

补体因子 B 抑制剂

技术领域

本发明属于生物医药领域，具体涉及一种补体因子 B 抑制剂。

背景技术

补体系统是参与裂解外源细胞、增强抗原吞噬、凝集抗原携带剂和吸引巨噬细胞和嗜中性粒细胞的宿主先天免疫系统的部分，是人体抵抗外源病原体、细菌和寄生虫等感染的重要的先天免疫组成，同时补体系统也是先天免疫与适应性免疫衔接的重要组成。补体由 Ife 浆蛋白组成，包括可溶性蛋白、膜结合性蛋白和补体受体，主要由肝脏或细胞表面表达的膜蛋白产生，在血浆，组织或细胞内发挥作用。补体系统是炎症反应和组织损伤的重要调节因子，由 20 多种血清蛋白和细胞表面蛋白组成。补体系统包括补体固有成分和多种调节蛋白。补体固有成分包括 C1~C9，其中以 C3 含量最高。补体系统主要通过三种途径激活：经典途径(classical pathway, CP)、凝集素途径(lectin pathway, LP)和旁路途径(alternative pathway, AP)。

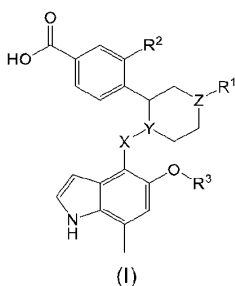
健康个体的正常生理状态下，AP 通路一直保持低水平的活化状态以随时监测外来病原体入侵状态。补体蛋白分布在凋亡细胞表面，补体激活受到严格的调节，仅用于清除凋亡的细胞，而不会进一步激活，其他先天免疫或适应性免疫反应。在外来病原体感染的情况下，补体系统被全面激活，产生炎症反应，调理作用或吞噬作用等，破坏病原体并最终激活适应性免疫反应。补体的低效和过度刺激都可能对人体有害，并且与感染或非传染性疾病的易感性增加有关，补体的功能障碍或过度活化已经与某些自身免疫性、炎性和神经变性疾病以及缺血-再灌注损伤和癌症关联起来。例如，补体级联的替代途径的活化有助于 C3a 和 C5a(二者均为强效过敏毒素)的产生，C3a 和 C5a 也在许多炎症疾病中起作用。因此，在一些情况下，期望的是减少补体途径(包括替代补体途径)的响应。

补体因子 B(Faciob,FB)是参与 AP 激活的关键蛋白，抑制 FB 活性能够阻止 AP 通路激活，且干扰 CP 和 LP 通路，能够避免因补体系统抑制增加感染风险。因此，寻找一种新颖且有效的补体因子 B 小分子抑制剂，是当前研究补体异常导致各种疾病的药物研发的重要方向。

发明内容

本发明的目的在于提供一种新的补体因子 B 抑制剂化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。

在本发明的实施方案中，本发明提供了一种通式 (I) 所示的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中通式 (I) 的结构如下：



其中：

X 选自 CH₂、NH、S、O 或 ；

Y 和 Z 各自独立地选自 CH 或 N；

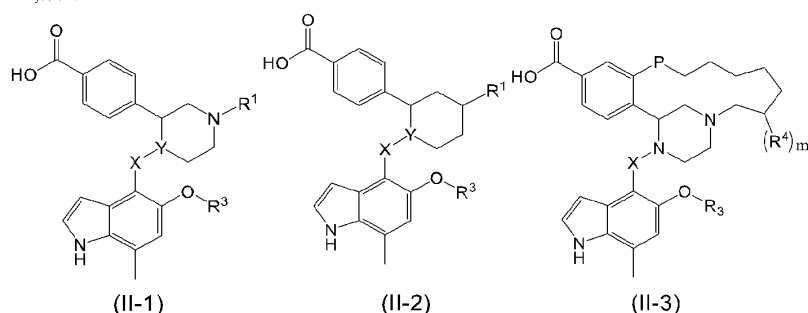
且 X 为 CH₂ 时，Z 为 N；

R¹ 选自 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基或 C3-C6 杂环基，所述 C1-C6 烷基或 C3-C6 环烷基任选地被卤素、氧代基、C1-C6 卤代烷基、C3-C6 环烷基、C3-C6 杂环基或 C3-C6 卤代环烷基取代；

R² 为氢，或者 R¹ 和 R² 与它们连接的原子形成 C10-15 杂环基，所述杂环基任选地被卤素取代；

R^3 选自 C1-C6 烷基或 C3-C6 环烷基, 所述 C1-C6 烷基任选地被氘或卤素取代。

在本发明的优选方式中, 通式 (I) 所示的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其进一步如通式(II-1)、(II-2)或(II-3)所示:



其中:

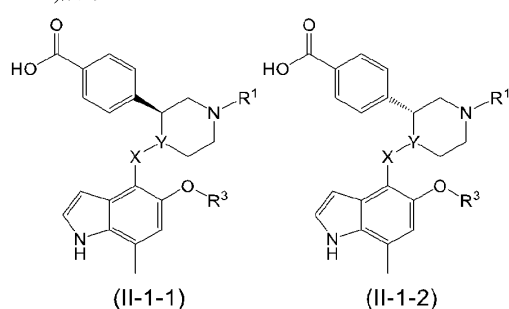
X、Y、 R^1 、 R^3 如上所述;

P 选自 CH_2 、NH、S 或 O;

R^4 选自氢、卤素或 C1-C3 烷基;

m 为 0、1 或 2。

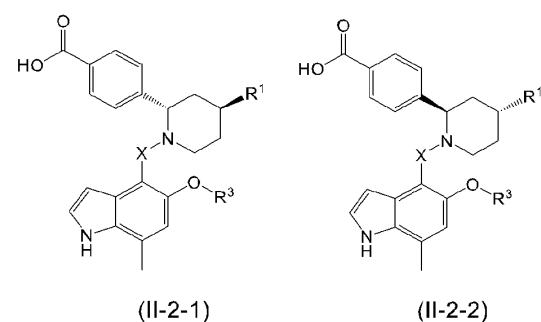
在本发明的优选方式中, 通式 (I) 所示的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其进一步如通式(II-1-1)或(II-1-2)所示:



其中:

X、Y、 R^1 、 R^3 如上所定义。

在本发明的优选方式中, 通式 (I) 所示的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其进一步如通式(II-2-1)或(II-2-2)所示:



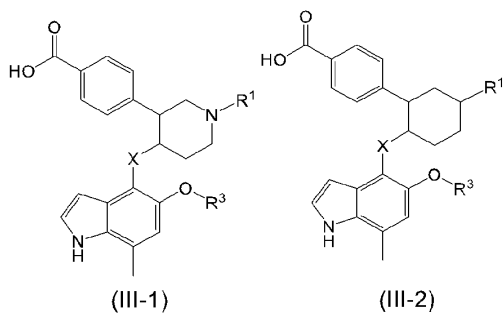
其中:

X、Y、 R^1 、 R^3 如上所定义。在本发明进一步的优选方案中, Y 选自 CH 或 N; 优选 CH。

在本发明的一个优选方案中, Y 选自 CH。

在本发明的一个优选方案中, Y 选自 N。

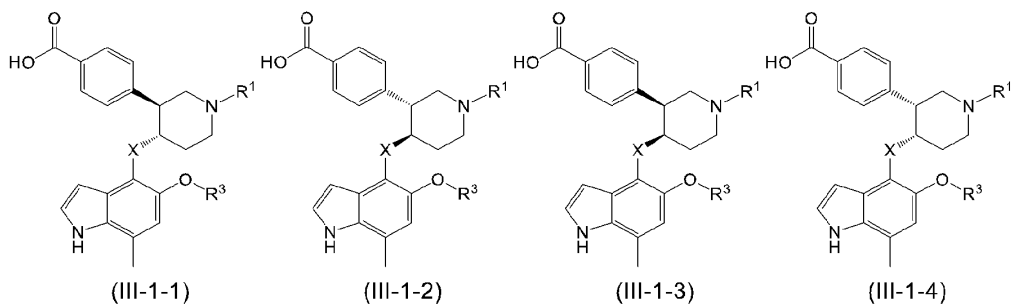
在本发明的优选方式中, 通式 (I) 所示的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其进一步如通式(III-1)或(III-2)所示:



其中：

X、R¹、R³如上所定义。

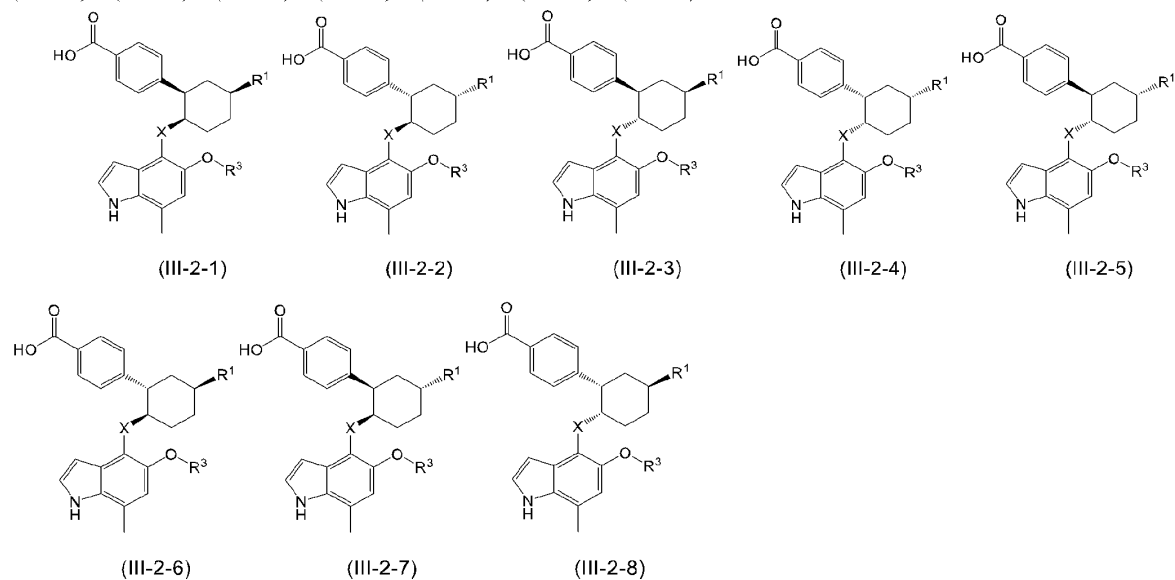
在本发明的优选方式中，通式(I)所示的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其进一步如通式(III-1-1)、(III-1-2)、(III-1-3)或(III-1-4)所示：



其中：

X、R¹、R³如上所定义。

在本发明的优选方式中，通式(I)所示的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其进一步如通式(III-2-1)、(III-2-2)、(III-2-3)、(III-2-4)、(III-2-5)、(III-2-6)、(III-2-7)或(III-2-8)所示：



其中：

X、R¹、R³如上所定义。

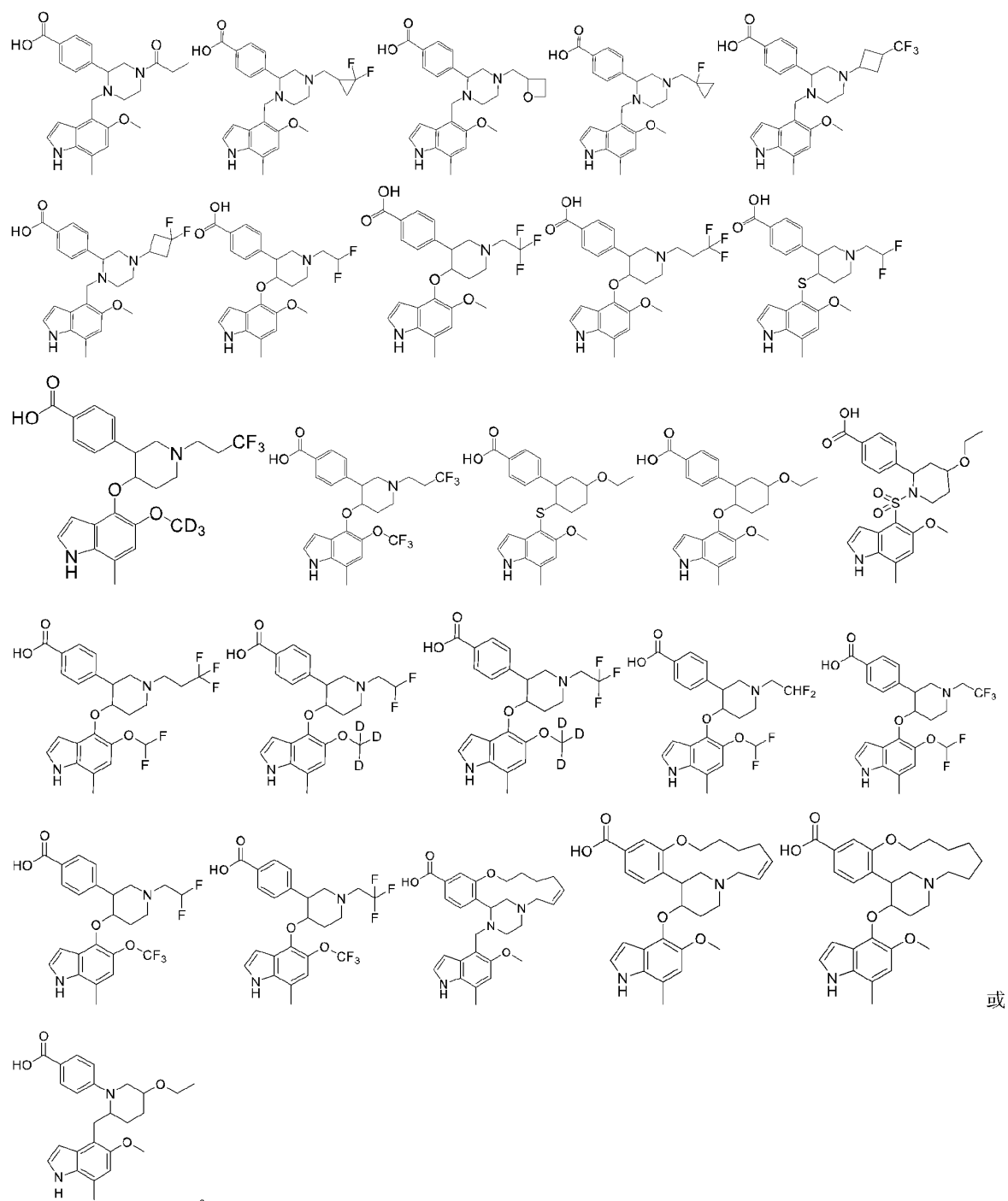
在本发明进一步的优选方案中，X选自NH、S、O或 .

在本发明进一步的优选方案中，X选自CH₂、S或O；优选S或O。

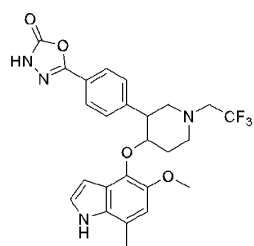
在本发明进一步的优选方案中， R^4 选自氢。

在本发明进一步的优选方案中，m为0、1或2；优选2。

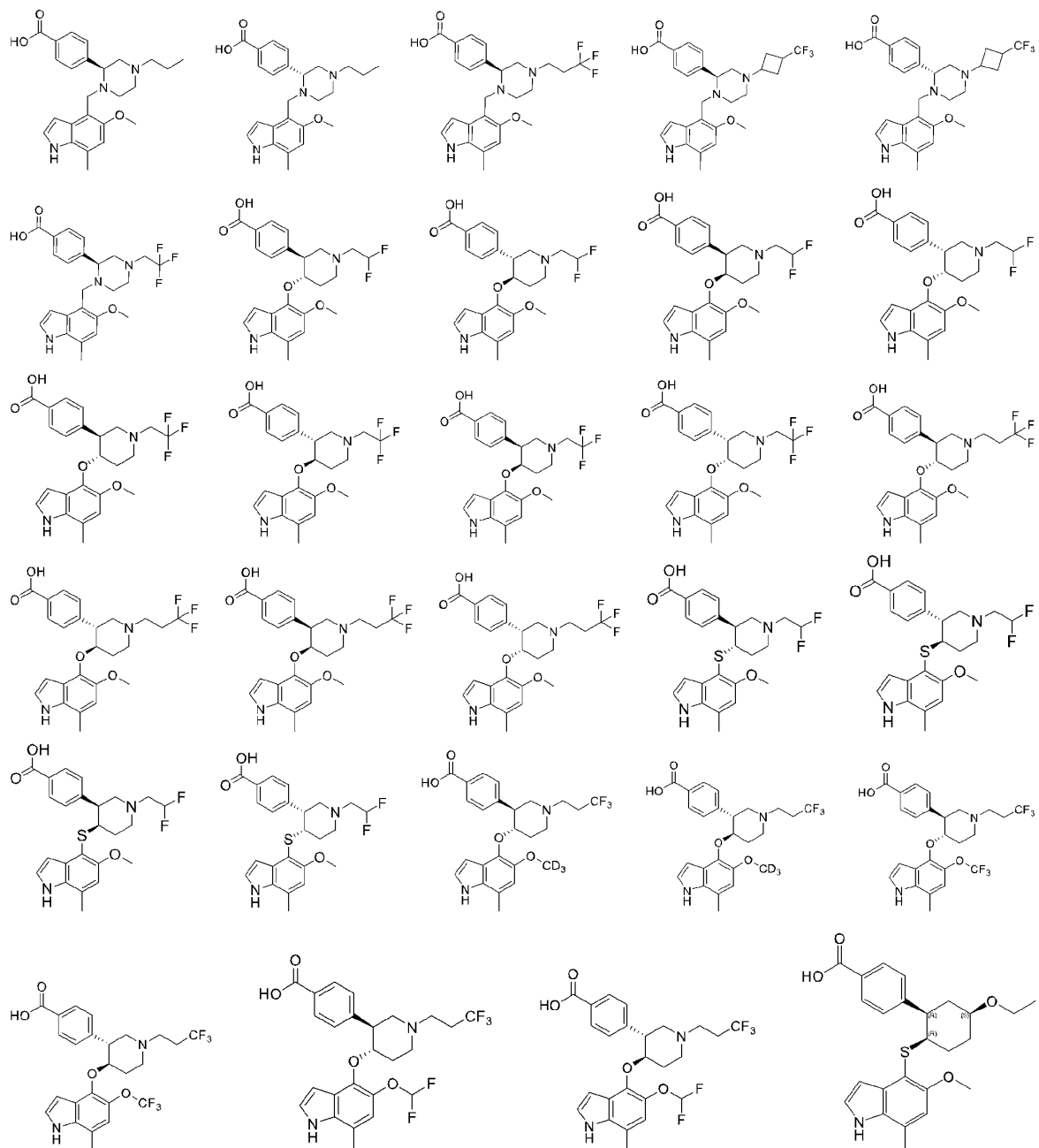
在本发明进一步的优选方式中，所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，具有如下结构：

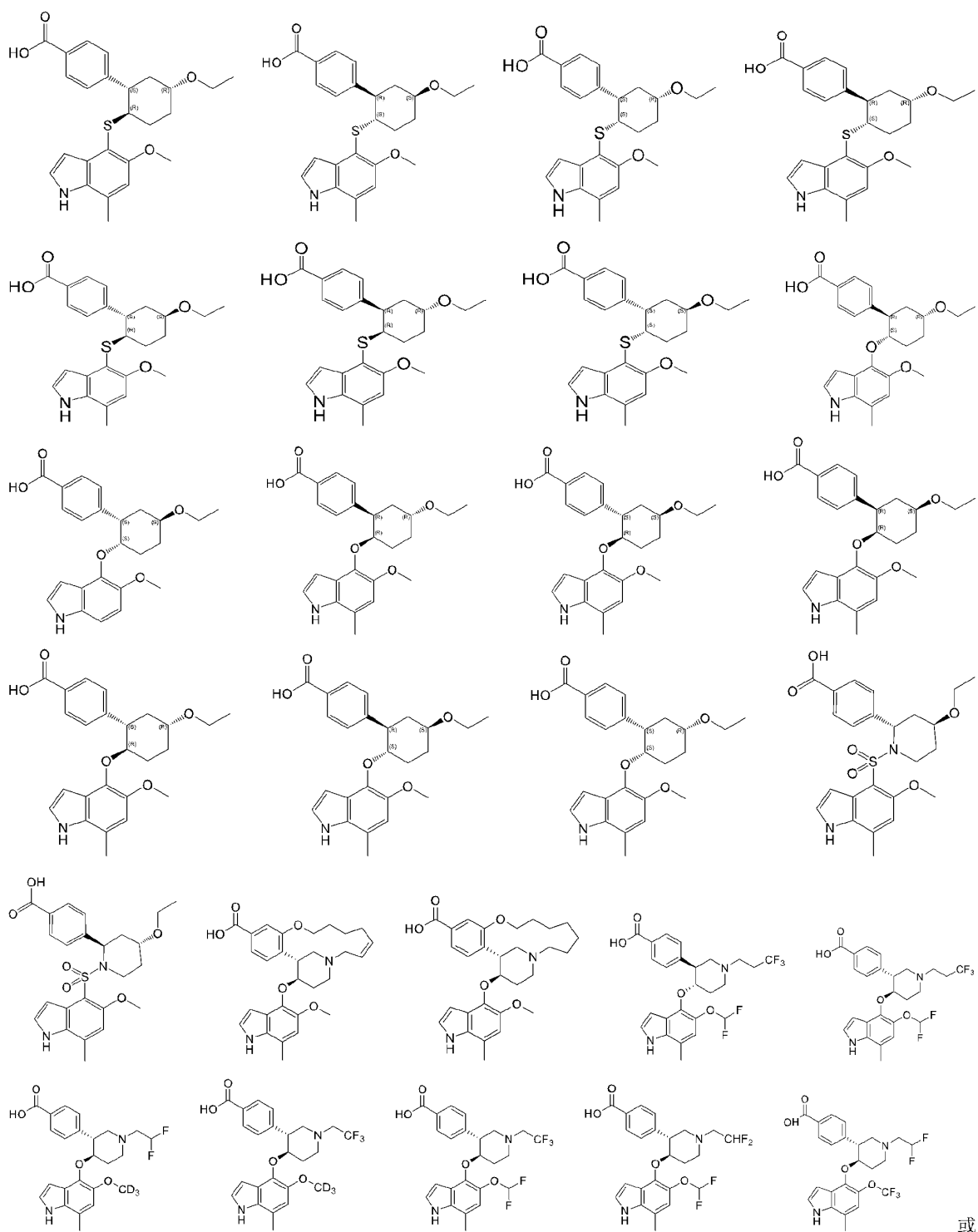


本发明提供以下化合物、其异构体或其药学上可接受的盐：

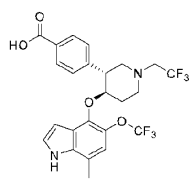


在本发明进一步的优选方式中，所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，具有如下结构：

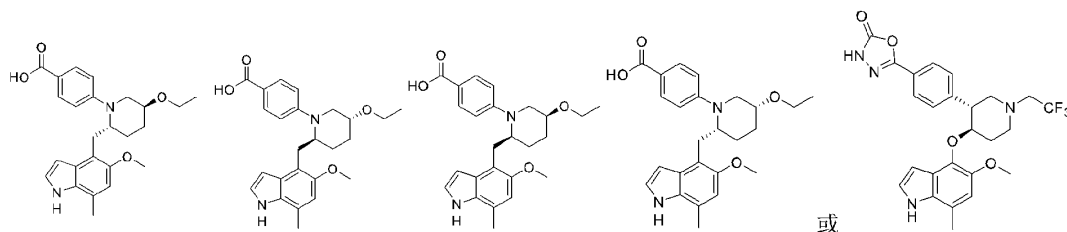




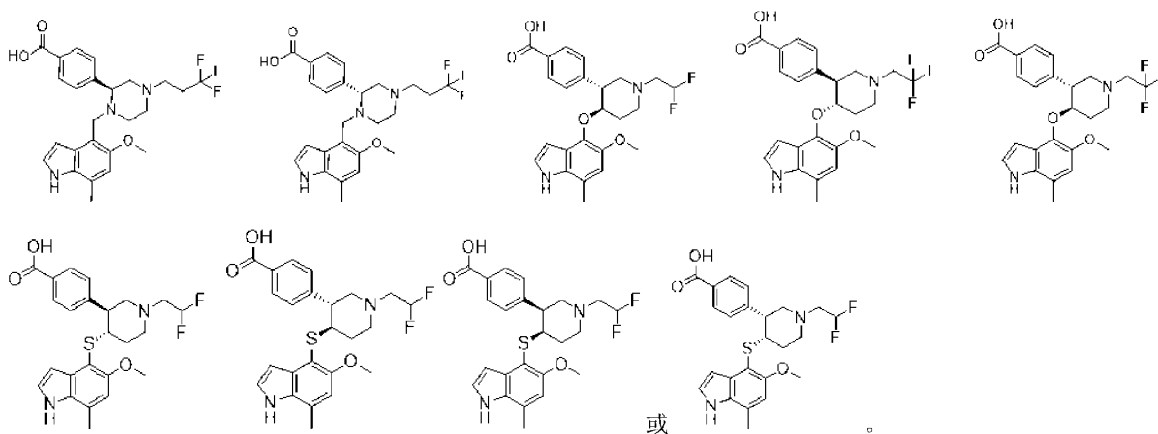
或



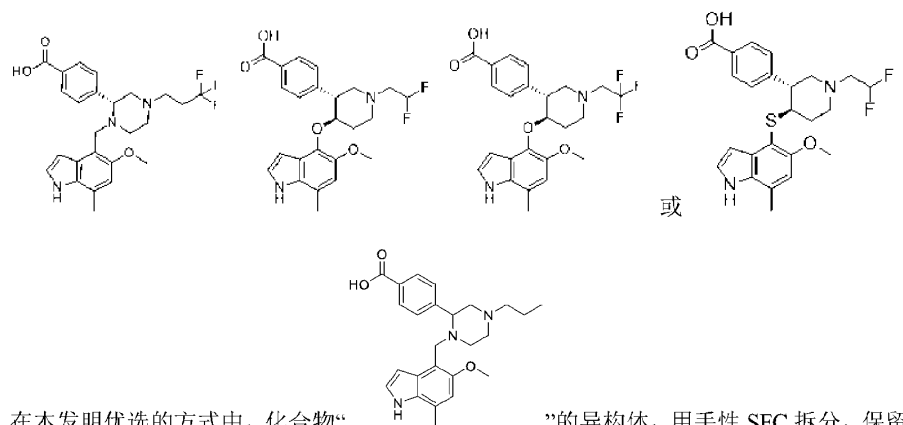
本发明提供以下化合物、其异构体或其药学上可接受的盐：



在本发明进一步的优选方式中，所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，具有如下结构：



在本发明进一步的优选方式中，所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，具有如下结构：



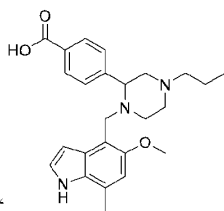
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 2.06min，具体拆分方法如下：

色谱柱：Lux Cellulose-4 4.6*50 mm, 3 μ m；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇；

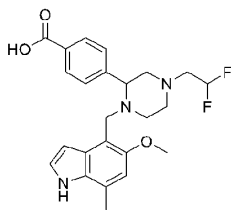
梯度：10%~50%流动 2.0 分钟，50%保持 1.0 min；

检测波长：220nm。



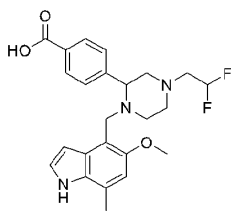
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 2.34min，具体拆分方法如下：

色谱柱：Lux Cellulose-4 4.6*50 mm, 3 μ m;
 流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇；
 梯度：10%~50%流动 2.0 分钟，50%保持 1.0 min；
 检测波长：220nm。



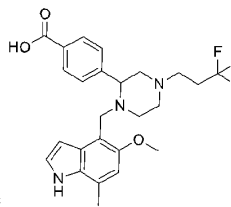
在一优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 4.90min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®OZ 4250*20 mm, 10 μ m;
 流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；
 流速：70 mL/min；
 流动相比比例：A：B=75：25；
 检测波长：214nm。



在一优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 6.20min，具体拆分方法如下：

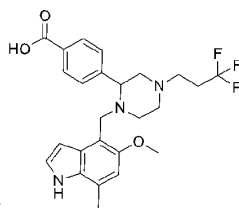
色谱柱：DAICELCHIRALCEL®OZ 4250*20 mm, 10 μ m;
 流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；
 流动相比比例：A：B=75：25；
 检测波长：214nm。



在一优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 2.31min，具体拆分方法如下：

色谱柱：CHIRALPAK IE -3 4.6*50 mm, 3 μ m;
 流动相 A：(正己烷:二氯甲烷=3:1)(0.1%二乙胺)；流动相 B：异丙醇；A:B=80:20；
 流速：1.0 mL/min；

检测波长：220/254 双波长检测。



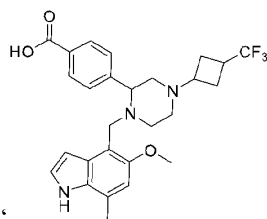
在一优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 3.57min，具体拆分方法如下：

色谱柱：CHIRALPAK IE -3 4.6*50 mm,3 μ m；

流动相 A：(正己烷:二氯甲烷=3:1)(0.1%二乙胺)；流动相 B：异丙醇；A:B=80:20；

流速：1.0 mL/min；

检测波长：220/254 双波长检测。



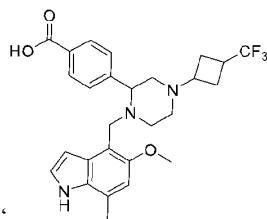
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 2.12min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®OZ 250*20 mm,10 μ m；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇(+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：70 mL/min；

检测波长：214nm。



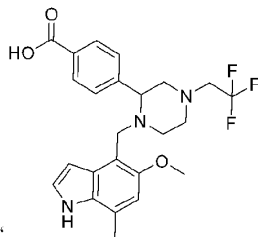
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 3.03min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®OZ 250*20 mm,10 μ m；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：70 mL/min；

检测波长：214nm。



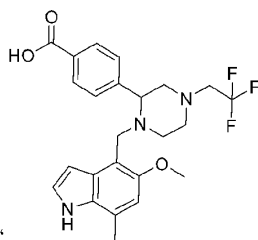
在一优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.08min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®OZ 250*20 mm,10 μ m；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:70:30；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



在一优选的方式中，化合物“

”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 2.24min，具

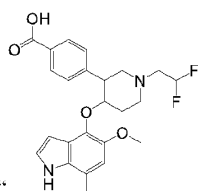
体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®OZ 250*20 mm,10μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:70:30；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



在本发明优选的方式中，化合物“

”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.19min，具体

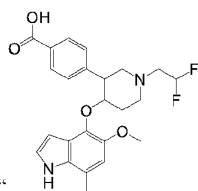
拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



在本发明优选的方式中，化合物“

”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.95min，具体

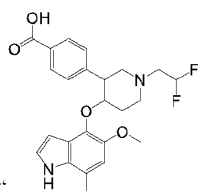
拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



在本发明优选的方式中，化合物“

”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.29min，具体

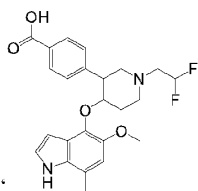
拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm 10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



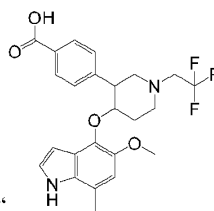
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 4.00min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



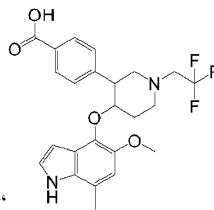
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.87min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®OZ 250*25 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



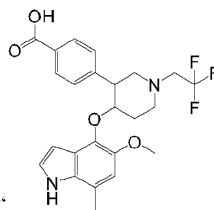
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 2.73min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®OZ 250*25 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



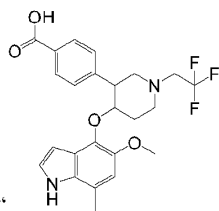
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.06min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



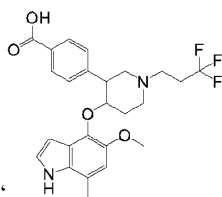
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 2.37min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



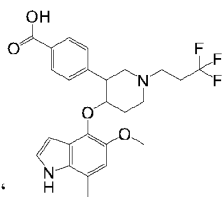
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.25min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



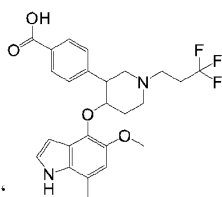
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 2.00min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



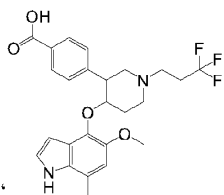
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 0.91min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



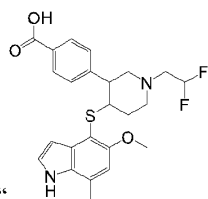
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 2.35min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm, 10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75:25；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



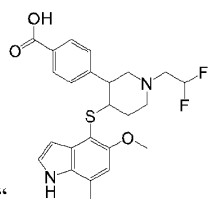
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 分析，保留时间为 3.20min，具体分析方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®OZ 250*20 mm, 10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:70:30；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



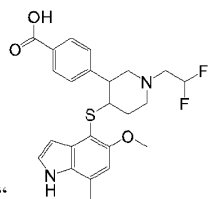
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 分析，保留时间为 3.60min，具体分析方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®OZ 250*20 mm, 10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:70:30；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



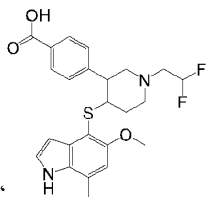
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 分析，保留时间为 3.72min，具体分析方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®OZ 250*20 mm, 10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:70:30；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



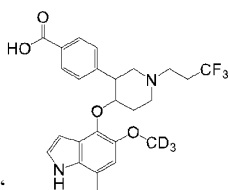
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 分析，保留时间为 5.48min，具体分析如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®OZ 250*20 mm,10 μm;

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:70:30;

流速：100 mL/min;

检测波长：214nm。



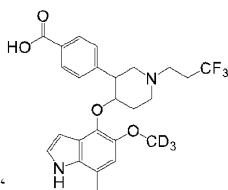
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 0.88min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10 μm;

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:75:25;

流速：100 mL/min;

检测波长：214nm。



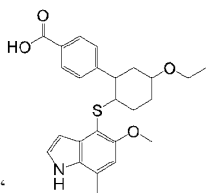
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.39min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10 μm;

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:75:25;

流速：100 mL/min;

检测波长：214nm。



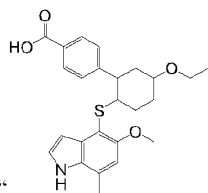
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 5.45min，具体分析如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IG 250*20 mm,10μm;

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:50:50;

流速：100 mL/min;

检测波长：214nm。



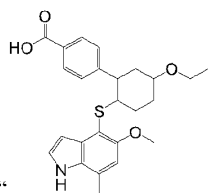
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 6.03min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IG 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:50:50；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



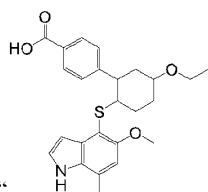
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 5.33min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IG 250*20 mm 10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:50:50；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



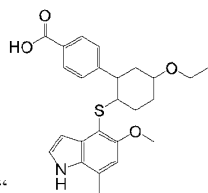
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 7.81min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IG 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:50:50；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



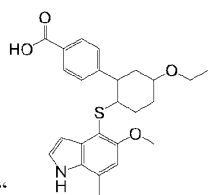
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 5.14min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:55:45；

流速：70 mL/min；

检测波长：214nm。



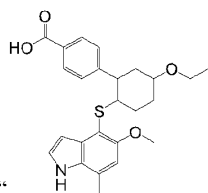
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 5.73min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:55:45；

流速：70 mL/min；

检测波长：214nm。



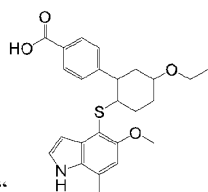
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 5.20min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇(+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:55:45；

流速：70 mL/min；

检测波长：214nm。



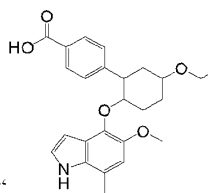
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 6.30min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm,10μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:55:45；

流速：70 mL/min；

检测波长：214nm。



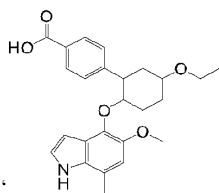
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 4.70min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:70:30；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



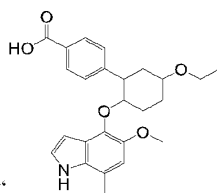
检测波长：214nm。在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 4.80min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:70:30；

流速:100 mL/min；

检测波长：214nm。



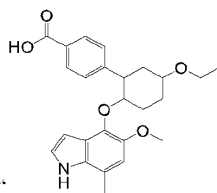
检测波长：214nm 在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 3.43min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:70:30；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



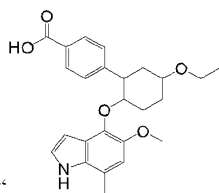
检测波长：214nm 在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 3.59min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:70:30；

流速：100 mL/min；

检测波长：214nm。



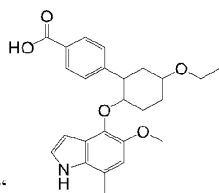
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 0.89min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇)；A:B:75: 25；

流速：120 mL/min；

检测波长：214nm。



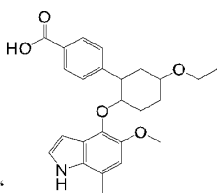
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.22min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/l 氨甲醇)；A:B:75: 25；

流速：120 mL/min；

检测波长：214nm。



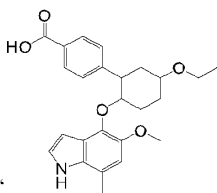
检测波长：214nm。在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 0.92min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/l 氨甲醇)；A:B:75: 25；

流速：120 mL/min；

检测波长：214nm。



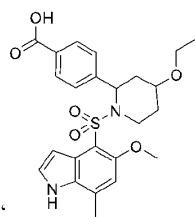
检测波长：214nm。在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.46min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/l 氨甲醇)；A:B:75: 25；

流速：120 mL/min；

检测波长：214nm。



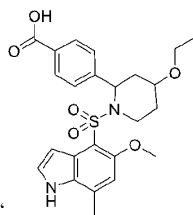
在本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 1.34min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm,10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/l 氨甲醇)；A:B:55:45；

流速：70 mL/min；

检测波长：214nm。



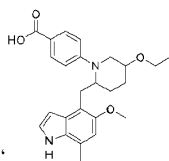
本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 2.68min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm, 10 μm；

流动相 A：超临界 CO₂；流动相 B：甲醇 (+0.1% 7.0mol/l 氨甲醇)；A:B:55:45；

流速：70 mL/min；

检测波长：214nm。



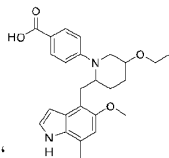
本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 5.47min，具体拆分方法如下：

色谱柱：CHIRALPAK-IG 2*25cm；

流动相 A：正己烷(0.1%甲酸)；流动相 B：乙醇：二氯甲烷=1:1；A:B:=1:1；

流速：20 mL/min；

检测波长：220/254nm。



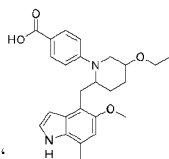
本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 7.57min，具体拆分方法如下：

色谱柱：CHIRALPAK-IG 2*25cm, ；

流动相 A：正己烷(0.1%甲酸)；流动相 B：乙醇：二氯甲烷=1:1；A:B:=1:1；

流速：20 mL/min；

检测波长：220/254nm。



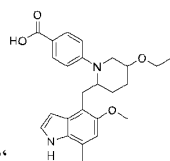
本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 10.6min，具体拆分方法如下：

色谱柱：CHIRALPAK-IG 2*25cm, ；

流动相 A：正己烷(0.1%甲酸)；流动相 B：乙醇：二氯甲烷=1:1；A:B:=1:1；

流速：20 mL/min；

检测波长：220/254nm。



本发明优选的方式中，化合物“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 15.2min，具体拆分方法如下：

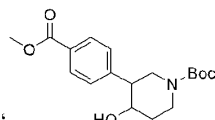
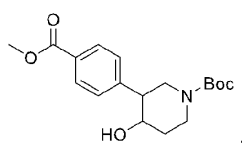
色谱柱：CHIRALPAK-IG 2*25cm，；

流动相 A：正己烷(0.1%甲酸)；流动相 B：乙醇：二氯甲烷=1:1；A:B: =1:1；

流速：20 mL/min；

检测波长：220/254nm。

一种制备上述化合物或其盐的中间体，其结构如下所示：



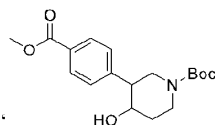
本发明优选的方式中，中间体“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 20.33min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*4.6mm,5 μm；

流动相 A：正己烷；流动相 B：乙醇；A:B:90:10；

流速：1 mL/min；

检测波长：254nm。



本发明优选的方式中，中间体“ ”的异构体，用手性 SFC 拆分，保留时间为 16.51min，具体拆分方法如下：

色谱柱：DAICELCHIRALPAK®IC 250*4.6mm,5 μm；

流动相 A：正己烷；流动相 B：乙醇；A:B:90:10；

流速：1 mL/min；

检测波长：254nm。

在本发明优选的方式中，本发明还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的上述任意化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体。

本发明所述的药物组合物可以通过任何适用的途径或方法给药，例如通过口服或肠胃外（例如，静脉内）给药。对于口服途径给药，本发明的药物组合物通常以片剂、胶囊剂或溶液的形式提供。片剂可以包含本发明的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。所述载体包括但不限于稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、着色剂或防腐剂。胶囊剂包括硬胶囊剂和软胶囊剂。

对于胃肠道外途径给药，本发明的药物组合物可以通过静脉内注射、肌内注射或皮下注射给药。其通常以无菌水溶液或混悬液或冻干粉末提供，并调节合适的 pH 和等渗性。

在本发明优选的方式中，本发明还提供了上述任一项化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备用于预防和/或治疗补体因子 B 介导的疾病或疾病状态的药物中的用途。

在本发明优选的方式中，本发明还提供了用于预防和/或治疗补体因子 B 介导的疾病或疾病状态的方法，其包括向有需要的个体给予本发明的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或本发明的药物组合物。

在本发明优选的方式中，所述补体因子 B 介导的疾病或疾病状态选自眼科疾病、自身免疫性疾病(包括关节炎)、肾脏系统相关的疾病、呼吸系统疾病、心血管疾病中的一种或多种。

在本发明优选的实施方式中，所述补体因子 B 介导的疾病或疾病状态为关节炎。

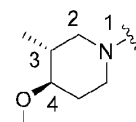
相关定义

如本文使用的和除非另作说明，术语“包含”，“包括”，“具有”，“含有”，包括其语法上的等同形式，通常应当理解为开放式且非限制性的，例如，不排除其他未列举的要素或步骤。

除非有特定说明，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义：

本发明“化合物”可以是不对称的，例如，具有一个或多个手性中心。除非另有说明，本发明的“化合物”可以是任意一种异构体或两种以上的异构体的混合物。本发明的“化合物”包括所述化合物的异构体(如立体异构体)、对映体、非对映体、外消旋物或两种以上异构体的混合物。

术语“异构体”是指具有相同分子式、但原子排列和构型不同的不同化合物。“对映体”是互为不可叠加镜像的一对立体异构体。一对对映体的 1:1 混合物是“外消旋”混合物。在适宜的情况下，该术语用于指外消旋混合物。“rel”的使用表示非对映体取向是已知的，但绝对立体化学不是已知的。例如，本文所用的名称“rel-3S, 4S”表示在 3 和 4



位上的相对立体化学是 3S, 4S 或者是 3R, 4R，在本发明中，脂肪环位置的顺序如下：

未测定，但旋光度和/或手性色谱条件会显示存在哪种异构体。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子、但是不互为镜像的立体异构体。绝对立体化学是根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统来规定的。当一种化合物是纯对映体时，每个手性碳上的立体化学可以用 R 或 S 来说明。拆分的其绝对构型不明的化合物可以根据它们在钠 D 线波长下旋转平面偏振光的方向(右旋-或左旋-)或手性色谱法分离时的保留时间而被指定为(+)或(-)。本文所述的一些化合物含有一个或多个不对称中心或轴，因此可以产生对映体、非对映体和可以在绝对立体化学上被定义为(R)-或(S)-或者用(+)或(-)符号表示的其它立体异构形式。本发明包括所有这类可能的异构体，包括外消旋混合物、旋光纯的形式和中间混合物。旋光活性的(R)-和(S)-异构体可以用手性合成子或手性试剂制备或者用常规技术进行拆分。如果化合物含有双键，则取代基可以是 E 或 Z 构型。如果化合物含有二取代的环烷基，则环烷基取代基可具有顺式-或反式-构型。即，本发明的化合物包括但不限于顺式和反式异构体、(-)-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。本发明的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或两种以上的异构体的混合物的形式被分离得到。光学活性纯的形式可以从两种以上的异构体的混合物中进行拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本发明“化合物”还包括互变异构体形式。互变异构体形式来源于一个单键与相邻的双键交换并一起伴随一个质子的迁移。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。

本领域技术人员可以以已知的方式将可根据本发明得到的异构体混合物分离成单个异构体；非对映异构体可以例如通过在多相溶剂混合物之间分配、重结晶和/或色谱分离例如硅胶色谱分离或通过例如使用反相柱的中压液相色谱法来分离，外消旋物可以例如通过与光学纯的成盐试剂形成盐并分离(例如利用分级结晶分离)可如此获得的非对映异构体混合物或者通过在旋光活性柱材料上进行色谱处理来分离。可以按照标准方法、例如使用色谱法、分配法、(重)结晶等对中间体和终产物进行后处理和/或纯化。在所有的反应阶段，形成的异构体混合物可以被分离成单个异构体，例如非对映异构体或对映体，或者被分离成任意所需的异构体混合物，例如外消旋物或非对映异构体混合物。

酌情为本发明的实施方案提供绝对立体化学和/或旋光度。本发明关注本文所提供的化合物的所有立体化学形式。在一些情况中，化合物含有两个或更多个手性中心。这些化合物的相对立体化学是通过 NMR 研究和/或 X-射线衍射鉴定的。在这些情况中，使用前缀“rel”、随后使用 R/S 命名法鉴定这些化合物。显然，如果使用“rel”，则 R/S 仅提供相对立体化学信息(例如，反式或顺式)，不表示绝对立体化学。在一些情况中，未测定非对映体对的相对立体化学，因此当仅一种异构体被分离和/或可获得时，根据在所给出的 HPLC 条件下的保留时间来标示/区分对映体。

相同样品通常具有同样的保留时间，但可能存在一定操作误差，当由本领域普通技术人员，采用相应方法得到的样品采用相同的仪器和检测方法进行检测时，保留时间误差通常在 $\pm 0.2\text{min}$ 以内，优选在 $\pm 0.1\text{min}$ 以内；不同技术人员使用不同仪器可能偶然出现少数保留时间的误差超出该范围，如误差在 $\pm 0.5\text{min}$ 以内；或 $\pm 0.3\text{min}$ 以内；或 $\pm 0.2\text{min}$ 以内均应认为属于相同的物质，因此保留时间误差在 $\pm 0.5\text{min}$ 、 $\pm 0.3\text{min}$ 、 $\pm 0.2\text{min}$ 或 $\pm 0.1\text{min}$ 以内的都可被解释为本发明保护范围之内。

在当鉴定为外消旋的各非对映体、但未测定相对立体化学的情况中，如果仅一种异构体被分离和/或可获得，则用符号“(±)”以及名称“非对映体-1”或“非对映体-2”命名化合物。

本发明中，用“”和“”表示一个立体中心的绝对构型。“”中的“”是指化学键连接处。当双环或多环中出现“”，且连接位置不确定的情况下，表示连接位点仅限于“”所在的单环上的任意原子，只要原子价容许。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法（SARD）。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。

术语“卤素”指氟、氯、溴和碘。

术语“被取代”是指特定基团上的任意一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个等）氢原子被取代基取代，所述取代基可以相同或不同，只要特定基团的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。例如，“被卤素取代”是指特定基团上的任意一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个等）氢原子被相同或不同的卤素取代，只要特定基团的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。

本文中的数字范围，是指给定范围中的各个整数。例如，“C1-C6”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子；“C1-C3”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子或 3 个碳原子。

术语“烷基”指饱和的脂肪烃基团，包括直链的或支链的饱和烃基，所述烃基具有所示出的碳原子数。如术语“C1-C6 烷基”包括 C1 烷基、C2 烷基、C3 烷基、C4 烷基、C5 烷基、C6 烷基，实例包括，但不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、正己基、2-己基、3-己基等。

术语“卤代烷基”是指烷基中的一个或多个氢原子被卤素原子（氟、氯、溴、碘）取代，如术语“C1-C6 卤代烷基”是指该包含 1~6 个碳原子的卤代烷基，实例包括，但不限于，三氟甲基、三氟乙基。

术语“环烷基”指单环饱和烃体系，无杂原子，无双键。术语“C3-C6 环烷基”的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基。术语“C3-C6 元杂环基”，其包含 3 至 6 个碳原子作为环原子，其中还包括一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子作为环原子，优选包含 1~3 个杂原子；术语“C10-15 杂环基”其包含 10 至 15 个碳原子作为环原子，其中还包括一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子作为环原子，优选包含 1~3 个杂原子，优选包含 11 或 12 个碳原子作为环原子，还包含 1 或 2 个选自氧或氮的杂原子作为环原子。

术语“药学上可接受”是指某载体、运载物、辅料、稀释剂，和/或所形成的盐通常在化学上或无理数与构成某药物剂型的其它成分相兼容，并在生理上与受体相兼容。

术语“药学上可接受的载体”是指对机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些载体。包括但不限于本领域常用的可用于人或动物的任何稀释剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润湿剂。

术语“药学上可接受的盐”是指保留了特定化合物的游离酸和碱的生物学效力而没有生物学不良作用的盐。例如酸（包括有机酸和无机酸）加成盐或碱加成盐（包括有机碱和无机碱），还可包括两性离子盐，还包括季铵盐，例如烷基铵盐。本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基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。

术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。精确的剂量将根据多种因素而变化，如受试者依赖的变量（例如，年龄、免疫系统健康等）、疾病或病，以及所施用的治疗。

术语“药物组合物”意指包含本公开所述化合物或其药学上可接受的盐，以及依施用方式和剂型的性质而定的至少一种选自以下药学上可接受的成分的组合物，包括但不限于：载体、稀释剂、佐剂、赋形剂、防腐剂、填充剂、

崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂、香味剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂、分散剂、温敏材料、温度调节剂、黏附剂、稳定剂、助悬剂等。

本公开的药物或药物组合物可以经口地、局部地、肠胃外地或粘膜地（例如，含服地、通过吸入或直肠地）以包含常规的非-毒性药学可接受的载体的剂量单位配制剂施用。通常希望使用口服途径。所述活性试剂可以经口地以胶囊、片剂等形式施用。

本公开的药物或药物组合物可以经肠胃外递送，即，通过静脉内（i.v.）、脑室内（i.c.v.）、皮下（s.c.）、腹膜内（i.p.）、肌肉（i.m.）、皮下（s.d.）或皮内（i.d.）施用，通过直接注射，经例如快速浓注或连续输液。用于注射的配制剂可以单位剂型呈现，例如在具有添加的保藏剂的安瓿瓶或多-剂量容器中。所述组合物可以采用赋形剂（excipient）的形状，在油或水性载体中的混悬液、溶液或乳液的形式，并可以包含配制试剂如防沉降剂、稳定剂和/或分散剂。备选地，所述活性成分可以以粉末形式在使用前用适宜的载体（例如无菌无热原水）重构。

本公开的药物或药物组合物还可以配制用于直肠给药，例如呈栓剂或保留灌肠（例如，包含常规栓剂基质如可可油或其它甘油酯）。

术语“治疗”包括抑制、缓解、预防或消除与所治疗的疾病、病症或失调相关的一种或多种症状或副作用。

权利要求书和说明书中所使用的简称其含义如下：

M: mol/L

DMSO: 二甲基亚砷

DMSO-d₆: 氘代二甲基亚砷

DEA: 二乙胺

DCM: 二氯甲烷

IPA: 异丙醇

FA: 甲酸

¹H NMR: 核磁共振氢谱

HPLC: 高效液相色谱法

LCMS: 液相质谱联用

M: 摩尔

MeOH: 甲醇

m/z: 质荷比

SFC: 超临界流体色谱法

V/V: 体积/体积

附图说明

图1为实验例4中胶原蛋白抗体诱导的小鼠关节炎实验中实施例13a-2的关节炎评分图谱；

图2为实验例4中胶原蛋白抗体诱导的小鼠关节炎实验中实施例13a-2的足垫厚度变化图谱；

图3为实验例5中CAIA小鼠模型药效研究的AUC变化图谱；

图4为实验例6中化合物4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸的晶体结构；

图5为实验例7中化合物4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸的晶体结构；

图6为实验例8中化合物(3R, 4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的晶体结构。

具体实施方式

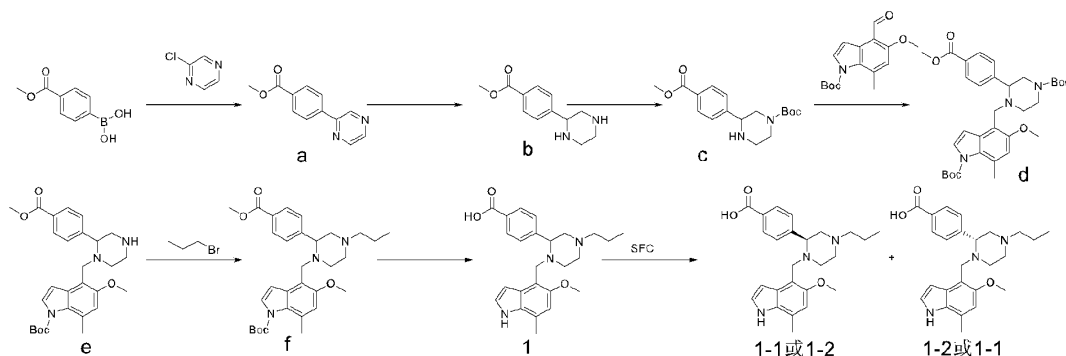
下面更具体地描述本发明的化合物的制备方法，但这些具体的制备方法不对本发明的范围构成任何限制。此外，反应条件如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应时间等不限于下面的实例。

本发明的化合物还可以任选地将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便制得，这样的组合可由本领域的技术人员容易地进行。

如无特别说明，本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品，可通过购买市售产品获得。

实施例1: (S)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-丙基哌啶-2-基)苯甲酸和(R)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基

-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-丙基哌嗪-2-基)苯甲酸



a) 4-(吡啶-2-基)苯甲酸甲酯的制备

将4-(甲氧羰基)苯基硼酸(2g), 1,4-二氧六环(100mL), 水(20mL)加入到(250mL)两口瓶中, 再加入碳酸钠(3.53g)、四(三苯基膦)钯(1.28g), 氮气置换保护, 加入2-氯吡啶(1.91g), 100℃下搅拌4.5小时, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇=10/1 (V/V))得到标题化合物2.04g。

b) (±)-4-(哌嗪-2-基)苯甲酸甲酯的制备

将4-(吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(1g)溶于醋酸/甲醇(28ml/14mL)混合溶剂中, 加入醋酸钯(105mg)、钯/碳(350mg), 氮气置换, 室温下过夜搅拌, 硅藻土过滤, 滤液蒸干得标题化合物0.9g。

c) (±)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)-4-(哌嗪-2-基)苯甲酸甲酯(480mg)加入到50mL两口瓶中, 加入二氯甲烷(30mL), 三乙胺(661.54mg), 氮气置换保护, 加入二碳酸二叔丁酯(475.59mg), 室温搅拌1小时, 加水淬灭后, 乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤有机相、无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V))得到标题化合物300mg。

d) (±)-4-((4-(叔丁氧羰基)-2-(4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将4-甲氧基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(270.9mg)加入到50mL两口瓶中, 加入1, 2-二氯乙烷(10mL), 再加入(±)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(300mg), 氮气置换保护, 冰浴水降温至0℃加入三乙氧基硼氢化钠(396.9mg), 室温下过夜搅拌, 加水淬灭后, 乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤有机相、无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=10/1 (V/V))得到标题化合物380mg。

e) (±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)-4-((4-(叔丁氧羰基)-2-(4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(150mg)加入到25mL两口瓶中, 加入甲醇(5mL)氯化氢4M 1,4-二氧六环溶液(5mL), 氮气置换保护, 室温下搅拌2h, 减压浓缩得标题化合物120mg。

f) (±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧羰基)苯基)-4-丙基哌嗪-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(70mg)加入到15mL封管中, 加入乙腈(8mL), 1-溴丙烷(52mg), 三乙胺(86.1mg), 50℃下搅拌过夜, 反应液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V))得到标题化合物40mg。

g) (±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-丙基哌嗪-2-基)苯甲酸的制备

将(±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧羰基)苯基)-4-丙基哌嗪-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(40mg)溶于二氯甲烷/甲醇(2mL/2mL)混合溶剂中, 加入1N 氢氧化锂水溶液(1mL), 70℃下搅拌1小时, 反应液直接旋干, 加水溶解后稀盐酸调pH至中性, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V))得到标题化合物9mg。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.25–3.13 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (dd, *J* = 18.8, 11.5 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.87 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.37 (dt, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 2H), 0.85–0.80 (m, 3H).

LCMS *m/z* = 422.2 [*M*+1]⁺

通过手性 SFC 拆分(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-丙基哌嗪-2-基)苯甲酸对映体, 得到 1-1, 1-2

=2.06min 和 1-2, t_r =2.34min。(具体拆分方法如下: 色谱柱: Lux Cellulose-4 4.6*50 mm, 3 μ m; 流动相 A: 超临界 CO_2 ; 流动相 B: 甲醇; 梯度: 10% to 50% 流动 2.0 分钟, 50%保持 1.0 分钟; 检测波长: 220nm)

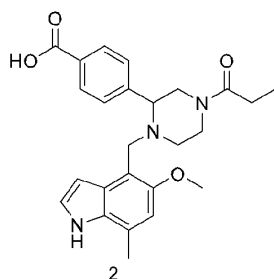
1-1, t_r =2.06min

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.53 – 6.35 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.23 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 – 2.10 (m, 3H), 1.93 (dt, J = 21.0, 10.9 Hz, 2H), 1.47 – 1.30 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

1-2, t_r =2.34min

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.52 – 6.35 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 – 2.09 (m, 3H), 1.93 (dt, J = 21.2, 11.1 Hz, 2H), 1.46 – 1.29 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

实施例 2: (±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-丙酰基哌嗪-2-基)苯甲酸

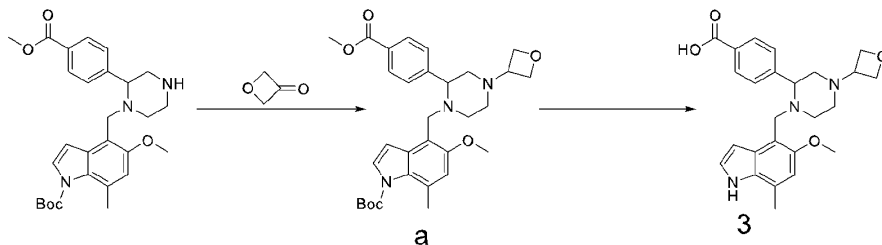


参照实施例 1 的制备方法制备, 将步骤 f) 中的 1-溴丙烷替换成丙酰氯即可。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.94 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 16.2, 7.7 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.23 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

LCMS m/z = 436.2 $[\text{M}+1]^+$

实施例 3: (±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-2-基)苯甲酸



a) (±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (70mg) 溶于 1, 2-二氯乙烷 (8mL) 加入到 25mL 两口瓶中, 再加入三乙氧基硼氢化钠 (120.2mg), 冰浴降温至 0°C, 氮气置换保护, 加入氧杂环丁烷-3-酮 (20.44mg) 搅拌过夜, 反应液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V)) 得到标题化合物 50mg。

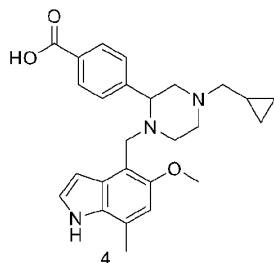
b) (±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-2-基)苯甲酸的制备

将(±)-5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (50mg) 溶于四氢呋喃/甲醇 (2mL/2mL) 的混合溶液中, 加入 1N 的氢氧化锂水溶液 (1mL), 在 70°C 下搅拌 3h, 反应液直接旋干, 加水溶解后稀盐酸调 pH 至中性, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V)) 得到标题化合物 22mg。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 4.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 2H).

LCMS m/z = 436.2 $[\text{M}+1]^+$.

实施例 4: (±)-4-(4-(环丙基甲基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸

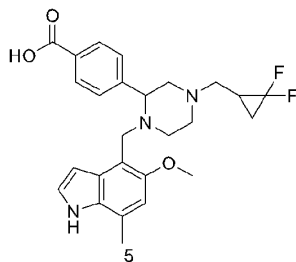


参照实施例 1 的制备方法制备, 将步骤 f) 中的 1-溴丙烷替换成 (溴甲基) 环丙烷即可。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 19.7, 10.8 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.99 (dt, J = 22.0, 11.1 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.78 (s, 1H), 0.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

LCMS m/z = 434.3 $[\text{M}+1]^+$.

实施例 5: (±)-4-(4-((2,2-二氟环丙基)甲基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸

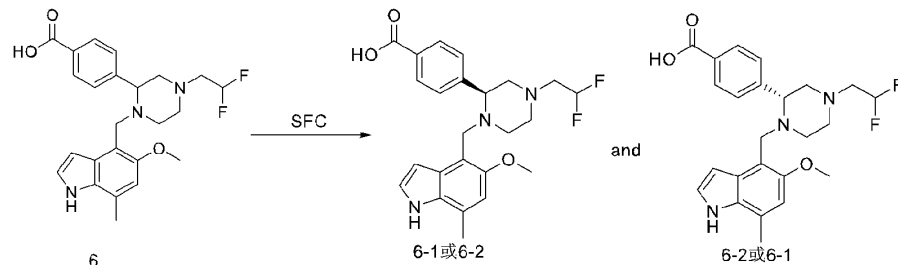


参照实施例 1 的制备方法制备, 将步骤 f) 中的 1-溴丙烷替换成 2-(溴甲基)-1,1-二氟环丙烷即可。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.26 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.24 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.37 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 1.93 (m, 2H), 1.79 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.12 (s, 1H).

LCMS m/z = 470.3 $[\text{M}+1]^+$.

实施例 6 (S)-4-(4-(2,2-二氟乙基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸和(R)-4-(4-(2,2-二氟乙基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸



参照实施例 1 的制备方法制备, 将步骤 f) 中的 1-溴丙烷替换成 1,1-二氟-2-碘乙烷即可。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 2.7 Hz,

1H), 6.66 (s, 1H), 6.47 – 6.40 (m, 1H), 6.26 – 5.96 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 – 3.48 (m, 1H), 3.41 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 21.1, 10.5 Hz, 2H), 2.69 – 2.57 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (d, J = 10.9 Hz, 3H).

LCMS m/z = 444.2 $[M+1]^+$.

通过手性 SFC 拆分(±)4-(4-(2,2-二氟乙基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸对映体, 得到 6-1, t_r = 4.90min 和 6-2, t_r = 6.20min。(拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALCEL®OZ 4250*20 mm, 10 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); 流速: 70 mL/min; 流动相比比例: A: B=75: 25; 检测波长: 214nm)

6-1, t_r = 4.90min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.25 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.31 – 5.91 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.22 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 21.5, 10.3 Hz, 2H), 2.72 – 2.58 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 – 2.17 (m, 3H).

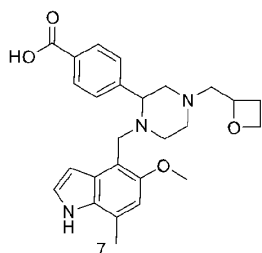
LCMS m/z = 444.2 $[M+1]^+$.

6-2, t_r = 6.20min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.90 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.44 (dd, J = 2.8, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (tt, J = 55.7, 4.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.79 – 2.59 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 3H).

LCMS m/z = 444.2 $[M+1]^+$.

实施例 7: (±)4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(氧杂环丁烷-2-基甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸

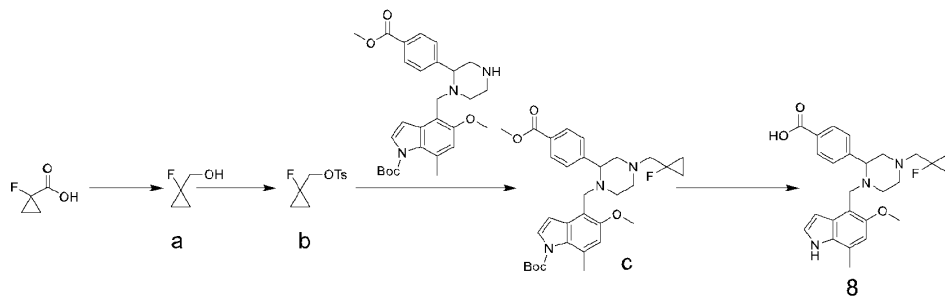


参照实施例 1 的制备方法制备, 将步骤 f) 中的 1-溴丙烷替换成 2-碘甲基氧杂环丁烷即可。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.56 – 4.46 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.66 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.30 (s, 1H).

LCMS m/z = 450 $[M+1]^+$.

实施例 8: (±)4-(4-(1-氟环丙基)甲基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸



a) (1-氟环丙基)甲醇的制备

将 1-氟环丙烷-1-甲酸 (520mg) 溶于四氢呋喃 (20mL) 中, 氮气置换保护, 0℃下加入氢化锂铝 (209mg), 室温搅拌 2 小时, 冰水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 420 mg。

b) (1-氟环丙基)甲基-4-甲基苯磺酸盐的制备

将(1-氟环丙基)甲醇(420mg)溶于二氯甲烷(20mL)中,依次加入对甲苯磺酰氯(209mg),三乙胺(209mg),室温搅拌过夜,反应液减压浓缩制砂,柱层析纯化(流动相:石油醚乙酸乙酯=20/1(V/V))得标题化合物230mg。

c) (±) 4-((4-((1-氟环丙基)甲基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将向 5-甲氧基-4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(50mg), (1-氟环丙基)甲基-4-甲基苯磺酸盐(230 mg, 0.9 mmol), 加入到封管中, 再加入 N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 钠氢(20 mg), 70℃下搅拌过夜, 反应液降至室温减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1(V/V))得标题化合物12 mg。

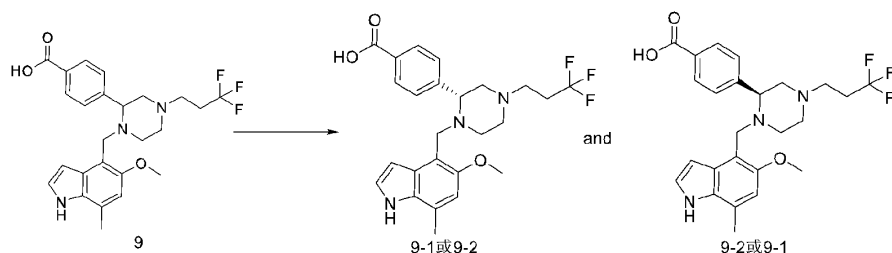
d) (±) 4-((4-((1-氟环丙基)甲基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸的制备

将(±) 4-((4-((1-氟环丙基)甲基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(12 mg)溶于无水四氢呋喃(3 mL)和甲醇(3 mL)的混合溶液, 加入1N 氢氧化锂水溶液(0.5 mL), 加热至70℃反应3h, 加水溶解后稀盐酸调 pH 至中性, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1(V/V))得到标题化合物3.45 mg。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 20.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.12 – 1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.04 (d, *J* = 19.0 Hz, 2H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H).

LCMS *m/z* = 452.2 [*M*+1]⁺.

实施例 9: (R)-4-((1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-基)苯甲酸和(S)-4-((1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-基)苯甲酸



参照实施例 8 的制备方法制备, 将步骤 c) 中的(1-氟环丙基)甲基-4-甲基苯磺酸盐换成 3,3,3-三氟丙基-4-甲基苯磺酸盐即可。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J* = 19.2, 10.5 Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 3H).

LCMS *m/z* = 476.2 [*M*+1]⁺.

通过手性 HPLC 拆分(±)4-((1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-基)苯甲酸对映体, 得到 9-1, *t*_r = 2.31 min 和 9-2, *t*_r = 3.57 min。(拆分方法: 色谱柱: CHIRALPAK IE -3 4.6*50 mm, 3 μm; 流动相 A: (正己烷:二氯甲烷=3:1)(0.1%二乙胺); 流动相 B: 异丙醇; A:B=80:20; 检测波长: 220/254 双波长检测; 流速: 1.0 mL/min)

9-1, *t*_r = 2.31 min

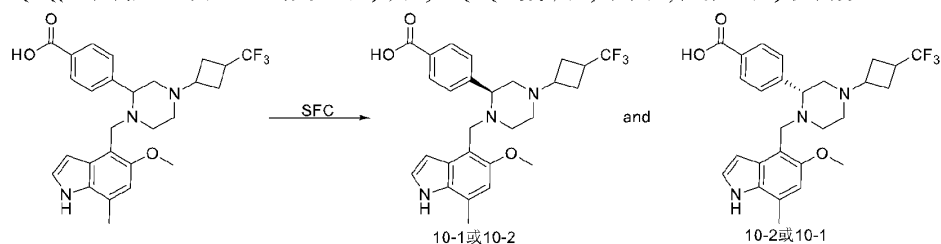
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.22 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (dd, *J* = 17.2, 11.2 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 2H).

9-2, *t*_r = 3.57 min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.47 – 6.38 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.82 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H),

2.01 (dt, $J = 20.7, 10.2$ Hz, 2H).

实施例 10: (S)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-4-基)甲基)-4-(3-(三氟甲基)环丁基)哌嗪-2-基)苯甲酸和 (R)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-4-基)甲基)-4-(3-(三氟甲基)环丁基)哌嗪-2-基)苯甲酸



参照实施例 3 的制备方法制备, 将步骤 a) 中的氧杂环丁烷-3-酮换成 3-(三氟甲基)环丁烷-1-酮即可。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 3.20 – 3.07 (m, 3H), 2.79 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 4H), 2.35 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H).

LCMS $m/z = 502.2$ $[\text{M}+1]^+$.

通过手性 SFC 拆分(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-4-基)甲基)-4-(3-(三氟甲基)环丁基)哌嗪-2-基)苯甲酸对映体, 得到 10-1, $t_r = 2.12$ min 和 10-2, $t_r = 3.03$ min。(拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALCEL®OZ 250*20 mm, 10 μm ; 流动相 A: 超临界 CO_2 ; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0 mol/L 氨甲醇); A:B:75:25; 流速: 70 mL/min; 检测波长: 214 nm)

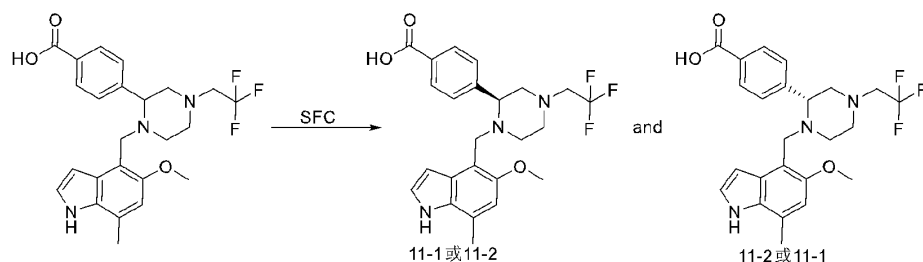
10-1, $t_r = 2.12$ min

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (dd, $J = 18.3, 9.4$ Hz, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.83 (dd, $J = 19.4, 8.6$ Hz, 3H). LCMS $m/z = 502.2$ $[\text{M}+1]^+$.

10-2, $t_r = 3.03$ min

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (d, $J = 26.6$ Hz, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.83 (dd, $J = 19.6, 9.5$ Hz, 3H). LCMS $m/z = 502.2$ $[\text{M}+1]^+$.

实施例 11: (S)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-4-基)甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-2-基)苯甲酸和 (R)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-4-基)甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-2-基)苯甲酸。



参照实施例 8 的制备方法制备, 将步骤 c) 中的(1-氟环丙基)甲基-4-甲基苯磺酸盐换成 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯即可。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.44 (dd, $J = 2.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 5H), 2.23 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H).

LCMS $m/z = 462.2$ $[\text{M}+1]^+$.

通过手性 SFC 拆分(±)-4-(1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-4-基)甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-2-基)苯甲酸对映体, 得到 11-1, $t_r = 1.08$ min 和 11-2, $t_r = 2.24$ min。(拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®IG 250*20 mm, 10 μm ; 流动相 A: 超临界 CO_2 ; 流动相 B: ME OH (+0.1% 7.0 mol/L 氨甲醇); A:B:70:30; 流速: 100 mL/min; 检测波长: 214 nm)

11-1, $t_r = 1.08 \text{ min}$

LCMS $m/z = 462.2 [M+1]^+$.

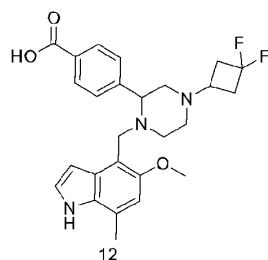
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.26 (t, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.44 (dd, $J = 2.8, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.47–3.40 (m, 1H), 3.26–3.20 (m, 1H), 3.19–3.07 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.46–2.31 (m, 5H), 2.23 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1H).

11-2, $t_r = 2.24 \text{ min}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.26 (t, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.47–6.37 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.46–3.40 (m, 1H), 3.24 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.19–3.08 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.46–2.31 (m, 5H), 2.23 (t, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H).

LCMS $m/z = 462.2 [M+1]^+$.

实施例 12: $(\pm)$ 4-(4-(3,3-二氟环丁基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸

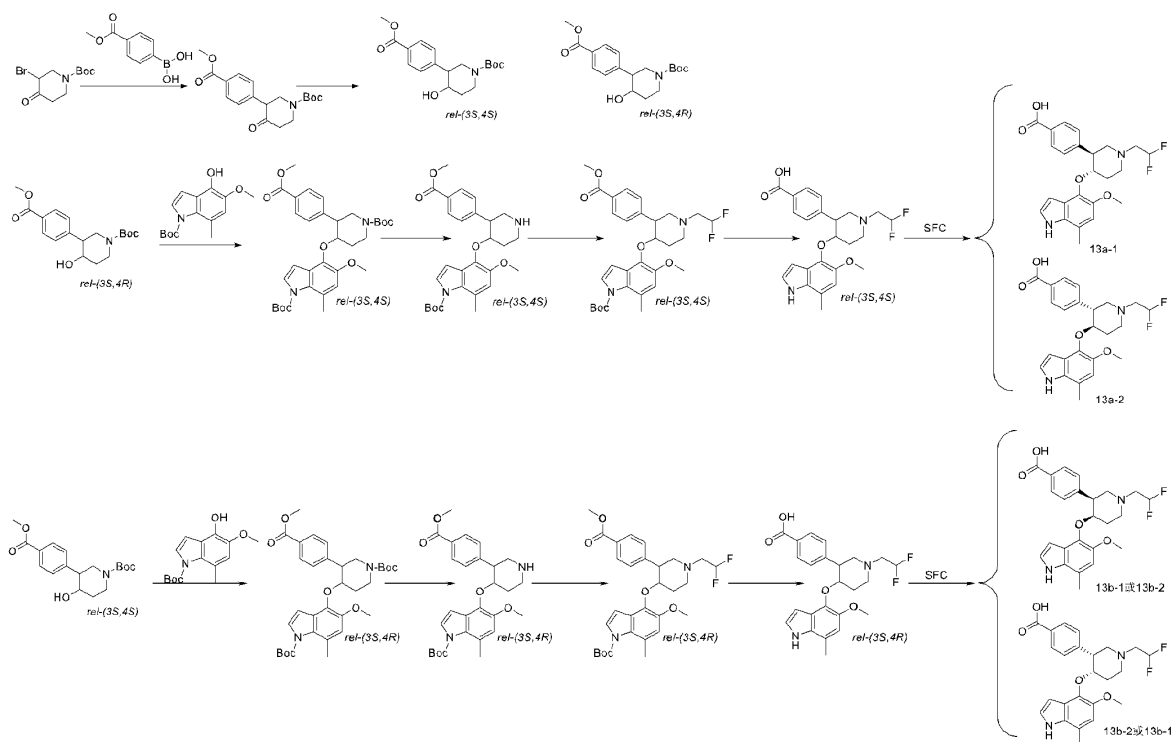


参照实施例 3 的制备方法制备，将步骤 a) 中的氧杂环丁烷-3-酮换成 3,3-二氟环丁烷-1-酮即可。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.23 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.07–1.94 (m, 2H), 1.45 (s, 3H).

LCMS $m/z = 470.2 [M+1]^+$.

实施例 13: 4-((3S, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3S, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸



a) (±)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

将 3-溴-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50g), (4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸 (48.52g), 三氟甲磺酸镍(II) (3.21g), 1,10-菲咯啉 (1.62g), 碳酸钾 (49.62g), 1,4-二氧六环 (500mL) 加入到反应瓶中, 氮气置换保护, 80℃ 搅拌 16h, 反应液用水 (500mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×500mL) 萃取, 分液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 得标题化合物 32g。

b) (±)-rel-(3S,4R)-4-羟基-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和(±)-rel-(3S,4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

将(±)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (30g) 加入到反应瓶中, 加入甲醇 (300mL), 氮气保护下, 0℃ 分批加入硼氢化钠 (10.21g), 室温搅拌 1 小时, 冰浴下加入水 (500mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (3×500 mL), 分液, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚乙酸乙酯=3/1 (V/V)) 按照相应的洗脱梯度分别得标题化合物 8.9g 和 21.3g。

(±)-rel-(3S,4R)-4-羟基-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

(±)-rel-(3S,4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.89 (dd, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)。

实施例 13a: 4-((3S, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸

a) (±)-rel-(3S,4S)-4-((1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-羟基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (10.06g), (±)-rel-(3S,4R)-4-羟基-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (8.4g), 三苯基膦 (23.82g), 无水四氢呋喃 (200 mL) 加入到三口瓶中, 氮气置换保护, 在 0℃ 下滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (18.33g), 反应体系升至室温反应 16 小时, 用水 (500 mL) 稀释反应, 用乙酸乙酯

(3×200 mL) 萃取, 分液, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 得标题化合物 22g。

b) (±)-rel-(3S,4S)-5-甲氧基-4-((3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯制备

将(±)-rel-(3S,4S)-4-((1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(10g)溶于4M 盐酸1,4-二氧六环中(70 mL), 室温下搅拌4小时, 减压浓缩得残留物即标题化合物16g。

LCMS m/z =495.4[M+1]⁺。

c) (±)-rel-(3S,4S)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)-rel-(3S,4S)-5-甲氧基-4-((3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(8g), N,N-二异丙基乙胺(8.4mL)加入到反应瓶中, 加入四氢呋喃(80mL), 再加入2, 2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(10.4g), 氮气置换保护, 70℃下搅拌2小时, 水(500mL)稀释反应溶液, 并用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取, 分液, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 得标题化合物12.4g。

d) 4-((3S, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸和4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸的制备

将(±)-rel-(3S,4S)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(6.2g), 加入到反应瓶中, 加入甲醇(120mL), 氢氧化锂(7.8g), 水(40mL), 氮气置换保护, 在70℃下搅拌16小时, 用稀盐酸(3M)将反应溶液调节至pH=6, 用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取, 分液, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇 5/1 (V/V)) 得标题化合物对映异构体7.6g。

LCMS m/z =445[M+1]⁺。

通过手性 SFC 拆分(±)-rel-(3S,4S)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸对映异构体, 得到4-((3S, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸(13a-1, t_r =1.19min)和4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸(13a-2, t_r =1.95min), 通过实验例6的X-射线单晶衍射证实4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸的绝对立体化学构型。(拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm, 10 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:75:25; 流速: 100 mL/min; 检测波长: 214nm)

4-((3S, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 7.90 (d, J =8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.20–7.13 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30–5.96 (m, 2H), 4.48–4.38 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.93 (dd, J =23.7, 11.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J =15.5 Hz, 2H), 2.34 (d, J =8.9 Hz, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.70 (s, 2H)。

LCMS m/z =445.1[M+1]⁺。

4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 7.88 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.16 (t, J =2.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.29–5.97 (m, 2H), 4.51–4.39 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.38 (d, J =3.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.95–2.87 (m, 2H), 2.75 (d, J =15.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 1.69 (s, 2H)。

LCMS m/z =445.1[M+1]⁺。

实施例 13b: 4-((3S, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸和4-((3R, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸

参照实施例 13a 的制备方法制备, 将步骤 a) 中的(±)-rel-(3S,4R)-4-羟基-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯换成(±)-rel-(3S,4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯即可。

通过手性 SFC 拆分(±)-rel-(3S,4R)-4-((1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸对映异构体, 得到13b-1, t_r =1.29min 和13b-2, t_r =4.00min(拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm 10 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:75:25; 流速: 100 mL/min; 检测波长: 214nm)

13b-1, t_r =1.29min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 7.89 (d, J =8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.09 (t, J =2.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.38–5.99 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.18 (dd, J =22.7, 10.9 Hz, 2H), 2.88 (dd, J =22.7, 10.9 Hz, 2H)。

= 17.7, 12.0 Hz, 4H), 2.67 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.66 (s, 2H).

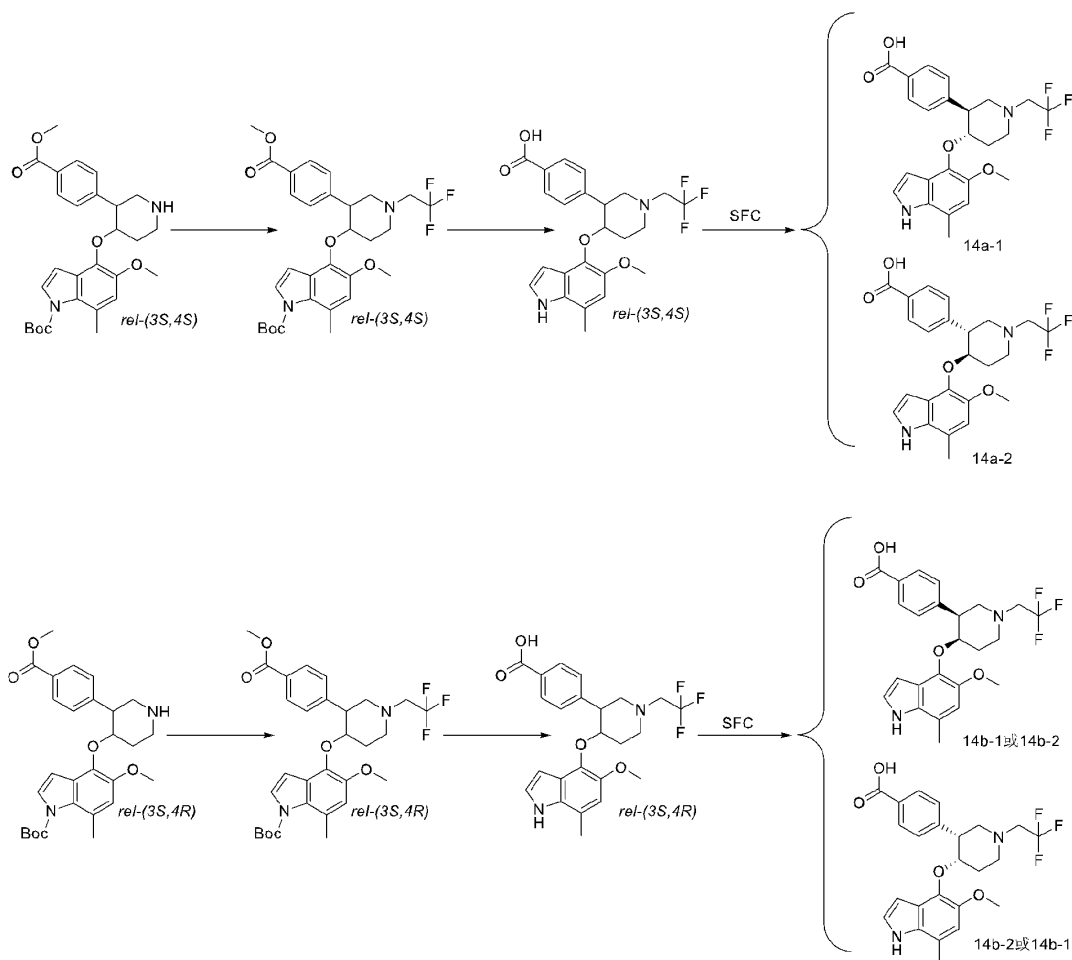
LCMS m/z = 445.1[M+1]⁺.

13b-2, t_r = 4.00min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.09 – 12.27 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.37 – 6.02 (m, 1H), 5.77 – 5.71 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 24.5, 13.9 Hz, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 4H), 2.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.66 (s, 2H).

LCMS m/z = 445.1[M+1]⁺.

实施例 14: 4-((3S, 4S)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3S, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4S)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸



实施例 14a: 4-((3S, 4S)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸

a) (±)-rel-(3S,4S)-5-甲氧基-4-((3-(4-(甲氧羰基)苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

参考实施例 13 制备 (±)-rel-(3S,4S)-4-((1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯, 将 (±)-rel-(3S,4S)-4-((1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (6.3g), N,N-二异丙基乙胺 (6.6mL) 加入到反应瓶中, 加入四氢呋喃 (80mL), 再加入

2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (8.9g), 氮气置换保护, 70°C下搅拌 2 小时, 水 (500mL) 稀释反应溶液, 并用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取, 分液, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 得标题化合物 5g。

LCMS $m/z=577.1$ $[M+H]^+$ 。

b) 4-((3S, 4S)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸的制备

将(±)-rel-(3S,4S)-5-甲氧基-4-((3-(4-(甲氧羰基)苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (5g), 加入到反应瓶中, 加入甲醇 (120mL), 氢氧化锂 (6.25g), 水 (100mL), 氮气置换保护, 在 70°C 下搅拌 16 小时, 用稀盐酸 (3M) 将反应溶液调节至 pH=6, 用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×500mL) 萃取, 分液, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 5/1 (V/V)) 得标题化合物对映异构体 1.7g。

通过手性 SFC 拆分(±)-rel-(3S,4S)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸对映异构得到 4-((3S, 4S)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸 (14a-1, $t_r=1.87\text{min}$) 和 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸 (14a-2, $t_r=2.73\text{min}$), 通过实验例 7 的 X-射线单晶衍射证实 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸的绝对立体化学构型。(拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALCEL®OZ 250*25 mm, 10 μm ; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:75:25 流速:100 mL/min; 检测波长: 214nm)

14a-1, $t_r=1.87\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.21–6.16 (m, 1H), 4.47 (dd, $J=16.1, 7.7$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.24 (d, $J=3.5$ Hz, 2H), 3.16–3.08 (m, 1H), 2.94 (t, $J=12.7$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.47–2.41 (m, 1H), 2.34 (d, $J=11.4$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J=3.6$ Hz, 2H).

LCMS $m/z=463.1$ $[M+H]^+$ 。

14a-2, $t_r=2.73\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.15 (dd, $J=3.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J=16.1, 7.8$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.20 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 3.12–3.05 (m, 1H), 2.89 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.67 (d, $J=3.5$ Hz, 2H).

LCMS $m/z=463.1$ $[M+H]^+$ 。

实施例 14b (±)-rel-(3S,4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸

参照实施例 14a 的制备方法制备, 将步骤 a) 中的(±)-rel-(3S,4S)-4-((1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯换成(±)-rel-(3S,4R)-4-((1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯即可。

通过手性 SFC 拆分(±)-rel-(3S,4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸得到 14b-1, $t_r=1.06\text{min}$ 和 14b-2, $t_r=2.37\text{min}$ (拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm, 10 μm ; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:75:25; 流速:100 mL/min; 检测波长: 214nm)

14b-1, $t_r=1.06\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.71 (dd, $J=3.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.42–3.36 (m, 2H), 3.30–3.25 (m, 2H), 3.14–3.07 (m, 1H), 2.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.65 (s, 2H).

LCMS $m/z=463.1$ $[M+H]^+$ 。

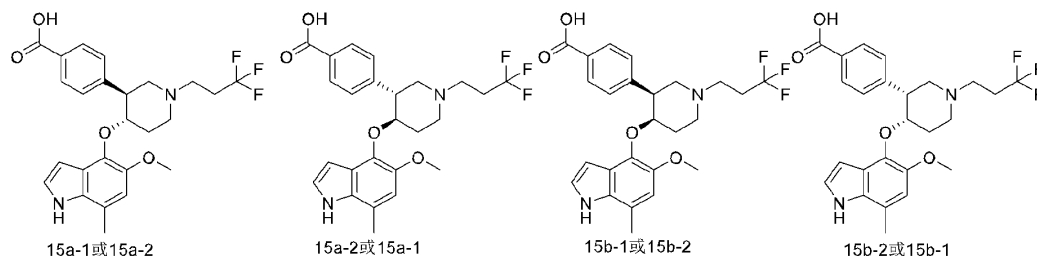
14b-2, $t_r=2.37\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.72 (dd, $J=2.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44–3.36 (m, 2H), 3.29 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.12 (td, $J=10.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.66 (s, 2H).

LCMS $m/z=463.1$ $[M+H]^+$ 。

实施例 15: 4-((3S, 4S)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3S, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基

-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4S)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸



实施例 15a: (±)-rel-(3S,4S)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸

参照实施例 13a 的制备方法制备, 将步骤 c) 中的 2, 2-二氟乙基三氟甲磺酸酯换成 3,3,3-三氟丙基三氟甲磺酸酯即可。

通过手性 SFC 拆分(±)-rel-(3S,4S)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸得到 15a-1, $t_r=1.25\text{min}$ 和 15a-2, $t_r=2.00\text{min}$ (拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm, 10 μm ; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:75:25; 流速:100 mL/min; 检测波长: 214nm)

15a-1, $t_r=1.25\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.46 (td, $J=9.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (td, $J=10.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J=24.1, 10.3$ Hz, 2H), 2.57 (dd, $J=9.6, 6.7$ Hz, 2H), 2.49 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.07 (t, $J=10.1$ Hz, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 2H).

LCMS $m/z=475.0$ [M-H]⁺.

15a-2, $t_r=2.00\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.46 (td, $J=9.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (td, $J=10.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.52 – 2.45 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.05 (dt, $J=15.0, 7.5$ Hz, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 2H).

LCMS $m/z=475.0$ [M-H]⁺.

实施例 15b: (±)-rel-(3S,4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸

参照实施例 13b 的制备方法制备, 将步骤 c) 中的 2, 2-二氟乙基三氟甲磺酸酯换成 2,2,2-三氟丙基三氟甲磺酸酯即可。

通过手性 SFC 拆分(±)-rel-(3S,4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸得到 15b-1, $t_r=0.91\text{min}$ 和 15b-2, $t_r=2.35\text{min}$ (拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm, 10 μm ; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:75:25; 流速:100 mL/min; 检测波长: 214nm)

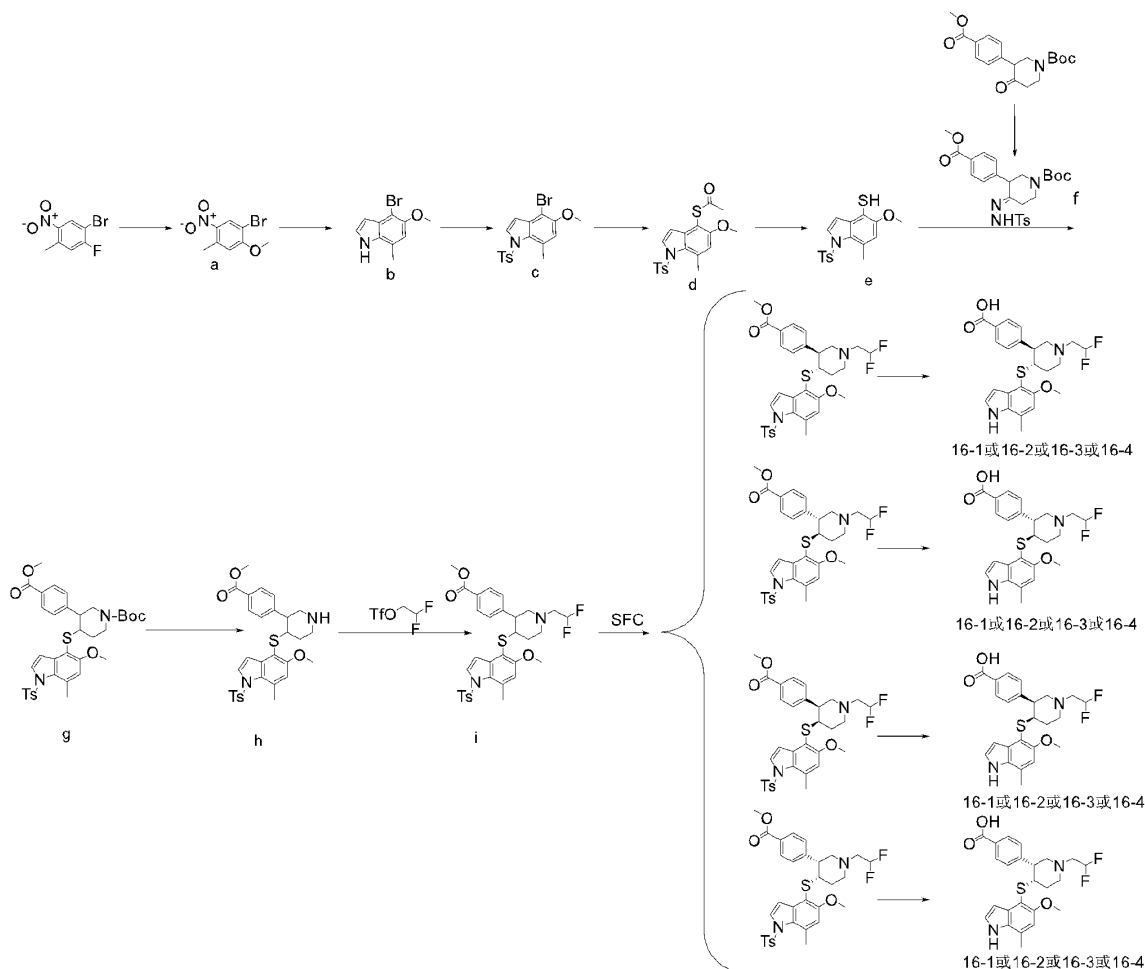
15b-1, $t_r=0.91\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 – 12.26 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.67 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.00 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 2.73 – 2.54 (m, 5H), 2.33 (dd, $J=5.6, 1.0$ Hz, 3H), 1.67 (t, $J=14.4$ Hz, 2H).

15b-2, $t_r=2.35\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.66 – 11.86 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.90 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.64 (dd, $J=24.2, 22.4$ Hz, 5H), 2.37 – 2.32 (m, 3H), 1.68 (s, 2H).

实施例 16: 4-((3S, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3S, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫基)哌啶-3-基)苯甲酸



a) 1-溴-2-甲氧基-4-甲基-5-硝基苯的制备

将 1-溴-2-氟-4-甲基-5-硝基苯 (100g) 溶于甲醇 (1L) 中, 加入甲醇钠 (25.6g)。氮气置换保护, 30℃下搅拌 16 小时, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得标题化合物 73g。

b) 4-溴-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶的制备

将 1-溴-2-甲氧基-4-甲基-5-硝基苯 (73g) 加入到 2L 三口瓶中, 加入四氢呋喃 (730mL), 氮气保护下, 降温至 -40℃, 缓慢滴加乙烯基溴化镁四氢呋喃溶液 (1750mL, 1.3M), 反应液在 -40℃ 下搅拌 3 小时, 用氯化铵水溶液 (200mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (3*200 mL) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚乙酸乙酯=20/1 (V/V)) 得标题化合物 8.5g。

c) 4-溴-5-甲氧基-7-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶的制备

将 4-溴-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶 (8.5 g) 加入到反应瓶中, 加入氢氧化钾 (6.0 g), N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL), 降温至 0℃, 加入对甲苯磺酰氯 (10.1 g), 升至室温搅拌 16 小时, 用水 (50 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 得标题化合物 8.1g。

d) S-(5-甲氧基-7-甲基-1-甲苄磺酰基-1H-吡啶-4-基)乙磺酸酯的制备

将 S-(5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙磺酸酯 (8g), 硫代乙酸钾 (2.55g), 三(二亚苄-BASE 丙酮)二钯 (9.29g), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (17.6g) 的溶液、N,N-二异丙基乙胺 (7.87g), 1,4-二氧六环 (120 mL) 加入到反应瓶中, 140℃微波中加热 2 小时, 用水 (50mL) 猝灭反应混合物, 用乙酸乙酯 (300mL) 萃取, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 得标题化合物 2.6g。

e) 5-甲氧基-7-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-4-硫醇的制备

将 S-(5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙磺酸酯 (300mg) 溶于四氢呋喃/甲醇 (1.5 mL/3.0 mL) 的混合溶液中, 加入 1N 氢氧化锂 (1mL), 氮气置换保护, 室温下搅拌混合物 1 小时, 用 1N 稀盐酸 (10 mL) 和水 (30 mL) 稀释反应液, 乙酸乙酯 (60 mL) 萃取, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得标题化合物 260mg。

LCMS $m/z = 348 [M+1]^+$ 。

f) (±)叔丁基-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(2-甲基磺酰肼)哌啶-1-甲酸酯的制备

将 (±)3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.194g), 4-甲基苯磺酰肼 (1.838g), 加入到反应瓶中, 再加入甲醇 (35 mL), 氮气置换保护, 室温下搅拌 16 小时, 减压浓缩蒸干, 蒸干残留物通过反相柱 (WellFlash C18-I, Regular C18 20-40 μ m, 330 g; 流动相 A:10 mmol/L 甲酸/H₂O, B:MeCN; 流速: 150 mL/min; 等度洗脱: 77.5%MeCN) 纯化得标题化合物 0.9g。

g) (±)4-((5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)硫基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

将 5-甲氧基-7-甲基-1-甲基苯磺酰基-1H-吡啶-4-硫醇 (260mg), 碳酸铯 (856 mg), 1, 4-二氧六环 (10 mL), (±)叔丁基-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(2-甲基磺酰肼)哌啶-1-甲酸酯 (590mg) 加入到反应瓶中, 氮气保护下, 110°C 搅拌 1 小时, 水 (30 mL) 稀释反应, 乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 分液, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 得标题化合物 470mg。

h) (±)4-(4-((5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)哌啶-3-基)苯甲酸甲酯的制备

将 (±)4-((5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)硫基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (470 mg) 溶于 4M 盐酸 1, 4-二氧六环 (5.0 mL) 溶液中, 室温下搅拌 1 小时, 减压浓缩反应液得标题化合物 220mg。

i) (±)4-(1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)哌啶-3-基)苯甲酸甲酯的制备

将 (±)4-(4-((5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)哌啶-3-基)苯甲酸甲酯 (200 mg), N,N-二异丙基乙胺 (226 mg), 无水四氢呋喃 (10 mL), 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯 (227mg), 氮气置换保护下, 70°C 搅拌 2 小时, 减压浓缩反应液制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 得到非对映异构体混合物 190mg。

通过手性 SFC 拆分 (±)4-(1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)哌啶-3-基)苯甲酸甲酯得到峰-1, $t_r = 2.24$ min, 为 64mg; 峰-2, $t_r = 2.65$ min, 为 61mg; 峰-3, $t_r = 2.55$ min, 为 60mg; 峰-4, $t_r = 3.38$ min, 为 80mg (拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALCEL®OZ 250*20 mm, 10 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:70:30;流速:100 mL/min; 检测波长: 214nm)

峰-1, $t_r = 2.24$ min

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 4H), 6.66 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.98 – 5.70 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.34 – 3.29 (m, 1H), 2.97 – 2.92 (m, 3H), 2.72 (td, $J = 15.0, 4.4$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H)。

峰-2, $t_r = 2.65$ min

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.01 – 5.66 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.31 (dt, $J = 11.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.97 – 2.92 (m, 3H), 2.72 (td, $J = 15.0, 4.4$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H)。

峰-3, $t_r = 2.55$ min

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 5.90 (tt, $J = 55.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 – 3.68 (m, 4H), 3.39 – 3.31 (m, 1H), 3.11 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.99 – 2.81 (m, 4H), 2.67 – 2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.78 – 1.74 (m, 1H)。

峰-4, $t_r = 3.38$ min

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 5.90 (tt, $J = 55.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 – 3.69 (m, 4H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 3.12 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.99 – 2.82 (m, 4H), 2.67 – 2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.78 – 1.74 (m, 1H)。

j) 4-((3S, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3S, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫基)哌啶-3-基)苯甲酸的制备

参照实施例 13a 的步骤 d) 方法可分别得到标题 4 个化合物, 手性 HPLC 分析出峰时间 16-1, $t_r=3.20\text{min}$, 16-2, $t_r=3.60\text{min}$, 16-3, $t_r=3.72\text{min}$, 16-4, $t_r=5.48\text{min}$ 。

16-1, $t_r=3.20\text{min}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.32–6.29 (m, 1H), 6.08 (dd, $J=57.9, 53.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.85 (dd, $J=27.0, 11.8$ Hz, 4H), 2.75–2.62 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (dd, $J=19.8, 8.3$ Hz, 1H), 2.15 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.67–1.47 (m, 2H)。

16-2, $t_r=3.60\text{min}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.32–6.29 (m, 1H), 6.23–5.91 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.92–2.78 (m, 4H), 2.74–2.63 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (dd, $J=20.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.14 (t, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J=35.0, 9.4$ Hz, 2H)。

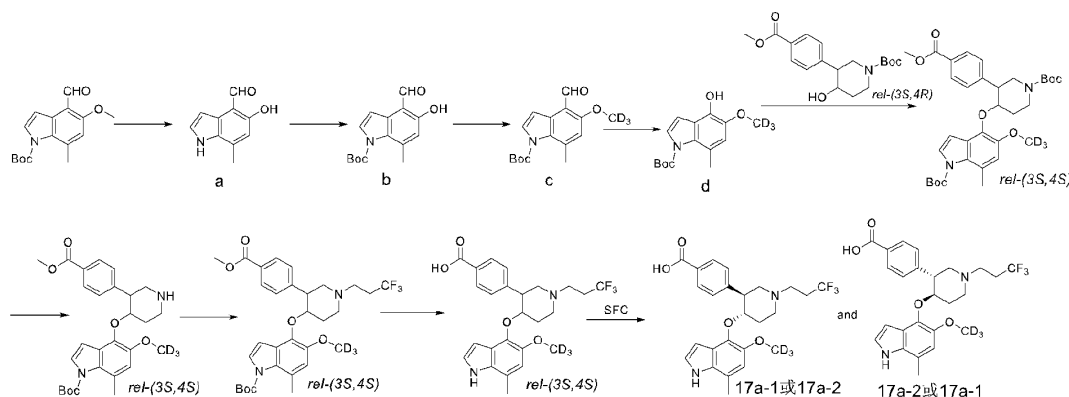
16-3, $t_r=3.72\text{min}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.85 (dd, $J=14.8, 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.34–5.95 (m, 2H), 3.74 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 (t, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.92 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.86–2.77 (m, 2H), 2.54 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J=8.5$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J=11.0$ Hz, 1H)。

16-4, $t_r=5.48\text{min}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=14.4, 8.3$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.34–5.99 (m, 2H), 3.74 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.03 (t, $J=10.7$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J=10.0$ Hz, 2H), 2.87–2.76 (m, 2H), 2.54 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J=9.8$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J=10.5$ Hz, 1H)。

实施例 17: 4-((3S, 4S)-4-((5-(甲氧基- d_3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-4-((5-(甲氧基- d_3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸



a) 5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-4-甲醛的制备

将 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (5.0g), 二氯甲烷 (120mL) 加入到两口瓶中, 氮气置换保护, 冰浴下分批加入三氯化铝(23.04g), 并搅拌 10 分钟, 40℃下搅拌过夜, 反应降至室温后, 缓慢倒入冰水中, 加入 3N 稀盐酸水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/二氯甲烷=3/7 (V/V)) 得标题化合物 1.4g。

b) 4-甲酰基-5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-4-甲醛 (1.4 g), 二氯甲烷 (40 mL), 二碳酸二叔丁酯 (5.23g), 4-二甲氨基吡啶(390mg) 加入到反应瓶中, 氮气置换保护, 室温搅拌过夜, 反应液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=6/1 (V/V)) 得标题化合物 2.03g。

c) 4-甲酰基-5-(甲氧基- d_3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-甲酰基-5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.4g), N,N-二甲基甲酰胺 (20mL), 碳酸钾 (602.4mg), 氘代碘甲烷(631.8mg), 室温搅拌过夜, 加入乙酸乙酯和水后萃取分液, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=9/1 (V/V)) 得标题化合物 375 mg。

d) 4-羟基-5-(甲氧基-*d*3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-甲酰基-5-(甲氧基-*d*3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (350mg), 四氢呋喃 (10mL), 甲醇 (25 mL) 加入到反应瓶中, 冰水浴下滴加双氧水 (1.75mL), 再滴加入浓硫酸 (0.2mL), 冰水浴下反应 2.5 小时, 冰水浴下缓慢加入饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=9/1 (V/V)) 得标题化合物 310 mg。

实施例 17a 4-((3*S*, 4*S*)-4-((5-(甲氧基-*d*3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3*R*, 4*R*)-4-((5-(甲氧基-*d*3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸

参照实施例 13a 的制备方法制备, 将步骤 a) 中的 4-羟基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯换成 4-羟基-5-(甲氧基-*d*3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯即可。将步骤 c) 中的 2, 2-二氟乙基三氟甲磺酸酯换成 3,3,3-三氟丙基三氟甲磺酸酯即可。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.80 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.45 (td, *J* = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 3.11 (td, *J* = 10.3, 3.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 22.7, 10.0 Hz, 2H), 2.56 (dd, *J* = 10.1, 6.7 Hz, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.07 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 27.4, 6.2 Hz, 2H).

LCMS *m/z* = 480.3 [M+1]⁺.

通过手性 SFC 拆分(±)-rel-(3*S*,4*S*)-4-((5-(甲氧基-*d*3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸得到 17a-1, *t_r* = 0.88min 和 17a-2, *t_r* = 1.39min (拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm 10 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:75:25; 流速:100 mL/min; 检测波长: 214nm)

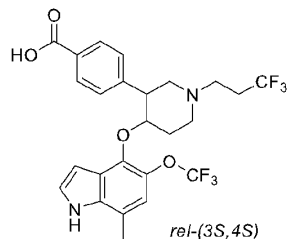
17a-1, *t_r* = 0.88min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.98 – 12.11 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.89 (dd, *J* = 23.0, 10.2 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.72 (s, 2H).

17a-2, *t_r* = 1.39min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.80 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.91 (dd, *J* = 23.0, 10.2 Hz, 2H), 2.69 – 2.66 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.34 – 2.31 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.72 (s, 2H).

实施例 18 : (±)-rel-(3*S*,4*S*)-4-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸

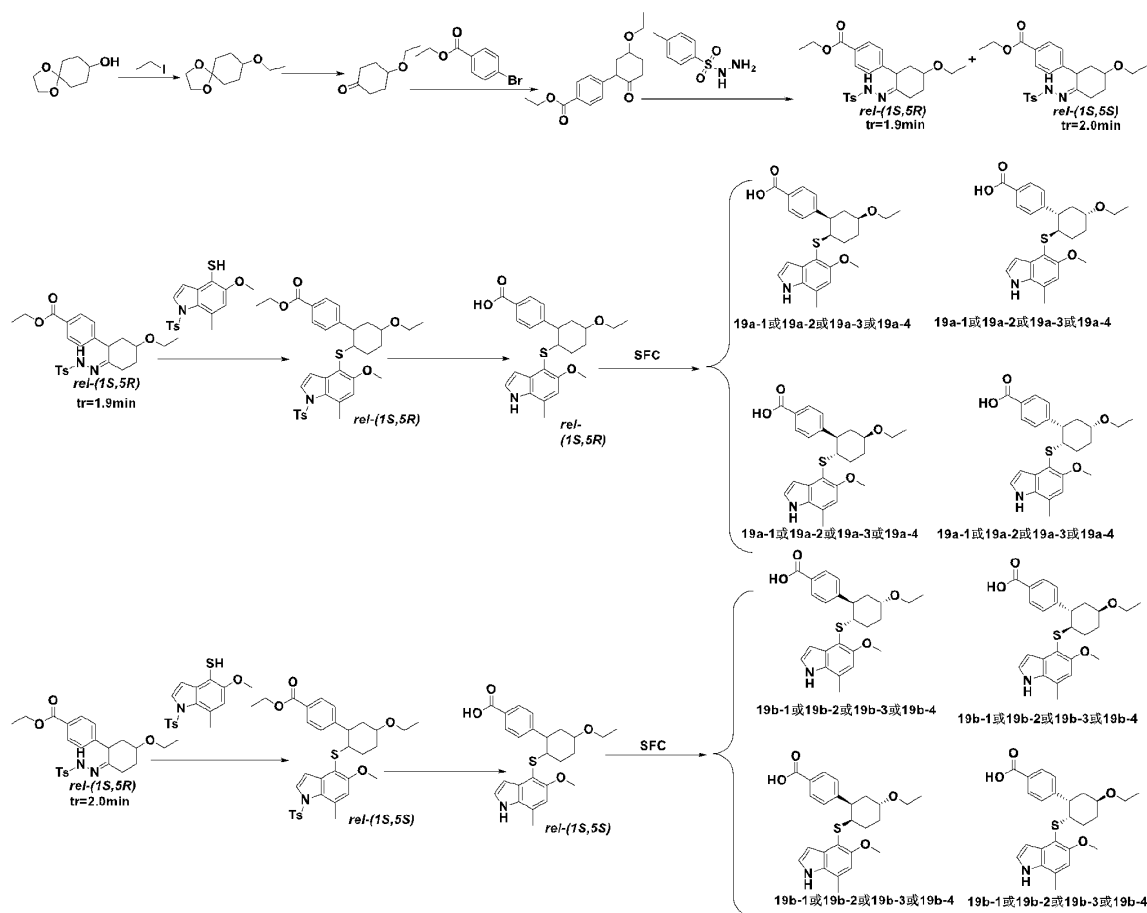


参照实施例 17 的制备方法制备, 将 4-羟基-5-(甲氧基-*d*3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯换成 4-羟基-7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯即可。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.80 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.42 (td, *J* = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.77 (dt, *J* = 21.8, 13.9 Hz, 3H), 1.63 – 1.48 (m, 1H), 1.37 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

LCMS *m/z* = 530.1 [M+1]⁺.

实施例 19: 4-(1*R*,2*R*,5*S*)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1*S*,2*R*,5*R*)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1*R*,2*S*,5*S*)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1*S*,2*S*,5*R*)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1*R*,2*S*,5*R*)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1*S*,2*R*,5*S*)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1*S*,2*S*,5*S*)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸



a) 8-乙氧基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷的制备

将 1, 4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇 (50g) 溶于四氢呋喃 (500mL), 氮气置换保护下, 在 0℃下, 加入钠氢 (15g), 搅拌 2 小时, 在 0℃加入碘乙烷 (98.4g), 室温下搅拌 16 小时, 用氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得标题化合物 65g。

b) 4-乙氧基环己烷-1-酮的制备

将 8-乙氧基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷 (65g)、稀盐酸 (3M, 234 mL), 四氢呋喃 (273 mL) 加入到反应瓶中, 90℃下搅拌 2 小时, 用水 (50 mL) 稀释反应溶液, 用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取, 分液, 合并有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得标题化合物 40g。

c) (±)-4-(5-乙氧基-2-氧代环己基)苯甲酸乙酯 (非对映体混合物)

将 4-乙氧基环己烷-1-酮 (25g)、4-碘苯甲酸乙酯 (48.5g), 三(二亚苄-BASE 丙酮)二钨 (16g), 4,5-双二苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽 (20g), 碳酸铯 (115 g), 无水 1, 4-二氧六环 (500 mL) 加入到反应瓶中, 氮气置换保护, 100℃下搅拌 16 小时, 反应液降温, 过滤, 滤液用水 (150 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3×150 mL) 萃取, 分液, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 石油醚乙酸乙酯=5/1(V/V)) 得标题化合物 14.2g。

d) (±)-5-(5-乙氧基-2-(2-甲苯磺酰基)环己基)苯甲酸乙酯

将(±)-4-(5-乙氧基-2-氧代环己基)苯甲酸乙酯 (6.2 g), 4-甲基苯磺酰肼 (4.772 g), 甲苯 (60 mL) 加入到反应瓶中, 反应在 50℃下搅拌 1.5 小时, 减压浓缩反应液, 蒸干残留物用水 (80mL) 稀释, 乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 分液, 合并有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 石油醚乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 与反相柱 (WelFlash C18-I, Regular C18 20-40μm, 120 g; 流动相 A:10 mmol/L NH₄HCO₃/H₂O, B:MeCN; 流速: 80 mL/min; 梯度: 60%MeCN) 纯化, 按照相应的洗脱顺序分别得到标题化合物(±)-4-(5-乙氧基-2-(2-甲苯磺酰基)环己基)苯甲酸乙酯 (非对映体-1, 峰-1 tr=1.9min) 和(±)-4-(5-乙氧基-2-(2-甲苯磺酰基)环己基)苯甲酸乙酯

(非对映体-2, 峰-2 tr=2.0min)

峰1: (±)-4-(5-乙氧基-2-(2-甲基磺酰脲基)环己基)苯甲酸乙酯 (非对映体-1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 6H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.68 – 2.61 (m, 2H), 3.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.39 – 1.29 (m, 4H), 1.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

峰-2: (±)-4-(5-乙氧基-2-(2-甲基磺酰脲基)环己基)苯甲酸乙酯 (非对映体-2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 14.9, 8.2 Hz, 4H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (dd, *J* = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.51 – 3.43 (m, 2H), 2.48 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 4H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.90 (dd, *J* = 13.6, 3.8 Hz, 1H), 1.73 – 1.61 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

实施例-19a:4-(1R,2R,5S)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1S,2R,5R)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1R,2S,5S)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1S,2S,5R)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸的制备

a) (±)-4-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸乙酯的制备

将 5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-硫醇 (650 mg), (±)-4-(5-乙氧基-2-(2-甲基磺酰脲基)环己基)苯甲酸乙酯 (非对映体-1, 峰-1 tr=1.9min) (1.286g), 1, 4-二氧六环 (30 mL), 碳酸铯 (2.134g) 加入到反应瓶中, 氮气置换保护, 110℃下搅拌 1 小时, 用水 (50 mL) 稀释反应液, 并用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取三次, 分液, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 用无数硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=10/1 (V/V)) 得到标题化合物 300mg。

b) 4-(1R,2R,5S)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1S,2R,5R)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1R,2S,5S)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和 4-(1S,2S,5R)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸的制备

将 (±)-4-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸乙酯 (300mg), LiOH (1.17g) 加入到甲醇/水 (15 mL/6 mL) 混合溶液中, 反应在 70℃下搅拌 16 小时, 减压浓缩反应, 蒸干残留物用水稀释, 并用 1N 稀盐酸调 pH 至中性, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V)) 得到标题异构体混合物 160mg。

LCMS *m/z* = 438.1[M-1]⁺.

通过手性 SFC 拆分异构体混合物, 得到 19a-1, *t_r* = 5.45min 和 19a-2, *t_r* = 6.03min, 19a-3, *t_r* = 5.33min 和 19a-4, *t_r* = 7.81min (拆分方法: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK® IG 250*20 mm, 10 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:50:50; 流速: 100 mL/min; 检测波长: 214nm)

19a-1, *t_r* = 5.45min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.29 – 6.23 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.34 – 3.33 (m, 3H), 3.32 – 3.30 (m, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.70 (dd, *J* = 13.6, 3.5 Hz, 1H), 1.38 (dd, *J* = 23.5, 12.3 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

LCMS *m/z* = 438.1[M-1]⁺.

19a-2, *t_r* = 6.03min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.29 – 6.23 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.34 – 3.33 (m, 3H), 3.32 – 3.30 (m, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.70 (dd, *J* = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 1.38 (dd, *J* = 23.5, 12.1 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

LCMS *m/z* = 438.1[M-1]⁺.

19a-3, *t_r* = 5.33min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.11 – 6.04 (m, 1H), 3.71 – 3.68 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.55 – 3.48 (m, 3H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 – 1.88 (m, 3H), 1.71 – 1.47 (m, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

LCMS *m/z* = 438.1[M-1]⁺.

19a-4, *t_r* = 7.81min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.11 – 6.08 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.51 (tdd, *J* = 9.3, 7.0, 2.3 Hz, 3H), 3.14 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 – 1.91 (m, 3H), 1.55 (dd, *J* = 42.6, 29.5 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

LCMS *m/z* = 438.1[M-1]⁺.

实施例-19b:4-(1R,2S,5R)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和4-(1S,2R,5S)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和4-(1R,2R,5R)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸和4-(1S,2S,5S)-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)硫代)环己基)苯甲酸

参照实施例 19a: 的制备方法制备, 将步骤 a) 中的(±)-4-(5-乙氧基-2-(2-甲氧基羰基)环己基)苯甲酸乙酯(非对映体-1)换成(±)-4-(5-乙氧基-2-(2-甲氧基羰基)环己基)苯甲酸乙酯(非对映体-2)。

通过手性 SFC 拆分异构体混合物, 得到 19b-1, *t_r* = 5.14min 和 19b-2, *t_r* = 5.73min, 19b-3, *t_r* = 5.20min 和 19b-4, *t_r* = 6.30min (拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALPAK@IC 250*20 mm, 10μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:55:45; 流速: 70 mL/min; 检测波长: 214nm)

19b-1, *t_r* = 5.14min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.28 (dd, *J* = 2.8, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 2.93 (td, *J* = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.63 (dd, *J* = 23.8, 11.8 Hz, 2H), 1.44 – 1.40 (m, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

19b-2, *t_r* = 5.73min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46 – 3.36 (m, 4H), 2.91 (td, *J* = 11.8, 3.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.63 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.44 – 1.37 (m, 1H), 1.33 – 1.26 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

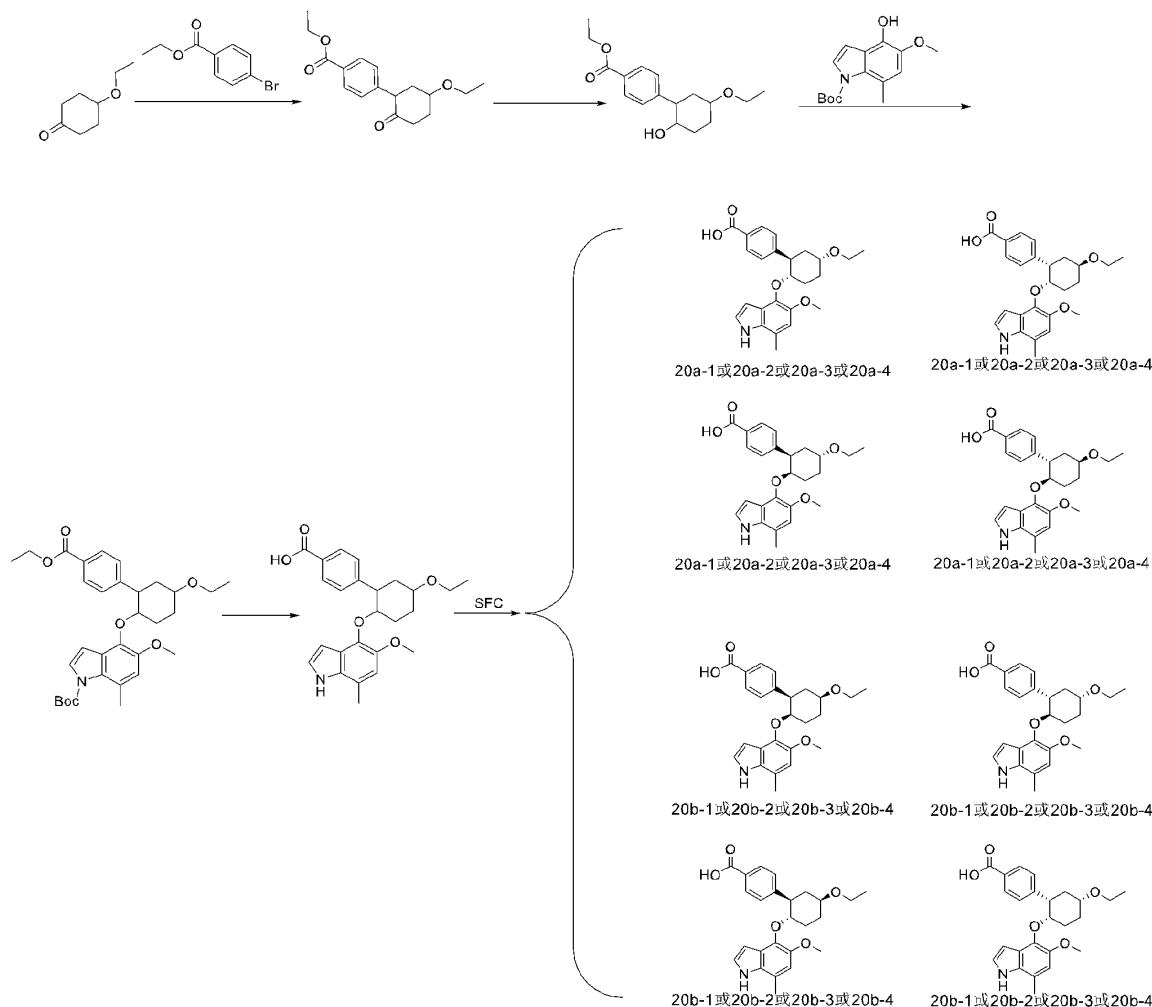
19b-3, *t_r* = 5.20min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.08 (dd, *J* = 2.8, 2.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.44 – 3.28 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.33 – 1.25 (m, 1H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

19b-4, *t_r* = 6.30min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.15 – 6.03 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.28 – 2.09 (m, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.33 – 1.25 (m, 1H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

实施例 20: 4-((1R, 2S, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和4-((1S, 2S, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和4-((1R, 2R, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和4-((1S, 2R, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和4-((1R, 2R, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和4-((1S, 2R, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和4-((1S, 2S, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸



a) (±)-4-(5-乙氧基-2-氧代环己基)苯甲酸乙酯 (非对映体混合物)

参照实施例 19 步骤 c 制备方法获得标题化合物(±)-4-(5-乙氧基-2-氧代环己基)苯甲酸乙酯, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 按照相应的洗脱顺序得到(±)-4-(5-乙氧基-2-氧代环己基)苯甲酸乙酯(非对映体-1, 峰-1 t_r =3.8min) 和(±)-4-(5-乙氧基-2-氧代环己基)苯甲酸乙酯(非对映体-2, 峰-2 t_r =3.5min)

(±)-4-(5-乙氧基-2-氧代环己基)苯甲酸乙酯(非对映体-1, 峰-1 t_r =3.8min)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, J =8.2 Hz, 2H), 4.34–4.27 (m, 2H), 4.05 (dd, J =12.8, 5.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.54 (dd, J =12.9, 5.9 Hz, 2H), 2.77–2.65 (m, 1H), 2.32–2.23 (m, 2H), 2.18 (dd, J =13.9, 4.6 Hz, 2H), 1.94 (td, J =13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.32 (dd, J =12.2, 5.1 Hz, 3H), 1.19 (dt, J =7.1, 5.6 Hz, 3H).

(±)-4-(5-乙氧基-2-氧代环己基)苯甲酸乙酯(非对映体-2, 峰-2 t_r =3.5min)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, J =8.2 Hz, 2H), 4.34–4.27 (m, 2H), 4.05 (dd, J =12.8, 5.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (dd, J =12.9, 5.9 Hz, 1H), 2.77–2.65 (m, 1H), 2.32–2.23 (m, 2H), 2.18 (dd, J =13.9, 4.6 Hz, 1H), 1.94 (td, J =13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.32 (dd, J =12.2, 5.1 Hz, 3H), 1.19 (dt, J =7.1, 5.6 Hz, 3H).

实施例 20a; 4-((1R, 2S, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和 4-((1S, 2S, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和 4-((1R, 2R, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和 4-((1S, 2R, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸

a) (±)-4-(5-乙氧基-2-羟基环己基)苯甲酸乙酯的制备

将(±)-4-(5-乙氧基-2-氧代环己基)苯甲酸乙酯(非对映体-1, 峰-1 t_r =3.8min) (15g) 加入到三口瓶中, 氮气保护下, 加入四氢呋喃(300mL), 反应体系降温至-78℃, 缓慢滴加 1M 三仲丁基硼氢化锂(103mL), 在-78℃下反应

1 小时, 将反应液倒入饱和氯化铵冰水溶液中, 乙酸乙酯 (3*200 mL) 萃取, 分液合并有机相, 用饱和食盐水溶液 (3*200 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩制砂柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=8/1 (V/V)), 得到标题化合物 14g。

b) (+)-4-((4-乙氧基-2-(4-(乙氧基羰基)苯基)环己基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(+)-4-(5-乙氧基-2-羟基环己基)苯甲酸乙酯 (7.88g), 4-羟基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (7.42g), 三苯基膦 (14.14g), 无水四氢呋喃 (400 mL) 加入到三口瓶中, 氮气置换保护, 在 0°C 下滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (10.9g), 反应体系升至室温反应 16 小时, 用水 (500 mL) 稀释反应, 用乙酸乙酯 (3*200 mL) 萃取, 分液, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=20/1 (V/V)) 得标题化合物 4.2g。

c) 4-((1R, 2S, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和 4-((1S, 2S, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和 4-((1R, 2R, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和 4-((1S, 2R, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸的制备

参照实施例 17 中水解的方式水解得到异构体混合物。

LCMS $m/z = 424.2[M+1]^+$ 。

通过手性 SFC 拆分异构体混合物, 得到 20a-1, $t_r = 4.70\text{min}$ 和 20a-2, $t_r = 4.80\text{min}$, 20a-3, $t_r = 3.43\text{min}$ 和 20a-4, $t_r = 3.59\text{min}$ (拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm, 10 μm ; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B=70:30; 流速: 100 mL/min; 检测波长: 214nm)

20a-1, $t_r = 4.70\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.05 (t, $J = 2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.45 (q, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.46 (d, $J = 13.7\text{ Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (t, $J = 13.0\text{ Hz}$, 1H), 1.88 (d, $J = 12.4\text{ Hz}$, 1H), 1.66 (dd, $J = 25.0, 13.2\text{ Hz}$, 2H), 1.54 (d, $J = 12.7\text{ Hz}$, 1H), 1.14 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)。

LCMS $m/z = 424.2[M+1]^+$ 。

20a-2, $t_r = 4.80\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.05 (t, $J = 2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.45 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.46 (d, $J = 13.7\text{ Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (t, $J = 13.6\text{ Hz}$, 1H), 1.88 (d, $J = 12.7\text{ Hz}$, 1H), 1.65 (dd, $J = 24.9, 13.8\text{ Hz}$, 2H), 1.53 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), 1.14 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)。

LCMS $m/z = 424.2[M+1]^+$ 。

20a-3, $t_r = 3.43\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.64 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.14 (t, $J = 2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.08 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 4.43 (td, $J = 10.3, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.44 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 11.1\text{ Hz}$, 1H), 1.77 (dt, $J = 21.9, 14.3\text{ Hz}$, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 13.3\text{ Hz}$, 1H), 1.18 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)。

LCMS $m/z = 424.2[M+1]^+$ 。

20a-4, $t_r = 3.59\text{min}$

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.29 – 11.95 (m, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.14 (t, $J = 2.7\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.12 – 6.04 (m, 1H), 4.43 (td, $J = 10.4, 4.1\text{ Hz}$, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 13.6\text{ Hz}$, 1H), 1.77 (dt, $J = 21.9, 14.0\text{ Hz}$, 3H), 1.63 – 1.51 (m, 1H), 1.43 – 1.31 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)。

LCMS $m/z = 424.2[M+1]^+$ 。

实施例 20b: 4-((1R, 2R, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和 4-((1S, 2R, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和 4-((1R, 2S, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸和 4-((1S, 2S, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)环己基)苯甲酸的制备

参照实施例 20a 得到异构体混合物。

通过手性 SFC 拆分异构体混合物, 得到 20b-1, $t_r = 0.89\text{min}$ 和 20b-2, $t_r = 1.22\text{min}$, 20b-3, $t_r = 0.92\text{min}$ 和峰 20b-4, t_r

=1.46min (拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm, 10 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/l 氨甲醇); A:B:75: 25; 流速: 120 mL/min; 检测波长: 214nm)

20b-1, t_r =0.89min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.88 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

LCMS m/z = 424.1[M+1]⁺.

20b-2, t_r =1.22min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.61 – 5.59 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.89 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

20b-3, t_r =0.92min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.69 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.62 (dd, J = 2.9, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.56 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (dd, J = 24.3, 11.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.77 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

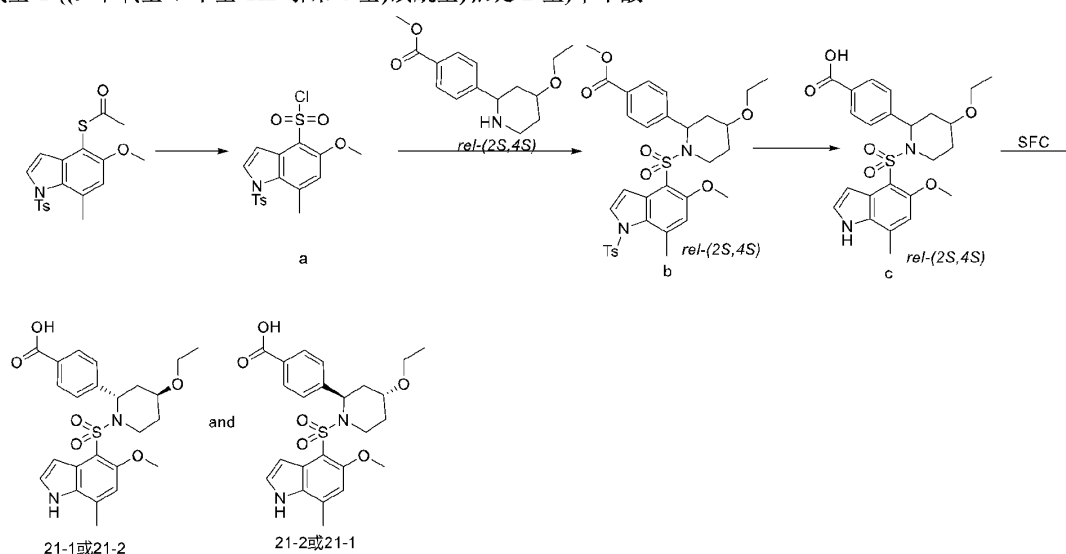
LCMS m/z = 424.1[M+1]⁺.

20b-4, t_r =1.46min

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.77 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.59 (dd, J = 2.8, 2.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.53 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.03 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 24.2, 11.8 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 19.4, 8.1 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

LCMS m/z = 424.1[M+1]⁺.

实施例 21: 4-((2S, 4S)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)磺酰基)哌啶-2-基)苯甲酸和 4-((2R, 4R)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)磺酰基)哌啶-2-基)苯甲酸



a) 5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-磺酰氯的制备

将 S-(5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙磺酸酯 (100 mg), 乙腈/水 (2.5 mL/0.5 mL) 加入到反应瓶中, 冰水浴下, 加入 N-氯代丁二酰亚胺 (103.0mg), 缓慢加入 2M 烯盐酸 (5 滴), 并搅拌 3.5 小时, 用水 (20mL) 稀释反应, 乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=4/1 (V/V)) 得标题化合物 88mg,

b) (±)-rel-(2S,4S)-4-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)磺酰基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯的制备

将(±)-rel-(2S,4S)-4-(4-乙氧基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (69.5 mg), 三乙胺 (80.1mg), 二氯甲烷 (5mL), 5-甲氧基-7-甲基-1-甲苯基-1H-吡啶-4-磺酰氯 (164mg) 加入到反应瓶中, 搅拌 16 小时, 反应用水 (40mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=2/1 (V/V)) 得标题 179mg。

c) 4-((2S, 4S)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)磺酰基)哌啶-2-基)苯甲酸和 4-((2R, 4R)-4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)磺酰基)哌啶-2-基)苯甲酸的制备

参照实施例 17 中水解的方式水解得到对映体异构体。

LCMS $m/z=473.1[M+1]^+$

通过手性 SFC 拆分对映体异构体, 得到 21-1, $t_r=1.34\text{min}$ 和 21-2, $t_r=2.68\text{min}$ (拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALCEL®AD 250*20 mm, 10 μm ; 流动相 A: 超临界 CO_2 ; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:55:45 流速: 70 mL/min; 检测波长: 214nm)

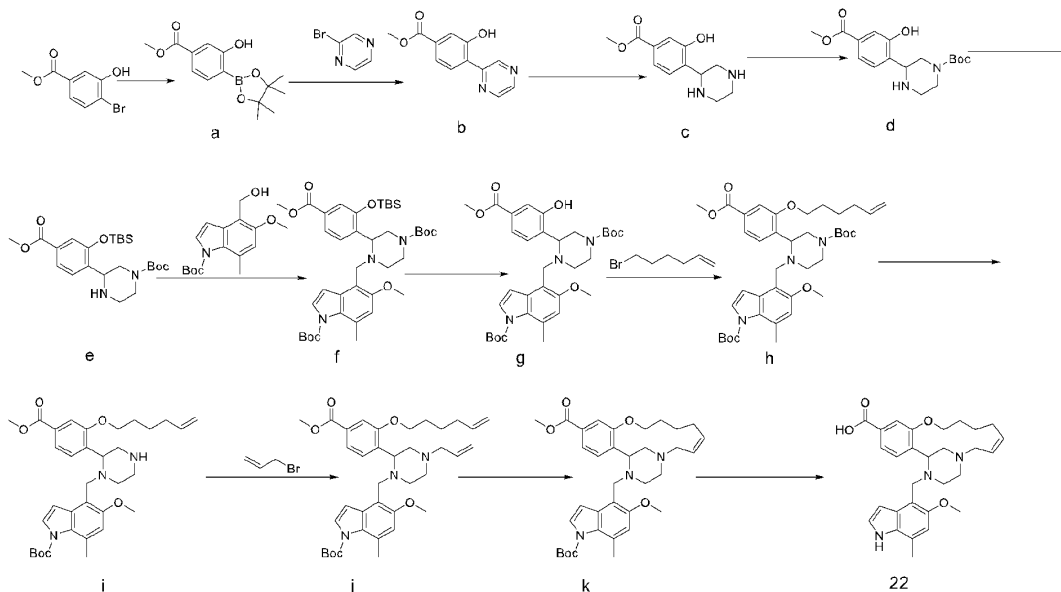
21-1, $t_r=1.34\text{min}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.39 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.55–7.42 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (dd, $J=3.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84–3.81 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.95–2.89 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.05–1.93 (m, 1H), 1.68 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 1.47–1.42 (m, 2H), 0.99–0.96 (m, 3H).

21-2, $t_r=2.68\text{min}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.39 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.54–7.42 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.93–6.88 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.95–2.89 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.02–1.97 (m, 1H), 1.68 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 1H), 1.51–1.38 (m, 2H), 0.99–0.96 (m, 3H).

实施例 22: (±) (Z)-11-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-3-氧杂-1(2,4)-哌嗪-2(1,2)-苯并环己酮-8-烯-24 羧酸



a) 3-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的制备

将 4-溴-3-羟基苯甲酸甲酯 (10g)、联硼酸频那醇酯 (12.09g)、乙酸钾 (10.62g) 加入到 (500mL) 两口瓶中, 加入 1, 4-二氧六环 (150mL), 氮气置换保护, 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨二氯甲烷络合物 (3.53g), 90℃下搅拌 4 小时, 反应液冷却至室温, 加水淬灭, 乙酸乙酯 (100mL*3) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=10/1 (V/V)) 得到标题化合物 7.7g。

LCMS $m/z=279.1[M+H]^+$

b) 3-羟基-4-(吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯的制备

将 3-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 (7.5g)、2-溴吡嗪 (6.43g)、碳酸钠 (8.57g) 加

入到(500mL)两口瓶中,加入1,4-二氧六环/水(150mL/30mL)混合溶剂,氮气置换保护,加入四三苯基膦钯(2.49g),100℃下搅拌4小时,加水淬灭,乙酸乙酯(100mL*3)萃取三次,合并有机相,用饱和食盐水洗涤三次,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩制砂,柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=10/1(V/V))得到标题化合物3.7g。

LCMS $m/z=231.2[M+H]^+$ 。

c) (±)3-羟基-4-(哌嗪-2-基)苯甲酸甲酯的制备

将3-羟基-4-(吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯(3.7g)溶于甲醇(200mL)中,加入醋酸钯(361mg)、醋酸(19.3g)、钯/碳(1.3g,10%),氢气置换次,室温搅拌过夜,过滤,滤液减压浓缩得标题化合物3g。

LCMS $m/z=237.1[M+H]^+$ 。

d) (±)3-(2-羟基-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)3-羟基-4-(哌嗪-2-基)苯甲酸甲酯(2.8g)溶于二氯甲烷(100mL),加入三乙胺(1.8g),氮气置换保护,滴加二碳酸二叔丁酯(1.55g)的二氯甲烷(10mL)溶液,室温搅拌1小时,

反应液减压浓缩制砂,柱层析纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=20/1(V/V))得到标题化合物2.5g。

LCMS $m/z=337.4[M+H]^+$ 。

e) (±)3-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)3-(2-羟基-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.3g)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50mL),加入咪唑(931mg),氮气置换保护,冰水浴降温至0℃,加入叔丁基二甲基氯硅烷(2.06g)、4-二甲氨基吡啶(84mg),室温过夜搅拌,加水淬灭,乙酸乙酯(50mL*3)萃取三次,合并有机相,用饱和食盐水洗涤三次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩制砂,柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=20/1(V/V))得到标题化合物2.2g。

LCMS $m/z=451.7[M+H]^+$ 。

f) (±)4-((4-(叔丁氧羰基)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将4-(羟基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.32g)溶于二氯甲烷(30mL),氮气置换保护,冰水浴降温至0℃,分批加入二溴三苯基膦(2.07g),0℃下搅拌1.5小时,再加入(±)3-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.7g),N,N-二异丙基乙胺(1.46g),0℃搅拌1.5小时,加水淬灭反应,二氯甲烷(30mL*3)萃取三次,合并有机相,用饱和食盐水洗涤三次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩制砂,柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=10/1(V/V))得到标题化合物2.5g。

LCMS $m/z=725.0[M+H]^+$ 。

g) (±)4-((4-(叔丁氧羰基)-2-(2-羟基-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)4-((4-(叔丁氧羰基)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(2.4g)溶于四氢呋喃(50mL),氮气置换保护,后加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(5.6mL,1mol/L),室温搅拌1小时,加水淬灭反应,乙酸乙酯(30mL*3)萃取三次,合并有机相,用饱和食盐水洗涤三次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩制砂,柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=10/1(V/V))得到标题化合物2g。

LCMS $m/z=610.7[M+H]^+$ 。

h) (±)4-((4-(叔丁氧羰基)-2-(2-(己-5-烯-1-氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)4-((4-(叔丁氧羰基)-2-(2-羟基-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(2g)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30mL),加入碳酸钾(1.36g),氮气置换保护,再加入6-溴己-1-烯(1.07g),室温搅拌过夜,加水淬灭反应,乙酸乙酯(30mL*3)萃取三次,合并有机相,用饱和食盐水洗涤三次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩制砂,柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=10/1(V/V))得到标题化合物2g。

LCMS $m/z=692.9[M+H]^+$ 。

i) (±)4-((2-(己-5-烯-1-氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)4-((4-(叔丁氧羰基)-2-(2-(己-5-烯-1-氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(2g)溶于甲醇(50mL),加入1,4-二氧六环的盐酸溶液(11mL,4M),室温搅拌2小时,反应液减压浓缩得标题化合物1.8g。

LCMS $m/z=592.7[M+H]^+$ 。

j) (±)4-(4-烯丙基-2-(2-(己基-5-烯-1-氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(±)4-((2-(2-(己基-5-烯-1-氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.6g, 2.7mmol)、3-溴丙-1-烯(0.98g)溶于乙腈(40mL),加入三乙胺(1.64g),氮气置换保护,室温搅拌过夜,加水淬灭反应,乙酸乙酯(30mL*3)萃取三次,合并有机相,用饱和食盐水洗涤三次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩制砂,柱层析纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=50/1 (V/V))得到标题化合物 1.2g。

LCMS $m/z=632.8[M+H]^+$ 。

k) (±)甲基(Z)-11-((1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-3-氧杂-1(2,4)-哌啶-2(1,2)-苯并环己酮-8-烯-24 羧酸酯的制备

将(±)4-(4-烯丙基-2-(2-(己基-5-烯-1-氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(200mg)溶于甲苯(200mL)中,加入 Grubbs 1st (130mg), 氮气置换保护, 80℃搅拌 18 小时, 反应液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=10/1 (V/V))得到标题化合物 175mg。

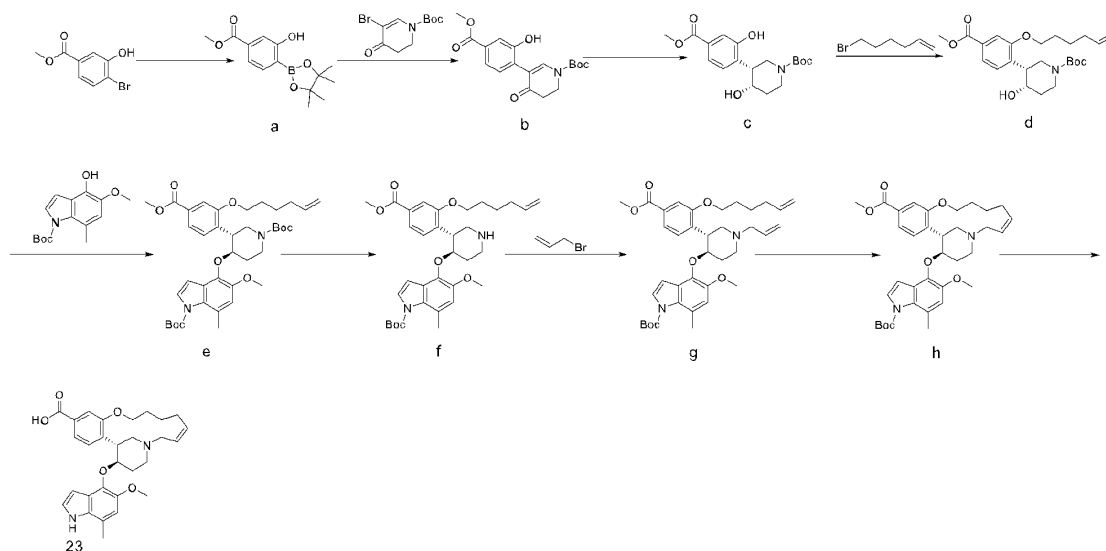
l) (±) (Z)-11-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-3-氧杂-1(2,4)-哌啶-2(1,2)-苯并环己酮-8-烯-24 羧酸的制备

将(±)甲基(Z)-11-((1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-3-氧杂-1(2,4)-哌啶-2(1,2)-苯并环己酮-8-烯-24 羧酸酯(175mg)溶于甲醇/四氢呋喃(10mL/10mL)中,加入氢氧化锂的水溶液(10mL, 2N), 70℃搅拌 2 小时, 反应液减压浓缩至干, 加水稀释, 稀盐酸调 pH 至 7, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩蒸干, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V))得到标题化合物 5mg。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.76 – 6.64 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.45 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.30 – 1.08 (m, 4H)。

LCMS $m/z = 490.6 [M+1]^+$ 。

实施例 23: (13R, 14R, Z)-14-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-3-氧杂-1(3,1)-哌啶-2(1,2)-苯并环己酮-8-烯-24 羧酸



a) 3-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的制备

将 4-溴-3-羟基苯甲酸甲酯(25g)、联硼酸频那醇酯(30.23g)、醋酸钾(26.55g)加入到 500mL 三口瓶中,再加入 1, 4-二氧六环(350mL), 氮气置换保护, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(4.42g), 加热至 90℃搅拌 4 小时, 加水(300mL)淬灭, 乙酸乙酯(200mL*3)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=10/1 (V/V))得到标题化合物 30g。

LCMS $m/z=279.1$ $[M+H]^+$.

b) 5-(2-羟基-4-(甲氧羰基)苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯的制备

将 3-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 (19g)、5-溴-4-氧代-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (12.58g)、碳酸钾 (18.88g) 加入到三口瓶中, 再加入 1, 4-二氧六环/水 (300mL/100mL), 氮气置换保护, 加入四三苯基磷钾 (4.42g), 加热至 60℃ 搅拌 4 小时, 加水 (300mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (200mL*3) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=10/1 (V/V)) 得到标题化合物 7.5g。

LCMS $m/z=348.4$ $[M+H]^+$.

c) (3R, 4S)-4-羟基-3-(2-羟基-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

在 0℃ 下, 将无水甲酸 (30mL) 滴加到三乙胺 (43mL) 中配成溶液备用 (控温 5-10℃), 将 5-(2-羟基-4-(甲氧羰基)苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (7.5g)、 $\text{RuCl}(\text{p-cymene})[(\text{S,S})\text{-Ts-DPEN}]$ (1.36g) 加入到反应瓶中, 再将配成的无水甲酸和三乙胺溶液加入到该反应瓶中, 氮气置换, 温度缓慢上升至室温, 过夜搅拌, 反应体系冰水浴降温至 0~5℃, 缓慢加入三乙胺 (5mL) 调 pH 至弱碱性, 控制温度在 10℃ 左右, 加水 (200mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (150mL*3) 萃取, 饱和食盐水 (200mL*1) 洗涤、加无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=20/3 (V/V)) 得到标题化合物 2g。

LCMS $m/z=352.4$ $[M+H]^+$.

d) (3R, 4S)-4-羟基-3-(2-(己-5-烯-1-氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

将 (3R, 4S)-4-羟基-3-(2-羟基-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.9g)、6-溴己-1-烯 (1.59g)、碳酸钾 (2.24g) 加入到三口瓶中, 再加入 N,N-二甲基甲酰胺 (40mL), 氮气置换保护, 室温搅拌过夜, 加水 (100mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (100mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=20/3 (V/V)) 得到标题化合物 1.55g。

LCMS $m/z=434.5$ $[M+H]^+$.

e) 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-(2-(己-5-烯-1-基氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 (3R, 4S)-3-(2-(己-5-烯-1-氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.55g, 3.58mmol)、4-羟基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (1.5g)、三苯基磷 (1.13g) 加入三口瓶中, 氮气置换保护, 加入无水四氢呋喃 (40mL), 0℃ 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (868mg), 反应体系缓慢升至室温过夜搅拌, 加水 (100mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (100mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=20/1 (V/V)) 得到标题化合物 550mg。

LCMS $m/z=693.9$ $[M+H]^+$.

f) 4-((3R, 4R)-3-(2-(己-5-烯-1-基氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-(2-(己-5-烯-1-基氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (530mg) 加入 1, 4-二氧六环 (3mL) 中, 加入 1, 4-二氧六环盐酸溶液 (3mL, 4M), 氮气保护, 室温搅拌反应 2 小时, 加饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 中和, 乙酸乙酯 (50mL*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩蒸干得标题化合物 440mg。

LCMS $m/z=593.7$ $[M+H]^+$.

g) 4-((3R, 4R)-1-烯丙基-3-(2-(己-5-烯-1-基氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-((3R, 4R)-3-(2-(己-5-烯-1-基氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (430mg) 溶于乙腈 (10mL) 中, 后加入三乙胺 (440mg)、3-溴丙-1-烯 (264mg), 50℃ 搅拌反应过夜, 加水 (50mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V)) 得到标题化合物 350mg。

LCMS $m/z=633.8$ $[M+H]^+$.

h) 甲基(1³R, 1⁴R, Z)-1⁴-((1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-3-氧杂-1(3,1)-哌啶-2(1,2)-苯并环己酮-8-烯-2⁴羧酸酯的制备

将 4-((3R, 4R)-1-烯丙基-3-(2-(己-5-烯-1-基氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (350mg) 加入二氯甲烷 (350mL) 中, 加入 Grubbs 1st (228mg), 氮气置换保护, 40℃ 搅拌反应 18

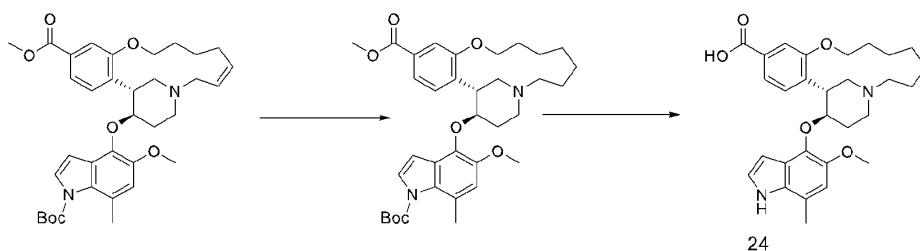
小时，反应液减压浓缩制砂，柱层析纯化（流动相：二氯甲烷/甲醇=20/1（V/V））得到标题化合物 130mg。

LCMS $m/z=605.7[M+H]^+$ 。

i) (1³R, 1⁴R, Z)-1⁴-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-3-氧杂-1(3,1)-哌啶-2(1,2)-苯并环己酮-8-烯-2⁴ 羧酸的制备

将甲基(1³R, 1⁴R, Z)-1⁴-((1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-3-氧杂-1(3,1)-哌啶-2(1,2)-苯并环己酮-8-烯-2⁴ 羧酸酯 (35mg) 溶于四氢呋喃/甲醇 (3mL/3mL) 混合溶液中，加入氢氧化锂水溶液 (3mL, 2N)，70℃下搅拌 2 小时，减压浓缩至干，加入稀盐酸水溶液调 pH 至中性，乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩制砂，柱层析纯化（流动相：二氯甲烷/甲醇=20/1（V/V））得到标题化合物 6.1mg。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 30.1, 7.7 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 20.6, 12.0 Hz, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 34.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.79 (t, *J* = 15.9 Hz, 3H), 2.39 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 5H), 1.23 (s, 6H)。LCMS $m/z=491.6[M+H]^+$ 。

实施例 24: (13R, 14R)-14-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-3-氧杂-1(3,1)-哌啶-2(1,2)-苯并环己烷-24-甲酸



a) 甲基(1³R, 1⁴R)-1⁴-((1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-3-氧杂-1(3,1)-哌啶-2(1,2)-苯甲酸环己烷-2⁴ 甲酸酯的制备

将甲基(1³R, 1⁴R, Z)-1⁴-((1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-3-氧杂-1(3,1)-哌啶-2(1,2)-苯并环己酮-8-烯-2⁴ 羧酸酯 (60mg) 溶于甲醇 (5mL) 加入到三口瓶中，加入钯/碳(35mg, 10%)，氢气置换，室温搅拌过夜，加硅藻土过滤，滤液减压蒸馏至干，得到标题化合物 45mg。

LCMS $m/z=607.4[M+H]^+$ 。

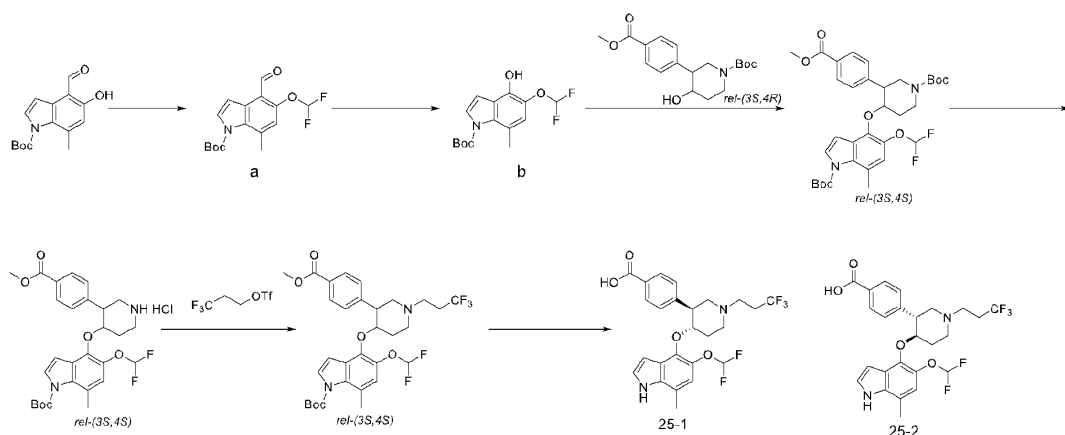
b) (1³R, 1⁴R)-1⁴-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-3-氧杂-1(3,1)-哌啶-2(1,2)-苯并环己烷-2⁴-甲酸的制备

将甲基(1³R, 1⁴R)-1⁴-((1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-3-氧杂-1(3,1)-哌啶-2(1,2)-苯甲酸环己烷-2⁴ 甲酸酯 (50mg) 溶于四氢呋喃/甲醇 (3mL/3mL) 混合溶液中，加入氢氧化锂水溶液 (3mL, 2N)，70℃下搅拌 2 小时，减压浓缩至干，加入稀盐酸水溶液调 pH 至中性，乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩制砂，柱层析纯化（流动相：二氯甲烷/甲醇=20/1（V/V））得到标题化合物 5.1mg。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H), 2.71 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.30 (dd, *J* = 26.9, 17.4 Hz, 4H)。

LCMS $m/z=493.3[M+H]^+$ 。

实施例 25: 4-((3S, 4S)-4-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-4-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸



a) 5-(二氟甲氧基)-4-甲酰基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-甲酰基-5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (1.5g) 溶于二氯甲烷 (25mL) 中, 加入两口瓶中, 氮气置换保护, 冰水浴降温至 0℃, 滴加氢氧化钾水溶液 (12.23g), 搅拌 5 分钟后滴加二氟溴甲基三甲基硅烷 (3.32g) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液, 0℃反应 2 小时, 加水 (50mL) 淬灭, 二氯甲烷 (50mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=10/1 (V/V)) 得到标题化合物 670mg。

LCMS $m/z=326[M+H]^+$ 。

b) 5-(二氟甲氧基)-4-羟基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 5-(二氟甲氧基)-4-甲酰基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (670mg) 溶于二氯甲烷 (20mL), 加入 100mL 两口瓶中, 氮气置换保护, 0℃加入间氯过氧苯甲酸 (3.55g), 室温反应 3 小时, 加入亚硫酸氢钠水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (50mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=4/1 (V/V)) 得到标题化合物 170mg。

LCMS $m/z=314.2[M+H]^+$ 。

c) (±)-rel-(3S,4S)-4-((1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 5-(二氟甲氧基)-4-羟基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (120mg)、(±)-rel-(3S,4R)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (193mg)、三苯基膦 (201mg) 加入 25mL 两口瓶中, 氮气置换保护, 加入无水四氢呋喃 (10mL), 0℃滴加入偶氮二甲酸二异丙酯 (155mg), 缓慢升至室温过夜搅拌, 加水 (20mL) 淬灭, 二氯甲烷 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=4/1 (V/V)) 得到标题化合物 137mg。

LCMS $m/z=631.3[M+H]^+$ 。

d) (±)-rel-(3S,4S)-5-(二氟甲氧基)-4-((3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 (±)-rel-(3S,4S)-4-((1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (137mg) 溶于甲醇 (15mL) 中, 加入氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (10mL, 4M), 氮气置换保护, 室温下搅拌 2 小时, 反应液减压浓缩至干, 得到标题化合物 150mg。

LCMS $m/z=531[M+H]^+$ 。

e) (±)-rel-(3S,4S)-5-(二氟甲氧基)-4-((3-(4-(甲氧羰基)苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 (±)-rel-(3S,4S)-5-(二氟甲氧基)-4-((3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (150mg) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 加入三氟甲磺酸 3,3,3-三氟丙酯 (195.6mg), 再加入 N,N-二异丙基乙胺 (137mg), 70℃下搅拌过夜, 加水 (20mL) 淬灭, 二氯甲烷 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=4/1 (V/V)) 得到标题化合物 140mg。

LCMS $m/z=627[M+H]^+$ 。

f) 4-((3S, 4S)-4-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸和 4-((3R, 4R)-4-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基)苯甲酸的制备

将(±)-rel-(3S,4S)-5-(二氟甲氧基)-4-((3-(4-(甲氧羰基)苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(140mg)溶于四氢呋喃/甲醇(10mL/10mL)中,加入氢氧化锂水溶液(5mL, 2N), 70℃下搅拌2小时,减压浓缩至干,加入稀盐酸水溶液调pH至中性,乙酸乙酯(10mL*3)萃取,合并有机相,饱和食盐水(20mL*1)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩制砂,柱层析纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V))得到标题化合物对映异构体130mg。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.94 – 6.54 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.59 – 4.47 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 21.7, 10.3 Hz, 2H), 2.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.43 (dd, *J* = 7.8, 5.5 Hz, 2H).

LCMS *m/z* = 513.2[M+1]⁺.

通过手性SFC拆分(±)-rel-(3S,4S)-4-(1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸对映异构体,得到25-1, *tr* = 1.69min 和 25-2, *tr* = 2.40min. (拆分方法:色谱柱:DAICELCHIRALPAK®IC 250*20 mm, 10 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇); A:B:75:25;流速:100 mL/min; 检测波长: 214nm)

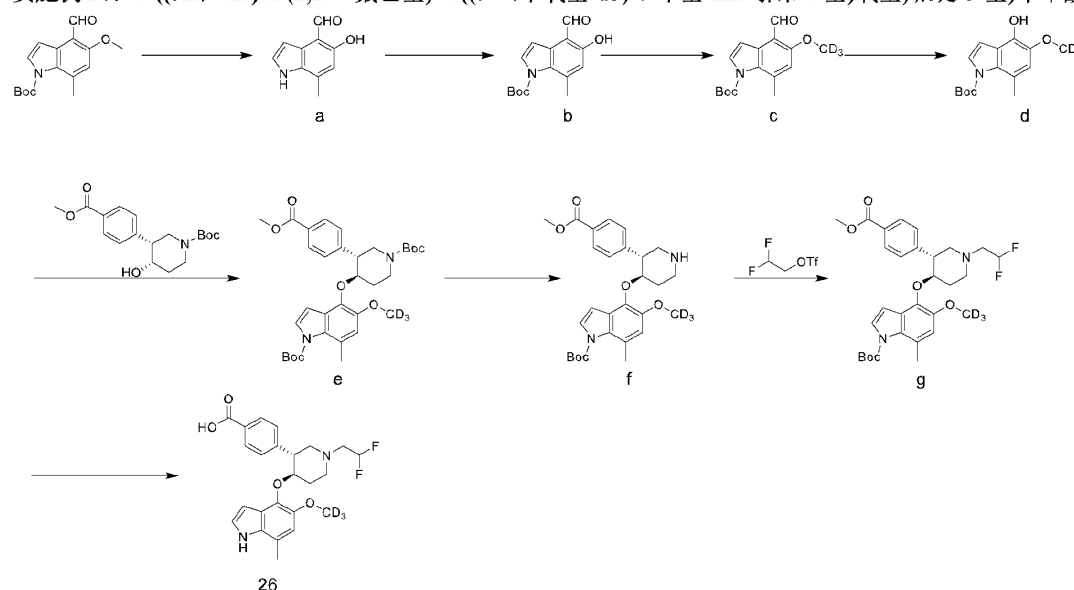
25-1, *tr* = 1.69min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 89.3, 62.3 Hz, 2H), 6.27 – 6.14 (m, 1H), 4.53 (td, *J* = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 17.3, 11.2 Hz, 1H), 3.12 (td, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 23.0, 11.6 Hz, 2H), 2.56 (dd, *J* = 15.0, 8.3 Hz, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 3H), 2.11 (dd, *J* = 20.1, 8.8 Hz, 1H), 1.73 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H).

25-2, *tr* = 2.40min.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.19 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 89.4, 62.1 Hz, 2H), 6.21 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 4.53 (td, *J* = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.12 (td, *J* = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 23.0, 11.4 Hz, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 3H), 2.11 (dd, *J* = 19.4, 9.1 Hz, 1H), 1.82 – 1.63 (m, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 2H).

实施例 26: 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-(甲氧基-*d*₃)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸



a) 5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-4-甲醛的制备

在冰水浴下,将4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(5.0g)加入到250 mL两口瓶中,再加入二氯甲烷(130mL),氮气置换保护,滴加三溴化硼(21.66g),缓慢升至室温反应过夜,将反应液倒入冰水中,抽滤,滤饼用二氯甲烷洗涤,氯液用饱和碳酸氢钠洗涤,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩制砂,柱层析纯化(流动相:石油醚/二氯甲烷=3/2 (V/V))得到标题化合物1.2g。

LCMS $m/z=176.1$ $[M+H]^+$ 。

b) 5-(二氟甲氧基)-4-羟基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-4-甲醛 (1.2g) 加入到二氯甲烷 (40mL) 中, 再加入二碳酸二叔丁酯 (4.48g)、4-二甲氨基吡啶 (334mg), 氮气置换保护, 室温搅拌过夜, 将反应液减压浓缩至干后加入甲醇 (30mL) 与碳酸钾 (10g), 室温搅拌 1 小时, 用稀盐酸调 pH 至弱酸性后加入水和乙酸乙酯萃取分液, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=85/15 (V/V)) 得到标题化合物 1.56g。

LCMS $m/z=276.1$ $[M+H]^+$ 。

c) 4-甲酰基-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 5-(二氟甲氧基)-4-羟基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (1.4 g)、N,N-二甲基甲酰胺 (20mL)、氘代碘甲烷 (2.21g) 和碳酸钾 (2.11g) 加入到反应瓶中, 室温反应过夜, 加入水 (30mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=85/15 (V/V)) 得到标题化合物 873mg。

LCMS $m/z=293.2$ $[M+H]^+$ 。

d) 4-羟基-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-甲酰基-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (800mg)、四氢呋喃 (5mL)、甲醇 (15mL) 加入到反应瓶中, 冰水浴降温, 依次滴加双氧水 (5 mL) 和硫酸 (0.5 mL), 冰水浴下再搅拌 2.5 小时, 缓慢加入饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=90/10 (V/V)) 得到标题化合物对映异构体 723mg。

e) 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

通过手性色谱柱拆分(±)-rel-(3S,4R)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯对映异构体, 得到(3S, 4R)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 ($t_r=20.33\text{min}$) 和(3R, 4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯($t_r=16.51\text{min}$), 通过实验例 8 的 X-射线单晶衍射证实(3R, 4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的绝对立体化学构型。(拆分方法: 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®IC 250*4.6mm, 5 μm ; 流动相 A: 正己烷; 流动相 B: 乙醇; A:B:90:10; 流速: 1mL/min; 检测波长: 254nm)

(3S, 4R)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.82 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.69 (dd, $J=19.9, 3.0$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)。

(3R, 4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=15.6$ Hz, 3H), 3.76 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.82 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.81 – 1.59 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

将 4-羟基-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (200mg)、(3R, 4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (250.8mg)、三苯基膦 (187.7 mg) 加入到 50mL 三口瓶中, 氮气置换保护, 加入无水四氢呋喃 (20mL), 冰水浴下滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (144.7 mg), 反应体系缓慢升至室温搅拌过夜, 加入水 (20mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=90/10 (V/V)) 得到标题化合物 171mg。

f) 5-(甲氧基-d3)-4-(((3R, 4R)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (171mg) 溶于 1,4-二氧六环 (2mL) 中, 加入盐酸 1, 4-二氧六环溶液 (1mL, 4M), 氮气置换保护, 室温搅拌 3.5 小时, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (10mL), 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 141mg。

LCMS $m/z=498.3$ $[M+H]^+$ 。

g) 4-(((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 5-(甲氧基-d3)-4-(((3R, 4R)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (75mg) 加入到 50mL 反应瓶中, 加入四氢呋喃 (5mL) 和 N,N-二异丙基乙胺 (78.8 mg), 氮气置换保护, 加入 2,2-二氟乙基

三氟甲磺酸酯 (97mg), 50°C 搅拌过夜, 反应液减压浓缩蒸干制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=90/10 (V/V)) 得到标题化合物 61mg。

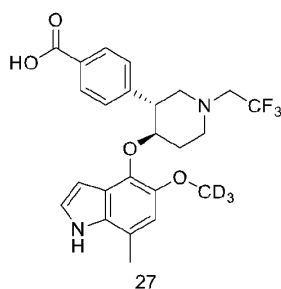
h) 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸的制备

将 4-(((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (60mg) 溶于四氢呋喃/甲醇 (2mL/2mL) 中, 加入氢氧化锂水溶液 (1mL, 2N), 70°C 下搅拌 3.5 小时, 减压浓缩至干, 加入稀盐酸水溶液调 pH 至中性, 乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V)) 得到标题化合物 25.2mg。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.33 – 5.96 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 15.1, 9.0 Hz, 1H), 3.13 (td, J = 10.2, 3.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 23.5, 11.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 15.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 1.70 (s, 2H)。

LCMS m/z=448.2 [M+H]⁺。

实施例 27: 4-((3R, 4R)-4-((5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸

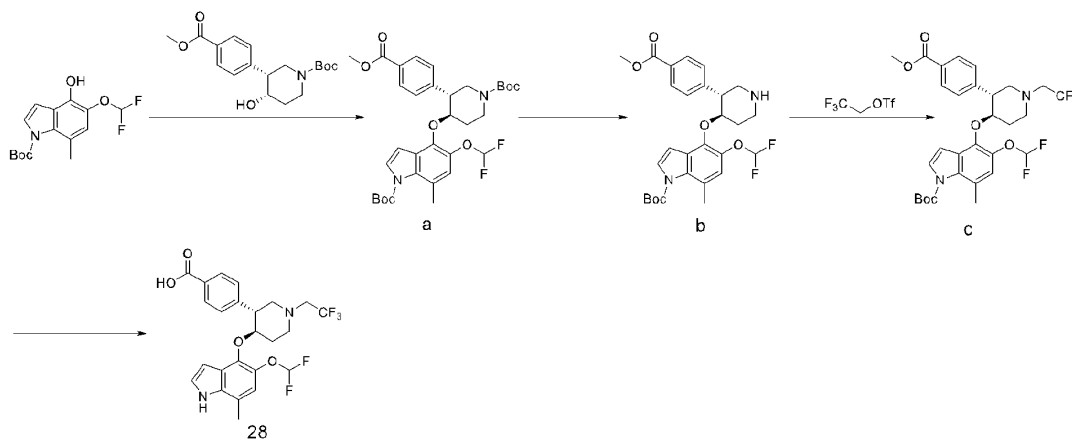


参照实施例 26 的制备方法制备, 将步骤 g 中的 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯换成 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸盐即可。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 1H), 3.26 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 3.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (s, 2H)。

LCMS m/z=466.2 [M+H]⁺。

实施例 28: 4-((3R, 4R)-4-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸



a) 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 5-(二氟甲氧基)-4-羟基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (80mg)、(3R, 4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (172mg)、三苯基膦 (134 mg) 加入到 25mL 三口瓶中, 氮气置换保护, 加入无水四氢呋喃 (10mL), 冰水浴下滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (104 mg), 反应体系缓慢升至室温搅拌过夜, 加入水 (20mL) 淬灭反应, 乙酸

乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=90/10 (V/V)) 得到标题化合物 80mg。

LCMS $m/z=631.3$ $[M+H]^+$ 。

b) 5-(二氟甲氧基)-4-(((3R, 4R)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (80mg) 溶于 1,4-二氧六环 (5mL) 中, 加入盐酸 1, 4-二氧六环溶液 (5mL, 4M), 氮气置换保护, 室温搅拌 3.5 小时, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (10mL), 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 65mg。

LCMS $m/z=531$ $[M+H]^+$ 。

c) 5-(二氟甲氧基)-4-(((3R, 4R)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 5-(二氟甲氧基)-4-(((3R, 4R)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (37mg) 加入到 50mL 反应瓶中, 加入四氢呋喃 (5mL) 和 N,N-二异丙基乙胺 (36mg), 氮气置换保护, 加入 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸盐 (49mg), 50℃ 搅拌 2 小时, 反应液减压浓缩蒸干制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=90/10 (V/V)) 得到标题化合物 28mg。

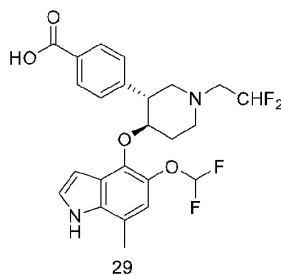
d) 4-((3R, 4R)-4-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸

将 5-(二氟甲氧基)-4-(((3R, 4R)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (28mg) 溶于四氢呋喃/甲醇 (5mL/5mL) 中, 加入氢氧化锂水溶液 (5mL, 2N), 70℃ 下搅拌 2 小时, 减压浓缩至干, 加入稀盐酸水溶液调 pH 至中性, 乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V)) 得到标题化合物 12mg。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94-6.56 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.28 – 6.21 (m, 1H), 4.56 (td, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 1H), 2.96 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.23 (s, 2H)。

LCMS $m/z=499$ $[M+H]^+$ 。

实施例 29: 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸

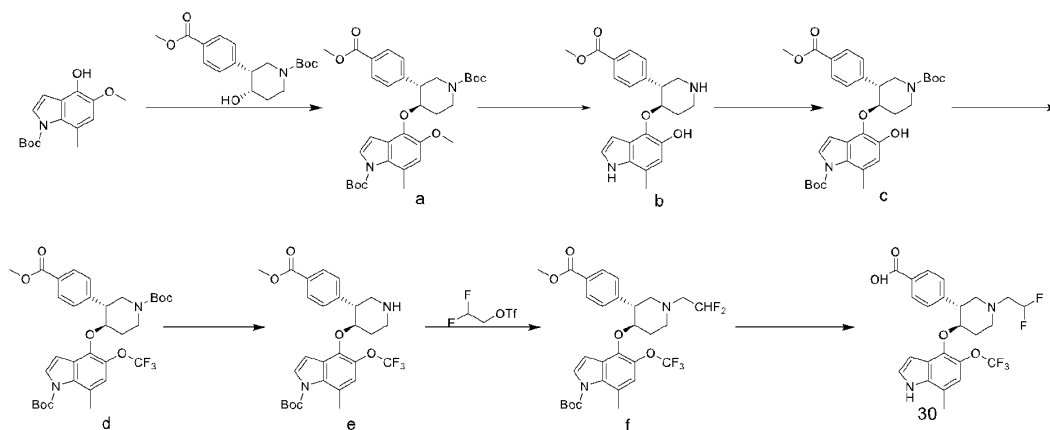


参照实施例 28 的制备方法制备, 将步骤 g 中的 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸盐换成 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯即可。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94-6.56 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.29-6.01 (tt, J = 4.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 2.9, 2.0 Hz, 1H), 4.53 (td, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 20.9, 10.8 Hz, 2H), 2.79 (td, J = 15.9, 3.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.74 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 9.2 Hz, 2H)。

LCMS $m/z=481$ $[M+H]^+$ 。

实施例 30: 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸



a) 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-羟基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (1.49g)、(3R, 4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.2g)、三苯基膦 (1.13mg) 加入到 100mL 三口瓶中, 氮气置换保护, 加入无水四氢呋喃(40mL), 冰水浴下滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (869mg), 反应体系缓慢升至室温搅拌过夜, 加入水 (20mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=85/15 (V/V)) 得到标题化合物 1.1g。

b) 4-((3R, 4R)-4-((5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸甲酯的制备

将 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (1.1g) 加入到反应瓶中, 氮气置换保护, 加入二氯甲烷(20mL), 冰水浴下滴加入三溴化硼 (187.7 mg), 反应体系缓慢升至室温, 继续反应约 6 小时, 冰水浴下向反应液中滴加三乙胺至弱碱性, 反应液减压浓缩至干, 得标题化合物 0.8g。

LCMS m/z =381.2 $[M+H]^+$ 。

c) 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-4-甲醛 (0.8g) 加入到二氯甲烷 (40mL) 中, 再加入二碳酸二叔丁酯 (2.0g)、4-二甲氨基吡啶 (102mg), 氮气置换保护, 室温搅拌过夜, 加入水和乙酸乙酯萃取分液, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=85/15 (V/V)) 得到标题化合物 447mg。

d) 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

将 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-5-羟基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (447 mg)、2,8-二氟-5-(三氟甲基)-5H-二苯并[B,D]噻吩-5-鎓三氟甲磺酸盐 (405mg)、碳酸钾 (159.6 mg) 加入到反应瓶中, 在加入 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL)。室温搅拌过夜, 加入水 (20mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=90/10 (V/V)) 得到标题化合物 158mg。

e) 4-(((3R, 4R)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

将 4-((3R, 4R)-1-(叔丁氧羰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (158mg) 溶于 1,4-二氧六环 (5mL) 中, 加入盐酸 1, 4-二氧六环溶液 (5mL, 4M), 氮气置换保护, 室温搅拌 3.5 小时, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (10mL), 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 105mg。

f) 4-(((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 4-(((3R, 4R)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (65mg) 加入到 50mL 反应瓶中, 加入四氢呋喃 (5mL) 和 N,N-二异丙基乙胺 (61mg), 氮气置换保护, 加入 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯 (75.8mg), 50℃搅拌 2 过夜, 反应液减压浓缩蒸干制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=80/20

(V/V)) 得到标题化合物 49mg。

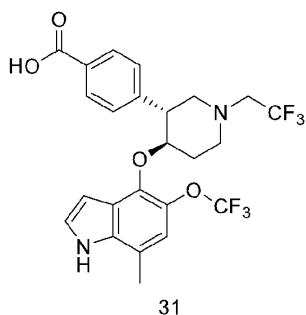
g) 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸

将 4-(((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (49mg) 溶于四氢呋喃/甲醇 (5mL/5mL) 中, 加入氢氧化锂水溶液 (5mL, 2N), 70℃下搅拌 3.5 小时, 减压浓缩至干, 加入稀盐酸水溶液调 pH 至中性, 乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇=20/1 (V/V)) 得到标题化合物 18.3mg。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.92 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.44 – 6.02 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 16.1, 9.5 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 21.3, 10.7 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 33.4, 21.7 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 17.8 Hz, 3H), 2.39 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.33 (s, 1H).

LCMS m/z=499.2[M+H]⁺.

实施例 31: 4-((3R, 4R)-4-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸

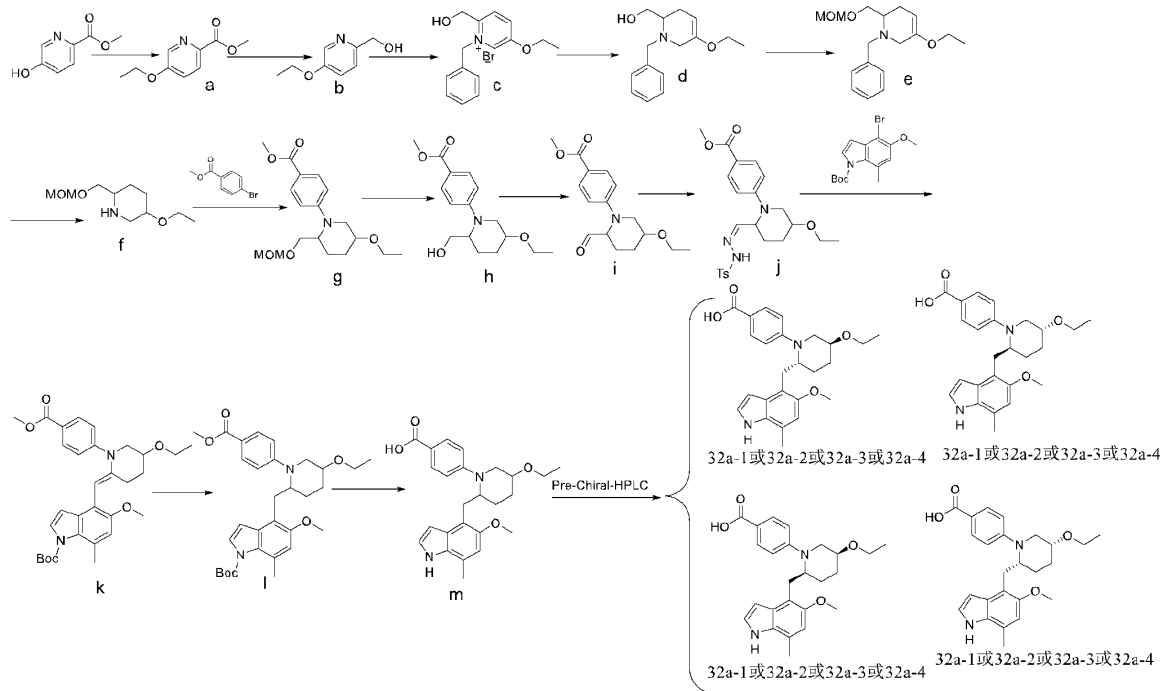


参照实施例 30 的制备方法制备, 将步骤 f 中的 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯换成 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸盐即可。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.90 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 3.24 (dd, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.33 (s, 1H).

LCMS m/z=517.2[M+H]⁺.

实施例 32: 4-((2R, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸和 4-((2S, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸和 4-((2S, 5S)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸和 4-((2R, 5R)-5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸



a) 5-乙氧基吡啶-2-羧酸甲酯的制备

将 5-羟基吡啶-2-羧酸甲酯 (49g)、碘乙烷 (54.90g)、碳酸钾 (66g) 加入到反应瓶中, 再加入 N, N-二甲基甲酰胺 (490mL), 氮气置换保护, 室温搅拌过夜, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (5×100mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得标题化合物 54g。

LCMS $m/z=182[M+H]^+$ 。

b) (5-乙氧基吡啶-2-基)甲醇的制备

将 5-乙氧基吡啶-2-羧酸甲酯 (54g)、硼氢化钠 (33.82g)、氯化钙 (46.6g) 加入到反应瓶中, 再加入乙醇 (540mL), 室温下搅拌过夜, 将反应液减压下浓缩得残留物, 加入水, 用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得标题化合物 36.9g。

LCMS $m/z=154[M+H]^+$ 。

c) 1-苄基-5-乙氧基-2-(羟甲基)吡啶-1-溴化铵的制备

将 (5-乙氧基吡啶-2-基) 甲醇 (34.4g)、苄溴 (57.61g) 加入到反应瓶中, 再加入乙腈 (344mL), 90℃ 下搅拌过夜, 将混合物冷却至室温, 过滤收集沉淀的固体, 并用乙酸乙酯 (3 x 20mL) 洗涤, 得到标题化合物 64g。

LCMS $m/z=244[M+H]^+$ 。

d) (1-苄基-5-乙氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-2-基)甲醇的制备

将 1-苄基-5-乙氧基-2-(羟甲基)吡啶-1-溴化铵 (40 g) 加入到反应瓶中, 加入甲醇/四氢呋喃 (200 mL/200 mL) 的混合溶液, 降温至-60℃ 下, 加入硼氢化钠 (11.6g), 在缓慢升温至室温下搅拌 2 小时, 加入水 (200mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (200mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (200mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇=10/1 (V/V)) 得到标题化合物 29g。

LCMS $m/z=248[M+H]^+$ 。

e) 1-苄基-5-乙氧基-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶的制备

将 (1-苄基-5-乙氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-2-基) 甲醇 (28g) 加入到反应瓶中, 再加入四氢呋喃 (311mL), 冰浴下加入氢化钠 (13.58g), 在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后滴加溴(甲氧基)甲烷 (16.98g), 反应缓慢升至室温下搅拌 2 小时, 加入水/冰 (20mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=1/1 (V/V)) 得到标题化合物 29g。

LCMS $m/z=292[M+H]^+$ 。

f) 5-乙氧基-2-((甲氧基甲氧基)甲基)吡啶的制备

将 1-苄基-5-乙氧基-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (29g)、铯/碳 (2.86g) 加入到反应瓶中, 再加入甲醇 (193 mL), 氢气置换, 室温下搅拌 3 小时, 过滤, 并用甲醇 (3 x 5 mL) 洗涤滤饼, 滤液在减压下浓缩至干, 得标题化合物 16.2g。

LCMS $m/z=204[M+H]^+$ 。

g) 4-(5-乙氧基-2-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯的制备

将 5-乙氧基-2-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶 (5g)、4-溴苯甲酸甲酯 (4.23)、三(二亚苄- BASE 丙酮)二铯 (2.55g)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (4.59g)、碳酸铯 (24.04g) 加入到反应瓶中, 再加入甲苯 (50mL), 氮气置换保护, 100℃ 下搅拌 24 小时, 将反应液在减压下浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=1/1 (V/V)) 得到标题化合物 5.6g。

LCMS $m/z=338[M+H]^+$ 。

h) 4-(5-乙氧基-2-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯的制备

将 4-(5-乙氧基-2-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯 (5g) 溶于甲醇 (20mL) 中, 加入氯化氢的 1, 4-二氧六环 (4M, 20.0mL) 的溶液, 室温下搅拌 2 小时, 将反应液减压下浓缩至干, 得到标题化合物 3g。LCMS $m/z=294[M+H]^+$ 。

i) 4-(5-乙氧基-2-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯的制备

将 4-(5-乙氧基-2-(羟甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯 (4g)、戴斯-马丁氧化剂 (8.67g) 加入到反应瓶中, 再加入二氯甲烷 (40.0mL), 室温下搅拌 2 小时, 过滤, 并用二氯甲烷 (3x10mL) 洗涤滤饼, 滤液在减压下浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=5/1 (V/V)) 得到标题化合物 3g。

LCMS $m/z=292[M+H]^+$ 。

j) (Z)-4-(5-乙氧基-2-((2-甲氧基羰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯的制备

将 4-(5-乙氧基-2-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯 (2g)、对甲苯磺酰肼 (1.4g) 溶于甲醇 (20mL) 中, 室温下搅拌过夜, 将反应液减压下浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=1/1 (V/V)) 得到标题化合物 2.2g。

LCMS $m/z=460 [M+H]^+$ 。

k) (E)-4-((5-乙氧基-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-2-亚基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(Z)-4-(5-乙氧基-2-((2-甲氧基羰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯 (600)、4-溴-5-甲氧基-7-甲基吡啶-1-羧酸叔丁酯 (666.2)、三(二亚苄- BASE 丙酮)二铯 (135.1mg)、2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (62.2mg)、叔丁醇锂 (313.5mg) 加入到反应瓶中, 再加入 1, 4-二氧六环 (10mL), 氮气保护下, 100℃ 下搅拌 3 小时, 加入水, 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 得标题化合物 900mg。

LCMS $m/z=535[M+H]^+$ 。

l) 4-((5-乙氧基-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-2-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将(E)-4-((5-乙氧基-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-2-亚基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (900mg)、氨基硼氢化钠 (126.9mg)、乙酸 (1.35mL)、甲醇 (13.5 mL) 加入到反应瓶中, 在室温下搅拌 20 小时, 在减压下浓缩制砂, 柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=1/1 (V/V)) 得到标题化合物 80mg。

LCMS $m/z=537 [M+H]^+$ 。

m) 4-(5-乙氧基-2-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸的制备

将 4-((5-乙氧基-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-2-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (80mg) 加入到反应瓶中, 再加入氢氧化锂水溶液 (1.8mL, 2N), 四氢呋喃 (1mL), 在 70℃ 下搅拌 30 小时, 残留物用浓硫酸酸化至 pH 4, 过滤收集沉淀的固体, 并用水 (3 x 5 mL) 洗涤滤饼, 得标题化合物 32mg。

通过手性 SFC 拆分异构体混合物, 得到 32a-1, $t_r=5.47\text{min}$ 和 32a-2, $t_r=7.57\text{min}$, 32a-3, $t_r=10.6\text{min}$ 和 32a-4, $t_r=15.2\text{min}$ (拆分方法: 色谱柱: CHIRALPAK-IG 2*25cm; 流动相 A: 正己烷(0.1%甲酸); 流动相 B: 乙醇: 二氯甲烷=1: 1; A:B=1:1; 流速: 20 mL/min; 检测波长: 220/254nm)

32a-1, $t_r=5.47\text{min}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.44 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.21 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.75 (dd, $J = 12.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 3H), 2.08 (dd, $J = 14.7, 11.4$ Hz, 1H), 1.66 (q, $J = 15.2, 14.4$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 缺活泼氢

32a-2, $t_r=7.57\text{min}$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.04 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.49 – 6.40 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.88 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 1H), 3.45 (dt, J = 7.0, 3.3 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.15 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

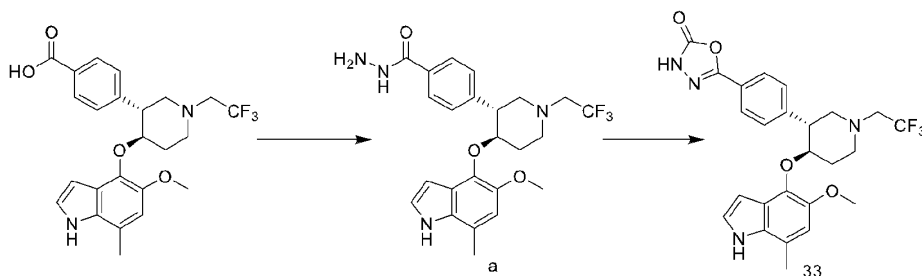
32a-3, tr = 10.6 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.37 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (qd, J = 7.0, 4.9 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 12.8, 4.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.76 (p, J = 10.4 Hz, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 1H), 1.16 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

32a-4, tr = 15.2 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.30 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (qd, J = 6.9, 4.8 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.87 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.76 (p, J = 11.6, 10.7 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

实施例 33: 5-4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯基)-1,3,4-恶二唑-2(3H)-酮



a) 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酰胺的制备

将 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸 (50mg) 加入到反应瓶中, 再加入四氢呋喃 (5mL), 加入 N,N'-羰基二咪唑 (26.3 mg), 50℃下搅拌 2 小时, 再依次加入盐酸胍 (14.8 mg) 和 1,8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一-7-烯 (41.2mg), 50℃下反应过夜, 降温, 加入水, 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30mL*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 得标题化合物 25mg。LCMS m/z=477.2[M+H]⁺。

b) 5-4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯基)-1,3,4-恶二唑-2(3H)-酮的制备

将 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酰胺 (25mg) 加入到反应瓶中, 再加入乙腈 (10mL)、N,N'-羰基二咪唑 (12.8 mg)、1,8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一-7-烯 (32mg), 加热至 50℃反应过夜, 反应液减压浓缩制砂, 柱层析纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇=90/10 (V/V)) 得到标题化合物 14.4mg。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.43 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 15.4, 8.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.23 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.14 (td, J = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 2H), 2.69 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (d, J = 3.4 Hz, 2H).

LCMS m/z=503.2[M+H]⁺。

实验例 1: 人补体因子 B TR-FRET 测定法

以 Cy5 荧光标记的小分子抑制剂(+)或(-)-2-((1E, 3E, 5E)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((R)-3-氨基-3-苯基丙酰基)-1-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹啉-2-基)哌啶-2-基)苯氧基)乙基)氨基)-6-氧代己基)-3,3-二甲基-5-磺基-2-噻吩-2-亚基)戊-1,3-二烯-1-基)-1-乙基-3,3-二甲基-5-磺基-3H-吡啶-1-鎓 (参考 CN201480050471.1 生物学实施例 2 制备) 作为探针的竞争性结合实验测试化合物对补体因子 B 的抑制活性。补体因子 B (ComplementTech, A135) 与 EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-LC-Biotin (Thermo, 21338) 以 1:20 比例在冰上孵育 2 小时后加入 1 M Tris (pH7.5) 终止反应。随后

用 2 mL Zeba™ desalt spin column （Thermo，89890）纯化两次获得生物素标记的补体因子 B。实验时，取终浓度为 25nM 的生物素标记的补体因子 B 与不同浓度的化合物在缓冲液（含 10mM MgCl₂ 和 0.05%Chaps 的 PBS）中 4℃ 孵育 30 分钟。加入终浓度分别为 75nM 和 0.225nM 的 Cy5 荧光标记的探针和钨螯合物标记的链霉亲和素（PerkinElmer，AD0060），4℃反应 2 小时。反应结束后，在酶标仪上（Tecan，SPARK；337 nm 激发光，615nm 和 665 nm 激发光）读取时间依赖的荧光能量转移（TR-FRET）的数据，确定 IC₅₀，测试结果见下表 1。

对照品 LNP023：参照 CN201480050471 .1 实施例 26 合成，结构如下：

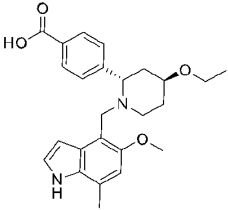


表 1 化合物对补体因子 B 的抑制活性

实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)
1-2	89.1	13a-1	982	19a-2	223.5	28	45.97
3	>1000	13a-2	6	19a-4	257.4	29	31.22
4	>1000	14a-2	10.2	19b-2	8	30	72.15
5	202	15a-2	6.9	19b-4	178.4	31	426.6
6-1	>1000	15b-2	596.1	20a-4	12.2	32a-2	601.17
9	28.2	16-2	12.4	25-2	24.01	32a-4	285.1
10-2	117.5	16-4	195.7	26	12.16	33	23.71
11-2	70.7	17a-2	17.19	27	9.13	LNP023	29.82

实验例 2：血清旁路途径补体沉积实验

采用 Wieslab® 补体系统旁路途径试剂盒（WIESLAB® Complement system Alternative pathway AP330 RUO）检测化合物对人血清中补体旁路通路的抑制活性。使用试剂盒稀释剂 Diluent 将人血清稀释 18 倍，将稀释后的血清，以 130μL/孔加入 96 孔板中，使用化合物滴定仪（Tecan，D300e）加入相应浓度的待测化合物，受试化合物测试浓度为 10μM 起始，3 倍稀释，6 个浓度点，单孔检测，所有加药孔使用 DMSO 统一调整 DMSO 比例至 0.1%。阳性对照孔加 0.1%的 DMSO 和 130μL 稀释后的血清，阴性对照孔加 0.1%的 DMSO 和 130μL 稀释剂 Diluent，室温预孵育 15min；孵育后的混合物以每孔 100μL 转移至试剂盒提供的 96 孔板中，37℃孵育 60 分钟，弃掉孔中液体，每孔加入 300μL 试剂盒中的洗涤液，洗 3 次，每孔加入 100μL 试剂盒中的偶联抗体 Conjugate，室温孵育 30 分钟；去除孔中液体，每孔加入 300μL 试剂盒中的洗涤液，洗 3 次，每孔加入 100μL 底物溶液，室温孵育 30 分钟。使用酶标仪（Tecan，SPARK）检测，读取 405nm 的吸光度值。实验数据见下表 2。

表 2 血清旁路途径补体沉积结果

实施例	IC50 (nM)	实施例	IC50 (nM)
1-2	132.0	16-2	125.0
6-2	214.8	17a-2	68.2
13a-2	54.1	19b-2	103.6
14a-2	59.3	20a-4	86.7
15a-2	54.8	LNP023	105.9

实验例 3：小鼠药代动力学研究试验

实验目的：考察本发明化合物单次静脉注射和灌胃给药后雄性 ICR(CD-1)小鼠体内血浆药代动力学。

实验动物：雄性 ICR(CD-1)小鼠，体重 32-35 g；供应商：维通利华实验动物技术有限公司。

实验过程：注射给药（IV）：口服给药（PO）：剂量为 10mg/kg（溶媒：水（含 0.5% methylcellulose(w/v)，0.5% Tween80(w/v)））。

样品采集：实验动物每个设定时间点经由眼眶采血 40μL，全血样品置于含 EDTA-K2 的抗凝管中。全血样品于 1500 g，离心 10 min 分离血浆，收集上层血浆样品至样品管中，用于 LC-MS/MS 分析。

数据分析：采用 WinNonlin™Version6.3(Pharsight,Mountain View,CA) 药动力学软件的非房室模型处理血浆浓度，

使用线性对数梯形方法计算药动力学参数 Cl , $T_{1/2}$, C_{max} , AUC_{0-24} , 结果见下表。

表 3 药代动力学研究结果

化合物	PO (10 mpk)	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
化合物 13a-2	1290	9680
化合物 14a-2	1370	6690
化合物 16-2	601	5750
化合物 17a-2	679	6480
化合物 26	944	4960
LNP023	1160	4110

实验例 4：胶原蛋白抗体诱导的小鼠关节炎模型

实验目的：考察本发明化合物对胶原蛋白抗体和脂多糖诱导的 BALB/c 小鼠关节炎（CAIA）的药效作用。实验动物：BALB/c 小鼠，雄性，6 - 8 周，18-20 克；供应商：北京维通利华实验动物技术有限公司。

实验过程：

1. 小鼠 CAIA 模型的诱导：第 0 天，给全部小鼠尾静脉注射 0.15 mL 的 Arthrogen-CIA 5 克隆混合 II 型胶原蛋白抗体 (10 mg/mL, Chondrex)；第 3 天，给小鼠腹腔注射 0.2 mL 的 LPS (E.coli 0111: B4 脂多糖, 0.5 mg/mL; Chondrex)。

2. 给药：

表 4 给药组及给药方案

组别	测试物	N	浓度 mg/mL	给药剂量		给药途径	给药方案 ^b
				mL/kg	mg/kg		
1	模型对照 ^a	6	N/A	10	N/A	口服	预防给药 胶原蛋白抗体注射 15 min 后给药； 第三天，注射 LPS 第 15 min 后给药； 一天 2 次，间隔 6h
2	LNP023	6	2	10	20	口服	
3	13a-2	6	2	10	20	口服	

a: 0.5% 甲基纤维素(w/v)，0.5% 吐温 n80(v/v) 的水溶液

b: 取材当天只上午给药 1 次，给药后 4h 内完成采血数据分析：

数据由 Graphpad Prism 采用 One-way ANOVA/Dunnett's 和 SPSS 采用 Repeat Measurement ANOVA/Bonferroni 的统计方法进行分析。P<0.05 认为有显著性差异。

关节炎评分：从造模当天开始，每周三次观察每组动物四肢的关节炎发病情况直到实验结束。根据病变的不同程度（红肿）按照 0 - 4 分的标准进行评分。评分标准如下： 0, 无红斑或肿胀的迹象; 1, 红斑或中足（脚踝）轻微肿胀; 2, 红斑和从脚踝延伸至中足的轻微肿胀; 3, 红斑和从踝关节到跖骨关节的中度肿胀; 4, 红斑和脚趾或手指到踝关节或腕关节严重红肿。

关节肿胀：从造模当天开始，每周三次用螺旋测微器（Mitutoyo, 0 - 25 mm, minimal 0.001 mm）测量动物的左右脚垫的厚度直到实验结束。

实验结果：实验数据见表 5、表 6 和图 1、图 2。

表 5 关节炎评分

分组		Day0	Day3	Day5	Day7	Day10	Day12	Day14
模型对照	Mean	0.00	0.00	6.17	9.50	9.83	9.83	8.17
	SEM	0.00	0.00	0.60	0.56	0.31	0.31	0.54
LNP023	Mean	0.00	0.00	3.17	4.83	5.00	4.83	4.67
	SEM	0.00	0.00	0.48	0.40	0.52	0.48	0.33
13a-2	Mean	0.00	0.00	1.17	1.83	1.50	1.33	1.50

	SEM	0.00	0.00	0.65	0.91	0.81	0.71	0.81
--	-----	------	------	------	------	------	------	------

表 6 足垫厚度 (mm)

分组		Day0	Day3	Day5	Day7	Day10	Day12	Day14
模型对照	Mean	1.60	1.615	1.714	1.853	1.847	1.903	1.795
	SEM	0.00	0.005	0.015	0.018	0.016	0.027	0.007
LNP023	Mean	1.60	1.614	1.690	1.725	1.783	1.785	1.783
	SEM	0.00	0.005	0.012	0.012	0.017	0.020	0.013
13a-2	Mean	1.60	1.607	1.632	1.665	1.666	1.661	1.669
	SEM	0.00	0.006	0.019	0.027	0.035	0.031	0.027

实验结论：根据评分结果，与模型组相比，本发明的化合物都能明显改善模型动物关节炎病变程度，减轻关节肿胀情况，效果优于 LNP023。

实验例 5：受试物在 CAIA 小鼠模型中的药效研究

实验目的：评价测试药对胶原蛋白抗体和脂多糖诱导的 BALB/c 小鼠关节炎（CAIA）的药效作用。

实验动物：BALB/c 小鼠，雄性，6 - 8 周，18-20 克；供应商：上海吉辉实验动物饲养有限公司

实验过程：

1.小鼠 CAIA 模型的诱导：第 0 天，给全部小鼠尾静脉注射 0.15 mL 的 Arthrogen-CIA 5 克隆混合 II 型胶原蛋白抗体 (10 mg/mL, Chondrex)；第 3 天，给小鼠腹腔注射 0.2 mL 的 LPS (E.coli 0111: B4 脂多糖, 0.5 mg/mL: Chondrex)。

2.给药：

表 7 给药组及给药方案

组别	测试物	N	浓 度 mg/mL	给药剂量		给药途径	给药方案
				mL/kg	mg/kg		
1	模型对照 ^a	6	N/A	10	N/A	口服，Bid	预防给药 胶原蛋白抗体注射 15 min 后给药； 第三天，注射 LPS 第 15 min 后给药； (Bid 给药间隔约 6h) Day0-Day14
2	LNP023	6	2	10	20	口服，Bid	
3	16-2	6	2	10	20	口服，Bid	
5	14a-2	6	2	10	20	口服，Bid	

a: 0.5% 甲纤维素基 (w/v)，0.5% 吐温 80(v/v) 的水溶液

实验数据用均数±标准误表示 (mean ±S.E.M.)。数据由 Graphpad Prism 采用 One-way ANOVA/Dunnett's 和 SPSS 采用 Repeat Measurement ANOVA/Bonferroni 的统计方法进行分析。P<0.05 认为有显著性差异。

关节炎评分：从造模当天开始，每周三次观察每组动物四肢的关节炎发病情况直到实验结束。根据病变的不同程度（红肿）按照 0 - 4 分的标准进行评分。评分标准如下： 0，无红斑或肿胀的迹象；1，红斑或中足（脚踝）轻微肿胀；2，红斑和从脚踝延伸至中足的轻微肿胀；3，红斑和从踝关节到跖骨关节的中度肿胀；4，红斑和脚趾或手指到踝关节或腕关节严重红肿。

评分 AUC：实验结束后，采用 GraphPad Prism 8.4.3 软件，取每组动物的关节炎评分均值与各时间点进行分析，选择 XY analyses 的 Area under curve，计算得到每组动物的关节炎评分 AUC，AUC 越大，关节炎严重程度越大。AUC 实验结果见表 8 及图 3。

表 8 关节炎评分 AUC

分组		AUC
G1 模型对照组	Mean	63.25
	SEM	5.10
LNP023 20mg/kg bid	Mean	10.17
	SEM	6.56
16-2 20mg/kg bid	Mean	7.25

	SEM	4.00
14a-2 20mg/kg bid	Mean	3.00
	SEM	3.00

实验结论：根据评分结果，与模型组相比，本发明的化合物能明显改善模型动物关节炎病变程度，评分 AUC 显著低于 LNP023。

实验例 6：X-射线单晶衍射实验

制备方法：取 5mg 化合物 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸 (13a-2, $t_r=1.95\text{min}$) 置于一玻璃小瓶中，加入 0.6 ml 丙酮/水(2:1, v/v)混合溶剂，溶解后过滤至另外干净小瓶中，用封口膜密封并用注射器针头扎一小孔，室温静置挥发 3 天后得到棒状单晶样品。

采用 SAINT 程序对衍射数据进行积分还原后，采用 SADABS 程序对数据进行经验吸收校正；采用 SHELXT2014 通过直接法解析单晶结构，并采用最小二乘法对结构进行精修，氢原子精修过程采取各向同性计算处理获得，C-H 上氢原子通过计算加氢获得，并采取骑式模型对其精修处理。图 4 及下表 9 是实施例 13a-2 的 4-((3R, 4R)-1-(2,2-二氟乙基)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)哌啶-3-基)苯甲酸的一水合物的单晶数据。Flack 常数为 0.10 (9)，C11 和 C15 为 R 构型。

表 9 单晶衍射数据

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$D_x = 1.353 \text{ Mg m}^{-3}$
$M_r = 462.48$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Cell parameters from 6580 reflections
$a = 10.5507 (3) \text{ \AA}$	$\theta = 4.5\text{--}74.6^\circ$
$b = 11.7312 (4) \text{ \AA}$	$\mu = 0.89 \text{ mm}^{-1}$
$c = 18.3406 (5) \text{ \AA}$	$T = 170 \text{ K}$
$V = 2270.06 (12) \text{ \AA}^3$	Block, colourless
$Z = 4$	$0.12 \times 0.08 \times 0.05 \text{ mm}$
$F(000) = 976$	

实验例 7：X-射线单晶衍射实验

制备方法：于 3mL 的玻璃瓶中配制化合物 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸 (14a-2, $t_r=2.73\text{min}$) 高温 (约 60°C) 下的饱和溶液，溶剂为乙腈 (1mL)，趁热以 2 mL 注射器吸取上述的澄清溶液，以亲水 PTFE 针式滤器(13 mm*0.45 μm)过滤，将滤液转移至另一干净的 3mL 玻璃瓶中，随后将其转移至室温静置，一天后得到透明单晶。

采用 SAINT 程序对衍射数据进行积分还原后，采用 SADABS 程序对数据进行经验吸收校正；采用 SHELXT2014 通过直接法解析单晶结构，并采用最小二乘法对结构进行精修，氢原子精修过程采取各向同性计算处理获得，C-H 上氢原子通过计算加氢获得，并采取骑式模型对其精修处理。Flack 常数为: 0.09 (10)，C11 和 C17 的手性为 R 构型。图 5 及下表 10 是实施例 14a-2 的 4-((3R, 4R)-4-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)苯甲酸的乙腈溶剂合物的单晶结果。

表 10 单晶衍射数据

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_3\text{N}$	$D_x = 1.308 \text{ Mg m}^{-3}$
$M_r = 503.51$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Cell parameters from 9188 reflections
$a = 10.6123 (4) \text{ \AA}$	$\theta = 4.3\text{--}74.4^\circ$
$b = 12.0219 (4) \text{ \AA}$	$\mu = 0.87 \text{ mm}^{-1}$
$c = 20.0375 (6) \text{ \AA}$	$T = 100 \text{ K}$
$V = 2556.39 (15) \text{ \AA}^3$	Block, colourless
$Z = 4$	$0.15 \times 0.08 \times 0.05 \text{ mm}$
$F(000) = 1056$	

实验例 8: X-射线单晶衍射实验

制备方法: 配制化合物(3R, 4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 ($t_r=16.51\text{min}$) 高温 (约 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$) 下的饱和溶液, 溶剂为乙醇/水 (1:2,v/v), 体积 1 毫升。随后将其转移至室温静置, 一天后得到透明单晶。

采用 SAINT 程序对衍射数据进行积分还原后, 采用 SADABS 程序对数据进行经验吸收校正; 采用 SHELXT2014 通过直接法解析单晶结构, 并采用最小二乘法对结构进行精修, 氢原子精修过程采取各向同性计算处理获得, N 和 O 上氢原子通过残余电子密度获得, C-H 上氢原子通过计算加氢获得, 并采取骑式模型对其精修处理。Flack 常数为 0.08(7), C10 为 R 构型, C14 为 S 构型。图 6 及下表 11 是实施例 26 步骤 e) 拆分得到的中间体化合物(3R, 4S)-4-羟基-3-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 ($t_r=16.51\text{min}$) 的二水合物单晶结果。

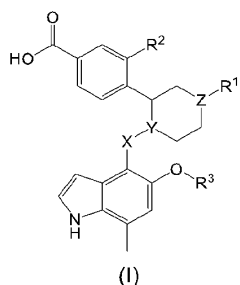
表 11 单晶衍射数据

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$	$D_x = 1.227 \text{ Mg m}^{-3}$
$M_r = 371.42$	Cu K α radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Cell parameters from 9881 reflections
$a = 6.4578 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 3.3\text{--}74.4^{\circ}$
$b = 11.7232 (3) \text{ \AA}$	$\mu = 0.78 \text{ mm}^{-1}$
$c = 26.5603 (6) \text{ \AA}$	$T = 100 \text{ K}$
$V = 2010.78 (9) \text{ \AA}^3$	Block, colourless
$Z = 4$	$0.12 \times 0.08 \times 0.05 \text{ mm}$
$F(000) = 800$	

前述对本发明的具体示例性实施方案的描述是为了说明和例证的目的。这些描述并非想将本发明限定为所公开的精确形式, 并且很显然, 根据上述教导, 可以进行很多改变和变化。对示例性实施例进行选择 and 描述的目的在于解释本发明的特定原理及其实际应用, 从而使得本领域的技术人员能够实现并利用本发明的各种不同的示例性实施方案以及各种不同的选择和改变。本发明的范围意在由权利要求书及其等同形式所限定。

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 所示的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐：



其中：

X 选自 CH_2 、NH、S、O 或 ；

Y 和 Z 各自独立地选自 CH 或 N；

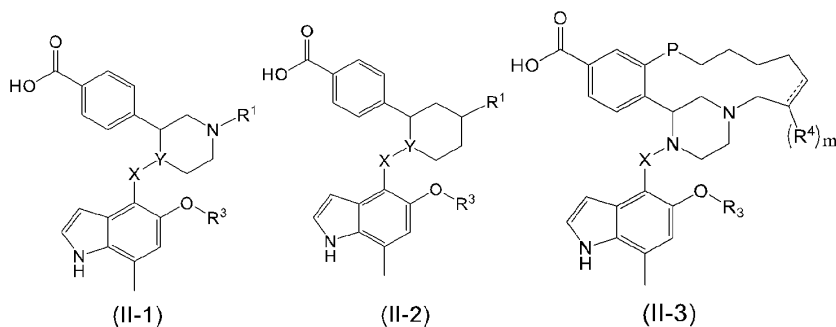
且 X 为 CH_2 时，Z 为 N；

R^1 选自 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基或 C3-C6 杂环基，所述 C1-C6 烷基或 C3-C6 环烷基任选地被卤素、氧代基、C1-C6 卤代烷基、C3-C6 环烷基、C3-C6 杂环基或 C3-C6 卤代环烷基取代；

R^2 为氢，或者 R^1 和 R^2 与它们连接的原子形成 C10-15 杂环基，所述杂环基任选地被卤素取代；

R^3 选自 C1-C6 烷基或 C3-C6 环烷基，所述 C1-C6 烷基任选地被氘或卤素取代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物如通式(II-1)、(II-2)或(II-3)所示：



其中：

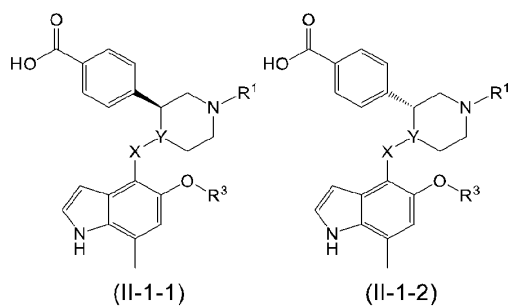
X、Y、 R^1 、 R^3 如权利要求 1 所定义；

P 选自 CH_2 、NH、S 或 O；

R^4 选自氢、卤素或 C1-C3 烷基；

m 为 0、1 或 2。

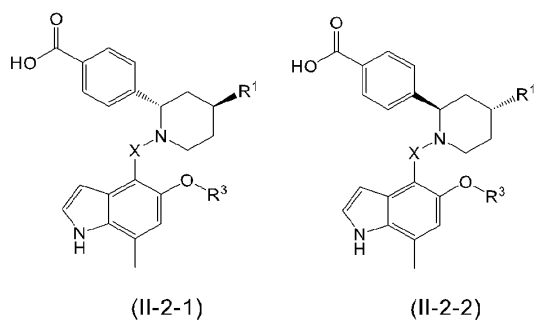
3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物如通式(II-1-1)或(II-1-2)所示：



其中:

X、Y、R¹、R³如权利要求1所定义。

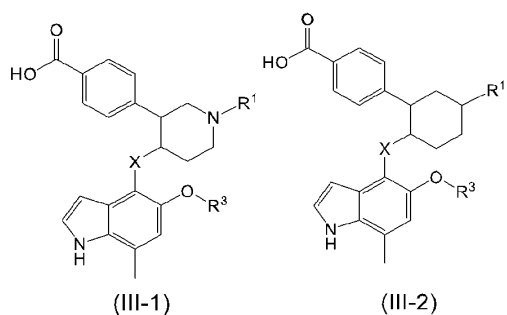
4. 根据权利要求1所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物如通式(II-2-1)或(II-2-2)所示:



其中:

X、Y、R¹、R³如权利要求1所定义。

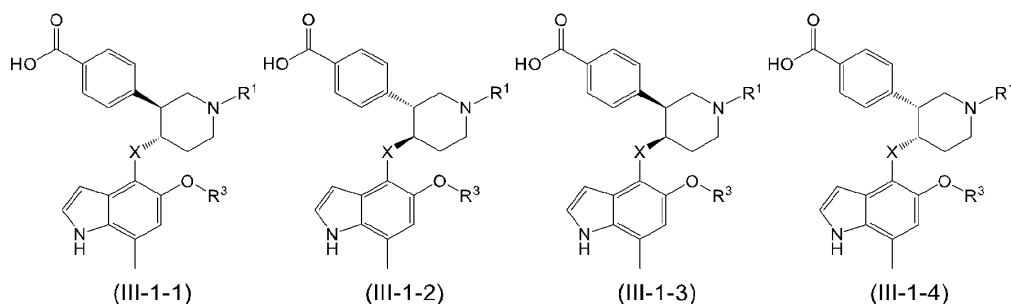
5. 根据权利要求1所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物如通式(III-1)或(III-2)所示:



其中:

X、R¹、R³如权利要求1所定义;

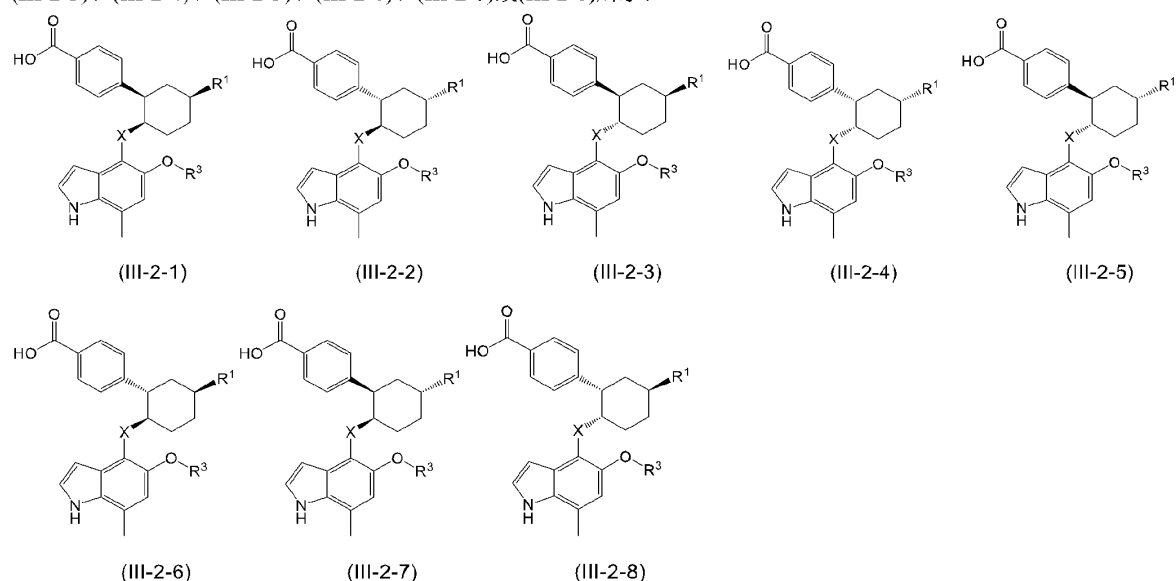
优选地,所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,如通式(III-1-1)、(III-1-2)、(III-1-3)或(III-1-4)所示:



其中:

X、R¹、R³如权利要求1所定义。

6. 根据权利要求1所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物如通式(III-2-1)、(III-2-2)、(III-2-3)、(III-2-4)、(III-2-5)、(III-2-6)、(III-2-7)或(III-2-8)所示:



其中:

X、R¹、R³如权利要求1所定义。

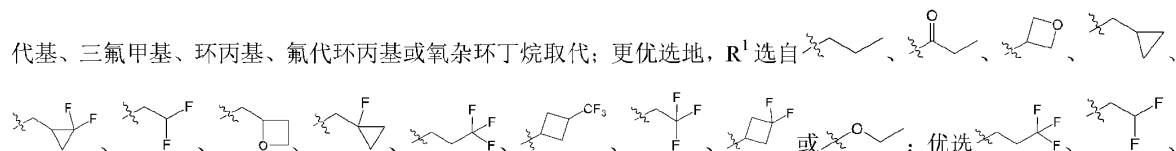
7. 根据权利要求1-6任一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, X选自CH₂、S或O; 优选S或O;

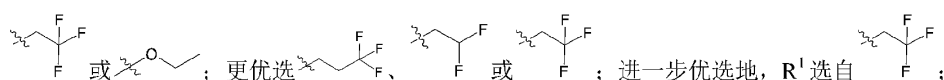
Y选自CH或N; 优选CH;

Z选自CH或N; 优选N;

R¹选自C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C3-C4环烷基或C3-C4杂环基, 所述C1-C3烷基或C3-C4环烷基任选地被氟、氯、溴、碘、氧代基、C1-C3卤代烷基、C3-C4环烷基、C3-C4杂环基或C3-C4卤代环烷基取代;

优选地, R¹选自甲基、乙基、丙基、乙氧基、环丁基或氧杂环丁烷, 所述乙基、丙基或环丁基任选地被氟、氧代基、三氟甲基、环丙基、氟代环丙基或氧杂环丁烷取代; 更优选地, R¹选自





R³ 选自 C1-C3 烷基或 C3-C4 环烷基, 所述 C1-C3 烷基任选地被氘、氟、氯、溴或碘取代; 优选地, R³ 选自甲基或环丙基, 所述甲基任选地被氘或氟取代; 更优选地, R³ 选自甲基、-CD₃、、-CF₃ 或 ; 进一步优选甲基;

P 选自 CH₂、NH、S 或 O; 优选 O;

R⁴ 选自氟、氯、溴或碘; 优选氟;

m 为 0、1 或 2; 优选 2。

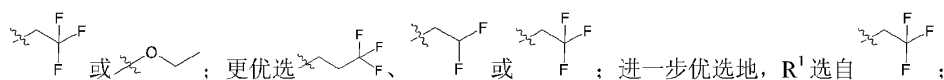
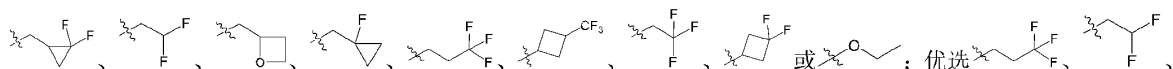
8. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, X 选自 NH、S、O 或 ;

Y 选自 CH 或 N; 优选 CH;

Z 选自 CH 或 N; 优选 N;

R¹ 选自 C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、C3-C4 环烷基或 C3-C4 杂环基, 所述 C1-C3 烷基或 C3-C4 环烷基任选地被氟、氯、溴、碘、氧代基、C1-C3 卤代烷基、C3-C4 环烷基、C3-C4 杂环基或 C3-C4 卤代环烷基取代;

优选地, R¹ 选自甲基、乙基、丙基、乙氧基、环丁基或氧杂环丁烷, 所述乙基、丙基或环丁基任选地被氟、氧代基、三氟甲基、环丙基、氟代环丙基或氧杂环丁烷取代; 更优选地, R¹ 选自 、、、、



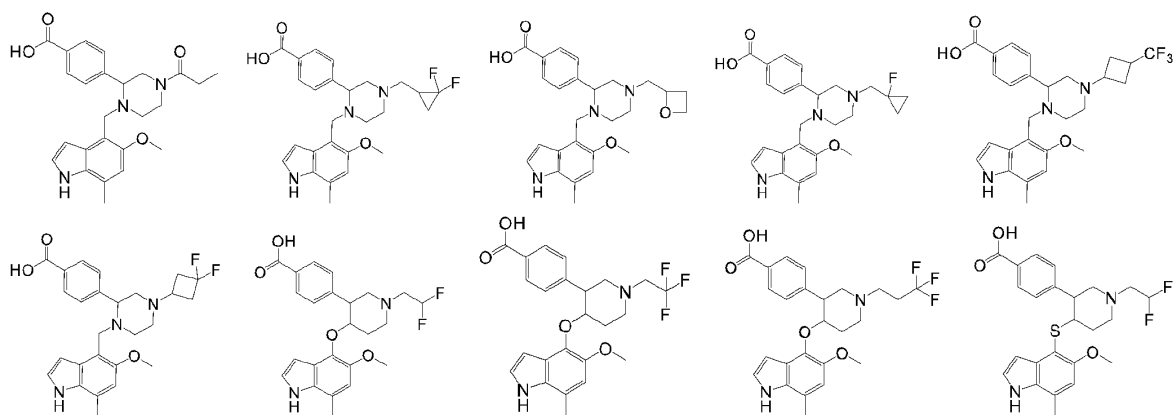
R³ 选自 C1-C3 烷基或 C3-C4 环烷基, 所述 C1-C3 烷基任选地被氘、氟、氯、溴或碘取代; 优选地, R³ 选自甲基或环丙基, 所述甲基任选地被氘或氟取代; 更优选地, R³ 选自甲基、-CD₃、、-CF₃ 或 ; 进一步优选甲基;

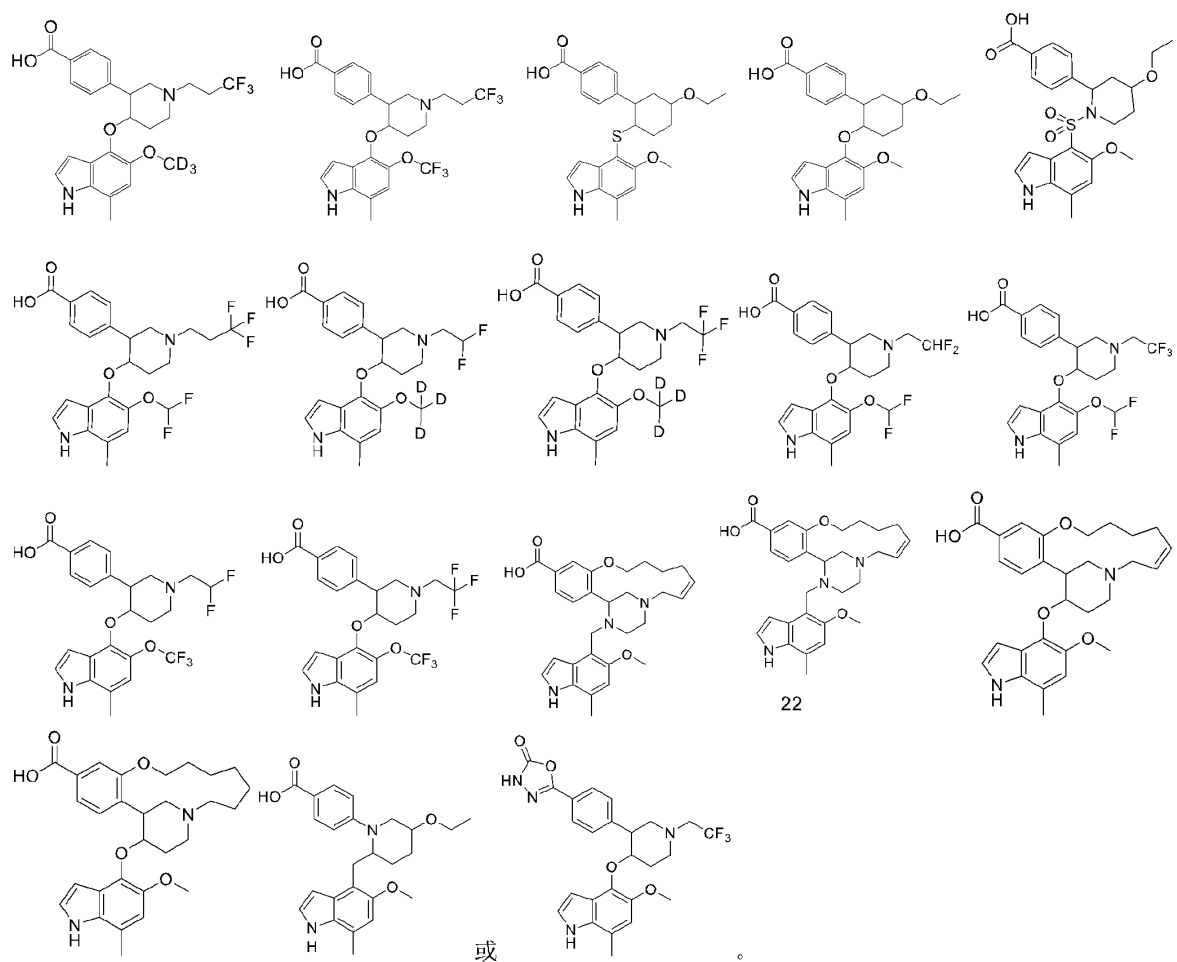
P 选自 CH₂、NH、S 或 O; 优选 O;

R⁴ 选自氟、氯、溴或碘; 优选氟;

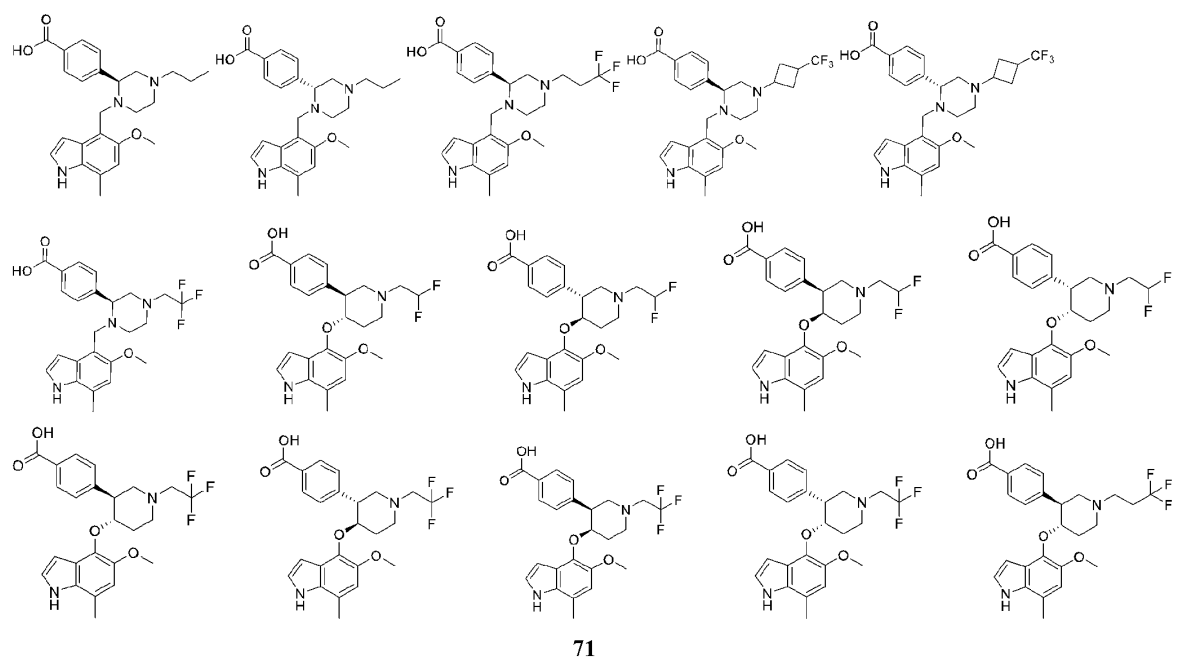
m 为 0、1 或 2; 优选 2。

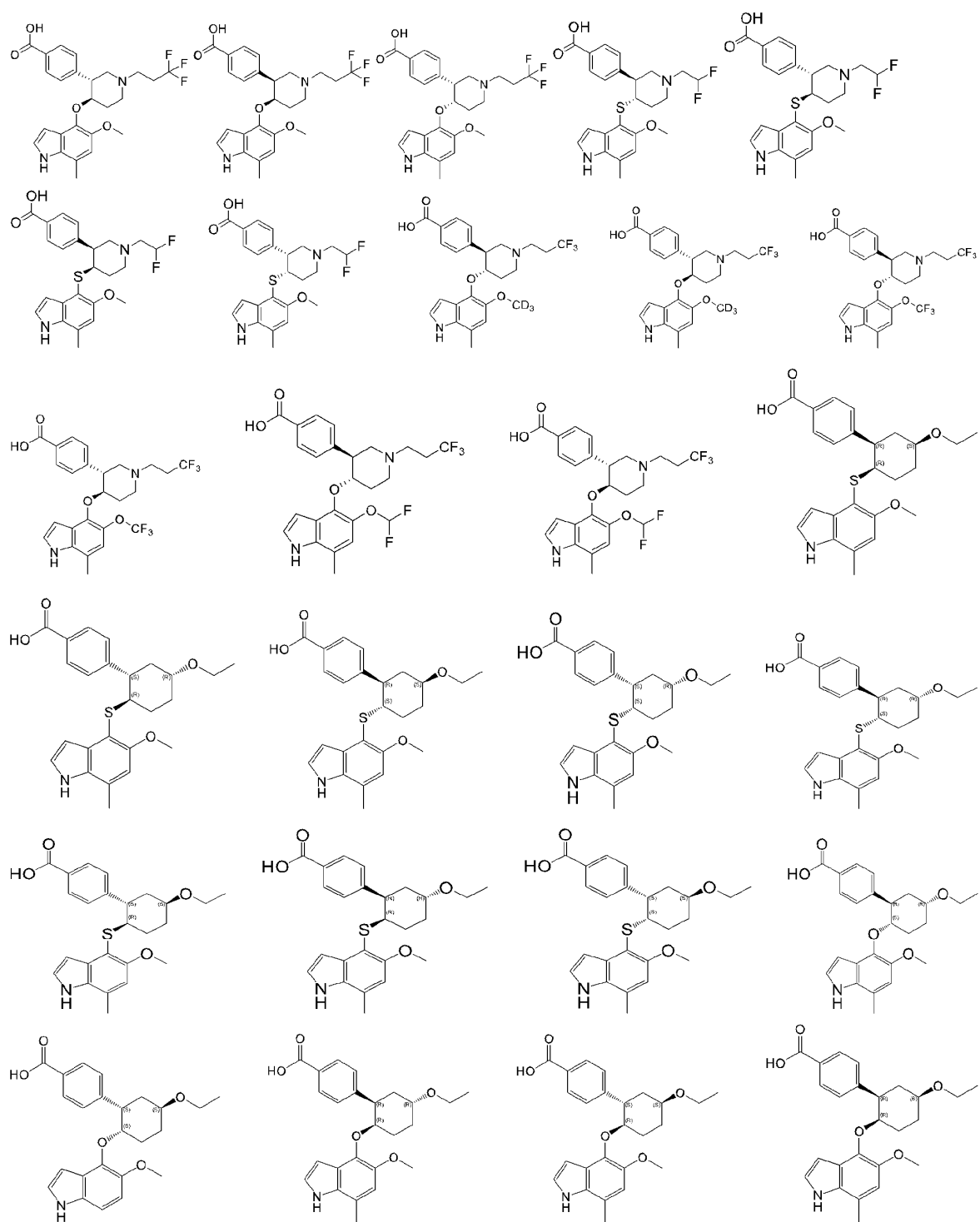
9. 以下化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有如下结构:

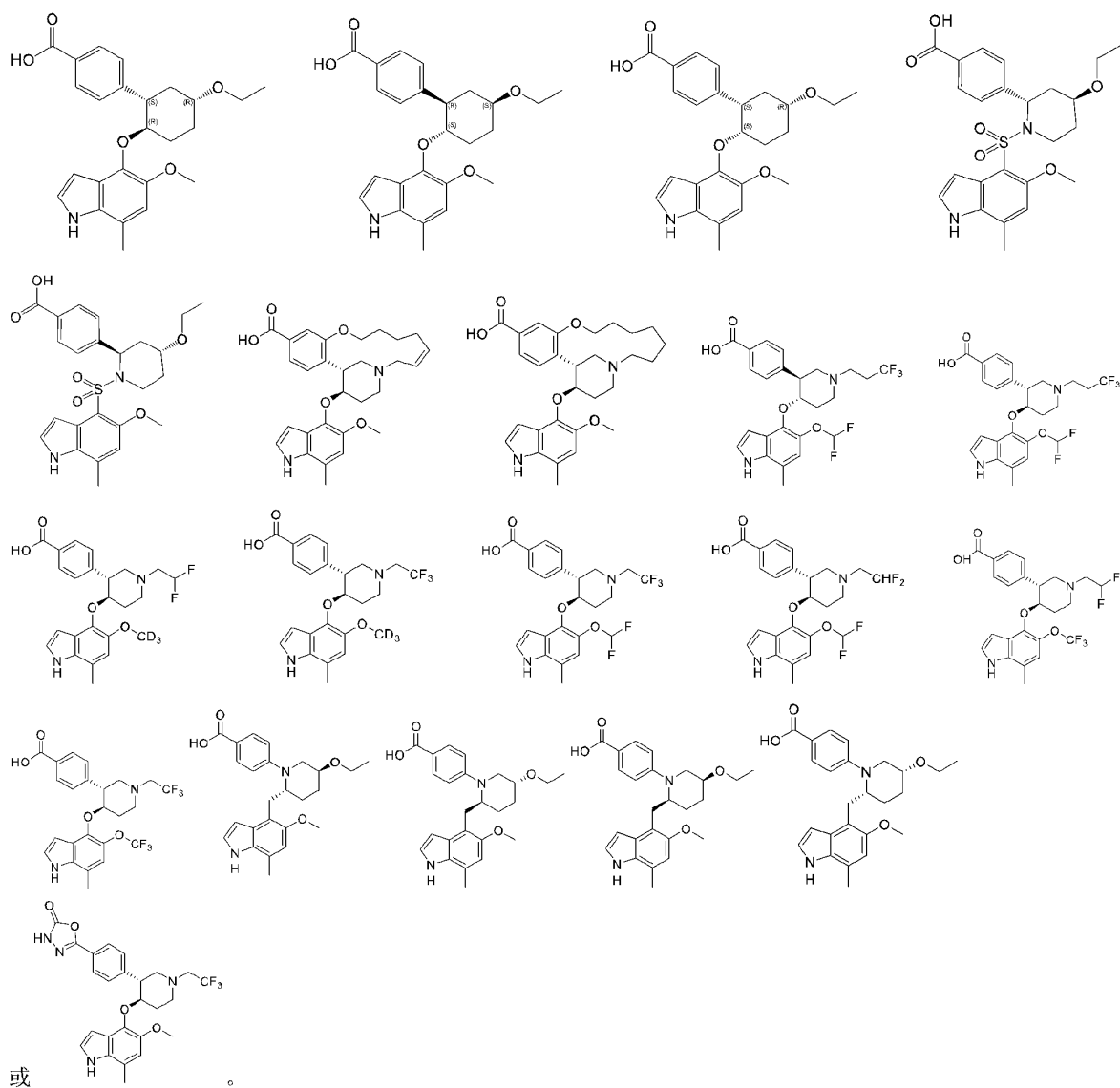




10. 以下化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有如下结构：







11. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1~10 任一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体。

12. 根据权利要求 1~10 任一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐以及权利要求 11 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗补体因子 B 介导的疾病或疾病状态的药物中的用途。

13. 根据权利要求 12 所述的用途，其中，所述补体因子 B 介导的疾病或疾病状态选自眼科疾病、自身免疫性疾病、肾脏系统相关的疾病、呼吸系统疾病、心血管疾病中的一种或多种；优选为关节炎。