(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119930603 A
(43)申请公布日 2025.05.06

(21)申请号 202510138614.4

(22)申请日 2021.09.01

(66)本国优先权数据
202010905693.4 2020.09.01 CN
202010984336.1 2020.09.18 CN
202011124085.6 2020.10.20 CN
202011253077.1 2020.11.11 CN
202011407911.8 2020.12.04 CN
202011627733.X 2020.12.31 CN

(62)分案原申请数据
202180050847.9 2021.09.01

(71)申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号
申请人 上海恒瑞医药有限公司

(72)发明人 杨方龙 张羚 郑亮亮 贺峰 陶维康

(51)Int.Cl.
C07D 417/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 3/08(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)

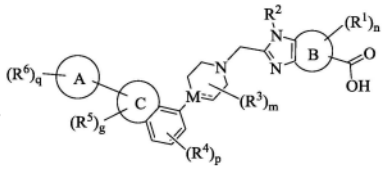
权利要求书19页 说明书116页

(54)发明名称

稠合咪唑类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

(57)摘要

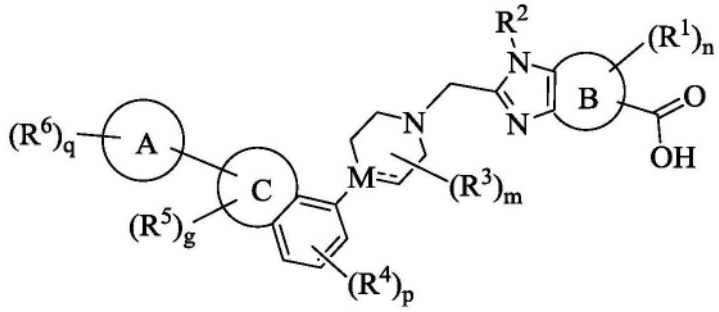
本公开涉及稠合咪唑类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言，本公开涉及一种通式(IM)所示的稠合咪唑类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途，特别是作为GLP-1受体激动剂的用途和用于制备治疗和/或预防糖尿病的药物中的用途。



(IM)

CN 119930603 A

1.一种通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



(IM)

其中:

环B为苯基或5或6元杂芳基;

M为N原子或C原子;

-----为单键或双键;当M为N原子,-----为单键,当M为C原子,-----为单键或双键;

环C为6至7元杂环基,所述6至7元杂环基含有1至2个选自O原子或S原子的杂原子;

环A为芳基或杂芳基;

R^1相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^2选自氢原子、烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^3相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氧代基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^4相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、氰基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

n为0、1、2或3;

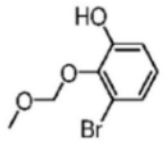
m为0、1、2、3或4;

p为0、1、2或3;

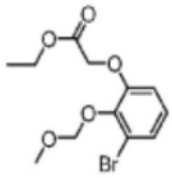
g为0、1、2、3、4或5;且

q为0、1、2、3或4。

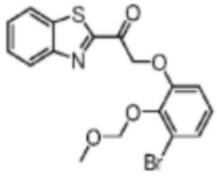
2.化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其选自以下化合物:



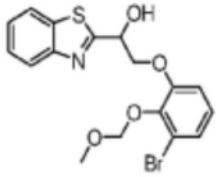
1b、



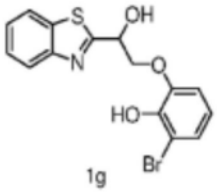
1c、



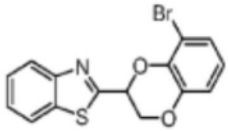
1e、



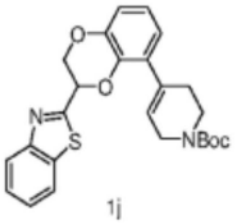
1f、



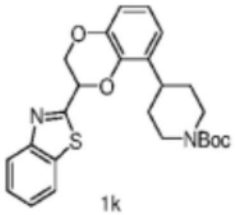
1g、



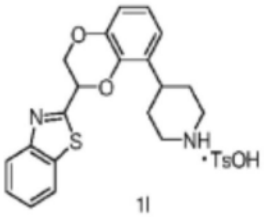
1h、



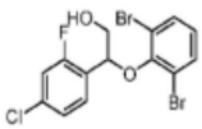
1j、



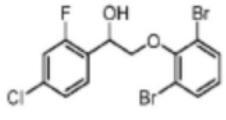
1k、



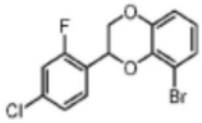
1l、



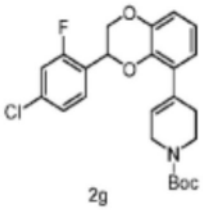
2d、



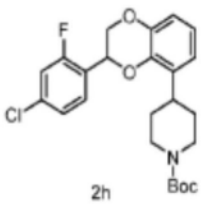
2e、



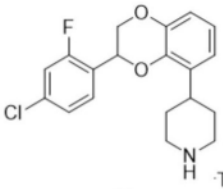
2f、



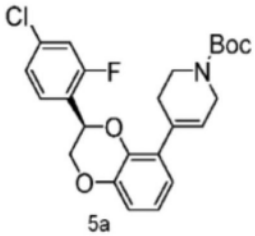
2g、



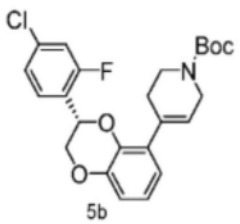
2h、

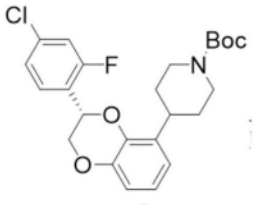


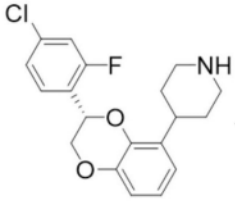
2i、

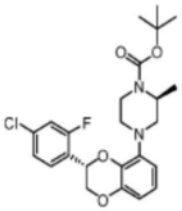


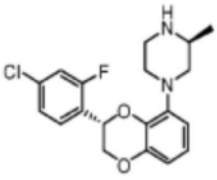
5a、

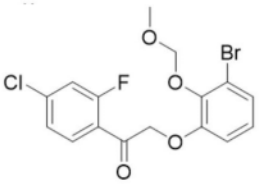

5b

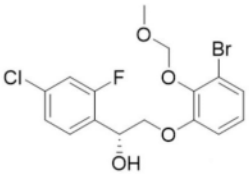

5c

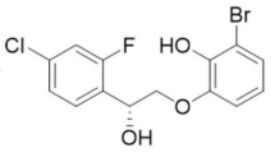

5d

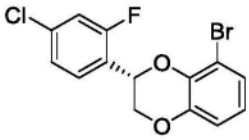

6b

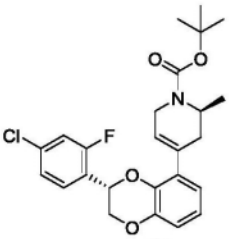

6c

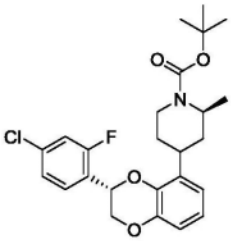

7e'

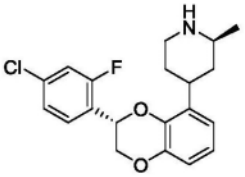

7f'

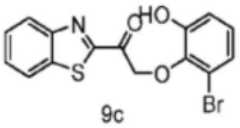

7g'

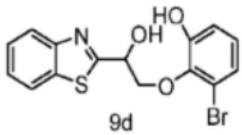

7h'

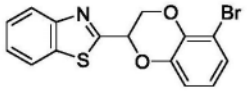

7d

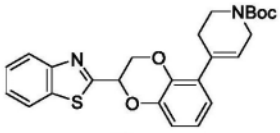

7e

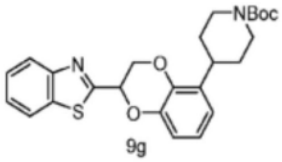

7f

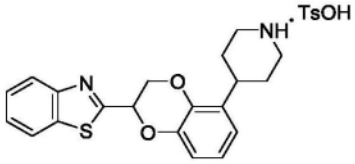

9c

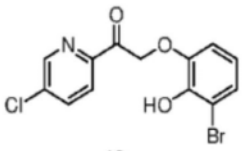

9d

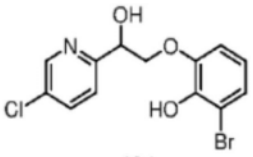

9e

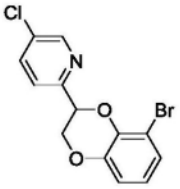

9f

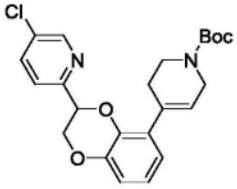

9g

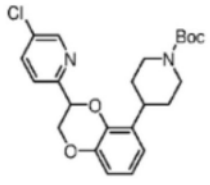

9h

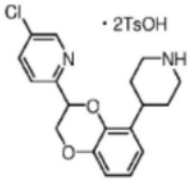

13c

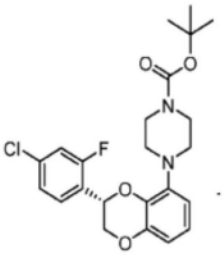

13d

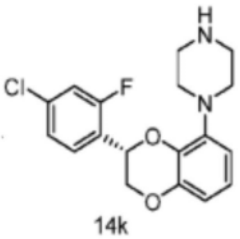

13e

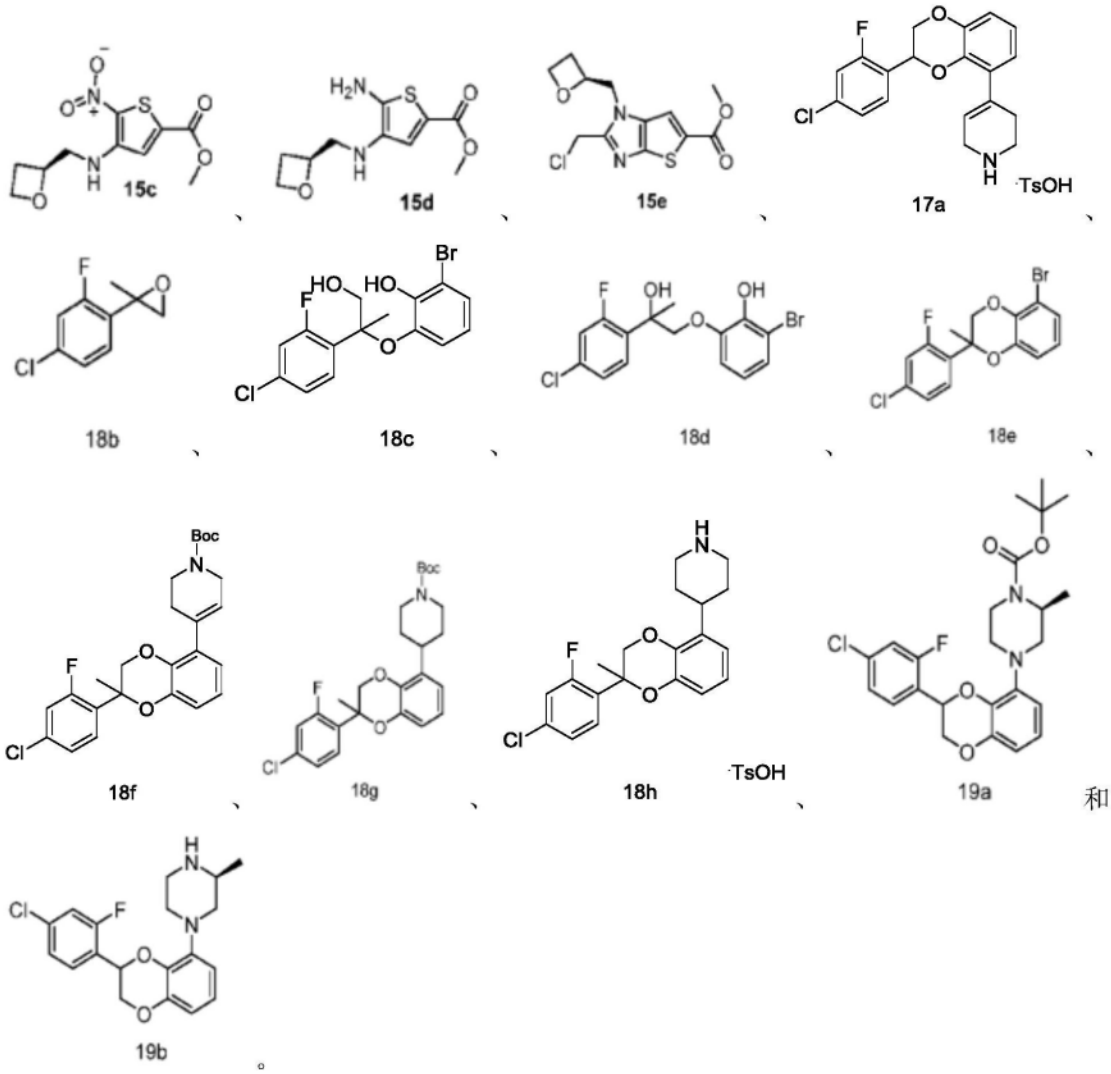

13f


13g


13h

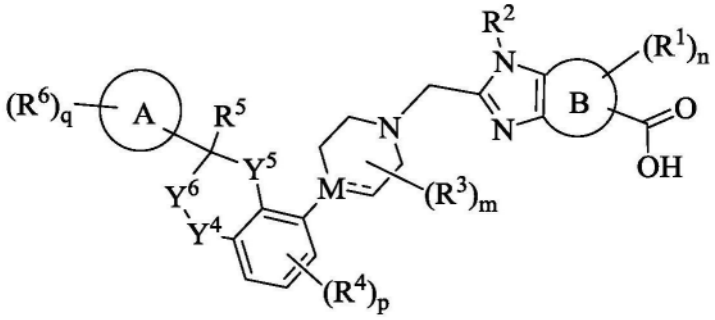

14j


14k



3.根据权利要求1所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

4.根据权利要求1或3所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其为通式(IN)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



(IN)

其中：

Y^5为O原子或S原子；

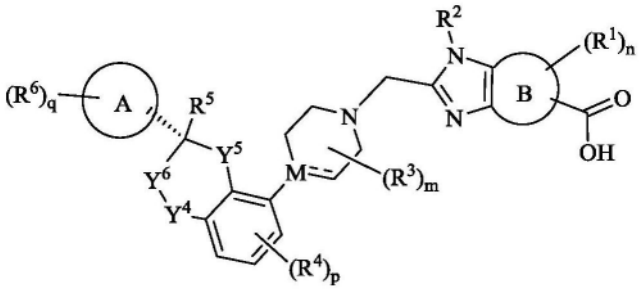
Y^4和Y^6相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子和$-(CR^mR^n)_k-$；条件是Y^4和Y^6不同时为杂原子；

R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

k为1或2；

环B、M、、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如权利要求1中所定义。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(INa)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：

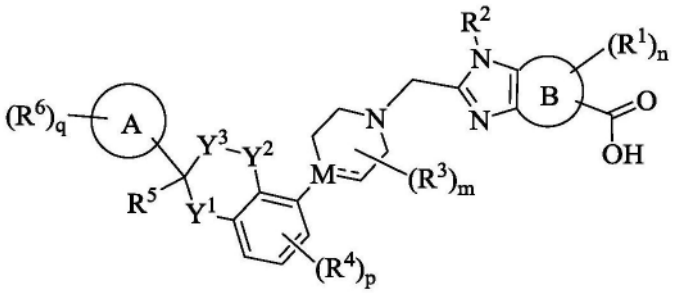


(INa)

其中：

环B、M、、环A、Y^4、Y^5、Y^6、R^1至R^6、n、m、p和q如权利要求4中所定义。

6.根据权利要求1或3所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



(I)

其中：

Y^1为O原子或S原子；

Y^2和Y^3相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子和-$(CR^mR^n)_k$-；条件是Y^2和Y^3不同时为杂原子；

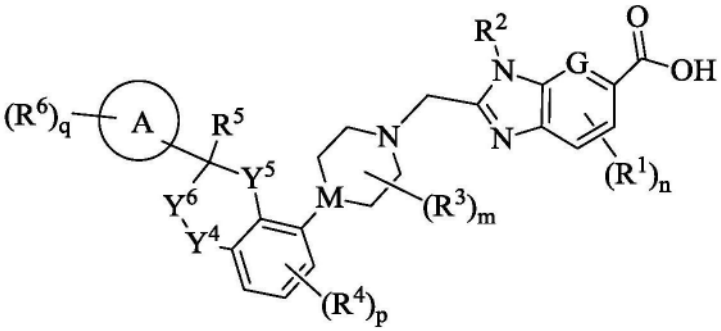
R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

k为1或2；

环B、M、、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如权利要求1中所定义。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环B选自苯基、吡啶基和噻吩基；优选地，环B为苯基或噻吩基。

8.根据权利要求1至4和7中任一项所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IIG)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



(IIG)

其中：

G为C原子或N原子；

Y^5为O原子或S原子；

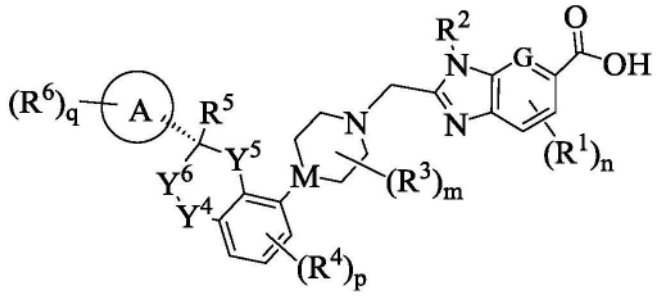
Y^4和Y^6相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子和-$(CR^mR^n)_k$-；条件是Y^4和Y^6不同时为杂原子；

R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

k为1或2;

M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如权利要求1中所定义。

9.根据权利要求1至5、6和8中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其为通式(IIGa)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



(IIGa)

其中:

G为C原子或N原子;

Y^5为O原子或S原子;

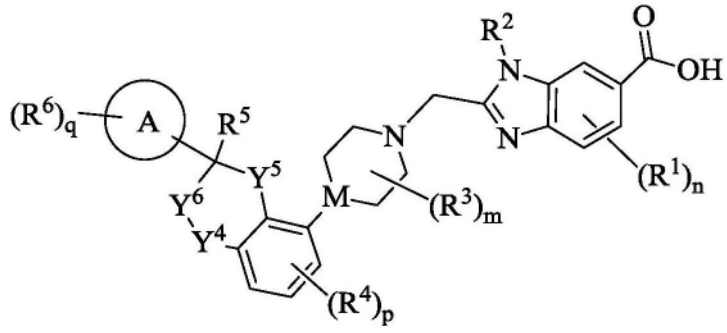
Y^4和Y^6相同或不同,且各自独立地选自O原子、S原子和-$(CR^mR^n)_k$-;条件是Y^4和Y^6不同时为杂原子;

R^m和R^n相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

k为1或2;

M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如权利要求8中所定义。

10.根据权利要求1至4和6至8中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其为通式(IIN)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



(IIN)

其中:

Y^5为O原子或S原子;

Y^4和Y^6相同或不同,且各自独立地选自O原子、S原子和-$(CR^mR^n)_k$-;条件是Y^4和Y^6不同时

为杂原子;

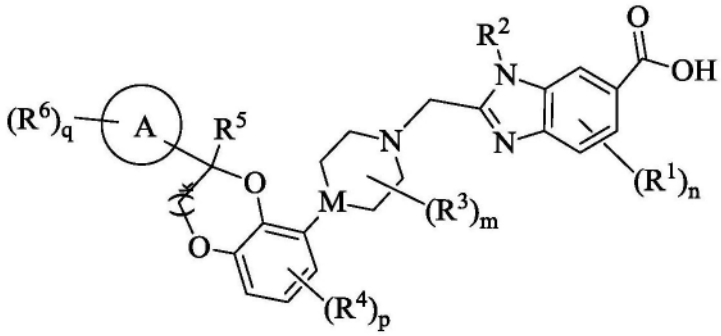
R^m和R^n相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

k为1或2;

M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如权利要求1中所定义。

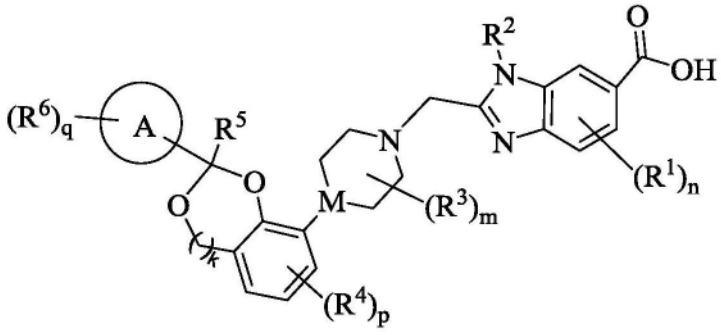
11.根据权利要求4和6至10中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中Y^4和Y^5为O原子,且Y^6为-$(CR^mR^n)_k$-;或者,Y^5和Y^6为O原子,且Y^4为-$(CR^mR^n)_k$-;k为1或2;R^m和R^n相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、羟C_{1-6}烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基。

12.根据权利要求1至3、6至8、10和11中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其为通式(IIIN-1)或通式(IIIN-2)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



(IIIN-1)

或



(IIIN-2)

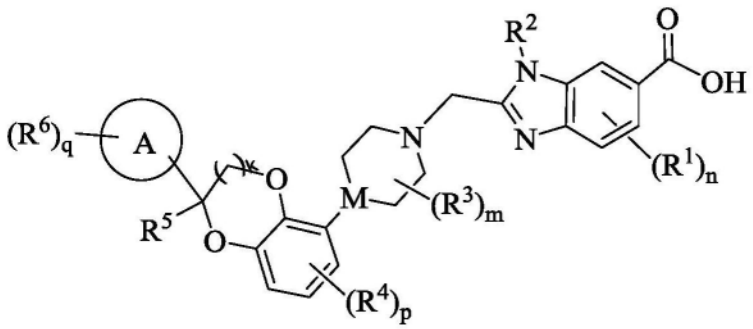
其中:

k为1或2;

M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如权利要求1中所定义。

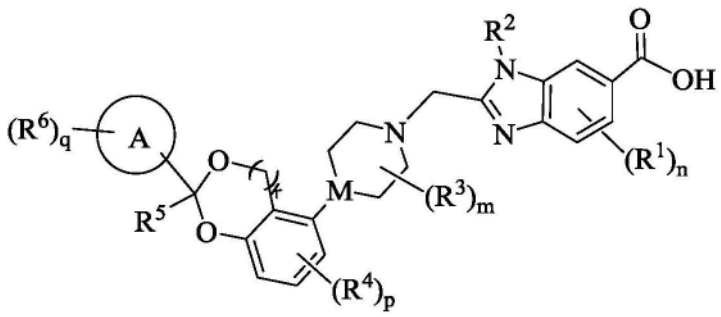
13.根据权利要求1或2和5至7中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其为通式

(III-1)或通式(III-2)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



(III-1)

或

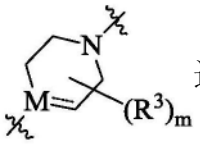
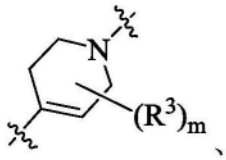
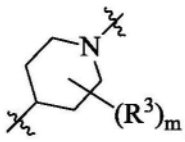
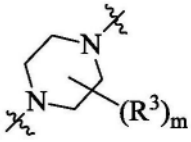


(III-2)

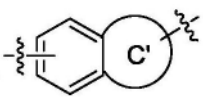
其中:

k为1或2;

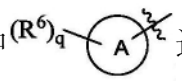
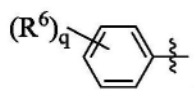
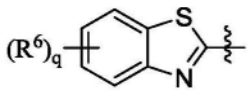
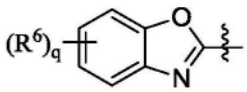
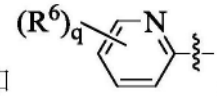
M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如权利要求1中所定义。

14.根据权利要求1至7中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中  选自 、和;R^3和m如权利要求1中所定义。

15.根据权利要求1至13中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中M为CH。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中环A为6至10元芳基或5至10元杂芳基;优选地,环A选自苯基、5或6元杂芳基和-,环C'为5或6元杂芳基。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外

消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中选自、、和；R^6和q如权利要求1中所定义。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^1相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基，优选为氢原子。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^2为C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基任选被选自卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基和3至6元杂环基中的一个或多个取代基所取代。

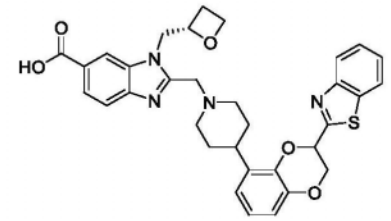
20.根据权利要求1至19中任一项所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^3相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基和C_{1-6}烷基，优选为氢原子或C_{1-6}烷基。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^4相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基，优选为氢原子。

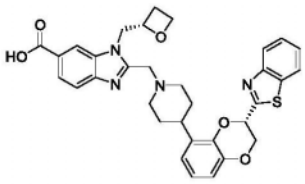
22.根据权利要求1至21中任一项所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^5相同或不同，且各自独立地为氢原子或C_{1-6}烷基。

23.根据权利要求1、3至22中任一项所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^6相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基和卤代C_{1-6}烷基，优选选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基和氰基。

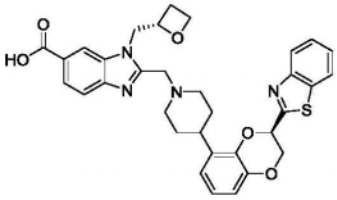
24.根据权利要求1至23中任一项所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其选自以下化合物：



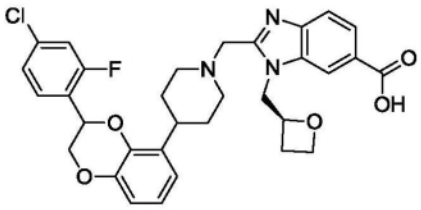
1



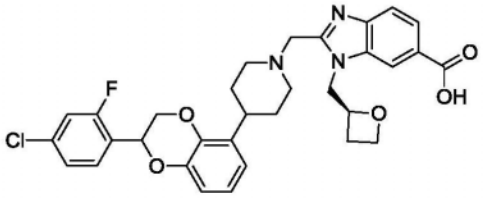
1-1



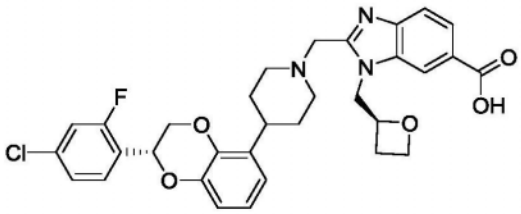
1-2

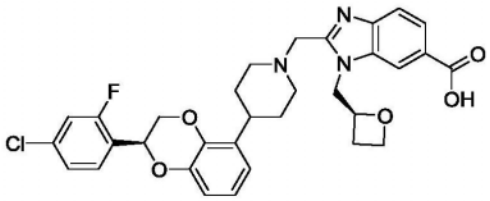


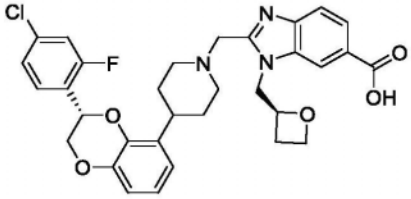
2



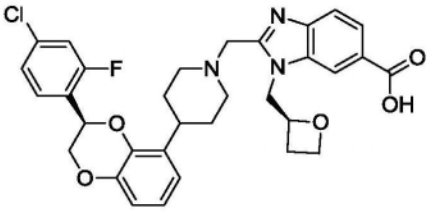
3

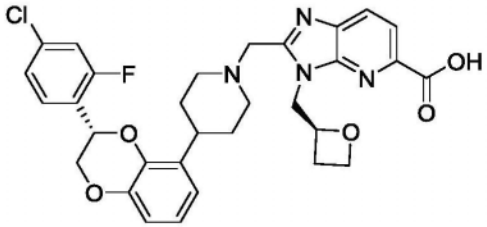




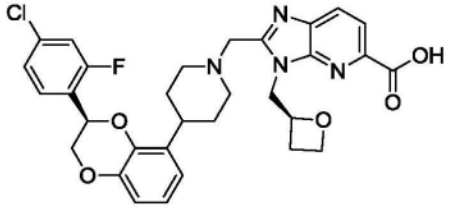


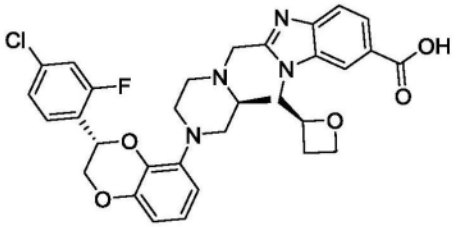
4



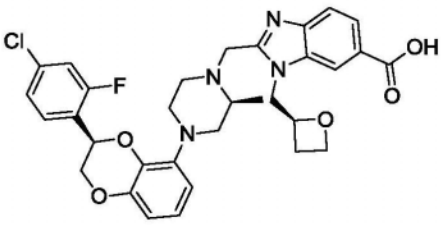


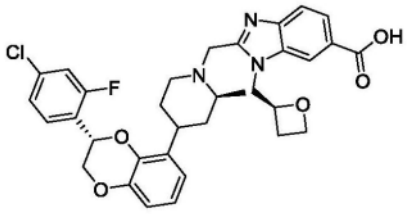
5



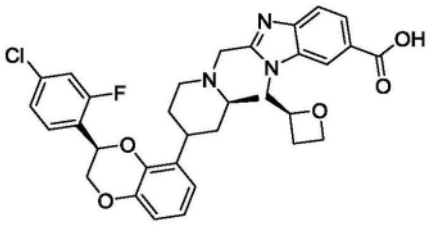


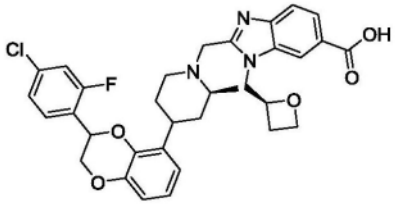
6

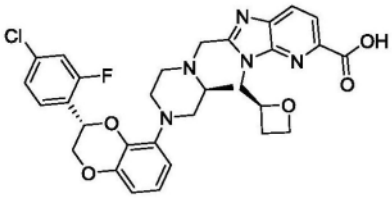




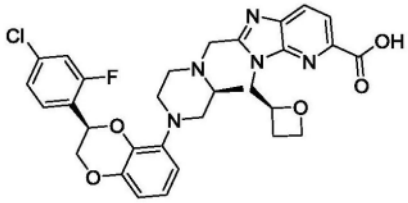
7

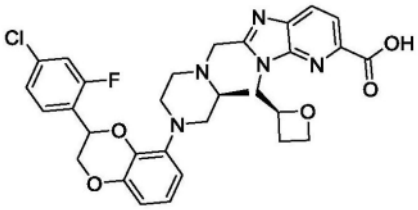


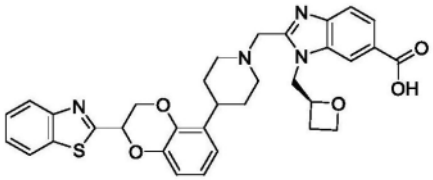




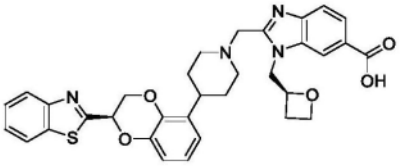
8



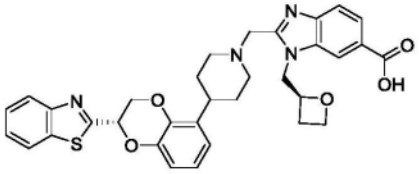




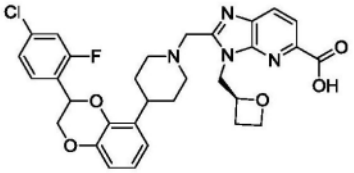
9



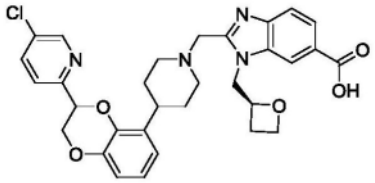
10



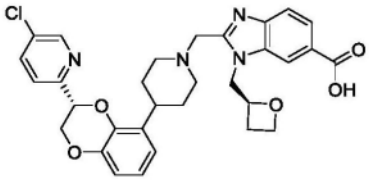
11

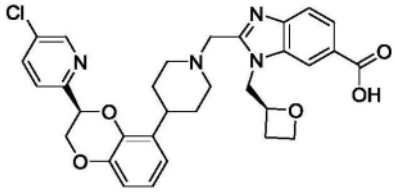


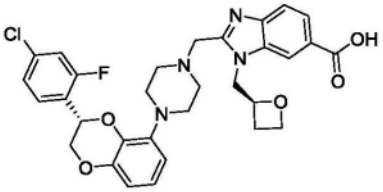
12



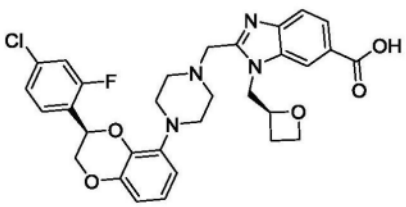
13

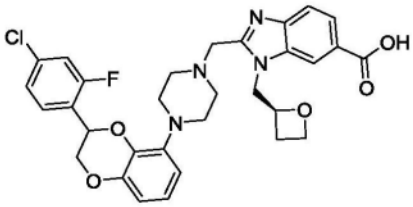


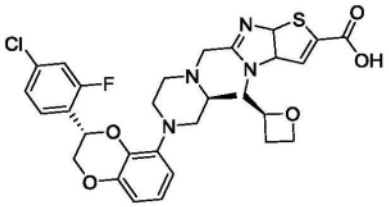




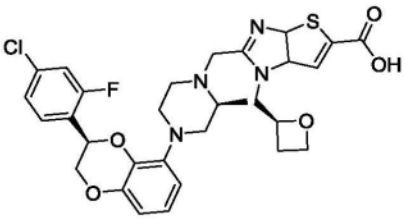
14

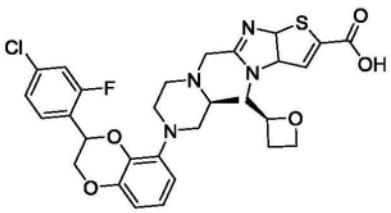


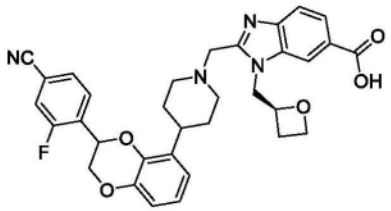




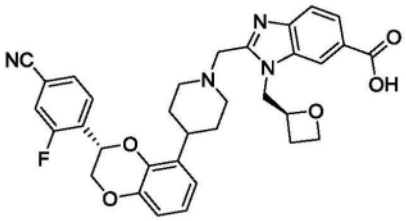
15

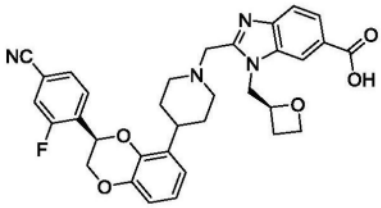


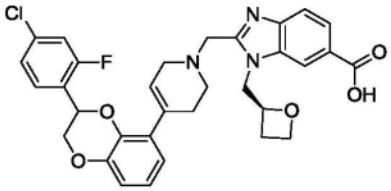




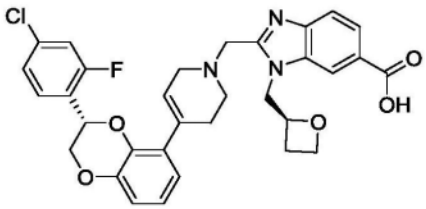
16

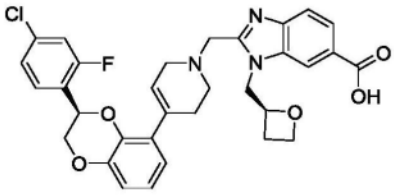


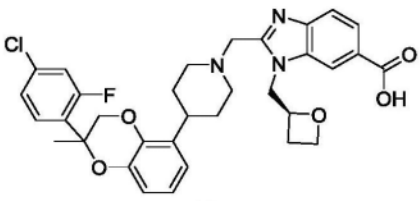




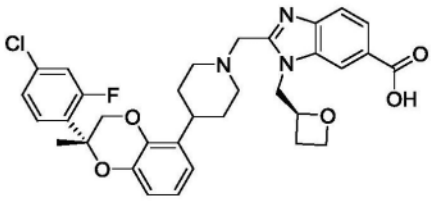
17

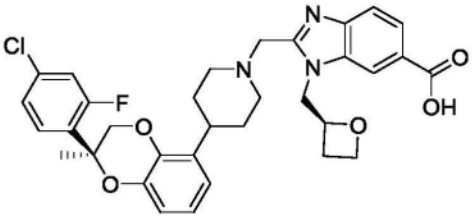


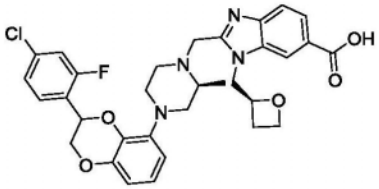




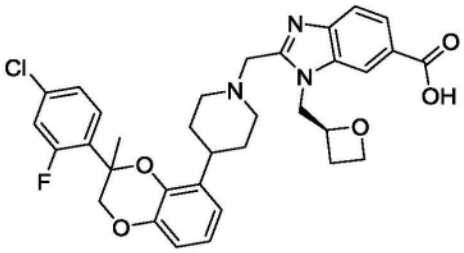
18



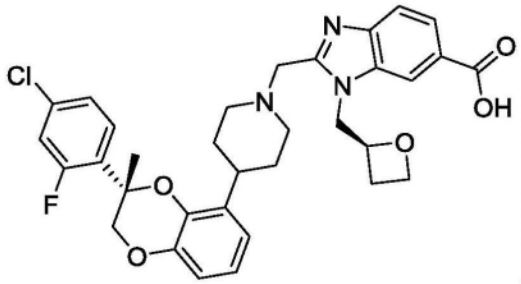




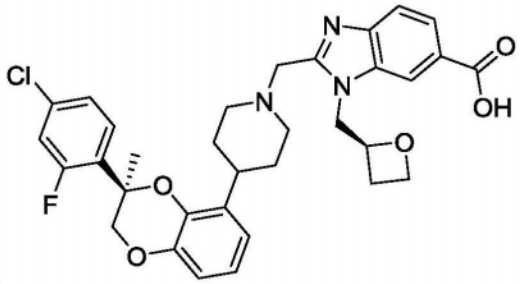
19、



20、

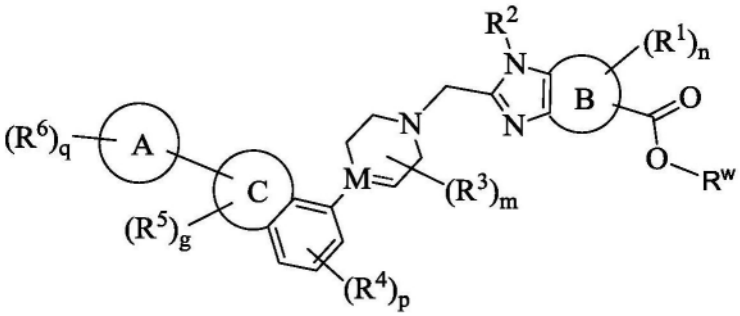


和



。

25.一种通式(IMA)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,



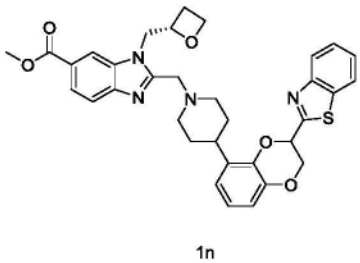
(IMA)

其中:

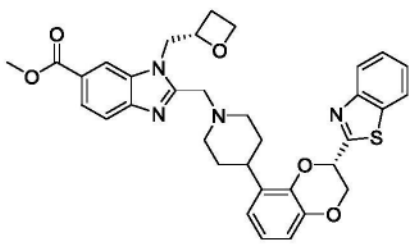
R^w为C_{1-6}烷基;

、环B、M、环C、环A、R^1至R^6、n、m、p、g和q如权利要求1中所定义。

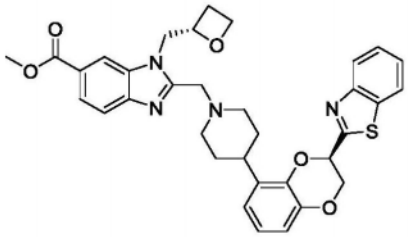
26.根据权利要求25所述通式(IMA)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其选自以下化合物:

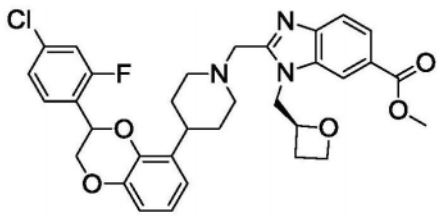


1n、

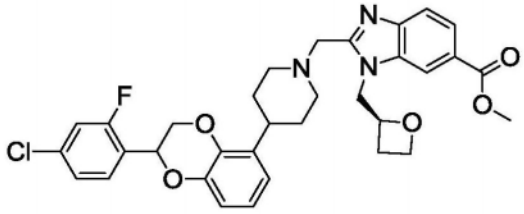


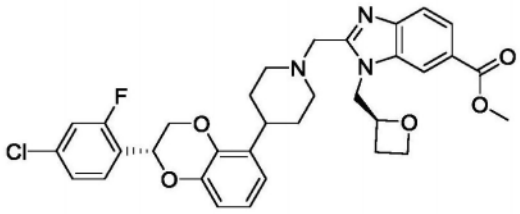
、

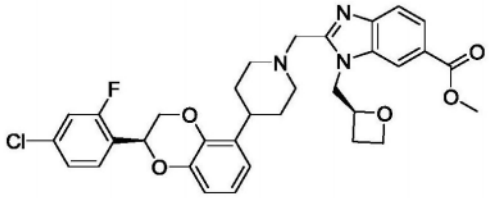


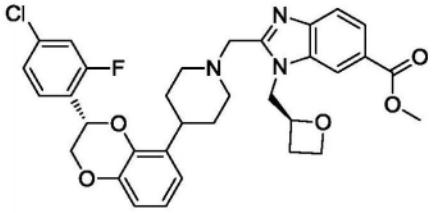


2j

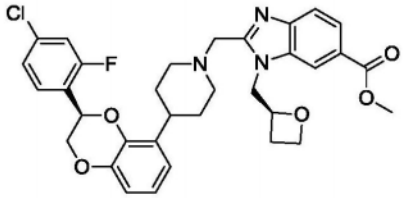




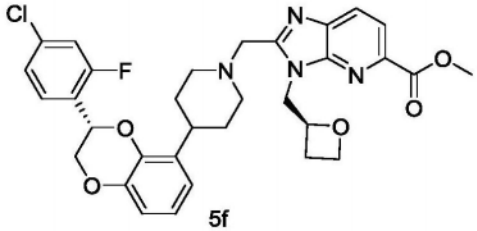




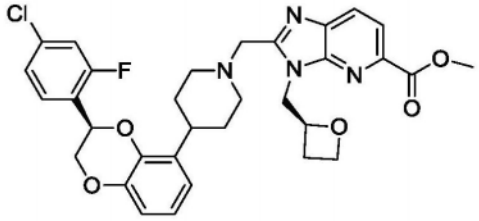
4a

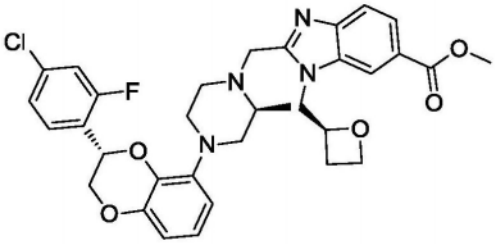


4b

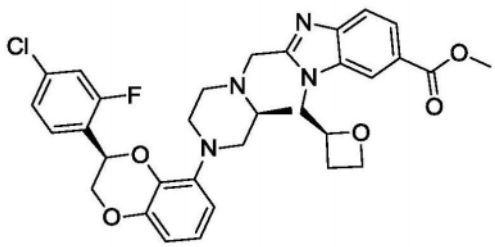


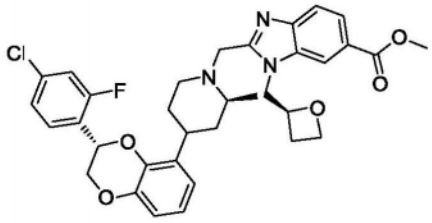
5f



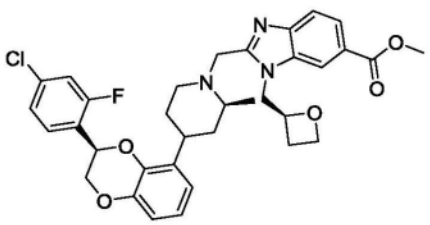


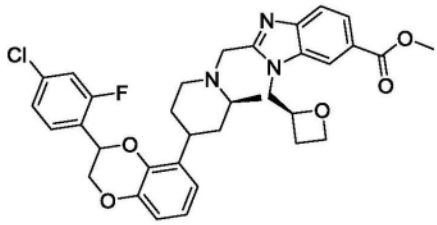
6d

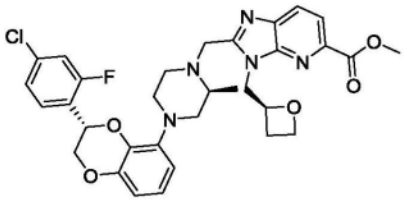




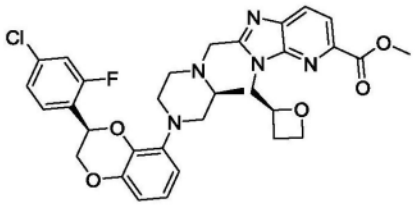
7g

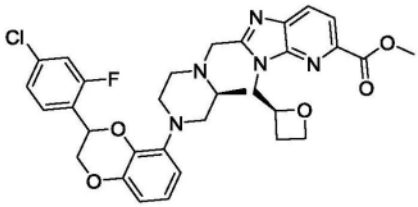


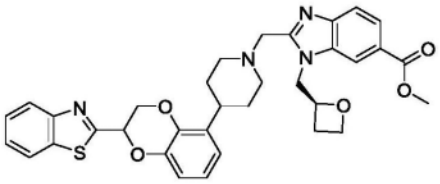




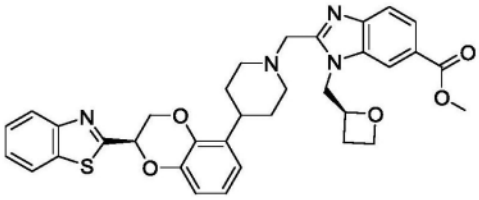
8a



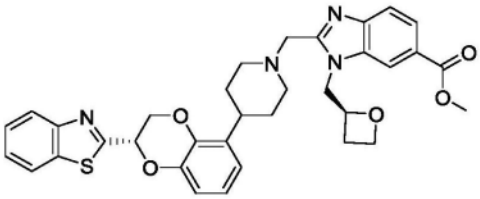




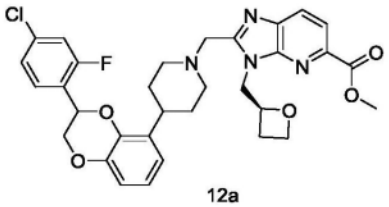
9i



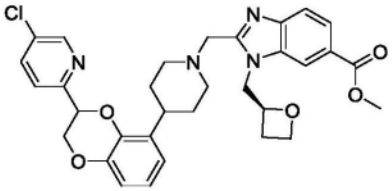
10a



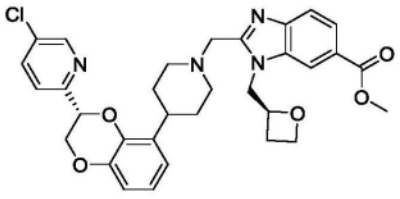
10b

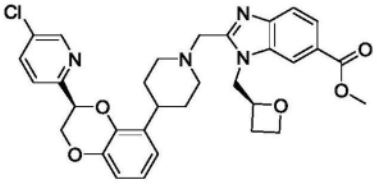


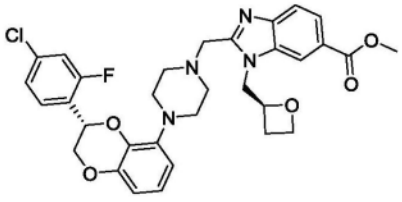
12a



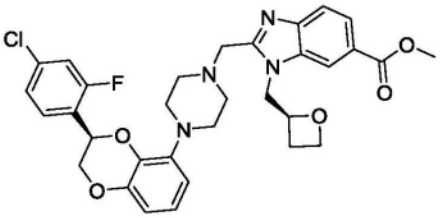
13i

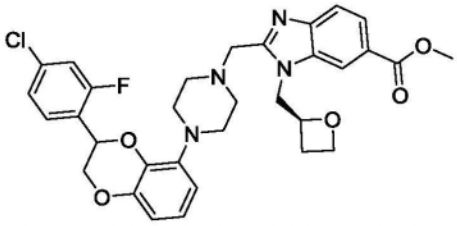


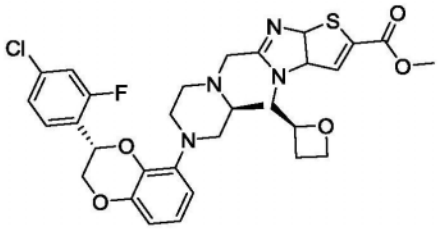




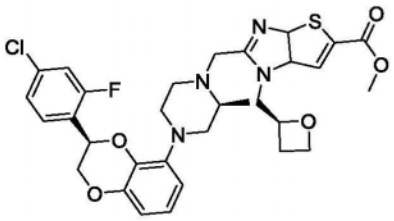
14l

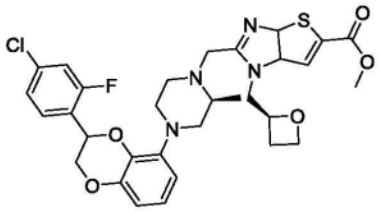


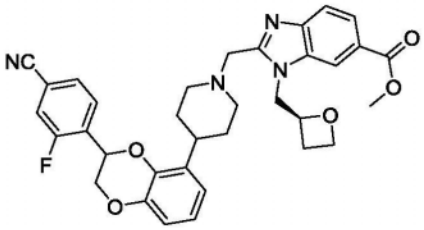


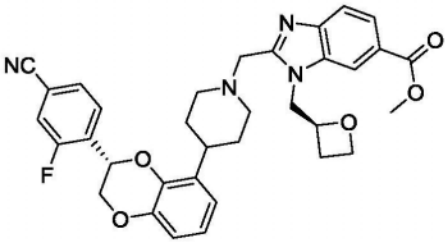


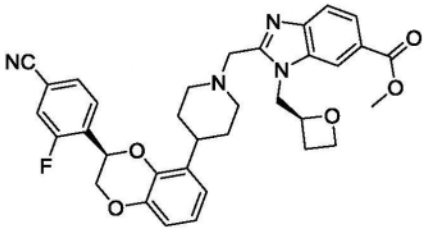
15f

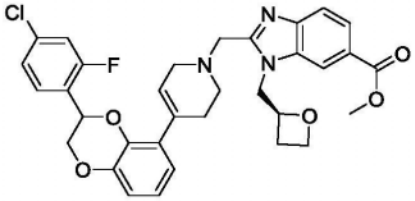




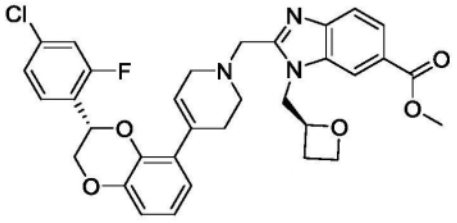


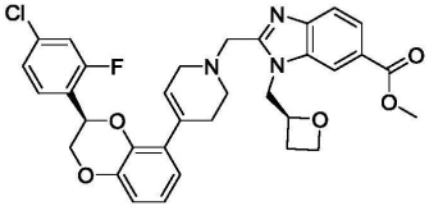


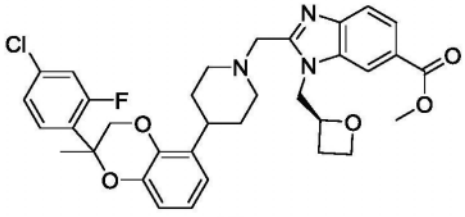




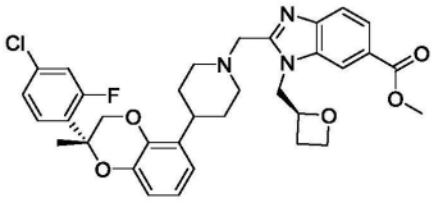
17b

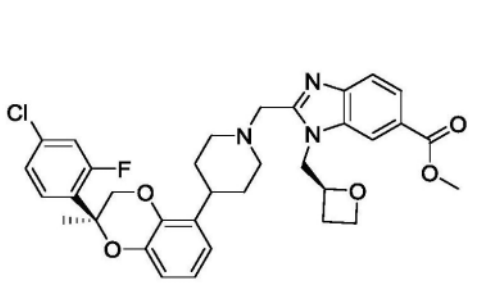




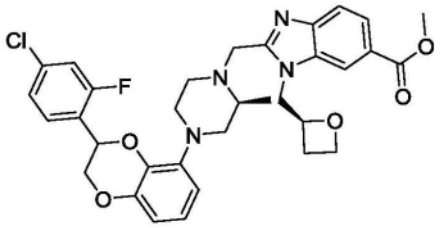


18i



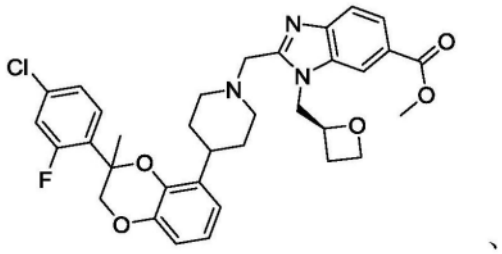


、

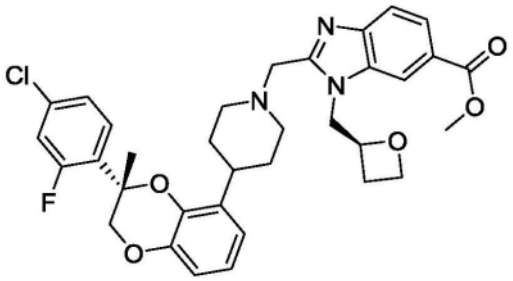


19c

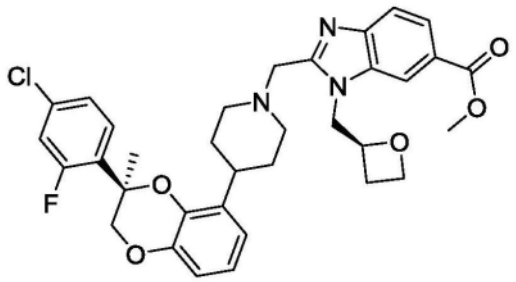
、



、

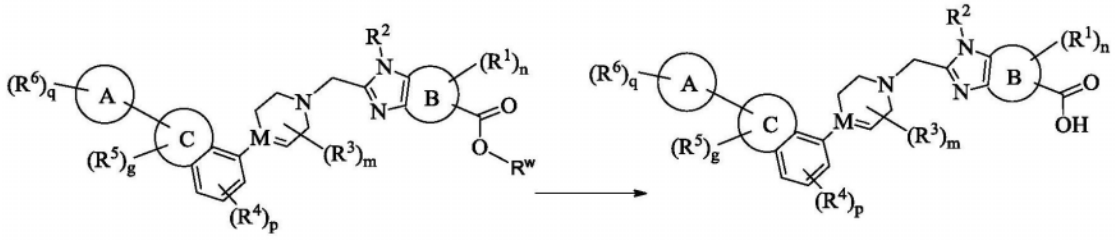


和



。

27.一种制备根据权利要求1所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:



(IMA) (IM)

通式(IMA)的化合物发生水解反应,得到通式(IM)的化合物,

其中:

R^w为C_{1-6}烷基;

、环B、M、环C、环A、R^1至R^6、n、m、p、g和q如权利要求1中所定义。

28.一种药物组合物,所述药物组合物含有根据权利要求1~24中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

29.根据权利要求1~24中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求28所述的药物组合物在制备用于激动GLP-1受体的药物中的用途。

30.根据权利要求1~24中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外

消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求28所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防I型糖尿病、II型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、高血糖症、葡萄糖耐受不良、心血管疾病、高脂血症、脑梗塞、中风、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性的药物中的用途;优选在制备用于治疗和/或预防I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖症、糖尿病并发症、非酒精性脂肪性肝炎和心血管疾病的药物中的用途。

31.根据权利要求1～24中任一项所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求28所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防特发性I型糖尿病、成人隐匿性免疫性糖尿病(LADA)、年青的成年发病型糖尿病(MODY)、妊娠糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、动脉粥样硬化、高血压和冠心病的药物中的用途。

稠合咪唑类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

[0001] 本申请是申请号为202180050847.9,申请日为2021年09月01日,发明名称为“稠合咪唑类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本公开属于医药领域,涉及一种稠合咪唑类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地,本公开涉及通式(IM)所示的稠合咪唑类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物,以及其作为GLP-1受体激动剂在治疗糖尿病领域的用途。

背景技术

[0003] 糖尿病是一种多病因的代谢疾病,特点是慢性高血糖,伴随因胰岛素分泌或作用缺陷引起的糖、脂和蛋白质代谢紊乱。糖尿病是一种非常古老的疾病,是由于人体内胰岛素绝对或相对缺乏而引起的血中葡萄糖浓度升高,进而糖大量从尿中排出,并出现多饮、多尿、多食、消瘦等症状。

[0004] 通常来说,有两种类型的糖尿病。I型糖尿病人,即胰岛素依赖性糖尿病患者自身产生的胰岛素很少或几乎没有。胰岛素是体内用来调节葡萄糖利用的一种荷尔蒙。II型糖尿病人,即胰岛素非依赖型糖尿病患者与非糖尿病患者的血浆内胰岛素水平相同或更高。然而,此类患者却对胰岛素产生抵抗力,这些胰岛素对于主要的胰岛素敏感的组织细胞,如肌肉、肝脏、脂肪组织等的葡萄糖和脂类代谢起着刺激作用。即使血浆胰岛素水平提高,也无法克服患者对于胰岛素显著的抵抗力。

[0005] 胰岛素抵抗力除了因为胰岛素受体数量的减少而产生,还有胰岛素受体缺陷,到目前为止此机制还未能完全理解。胰岛素应答性的抵抗力导致胰岛素无法在肌肉组织中,对葡萄糖摄取、氧化、存储进行激活,无法有效抑制脂肪组织脂解作用,和肝脏葡萄糖的产生和分泌。

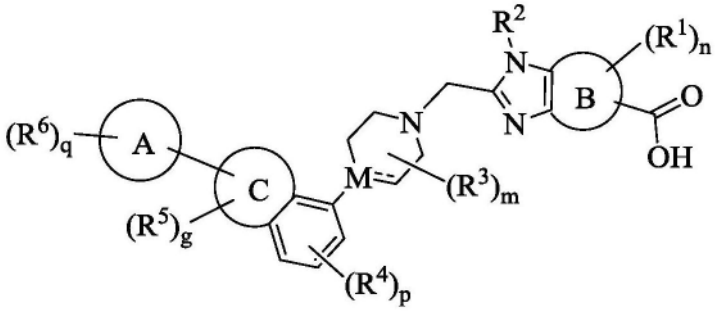
[0006] 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是下消化道L-细胞分泌的一种肠降血糖素激素。GLP-1通过与其广泛存在的特异性受体结合而发挥相应的作用,目前明确存在GLP-1受体的器官有胰岛细胞、胃肠、肺、脑、肾脏、下丘脑和心血管系统,肝脏、脂肪组积及骨骼肌中可能存在GLP-1受体。GLP-1不仅作用于β细胞促进胰岛素分泌,同时还作用于α细胞抑制胰高血糖素分泌。正常糖耐量、糖耐量受损和II型糖尿病患者中,血清GLP-1水平一般没有明显的差异。但是进食后β细胞对GLP-1的应答存在缺陷,在一定条件下,持续输注GLP-1后这种应答反应明显增强。由于人体自身GLP-1的作用持续时间十分短暂(静脉注射$t_{1/2}<1.5$分钟),因此人体自身GLP-1并不适合用于糖尿病的临床治疗。

[0007] 肽类GLP-1受体激动剂(如利拉鲁肽,艾塞那肽等)具有降低空腹和餐后葡萄糖以及改善II型糖尿病患者血糖的作用。然而,因为肽类GLP-1的口服生物利用度差,服用不便,所以高度期望具有良好口服生物利用度的小分子GLP-1受体的激动剂。

[0008] 公开的GLP-1受体小分子激动剂专利申请包括WO2009111700A2、WO2010114824A1、WO2018109607A1、WO2019239319A1和WO2018056453A1等。

发明内容

[0009] 本公开的目的在于提供一种通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:

[0010] 

(IM)

[0011] 其中:

[0012] 环B为苯基或5或6元杂芳基;

[0013] M为N原子或C原子;

[0014] ----- 为单键或双键;当M为N原子,----- 为单键,当M为C原子,----- 为单键或双键;

[0015] 环C为6至7元杂环基,所述6至7元杂环基含有1至2个选自O原子或S原子的杂原子;

[0016] 环A为芳基或杂芳基;

[0017] R^1相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0018] R^2选自氢原子、烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0019] R^3相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氧代基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0020] R^4相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0021] R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0022] R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、氰基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0023] n为0、1、2或3;

[0024] m为0、1、2、3或4;

[0025] p为0、1、2或3;

[0026] g为0、1、2、3、4或5;且

[0027] q为0、1、2、3或4。

[0028] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,

[0029] 其中:

[0030] 环B为苯基或5或6元杂芳基;

[0031] M为N原子或C原子;

[0032] ----为单键或双键;当M为N原子,----为单键,当M为C原子,----为单键或双键;

[0033] 环C为6至7元杂环基,所述6至7元杂环基含有1至2个选自O原子或S原子的杂原子;

[0034] 环A为芳基或杂芳基;

[0035] R^1相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0036] R^2选自氢原子、烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0037] R^3相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氧代基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0038] R^4相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0039] R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0040] R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0041] n为0、1、2或3;

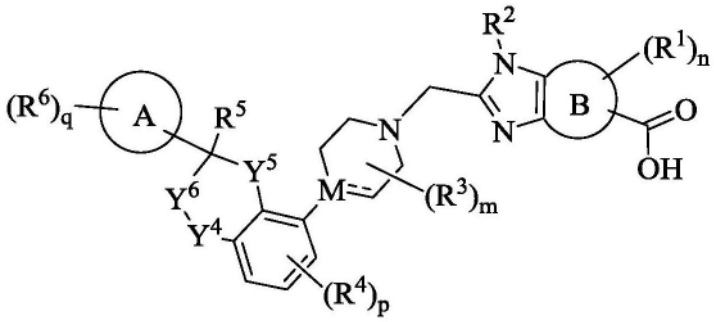
[0042] m为0、1、2、3或4;

[0043] p为0、1、2或3;

[0044] g为0、1、2、3、4或5;且

[0045] q为0、1、2、3或4。

[0046] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其为通式(IN)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:

[0047] 

(IN)

[0048] 其中：

[0049] Y^5为O原子或S原子；

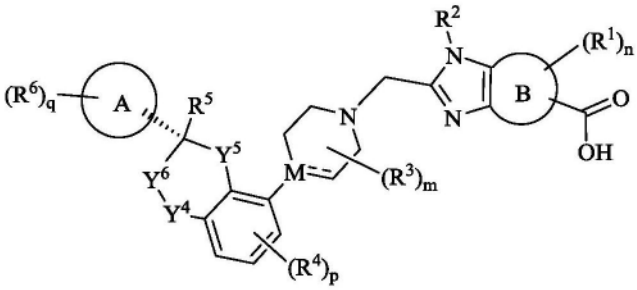
[0050] Y^4和Y^6相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子和-$(CR^mR^n)_k$-；条件是Y^4和Y^6不同时为杂原子；

[0051] R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0052] k为1或2；

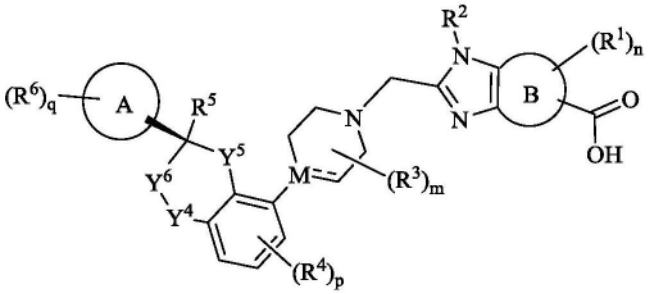
[0053] 环B、M、、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IM)所定义。

[0054] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)或通式(IN)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(INa)或通式(INb)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



(INa)

[0055] 或



(INb)

[0056] 其中：

[0057] Y^5为O原子或S原子；

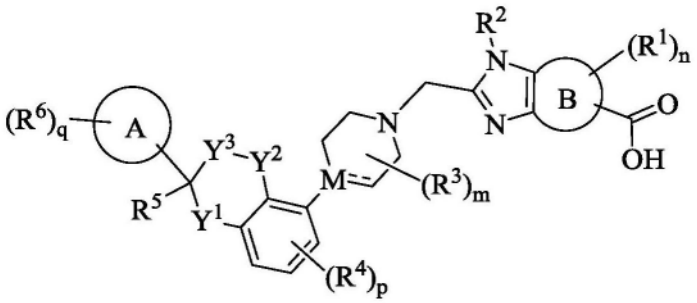
[0058] Y^4和Y^6相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子和$-(CR^mR^n)_k-$；条件是Y^4和Y^6不同时为杂原子；

[0059] R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0060] k为1或2；

[0061] 环B、M、、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IM)所定义。

[0062] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：

[0063] 

(I)

[0064] 其中：

[0065] Y^1为O原子或S原子；

[0066] Y^2和Y^3相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子和$-(CR^mR^n)_k-$；条件是Y^2和Y^3不同时为杂原子；

[0067] R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0068] k为1或2；

[0069] 环B、M、、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IM)中所定义。

[0070] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)或通式(IM)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

[0071] 其中：

[0072] 环B为苯基或5或6元杂芳基；

[0073] M为N原子或C原子；

[0074] 为单键或双键；当M为N原子，为单键，当M为C原子，为单键或双键；

[0075] Y^1为O原子或S原子；

[0076] Y^2和Y^3相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子和$-(CR^mR^n)_k-$；条件是Y^2和Y^3不同时为杂原子；

[0077] 环A为芳基或杂芳基；

[0078] R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0079] R^1相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0080] R^2选自氢原子、烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0081] R^3相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氧代基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0082] R^4相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0083] R^5选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0084] R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0085] k为1或2;

[0086] n为0、1、2或3;

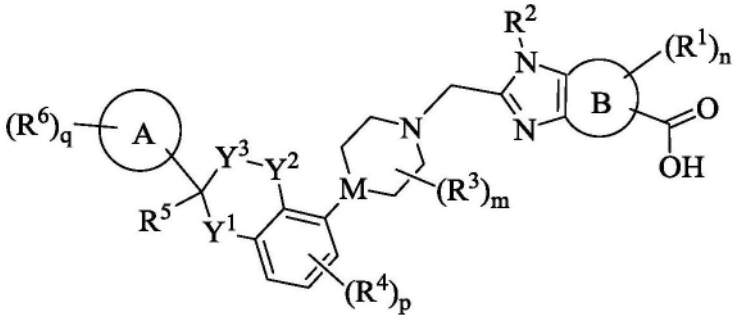
[0087] m为0、1、2、3或4;

[0088] p为0、1、2或3;且

[0089] q为0、1、2、3或4。

[0090] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IM)或通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

[0091] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IM)或通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其为通式(II)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:

[0092] 

(II)

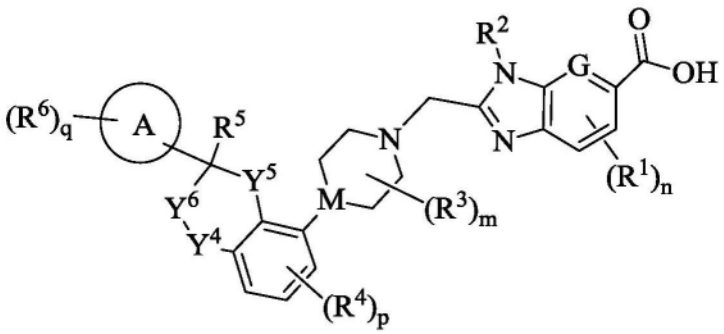
[0093] 其中：

[0094] 环B、M、Y^1、Y^2、Y^3、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(I)中所定义。

[0095] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)或通式(INb)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环B选自苯基、吡啶基和噻吩基。

[0096] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)或通式(INb)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环B为苯基或噻吩基。

[0097] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)或通式(IN)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IIG)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：

[0098] 

(IIG)

[0099] 其中：

[0100] G为C原子或N原子；

[0101] Y^5为O原子或S原子；

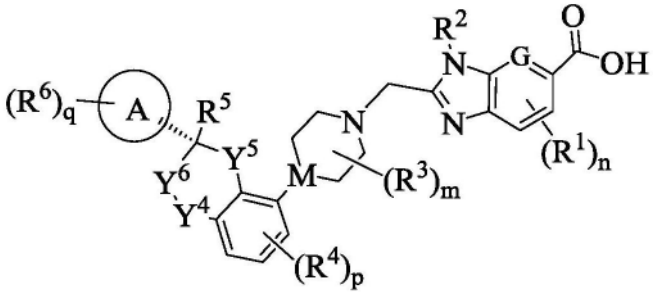
[0102] Y^4和Y^6相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子和$-(CR^mR^n)_k-$；条件是Y^4和Y^6不同时为杂原子；

[0103] R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0104] k为1或2；

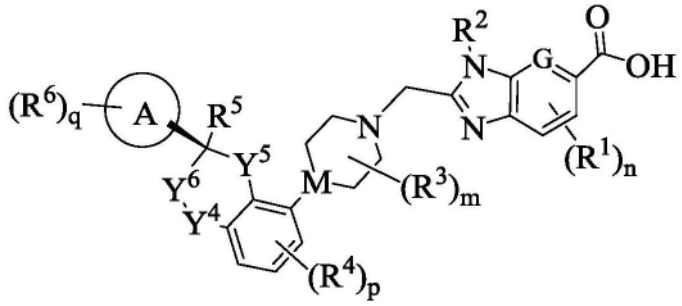
[0105] M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IM)中所定义。

[0106] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IM)、通式(IN)或通式(IIG)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其为通式(IIGa)或通式(IIGb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



(IIGa)

[0107] 或



(IIGb)

[0108] 其中:

[0109] G为C原子或N原子;

[0110] Y^5为O原子或S原子;

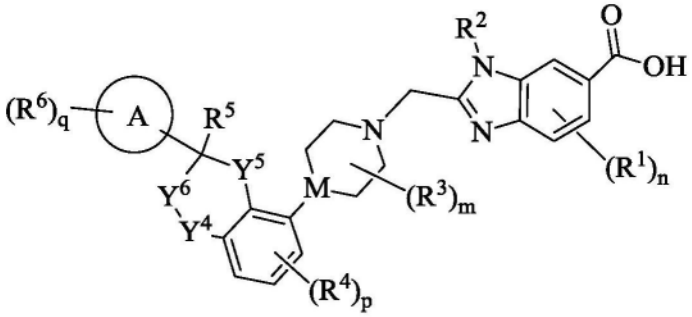
[0111] Y^4和Y^6相同或不同,且各自独立地选自O原子、S原子和$-(CR^mR^n)_k-$;条件是Y^4和Y^6不同时为杂原子;

[0112] R^m和R^n相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0113] k为1或2;

[0114] M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IM)中所定义。

[0115] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IM)、通式(IN)或通式(IIG)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其为通式(IIN)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:

[0116] 

(IIN)

[0117] 其中：

[0118] Y^5为O原子或S原子；

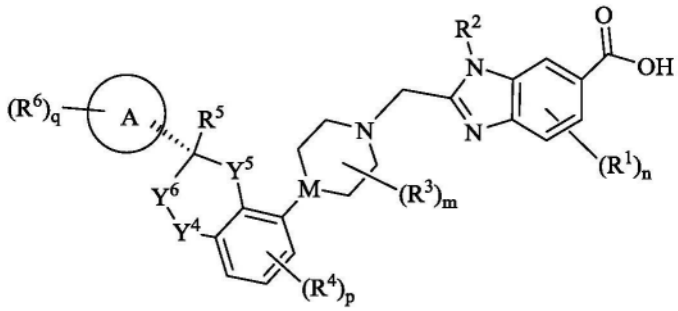
[0119] Y^4和Y^6相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子和-$(CR^mR^n)_k$-；条件是Y^4和Y^6不同时为杂原子；

[0120] R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

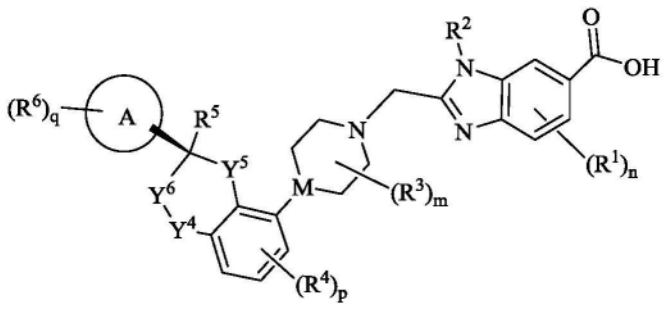
[0121] k为1或2；

[0122] M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IM)中所定义。

[0123] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)、通式(IN)、通式(IIG)或通式(IIN)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IINa)或通式(IINb)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：

[0124] 

(IINa) 或

[0125] 

(IINb)

[0126] 其中：

[0127] Y^5为O原子或S原子；

[0128] Y^4和Y^6相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子和$-(CR^mR^n)_k-$；条件是Y^4和Y^6不同时为杂原子；

[0129] R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

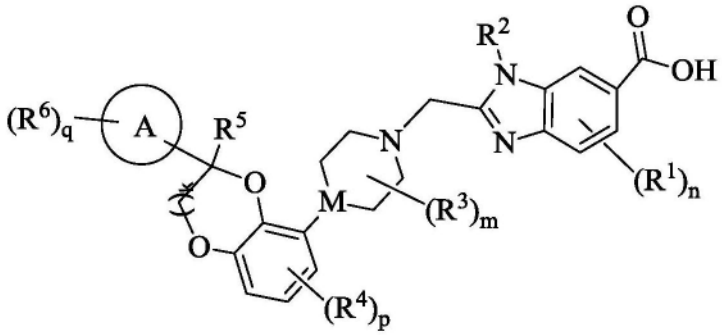
[0130] k为1或2；

[0131] M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IM)中所定义。

[0132] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)或通式(IINb)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中Y^4和Y^5为O原子，且Y^6为$-(CR^mR^n)_k-$；或者，Y^5和Y^6为O原子，且Y^4为$-(CR^mR^n)_k-$；k为1或2；R^m和R^n相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、羟C_{1-6}烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基。

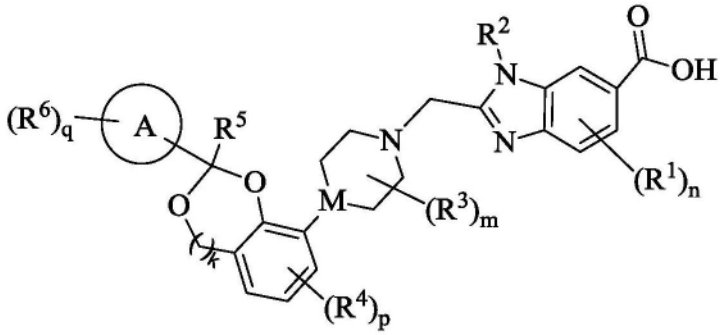
[0133] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中Y^1和Y^2为O原子，且Y^3为$-(CR^mR^n)_k-$；或者，Y^1和Y^3为O原子，且Y^2为$-(CR^mR^n)_k-$；k为1或2；R^m和R^n如通式(I)中所定义。

[0134] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)、通式(IN)、通式(IIG)或通式(IIN)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IIIN-1)或通式(IIIN-2)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



(IIIN-1)

[0135] 或



(IIIN-2)

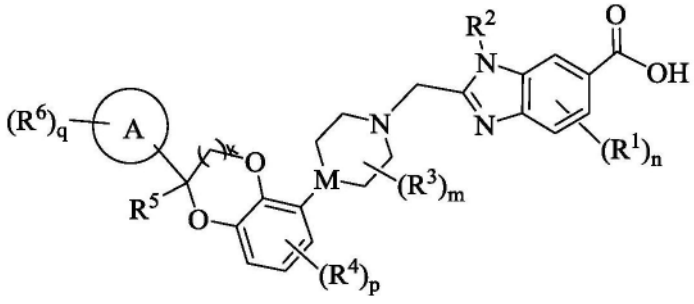
[0136] 其中：

[0137] k为1或2；

[0138] M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IM)所定义。

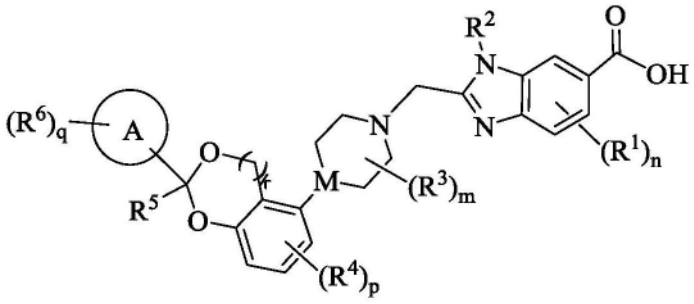
[0139] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)或通式(II)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：

[0140]



(III-1)

或

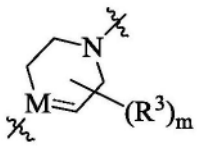
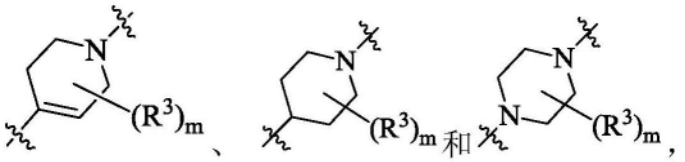
[0141] 

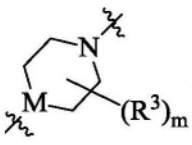
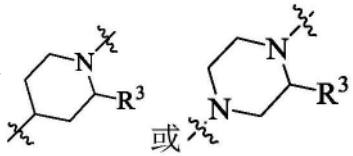
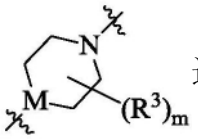
(III-2)

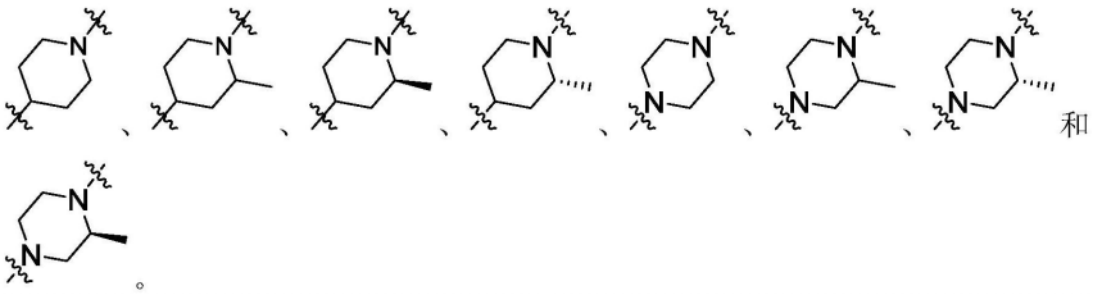
[0142] 其中:

[0143] k为1或2;

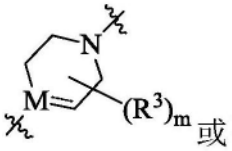
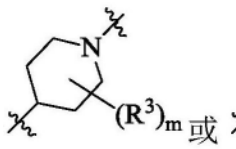
[0144] M、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IM)中所定义。

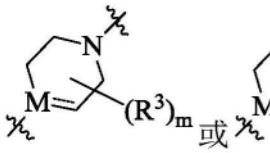
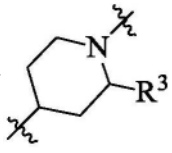
[0145] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IM)、通式(I)、通式(IN)、通式(INa)或通式(INb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中  选自 ,R^3和m如通式(IM)中所定义。

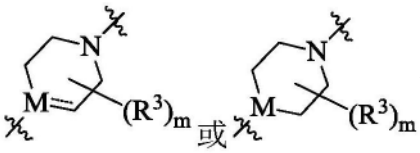
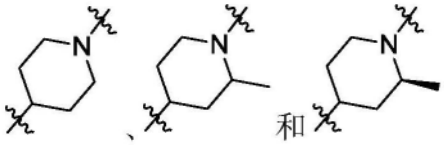
[0146] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中  为 ,R^3为氢原子或C_{1-6}烷基;优选地,  选自



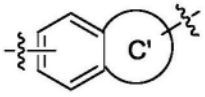
[0147] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用

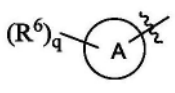
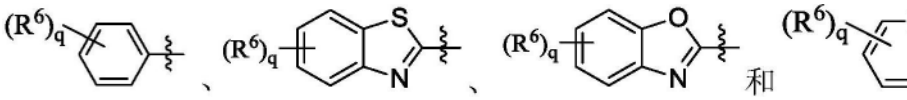
的盐，其中  为  R^3和m如通式(IM)中所定义。

[0148] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中  为  R^3为氢原子或C_{1-6}烷基；优选地，

 选自 

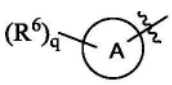
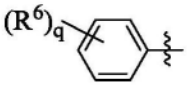
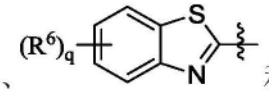
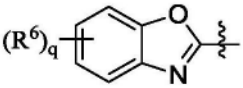
[0149] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中M为CH。

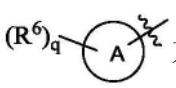
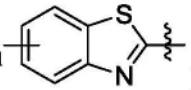
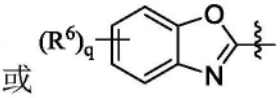
[0150] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中环A为6至10元芳基或5至10元杂芳基；优选地，环A选自苯基、5或6元杂芳基和  环C'为5或6元杂芳基；更优选地，环A选自苯并噻唑基、苯基和吡啶基。

[0151] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中  选自 

R^6和q如通式(IM)中所定义。

[0152] 在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化

合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中选自、和;R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;q为0、1、2、3或4。

[0153] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中为或;R^6和q如通式(I)中所定义。

[0154] 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^1相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基,优选为氢原子。

[0155] 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^2为C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选被选自卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基和3至6元杂环基中的一个或多个取代基所取代;优选地,R^2为。

[0156] 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^3相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基和C_{1-6}烷基。

[0157] 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^3为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0158] 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^4

相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基,优选为氢原子。

[0159] 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IM)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^5相同或不同,且各自独立地为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0160] 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^5为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0161] 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基和卤代C_{1-6}烷基,优选选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基和氰基。

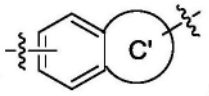
[0162] 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和卤代C_{1-6}烷基。

[0163] 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中k为1。

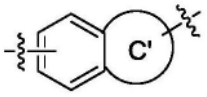
[0164] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)和通式(IINb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中R^m和R^n相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基,优选为氢原子和C_{1-6}烷基。

[0165] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中环C为6至7元杂环基,所述6至7元杂环基含有1至2个选自O原子或S原子的杂原子;M为氮原子或碳原子;为单键或双键;当M为N原子,为单键,当M为C原子,为单键或双键;环B为苯基或5或6元杂芳基;环A为6至10元芳基或5至10元杂芳基;R^1相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;n为0、1或2;R^2为C_{1-6}烷基或3至8元杂环基C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选被选自卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基和3至6元杂环基中的一个或多个取代基所取代;R^3相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基和C_{1-6}烷基;m为0或1;R^4相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;R^5相同或不同,且各自独立地为氢原子或C_{1-6}烷基;g为0、1或2;R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、

C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基和卤代C_{1-6}烷基;q为0、1、2或3。

[0166] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IN)、通式(INa)和通式(INb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中Y^4和Y^5为O原子,且Y^6为-$(CR^mR^n)_k$-;或者,Y^5和Y^6为O原子,且Y^4为-$(CR^mR^n)_k$-;k为1或2;R^m和R^n相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、羟C_{1-6}烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基;M为氮原子或碳原子;环B为苯基或5或6元杂芳基;环A选自苯基、5或6元杂芳基和

,环C'为5或6元杂芳基;R^1相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;n为0、1或2;R^2为C_{1-6}烷基或3至8元杂环基C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选被选自卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基和3至6元杂环基中的一个或多个取代基所取代;R^3相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基和C_{1-6}烷基;m为0或1;R^4相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;R^5为氢原子或C_{1-6}烷基;R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基和卤代C_{1-6}烷基;q为0、1、2或3。

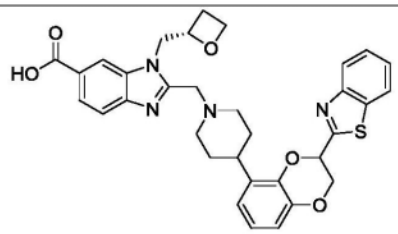
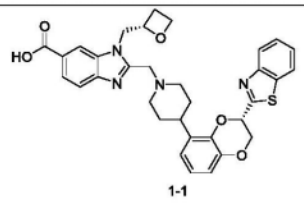
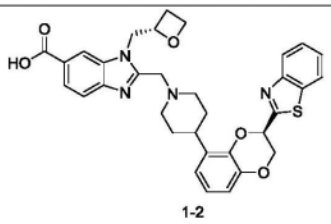
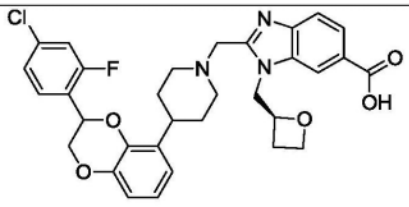
[0167] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IIG)、通式(IIGa)和通式(IIGb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中G为氮原子或碳原子;Y^4和Y^5为O原子,且Y^6为-$(CR^mR^n)_k$-;或者,Y^5和Y^6为O原子,且Y^4为-$(CR^mR^n)_k$-;k为1或2;R^m和R^n均为氢原子;环A选自苯基、5或6元杂芳基和

,环C'为5或6元杂芳基;R^1相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;n为0、1或2;R^2为C_{1-6}烷基或3至8元杂环基C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选被选自卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基和3至6元杂环基中的一个或多个取代基所取代;R^3相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基和C_{1-6}烷基;m为0或1;R^4相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;R^5为氢原子或C_{1-6}烷基;R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基和卤代C_{1-6}烷基;q为0、1、2或3。

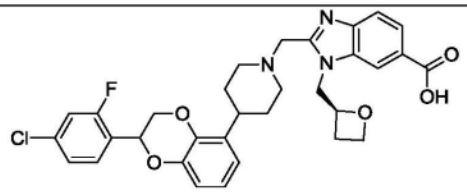
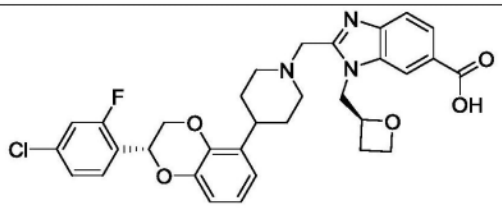
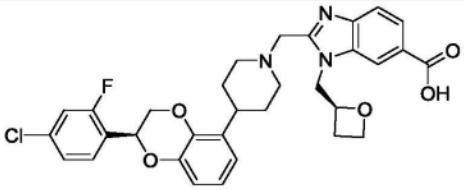
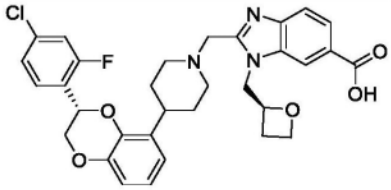
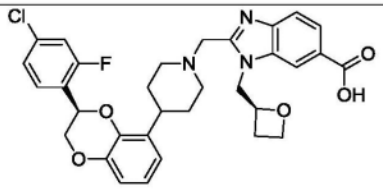
[0168] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(IIG)、通式(IIGa)和通式(IIGb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其中G为碳原子;Y^4和Y^5为O原子,且Y^6为-$(CR^mR^n)_k$-;k为1;R^m和R^n均为氢原子;环A选自苯并噻唑基、苯基和吡啶基;R^1相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;n为0、1或2;R^2为C_{1-6}烷基或3至8元杂环基C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选被选自卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基和3至6元杂环基中的一个或多个取代基所取代;R^3相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基和C_{1-6}烷基;m为0或1;R^4相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;R^5为氢原子或C_{1-6}烷基;R^6相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基和卤代C_{1-6}烷基;q为0、1、2或3。

[0169] 表A本公开的典型化合物包括但不限于:

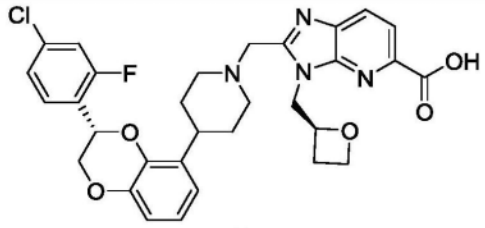
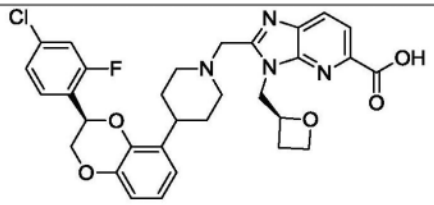
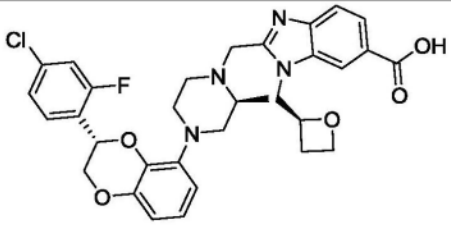
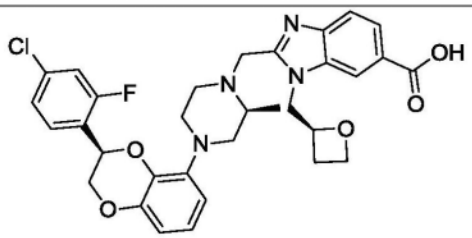
[0170]

实施例编号	化合物结构与命名
1	 1
	2-((4-(3-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物） **1**
1-1	 1-1
	2-((4-((*S*)-3-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 **1-1**
1-2	 1-2
	2-((4-((*R*)-3-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 **1-2**
2	 2
	2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物） **2**

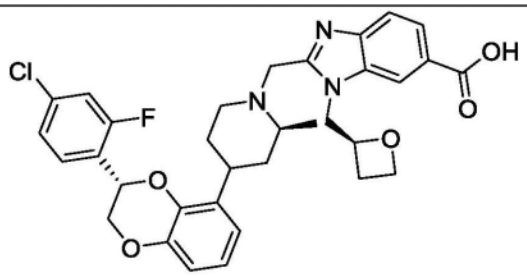
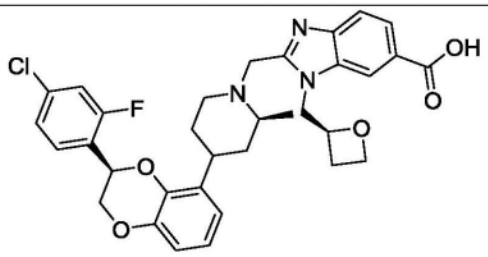
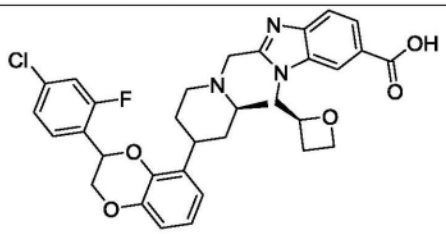
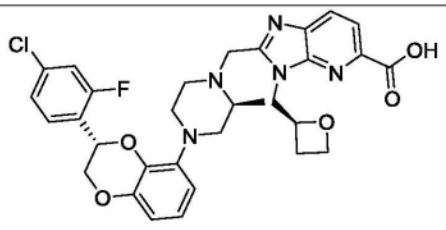
[0171]

3	 3
	2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物） **3**
	
	2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
	
	2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
4	 4
	2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 **4**
	
	2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-

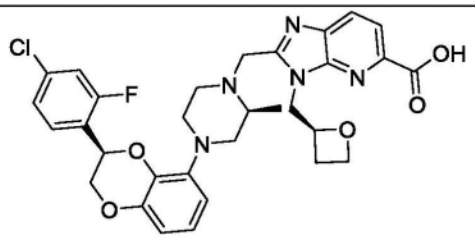
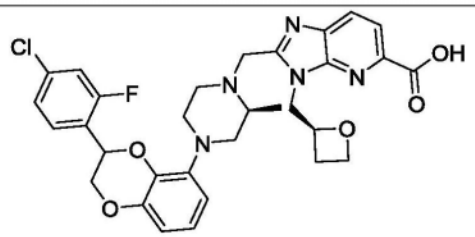
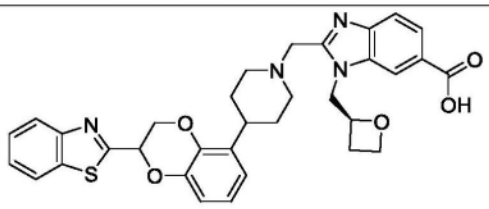
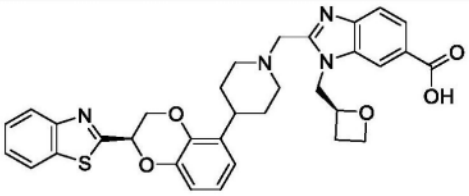
[0172]

	基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
5	 **5**
	2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸 **5**
	
	2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸
6	 **6**
	2-(((*S*)-4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 **6**
	
	2-(((*S*)-4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸

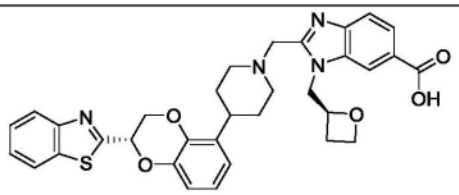
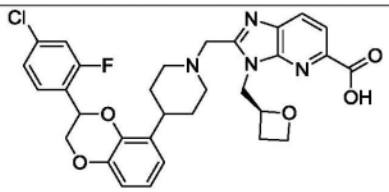
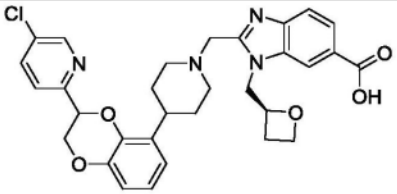
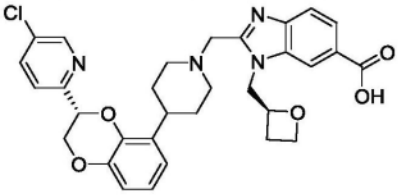
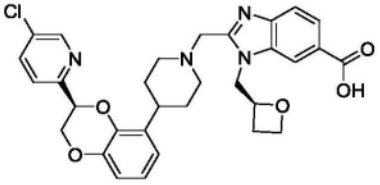
[0173]

7	 **7**
	2-(((*S*)-4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 **7**
	
	2-(((*S*)-4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
	
	2-(((*S*)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物）
8	 **8**
	2-(((*S*)-4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸 **8**

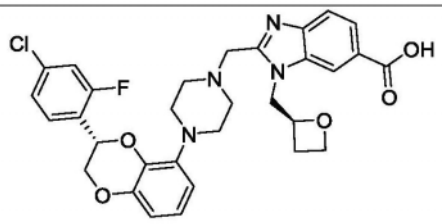
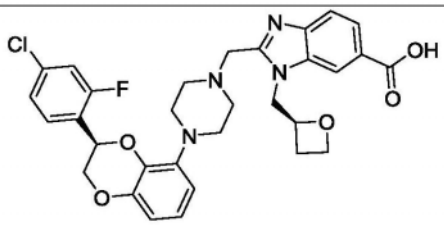
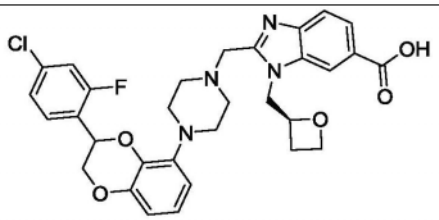
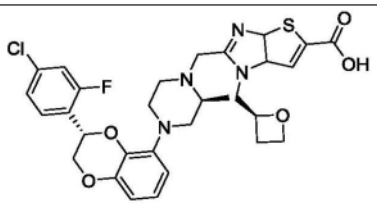
[0174]

	
	2-(((*S*)-4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸
	
	2-(((*S*)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸（非对映异构体的混合物）
9	 9
	2-((4-(2-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物） **9**
10	 10
	2-((4-((*R*)-2-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 **10**

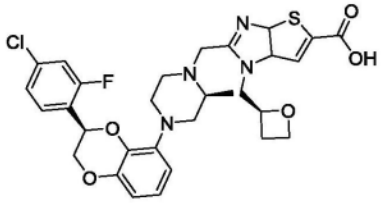
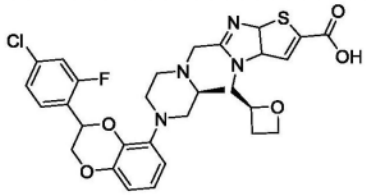
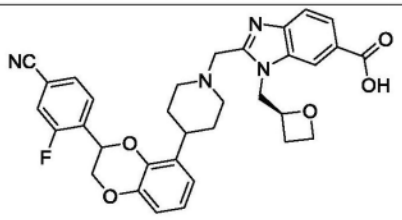
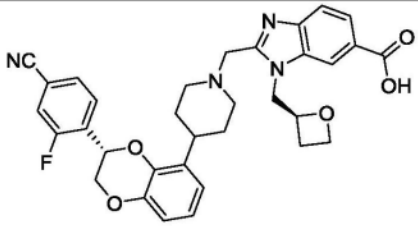
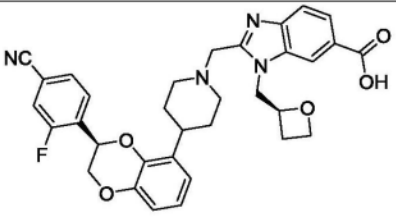
[0175]

11	 11
	2-((4-((*S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 **11**
12	 12
	2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸（非对映异构体的混合物） **12**
13	 13
	2-((4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物） **13**
	
	2-((4-((*S*)-3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
	

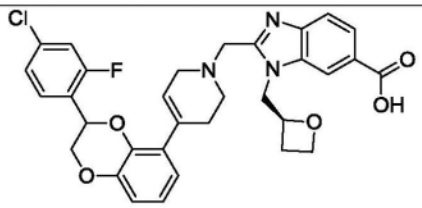
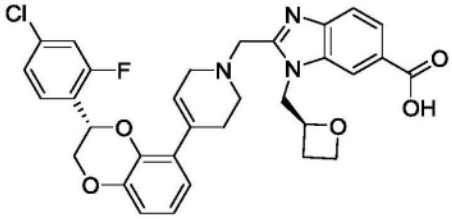
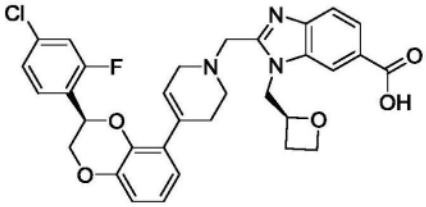
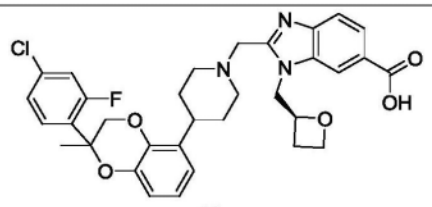
[0176]

	2-((4-((*R*)-3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
14	 **14**
	2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸 **14**
	
	2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
	
	2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物）
15	 **15**
	2-(((*S*)-4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3a,6a-二氢-1*H*-噻吩[2,3-*d*]咪唑-5-甲酸 **15**

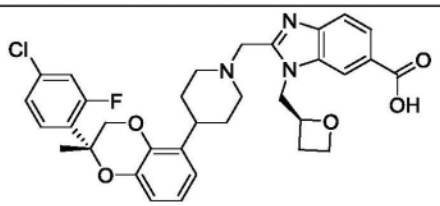
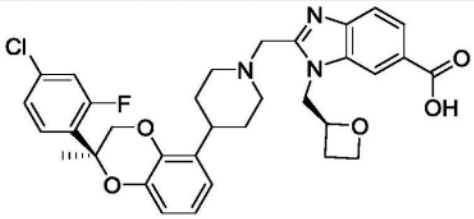
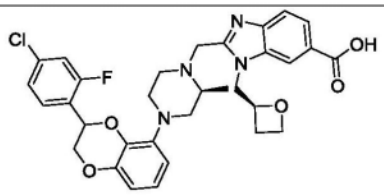
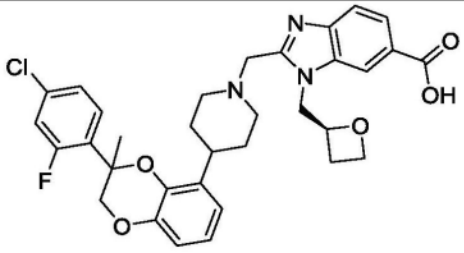
[0177]

	
	2-(((*S*)-4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3a,6a-二氢-1*H*-噻吩[2,3-*d*]咪唑-5-甲酸
	
	2-(((*S*)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3a,6a-二氢-1*H*-噻吩[2,3-*d*]咪唑-5-甲酸（非对映异构体的混合物）
16	 16
	2-((4-(3-(4-氰基-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物） **16**
	
	2-((4-((*S*)-3-(4-氰基-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
	

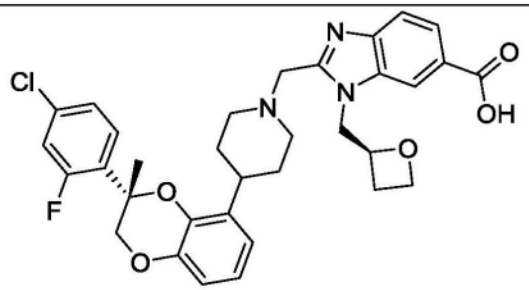
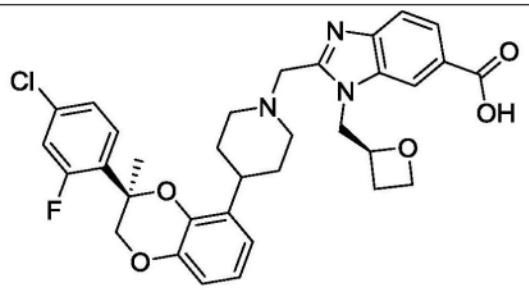
[0178]

	2-((4-((*R*)-3-(4-氰基-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
17	 17
	2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环己烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物） **17**
	
	2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环己烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
	
	2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环己烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
18	 18
	2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物） **18**

[0179]

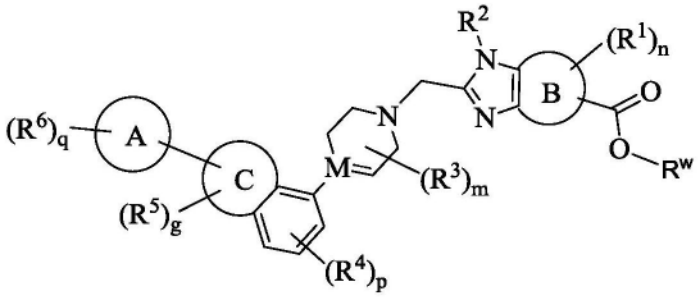
	
	2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
	
	2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
19	 19
	2-(((2*S*)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物） **19**
	 20
	2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸（非对映异构体的混合物） **20**

[0180]

	
	2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸
	
	2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸

[0181] 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐。

[0182] 本公开的另一方面涉及通式(IMA)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,

[0183] 

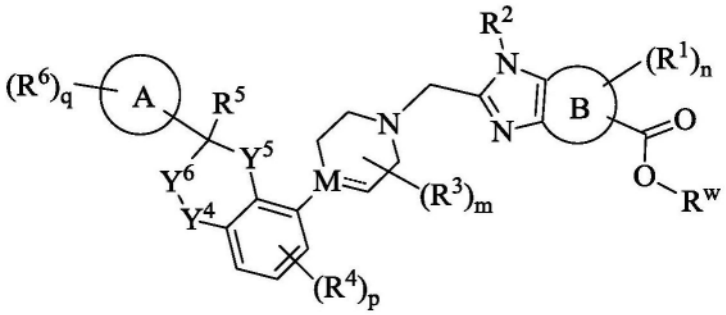
(IMA)

[0184] 其中:

[0185] R^w为C_{1-6}烷基;

[0186] ------、环B、M、环C、环A、R^1至R^6、n、m、p、g和q如通式(IM)中所定义。其为制备通式(IM)的中间体。

[0187] 本公开的另一方面涉及通式(INA)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,

[0188] 

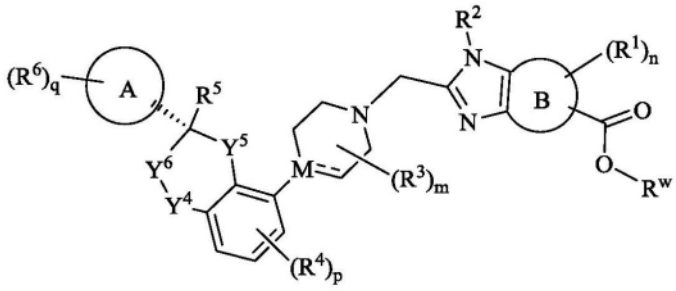
(INA)

[0189] 其中：

[0190] R^w为C_{1-6}烷基；

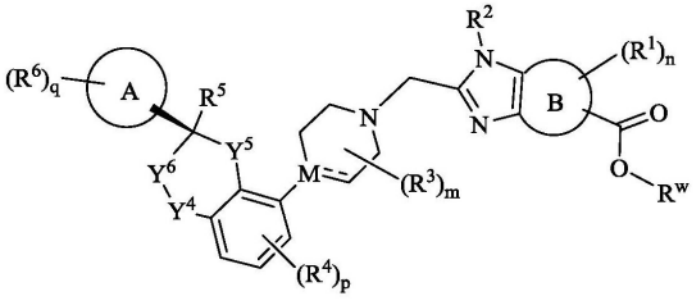
[0191] -----、环B、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IN)中所定义。其为制备通式(IN)的中间体。

[0192] 本公开的另一方面涉及通式(INaA)或通式(INbA)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，



(INaA)

[0193] 或



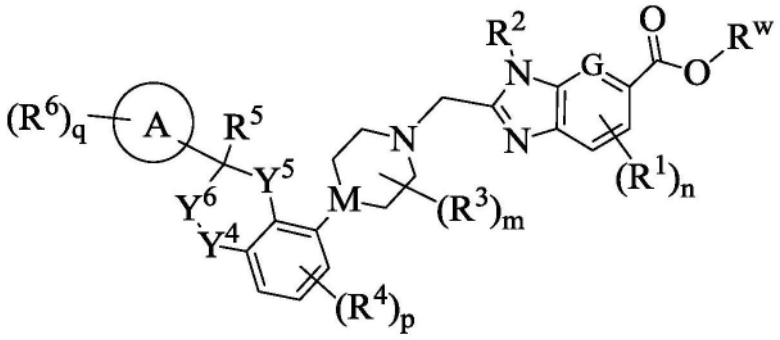
(INbA)

[0194] 其中：

[0195] R^w为C_{1-6}烷基；

[0196] -----、环B、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IN)中所定义。其为制备通式(INa)或通式(INb)的中间体。

[0197] 本公开的另一方面涉及通式(IIGA)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

[0198] 

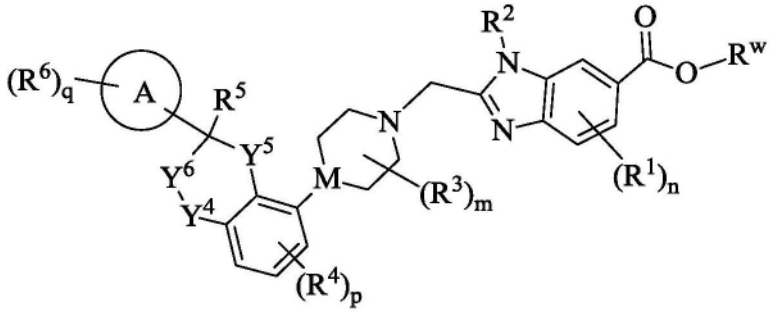
(IIGA)

[0199] 其中：

[0200] R^w为C_{1-6}烷基；

[0201] G、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIG)中所定义。其为制备通式(IIG)的中间体。

[0202] 本公开的另一方面涉及通式(IINA)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

[0203] 

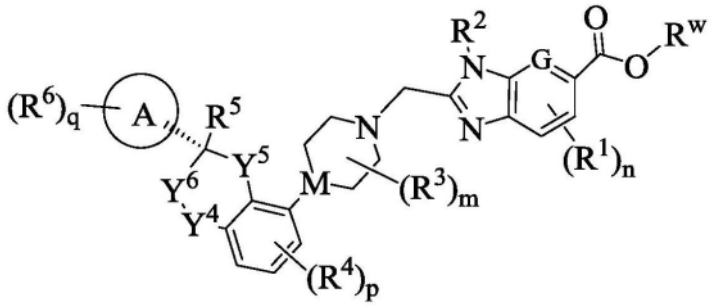
(IINA)

[0204] 其中：

[0205] R^w为C_{1-6}烷基；

[0206] M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIN)中所定义。其为制备通式(IIN)的中间体。

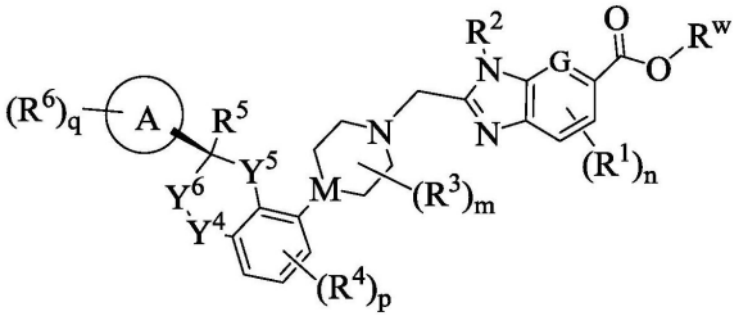
[0207] 本公开的另一方面涉及通式(IIGaA)或通式(IIGbA)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，



(IIGaA)

或

[0208]



(IIGbA)

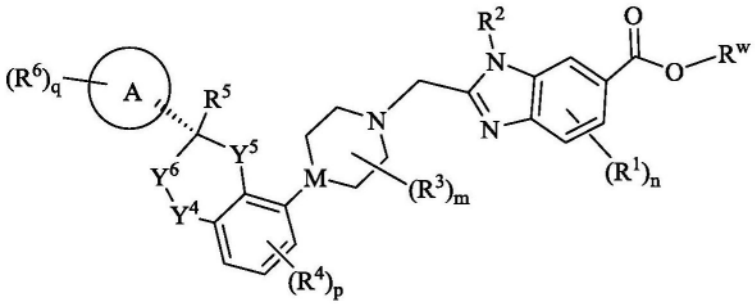
[0209] 其中：

[0210] R^w为C_{1-6}烷基；

[0211] G、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIGa)或通式(IIGb)中所定义。其为制备通式(IIGa)或通式(IIGb)的中间体。

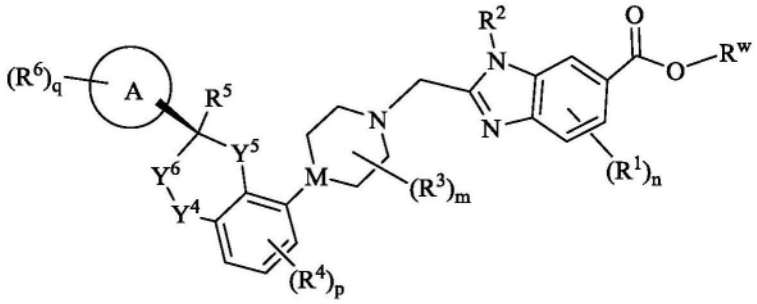
[0212] 本公开的另一方面涉及通式(IINaA)或通式(IINbA)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

[0213]



(IINaA)

或

[0214] 

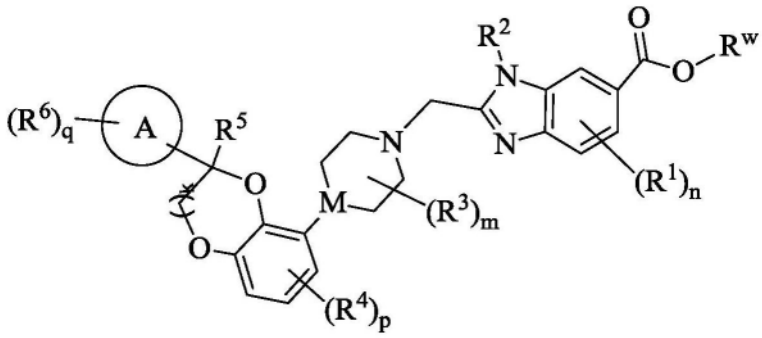
(IINbA)

[0215] 其中：

[0216] R^w为C_{1-6}烷基；

[0217] M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IINa)或通式(IINb)中所定义。其为制备通式(IINa)或通式(IINb)的中间体。

[0218] 本公开的另一方面涉及通式(IIINA-1)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

[0219] 

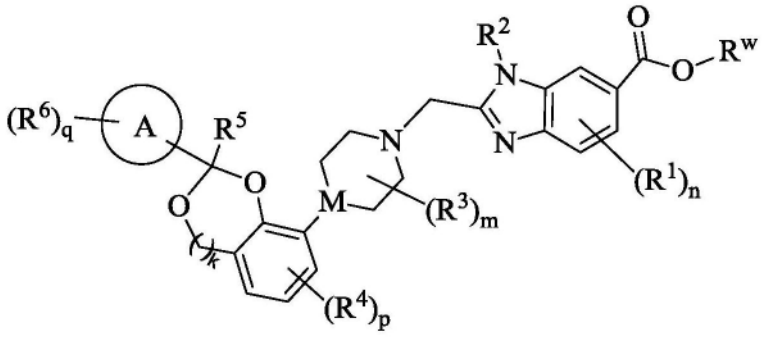
(IIINA-1)

[0220] 其中：

[0221] R^w为C_{1-6}烷基；

[0222] M、环A、R^1至R^6、k、n、m、p和q如通式(IIIN-1)中所定义。其为制备通式(IIIN-1)的中间体。

[0223] 本公开的另一方面涉及通式(IIINA-2)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

[0224] 

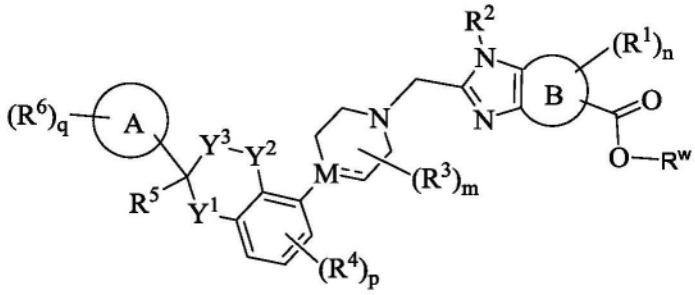
(IIINA-2)

[0225] 其中：

[0226] R^w为C_{1-6}烷基；

[0227] M、环A、R^1至R^6、k、n、m、p和q如通式(IIIN-2)中所定义。其为制备通式(IIIN-2)的中间体。

[0228] 本公开的另一方面涉及通式(IA)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

[0229] 

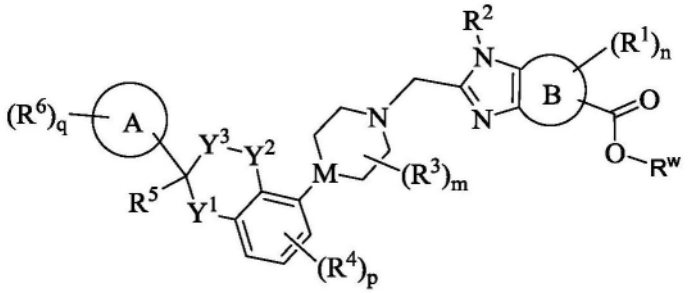
(IA)

[0230] 其中：

[0231] R^w为C_{1-6}烷基；

[0232] -----、环B、M、Y^1、Y^2、Y^3、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(I)中所定义。其为制备通式(I)的中间体。

[0233] 本公开的另一方面涉及通式(IIA)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

[0234] 

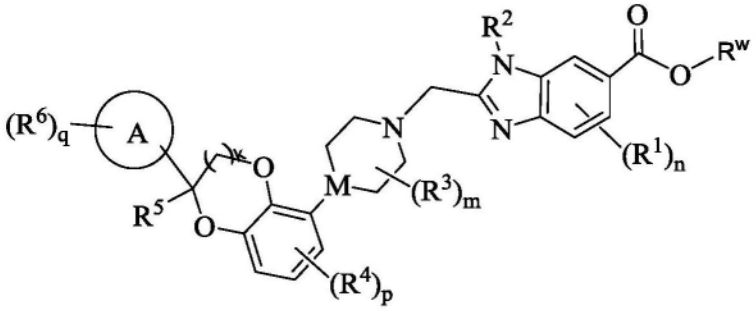
(IIA)

[0235] 其中：

[0236] R^w为C_{1-6}烷基；

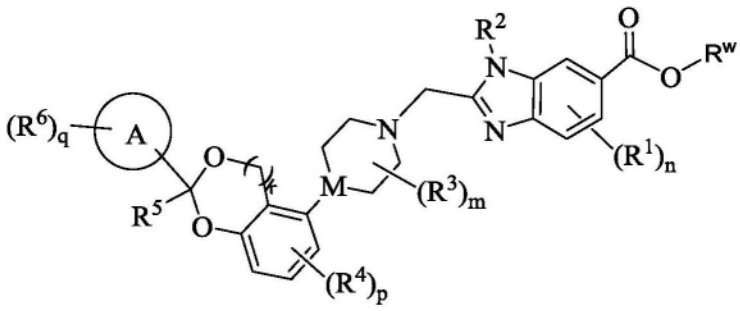
[0237] 环B、M、Y^1、Y^2、Y^3、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IA)中所定义。其为制备通式(II)的中间体。

[0238] 本公开的另一方面涉及通式(III-1A)或通式(III-2A)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，



(III-1A)

[0239] 或



(III-2A)

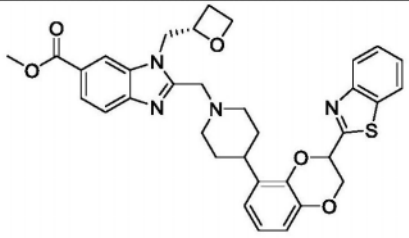
[0240] 其中：

[0241] R^w为C_{1-6}烷基；

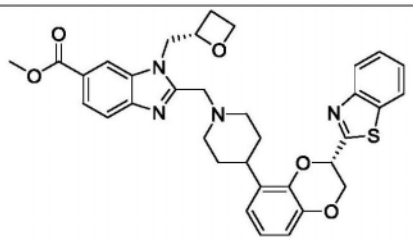
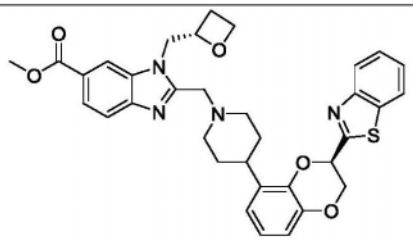
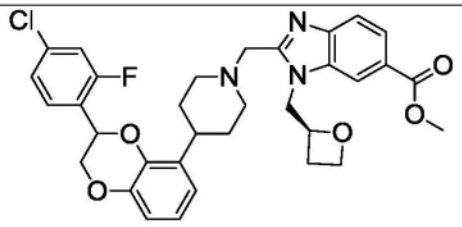
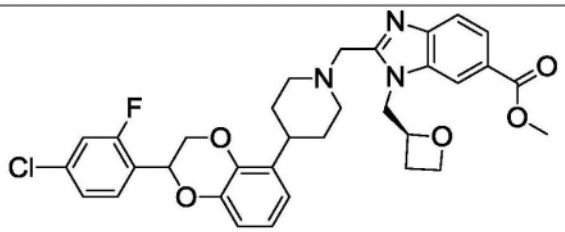
[0242] M、环A、R^1至R^6、k、n、m、p和q如通式(IA)中所定义。其为制备通式(III-1)或通式(III-2)的中间体。

[0243] 表B本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

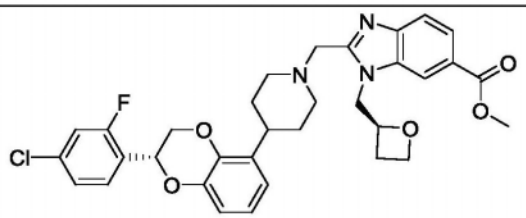
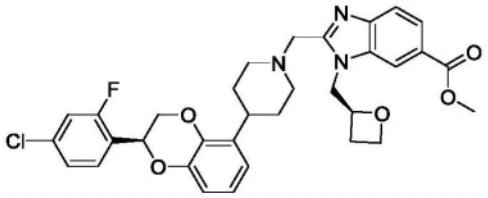
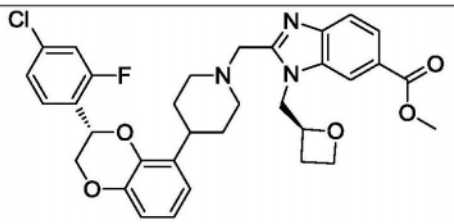
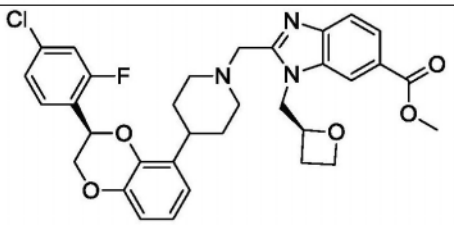
[0244]

实施例编号	化合物结构与命名
1n	 1n
	2-((4-(3-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-

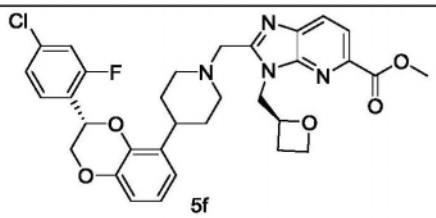
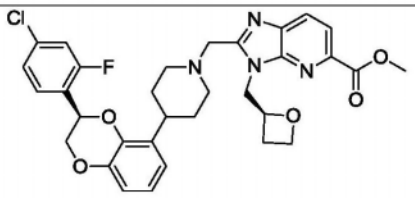
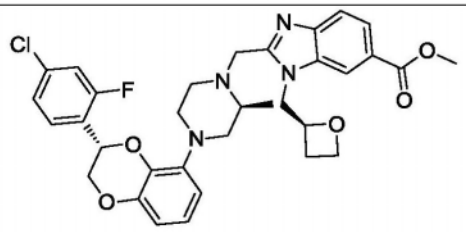
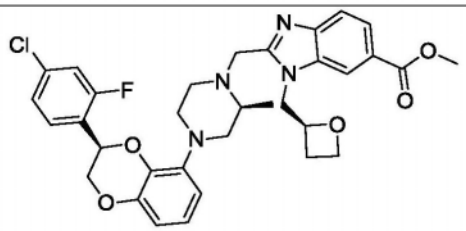
[0245]

	基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物） **1n**
	
	2-((4-((*S*)-3-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
	
	2-((4-((*R*)-3-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
2j	 **2j**
	2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物） **2j**
	
	2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物）

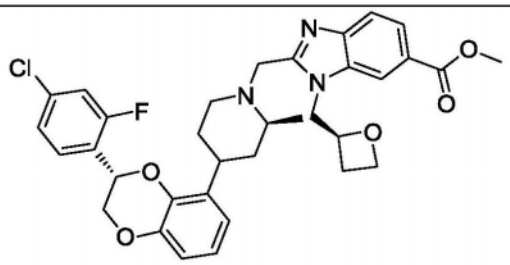
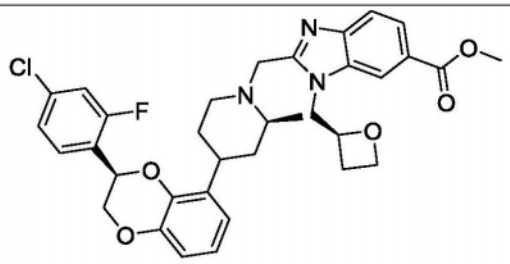
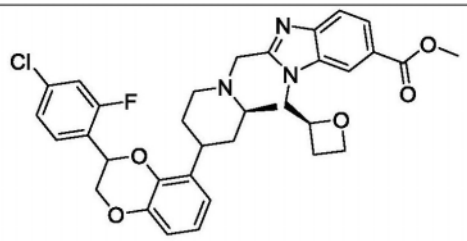
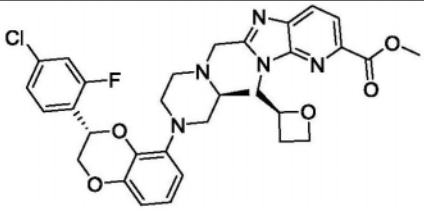
[0246]

	
	2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
	
	2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
4a	 **4a**
	2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 **4a**
4b	 **4b**
	2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 **4b**

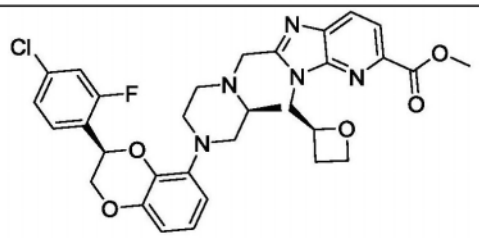
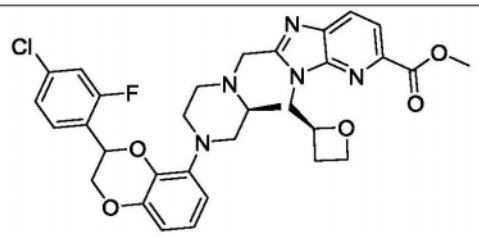
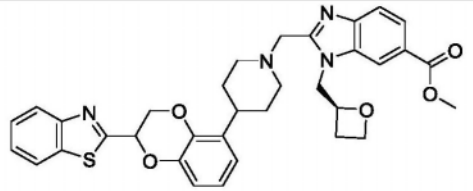
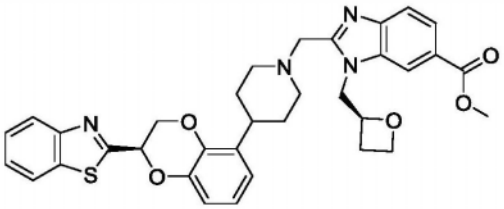
[0247]

5f	 5f
	2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯 **5f**
	
	2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯
6d	 6d
	2-(((*S*)-4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 **6d**
	
	2-(((*S*)-4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯

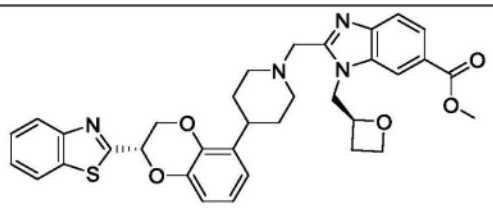
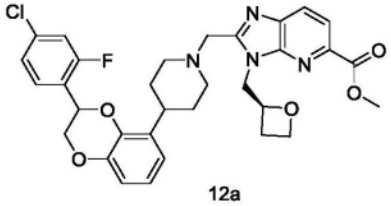
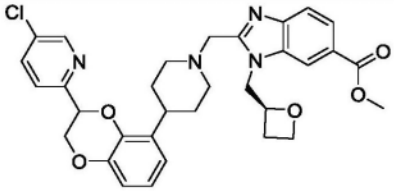
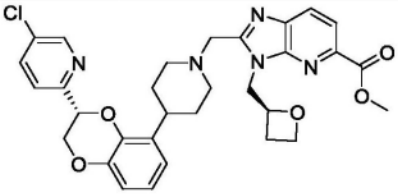
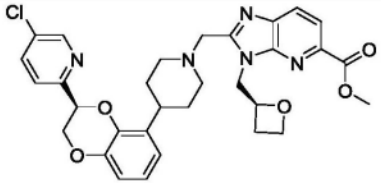
[0248]

7g	 **7g**
	2-(((2*S*)-4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 **7g**
	
	2-(((2*S*)-4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
	
	2-(((2*S*)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物）
8a	 **8a**
	2-(((*S*)-4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯 **8a**

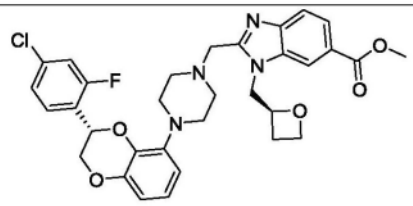
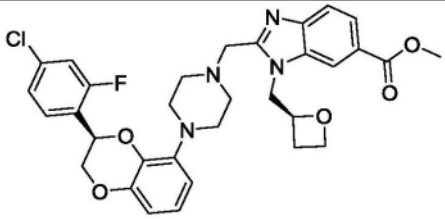
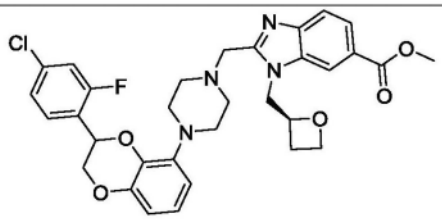
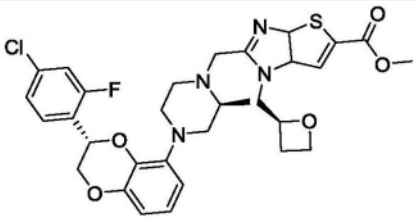
[0249]

	
	2-(((*S*)-4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯
	
	2-(((*S*)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物）
9i	 **9i**
	2-((4-(2-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物） **9i**
10a	 **10a**
	2-((4-((*R*)-2-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 **10a**

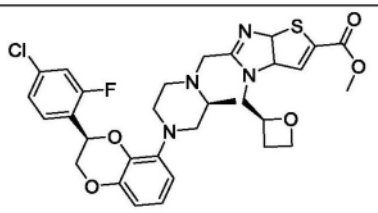
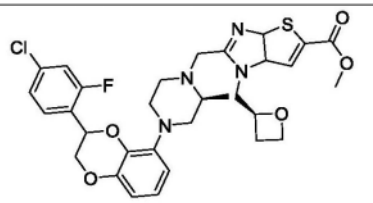
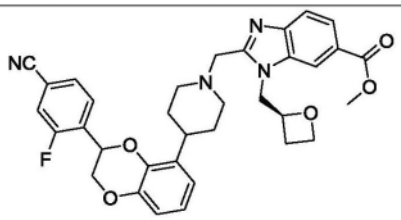
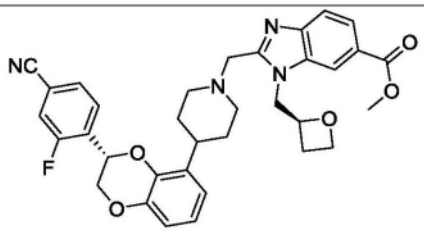
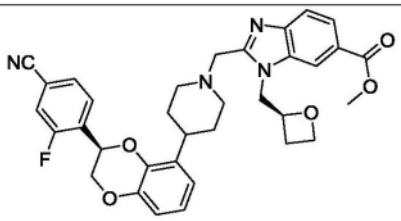
[0250]

10b	 10b
	2-((4-((*S*)-2-(苯并[*d*]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 **10b**
12a	 12a
	2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物） **12a**
13i	 13i
	2-((4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物） **13i**
	
	2-((4-((*S*)-3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
	

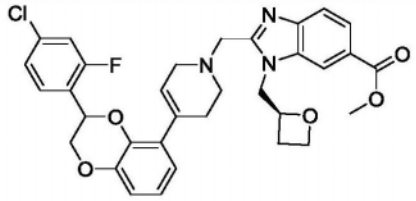
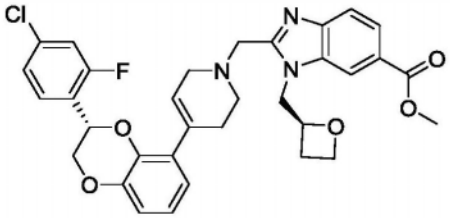
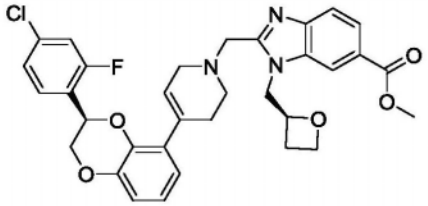
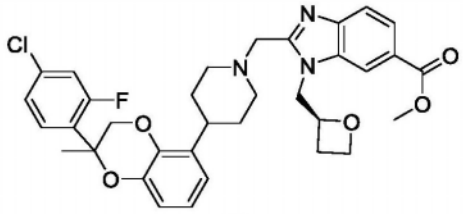
[0251]

	2-((4-((*R*)-3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
14l	 14l
	2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯 **14l**
	
	2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
	
	2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物）
15f	 15f
	2-(((*S*)-4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3a,6a-二氢-1*H*-噻吩[2,3-*d*]咪唑-5-甲酸甲酯 **15f**

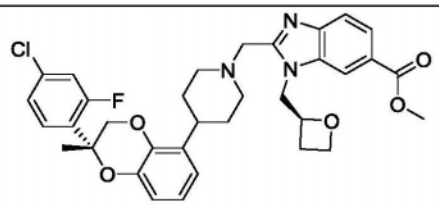
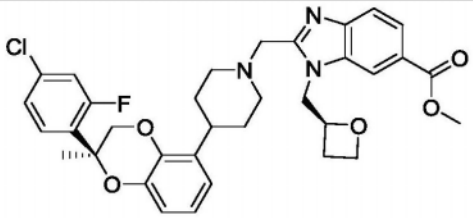
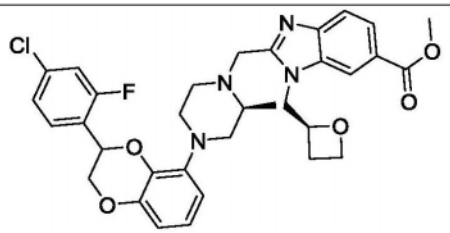
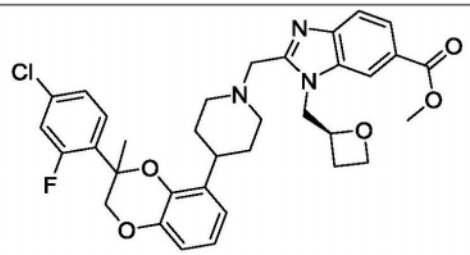
[0252]

	
	2-(((*S*)-4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3a,6a-二氢-1*H*-噻吩[2,3-*d*]咪唑-5-甲酸甲酯
	
	2-(((*S*)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3a,6a-二氢-1*H*-噻吩[2,3-*d*]咪唑-5-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物）
	
	2-((4-(3-(4-氰基-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物）
	
	2-((4-((*S*)-3-(4-氰基-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
	
	2-((4-((*R*)-3-(4-氰基-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷

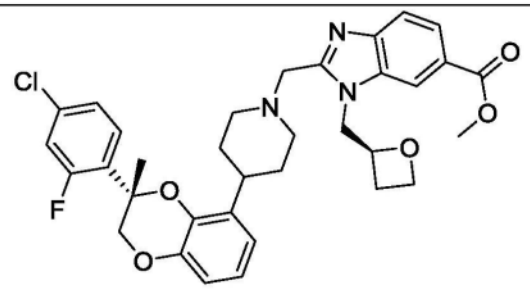
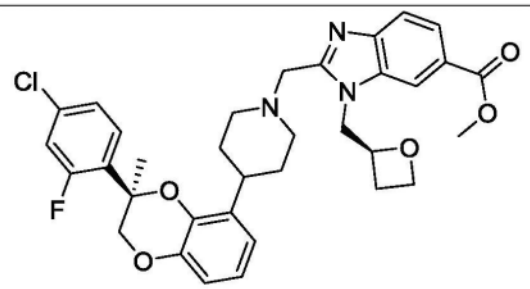
[0253]

	-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
17b	 **17b**
	2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物） **17b**
	
	2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环己烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
	
	2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环己烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
18i	 **18i**
	2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物） **18i**

[0254]

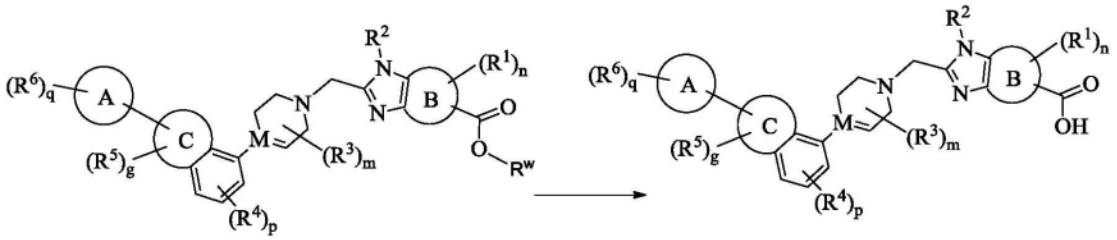
	
	2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
	
	2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
19c	 **19c**
	2-(((2*S*)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物） **19c**
	
	2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯（非对映异构体的混合物）

[0255]

	
	2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯
	
	2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲酸甲酯

[0256] 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐。

[0257] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0258] 

(IMA) (IM)

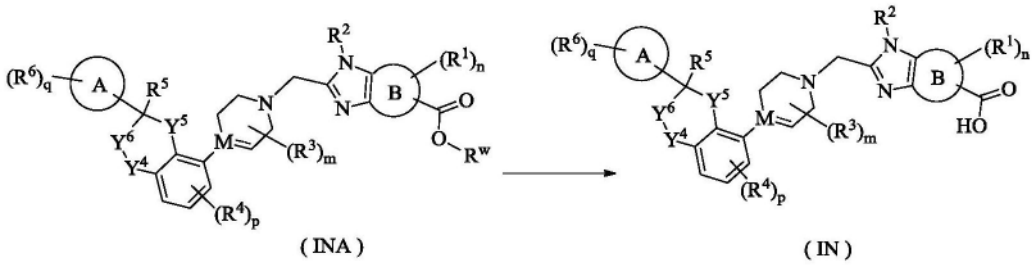
[0259] 通式(IMA)的化合物发生水解反应,得到通式(IM)的化合物,

[0260] 其中:

[0261] R^w为C_{1-6}烷基;

[0262] ----- 、环B、M、环C、环A、R^1至R^6、n、m、p、g和q如通式(IM)中所定义。

[0263] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IN)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0264] 

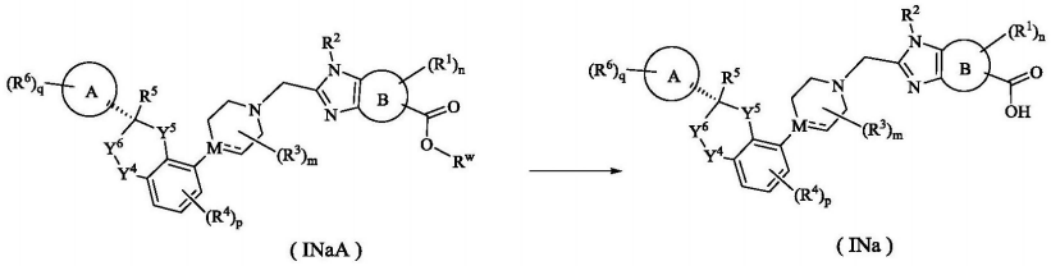
[0265] 通式(INA)的化合物发生水解反应,得到通式(IN)的化合物,

[0266] 其中:

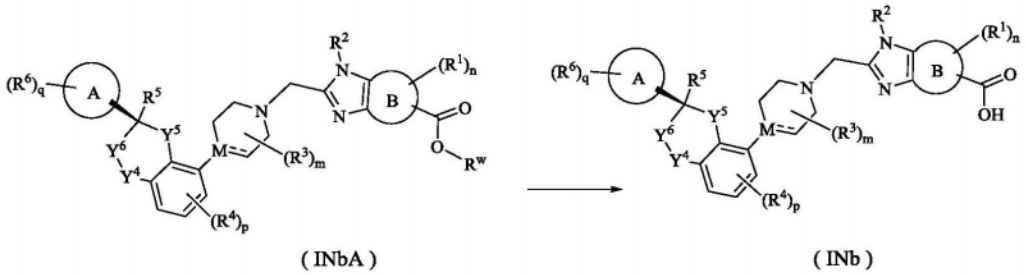
[0267] R^w为C_{1-6}烷基;

[0268] ----- 、环B、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IN)中所定义。

[0269] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(INa)或通式(INb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:



[0270] 或



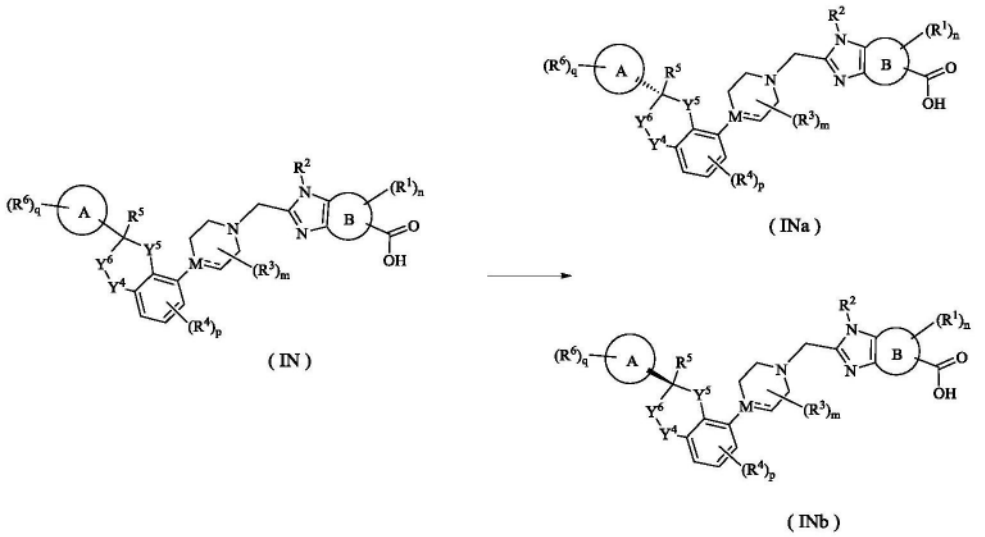
[0271] 通式(INaA)的化合物发生水解反应,得到通式(INa)的化合物,或通式(INbA)的化合物发生水解反应,得到通式(INb)的化合物

[0272] 其中:

[0273] R^w为C_{1-6}烷基;

[0274] ----- 、环B、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(INa)或通式(INb)中所定义。

[0275] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(INa)或通式(INb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:

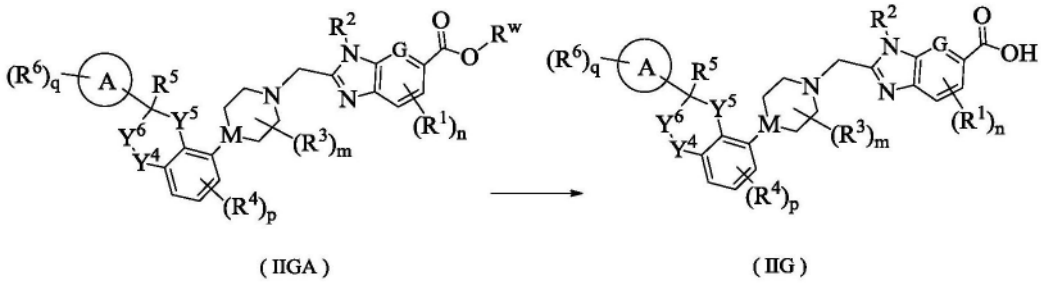
[0276] 

[0277] 通式(IN)的化合物进行手性拆分分别得到通式(INa)的化合物和通式(INb)的化合物;

[0278] 其中:

[0279] ----- 、环B、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(INa)或通式(INb)中所定义。

[0280] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIG)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0281] 

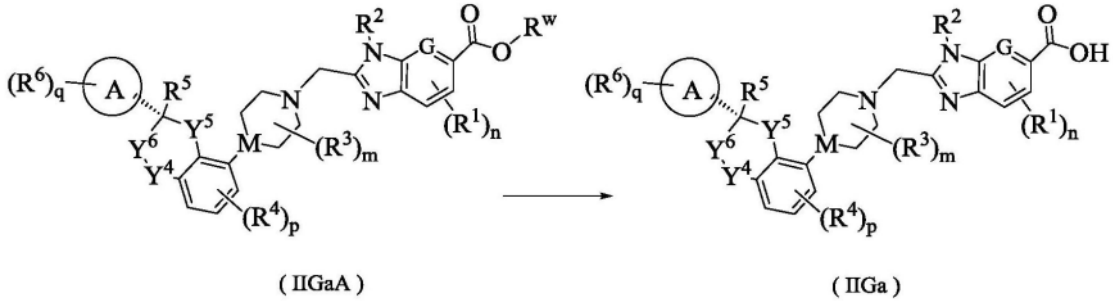
[0282] 通式(IIGA)的化合物发生水解反应,得到通式(IIG)的化合物,

[0283] 其中:

[0284] R^w为C_{1-6}烷基;

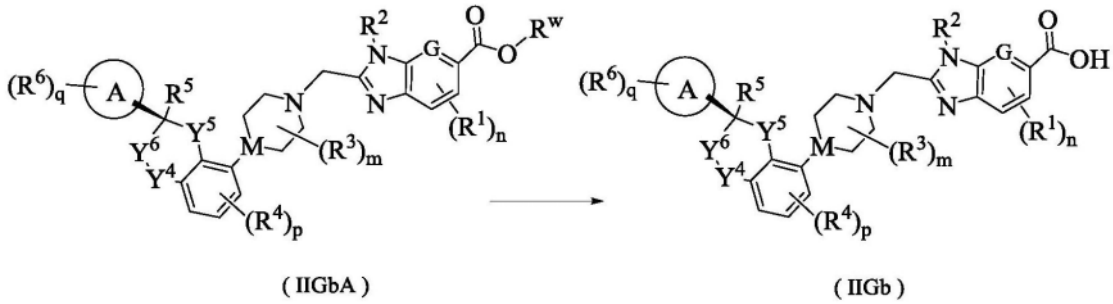
[0285] G、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIG)中所定义。

[0286] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIGa)或通式(IIGb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:



(IIGaA) (IIGa)

[0287] 或



(IIGbA) (IIGb)

[0288] 通式(IIGaA)的化合物发生水解反应,得到通式(IIGa)的化合物,或

[0289] 通式(IIGbA)的化合物发生水解反应,得到通式(IIGb)的化合物,

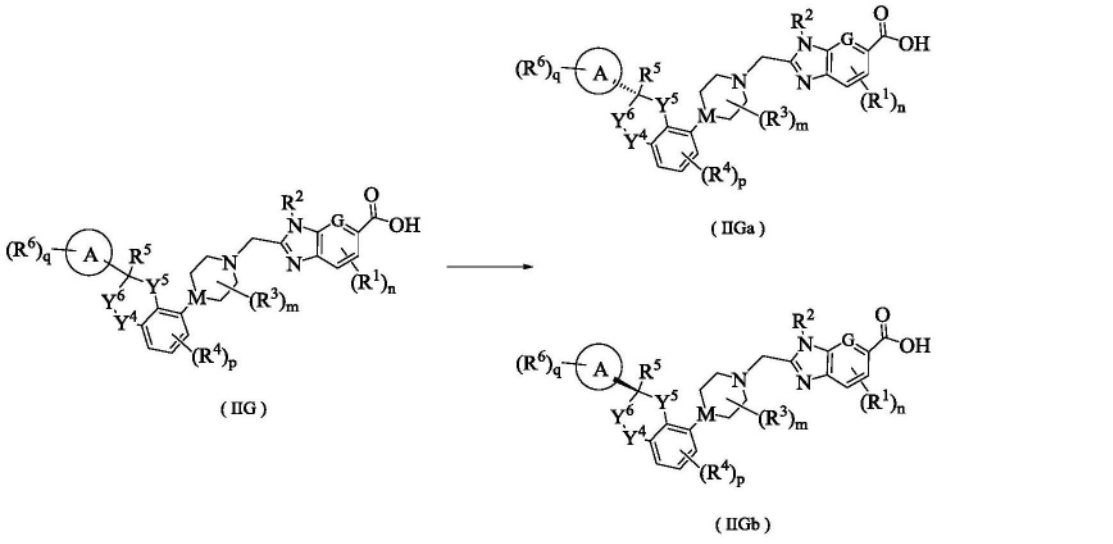
[0290] 其中:

[0291] R^w为C_{1-6}烷基;

[0292] G、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIGa)或通式(IIGb)中所定义。

[0293] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIGa)或通式(IIGb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0294]

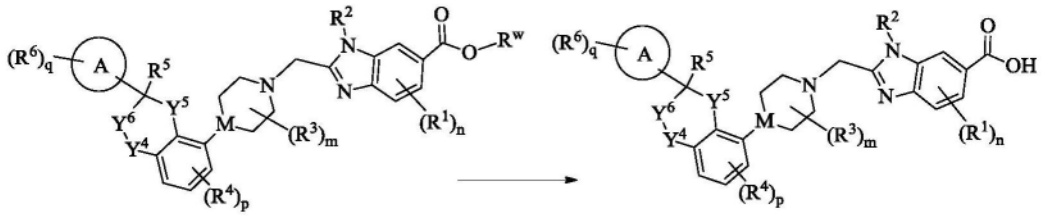


(IIG) (IIGa) (IIGb)

[0295] 通式(IIG)的化合物进行手性拆分分别得到通式(IIGa)的化合物和通式(IIGb)的化合物,其中:

[0296] G、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIGa)或通式(IIGb)中所定义。

[0297] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIN)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0298] 

(IINA) (IIN)

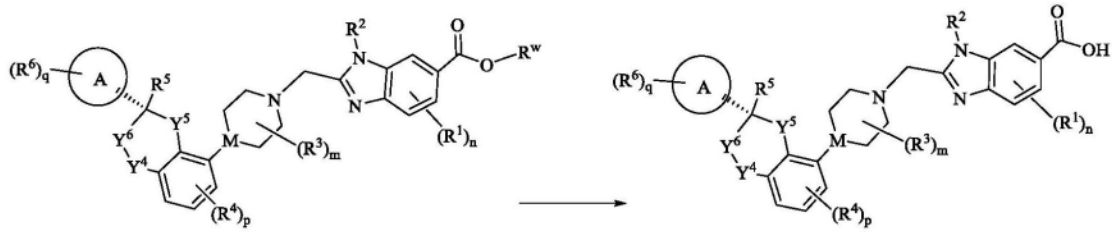
[0299] 通式(IINA)的化合物发生水解反应,得到通式(IIN)的化合物,

[0300] 其中:

[0301] R^w为C_{1-6}烷基;

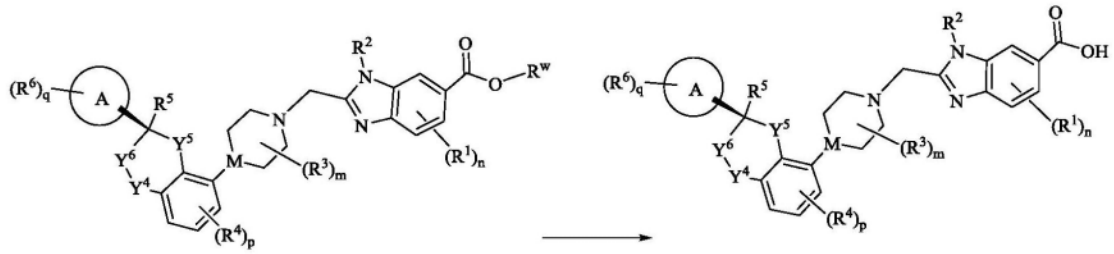
[0302] M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIN)中所定义。

[0303] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IINa)或通式(IINb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:



(IINaA) (IINa)

[0304] 或



(IINbA) (IINb)

[0305] 通式(IINaA)的化合物发生水解反应,得到通式(IINa)的化合物,或

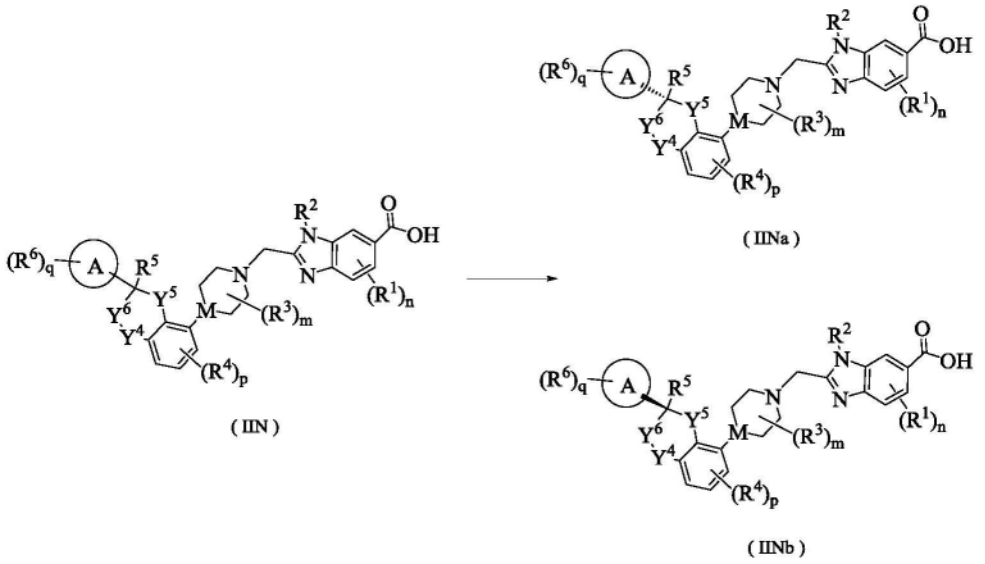
[0306] 通式(IINbA)的化合物发生水解反应,得到通式(IINb)的化合物,

[0307] 其中:

[0308] R^w为C_{1-6}烷基;

[0309] M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IINa)或通式(IINb)中所定义。

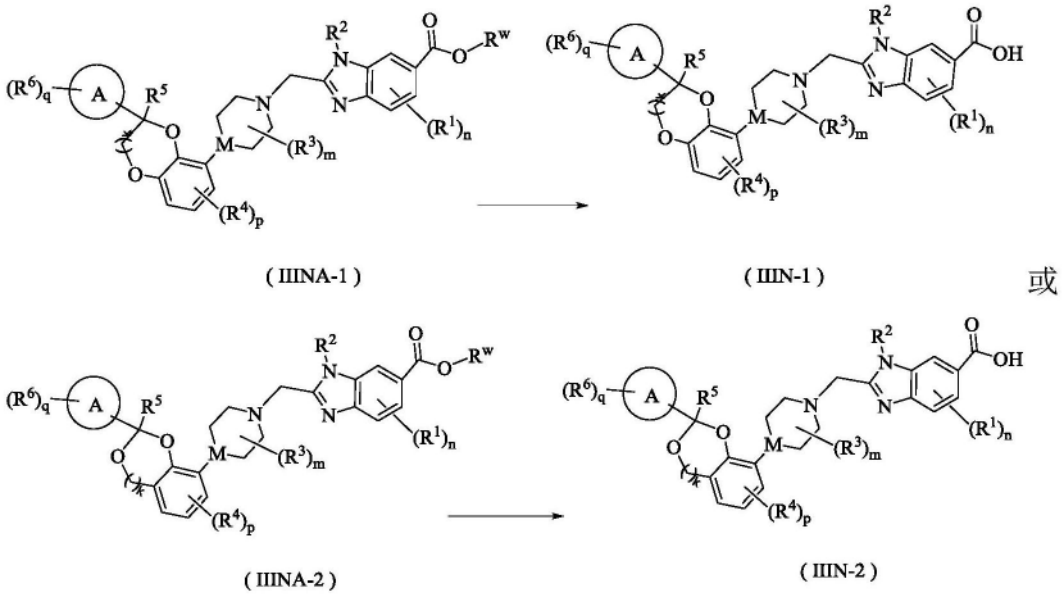
[0310] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IINa)或通式(IINb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0311] 

[0312] 通式(IIN)的化合物进行手性拆分分别得到通式(IINa)的化合物和通式(IINb)的化合物,其中:

[0313] M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IINa)或通式(IINb)中所定义。

[0314] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIIN-1)或通式(IIIN-2)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0315] 

[0316] 通式(IIINA-1)的化合物发生水解反应,得到通式(IIIN-1)的化合物,或者

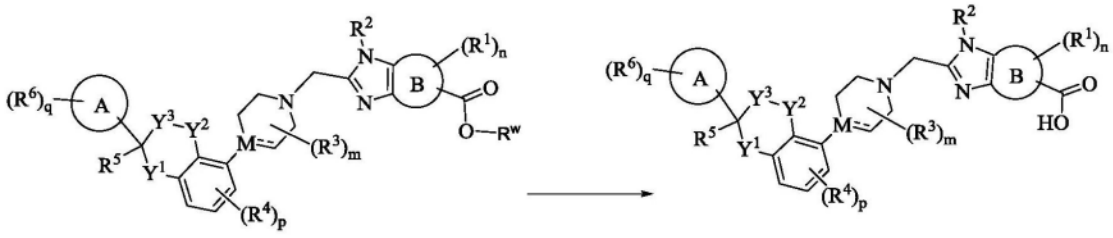
[0317] 通式(IIINA-2)的化合物发生水解反应,得到通式(IIIN-2)的化合物,

[0318] 其中:

[0319] R^w为C_{1-6}烷基;

[0320] M、环A、R^1至R^6、k、n、m、p和q如通式(IIIN-1)或通式(IIIN-2)中所定义。

[0321] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0322] 

(IA) (I)

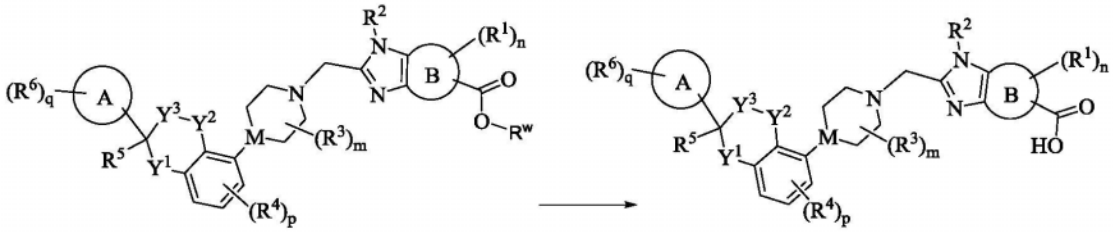
[0323] 通式(IA)的化合物发生水解反应,得到通式(I)的化合物,

[0324] 其中:

[0325] R^w为C_{1-6}烷基;

[0326] ----- 、环B、M、Y^1、Y^2、Y^3、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(I)中所定义。

[0327] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0328] 

(IIA) (II)

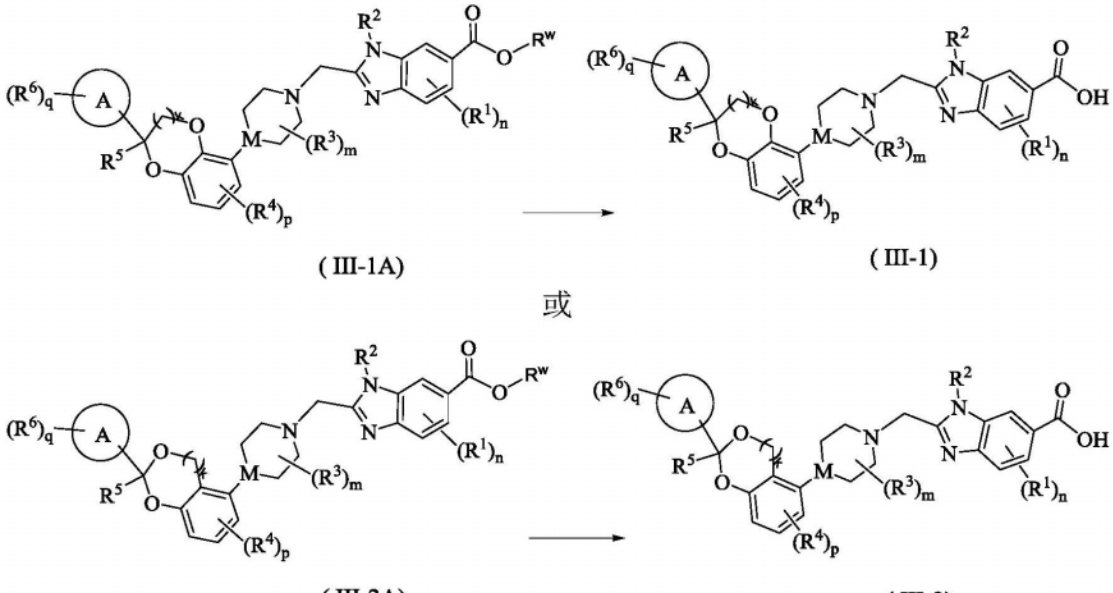
[0329] 通式(IIA)的化合物发生水解反应,得到通式(II)的化合物,

[0330] 其中:

[0331] R^w为C_{1-6}烷基;

[0332] 环B、M、Y^1、Y^2、Y^3、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(II)中所定义。

[0333] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0334] 

(III-1A) (III-1)

或

(III-2A) (III-2)

[0335] 通式(III-1A)的化合物发生水解反应,得到通式(III-1)的化合物,或者,

[0336] 通式(III-2A)的化合物发生水解反应,得到通式(III-2)的化合物,

[0337] 其中:

[0338] R^w为C_{1-6}烷基;

[0339] M、环A、R^1至R^6、k、n、m、p和q如通式(III-1)或(III-2)中所定义。

[0340] 本公开的另一方面涉及一种药物组合物,所述药物组合物含有本公开通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0341] 本公开进一步涉及通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIN)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,或包含其的药物组合物在制备用于激动GLP-1受体的药物中的用途。

[0342] 本公开进一步涉及通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,或包含其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防I型糖尿病、II型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、高血糖症、葡萄糖耐受不良、心血管疾病、高脂血症、脑梗塞、中风、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性的药物中的用途;优选在制备用于治疗和/或预防I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖症、糖尿病并发症、非酒精性脂肪性肝炎和心血管疾病的药物中的用途。

[0343] 本公开进一步涉及通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,或包含其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防特发性I型糖尿病、成人隐匿性免疫性糖尿病(LADA)、年青的成年发病型糖尿病(MODY)、妊娠糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、动脉粥样硬化、高血压和冠心病的药物中的用途。

[0344] 本公开还涉及一种激动GLP-1受体的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,或包含其的药物组合物。

[0345] 本公开还涉及一种治疗和/或预防I型糖尿病、II型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、高血糖症、葡萄糖耐受不良、心血管疾病、高脂血症、脑梗塞、中风、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性的方法;

优选I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖症、糖尿病并发症、非酒精性脂肪性肝病和心血管疾病的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,或包含其的药物组合物。

[0346] 本公开还涉及一种治疗和/或预防特发性I型糖尿病、成人隐匿性免疫性糖尿病(LADA)、年青的成年发病型糖尿病(MODY)、妊娠糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、动脉粥样硬化、高血压和冠心病,其包括给予所需患者治疗有效量的通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IIN)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,或包含其的药物组合物。

[0347] 本公开进一步涉及一种通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIN)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或包含其的药物组合物,其用作药物。

[0348] 本公开还涉及通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIN)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其用作GLP-1受体激动剂。

[0349] 本公开进一步涉及通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIN)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其用于治疗和/或预防I型糖尿病、II型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、高血糖症、葡萄糖耐受不良、心血管疾病、高脂血症、脑梗塞、中风、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性;优选用于治疗和/或预防选自I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖症、糖尿病并发症、非酒精性脂肪性肝病和心血管疾病。

[0350] 本公开进一步涉及通式(IM)、通式(I)、通式(II)、通式(IN)、通式(INa)、通式(INb)、通式(IIN)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(IIGb)、通式(IINa)、通式(IINb)、通式(IIIN-1)、通式(IIIN-2)、通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其用于治疗和/或预防特发性I型糖尿病、成人隐匿性免疫性糖尿病(LADA)、年青的成年发病型糖尿病(MODY)、妊娠糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、动脉粥样硬化、高血压和冠心病。

[0351] “糖尿病并发症”是糖尿病或高血糖症引起的并发症,并且其可以是急性复合体或

者慢性复合体。术语“急性复合体”包括酮酸症和感染性疾病(例如皮肤感染、软组织感染、胆道系统感染、呼吸系统感染、泌尿道感染),“慢性复合体”包括例如微血管病(例如肾病、视网膜病)、神经病(例如感觉神经障碍、运动神经障碍、自主神经障碍)和坏疽。主要糖尿病复合体包括糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病和糖尿病神经病。

[0352] “冠心病”包括心肌梗塞和心绞痛。

[0353] “痴呆”包括例如阿尔茨海默氏病、(早发性痴呆)EOD、血管性痴呆和糖尿病性痴呆。

[0354] 可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式,通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此,本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射(例如静脉内、肌肉内或皮下)给药,吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成持续释放剂型,例如片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆。

[0355] 作为一般性指导,活性化合物优选是以单位剂量的方式,或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是0.1～1000mg。

[0356] 本公开的药物组合物除活性化合物外,可含有一种或多种辅料,所述辅料选自以下成分:填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同,组合物可含有0.1至99重量%的活性化合物。

[0357] 片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收,因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

[0358] 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

[0359] 水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

[0360] 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油,或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂,以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

[0361] 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂,乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

[0362] 本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射,将注射液或微乳注入患者的血流中。或者,最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度,可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是Deltec CADD-PLUS.TM.5400型静脉注射泵。

[0363] 本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术,用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外,可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何调和固定油。此外,脂肪酸也可以制备注射剂。

[0364] 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体,因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

[0365] 可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

[0366] 如本领域技术人员所熟知的,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但并非限定于以下因素:所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等;另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0367] 术语说明

[0368] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0369] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至12个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子的烷基(即C_{1-12}烷基),更优选为含有1至6个碳原子的烷基(即C_{1-6}烷基)。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。最优选含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选独立地任选选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个。

[0370] 术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基,其为从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基,其为包含1至20个碳原子的直链或支链

基团,优选含有1至12个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子(即C_{1-12}亚烷基),更优选含有1至6个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH_2-)、1,1-亚乙基(-CH(CH_3)-)、1,2-亚乙基(-CH_2CH_2)-、1,1-亚丙基(-CH(CH_2CH_3)-)、1,2-亚丙基(-CH_2CH(CH_3)-)、1,3-亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选选自烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基。

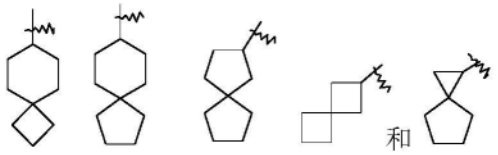
[0371] 术语"烷氧基"指-O-(烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基、。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,其优选为一个或多个以下基团,其独立地选自D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

[0372] 术语"烯基"指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基化合物,其中烷基的定义如上所述。优选含有2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子(即C_{2-12}烯基),更优选含有2至6个碳原子(即C_{2-6}烯基)。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

[0373] 术语"炔基"指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基化合物,其中烷基的定义如上所述。优选含有2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子(即C_{2-12}炔基),更优选含有2至6个碳原子(即C_{2-6}炔基)。炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

[0374] 术语"环烷基"指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至12个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子(即3至12元环烷基),优选包含3至8个(例如3、4、5、6、7和8个)碳原子(即3至8元环烷基),更优选包含3至6个碳原子(即3至6元环烷基)。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

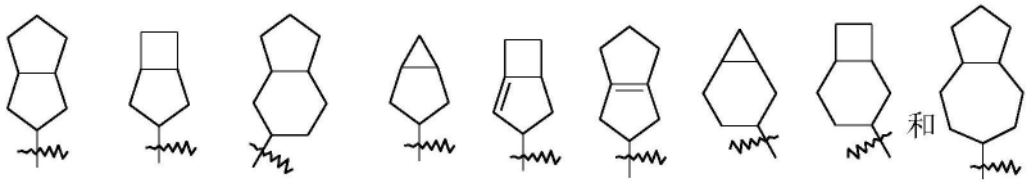
[0375] 术语"螺环烷基"指5至20元,单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基或多螺环烷基(如双螺环烷基),优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:

[0376] 

。

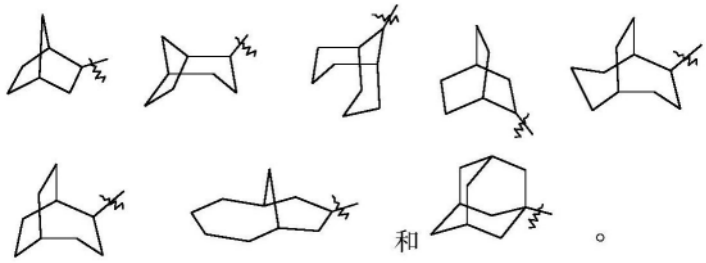
[0377] 术语"稠环烷基"指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对

碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元和6元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括:

[0378] 

。

[0379] 术语"桥环烷基"指5至20元,任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团,其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:

[0380] 

。

[0381] 所述环烷基环包括如上所述的环烷基(包括单环、螺环、稠环和桥环)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基,非限制性实例包括



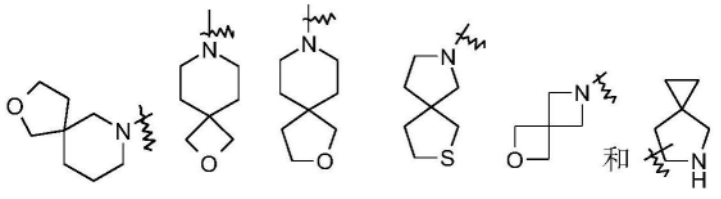
。

[0382] 环烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选独立地任选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基。

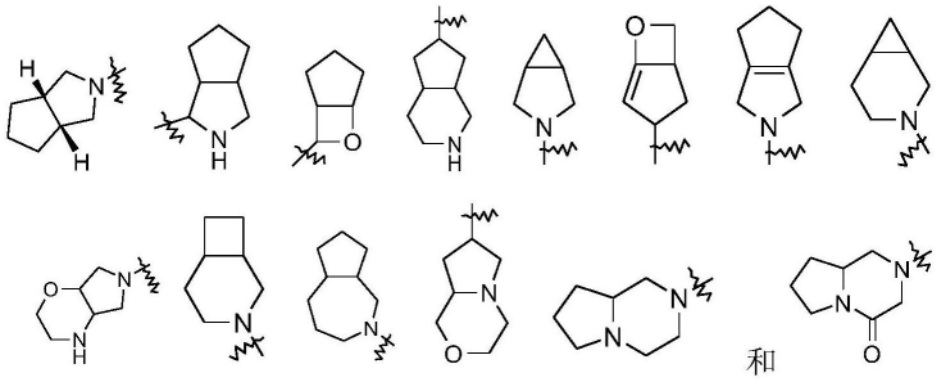
[0383] 术语"杂环基"指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含3至20个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成亚砜或砜),但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包含3至12个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)环原子(即3至12元杂环基),其中1~4个(例如1、2、3和4个)是杂原子;更优选包含3至8个环原子(例如3、4、5、6、7和8个),其中1-3是杂原子(例如1、2和3个)(即3至8元杂环基);更优选包含3至6个环原子(即3至6元杂环基),其中1-3个是杂原子;最优选包含5或6个环原子(即5或6元杂环基),其中1-3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

[0384] 术语"螺杂环基"指5至20元,单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成亚砜或

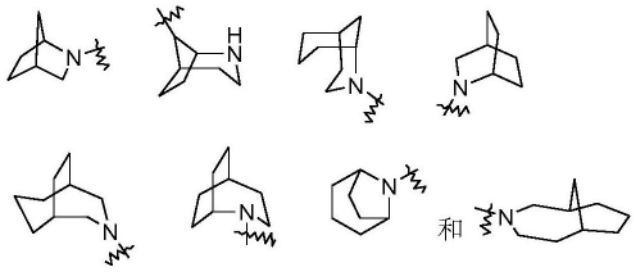
砜),其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:

[0385] 

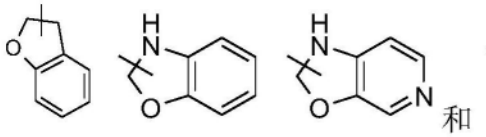
[0386] 术语“稠杂环基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成亚砜或砜),其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基,优选为双环或三环,更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元和6元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:

[0387] 

[0388] 术语“桥杂环基”指5至14元,任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团,其可以含有一个或多个双键,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成亚砜或砜),其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基,优选为双环、三环或四环,更优选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:

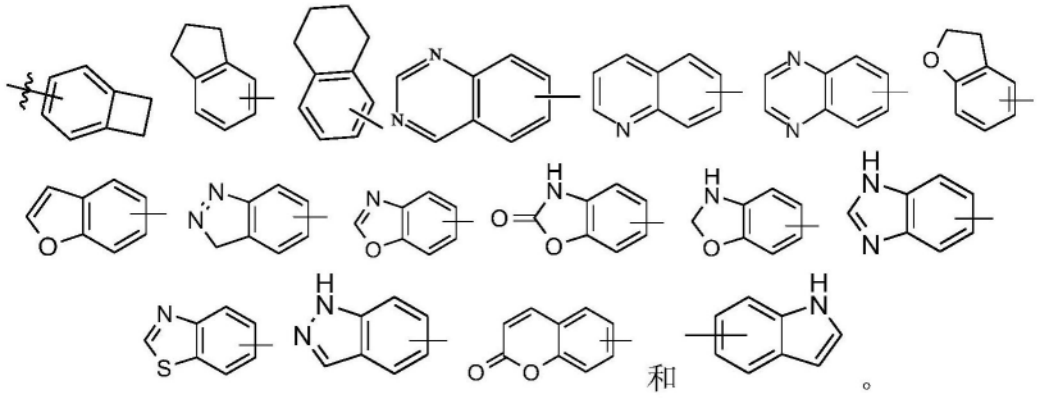
[0389] 

[0390] 所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,其非限制性实例包括:

[0391]  和 等。

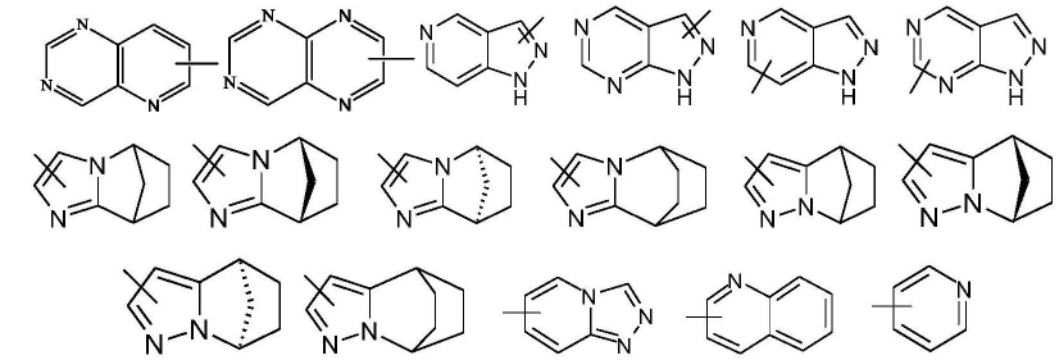
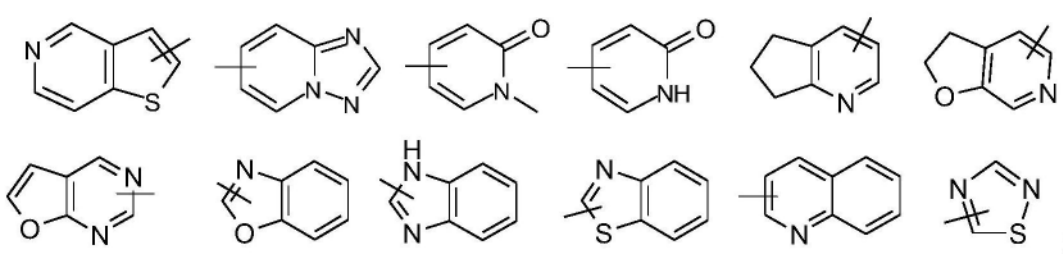
[0392] 杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选独立地任选选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基。

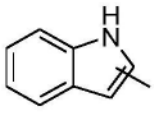
[0393] 术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(稠合多环是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

[0394] 

[0395] 芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选独立地任选选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基。

[0396] 术语“杂芳基”指包含1至4个(例如1、2、3或4个)杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元(例如5、6、7、8、9或10元)，更优选为5元或6元(即5或6元杂芳基)，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：

[0397] 


和

。

[0398] 杂芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选独立地任选选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基。

[0399] 上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基具有1个从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基,或2个从母体的相同环原子或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基,即“二价环烷基”、“二价杂环基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”。

[0400] 本公开所述化合物的化学结构中,键“/”表示未指定构型,即如果化学结构中存在手性异构体,键“/”可以为“ ”或“ ”,或者同时包含“ ”和“ ”两种构型。

[0401] 本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本公开的范围之内。可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成。

[0402] 术语“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变,用易于脱去

的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基(THP)、叔丁氧羰基(Boc)、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的1-3个取代基所取代。所述氨基保护基优选为(三甲基硅)乙氧基甲基和叔丁氧羰基。

[0403] 术语“羟基保护基”是本领域已知的适当的用于羟基保护的基团,参见文献(“Protective Groups in Organic Synthesis”,5Th Ed.T.W.Greene&P.G.M.Wuts)中的羟基保护基团。作为示例,优选地,所述的羟基保护基可以是(C_{1-10}烷基或芳基)$_3$硅烷基,例如:三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基等;可以是C_{1-10}烷基或取代烷基,优选烷氧基或芳基取代的烷基,更优选C_{1-6}烷氧基取代的C_{1-6}烷基或苯基取代的C_{1-6}烷基,最优选C_{1-4}烷氧基取代的C_{1-4}烷基,例如:甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基(MOM)、乙氧基乙基等;可以是(C_{1-10}烷基或芳香基)酰基,例如:甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等;可以是(C_{1-6}烷基或6至10元芳基)磺酰基;也可以是(C_{1-6}烷氧基或6至10元芳基氧基)羰基。所述羟基保护基优选为对硝基苯甲酰基。

[0404] 术语“杂环基烷基”指烷基被一个或多个杂环基取代,其中杂环基和烷基如上所定义。

[0405] 术语“杂芳基烷基”指烷基被一个或多个杂芳基取代,其中杂芳基和烷基如上所定义。

[0406] 术语“环烷基烷基”指烷基被一个或多个环烷基取代,其中环烷基和烷基如上所定义。

[0407] 术语“环烷基氧基”指环烷基-O-,其中环烷基如上所定义。

[0408] 术语“杂环基氧基”指杂环基-O-,其中杂环基如上所定义。

[0409] 术语“烷硫基”指烷基-S-,其中烷基如上所定义。

[0410] 术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代,其中烷基如上所定义。

[0411] 术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代,其中烷氧基如上所定义。

[0412] 术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代,其中烷基如上所定义。

[0413] 术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代,其中烷基如上所定义。

[0414] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0415] 术语“羟基”指-OH。

[0416] 术语“巯基”指-SH。

[0417] 术语“氨基”指-NH_2。

[0418] 术语“氰基”指-CN。

[0419] 术语“硝基”指-NO_2。

[0420] 术语“氧代基”指“=O”。

[0421] 术语“羰基”指C=O。

[0422] 术语“羧基”指-C(O)OH。

[0423] 术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-,其中烷基和环烷基如上所定义。本公开的化合物包含其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如,具有本公开的结构,用“氘”或“氚”代替氢,或者用^{18}F-氟标记(^{18}F同位素)代替氟,或者用^{11}C-,^{13}C-,或者

^{14}C-富集的碳(^{11}C-,^{13}C-,或者^{14}C-碳标记;^{11}C-,^{13}C-,或者^{14}C-同位素)代替碳原子的化合物处于本公开的范围内。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针,或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂,或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。其中氘化形式的式(I)化合物为与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质,或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成,氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。氘代物通常可以保留与未氘代的化合物相当的活性,并且当氘代在某些特定位点时可以取得更好的代谢稳定性,从而获得某些治疗优势。

[0424] “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0425] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为1～5个,更优选为1～3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下(通过实验或理论)确定可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0426] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0427] “可药用的盐”是指本公开化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中,或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备盐。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱,例如氢氧化钠和氢氧化钾,以及有机碱,例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

[0428] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0429] 本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型,在合理的医学判断范围内,适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,具有合理的获益/风险比,并且对预期的用途是有效。

[0430] 本文所使用的,单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用,反之亦然,除非上下文另外明确指出。

[0431] 当将术语“约”应用于诸如pH、浓度、温度等的参数时,表明该参数可以变化±10%,并且有时更优选地在±5%之内。如本领域技术人员将理解的,当参数不是关键的时,通常仅出于说明目的给出数字,而不是限制。

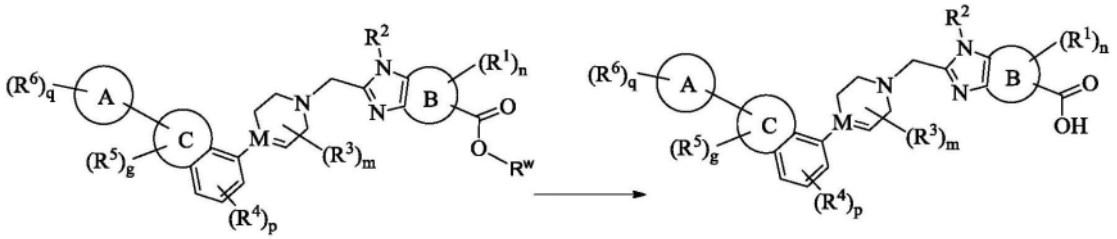
[0432] 本公开化合物的合成方法

[0433] 为了完成本公开的目的,本公开采用如下技术方案:

[0434] 方案一

[0435] 本公开通式(IM)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映

异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

[0436] 

(IMA) (IM)

[0437] 通式(IMA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应，得到通式(IM)的化合物，

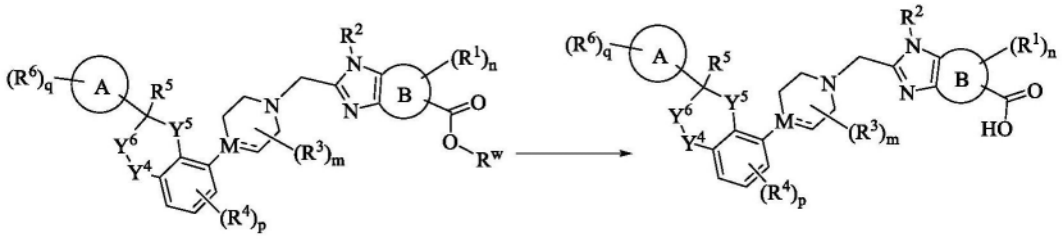
[0438] 其中：

[0439] R^w为C_{1-6}烷基；

[0440] ----- 、环B、M、环C、环A、R^1至R^6、n、m、p、g和q如通式(IM)中所定义。

[0441] 方案二

[0442] 本公开通式(IN)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

[0443] 

(INA) (IN)

[0444] 通式(INA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应，得到通式(IN)的化合物，

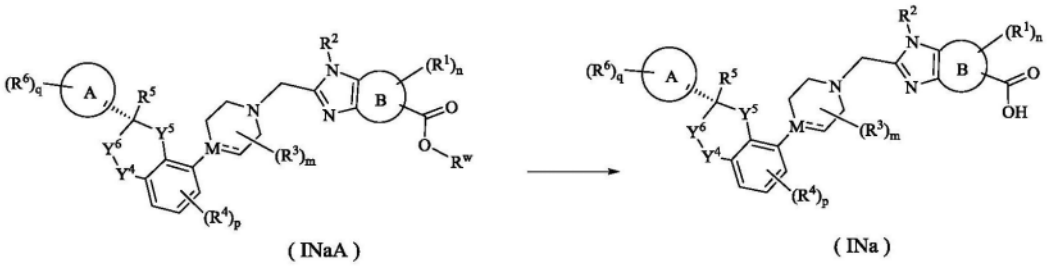
[0445] 其中：

[0446] R^w为C_{1-6}烷基；

[0447] ----- 、环B、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IN)中所定义。

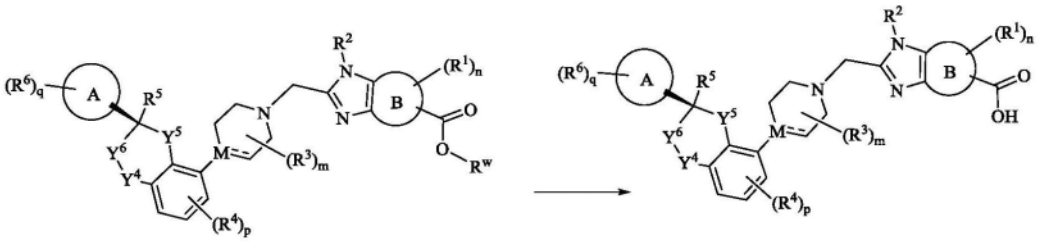
[0448] 方案三

[0449] 本公开通式(INa)或通式(INb)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(INaA) (INa)

[0450] 或



(INbA) (INb)

[0451] 通式(INaA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应,得到通式(INa)的化合物,或

[0452] 通式(INbA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应,得到通式(INb)的化合物

[0453] 其中:

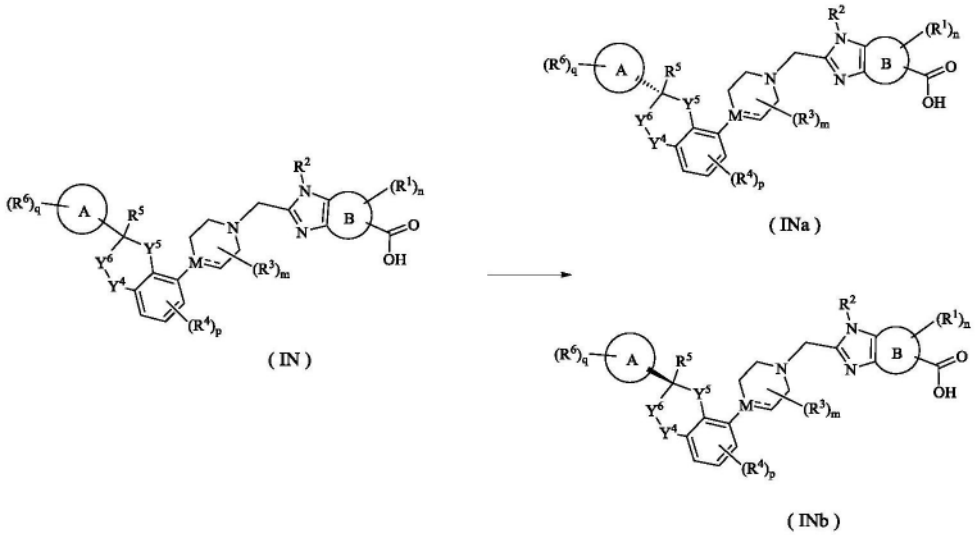
[0454] R^w为C_{1-6}烷基;

[0455] ----- 、环B、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(INa)或通式(INb)中所定义。

[0456] 方案四

[0457] 本公开通式(INa)或通式(INb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:

[0458]



(IN) (INa) (INb)

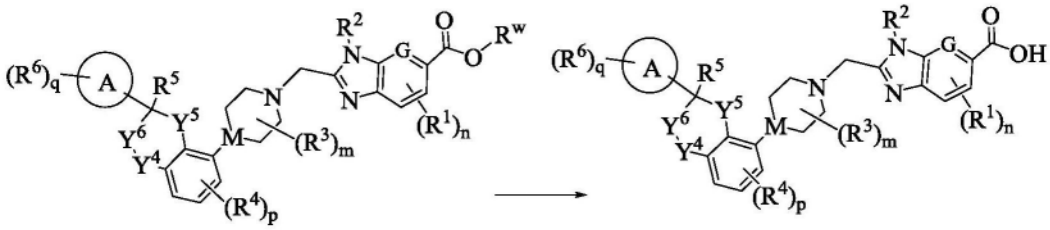
[0459] 通式(IN)的化合物进行手性拆分分别得到通式(INa)的化合物和通式(INb)的化合物;

[0460] 其中:

[0461] ----- 、环B、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(INa)或通式(INb)中所定义。

[0462] 方案五

[0463] 本公开通式(IIG)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:

[0464] 

(IIGA) (IIG)

[0465] 通式(IIGA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应,得到通式(IIG)的化合物,

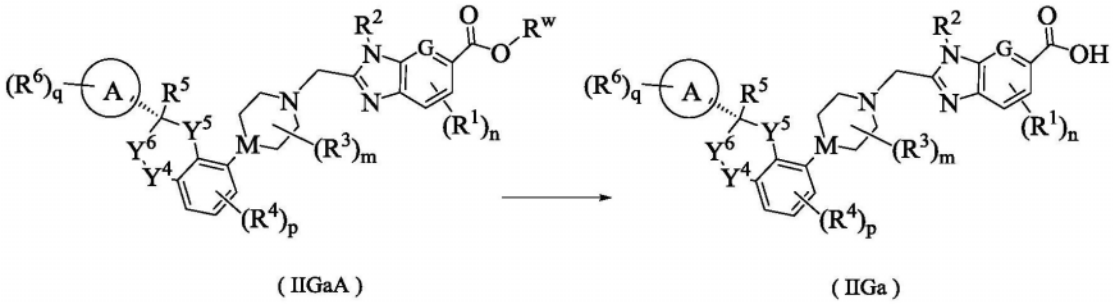
[0466] 其中:

[0467] R^w为C_{1-6}烷基;

[0468] G、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIG)中所定义。

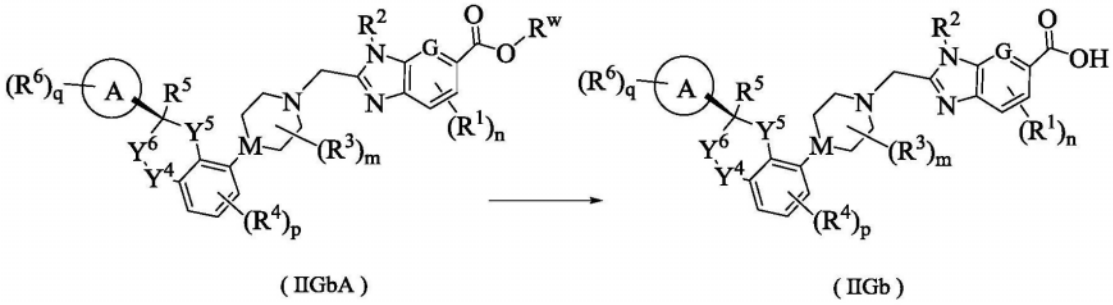
[0469] 方案六

[0470] 本公开通式(IIGa)或通式(IIGb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



(IIGaA) (IIGa)

[0471] 或



(IIGbA) (IIGb)

[0472] 通式(IIGaA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应,得到通式(IIGa)的化合物,或

[0473] 通式(IIGbA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应,得到通式(IIGb)的化合物,

[0474] 其中:

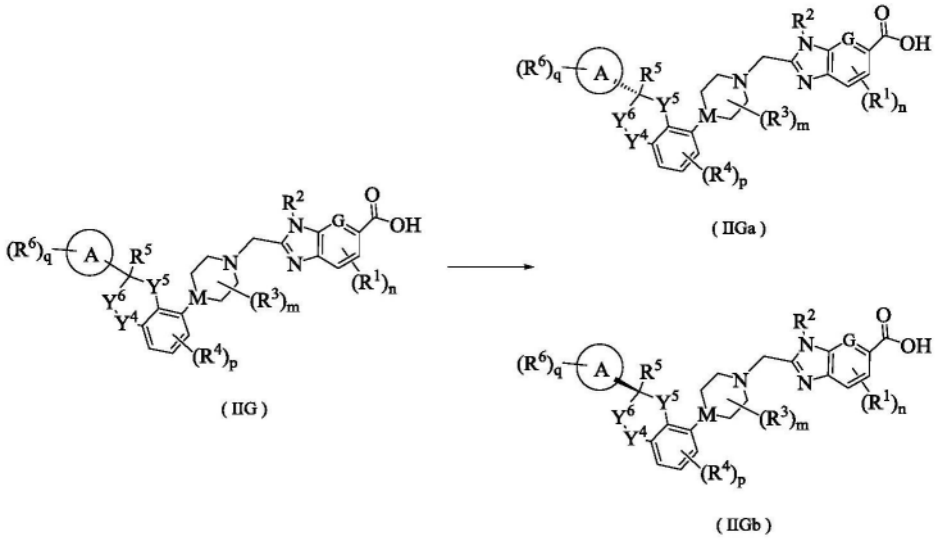
[0475] R^w为C_{1-6}烷基;

[0476] G、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIGa)或通式(IIGb)中所定义。

[0477] 方案七

[0478] 本公开通式(IIGa)或通式(IIGb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映

异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

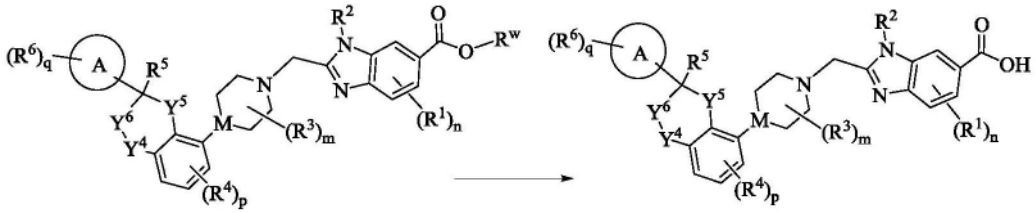
[0479] 

[0480] 通式(IIG)的化合物进行手性拆分分别得到通式(IIGa)的化合物和通式(IIGb)的化合物，其中：

[0481] G、M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIGa)或通式(IIGb)中所定义。

[0482] 方案八

[0483] 本公开通式(IIN)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

[0484] 

[0485] 通式(IINA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应，得到通式(IIN)的化合物，

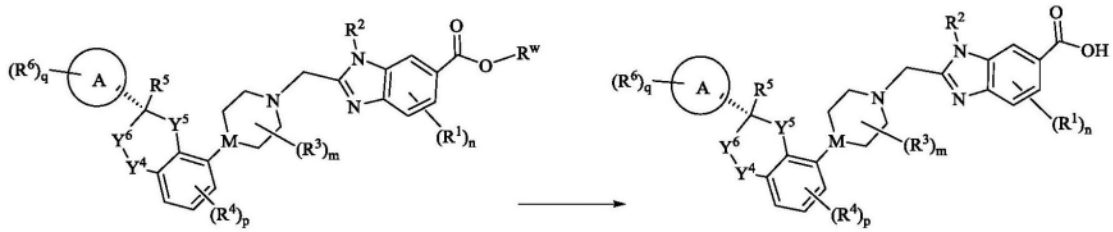
[0486] 其中：

[0487] R^w为C_{1-6}烷基；

[0488] M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IIN)中所定义。

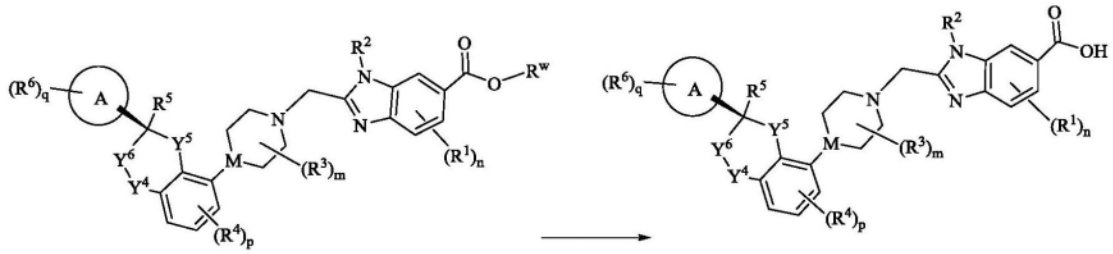
[0489] 方案九

[0490] 本公开通式(IINa)或通式(IINb)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(IINaA) (IINa)

[0491] 或



(IINbA) (IINb)

[0492] 通式(IINaA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应,得到通式(IINa)的化合物,或

[0493] 通式(IINbA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应,得到通式(IINb)的化合物,

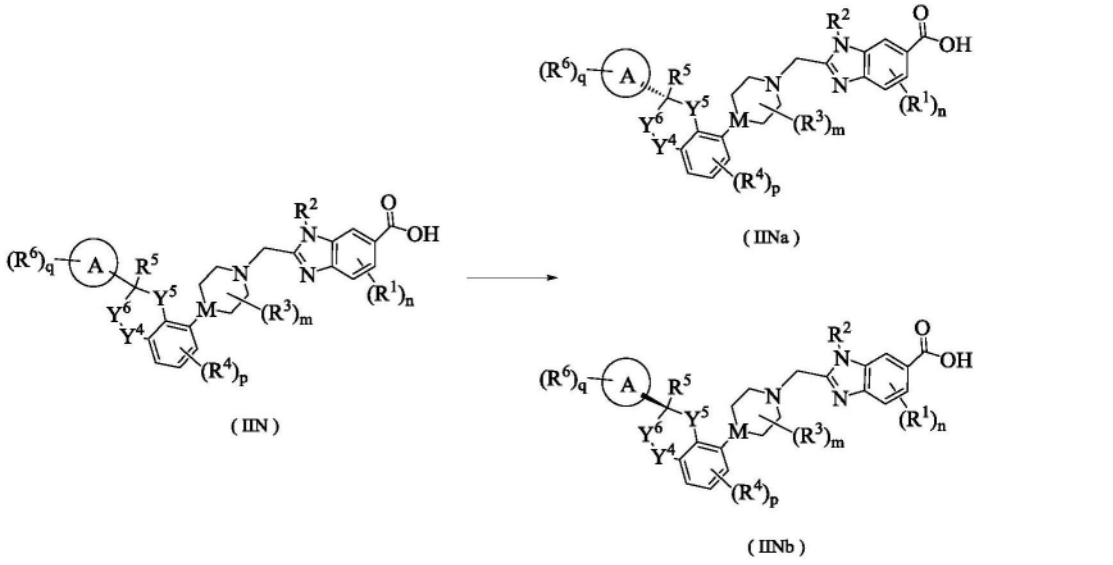
[0494] 其中:

[0495] R^w为C_{1-6}烷基;

[0496] M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IINa)或通式(IINb)中所定义。

[0497] 方案十

[0498] 本公开通式(IINa)或通式(IINb)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:

[0499] 

(IIN) (IINa) (IINb)

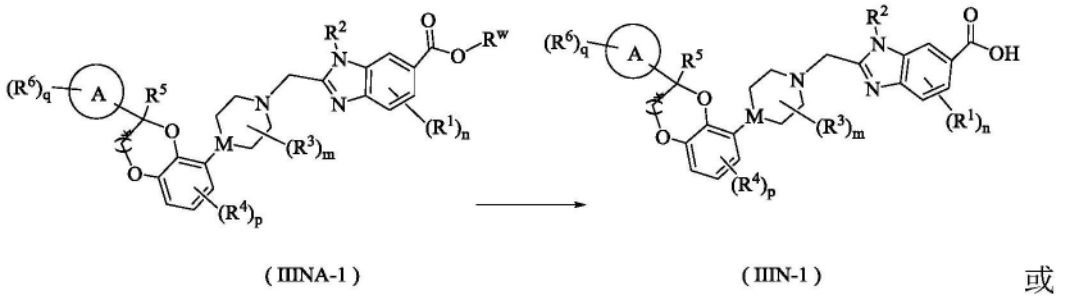
[0500] 通式(IIN)的化合物进行手性拆分分别得到通式(IINa)的化合物和通式(IINb)的化合物,其中:

[0501] M、Y^4、Y^5、Y^6、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(IINa)或通式(IINb)中所定义。

[0502] 方案十一

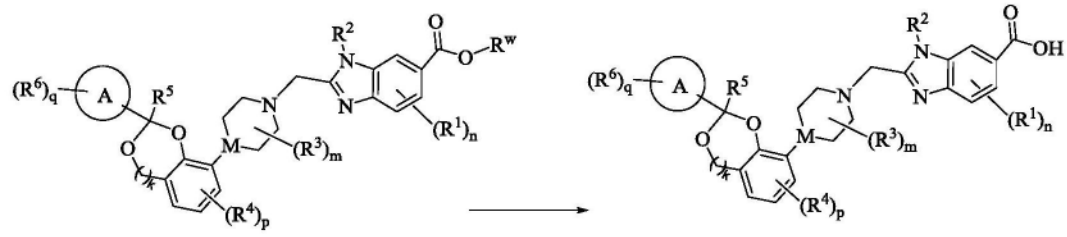
[0503] 本公开通式(IIIN-1)或通式(IIIN-2)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:

[0504]



(IIINA-1) (IIIN-1)

或



(IIINA-2) (IIIN-2)

[0505] 通式(IIINA-1)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应,得到通式(IIIN-1)的化合物,或者

[0506] 通式(IIINA-2)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应,得到通式(IIIN-2)的化合物,

[0507] 其中:

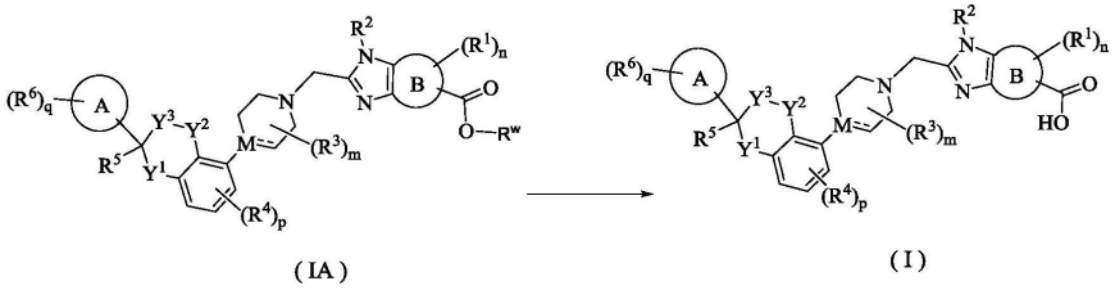
[0508] R^w为C_{1-6}烷基;

[0509] M、环A、R^1至R^6、k、n、m、p和q如通式(IIIN-1)或通式(IIIN-2)中所定义。

[0510] 方案十二

[0511] 本公开通式(I)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:

[0512]



(IA) (I)

[0513] 通式(IA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应,得到通式(I)的化合物,

[0514] 其中:

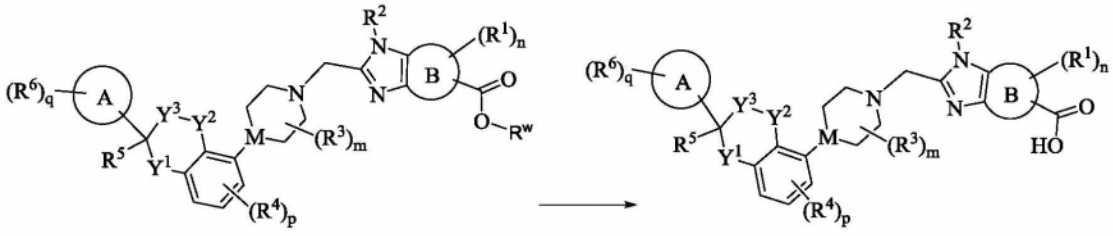
[0515] R^w为C_{1-6}烷基;

[0516] ----- 、环B、M、Y^1、Y^2、Y^3、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(I)中所定义。

[0517] 方案十三

[0518] 本公开通式(II)所示的化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映

异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

[0519] 

(IIA) (II)

[0520] 通式(IIA)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应，得到通式(II)的化合物

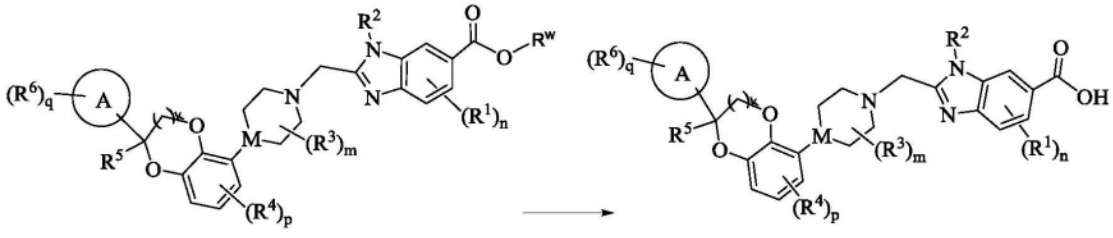
[0521] 其中：

[0522] R^w为C_{1-6}烷基；

[0523] 环B、M、Y^1、Y^2、Y^3、环A、R^1至R^6、n、m、p和q如通式(II)中所定义。

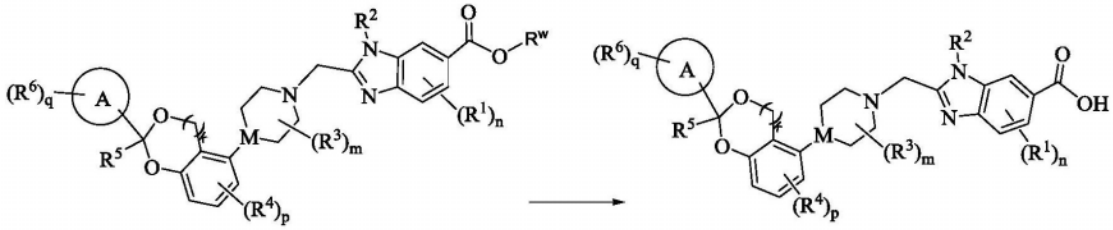
[0524] 方案十四

[0525] 本公开通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(III-1A) (III-1)

[0526] 或



(III-2A) (III-2)

[0527] 通式(III-1A)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应，得到通式(III-1)的化合物，或者，

[0528] 通式(III-2A)的化合物在碱性试剂存在下发生水解反应，得到通式(III-2)的化合物，

[0529] 其中：

[0530] R^w为C_{1-6}烷基；

[0531] M、环A、R^1至R^6、k、n、m、p和q如通式(III-1)或(III-2)中所定义。

[0532] 上述合成方案中碱性试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠和叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂一水合物、氢氧化锂和氢氧化钾；优选氢氧化锂或氢氧化锂一水合物。

[0533] 上述合成方案的反应优选在溶剂中进行,所用溶剂包括但不限于:乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

具体实施方式

[0534] 以下结合实施例用于进一步描述本公开,但这些实施例并非限制着本公开的范围。

[0535] 缩写:

[0536] 1、“Ts”指对甲苯磺酰基;

[0537] 2、“Tf”指三氟甲磺酰基。

[0538] 实施例

[0539] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移(δ)以10^{-6}(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜($DMSO\text{-}d_6$)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0540] MS的测定用FINNIGAN LCQAd(ESI)质谱仪(生产商:Thermo,型号:Finnigan LCQ advantage MAX)。

[0541] 高效液相色谱法(HPLC)分析使用Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD和Waters HPLC e2695-2489高效液相色谱仪。

[0542] 手性HPLC分析测定使用Agilent 1260DAD高效液相色谱仪。

[0543] 高效液相制备使用Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP和Gilson-281制备型色谱仪。

[0544] 手性制备使用Shimadzu LC-20AP制备型色谱仪。

[0545] CombiFlash快速制备仪使用Combiflash Rf200(TELEDYNE ISCO)。

[0546] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm～0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm～0.5mm。

[0547] 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶200～300目硅胶为载体。

[0548] 激酶平均抑制率及IC_{50}值的测定用NovoStar酶标仪(德国BMG公司)。

[0549] 本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自ABCR GmbH&Co.KG,Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

[0550] 实施例中无特殊说明,反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

[0551] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0552] 氢气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0553] 加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或HC2-SS型氢化仪。

[0554] 氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作3次。

[0555] 微波反应使用CEM Discover-S 908860型微波反应器。

[0556] 实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

[0557] 实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃～30℃。

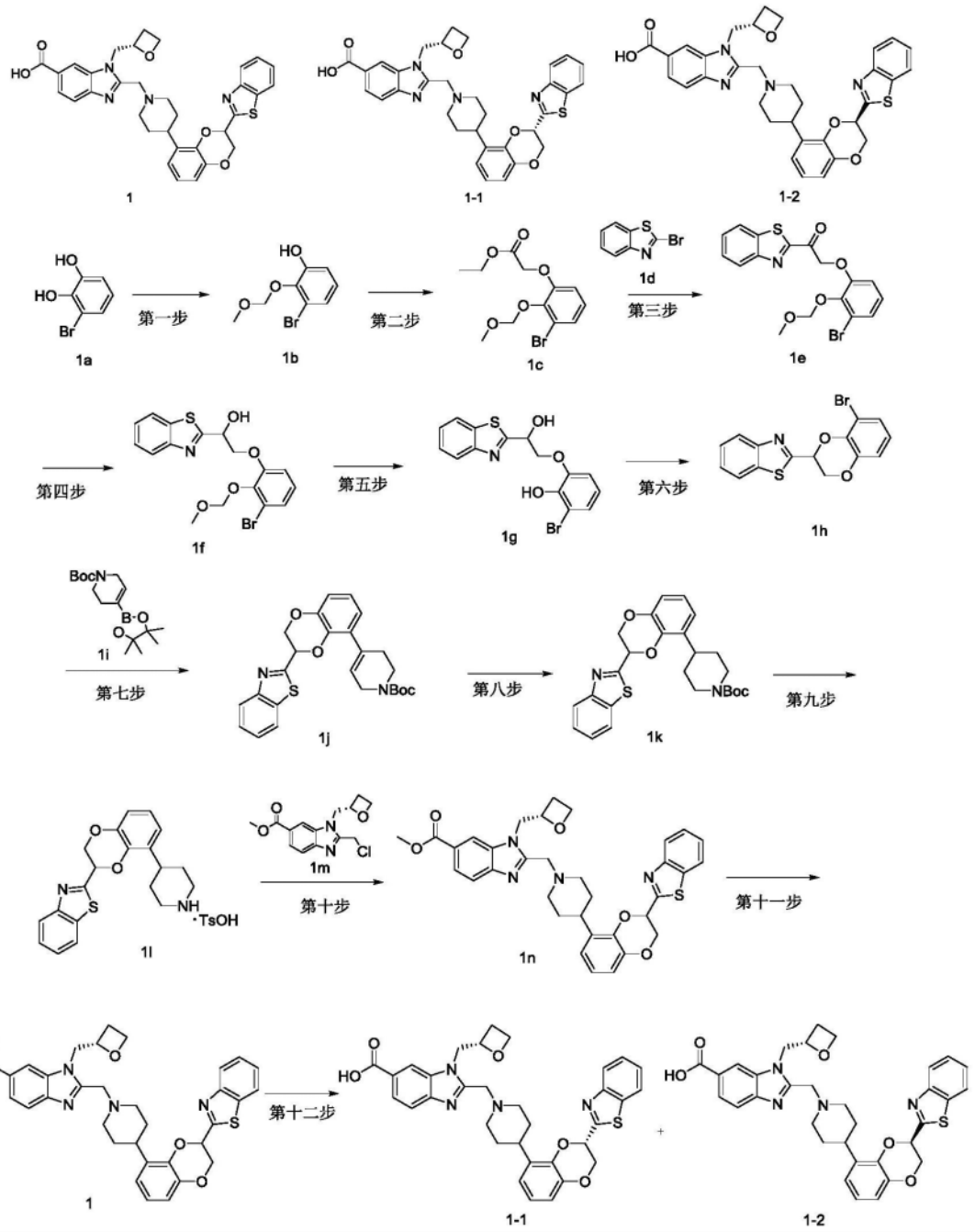
[0558] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷/甲醇体系,B:正己烷/乙酸乙酯体系,C:正己烷/二氯甲烷体系,D:乙酸乙酯/二氯甲烷/正己烷,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

[0559] 实施例1

[0560] 2-((4-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)1

[0561] 2-((4-((S)-3-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸1-12-((4-((R)-3-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)

[0562] 甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸1-2

[0563] 

[0564] 第一步

[0565] 3-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯酚1b

[0566] 将化合物3-溴苯-1,2-二醇1a(49.8g,263.48mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)溶于600mL二氯甲烷中,搅拌下加入N,N-二异丙基乙胺(51.0g,394.60mmol,65.21ml),冰浴下滴加溴甲基甲基醚(30.0g,240.0mmol,19.59mL,阿达玛斯试剂有限公司),室温搅拌2小时,加入200mL水洗涤,有机相无水硫酸钠干燥,浓缩有机相,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物1b(26.65g,产率:43.39%)。

[0567] MS m/z(ESI):232.0[M-1]

[0568] 第二步

[0569] 2-(3-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙酸乙酯1c

[0570] 将化合物1b(3.02g,12.95mmol)溶于10mL二甲亚砜,加入溴乙酸乙酯(2.16g,12.93mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),碳酸钾(1.79g,12.95mmol,韶远科技有限公司),升温至95℃反应21小时。加水20mL搅拌,乙酸乙酯萃取(20mL×3),饱和食盐水洗涤(20mL),无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂得到标题化合物1c(3.5g,产率:84.63%)。

[0571] 第三步

[0572] 1-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-(3-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙烷-1-酮1e

[0573] 将化合物1c(957mg,2.99mmol)溶于10mL四氢呋喃中,氮气保护下,冷却至-78℃,滴入正丁基锂(384mg,5.99mmol,阿达玛斯试剂有限公司),继续反应1.5小时,将2-溴苯并噻唑1d(1.20g,5.60mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)加入反应瓶中,反应1小时后。用10mL饱和氯化铵溶液淬灭反应,60mL乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤(20mL),有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物1e(1.20g,产率:98.02%)。

[0574] MS m/z(ESI):409.0[M+1]。

[0575] 第四步

[0576] 1-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-(3-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯氧基)乙烷-1-醇1f

[0577] 将化合物1e(600mg,1.46mmol)溶于20mL乙醇中,冰浴下加入硼氢化钠(55.84mg,1.46mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),搅拌10分钟。加水20mL搅拌,乙酸乙酯萃取(20mL×3),饱和食盐水洗涤(20mL),无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂得到标题化合物1f(570mg,产率:94.53%)。

[0578] 第五步

[0579] 2-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-羟基乙氧基)-6-溴苯酚1g

[0580] 将化合物1f(570mg,1.39mmol)溶于80mL二氯甲烷中,冰浴下加入20mL氯化氢的二氧六环溶液(4mmol/mL),搅拌半小时,浓缩有机相,加15mL正己烷和乙酸乙酯(V:V=5:1)的混合溶液,打浆,过滤得标题化合物1g(503mg,产率:98.95%)。

[0581] 第六步

[0582] 2-(8-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-2-基)苯并[d]噻唑1h

[0583] 将化合物1g(350mg,0.95mmol)溶于25mL四氢呋喃中,加入三苯基膦(375mg,1.43mmol,中国医药集团上海化学试剂有限公司),冰浴下滴加偶氮二甲酸二异丙酯(289mg,1.43mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),继续反应1小时,反应液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物1h(248mg,产率:74.52%)。

[0584] MS m/z(ESI):349.0[M+1]。

[0585] 第七步

[0586] 4-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢哌啶

[0587] -1(2H)-甲酸叔丁酯1j

[0588] 化合物1h(220mg,0.63mmol)溶于1,4-二氧六环(20mL),加入3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧羰基-1-硼酸频哪醇酯1i(215mg,0.69mmol),碳酸钠(134mg,1.26mmol),四(三苯基膦)钯(73mg,63μmol),水(4mL),氮气保护下,加热至90℃,搅拌4小时。冷至室温,浓缩后用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化得到标题化合物1j(230mg,产率:80.79%)。

[0589] MS m/z(ESI):451.1[M+1]。

[0590] 第八步

[0591] 4-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯1k

[0592] 化合物1j(230mg,0.51mmol)溶于乙酸乙酯(20mL),加入10％钯碳(138mg,0.30mmol),在室温下,一个大气压氢气下氢化3小时,过滤,滤液浓缩得粗品标题化合物1k(230mg),产物不经纯化直接用于下步反应。

[0593] MS m/z(ESI):453.0[M+1]。

[0594] 第九步

[0595] 2-(8-(哌啶-4-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-2-基)苯并[d]噻唑4-甲基苯磺酸盐1l

[0596] 将化合物1k(220mg,0.48mmol)溶于10mL二氯甲烷中,加入2mL三氟乙酸,室温搅拌10分钟,减压浓缩得到粗品标题化合物1l(170mg),产物不经纯化直接用于下一步。

[0597] MS m/z(ESI):353.1[M+1]。

[0598] 第十步

[0599] 2-((4-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(非对映异构体的混合物)1n

[0600] 将化合物1l(170mg,0.48mmol)溶于20mL乙腈中,加入化合物(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯1m(143mg,0.48mmol,采用专利申请WO2018109607A1中说明书第69页的中间体23公开的方法制备而得),加入碳酸钾(670mg,4.8mmol),加热至50℃搅拌5小时。冷至室温,反应液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题非对映异构体的混合物1n(220mg,产率:74.24％)。

[0601] MS m/z(ESI):611.2[M+1]。

[0602] 第十一步

[0603] 2-((4-(-3-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)1

[0604] 将化合物1n(20mg,0.032mmol)溶于5mL乙腈和四氢呋喃(V:V＝1:1)的混合溶剂中,室温下加入氢氧化锂一水合物(5.5mg,0.13mmol)和1mL水,40℃反应16小时。冷至室温,用5％柠檬酸水溶液调节pH到6～7,乙酸乙酯萃取(20mL×2),合并有机层浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化后,得到粗品标题非对映异构体的混合物1(20mg)。

[0605] 第十二步

[0606] 2-((4-((S)-3-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸1-1

[0607] 2-((4-((R)-3-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸1-2

[0608] 将化合物1(20mg,0.032mmol)进行手性分离柱制备,减压浓缩,得到标题化合物1-1(6mg,产率:30.70％)和标题化合物1-2(6mg,产率:30.70％)。

[0609] 化合物1-1：

[0610] 手性HPLC分析:保留时间3.859分钟,手性纯度:99％(色谱柱:(分离条件:CHIRALPAK IE 150*4.6mm,5μm;流动相已烷/EtOH(0.1％DEA+0.1TFA)＝20/80(V/V))

[0611] MS m/z(ESI):597.2[M+1]。

[0612] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.46(s,1H),8.25(s,1H),8.18(d,1H),8.06(d,1H),7.81(d,1H),7.61(d,1H),7.54-7.58(m,1H),7.46-7.49(m,1H),6.85-6.87(m,2H),6.75-6.76(m,1H),5.31-5.34(m,1H),5.08-5.13(m,1H),4.78-4.83(m,1H),4.64-4.68(m,2H),4.47-4.53(m,2H),4.36-4.39(m,1H),3.96-3.98(m,1H),3.80-3.83(m,1H),2.93-3.07(m,3H),2.68-2.71(m,1H),2.20-2.35(m,2H),1.92-1.98(m,2H),1.65-1.80(m,2H)。

[0613] 化合物1-2：

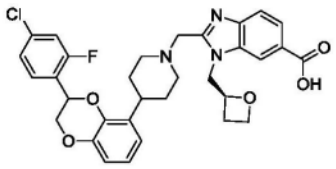
[0614] 手性HPLC分析:保留时间2.999分钟,手性纯度:99％(色谱柱:(分离条件:CHIRALPAK IE 150*4.6mm,5μm;流动相已烷/EtOH(0.1％DEA+0.1TFA)＝20/80(V/V))

[0615] MS m/z(ESI):597.2[M+1]。

[0616] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.46(s,1H),8.25(s,1H),8.18(d,1H),8.06(d,1H),7.81(d,1H),7.61(d,1H),7.54-7.59(m,1H),7.46-7.48(m,1H),6.85-6.87(m,2H),6.75-6.76(m,1H),5.31-5.35(m,1H),5.08-5.14(m,1H),4.78-4.83(m,1H),4.64-4.68(m,2H),4.47-4.53(m,2H),4.36-4.39(m,1H),3.96-3.98(m,1H),3.80-3.83(m,1H),2.93-3.07(m,3H),2.68-2.71(m,1H),2.20-2.34(m,2H),1.92-1.98(m,2H),1.65-1.80(m,2H)。

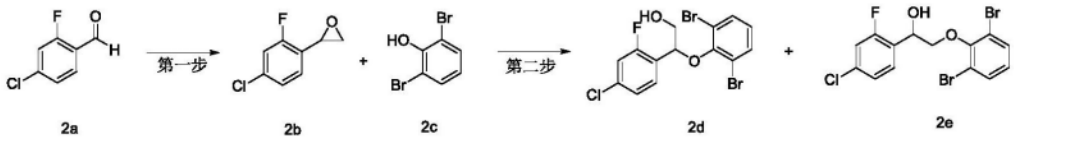
[0617] 实施例2

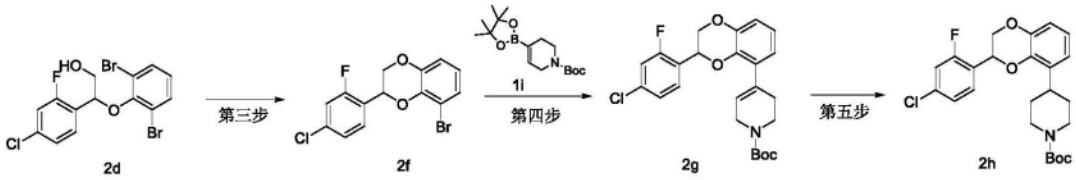
[0618] 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)2

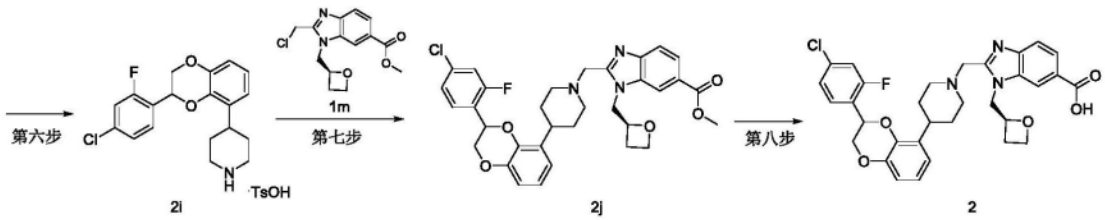


2

[0619]







[0620] 第一步

[0621] 2-(4-氯-2-氟苯基)环氧乙烷2b

[0622] 将叔丁醇钾(1.70g,15.14mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)加到四氢呋喃(30mL)中,冰浴下加入三甲基碘化锍(3.09g,15.14mmol,阿达玛斯试剂有限公司),搅拌5分钟。加入4-氯-2-氟苯甲醛2a(2.0g,12.61mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),过滤,乙酸乙酯稀释(80ml),饱和氯化铵水溶液洗涤(30mL×2),饱和食盐水洗涤(30mL×2),无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物2b(650mg,产率:29.9%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.05-7.13(m,3H),4.01-4.15(m,1H),3.17(dd,1H),3.75(dd,1H)。

[0623] 第二步

[0624] 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-(2,6-二溴苯氧基)乙醇2d

[0625] 1-(4-氯-2-氟苯基)-2-(2,6-二溴苯氧基)乙醇2e

[0626] 将化合物2b(520mg,3.01mmol),2,6-二溴苯酚2c(759mg,3.01mmol,梯希爱(上海)化成工业发展有限公司)混合后,加入甲醇钠(16mg,0.30mmol,阿达玛斯试剂有限公司),130℃下搅拌2小时。降温后,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物2d(210mg,产率:16.4%)和化合物2e(140mg,产率:10.9%)。

[0627] 2d MS m/z(ESI):422.9[M-1]。

[0628] 2d ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.69(t,1H),7.63(d,2H),7.40(dd,1H),7.35(dd,1H),7.00(t,1H),5.59(t,1H),5.02(t,1H),3.98-4.03(m,1H),3.81-3.90(m,1H)。

[0629] 2e ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.64(d,2H),7.62(t,1H),7.39(dd,1H),7.32(dd,1H),7.02(t,1H),5.82-6.01(m,1H),5.28(t,1H),4.07-4.12(m,1H),3.95-4.00(m,1H)。

[0630] 第三步

[0631] 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷2f

[0632] 将化合物2d(595mg,1.40mmol)溶于无水甲苯(8mL)中,依次加入S-1,1'-联-2-萘酚(159mg,0.55mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),碘化亚铜(52mg,0.27mmol,中国医药集团上海化学试剂有限公司),碳酸铯(912mg,2.80mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),加热至回流,搅拌18小时。降温,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物2f(380mg,产率:78.9%)。

[0633] MS m/z(ESI):343.1[M-1]。

[0634] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.57(dd,1H),7.54(t,1H),7.43(dd,1H),7.19(dd,1H),6.98(dd,1H),6.85(t,1H),5.58(dd,1H),4.51(dd,1H),4.20(dd,1H)。

[0635] 第四步

[0636] 4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)

[0637] -5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯2g

[0638] 将化合物2f(354mg,1.03mmol),化合物1i(350mg,1.13mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)溶于24mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液中,加入碳酸钠(218mg,2.06mmol),四(三苯基膦)钯(119mg,1.03mmol),氮气保护下,在90℃搅拌4小时。冷至室温,过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物2g(410mg,产率:89.2%)。

[0639] MS m/z(ESI):390.1[M-55]。

[0640] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.39(t,1H),7.19-7.23(m,1H),7.15(dd,1H),6.83-6.89(m,2H),6.77-6.81(m,1H),5.76-5.91(m,1H),5.32-5.46(m,1H),5.41(dd,1H),3.99-4.08(m,2H),3.97(dd,1H),3.43-3.69(m,2H),2.40-2.63(m,2H),1.47(s,9H)。

[0641] 第五步

[0642] 4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0643] 2h

[0644] 将化合物2g(220mg,0.49mmol)溶于乙酸乙酯(10mL)和1,2-二氯苯(0.5mL,梯希爱(上海)化成工业发展有限公司),加入10%钯碳(50mg,0.47mmol),在室温下,一个大气压氢气下氢化1小时,过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物2h(178mg,产率:80.5%)。MS m/z(ESI):392.1[M-55]。

[0645] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.40(t,1H),7.21-7.24(m,1H),7.16(dd,1H),6.82-6.88(m,1H),6.76-6.81(m,2H),5.35-5.45(m,1H),4.40(dd,1H),4.09-4.33(m,2H),3.96(dd,1H),2.99-3.11(m,1H),2.67-2.90(m,2H),1.72-1.91(m,2H),1.58-1.69(m,2H),1.46(s,9H)。

[0646] 第六步

[0647] 4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶对甲苯磺酸盐2i

[0648] 将化合物2h(178mg,0.40mmol)溶于乙酸乙酯(5mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物(189mg,0.99mmol),60℃搅拌2小时。冷至室温,减压浓缩后得到粗品标题产物2i(206mg),产物不经纯化直接用于下步反应。

[0649] MS m/z(ESI):348.1[M+1]。

[0650] 第七步

[0651] 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(非对映异构体的混合物)2j

[0652] 将化合物1m(175mg,0.59mmol),2i(206mg,0.59mmol)溶于乙腈(10mL),加入碳酸钾(410mg,2.97mmol),60℃下搅拌3小时。过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题非对映异构体的混合物2j(207mg,产率:57.7%)。

[0653] MS m/z(ESI):606.2[M+1]。

[0654] 第八步

[0655] 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)2

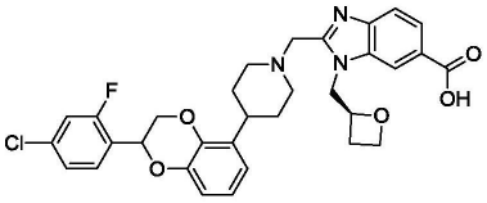
[0656] 化合物2j(206mg,0.34mmol)溶于18mL乙腈和水(V/V=5:1)的混合溶液中,加入氢氧化锂一水合物(71mg,1.69mmol),40℃下搅拌18小时。冷却至室温,加入柠檬酸水溶液(1M)调pH至5~6,乙酸乙酯萃取(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,所得残余物用高效液相制备(色谱柱:Boston Phlex C18 150*30mm,5μm;流动相1:水(含10mmol/L的碳酸氢

铵);流动相2:乙腈;15分钟梯度:30%-50%,流速:30mL/min)纯化,得到标题非对映异构体的混合物2(120mg,产率:59.6%)。MS m/z(ESI):592.1[M+1]。

[0657] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.42-12.97(brs,1H),8.20-8.28(m,1H),7.74-7.83(m,1H),7.61(d,1H),7.55-7.58(m,1H),7.48-7.54(m,1H),7.38-7.44(m,1H),6.70-6.90(m,3H),5.40-7.49(m,1H),5.01-5.13(m,1H),4.72-4.84(m,1H),4.59-4.67(m,1H),4.39-4.51(m,2H),4.31-4.38(m,1H),4.04-4.13(m,1H),3.86-3.95(m,1H),3.71-3.79(m,1H),2.91-3.01(m,1H),2.77-2.88(m,2H),2.61-2.72(m,1H),2.33-2.44(m,1H),2.07-2.25(m,2H),1.73-1.81(m,1H),1.63-1.73(m,2H),1.54-1.63(m,1H)。

[0658] 实施例3

[0659] 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)3

[0660] 

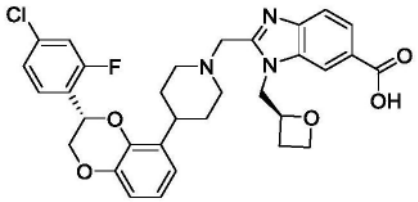
3

[0661] 采用实施例2的合成路线,将第三步原料2d替换为1-(4-氯-2-氟苯基)-2-(2,6-二溴苯氧基)乙醇2e,制得标题非对映异构体的混合物3(7mg,产率:23.9%)。MS m/z(ESI):592.2[M+1]。

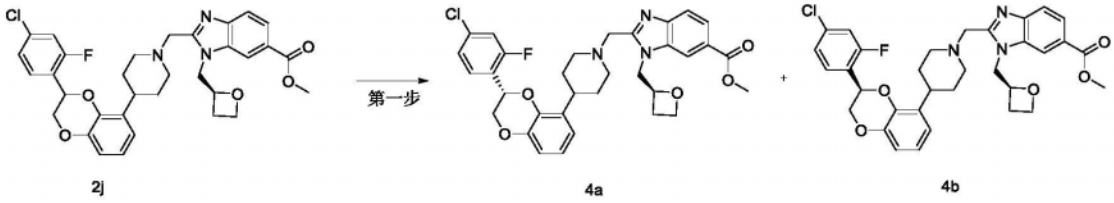
[0662] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.56-12.77(brs,1H),8.23-8.31(m,1H),7.75-7.83(m,1H),7.59-7.67(m,1H),7.44-7.58(m,2H),7.34-7.42(m,1H),6.70-6.95(m,3H),5.38-7.47(m,1H),5.05-5.14(m,1H),4.75-4.86(m,1H),4.62-4.70(m,1H),4.45-4.60(m,2H),4.33-4.42(m,1H),4.09-4.18(m,1H),3.88-3.98(m,1H),3.73-3.83(m,1H),2.96-3.05(m,1H),2.78-2.93(m,2H),2.66-2.77(m,1H),2.41-2.45(m,1H),2.13-2.29(m,2H),1.51-1.81(m,4H)。

[0663] 实施例4

[0664] 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸4

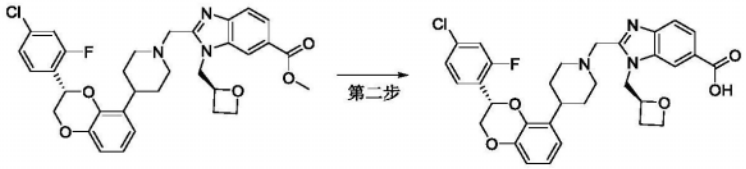
[0665] 

4



2j 4a 4b

[0666]



4a 4

[0667] 第一步

[0668] 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯4a2-((4-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯4b

[0669] 将化合物2j(830mg,1.37mmol)进行手性制备(分离条件:CHIRALPAK IG 250*20mm,5μm(带保护柱);流动相:己烷/EtOH(0.1%DEA)=70/30(V/V),流速:20mL/min),收集其相应组分,减压浓缩,得到标题产物(415mg,产率:47.6%)和(340mg,产率:39%)。

[0670] 单一构型化合物4a(415mg,产率:47.6%)(较短保留时间):

[0671] MS m/z(ESI):606.0[M+1]。

[0672] 手性制备:保留时间13.653分钟。

[0673] 单一构型化合物4b(340mg,产率:39%)(较长保留时间):

[0674] MS m/z(ESI):606.0[M+1]。

[0675] 手性制备:保留时间16.422分钟。

[0676] 第二步

[0677] 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸4

[0678] 将4a(415mg,0.68mmol)溶于36mL乙腈和水(V:V=6:1)的混合溶剂中,加入氢氧化锂一水合物(145mg,3.46mmol),40℃搅拌18小时。反应液冷却至室温,柠檬酸水溶液(1M)调pH至5~6,乙酸乙酯(30mL×3)萃取,有机相减压浓缩后用高效液相色谱法(Gilson281,色谱柱:Boston Phlex C18 150*30mm,5μm;流动相1:水(含10mmol/L的碳酸氢铵);流动相2:乙腈;15分钟梯度:30%-50%,流速:30mL/min)纯化,得到标题产物4(310mg,产率:76.46%)。

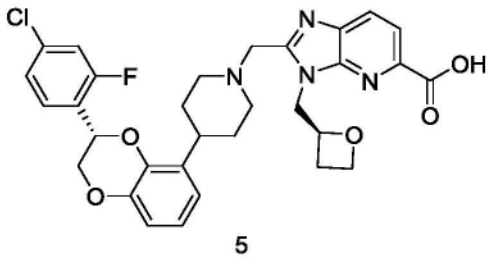
[0679] MS m/z(ESI):592.2[M+1]。

[0680] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.42-12.97(brs,1H),8.20-8.28(m,1H),7.74-7.83(m,1H),7.61(d,1H),7.55-7.58(m,1H),7.48-7.54(m,1H),7.38-7.44(m,1H),6.70-6.90(m,3H),5.40-7.49(m,1H),5.01-5.13(m,1H),4.72-4.84(m,1H),4.59-4.67(m,1H),4.39-4.51(m,2H),4.31-4.38(m,1H),4.04-4.13(m,1H),3.86-3.95(m,1H),3.71-3.79(m,1H),

2.91-3.01(m,1H),2.77-2.88(m,2H),2.61-2.72(m,1H),2.33-2.44(m,1H),2.07-2.25(m,2H),1.73-1.81(m,1H),1.63-1.73(m,2H),1.54-1.63(m,1H)。

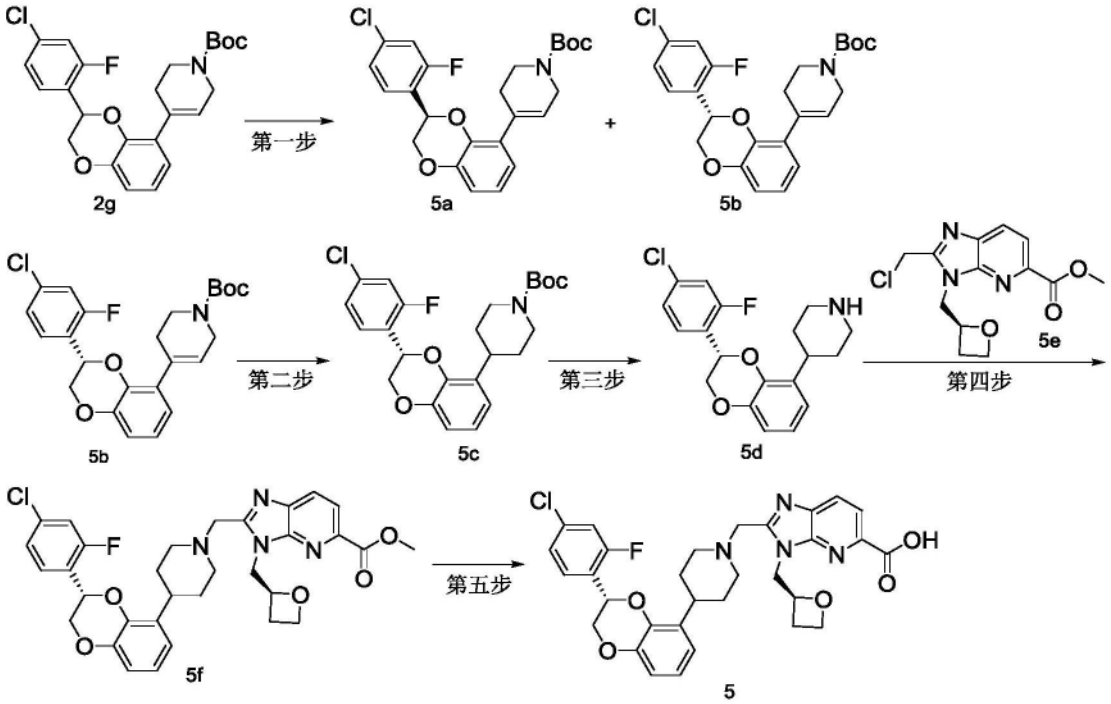
[0681] 实施例5

[0682] 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸5



5

[0683]



[0684] 第一步

[0685] (R)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯5a

[0686] (S)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯5b

[0687] 将化合物2g(3.50g,7.85mmol)进行手性制备(分离条件:DAICEL CHIRALPAK® AD手性制备柱,250*25mm,10μm;流动相:Supercritical CO_2:ETOH(+0.1%DEA)=85:15(V/V),流速:70mL/min),收集其相应组分,减压浓缩,得到标题产物(1.62g,收率:46.2%)和(1.65g,收率:47.1%)。

[0688] 单一构型化合物5a(1.62g,收率:46.2%)(较短保留时间):

[0689] MS m/z(ESI):389.9[M-55]。

[0690] 手性HPLC分析:保留时间2.072分钟,手性纯度:98.76%(色谱柱:DAICEL CHIRALPAK®AD-3 100*3mm,3μm;流动相:Supercritical CO_2:ETOH(+0.1%DEA)=95:5~

60:40(V/V)。

[0691] 单一构型化合物5b(1.65g,收率:47.1%)(较长保留时间):

[0692] MS m/z(ESI):389.9[M-55]。

[0693] 手性HPLC分析:保留时间2.348分钟,手性纯度:98.44%(色谱柱:DAICEL CHIRALPAK®AD-3 100*3mm,3μm;流动相:Supercritical CO_2:ETOH(+0.1% DEA)=95:5~60:40(V/V)。

[0694] 第二步

[0695] (S)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯5c

[0696] 将5b(600mg,1.35mmol)溶于13.2mL乙酸乙酯和1,2-二氯苯(V:V=10:1)的混合溶液中,加入钯/碳(300mg,10%),氢气置换三次,室温搅拌反应1小时,垫硅藻土过滤,滤液减压浓缩后用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化得到标题化合物5c(530mg,产率:87.9%)。

[0697] MS m/z(ESI):392.0[M-55]。

[0698] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.43(t,1H),7.25(dd,1H),7.18(dd,1H),6.89(t,1H),6.85-6.80(m,2H),5.44(dd,1H),4.43(dd,1H),4.24(brs,2H),3.99(dd,1H),3.11-3.05(m,1H),2.81(brs,2H),1.88(d,1H),1.80(d,1H),1.67-1.62(m,2H),1.49(s,9H)。

[0699] 第三步

[0700] (S)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶5d

[0701] 化合物5c(530mg,1.18mmol)溶于二氯甲烷(10mL),0℃下加入三氟乙酸(1mL),0℃到室温搅拌反应2小时。浓缩,向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL),用乙酸乙酯萃取(30mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到粗品标题化合物5d(411mg),产物不经纯化直接用于下步反应。

[0702] 第四步

[0703] 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯5f

[0704] 化合物5d(411mg,1.18mmol),化合物(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-碳酸甲酯5e(350mg,1.18mmol,采用专利申请WO2018109607A1中说明书第72页的中间体27公开的方法制备而得)溶于乙腈(40mL),加入碳酸钾(441mg,3.19mmol),加热到70℃,搅拌反应3小时。减压浓缩后用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化得到标题化合物5f(710mg,产率:98.9%)。

[0705] MS m/z(ESI):607.2[M+1]。

[0706] 第五步

[0707] 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸5

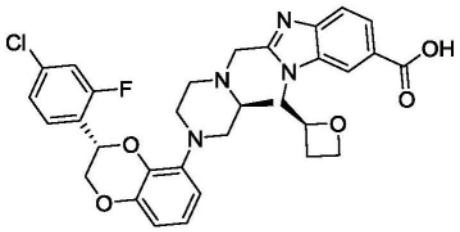
[0708] 化合物5f(710mg,1.17mmol)溶于54mL乙腈,四氢呋喃和水(V:V:V=5:3:1)的混合溶剂中,加入氢氧化锂一水合物(246mg,5.86mmol),40℃搅拌反应1小时。冷却至室温,柠檬酸水溶液(1M)调pH至5~6,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,合并有机相,减压浓缩后用高效液相色谱法(Waters-2545,色谱柱:SharpSil-T,30*50mm,5μm;流动相A:水(含10mmol/L的碳酸氢铵);流动相B:乙腈;15分钟梯度:36%-49%,流速:30mL/min)纯化,得到标题产物5

(620mg,产率:89.4%)。MS m/z(ESI):593.1[M+1]。

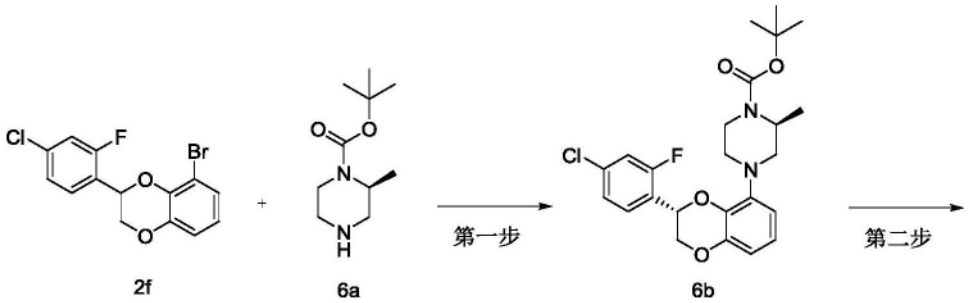
[0709] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.96(d,1H),7.89(d,1H),7.57(dd,1H),7.53(t,1H),7.43(dd,1H),6.86-6.78(m,3H),5.47(dd,1H),5.17-5.12(m,1H),4.81(dd,1H),4.67(dd,1H),4.50-4.42(m,2H),4.37-4.33(m,1H),4.10(dd,1H),3.96(d,1H),3.84(d,1H),2.96(d,1H),2.91-2.82(m,2H),2.70-2.63(m,1H),2.49-2.43(m,1H),2.23-2.16(m,2H),1.79-1.70(m,3H),1.65-1.56(m,1H)。

[0710] 实施例6

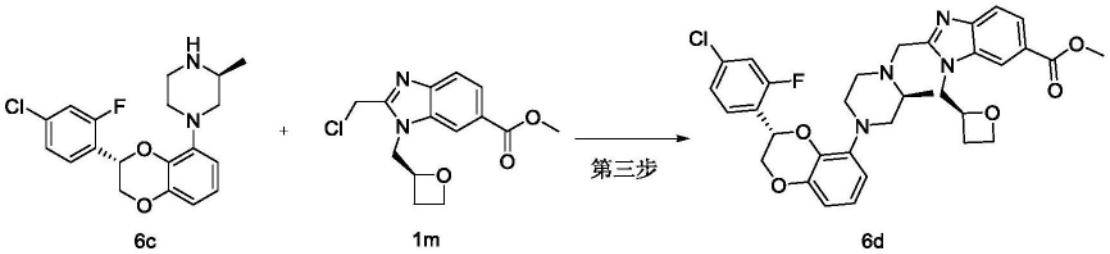
[0711] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸6

[0712] 

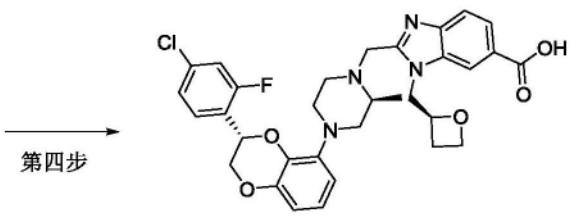
6



2f 6a 6b

[0713] 

6c 1m 6d



6

[0714] 第一步(S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-

5-基)-2-甲基哌嗪

[0715] -1-甲酸叔丁酯6b

[0716] 化合物2f(260mg,0.76mmol)和(S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯6a(152mg,0.76mmol,韶远科技有限公司)溶于10mL1,4-二氧六环中,加入甲磺酸(2-二环己基膦-2",6"-二异丙氧基-1,1"-联苯基)(2"-氨基-1,1"-联苯-2-基)钯(II)(27mg,0.03mmol,毕得科技有限公司)和碳酸铯(493mg,1.51mmol,韶远科技有限公司),氮气环境下,加热至90℃搅拌10小时。反应液冷却至室温,过滤,有机相减压浓缩后用高效液相色谱法(色谱柱:Boston Phlex Prep C18 150*30mm,5μm;流动相1:水(含10mmol/L的碳酸氢铵);流动相2:乙腈;15分钟梯度:75%-95%,流速:30mL/min)纯化,得到标题产物6b(10mg,产率:3%)。

[0717] MS m/z(ESI):463.1[M+1]。

[0718] 第二步

[0719] (S)-1-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3-甲基哌嗪6c

[0720] 将化合物6b(8mg,0.017mmol)溶于5mL二氯甲烷中,0℃下加入0.5mL三氟乙酸,在此温度下继续搅拌2小时。反应液升至室温,减压浓缩,得到标题产物6c(8mg,产率:97.1%)。

[0721] MS m/z(ESI):363.1[M+1]。

[0722] 第三步

[0723] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯6d

[0724] 将化合物6c(8mg,0.022mmol)和化合物1m(7mg,0.023mmol)溶于3mL乙腈中,室温下加入碳酸钾(20mg,0.145mmol,韶远科技有限公司),升温至70℃反应3小时。反应液冷却至室温,减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物6d(13mg,产率:94.9%)。

[0725] MS m/z(ESI):621.2[M+1]。

[0726] 第四步

[0727] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸6

[0728] 将化合物6d(13mg,0.021mmol)溶于3mL乙腈中,加入0.6mL水和氢氧化锂一水合物(8mg,0.19mmol,韶远科技有限公司),升温至40℃反应6小时。反应液冷却后加柠檬酸(2.5M)调pH值至5-6,减压浓缩,用高效液相色谱法(色谱柱:SharpSil-T Prep C18 50*30mm,5μm;流动相1:水(含10mmol/L的碳酸氢铵)纯化所得残余物;流动相2:乙腈;17分钟梯度:30%-47%,流速:30mL/min)纯化,得到标题产物6(10mg,产率:78.7%)。

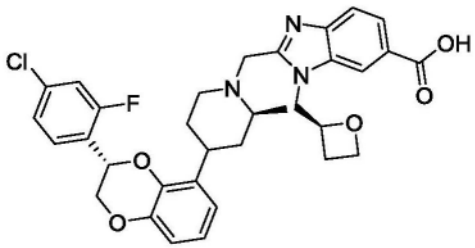
[0729] MS m/z(ESI):607.2[M+1]。

[0730] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.19(s,1H),7.78-7.80(dd,1H),7.55-7.60(m,3H),7.42-7.45(dd,1H),6.76-6.80(t,1H),6.58-6.60(dd,1H),6.48-6.51(dd,1H),5.41-5.43(dd,1H),5.13-5.18(m,1H),4.67-4.77(m,2H),4.44-4.49(m,2H),4.32-4.35(d,1H),4.25-

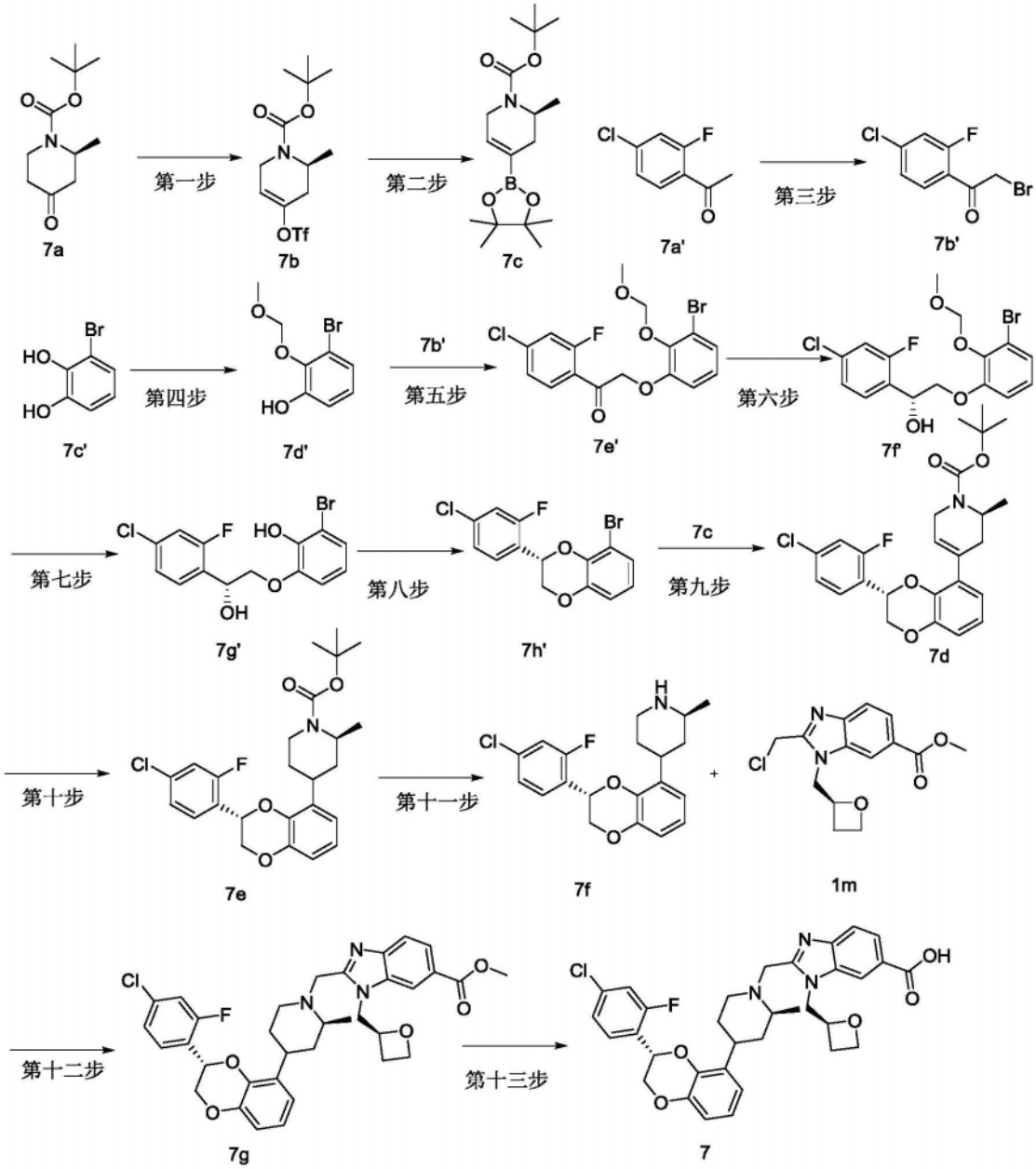
4.29(m,1H),4.07-4.11(dd,1H),3.59-3.62(d,1H),3.32-3.34(d,1H),3.02-3.05(d,1H),2.78-2.82(m,1H),2.64-2.69(m,3H),2.35-2.41(m,3H),1.09-1.10(d,3H)。

[0731] 实施例7

[0732] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸7

[0733] 

7

[0734] 

[0735] 第一步

[0736] (S)-2-甲基-4-(((三氟甲磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯7b

[0737] 化合物(S)-2-甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯7a(5g,23.44mmol,南京药石科技股份有限公司)溶于50mL四氢呋喃中,氮气保护下,冷却至-78℃,滴入双三甲基硅基胺基锂(4.31g,25.76mmol,毕得科技有限公司),继续反应半小时,加入N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(9.21g,25.78mmol,韶远科技有限公司),反应2小时后。用50mL饱和氯化铵淬灭反应,60mL乙酸乙酯萃取,有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物7b(8g,产率:98.8%)。

[0738] 第二步(S)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢哌啶-1(2H)-甲酸叔丁酯7c

[0739] 将化合物7b(7.5g,21.72mmol)和联硼酸频那醇酯(6.6g,25.99mmol,韶远科技有限公司)溶于100mL1,4-二氧六环中,再加入1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)

(1.9g,2.60mmol)和乙酸钾(6.4g,65.20mmol,泰坦科技有限公司),氮气置换3次,加热至80℃反应16小时。减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物7c(6.0g,产率:85%)。

[0740] 第三步

[0741] 2-溴-1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮7b'

[0742] 化合物1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮7a'(46.51g,269mmol,韶远科技有限公司)溶于400mL四氢呋喃,再将10mL三溴吡啶嗡盐(88g,275mmol,韶远科技有限公司)的四氢呋喃悬浊液加入到上述体系中,室温下反应2小时。反应液冷却至室温,过滤,滤液用50mL乙酸乙酯稀释,50mL水洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤后旋干,所得固体用11mL乙酸乙酯和正己烷(V:V=1:10)混合溶液打浆,过滤,滤饼减压干燥,得到标题产物7b'(64.6g,产率:95%)。

[0743] 第四步

[0744] 3-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯酚7d'

[0745] 将3-溴苯-1,2-二醇7c'(50g,264mmol,上海毕得科技有限公司)溶于1000mL二氯甲烷中,0℃下加入溴代甲氧基甲烷(33g,264mmol,上海泰坦科技有限公司),在此温度下继续搅拌2小时。加入200mL水洗涤,有机相干燥旋干,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物7d'(25g,产率:40.5%)。MS m/z(ESI):233.0[M+1]。

[0746] 第五步

[0747] 2-(3-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯氧基)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮7e'

[0748] 将化合物7d'(37.5g,103mmol)和化合物7b'(30.5g,103mmol)溶于200mL乙腈中,室温下加入碳酸钾(28.5g,206mmol,韶远科技有限公司),升温至室温反应2小时。减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物7e'(36g,产率:86.6%)。

[0749] 第六步

[0750] (R)-2-(3-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯氧基)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮7f'

[0751] 将化合物7e'(5g,12.4mmol)溶于60mL四氢呋喃中,氮气环境下,加入硼烷二甲硫醚络合物(1.23mg,16.2mmol,上海泰坦科技有限公司),升温至40℃,分批加入二苯基-[(2R)-吡咯啉-2-基]甲醇,45℃反应3小时。加入5mL甲醇淬灭反应,再加入50mL水和60mL乙酸乙酯萃取,使用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,减压浓缩,得到标题产物7f'(5g,产率:99.5%)。

[0752] 第七步

[0753] (R)-2-溴-6-(2-(4-溴-2-氟苯基)-2-羟基乙氧基)苯酚7g'

[0754] 将化合物7f'(5g,12.3mmol)溶于100mL二氯甲烷和盐酸二氧六环(V:V=4:1)的混合溶液中,升温至35℃反应2小时,分批加入二苯基-[(2R)-吡咯啉-2-基]甲醇,35℃反应2小时。减压浓缩,加入50mL水和60mL乙酸乙酯萃取,是用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,减压浓缩,得到标题产物7g'(4g,产率:89.7%)。MS m/z(ESI):358.9[M-1]。

[0755] 第八步

[0756] (S)-8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷7h'

[0757] 将化合物7g'(4g,11.1mmol)溶于60mL四氢呋喃中,氮气环境下,加入三苯基膦

(4.35g,16.6mmol,国药集团上海化学试剂有限公司),冰浴下滴入偶氮二甲酸二异丙酯(3.36g,16.6mmol,韶远科技有限公司),此温度下反应0.5小时。减压浓缩,加入50mL水和60mL乙酸乙酯萃取,有机相干燥,过滤后,减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物7h'(2.5g,产率:65.8%)。

[0758] MS m/z(ESI):342.9[M+1]。

[0759] 第九步

[0760] (S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基-3,6-

[0761] 二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯7d

[0762] 将7h'(2.0g,5.82mmol),化合物7c(2.8g,8.66mmol)溶于36mL 1,4-二氧六环和水(V:V=5:1)的混合溶液中,加入碳酸钠(1.23g,11.6mmol),四(三苯基膦)钯(670mg,0.58mmol,泰坦科技有限公司),氮气保护下,90℃搅拌12小时。冷至室温,过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物7d(1.2g,产率:44.8%)。

[0763] MS m/z(ESI):404.1[M-55]。

[0764] 第十步(2S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶

[0765] -1-甲酸叔丁酯7e

[0766] 将7d(1.2g,2.61mmol)溶于22mL乙酸乙酯和1,2-二氯苯(V:V=10:1)的混合溶液中,加入10%钯碳(240mg,0.52mmol),氢气置换3次,并在氢气环境下,室温搅拌1小时。过滤,滤液减压浓缩除去溶剂,得到标题化合物7e(1.2g,产率:99.56%)。

[0767] MS m/z(ESI):406.1[M-55]。

[0768] 第十一步(2S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶7f

[0769] 将7e(1.2g,2.59mmol)溶于20mL二氯甲烷中,冷却至0℃,加入2mL三氟乙酸,升至室温,搅拌1小时。减压浓缩除去溶剂,得到标题化合物7f(940mg,产率:99.95%)。

[0770] MS m/z(ESI):362.1[M+1]。

[0771] 第十二步

[0772] 2-(((2S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯7g

[0773] 将化合物1m(780mg,2.65mmol),化合物7f(940mg,2.60mmol)溶于30mL乙腈,加入碳酸钾(3.0g,21.71mmol),60℃下搅拌12小时。冷至室温,减压浓缩后用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题化合物7g(700mg,产率:43.5%)。

[0774] MS m/z(ESI):620.2[M+1]。

[0775] 第十三步

[0776] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸7

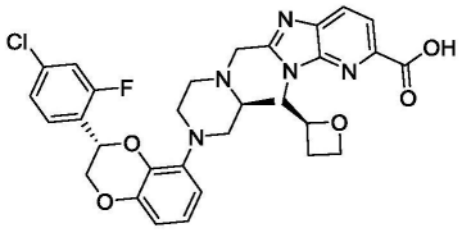
[0777] 将化合物7g(700mg,1.13mmol)溶于20mL乙腈中,加入4mL水和氢氧化锂一水合物(300mg,7.15mmol,韶远科技有限公司),升温至40℃反应6小时。冷却后加2.5M柠檬酸调pH值至5～6,有白色固体析出,过滤,用水洗涤滤饼,干燥后得到标题产物7(550mg,产率:80.39%)。

[0778] MS m/z(ESI):606.2[M+1]。

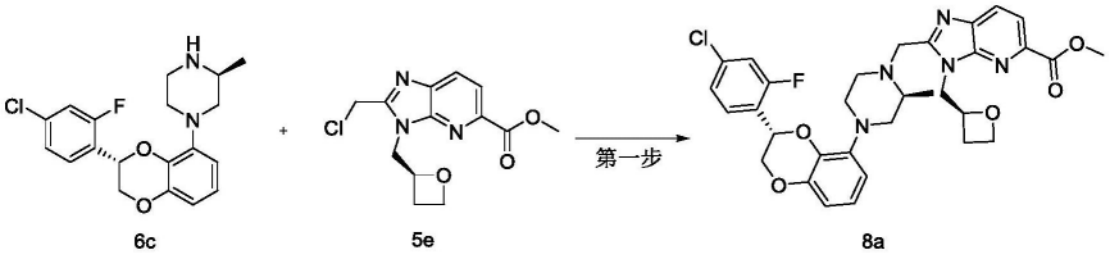
[0779] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.73(brs,1H),8.27(s,1H),7.79-7.81(dd,1H),7.64-7.65(d,1H),7.55-7.59(m,2H),7.42-7.44(dd,1H),6.79-6.87(m,3H),5.47-5.49(dd,1H),4.80-4.84(m,1H),4.61-4.64(dd,2H),4.39-4.53(m,3H),4.06-4.12(m,2H),3.86(brs,1H),3.20-3.23(m,2H),2.57-2.74(m,3H),2.40-2.47(m,1H),1.86-1.91(m,1H),1.60-1.72(m,3H),1.09-1.10(d,3H)。

[0780] 实施例8

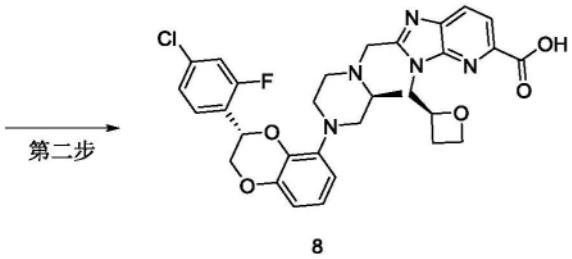
[0781] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸8

[0782] 

8

[0783] 

6c 5e 8a



8

[0784] 第一步

[0785] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯8a

[0786] 将化合物6c的三氟乙酸盐(70mg,0.19mmol)和化合物5e(57mg,0.19mmol)溶于5mL乙腈中,室温下加入碳酸钾(134mg,0.97mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),四丁基碘化铵(10mg,0.03mmol),升温至50℃反应16小时。反应液冷却至室温,减压浓缩,采用硅胶柱色

谱法用洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物8a(103mg,产率:85.8%)。

[0787] MS m/z(ESI):622.2[M+1]。

[0788] 第二步

[0789] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸8

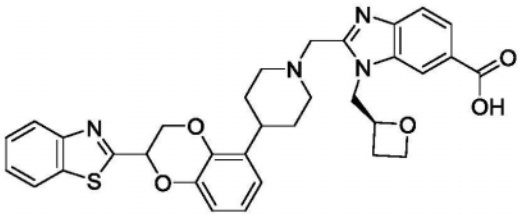
[0790] 将化合物8a(103mg,0.165mmol)溶于5mL乙腈中,加入0.6mL水和氢氧化锂一水合物(35mg,0.83mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),升温至40℃反应16小时。反应液冷却后加柠檬酸(0.5M)调pH值至5~6,减压浓缩,用高效液相色谱法(色谱柱:SharpSil-T Prep C18 50*30mm,5μm;流动相:水(含10mmol/L的碳酸氢铵);流动相:乙腈;12分钟梯度:33%-45%,流速:30mL/min)纯化,得到标题产物8(70mg,产率:69.5%)。

[0791] MS m/z(ESI):608.2[M+1]。

[0792] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.99(d,1H),7.91(d,1H),7.60-7.56(m,2H),7.45(d,1H),6.78(t,1H),6.59(d,1H)6.49(d,1H),5.42(dd,1H),5.23-5.18(m,1H),4.80-4.71(m,2H),4.49-4.41(m,3H),4.19-4.14(m,1H),4.08(d,1H),3.60(d,1H),3.38(d,1H),3.05(d,1H),2.78(t,1H),2.67-2.59(m,3H),2.56-2.53(m,1H),2.44-2.30(m,2H),1.11(d,3H)。

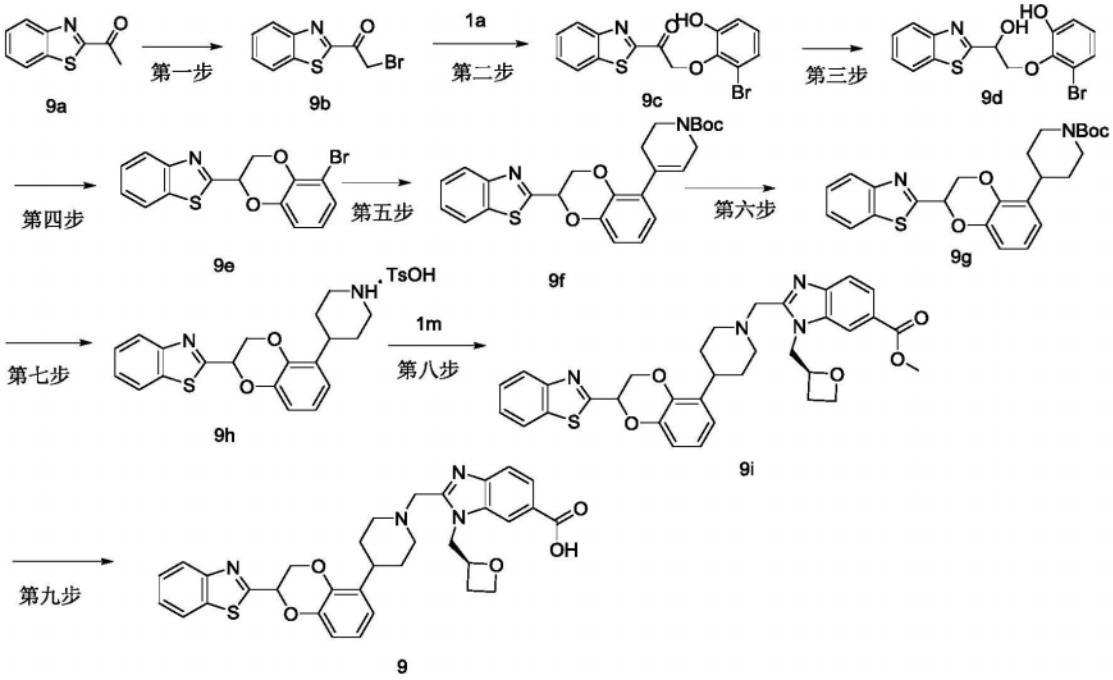
[0793] 实施例9

[0794] 2-((4-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)9



9

[0795]



[0796] 第一步

[0797] 1-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-溴乙烷-1-酮9b

[0798] 将1-(苯并[d]噻唑-2-基)乙烷-1-酮9a(1.77g,9.98mmol,毕得科技有限公司)加到四氢呋喃(60mL)中,冰浴下加入三溴化吡啶鎓(1.77g,9.98mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)的10mL四氢呋喃溶液,室温反应2小时。过滤,减压浓缩除去溶剂,用15mL正己烷和乙酸乙酯(V/V=10:1)混合溶液打浆,过滤,滤饼减压干燥得到标题产物9b(1.8g,产率:70.36%)。

[0799] 第二步

[0800] 1-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-(2-溴-6-羟基苯氧基)乙烷-1-酮9c

[0801] 将化合物9b(0.8g,3.12mmol)溶于丙酮(35mL)中,加入碳酸氢钠(839g,9.99mmol),冰浴下滴加溶于5mL丙酮的化合物1a(591mg,3.12mmol),室温反应48小时。过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化得到标题产物9c(400mg,产率:35.16%)。

[0802] MS m/z(ESI):365.9[M+1]。

[0803] 第三步

[0804] 2-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-羟基苯氧基)-3-溴苯酚9d

[0805] 将化合物9c(400mg,1.09mmol)溶于20mL甲醇中,冰浴下加入硼氢化钠(62.3mg,1.64mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),搅拌1小时。加20mL水搅拌,乙酸乙酯萃取(20mL

×3),饱和食盐水洗涤(20mL),无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂得到标题化合物9d(400mg,产率:99.44%)。

[0806] MS m/z(ESI):367.9[M+1]。

[0807] 第四步

[0808] 2-(5-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-2-基)苯并[d]噻唑9e

[0809] 将化合物9d(400mg,1.09mmol)溶于20mL四氢呋喃中,加入三苯基膦(429mg,1.63mmol,中国医药集团上海化学试剂有限公司),冰浴下滴加偶氮二甲酸二异丙酯(331mg,1.63mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),继续反应1小时,反应液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物9e(300mg,产率:78.88%)。

[0810] MS m/z(ESI):349.9[M+1]。

[0811] 第五步

[0812] 4-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢哌啶

[0813] -1(2H)-甲酸叔丁酯9f

[0814] 化合物9e(230mg,0.66mmol)溶于1,4-二氧六环(20mL),加入化合物1i(245mg,0.79mmol),碳酸钠(140mg,1.32mmol),四(三苯基膦)钯(45.8mg,39umol),水(4mL),氮气保护下,加热至90℃,搅拌4小时。冷至室温,浓缩后用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化得到标题化合物9f(260mg,产率:87.36%)。

[0815] MS m/z(ESI):451.1[M+1]。

[0816] 第六步

[0817] 4-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯9g

[0818] 化合物9f(230mg,0.51mmol)溶于乙酸乙酯(20mL),加入10%钯碳(80mg,0.51mmol),在室温下,一个大气压氢气下氢化3小时,过滤,滤液浓缩得粗品标题化合物9g(230mg),产物不经纯化直接用于下步反应。

[0819] MS m/z(ESI):453.0[M+1]。

[0820] 第七步

[0821] 2-(5-(哌啶-4-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-2-基)苯并[d]噻唑4-甲基苯磺酸盐9h

[0822] 将化合物9g(210mg,0.46mmol)溶于乙酸乙酯(5mL)中,加入对甲苯磺酸(176mg,0.92mmol),室温搅拌12小时,减压浓缩得到粗品标题化合物9h(160mg),产物不经纯化直接用于下一步。

[0823] MS m/z(ESI):353.1[M+1]。

[0824] 第八步

[0825] 2-((4-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(非对映异构体的混合物)9i

[0826] 将化合物9h(160mg,0.45mmol)溶于15mL乙腈中,加入化合物1m(133mg,0.45mmol,采用专利申请WO2018109607A1中说明书第69页的中间体23公开的方法制备而得),加入碳

酸钾(670mg,4.8mmol),加热至50℃搅拌5小时。冷至室温,反应液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题非对映异构体的混合物9i(220mg,产率:79.35%)。

[0827] MS m/z(ESI):611.2[M+1]。

[0828] 第九步

[0829] 2-((4-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)9

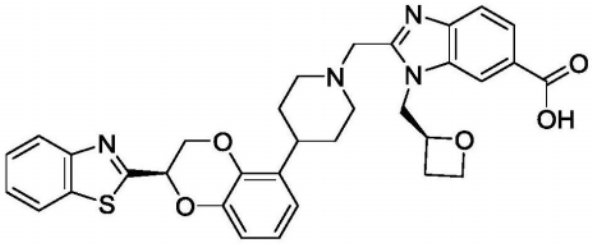
[0830] 将化合物9i(10mg,0.016mmol)溶于3mL乙腈中,室温下加入氢氧化锂一水合物(5.5mg,0.13mmol)和0.6mL水,40℃反应16小时。冷至室温,用5%柠檬酸水溶液调节pH到6~7,乙酸乙酯萃取(20mL×2),合并有机层浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化得到标题非对映异构体的混合物9(6.5mg,产率66.52%)。

[0831] MS m/z(ESI):597.2[M+1]。

[0832] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H),8.28(d,1H),8.18(d,1H),8.06(d,1H),7.81(d,1H),7.61-7.65(m,1H),7.46-7.53(m,2H),6.84-7.04(m,3H),5.08-5.14(m,2H),4.64-4.72(m,2H),4.46-4.62(m,3H),3.96-3.98(m,1H),3.80-3.83(m,1H),2.83-2.99(m,4H),2.68-2.70(m,1H),2.40-2.49(m,1H),2.20-2.45(m,4H),1.65-1.80(m,2H)。

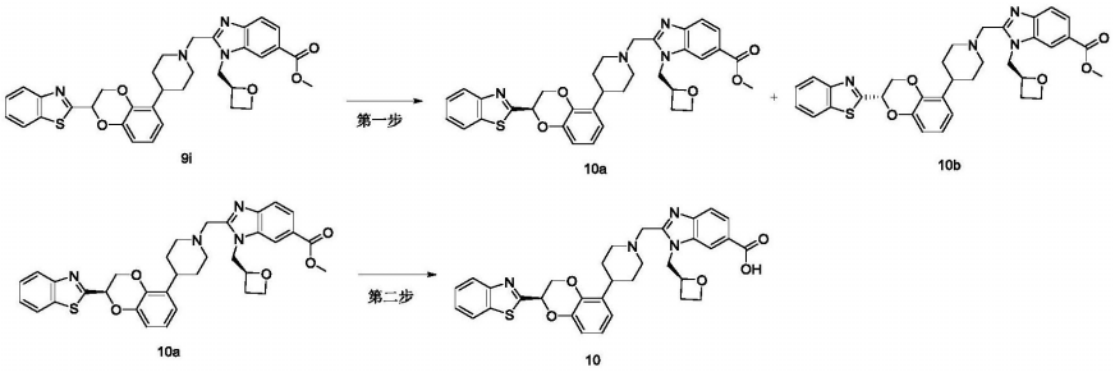
[0833] 实施例10

[0834] 2-((4-((R)-2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸10



10

[0835]



[0836] 第一步

[0837] 2-((4-((R)-2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)

[0838] 甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯10a2-((4-((S)-2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯10b

[0839] 将化合物9i(220mg,0.36mmol)进行手性制备,收集其相应组分,减压浓缩,得到标题产物10a(75mg,0.122mmol)和10b(75mg,0.122mmol)。

[0840] 单一构型化合物10a:

[0841] 手性HPLC分析:保留时间8.674分钟,手性纯度:99%,(色谱柱:CHIRALPAK IE 150*4.6mm,5μm(带保护柱);流动相:己烷/EtOH(0.1%DEA)=20/80(V/V),流速:1.0mL/min)

[0842] MS m/z(ESI):611.2[M+1]。

[0843] 单一构型化合物10b:

[0844] 手性HPLC分析:保留时间11.188分钟,手性纯度:99%,(色谱柱:CHIRALPAK IE 150*4.6mm,5μm(带保护柱);流动相:己烷/EtOH(0.1%DEA)=20/80(V/V),流速:1.0mL/min)

[0845] MS m/z(ESI):611.2[M+1]。

[0846] 第二步

[0847] 2-((4-((R)-2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸10

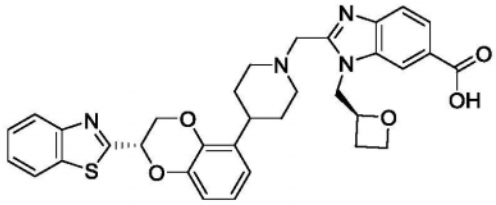
[0848] 将化合物10a(75mg,0.122mmol)溶于8mL乙腈中,室温下加入氢氧化锂一水合物(5.5mg,0.13mmol)和1.6mL水,40℃反应16小时。冷至室温,用5%柠檬酸水溶液调节pH到6~7,乙酸乙酯萃取(20mL×2),合并有机层浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化得到标题产物10(65mg,产率:88.70%)。

[0850] MS m/z(ESI):595.2[M-1]。

[0851] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),8.28(d,1H),8.18(d,1H),8.07(d,1H),7.81(d,1H),7.61-7.65(m,2H),7.44-7.53(m,1H),7.04(d,1H),6.80-6.98(m,2H),5.08-5.12(m,2H),4.63-4.72(m,2H),4.48-4.62(m,1H),4.34-4.47(m,2H),3.96-3.98(m,1H),3.80-3.82(m,1H),2.82-3.06(m,4H),2.68-2.74(m,1H),2.40-2.49(m,1H),2.23-2.32(m,3H),2.20-2.22(m,1H),1.65-1.80(m,2H)。

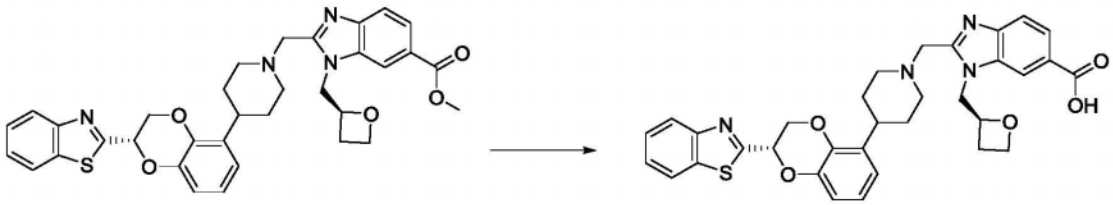
[0852] 实施例11

[0853] 2-((4-((S)-2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸11



11

[0854]



10b 11

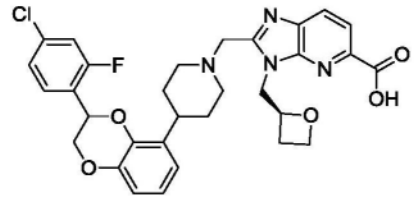
[0855] 将化合物10b(75mg,0.122mmol)溶于8mL乙腈中,室温下加入氢氧化锂一水合物(5.5mg,0.13mmol)和1.6mL水,40℃反应16小时。冷至室温,用5%柠檬酸水溶液调节pH到6~7,乙酸乙酯萃取(20mL×2),合并有机层浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化得到标题产物11(65.3mg,产率:89.55%)。

[0856] MS m/z(ESI):595.2[M-1]。

[0857] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),8.28(d,1H),8.18(d,1H),8.07(d,1H),7.81(d,1H),7.61-7.65(m,2H),7.44-7.53(m,1H),7.04(d,1H),6.80-6.98(m,2H),5.08-5.12(m,2H),4.63-4.72(m,2H),4.49-4.62(m,1H),4.32-4.48(m,2H),3.96-3.98(m,1H),3.80-3.82(m,1H),2.83-3.08(m,4H),2.68-2.72(m,1H),2.40-2.49(m,1H),2.23-2.32(m,3H),2.20-2.22(m,1H),1.65-1.80(m,2H)。

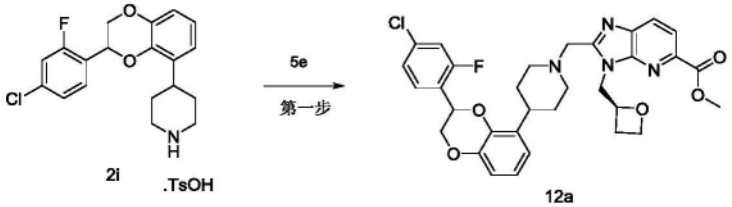
[0858] 实施例12

[0859] 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(非对映异构体的混合物)12

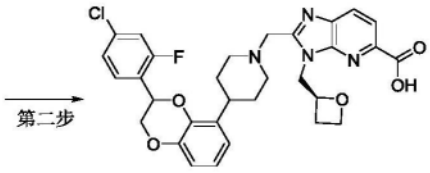


12

[0860]



2i .TsOH 12a



12

[0861] 第一步

[0862] 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(非对映异构体的混合物)12a

[0863] 将化合物5e(50mg,0.17mmol),化合物2i(89mg,0.17mmol)溶于乙腈(5mL),加入碳酸钾(118mg,0.85mmol),60℃下搅拌2小时。过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题非对映异构体的混合物12a(59mg,产率:56.8%)。

[0864] MS m/z(ESI):607.2[M+1]。

[0865] 第二步

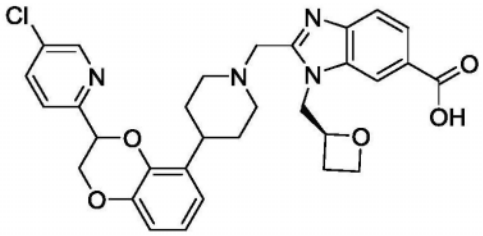
[0866] 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(非对映异构体的混合物)12

[0867] 化合物12a(59mg,0.10mmol)溶于12mL乙腈和水(V/V=5:1)的混合溶液中,加入氢氧化锂一水合物(20mg,0.48mmol),40℃下搅拌18小时。冷却至室温,加入柠檬酸水溶液(1M)调pH至5~6,乙酸乙酯萃取(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,所得残余物用高效液相制备(色谱柱:SHarpsil-T 150*30mm,5μm;流动相1:水(含10mmol/L的碳酸氢铵);流动相2:乙腈;15分钟梯度:35%-45%,流速:30mL/min)纯化,得到标题非对映异构体的混合物12(23mg,产率:39.9%)。MS m/z(ESI):593.1[M+1]。

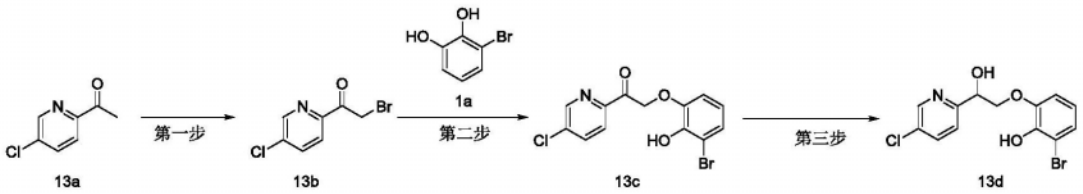
[0868] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.64-13.04(brs,1H),8.10(d,1H),7.97(d,1H),7.56(dd,1H),7.52(t,1H),7.42(dd,1H),6.75 -6.88(m,3H),5.46(dd,1H),5.07-5.21(m,1H),4.77-4.88(m,1H),4.66-4.76(m,1H),4.42-4.53(m,2H),4.31-4.40(m,1H),4.04-4.15(m,1H),3.85-4.01(m,2H),2.80-3.01(m,3H),2.62-2.73(m,1H),2.38-2.48(m,1H),2.12-2.29(m,2H),1.58-1.84(m,4H)。

[0869] 实施例13

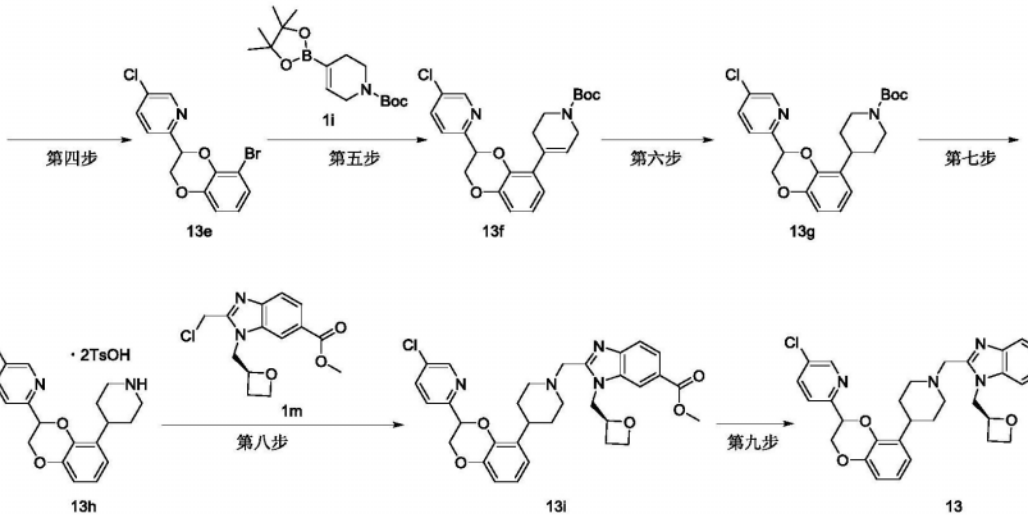
[0870] 2-((4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)13



13



[0871]



[0872] 第一步

[0873] 2-溴-1-(5-氯吡啶-2-基)乙基-1-酮13b

[0874] 将1-(5-氯吡啶-2-基)乙基-1-酮(13a,2.00g,12.86mmol,上海毕得医药技术有限公司)加到四氢呋喃(15mL)和氯仿(30mL)中,加入三溴化吡啶鎓(4.30g,13.45mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),加热至50℃,搅拌3小时。冷至室温,依次用1M的盐酸洗涤(30mL×2),水洗涤(30mL×2),饱和食盐水洗涤(30mL×2),无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩除去溶剂得残余物13b(3.01g),不经纯化直接用于下一步。

[0875] 第二步

[0876] 2-(3-溴-2-羟基苯氧基)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙基-1-酮13c

[0877] 将化合物1a(1.60g,8.47mmol)溶于乙腈(30mL),冷至0℃,加入碳酸钾(1.60g,11.58mmol)和化合物13b(1.80g,7.68mmol),0℃下搅拌2小时。加入乙酸乙酯(50mL)稀释,饱和食盐水洗涤(30mL×2),无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩除去溶剂得残余物13c(2.0g),不经纯化直接用于下一步。

[0878] MS m/z(ESI):343.9[M+1]。

[0879] 第三步

[0880] 2-溴-6-(2-(5-氯吡啶-2-基)-2-羟基乙氧基)苯酚13d

[0881] 将化合物13c(2.00g,5.84mmol)溶于甲醇(20mL),加入硼氢化钠(0.11g,2.91mmol),室温搅拌1小时。浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物13d(970mg,产率:48.2%)。

[0882] MS m/z(ESI):346.0[M+1]。

[0883] 第四步

[0884] 2-(8-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-2-基)-5-氯吡啶13e

[0885] 将化合物13d(970mg,2.80mmol)溶于四氢呋喃(20mL)中,冷却至0℃,氮气氛下加入三苯基膦(1.10g,4.19mmol),偶氮二甲酸二异丙酯(850mg,4.20mmol),0℃搅拌半小时。加入乙酸乙酯稀释(50mL),用水洗涤(30mL×2),饱和食盐水洗涤(30mL×2),无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物13e(880mg,产率:95.7%)。

[0886] MS m/z(ESI):327.9[M+1]。

[0887] 第五步

[0888] 4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯13f

[0889] 将化合物13e(860mg,2.63mmol),化合物1i(900mg,2.91mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)溶于1,4-二氧六环(30mL)和水(6mL)中,加入碳酸钠(560mg,5.28mmol),四(三苯基膦)钯(300mg,0.26mmol),氮气氛下,在90℃搅拌4小时。冷至室温,过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物13f(610mg,产率:54.0%)。

[0890] MS m/z(ESI):373.1[M-55]。

[0891] 第六步

[0892] 4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯13g

[0893] 在高压釜中,将化合物13f(290mg,0.68mmol)溶于甲醇(50mL),加入三(三苯基膦)氯化铑(65mg,0.07mmol),置换入三个大气压氢气,加热至60℃,搅拌14小时。冷至室温,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物13g(216mg,产率:74.1%)。

[0894] MS m/z(ESI):375.1[M-55]。

[0895] 第七步

[0896] 5-氯-2-(8-(哌啶-4-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-2-基)吡啶二对甲苯磺酸盐13h

[0897] 将化合物13g(200mg,0.46mmol)溶于乙酸乙酯(5mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物(180mg,0.95mmol),室温搅拌16小时。减压浓缩后得到粗品标题产物13h(313mg),不经纯化直接用于下一步。

[0898] MS m/z(ESI):331.1[M+1]。

[0899] 第八步

[0900] 2-((4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(非对映异构体的混合物)13i

[0901] 将化合物13h(313mg,0.46mmol),化合物1m(140mg,0.48mmol)溶于乙腈(20mL),加入碳酸钾(320mg,2.32mmol),加热至50℃,搅拌5小时。减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题非对映异构体的混合物13i(273mg,产率:99.9%)。

[0902] MS m/z(ESI):589.2[M+1]。

[0903] 第九步

[0904] 2-((4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)13

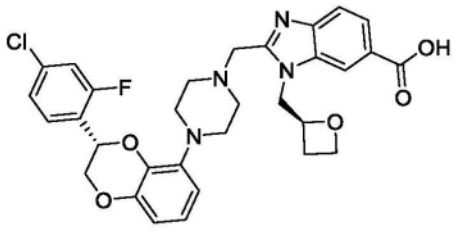
[0905] 化合物13i(273mg,0.46mmol)溶于乙腈(10mL)和水(2mL)的中,加入氢氧化锂一水合物(25mg,0.60mmol),40℃下搅拌16小时。冷却至室温,加入5%柠檬酸水溶液调pH至5~6,乙酸乙酯萃取(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,所得残余物用高效液相制备(色谱柱:Sharpsil-T Prep C18 30*150mm,5μm;流动相:水(含10mmol/L的碳酸氢铵);流动相:乙腈;20分钟梯度:35%-55%,流速:30mL/min)纯化,得到标题非对映异构体的混合物13(190mg,产率:71.3%)。

[0906] MS m/z(ESI):575.2[M+1]。

[0907] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.68(d,1H),8.26(d,1H),8.01(dd,1H),7.80(dd,1H),7.62(d,1H),7.55(d,1H),6.90-6.73(m,3H),5.35(dd,1H),5.14-5.05(m,1H),4.79(dd,1H),4.65(dd,1H),4.56(dd,1H),4.53-4.46(m,1H),4.38(dtd,1H),4.29(dd,1H),3.93(dd,1H),3.78(dd,1H),2.98(dt,1H),2.84(qd,2H),2.71(ddtd,1H),2.43(ddtd,1H),2.2-2.11(m,2H),1.76-1.52(m,4H)。

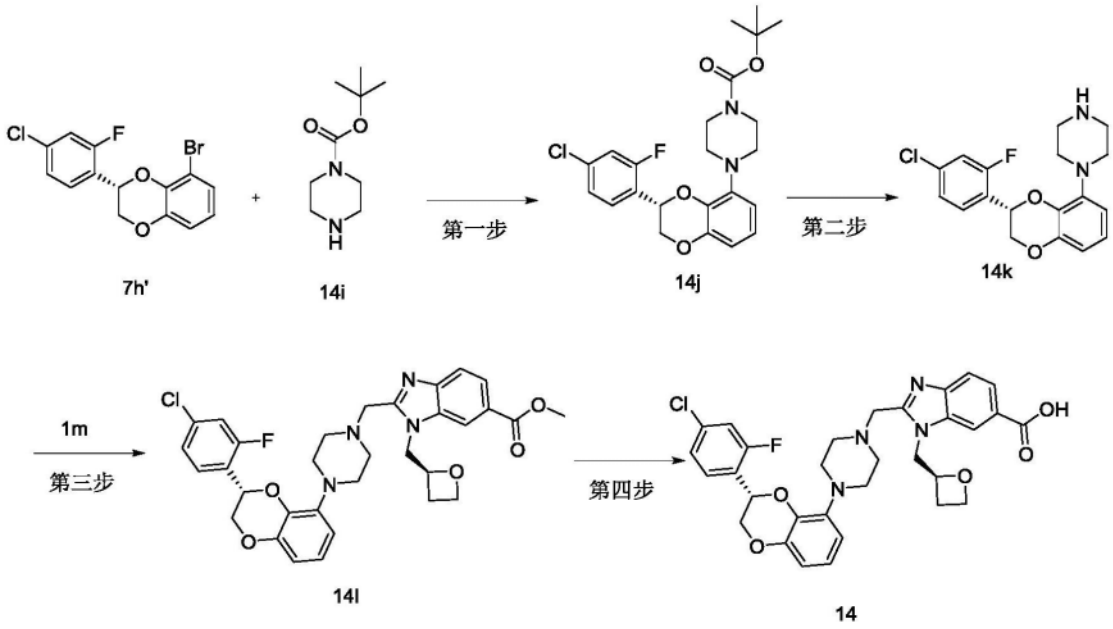
[0908] 实施例14

[0909] 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸14



14

[0910]



[0911] 第一步

[0912] (S)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯14j

[0913] 化合物7h'(206mg,0.60mmol)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯14i(120mg,0.61mmol,上海毕得科技有限公司)溶于10mL1,4-二氧六环中,加入甲磺酸(2-二环己基膦-2",6"-二异丙氧基-1,1"-联苯基)(2"-氨基-1,1"-联苯-2-基)钯(II)(103mg,0.12mmol,毕得科技有限公司)和碳酸铯(391mg,1.204mmol,韶远科技有限公司),氮气环境下,加热至110℃搅拌10小时。反应液冷却至室温,过滤,减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物14j(90mg,产率:33.4%)。

[0914] MS m/z(ESI):449.1[M+1]。

[0915] 第二步

[0916] (S)-1-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪14k

[0917] 将化合物14j(90mg,0.12mmol)溶于15mL二氯甲烷中,0℃下加入1mL三氟乙酸,在此温度下继续搅拌2小时,缓慢升至室温,减压浓缩,得到标题产物14k(40mg,产率:95.3%)。

[0918] MS m/z(ESI):349.1[M+1]。

[0919] 第三步

[0920] 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯14l

[0921] 将化合物14k(40mg,0.12mmol)和化合物1m(35mg,0.12mmol)溶于10mL乙腈中,室温下加入碳酸钾(80mg,0.58mmol,韶远科技有限公司),升温至60℃反应1小时。反应液冷却至室温,减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物141(56mg,产率:80.4%)。

[0922] MS m/z(ESI):607.1[M+1]。

[0923] 第四步

[0924] 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸14

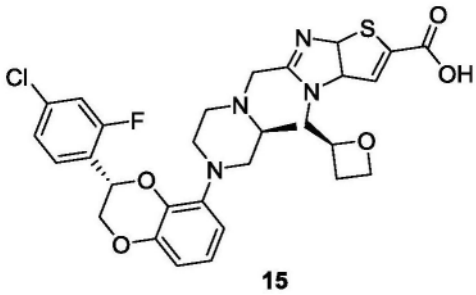
[0925] 将化合物141(56mg,0.1mmol)溶于10mL乙腈中,加入2mL水和氢氧化锂一水合物(25mg,0.6mmol,韶远科技有限公司),升温至40℃反应16小时。反应液冷却后加柠檬酸(2.5M)调pH值至5~6,减压浓缩,用高效液相色谱法(色谱柱:SharpSil-T Prep C18 50*30mm,5μm;流动相:水(含10mmol/L的碳酸氢铵);流动相:乙腈;17分钟梯度:30%-47%)纯化,得到标题产物14(15mg,产率:19.2%)。

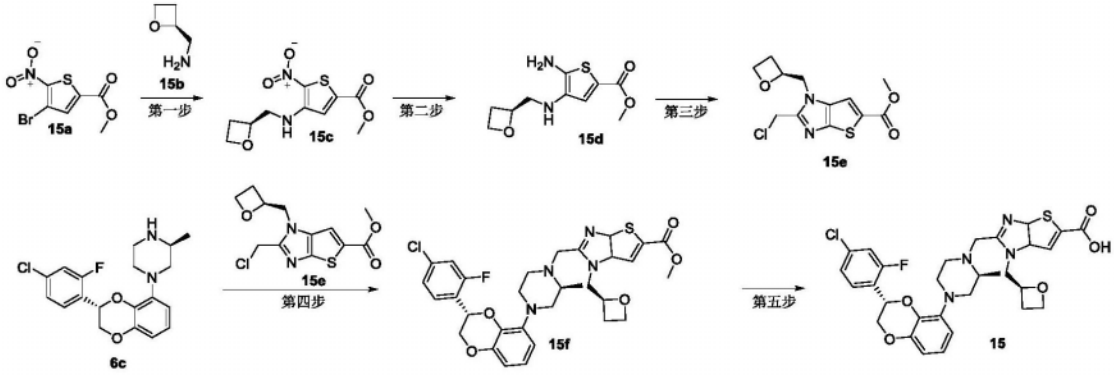
[0926] MS m/z(ESI):595.2[M+1]。

[0927] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.19(s,1H),7.78-7.80(dd,1H),7.55-7.57(dd,1H),7.42-7.45(t,1H),6.76-6.90(m,5H),5.41-5.43(m,2H),4.67-4.77(d,1H),4.44-4.49(d,1H),4.32-4.35(m,1H),4.25-4.29(m,2H),4.07-4.11(dd,1H),3.75-3.79(m,3H),3.22-3.24(sbr,4H),3.62-3.65(sbr,4H),1.98-2.02(m,2H)。

[0928] 实施例15

[0929] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3a,6a-二氢-1H-噻吩[2,3-d]咪唑-5-甲酸15

[0930] 

[0931] 

[0932] 第一步

[0933] (S)-5-硝基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)噻吩-2-甲酸甲酯15c

[0934] 化合物4-溴-5-硝基噻吩-2-甲酸甲酯15a(305mg,1.15mmol,采用专利申请WO2003099805A1中说明书第124页的实施例114中间体C公开的方法制备而得),化合物(S)-氧杂环丁烷-2-基甲胺15b(100mg,1.15mmol,南京药石科技有限公司),三乙胺(580mg,5.73mmol)溶于四氢呋喃中(10mL),80℃下搅拌16小时。冷至室温,减压浓缩后用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化,得到标题化合物15c(310mg,产率:90.1%)。

[0935] MS m/z(ESI):273.1[M+1]。

[0936] 第二步

[0937] (S)-5-氨基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)噻吩-2甲酸甲酯15d

[0938] 化合物15c(310mg,1.14mmol)溶于20mL四氢呋喃中,加入钯碳(300mg,10%),氢气氛围下,室温搅拌2小时。垫硅藻土过滤,浓缩,得到粗品标题产物15d(253mg),产品不经纯化直接用于下步反应。

[0939] MS m/z(ESI):243.0[M+1]。

[0940] 第三步

[0941] (S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-甲酸甲酯15e

[0942] 将化合物粗品15d(253mg,0.69mmol)溶于10mL乙腈中,加入2-氯-1,1,1-三甲氧基-乙烷(152mg,1.05mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)和对甲苯磺酸一水合物(20mg,0.1mmol,国药集团化学试剂有限公司),60℃搅拌1小时。冷却至室温,减压浓缩后用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化,得到粗品标题产物15e(71mg),产物不经纯化直接用于下步反应。

[0943] MS m/z(ESI):300.9[M+1]。

[0944] 第四步

[0945] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3a,6a-二氢-1H-噻吩[2,3-d]咪唑-5-甲酸甲酯15f

[0946] 将化合物6c(70mg,0.19mmol,TFA)和化合物15e(64mg,0.21mmol)溶于5mL乙腈中,室温下加入碳酸钾(134mg,0.97mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),升温至50℃反应16小时。反应液冷却至室温,减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物15f(117mg,产率:96.7%)。MS m/z(ESI):627.1[M+1]。

[0947] 第五步

[0948] 2-(((S)-4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-3a,6a-二氢-1H-噻吩[2,3-d]咪唑-5-甲酸15

[0949] 将化合物15f(117mg,0.186mmol)溶于5mL乙腈中,加入1mL水和氢氧化锂一水合物(40mg,0.953mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),升温至40℃反应16小时。反应液冷却后加柠檬酸(0.5M)调pH值至5~6,减压浓缩,用高效液相色谱法(色谱柱:SharpSil-T Prep C18 50*30mm,5μm;流动相:水(含10mmol/L的碳酸氢铵);流动相:乙腈;20分钟梯度:30%-50%)纯化,得到标题产物15(72mg,产率:62.9%)。

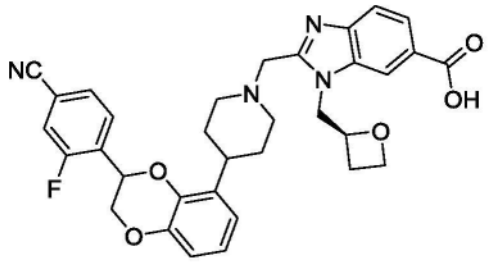
[0950] MS m/z(ESI):613.1[M+1]。

[0951] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.74(s,1H),7.63-7.54(m,2H),7.44(dd,1H),6.78(t,1H),6.62-6.56(m,1H),6.49(d,1H),5.42(dd,1H),5.12(dd,1H),4.64-4.52(m,2H),4.49-4.43(m,2H),4.30-4.20(m,2H),4.08(dd,1H),3.48(d,1H),3.31(d,1H),3.02(d,1H),2.78(d,1H),2.68-2.60(m,3H),2.52-2.56(m,1H),2.38-2.30(m,2H),1.08(d,3H)。

[0952] 实施例16

[0953] 2-((4-(3-(4-氰基-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)16

[0954]



16

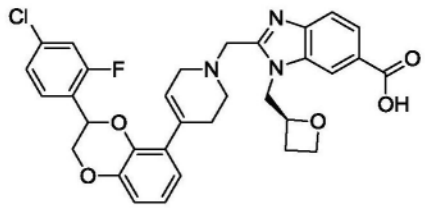
[0955] 采用实施例2的合成路线,将第一步原料4-氯-2-氟苯甲醛2a替换为4-氰基-2-氟苯甲醛,制得标题非对映异构体的混合物16(16mg,产率:40.96%)。

[0956] MS m/z(ESI):583.2[M-1]。

[0957] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.42-12.97(brs,1H),8.26(s,1H),8.00(d,1H),7.74-7.82(m,2H),7.63-7.68(m,2H),6.70-6.82(m,3H),5.55-5.60(m,1H),5.01-5.08(m,1H),4.79-4.84(m,1H),4.59-4.65(m,1H),4.39-4.48(m,2H),4.31-4.36(m,1H),4.04-4.12(m,1H),3.86-3.93(m,1H),3.71-3.78(m,1H),2.91-2.99(m,1H),2.77-2.86(m,2H),2.61-2.69(m,1H),2.33-2.41(m,1H),2.07-2.19(m,2H),1.73-1.81(m,1H),1.63-1.69(m,2H),1.54-1.63(m,1H)。

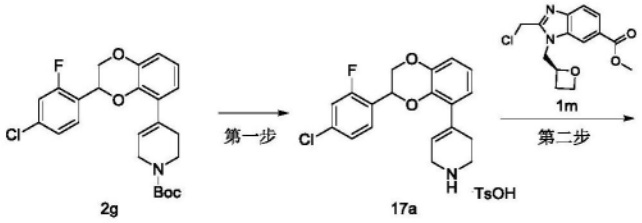
[0958] 实施例17

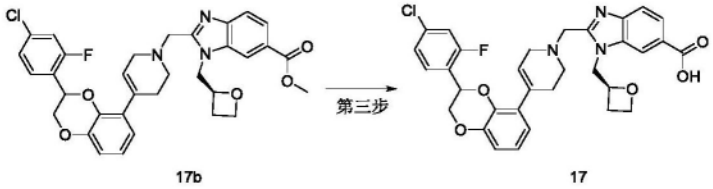
[0959] 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环己烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)17



17

[0960]





[0961] 第一步

[0962] 4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-1,2,3,6-四氢吡啶对甲苯磺酸盐17a

[0963] 将化合物2g(202mg,0.45mmol)溶于乙酸乙酯(5mL)中,加入对甲苯磺酸一水合物(140mg,0.74mmol),60℃搅拌2小时。冷至室温,减压浓缩后得到粗品标题产物17a(234mg),产物不经纯化直接用于下步反应。

[0964] MS m/z(ESI):346.1[M+1]。

[0965] 第二步

[0966] 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(非对映异构体的混合物)17b

[0967] 将化合物1m(133mg,0.45mmol),17a(234mg,0.45mmol)溶于乙腈(10mL),加入碳酸钾(312mg,2.26mmol),50℃下搅拌18小时。过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题非对映异构体的混合物17b(213mg,产率:78.1%)。

[0968] MS m/z(ESI):604.2[M+1]。

[0969] 第三步

[0970] 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环己烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)17

[0971] 化合物17b(46mg,0.08mmol)溶于12mL乙腈和水(V/V=5:1)的混合溶液中,加入氢氧化锂一水合物(16mg,0.38mmol),40℃下搅拌18小时。冷却至室温,加入柠檬酸水溶液(1M)调pH至5~6,乙酸乙酯萃取(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,所得残余物用高效液相制备(色谱柱:SHarpsil-T 150*30mm,5μm;流动相:水(含10mmol/L的碳酸氢铵);流动

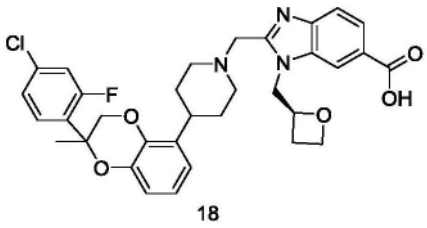
相:乙腈;15分钟梯度:35%-45%,流速:30mL/min)纯化,得到标题非对映异构体的混合物17(17mg,产率:37.8%)。

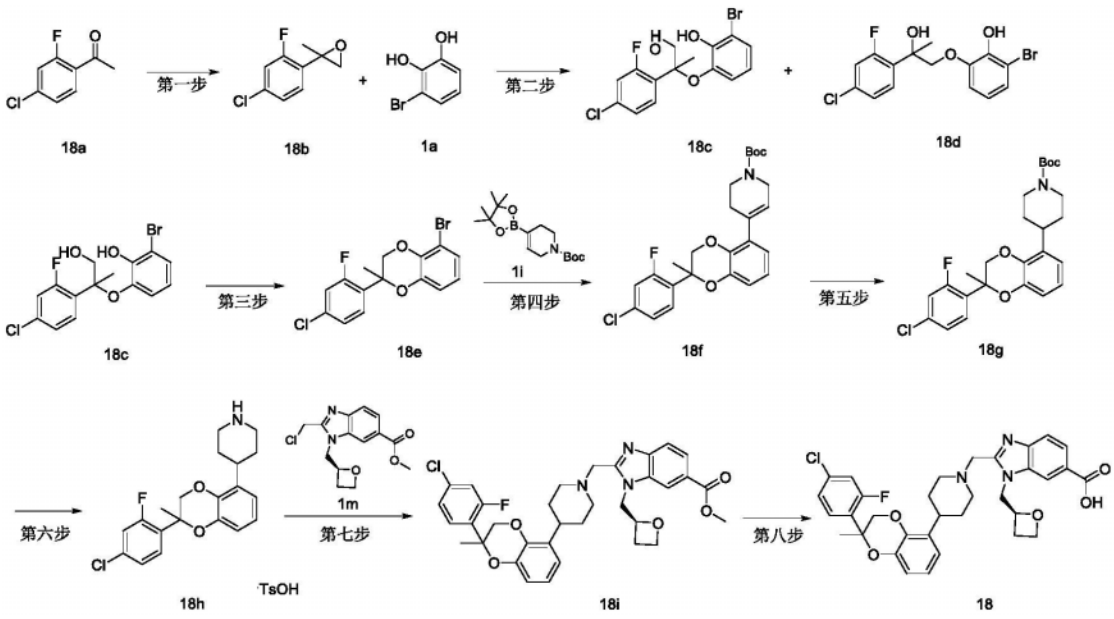
[0972] MS m/z(ESI):590.1[M+1]。

[0973] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.58-12.99(brs,1H),8.24(d,1H),7.79(d,1H),7.63(d,1H),7.53-7.58(m,1H),7.51(t,1H),7.36-7.42(m,1H),6.80-6.87(m,2H),6.74-7.79(m,1H),5.77-5.86(m,1H),5.44(dd,1H),4.96-5.07(m,1H),4.68-4.78(m,1H),4.55-4.64(m,1H),4.41-4.47(m,1H),4.35-4.40(m,1H),4.27-4.33(m,1H),4.08-4.16(m,1H),3.96-4.04(m,1H),3.82-2.89(m,1H),3.03-3.21(m,2H),2.61-2.75(m,2H),2.50-2.60(m,2H),2.25-2.41(m,2H)。

[0974] 实施例18

[0975] 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)18

[0976] 

[0977] 

[0978] 第一步

[0979] 2-(4-氯-2-氟苯基)2-甲基环氧乙烷18b

[0980] 将叔丁醇钾(7.73g,67.88mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)加到四氢呋喃(200mL)中,冰浴下加入三甲基碘化锍(14.20g,69.58mmol,阿达玛斯试剂有限公司),搅拌5分钟。加入1-(4-氯-2-氟苯基)乙基-1-酮18a(10.0g,57.94mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),室温搅拌16小时,过滤,乙酸乙酯稀释(80mL),依次用饱和氯化铵水溶液洗涤(50mL×2),饱和食盐水洗涤(30mL×2),无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂,得到标题化合物18b(10.0g,产率:92.4%)。

[0981] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.36(t,1H),7.13(dd,1H),7.08(dd,1H),2.97(d,1H),2.79(d,1H),1.60(s,3H)。

[0982] 第二步

[0983] 2-溴-6-((2-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基丙烷-2-基)氧基)苯酚18c

[0984] 2-溴-6-((2-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基丙氧基)苯酚18d

[0985] 将化合物18b(1.0g,5.35mmol),1a(1.0g,5.29mmol,上海皓鸿生物医药科技有限公司)混合后,加入甲醇钠(30mg,0.555mmol,阿达玛斯试剂有限公司),120℃下搅拌2小时。降温后,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物18c(300mg,产率:14.9%)和化合物18d(240mg,产率:11.9%)。

[0986] 18c MS m/z(ESI):375.2[M-1];

[0987] 18d MS m/z(ESI):375.2[M-1]。

[0988] 第三步

[0989] 5-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷18e

[0990] 将化合物18c(300mg,0.798mmol)溶于干燥的四氢呋喃(15mL)中,加入三苯基膦(315mg,1.20mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),氮气气氛下,0℃下,滴入偶氮二羧酸二异丙酯(243mg,1.20mmol,中国医药集团上海化学试剂有限公司),0℃下搅拌半小时。加10mL水淬灭反应,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物18e(240mg,产率:84.0%)。

[0991] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.32(m,3H),7.14-7.11(m,2H),6.83-6.79(m,1H),4.57(dd,1H),4.25(ddd,1H),1.71(dd,3H)。

[0992] 第四步

[0993] 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯18f

[0994] 将化合物18e(230mg,0.643mmol),化合物1i(198mg,0.640mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)溶于12mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液中,加入碳酸钠(136mg,1.28mmol),四(三苯基膦)钯(75mg,0.065mmol),氮气保护下,在90℃搅拌4小时。冷至室温,过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物18f(205mg,产率:69.3%)。MS m/z(ESI):404.0[M-55]。

[0995] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.45(t,0.5H),7.31(t,0.5H),7.14-7.07(m,2H),6.96(dd,0.5H),6.88(t,0.5H),6.82-6.75(m,2H),5.86(d,1H),4.48(dd,1H),4.18(dd,1H),4.11(brs,1H),4.03(brs,1H),3.65(brs,1H),3.57(brs,1H),2.55-2.35(m,2H),1.68(d,3H),1.51(d,9H)。

[0996] 第五步

[0997] 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯18g

[0998] 将化合物18f(200mg,0.434mmol)溶于乙酸乙酯(10mL)和1,2-二氯苯(1mL,梯希爱(上海)化学工业发展有限公司),加入10%钯碳(50mg,0.087mmol),在室温下,一个大气压氢气下氢化1小时,过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物18g(200mg,产率:99.5%)。MS m/z(ESI):406.0[M-55]。

[0999] 第六步

[1000] 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶三氟乙酸盐18h

[1001] 将化合物18g(80mg,0.173mmol)溶于二氯甲烷(2mL)中,0℃下加入三氟乙酸(0.1mL),0℃搅拌2小时。减压浓缩后得到粗品标题产物18h(62mg),产物不经纯化直接用于下步反应。

[1002] MS m/z(ESI):362.0[M+1]。

[1003] 第七步

[1004] 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(非对映异构体的混合物)18i

[1005] 将化合物1m(50mg,0.169mmol),18h(62mg,0.171mmol)溶于乙腈(5mL),加入碳酸钾(117mg,0.846mmol),70℃下搅拌2小时。过滤,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题非对映异构体的混合物18i(94mg,产率:89.3%)。

[1006] MS m/z(ESI):620.1[M+1]。

[1007] 第八步

[1008] 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)18

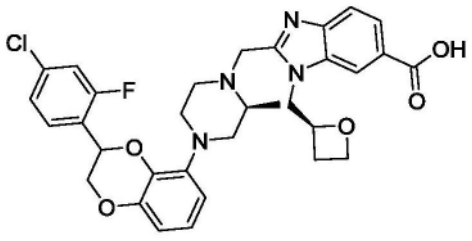
[1009] 化合物18i(94mg,0.151mmol)溶于6mL乙腈和水(V/V=5:1)的混合溶液中,加入氢氧化锂一水合物(20mg,0.50mmol),40℃下搅拌18小时。冷却至室温,加入柠檬酸水溶液(1M)调pH至5~6,乙酸乙酯萃取(30mL×3),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题非对映异构体的混合物18(50mg,产率:54.4%)。

[1010] MS m/z(ESI):606.1[M+1]。

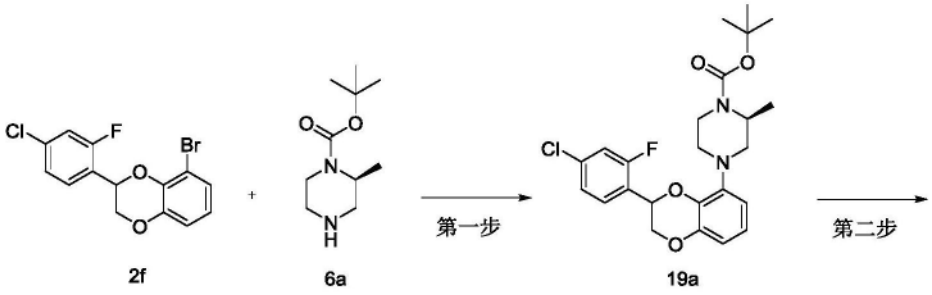
[1011] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),8.27(d,1H),7.80(dd,1H),7.64(d,1H),7.48(dt,1H),7.42(t,1H),7.27(dt,1H),6.91-6.82(m,2H),6.75(dd,1H),5.11-5.06(m,1H),4.78(dd,1H),4.67-4.61(m,2H),4.54-4.46(m,1H),4.40-4.35(m,1H),4.16(d,1H),3.92(d,1H),3.76(d,1H),2.96(t,1H),2.81(t,1H),2.76-2.67(m,2H),2.48-2.38(m,2H),2.23-2.12(m,1H),1.68(t,1H),1.57-1.49(m,6H)。

[1012] 实施例19

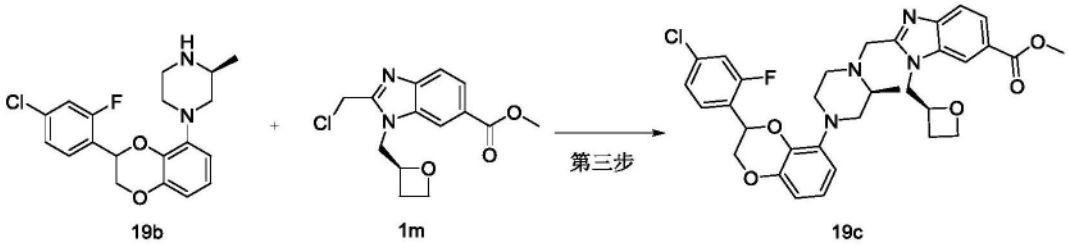
[1013] 2-(((2S)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)19

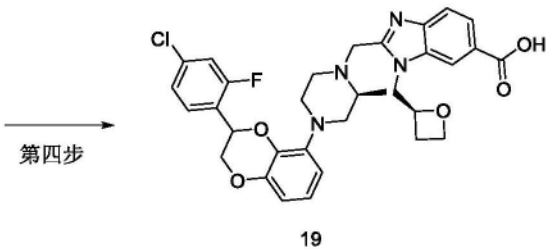
[1014] 

19



[1015]





[1016] 第一步(2S)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-

[1017] 甲酸叔丁酯19a

[1018] 化合物2f(145mg,0.42mmol)和化合物6a(85mg,0.42mmol,韶远科技有限公司)溶于10mL1,4-二氧六环中,加入甲磺酸(2-二环己基膦-2",6"-二异丙氧基-1,1"-联苯基)(2"-氨基-1,1"-联苯-2-基)钯(II)(71mg,0.08mmol,毕得科技有限公司)和碳酸铯(275mg,0.84mmol,韶远科技有限公司),氮气环境下,加热至90℃搅拌10小时。反应液冷却至室温,过滤,减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物19a(40mg,产率:20.47%)。

[1019] MS m/z(ESI):463.3[M+1]。

[1020] 第二步

[1021] (3S)-1-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-3-甲基哌嗪

[1022] 19b

[1023] 将化合物19a(40mg,0.086mmol)溶于10mL二氯甲烷中,0℃下加入0.5mL三氟乙酸,在此温度下继续搅拌2小时。反应液升至室温,减压浓缩,得到标题产物19b(30mg,产率:95.7%)。

[1024] MS m/z(ESI):363.3[M+1]。

[1025] 第三步

[1026] 2-(((2S)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(非对映异构体的混合物)19c

[1027] 将化合物19b(30mg,0.08mmol)和化合物1m(24mg,0.08mmol)溶于10mL乙腈中,室温下加入碳酸钾(57mg,0.4mmol,韶远科技有限公司),升温至60℃反应1小时。反应液冷却至室温,减压浓缩,采用硅胶柱色谱法用洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题非对映异构体的混合物19c(30mg,产率:58.4%)。MS m/z(ESI):621.2[M+1]。

[1028] 第四步

[1029] 2-(((2S)-4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸19

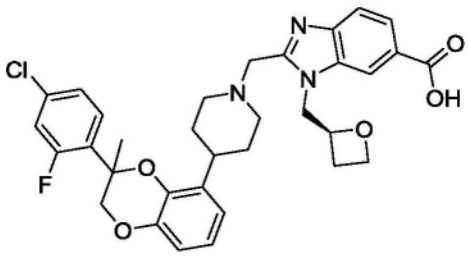
[1030] 将化合物19c(30mg,0.05mmol)溶于10mL乙腈中,加入2mL水和氢氧化锂一水合物(10mg,0.24mmol,韶远科技有限公司),升温至40℃反应16小时。反应液冷却后加柠檬酸(2.5M)调pH值至5~6,减压浓缩,用高效液相色谱法(色谱柱:SharpSil-T Prep C18 50*30mm,5μm;流动相:水(含10mmol/L的碳酸氢铵);流动相:乙腈;17分钟梯度:30%-47%,流速:30mL/min)纯化,得到标题非对映异构体的混合物19(3mg,产率:10.23%)。

[1031] MS m/z(ESI):607.1[M+1]。

[1032] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.25(s,1H),7.78-7.80(dd,1H),7.62-7.65(m,1H),7.55-7.60(m,1H),7.42-7.45(dd,1H),6.76-6.80(m,1H),6.58-6.60(dd,1H),6.48-6.5m(dd,1H),6.66(sbr,1H),5.41-5.43(dd,1H),5.13-5.18(m,1H),4.67-4.77(m,2H),4.44-4.49(m,2H),4.32-4.35(d,1H),4.25-4.29(m,1H),4.07-4.11(dd,1H),3.59-3.62(d,1H),3.32-3.34(d,1H),3.02-3.05(d,1H),2.78-2.82(m,1H),2.64-2.69(m,3H),2.35-2.41(m,3H),1.09-1.10(d,3H)。

[1033] 实施例20

[1034] 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(非对映异构体的混合物)20

[1035] 

20

[1036] 采用实施例2的合成路线,将第一步原料2a替换为2-氟-4-氯苯乙酮(韶远化学科技(上海)有限公司),制得标题非对映异构体的混合物20(46mg,产率:

[1037] 56.83%)。

[1038] MS m/z(ESI):606.3[M+1]。

[1039] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.77(brs,1H),8.28(s,1H),7.81(d,1H),7.65(d,1H),

7.50(dt,1H),7.38(t,1H),7.30(d,1H),6.83(d,1H),6.78(t,1H),6.68(d,1H),5.06-5.11(m,1H),4.82(d,1H),4.68(d,1H),4.45-4.57(m,2H),4.35-4.42(m,1H),4.16(d,1H),3.98(d,1H),3.82(d,1H),2.95-3.08(m,2H),2.84-2.94(m,1H),2.66-2.76(m,1H),2.40-2.47(m,1H),2.18-2.32(m,2H),1.73-1.86(m,2H),1.64-1.70(m,2H),1.63(s,3H)。

[1040] 生物学评价

[1041] 测试例1、GLP-1受体激动活性评价

[1042] 一、测试目的

[1043] 本实验的目的是为了测试化合物分子对GLP-1受体的激动活性,根据EC_{50}大小评价分子的体外活性。本实验使用ONE-Glo™荧光素酶测试系统(ONE-Glo™Luciferase Assay System,Promega,E6110),在化合物分子作用下,GLP-1R下游信号通路被激活,引起cAMP水平升高,cAMP与CRE结合可启动CRE下游荧光素酶基因的转录表达,荧光素酶与其底物反应可发出荧光,通过ONE-Glo™试剂测定荧光信号反映化合物激动GLP-1受体的活性。

[1044] 二、实验方法

[1045] 构建CHO-K1/CRE-luc/GLP-1受体稳转细胞株(GLP-1受体质粒自建;CRE-luc质粒Promega E8471)。将CHO-K1/CRE-luc/GLP-1受体细胞消化,离心后重悬,单细胞悬液混匀,用细胞培养液(DME/F-12+10%FBS)调整活细胞密度至2.5×10^5个细胞/mL,以90μL/孔加入96孔细胞培养板(Corning,#3903)。将培养板在培养箱培养16小时(37℃,5% CO_2)。

[1046] 用DMSO溶解化合物,配制成初始浓度为20mM的存储液。小分子化合物的起始浓度为0.2mM,3倍稀释,稀释10个点,第11个点为DMSO。另取一块96孔板,每孔加入95μL的细胞培养液(DME/F-12+10%FBS),然后每孔加入5μL不同浓度的待测样品,混匀,接着向细胞培养板中加入10μL/孔的不同浓度的待测样品,每个样品两复孔。将培养板在培养箱孵育6小时(37℃,5% CO_2)。取出96孔细胞培养板,向每孔加入100μL ONE-Glo™试剂,室温孵育10分钟。于酶标仪(EnVision 2105,PE)中,用酶标仪测定化学发光。

[1047] 三、数据分析

[1048] 用Microsoft Excel,Graphpad Prism 5对数据进行处理分析。得出化合物的EC_{50}值,结果参见下表1。

[1049] 表1本公开化合物对GLP-1受体激动活性的EC_{50}

[1050]

实施例编号	EC_{50}(nM)	Emax%
1	0.56	109
2	0.42	108
4	0.74	103
5	0.12	107
6	0.34	102
7	0.09	105
8	0.29	112
9	2.05	104
10	1.19	103
11	1.68	104
12	1.72	114

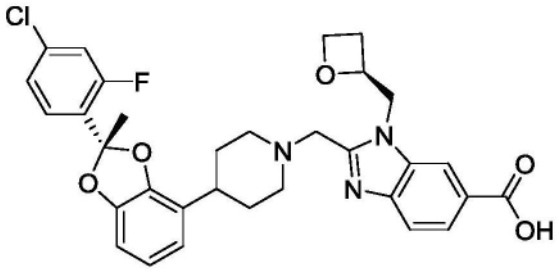
13	1.76	108
14	1.79	104
15	2.04	102
16	1.42	116
17	9.9	112
18	18.4	103
19	1.25	109
20	51	90

[1051] 结论:本公开化合物对GLP-1受体具有高的激动活性。

[1052] 测试例2、本公开化合物对hERG钾离子通道的作用

[1053] 一、测试目的

[1054] 应用手动膜片钳技术在转染hERG钾通道的稳定细胞株上评估本公开化合物和阳性化合物1(见WO2019239319A1第125页实施例7化合物)对hERG钾电流的阻断作用。阳性化合物1的结构如下:

[1055] 

[1056] 二、测试方法

[1057] 1.细胞培养

[1058] 本试验所用的细胞为转染有hERG cDNA与稳定表达hERG通道的CHO细胞系(由丹麦Sophion Bioscience公司提供),细胞代数为P5。细胞培养在含有下列成分的培养基中(皆来源于Invitrogen):Ham's F12培养基,10%(v/v)灭活的胎牛血清,100μg/mL潮霉素B,100μg/mL遗传霉素(Geneticin)。

[1059] CHO hERG细胞生长于含上述培养液的培养皿中,并在37℃、含5% CO_2的培养箱中进行培养。电生理实验之前24到48小时,CHO hERG细胞被转移到放置于培养皿中的圆形玻璃片上,并在以上相同的培养液及培养条件下生长。每个圆形玻片上CHO hERG细胞的密度需要达到绝大多数细胞是独立、单个的要求。

[1060] 2.实验溶液

[1061] 表2:细胞内液和外液的组成成分

[1062]

试剂	外液(mM) (EC 0.0.0 NaCl-任氏液(Ringer's solution))	内液 (mM) (IC 0.0.0 KCl-任氏液)
$CaCl_2$	2	5.4
$MgCl_2$	1	1.8
KCl	4	120
NaCl	145	-
葡萄糖	10	-
HEPES	10	10
EGTA	-	5
Na-ATP	-	4
pH	7.4 (用 NaOH 调节)	7.25 (用 NaOH 调节)
渗透压	渗透压 ~305 mOsm	渗透压 ~295 mOsm

[1063] 表3:试剂详细信息

[1064]

试剂名称	货号	批号	分子量	供应商
NaCl	S1679-1KG	WXBC1368V	58.44	Sigma
KCl	31248-100G	WXBC2571V	74.55	Sigma
$CaCl_2$	21114-1L	BCBM6063V	110.98	Sigma
$MgCl_2 \cdot H_2O$	M7304-100G	V900020-500G	203.30	Sigma
HEPES	H3375-1KG	SLBP2246V	238.30	Sigma
葡萄糖	G8270-1KG	WXBC2393V	180.16	Sigma
EGTA	03777-50G	SLBP2807V	380.15	Sigma
Na_2-ATP	A-7699-5G	SLBJ8915V	551.14	Sigma
NaOH	35254-1L	BCBG6297V	40.00	Sigma
KOH	232041-50G	SLBK9251V	56.00	Sigma

[1065] 3.电生理记录系统

[1066] 本实验采用手动膜片钳系统(HEKAEPC-10信号放大器及数字转换系统,购自德国HEKA Electronics)作全细胞电流的记录。表面生长有CHO hERG细胞的圆形玻片被放置于倒置显微镜下的电生理记录槽中。记录槽内以细胞外液作持续灌流(大约每分钟1毫升)。实验过程采用常规全细胞膜片钳电流记录技术。如无特殊说明,实验都是在常规室温下进行(~25℃)。细胞钳制在-80mV的电压下。细胞钳制电压去极化到+20mV以激活hERG钾通道,5秒后再钳制到-50mV以消除失活并产生尾电流。尾电流峰值用作hERG电流大小的数值。上述步骤所记录的hERG钾电流在记录槽内持续的细胞外液灌流下达到稳定后则可以叠加灌流待测试的药物,直到药物对hERG电流的抑制作用达到稳定状态。一般以最近的连续3个电流记录线重合作为判断是否稳定状态的标准。达到稳定态势以后以细胞外液灌流冲洗直到hERG电流回复到加药物之前的大小。一个细胞上可以测试一个或多个药物,或者同一种药

物的多个浓度,但是在不同药物之间需要以细胞外液冲洗。西沙必利(Cisapride,购自Sigma)被用于实验中作为阳性对照以保证所使用的细胞质量正常。

[1067] 4.试验步骤

[1068] 为了取得化合物的IC_{50},选择下列浓度(30、10、3、1、0.3和0.1μM)来作测试。在试验之前,用DMSO(Sigma)先将化合物配置为10mM DMSO贮备液,再以梯度稀释的方式稀释成3、1、0.3和0.1mM的贮备液,用细胞外液稀释成最终的μM测试浓度。除了30μM化合物测试溶液中DMSO终浓度约为0.3%,其余各浓度化合物溶液中DMSO的最终浓度都为0.1%。对照西沙比利的测试浓度为0.1μM。所有的化合物溶液都经过常规的5到10分钟超声和振荡以保证化合物完全溶解。

[1069] 试验数据由HEKA Patchmaster(V2x73.2),Microsoft Excel以及Graphpad Prism5.0提供的数据分析软件进行分析。

[1070] 5.试验结果

[1071] 本公开化合物对hERG钾电流的阻断作用通过以上的试验进行测定,测得的IC_{50}值见表4。

[1072] 表4:本公开化合物对hERG钾离子通道的阻断作用的IC_{50}

[1073]

实施例编号	IC_{50}(μM)
4	10.1
5	25.9
6	>30
12	26.1
阳性化合物1	4.6

[1074] 结论:本公开化合物对hERG的抑制作用弱,可降低由hERG通路引起的副作用,且与阳性化合物1相比,本公开化合物对hERG的抑制作用更弱。

[1075] 测试例3、本公开化合物对人肝微粒体CYP450酶的抑制作用

[1076] 该测试例主要用于评估本公开化合物和阳性化合物1(具体结构见测试例2)对人肝微粒体CYP450酶的抑制作用,具体采用如下实验方法进行测定。

[1077] 一、实验材料及仪器

[1078] 1.磷酸缓冲液(20×PBS,购买自生工),

[1079] 2.NADPH(ACROS,A2646-71-1),

[1080] 3.人肝微粒体(Corning Gentest,Cat No,452161,Lot No.905002,Donor35),

[1081] 4.ABIQTrap 4000液质两用仪(AB Sciex),

[1082] 5.ZORBAX Extend-C18,3×50mm,3.5μm(美国安捷伦公司),

[1083] 6.CYP探针底物。

[1084] 二、实验步骤

[1085] 1.溶液配制

[1086] 1)100mM磷酸缓冲液(PBS)的配制

[1087] 取50mL浓度为2000mM的PBS溶液,加超纯水950mL,稀释至1000mL,混合均匀,再用pH计调溶液的pH至7.4,即得pH 7.4的PBS溶液,放置4℃冰箱保存(保存期限为6个月)。

[1088] 2)NADPH溶液的配制

[1089] 精密称取NADPH粉末适量,加入PBS缓冲溶液溶解,配成浓度为5mM的溶液,备用(现配现用)。

[1090] 3)肝微粒体溶液的配制

[1091] 取人肝微粒体储存液(浓度为20mg/mL)适量,用浓度为7.5mM的$MgCl_2$溶液稀释至0.25mg/mL微粒体溶液,备用(现配现用)。

[1092] 4)$MgCl_2$溶液的配制

[1093] 称取$MgCl_2$粉末适量,用PBS溶液配置成300mM的储备液,置于4℃冰箱保存,备用。精密该溶液适量,加入100mM PBS溶液稀释成7.5mM的工作液即可(现配现用)。

[1094] 5)受试化合物溶液的制备

[1095] a.精密称取适量的受试化合物标准品,加入DMSO配成浓度为30mM的储备液,置于4℃冰箱保存。

[1096] b.精密移取该储备液适量,加入DMSO溶液适量稀释成浓度为10、3、1、0.3、0.03和0.003mM的系列溶液I。精密移取上述系列溶液I适量,加入乙腈适量稀释成浓度为3、1、0.3、0.1、0.03、0.003、0.0003mM的系列溶液II。精密移取上述系列溶液II适量,加入PBS适量稀释成浓度为150、50、15、5、1.5、0.15、0.015μM的工作液,备用。

[1097] 6)CYP探针底物和选择性抑制剂的选择

[1098] a.探针底物储备液的配制:称取各探针底物适量,加入DMSO配制成储备液,其浓度如下表5所示。

[1099] b.探针底物工作液的配制:精密移取探针底物储备液适量,加入PBS溶液稀释200倍,得探针底物工作液,其浓度如下表5所示。

[1100] 表5:

[1101]

CYP	探针底物	储备液浓度(mM)	工作液浓度(μM)
1A2	非那西丁	12	60
2C19	(S)-美芬妥英	20	100
3A4M	咪达唑仑	3	15

[1102] 2.肝微粒体孵育及样品制备

[1103] 反应体系中蛋白浓度,底物和抑制剂的浓度如下表6所示。

[1104] 表6:

[1105]

CYP	探针底物	底物浓度(μM)	蛋白浓度(mg/mL)	受试化合物(μM)
1A2	非那西丁	12	0.1	30、10、3、1、0.3、0.03、0.003、0
2C19	(*S*)-美芬妥英	20		
3A4M	咪达唑仑	3		

[1106] 3.操作过程

[1107] 1)精密移取人肝微粒体溶液(0.25mg/mL)40μL,探针底物溶液20μL和受试化合物溶液20μL于96孔板中,在37℃水浴中预孵育5分钟。

[1108] 2)预孵育5分钟后取出,加入20μL浓度为5mM的NADPH溶液,启动反应,在37℃水浴中孵育30分钟。每个样本平行两份。

[1109] 3)孵育结束后,加入250μL含内标的乙腈溶液终止反应,800rpm摇10分钟后,3700rpm离心10分钟,精密移取上清液100μL加入80μL蒸馏水稀释,并于800rpm摇10分钟,吸取上清液进行LC-MS/MS分析。

[1110] 数值经Graphpad Prism计算分别得到药物对人肝微粒体CYP1A2非那西丁、CYP2C19(S)-美芬妥英和CYP3A4M咪达唑仑代谢位点抑制的IC_{50}值见表7。

[1111] 表7:本公开化合物对CYP1A2非那西丁、CYP2C19(S)-美芬妥英和CYP3A4M咪达唑仑代谢位点的IC_{50}值

[1112]

实施例编号	IC_{50}(μM)-CYP1A2	IC_{50}(μM)-CYP2C19	IC_{50}(μM)-CYP3A4M
4	>30	>30	>30
5	>30	>30	>30
6	>30	>30	>30
阳性化合物1	12.5	7.4	25.5

[1113] 结论:本公开化合物30μM浓度范围内不会发生基于CYP1A2非那西丁、CYP2C19(S)-美芬妥英和CYP3A4M咪达唑仑代谢位点的代谢药物相互作用,且较阳性化合物1表现出更好的安全性。

[1114] 测试例4、本公开化合物对人肝微粒体CYP2C19(S)-美芬妥英代谢位点的酶的时间依赖性(TDI)的抑制作用

[1115] 该测试例主要用于评估本公开化合物和阳性化合物1(具体结构见测试例2)对人肝微粒体CYP2C19(S)-美芬妥英代谢位点的酶的时间依赖性(TDI)的抑制作用,具体采用如下实验方法进行测定。

[1116] 一、实验材料及仪器

[1117] 1.磷酸缓冲液(20×PBS,购买自生工),

[1118] 2.NADPH(ACROS,A2646-71-1),

[1119] 3.人肝微粒体(Corning Gentest,Cat No,452161,Lot No.905002,Donor36),

[1120] 4.ABIQTrap 4000液质两用仪(AB Sciex),

[1121] 5.ZORBAX Extend-C18,3×50mm,3.5μm(美国安捷伦公司),

[1122] 6.CYP探针底物((S)-美芬妥英/20μM,粉末购自百灵威科技有限公司,Cat No.303768)和阳性对照抑制剂(噻氯匹定,粉末购自SIGMA,Cat No.T6654-1G)。

[1123] 二、实验步骤

[1124] 配置100mM的PBS缓冲液,用该缓冲液配制15mM的$MgCl_2$和10mM的NADPH溶液,用15mM的$MgCl_2$配制0.5mg/mL的微粒体溶液,用DMSO将浓度为30mM的储备液稀释成浓度为30mM、10mM、3mM、1mM、0.3mM、0.1mM、0.03mM、0mM的系列溶液I,再用乙腈(ACN)稀释10倍,最后用磷酸缓冲液(PBS)稀释50倍得到系列待测工作液II(60、20、6、2、0.6、0.2、0.06、0μM)。用PBS稀释至20μM浓度的(S)-美芬妥英工作液。

[1125] 将上述制备好的系列待测工作溶液摇匀,分装50μL到对应的反应板(设+NADPH、-NADPH组)中,设3个平行,往每块96孔板中加入20μL肝微粒体工作液,+NADPH组分别加入10μLNADPH,放入水浴锅37℃孵育,记时开始;孵育30分钟后取出,+NADPH组补上20μL对应的底物溶液,-NADPH组补上20μL对应的底物溶液和10μL NADPH,放入水浴锅37℃孵育,记时开始;孵育30分钟后取出,用含内标的ACN溶液250μL终止反应。然后摇床800rpm摇10分钟,离

心机4000rpm离心15分钟。取上清100μL与80μL超纯水混匀后转移至LC-MS/MS分析。

[1126] 数值经Graphpad Prism计算得到药物对CYP2C19(S)-美芬妥英位点的IC_{50}值和IC_{50}转移倍数(IC_{50} shift fold)值见表8。

[1127] 表8:本公开化合物对人肝微粒体CYP2C19(S)-美芬妥英代谢位点的IC_{50}值和IC_{50}转移倍数值

[1128]

实施例编号	(+)NADPH IC_{50}(μM)	(-)NADPH IC_{50}(μM)	IC_{50}转移倍数
4	>30	>30	未见TDI
阳性化合物1	2.6	6.4	2.5

[1129] 结论:本公开化合物相比阳性化合物1,对人肝微粒体CYP2C19(S)-美芬妥英代谢位点未见抑制作用,且未见TDI效应,即不会发生基于CYP2C19的代谢性药物相互作用,表现出更好的安全性。

[1130] 测试例5、本公开化合物在小鼠体内的药代动力学评价

[1131] 1、摘要

[1132] 以小鼠为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了小鼠灌胃(ig)/静脉注射(iv)给予本公开化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在小鼠体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。

[1133] 2、试验方案

[1134] 2.1试验药品

[1135] 实施例4化合物和实施例5化合物。

[1136] 2.2试验动物

[1137] C57小鼠36只,雌性,平均分成4组,购自维通利华实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(沪)2017-0005。

[1138] 2.3药物配制

[1139] 称取一定量的实施例4化合物和实施例5化合物,加5%体积的DMSO和5%吐温80(上海泰坦科技有限公司)使其溶解,然后加入90%生理盐水配制成0.1mg/mL澄明溶液。

[1140] 2.4给药

[1141] 灌胃给药:小鼠灌胃给药,给药剂量均为2.0mg/kg,给药体积均为20.0mL/kg。

[1142] 静脉注射给药:小鼠静脉注射给药,给药剂量均为1.0mg/kg,给药体积均为10.0mL/kg。

[1143] 3.操作

[1144] 小鼠灌胃给药实施例4化合物和实施例5化合物,于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0小时由眼眶采血0.1mL,置EDTA-K2抗凝试管中,10000rpm离心1分钟(4℃),1h内分离血浆,-80℃保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。

[1145] 小鼠静脉注射给药实施例4化合物和实施例5化合物,于给药前及给药后5分钟、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、11.0、24小时采血0.1mL,处理同灌胃组。

[1146] 测定不同浓度的药物给药后小鼠血浆中的待测化合物含量:取给药后各时刻的小鼠血浆25μL,加入乙腈200μL(含50μL内标溶液喜树碱(100ng/mL)),涡旋混合1分钟,离心10

分钟(4000转/分钟),血浆样品取上清液0.5μL进行LC/MS/MS分析。

[1147] 4、药代动力学参数结果

[1148] 表9:本公开化合物的药代动力学参数:

[1149]

给药方式	编号	给药剂量	血药浓度	曲线面积	半衰期	清除率	表观分布容积
		(mg/kg)	C_{max} (ng /mL)	AUC_{0-t} (ng /mL*h)	T1/2 (h)	CLz/F (ml/min/kg)	Vz/F (ml/kg)
灌胃给药	实施例4化合物	2	797	2247	3.1	14.8	4013
	实施例5化合物	2	359	1440	2.9	23.1	5764
静脉注射给药	实施例4化合物	1	-	1869	1.3	8.9	1014
	实施例5化合物	1	-	2193	1.5	7.55	981

[1150] 结论:本公开化合物在小鼠体内均具有很好的药代吸收活性,具有药代动力学优势。

[1151] 测试例6、本公开化合物在犬体内的药代动力学评价

[1152] 1、摘要

[1153] 以犬为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了犬灌胃(ig)/静脉注射(iv)给予本公开化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在犬体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。

[1154] 2、试验方案

[1155] 2.1试验药品

[1156] 实施例4化合物和实施例5化合物。

[1157] 2.2试验动物

[1158] Beagle犬(比格犬)12只,雄性,平均分成4组,由美迪西普亚医药科技(上海)有限公司动物储备库(999M-004)提供。所有动物均为体检合格、无异常健康的比格犬。

[1159] 2.3药物配制

[1160] 灌胃给药组:称取一定量的实施例4化合物和实施例5化合物,加5%体积的DMSO和20%PEG400使其溶解,然后加入55%生理盐水配制成0.4mg/mL澄明溶液。

[1161] 静脉注射给药组:称取一定量的实施例4化合物和实施例5化合物,加5%体积的DMSO和20% PEG400使其溶解,然后加入55%生理盐水配制成0.25mg/mL澄明溶液。

[1162] 2.4给药

[1163] 灌胃给药:给药剂量均为2mg/kg,给药体积均为50.0mL/kg。

[1164] 静脉注射给药:给药剂量均为0.5mg/kg,给药体积均为20.0mL/kg。

[1165] 3.操作

[1166] 比格犬灌胃给药实施例4化合物和实施例5化合物,于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0小时由前肢静脉采血1.0mL,置EDTA-K2抗凝试管中,10000rpm离心5分钟(4℃),1h内分离血浆,-80℃保存待测。给药后3h进食。

[1167] 比格犬静脉注射给药实施例4化合物和实施例5化合物,于给药前及给药后5分钟、15分钟、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、12.0、24小时采血0.1mL,处理同灌胃组。采血至离心过程在冰浴条件下操作。

[1168] 测定不同浓度的药物给药后比格犬血浆中的待测化合物含量:取给药后各时刻的比格犬血浆10μL,加入乙腈200μL(含内标溶液喜树碱(100ng/mL)),涡旋混合1分钟,离心7分钟(18000转/分钟),血浆样品取上清液6μL进行LC/MS/MS分析。

[1169] 4、药代动力学参数结果

[1170] 表10:本公开化合物的药代动力学参数:

[1171]

给药方式	编号	给药剂量	血药浓度	曲线面积	半衰期	清除率	表观分布容积
		(mg/kg)	C_{max} (ng /mL)	AUC_{0-t} (ng /mL*h)	T1/2 (h)	CLz/F (ml/min/kg)	Vz/F (ml/kg)
灌胃给药	实施例 4 化合物	2	4044	21382	5.3	1.6	713
	实施例 5 化合物	2	4428	22119	4.9	1.7	636
静脉注射给药	实施例 4 化合物	0.5	1225	4008	5.4	1.9	908
	实施例 5 化合物	0.5	1742	4829	3.0	1.8	448

[1172] 结论:本公开化合物在犬体内均具有很好的药代吸收活性,具有药代动力学优势。