



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105439946 B

(45)授权公告日 2018.02.02

(21)申请号 201410398333.4

(22)申请日 2014.08.13

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105439946 A

(43)申请公布日 2016.03.30

(73)专利权人 益方生物科技(上海)有限公司

地址 201203 上海市浦东新区李冰路67弄4号210室

(72)发明人 江岳恒

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225

代理人 朱梅 张皓

(51)Int.Cl.

C07D 213/70(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

C07D 213/74(2006.01)

C07D 213/68(2006.01)

C07D 213/57(2006.01)

C07D 405/10(2006.01)

C07C 323/62(2006.01)

C07C 319/20(2006.01)

C07C 317/44(2006.01)

C07C 315/04(2006.01)

A61K 31/4418(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

A61K 31/4725(2006.01)

A61K 31/277(2006.01)

A61K 31/444(2006.01)

A61K 31/4427(2006.01)

A61P 19/06(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

A61P 13/04(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 39/02(2006.01)

A61P 5/20(2006.01)

A61P 17/06(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 103068801 A,2013.04.24,

CN 1791572 A,2006.06.21,

DU,Juanjuan等.《Rhodium-Catalyzed Direct Amination of Arenes with Nitrosobenzenes: A New Route to Diarylamines》.《Chem. Eur. J. 》.2014,第20卷(第19期),第5727-5731页.

GUINO,Meritxell等.

《Silicaethylphosphatrioxaadamantane—A new support for palladium catalysts and evaluation in Suzuki coupling reactions》.《Journal of Molecular Catalysis A: Chemical》.2008,第293卷(第1-2期),第25-30页.

审查员 沙磊

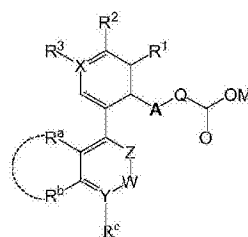
权利要求书1页 说明书36页

(54)发明名称

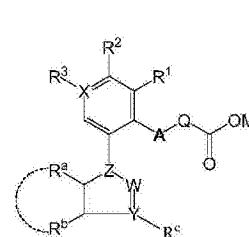
羧酸化合物及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明涉及医药技术领域,具体为由以下化学式I或化学式II表示的羧酸化合物及其药学上可接受的盐、前药、和溶剂化物及其制备方法,包含这些物质的药物组合物以及其用途。

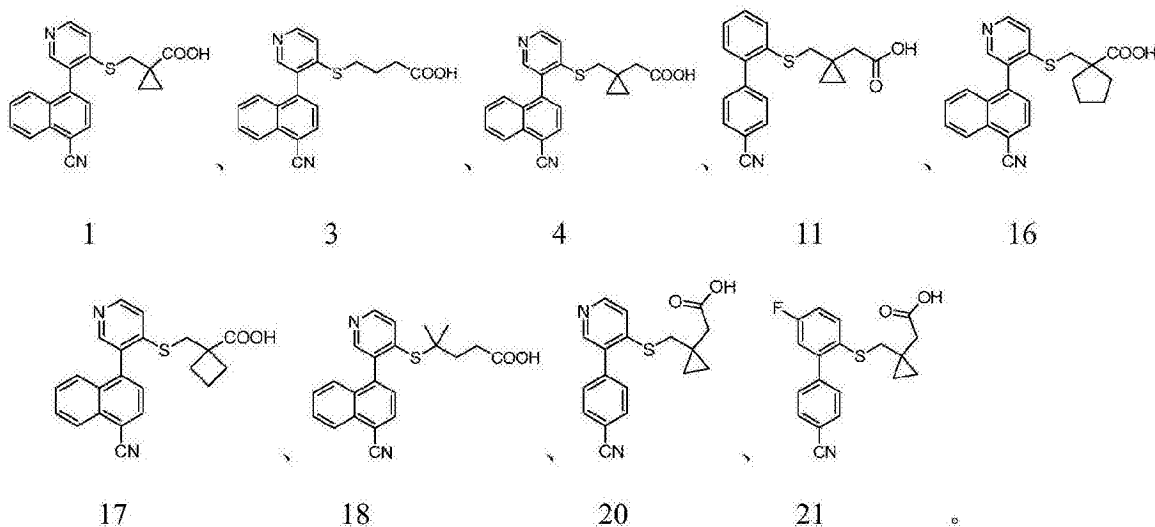


[化学式 I]



[化学式 II]

1. 一种羧酸化合物,及其药学上可接受的盐,其特征在于,所述羧酸化合物选自如下化合物:



2. 根据权利要求1所述的羧酸化合物,及其药学上可接受的盐,其特征在于,所述羧酸化合物的药学上可接受的盐为铵盐、碱金属盐或碱土金属盐。

3. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含选自根据权利要求1或2所述的羧酸化合物,及其药学上可接受的盐中的一种或多种以及任选地含有药学上可接受的载体。

4. 根据权利要求1或2所述的羧酸化合物,及其药学上可接受的盐或权利要求3所述的药物组合物在制备促尿酸排泄药物中的用途。

5. 根据权利要求1或2所述的羧酸化合物,及其药学上可接受的盐或权利要求3的药物组合物在制备用于治疗或预防个体的组织或器官尿酸水平异常引起的疾病的药物中的用途。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中,所述个体的组织或器官尿酸水平异常引起的疾病为:痛风、痛风性关节炎、复发性痛风发作、高尿酸血症、关节炎、关节炎、尿石症、肾病、肾结石、肾功能衰竭、高血压、心血管疾病、冠心病、莱-蔡二氏综合征、凯-赛二氏综合征、铅中毒、甲状旁腺机能亢进、牛皮癣或结节病。

7. 根据权利要求5所述的用途,其中,所述疾病为人类和动物的高尿酸血症。

8. 根据权利要求5所述的用途,其中,所述疾病为人类和动物的痛风。

9. 根据权利要求1或2所述的羧酸化合物,及其药学上可接受的盐或权利要求3的药物组合物在制备用于降低人类和动物的血液尿酸水平的药物中的用途。

10. 根据权利要求6至9中任意一项所述的用途,其进一步包括使用有效治疗痛风的第二药剂。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中,所述第二药剂为黄嘌呤氧化酶抑制剂、黄嘌呤脱氢酶抑制剂、黄嘌呤氧化还原酶抑制剂或其组合。

12. 如权利要求11所述的用途,其中,所述第二药剂为别嘌呤醇、非布索坦或其组合。

羧酸化合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体为羧酸化合物及其药学上可接受的盐、前药、和溶剂化物及其制备方法,包含这些物质的药物组合物以及其用途。

背景技术

[0002] 尿酸是饮食和人体内部嘌呤代谢的最终产物。在人体内的环境中 (pH7.4, 37度), 尿酸是主要以尿酸钠盐的形式存在于血液中, 正常人血清的尿酸值一般低于6mg/dL。当血清中的尿酸超过7mg/dL时 (Shi, et al, Nature2003, 425:516-523), 尿酸钠盐就以结晶析出沉淀在关节和身体的其他部份而引起痛风, 尿结石, 肾结石等疾病。有痛风的病人通常伴随着其他的并发症, 包括高血压, 糖尿病, 高脂血症, 脂代谢异常, 动脉粥样硬化, 肥胖, 代谢病, 肾病, 心血管病和呼吸系统疾病等 (Rock, et.al., Nature Reviews Rheumatology2013, 9:13-23)。在2002年, 日本科学家Endou团队报道了阴离子转运通道蛋白URAT1是负责尿酸在肾脏重吸收的主要蛋白, 他们同时发现有URAT1基因突变 (导致该蛋白合成中断, 引起非功能性蛋白) 的人中的血尿酸只有正常人的十分之一 (Enomoto et.al., Nature2002417: 447-452)。这些人类遗传学的发现证明了肾脏的URAT1阴离子转运蛋白对尿酸的血浓度起了非常重要的作用, 并说明URAT1是一个很好的针对降低血液尿酸的药物的特异靶点。

[0003] 治疗血尿酸升高而引起的痛风及其并发症的主要目标是降低血液尿酸至低于6mg/dL, 主要方法有1) 抑制尿酸的生成, 如抑制黄嘌呤氧化酶 (Xanthine oxidase) 的药物别嘌呤醇 (allopurinol), 非布索坦 (febuxostat); 2) 抑制尿酸的重吸收, 如抑制肾脏URAT1阴离子转运通道蛋白的药物苯澳马隆 (benzbromarone) 和丙磺舒 (probenecid) 和正在临床研发中的lesinurad。

[0004] 除了URAT1外, 肾脏还有其他一些阳离子转运通道蛋白, 如Glut9和OAT4等也被发现能够将尿酸从肾小管中重吸收回血液。在人体中肾脏是尿酸的主要排泄途经 (70%), 肠道系统 (通过ABCG2等) 担负着30%左右的尿酸排泄 (Sakurai, et.al., Current Opinion in Nephrology and Hypertension2013, 22:545-550)。

[0005] 人尿酸盐阴离子转运体 (human urate anion transporter 1, hURAT1), 为阴离子转运体家族中的一员, 位于肾近曲小管上皮细胞表面管腔侧, 主要参与尿酸在肾近曲小管的重吸收。URAT1通过细胞内的单价阴离子与管腔中的尿酸交换完成对尿酸的重吸收和少量分泌。位于肾近曲小管还有阴离子转运通道蛋白OAT4, 它和URAT1有42%相似性 (蛋白氨基酸)。所以强有力的URAT1抑制剂通常对OAT4和其他一些阴离子转运通道蛋白也会有抑制。

[0006] 目前临床使用的降血液尿酸的药物都存在一些副作用, 如别嘌呤醇 (allopurinol) 在一些人群中存在有生命危险的高敏性反应, 非布索坦 (febuxostat) 有心血管副作用, 而苯澳马隆有肝脏毒性, 已经被赛诺菲从一些市场上收回。因此, 寻找新型高效低毒性的降低血液尿酸的药物刻不容缓, 并具有重大临床意义和应用前景。

[0007] 现有技术中已有关于硫代乙酸盐化合物的报道, 例如CN102939279A中报道了一类

苯基硫代乙酸盐化合物, CN103068801A中报道了一类硫代乙酸盐化合物, 其中CN103068801A中的硫代乙酸盐化合物本质上是CN102939279A的化合物的母核中苯基的碳用1至4个N原子代替而得到。

[0008] 鉴于目前市场上的痛风治疗药物种类十分有限, 研制高效低毒的抗痛风药物具有重要意义。

发明内容

[0009] 根据本发明的一个方面, 本发明的一个目的是设计并合成一种羧酸化合物, 及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物。

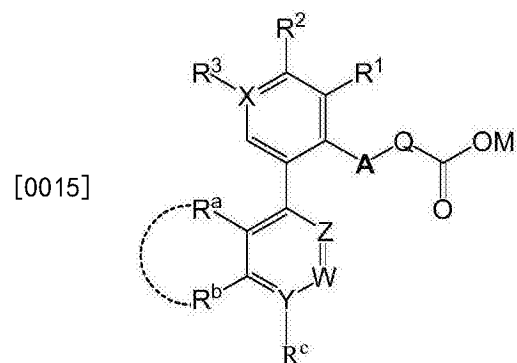
[0010] 根据本发明的另一个方面, 本发明的再一个目的是提供所述羧酸化合物, 及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物的制备方法。

[0011] 根据本发明的另一个方面, 本发明的再一个目的是提供所述羧酸化合物, 及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物在制备以URAT1为靶点的促尿酸排泄药物中的用途。

[0012] 根据本发明的另一个方面, 本发明的再一个目的是提供一种包含选自所述羧酸化合物, 及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物中的一种或多种的药物组合物。

[0013] 根据本发明的所述羧酸化合物由以下化学式I表示:

[0014] [化学式I]



[0016] 其中,

[0017] X为C或N;

[0018] Y、W和Z分别独立地为C或N;

[0019] A为S、N、SO₂、O或不存在;

[0020] Q为取代或未取代的C1-6的直链或支链的亚烷基、取代或未取代的C3-6的亚环烷基、取代或未取代的C6-12的亚芳基, 其中取代基为-CD₃、C1-6的烷基、C3-6的环烷基、C3-6的亚环烷基或卤素;

[0021] M为H、Na、K、Ca或C1-4烷基;

[0022] R¹、R²和R³各自独立地为氢、卤素或不存在;

[0023] R^a和R^b各自独立地为氢、C1-6的烷基或者相互连接成取代或未取代的C6-10的芳香环结构, 其中所述取代的C6-10的芳香环结构中的取代基为卤素、C1-3的烷基或C1-3的烷氧基;

[0024] R^c为-CN、羧基、羟基取代或未取代的C1-6烷基、羟基取代或未取代的C3-6环烷基、羟基取代或未取代的包含1至3个选自O、S和N的杂原子的三元至六元杂环烷基。

[0025] 优选地,

[0026] X为C或N;

[0027] Y、W和Z分别独立地为C或N;

[0028] A为S、N、SO₂、O或不存在;

[0029] Q为取代或未取代的C1-3的直链或支链的亚烷基、取代或未取代的C3-5的亚环烷基、苯基,其中取代基为-CD₃、C1-3的烷基、C3-5的环烷基、C3-5的亚环烷基或选自氟、氯、溴和碘的卤素;

[0030] M为H、Na、K、Ca或C1-4烷基;

[0031] R¹、R²和R³各自独立地为氢、卤素或不存在;

[0032] R^a和R^b各自独立地为氢、C1-3的烷基或者相互连接成取代或未取代的苯环结构,其中所述取代的苯环结构中的取代基为卤素、C1-3的烷基或C1-3的烷氧基;

[0033] R^c为-CN、羧基、羟基取代或未取代的C1-3烷基、羟基取代或未取代的C3-5环烷基、羟基取代或未取代的包含1至3个选自O、S和N的杂原子的三元至五元杂环烷基。

[0034] 更优选地,

[0035] X为C或N;

[0036] Y、W和Z分别独立地为C或N;

[0037] A为S、N、SO₂、O或不存在;

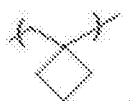
[0038] Q为取代或未取代的C1-3的直链或支链的亚烷基、



(顺式或反式)、



(顺式或反式)、



苯基,其中取代基为甲基、乙

基、丙基、-CD₃、C3-5的环烷基、C3-5的亚环烷基或氟;

[0039] M为H;

[0040] R¹、R²和R³各自独立地为氢、卤素或不存在;

[0041] R^a和R^b各自独立地为氢或者相互连接成苯环;

[0042] R^c为-CN、羧基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、环丙基、环丁基、羟基取代的环丙基、羟基取代的环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、羟基取代的氧杂环丙基或羟基取代的氧杂环丁基。

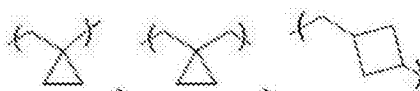
[0043] 进一步优选地,

[0044] X为C或N;

[0045] Y、W和Z分别独立地为C或N;

[0046] A为S;

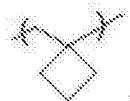
[0047] Q为取代或未取代的亚乙基、亚丙基、亚异丙基、



(顺式或反式)、



(顺式或反式)、



苯基,其中取代基为甲基、乙

基、丙基、-CD₃、环丙基、环丁基、环戊基、亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或氟;

[0048] M为H;

[0049] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、卤素或不存在;

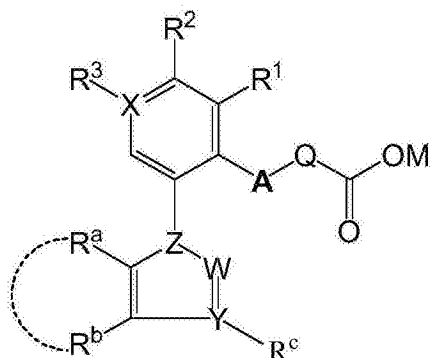
[0050] R^a 和 R^b 各自独立地为氢或者相互连接成苯环;

[0051] R^c 为-CN、羧基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、环丙基、环丁基、羟基取代的环丙基、羟基取代的环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、羟基取代的氧杂环丙基或羟基取代的氧杂环丁基。

[0052] 在一个实施方式中,根据本发明的所述羧酸化合物由以下化学式II表示:

[0053] [化学式II]

[0054]



[0055] 其中,

[0056] X为C或N;

[0057] Y、W和Z分别独立地为C或N;

[0058] A为S、N、SO₂、O或不存在;

[0059] Q为取代或未取代的C1-6的直链或支链的亚烷基、取代或未取代的C3-6的亚环烷基、取代或未取代的C6-12的亚芳基,其中取代基为-CD₃、C1-6的烷基、C3-6的环烷基、C3-6的亚环烷基或卤素;

[0060] M为H、Na、K、Ca或C1-4烷基;

[0061] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、卤素或不存在;

[0062] R^a 和 R^b 各自独立地为氢、C1-6的烷基或者相互连接成取代或未取代的C6-10的芳香环结构,其中所述取代的C6-10的芳香环结构中的取代基为卤素、C1-3的烷基或C1-3的烷氧基;

[0063] R^c 为-CN、羧基、羟基取代或未取代的C1-6烷基、羟基取代或未取代的C3-6环烷基、羟基取代或未取代的包含1至3个选自O、S和N的杂原子的三元至六元杂环烷基。

[0064] 优选地,

[0065] X为C或N;

[0066] Y、W和Z分别独立地为C或N;

[0067] A为S、N、SO₂、O或不存在;

[0068] Q为取代或未取代的C1-3的直链或支链的亚烷基、取代或未取代的C3-5的亚环烷基、苯基,其中取代基为-CD₃、C1-3的烷基、C3-5的环烷基、C3-5的亚环烷基或选自氟、氯、溴和碘的卤素;

[0069] M为H、Na、K、Ca或C1-4烷基;

[0070] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、卤素或不存在;

[0071] R^a 和 R^b 各自独立地为氢、C1-3的烷基或者相互连接成取代或未取代的苯环结构,其中所述取代的苯环结构中的取代基为卤素、C1-3的烷基或C1-3的烷氧基;

[0072] R^c 为-CN、羧基、羟基取代或未取代的C1-3烷基、羟基取代或未取代的C3-5环烷基、羟基取代或未取代的包含1至3个选自O、S和N的杂原子的三元至五元杂环烷基。

[0073] 更优选地,

[0074] X为C或N;

[0075] Y、W和Z分别独立地为C或N;

[0076] A为S、N、SO₂、O或不存在;

[0077] Q为取代或未取代的C1-3的直链或支链的亚烷基、



(顺式或反式)、



(顺式或反式)、



苯基,其中取代基为甲基、乙

基、丙基、-CD₃、C3-5的环烷基、C3-5的亚环烷基或氟;

[0078] M为H;

[0079] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、卤素或不存在;

[0080] R^a 和 R^b 各自独立地为氢或者相互连接成苯环;

[0081] R^c 为-CN、羧基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、环丙基、环丁基、羟基取代的环丙基、羟基取代的环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、羟基取代的氧杂环丙基或羟基取代的氧杂环丁基。

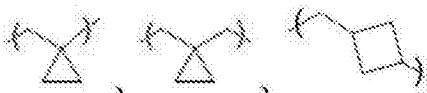
[0082] 进一步优选地,

[0083] X为C或N;

[0084] Y、W和Z分别独立地为C或N;

[0085] A为S;

[0086] Q为取代或未取代的亚乙基、亚丙基、亚异丙基、



(顺式或反式)、



(顺式或反式)、



苯基,其中取代基为甲基、乙

基、丙基、-CD₃、环丙基、环丁基、环戊基、亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或氟;

[0087] M为H;

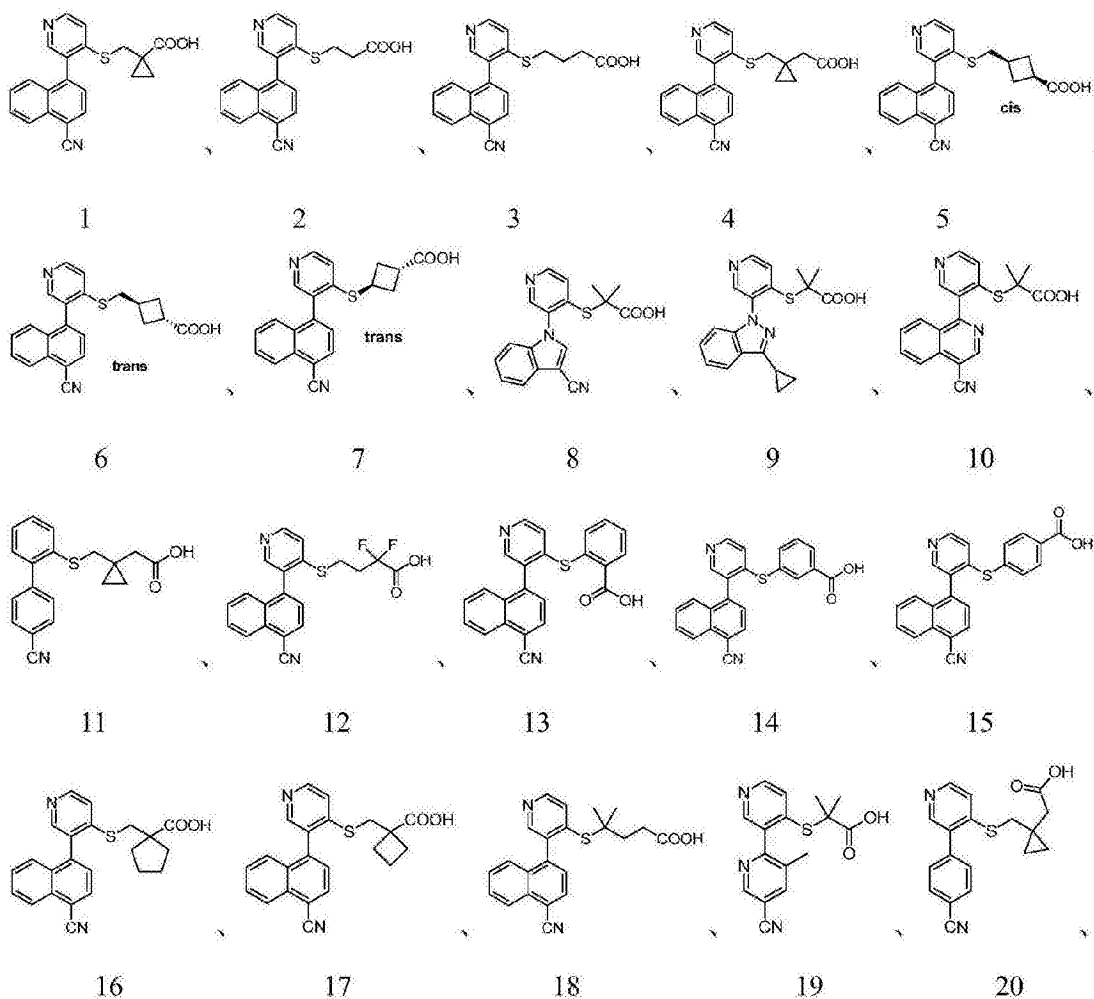
[0088] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、卤素或不存在;

[0089] R^a 和 R^b 各自独立地为氢或者相互连接成苯环;

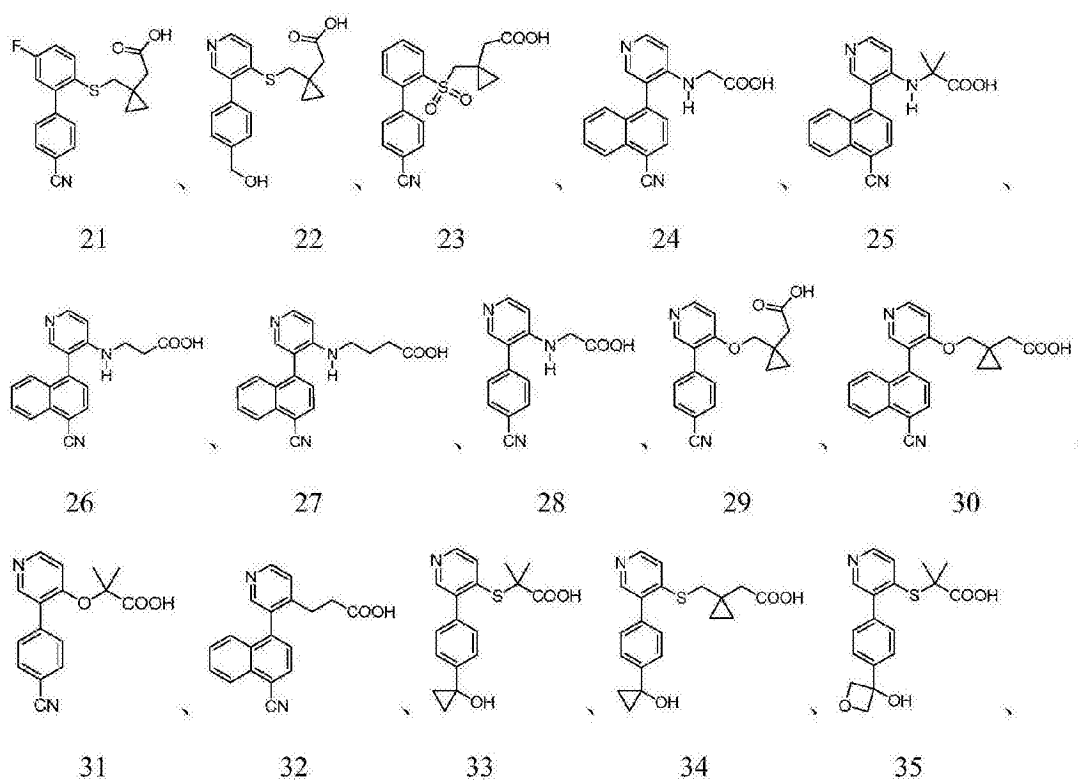
[0090] R^c 为-CN、羧基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、环丙基、环丁基、羟基取代的环丙基、羟基取代的环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、羟基取代的氧杂环丙基或羟基取代的氧杂环丁基。

[0091] 根据本发明的另一实施方式,根据本发明的所述羧酸化合物选自以下具体化合物1至41中:

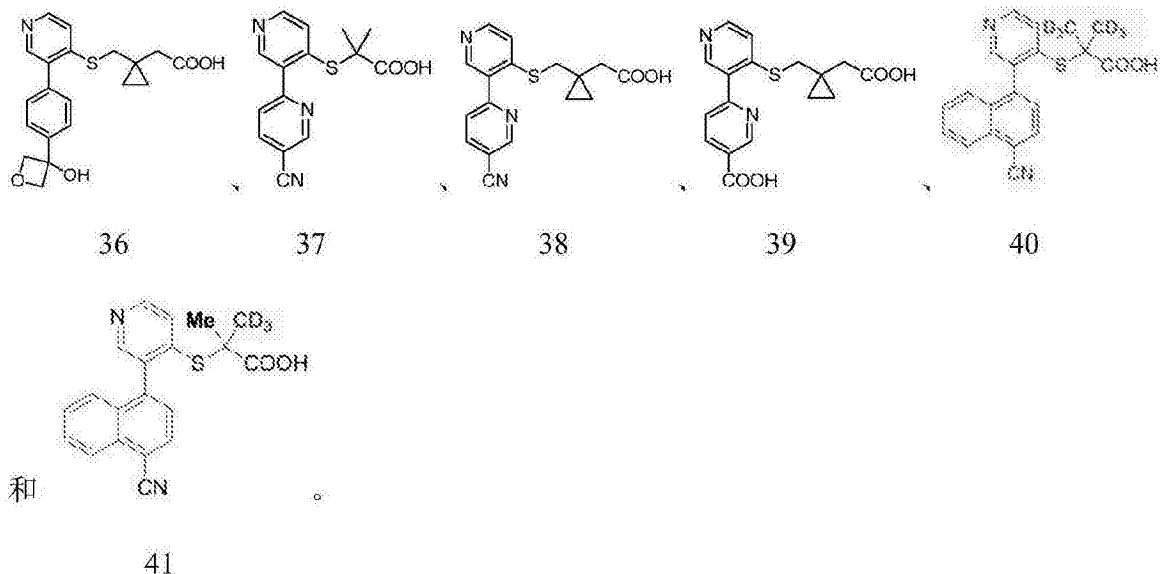
[0092]



[0093]



[0094]



[0095] 在本发明中,对本发明化合物的药学上可接受的盐没有具体限制,只要其能够在药学上被接受即可,非限制性地包括,但不限制于,铵盐、碱金属盐和碱土金属盐,例如铵盐、钠盐、钾盐、钙盐等。

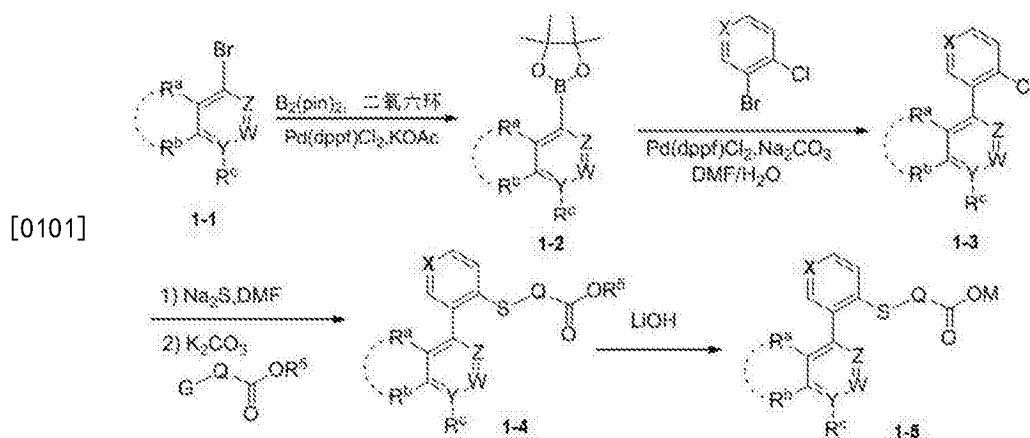
[0096] 本发明也包括经同位素标记的本发明的化合物,若非一或多个原子由具有与自然界常见的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代的情况外,否则该经同位素标记的化合物与本文所述的彼等化合物相同。可并入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟及氯的同位素,诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

[0097] 本发明的某些经同位素标记的化合物(例如,经 ^3H 及 ^{14}C 标记的化合物)可用于化合物及/或基质组织分布的鉴定中。氚化(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)同位素因其制备及检测方便而为尤其较佳。此外,经诸如氘(即 ^2H)的较重同位素取代可提供由更高代谢稳定性(例如,增加活体内半衰期或减少剂量需求)所引起的某些治疗益处,且因此可优选用于某些状况中。本发明的经同位素标记的化合物通常可通过与下文的流程及/或实施例中所揭示的彼等程序类似的下列程序,通过用经同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0098] 在本发明中,对本发明化合物的前药没有具体限制,只要其在生物体内能够代谢成本发明化合物即可,非限制性地包括酯等,例如甲酯、乙酯等。

[0099] 根据本发明的再一个目的提供了所述羧酸化合物、及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物的制备方法,所述方法包括:

[0100] 反应式一:



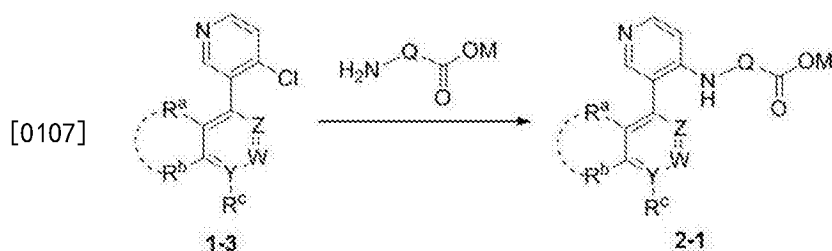
[0102] 步骤1:将起始反应物1-1溶于二氧六环中,加入醋酸钾,加入双联频哪醇硼酸酯($B_2(\text{pin})_2$),加入钯催化剂[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯,升温反应至反应完全。反应液冷却,加入冰水淬灭,乙酸乙酯萃取,有机相合并后用饱和食盐水洗。有机相用硫酸钠干燥后旋干柱层析得化合物(1-2)。

[0103] 步骤2:将3-溴-4-氯吡啶或2-溴-1-氯苯溶于二甲基甲酰胺和水中,一次加入步骤1中得到的化合物(1-2)、碳酸钠、钯催化剂[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯,之后升温反应。反应液冷却,冰水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后旋干柱层析得化合物(1-3)。

[0104] 步骤3:将步骤2中得到的化合物(1-3)溶于二甲基甲酰胺中,加入硫化钠,升温反应,降至室温后加入无水碳酸钾,根据最终产物结构加入相应的反应物 G-Q-C(=O)OR^5 , 升温继续反应至反应完全。反应液冷却,冰水中淬灭反应,乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干后得化合物(1-4)。粗品直接投下一步。

[0105] 步骤4:步骤3中得到的化合物(1-4),氢氧化锂,四氢呋喃和水室温反应过夜。浓缩除去四氢呋喃,水相用二氯甲烷萃取,收集水相。水相用2N的盐酸调节体系PH值为4~5,水相用二氯甲烷萃取。有机相合并干燥后旋干,制备得到最终化学式(1-5)的化合物。

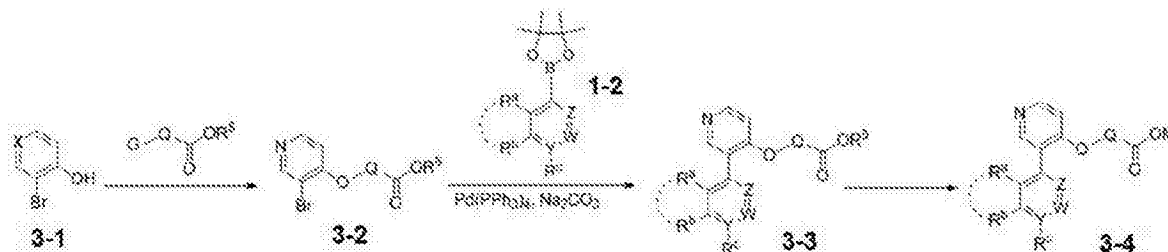
[0106] 反应式二:



[0108] 化合物(1-3),根据最终产物结构加入相应的反应物 $\text{H}_2\text{N-Q-C(=O)OM}$ 和苯酚,升温反应过夜。然后,将反应液降至室温,加入乙醚,过滤。滤饼用反相制备色谱纯化得到最终产物(2-1)。

[0109] 反应式三:

[0110]

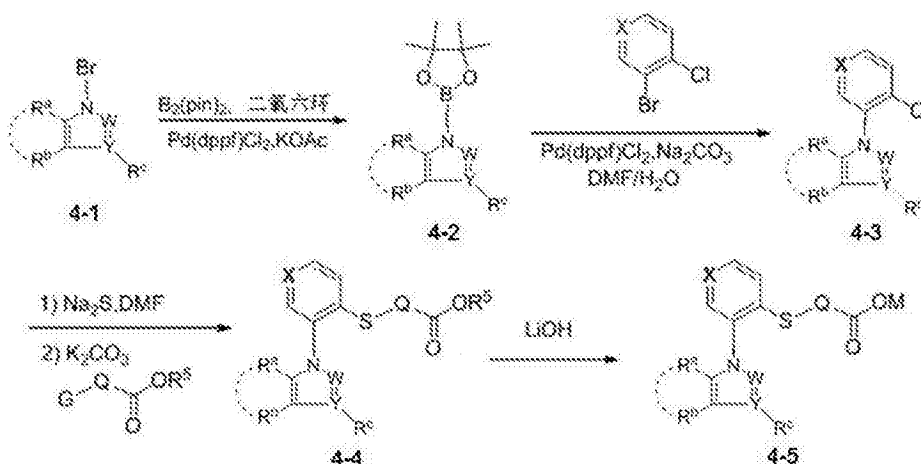


[0111] 步骤1: 3-溴吡啶-4-醇或邻溴苯酚 (3-1) 溶于四氢呋喃中, 在0℃氮气保护下依次加入根据最终产物结构加入相应的反应物 $G-Q-OR^S$, 三苯基膦, 偶氮二甲酸二乙酯, 升至室温反应, 反应液直接浓缩, 硅胶制备板纯化得到化合物 (3-2)。

[0112] 步骤2: 将得到的化合物 (3-2), 碳酸钠水溶液, 化合物 (1-2), 四 (三苯基膦) 钯 (0) 加入到二氧六环, 加热到80℃反应12h。之后将反应液降至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯, 用水和食盐水萃取。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化得到化合物 (3-3)。

[0113] 步骤3: 化合物 (3-3), 氢氧化锂或氢氧化钠加入到四氢呋喃/水中, 室温反应小时。之后用浓盐酸调节反应液pH, 向反应液中加入乙酸乙酯, 用水和食盐水萃取。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化得到化合物 (3-4)。

[0114] 反应式四:



[0115]

[0116] 步骤1: 将起始反应物4-1溶于二氧六环中, 加入醋酸钾, 加入双联频哪醇硼酸酯 ($B_2(\text{pin})_2$), 加入钯催化剂[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯, 升温反应至反应完全。反应液冷却, 加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用饱和食盐水洗。有机相用硫酸钠干燥后旋干柱层析得化合物 (4-2)。

[0117] 步骤2: 将3-溴-4-氯吡啶或2-溴-1-氯苯溶于二甲基甲酰胺和水中, 一次加入步骤1中得到的化合物 (4-2)、碳酸钠、钯催化剂[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯, 之后升温反应。反应液冷却, 冰水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后旋干柱层析得化合物 (4-3)。

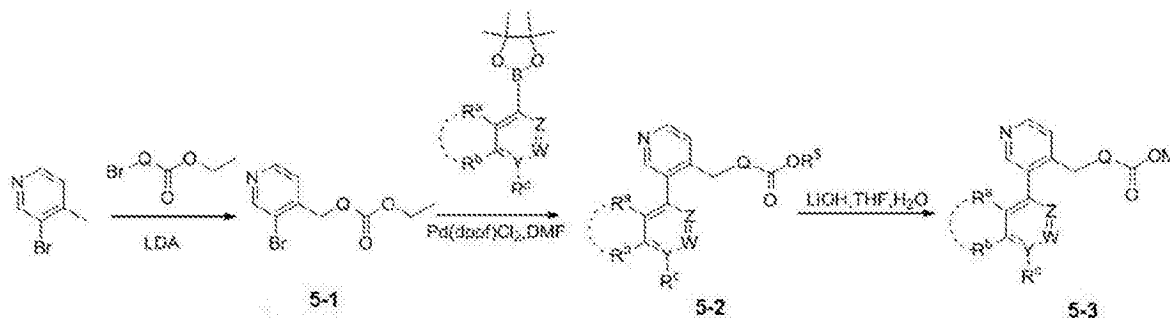
[0118] 步骤3: 将步骤2中得到的化合物 (4-3) 溶于二甲基甲酰胺中, 加入硫化钠, 升温反应, 降至室温后加入无水碳酸钾, 根据最终产物结构加入相应的反应物 $G-Q-OR^S$, 升温继

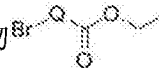
续反应至反应完全。反应液冷却,冰水中淬灭反应,乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干后得化合物(4-4)。粗品直接投下一步。

[0119] 步骤4:步骤3中得到的化合物(4-4),氢氧化锂,四氢呋喃和水室温反应过夜。浓缩除去四氢呋喃,水相用二氯甲烷萃取,收集水相。水相用2N的盐酸调节体系PH值为4~5,水相用二氯甲烷萃取。有机相合并干燥后旋干,制备得到最终化学式(4-5)的化合物。

[0120] 反应式五:

[0121]



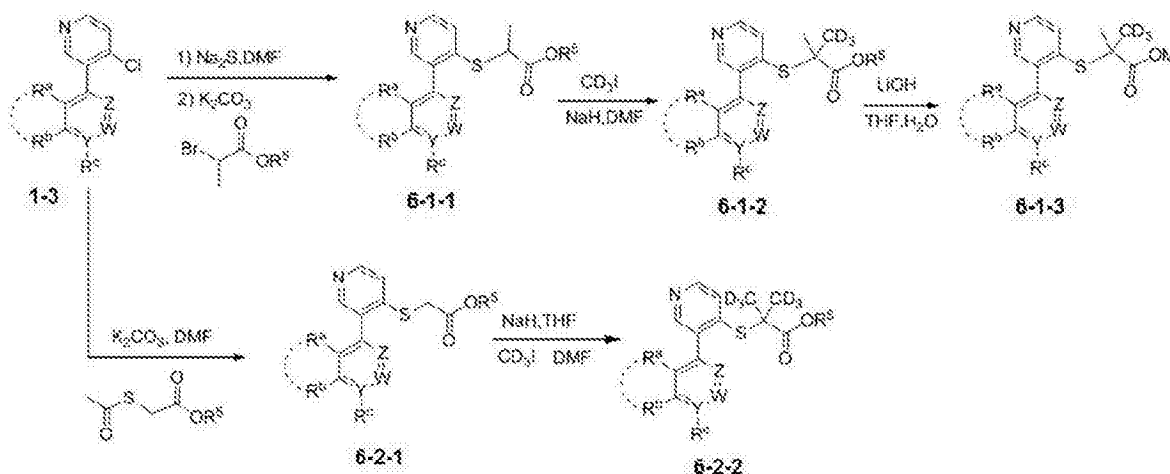
[0122] 步骤1:将3-溴-4-甲基吡啶溶于四氢呋喃中,冷却后加入二异丙基胺基锂(LDA)反应,再根据最终产物结构滴加相应的反应物  继续反应。之后饱和碳酸氢钠溶液淬灭,向反应液中加入乙酸乙酯,用水和食盐水萃洗。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化)得到化合物(5-1)。

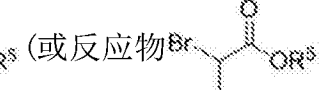
[0123] 步骤2:将化合物(5-1)、碳酸钠水溶液、化合物(1-2)、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯加入到二甲基甲酰胺,加热到反应。向反应液中加入乙酸乙酯,用水和食盐水萃洗。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化得到化合物(5-2)。

[0124] 步骤3:将化合物(5-2)和氢氧化锂加入到四氢呋喃/水中,室温反应。用稀盐酸(1M)调节反应液pH,向反应液中加入乙酸乙酯,用水和食盐水萃洗。有机相干燥,过滤,浓缩,制备纯化得到化合物(5-3)。

[0125] 反应式六:

[0126]



[0127] 步骤1:将化合物(1-3)、无水碳酸钾和反应物  (或反应物 )

加到二甲基甲酰胺中,室温搅拌,然后升温搅拌。冷却至室温,加水和乙酸乙酯,有机层用饱和食盐水洗涤,硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂得到粗品棕色油,柱层析分别得到化合物(6-1-1)和化合物(6-2-1)。

[0128] 步骤2:分别将得到化合物(6-1-1)和化合物(6-2-1)溶于四氢呋喃,在0℃下缓慢滴加到氢化钠的二甲基甲酰胺悬浮液中搅拌,在0℃下再滴加氘代碘甲烷的二甲基甲酰胺溶液,加完室温搅拌过夜。加水淬灭反应后,用1N盐酸调节pH值,减压蒸去溶剂,剩余油状物通过制备HPLC纯化分别得到化合物(6-1-2)和化合物(6-2-2)。

[0129] 步骤3:化合物(6-1-2)、氢氧化锂加入到四氢呋喃/水(3mL/1mL)中,室温反应。用稀盐酸(1M)调节反应液pH至4,向反应液中加入乙酸乙酯,用食盐水萃洗。有机相干燥,过滤,浓缩,制备纯化得到化合物(6-1-3)。

[0130] 根据本发明的另一个方面,本发明还提供了所述羧酸化合物,及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物在制备促尿酸排泄药物中的用途,优选为以URAT1为靶点的促尿酸排泄药物。

[0131] 根据本发明的另一个方面,本发明还提供了一种包含选自所述羧酸化合物,及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物中的一种或多种以及任选地含有药学上可接受的载体的药物组合物。

[0132] 根据本发明的另一个方面,本发明还提供了所述的羧酸化合物,及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物或其药物组合物在制备用于治疗或预防个体的组织或器官尿酸水平异常引起的疾病的药物中的用途。

[0133] 其中,所述个体的组织或器官尿酸水平异常引起的疾病包括:痛风、痛风性关节炎、复发性痛风发作、高尿酸血症、关节炎、关节痛、尿石症、肾病、肾结石、肾功能衰竭、高血压、心血管疾病、冠心病、莱-蔡二氏综合征、凯-赛二氏综合征、铅中毒、甲状旁腺机能亢进、牛皮癣、和结节病。

[0134] 优选所述疾病为人类和动物的高尿酸血症或人类和动物的痛风。

[0135] 根据本发明的另一个方面,本发明还提供了所述的羧酸化合物,及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物或其药物组合物在制备用于降低人类和动物的血液尿酸水平的药物中的用途。

[0136] 根据本发明的另一个方面,根据所述的羧酸化合物,及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物或其药物组合物在制备用于降低人类和动物的血液尿酸水平的药物中的用途。

[0137] 本发明还提供了所述的羧酸化合物,及其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物或其药物组合物与有效治疗痛风的第二药剂的联合用药。

[0138] 其中,所述第二药剂为黄嘌呤氧化酶抑制剂、黄嘌呤脱氢酶抑制剂、黄嘌呤氧化还原酶抑制剂或其组合,优选为别嘌呤醇、非布索坦或其组合。

[0139] 本发明所提供的药物组合物或药物可以是多种形式,如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、溶液状、悬浮液和气雾剂等,并可以存在于适宜的固体或液体的载体或稀释液中以及适宜的用于注射或滴注的消毒器具中。

[0140] 本发明的药物组合物或药物的各种剂型可按照药学领域的常规制备方法制备。其制剂配方的单位剂量中包含0.05mg-200mg化学式(I)或(II)化合物,优选地,制剂配方的单位剂量中包含0.1mg-100mg化学式(I)或(II)化合物。

[0141] 本发明的化合物和药物组合物可对哺乳动物临床使用,包括人和动物,可以通过口、鼻、皮肤、肺、或者胃肠道等的给药途径。最优选为口服。最佳优选日剂量为0.001-10mg/kg体重,一次性服用,或0.001-10mg/kg体重分次服用。不管用何种服用方法,个人的最佳剂量应依据具体的治疗而定。通常情况下是从小剂量开始,逐渐增加剂量一直到找到最适合的剂量。

[0142] 本发明中,术语“有效量”可指为实现预期的效果所需的剂量和时段的有效量。此有效量可能因某些因子而产生不同的变化,如疾病的种类或治疗时疾病的病症、被施用的特定标的器官的构造、病人个体大小、或疾病或症状的严重性。本领域具有通常知识者不需要过度实验即可凭经验决定特定化合物的有效量。

[0143] 技术效果

[0144] 抗尿酸活性研究表明本发明的所述化合物具有较好的抑制尿酸重吸收的活性,可以作为新型高效降低血液尿酸的药物,尤其是作为URAT1抑制剂。

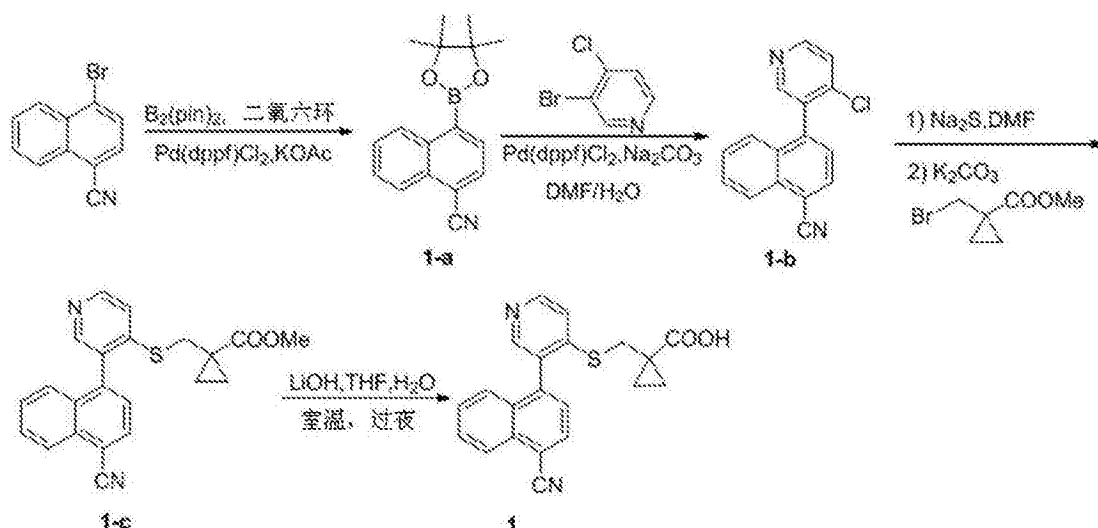
具体实施方式

[0145] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解为,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商提供或所建设的条件。除另外定义或说明,本文中所使用的所有专业与科学用于与本领域技术熟练人员所熟悉的意义相同。此外任何与记载内容相似或均等的方法与材料皆可用于本发明方法中。

[0146] 在以下实施例的合成中,起始材料自商业来源获得,诸如阿法埃莎(中国)化学有限公司,韶远科技(上海)有限公司,南京药石药物研发有限公司,大连联化医药技术有限公司,天津市福晨化学试剂厂,北京精求化工产品有限责任公司,张家港爱玛特化学有限公司,国药集团化学试剂陕西有限公司等。

[0147] 实施例

[0148] 实施例1:化合物1的合成



[0150] 步骤1: 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲腈(1-a)的合成在100mL的三口瓶中, N_2 保护下,将4-溴-1-萘甲腈(3.0g,15.75mmol)溶于二氧六环(40mL)中,加入醋酸钾(3.9g,39.8mmol),加入双联频哪醇硼酸酯($B_2(pin)_2$)(4.0g,15.75mmol),加入

钯催化剂[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(0.54g,0.66mmol),升温至90℃反应3个小时至反应完全。反应液冷却,加入100mL冰水淬灭,乙酸乙酯萃取(100mL,3次),有机相合并后用饱和食盐水洗(100mL,3次)。有机相用硫酸钠干燥后旋干柱层析(石油醚/乙酸乙酯=20:1~10:1)得类白色固体产品4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲腈(1-a)。

[0151] 步骤2:4-(4-氯吡啶-3-基)-1-萘甲腈(1-b)的合成

[0152] 在100mL的三口瓶中,N₂保护下,将3-溴-4-氯吡啶(1.6g,8.31mmol)溶于二甲基甲酰胺(40mL)和水(4.8mL)中,一次加入步骤1中得到的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1-萘甲腈(2.4g,8.6mmol)、碳酸钠(2.8g,26.42mmol)、钯催化剂[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(0.35g,0.43mmol),之后升温至130℃反应5小时。反应液冷却,加入100mL冰水淬灭反应,乙酸乙酯萃取(100mL,3次),饱和食盐水洗涤(100mL,3次),无水硫酸钠干燥后旋干柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1~石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷=1:1:1)得类白色固体产品4-(4-氯吡啶-3-基)-1-萘甲腈(1-b)。

[0153] 步骤3:1-(((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙烷羧酸甲酯(1-c)的合成

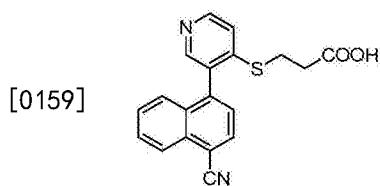
[0154] N₂保护下,100mL三口瓶中,将步骤2中得到的4-(4-氯吡啶-3-基)-1-萘甲腈(200mg,0.70mmol)溶于二甲基甲酰胺(20mL)中,加入硫化钠(355mg,4.50mmol),升温至130℃反应约1小时,降至室温后加入无水碳酸钾(523mg,3.70mmol),加入1-(溴甲基)环丙烷羧酸甲酯(440mg,2.20mmol),升温至130℃继续反应约1.1小时至反应完全。反应液冷却,打入100mL冰水中淬灭反应,乙酸乙酯萃取(100mL,3次),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干后得450mg黄色油状物产品1-(((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙烷羧酸甲酯(1-c)。粗品直接投下一步。

[0155] 步骤4:1-(((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙烷羧酸(化合物1)的合成

[0156] 100mL三口瓶中,N₂保护下加入步骤3中得到的1-(((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙烷羧酸甲酯(450mg,1.20mmol),氢氧化锂(90mg,3.70mmol),四氢呋喃(30mL)和水(10mL),室温反应过夜。浓缩除去四氢呋喃,水相用二氯甲烷50mL萃取三次,收集水相。水相用2N的盐酸调节体系PH值为4~5,水相用二氯甲烷萃取(100mL,3次),有机相合并后用硫酸钠干燥后旋干。粗品高压制备得化合物1,白色固体产品。

[0157] LC-MS (ES, m/z): 361 [M+H]⁺. H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, ppm): δ 0.86-0.94 (m, 2H), 1.08-1.14 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 7.54-7.57 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.65-7.91 (m, 4H), 8.23-8.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.31-8.33 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.69-8.71 (d, J=6Hz, 1H)。

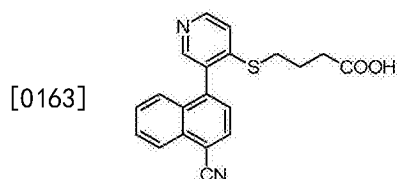
[0158] 实施例2:化合物2的合成



[0160] 除了在步骤3中以相应的化合物代替1-(溴甲基)环丙烷羧酸甲酯以外,按照实施例1中的相似方法合成化合物2。

[0161] LC-MS (ES, m/z) : 335 $[M+H]^+$. 1H -NMR (300MHz, CD_3OD , ppm) : δ 2.61–2.65 (m, 2H) , 3.23–3.28 (m, 2H) , 7.53–7.66 (m, 4H) , 7.78–7.83 (m, 1H) , 8.11–8.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) , 8.29–8.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) , 8.56 (m, 1H) .

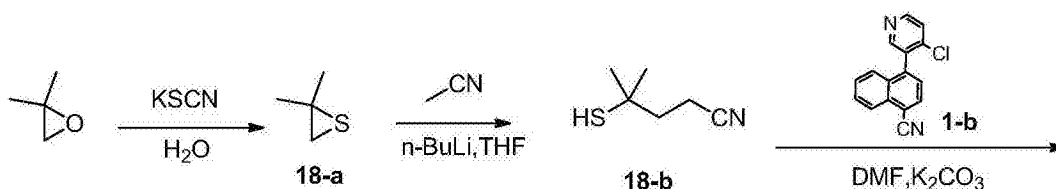
[0162] 实施例3: 化合物3的合成



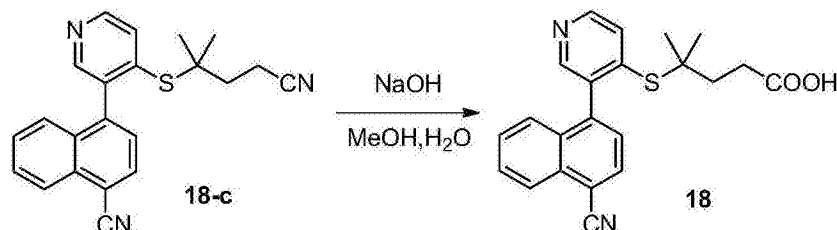
[0164] 除了在步骤3中以相应的化合物代替1-(溴甲基)环丙烷羧酸甲酯以外,按照实施例1中的相似方法合成化合物3。

[0165] LC-MS (ES, m/z) : 349 $[M+H]^+$. 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 1.69–1.79 (m, 2H) , 2.24–2.29 (m, 2H) , 2.95–3.00 (m, 2H) , 7.47–7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) , 7.57–7.70 (m, 3H) , 7.82–7.88 (m, 1H) , 8.12–8.31 (m, 3H) , 8.58–8.60 (d, $J=5.4$ Hz, 1H) , 12.15 (br, 1H) .

[0166] 实施例4: 化合物18的合成



[0167]



[0168] 步骤1: 2,2-二甲基硫杂环丙烷 (18-a) 的合成

[0169] 将硫氰酸钾 (9.7g, 0.1mol) 溶于水 (10mL) 中, 室温加入 2,2-二甲基环氧乙烷 (7.2g, 0.1mol), 反应4小时, 将上层液滴加到硫氰酸钾 (5g, 0.05mol) 的水 (5mL) 溶液中, 继续反应16h。向反应液中加入乙醚 (50mL) 和水 (30mL), 有机相再用食盐水 (10mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩得到黄色油状产品。

[0170] 步骤2: 4-巯基-4-甲基戊腈 (18-b) 的合成

[0171] 氮气保护下, 100mL三口瓶中, 将正丁锂 (2.5M in 己烷, 3.6mL, 9mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 冷却至 $-78^{\circ}C$ 加入乙腈 (378mg, 9mmol), 反应0.5小时, 再滴加 18-a (800mg, 9mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液, 升至室温后继续反应4h。零度下 1N 盐酸 (9mL) 淬灭, 向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 再用食盐水 (10mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩得到黄色油状产品。

[0172] 步骤3: 4-(4-((4-氰基-2-甲基丁-2-基)硫代)吡啶-3-基)-1-萘甲腈 (18-c) 的合成

[0173] 100mL单口瓶中, 将 18-b (600mg, 4.65mmol), 无水碳酸钾 (641mg, 4.65mmol), 1-b (300mg, 1.13mmol) 加入到二甲基甲酰胺 (15mL), 加热到 $130^{\circ}C$ 反应2h。反应液冷却, 向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (30mL) 和食盐水 (30mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶

柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到白色固体。

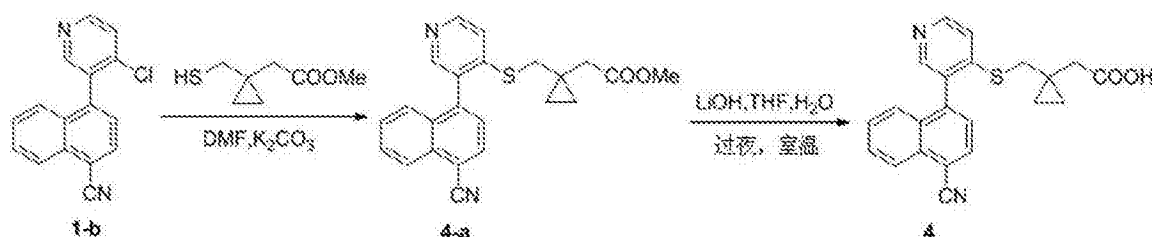
[0174] 步骤4: 4-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫基)-4-甲基戊酸(18)的合成

[0175] 50mL单口瓶中, 18-c (190mg, 0.53mmol), 1M氢氧化钠水溶液(2.1mL, 2.1mmol,) 加入到四氢呋喃/甲醇(2mL/8mL)中, 65℃反应36h。浓缩, 用1N盐酸调节反应液pH至4, 向反应液中加入酸乙酯(50mL), 用食盐水(50mL)萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 反相制备纯化得到白色固体产品。

[0176] LC-MS (ES, m/z): 377 [M+H]⁺; H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.00 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.13 (s, 6H)。

[0177] 实施例5: 化合物4的合成

[0178]



[0179] 步骤1: 2-(1-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙基)乙酸甲酯(4-a)的合成

[0180] N₂保护下, 100mL三口瓶中, 将4-(4-氯吡啶-3-基)-1-萘甲腈(200mg, 0.70mmol)溶于二甲基甲酰胺(20mL)中, 加入无水碳酸钾(523mg, 3.70mmol), 加入2-(1-(巯基甲基)环丙基)乙酸甲酯(300mg, 1.90mmol), 升温至130℃反应约2小时至反应完全。反应液冷却, 加入100mL冰水中淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(100mL, 3次), 有机相用饱和食盐水反洗(100mL, 4次)。有机相无水硫酸钠干燥后, 旋干得黄色油状物。粗品直接投下一步。

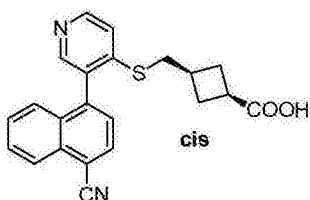
[0181] 步骤2: 2-(1-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙基)乙酸(化合物4)的合成

[0182] 100mL三口瓶中, N₂保护下加入步骤1中得到的2-(1-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙基)乙酸甲酯(417mg, 1.07mmol), 氢氧化锂(78g, 3.26mmol), 四氢呋喃(30mL)和水(10mL), 室温反应过夜。然后, 浓缩除去四氢呋喃, 水相用二氯甲烷50mL萃取三次, 收集水相。水相用2N的盐酸调节体系PH值为4~5, 水相用二氯甲烷萃取(100mL, 3次), 有机相合并硫酸钠干燥后旋干, 高压制备后旋干。产品冻干得白色固体。

[0183] LC-MS (ES, m/z): 375 [M+H]⁺. H-NMR (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.43 (m, 4H), 2.06-2.18 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 2H), 7.48-7.70 (m, 4H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H), 8.54-8.56 (d, J=5.4Hz, 1H), 12.23 (br, 1H)。

[0184] 实施例6: 化合物5的合成

[0185]

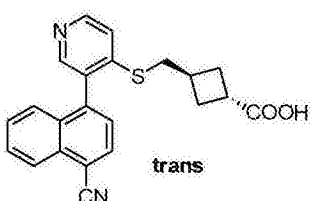


[0186] 除了在步骤1中以相应的化合物代替2-(1-(巯基甲基)环丙基)乙酸甲酯以外,按照实施例5中的相似方法合成化合物5。

[0187] LC-MS (ES, m/z) : 375 [M+H]⁺. H-NMR (300MHz, CDCl₃, ppm) : δ 1.92-2.01 (m, 2H), 2.34-2.47 (m, 3H), 2.97-3.03 (m, 3H), 7.37-7.59 (m, 3H), 7.72-7.77 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.99-8.01 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.33-8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.57-8.59 (d, J=5.4Hz, 2H), 8.61-8.66 (m, 1H)。

[0188] 实施例7: 化合物6的合成

[0189]

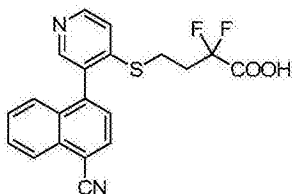


[0190] 除了在步骤1中以相应的化合物代替2-(1-(巯基甲基)环丙基)乙酸甲酯以外,按照实施例5中的相似方法合成化合物6。

[0191] LC-MS (ES, m/z) : 375 [M+H]⁺. H-NMR (300MHz, CDCl₃, ppm) : δ 1.92-2.01 (m, 2H), 2.36-2.2.44 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 3H), 7.30-7.59 (m, 4H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.99-8.01 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.33-8.34 (m, 2H), 8.58-8.60 (m, 1H)。

[0192] 实施例8: 化合物12的合成

[0193]

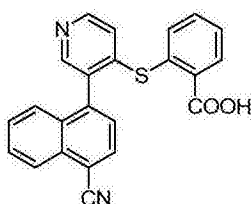


[0194] 除了在步骤1中以相应的化合物代替2-(1-(巯基甲基)环丙基)乙酸甲酯以外,按照实施例5中的相似方法合成化合物12。

[0195] LC-MS (ES, m/z) : 385 [M+H]⁺. H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, ppm) : δ 8.60 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.09 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.33-2.29 (m, 2H)。

[0196] 实施例9: 化合物13的合成

[0197]

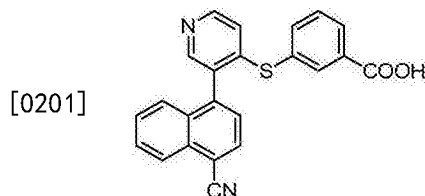


[0198] 除了在步骤1中以相应的化合物代替2-(1-(巯基甲基)环丙基)乙酸甲酯以外,按

照实施例5中的相似方法合成化合物13。

[0199] LC-MS (ES, m/z) : 383 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, d_6 -DMSO, ppm) : δ 7.19-7.21 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.67-7.72 (m, 3H), 7.83-7.90 (m, 2H), 8.22-8.30 (m, 2H), 8.60-8.62 (d, $J=6.3$ Hz, 2H)。

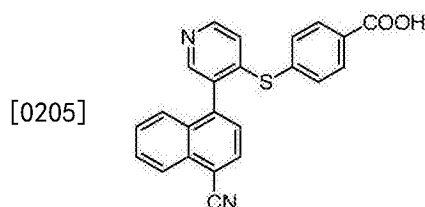
[0200] 实施例10: 化合物14的合成



[0202] 除了在步骤1中以相应的化合物代替2-(1-(巯基甲基)环丙基)乙酸甲酯以外,按照实施例5中的相似方法合成化合物14。

[0203] LC-MS (ES, m/z) : 383 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, d_6 -DMSO, ppm) : δ 7.02-7.04 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.58-7.78 (m, 5H), 7.87-7.91 (m, 2H), 8.01-8.03 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.24-8.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.31-8.34 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.54-8.57 (m, 2H)。

[0204] 实施例11: 化合物15的合成

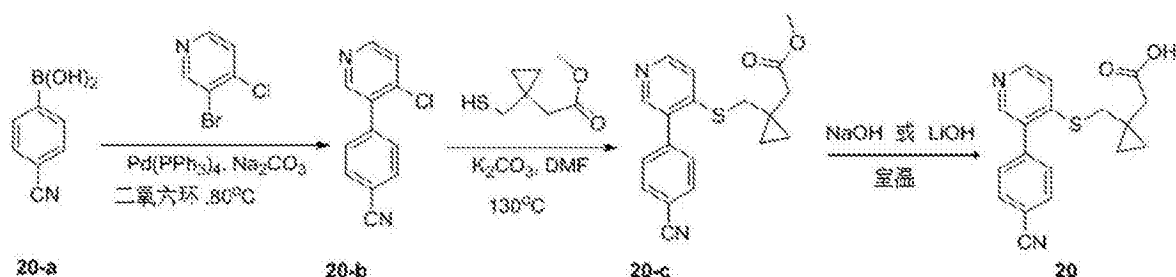


[0206] 除了在步骤1中以相应的化合物代替2-(1-(巯基甲基)环丙基)乙酸甲酯以外,按照实施例5中的相似方法合成化合物15。

[0207] LC-MS (ES, m/z) : 383 $[M+H]^+$. H-NMR (300MHz, CD_3OD , ppm) : δ 7.31-7.33 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.62-7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.72-7.79 (m, 3H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.12-8.15 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.19-8.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.35-8.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.55-8.57 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)。

[0208] 实施例12: 化合物20的合成

[0209]



[0210] 步骤1: 4-(4-氯吡啶-3-基)苄腈 (20-b) 的合成

[0211] 50mL单口瓶中,将3-溴-4-氯吡啶 (573mg, 3mmol), 碳酸钠水溶液 (6mL, 12mmol, 2M), 4-氰基苯基硼酸 (441mg, 3mmol), 四(三苯基膦)钯 (0) (173mg, 0.15mmol) 加入到二氧六环 (18mL), 置换氮气三次, 加热到80°C反应5h。反应液冷却, 向反应液中加入乙酸乙酯 (100mL), 用水 (100mL) 和食盐水 (100mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化 (乙

酸乙酯/石油醚:1/4)得到黄色固体产品。

[0212] 步骤2: 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫)甲基)环丙基)乙酸甲酯(20-c)的合成

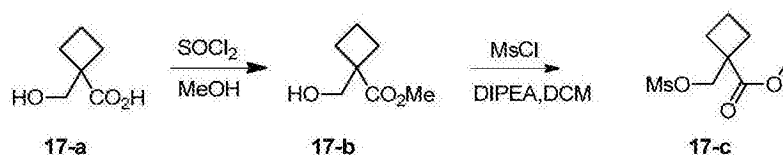
[0213] 50mL单口瓶中,将(甲基2-(1-(巯基甲基)环丙基)乙酸酯(840mg,5.25mmol),碳酸钾(1.45g,10.5mmol),4-(4-氯吡啶-3-基)苯甲腈(450mg,2.1mmol)溶于二甲基甲酰胺(20mL)中,加热到130℃反应0.5小时。反应液冷却,向反应液中加入乙酸乙酯(100mL),用水(100mL)和食盐水(100x3mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/2)得到黄色油状产品。

[0214] 步骤3: 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫)甲基)环丙基)乙酸(20)的合成

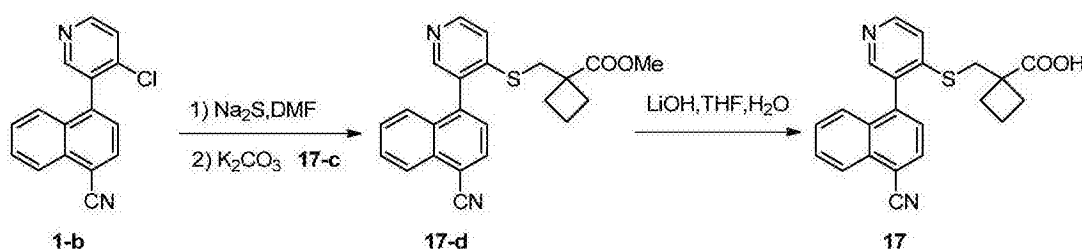
[0215] 50mL单口瓶中,将2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫)甲基)环丙基)乙酸甲酯(67mg,0.2mmol),氢氧化钠水溶液(0.5mL,0.5mmol,1M)加入到甲醇(3mL)中,室温反应5小时。用浓盐酸调节反应液pH至3,浓缩,反相制备色谱纯化得到白色固体产品。

[0216] LC-MS (ES, m/z): 325 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 0.62-0.60 (m, 4H)。

[0217] 实施例13: 化合物17的合成



[0218]



[0219] 步骤1: 1-(羟甲基)环丁烷羧酸甲酯(17-b)的合成

[0220] 50mL单口瓶中,将1-(羟甲基)环丁烷羧酸(390mg,3mmol)溶于甲醇(20mL)中,0℃下加入亚硫酸氯(1.7g,15mmol),然后65℃搅拌4小时。反应液冷却,浓缩,加入乙酸乙酯(50mL)萃取,用碳酸氢钠水溶液(20mL)和食盐水(10mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩得到黄色油状产品。

[0221] 步骤2: 1-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)环丁烷羧酸甲酯(17-c)的合成

[0222] 50mL单口瓶中,将17-b(124mg,0.86mmol)溶于二氯甲烷(6mL)中,0℃下加入N,N-二异丙基乙胺(332mg,2.6mmol)和甲磺酰氯(137mg,1.2mmol),然后室温搅拌4小时。反应液用水(20mL)和碳酸氢钠水溶液(15mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩得到黄色油状产品。

[0223] 步骤3: 1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丁烷羧酸甲酯(17-d)的合成

[0224] 50mL单口瓶中,将1-b(400mg,1.5mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,加入硫化钠(234mg,4.5mmol),130℃反应2小时。反应液冷却,加入水(30mL),用1N盐酸水溶液调节反应液pH至4,加入乙酸乙酯(50mL),有机相用水(30mL)和食盐水(30mL)萃取。有机相干燥,

过滤,浓缩得到黄色固体产品。

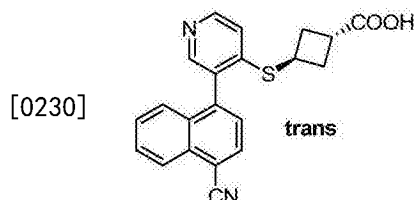
[0225] 50mL单口瓶中,将以上黄色固体产品(100mg,0.38mmol),碳酸钾(210mg,1.52mmol),17-c(200mg,0.9mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,60℃下反应2小时。反应液冷却,加入乙酸乙酯(50mL),用水(30mL)和食盐水(30mL)萃洗。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/1)得到黄色固体产品。

[0226] 步骤4:1-(((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丁烷羧酸(17)的合成

[0227] 50mL单口瓶中,17-d(64mg,0.165mmol),1M氢氧化锂水溶液(0.82mL,0.82mmol,)加入到四氢呋喃(4mL)中,室温反应36h。用1N盐酸调节反应液pH至4,向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(20mL)萃洗。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:2/1)得到白色固体产品。

[0228] LC-MS (ES,m/z):375 [M+H]⁺.H-NMR (400MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 12.42(s,1H),8.56(d,J=5.2Hz,1H),8.18-8.26(m,3H),7.83(m,1H),7.63(m,2H),7.55(d,J=7.2Hz,1H),7.44(d,J=8.8Hz,1H),3.42(s,2H),2.20(m,2H),1.86(m,4H)。

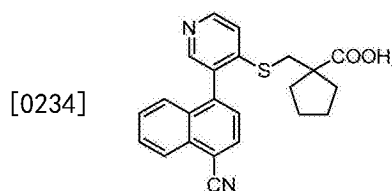
[0229] 实施例14:化合物7的合成



[0231] 除了在步骤1中以相应的化合物代替1-(羧甲基)环戊烷羧酸以外,按照实施例13中的相似方法合成化合物7。

[0232] LC-MS (ES,m/z):361 [M+H]⁺.H-NMR (300MHz,CD₃OD,ppm): δ 2.20-2.29(m,2H),2.85-2.95(m,2H),3.20-3.23(m,1H),4.21-4.25(m,1H),7.59-7.71(m,4H),7.82-7.87(t,J=7.5Hz,1H),8.16-8.18(d,J=7.2Hz,1H),8.33-8.35(d,J=8.4Hz,1H),8.47(m,1H),8.64(m,1H)。

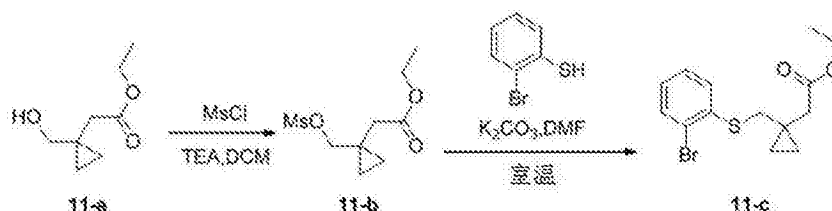
[0233] 实施例15:化合物16的合成



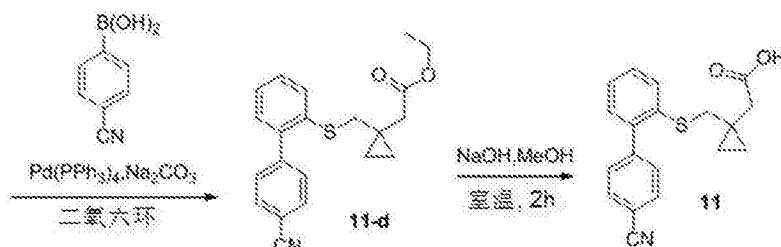
[0235] 除了在步骤1中以相应的化合物代替1-(羧甲基)环戊烷羧酸以外,按照实施例13中的相似方法合成化合物16。

[0236] LC-MS (ES,m/z):389 [M+H]⁺.H-NMR (400MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 8.55(br s,1H),8.18-8.24(m,3H),7.83(br s,1H),7.55-7.59(m,3H),7.44(br s,1H),3.24(br s,2H),1.87(br s,2H),1.54-1.50(m,6H)。

[0237] 实施例16:化合物11的合成



[0238]



[0239] 步骤1: 1-((2-氧基羰基)甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯(11-b)的合成

[0240] 50mL单口瓶中,将2-(1-(羰甲基)环丙基)乙酸乙酯(288mg,2mmol),三乙胺(404mg,4mmol)溶于二氯甲烷(3mL)中,冰水浴条件下加入甲磺酰氯(342mg,3mmol),转移至室温反应3小时。然后,向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(50mL)和食盐水(50mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩得到黄色油状产品。

[0241] 步骤2: 2-(1-((2-溴苯基硫代)甲基)环丙基)乙酸乙酯(11-c)的合成

[0242] 50mL单口瓶中,将1-((2-氧基羰基)甲基)环丙基)甲磺酸甲酯(340mg,1.5mmol),无水碳酸钾(242mg,1.75mmol),2-溴苯硫醇(235mg,1.25mmol)溶于二甲基甲酰胺(25mL)中,室温反应12小时。然后,向反应液中加入乙酸乙酯(100mL),用水(50mL)和食盐水(50mL)萃取3次。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/7)得到黄色油状产品。

[0243] 步骤3: 2-(1-((2-(4-氰基苯基)苯基硫基)甲基)环丙基)乙酸乙酯(11-d)的合成

[0244] 50mL单口瓶中,将2-(1-((2-溴代苯硫基)甲基)环丙基)乙酸乙酯(65mg,0.2mmol),碳酸钠水溶液(0.4mL,0.8mmol,2M),4-氰基苯基硼酸(30mg,0.2mmol),四(三苯基膦)钯(0)(23mg,0.02mmol)加入到二氧六环(2mL)中,置换氮气三次,加热到80℃反应4小时。然后,向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(50mL)和食盐水(50mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/5)得到黄色油状产品。

[0245] 步骤4: 2-(1-((2-(4-氰基苯基)苯基硫基)甲基)环丙基)乙酸(化合物11)的合成

[0246] 50mL单口瓶中,将2-(1-((2-(4-氰基苯基)苯基硫基)甲基)环丙基)乙酸乙酯(50mg,0.14mmol),氢氧化钠水溶液(1mL,1mmol,1M)加入到甲醇(3mL)中,室温反应16小时。然后,用浓盐酸调节反应液pH至3,向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(50mL)和食盐水(50mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:2/3)得到无色油状产品。

[0247] LCMS(ES,m/z):324[M+H]⁺.H-NMR(400MHz,CDC1₃,ppm): δ 7.72(d,J=8.0Hz,2H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),7.48-7.46(m,1H),7.33-7.24(m,2H),7.20-7.18(m,1H),2.89(s,2H),2.32(s,2H),0.50-0.42(m,4H).

[0248] 实施例17: 化合物21的合成

[0249]

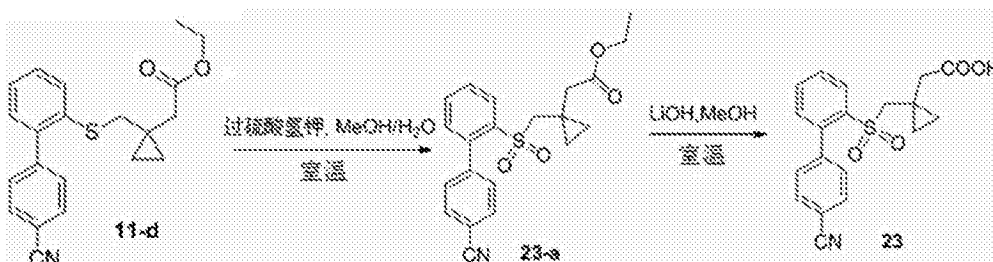


[0250] 除了在步骤2中以相应的化合物代替2-溴代苯硫酚以外,按照实施例16中的相似方法合成化合物21。

[0251] LC-MS (ES, m/z) : 342 $[M+H]^+$; 1H -NMR: (400MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 7.73–7.70 (m, 2H) , 7.55–7.50 (m, 3H) , 7.06–6.95 (m, 2H) , 2.79 (s, 2H) , 2.28 (s, 2H) , 0.45–0.37 (m, 4H) 。

[0252] 实施例18:化合物23的合成

[0253]



[0254] 步骤1:2-(1-((2-(4-氰基苯基)磺酰基)甲基)环丙基)乙酸乙酯(23-a)的合成

[0255] 50mL单口瓶中,将2-(1-((2-(4-氰基苯基)苯基硫基)甲基)环丙基)乙酸乙酯(90mg, 0.25mmol),过硫酸氢钾复合盐(473mg, 0.75mmol),溶于甲醇/水(5mL, 4/1)中,室温反应24小时。向反应液中加入乙酸乙酯(100mL),用水(50mL)和食盐水(50x3mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/2)得到无色油状产品。

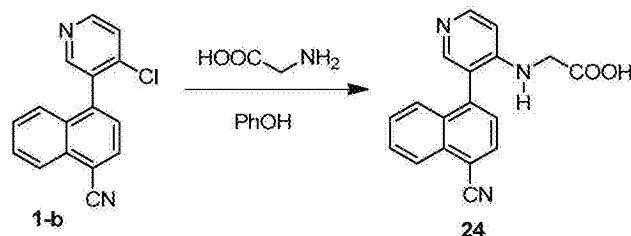
[0256] 步骤2:2-(1-((2-(4-氰基苯基)磺酰基)甲基)环丙基)乙酸(23)的合成

[0257] 50mL单口瓶中,将2-(1-((2-(4-氰基苯基)磺酰基)甲基)环丙基)乙酸乙酯(64mg, 0.17mmol),氢氧化锂水溶液(0.4mL, 0.4mmol, 1M)加入到甲醇(3mL)中,室温反应24小时。用浓盐酸调节反应液pH至3,反相制备色谱纯化得到白色固体产品。

[0258] LC-MS (ES, m/z) : 354 $[M-H]^-$; 1H -NMR: (400MHz, $DMSO-d_6$, ppm) : δ 8.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) , 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H) , 7.80–7.77 (m, 1H) , 7.73–7.69 (m, 1H) , 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) , 7.38 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) , 3.13 (s, 2H) , 2.17 (s, 2H) , 0.35–0.33 (m, 4H) 。

[0259] 实施例19:2-(3-(1-氰基萘-4-基)吡啶-4-基氨基)乙酸(化合物24)的合成

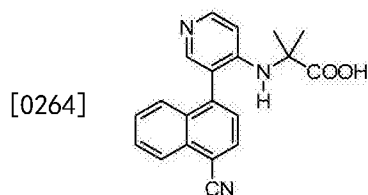
[0260]



[0261] 向封管反应瓶中依次加入4-(4-氯吡啶-3-基)萘-1-甲腈(53mg, 0.2mmol), 2-甘氨酸(37mg, 0.5mmol)和苯酚(113mg, 1.2mmol),升温至120度反应过夜。然后,将反应液降至室温,加入乙醚,过滤。滤饼用反相制备色谱纯化,得到白色固体产品。

[0262] LCMS (ES, m/z) : 304 $[M+H]^+$. 1H -NMR: (400MHz, CD_3OD , ppm) : δ 8.33–8.31 (m, 2H) , 8.19–8.15 (m, 2H) , 7.84–7.76 (m, 2H) , 7.70–7.67 (m, 2H) , 7.08 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) , 4.06 (s, 2H) 。

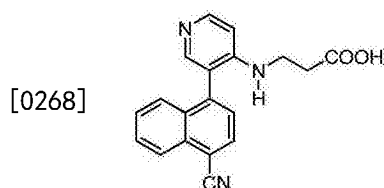
[0263] 实施例20:化合物25的合成



[0265] 除了在步骤中以相应的化合物代替氨基乙酸以外,按照实施19中的相似方法合成化合物25。

[0266] LC-MS (ES, m/z): 332 $[M+H]^+$; H-NMR (400MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.19–8.13 (m, 4H), 7.85–7.67 (m, 4H), 7.17 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

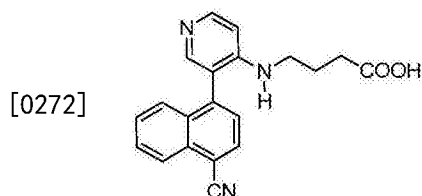
[0267] 实施例21:化合物26的合成



[0269] 除了在步骤中以相应的化合物代替氨基乙酸以外,按照实施例19中的相似方法合成化合物26。

[0270] LC-MS (ES, m/z): 318 $[M+H]^+$; H-NMR: (400MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 8.23–8.17 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.83–7.79 (m, 1H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H), 6.75 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.25–3.23 (m, 2H), 2.29–2.28 (m, 2H)。

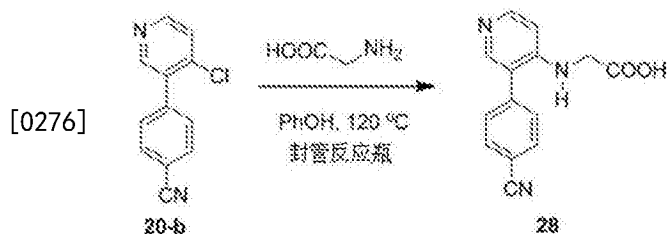
[0271] 实施例22:化合物27的合成



[0273] 除了在步骤中以相应的化合物代替氨基乙酸以外,按照实施例19中的相似方法合成化合物27。

[0274] LC-MS (ES, m/z): 332 $[M+H]^+$; H-NMR: (400MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 8.20–8.17 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.83–7.79 (m, 1H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.57–7.53 (m, 2H), 6.73 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.01 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.10 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.60–1.56 (m, 2H)。

[0275] 实施例23:化合物28的合成

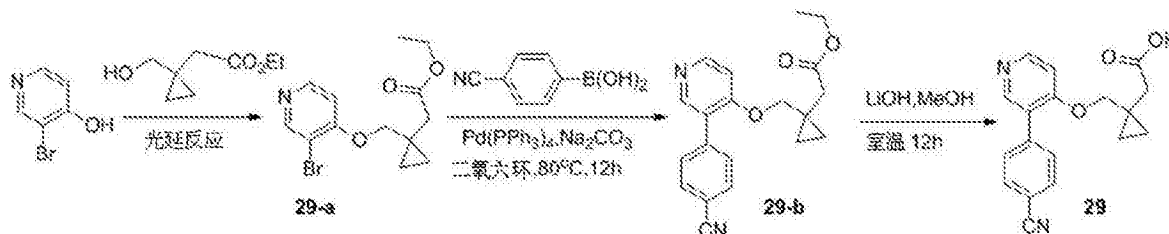


[0277] 向封管反应瓶中依次加入4-(4-氯吡啶-3-基)苯甲腈(67mg, 0.3mmol), 氨基乙酸(56mg, 0.75mmol) 和苯酚(169mg, 1.8mmol), 升温至120度反应过夜。将反应液降至室温, 加入乙醚, 过滤。滤饼用反相制备色谱纯化, 得到白色固体产品。

[0278] LCMS (ES, m/z): 254 $[M+H]^+$; 1H -NMR: (400MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.47 (br s, 2H), 8.15 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H)。

[0279] 实施例24: 化合物29的合成

[0280]



[0281] 步骤1: 2-(1-((3-溴吡啶-4-基)氧基)甲基)环丙基)乙酸乙酯 (29-a) 的合成

[0282] 100mL三口瓶中, 将3-溴吡啶-4-醇 (500mg, 2.9mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 在0℃氮气保护下依次加入2-(1-(羟甲基)环丙基)乙酸乙酯 (428mg, 2.9mmol), 三苯基膦 (909mg, 3.5mmol), 偶氮二甲酸二乙酯 (609mg, 3.5mmol), 升至室温光延反应 (Mitsunobu) 16小时。反应液直接浓缩, 硅胶制备板纯化 (乙酸乙酯/石油醚: 2/1) 得到白色固体。

[0283] 步骤2: 2-(1-((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)环丙基)乙酸乙酯 (29-b) 的合成

[0284] 50mL单口瓶中, 将2-(1-((3-溴吡啶-4-基)氧基)甲基)环丙基)乙酸乙酯 (29-a) (90mg, 0.29mmol), 碳酸钠水溶液 (1mL, 2mmol, 2M), 4-氰基苯基硼酸 (43mg, 0.29mmol), 四(三苯基膦)钯 (0) (33mg, 0.03mmol) 加入到二氧六环 (3mL), 置换氮气三次, 加热到80℃反应12h。将反应液降至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 萃取。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 得到黄色油状产品。

[0285] 步骤3: 2-(1-((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)环丙基)乙酸 (29) 的合成

[0286] 50mL单口瓶中, 2-(1-((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)氧基)甲基)环丙基)乙酸乙酯 (60mg, 0.18mmol), 氢氧化锂 (41mg, 0.97mmol) 加入到四氢呋喃/水 (3mL/1mL) 中, 室温反应16小时。用浓盐酸调节反应液pH至4, 向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 萃取。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 得到白色固体产品。

[0287] LC-MS (ES, m/z): 309 $[M+H]^+$. 1H -NMR: (400MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 8.05 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.83-7.75 (m, 5H), 6.57-6.55 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 0.84-0.82 (m, 2H), 0.73-0.72 (m, 2H)。

[0288] 实施例25: 化合物30的合成

[0289] N

[0290] $OC(=O)H$

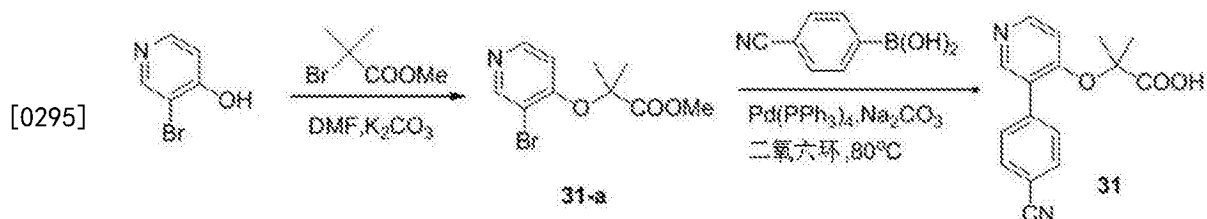
[0291] CN

[0292] 除了在步骤2中以相应的化合物代替 (4-氰基苯基) 硼酸以外, 按照实施例25中的相似方法合成化合物30。

[0293] LC-MS (ES, m/z): 359 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m,

1H), 7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。

[0294] 实施例26: 化合物31的合成



[0296] 步骤1: 2-(3-溴吡啶-4-基氧基)-2-甲基丙酸甲酯 (31-a) 的合成 50mL 单口瓶中, 将 2-溴-2-甲基丙酸甲酯 (724mg, 4mmol), 碳酸钾 (828mg, 6mmol), 3-溴-4-羟基吡啶 (348mg, 2mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 60°C 反应 12 小时。将反应液降至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯 (100mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50x3mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷/甲醇: 50/1-20/1) 得到无色油状产品。

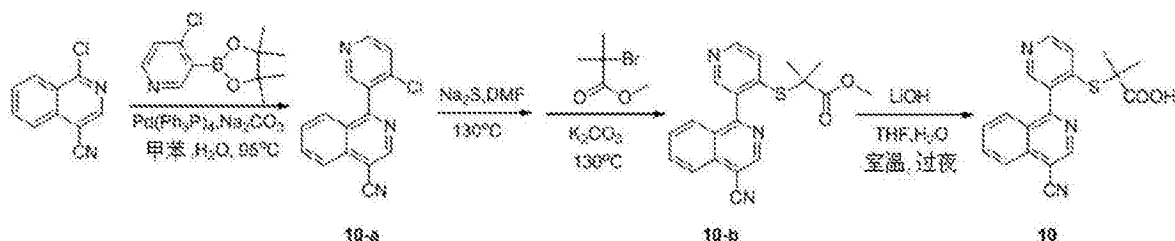
[0297] 步骤2: 2-(3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基氧基)-2-甲基丙酸 (31) 的合成

[0298] 50mL 单口瓶中, 将 2-(3-溴吡啶-4-基氧基)-2-甲基丙酸甲酯 (109mg, 0.4mmol), 碳酸钠水溶液 (0.8mL, 1.6mmol, 2M), 4-氰基苯基硼酸 (59mg, 0.4mmol), 四(三苯基膦) 钯 (0) (46mg, 0.04mmol) 加入到二氧六环 (2.4mL), 置换氮气三次, 加热到 80°C 反应 12 小时。反应液降至室温, 将反应液调酸至 pH~4, 加入乙酸乙酯 (100mL), 用水 (100mL) 和食盐水 (100mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 反相制备纯化得到白色固体产品。

[0299] LC-MS (ES, m/z): 283 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.35-8.30 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 4H), 6.98-6.97 (m, 1H), 1.59 (s, 6H)。

[0300] 实施例27: 化合物10的合成

[0301]



[0302] 步骤1: 1-(4-氯吡啶-3-基) 异喹啉-4-甲腈 (10-a) 的合成

[0303] 在 100mL 的三口瓶中, 氮气保护下, 将 1-氯异喹啉-4-甲腈 (450mg, 2.39mmol) 溶于甲苯 (30mL) 和水 (3mL) 中, 加入 4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 吡啶 (687mg, 2.87mmol)、碳酸钠 (761mg, 7.18mmol)、钯催化剂四(三苯基膦) 钯 (0) (138mg, 0.12mmol), 之后升温至 95°C 反应 2 小时。反应液冷却, 加入 50mL 冰水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (100mL, 3次), 饱和食盐水反洗 (100mL, 3次), 无水硫酸钠干燥后旋干柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10:1~石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷=1:1:1) 得类白色固体产品。

[0304] 步骤2: 2-((3-(4-氰基异喹啉-1-基)吡啶-4-基)硫代)-2-甲基丙酸甲酯 (10-b) 的合成

[0305] 氮气保护下, 100mL 三口瓶中, 将步骤2中得到的 1-(4-氯吡啶-3-基) 异喹啉-4-甲腈 (110mg, 0.41mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 加入硫化钠 (194mg, 2.49mmol), 升温至

130℃反应约1.5小时,降至室温后加入无水碳酸钾(286mg,2.07mmol),加入1-(溴甲基)环丙烷羧酸甲酯(224mg,1.24mmol),升温至130℃继续反应约1.5小时至反应完全。反应液冷却,打入50mL冰水中淬灭反应,乙酸乙酯萃取(50mL,3次),有机相无水硫酸钠干燥后旋干经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1~石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷=1:1:1)得黄色油状物产品。

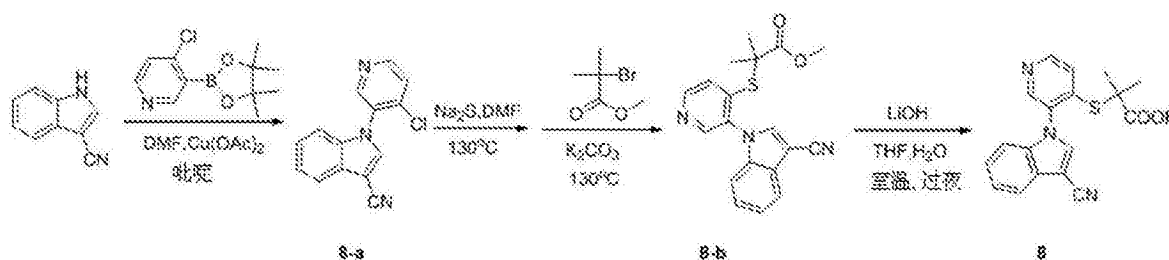
[0306] 步骤3:2-((3-(4-氰基异喹啉-1-基)吡啶-4-基)硫代)-2-甲基丙酸(化合物10)的合成

[0307] 100mL三口瓶中,N₂保护下加入步骤3中得到的2-((3-(4-氰基异喹啉-1-基)吡啶-4-基)硫代)-2-甲基丙酸甲酯(60mg,0.17mmol),氢氧化锂(12mg,0.50mmol),四氢呋喃(24mL)和水(8mL),室温反应过夜。浓缩除去四氢呋喃,水相用二氯甲烷50mL萃取三次,收集水相。水相用2N的盐酸调节体系PH值为4~5,水相用二氯甲烷萃取(100mL,3次),有机相合并后用硫酸钠干燥后旋干。粗品高压制备得白色固体产品。

[0308] LC-MS (ES, m/z): 350 [M+H]⁺; ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, ppm): δ 1.55 (s, 6H), 7.83-7.95 (m, 3H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.33-8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.67-8.74 (m, 2H), 9.09 (s, 1H)。

[0309] 实施例28:化合物8的合成

[0310]



[0311] 步骤1:1-(4-氯吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲腈(8-a)的合成

[0312] 在100mL的三口瓶中,N₂保护下,将1H-吡啶-3-甲腈(700mg,4.9mmol)和4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(1300mg,5.4mmol)溶于二甲基甲酰胺(50mL)中,依次加入醋酸铜(1800mg,9.9mmol)、吡啶(1200mg,15.1mmol),之后室温至搅。每隔4小时,补加4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(700mg,3.0mmol),共补加5次。将反应液打入100mL冰水中淬灭反应,乙酸乙酯萃取(150mL,3次),饱和盐水洗(150mL,3次)。有机相无水硫酸钠干燥旋干,高压制备得白色固体。

[0313] 步骤2:2-((3-(3-氰基-1H-吡啶-1-基)吡啶-4-基)硫代)-2-甲基丙酸甲酯(8-b)的合成

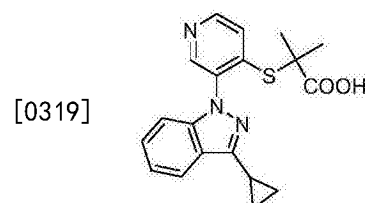
[0314] N₂保护下,100mL三口瓶中,将步骤1中得到的1-(4-氯吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲腈(100mg,0.39mmol)溶于二甲基甲酰胺(50mL)中,加入硫化钠(185mg,2.37mmol),升温至130℃反应约1小时,降至室温后加入无水碳酸钾(273mg,1.98mmol),加入1-(溴甲基)环丙烷羧酸甲酯(213mg,1.18mmol),升温至130℃继续反应约1.5小时至反应完全。反应液冷却,打入100mL冰水中淬灭反应,乙酸乙酯萃取(150mL,3次),有机相无水硫酸钠干燥后旋干高压制备得淡黄色固体。

[0315] 步骤3:2-((3-(3-氰基-1H-吡啶-1-基)吡啶-4-基)硫代)-2-甲基丙酸(化合物8)的合成

[0316] 50mL三口瓶中, N₂保护下加入步骤2中得到的2-((3-(3-氰基-1H-吡啶-1-基)吡啶-4-基)硫代)-2-甲基丙酸甲酯(50mg, 0.10mmol), 氢氧化锂(11mg, 0.40mmol), 四氢呋喃(24mL)和水(8mL), 室温反应过夜。浓缩除去四氢呋喃, 水相用二氯甲烷50mL萃取三次, 收集水相。水相用2N的盐酸调节体系PH值为4~5, 水相用二氯甲烷萃取(100mL, 3次), 有机相合并后用硫酸钠干燥后旋干。粗品高压制备得淡黄色固体。

[0317] LC-MS (ES, m/z): 338 [M+H]⁺; H-NMR (300MHz, CD₃OD, ppm): δ 1.54 (s, 6H), 7.13-16 (m, 1H), 7.36-43 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 2H)。

[0318] 实施例29: 化合物9的合成

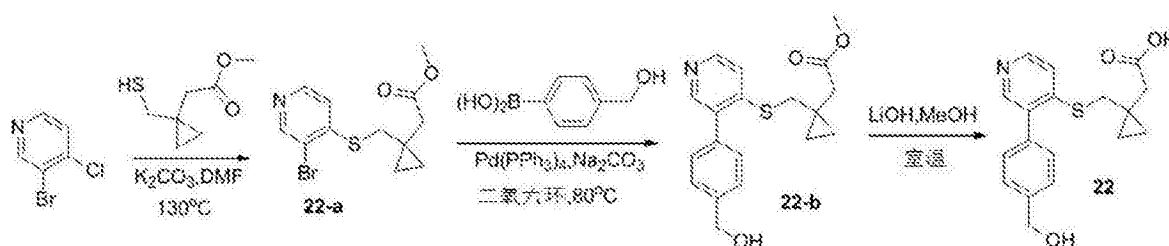


[0320] 除了在步骤1中以相应的化合物代替1H-吡啶-3-甲腈以外, 按照实施例28中的相似方法合成化合物9。

[0321] LC-MS (ES, m/z): 354 [M+H]⁺; H-NMR (300MHz, CD₃OD, ppm): δ 1.12-1.14 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 2.32-2.41 (m, 1H), 7.16-7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.685 (m, 1H), 7.88-7.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.50 (br s, 2H)。

[0322] 实施例30: 化合物22的合成

[0323]



[0324] 步骤1: 2-(1-((3-溴吡啶-4-基硫代)甲基)环丙基)乙酸甲酯(22-a)的合成

[0325] 50mL单口瓶中, 将2-(1-(巯基甲基)环丙基)乙酸酯(2g, 12.5mmol), 碳酸钾(3.45g, 25mmol), 3-溴-4-氯吡啶(955mg, 5mmol)溶于二甲基甲酰胺(30mL)中, 加热到130°C反应2小时。反应液降至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯(100mL), 用水(100mL)和食盐水(100mL, 3次)萃取。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚: 1/10-1/6)得到黄色固体产品。

[0326] 步骤2: 2-(1-(((3-(4-(羟甲基)苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)环丙基)环丙基)乙酸甲酯(22-b)的合成

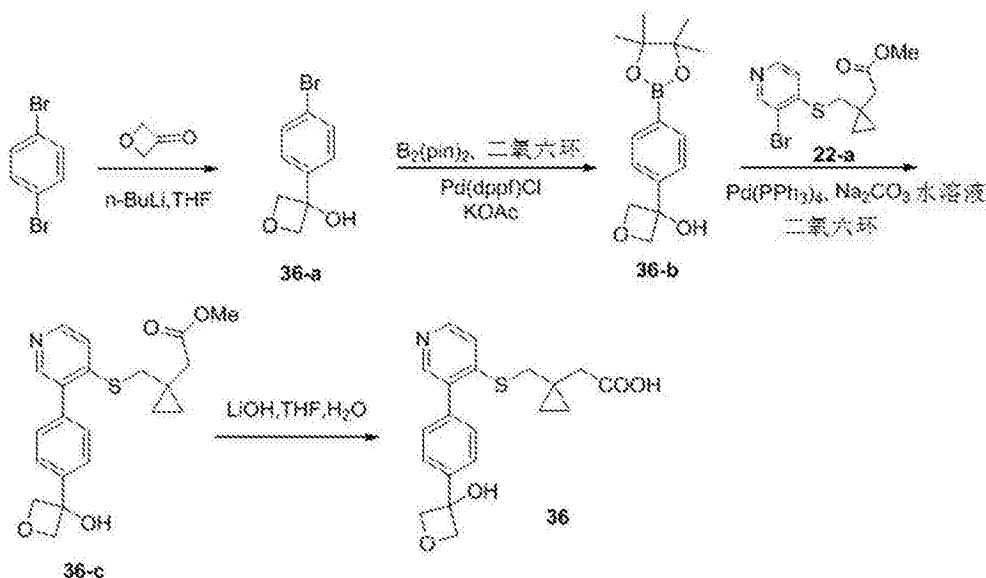
[0327] 50mL单口瓶中, 将2-(1-((3-溴吡啶-4-基硫代)甲基)环丙基)乙酸甲酯(160mg, 0.5mmol), 碳酸钠水溶液(1mL, 2mmol, 2M), 4-羟甲基苯基硼酸(76mg, 0.5mmol), 四(三苯基膦)钯(0)(60mg, 0.05mmol)加入到二氧六环(3mL), 置换氮气三次, 加热到80°C反应12小时。反应液降至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯(100mL), 用水(100mL)和食盐水(100mL)萃取。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚: 1/1)得到黄色固体产品。

[0328] 步骤3: 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫)甲基)环丙基)环丙基)乙酸(22)的合成

[0329] 50mL单口瓶中,将2-(1-(((3-(4-(羟甲基)苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)环丙基)乙酸甲酯(140mg,0.4mmol),氢氧化铝水溶液(0.8mL,0.8mmol,1M)加入到甲醇(3mL)中,室温反应2小时。用浓盐酸调节反应液pH至3,浓缩,硅胶制备板纯化(二氯甲烷/甲醇:10/1)得到白色固体产品。

[0330] LC-MS (ES, m/z): 330 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.35 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 5.25 (s, 1H), 4.50 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 0.52-0.50 (m, 4H)。

[0331] 实施例31:化合物36的合成



[0332] 步骤1:3-(4-溴苯基)氧杂环丁烷-3-醇(36-a)的合成

[0334] 氮气保护下,100mL三口瓶中,将1,4-二溴苯(600mg,2.55mmol)溶于四氢呋喃(15mL)中,冷却至 $-78^{\circ}C$,加入正丁锂(1.05mL,2.55mmol,2.5M己烷中),反应0.5小时,再滴加氧杂环丁烷-3-酮(153mg,2.55mmol),继续反应3h。饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭,向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),再用食盐水(10mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到白色固体。

[0335] 步骤2:3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氧杂环丁烷-3-醇(36-b)的合成

[0336] 100mL单口瓶中,将36-a(300mg,1.2mmol),醋酸钾(323mg,3.3mmol),双联频哪醇硼酸酯 $B_2(pin)_2$ (420mg,1.6mmol),[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(100mg,0.12mmol)加入到1,4-二氧六环(15mL),置换氮气三次,加热到 $90^{\circ}C$ 反应16h。反应液冷却,向反应液中加入乙酸乙酯(60mL),用水(40mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到白色固体。

[0337] 步骤3:2-(1-(((3-(4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙基)乙酸甲酯(36-c)的合成

[0338] 100mL单口瓶中,将36-b(150mg,0.54mmol),碳酸钠水溶液(2.2mL,2.2mmol,1M),22-a(170mg,0.54mmol),四(三苯基磷)钯(0)(62mg,0.054mmol)加入到二氧六环(8mL),置换氮气三次,加热到 $80^{\circ}C$ 反应16h。反应液冷却,向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(40mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到白色

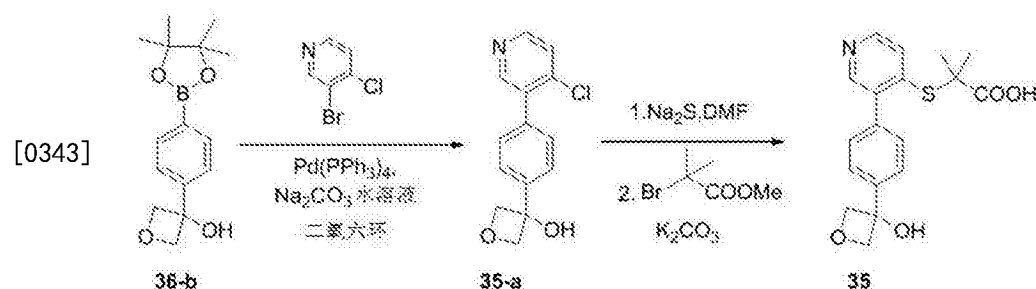
固体。

[0339] 步骤4: 2-(1-(((3-(4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙基)乙酸(36)的合成

[0340] 实验过程: 50mL单口瓶中, 36-c (70mg, 0.18mmol), 1M氢氧化锂水溶液(1mL, 1mmol,) 加入到四氢呋喃(3mL)中, 室温反应16h。用1N盐酸调节反应液pH至4, 向反应液中加入氘代氯仿/异丙醇(30mL/10mL), 用食盐水(50mL)萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 反相制备纯化得到白色固体产品。

[0341] LC-MS (ES, m/z): 372 [M+H]⁺; H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.35 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 4.77 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.72 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 0.49 (m, 4H)。

[0342] 实施例32: 化合物35的合成



[0344] 步骤1: 3-(4-(4-氯吡啶-3-基)苯基)氧杂环丁烷-3-醇(35-a)的合成

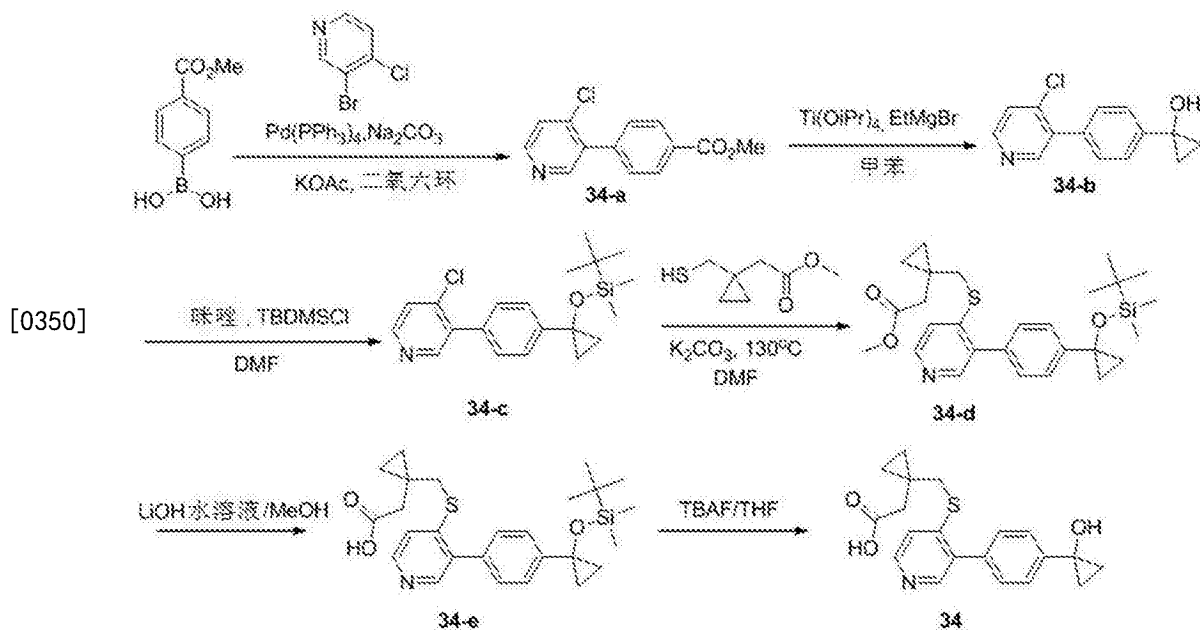
[0345] 50mL单口瓶中, 将36-b (200mg, 0.72mmol), 碳酸钠水溶液(1.4mL, 2.8mmol, 2M), 3-溴-4-氯吡啶(139mg, 0.72mmol), 四(三苯基膦)钯(0) (83mg, 0.072mmol) 加入到二氧六环6mL), 置换氮气三次, 加热到80℃反应16h。向反应液中加入乙酸乙酯(50mL), 用水(40mL)萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚: 1/1)得到白色固体产品。

[0346] 步骤2: 2-(3-(4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)吡啶-4-基)硫代)-2-甲基丙酸(35)的合成

[0347] 50mL单口瓶中, 将35-a (140mg, 0.54mmol), 硫化钠(125mg, 1.6mmol) 加入到二甲基甲酰胺(6mL)中, 升温至130℃反应1小时。冷却后再加入无水碳酸钾(220mg, 1.6mmol), 2-溴代异丁酸甲酯(289mg, 1.6mmol), 130℃继续反应1小时。向反应液中加入乙醚(50mL)和水(50mL), 水相用稀盐酸(1M)调节pH至4, 然后加入氘代氯仿/异丙醇(30mL/10mL)萃取, 用食盐水(20mL)萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 制备纯化得到白色固体产品。

[0348] LC-MS (ES, m/z): 346 [M+H]⁺; H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.40 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 6.42 (br s, 1H), 4.77 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.71 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.44 (s, 6H)。

[0349] 实施例33: 化合物34的合成



[0351] 步骤1:4-(4-氯吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(34-a)的合成

[0352] 100mL单口瓶中,将3-溴-4-氯吡啶(764mg,4mmol),碳酸钠水溶液(8mL,16mmol,2M),4-甲氧羰基苯基硼酸(860mg,4mmol),醋酸钾(392mg,4mmol),四(三苯基膦)钯(164mg,0.2mmol)加入到二氧六环(24mL),置换氮气三次,加热到 80°C 反应12h。向反应液中加入乙酸乙酯(100mL),用水(100mL)和食盐水(100mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/8-1/4)得到白色固体产品。

[0353] 步骤2:1-(4-(4-氯吡啶-3-基)苯基)环丙醇(34-b)的合成

[0354] 室温条件下,50mL三口瓶中,向34-a(838mg,3.4mmol),四异丙醇钛(0.85g,3.4mmol)的甲苯(30mL)溶液中缓慢滴加乙基溴化镁(乙醚中(1M),6.8mL,6.8mmol),30分钟加毕,反应1h。再次加入四异丙醇钛(0.85g,3.4mmol)和乙基溴化镁(1M,Et₂O中,6.8mL,6.8mmol)继续反应0.5h。反应用水淬灭,乙酸乙酯(100mL)萃取,用水(100mL)和食盐水(100mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,反相制备色谱纯化得到白色固体产品。

[0355] 步骤3:3-(4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丙基)苯基)-4-氯吡啶(34-c)的合成

[0356] 冰浴条件下,50mL单口瓶中,向34-b(150mg,0.6mmol),咪唑(204mg,3mmol)的二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入叔丁基二甲基氯硅烷(453mg,3mmol),室温反应2h。向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(50mL)和食盐水(50mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/4)得到白色固体产品。

[0357] 步骤4:2-(1-(((3-(4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丙基)苯基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙基)乙酸甲酯(34-d)的合成

[0358] 50mL单口瓶中,将34-c(70mg,0.2mmol),无水碳酸钾(138mg,1mmol),2-(1-(巯基甲基)环丙基)乙酸甲酯(80mg,0.5mmol)溶于二甲基甲酰胺(3mL)中,加热到 130°C 反应0.5h。向反应液中加入乙酸乙酯(100mL),用水(100mL)和食盐水(100x3mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/3)得到黄色油状产品。

[0359] 步骤5:2-(1-(((3-(4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丙基)苯基)吡啶-4-基)硫代)甲基)环丙基)乙酸(34-e)的合成

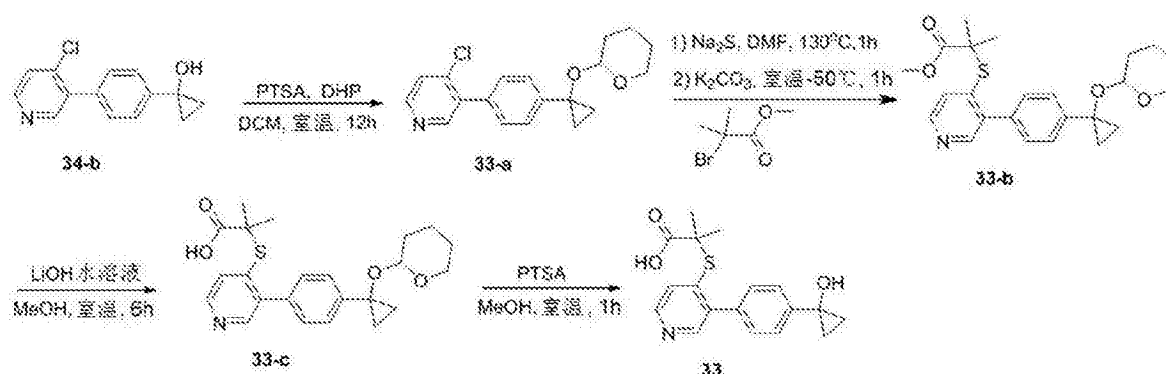
[0360] 50mL单口瓶中,将34-d (120mg, 0.25mmol), 氢氧化锂水溶液 (0.75mL, 0.75mmol, 1M) 加入到甲醇 (3mL) 中, 室温反应2h。用浓盐酸调节反应液pH至3, 浓缩至干。

[0361] 步骤6: 2-(1-((3-(4-(1-羟基环丙基) 苯基) 吡啶-4-基) 硫代) 甲基) 环丙基) 乙酸 (34) 的合成 50mL单口瓶中, 将34-e (由上一步骤得到, 0.25mmol), 四丁基氟化氢TBAF (0.5mL, 0.5mmol, 1M) 加入到四氢呋喃 (3mL) 中, 室温反应0.5h。向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50x3mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 反相制备色谱纯化得到白色固体产品。

[0362] LC-MS (ES, m/z): 356 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.48 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.28-1.25 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 4H)。

[0363] 实施例34: 化合物33的合成

[0364]



[0365] 步骤1: 4-氯-3-(4-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) 环丙基) 苯基) 吡啶 (33-a) 的合成

[0366] 50mL单口瓶中, 向34-b (50mg, 0.2mmol), 对甲苯磺酸PTSA (7mg, 0.04mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入二氢吡喃DHP (33mg, 0.4mmol), 室温反应12h。向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶板纯化 (乙酸乙酯/石油醚: 1/4) 得到无色油状产品。

[0367] 步骤2: 2-甲基-2-((3-(4-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) 环丙基) 苯基) 吡啶-4-基) 硫基) 丙酸甲酯 (33-b) 的合成

[0368] 50mL单口瓶中, 将33-a (37mg, 0.11mmol), 硫化钠 (26mg, 0.33mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (4mL) 中, 升温至130°C反应1小时。冷却后加入无水碳酸钾 (76mg, 0.55mmol), 2-溴代异丁酸甲酯 (60mg, 0.33mmol), 升温至50°C继续反应1小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化 (乙酸乙酯/石油醚: 1/3) 得到黄色油状物。

[0369] 步骤3: 2-甲基-2-((3-(4-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基) 氧基) 环丙基) 苯基) 吡啶-4-基) 硫基) 丙酸 (33-c) 的合成

[0370] 50mL单口瓶中, 将33-b (35mg, 0.08mmol), 氢氧化锂水溶液 (0.24mL, 0.24mmol, 1M) 加入到甲醇 (3mL) 中, 室温反应6h。用浓盐酸调节反应液pH至5, 浓缩得到黄色油状物。

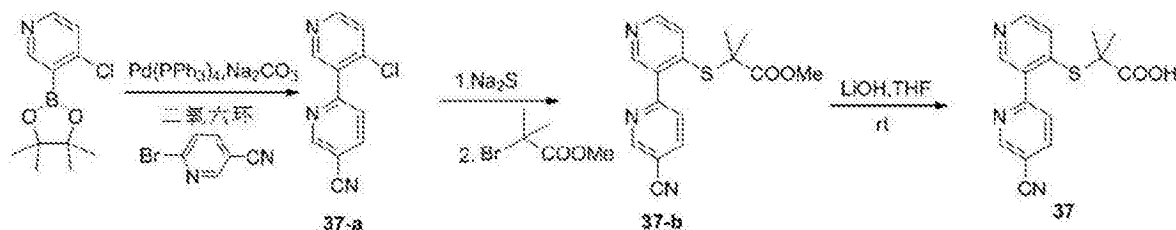
[0371] 步骤4: 2-((3-(4-(1-羟基环丙基) 苯基) 吡啶-4-基) 硫基)-2-甲基丙酸 (33) 的合成

[0372] 50mL单口瓶中,将33(25mg,0.06mmol),对甲苯磺酸(2mg,0.01mmol)加入到甲醇(3mL)中,室温反应1h。向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(50mL)和食盐水(50mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(二氯甲烷/甲醇:8/1)得到浅黄色固体产品。

[0373] LC-MS (ES, m/z): 330 [M+H]⁺; H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 13.17 (s, 1H), 8.41 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 5H), 5.99 (s, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.13-1.12 (m, 2H), 0.99-0.98 (m, 2H)。

[0374] 实施例35: 化合物37的合成

[0375]



[0376] 步骤1: 4'-氯-[2,3'-联吡啶]-5-腈(37-a)的合成

[0377] 50mL单口瓶中,将4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(400mg,1.64mmol),碳酸钠水溶液(3.3mL,6.6mmol,2M),6-溴吡啶-3-腈(300mg,1.64mmol),四(三苯基膦)钯(0)(180mg,0.16mmol)加入到二氧六环(10mL),置换氮气三次,加热到80℃反应5h。向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(50mL)和食盐水(50mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/3)得到黄色固体产品。

[0378] 步骤2: 2-((5-氰-[2,3'-联吡啶]-4'-基)硫代)-2-甲基丙酸甲酯(37-b)的合成
50mL单口瓶中,将37-a(108mg,0.5mmol),硫化钠(117mg,1.5mmol)溶解于二甲基甲酰胺(10mL)中,升温至130℃反应1小时。冷却再加入无水碳酸钾(207mg,1.5mmol)和2-溴代异丁酸甲酯(272mg,1.5mmol),130℃继续反应1小时。向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(50mL)和食盐水(50mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/1)得到黄色油状物。

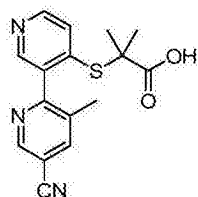
[0379] 步骤3: 2-((5-氰-[2,3'-联吡啶]-4'-基)硫代)-2-甲基丙酸(37)的合成

[0380] 50mL单口瓶中,37-b(60mg,0.19mmol),氢氧化锂(41mg,0.97mmol)加入到四氢呋喃/水(3mL/1mL)中,室温反应6h。用稀盐酸(1M)调节反应液pH至4,向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(50mL)和食盐水(50mL)萃取。有机相干燥,过滤,浓缩,制备纯化得到白色固体产品。

[0381] LC-MS (ES, m/z): 300 [M+H]⁺; H-NMR: (400MHz, CD₃OD, ppm): δ 9.02 (d, J=2Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.62 (d, J=5.6Hz, 1H), 1.50 (s, 6H)。

[0382] 实施例36: 化合物19的合成

[0383]

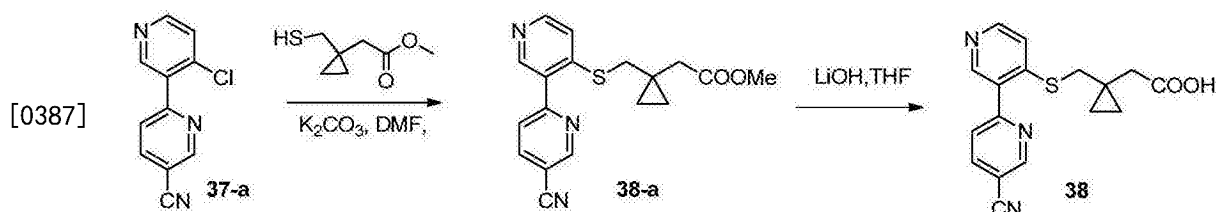


[0384] 除了在步骤1中以相应的化合物代替6-溴吡啶-3-腈以外,按照实施例35中的相似

方法合成化合物19。

[0385] LC-MS (ES, m/z): 314 $[M+H]^+$; H-NMR (400MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.81 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)。

[0386] 实施例37: 化合物38的合成



[0388] 步骤1: 2-(1-(((5-氰-[2,3'-联吡啶]-4'-基)硫代)甲基)环丙基)丙酸甲酯 (38-a) 的合成

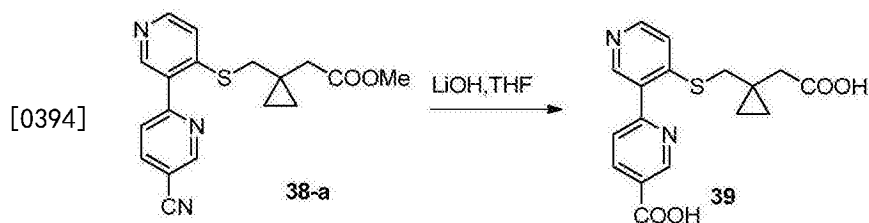
[0389] 50mL单口瓶中, 将37-a (100mg, 0.46mmol), 2-(1-(巯基甲基)环丙基)丙酸甲酯 (160mg, 0.92mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 加入无水碳酸钾 (256mg, 1.84mmol), 130℃反应0.5小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化 (乙酸乙酯/石油醚: 1/1) 得到白色固体。

[0390] 步骤2: 2-(1-(((5-氰-[2,3'-联吡啶]-4'-基)硫代)甲基)环丙基)乙酸 (38) 的合成

[0391] 50mL单口瓶中, 38-a (90mg, 0.26mmol), 氢氧化锂 (41mg, 0.97mmol) 加入到四氢呋喃/水 (3mL/1mL) 中, 0℃反应6h。用稀盐酸 (1M) 调节反应液pH至4, 向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 制备纯化得到白色固体产品。

[0392] LC-MS (ES, m/z): 326 $[M+H]^+$; H-NMR: (400MHz, CD_3OD , ppm): 9.11 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02-8.04 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 0.67 (m, 4H)。

[0393] 实施例38: 化合物39的合成



[0395] 步骤1: 4'-(((1-(羧甲基)环丙基)甲基)硫代)-[2,3'-联吡啶]-5-羧酸 (39) 的合成

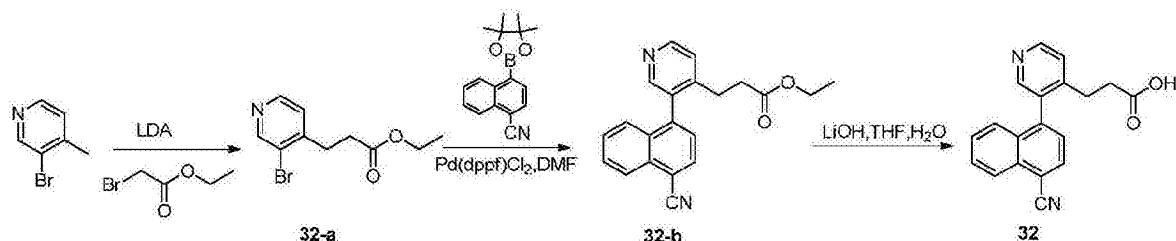
[0396] 50mL单口瓶中, 38-a (40mg, 0.12mmol), 氢氧化锂 (15mg, 0.36mmol) 加入到四氢呋喃/水 (3mL/1mL) 中, 室温反应16h。用稀盐酸 (1M) 调节反应液pH至4, 向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 制备纯化得到白色固体产品。

[0397] LC-MS (ES, m/z): 345.0 $[M+H]^+$; H-NMR: (400MHz, CD_3OD , ppm): 9.30 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.04 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.45 (s, 2H),

2.39 (s, 2H), 0.67 (m, 4H).

[0398] 实施例39: 化合物32的合成

[0399]



[0400] 步骤1: 3-(3-溴吡啶-4-基) 丙酸乙酯 (32-a) 的合成

[0401] 氮气保护下, 100mL三口瓶中, 将3-溴-4-甲基吡啶 (500mg, 2.9mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 冷却至-78℃加入自制的二异丙基胺基锂LDA (3.5mL, 3.5mmol), 反应1小时, 再滴加2-溴乙酸乙酯 (1.22g, 7.3mmol) 继续反应2小时。饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到黄色油状物。

[0402] 步骤2: 3-(3-(4-氰基萘-1-基) 吡啶-4-基) 丙酸乙酯 (32-b) 的合成

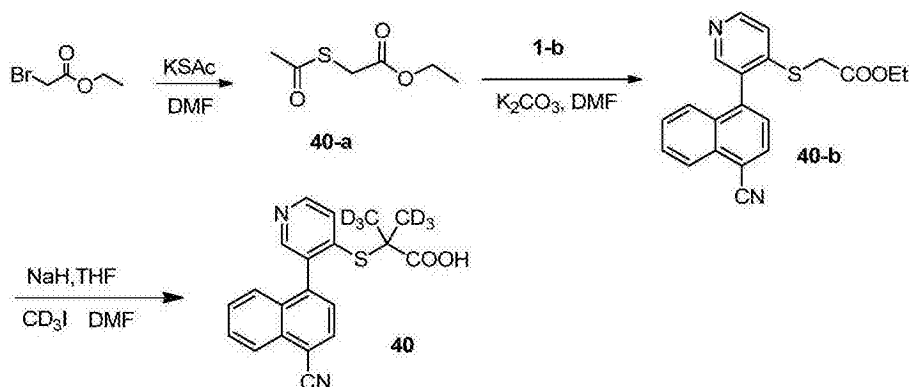
[0403] 50mL单口瓶中, 将32-a (100mg, 0.39mmol), 碳酸钠水溶液 (0.8mL, 1.6mmol, 2M), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 萘-1-腈 (108mg, 0.39mmol), [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (29mg, 0.04mmol) 加入到二甲基甲酰胺 (3mL), 置换氮气三次, 加热到130℃反应5h。向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到淡黄色固体。

[0404] 步骤3: 3-(3-(4-氰基萘-1-基) 吡啶-4-基) 丙酸 (32) 的合成

[0405] 50mL单口瓶中, 32-b (30mg, 0.1mmol), 氢氧化锂 (41mg, 0.97mmol) 加入到四氢呋喃/水 (3mL/1mL) 中, 室温反应16h。用稀盐酸 (1M) 调节反应液pH至4, 向反应液中加入乙酸乙酯 (50mL), 用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 制备纯化得到白色固体产品。

[0406] LC-MS (ES, m/z): 301 [M-H]⁻; ¹H-NMR: (400MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.60 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H).

[0407] 实施例40: 化合物40的合成



[0409] 步骤1: 2-(乙酰基硫基) 乙酸乙酯 (40-a) 的合成

[0410] 250mL三口瓶中,将2-溴乙酸乙酯(4.17g,0.025mol)和硫代醋酸钾(5.7g,0.05mol)混合物溶于二甲基甲酰胺(100mL)中,室温搅拌过夜.加水 and 乙酸乙酯,有机层用饱和食盐水洗涤,硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂得到棕色油状物,直接使用于下步反应.

[0411] 步骤2:2-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫基)乙酸乙酯(40-b)的合成

[0412] 100mL单口瓶中,将40-a(1.46g,9mmol),无水碳酸钾(1.24g,9mmol)和1-b(0.795g,3mmol)加到二甲基甲酰胺(20mL)中,室温搅拌1h,然后升温至130℃,加热搅拌1h.冷却至室温,加水 and 乙酸乙酯,有机层用饱和食盐水洗涤,硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂得到粗品棕色油,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到油状物.

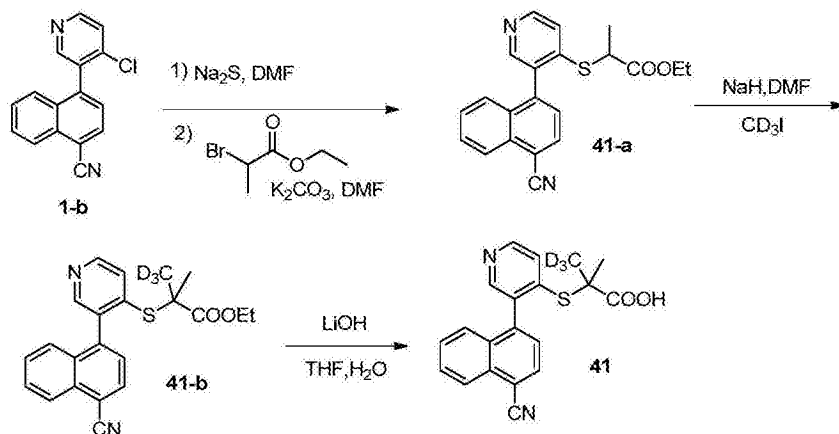
[0413] $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.60 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.35-8.33 (m, 2H), 7.99 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.49 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.26-1.24 (m, 3H).

[0414] 步骤3:二氘代甲基-2-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫基)乙酸(40)的合成

[0415] 50mL三口瓶中,40-b(110mg,0.3mmol)溶于四氢呋喃(1mL),在0℃下缓慢滴加到氢氧化钠(60%,28mg,0.69mmol)的二甲基甲酰胺(1mL)悬浮液中,搅拌10分钟后,在0℃下再滴加氘代碘甲烷(136mg,0.94mmol)的二甲基甲酰胺(1mL)溶液,加完室温搅拌过夜.加水淬灭反应后,用1N盐酸调节pH值至4,减压蒸去溶剂,剩余油状物通过制备HPLC纯化得淡黄色固体.

[0416] LC-MS (ES, m/z): 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.52-8.50 (m, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H).

[0417] 实施例41:化合物41的合成



[0419] 步骤1:2-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫基)丙酸乙酯(41-a)的合成

[0420] 50mL单口瓶中,将1-b(264mg,1mmol),硫化钠(234mg,3mmol)加到二甲基甲酰胺(10mL)中,升温至130℃反应1小时.冷却后再加入无水碳酸钾(414mg,3mmol)和2-溴乙酸乙酯(716mg,4mmol),130℃继续反应1小时.冷却后向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(50mL)和食盐水(50mL)萃洗.有机相干燥,过滤,浓缩,硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/2)得到白色固体产品.

[0421] $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, $d_6\text{-DMSO}$, ppm): δ 8.61 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.33-8.25 (m, 1H), 8.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.66-7.63 (m,

1H), 7.63 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.58 (dd, J=3.2Hz, J=7.6Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 1.32-1.30 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 3H).

[0422] 步骤2: 2-氘代甲基-2-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫基)丙酸乙酯(41-b)的合成

[0423] 氮气保护下, 100mL三口瓶中, 将氢化钠(16mg, 油中(60%), 0.4mmol)加到二甲基甲酰胺(5mL)中, 冷却至0℃, 加入41-a(120mg, 0.33mmol)的四氢呋喃(2.5mL)溶液, 0℃反应0.5小时, 再滴加氘代碘甲烷CD₃I(58mg, 0.4mmol)的二甲基甲酰胺(1.5mL)溶液, 升至室温后继续反应16h。向反应液中加入乙酸乙酯(50mL), 用水(20mL)和食盐水(10mL)萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化(乙酸乙酯/石油醚:1/2)得到白色固体产品。

[0424] ¹H-NMR: (400MHz, d₆-DMSO, ppm): δ8.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 4.08 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.37 (d, J=3.2Hz, 3H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H).

[0425] 步骤3: 2-氘代甲基-2-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫基)丙酸(41)的合成

[0426] 50mL单口瓶中, 41-b(60mg, 0.16mmol), 氢氧化锂(41mg, 0.97mmol)加入到四氢呋喃/水(3mL/1mL)中, 室温反应12h。用稀盐酸(1M)调节反应液pH至4, 向反应液中加入乙酸乙酯(30mL), 用食盐水(20mL)萃洗。有机相干燥, 过滤, 浓缩, 制备纯化得到白色固体产品。

[0427] LC-MS (ES, m/z): 352 [M-H]⁻; ¹H-NMR: (400MHz, d₆-DMSO, ppm): δ13.18 (br, 1H), 8.61 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 1.37 (d, J=10.8Hz, 3H).

[0428] 试验实施例1: 用URAT1细胞模型评估化学物抑制尿酸吸收的生物活性

[0429] 将人肾脏胚胎细胞HEK-293T长在含有DMEM和10%胎牛血清营养液的培养皿(直径10厘米)中, 细胞培养在含有5%二氧化碳的摄氏37度的培养箱里。用TransIT-293 (MirusBio LLC)将带有人URAT1的质粒转染到HEK-293T细胞中。72小时后, 将有转染URAT1的HEK-293T细胞皿从培养箱中取出, 以每孔60,000个细胞的密度接种在有聚-D-赖氨酸涂层的96孔细胞培养板上。让96孔板内的细胞在37度的培养箱里生长过夜(至少12小时)后, 用温热的不含氯离子的HBSS缓冲液(125mM葡萄糖酸钠, 4.8mM葡萄糖酸钾, 1.3mM葡萄糖酸钙, 1.2mM磷酸二氢钾, 1.2mM硫酸镁, 5.6mM葡萄糖, 25mM HEPES, pH7.4)轻轻的冲洗细胞三次。在每孔内加入50微升的带有0.2微居里的¹⁴C-尿酸和本发明的化合物或苯溴马隆, 以及载体的HBSS缓冲液(不含氯离子), 然后将细胞板放回37度培养箱中。5分钟以后, 将缓冲液从细胞孔中取出, 加入100微升冰冷的不含氯离子HBSS缓冲液轻轻的冲洗孔内的细胞来停止¹⁴C-尿酸的吸收, 用同样的方法冲洗三次。在每孔中加入150微升的细胞裂解液(100mM NaOH)。将细胞板放在震动盘上以每分钟600转的速度震动10分钟让细胞彻底裂解。将细胞板放入离心机以每分钟1000转的速度旋转5分钟, 从每孔中取出45微升上清液转入96孔板(PerkinElmer的Isoplate-96Microplate)。在新的96孔板中, 每孔加入150微升的Ultima Gold XR闪烁液。将96孔板放在震动盘上以每分钟600转的速度震动10分钟。最后, 将96孔板放入PerkinElmer的MicroBeta Trilux计数器中读取, 然后计算IC₅₀值, 结果如下表1。

[0430] 其中

[0431] ●I表示IC₅₀值在小于等于100nM的范围；

[0432] ●II表示IC₅₀值在小于等于1000nM至大于100nM的范围；且

[0433] ●III表示IC₅₀值大于1000nM。

[0434] 表1

[0435]

化合物 编号	URAT1 IC ₅₀ 活性分级	化合物 编号	URAT1 IC ₅₀ 活性分级	化合物 编号	URAT1 IC ₅₀ 活性分级	化合物编 号	URAT1 IC ₅₀ 活性分级
1	I	12	II	23	III	34	II
2	II	13	II	24	III	35	II
3	I	14	II	25	III	36	III
4	I	15	II	26	III	37	III
5	II	16	I	27	III	38	III
6	III	17	I	28	III	39	III
7	II	18	I	29	III	40	I
8	III	19	III	30	III	41	I
9	III	20	I	31	III	苯溴马隆	II
10	III	21	I	32	III		
11	I	22	II	33	II		

[0436] 根据如上表1中列出的实验数据可以看出,本发明的化合物相对于现有药物化合物苯溴马隆具有更佳或相似的IC₅₀值,由此表明本发明的所述化合物具有较好的抑制尿酸重吸收的活性,可以作为新型高效降低血液尿酸的药物。

[0437] 本文所述的实施例及实施方案仅出于说明性目的,且向本领域技术人员提出的各种修改及改变将包括在本申请的精神及范围内及随附权利要求书的范畴内。