

一种多取代的大环化合物及其制备方法与应用

技术领域

本发明属于化学药物技术领域，提供了一种多取代的大环化合物及其制备方法与应用，作为选择性因子 XIa (Factor XIa, 简称 FXIa) 的抑制剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物以及使用该化合物治疗血栓栓塞等疾病的药物中的用途。

背景技术

全球每年脑血管、脑梗塞、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化等心脑血管疾病夺走近 1200 万人的生命，接近世界总死亡人数的 1/4，成为人类健康的头号大敌。中国每年死于心血管疾病的人数达到 260 万人以上，存活的患者 75% 致残，其中 40% 以上重残。由心脑血管疾病和糖尿病及其并发症引起的血栓问题，成为当今要解决的刻不容缓的问题。

人体血液凝固过程由内源性途径 (intrinsic pathway)、外源性途径 (extrinsic pathway) 和共同通路组成 (Annu.Rev.Med.2011.62:41-57)，是通过多种酶原被顺序激活而过程不断得到加强和放大的一种连锁反应。凝血级联反应由内源性途径 (又称接触激活途径) 及外源性途径 (又称组织因子途径) 启动生成 FXa，再经共同途径生成凝血酶 (FIIa)，最终形成纤维蛋白。

内源性途径是指由 XII 因子被激活形成 XIa-VIIIa-Ca²⁺-P L 复合物、并激活 X 因子的过程，外源性凝血途径则是从组织因子 (TF) 释放到 TF-VIIa-Ca²⁺ 复合物形成并激活因子 X 的过程。共同通路是指因子 Xa 形成后，两条途径合二为一，激活凝血酶原并最终生成纤维蛋白的过程，其中 FXI 是维持内源性途径所必需的，而且在凝血级联反应放大过程中发挥关键作用。在凝血级联反应中，凝血酶可反馈激活 FXI，活化的 FXI (FXIa) 又促使凝血酶的大量产生，从而使凝血级联反应放大。因此，FXI 的拮抗剂被广泛开发，用于各种血栓的治疗。

传统的抗凝药物，如华法林、肝素、低分子量肝素 (LMWH)，以及近年上市的新药，如 FXa 抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班等) 和凝血酶抑制剂 (达比加群酯、水蛭素等)，对减少血栓形成均具有较好效果，以其显著有效性占据广大心脑血管市场，然而其副作用也越来越显著，其中“出血风险 (bleeding risk)”是首当其冲最为严峻的问题之一 (N Engl J Med 1991; 325:153-8, Blood.2003; 101:4783-4788)。

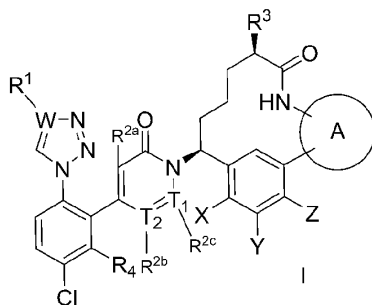
研究发现，在血栓模型中，抑制 FXIa 因子可以有效抑制血栓的形成，但在更为严重的血栓情况下，FXIa 的作用微乎其微 (Blood.2010; 116(19):3981-3989)。临床统计显示，提高 FXIa 的量会增加 VTE 的患病率 (Blood 2009; 114:2878-2883)，而 FXIa 严重不足者其患有 DVT 的风险性减少 (Thromb Haemost 2011; 105:269-273)。

FXIa 作为目前抑制血栓的新兴靶点，公开具有 FXIa 抑制活性的化合物的专利申请有 WO9630396、WO9941276、WO2013093484、WO2004002405、WO2013056060、WO2017005725、WO2017/023992、WO2018041122 等。

发明内容

本发明提供了一系列的大环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。

具体而言，第一方面，本申请提供一种通式 (I) 所示的化合物，或其或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐：

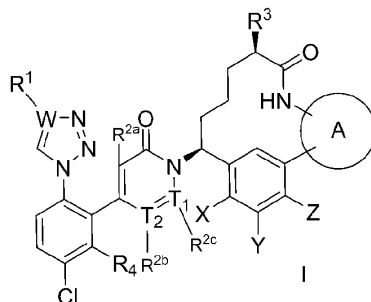


第二方面，本发明还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的上述任一项所述的化合物或其药物可接受的盐和药物可接受的载体。

第三方面，本发明还提供一种治疗有效量的上述所述的化合物或其药物可接受的盐的医药用途，具体地，在制备用于治疗病况的药物中的用途作为，选择性因子 XIa (Factor XIa, 简称 FXIa) 的抑制剂，治疗血栓栓塞等疾病的药物中的用途。

具体地，本发明通过以下技术方案来实现：

一种通式 (I) 所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，



其中, X 选自氢、卤素、氰基, Y 选自氢、卤素、氰基, Z 选自氢、卤素、氰基, 且 X、Y 和 Z 至少两个不为氢; W 选自 C 或者 N, 当 W=N 时, R' 不存在;

T_1 和 T_2 选自 C 或者 N , 当 T_1 选自 N 时, R^{2c} 不存在, 当 T_2 选自 N 时, R^{2b} 不存在, 且 T_1 和 T_2 不能同时为 N ;

A 环选自取代或未取代的苯环、吡啶环，其中，取代基选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基；

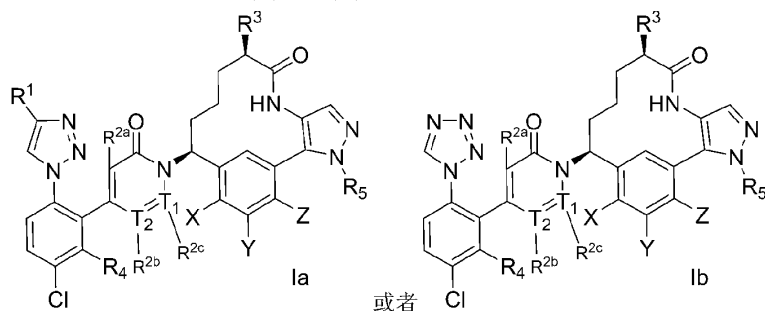
R¹选自卤素、卤代烷基、氰基；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 独立地选自氢、卤素、烷氧基；

R³选自烷基、卤代烷基、烷氧基、-(CH₂)_n-环烷基、-(CH₂)_n-杂环烷基, n=0 或 1;

R⁴选自氢、卤素。

作为本发明的一种优选技术方案，选自式(Ia)或式(Ib)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐；



其中, X 选自氢、卤素、氰基, Y 选自氢、卤素、氰基, Z 选自氢、卤素、氰基, 且 X、Y 和 Z 至少两个不为氢; T₁ 和 T₂ 选自 C 或者 N, 当 T₁ 选自 N 时, R^{2c} 不存在, 当 T₂ 选自 N 时, R^{2b} 不存在, 且 T₁ 和 T₂ 不能同时为 N;

R¹选自卤素、卤代烷基、氰基；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 独立地选自氢、卤素、烷氧基；

R³选自烷基、卤代烷基、烷氧基、-(CH₂)_n-环烷基、-(CH₂)_n-杂环烷基, n=0 或 1;

R⁴选自氢或者卤素；

R⁵选自烷基、卤代烷基。

作为本发明的一种优选技术方案,所述烷基选自C₁₋₆的烷基,所述C₁₋₆的烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1, 2-二甲基丁基、1-乙基丁基。

作为本发明的一种优选技术方案,所述烷氧基选自C₁₋₆烷氧基,所述C₁₋₆烷氧基选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、仲戊氧基、1-乙基丙氧基、2-甲基丁氧基、叔戊氧基、1,2-二甲基丙氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、仲己氧基、叔己氧基、新己氧基、2-甲基戊氧基、1,2-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基。

作为本发明的一种优选技术方案，所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

作为本发明的一种优选技术方案,所述卤代烷基是指烷基上的一个以上的氢被卤素所取代,所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

作为本发明的一种优选技术方案,所述环烷基选自 C₃₋₆ 的环烷基,所述 C₃₋₆ 的环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基;所述杂环烷基是指环烷基一个或者多个的碳原子被杂原子取代,所述杂原子选自氮、氧、硫,杂原子为一个或者多个。

作为本发明的一种优选技术方案,

所述 W 选自 C 或者 N, 当 W=N 时, R^1 不存在;

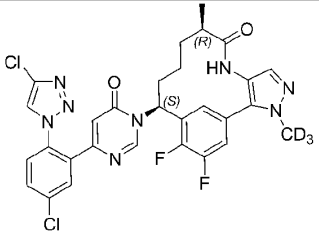
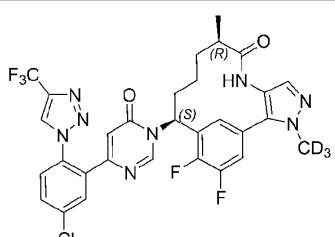
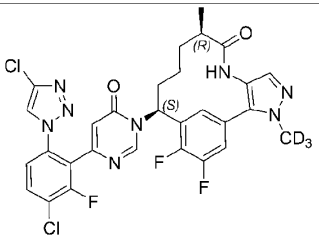
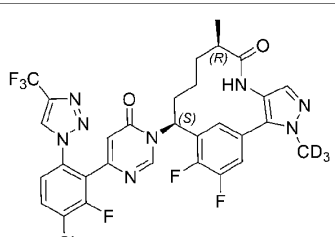
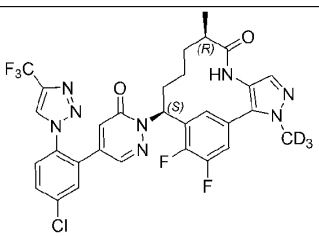
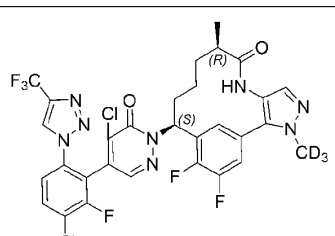
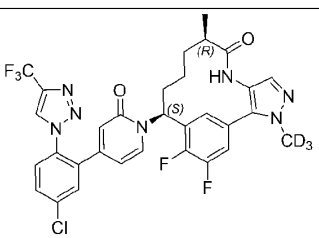
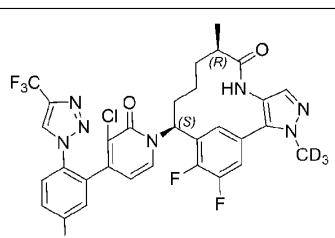
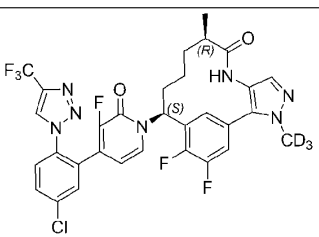
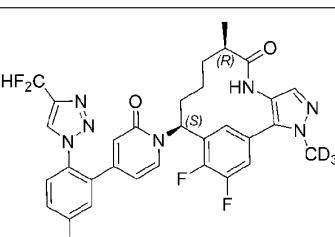
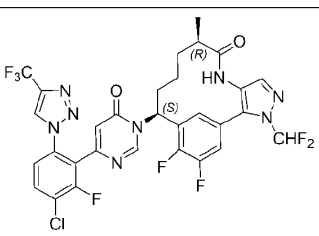
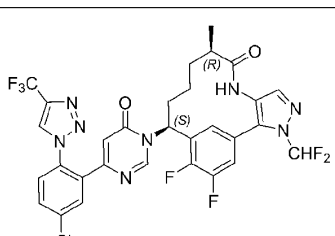
X 选自氢、氟, Y 选自氢、氟, Z 选自氢、氟, 且 X、Y 和 Z 至少两个不为氢;

T_1 和 T_2 选自 C 或者 N , 当 T_1 选自 N 时, R^{2c} 不存在, 当 T_2 选自 N 时, R^{2b} 不存在, 且 T_1 和 T_2 不能同时为 N ;

R¹ 选自氯、三氟甲基、二氟亚甲基；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c} 独立地选自氢、甲氧基、氟、氯；R³ 选自甲基；R⁴ 选自氢、氟；R⁵ 选自甲基、二氟亚甲基。

作为本发明的一种优选技术方案，所述化合物的一个或多个氢原子上被同位素氘(²H)取代。

作为本发明的一种优选技术方案，所述的化合物选自：

编号	化合物结构	编号	化合物结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23			

作为本发明的一种优选技术方案，提供了所述化合物的可药用的盐，所述化合物的可药用的盐是指化合物，或其异构体、或其消旋体与药学上可接受的酸或碱制备。

作为本发明的一种优选技术方案，提供了一种药物组合物，包含治疗有效量的前述化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐和药物可接受的载体。

作为本发明的一种优选技术方案，提供了所述化合物、或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐的医药用途，具体地，在制备用于制备治疗 FXIa 相关疾病的药物用途，优选血栓相关疾病的药物用途。

为清楚起见，本文定义了在本发明的描述中所使用的通用术语。

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现的商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与药学上可接受的酸或碱制备。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

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

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体，以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本发明化合物分子的原子是同位素，通过同位素衍生化通常可以延长半衰期、降低清除率、代谢稳定和提高体内活性等效果。并且，包括一个实施方案，其中至少一个原子被具有相同原子数(质子数)和不同质量数(质子和中子和)的原子取代。本发明化合物中包括的同位素的实例包括氢原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子、氯原子，其分别包括 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。特别的是，随其衰退而发射辐射的放射性同位素例如 ^3H 或 ^{14}C 可用于药物制剂或者体内化合物的局部解剖学检验。稳定的同位素既不随其量衰减或变化，也不具有放射性，因此其可以安全使用。当构成本发明化合物分子的原子是同位素时，通过用包含相应同位素的试剂替代合成中所用的试剂，可以根据通用方法转化同位素。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚(^3H)，碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

进一步地，本发明的化合物一个或多个氢原子上被同位素氚(^3H)取代，本发明化合物氚代后，具有延长半衰期、降低清除率、代谢稳定和提高体内活性等效果。

所述同位素衍生物的制备方法通常包括：相转移催化方法。例如，优选的氚化方法采用相转移催化剂(例如，四烷基铵盐， NBu_4HSO_4)。使用相转移催化剂交换二苯基甲烷化合物的亚甲基质子，导致比在酸(例如，甲磺酸)存在下用氚化硅烷(例如三乙基氚化甲硅烷)或用路易斯酸如三氯化铝采用氚化硼酸钠还原而引入较高的氚。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂载体或介质，代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言，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。对于本发明中的口服剂型，组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

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

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

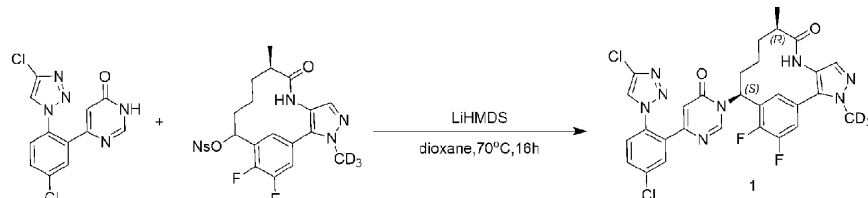
具体实施方式

下面结合实施例对本申请作进一步详细的描述，但本申请的实施方式不限于此。

实施例 1

合成 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6*H*)-基)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (1)

具体合成路线如下：



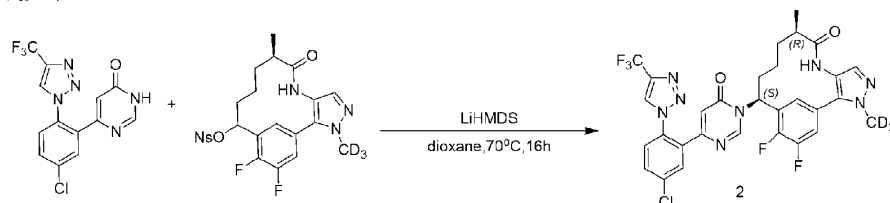
将 6-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-(3*H*)-酮 (53.0 毫克, 0.173 毫摩尔) 溶于干燥无水的 1,4-二氧六环 (6 毫升) 中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂 (1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.173 毫升, 0.173 毫摩尔), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 (7*R*)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-8-氧代-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯 (90.3 毫克, 0.173 毫摩尔) 于 70 摄氏度下反应 16 小时。

监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (25 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升) 分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 17.9 毫克白色固体 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6*H*)-基)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (收率: 16.5%)。LC-MS: RT = 2.00 min, [M+H]⁺ = 627.99。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 2

合成 (3*R*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6*H*)-基)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (2)

具体合成路线如下：



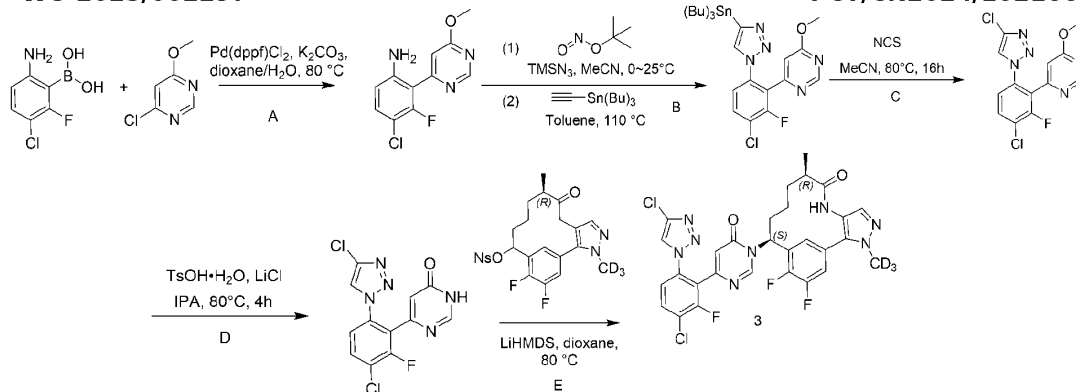
将 6-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-(3*H*)-酮 (80.0 毫克, 0.234 毫摩尔) 溶于干燥无水的 1,4-二氧六环 (8 毫升) 中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂 (1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.234 毫升, 0.234 毫摩尔), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 (7*R*)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-8-氧代-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯 (122 毫克, 0.234 毫摩尔) 于 70 摄氏度下反应 16 小时。

监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (25 毫升) 和乙酸乙酯 (50 毫升) 分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 33.2 毫克白色固体 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6*H*)-基)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (收率: 21.4%)。LC-MS: RT = 1.98 min, [M+H]⁺ = 662.08。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 3

合成 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-氧代嘧啶-1(6*H*)-基)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (3)

具体合成路线如下：



步骤 A: 合成 4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

将(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)硼酸(1.60克, 8.47毫摩尔)、4-氯-6-甲氧基嘧啶(1.80克, 12.70毫摩尔)和碳酸钾(2.30克, 16.91毫摩尔)溶于1,4-二氧六环(40毫升)和水(8毫升)中, 然后加入钯催化剂(619毫克, 0.850毫摩尔), 氮气保护后于80摄氏度下搅拌反应1小时。反应完全, 将反应液加水、乙酸乙酯分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/2)得到1.20克白色固体4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(收率: 56.1%)。LCMS: RT = 2.29 min, $[M+H]^+ = 254.08$ 。

步骤 B: 合成 4-(3-氯-6-(4-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

将4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(1.20克, 4.74毫摩尔)溶解于乙腈(50毫升)中, 零摄氏度下加入亚硝酸叔丁酯(1.5毫升), 慢慢滴入叠氮基三甲基硅烷(1.5毫升), 室温下搅拌反应1小时。

待TLC监测反应完全, 用水、乙酸乙酯分液, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。溶解于甲苯(50毫升)中, 加入三丁基锡基乙炔(1.5毫升), 反应液于110摄氏度下搅拌6小时。

待TLC监测反应完全, 减压浓缩, 所得粗品使用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/6)得到1.50克淡黄色固体4-(3-氯-6-(4-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(收率: 54.1%)。LCMS: RT = 2.23 min。

步骤 C: 合成 4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

将4-(3-氯-6-(4-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(1.50克, 2.52毫摩尔)溶解于乙腈(15毫升)中, 加入N-氯代丁二酰亚胺(490毫克, 3.66毫摩尔), 反应液于90摄氏度下搅拌16小时。

待TLC监测反应完全, 将反应液用水、乙酸乙酯分液, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩, 所得粗品使用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/5)得到800毫克淡黄色固体4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(收率: 93.1%)。LCMS: RT = 2.08 min, $[M+H]^+ = 340.10$ 。

步骤 D: 合成 4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-2(1H)-酮

将4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(800毫克, 2.35毫摩尔)溶于异丙醇(15毫升)中, 然后加入氯化锂(1.44克, 33.5毫摩尔)和对甲苯磺酸·一水合物(2.73克, 14.3毫摩尔), 反应液于80摄氏度下搅拌4小时。TLC监测反应完全, 向反应液中加入水、乙酸乙酯分液, 所得有机相用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩, 所得残留物经打浆(乙酸乙酯/正己烷=1/10)得730毫克白色固体4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-2(1H)-酮(收率: 95.1%)。LCMS: RT = 1.93 min, $[M+H]^+ = 326.01$ 。

步骤 E: 合成 (3S, 7R)-3-(4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)-2', 2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮

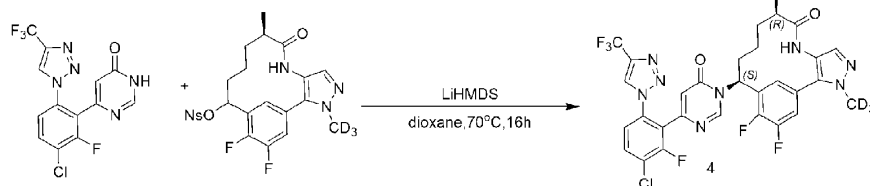
将4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-2(1H)-酮(100毫克, 0.310毫摩尔)溶于干燥的1, 4-二氧六环(10毫升)中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂(1摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.330毫升), 所得反应液在室温下搅拌30分钟。然后加入(7R)-2', 2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-8-氧代-1'H-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-3-基 4-硝基苯磺酸酯(100毫克, 0.190毫摩尔), 反应液于80摄氏度下搅拌24小时。

TLC监测显示反应完全后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(25毫升)和乙酸乙酯(30毫升)并分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤后, 再用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 10/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到47.0毫克白色固体(3S, 7R)-3-(4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)-2', 2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮(收率: 39.0%)。LC-MS: RT = 1.93 min, $[M+H]^+ = 646.01$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.69-5.60 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.13-0.97 (m, 4H)。

实施例 4

合成(3S, 7R)-3-(4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)-2', 2'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮(4)

具体合成路线如下:



将 6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)咪唑-4-(3*H*)-酮 (80.0 毫克, 0.222 毫摩尔) 溶于干燥无水的 1,4-二氧六环 (8 毫升) 中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂 (1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.222 毫升, 0.222 毫摩尔), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 (7*R*)-2^{4,2⁵}-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-8-氧代-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯 (116 毫克, 0.222 毫摩尔) 于 70 摄氏度下反应 16 小时。

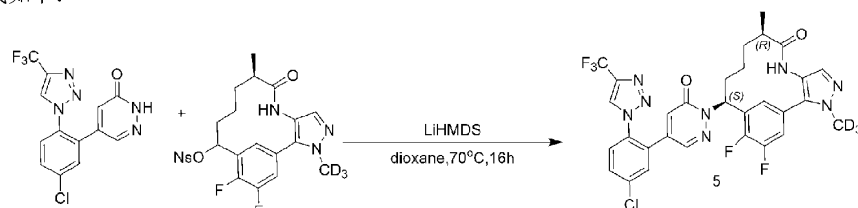
监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (25 毫升) 和乙酸乙酯 (50 毫升) 分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 27.3 毫克白色固体 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代咪唑-1(6*H*)-基)-2^{4,2⁵}-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (收率: 18.1%)。LC-MS: RT = 1.97 min, [M+H]⁺ = 680.03。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.7, 7.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.54 – 1.37 (m, 2H), 1.11 – 1.04 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 5

合成 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代咪唑-1(6*H*)-基)-2^{4,2⁵}-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (5)

具体合成路线如下:



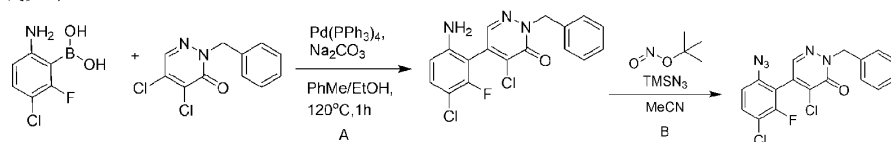
将 5-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)咪唑-3(2*H*)-酮 (80.0 毫克, 0.234 毫摩尔) 溶于干燥无水的 1,4-二氧六环 (8 毫升) 中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂 (1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.234 毫升, 0.234 毫摩尔), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 (7*R*)-2^{4,2⁵}-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-8-氧代-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯 (122 毫克, 0.234 毫摩尔) 于 70 摄氏度下反应 16 小时。

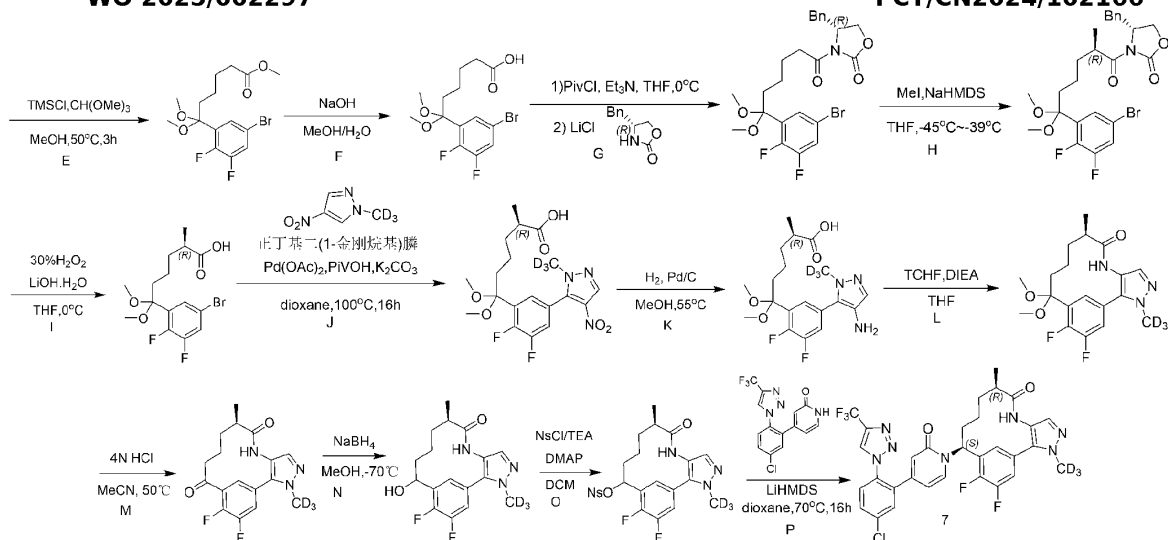
监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (25 毫升) 和乙酸乙酯 (50 毫升) 分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 25.9 毫克白色固体 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代咪唑-1(6*H*)-基)-2^{4,2⁵}-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (收率: 16.7%)。LC-MS: RT = 1.98 min, [M+H]⁺ = 662.07。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.81 (ddd, *J* = 11.2, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 12.4, 3.3 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.43 – 1.32 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.99-0.91 (m, 1H)。

实施例 6

合成 (3*S*, 7*R*)-3-(5-氯-4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代咪唑-1(6*H*)-基)-2^{4,2⁵}-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (6)

具体合成路线如下:



**步骤 A: 合成 5-溴-2,3-二氟苯甲酸**

将 2,3-二氟苯甲酸 (50.0 克, 0.316 摩尔)、N-溴代丁二酰亚胺 (61.9 克, 0.348 摩尔) 溶于浓硫酸 (150 毫升) 中, 然后 60 摄氏度下搅拌反应 4 小时。反应完全, 反应液冰浴冷却后慢慢倒入冰水 (2 升) 中, 析出白色固体, 过滤, 滤饼用水洗涤 3 次, 减压烘干得到 66.4 克白色固体 5-溴-2,3-二氟苯甲酸(收率: 89.4%)。

步骤 B: 合成 5-溴-2,3-二氟苯甲酸甲酯

将 5-溴-2,3-二氟苯甲酸 (22.0 克, 93.2 毫摩尔) 溶于甲醇 (220 毫升) 中, 加入浓硫酸 (10.1 毫升) 70 摄氏度下搅拌反应 5 小时。反应完全, 将反应液慢慢倒入冰水中, 析出白色固体, 过滤, 滤饼用水洗涤, 减压干燥得 23 克微黄色固体 5-溴-2,3-二氟苯甲酸甲酯(收率: 98.7%)。

步骤 C: 合成 2-(5-溴-2,3-二氟苯甲酰基) 环戊-1-酮

室温下, 将环戊酮(47.2 克, 0.562 摩尔)、5-溴-2,3-二氟苯甲酸甲酯(117 克, 0.468 摩尔)溶于四氢呋喃 (800 毫升) 中, 零下 42 摄氏度下慢慢滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 摩尔/升, 618 毫升), 控制内温不超过零下 35 摄氏度。氮气保护下于该温度下反应 2 小时。TLC 监测显示反应结束, 加 2N 稀盐酸溶液 (200 毫升) 淬灭, 混合液先旋去大部分四氢呋喃再用乙酸乙酯(500 毫升)分液。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/9)得到 110 克淡黄色油状液体 2-(5-溴-2,3-二氟苯甲酰基) 环戊-1-酮(收率: 77.8%)。

步骤 D: 合成 6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6-氧代己酸

室温下, 将 2-(5-溴-2,3-二氟苯甲酰基) 环戊-1-酮(62.0 克, 0.205 摩尔)加入到 900 毫升乙腈和水 (3:2) 的混合液中, 氮气保护下于 65 摄氏度反应 16 小时。反应冷却至室温后向反应液中加入 500 毫升乙酸乙酯分液, 有机相再用水洗涤 3 次, 干燥, 减压浓缩得残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=2/11)得到 14.5 克白色固体 6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6-氧代己酸(收率: 22.1%)。LCMS: RT = 1.97 min, [M-H]⁻ = 318.95。

步骤 E: 合成 6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基己酸甲酯

室温下, 将 6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6-氧代己酸 (14.5 克, 45.3 毫摩尔) 加入到甲醇(150 毫升)中, 依次加入原甲酸三甲酯 (21.6 克, 204 毫摩尔)、三甲基氯硅烷 (9.45 克, 86.9 毫摩尔), 氮气保护下 50 摄氏度下反应 3 小时。

反应结束, 反应液冷却至室温后加饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 混合液用二氯甲烷(70 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和氯化钠水溶液(70 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品 16.4 克白色固体 6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基己酸甲酯(收率: 95.3%)。LCMS: RT = 2.23 min, [M+H]⁺-CH₃O⁻ = 348.95。

步骤 F: 6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基己酸

零摄氏度下, 将 30 毫升 4.5 摩尔的氢氧化钠溶液慢慢加入到 6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基己酸甲酯(16.4 克, 43.1 毫摩尔)的甲醇 (150 毫升) 溶液中, 室温下反应 2 小时。

反应结束, 反应液饱和氯化铵溶液中和, 混合液用乙酸乙酯(70 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和氯化钠水溶液(70 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品经(正己烷:乙酸乙酯=5:1)打浆得 13.0 克白色固体 6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基己酸(收率: 82.8%)。LCMS: RT = 2.07min, [M+H]⁺-CH₃O⁻ = 334.94。

步骤 G: (R)-4-苄基-3-(6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基己酰基) 恶唑烷-2-酮

将 6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基己酸 (13.0 克, 35.6 毫摩尔)、三乙胺 (12.4 毫升, 89.0 毫摩尔) 溶于无水四氢呋喃 (250 毫升) 中, 零摄氏度下, 加入三甲基乙氧基锂(5.19 毫升, 42.7 毫摩尔), 搅拌反应 0.5 小时。加入氯化锂 (1.79 克, 42.7 毫摩尔) 继续搅拌 15 分钟, 再分批加入 (R)-4-苄基恶唑烷-2-酮 (7.57 克, 42.7 毫摩尔) 后于室温反应 4 小时。监测反应完全, 加水淬灭, 旋去大部分四氢呋喃, 用乙酸乙酯(40 毫升×2 次)萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(80 毫升×3 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷:乙酸乙

酯=3:1)得到 16.6 克淡黄色油状物(R)-4-苄基-3-((R)-6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酰基)恶唑烷-2-酮(收率:88.8%)。LCMS: RT = 2.29 min, $[M+H]^+-CH_3O^-$ = 493.97。

步骤 H: 合成(R)-4-苄基-3-((R)-6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酰基)恶唑烷-2-酮

零下 45 摄氏度下, 将碘甲烷(4.34 毫升, 69.6 毫摩尔)加入到(R)-4-苄基-3-((R)-6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酰基)恶唑烷-2-酮(16.6 克, 31.6 毫摩尔)的四氢呋喃(200 毫升)中, 搅拌 10 分钟后, 缓慢加入二(三甲基硅基)氨基钠的四氢呋喃溶液(2 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 20.6 毫升), 保持内温不超过零下 39 摄氏度, 氮气保护于零下 45 摄氏度下反应 2 小时。

监测反应结束, 反应液用饱和氯化铵溶液(50 毫升)淬灭, 旋去大部分四氢呋喃, 再用乙酸乙酯(40 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 17.0 克淡黄色油状物(R)-4-苄基-3-((R)-6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酰基)恶唑烷-2-酮粗品直接用于下一步。LCMS: RT = 2.30 min, $[M+H]^+-CH_3O^-$ = 508.17。

步骤 I: 合成(R)-6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸

将(R)-4-苄基-3-((R)-6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酰基)恶唑烷-2-酮粗品(17.0 克, 31.5 毫摩尔)溶于四氢呋喃(150 毫升)中, 零摄氏度下加入过氧化氢水溶液(W=30%, 6.4 毫升, 63.1 毫摩尔)并搅拌 30 分钟, 最后加入氢氧化锂(2.65 克, 63.1 毫摩尔), 室温下反应 2.0 小时。

监测反应结束, 零摄氏度下加入亚硫酸钠水溶液(50 毫升, 126 毫摩尔)淬灭反应, 混合液先旋去大部分四氢呋喃再用柠檬酸水溶液中和调 pH 至 5 左右, 乙酸乙酯(30 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 最后硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯=3: 1)得到 5.70 克淡黄色油状物(R)-6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸(两步收率: 47.5%)。LCMS: RT = 2.11 min, $[M+H]^+-CH_3O^-$ = 348.96。

步骤 J: 合成(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-氘代甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸

将(R)-6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸(5.70 克, 15.0 毫摩尔)、1-氘代甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.95 克, 15.0 毫摩尔)、碳酸钾(5.17 克, 37.5 毫摩尔)、三甲基乙胺(306 毫克, 3.00 毫摩尔)溶于无水 1,4-二氧六环(60 毫升)中, 再加入正丁基二(1-金刚烷基)膦(537 毫克, 1.50 毫摩尔)和醋酸钨(336 毫克, 1.50 毫摩尔), 氮气置换后于 100°C 下反应 16 小时。监测反应结束, 反应液冷却后加水并用稀盐酸中和调 pH 至 6 左右, 乙酸乙酯(40 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液(50 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯=2: 1)得到 3.57 克淡黄色泡沫固体(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-氘代甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸(收率: 55.3%)。LCMS: RT = 1.99 min, $[M-H]^-$ = 429.08。

步骤 K: 合成(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-氘代甲基-4-胺基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸

室温下, 将(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-氘代甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸(3.57 克, 8.31 毫摩尔)溶于甲醇(70 毫升)中, 再加入钨/炭(10%钨含 50%水, 714 毫克)氢气置换后加氢气球 50 摄氏度下反应 6 小时。TLC 监测反应结束, 反应液冷却至室温, 加硅藻土过滤, 滤液干燥, 浓缩得到 3.20 克微红色泡沫固体(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-氘代甲基-4-胺基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸(收率: 96.3%)。LCMS: RT = 1.72 min, $[M+H]^+$ = 401.13。

步骤 L: 合成(R)-2⁴,2⁵-二氟-3,3-二甲氧基-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮

室温下, 将含有(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-氘代甲基-4-胺基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸(3.20 克, 8.00 毫摩尔)的四氢呋喃(300 毫升)溶液缓慢滴加至有 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(3.03 克, 10.8 毫摩尔)、N,N-二异丙基乙胺(3.61 克, 28.0 毫摩尔)的四氢呋喃(100 毫升)中, 滴加完毕于室温反应 1 小时。

TLC 监测反应结束, 反应液加入饱和氯化铵溶液稀释, 混合液旋去大部分四氢呋喃, 用乙酸乙酯(30 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯=1: 9)得到 2.86 克淡黄色泡沫固体(R)-2⁴,2⁵-二氟-3,3-二甲氧基-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮(收率: 93.4%)。LCMS: RT = 1.84 min, $[M+H]^+$ = 383.13。

步骤 M: 合成(R)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-3,8-二酮

将(R)-2⁴,2⁵-二氟-3,3-二甲氧基-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮(2.86 克, 7.46 毫摩尔)溶于乙腈(40 毫升)中, 加入稀盐酸溶液(4 摩尔/升的水溶液, 6 毫升)于 50 摄氏度下反应 1 小时。

监测反应结束, 加入饱和碳酸氢钠水溶液中和至中性, 用乙酸乙酯(30 毫升×2 次)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 2.20 克白色固体(R)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-3,8-二酮(收率: 87.6%)。LCMS: RT = 1.75 min, $[M+H]^+$ = 337.11。

步骤 N: 合成(7R)-2⁴,2⁵-二氟-3-羟基-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂环-8-酮

将(R)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-3,8-二酮(2.20 克, 6.54 毫摩尔)溶于无水甲醇(25 毫升)中, 零下 70 摄氏度下分批加入硼氢化钠(373 毫克, 9.82 毫摩尔)后于该温度下反应 1 小时。监测反应结束, 先加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯(30 毫升×5 次)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 1.52 克白色固体(7R)-2⁴,2⁵-二氟-3-羟基-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂环-8-酮(收率: 68.7%)。LCMS: RT = 1.62 min, $[M+H]^+$ = 339.04。

步骤 O: 合成(7R)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-8-氧代-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯

将(7R)-2⁴,2⁵-二氟-3-羟基-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂环-8-酮(1.52 克, 4.49 毫摩尔)加入到无水二氯甲烷(30 毫升)中, 再依次加入三乙胺(907 毫克, 8.98 毫摩尔)、4-二甲氨基吡啶(109 毫克, 0.898 毫摩尔)搅拌 10 分钟, 再分批加入对硝基苯磺酰氯(1.19 克, 5.39 毫摩尔)于室温下反应 6 小时。

监测反应结束, 加入 30 毫升碳酸氢钠溶液稀释, 二氯甲烷(20 毫升×2 次)萃取, 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到残留物经柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯=1: 15))得到 1.34 克淡黄色固体(7*R*)-2^{4,2}-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-8-氧代-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯(收率: 57.1%)。LCMS: RT = 1.93 min, [M+H]⁺ = 524.02。

步骤 P: 合成(3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(2*H*)-基)-2^{4,2}-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮

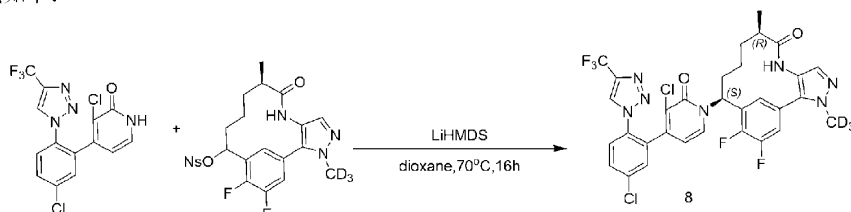
将 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-2(3*H*)-酮(130 毫克, 0.382 毫摩尔)溶于干燥无水的 1,4-二氧六环(10 毫升)中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂(1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.382 毫升, 0.382 毫摩尔), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入(7*R*)-2^{4,2}-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-8-氧代-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯(200 毫克, 0.382 毫摩尔)于 70 摄氏度下反应 16 小时。

监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(25 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 82.6 毫克白色固体(3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(2*H*)-基)-2^{4,2}-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮(收率: 32.7%)。LC-MS: RT = 1.98 min, [M+H]⁺ = 661.08。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.26 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90–7.78 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 2.44–2.34 (m, 1H), 2.16–2.03 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.77–1.67 (m, 1H), 1.62–1.48 (m, 1H), 1.43–1.33 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.97–0.93 (m, 1H)。

实施例 8

合成(3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-3-氯-6-氧代嘧啶-1(2*H*)-基)-2^{4,2}-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (8)

具体合成路线如下:



将 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-3-氯嘧啶-2(3*H*)-酮(129 毫克, 0.344 毫摩尔)溶于干燥无水的 1,4-二氧六环(10 毫升)中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂(1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.181 毫升, 0.181 毫摩尔), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入(7*R*)-2^{4,2}-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-8-氧代-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯(180 毫克, 0.344 毫摩尔)于 70 摄氏度下反应 16 小时。

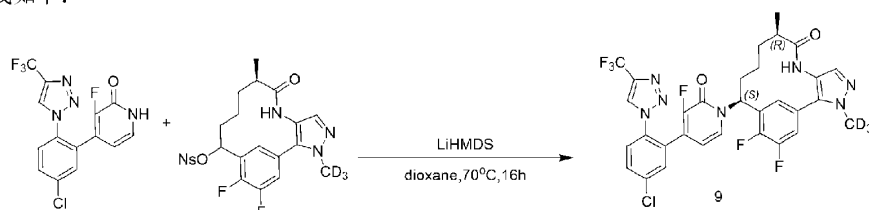
监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(25 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 50.6 毫克白色固体(3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-3-氯-6-氧代嘧啶-1(2*H*)-基)-2^{4,2}-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮(收率: 21.2%)。LC-MS: RT = 2.03 min, [M+H]⁺ = 694.97。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.95–7.83 (m, 3H), 7.82 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.46–2.36 (m, 1H), 2.25–2.09 (m, 1H), 1.98–1.82 (m, 1H), 1.79–1.67 (m, 1H), 1.65–1.50 (m, 1H), 1.45–1.33 (m, 1H), 1.08–1.01 (m, 3H), 1.00–0.91 (m, 1H)。

实施例 9

合成(3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-3-氟-6-氧代嘧啶-1(2*H*)-基)-2^{4,2}-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (9)

具体合成路线如下:



将 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-3-氟嘧啶-2(3*H*)-酮(65.0 毫克, 0.181 毫摩尔)溶于干燥无水的 1,4-二氧六环(8 毫升)中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂(1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.181

毫升, 0.181 毫摩尔), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 (7R)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-8-氧代-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯 (94.9 毫克, 0.181 毫摩尔) 于 70 摄氏度下反应 16 小时。

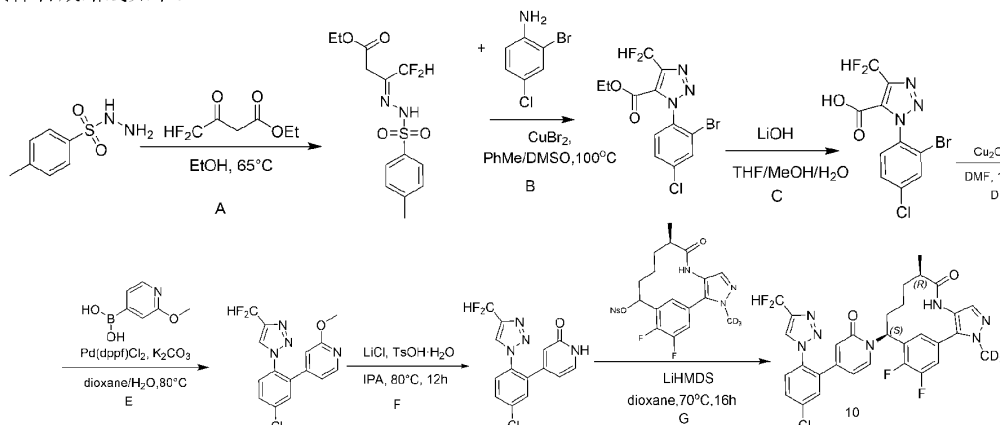
监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (25 毫升) 和乙酸乙酯 (50 毫升) 分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 24.9 毫克白色固体 (3S, 7R)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-3-氟-6-氧代吡啶-1(2H)-基)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-8-酮 (收率: 20.3%)。LC-MS: RT = 2.00 min, [M+H]⁺ = 678.99。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 4H), 7.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.96-5.87(m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.78-1.68(m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.00-0.92 (m, 1H)。

实施例 10

合成 (3S, 7R)-3-(4-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-氘代甲基-1¹H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-8-酮 (10)

具体合成路线如下:



步骤 A: 合成 (Z)-4,4-二氟-3-(2-甲磺酰基胍基)丁酸乙酯

室温下, 将 4-甲基苯磺酰肼 (10.0 克, 53.7 毫摩尔)、4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯 (9.80 克, 59.1 毫摩尔) 溶于无水乙醇 (100 毫升) 中, 氮气保护下, 65 摄氏度下反应 5 小时。

TLC 监测显示反应结束, 直接旋去大部分溶剂, 加水 (200 毫升), 再用乙酸乙酯 (60 毫升 × 2 次) 萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 毫升 × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后浓缩得到 16.2 克白色固体 (Z)-4,4-二氟-3-(2-甲磺酰基胍基)丁酸乙酯 (收率: 90.5%)。LCMS: RT = 1.73 min, [M+H]⁺ = 335.07。

步骤 B: 合成 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-5-羧酸乙酯

室温下, 将 2-溴-4-氯苯胺 (9.90 克, 48.5 毫摩尔)、(Z)-4,4-二氟-3-(2-甲磺酰基胍基)丁酸乙酯 (16.2 克, 48.5 毫摩尔) 加入到甲苯中, 再加入溴化铜 (2.10 克, 9.70 毫摩尔)、二甲基亚砜 (48.2 毫升, 679 毫摩尔), 氮气保护下, 100 摄氏度反应 6 小时。TLC 监测显示反应结束, 直接旋去大部分溶剂, 加水 (200 毫升), 再用乙酸乙酯 (60 毫升 × 2 次) 萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 毫升 × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 3: 1) 得到 13.1 克黄色固体 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-5-羧酸乙酯 (收率: 71.2%)。LCMS: RT = 1.85 min, [M-H]⁻ = 378.0。

步骤 C: 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-5-羧酸

零摄氏度下, 将 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1, 2, 3-三氮唑-5-羧酸乙酯 (13.1 克, 34.5 毫摩尔) 加入到四氢呋喃/甲醇/水 = 60 毫升/20 毫升/40 毫升中, 再加入氢氧化锂 (1.70 克, 69.0 毫摩尔), 室温反应 16 小时。

LC-MS 监测显示原料反应完全, 直接旋去大部分溶剂, 再加入二氯甲烷 (100 毫升), 稀盐酸调节 pH 至 4, 萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 毫升 × 2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 15: 1) 得到 9.10 克淡黄色固体 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-5-羧酸 (收率: 75.2%)。LCMS: RT = 1.64 min, [M-H]⁻ = 350.11。

步骤 D: 合成 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三氮唑

室温下, 将 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-5-羧酸 (9.10 克, 26.2 毫摩尔) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (50 毫升) 中, 再加入氧化亚铜 (749 毫克, 5.24 毫摩尔), 氮气保护, 120 摄氏度下反应 1 小时。

LC-MS 监测显示反应结束, 反应液冷却至室温后, 加入二氯甲烷 (80 毫升 × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和氯化钠水溶液 (100 毫升 × 4 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得到 5.00 克黄色固体 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三氮唑 (收率: 62.5%)。LCMS: RT = 1.95 min, [M+H]⁺ = 307.97。

步骤 E: 合成 4-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-甲氧基吡啶

室温下,将1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑(5.00克,16.2毫摩尔)、(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(2.70克,17.8毫摩尔)加入到二氧六环/水=50毫升/10毫升中,再加入碳酸钾(5.60克,40.5毫摩尔)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(1.30克,1.80毫摩尔),氮气保护,80摄氏度下反应16小时。LC-MS监测显示反应结束,直接旋去大部分溶剂,加入乙酸乙酯(30毫升×3次)萃取,合并有机相,有机相先用饱和氯化钠水溶液(100毫升×4次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,最后硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷:乙酸乙酯=3:1)得到2.70克黄色固体4-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-甲氧基吡啶(收率:50.2%)。LCMS: RT=2.04 min, [M+H]⁺=337.07。

步骤F: 合成4-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-2-(1*H*)酮

将4-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-甲氧基吡啶(2.70克,8.00毫摩尔)溶于异丙醇(40毫升)中,然后加入氯化锂(2.20克,51.6毫摩尔)和对甲苯磺酸·一水合物(4.90克,25.8毫摩尔)。将反应在80摄氏度下搅拌过夜。待TLC检测无原料剩余,加入三乙胺(5毫升)中和反应,然后将混合物减压浓缩,残留物溶于乙酸乙酯(100毫升)并用饱和食盐水(50毫升×3)洗,所得有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后使用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=3/1)得1.50克白色固体4-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-2-(1*H*)酮(收率:58.0%)。LCMS: RT=1.73 min, [M+H]⁺=323.08。

步骤G: 合成(3*S*,7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)-2',2',5'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮

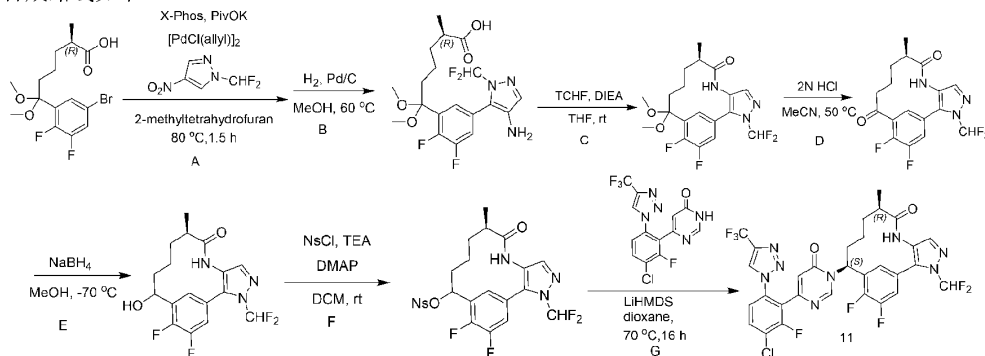
将4-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-2-(1*H*)酮(100毫克,0.310毫摩尔)溶于干燥1,4-二氧六环(5毫升)中,然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂(1摩尔/升的四氢呋喃溶液,0.310毫升,0.310毫摩尔),所得反应液在室温下搅拌30分钟。然后加入(7*R*)-2',2',5'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-8-氧代-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬酸-3-基-4-硝基苯磺酸酯(162毫克,0.310毫摩尔)。将反应升温至70℃,并在此温度下搅拌16小时。

TLC监测显示反应完毕后将反应液降至室温,向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(4毫升)和乙酸乙酯(20毫升)并萃取,所得有机相用饱和食盐水洗(10毫升×3)。有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚=4/1),然后再用制备型高效液相色谱纯化,得到33.0毫克白色固体(3*S*,7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)-2',2',5'-二氟-7-甲基-1'-氘代甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮(收率:15.0%)。LCMS: RT=1.93 min, [M+H]⁺=643.13。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.90–7.70 (m, 4H), 7.52 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39–7.06 (m, 2H), 6.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.90 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J*=7.2, 2.1 Hz, 1H), 2.46–2.33 (m, 1H), 2.17–2.01 (m, 1H), 1.95–1.80 (m, 1H), 1.80–1.64 (m, 1H), 1.63–1.46 (m, 1H), 1.45–1.31 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.01–0.85 (m, 1H)。

实施例 11

合成(3*S*,7*R*)-3-(4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)-基)-2',2',5'-二氟-7-甲基-1'-二氟甲基-1'*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (11)

具体合成路线如下:



步骤A: 合成(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-二氟甲基-4-硝基-1*H*-吡啶-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸

将二丙基二氯化钯(318毫克,0.87毫摩尔)和X-Phos(619毫克,1.3毫摩尔)溶于无水二甲基四氢呋喃(50毫升)中,在室温下反应0.5小时后,加入(R)-6-(5-溴-2,3-二氟苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸(3克,8.67毫摩尔)、1-二氟甲基-4-硝基-1*H*-吡啶(1.6克,9.54毫摩尔)和特戊酸钾(1.8克,13毫摩尔),氮气置换后于80摄氏度下反应1.5小时。监测反应结束,反应液冷却后加水并用稀盐酸中和调PH至6左右,乙酸乙酯(40毫升×3次)萃取,合并有机相,有机相用饱和氯化钠水溶液(50毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,最后硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=2/1)得到3.2克淡黄色泡沫固体(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-二氟甲基-4-硝基-1*H*-吡啶-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸(收率:80%)。LCMS: RT=2.04 min, [M-H]⁻=462.11。

步骤B: 合成(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-二氟甲基-4-氨基-1*H*-吡啶-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸

室温下,将(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-二氟甲基-4-硝基-1*H*-吡啶-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸(3.2克,6.89毫摩尔)溶于甲醇(100毫升)中,再加入钯/炭(10%钯含50%水,1.28克)氢气置换后加氢气球60摄氏度下反应2小时。TLC监测反应结束,反应液冷却至室温,加硅藻土过滤,滤液干燥,浓缩得到3克淡黄色泡沫固体(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-二氟甲基-4-氨基-1*H*-吡啶-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸。LCMS: RT=1.81 min, [M+H]⁺=434.13。

步骤 C: 合成(R)-2',2'-二氟-3,3-二甲氧基-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮

室温下, 将含有(R)-6-(2,3-二氟-5-(1-二氟甲基-4-胺基-1H-吡啶-5-基)苯基)-6,6-二甲氧基-2-甲基己酸(3克, 6.91毫摩尔)的四氢呋喃(600毫升)溶液缓慢滴加至有N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(3.87克, 13.82毫摩尔)、N,N-二异丙基乙胺(1.78克, 13.84毫摩尔)的四氢呋喃(500毫升)中, 滴加完毕于室温反应1小时。

TLC监测反应结束, 反应液加入饱和氯化铵溶液稀释, 混合液旋去大部分四氢呋喃, 用乙酸乙酯(30毫升×3次)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯=1: 10)得到2.8克淡黄色泡沫固体(R)-2',2'-二氟-3,3-二甲氧基-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮。LCMS: RT = 1.88 min, [M+H]⁺ = 416.13。

步骤 D: 合成(R)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬烷-3,8-二酮

将(R)-2',2'-二氟-3,3-二甲氧基-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮(2.8克, 6.75毫摩尔)溶于乙腈(40毫升)中, 加入稀盐酸溶液(2摩尔/升的水溶液, 10毫升)于50摄氏度下反应3小时。

监测反应结束, 加入饱和碳酸氢钠水溶液中和至中性, 用乙酸乙酯(30毫升×2次)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到1.92克白色固体(R)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬烷-3,8-二酮(收率: 78.3%)。LCMS: RT = 1.75 min, [M+H]⁺ = 370.14。

步骤 E: 合成(7R)-2',2'-二氟-3-羟基-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并氮杂环-8-酮

将(R)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬烷-3,8-二酮(1.92克, 5.19毫摩尔)溶于无水甲醇(125毫升)中, 零下70摄氏度下分批加入硼氢化钠(200毫克, 5.19毫摩尔)后于该温度下反应1小时。

监测反应结束, 先加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯(30毫升×5次)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到1.8克白色固体(7R)-2',2'-二氟-3-羟基-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并氮杂环-8-酮(收率: 93%)。LCMS: RT = 1.65min, [M+H]⁺ = 372.11。

步骤 F: 合成(7R)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-二氟甲基-8-氧代-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯

将(7R)-2',2'-二氟-3-羟基-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并氮杂环-8-酮(400毫克, 1.08毫摩尔)加入到无水二氯甲烷(30毫升)中, 再依次加入三乙胺(218毫克, 2.15毫摩尔)、4-二甲氨基吡啶(131毫克, 1.08毫摩尔)搅拌10分钟, 再分批加入对硝基苯磺酰氯(357毫克, 1.61毫摩尔)于室温下反应10分钟。监测反应结束, 加入30毫升碳酸氢钠溶液稀释, 二氯甲烷(20毫升×2次)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到残留物经柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=1/10)得到500毫克淡黄色固体(7R)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-二氟甲基-8-氧代-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯(收率: 83%)。LCMS: RT = 1.98min, [M+H]⁺ = 557.02。

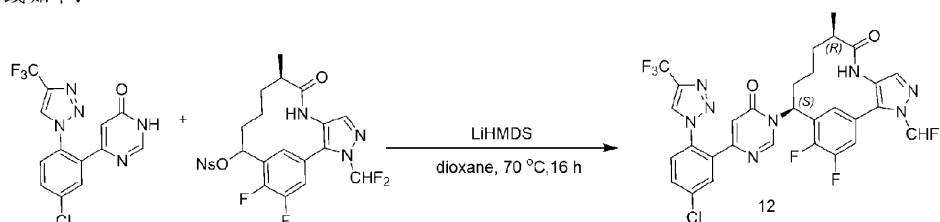
步骤 G: 合成(3S, 7R)-3-(4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮

将6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮(130毫克, 0.36毫摩尔)溶于干燥无水的1,4-二氧六环(15毫升)中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂(1摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.36毫升, 0.222毫摩尔), 所得反应液在室温下搅拌30分钟。然后加入(7R)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-二氟甲基-8-氧代-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯(200毫克, 0.36毫摩尔)于70摄氏度下反应16小时。

监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(25毫升)和乙酸乙酯(50毫升)分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到62毫克白色固体(3S, 7R)-3-(4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮(收率: 24%)。LC-MS: RT = 2.04 min, [M+H]⁺ = 712.94。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14-7.86 (m, 3H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.60 (dt, *J* = 18.1, 7.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.52-1.35 (m, 2H), 1.11-0.95 (m, 4H)。

实施例 12**合成(3R, 7R)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)-2',2'-二氟-7-甲基-1'-二氟甲基-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡啶-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮 (12)**

具体合成路线如下:



将6-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮(123毫克, 0.36毫摩尔)溶于干燥无水的1,4-二氧六环(15毫升)中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂(1摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.36毫升, 0.36毫摩尔),

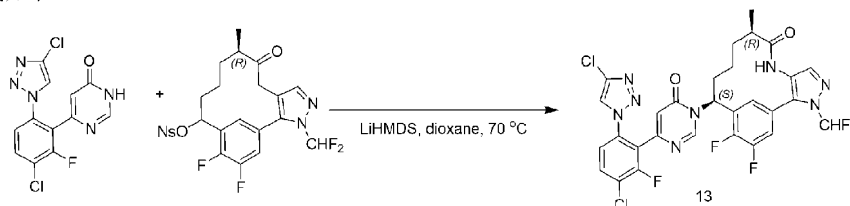
所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 (7*R*)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-二氟甲基-8-氧代-1^{1*H*}-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯 (200 毫克, 0.36 毫摩尔) 于 70 摄氏度下反应 16 小时。

监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (25 毫升) 和乙酸乙酯 (50 毫升) 分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 50 毫克白色固体 (3*R*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6*H*)-基)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-二氟甲基-1^{1*H*}-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (收率: 20%)。LC-MS: RT = 2.04 min, [M+H]⁺ = 694.93。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (s, 1H), 9.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09-7.75 (m, 5H), 7.66-7.53 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.54-1.35 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 4H)。

实施例 13

合成 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-氧代嘧啶-1(6*H*)-基)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-二氟甲基-1^{1*H*}-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮 (13)

具体合成路线如下:



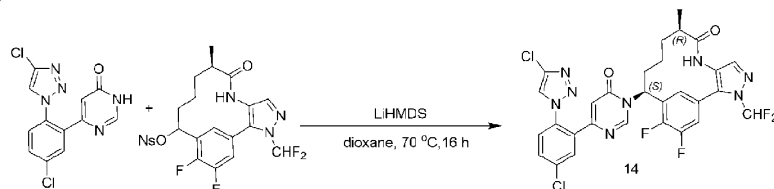
将 4-(3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-2(1*H*)-酮 (118 毫克, 0.36 毫摩尔) 溶于干燥的 1,4-二氧六环 (15 毫升) 中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂 (1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.36 毫升), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 (7*R*)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-二氟甲基-8-氧代-1^{1*H*}-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-3-基 4-硝基苯磺酸酯 (200 毫克, 0.36 毫摩尔), 反应液于 70 摄氏度下搅拌 24 小时。

TLC 监测显示反应完全后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (25 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升) 并分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤后, 再用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 10/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 45 毫克白色固体 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(3-氯-6-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-氧代嘧啶-1(6*H*)-基)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-二氟甲基-1^{1*H*}-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮 (收率: 18%)。LC-MS: RT = 1.98 min, [M+H]⁺ = 678.96。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08-7.77 (m, 3H), 7.68 (dd, *J* = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.12-0.99 (m, 4H)。

实施例 14

合成 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6*H*)-基)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-二氟甲基-1^{1*H*}-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (14)

具体合成路线如下:



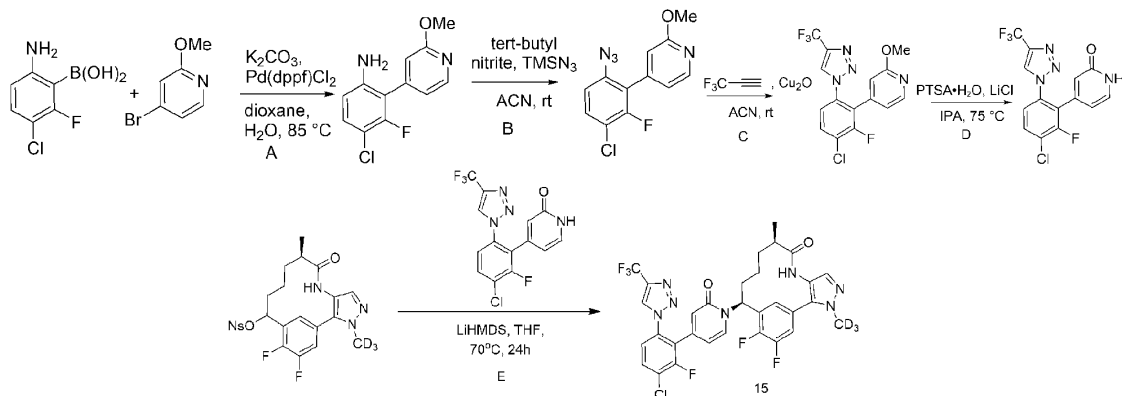
将 6-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-(3*H*)-酮 (110 毫克, 0.36 毫摩尔) 溶于干燥无水的 1,4-二氧六环 (15 毫升) 中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂 (1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.36 毫升, 0.36 毫摩尔), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 (7*R*)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-二氟甲基-8-氧代-1^{1*H*}-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯 (200 毫克, 0.36 毫摩尔) 于 70 摄氏度下反应 16 小时。

监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (25 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升) 分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 42 毫克白色固体 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代嘧啶-1(6*H*)-基)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-二氟甲基-1^{1*H*}-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (收率: 18%)。LC-MS: RT = 2.00 min, [M+H]⁺ = 660.95。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08-7.87 (m, 3H), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 11.7, 6.5 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.70-5.54 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.18-1.71 (m, 1H), 1.55-1.37 (m, 2H), 1.10-0.97 (m, 4H)。

实施例 15

合成 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(3-氯-6-(4-三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代嘧啶-1(2*H*)-基)-2⁴,2⁵-二氟-7-甲基-1¹-三氟甲基-1^{1*H*}-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬酸-8-酮 (15)

具体合成路线如下：



步骤 A：合成 4-氯-3-氟-2-（2-甲氧基吡啶-4-基）苯胺

室温下，将 6-氨基-3-氯-2-氟苯基硼酸（5.0 克，26.5 毫摩尔）、4-溴-2-甲氧基吡啶（5.5 克，29.1 毫摩尔）、碳酸钾（7.3 克，53 毫摩尔）溶解于 1,4-二氧六环（100 毫升）和水（27 毫升）中，加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯（969 毫克，1.33 毫摩尔）后，体系置换 N_2 三次并在 $85^\circ C$ 反应 16 小时。

TLC 监测显示反应结束，反应液冷却至室温后过滤，滤液浓缩，再加入乙酸乙酯（30 毫升）稀释，乙酸乙酯（30 毫升 $\times$ 2 次）萃取，合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液（30 毫升 $\times$ 2 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后硅胶柱层析纯化（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=10/1）得到 3.8 克淡黄色固体 4-氯-3-氟-2-（2-甲氧基吡啶-4-基）苯胺（收率：57.1%）。LCMS: RT = 2.05 min, $[M+H]^+ = 253.02$ 。

步骤 B：合成 4-（6-叠氮基-3-氯-2-氟苯基）-2-甲氧基吡啶

室温下，将 4-氯-3-氟-2-（2-甲氧基吡啶-4-基）苯胺（660 毫克，2.62 毫摩尔）、亚硝酸叔丁酯（396 毫克，3.82 毫摩尔）、叠氮三甲基硅（456 毫克，3.92 毫摩尔）溶解于乙腈（14 毫升）中，在 N_2 保护下，室温反应 1 小时。

TLC 监测显示反应结束，待反应体系冷却至室温后，向反应液中滴加饱和食盐水（20 毫升）淬灭，用乙酸乙酯（20 毫升 $\times$ 2 次）萃取。合并有机相，有机相先用饱和食盐水（20 毫升 $\times$ 3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后硅胶柱层析纯化（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=20/1）得到 694 毫克淡黄色固体 4-（6-叠氮基-3-氯-2-氟苯基）-2-甲氧基吡啶（收率：96%）。LCMS: RT = 1.95 min, $[M+H]^+ = 279.03$ 。

步骤 C：合成 4-（3-氯-2-氟-6-（4-三氟甲基）-1H-1, 2, 3-三唑-1-基）苯基）-2-甲氧基吡啶

室温下，将 4-（6-叠氮基-3-氯-2-氟苯基）-2-甲氧基吡啶（694 毫克，2.49 毫摩尔）、氧化亚铜（56 毫克，0.39 毫摩尔）溶解于乙腈（14 毫升）中，向体系内通入 3,3,3-三氟-1-丙炔气体 1 小时，室温反应 3 小时。

TLC 监测显示反应结束，反应液过滤后滤液浓缩，再加入乙酸乙酯（20 毫升）稀释，有机相用饱和氯化钠水溶液（20 毫升 $\times$ 2 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后硅胶柱层析纯化（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=10/1）得到 460 毫克淡黄色固体 4-（3-氯-2-氟-6-（4-三氟甲基）-1H-1, 2, 3-三唑-1-基）苯基）-2-甲氧基吡啶（收率：49.8%）。LCMS: RT = 2.09 min, $[M+H]^+ = 327.97$ 。

步骤 D：合成 4-（3-氯-2-氟-6-（4-三氟甲基）-1H-1, 2, 3-三唑-1-基）苯基）吡啶-2（1H）酮

室温下，将 4-（3-氯-2-氟-6-（4-三氟甲基）-1H-1, 2, 3-三唑-1-基）苯基）-2-甲氧基吡啶（460 毫克，1.24 毫摩尔）溶解于异丙醇（6 毫升）中，加入对甲苯磺酸一水合物（1.4 克，7.42 毫摩尔）、氯化锂（736 毫克，17.4 毫摩尔），在 N_2 保护下， $75^\circ C$ 反应 16 小时。

LC-MS 监测显示原料反应完全，反应液冷却至室温后过滤，滤液浓缩，再用乙酸乙酯（10 毫升 $\times$ 2 次）萃取。合并有机相，有机相先用饱和食盐水（10 毫升 $\times$ 3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后硅胶柱层析纯化（洗脱剂：纯乙酸乙酯）得到 430 毫克白色固体 4-（3-氯-2-氟-6-（4-三氟甲基）-1H-1, 2, 3-三唑-1-基）苯基）吡啶-2（1H）酮（收率：96.8%）。LCMS: RT = 1.72 min, $[M+H]^+ = 359.02$ 。

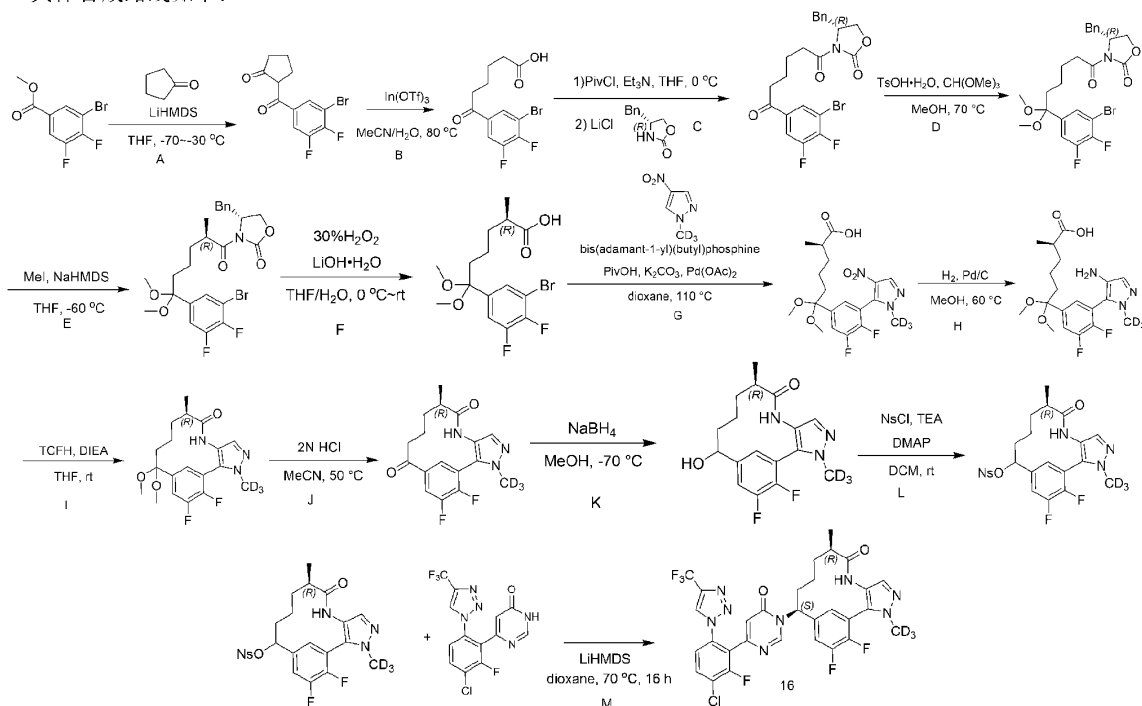
步骤 E：合成 (3S, 7R)-3-（4-氯-2-氟-6-（4-三氟甲基）-1H-1, 2, 3-三唑-1-基）苯基）-2-氧代吡啶-1（2H）基）-2⁴, 2⁵-二氟-7-甲基-1¹-甲基-d₃-1¹H-9-氮杂-1（5, 4）-吡啶-2（1, 3）-苯环壬萘-8-酮

将 4-（3-氯-2-氟-6-（4-三氟甲基）-1H-1, 2, 3-三唑-1-基）苯基）吡啶-2（1H）酮（70 毫克，0.19 毫摩尔）溶于无水的 1,4-二氧六环（7 毫升）中，然后缓慢加入二（三甲基硅基）氨基锂（1 摩尔/升的四氢呋喃溶液，0.21 毫升，0.21 毫摩尔），所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 (7R)-2⁴, 2⁵-二氟-7-甲基-1¹-甲基-d₃-8-氧代-1¹H-9-氮杂-1（5, 4）-吡啶-2（1, 3）-苯环壬萘-3-基 4-硝基苯磺酸酯（100 毫克，0.19 毫摩尔）于 70 摄氏度下反应 24 小时。

LC-MS 监测显示反应完后将其降至室温，向反应液中加入饱和氯化铵水溶液（25 毫升）和乙酸乙酯（50 毫升）分液，所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：乙酸乙酯/石油醚 = 14/1），然后再用制备型高效液相色谱纯化，得到 11 毫克白色固体 (3S, 7R)-3-（4-氯-2-氟-6-（4-三氟甲基）-1H-1, 2, 3-三唑-1-基）苯基）-2-氧代吡啶-1（2H）基）-2⁴, 2⁵-二氟-7-甲基-1¹-甲基-d₃-1¹H-9-氮杂-1（5, 4）-吡啶-2（1, 3）-苯环壬萘-8-酮。LCMS: RT = 1.95min, $[M+H]^+ = 679.07$ 。

合成(3*S*, 7*R*) -3-(4-(3-氯-2-氟-6-(4-三氟甲基)-1*H*-1, 2, 3-三唑-1-基苯基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)基)-2⁵, 2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-1¹*H*-9-氮杂-1(5, 4)-吡唑-2(1, 3)-苯环壬酮脂-8-酮(16)

具体合成路线如下:



步骤 A: 合成 2-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-2-氧代吡啶-1(6*H*)基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)基)-2⁵, 2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-1¹*H*-9-氮杂-1(5, 4)-吡唑-2(1, 3)-苯环壬酮脂-8-酮

室温下, 将环戊酮(40.2 克, 478 摩尔)、3-溴-4, 5-二氟苯甲酸甲酯(100 克, 398 摩尔)溶于四氢呋喃(1000 毫升)中, 零下 70 摄氏度下慢慢滴加二(三甲基硅基)氨基锂(1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 419.2 毫升, 419.2 毫摩尔), 滴完之后自然升温到零下 30 摄氏度。然后于零下 30 度反应 16 小时。

TLC 监测显示反应结束, 加 2N 稀盐酸溶液(150 毫升)淬灭。分液后, 将有机相旋去大部分四氢呋喃, 再加乙酸乙酯(500 毫升), 然后用饱和食盐水(100 毫升×1 次)洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/9)得到 64 克淡黄色油状液体 2-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-2-氧代吡啶-1(6*H*)基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)基)-2⁵, 2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-1¹*H*-9-氮杂-1(5, 4)-吡唑-2(1, 3)-苯环壬酮脂-8-酮(收率: 53%)。

步骤 B: 合成 6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6-氧代己酸

室温下, 将 2-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-2-氧代吡啶-1(6*H*)基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)基)-2⁵, 2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-1¹*H*-9-氮杂-1(5, 4)-吡唑-2(1, 3)-苯环壬酮脂-8-酮(100 克, 0.33 摩尔)加入到 1200 毫升乙腈和水(1:1)的混合液中, 然后再加入三氟甲磺酸铜(18.6 克, 0.033 摩尔), 然后升温到 80 摄氏度反应 16 小时。

TLC 监测显示反应结束。反应冷却至室温后向反应液中加入固体氯化钠, 分液之后水相用乙酸乙酯萃取(300 毫升×2 次), 合并三次有机相干燥, 减压浓缩得残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=2/3)得到 68.5 克白色固体 6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6-氧代己酸(收率: 65%)。LCMS: RT = 1.97 min, [M-H]⁻ = 318.95。

步骤 C: 合成 (R)-1-(4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)己烷-1, 6-二酮

将 6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6-氧代己酸(68.5 克, 214 毫摩尔)、三乙胺(82.2 毫升, 535 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(1000 毫升)中, 零摄氏度下, 加入三甲基乙酰氯(39.4 毫升, 318 毫摩尔), 搅拌反应 0.5 小时。加入氯化锂(13.36 克, 318 毫摩尔)继续搅拌 15 分钟, 再一次性加入 (R)-4-苄基恶唑烷-2-酮(45.6 克, 257 毫摩尔)后, 于室温反应 3 小时。

监测反应完全, 加饱和氯化铵水溶液(500 毫升)淬灭。分液后, 将有机相旋去大部分四氢呋喃, 再加乙酸乙酯(500 毫升), 然后用饱和食盐水(100 毫升×1 次)洗。然后有机相用无水硫酸钠干燥, 最后硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷:乙酸乙酯=7:3)得到 95.5 克淡黄色油状物 (R)-1-(4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)己烷-1, 6-二酮(收率: 93%)。LCMS: RT = 2.29 min, [M+H]⁺-CH₃O⁻ = 493.97。

步骤 D: 合成 (R)-4-苄基-3-(6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基己酰基)恶唑烷-2-酮

室温条件下, 将 (R)-1-(4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)己烷-1, 6-二酮(95.5 克, 199 毫摩尔)溶于甲醇(955 毫升)中, 依次加入原甲酸三甲酯(63.4 克, 597 毫摩尔), 对甲苯磺酸一水合物(11.4 克, 59.7 毫摩尔), 然后 70 度反应 3 小时。

TLC 检测反应结束。反应液冷却到室温后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 为 9, 然后旋走大量的甲醇, 混合液用乙酸乙酯(300 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和氯化钠水溶液(100 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 最后硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷:乙酸乙酯=7:3)得到 83 克淡黄色油状物 (R)-4-苄基-3-(6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基己酰基)恶唑烷-2-酮(收率: 79%)。LCMS: RT = 2.07min,

$[M+H]^+-CH_3O^- = 334.94$ 。

步骤 E: 合成 (R)-4-苄基-3-((R)-6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酰基)恶唑烷-2-酮

将碘甲烷 (21.6 毫升, 374 毫摩尔) 加入到 (R)-4-苄基-3-(6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基己酰基)恶唑烷-2-酮 (83 克, 158 毫摩尔) 的四氢呋喃 (1000 毫升) 中, N₂ 置换三次后, 降内温到零下 60 度, 缓慢加入二(三甲基硅基)氨基钠的四氢呋喃溶液 (2 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 118 毫升), 保持内温不超过零下 50 摄氏度。滴完之后保持内温为零下 60 度反应 1 小时。

TLC 监测反应结束, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (400 毫升) 淬灭。分液后, 有机相旋去大部分四氢呋喃, 再加乙酸乙酯 (600 毫升), 然后用饱和食盐水 (100 毫升 × 1 次) 洗。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 85 克淡黄色油状物 (R)-4-苄基-3-((R)-6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酰基)恶唑烷-2-酮粗品, 并直接用于下一步。LCMS: RT = 2.30 min, $[M+H]^+-CH_3O^- = 508.17$ 。

步骤 F: 合成 (R)-6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酸

将 (R)-4-苄基-3-((R)-6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酰基)恶唑烷-2-酮粗品 (85 克, 158 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (850 毫升) 中, 零摄氏度下加入过氧化氢水溶液 (W=30%, 35.7 克, 316 毫摩尔) 并搅拌 10 分钟, 最后加入氢氧化锂一水合物 (13.2 克, 316 毫摩尔) 的水溶液 (170 毫升), 然后室温下反应 2.0 小时。

TLC 监测反应结束, 零摄氏度下加入亚硫酸钠水溶液 (200 毫升, 400 毫摩尔) 淬灭反应, 然后室温搅拌 2 小时。混合液先旋去大部分四氢呋喃, 所得残余物再用柠檬酸固体调节 pH 至 5 左右, 然后用乙酸乙酯 (300 毫升 × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 最后硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得到 33 克淡黄色油状物 (R)-6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酸 (两步收率: 55%)。LCMS: RT = 2.11 min, $[M+H]^+-CH_3O^- = 348.96$ 。

步骤 G: 合成 (R)-6-(3, 4-二氟-5-(1-甲基-d₃)-4-硝基吡唑-5-苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酸

将 (R)-6-(3-溴-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酸 (25 克, 65 毫摩尔)、1-氘代甲基-4-硝基-1H-吡唑 (8.6 克, 65 毫摩尔)、碳酸钾 (22.7 克, 163 毫摩尔)、三甲基乙酸 (1.34 克, 13 毫摩尔) 溶于无水 1,4-二氧六环 (500 毫升) 中, 再加入正丁基二(1-金刚烷基)膦 (2.36 克, 6.5 毫摩尔) 和醋酸钯 (1.47 毫克, 6.5 毫摩尔), 氮气置换后于 110 °C 下反应 16 小时。

TLC 监测反应结束, 反应液冷却后, 旋走大部分二氧六环, 然后加水并用柠檬酸固体调 pH 至 5 左右, 乙酸乙酯 (400 毫升 × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (100 毫升 × 1 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得到 18 克淡黄色泡沫固体 (R)-6-(3, 4-二氟-5-(1-甲基-d₃)-4-硝基吡唑-5-苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酸 (收率: 64%)。LCMS: RT = 1.99 min, $[M-H]^- = 429.08$ 。

步骤 H: 合成 (R)-6-(3-(4-氨基-1-甲基-d₃)-1H-吡唑-5-基)-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酸

室温下, 将 (R)-6-(3, 4-二氟-5-(1-甲基-d₃)-4-硝基吡唑-5-苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酸 (3.3 克, 7.6 毫摩尔) 溶于甲醇 (99 毫升) 中, 再加入钨/炭 (10% 钨含 50% 水, 1.32 克) 氢气置换后加氢气气球 60 摄氏度下反应 6 小时。

TLC 监测反应结束, 反应液冷却至室温, 加硅藻土过滤, 滤液干燥, 浓缩得到 2.70 克微红色泡沫固体 (R)-6-(3-(4-氨基-1-甲基-d₃)-1H-吡唑-5-基)-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酸 (收率: 90%)。LCMS: RT = 1.72 min, $[M+H]^+ = 401.13$ 。

步骤 I: 合成 (R)-2⁵,2⁶-二氟-3,3-二甲氧基-7-甲基-1'-(氘代甲基)-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮

室温下, 将含有 (R)-6-(3-(4-氨基-1-甲基-d₃)-1H-吡唑-5-基)-4, 5-二氟苯基)-6, 6-二甲氧基-2-甲基己酸 (2.7 克, 6.75 毫摩尔) 的四氢呋喃 (100 毫升) 溶液缓慢滴加至有 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (3.85 克, 13.50 毫摩尔)、N,N-二异丙基乙胺 (1.78 克, 13.50 毫摩尔) 的四氢呋喃 (400 毫升) 中, 滴加完毕于室温反应 1 小时。

TLC 监测反应结束, 反应液加入水溶液稀释, 混合液旋去大部分四氢呋喃, 用乙酸乙酯 (50 毫升 × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 5 克淡黄色泡沫固体 (R)-2⁵,2⁶-二氟-3,3-二甲氧基-7-甲基-1'-(氘代甲基)-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮粗品, 并直接用于投下一步。LCMS: RT = 1.84 min, $[M+H]^+ = 383.13$ 。

步骤 J: 合成 (R)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1'-(氘代甲基)-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-3, 8-二酮

将 (R)-2⁵,2⁶-二氟-3,3-二甲氧基-7-甲基-1'-(氘代甲基)-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-8-酮粗品 (5 克, 13 毫摩尔) 溶于乙腈 (45 毫升) 中, 加入稀盐酸溶液 (2 摩尔/升的水溶液, 15 毫升) 于 50 摄氏度下反应 4 小时。

TLC 监测反应结束, 加入饱和碳酸氢钠水溶液中和至中性, 用乙酸乙酯 (30 毫升 × 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 最后硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 4) 得到 1.87 克白色固体 (R)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1'-(氘代甲基)-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-3, 8-二酮 (两步收率: 82%)。LCMS: RT = 1.75 min, $[M+H]^+ = 337.11$ 。

步骤 K: 合成 (7R)-2⁵,2⁶-二氟-3-羟基-7-甲基-1'-(氘代甲基)-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂环-8-酮

将 (R)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1'-(氘代甲基)-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并环壬烷-3, 8-二酮 (1.87 克, 5.56 毫摩尔) 溶于无水甲醇 (36 毫升) 中, 零下 70 摄氏度下分批加入硼氢化钠 (211 毫克, 5.56 毫摩尔) 后于该温度下反应 15 分钟。

TLC 监测反应结束, 先加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 毫升 × 5 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 900 毫克白色固体 (7R)-2⁵,2⁶-二氟-3-羟基-7-甲基-1'-(氘代甲基)-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂环-8-酮 (收率: 48%)。LCMS: RT = 1.62 min, $[M+H]^+ = 339.04$ 。

步骤 L: 合成 (7R)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1'-(氘代甲基)-8-氧代-1'H-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基-4-硝基

苯磺酸酯

将(7*R*)-2⁵,2⁶-二氟-3-羟基-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂环-8-酮(900毫克,2.66毫摩尔)加入到无水二氯甲烷(50毫升)中,再依次加入三乙胺(672毫克,6.66毫摩尔)、4-二甲氨基吡啶(324毫克,2.66毫摩尔)搅拌10分钟,再分批加入对硝基苯磺酰氯(882毫克,3.99毫摩尔)于室温下反应4小时。

TLC监测反应结束,加入30毫升碳酸氢钠溶液稀释,二氯甲烷(20毫升×2次)萃取,合并有机相,有机相无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到残留物经柱层析纯化(洗脱剂:正己烷:乙酸乙酯=1:15)得到900毫克淡黄色固体(7*R*)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-8-氧代-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基4-硝基苯磺酸酯(收率:65%)。LCMS: RT=1.93 min, [M+H]⁺=524.02。

步骤M:合成(3*S*,7*R*)-3-(4-(3-氯-2-氟-6-(4-三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)-基)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-8-酮

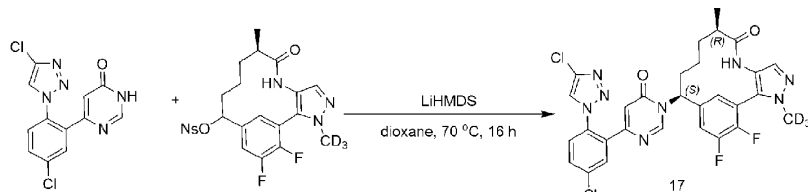
将6-(3-氯-2-氟-6-(4-三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4(3*H*)酮(160毫克,0.44毫摩尔)溶于干燥无水的1,4-二氧六环(10毫升)中,然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂(1摩尔/升的四氢呋喃溶液,0.44毫升,0.44毫摩尔),所得反应液在室温下搅拌30分钟。然后加入(7*R*)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-8-氧代-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基4-硝基苯磺酸酯(230毫克,0.44毫摩尔)于70摄氏度下反应16小时。

TLC监测显示反应完后将其降至室温,向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(25毫升)和乙酸乙酯(50毫升)分液,所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚=14/1),然后再用制备型高效液相色谱纯化,得到45毫克白色固体(3*S*,7*R*)-3-(4-(3-氯-2-氟-6-(4-三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)-基)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-8-酮(收率:15%)。LC-MS: RT=2.00 min, [M+H]⁺=679.99。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.47 (brs, 1H), 8.05 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.54 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.95 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

实施例 17

合成(3*S*,7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)-基)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(甲基-*d*₃)-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-8-酮(17)

具体合成路线如下:



将6-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4(3*H*)酮(100毫克,0.325毫摩尔)溶于干燥无水的1,4-二氧六环(10毫升)中,然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂(1摩尔/升的四氢呋喃溶液,0.325毫升,0.325毫摩尔),所得反应液在室温下搅拌30分钟。然后加入(7*R*)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-8-氧代-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基4-硝基苯磺酸酯(170毫克,0.325毫摩尔)于70摄氏度下反应16小时。

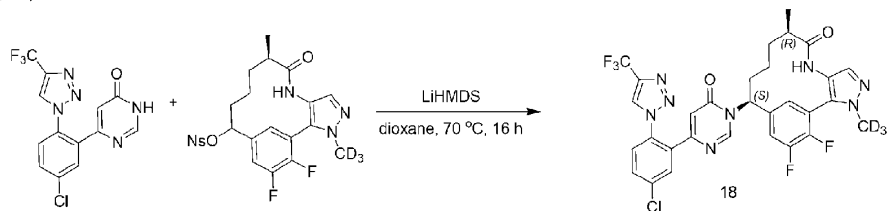
TLC监测显示反应完后将其降至室温,向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(25毫升)和乙酸乙酯(50毫升)分液,所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚=14/1),然后再用制备型高效液相色谱纯化,得到19.7毫克白色固体(3*S*,7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)-基)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(甲基-*d*₃)-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-8-酮(收率:9.7%)。LC-MS: RT=1.95 min, [M+H]⁺=627.98。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.52 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.17-1.02 (m, 2H), 0.94 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

实施例 18

合成(3*S*,7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-三氟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)-基)-2⁵,2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(甲基-*d*₃)-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-8-酮(18)

具体合成路线如下:



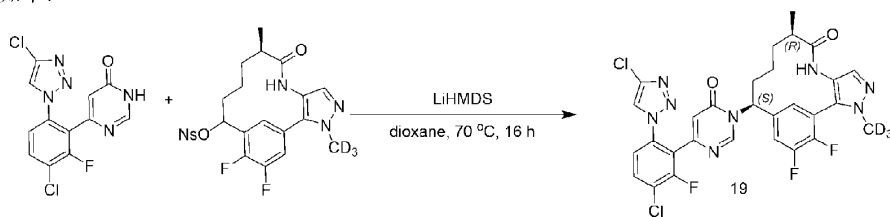
将 6-(5-氯-2-(4-三氟甲基)-1*H*-1, 2, 3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4(3*H*)酮 (200.0 毫克, 0.59 毫摩尔) 溶于干燥无水的 1,4-二氧六环 (10 毫升) 中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂 (1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.59 毫升, 0.59 毫摩尔), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入(7*R*)-2⁵, 2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-8-氧代-1¹*H*-9-氮杂-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯 (307 毫克, 0.59 毫摩尔) 于 70 摄氏度下反应 16 小时。

TLC 监测显示反应完后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (25 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升) 分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 14/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 40.1 毫克白色固体(3*S*, 7*R*)-3-(4-(5-氯-2-(4-三氟甲基)-1*H*-1, 2, 3-三唑-1-基苯基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)基)-2⁵, 2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(甲基-d₃)-1¹*H*-9-氮杂-1(5, 4)-吡唑-2(1, 3)-苯并氮杂-8-酮 (收率: 10.2%)。LC-MS: RT = 1.98 min, [M+H]⁺ = 662.00。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26–9.14 (m, 2H), 8.51–8.36 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.89–7.79 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48–7.36 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.53 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.47–2.36 (m, 2H), 1.92–1.81 (m, 1H), 1.81–1.69 (m, 1H), 1.46–1.33 (m, 1H), 1.18–1.02 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 19

合成 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(3-氯-6-(4-氯-1*H*-1, 2, 3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)基)-2⁵, 2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(甲基-d₃)-1¹*H*-9-氮杂-1(5, 4)-吡唑-2(1, 3)-苯并氮杂-8-酮 (19) 具体合成路线如下:



将 6-(3-氯-6-(4-氯-1*H*-1, 2, 3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4(3*H*)酮 (70 毫克, 0.215 毫摩尔) 溶于干燥的 1, 4-二氧六环 (7 毫升) 中, 然后缓慢加入二(三甲基硅基)氨基锂 (1 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 0.215 毫升), 所得反应液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入(7*R*)-2⁵, 2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(氘代甲基)-8-氧代-1¹*H*-1(5,4)-吡唑-2(1,3)-苯并氮杂-3-基 4-硝基苯磺酸酯 (170 毫克, 323 毫摩尔), 反应液于 70 摄氏度下搅拌 16 小时。

TLC 监测显示反应完全后将其降至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (25 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升) 并分液, 所得有机相用饱和食盐水洗涤后, 再用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 10/1), 然后再用制备型高效液相色谱纯化, 得到 17.6 毫克白色固体 (3*S*, 7*R*)-3-(4-(3-氯-6-(4-氯-1*H*-1, 2, 3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-氧代吡啶-1(6*H*)基)-2⁵, 2⁶-二氟-7-甲基-1¹-(甲基-d₃)-1¹*H*-9-氮杂-1(5, 4)-吡唑-2(1, 3)-苯并氮杂-8-酮 (收率: 12.7%)。LC-MS: RT = 1.95 min, [M+H]⁺ = 646.01。

实施例 20-23

根据前述实施例制备方法, 制备得到下式化合物 20-23:

20		21	
	[M+H] ⁺ = 681.03		[M+H] ⁺ = 662.05
22		23	
	[M+H] ⁺ = 662.05		[M+H] ⁺ = 680.04

实施例 24: 吸收光法检测本发明化合物对人凝血因子 XIa 抑制的生物活性

1、实验材料
酶：Human Factor XIa（ENZYME RESEARCH，货号 HFXIa 1111a）
底物：S-2366™：（CHROMOGENIX，货号 82109039）
缓冲液：145mM NaCl，5 mM KCl，1mg/mL PEG 8000,，30 mM HEPES，PH7.4。

2、实验步骤
将溶于 100%DMSO 的 10mM 受试化合物用 100%DMSO 稀释至 1000、200、40、8、1.6、0.32、0.064、0.0128、0.00256、0.00128μM；在 96 孔板中每孔加入 98μL（77.7ng/mL）的 FXIa 酶溶液，空白孔加入 98μL 缓冲液代替，再加入 2μL 不同浓度的化合物，空白和对照孔用 DMSO 代替，用振荡器混匀，37℃孵育 20min。
最后每孔加入 800μM 的底物 100μL，在 405nm 处测其吸光度。

3 数据处理
用 GraphPad Prism 软件进行曲线拟合，计算 IC₅₀ 值。

实施例 25：本发明化合物对人血浆体外抗凝血作用的测定

1、实验材料
aPTT 批号 220106600、氯化钙批号 210305600、洗针液批号 211101300；深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产。人混合血浆，健康人群，一次性使用静脉采血管采血，使用浏阳市三力医用科技发展有限公司一次性使用人体静脉血样采集容器批号 211108，柠檬酸钠 9:1，收集人血，室温，3000rpm 离心 10min，取上清液，备用，批号 20220606。

2、实验步骤
将溶于 100%DMSO 的 10mM 受试化合物用 100%DMSO 稀释至 0.29、0.59、1.17、2.34、4.69、9.38、18.75、37.50μM；在 1.5ml 离心管中每管加入 99μL 人混合血浆，再加入 1μL 不同溶度的化合物，空白孔加入 1μL DMSO，用手反复颠倒混匀，采用掌上离心机离心汇集样品后，在电热恒温水浴锅 37℃水浴中孵育 10min 混匀，采用全自动凝血分析仪按已设定好的程序检测 aPTT。

3、数据处理
用 Graphad Prism 软件进行曲线拟合，计算 EC1.5×。

实施例 24 和 25 的结果如表一所示：

表一：

化合物名称	重组酶 FXIa IC50 (nM)	人血浆 APTT(μM)
		1.5x
1	0.24	/
2	0.36	0.24
3	0.61	0.24
4	0.62	0.20
5	0.89	0.83
6	1.06	0.43
7	0.34	0.22
8	0.15	/
9	0.30	/
10	0.77	0.20
11	0.29	0.23
12	0.31	0.28
13	0.40	/
14	0.38	/
16	0.40	0.31
17	0.36	0.04

结论：本发明化合物对人 FXIa 具有明显的抑制活性和人血浆具有明显的抗凝血作用。

实施例 26：药代动力学实验

1、试剂与仪器
聚乙二醇 400（批号 GORKREUT，萨恩化学技术（上海）有限公司），DMSO（批号 20200319，广东光华科技有限公司），生理盐水（批号 C20052604，江西科伦药业有限公司）。LC-MS 仪器（赛默飞 Ultimate 3000 UPLC，TSQ QUANTUM ULTRA 三重四极杆质谱、AB SCIEX 5500 QTARP）。

2、实验动物

SD 大鼠：雄性，180-250g，购于广东维通利华实验动物技术有限公司。

3、制剂配制

精密称取供试品粉末，以 DMSO 完全溶解后，加入 PEG-400，涡旋超声混匀后加入生理盐水涡旋超声混匀使成 0.5mg/mL（DMSO:PEG-400:NS=5:60:35, V/V/V），灌胃给药 10 mL/kg，静脉给药 0.5 mL/kg。

4、血样采集

大鼠静脉或灌胃给药后，于 5min（灌胃不采）、15min、30min、1h、2h、5h、7h、24h 采集静脉血 200μL 于肝素化 EP 管中，12000rpm 离心 2min，取血浆-80℃冻存待测。

5、生物分析

精密称取一定量供试品用 DMSO 溶解至 1mg/mL，作为储备液。准确吸取适量的化合物储备液，加入乙腈稀释制成标准系列溶液。准确吸取上述标准系列溶液各 20μL，加入空白血浆 180μL，涡旋混匀，配制相当于血浆浓度为 1、3、10、30、100、300、1000、3000 和 5000 ng/mL 的血浆样品，每一浓度进行双样本分析，建立标准曲线。取 20μL 血浆，加入内标普萘洛尔（5ng/mL）的乙腈溶液 200μL，涡旋混匀后 4000rpm 离心 5min，取上清 LC-MS 分析。LC-MS 检测条件如下：

色谱柱：Waters ACQUITY™ PREMIER HSS T3，50*2.1mm，1.8μm。

流动相 A：水（0.1%甲酸），流动相 B：乙腈，流速：0.5 mL/min，梯度洗脱见下表二：

表二

时间（min）	A(%)	B(%)
0	95%	5%
1	10%	90%
2.5	5%	95%
2.51	95%	5%
3.0	95%	5%

6、数据处理

LC-MS 检测血药浓度后，采用 WinNonlin 6.1 软件，非房室模型计算比格犬给药后的药动力学参数，结果见下表三。

表三：本发明化合物的犬药代动力学参数（iv 及 PO 给药）

化合物编号	给药方式及剂量 (mg/kg)	F%
3	iv, 1	/
	PO, 5	15.7
4	iv, 1	/
	PO, 5	19.0
6	iv, 1	/
	PO, 5	14.1
11	iv, 1	/
	PO, 5	21.6
12	iv, 1	/
	PO, 5	29.4
16	iv, 1	/
	PO, 5	44.5
17	iv, 1	/
	PO, 5	59.6
18	iv, 1	/
	PO, 5	21.9

由表三的实验结果可知，本发明优选化合物口服吸收较好，具有较高的绝对生物利用度和暴露量，优于对照化合物。

实施例 27：吸收光法检测本发明化合物对人凝血因子 Chymotrypsin 抑制的生物活性

1、实验材料

酶：α-Chymotrypsin（Sigma，货号 C8946）

底物：S-2586™：（船夫生物，货号 B2586）

缓冲液：0.05 M HEPES；0.145 M NaCl；5 mM KCl and 0.1% PEG 8000，PH7.4

2、实验步骤

将溶于 100%DMSO 的 10mM 受试化合物用 100%DMSO 稀释至 100、33.33、11.11、3.704、1.235、0.412、0.137、0.046 μM ；在 384 孔板中每孔加入 29.4 μL （20 nM）的 Chymotrypsin 酶溶液，空白孔加入 29.4 μL 缓冲液代替，再加入 0.6 μL 不同浓度的化合物，空白和对照孔用 DMSO 代替，用振荡器混匀，37℃ 孵育 30min。

最后每孔加入 30 μL 浓度为 200 μM 的底物，在 405nm 处测其吸光度。

3、数据处理

用 GraphPad Prism 软件进行曲线拟合，计算 IC_{50} 值，见表四。

表四.化合物对 Chymotrypsin 的抑制作用

化合物名称	IC_{50} (nM)
1	411.2
4	173.0
16	163.6
17	390.5
18	222.6
对照化合物 2	79.2
对照化合物 3	102.8

实验结论：本发明化合物对 Chymotrypsin 的抑制作用偏弱，提示化合物对 Chymotrypsin 的选择性更优。

实施例 28：吸收光法检测本发明化合物对人凝血因子 Trypsin 抑制的生物活性

1、实验材料

酶：Human Trypsin（Sigma，货号 T6424）

底物：S-2222TM：（CHROMOGENIX，货号 82031639）

缓冲液：0.1M sodium phosphate; 0.2M NaCl and 0.5% PEG 8000，PH7.4

2、实验步骤：

将溶于 100%DMSO 的 10mM 受试化合物用 100%DMSO 稀释至 10000、3333、1111、370.4、123.5、41.2、13.7、4.6 μM ；在 384 孔板中每孔加入 29.4 μL （0.8 nM）的 Trypsin 酶溶液，空白孔加入 29.4 μL 缓冲液代替，再加入 0.6 μL 不同浓度的化合物，空白和对照孔用 DMSO 代替，用振荡器混匀，37℃ 孵育 30min。

最后每孔加入 30 μL 浓度为 40 μM 的底物，在 405nm 处测其吸光度。

3、数据处理

用 GraphPad Prism 软件进行曲线拟合，计算 IC_{50} 值，见表五。

表五.化合物对 Trypsin 的抑制作用

化合物名称	IC_{50} (nM)
1	225.4
4	355.2
16	219.2
17	321.9
18	627.1
对照化合物 2	83.1
对照化合物 3	109.6

实验结论：本发明化合物对 Trypsin 的抑制作用偏弱，提示化合物对 Trypsin 的选择性更优。

实施例 29：吸收光法检测本发明化合物对人凝血因子 FIIa 抑制的生物活性

1、实验材料

酶：Human FIIa（Enzyme Research Laboratoties，货号 HT 1002a）

底物：S-2366TM：（CHROMOGENIX，货号 82109039）

缓冲液：0.1M sodium phosphate; 0.2M NaCl and 0.5% PEG 8000，PH7.4

2、实验步骤

将溶于 100%DMSO 的 10mM 受试化合物用 100%DMSO 稀释至 10000、3333、1111、370.4、123.5、41.2、13.7、4.6 μM ；在 384 孔板中每孔加入 29.4 μL （4 nM）的 FIIa 酶溶液，空白孔加入 29.4 μL 缓冲液代替，再加入 0.6 μL 不同浓度的化合物，空白和对照孔用 DMSO 代替，用振荡器混匀，37℃ 孵育 30min。

最后每孔加入 30 μL 浓度为 200 μM 的底物，在 405nm 处测其吸光度。

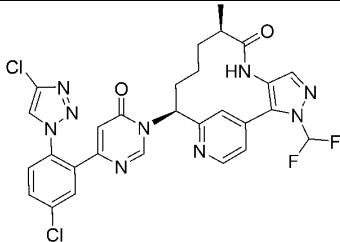
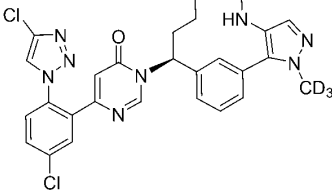
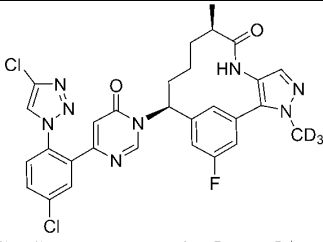
3、数据处理

用 GraphPad Prism 软件进行曲线拟合，计算 IC_{50} 值，见表六。

表六. 化合物对凝血因子 FIIa 的抑制作用

化合物名称	IC50 (nM)
1	5627
16	9209
17	6920
18	11137
对照化合物 1	3520
对照化合物 2	3143
对照化合物 3	2146

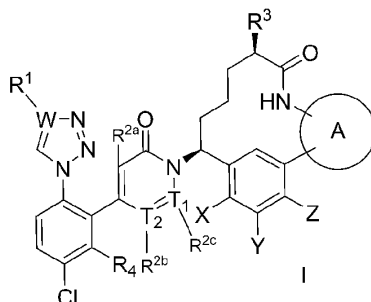
实验结论：本发明化合物对凝血因子 FIIa 的抑制作用偏弱，提示化合物对凝血因子 FIIa 的选择性更优。
对照化合物结构式如下：

对照化合物 1	对照化合物 2	对照化合物 3
 鉴定数据参考文献	 LCMS: RT = 1.84 min, [M+H] ⁺ = 592.25; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.67 – 5.57 (m, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 1H), 1.25 – 1.07 (m, 2H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	 LCMS: RT = 1.93 min, [M+H] ⁺ = 609.25; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.68 – 5.56 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 1H), 1.28 – 1.18 (m, 1H), 1.06 – 1.00 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

权利要求书

1、一种通式(I)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于：



其中，X选自氢、卤素、氰基，Y选自氢、卤素、氰基，Z选自氢、卤素、氰基，且X、Y和Z至少两个不为氢；W选自C或者N，当W=N时，R¹不存在；

T₁和T₂选自C或者N，当T₁选自N时，R^{2c}不存在，当T₂选自N时，R^{2b}不存在，且T₁和T₂不能同时为N；

A环选自取代或未取代的苯环、吡啶环，其中，取代基选自卤素、氰基、烷基、卤代烷基；

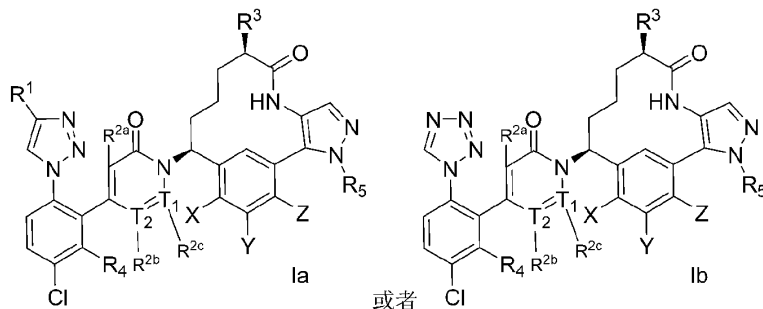
R¹选自卤素、卤代烷基、氰基；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}独立地选自氢、卤素、烷氧基；

R³选自烷基、卤代烷基、烷氧基、-(CH₂)_n-环烷基、-(CH₂)_n-杂环烷基，n=0或1；

R⁴选自氢、卤素。

2、根据权利要求1所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，选自式(Ia)或者式(Ib)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐：



其中，X选自氢、卤素、氰基，Y选自氢、卤素、氰基，Z选自氢、卤素、氰基，且X、Y和Z至少两个不为氢；T₁和T₂选自C或者N，当T₁选自N时，R^{2c}不存在，当T₂选自N时，R^{2b}不存在，且T₁和T₂不能同时为N；

R¹选自卤素、卤代烷基、氰基；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}独立地选自氢、卤素、烷氧基；

R³选自烷基、卤代烷基、烷氧基、-(CH₂)_n-环烷基、-(CH₂)_n-杂环烷基，n=0或1；

R⁴选自氢或者卤素；

R⁵选自烷基、卤代烷基。

3、根据权利要求1或2所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，所述烷基选自C₁₋₆的烷基，所述C₁₋₆的烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1, 2-二甲基丁基、1-乙基丁基；

所述烷氧基选自C₁₋₆烷氧基，所述C₁₋₆烷氧基选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、仲戊氧基、1-乙基丙氧基、2-甲基丁氧基、叔戊氧基、1,2-二甲基丙氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、仲己氧基、叔己氧基、新己氧基、2-甲基戊氧基、1, 2-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基。

4、根据权利要求1或2所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

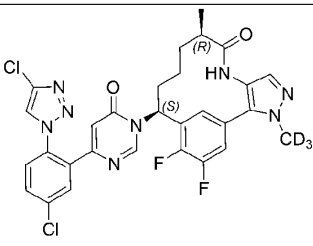
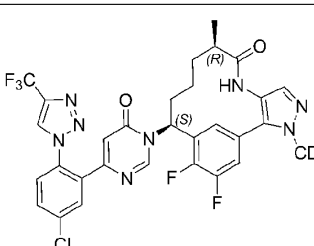
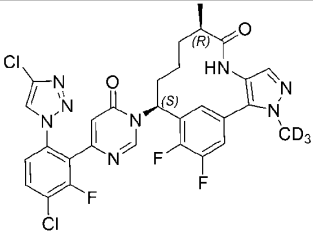
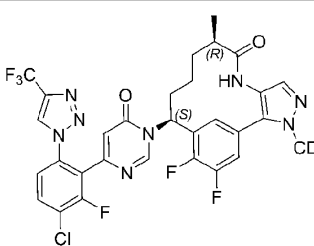
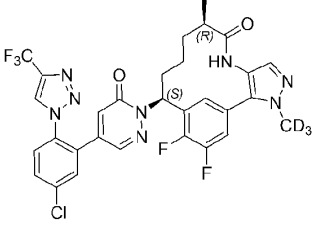
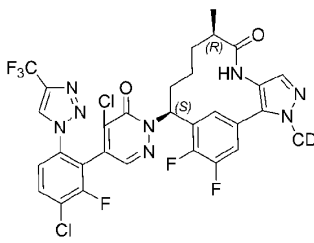
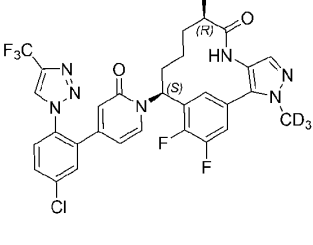
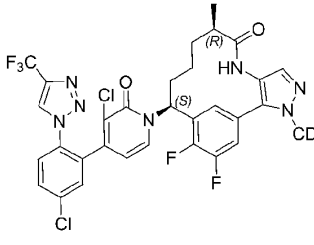
5、根据权利要求1或2所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，所述卤代烷

基是指烷基上的一个以上的氢被卤素所取代，所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

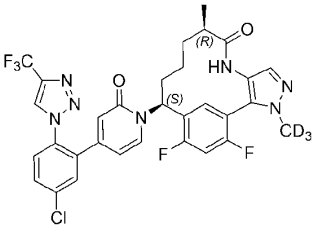
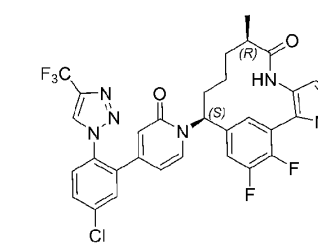
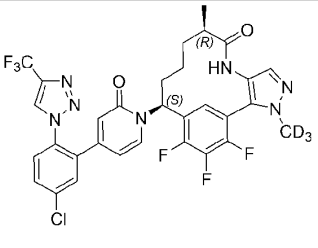
6、根据权利要求1或2所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，所述环烷基选自C₃₋₆的环烷基，所述C₃₋₆的环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基；所述杂环烷基是指环烷基一个或者多个的碳原子被杂原子取代，所述杂原子选自氮、氧、硫，所述杂原子为一个或者多个。

7、根据权利要求1或2所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，所述W选自C或者N，当W=N时，R¹不存在；X选自氢、氟，Y选自氢、氟，Z选自氢、氟，且X、Y和Z至少两个不为氢；T₁和T₂选自C或者N，当T₁选自N时，R^{2c}不存在，当T₂选自N时，R^{2b}不存在，且T₁和T₂不能同时为N；R¹选自氯、三氟甲基、二氟亚甲基；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}独立地选自氢、甲氧基、氟、氯；R³选自甲基；R⁴选自氢、氟；R⁵选自甲基、二氟亚甲基。

8、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，所述的化合物选自：

编号	化合物结构	编号	化合物结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

21		22	
23			

9、一种药物组合物，其特征在于，包含治疗有效量的权利要求 1-8 任一项所述化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐和药物可接受的载体。

10、权利要求 1-8 任一项所述化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐的医药用途，具体地，在制备用于制备治疗 FXIa 相关疾病的药物用途，优选血栓相关疾病的药物用途。