



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108341830 B

(45) 授权公告日 2021.03.02

(21) 申请号 201810057305.4

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2018.01.22

C07D 495/04 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 519/00 (2006.01)

申请公布号 CN 108341830 A

A61K 31/519 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.07.31

A61P 35/00 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 3/04 (2006.01)

201710052275.3 2017.01.22 CN

A61P 3/06 (2006.01)

(73) 专利权人 广东东阳光药业有限公司

A61P 3/00 (2006.01)

地址 523000 广东省东莞市松山湖科技产
业园区

A61P 3/10 (2006.01)

(72) 发明人 唐万军 杨新业 顾峥 李晨路

A61P 1/16 (2006.01)

张宗远 万致富 王晓军 张英俊

A61P 5/50 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事
务所(普通合伙) 11201

(56) 对比文件

代理人 赵天月

WO 2016112305 A1, 2016.07.14

WO 2015007451 A1, 2015.01.22

WO 2013071169 A1, 2013.05.16

审查员 吕世华

权利要求书8页 说明书88页

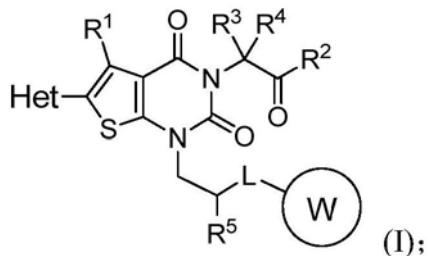
(54) 发明名称

噻吩并嘧啶衍生物及其在药物中的应用

(57) 摘要

本发明涉及一类噻吩并嘧啶衍生物及其在药物中的应用,还包含该类化合物的药物组合物。所述化合物或药物组合物可用于抑制乙酰辅酶A羧化酶(ACC)。本发明还涉及制备这类化合物和药物组合物的方法,以及它们在治疗或预防哺乳动物,特别是人类,乙酰辅酶A羧化酶(ACC)调节的疾病的用途。

1. 一种化合物, 其为如式(I)所示的化合物, 或式(I)所示的化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,



其中:

Het为5-10元杂芳基; 其中, 所述5-10元杂芳基可任选地被选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代;

R¹为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或者C₁₋₆卤代烷基;

R²为-OR或-NR^aR^b;

R³和R⁴各自独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基或C₁₋₆卤代烷基;

L为-0-、-0-亚甲基-、-0-亚乙基-、-S-或-NH-;

R⁵为C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基, 所述的C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基可任选地被1、2或3个R⁶取代; 其中, R⁶为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆氰基烷基或C₁₋₆羟基烷基; W为以下结构式之一:



X¹、X²、X³各自独立地为键、-CH₂-、-O-、-S-或-NH-;

Y为CH;

r和n各自独立地为1或2;

各W可任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=NH)NH₂、-NH-C(=NH)NH₂、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃烷氨基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氰基烷基和C₁₋₃羟基烷基的取代基所取代;

其中, R、R^a和R^b各自独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₈环烷基; 或R^a和R^b与它们共同相连的N原子一起形成3-10元杂环基; 所述的3-10元杂环基可任选地被选自氧代(=O)、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 所述的Het为5-6元杂芳基, 其中, 所述的5-6元杂芳基可任选地被选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷基的取代基取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 所述的Het为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基, 其中, 所述的吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶

基、哒嗪基和吡嗪基可任选地被选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、三氟甲基和二氟甲基的取代基取代。

4. 根据权利要求1所述的化合物，所述的R¹为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃卤代烷基；

R²为-OR或-NR^aR^b；

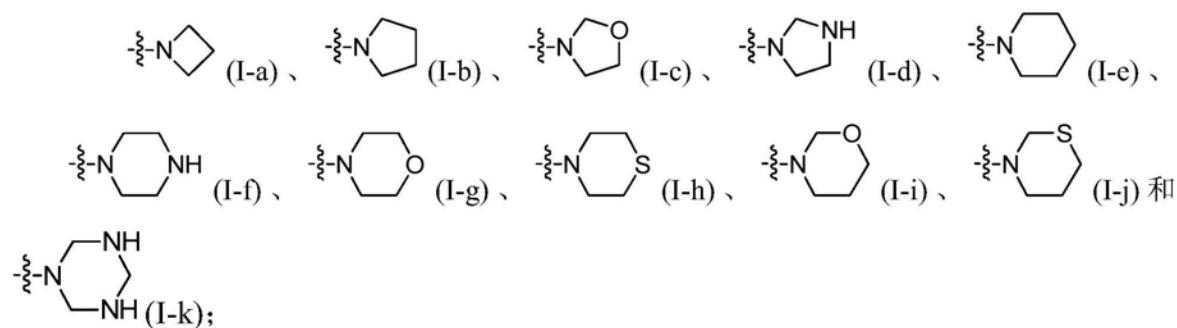
其中，R、R^a和R^b各自独立地为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基或C₃₋₆环烷基；或R^a和R^b与和它们共同相连的N原子一起形成4-6元杂环基；所述的4-6元杂环基可任选地被选自氧代(=O)、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷基的取代基取代；

R³和R⁴各自独立地为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基或C₁₋₃卤代烷基。

5. 根据权利要求1所述的化合物，所述的R¹为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、三氟甲基、二氟甲基或三氟乙基；

R²为-OR或-NR^aR^b；

其中，R、R^a和R^b各自独立地为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；或R^a和R^b与和它们共同相连的N原子一起形成式(I-a)至(I-k)之一的杂环基：



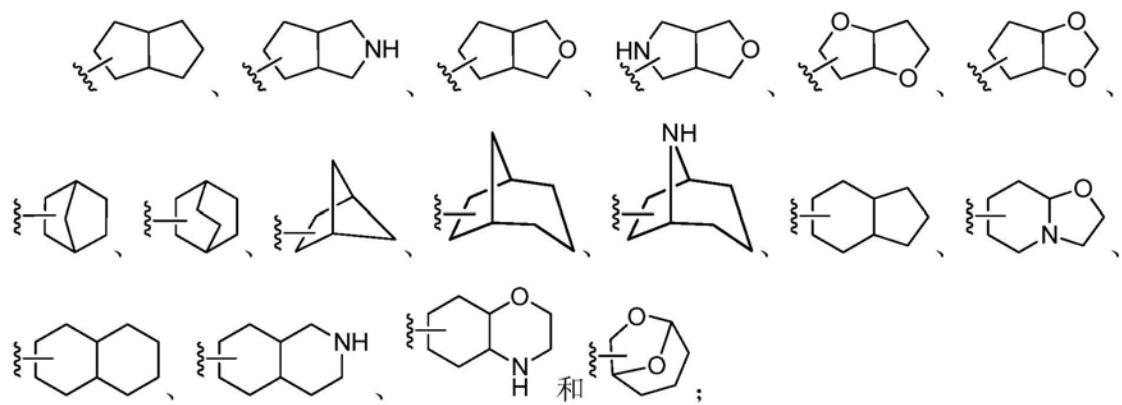
(I-a)至(I-k)所示的杂环基任选地被选自氧代(=O)、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基和三氟乙基的取代基取代；

R³和R⁴各自独立地为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、羟甲基、羟乙基、三氟甲基或2-氟乙基。

6. 根据权利要求1所述的化合物，所述的R⁵为苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘或5-6元杂芳基，所述的苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘和5-6元杂芳基可任选地被1、2或3个R⁶取代；其中，R⁶为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃氰基烷基或C₁₋₃羟基烷基。

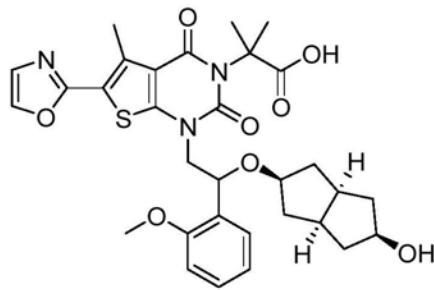
7. 根据权利要求1所述的化合物，所述的R⁵为苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噁二唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、吡喃基或哒嗪基，所述的苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噁二唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、吡喃基和哒嗪基可任选地被1、2或3个R⁶取代；其中，R⁶为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羟甲基、羟乙基、氰基甲基或氰基乙基。

8. 根据权利要求1所述的化合物，所述的W为以下结构式之一：

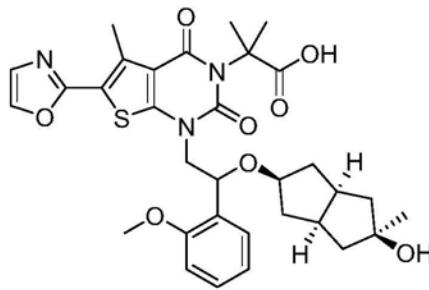


各W可任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=NH)NH₂、-NH-C(=NH)NH₂、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、甲基、乙基、异丙基、正丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、三氟甲基、二氟甲基、甲氨基、乙氨基、异丙氨基、三氟甲氨基、二氟甲氨基、甲氨基、氰基甲基和羟甲基的取代基所取代。

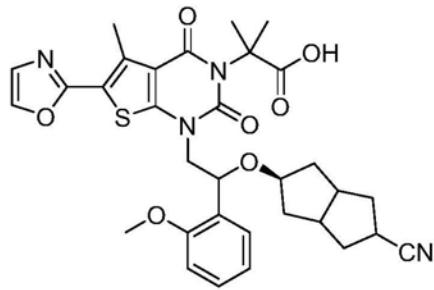
9. 根据权利要求1所述的化合物，所述的化合物具有如下之一的结构：



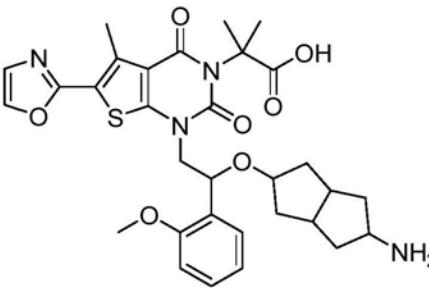
(23)、



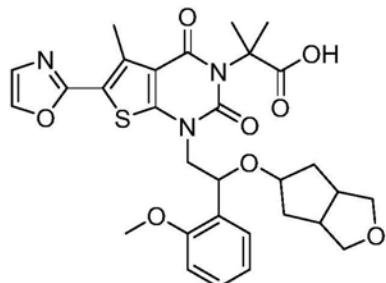
(24)、



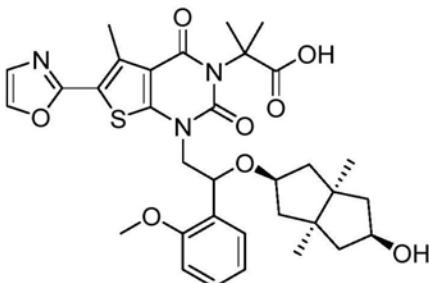
(25)、



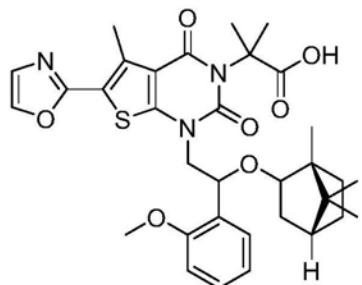
(26)、



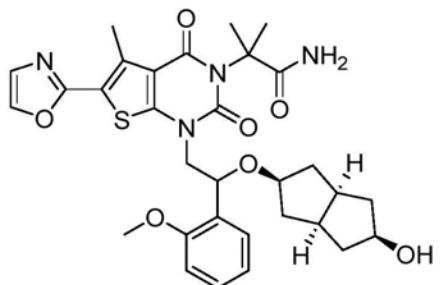
(27)、



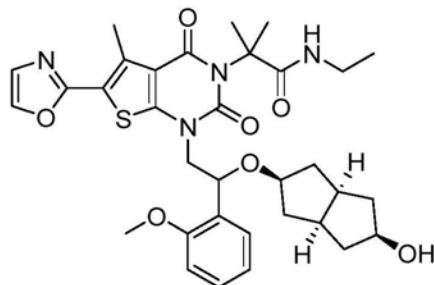
(31)、



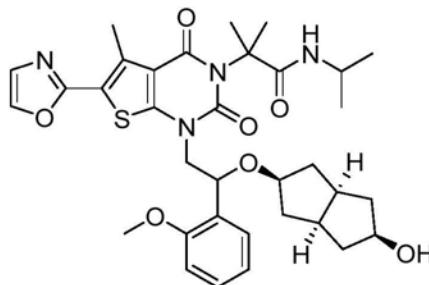
(32)、



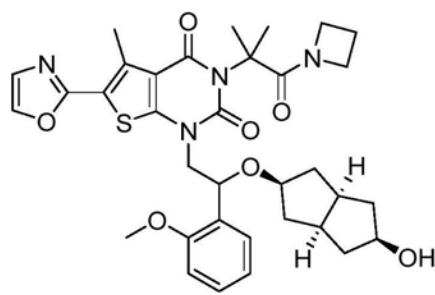
(33)、



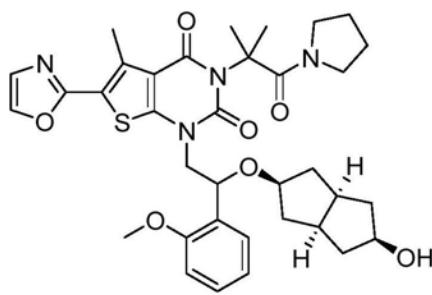
(34)、



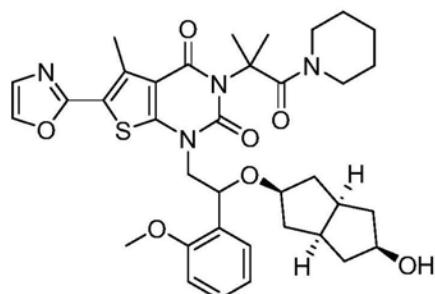
(35)、



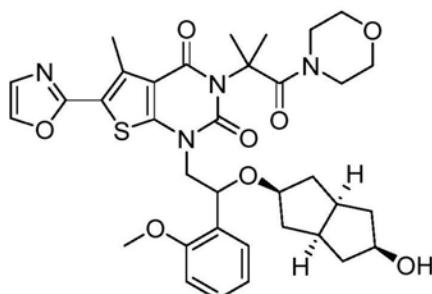
(36)、



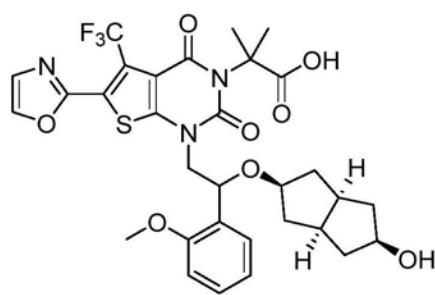
(37)、



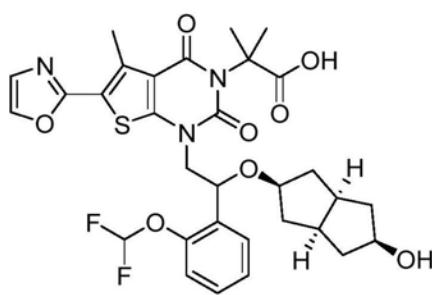
(38)、



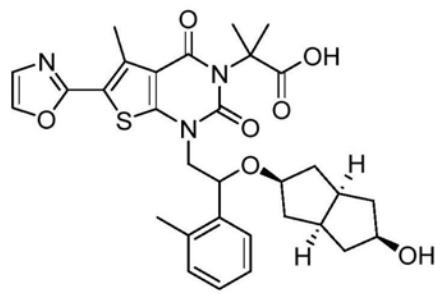
(39)、



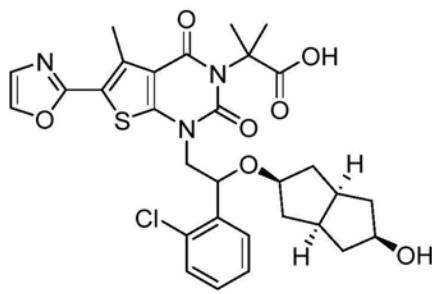
(40)、



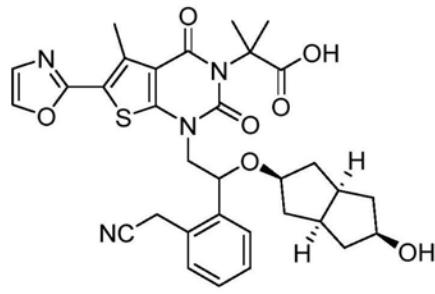
(41)、



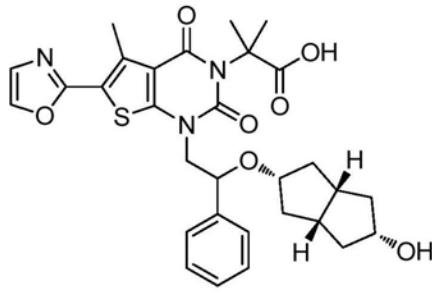
(42)、



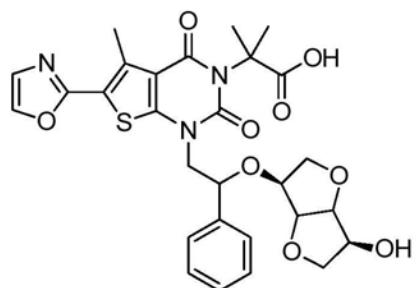
(43)、



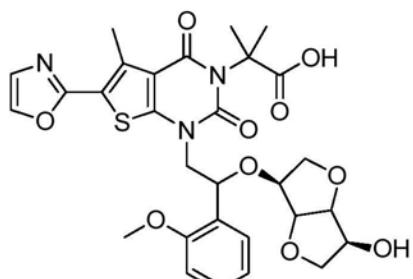
(44)、



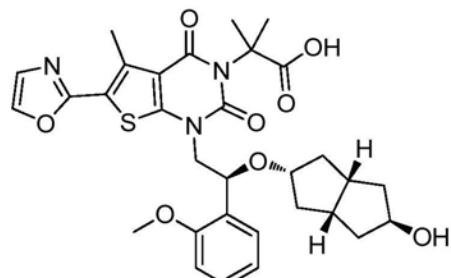
(46)、



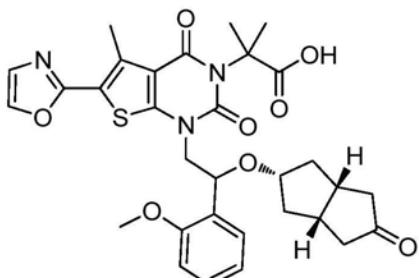
(48)、



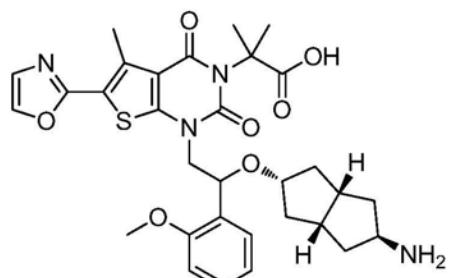
(50)、



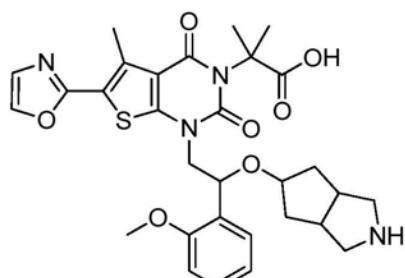
(52)、



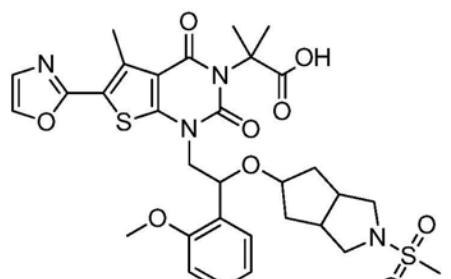
(53)、



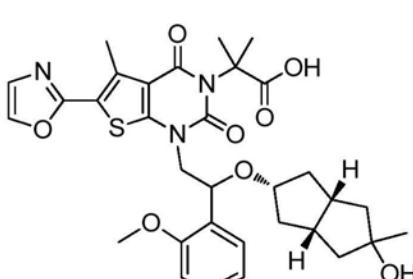
(54)、



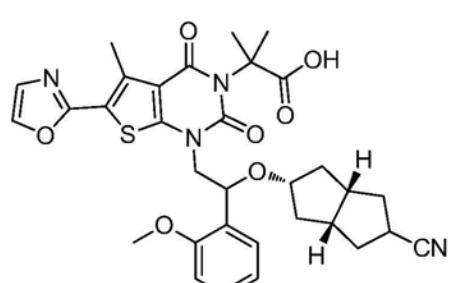
(55)、



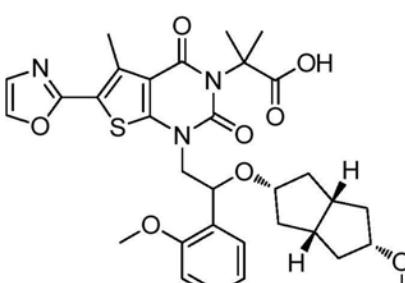
(56)、



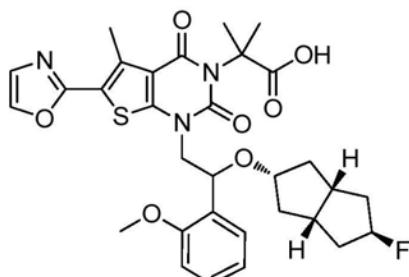
(58)、



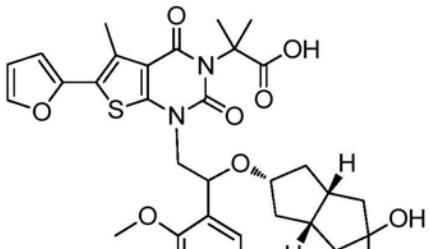
(59)、



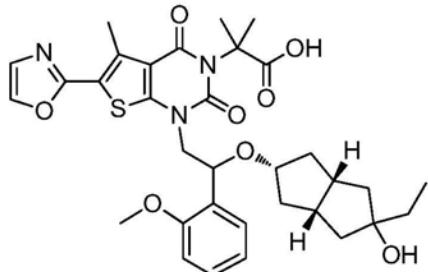
(60)、



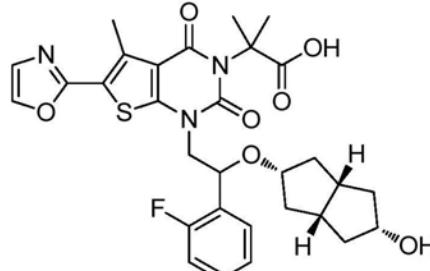
(61) 、



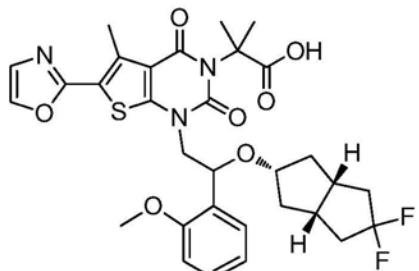
(62) 、



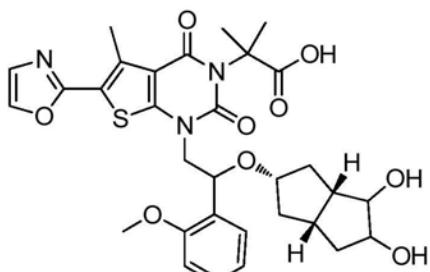
(63) 、



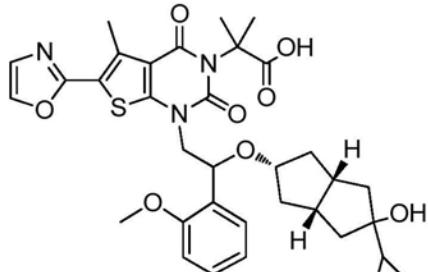
(64) 、



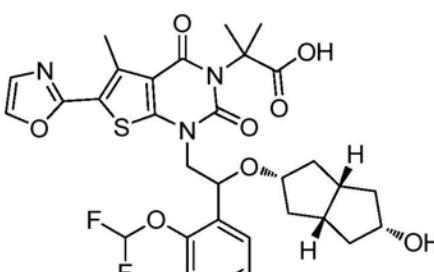
(65) 、



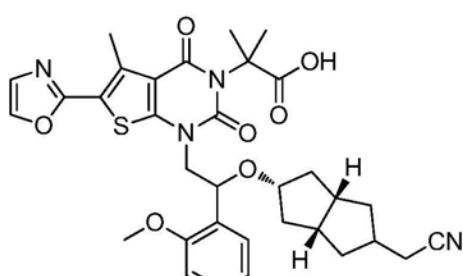
(66) 、



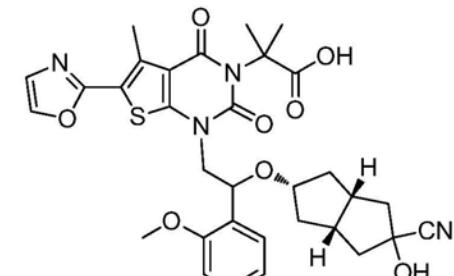
(67) 、



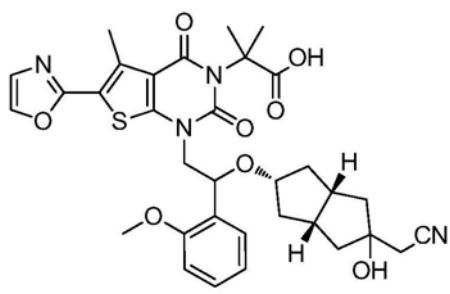
(68) 、



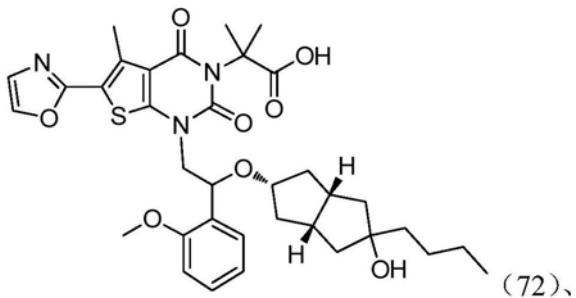
(69) 、



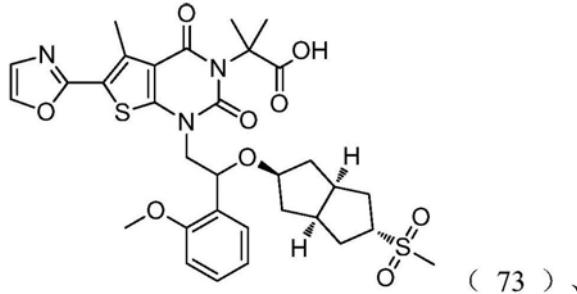
(70) 、



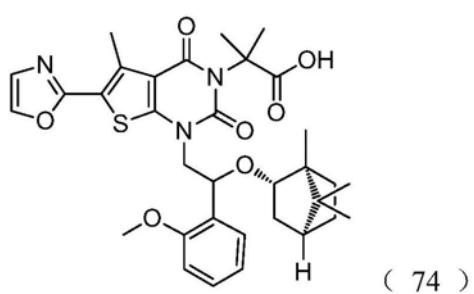
(71)、



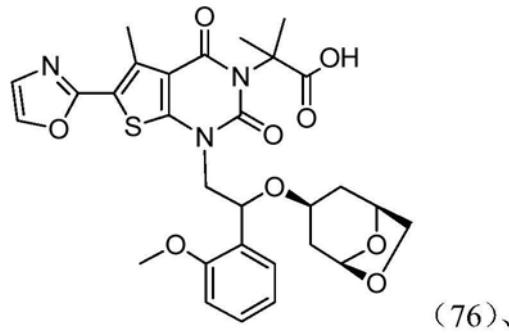
(72)、



(73)、



(74)、



(76)、

或其中之一结构的立体异构体、互变异构体或药学上

可接受的盐。

10. 一种药物组合物,包含权利要求1-9任意一项所述的化合物。

11. 根据权利要求10所述的组合物,所述组合物还包含药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的任意组合。

12. 权利要求1-9任意一项所述的化合物或权利要求10-11任意一项所述的药物组合物在制备用于预防、治疗或减轻患者由乙酰辅酶A羧化酶调节的疾病的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述的乙酰辅酶A羧化酶调节的疾病为代谢障碍和肿瘤病症。

14. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述的乙酰辅酶A羧化酶调节的疾病包括胰岛素抵抗、肥胖症、血脂异常、代谢综合征、II型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪肝炎。

15. 根据权利要求13所述的用途,其中,所述的肿瘤病症包括乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤和其他皮肤肿瘤、非小细胞性支气管癌、子宫内膜癌、结直肠癌和前列腺癌。

噻吩并嘧啶衍生物及其在药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及具有酶抑制活性的噻吩并嘧啶衍生物及其药物组合物,所述化合物和组合物可用于制备用于治疗ACC调节的疾病的药物。

背景技术

[0002] 乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl-CoA carboxylase, ACC)是脂肪酸合成代谢第一步反应的限速酶,在ATP供能、Mg²⁺存在下,以HCO₃⁻为羧基供体,将乙酰辅酶A羧化生成丙二酸单酰辅酶A,是生物素依赖性酶。

[0003] 在人类和其他哺乳动物中该酶属于组织特异性酶,存在两种亚型,ACC1和ACC2,两者在组织分布及功能上有所差别;ACC1通常在所有组织中表达,但在脂肪生成的组织(例如肝脏和脂肪组织)中表达最多,ACC2在骨骼肌和心脏中高度表达,在肝脏组织中表达较少。ACC1催化长链脂肪酸的生物合成,如果乙酰辅酶A不被羧化以形成丙二酸单酰辅酶 A时,则其通过柠檬酸循环(Krebs cycle)进行代谢;ACC2催化在线粒体的胞质表面产生丙二酸单酰辅酶A,且通过抑制肉碱棕榈酰基转移酶-1(carnitine palmitoyl transferase,CPT-1)调节用于β-氧化的脂肪酸的量。

[0004] 研究表明,ACC抑制剂抑制ACC1能够减少脂肪酸的合成,抑制ACC2则可以促进肝脏中脂肪酸的氧化,从而减少脂质在体内的累积,可有效治疗与肥胖、高血压、糖尿病、肿瘤、血脂异常和高血脂症有关的疾病以及由于脂质在肝的累积引起肝脏胰岛素抗性且导致的II型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0005] 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是一种肝内脂肪积聚而导致的慢性进展性肝病,可导致肝硬化、肝衰竭及肝细胞癌。诱发NASH的原因有很多,比如年龄、肥胖、身体质量指数(Body Mass Index,BMI),胰岛素敏感性、血脂异常、高血压以及肝功相关酶(比如丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST))的异常活性等等。据报道,出现代谢综合征表现的患者(主要为向心性肥胖、高血压、胰岛素抵抗、高甘油三酯和低高密度脂蛋白)与NASH的发生风险正相关。在大于50岁的糖尿病或肥胖的患者中,66%肝活检提示NASH伴有严重的纤维化。在美国,约有12%的人们深受这种疾病的影响,在患有糖尿病的人群中比例会升高到22%,更值得注意的是NASH患者中约有15~25%的病人会发展成肝硬化,这是一种仅次于病毒性肝炎和酒精性肝炎的另一种导致肝癌的原因。肝硬化是因肝脏疾病导致死亡的主要原因,其直接导致了肝脏失代偿及每年将近4%的死亡率。

[0006] 对于肥胖、高血压、糖尿病、血脂异常的治疗,人们仍需要其他替代疗法,而对于NASH而言,目前治疗方法有限。

发明内容

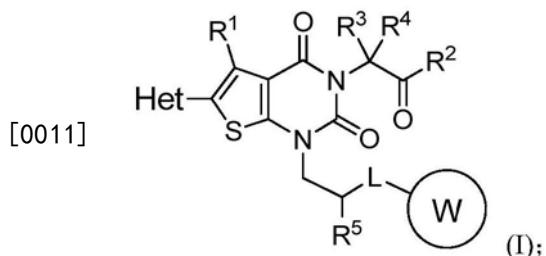
[0007] 本发明涉及一种作为乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂的化合物,以及含有此类抑制剂的药物组合物。本发明进一步涉及所述化合物或其药物组合物用于制备药剂的用途,该药剂通过所述化合物抑制ACC活性来治疗疾病和/或病症。本发明又进一步描述了所述化合

物的合成方法。本发明的化合物显示出优良的生物活性及药代动力学性质。

[0008] 在本发明中,ACC的抑制指仅抑制ACC1、仅抑制ACC2或同时抑制ACC1和ACC2。任一ACC亚型的抑制应有利地影响与代谢综合征相关的异常。优选ACC抑制剂应抑制此类酶的两种同工酶。

[0009] 具体地说:

[0010] 一方面,本发明涉及一种化合物,其为如式(I)所示的化合物,或式(I)所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



[0012] 其中:

[0013] Het为-C(=O)NR^aR^b、-C(=NR)NR^aR^b、-NH-C(=NR)NR^aR^b、3-10元杂环基或5-10元杂芳基;其中,所述3-10元杂环基和5-10元杂芳基可任选地被选自氢、氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、羧酸和-C(=O)NH₂的取代基取代;

[0014] R¹为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或者 C₁₋₆卤代烷基;

[0015] R²为-OR或-NR^aR^b;

[0016] R³和R⁴各自独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基或C₁₋₆卤代烷基;

[0017] L为-O-、-O-亚甲基-、-O-亚乙基-、-S-或-NH-;

[0018] R⁵为C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基,所述的C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基可任选地被1、2或3个R⁶取代;其中,R⁶为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆氰基烷基或C₁₋₆羟基烷基;

[0019] W为含有0、1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的6-12元饱和或部分不饱和的稠环基、桥环基或螺环基,各W可任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、-C(=O)OR、-C(=O)NR^aR^b、-C(=NR)NR^aR^b、-NH-C(=NR)NR^aR^b、-SO₂R、-SO₂NR^aR^b、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氰基烷基和C₁₋₆羟基烷基的取代基所取代;

[0020] 其中,R、R^a和R^b各自独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₈环烷基;或 R^a和R^b与和它们共同相连的N原子一起形成3-10元杂环基;所述的3-10元杂环基可任选地被选自氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和 C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。

[0021] 在一些实施方案中,所述的Het为5-6元杂环基或5-6元杂芳基,其中,所述的5-6元杂环基和5-6元杂芳基可任选地被选自氢、氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、羧酸和-C(=O)NH₂的取代基取代。

[0022] 在另一些实施方案中,所述的Het为吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢咪唑基、四氢吡唑基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基,其中,所述的吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢咪唑基、四氢吡唑基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基可任选地被选自氢、氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、三氟甲基、二氟甲基、羧酸和-C(=O)NH₂的取代基取代。

[0023] 在一些实施方案中,所述的R¹为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或者C₁₋₃卤代烷基;

[0024] R²为-OR或-NR^aR^b;

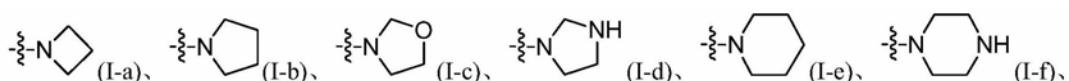
[0025] 其中,R、R^a和R^b各自独立地为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基或C₃₋₆环烷基;或R^a和R^b与和它们共同相连的N原子一起形成4-6元杂环基;所述的4-6元杂环基可任选地被选自氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷基的取代基取代;

[0026] R³和R⁴各自独立地为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基或C₁₋₃卤代烷基。

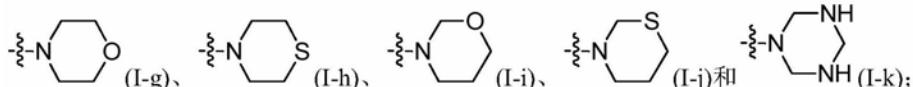
[0027] 在另一些实施方案中,所述的R¹为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、三氟甲基、二氟甲基或三氟乙基;

[0028] R²为-OR或-NR^aR^b;

[0029] 其中,R、R^a和R^b各自独立地为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基;或R^a和R^b与和它们共同相连的N原子一起形成式(I-a)至(I-k)之一的杂环基:



[0030]



[0031] (I-a)至(I-k)所示的杂环基任选地被选自氧代(=O)、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基和三氟乙基的取代基取代;

[0032] R³和R⁴各自独立地为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、羟甲基、羟乙基、三氟甲基或2-氟乙基。

[0033] 在一些实施方案中,所述的R⁵为苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘或5-6元杂芳基,所述的苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘和5-6元杂芳基可任选地被1、2或3个R⁶取代;其中,R⁶为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃氰基烷基或C₁₋₃羟基烷基。

[0034] 在另一些实施方案中,所述的R⁵为苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,所述的苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、

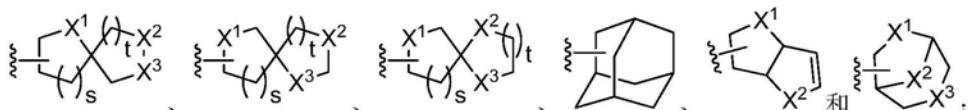
嘿吟基 嘿咤基

噻吩基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、吡喃基和哒嗪基可任选地被1、2或3个R⁶取代；其中，R⁶为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氨基、乙氨基、异丙氨基、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氨基、二氟甲氨基、羟甲基、羟乙基、氰基甲基或氰基乙基。

[0035] 在一些实施方案中,所述的W为以下结构式之一:



[0036]



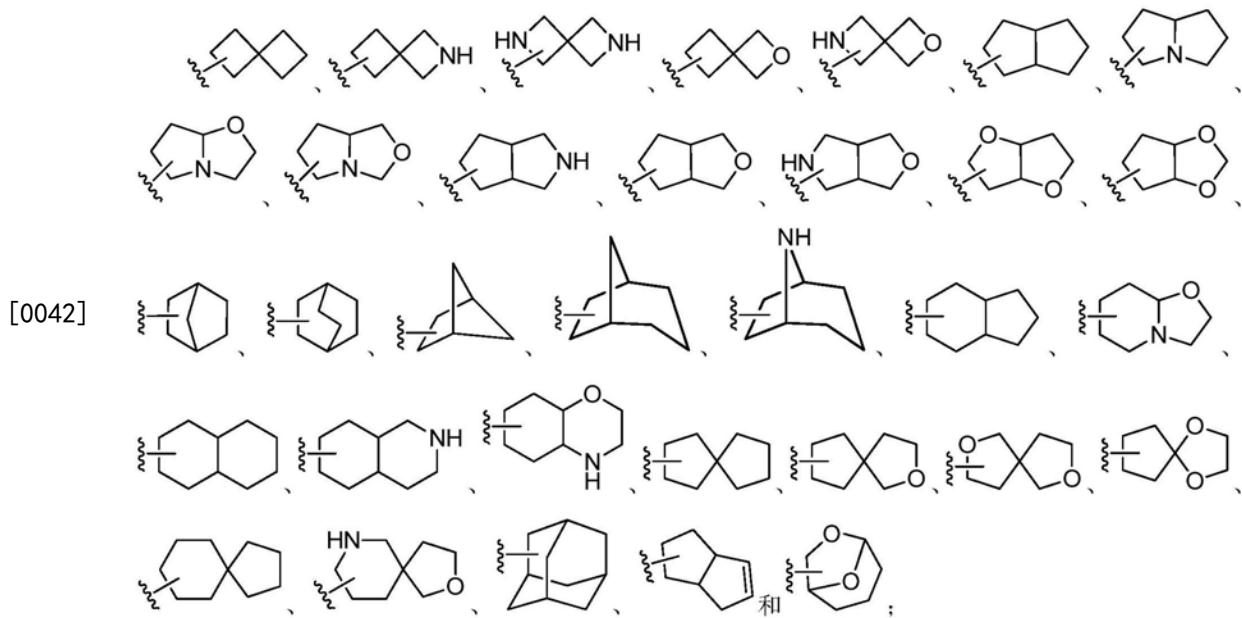
[0037] X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地为键、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$ ；

[0038] Y为CH或N;

[0039] r,s,t和n各自独立地为0、1、2或3：

[0040] 各W可任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=NH)NH₂、-NH-C(=NH)NH₂、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃烷氨基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氰基烷基和C₁₋₃羟基烷基的取代基所取代。

[0041] 在另一些实施方案中，所述的W为以下结构式之一：



[0043] 各W可任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氟代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=NH)NH₂、-NH-C(=NH)NH₂、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、甲基、乙基、异丙基、正丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、三氟甲基、二氟甲基、甲氨基、乙氨基、异丙氨基、三氟甲氨基、二氟甲氨基、甲氨基、氰基甲基和羟甲基的取代基所取代。

[0044] 一方面，本发明涉及药物组合物，该药物组合物，包含本发明式(I)所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它们的前药，及其药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们

的组合。

[0045] 一方面,本发明涉及式(I)所述的化合物或其药物组合物在制备用于防护、处理、治疗或减轻患者由乙酰辅酶A羧化酶调节的疾病的药物的用途。

[0046] 其中一些实施例是,本发明所述的乙酰辅酶A羧化酶调节的疾病为代谢障碍和肿瘤病症。

[0047] 在另一些实施例中,本发明所述的乙酰辅酶A羧化酶调节的疾病包括胰岛素抵抗、肥胖症、血脂异常、代谢综合征、II型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪肝炎。

[0048] 在另一些实施例中,本发明所述的肿瘤病症包括乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤和其他皮肤肿瘤、非小细胞性支气管癌、子宫内膜癌、结直肠癌和前列腺癌。

[0049] 另一方面,本发明涉及式(I)所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0050] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面。这些方面及其他方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0051] 本发明的详细说明书

[0052] 定义和一般术语

[0053] 本发明将会把确定的具体化的内容所对应的文献详细列出,实施例都伴随有结构式和化学式的解释。本发明有预期地涵盖所有的选择余地、变体和同等物,这些可能像权利要求所定义的那样包含在现有发明领域。所属领域的技术人员将识别许多类似或等同于在此所描述的方法和物质,这些可以应用于本发明的实践中去。本发明绝非限于方法和物质的描述。有很多文献和相似的物质与本发明申请相区别或抵触,其中包括但不限于术语的定义,术语的用法,描述的技术,或像本发明申请所控制的范围。

[0054] 本发明将应用以下定义除非其他方面表明。根据本发明的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版本和化学药品手册,75,thEd,1994来定义。另外,有机化学一般原理见"Organic Chemistry,"Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999, and "March's Advanced Organic Chemistry," by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley&Sons, New York:2007,因此所有的内容都融合了参考文献。

[0055] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0056] 像这里所描述的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如本发明中的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“任选地”不论是否位于术语“取代的”之前,表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是,但并不限于氢、F、Cl、Br、I、硝基、氰基、氧代(=O)、羟基、烷基、羟基烷基、烷氨基、氨基烷基、卤代烷氨基、环烷基、氨基、芳基、杂环基、杂芳基、烯基、炔基、环烷基氧基、烷氧基、烷氨基烷基、卤代烷基、-COOH、-亚烷基-C(=O)-烷基、-亚烷基-S(=O)-烷基、-亚烷基-S(=O)-氨基、-S(=O)-烷基、-S(=O)-氨基、-S(=O)-OH、-O-亚烷基-C(=O)-烷基、-O-亚烷基-S(=O)-

烷基、-0-亚烷基-S(=O)2-氨基、-0-亚烷基-S(=O)2OH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH- 烷基、-C(=O)N(烷基)-烷基、-C(=O)NHS(=O)2-烷基、-C(=O)NHS(=O)2-氨基、 -C(=O)NHS(=O)2OH、-N(卤代烷基)-烷基、-N(烷基)-S(=O)2-烷基、-NHS(=O)2-烷基、 -NHS(=O)2-卤代烷基、-N(烷基)S(=O)2-卤代烷基、-N(烷基)S(=O)2-烷氨基、-NHC(=O)-烷基、 -NHC(=O)-卤代烷基、-N(烷基)C(=O)-卤代烷基、-N(烷基)C(=O)-烷氨基、-N(烷基)C(=O)O- 烷基、-NHC(=O)O-烷基、-NHC(=O)O-卤代烷基、-N(烷基)C(=O)O-卤代烷基、-N(烷基)C(=O)O-氨基烷基、-NHC(=O)-NH₂、-NHC(=O)NH-(烷基)、-NHC(=O)NH(卤代烷基)、 -NHC(=O)N(烷基)-烷基、-C(=O)NH-S(=O)2OH、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NH-烷基、-C(=NH)N(烷基)-烷基、-C(=N-烷基)-NH₂、-C(=O)NH-亚烷基-S(=O)2OH、-C(=O)NHC(=O)OH、-C(=O)NHC(=O)O-烷基、 -C(=O)N(烷基)C(=O)O-烷基、-C(=O)NH-亚烷基-C(=O)OH和-C(=O)NH-亚烷基-C(=O)O-烷基，等等。

[0057] 本发明使用的术语“烷基”包括1-20个碳原子，或1-10个碳原子，或1-6个碳原子，或1-4 个碳原子，或1-3个碳原子，或1-2个碳原子饱和直链或支链的单价烃基，其中烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。烷基基团更进一步的实例包括，但并不限于甲基(Me, -CH₃)、乙基(Et, -CH₂CH₃)、正丙基(n-Pr, -CH₂CH₂CH₃)、异丙基(i-Pr, -CH(CH₃)₂)、正丁基(n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、异丁基(i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂)、仲丁基(s-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、叔丁基(t-Bu, -C(CH₃)₃)、正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基 -2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、正己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-戊基 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、正庚基和正辛基等等。术语“烷基”和其前缀“烷”在此处使用，都包含直链和支链的饱和碳链。术语“烷撑”或“亚烷基”在此处使用，表示从直链或支链饱和碳氢化物消去两个氢原子得到的饱和二价烃基，这样的实例包括，但并不限于亚甲基、亚乙基和亚异丙基等等。

[0058] 术语“烯基”表示2-12个碳原子，或2-8个碳原子，或2-6个碳原子，或2-4个碳原子直链或支链的一价烃基，其中至少一个C-C为sp²双键，其中烯基的基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，包括基团有“反”“正”或“E”“Z”的定位，其中具体的实例包括，但并不限于乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)和烯丁基(-CH₂CH₂CH=CH₂) 等等。

[0059] 术语“炔基”表示2-12个碳原子，或2-8个碳原子，或2-6个碳原子，或2-4个碳原子直链或支链的一价烃基，其中至少一个C-C为sp三键，其中炔基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，具体的实例包括，但并不限于乙炔基(-C≡CH) 和炔丙基 (-CH₂C≡CH)。

[0060] 术语“杂原子”表示一个或多个O、S、N、P和Si，包括C,N,S和P任何氧化态的形式；

伯、仲、叔胺和季铵盐的形式；或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式，例如，N(像3, 4-二氢-2H-吡咯基中的N), NH(像吡咯烷基中的NH)或NR(像N-取代的吡咯烷基中的NR)；或杂环中的-CH₂-被氧化，形成-C(=O)-的形式。

[0061] 术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0062] 在本发明中所使用的术语“不饱和的”表示部分含有一个或多个不饱和度。

[0063] 本发明中所使用的术语“烷氧基”或“烷基氧基”，涉及到烷基，像本发明所定义的，通过氧原子连接到化合物分子的其它部分上。一些实施例中，烷氧基为C₁₋₄烷氧基；这样的实例包括，但并不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。并且所述烷氧基可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0064] 本发明中所使用的术语“烷氧基烷基”表示烷基可以被一个或多个烷氧基所取代，烷氧基和烷基具有如本发明所述的含义。一些实施例中，烷氧基烷基为C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基。另一些实施例中，烷氧基烷基为C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基。所述的“烷氧基烷基”可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0065] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷基氧基”表示烷基，烯基或烷基氧基可以被一个或多个卤素原子所取代的情况。一些实施例中，卤代烷基为卤代C₁₋₆烷基。另一些实施例中，卤代烷基为卤代C₁₋₃烷基。一些实施例中，卤代烷基氧基或卤代烷氧基为卤代C₁₋₆烷基氧基或卤代C₁₋₆烷氧基。另一些实施例中，卤代烷基氧基或卤代烷氧基为卤代C₁₋₃烷基氧基或卤代C₁₋₃烷氧基。这样的实例包括，但并不限于三氟甲基、二氟甲基、2-氯-乙烯基、2,2-二氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基等。所述的“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷基氧基”基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0066] 术语“羟基烷基”表示烷基可以被一个或多个羟基所取代的情况。一些实施例中，羟基烷基为羟基C₁₋₆烷基。另一些实施例中，羟基烷基为羟基C₁₋₃烷基。这样的实例包括，但并不限于羟甲基、2-羟乙基、3-羟基丙基等。所述的“羟基烷基”基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0067] 术语“氰基烷基”表示烷基可以被一个或多个氰基所取代的情况。一些实施例中，氰基烷基为氰基C₁₋₆烷基。另一些实施例中，氰基烷基为氰基C₁₋₃烷基。这样的实例包括，但并不限于氰基甲基、2-氰基乙基、3-氰基丙基等。所述的“氰基烷基”基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0068] 术语“烷基氨基”或“烷氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”，其中氨基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代。其中一些实施例是，烷基氨基是C₁₋₆烷基氨基或(C₁₋₆烷基)氨基基团。另外一些实施例是，烷基氨基是C₁₋₃烷基氨基或(C₁₋₃烷基)氨基基团。这样的实例包括，但并不限于N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基和N,N-二乙氨基等等。所述的烷氨基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0069] 术语“环烷基”或“环烷烃”表示含有3-12个碳原子的，单价或多价的饱和单环，双环或三环碳环体系，但绝不包含芳香环。在一实施方案中，环烷基包含3-10个碳原子；在另一实施方案中，环烷基包含3-8个碳原子；在又一实施方案中，环烷基包含3-6个碳原子。这样的实例包括，但并不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。所述环烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0070] 术语“环烷基氧基”表示环烷基通过氧原子连接到化合物分子的其它部分上，其

中,环烷基基团具有如本发明所述的含义。

[0071] 术语“环烷基烷基”表示环烷基通过烷基连接到化合物分子的其它部分,其中,环烷基和烷基基团具有如本发明所述的含义。

[0072] 术语“碳环”或“碳环基”表示含有3-12个碳原子的,单价或多价的非芳香性的饱和或部分不饱和单环、双环或者三环的环状烃基。碳双环基包括螺碳双环基和稠合碳双环基,合适的碳环基基团包括,但并不限于,环烷基、环烯基和环炔基。在一实施方案中,碳环基包含4-8个碳原子;在又一实施方案中,碳环基包含4-6个碳原子。碳环基基团的实例进一步包括,环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-1-烯基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基,等等。所述碳环基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0073] 术语“杂环基”和“杂环”在此处可交换使用,都是指包含3-12个环原子的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环,绝不包含芳香环,其中至少一个环原子为杂原子。在一实施方案中,“杂环基”或“杂环”包含3-10个环原子;在一实施方案中,“杂环基”或“杂环”包含3-8个环原子;在另一实施方案中,“杂环基”或“杂环”包含5-8个环原子;在又一实施方案中,“杂环基”或“杂环”包含3-6个环原子;还在一实施方案中,“杂环基”或“杂环”包含5-6个环原子;再在一实施方案中,“杂环基”或“杂环”包含4-6个环原子;除非另外说明,杂环基可以是碳基或氮基,杂原子具有如本发明所述的含义。杂环基的实例包括,但不限于:环氧乙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基和2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基。杂环基中-CH₂-基团被-C(=O)-取代的实例包括,但不限于:2-氧化吡咯烷基、氧化-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧化代哌啶基和嘧啶二酮基。杂环基中硫原子被氧化的实例包括,但不限于环丁砜基和1,1-二氧化代硫代吗啉基。所述的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0074] 术语“杂环基烷基”表示杂环基通过烷基连接到化合物分子的其它部分,其中,杂环基和烷基基团具有如本发明所述的含义。

[0075] 术语“芳基”表示含有6-14个环原子,或6-12个环原子,或6-10个环原子的单环、双环和三环的碳环体系,其中,至少一个环是芳香族的,其中每一个环包含3-7个原子组成的环,且有一个或多个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽。所述芳基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0076] 术语“杂芳基”表示含有5-12个环原子,或5-10个环原子,或5-6个环原子的单环、双环和三环体系,其中至少一个环体系是芳香环,且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环包含5-7个原子组成的环,且有一个或多个附着点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中,5-10个原子组成的杂芳基包

含1、2、3或4个独立选自O,S和N的杂原子,其中氮原子可以被进一步氧化。

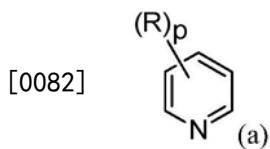
[0077] 杂芳基基团的实例包括,但并不限于:呋喃基、咪唑基(如N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、异噁唑基、恶唑基(如2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、吡咯基(如N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、吡啶基、嘧啶基(如2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、哒嗪基、噻唑基(如2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、四唑基(如5-四唑基)、三唑基、噻吩基(如2-噻吩基、3-噻吩基)、吡唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基;也包括以下的双环,但绝不限于这些双环:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(如2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(如2-喹啉基,3-喹啉基,4-喹啉基)、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,3-苯并二噁茂基、吲哚啉基、异喹啉基(如1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基,等等。

[0078] 术语“稠环”或“稠环基”是指单价或多价的饱和或部分不饱和的稠环体系,所述稠环体系是指非芳香族的双环体系。所述稠环体系可以为稠合碳环,也可以是稠合杂环。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和体系,但其核心结构不包含芳香性环。稠环基的实例包括,但不限于:八氢并环戊二烯基、六氢-1H-吡吟环基、六氢吡咯[2,1-b]噁唑基、六氢吡咯[1,2-c]噁唑基、八氢环戊烯并[c]吡咯基、六氢-1H-环戊烯并[c]呋喃基、六氢-1H-呋喃[3,4-c]吡咯基、六氢呋喃[3,2-b]呋喃基、四氢-3aH-环戊烯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、八氢-1H-茚基、六氢-2H-噁唑[3,2-a]吡啶基、十氢化萘基、十氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基等等。所述稠环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0079] 术语“螺环基”或“螺环”是指单价或多价的饱和或部分不饱和环体系,其中一个环起源于另一个环上特定的环碳原子。所述螺环体系可以为螺环碳环,也可以是螺环杂环。螺环基的实例包括,但不限于:螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、螺[4.4]壬烷基、2-氧杂螺[4.4]壬烷基、1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷基、螺[4.5]葵烷基、2-氧杂-7氮杂螺[4.5]葵烷基、2,7-二氧杂螺[4.4]壬烷基等等。所述螺环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0080] 术语“桥环基”或“桥环”表示饱和或不饱和的桥环体系,涉及到非芳香族的环体系。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态,但其核心结构不包含芳香性环。所述的“桥环基”或“桥环”可以为桥环碳环也可以是桥环杂环,杂原子选自选自N,O,P,S,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团。桥环基的实例包括,但并不限于双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、(1r,4r)-双环[2.1.1]己烷基、(1R,5S)-双环[3.2.1]辛烷基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、金刚烷基等。并且所述“桥环基”或“桥环”可以被本发明所述的取代基所取代。

[0081] 像本发明所描述的,取代基画一个键连接到环上形成的环体系代表取代基在该环上任何可取代的位置都可以取代。例如,式(a)代表取代基R可以在吡啶环上任何可能被取代的位置上单取代或多取代。



[0083] 像本发明所描述的,一个连接键连接到环上形成的环体系(如式b所示)代表连接键可以在环体系上任何可连接的位置与分子其余部分相连。式b代表八氢环戊烯并[c]吡咯环上任何可能连接的位置均可与分子其余部分相连。



[0085] 另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本文中通篇采用的描述方式“各…和…独立地为”、“…和…各自独立地为”和“…和…分别独立地为”可以互换,应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0086] 除非其他方面表明,本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构,几何异构或构象异构):例如含有不对称中心的R,S构型,双键的(Z)、(E)异构体,和(Z)、(E)的构象异构体。因此,本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体、几何异构体或构象异构体的混合物都属于本发明的范围。

[0087] 除非其他方面表明,本发明所描述的结构式和所述的化合物包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构,几何异构或构象异构)、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和前药。因此,本发明的化合物的单个立体化学异构体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体、构象异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和前药的化合物也属于本发明的范围。另外,除非其他方面表明,本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0088] “代谢产物”是指本发明所述的具体的化合物或其药学上可接受的盐、类似物或衍生物在体内通过代谢作用所得到的产物,其在体内或体外表现出与式(I)化合物类似的活性。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化、还原、水解、酰氨化、脱酰氨作用、酯化、脱脂作用、或酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0089] 本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献:S.P.Parker,Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel,E.and Wilen,S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994.本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心,因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式,包括但绝不限于,非对映体,对映异构体,阻转异构体,和它们的混合物,如外消旋混合物,组成了本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在,即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时,前缀D,L或R,S用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀d,l或(+)、(-)用来命名化合物平面偏振光旋转的符号,(-)或l是指化合物是左旋的,前缀(+)或d是指化合

物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的,但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体,异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物,缺乏光学活性。

[0090] 术语“互变异构体”或“互变异构的形式”是指不同能量的结构的同分异构体可以通过低能垒互相转化。例如质子互变异构体(即质子移变的互变异构体)包括通过质子迁移的互变,如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的同分异构化作用。原子价(化合价)互变异构体包括重组成键电子的互变。

[0091] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S.M.Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977.所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于:与氨基基团反应形成的无机酸盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、高氯酸盐;有机酸盐,如乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、丙二酸盐;或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括,己二酸盐、苹果酸盐、2-羟基丙酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊基丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。通过适当的碱得到的盐包括,碱金属,碱土金属,铵和N⁺(C₁₋₄烷基)₄的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。可以形成盐的碱金属或碱土金属包括钠、锂、钾、钙、镁等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物、氢氧化物、羧化物、硫酸化物、磷酸化物、硝酸化物、C₁₋₈磺酸化物和芳香磺酸化物。

[0092] 本发明的“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0093] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于:水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸、氨基乙醇。

[0094] 本发明的“酯”是指含有羟基的式(I)化合物形成体内可水解的酯。这样的酯是例如在人或动物体内水解产生母体醇的药学上可接受的酯。含有羟基的式(I)化合物体内可水解的酯的基团包括,但不限于:磷酸基、乙酰氧基甲氧基、2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基、烷酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、烷氧基羰基、二烷基氨基甲酰基和N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基等。

[0095] 本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时,可将1个或大于1个的氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的N-氧化物或含氮杂环氮原子的N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成N-氧化物(参见

Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第4版, Jerry March, pages)。尤其是,N-氧化物可用L.W.Deady的方法制备(Syn. Comm. 1977, 7, 509–514),例如在惰性溶剂(例如二氯甲烷中),使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

[0096] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类、脂肪族(C₁₋₂₄)酯类、酰氨基甲基酯类、碳酸酯、氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献:T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S.Symposium Series, Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J.Rautio et al, Prodrugs:Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255–270, and S.J.Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328–2345。

[0097] 术语“保护基团”或“Pg”是指一个取代基与别的官能团起反应的时候,通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如,“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性,合适的氨基保护基团包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBZ)和9-芴亚甲氧羰基(Fmoc),等等。相似地,“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性,合适的保护基团包括甲基、甲氧基甲基、乙酰基和甲硅烷基,等等。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性,一般的羧基保护基包括-CH₂CH₂SO₂Ph、氰基乙基、2-(三甲基硅烷基)乙基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)乙基,和硝基乙基,等等。对于保护基团一般的描述可参考文献:T W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, New York, 1991; and P.J.Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005.

[0098] 本文所用的术语“治疗有效量”是指足以获得所述作用的式(I)化合物的量。因此,用于治疗ACC调节的病症的式(I)化合物的治疗有效量将是足以治疗ACC调节的病症的量。

[0099] 本文所用的术语“非酒精性脂肪肝(NAFLD)”是一种与胰岛素抵抗相关的代谢疾病,包括单纯性脂肪肝(SFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、脂肪性肝纤维化和肝硬化。

[0100] 本文所用的术语“ACC抑制剂”是指能与ACC结合并抑制其活性的物质。

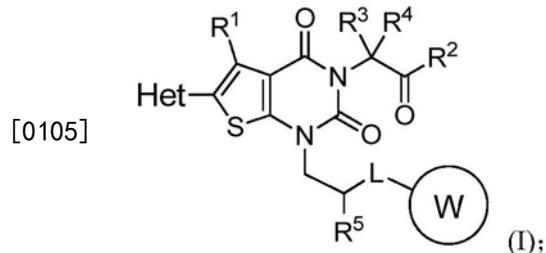
[0101] 除非本文另有说明或者上下文清楚地有相反含义,否则本文所用的术语“一个”、“一种”、“该”以及本发明的上下文中(尤其是在权利要求书的上下文中)所使用的类似术语可以被解释为既包括单数,又包括复数。

[0102] 本发明化合物的描述

[0103] 本发明提供一种化合物或其药物组合物,其可作为ACC的抑制剂。本发明进一步涉及所述化合物或其药物组合物用于制备药剂的用途,该药剂通过用所述化合物抑制ACC活性来治疗疾病和/或病症。本发明又进一步描述了合成所述化合物的方法。本发明的化合物

显示出改善的生物活性及药代动力学性质。

[0104] 本发明涉及一种化合物,其为如式(I)所示的化合物,或式(I)所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



[0106] 其中,Het、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L和W具有本发明所述的含义。

[0107] 在一些实施方案中,Het为-C(=O)NR^aR^b、-C(=NR)NR^aR^b、-NH-C(=NR)NR^aR^b、3-10元杂环基或5-10元杂芳基;其中,所述3-10元杂环基和5-10元杂芳基可任选地被选自氢、氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、羧基和-C(=O)NH₂的取代基取代;其中,所述的R^a和R^b具有本发明所述的含义。

[0108] 在一些实施方案中,R¹为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆卤代烷基。

[0109] 在一些实施方案中,R²为-OR或-NR^aR^b;所述的R、R^a和R^b具有本发明所述的含义。

[0110] 在一些实施方案中,R为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₈环烷基。

[0111] 在一些实施方案中,R^a为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₈环烷基。

[0112] 在一些实施方案中,R^b为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₈环烷基。

[0113] 在一些实施方案中,R^a和R^b与和它们共同相连的N原子一起形成3-10元杂环基;所述的3-10元杂环基可任选地被选自氧代(=O)、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。

[0114] 在一些实施方案中,R³为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0115] 在一些实施方案中,R⁴为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基或C₁₋₆卤代烷基。

[0116] 在一些实施方案中,L为-0-、-0-亚甲基-、-0-亚乙基-、-S-或-NH-。

[0117] 在一些实施方案中,R⁵为C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基,所述的C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基可任选地被1、2或3个R⁶取代;其中,R⁶为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆氰基烷基或C₁₋₆羟基烷基。

[0118] 在一些实施方案中,W为含有0、1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的6-12元饱和或部分不饱和的稠环基、桥环基或螺环基,各W可任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、-C(=O)OR、-C(=O)NR^aR^b、-C(=NR)NR^aR^b、-NH-C(=NR)NR^aR^b、-SO₂R、-SO₂NR^aR^b、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氰基烷基和C₁₋₆羟基烷基的取代基所取代;所述的R、R^a和R^b具有本发明所述的含义。

[0119] 在另一些实施方案中,Het为5-6元杂环基或5-6元杂芳基,其中,所述的5-6元杂环基和5-6元杂芳基可任选地被选自氢、氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、羧基和-C(=O)NH₂的取代基取代。

[0120] 还在一些实施方案中, Het为吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢咪唑基、四氢吡唑基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基,其中,所述的吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢咪唑基、四氢吡唑基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基可任选地被选自氢、氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、三氟甲基、二氟甲基、羧基和-C(=O)NH₂的取代基取代。

[0121] 在另一些实施方案中,R¹为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃卤代烷基。

[0122] 还在一些实施方案中,R¹为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、三氟甲基、二氟甲基或三氟乙基。

[0123] 在另一些实施方案中,R为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基或C₃₋₆环烷基。

[0124] 还在一些实施方案中,R为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基、环丙基、环己基、环戊基或环己基。

[0125] 在另一些实施方案中,R^a为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基或C₃₋₆环烷基。

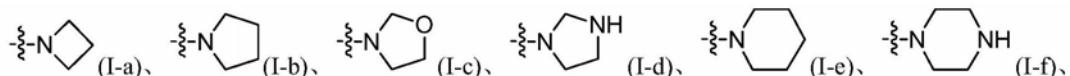
[0126] 还在一些实施方案中,R^a为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基、环丙基、环己基、环戊基或环己基。

[0127] 在另一些实施方案中,R^b为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基或C₃₋₆环烷基。

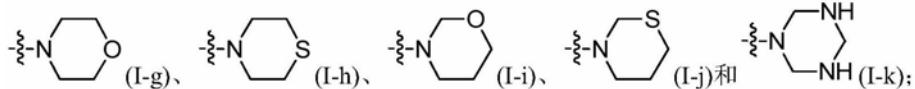
[0128] 还在一些实施方案中,R^b为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基、环丙基、环己基、环戊基或环己基。

[0129] 在另一些实施方案中,R^a和R^b与和它们共同相连的N原子一起形成3-6元杂环基;所述的3-6元杂环基可任选地被选自氧代(=O)、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷基的取代基取代。

[0130] 还在一些实施方案中,R^a和R^b与和它们共同相连的N原子一起形成式(I-a)至(I-k)之一的杂环基:



[0131]



[0132] (I-a)至(I-k)所示的杂环基任选地被选自氧代(=O)、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基和三氟乙基的取代基取代。

[0133] 在另一些实施方案中,R³为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基或C₁₋₃卤代烷基。

[0134] 还在一些实施方案中,R³为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、羟甲基、羟乙基、三氟甲基或2-氟乙基。

[0135] 在另一些实施方案中,R⁴为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基或C₁₋₃卤代烷基。

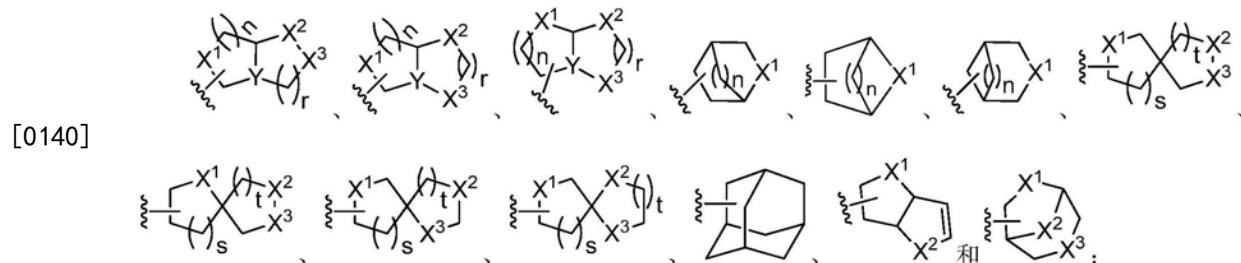
[0136] 还在一些实施方案中,R⁴为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、羟甲基、羟乙基、三氟甲基

或2-氟乙基。

[0137] 在另一些实施方案中, R⁵为苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘或5-6元杂芳基, 所述的苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘和5-6元杂芳基可任选地被1、2或3个R⁶取代; 其中, R⁶为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃氰基烷基或C₁₋₃羟基烷基。

[0138] 还在一些实施方案中, R⁵为苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噁二唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、吡喃基或哒嗪基, 所述的苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噁二唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、吡喃基和哒嗪基可任选地被1、2或3个R⁶取代; 其中, R⁶为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羟甲基、羟乙基、氰基甲基或氰基乙基。

[0139] 在另一些实施方案中, 所述的W为以下结构式之一:



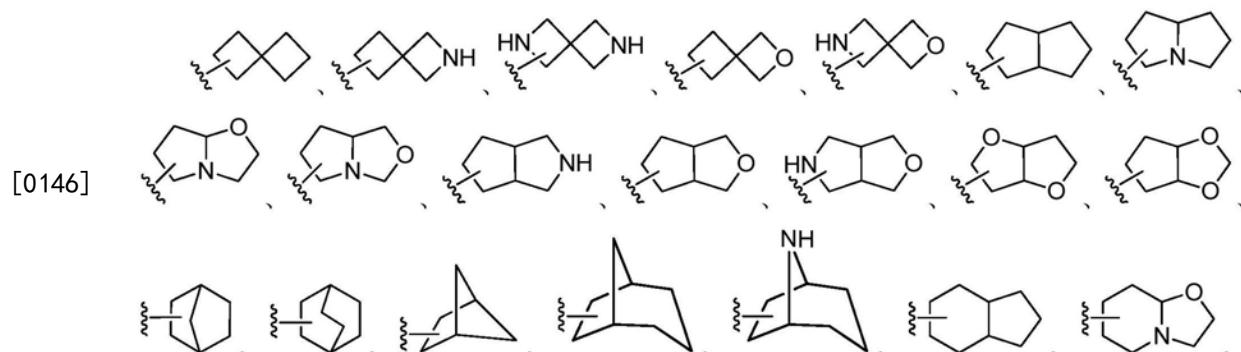
[0141] X¹、X²、X³各自独立地为键、-CH₂-、-O-、-S-或-NH-;

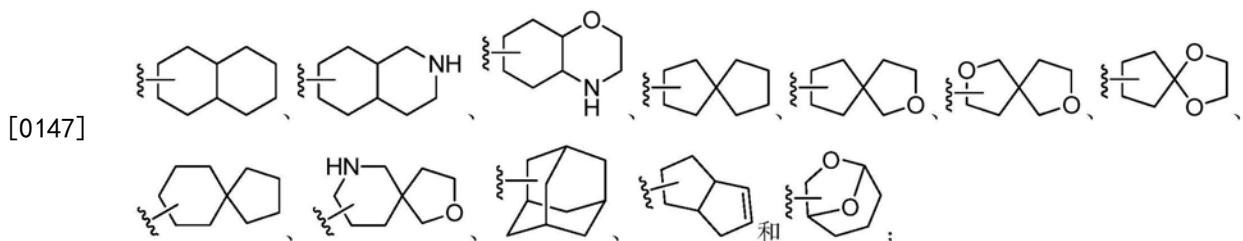
[0142] Y为CH或N;

[0143] r、s、t和n各自独立地为0、1、2或3;

[0144] 各W可任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=NH)NH₂、-NH-C(=NH)NH₂、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃烷氨基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氰基烷基和C₁₋₃羟基烷基的取代基所取代。

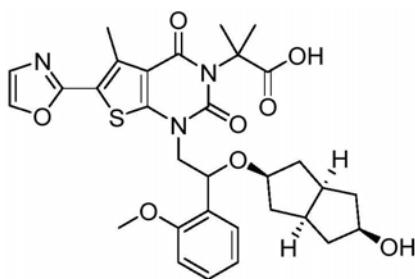
[0145] 还在一些实施方案中, 所述的W为以下结构式之一:



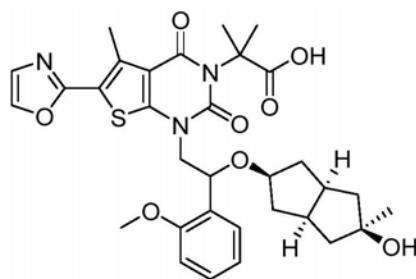


[0148] 各W可任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氧代(=O)、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=NH)NH₂、-NH-C(=NH)NH₂、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、甲基、乙基、异丙基、正丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、三氟甲基、二氟甲基、甲氨基、乙氨基、异丙基氨基、三氟甲氨基、二氟甲氨基、甲氨基、氨基甲基和羟甲基的取代基所取代。

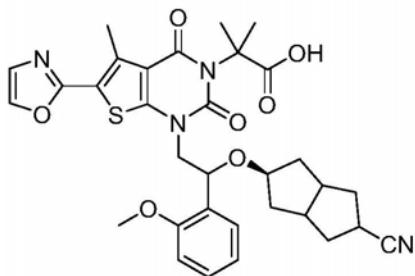
[0149] 在一些实施方案中,本发明包含以下其中之一的化合物或以下其中之一的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、水合物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或它的前药,但绝不限于:



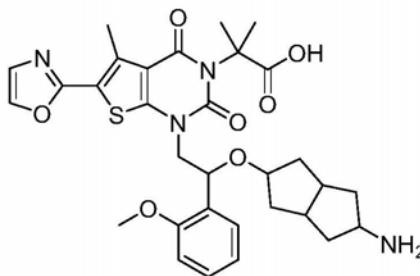
(23) 、



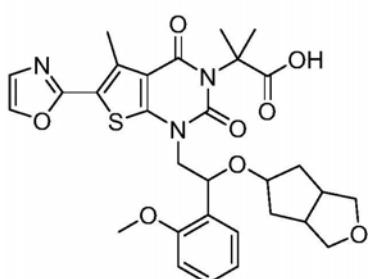
(24) 、



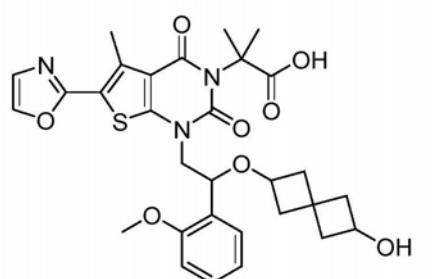
(25) 、



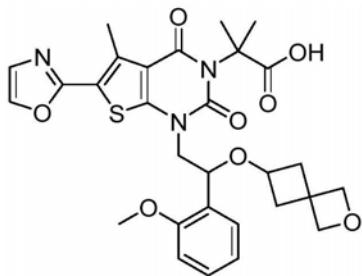
(26) 、



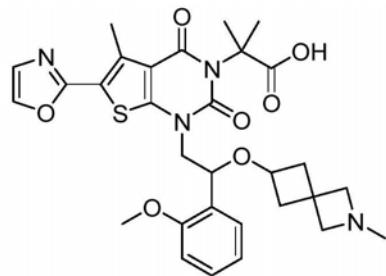
(27) 、



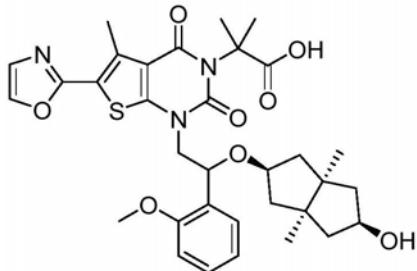
(28) 、



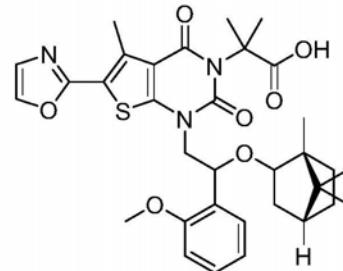
(29) 、



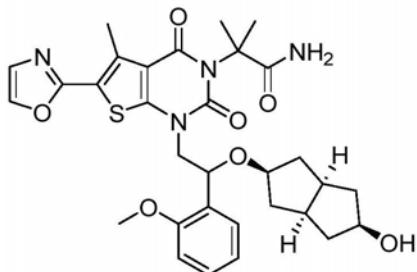
(30) 、



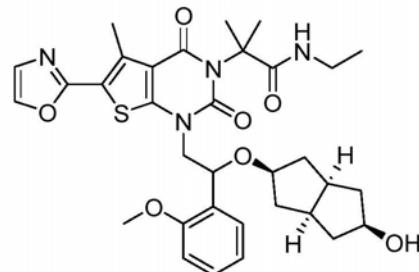
(31) 、



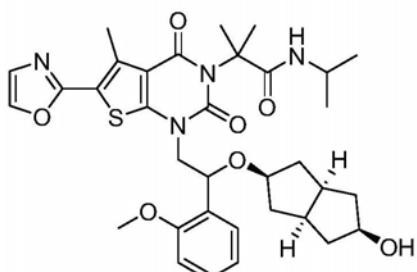
(32) 、



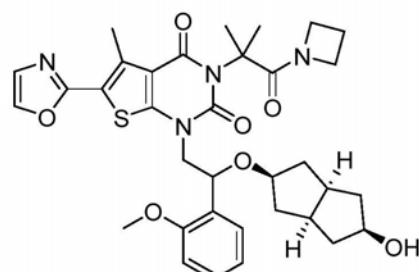
(33) 、



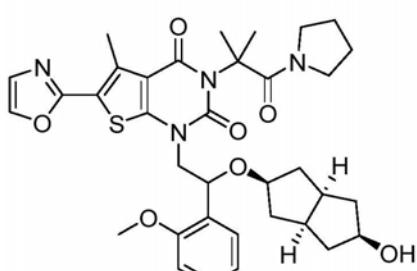
(34) 、



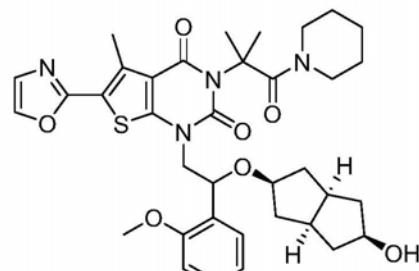
(35) 、



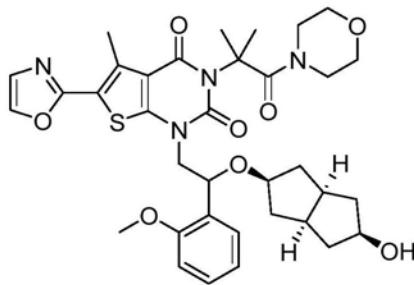
(36) 、



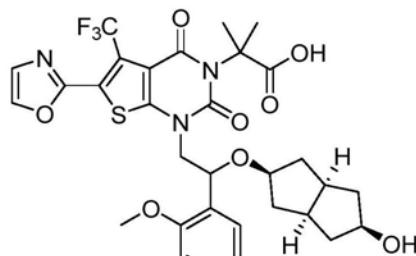
(37) 、



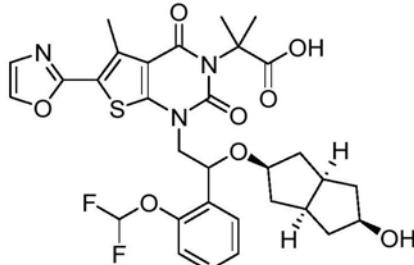
(38) 、



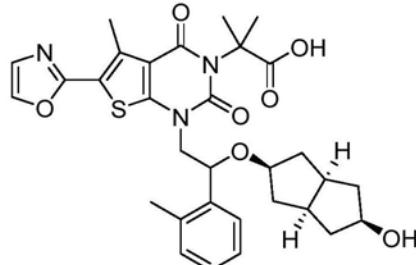
(39) 、



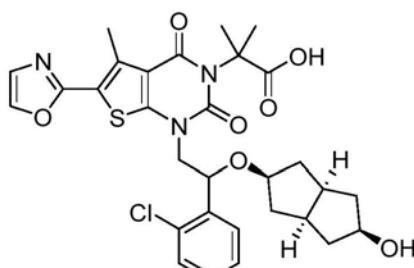
(40) 、



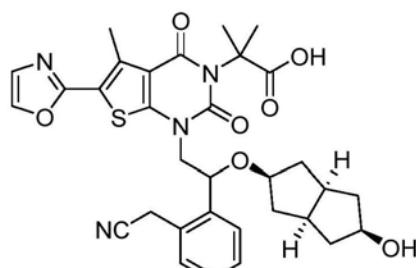
(41) 、



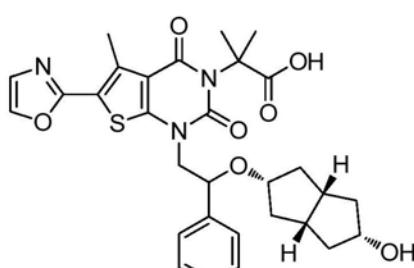
(42) 、



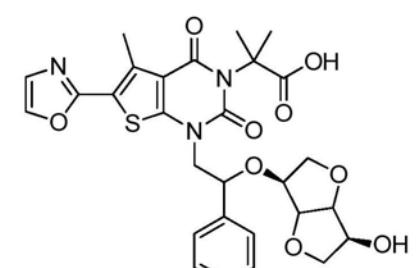
(43) 、



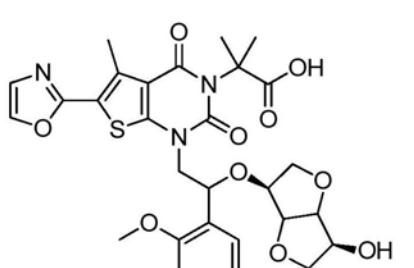
(44) 、



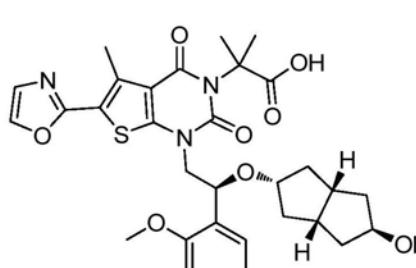
(46) 、



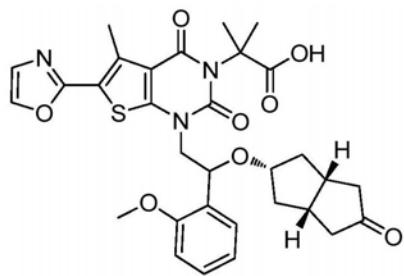
(48) 、



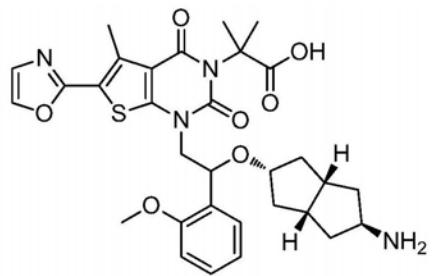
(50) 、



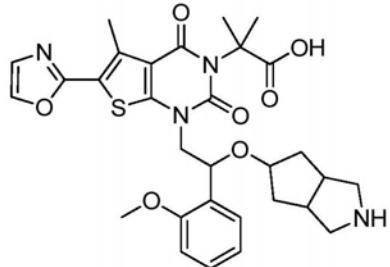
(52) 、



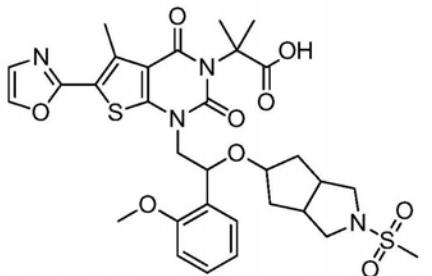
(53) 、



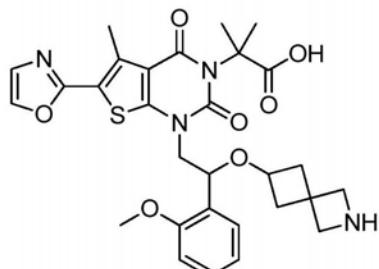
(54) 、



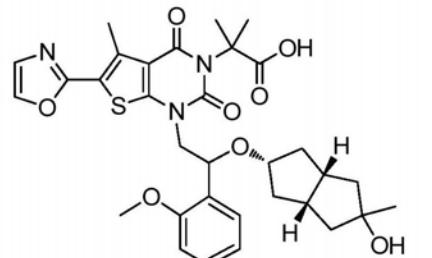
(55) 、



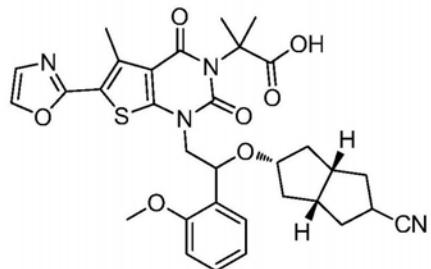
(56) 、



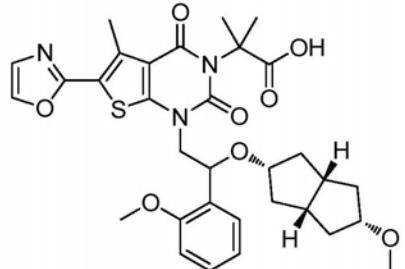
(57) 、



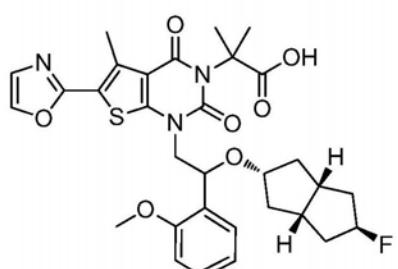
(58) 、



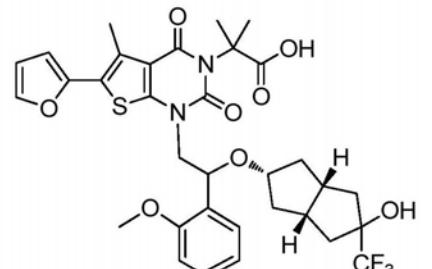
(59) 、



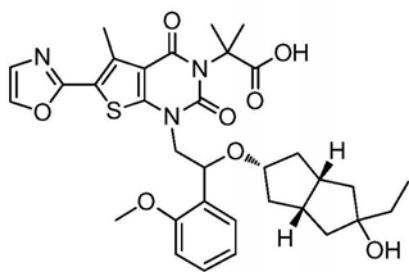
(60) 、



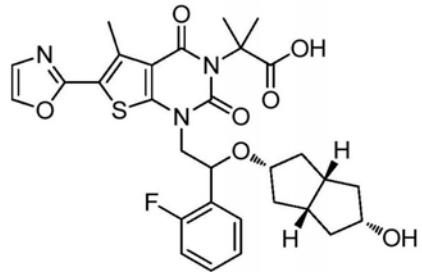
(61) 、



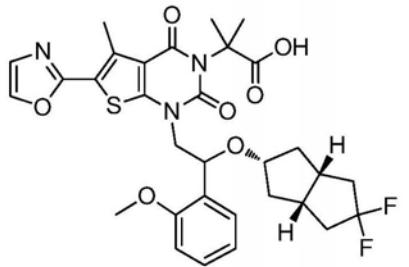
(62) 、



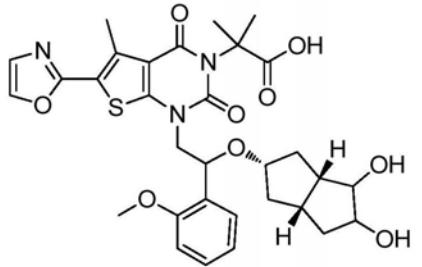
(63) 、



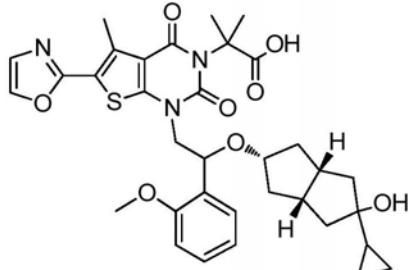
(64) 、



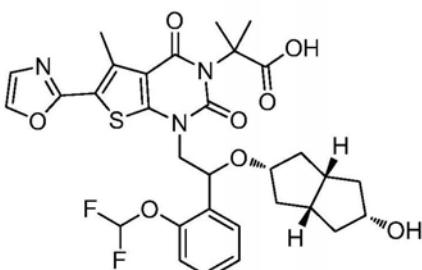
(65) 、



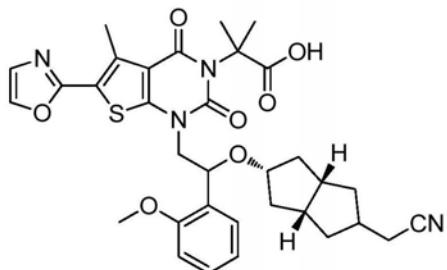
(66) 、



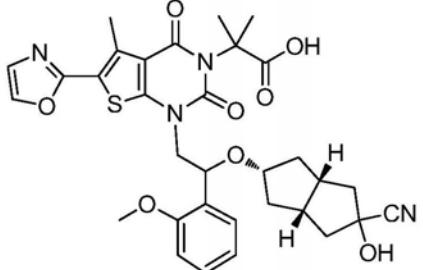
(67) 、



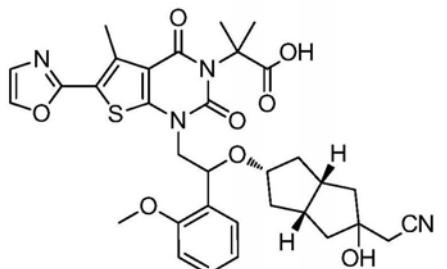
(68) 、



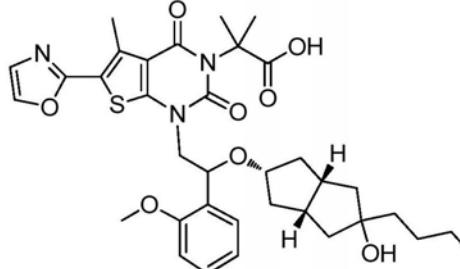
(69) 、



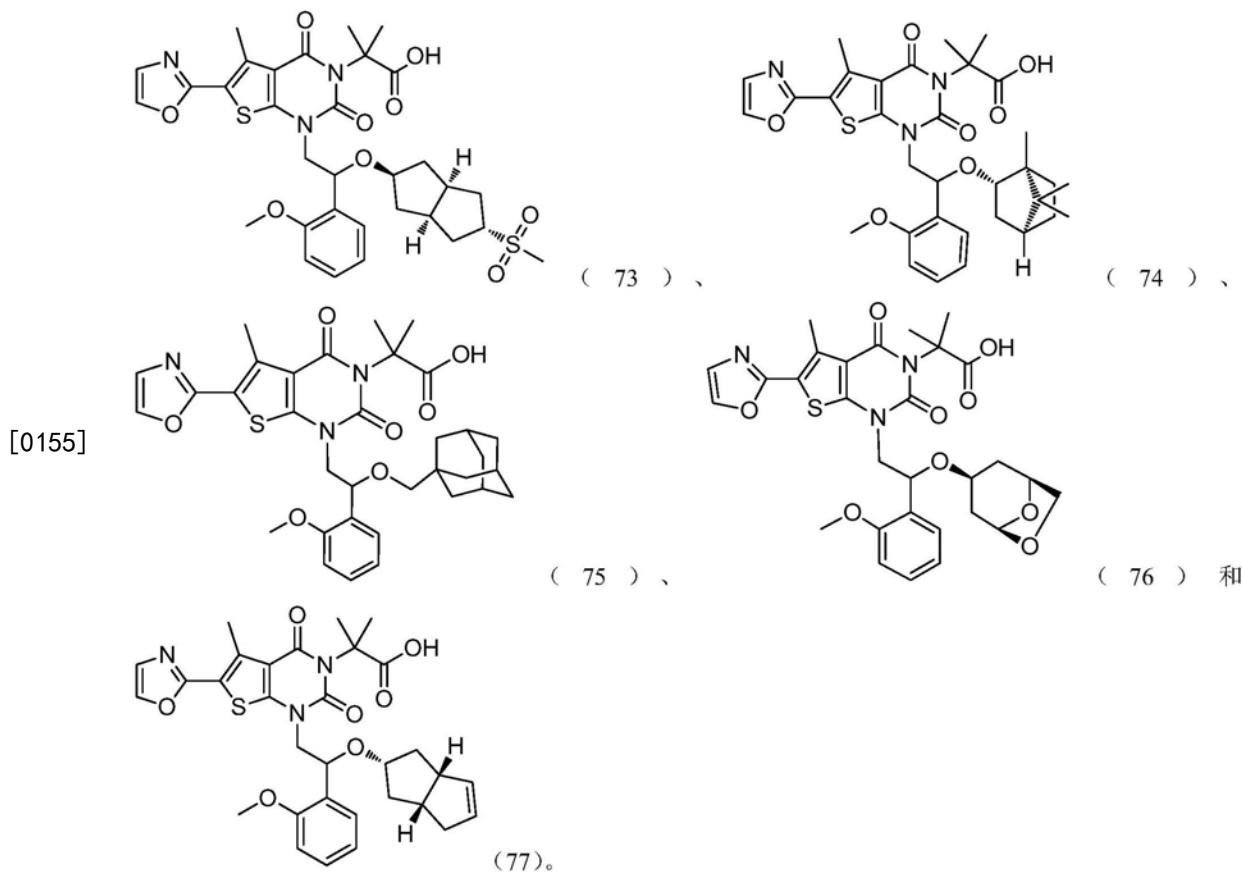
(70) 、



(71) 、



(72) 、



[0156] 一方面,本发明涉及药物组合物,该药物组合物,包含本发明式(I)所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,及其药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物,或它们的组合。

[0157] 一方面,本发明涉及式(I)所述的化合物或其药物组合物在制备用于防护、治疗或减轻患者ACC调节的疾病的药物的用途。

[0158] 其中一些实施例是,本发明所述的乙酰辅酶A羧化酶调节的疾病为代谢障碍和肿瘤病症。

[0159] 在另一些实施例中,本发明所述的乙酰辅酶A羧化酶调节的疾病包括胰岛素抵抗、肥胖症、血脂异常、代谢综合征、II型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪肝炎。

[0160] 在另一些实施例中,本发明所述的肿瘤病症包括乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤和其他皮肤肿瘤、非小细胞性支气管癌、子宫内膜癌、结直肠癌和前列腺癌。

[0161] 本发明一方面涉及预防、处理、治疗或减轻患者ACC调节的疾病的方法,包括使用本发明化合物药学上可接受的有效剂量对患者进行给药。

[0162] 另一方面,本发明涉及式(I)所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0163] 本发明化合物的药物组合物、制剂、给药和化合物及药物组合物的用途

[0164] 本发明的药物组合物的特点包括式(I)的化合物,本发明所列出的化合物和药学上可接受的载体、辅剂或赋形剂。本发明的组合物中化合物的量能有效地治疗或减轻患者ACC调节的疾病。

[0165] 本发明的化合物存在自由形态,或合适的、作为药学上可接受的衍生物。根据本发

明,药学上可接受的衍生物包括,但并不限于,药学上可接受的前药、盐、酯、酯类的盐,或能直接或间接地根据患者的需求给药的其他任何加合物或衍生物,本发明其他方面所描述的化合物,其代谢产物或其残留物。

[0166] 像本发明所描述的,本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体、辅剂、或赋形剂,这些像本发明所应用的,包括任何溶剂、稀释剂或其他液体赋形剂,分散剂或悬浮剂,表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的:In Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st edition,2005,ed.D.B.Troy,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,eds.J.Swarbrick and J.C.Boylan,1988–1999, Marcel Dekker,New York,综合此处文献的内容,表明不同的载体可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的载体媒介与本发明的化合物不相容的范围,例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用,它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0167] 本发明化合物可以作为活性成分与根据常规药物复合技术的药物载体一起均匀结合在混合物中。根据给药所要求的制剂形式,例如口服或者胃肠外的(包括静脉内的),载体可以为各式各样的形式。当制备用于口服剂型的组合物时,可以使用任何常规的药物介质,例如,在制备口服液体药剂例如悬浮液、酏剂和溶液时使用水、乙二醇、油、醇、芳香剂、防腐剂、着色剂等等;或者在制备口服固体制剂例如粉末、硬胶囊和软胶囊和片剂时使用例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、滑润剂、粘合剂、崩解剂等等,其中固体口服制剂是比液体药剂更优选的。

[0168] 因为片剂和胶囊剂容易服用,所以它们代表了最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下明显使用固体药物载体。如果需要的话,可以用标准水溶液或者非水溶液技术将片剂包衣。这样的组合物和制剂应当含有至少百分之0.1的活性化合物。当然,可以改变在这些组合物中的活性化合物的百分比,并且该百分比可以方便地在单位重量的约2%~约60%之间。在这样的治疗上使用的组合物中的活性化合物的量是这样的以使得可以得到有效的剂量。也可以以例如液滴或者喷雾剂的形式经鼻内给药该活性化合物。

[0169] 所述片剂、药丸、胶囊剂等也可以包含:粘合剂(比如黄蓍树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或者明胶);赋形剂(比如磷酸二钙);崩解剂(比如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸);滑润剂(比如硬脂酸镁);和甜味剂(比如蔗糖、乳糖或者糖精)。当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的材料以外,它可以包含液体载体(比如脂肪油)。

[0170] 可以存在各种各样的其它材料作为包衣或者来改变所述剂量单位的外形。例如,片剂可以用虫胶、糖或者两者进行包衣。除了所述活性成分以外,糖浆剂或者酏剂可以包含作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯或丙酯、染料和调味剂(例如樱桃味或者橙味的)。

[0171] 在本发明的范围内还包括眼科制剂、眼用软膏、散剂、溶液等。

[0172] 本发明的化合物也可以经胃肠外给药。可以在水中与表面活性剂(比如羟丙基纤维素)适当地混合来制备这些活性物质的溶液或者悬浮液。在甘油、液体聚乙二醇及其混合物中,和在油中,也可以制备分散剂。在贮存和使用的常规条件下,这些制剂含有防腐剂

以防止微生物的生长。

[0173] 适于注射用途的药品形式包括无菌水溶液或者分散剂和用于即时制备无菌可注射溶液或者分散剂的无菌粉末。在所有的情况下,所述药品形式都必须是无菌的并且必须是以容易注射的形式存在的流体。它在制造和贮存的条件下必须是稳定的并且必须在抗微生物比如细菌和真菌的污染作用的条件下保存。载体可以是溶剂或者分散介质,其含有,例如:水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、它们适合的混合物和植物油。

[0174] 可以使用任何适合的给药方法来向哺乳动物,尤其是人提供有效剂量的本发明化合物。例如,可以使用经口、经直肠、经局部、经胃肠外、经眼、经肺、经鼻等给药方法。剂型包括片剂、锭剂、分散剂、悬浮剂、溶液剂、胶囊剂、乳剂、软膏剂、气溶胶等。优选本发明的化合物经口服给药。

[0175] 本发明化合物、药物组合物或其组合的治疗有效剂量取决于个体的种属、体重、年龄和个体情况、待治疗的障碍或疾病或其严重程度。普通技术的医师、临床医师或兽医能容易地确定每种活性成分预防、治疗所述障碍或疾病或抑制所述障碍或疾病进展所需的有效量。

[0176] 当治疗或者预防本发明化合物所指示的ACC调节的病症时,当以约0.1毫克~约100毫克/千克动物体重的每日剂量,优选以单次日剂量、或者以2次到6次每天的分剂量、或者以连续释放的形式施用给药本发明的化合物时获得了大致满意的效果。对于大多数大型哺乳动物,总日剂量为约1.0毫克~约1000毫克,优选约1毫克~约50毫克。对于70公斤的成年人,总日剂量一般为7毫克~约350毫克。可以调整这个剂量方法以提供最佳治疗效果。

[0177] 本发明涉及的化合物、组合物或者其药用盐或其水合物能有效用于预防、处理、治疗或减轻患者由ACC调节的疾病,特别是能有效治疗胰岛素抵抗、肥胖症、血脂异常、代谢综合征、II型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪肝炎等。

[0178] 一般合成方法

[0179] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0180] 所属领域的技术人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0181] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company, 使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0182] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-

二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0183] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0184] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱的测试条件为,室温条件下,布鲁克(Bruker)400MHz或600MHz的核磁仪,以CDCl₃,d⁶-DMSO,CD₃OD或d⁶-丙酮为溶剂(报导以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.25ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰),d(doublet,双峰),t(triplet,三重峰),m(multiplet,多重峰),br(broadened,宽峰),dd(doublet of doublets,双二重峰),q(quartet,四重峰),dt(doublet of triplets,双三重峰),tt(triplet of triplets,三三重峰),dddd(doublet of doublet of doublet of doublets,双双双二重峰),qd(quartet of doublets,四双重峰),ddd(doublet of doublet of doublets,双双二重峰),td(triplet of doublets,三双重峰),dq(doublet of quartets,双四重峰),ddt(doublet of doublet of triplets,双双三重峰),tdt(doublet of triplet of doublets,三双二重峰),tdtd(doublet of triplet of doublets,双三二重峰)。偶合常数,用赫兹(Hz)表示。

[0185] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备G1312A二元泵和a G1316A TCC(柱温保持在30℃)的Agilent 6320系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315B DAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0186] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备G1311A四元泵和G1316A TCC(柱温保持在30℃)的Agilent 6120系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315D DAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0187] 以上两种光谱仪都配备了Agilent Zorbax SB-C18柱,规格为2.1×30mm,5μm。注射体积是通过样品浓度来确定;流速为0.6mL/min;HPLC的峰值是通过在210nm和254nm处的UV-Vis波长来记录读取的。流动相为0.1%的甲酸乙腈溶液(相A)和0.1%的甲酸超纯水溶液(相B)。梯度洗脱条件如表1所示:

[0188] 表1:低分辨率质谱流动相的梯度洗脱条件

时间(min)	A (CH ₃ CN, 0.1% HCOOH)	B (H ₂ O, 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

[0190] 化合物纯度是通过Agilent 1100系列高效液相色谱(HPLC)来评价的,其中UV检测在210nm和254nm处,Zorbax SB-C18柱,规格为2.1×30mm,4μm,10分钟,流速为0.6mL/min,5-95%的(0.1%甲酸乙腈溶液)的(0.1%甲酸水溶液),柱温保持在40℃。

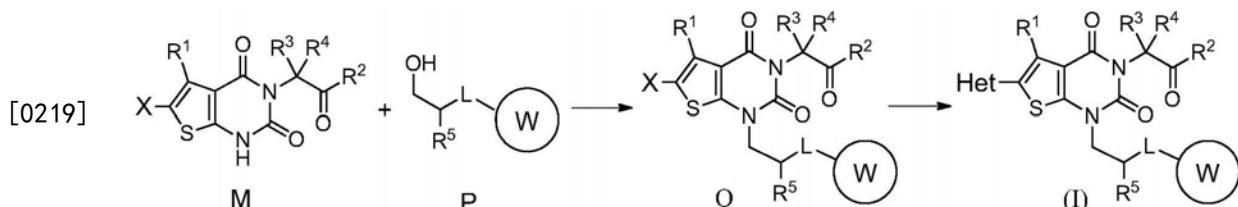
[0191] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0192] CDCl₃ 氯代氯仿

[0193] CD₃OD 氯代甲醇

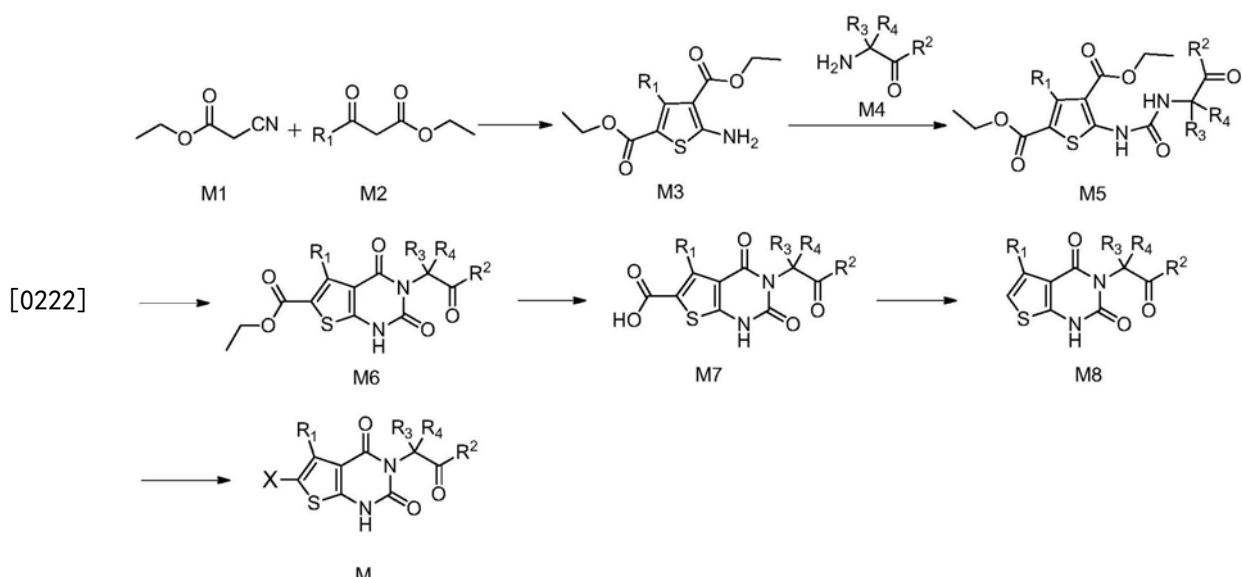
[0194] DMF N,N-二甲基甲酰胺

- [0195] DMSO 二甲基亚砜
[0196] DMSO-d₆ 氚代二甲基亚砜
[0197] DCM 二氯甲烷
[0198] EtOAc, EA 乙酸乙酯
[0199] g 克
[0200] H₂O 水
[0201] HCl 氯化氢/盐酸
[0202] PE 石油醚
[0203] Pd/C, Pd-C 钯/碳
[0204] mg 毫克
[0205] M 摩尔每升
[0206] MeOH 甲醇
[0207] mol 摩尔
[0208] mmol 毫摩尔
[0209] MPa 兆帕
[0210] mL 毫升
[0211] NaOH 氢氧化钠
[0212] THF 四氢呋喃
[0213] TBDPS 叔丁基二苯基硅基
[0214] TBS 叔丁基二甲基硅基
[0215] μL 微升
[0216] 合成方案
[0217] 制备本发明公开化合物的典型合成步骤如下面的合成方案所示。除非另外说明，Het、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L和W具有本发明所述的含义。
[0218] 合成方案1



[0220] X表示离去基团,包括但不限于卤原子、甲磺酰基氨基、对甲基苯磺酰基氨基等;化合物Q可以通过化合物M和化合物P发生Mitsunobu反应而得到。化合物Q最后通过偶联反应得到化合物(I)。

[0221] 中间体M的合成



[0223] 化合物M3可通过化合物M1、化合物M2及升华硫在碱性条件下于适当的溶剂中环化得到。所述碱，包括但不限于吗啉；所述溶剂包括但不限于乙醇。

[0224] 化合物M5可通过化合物M3、化合物M4和N,N'-羰基二咪唑在碱性条件下于适当的溶剂中反应得到。所述碱，包括但不限于三乙胺；所述溶剂包括但不限于二氯甲烷。

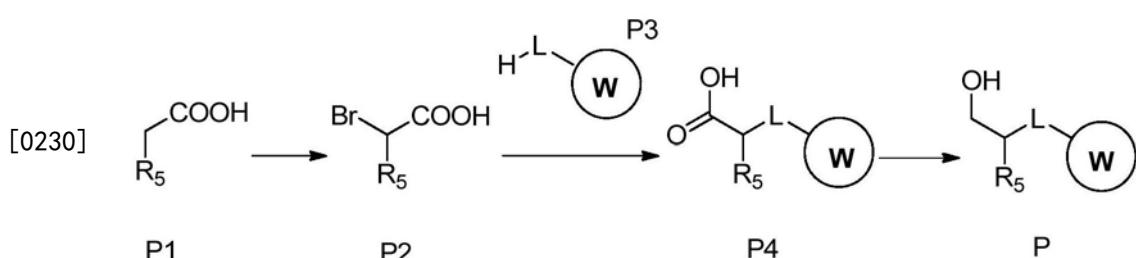
[0225] 化合物M6可以通过化合物M5在碱性条件下于适当的溶剂中进行缩合反应得到。所述碱，包括但不限于乙醇钠等；所述溶剂包括但不限于乙醇。

[0226] 化合物M7可以通过化合物M6在碱性条件下于适当的溶剂中进行水解得到。所述碱，包括但不限于氢氧化钠等；所述溶剂包括但不限于甲醇和水的混合液。

[0227] 化合物M8可以通过化合物M7和乙酸银在碱性条件下于适当的溶剂中进行脱羧反应得到。所述碱，包括但不限于碳酸钾等；所述溶剂包括但不限于N-甲基吗啉。

[0228] 化合物M可以通过化合物M8于适当的溶剂中经卤化反应得到。所述溶剂包括但不限于甲醇、冰乙酸等。

[0229] 中间体P的合成



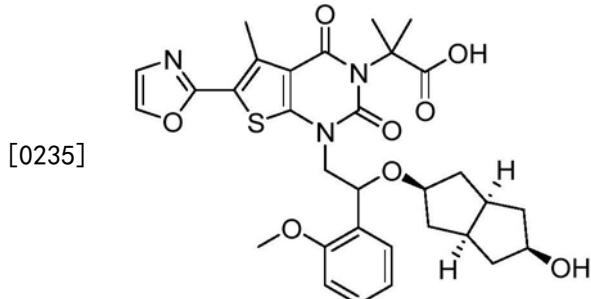
[0231] 化合物P2可以通过化合物P1和N-溴代丁二酰亚胺在催化剂作用下于适当的溶剂中发生自由基反应得到。作为所述催化剂，包括但不限于偶氮二异丁腈；所用溶剂包括但不限于四氯化碳。

[0232] 化合物P4可以通过化合物P2和化合物P3在碱性条件下于适当的溶剂中发生取代反应得到。作为所述碱，包括但不限于氢化钠；所用溶剂包括但不限于四氢呋喃。

[0233] 化合物P可以通过化合物P4在还原剂作用下于适当的溶剂中发生还原反应得到。作为所述还原剂，包括但不限于氢化铝锂；所用溶剂包括但不限于四氢呋喃。

具体实施方式

[0234] 实施例1:2-[1-[2-[[(3aS,6aR)-5-羟基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0236] 步骤1 5-氨基-3-甲基-噻吩-2,4-二甲酸二乙酯

[0237] 在室温下,将氰基乙酸乙酯(30.00g, 260.0mmol)、乙酰乙酸乙酯(33.83g, 260.0mmol)、升华硫(8.36g, 260.0mmol)溶于无水乙醇(60mL)中,升温至45℃,缓慢滴加吗啉(34.0 mL, 390mmol)至体系中,滴加完后升温至60℃搅拌4小时。加入水(350mL)淬灭反应,搅拌下冷却至室温,析出大量固体,抽滤,滤饼用30%乙醇水溶液(100mL)洗涤,真空干燥得到标题化合物为黄色固体(54.10g, 80.9%)。

[0238] MS (ESI, pos. ion) m/z: 258.2 [M+H]⁺。

[0239] 步骤2 5-[(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧-乙基)氨基甲酰氨基]-3-甲基-噻吩-2,4-二甲酸二乙酯在室温下,将5-氨基-3-甲基-噻吩-2,4-二甲酸二乙酯(20.00g, 77.73mmol)溶解于二氯甲烷(160mL)中,依次加入三乙胺(43.2mL, 311mmol)、N,N'-羰基二咪唑(25.72g, 155.4 mmol)至体系中,搅拌3小时,分批次加入2-氨基-2-甲基-丙酸叔丁酯盐酸盐(16.30g, 81.63 mmol),继续搅拌5小时。加入水(300mL)淬灭反应,分液,有机相用水(300mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经打浆纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=15/1],得到标题化合物为淡黄色固体(29.10g, 84.6%)。

[0240] 步骤3 3-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧-乙基)-5-甲基-2,4-二氧化代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯

[0241] 在室温下,将5-[(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧-乙基)氨基甲酰氨基]-3-甲基-噻吩-2,4-二甲酸二乙酯(58.00g, 131.1mmol)溶解于无水乙醇(550mL)中,加入乙醇钠(36.41g, 524.3 mmol),升温至80℃搅拌过夜。减压浓缩溶液,加入水(600mL),用2N稀盐酸将体系 pH值调到5,析出大量固体,搅拌30分钟,抽滤,滤饼用水(100mL)洗涤,真空干燥,得到标题化合物为淡黄色固体(51.97g, 100%)。未提纯直接进行下一步反应。

[0242] MS (ESI, neg. ion) m/z: 395.1 [M-H]⁻。

[0243] 步骤4 3-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧-乙基)-5-甲基-2,4-二氧化代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

[0244] 在室温下,将3-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧-乙基)-5-甲基-2,4-二氧化代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(51.97g, 131.1mmol)溶解于甲醇(250mL)和四氢呋喃(100mL)中,加入氢氧化钠(21.40g, 524.3mmol)和水(120mL)配制的溶液,加入四丁基溴化铵(4.23g, 13.1mmol),升温至65℃搅拌2.5小时。减压浓缩溶液,加入水(600mL),用 2N 稀

盐酸将体系pH值调到3,析出大量固体,抽滤,滤饼用水(100mL)洗涤,真空干燥,得到标题化合物为灰白色固体(46.74g,96.8%)。

[0245] MS (ESI, neg. ion) m/z: 367.1 [M-H]⁻。

[0246] 步骤5 2-甲基-2-(5-甲基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-6-丙酸叔丁酯

[0247] 在室温下,将3-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧-乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d] 嘧啶-6-甲酸(48.80g,132.5mmol)溶解于N-甲基吡咯烷酮(900mL)中,依次加入碳酸钾(22.00g,159.2mmol)和乙酸银(27.07g,158.9mmol),升温至110℃搅拌2小时。冷却至室温,抽滤,将滤液用水(2L)稀释,乙酸乙酯(500mL x 2)萃取,合并有机相,依次用饱和氯化铵溶液(500mL)和饱和食盐水(200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩溶液,残余物经打浆纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物为灰色固体(20.54g,47.8%)。

[0248] MS (ESI, neg. ion) m/z: 323.1 [M-H]⁻。

[0249] 步骤6 2-(6-溴-5-甲基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0250] 在室温下,将2-甲基-2-(5-甲基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁酯(20.54g,63.32mmol)、三水合乙酸钠(18.96g,139.3mmol)溶解于冰乙酸(300mL)中,缓慢滴加溴素(3.57mL,69.7mmol)到体系中,滴加完后,室温搅拌1小时,加入水(100mL)淬灭反应,析出大量固体,抽滤,滤饼用乙酸乙酯(500mL)溶解,有机相依次用饱和硫代硫酸钠溶液(100mL)和饱和食盐水(200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经打浆纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物为白色固体(25.00g,92.2%)。

[0251] MS (ESI, pos. ion) m/z: 426.0 [M+Na]⁺;

[0252] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.66 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.48 (s, 9H)。

[0253] 步骤7 (3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧己环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-醇

[0254] 在冰浴,氮气保护下,将硼氢化钠(5.78g,150.0mmol)分批次加入到溶解有(3aR,6aS)-5',5'-二甲基螺[1,3,3a,4,6,6a-六氢并环戊二烯-5,2'-1,3-二氧六环]-2-酮(24.50g, 109.2mmol)的无水甲醇(40mL)溶液中,在冰浴下搅拌反应2小时。缓慢滴加水(50mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(120mL x 2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为无色油状物(18.00g,72.8%)。

[0255] 步骤8 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基] 氧基-2-(2-甲氧基苯基)乙酸

[0256] 在冰浴,氮气保护下,将氢化钠(1.95g,48.8mmol)分批次加入到溶解有(3'aR,6'aS)-5,5- 二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-醇(3.09g,13.7mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中,混合物在冰浴下搅拌15分钟,将用无水四氢呋喃(10mL)溶解的2-溴-2-(甲氧基苯基)乙酸(3.00g,12.2mmol)缓慢滴加到上述体系中,滴加完后,移至室温继续搅拌4小时。在冰浴下,缓慢滴加水(30mL)淬灭反应,用乙酸

乙酯(30mL x 2)萃取,收集水相,用2N的盐酸将水相pH值调到3,用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取水相,合并有机相,用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(2.20g,46.0%)。直接进行下一步反应。

[0257] 步骤9 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙醇

[0258] 在冰浴下,将氯化铝锂(0.44g,11.0mmol)分批次加入到溶解有2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(2.20g,5.63mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中,待体系稳定后移至室温搅拌2小时。在冰浴下,缓慢滴加入水(0.44mL)淬灭反应,然后再缓慢滴加15%的氢氧化钠溶液(0.44mL),接着再向其体系中滴加水(1.32mL),将其置于室温下搅拌15分钟,加入无水硫酸钠,继续搅拌15分钟,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为无色油状物(1.30g,61.3%)。

[0259] MS (ESI, pos. ion) m/z: 399.3 [M+Na]⁺。

[0260] 步骤10 2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-6-溴-5-甲基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0261] 在室温下,将2-(6-溴-5-甲基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-2-甲基-丙酸叔丁酯(1.45g,3.60mmol)、2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(1.30g,3.45mmol)、三苯基膦(1.80g,6.79 mmol)溶解于无水四氢呋喃(15mL)中,氮气氛围下缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.40 g,6.79mmol)到上述体系中,室温搅拌12小时,减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为白色固体(1.70g,64.6%)。

[0262] 步骤11 2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0263] 在室温、氮气保护下,将2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-6-溴-5-甲基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(1.70g,2.23mmol)、2-(三正丁基锡基)恶唑(4.00g,11.2mmol)溶解于甲苯(20mL)中,加入四三苯基膦钯(1.30g,1.12mmol),升温至110℃搅拌8小时。减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=8/1],得到标题化合物为白色固体(0.75g,45.0%)。

[0264] 步骤12 2-[1-[2-[[(3'aR,6'aS)-5-氧-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氨基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0265] 在室温下,将2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.75g,1.0mmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中,加入2,2,2-三氟乙酸(2mL),搅拌4小时。减压浓缩溶液,残余物

经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1]，得到标题化合物为淡黄色固体g(0.500g, 82.0%)。

[0266] MS (ESI, pos. ion) m/z: 608.3 [M+H]⁺。

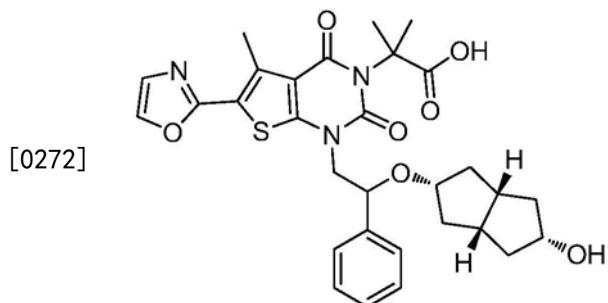
[0267] 步骤13 2-[1-[2-[[(3aS,6aR)-5-羟基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0268] 在冰浴，氮气保护下，将硼氢化钠(0.10g, 2.6mmol)分批次加入到溶解有 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氧-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸(0.500g, 0.82 mmol)的无水甲醇(10mL)溶液中，室温搅拌反应6小时。缓慢滴加水(10mL)淬灭反应，乙酸乙酯(20mL x 2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(20mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩滤液，残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1]，得到标题化合物为白色固体(0.43g, 86.0%)。

[0269] MS (ESI, pos. ion) m/z: 632.2 [M+Na]⁺;

[0270] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.32 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H).

[0271] 实施例2:2-[1-[2-[[(3aS,6aR)-5-羟基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-苯基-乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

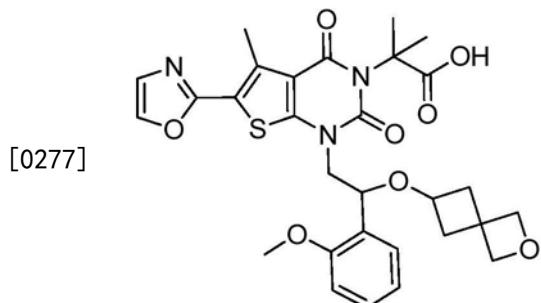


[0273] 合成化合物:2-[1-[2-[[(3aS,6aR)-5-羟基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-苯基-乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸，以 2-溴-2-苯基乙酸(0.800g, 3.72mmol)为原料参照实施例1的合成方法制备所得。得到标题化合物为白色固体(0.22g, 95.0%)。

[0274] MS (ESI, pos. ion) m/z: 580.3 [M+H]⁺;

[0275] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J=0.5Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.22 (d, J=0.6Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 2H).

[0276] 实施例3:2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-恶螺[3.3]庚烷-2-氧基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0278] 步骤1 2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-恶螺[3.3]庚烷-2-氧基)乙酸

[0279] 在冰浴,氮气保护下,将氢化钠(1.10g,27.5mmol)分批次加入到溶解有6-恶螺[3.3]庚烷-2-醇(0.86g,7.5mmol)的无水四氢呋喃(22mL)溶液中,混合物在冰浴下搅拌30分钟,将用无水四氢呋喃(5mL)溶解的2-溴-2-(甲氧基苯基)乙酸(1.68g,6.86mmol)缓慢滴加到上述体系中,滴加完后,移至室温继续搅拌4小时。在冰浴下,缓慢滴加水(30mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取,收集水相,用1N的盐酸将水相pH值调到3,异丙醚(30mL x 2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(1.91g,100%)。直接进行下一步反应。

[0280] 步骤2 2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-恶螺[3.3]庚烷-2-氧基)乙醇

[0281] 在冰浴下,将四氢铝锂(0.39g,10mmol)分批次加入到溶解有2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-恶螺[3.3]庚烷-2-氧基)乙酸(1.91g,6.86mmol)的无水四氢呋喃(30mL)溶液中,待体系稳定后移至室温搅拌40分钟。在冰浴下,缓慢滴加入水(10mL)淬灭反应,乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为无色油状物(0.700g,38.6%)。

[0282] 步骤3 2-[6-溴-1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-恶螺[3.3]庚烷-2-氧基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0283] 在室温下,将2-(6-溴-5-甲基-2,4-二氧代-1氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-2-甲基-丙酸叔丁酯(1.12g,2.78mmol)、2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-恶螺[3.3]庚烷-2-氧基)乙醇(0.610g,2.31 mmol)、三苯基膦(1.24g,4.63mmol)溶解于无水四氢呋喃(15mL)中,氮气置换体系中的空气。缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.95mL,4.7mmol)到上述体系中,室温搅拌22.5小时,减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=8/1],得到标题化合物为白色固体(1.05g,70.0%)。

[0284] 步骤4 2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-恶螺[3.3]庚烷-2-氧基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0285] 在室温、氮气保护下,将2-[6-溴-1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-恶螺[3.3]庚烷-2-氧基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(1.05g,1.62mmol)、2-(三正丁基锡基)恶唑(1.16g,3.24mmol)溶解于甲苯(10mL)中,加入四三苯基膦钯(0.56g, 0.48mmol),升温至110℃搅拌23.5h。减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1],得到标题化合物为白色固体(0.470g,

46.0%）。

[0286] MS (ESI, pos. ion) m/z: 660.2 [M+Na]⁺。

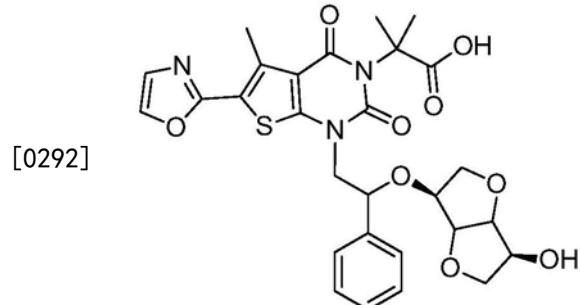
[0287] 步骤5 2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-恶螺[3.3]庚烷-2-氧基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0288] 在室温下,将2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-恶螺[3.3]庚烷-2-氧基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.270g, 0.423mmol)溶解于二氯甲烷(12mL)中,加入2,2,2-三氟乙酸(2mL),搅拌3小时。减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1],得到标题化合物为白色固体(0.050g, 20.0%)。

[0289] MS (ESI, pos. ion) m/z: 582.3 [M+H]⁺;

[0290] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.18–5.12 (m, 1H), 4.61–4.51 (m, 4H), 4.21–4.12 (m, 1H), 4.12–4.03 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77–3.68 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.48–2.37 (m, 2H), 2.12–2.06 (m, 1H), 1.95–1.89 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

[0291] 实施例4:2-[1-[2-[(3S,6S)-3-羟基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-2-苯基-乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0293] 步骤1 (3S,6S)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0294] 氮气保护下,将叔丁基二甲基氯硅烷(4.60g, 30.5mmol)缓慢加入到(3S,6S)-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二醇(4.00g, 27.4mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中,加入咪唑(2.90g, 42.2mmol),室温下搅拌反应22小时。缓慢滴加水(100 mL),乙酸乙酯(120mL x 2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1],得到标题化合物为无色油状物(3.20g, 47.8%)。

[0295] 步骤2 2-[[(3S,6S)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-2-苯基-乙酸

[0296] 在冰浴,氮气保护下,将氢化钠(1.30g, 30.7mmol)分批次加入到溶解有(3S,6S)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(2.00g, 7.68mmol)的无水四氢呋喃(25mL)溶液中,搅拌15分钟,将用无水四氢呋喃(10mL)溶解的2-溴-2-苯基乙酸(1.85g, 8.45mmol)缓慢滴加到上述体系中,滴加完后,移至室温继续搅拌12小时。在冰浴下,缓慢滴加水(20mL)淬灭反应,乙酸乙酯(30mL x 2)洗涤水相,

收集水相,用2N的盐酸将水相pH值调到5,用乙酸乙酯(50mL × 2)萃取水相,合并有机相,饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(1.80g,59.4%)。直接进行下一步反应。

[0297] MS (ESI, pos. ion) m/z: 417.2 [M+Na]⁺。

[0298] 步骤3 2-[[(3S,6S)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-2-苯基-乙醇

[0299] 在冰浴下,将氢化铝锂(0.50g,13.0mmol)分批次加入到溶解有2-[[(3S,6S)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-2-苯基-乙酸(2.48g, 6.29mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中,待体系稳定后移至室温搅拌2小时。在冰浴下,缓慢滴加水(0.50mL)淬灭反应,然后再缓慢滴加15%的氢氧化钠水溶液(0.50mL),接着再向其体系中滴加水(1.50mL),室温下搅拌15分钟,加入无水硫酸钠,继续搅拌15分钟,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物为无色油状物(0.60g,25.0%)。

[0300] MS (ESI, pos. ion) m/z: 403.1 [M+Na]⁺。

[0301] 步骤4 2-[6-溴-1-[2-[[(3S,6S)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-2-苯基-乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0302] 在室温下,将2-(6-溴-5-甲基-2,4-二氧代-1氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.58g,1.4mmol)、2-[[(3S,6S)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-2-苯基-乙醇(0.53g,1.4mmol)、三苯基膦(0.75g,2.8mmol)溶解于无水四氢呋喃(15mL)中,氮气氛围下缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.56g,2.7 mmol)到上述体系中,室温搅拌12小时,减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为白色固体(0.71g,67.0%)。

[0303] 步骤5 2-[1-[2-[[(3S,6S)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-2-苯基-乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0304] 在室温、氮气保护下,将2-[6-溴-1-[2-[[(3S,6S)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-2-苯基-乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.17g,0.22mmol)、2-(三正丁基锡基)恶唑(0.29g, 0.67mmol)溶解于甲苯(10mL)中,加入四(三苯基膦)钯(0.12g, 0.11mmol),升温至110℃搅拌12小时。减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=6/1],得到标题化合物为白色固体(0.10g,60.0%)。

[0305] MS (ESI, pos. ion) m/z: 777.2 [M+Na]⁺。

[0306] 步骤6 2-[1-[2-[[(3S,6S)-3-羟基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-2-苯基-乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0307] 在室温下,将2-[1-[2-[[(3S,6S)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-2-苯基-乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.42g,0.56mmol)溶解于二氯甲烷

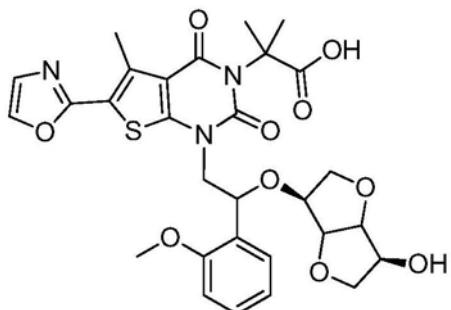
(8mL) 中,加入2,2,2-三氟乙酸(4mL),搅拌4小时。减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1],得到标题化合物为淡黄色固体(0.22g,68.0%)。

[0308] MS (ESI, pos. ion) m/z: 584.2 [M+H]⁺;

[0309] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.50–7.35 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 5.15–5.10 (m, 1H), 4.45 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.35 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.25 (d, J=14.4Hz, 1H), 4.18–4.11 (m, 1H), 4.04–3.96 (m, 1H), 3.95–3.87 (m, 1H), 3.86–3.82 (m, 1H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.47 (t, J=8.2Hz, 1H), 3.04 (t, J=8.4Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

[0310] 实施例5:2-[1-[2-[(3S,6S)-3-羟基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0311]

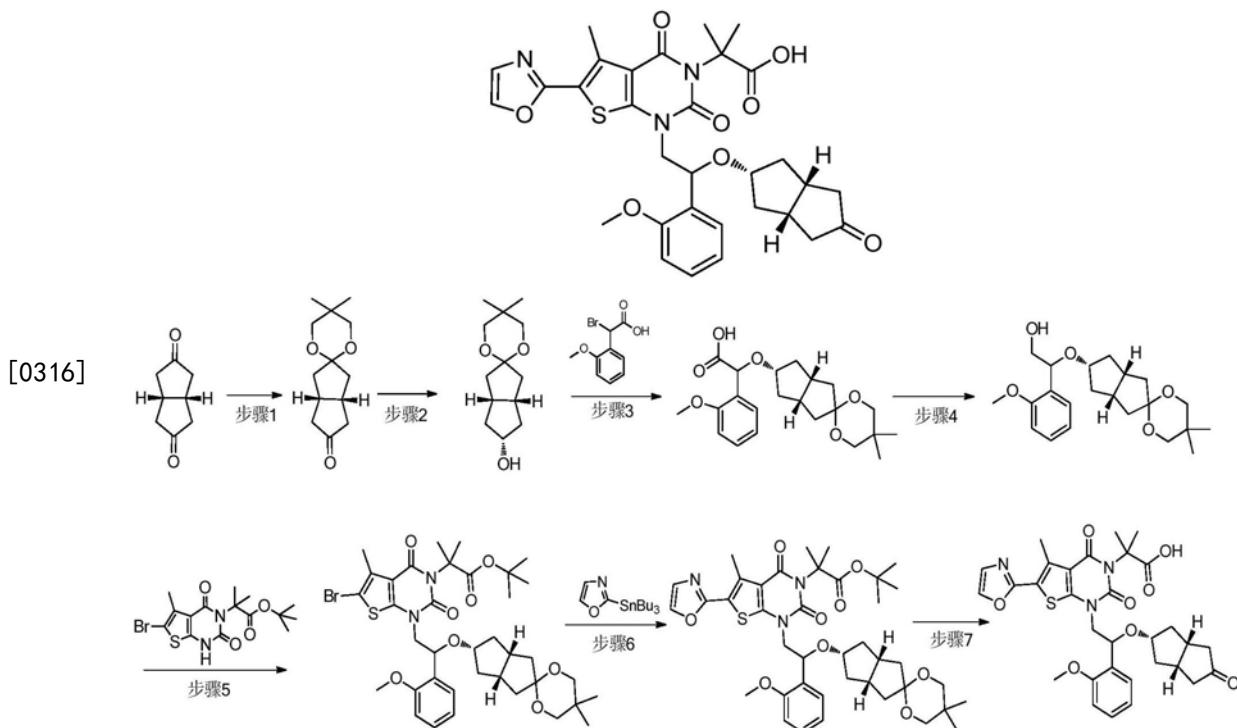


[0312] 合成化合物:2-[1-[2-[(3S,6S)-3-羟基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸,以2-溴-2-(甲氧基苯基)乙酸(1.35g,5.51mmol)为原料参照实施例4的合成方法制备所得。得到标题化合物为淡黄色固体(0.45g,74.0%)。

[0313] MS (ESI, pos. ion) m/z: 636.1 [M+Na]⁺;

[0314] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.52–7.45 (m, 1H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.55–5.46 (m, 1H), 4.45 (t, J=4.7Hz, 1H), 4.36 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.22–4.06 (m, 3H), 4.01–3.93 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84–3.78 (m, 1H), 3.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.24 (t, J=8.1Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

[0315] 实施例6:2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-氧基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-恶唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0317] 步骤1 (3aR,6aS)-5',5'-二甲基螺[1,3,3a,4,6,6a-六氢并环戊二烯-5,2'-1,3-二氧六环]-2-酮

[0318] 将1,3,3a,4,6,6a-六氢并环戊二烯-2,5-二酮(20.00g,144.8mmol)以及2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇(16.00g,153.6mmol)溶于甲苯(100.00mL)中,加入对甲基苯磺酸(2.50g,14.4mmol),然后升温至115℃回流搅拌过夜。停止反应,将反应液直接减压浓缩,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为白色固体(13.60g,41.89%)。

[0319] 步骤2 (3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-醇

[0320] 在冰浴、氮气保护下,将硼氢化钠(5.78g,150.0mmol)分批次加入到溶解有 (3aR,6aS)-5',5'-二甲基螺[1,3,3a,4,6,6a-六氢并环戊二烯-5,2'-1,3-二氧六环]-2-酮(24.50g, 109.2mmol)的无水甲醇(40mL)溶液中,搅拌反应2小时。缓慢滴加水(50mL)淬灭反应,乙酸乙酯(120mL x 2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤一次,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为无色油状物(18.00g,72.8%)。

[0321] 步骤3 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基] 氧基-2-(2-甲氧基苯基)乙酸

[0322] 在冰浴、氮气保护下,将氢化钠(1.95g,48.8mmol)分批次加入到溶解有 (3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-醇(3.09g,13.7mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中,搅拌15分钟,将用无水四氢呋喃(10mL)溶解的2-溴-2-(甲氧基苯基)乙酸(3.00g,12.2mmol)缓慢滴加到上述体系中,滴加完后,移至室温继续搅拌4小时。在冰浴下,缓慢滴加水(30mL)淬灭反应,乙酸乙酯(30mL x 2)萃取,收集水相,用2N的稀盐酸将水相pH值调到3,乙酸乙酯(30mL x 2)萃取水相,合并有机

相,饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤一次,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(2.20g,46.0%)。

[0323] 步骤4 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙醇

[0324] 在冰浴下,将氢化铝锂(0.44g,11.0mmol)分批次加入到溶解有2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(2.20g,5.63mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中,待体系稳定后移至室温搅拌2小时。在冰浴下,依次缓慢滴加水(0.44mL),10%氢氧化钠水溶液(0.44mL)和水(1.32 mL),室温下搅拌15分钟,加入无水硫酸钠,继续搅拌15分钟,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为无色油状物(1.30 g,61.3%)。

[0325] MS (ESI, pos. ion) m/z: 399.3 [M+Na]⁺。

[0326] 步骤5 2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-6-溴-5-甲基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0327] 在室温下,将2-(6-溴-5-甲基-2,4-二氧化代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-2-甲基-丙酸叔丁酯(1.45g,3.60mmol)(合成方法见实施例1步骤6)、2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(1.30g, 3.45mmol)、三苯基膦(1.80g,6.79mmol)溶解于无水四氢呋喃(15mL)中,氮气氛围下缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.40g,6.79mmol),室温搅拌12小时,减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为白色固体(1.70 g,64.6%)。

[0328] 步骤6 2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0329] 在室温、氮气保护下,将2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-6-溴-5-甲基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(1.70g,2.23mmol)、2-(三正丁基锡基)噁唑(4.00g,11.2mmol)溶解于甲苯(20mL)中,加入四(三苯基膦)钯(1.30g,1.12 mmol),升温至110℃搅拌8小时。减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=8/1],得到标题化合物为白色固体(0.75g,45.0%)。

[0330] 步骤7 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-氨基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氨基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

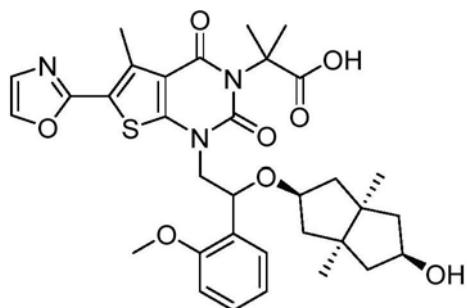
[0331] 在室温下,将2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d] 嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.75g,1.0mmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中,加入2,2,2-三氟乙酸(2mL),搅拌4小时。减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为淡黄色固体

(0.500g, 82.0%)。

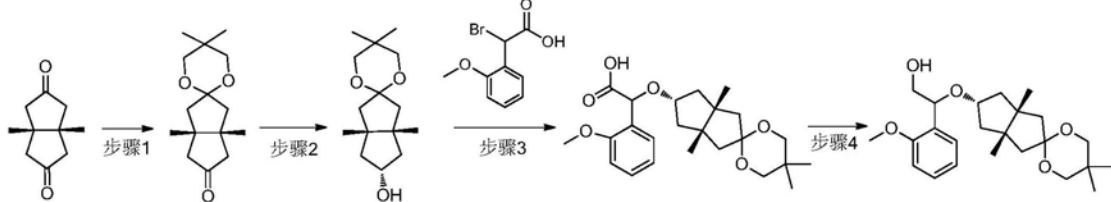
[0332] MS (ESI, pos. ion) m/z : 608.3 [M+H]⁺;

[0333] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.49 (d, J =6.9Hz, 1H), 7.34–7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, J =7.1Hz, 1H), 6.85 (d, J =7.7Hz, 1H), 5.31 (t, J =5.5Hz, 1H), 4.18–4.03 (m, 2H), 3.96–3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.70–2.58 (m, 2H), 2.50–2.33 (m, 2H), 2.27–2.09 (m, 2H), 2.06–1.98 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.64–1.52 (m, 2H).

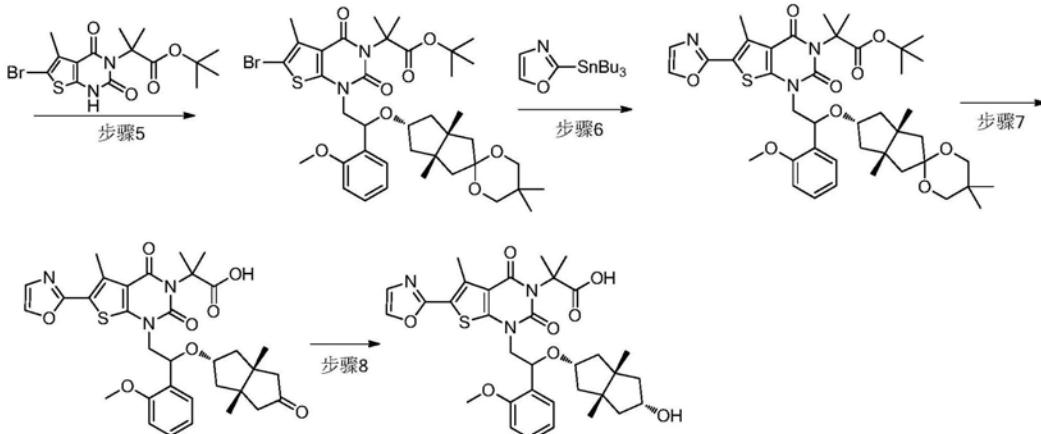
[0334] 实施例7:2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-羟基-3a,6a-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢并环戊二烯-2-基]氨基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基-2-甲基-丙酸



[0335]



[0336]



[0337] 步骤1 (3aR,6aS)-3a,5',5',6a-四甲基螺[1,3,4,6-四氢并环戊二烯-5,2'-1,3-二氧六环]-2-酮

[0338] 氮气保护下,将3a,6a-二甲基-1,3,4,6-四氢并环戊二烯-2,5-二酮(3.00g, 18.0mmol)、2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇(1.90g, 18.2mmol)、对甲基苯磺酸(0.40g, 2.3mmol)溶解于甲苯(20mL)中,升温至115°C搅拌12小时。减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为无色油状物(3.00g, 65.9%)。

[0339] 步骤2 (3'aR,6'aS)-3'a,5,5,6'a-四甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,4,6-四氢-

1H-并环戊二烯]-2'-醇

[0340] 在冰浴、氮气保护下,将硼氢化钠(0.60g,16.0mmol)分批次加入到溶解有(3aR,6aS)-3a,5',5',6a-四甲基螺[1,3,4,6-四氢并环戊二烯-5,2'-1,3-二氧六环]-2-酮(3.00g,11.9 mmol)的无水甲醇(15mL)溶液中,搅拌反应2小时。缓慢滴加水(50mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(120mL x 2)萃取,合并有机相,饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1],得到标题化合物为无色油状物(2.26g,74.7%)。

[0341] 步骤3 2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-四甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙酸

[0342] 在冰浴,氮气保护下,将60%氢化钠(1.20g,30.0mmol)分批次加入到溶解有(3'aR,6'aS)-3'a,5,5,6'a-四甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯]-2'-醇(2.30 g,9.04mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中,混合物在冰浴下搅拌15分钟,将用无水四氢呋喃(10mL)溶解的2-溴-2-(甲氧基苯基)乙酸(1.80g,7.34mmol)缓慢滴加到上述体系中,滴加完后,移至室温继续搅拌4小时。在冰浴下,缓慢滴加水(30mL)淬灭反应,乙酸乙酯(30mL x 2)萃取,收集水相,用2N的盐酸将水相pH值调到3,用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取水相,合并有机相,饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(1.60g,52.1%)。

[0343] MS (ESI, pos. ion) m/z: 419.3 [M+H]⁺。

[0344] 步骤4 2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-四甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙醇

[0345] 在冰浴下,将氢化铝锂(0.45g,12.0mmol)分批次加入到溶解有2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-四甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(1.90g,4.54mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中,待体系稳定后移至室温搅拌2小时。在冰浴下,缓慢滴加水(0.45mL)淬灭反应,然后再缓慢滴加15%的氢氧化钠溶液(0.45mL),接着再向其体系中滴加水(1.35mL),将其置于室温下搅拌15分钟,加入无水硫酸钠,继续搅拌15分钟,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为无色油状物(0.55g, 30.1%)。

[0346] MS (ESI, pos. ion) m/z: 427.3 [M+Na]⁺。

[0347] 步骤5 2-[1-[2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-四甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-6-溴-5-甲基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0348] 在室温、氮气保护下,将2-(6-溴-5-甲基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.60g,1.5mmol)、2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-四甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(0.54g,1.3mmol)、三苯基膦(0.75 g,2.8mmol)溶解于无水四氢呋喃(15mL)中,氮气氛围下缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.56g,2.7mmol)到上述体系中,室温搅拌12小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为白色固体(1.10g,99.0%)。

[0349] 步骤6 2-[1-[2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-四甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,

3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氧基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0350] 在室温、氮气保护下,将2-[1-[2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-四甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氧基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-6-溴-5-甲基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(1.10g,1.39mmol)、2-(三正丁基锡基)噁唑(1.50g,4.19mmol)溶解于甲苯(20mL)中,加入四(三苯基膦)钯(0.80g,0.69mmol),升温至110℃搅拌12小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=8/1],得到标题化合物为白色固体(0.61g,56.0%)。

[0351] 步骤7 2-[1-[2-[(3aS,6aR)-3a,6a-二甲基-5-氧-2,3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0352] 在室温下,将2-[1-[2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-四甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氧基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.61g,0.78mmol)溶解于二氯甲烷(15mL)中,加入2,2,2-三氟乙酸(5mL),搅拌4小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为淡黄色固体(0.36g,72.0%)。

[0353] MS (ESI, pos. ion) m/z: 636.2 [M+H]⁺。

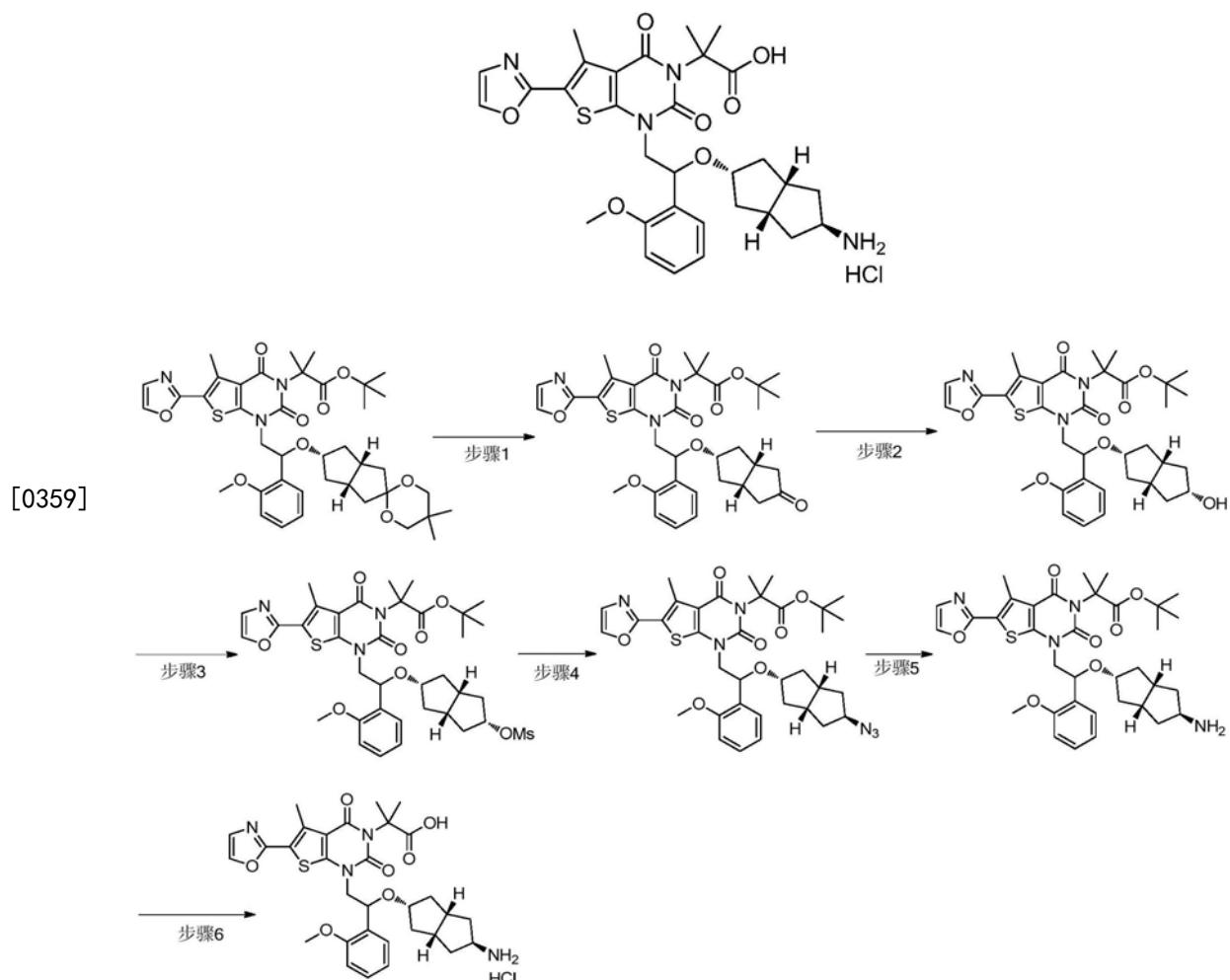
[0354] 步骤8 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-羟基-3a,6a-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0355] 在冰浴、氮气保护下,将硼氢化钠(0.08g,2.0mmol)分批次加入到溶解有2-[1-[2-[(3aS,6aR)-3a,6a-二甲基-5-氧-2,3,4,6-四氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸(0.36g,0.57mmol)的无水甲醇(10mL)溶液中,室温搅拌反应5小时。缓慢滴加水(10mL)淬灭反应,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为白色固体(0.32g,89.0%)。

[0356] MS (ESI, pos. ion) m/z: 638.3 [M+H]⁺;

[0357] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.22-4.01 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

[0358] 实施例8:2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-氨基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸盐酸盐



[0360] 步骤1 2-[1-[2-[[3aR,6aS]-5-氧-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0361] 将2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5'-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-基]氧基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(300mg,0.40mmol)(合成方法见实施例6)溶于四氢呋喃(10mL)中,室温下加入2N盐酸水溶液(6.0mL),搅拌反应24小时。向体系中加入乙酸乙酯(30mL),搅拌10分钟,静置分液,水相再用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,饱和食盐水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(260mg,97.9%)。

[0362] MS (ESI, pos. ion) m/z: 664.2 [M+H]⁺。

[0363] 步骤2 2-[1-[2-[[3aR,6aS]-5-羟基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0364] 将2-[1-[2-[[3aR,6aS]-5-氧-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(260mg,0.39mmol)溶解于乙酸乙酯(10.0mL)中,降温至0℃,分批次加入硼氢化钠(30mg,0.78mmol),搅拌10分钟后移至室温搅拌反应30分钟。将体系降温至0℃,缓慢滴加饱

和氯化铵水溶液 (0.5mL) 淬灭反应,加入水(10mL) 和乙酸乙酯(20mL),搅拌10分钟,静置分液,水相用乙酸乙酯(20mL×2) 萃取,合并有机相,饱和食盐水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为类白色固体(246mg,94.3%)。

[0365] 步骤3 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-甲基磺酰氧-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0366] 将2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-羟基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(240 mg,0.36mmol) 溶于二氯甲烷(5.0mL) 中,加入三乙胺(0.1mL, 0.70mmol),降温至 0℃,滴加甲基磺酰氯(62mg,0.54mmol),保温搅拌反应1小时。向体系中加入水(5.0mL) 淬灭反应,搅拌10分钟,静置分液,水相用二氯甲烷(10.0mL) 萃取,合并有机相,饱和食盐水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=7/3],得到标题化合物为类白色固体(220mg,82.0%)。

[0367] MS (ESI, pos. ion) m/z: 774.2 [M+H]⁺。

[0368] 步骤4 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-叠氮基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0369] 将2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-甲基磺酰氧-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(220mg,0.30mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL) 中,加入叠氮化钠(23mg, 0.35mmol),升温至60℃搅拌反应23小时。向体系中加入水(10mL) 淬灭反应,搅拌 10分钟,静置分液,水相用二氯甲烷(20mL) 萃取,合并有机相,饱和食盐水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=7/3],得到标题化合物为类白色固体(200mg,97.9%)。

[0370] 步骤5 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氨基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0371] 将2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-叠氮基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯 (200mg,0.29mmol) 溶于甲醇(5.0mL) 中,加入10%钯碳(20mg, 0.19mmol),在氢气氛围下,室温反应1.5小时。将体系过滤,滤饼用甲醇(20mL) 淋洗,收集滤液,减压浓缩滤液,得到标题化合物为类白色固体(165mg,85.7%)。

[0372] MS (ESI, pos. ion) m/z: 665.3 [M+H]⁺。

[0373] 步骤6 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氨基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸盐酸盐

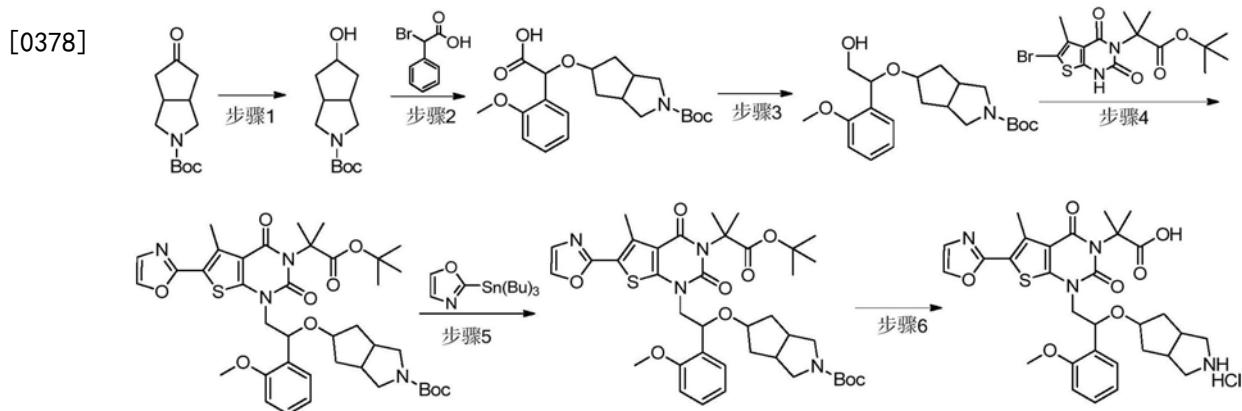
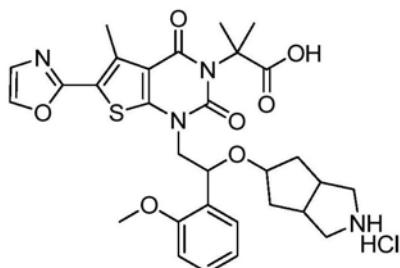
[0374] 将2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氨基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(165 mg,0.25mmol) 溶于氯化氢的乙酸乙酯溶液(5.0mL) 中,室温

搅拌反应10小时。将体系过滤，减压浓缩滤液，残余物经HPLC制备纯化，得到标题化合物为类白色固体(7.0mg, 4.4%)。

[0375] MS (ESI, pos. ion) m/z: 609.2 [M+H]⁺;

[0376] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.29 (d, J=11.9Hz, 2H), 7.08–6.89 (m, 2H), 5.36–5.29 (m, 1H), 4.25–3.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80–3.72 (m, 1H), 3.56–3.43 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.65–2.50 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.77–1.54 (m, 5H).

[0377] 实施例9:2-[1-[2-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸盐酸盐



[0379] 步骤1 5-羟基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯

[0380] 在冰浴、氮气保护下，将硼氢化钠(0.56g, 15.0mmol)分批次加入到溶解有5-氧化-1,3,3a,4,6,6a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(2.50g, 11.1mmol)的无水甲醇(15mL)溶液中，保温搅拌反应2小时。缓慢滴加水(50mL)淬灭反应，乙酸乙酯(120mL x 2)萃取，合并有机相，饱和食盐水(50mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩滤液，残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1]，得到标题化合物为无色油状物(2.50g, 99.1%)。

[0381] 步骤2 2-[2-(2-叔丁氧羰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5-基)氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸

[0382] 在冰浴、氮气保护下，将60%氢化钠(1.00g, 25.0mmol)分批次加入到溶解有5-羟基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(2.50g, 11.0mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中，搅拌15分钟，将用无水四氢呋喃(10mL)溶解的2-溴-2-(甲氧基苯基)乙酸(2.00g, 8.16mmol)缓慢滴加到上述体系中，滴加完后，移至室温继续搅拌4小时。

在冰浴下,缓慢滴加水(30mL)淬灭反应,乙酸乙酯(30mL x 2)萃取,收集水相,用2N的盐酸将水相pH值调到5,用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取水相,合并有机相,饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(2.80g,87.6%)。

[0383] 步骤3 5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯

[0384] 在冰浴下,将氢化铝锂(0.17g,4.3mmol)分批次加入到溶解有2-[(2-叔丁氧羰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5-基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(1.00g,2.55 mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中,待体系稳定后移至室温搅拌2小时。在冰浴下,缓慢滴加入水(0.17mL)淬灭反应,然后再缓慢滴加15%的氢氧化钠溶液(0.17mL),接着再向其体系中滴加水(0.51mL),将其置于室温下搅拌15分钟,加入无水硫酸钠,继续搅拌15分钟,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为无色油状物(0.32g,33.1%)。

[0385] MS (ESI, pos. ion) m/z: 400.3 [M+Na]⁺。

[0386] 步骤4 5-[2-[3-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯

[0387] 在室温、氮气保护下,将2-(6-溴-5-甲基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.95g,2.4mmol)、5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(0.80g,2.1mmol)、三苯基膦(1.10g,4.15mmol)溶解于无水四氢呋喃(25mL)中,氮气氛围下缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.90g,4.4 mmol)到上述体系中,室温搅拌12小时,减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为白色固体(0.78g,48.0%)。

[0388] MS (ESI, pos. ion) m/z: 785.2 [M+Na]⁺。

[0389] 步骤5 5-[2-[3-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 嘧啶-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯

[0390] 在室温、氮气保护下,将5-[2-[3-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 嘙啶-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(0.78g,1.0mmol)、2-(三正丁基锡基)噁唑(1.10g,3.07mmol)溶解于甲苯(20mL)中,加入四三苯基膦钯(0.60g,0.52mmol),升温至110℃搅拌12 小时。减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为白色固体(0.31g,40.0%)。

[0391] MS (ESI, pos. ion) m/z: 773.3 [M+Na]⁺。

[0392] 步骤6 2-[1-[2-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸盐酸盐

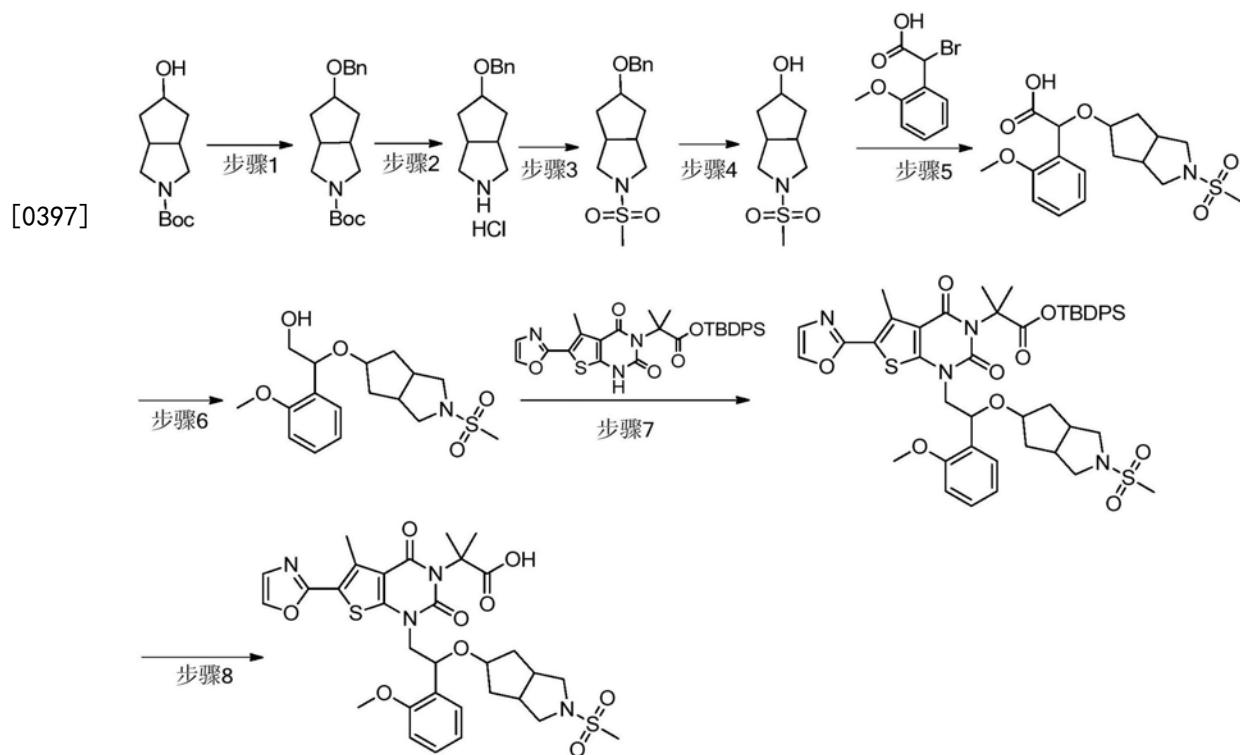
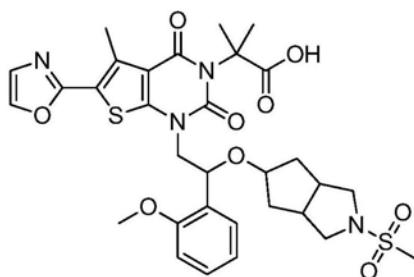
[0393] 在室温下,将5-[2-[3-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 嘙啶-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(0.27g,0.36mmol)溶解于乙酸乙酯(5mL)中,加入

氯化氢的乙酸乙酯溶液(5mL),搅拌4小时。减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为白色固体(0.21g,98.0%)。

[0394] MS (ESI, pos. ion) m/z: 595.8 [M-HCl+H]⁺;

[0395] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06–6.94 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.28–1.22 (m, 3H).

[0396] 实施例10:2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-[2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢化-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5-基]氧基]乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0398] 步骤1 5-苄氧基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯

[0399] 将5-羟基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(2.60g,11.4mmol)溶于四氢呋喃(50mL)中,降温至0℃,分批次加入60%氢化钠(0.686g,17.15mmol),加完后移至室温搅拌30分钟,缓慢滴加溴化苄(2.54g,14.9mmol)至体系中,加完后室温搅拌过夜。将体系缓慢倒入冰水中,乙酸乙酯(300mL×2)萃取,合并有机相,饱和食盐水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石

油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为黄色油状物(2.63g,72.4%)。

[0400] MS (ESI, pos. ion) m/z: 340.5 [M+Na]⁺。

[0401] 步骤2 5-苄氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯盐酸盐

[0402] 将5-苄氧基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯(1.50g,4.73 mmol)溶于氯化氢/乙酸乙酯(15mL)溶液中,室温搅拌反应1小时。将体系直接过滤,滤饼用乙酸乙酯(3mL×3)淋洗,收集滤饼真空干燥得到标题化合物为黄色固体(1.20g, 100%)。未经纯化直接用于下一步反应。

[0403] MS (ESI, pos. ion) m/z: 218.4 [M+H]⁺。

[0404] 步骤3 5-苄氧基-2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯

[0405] 将5-苄氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊二烯并[c]吡咯盐酸盐(1.52g, 6.99mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中,加入三乙胺(2.95mL,21.1mmol),降温至0℃下,缓慢滴加甲基磺酰氯(1.20g,10.49mmol),回室温搅拌反应2.5小时。向体系加入水(10mL)淬灭反应,搅拌10分钟,静置分液,水相用二氯甲烷(20mL×2)萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1],得到标题化合物为类白色固体(1.76g,85.2%)。

[0406] MS (ESI, pos. ion) m/z: 296.3 [M+H]⁺。

[0407] 步骤4 2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5-醇

[0408] 将5-苄氧基-2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯(1.76g, 5.96mmol)溶于甲醇(50mL)中,加入氢氧化钯(176mg,1.25mmol)和冰乙酸(2.0mL),用氢气置换体系3次,在4.0MPa氢气压力下,室温搅拌反应24小时。将体系过滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(1.16g,94.8%)。

[0409] MS (ESI, pos. ion) m/z: 206.1 [M+H]⁺。

[0410] 步骤5 2-(2-甲氧基苯基)-2-[(2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5-基) 氧基]乙酸

[0411] 将2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5-醇(1.16g, 5.65mmol)溶于四氢呋喃(50mL)中,在氮气保护下降温至0℃,加入60%氢化钠(678mg, 16.95mmol),搅拌10分钟,移至室温继续搅拌反应30分钟,加入2-溴-2-(2-氟苯基)乙酸(1.52g,6.22 mmol),室温搅拌反应18小时。将体系倒入冰水(50g)中淬灭反应,加入乙酸乙酯(50mL),搅拌10分钟,静置分液,收集水相,用1N盐酸水溶液调pH至2,乙酸乙酯(100mL×2)萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为黄色油状物(1.96g,93.9%)。

[0412] MS (ESI, pos. ion) m/z: 370.2 [M+H]⁺。

[0413] 步骤6 2-(2-甲氧基苯基)-2-[(2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5-基) 氧基]乙醇

[0414] 将2-(2-甲氧基苯基)-2-[(2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5-基) 氧基]乙酸(1.96g,5.31mmol)溶于四氢呋喃(50mL)中,在氮气保护下,降温至-5℃,分批加入氢化锂铝(0.519g,13.26mmol),保温搅拌反应2小时。缓慢滴加水(0.3mL),10%NaOH水溶液(0.3mL)和水(1.0mL)淬灭反应,加入无水硫酸钠搅拌30分钟,过滤,滤饼用乙酸乙酯(10mL×4)淋洗,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/ 乙酸乙酯(v/

v) =4/1] ,得到标题化合物为淡黄色油状物(0.340g,18.0%)。

[0415] MS (ESI, pos. ion) m/z: 378.2 [M+Na]⁺。

[0416] 步骤7 2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-[(2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5- 基) 氧基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基) 硅酯

[0417] 将2-(2-甲氧基苯基)-2-[(2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5-基) 氧基]乙醇(130mg,0.36mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯(143mg,0.69mmol)和2-甲基-2-(5- 甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-1氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基) 丙酸叔丁基(二苯基) 硅酯(200 mg,0.34mmol)加入到四氢呋喃(10.0mL)中,在氮气保护下,分批次加入三苯基膦(184 mg,0.69mmol),室温搅拌反应13小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=15/1],得到标题化合物为类白色固体(300mg,94.4%)。

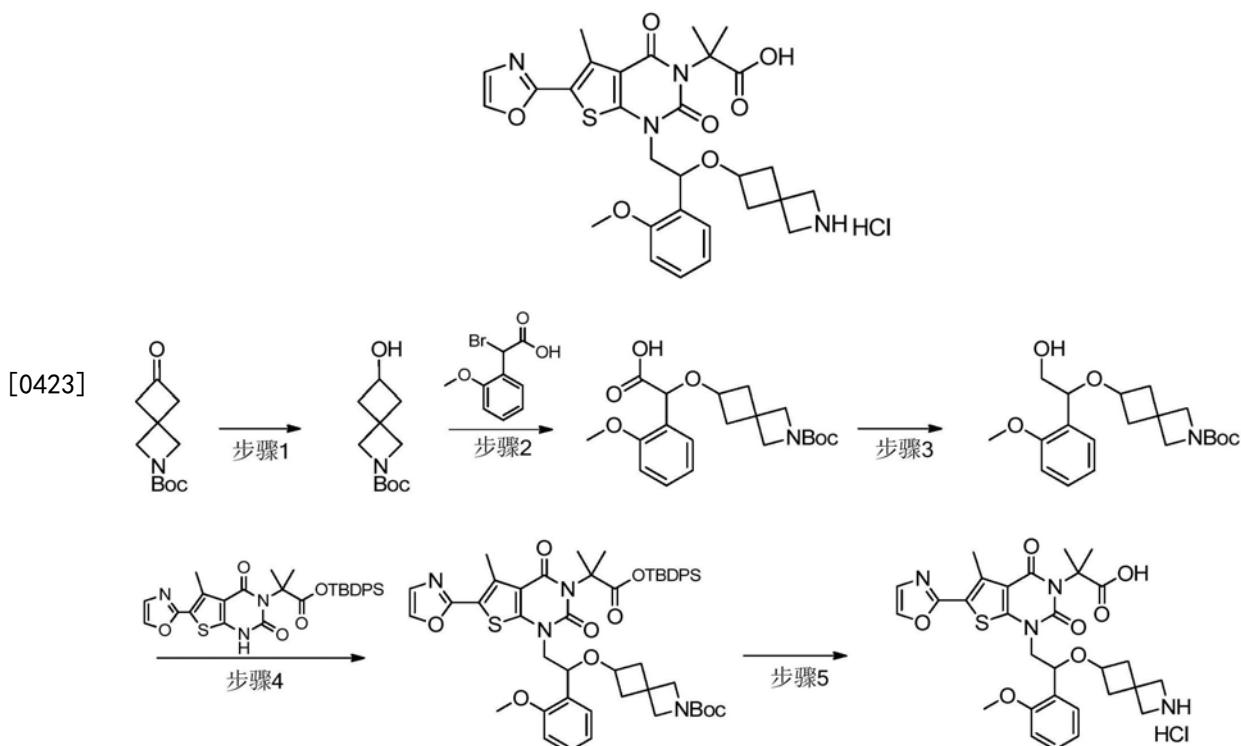
[0418] 步骤8 2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-[(2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5- 基) 氧基]乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0419] 将2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-[(2-甲磺酰基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]吡咯-5- 基) 氧基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸叔丁基二苯基硅脂(300mg,0.33mmol)溶于四氢呋喃(2.0mL)中,加入四丁基氟化铵(1.0mol/L)的四氢呋喃溶液(0.45mL,0.45mmol),室温搅拌反应20分钟。向体系加入水(10mL)淬灭反应,加入乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,饱和食盐水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残余物经HPLC纯化,得到标题化合物为类白色固体(51mg,23.0%)。

[0420] MS (ESI, pos. ion) m/z: 673.1 [M+H]⁺;

[0421] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J=16.2Hz, 1H) , 7.47-7.28 (m, 2H) , 7.04-6.94 (m, 1H) , 6.90-6.85 (m, 1H) , 4.58-4.55 (m, 1H) , 3.92-3.86 (m, 3H) , 3.85 (s, 3H) , 3.38-3.29 (m, 2H) , 3.25-3.18 (m, 2H) , 2.95-2.91 (m, 3H) , 2.90-2.61 (m, 3H) , 2.59-2.55 (m, 2H) , 2.24-1.98 (m, 2H) , 1.91 (s, 3H) , 1.81 (s, 3H) , 1.69-1.52 (m, 2H) .

[0422] 实施例11:2-[1-[2-(6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-氧基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基 -2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸盐酸盐



[0424] 步骤1 2-羟基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羧酸叔丁酯

[0425] 将2-氧代-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羧酸叔丁酯(2.00g, 9.47mmol)溶于乙酸乙酯(40mL)中, 降温至0℃分批次加入硼氢化钠(548mg, 14.19mmol), 保温搅拌10分钟, 移至室温搅拌反应30分钟。降温至0℃, 滴加饱和氯化铵水溶液(2.0mL)淬灭反应, 搅拌30分钟, 加入水(20mL)和乙酸乙酯(50mL), 搅拌10分钟, 静置分液, 水相用乙酸乙酯(100mL×2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水溶液洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物为类白色固体(1.80g, 89.2%)。

[0426] MS (ESI, pos.ion) m/z: 236.1 [M+H]⁺。

[0427] 步骤2 2-[(6-叔丁氧羰基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸

[0428] 将2-羟基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羧酸叔丁酯(1.80g, 8.44mmol)溶于四氢呋喃(40mL)中, 在氮气保护下降温至0℃, 加入60%氢化钠(1.01g, 25.3mmol), 搅拌10分钟, 移至室温继续搅拌反应30分钟, 加入2-溴-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(1.86g, 7.59mmol), 室温搅拌反应18小时。将体系降温至0℃, 缓慢滴加饱和氯化铵水溶液(0.5mL)淬灭反应, 室温搅拌30分钟, 加入水(10mL)和乙酸乙酯(20mL), 搅拌10分钟, 静置分液, 收集水相, 用1N盐酸水溶液调pH至3, 乙酸乙酯(20mL×2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水溶液洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物为红色油状物(2.9g, 90.9%)。MS (ESI, pos.ion) m/z: 400.1 [M+Na]⁺。

[0429] 步骤3 2-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羧酸叔丁酯

[0430] 将2-[(6-叔丁氧羰基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(1.00g, 2.65 mmol)溶于四氢呋喃(30mL)中, 在氮气保护下, 降温至0℃, 分批加入四氢锂铝(207mg, 5.29mmol), 保温搅拌反应2小时。缓慢滴加水(0.3mL), 10%NaOH水溶液(0.3mL)和

水(1.0mL)淬灭反应,移至室温搅拌15分钟,加入无水硫酸钠搅拌30分钟,过滤,滤饼用乙酸乙酯(10mL×4)淋洗,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=7/3],得到标题化合物为类白色固体(416mg,43.1%)。

[0431] MS (ESI, pos. ion) m/z: 386.5 [M+Na]⁺。

[0432] 步骤4 2-[2-[3-[2-叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1,1-二甲基-2-氧-乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羧酸叔丁酯

[0433] 将2-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羧酸叔丁酯(209mg,0.57 mmol)、三苯基膦(278mg,1.05mmol)和2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1H-噻唑并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(300mg,0.52mmol)(参考W02013071169A1中化合物95.4的合成方法)加入到四氢呋喃(6mL)中,在氮气保护下,滴加偶氮二甲酸二异丙酯(216mg,1.05mmol),室温搅拌反应15小时,减压浓缩体系,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=9/1],得到标题化合物为类白色固体(244 mg,50.7%)。

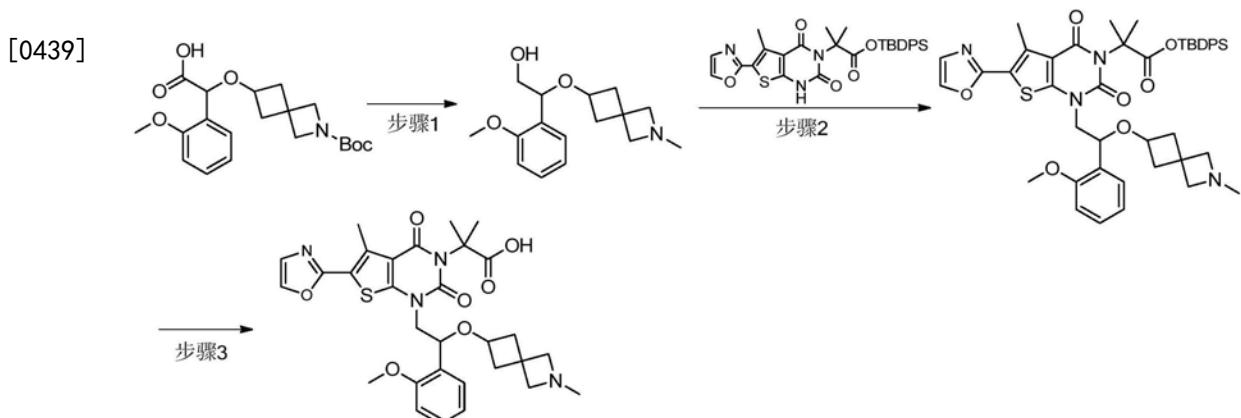
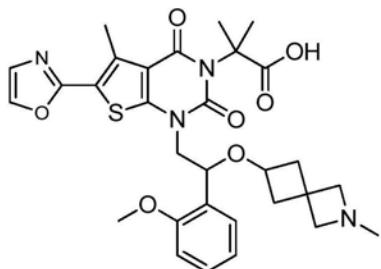
[0434] 步骤5 2-[1-[2-(6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸盐酸盐

[0435] 将2-[2-[3-[2-叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1,1-二甲基-2-氧-乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羧酸叔丁酯(244mg,0.26mmol)溶于氯化氢的乙酸乙酯溶液(5.0mL)中,室温搅拌反应1小时。将体系过滤,减压浓缩滤液,残余物经HPLC制备纯化,得到标题化合物为类白色固体(54mg,32.9%)。

[0436] MS (ESI, pos. ion) m/z: 581.1 [M+H]⁺;

[0437] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.46–7.41 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 2H), 7.01 (t, J= 7.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.21–5.15 (m, 1H), 4.11–4.06 (m, 1H), 4.05–4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.92 (d, J=2.5Hz, 2H), 3.86–3.80 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.53–2.41 (m, 2H), 2.18–2.11 (m, 1H), 2.07–2.00 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (s, 3H).

[0438] 实施例12:2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-(6-甲基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)氧基]乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0440] 步骤1 2-(2-甲氧基苯基)-2-[(6-甲基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基) 氧基]乙醇

[0441] 将2-[(6-叔丁氧碳基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(800mg, 2.12 mmol) (合成方法见实施例11中步骤2) 溶于四氢呋喃(10.0mL) 中, 在氮气保护下, 降温至0℃, 分批加入氢化锂铝(248mg, 6.34mmol), 加热至40℃搅拌反应30分钟。依次缓慢滴加水(0.3mL), 10%NaOH水溶液(0.3mL) 和水(1.0mL), 移至室温搅拌15分钟, 加入无水硫酸钠搅拌30分钟, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(10mL×4) 淋洗, 减压浓缩滤液, 残余物经硅胶柱层析纯化[甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/9], 得到标题化合物为淡黄色油状物(330mg, 56.1%)。

[0442] MS (ESI, pos. ion) m/z: 278.1 [M+H]⁺。

[0443] 步骤2 2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-[(6-甲基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基) 氧基]乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0444] 将2-(2-甲氧基苯基)-2-[(6-甲基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基) 氧基]乙醇(265mg, 0.95 mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯(260mg, 1.74mmol) 和2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4- 二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(500mg, 0.87mmol) (参考 WO2013071169A1中化合物95.4的合成方法) 加入到四氢呋喃(20.0mL) 中, 在氮气保护下, 滴加三苯基膦(462mg, 1.74mmol) 的四氢呋喃(3.0mL) 溶液, 室温搅拌反应4 小时。减压浓缩反应液, 残余物经硅胶柱层析纯化[甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/9], 得到标题化合物为类白色固体(500mg, 68.8%)。

[0445] MS (ESI, pos. ion) m/z: 595.1 [M-TBDPS+H]⁺。

[0446] 步骤3 2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-[(6-甲基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基) 氧基]乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0447] 将2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-[(6-甲基-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基) 氧基]乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基

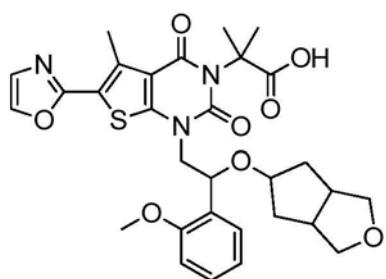
(二苯基)硅酯(500mg,0.60 mmol)溶于四氢呋喃(10.0mL)中,加入四丁基氟化铵(1.0mmol/L)的四氢呋喃溶液(3.6 mL,3.60mmol),室温搅拌反应3小时。减压浓缩反应液,残余物经HPLC制备纯化,得到标题化合物为类白色固体(120mg,33.6%)。

[0448] MS (ESI, pos. ion) m/z: 595.1 [M+H]⁺;

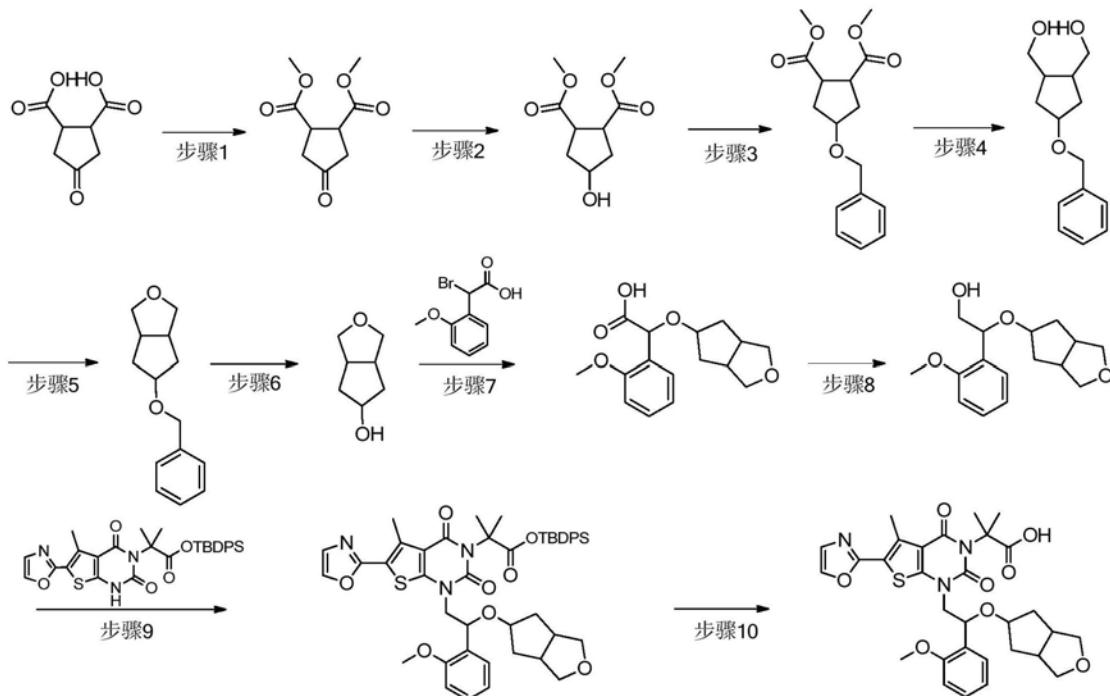
[0449] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.44–7.34 (m, 2H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.30–6.96 (m, 2H), 5.08–4.96 (m, 1H), 4.12–4.03 (m, 1H), 4.02–3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75–3.70 (m, 1H), 3.69–3.66 (m, 2H), 3.65–3.60 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.35–2.29 (m, 2H), 1.95–1.91 (m, 1H), 1.83–1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

[0450] 实施例13:2-[1-[2-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0451]



[0452]



[0453] 步骤1 4-氧化环戊烷-1,2-二羧酸甲酯

[0454] 室温下,将二氯亚砜(25.3mL,349mmol)缓慢滴加入到4-羰基环戊烷-1,2-二羧酸(20.00 g,58.09mmol)的甲醇(150mL)溶液中,然后升温至66℃搅拌2小时。冷却至室温,加入水(200mL)淬灭反应,乙酸乙酯(300mL)萃取,有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩溶液得到标题化合物为白色固体(23.26g,100%)。

[0455] 步骤2 4-羟基环戊烷-1,2-二羧酸甲酯

[0456] -5℃下,将硼氢化钠(2.32g,60.1mmol)分批次加入到4-羰基环戊烷-1,2-二羧酸甲酯(10.00g,49.95mmol)的甲醇(50mL)溶液中,加完后搅拌2小时。在冰浴下,缓慢滴加饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭反应,加入无水硫酸钠(10g),搅拌10分钟,抽滤,滤饼用乙酸乙酯(10mL×2)洗涤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为无色油状物(6.14g,60.77%)。

[0457] 步骤3 4-苄氧基环戊烷-1,2-二羧酸甲酯

[0458] 在冰浴下,将60%氢化钠(1.82g,45.5mmol)分批次加到4-羟基环戊烷-1,2-二羧酸甲酯(6.13g,30.3mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(60mL)溶液中,室温搅拌30分钟,缓慢滴加溴化苄(7.2mL,61mmol),加完后室温搅拌2小时。加入水(40mL)淬灭反应,乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为淡黄色油状物(3.84g,43.3%)。

[0459] MS (ESI, pos. ion) m/z: 293.2 [M+H]⁺。

[0460] 步骤4[4-苄氧基-2-(羟甲基)环戊基]甲醇

[0461] 在冰浴下,将四氢铝锂(2.00g,51mmol)分批次加入到4-苄氧基环戊烷-1,2-二羧酸甲酯(3.84g,13.1mmol)的无水四氢呋喃(40mL)溶液中,移至室温搅拌过夜。在冰浴下,缓慢滴加入水(100mL)淬灭反应,用4N盐酸将体系PH值调至3,乙酸乙酯(100mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/2],得到标题化合物为无色油状物(1.60g,52%)。

[0462] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.27 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 4.03–3.97 (m, 1H), 3.74–3.66 (m, 2H), 3.47 (t, J=9.7Hz, 1H), 3.34 (t, J=9.9Hz, 1H), 2.23–2.05 (m, 2H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.96–1.84 (m, 1H), 1.53–1.38 (m, 2H).

[0463] 步骤5 5-苄氧基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃

[0464] 在-20℃、氮气保护下,将正丁基锂(2.9mL,7.3mmol,2.5mol/L)缓慢滴加到[4-苄氧基-2-(羟甲基)环戊基]甲醇(1.54g,6.52mmol)的无水四氢呋喃(40mL)溶液中,搅拌30分钟,再向反应体系中缓慢滴加入用无水四氢呋喃(10mL)溶解的对甲基苯磺酰氯(1.38g,7.17mmol)溶液,移至室温搅拌1小时。将体系冷却至-20℃,再缓慢滴加正丁基锂(2.9mL,7.3mmol,2.5mol/L),搅拌10分钟,升温至70℃搅拌过夜。冰浴下加入水(50mL)淬灭反应,乙酸乙酯(100mL×2)萃取,合并有机相,有机相用饱和氯化钠溶液(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1],得到标题化合物为无色油状物(1.22g,85.8%)。

[0465] MS (ESI, pos. ion) m/z: 219.1 [M+H]⁺;

[0466] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.28 (m, 5H), 4.55 (dd, J=13.2, 6.6Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (dt, J=11.3, 6.9Hz, 2H), 3.38 (dd, J=10.9, 7.1Hz, 1H), 3.30 (dd, J=10.9, 7.1Hz, 1H), 2.50–2.36 (m, 1H), 2.29 (dt, J=12.6, 6.5Hz, 1H), 2.04–1.88 (m, 2H), 1.55 (td, J=12.7, 7.7Hz, 1H), 1.44 (td, J=12.3, 5.5Hz, 1H).

[0467] 步骤6 3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-醇

[0468] 将5-苄氧基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃(1.22g,5.59mmol)溶

解于无水甲醇(10mL)中,加入冰乙酸(6mL)和10%Pd/C(0.15g),高压釜(氢压5MPa)氢气氛围下室温搅拌3小时。停止反应,抽滤,减压浓缩滤液,加入乙酸乙酯(50mL)溶解粗品,用饱和碳酸氢钠溶液(30mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[乙酸乙酯],得到标题化合物为无色油状物(0.60g,83.8%)。

[0469] 步骤7 2-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酸

[0470] 将3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-醇(0.60g,4.68mmol)溶于四氢呋喃(25mL)中,在氮气保护下降温至0℃,加入60%氢化钠(0.75g,19mmol),搅拌10分钟,移至室温继续搅拌反应30分钟,加入2-溴-2-(2-氟苯基)乙酸(1.15g,4.69mmol),室温搅拌反应4.5小时。将体系倒入冰水(50g)中淬灭反应,加入乙酸乙酯(40mL),搅拌10分钟,静置分液,收集水相,用4N盐酸水溶液调pH至2,乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(1.29g,94.3%)。

[0471] MS (ESI, neg. ion) m/z: 291.3 [M-H]⁻。

[0472] 步骤8 2-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇

[0473] 将2-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(1.29g,4.41mmol)溶于四氢呋喃(30mL)中,在氮气保护下,降温至-5℃,分批加入四氢锂铝(0.34g,9.0mmol),保温搅拌过夜。在冰浴下,缓慢滴加水(30mL)淬灭反应,搅拌下用4N盐酸将体系pH值调到2,用乙酸乙酯(100mL×2)萃取,有机相用饱和氯化钠溶液(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为淡黄色油状物(0.566g,46.1%)。

[0474] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 (t, J=6.2Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.94 (dd, J=8.2, 3.2Hz, 1H), 4.43 (dd, J=32.3, 6.7Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.54 (dt, J=11.4, 7.7Hz, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.50-2.26 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 2H).

[0475] 步骤9 2-[1-[2-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0476] 将2-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(0.212 g,0.762mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯(0.2mL,1.0mmol)和2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(0.350g,0.61mmol)加入到四氢呋喃(10.0mL)中,在氮气保护下,分批次加入三苯基膦(0.245mg,0.915mmol),室温搅拌反应18小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1],得到标题化合物为类白色固体(0.390g,76.6%)。

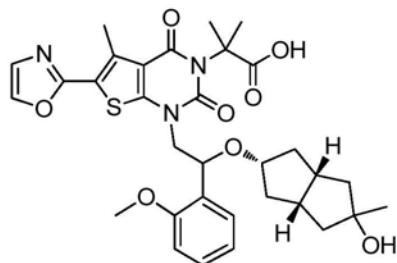
[0477] 步骤10 2-[1-[2-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊二烯并[c]呋喃-5-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0478] 将2-[1-[2-(3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯并[c]呋喃-5-氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(0.190g,0.228mmol)溶于四氢呋喃(2.0mL)中,加入四丁基氟化铵(1.0mol/L)的四氢呋喃溶液(0.35mL,0.35mmol),室温搅拌反应2小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[乙酸乙酯],得到标题化合物为白色固体(0.071g,52%)。

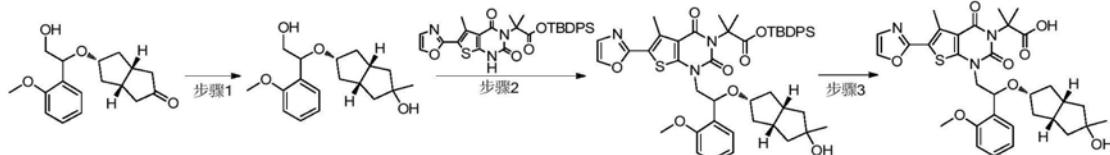
[0479] MS (ESI, pos. ion) m/z: 596.3 [M+H]⁺;

[0480] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.53 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.26 (dd, J=13.1, 6.0Hz, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.24-4.04 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.20 (dd, J= 10.9, 7.1Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.61 (dd, J=13.1, 6.2Hz, 1H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 1H).

[0481] 实施例14:2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-羟基-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0482]



[0483] 步骤1 (3aR,6aS)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-甲基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇

[0484] 氮气保护下,将(3aR,6aS)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮(300mg,1.0mmol)溶于无水四氢呋喃(50mL),冷却至-10℃,缓慢滴加甲基溴化镁的乙醚溶液(3mL,9mmol,3mol/L),滴加完后,于0℃下继续搅拌1小时。加入饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭反应,减压浓缩大部分溶剂,加入水(30mL)和乙酸乙酯(40mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为白色固体(180mg,57%)。

[0485] 步骤2 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-羟基-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0486] 在氮气保护、0℃下,向(3aR,6aS)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-甲基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇(180mg,0.59mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁

唑-2-基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(280mg,0.49mmol)、三苯基膦(310mg,1.18mmol)的无水四氢呋喃(10mL)的溶液中缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.24mL,1.2mmol),滴加完毕继续搅拌14小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物为浅黄色固体(148mg,29%)。

[0487] 步骤3 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-羟基-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

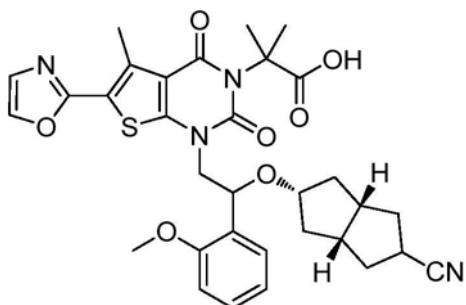
[0488] 室温下,向2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-羟基-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(145mg,0.17mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入四丁基氟化铵(0.5mL,1mol/L)的四氢呋喃溶液,搅拌3小时。浓缩反应液,加入水(30mL)和乙酸乙酯(30mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩滤液得到标题化合物(30mg,27.5%)。

[0489] MS (ESI, pos. ion) m/z: 646.2 [M+Na]⁺;

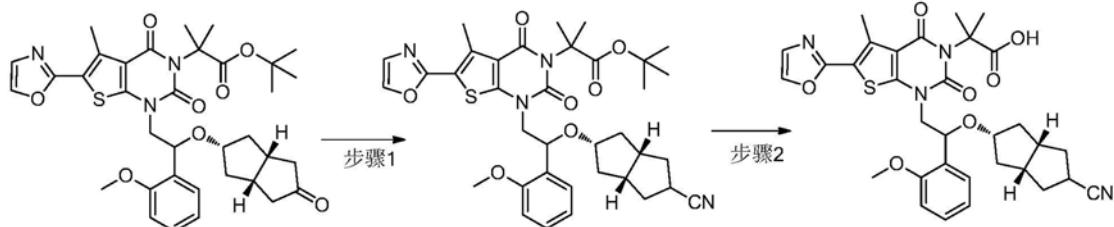
[0490] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.51 (dd, J=7.5, 1.3Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.01 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.29 (dd, J=8.8, 4.0Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.28-2.37 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

[0491] 实施例15:2-[1-[2-[(5-氰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基)氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0492]



[0493]



[0494] 步骤1 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-氰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基)氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

[0495] 在氮气保护下,将2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-氧-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊

二烯-2-基) 氧基] 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.47g, 0.71mmol)(合成方法见实施例8步骤1)、对甲基苯磺酰甲基异腈(0.32g, 1.8mmol)、乙醇(0.20mL, 3.4mmol)溶解于乙二醇二甲醚(10mL)中, 分批次加入叔丁醇钾(0.25 g, 2.2mmol), 室温下搅拌4小时。减压浓缩滤液, 残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1], 得到标题化合物为无色油状物(0.15g, 31.2%)。

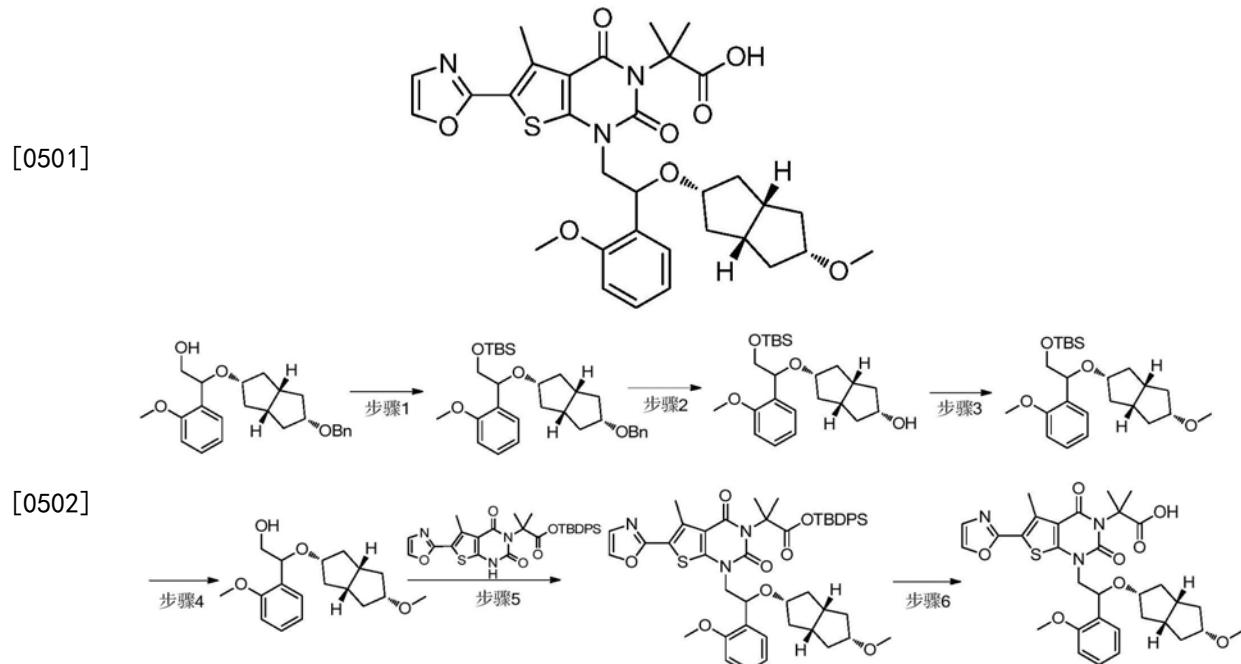
[0496] 步骤2 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 嘙啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0497] 在室温下, 将2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 嘙啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.25g, 0.37mmol)溶解于乙酸乙酯(5mL)中, 加入盐酸乙酸乙酯溶液(10 mL), 搅拌6小时。减压浓缩溶液, 残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1], 得到标题化合物为白色固体(0.21g, 92.0%)。

[0498] MS (ESI, pos. ion) m/z: 619.1 [M+H]⁺;

[0499] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 3H).

[0500] 实施例16:2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-甲氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 嘙啶-3-基]-2-甲基丙酸



基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(1.00g,2.61mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,加入咪唑(360mg,5.23mmol),降温至0℃加入叔丁基二甲基氯硅烷(591mg,3.92mmol),保温搅拌反应35分钟。向体系中加入水(10mL),搅拌10分钟,静置分液,水相用二氯甲烷(20mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/12],得到标题化合物为淡黄色油状物(1.23g,94.7%)。

[0505] MS (ESI, pos. ion) m/z: 519.2 [M+Na]⁺。

[0506] 步骤2(3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-醇

[0507] 将[2-[(3aR,6aS)-5-苄氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-叔丁基二甲基硅烷(1.23g,2.48mmol)溶解于甲醇(20.0mL)中,加入钯碳(123mg,0.12mmol),在氢气环境下,室温搅拌反应3小时。过滤,滤饼用甲醇(20.0mL)淋洗,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/12],得到标题化合物为淡黄色油状物(0.88g,87.4%)。

[0508] MS (ESI, pos. ion) m/z: 429.3 [M+Na]⁺。

[0509] 步骤3 2-[(3aR,6aS)-5-甲氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-叔丁基二甲基硅烷

[0510] 将(3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-醇(200mg,0.49mmol)溶于四氢呋喃(5.0mL)中,在氮气保护下,降温至0℃,缓慢加入60%氢化钠(24mg,0.60mmol),保温搅拌反应0.5小时。缓慢滴加碘甲烷(77.2mg,0.54mmol),自然升至室温搅拌反应24小时,向体系缓慢滴加水(10mL),搅拌10分钟,静置分液,水相用二氯甲烷(20mL×2)萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤一次,无水硫酸钠搅拌干燥,过滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=15/1],得到标题化合物为淡黄色油状物(178mg,86.0%)。

[0511] MS (ESI, pos. ion) m/z: 443.4 [M+Na]⁺。

[0512] 步骤4 2-[(3aR,6aS)-5-甲氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇

[0513] 将2-[(3aR,6aS)-5-甲氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-叔丁基二甲基硅烷(178mg,0.42mmol)溶于四氢呋喃(2.0mL)中,加入四丁基氟化铵(1.3mL,1.30mmol),室温搅拌反应2小时。向体系中加入水(50mL)淬灭反应,乙酸乙酯(30mL×2)萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为类白色固体(125mg,96.4%)。

[0514] MS (ESI, pos. ion) m/z: 329.2 [M+Na]⁺。

[0515] 步骤5 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-甲氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0516] 将2-[(3aR,6aS)-5-甲氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(337mg,1.10mmol)、三苯基膦(555mg,2.09mmol)和2-甲基-2-(5-甲

基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)叔丁基(二苯基)甲基硅基丙酸酯(600mg, 1.05mmol)加入到四氢呋喃(20.0mL)中,在氮气保护下,搅拌5分钟,滴加偶氮二甲酸二异丙酯(432mg, 2.09mmol),室温搅拌反应3.5小时,将体系减压浓缩,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=8/1],得到标题化合物为淡黄色油状物(450mg, 49.9%)。

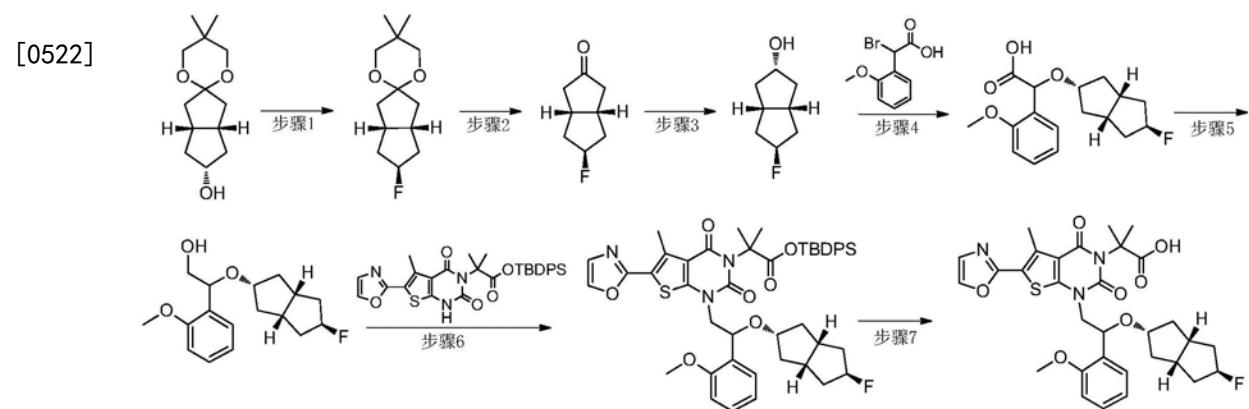
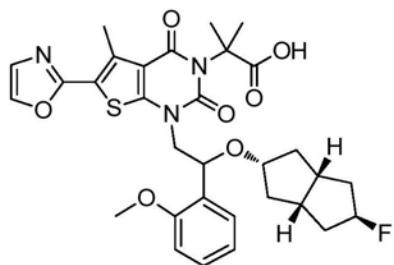
[0517] 步骤6 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-甲氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸

[0518] 将2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-甲氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(450mg, 0.52mmol)溶于四氢呋喃(5.0mL)中,滴加入四丁基氟化铵(1.0 mol/L)四氢呋喃溶液(3.2mL, 3.20mmol),室温搅拌反应2小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[乙酸乙酯],得到标题化合物为类白色固体(30mg, 9.2%)。

[0519] MS (ESI, pos. ion) m/z: 624.1 [M+H]⁺;

[0520] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.17–5.15 (m, 1H), 4.63–4.59 (m, 1H), 4.50–4.47 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83–3.76 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.38–2.26 (m, 2H), 2.11–2.07 (m, 1H), 2.01–1.95 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.73–1.68 (m, 2H).

[0521] 实施例17:2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-氟-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0523] 步骤1 (3'aS,6'aR)-2'-氟-5,5-二甲基-螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]

[0524] 0℃下,向(3'aR,6'aS)-5,5-二甲基螺[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯]-2'-醇(2.0g,8.8mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中缓慢滴加入二乙胺基三氟化硫(2.3 mL,18mmol),滴加完后移至室温搅拌17小时。将反应液倒入冰水(100mL)中淬灭反应,用二氯甲烷(50mL)萃取,分液,浓缩有机相得到标题化合物为黑色油状物(2.0g,99%)。

[0525] 步骤2 (3aS,6aR)-5-氟-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮

[0526] 室温下,向(3'aS,6'aR)-2'-氟-5,5-二甲基-螺[[1,3-二氧六环-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯](2.0g,8.8mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入浓盐酸(2mL,36%),搅拌2小时。浓缩反应液,加入水(100mL)和乙酸乙酯(100mL),分液,有机相用饱和碳酸氢钠溶液调pH至中性,收集有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩滤液得到标题化合物为褐色油状物(0.77g,62%)。

[0527] 步骤3 (3aR,6aS)-5-氟-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-醇

[0528] 0℃下,向(3aS,6aR)-5-氟-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮(0.77g,5.4mmol)的甲醇(5mL)溶液中加入硼氢化钠(0.31g,8.2mmol),搅拌30分钟。加入水(2mL)淬灭反应,浓缩反应液,加入水(40mL)和乙酸乙酯(40mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物为无色油状物(530mg,68%)。

[0529] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.28–5.15 (m, 1H), 4.37–4.32 (m, 1H), 2.76–2.62 (m, 2H), 2.30–2.16 (m, 2H), 2.12–2.03 (m, 2H), 1.79–1.73 (m, 1H), 1.69–1.62 (m, 1H).

[0530] 步骤4 2-[(3aR,6aS)-5-氟-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙酸

[0531] 0℃下,向(3aR,6aS)-5-氟-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-醇(300mg,2.1mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中加入氢化钠(340mg,60%),搅拌1小时,再向反应体系中缓慢滴加2-溴-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(510mg,2.1mmol)的无水四氢呋喃溶液(5mL),滴加完后移至室温搅拌16小时。冷却至0℃,加入水(5mL)淬灭反应,浓缩反应液,加入水(100mL)和乙酸乙酯(100mL),分液,收集水相,用4N盐酸调pH到2,乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤(100mL×2),无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(350mg,54.56%)。

[0532] LC-MS (ES/API, pos. ion) m/z: 331.0 [M+Na]⁺。

[0533] 步骤5 2-[(3aR,6aS)-5-氟-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙醇

[0534] 0℃下,向2-[(3aR,6aS)-5-氟-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(350mg,1.14mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中分批加入氢化铝锂(26 mg,0.68mmol),加完后移至室温搅拌2小时。冷却至0℃,加入水(1mL)淬灭反应,浓缩大部分反应液,加入4N盐酸(100mL)搅拌5分钟,用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为无色油状物(210mg,62.83%)。

[0535] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 317.1 [M+Na]⁺;

[0536] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, J=7.5, 1.4Hz, 1H), 7.26 (dd, J=15.7, 1.7Hz, 1H), 6.97 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.20 (d, J=53.0Hz, 1H), 4.94 (dd, J=7.9, 3.3 Hz, 1H), 3.95–3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66–3.53 (m, 1H), 3.52–3.47 (m, 1H), 2.68–2.47 (m, 2H), 2.25–2.15 (m, 2H), 2.15–2.06 (m, 2H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.77–1.69 (m, 1H), 1.52–1.40 (m, 2H).

[0537] 步骤6 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氟-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0538] 将2-[[(3aR,6aS)-5-氟-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(130mg, 0.44mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(250mg, 0.43mmol)、三苯基膦(230mg, 0.88mmol)溶解于无水四氢呋喃(10mL)中,冷却至0℃,氮气保护下缓慢向反应体系中滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.18mL, 0.91mmol),滴加完后移至室温搅拌12小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1],得到标题化合物为淡黄色固体(235 mg, 62.6%)。

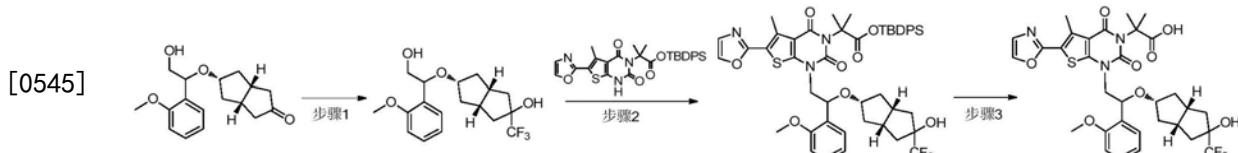
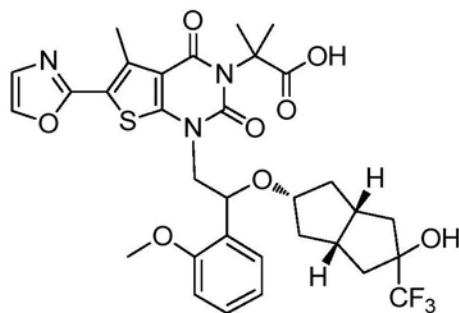
[0539] 步骤7 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氟-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0540] 室温下,向2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氟-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(235mg, 0.28mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入四丁基氟化铵(1.3 mL, 1mol/L)的四氢呋喃溶液,搅拌1.5小时。减压浓缩反应液,加入水(30mL)和乙酸乙酯(30mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得残余物送制备除杂得到标题化合物为白色固体(109mg, 33.0%)。

[0541] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 612.2 [M+H]⁺;

[0542] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.48 (dd, J=7.5, 1.3Hz, 1H), 7.30–7.27 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.35–5.29 (m, 1H), 4.90 (d, J= 53.1Hz, 1H), 4.19–4.10 (m, 1H), 3.99–3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82–3.79 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.61–2.46 (m, 2H), 2.16–1.95 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.83–1.76 (m, 2H), 1.51–1.37 (m, 4H).

[0543] 实施例18:2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-羟基-5-(三氟甲基)-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0546] 步骤1 (3aR,6aS)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-(三氟甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H- 并环戊二烯-2-醇

[0547] 在室温、氮气保护下,向 (3aR,6aS)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮 (100mg, 0.34mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液中加入三氟甲基三乙基硅烷 (0.15mL, 1.0mmol), 将体系冷却至0℃, 加入四丁基氟化铵 (1mol/L) in THF (1.0mL, 1mol/L), 室温搅拌12小时。减压浓缩反应液, 加入水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 残余物经硅胶柱层析纯化 [石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1], 得到标题化合物为白色固体 (88mg, 71%)。

[0548] MS (ES/API, neg. ion) m/z: 405.1 [M+HC₂O₄]⁻

[0549] 步骤2 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-羟基-5-(三氟甲基)-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基- 丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0550] 将 (3aR,6aS)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-(三氟甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇 (85mg, 0.24mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯 (150mg, 0.26mmol)、三苯基膦 (125mg, 0.47 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (5mL) 中, 氮气保护下, 冷却至0℃, 缓慢向体系中滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (0.1mL, 0.5mmol), 滴加完后移至室温反应5小时。减压浓缩反应液, 残余物经硅胶柱层析纯化 [石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1], 得到标题化合物为浅黄色固体 (140mg, 65%)。

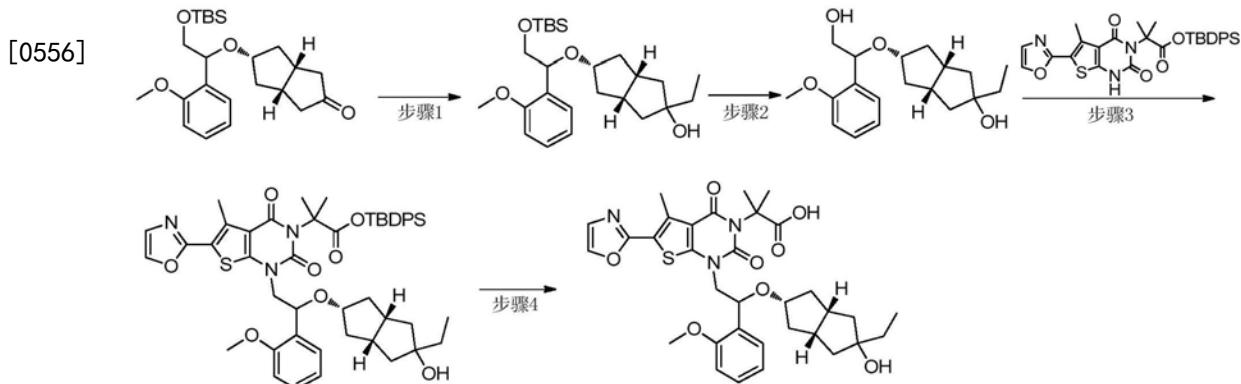
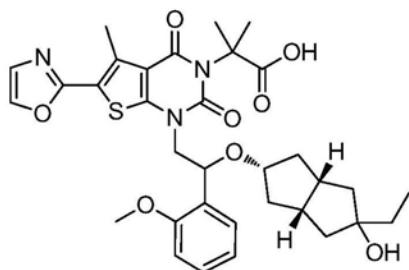
[0551] 步骤3 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-羟基-5-(三氟甲基)-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基- 丙酸

[0552] 室温下,向2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-羟基-5-(三氟甲基)-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2- 甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯 (140mg, 0.15mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (0.5mL, 1mol/L) 的四氢呋喃溶液, 搅拌2小时。减压浓缩反应液, 加入水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 残余物送HPLC制备得到标题化合物为白色固体 (21mg, 20%)。

[0553] MS (ES/API, neg. ion) m/z: 676.0 [M-H]⁻;

[0554] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.29–7.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.28–5.32 (m, 1H), 4.30–4.36 (m, 1H), 3.98–4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75–3.80 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.46–2.38 (m, 2H), 2.17–1.90 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.63–1.69 (m, 2H).

[0555] 实施例19:2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-乙基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0557] 步骤1 (3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-乙基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇

[0558] 在冰浴、氮气保护下,向 (3aR,6aS)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮 (230mg, 0.57mmol) 的无水四氢呋喃 (10mL) 溶液中滴加入乙基溴化镁的四氢呋喃溶液 (3.4mL, 3.4mmol, 1mol/L), 滴加完后移至室温搅拌1小时。冰浴下,加入水 (2mL)淬灭反应,减压浓缩大部分溶剂,加入水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL), 分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为浅黄色糖浆状物 (240mg, 97.12%)。

[0559] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 457.1 [M+Na]⁺。

[0560] 步骤2 (3aR,6aS)-2-乙基-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇

[0561] 室温下,向 (3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-乙基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇 (240mg, 0.55mmol) 的无水四氢呋喃 (20mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1mol/L) 的四氢呋喃溶液 (1.2mL), 搅拌1小时。减压浓缩大部分溶剂,加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL), 分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2/1], 得到标题化合物为

白色固体(110mg,62%)。

[0562] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 343.3 [M+Na]⁺。

[0563] 步骤3 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-乙基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0564] 将(3aR,6aS)-2-乙基-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇(110mg,0.34mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(200mg,0.35mmol)、三苯基膦(180mg,0.69mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中,氮气保护下,缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.15mL,0.76mmol),滴加完毕搅拌3小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=8/1],得到标题化合物为浅黄色固体(240mg,80%)。

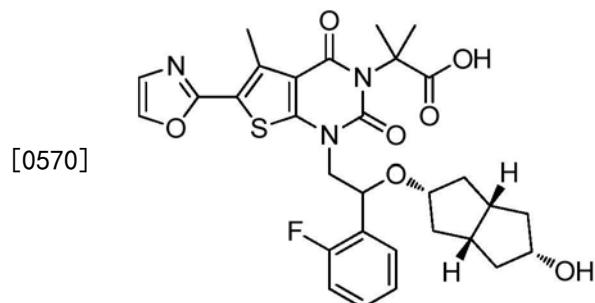
[0565] 步骤4 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-乙基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0566] 室温下,向2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-乙基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(240mg,0.27mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(2.0mL,1mol/L),搅拌1小时。减压浓缩大部分溶剂,加入水(50mL)和乙酸乙酯(50mL),分液,有机相用饱和食盐水(40mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物送HPLC制备得到标题化合物为白色固体(59mg,27%)。

[0567] MS (ES/API, neg. ion) m/z: 636.2 [M-H]⁻;

[0568] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.27-5.30 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

[0569] 实施例20:2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-羟基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-氟苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

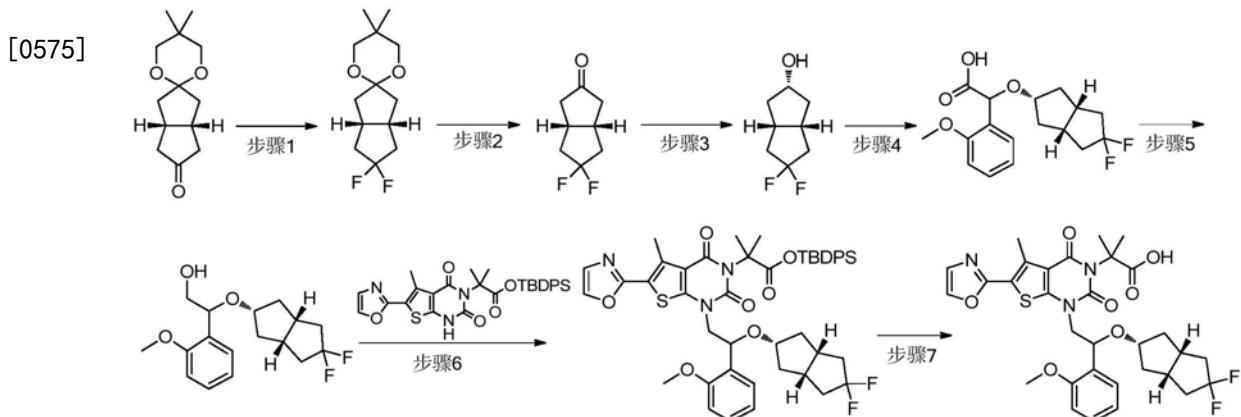
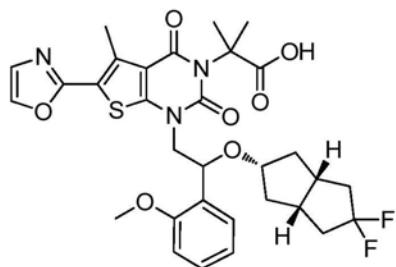


[0571] 以2-溴-2-(2-氟苯基)乙酸(165mg,0.84mmol)为原料,参照实施例1的合成方法制备所得。得到标题化合物为类白色固体(30mg,23.2%)。

[0572] MS (ESI, pos. ion) m/z: 598.3 [M+H]⁺;

[0573] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.55 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.34–7.29 (m, 6.8Hz, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 7.07 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.28 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.16–4.11 (m, 3H), 3.83–3.74 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.28–2.23 (m, 2H), 2.07–1.91 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.68–1.61 (m, 2H), 1.60–1.53 (m, 2H).

[0574] 实施例21:2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5,5-二氟-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0576] 步骤1 (3aR,6aS)-5,5-二氟-5',5'-二甲基-螺[1,3;3a,4,6,6a-六氢并环戊二烯-2,2'-1,3-二氧化六环]

[0577] 0℃下,向(3aR,6aS)-5',5'-二甲基螺[1,3;3a,4,6,6a-六氢并环戊二烯-5,2'-1,3-二氧化六环]-2-酮(2.0g,8.9mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中缓慢滴加入二乙胺基三氟化硫(4.0mL, 31mmol),滴加完后移至室温搅拌16小时。将反应液倒入到冰水(100mL)中淬灭反应,二氯甲烷(50mL)萃取,分液,浓缩有机相得到标题化合物为黑色油状物(2.1g,96%)。

[0578] 步骤2 (3aR,6aS)-5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氢并环戊二烯-2-酮

[0579] 室温下,向溶解有(3aR,6aS)-5,5-二氟-5',5'-二甲基-螺[1,3;3a,4,6,6a-六氢并环戊二烯-2,2'-1,3-二氧化六环](2.1g,8.5mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入浓盐酸(2mL,36%),室温下搅拌1小时。减压浓缩大部分溶剂,加入水(100mL)和乙酸乙酯(100mL),分液,有机相用饱和碳酸氢钠溶液调pH至中性,收集有机相,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩滤液,得到标题化合物为褐色油状物(0.96g,70%)。

[0580] 步骤3 (3aR,6aS)-5,5-二氟-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇

[0581] 在0℃下,向5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氢并环戊二烯-2-酮(0.96g,6.0mmol)的甲醇(10mL)溶液中加入硼氢化钠(0.35g,9.3mmol),搅拌15分钟。加入水(2mL)淬灭反应,

减压浓缩大部分溶剂,加入水(40mL)和乙酸乙酯(40mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为无色油状物(360mg,37%)。

[0582] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.34–4.26 (m, 1H), 2.68–2.55 (m, 2H), 2.22–2.34 (m, 2H), 2.15–1.99 (m, 4H), 1.59–1.51 (m, 2H).

[0583] 步骤4 2-[[(3aR,6aS)-5,5-二氟-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸

[0584] 0℃下,向 (3aR,6aS)-5,5-二氟-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇(350mg,2.16 mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中加入氢化钠(340mg,8.5mmol,60%),搅拌反应1小时,再向反应液中缓慢滴加2-溴-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(530mg,2.16mmol)的无水四氢呋喃溶液(5mL),滴加完后移至室温搅拌17小时。冷却至0℃,加水(5mL)淬灭反应,减压浓缩大部分溶剂,加入水(30mL)和乙酸乙酯(30mL),分液,收集水相,用4N盐酸调pH到2,再用乙酸乙酯(40mL)萃取,有机相用饱和食盐水(30mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液得到标题化合物为浅黄色油状物(610mg,86.6%)。

[0585] 步骤5 2-[[(3aR,6aS)-5,5-二氟-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇

[0586] 在0℃下,向2-[[(3aR,6aS)-5,5-二氟-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(610mg,1.87mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液中分批加入氢化铝锂(280mg,7.38mmol),加完后移至室温搅拌2小时。加入水(5mL)淬灭反应,减压浓缩大部分溶剂,加入4N盐酸(50mL)搅拌5分钟,用乙酸乙酯(50mL)萃取,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为无色油状物(320mg,55%)。

[0587] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.24–2.29 (m, 1H), 6.98 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.94–4.97 (m, 1H), 3.83–3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.51–3.57 (m, 1H), 2.59–2.44 (m, 2H), 2.32–2.19 (m, 2H), 2.16–2.09 (m, 2H), 2.04–1.93 (m, 2H), 1.69–1.60 (m, 2H).

[0588] 步骤6 2-[1-[2-[[3aR,6aS)-5,5-二氟-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0589] 将2-[[(3aR,6aS)-5,5-二氟-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(320mg,1.0mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d] 嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(580mg,1.0mmol)、三苯基膦(540mg,2.06mmol)溶解于无水四氢呋喃(10mL)中,氮气保护下冷却至0℃,缓慢向反应体系中滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.40mL,2.0mmol),滴加完后移至室温搅拌15小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1],得到标题化合物为浅黄色糖浆状物(736mg,83%)。

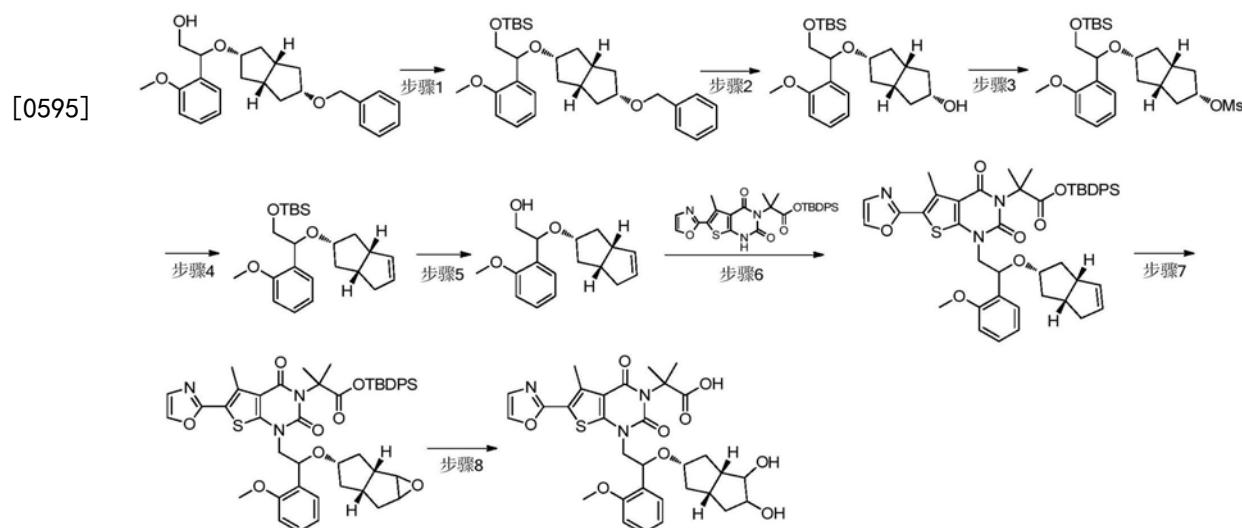
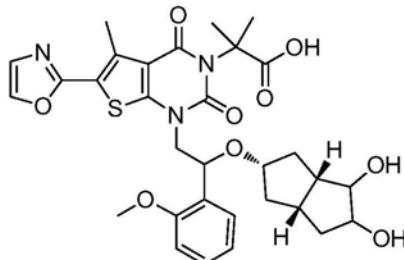
[0590] 步骤7 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5,5-二氟-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0591] 室温下,向2-[1-[2-[[3aR,6aS)-5,5-二氟-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(736mg,0.85mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入四丁基氟化铵(2.5mL,1mol/L)的四氢呋喃溶液,室温下搅拌1小时。浓缩反应液,加入水(100mL)和乙酸乙酯(100mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[乙酸乙酯],得到标题化合物为白色固体(118mg,22%)。

[0592] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 630.1 [M+H]⁺;

[0593] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 6H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 2H).

[0594] 实施例22:2-[1-[2-[[(2S,3aS,6aR)-4,5-二羟基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0596] 步骤1[2-[[(3aR,6aS)-5-苄氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-叔丁基-二甲基硅烷

[0597] 冰浴下,将咪唑(1.17g,17.0mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷(2.09g,13.6mmol)依次加入到2-[[(3aR,6aS)-5-苄氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(2.60g,6.80mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中,待体系稳定后移至室温搅拌2小时。停止反应,抽滤,滤饼用二氯甲烷(10mL)洗涤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物为无色油状物(3.20g,

94.8%）。

[0598] 步骤2 (3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-醇

[0599] 将 [2-[[(3aR,6aS)-5-苄氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-叔丁基-二甲基硅烷 (3.20g, 6.44mmol) 溶解于甲醇 (20mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 10% 钯/炭 (0.32g), 氢气氛围下室温搅拌 2 小时。抽滤, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物为无色油状物 (2.62g, 100%)。

[0600] 步骤3 [(3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]甲磺酸盐

[0601] 冰浴下, 将甲磺酰氯 (1mL, 12.9mmol) 缓慢滴加到 (3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基) 硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-醇 (2.62g, 6.44 mmol)、三乙胺 (3mL, 21.4mmol) 的丙酮 (30mL) 溶液中, 室温搅拌过夜。抽滤, 减压浓缩滤液, 残余物经硅胶柱层析纯化 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4/1], 得到标题化合物为无色油状物 (1.884g, 60.3%)。

[0602] MS (ESI, pos. ion) m/z: 507.3 [M+Na]⁺。

[0603] 步骤4 [2-[[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-六氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-叔丁基-二甲基硅烷

[0604] 室温下, 将 1,8-二氮杂双环 [5.4.0]-7-十一碳烯 (1.2mL, 7.8mmol) 缓慢滴加到 [(3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]甲磺酸盐 (1.88g, 3.88mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液中, 升温至 120℃ 搅拌过夜。冷却至室温, 用 2N 稀盐酸将体系 pH 值调至 5, 乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 有机相依次用水 (100mL) 和饱和氯化钠溶液 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 残余物经硅胶柱层析纯化 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1], 得到标题化合物为无色油状物 (0.693g, 46.0%)。

[0605] MS (ESI, pos. ion) m/z: 411.1 [M+Na]⁺。

[0606] 步骤5 2-[[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-六氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇

[0607] 室温下, 将四丁基氟化铵 (1mol/L) 的四氢呋喃溶液 (2.7mL, 2.7mmol) 加入到 [2-[[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-六氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-叔丁基-二甲基硅烷 (0.693g, 1.78mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中, 搅拌 3 小时。减压浓缩溶液, 残余物经硅胶柱层析纯化 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1], 得到标题化合物为无色油状物 (0.334g, 68.3%)。

[0608] MS (ESI, pos. ion) m/z: 297.1 [M+Na]⁺;

[0609] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dd, J=7.5, 1.4Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.99 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 4.92 (dd, J=9.0, 3.1Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H).

[0610] 步骤6 2-[1-[2-[[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-六氢并环戊二烯-2-基] 氧基]-

2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0611] 将2-[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-六氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(0.147g,0.536mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(0.338g,0.589mmol)、三苯基膦(0.287g,1.07mmol)溶于无水四氢呋喃(6mL)中,氮气保护下,缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.22mL,1.10 mmol),滴加完毕室温搅拌过夜。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=9/1],得到标题化合物为白色固体(0.346g,77.8%)。

[0612] 步骤7 2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((1bS,3S,4aS)-八氢并环戊二烯[1,2-b]环氧乙烯-3-基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0613] 室温下,将3-氯过氧苯甲酸(0.089g,0.44mmol)加入到2-[1-[2-[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-六氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(0.346 g,0.417mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液中,搅拌6小时。加入饱和硫代硫酸钠溶液(20 mL)淬灭反应,有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)和饱和氯化钠溶液(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1],得到标题化合物为白色固体(0.276g,78.3%)。

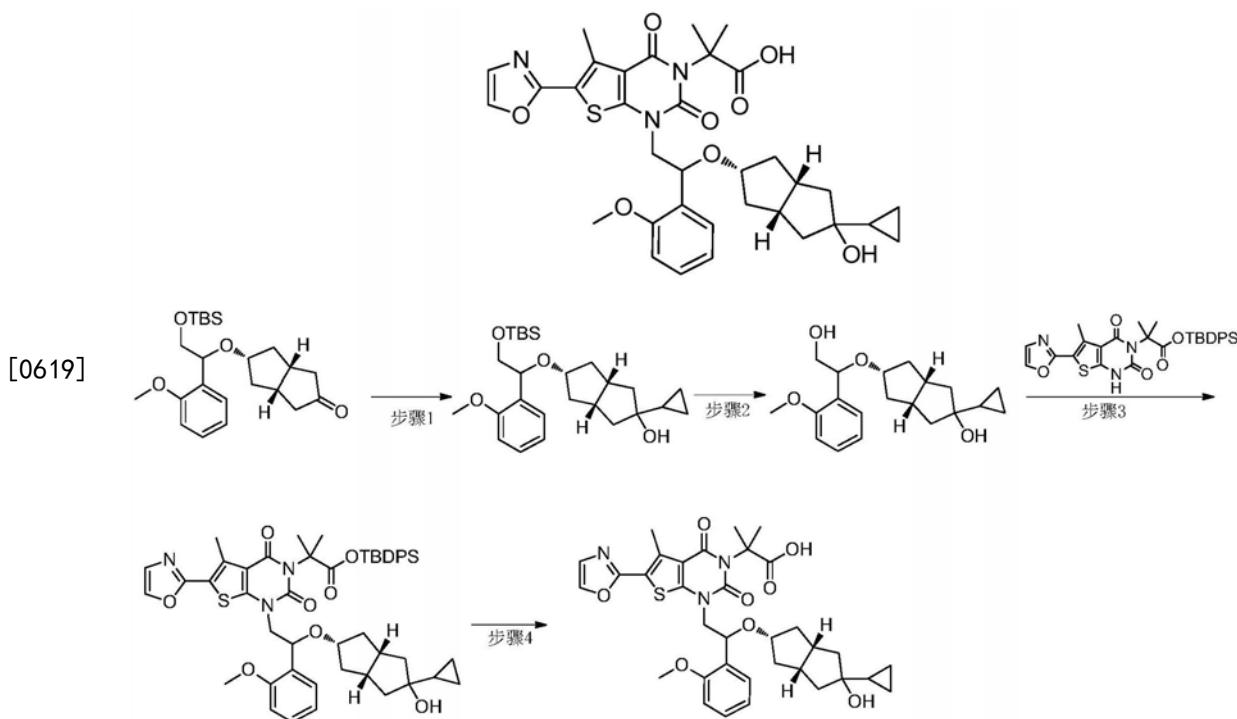
[0614] 步骤8 2-[1-[2-[(2S,3aS,6aR)-4,5-二羟基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0615] 室温下,将3摩尔/升的稀硫酸(1.2mL)加到2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((1bS,3S,4aS)-八氢并环戊二烯[1,2-b]环氧乙烯-3-基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(0.276g,0.326mmol)的四氢呋喃(4mL)溶液中,升温至40℃搅拌过夜。浓缩反应液,加入水(20mL),析出固体,抽滤,滤饼用水(10mL)洗涤,将滤饼送HPLC制备拆分得到标题化合物为白色固体(0.035 g,17%)。

[0616] MS (ESI, pos. ion) m/z: 626.3 [M+H]⁺;

[0617] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.41 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34–7.27 (m, 1H), 7.07–6.96 (m, 2H), 5.20–5.13 (m, 1H), 4.54–4.44 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.69–3.63 (m, 1H), 3.62–3.58 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 2H), 1.93–1.86 (m, 1H), 1.85–1.76 (m, 1H), 1.74–1.70 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.49–1.37 (m, 2H), 1.37–1.26 (m, 2H).

[0618] 实施例23:2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-环丙基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0620] 步骤1 (3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氨基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-环丙基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇

[0621] 在冰浴、氮气保护下,向 (3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氨基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮 (400mg, 0.99mmol) 的无水四氢呋喃 (20mL) 溶液中滴加入环丙基溴化镁 (1mol/L) 的四氢呋喃溶液 (3.0mL, 3.0mmol), 滴加完后移至室温搅拌21小时。冰浴下,加入水 (2mL)淬灭反应,乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 4/1],得到标题化合物为淡黄色油状物 (198mg, 44.8%)。

[0622] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 469.4 [M+Na]⁺;

[0623] 步骤2 (3aR,6aS)-2-环丙基-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇

[0624] 室温下,向 (3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氨基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-环丙基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮 (198mg, 0.44mmol) 的无水四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1mol/L) 的四氢呋喃溶液 (0.9mL, 0.9mmol), 搅拌1小时。减压浓缩大部分溶剂,加入水 (50mL)淬灭反应,乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取,分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1],得到标题化合物为白色固体 (125mg, 84.8%)。

[0625] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 355.3 [M+Na]⁺。

[0626] 步骤3 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-环丙基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氨基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0627] 将 (3aR,6aS)-2-环丙基-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇 (121mg, 0.36mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧

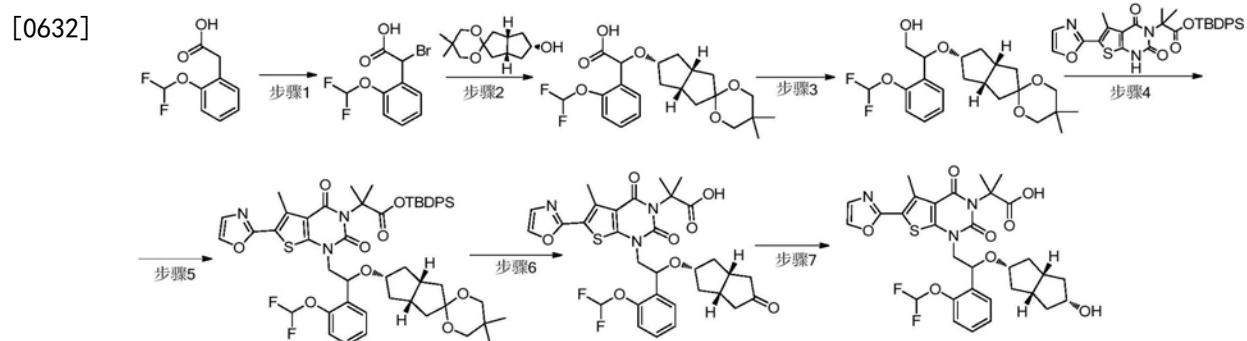
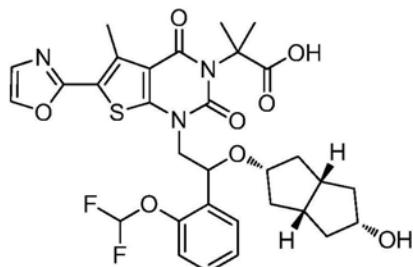
代-1氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(200mg,0.35mmol)、三苯基膦(184mg,0.69mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中,氮气保护下,缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(143mg,0.69mmol),滴加完毕搅拌21小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为类白色固体(245mg,97.1%)。

[0628] 步骤4 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-环丙基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0629] 室温下,向2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-环丙基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(245mg,0.27mmol)的四氢呋喃(2.0mL)溶液中加入四丁基氟化铵(1.0mol/L)的四氢呋喃溶液(0.8mL,0.8mmol),搅拌2小时。加入水(10mL)淬灭反应,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,分液,有机相用饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物送HPLC制备得到标题化合物为白色固体(52mg,29.0%)。MS (ESI, neg. ion) m/z: 648.3 [M-H]⁻;

[0630] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.54–7.52 (m, 1H), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.29–5.26 (m, 1H), 4.32–4.26 (m, 1H), 3.99–3.93 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76–3.68 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31–2.27 (m, 2H), 2.02–1.91 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.77–1.66 (m, 3H), 1.57–1.51 (m, 3H), 1.00–0.93 (m, 1H), 0.37–0.31 (m, 2H), 0.28–0.25 (m, 2H).

[0631] 实施例24:2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-羟基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

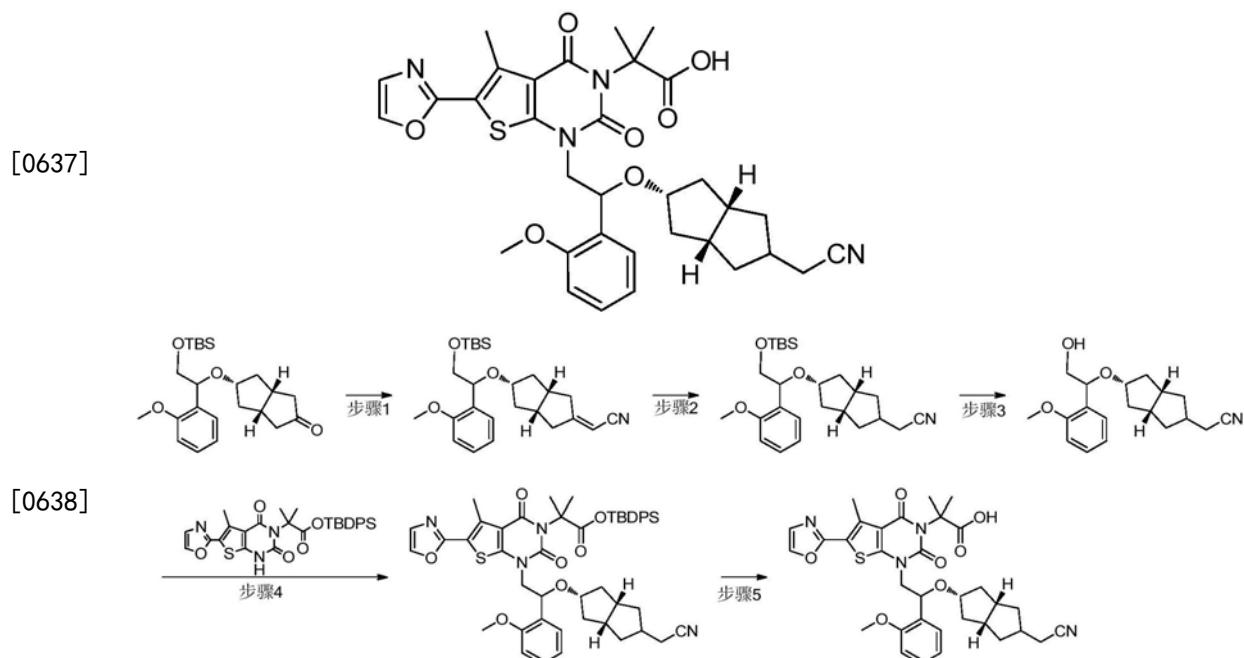


[0633] 以2-(二氟甲氧基)苯基乙酸(3.00g,14.8mmol)为原料参照实施例1的合成方法制备所得。得到标题化合物为灰色固体(0.80g,总收率8.4%)。

[0634] MS (ESI, neg. ion) m/z: 644.3 [M-H]⁻;

[0635] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.62 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.35 (t, J=9.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 4.07 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 1H).

[0636] 实施例25:2-[1-[2-[[(3aS,6aR)-5-(氰甲基)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0639] 步骤1 2-[(3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-亚基]乙腈

[0640] 将氰甲基磷酸二乙酯(197mg, 1.11mmol)溶于四氢呋喃(20.0mL)中, 在氮气保护下, 降温至-20℃, 向体系中滴加正丁基锂(2.5mol/L)的正己烷溶液(0.9mL, 2.0mmol), 滴加完后移至室温搅拌反应30分钟。降温至0℃, 缓慢滴加(3aS,6aR)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮(300mg, 0.74 mmol)的四氢呋喃(1.0mL)溶液, 滴加完后移至室温搅拌21小时。降温至0℃, 加入水(10.0mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(30mL×2)萃取, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物为淡黄色油状物(310mg, 97.8%)。

[0641] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 314.3 [M-TBS+H]⁺。

[0642] 步骤2 2-[(3aS,6aR)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]乙腈

[0643] 将2-[(3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-亚基]乙腈(310mg, 0.72mmol)溶于甲醇(10.0mL)中, 加入10%钯碳(31mg, 0.29mmol), 用氢气置换体系3次, 保持氢气环境下, 室温搅拌反应30分钟。过滤体系, 用甲醇(10mL)淋洗滤饼, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物为淡黄色油状物(310mg, 99.5%)。

[0644] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 452.4 [M+Na]⁺。

[0645] 步骤3 2-[(3aS,6aR)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]乙腈

[0646] 室温下,向2-[(3aS,6aR)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]乙腈(310mg,0.72mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中加入四丁基氟化铵(1.0mol/L)的四氢呋喃溶液(2.1mL,2.0mmol),搅拌30分钟。加入水(10mL)淬灭反应,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为白色固体(120mg,80.7%)。

[0647] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 316.3 [M+H]⁺。

[0648] 步骤4 2-[1-[2-[(3aS,6aR)-5-(氰甲基)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0649] 将2-[(3aS,6aR)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]乙腈(115mg,0.36mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-1氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(200mg,0.35mmol)、三苯基膦(184mg,0.69mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中,氮气保护下,缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(144mg,0.69mmol),滴加完毕搅拌2.5小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为类白色固体(200mg,65.8%)。

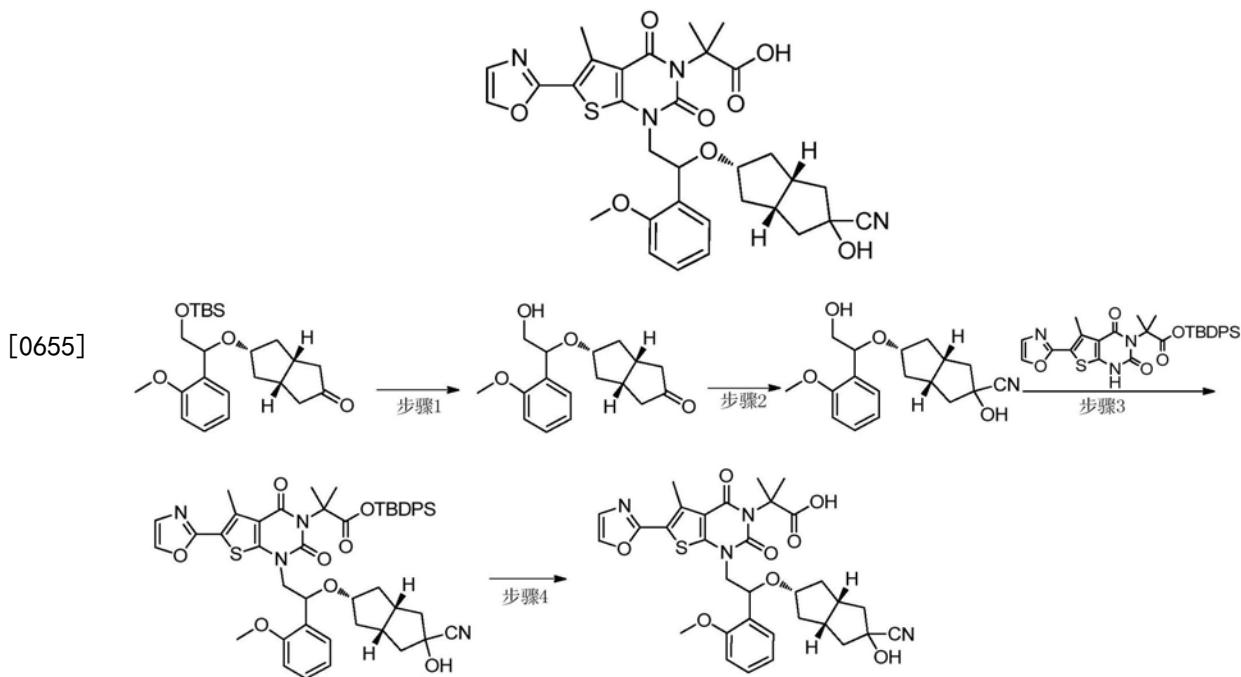
[0650] 步骤5 2-[1-[2-[(3aS,6aR)-5-(氰甲基)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0651] 室温下,向2-[1-[2-[(3aS,6aR)-5-(氰甲基)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(200mg,0.23mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入四丁基氟化铵(1.0mol/L)的四氢呋喃溶液(0.7mL,0.7mmol),搅拌1.5小时。加入水(10mL)淬灭反应,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/1],得到标题化合物为类白色固体(12mg,8.3%)。

[0652] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 633.1 [M+H]⁺;

[0653] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.01 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 3H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.17-1.04 (m, 3H) .

[0654] 实施例26:2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-氰基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0656] 步骤1 (3aR,6aS)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮

[0657] 室温下,向(3aS,6aR)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮(1.00g,2.50mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中加入四丁基氟化铵(1mol/L)的四氢呋喃溶液(3.7mL,3.70mmol),搅拌40分钟。减压浓缩大部分溶剂,加入水(100mL)和乙酸乙酯(100mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[二氯甲烷/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物为白色固体(0.52g,70%)。

[0658] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 313.1 [M+Na]⁺。

[0659] 步骤2 (3aR,6aS)-2-羟基-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-甲腈

[0660] 在室温、氮气保护下,向(3aR,6aS)-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮(900mg,3.10mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中依次加入三甲基氰硅烷(0.85mL,6.2mmol)和四丁基氟化铵(1mol/L)的四氢呋喃溶液(6.0mL,6.0mmol),加完后室温搅拌15小时。加入2N稀盐酸(1mL)淬灭反应,减压浓缩大部分溶剂,加入水(20mL)和乙酸乙酯(20mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1],得到标题化合物为白色固体(190mg,19.32%)。

[0661] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 318.3 [M+H]⁺;

[0662] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.31–7.35 (m, 1H), 7.28–7.21 (m, 1H), 6.91–6.98 (m, 2H), 3.96–3.89 (m, 1H), 3.84 (m, 3H), 3.56–3.43 (m, 2H), 2.87–2.71 (m, 2H), 2.63–2.46 (m, 2H), 2.41–2.32 (m, 1H), 2.23–2.27 (m, 1H), 2.10–1.95 (m, 2H), 1.80–1.84 (m, 1H), 1.67–1.58 (m, 1H).

[0663] 步骤3 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-氰基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊

二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0664] 将 (3aR,6aS)-2-羟基-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-甲腈 (91mg, 0.29mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1氢-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯 (150mg, 0.26mmol)、三苯基膦 (105mg, 0.39mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10mL) 中, 氮气保护下, 缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (0.08mL, 0.40mmol), 滴加完毕室温搅拌过夜。减压浓缩反应液, 残余物经硅胶柱层析纯化 [石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 2/1], 得到标题化合物为白色固体 (228mg, 99.9%)。

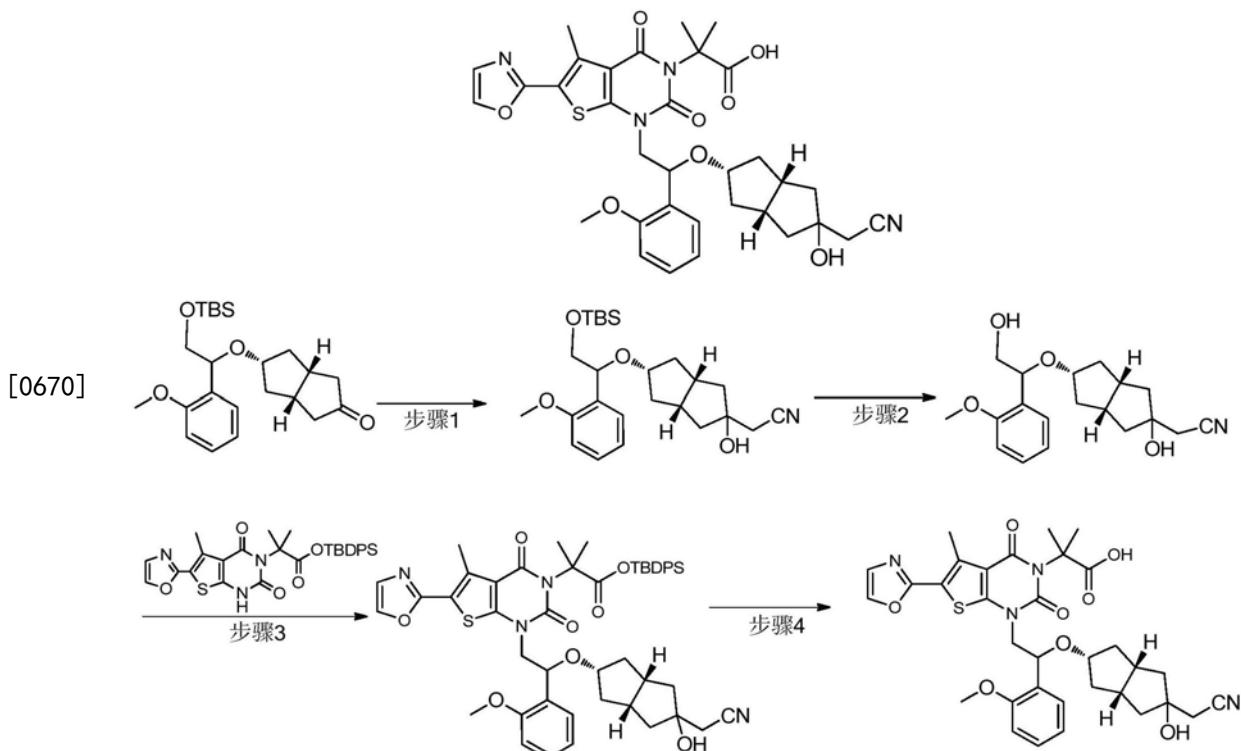
[0665] 步骤4 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氰基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0666] 室温下, 向 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-氰基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯 (228mg, 0.26mmol) 的四氢呋喃 (6mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1mol/L) 的四氢呋喃溶液 (0.4mL, 0.4mmol), 搅拌30分钟。减压浓缩反应液, 残余物经硅胶柱层析纯化 [二氯甲烷 / 甲醇 (v/v) = 8/1], 得到标题化合物为白色固体 (40mg, 24%)。

[0667] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 635.0 [M+H]⁺;

[0668] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.31 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H).

[0669] 实施例27: 2-[1-[2-[[(3aS,6aR)-5-(氰甲基)-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d] 噻啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0671] 步骤1 2-[(3aS,6aR)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-羟基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]乙腈

[0672] 将乙腈(5.0mL)加入反应瓶中,在氮气保护下,降温至-78℃,向体系中滴加正丁基锂(2.5mol/L)的正己烷溶液(0.3mL,0.8mmol),保温搅拌10分钟,移至室温搅拌反应30分钟。降温至-78℃,缓慢滴加(3aS,6aR)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮(100mg,0.25mmol)的乙腈(1.0mL)溶液,滴加完后移至室温搅拌19小时。降温至-10℃,加入水(10.0mL)淬灭反应,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为淡黄色油状物(35mg, 31.8%)。

[0673] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 468.4 [M+Na]⁺。

[0674] 步骤2 2-[(3aS,6aR)-2-羟基-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]乙腈

[0675] 室温下,向2-[(3aS,6aR)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-羟基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]乙腈(200mg,0.45mmol)的无水四氢呋喃(10 mL)溶液中加入四丁基氟化铵(1mol/L)的四氢呋喃溶液(1.4mL,1.4mol/L),搅拌17 小时。加入水(10mL)淬灭反应,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为白色固体(120mg,80.7%)。

[0676] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 332.3 [M+Na]⁺。

[0677] 步骤3 2-[1-[2-[(3aS,6aR)-5-(氰甲基)-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0678] 将2-[(3aS,6aR)-2-羟基-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,

6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]乙腈(120mg, 0.36mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-1氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(200mg, 0.35mmol)、三苯基膦(184mg, 0.69mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中,氮气保护下,缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(143mg, 0.69mmol),滴加完毕搅拌18小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为类白色固体(240mg, 77.6%)。

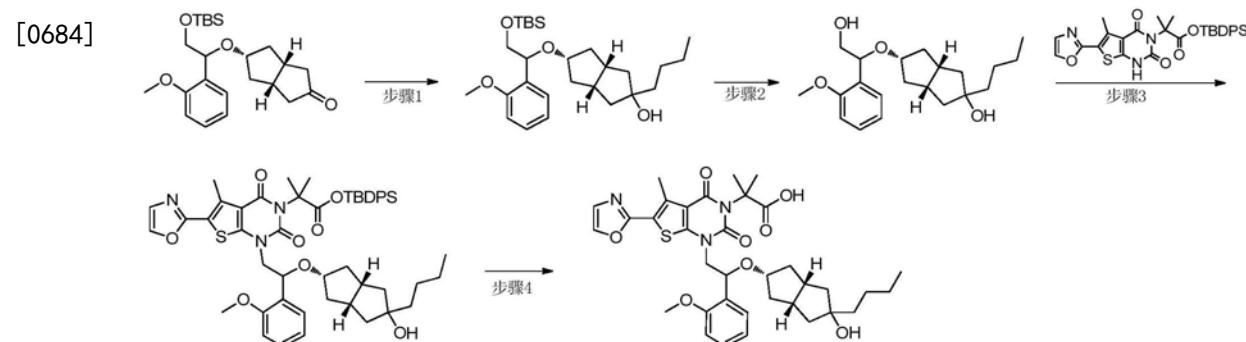
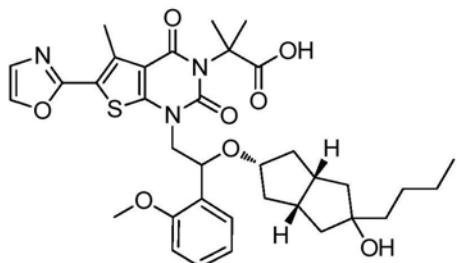
[0679] 步骤4 2-[1-[2-[[3aS,6aR)-5-(氰甲基)-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0680] 室温下,向2-[1-[2-[[3aS,6aR)-5-(氰甲基)-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(240mg, 0.27mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入四丁基氟化铵(1mmol/L)的四氢呋喃溶液(0.8mL, 0.8mmol),搅拌4.5小时。加入水(10 mL)淬灭反应,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[乙酸乙酯],得到标题化合物为白色固体(59mg, 27%)。

[0681] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 649.3 [M+H]⁺;

[0682] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.78-1.57 (m, 3H).

[0683] 实施例28:2-[1-[2-[[3aR,6aS)-5-丁基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0685] 步骤1 (3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-乙基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇

[0686] 在冰浴、氮气保护下,向 (3aS,6aR)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-酮 (650mg,1.607mmol) 的无水四氢呋喃 (5 mL) 溶液中滴加入正丁基锂的正己烷溶液 (1.2mL,3.0mmol,2.5mol/L),滴加完后搅拌4小时。加入饱和氯化铵水溶液 (3mL)淬灭反应,减压浓缩大部分溶剂,加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为无色油状物 (410mg,55.16%)。

[0687] 步骤2 (3aR,6aS)-2-丁基-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇

[0688] 室温下,向 (3aR,6aS)-5-[2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-2-乙基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇 (410mg,0.886mmol) 的无水四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1mol/L) 的四氢呋喃溶液 (1.0mL,1.0mmol),搅拌1小时。减压浓缩大部分溶剂,加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL),分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化 [二氯甲烷/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1],得到标题化合物为无色油状物 (230mg,74.48%)。

[0689] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 371.3 [M+Na]⁺。

[0690] 步骤3 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-丁基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0691] 将 (3aR,6aS)-2-丁基-5-[2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙氧基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-醇 (107mg,0.307mmol)、2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d] 嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯 (160mg,0.279mmol)、三苯基膦 (150mg,0.56mmol) 溶于无水四氢呋喃 (6mL) 中,氮气保护下,缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (0.12mL,0.56 mmol),滴加完毕搅拌19小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1],得到标题化合物为浅黄色油状物 (252mg,100%)。

[0692] 步骤4 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-丁基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

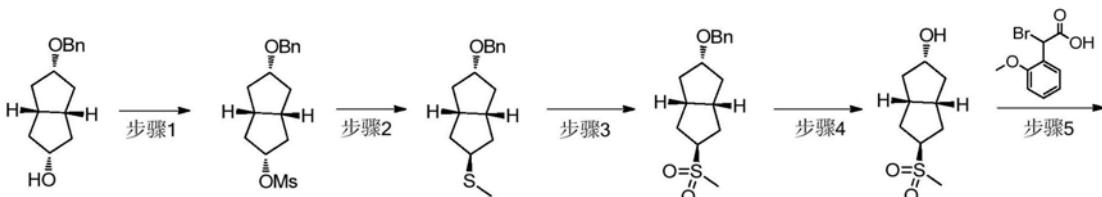
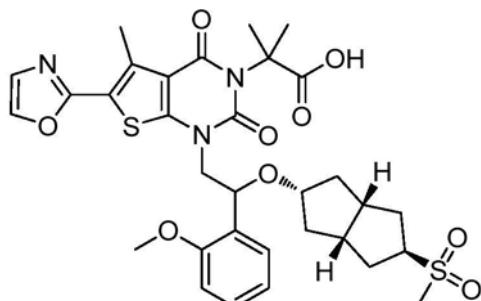
[0693] 室温下,向 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-丁基-5-羟基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-并环戊二烯-2-基] 氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯 (252mg,0.279mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1mol/L) 的四氢呋喃溶液 (0.42mL,0.42mmol),搅拌2小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化 [乙酸乙酯],得到标题化合物为白色固体 (35mg,19%)。MS (ESI, pos. ion) m/z: 688.1 [M+H]⁺;

[0694] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.33–7.29 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.30 (dd, J=9.1, 3.5Hz, 1H), 4.36–4.29 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.78–3.70 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.34–2.30 (m, 2H), 2.05–1.95 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.82–1.73 (m, 3H), 1.68–1.55

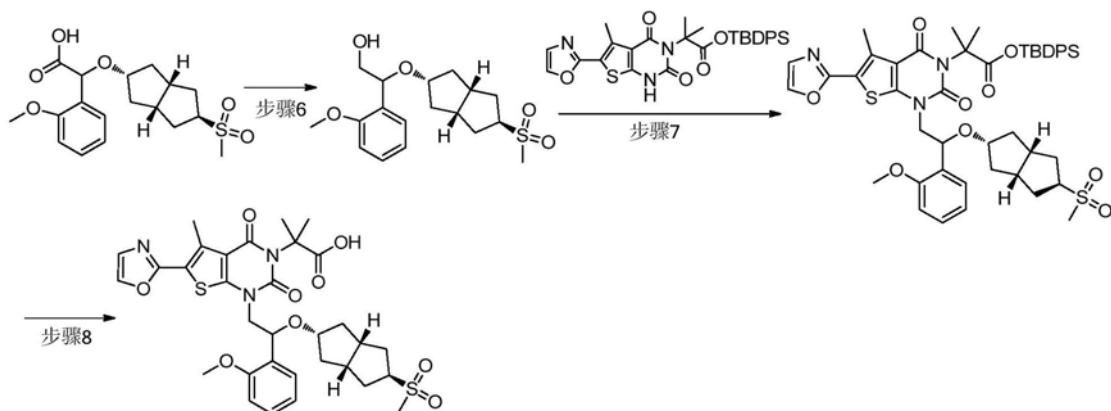
(m, 4H), 1.53–1.41 (m, 3H), 0.91 (t, J=6.5Hz, 3H).

[0695] 实施例29:2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0696]



[0697]



[0698] 步骤1[(3aR,6aS)-5-苄氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]甲磺酸盐

[0699] 冰浴下,将甲磺酰氯(1.73mL,22.4mmol)缓慢滴加到(3aR,6aS)-5-苄氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-醇(4.00g,17.2mmol)、三乙胺(4.9mL,35mmol)的丙酮(60mL)溶液中,室温搅拌3小时。抽滤,减压浓缩滤液,加入乙酸乙酯(80mL),有机相依次用水(50mL)和饱和氯化钠溶液(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液得到标题化合物为黄褐色油状物(5.34g,100%)。未经纯化直接用于下一步反应。

[0700] 步骤2(3aR,6aS)-2-苄氧基-5-甲硫基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯

[0701] 将无水甲硫醇钠(1.52g,20.6mmol)加入到[(3aR,6aS)-5-苄氧基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]甲磺酸盐(5.34g,17.2mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(50mL)溶液中,升温至80℃搅拌过夜,冷却至室温,加入水(200mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相依次用水(100mL)和饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为无色油状物(2.00g,44.3%)。

[0702] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.28 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.90–3.81 (m, 1H), 3.27–3.20 (m, 1H), 2.59–2.52 (m, 2H), 2.21–2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.90–1.85 (m, 2H), 1.75–1.68 (m, 3H), 1.42–1.33 (m, 2H).

[0703] 步骤3 (3aR,6aS)-2-苄氧基-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯

[0704] 在冰浴,氮气保护下,将3-氯过氧苯甲酸(4.50g,25.8mmol)分批次加入到溶解有(3aR,6aS)-2-苄氧基-5-甲硫基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯(1.70g,6.48mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中,在室温下搅拌反应8小时。缓慢滴加亚硫酸氢钠溶液(20mL)淬灭反应,再加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL),用乙酸乙酯(120mL × 2)萃取,合并有机相,饱和食盐水(50mL)洗涤,减压浓缩有机相,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1],得到标题化合物为无色油状物(1.80g,94.4%)。

[0705] 步骤4 (3aR,6aS)-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-醇

[0706] 室温下,将(3aR,6aS)-2-苄氧基-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯(0.80g,2.7mmol)溶解于无水甲醇(15mL)溶液中,加入10%钯/碳(0.10g),然后在氢气氛围下反应8小时。抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为白色固体(0.40g,72.0%)。

[0707] 步骤5 2-[(3aR,6aS)-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸

[0708] 在冰浴、氮气保护下,将60%氢化钠(0.30g,7.5mmol)分批次加入到溶解有(3aR,6aS)-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-醇(0.40g,2.0mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中,加完后搅拌15分钟,将用无水四氢呋喃(10mL)溶解的2-溴-2-(甲氧基苯基)乙酸(0.50g,2.0mmol)缓慢滴加到上述体系中,滴加完后,移至室温继续搅拌8小时。在冰浴下,缓慢滴加水(30mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(30mL × 2)洗涤水相,收集水相,用2N的盐酸将水相pH值调到3,用乙酸乙酯(30mL × 2)萃取水相,合并有机相,用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(0.70g,97.0%)。直接用于下一步反应。

[0709] MS (ESI, neg. ion) m/z: 345.1 [M-H]⁻。

[0710] 步骤6 2-[(3aR,6aS)-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇

[0711] 在冰浴下,将氢化铝锂(0.15g,4.0mmol)分批次加入到溶解有2-[(3aR,6aS)-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(2.20g,5.63mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中,待体系稳定后移至室温搅拌4小时。在冰浴下,缓慢滴加入水(0.15mL)淬灭反应,然后再缓慢滴加15%的氢氧化钠溶液(0.15mL),接着再向其体系中滴加水(0.45mL),将其置于室温下搅拌15分钟,加入无水硫酸钠,继续搅拌15分钟,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1],得到标题化合物为无色油状物(0.30g,45.0%)。

[0712] MS (ESI, pos. ion) m/z: 355.0 [M+H]⁺。

[0713] 步骤7 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0714] 在室温下,将2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-基-2,4-二氧代-1氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(0.25g,0.44mmol)、2-[[(3aR,6aS)-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(0.16g,0.45mmol)、三苯基膦(0.25g,0.95 mmol)溶解于无水四氢呋喃(10mL)中,氮气氛围下缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.21 g,0.20mmol)到上述体系中,室温搅拌12小时,减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1],得到标题化合物为黄色油状物(0.15g,37.0%)。

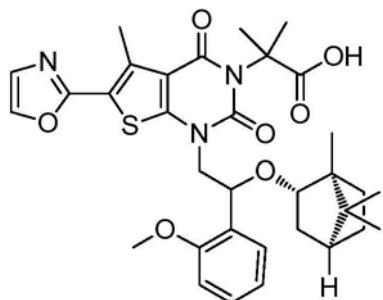
[0715] 步骤8 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

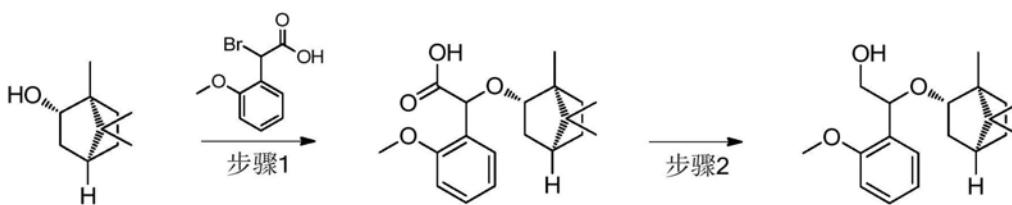
[0716] 在室温下,将2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-甲磺酰基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(0.11g,0.12mmol)溶解于四氢呋喃(4mL)中,加入四丁基氟化铵(1moL/L)的四氢呋喃溶液(4mL),搅拌1小时。减压浓缩溶液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物为浅红色固体(0.060g,74.0%)。MS (ESI, pos. ion) m/z: 672.2 [M+H]⁺;

[0717] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.35 (t, J=7.0Hz 1H), 7.24 (d, J = 6.2Hz 1H), 7.05 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 4H).

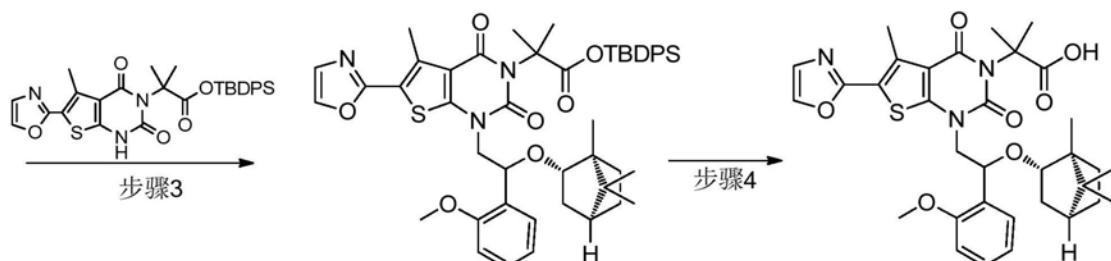
[0718] 实施例30:2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2[(1S,2S,4S)-1,7,7-三甲基降莰烷-2-基]氧基-乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0719]





[0720]



[0721] 步骤1 2-(2-甲氧基苯基)-2-[(1S,2R,4S)-1,7,7-三甲基降莰烷-2-基] 氧基-乙酸

[0722] 在冰浴,氮气保护下,将氢化钠(1.96g,49.0mmol)分批次加入到溶解有2-茨醇(3.90 g,12.2mmol)的无水四氢呋喃(40mL)溶液中,移至室温搅拌1小时,将用无水四氢呋喃(50mL)溶解的2-溴-2-(甲氧基苯基)乙酸(3.00g,12.2mmol)缓慢滴加到上述体系中,滴加完后,移至室温继续搅拌8小时。在冰浴下,缓慢滴加水(40mL)淬灭反应,减压浓缩大部分溶剂,用乙酸乙酯(40mL × 2)洗涤水相,收集水相,用4N的盐酸将水相pH值调到3,用乙酸乙酯(50mL × 2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为淡黄色油状物(3.90g,100%)。直接用于下一步反应。

[0723] MS (ESI, neg. ion) m/z: 317.3 [M-H]⁻。

[0724] 步骤2 2-(2-甲氧基苯基)-2-[(1S,2R,4S)-1,7,7-三甲基降莰烷-2-基] 氧基-乙醇

[0725] 将2-(2-甲氧基苯基)-2-[(1S,2R,4S)-1,7,7-三甲基降莰烷-2-基] 氧基-乙酸(3.90g,12.2 mmol)溶于四氢呋喃(40mL)中,在氮气保护下,降温至0℃,分批加入氢化锂铝(0.93 g,25.0mmol),自然升至室温搅拌反应过夜。在冰浴下,缓慢滴加水(30mL)淬灭反应,用4N盐酸将体系pH值调到2,用乙酸乙酯(100mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化 [石油醚/乙酸乙酯(v/v)=6/1],得到标题化合物为淡黄色油状物(0.100g,2.68%)。

[0726] MS (ESI, pos. ion) m/z: 327.1 [M+Na]⁺;

[0727] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.39 (m, 1H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.02–6.96 (m, 1H), 6.90–6.85 (m, 1H), 4.97–4.89 (m, 1H), 3.84 (d, J=1.1Hz, 3H), 3.77–3.69 (m, 1H), 3.68–3.61 (m, 1H), 3.60–3.48 (m, 1H), 2.33–2.29 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 1.81–1.67 (m, 2H), 1.37–1.23 (m, 3H), 1.00 (s, 1H), 0.94–0.90 (m, 1H), 0.89–0.87 (m, 2H), 0.86 (d, J=2.6Hz, 3H), 0.77 (d, J= 19.0Hz, 3H) .

[0728] 步骤3 2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-[(1S,2S,4S)-1,7,7-三甲基降莰烷-2-基] 氧基-乙基]-5-甲基-6- 噻唑-2-基-2,4-二氧化-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基) 硅酯

[0729] 将2-(2-甲氧基苯基)-2-[(1S,2R,4S)-1,7,7-三甲基降莰烷-2-基] 氧基-乙醇

(0.14g, 0.46 mmol)、三苯基膦 (0.25mg, 0.92mmol) 和2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1H- 嘻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯 (0.29g, 0.51mmol) 加入到四氢呋喃 (5 mL) 中, 在氮气保护下, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (0.19mL, 0.95mmol), 室温搅拌反应过夜, 减压浓缩体系, 残余物经硅胶柱层析纯化 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 8/1], 得到标题化合物为无色油状物 (0.38g, 96.3%)。

[0730] 步骤4 2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2[(1S,2S,4S)-1,7,7-三甲基降莰烷-2-基]氧基-乙基]-5-甲基-6- 噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

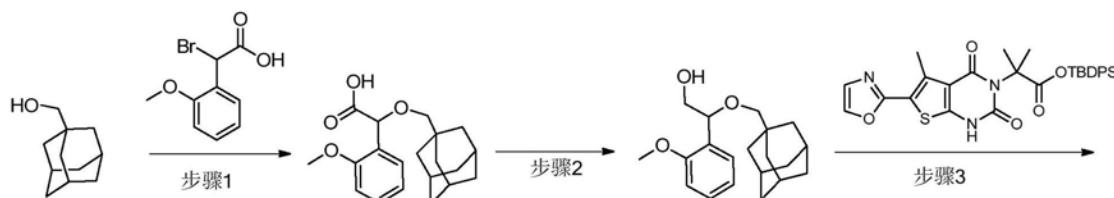
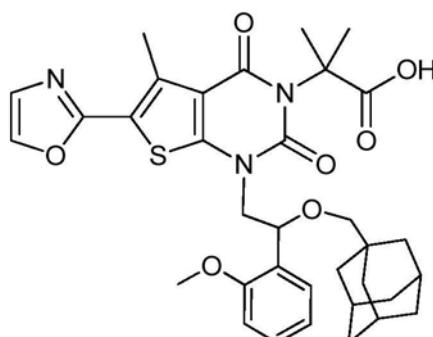
[0731] 将2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2[(1S,2S,4S)-1,7,7-三甲基降莰烷-2-基]氧基-乙基]-5-甲基-6- 噎唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯 (0.38g, 0.44 mmol) 溶于四氢呋喃 (6mL) 中, 滴加入四丁基氟化铵 (1.0mol/L) 四氢呋喃溶液 (0.70mL, 0.67mmol), 室温搅拌2小时。减压浓缩反应液, 残余物经硅胶柱层析纯化 [乙酸乙酯], 得到标题化合物为类白色固体 (0.90mg, 31.5%)。

[0732] MS (ESI, pos. ion) m/z: 622.4 [M+H]⁺;

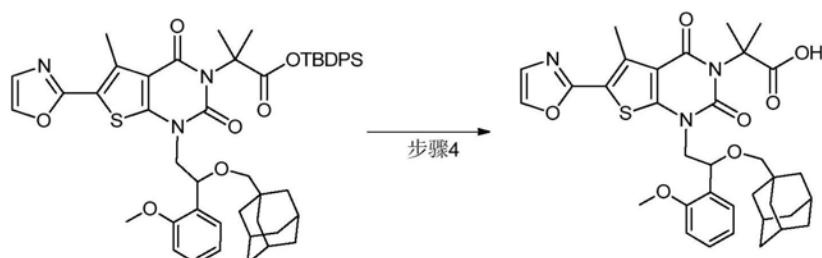
[0733] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.31–5.26 (m, 1H), 4.23–3.90 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.50 (d, J=8.3Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83–1.74 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 1H), 1.13–1.03 (m, 1H), 0.92–0.84 (m, 2H), 0.81 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.64–0.58 (m, 1H).

[0734] 实施例31: 2-[1-[2-(1-金刚烷甲氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0735]



[0736]



[0737] 步骤1 2-(1-金刚烷甲氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酸

[0738] 将1-金刚烷甲醇(1.00g, 6.01mmol)溶于四氢呋喃(20mL)中, 在氮气保护下降温至0℃, 加入氢化钠(722mg, 18.05mmol), 搅拌10分钟, 移至室温继续搅拌反应30分钟, 加入2-溴-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(1.40g, 5.70mmol), 室温搅拌反应2小时。将体系降温至0℃, 缓慢滴加水(50mL)淬灭反应, 搅拌10分钟, 静置分液, 收集水相, 用1N稀盐酸水溶液调pH至3, 乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物为红色油状物(1.30g, 65.3%)。MS (ESI, neg. ion) m/z: 329.1 [M-H]⁻。

[0739] 步骤2 2-(1-金刚烷甲氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇

[0740] 将2-(1-金刚烷甲氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(500mg, 1.51mmol)溶于四氢呋喃(20mL)中, 在氮气保护下降温至0℃, 分批加入四氢锂铝(118mg, 3.02mmol), 自然升至室温搅拌反应9小时。依次缓慢滴加水(0.1mL), 10%氢氧化钠水溶液(0.1mL)和水(0.3mL)淬灭反应, 移至室温搅拌15分钟, 加入无水硫酸钠搅拌30分钟, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(10mL×4)淋洗, 减压浓缩滤液, 残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=7/3], 得到标题化合物为淡黄色油状物(60mg, 12.5%)。

[0741] MS (ESI, pos. ion) m/z: 339.1 [M+Na]⁺。

[0742] 步骤3 2-[1-[2-(1-金刚烷甲氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0743] 将2-(1-金刚烷甲氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(169mg, 0.53mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯(202mg, 0.98mmol)和2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)叔丁基(二苯基)甲硅烷基丙酸酯(280mg, 0.49mmol)加入到四氢呋喃(10.0mL)中, 在氮气保护下, 滴加三苯基膦(295mg, 0.98mmol)四氢呋喃(1.0mL)溶液, 室温搅拌反应22小时, 减压浓缩反应液, 残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=15/1], 得到标题化合物为类白色固体(292mg, 68.6%)。

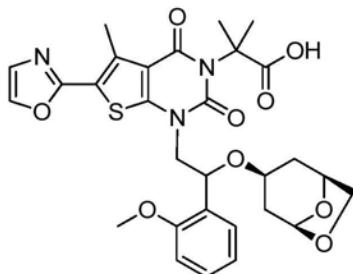
[0744] 步骤4 2-[1-[2-(1-金刚烷甲氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0745] 将2-[1-[2-(1-金刚烷甲氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(280mg, 0.32mmol)溶于四氢呋喃(10.0mL)中, 加入四丁基氟化铵(1.0mmol/L)四氢呋喃溶液(2.0mL, 2.00mmol), 室温搅拌反应5小时。减压浓缩反应液, 残余物经硅胶柱层析纯化[乙酸乙酯], 得到标题化合物为类白色固体(78mg, 38.3%)。

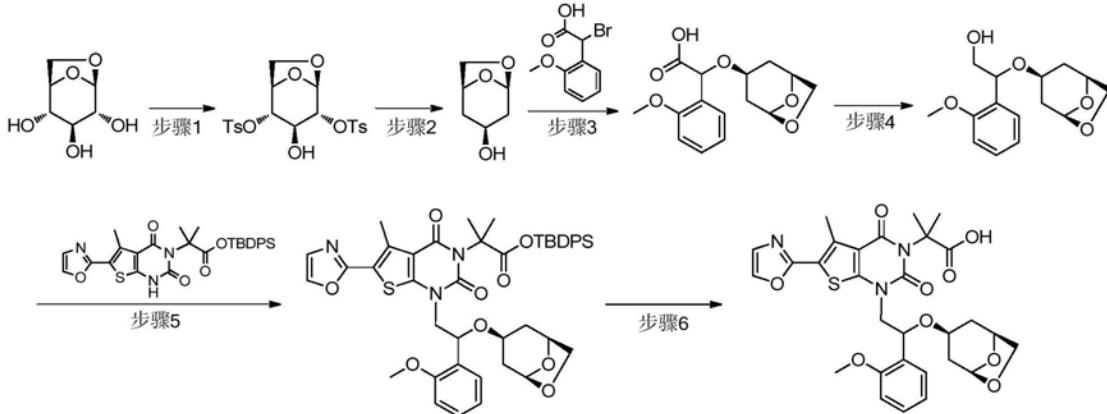
[0746] MS (ESI, pos. ion) m/z: 634.2 [M+H]⁺;

[0747] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.46–7.44 (m, 1H), 7.31–7.27 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03–6.99 (m, 1H), 6.90–6.85 (m, 1H), 5.19–5.15 (m, 1H), 4.20–1.16 (m, 1H), 4.07–3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.06–3.00 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.66 (d, J=9.0Hz, 1H), 1.90–1.87 (m, 3H), 1.86–1.80 (m, 6H), 1.63–1.56 (m, 4H), 1.52–1.47 (m, 2H), 1.43–1.38 (m, 3H), 1.36–1.30 (m, 3H).

[0748] 实施例32: 2-[1-[2-[(1S,3S,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0749]



[0750] 步骤1 [(1R,2S,3S,4R,5R)-3-羟基-4-(对甲苯基磺酰基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2-基]4-甲基苯磺酸

[0751] -10°C , 氮气保护下, 将(1R,2S,3S,4R,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(3.00g, 18.5mmol)溶于吡啶(18mL)中, 加入对甲苯磺酰氯(7.84g, 40.7mmol), 保温搅拌反应过夜。向体系加入水(300mL)淬灭反应, 搅拌20分钟, 除去水相, 剩余粘稠状固体用乙酸乙酯(150mL)溶解, 依次用饱和氯化铵溶液(100mL)和饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1], 得到标题化合物为类白色固体(7.31g, 84.0%)。

[0752] MS (ESI, pos. ion) m/z : 471.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0753] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, $J=8.2, 4.8\text{Hz}$, 4H), 7.49 (dd, $J=8.2, 3.0\text{Hz}$, 5H), 6.05 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.54 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.02 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.59–3.52 (m, 2H), 2.46 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 2.43 (s, 6H).

[0754] 步骤2(1S,3S,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇

[0755] 将[(1R,2S,3S,4R,5R)-3-羟基-4-(对甲苯基磺酰基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2-基]4-甲基苯磺酸(6.74g, 14.32mmol)溶于无水四氢呋喃(50mL)中, 分批次加入四氢铝锂(5.60 g, 143mmol), 待体系稳定后升温至70℃搅拌过夜。在 -10°C 下, 缓慢滴加水(2mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(50mL)和无水硫酸钠(10g), 搅拌10min, 抽滤, 浓缩滤液, 残余物经硅胶柱层析纯化[乙酸乙酯], 得到标题化合物为白色固体(0.364g, 19.5%)。

[0756] GC-MS: 130.00;

[0757] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 5.42 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.22 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 3.89 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.54–3.48 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.04–1.98 (m, 1H), 1.81–1.75 (m, 1H), 1.73–1.64 (m, 2H).

[0758] 步骤3 2-[[(1S,3S,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]氧基]-2-(2-甲氧基

苯基)乙酸

[0759] 将(1S,3S,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇(0.364g,2.80mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中,在氮气保护下降温至0℃,加入60%氢化钠(0.29g,7.3mmol),搅拌10分钟,移至室温继续搅拌反应1小时,缓慢滴加入2-溴-2-(2-氟苯基)乙酸(0.600g,2.45mmol)的无水四氢呋喃(4mL)溶液,室温搅拌过夜。将体系倒入冰水(50g)中淬灭反应,加入乙酸乙酯(10mL),搅拌10分钟,静置分液,收集水相,用1N盐酸水溶液调pH至2,乙酸乙酯(30mL×2)萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,得到标题化合物为黄褐色油状物(0.721g,100%)。

[0760] 步骤4 2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇

[0761] 将2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙酸(0.721g,2.45mmol)溶于无水四氢呋喃(15mL)中,降温至0℃,分批加入四氢锂铝(0.19g,5.0 mmol),待体系稳定后移至室温搅拌反应4.5小时。0℃下缓慢滴加水(2mL)淬灭反应,再加入乙酸乙酯(50mL)和无水硫酸钠(5g),搅拌10分钟,抽滤,减压浓缩滤液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1],得到标题化合物(0.435g,63.3%)。MS (ESI, pos. ion) m/z: 303.2 [M+Na]⁺;

[0762] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, J=7.5, 1.1Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 1H), 6.98 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.93 (dd, J=9.4, 2.5Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53 (d, J=6.5Hz, 1H), 3.90–3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (t, J=5.3Hz, 1H), 3.73 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.43 (dd, J=10.9, 9.6Hz, 1H), 2.38 (d, J=15.0Hz, 1H), 2.27–2.21 (m, 1H), 2.01 (d, J=14.6Hz, 1H), 1.76–1.69 (m, 1H).

[0763] 步骤5 2-[1-[2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯

[0764] 将2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙醇(81mg,0.29mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯(0.08mL,0.40mmol)和2-甲基-2-(5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-1氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(150mg,0.261mmol)加入到四氢呋喃(10mL)中,在氮气保护下,分批次加入三苯基膦(105mg,0.392mmol),室温搅拌反应10小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1],得到标题化合物为类白色固体(219mg,100%)。

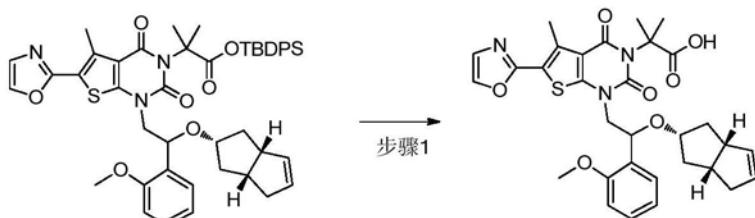
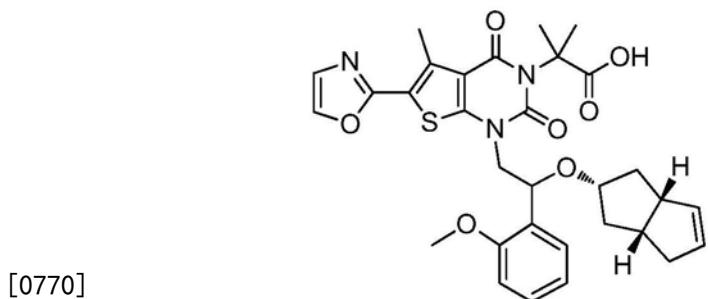
[0765] 步骤6 2-[1-[2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸

[0766] 将2-[1-[2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(219mg,0.262mmol)溶于四氢呋喃(4mL)中,加入四丁基氟化铵(1.0mol/L)的四氢呋喃溶液(0.52mL,0.52mmol),室温搅拌反应2小时。减压浓缩反应液,残余物经硅胶柱层析纯化[二氯甲烷/甲醇(v/v)=8/1],得到标题化合物为白色固体(81mg,52%)。

[0767] MS (ESI, pos. ion) m/z: 598.3 [M+H]⁺;

[0768] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.50 (dd, J=7.5, 1.1Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.48 (dd, J=9.7, 4.3Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.51-3.45 (m,), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H).

[0769] 实施例33:2-[1-[2-[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-六氢并环戊二烯-2-基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸



[0771] 室温下,向2-[1-[2-[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-六氢并环戊二烯-2基]氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-噁唑-2-基-2,4-二氧化代-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-丙酸叔丁基(二苯基)硅酯(230mg,0.27mmol)的四氢呋喃(10.0mL)溶液中加入四丁基氟化铵(1.0mol/L)的四氢呋喃溶液(2.3mL,2.3mmol),搅拌2小时。加入水(10mL)和乙酸乙酯(20mL×2),分液,有机相用饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩滤液,残余物送HPLC制备得到标题化合物为白色固体(49mg,29.0%)。

[0772] MS (ES/API, pos. ion) m/z: 592.2 [M+H]⁺;

[0773] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.58-5.33 (m, 2H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73-3.66 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 2H).

[0774] 生物活性测试

[0775] 1. 乙酰辅酶A羧化酶体外抑制活性试验:

[0776] (1) 试验方法

[0777] 本发明采用普洛麦格公司(Promega)的ADP-GloTM激酶分析试剂盒测试化合物对ACC1或ACC2的体外抑制作用。ADP-GloTM激酶分析为发光ADP检测分析,用以通过定量酶反应期间所产生的ADP量来测量酶活性。所述分析以两个步骤进行:首先,在酶反应之后,添加ADP-GloTM试剂以终止反应并且耗尽剩余ATP;其后,加入激酶检测试剂以同时将ADP转化成ATP并且可使用萤光素酶/萤光素反应测量新合成的ATP。可通过使用ATP到ADP转化曲线使

发光与ADP浓度相关联。

[0778] 具体试验步骤如下：

[0779] a. 将4.5 μ L/孔ACC1/ACC2工作溶液(2.22nM)加入到384孔反应板(PerkinElmer, 6007290)中；

[0780] b. 用100%DMSO将化合物(10mM储液)稀释500倍至20 μ M，在384稀释板中(3657, corning)以1:3进行等比稀释，化合物的梯度浓度为20、6.67、2.22、0.74、0.25、0.082、0.027、0.009、0.003、0.001、0 μ M；

[0781] c. 转移0.5 μ L/孔的化合物溶液(b步骤中准备)到384反应板中(a步骤中准备)，1000 rpm离心并25℃孵育15分钟；

[0782] d. 转移5 μ L/孔底物混合物溶液[ATP(10mM), Acetyl-CoA(2mM), NaHCO₃(1000 mM)]到384反应板中，1000rpm离心并25℃孵育30分钟。化合物在反应体系中，终浓度梯度为1000、333.3、111.1、37.04、12.35、4.12、1.37、0.46、0.15、0.05、0 nM。DMSO终浓度为5%；ACC1/ACC2终浓度为1nM；

[0783] e. 转移10 μ L/孔ADP-Glo溶液到384反应板中1000rpm离心并25℃孵育40分钟；

[0784] f. 转移20 μ L/孔激酶检测试剂到384反应板中1000rpm离心并25℃孵育40分钟；

[0785] g. 使用Envision多功能读板机读取RLU(Relative luminescence unit)信号，信号强度用于表征ACC1/ACC2激酶的活性程度。

[0786] 试验中使用的ACC1/ACC2工作溶液、底物混合物溶液、ADP-Glo溶液以及激酶检测试剂均用1x激酶反应缓冲液[羟乙基哌嗪乙硫磺酸(HEPES, 50mM), MgCl₂(2mM), 十二烷基聚乙二醇醚(BRIJ-35, 0.01%), 柠檬酸钾(2mM), 牛血清蛋白(BSA, 50 μ g/mL), 二硫苏糖醇(DTT, 2mM)]配置。

[0787] 求取各浓度以及阳性和阴性对照的数据的平均值，并且计算标准差。由下式计算抑制百分比：100 × (平均阴性对照—化合物)/(平均阴性对照—平均阳性对照)。通过使数据与非线性回归方程式拟合来计算各化合物的IC₅₀：Y=最低值+(最高值-最低值)/(1+10^(Log IC₅₀-X) × 希尔斜率))，其中X为化合物浓度的对数并且Y为抑制百分比。本发明采用0.1 μ M ND-630作为阳性对照。

[0788] (2) 实验结果

[0789] 本发明化合物对ACC1和ACC2的体外抑制活性数据见表2。

[0790] 表2：本发明化合物对ACC1和ACC2体外抑制活性

化合物	ACC1	ACC2
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
实施例 1	0.93	ND
实施例 10	0.81	1.76
实施例 13	1.76	4.24
实施例 14	1.43	ND

[0792]	实施例 15	1.64	6.53
	实施例 17	2.24	ND
	实施例 18	0.89	ND
	实施例 19	0.88	5.45
	实施例 21	1.43	4.07
	实施例 22	1.55	8.44
	实施例 23	0.67	1.13
	实施例 26	1.43	5.40
	实施例 27	1.56	4.80
	实施例 29	0.47	2.19
	实施例 32	1.21	2.74

[0793] “ND”表示未测试；

[0794] 实验结果表明，本发明所述化合物对ACC1和/或ACC2具有很好的抑制效果。

[0795] 2.药代动力学测试

[0796] (1)试验方法

[0797] 实验动物：健康成年雄性SD大鼠(购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司)6只，分成两组，每组3只，分别进行静脉静注和经口灌胃给药。

[0798] 药物配置：称取一定量的本发明化合物，加入5%DMSO,10%Kolliphor HS15和85%盐水(0.9%)配置成目标浓度的化合物溶液。

[0799] 给药与样品采集：动物给药前禁食12h，给药后3h进食，分别通过SD大鼠后肢脚静脉静注给药(IV,1mg/kg)和经口灌胃给药(Po,5mg/kg)。然后分别在时间点0、0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h在大鼠尾静脉采血，采血量约200–400μL/时间点。每个时间点采集全血后，置K₂EDTA抗凝试管中，放于加冰袋的保温箱中保存。所有样品在15min内，于4600r/min，4℃，离心5min，分离得到血浆，使用LC/MS/MS法测定不同化合物给药后大鼠血浆中的浓度，根据药物浓度–时间曲线计算药动力学参数。

[0800] 本发明化合物的药代动力学性质通过以上试验测试。

[0801] (2)试验结果

[0802] 大鼠口服给药本发明化合物后，本发明的化合物在大鼠体内血药浓度及暴露量水平较高，清除率较低，较好的生物利用度，具有良好的药代动力学特征。

[0803] 最后，需要注意的是，还有其他方式用来实施本发明。相应地，本发明的实施例是将作为例证进行说明，但并不限于本发明所描述的内容，还可能是在本发明范围内所作的修改或在权利要求中所添加的等同内容。本发明所引用的所有出版物或专利都将作为本发明的参考文献。

[0804] 在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技

术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0805] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。