



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111868036 A

(43) 申请公布日 2020.10.30

(21) 申请号 201980012696.0

(22) 申请日 2019.02.11

(30) 优先权数据

62/628,699 2018.02.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.08.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/017422 2019.02.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/157417 EN 2019.08.15

(71) 申请人 美国政府健康与人类服务部

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 肯尼思·A·雅各布森 柳真贺

安东内拉·钱切塔 温志伟

郑瑛焕

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事

务所(普通合伙) 11413

代理人 王春伟 刘继富

(51) Int.Cl.

C07D 235/18 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 409/10 (2006.01)

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 209/10 (2006.01)

C07D 211/18 (2006.01)

C07D 211/70 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

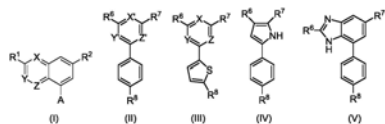
权利要求书10页 说明书84页 附图3页

(54) 发明名称

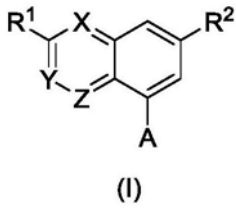
杂环P2Y₁₄受体拮抗剂

(57) 摘要

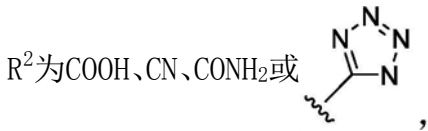
公开了用于在有需要的哺乳动物中治疗或预防响应于P2Y₁₄R受体激动剂的拮抗反应的疾病或病症的式(I)-(IX)化合物,其中R¹-R⁸、X、Y、Z、X'、Y'、Z'和A如本文所定义,可用于治疗炎症,例如哮喘、囊性纤维化和肾脏的无菌炎症。



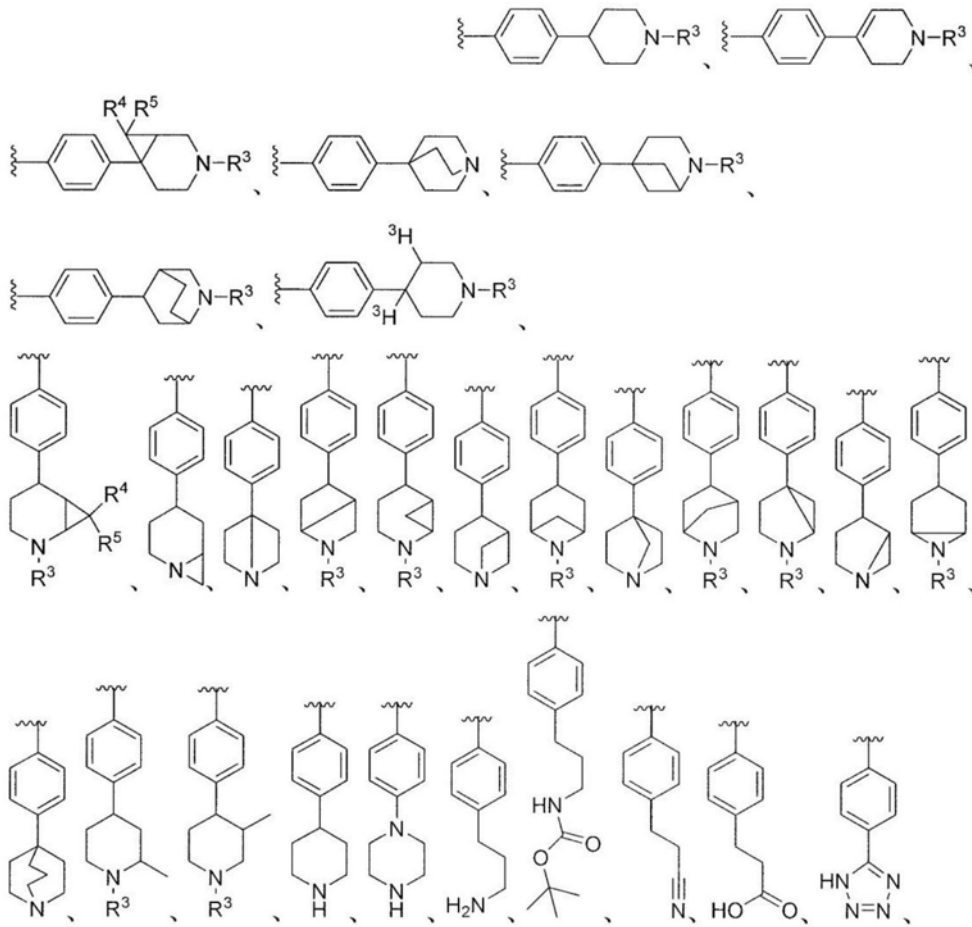
1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:

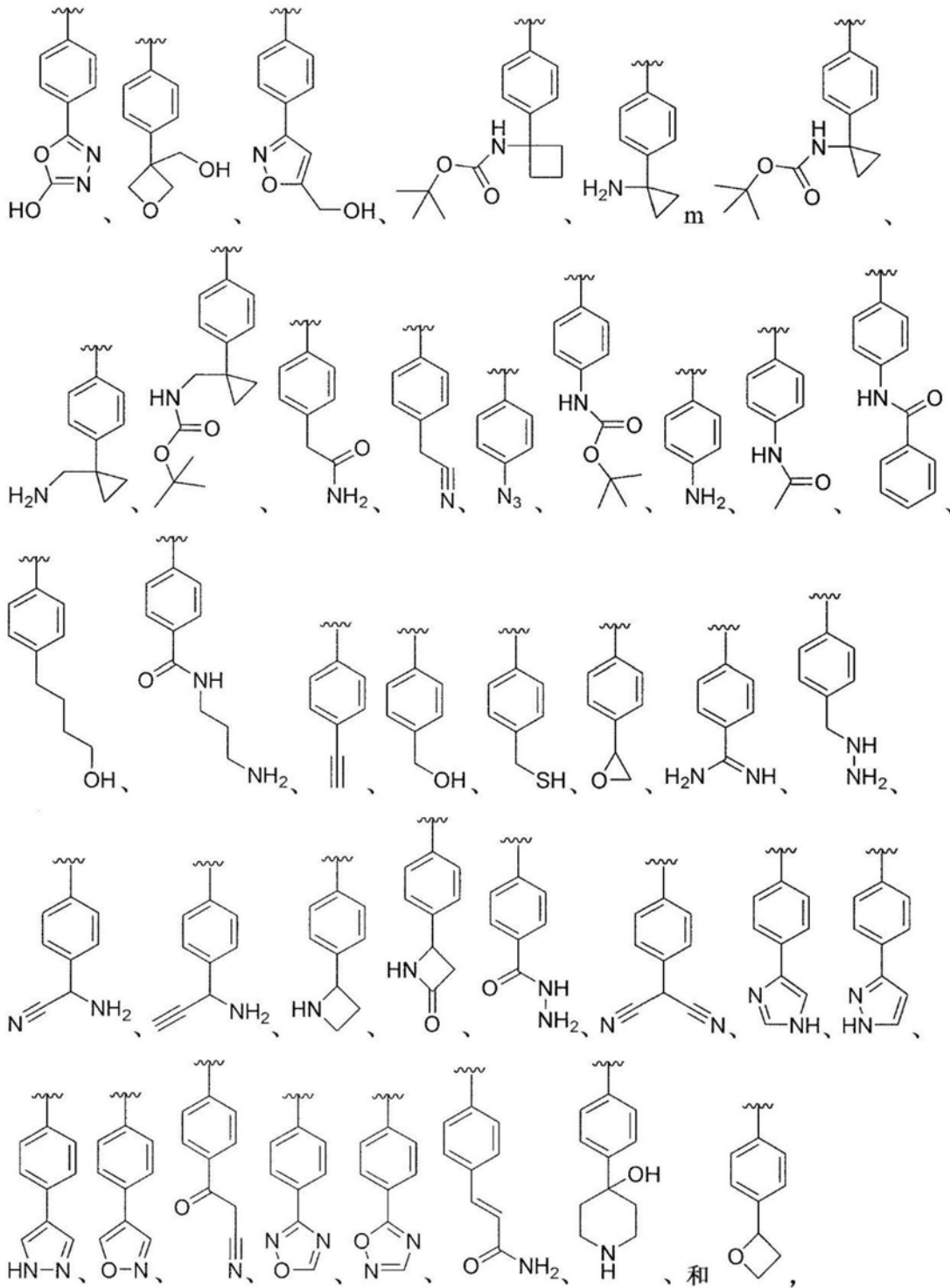


其中 (i) X为N、Y为CH、Z为CH, (ii) X为CH、Y为N、Z为CH, 或 (iii) X为CH、Y为CH、Z为N, R¹为卤素或三氟甲基,



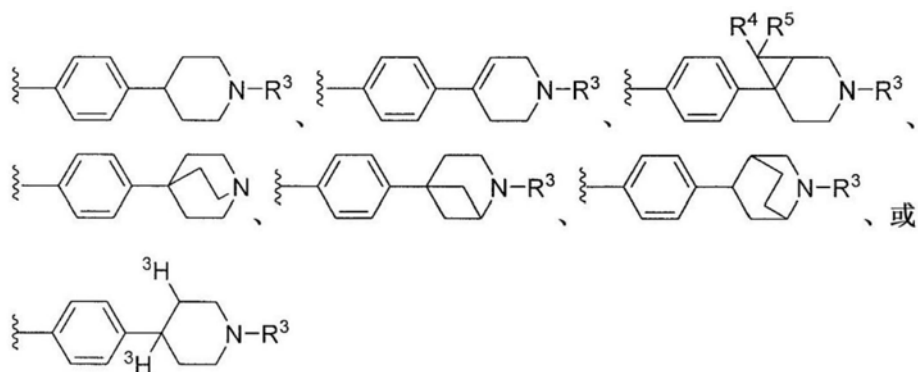
A选自



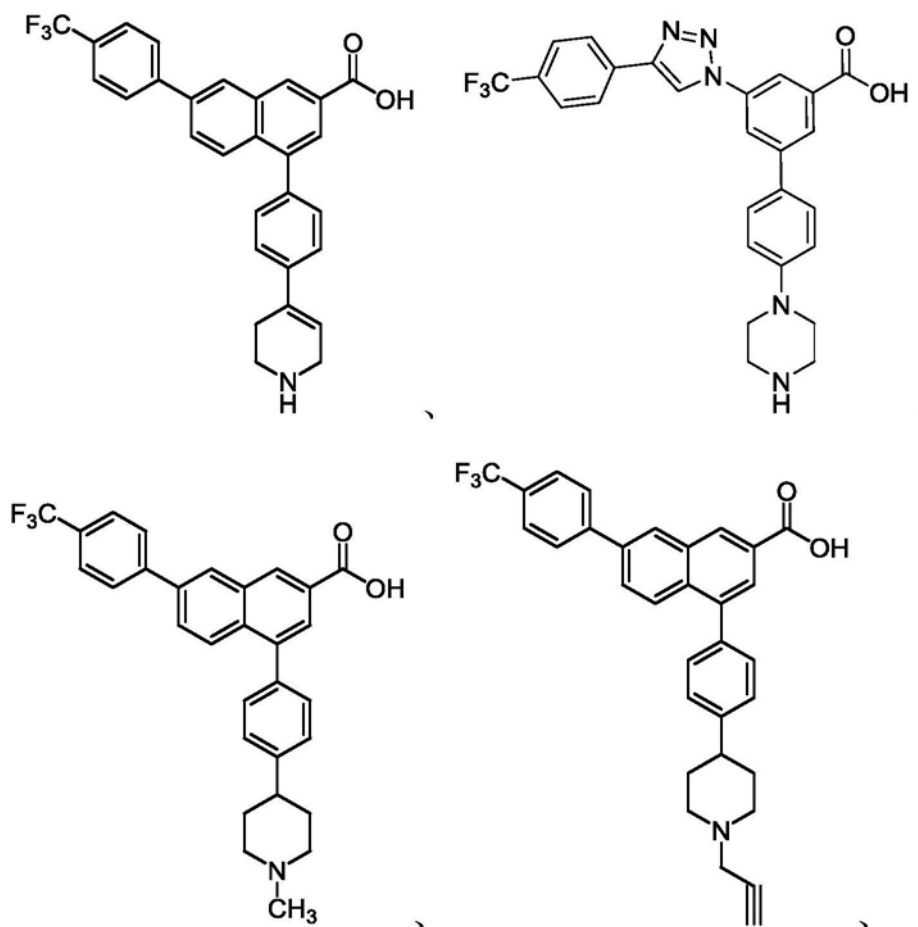


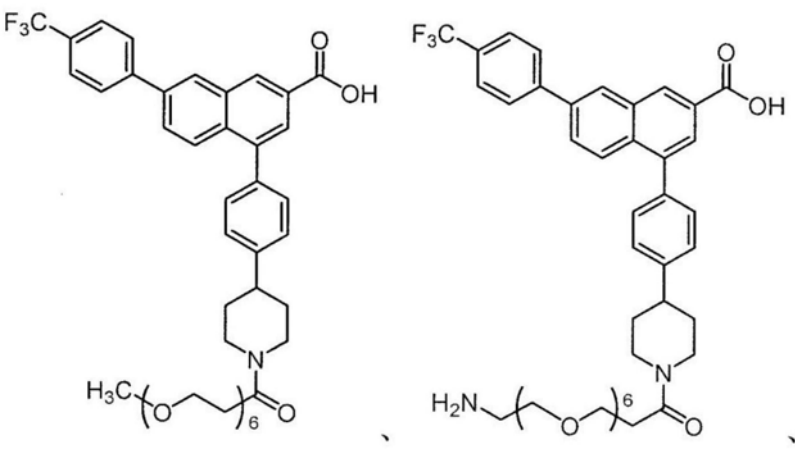
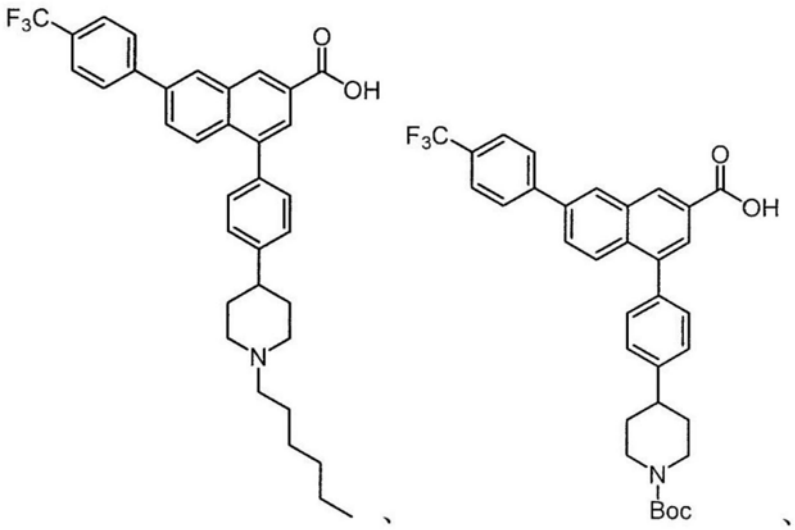
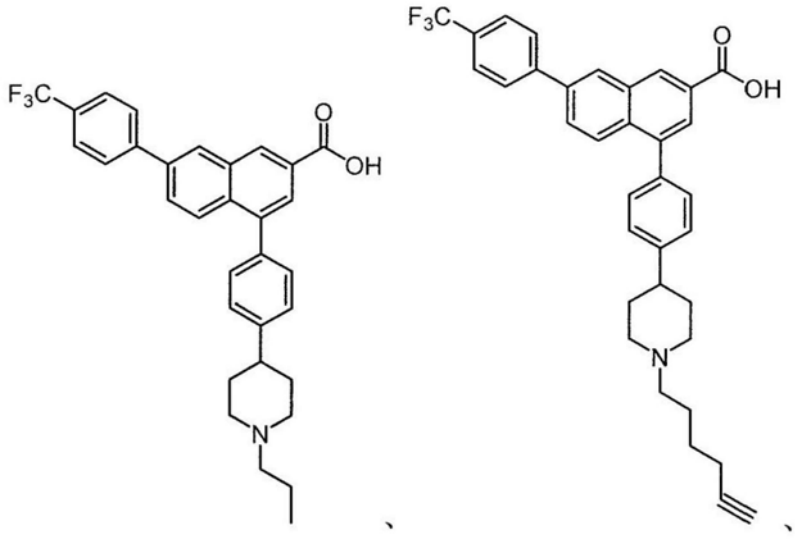
其中R³在每次出现时为H、C₁至C₁₀烷基、C₃至C₁₀炔基、苄基、C₁至C₆烷氧基羰基、-CO(CH₂)₂O、(CH₂)_pQ或-(CH₂)_q(CH₂)₂O、(CH₂)_pQ，其中Q为H、C₁至C₆烷基或NR²⁸R²⁹，其中R²⁷和R²⁸独立地为H、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷基羰基或C₁至C₆烷氧基羰基，并且其中R⁴和R⁵分别为H或F。

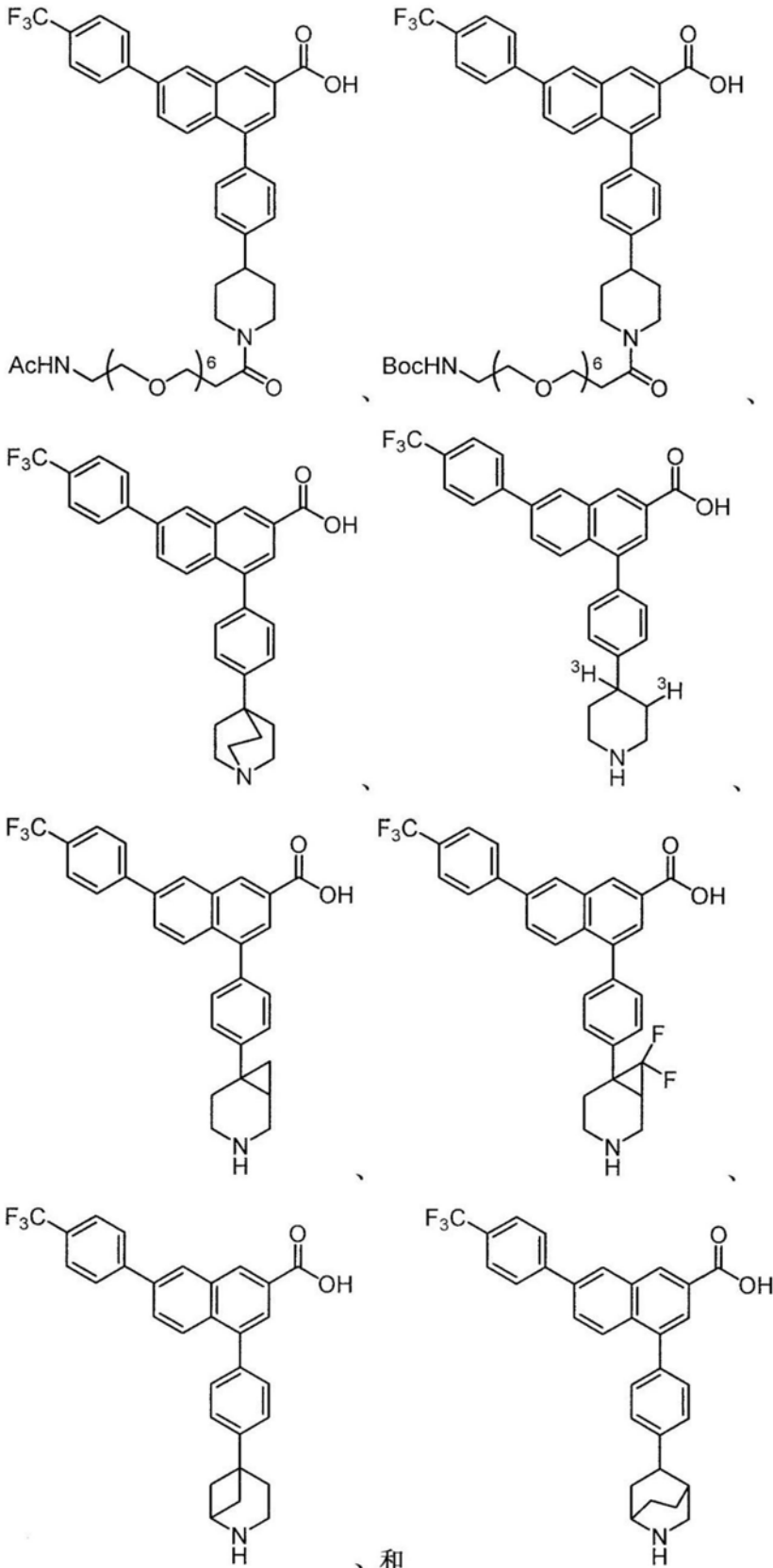
2. 根据权利要求1所述的化合物或盐，其中X、Y和Z均为CH。
3. 根据权利要求1或2所述的化合物或盐，其中R¹为三氟甲基。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或盐，其中A为



5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或盐,其中所述化合物选自:







6. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或盐和药学上可接受的载体。

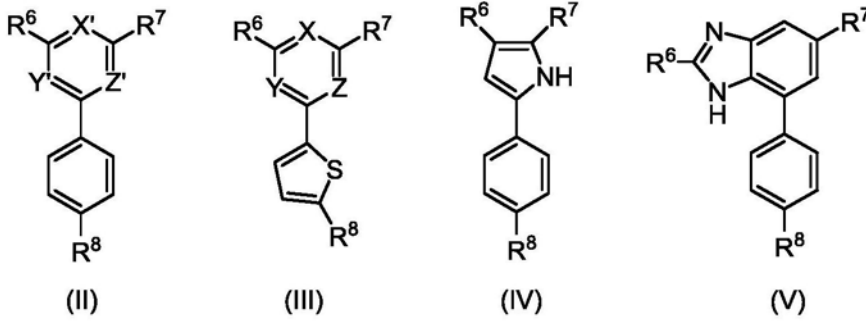
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或盐,其用于拮抗需要其的哺乳动物中的

P2Y₁₄R受体。

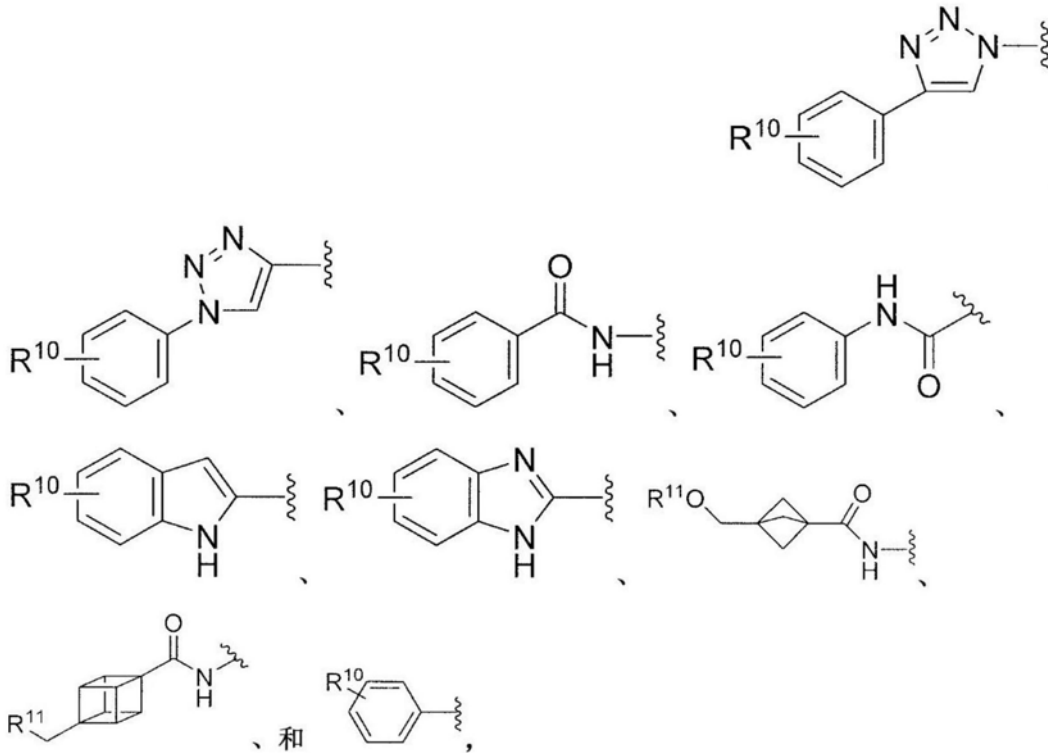
8. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或盐,其用于治疗或预防需要其的哺乳动物的炎性疾病。

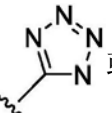
9. 根据权利要求8所述用途的化合物,其中所述炎性疾病选自哮喘、囊性纤维化和肾脏的无菌性炎症。

10. 一种式(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐:

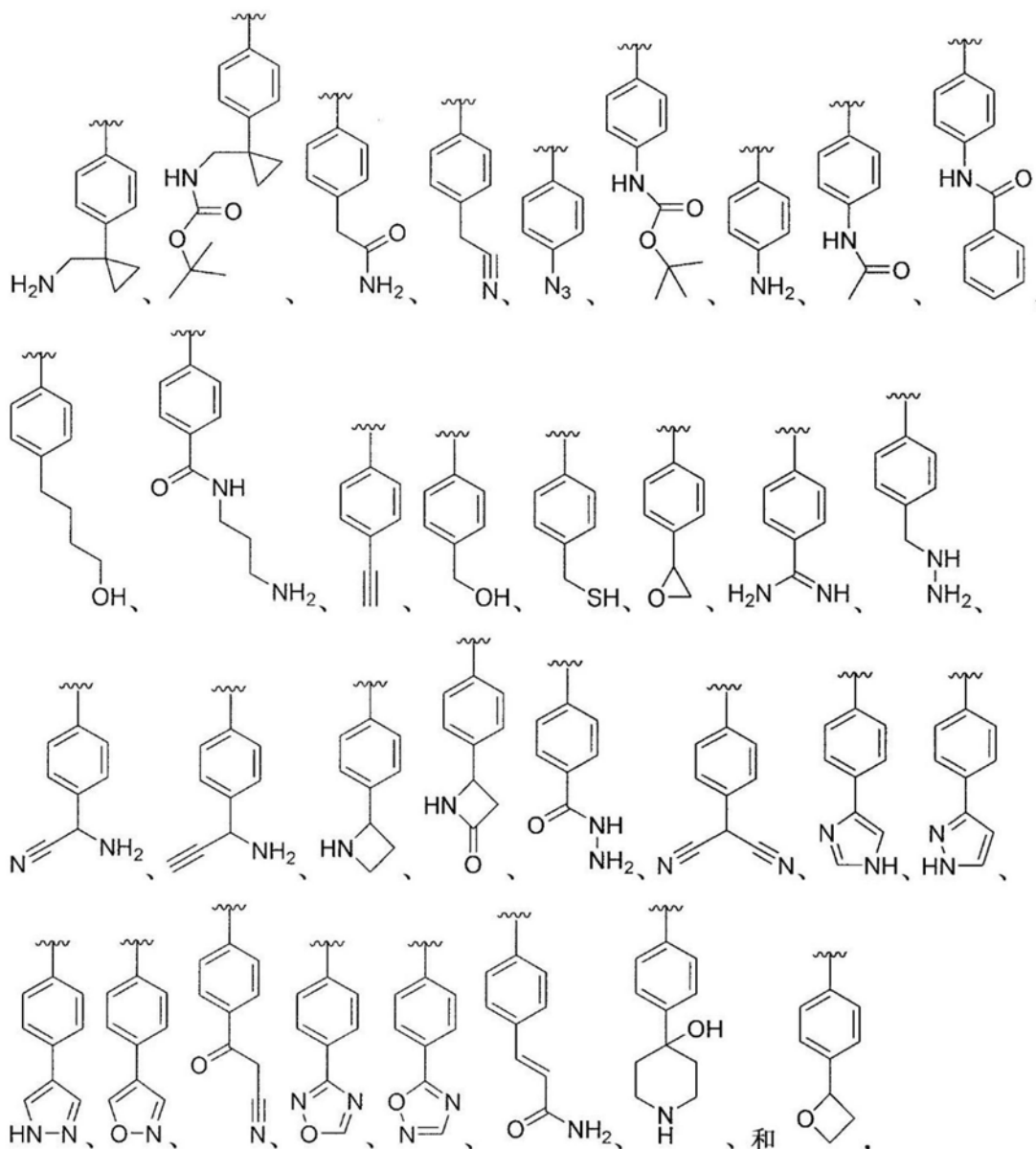


其中R⁶选自



R⁷为COOH、CONH₂、CN、或COCH₂NMe₂,

R⁸选自C₁至C₁₀烷基、-CONHR₁₂R₁₃、-CONH(CH₂)_m-NHR₁₄R₁₅、



R^{10} 为卤素或 CF_3 ,

R^{11} 为卤素、OH或 C_1 至 C_6 烷氧基,

R^{12} 和 R^{13} 独立地为H或 C_1 至 C_6 烷基,

R^{14} 和 R^{15} 独立地为H或 C_1 至 C_6 烷基,

R^{16} 为H、 C_1 至 C_{10} 烷基或 C_3 至 C_{10} 炔基,并且

R^{17} 和 R^{18} 均为H或均为F,

m 为1至约10的整数,

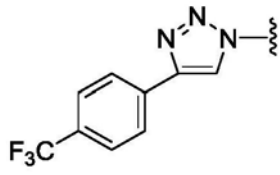
(i) X为N、Y为CH、Z为CH, (ii) X为CH、Y为N、Z为CH, 或 (iii) X为CH、Y为CH、Z为N,

X' 和 Y' 是C或N, 并且

Z' 为N或 CR^9 , 其中 R^9 为H或 C_1 至 C_6 烷基。

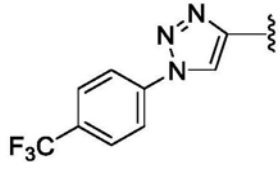
11. 根据权利要求10所述的化合物或盐, 其中 R^7 为 $COOH$ 。


12. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(II), R^6 为



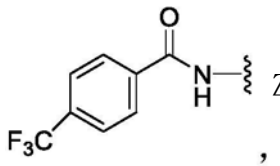
Z' 为CH, R^8 为CONH₂或CONH(CH₂)₃NH₂。

13. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(II), R^6 为



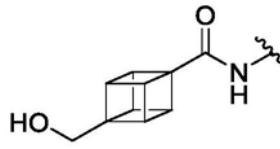
Z' 为CH, R^8 为CONH₂、CONH(CH₂)₃NH₂或。

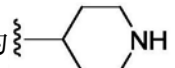
14. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(II), R^6 为



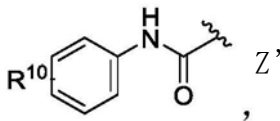
Z' 为CH, R^8 为CONH₂。

15. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(II), R^6 为



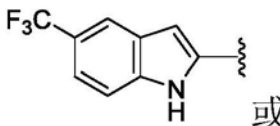
Z' 为CH, R^8 为。

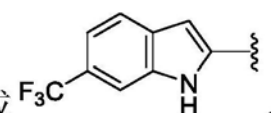
16. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(II), R^6 为



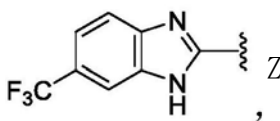
Z' 为CH, R^8 为CONH₂。

17. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(II), R^6 为



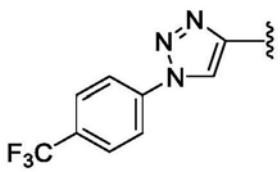
或, Z' 为CH, R^8 为CONH₂。

18. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(II), R^6 为



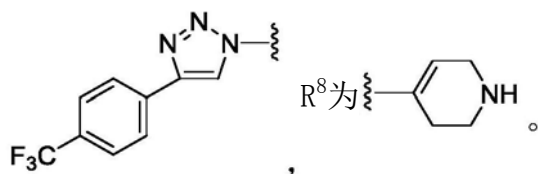
Z' 为CH, R^8 为CONH₂。

19. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(III), R^6 为

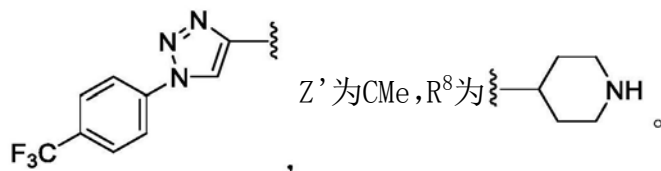


X、Y和Z均为CH, R^8 为CONH(CH₂)₃NH₂。

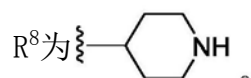
20. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(IV), R^6 为



21. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(II), R^6 为



22. 根据权利要求10或11所述的化合物或盐, 其中化合物具有式(V), R^6 为4-四氟苯基,



23. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求10至22中任一项所述的化合物或盐和药学上可接受的载体。

24. 根据权利要求10至22中任一项所述的化合物或盐, 其用于拮抗需要其的哺乳动物中的P2Y₁₄R受体。

25. 根据权利要求10至22中任一项所述的化合物或盐, 其用于治疗或预防需要其的哺乳动物的炎性疾病。

26. 根据权利要求25所述用途的化合物, 其中所述炎性疾病选自哮喘、囊性纤维化和肾脏的无菌性炎症。

杂环P2Y₁₄受体拮抗剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2018年2月9日提交的美国临时专利申请第62/628699号的权益，出于所有目的，将其公开内容通过引用整体并入本文。

[0003] 关于联邦政府赞助的研究或开发的声明

[0004] 本发明是在政府支持下进行的，由NIDDK内部研究计划授予的授权号为ZIA DK031116-29并且由国家心理健康研究所的精神药物筛查计划授予的合同号为HHSN-271-2008-00025-C。政府拥有本发明的某些权利。

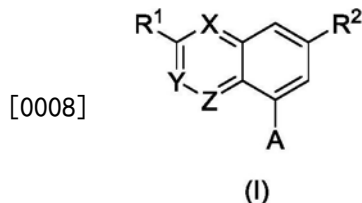
背景技术

[0005] 组织和器官在压力或损伤期间释放的细胞外核苷酸激活了一类细胞表面受体(P2R)，以增强先天和适应性免疫应答(1-3)。该机制与抗炎性腺苷受体(AR，也称为P1受体)一起作为信号传导性嘌呤组(signaling purinome)的时间依赖性成分，以在各种挑战性环境中保护生物体。P2Y₁₄受体(P2Y₁₄R)响应于内源性激动剂尿苷5'-二磷酸葡萄糖和尿苷5'-二磷酸，以介导炎症活动，其部分地通过激活中性粒细胞运动性(4-6)来实现。在结构上，P2Y₁₄R属于视紫红质样G蛋白偶联受体(GPCR)的δ分支。P2YR的三种亚型P2Y₁₂R、P2Y₁₃R和P2Y₁₄R优选与通过鸟嘌呤核苷酸抑制(Gi)蛋白对腺苷酸环化酶的抑制相关。寻求选择性的P2Y₁₄R拮抗剂作为治疗哮喘、肾脏的无菌性炎症、糖尿病和神经退行性变的潜在药物(7-12)。然而，只有少数几类拮抗剂是已知的，因此显然需要更多样化的竞争性P2Y₁₄R拮抗剂。P2YR家族的其他亚型，例如P2Y₂R和P2Y₆R也与促炎作用有关，它们的拮抗剂具有抗炎活性(13、14)。

[0006] Black及其同事首先报道了P2Y₁₄R的拮抗剂(19)，在报道的两类化合物：萘甲酸(naphthoic acid)和吡啶并[4,3-d]嘧啶中，只有前者似乎是竞争性拮抗剂。因此，对多种竞争性P2Y₁₄R拮抗剂的需求尚未得到满足。

发明内容

[0007] 本发明提供式(I)的化合物或其药理学上可接受的盐：

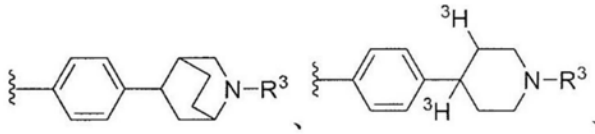
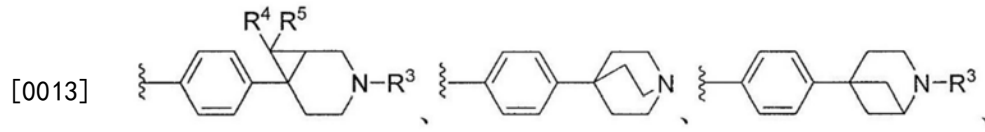
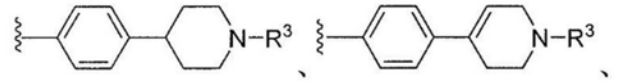


[0009] 其中(i) X为N、Y为CH、Z为CH，(ii) X为CH、Y为N、Z为CH，或(iii) X为CH、Y为CH、Z为N，

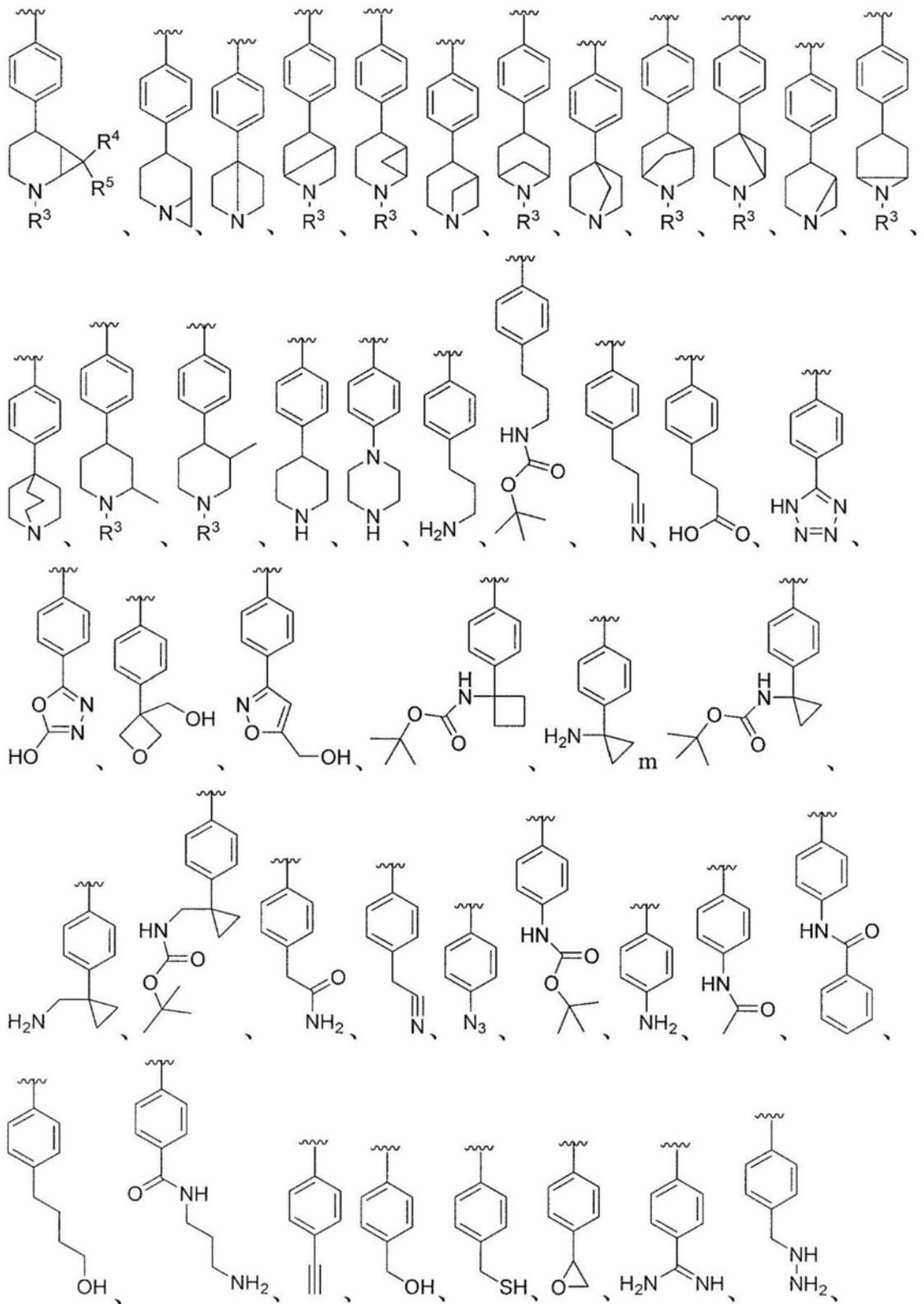
[0010] R¹为卤素或三氟甲基，

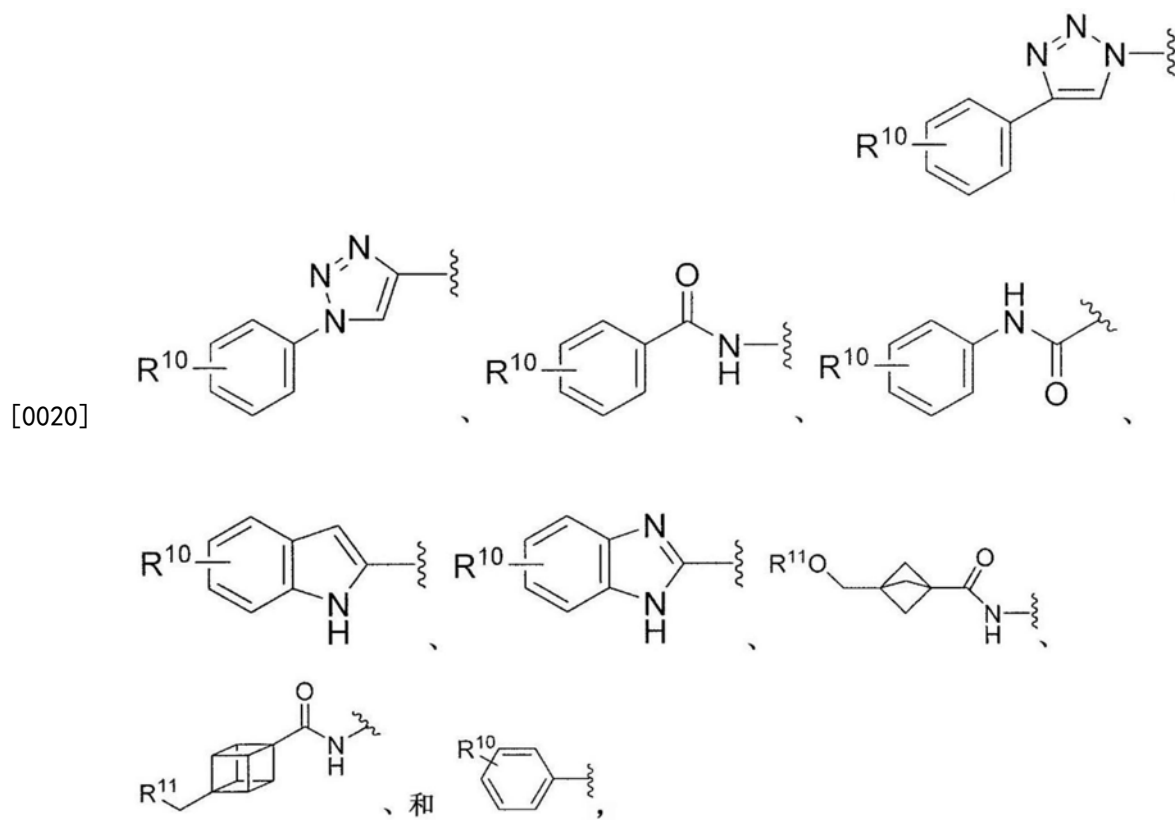
[0011] R²为COOH、CN、CONH₂或

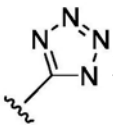
[0012] A选自



[0014]

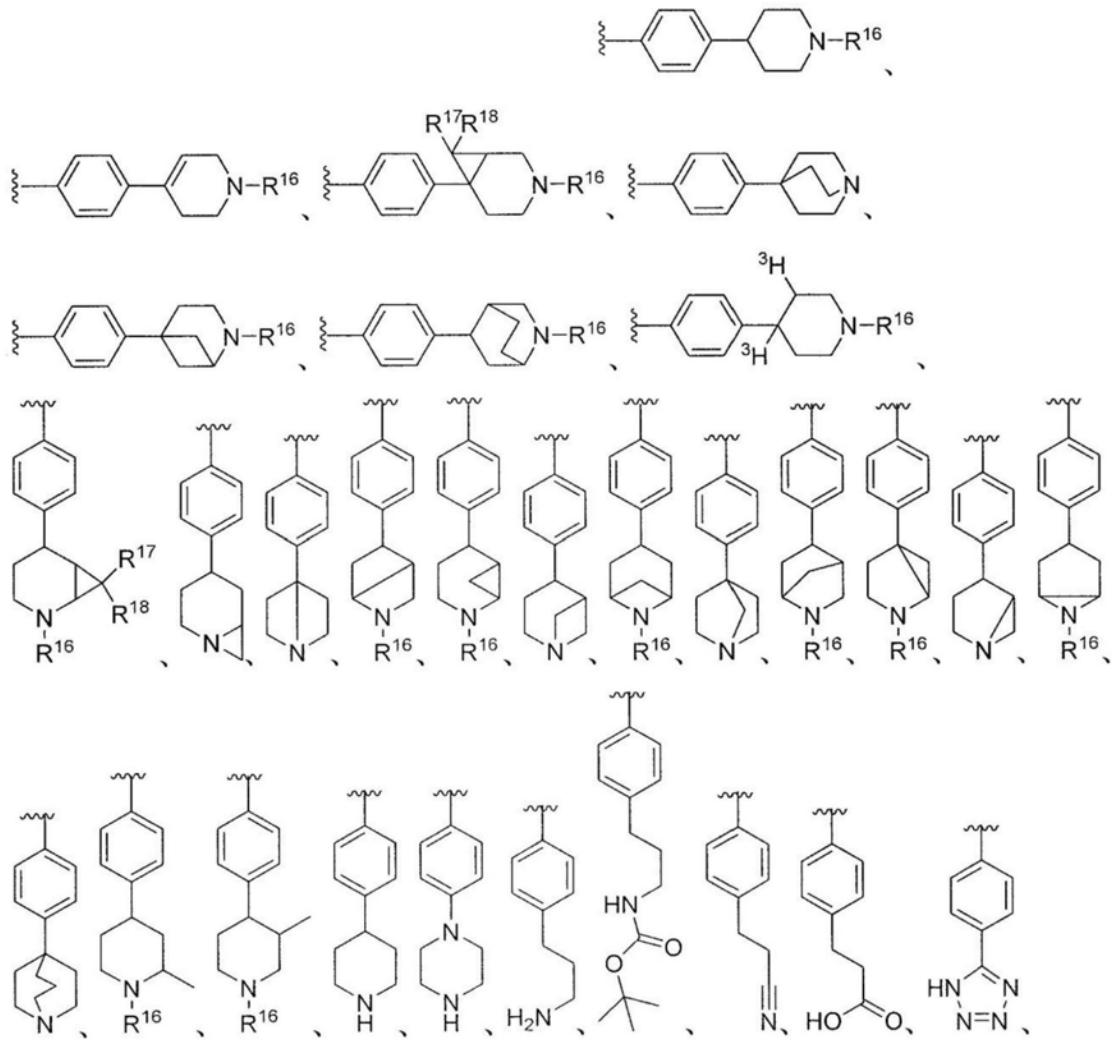




[0021] R⁷为COOH、CONH₂、CN、或COCH₂NMe₂，

[0022] R⁸选自C₁至C₁₀烷基、-CONHR₁₂R₁₃、-CONH(CH₂)_m-NHR₁₄R₁₅、

[0023]



[0033] X'和Y'是CH或N,并且

[0034] Z'为N或CR⁹,其中R⁹为H或C₁至C₆烷基。

[0035] 本发明进一步提供了一种在需要其的哺乳动物中拮抗P2Y₁₄R受体的方法,该方法包括向哺乳动物提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

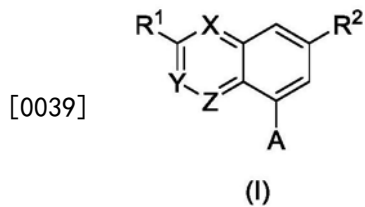
[0036] 本发明另外提供一种在需要其的哺乳动物中治疗或预防炎性病症的方法,该方法包括向哺乳动物提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

附图说明

[0037] 图1A至1D显示了用于制备根据本发明的实施方案的化合物的合成的含哌啶的中间体结构。

具体实施方式

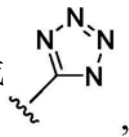
[0038] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物或其药理学上可接受的盐:



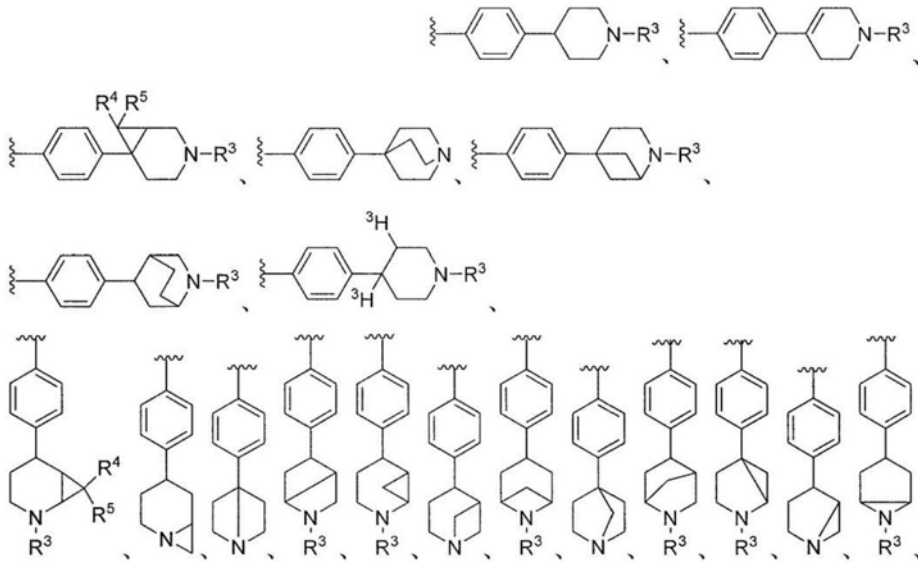
[0040] 其中 (i) X为N、Y为CH、Z为CH, (ii) X为CH、Y为N、Z为CH, 或 (iii) X为CH、Y为CH、Z为N,

[0041] R¹为卤素或三氟甲基,

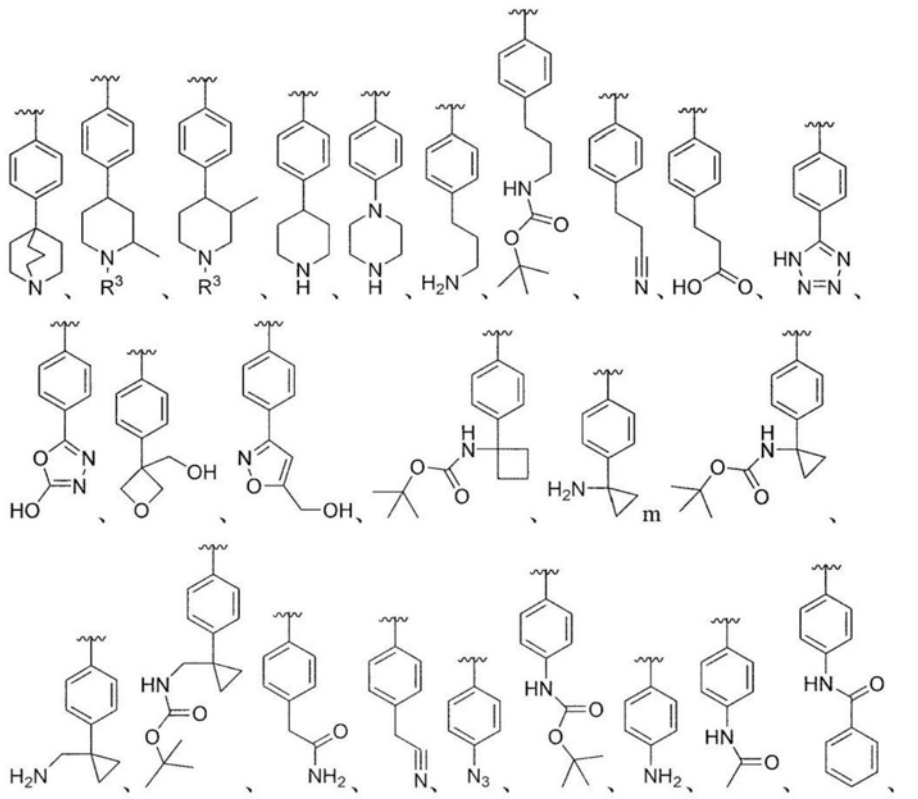
[0042] R²为COOH、CN、CONH₂或

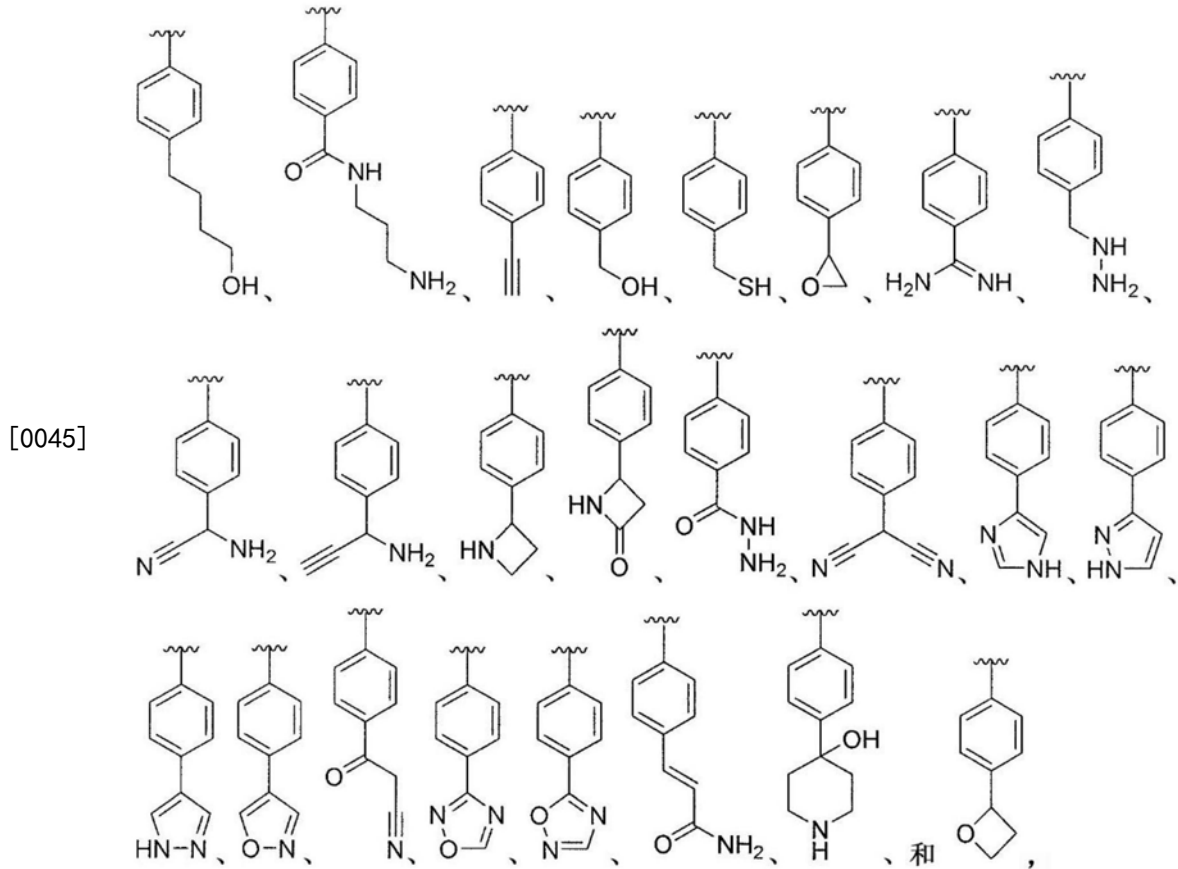


[0043] A选自



[0044]



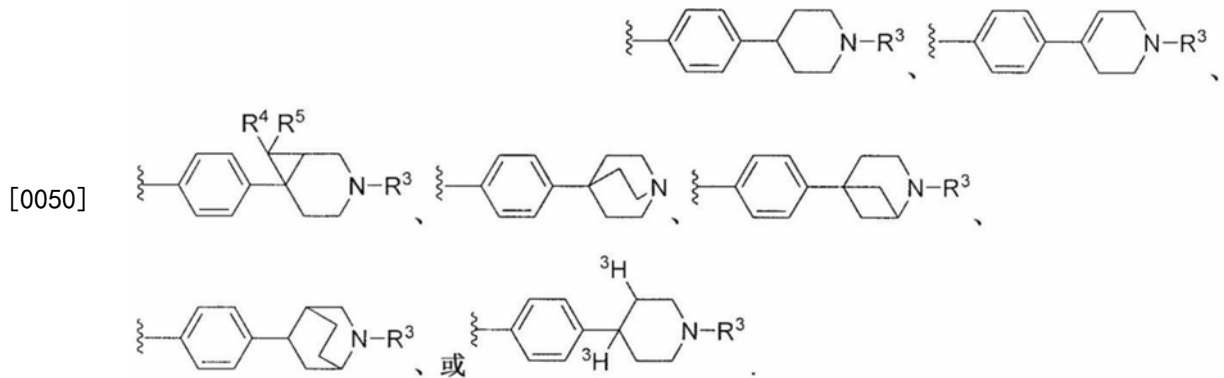


[0046] 其中R³在每次出现时为H、C₁至C₁₀烷基、C₃至C₁₀炔基、苄基、C₁至C₆烷氧基羰基、-CO(CH₂)₂O、(CH₂)_pQ或-(CH₂)_q(CH₂)₂O、(CH₂)_pQ,其中Q为H、C₁至C₆烷基或NR²⁸R²⁹,其中R²⁷和R²⁸独立地为H、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷基羰基或C₁至C₆烷氧基羰基,并且其中R⁴和R⁵分别为H或F。

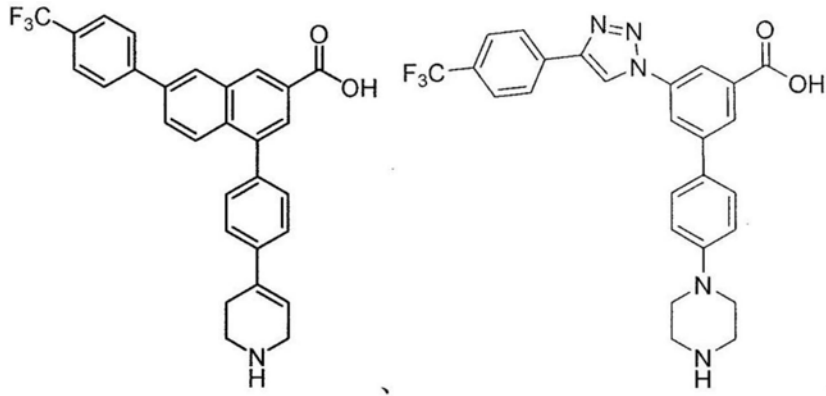
[0047] 在某些实施方案中,X、Y和N均为CH。

[0048] 在某些实施方案中,R¹为三氟甲基。

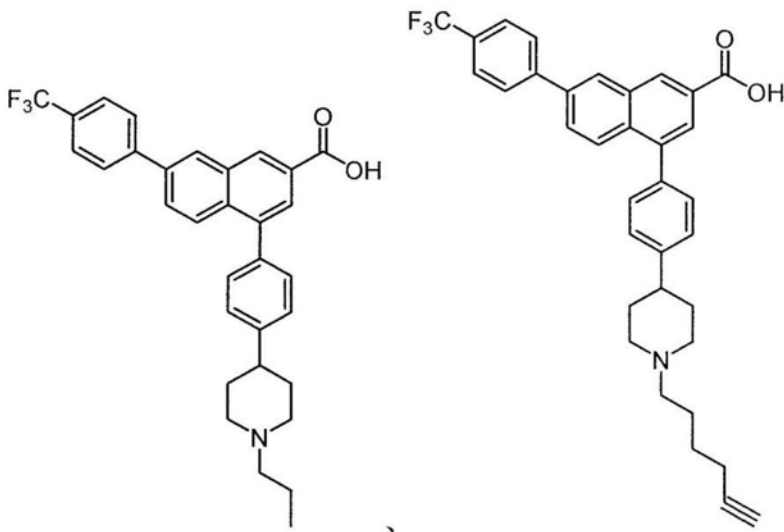
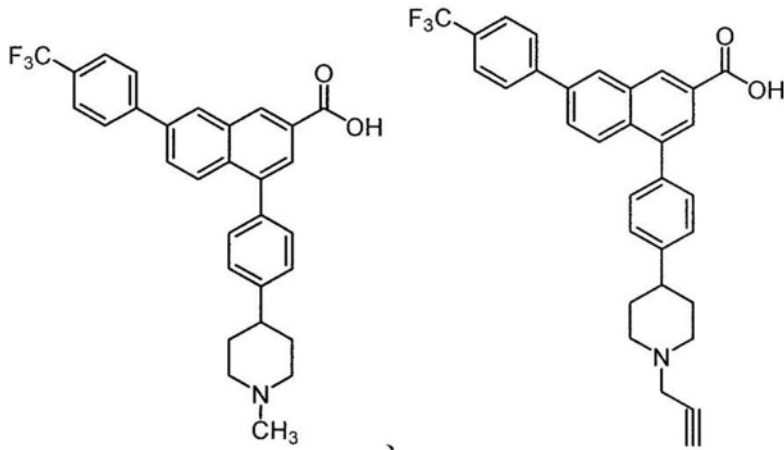
[0049] 在某些实施方案中,A为

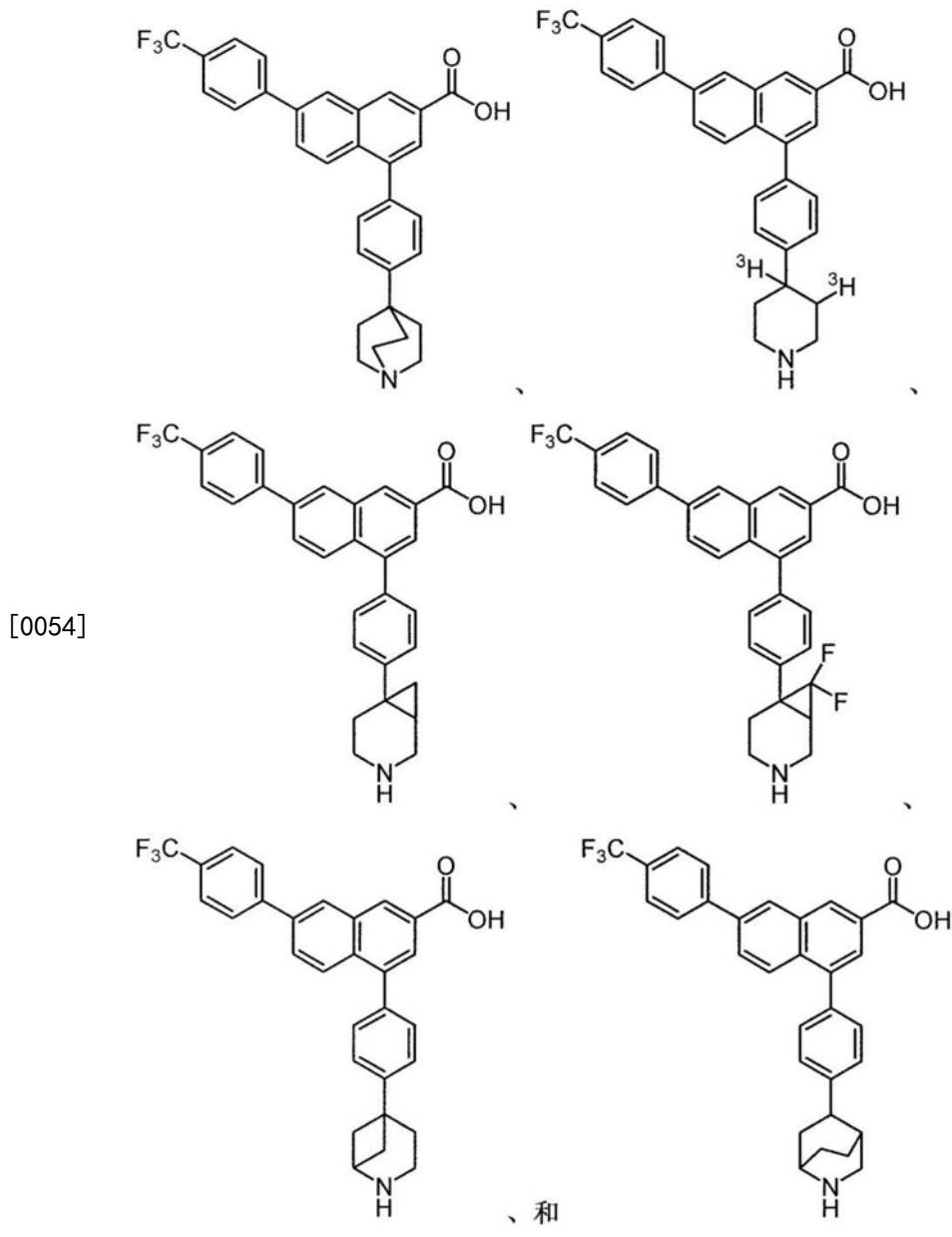


[0051] 在某些特定的实施方案中,化合物选自:

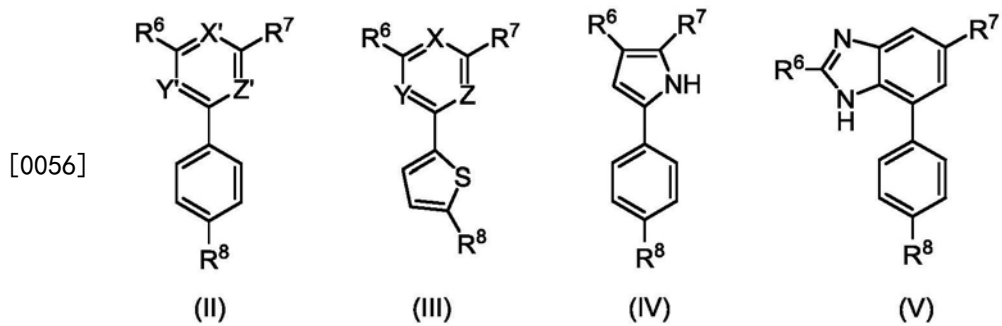


[0052]

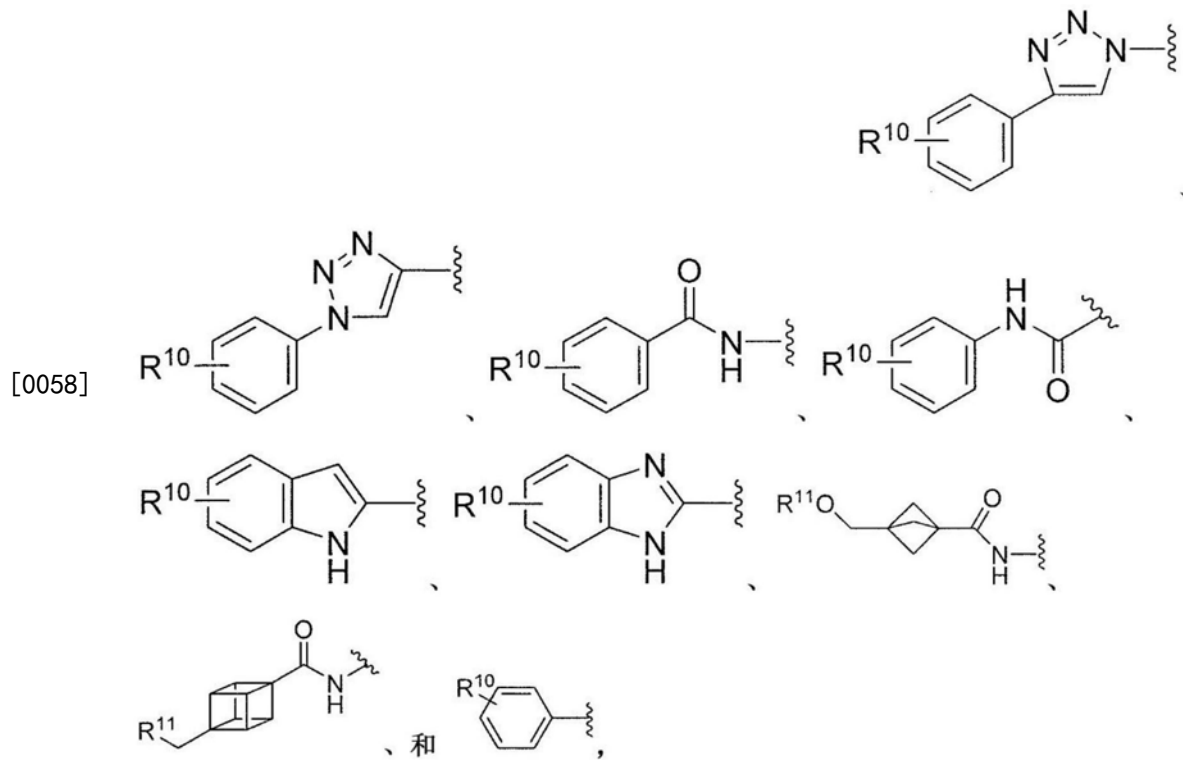


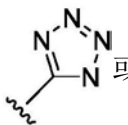


[0055] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐:



[0057] 其中R⁶选自

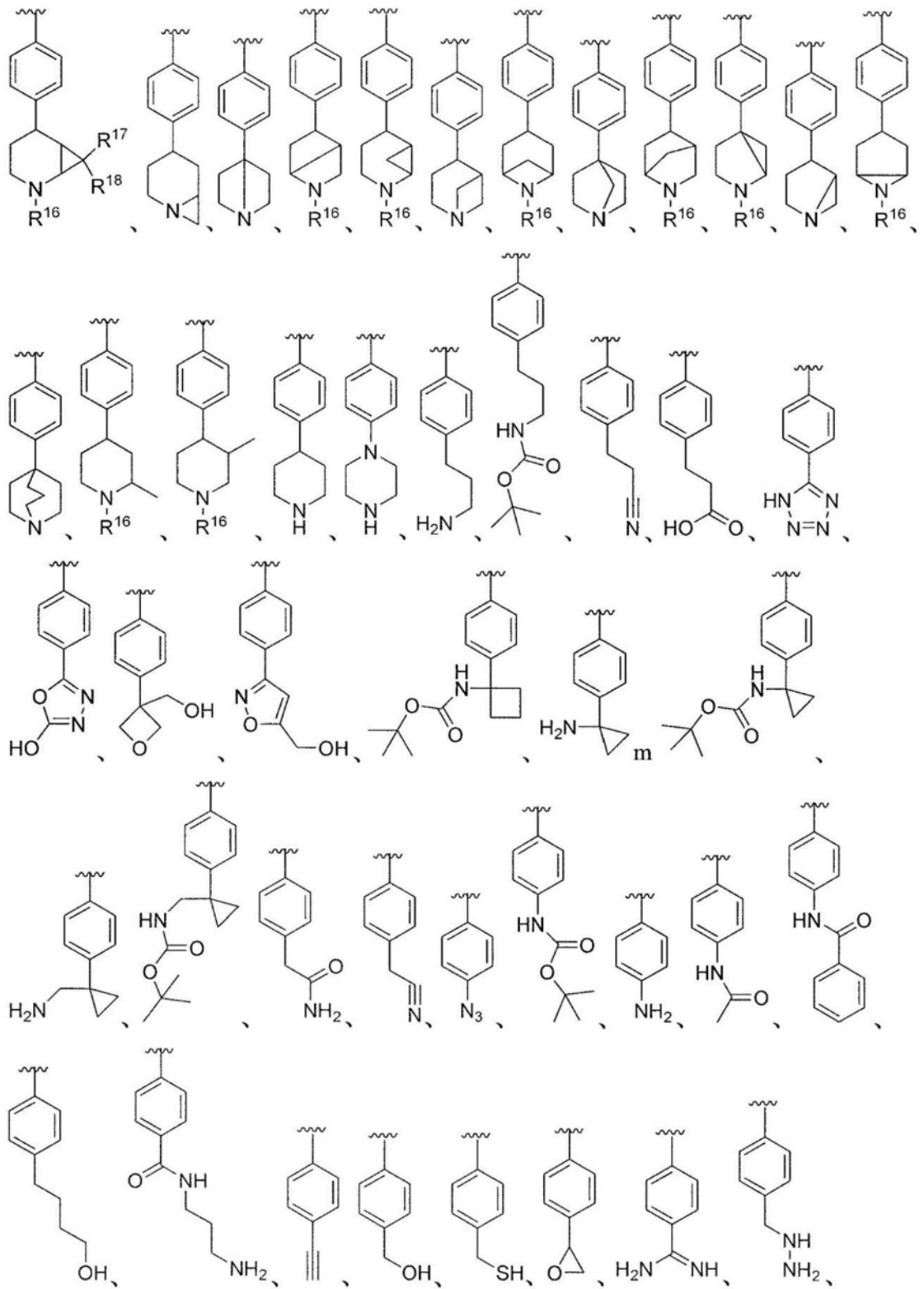


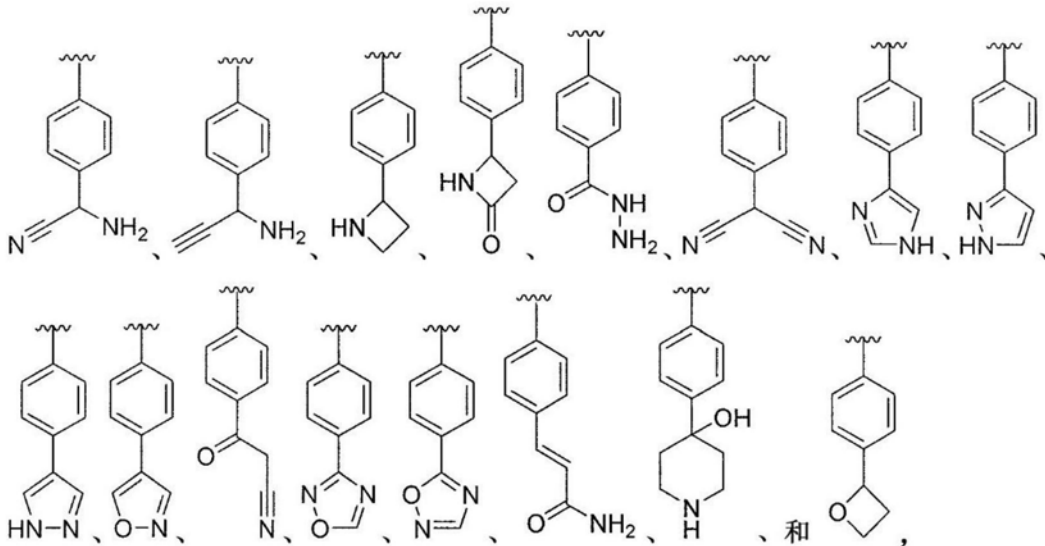
[0059] R^7 为 COOH 、 CONH_2 、 CN 、 或 $\text{COCH}_2\text{NMe}_2$ 、

[0060] R^8 选自 C_1 至 C_{10} 烷基、 $-\text{CONHR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_m-\text{NHR}_{14}\text{R}_{15}$ 、

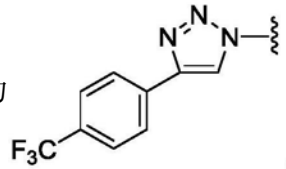


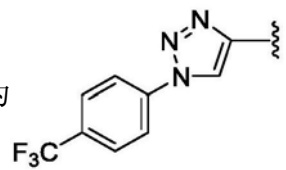
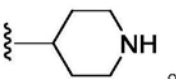
[0062]

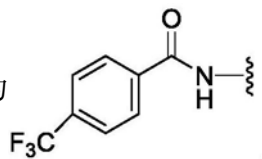


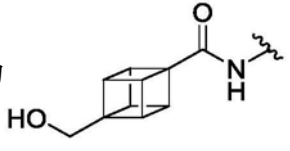
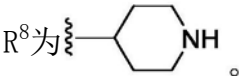


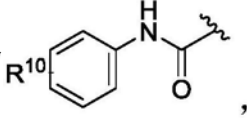
- [0064] R¹⁰为卤素或CF₃,
- [0065] R¹¹为卤素、OH或C₁至C₆烷氧基,
- [0066] R¹²和R¹³独立地为H或C₁至C₆烷基,
- [0067] R¹⁴和R¹⁵独立地为H或C₁至C₆烷基,
- [0068] R¹⁶为H、C₁至C₁₀烷基或C₃至C₁₀炔基,并且
- [0069] R¹⁷和R¹⁸均为H或均为F,
- [0070] m为1至约10的整数,
- [0071] (i) X为N、Y为CH、Z为CH, (ii) X为CH、Y为N、Z为CH, 或 (iii) X为CH、Y为CH、Z为N,
- [0072] X'和Y'是CH或N, 并且
- [0073] Z'为N或CR⁹, 其中R⁹为H或C₁至C₆烷基。
- [0074] 在某些实施方案中, R⁷为COOH。

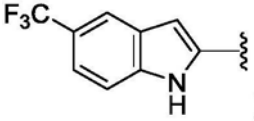
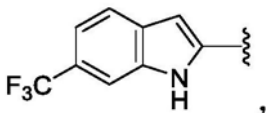
[0075] 在某些特定的实施方案中, 化合物具有式 (II), R⁶为  Z'为CH, R⁸为CONH₂或CONH(CH₂)₃NH₂。

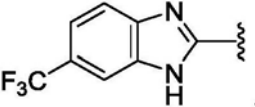
[0076] 在某些特定的实施方案中, 化合物具有式 (II), R⁶为  Z'为CH, R⁸为CONH₂、CONH(CH₂)₃NH₂或 。

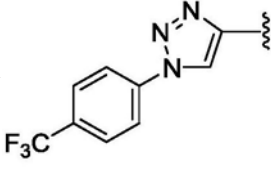
[0077] 在某些特定的实施方案中, 化合物具有式 (II), R⁶为  R⁹为H, R⁸为CONH₂。

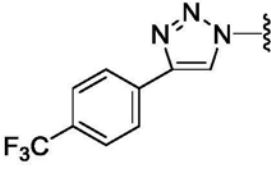
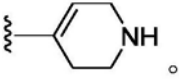
[0078] 在某些特定的实施方案中,化合物具有式 (II), R^6 为  , Z' 为 CH, R^8 为  。

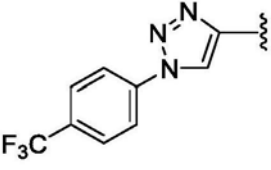
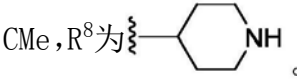
[0079] 在某些特定的实施方案中,化合物具有式 (II), R^6 为  , Z' 为 CH, R^8 为 $CONH_2$ 。

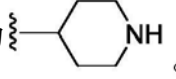
[0080] 在某些特定的实施方案中,化合物具有式 (II), R^6 为  或  , Z' 为 CH, R^8 为 $CONH_2$ 。

[0081] 在某些特定的实施方案中,化合物具有式 (II), R^6 为  , Z' 为 CH, R^8 为 $CONH_2$ 。

[0082] 在某些特定的实施方案中,化合物具有式 (III), R^6 为  , X、Y和Z 均为 C, R^8 为 $CONH(CH_2)_3NH_2$ 。

[0083] 在某些特定的实施方案中,化合物具有式 (IV), R^6 为  , R^8 为  。

[0084] 在某些特定的实施方案中,化合物具有式 (II), R^6 为  , Z' 为 CMe , R^8 为  。

[0085] 在另一个特定的实施方案中,化合物具有式 (V), R^6 为 4-氟苯基, R^8 为  。

[0086] 现在参考本文一般使用的术语,术语“烷基”是指含有例如1个至约6个碳原子,优选1个至约4个碳原子,更优选1个至2个碳原子的直链或带支链的烷基取代基。这样的取代基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等。

[0087] 如本文所使用的,术语“环烷基”是指含有例如约3个至约8个碳原子,优选约4个至约7个碳原子,更优选约4个至约6个碳原子的环状烷基取代基。这样的取代基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。环状烷基可以是未被取代的,也可以被甲基、乙基等烷基取代。

[0088] 如本文所使用的,术语“杂环基”是指含有一个或多个选自O、N、S及其组合的杂原子的单环或双环的5元环体系或6元环体系。杂环基可以是任何合适的杂环基,并且可以是脂肪族杂环基、芳香族杂环基或其组合。杂环基可以是单环杂环基或双环杂环基。合适的杂环基包括吗啉基、哌啶基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基等。合适的双环杂环基包括与C₆至C₁₀芳基环稠合的单环杂环基环。当杂环基是双环杂环基时,例如在二氢苯并咪唑中,两个环体系可以都是脂肪族或芳香族的,或者一个环体系可以是芳香族的,另一个环体系可以是脂肪族的。术语“杂芳基”是指本文所述的单环或双环的5元环体系或6元环体系,其中杂芳基是不饱和的并且满足休克尔规则。合适的杂芳基的非限制性实例包括咪唑基、噁吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、异噁唑基、噁唑基、异噁唑基、噁唑基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑、3-甲基-1,2,4-噁二唑、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、苯并咪唑基、苯并噁吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑基和喹啉基。杂环基或杂芳基任选地被1个、2个、3个、4个或5个如本文所述的取代基取代,例如被烷基如甲基、乙基等取代、被卤素基团如氯取代、或被羟基取代、被芳基基团如苯基、萘基等取代,其中芳基可进一步被例如卤素、二卤代烷基、三卤代烷基、硝基、羟基、烷氧基、芳氧基、氨基、经取代的氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、巯基、烷基巯基、芳基巯基等取代,其中任选的取代基可以存在于杂环基或杂芳基上的任何未占位置,或与苯并基团一起形成例如苯并咪唑的基团。

[0089] 如本文所使用的,术语“烷基羰基”是指连接至羰基并进一步经由羰基连接至分子的烷基,例如烷基-C(=O)-。如本文所使用的,术语“烷氧基羰基”是指连接至羰基并进一步经由羰基连接至分子的烷氧基,例如烷基-O-C(=O)-。

[0090] 如本文所使用的,术语“卤代”或“卤素”是指选自VIIA族的取代基,例如氟、溴、氯和碘。

[0091] 如本领域中通常理解的,术语“芳基”是指未经取代或经取代的芳香族碳环取代基,并且术语“C₆至C₁₀芳基”包括苯基和萘基。可以理解的是,根据休克尔规则,术语芳基适用于平面的且包含4n+2个π电子的环状取代基。

[0092] 术语“茂金属”是指通常由两个以氧化态II键合至金属中心(M)的环戊二烯基阴离子(Cp,为C₅H₅⁻)组成的化合物,其通式为(C₅H₅)₂M。金属中心可以是Ti、V、Nb、Mo或Fe。在一个优选的实施方案中,金属中心是Fe(II)。

[0093] 每当指出结构中原子数的范围时(例如C₁至C₁₂、C₁至C₈、C₁至C₆、C₁至C₄或C₂至C₁₂、C₂

至C₈、C₂至C₆、C₂至C₄烷基、烯基、炔基等),可以特别考虑的是,也可以使用落入所示范围内的碳原子的任何子范围或单个数。因此,例如关于本文提及的任何化学基团(例如,烷基、烷基氨基等)所用的1个至8个碳原子(例如C₁至C₈)、1个至6个碳原子(例如C₁至C₆)、1个至4个碳原子(例如C₁至C₄)、1个至3个碳原子(例如C₁至C₃)或2个至8个(例如C₂至C₈)碳原子的范围列举涵盖并具体描述了1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个和/或12个碳原子,视情况而定,及其任何子范围(例如,1个至2个碳原子、1个至3个碳原子、1个至4个碳原子、1个至5个碳原子、1个至6个碳原子、1个至7个碳原子、1个至8个碳原子、1个至9个碳原子、1个至10个碳原子、1个至11个碳原子、1个至12个碳原子、2个至3个碳原子、2个至4个碳原子、2个至5个碳原子、2个至6个碳原子、2个至7个碳原子、2个至8个碳原子、2个至9个碳原子、2个至10个碳原子、2个至11个碳原子、2个至12个碳原子、3个至4个碳原子、3个至5个碳原子、3个至6个碳原子、3个至7个碳原子、3个至8个碳原子、3个至9个碳原子、3个至10个碳原子、3个至11个碳原子、3个至12个碳原子、4个至5个碳原子、4个至6个碳原子、4个至7个碳原子、4个至8个碳原子、4个至9个碳原子、4个至10个碳原子、4个至11个碳原子和/或4个至12个碳原子等,视情况而定)。类似地,相对于本文提及的任何化学基团所使用的6至10个碳原子(例如C₆至C₁₀)的范围列举涵盖并具体描述了6、7、8、9和/或10个碳原子,视情况而定,及其任何子范围(视情况而定,例如6个至10个碳原子、6个至9个碳原子、6个至8个碳原子、6个至7个碳原子、7个至10个碳原子、7个至9个碳原子、7个至8个碳原子、8个至10个碳原子和/或8个至9个碳原子等)。

[0094] 在任何上述实施方案中,式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)的化合物或盐 can 具有至少一个不对称碳原子。当化合物或盐具有至少一个不对称碳原子时,化合物或盐可以以外消旋形式、其纯旋光异构体形式或以其中一种异构体相对于另一种异构体富集的混合物的形式存在。特别地,根据本发明,当本发明的化合物具有单个不对称碳原子时,本发明的化合物可以以外消旋体,即以等量的旋光异构体,即等量的两种对映体的混合物存在,或以单一对映体的形式存在。如本文所使用的,“单一对映体”旨在包括包含超过50%的单一对映体的化合物(即,对映体过量大于60%、大于70%、大于80%、大于90%或最高100%的纯对映体)。

[0095] 当化合物或盐具有一个以上的手性中心时,化合物或盐因此可以以非对映异构体的混合物或单一非对映异构体的形式存在。如本文所使用的,“单一非对映异构体”指包含超过50%的单一非对映异构体的化合物(即,非对映体过量大于60%、大于70%、大于80%、大于90%或最高100%的纯非对映体)。图1A至1D显示了可用于制备式(I)至(V)化合物的合成的手性含哌啶中间体的实例的结构。

[0096] 短语“药学上可接受的盐”旨在包括通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成的无毒盐。通常,这些盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的合适的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备。通常,优选非水性介质,例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适的盐的清单可见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company,Easton,PA,1990,1445页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2-19(1977)。

[0097] 合适的碱包括无机碱,例如碱金属和碱土金属碱,例如那些含有金属阳离子例如钠、钾、镁、钙等的碱。合适的碱的非限制性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠和碳酸钾。

合适的酸包括无机酸,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等,以及有机酸,例如对甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸、马来酸、酒石酸、脂肪酸、长链脂肪酸等。具有酸性部分的本发明化合物的优选药学上可接受的盐包括钠盐和钾盐。具有碱性部分(例如二甲基氨基烷基)的本发明化合物的优选药学上可接受的盐包括盐酸盐和氢溴酸盐。游离碱或酸的形式或其药学上可接受的盐的形式的含有酸性或碱性部分的本发明化合物是有用的。

[0098] 应当认识到,构成本发明的任何盐的一部分的特定反离子通常不是关键性的,只要该盐作为整体在药理上是可接受的,并且只要该反离子不会对整个盐产生不良的影响。

[0099] 还应理解,上述化合物和盐可以形成溶剂合物,或以基本上无络合物的形式存在,例如无水形式。如本文所使用的,术语“溶剂合物”是指其中溶剂分子例如结晶溶剂被结合到晶格中的分子络合物。当结合在溶剂合物中的溶剂是水时,分子复合物称为水合物。药学上可接受的溶剂合物包括水合物、醇化物例如甲醇化物和乙醇化物、乙腈化物等。这些化合物也可以多晶型形式存在。

[0100] 在任何上述实施方案中,式(I)的化合物或盐可具有至少一个不对称碳原子。当化合物或盐具有至少一个不对称碳原子时,化合物或盐可以以外消旋形式、其纯旋光异构体形式或以其中一种异构体相对于另一种富集的混合物的形式存在。特别地,根据本发明,当本发明的化合物具有单个不对称碳原子时,本发明的化合物可以以外消旋体,即以等量的旋光异构体,即等量的两种对映体的混合物存在,或以单一对映体的形式存在。如本文所使用的,“单一对映体”旨在包括包含超过50%的单一对映体的化合物(即,对映体过量最多100%的纯对映体)。

[0101] 当化合物或盐具有一个以上的手性中心时,化合物或盐因此可以以非对映异构体的混合物或单一非对映异构体的形式存在。如本文所使用的,“单一非对映异构体”是指包含超过50%的单一非对映异构体的化合物(即非对映体过量最多100%的纯非对映体)。

[0102] 本发明进一步提供了包含如上所述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。本发明提供了一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和有效量例如治疗有效量(包括预防有效量)的本发明的一种或多种上述化合物或其盐。

[0103] 药学上可接受的载体可以是任何常规使用的载体,并且仅受化学物理因素(例如溶解度和与化合物的反应性不足)以及施用途径的限制。本领域技术人员将认识到,除了以下描述的药物组合物之外;本发明的化合物可以配制成包合物,例如环糊精包合物或脂质体。

[0104] 本文所述的药学上可接受的载体,例如赋形剂、佐剂、赋形剂或稀释剂,是本领域技术人员众所周知的,并且对于公众而言是容易获得的。优选地,药学上可接受的载体是对活性化合物具有化学惰性的载体,以及在使用条件下不具有有害副作用或毒性的载体。

[0105] 载体的选择将部分由特定的活性剂以及用于施用组合物的特定方法来确定。因此,本发明的药物组合物有多种合适的制剂。用于口服、气雾剂、肠胃外、皮下、静脉内、动脉内、肌内、腹膜内、鞘内、直肠和阴道施用的以下制剂仅是示例性的,绝不是限制性的。

[0106] 适用于口服的制剂可以由(a)液体溶液,例如溶解在稀释剂,例如水、盐水或橙汁中有效量的化合物;(b)胶囊剂、小袋、片剂、锭剂和糖锭,其均含有预定量的固体或颗粒状活性成分;(c)粉末;(d)在适当液体中的混悬剂;(e)合适的乳剂组成。液体制剂可以包括稀

释剂,例如水和醇如乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇,其添加或不添加药学上可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。胶囊剂形式可以是普通的硬壳或软壳明胶类型,其包含例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂,例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。片剂形式可以包括乳糖、蔗糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、瓜尔豆胶、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸和其他赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、崩解剂、湿润剂、防腐剂、芳香剂和药理上相容的载体。锭剂形式可包含调味剂中的活性成分,通常是蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶,以及在惰性基质中包含活性成分的糖果锭剂例如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶、乳液、凝胶等,除活性成分外,其还含有本领域已知的载体。

[0107] 可以将本发明的化合物单独或与其他合适的成分组合制成气雾剂制剂,以通过吸入施用。可以将这些气雾剂制剂置于加压的可接受的推进剂中,例如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等。它们也可以配制成用于非加压的制剂的药物,例如在喷雾器或雾化器中。

[0108] 适用于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性等渗无菌注射溶液,其可以包含使制剂与预期受体的血液等渗的抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,还可以包含水性和非水性无菌混悬剂,其可以包括助悬剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。化合物可以在药学载体中以生理上可接受的稀释剂施用,例如无菌液体或液体混合物,包括水、盐水、右旋糖水溶液和相关的糖溶液、醇(例如乙醇、异丙醇或十六烷醇)、二醇(例如丙二醇或聚乙二醇)、甘油缩酮(如2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇)、醚(例如聚(乙二醇)400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯或甘油酯或乙酰化的脂肪酸甘油酯,其添加或不添加药学上可接受的表面活性剂(例如皂或洗涤剂)、助悬剂(例如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素)、或乳化剂和其他药物佐剂。

[0109] 可用于肠胃外制剂的油包括石油、动物油、植物油或合成油。油的具体实例包括花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林油和矿物油。用于肠胃外制剂的合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸和异硬脂酸。油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯是合适的脂肪酸酯的实例。用于肠胃外制剂的合适的皂包括脂肪族碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐,并且合适的洗涤剂包括(a)阳离子洗涤剂,例如二甲基二烷基卤化铵和烷基吡啶𬝓卤化物,(b)阴离子洗涤剂,例如烷基、芳基和烯炔磺酸盐、烷基、烯炔、醚和单甘油酯硫酸盐和磺基琥珀酸酯,(c)非离子型洗涤剂,例如脂肪胺氧化物、脂肪酸链烷醇酰胺和聚氧乙烯-聚丙烯共聚物,(d)两性洗涤剂,例如烷基- β -氨基丙酸酯和2-烷基-咪唑啉季铵盐,以及(3)其混合物。

[0110] 肠胃外制剂通常在溶液中含有约0.5重量%至约25重量%的活性成分。合适的防腐剂和缓冲剂可以用于此类制剂中。为了最小化或消除注射部位的刺激,此类组合可包含一种或多种亲水性亲脂性平衡值(HLB)为约12至约17的非离子表面活性剂。在这种制剂中表面活性剂的量为约5重量%至约15重量%。合适的表面活性剂包括聚乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯,如脱水山梨糖醇单油酸酯和环氧乙烷与丙二醇的缩合反应形成的环氧乙烷与疏水碱的高分子量加合物。肠胃外制剂可以存在于单位剂量或多剂量密封容器中,例如安瓿瓶和小瓶中,可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,在使用前仅需要添加无菌液体载体如水进行注射。临时注射溶液剂和混悬剂可以由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0111] 本发明的化合物可以制成注射剂。对于本领域普通技术人员来说,用于可注射组

合物的有效药物载体的要求是众所周知的。参见Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J.B.Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers编辑, 238至250页(1982)和ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 第4版, 622至630页(1986)。

[0112] 局部用制剂, 包括可用于经皮药物释放的那些, 是本领域技术人员众所周知的, 并且在本发明的上下文中适于皮肤的施用。局部施用的组合物通常为液体、霜剂、糊剂、洗剂和凝胶剂的形式。局部施用包括应用于口腔黏膜, 其包括口腔、口腔上皮、上牙膛、牙龈和鼻黏膜。在一些实施方案中, 组合物包含至少一种活性成分和合适的载剂或载体。它还可能包含其他成分, 例如抗刺激剂。载体可以是液体、固体或半固体。在一些实施方案中, 组合物是水溶液。或者, 组合物可以是用于各种组分的分散体、乳液、凝胶剂、洗剂或霜剂。在一个实施方案中, 主要载剂是水或基本上是中性的或已经变成基本上中性的生物相容性溶剂。液体载剂可以包括其他材料, 例如缓冲剂、醇、甘油和具有本领域已知的各种乳化剂或分散剂的矿物油, 以获得所需的pH、稠度和黏度。组合物可以以固体形式生产, 例如粉末或颗粒。可以在使用之前将固体直接施用或溶解在水或生物相容性溶剂中以形成基本上中性的溶液或已经变成基本上中性的溶液, 然后可以将其施加到目标部位。在本发明的实施方案中, 用于皮肤局部施用的载剂可以包括水、缓冲溶液、各种醇、二醇例如甘油、脂质材料例如脂肪酸、矿物油、磷酸甘油酯、胶原蛋白、明胶和基于硅酮的材料。

[0113] 另外, 本发明的化合物可以通过与多种碱例如乳化碱或水溶性碱混合而制成栓剂。适用于阴道施用的制剂可以以阴道栓、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式存在, 所述制剂除了活性成分外还包含本领域已知的合适的载体。

[0114] 根据本发明, 哺乳动物特别是人的施用剂量应足以产生所需的反应。这样的反应包括逆转或预防期望治疗或引起期望益处的疾病的不良反应。本领域技术人员将认识到剂量将取决于多种因素, 包括人类的年龄、状态和体重, 以及疾病的来源、特定疾病类型和人类疾病的程度。剂量的大小也将由施用途径、时间和频率以及可能与特定化合物的施用有关的任何不良副作用的存在、性质和程度以及所需的生理作用确定。本领域技术人员将理解, 各种病症或疾病状态可能需要涉及多次施用的延长治疗。

[0115] 合适的剂量和剂量方案可以通过本领域普通技术人员已知的常规剂量范围技术来确定。通常, 以小于化合物最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后, 以小增量增加剂量, 直到达到该情况下的最佳效果。本发明的方法通常将涉及向每千克动物或哺乳动物体重施用约0.1mg至约300mg的一种或多于一种上述化合物。

[0116] 所施用的化合物的治疗有效量可以根据所需的效果和上述因素而变化。通常, 剂量为对象体重的0.01mg/kg至250mg/kg, 更通常为约0.05mg/kg至100mg/kg, 例如对象体重的约0.2mg/kg至约80mg/kg、约5mg/kg至约40mg/kg或约10mg/kg至约30mg/kg。因此, 可以基于上述合适的范围和对象的体重来配制单位剂型。如本文所用, 术语“单位剂型”是指适合于待治疗对象的治疗剂的物理离散单位。

[0117] 或者, 剂量是根据身体表面积计算的, 每天将约1mg/m²至约200mg/m²例如每天约5mg/m²至约100mg/m²施用至对象。在特定的实施方案中, 治疗有效量的一种或多于一种化合物的施用涉及每天向对象施用约5mg/m²至约50mg/m², 例如约10mg/m²至约40mg/m²。目前认为一种或多于一种化合物的单剂量是合适的, 但是治疗有效剂量可以在延长的时间段内提供或以每天多剂量提供。因此, 还可以根据上述合适的范围和所需的施用方案, 使用对象的

体表面积来计算单位剂型。

[0118] 在某些实施方案中,本发明还提供了一种在需要其的哺乳动物中拮抗P2Y₁₄R受体的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的式(I)至(VI)的化合物或盐。

[0119] 在某些实施方案中,本发明还提供了一种在需要其的哺乳动物中治疗或预防炎性疾病的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的式(I)至(VI)的化合物或盐。

[0120] 在某些优选的实施方案中,炎性疾病选自哮喘、囊性纤维化和肾脏的无菌性炎症。

[0121] 在某些实施方案中,本发明还提供了用于拮抗需要其的哺乳动物中的P2Y₁₄R受体的式(I)至(VI)的化合物或盐。

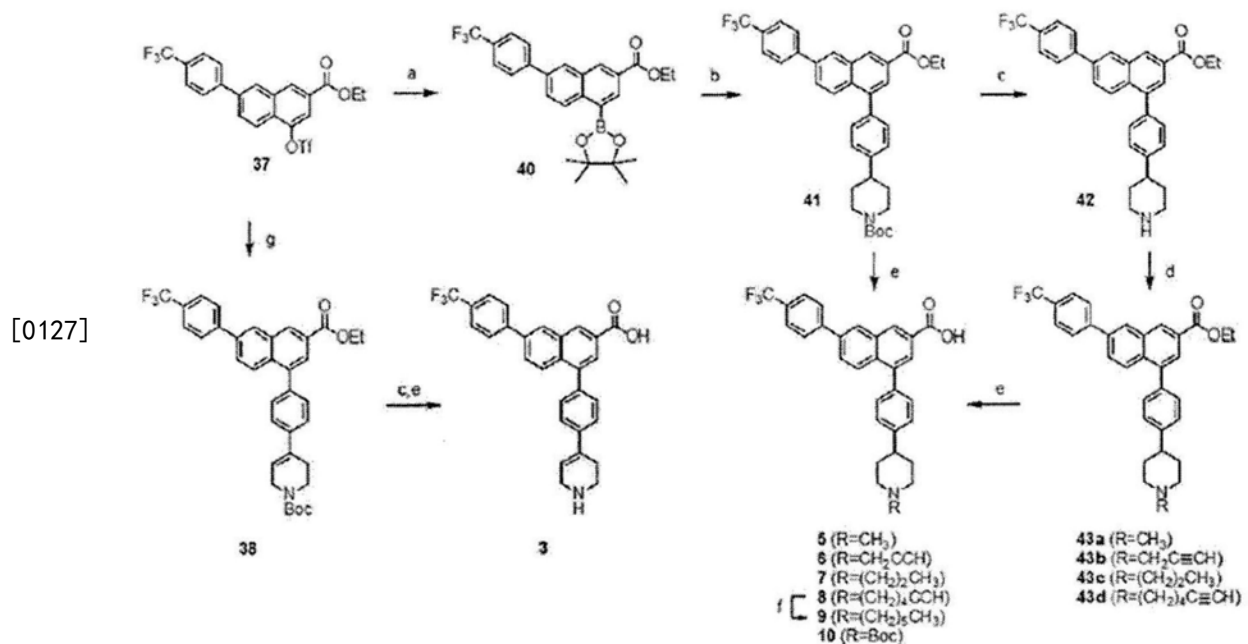
[0122] 在某些实施方案中,本发明还提供了用于治疗或预防需要其的哺乳动物的炎症病症的式(I)至(VI)的化合物或盐。

[0123] 在某些优选的实施方案中,化合物用于治疗或预防选自哮喘、囊性纤维化和肾脏无菌性炎症的炎症。

[0124] 化学合成

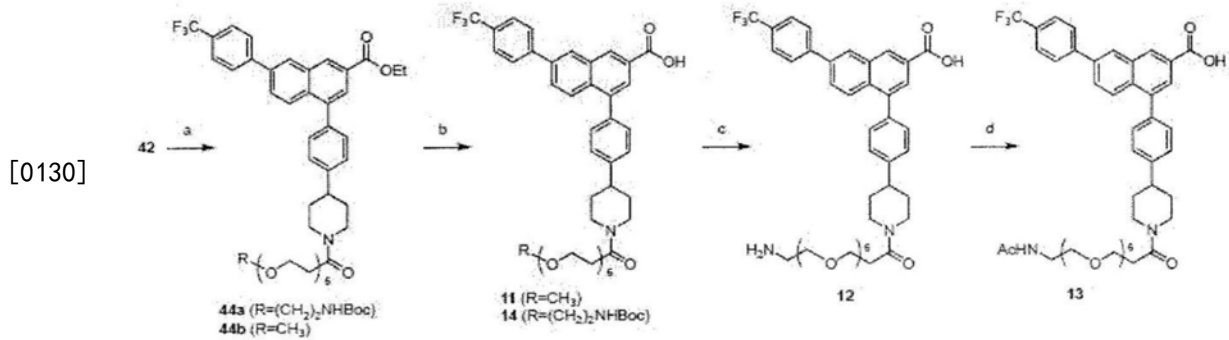
[0125] 方案1A至1D、方案2、方案3A至3D、方案4A至4C和方案5描述了本发明实施方案的化合物的示例性合成。

[0126] 方案1A



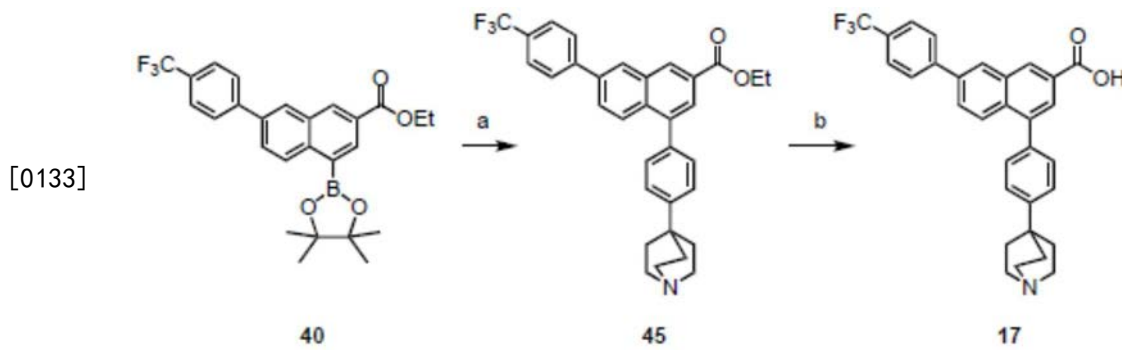
[0128] 1A. 试剂和条件: (a) B₂pin₂, PdCl₂ (dppf), KOAc, 二氧六环, 85°C, 4h, 61%; (b) 4-(4-溴苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, Pd (PPh₃)₄, K₂CO₃, DMF, 80°C, 5h, 59%; (c) TFA: THF=1:1, 室温, 1h, 90-93%; (d) CH₃I或HC≡CCH₂Br或CH₃(CH₂)₂I, K₂CO₃, CH₃CN, 室温或50°C, 15h, 55% (43a)或65% (43b) 68% (43c); 6-溴-1-己炔, K₂CO₃, DMF, 室温, 15h, 70% (43d); (e) KOH, MeOH, H₂O, 48-88%; (f) H₂, Rh/C, MeOH:EtOAc (1:1), 100psi, 92%; (g) 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯, PdCl₂(PPh₃)₂, Na₂CO₃, 1, 4-二氧六环:水(10:1), 80°C, 12h, 48%。

[0129] 方案1B



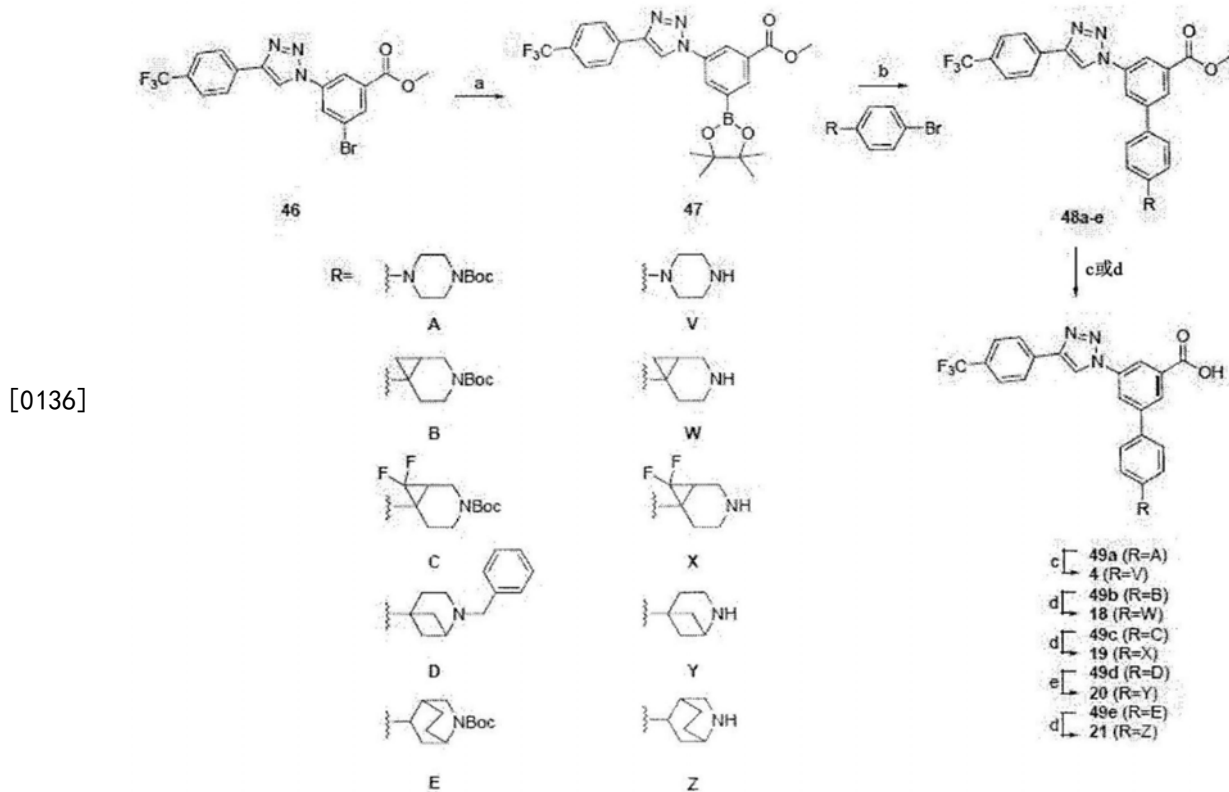
[0131] 1B. 试剂和条件: (a) Boc-NH-PEG₆-CH₂CH₂COOH或mPEG₅-CH₂CH₂COOH, HATU, DIPEA, DMF, 室温, 1h, 94% (44a) 或93% (44b); (b) KOH, MeOH, H₂O, 50°C, 15h, 65% (11) 或79% (14); (c) TFA:THF=1:1, 室温, 1h, 91%; (d) Ac₂O, pyr, 室温, 1h, 59%。

[0132] 方案1C



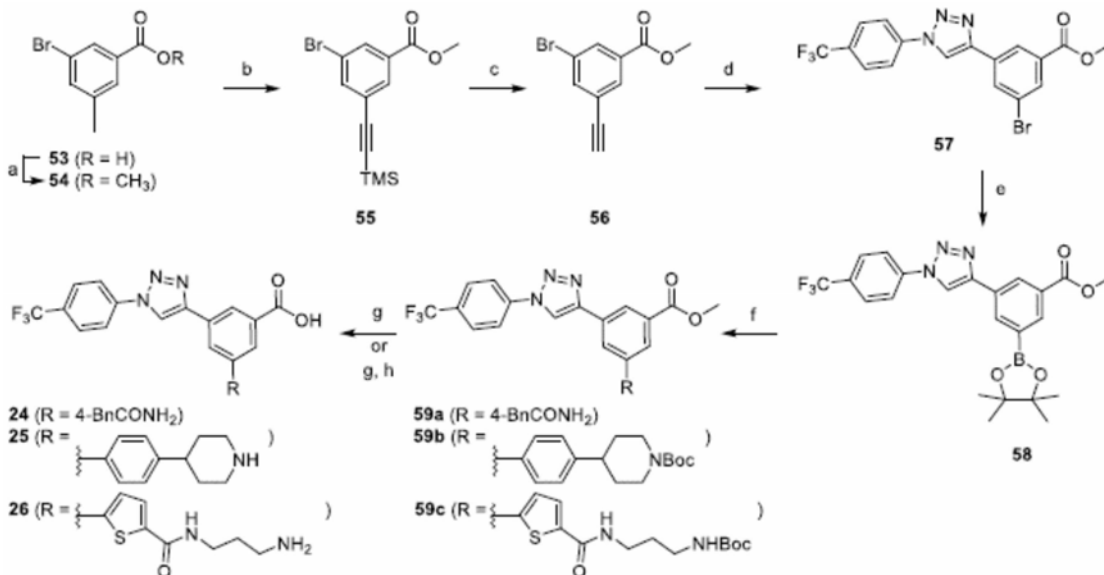
[0134] 1C. 试剂和条件: (a) 4-(4-溴苯基) 奎宁环96, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, DMF, 80°C, 3h, 88%; (b) KOH, MeOH, H₂O, 50°C, 12h, 53%。

[0135] 方案1D



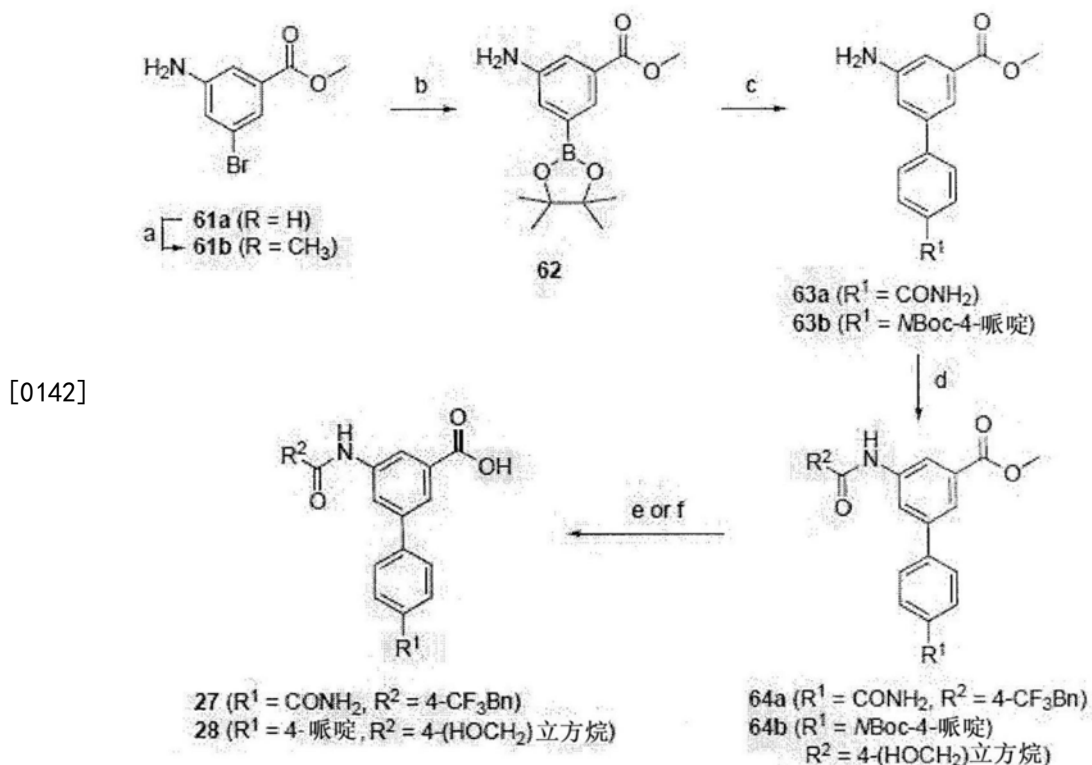
[0137] 1D. 试剂和条件: (a) $B_2pin_2, PdCl_2(dppf), KOAc$, 二氧六环, $70^\circ C, 15h, 87\%$; (b) 4-(4-溴苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, 或99, 101, 104或111, 和 $Pd(PPh_3)_4, K_2CO_3, DMF, 80^\circ C, 3h, \#-\#$; (c) $KOH, MeOH, H_2O, 50^\circ C, \#-\#$; (d) $TFA:THF=2:1$, 室温, $0.5h, \#-\#$; (e) $Pd/C, H_2, MeOH, EtOAc$, 室温, $100psi$ 。

[0138] 方案2



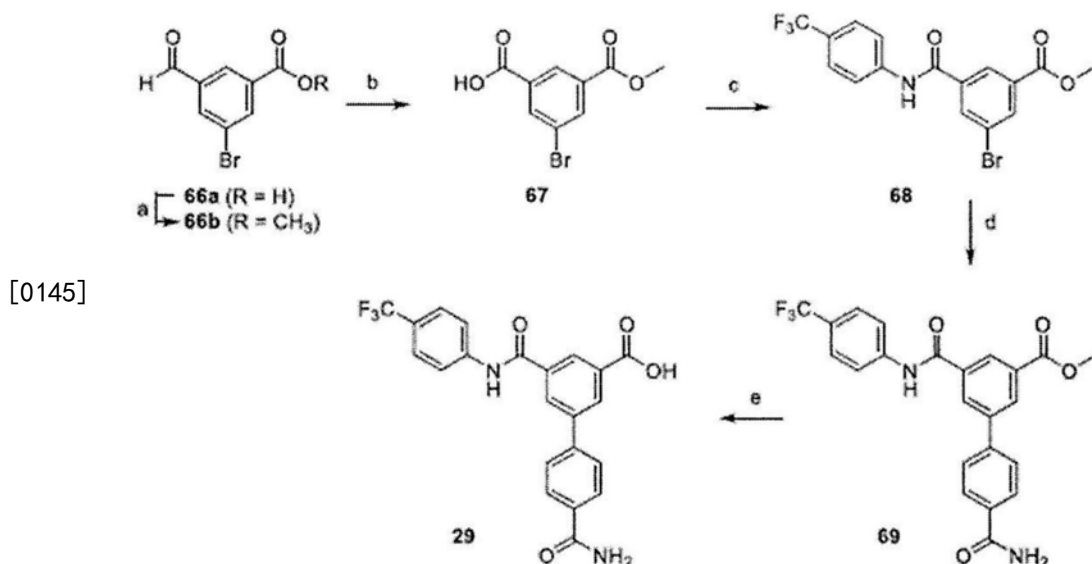
[0140] 试剂和条件: (a) $SOCl_2, MeOH$, 室温, $15h, 96\%$; (b) TMS-乙炔, $PdCl_2(PPh_3)_2, CuI, Et_3N, DMF$, 室温, $5h, 92\%$; (c) TBAF, THF, 室温, $0.5h, 94\%$; (d) 1-叠氮基-4-(三氟甲基)苯, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 抗坏血酸钠, $THF:H_2O$, 室温, $1h, 46\%$; (e) $B_2(pin)_2, KOAc, PdCl_2(dppf)$, 二氧六环, $70^\circ C, 15h, 76\%$; (f) 4-(4-溴苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, $Pd(PPh)_4, K_2CO_3, DMF, 85^\circ C, 2h, 59b(39\%)$ 或 $4-BrBnCONH_2$ 或 $3-(5-溴噻吩-2-甲酰胺基)丙基$ 氨基甲酸叔丁酯, $PdCl_2(dppf)_2, NaCO_3, DME, 50^\circ C, 46\%(59a)$ 或 $52\%(59c)$; (g) $KOH, MeOH, H_2O, 50^\circ C, 15h, 60-99\%$; (h) $TFA:THF=1:1$, 室温, $1h, 61\%(25)$ 或 $45\%(26)$ 。

[0141] 方案3A



[0143] 3A. 试剂和条件: (a) SOCl₂, MeOH, 室温, 15h, 98%; (b) B₂(pin)₂, KOAc, PdCl₂(dppf), 二氧六环, 95°C, 15h, 68%; (c) 4-BrBnCONH₂或4-(4-溴苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, Pd(PPh)₄, K₂CO₃, DMF, 80°C, 15h, 63% (63a) 或41% (63b); (d) p-CF₃BnCOOH或4-(HOCH₂)立方烷-1-COOH, HATU, DIPEA, DMF, 室温, 15h, 99% (64a) 或69% (64b); (e) KOH, MeOH, H₂O, 50°C, 15h, 70% (27); (f) i) 1N HCl, 二氧六环, 室温, 15h, 67%; ii) KOH, MeOH, H₂O, 50°C, 15h, 39% (28)。

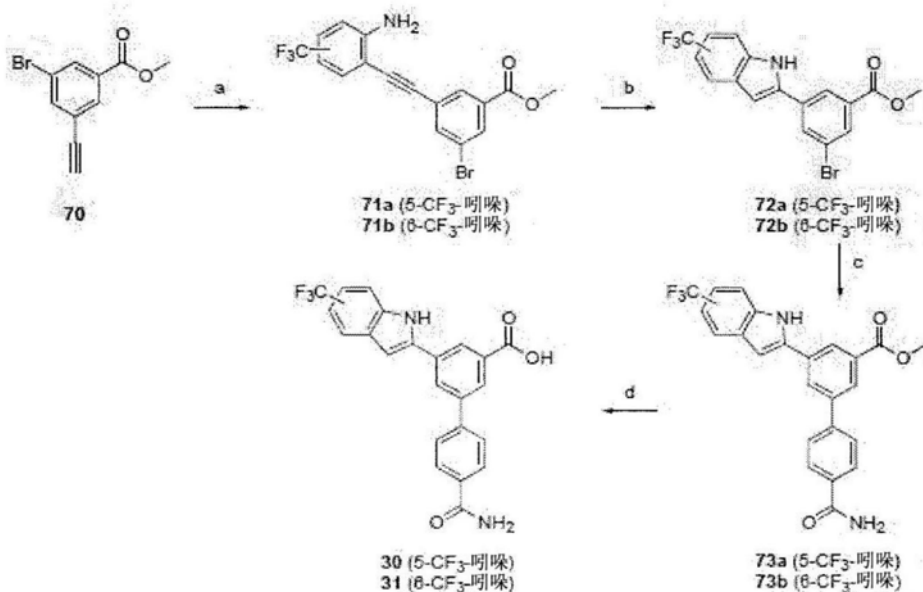
[0144] 方案3B



[0146] 3B. 试剂和条件: (a) H₂SO₄, CH₃OH, 60°C, 15h, 54%; (b) 单过硫酸氢钾, DMF, 室温, 15h, 78%; (c) i) SOCl₂, Et₃N, DCM, 0°C, 1h; ii) 对三氟甲基苯胺, Et₃N, DCM, 室温, 15h, 45%; (d) 4-氨基羰基苯基硼酸频哪醇酯, PdCl₂(PPh)₂, Na₂CO₃, 二氧六环, H₂O, 80°C, 2h, 63%; (e)

KOH, MeOH, H₂O, 50°C, 15h, 72%。

[0147] 方案3C

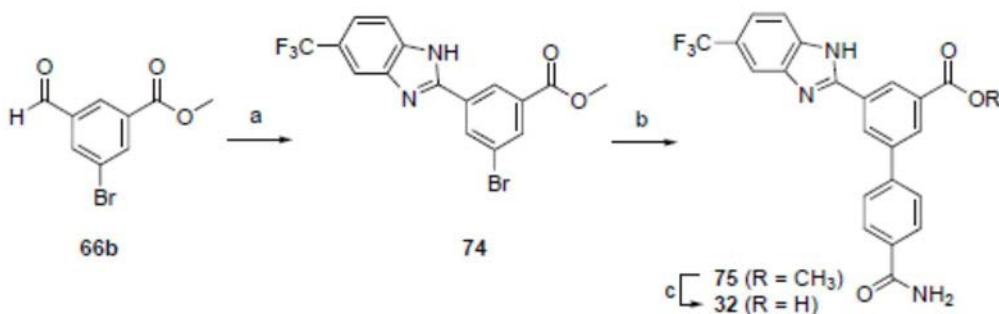


[0148]

[0149] 3C. 试剂和条件: a) 碘-(三氟甲基)苯胺, PdCl₂(PPh)₂, CuI, Et₃N, 室温, 1h, 82% (71a) 或87% (71b); b) PdCl₂, DMF, 110°C, 10min, μW, 65% (72a) 或62% (72b); c) 4-氨基羰基苯基硼酸频哪醇酯, PdCl₂(PPh)₂, Na₂CO₃, 二氧六环, H₂O, 80°C, 15h, 55% (73a) 或72% (73b); d) KOH, MeOH, H₂O, 70°C, 3h, 59% (30) 或67% (31)。

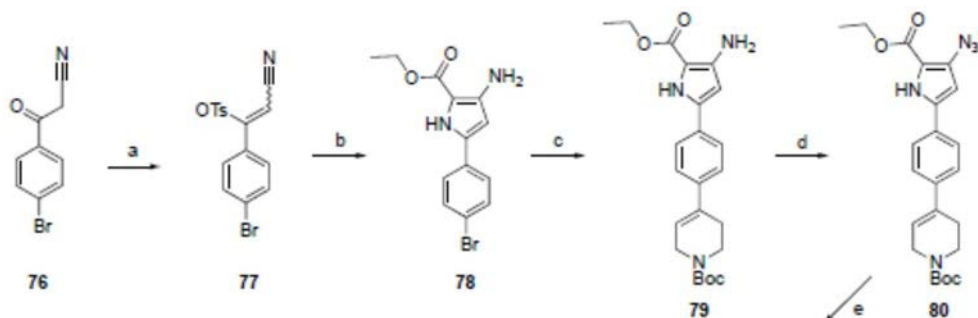
[0150] 方案3D

[0151]

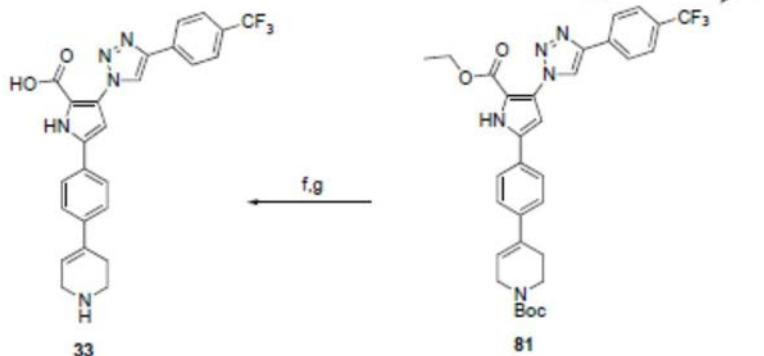


[0152] 3D. 试剂和条件: (a) Na₂S₂O₅, 4-三氟甲基-0-苯二胺, DMF, 130°C, 15h, 97%; (b) 4-氨基羰基-苯基硼酸频哪醇酯, PdCl₂(PPh)₃, Na₂CO₃, 二氧六环, H₂O, 80°C, 15h, 38%; c) KOH, MeOH, H₂O, 70°C, 3h, 99%。

[0153] 方案4A

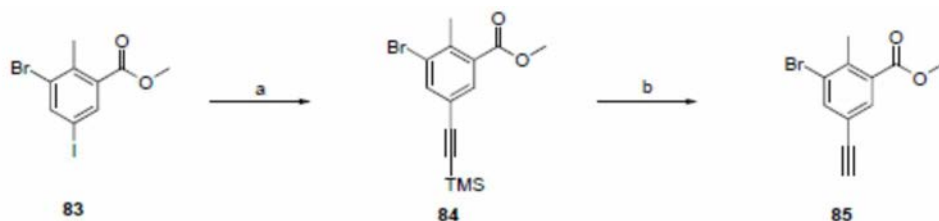


[0154]

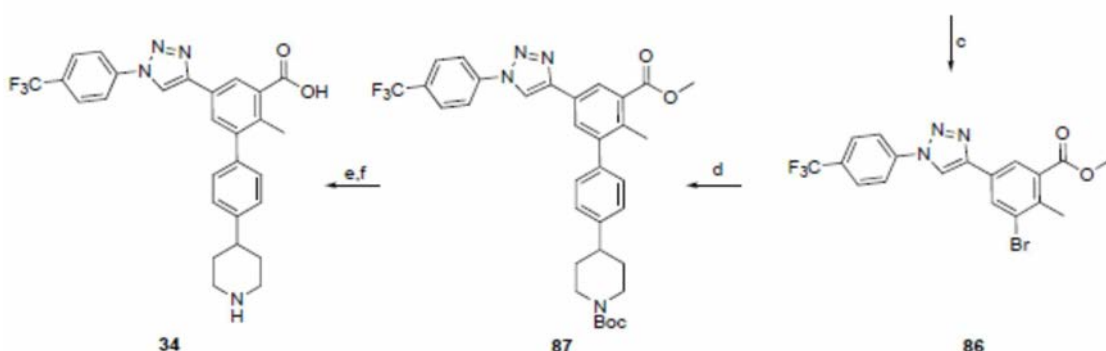


[0155] 4A. 试剂和条件: (a) Ts_2O , TEA, DCM, 室温, 3h; (b) NaOEt, 氨基丙二酸二乙酯盐酸盐, EtOH, THF, 室温, 0.5h, 40%; (c) N-Boc-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, NaOH, DMF, 室温, 1h, 78%; (d) NaNO_2 , NaN_3 , 4M HCl (aq), 0°C 至室温, 0.5h, 75%; (e) 4-乙炔基- α, α, α -三氟甲苯, 抗坏血酸钠, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 二甲基亚砜:水=9:1, 室温, 1h, 77%; (f) TFA:THF=2:1, 室温, 0.5h, 60%; (g) KOH, MeOH, H_2O , 50°C , 5h, 30%。

[0156] 方案4B

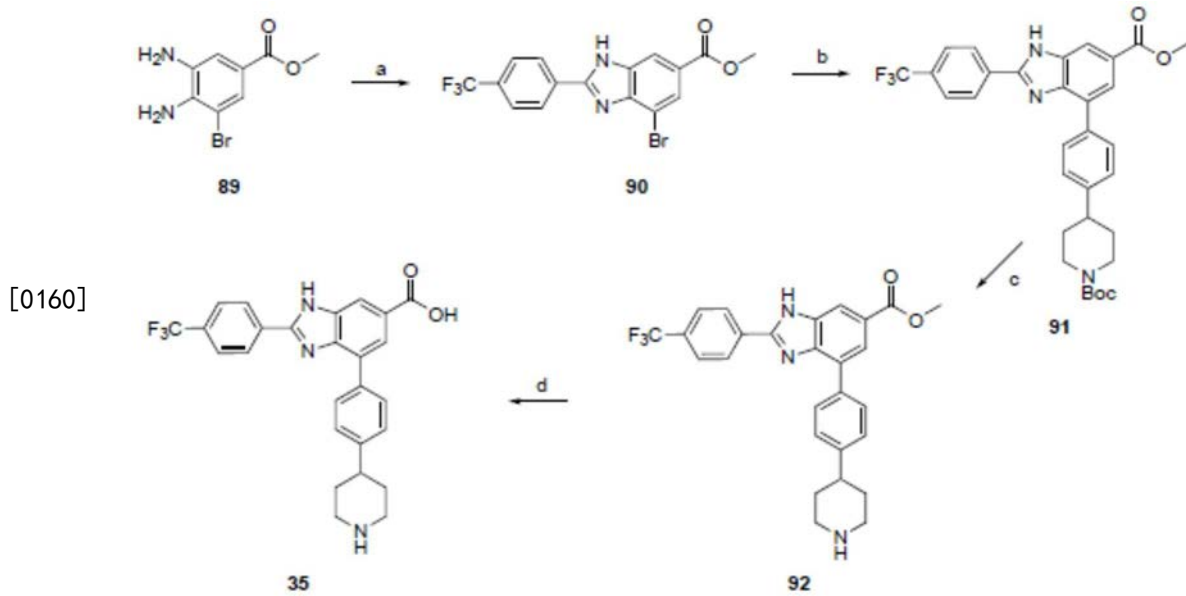


[0157]



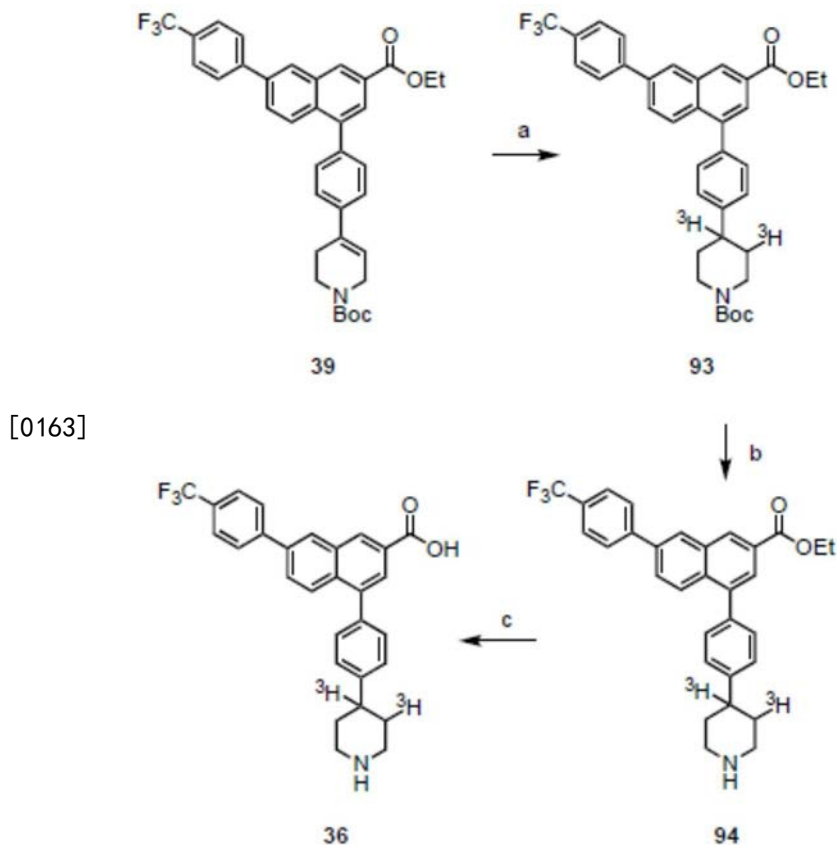
[0158] 4B. 试剂和条件: (a) TMS-乙炔, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, Et_3N , DMF, 室温, 5h, 99%; (b) TBAF, THF, 室温, 0.5h, 93%; (c) 1-叠氮基-4-(三氟甲基)苯, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 抗坏血酸钠, THF: H_2O , 室温, 1h, 66%; (d) 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, $\text{Pd}(\text{PPh})_4$, K_2CO_3 , DMF, 85°C , 12h, 70%; (e) TFA:THF=2:1, 室温, 0.5h, 79%; (f) KOH, MeOH, H_2O , 50°C , 5h, 72%。

[0159] 方案4C



[0161] 4C. 试剂和条件: (a) 4-(三氟甲基)苯甲醛, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, DMF, 130°C , 12h, 65%; (b) 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , 1,4-二氧六环:水(10:1), 80°C , 12h, 43%; (c) TFA:THF=2:1, 室温, 0.5h, 82%; (d) KOH, MeOH, H_2O , 50°C , 5h, 63%。

[0162] 方案5



[0164] 试剂和条件: (a) Pd/C , $^3\text{H}_2$, EtOAc, 室温, 100psi; (b) TFA:THF=2:1, 室温, 0.5h; (c) KOH, MeOH, H_2O , 50°C , 5h。

[0165] 下列实施例进一步说明了本发明,但是,当然,不应以任何方式限制本发明的范

围。

[0166] 药理分析

[0167] 细胞培养:稳定表达hP2Y₁₄-R (CHO-hP2Y₁₄R)的中国仓鼠卵巢细胞在补充了10% FBS、100单位/mL青霉素、100mg/mL链霉素、2mM L-谷氨酰胺和0.500mg/mL G418 Sulfate (Geneticin)的Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)/Ham's F12 (F12) 1:1培养基中生长。将细胞保持在潮湿的环境中,并在37°C和5%CO₂(g)下保持无菌培养条件。

[0168] 竞争性测定:在BD FACSCalibur流式细胞仪上使用软件BD Bioscience PlateManager和CellQuest进行竞争性荧光测定。在平底96孔板上进行该步骤的所有细胞培养生长和测定。在测定之前,使CHO-hP2Y₁₄R细胞生长至约80%至90%的汇合度。96孔板格式每次运行可一式三份地分析四种化合物。所有未标记的配体化合物均以5mM的原液形式存储在二甲基亚砷(DMSO)中。在完全培养基中制备每种化合物的系列稀释液。首先将细胞与未标记的化合物在37°C和5%CO₂(g)下一起孵育30分钟。然后将细胞与荧光标记的(Alexa Fluor 488)配体MRS 4174一起孵育30分钟,终浓度为20nM。在用无Ca²⁺/Mg²⁺的无菌1X Dulbecco磷酸缓冲盐水(DPBS)连续洗涤3次后,使用Corning Cellstripper™将细胞从平板上分离下来,以减少hP2Y₁₄R蛋白的破坏。用于流式细胞术的最终细胞悬液置于无Ca²⁺/Mg²⁺的DPBS。

[0169] 使用程序GraphPad Prism version7.0从收集的数据确定IC₅₀值。

[0170] 试剂和仪器。所有试剂和溶剂均购自Sigma-Aldrich (St.Louis,MO), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL; 6-溴烟酸、5-溴吡啶甲酸和5-溴吡啶-2-羧酸)和Enamine LLC (Cincinnati, OH; 5-溴吡啶-2-羧酸)。使用CDCl₃、CD₃OD和DMSO-d₆作为溶剂,使用Bruker 400光谱仪获得¹H NMR光谱。化学位移用δ值(ppm)表示,其中针对CDCl₃用四甲基硅烷(δ 0.00),针对CD₃OD用水(δ3.30)。NMR光谱是用配有z梯度[¹H, ¹³C, ¹⁵N]-冷冻探针的Bruker AV光谱仪收集的。在预涂有Sigma-Aldrich硅胶F254 (0.2mm)的玻璃板上进行TLC分析。使用配备Zorbax SB-Aq 5μm分析柱(50×4.6mm; Agilent Technologies Inc., Palo Alto, CA)的Hewlett-Packard 1100HPLC检查最终化合物的纯度。流动相:线性梯度溶剂系统,在15分钟内用5mM磷酸四丁铵二氢铵-CH₃CN从100:0到0:100;流速为0.5mL/min。使用二极管阵列检测器在230nm、254nm和280nm处通过UV吸收检测峰。通过HPLC分析(在254nm处检测),所有测试过的生物活性衍生物显示出>95%的纯度。从甘油基质上解吸后,使用带有6kV Xe原子的JEOL SX102光谱仪或使用Waters (Milford, MA) Atlantis C18色谱柱在Agilent LC/MS 1100MSD上进行低分辨率质谱分析。除非另有说明,否则使用通过聚丙烯酰胺进行的外部校准,对蛋白质组学优化的Q-TOF-2 (Micromass Waters)进行高分辨率质谱(HRMS)测量。观察到的质量准确度是基于已知仪器性能以及在一系列测量过程中每隔一段时间观察到的标准化合物质量趋势所预期的结果。报告的质量是针对质量相关性随时间变化的未校正质量。使用ChemDraw Professional (PerkinElmer, Boston, MA, 版本15.0)计算cLogP。如报告所述制备了3b。¹⁷

[0171] 实施例1

[0172] 该实施例证明了根据本发明实施方案的化合物的合成。

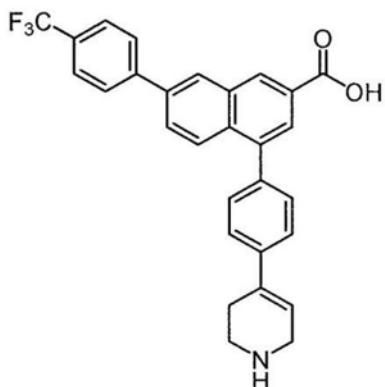
[0173] 一般程序:脱保护反应

[0174] 方法A:在50°C下搅拌化合物(1当量)和氢氧化钾(5当量)在甲醇:水(2:1)中的混

合物。该混合物用1N HCl中和直至pH为5至6。将该弱酸性混合物减压蒸发,并通过硅胶柱色谱(二氯甲烷:甲醇:乙酸=95:5:0.1)或半制备型HPLC(10mM三乙基乙酸铵缓冲液:乙腈=80:20至20:80,在40分钟内)纯化,得到白色固体的化合物。

[0175] 方法B:在室温下搅拌化合物在三氟乙酸:四氢呋喃(1:1或2:1)中的溶液。在减压下用甲苯蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=95:5)或半制备型HPLC(10mM三乙基乙酸铵缓冲液:乙腈=80:20至20:80,在40分钟内)纯化,得到为白色固体的化合物。

[0176] 4-(4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(3)



[0177]

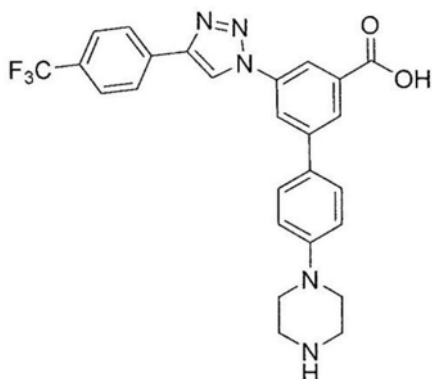
[0178] 化学式: $C_{29}H_{22}F_3NO_2$

[0179] 准确质量:473.16

[0180] 分子量:473.50

[0181] 方法A:收率88%;HPLC纯度95% ($R_t=14.76\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.75-8.69 (m, 1H), 8.45-8.40 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 3H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.82 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.23 (宽s, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.56 (t, $J=6.00\text{Hz}$, 1H), 3.25 (q, $J=7.20\text{Hz}$, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.66 (宽s, 1H); MS (ESI, m/z) 474.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{29}H_{23}NO_2F_3$ 的 m/z 计算值为474.1681, 实测值为474.1683 $[M+1]^+$

[0182] 4'-(哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸(4)



[0183]

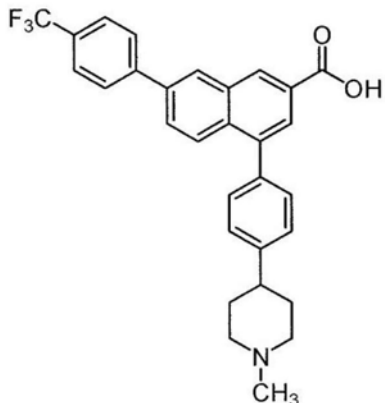
[0184] 化学式: $C_{26}H_{22}F_3N_5O_2$

[0185] 准确质量:493.17

[0186] 分子量:493.49

[0187] 方法A:收率59%;HPLC纯度95% ($R_t=6.41\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 2H), 3.51 (宽s, 4H), 3.40 (宽s, 4H); MS (ESI, m/z) 494.1 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}_3$ 的m/z计算值为494.1804, 实测值为494.1807 $[\text{M}+1]^+$

[0188] 4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸 (5)



[0189]

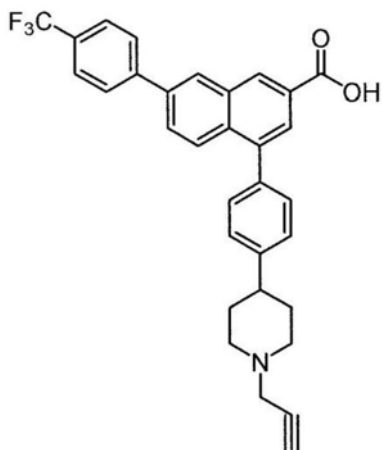
[0190] 化学式: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2$

[0191] 准确质量: 489.19

[0192] 分子量: 489.54

[0193] 方法A:收率65%;HPLC纯度95% ($R_t=12.49\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.28\text{Hz}$, 2H), 7.96-7.86 (m, 5H), 7.46 (d, $J=8.48\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=8.52\text{Hz}$, 2H), 2.93 (d, $J=11.56\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H); MS (ESI, m/z) 490.2 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{F}_3$ 的m/z计算值为490.1994, 实测值为490.1988 $[\text{M}+1]^+$

[0194] 4-(4-(1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸 (6)



[0195]

[0196] 化学式: $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2$

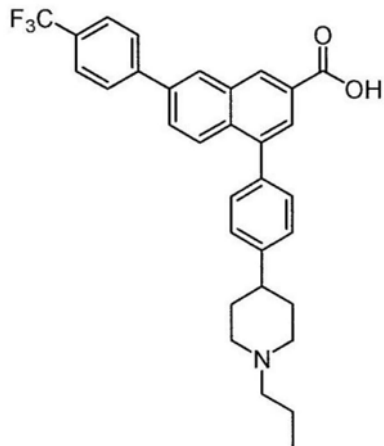
[0197] 准确质量: 513.19

[0198] 分子量: 513.56

[0199] 方法A:收率52%;HPLC纯度99% ($R_t=13.64\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 4H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.80 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.45

(m, 4H), 3.74 (宽s, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.15-1.94 (m, 4H); MS (ESI, m/z) 514.2 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₃₂H₂₇N₂O₂F₃的m/z计算值为514.1994, 实测值为514.2001 [M+1]⁺

[0200] 4-(4-(1-丙基哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(7)



[0201]

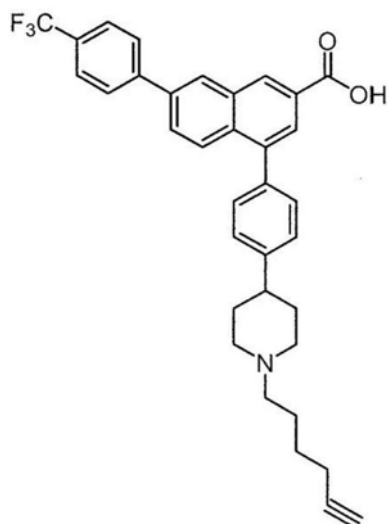
[0202] 化学式: C₃₂H₃₀F₃N₂O₂

[0203] 准确质量: 517.22

[0204] 分子量: 517.59

[0205] 方法A: 收率56%; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 3H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.46 (d, J=7.64Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.84Hz, 2H), 3.65 (d, J=11.80Hz, 2H), 3.19-3.09 (m, 4H), 2.19-2.03 (m, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.32Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 518.2 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₃₂H₃₁N₂O₂F₃的m/z计算值为518.2307, 实测值为518.2301 [M+1]⁺

[0206] 4-(4-(1-(己-5-炔-1-基)哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(8)



[0207]

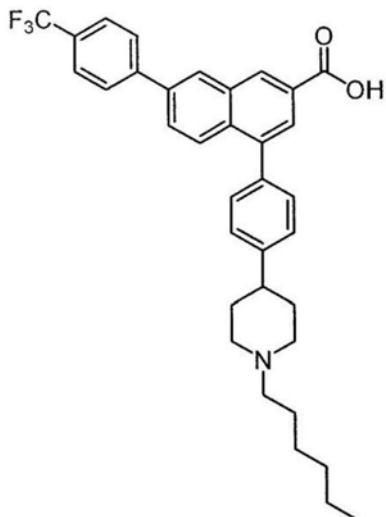
[0208] 化学式: C₃₅H₃₂F₃N₂O₂

[0209] 准确质量: 555.24

[0210] 分子量: 555.64

[0211] 方法A: 收率48%

[0212] 4-(4-(1-己基哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(9)



[0213]

[0214] 化学式: $C_{35}H_{36}F_3NO_2$

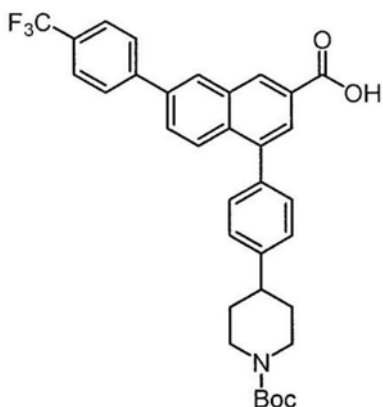
[0215] 准确质量: 559.27

[0216] 分子量: 559.67

[0217] 向化合物8 (4mg, 0.007mmol) 的甲醇 (0.5mL) 和乙酸乙酯 (0.5mL) 溶液中加入Rh/C 催化剂。将得到的反应混合物在室温下在氢气氛 (100psi) 中搅拌14小时。通过硅藻土饼过滤混合物, 并在减压下蒸发滤液。残余物通过半制备型HPLC纯化 (10mM三乙基乙酸铵缓冲液: 乙腈=80:20至20:80, 在40分钟内), 得到为白色固体的化合物9 (3.7mg, 92%);

[0218] HPLC纯度95% ($R_t=13.98\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.81-7.77 (m, 3H), 7.46 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 2H), 3.60 (d, $J=11.56\text{Hz}$, 2H), 3.04-2.89 (m, 4H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 8H), 0.95 (t, $J=6.80\text{Hz}$, 3H), 0.91-0.87 (m, 1H); MS (ESI, m/z) 560.3 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{35}H_{37}NO_2F_3$ 的 m/z 计算值为560.2776, 实测值为560.2782 $[\text{M}+1]^+$

[0219] 4-(4-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(10)



[0220]

[0221] 化学式: $C_{34}H_{32}F_3NO_4$

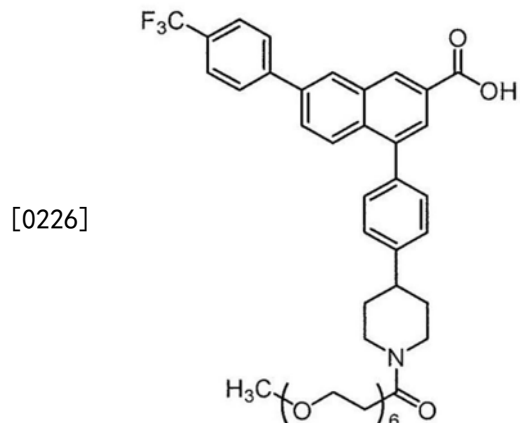
[0222] 准确质量: 575.23

[0223] 分子量: 575.63

[0224] 方法A: 收率71%; HPLC纯度95% ($R_t=16.26\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 4H), 7.93 (d, $J=8.72\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 2H), 7.48

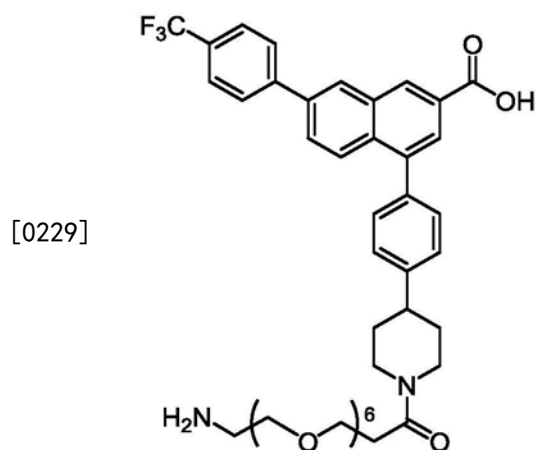
(d, J=8.08Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.12Hz, 2H), 4.28 (d, J=12.6Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, 3H), 1.96 (d, J=12.40Hz, 2H), 1.77-1.685 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); MS (ESI, m/z) 520.1 [M+1-叔丁基]⁺, 476.2 [M+1-Boc]⁺.

[0225] 4-(4-(1-(2,5,8,11,14,17-六氧杂二十烷-20-酰基)哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(11)



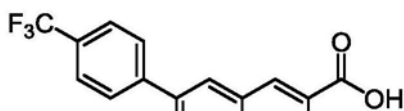
[0227] 方法A: 收率65%; HPLC纯度97% ($R_t=14.01\text{min}$); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 4H), 7.90 (d, J=8.92Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.16Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.20Hz, 2H), 4.77 (d, J=13.22Hz, 1H), 4.23 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 21H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.02 (t, J=11.88Hz, 2H), 1.87-1.67 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 782.4 [M+1]⁺, 799.4 [M+NH₄]⁺; ESI-HRMS对于C₄₃H₅₁NO₉F₃的m/z计算值为782.3516, 实测值为782.33530 [M+1]⁺

[0228] 4-(4-(1-(1-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酰基)哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(12)

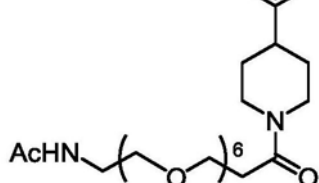


[0230] 方法B: 收率91%; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 4H), 7.91 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.32Hz, 2H), 4.79 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.19 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.83 (t, J=6.06Hz, 2H), 3.79 (t, J=8.08Hz, 2H), 3.73-3.67 (m, 21H), 3.16 (t, J=4.86Hz, 2H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.88-2.71 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 811.4 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₄₄H₅₄N₂O₉F₃的m/z计算值为811.3781, 实测值为811.3793 [M+1]⁺

[0231] (4-(4-(1-(2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰基)哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(13)



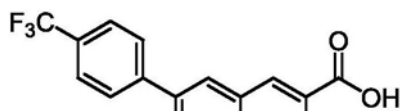
[0232]



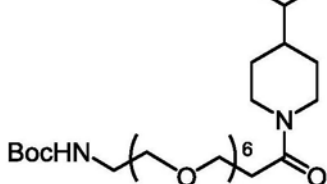
[0233] 向化合物12 (6.3mg, 7.77 μ mol) 的吡啶 (0.5mL) 溶液中加入乙酸酐 (8 μ l, 84 μ mol), 然后将该反应混合物在室温下搅拌1h。在减压下蒸发所有挥发物之后, 将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20:1), 得到为白色固体的化合物13 (3.7mg, 59%);

[0234] HPLC纯度99% (R_t =13.38min); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98-7.80 (m, 7H), 7.43 (s, 4H), 4.77 (d, J =9.04Hz, 1H), 4.22 (d, J =11.04Hz, 1H), 3.82 (d, J =5.24Hz, 2H), 3.66-3.60 (m, 20H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.96-2.70 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.83-1.68 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 853.4 $[\text{M}+1]^+$, 870.5 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{F}_3$ 的 m/z 计算值为853.3887, 实测值为853.3893 $[\text{M}+1]^+$

[0235] (4-(4-(1-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14,17,20,23-七氧杂-5-氮杂二十六烷-26-酰基)哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(14)



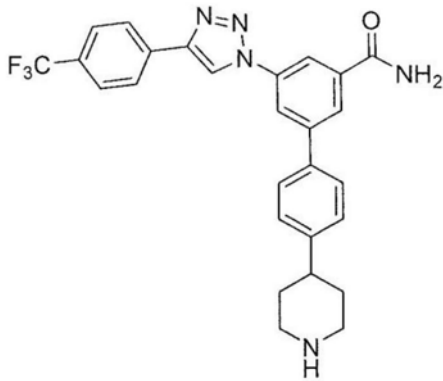
[0236]



[0237] 方法A: 收率79%; HPLC纯度97% (R_t =14.17min); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 4H), 7.88 (d, J =8.92Hz, 1H), 7.80 (d, J =8.20Hz, 2H), 7.46 (d, J =8.20Hz, 2H), 7.43 (d, J =8.16Hz, 2H), 4.76 (d, J =12.6Hz, 1H), 4.22 (d, J =12.7Hz, 1H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 20H), 3.49 (t, J =9.52Hz, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.21 (t, J =5.52Hz, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.01 (t, J =11.82Hz, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI, m/z) 811.4 $[\text{M}+1-\text{Boc}]^+$, 911.4 $[\text{M}+1]^+$, 928.4 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{49}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{F}_3$ 的 m/z 计算值为

911.4306, 实测值为911.4300[M+1]⁺

[0238] 4'-(哌啶-4-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酰胺(15)



[0239]

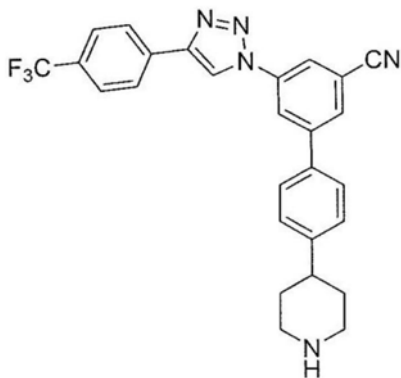
[0240] 化学式: C₂₇H₂₄F₃N₅O

[0241] 准确质量: 491.19

[0242] 分子量: 491.52

[0243] 方法B: 收率72%; HPLC纯度99% (R_t=9.29min); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.23 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.12Hz, 2H), 7.83-7.80 (m, 4H), 7.48 (d, J=8.20Hz, 2H), 3.56 (d, J=12.80Hz, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 492.2[M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₂₇H₂₅N₅OF₃的m/z计算值为492.2011, 实测值为492.2013[M+1]⁺

[0244] 4'-(哌啶-4-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-腈(16)



[0245]

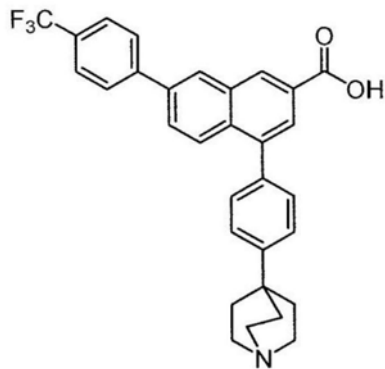
[0246] 化学式: C₂₇H₂₂F₃N₅

[0247] 准确质量: 473.18

[0248] 分子量: 473.50

[0249] 方法B: 收率87%; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 3H), 7.83-7.82 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.55 (d, J=12.4Hz, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.15 (d, J=13.76Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 474.2[M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₂₇H₂₃N₅F₃的m/z计算值为474.1906, 实测值为474.1912[M+1]⁺

[0250] 4-(4-(奎宁环-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸(17)



[0251]

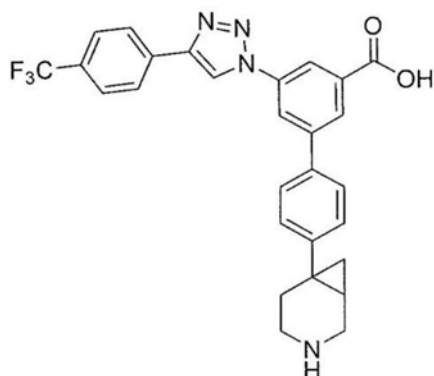
[0252] 化学式: $C_{31}H_{26}F_3NO_2$

[0253] 准确质量: 501.19

[0254] 分子量: 501.55

[0255] 方法A: 收率53%; HPLC纯度99% ($R_t = 3.44\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 5H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 4H), 3.58-3.54 (m, 6H), 2.37-2.33 (m, 6H); MS (ESI, m/z) 502.2 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{31}H_{27}NO_2F_3$ 的 m/z 计算值为 502.1994, 实测值为 502.1993 $[\text{M}+1]^+$

[0256] 4'-(3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸 (18)



[0257]

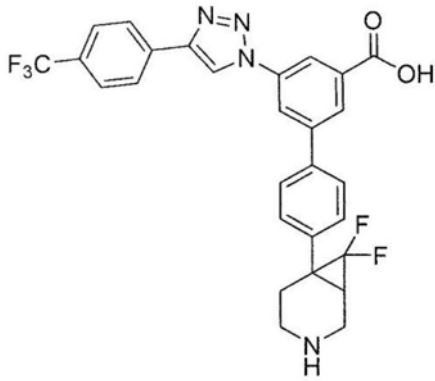
[0258] 化学式: $C_{28}H_{23}F_3N_4O_2$

[0259] 准确质量: 504.18

[0260] 分子量: 504.51

[0261] 方法B: 收率79%; HPLC纯度99% ($R_t = 24.09\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.75-7.63 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.35 (宽s, 2H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.12-1.10 (m, 1H); MS (ESI, m/z) 505.2 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{28}H_{24}N_4O_2F_3$ 的 m/z 计算值为 505.1851, 实测值为 505.1848 $[\text{M}+1]^+$

[0262] 4'-(7,7-二氟-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸 (19)



[0263]

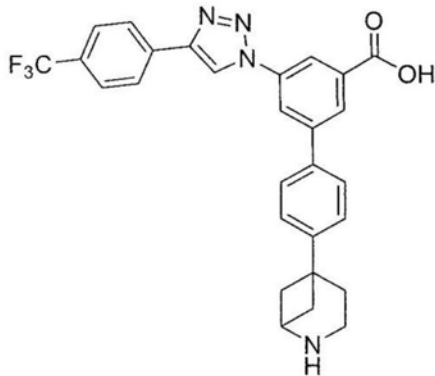
[0264] 化学式: $C_{28}H_{21}F_5N_4O_2$

[0265] 准确质量: 540.16

[0266] 分子量: 540.49

[0267] 方法B:

[0268] 4'-(2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-5-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸 (20)



[0269]

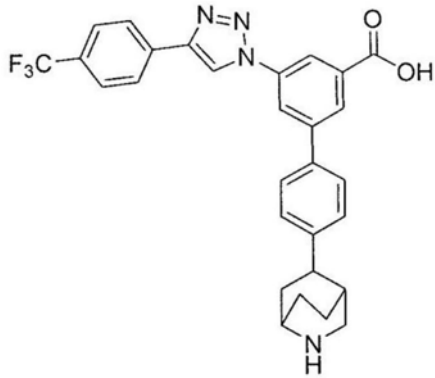
[0270] 化学式: $C_{28}H_{23}F_3N_4O_2$

[0271] 准确质量: 504.18

[0272] 分子量: 504.51

[0273] 向化合物49d (mg, mmol) 的甲醇 (0.5mL) 和乙酸乙酯 (0.5mL) 的溶液中添加Pd/C催化剂。将得到的反应混合物在室温下在氢气氛 (100psi) 中搅拌14小时。通过硅藻土饼过滤混合物, 并在减压下蒸发滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇: 乙酸 = 10:1:0.01), 得到为白色固的化合物20 (mg, %) 体。

[0274] 4'-(2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-5-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸 (21)



[0275]

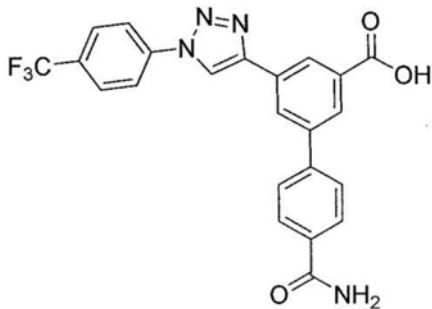
[0276] 化学式: $C_{29}H_{25}F_3N_4O_2$

[0277] 准确质量: 518.19

[0278] 分子量: 518.54

[0279] 方法B:

[0280] 4'-氨基甲酰基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸(24)



[0281]

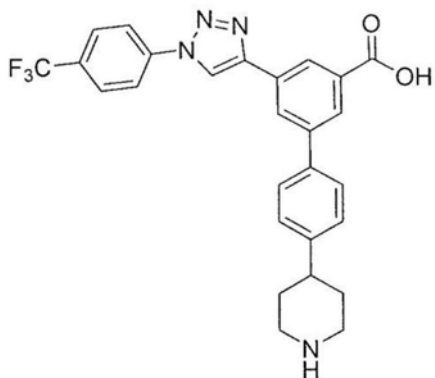
[0282] 化学式: $C_{23}H_{15}F_3N_4O_3$

[0283] 准确质量: 452.11

[0284] 分子量: 452.39

[0285] 方法A: 收率88%; HPLC纯度99% ($R_t=11.77\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J=8.28\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J=8.52\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 2H); MS (ESI, m/z) 453.1 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3$ 的 m/z 计算值为 453.1175, 实测值为 453.1169 $[\text{M}+1]^+$

[0286] 4'-(哌嗪-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸(25)



[0287]

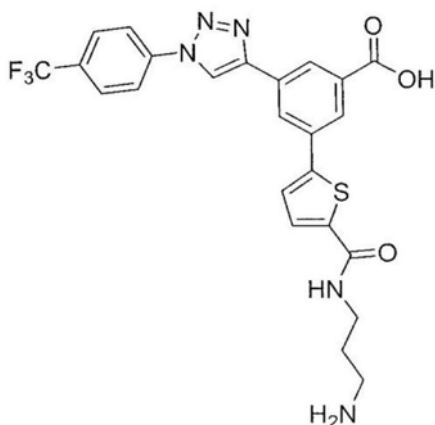
[0288] 化学式: $C_{27}H_{23}F_3N_4O_2$

[0289] 准确质量: 492.18

[0290] 分子量: 492.50

[0291] 方法B: 收率61%; HPLC纯度95% ($R_t=11.17\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.52\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J=8.56\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.12\text{Hz}$, 2H), 3.19 (d, $J=12.28\text{Hz}$, 2H), 2.82-2.74 (m, 3H), 2.67 (s, 3H; OAc盐), 1.89 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 493.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{27}H_{24}N_4O_2F_3$ 的 m/z 计算值为493.1851, 实测值为493.1856 $[M+1]^+$

[0292] 3-(5-((3-氨基丙基)氨基甲酰基)噻吩-2-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲酸 (26)



[0293]

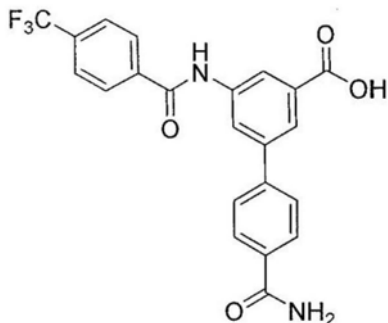
[0294] 化学式: $C_{24}H_{20}F_3N_5O_3S$

[0295] 准确质量: 515.12

[0296] 分子量: 515.51

[0297] 方法B: 收率45%; HPLC纯度98% ($R_t=10.23\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.75 (s, 1H), 8.82 (broad s, 1H; NH), 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.44\text{Hz}$, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.52\text{Hz}$, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J=3.36\text{Hz}$, 1H), 3.35 (与水峰合并), 2.90 (t, $J=7.24\text{Hz}$, 2H), 1.84 (t, $J=7.02\text{Hz}$, 2H); MS (ESI, m/z) 516.1, $[M+1]^+$, ESI-HRMS对于 $C_{24}H_{21}N_5O_3F_3^{32}\text{S}$ 的 m/z 计算值为516.1317, 实测值为516.1316 $[M+1]^+$

[0298] 4'-氨基甲酰基-5-(4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸 (27)



[0299]

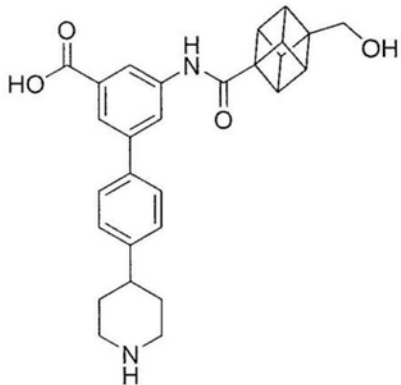
[0300] 化学式: $C_{22}H_{15}F_3N_2O_4$

[0301] 准确质量: 428.10

[0302] 分子量: 428.37

[0303] 方法A:收率70%;HPLC纯度96% ($R_t=11.11\text{min}$) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, $J=7.96\text{Hz}$, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, $J=7.76\text{Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J=7.96\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=7.80\text{Hz}$, 2H); MS (ESI, m/z) 429.1 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$ 的 m/z 计算值为429.1062, 实测值为429.1069 $[\text{M}+1]^+$

[0304] 5-(4-(羟甲基)立方烷-1-甲酰胺基)-4'-[1,1'-联苯]-3-羧酸 (28)



[0305]

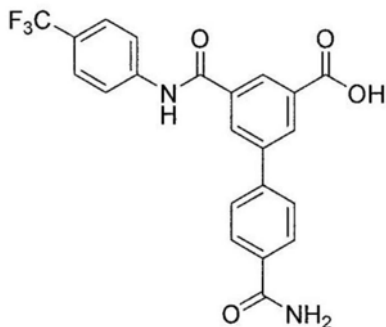
[0306] 化学式: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$

[0307] 准确质量: 456.20

[0308] 分子量: 456.54

[0309] 方法A:收率39%;HPLC纯度96% ($R_t=7.39\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.69 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.88\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=7.96\text{Hz}$, 2H), 4.15 (t, $J=4.68\text{Hz}$, 3H), 3.80 (t, $J=4.50\text{Hz}$, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.20 (d, $J=11.76\text{Hz}$, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 3H); MS (ESI, m/z) 457.2 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ 的 m/z 计算值为457.2127, 实测值为457.2129 $[\text{M}+1]^+$

[0310] 4'-氨基甲酰基-5-((4-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸 (29)



[0311]

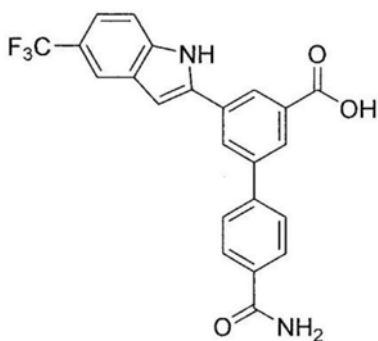
[0312] 化学式: $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$

[0313] 准确质量: 428.10

[0314] 分子量: 428.37

[0315] 方法A:收率72%;HPLC纯度99% ($R_t=11.30\text{min}$) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.12\text{Hz}$, 2H), 7.99 (d, $J=8.48\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J=8.12\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J=8.48\text{Hz}$, 2H); MS (ESI, m/z) 429.1 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$ 的 m/z 计算值为429.1062, 实测值为429.1065 $[\text{M}+1]^+$

[0316] 4'-氨基甲酰基-5-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸 (30)



[0317]

[0318] 化学式: $C_{23}H_{15}F_3N_2O_3$

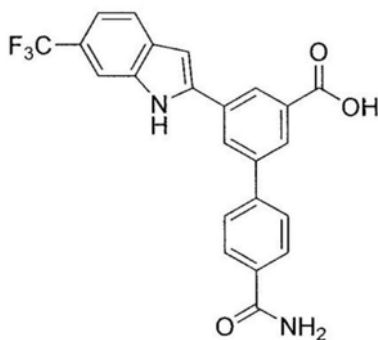
[0319] 准确质量: 424.10

[0320] 分子量: 424.38

[0321] 将化合物73a (8mg, 18.2 μ mol) 和氢氧化钾 (5.2mg, 91.2 μ mol) 在甲醇 (1mL) 和水 (0.5mL) 中的悬浮液在70 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。将反应混合物用乙酸酸化, 并将溶剂减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇: 乙酸=10:1:0.01), 得到为白色固体的化合物30 (4.6mg, 59%);

[0322] HPLC纯度96% ($R_t=11.75$ min); (96%); 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.84$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, $J=7.92$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.48$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.44$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H); MS (ESI, m/z) 425.1 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{23}H_{16}N_2O_3F_3$ 的 m/z 计算值为425.1113, 实测值为425.1112 $[M+1]^+$

[0323] 4'-氨基甲酰基-5-(6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸 (31)



[0324]

[0325] 化学式: $C_{23}H_{15}F_3N_2O_3$

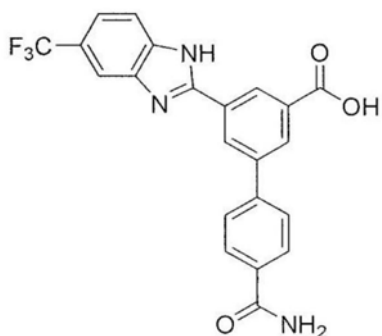
[0326] 准确质量: 424.10

[0327] 分子量: 424.38

[0328] 使用类似于制备化合物30的步骤, 将化合物73b (20mg, 50.2 μ mol) 转化为白色固体状的化合物31 (13mg, 67%);

[0329] HPLC纯度97% ($R_t=11.94$ min); 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.24$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.64$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H); MS (ESI, m/z) 425.1 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{23}H_{16}N_2O_3F_3$ 的 m/z 计算值为425.1113, 实测值为425.1108 $[M+1]^+$

[0330] 4'-氨基甲酰基-5-(5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸 (32)



[0331]

[0332] 化学式: $C_{22}H_{14}F_3N_3O_3$

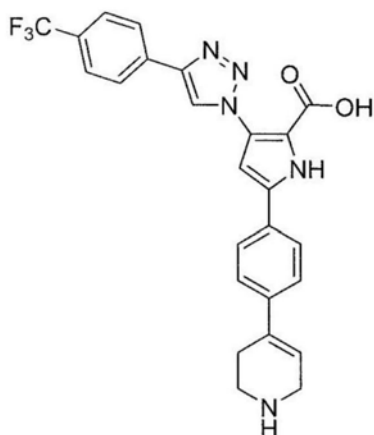
[0333] 准确质量: 425.10

[0334] 分子量: 425.37

[0335] 使用类似于制备化合物30的步骤,将化合物75 (5mg, 11.4 μ mol) 转化为白色固体状的化合物32 (5mg, 99%);

[0336] HPLC纯度99% ($R_t=10.64$ min); 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (d, $J=7.48$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.52$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=7.92$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.48$ Hz, 1H); MS (ESI, m/z) 426.1 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{22}H_{15}N_3O_3F_3$ 的 m/z 计算值为 426.1066, 实测值为 426.1063 $[M+1]^+$

[0337] 5-(4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-吡咯-2-羧酸 (33)



[0338]

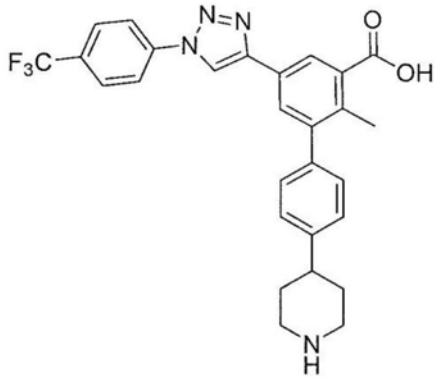
[0339] 化学式: $C_{25}H_{20}F_3N_5O_2$

[0340] 准确质量: 479.16

[0341] 分子量: 479.46

[0342] 方法A: 收率30%; HPLC纯度99% ($R_t=10.35$ min); 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.23 (s, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.80-7.68 (m, 3H), 7.58-49 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.22 (broad s, 1H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 480.1 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{25}H_{21}N_5O_2F_3$ 的 m/z 计算值为 480.1687, 实测值为 480.1649 $[M+1]^+$

[0343] 2-甲基-4'-(哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸 (34)



[0344]

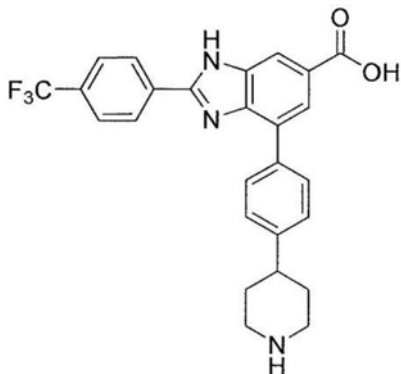
[0345] 化学式: $C_{28}H_{25}F_3N_4O_2$

[0346] 准确质量: 506.19

[0347] 分子量: 506.53

[0348] 方法A: 收率72%; HPLC纯度99% ($R_t=10.37\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.01 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8.000\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.01-1.83 (m, 4H); MS (ESI, m/z) 507.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{28}H_{26}N_4O_2F_3$ 的 m/z 计算值为 507.2008, 实测值为 507.2009 $[M+1]^+$

[0349] 4-(4-(哌啶-4-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸 (35)



[0350]

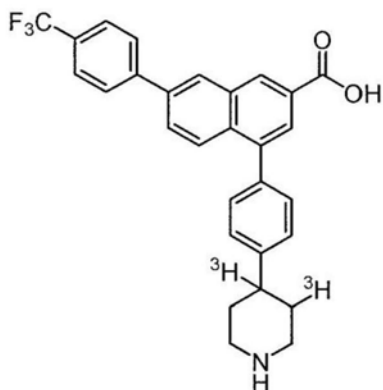
[0351] 化学式: $C_{26}H_{22}F_3N_3O_2$

[0352] 准确质量: 465.17

[0353] 分子量: 465.48

[0354] 方法B: 收率63%; HPLC纯度99% ($R_t=5.59\text{min}$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.37 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 2H), 8.28 (宽s, 1H), 8.12-8.02 (m, 3H), 7.89 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 3.58 (d, $J=12.80\text{Hz}$, 2H), 3.25 (t, $J=13.20\text{Hz}$, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 466.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{26}H_{23}N_3O_2F_3$ 的 m/z 计算值为 466.1742, 实测值为 466.1747 $[M+1]^+$

[0355] 4-(4-(哌啶-4-基-3,4- t_2)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸 (36)



[0356]

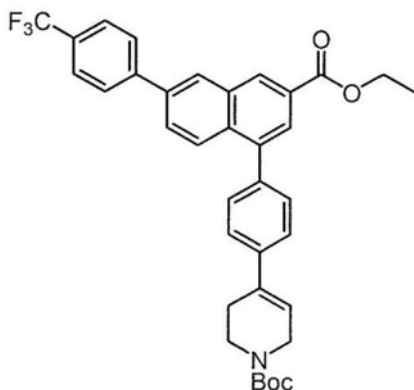
[0357] 化学式: $C_{29}H_{22}T_2F_3NO_2$

[0358] 准确质量: 479.19

[0359] 分子量: 479.53

[0360] 方法A:

[0361] 4-(4-(3-(乙氧基羰基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)萘-1-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(38)



[0362]

[0363] 化学式: $C_{36}H_{34}F_3NO_4$

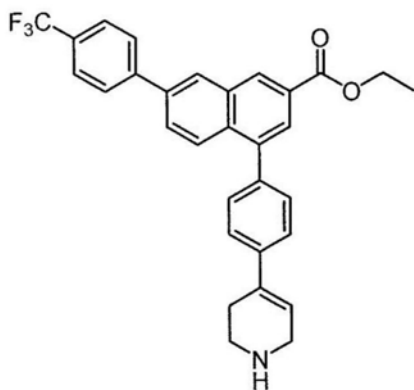
[0364] 准确质量: 601.24

[0365] 分子量: 601.67

[0366] 将化合物37 (60mg, 0.121mmol; 根据文献报道方法合成)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(47mg, 0.121mmol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8mg, 0.012mmol) 和 Na_2CO_3 (47mg, 0.240mmol) 在1,4-二氧六环:水(10:1, 5mL)中的混合物用氮气吹扫15分钟, 然后在氮气气氛下在80℃下搅拌12h。在室温下冷却后, 将混合物分配在乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)中。用乙酸乙酯(10mL×2)萃取水层, 然后将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤, 干燥($MgSO_4$), 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(己烷:乙酸乙酯=3:1), 得到为白色固体的化合物38(35mg, 48%);

[0367] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 5H), 7.55-7.49 (m, 4H), 6.17 (宽s, 1H), 4.46 (q, $J=7.12$ Hz, 2H), 4.14 (宽s, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.63 (宽s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.45 (t, $J=7.12$ Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 546.2 $[M+1-叔丁基]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{32}H_{27}NO_4F_3$ 的 m/z 计算值为 546.1892, 实测值为 546.1902 $[M+1]^+$

[0368] 4-(4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸乙酯(39)



[0369]

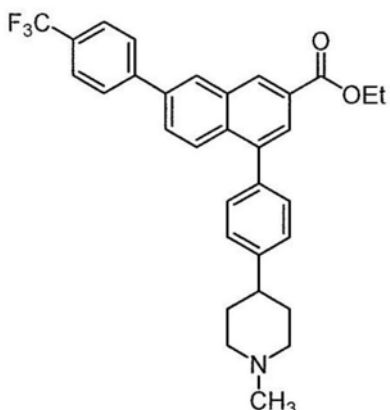
[0370] 化学式: $C_{31}H_{26}F_3NO_2$

[0371] 准确质量: 501.19

[0372] 分子量: 501.55

[0373] 方法B: 收率90%; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05–8.00 (m, 2H), 7.83–7.74 (m, 5H), 7.58–7.52 (m, 4H), 6.16 (宽s, 1H), 4.46 (q, $J=7.12$ Hz, 2H), 3.95 (宽s, 2H), 3.56–3.48 (m, 2H), 2.93 (宽s, 2H), 1.45 (t, $J=7.12$ Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 502.3 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{31}H_{27}NO_2F_3$ 的 m/z 计算值为 502.1994, 实测值为 502.1996 $[M+1]^+$

[0374] 4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸乙酯 (43a)



[0375]

[0376] 化学式: $C_{32}H_{30}F_3NO_2$

[0377] 准确质量: 517.22

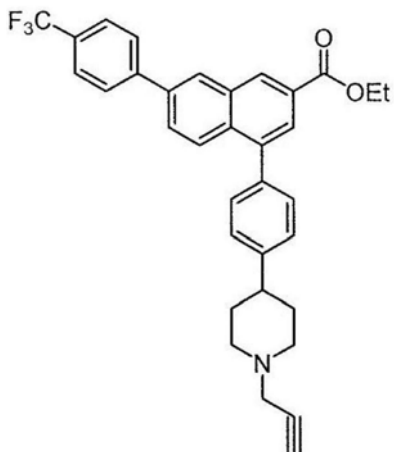
[0378] 分子量: 517.59

[0379] 向化合物42 (10mg, 16.2 μ mol; 根据文献报道方法合成) 的乙腈 (1mL) 溶液中加入碳酸钾 (6.7mg, 48.6 μ mol) 和碘甲烷 (36 μ L, 17.8 μ mol, 0.5M 乙腈溶液), 然后将该反应混合物在室温搅拌15小时。将反应混合物在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到为白色固体的化合物43a (5mg, 55%);

[0380] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04–7.93 (m, 5H), 7.82 (d, $J=7.96$ Hz, 2H), 7.52–7.47 (m, 4H), 4.50–4.45 (dd, $J=7.03$ Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.86–2.80 (m, 1H), 2.64–2.60 (m, 5H), 2.08 (d, $J=12.00$ Hz, 2H), 2.03–1.94 (m, 2H), 1.47 (t, $J=7.00$ Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 518.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{32}H_{31}NO_2F_3$ 的 m/z 计算值为 518.2307, 实测值为 518.2297 $[M+1]^+$

[0381] 4-(4-(1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸乙

酯 (43b)



[0382]

[0383] 化学式: $C_{34}H_{30}F_3NO_2$

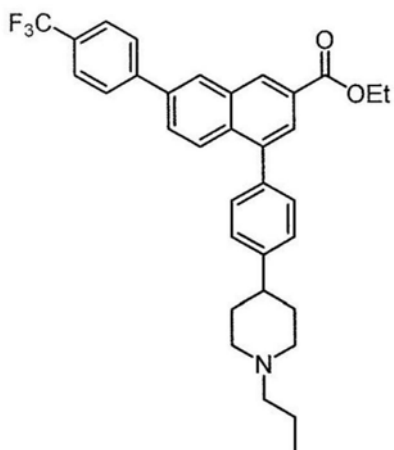
[0384] 准确质量: 541.22

[0385] 分子量: 541.61

[0386] 向根据报道的文献方法合成的化合物42 (24mg, 0.04mmol) 的乙腈 (2mL) 溶液中加入碳酸钾 (17.0mg, 0.12mmol), 然后在 N_2 气氛下将炔丙基溴 (4 μ L, 0.047mmol, 1M乙腈溶液) 逐滴加入到反应混合物中。将该反应混合物在50 $^{\circ}C$ 的温度下搅拌15小时。将该混合物分配在乙酸乙酯 (5mL) 和水 (10mL) 中。用乙酸乙酯 (5mL \times 2) 萃取水层, 然后将合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷: 乙酸乙酯=3:1), 得到为白色固体的化合物43b (14mg, 65%);

[0387] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08–8.04 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.24$ Hz, 2H), 7.79–7.73 (m, 3H), 7.48 (d, $J=8.04$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.04$ Hz, 2H), 4.45 (q, $J=7.12$ Hz, 2H), 3.42 (宽s, 2H), 3.11–3.07 (m, 2H), 2.64–2.60 (m, 1H), 2.48–2.38 (m, 1H), 2.05–1.92 (m, 4H), 1.64–1.54 (m, 2H), 1.44 (t, $J=7.12$ Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 542.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{34}H_{31}NO_2F_3$ 的 m/z 计算值为542.2307, 实测值为542.2305 $[M+1]^+$

[0388] 4-(4-(1-丙基哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸乙酯 (43c)



[0389]

[0390] 化学式: $C_{34}H_{34}F_3NO_2$

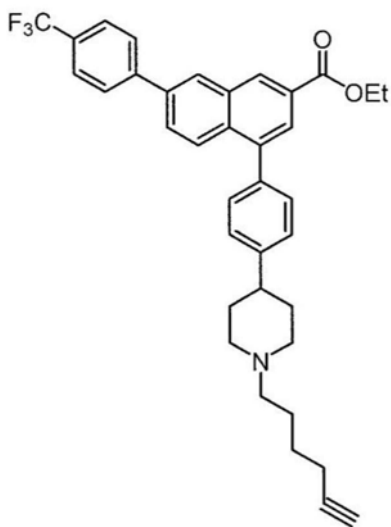
[0391] 准确质量: 545.25

[0392] 分子量: 545.65

[0393] 向根据文献报道方法合成的化合物42 (5mg, 8.10 μ mol) 的乙腈 (1mL) 溶液中加入碳酸钾 (6.7mg, 48.6 μ mol) 和1-碘丙烷 (9 μ L, 8.91 μ mol, 1M乙腈溶液), 然后将该反应混合物在室温搅拌15小时。将反应混合物在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20:1), 得到为白色固体的化合物43c (3mg, 68%);

[0394] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06–8.04 (m, 2H), 7.86–7.77 (m, 5H), 7.51 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 4.48 (q, $J=7.12\text{Hz}$, 2H), 3.59 (d, $J=6.52\text{Hz}$, 2H), 2.91–2.85 (m, 2H), 2.71–2.60 (m, 3H), 2.13 (d, $J=12.88\text{Hz}$, 2H), 1.97–1.92 (m, 2H), 1.47 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H), 1.05 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 3H); MS (ESI, m/z) 546.2 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{F}_3$ 的 m/z 计算值为546.2620, 实测值为546.2627 $[\text{M}+1]^+$

[0395] 4-(4-(1-(己-5-炔-1-基)哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸乙酯 (43d)



[0396]

[0397] 化学式: $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NO}_2$

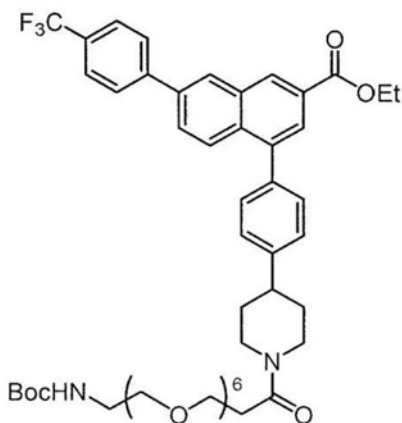
[0398] 准确质量: 583.27

[0399] 分子量: 583.70

[0400] 向根据文献报道的方法合成的化合物42 (50mg, 0.081mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中加入碳酸钾 (34mg, 0.024mmol) 和6-溴己-1-炔 (65mg, 0.405mmol, 1M N,N-二甲基甲酰胺溶液), 然后将该反应混合物在室温下搅拌15小时。将该混合物分配在乙酸乙酯 (5mL) 和水 (10mL) 中。用乙酸乙酯 (5mL \times 2) 萃取水层, 然后将合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷: 乙酸乙酯=3:1), 得到为白色固体的化合物43d (50mg, 95%)。

[0401] 4-(4-(1-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14,17,20,23-七氧杂-5-氮杂二十六烷-26-酰基)哌啶-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸乙酯 (44a)

[0402]

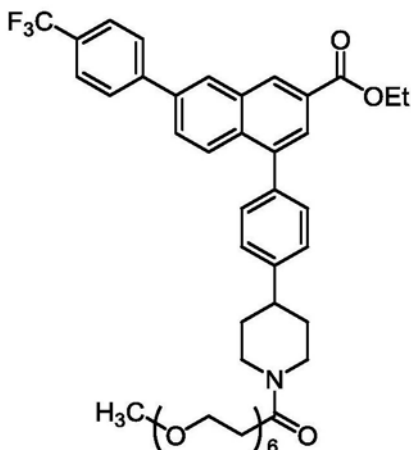


[0403] 向化合物42 (5mg, 8.10 μ mol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 溶液中添加Boc-NH-PEG₆-CH₂-CH₂-COOH (7mg, 15.4 μ mol)、HATU (3.4mg, 0.081 μ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (4 μ L, 24.3 μ mol), 然后将该反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯 (5mL) 和水 (5mL) 中, 水层用乙酸乙酯 (5mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇=50:1), 得到为白色固体的化合物44a (7mg, 94%);

[0404] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08–8.06 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.16Hz, 2H), 7.82–7.77 (m, 3H), 7.50 (d, J=7.92Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.00Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.86 (d, J=13.24Hz, 1H), 4.48 (q, J=7.12Hz, 2H), 4.09 (d, J=13.32Hz, 1H), 3.86 (t, J=6.58Hz, 2H), 3.71–3.65 (m, 20H), 3.56 (t, J=5.08Hz, 2H), 3.33 (d, J=4.88Hz, 2H), 3.25–3.19 (m, 1H), 2.92–2.86 (m, 1H), 2.76 (t, J=6.68Hz, 2H), 2.07–2.00 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.49–1.46 (m, 12H); MS (ESI, m/z) 939.5 [M+1]⁺, 956.4 [M+NH₄]⁺; ESI-HRMS对于C₅₁H₆₆N₂O₁₁F₃的m/z计算值为939.4619, 实测值为939.4625 [M+1]⁺

[0405] 4-(4-(1-(2,5,8,11,14,17-六氧杂二十烷-20-酰基)哌啶-4-基)苯基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸乙酯 (44b)

[0406]

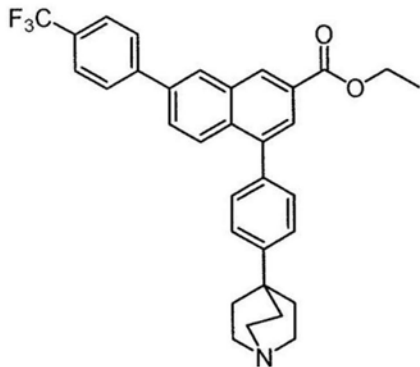


[0407] 使用类似于制备化合物44a的步骤, 将具有mPEG₅-CH₂-CH₂-COOH (7.4mg, 22.8 μ mol) 的化合物42 (11mg, 14.9 μ mol) 转化为作为白色泡沫的化合物44b (11mg, 93%);

[0408] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.88Hz, 2H), 7.86–7.77 (m, 5H), 7.50 (d, J=7.88Hz, 2H), 7.38 (d, J=7.88Hz, 2H), 4.84 (d, J=13.8Hz, 1H), 4.48 (q, J=7.10Hz, 2H), 4.10 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.89–3.82 (m, 2H), 3.70–3.65 (m, 18H),

3.59-3.57 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (t, J=12.8Hz, 1H), 2.90 (t, J=12.1Hz, 1H), 2.76 (t, J=12.7Hz, 2H), 2.04 (t, J=13.5Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.47 (t, J=7.15Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 810.4 [M+1]⁺; ESI-HRMS 对于 C₄₅H₅₅N₉F₃ 的 m/z 计算值为 810.3829, 实测值为 810.3831 [M+1]⁺

[0409] 4-(4-(奎宁环-4-基)苯基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2-萘甲酸乙酯 (45)



[0410]

[0411] 化学式: C₃₃H₃₀F₃N₂

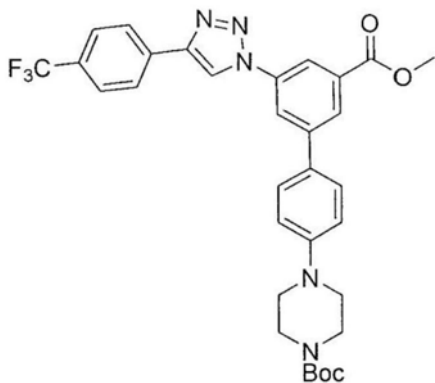
[0412] 准确质量: 529.22

[0413] 分子量: 529.60

[0414] 将化合物40 (10mg, 0.021mmol)、Pd(PPh₃)₄ (2mg, 1.73μmol) 和碳酸钾 (8mg, 0.057mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中的混合物用氮气吹扫15分钟, 然后将4-(4-溴苯基)奎宁环 (96, 7mg, 0.025mmol) 加入混合物中。将混合物在80℃下搅拌3小时, 然后使其在室温下冷却。将该混合物分配在乙酸乙酯 (5mL) 和水 (10mL) 中。用乙酸乙酯 (5mL×2) 萃取水层, 然后将合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷: 乙酸乙酯=4:1), 得到为白色固体的化合物45 (10mg, 88%);

[0415] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 5H), 7.82 (d, J=8.12Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.16Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.24Hz, 2H), 4.49 (q, J=7.12Hz, 2H), 3.58-3.54 (m, 6H), 2.37-2.33 (m, 6H), 1.47 (t, J=7.12Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 530.2 [M+1]⁺; ESI-HRMS 对于 C₃₃H₃₁N₂O₂F₃ 的 m/z 计算值为 530.2307, 实测值为 530.2302 [M+1]⁺

[0416] 4-(3'-(甲氧基羰基)-5'-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (48a)



[0417]

[0418] 化学式: C₃₂H₃₂F₃N₅O₄

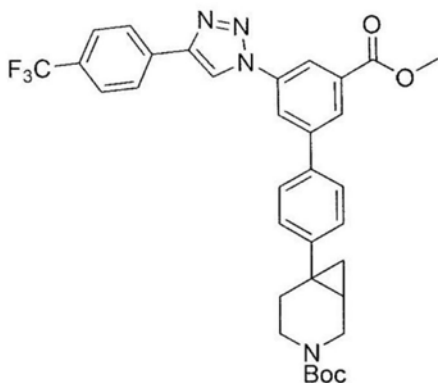
[0419] 准确质量: 607.24

[0420] 分子量:607.63

[0421] 将化合物47 (30mg, 0.063mmol)、Pd(PPh₃)₄ (5.0mg, 4.32μmol) 和碳酸钾 (25mg, 0.180mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中的混合物用氮气吹扫15分钟, 然后将4-(4-溴苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (26mg, 0.076mmol) 加入混合物中。将混合物在80℃下搅拌3小时, 然后使其在室温下冷却。将该混合物分配在乙酸乙酯 (5mL) 和水 (10mL) 中。用乙酸乙酯 (5mL × 2) 萃取水层, 然后将合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷:乙酸乙酯=4:1), 得到为无色油状物的化合物48a (14mg, 36%);

[0422] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.96Hz, 2H), 7.77 (d, J=7.96Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.60Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.62 (宽s, 4H), 3.24 (宽s, 4H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI, m/z) 608.3 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₃₂H₃₃N₅O₄F₃的m/z计算值为608.2485, 实测值为608.2483 [M+1]⁺

[0423] 6-(3'-(甲氧基羰基)-5'-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-羧酸叔丁酯 (48b)



[0424]

[0425] 化学式:C₃₄H₃₃F₃N₄O₄

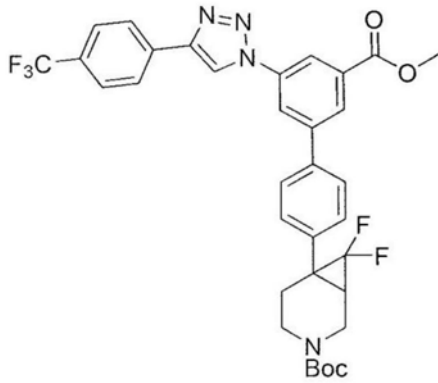
[0426] 准确质量:618.25

[0427] 分子量:618.66

[0428] 使用类似于制备化合物48a的步骤, 将化合物47 (36mg, 0.076mmol) 和化合物99 (32mg, 0.091mmol) 偶联为呈白色固体的化合物48b (15mg, 32%);

[0429] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.04Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.04Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.08Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (宽s, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 1H), 0.89-0.86 (m, 1H); MS (ESI, m/z) 619.2 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₃₄H₃₄N₄O₄F₃的m/z计算值为619.2532, 实测值为619.2524 [M+1]⁺

[0430] 7,7-二氟-6-(3'-(甲氧基羰基)-5'-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-羧酸叔丁酯 (48c)



[0431]

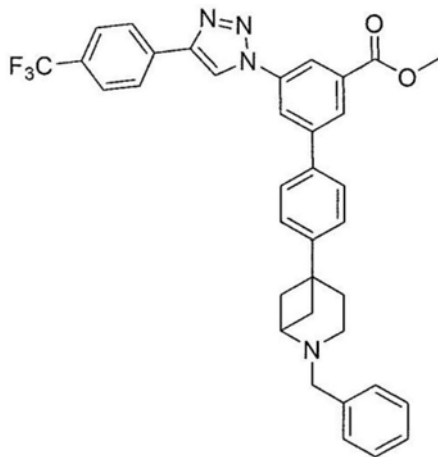
[0432] 化学式: $C_{34}H_{31}F_5N_4O_4$

[0433] 准确质量: 654.23

[0434] 分子量: 654.64

[0435] 使用制备化合物48a所用的类似方法,将化合物47 (mg, mmol) 和化合物101 (mg, mmol) 偶联为呈白色固体的化合物48c (mg, %)。

[0436] 5-(3'-(甲氧基羰基)-5'-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (48d)



[0437]

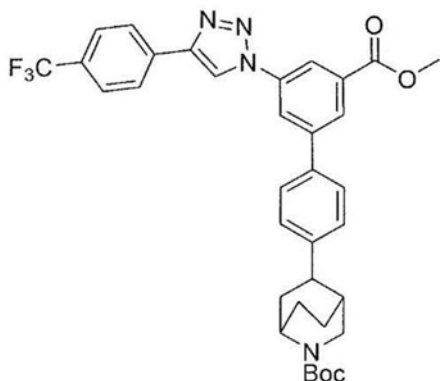
[0438] 化学式: $C_{36}H_{31}F_3N_4O_2$

[0439] 准确质量: 608.24

[0440] 分子量: 608.67

[0441] 使用制备化合物48a所用的类似方法,将化合物47 (mg, mmol) 和化合物111 (mg, mmol) 偶联为呈白色固体的化合物48d (mg, %)。

[0442] 5-(3'-(甲氧基羰基)-5'-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (48e)



[0443]

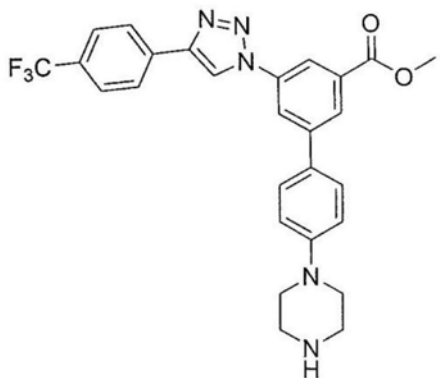
[0444] 化学式: $C_{35}H_{35}F_3N_4O_4$

[0445] 准确质量: 632.26

[0446] 分子量: 632.68

[0447] 使用制备化合物48a所用的类似方法,将化合物47 (mg, mmol) 和化合物104 (mg, mmol) 偶联为呈白色固体的化合物48e (mg, %)

[0448] 4'-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯(49a)



[0449]

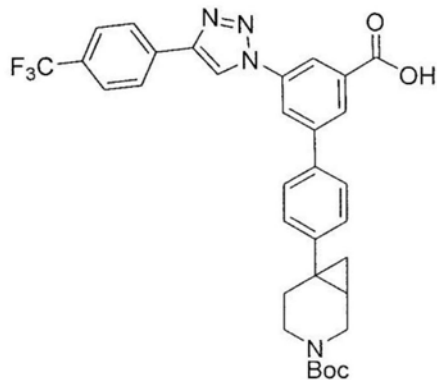
[0450] 化学式: $C_{27}H_{24}F_3N_5O_2$

[0451] 准确质量: 507.19

[0452] 分子量: 507.52

[0453] 方法B: 收率76%; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.26 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.12Hz$, 2H), 7.81-7.75 (m, 4H), 7.20 (d, $J=8.60Hz$, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.54 (宽s, 4H), 3.42 (宽s, 4H); MS (ESI, m/z) 508.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{27}H_{25}N_5O_2F_3$ 的 m/z 计算值为508.1960, 实测值为508.1964 $[M+1]^+$

[0454] 4'-(3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸(49b)



[0455]

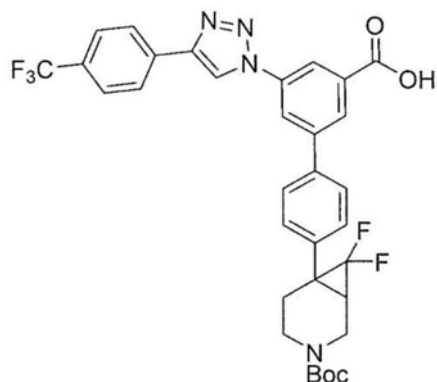
[0456] 化学式: $C_{33}H_{31}F_3N_4O_4$

[0457] 准确质量: 604.23

[0458] 分子量: 604.63

[0459] 方法A: 收率76%; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.24 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J=6.6Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.04Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.12Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.04Hz, 2H), 7.45 (d, J=7.96Hz, 2H), 3.79 (宽s, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.25 (d, J=6.40Hz, 1H), 1.11-1.06 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 1H); MS (ESI, m/z) 549.2[M+1-叔丁基]⁺

[0460] 4'-(3-(叔丁氧基羰基)-7,7-二氟-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸 (49c)



[0461]

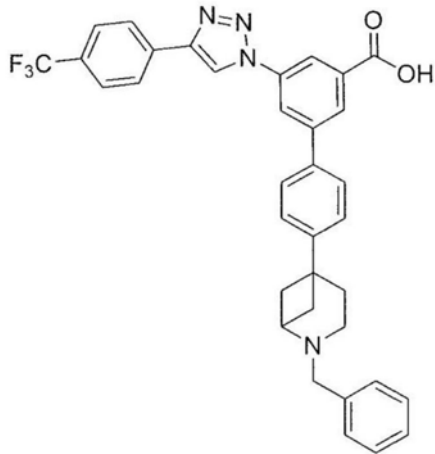
[0462] 化学式: $C_{33}H_{29}F_5N_4O_4$

[0463] 准确质量: 640.21

[0464] 分子量: 640.61

[0465] 方法A:

[0466] 4'-(苄基-2-氮杂双环[3.1.1]庚-5-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸 (49d)



[0467]

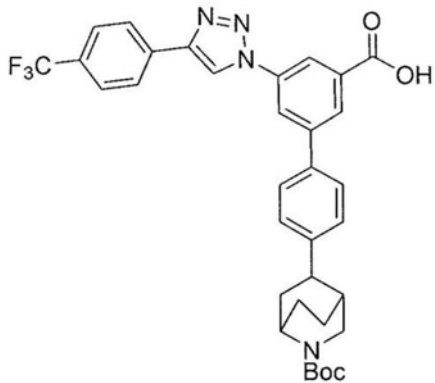
[0468] 化学式: $C_{35}H_{29}F_3N_4O_2$

[0469] 准确质量: 594.22

[0470] 分子量: 594.64

[0471] 方法A:

[0472] 4'-(2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-5-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸 (49e)



[0473]

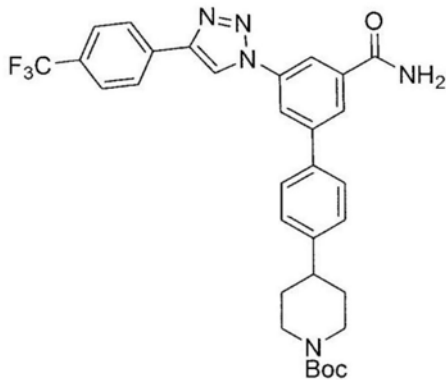
[0474] 化学式: $C_{34}H_{33}F_3N_4O_4$

[0475] 准确质量: 618.25

[0476] 分子量: 618.66

[0477] 方法A:

[0478] 4-(3'-氨基甲酰基-5'-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (51)



[0479]

[0480] 化学式: $C_{32}H_{32}F_3N_5O_3$

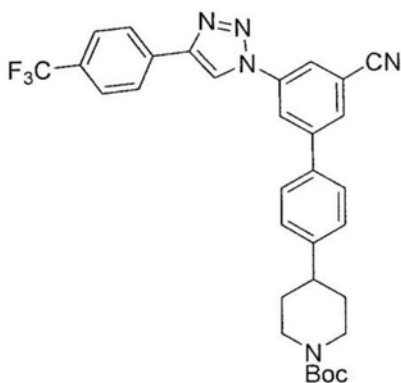
[0481] 准确质量: 591.25

[0482] 分子量: 591.64

[0483] 向化合物50 (47mg, 0.079mmol; 根据报道的文献方法合成) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中加入 NH_4Cl (8.5mg, 0.159mmol)、HATU (45mg, 0.119mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (20mg, 28 μ l, 0.159mmol), 然后将该反应混合物在室温搅拌1小时。将该混合物分配在乙酸乙酯 (6mL) 和水 (3mL) 中。用乙酸乙酯 (5mL \times 2) 萃取水层, 然后将合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1), 得到为白色固体的化合物51 (48mg, 99%);

[0484] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.04Hz$, 2H), 7.76 (d, $J=8.16Hz$, 2H), 7.66 (d, $J=8.24Hz$, 2H), 7.38 (d, $J=8.20Hz$, 2H), 4.31 (d, $J=13.68Hz$, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 1.89 (d, $J=12.00Hz$, 2H), 1.67 (与水峰合并), 1.51 (s, 9H); MS (ESI, M/Z) 536.1 [$M+1$ -叔丁基] $^+$, 592.2 [$M+1$] $^+$; ESI-HRMS 对于 $C_{28}H_{25}N_5O_3F_3$ 的 m/z 计算值为 536.1909, 实测值为 536.1911 [$M+1$ -叔丁基] $^+$

[0485] 4-(3'-氰基-5'-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (52)



[0486]

[0487] 化学式: $C_{32}H_{30}F_3N_5O_2$

[0488] 准确质量: 573.24

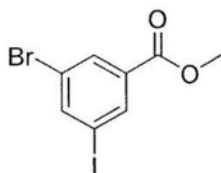
[0489] 分子量: 573.62

[0490] 在 $0^\circ C$ 下, 向化合物51 (41mg, 0.069mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入三氟乙酸酐 (97mg, 64 μ l, 0.462mmol) 和三乙胺 (50mg, 69 μ l, 0.494mmol), 然后将该反应混合物在室温下搅拌1h。将该混合物分配在二氯甲烷 (6mL) 和水 (3mL) 中。用二氯甲烷 (5mL \times 2) 萃取水层, 然后将有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 4:1), 得到为白色固体的化合物52 (30mg, 76%);

[0491] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 8.31 (t, $J=1.84Hz$, 1H), 8.07 (d, $J=8.08Hz$, 2H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.96 (t, $J=1.42Hz$, 1H), 7.77 (d, $J=8.20Hz$, 2H), 7.62 (d, $J=8.28Hz$, 2H), 7.39 (d, $J=8.20Hz$, 2H), 4.31 (d, $J=12.84Hz$, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 1H), 1.89 (d, $J=12.04Hz$, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); MS (ESI, M/Z) 518.1 [$M+1$ -叔丁基] $^+$; ESI-HRMS 对于 $C_{28}H_{23}N_5O_2F_3$ 的 m/z 计算值为 518.1804, 实测值为 518.1801 [$M+1$ -叔丁基] $^+$

[0492] 3-溴-5-碘苯甲酸甲酯 (54)

[0493]

[0494] 化学式: $C_8H_6BrIO_2$

[0495] 准确质量: 339.86

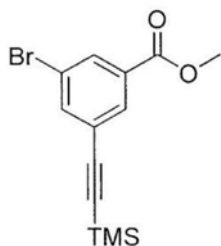
[0496] 分子量: 340.94

[0497] 在0℃下,向3-溴-5-碘苯甲酸(53,500mg,1.53mmol)的甲醇(7.5mL)溶液中滴加亚硫酸氯(1.1mL,2.18g,18.35mmol),然后将该反应混合物在室温下搅拌15小时。在冰浴下用饱和NaHCO₃溶液中和后,将混合物用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并减压蒸发,得到为白色固体的化合物54(498mg,96%);

[0498] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 (t, J=1.40Hz, 1H), 8.15 (t, J=1.58Hz, 1H), 8.06 (t, J=1.64Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 340.9, 342.9 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₈H₇O₂I⁷⁹Br的m/z计算值为340.8674, 实测值为340.8672 [M+1]⁺

[0499] 3-溴-5-((三甲基硅烷基)乙炔基)苯甲酸甲酯(55)

[0500]

[0501] 化学式: $C_{13}H_{15}BrO_2Si$

[0502] 准确质量: 310.00

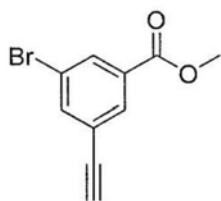
[0503] 分子量: 311.25

[0504] 向化合物54(100mg,0.293mmol)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(2mL)中加入PdCl₂(PPh₃)₂(41mg,0.058mmol)、碘化铜(5mg,0.029mmol)、三乙胺(0.122mL,1.76mmol)、TMS-乙炔(0.045mL,0.322mmol),然后将该反应混合物在室温下搅拌5小时。减压蒸发溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(己烷:乙酸乙酯=50:1),得到为无色浆状物的化合物55(84mg,92%);

[0505] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.12 (t, J=1.70Hz, 1H), 8.06 (t, J=1.44Hz, 1H), 7.79 (t, J=1.68Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 0.27 (s, 9H); MS (ESI, m/z) 311.0, 313.0 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₁₃H₁₆O₂⁷⁹BrSi的m/z计算值为311.0103, 实测值为311.0104 [M+1]⁺

[0506] 3-溴-5-乙炔基苯甲酸甲酯(56)

[0507]

[0508] 化学式: $C_{10}H_7BrO_2$

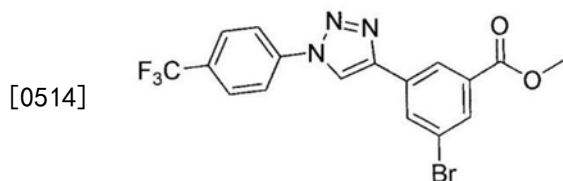
[0509] 准确质量: 237.96

[0510] 分子量:239.07

[0511] 向化合物55 (76mg, 0.244mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (0.02mL, 1M四氢呋喃溶液), 然后将该反应混合物在室温下搅拌0.5小时。用乙酸中和后, 将混合物减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=30:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物56 (55mg, 94%);

[0512] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.16 (t, $J=1.70\text{Hz}$, 1H), 8.10 (t, $J=1.44\text{Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J=1.68\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.19 (s, 1H); MS (ESI, m/z) 239.0, 241.0 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2^{79}\text{Br}$ 的 m/z 计算值为238.9708, 实测值为238.9709 $[\text{M}+1]^+$

[0513] 3-溴-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲酸甲酯 (57)



[0515] 化学式: $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2$

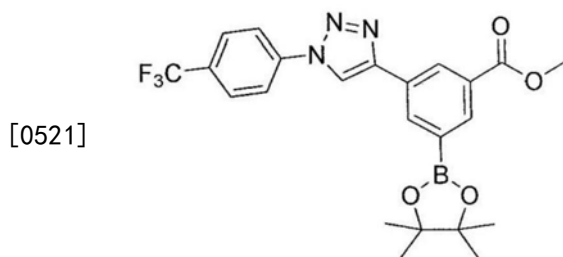
[0516] 准确质量:425.00

[0517] 分子量:426.19

[0518] 向化合物56 (49mg, 0.205mmol) 和1-叠氨基-4-(三氟甲基)苯 (60 μL , 0.307mmol; 根据文献报道方法合成) 在四氢呋喃:水 (2mL, 1:1) 的溶液中添加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (25mg, 0.102mmol) 和抗坏血酸钠 (61mg, 0.307mmol, 新鲜制备的1M水溶液), 然后将该反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物分配在乙醚 (10mL) 和水 (5mL) 中, 水层用乙醚 (10mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=9:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物57 (40mg, 46%);

[0519] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.44 (t, $J=1.48\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (t, $J=1.74\text{Hz}$, 1H), 8.18 (t, $J=1.64\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.44\text{Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J=8.56\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 426.0, 428.0 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3^{79}\text{Br}$ 的 m/z 计算值为426.0065, 实测值为426.0063 $[\text{M}+1]^+$

[0520] 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲酸甲酯 (58)



[0522] 化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O}_4$

[0523] 准确质量:473.17

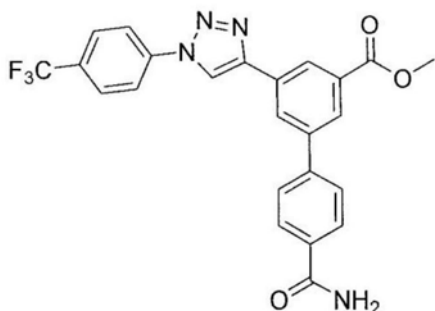
[0524] 分子量:473.26

[0525] 向化合物57 (305mg, 0.716mmol) 的1,4-二氧六环 (10mL) 溶液中添加联硼酸频那醇酯 (363mg, 1.43mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (12mg, 14.3 μmol) 和乙酸钾 (210mg, 2.15mmol), 然后将

该反应混合物在70℃下搅拌15h。将反应混合物分配在乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)中,水层用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化,得到为白色固体的化合物58(258mg,76%);

[0526] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.28Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.32Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.41 (s, 12H); MS (ESI, m/z) 474.2 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₂₃H₂₄N₃O₄F¹⁰B的m/z计算值为474.1812, 实测值为474.1804 [M+1]⁺

[0527] 4'-氨基甲酰基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯(59a)



[0528]

[0529] 化学式: C₂₄H₁₇F₃N₄O₃

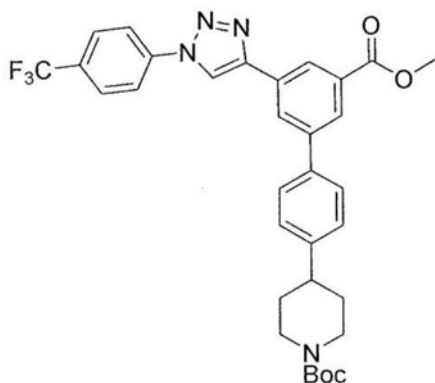
[0530] 准确质量: 466.13

[0531] 分子量: 466.42

[0532] 将化合物58(51mg, 0.106mmol)、4-溴苯甲酰胺(26mg, 0.127mmol)和PdCl₂(dppf)(9mg, 10.6μmol)在二甲氧基乙烷(2mL)和2M Na₂CO₃水溶液(0.2mL)中的混合物在50℃下搅拌3小时。在室温下冷却后,将混合物分配在乙醚(5mL)和水(10mL)中。用乙醚(5mL×2)萃取水层,然后将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到化合物59a(24mg, 46%),为白色固体;

[0533] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.53-8.52 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.40Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.16Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.48Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.16Hz, 2H), 4.03 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 467.1 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₂₄H₁₈N₄O₃F₃的m/z计算值为467.1331, 实测值为467.1325 [M+1]⁺

[0534] 4-(3'-(甲氧基羰基)-5'-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(59b)



[0535]

[0536] 化学式: C₃₃H₃₃F₃N₄O₄

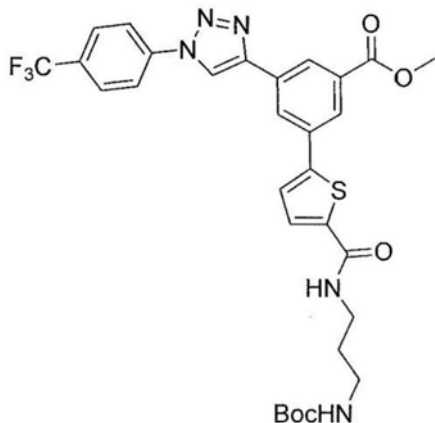
[0537] 准确质量:606.25

[0538] 分子量:606.65

[0539] 将化合物58 (26mg, 0.055mmol)、Pd(PPh₃)₄ (3.8mg, 3.29μmol) 和碳酸钾 (23mg, 0.165mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中的混合物用氮气吹扫15分钟, 然后将NBoc-(4-溴苯基) 哌啶 (28mg, 0.082mmol) 加入混合物中。将混合物在85℃下搅拌2小时, 然后使其在室温下冷却。将该混合物分配在乙醚 (5mL) 和水 (10mL) 中。用乙醚 (5mL × 2) 萃取水层, 然后将合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷:乙酸乙酯=4:1), 得到为白色固体的化合物59b (13mg, 39%);

[0540] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.26 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.44Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.56Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.20Hz, 2H), 4.26 (d, J=12.96Hz, 2H), 2.93 (宽s, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 1.90 (d, J=12.40Hz, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); MS (ESI, m/z) 551.2 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₂₉H₂₆N₄O₄F₃的m/z计算值为551.1906, 实测值为551.1902 [M+1]⁺

[0541] 3-(5-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基甲酰基)噻吩-2-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲酸甲酯 (59c)



[0542]

[0543] 化学式:C₃₀H₃₀F₃N₅O₅S

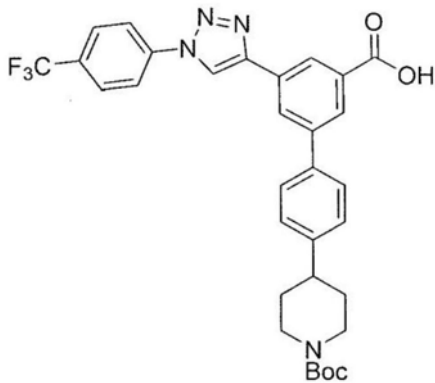
[0544] 准确质量:629.19

[0545] 分子量:629.66

[0546] 使用类似于制备化合物59a的步骤, 将化合物58 (45mg, 0.095mmol) 和 (3-(5-溴噻吩-2-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯 (38mg, 0.105mmol) 转化为作为白色固体的化合物59c (31mg, 52%);

[0547] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.45-8.44 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.44Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.56Hz, 2H), 7.61 (d, J=3.64Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.88Hz, 1H), 7.36 (宽s, 1H), 4.92 (宽s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.53 (q, J=6.03Hz, 2H), 3.30 (q, J=5.97Hz, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); MS (ESI, m/z) 530.1 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₂₅H₂₃N₅O₃F₃³²S的m/z计算值为530.1474, 实测值为530.1476 [M+1]⁺

[0548] 4'-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸 (60b)



[0549]

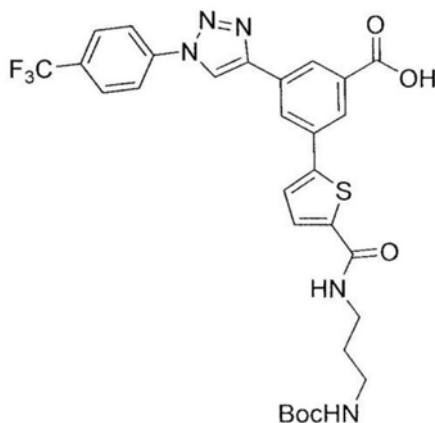
[0550] 化学式: $C_{32}H_{31}F_3N_4O_4$

[0551] 准确质量: 592.23

[0552] 分子量: 592.62

[0553] 方法A: 收率60%; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, $J=7.92Hz$, 2H), 7.93 (d, $J=8.20Hz$, 2H), 7.68 (d, $J=7.76Hz$, 2H), 7.37 (d, $J=7.84Hz$, 2H), 4.25 (d, $J=13.12Hz$, 2H), 2.91 (宽s, 2H), 2.80 (t, $J=12.02Hz$, 1H), 1.88 (d, $J=12.68Hz$, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

[0554] 3-(5-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基甲酰基)噻吩-2-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲酸 (60c)



[0555]

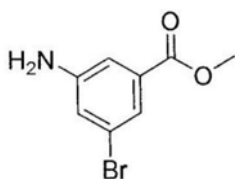
[0556] 化学式: $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5S$

[0557] 准确质量: 615.18

[0558] 分子量: 615.63

[0559] 方法A: 收率99%; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI, m/z) 516.1 $[M+1-Boc]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{24}H_{21}N_5O_3F_3^{32}S$ 的 m/z 计算值为 516.1317, 实测为 $[M+1-Boc]^+$

[0560] 3-氨基-5-溴苯甲酸甲酯 (61b)



[0561]

[0562] 化学式: $C_8H_8BrNO_2$

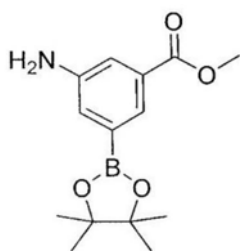
[0563] 准确质量: 228.97

[0564] 分子量: 230.06

[0565] 在冰冷却下, 将3-溴-5-氨基苯甲酸 (61a, 1.01g, 4.62mmol) 在甲醇 (15mL) 中搅拌, 并在20分钟内用亚硫酸氯 (4.00mL, 55.0mmol) 逐滴处理黄色溶液。将所得混合物温热至室温, 并搅拌15小时。将反应混合物在0℃下用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭。然后在真空下除去溶剂, 并将残余物悬浮在乙酸乙酯 (200mL) 中。有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得到为黄色固体的标题化合物61b (1.08g, 98%) ;

[0566] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.16 (dd, $J=1.48, 2.12Hz$, 1H), 7.13 (t, $J=1.64Hz$, 1H), 6.96 (t, $J=2.00Hz$, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 231 $[M+1]^+$; ESI-HRMS 对于 $C_8H_8BrNO_2$ 的 m/z 计算值为 229.9817, 实测值为 229.9818 $[M+1]^+$

[0567] 3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基) 苯甲酸甲酯 (62)



[0568]

[0569] 化学式: $C_{14}H_{20}BNO_4$

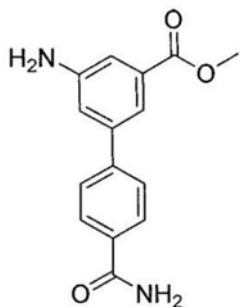
[0570] 准确质量: 277.15

[0571] 分子量: 277.13

[0572] 向3-氨基-5-溴代苯甲酸甲酯 (61b, 219mg, 0.950mmol) 的1,4-二氧六环 (20mL) 溶液中添加联硼酸频那醇酯 (290mg, 1.14mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (23mg, 28.5 μ mol) 和乙酸钾 (279mg, 2.85mmol), 然后将该反应混合物在95℃下搅拌15小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (10mL) 中, 水层用乙酸乙酯 (10mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 4:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物62 (180mg, 68%) ;

[0573] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, $J=2.4Hz$, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.36 (s, 12H); MS (ESI, m/z) 278.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS 对于 $C_{14}H_{21}NO_4^{11}B$ 的 m/z 计算值为 278.1564, 实测值为 278.1565 $[M+1]^+$

[0574] 5-氨基-4'-氨基甲酰基-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯 (63a)



[0575]

[0576] 化学式: $C_{15}H_{14}N_2O_3$

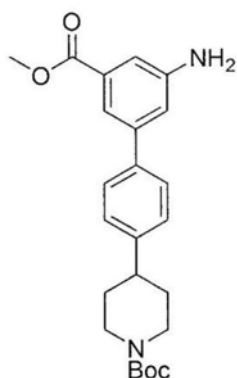
[0577] 准确质量:270.10

[0578] 分子量:270.29

[0579] 向化合物62 (90mg, 0.325mmol) 的1,2-二甲氧基乙烷 (4mL) 溶液中加入化合物4-溴苯甲酰胺 (71mg, 0.357mmol)、Pd(PPh₃)₄ (7.5mg, 6.5μmol) 和碳酸钾 (90mg, 0.650mmol), 然后将该反应混合物用氮气吹扫30分钟, 并在80℃下搅拌15小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (10mL) 中, 水层用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物63a (55mg, 63%) ;

[0580] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.90 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.70-7.68 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (宽s, 1.5H; NH₂) ; MS (ESI, m/z) 271.1 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于 C₁₅H₁₅N₂O₃的m/z计算值为271.1083, 实测值为271.1080 [M+1]⁺

[0581] 4-(3'-氨基-5'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (63b)



[0582]

[0583] 化学式: C₂₄H₃₀N₂O₄

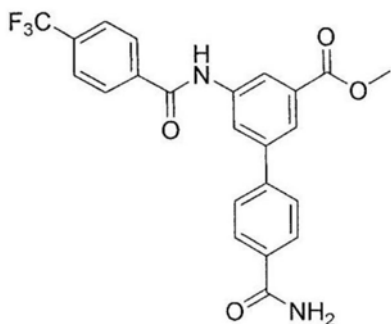
[0584] 准确质量:410.22

[0585] 分子量:410.51

[0586] 使用类似于制备化合物63a的方法, 将化合物62 (90mg, 0.325mmol) 转化为作为白色固体的化合物63b (54mg, 41%) ;

[0587] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.16Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (与CHCl₃峰合并, 2H), 7.09-7.08 (m, 1H), 4.03 (宽s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.84 (t, J=12.06Hz, 2H), 2.75-2.67 (m, 1H), 1.88 (d, J=13.6Hz, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.51 (s, 9H) ; MS (ESI, m/z) 355.1 [M+1-叔丁基]⁺, 323.1 [M+1-Boc]⁺.

[0588] 4'-氨基甲酰基-5-(4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯 (64a)



[0589]

[0590] 化学式: C₂₃H₁₇F₃N₂O₄

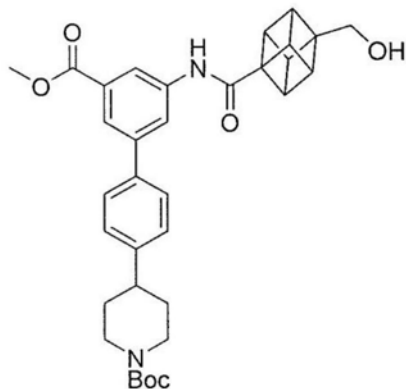
[0591] 准确质量:442.11

[0592] 分子量:442.39

[0593] 向化合物63a (20mg, 0.074mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺(2mL) 溶液中加入4-(三氟甲基) 苯甲酸 (21mg, 0.111mmol) 、HATU (31mg, 0.081mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (39 μ L, 0.222mmol) , 然后将该反应混合物在室温下搅拌15小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯 (10mL) 和水 (10mL) 中, 水层用乙酸乙酯 (10mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物64a (33mg, 99%) ;

[0594] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H) , 8.15 (d, J=9.60Hz, 2H) , 8.07 (s, 1H) , 8.05 (s, 1H) , 7.94 (d, J=7.80Hz, 2H) , 7.83 (d, J=8.12Hz, 2H) , 7.78 (d, J=8.16Hz, 2H) , 4.00 (s, 3H) ; MS (ESI, m/z) 443.1 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₂₃H₁₈N₂O₄F₃的m/z计算值为443.1219, 实测值为443.1227[M+1]⁺

[0595] 4-(3'-(4-(羟甲基) 立方烷-1-甲酰胺基)-5'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (64b)



[0596]

[0597] 化学式:C₃₄H₃₈N₂O₆

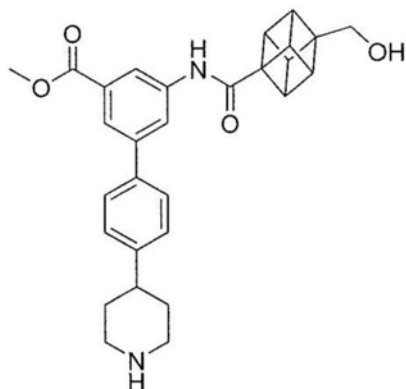
[0598] 准确质量:570.27

[0599] 分子量:570.69

[0600] 使用类似于制备化合物64a的步骤, 将化合物63b (28mg, 68.2 μ mol) 和4-(羟甲基) 立方烷-1-羧酸 (13mg, 75.0 μ mol) 转化为作为白色固体的化合物64b (27mg, 69%) ;

[0601] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H) , 8.04 (s, 1H) , 7.61 (d, J=7.96Hz, 2H) , 7.34 (s, 1H) , 7.30 (d, J=8.28Hz, 2H) , 4.27 (s, 5H) , 3.98 (s, 3H) , 3.96 (s, 3H) , 3.85 (s, 2H) , 2.91-2.82 (m, 2H) , 2.75-2.69 (m, 1H) , 1.87 (d, J=12.24Hz, 2H) , 1.73-1.65 (m, 2H) , 1.51 (s, 9H) .

[0602] 5-(4-(羟甲基) 立方烷-1-甲酰胺基)-4'-(哌啶-4-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯 (65)



[0603]

[0604] 化学式: $C_{29}H_{30}N_2O_4$

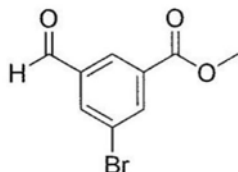
[0605] 准确质量: 470.22

[0606] 分子量: 470.57

[0607] 将化合物64b (20mg, 35.0 μ mol) 在1N HCl/二氧六环溶液 (1mL) 中的反应混合物在室温下搅拌15h。在减压下蒸发所有挥发物之后, 将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇=3:1), 得到为白色固体的甲酯化合物 (65, 11mg, 67%);

[0608] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (t, $J=1.50Hz$, 1H), 7.65 (d, $J=8.28Hz$, 2H), 7.41 (d, $J=8.24Hz$, 2H), 4.25 (t, $J=4.90Hz$, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (t, $J=4.94Hz$, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.49 (d, $J=12.52Hz$, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.11 (d, $J=12.84Hz$, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 471.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{29}H_{31}N_2O_4$ 的 m/z 计算值为471.2284, 实测值为471.2282 $[M+1]^+$

[0609] 3-溴-5-甲酰基苯甲酸甲酯 (66b)



[0610]

[0611] 化学式: $C_9H_7BrO_3$

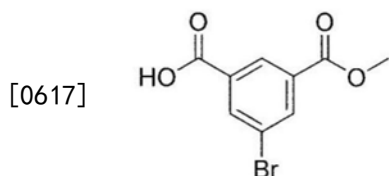
[0612] 准确质量: 241.96

[0613] 分子量: 243.06

[0614] 在室温下向3-溴-5-甲酰基苯甲酸 (66a, 500mg, 2.18mmol) 的甲醇 (25mL) 溶液中加入浓 H_2SO_4 (1.16mL, 21.8mmol), 并将该反应混合物在60 $^\circ C$ 下搅拌15小时。减压蒸发溶剂后, 将残余物分配在乙酸乙酯 (20mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 中, 并用乙酸乙酯 (20mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=50:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物66b (287mg, 54%);

[0615] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.04 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.00 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 243.0, 245.0 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_9H_8O_3^{79}Br$ 的 m/z 计算值为242.9657, 实测值为242.9656 $[M+1]^+$

[0616] 3-溴-5-(甲氧基羰基) 苯甲酸 (67)



[0618] 化学式: $C_9H_7BrO_4$

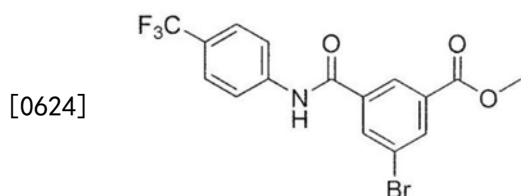
[0619] 准确质量: 257.95

[0620] 分子量: 259.06

[0621] 向化合物66b (30mg, 0.123mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 溶液中加入单过硫酸氢钾 (38mg, 0.123mmol), 并将该反应混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物分配在乙酸乙酯 (5mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (5mL) 中, 有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (5mL × 2) 萃取。用4N HCl 溶液酸化碱性水层, 并用乙酸乙酯 (10mL × 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并减压蒸发, 得到为白色固体的化合物67 (25mg, 78%);

[0622] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 3.99 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 259.0, 261.0 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₉H₈O₄⁷⁹Br的m/z计算值为258.9606, 实测值为258.9609 [M+1]⁺

[0623] 3-溴-5-((4-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯甲酸甲酯 (68)



[0625] 化学式: $C_{16}H_{11}BrF_3NO_3$

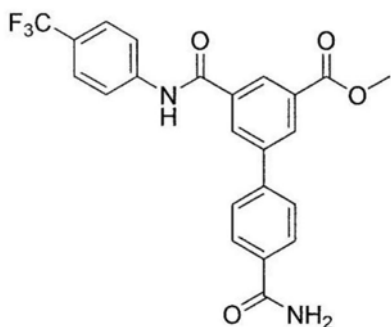
[0626] 准确质量: 400.99

[0627] 分子量: 402.17

[0628] 在0℃下, 向化合物67 (20mg, 0.0778mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中加入亚硫酸氯 (86μL, 0.0856mmol; 1M的二氯甲烷溶液) 和三乙胺 (16μL, 0.117mmol), 将该反应混合物在相同温度下搅拌1小时。减压除去溶剂后, 将残余物溶于二氯甲烷。加入对(三氟甲基)苯胺 (30 μL, 0.234mmol) 和三乙胺 (16μL, 0.117mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物分配在二氯甲烷 (10mL) 和水 (5mL) 中, 并用二氯甲烷 (10mL × 2) 萃取。合并的有机层用MgSO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 6:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物68 (14mg, 45%);

[0629] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.44Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.52Hz, 2H), 4.00 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 402.0, 404.0 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₁₆H₁₂NO₃F₃⁷⁹Br的m/z计算值为401.9953, 实测值为401.9950 [M+1]⁺

[0630] 4'-氨基甲酰基-5-((4-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯 (69)



[0631]

[0632] 化学式: $C_{23}H_{17}F_3N_2O_4$

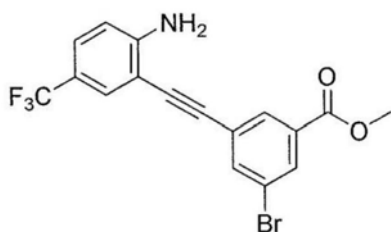
[0633] 准确质量: 442.11

[0634] 分子量: 442.39

[0635] 向化合物68 (13mg, 32.3 μ mol) 的1,4-二氧六环 (2mL) 和水 (0.2mL) 溶液中加入4-氨基羰基苯基硼酸频哪醇酯^{Ref} (16mg, 64.6 μ mol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2.3mg, 3.23 μ mol) 和碳酸钠 (6.5mg, 64.6 μ mol), 然后将该反应混合物在80 $^{\circ}C$ 下搅拌2小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯 (10mL) 和水 (5mL) 中, 水层用乙酸乙酯 (5mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物69 (9mg, 63%) ;

[0636] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.20$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=8.36$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.72$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 443.1 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{23}H_{18}N_2O_4F_3$ 的 m/z 计算值为443.1219, 实测值为443.1217 $[M+1]^+$

[0637] 3-((2-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-5-溴苯甲酸甲酯 (71a)



[0638]

[0639] 化学式: $C_{17}H_{11}BrF_3NO_2$

[0640] 准确质量: 396.99

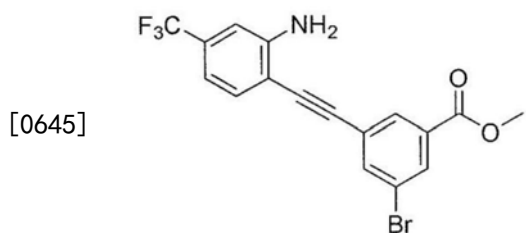
[0641] 分子量: 398.18

[0642] 向2-碘-4-(三氟甲基)苯胺 (119mg, 0.417mmol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2.4mg, 3.47 μ mol) 和碘化铜 (0.7mg, 3.47 μ mol) 的三乙胺 (6mL) 溶液中逐滴加入70 (83mg, 0.347mmol) 的三乙胺 (4mL) 溶液, 然后将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (10mL) 中, 水层用乙酸乙酯 (10mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=4:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物71a (113mg, 82%) ;

[0643] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.52$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 4.61 (宽s, 2H), 3.97 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 398.0, 400.0 $[M+1]^+$; ESI-HRMS对于 $C_{17}H_{12}NO_2F_3^{79}Br$ 的 m/z 计算值为398.0003, 实测值为

398.0007[M+1]⁺

[0644] 3-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-5-溴苯甲酸甲酯(71b)

[0646] 化学式:C₁₇H₁₁BrF₃N₂O₂

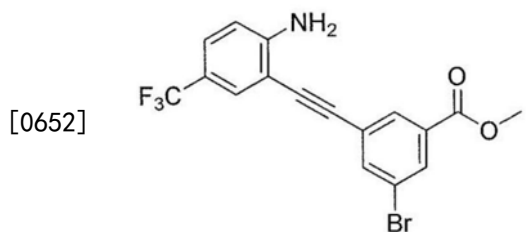
[0647] 准确质量:396.99

[0648] 分子量:398.18

[0649] 使用类似于制备化合物71a的步骤,将化合物70(60mg,0.251mmol)和2-碘-5-(三氟甲基)苯胺(97mg,0.301mmol)转化为作为白色固体的化合物71b(87mg,87%);

[0650] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.18(s,1H),8.14(s,1H),7.87(s,1H),7.46(d,J=8.52Hz,1H),6.99-6.97(m,2H),4.49(宽s,2H),3.98(s,3H);MS(ESI,m/z)398.0,400.0[M+1]⁺;ESI-HRMS对于C₁₇H₁₂N₂O₂F₃⁷⁹Br的m/z计算值为398.0003,实测值为398.0009[M+1]⁺

[0651] 3-溴-5-(5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(72a)

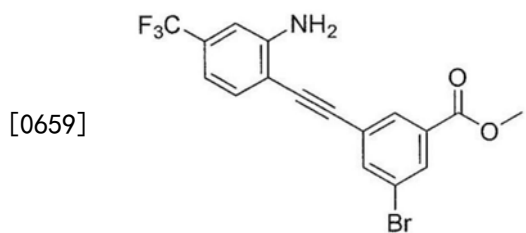
[0653] 化学式:C₁₇H₁₁BrF₃N₂O₂

[0654] 准确质量:396.99

[0655] 分子量:398.18

[0656] 将化合物71a(20mg,50.2μmol)和PdCl₂(1mg,5.02μmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物在微波中在110℃下搅拌10分钟。微波照射后,减压除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=6:1)纯化,得到为白色固体化合物72a(13mg,65%);[0657] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.68(s,1H),8.27(s,1H),8.16(s,1H),8.03(s,1H),7.96(s,1H),7.51(d,J=8.48Hz,1H),7.48(d,J=8.56Hz,1H),7.01(s,1H),4.00(s,3H);MS(ESI,m/z)398.0,400.0[M+1]⁺;ESI-HRMS对于C₁₇H₁₂N₂O₂F₃⁷⁹Br的m/z计算值为398.0003,实测值为398.0000[M+1]⁺

[0658] 3-溴-5-(6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(72b)

[0660] 化学式:C₁₇H₁₁BrF₃N₂O₂

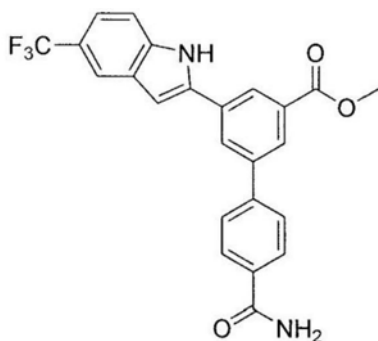
[0661] 准确质量:396.99

[0662] 分子量:398.18

[0663] 使用类似于制备化合物72a的步骤,将化合物71b(76mg,0.191mmol)转化为作为白色固体的化合物72b(47mg,62%);

[0664] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.65(宽s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.76-7.72(m, 2H), 7.40(d, $J=8.44\text{Hz}$, 1H), 7.00(s, 1H), 4.01(s, 3H); MS(ESI, m/z) 398.0, 400.0 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{F}_3^{79}\text{Br}$ 的 m/z 计算值为398.0003, 实测值为398.0002 $[\text{M}+1]^+$

[0665] 4'-氨基甲酰基-5-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-2-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯(73a)



[0666]

[0667] 化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$

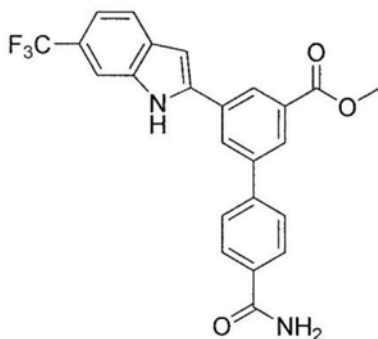
[0668] 准确质量:438.12

[0669] 分子量:438.41

[0670] 使用类似于制备化合物69的步骤,在 80°C 下反应15小时,将化合物72a(13mg, 32.6 μmol)转化为作为白色固体化合物73a(8mg, 55%);

[0671] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.54(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.06(d, $J=7.24\text{Hz}$, 2H), 7.95(s, 1H), 7.90(d, $J=7.25\text{Hz}$, 2H), 7.59(d, $J=8.48\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 7.18(s, 1H), 4.03(s, 3H); MS(ESI, m/z) 439.1 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$ 的 m/z 计算值为439.1270, 实测值为439.1272 $[\text{M}+1]^+$

[0672] 4'-氨基甲酰基-5-(6-(三氟甲基)-1H-吡唑-2-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯(73b)



[0673]

[0674] 化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$

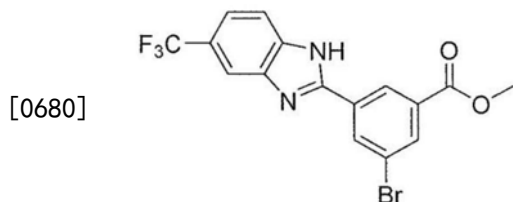
[0675] 准确质量:438.12

[0676] 分子量:438.41

[0677] 使用类似于制备化合物69的步骤,在80℃下反应15小时,将化合物72b (25mg, 62.8 μmol) 转化为作为白色固体化合物73b (20mg, 72%) ;

[0678] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H) , 8.38 (s, 1H) , 8.28 (s, 1H) , 8.05 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 2H) , 7.88 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 2H) , 7.76–7.74 (m, 2H) , 7.30 (d, $J=8.60\text{Hz}$, 1H) , 7.13 (s, 1H) , 4.01 (s, 3H) ; MS (ESI, m/z) 439.1 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$ 的 m/z 计算值为439.1270, 实测值为439.1272 $[\text{M}+1]^+$

[0679] 3-溴-5-(5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 苯甲酸甲酯 (74)



[0681] 化学式: $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2$

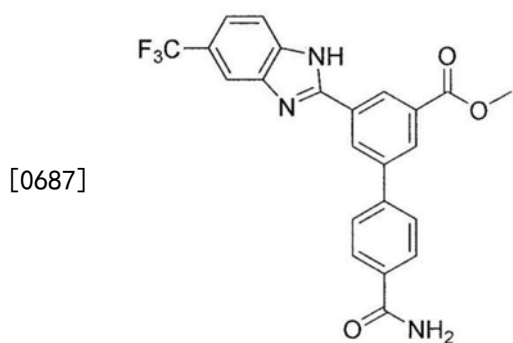
[0682] 准确质量: 397.99

[0683] 分子量: 399.17

[0684] 在室温下向化合物66b (20mg, 0.083mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中加入4-三氟甲基邻苯二胺 (29mg, 0.166mmol) 和焦亚硫酸氢钠 (32mg, 0.166mmol) , 并将该反应混合物在130℃下搅拌15小时。冷却后, 将反应混合物分配在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 中, 并用乙酸乙酯 (20mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=6:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物74 (32mg, 97%) ;

[0685] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.57–8.56 (m, 2H) , 8.32 (s, 1H) , 8.01 (宽s, 1H) , 7.76 (宽s, 1H) , 7.60 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H) , 4.01 (s, 3H) ; MS (ESI, m/z) 399.0, 401.0 $[\text{M}+1]^+$; ESI-HRMS对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3^{79}\text{Br}$ 的 m/z 计算值为398.9956, 实测值为398.9953 $[\text{M}+1]^+$

[0686] 4'-氨基甲酰基-5-(5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯 (75)



[0688] 化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$

[0689] 准确质量: 439.11

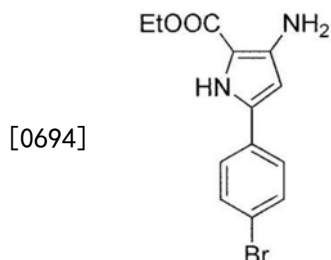
[0690] 分子量: 439.39

[0691] 使用类似于制备化合物69的步骤,在80℃下反应15小时,将化合物74 (12mg, 30.1 μmol) 转化为作为白色固体的化合物75 (5mg, 38%) ;

[0692] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H) , 8.73 (s, 1H) , 8.48 (s, 1H) , 8.07 (d, $J=$

8.04Hz, 2H), 7.98 (宽s, 1H), 7.92 (d, J=8.16Hz, 2H), 7.80 (宽s, 1H), 7.60 (d, J=8.08Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 440.1 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₂₃H₁₇N₃O₃F₃的m/z计算值为440.1222, 实测值为440.1223 [M+1]⁺

[0693] 3-氨基-5-(4-溴苯基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯 (78)



[0695] 化学式: C₁₃H₁₃BrN₂O₂

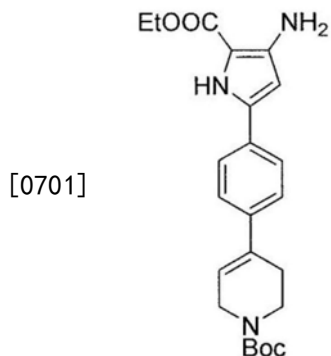
[0696] 准确质量: 308.02

[0697] 分子量: 309.16

[0698] 向(4-溴苯甲酰基)乙腈(76, 287mg, 1.28mmol)在二氯甲烷(1mL)中的混合物中加入对甲苯磺酸酐(502mg, 1.54mmol)和三乙胺(194mg, 0.27mL, 1.92mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物分配在二氯甲烷(10mL)和水(10mL)中,并用二氯甲烷(10mL×2)萃取。合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发,得到米色固体(526mg, >100%)。在10分钟内向乙醇钠(262mg, 1.25mL, 3.85mmol, 21重量%乙醇溶液)的乙醇(4mL)溶液中滴加所获得的米色固体(426mg, 1.28mmol)和氨基丙二酸二乙酯盐酸盐(281mg, 1.33mmol)的乙醇(6mL)和四氢呋喃(3mL)溶液。将该反应混合物在室温下搅拌30分钟,并在减压下除去所有溶剂。将残余物分配在乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)中,并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(己烷:乙酸乙酯=5:1),得到为米色固体的化合物78(127mg, 40%来自76);

[0699] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J=8.40Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.40Hz, 2H), 6.03 (d, J=2.84Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.06Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.10Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 309.0, 311.0 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于C₁₃H₁₄N₂O₂⁷⁹Br的m/z计算值为309.0239, 实测值为309.0240 [M+1]⁺

[0700] 4-(4-(4-氨基-5-(乙氧基羰基)-1H-吡咯-2-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (79)



[0702] 化学式: C₂₃H₂₉N₃O₄

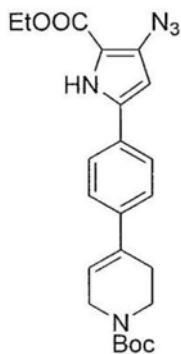
[0703] 准确质量:411.22

[0704] 分子量:411.50

[0705] 向化合物78 (23mg, 74.4 μ mol)、N-Boc-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (28mg, 89.2 μ mol) 和PdCl₂(dppf) (6mg, 7.44 μ mol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 混合物中加入2M NaOH (75 μ L, 0.148mmol), 并将该反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物分配在乙酸乙酯 (10mL) 和水 (10mL) 中, 用乙酸乙酯 (10mL \times 2) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=2:1) 纯化, 得到为米色固体的化合物79 (24mg, 78%);

[0706] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.28Hz, 2H), 6.11 (宽 s, 1H), 6.05 (d, J=2.84Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.01Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.67 (t, J=5.66Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.41 (t, J=7.10Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 412.2 [M+1]⁺.

[0707] 4-(4-(4-叠氨基-5-(乙氧基羰基)-1H-吡咯-2-基) 苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (80)



[0708]

[0709] 化学式:C₂₃H₂₇N₅O₄

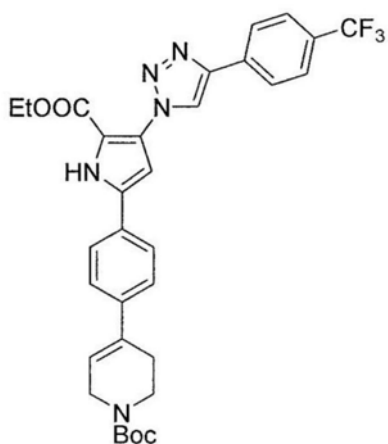
[0710] 准确质量:437.21

[0711] 分子量:437.50

[0712] 向79 (20mg, 48.6 μ mol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (1.4mL) 和水 (0.6mL) 的混合物中加入4N HCl水溶液 (24 μ L, 97.2 μ mol)。5分钟后, 在0 $^{\circ}$ C下将亚硝酸钠 (7mg, 0.101mmol) 加入上述反应混合物中, 然后在30分钟后加入叠氮化钠。将混合物在室温下搅拌30分钟, 并分配在乙酸乙酯 (10mL) 和水 (15mL) 中。用乙酸乙酯 (10mL \times 2) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=4:1) 纯化, 得到为米色固体的化合物80 (16mg, 75%);

[0713] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.40Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.44Hz, 2H), 6.40 (d, J=3.08Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.10Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.68 (t, J=5.32Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (t, J=7.06Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 410.2 [M+1-N₂]⁺; ESI-HRMS对于C₂₃H₂₈N₃O₄的m/z计算值为410.2080, 实测值为410.2086 [M+1-N₂]⁺

[0714] 4-(4-(5-(乙氧基羰基)-4-(4-(4-(三氟甲基) 苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-吡咯-2-基) 苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (81)



[0715]

[0716] 化学式: $C_{32}H_{32}F_3N_5O_4$

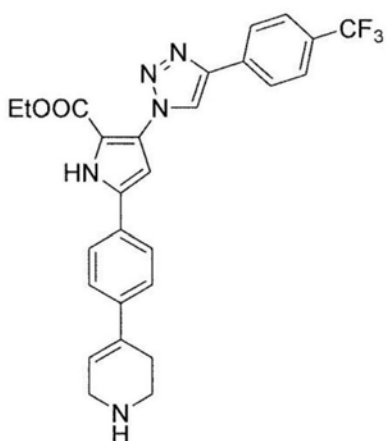
[0717] 准确质量: 607.24

[0718] 分子量: 607.63

[0719] 向化合物80 (15mg, 34.3 μ mol) 和4-乙炔基- α, α, α -三氟甲苯 (9 μ L, 9.39mg, 55.2 μ mol) 的二甲亚砷:水 (9:1, 1mL) 混合物中依次加入抗坏血酸钠 (10mg, 51.4 μ mol) 和 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (4mg, 17.1 μ mol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 并分配在乙酸乙酯 (10mL) 和水 (10mL) 中。用乙酸乙酯 (10mL \times 2) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=2:1) 纯化, 得到为米色固体的化合物81 (16mg, 77%) ;

[0720] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.16$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=7.92$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.39 (q, $J=7.00$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.69 (t, $J=5.40$ Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.36 (t, $J=6.98$ Hz, 3H); MS (ESI, m/z) 608.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS 对于 $C_{32}H_{33}N_5O_4F_3$ 的 m/z 计算值为 608.2485, 实测值为 608.2491 $[M+1]^+$

[0721] 5-(4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯 (82)



[0722]

[0723] 化学式: $C_{27}H_{24}F_3N_5O_2$

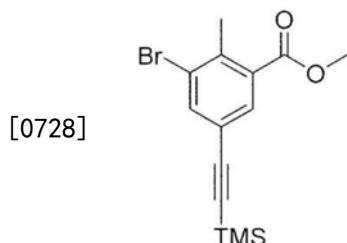
[0724] 准确质量: 507.19

[0725] 分子量: 507.52

[0726] 方法B: 收率60%; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.04$ Hz, 2H),

7.86 (d, $J=8.36\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.44\text{Hz}$, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.28 (宽s, 1H), 4.29 (q, $J=7.12\text{Hz}$, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.50 (t, $J=6.12\text{Hz}$, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 0.91 (t, $J=6.12\text{Hz}$, 3H); MS (ESI, m/z) 508.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS 对于 $C_{27}H_{25}N_5O_2F_3$ 的 m/z 计算值为 508.1960, 实测值为 508.1960 $[M+1]^+$

[0727] 3-溴-2-甲基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲酸甲酯 (84)



[0729] 化学式: $C_{14}H_{17}BrO_2Si$

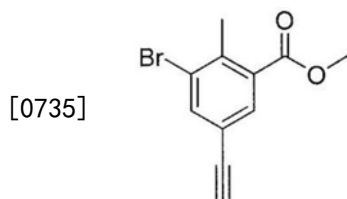
[0730] 准确质量: 324.02

[0731] 分子量: 325.28

[0732] 向化合物83 (100mg, 0.281mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺溶液 (2mL) 中加入 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (40mg, 0.056mmol)、碘化铜 (6mg, 0.030mmol)、三乙胺 (0.120mL, 0.843mmol)、TMS-乙炔 (0.043mL, 0.309mmol), 然后将该反应混合物在室温下搅拌5小时。减压蒸发溶剂后, 将残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 50:1) 纯化, 得到为无色浆状物的化合物84 (91mg, 99%);

[0733] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 0.24 (s, 9H).

[0734] 3-溴-5-乙炔基-2-甲基苯甲酸甲酯 (85)



[0736] 化学式: $C_{11}H_9BrO_2$

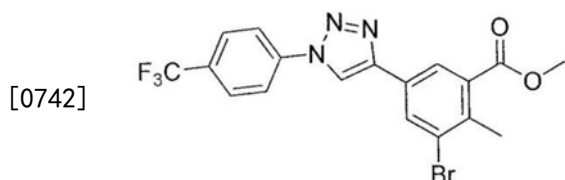
[0737] 准确质量: 251.98

[0738] 分子量: 253.10

[0739] 向化合物84 (91mg, 0.279mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (0.028mL, 1M 的四氢呋喃溶液), 然后将该反应混合物在室温下搅拌0.5小时。用乙酸中和后, 将混合物减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 30:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物85 (66mg, 93%) 6;

[0740] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.62 (s, 3H).

[0741] 3-溴-2-甲基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲酸甲酯 (86)



[0743] 化学式: $C_{18}H_{13}BrF_3N_3O_2$

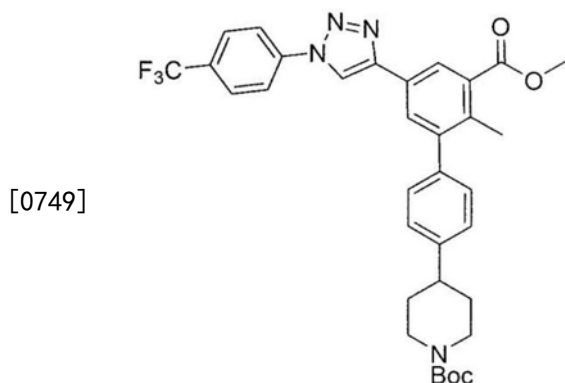
[0744] 准确质量: 439.01

[0745] 分子量: 440.22

[0746] 向化合物85 (66mg, 0.149mmol) 和1-叠氨基-4-(三氟甲基)苯 (42mg, 0.224mmol; 根据文献报道方法合成) 的四氢呋喃:水 (2mL, 1:1) 溶液中加入 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (19mg, 0.076mmol) 和抗坏血酸钠 (43mg, 0.217mmol, 新鲜制备的1M水溶液), 然后将该反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物分配在乙醚 (10mL) 和水 (5mL) 中, 用乙醚 (10mL \times 2) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=9:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物86 (76mg, 66%);

[0747] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.36Hz$, 2H), 7.85 (d, $J=8.40Hz$, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 440.0, 442.0 $[M+1]^+$; ESI-HRMS 对于 $C_{18}H_{14}N_3O_2F_3^{79}Br$ 的 m/z 计算值为 440.0221, 实测值为 440.0227 $[M+1]^+$

[0748] 4-(3'-(甲氧基羰基)-2'-甲基-5'-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (87)



[0750] 化学式: $C_{34}H_{35}F_3N_4O_4$

[0751] 准确质量: 620.26

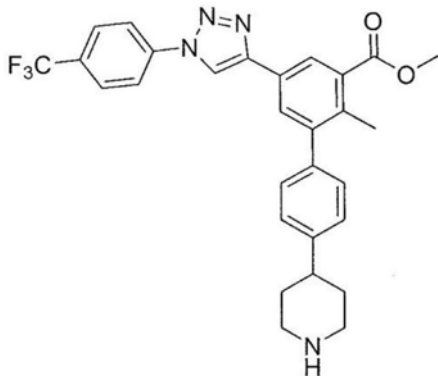
[0752] 分子量: 620.67

[0753] 将化合物86 (40mg, 0.090mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (6mg, 5.19 μ mol) 和碳酸钾 (37mg, 0.267mmol) 在 N,N -二甲基甲酰胺 (3mL) 中的混合物用氮气吹扫15分钟, 然后将4-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (53mg, 0.136mmol) 加入混合物中。将混合物在85 $^{\circ}C$ 下搅拌12小时, 然后使其在室温下冷却。将该混合物分配在乙醚 (5mL) 和水 (10mL) 中。用乙醚 (5mL \times 2) 萃取水层, 然后将合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=4:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物87 (40mg, 70%);

[0754] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 3H), 7.84 (d, $J=8.44Hz$, 2H), 7.07 (d, $J=8.52Hz$, 2H), 6.78 (d, $J=8.56Hz$, 2H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.96 (s,

3H), 2.95–2.72 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.90 (d, $J=13.12\text{Hz}$, 2H), 1.80 (d, $J=13.12\text{Hz}$, 2H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI, m/z) 621.3 $[M+1]^+$; ESI-HRMS 对于 $C_{34}H_{36}N_4O_4F_3$ 的 m/z 计算值为 621.2689, 实测值为 621.2690 $[M+1]^+$

[0755] 2-甲基-4'-(吡啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯 (88)



[0756]

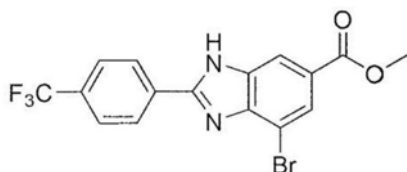
[0757] 化学式: $C_{29}H_{27}F_3N_4O_2$

[0758] 准确质量: 520.21

[0759] 分子量: 520.56

[0760] 方法B: 收率79%; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96–7.92 (m, 3H), 7.84 (d, $J=8.52\text{Hz}$, 2H), 7.34–7.29 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.62–3.52 (m, 2H), 2.90–2.83 (m, 2H), 2.74–2.67 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.17–2.11 (m, 2H), 2.06–1.97 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 521.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS 对于 $C_{29}H_{28}N_4O_2F_3$ 的 m/z 计算值为 521.2164, 实测值为 521.2173 $[M+1]^+$

[0761] 4-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯 (90)



[0762]

[0763] 化学式: $C_{16}H_{10}BrF_3N_2O_2$

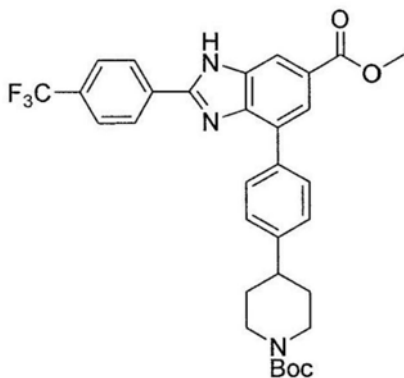
[0764] 准确质量: 397.99

[0765] 分子量: 399.17

[0766] 在室温下向化合物89 (200mg, 0.816mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中加入 4-(三氟甲基)苯甲醛 (0.222mL, 1.632mmol) 和焦亚硫酸钠 (310mg, 1.632mmol), 将该反应混合物在 130°C 下搅拌12小时。冷却后, 将反应混合物分配在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 中, 并用乙酸乙酯 (20mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压下蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 6:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物90 (212mg, 65%); CDCl_3 δ 8.38 (宽s, 1H), 8.25–8.18 (m, 3H), 7.82 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 3H); MS (ESI, m/z) 399.0, 401.0 $[M+1]^+$; ESI-HRMS 对于 $C_{16}H_{11}N_2O_2F_3^{79}\text{Br}$ 的 m/z 计算值为 398.9956, 实测值为 398.9950 $[M+1]^+$

[0767] 4-(4-(1-(叔丁氧基羰基)吡啶-4-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]

咪唑-6-羧酸甲酯 (91)



[0768]

[0769] 化学式: $C_{32}H_{32}F_3N_3O_4$

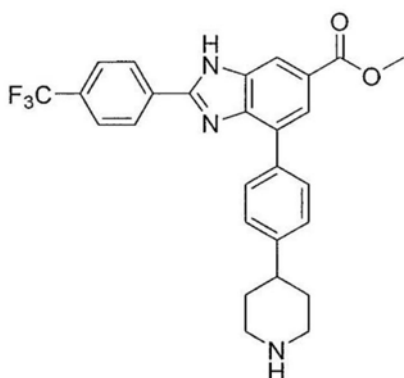
[0770] 准确质量: 579.23

[0771] 分子量: 579.62

[0772] 将化合物90 (30mg, 0.075mmol) 和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (34mg, 0.090mmol) 溶于脱气的2M Na_2CO_3 水溶液 (15mg, 0.141mmol) 和1,4-二氧六环 (3mL) 中, 然后将Pd (PPh₃)₄ (5mg, 4.32 μ mol) 添加到反应混合物中。将混合物在氮气氛下于80 $^{\circ}C$ 搅拌12h。在室温下冷却后, 将混合物分配在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (10mL) 中。用乙酸乙酯 (10mL \times 2) 萃取水层, 然后将合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=5:1) 纯化, 得到为白色固体的化合物91 (19mg, 43%);

[0773] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (宽s, 1H), 8.23-8.17 (m, 3H), 7.79 (d, J=8.04Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.84Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 3H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.28-1.24 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 580.2 [M+1]⁺; ESI-HRMS对于 $C_{32}H_{33}N_3O_4F_3$ 的m/z计算值为580.2423, 实测值为580.2434 [M+1]⁺

[0774] 4-(4-(哌啶-4-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯 (92)



[0775]

[0776] 化学式: $C_{27}H_{24}F_3N_3O_2$

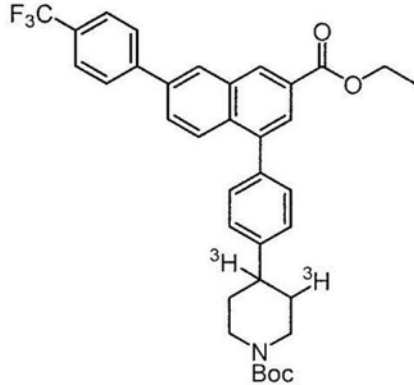
[0777] 准确质量: 479.18

[0778] 分子量: 479.50

[0779] 方法B: 收率82%; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.36 (d, J=8.00Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.00Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.40Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.00Hz, 2H),

3.98 (s, 3H), 3.57 (d, $J=13.12\text{Hz}$, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H); MS (ESI, m/z) 480.2 $[M+1]^+$; ESI-HRMS 对于 $C_{27}H_{25}N_3O_2F_3$ 的 m/z 计算值为 480.1899, 实测值为 480.1902 $[M+1]^+$

[0780] 4-(4-(3-(乙氧基羰基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)萘-1-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯-3,4- t_2 (93)



[0781]

[0782] 化学式: $C_{36}H_{34}T_2F_3NO_4$

[0783] 准确质量: 607.28

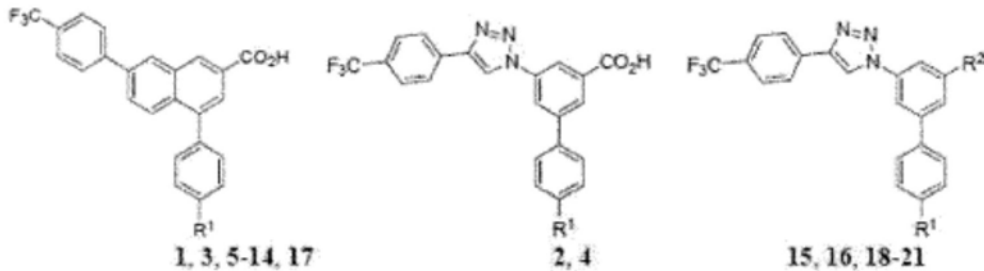
[0784] 分子量: 607.70

[0785] 实施例2

[0786] 根据本发明的一个实施方案, 该实施例证明了对hP2Y₁₄R拮抗剂结合的抑制, 其是在固定浓度 (20nM) 的3a (平均值 \pm SEM, $n=3-6$) 存在下, 使用整个hP2Y₁₄R-CHO细胞的流式细胞术测定的。式(I)化合物的结果列于表1。表2列出了式(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)的化合物的结果。

[0787] 表1

[0788]



[0789]

化合物	R ¹ = 其它改变	cLogP ^d	IC ₅₀ (μM) ^a
1 ^b PPTN			0.0060±0.0001
2 ^b MRS4217			0.0317±0.0080
3 MRS4537 脱氢PPTN			0.018±0.002
4 MRS4544			0.233±0.026
5 MRS4576 (cf. 4179)			0.195±0.120
6 MRS4578			0.139±0.019
7 MRS4574			0.133±0.111
8 MRS4149			0.0763±0.0244
9 MRS4577			0.131±0.011
10 MRS4575			2.44±1.54
11 MRS4573			1.41±0.56
12 MRS4571			0.963±0.417
13 MRS4572			0.979±0.331
14 MRS4570			2.83±1.15

[0790]

15 MRS4533	 R ² = CONH ₂		c
16 MRS4534	 R ² = CN		42.1±8.4
17 MRS4608			0.0200±0.0044
18 MRS4609			~0.400
19 MRS4610			
20 MRS4611			
21 MRS4612			

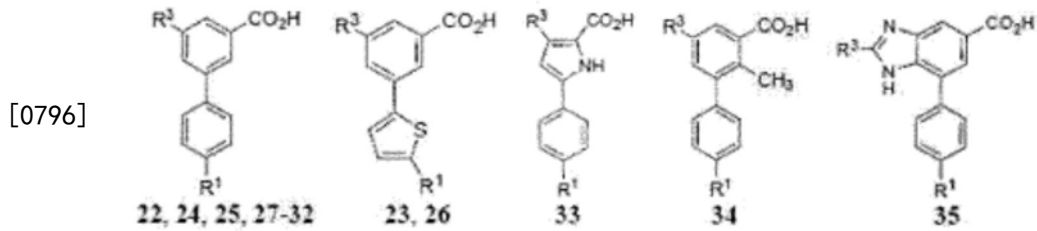
[0791] ^a使用荧光拮抗剂示踪剂通过hP2Y₁₄R-CHO细胞的流式细胞术确定IC₅₀值,并表示为平均值±SEM(n=3-5)。

[0792] ^bIC₅₀值来自Junker等人和Yu等人。^{8,9}

[0793] ^c在最高浓度下没有发现该化合物的抑制作用,因此IC₅₀>100μM。

[0794] ^d使用ALOGPS 2.1程序(www.vcclab.org/lab/alogs/)计算cLogP。²⁴

[0795] 表2



[0797]

化合物	R ³ =	R ¹ =	cLogP ^d	IC ₅₀ (μM) ^a
22 ^b MRS4478		CONH ₂		0.269±0.121
23 ^b MRS4458		CONH(CH ₂) ₃ NH ₂		0.169±0.042
24 MRS4527		CONH ₂		1.68±0.38
25 MRS4525				0.644±0.175
26 MRS4526		CONH(CH ₂) ₃ NH ₂		2.60±0.56
27 MRS4530		CONH ₂		3.05±0.21
28 MRS4539				c
29 MRS4535		CONH ₂		6.04±0.81
30 MRS4531		CONH ₂		2.44±0.43
31 MRS4536		CONH ₂		2.03±0.34
32 MRS4532		CONH ₂		24.4±3.3
33 MRS4542				c
34 MRS4538				11.1±1.6
35 MRS4545				c

[0798] ^a使用荧光拮抗剂示踪剂通过hP2Y₁₄R-CHO细胞的流式细胞术确定IC₅₀值,并表示为平均值±SEM(n=3-5)。

[0799] ^bIC₅₀值来自Junker等人和Yu等人。^{8,9}

[0800] ^c在最高浓度下没有发现该化合物的抑制作用,因此IC₅₀>100μM。

[0801] ^d使用ALOGPS 2.1程序(www.vcclab.org/lab/alogps/)计算cLogP。²⁴

[0802] 实施例3

[0803] 该实施例使用荧光结合方法比较了在HEK293细胞中表达的mP2Y₁₄R与hP2Y₁₄R的拮抗剂的抑制效力。结果列于表3。

[0804] 表3

化合物	mP2Y ₁₄ R, IC ₅₀ (μM) ^a	hP2Y ₁₄ R, IC ₅₀ (μM) ^a
1 PPTN	0.0216±0.0070	0.0060±0.0001
2 MRS4217	0.142±0.058	0.0317±0.0080
4 MRS4544	0.499±0.057	0.233±0.026
8 MRS4149	0.130±0.030	0.0763±0.0244
12 MRS4571	0.487±0.130	0.963±0.417
17 MRS4608	0.x±0.x	0.x±0.x
22 MRS4478	0.902±0.344	0.269±0.121
23 MRS4458	0.384±0.088	0.169±0.042
25 MRS4525	0.246±0.063	0.644±0.175

[0805]

[0806] 实施例4

[0807] 根据本发明的一个实施方案,该实施例证实了本发明的化合物在蛋白酶介导的哮喘小鼠模型中的功效。

[0808] 在蛋白酶介导的哮喘小鼠模型中对P2Y₁₄R拮抗剂进行了体内测试,发现其可有效减少支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞的存在。在第0天和第7天,首先用卵清蛋白/米曲霉提取物致敏动物。在第14天卵清蛋白攻击前30分钟,以10mg/kg的剂量腹腔注射拮抗剂。归一化并与载剂对照(100±15%)相比,MRS4458(化合物23,40.3±11.0%)显示出与PPTN(化合物1,43.9±12.8%)相似的有益活性。与载剂对照相比,两种P2Y₁₄R拮抗剂作用均具有统计学意义(P<0.01)。

[0809] 参考文献

- [0810] 1. Burnstock, G. *Exp. Physiol.*, 2014, 99, 16–34.
- [0811] 2. Cekic, C.; Linden, J. *Nature Rev. Immunol.* 2016, 16, 177–192.
- [0812] 3. Abbracchio, M. P.; Burnstock, G.; Boeynaems, J. M.; Barnard, E. A.; Boyer, J. L.; Kennedy, C.; Fumagalli, M.; King, B. F.; Gachet, C.; Jacobson, K. A.; Weisman, G. *Pharmacol. Rev.* 2006, 58, 281–341.
- [0813] 4. Lazarowski, E. R.; Harden, T. K. *Mol. Pharmacol.* 2015, 88, 151–160.
- [0814] 5. Sesma, J. I.; Kreda, S. M.; Steinckwich-Besancon, N.; Dang, H.; Garcia-Mata, R.; Harden, T. K.; Lazarowski, E. R. *Am. J. Physiol.-Cell Physiol.* 2012, 303, C490–C498.
- [0815] 6. Barrett, M. O.; Sesma, J. I.; Ball, C. B.; Jayasekara, P. S.; Jacobson, K. A.; Lazarowski, E. R.; Harden, T. K. *Mol. Pharmacol.* 2013, 84, 41–49.
- [0816] 7. Gao, Z.-G.; Ding, Y.; Jacobson, K. A. *Biochem. Pharmacol.* 2010, 79, 873–879.
- [0817] 8. Azroyan, A.; Cortez-Retamozo, V.; Bouley, R.; Liberman, R.; Ruan, Y. C.; Kiselev, E.; Jacobson, K. A.; Pittet, M. J.; Brown, D.; Breton, S. *PLoS ONE* 2015, 10 (3), e0121419. doi:10.1371/journal.pone.0121419.
- [0818] 9. Xu, J.; Morinaga, H.; Oh, D.; Li, P.; Chen, A.; Talukdar, S.; Lazarowski, E.; Olefsky, J. M.; Kim, J. J. *GPR105 J. Immunol.* 2012, 189, 1992–1999.
- [0819] 10. Kinoshita, M.; Nasu-Tada, K.; Fujishita, K.; Sato, K.; Koizumi, S. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2013, 33, 47–58.
- [0820] 11. Kobayashi, K.; Yamanaka, H.; Yanamoto, F.; Okubo, M.; Noguchi, K. *Glia* 2012, 60, 1529–1539.
- [0821] 12. Sesma, J. I.; Weitzer, C. D.; Livraghi-Butrico, A.; Dang, H.; Donaldson, S.; Alexis, N. E.; Jacobson, K. A.; Harden, T. K.; Lazarowski, E. R. *Purinergic Signalling* 2016, 12, 627–635.
- [0822] 13. Stachon, P.; Geis, S.; Peikert, A.; Heidenreich, A.; Michel, N. A.; Unal, F.; Hoppe, N.; Dufner, B.; Schulte, L.; Marchini, T.; Cicko, S.; Ayata, K.; Zech, A.; Wolf, D.; Hilgendorf, I.; Willecke, F.; Reinöhl, J.; von Zur Mühlen, C.; Bode, C.; Idzko, M.; Zirlik, A. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016, 36, 1577–1586. doi:10.1161/ATVBAHA.115.307397. Epub 2016 Jun 23.
- [0823] 14. Idzko, M.; Ferrari, D.; Eltzhig, H. K. *Nature* 2014, 509, 310–317, doi:10.1038/nature13085
- [0824] 本文引用的所有参考文献, 包括出版物、专利申请和专利, 均以引用的方式并入本文, 其程度如同每个参考文献被单独地和具体地指示为通过引用并入本文并在此完整阐述。
- [0825] 在描述本发明的上下文中 (特别是所附权利要求的上下文中), 要素前不使用数量词以及术语“至少一个”和类似指代的使用应被解释为涵盖单数和复数, 除非本文另外指出或与上下文明显矛盾。术语“至少一个”后紧跟一个或多个要素的列表 (例如, “A和B中的至少一个”) 应解释为是指从所列项目中选择的一项 (A或B), 或两个或多于两个所列要素 (A和B) 的任意组合, 除非本文另外指出或与上下文明显矛盾。除非另有说明, 否则术语“包含”、“具有”, “包括”和“含有”应被解释为开放式术语 (即, 意思是“包括但不限于”)。除非在此另

外指出,否则本文中数值范围的引用仅旨在用作分别指代落入该范围内的每个单独值的快捷方法,并且将每个单独值并入说明书中,就好像其在本文中被单独叙述一样。除非本文另外指出或与上下文明显矛盾,否则本文描述的所有方法可以以任何合适的顺序执行。除非另外要求,否则本文提供的任何和所有示例或示例性语言(例如,“例如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明,并且不对本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应解释为指示任何未要求保护的要素对于实施本发明必不可少。

[0826] 本文描述了本发明的优选实施方案,包括发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。在阅读以上说明书之后,那些优选实施方案的变型对于本领域普通技术人员而言将变得显而易见。发明人期望本领域技术人员适当地采用这样的变型,并且发明人希望以不同于本文具体描述的方式来实践本发明。因此,本发明包括适用法律所允许的所附权利要求中记载的主题的所有修改和等同物。而且,除非本文另外指出或与上下文明显矛盾,否则本发明涵盖上述元素在其所有可能的变化中的任何组合。

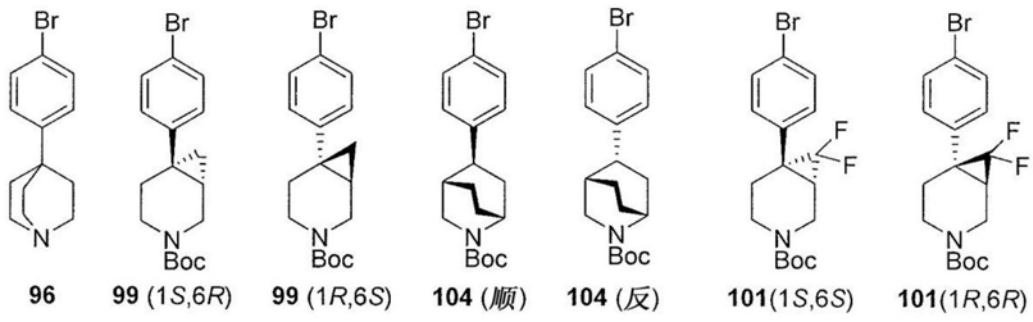


图1A

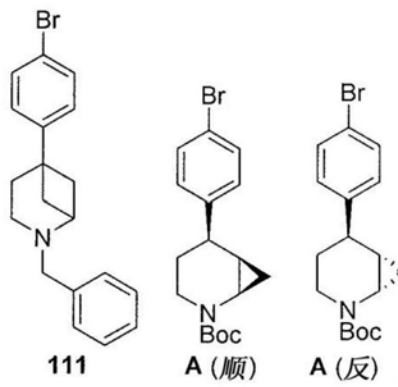


图1B

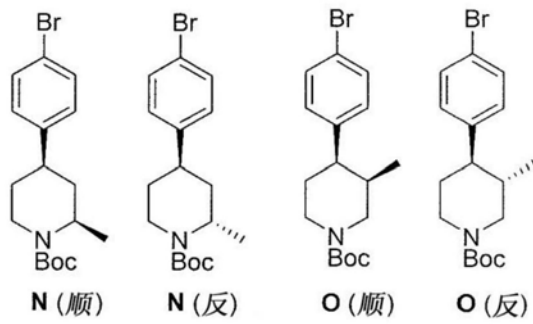


图1C

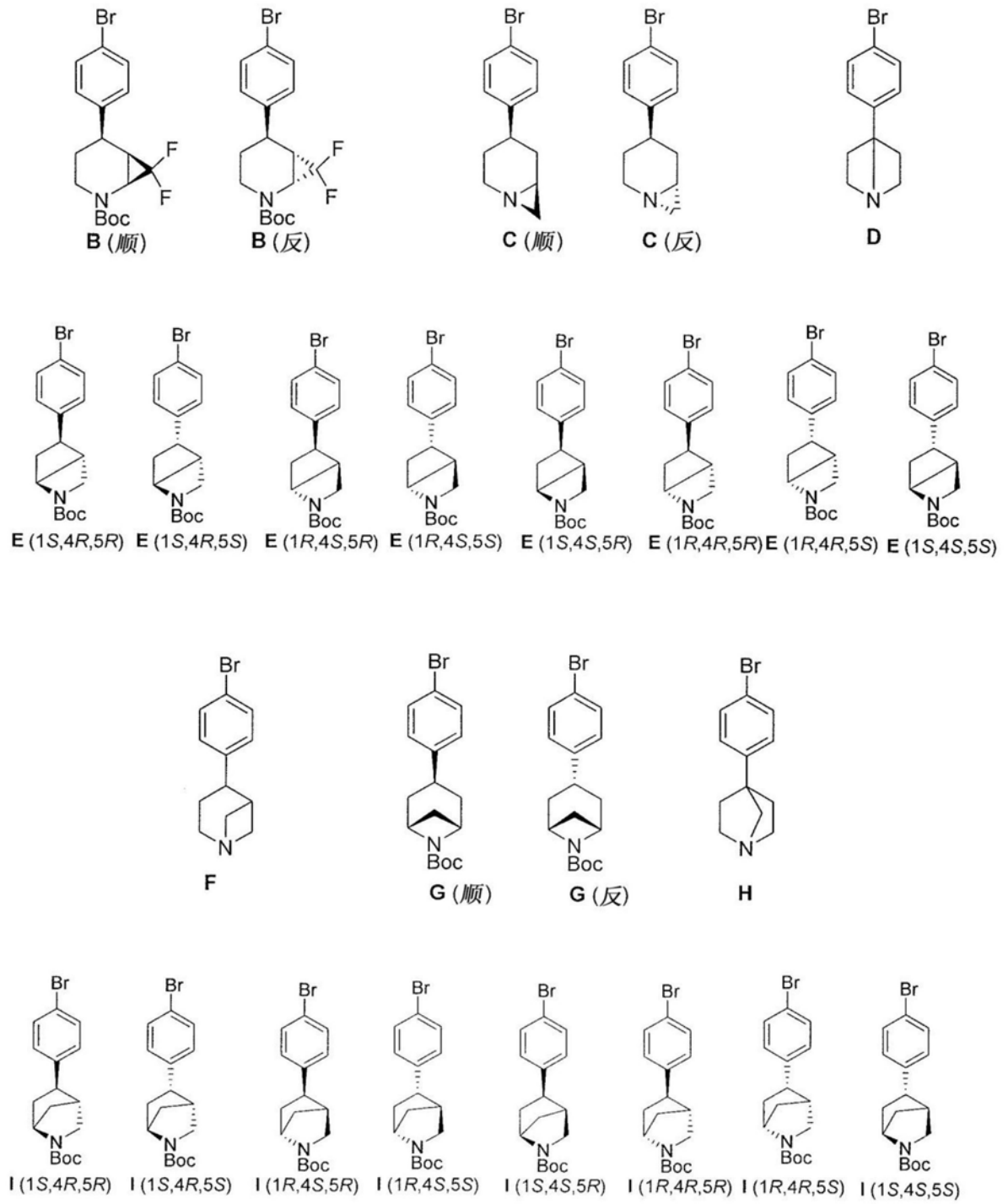


图1D

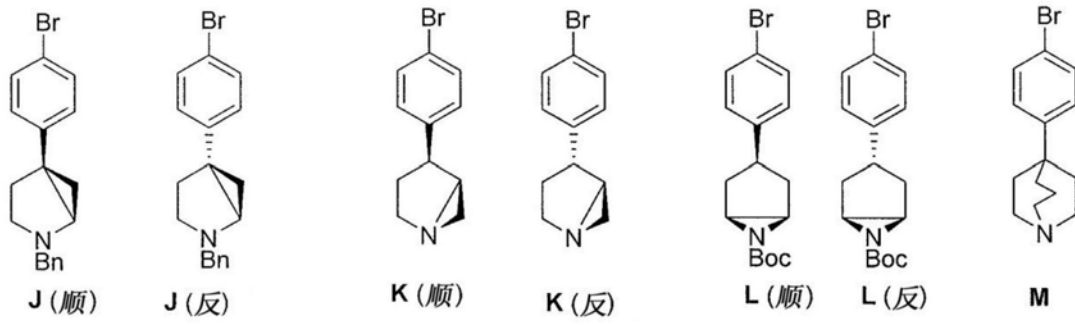


图1D(续)