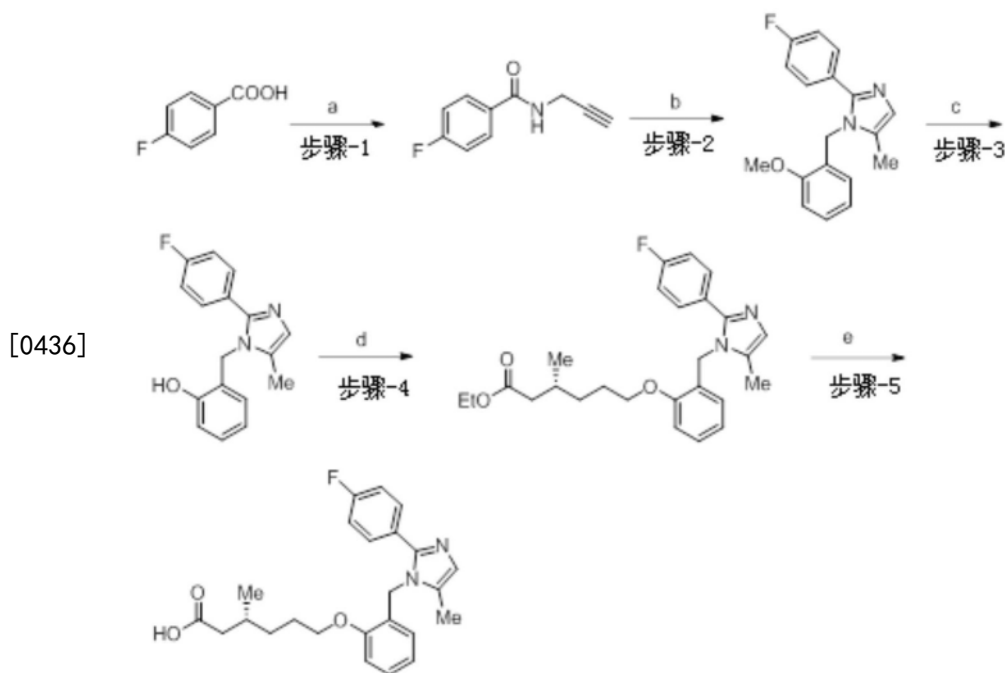
[0432] 实施例-2g:

[0433] (R)-6-(2-((2-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物2g)的合成

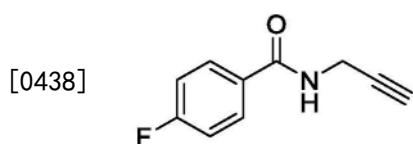
[0434]



[0435] 方案:



[0437] 步骤-1: 4-氟-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺的合成

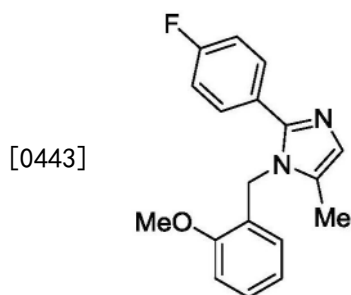


[0439] 按照实施例-2a的步骤-7中所述的实验程序,由4-氟苯甲酸(5.0g,35.68mmol)和丙-2-炔-1-胺(2.35g,42.81mmol)合成标题化合物。

[0440] 产量:4.25g(67.22%)。

[0441] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.82-7.77(m,2H),7.12(t, J =8.4Hz,2H),6.21(bs,1H),4.26-4.23(m,2H),2.29(t, J =2.8Hz,1H)。

[0442] 步骤-2: 2-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑的合成



[0444] 按照实施例-2a的步骤-8中所述的实验程序,由4-氟-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺(3.0g,16.93mmol)和2-甲氧基苄基胺(3.47g,25.39mmol)合成标题化合物。

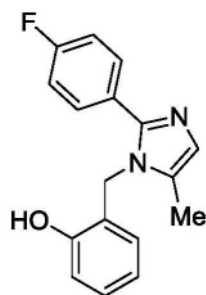
[0445] 产量:3.51克(69.9%)。

[0446] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.41(m,2H),7.30(d, J =8.1Hz,1H),7.04-6.87(m,5H),6.58(d, J =7.2Hz,1H),5.08(s,2H),3.85(s,3H),2.11(s,3H)。

[0447] ^{19}F NMR(300MHz, CDCl_3): δ -113.0

[0448] LCMS(ESI+, m/z):297.3(M+H) $^+$ 。

[0449] 步骤-3: 2-((2-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成

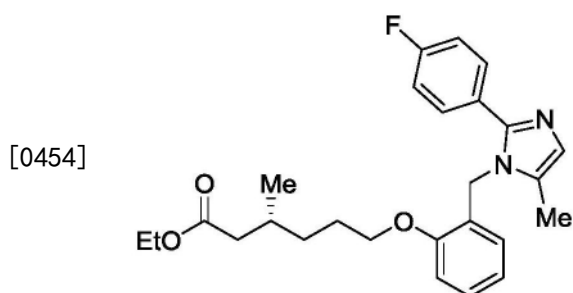


[0450] 按照实施例-2a的步骤-9中所述的实验程序,由2-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑(3.5g,11.81mmol)合成标题化合物。

[0451] 产量:2.7g(81.1%)。

[0452] LCMS(ESI⁺,m/z):283.3(M+H)⁺。

[0453] 步骤-4:(R)-6-(2-((2-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯的合成

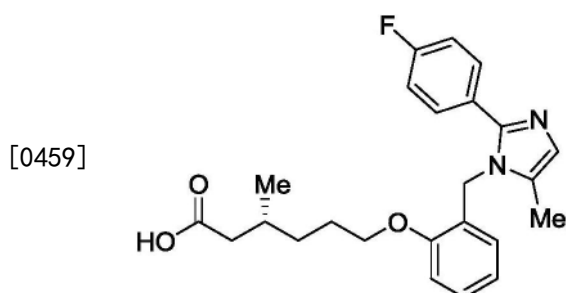


[0455] 按照实施例-2a的步骤-10中所述的实验程序,由2-((2-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚(0.6g,2.12mmol)和(R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯(1.51g,6.38mmol)合成标题化合物。

[0456] 产量:0.62g。

[0457] LCMS(ESI⁺,m/z):439.4(M+H)⁺。

[0458] 步骤-5:(R)-6-(2-((2-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物2g)的合成



[0460] 按照实施例-2a的步骤11中所述的实验程序,由(R)-6-(2-((2-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯(0.62g,1.41mmol)合成标题化合物,并通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18(21.2毫米×250毫米,5微米);流速:15mL/分钟;流动相:A/B=水/MeCN中的0.1%TFA;T/%B=0/40,2/40/8/80]纯化。

[0461] 收率:0.111g(18.9%)。

[0462] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,80°C):δ7.50-7.47(m,2H),7.28-7.16(m,3H),7.03(d,J

=8.0Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.46 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.03 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0463] ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ -113.00

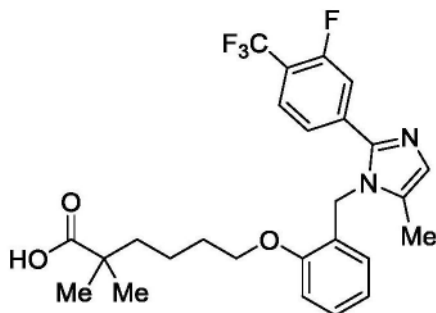
[0464] LCMS (ESI+, m/z): 411.4 (M+H) $^{+}$.

[0465] HPLC: 99.3% (210nm).

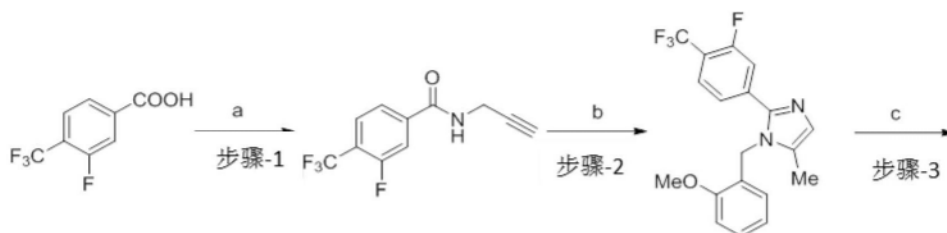
[0466] 实施例-2h:

[0467] 6-(2-((2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-2,2-二甲基己酸(化合物2h)的合成

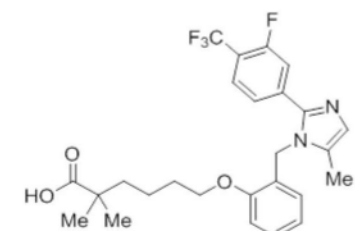
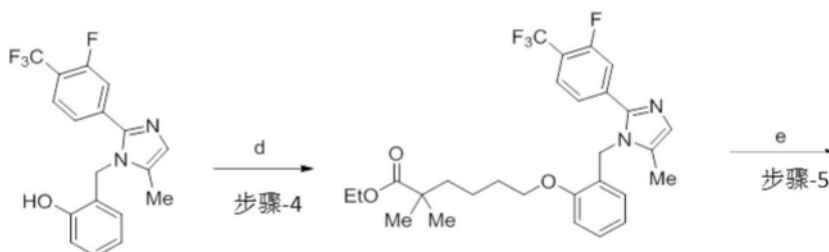
[0468]



[0469] 方案:

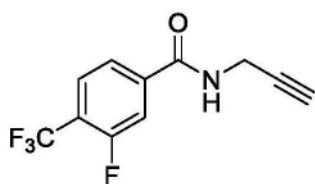


[0470]



[0471] 步骤-1: 3-氟-N-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成

[0472]



[0473] 按照实施例-2a的步骤7中所述的实验程序,由3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(5.0g, 24.03mmol)和丙-2-炔-1-胺(1.59g, 28.84mmol)合成标题化合物。

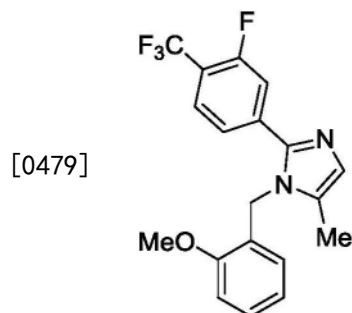
[0474] 收率:4.71g(79.7%)。

[0475] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ : 9.25(t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.83(m, 3H), 4.07-4.05(m, 2H), 3.06(t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)。

[0476] ^{19}F NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ : -115.11, -60.32

[0477] LCMS(ESI+, m/z): 246.1(M+H) $^+$ 。

[0478] 步骤-2:2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑的合成



[0480] 按照实施例-2a的步骤8中所述的实验程序,由3-氟-N-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(2.5g, 10.1mmol)和2-甲氧基苄基胺(2.1g, 15.2mmol)合成标题化合物。

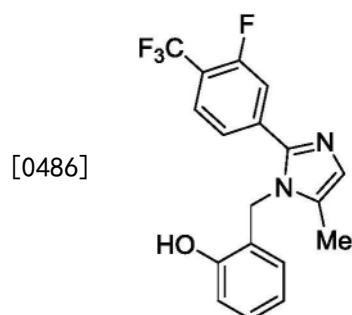
[0481] 收率:2.3g(61.8%)。

[0482] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ : 7.78(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 7.45(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.24(m, 1H), 7.04(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.96(s, 1H), 6.88-6.83(m, 1H), 6.38(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.21(s, 2H), 3.78(s, 3H), 2.10(s, 3H)。

[0483] ^{19}F NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ : -115.36, -59.90

[0484] LCMS(ESI+, m/z): 365.0(M+H) $^+$ 。

[0485] 步骤-3:2-((2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成



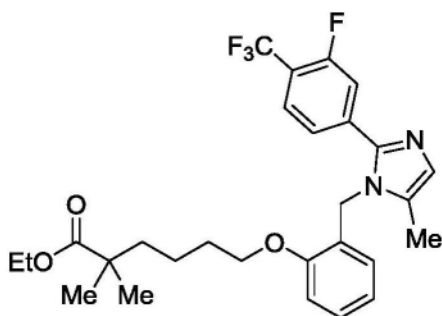
[0487] 按照实施例-2a的步骤-9中所述的实验程序,由2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑(1.0g, 2.74mmol)合成标题化合物。

[0488] 收率:1.1克,(粗产物)

[0489] LCMS(ESI+, m/z): 351.2(M+H) $^+$ 。

[0490] 步骤-4:6-(2-((2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-2,2-二甲基己酸乙酯的合成

[0491]



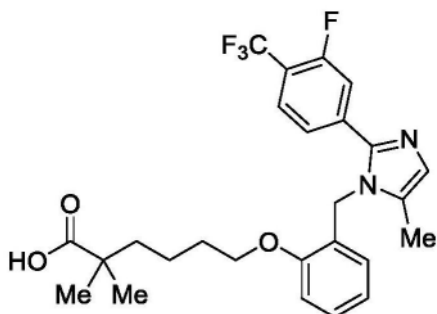
[0492] 按照实施例-2c的步骤-1中所述的实验程序,由2-((2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚(0.5g,1.42mmol)和6-溴-2,2-二甲基己酸乙酯(1.07g,4.28mmol)(其制备方法公开于美国申请号62/061,483中,通过引用并入本文)合成标题化合物。

[0493] 收率:0.31g(41.81%)。

[0494] LCMS(ESI⁺,m/z):520.7(M+H)⁺。

[0495] 步骤-5:6-(2-((2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-2,2-二甲基己酸(化合物2h)的合成

[0496]



[0497] 按照实施例-2a的步骤-11中所述的实验程序,由6-(2-((2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-2,2-二甲基己酸乙酯(0.3g,0.57mmol)合成标题化合物。

[0498] 收率:0.120g,(46.4%)。

[0499] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,80°C):δ7.73(t,J=8.4Hz,1H),7.49-7.45(m,2H),7.26(m,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.96(s,1H),6.86(t,J=7.6Hz,1H),6.46(d,J=7.2Hz,1H),5.23(s,2H),4.03(t,J=6.4Hz,2H),2.14(s,3H),1.71-1.67(m,2H),1.53-1.49(m,2H),1.41-1.36(m,2H),1.06(s,6H)。

[0500] ¹⁹F NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ-115.25,-59.87

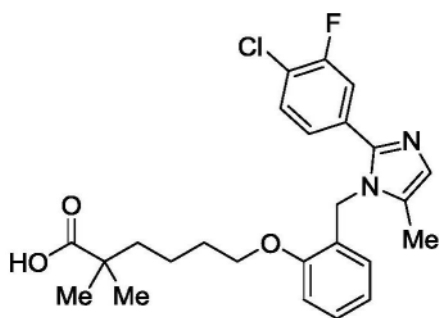
[0501] LCMS(ESI⁺,m/z):493.3(M+H)⁺。

[0502] HPLC:97.62%(210nm):

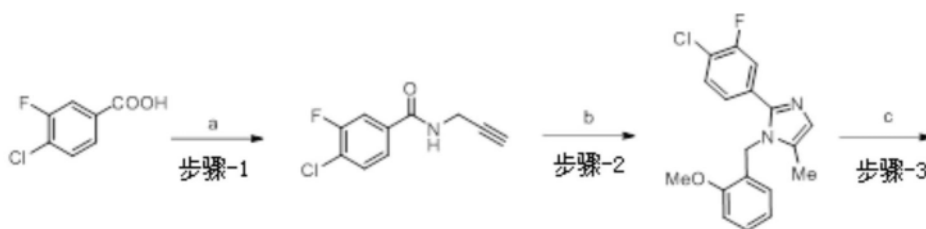
[0503] 实施例-2i:

[0504] 6-(2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-苯氧基)-2,2-二甲基己酸(化合物2i)的合成

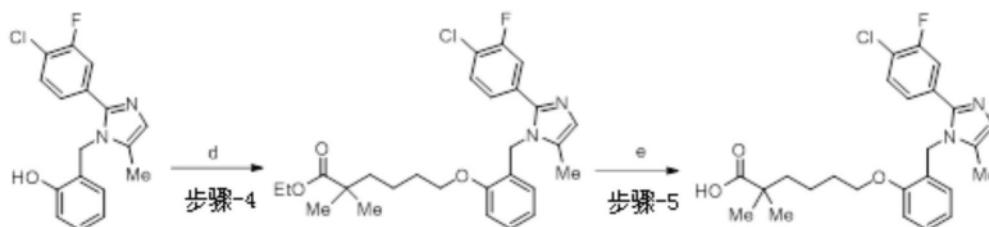
[0505]



[0506] 方案:

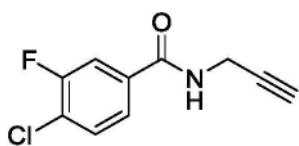


[0507]



[0508] 步骤-1: 4-氯-3-氟-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺的合成

[0509]



[0510] 按照实施例2a的步骤-7中所述的实验程序,由4-氯-3-氟苯甲酸(5.0g, 28.73mmol)和丙-2-炔-1-胺(1.89g, 34.48mmol)合成标题化合物。

[0511] 收率: 5.2g, (85.5%)。

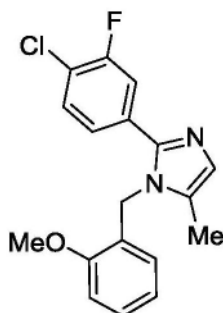
[0512] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.09 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=10.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.13 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)。

[0513] ^{19}F NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ : -115.48

[0514] LCMS (ESI+, m/z): 212.0, 214.0 ($M+H$) $^+$ 。

[0515] 步骤-2: 2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑的合成

[0516]



[0517] 按照实施例2a的步骤-8中所述的实验程序,由4-氯-3-氟-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲

酰胺 (3.5g, 16.54mmol) 和 2-甲氧基苄胺 (4.54g, 33.08mmol) 合成标题化合物。

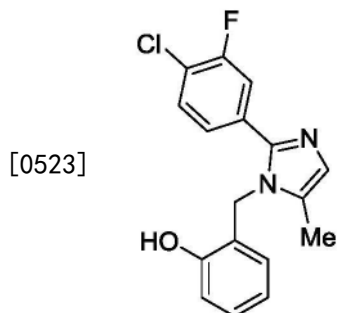
[0518] 收率: 1.3g, (23.7%)。

[0519] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.28 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.56 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

[0520] ^{19}F NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -114.79

[0521] LCMS (ESI^+ , m/z): 330.7, 332.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0522] 步骤-3: 2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成

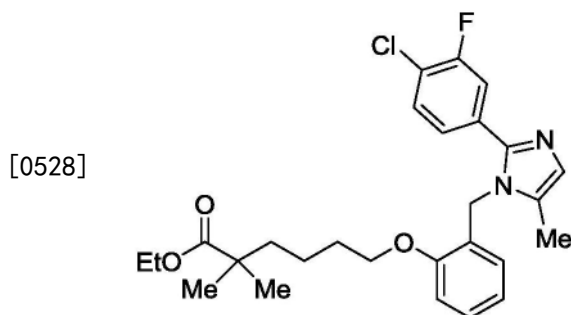


[0524] 按照实施例-2a的步骤-9中所述的实验程序,由 2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑 (1.3g, 3.93mmol) 合成标题化合物。

[0525] 收率: 1.1g, (88.7%)。

[0526] LCMS (ESI^+ , m/z): 317.0, 319.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0527] 步骤-4: 6-(2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-2,2-二甲基己酸乙酯的合成



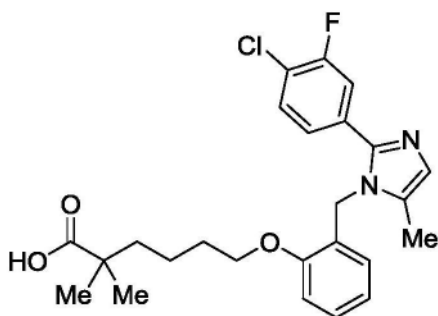
[0529] 按照实施例-2a的步骤-10中所述的实验程序,由 2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (0.35g, 1.11mmol) 和 6-溴-2,2-二甲基己酸乙酯 (0.831g, 3.32mmol) (其制备方法公开于美国申请号 62/061,483 中,通过引用并入本文) 合成标题化合物。

[0530] 收率: 0.25g, (46.3%)。

[0531] LCMS (ESI^+ , m/z): 486.9, 488.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0532] 步骤-5: 6-(2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-2,2-二甲基己酸 (化合物 2i) 的合成

[0533]



[0534] 按照实施例-2a的步骤-11中所述的实验程序,由6-(2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-2,2-二甲基己酸乙酯(0.25g,0.51mmol)合成标题化合物,并通过制备型HPLC[柱:Zorbax C18(21.2mm×150mm,5 μ m);流速:20mL/分钟;流动相:A/B=水/MeCN中的0.1%TFA;T/%B=0/20,2/20,8/70]纯化。

[0535] 收率:0.070g(29.8%)。

[0536] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6 ,80 $^\circ\text{C}$): δ 12.02(brs,1H),7.59(t,J=8.0Hz,1H),7.38(d,J=10.8Hz,1H),7.28-7.24(m,2H),7.05(d,J=8.4Hz,1H),6.93(s,1H),6.87(t,J=7.6Hz,1H),6.38(d,J=7.6Hz,1H),5.15(s,2H),4.02(t,J=6.0Hz,2H),2.10(s,3H),1.69-1.65(m,2H),1.50-1.46(m,2H),1.41-1.33(m,2H),1.08(s,6H)。

[0537] ^{19}F NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ -110.89

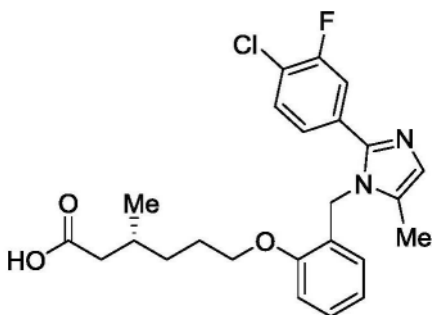
[0538] LCMS(ESI+,m/z):459.2,461.2(M+H) $^+$ 。

[0539] HPLC:98.95%(210nm)。

[0540] 实施例-2j:

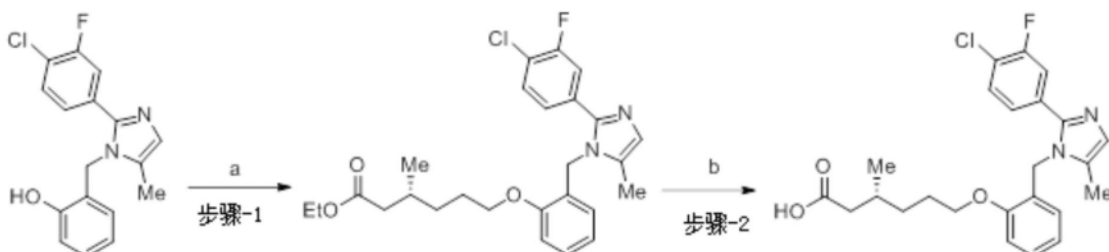
[0541] (R)-6-(2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物2j)的合成

[0542]



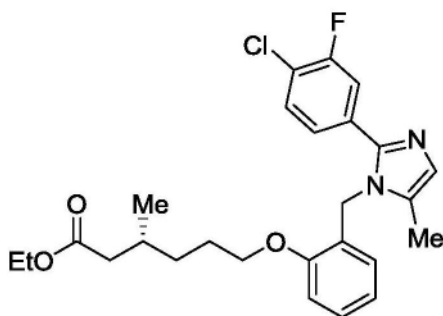
[0543] 方案:

[0544]



[0545] 步骤-1:(R)-6-(2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯的合成

[0546]



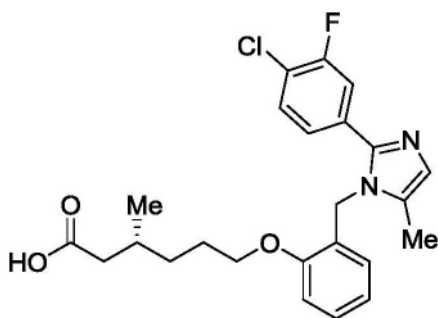
[0547] 按照实施例-2a的步骤-10中所述的实验程序,由2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚(0.350g,1.11mmol)和(R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯(0.784g,3.32mmol)合成标题化合物。

[0548] 收率:0.15g(28.6%)。

[0549] LCMS(ESI⁺,m/z):472.9,474.9(M+H)⁺。

[0550] 步骤-2:(R)-6-(2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物2j)的合成

[0551]



[0552] 按照实施例-2a的步骤-11中所述的实验程序,由(R)-6-(2-((2-(4-氯-3-氟苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯(0.15g,0.32mmol)合成标题化合物。

[0553] 收率:0.115g(81.5%)。

[0554] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,80°C):δ12.02(brs,1H),7.61(t,J=8.0Hz,1H),7.43(d,J=10.8Hz,1H),7.29-7.24(m,2H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.99(s,1H),6.86(t,J=7.6Hz,1H),6.43(d,J=7.6Hz,1H),5.18(s,2H),4.00(t,J=6.4Hz,2H),2.23-2.18(m,1H),2.11(s,3H),2.02-1.99(m,1H),1.89-1.80(m,1H),1.75-1.64(m,2H),1.45-1.35(m,1H),1.31-1.25(m,1H),0.87(d,J=6.8Hz,3H)。

[0555] ¹⁹F NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ-115.50

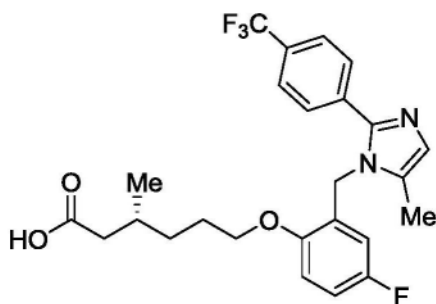
[0556] LCMS(ESI⁺,m/z):445.2,447.2(M+H)⁺。

[0557] HPLC:97.30%(210nm)。

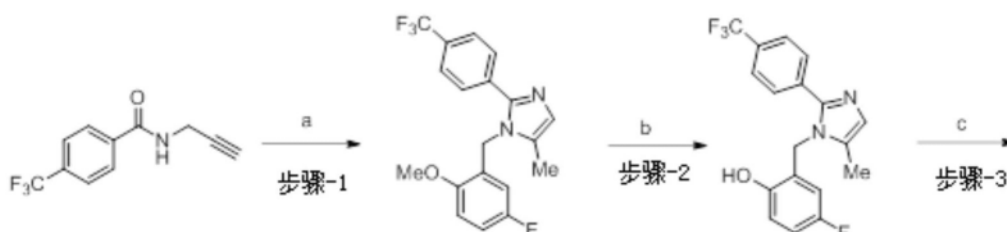
[0558] 实施例-2k:

[0559] (R)-6-(4-氟-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物2k)的合成

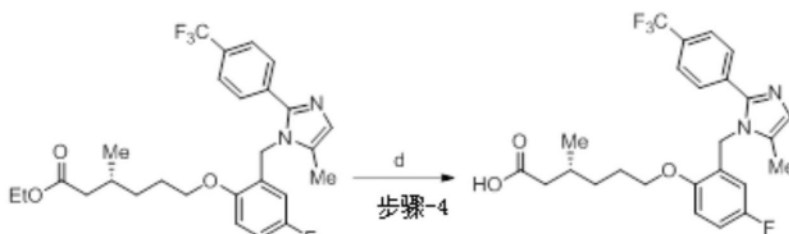
[0560]



[0561] 方案:

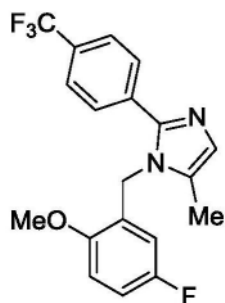


[0562]



[0563] 步骤-1: 1-(5-氟-2-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑的合成

[0564]



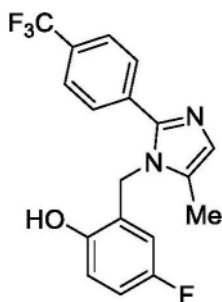
[0565] 按照实施例-2a的步骤-8中描述的实验程序,由N-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(1.0g, 4.39mmol)和5-氟-2-甲氧基苄基胺(1.36g, 8.79mmol)合成标题化合物。

[0566] 收率: 0.901g (56.3%)。

[0567] LCMS (ESI+, m/z): 365.6 (M+H)⁺。

[0568] 步骤-2: 4-氟-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成:

[0569]



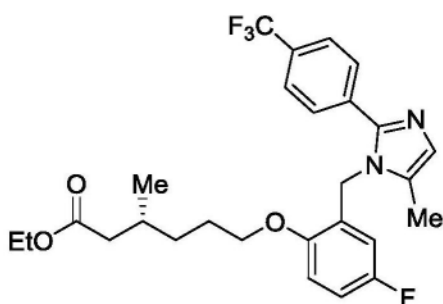
[0570] 按照实施例-2a的步骤-9中所述的实验程序,由1-(5-氟-2-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑(0.45g,1.24mmol)合成标题化合物。

[0571] 收率:0.3g(粗产物)。

[0572] LCMS (ESI+, m/z): 350.9 (M+H)⁺。

[0573] 步骤-3: (R)-6-(4-氟-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯的合成

[0574]



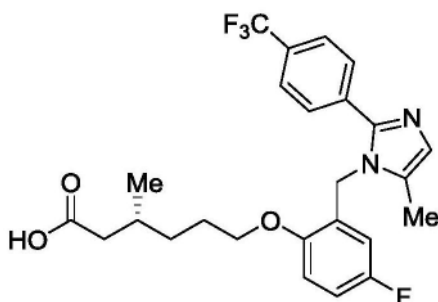
[0575] 按照实施例-2a的步骤-10中所述的实验程序,由4-氟-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚(0.3g,0.86mmol)和(R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯(0.61g,2.57mmol)合成标题化合物。

[0576] 收率:0.2g(46.2%)。

[0577] LCMS (ESI+, m/z): 507.5 (M+H)⁺。

[0578] 步骤-4: (R)-6-(4-氟-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物2k)的合成

[0579]



[0580] 按照实施例-2a的步骤-11中所述的实验程序,由(R)-6-(4-氟-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯(0.1g,0.19mmol)合成标题化合物。

[0581] 收率:0.06g(63.4%)。

[0582] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.08 (brs, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (brs,

2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.4Hz, 3H).

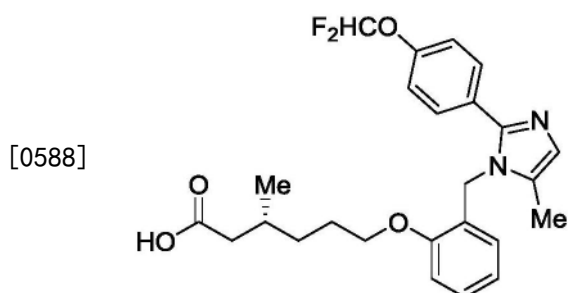
[0583] ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ -123.14, -61.17

[0584] LCMS (ESI+, m/z): 478.8 (M+H) $^{+}$.

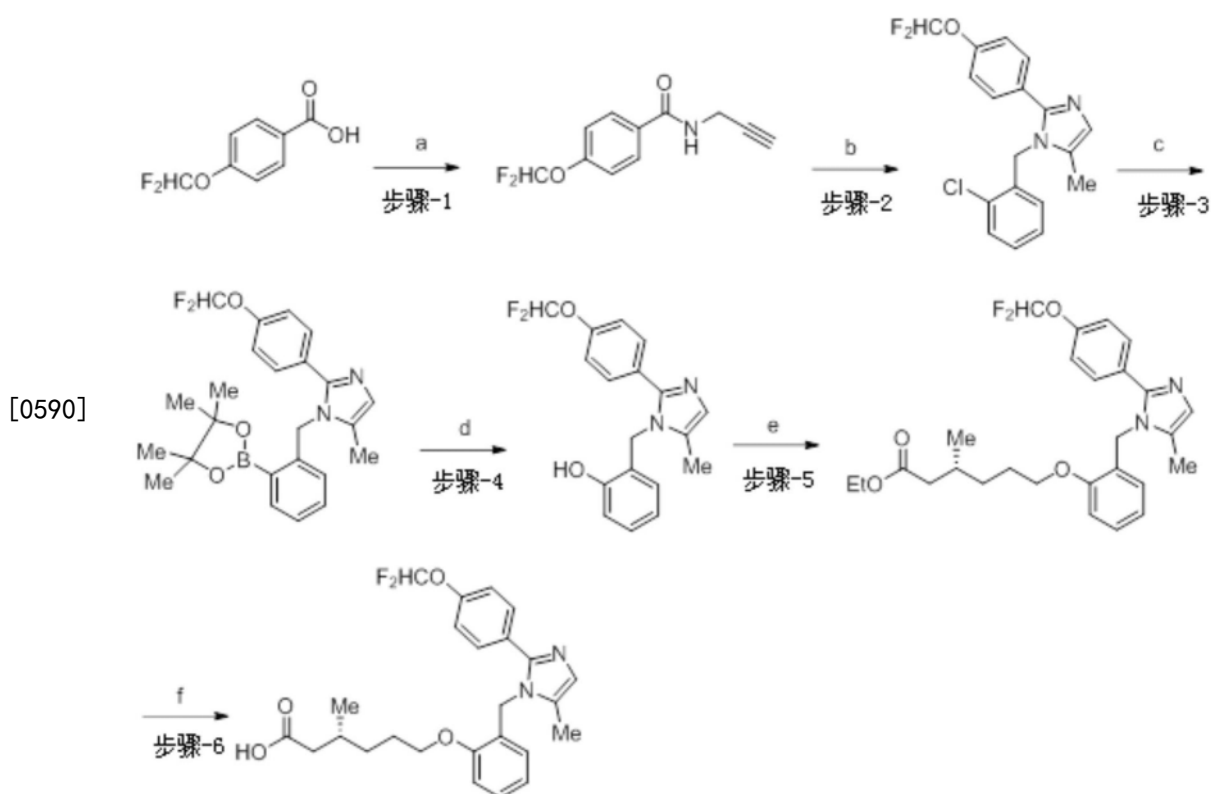
[0585] HPLC: 94.6% (210nm).

[0586] 实施例1-21:

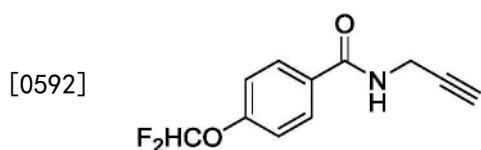
[0587] (R)-6-(2-((2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物21)的合成



[0589] 方案:



[0591] 步骤-1: 4-(二氟甲氧基)-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺的合成



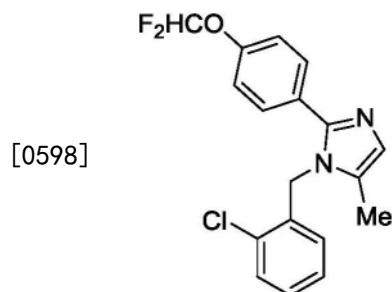
[0593] 按照实施例-2a的步骤-7中所述的实验程序,由4-(二氟甲氧基)苯甲酸(2.0g, 10.63mmol)和丙-2-炔-1-胺(0.70g, 12.76mmol)合成标题化合物。

[0594] 收率:1.61g (66.9%)。

[0595] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.36 (t, $J=73.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.14 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)。

[0596] LCMS (ESI+, m/z): 226.0 ($M+H$) $^+$ 。

[0597] 步骤-2: 1-(2-氯苄基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑的合成

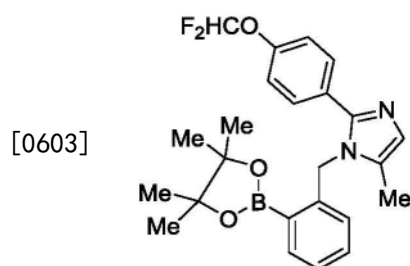


[0599] 按照实施例-2a的步骤-8中所述的实验程序,由4-(二氟甲氧基)-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺 (1.6g, 7.10mmol) 和2-氯苄胺 (2.0g, 14.21mmol) 合成标题化合物。

[0600] 收率:2.5克(粗产物)。

[0601] LCMS (ESI+, m/z): 349.3, 351.3 ($M+H$) $^+$ 。

[0602] 步骤-3: 2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-1-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-咪唑的合成

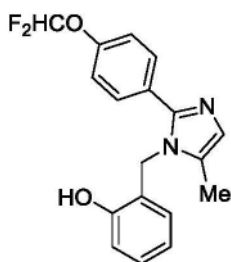


[0604] 在100mL可再密封的反应管中,在室温和氮气氛下将1-(2-氯苄基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑 (1.0g, 2.86mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (2.18g, 8.60mmol) 溶于脱气的1,4-二噁烷 (10mL) 中。在氮气氛下将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13g, 0.14mmol)、Xphos (0.14g, 0.29mmol) 和KOAc (0.84g, 8.61mmol) 加入到上述溶液中。通过吹扫氩气15分钟使得到的混合物脱气,并将反应混合物加热至90°C直至反应完成(通过TLC监测)。将反应混合物冷却至室温。将固体通过硅藻土垫过滤并将滤液用水 (2×20mL) 洗涤。将有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥并将溶液减压浓缩。使用Combiflash MPLC (SilasepTM, 50-60% EtOAc的己烷溶液梯度洗脱) 纯化获得的残余物,得到标题化合物 (0.45g, 35.7%)。

[0605] LCMS (ESI+, m/z): 441.2 ($M+H$) $^+$

[0606] 步骤-4: 2-((2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成

[0607]

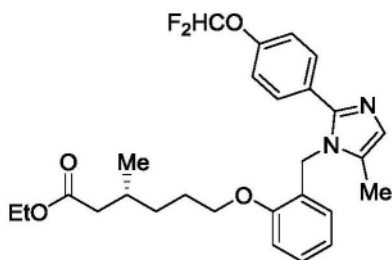


[0608] 在100mL圆底烧瓶中,在室温下用 $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.47g, 3.07mmol) 处理2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-1-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-咪唑 (0.45g, 1.02mmol) 的THF- H_2O (1:1, 10mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥,溶液减压浓缩。使用Combiflash MPLC (Silasep™, 梯度洗脱, 50-60% EtOAc的己烷溶液) 纯化获得的残余物,得到标题化合物 (0.33g, 97.9%)。

[0609] LCMS (ESI+, m/z): 331.4 (M+H)⁺.

[0610] 步骤-5: (R)-6-(2-((2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯的合成

[0611]



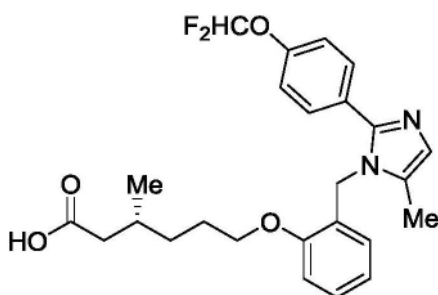
[0612] 按照实施例-2a的步骤-10中所述的实验程序,由2-((2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (0.33g, 0.99mmol) 和 (R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯 (0.71g, 2.99mmol) 合成标题化合物。

[0613] 收率: 0.25g (51.4%)。

[0614] LCMS (ESI+, m/z): 487.6 (M+H)⁺.

[0615] 步骤-6: (R)-6-(2-((2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸 (化合物21) 的合成

[0616]



[0617] 按照实施例-2a的步骤-11中所述的实验程序,由 (R)-6-(2-((2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯 (0.1g, 0.19mmol) 合成标题化合物。

[0618] 收率: 0.05g (53.2%)。

[0619] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.50 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.24 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.16

(d, J=8.8Hz, 2H), 7.14 (d, J=74.0Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.46 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.01 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.4Hz, 3H) .

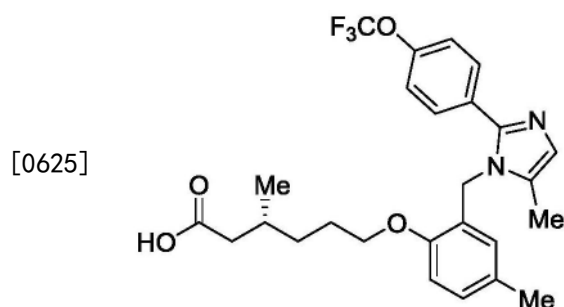
[0620] ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ -82.36

[0621] LCMS (ESI $^+$, m/z) : 458.9 (M+H) $^+$.

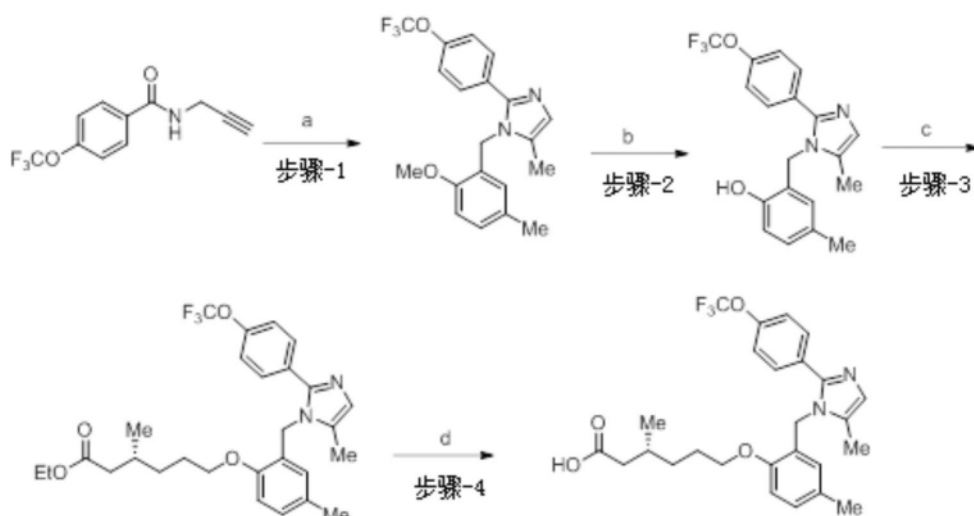
[0622] HPLC: 95.49% (210nm) .

[0623] 实施例-2m:

[0624] (R)-3-甲基-6-(4-甲基-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2m)的合成

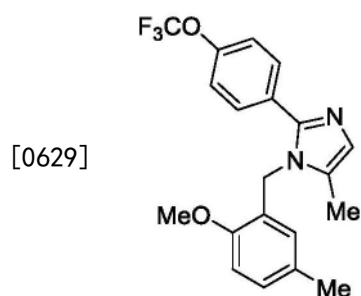


[0626] 方案:



[0627]

[0628] 步骤-1: 1-(2-甲氧基-5-甲基苄基)-5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑的合成



[0630] 按照实施例-2a的步骤-8中描述的实验程序,由N-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(0.7g, 2.88mmol)和2-甲氧基-5-甲基苄胺(1.36g, 8.79mmol)合成标题化合

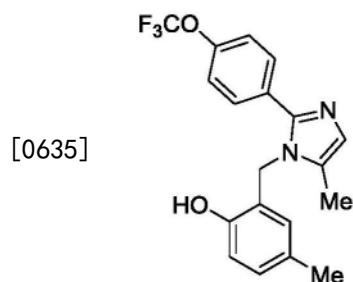
物。

[0631] 收率:0.35g (32.3%)。

[0632] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

[0633] LCMS (ESI+, m/z): 377.3 (M+H) $^+$ 。

[0634] 步骤-2: 4-甲基-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成

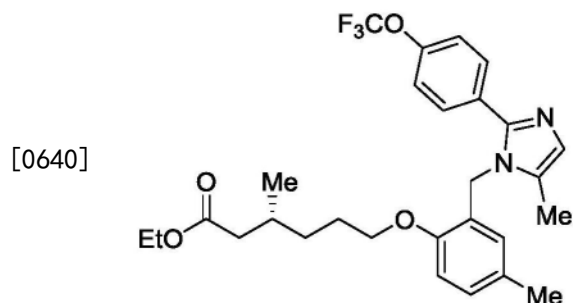


[0636] 按照实施例-2a的步骤-9所述的实验程序,由1-(2-甲氧基-5-甲基苄基)-5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑 (0.35g, 0.93mmol) 合成标题化合物。

[0637] 收率:0.22g (65.4%)。

[0638] LCMS (ESI+, m/z): 363.3 (M+H) $^+$ 。

[0639] 步骤-3: (R)-3-甲基-6-(4-甲基-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯的合成



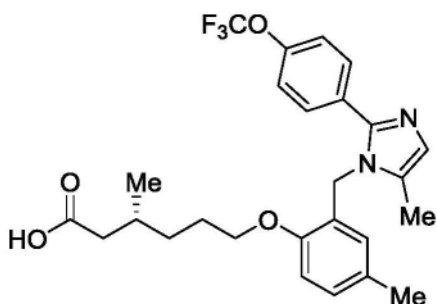
[0641] 按照实施例-2a的步骤-10中所述的实验程序,由4-甲基-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (0.1g, 0.27mmol) 和 (R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯 (0.196g, 0.83mmol) 合成标题化合物。

[0642] 收率:0.14g (98.5%)。

[0643] LCMS (ESI+, m/z): 519.0 (M+H) $^+$ 。

[0644] 步骤-4: (R)-3-甲基-6-(4-甲基-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸 (化合物2m) 的合成

[0645]



[0646] 按照实施例-2a步骤-11中所述的实验程序,由(R)-3-甲基-6-(4-甲基-2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸甲酯(0.15g,0.29mmol)合成标题化合物。

[0647] 收率:0.01g(10.6%)。

[0648] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 90°C): δ 7.57 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.89 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.60-1.59 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 2H), 0.87 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

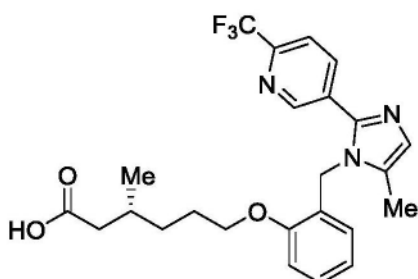
[0649] LCMS (ESI+, m/z): 490.8 (M+H) $^+$ 。

[0650] HPLC: 95.7% (210nm)。

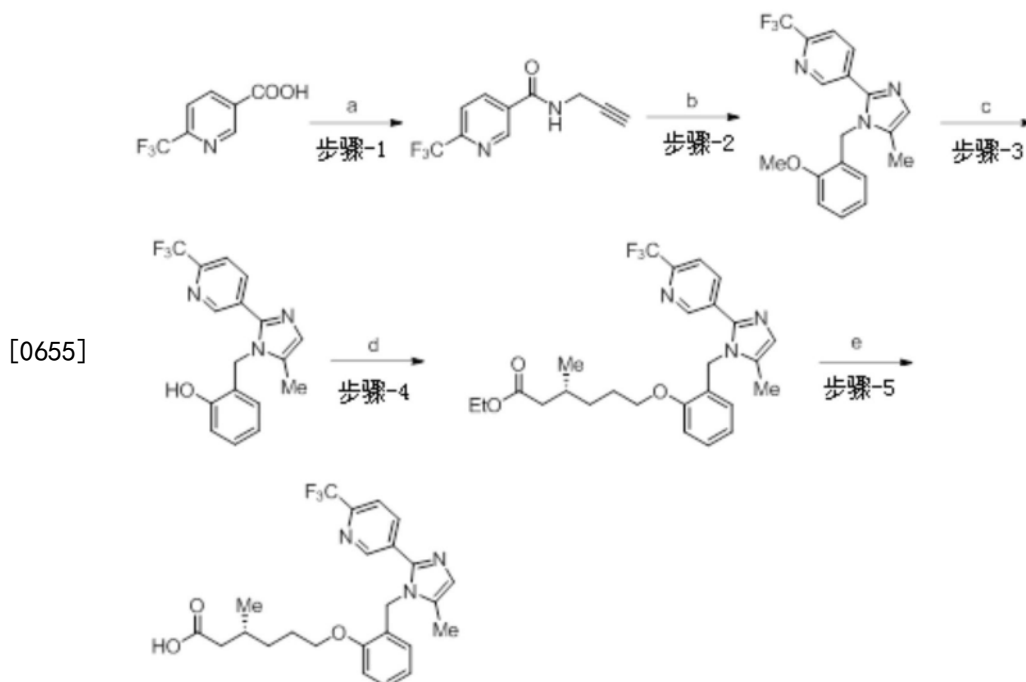
[0651] 实施例-2n:

[0652] (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2n)的合成

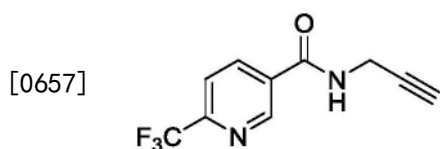
[0653]



[0654] 方案:



[0656] 步骤-1:N-(丙-2-炔-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺的合成

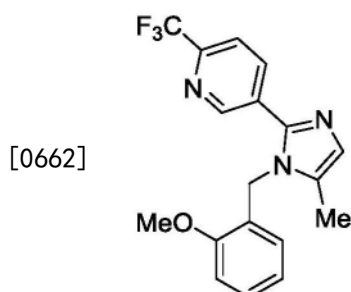


[0658] 在100mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛围下用HATU(7.2g,18.84mmol)和Et₃N(3.1mL,23.55mmol)处理6-(三氟甲基)烟酸(3g,15.70mmol)和丙-2-炔-1-胺(1.05g,18.84mmol)的DMF(50mL)的搅拌溶液。将所得的反应混合物室温搅拌3小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用冷水稀释并过滤沉淀的固体,用水洗涤并减压干燥得到标题化合物(2.6g,72.6%)。

[0659] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ9.08(d,J=2.1Hz,1H),8.32(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.78(d,J=7.8Hz,1H),6.62(brs,1H),4.30-4.28(m,2H),2.33(t,J=2.4Hz,1H)。

[0660] LCMS(ESI⁺,m/z):229.2(M+H)⁺。

[0661] 步骤-2:5-(1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶的合成:



[0663] 按照实施例-2a的步骤-8中所述的实验程序,由N-(丙-2-炔-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(1.0g,4.38mmol)和2-甲氧基苄基苄基胺(1.2g,8.77mmol)合成标题化合物。

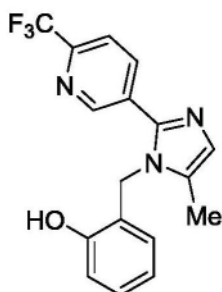
[0664] 收率:0.8g(52.6%)。

[0665] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.79 (s, 1H) , 8.07 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.68 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.31 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.09 (s, 1H) , 6.94-6.87 (m, 2H) , 6.56 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) , 5.16 (s, 2H) , 3.87 (s, 3H) .

[0666] LCMS (ESI+, m/z) : 348.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0667] 步骤-3: 2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成

[0668]



[0669] 按照实施例-2a的步骤-9中所述的实验程序,由5-(1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (0.8g, 2.31mmol) 合成标题化合物。

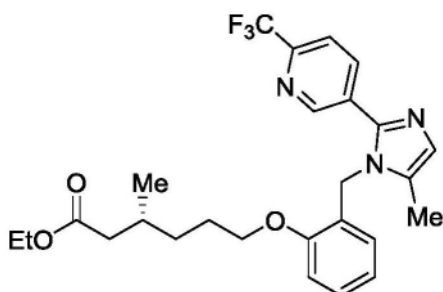
[0670] 收率: 0.5g (65.1%)。

[0671] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.92 (s, 1H) , 8.83 (s, 1H) , 8.12 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.94 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.12 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) , 7.02 (s, 1H) , 6.87 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 6.73 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 6.37 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 5.20 (s, 2H) , 2.15 (s, 3H) .

[0672] LCMS (ESI+, m/z) : 334.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0673] 步骤-4: (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯的合成

[0674]



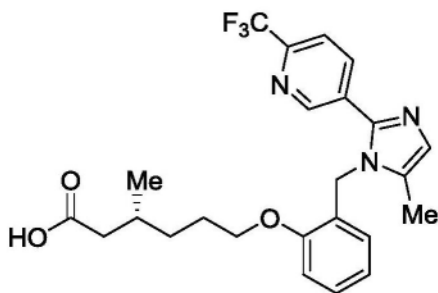
[0675] 按照实施例-2c的步骤-1中所述的实验程序,由2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (0.5g, 1.50mmol) 和 (R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯 (0.710g, 3.00mmol) 合成标题化合物。

[0676] 产量: 0.45g (61.3%)。

[0677] LCMS (ESI+, m/z) : 491.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0678] 步骤-5: (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2n)的合成

[0679]



[0680] 按照实施例-2a的步骤-11中所述的实验程序,由(R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯(0.45g,0.92mmol)合成标题化合物。

[0681] 收率:0.166g(39.2%)。

[0682] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 11.96(brs,1H),8.79(s,1H),8.05(d, J =8.0Hz,1H),7.90(d, J =8.0Hz,1H),7.24(t, J =7.6Hz,1H),7.02(d, J =8.4Hz,1H),7.00(s,1H),6.84(t, J =7.6Hz,1H),6.43(d, J =7.2Hz,1H),5.21(s,2H),3.98(t, J =6.0Hz,2H),2.19-2.14(m,1H),2.13(s,3H),2.03-1.94(m,1H),1.85-1.80(m,1H),1.68-1.66(m,2H),1.38-1.36(m,1H),1.28-1.18(m,1H),0.85(d, J =6.4Hz,3H)。

[0683] ^{19}F NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ -66.46

[0684] LCMS(ESI+, m/z):462.3(M+H) $^+$ 。

[0685] HPLC:95.11%(210nm)。

[0686] 化合物2n的葡甲胺盐的制备

[0687] 使用两种单独的方法来产生化合物2n的葡甲胺盐。

[0688] 方法1

[0689] 将化合物2n(102.7mg)与葡甲胺(43.7mg)和2mL的2-丙醇在4mL玻璃小瓶中合并。将小瓶用盖子密封并将内容物在25℃下超声处理20分钟,接着在50℃下搅拌60分钟。然后将小瓶移至新的搅拌盘中,并将小瓶中的浆液在25℃下搅拌。

[0690] 方法2

[0691] 将化合物2n(102.2mg)与葡甲胺(43.2mg)和2mL乙腈在4mL玻璃小瓶中合并。将小瓶用盖子密封,并将内容物在25℃下超声处理20分钟,然后在50℃下搅拌60分钟。然后将小瓶移至新的搅拌盘中,并将小瓶中的浆液在25℃下搅拌。

[0692] 对于方法1和方法2,在25℃下搅拌2天后,将两种样品离心,弃去上清液,并将固体风干。

[0693] 化合物2n的葡甲胺盐水的制备

[0694] 在500mL圆底烧瓶中,在0℃下用葡甲胺(8.45g,43.33mmol)处理((R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(20g,43.33mmol)在THF(100mL)和水(100mL)中的搅拌溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌6小时。减压浓缩反应混合物,减压干燥所得固体(3h),得到标题化合物,为白色固体(28.5g,98.95%)。

[0695] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 8.75(s,1H),8.02(d, J =8.4Hz,1H),7.82(d, J =8.0Hz,1H),7.26(t, J =8.4Hz,1H),7.03(s,1H),6.99(d, J =8Hz,1H),6.85(t, J =7.6Hz,1H),6.50

(d, J=7.6Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 3H), 3.29-3.06 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.0Hz, 3H).

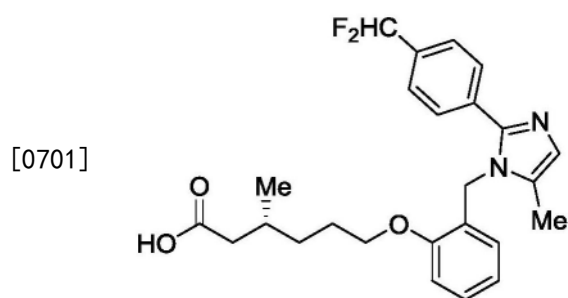
[0696] ^{19}F NMR (400MHz, CD_3OD): δ -69.39

[0697] 元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 计算值 C, 55.18; H, 6.72; N, 8.30. 实测值: C, 54.95; H, 6.89; N, 8.07

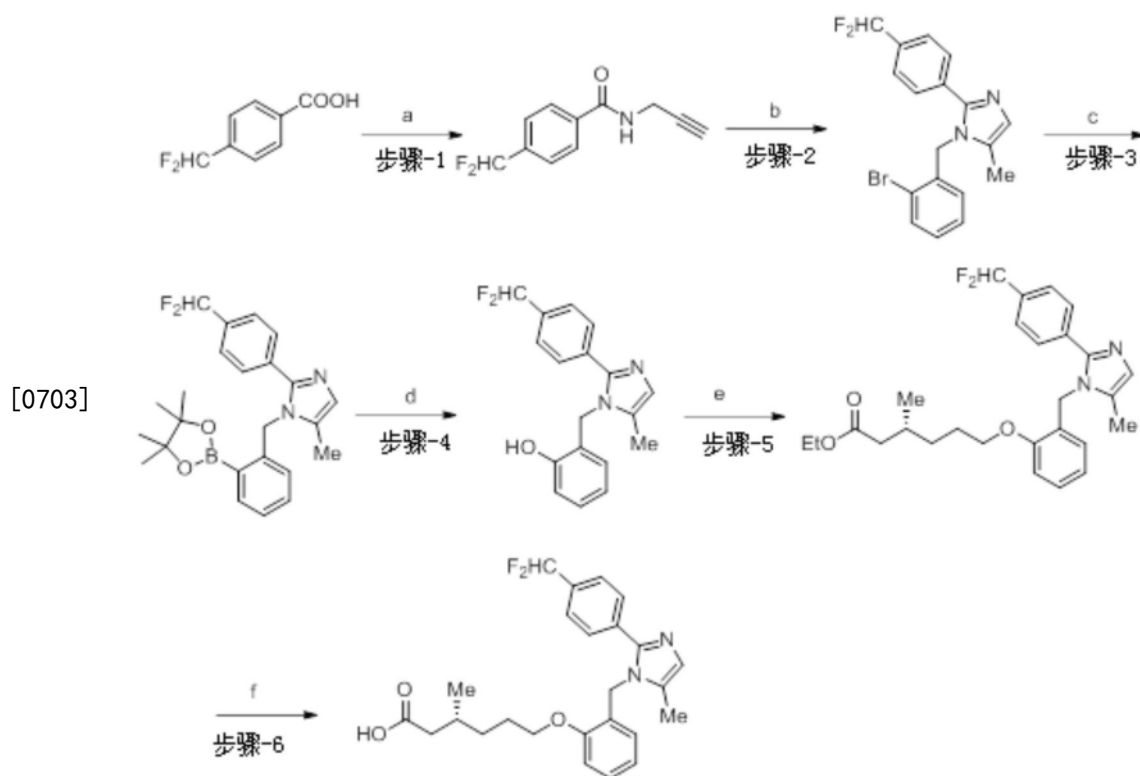
[0698] 含水量 (卡尔费休): 2.33%

[0699] 实施例1-2o:

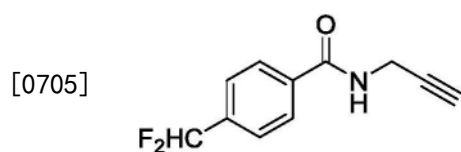
[0700] (R)-6-(2-((2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸 (化合物2o) 的合成



[0702] 方案:



[0704] 步骤-1: 4-(二氟甲基)-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺的合成



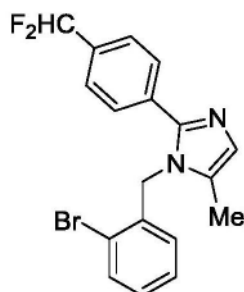
[0706] 按照实施例-2a的步骤-7中所述的实验程序,由4-(二氟甲基)苯甲酸(2.0g, 11.61mmol)和丙-2-炔-1-胺(0.77g, 13.94mmol)合成标题化合物。

[0707] 收率:1.5g(62.5%)。

[0708] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.88(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.60(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.70(t, $J=56.0\text{Hz}$, 1H), 6.47(brs, 1H), 4.29-4.27(m, 2H), 2.31(t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)。

[0709] 步骤-2:1-(2-溴苄基)-2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑的合成

[0710]



[0711] 按照实施例-2a的步骤-8中所述的实验程序,由4-(二氟甲基)-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺(3.0g, 14.44mmol)和2-溴苄胺(5.4g, 28.88mmol)合成标题化合物。

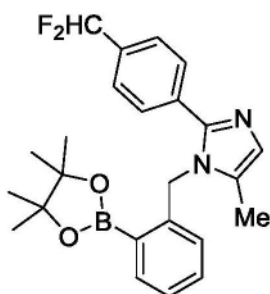
[0712] 收率:2.3g(43.3%)。

[0713] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.65(dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.48(m, 4H), 7.32-7.19(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.64(t, $J=56.0\text{Hz}$, 1H), 6.63-6.62(m, 1H), 5.16(s, 2H), 2.13(s, 3H)。

[0714] LCMS(ESI+, m/z): 376.8, 378.8($M+H$) $^+$ 。

[0715] 步骤-3:2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-1-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-咪唑的合成:

[0716]



[0717] 按照实施例-21的步骤3中所述的实验程序,由1-(2-溴苄基)-2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑(0.5g, 1.32mmol)合成标题化合物。

[0718] 收率:0.18g(32.2%)。

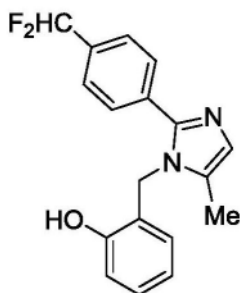
[0719] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.92(dd, $J=7.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.46(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.36(m, 1H), 7.32-7.26(m, 1H), 7.02(bs, 1H), 6.75(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.62(t, $J=56.1\text{Hz}$, 1H), 5.48(s, 2H), 2.11(s, 3H), 1.31-1.23(s, 12)。

[0720] ^{19}F NMR(300MHz, CDCl_3): δ -111.02

[0721] LCMS(ESI+, m/z): 424.0($M+H$) $^+$ 。

[0722] 步骤-4:2-((2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成:

[0723]



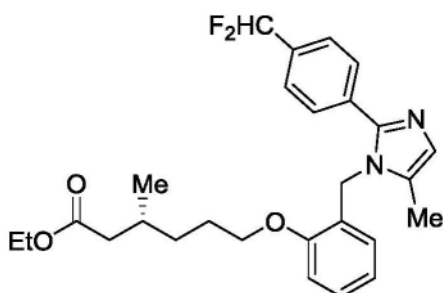
[0724] 按照实施例-21的步骤-4中所述的实验程序,由2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-1-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-咪唑(0.18g,0.424mmol)合成标题化合物。

[0725] 收率:0.12g(44.4%)。

[0726] LCMS(ESI⁺,m/z):314.7(M+H)⁺。

[0727] 步骤-5:(R)-6-(2-((2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯的合成

[0728]



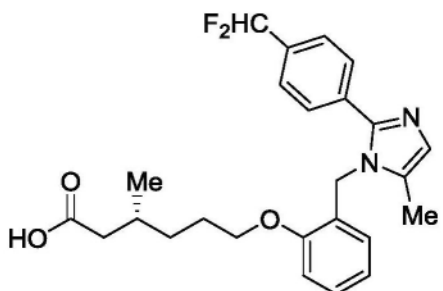
[0729] 按照实施例-2c的步骤-1中所述的实验程序,由2-((2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚(0.11g,1.5mmol)和(R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯(0.25g,1.05mmol)合成标题化合物。

[0730] 收率:0.13g(粗产物)。

[0731] LCMS(ESI⁺,m/z):471.1(M+H)⁺。

[0732] 步骤-6:(R)-6-(2-((2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸(化合物2o)的合成:

[0733]



[0734] 按照实施例-2a的步骤-11中所述的实验程序,由(R)-6-(2-((2-(4-(二氟甲基)苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)-3-甲基己酸乙酯(0.30g,0.638mmol)合成标题化合物。

[0735] 收率:0.091g(32.3%)。

[0736] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ12.03(s,1H),7.57(bs,4H),7.26-7.23(m,1H),7.04-

7.01 (m, 1H), 7.02 (t, J=56.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.39-6.37 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.99 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.87 (d, J=6.4Hz, 2H).

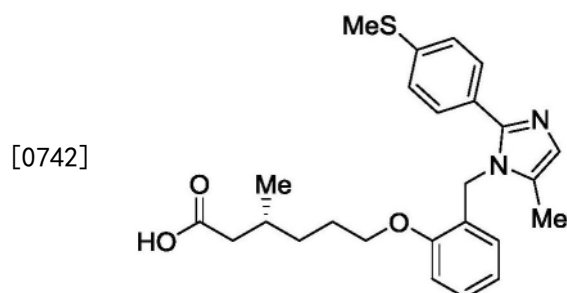
[0737] ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ -110.00

[0738] LCMS (ESI+, m/z): 443.0 (M+H) $^{+}$.

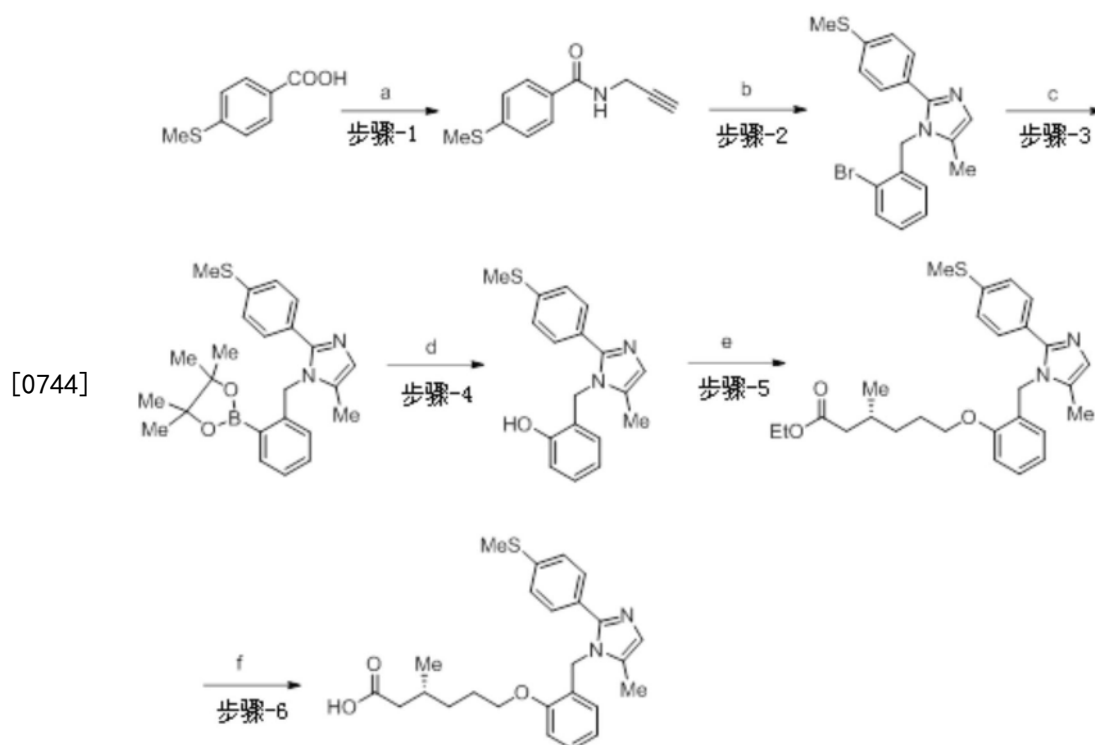
[0739] HPLC: 95.65% (210nm).

[0740] 实施例-2p:

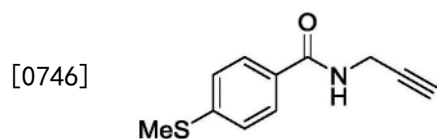
[0741] (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(甲硫基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2p)的合成



[0743] 方案:



[0745] 步骤-1: 4-(甲硫基)-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺的合成:



[0747] 按照实施例-2a的步骤-7中所述的实验程序, 由4-(甲硫基)苯甲酸(12.0g,

58.53mmol) 和丙-2-炔-1-胺 (5.89g, 107.14mmol) 合成标题化合物。

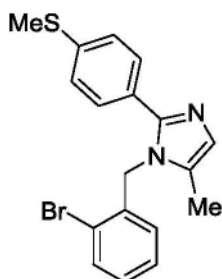
[0748] 收率: 13.81克 (94.5%)。

[0749] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.32 (brs, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (t, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)。

[0750] LCMS (ESI+, m/z): 206.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0751] 步骤-2: 1-(2-溴苄基)-5-甲基-2-(4-(甲硫基)苯基)-1H-咪唑的合成:

[0752]



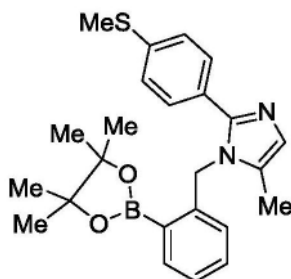
[0753] 按照实施例-2a的步骤-8中所述的实验程序, 由4-(甲硫基)-N-(丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺 (3.0g, 14.63mmol) 和2-溴苄基胺 (4.0g, 21.95mmol) 合成标题化合物。

[0754] 收率: 4.38g (80.3%)。

[0755] LCMS (ESI+, m/z): 372.9, 374.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0756] 步骤-3: 5-甲基-2-(4-(甲硫基)苯基)-1-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-咪唑的合成:

[0757]



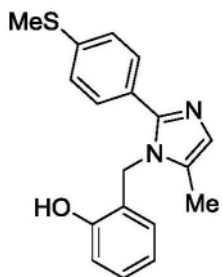
[0758] 按照实施例-21的步骤-3中所述的实验程序, 由1-(2-溴苄基)-5-甲基-2-(4-(甲硫基)苯基)-1H-咪唑 (1.5g, 4.02mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (1.22g, 4.82mmol) 合成标题化合物。

[0759] 收率: 2.1g

[0760] LCMS (ESI+, m/z): 421.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0761] 步骤-4: 2-((5-甲基-2-(4-(甲硫基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成:

[0762]



[0763] 按照实施例-21的步骤-4中所述的实验程序, 由5-甲基-2-(4-(甲硫基)苯基)-1-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-咪唑 (1.0g, 2.38mmol) 合成

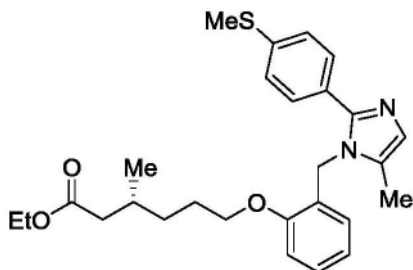
标题化合物。

[0764] 收率:0.530克。

[0765] LCMS (ESI⁺, m/z) : 311.4 (M+H)⁺.

[0766] 步骤-5: (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(甲硫基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯的合成:

[0767]



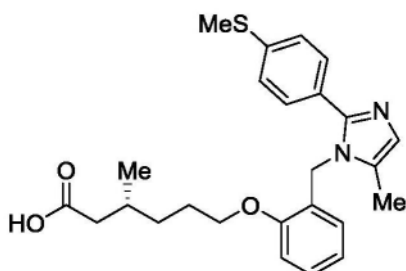
[0768])按照实施例-2c的步骤-1中所述的实验程序,由2-((5-甲基-2-(4-(甲硫基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚(0.3g,0.96mmol)和(R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯(0.685g,2.90mmol)合成标题化合物。

[0769] 收率:0.43g

[0770] LCMS (ESI⁺, m/z) : 467.3 (M+H)⁺.

[0771] 步骤-6: (R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(甲硫基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2p)的合成

[0772]



[0773] 按照实施例-2a的步骤-11中所述的实验程序,由(R)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(甲硫基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯(0.310g,0.66mmol)合成标题化合物。

[0774] 收率:0.075g(25.7%)。

[0775] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 90°C) : δ7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.42 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.03 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.8Hz, 3H).

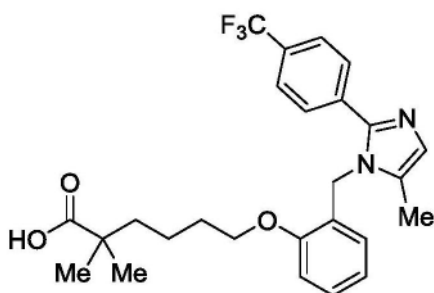
[0776] LCMS (ESI⁺, m/z) : 439.0 (M+H)⁺.

[0777] HPLC:98.5% (210nm).

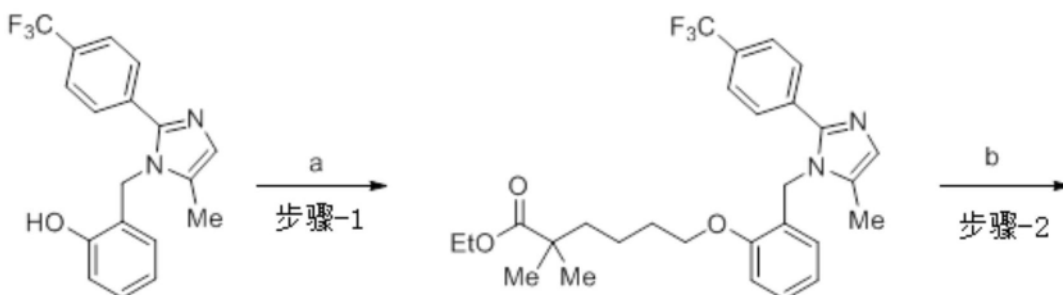
[0778] 实施例-2q:

[0779] 2,2-二甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2q)的合成

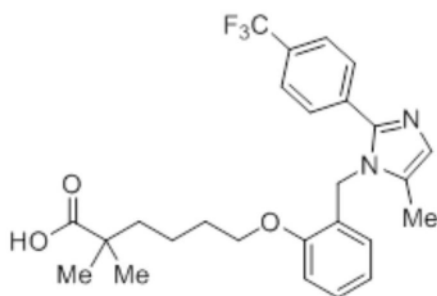
[0780]



[0781] 方案:

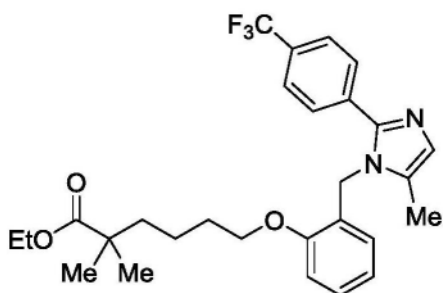


[0782]



[0783] 步骤-1: 2,2-二甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯的合成:

[0784]



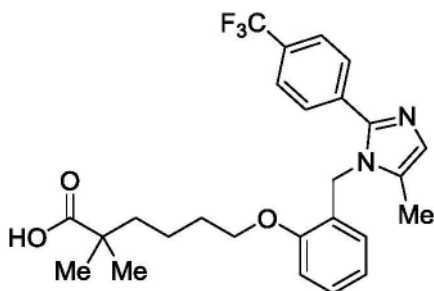
[0785] 按照实施例-2c的步骤-1中所述的实验程序,由2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚(0.25g, 0.75mmol)和6-溴-2,2-二甲基己酸乙酯(0.6g, 2.25mmol)合成标题化合物。

[0786] 收率: 0.121克。

[0787] LCMS (ESI⁺, m/z): 502.7 (M+H)⁺。

[0788] 步骤-2: 2,2-二甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸的合成:

[0789]



[0790] 按照实施例2a的步骤-11中所述的实验程序,由2,2-二甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯(0.12g,0.24mmol)合成标题化合物。

[0791] 收率:0.04g(35.0%)

[0792] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 7.71-7.66(m,4H),7.26-7.22(m,1H),7.02(d,J=8.0Hz,1H),6.94(s,1H),6.86(t,J=7.6Hz,1H),6.45(d,J=7.6Hz,1H),5.20(s,2H),4.03(t,J=6.4Hz,2H),2.12(s,3H),1.71-1.54(m,2H),1.52-1.49(m,2H),1.41-1.34(m,2H),1.07(s,6H)。

[0793] ^{19}F NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ -61.16

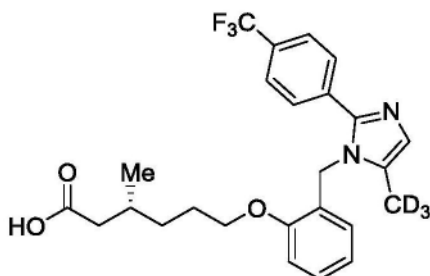
[0794] LCMS(ESI+,m/z):474.8(M+H) $^+$ 。

[0795] HPLC:98.49%(210nm)。

[0796] 实施例2r:

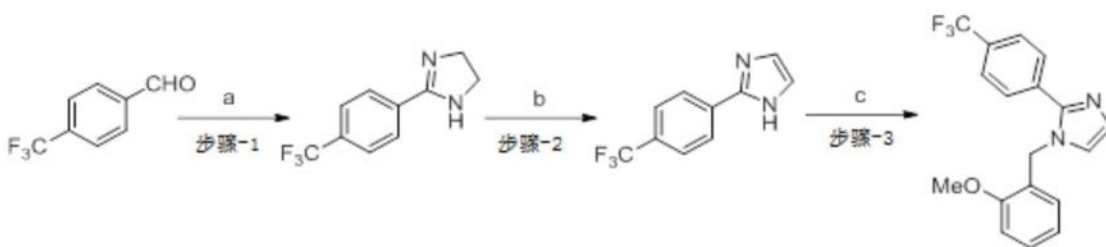
[0797] (R)-3-甲基-6-(2-((5-(甲基- d_3)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2r)的合成

[0798]

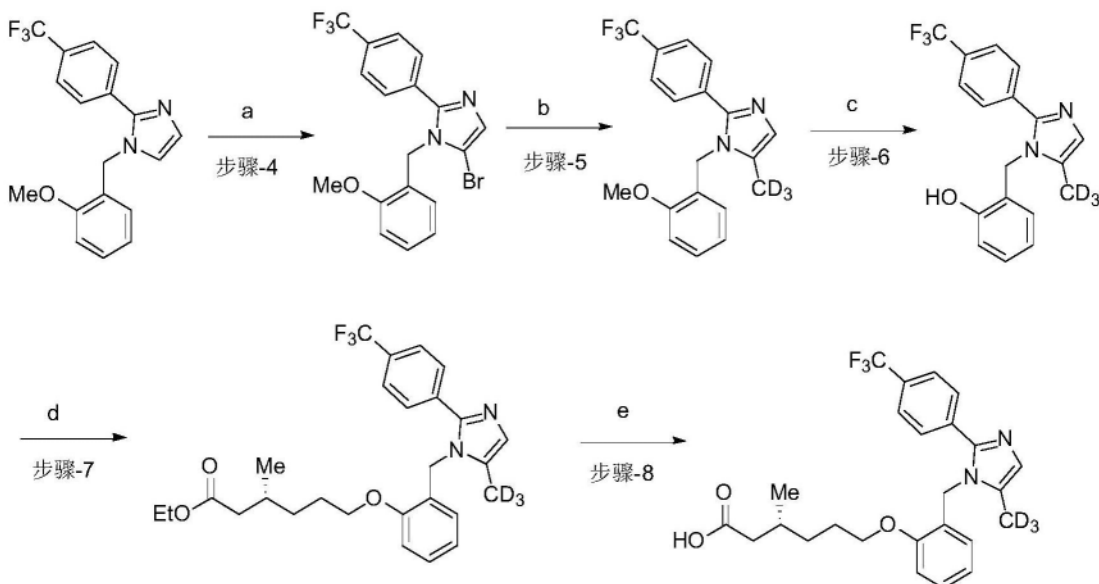


[0799] 方案1:

[0800]



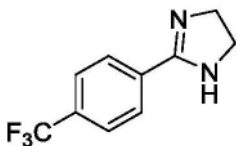
[0801] 方案2:



[0802]

[0803] 步骤-1: 2-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-1H-咪唑的合成

[0804]



[0805] 在250mL圆底烧瓶中,在室温下用碘(8.60g,33.96mmol)和 K_2CO_3 (11.30g,81.51mmol)处理4-(三氟甲基)苯甲醛(5.0g,27.17mmol)和乙烷-1,2-二胺(1.80g,29.89mmol)在 $t\text{BuOH}$ (80mL)中的搅拌溶液。在氮气氛下将反应混合物在85°C加热3小时。反应完成后(TLC),将反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬灭并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物,用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,得到期望的产物,为黄色固体,将其不经任何纯化即进行下一步(5.1g,83.1%)。

[0806] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.02 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 3.64 (s, 4H)。

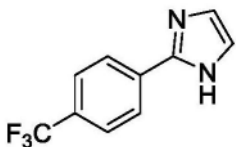
[0807] ^{19}F NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -66.22

[0808] LCMS (ESI+, m/z): 215.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0809] HPLC (210nm): 90.59%

[0810] 步骤-2: 2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑的合成

[0811]



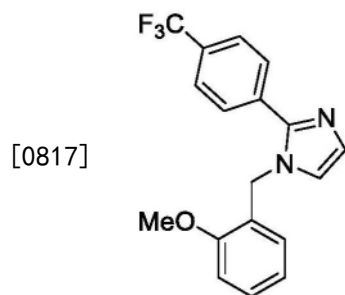
[0812] 在250mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下用 K_2CO_3 (3.55g,25.7mmol)和(二乙酰氧基碘)苯(8.30g,25.7mmol)处理2-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-1H-咪唑(5.0g,23.36mmol)的 DMSO (80mL)搅拌溶液。在氮气氛下,将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后(TLC),将反应混合物用冰冷的水稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(洗脱,在己烷中的40%EtOAc)纯化得到的残余物,得到标题化合物,为黄色固体(2.70g,54.7%)。

[0813] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 12.81 (brs, 1H) , 8.14 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) , 7.81 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) , 7.23 (s, 2H) .

[0814] ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ -60.98

[0815] LCMS (ESI+, m/z) : 213.0 (M+H) $^+$.

[0816] 步骤-3: 1-(2-甲氧基苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑的合成:



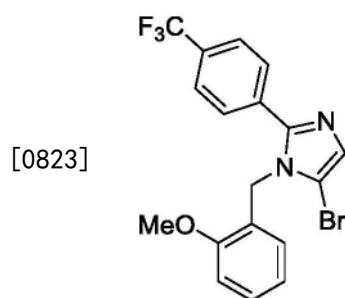
[0818] 在250mL圆底烧瓶中,在0℃下用NaH (60%分散体, 1.41g, 36.79mmol) 处理2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑 (6.5g, 30.66mmol) 在DMF (70mL) 中的搅拌溶液,并在氮气氛下在相同温度下搅拌30分钟。30分钟后,将混合物用2-甲氧基苄基溴 (7.40g, 36.79mmol) 处理并将反应混合物在室温下在氮气氛下搅拌4h。反应完成后 (TLC), 反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭并用乙酸乙酯 (100mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法 (洗脱, 20% EtOAc 的己烷溶液) 纯化获得的残余物,得到标题化合物,为无色固体 (8g, 82.5%)。

[0819] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 7.80 (brs, 4H) , 7.30-7.26 (m, 2H) , 7.10 (s, 1H) , 7.01 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 6.89 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 6.75 (dd, $J=7.5, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 5.29 (s, 2H) , 3.68 (s, 3H) .

[0820] ^{19}F NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ -61.10

[0821] LCMS (ESI+, m/z) : 333.2 (M+H) $^+$.

[0822] 步骤-4: 5-溴-1-(2-甲氧基苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑的合成:

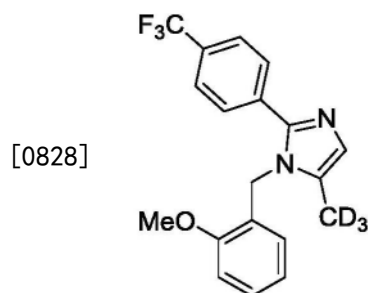


[0824] 在50mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下用NBS (0.643g, 3.61mmol) 处理1-(2-甲氧基苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑 (1g, 3.01mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在45℃搅拌3小时。将反应混合物用冰水淬灭并用乙酸乙酯 (30mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法 (梯度洗脱, 5% EtOAc 的己烷溶液) 纯化获得的残余物,得到标题化合物,为白色固体 (0.4g, 33.4%)。

[0825] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.59 (s, 4H) , 7.33-7.29 (m, 1H) , 7.27 (s, 1H) , 6.93-6.90 (m, 2H) , 6.62 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 5.24 (s, 2H) , 3.85 (s, 3H) .

[0826] LCMS (ESI+, m/z) : 410.5 (M+H) $^+$.

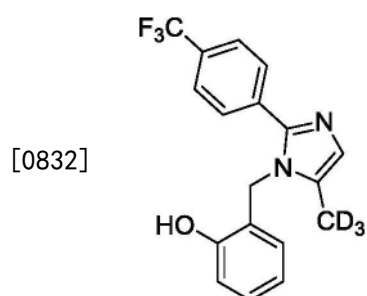
[0827] 步骤-5: 1-(2-甲氧基苄基)-5-(甲基-d₃)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑的合成:



[0829] 在20mL可再密封的反应管中,在室温和氮气氛下用CD₃MgI (1M,在乙醚中,890mg, 5.3ml, 5.0mmol) 逐滴处理ZnCl₂ (0.5M,在THF中,820mg, 12.0mL, 6.0mmol) 的THF (5mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌1小时,并用5-溴-1-(2-甲氧基苄基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑 (100mg, 0.2mmol) 和Ni (PPH₃)₂Cl₂ (8mg, 0.01mmol) 在氮气氛下在相同温度下处理。在氮气氛下,将所得反应混合物在室温下搅拌48小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用冰冷的水淬灭并用EtOAc (10mL × 2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱, 50% EtOAc的己烷溶液) 纯化获得的残余物,得到被脱溴原料污染的标题化合物 (20mg)。

[0830] LCMS (ESI⁺, m/z) : 350.1 (M+H)⁺.

[0831] 步骤-6: 2-((5-(甲基-d₃)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成:

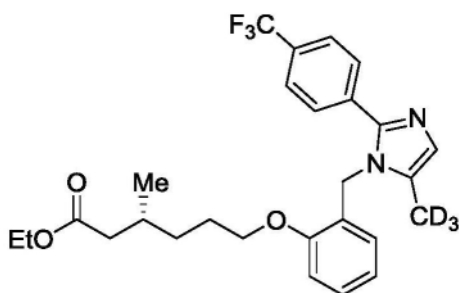


[0833] 在10mL圆底烧瓶中,在-78℃在氮气氛下用纯BBr₃ (0.1mL) 逐滴处理1-(2-甲氧基苄基)-5-(甲基-d₃)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑 (20mg) 的DCM (2mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后(用TLC监测),反应混合物用NaHCO₃水溶液碱化 (pH ~ 9), 过滤所得固体并用正己烷 (3 × 5mL) 洗涤。将固体产物减压干燥,得到标题化合物 (12mg)。粗物质不经进一步纯化即可用于下一步。

[0834] LCMS (ESI⁺, m/z) : 336.3 (M+H)⁺.

[0835] 步骤-7: (R)-3-甲基-6-(2-((5-(甲基-d₃)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯的合成:

[0836]

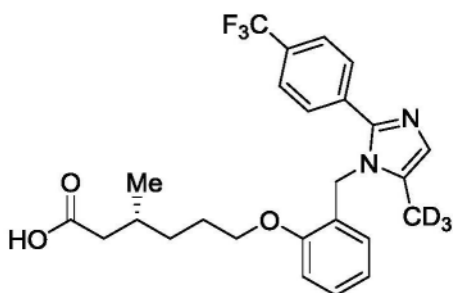


[0837] 在25mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下依次用DIAD (135mg, 0.67mmol) 和PPh₃ (175mg, 0.67mmol) 处理2-((5-(甲基-d₃)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (150mg, 0.44mmol) 在甲苯 (3mL) 中的搅拌溶液。将所得混合物在室温下搅拌15分钟,并在氮气氛下用(R)-6-溴-3-甲基己酸乙酯 (93mg, 0.53mmol) 处理。将反应混合物逐渐温热至65℃并在相同温度下搅拌12小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至室温,用冰冷水骤冷,然后用正己烷 (50mL) 萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过硅胶柱过滤所得残余物(梯度洗脱, 5-10% EtOAc的己烷溶液),得到标题化合物 (200mg)。该物质不经进一步纯化即可用于下一步。

[0838] LCMS (ESI+, m/z): 492.4 (M+H)⁺.

[0839] 步骤-8: (R)-3-甲基-6-(2-((5-(甲基-d₃)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2r)的合成:

[0840]



[0841] 在500mL圆底烧瓶中,在室温下用氢氧化锂一水合物 (853mg, 20.3mmol) 处理(R)-3-甲基-6-(2-((5-(甲基-d₃)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯 (1.0g, 2.03mmol) 于THF (10mL)、MeOH (10mL) 和水 (10mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用水稀释并用乙醚洗涤。用1N HCl中和水层,过滤所得固体得到残余物 (400mg)。使用制备型HPLC[柱:WATERS X BRIDGE C18 (150mm×21.20mm, 5.0μ), 流速:15.0mL/min, 流动相:A=水, B=MeCN, T/%B=0/30, 3/40, 10/90]纯化两次,得到标题化合物 (40mg)。

[0842] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.00 (br s, 1H), 7.74 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.40 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.01 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.6Hz, 3H).

[0843] ¹⁹F NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ -61.11

[0844] ²D NMR (600MHz, CD₃OD): δ 2.04

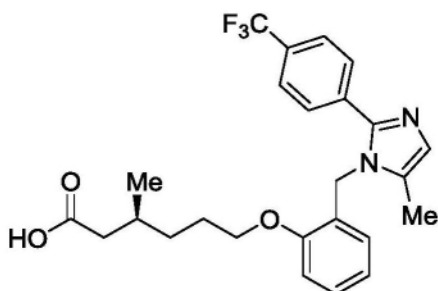
[0845] LCMS (ESI+, m/z): 464.4 (M+H)⁺.

[0846] HPLC:98.21% (210nm) .

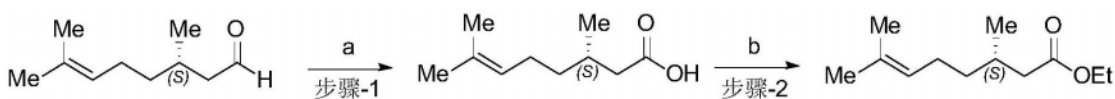
[0847] 实施例2s:

[0848] (S)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2s)的合成

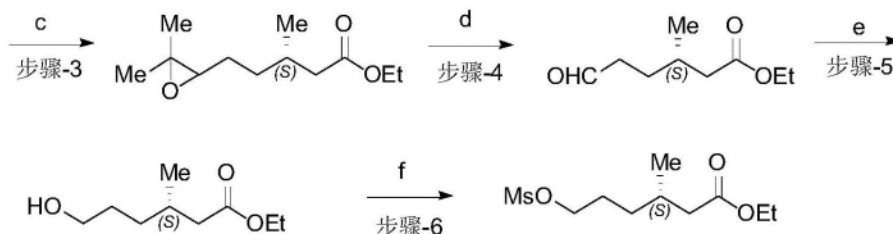
[0849]



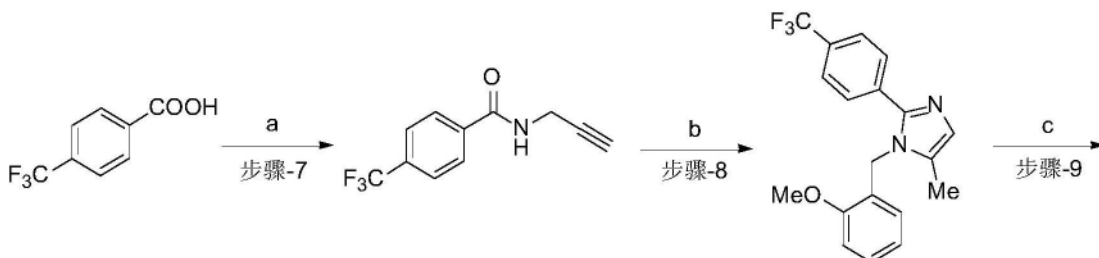
[0850] 方案A



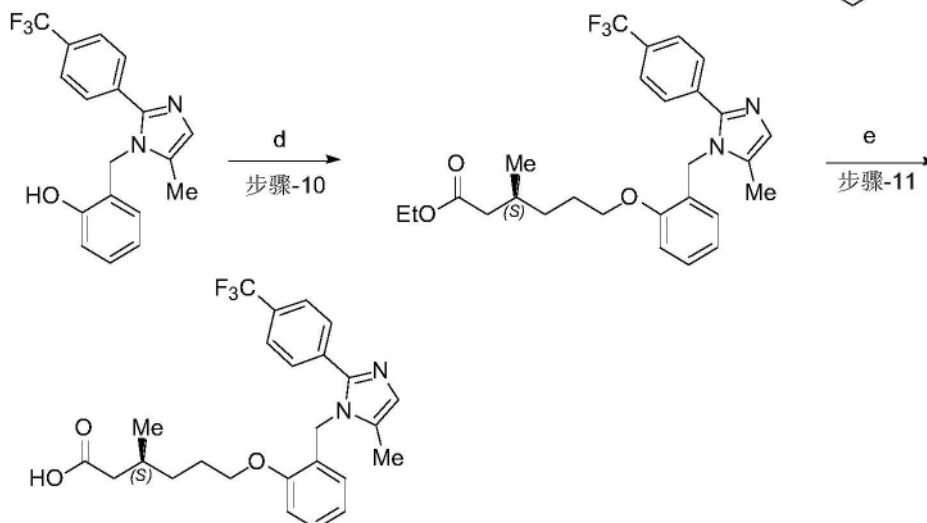
[0851]



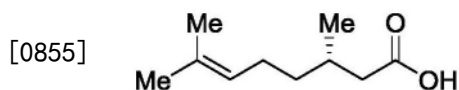
[0852] 方案B



[0853]



[0854] 步骤-1: (S)-3,7-二甲基辛-6-烯酸的合成:

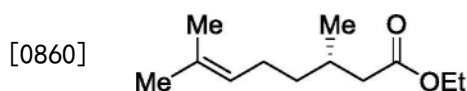


[0856] 在0℃下,在500mL圆底烧瓶中,用水(100mL)中的AgNO₃(25.2g,149.0mmol)处理NaOH(12.92g,325.0mmol)在水(100mL)中的溶液。将反应混合物在黑暗中搅拌30分钟,并在0℃下处理(3S)-3,7-二甲基辛-6-烯醛(10.0g,65.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用热水洗涤。合并的滤液用浓HCl酸化(pH2)并用乙醚萃取。有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。所得残余物不经进一步纯化即可用于下一步。

[0857] 收率:10.0g(90.9%)

[0858] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.8(brs,1H),5.09(t,J=7.2Hz,1H),2.39-2.34(dd,J=15.0,6.0Hz,1H),2.17-2.12(dd,J=15.0,6.0Hz,1H),2.03-1.94(m,3H),1.67(s,3H),1.59(s,3H),1.36-1.17(m,2H),0.97(d,J=6.6Hz,3H)。

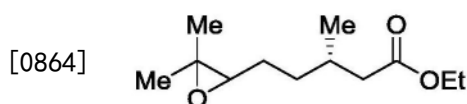
[0859] 步骤-2:(S)-3,7-二甲基辛-6-烯酸乙酯的合成:



[0861] 在500mL圆底烧瓶中,在室温下用乙基溴(8.25g,76.0mmol)处理(S)-3,7-二甲基辛-6-烯酸(10.0g,58.0mmol)和K₂CO₃(20.29g,140.0mmol)在DMF(100mL)中的悬浮液。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用水(1000mL)稀释并用乙醚(100mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到标题化合物(11.3g,96.5%)。

[0862] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ5.08(t,J=6.9Hz,1H),4.12(q,J=7.2Hz,2H),2.29(dd,J=14.7,6.0Hz,1H),2.12-2.05(m,1H),1.99-1.94(m,3H),1.67(s,3H),1.59(s,3H),1.39-1.16(m,2H),1.24(t,J=6.9Hz,3H),0.93(d,J=6.6Hz,3H)。

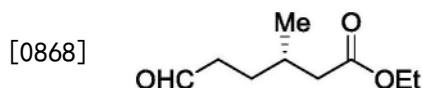
[0863] 步骤-3:(S)-5-(3,3-二甲基环氧乙烷-2-基)-3-甲基戊酸乙酯的合成



[0865] 在5L圆底烧瓶中,在-30℃下用mCPBA(65%32.5克,189.0mmol)的乙醚(300毫升)溶液逐滴处理(S)-3,7-二甲基辛-6-烯酸乙酯(25.0g,126.0mmol)在乙醚(200mL)中的溶液。将所得混合物升温至0℃并在相同温度下搅拌6小时,然后使其在0-3℃放置过夜(约14小时)。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用乙醚(500L)稀释并用1N NaOH(2×1L)洗涤,然后用水(1L)洗涤。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到标题化合物(24.0g,88.8%)。

[0866] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ4.11(q,J=7.2Hz,2H),2.69(t,J=5.4Hz,1H),2.30(dd,J=8.7,1.5Hz,1H),2.17-2.09(m,1H),2.04-1.98(m,1H),1.55-1.42(m,4H),1.30(s,3H),1.27(s,3H),1.25(t,J=7.2Hz,3H),0.96(d,J=6.6Hz,3H)。

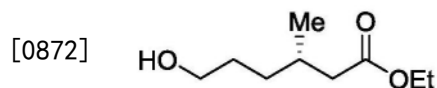
[0867] 步骤-4:(S)-3-甲基-6-氧代己酸乙酯的合成:



[0869] 在500mL圆底烧瓶中,在室温下用 NaIO_4 (71.6g, 33.0mmol) 在水 (240mL) 中的溶液处理(S)-5-(3,3-二甲基环氧乙烷-2-基)-3-甲基戊酸乙酯(24.0g, 11.00mmol) 的1,4-二噁烷(240L) 溶液。将反应混合物在相同温度下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),无机盐通过硅藻土过滤并且滤液用EtOAc (3×500mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。将溶液减压浓缩,得到标题化合物(20g)。

[0870] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 9.79 (s, 1H) , 4.16-4.07 (m, 2H) , 2.48-2.43 (m, 2H) , 2.27 (dd, $J=15, 6.6\text{Hz}$, 1H) , 2.17-2.10 (m, 1H) , 2.02-1.96 (m, 1H) , 1.72-1.66 (m, 1H) , 1.54-1.50 (m, 1H) , 1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) , 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H) .

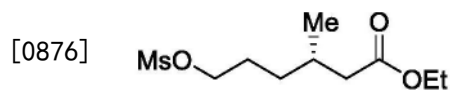
[0871] 步骤5: (S)-6-羟基-3-甲基己酸乙酯的合成:



[0873] 在1L圆底烧瓶中,在室温下用 NaBH_4 (7.0g, 186.0mmol) 处理(S)-3-甲基-6-氧代己酸乙酯(20.0g, 116.0mmol) 在甲醇(100mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌4小时。反应完成后(用TLC监测),反应混合物用水(500mL) 稀释并用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩得到标题化合物(20.0g, 99.0%)。

[0874] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 4.15-4.07 (m, 2H) , 3.65 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H) , 2.30 (dd, $J=14.7, 6.6\text{Hz}$, 1H) , 2.17-2.09 (m, 1H) , 2.02-1.96 (m, 1H) , 1.67-1.56 (m, 5H) , 1.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) , 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H) .

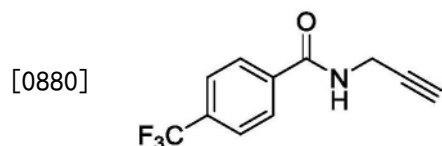
[0875] 步骤-6: (S)-3-甲基-6-((甲基磺酰基)氧基)己酸乙酯的合成:



[0877] 在100mL圆底烧瓶中,将(S)-6-羟基-3-甲基己酸乙酯(2.5g, 14.3mmol) 在DCM (25mL) 中的溶液用 Et_3N (4.35g, 43.0mmol) 和 MsCl (2.45g, 21.5mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用水(50mL) 稀释并用DCM (50mL × 3) 萃取。将合并的有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,得到所需产物(2.5g, 69.5%)。

[0878] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 4.23-4.09 (m, 4H) , 3.00 (s, 3H) , 2.32-2.11 (m, 2H) , 2.02-1.96 (m, 1H) , 1.78-1.72 (m, 2H) , 1.46-1.41 (m, 2H) , 1.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) , 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H) .

[0879] 步骤-7: N-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成:

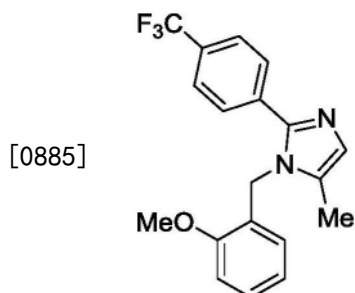


[0881] 在2L圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下依次用 $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ (200.8g, 1.05mol) 、 HOBT (142g, 1.052mol) 和 Et_3N (53.12g, 1.578mol) 处理4-(三氟甲基)苯甲酸(100g, 5.26mol) 和丙-2-炔-1-胺(34.73g, 6.31mol) 的DMF (1000mL) 搅拌溶液。在氮气氛下,将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用冰冷的水稀释并沉淀出固体。过滤固体并减压干燥,得到标题化合物(111g, 93.2%)。

[0882] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.90 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H) , 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) , 6.47 (brs, 1H) , 4.28-4.62 (m, 2H) , 3.12 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) .

[0883] LCMS (ESI+, m/z) : 228.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0884] 步骤-8: 1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑的合成:

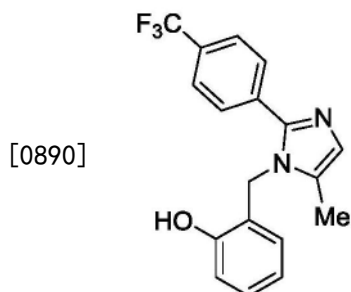


[0886] 在500mL可再密封的反应管中,在室温和氮气氛下用 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (15.06g, 39.6mmol) 处理N-(丙-2-炔-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (30g, 132.15mmol) 和2-甲氧基苄基胺 (27.31g, 198.23mmol) 在甲苯 (300mL) 中的溶液。将反应混合物在100°C搅拌16小时。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用水稀释并用EtOAc (30mL) 萃取。将有机萃取物用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。将溶液减压浓缩并将获得的残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱, 25% EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物 (30.4g, 66.6%)。

[0887] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.59-7.54 (m, 4H) , 7.30-7.23 (m, 1H) , 7.00 (s, 1H) , 6.91-6.86 (m, 2H) , 6.57 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 5.11 (s, 2H) , 3.84 (s, 3H) , 2.11 (s, 3H) ,

[0888] LCMS (ESI+, m/z) : 347.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0889] 步骤-9: 2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成:



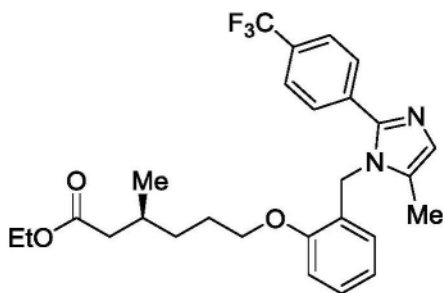
[0891] 在1000mL圆底烧瓶中,在-78°C下用 BBr_3 (60mL) 逐滴处理1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑 (60g, 173.4mmol) 的二氯甲烷 (600mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌3h。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用 NaHCO_3 水溶液碱化。过滤得到的固体,用正己烷 (500mL $\times$ 3) 洗涤并减压干燥,得到标题化合物 (53.1g, 92.3%)。

[0892] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.99 (s, 1H) , 7.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 7.77 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 7.33 (s, 1H) , 7.14-7.10 (m, 1H) , 6.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 6.74-6.70 (m, 1H) , 6.55 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) , 5.21 (s, 2H) , 2.16 (s, 3H) .

[0893] LCMS (ESI+, m/z) : 333.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0894] 步骤-10: (S)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯的合成:

[0895]



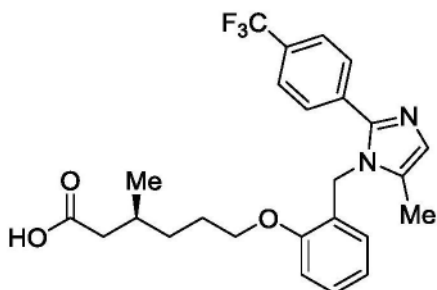
[0896] 在100mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛围下用 K_2CO_3 (1.24g, 9.0mmol) 和 (S)-3-甲基-6-((甲基磺酰基)氧基)己酸乙酯 (1.13g, 4.5mmol) 处理2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (1.0g, 3.0mmol) 在DMF (15mL) 中的搅拌溶液。所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至室温;过滤固体并用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液减压浓缩并将所得残余物用冷水 (50mL) 稀释,然后用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱,在己烷中的15-30% EtOAc)纯化得到的残余物,得到标题化合物 (0.8g, 57.1%)。

[0897] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, $J=1.5$ Hz, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.60 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.15-4.01 (m, 4H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 4H), 0.83 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

[0898] LCMS (ESI+, m/z): 488.5 (M+H) $^+$ 。

[0899] 步骤-11: (S)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2s)的合成:

[0900]



[0901] 在50mL圆底烧瓶中,将 (S)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸甲酯 (0.4g, 0.81mmol) 在THF (40mL) 和水 (10mL) 中的搅拌溶液在室温下用氢氧化锂一水合物 (60mg, 2.4mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用水稀释并用乙醚洗涤。用1N HCl中和水层并过滤所得固体。固体化合物用50%乙醚-戊烷洗涤,得到标题化合物,为白色固体 (180mg, 48.6%)。

[0902] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.00 (br s, 1H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.99 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.84 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

[0903] ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ -61.61

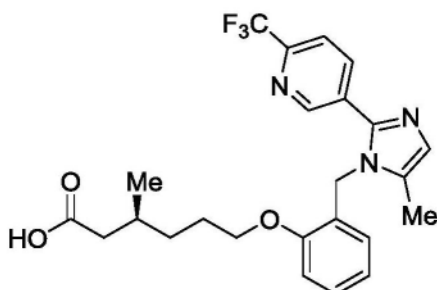
[0904] LCMS (ESI+, m/z) : 460.7 (M+H) $^{+}$.

[0905] HPLC: 98.65% (210nm).

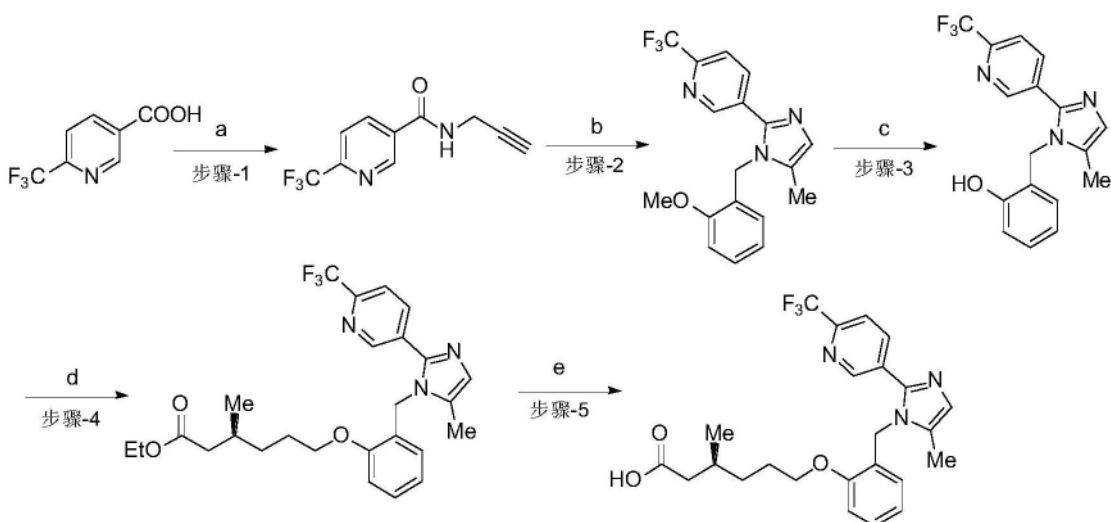
[0906] 实施例2t

[0907] (S)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2t)的合成

[0908]



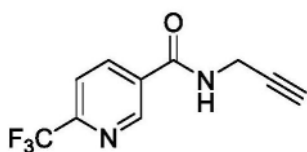
[0909] 方案:



[0910]

[0911] 步骤-1: N-(丙-2-炔-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺的合成:

[0912]



[0913] 在3L圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下用HATU (447g, 1177.50mmol) 和 Et_3N (120g, 1177.5mmol) 处理6-(三氟甲基)烟酸 (150g, 785.34mmol) 和丙-2-炔-1-胺 (51.83g, 942.40mmol) 在DMF (1.5L) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用冰水稀释,过滤得到的沉淀物,用水和50%乙酸乙酯的己烷溶液洗涤。将固体化合物减压干燥,得到标题化合物 (137g, 76.5%)。

[0914] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 9.39 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.20 (t, $J=0.4\text{Hz}$, 1H).

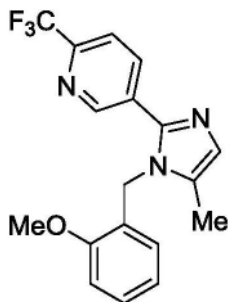
[0915] ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ -66.70.

[0916] LCMS (ESI+, m/z) : 229.2 (M+H) $^{+}$.

[0917] 步骤-2: 5-(1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶的合

成:

[0918]



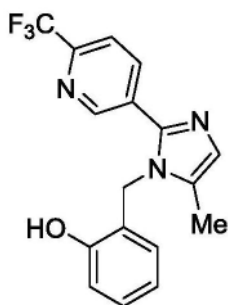
[0919] 在500mL可再密封的反应管中,在室温和氮气氛围下用 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (23.8g, 65.78mmol) 处理N-(丙-2-炔-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(50g, 219.29mmol)和2-甲氧基苄基胺(39.0g, 285.08mmol)在甲苯(300mL)中的溶液。将反应混合物在110℃下搅拌16小时。在反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用水稀释并用EtOAc(30mL)萃取。将有机萃取物用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。将溶液减压浓缩并将获得的残余物用乙醚洗涤纯化,得到标题化合物(46g, 60.65%)。

[0920] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.83 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

[0921] ^{19}F NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -66.43。

[0922] 步骤-3: 2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成

[0923]



[0924] 在1000mL圆底烧瓶中,在-78℃用 BBr_3 (80mL)逐滴处理5-(1-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(80g, 230.54mmol)的二氯甲烷(800mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌3h。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用 NaHCO_3 水溶液碱化。过滤得到的固体,用正己烷(500mL $\times$ 3)洗涤并减压干燥,得到标题化合物(65.0g, 84.66%)。

[0925] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

[0926] ^{19}F NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -66.44。

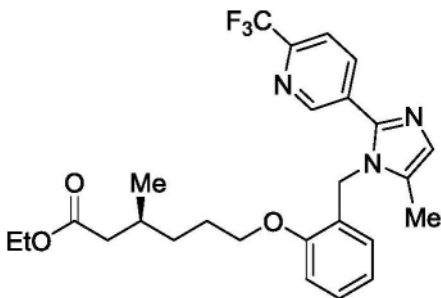
[0927] LCMS (ESI+, m/z): 334.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0928] HPLC: 99.23% (210nm)。

[0929] 步骤-4: (S)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-

基) 甲基) 苯氧基) 己酸乙酯的合成:

[0930]

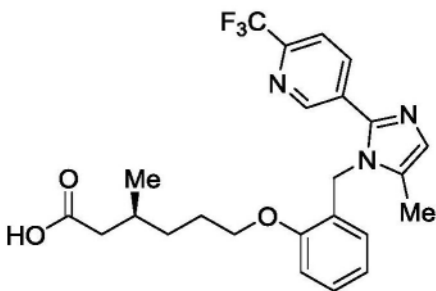


[0931] 在100mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛围下用 K_2CO_3 (1.13g, 4.5mmol) 和(S)-3-甲基-6-((甲基磺酰基)氧基)己酸乙酯 (1.24g, 9.0mmol) 处理2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (1.0g, 3.0mmol) 在DMF (15mL) 中的搅拌溶液。所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至室温;过滤固体并用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液减压浓缩并将所得残余物用冷水 (50mL) 稀释,然后用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱,在己烷中的15-30% EtOAc) 纯化得到的残余物,得到标题化合物 (0.7g, 粗产物)。

[0932] LCMS (ESI+, m/z): 490.2 (M+H)⁺.

[0933] 步骤-5: (S)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2t)的合成:

[0934]



[0935] 在50mL圆底烧瓶中,用氢氧化锂一水合物 (60mg, 2.4mmol) 在室温下处理(S)-3-甲基-6-(2-((5-甲基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯 (0.4g, 0.81mmol) 在THF (40mL) 和水 (10mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用水稀释并用乙醚洗涤。用1N HCl中和水层并过滤所得固体。固体化合物用50%乙醚-戊烷洗涤,得到标题化合物,为白色固体 (200mg, 53.0%)。

[0936] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.01 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.86 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.43 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.99 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0937] ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ -66.77.

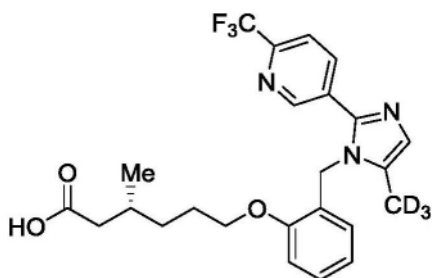
[0938] LCMS (ESI+, m/z): 463.1 (M+H)⁺.

[0939] HPLC: 97.23% (210nm).

[0940] 实施例2u

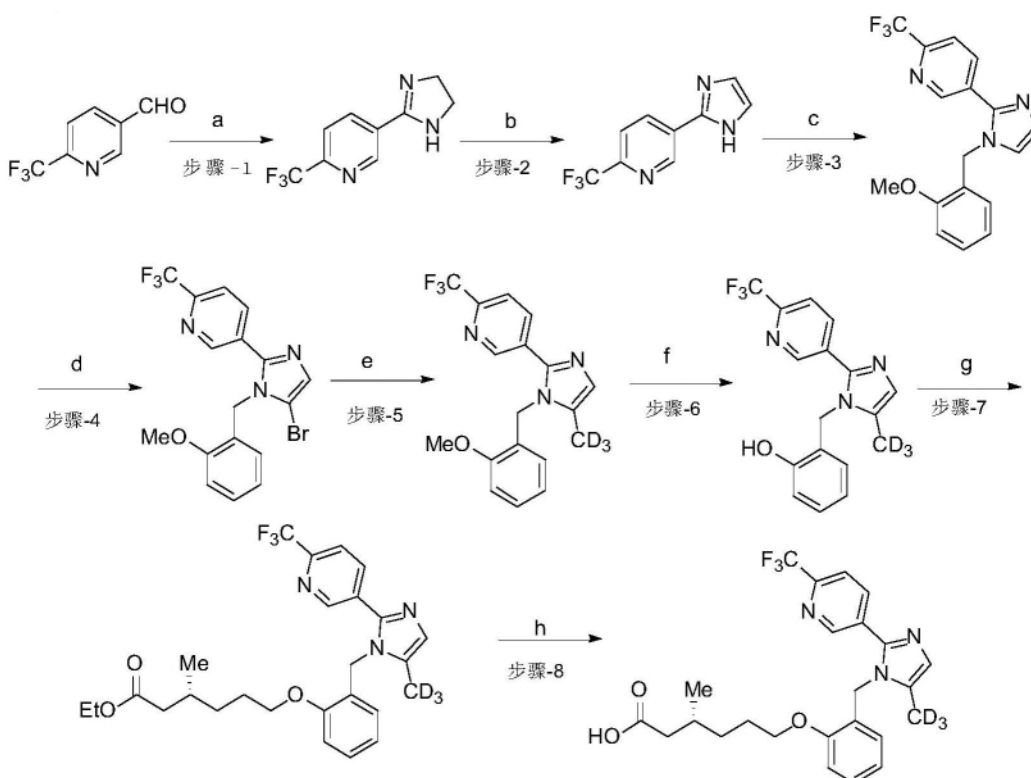
[0941] (R)-3-甲基-6-(2-((5-(甲基-d₃)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2u)的合成

[0942]



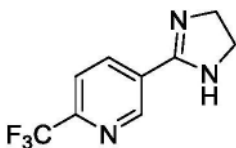
[0943] 方案:

[0944]



[0945] 步骤-1:5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶的合成:

[0946]



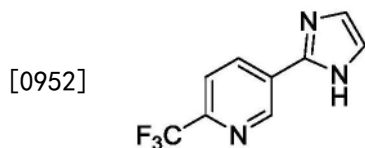
[0947] 在500mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下将6-(三氟甲基)烟碱醛(15.0g, 85.71mmol)和乙烷-1,2-二胺(5.14g,85.71mmol)在^tBuOH(150mL)中的搅拌溶液搅拌45分钟。加入碘(25.8g,102.85mmol)和K₂CO₃(35.48g,257.13mmol)并将反应混合物在氮气氛下于85℃加热12小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用饱和Na₂S₂O₃溶液淬灭并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩,得到所需产物,为黄色固体,将其不经任何纯化即送入下一步(13.1g,71.1%)。

[0948] ¹H NMR(300MHz,CDC1₃):δ9.05(s,1H),8.28(d,J=8.1Hz,1H),7.74(d,J=8.1Hz,1H),4.10-3.50(bs,4H)。(备注:在NMR中未观察到NH质子)

[0949] ^{19}F NMR (300MHz, CDCl_3) : δ -68.07

[0950] LCMS (ESI^+ , m/z) : 216.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0951] 步骤-2: 5-(1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶的合成:

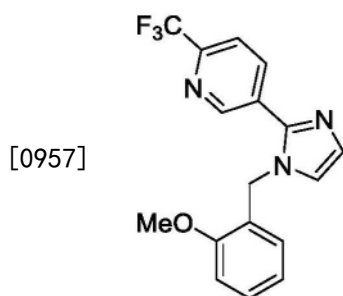


[0953] 在250mL圆底烧瓶中,在室温下用 K_2CO_3 (4.62g, 33.4mmol) 和(二乙酰氧基碘)苯 (10.78g, 33.4mmol) 处理5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (6.0g, 27.9mmol) 于DMSO (50mL) 中的搅拌溶液。在氮气氛下,将反应混合物在室温下搅拌18小时。反应完成后(通过TLC监测),用冰冷水稀释反应混合物并过滤所得固体。用水和正己烷洗涤固体,减压干燥,得到所需产物,为黄色固体 (4.0g, 67.7%)。

[0954] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 13.0 (s, 1H) , 9.30 (s, 1H) , 8.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.99 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.43 (s, 1H) , 7.16 (s, 1H) .

[0955] LCMS (ESI^+ , m/z) : 214.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0956] 步骤-3: 5-(1-(2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶的合成:



[0958] 在100mL圆底烧瓶中,在0℃下用NaH (60%在油中的分散体, 1.12g, 28.1mmol) 处理5-(1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (3g, 14.0mmol) 在DMF (30mL) 中的搅拌溶液,并在氮气氛下在相同温度下搅拌30分钟。在氮气氛下,将2-甲氧基苄基溴 (3.68g, 18.3mmol) 加入到上述混合物中。在氮气氛下,将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭并用乙酸乙酯 (200mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。所得残余物用正己烷洗涤,得到标题化合物,为白色固体 (3.5g, 76.1%)。

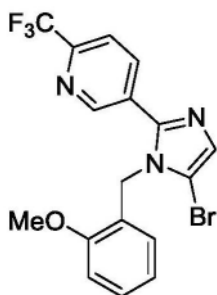
[0959] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.96 (s, 1H) , 8.25 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.98 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.39 (s, 1H) , 7.28 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.14 (s, 1H) , 6.98 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 6.88 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 6.81 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) , 5.32 (s, 2H) , 3.67 (s, 3H)

[0960] ^{19}F NMR (300MHz, CDCl_3) : δ -66.43

[0961] LCMS (ESI^+ , m/z) : 334.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0962] 步骤-4: 5-(5-溴-1-(2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶的合成:

[0963]



[0964] 在50mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下用NBS (1.6g,9.00mmol) 处理5-(1-(2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (3g,9.00mmol) 的DMF (30mL) 搅拌溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后 (通过TLC监测), 反应混合物用冰水淬灭并用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法 (洗脱, 5% EtOAc 的己烷溶液) 纯化获得的残余物, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.9g, 24.3%), 以及5-(4-溴-1-(2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶和5-(4,5-二溴-1-(2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶的混合物 (2g)。

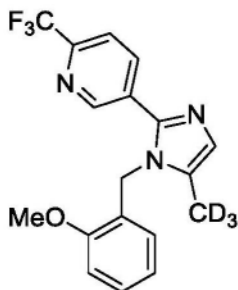
[0965] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.87 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.47 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

[0966] ¹⁹F NMR (300MHz, CDCl₃): δ -66.55

[0967] LCMS (ESI⁺, m/z): 412.2, 414.2 (M+H)⁺。

[0968] 步骤-5: 5-(1-(2-甲氧基苄基)-5-(甲基-d₃)-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶的合成:

[0969]

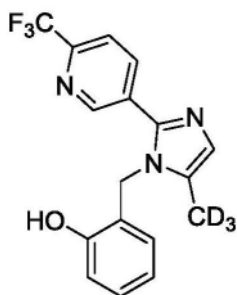


[0970] 在100mL可再密封的反应管中,在室温和氮气氛下用CD₃MgI (1M的乙醚溶液, 12mL, 12.0mmol) 逐滴处理ZnCl₂ (0.5M, 在THF中, 20.0mL, 40.0mmol) 溶液。将混合物在室温下搅拌1小时, 并用5-(5-溴-1-(2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (200mg, 0.486mmol) 和Ni (PPh₃)₂Cl₂ (26mg, 0.0486mmol) 在氮气氛下在相同温度下处理。在氮气氛下, 将所得反应混合物在室温下搅拌48小时。反应完成后 (通过TLC监测), 反应混合物用冰冷的水淬灭并用EtOAc (10mL×2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法 (洗脱, 50% EtOAc 的己烷溶液) 纯化得到的残余物, 得到被脱溴副产物5-(1-(2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (如NMR所示 (~1:1)) 污染的标题化合物 (50mg)。

[0971] LCMS (ESI⁺, m/z): 351.1 (M+H)⁺。

[0972] 步骤-6: 2-((5-(甲基-d₃)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚的合成:

[0973]

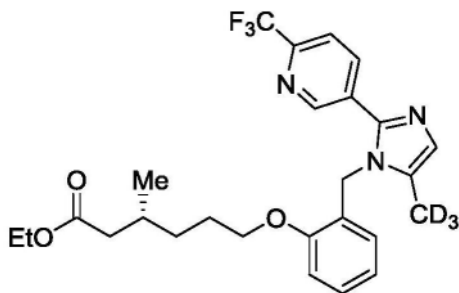


[0974] 在100mL圆底烧瓶中,在-78℃在氮气氛下逐滴用纯BBr₃ (0.2mL) 处理5-(1-(2-甲氧基苄基)-5-(甲基-d₃)-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (200mg, 0.571mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液。将反应混合物逐渐升温至室温,并在室温下搅拌3小时。反应完成后(用TLC监测),反应混合物用NaHCO₃水溶液碱化(pH~9),过滤所得固体并用正己烷(3×5mL)洗涤。将固体产物减压干燥,得到标题化合物(180mg),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0975] LCMS (ESI⁺, m/z): 337.1 (M+H)⁺.

[0976] 步骤-7: (R)-3-甲基-6-(2-((5-(甲基-d₃)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯的合成:

[0977]

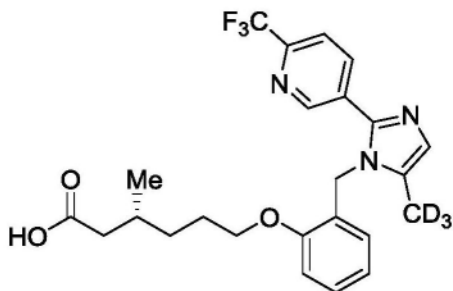


[0978] 在50mL圆底烧瓶中,在室温和氮气氛下用K₂CO₃ (151mg, 1.09mmol) 和(R)-3-甲基-6-((甲基磺酰基)氧基)己酸乙酯 (138mg, 0.548mmol) 处理2-((5-(甲基-d₃)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯酚 (180mg, 0.365mmol) 在DMF (5mL) 中的搅拌溶液。在氮气氛下,将所得反应混合物在80℃下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。将溶液减压浓缩。通过硅胶柱色谱(梯度洗脱,15-30% EtOAc的己烷溶液)快速纯化获得的残余物,得到标题化合物(258mg),其被副产物(R)-3-甲基-6-(2-((2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯污染。

[0979] LCMS (ESI⁺, m/z): 493.6 (M+H)⁺.

[0980] 步骤-8: (R)-3-甲基-6-(2-((5-(甲基-d₃)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸(化合物2u)的合成:

[0981]



[0982] 在50mL圆底烧瓶中,在室温下用氢氧化锂一水合物(213mg,5.08mmol)处理(R)-3-甲基-6-(2-((5-(甲基-d₃)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯氧基)己酸乙酯(250mg,0.508mmol)在THF(5mL)、EtOH(1mL)和水(5mL)中的搅拌溶液。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用水稀释并用乙醚洗涤。用1N HCl中和水层并过滤所得固体。通过制备型HPLC[Kinetex C18, (21.2mm×150mm) 5.0μ; 流速:15.0mL/分钟;流动相:A=0.1%TFA,B=MeCN,T/%B=0/25,2/35,8/65]进一步纯化。将HPLC级分减压浓缩并将获得的残余物用水稀释,然后用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。有机萃取物用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到标题化合物(30.5mg,12.9%)。

[0983] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ12.00(br s,1H),8.81(s,1H),8.07(d,J=7.2Hz,1H),7.92(d,J=8.4Hz 1H),7.26(t,J=7.2Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),7.03(s,1H),6.86(t,J=7.6Hz,1H),6.46(d,J=7.2Hz,1H),5.23(s,2H),3.99(t,J=6.0Hz,2H),2.28-2.17(m,1H),2.02-1.96(m,1H),1.84-1.76(m,1H),1.70-1.65(m,2H),1.45-1.38(m,1H),1.28-1.22(m,1H),0.86(d,J=6.8Hz,3H)。

[0984] ¹⁹F NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ-66.45

[0985] ²D NMR(600MHz,CH₃OH):δ2.10(s,3D)

[0986] LCMS(ESI⁺,m/z):465.2(M+H)⁺。

[0987] HPLC:95.27%(210nm)。

[0988] 实施例3

[0989] 改善杜兴氏肌营养不良(DMD)肌细胞中的线粒体生物合成和功能基本原理:在杜兴氏肌营养不良症模型系统中观察到线粒体缺陷,包括但不限于脂肪酸代谢和生物合成。参见Rybalka,E.等人,Defects in mitochondrial ATP synthesis in dystrophin-deficient mdx skeletal muscles may be caused by complex I insufficiency.PLoS One,2014.9(12):p.e115763。在该实施例中,来自市售的杜兴氏肌营养不良症患者的成肌细胞用化合物2d处理并测试脂肪酸氧化和线粒体生物合成的改善。

[0990] 细胞培养和处理:将DMD人骨骼肌细胞铺在Seahorse XF板(Agilent Technologies)中,并使其分化7天。分化的细胞用媒介物或化合物2d处理24小时,然后在不含丙酮酸、葡萄糖、和补充半乳糖和500μM肉毒碱的谷氨酰胺的DMEM培养基中测定。

[0991] 脂肪酸氧化测定:将线粒体应激测试组分加载到Krebs-Henseleit缓冲液中,终浓度为2.5μM寡霉素A(Sigma 75351);7μMFCCP(Sigma C2920);1μM鱼藤酮(Sigma R8875)和抗霉素A(Sigma A8674)。校准后,将200μL与对照BSA(最终0.037mM;来自)或BSA-棕榈酸酯(最终0.037mM BSA 500μM棕榈酸酯)混合的KHB加入到合适的孔中。然后将细胞培养板放入Seahorse XFe96分析仪(Agilent Technologies)并开始测定。

[0992] 数据分析如下:从所有耗氧率(OCR)值中减去非线粒体呼吸(Rot/AA)。将来自BSA/PAL的所有三种FCCP OCR的单个孔测量值除以来自BSA的每个FCCP OCR值的孔平均值。该比例用作棕榈酸氧化结果的呼吸量。然后将这些数据归一化为媒介平均FCCP OCR值以产生所报道的棕榈酸酯氧化的倍数变化。

[0993] 线粒体生物合成:将DMD人骨骼肌细胞铺在96孔板中。将培养基更换为分化培养基,使细胞分化7天。在分化的第4天,用媒介、化合物2d处理细胞,或用感染模式为200的PGC-1α腺病毒或LacZ腺病毒感染细胞。三天后,在培养基中用溴脱氧尿苷(BrdU)标记细胞2

小时。孵育后,洗涤细胞,然后在4℃下与抗BrdU抗体孵育过夜。第二天,将样品在37℃用抗小鼠IgG HRP孵育45分钟,然后洗涤。在SpectraMax M5 (Molecular Devices) 上以450nm波长测量光密度。

[0994] 统计分析:在GraphPad Prism中分析数据。分布的正态性由D'Agostino-Pearson综合正态性测试确定。如果样品是正态分布的,则通过单因素方差分析进行分析,然后通过相对于DMSO对照细胞的事后Dunnett's检验或不成对的双尾T检验进行分析。如果样本不是正态分布的,则使用Kruskal-Wallis检验来确定显著性。统计检验的结果如下所示: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $****p < 0.0001$ 。

[0995] 结果:用化合物2d以剂量依赖性方式增加棕榈酸氧化(图1)。

[0996] 线粒体生物合成以与化合物2d处理剂量依赖性的方式增加(图2)。转录因子PGC1a的过表达充当测定的阳性对照。

[0997] 实施例4

[0998] 在杜兴氏肌营养不良症的小鼠模型中增加耐力运动的能力

[0999] 基本原理:PPAR δ 响应于运动被激活,从而引发脂肪酸利用的增加。杜兴氏肌营养不良症是一种进行性早发型退行性肌肉疾病,伴有肌营养不良蛋白缺失导致的肌肉功能缺陷。据报道,脂肪酸代谢和改变的线粒体功能是该疾病的一个方面。在此示例中,杜兴氏肌营养不良症的mdx小鼠模型每天经口服给予化合物2d治疗5周,并通过跑步机测试耐力运动能力。

[1000] 动物和给药:将~5-7周龄的C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J和C57BL/10ScSnJ小鼠接收并单独饲养在聚碳酸酯笼中。给动物饲喂标准饲料,可自由获得饲料和水。对于该方案,化合物2d每天在媒介、5%乙醇+5%Soluto1的净化水中新配制,并以10mg/kg (mpk) 或30mg/kg (mpk) 测试。为对照组给予媒介。所有动物通过口服灌胃(PO) 给予34-35天。在最后一次生前研究当天的上午8点对小鼠给药,在最终剂量后2小时开始尸体解剖。

[1001] 耐力运动测定:在以设定的最大速度对整体耐力进行评估之前,使小鼠适应在一系列适应性跑步中适应移动带跑步机。每只小鼠在包含电刺激网格的单独通道中跑步。通过仪器记录电刺激栅格的访问次数和每只动物接受的电击次数,技术人员评估跑步过程中的动物以确定耗竭的时间和距离。所有三次耐力跑的最高速度都被限制在20米/分钟。如果小鼠在刺激栅格停留且在跑步机皮带上没有肢体运动超过连续10秒,则认为它们已经筋疲力尽。

[1002] 统计学分析:通过D'Agostino-Pearson综合正态性检验和Shapiro-Wilk正态性检验测试所有组的正态值,并通过Kruskal-Wallis单向方差分析(非参数) 检验,随后进行相对于mdx媒介组的事后Dunn's多重比较检验。统计检验的结果如下所示: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $****p < 0.0001$ 。

[1003] 结果:在所有三次耐力跑步中,营养不良的mdx小鼠一直被C57BL10小鼠跑赢。一致证明,在每次跑步的总距离方面以及评估三次跑步的平均表现时,化合物2d处理的mdx小鼠相比mdx媒介处理组小鼠的距离均增加(图3)。

[1004] 实施例5

[1005] 杜兴氏肌营养不良小鼠模型中营养不良肌肉表型的减少

[1006] 基本原理:与杜兴氏肌营养不良症的肌肉病理学类似,mdx小鼠在出生后不久就会

出现骨骼肌中的营养不良病状。通过病理学证实的这种表型的关键方面是通过凋亡/坏死的肌纤维的损失,再生肌纤维、浸润免疫细胞和肌纤维化增加的证据。在该证明中,mdx小鼠口服给予化合物2d并评估肌肉病理学。

[1007] 动物和给药:动物和给药如前所述。参见实施例4。

[1008] 组织学病理评估:尸体解剖时收集股四头肌、腓肠肌和胫骨前肌,通过浸入10%中性缓冲的福尔马林并嵌入在石蜡中进行固定。组织从每个区块以5 μ m切片,并且由认证的兽医病理学家评估载玻片。组织学病理评估包括肌纤维坏死、炎症、肌纤维再生和间质纤维化的定性和半定量评估,分别如表2、3和4中所概述。

[1009] 表2:肌纤维坏死/活性再生的评分标准

[1010]	得分	说明
	0	无
	0.5	缺乏:分散的个别或非常小的肌纤维坏死/再生簇,涉及<3%的切片
	1	微小:分散的个别或小的肌纤维坏死/再生簇,涉及3-10%的切片
	2	轻度:更明显的多灶性肌纤维坏死/再生簇,涉及11-30%的切片
	3	中度:较大的、合并肌纤维坏死/再生灶,涉及31-50%的切片
[1011]	4	显著:肌纤维坏死/再生的广泛灶,涉及51-70%的切片
	5	重度:弥漫性肌纤维坏死/再生,涉及>70%的切片

[1012] 表3:炎症的评分标准

[1013]	得分	说明
	0	无
	0.5	缺乏:分散的炎性浸润,涉及<3%的切片
	1	微小:分散的炎性浸润,涉及3-10%的切片
	2	轻度:更明显的多灶性炎性浸润簇,涉及11-30%的切片
	3	中度:较大的、合并炎性浸润灶,涉及31-50%的切片
	4	显著:广泛的炎性细胞浸润,涉及51-70%的切片
	5	重度:弥漫性炎性细胞浸润,涉及>70%的切片

[1014] 表4:间质纤维化的评分标准

[1015]	得分	说明
	0	无
	0.5	缺乏:分散的间质纤维化,涉及<3%的切片
	1	微小:分散的间质纤维化,涉及3-10%的切片
	2	轻度:更明显的多灶性间质纤维化区域,涉及11-30%的切片

3	中度:较大的、合并间质纤维化灶,涉及31-50%的切片
4	显著:广泛的间质纤维化,涉及51-70%的切片
5	重度:弥漫性间质纤维化,涉及>70%的切片

[1016] 肌肉坏死的免疫荧光评估:使预切石蜡切片载玻片脱蜡并与结合AlexaFluoR488的小麦胚芽凝集素孵育,然后与结合Alexa 568的抗小鼠IgM(abcam,产品编号ab175702)孵育。清洗载玻片并使用具有DAPI的ProLong Diamond Antifade Mountant盖上盖玻片。使用40X物镜在Nikon荧光显微镜上进行成像,并使用NIS Elements Software,V4.4(Nikon,Tokyo,Japan)将复合图像缝合在一起。使用Image J 1.50b,Java 1.8.0_60(64位)完成分析。

[1017] 膈肌纤维化:仔细收集膈肌样本并切除中心肌腱以确保羟脯氨酸信号来源于肌肉而不是富含胶原蛋白的肌腱。根据制造商的说明书(Sigma-Aldrich Hydroxyproline Assay Kit)进行羟脯氨酸测定。最终值计算如下:

$$[1018] \quad \frac{\text{ug羟脯氨酸}}{\text{mg湿肌重}} = \frac{\left(\text{ug由标准曲线测定的HPL} \times \frac{\text{uL溶解的酸性肌肉}}{\text{uL测定的上清液}} \right)}{\text{mg解剖的肌肉}}$$

[1019] 统计学分析:如果正态性通过Shapiro-Wilk正态性检验(两组的不成对t检验或单因素方差分析,然后通过相对于3组mdx媒介组的事后Dunn's多重比较检验),则使用参数检验测试膈肌重量、组织学评分和免疫荧光数据;如果数据不是正态分布,则使用Mann-Whitney检验(2组)或Kruskal-Wallis单因素方差分析(非参数),然后进行相对于mdx媒介组的事后Dunn's多重比较检验(3组)。统计检验的结果如下所示:*p<0.05,**p<0.01,***p<0.001,****p<0.0001。

[1020] 结果:通过定性组织学检查和通过免疫荧光标记定量测量总肌肉损伤。在化合物2d处理的mdx小鼠的股四头肌中观察到坏死减少(图4)。

[1021] 股四头肌肌肉切片被荧光标记以检测受损肌纤维中的IgM抗体积聚,这指示肌纤维完整性丧失和活性坏死。对每个肌肉切片完整成像,并测量坏死区域的数量和大小。使用40×物镜在Nikon荧光显微镜上进行成像,并使用NIS Elements Software,V4.4(Nikon,Tokyo,Japan)将复合图像缝合在一起。使用Image J 1.50b,Java 1.8.0_60(64位)完成分析。坏死区域的平均大小显著减少(图5)。

[1022] 在化合物2d处理的mdx肌肉中也观察到炎症减少,指示肌肉损伤减少(图6)。

[1023] 尽管在化合物2d处理的mdx小鼠中肌肉损伤量减少,但有益的肌肉再生随化合物2d增加(图7)。

[1024] DMD患者和DMD的mdx模型部分由于膈肌纤维化导致呼吸功能受损。参见Huang,P.等人,Impaired respiratory function in mdx and mdx/utrn(+/-)mice.Muscle Nerve,2011.43(2):p.263-7。纤维化,用纤维化的细胞外基质代替肌肉,是肌肉萎缩症的组成部分,其导致肌肉整体无力和肌肉再生不良。肌肉退化和再生的反复循环可能导致纤维化的发展。化合物2d治疗减轻了膈肌坏死(图8),表明纤维化也会减少。

[1025] 通过测量消化肌肉中胶原蛋白特有的氨基酸羟脯氨酸来评估膈肌纤维化。证实mdx小鼠相对于非营养不良对照小鼠具有增加的纤维化(图9)。

[1026] 化合物2d给药减少了mdx膈肌中的纤维化(图10)。

[1027] 实施例6

[1028] 缺血再灌注后PPAR δ 调节减少肾损伤

[1029] 动物、手术和给药:在这些实验中使用大约280-300g的Sprague-Dawley雄性大鼠,可自由获取标准饲料和水。将大鼠用异氟烷麻醉并将腹部置于温度受控的加热手术平台上。在背侧面做皮肤切口,通过侧面切口暴露两个肾。将血管夹应用于两个肾蒂并且闭塞持续45分钟。45分钟后,取出夹子,监测肾脏的再灌注成功,缝合手术部位。模拟手术组进行了类似的外科手术,只是没有使用阻塞钳。进行了四项独立研究,测试每种化合物。将化合物配制成0.25%羧甲基纤维素钠、0.25%Tween-80在纯净水中的新鲜日常悬浮液。在动物从手术和模拟手术中醒来4小时后,化合物以30mg/kg口服给予,IRI对照动物类似地给予媒介。

[1030] 血液收集和血浆肌酸酐测量:再灌注24小时后,在轻度异氟烷麻醉下,通过所有组的眶后出血在K2 EDTA管中收集血液。通过在4°C以3000rpm离心10分钟来分离血浆。使用全自动临床生化分析仪(Siemens Dimension Xpand®Plus Integrated Chemistry System)分析血浆肌酸酐。

[1031] 数据分析和统计分析:

[1032] GraphPad Prism软件6.05版被用于绘图和统计测试。通过D'Agostino-Pearson综合正态性检验和Shapiro-Wilk正态性检验对肌酸酐在所有组中的正态分布进行检测。正态分布的数据进行不成对的双尾t检验。对非正态分布的数据进行曼-惠特尼检验(非参数)。与化合物处理组相比,统计学显著性由IRI媒介物的 $p < 0.05$ 确定。

[1033] 结果:缺血后4小时给予的PPAR δ 激动剂减轻了肾损伤。当口服给药时,化合物2a(图11A)、化合物2d(图11B)和化合物2n(图11C)降低血浆肌酸酐。该图显示在肾损伤后24小时,大鼠在口服给药时降低血浆肌酸酐的血浆肌酸水平(mg/dL)。从左至右的条代表给予30mpk媒介的模拟手术大鼠、给予30mpk媒介的急性肾损伤大鼠和给予30mpk化合物2a(图11A)、化合物2d(图11B)和化合物2n(图11C)的急性肾损伤大鼠的血浆肌酸水平。

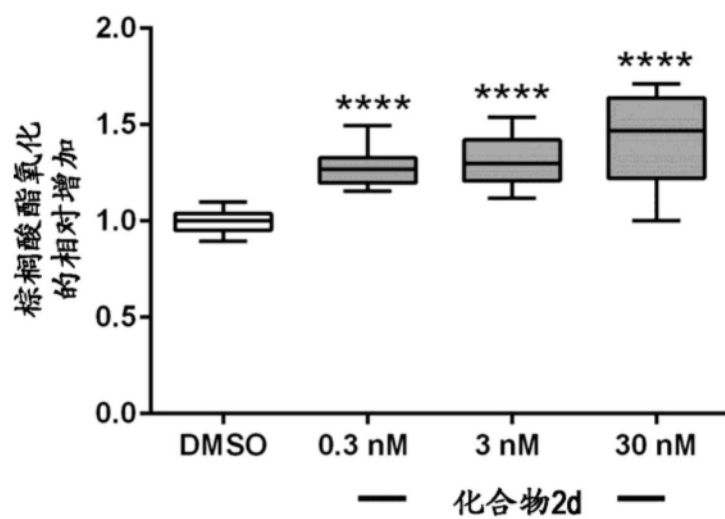


图1

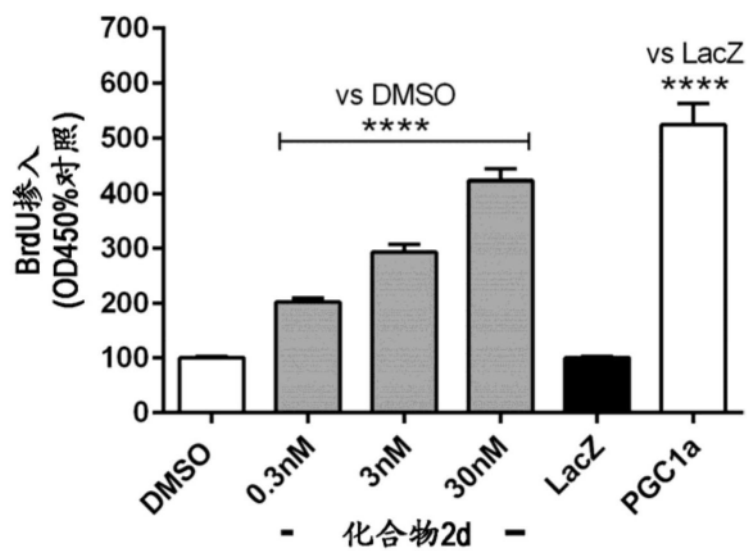


图2

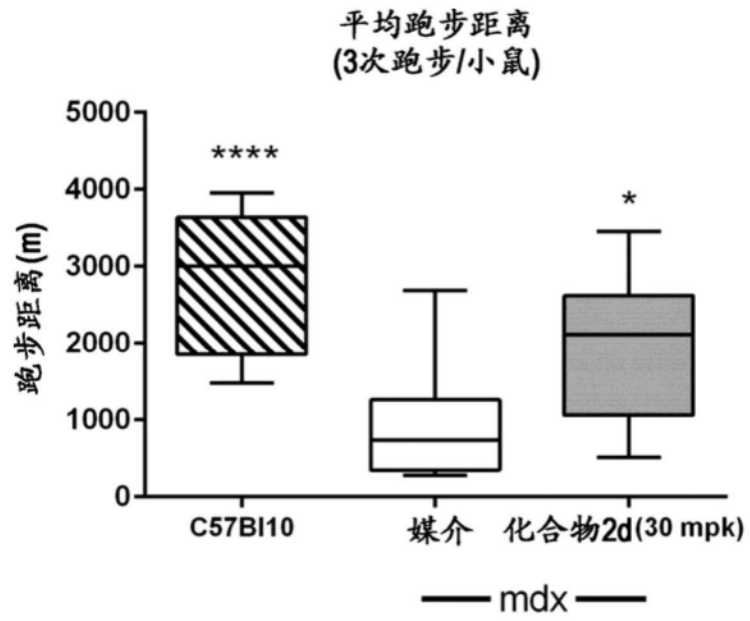


图3

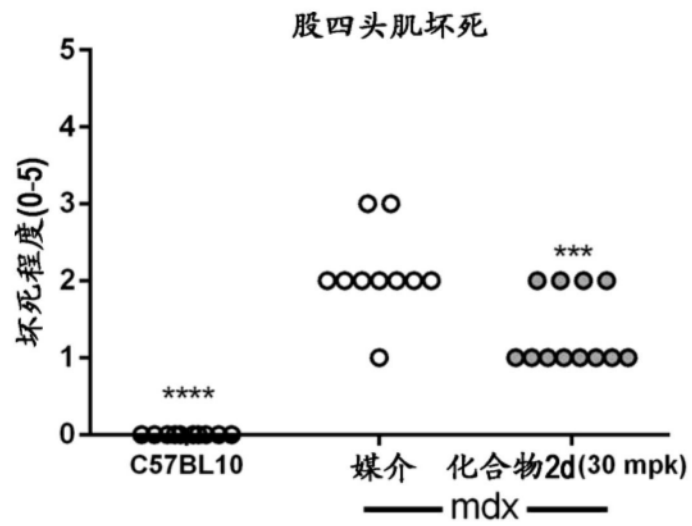


图4

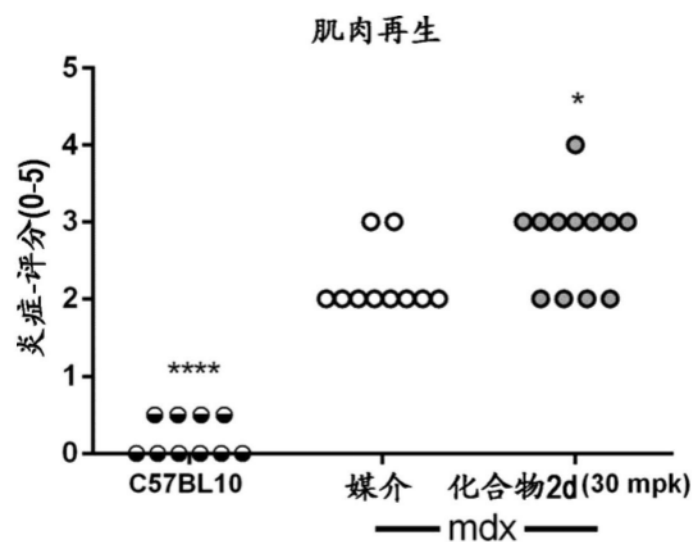


图7

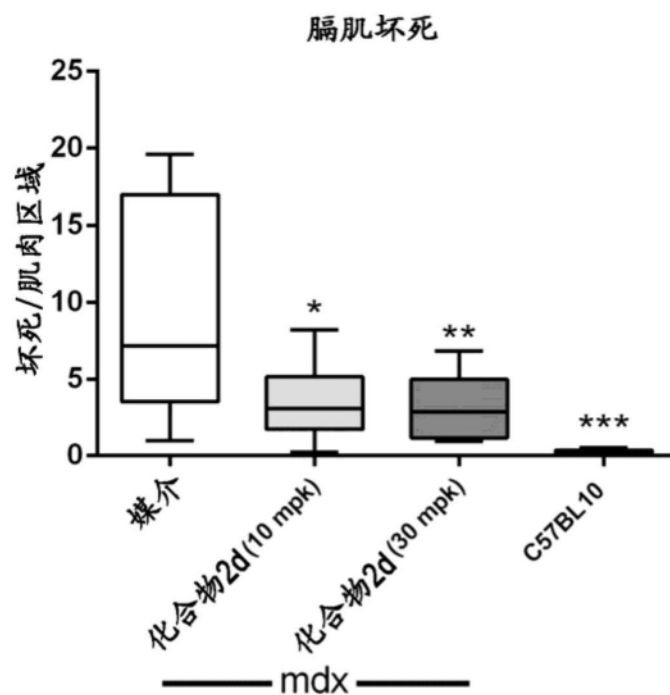


图8

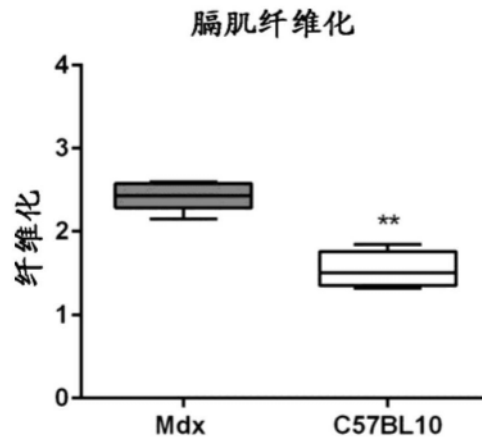


图9

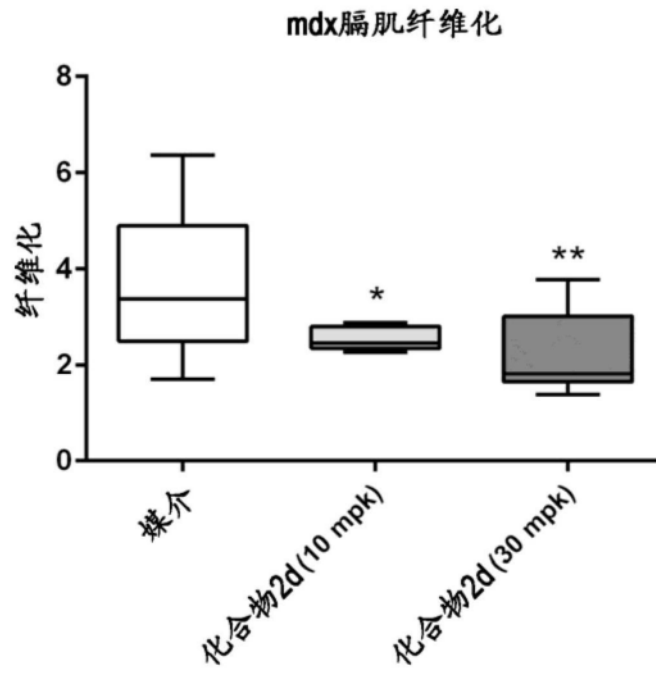


图10

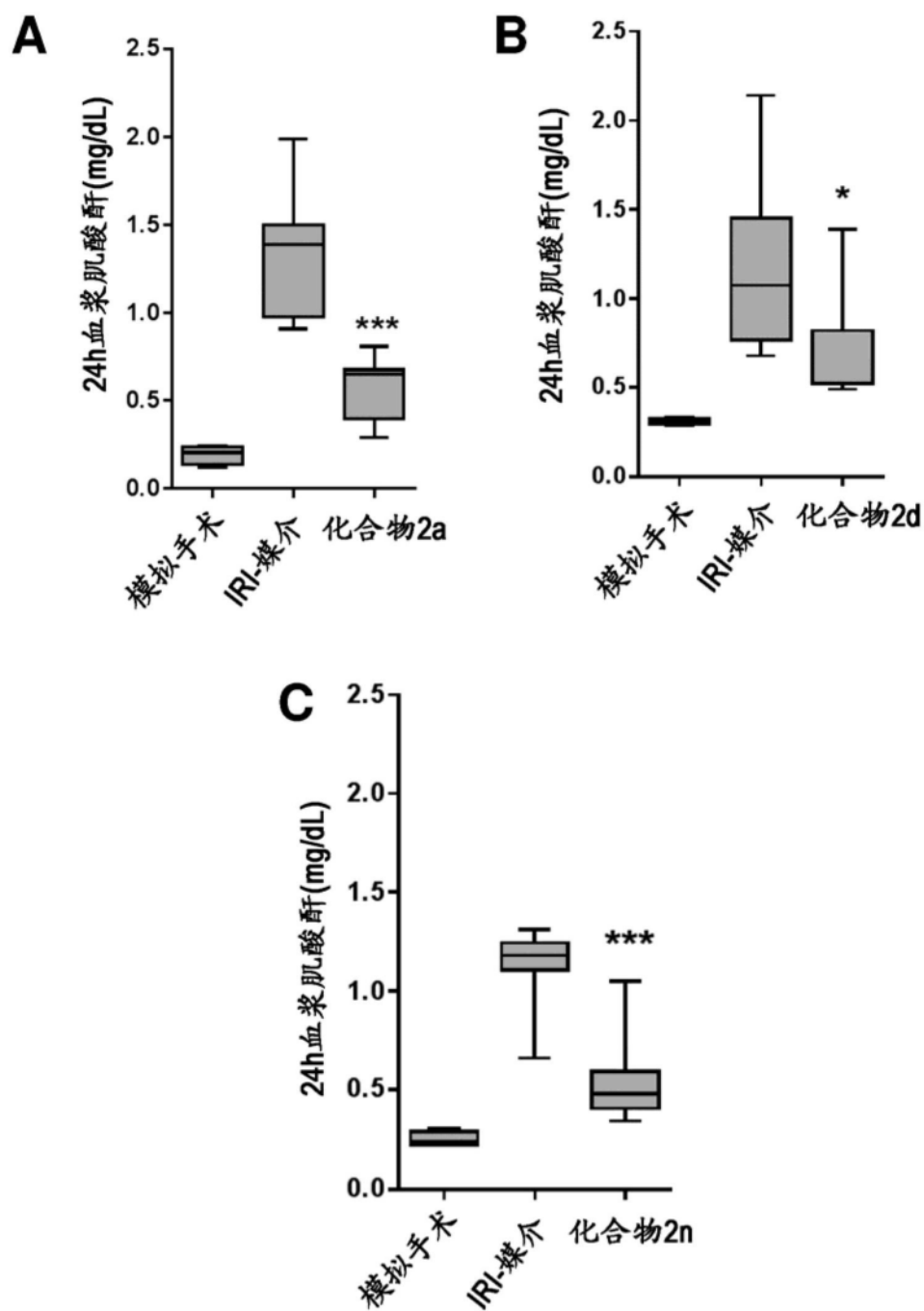


图11