

GLP-1 受体激动剂及其组合物和用途

技术领域

本公开涉及 GLP-1 受体激动剂及其组合物和用途，所述化合物可以用于治疗或预防 GLP-1 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症。

背景技术

糖尿病是一种因胰岛素绝对或相对不足，或者靶细胞对胰岛素敏感性降低引起的以糖代谢紊乱为主的慢性综合性疾病，分为 I 型糖尿病和 II 型糖尿病。II 型糖尿病是由于胰岛素抵抗和/或胰岛素分泌缺陷引起的以慢性血糖升高为主要表现的内分泌疾病。II 型糖尿病患者占糖尿病患者 90% 以上。

目前可用于治疗 II 型糖尿病的主要有以下几类药物：促胰岛素分泌剂，二甲双胍类， α -糖苷酶抑制剂，胰岛素增敏剂，钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂，二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂，GLP-1 受体激动剂，胰岛素及其类似药物等，其中胰岛素及 GLP-1 受体激动剂是最有效的糖尿病治疗药物之一。胰岛素制剂仍然是全球使用量最多的糖尿病用药，约有 30-40% 的 II 型糖尿病患者最终需要使用胰岛素。GLP-1 制剂主要有艾塞那肽，利拉鲁肽，索马鲁肽等，适用于二甲双胍、磺酰脲类等联合应用不能充分控制血糖的 II 型糖尿病患者。但是，目前胰岛素制剂和 GLP-1 制剂基本上都是多肽类药物及注射制剂，即便是口服索马鲁肽，在用药上仍有诸多限制。因此，仍有必要进一步开发 GLP-1 受体的小分子激动剂药物。

GLP-1 以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌，并且以葡萄糖依赖的方式抑制胰高糖素分泌，因而没有低血糖风险。GLP-1 能够增加 β 细胞产生胰岛素的量，提高 β 细胞对葡萄糖的反应性。GLP-1 可以延缓胃排空，减少食物摄入，因而具有减轻体重的功效。此外，GLP-1 还具有心脑血管获益的独特效果。GLP-1 受体激动剂在临床应用中被定位于介于口服降糖药和胰岛素之间的过渡阶段使用，并且可与其它药物联用。

和 II 型糖尿病相关的其他病症包括糖尿病肾病、糖尿病眼部并发症（糖尿病性视网膜病变、与糖尿病相关的葡萄膜炎、糖尿病性白内障）、糖尿病足、糖尿病心血管并发症、糖尿病性脑血管病、糖尿病神经病变、肥胖症、高血压。

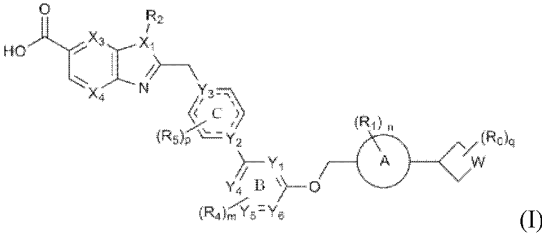
GLP-1 受体激动剂作为一款极具潜力的药物，目前市面多数是注射给药的形式。口服小分子 GLP-1 受体激动剂可以改善患者依从性，是未来 GLP-1 受体激动剂的发展趋势。小分子 GLP-1 受体激动剂的研发可见于：WO2009111700A2、WO2010114824A1、WO2017078352A1、KR1020180101671A、WO2018056453A1 以及 WO2018109607A1。

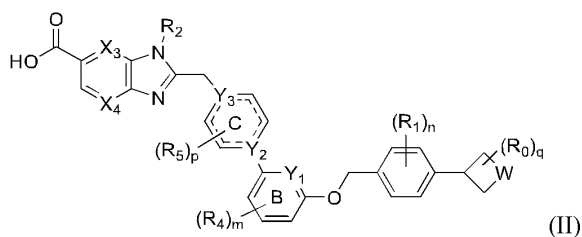
仍然需要开发在 GLP-1 受体激动活性、肠道吸收、安全性和药代动力学等性质中的一个或多个方面具有改善的特性的小分子 GLP-1 受体激动剂。

公开内容

概述

在一个方面，本公开提供如下文“详述”部分所述的式 I 和式 II 的化合物：





或者其药学上可接受的盐或立体异构体。

本公开的化合物是 GLP-1 受体激动剂。本公开的优选化合物（例如式 II 的化合物）具有优秀的 GLP-1 受体激动活性，良好的肠道吸收，和/或优良的安全性和药代动力学性质（例如代谢稳定性、血浆结合率、C_{max}、半衰期和口服生物利用度）。例如，一些所述式 II 的化合物相对于一些现有技术化合物具有改善的 GLP-1 受体激动活性（例如更低的 EC₅₀），和/或相对于一些现有技术的化合物具有更高的体内和/或体外安全性和/或改善的药代动力学性质（例如代谢稳定性、C_{max}、半衰期和/或口服生物利用度）。

在一个方面，本公开提供药物组合物，其包含所述式 I 或式 II 的化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体，以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

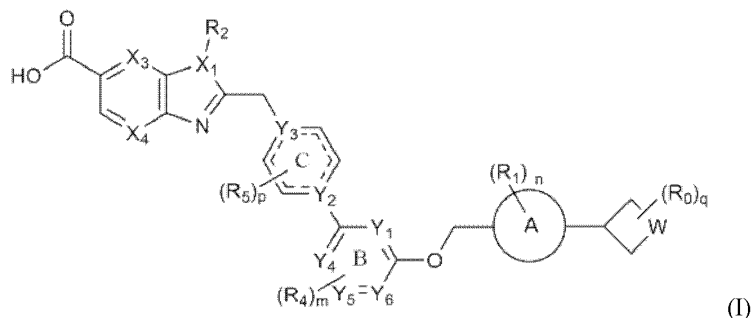
在一个方面，本公开提供所述式 I 或式 II 的化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于治疗 GLP-1 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症的药物中的用途。

在一个方面，本公开提供用于预防和/或治疗个体的 GLP-I 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症的方法，其包括向所述个体施用治疗有效量的所述式 I 或式 II 的化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体。

在一些实施方案中，所述 GLP-1 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症选自糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病肾病、糖尿病神经疾病、糖尿病性视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、肥胖症、血脂异常症和高胰岛素血症。

详述

在一个方面，本公开提供式 I 的化合物：



或者其药学上可接受的盐或立体异构体,

其中:

====表示单键或双键:

W 选自 O、N 或 NH:

X_1 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 N 和 C ;

Y₁选自CH和N;

Y₂选自CH、N和C;

Y₃选自CH、N和C;

Y_4 、 Y_5 、 Y_6 分别独立地选自CH和N，且 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 不同时为N；

环 A 选自苯环、噻吩、吡啶和哌啶:

R_1 独立地选自氢、氧代、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 $-CO-C_{1-3}$ 烷基、 $-CO-C_{3-6}$ 环烷基和 $-CO-NH-C_{1-3}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基可任选独立地被卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 杂环基取代 1~3 次；

R_2 选自 R_Z 、 $-O-R_Z$ 、 $-S-R_Z$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- R_Z 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-氨基- R_Z 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-羰基- R_Z 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-酰氨基- R_Z 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-磺酰基- R_Z 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-磷酰基- R_Z 和 $-C_{0-3}$ 亚烷基-磺酰氨基- R_Z ，其中关于 R_2 所述的烷基、氨基、酰氨基、磺酰基、磺酰氨基和磷酰基在化合价允许的条件下可任选地由卤素取代 1~3 次或由 R_w 取代 1 次；

R_4 独立地选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、氰基、羟基、氨基、酰氨基、磺酰基和磺酰氨基；

R_5 独立地选自氢、卤素、羟基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基，其中关于 R_5 所述的烷基、烷氧基和环烷基在化合价允许的条件下可任选地由卤素、羟基、 $-NR_Z$ 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基取代 1~3 次；

R_6 独立地选自氢、卤素、羟基、氧代、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环基、苯基和 5~6 元杂芳基，其中关于 R_6 所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、苯基和杂芳基在化合价允许的条件下可任选地由卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基取代 1~3 次；

n 是 0、1、2、3 或 4；

m 是 0、1 或 2；

p 是 0、1、2 或 3；

q 是 0、1、2、3 或 4；

当 p 大于等于 2 时，任意两个 R_5 可进一步与环 C 环化成 6~10 元螺环或桥环，所形成的螺环和桥环在化合价允许的条件下可任选由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、氰基或 C_{1-3} 烷氧基取代 1~3 次；

当 m 不为 0 且 p 不为 0 时，任意 R_4 和任意 R_5 可进一步环化成 5~8 元环，所形成的环在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、氰基、氧代或 C_{1-3} 烷氧基取代 1~3 次；

R_w 独立地选自 CN、 $-CH_2CN$ 、 C_{1-3} 烷基、OH、 C_{1-3} 烷氧基、酰氨基、磺酰基、磺酰氨基、 NH_2 和 $-NH-C_{1-3}$ 烷基，其中关于 R_w 所述的烷基在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、氰基、氧代或 C_{1-3} 烷氧基取代 1~3 次；

R_Z 独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环基、芳基和 5~6 元杂芳基，其中 R_Z 在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、氰基- C_{1-3} 代烷基、卤素、氰基、氧代、 C_{1-3} 烷氧基或 3~6 元杂环基取代 1~3 次。

在所述式 I 中，环中的字母“B”和“C”是相应环的代号。换言之，所示的具有 Y_2 和 Y_3 的环可以称作环 C；所示的具有 Y_1 的环可以称作环 B。以此类推。

在一些实施方案中， X_1 为 N。

在一些实施方案中， X_3 为 CH， X_4 为 N。在一些实施方案中， X_3 为 N， X_4 为 CH。在一些实施方案中， X_3 、 X_4 分别为 N。在一些优选的实施方案中， X_3 、 X_4 分别为 CH。

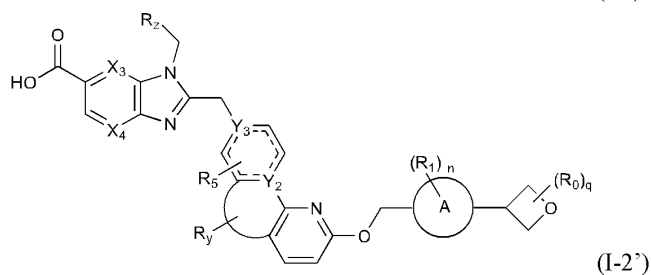
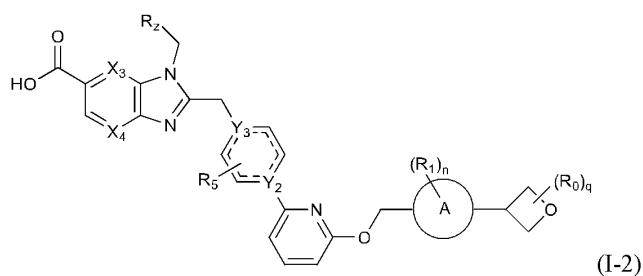
在一些实施方案中， R_1 独立地选自氢、氧代、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 $-CO-C_{1-3}$ 烷基、 $-CO-C_{3-6}$ 环烷基和 $-CO-NH-C_{1-3}$ 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基可任选独立地被卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 杂环基取代 1~3 次。

在一些实施方案中， R_2 选自 $-CH_2-R_Z$ 。

在一些实施方案中，W 为 O。

在一些实施方案中， R_Z 优选地选自 C_{3-6} 环烷基和具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3~6 元杂环烷基，其中 R_Z 可任选地被 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、卤素、氰基、氧代、 C_{1-3} 烷氧基或 3~6 元杂环基取代 1~3 次。

在一些实施方案中，所述式 I 的化合物具有式 I-2 或式 I-2' 的结构：



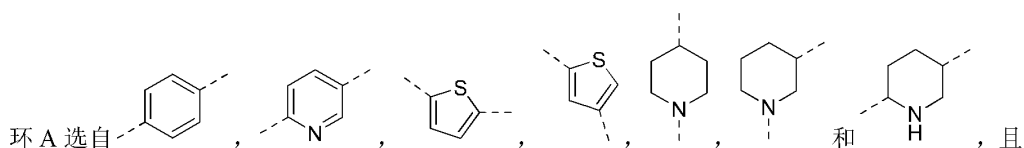
或者其药学上可接受的盐或立体异构体，其中

——表示单键或双键；

X₃、X₄ 分别独立地选自 CH 和 N；

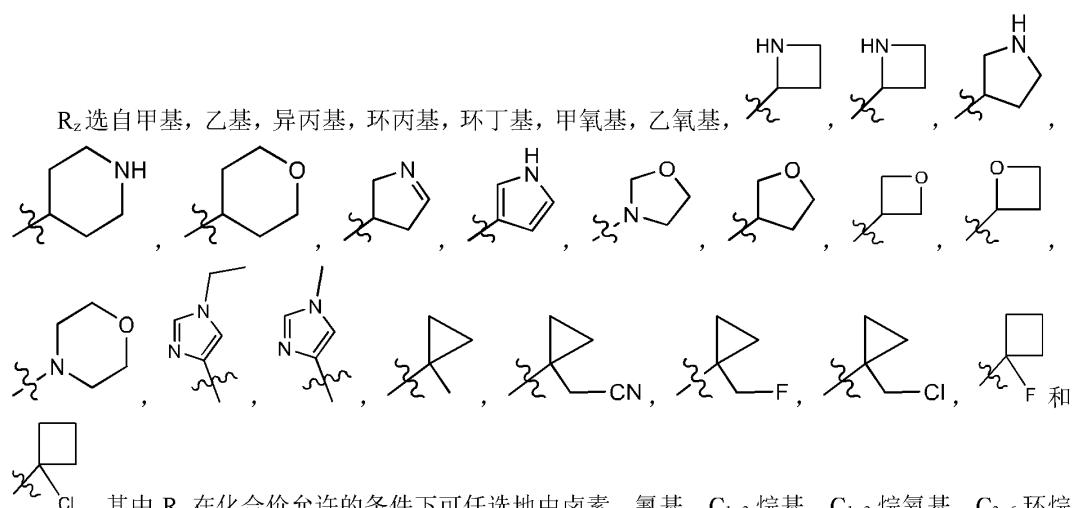
Y₂ 选自 CH、N 和 C；

Y₃ 选自 CH 和 N；



可以进一步被 R₁ 取代 n 次；

R₁ 独立地选自氢、氧代、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环基、-CO-C₁₋₃ 烷基、-CO-C₃₋₆ 环烷基和 -CO-NH-C₁₋₃ 烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基可任选独立地被卤素、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环基取代 1~3 次；

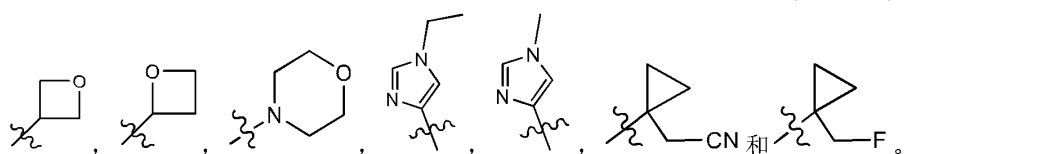


R_5 独立地选自氢、卤素、羟基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基，其中关于 R_5 所述的烷基、烷氧基和环烷基在化合价允许的条件下可任选地由卤素、羟基、 $-NR_z$ 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基取代 1~3 次；

n 是选自 0、1 或 2 的整数；

R_y 独立地选自氢、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、酰氨基、磺酰基、磺酰氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元杂环基和苯基，其中关于 R_y 所述的烷基、烷氧基、环烷基和杂环基在化合价允许的条件下可任选地用卤素取代 1~3 次。

在一些实施方案中， R_z 选自甲基，乙基，异丙基，环丙基，环丁基，甲氧基，乙氧基，

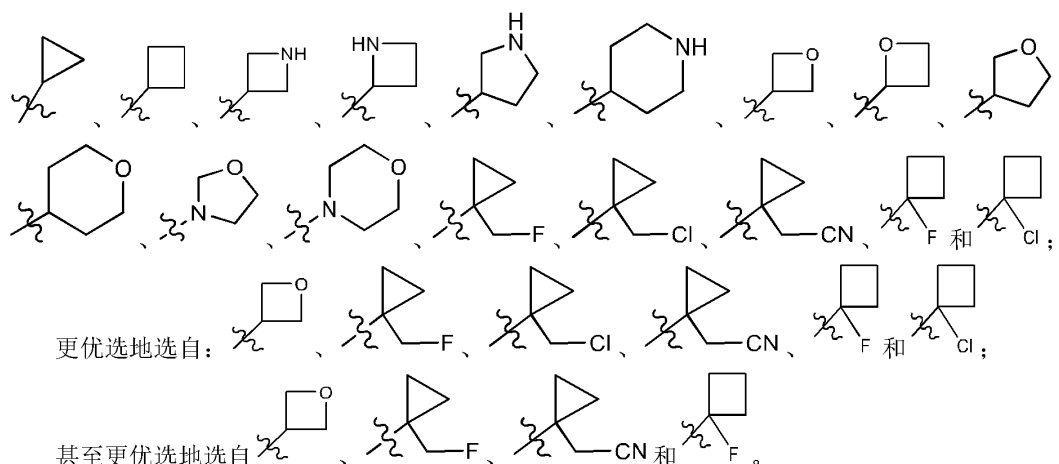


在一些实施方案中， R_z 选自环丙基，环丁基，



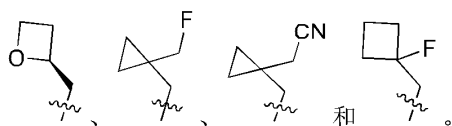
在另一些实施方案中， R_z 选自 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元杂环基，其中 R_z 在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、卤素、氰基、氧代、 C_{1-3} 烷氧基或 3~6 元杂环基取代 1~3 次。

在一些优选的实施方案中， R_z 选自 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元杂环基，其中 R_z 在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、卤素或氰基、优选由 C_{1-3} 卤代烷基(优选卤代甲基)、氰基- C_{1-3} 烷基(优选氰基甲基)或卤素取代 1 次。在一些实施方案中，所述卤代或卤素为 F 或 Cl。在一些此类实施方案中，优选地， R_z 选自：



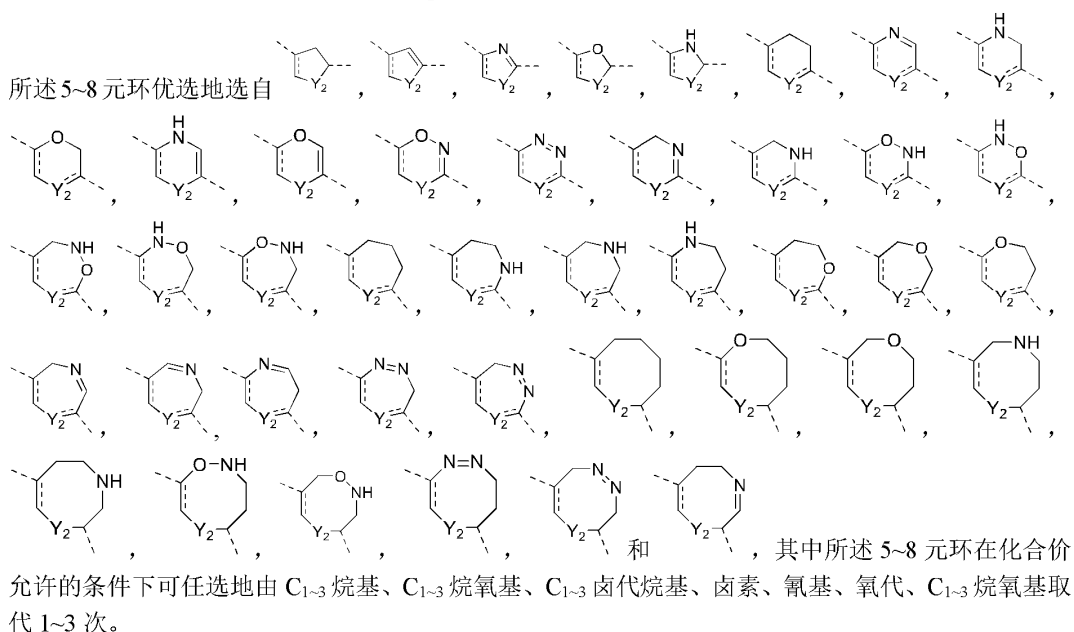
在另一些实施方案中， R_1 独立地选自氢、氧代、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 $-CO-C_{1-3}$ 烷基、 $-CO-C_{3-6}$ 环烷基和 $-CO-NH-C_{1-3}$ 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基可任选地独立地被卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 杂环基取代 1~3 次。

在一些实施方案中, R_2 或  选自:

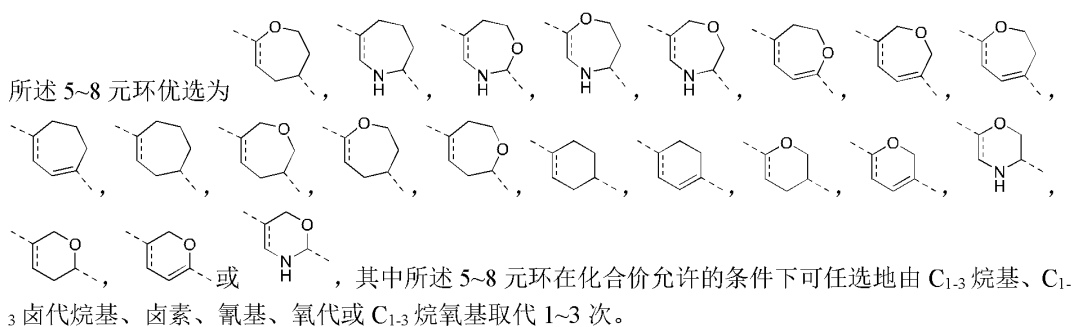


在另一些实施方案中, 任意相邻的 R_4 和 R_5 可进一步环化为 5~8 元环; 所述的 5~8 元环包括 C₅₋₆ 碳环、5~8 元杂环、苯环、5~8 元杂芳环, 所形成的环在化合价允许的条件下可任选地由烷基、卤代烷基、卤素、氰基、烷氧基取代 1~3 次。

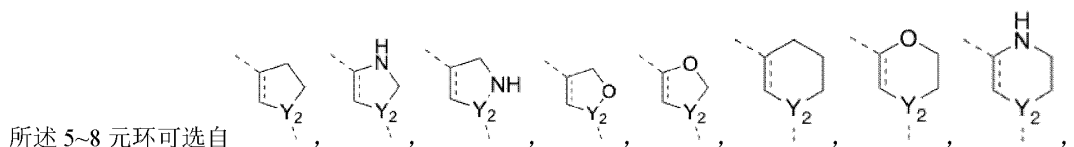
在一些实施方案中, 当 m 不为 0 且 p 不为 0 时, 任意相邻的 R_4 和 R_5 可进一步环化成 5~8 元环,

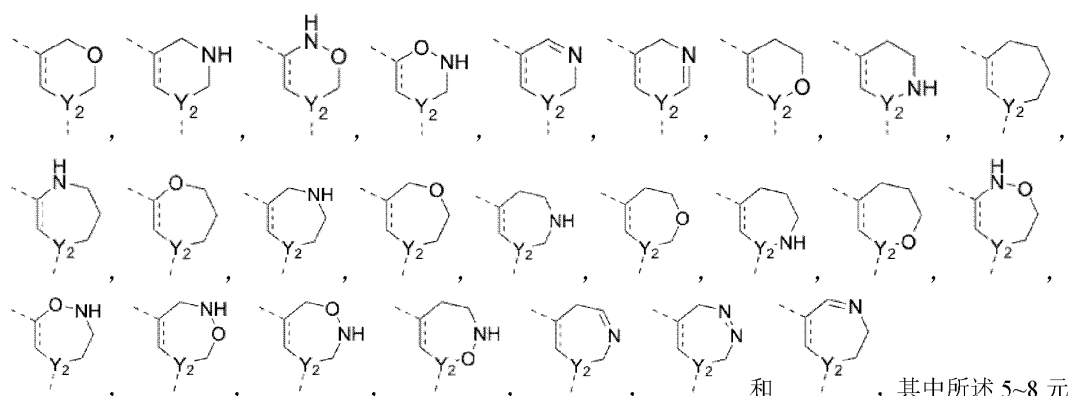


在一些实施方案中, 当 m 不为 0 且 p 不为 0 时, 任意相邻的 R_4 和 R_5 可进一步环化成 5~8 元环,

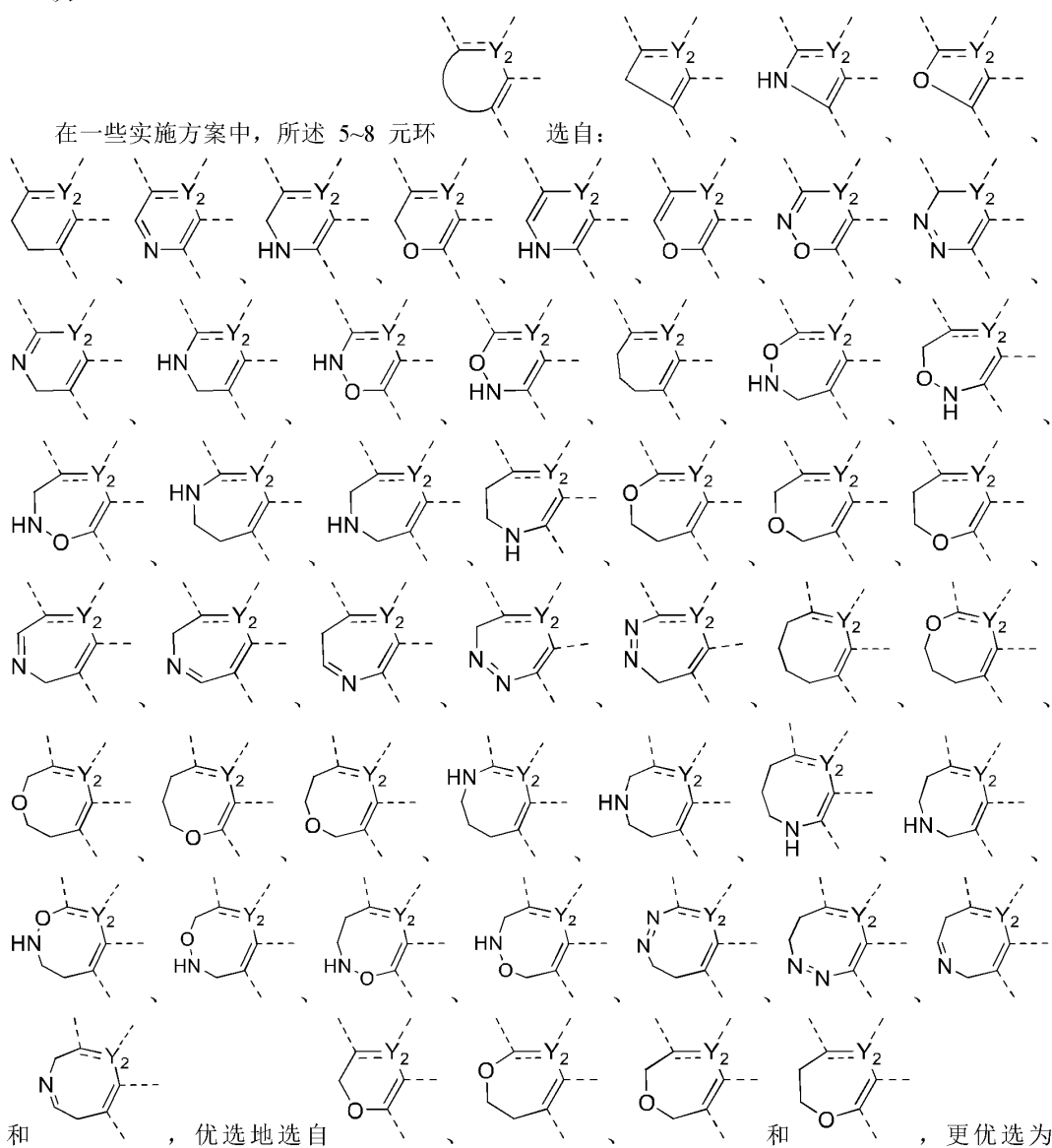


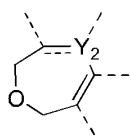
在一些实施方案中, 当 m 不为 0 且 p 不为 0 时, 任意相邻的 R_4 和 R_5 可进一步环化成 5~8 元环,





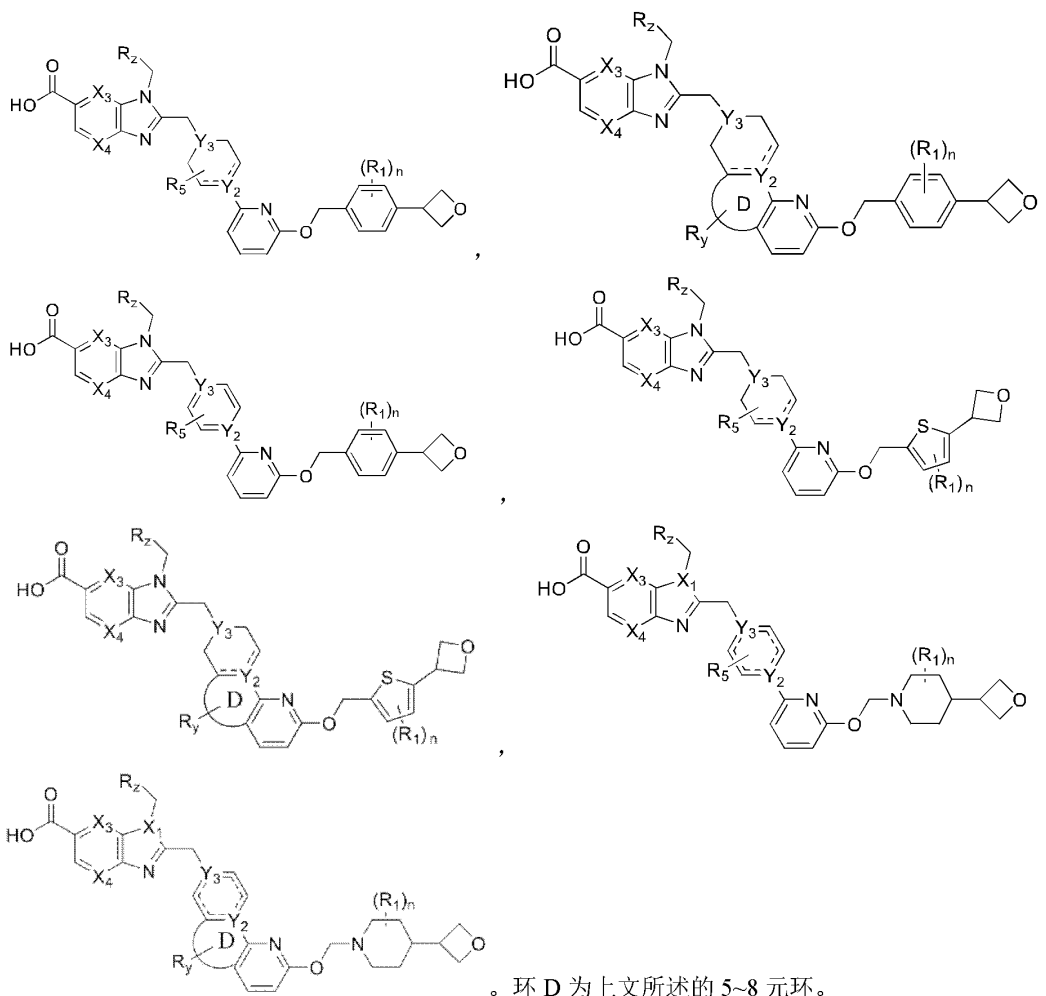
环在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、氰基、氧代或 C_{1-3} 烷氧基取代 1~3 次。





，其中所述 5~8 元环在化合价允许的条件下可任选地由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、卤素、氰基、氧代或 C₁₋₃ 烷氧基取代 1~3 次。

在一些上文所述的实施方案中，本公开所述的式 I 化合物具有以下结构：



。环 D 为上文所述的 5~8 元环。

在一些实施方案中，R₁ 选自 -F、-Cl、-CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O-环丙基、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-(CH₂)₂CH₃、-COCH₃、-CONH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CH₂F、-CO-环丙基、-COCH₂F、-COCHF₂、-CO-CH(CH₃)₂、-CO-CH₂CH₃。

在另一些实施方案中，R₁ 独立地选自卤素和 C₁₋₃ 烷氧基，优选地选自 F、Cl、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基，更优选地选自 F、Cl 和甲氧基。

在一些实施方案中，R₄ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氰基、羟基和氨基，更优选地为氢。

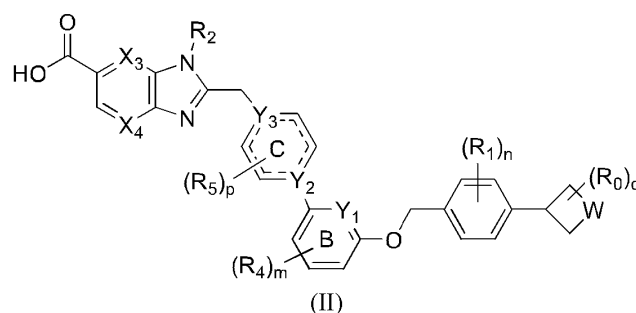
在一些实施方案中，所述 R₅ 选自 F、Cl、CH₃、-OCH₃、NH₂、OH、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCH₃、-COCH₃、-SO₂CH₃、-OCH₂CH₃、CF₃、-CHF₂、-CH₂F、异丙基、环丙基、氟代环丙基。

在另一些实施方案中，R₅ 独立地选自氢和卤素，优选选自氢、F 和 Cl。

在一些实施方案中，Y₂ 为 C 或 CH。

在一些实施方案中，Y₃ 为 C 或 N。

在另一方面，本公开提供一些优选的所述式 I 的化合物，其具有式 II 的结构：



或其药学上可接受的盐或立体异构体，

其中：

——表示单键或双键；

W 选自 O、N 和 NH；

X₃、X₄ 分别独立地选自 CH、N 和 C；

Y₁ 选自 CH 或 N；

Y₂ 选自 CH、N 或 C；

Y₃ 选自 CH、N 或 C；

R₁ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

R₂ 为 R_z-C₁₋₃ 亚烷基-；

R₄ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氰基、羟基、氨基、酰氨基、磺酰基和磺酰氨基，优选地选自氢、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氰基、羟基和氨基，更优选地为氢；

R₅ 独立地选自氢、卤素、羟基、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基；优选地，R₅ 独立地选自氢和卤素；

R₀ 独立地选自氢、羟基和卤素；

n 是 0、1、2、3 或 4；

m 是 0、1 或 2；

p 是 0、1、2 或 3；

q 是 0、1、2、3 或 4；

当 m 不为 0 且 p 不为 0 时，任意 R₄ 和任意 R₅ 可以与介于它们之间的环 B 和环 C 的环原子一起形成 5~8 元环，所述 5~8 元环在化合价允许的条件下可任选地被 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、卤素、氰基、氧代或 C₁₋₃ 烷氧基取代 1~3 次；

R₂ 选自 C₃₋₆ 环烷基和 3~6 元杂烷基，其中 R_z 在化合价允许的条件下可任选地由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、卤素、氰基、氧代、C₁₋₃ 烷氧基或 3~6 元杂环基取代 1~3 次。

在所述式 II 中，字母“B”和“C”是相应环的代号。换言之，所示的具有 Y₂ 和 Y₃ 的环可以称作环 C；所示的具有 Y₁ 的环可以称作环 B。以此类推。

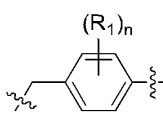
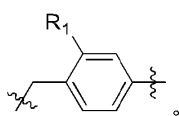
在一些优选的实施方案中，R₁ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基。

在一些优选的实施方案中，R₀ 独立地选自氢和卤素。

在一些优选的实施方案中，R₂ 选自 C₃₋₆ 环烷基和具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3~6 元杂环烷基，其中 R_z 在化合价允许的条件下可任选地由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、卤素、氰基、氧代、C₁₋₃ 烷氧基或 3~6 元杂环基取代 1~3 次。

在一些实施方案中，X₃ 为 CH，X₄ 为 N。在一些实施方案中，X₃ 为 N，X₄ 为 CH。在一些实施方案中，X₃、X₄ 分别为 N。在一些优选的实施方案中，X₃、X₄ 分别为 CH。

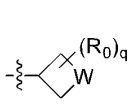
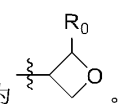
在一些上文所述的实施方案中, n 为 1。

在一些此类实施方案中,  为 。

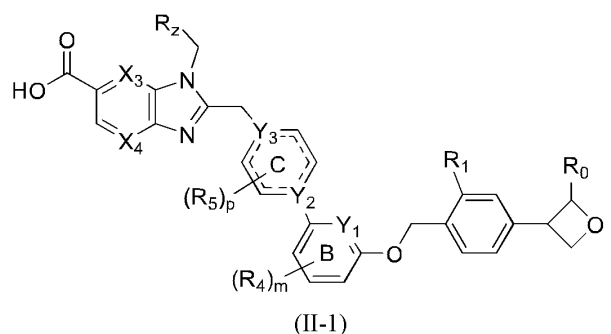
在一些上文所述的实施方案中, R₂ 选自 -CH₂-R_z。

在一些上文所述的实施方案中, W 为 O。

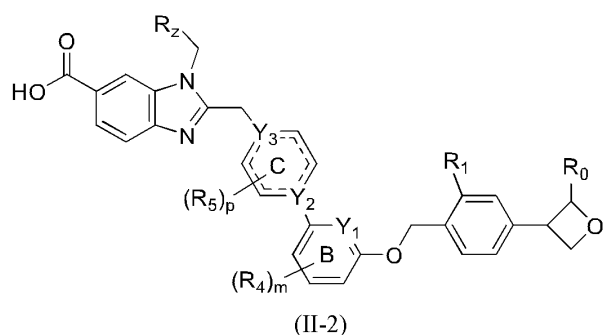
在一些上文所述的实施方案中, q 为 1。

在一些此类实施方案中,  为 。

在一些上文所述的实施方案中, 所述化合物具有式 II-1 的结构:

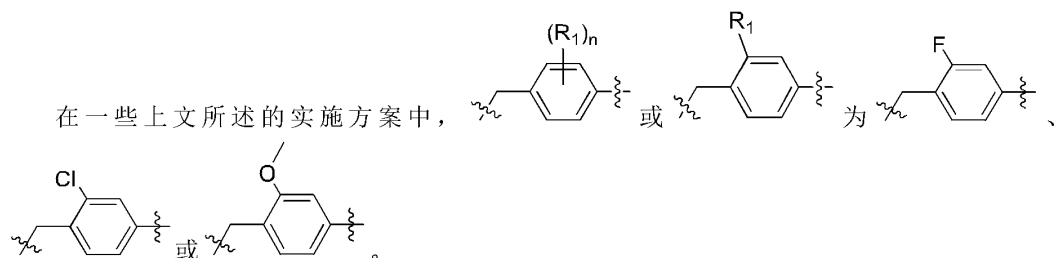


其中 X₃、X₄、Y₁、Y₂、Y₃、R_z、R₀、R₁、R₄、R₅、m 和 p 如上文关于所述式 II 的化合物所定义; 优选具有式 II-2 的结构:



其中 Y₁、Y₂、Y₃、R_z、R₀、R₁、R₄、R₅、m 和 p 如上文关于式 II 的化合物所定义。

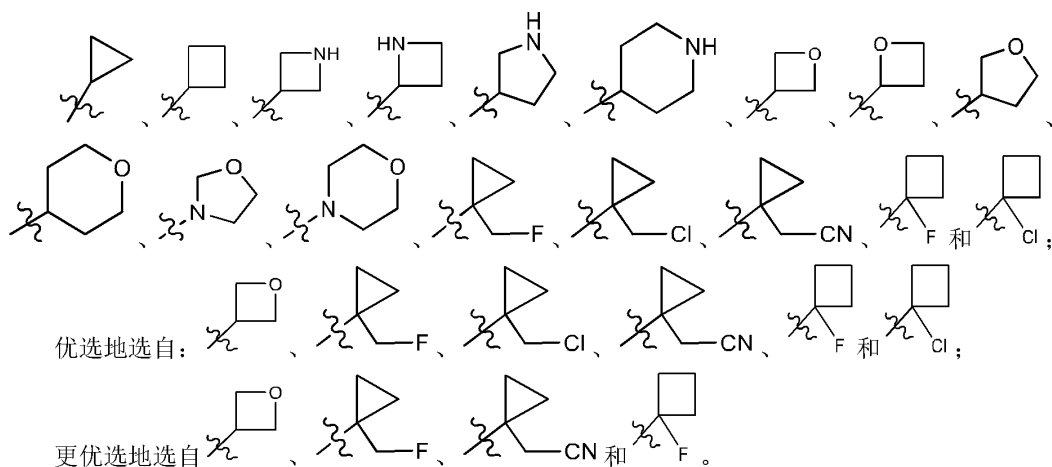
在一些上文所述的实施方案中, R₁ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 优选地独立地选自卤素和 C₁₋₃ 烷氧基, 优选地选自 F、Cl、CH₃O-、CH₃CH₂-O-、CH₃CH₂CH₂-O-或(CH₃)₂CH-O-, 更优选地选自 F、Cl 和 CH₃O-。



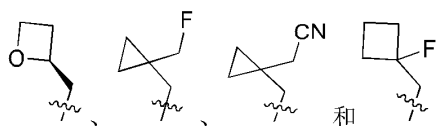
在一些上文所述的实施方案中, R_z 选自 C₃₋₆ 环烷基和具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3~6 元杂环烷基, 其中 R_z 在化合价允许的条件下可任选地由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、氰基

-C₁₋₃ 烷基、卤素或氰基、优选由 C₁₋₃ 卤代烷基(优选卤代甲基)、氰基-C₁₋₃ 烷基(优选氰基甲基)或卤素取代 1 次。在一些实施方案中,所述卤代或卤素为 F 或 Cl。

在一些优选的实施方案中, R₂ 选自:



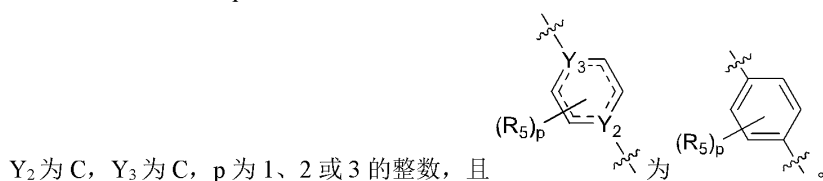
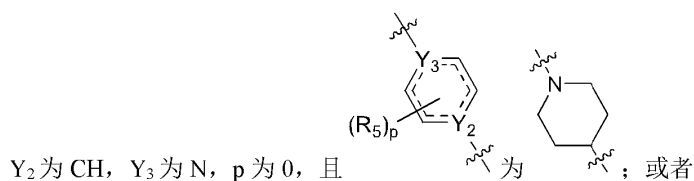
在一些上文所述的实施方案中, 优选地, R₂ 或  选自:



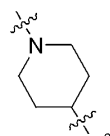
在一些上文所述的实施方案中, Y₂ 为 C 或 CH。

在一些上文所述的实施方案中, Y₃ 为 C 或 N。

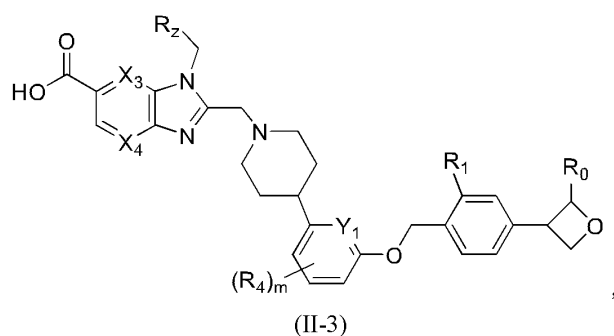
在一些实施方案中, 本公开提供一些优选的所述式 II 的化合物, 其中:



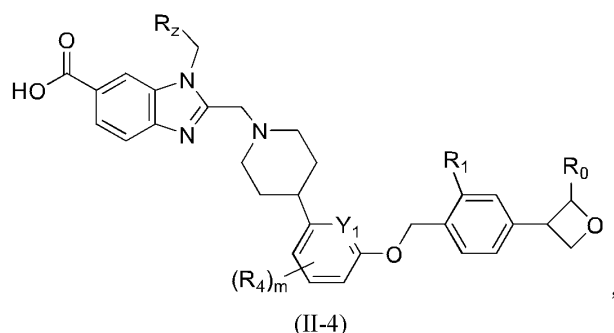
在一些所述优选的式 II 化合物的实施方案中, Y₂ 为 CH, Y₃ 为 N, p 为 0, 且



在一些实施方案中, 所述化合物具有式 II-3 的结构:

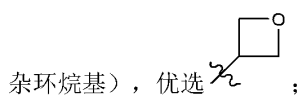


其中 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 R_z 、 R_0 、 R_1 、 R_4 、 m 如上文关于所述式 II 的化合物所定义；
优选具有式 II-4 的结构：



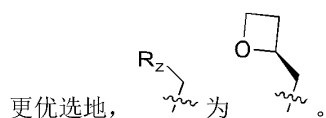
其中 Y_1 、 R_z 、 R_0 、 R_1 、 R_4 、 m 如上文关于所述式 II 的化合物所定义。

在一些优选的实施方案中， R_z 选自具有 1 个 O 杂原子的未取代的 3~6 元杂环烷基（优选 3~4 元

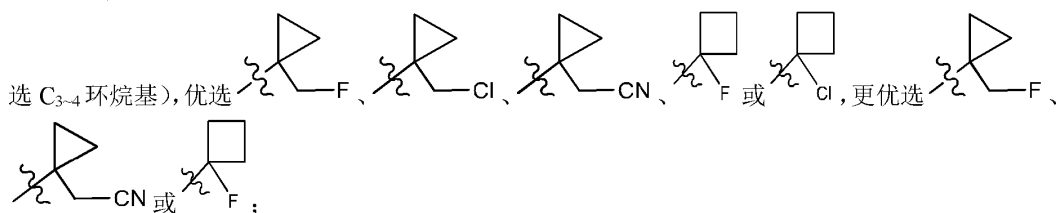


m 为 0；

R_1 为 F、Cl、 CH_3O- 、 CH_3CH_2O- 、 $CH_3CH_2CH_2O-$ 或 $(CH_3)_2CHO-$ ，优选 F、Cl 或 CH_3O- ；以及
 R_0 为氢、F 或 Cl，优选氢或 F。

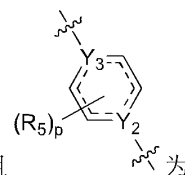


在另一些优选的实施方案中， R_z 为任选地被 1 个选自 C_{1-3} 卤代烷基（优选卤代甲基，更优选 $-CFH_2$ 或 $-CClH_2$ ）、氰基- C_{1-3} 烷基（优选氰基甲基）和卤素（优选 F 或 Cl）的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基（优

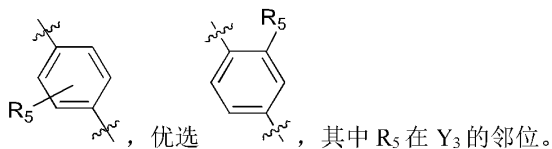


m 为 0；

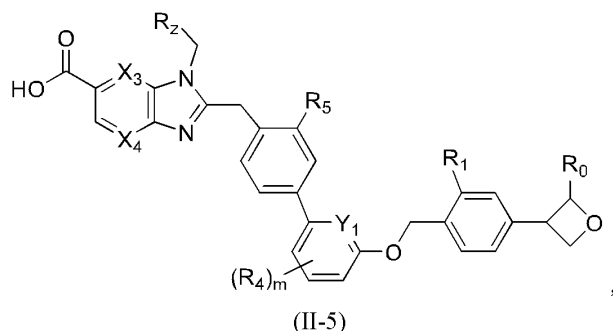
R_1 为 F、Cl、 CH_3O- 、 CH_3CH_2O- 、 $CH_3CH_2CH_2O-$ 或 $(CH_3)_2CHO-$ ，优选 F 或 Cl；以及
 R_0 为氢、F 或 Cl，优选氢。



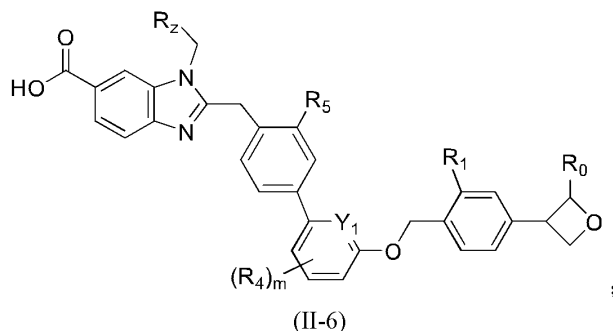
在另一些所述优选的式 II 化合物的实施方案中, Y_2 为 C, Y_3 为 C, p 为 1, 且



在一些实施方案中, 所述化合物具有式 II-5 的结构:



其中 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 R_2 、 R_0 、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 m 如上文关于所述式 II 的化合物所定义;
优选具有式 II-6 的结构:



其中 Y_1 、 R_2 、 R_0 、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 m 如上文关于所述式 II 的化合物所定义。

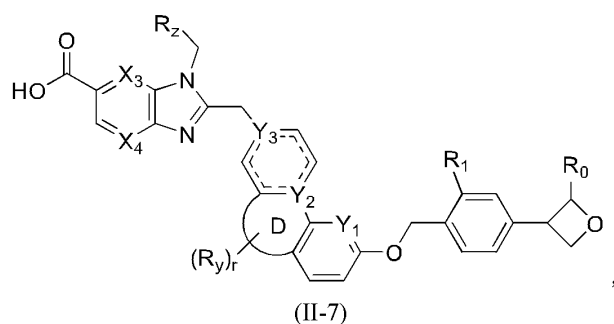
在一些优选的实施方案中, R_5 为氢或卤素, 优选 F 或 Cl, 更优选 F。在一些优选的实施方案中, R_0 为氢、F 或 Cl, 优选氢。在一些优选的实施方案中, Y_1 为 N。在一些优选的实施方案中, R_4 为氢。

在一些实施方案中, 本公开提供另一些优选的所述式 II 的化合物, 其中:

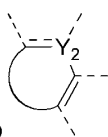
m 不为 0 且 p 不为 0, 任意 R_4 和任意 R_5 与介于它们之间的环 B 和环 C 的环原子一起形成 5~8 元环, 其中所述 5~8 元环具有 0、1 或 2 个独立的选自 N、O 和 S 的杂环原子, 且所述杂环原子不是所述环 B 和环 C 的环原子, 并且其中所述 5~8 元环在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、氰基、氧代、 C_{1-3} 烷氧基取代 1~3 次。

在一些优选的实施方案中, m 为 1 且 p 为 1, R_4 和 R_5 与介于它们之间的环 B 和环 C 的环原子一起形成 5~8 元环, 其中所述 5~8 元环具有 0、1 或 2 个独立的选自 N、O 和 S 的杂环原子, 且所述杂环原子不是所述环 B 和环 C 的环原子, 并且其中所述 5~8 元环在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、氰基、氧代、 C_{1-3} 烷氧基取代 1~3 次。

在一些此类实施方案中, 所述化合物具有式 II-7 的结构:



其中：



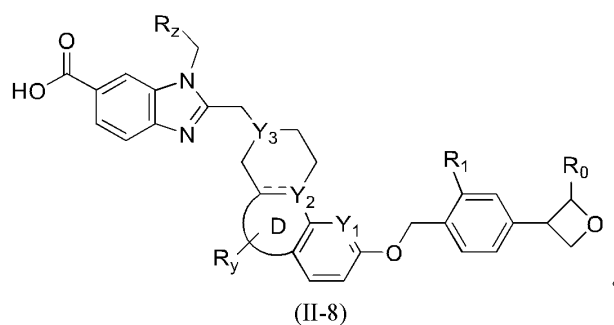
环 D 为上文所述的 5~8 元环；

-----表示单键或双键；

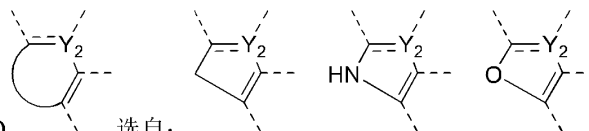
Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自如上文关于所述式 II 的化合物所定义；

R_y 选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、氰基、氧代和 C_{1-3} 烷氧基；以及 r 为 1、2 或 3。优选地， r 为 1。

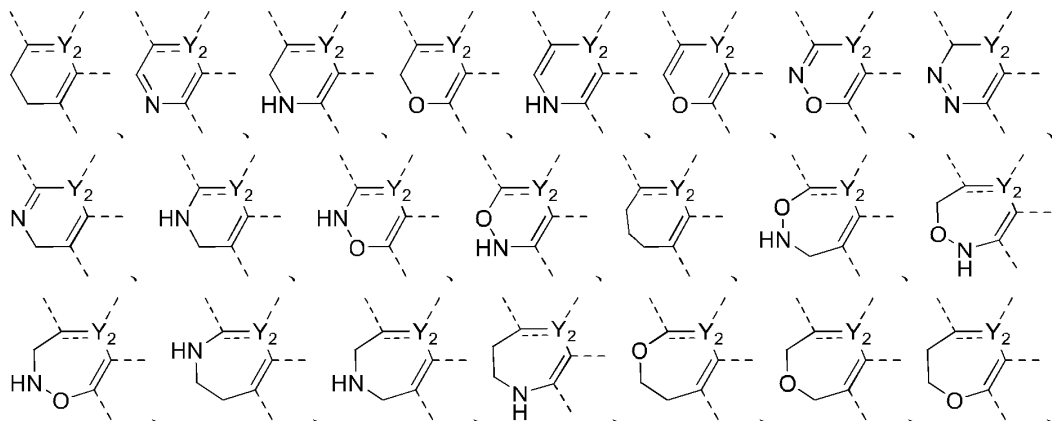
优选地，所述化合物具有式 II-8 的结构：

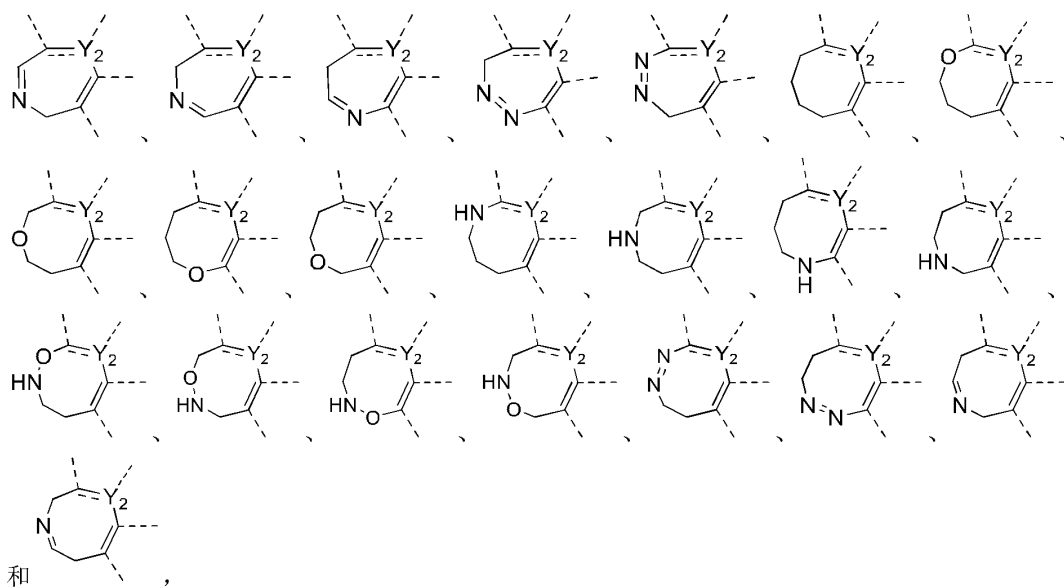


优选地， R_y 为氢。

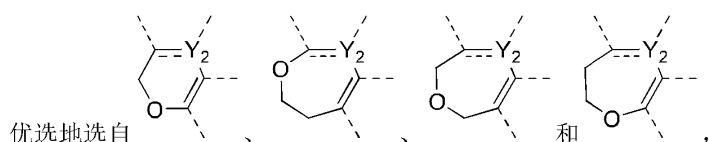


在一些上文所述的实施方案中，环 D 选自：

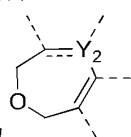




和

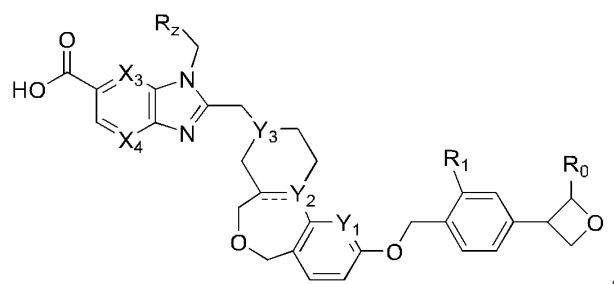


优选地选自



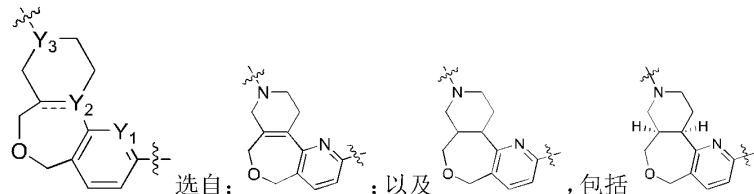
更优选为

在一些优选的实施方案中，所述化合物具有式 II-9 的结构：



(II-9)

在一些上文所述的实施方案中， Y_3 为 N。在一些上文所述的实施方案中， Y_1 为 N。

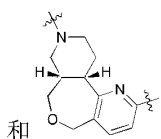


在一些此类实施方案中，

选自：

; 以及

,包括



和

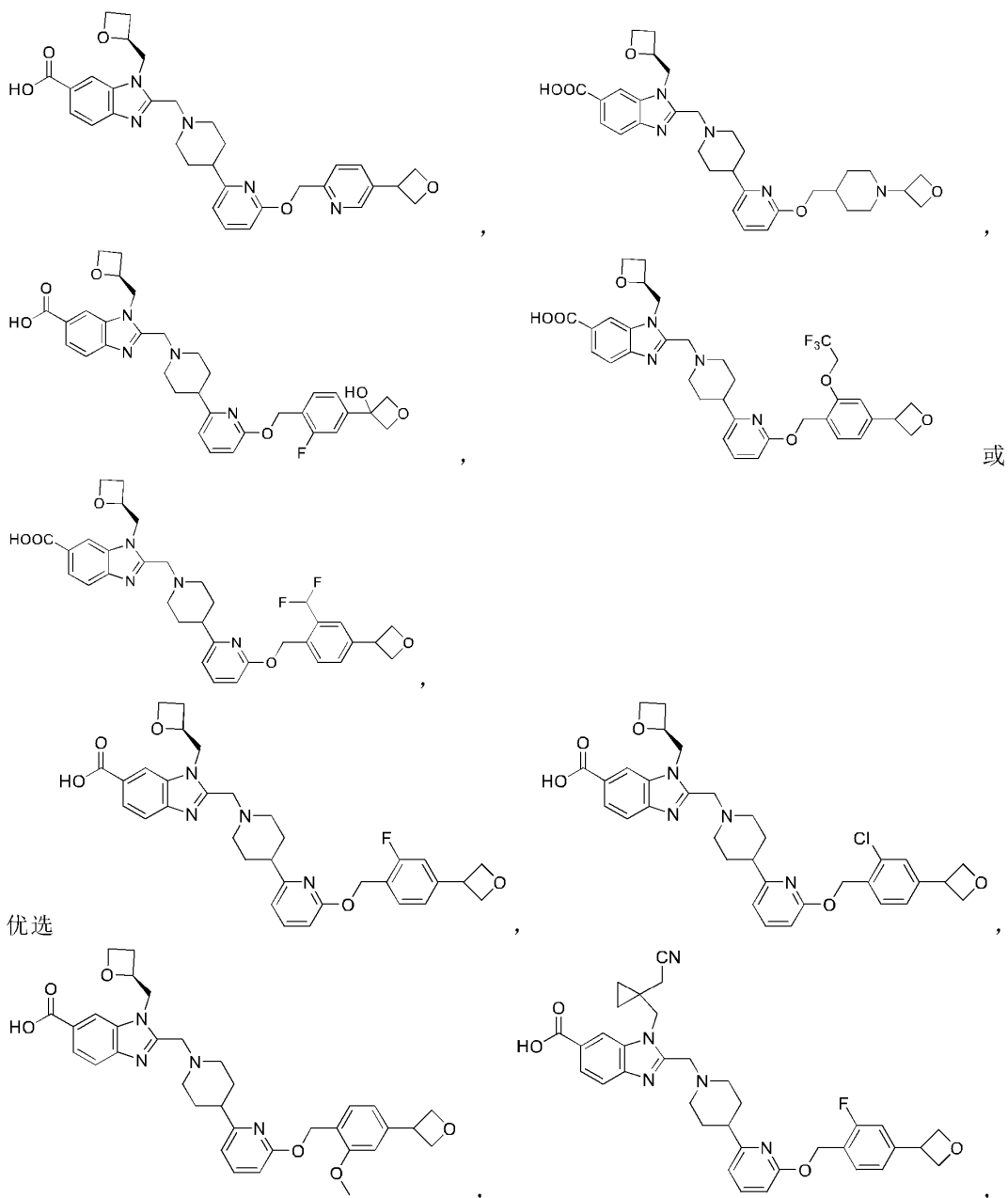
在一些上文所述的实施方案中，R_z选自具有 1 个 O 杂原子的未取代的 3~6 元杂环烷基（优选

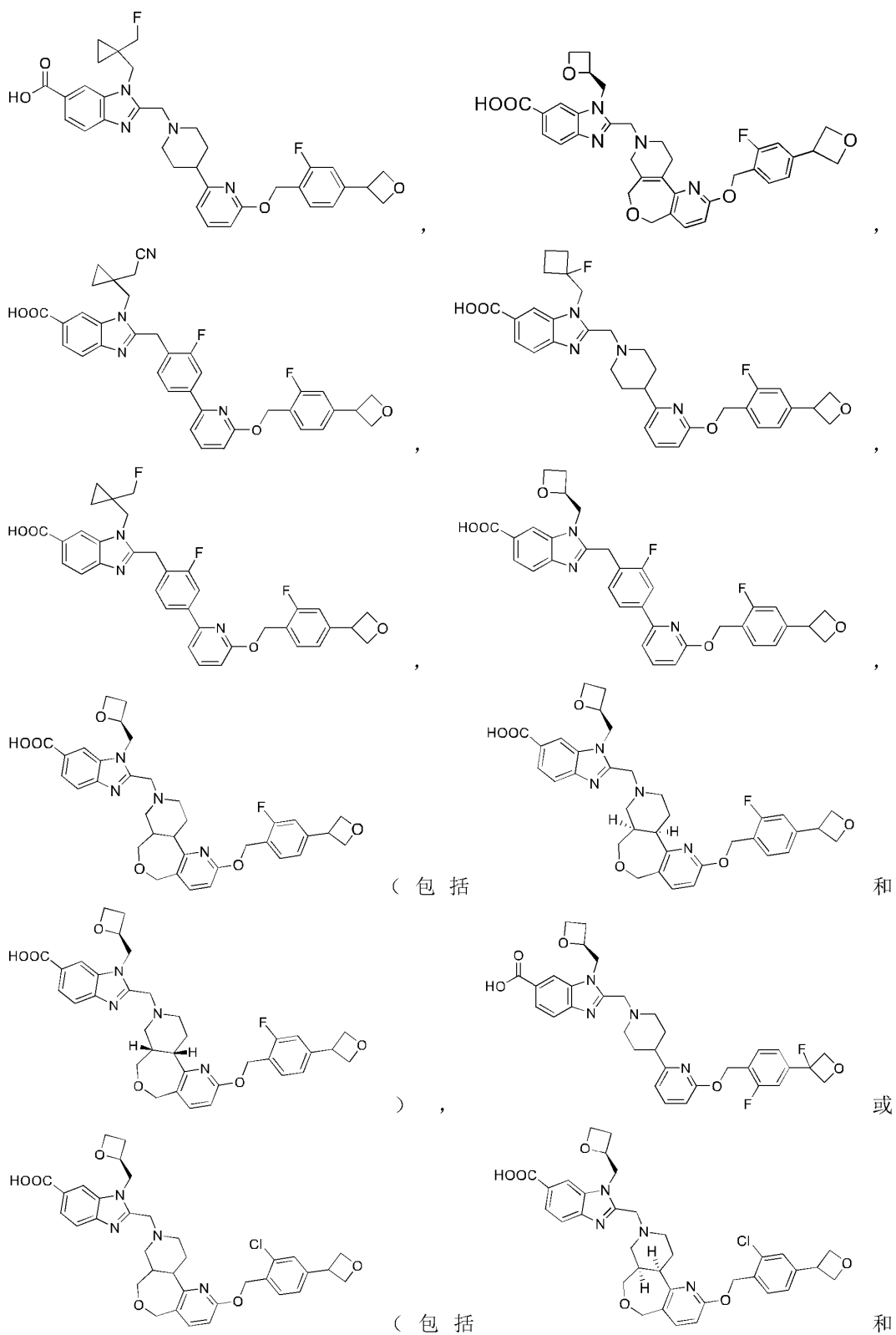
3~4 元杂环烷基), 优选  ;

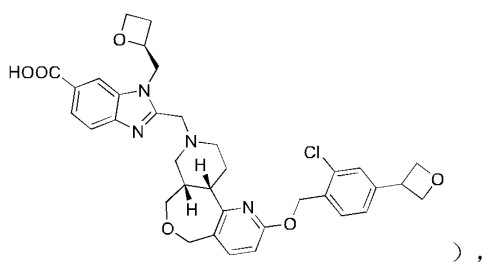
R₁ 为 F、Cl、CH₃O-、CH₃CH₂O-、CH₃CH₂CH₂O-或(CH₃)₂CH-O-, 优选 F 或 Cl; 以及
R₀ 为氢、F 或 Cl, 优选氢。

更优选地,  为  。

在一些实施方案中, 本公开提供上文所述的化合物, 其为:

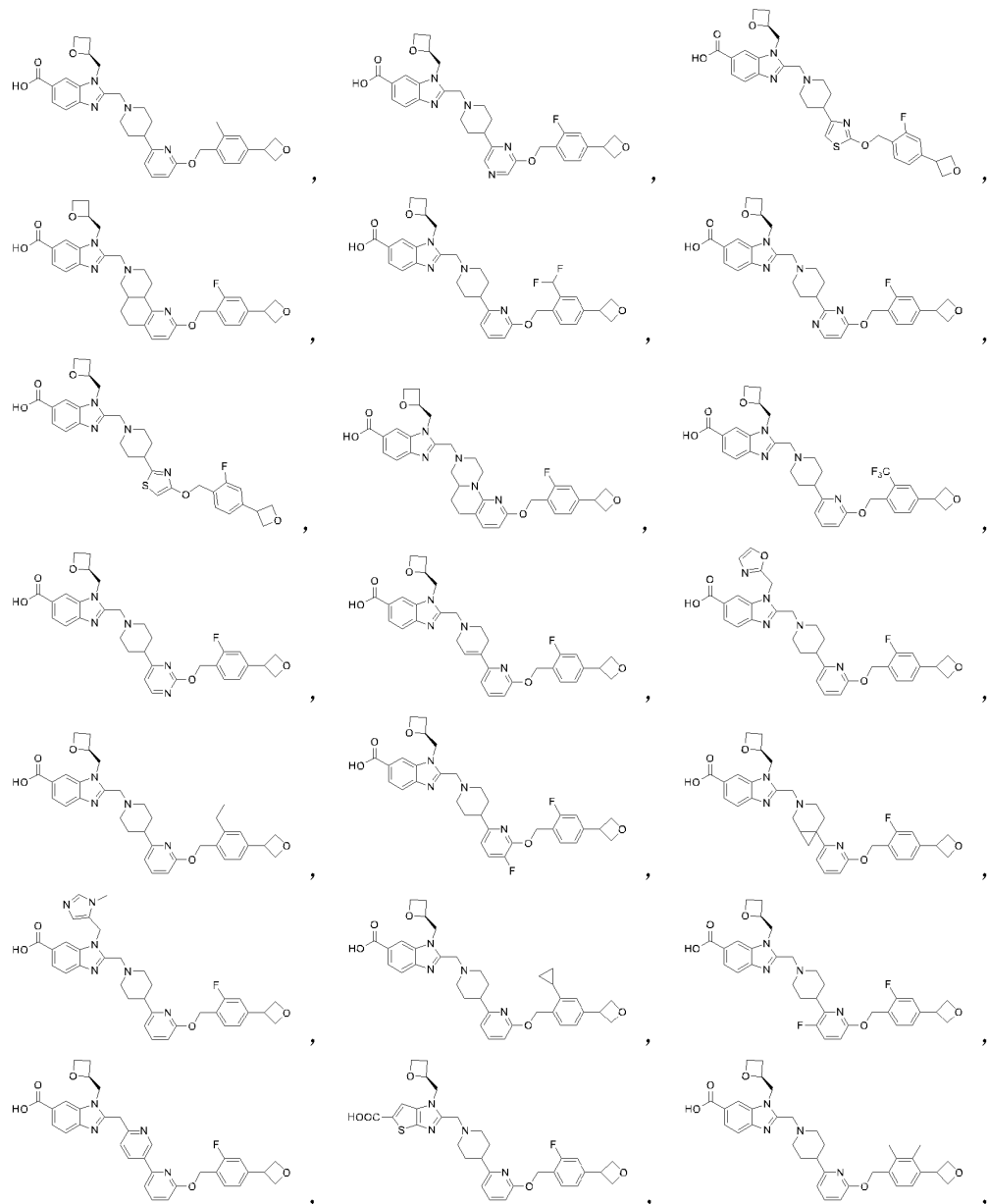


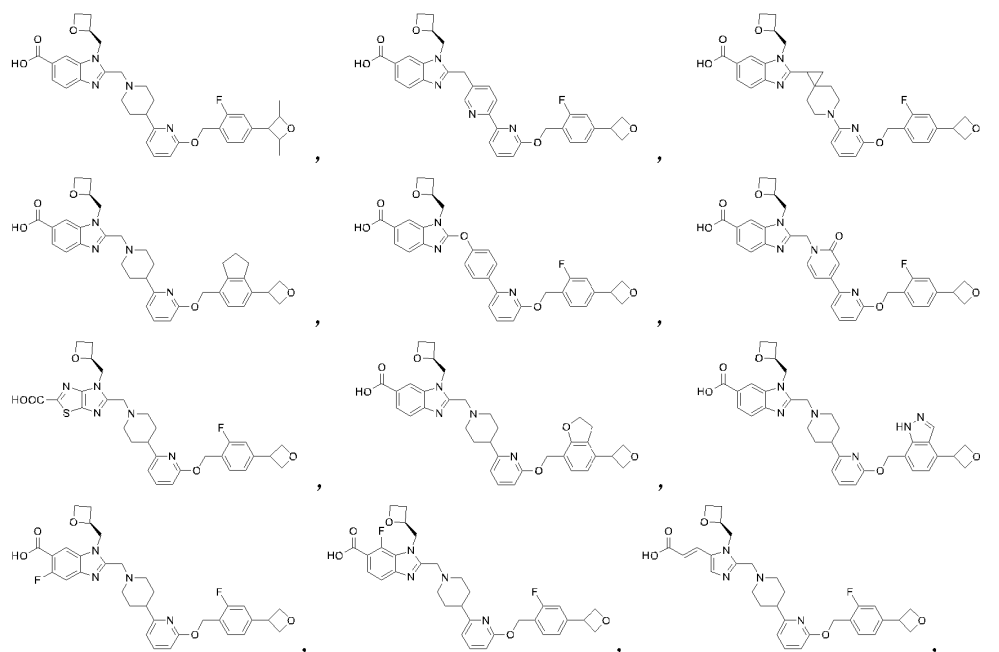




或者其药学上可接受的盐或立体异构体。

本公开还提供以下化合物：





或者其药学上可接受的盐或立体异构体。

本公开提供的化合物是 GLP-1 受体激动剂，其中一些优选的式 I 的化合物，特别是式 II 的化合物及其药学上可接受的盐具有优秀的 GLP-1 受体激动活性。这些 GLP-1 受体激动化合物能够治疗和/或预防 GLP-1 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症。

本公开提供的所述式 I 或式 II 的化合物及其药学上可接受的盐和立体异构体在治疗中可以单独使用或与至少一种其他治疗剂组合使用。

本公开还提供药物组合物，其含有如上文所述的式 I 或式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，以及一种或两种以上其他治疗活性成分。

本公开还提供药物组合物，其包含如上文所述的式 I 或式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

本公开还提供药物制剂，其含有如上文所述的式 I 或式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，以及一种或两种以上药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

可用于本公开的药物组合物或药物制剂的药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂可以是药物制剂领域中任何常规的载体、赋形剂和/或稀释剂。

本文所述的药学上可接受的盐包括酸加成盐及碱盐。

本文所述的药学上可接受的盐可呈非溶剂化及溶剂化形式存在。

本公开还提供如上文所述的式 I 或式 II 的化合物及其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于治疗 and/或预防代谢相关疾病或病症的药物中的用途。所述代谢相关疾病或病症包括 GLP-1 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症。

本公开还提供疾病或病症的治疗方法，所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如上文所述的式 I 或式 II 的化合物及其药学上可接受的盐或立体异构体，其中所述疾病或病症为 GLP-1 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症。

在一些实施方案中，所述 GLP-1 受体介导的疾病或病症是糖尿病。在一些实施方案中，糖尿病包括但不限于，I 型糖尿病(T1D)和/或 II 型糖尿病(T2DM)、特发性 T1D、早发性 T2DM、潜伏性自身免疫性糖尿病、青少年非典型性糖尿病、妊娠糖尿病。在一些实施方案中，所述 GLP-1 受体介导的疾病或病症是高血糖症、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良。在一些实施方案中，与 GLP-1 受体介导的疾病或病症相关的疾病或病症包括糖尿病肾病、糖尿病眼部并发症（糖尿病性视网膜病变、与

糖尿病相关的葡萄膜炎、糖尿病性白内障)、糖尿病足、糖尿病心血管并发症、糖尿病性脑血管病、糖尿病神经病变、肥胖症、高血压。

在一些实施方案中,所述 GLP-1 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症包括但不限于:糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病肾病、糖尿病神经疾病、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、肥胖症、血脂异常症和高胰岛素血症等。所述的糖尿病包括但不限于, T1D 和/或 T2DM、特发性 T1D、早发性 T2DM、潜伏性自身免疫性糖尿病、青少年非典型性糖尿病、妊娠糖尿病。

本公开还提供上述式 I 和式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备 GLP-1 受体激动剂相关药物中的用途。

在一些实施方案中,所述 GLP-1 受体激动剂相关药物是用于治疗 II 型糖尿病、I 型糖尿病和肥胖。

定义

本公开中,化合物是依据化学结构式命名的。如果用于表示同一化合物的化合物名称与化学结构式不符,则以化学结构式为准。

本公开中,除有另外说明,则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员通常理解的含义,然而为了更好地理解本公开,下面提供了部分术语的定义。当本公开所提供的术语的定义和解释与本领域技术人员通常理解的含义不同时,以本公开所提供的术语的定义和解释为准。

本公开提供的化合物及其药学上可接受的盐可以是以手性形态存在的,即 S 构型或 R 构型。本公开提供的化合物及其药学上可接受的盐可以是以非手性形态存在的。本公开所述的化合物,当以其中一种构型例举结构时,也表示公开了其另一种构型或非手性形式的结构。

本公开所述的化合物包括化合物的立体异构体。本公开所述的立体异构体是指当式 I 或式 II 的化合物存在不对称碳原子时,会产生对映异构体;当化合物存在碳碳双键或环状结构时,会产生顺反异构体;当化合物存在酮或肟时,会产生互变异构体。在一些实施方案中,本公开所述的立体异构体包括但不限于:对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物。

本公开的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)和(+)对映体、(R)和(S)对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本公开的范围之内。

除非另有说明,术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明,术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明,术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心,并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明,“(+)”表示右旋,“(-)”表示左旋,“(±)”表示外消旋。

除非另有说明,用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型,用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心为绝对构型,但是不确定具体为楔形实线键()还是楔形虚线键()。

可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开的某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如胺基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非

对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成胺基甲酸盐)。

本公开的术语“药学上可接受的”是指针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

本公开的术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐,由本公开的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本公开的化合物中含有相对酸性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的情性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本公开的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的情性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐以及有机酸盐,还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本公开的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本公开的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱性基团的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下,这样的盐的制备方法是:在水或有机溶剂或两者的混合物中,经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本公开的术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

本公开的术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。氧代取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代。除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

本公开的术语“任选地被取代”意指“被取代”和“未被取代”两种情形。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

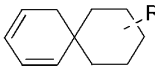
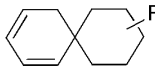
当一个连接基团的数量为 0 时,比如-(CRR)₀-,表示该连接基团为单键。

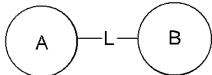
当一个取代基数量为 0 时,表示该取代基是不存在的,比如-A-(R)₀表示该结构实际上是-A。

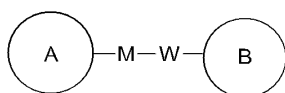
当一个取代基为空缺时,表示该取代基是不存在的,比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

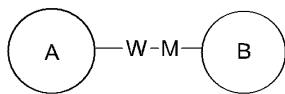
当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个或两个以上原子时,这种取代基可以与这个

环上的任意原子相键合,例如,结构单元  或  表示其取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,  中连接基团 L 为-M-W-,此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成



,也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定,当某一基团具有一个或多个可连接位点时,该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的,且可连接位点存在 H 原子时,则连接化学键时,该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。

所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键(—)、直形虚线键(---)、或波浪线(~~~~)表示。例如-OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连;

中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连;

中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连;

表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连,至少包括

这 4 种连接方式,即使-N-上画出了 H 原子,但是 仍包括 这种连接方式的基团,只是在连接 1 个化学键时,该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定,环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

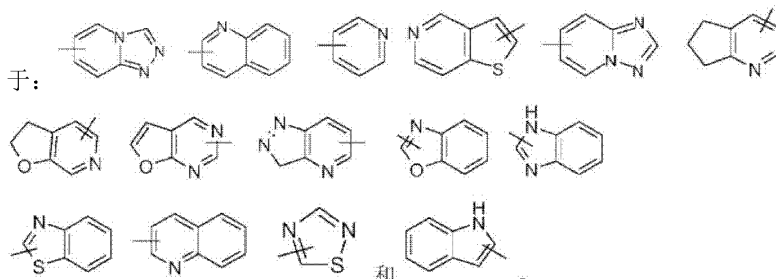
本公开中的术语“卤代”、“卤素”和“卤素原子”意指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。优选作为本公开的芳基的取代基的卤素原子是氟原子和氯原子。优选作为本公开的烷基的取代基的卤素原子是氟原子和氯原子。具有卤素原子作为取代基的 C₁₋₆ 烷基包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、五氟乙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯乙基、七氟丙基、3,3,3-三氟丙基、2,3-二氯丙基、1-氟-3-溴丙基、4-溴丁基、3,3,3,4,4-五氟丁基、4,4-二氯丁基、5-碘戊基、5,5-二氟戊基、6-氯己基和 6,6,6-三氟己基。

本公开中的术语“C₁₋₆ 烷基”是具有 1 至 6 个碳的直链或支链烷基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-甲基丙基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、4-甲基戊基和 2-乙基丁基。术语“C₁₋₃ 烷基”是具有 1 至 3 个碳的直链或支链烷基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基和异丙基。

本公开中的术语“C₁₋₆ 烷氧基”意指基团 C₁₋₆ 烷基-O-,包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、1-甲基丙氧基、正戊基氧基、异戊基氧基、2-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、正己基氧基、4-甲基戊基氧基和 2-乙基丁氧基。术语“C₁₋₃ 烷氧基”意指基团 C₁₋₃ 烷基-O-,包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。

本公开中的术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或耦合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为 6 至 10 元环,例如苯基和萘基,更优选苯基。所述芳基环可以耦合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,包括苯并 3-8 元环烷基、苯并 3-8 元杂环基,其中所述杂环基为含有 1-3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂环原子的杂环基;或者还包含含苯环的三元含氮稠环。

本公开的术语“杂芳基”或“杂芳基环”是指具有 5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其具有 1 至 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂环原子。杂芳基优选为 5 至 10 元，更优选为 5 元或 6 元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基或噻唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中连接至母体结构的环为杂芳基环，包括但不限于



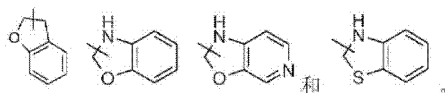
杂芳基可以是任选取代的或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环基烷氧基、环烷硫基、杂环基烷硫基、羧基或羧酸酯基的基团。

除非另有规定，本公开中的术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用。术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括 N-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基(包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基(包括 N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基(包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和 4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基(3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基(包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基(包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基(包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基(包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基(包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

本公开的术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。

本公开中的术语“3~8 元杂环基”意指具有 3 至 8 个环原子的非芳族环状基团，其包含 1 个或多个独立地选自 N、O 和 S 的杂环原子，并且其可以是完全饱和的(即，3~8 元杂环烷基)或部分不饱和的。杂环可以是 3 至 8 元的单环、二环或螺环。实例包括但不限于，氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、硫杂环己烷基、氧杂环己烷基、硫杂氧杂环己烷基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、四氢二氢吡啶基、奎宁环基、氮杂茛菪基等。所述杂环基在一些实施方中具有 3 至 6 个环原子(即，3~6 元杂环基)，或者在另一些实施方案中具有 5 至 8 个环原子(即，5~8 元杂环基)。3~6 元杂环烷基意指完全饱和的 3~6 元杂环基，其可以具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。实例包括但不限于，氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、硫杂环己烷基、氧杂环己烷基、硫杂氧杂环己烷基。

所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中连接至母体结构的环为杂环基，其

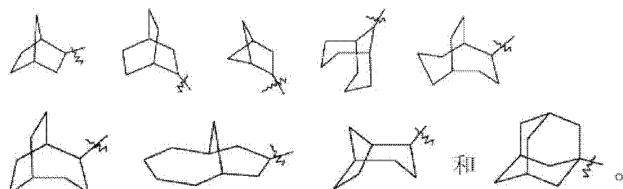


非限制性实例包括：

本公开的术语“C₃₋₈ 环烷基”意指从具有 3 至 8 个碳的环状饱和脂族烃除去任何单个氢原子得到的一价基团，即，3 至 8 个碳的环烷基。实例包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环

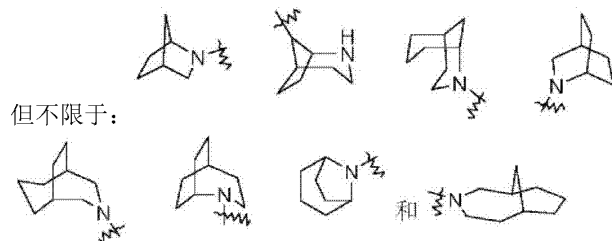
庚基和环辛基。当两个基团一起形成 C_{3-8} 环烷环时，得到的基团可以是二价的，例如环丙烷-1,1-二基、环丁烷-1,1-二基、环戊烷-1,1-二基、环己烷-1,1-二基、环庚烷-1,1-二基和环辛烷-1,1-二基。在一些实施例中，所述环烷基具有 3 至 6 个环原子（即， C_{3-6} 环烷基）。

本公开的术语“桥环”指 5 至 20 元的全碳多环基团，其中任意两个环共用两个不直接连接的碳原子，所述桥环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。桥环优选为 6 至 14 元，例如 6 至 10 元，更优选为 7 至 10 元的。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环包括但不限于：



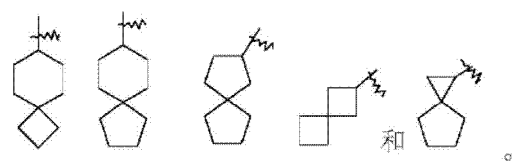
桥环中的碳原子可任选地被 O、S、N 的杂原子替代，即也包括“桥杂环”。

本公开的术语“桥杂环”指 5 至 14 元的多环杂环基团，任意两个环共用两个不直接连接的原子，所述桥杂环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。桥杂环优选为 6 至 14 元，例如 6 至 10 元，更优选为 7 至 10 元的。根据组成环的数目，桥杂环可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环桥杂环，更优选为双环或三环桥杂环。桥杂环包括



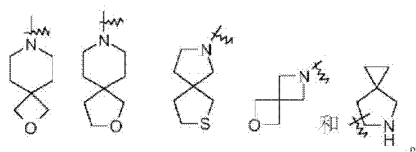
但不限于：

本公开的术语“螺环”指 5 至 20 元的多环基团，其中单环之间共用一个碳原子(称螺原子)，所述螺环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。螺环优选为 6 至 14 元，例如 6 至 10 元，更优选为 7 至 10 元的。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。其包括但不限于：



螺环中的碳原子可任选地被 O、S、N 的杂原子替代，即也包括“螺杂环”。

本公开的术语“螺杂环”指 5 至 20 元的多环杂环基团，其中单环之间共用一个原子(称螺原子)，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。螺杂环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。螺杂环优选为 6 至 14 元，例如 6 至 10 元，更优选为 7 至 10 元的。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。其包括但不限于：

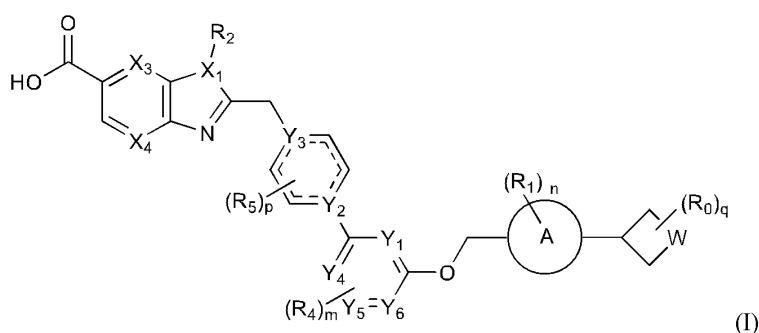


本公开的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方案、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方案以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式。优选的实施方案包括但不限于本公开的实施例。

本公开所述的化合物是依据化学结构式命名的。如果表示同一化合物的化合物命名与化学结构式不符,则以化学结构式为准。

本公开还提供以下实施方案：

实施方案 1: 式 I 的化合物



及其药学上可接受的盐, 其中

——表示单键或双键:

W 选自 O、N 或 NH:

X_1 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CH、N 或 C;

Y₁ 选自 CH 或 N:

Y₂选自CH、N或C;

Y₃选自CH、N或C;

Y_4 、 Y_5 、 Y_6 分别独立地选自CH或N, 且 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 不同时为N;

环 A 选自苯环、噻吩或吡啶:

R₁ 独立地选自氢、氧代、卤素、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环基、-CO-C₁₋₃ 烷基、-CO-C₃₋₆ 环烷基、-CO-NH-C₁₋₃ 烷基、其中 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基可任选独立地被卤素、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环基取代 1~3 次；

R₂ 选自 R_z、-O-R_z、-S-R_z、C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-R_z、-C₀₋₃ 亚烷基-氨基-R_z、-C₀₋₃ 亚烷基-羰基-R_z、-C₀₋₃ 亚烷基-酰氨基-R_z、-C₀₋₃ 亚烷基-磺酰基-R_z、-C₀₋₃ 亚烷基-磷酰基-R_z、-C₀₋₃ 亚烷基-磺酰氨基-R_z，其中所述 R₂ 中的烷基、氨基、酰氨基、磺酰基、磺酰氨基、磷酰基在化合价允许的条件下可任选地由卤素取代 1-3 次或由 R_w 取代 1 次；

R₄ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氰基、羧基、氨基、酰氨基、磺酰基、磺酰氨基；

R₅ 独立地选自氢、卤素、羟基、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基，其中所述 R₅ 中的烷基、烷氧基、环烷基在化合价允许的条件下可任选地由卤素、羟基、-NR₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基取代 1~3 次；

R₀ 独立地选自氢、卤素、羟基、氧代、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环基、苯基、5~6 元杂芳基，其中 R₀ 中的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、苯基、杂芳基在化合价允许的条件下可任选地由卤素、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基取代 1~3 次；

n 是选自 0、1、2、3 或 4 的整数；

m 是选自 0、1 或 2 的整数；

p 是选自 0、1、2 或 3 的整数；

q 是选自 0、1、2、3 或 4 的整数；

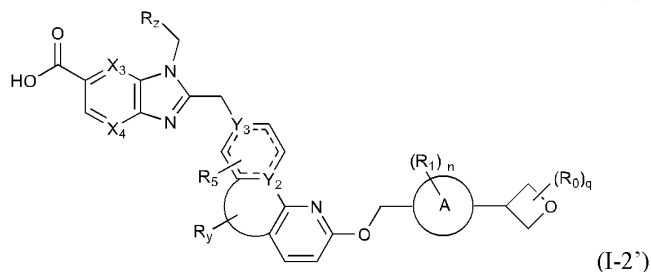
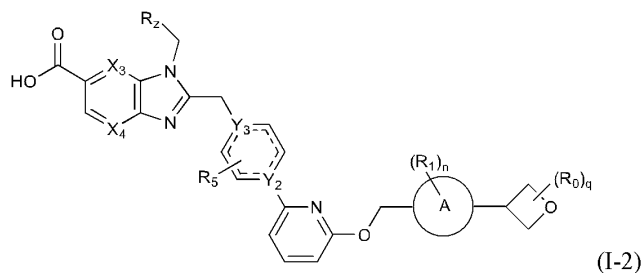
当 p 大于等于 2 时，任意两个 R₅ 可进一步与环 C 环化成 6~10 元螺环或桥环，所形成的螺环和桥环在化合价允许的条件下可任选由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、卤素、氰基、C₁₋₃ 烷氧基取代 1~3 次；

当 m 不为 0 且 p 不为 0 时，任意 R₄ 和任意 R₅ 可进一步环化成 5~8 元环，所形成的环在化合价允许的条件下可任选地由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、卤素、氰基、氧代、C₁₋₃ 烷氧基取代 1~3 次；

R_w 独立地选自 CN、-CH₂CN、C₁₋₃ 烷基、OH、C₁₋₃ 烷氧基、酰氨基、磺酰基、磺酰氨基、NH₂、-NH-C₁₋₃ 烷基，其中所述 R_w 中的烷基在化合价允许的条件下可任选地由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、卤素、氰基、氧代、C₁₋₃ 烷氧基取代 1~3 次；

R_z 独立地选自氢、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环基、芳基、5~6 元杂芳基，其中 R_z 在化合价允许的条件下可任选地由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、卤素、氰基、氧代、C₁₋₃ 烷氧基、3~6 元杂环基取代 1~3 次。

实施方案 2：根据实施方案 1 所述的化合物，该化合物为式 I-2 或式 I-2' 的化合物，



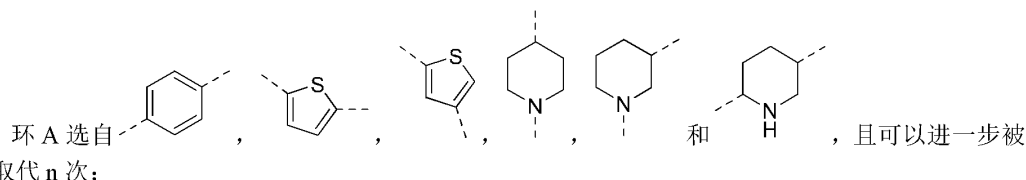
及其药学上可接受的盐，其中

-----表示单键或双键；

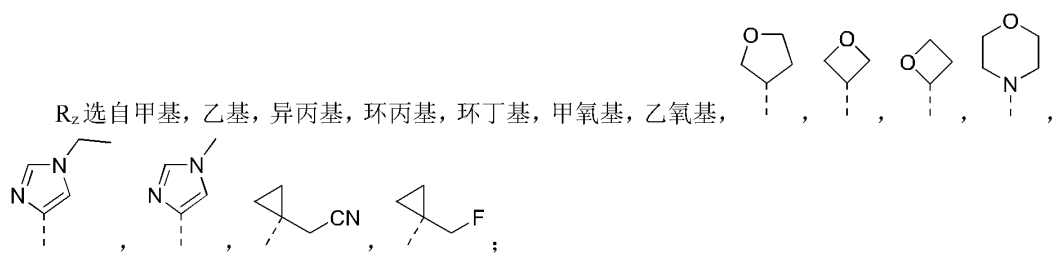
X₃、X₄ 分别独立地选自 CH 或 N；

Y₂ 选自 CH、N 或 C；

Y₃ 选自 CH 或 N；



R₁ 独立地选自氢、氧代、卤素、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环基、-CO-C₁₋₃ 烷基、-CO-C₃₋₆ 环烷基、-CO-NH-C₁₋₃ 烷基，其中 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基可任选独立地被卤素、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环基取代 1~3 次；



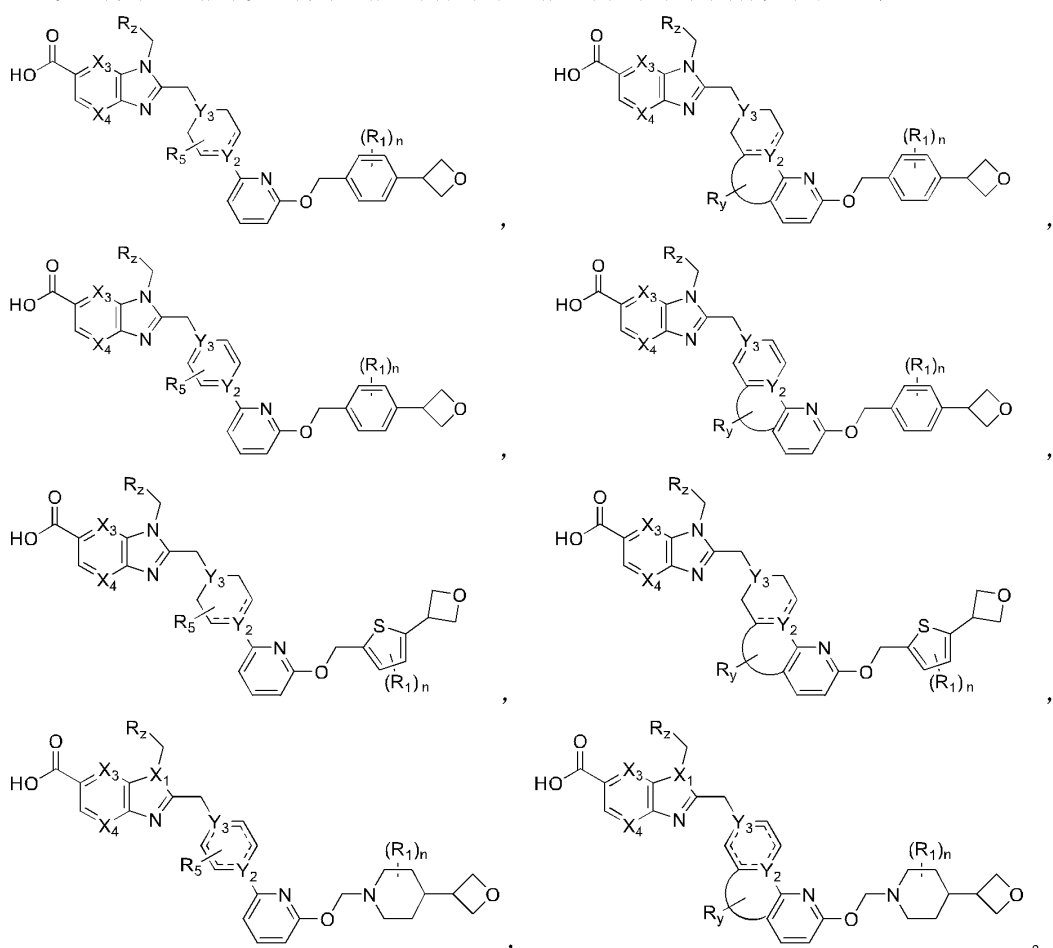
R_5 独立地选自氢、卤素、羟基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 环烷基, 其中所述 R_5 中的烷基、烷氧基、环烷基在化合价允许的条件下可任选地由卤素、羟基、 $-NR_2$ 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 环烷基取代 1~3 次;

n 是选自 0、1 或 2 的整数;

R_y 独立地选自氢、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷氧基、氰基、羟基、氨基、羧基、酰氨基、磺酰基、磺酰胺基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环基和苯基, 其中所述 R_y 中烷基、烷氧基、环烷基、杂环基在化合价允许的条件下可任选地用卤素取代 1~3 次。

实施方案 3: 根据实施方案 1 所述的化合物, 当 o 不为 0 且 p 不为 0 时, 任意相邻的 R_4 和 R_5 可进一步环化为 5~8 元环; 所述的 5~8 元环包括 C_{5-6} 碳环、5~8 元杂环、苯环、5~8 元杂芳环, 形成的环在化合物允许的条件下可任选地由烷基、卤代烷基、卤素、氰基、烷氧基取代 1~3 次。

实施方案 4: 根据实施方案 1 所述的化合物, 所述的 I 化合物具有以下子通式:



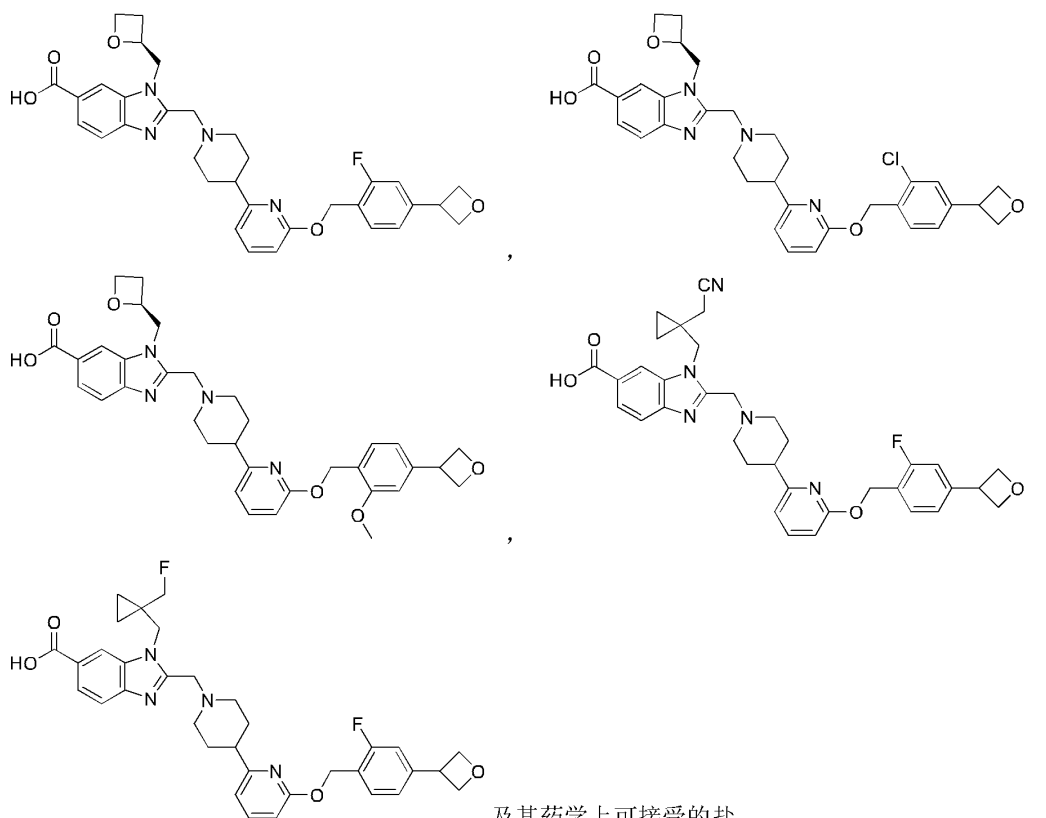
实施方案 5: 根据实施方案 1 所述的化合物, 所述的 n 选自 1、2 或 3; 和/或, 所述的 p 选自 0、

1 或 2。

实施方案 6: 根据实施方案 1 所述的化合物, 所述的 R_1 可进一步独立地选自 F、Cl、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O$ -环丙基、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CO$ -环丙基、 $-COCH_2F$ 、 $-COCHF_2$ 、 $-CO-CH(CH_3)_2$ 、 $-CO-CH_2CH_3$ 。

实施方案 7: 根据实施方案 1 所述的化合物, 所述的 R_5 可进一步选自 F、Cl、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 NH_2 、OH、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 CF_3 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、异丙基、环丙基、氟代环丙基。

实施方案 8: 根据实施方案 1 所述的化合物, 所述的化合物可为:



实施方案 9: 药物组合物, 其包含实施方案 1~8 中任一所述的化合物及其药学上可接受的盐及药学上可接受的药用载体。

实施方案 10: 根据实施方案 1~8 中任一所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 GLP-1 受体介导的疾病或相关疾病的药物中的应用。

实施方案 11: 用于预防和/或治疗 GLP-1 受体介导的疾病和相关疾病的方法, 包括向个体施用治疗有效量的如实施方案 1~8 中任一所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述 GLP-1 受体介导的疾病和相关疾病包括但不限于, 防糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病肾病、糖尿病神经疾病、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、肥胖症、血脂异常症、高胰岛素血症。

有益效果

本公开的化合物是 GLP-1 受体激动剂。本公开的优选化合物 (例如式 II 的化合物) 具有优秀的 GLP-1 受体激动活性, 良好的肠道吸收, 和/或优良的安全性和/或药代动力学性质 (例如代谢稳定性、血浆结合率、 C_{max} 、半衰期和口服生物利用度)。例如, 一些上述式 II 的化合物相对于一些现有技

术化合物具有改善的 GLP-1 受体激动活性（例如更低的 EC_{50} ），和/或相对于一些现有技术的化合物具有更高的体内和/或体外安全性和/或改善的药代动力学性质（例如代谢稳定性、 C_{max} 、半衰期和/或口服生物利用度）。

实施例

下面结合具体实施例对本公开作进一步的详细说明，但提供这些实施例并非意图限制本发明的范围。本公开实施例中未注明具体条件的实验方法，通常为常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件；未注明来源的试剂，通常为通过商业途径可购得的常规试剂。

化合物鉴定与表征

本公开的 1H NMR 谱是用 Bruker 仪器(400 MHz)测定而得，化学位移用 ppm 表示。使用四甲基硅烷内标准(0.00ppm)。 1H NMR 的表示方法：s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，m=多重峰，br=变宽的，dd=双重峰的双重峰，dt=三重峰的双重峰。若提供偶合常数时，其单位为 Hz。

本公开的质谱是用 LC/MS 仪测定得到，离子化方式可为 ESI 或 APCI。

制备实施例

制备过程中所用中间体反应物料是参考 WO2018109607A1 所述的制备方法制得的。

SFC 方法

系统：Waters SFC 150

柱：Dr.maish Reprosil Chiral-MIC(DAICELCHIRALPAK®IC)

柱大小：250*25 mm 10 m

流动相 A 为超临界 CO_2 ，流动相 B 为 MeOH ($\pm 0.1\%$ 7.0mol/l 氨水于 MeOH 中)，A:B=50:50

波长：214nm

流速：120ml/min

柱温：常温

背压：100bar

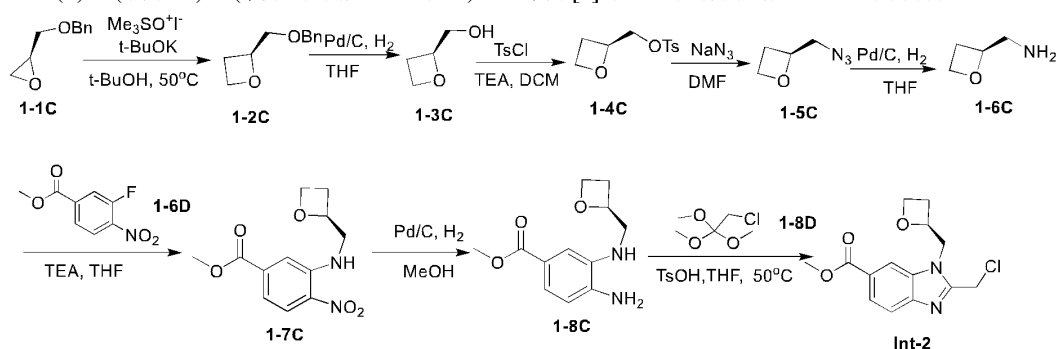
注射量：4mL

循环时间：10min

样品制备方法：将样品溶解在约 20 mL MeOH 中。

中间体制备例

(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯 (Int-2) 的制备：



(1) 化合物 1-2C 的制备

在 $60^\circ C$ 氩气气氛下，向 $t-BuOK$ (170 g, 1520 mmol, 2.5eq) 在 $t-BuOH$ (500 mL) 中的搅拌溶液分批加入 $Me_3SO^+I^-$ (335 g, 1520 mmol, 2.5eq)，30 分钟后向上述混合物中滴加 (S)-2-((苄氧基)甲基)

环氧乙烷 (1-1C) (100 g, 610 mmol, 1.00eq)。将所得混合物在 60°C 下再搅拌 13 小时。将混合物冷却至室温, 然后过滤, 滤饼用 EtOAc (3×200 mL) 洗涤。合并的有机层用盐水 (200 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 PE/EtOAc (10:1) 洗脱, 得到 (S)-2-((苄氧基)甲基)氧杂环丁烷 (1-2C) (50.0 g, 46% 收率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 – 7.26 (m, 5H), 5.04 – 4.90 (m, 1H), 4.73 – 4.50 (m, 4H), 3.64 (qd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 2H), 2.72 – 2.45 (m, 2H)。

(2) 化合物 1-3C 的制备

将化合物 1-2C (50 g, 280.9 mmol, 1.0eq) 和 Pd/C (20 g, 湿) 在 THF (200 mL) 中的溶液在 H₂ (4 MPa) 下在 50°C 搅拌 16 小时。将混合物冷却至室温, 然后过滤, 用 THF (100 mL) 洗涤滤饼。滤液减压浓缩得到 (S)-氧杂环丁烷-2-基甲醇 (1-3C) (28 g, 粗产物), 其直接用于下一步骤。

(3) 化合物 1-4C 的制备

在 25°C 下, 向化合物 1-3C (28 g, 317.8 mmol, 1 eq) 的 THF (200 mL) 溶液中加入 TsCl (66.6 g, 349.6 mmol, 1.1 eq) 和 TEA (48.2 g, 476.7 mmol, 1.5 eq)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。用 H₂O (100 mL) 稀释混合物, 用 DCM (100 mL×3) 萃取。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其通过柱色谱法在硅胶上纯化, 用 (EA/PE=0-10%) 洗脱, 得到 (S)-氧杂环丁烷-2-基甲基 4-甲基苯磺酸酯 (1-4C) (56g, 72.7% 收率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 0.6 Hz, 2H), 5.00 – 4.83 (m, 1H), 4.68 – 4.38 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)。

(4) 化合物 1-5C 的制备

向化合物 1-4C (56 g, 231 mmol, 1 eq) 的 DMF (200 mL) 溶液中加入 NaN₃ (22.5 g, 346.7 mmol, 1.5 eq)。将混合物在 60°C 下搅拌 12 小时。用 H₂O (100 mL) 稀释混合物, 用 EtOAc (100 mL×3) 萃取。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 (S)-2-(叠氮甲基)氧杂环丁烷 (1-5C) (20g, 粗产物), 其直接用于下一步骤。

(5) 化合物 1-6C 的制备

将化合物 1-5C (20 g, 粗产物) 和 Pd/C (8 g) 的 THF (100 mL) 溶液在 H₂ (15Psi) 下于 25°C 搅拌 16 小时。过滤所得混合物, 用 THF (3×100 mL) 洗涤滤饼。滤液直接浓缩得到 (S)-氧杂环丁烷-2-基甲胺 (1-6C) (3.8g, 粗品)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 4.60 (dq, *J* = 6.5, 5.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 2.67 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.38 (ddt, *J* = 10.8, 9.0, 7.0 Hz, 2H)。

(6) 化合物 1-7C 的制备

在 25°C 下, 向化合物 1-6C (3.8 g, 43.6 mmol, 1 eq) 的 THF (80 mL) 溶液中加入 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (1-6D) (8.69 g, 43.6 mmol, 1.0 eq) 和 TEA (8.83 g, 87.2 mmol, 2 eq)。将混合物在 40°C 下搅拌 6 小时。浓缩混合物, 得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 (EtOAc / 石油醚 = 0-80%) 洗脱, 得到 (S)-4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)胺基)苯甲酸甲酯 (1-7C) (6.2g, 53.4% 收率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.36 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 5.16 (tt, *J* = 7.4, 4.5 Hz, 1H), 4.81 – 4.55 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 – 3.55 (m, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 1H)。

(7) 化合物 1-8C 的制备

将化合物 1-7C (6.2 g, 23.3 mmol, 1.0 eq) 和 Pd/C (1.0 g, 湿) 的 MeOH (100 mL) 溶液在 25°C 下在 H₂ (1atm) 下搅拌 12 小时。过滤混合物, 滤饼用 MeOH (3×20 mL) 洗涤。将滤液直接浓缩, 得到 (S)-4-胺基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)胺基)苯甲酸甲酯 (1-8C) (5.2g, 94.5% 收率)。

LCMS: r.t. = 1.201 min, [M+1]⁺ = 237.1, 纯度: 89.7%。

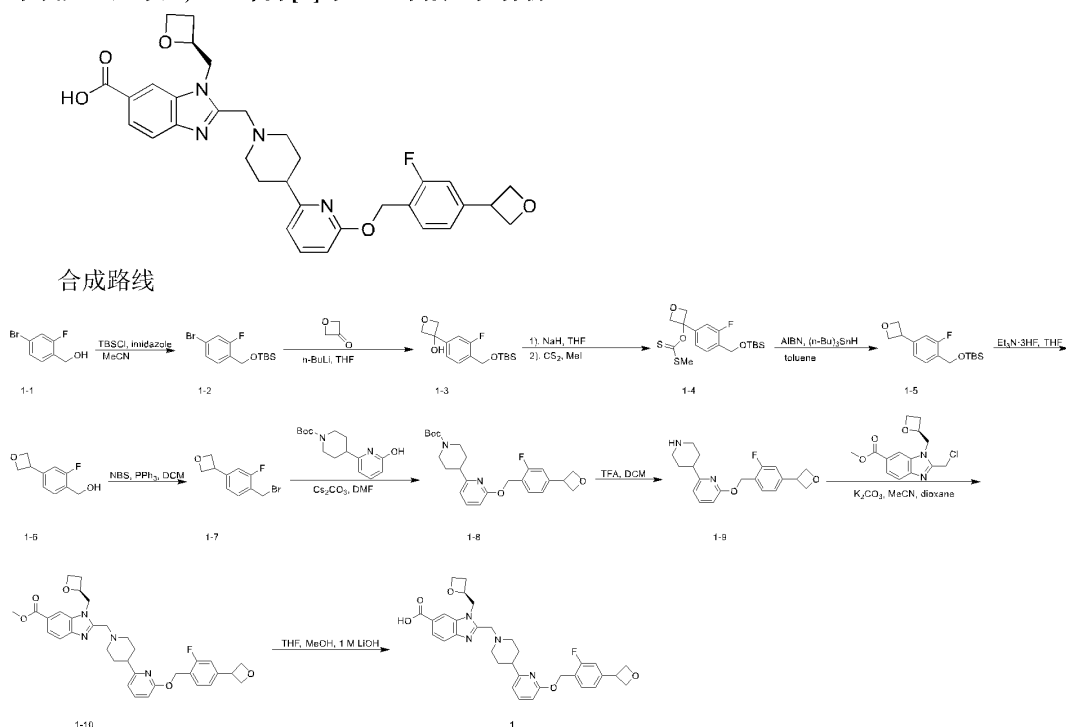
(8) 化合物 Int-2 的制备

向化合物 1-8C (1.0 g, 4.23 mmol, 1 eq) 的 THF (20 mL) 溶液中加入 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷 (1-8D) (0.98g, 6.35 mmol, 1.5 eq) 和 TsOH·H₂O (0.08 g, 0.423 mmol, 0.1 eq)。将混合物在 50°C 下搅拌 8 小时。用饱和碳酸氢钠溶液稀释混合物。NaHCO₃ (20 mL) 并用 EtOAc (10 mL×3) 萃取。合并的有机

层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用(EtOAc /石油醚= 0-80%)洗脱, 得到(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(Int-2) (1.1g, 88% 收率)。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.21 (ddd, $J = 9.6, 7.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.69 – 4.45 (m, 3H), 4.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.76 (dtd, $J = 11.5, 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.42 (ddt, $J = 11.5, 9.2, 7.3$ Hz, 1H)。

实施例 1: (S)-2-((4-(6-((2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 1)



制备方法

化合物 1-2: 向 1-1 (20.0 g, 98.0 mmol) 在 MeCN (500 mL) 中的溶液中加入咪唑 (10.0 g, 147.0 mmol), 然后加入 TBSCl (16.3 g, 107.8 mmol)。将混合物在室温搅拌 5 小时。加入 H_2O (500 mL), 反应溶液用 EtOAc (3×500 mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (500 mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 快速色谱 (SiO_2 , 己烷) 得到 31g 化合物 1-2。收率: 99.6%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

化合物 1-3: 在 N_2 、于 -78°C 下, 向 1-2 (20.0 g, 62.8 mmol) 在无水 THF (200 mL) 中的溶液中加入 N-BuLi (2.5M 的 THF 溶液, 27.6 mL, 69.1 mmol)。在该温度下搅拌混合物 0.5 小时, 然后加入氧杂环丁烷-3-酮 (4.5 g, 62.8 mmol)。然后在 N_2 气氛下, 将混合物于室温搅拌 2.5 小时。用水 (100 mL) 猝灭反应溶液, 用 EtOAc (3×100 mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。快速色谱法 (SiO_2 , 25% EtOAc-己烷) 得到 14g 化合物 1-3。收率: 71.0%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.69 – 4.53 (m, 6H), 0.81 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

化合物 1-4: 在 0°C 下, 向 1-3 (14.0 g, 44.8 mmol) 在无水 THF (200 mL) 中的溶液内加入 NaH (3.6 g, 89.7 mmol), 在室温搅拌混合物 2 小时, 然后在 0°C 和 N_2 下, 加入 CS_2 (3.6 g, 44.8 mmol) 和 MeI (6.4 g, 44.8 mmol)。然后在 N_2 中于 0°C 搅拌混合物 0.5 小时。用饱和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) 猝灭反应溶液, 用 EtOAc (3×200 mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (200 mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩,

得到 14g 化合物 1-4。产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

化合物 1-5: 向 1-4 (14.0 g, 44.8 mmol) 在甲苯 (200 mL) 中的溶液中加入 (n-Bu)₃SnH (26.2 g, 89.7 mmol), 然后加入 AIBN (736 mg, 4.4 mmol)。在 N₂ 气氛下, 在 125°C 下搅拌混合物 0.5 小时。浓缩反应溶液, 快速色谱法 (SiO₂, 20% EtOAc-己烷) 纯化, 得到 8g 化合物 1-5。两步产率: 60.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 4.91 (dd, *J* = 8.3, 5.9 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.59 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

化合物 1-6: 向 1-5 (8.0 g, 43.0 mmol) 的 THF (200 mL) 溶液中加入 Et₃N·HF₃ (13.9 g, 86.0 mmol)。在 N₂ 气氛下, 将反应溶液于室温搅拌 16 小时。浓缩反应溶液, 快速色谱法 (SiO₂, EtOAc-己烷) 纯化, 得到 5g 化合物 1-6。产率: 99.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.22 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 2H), 4.59 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.30 – 4.18 (m, 1H)。

化合物 1-7: 向 1-6 (4.8 g, 26.3 mmol) 的 DCM (100 mL) 溶液中加入 NBS (5.2 g, 29.0 mmol), 然后在 0°C 下加入 PPh₃ (7.7 g, 29.0 mmol)。在 N₂ 气氛下, 将混合物于室温搅拌 5 小时。加入 H₂O (100 mL), 用 DCM (3×100 mL) 萃取反应溶液。合并的有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。快速色谱法 (SiO₂, EtOAc-己烷) 纯化得到 2g 化合物 1-7。产率: 30.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 4.92 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.34 – 4.20 (m, 1H)。

化合物 1-8: 将化合物 1-7 (600 mg, 2.45 mmol) 和 4-(6-羟基吡啶-2-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (684 mg, 2.45 mmol) 加入到溶剂 DMF (50 mL) 中。然后加入 Cs₂CO₃ (2.4 g, 7.37 mmol)。将反应溶液在室温搅拌 16 小时。加入 H₂O (50 mL), 反应溶液用 EtOAc (3×50 mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (50 mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。快速色谱法 (SiO₂, EtOAc-己烷) 纯化得到 500 mg 化合物 1-8。产率: 45.9%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.14 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.85 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.57-1.61 (m, 3H), 1.42 (s, 9H)。/ LC-MS (ESI) *m/z*: 443.2 [M⁺H]⁺。

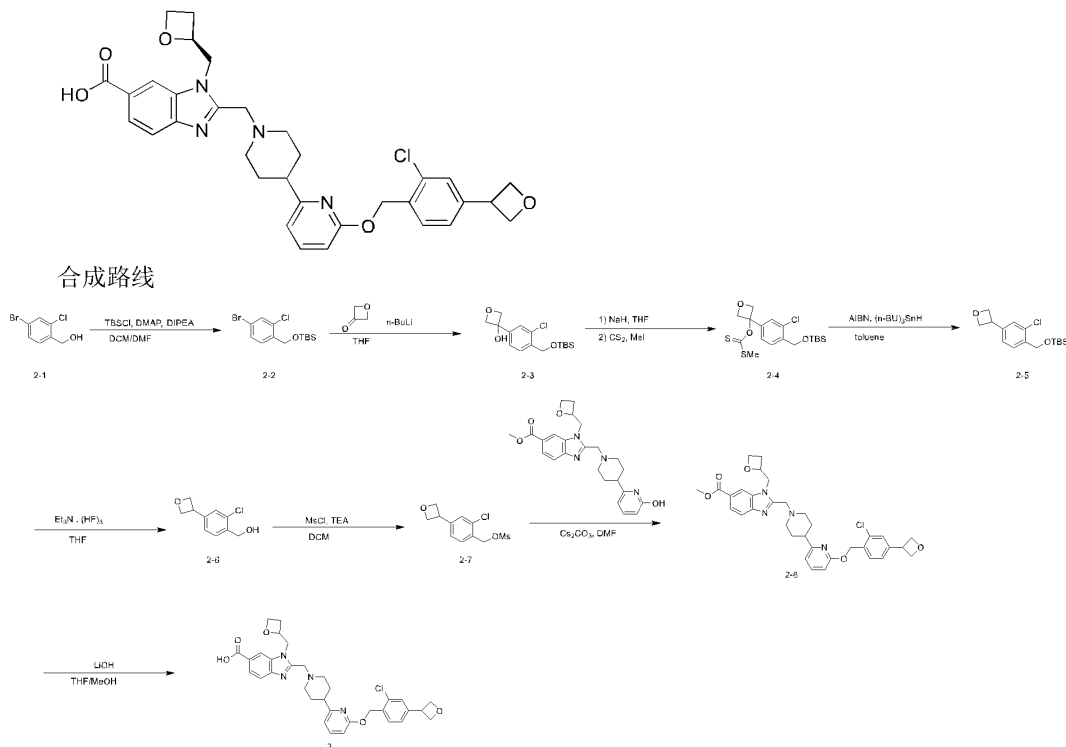
化合物 1-9: 向 1-8 (210 mg, 0.49 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 TFA (10 mL)。将反应溶液在室温搅拌 3 小时, 浓缩反应溶液, 得到 250 mg 化合物 1-9。LC-MS: MC20-1128-086C (ESI) *m/z*: 343.1 [M⁺H]⁺。

化合物 1-10: 将化合物 1-9 (200 mg, 0.58 mmol) 和 (S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (172 mg, 0.58 mmol) 加入到溶剂二噁烷 (20 mL) 和 MeCN (12 mL) 中, 然后加入 K₂CO₃ (162 mg, 1.16 mmol)。将反应溶液在 65°C 搅拌 3 小时。加入 H₂O (20 mL), 反应溶液用 EtOAc (3×20 mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (20 mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。快速色谱法 (SiO₂, EtOAc-己烷) 纯化得到 60 mg 化合物 1-10。产率: 22.0%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.35 – 5.30 (m, 1H), 5.12 (qd, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 2H), 4.80-4.84 (m, 1H), 4.65-4.71 (m, 1H), 4.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.47 (dt, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 4.37 (dt, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.21-4.28 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.76 (m, 4H)。/ LC-MS (ESI) *m/z*: 601.4 [M⁺H]⁺。

化合物 1: 向 1-10 (60 mg, 0.1 mmol) 在 MeOH (1 mL) 和 THF (5 mL) 中的溶液中加入 1M LiOH (2 mL)。将反应溶液在室温搅拌 3 小时, 浓缩反应溶液, 通过制备型 HPLC 纯化, 得到 10.95 mg 化合物 1。产率: 18.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.79 (dd, *J*₁ = 4.0 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.90 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.77 (dd, *J*₁ = 4.0 Hz, *J*₂ = 16.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.00

(d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.73 (m, 4H)。

实施例 2: (S)-2-((4-(6-((2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 2)



制备方法

化合物 2-2: 在 0°C 下搅拌的同时, 向 2-1 (1.2g, 5.42 mmol)、DMAP (13 mg, 0.11 mmol)、DIPEA (1.1g, 8.13 mmol) 的 DCM/DMF (5:1, 36 mL) 溶液中分批加入 TBSCl (1.1g, 7.59 mmol), 然后移至室温并搅拌过夜。反应完成后, 减压除去溶剂, 然后用 EA 萃取三次, 合并的有机层用水和盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩, 所得残余物通过快速柱色谱法(硅胶, 用 PE 中的 EA 从 0-5%洗脱)纯化, 得到 2-2 (1.8g, 收率 99%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

化合物 2-3: 向 2-2 (6.0g, 17.87 mmol) 的无水 THF (60 mL) 溶液中滴加 $n\text{-BuLi}$ (8.0 mL, 2.5M 的己烷溶液), 同时在 -78°C 下搅拌, 将混合物在相同温度下搅拌 30 分钟, 然后加入氧杂环丁烷-3-酮 (1.3g, 17.87 mmol), 将混合物移至室温并再搅拌 2.5 小时, 反应完成后, 用水淬灭, 然后用 EA 萃取三次, 将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 将所得残余物通过快速柱色谱(硅胶, 用 PE 中的 EA 从 0-30%洗脱)纯化, 得到 2-3 (4.4g, 收率 74%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55-7.62 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 4.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

化合物 2-4: 向 2-3 (1.0g, 3.04 mmol) 的无水 THF (10 mL) 溶液中分批加入 NaH (146 mg, 6.08 mmol), 同时在 0°C 下搅拌, 将混合物移至室温并搅拌 2 小时, 然后冷却至 0°C , 加入 CS_2 (231 mg, 3.04 mmol)、MeI (431 mg, 3.04 mmol), 将混合物在 0°C 下再搅拌 0.5 小时, 反应完成后, 用饱和 NH_4Cl 淬灭, 然后用 EA 萃取三次, 将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 2-4 (1.37g, 粗产物), 粗产物不经进一步纯化用于下一步骤。

化合物 2-5: 向 2-4 (1.37g, 3.27 mmol) 在无水甲苯 (15 mL) 中的溶液中加入 AIBN (54 mg, 0.33 mmol), $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (1.90g, 6.54 mmol), 将该混合物在 125°C 下搅拌 0.5 小时, 反应完成后, 放置。

加入 KF (20 mL), 室温搅拌 2 小时, 然后用 EA 萃取三次, 合并的有机层用水和盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到的残余物用快速柱色谱法(硅胶, 用 PE 中的 EA 从 0-30%洗脱)纯化, 得到 2-5 (700 mg, 收率 69%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

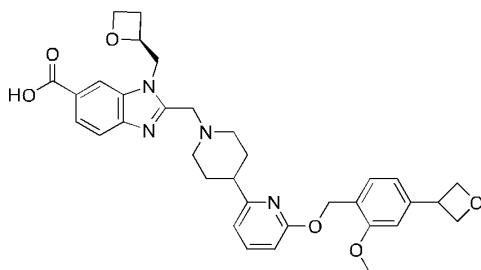
化合物 2-6: 向 2-5 (366 mg, 1.17 mmol) 在无水 THF (5.0 mL) 中的溶液中加入 $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HF}_3$ (377 mg, 2.34 mmol), 将混合物在室温下搅拌 16 小时, 反应完成后, 减压除去溶剂, 将得到的残余物通过 Prep-TLC (PE: EA = 3:1) 纯化, 得到 2-6 (170 mg, 收率 73%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 2H), 5.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.30 – 4.19 (m, 1H)。

化合物 2-7: 向 2-6 (170 mg, 0.86 mmol)、TEA (870 mg, 8.60 mmol) 的无水 THF (10 mL) 溶液中加入 MsCl (197 mg, 1.72 mmol), 同时在 0°C 下搅拌, 将混合物移至室温并搅拌 2 小时。反应完成后, 用 DCM 萃取三次, 将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 2-7 (140 mg, 粗产物), 将粗产物直接用于下一步骤。

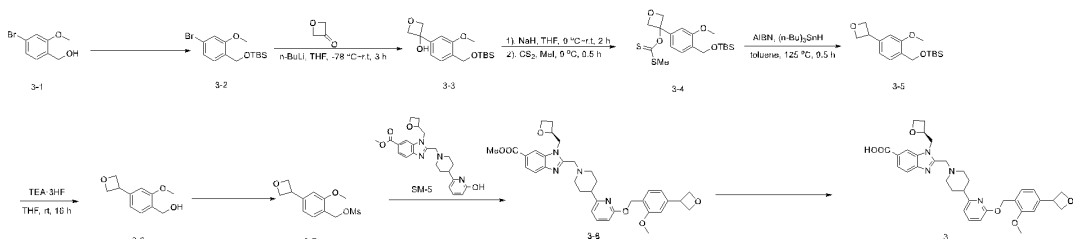
化合物 2-8: 向 2-7 (140 mg, 0.5 mmol), 2-((4-(3-羟基苯基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg) 的无水 DMF (10 mL) 溶液中加入 Cs_2CO_3 (326 mg, 1.0 mmol), 将该混合物在 50°C 下搅拌 16 小时, 反应完成后, 用 EA 萃取三次, 将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 将所得残余物通过 Prep-TLC (PE/EA = 1:1) 纯化, 得到 2-8 (97 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.11 (dt, J = 6.8, 4.6 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 2H), 4.77-4.85 (m, 1H), 4.62-4.69 (m, 1H), 4.61 – 4.54 (m, 2H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.37 (dt, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74-3.81 (m, 1H), 2.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.31 – 2.12 (m, 2H), 1.85 – 1.61 (m, 4H)。LCMS: (ESI) m/z : 618.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 2: 向 2-8 (80 mg, 0.13 mmol) 的 THF/MeOH (1:1, 4.0 mL) 溶液中加入 LiOH (2 mL, 2M 水溶液), 将混合物在室温下搅拌 2 小时, 反应完成后, 减压除去溶剂, 将所得残余物通过 Prep-HPLC 纯化, 得到化合物 2 (40 mg, 收率 51%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.16 – 5.07 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 4.79 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 14.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.47 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 16.0 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.95 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.85 – 1.61 (m, 4H)。/ LCMS: (ESI) m/z : 603.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 3: (S)-2-((4-(6-((2-甲氧基-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 3)



合成路线



制备方法

化合物 3-2: 向(4-溴-2-甲氧基苯基)甲醇(2.0g, 9.21 mmol)在无水 DCM (75 mL)和无水 DMF (15 mL)中的溶液中加入 DMAP (23 mg, 0.18 mmol)和 DIPEA (2.4 mL, 13.8 mmol), 然后, 将该混合物在 0°C 下冷却并加入 TBSCl (1.9g, 12.8 mmol), 将该混合物在室温搅拌 16 小时反应溶液浓度, 快速色谱法(SiO₂, 己烷)得到 2.87g 化合物 3-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

化合物 3-3: 在 -78°C 和 N₂ 下, 向 3-2 (2.87g, 8.66 mmol)在无水 THF (30 mL)中的溶液中加入 N-BuLi (2.5M 的 THF 溶液, 3.8 mL, 9.52 mmol)。在该温度下搅拌混合物 0.5 小时, 然后加入氧杂环丁烷-3-酮 (0.5 mL, 8.66 mmol)。然后在 N₂ 气氛下, 将混合物于室温搅拌 2.5 小时。用水(30 mL)猝灭反应溶液, 用 EtOAc (3×30 mL)萃取。合并的有机相用盐水(30 mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。快速色谱法(SiO₂, 25% EtOAc-己烷)得到 1.93g 化合物 3-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.67 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.64 - 4.58 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.51 (s, 6H)。

化合物 3-4: 在 0°C 下, 向 3-3 (1.93g, 5.94 mmol)在无水 THF (20 mL)中的溶液中加入 NaH (476 mg, 11.89 mmol), 将混合物在室温搅拌 2 小时, 然后在 0°C 和 N₂ 下加入 CS₂ (0.36 mL, 5.94 mmol)和 MeI (0.37 mL, 5.94 mmol)。然后在 N₂ 中于 0°C 搅拌混合物 0.5 小时。用饱和 NH₄Cl 溶液(20 mL)猝灭反应溶液, 用 EtOAc (3×20 mL)萃取。合并的有机相用盐水(20 mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到 2.5g 化合物 3-4。产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

化合物 3-5: 向 3-4 (2.5g, 6.03 mmol)在甲苯(25 mL)中的溶液中加入(n-Bu)₃SnH (3.24 mL, 12.0 mmol)和 AIBN (99 mg, 0.6 mmol)。在 N₂ 气氛下, 在 125°C 下搅拌混合物 0.5 小时。加入 KF (1.4g)后, 将混合物在室温搅拌 16h, 浓缩反应溶液, 快速色谱法(SiO₂, 20% EtOAc-己烷)得到 1.36g 化合物 3-5。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.85 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 4.57 (dd, J = 6.9, 6.0 Hz, 4H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

化合物 3-6: 向 3-5 (1.36g, 4.4 mmol, 1.0 当量)在 THF (15 mL)中的搅拌溶液中加入 Et₃N HF (2.13g, 13.2 mmol, 3 当量), 将所得混合物在室温搅拌 16 小时。然后减压除去溶剂, 用 H₂O (10 mL)猝灭反应, 用(CHCl₃: IPA (1:3)萃取后, 用盐水洗涤有机层, 经无水 Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到残余物, 通过 HPLC 纯化粗产物(梯度: 10% MeCN/90% H₂O, H₂O-100% MeCN)), 得到 734 mg 化合物 3-6。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.05 - 4.93 (m, 3H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.53 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.85 (s, 3H)。

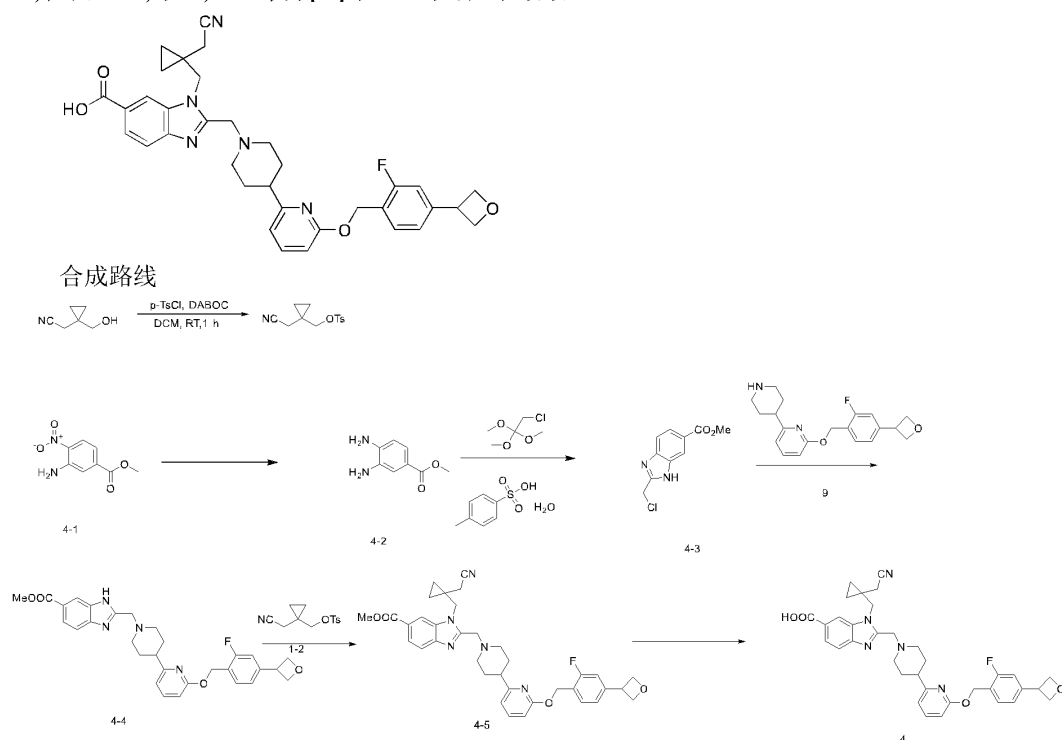
化合物 3-7: 向 3-6 (20 mg, 0.12mmol)在无水 DCM (2 mL)中的溶液中加入 MsCl (17 mg, 0.14 mmol)和 TEA (0.16 mL, 1.21 mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后用水淬灭。用 DCM 萃取后, 用盐水洗涤有机层, 用无水 Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩, 得到 70 mg 化合物 3-7 粗品。

化合物 3-8: 将 3-7 (70 mg, 0.25 mmol)、2-((4-(6-羟基吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(56 mg, 0.12 mmol)和 Cs₂CO₃ (92 mg, 0.28 mmol)在 DMF (5 mL)中的混合物在 50°C 下搅拌过夜, 将反应应用 H₂O (10 mL)猝灭, 用 EA (10 mL×3)萃取后, 将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物通过快速柱色谱法(硅胶, 用 0-5% 的 MeOH/DCM 洗脱)纯化, 得到 10 mg 化合物 3-8。

化合物 3: 将 3-8 (80 mg, 0.13 mmol)、LiOH (0.5 mL)的 THF (0.5 mL)溶液在室温下搅拌 2 小时。

然后减压除去溶剂,得到粗产物,粗产物用 HPLC 纯化(梯度: 10% MeCN/90% H₂O, 0.1% NH₃·H₂O 至 100% MeCN),得到 12.85 mg 化合物 3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 4.77 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 14.0 Hz, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 3H), 4.46 (dd, J = 6.0 Hz, J_2 = 14.0 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.01 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 1.75 (m, 4H)。/ LC-MS: (ESI) m/z : 599.4 [M+H]⁺

实施例 4: 1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-2-((4-(6-(2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)吡啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 4)



制备方法

在 5°C 下,将 p-TsCl (4.94 mmol, 943 mg)的 DCM (10 mL)溶液缓慢加入到 2-(1-(羟甲基)环丙基)乙腈 (4.49 mmol, 500 mg)和 DABCO (5.84 mmol, 656 mg)的 DCM (10 mL)溶液中,几分钟后形成白色沉淀。在室温搅拌 30 分钟,用 Et₂O (15 mL)稀释。将白色固体(DABCO-HCl)滤出并用乙醚洗涤。合并的有机层用 0.5% HCl (10 mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并蒸发。经过二氧化硅色谱处理,使用 EtOAc: 庚烷作为洗脱剂,得到 4-甲基苯磺酸(1-(氰基甲基)环丙基)甲酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.61 (s, 4H)。

化合物 4-2: 向 4-1 (900 mg, 4.59 mmol)和 NH₄Cl (1.96g, 36.70 mmol)的 EtOH 溶液中,在室温下,向 H₂O (1:1, 10 mL: 10 mL)中加入 Fe 粉(1.03g, 18.35 mmol)。将反应混合物在 65°C 搅拌 2 小时。将反应混合物用硅藻土过滤,滤液用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。有机层用盐水(100 mL)洗涤,用 Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩溶剂,得到 4-2 (580 mg, 粗产物)。

化合物 4-3: 向 4-2 (580 mg, 3.49 mmol)在四氢呋喃(10 mL)中的溶液中加入 2-氯-1, 1, 1-三甲氧基乙烷(1.08g, 6.98 mmol),然后加入对甲苯磺酸一水合物(66 mg, 0.35 mmol)。将反应混合物加热至 45°C 并搅拌 16 小时。加入 H₂O (30 mL),将得到的溶液用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。过滤后,减压浓缩溶剂,残余物经快速柱色谱(硅胶,用

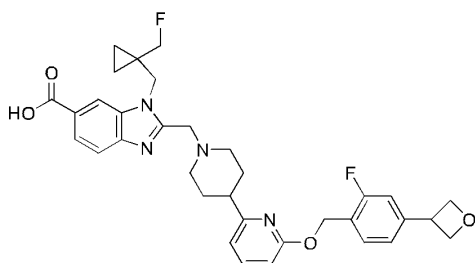
EA/PE60-100%洗脱)纯化, 得到 4-3(420 mg, 产率: 41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.08 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 37.4 Hz, 1H), 7.93- 7.53 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

化合物 4-4: 向 4-3 (39 mg, 0.16 mmol) 的二噁烷(5 mL)溶液和 MeCN (3 mL)溶液中加入 2-((2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)-6-(哌啶-4-基)吡啶(80 mg, 0.16 mmol)和 K₂CO₃ (47 mg, 0.33 mmol)。在 N₂ 气氛下于 65°C 搅拌该混合物 16 小时。加入 H₂O (10 mL), 将得到的溶液用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 减压浓缩溶剂, 残余物通过快速柱色谱法(硅胶, 用 5-10% MeOH/DCM 洗脱)纯化, 得到 4-4 (45 mg, 收率: 48%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 9.7, 7.5, 2.2 Hz, 3H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.00 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 2H), 4.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.12 (td, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 4H)。/ LC-MS (ESI) *m/z*: 531.2 [M+H]⁺

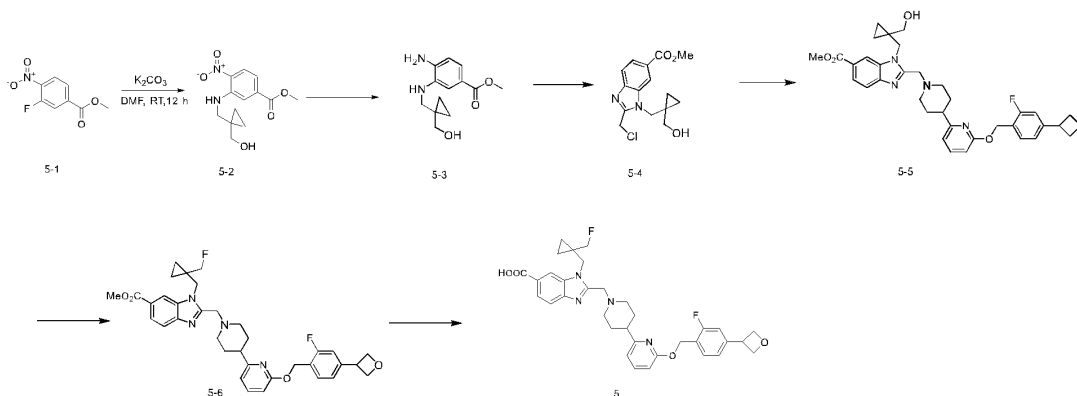
化合物 4-5: 将 4-甲基苯磺酸(1-(氟甲基)环丙基)甲酯(11mg, 0.04 mmol)和 KOH (4 mg, 0.07 mmol)加入到 4-4 (20 mg, 0.03 mmol)在 5 mL DMF 中的溶液中。将反应物在搅拌下加热至 40-45°C 5-6 小时。加入水(15 mL), 混合物用 CH₂Cl₂ (3×10mL)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂, 得到油状物, 其为粗产物, 用 HPLC 纯化(梯度: 10% MeCN/90% H₂O, H₂O 至 100% MeCN), 得到 48 mg 化合物 4-5。LC-MS (ESI) *m/z*: 624.4 [M+H]⁺

化合物 4: 将 4-5 (48 mg, 0.07 mmol), LiOH (0.5 mL)的 THF (0.5 mL)溶液在室温下搅拌 2 小时。然后减压除去溶剂, 得到粗产物, 粗产物用 HPLC 纯化(梯度: 10% MeCN/90% H₂O, 0.1% NH₃·H₂O 至 100% MeCN), 得到 2.15 mg 化合物 4。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.73 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.90 (dd, *J*₁ = 4.0 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 2H), 4.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.21 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 0.73 (m, 4H)。/ LC-MS (ESI) *m/z*: 610.4 [M+H]⁺

实施例 5: 2-((4-(6-((2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 5)



合成路线



制备方法

化合物 5-2: 在玻璃衬里的反应器中, 将碳酸钾(694 mg, 5.02 mmol)加入到 5-1 (200 mg, 1.00 mol)的四氢呋喃(5mL)溶液中, 并将该混合物搅拌 10 分钟。加入(1-(氨甲基)环丙基)甲醇(122mg, 1.2 mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液, 将反应混合物在 20°C 至 30°C 下搅拌 12 小时, 将所得溶液用乙酸乙酯(10 mLx 3)萃取, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 减压浓缩溶剂, 将残余物通过快速柱色谱(硅胶, 用 PE 中的 EA 从 20-60%洗脱)纯化, 得到 5-2 (238 mg, 收率: 84%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 4H), 0.57 – 0.47 (m, 4H). / LC-MS (ESI) m/z : 281.2 [M+H]⁺

化合物 5-3: 向 5-2 (238 mg, 0.84 mmol)和 NH₄Cl (363 mg, 6.79 mmol)的 EtOH 溶液中: 在室温下, 向 H₂O (1:1, 2 mL/2 mL)中加入 Fe 粉(190 mg, 3.39 mmol)。将反应混合物在 70°C 搅拌 2 小时。将反应混合物用硅藻土过滤, 将混合物用乙酸乙酯(10 mLx2)萃取。有机层用盐水(10 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。将溶剂蒸发至干。残留物得到 5-3 (210 mg, 粗产物)。LC-MS (ESI) m/z : 251.2 [M+H]⁺

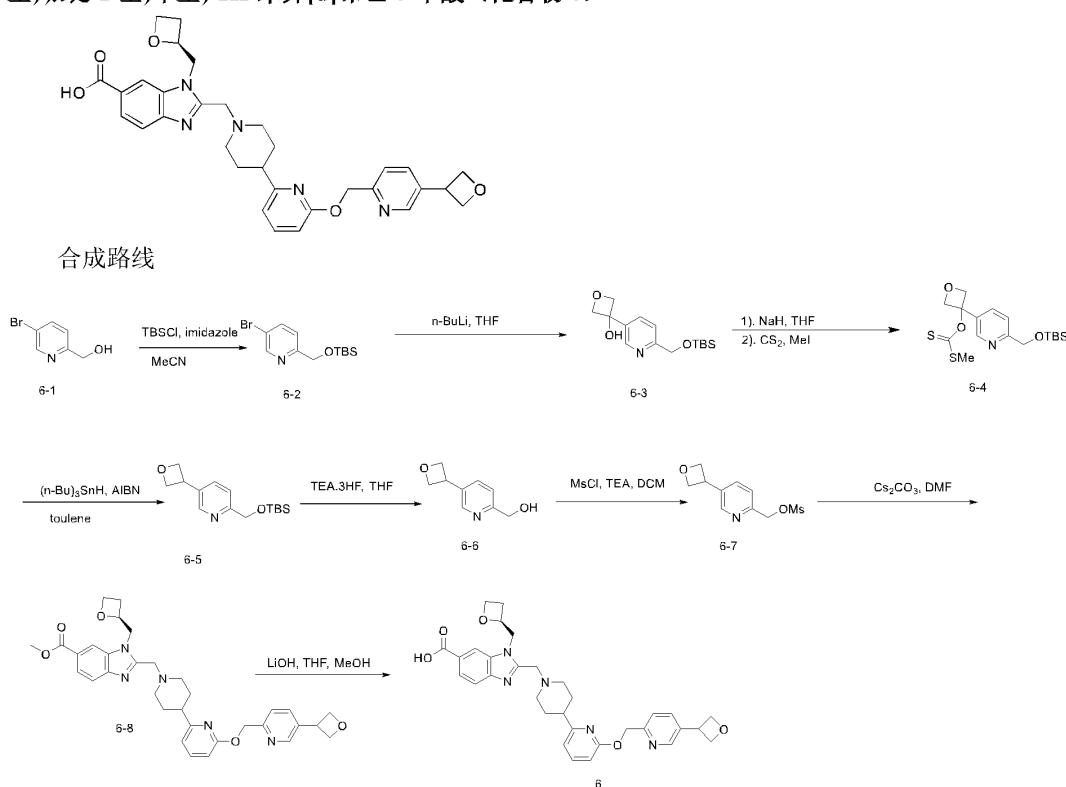
化合物 5-4: 向 5-3 (3.6g, 14.38 mmol)在四氢呋喃(50 mL)中的溶液中加入 2-氯-1, 1, 1-三甲氧基乙烷(4.45g, 28.77 mmol), 随后加入对甲苯磺酸一水合物(274 mg, 1.44 mmol)。将反应混合物加热至 45°C 并搅拌 16 小时。加入 H₂O (100 mL), 将得到的溶液用乙酸乙酯(50 mLx 3)萃取, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 减压浓缩溶剂, 残余物经快速柱色谱(硅胶, 用 PE 中的 EA 从 60-100%洗脱)纯化, 得到 5-4 (3.1g, 产率: 81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.01 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 0.67 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 0.53 (q, J = 4.6 Hz, 2H).

化合物 5-5: 向 5-4 (56 mg, 0.18 mmol)的二噁烷(6 mL)溶液和 MeCN (3 mL)溶液中加入 2-((2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)-6-(哌啶-4-基)吡啶(80 mg, 0.18 mmol)和 K₂CO₃ (100 mg, 0.72 mmol)。在 N₂ 气氛下于 65°C 搅拌该混合物 16 小时。加入 H₂O (10 mL), 将得到的溶液用乙酸乙酯(10 mLx3)萃取, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 减压浓缩溶剂, 残余物通过快速柱色谱法(硅胶, 用 5-10% MeOH/DCM 洗脱)纯化, 得到 5-5 (70 mg, 收率: 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.06 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 4H), 0.65 (s, 2H), 0.53 (s, 2H).

化合物 5-6: 将 5-5 (60 mg, 0.09 mmol)溶解于 5 mL DCM 中, 加入二乙氨基三氟化硫(31 mg, 0.19 mmol), 反应在室温下过夜, 冷却至冰浴, 滴加 20mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 DCM (20mL * 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠浓缩至干, 得到粗产物, 粗产物经反相纯化得到 62 mg 化合物 5-6。LC-MS (ESI) m/z : 617.2 [M+H]⁺

化合物 5: 将 5-6 (62 mg, 0.1 mmol)、LiOH (0.5 mL)的 THF (0.5 mL)溶液在室温下搅拌 2 小时。然后减压除去溶剂, 得到粗产物, 粗产物用 HPLC 纯化(梯度: 10% MeCN/90% H₂O, 0.1% FA 至 100% MeCN), 得到 4.35 mg 化合物 5。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.90 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.21 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.76 (m, 4H), 0.81-0.70 (m, 4H)., (ESI) m/z : 603.3 [M+H]⁺

实施例 6: (S)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-((4-(6-((5-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 6)



制备方法

化合物 6-2: 将 6-1 (20.0g, 106.38 mmol) 和咪唑 (10.86g, 159.57 mmol) 的混合物加入 MeCN (200 mL), 然后加入 TBSCl (17.64g, 117.02 mmol), 将混合物在室温搅拌 16 小时, 完成后, 将混合物浓缩, 并通过快速色谱法 (SiO₂, 己烷) 纯化, 得到 29g 产物 6-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

化合物 6-3: 在 N₂、在 -78°C 下, 向 6-2 (10.0g, 33.08 mmol) 在无水 THF (100 mL) 中的溶液中加入 N-BuLi (2.5M 的 THF 溶液, 13.9 mL, 34.73 mmol)。在该温度下搅拌混合物 0.5 小时, 然后加入 SM2 (2.5g, 34.73 mmol)。然后在 N₂ 气氛下将混合物于室温搅拌 3 小时。用水 (50 mL) 猝灭反应溶液, 用 EtOAc (3 $\times$ 100 mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。快速色谱法 (SiO₂, EtOAc-己烷) 得到 5.9g 产物 6-3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 - 8.54 (1 H, m), 7.89 (1 H, dd, J = 8.2, 2.4), 7.36 (1 H, dd, J = 8.1, 0.6), 6.41 (1 H, s), 4.72 - 4.65 (4 H, m), 4.61 (2 H, d, J = 7.0), 0.84 - 0.81 (9 H, m), 0.03 - -0.03 (6 H, m)。

化合物 6-4: 在 0°C 下, 向 6-3 (5.9g, 20 mmol) 在无水 THF (60 mL) 中的溶液中加入 NaH (1.6g, 40 mmol), 将混合物在室温搅拌 2 小时, 然后在 0°C 和 N₂ 下加入 CS₂ (1.5g, 20 mmol) 和 MeI (2.8g, 20 mmol)。然后在 N₂ 中于 0°C 搅拌混合物 2 小时。用饱和 NH₄Cl 溶液 (40 mL) 猝灭反应溶液, 用 EtOAc (3 $\times$ 60 mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (60 mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。快速色谱法 (SiO₂, EtOAc-己烷) 得到 3.3g 产物 6-4。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (1 H, d, J = 2.3), 7.83 (1 H, dd, J = 8.2, 2.4), 7.39 (1 H, d, J = 8.2), 5.01 (2 H, d, J = 8.3), 4.84 (2 H, d, J = 8.4), 4.66 (2 H, s), 2.48 (3 H, s), 0.82 (9 H, d, J = 2.9), -0.00 (6 H, d, J = 3.1)。

化合物 6-5: 向 6-4 (3.0g, 7.79 mmol) 在甲苯 (100 mL) 中的溶液中加入 (n-Bu)₃SnH (4.53g, 15.58 mmol) 和 AIBN (130 mg, 0.78 mmol)。在 N₂ 气氛下, 在 125°C 下搅拌混合物 0.5 小时。加入 KF (1.7g) 后, 将混合物在室温搅拌 0.5 小时, 浓缩反应溶液, 快速色谱法 (SiO₂, EtOAc-己烷) 得到 1.9g 产物 6-

5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (1 H, d, $J=2.1$), 7.84 (1 H, dd, $J=8.1, 2.3$), 7.35 (1 H, d, $J=8.1$), 4.85 (2 H, dd, $J=8.4, 6.0$), 4.65 (2 H, s), 4.55 – 4.49 (2 H, m), 4.23 – 4.14 (1 H, m), 0.82 (9 H, s), 0.02 – 0.05 (6 H, m)

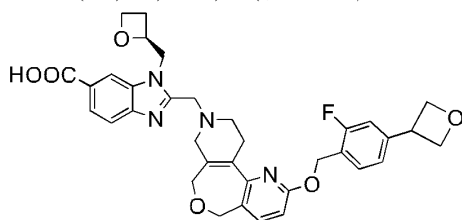
化合物 6-6: 向 6-5 (600 mg, 2.15 mmol) 在 THF (10 mL) 中的搅拌溶液中加入 Et_3N HF (692 mg, 4.29 mmol), 将所得混合物在室温搅拌 16 小时。然后在减压下除去溶剂, 真空浓缩反应物, 得到残余物。粗产物通过反相柱(梯度: MeCN- H_2O)纯化, 得到 300 mg 产物 6-6。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (1 H, s), 7.91 (1 H, dd, $J=8.1, 2.1$), 7.48 (1 H, d, $J=8.0$), 5.37 (1 H, t, $J=5.6$), 4.95 (2 H, dd, $J=8.4, 6.0$), 4.68 – 4.59 (2 H, m), 4.55 (2 H, d, $J=5.4$), 4.28 (1 H, t, $J=7.0$)。

化合物 6-7: 向 6-6 (200 mg, 1.21 mmol) 在无水 DCM (5 mL) 中的溶液中加入 MsCl (166 mg, 1.45 mmol) 和 TEA (123 mg, 12.12 mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后用水淬灭。用 DCM 萃取后, 用盐水洗涤有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩, 得到 360 mg 粗产物 6-7。

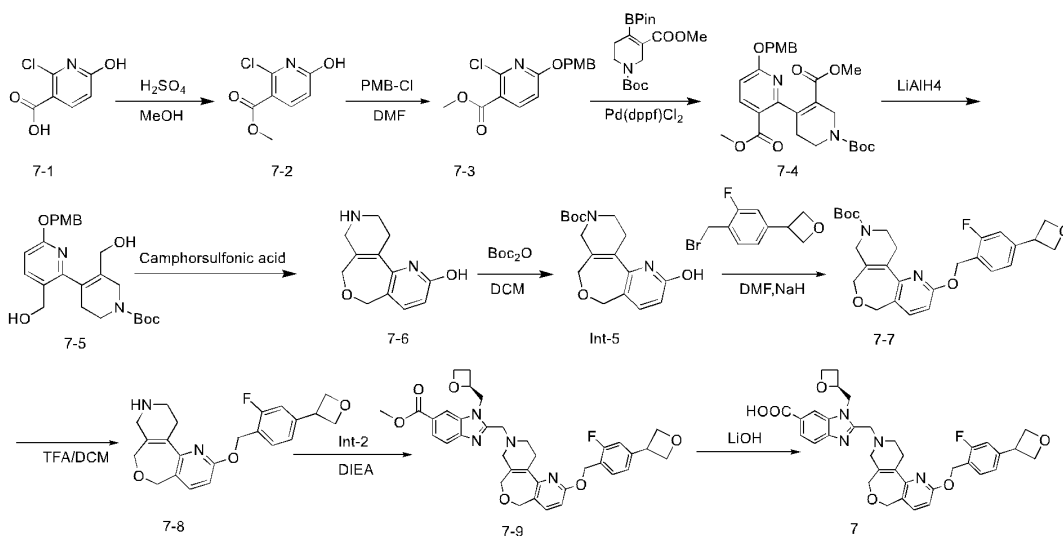
化合物 6-8: 将 6-7 (360 mg, 1.48 mmol)、(S)-2-((4-(6-羟基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.21 mmol) 和 Cs_2CO_3 (788 mg, 2.96 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的混合物在 50°C 下搅拌过夜, 将反应物用 H_2O (10 mL) 猝灭, 用 DCM/MeOH (10 mL $\times$ 3) 萃取后, 将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物通过快速柱色谱法(SiO_2 , EA-PE)纯化, 得到 130 mg 产物 6-8。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (1 H, d, $J=2.2$), 8.30 (1 H, d, $J=1.3$), 7.95 (2 H, s), 7.90 (1 H, dd, $J=8.1, 2.3$), 7.82 (2 H, dd, $J=8.5, 1.6$), 7.68 (1 H, s), 7.46 (1 H, d, $J=8.1$), 6.88 (1 H, dd, $J=11.7, 7.5$), 6.71 (1 H, t, $J=14.6$), 5.42 (2 H, s), 5.10 (1 H, d, $J=6.9$), 4.91 (2 H, dd, $J=8.3, 6.0$), 4.78 (2 H, d, $J=7.2$), 4.71 – 4.64 (1 H, m), 4.62 – 4.55 (2 H, m), 4.48 (1 H, d, $J=4.9$), 4.36 (1 H, dd, $J=5.9, 3.1$), 4.27 (1 H, s), 3.95 (1 H, dd, $J=13.5, 9.0$), 3.87 (3 H, s), 3.78 (1 H, t, $J=12.7$), 3.03 – 2.95 (1 H, m), 2.70 – 2.65 (1 H, m), 2.57 (1 H, dd, $J=13.9, 8.9$), 2.44 (1 H, dd, $J=13.5, 6.4$), 2.27 – 2.15 (2 H, m), 1.78 – 1.63 (4 H, m)。

化合物 6: 将 6-8 (120 mg, 0.21 mmol)、LiOH (1 mL) 的 THF (1 mL) 溶液在室温下搅拌 1 小时。然后减压除去溶剂, 得到粗产物, 粗产物经制备性 HPLC 纯化, 得到 43.1 mg 产物, 为化合物 6。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (400 MHz, DMSO) 8.52 (1 H, d, $J=2.2$), 8.10 (1 H, s), 7.90 (1 H, dd, $J=8.0, 2.3$), 7.76 (1 H, d, $J=8.4$), 7.68 – 7.62 (1 H, m), 7.46 (2 H, d, $J=8.0$), 6.87 (1 H, d, $J=7.3$), 6.72 (1 H, d, $J=8.1$), 5.41 (2 H, s), 5.10 (1 H, d, $J=4.1$), 4.91 (2 H, dd, $J=7.9, 6.1$), 4.72 (1 H, dd, $J=15.1, 6.9$), 4.65 – 4.55 (3 H, m), 4.48 (1 H, d, $J=4.7$), 4.37 (1 H, dt, $J=9.2, 6.0$), 4.28 (1 H, dd, $J=15.2, 6.9$), 3.90 (1 H, d, $J=13.4$), 3.73 (1 H, d, $J=13.3$), 2.96 (1 H, d, $J=11.9$), 2.82 (1 H, s), 2.67 (1 H, s), 2.57 (1 H, s), 2.45 (1 H, s), 2.16 (2 H, dt, $J=11.7, 6.7$), 1.82 – 1.58 (4 H, m)。 LC-MS: (ESI) m/z : 570.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 7: (S)-2-((2-((2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)-5,8,10,11-四氢氧杂环庚因并[4,3-b:6,5-c']二吡啶-9(7H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 7)



合成路线



制备方法

化合物 7-2: 向 2-氯-6-羟基烟酸 7-1 (5.0g, 29 mmol) 在 MeOH (40 mL) 中的混合物中加入硫酸 (10 mL)。将混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应。用冰水猝灭反应混合物, 用 EA 萃取混合物, 用盐水洗涤合并的有机层 (50 mL), 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩, 得到 2-氯-6-羟基烟酸甲酯 (7-2) (4.5g, 83%)。LCMS: r.t. = 2.1 min, [M+H]⁺ = 188, 纯度: 92%

化合物 7-3: 加入 7-2 (3.4g, 18.2 mmol)、PMB-Cl (3.4g, 21.2 mmol) 和 K₂CO₃ (3.76g, 27.3 mmol) 在 DMF (50 mL) 中的反应混合物。在 80°C 下用 Ar₂ 搅拌混合物 2 小时。通过 LCMS 检测反应。通过加入水将反应混合物猝灭。水相用 EtOAc (100 mL×3) 萃取, 用盐水 (50 mL×2) 洗涤。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并通过洗脱纯化 (PE/EA = 0-20%), 得到 2-氯-6-((4-甲氧基苄基)氧基)烟酸甲酯 (7-3) (2.9g, 52%)。LCMS: r.t. = 3.5 min, [M+H]⁺ = 308, 纯度: 95%

化合物 7-4: 加入 7-3 (2.9g, 9.4 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二羧酸 1-4 甲酯 (4.16g, 11.3 mmol)、C₆₂CO₃ (6.16g, 18.8 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.69g, 0.94 mmol) 在 1,4-二噁烷 (80 mL) 中反应混合物。在 110°C 下用 Ar₂ 搅拌该混合物 16 小时。通过 LCMS 检测反应。浓缩并通过洗脱纯化 (PE/EA = 0-20%), 得到 1'-(叔丁基)-3,3'-二甲基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)-5',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1',3,3'(2'H)-三羧酸酯 (7-4) (2.5g, 53.2%)。LCMS: r.t. = 1.37 min, [M+H]⁺ = 513, 纯度: 95%

化合物 7-5: 将 7-4 (1.5g, 2.9 mmol) 溶于无水 THF (15 mL) 中, 然后在 0°C 分批加入 LiAlH₄ (0.222g, 5.8 mmol)。10 分钟后, 通过 LCMS 检测反应。用冰水 (0.5 mL) 猝灭反应混合物。过滤混合物并浓缩, 得到 3,5'-二(羟甲基)-6-((4-甲氧基苄基)氧基)-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯 (7-5) (1.2g, 92%)。LCMS: r.t. = 1.95 min, [M+H]⁺ = 457, 纯度: 88%

化合物 7-6: 加入 7-5 (1.1g, 2.4 mmol)、樟脑磺酸 (3.24g, 9.6 mmol) 在 TOL (20 mL) 中的反应混合物。将混合物在 110°C 加热 1 小时。通过 LCMS 检测反应。浓缩并通过洗脱纯化 (MeOH/DCM = 0-20%), 得到 5,7,8,9,10,11-六羟基氧杂环庚三烯并[4,3-b:6,5-c']联吡啶-2-醇 (7-6) (0.4g, 76%)。LCMS: r.t. = 1.25 min, [M+H]⁺ = 219, 纯度: 96%

Int-5 的制备: 将 7-6 (0.35g, 1.6 mmol)、(BOC)₂O (0.42g, 1.9 mmol) 和 TEA 的 DCM (15 mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过 LCMS 检测反应。浓缩并通过洗脱 (MeOH/DCM = 0-10%) 纯化, 得到 2-羟基-5,8,10,11-四氢氧杂环庚三烯酮[4,3-b:6,5-c']联吡啶-9(7H)-甲酸酯 (Int-5) (350mg, 70%)。LCMS: r.t. = 2.32 min, [M+H]⁺ = 319, 纯度: 95%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.63 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.17 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.67 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.51 (s, 9H)。

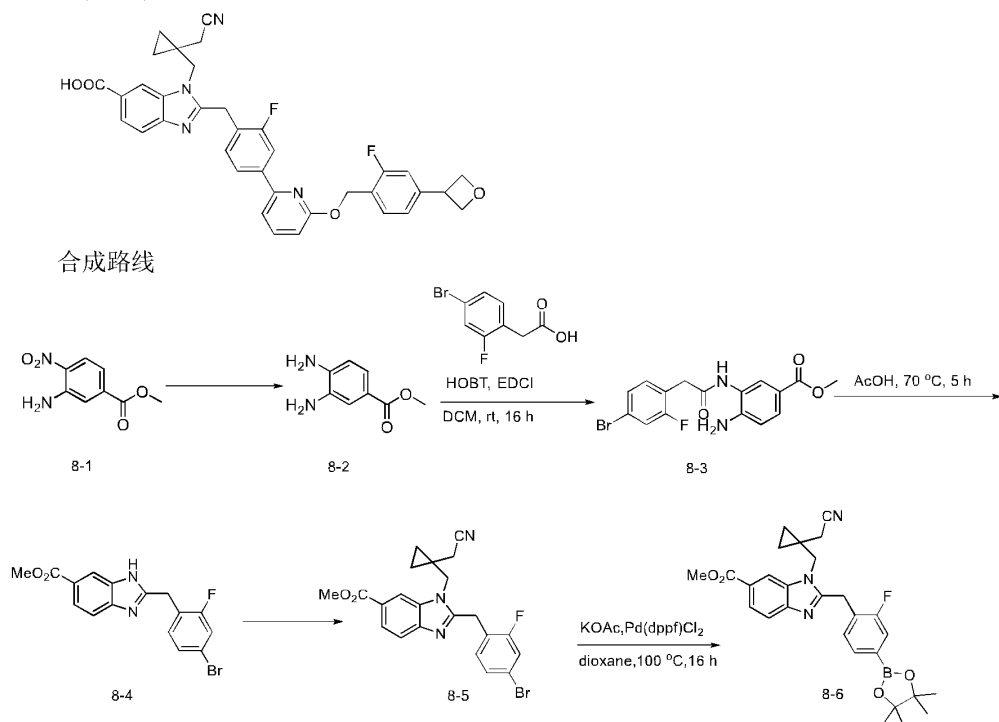
化合物 7-7: 将 Int-5 (0.3g, 1.2mmol)溶解在无水 DMF (5 mL)中, 然后在 0°C 下分批加入 NaH (45 mg, 1.44 mmol), 5 分钟后, 通过套管将 4-(溴甲基)-3-氟苄腈(0.202g, 1.2mmol) (5 mL DMF)的溶液加入到反应中。20 分钟后, 通过 LC-MS 检测反应。通过加入水将反应混合物猝灭。水相用 EtOAc (20ml×3)萃取, 用盐水(20ml×2)洗涤。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并通过洗脱纯化(PE/EA=0-20%), 得到产物 7-7 (0.35g, 83.3%)。LCMS: r.t. = 2.21 min, [M+H]⁺=483.5, 纯度: 95%

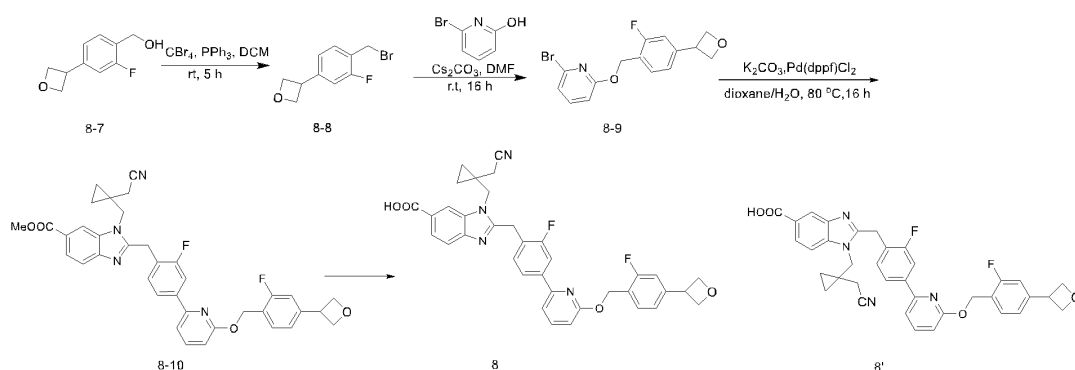
化合物 7-8: 将 7-7 (0.35g, 0.78 mmol) 加入 TFA/DCM (20 ml, 3M) 中, 将混合物在室温下搅拌 0.5 小时。通过 LC-MS 检测反应混合物完全。浓缩混合物, 得到 7-8 (0.27g, 98%)。LCMS: r.t. = 1.21 min, $[M+H]^+ = 383.2$, 纯度: 92%

化合物 7-9: 将 7-8 (0.27g, 1.1 mmol)、DIEA (0.451g, 3.5 mmol) 在 20 mL CH₃CN 中的反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后加入 Int-2 (206.5g, 1.0 mmol), 在 65°C 加热 15 小时。通过 LC-MS 检测反应。浓缩并通过洗脱 (MeOH/DCM=0-8%) 纯化, 得到产物 7-9 (250mg, 59%)。LCMS: r.t. = 2.51 min. [M+H]⁺=641.3, 纯度: 95%

化合物 7: 将 7-9 (0.25g, 0.41 mmol) 溶解在 THF (4 mL) 中, 然后加入氢氧化锂水溶液 (4 mL)。将混合物在室温下搅拌 8 小时。通过 LC-MS 检测反应。浓缩并制备 HPLC (NH₃·H₂O) 纯化, 得到化合物 7 (0.13g, 53%)。LCMS: r.t. = 1.225 min, [M+H]⁺ = 627.0, 纯度: 96%。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.32 – 5.22 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 2H), 4.90 – 4.84 (m, 2H), 4.74 – 4.67 (m, 3H), 4.61 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 4.46 (dt, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.24 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.87 – 2.68 (m, 5H), 2.59 – 2.46 (m, 1H)。

实施例 8: 1-((1-(氨基甲基)环丙基)甲基)-2-(2-氟-4-(6-((2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)苄基)-1H-苯并[*l*]咪唑-6-甲酸 (化合物 8)





制备方法

化合物 8-2: 向 8-1 (3g, 15.29 mmol) 和 NH_4Cl (6.5g, 122.35 mmol) 在 EtOH 中的溶液中: 在室温下, 向 H_2O (1:1, 30 mL: 30 mL) 中加入 Fe 粉 (3.4g, 61.17 mmol)。将反应混合物在 65°C 搅拌 2 小时。将反应混合物用硅藻土过滤, 滤液用乙酸乙酯 (50 mL 混合物萃取)。有机层用盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 减压浓缩溶剂, 得到产物 8-2 (2.3g, 粗产物)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.61 (s, 4H)。

化合物 8-3: 在室温下, 向 2-(4-溴-2-氟苯基)乙酸 (3.5g, 15.22 mmol) 的 DCM (40 mL) 溶液中加入 HOBT (2.1g, 15.22 mmol) 和 EDCI (3.2g, 16.61 mmol)。将混合物在室温搅拌 30 分钟。然后加入 8-2 (2.3g, 13.84 mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌 16 小时。用 DCM 萃取反应混合物并浓缩。用 DCM 过滤粗产物 3~5 次, 干燥滤液, 得到产物 8-3 (3.9g, 粗产物)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.38 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 5H)。

化合物 8-4: 将 8-3 (3.9g, 381.20 mmol) 在 AcOH (80 mL) 中的溶液加热至 70°C 并搅拌 16 小时。用乙酸乙酯 (100 mL 酯 m 和 NaHCO_3 (当量) 萃取得到的溶液, 用盐水洗涤合并的有机萃取物, 在无水硫酸钠上干燥。过滤后, 减压浓缩溶剂, 残余物用 MeOH: MeCN (20:1) 反应, 得到产物 8-4 (2g)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 8.25 – 7.94 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 4.28 (d, $J = 19.6$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 9.7$ Hz, 3H)。

化合物 8-5: 在 0°C 下, 将 LiHMDS (2.75 mL, 2.75 mmol) 加入到 8-4 (500 mg, 1.37 mmol) 在 THF (5 mL) 中的混合物中, 搅拌 1 小时, 然后, 将 2-(1-乙基环丙基)乙腈 (401 mg, 1.51 mmol) 加入到该混合物中, 并在 60°C 下搅拌过夜。之后, 用饱和 NH_4Cl 淬灭反应, 用 EtOAc 萃取水层, 用 Na_2SO_4 干燥。浓缩合并的有机层, 残余物用 SGC (EA/PE = 0-50%) 纯化, 得到产物 8-5 (100 mg)。

化合物 8-6: 将 8-5 (100 mg, 0.22 mmol) 和 2,4,4,5,5-五甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (83 mg, 0.32 mmol) 的溶液溶解在二噁烷 (4 mL) 中。然后加入 KOAc (65 mg, 0.65 mmol)。在氮气气氛下, 加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{DCM}$ (32 mg, 0.04 mmol)。所得混合物在 100°C 下搅拌反应过夜。混合物减压淬灭, 然后用 EA 萃取, 有机相用盐水洗涤 2 次, Na_2SO_4 干燥, 真空蒸发溶剂, 通过快速柱色谱法 (硅胶, 用 PE/EA = 50% - 80% 洗脱) 纯化, 得到产物 8-6 (80 mg)。

化合物 8-8: 加入 CBr_4 (4.0g, 12.0 mmol) 和 8-7 (2.0g, 10.9 mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液中。在 N_2 下于 0°C 搅拌混合物 10 分钟, 然后在 0°C 加入 PPh_3 (3.16g, 12.0 mmol)。在 N_2 气氛下, 将混合物于室温搅拌 5 小时。加入 H_2O (10 mL), 用 DCM (3 mL) 室温搅拌萃取反应溶液。合并的有机相用盐水 (10 mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。快速色谱法 (SiO_2 , EtOAc-己烷) 纯化, 得到产物 8-8 (941 mg)。

化合物 8-9: 将 8-8 (891 mg, 3.63 mmol), 6-溴吡啶-2-醇 (632 mg, 3.63 mmol), 和 Cs_2CO_3 (1.3g, 3.99 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜, 将反应用 H_2O (10 mL) 淬灭, 用 EA (10 mL $\times$ 3) 萃取后, 将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物通过快速柱色谱法 (硅胶, 0-50% = EA/PE 溶液) 洗脱纯化, 得到产物 8-9 (1.06g)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO)

δ 7.72–7.65 (m, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 11.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.93 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 2H), 4.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.36–4.23 (m, 1H).

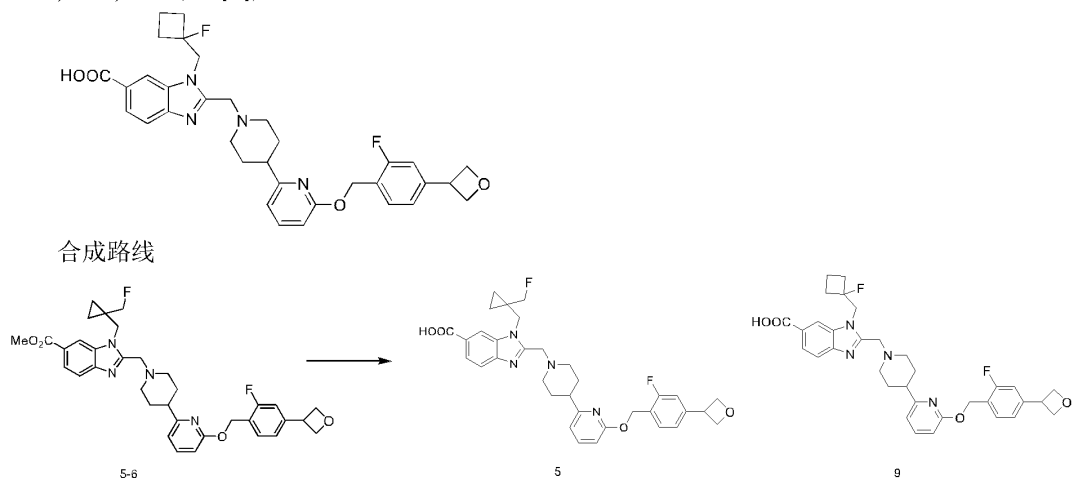
化合物 8-10: 将 8-6 (80 mg, 0.15 mmol) 和 8-9 (49 mg, 0.14 mmol) 的溶液溶解在二噁烷 (4 mL) 和 H_2O (1 mL) 中。然后加入 K_2CO_3 (40 mg, 0.28 mmol)。在氮气气氛下, 加入 $PdCl_2(dppf)/DCM$ (11 mg, 0.014 mmol)。所得混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌反应过夜。混合物减压猝灭, 然后用 EA 萃取, 有机相用盐水洗涤 2 次, Na_2SO_4 干燥, 真空蒸发溶剂, 通过快速柱色谱法 (硅胶, PE/EA=50%–80%) 洗脱纯化, 得到产物 8-10 (80 mg)。

化合物 8: 将 8-10 (80 mg, 0.12 mmol)、LiOH (0.5 mL) 的 THF (0.5 mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时。然后减压除去溶剂, 得到粗产物, 粗产物用 HPLC 纯化 (梯度: 10% MeCN/90% H_2O , 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ 至 100% MeCN), 得到产物化合物 8 (5.01 mg) 和化合物 8' (12.78 mg)。

化合物 8: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.96–7.89 (m, 2H), 7.82 (dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.91 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 4.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31–4.22 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 0.70 (s, 4H)

化合物 8': 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (s, 1H), 7.96–7.89 (m, 2H), 7.84 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 16$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.91 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 4.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.30–4.23 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 0.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 4H)

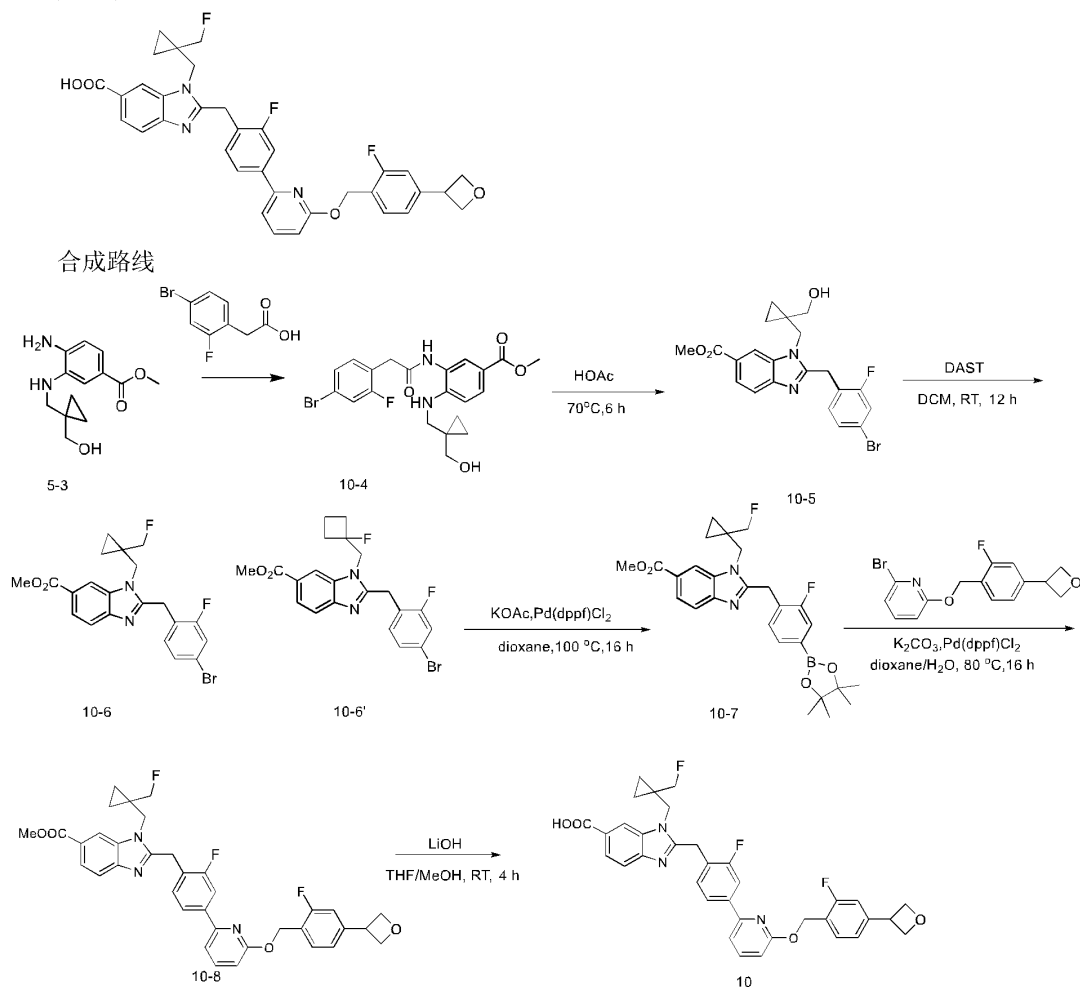
实施例 9: 2-((4-(6-((2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-氟环丁基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 9)



制备方法

化合物 9: 将 5-6 (62 mg 混合物, 0.1 mmol)、LiOH (0.5 mL) 的 THF (0.5 mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时。然后减压除去溶剂得到粗产物, 粗产物用 HPLC 纯化 (梯度: 10% MeCN/90% H_2O , 0.1% FA 至 100% MeCN), 得到化合物 5 (4.35 mg) 和化合物 9 (4.09 mg)。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65–7.55 (m, 2H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.94–4.80 (m, 4H), 4.58 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.31–4.19 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.96 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.24 (dd, $J = 23.4, 12.2$ Hz, 6H), 1.77 (dd, $J = 29.8, 9.5$ Hz, 6H)。

实施例 10: 2-(2-氟-4-(6-((2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)苄基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 10)



制备方法

化合物 10-4: 向 2-(4-溴-2-氟苯基)乙酸(1.02g, 4.39 mmol)的无水 DCM (10 mL)溶液中加入 EDCI (919 mg, 4.79 mmol)、HOBt (593 mg, 4.39 mmol)。加入 5-3 (1.0g, 3.99 mmol)后, 将反应混合物在室温搅拌 0.5 小时。将反应混合物在室温下搅拌 16h, 在将反应混合物在水(10 ml)和 DCM (10 ml)之间分配后, 将有机相用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤后, 减压浓缩溶剂, 并将残余物通过快速柱色谱法(硅胶, 0-50%PE/EA)洗脱纯化, 得到产物 10-4 (992 mg)。

化合物 10-5: 将 10-4 (992 mg, 2.13 mmol) 在 HOAc (20 ml) 中的溶液在 70°C 下搅拌 6 小时, 然后用饱和 Na_2HCO_3 猝灭反应, 用 EtOAc 萃取水层, 用 Na_2SO_4 干燥。浓缩合并的有机层, 残余物用 SGC (EA/PE = 0-50%) 纯化, 得到产物 1-5 (620 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 0.66 – 0.46 (m, 4H).

化合物 10-6: 将 10-5 (670 mg, 1.49 mmol) 溶解于 30 mL DCM 中, 加入二乙基氨基三氟化硫 (0.2 mL, 1.49 mmol), 在 0°C 下反应 1 小时, 冷却至冰浴, 滴加 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用 DCM (20 mL * 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠萃取, 浓缩至干, 得到粗产物, 残余物用 SGC (EA/PE=0-30%) 纯化, 得到产物 1-06 (189 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (s,

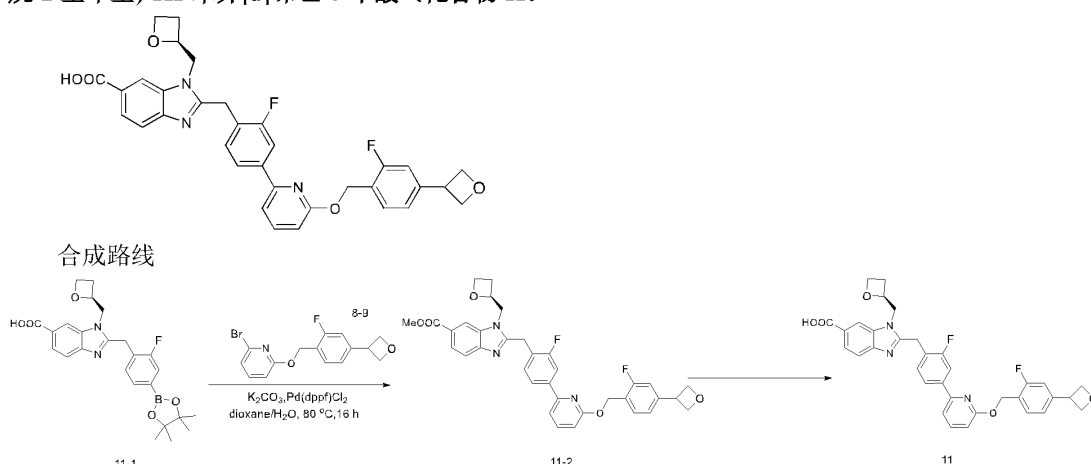
1H), 4.08 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 0.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 0.70 (s, 2H).

化合物 10-7: 将 10-6 (80 mg, 0.17 mmol) 和 2,4,4,5,5-五甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (68 mg, 0.26 mmol) 的溶液溶解在二噁烷(4 mL)中。然后加入 KOAc (52 mg, 0.53 mmol)。在氮气气氛下, 加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{DCM}$ (26 mg, 0.03 mmol)。所得混合物在 100°C 下搅拌反应过夜。混合物减压猝灭, 然后用 EA 萃取, 有机相用盐水洗涤 2 次, Na_2SO_4 干燥, 真空蒸发溶剂, 通过快速柱色谱法(硅胶, PE/EA=50%-80%)洗脱纯化, 得到产物 10-7 (50 mg)。

化合物 10-8: 将 10-7 (50 mg, 0.1 mmol) 和 8-9 (31 mg, 0.09 mmol) 的溶液溶解在二噁烷(4 mL)和 H_2O (1 mL) 中。然后加入 K_2CO_3 (28 mg, 0.2 mmol)。在氮气气氛下, 加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{DCM}$ (8 mg, 0.01 mmol)。所得混合物在 80°C 下搅拌反应过夜。混合物减压猝灭, 然后用 EA 萃取, 有机相用盐水洗涤 2 次, Na_2SO_4 干燥, 真空蒸发溶剂, 通过快速柱色谱法(硅胶, PE/EA=50%-80%)洗脱纯化, 得到产物 10-8 (40 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.60 (dt, $J = 15.7, 7.4$ Hz, 3H), 7.45 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.92 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 2H), 4.60 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.28 (dd, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 0.85 – 0.79 (m, 2H), 0.72 (s, 2H)。

化合物 10: 将 10-8 (40 mg, 0.06 mmol)、LiOH (0.5 mL) 的 THF (0.5 mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时。然后减压除去溶剂, 得到粗产物, 粗产物用 HPLC 纯化(梯度: 10% MeCN/90% H_2O , 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 至 100% MeCN), 得到产物化合物 10 (7.2 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 7.93–7.89 (m, 2H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.91 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 4.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 0.78–0.69 (m, 4H)。

实施例 11: (S)-2-(2-氟-4-(6-((2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)苄基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 11)



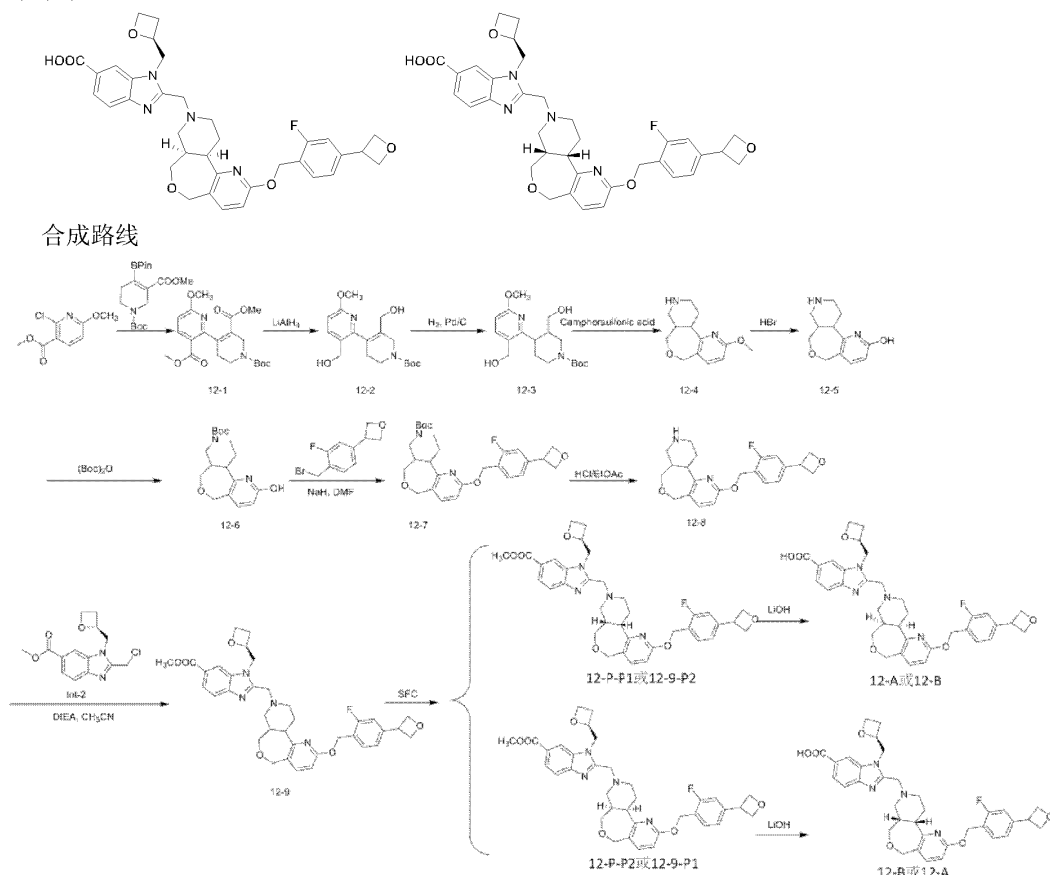
制备方法

化合物 11-2: 将(S)-2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(100 mg, 0.21 mmol)和 8-9 (66 mg, 0.19 mmol) 的溶液溶解在二噁烷(8 mL)和 H_2O (2 mL) 中。然后加入 K_2CO_3 (54 mg, 0.39 mmol)。在氮气气氛下, 加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{DCM}$ (14 mg, 0.019 mmol)。所得混合物在 80°C 下搅拌反应过夜。混合物减压猝灭, 然后用 EA 萃取, 有机相用盐水洗涤 2 次, Na_2SO_4 干燥, 真空蒸发溶剂, 通过快速柱色谱法(硅胶, 80%-100% 的 PE/EA)洗脱纯化, 得到产物 11-2 (31 mg)。

化合物 11: 将 11-2 (31 mg, 0.05 mmol), 1N LiOH (0.5 mL) 的 THF (0.5 mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时。然后减压除去溶剂, 得到粗产物, 粗产物用 HPLC 纯化(梯度: 10% MeCN/90% H_2O , 0.1%

$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 至 100% MeCN), 得到 9.35 mg 产物化合物 11。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 – 7.22 (m, 4H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 2H), 4.60 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz, 3H), 4.48 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 4.42 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.40 (m, 1H)。

实施例 12: 2-(((7a,11a)-2-((2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)-5,7a,8,10,11,11a-六羟基氧杂环庚英并[4,3-b:6,5-c']联吡啶-9(7H)-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 12)



制备方法

化合物 12-1: 向 2-氯-6-甲氧基烟酸甲酯(2g, 10 mmol, 1.0 eq)的二噁烷(50 mL)溶液中加入 1-(叔丁基)3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二羧酸酯(3.67g, 10 mmol, 1.0 eq)、 K_2CO_3 (2.76g, 20 mmol, 2.0 eq)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (731 mg, 1 mmol, 0.1 eq)。在 N_2 气氛下, 在 90°C 下搅拌该混合物 16 小时。LCMS 监测反应。直接浓缩混合物, 得到残余物, 通过硅胶柱色谱纯化残余物, 用(EA/PE = 0-30%)洗脱, 得到 1'-((叔丁基)3,3'-二甲基-6-甲氧基-5',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1',3,3'(2'H)-三羧酸酯 12-1 (1.1g, 27.1%收率)。LCMS: rt. = 2.025 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407$, 纯度: 92%

化合物 12-2: 在 0°C 下, 向 12-1 (0.83g, 2 mmol, 1.0 eq)的 THF (50 mL)溶液中加入 LiAlH_4 (152 mg, 4 mmol, 2.0 eq), 然后将混合物在 20°C 下搅拌 10 分钟。LCMS 监测反应。向混合物中缓慢加入 H_2O (0.2 mL)、15% NaOH 溶液(0.2 mL)和 EtOAc (50 mL)。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到产物 12-2 (630 mg, 90%收率)。LCMS: rt. = 1.57 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351.0$, 纯度: 90%

化合物 12-3: 将 12-2 (300 mg, 0.286 mmol, 1.0 eq)和 Pd/C (100 mg)的 THF (15 mL)溶液在 H_2

(15 psi)下于 20°C 搅拌 14 小时。LCMS 监测反应。过滤所得混合物，用 THF (3×20 mL)洗涤滤饼。直接浓缩滤液，得到残余物，将其通过柱色谱法在硅胶上纯化，用(PE/EA =0-50%)洗脱，得到产物 12-3 (118 mg, 40%收率)。LCMS: r.t. =1.60 min, [M+H]⁺=353.2, 纯度: 95.9%

化合物 12-4: 向 12-3 (1.2g, 3.4 mmol, 1.0 eq)的甲苯(80 mL)溶液中加入樟脑磺酸(3.95g, 17 mmol, 5.0 eq)。将混合物在 110°C 下搅拌 2 小时。LCMS 监测反应。将反应混合物直接浓缩，得到残余物，将其通过硅胶柱色谱法纯化，用(MeOH/DCM=0-10%)洗脱，得到产物 12-4 (700 mg, 87.9%收率)。LCMS: r.t. =1.528 min, [M+H]⁺=235.2, 纯度: 86.9%

化合物 12-5: 将 12-4 (0.35g, 1.5 mmol, 1.0 eq)的 HBr (10 mL)溶液在 120°C 搅拌 6 小时。LCMS 监测反应。用 NaOH (1N)将反应混合物调节至 PH =7, 用 DCM (20 mL×3)萃取。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到产物 12-5 (200 mg, 60.6%收率)。LCMS: r.t. =0.385 min, [M+H]⁺=221.1, 纯度: 87.18%

化合物 12-6: 向 12-5 (200 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq)的 DCM (10 mL)溶液中加入 TEA (184.2 mg, 1.82 mmol, 2.0 eq)和 Boc₂O (238 mg, 1.1 mmol, 1.2 eq)。将混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。LCMS 监测反应。将混合物直接浓缩，得到残余物，将其通过硅胶柱色谱法纯化，用(MeOH/DCM=0-10%)洗脱，得到产物 12-6 (190 mg, 65.5%收率)。LCMS: r.t. =1.35 min, [M+H]⁺=343, 纯度: 93.8%

化合物 12-7: 向 12-6 (190 mg, 594 mmol)在 10 mL DMF 中, 在氮气和 25°C 下搅拌下, 加入 3-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)氧杂环丁烷(150 mg, 0.594 mmol)、NaH (35.6 mg, 0.89 mmol) 0.5 小时。观察 LCMS。将反应混合物倒入水(30 mL)中, 用 DCM (20 mL×3)萃取, 用盐水洗涤并干燥, 浓缩得到粗产物, 将其通过洗脱(PE/EtOAc =0-47%)进一步纯化, 得到 12-7 (260 mg, 收率: 70%)。LCMS: r.t. =2.32 min, [M+H]⁺=485, 纯度: 99.7%

化合物 12-8: 向 12-7 (260 mg, 0.57 mmol)在 6 mL HCl/EA 中的溶液在室温下搅拌 30 分钟。观察 LCMS。将反应混合物浓缩, 得到粗产物 12-8 (200 mg)。粗产物不经纯化直接用于下一步。LCMS: r.t. =0.92 min, [M+H]⁺=385, 纯度: 98%

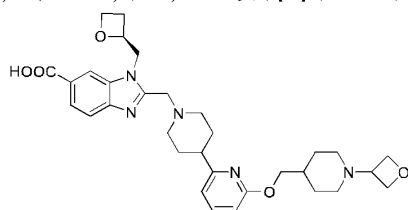
化合物 12-9: 向 12-8 (200 mg, 0.57 mmol)中加入 DIEA (736.7 mg, 0.57 mmol)。然后, 在 60°C 下, 将 Int-2 (166.6 mg, 5.7 mmol)加入到反应混合物中 16 小时。观察 LCMS。将反应混合物浓缩成粗产物, 将其通过洗脱(PE/EtOAc =0-5%)进一步纯化, 得到 12-9 (180 mg, 收率: 50.3%)。LCMS: r.t. =1.053min, [M+H]⁺=643, 纯度: 98.5%

化合物 12-9-P1 和化合物 12-9-P2: 将 12-9 (180 mg, 0.27 mmol)的样品通过“SFC 方法”进一步纯化, 得到 12-9-P1 (60 mg, SFC r.t = 2.176 mins, 收率: 67%)和 12-9-P2 (60 mg, SFC r.t = 2.68 mins, 收率: 67%)。

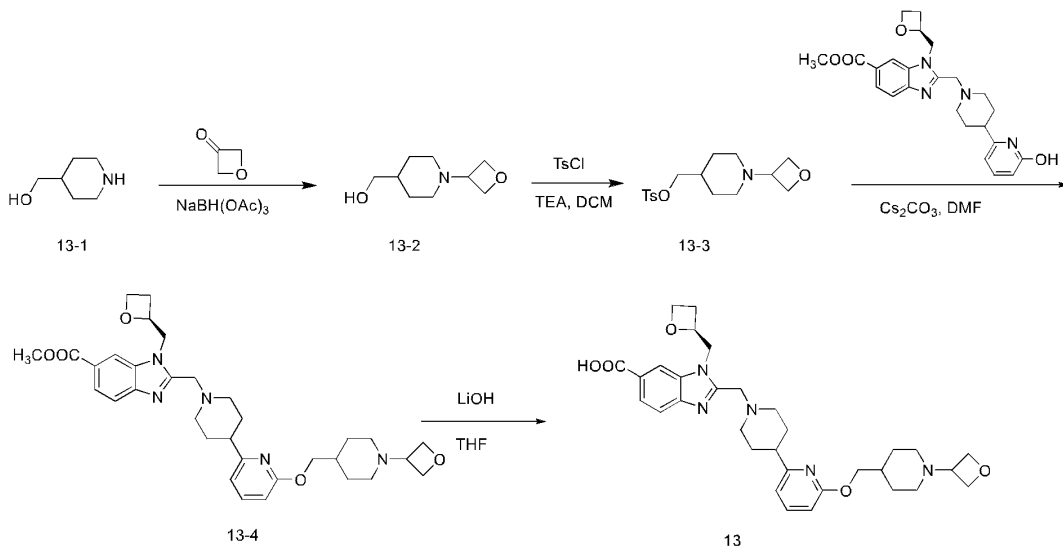
化合物 12-A: 向 12-9-P1 (60 mg, 0.09 mmol)在 THF/H₂O (5 mL)中的溶液中加入 LiOH (22 mg, 0.92 mmol), 同时在室温下搅拌 16 小时, 监测 LCMS。将反应混合物浓缩成粗产物, 将其通过制备性 HPLC 进一步纯化, 得到化合物 12-A (32.15 mg, 收率: 71.2%)。LCMS: r.t. =1.197min, [M+H]⁺=629, 纯度: 100%。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.45 – 5.36 (m, 2H), 5.27 (qd, J = 7.1, 3.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 2H), 4.77 – 4.59 (m, 8H), 4.44 – 4.22 (m, 3H), 3.99 – 3.82 (m, 3H), 3.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.65 – 2.29 (m, 6H).

化合物 12-B: 向 12-9-P2 (60 mg, 0.09 mmol)在 THF/H₂O (5 mL)中的溶液中加入 LiOH (22 mg, 0.9 mmol), 在室温下搅拌 16 小时, 监测 LCMS。将反应混合物浓缩成粗产物, 通过制备性 HPLC 进一步纯化, 得到 12-B (38.5 mg, 收率: 72.3%)。LCMS: r.t. =1.213min, [M+H]⁺=629, 纯度: 100%。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.41 (q, J = 12.6 Hz, 2H), 5.25 (dt, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 8.2, 6.2 Hz, 2H), 4.73 – 4.62 (m, 9H), 4.49 (dt, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 2H), 3.76 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.94 – 2.77 (m, 2H), 2.71 – 2.27 (m, 6H).

实施例 13: (S)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-((4-(6-((1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 13)



合成路线



制备方法

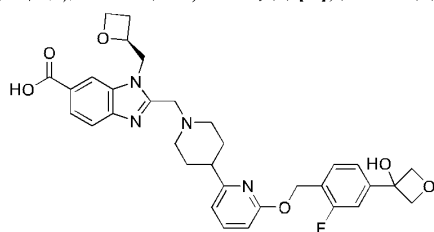
化合物 13-2: 向 13-1 (1.0g, 8.7 mmol) 在 DCE (10 mL) 中的混合物中加入 NaBH (OAc)₃ (1.84g, 8.7 mmol) 和氧杂环丁烷-3-酮 (0.63g, 8.7 mmol)。将混合物在 30°C 搅拌 16 小时。LCMS 监测反应。用冰水猝灭反应混合物, 用 EA 萃取混合物, 用盐水洗涤合并的有机层(50 mL), 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩, 得到产物 13-2 (1.48g, 99.0%)。LCMS: r.t. = 2.1 min, [M+H]⁺=172, 纯度: 92%

化合物 13-3: 将 13-2 (1g, 5.84 mmol)、TsCl (1.11g, 5.84 mmol) 和 TEA (1.18g, 11.68 mmol) 在 DMF (50 ml) 中的混合物在 20°C 下搅拌 2 小时。通过 LC-MS 检测反应。通过加入水将反应混合物猝灭。水相用 EtOAc (100 ml×3) 萃取, 用盐水(50ml×2)洗涤。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并通过洗脱纯化(PE/EA=0-20%), 得到 13-3 (1.1g, 62%)。LCMS: r.t. = 3.5 min, [M+H]⁺=326, 纯度: 94%

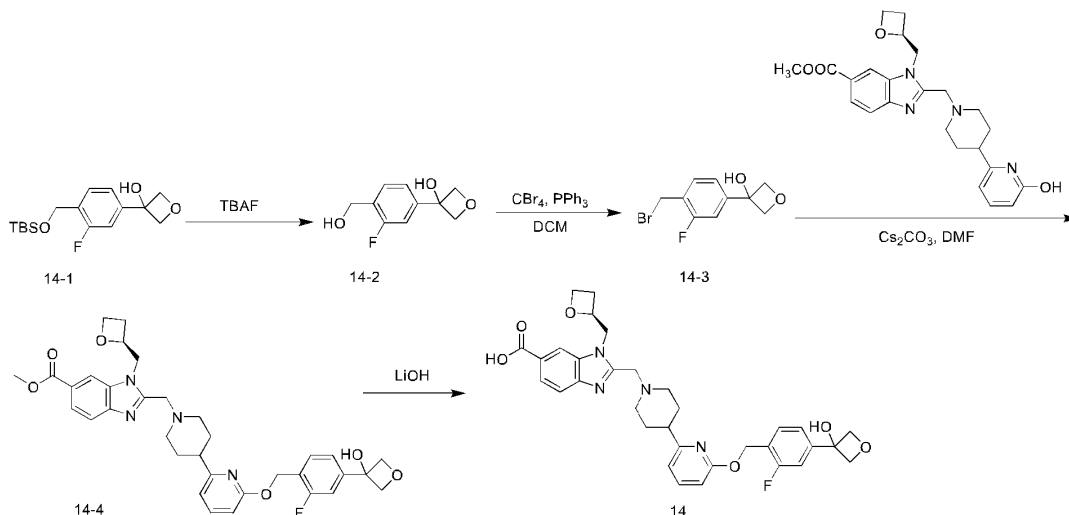
化合物 13-4: 加入 13-3 (1g, 3.1 mmol)、(S)-2-((4-(6-羟基吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (1.34g, 3.07 mmol) 和 Cs₂CO₃ (2g, 6.15 mmol) 在 DMF (20 ml) 中的反应混合物。在 20°C 下用 Ar₂ 搅拌该混合物 16 小时。通过 LC-MS 检测反应。浓缩并通过洗脱纯化(PE/EA=0-20%), 得到 13-4 (0.9g, 33.2%)。LCMS: r.t. = 1.37 min, [M+H]⁺=590.7, 纯度: 96%

化合物 13: 将化合物 13-4 (0.25g, 0.41 mmol) 溶解在 THF (4 mL) 中, 然后加入氢氧化锂水溶液 (4 mL)。将混合物在室温下搅拌 8 小时。通过 LC-MS 检测反应。浓缩并经制备 HPLC (NH₃·H₂O) 纯化, 得到化合物 13 (0.13g, 53%)。LCMS: r.t. = 1.225 min, [M+H]⁺=576.3, 纯度: 96%。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.61–7.48 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.28 (dt, J = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.66 (ddt, J = 16.2, 12.6, 4.6 Hz, 6H), 4.48 (dt, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14.7, 6.6 Hz, 3H), 2.68–2.49 (m, 2H), 2.29 (ddd, J = 21.6, 14.9, 9.8 Hz, 2H), 1.93–1.79 (m, 9H), 1.48–1.36 (m, 2H)。

实施例 14: -2-((4-(6-((2-氟-4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 14)



合成路线



制备方法

化合物 14-2: 向 3-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟苯基)氧杂环丁烷-3-醇 (2g, 6.4mmol, 1.0 eq) 的 THF (20 mL) 溶液中加入 TBAF (6.4mL, 6.4mmol, 1.0 eq)。在室温下搅拌 30 分钟。TLC 监测反应。残余物用 20 mL 盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并在压力下浓缩。残余物用 PE/EtOAc (2:1) 洗脱, 得到产物 14-2 (1.2g, 收率 60%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.12 – 10.98 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.78 (s, 2H)。

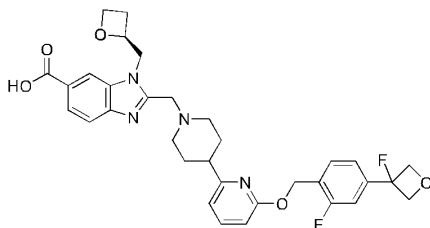
化合物 14-3: 向 14-2 (1g, 5.1mmol, 1.0 eq) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 PPh_3 (1.338g, 5.1mmol, 1.0 eq), 在 -30°C 冷却, 然后加入 CBr_4 (1.691g, 5.1mmol, 1.0 eq), 反应 4 小时。TLC 监测反应, NMR 显示原料反应生成产物。混合物用水和 DCM 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 通过硅胶柱色谱法(EA/PE = 0-10%)得到产物 14-3 (0.5g, 收率 50%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (p, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H)。

化合物 14-4: 向 14-3 (250mg, 0.905mmol, 1.0 eq) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入(S)-2-((4-(6-羟基吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (434mg, 0.9955mmol, 1.1 eq) 和 Cs_2CO_3 (590mg, 2 mmol, 2 eq), 氮置换反应在室温下进行 16 小时。TLC 监测反应, NMR 显示原料反应生成产物。甲基通过硅胶柱色谱法纯化(EA/PE=0-20%), 得到产物 14-4 (0.2g, 收率 33%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 15.6, 7.9$ Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.93 (dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.66 (ddd, $J = 21.7, 14.6, 5.5$ Hz, 2H), 4.42 (dt, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H)。

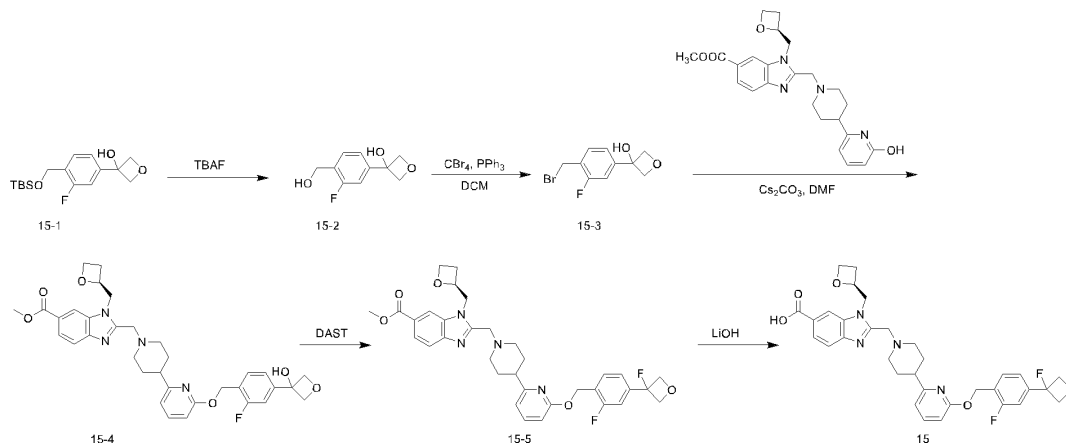
化合物 14: 在室温下, 向 14-4 (0.1g, 0.016mmol, 1eq) 在 LiOH (5 mL) 中的溶液中反应 3 小时。

TLC 监测反应。将反应产物浓缩成粗产物，通过预 HPLC 纯化，得到产物为化合物 14 (50mg, 40% 收率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.78 – 4.69 (m, 3H), 4.62 (dd, J = 13.8, 7.7 Hz, 1H), 4.48 (dt, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 44.4, 13.6 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 1H), 2.69 – 2.48 (m, 2H), 2.28 (ddd, J = 21.3, 12.5, 9.2 Hz, 2H), 2.01 – 1.73 (m, 4H)。

实施例 15: (S)-2-((4-(6-((2-氟-4-(3-氟氧杂环丁烷-3-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 15)



合成路线



制备方法

化合物 15-2: 向 3-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟苯基)氧杂环丁烷-3-醇(2g, 6.4mmol, 1.0 eq)的 THF (20 mL)溶液中加入 TBAF (6.4mL, 6.4mmol, 1.0 eq)。在室温下搅拌 30 分钟。TLC 监测反应。残余物用 20 mL 盐水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，并在压力下浓缩。残留物用 PE/EtOAc (2:1)洗脱，得到 15-2 (1.2g, 收率 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.12 – 10.98 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H)。

化合物 15-3: 向 15-2 (1g, 5.1mmol, 1.0 eq)的 DCM (10 mL)溶液中加入 PPh₃ (1.338g, 5.1mmol, 1.0 eq)，在 -30°C 冷却，然后加入 CBr₄ (1.691g, 5.1mmol, 1.0 eq)，反应 4 小时。TLC 监测反应，NMR 显示原料反应生成产物。混合物用水和 DCM 萃取，用 Na₂SO₄ 干燥，通过硅胶柱色谱法(EA /PE=0-10%)得到产物 15-3 (0.5g, 收率 50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (p, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H)。

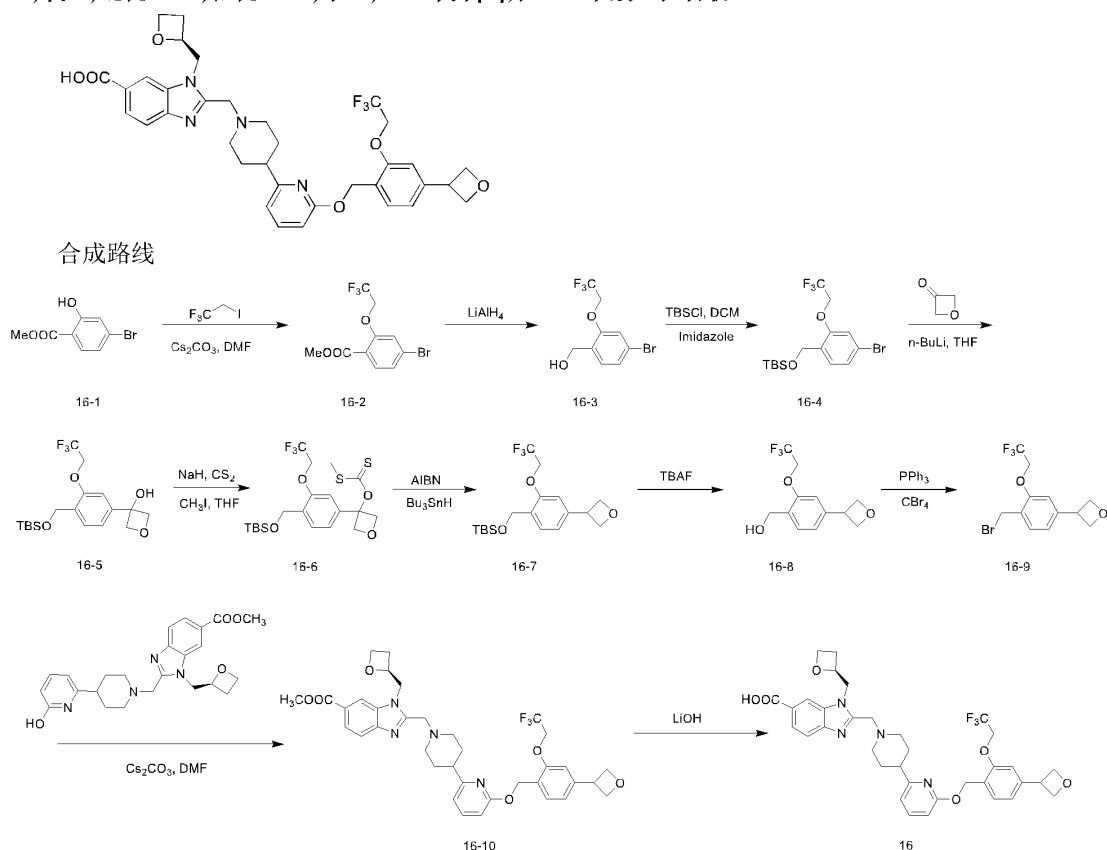
化合物 15-4: 向 15-3 (250mg, 0.905mmol, 1.0 eq)的 DMF (10 mL)溶液中加入(S)-2-((4-(6-羟基吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(434mg, 0.9955mmol, 1.1 eq)和 Cs₂CO₃ (590mg, 2 mmol, 2 eq)，氮置换反应在室温下进行 16 小时。TLC 监测反应，NMR 显示原料反应生成产物。甲基通过硅胶柱色谱法纯化(EA/PE =0-20%)，得到产物 15-4 (0.2g, 收率 33%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J

= 8.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 15.6, 7.9$ Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.93 (dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.66 (ddd, $J = 21.7, 14.6, 5.5$ Hz, 2H), 4.42 (dt, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H).

化合物 15-5: 通过氮气置换, 将 DAST (0.52mg, 0.324mmol, 2eq) 缓慢加入到 15-4 (100mg, 0.162mmol, 1.0eq) 的 DCM (3ml) 溶液中, 并冷却至 0°C。加料后在室温下反应 2 小时。TLC 和 LCMS 监测反应, 得到产物 15-5。LCMS: r.t. = 1.324 min, $[M+H]^+ = 619.2$, 纯度: 57%。

化合物 15: 在室温下, 向 15-5 (0.1g, 0.016mmol, 1eq) 在 LiOH (5 mL) 中的溶液中反应 3 小时。TLC 监测反应。将反应产物浓缩成粗产物, 通过预 HPLC 纯化得到化合物 15 (23.7mg, 40% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-SPE) δ 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 3H), 7.33 (dd, $J = 23.4, 9.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 21.1, 8.0$ Hz, 3H), 4.82 – 4.68 (m, 3H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 45.2, 13.7$ Hz, 2H), 3.04 (dd, $J = 43.8, 10.7$ Hz, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 10.2$ Hz, 4H)。

实施例 16: (S)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-((4-(6-((4-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 16)



制备方法

化合物 16-2: 向搅拌的 4-溴-2-羟基苯甲酸甲酯 16-1 (10g, 43.5 mmol, 1.00 eq) 的 DMF (100 mL) 溶液中分批加入 Cs₂CO₃ (28g, 87.0 mmol, 2.00 eq), 向以上混合物中在室温下加入 1,1,1-三氟-2-碘乙烷 (9.1g, 43.5 mmol, 1.00eq) 16 小时。TLC 监测反应。用 H₂O (300 mL) 稀释混合物, 用 EtOAc (100 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (200 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 PE/EtOAc (3:1) 洗脱, 得到产物 16-2 (8.0g, 46% 收率)。LCMS: r.t. = 2.031 min, $[M+1]^+ = 312.9$, 纯度: 89.7%。

化合物 16-3: 在 0°C 下, 向 16-2 (8g, 25.6 mmol, 1.0 eq) 的 THF (50 mL) 溶液中加入 LiAlH₄ (487 mg, 12.8 mmol, 2.0 eq), 然后将混合物在 20°C 下搅拌 10 分钟。LCMS 监测反应。向混合物中缓慢加入 H₂O (0.2 mL)、15% NaOH 溶液 (0.2 mL) 和 EtOAc (50 mL)。将有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到产物 16-3 (7g, 90% 收率)。

化合物 16-4: 在 25°C 下, 16-3 (7g, 24.6 mmol, 1eq) 的 DCM (70 mL) 溶液中加入 TBSCl (4.5g, 29.52 mmol, 1.2 eq) 和咪唑 (2.5g, 36.9 mmol, 1.5 eq) 16 小时。TLC 监测反应。用 H₂O (100 mL) 稀释混合物, 用 DCM (100 mL×3) 萃取。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱纯化, 用 (EA/PE=0-30%) 洗脱得到产物 16-4 (8.6g, 72.7% 收率)。LCMS: r.t. = 1.932 min, [M+1]⁺=400.0, 纯度: 91.3%

化合物 16-5: 在氮气下, 在不高于 -70°C 下, 向 16-4 (4.5g, 14.6 mmol, 1.0 eq) 在 THF (50 mL) 中的溶液中, 在搅拌下缓慢加入 n-BuLi (7.6 mL, 19.0 mmol, 1.3 eq) 0.5 小时, 然后在不高于 -65°C 下, 在搅拌下将 C₃H₄O₂ (1.6g, 21.9 mmol, 1.5 eq) 缓慢加入到反应混合物中 2 小时。TLC 监测反应, 将混合物缓慢加入 H₂O (10 mL) 和 EtOAc (10 mL), 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 (PE/EA = 0-50%) 洗脱, 得到产物 16-5 (1.8g, 40% 收率)。LCMS: r.t. = 1.734 min, [M+1]⁺=393.1, 纯度: 93.5%

化合物 16-6: 在氮气下, 在不高于 10°C 下, 向 16-5 (1.8g, 4.6 mmol, 1.0eq) 的 THF (20 mL) 溶液中, 在搅拌下缓慢加入 NaH (276 mg, 6.9 mmol, 1.5 eq) 1 小时, 然后在不高于 0°C 下, 在搅拌下向反应混合物中缓慢加入 CS₂ (0.3 mL, 4.6 mmol, 1.0eq) 和 CH₃I (0.3 mL, 4.6 mmol, 1.0eq) 0.5 小时。LCMS 监测反应。将混合物缓慢加入 H₂O (20 mL) 和 EtOAc (20 mL)。将有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到产物 16-6 (1.2g, 70% 产率)。LCMS: r.t. = 1.357 min, [M+H]⁺=483.1, 纯度: 80%

化合物 16-7: 在氮气下, 向 16-6 (1.2g, 2.5 mmol, 1.0 eq) 的甲苯 (15 mL) 溶液中搅拌加入 (n-Bu)₃SnH (1.4 mL, 5.0 mmol, 2 eq) 和 AIBN (40.9 mg, 0.25 mmol, 0.1 eq) 0.5 小时。LCMS 监测反应。粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 (EA/PE=0-50%) 洗脱, 得到产物 16-7 (754 mg, 70% 收率)。LCMS: r.t. = 1.579 min, [M+H]⁺=377.2, 纯度: 93%

化合物 16-8: 向 16-7 (754 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq) 的 THF (10 mL) 溶液中, 搅拌加入 TBAF (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 eq) 0.5 小时。TLC 监测反应, 反应混合物直接浓缩得到残余物, 通过硅胶柱色谱纯化残余物, 用 (PE/EA=0-50%) 洗脱, 得到产物 16-8 (481 mg, 80% 收率)。LCMS: r.t. = 1.157 min, [M+H]⁺=263.3, 纯度: 89.5%

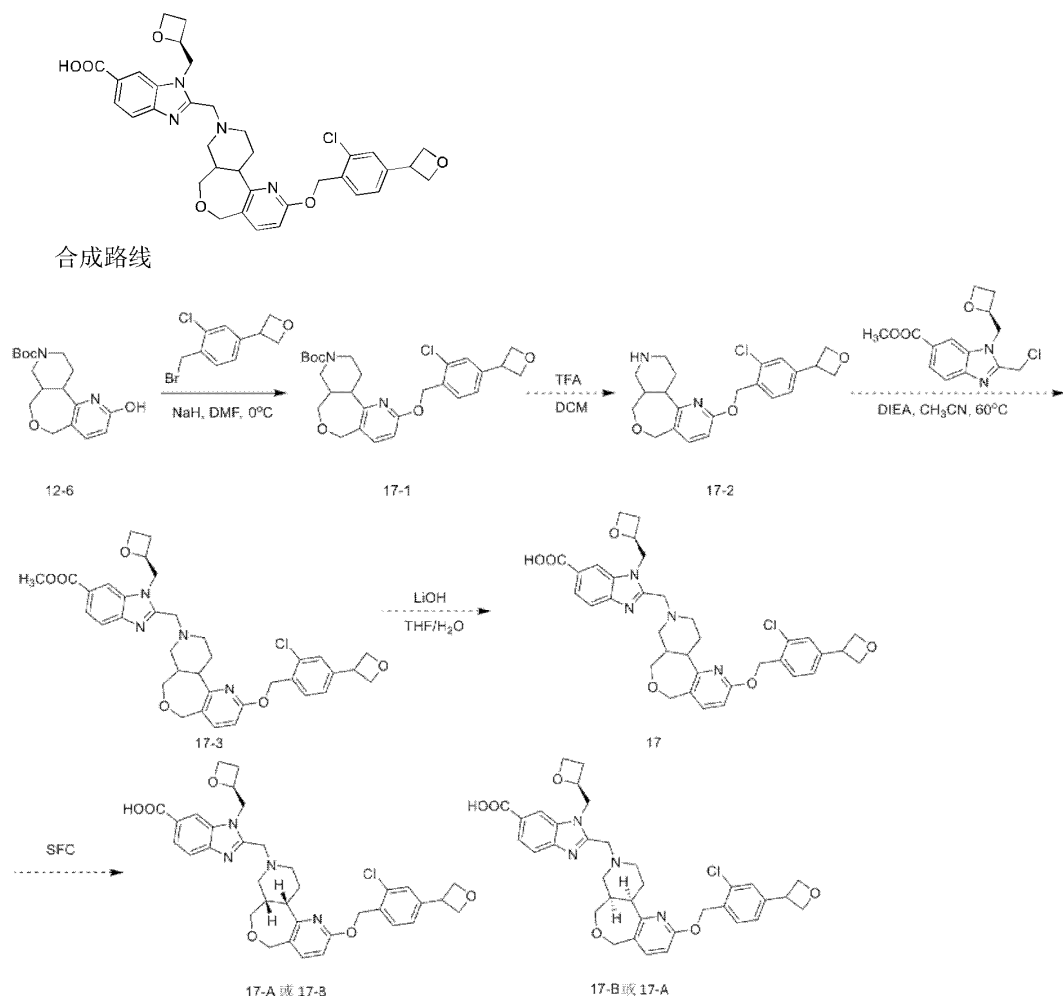
化合物 16-9: 向 16-8 (380 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 CBr₄ (482 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq) 和冰浴直至体系降至零至五度, 然后在搅拌下, 在不超过 5°C 下将 PPh₃ (380 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq) 缓慢加入到反应混合物中 0.5h。TLC 监测反应, 用 H₂O (20 mL) 稀释混合物, 用 EtOAc (10 mL×3) 萃取。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱纯化, 用 (EtOAc/石油醚=0-30%) 洗脱, 得到产物 16-9 (90 mg, 78% 收率)。LCMS: r.t. = 1.462 min, [M+H]⁺=323.4, 纯度: 89.5%

化合物 16-10: 向搅拌的 16-9 (100 mg, 0.31 mmol, 1.00eq) 的 DMF (3 mL) 溶液中, 分次加入 Cs₂CO₃ (202 mg, 0.62 mmol, 2.00eq), 向上述混合物中在室温下加入 (S)-2-((4-(6-羟基吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (135 mg, 0.31 mmol, 1.00eq) 16 小时。TLC 监测反应。用 H₂O (300 mL) 稀释混合物, 用 EtOAc (100 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (200 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 PE/EtOAc (3:1) 洗脱, 得到产物 16-10 (120g, 80% 收率)。LCMS: r.t. = 1.754 min, [M+H]⁺=681.0, 纯度: 96.3%

化合物 16: 向 16-10 (120 mg, 0.18 mmol, 1.0eq) 的 THF/H₂O (5 mL) 溶液中, 在室温下搅拌 16 小时, 加入 LiOH (43.2 mg, 1.8 mmol, 10 eq), LCMS 监测反应。将反应混合物浓缩成粗产物, 将其通过制备性 HPLC 进一步纯化, 得到 (S)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-((4-(6-((4-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸, 为化合物 16 (34.5 mg, 收率: 63.2%)。LCMS: r.t. = 1.297min, [M+H]⁺=667.4, 纯度: 100 %。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ

8.21 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.27 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 3H), 4.66 – 4.57 (m, 3H), 4.45 (dt, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 43.2, 13.7$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J = 38.7, 11.4$ Hz, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 1.88 (dt, $J = 9.9, 6.8$ Hz, 4H).

实施例 17: 2-((2-((2-氯-4-(氧杂环丁-3-基)苄基)氧基)-5,7a,8,10,11,11a-六羟基氧杂环庚因并[4,3-b:6,5-c']联吡啶-9(7H)-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 17)



制备方法

化合物 17-1: 在 0°C 下, 向 12-6 (120 mg, 0.375 mmol, 1.0 eq) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 NaH (22 mg, 0.56 mmol, 1.5 eq)。反应 15 分钟, 向 3-(4-(溴甲基)-3-氯苯基)氧杂环丁烷 (97.5 mg, 0.375 mmol, 1.0 eq) 的 DMF 溶液中逐滴滴入反应体系。然后除去冰浴。LCMS 监测反应。粗产物通过柱色谱法分, 得到产物 17-1。LCMS: r.t. = 2.34min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501$, 纯度: 86 %

化合物 17-2: 向 17-1 (380 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq) 的 DCM (20 mL) 溶液中加入该体系中的 TFA (1 mL)。室温反应 30 分钟。LCMS 监测反应, 得到产物 17-2。LCMS: r.t. = 1.187min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401$, 纯度: 95 %

化合物 17-3: 向 17-2 (304 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq) 在 CH_3CN (15 mL) 中的溶液中加入 DIEA (982.2 mg, 7.6 mmol, 10 eq)。反应 5 分钟。加入 Int-2 (202 mg, 0.68 mmol, 0.9 eq) 在体系中的溶液中。在

600°C 搅拌过夜。LCMS 监测反应。粗产物通过柱色谱法分离,得到产物 17-3。LCMS: r.t. = 1.337min, $[M+H]^+=659$, 纯度: 78 %

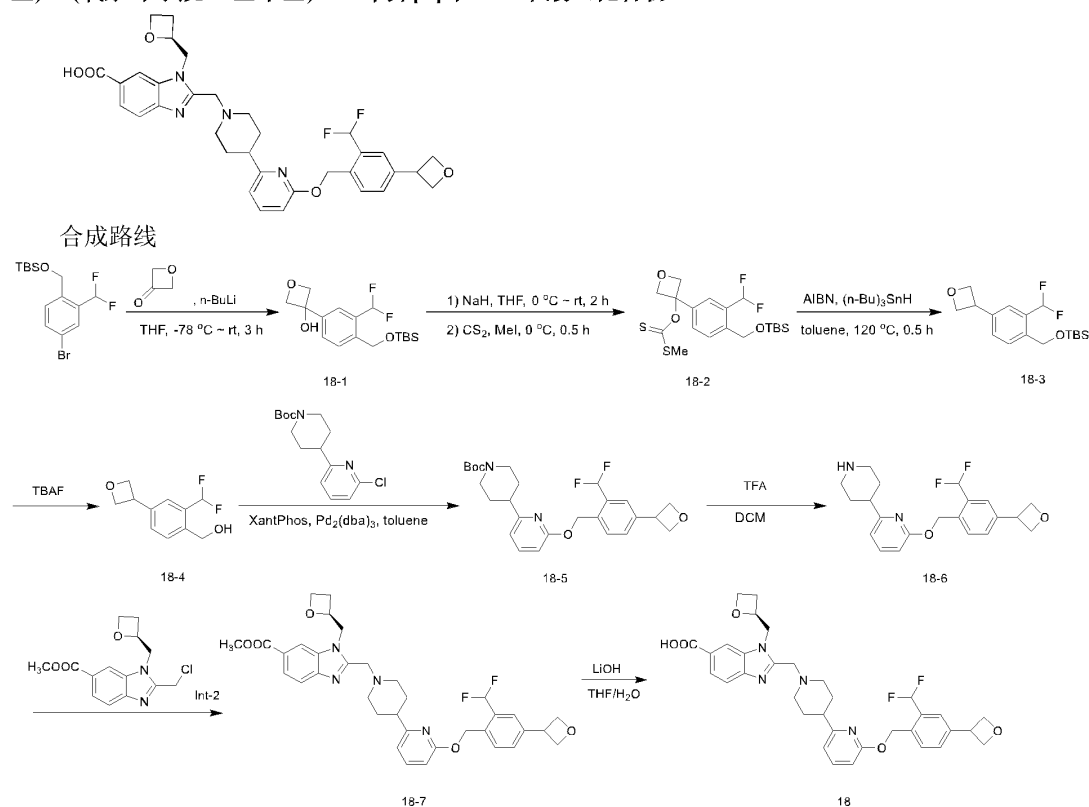
化合物 17: 向 17-3 (680 mg, 1.03 mmol, 1.0 eq) 的 THF (20 ml) 溶液中加入 LiOH (247.2 mg, 5.2 mmol, 10 eq) 的水 (3 ml) 溶液, LCMS 监测反应, 得到产物为化合物 17。LCMS: r.t. = 1.26min, $[M+H]^+=645$, 纯度: 77 %

化合物 17-A 和 17-B: 将化合物 17 (390 mg, 0.606 mmol) 的样品通过“SFC 方法”进一步纯化, 得到化合物 17-A (65 mg, SFC r.t. = 2.178 mins, 收率: 56%) 和化合物 17-B (57 mg, SFC r.t. = 3.179 mins, 收率: 44%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.45 – 5.36 (m, 2H), 5.27 (qd, J = 7.1, 3.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 2H), 4.77 – 4.59 (m, 8H), 4.44 – 4.22 (m, 3H), 3.99 – 3.82 (m, 3H), 3.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.67 – 2.29 (m, 6H)。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.41 (q, J = 12.6 Hz, 2H), 5.25 (dt, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 8.2, 6.2 Hz, 2H), 4.73 – 4.62 (m, 9H), 4.49 (dt, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 2H), 3.76 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.94 – 2.77 (m, 2H), 2.70 – 2.27 (m, 6H)。

实施例 18: (S)-2-((4-(6-((2-(二氟甲基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 18)



制备方法

化合物 18-1: 在氮气下, 在不高于 -70°C 下, 向((4-溴-2-(二氟甲基)苄基)氧基) (叔丁基)二甲基硅烷 (500 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq) 的 THF (5 mL) 溶液中, 在搅拌下缓慢加入 $n\text{-BuLi}$ (1 mL, 1.6 mmol, 1.3 eq) 0.5 小时, 然后在不高于 -65°C 下, 在搅拌下将 $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$ 缓慢加入到反应混合物中 2 小时。TLC 监测反应, 混合物缓慢加入 H_2O (10 mL) 和 EtOAc (10 mL), 通过硅胶柱色谱法纯化, 用 (EA/PE = 0-

50%)洗脱, 得到产物 18-1 (130 mg, 80%收率)。LCMS: r.t. = 2.049min, $[M+H]^+ = 345.1$, 纯度: 86%

化合物 18-2: 在氮气下, 在不高于 10°C 下, 向 18-1 (260 mg, 0.76mmol, 1.0 eq) 的 THF (5 mL) 溶液中, 在搅拌下缓慢加入 NaH (60 mg, 1.5 mmol, 2 eq) 1 小时, 然后在不高于 0°C 下, 在搅拌下将 CS₂ (0.05 mL, 0.76mmol, 1eq) 和 CH₃I (0.05 mL, 0.76mmol, 1eq) 缓慢加入到反应混合物中 0.5 小时。LCMS 监测反应。将混合物缓慢加入 H₂O (20 mL) 和 EtOAc (20 mL)。将有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到产物 18-2 (150 mg, 70%收率)。LCMS: r.t. = 1.572 min, $[M+H]^+ = 435.0$, 纯度: 90%

化合物 18-3: 在搅拌条件下, 在氮气下, 向 18-2 (252 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq) 的甲苯 (7 mL) 溶液中加入 (n-Bu)₃SnH (0.34 mL, 1.26 mmol, 2 eq) 和 AIBN (10.3 mg, 0.063 mmol, 0.1 eq) 0.5 小时。LCMS 监测反应。粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 (EA/PE = 0-50%) 洗脱, 得到 18-3 (136 mg, 90%产率)。LCMS: r.t. = 1.472 min, $[M+H]^+ = 329.1$, 纯度: 96%

化合物 18-4: 向 18-3 (700 mg, 2.13 mmol, 1.0 eq) 的 THF (4 mL) 溶液中加入 TBAF (2.13 mL, 2.13 mmol, 1.0 eq), 搅拌 0.5 小时。TLC 监测反应, 反应混合物直接浓缩得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱纯化, 用 (PE/EA = 0-50%) 洗脱, 得到产物 18-4 (500 mg, 90%收率)。LCMS: r.t. = 1.132 min, $[M+H]^+ = 215.1$, 纯度: 86.9%

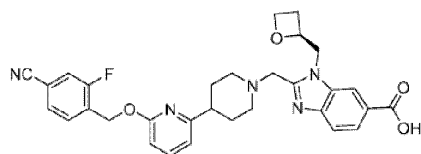
化合物 18-5: 向 18-5 (509 mg, 1.72 mmol, 1.0 eq)、Cs₂CO₃ (1.12g, 3.44 mmol, 2.0 eq)、xantphos (199 mg, 0.344 mmol, 0.2 eq)、Pd (dba)₃ (157 mg, 0.172 mmol, 0.1 eq), 在 100°C 搅拌 4 小时。LCMS 监测反应。干燥混合物中的甲苯, 用二氯甲烷溶解, 浓缩合并的有机层, 得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱纯化, 用 (PE/EA = 0-20%) 洗脱, 得到产物 18-5 (650 mg, 80%收率)。LCMS: r.t. = 1.937min, $[M+H]^+ = 475.2$, 纯度: 87.18%

化合物 18-6: 向 18-5 (300 mg, 0.63 mmol) 的 6 mL DCM 溶液中加入 TFA (1 mL), 在室温下搅拌 30 分钟。LCMS 监测反应。浓缩反应混合物, 得到粗产物 18-6 (200 mg)。粗产物不经纯化直接用于下一步。LCMS: r.t. = 1.371 min, $[M+H]^+ = 375.1$, 纯度: 93.8%

化合物 18-7: 向 18-6 (200 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq) 在 15 mL MeCN (10 mL) 中的溶液中加入 DIEA (696.6 mg, 5.4 mmol, 10 eq), 在氮气下在室温下搅拌 10 分钟。然后, 在 60°C 下, 将 Int-2 (159 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq) 加入到反应混合物中 16 小时。LCMS 监测反应。将反应混合物浓缩成粗产物, 将其通过洗脱 (PE/EtOAc = 0-5%) 进一步纯化, 得到产物 18-7 (100 mg, 收率: 50.3%)。LCMS: r.t. = 1.013min, $[M+H]^+ = 633.4$, 纯度: 99.7%

化合物 18: 向 18-7 (100mg, 0.16 mmol, 1.0eq) 的 THF/H₂O (5 mL) 溶液中, 在室温下搅拌 16h, 加入 LiOH (38 mg, 1.6 mmol, 10 eq), LCMS 监测反应。将反应混合物浓缩成粗产物, 将其通过制备性 HPLC 进一步纯化, 得到化合物 18 (40.86 mg, 收率: 63.2%)。LCMS: r.t. = 1.239min, $[M+H]^+ = 619.2$, 纯度: 97.4%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-SPE) δ 8.14 (d, $J = 139.3$ Hz, 2H), 7.69 – 7.50 (m, 5H), 7.13 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.06 (dd, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (dd, $J = 17.0, 10.8$ Hz, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 29.4$ Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.85 (s, 4H)。

实施例 20: 2-[(4-{6-[(4-氰基-2-氟苯基)甲氧基]吡啶-2-基}哌啶-1-基)甲基]-1-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-羧酸 (化合物 20)



化合物 20, 即 PF06882961, 是参考 WO2018109607A1 所述的制备方法制得的。

生物学测定

实验例 1：GLP-1R 激动活性测定

(1) 测试仪器及试剂

试剂/仪器	供应商	型号
cAMP-GS 动态试剂盒	CisBio	62AM4PEC
DMEM	CellMax	CGN101.5
FBS	Gemini	900-108
1% Pen-3trep	Sangom biotech	E607011-0100
IBMX	Meilunbio	MB5226
384 孔板	Corning	3824
恒温箱	Thermo	3111
显微镜	江南	XD-202
细胞计数器	Counter Star	Star IC1000
读板机	Tecan	Tecan Spark

(2) GLP-1R 试剂盒

GLP-1R 介导的激动剂活性是利用均相时间分辨荧光 (即 HTRF) 的 cAMP 检测试剂盒, 通过基于细胞的功能测定来测定的, 所述试剂盒测量细胞中的 cAMP 水平。该方法是竞争性免疫测定。它使得能够直接药理学表征在贴壁或悬浮细胞中作用于 Gs-偶联受体的化合物。

细胞产生的天然 cAMP 或未标记的 cAMP 标准曲线与 d2 标记的 cAMP 红色受体竞争结合单克隆抗 cAMP 穴状化合物供体, 特异性信号与标准或实验样品中 cAMP 的浓度成反比。

将人 GLP-1R 编码序列(NCBI 参考序列 NP_002053.3)亚克隆到 pEGFP-N1 (tsingke)中, 并分离稳定表达该受体的细胞系, 通过在荧光显微镜下观察 GFP 的表达证实 GLP-1R 表达密度。

(3) GLP-1R-GFP-293A 细胞培养

293A GFP-GLP-1R 细胞在 DMEM 生长培养基, 10%热灭活胎牛血清(GEMINI Cat # 900-108), 1% Pen-3Trep (Sangom Biotech Cat # E607011-0100)]中培养, 并在 37 °C 下在湿润和 5% CO₂ 培养箱中培养。

(4) cAMP 水平测试方法

将不同浓度的各待测化合物 (在 DMSO 中) 在刺激缓冲液中用蒸馏水中 1:5 稀释, 加入 500 μM 3-异丁基-1-甲基黄质 (IBMX; Meilunbiocat # MB5226) 以获得 2X 化合物工作溶液, 然后用多通道移液管将 5 μL 化合物加入白色 384 孔测定板(Corning3824)中。测定缓冲液混合物中的最终 DMSO 浓度为 1%。

从 T25 组织培养瓶中收集细胞, 并在室温下以 1000 rpm 离心 5 分钟。然后将细胞沉淀重悬于 1 mL 刺激缓冲液。在计数器 STAR IC1000 上对 20 μL 细胞悬浮液样品进行计数, 以确定细胞存活力和每毫升细胞计数。然后用刺激缓冲液调节剩余的细胞悬浮液, 以使用多通道移液管每孔递送 2000 个活细胞。将 5 μL 细胞悬浮液加入到已经含有化合物的测定板的每个孔中。将板密封并在 37°C 下用 5% CO₂ 温育 30 分钟。

在 30 分钟温育后, 将 5 μL d2 标记的 cAMP 和 5 μL 抗 cAMP 穴状化合物 (两者均在细胞裂解缓冲液中以 1:20 稀释) 加入到测定板的每个孔中。然后将板在室温下温育, 60 分钟后, 用 Tecan Spark 读板机读取 HTRF 信号的变化, 激发 340 nm/发射 615 nm 和 665 nm 的吸光值。通过从 cAMP 标准曲线内插法将原始数据转化为 nM cAMP, 并相对于每个板上包含的完全激动剂 GLP-17~37 (400 nM) 的饱和浓度确定百分比效果。EC₅₀ 测定是从激动剂剂量-反应曲线进行的, 所述曲线是使用 4 参数逻辑剂量-反应方程用曲线拟合程序分析的。

本试验证明本公开的化合物通过 cAMP 途径激活 GLP-1R 信号传导, 因此起到 GLP-1R 激动剂的作用。试验数据以基于重复次数的几何平均值(EC₅₀)的形式呈现结果。

实验结果:

化合物编号	EC ₅₀ (nM)
1	0.03
2	0.07
3	0.03
4	0.08
5	0.003
6	0.7
7	0.1
8	0.02
9	0.39
10	0.03
11	0.011
12-B	0.1
15	0.08
17-B	0.14
18	0.85

实验例 2: hERG 钾离子通道的抑制试验

1. 实验材料: 稳定细胞株 HEK-hERG, 品系: HEK 293, 来源: 军事医学科学院;

实验仪器	型号	供应商
手动膜片钳系统	EPC 10 USB PatchMaster software	HEKA Elektronik
快速灌流系统	ALA-VM8	ALA Scientific Ins.
微型操作仪	MPC200	Sutter Instrument Co.
倒置显微镜	TI-FL	Nikon
微电极拉制仪	PC-10	NARISHIGE
防震台	637512M	TMC
蠕动泵	LEAD15-24	Longer pump

2. 电生理溶液

细胞外液(mM): N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸(HEPES) 10、NaCl 145、KCl 4、CaCl₂ 2、MgCl₂ 1、Glucose 10, 用氢氧化钠调节 pH 至 7.3~7.4; 渗透压调至 290-310 mOsm; 过滤后 4°C 保存。

电极内液(mM): KCl 120、KOH 31.25、CaCl₂ 5.374、MgCl₂ 1.75、乙二醇-双(β-氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA) 10、HEPES 10、Na₂-ATP 4, 用氢氧化钾调节 pH 至 7.2~7.3; 渗透压调至 290-310 mOsm; 过滤后分装, -20°C 保存。

3. 阳性对照化合物:

阳性对照品: 阿米替林 (Amitriptyline hydrochloride)或特非那定 (Terfenadine)

来源: Sigma-Aldrich

4. 给药制剂的制备

溶媒对照配制: 在细胞外液中加入一定体积的 DMSO, 使其与最终供试品溶液含有同等含量的 DMSO (若供试品溶液含有不同 DMSO 含量, 以最大 DMSO 含量为准), 用以排除 DMSO 对细胞自身电流的干扰。

供试品配制: 将上述 10 mM 储液母液按比例配制成所需浓度的 DMSO 储备液 (一般为实际给药浓度的 1000/3 倍), 最后将储备液用细胞外液稀释成实验所需的给药浓度。

阳性对照溶液配制: 称取适量阳性对照品置于合适容器中, 加入一定体积的 DMSO, 充分搅拌或振荡使全部溶解, 配制成 10 mM 的储备溶液, 接着按比例配制成所需浓度的储备液, 最后将储备

液用细胞外液稀释成实验所需的给药浓度。

工作浓度溶液使用前应检查有无沉淀析出，如果有沉淀析出，将稀释储备液，提高细胞外液中 DMSO 终浓度，但细胞外液中 DMSO 最终浓度不超过 0.5 %。实验中采用从低浓度到高浓度连续灌流的方式。实验结束后，剩余供试品和阳性对照品的给药溶液以废液处理。

5. 实验方案

细胞准备：

HEK-293-hERG 细胞传代培养至合适状态后，将细胞用 PBS（或 DPBS）进行冲洗，用 Tryple 溶液进行消化分离，用培养基使细胞再次悬浮并贮存于离心管中，离心后弃去上清，用细胞外液使细胞再次悬浮备用，2-8℃ 保存。膜片钳记录之前，将细胞滴加于培养皿中，确保细胞具有一定密度且细胞呈单个分离状态。

浓度设置：

供试品/阳性对照品	浓度 (μM)
本公开的化合物	1、10
阿米替林或特非那定	1

电生理实验：

采用全细胞膜片钳技术记录 hERG 电流。取细胞悬液加于小培养皿中，置于倒置显微镜载物台上。待细胞贴壁后，用细胞外液灌流，推荐流速为 1-2 mL/min。玻璃微电极由微电极拉制仪两步拉制，充灌电极内液后其入水电阻值为 2-5 MΩ。

建立全细胞记录模式后，保持钳制电位为 -80 mV。给予去极化电压至 +60 mV 持续 850 ms，然后复极化至 -50 mV 维持 1275 ms 引出 hERG 尾电流。这样一组脉冲程序每 15 秒钟重复一次，贯穿整个实验。

电流稳定后采用从低浓度到高浓度胞外连续灌流给药的方式。从低浓度开始，持续灌流至药效稳定，然后进行下一浓度的灌流。本实验将分别测试各供试品和阳性对照对 hERG 尾电流的阻断效应 ($N \geq 2$)；具体实际浓度可根据实际溶解度和效应进行调节，不视为方案偏离。

药效稳定的定义为：每个浓度给药阶段的最后 5 个刺激条电流值变化小于均值的 10%（当电流大于等于 200 pA 时）或小于均值的 30%（当电流小于 200 pA 时）可认为是稳定的，若不稳定，将不采取该浓度数据。

6. 数据分析

在数据处理中，判断对 hERG 的阻断效应时，将尾电流的峰值和其基线进行校正。用尾流的抑制率 (inhibition rate, IR) 表示不同浓度下各化合物的作用。所有细胞各个浓度的 %IR 的 SD ≤ 15 ，作为可接受标准（除异常数据外）。

$IR = 100\% \times (\text{给药前尾电流峰值} - \text{给药后尾电流峰值}) / \text{给药前尾电流峰值}$ 。

7. 实验结果：

化合物编号	hERG (IR)	hERG IC50 (μM)
1	3.75%(1 μM) 40.7 (10 μM)	15.9
20	/	5.8

8. 实验结论：化合物 1 未显示 hERG 抑制活性，具有良好的安全性。

实验例 3：（人）肝微粒体代谢稳定性

1. 实验设计：测定浓度：1 μM；对照化合物：睾酮；培养条件：于 37℃ 下培养 0、5、15、30、45 分钟；测定方法：LC-MS/MS；计算方法： $T_{1/2} = 0.693/K$ (K 是 $\ln[\text{浓度}]$ 相对于温育时间图的速率常数)， $Cl_{int} = (0.693/T_{1/2}) \times (1/(\text{微粒体蛋白浓度}(0.5 \text{ mg/mL}))) \times \text{比例因子}$ 。

其中，下表为人微粒体内在清除预测的比例因子：

种属	微粒体蛋白 每克肝脏	每公斤体重的肝重	比例因子	肝血流量(mL/min/kg)
小鼠	45	87.5	3937.5	90
大鼠	44.8	40	1792	55.2
猴	45	32.5	1462.5	44
人	48.8	25.7	1254.2	20.7
比例因子=(微粒体蛋白/克肝脏)×(肝重/千克体重)				

2. 实验方法: 1. 预热 0.1M K-buffer, 5mM MgCl₂, pH=7.4; 2. 测试化合物和参比化合物的实验溶液, 500 μ M 添加溶液: 将 5 μ L 10 mM 储备溶液加入 95 μ L ACN 中, 1.5 μ M 微粒体中的添加溶液(0.75 mg/mL): 将 1.5 μ L 的 500 μ M 的添加溶液和 18.75 μ L 的 20 Mg/mL 肝微粒体加入到 479.75 μ L 的 K/Mg 缓冲液中; 3. 3×NADPH 的原液(6 mM, 5 mg/mL)是将 NADPH 溶解于缓冲液中; 4. 将 30 μ L 含有 0.75 mg/mL 微粒体溶液的 1.5 μ M 的添加溶液分配到指定用于不同时间点(0, 5, 15, 30, 45 分钟)的测定板上; 5. 在 0 分钟时, 将 150 μ L 含 IS 的 ACN 加入平板的孔中, 然后加入 15 μ L NADPH 储备溶液(6 mM, 步骤 3); 6. 将所有其它板在 37°C 下预孵育 5 分钟; 7. 向板中加入 15 μ L NADPH 储备溶液以开始反应和计时; 8. 在 5 分钟、15 分钟、30 分钟和 45 分钟时, 分别向相应板的孔中加入 150 μ L 含有 IS 的 ACN 以终止反应; 9. 淬灭后, 在振荡器上将板摇动 10 分钟(600 rpm/分钟), 然后在 6000 rpm 下离心 15 分钟; 10. 将 80 μ L 上清液从每个孔转移到含有 140 μ L 水的 96 孔样品板中, 用于 LC/MS 分析。

3. 分析方法:

检测方法: LC-MS/MS-11 (8050), 内标: 甲苯磺丁脲, MS 条件为睾酮和待测化合物正离子 ESI; 甲苯磺丁脲负离子 ESI; 流动相: 流动相 A 为 0.1%FA 与水中, 流动相 B 为 0.1%FA 于 ACN 中; 柱及规格: ACQUITY UPLC HSS T3 1.8 μ m 2.1*50mm。

LC 条件:

睾酮		待测化合物	
0.60 mL/min		0.60 mL/min	
时间	泵 B	时间	泵 B
0.01	10	0.01	10
0.5	90	0.3	95
1.5	90	1	95
1.51	10	1.01	10
1.8	终止	1.5	终止

4. 实验结果 (人微粒体):

化合物编号	LMS (t _{1/2} min)
1	130.39
2	123.34
3	153.67
6	43.0
7	104.37
11	63.21
12-B	71.90
20	112.0

5. 实验结论: 化合物 1-3、7、11 和 12-B 表现出良好的肝微粒体稳定性。

实验例 4: Caco-2 细胞转运实验**1. 实验材料:**

Caco-2 细胞, 第 77 代; HBSS, Lot:G210713; ACN + IS (甲苯磺丁脲 200ng/mL);

2. 细胞培养:

将 Caco-2 以 2×10^5 个细胞/ cm^2 接种到 96 孔 Falcon 板中的聚乙烯膜(PET)上, 直到 21-28 天形成汇合细胞单层。每 3-4 天更换培养基。

3. 实验方案:

用 10 mM 储备液的转运缓冲液(不含 BSA 的 HBSS)将测试化合物稀释至 10 μM 的浓度, 并将其施加到细胞单层的顶侧或基底外侧。在 37°C 和 5% CO_2 、相对湿度为 95%的条件下温育 120 分钟, 一式两份测定试验化合物从 A 到 B 方向或 B 到 A 方向的渗透。并测定每种化合物的流出比。基于分析物/ IS 的峰面积比, 通过 LC-MS/MS 分析定量测试和参考化合物。

4. 实验测定:

表观渗透系数 P_{app} (cm/s) 使用以下等式计算:

$$P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_0),$$

其中 dC_r/dt 是受体室中化合物的累积浓度, 其为时间(S)的函数, V_r 是接收器室中的溶液体积(顶侧 0.1 mL, 底侧 0.25 mL), A 是用于运输的表面积, 即 0.0804 cm^2 为单层的面积, C_0 是供体室中的初始浓度;

流出比使用以下公式计算:

$$\text{Efflux Ratio} = P_{app}(\text{BA}) / P_{app}(\text{AB});$$

回收百分比以下等式计算:

$$\% \text{ Recovery} = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d)] / (V_d \times C_0)$$

$$\% \text{ Total recovery} = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d) + (V_c \times C_c)] / (V_d \times C_0),$$

其中 V_d 是供体室中的体积(顶侧 0.1 mL, 基底外侧 0.25 mL), C_d 和 C_r 分别是供体和受体室中转运化合物的最终浓度, C_c 是细胞裂解物溶液中的化合物浓度, V_c 是插入物孔的体积(在该试验中为 0.1 mL)。

5. LC/MS 条件:

检测方法: LC-MS/MS-20(TQ-6500+) & LC-MS/MS-11(8050), 内标: 甲苯磺丁脲, MS 条件为阿替洛尔和普萘洛尔以及化合物的阳离子 ESI, 地高辛负离子 ESI; 流动相: 流动相 A 为 0.1% FA 于水中, 流动相 B 为 0.1% FA 于 ACN 中; 柱及规格: ACQUITY UPLC HSS T3 1.8 μm 2.1*50mm。

LC 条件:

阿替洛尔		普萘洛尔		地高辛		待测化合物	
0.60 mL/min		0.50 mL/min		0.60 mL/min		0.60 mL/min	
时间	Pump B	时间	Pump B	时间	Pump B	时间	Pump B
0.01	0	0.01	15	0.01	10	0.01	10
0.4	0	0.5	90	0.3	95	0.3	95
0.6	95	1.1	90	1	95	1	95
1.5	95	1.11	15	1.01	10	1.01	10
1.51	0	1.5	终止	1.2	终止	1.5	终止
1.8	终止						

6. 实验结果

化合物编号	A 至 B/B 至 A/Efflux 比值
1	3.14/16.51/5.26

7. 实验结论: 化合物 1 在肠道内吸收良好。

实验例 5 - 小鼠毒理实验

1. 实验目的：评估 ICR 小鼠 14 天重复经口灌胃给予化合物 1 和化合物 20（对照化合物）后的毒性反应及其毒代动力学特征。
2. 实验方法：212 只 ICR 小鼠（SPF 级），雌雄各半，第 1-5 组动物用于毒性试验研究，每组雌雄动物各 10 只；第 6-9 组动物用于毒代动力学研究，每组雌雄动物各 14 只（其中 2 只为备用动物）。第 1-5 组依次分别为溶媒对照组（0 mg/kg）、化合物 1 50 mg/kg、100 mg/kg 和 200 mg/kg 剂量组、对照化合物 200mg/kg 剂量组；第 6-9 组剂量设计与第 2-5 组相同。第 1-9 组动物，每天 1 次连续 14 天经口灌胃给药。
3. 实验观察：毒性研究中 200 mg/kg 化合物 20 剂量组 2 只（2/10）雄性动物分别在第 5 日和第 12 日发现死亡。毒代动力学研究中，200 mg/kg 化合物 1 剂量组 1 只（1/14）雌性动物在第 3 日发现死亡，200 mg/kg 化合物 20 剂量组 4 只（4/14）雄性动物分别在第 11 日、第 3 日、第 3 日和第 4 日发现死亡。其余动物均存活至实验结束。毒性研究中，100 mg/kg 化合物 1 剂量组动物偶见步态异常、活动减少、竖毛和外伤异常，推测外伤为机械损伤，与供试品化合物 1 无关；其他异常因无量效关系，且症状可恢复，推测与供试品无关。毒性研究和毒代动力学研究中，200 mg/kg 化合物 20 剂量组动物均可频繁观察到活动减少、竖毛、触摸时皮肤发冷、弓背姿势和俯卧等异常。血清生化分析，与溶媒对照组相比，未见明显与化合物 1 相关的毒理学变化。200 mg/kg 化合物 20 剂量组动物 TBIL 升高，考虑与化合物 20 有关。
4. 实验结果：200 mg/kg 剂量下，雄性动物第 14 日血浆中化合物 1 的系统暴露量 $AUC_{(0-t)}$ 、 $AUC_{(0-8)}$ 和 C_{max} 分别为 218148.74 h*ng/mL、199768.76 h*ng/mL 和 81039.97 ng/mL；雌性动物第 14 日血浆中化合物 1 的系统暴露量 $AUC_{(0-t)}$ 、 $AUC_{(0-8)}$ 和 C_{max} 分别为 291010.82 h*ng/mL、270696.18 h*ng/mL 和 117480.84 ng/mL。同时，200 mg/kg 剂量下，雄性动物第 14 日血浆中化合物 20 的系统暴露量 $AUC_{(0-t)}$ 、 $AUC_{(0-8)}$ 和 C_{max} 分别为 387293.58 h*ng/mL、253720.92 h*ng/mL 和 91002.30 ng/mL；雌性动物第 14 日血浆中化合物 20 的系统暴露量 $AUC_{(0-t)}$ 、 $AUC_{(0-8)}$ 和 C_{max} 分别为 338426.01 h*ng/mL、331124.48 h*ng/mL 和 104210.33 ng/mL。
5. 实验结论：ICR 小鼠每天 1 次连续 14 天经口灌胃给予化合物 1 和化合物 20 的实验显示，化合物 1 的无毒性反应剂量水平为 200 mg/kg，化合物 20 的无毒性反应剂量水平小于 200 mg/kg。即，在本研究剂量下，化合物 1 未对实验动物产生明显的毒理学反应，安全剂量较高（最大耐受剂量高），化合物 1 相较于化合物 20 安全性更好。

实验例 6：食蟹猴药代动力学实验

1. 实验目的：评估化合物 1 的药代动力学特征，同时对比化合物 20（对照化合物）。
2. 实验方法：使用非幼年的食蟹猴，4~5kg，雄性，6 只，购于华正实验动物中心；其中 IV 组按 2 mg/kg (5 mL/kg) 静脉注射(n=3)给药，PO 组按 20 mg/kg (10 mL/kg) 经口管饲法(n=3)给药，收集头静脉和隐静脉各个实验时间点约 500 μ L 的血液，取样后 15 分钟内以 2000g 离心 5 分钟(4 $^{\circ}$ C)，用于后续分析。
3. 实验结果：

雄性食蟹猴静脉注射化合物 1 (剂量 2 mg/kg) 后的个体和平均血浆浓度-时间数据							
PK 指标	单位	#1	#2	#3	均值	SD	CV(%)
CL	L/hr/kg	0.131	0.229	0.262	0.207	0.0681	32.8
V_{ss}	L/kg	0.0508	0.0564	0.0635	0.0569	0.00637	11.2
* $T_{1/2}$	hr	1.23	1.46	1.50	1.39	0.145	10.4
AUC_{last}	hr*ng/mL	15215	8739	7607	10520	4105	39.0
AUC_{INF}	hr*ng/mL	15231	8749	7622	10534	4106	39.0
MRT_{INF}	hr	0.387	0.247	0.242	0.292	0.0822	28.2
$Rsq_adjusted$	NA	0.929	0.972	0.787	NA	NA	NA
Regression Points	hr	2~8	2~8	1~8	NA	NA	NA

AUC _{last}	hr*μM	26.0	14.9	13.0	17.9	7.00	39.0
AUC _{INF}	hr*μM	26.0	14.9	13.0	18.0	7.00	39.0
CL	mL/min/kg	2.19	3.81	4.37	3.46	1.13	32.8

注：NA 表示未测定。

雄性食蟹猴静脉注射化合物 20 (剂量 2 mg/kg)后的个体和平均血浆浓度-时间数据							
PK 指标	单位	#1	#2	#3	均值	SD	CV(%)
CL	L/hr/kg	0.871	0.382	0.758	0.670	0.256	38.2
V _{ss}	L/kg	0.148	0.126	0.235	0.170	0.0577	34.0
T _{1/2}	hr	0.524	1.22	1.88	1.21	0.680	56.3
AUC _{last}	hr*ng/mL	2294	5226	2631	3383	1604	47.4
AUC _{INF}	hr*ng/mL	2296	5231	2639	3389	1604	47.3
MRT _{INF}	hr	0.170	0.330	0.311	0.270	0.0869	32.2
Rs _q _adjusted	NA	0.854	0.935	0.934	NA	NA	NA
Regression Points	hr	0.5~4	2~8	2~8	NA	NA	NA
AUC _{last}	hr*μM	4.13	9.41	4.73	6.09	2.89	47.4
AUC _{INF}	hr*μM	4.13	9.41	4.75	6.10	2.89	47.3
CL	mL/min/kg	14.5	6.37	12.6	11.2	4.26	38.2

注：NA 表示未测定。

雄性食蟹猴口服给药化合物 1 (剂量 20 mg/kg)后的个体和平均血浆浓度-时间数据							
PK 指标	单位	#4	#5	#6	均值	SD	CV(%)
T _{max}	hr	2.00	2.00	1.00	1.67	0.577	34.6
C _{max}	ng/mL	12500	2270	23200	12657	10466	82.7
*T _{1/2}	hr	3.03	10.4	2.52	5.32	4.42	83.0
AUC _{last}	hr*ng/mL	42563	17014	44038	34538	15194	44.0
AUC _{INF}	hr*ng/mL	42676	21853	44083	36204	12448	34.4
MRT _{INF}	hr	3.15	14.5	2.47	6.71	6.77	101
Rs _q _adjusted	NA	0.563	0.315	0.690	NA	NA	NA
Regression Points	hr	4~24	4~24	2~24	NA	NA	NA
F	%	40.5	16.2	41.8	32.8	14.5	44.0
AUC _{last}	hr*μM	72.6	29.0	75.1	58.9	25.9	44.0
AUC _{INF}	hr*μM	72.8	37.3	75.2	61.8	21.2	34.4
C _{max}	μM	21.3	3.87	39.6	21.6	17.9	82.7

注：NA 表示未测定。

雄性食蟹猴口服给药化合物 20 (剂量 20 mg/kg)后的个体和平均血浆浓度-时间数据							
PK 指标	单位	#4	#5	#6	均值	SD	CV(%)
T _{max}	hr	4.00	4.00	2.00	3.33	1.15	34.6
C _{max}	ng/mL	151	140	199	163	31.4	19.2
*T _{1/2}	hr	6.31	5.15	9.57	7.01	2.29	32.7
AUC _{last}	hr*ng/mL	950	1071	1279	1100	166	15.1
AUC _{INF}	hr*ng/mL	1056	1127	1769	1317	393	29.8
MRT _{INF}	hr	9.70	7.46	16.9	11.3	4.91	43.3
Rs _q _adjusted	NA	0.616	0.881	0.942	NA	NA	NA
Regression Points	hr	4~24	4~24	2~24	NA	NA	NA

F	%	3.11	3.33	3.78	3.41	0.340	10.0
AUC _{last}	hr*μM	1.71	1.93	2.30	1.98	0.299	15.1
AUC _{INF}	hr*μM	1.90	2.03	3.18	2.37	0.707	29.8
C _{max}	μM	0.272	0.252	0.358	0.294	0.0565	19.2

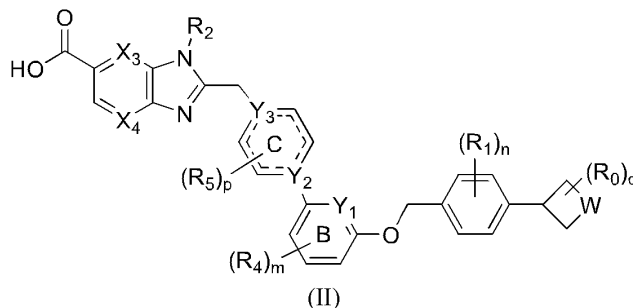
注：NA 表示未测定。

4. 实验结论：化合物 1 的血浆结合率佳，口服生物利用度高，口服平均 C_{max}=12657 ng/mL，平均 AUC_{last}=34538，平均 F=32.8%。化合物 1 口服给药的药代性质明显优于对照化合物 20。

除本文中描述的那些外，根据前述描述，本发明的多种修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权 利 要 求 书

1. 式 II 的化合物:



或者其药学上可接受的盐或立体异构体,

其中:

表示单键或双键;

W 选自 O、N 和 NH;

X₃、X₄ 分别独立地选自 CH、N 和 C;

Y₁ 选自 CH 和 N;

Y₂ 选自 CH、N 和 C;

Y₃ 选自 CH、N 和 C;

R₁ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基, 优选地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基;

R₂ 为 R_z-C₁₋₃ 亚烷基-;

R₄ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氰基、羟基、氨基、酰氨基、磺酰基和磺酰氨基, 优选地选自氢、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氰基、羟基和氨基, 更优选地为氢;

R₅ 独立地选自氢、卤素、羟基、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基; 优选地, R₅ 独立地选自氢和卤素;

R₀ 独立地选自氢、羟基和卤素, 优选地选自氢和卤素;

n 是 0、1、2、3 或 4;

m 是 0、1 或 2;

p 是 0、1、2 或 3;

q 是 0、1、2、3 或 4;

当 m 不为 0 且 p 不为 0 时, 任意 R₄ 和任意 R₅ 可以与介于它们之间的环 B 和环 C 的环原子一起形成 5~8 元环, 所述 5~8 元环在化合价允许的条件下可任选地由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、卤素、氰基、氧代或 C₁₋₃ 烷氧基取代 1~3 次;

R_z 选自 C₃₋₆ 环烷基和 3~6 元杂环基, 优选地选自 C₃₋₆ 环烷基和具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3~6 元杂环基, 其中 R_z 可任选地被 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、氰基-C₁₋₃ 烷基、卤素、氰基、氧代、C₁₋₃ 烷氧基或 3~6 元杂环基取代 1~3 次。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中:

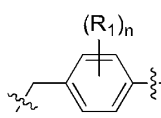
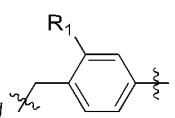
X₃ 为 CH, X₄ 为 N; 或者

X₃ 为 N, X₄ 为 CH; 或者

X₃、X₄ 分别为 N; 或者

优选地, X₃、X₄ 分别为 CH。

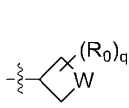
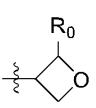
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 n 为 1。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中  为 。

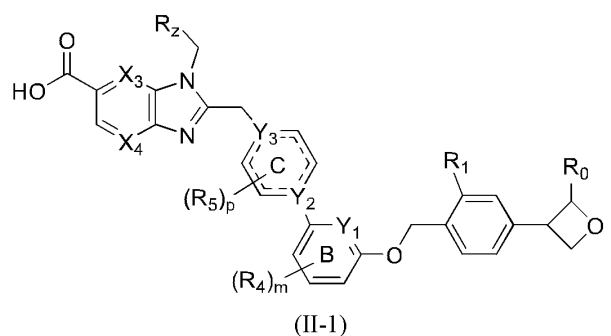
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 其中 R_2 选自 $-\text{CH}_2-\text{R}_z$ 。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物, 其中 W 为 O 。

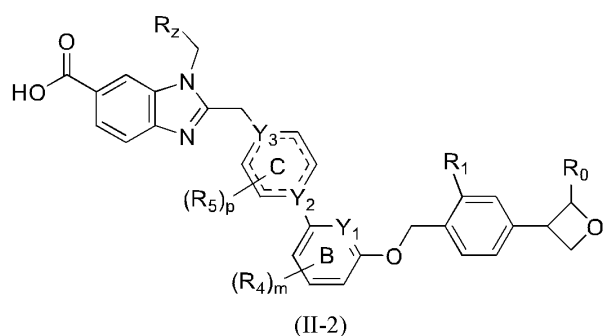
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 其中 q 为 1。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物, 其中  为 。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式 II-1 的结构:

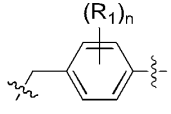
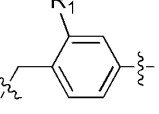


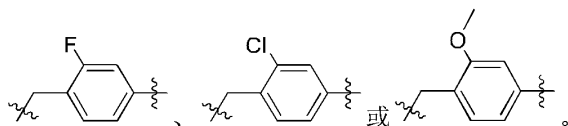
其中 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 R_z 、 R_0 、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 m 和 p 如权利要求 1-8 中任一项所定义; 优选具有式 II-2 的结构:



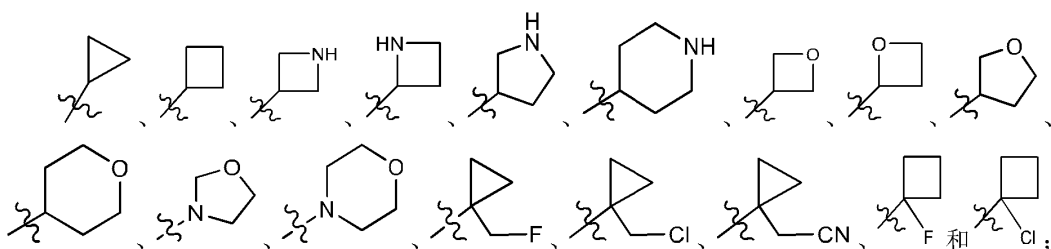
其中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 R_z 、 R_0 、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 m 和 p 如权利要求 1-8 中任一项所定义。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物, 其中 R_1 独立地选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 优选地独立地选自卤素和 C_{1-3} 烷氧基, 优选地选自 F 、 Cl 、 CH_3O- 、 CH_3CH_2-O- 、 $CH_3CH_2CH_2-O-$ 或 $(CH_3)_2CH-O-$, 更优选地选自 F 、 Cl 和 CH_3O- 。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物, 其中  或  为



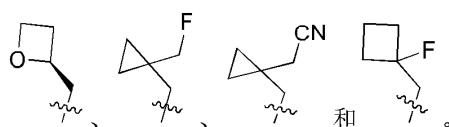
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的化合物, 其中 R_z 选自 C_{3-6} 环烷基和具有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3~6 元杂环烷基, 其中 R_z 在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、卤素或氰基、优选由 C_{1-3} 卤代烷基(优选卤代甲基)、氰基- C_{1-3} 烷基(优选氰基甲基)或卤素取代 1 次, 其中优选地, 所述卤代或卤素为 F 或 Cl; 优选地, R_z 选自:



更优选地选自: 、、、、 和 ;

甚至更优选地选自 、、 和 。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的化合物, 其中 R_2 或  选自:

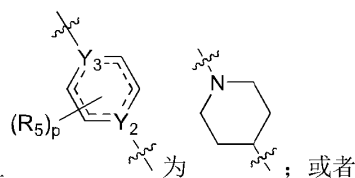


14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物, 其中:

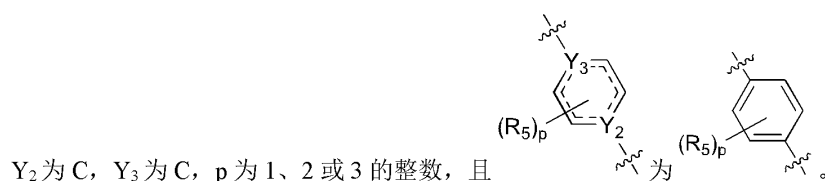
Y_2 为 C 或 CH; 和/或

Y_3 为 C 或 N。

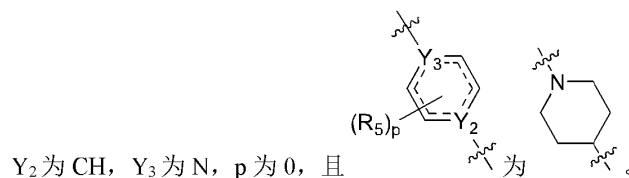
15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中:



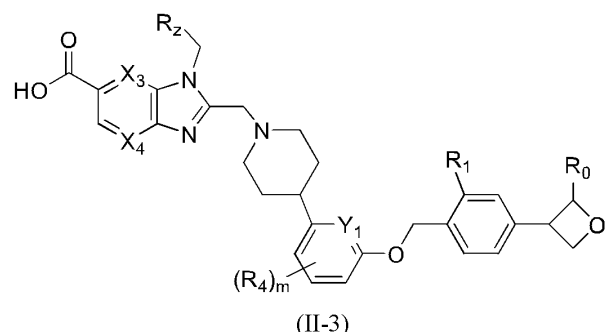
Y_2 为 CH, Y_3 为 N, p 为 0, 且



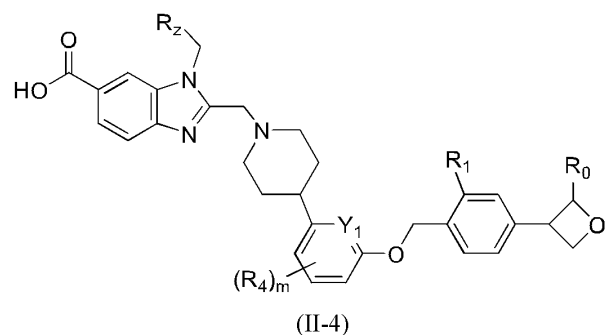
16. 根据权利要求 15 所述的化合物, 其中:



17. 根据权利要求 16 所述的化合物, 其中所述化合物具有式 II-3 的结构:

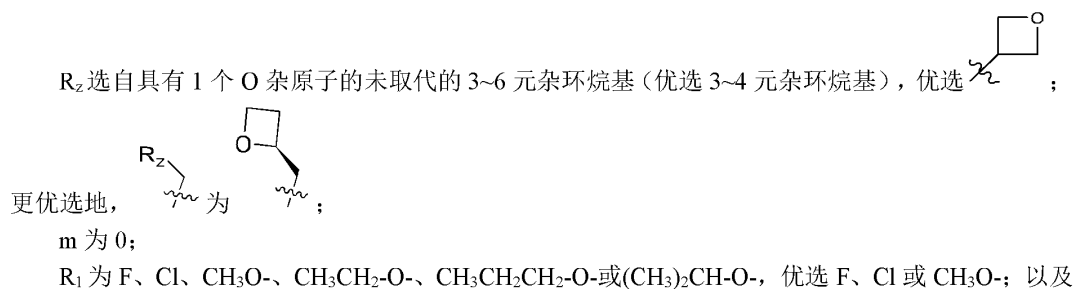


其中 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 R_z 、 R_0 、 R_1 、 R_4 、 m 如权利要求 1-14 中任一项所定义;
优选具有式 II-4 的结构:



其中 Y_1 、 R_z 、 R_0 、 R_1 、 R_4 、 m 如权利要求 1-14 中任一项所定义。

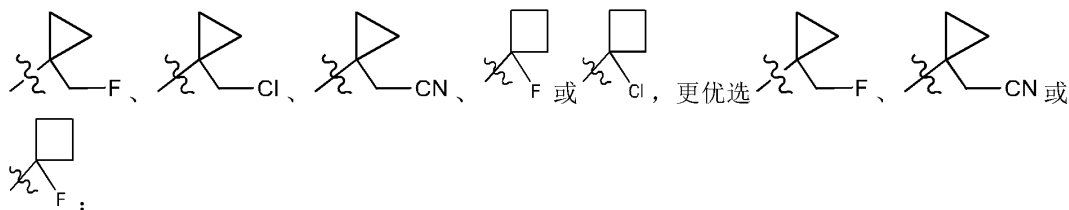
18. 根据权利要求 16 或 17 所述的化合物, 其中:



R₀为氢、F或Cl, 优选氢或F。

19. 根据权利要求 16 或 17 所述的化合物, 其中:

R₂为任选地被 1 个选自 C₁₋₃ 卤代烷基(优选卤代甲基, 更优选-CFH₂或-CClH₂)、氰基-C₁₋₃ 烷基(优选氰基甲基)和卤素(优选 F 或 Cl)的取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基(优选 C₃₋₄ 环烷基), 优选

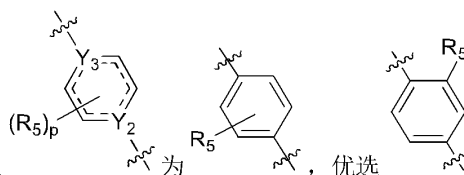


m 为 0;

R₁为 F、Cl、CH₃O-、CH₃CH₂-O-、CH₃CH₂CH₂-O-或(CH₃)₂CH-O-, 优选 F 或 Cl; 以及

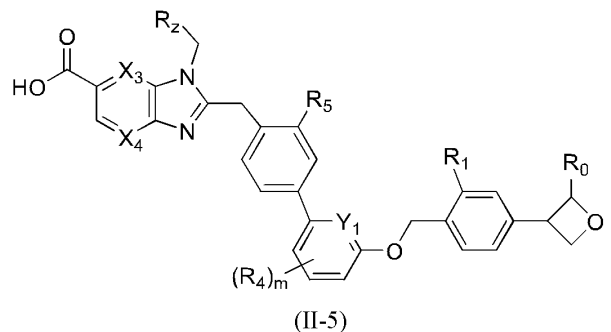
R₀为氢、F或Cl, 优选氢。

20. 根据权利要求 15 所述的化合物, 其中:



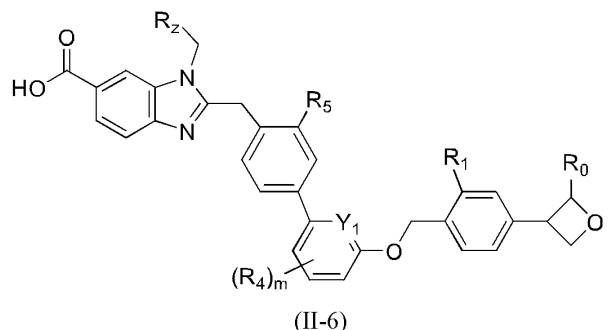
Y₂为 C, Y₃为 C, p 为 1, 且
位。

21. 根据权利要求 20 所述的化合物, 其中所述化合物具有式 II-5 的结构:



其中 X₃、X₄、Y₁、R₂、R₀、R₁、R₄、R₅、m 如权利要求 1-14 中任一项所定义;

优选具有式 II-6 的结构:



其中 Y₁、R₂、R₀、R₁、R₄、R₅、m 如权利要求 1-14 中任一项所定义。

22. 根据权利要求 20 或 21 所述的化合物, 其中 R_5 为氢或卤素, 优选 F 或 Cl, 更优选 F。

23. 根据权利要求 20-22 中任一项所述的化合物, 其中:

R_0 为氢、F 或 Cl, 优选氢; 和/或

Y_1 为 N; 和/或

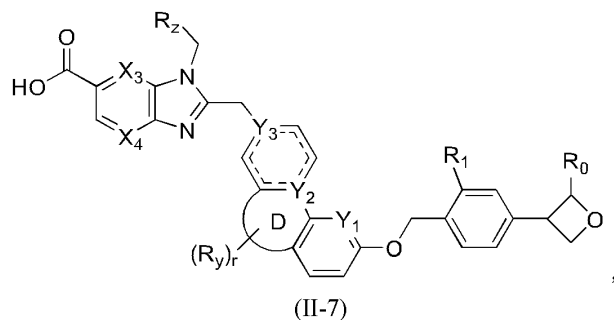
R_4 为氢。

24. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 其中:

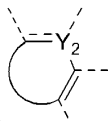
m 不为 0 且 p 不为 0, 任意 R_4 和任意 R_5 与介于它们之间的环 B 和环 C 的环原子一起形成 5~8 元环, 其中所述 5~8 元环具有 0、1 或 2 个独立的选自 N、O 和 S 的杂环原子, 且所述杂环原子不是所述环 B 和环 C 的环原子, 并且其中所述 5~8 元环在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、氰基、氧代、 C_{1-3} 烷氧基取代 1~3 次;

优选地, m 为 1 且 p 为 1, R_4 和 R_5 与介于它们之间的环 B 和环 C 的环原子一起形成 5~8 元环, 其中所述 5~8 元环具有 0、1 或 2 个独立的选自 N、O 和 S 的杂环原子, 且所述杂环原子不是所述环 B 和环 C 的环原子, 并且其中所述 5~8 元环在化合价允许的条件下可任选地由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、氰基、氧代、 C_{1-3} 烷氧基取代 1~3 次;

更优选地, 所述化合物具有式 II-7 的结构:



其中:



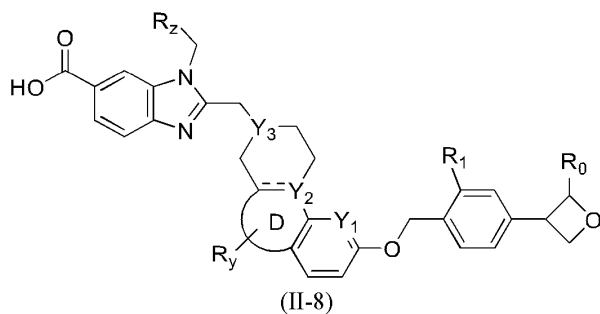
环 D 为所述 5~8 元环;

——表示单键或双键;

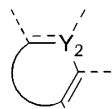
Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自如权利要求 1-14 中任一项所定义;

R_y 选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、卤素、氰基、氧代和 C_{1-3} 烷氧基; 以及 r 为 1、2 或 3, 优选为 1;

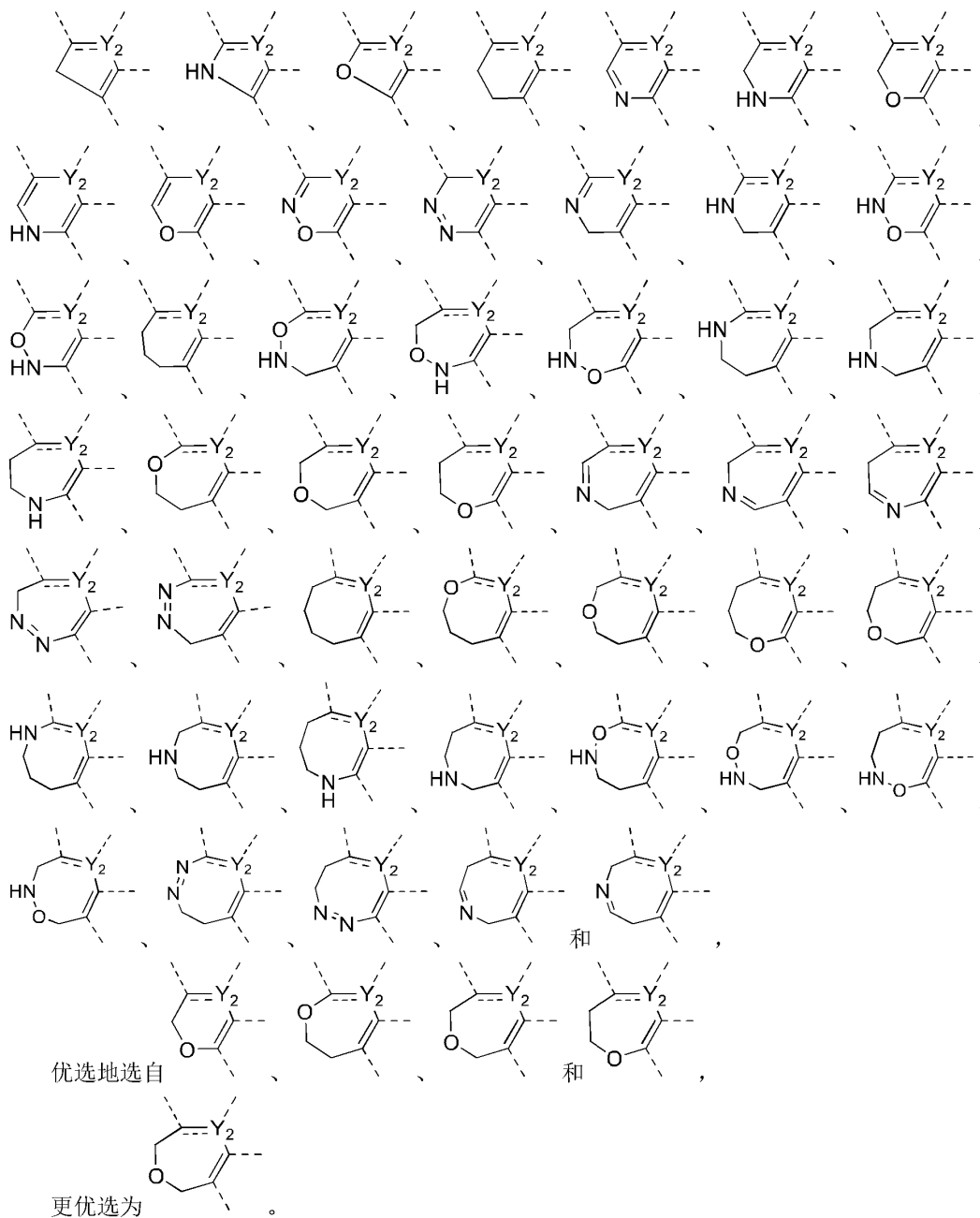
甚至更优选地, 所述化合物具有式 II-8 的结构:



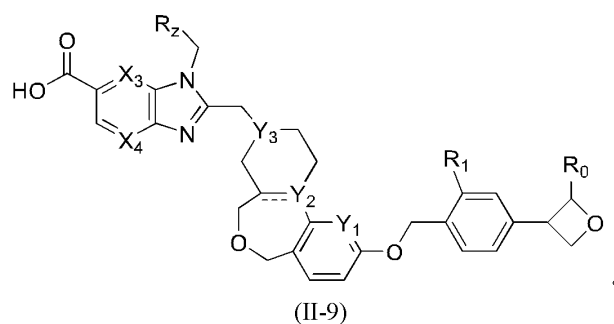
其中 R_y 优选为氢。



25. 根据权利要求 24 所述的化合物, 其中环 D 选自:



26. 根据权利要求 1-14 和 24-25 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式 II-9 的结构:

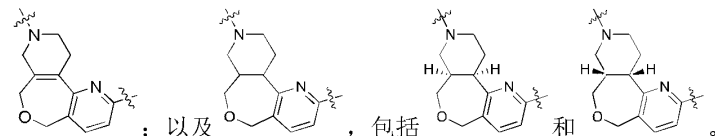
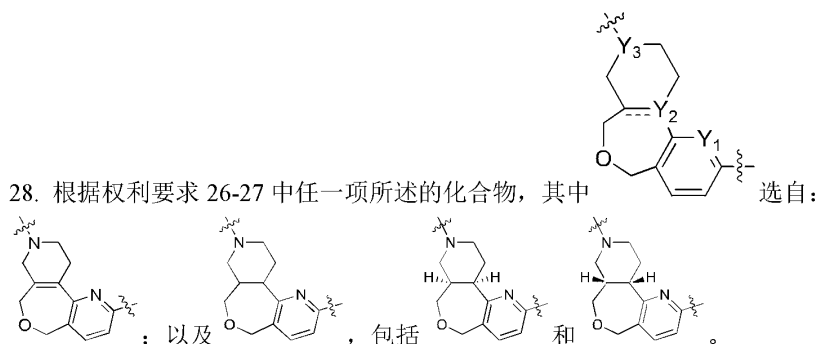


27. 根据权利要求 24-26 中任一项所述的化合物, 其中:

Y_3 为 N; 和/或

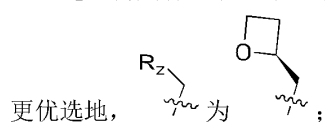
Y_1 为 N。

28. 根据权利要求 26-27 中任一项所述的化合物, 其中



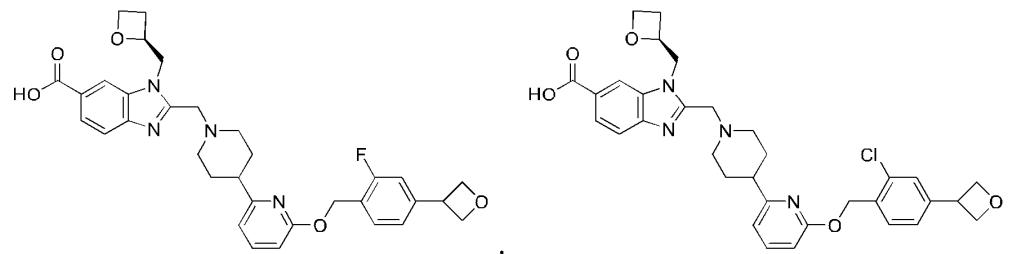
29. 根据权利要求 24-28 中任一项所述的化合物, 其中:

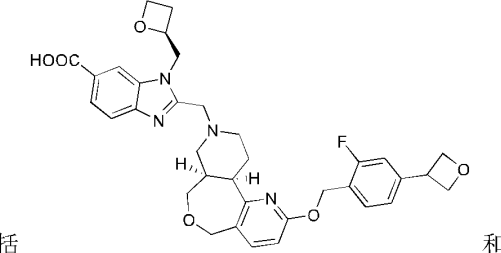
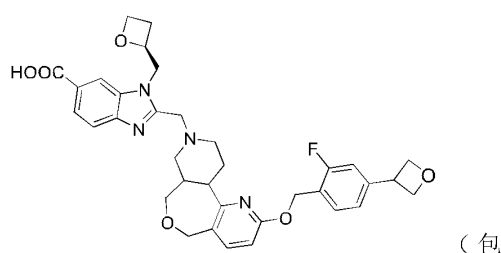
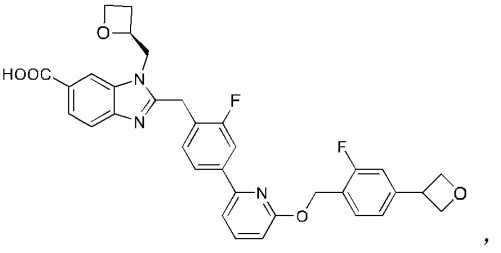
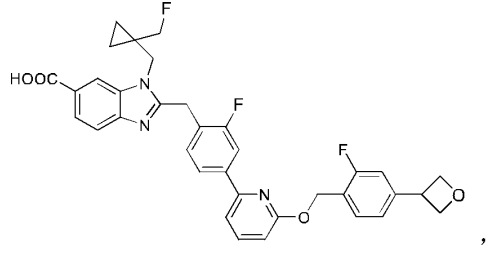
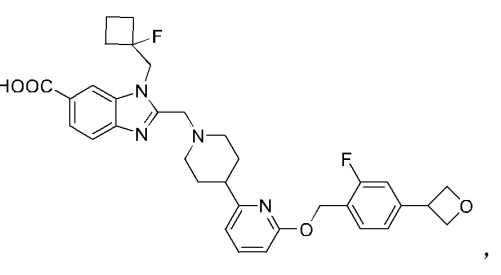
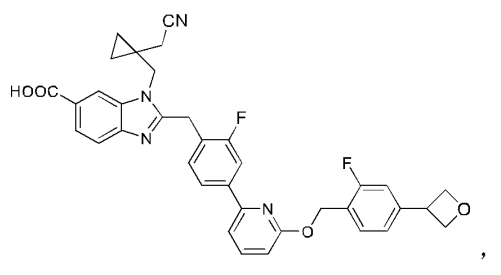
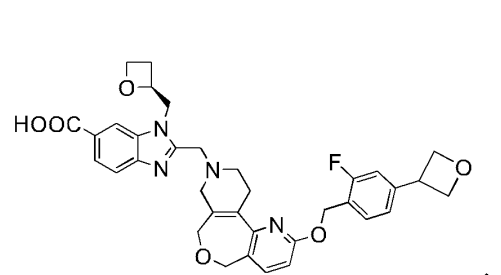
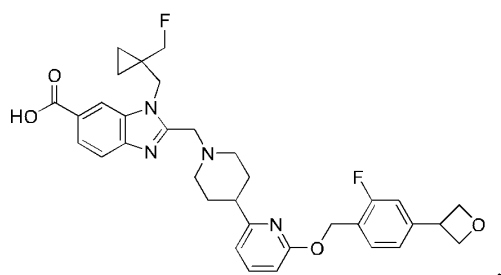
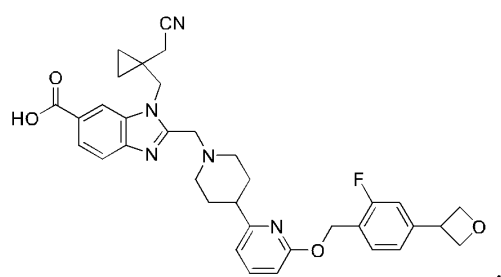
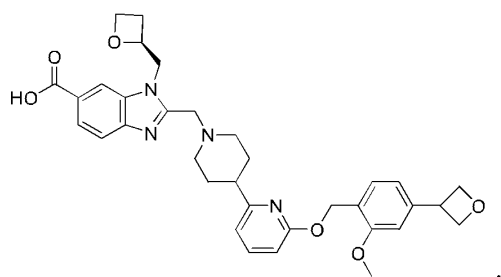
R_z 选自具有 1 个 O 杂原子的未取代的 3~6 元杂环烷基 (优选 3~4 元杂环烷基), 优选



R_1 为 F、Cl、 CH_3O- 、 CH_3CH_2O- 、 $CH_3CH_2CH_2O-$ 或 $(CH_3)_2CHO-$, 优选 F 或 Cl; 以及
 R_0 为氢、F 或 Cl, 优选氢。

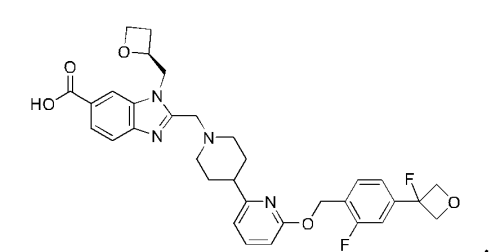
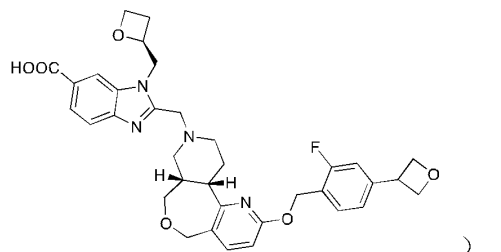
30. 根据权利要求 1 所述的式 II 的化合物, 其为:





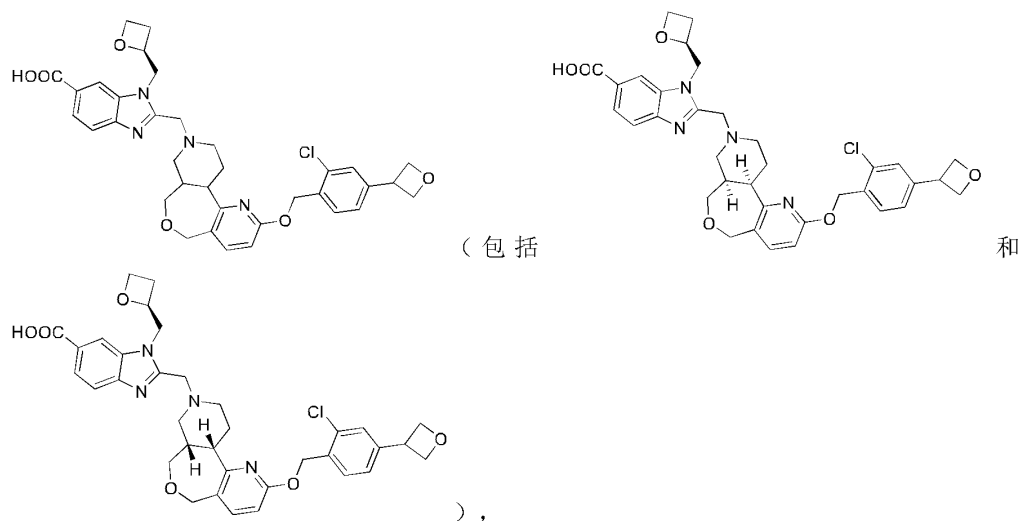
(包括

和



),

,



或其药学上可接受的盐或立体异构体。

31. 药物组合物，其包含根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体，以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

32. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于治疗 GLP-1 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症的药物中的用途。

33. 用于预防和/或治疗个体的 GLP-1 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症的方法，其包括向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求 1-29 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体。

34. 根据权利要求 32 所述的用途或根据权利要求 33 所述的方法，其中所述 GLP-1 受体介导的疾病或病症及相关疾病或病症选自糖尿病、高血糖症、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病肾病、糖尿病神经疾病、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、肥胖症、血脂异常症和高胰岛素血症。