

一种 LPA1 小分子拮抗剂

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种 LPA1 小分子拮抗剂。

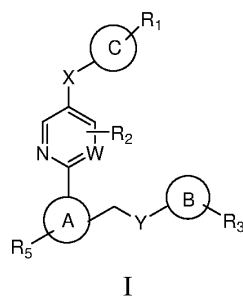
背景技术

血磷脂系膜衍生生物活性脂质介体，其中在医学上最重要的之一为溶血磷脂酸(LPA)。溶血磷脂影响包括增殖、分化、存活、迁移、黏附、侵袭及形态发生的基本细胞功能。这些功能影响许多生物进程，其包括但不限于神经发生、血管发生、伤口愈合、纤维化、免疫及致癌作用。

LPA 是非单一分子实体，而是一组具有不同长度及饱和度的脂肪酸的内源结构变异体。LPA 的结构主链是衍生自基于甘油的磷脂，诸如磷脂酰胆碱(PC)或磷脂酸(PA)。溶血磷脂酸(LPA)为经特异性 G-蛋白偶联受体(GPCR)组以自分泌及旁分泌方式起作用的溶血磷脂。LPA 结合至其同源 GPCR(LPA1、LPA2、LPA3、LPA4、LPA5、LPA6)，活化细胞内信号传导途径以产生各种生物反应。发现 LPA 受体的拮抗剂用于治疗 LPA 起作用的疾病、障碍或病症。

发明内容

第一方面，本公开提供了式 I 所示化合物或其可药用盐



其中，环 C 选自被羧基或 $P(=O)(OH)_2$ 取代的 8-15 元的环烷基；

R_1 选自氢、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基任选被一个或多个 R_{4a} 所取代；

-X-选自 -CO-NR₀-、-CH₂-、-Y₁-NR₀-、-NR₀-Y₁-、-Y₁-O-、-O-Y₁-、-S-Y₁-、-S(=O)₂-Y₁-、-O-C(=O)-NR₀-；所述 Y₁ 选自单键、亚烷基、亚烯基；所述亚烷基、亚烯基任选被一个或多个氧代、羟基、氰基、卤素所取代；所述 R₀ 选自氢、 C_{1-6} 烷基，优选氢、 C_{1-6} 烷基；

W 选自氮原子或碳原子；

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、硝基、氰基、氨基、羧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基任选被一个至多个 R_{4b} 所取代；

环 A 选自 5-6 元杂芳基；

R_5 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚甲基环丙基、卤素、硝基、氰基的取代基取代，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚甲基环丙基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基的取代基取代；

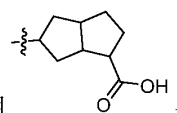
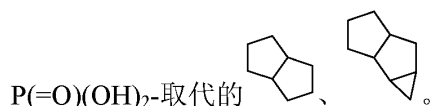
Y 选自氧原子或氮原子；

环 B 选自 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基任选被 1-3 个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚甲基环丙基、卤素、硝基、氰基的取代基取代，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚甲基环丙基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基的取代基取代；

R_3 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基、羟基、卤素、硝基、氰基、氨基、羧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基任选被一个至多个 R_{4c} 所取代；

R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、3-6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、3 至 6 元杂环烷氧基、 C_{3-8} 环烯氧基、5 至 6 元芳基或 3 至 6 元杂芳基。

在一些实施方案中，式 I 所示的化合物或其可药用盐中，环 C 选自被羧基或



在一些实施方案中，式 I 所示的化合物或其可药用盐中，环 C 选自



在一些实施方案中，式 I 所示的化合物或其可药用盐中，-X-选自-CO-NR₀-、-CH₂-、-Y₁-NR₀-、-NR₀-Y₁-、-Y₁-O-、-O-Y₁-、-S-Y₁-、-S(=O)₂-Y₁-、-O-C(=O)-NR₀-；

所述 Y₁ 选自单键、亚烷基、亚烯基；所述亚烷基、亚烯基任选被一个或多个氧代、羟基、氰基、卤素所取代；

所述 R₀ 选自氢、 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中,式 I 所示的化合物或其可药用盐中, -X-选自 -O-、-N-、-S-、-SO₂-。

在一些实施方案中,式 I 所示的化合物或其可药用盐中, W 为氮原子。

在一些实施方案中,式 I 所示的化合物或其可药用盐中, W 为碳原子。

在一些实施方案中,式 I 所示的化合物或其可药用盐中,环 A 选自 5-6 元杂芳基;

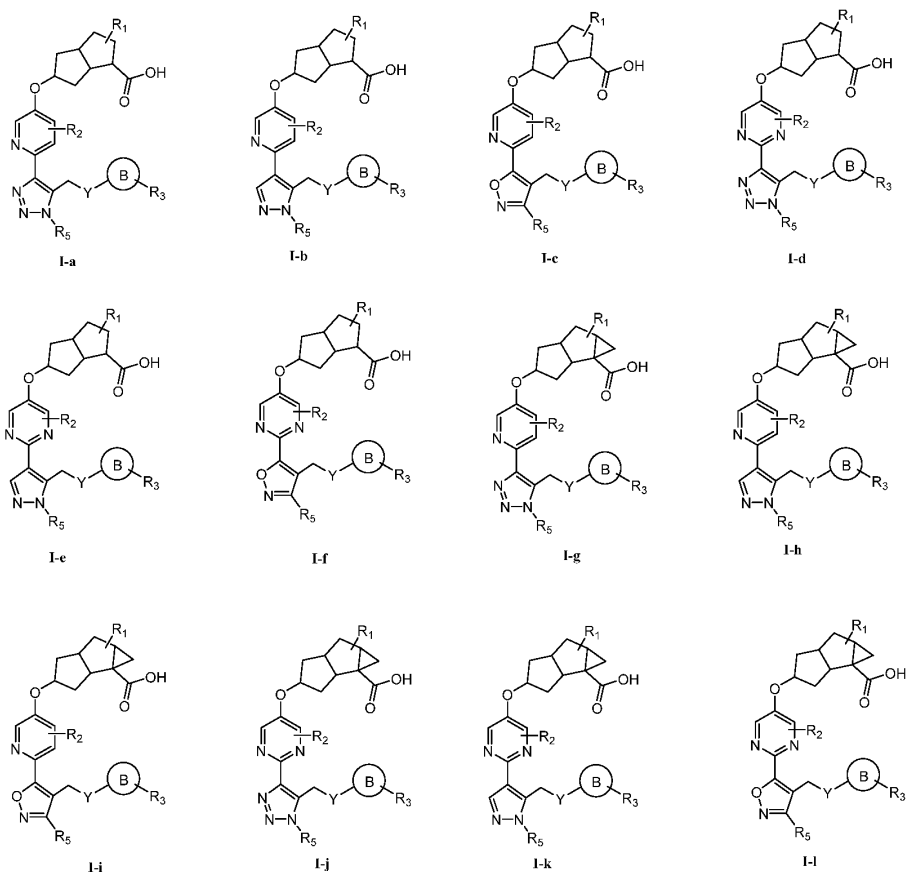
R₅ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、亚甲基环丙基,所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、亚甲基环丙基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基的取代基取代。

在一些实施方案中,式 I 所示的化合物或其可药用盐中, R₅ 选自 C₁₋₆ 烷基,所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个卤素所取代。

在一些实施方案中,式 I 所示的化合物或其可药用盐中, R₅ 选自甲基,所述甲基任选被 1-3 个卤素所取代。

在一些实施方案中,式 I 所示的化合物或其可药用盐中,环 A 选自 5-6 元杂芳基; R₅ 选自卤素、硝基、氰基。

第二方面,本公开提供一种如式 I-a 至 I-l 所示的化合物或其可药用盐,



R₁、R₂、R₅、Y、环 B、R₃ 如式 I 中的定义。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_1 选自氢、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基，所述 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个 R_{4a} 所取代。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_1 选自氢、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基，所述 3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基任选被一个或多个 R_{4a} 所取代。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_1 选自氢、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个 R_{4a} 所取代。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_1 选自氢、甲基、三氟甲基、卤素。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_1 选自氢。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、硝基、氰基、氨基、羧基、3-6 元环烷基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基任选被一个至多个 R_{4b} 所取代。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_2 选自氢、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基；所述 3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基任选被一个至多个 R_{4b} 所取代。

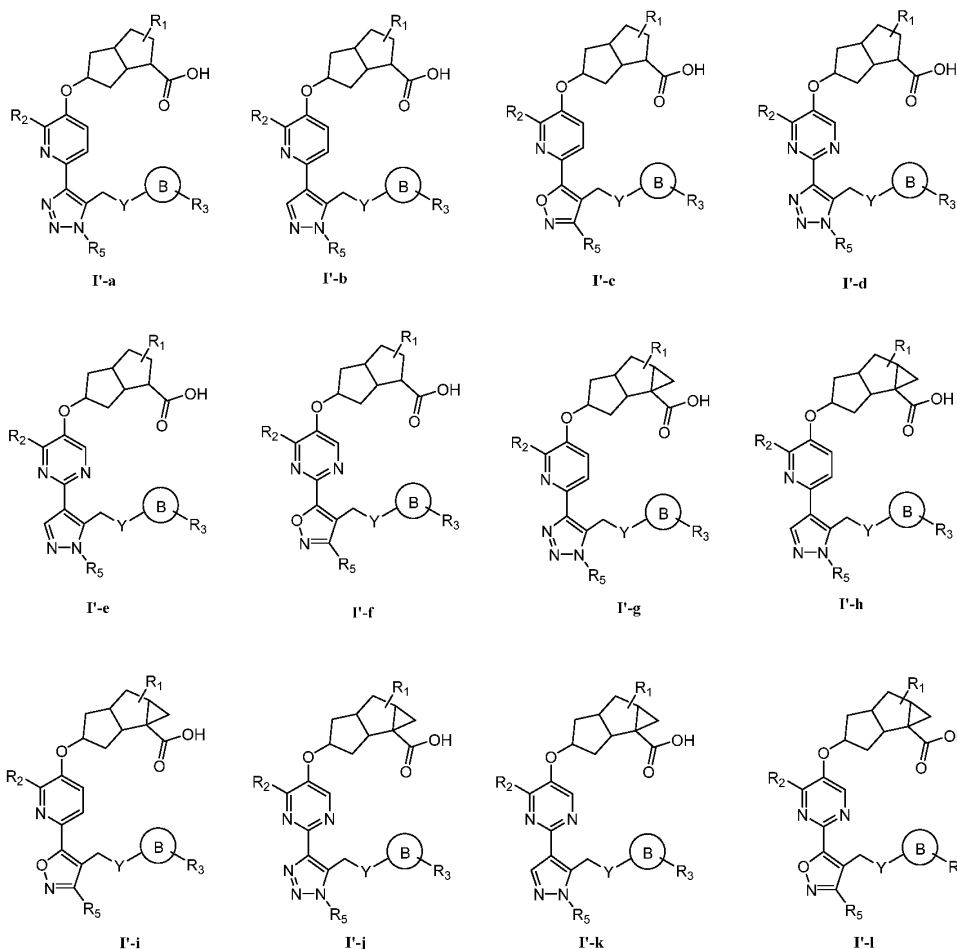
在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素；所述 C_{1-6} 烷基任选被一个至多个 R_{4b} 所取代。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_2 选自 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选被一个至多个 R_{4b} 所取代。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_2 选自氢、羟基、卤素、硝基、氰基、氨基。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k 或 I-l 所示的化合物或其可药用盐中， R_2 选自甲基。

第三方面，本公开还提供式 I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐：



R_1 、 R_2 、 R_5 、Y、环 B、 R_3 如式 I 中的定义。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中，Y 为氧原子。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中，Y 为氮原子。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中，环 B 选自



所述  任选被 1-3 个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚甲基环丙基、卤素、硝基、氰基的取代基取代，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚甲基环丙基任选被一个

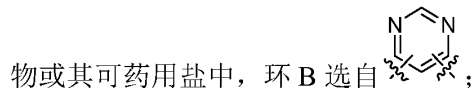
或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基的取代基取代。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中，环 B 选自



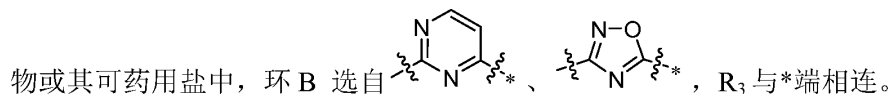
所述  任选被 1-3 个选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、亚甲基环丙基、卤素、硝基、氰基的取代基取代，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、亚甲基环丙基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基的取代基取代。

在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中，环 B 选自

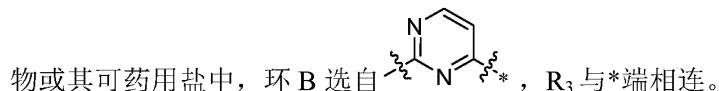


所述  任选被 1-3 个选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、氰基的取代基取代，所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基的取代基取代。

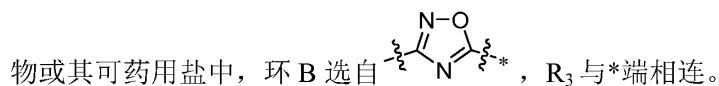
在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中，环 B 选自



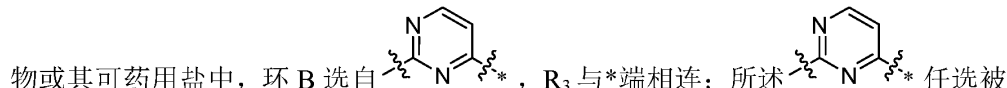
在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中，环 B 选自



在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中，环 B 选自



在一些实施方案中，式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中，环 B 选自



所述  任选被 1-3 个选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、氰基的取代基取代，所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基的取代基取代。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_3 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基任选被一个至多个 R_{4c} 所取代。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_3 选自氢、羟基、卤素、硝基、氰基、氨基、羧基。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_3 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基任选被一个至多个 R_{4c} 所取代。

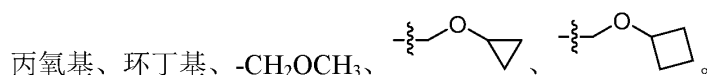
在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_3 选自甲基、甲氧基、乙基、丙基、乙氧基、环丙氧基、环丁基、环丁氧基; 所述甲基、甲氧基、乙基、丙基、乙氧基、环丙氧基、环丁基、环丁氧基任选被 1-3 个 R_{4c} 所取代。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_3 选自甲基、乙基、丙基、环丁基; 所述甲基、乙基、丙基、环丁基任选被 1-3 个 R_{4c} 所取代。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_3 选自 C_{1-6} 烷基; 所述 C_{1-6} 烷基被一个至多个 R_{4c} 所取代。

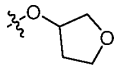
在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_3 选自甲基; 所述甲基被一个至多个 R_{4c} 所取代。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_3 选自三氟甲基、乙基、异丙基、二氟乙氧基、乙氧基、环丙氧基、环丁基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、



在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_3 选自三氟甲基、乙基、异丙基、二氟乙氧基、乙氧基、环丙氧基、环丁基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、

物或其可药用盐中, R_3 选自三氟甲基、二氟甲基、乙基、环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、

$-\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、、。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_5 选自 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个卤素所取代。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_5 选自甲基, 所述甲基任选被 1-3 个卤素所取代。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4a} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4a} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、3 至 6 元杂环烷氧基。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4a} 各自独立地选自 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、3-6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、3 至 6 元杂环烷氧基、 C_{3-8} 环烯氧基、5 至 6 元芳基或 3 至 6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4a} 独立地选自卤素、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丁氧基。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4b} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4b} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、3 至 6 元杂环烷氧基。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合

物或其可药用盐中, R_{4b} 各自独立地选自 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、3-6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、3 至 6 元杂环烷氧基、 C_{3-8} 环烯氧基、5 至 6 元芳基或 3 至 6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4b} 各自独立地选自卤素、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丁氧基。

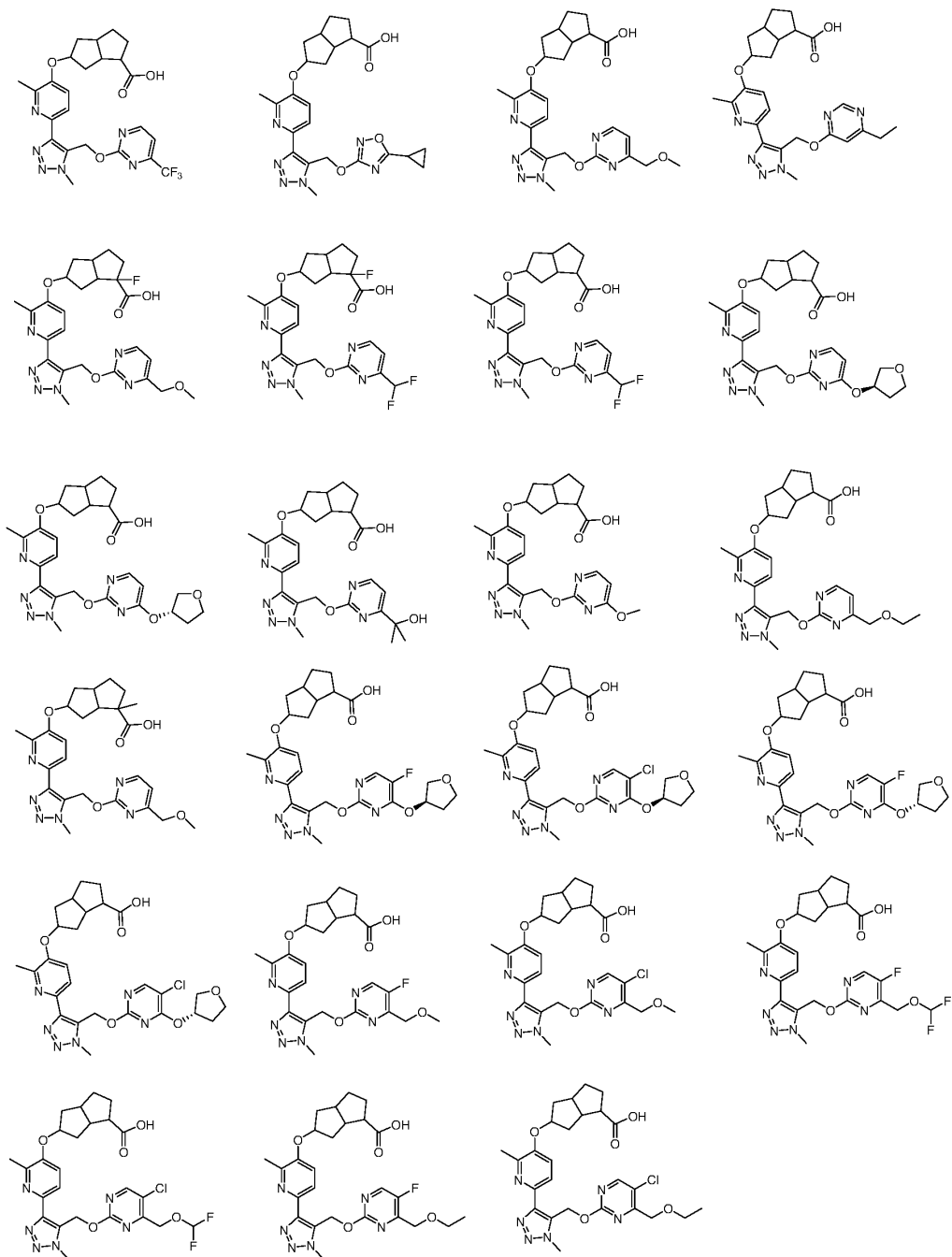
在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4c} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基。

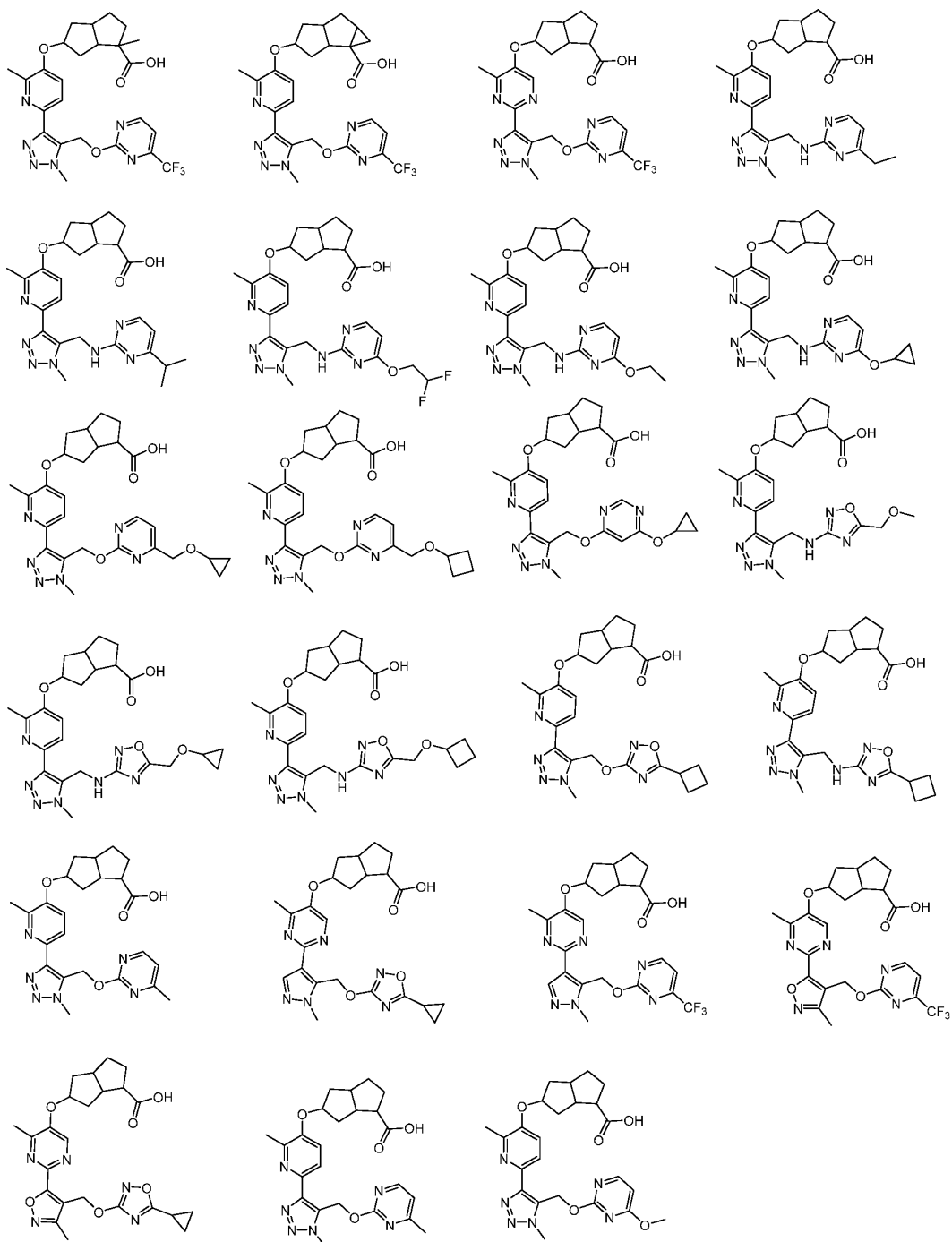
在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4c} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、3 至 6 元杂环烷氧基。

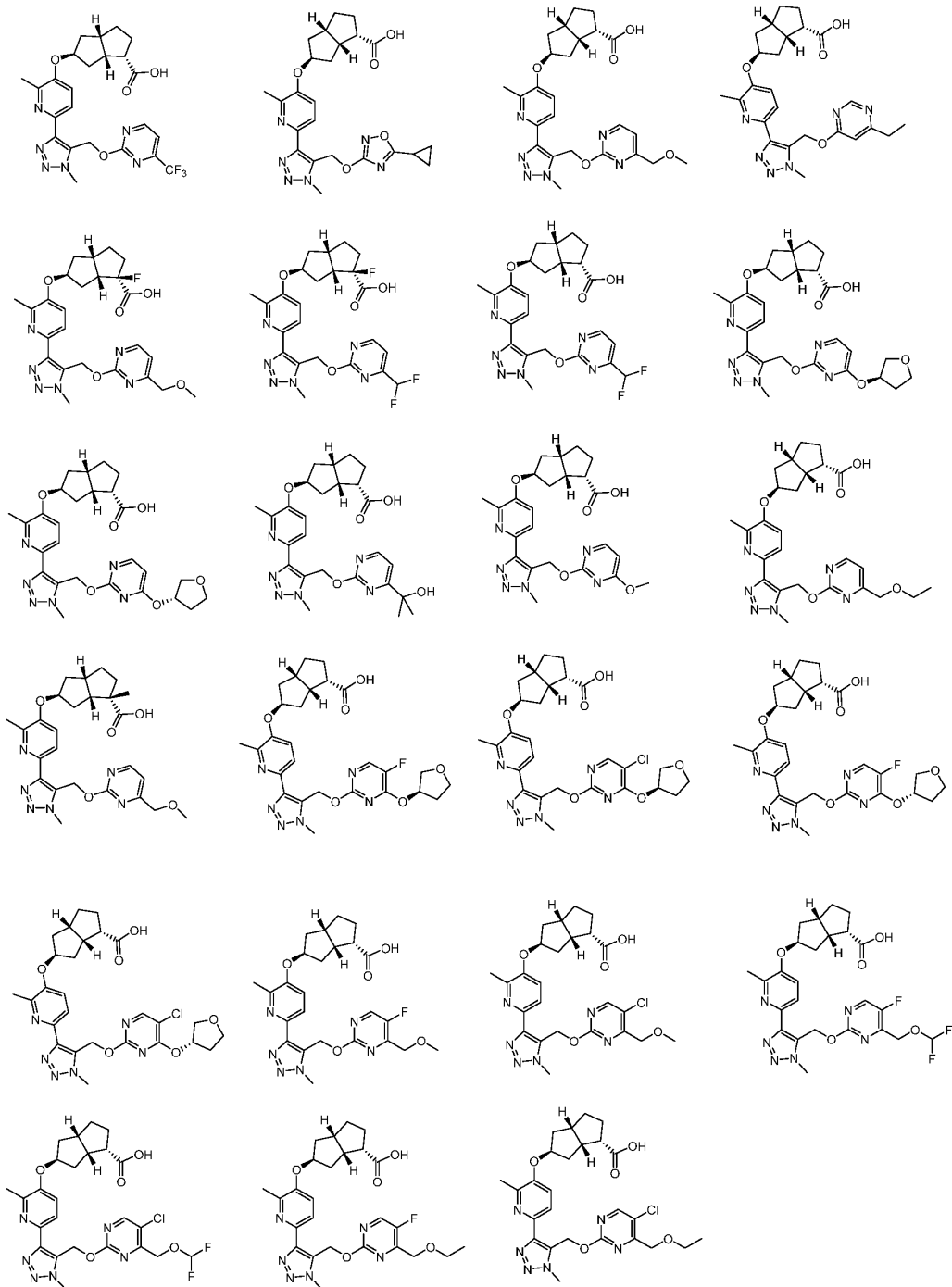
在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4c} 各自独立地选自 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、3-6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、3 至 6 元杂环烷氧基、 C_{3-8} 环烯氧基、5 至 6 元芳基或 3 至 6 元杂芳基。

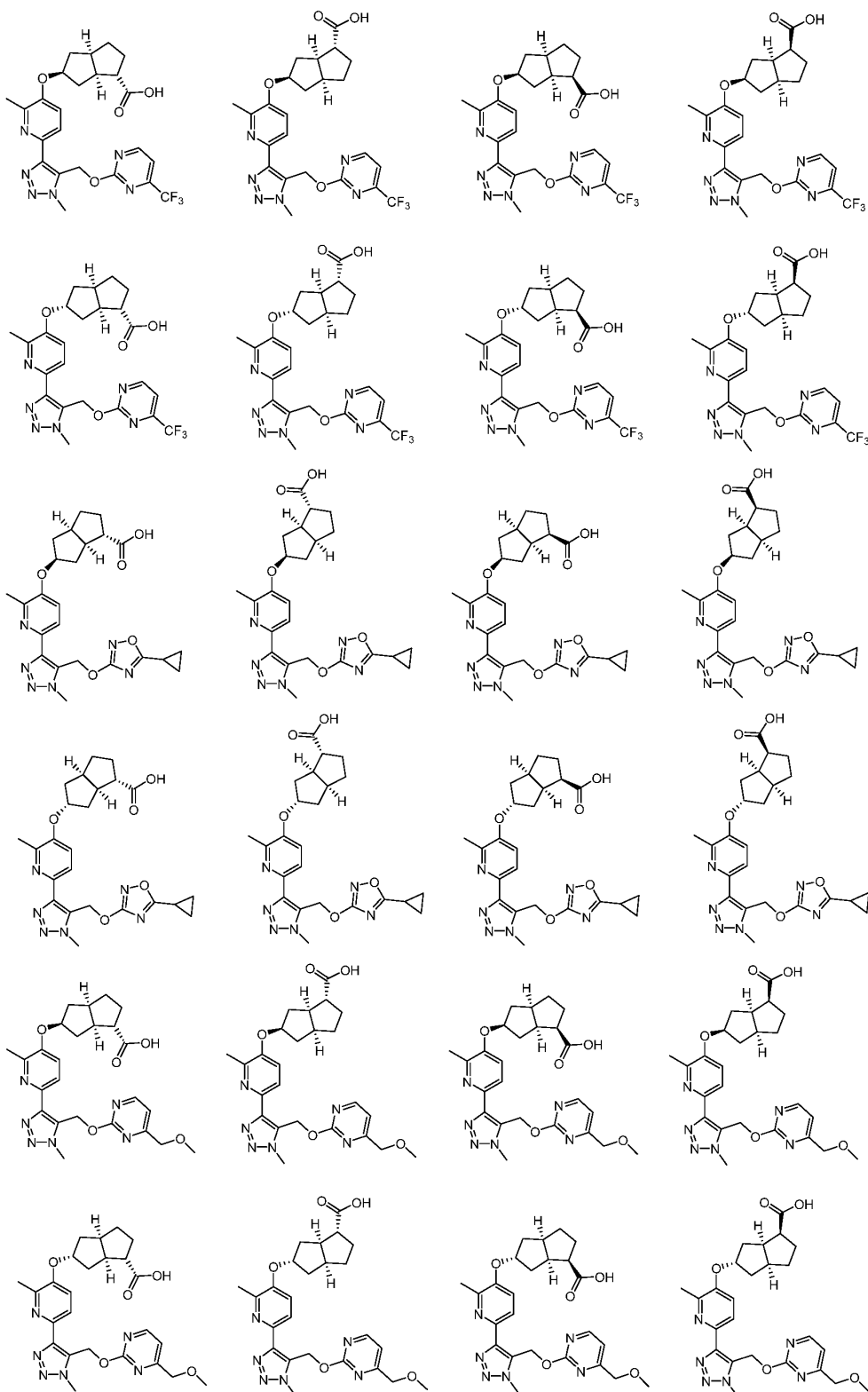
在一些实施方案中, 式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I'-a、I'-b、I'-c、I'-d、I'-e、I'-f、I'-g、I'-h、I'-i、I'-j、I'-k 或 I'-l 所示的化合物或其可药用盐中, R_{4c} 各自独立地选自卤素、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丁氧基。

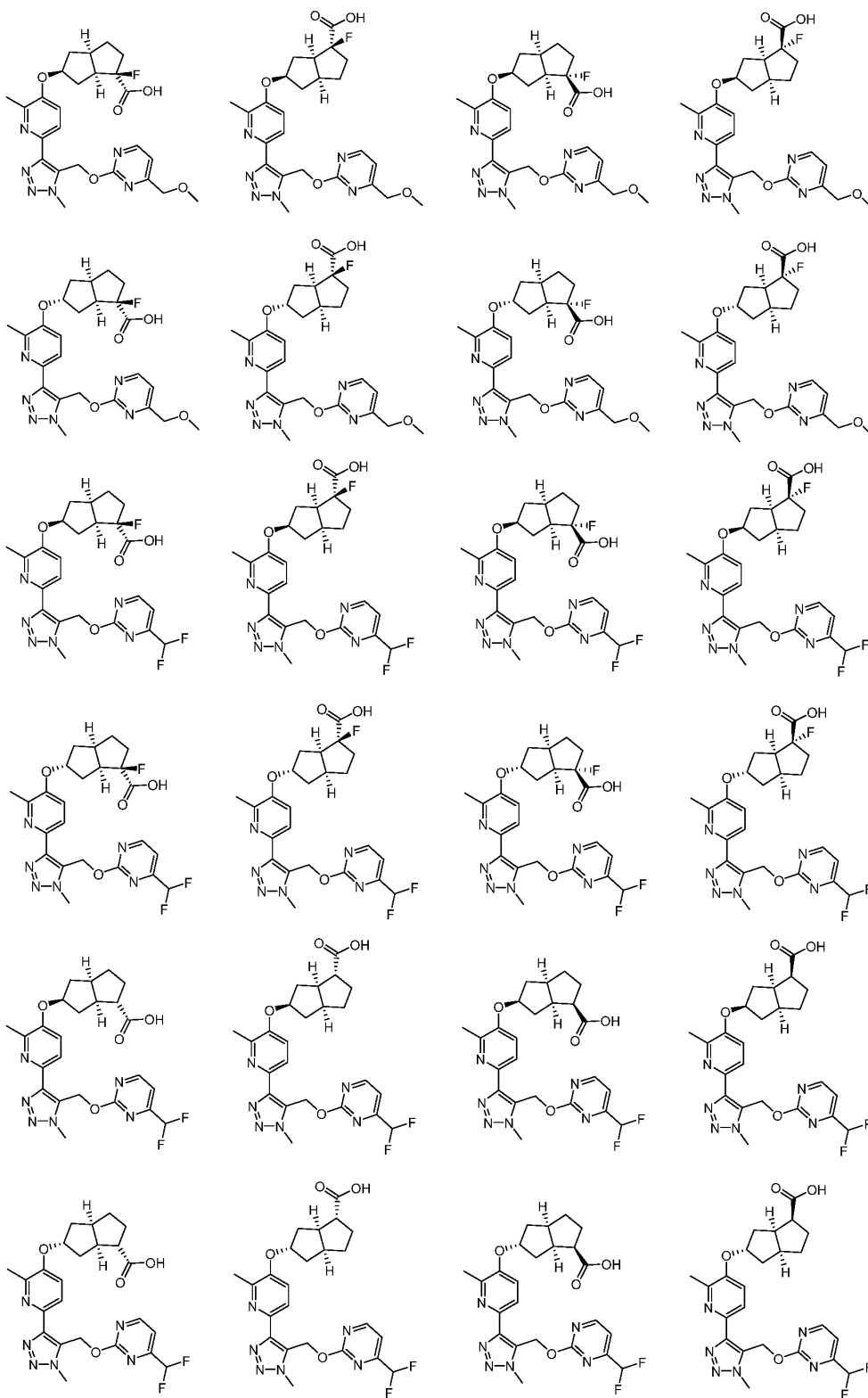
第四方面, 本公开还提供如下所示的化合物或其可药用盐:

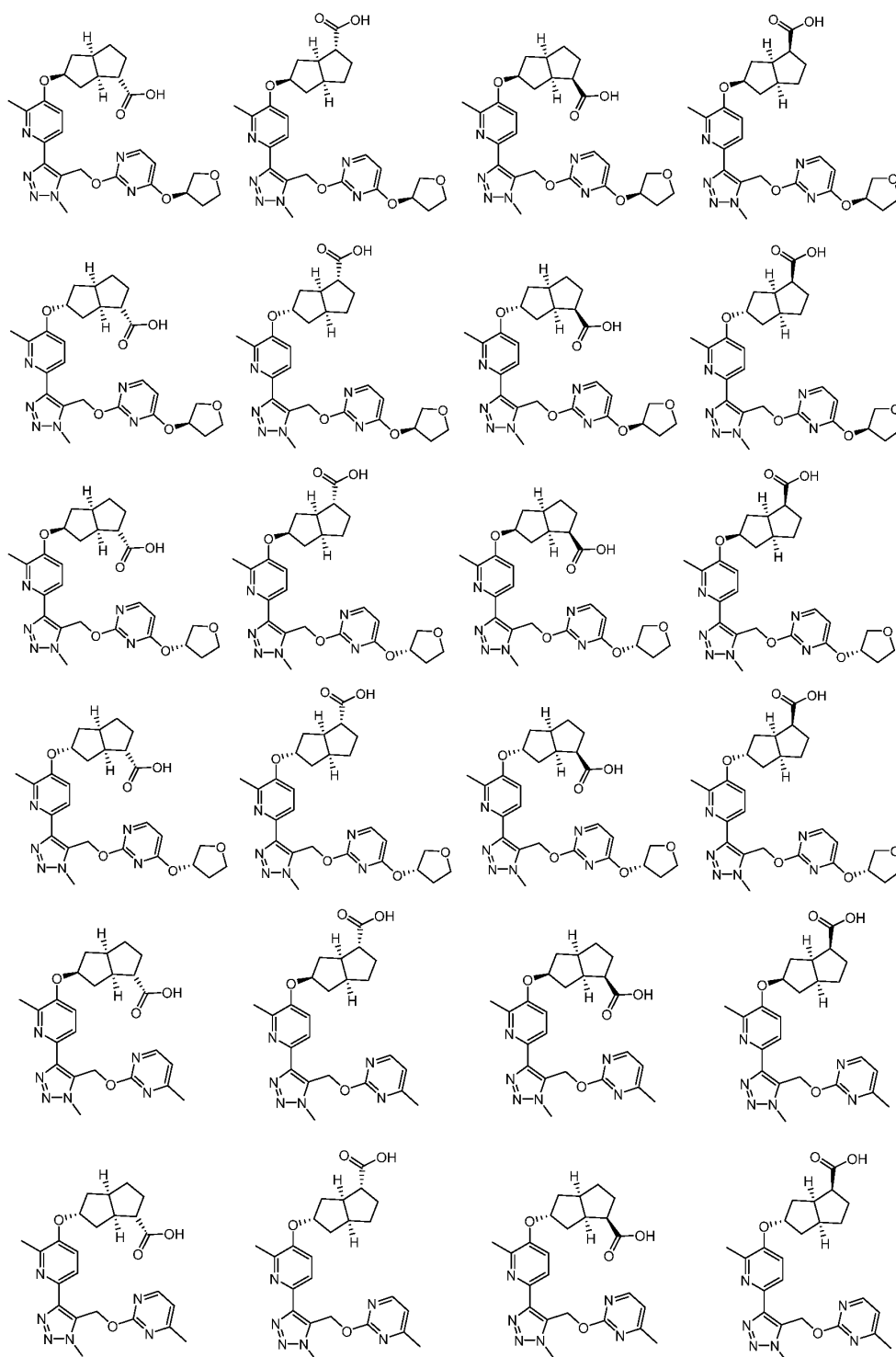


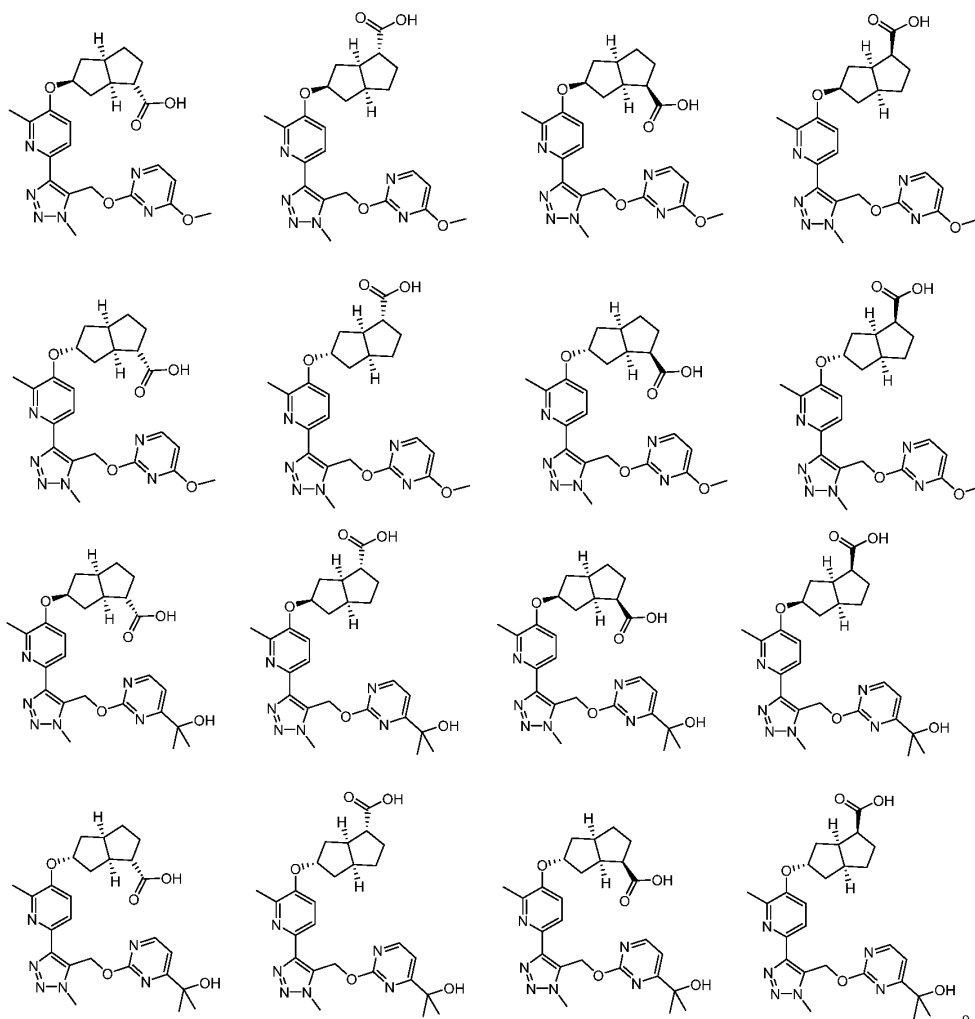




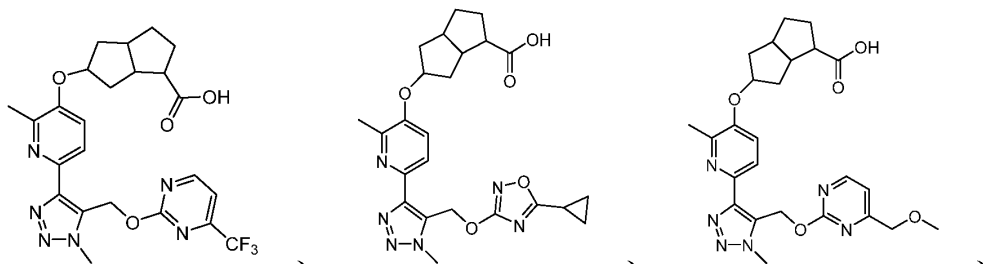


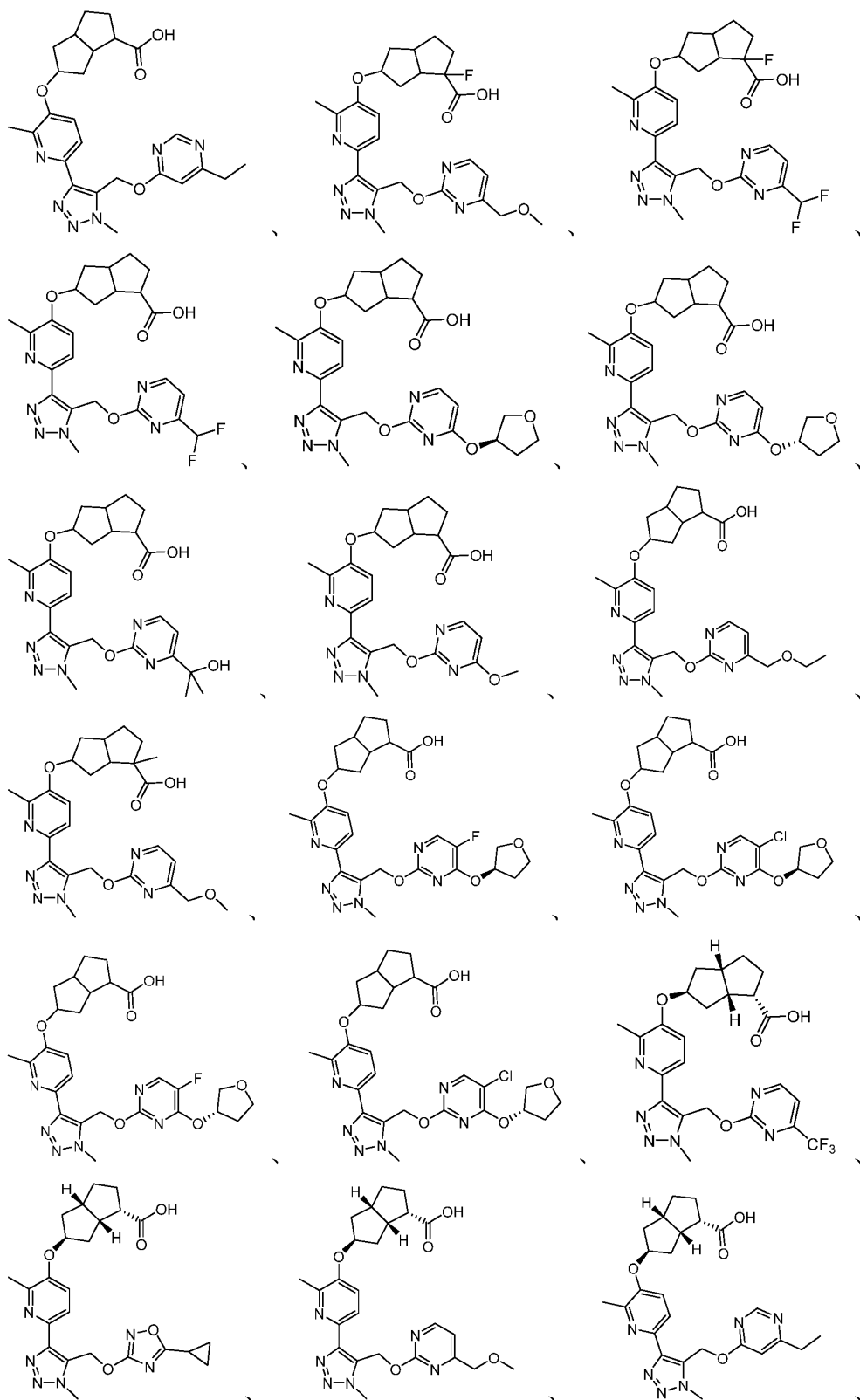


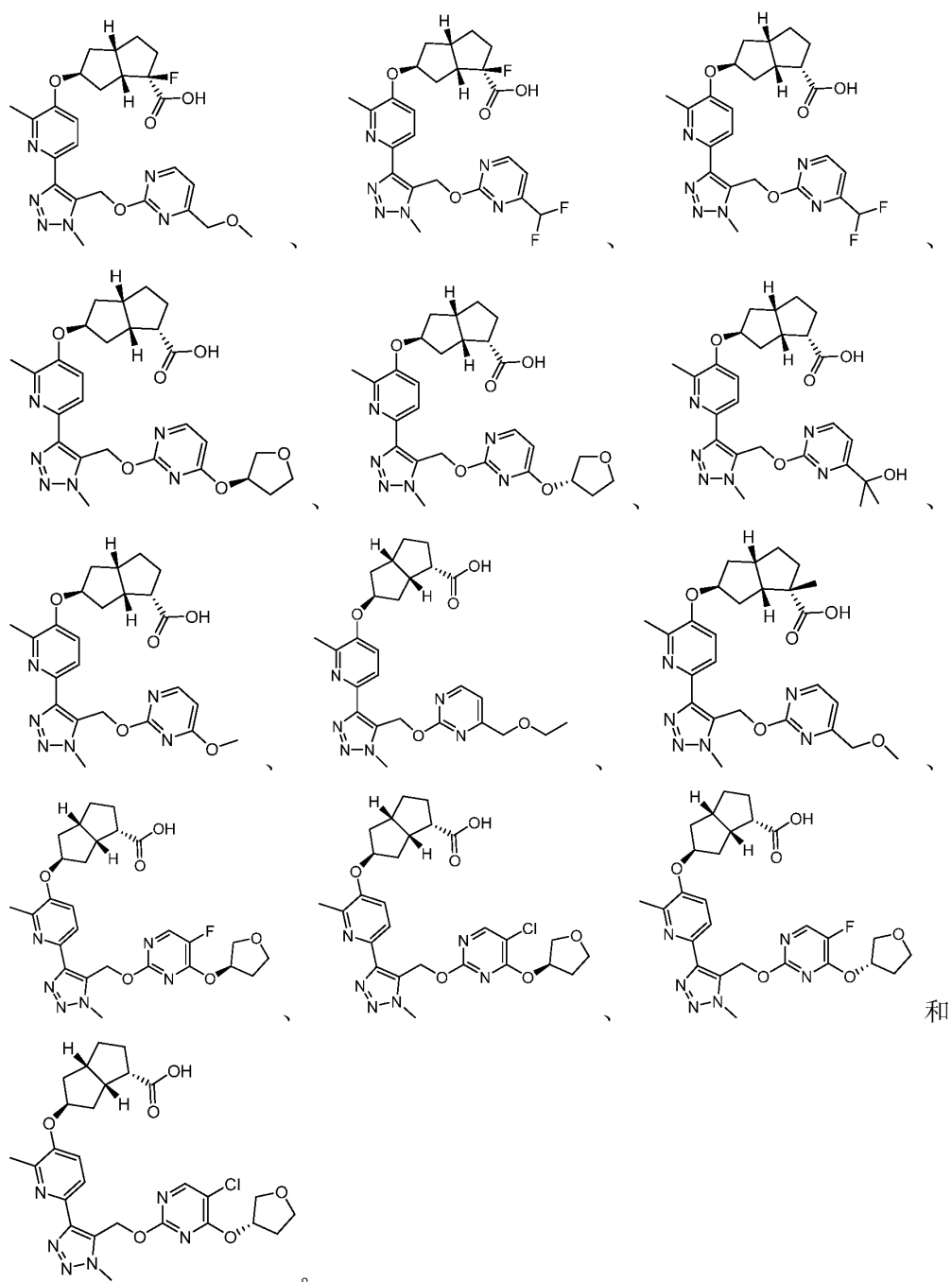




第五方面，本公开还提供如下所示的化合物或其可药用盐：







第六方面，本公开还提供一种如第一方面、第二方面、第三方面、第四方面或第五方面所示的化合物的同位素取代物，优选地，所述的同位素取代为氘原子取代。

第七方面，本公开还提供一种药物组合物，包含如第一方面、第二方面、第三方面、第四方面或第五方面所示的化合物或其可药用盐、或如第六方面所述的

同位素取代物、以及药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99% 的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1-99.9% 的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的前述化合物或其可药用盐。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的药学上可接受的赋形剂。

本公开还提供一种预防和/或治疗与 LPA1 相关病症患者的方法，其包括向所述患者施用治疗有效量的如第一方面、第二方面、第三方面、第四方面或第五方面所示的化合物或其可药用盐、或如第六方面所述的同位素取代物、或如第七方面所述的药物组合物。

本公开还提供一种预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥患者的方法，其包括向所述患者施用治疗有效量的如第一方面、第二方面、第三方面、第四方面或第五方面所示的化合物或其可药用盐、或如第六方面所述的同位素取代物、或如第七方面所述的药物组合物。

本公开还提供如第一方面、第二方面、第三方面、第四方面或第五方面所示的化合物或其可药用盐、或如第六方面所述的同位素取代物、或如第七方面所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与 LPA1 相关病症的药物中的用途。

本公开还提供如第一方面、第二方面、第三方面、第四方面、第五方面所示的化合物或其可药用盐、或如第六方面所述的同位素取代物、或如第七方面所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥的药物中的用途。

本公开还提供一种如第一方面、第二方面、第三方面、第四方面或第五方面所示的化合物或其可药用盐、或如第六方面所述的同位素取代物、或如第七方面所述的药物组合物，其用于预防和/或治疗与 LPA1 相关病症的药物中的用途。

本公开还提供一种如第一方面、第二方面、第三方面、第四方面或第五方面所示的化合物或其可药用盐、或如第六方面所述的同位素取代物、或如第七方面所述的药物组合物，其用于预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥的药物中的用途。

所述器官纤维化变性疾病包括但不限于：肺纤维化(特别是特发性肺纤维化)、肾纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化、肠纤维化、眼纤维化。

所述呼吸系统疾病包括但不限于：呼吸障碍，包括哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管痉挛、咳嗽、慢性咳嗽、呼吸衰竭。

所述肾脏疾病包括但不限于：急性肾损伤、慢性肾病。

所述肝脏疾病包括但不限于：酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝炎、急慢性肝炎、肝硬化、肝机能减退等肝脏疾病。

所述炎性疾病包括但不限于：自身免疫病、炎症、关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病、雷诺氏现象、慢性瘙痒。

所述神经系统疾病包括但不限于：老年痴呆症、帕金森、神经退行性变、外伤性脑损伤、癫痫、精神疾病、睡眠障碍。

所述心脑血管疾病包括但不限于：胶原血管疾病、心肌梗死、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、心衰、高血压。

所述胃肠道疾病包括但不限于：结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱。

所述疼痛包括但不限于：癌症疼痛、神经病性疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、或簇性头痛、慢性疼痛。

所述泌尿系统疾病包括尿失禁、排尿困难、膀胱炎、前列腺肥大症、前列腺肥大症所伴随的排尿障碍、膀胱颈硬化症、膀胱活动低下症。

所述眼病包括黄斑变性、糖尿病性视网膜病。

所述癌症包括但不限于：乳癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、神经胶质母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴球性白血病、肿瘤转移。

本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。

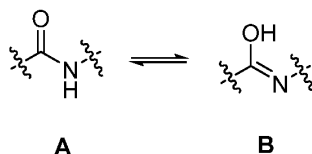
本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均

包括在本公开的范围之内。本公开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外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分, 或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体, 可以通过不对称合成或者使用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)。

本发明所述化合物的化学结构中, 键“/”表示未指定构型, 即如果化学结构中存在手性异构体, 键“/”可以为“”或“”, 或者同时包含“”和“”两种构型。本公开所述化合物的化学结构中, 键“”并未指定构型, 即键“”的构型可以为 E 型或 Z 型, 或者同时包含 E 和 Z 两种构型。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在, 并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如, 质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变, 如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间:



本发明中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本发明的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的, 但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素, 诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

除另有说明, 当一个位置被特别地指定为氘(D)时, 该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为 0.015%)至少 1000 倍的丰度的氘(即, 至少 10%的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000

倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的化合物。在制备氘代形式的化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的 C1-6 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

术语解释：

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

“可药用赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

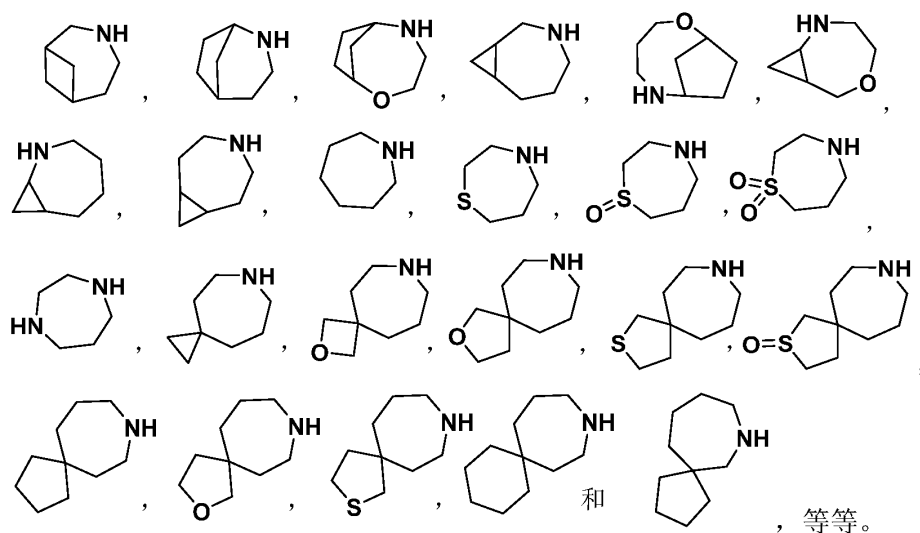
本公开中所述“有效量”或“有效治疗量”包含足以改善或预防医学疾病的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医受试者的有效量可依据以下因素而变化：如待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基或 3 至 7 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被卤素、羟基、硝基、氰基或氨基所取代。

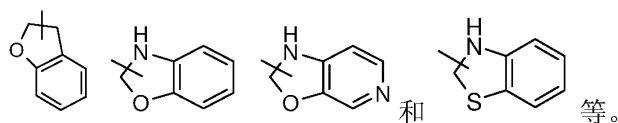
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括

环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等；多环环烷基包括螺环、并环和桥环的环烷基。环烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3至7元环烷基或3至7元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被卤素、羟基、硝基、氰基或氨基所取代。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数0至2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子，其中1~4个是杂原子；更优选包含3至6个环原子。“杂环基”非限制性实例包括：



所述杂环基环可以稠合于芳基或杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环烷基，其非限制性实例包括：



杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3至6元环烷基或3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被卤素、羟基、硝基、氰基或氨基所取代。

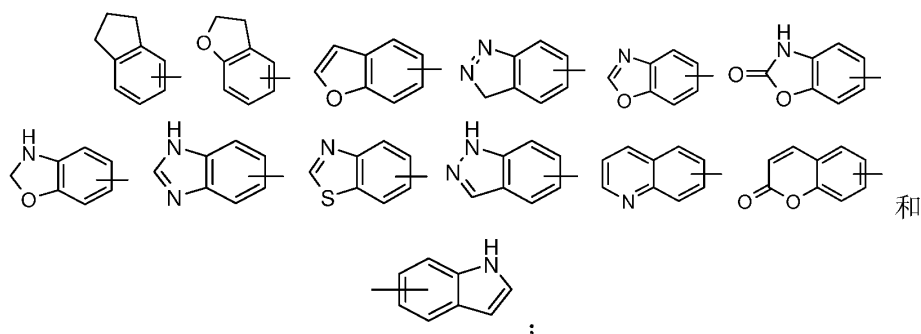
术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自卤素、羟

基、氧代、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3至7元环烷基或3至7元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被卤素、羟基、硝基、氰基或氨基所取代。

“一价基团”是指一个化合物从“形式上”消除一个单价的原子或基团。“亚基”则是指化合物从“形式上”消除两个单价或一个双价形成的原子或原子团。术语“亚烷基”表示烷烃分子中去除2个氢原子后余下的部分，包括1至20个碳原子的直链和支链亚基团。含有1至6个碳原子的亚烷基，非限制性实施例包括亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚乙基(如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)。如无特殊说明，亚烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

同理，“亚烷氧基”、“亚烯基”、“亚烯氧基”、“亚环烷基”、“亚杂环基”的定义如“亚烷基”。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至12元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环烷基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起环为芳基环，其非限制性实例包括：

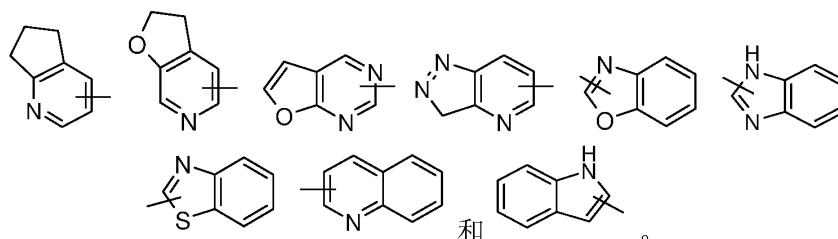


芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、3至6元杂环烷氧基、 C_{3-8} 环烯氧基、5至6元芳基或杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、3至6元杂环烷氧基、 C_{3-8} 环烯氧基、5至6元芳基或杂芳基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为6至12元，更优选为5元或6元。例如。其非限制性实例包括：咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基(oxazolyl)、异噁唑基(isoxazolyl)、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基、三唑

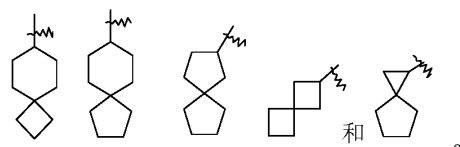
基、呋唑基、苯并咪唑基、、、等。

所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环烷基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：

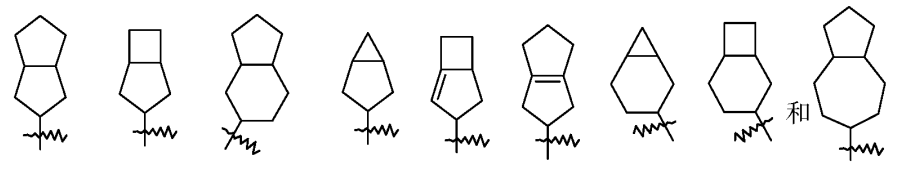


杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。

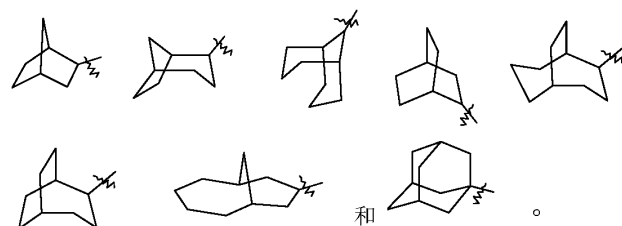
术语“螺环”指两环共用一个原子的化合物。螺环烷基的非限制性实例包括：



术语“并环”指两个或两个以上环通过共用两个相邻的原子并合而成的化合物。并环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环”指两个或两个以上环状结构彼此共用两个非相邻的环原子所形成的结构。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



术语“羟基”指-OH基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氰基”指-CN。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代”指=O 取代基。

术语“羧基”指 COOH。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。当取代基是酮或氧代(即，=O)时，则原子上有两个(2 个)氢被替代。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非限制本公开的范围。

本公开实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(LCMS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10⁻⁶ (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-*d*₆)，氘代氯仿(CDCl₃)，氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。化合物的光学异构体(异构体)空间构型可进一步通过测量单晶参数的方式确认。

高效液相色谱法(HPLC)的测定使用 Waters ACQUITY ultra high performance LC、Shimadzu LC-20A systems、Shimadzu LC-2010HT series 或安捷伦 Agilent 1200 LC 高压液相色谱仪(ACQUITY UPLC BEH C18 1.7UM 2.1X50MM 色谱柱、Ultimate XB-C18 3.0*150mm 色谱柱或 Xtimate C18 2.1*30mm 色谱柱)。

质谱(MS)的测定用 Waters SQD2 质谱仪，以正/负离子模式扫描，质量扫描范围为 100~1200 。

手性 HPLC 分析测定使用 Chiralpak IG-3 100×4.6mm I.D., 3um、Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um、Chiralpak IH-3 50×4.6mm I.D., 3um、Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3um、Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D., 3um、Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D., 3um 色谱柱。

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

快速柱层析色谱法系统使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO)或者 Isolara one (Biotage)。

正向柱层析色谱法一般使用烟台黄海硅胶 100~200 目、200~300 目或 300~400 目硅胶为载体，或者使用常州三泰预填预填超纯正相硅胶柱(40-63μm, 60, 12g, 25g, 40g, 80g 或其他规格)。

反相柱层析色谱法一般使用常州三泰预填超纯 C18 硅胶柱 (20-45 μ m, 100 Å, 40g, 80g, 120g, 220g 或其他规格)。

高压柱纯化系统使用 Waters AutoP, 配合使用 Waters XBridge BEH C18 OBD Prep Column, 130Å, 5 μ m, 19 mm X 150 mm 或者 Atlantis T3 OBD Prep Column, 100Å, 5 μ m, 19 mm X 150 mm。

手性制备柱使用 DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*30mm,10 μ m), DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm,10 μ m), DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm*30mm,10 μ m), DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10 μ m)或者 Waters SFC150AP ChiralPak IH (250mm*30mm,10 μ m)。

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

实施例 1 中无特殊说明, 反应能够均在氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

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

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

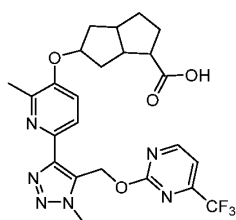
实施例 1 中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例 1 中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20°C~30°C。

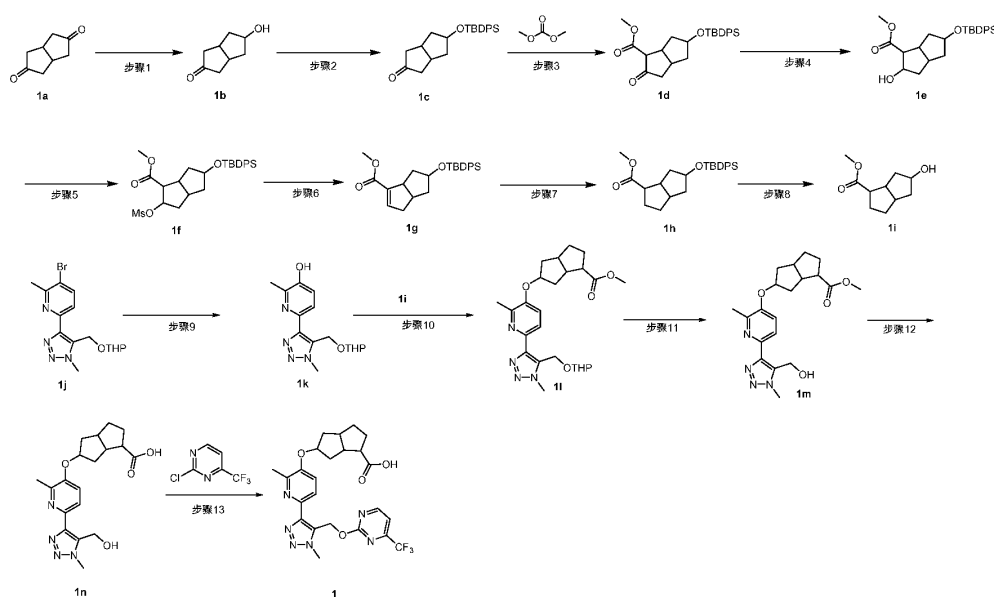
实施例 1 中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)。

实施例 1

5-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (1)



1



步骤 1: 5-羟基六氢并环戊二烯-2(1*H*)-酮 (1b)

将原料顺式-四氢并环戊二烯-2,5(1*H*,3*H*)-二酮 **1a** (24 g, 173.7 mmol) 溶于乙醇 (500 mL), 冷却至 0°C, 加入硼氢化钠 (1.47 g, 43.4 mmol), 0°C 搅拌反应 2 小时。将反应液用乙酸 (10 mL) 淬灭, 浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化得到标题产物 **1b** (9 g, 收率 37.0%)。

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.55 - 4.37 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.64 - 2.48 (m, 2H), 2.36 - 2.14 (m, 4H), 1.65 - 1.49 (m, 3H)。

步骤 2: 5-((叔丁基二苯基硅基)氧基)六氢并环戊二烯-2(1*H*)-酮 (1c)

将 **1b** (15 g, 107.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (150 mL), 加入咪唑 (21.8 g, 321.0 mmol), 将混合溶液冷却至 0°C 后, 加入叔丁基二苯基氯硅烷 (30.5 mL, 117.7 mmol), 0°C 搅拌反应 1 小时。将反应液用 1M 盐酸溶液洗涤 (150 mL×3), 饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 得到标题产物 **1c** (41 g, 粗品), 未进一步提纯, 直接用于下步反应。

步骤 3: 5-((叔丁基二苯基硅基)氧)-2-氧代八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (1d)

将 **1c** (41 g, 108.3 mmol) 四氢呋喃溶液 (500 mL) 冷却至 0°C, 加入 60% 氢氧化钠 (17.3 g, 433.2 mmol) 后, 加入碳酸二甲酯 (19.5 g, 216.6 mmol), 升温至 60°C, 搅拌反应 3 小时。加入水 (150 mL) 淬灭反应。乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 得到标题产物 **1d** (25 g, 收率 52.9%)。

MS (ESI): $m/z = 459.1 [M+Na]^+$ 。

步骤 4: 5-((叔丁基二苯基硅基)氧)-2-羟基八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (1e)

将 **1d** (32 g, 73.3 mmol) 溶于四氢呋喃 (350 mL), 冷却至 0°C, 加入硼氢化

钠 (2.48 g, 73.3 mmol), 0°C 搅拌反应 3 小时。用 0.5M 盐酸溶液 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 得到标题产物 **1e** (9 g, 收率 28.0%)。

MS (ESI): $m/z = 461.2$ $[M+Na]^+$ 。

步骤 5: 5-((叔丁基二苯基硅基)氧)-2-((甲磺酰基)氧)八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**1f**)

将 **1e** (9 g, 20.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 加入三乙胺 (5.19 g, 51.3 mmol), 冷却至 0°C, 加入甲磺酸酐 (5.36 g, 30.8 mmol) 后, 将反应液恢复至室温, 搅拌反应 3 小时。反应液用水洗涤 (25 mL×2), 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 得到标题产物 **1f** (9 g, 收率 84.9%)。

MS (ESI): $m/z = 539.1$ $[M+Na]^+$ 。

步骤 6: 5-((叔丁基二苯基硅基)氧)-3,3a,4,5,6,6a-六氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**1g**)

将 **1f** (9 g, 17.4 mmol) 溶于甲苯 (100 mL), 加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (5.3 g, 34.8 mmol), 升温至 90°C, 搅拌反应 2 小时。将反应液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 得到标题产物 **1g** (6.5 g, 收率 88.7%)。

MS (ESI): $m/z = 443.2$ $[M+Na]^+$ 。

步骤 7: 5-((叔丁基二苯基硅基)氧)八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**1h**)

将 **1g** (6.5 g, 15.5 mmol) 溶于甲醇 (65 mL), 氮气氛围下, 加入 10%Pd/C (600 mg) 后, 用氢气置换数次后, 反应液在氢气氛围 (15 psi)、室温下搅拌反应 3 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩, 得到标题产物 **1h** 粗品 (6.5 g), 直接进行下一步反应。

MS (ESI): $m/z = 445.2$ $[M+Na]^+$ 。

步骤 8: 5-羟基八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**1i**)

将 **1h** (6.3 g, 14.9 mmol) 溶于四氢呋喃 (60 mL), 加入 1M 四丁基氟化铵四氢呋喃溶液 (16.4 mL, 16.4 mmol), 室温反应 3 小时。向反应液中加入水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 得到标题产物 **1i** (2.1 g, 收率 76.5%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (tt, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.66 – 1.49 (m, 2H), 1.22 – 1.07 (m, 2H)。

步骤 9: 2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑

-4-基)吡啶-3-醇 (1k)

将 3-溴-2-甲基-6-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 **1j** (2.5 g, 6.81 mmol, 采用专利申请 WO2017223016A1 中说明书实施例 1 公开的方法制备而得)、二(二亚苄基丙酮)钼 (391 mg, 0.68 mmol)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (578 mg, 1.36 mmol) 和氢氧化钾 (1.15 g, 20.44 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL), 氮气氛下, 100°C 反应 2 小时。1M 盐酸溶液调 pH 至 6-7, 加入水 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (50 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品, 经硅基快速柱层析(乙酸乙酯/石油醚)纯化得到标题产物 **1k** (1.9 g, 收率 92%)。

MS (ESI) $m/z = 305.6 [M+H]^+$ 。

步骤 10: 5-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**1l**)

将 **1k** (1 g, 3.29 mmol)、三苯基膦 (2.59 g, 9.86 mmol) 和 **1i** (605 mg, 3.29 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 加热至 50°C, 缓慢滴加溶于四氢呋喃 (10 mL) 的偶氮二甲酸二叔丁酯 (2.25 g, 9.86 mmol) 的溶液, 50°C 搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到粗产品, 粗品经过反相 C18 柱(乙腈/水)纯化得到标题产物 **1l** (1.2 g, 收率 77%)。

MS (ESI) $m/z = 471.8 [M+H]^+$ 。

步骤 11: 5-((6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**1m**)

将 **1l** (1.2 g, 2.55 mmol) 溶于甲醇 (30 mL), 加入对甲苯磺酸水合物 (194 mg, 1.02 mmol), 将反应液加热至 70°C, 氮气氛下反应 2 小时。冷却, 减压浓缩, 得到标题产物粗品 **1m** (900 mg), 直接用于下步反应。

MS (ESI) $m/z = 387.7 [M+H]^+$ 。

步骤 12: 5-((6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**1n**)

将 **1m** (900 mg, 2.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL)、甲醇 (10 mL) 和水 (10 mL), 然后加入氢氧化锂 (536 mg, 23.29 mmol), 室温反应 3 小时。1M 盐酸溶液调 pH 至 5-6, 加入水 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到标题产物 **1n** (800 mg, 收率 82%)。

MS (ESI) $m/z = 373.6 [M+H]^+$ 。

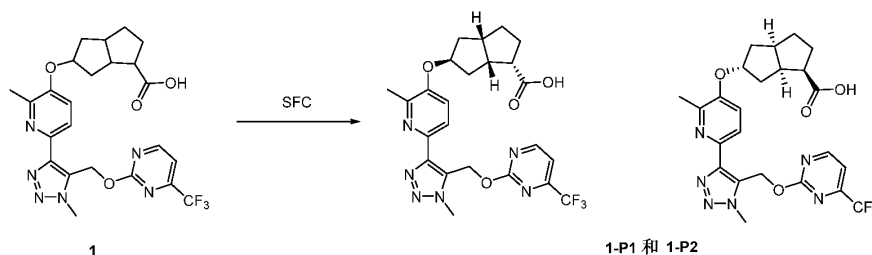
步骤 13: 5-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**1**)

将 **1n** (800 mg, 2.15 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (20 mL), 冰浴下加入 60% 氢化钠 (412 mg, 17.18 mmol), 反应 30 分钟后, 加入 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶 (588 mg, 3.22 mmol), 室温搅拌反应 30 分钟。加水 (10 mL), 1M 盐酸调节 pH 值至 4-5,

乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经反相快速柱层析 (乙腈/水) 纯化后冻干, 得到标题产物 **1** (800 mg, 收率 72%)。

MS (ESI) $m/z = 519.8 [M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.02 – 4.94 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 3H), 1.52 – 1.34 (m, 3H)。



将化合物 **1** 进行 SFC 手性制备 (分离条件: SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALPAK AS (250mm×30mm, 10μm); 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.1% 氨水); 流速: 70 mL/min), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到化合物 **1-P1** 和 **1-P2**。

化合物 **1-P1** 为保留时间较短者: MS m/z (ESI): 519.4 $[M+1]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 2.962 分钟, 手性纯度 100% (色谱柱: Chiralpak AS-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.05% 二乙胺))。

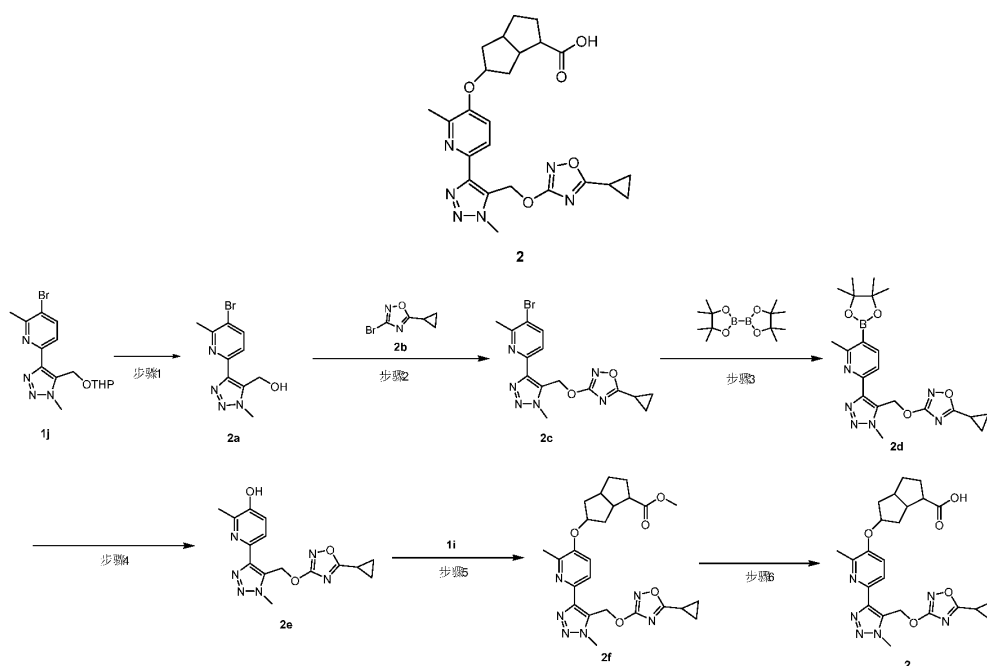
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.03 – 4.92 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.76 – 2.62 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 3H), 1.53 – 1.35 (m, 3H)。

化合物 **1-P2** 为保留时间较长者: MS m/z (ESI): 519.4 $[M+1]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 3.461 分钟, 手性纯度 99.1% (色谱柱: Chiralpak AS-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.05% 二乙胺))。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.04 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.01 – 4.92 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.98 – 2.82 (m, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 3H), 1.51 – 1.35 (m, 3H)。

实施例 2

5-((6-(5-(((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**2**)



步骤 1: (4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-5-基)甲醇 (**2a**)

将 **1j** (31 g, 84.4 mmol) 溶于甲醇 (300 mL), 加入对甲苯磺酸吡啶 (31.8 g, 126.6 mmol), 升温至 60°C, 搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩, 加入水 (150 mL), 乙酸乙酯萃取 (300 mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得到标题产物 **2a** 粗品 (24 g), 直接用于下步反应。

MS (ESI): $m/z = 283.4$ $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 3-((4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-5-基)甲氧基)-5-环丙基-1,2,4-噁二唑 (**2c**)

将 **2a** (850 mg, 3.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 冷却至 0°C, 加入 60% 氢氧化钠 (240 mg, 6 mmol), 0°C 搅拌反应 30 分钟后, 加入 3-溴-5-环丙基-1,2,4-噁二唑 **2b** (567.4 mg, 3.0 mmol)。将反应液恢复至室温, 搅拌反应 18 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 得到标题产物 **2c** (700 mg, 收率 59.6%)。

MS (ESI): $m/z = 390.7$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 5-环丙基-3-((1-甲基-4-(6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-1*H*-1,2,3-三氮唑-5-基)甲氧基)-1,2,4-噁二唑 (**2d**)

氮气氛下, 将 **2c** (460 mg, 1.18 mmol) 和联硼酸频那醇酯 (358.3 mg, 1.41 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL), 加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (87.2 mg, 0.12 mmol) 和乙酸钾 (288.5 mg, 2.94 mmol), 升温至 100°C 反应 12 小时。将反应液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 得到标题产物 **2d** (200 mg, 收

率 38.8%)。

MS (ESI): $m/z = 357.0 [M-82+H]^+$ 。

步骤 4: 6-(5-(((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-醇 (**2e**)

将 **2d** (50.0 mg, 0.11 mmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL), 加入 30% 双氧水溶液 (0.11 mL, 1.14 mmol), 室温下反应 1 小时。加入饱和亚硫酸钠溶液 (1 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (1 mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 得到标题产物 **2e** (20 mg, 收率 53.4%)。

MS (ESI): $m/z = 328.9 [M+H]^+$ 。

步骤 5: 5-((6-(5-(((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**2f**)

将 **2e** (100 mg, 0.31 mmol) 和 **1i** (72.9 mg, 0.40 mmol) 溶于甲苯 (3 mL), 加入三苯基膦 (184.9 mg, 0.91 mmol) 和偶氮二甲酰二哌啶 (230.5 mg, 0.91 mmol), 将反应液升温至 80℃, 搅拌反应 12 小时。将反应液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 得到标题产物 **2f** (60 mg, 收率 39.8%)。

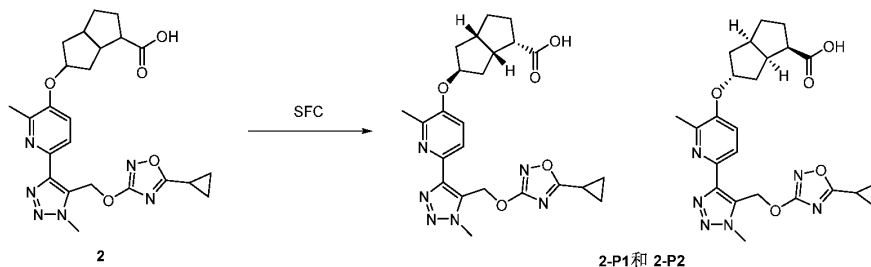
MS (ESI): $m/z = 495.3 [M+H]^+$ 。

步骤 6: 5-((6-(5-(((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**2**)

将 **2f** (50 mg, 0.10 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化锂一水合物 (12.7 mg, 0.30 mmol), 室温搅拌反应 12 小时。用 1M 盐酸溶液将反应液 pH 调至 7 左右, 浓缩, 残余物经制备 HPLC (乙腈/水) 纯化得到标题化合物 **2** (6.2 mg, 收率 12.8%)。

MS (ESI): $m/z = 481.2 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.14 – 5.00 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.91 – 2.73 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.63 – 1.46 (m, 3H), 1.26 – 1.18 (m, 2H), 1.12 – 1.02 (m, 2H)。



将化合物 **2** 进行 SFC 手性制备 (分离条件: SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10μm); 流动相: A 为 CO_2 , B 为乙醇 (0.1% 氨水));

流速: 80 mL/min), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到化合物 **2-P1** 和 **2-P2**。

化合物 **2-P1** 为保留时间较短者: MS m/z (ESI): 481.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 3.427 分钟, 手性纯度 99.2% (色谱柱: Chiralpak AD-3, 0.46 cm I.D. * 150 mm, 3 μ m; 流动相: A 为 CO_2 , B 为乙醇 (0.05% 二乙胺))。

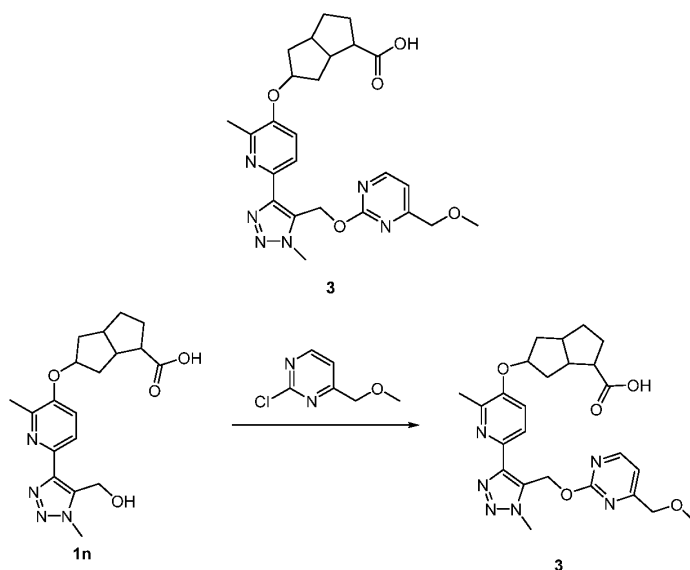
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 – 4.90 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.97 – 2.81 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 3H), 1.52 – 1.34 (m, 3H), 1.25 – 1.17 (m, 2H), 1.05 – 0.99 (m, 2H)。

化合物 **2-P2** 为保留时间较长者: MS m/z (ESI): 481.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 4.109 分钟, 手性纯度 99.1% (色谱柱: Chiralpak AD-3, 0.46 cm I.D. * 150 mm, 3 μ m; 流动相: A 为 CO_2 , B 为乙醇 (0.05% 二乙胺))。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.05 – 4.93 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 3H), 1.52 – 1.35 (m, 3H), 1.25 – 1.17 (m, 2H), 1.05 – 0.99 (m, 2H)。

实施例 3

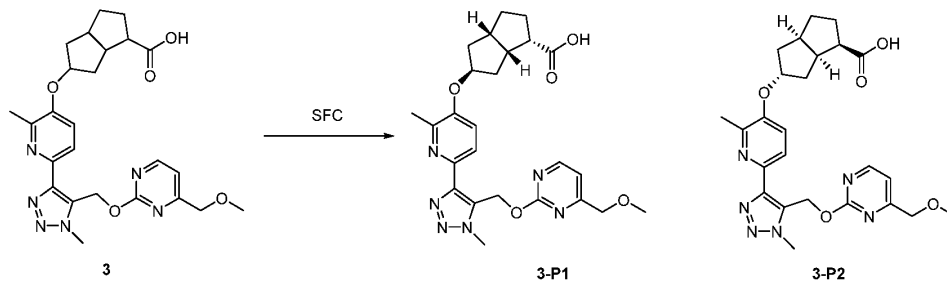
5-((6-(5-(((4-(甲氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**3**)



将 **1n** (350 mg, 0.94 mmol) 溶于 N,N -二甲基乙酰胺 (20 mL), 冰浴下加入 60% 氢氧化钠 (180 mg, 7.52 mmol), 反应 30 分钟, 加入 2-氯-4-(甲氧基甲基)嘧啶 (179 mg, 1.13 mmol)。室温反应 30 分钟。加水 (10 mL) 稀释, 1 M 盐酸调节 pH 值至 4~5, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 2)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,

滤液浓缩得到粗品，粗品经反相 C18 柱层析（乙腈/水）纯化后冻干，得到标题化合物 **3** (200 mg, 收率 43%)。

MS (ESI) $m/z = 495.5 [M+H]^+$ 。



将化合物 **3** 进行 SFC 手性制备(分离条件：SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*30mm,10um); 流动相：A 为 CO₂, B 为乙醇(0.1%氨水)), 收集其相应组分，减压浓缩，得到化合物 **3-P1** 和 **3-P2**。

化合物 **3-P1** 为保留时间较短者：MS m/z (ESI): 495.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析：保留时间 2.717 分钟，手性纯度 100% (色谱柱：Chiralpak AS-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 μ m; 流动相：A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05%二乙胺))。

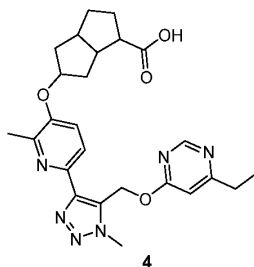
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.16 – 6.01 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.15 – 2.98 (m, 1H), 2.91 – 2.77 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.57 – 1.40 (m, 3H)。

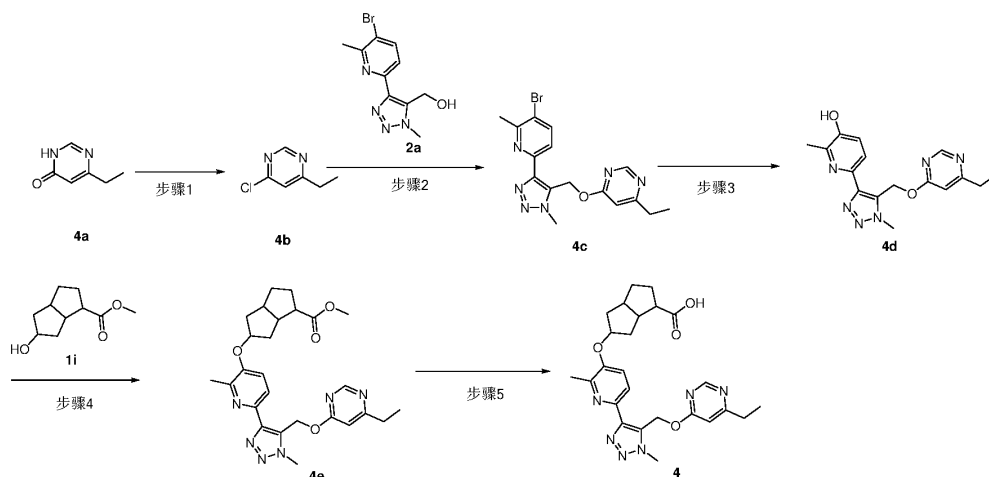
化合物 **3-P2** 为保留时间较长者：MS m/z (ESI): 495.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析：保留时间 3.031 分钟，手性纯度 97.4% (色谱柱：Chiralpak AS-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 μ m; 流动相：A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05%二乙胺))。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.17 – 6.01 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.14 – 3.00 (m, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.58 – 1.39 (m, 3H)。

实施例 4

5-((6-(5-(((6-乙基嘧啶-4-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**4**)





步骤 1: 4-氯-6-乙基嘧啶 (4b)

将 6-乙基嘧啶-4-醇 **4a** (300 mg, 2.4 mmol) 溶于三氯氧磷 (3 mL), 在氮气氛下加热反应 3 小时。真空除去剩余三氯氧磷, 得到标题化合物粗品 **4b** (300 mg), 直接用于下一步反应。

MS (ESI) $m/z = 143.3 [M+H]^+$ 。

步骤 2: 4-((4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-5-基)甲氧基)-6-乙基嘧啶 (4c)

将 **2a** (200 mg, 0.7 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 冰浴下加入 60% 氢化钠 (1.4 mmol, 56 mg)。反应液在冰浴下搅拌 20 分钟后, 加入 **4b** (121 mg, 0.85 mmol), 室温搅拌 2 小时。加入水 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品通过快速柱层析谱法 (乙酸乙酯/石油醚) 纯化, 得到标题化合物 **4c** (200 mg, 收率 73%)。

MS (ESI) $m/z = 389.5 [M+H]^+$ 。

步骤 3: 6-(5-(((6-乙基嘧啶-4-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-醇 (4d)

氮气氛下, 将 **4c** (200 mg, 0.51 mmol)、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (38 mg, 0.05 mmol) 和氢氧化钾 (86 mg, 1.5 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 加热至 100°C, 搅拌反应 3 小时。加入水 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品通过快速柱层析谱法 (乙酸乙酯/石油醚) 纯化, 得到标题化合物 **4d** (150 mg, 收率 89%)。

MS (ESI) $m/z = 327.5 [M+H]^+$ 。

步骤 4: 5-(((6-(5-(((6-乙基嘧啶-4-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (4e)

氮气氛下, 将 **4d** (150 mg, 0.46 mmol)、**1i** (127 mg, 0.67 mmol)、三苯基膦 (301

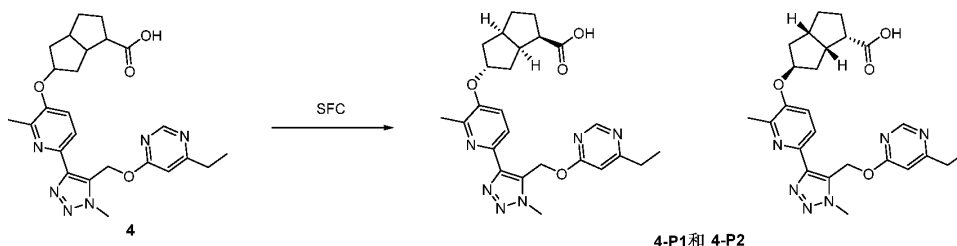
mg, 1.15 mmol)溶于干燥四氢呋喃 (20 mL), 升温至 50℃, 缓慢滴加偶氮二甲酸二叔丁酯(262 mg, 1.15 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL), 滴加完毕后, 50℃搅拌反应 18 小时。加入水(10 mL), 乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品。该粗品通过快速柱层析色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得到标题化合物 **4e** (150 mg, 收率 60%)。

MS (ESI) $m/z = 493.7 [M+H]^+$ 。

步骤 5: 5-((6-(5-(((6-乙基嘧啶-4-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**4**)

将 **4e** (150 mg, 0.3 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)和甲醇(5 mL), 加入一水合氢氧化锂 (128 mg, 3.05 mmol)和水(5 mL), 室温反应。加水(10 mL), 1 M 盐酸调节 pH 值至 4~5, 乙酸乙酯萃取(30 mL×2)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 该粗品通过反相快速柱层析色谱法 (乙腈/水) 纯化后冻干, 得到标题化合物 **4** (50 mg, 收率 34%)。

MS (ESI) $m/z = 479.7 [M+H]^+$ 。



将化合物 **4** 进行 SFC 手性制备(分离条件: SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm*30mm,10um); 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.1%氨水); 流速: 70 mL/min), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到化合物 **4-P1** 和 **4-P2**。

化合物 **4-P1** 为保留时间较短者: MS m/z (ESI): 479.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 3.323 分钟, 手性纯度 96.9% (色谱柱: Chiralcel OJ-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 um; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05%二乙胺), 流速 2.8 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.13 – 6.03 (m, 2H), 4.93 – 4.87 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.14 – 3.02 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 2.71 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.88 – 1.67 (m, 3H), 1.61 – 1.40 (m, 3H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

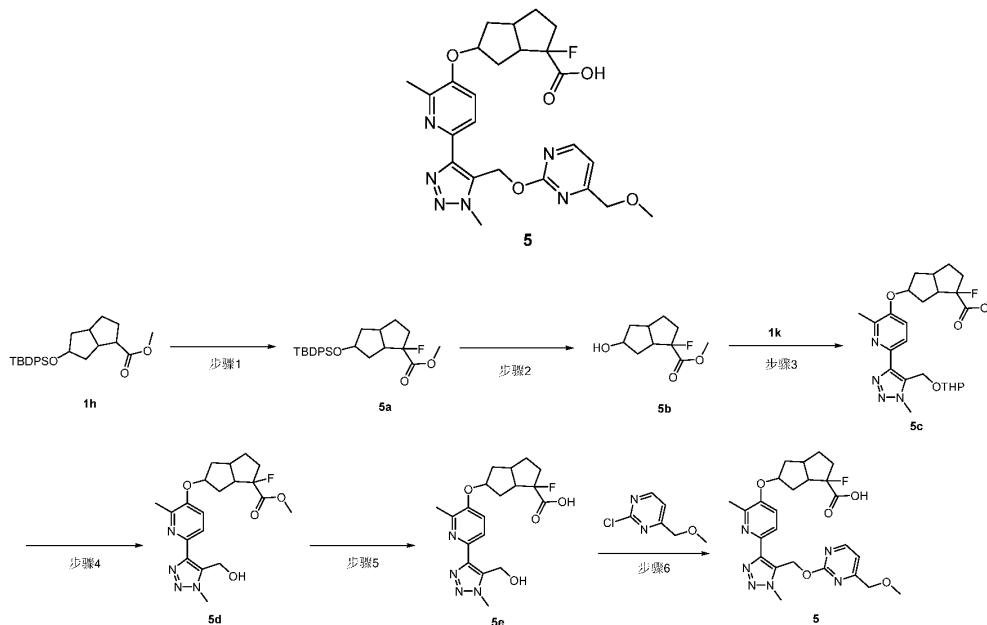
化合物 **4-P2** 为保留时间较长者: MS m/z (ESI): 479.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 4.303 分钟, 手性纯度 100% (色谱柱: Chiralcel OJ-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 um; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05%二乙胺), 流速 2.8 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.14 – 5.99 (m, 2H), 4.91 – 4.86 (m, 1H), 4.14 (s,

3H), 3.14 – 3.01 (m, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 2H), 2.71 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.88 – 1.66 (m, 3H), 1.61 – 1.40 (m, 3H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 5

1-氟-5-((6-(5-(((4-(甲氧甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**5**)



步骤 1: 5-((叔丁基二苯基硅基)氧)-1-氟-八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**5a**)

将 **1h** (1700 mg, 4.02 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (50 mL), 冷却至 -78°C , 向反应液中加入 LDA (4 mL, 2M in THF), 该温度下反应 30 分钟。加入 N-氟代双苯磺酰胺 (2536 mg, 48.04 mmol), 逐渐升温至室温, 反应 16 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 2)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经反相快速柱层析谱法 (乙腈/水) 纯化后冻干, 得到 **5a** (1400 mg, 收率 79%)。

MS (ESI) $m/z = 441.3$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2: 1-氟-5-羟基八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**5b**)

将 **5a** (1300 mg, 2.95 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL), 向反应液中加入四丁基氟化铵溶液 (4.42 mL, 1M 在 THF 中), 室温反应 2 小时。减压浓缩溶剂得到粗品, 粗品经快速柱层析谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化得到 **5b** (400 mg, 收率 67%)。

步骤 3: 1-氟-5-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**5c**)

将 **5b** (399 mg, 1.97 mmol)、**1k** (600 mg, 1.97 mmol) 和三苯基膦 (1293 mg, 4.93

mmol)溶于四氢呋喃(50 mL),加热至 50 °C,再滴入溶于四氢呋喃(10 mL)的偶氮二甲酸二叔丁酯(1125 mg, 4.93 mmol)的溶液,50 °C 反应 2 小时。减压浓缩得到粗产品,粗品经反相快速柱层析色谱法(乙腈/水)纯化,得到淡黄色油状物 **5c** (600 mg, 收率 62%)。

MS (ESI) $m/z = 489.4 [M+H]^+$ 。

步骤 4: 1-氟-5-(((6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**5d**)

将 **5c** (600 mg, 1.23 mmol)溶于甲醇(30 mL),加入一水合对甲苯磺酸(117 mg, 0.61 mmol),混合物加热至 70 °C,氮气氛下反应 2 小时。反应液冷却至室温,减压浓缩得到粗品 **5d** (450 mg),直接用于下步反应。

MS (ESI) $m/z = 405.7 [M+H]^+$ 。

步骤 5: 1-氟-5-(((6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**5e**)

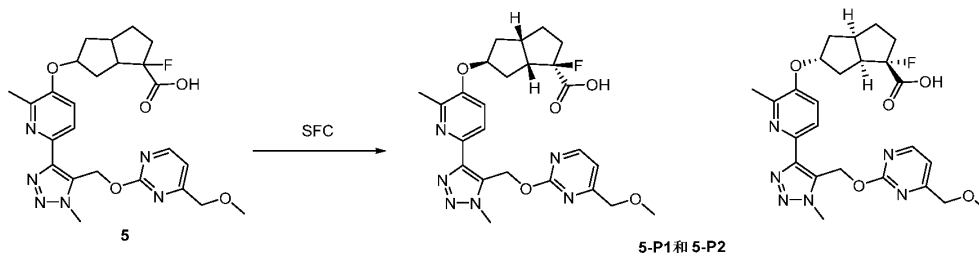
将 **5d** (450 mg, 1.11 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)、甲醇(3 mL)和水(3 mL),加入氢氧化锂(140 mg, 3.34 mmol),室温反应 2 小时。反应液减压浓缩得到粗产品,粗品经反相快速柱层析色谱法(水/乙腈)纯化,得到 **5e** (380 mg, 收率 87%)。

MS (ESI) $m/z = 391.3 [M+H]^+$ 。

步骤 6: 1-氟-5-(((6-(5-(((4-(甲氧甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**5**)

将 **5e** (130 mg, 0.33 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(10 mL),冰浴下加入 60% 氢化钠(107 mg, 2.66 mmol),反应 30 分钟,加入 2-氯-4-(甲氧甲基)嘧啶 (106 mg, 0.67 mmol),室温反应 30 分钟。加水(10 mL)稀释,1 M 盐酸调节 pH 值至 4~5,乙酸乙酯萃取(20 mL×2)。合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得到粗品,粗品经反相快速柱层析色谱法(乙腈/水)纯化,得到化合物 **5** (80 mg, 收率 47%)。

MS (ESI) $m/z = 513.9 [M+H]^+$ 。



将化合物 **5** 进行 SFC 手性制备(分离条件: SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm,10μm); 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇(0.1%氨水) 流速: 70 mL/min),收集其相应组分,减压浓缩,得到化合物 **5-P1** 和 **5-P2**。

化合物 **5-P1** 为保留时间较短者: MS m/z (ESI): 513.2 [M+H]⁺; 手性 SFC 分析: 保留时间 5.535 分钟, 手性纯度 99.3% (色谱柱: Chiralpak AD-3, 0.46 cm I.D. * 150 mm, 3 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05% 二乙胺), 流速 2.5 mL/min。

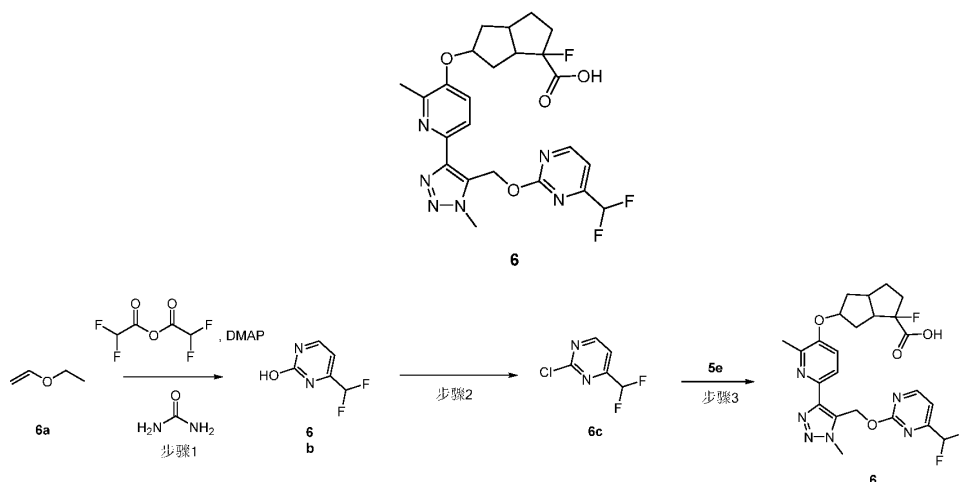
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.09 – 4.89 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.93 – 2.68 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 – 2.06 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 3H), 1.70 – 1.47 (m, 3H)。

化合物 **5-P2** 为保留时间较长者: MS m/z (ESI): 513.3 [M+H]⁺; 手性 SFC 分析: 保留时间 6.103 分钟, 手性纯度 98.6% (色谱柱: Chiralpak AD-3, 0.46 cm I.D. * 150 mm, 3 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05% 二乙胺), 流速 2.5 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.17 – 4.89 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.89 – 2.63 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.19 – 2.03 (m, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 3H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.59 – 1.45 (m, 2H)。

实施例 6

5-((6-(5-(((4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1-氟八氢并环戊二烯-1-羧酸 (6)



步骤 1: 4-(二氟甲基)嘧啶-2-醇 (6b)

将二氟乙酸酐(4823 mg, 27.74 mmol)溶于无水二氯甲烷(30 mL), 冷却至-20℃, 加入 4-二甲氨基吡啶 (17 mg, 0.14 mmol), 接着加入 **6a** (1000 mg, 13.87 mmol), 加料过程中温度控制不超过-10℃。然后缓慢升温至室温, 反应 16 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 二氯甲烷层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到油状物。油状物溶于乙醇(50 mL), 冰浴下加入尿素(1666 mg, 27.74 mmol)和浓盐酸(12 mL)。滴加完毕后, 升至室温后反应 16 小时。减压浓缩除

去溶剂，乙酸乙酯萃取（20 mL×2）。合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品经反相快速柱层析色谱法（乙腈/水）纯化得到 **6b** (1500 mg, 收率 74%)。

MS (ESI) $m/z = 147.3 [M+H]^+$ 。

步骤 2: 2-氯-4-(二氟甲基)嘧啶 (**6c**)

将 **6b** (1500 mg, 10.27 mmol) 溶于三氯氧磷 (10 mL) 中，升温至 105℃，反应 2 小时。减压除去溶剂，乙酸乙酯萃取（20 mL×2）。合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品 **6c** (700mg, 收率 41%)。

MS (ESI) $m/z = 165.2 [M+H]^+$ 。

步骤 3: 5-((6-(5-(((4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1-氟八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**6**)

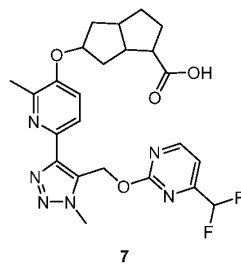
将 **5e** (130 mg, 0.33 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL)，冰浴下加入 60% 氢化钠 (107 mg, 2.66 mmol)，反应 30 分钟，加入 **6c** (71 mg, 0.43 mmol)，室温反应 30 分钟。加水 (10 mL) 稀释，1 M 盐酸调节 pH 值至 4~5，乙酸乙酯萃取（20 mL×2）。合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品经反相快速柱层析色谱法（乙腈/水）纯化，得到标题化合物 **6** (20 mg, 收率 11%)。

MS (ESI) $m/z = 519.8 [M+H]^+$ 。

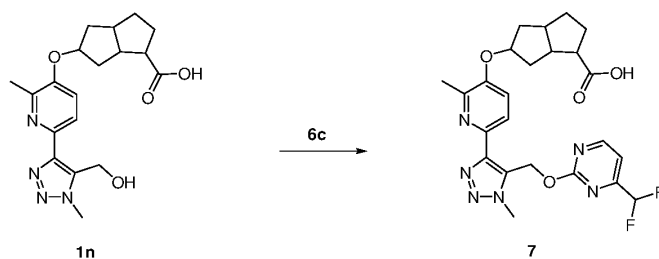
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.43 – 6.09 (m, 3H), 4.92 – 4.82 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 4H), 2.17 – 1.96 (m, 3H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.65 – 1.47 (m, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 1H)。

实施例 7

5-((6-(5-(((4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**7**)



7



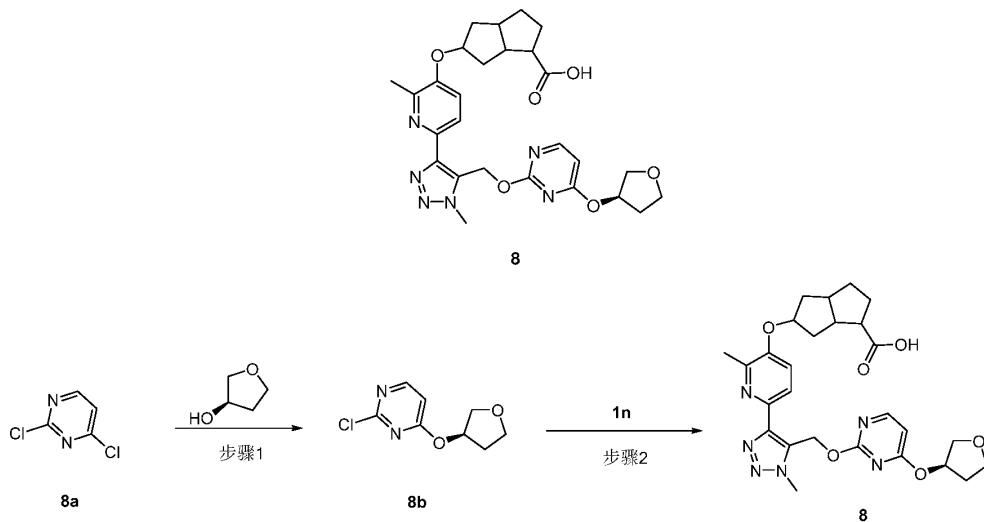
将 **1n** (100 mg, 0.27 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL), 冰浴下加入 60% 氢化钠 (86 mg, 2.15 mmol), 反应 30 分钟, 加入 **6c** (88 mg, 0.54 mmol), 室温反应 30 分钟。加水 (10 mL) 稀释, 1 M 盐酸调节 pH 值至 4~5, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经反相快速柱层析色谱法 (乙腈/水) 纯化, 得到标题化合物 **7** (10 mg, 收率 7.4%)。

MS (ESI) $m/z = 501.5 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.41 – 6.11 (m, 3H), 4.92 – 4.86 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.14 – 3.02 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 3H), 1.76 – 1.62 (m, 3H)。

实施例 8

5-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((4-((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**8**)



步骤 1: (R)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶 (**8b**)

将 2,4-二氯嘧啶 **8a** (1000 mg, 6.71 mmol) 和 (3R)-3-羟基四氢呋喃 (710 mg, 8.05 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 向反应液中加入碳酸铯 (4374 mg, 13.43 mmol)。将反应液升温至 70℃, 反应 2 小时。向反应液中加入水, 乙酸乙酯萃取 (20

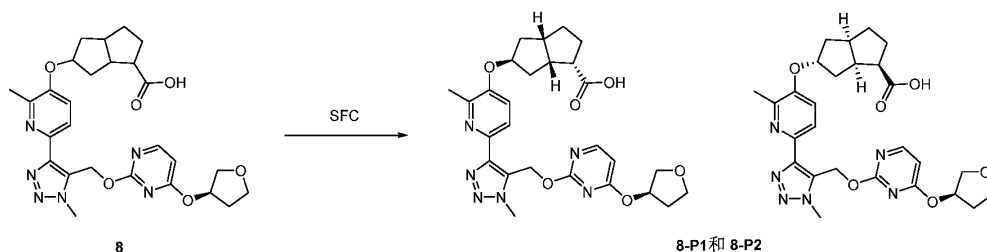
mL×2)。合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品经快速柱层析色谱法（石油醚/乙酸乙酯）纯化，得到 **8b** (1200 mg, 收率 89%)。

MS (ESI) $m/z = 201.2 [M+H]^+$ 。

步骤 2: 5-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**8**)

将 **1n** (110 mg, 0.3 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL)，冰浴下加入 60% 氢化钠 (94 mg, 2.36 mmol)，反应 30 分钟，加入 **8b** (76 mg, 0.38 mmol)，室温反应 30 分钟。加水 (10 mL) 稀释，1 M 盐酸调节 pH 值至 4~5，乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)。合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品经反相快速柱层析色谱法 (乙腈/水) 纯化，得到标题化合物 **8** (75 mg, 收率 47%)。

MS (ESI) $m/z = 537.6 [M+H]^+$ 。



将化合物 **8** 进行 SFC 手性制备 (分离条件: SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALPAK AS (250mm×30mm, 10μm); 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.1% 氨水)), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到化合物 **8-P1** 和 **8-P2**。

化合物 **8-P1** 为保留时间较短者: MS m/z (ESI): 537.3 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 4.707 分钟, 手性纯度 97.4% (色谱柱: Chiralpak AS-3, 0.46 cm I.D. * 150 mm, 3 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05% 二乙胺), 流速 2.5 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.46 – 5.37 (m, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.87 – 3.64 (m, 4H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.99 – 1.81 (m, 2H), 1.76 – 1.54 (m, 3H), 1.52 – 1.35 (m, 3H)。

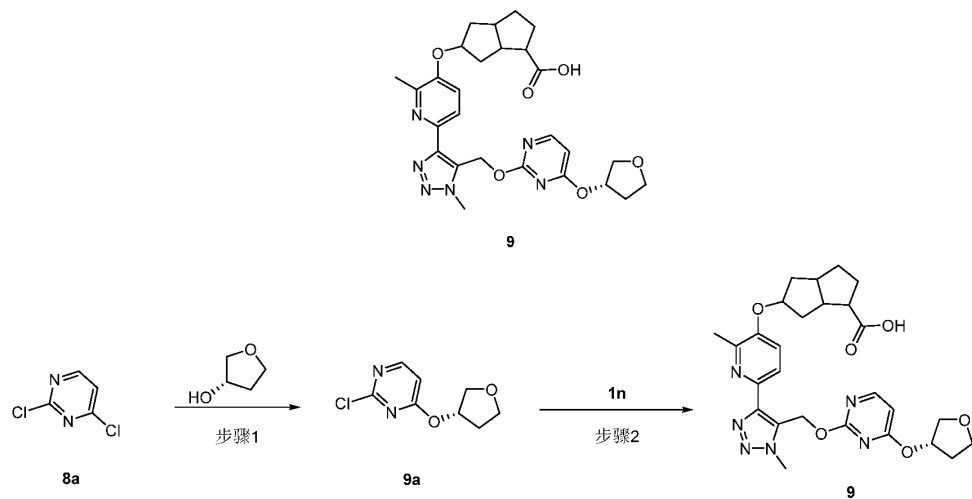
化合物 **8-P2** 为保留时间较长者: MS m/z (ESI): 537.3 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 5.541 分钟, 手性纯度 97.1% (色谱柱: Chiralpak AS-3, 0.46 cm I.D. * 150 mm, 3 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05% 二乙胺), 流速 2.5 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.45 – 5.39 (m, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.86 – 3.67 (m, 4H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H),

1.74 – 1.57 (m, 3H), 1.53 – 1.36 (m, 3H)。

实施例 9

5-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**9**)



步骤 1: (S)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶 (**9a**)

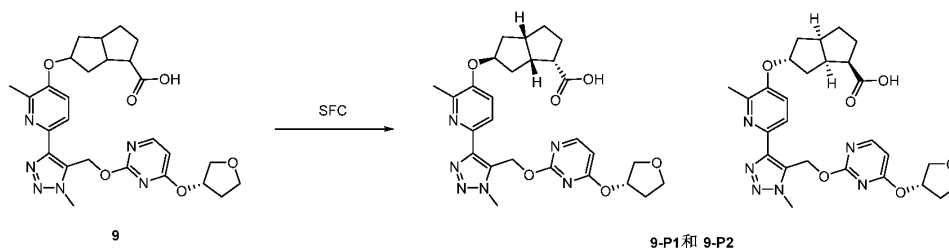
将 2,4-二氯嘧啶 **8a** (1000 mg, 6.71 mmol) 和 (3*S*)-3-羟基四氢呋喃 (710 mg, 8.05 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL)，向反应液中加入碳酸铯 (4374 mg, 13.43 mmol)。将反应液升温至 70℃，反应 2 小时。向反应液中加入水，乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)。合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品经快速柱层析谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化，得到 **9a** (1200 mg，收率 89%)。

MS (ESI) $m/z = 201.2 [M+H]^+$ 。

步骤 2: 5-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**9**)

将 **1n** (110 mg, 0.3 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (10 mL)，冰浴下加入 60% 氢化钠 (94 mg, 2.36 mmol)，反应 30 分钟，加入 **9a** (76 mg, 0.38 mmol)，室温反应 30 分钟。加水 (10 mL) 稀释，1 M 盐酸调节 pH 值至 4~5，乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)。合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品经反相快速柱层析谱法 (乙腈/水) 纯化，得到标题化合物 **9** (75 mg，收率 47%)。

MS (ESI) $m/z = 537.5 [M+H]^+$ 。



将化合物 **9** 进行 SFC 手性制备(分离条件: SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*30mm,10um); 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇(0.1%氨水)), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到化合物 **9-P1** 和 **9-P2**。

化合物 **9-P1** 为保留时间较短者: MS m/z (ESI): 537.3 [M+H]⁺; 手性 SFC 分析: 保留时间 3.704 分钟, 手性纯度 98.2% (色谱柱: Chiralpak AS-3, 0.46 cm I.D. * 150 mm, 3 um; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05%二乙胺), 流速 2.5 mL/min。

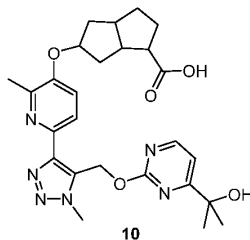
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.09 – 5.90 (m, 2H), 5.47 – 5.39 (m, 1H), 5.01 – 4.95 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.84 – 3.66 (m, 4H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 3H), 1.51 – 1.36 (m, 3H)。

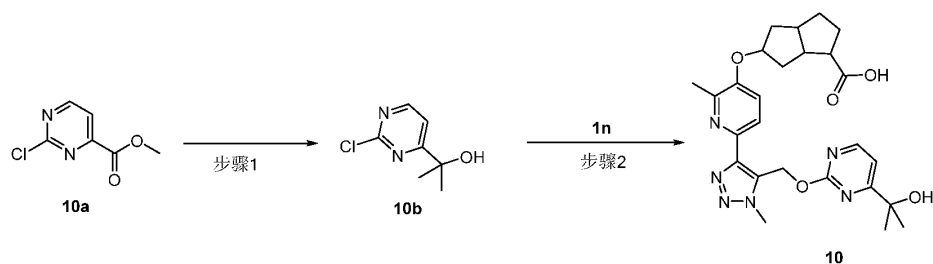
化合物 **9-P2** 为保留时间较长者: MS m/z (ESI): 537.3 [M+H]⁺; 手性 SFC 分析: 保留时间 4.1801 分钟, 手性纯度 95.6% (色谱柱: Chiralpak AS-3, 0.46 cm I.D. * 150 mm, 3 um; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05%二乙胺), 流速 2.5 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.46 – 5.38 (m, 1H), 5.01 – 4.92 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.84 – 3.64 (m, 4H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.76 – 2.62 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 3H), 1.52 – 1.36 (m, 3H)。

实施例 10

5-((6-(5-(((4-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**10**)





步骤 1: 2-(2-氯嘧啶-4-基)丙烷-2-醇 (**10b**)

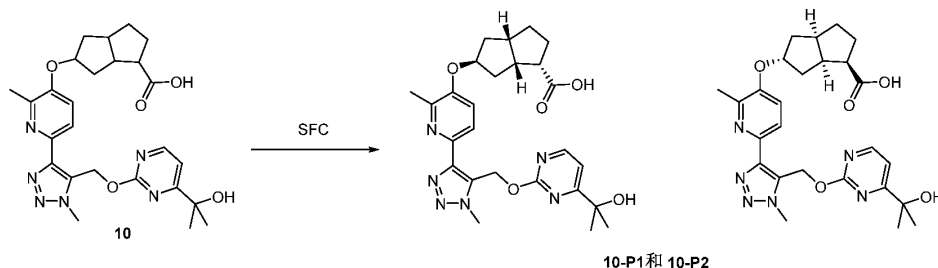
将 2-氯嘧啶-4-羧酸甲酯 **10a** (400 mg, 3.32 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (30 mL), 降温至 0°C, 加入甲基溴化镁 (1.9 mL, 5.80 mmol), 反应 1 小时。向反应液中加入饱和氯化铵, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经快速柱层析色谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化, 得到 **10b** (350 mg, 收率 87%)。

MS (ESI) $m/z = 173.3 [M+H]^+$ 。

步骤 2: 5-((6-(5-(((4-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**10**)

将 **1n** (100 mg, 0.27 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (10 mL), 冰浴下加入 60% 氢化钠 (86 mg, 2.15 mmol), 反应 30 分钟, 加入 **10b** (70 mg, 0.40 mmol), 室温反应 30 分钟。加水 (10 mL) 稀释, 1 M 盐酸调节 pH 值至 4~5, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经反相快速柱层析色谱法 (乙腈/水) 纯化, 得到标题化合物 **10** (80 mg, 收率 58%)。

MS (ESI) $m/z = 509.7 [M+H]^+$ 。



将化合物 **10** 进行 SFC 手性制备 (分离条件: SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALPAK AS (250mm×30mm, 10μm); 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.1% 氨水), 流速 70 mL/min), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到化合物 **10-P1** 和 **10-P2**。

化合物 **10-P1** 为保留时间较短者: MS m/z (ESI): 509.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 2.971 分钟, 手性纯度 97.9% (色谱柱: Chiralpak AS-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05% 二乙胺), 流速 2.8 mL/min)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 5.06 – 4.96 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.11 – 3.00 (m, 1H),

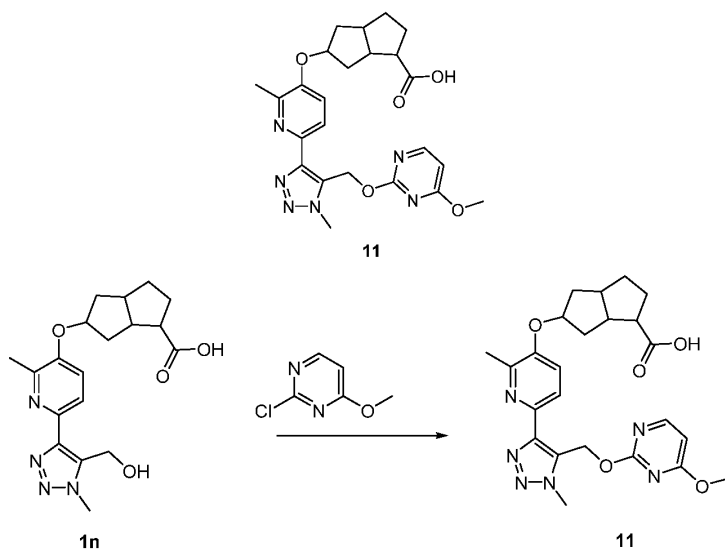
2.91 – 2.76 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 3H), 1.65 – 1.49 (m, 3H), 1.33 (s, 6H)。

化合物 **10-P2** 为保留时间较长者: MS m/z (ESI): 509.3 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 3.310 分钟, 手性纯度 95.4% (色谱柱: Chiralpak AS-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 μ m; 流动相: A 为 CO_2 , B 为乙醇 (0.05% 二乙胺), 流速 2.8 mL/min。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 5.03 – 4.96 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 3H), 1.64 – 1.49 (m, 3H), 1.33 (s, 6H)。

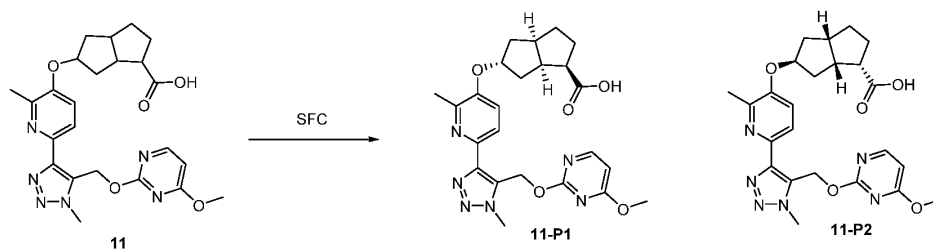
实施例 11

5-((6-(5-(((4-甲氧基嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**11**)



将 **1n** (100 mg, 0.27 mmol) 溶于 N,N -二甲基乙酰胺 (10 mL), 冰浴下加入 60% 氢化钠 (86 mg, 2.15 mmol), 反应 30 分钟, 加入 2-氯-4-甲氧基嘧啶 (51 mg, 0.35 mmol), 室温反应 30 分钟。加水 (10 mL) 稀释, 1 M 盐酸调节 pH 值至 4~5, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 2)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经反相快速柱层析谱法 (乙腈/水) 纯化, 得到标题化合物 **11** (80 mg, 收率 62%)。

MS (ESI) $m/z = 481.5 [M+H]^+$ 。



将化合物 **11** 进行 SFC 手性制备(分离条件: SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10um); 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇(0.1%氨水)), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到化合物 **11-P1** 和 **11-P2**。

化合物 **11-P1** 为保留时间较短者: MS m/z (ESI): 481.2 [M+H]⁺; 手性 SFC 分析: 保留时间 0.731 分钟, 手性纯度 100% (色谱柱: Chiralcel OJ-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 um; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05%二乙胺), 流速 2.8 mL/min。

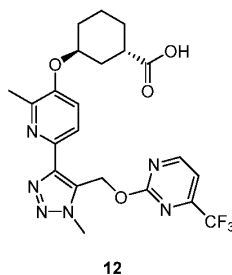
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.01 – 4.92 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 3H), 1.51 – 1.36 (m, 3H)。

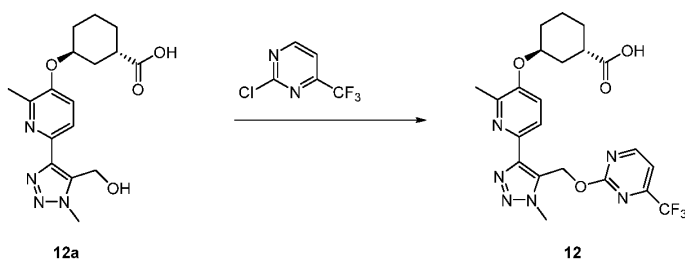
化合物 **11-P2** 为保留时间较长者: MS m/z (ESI): 481.2 [M+H]⁺; 手性 SFC 分析: 保留时间 0.969 分钟, 手性纯度 99.6% (色谱柱: Chiralcel OJ-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 um; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05%二乙胺), 流速 2.8 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.00 – 4.94 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.74 – 1.55 (m, 3H), 1.52 – 1.36 (m, 3H)。

实施例 12

(1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-羧酸 (**12**)





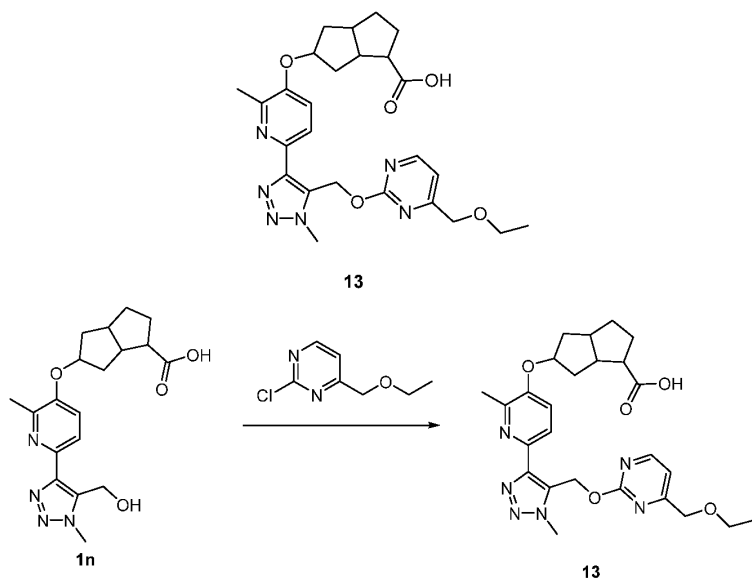
将 **12a** (550 mg, 1.59 mmol) (按照专利 WO2019126093 A1 中 Intermediate 43 的合成方法得到) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (20 mL), 冰浴下加入 60% 氢化钠 (305 mg, 12.7 mmol), 反应 30 分钟, 加入 2-氯-4-三氟甲基嘧啶 (434 mg, 2.38 mmol), 室温反应。加水 (10 mL) 稀释, 1 M 盐酸调节 pH 值至 5~6, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经反相快速柱层析 (乙腈/水) 纯化得到标题化合物 **12** (523 mg, 收率 67%)。

MS (ESI) $m/z = 493.4 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.89 – 1.70 (m, 3H), 1.67 – 1.40 (m, 4H)。

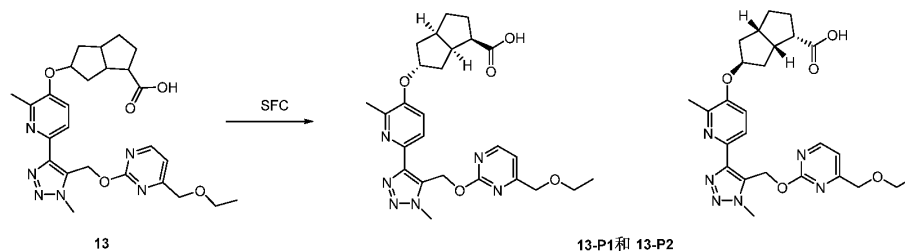
实施例 13

5-((6-(5-(((4-(乙氧基甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**13**)



将实施例 3 中的原料 “2-氯-4-(甲氧基甲基)嘧啶” 替换成 “2-氯-4-(乙氧基甲基)嘧啶” 合成得到标题化合物 **13**。

MS (ESI) $m/z = 509.2 [M+H]^+$ 。



将化合物 **13** 进行 SFC 手性制备(分离条件: SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10um); 流动相: A 为 CO_2 , B 为乙醇(0.1%氨水)), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到化合物 **13-P1** 和 **13-P2**。

化合物 **13-P1** 为保留时间较短者: MS m/z (ESI): 509.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 4.544 分钟, 手性纯度 100% (色谱柱: Chiralpak IG-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 μm ; 流动相: A 为 CO_2 , B 为异丙醇(0.05%二乙胺), 流速 2.8 mL/min。

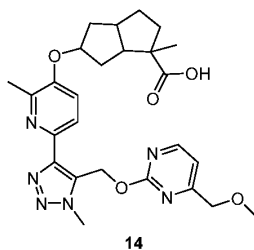
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.59 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.88 – 1.69 (m, 3H), 1.66 – 1.49 (m, 3H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

化合物 **13-P2** 为保留时间较长者: MS m/z (ESI): 509.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 5.903 分钟, 手性纯度 100% (色谱柱: Chiralpak IG-3, 0.46 cm I.D. * 100 mm, 3 μm ; 流动相: A 为 CO_2 , B 为异丙醇(0.05%二乙胺), 流速 2.8 mL/min。

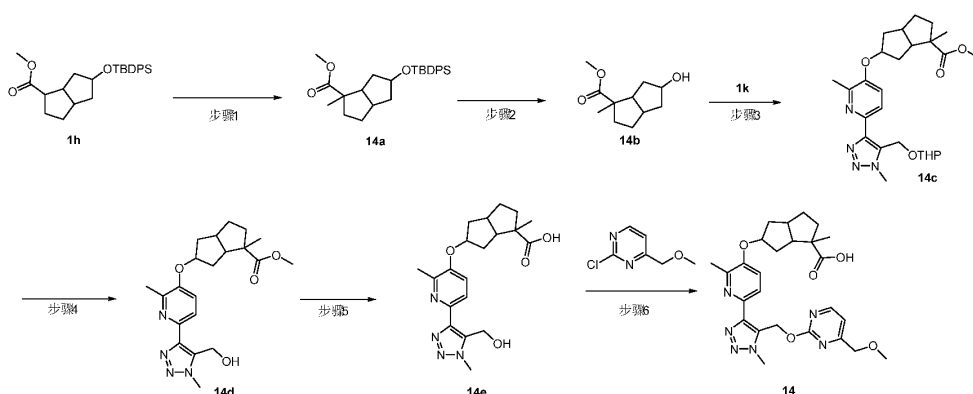
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.59 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.49 (m, 6H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 14

5-(((6-(5-(((4-(甲氧甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1-甲基八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**14**))



14



步骤 1: 5-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-甲基八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**14a**)

将 **1h** (1.2 g, 2.84 mmol) 溶于干燥四氢呋喃 (30 mL), 冷却至 -78°C , 滴加 2 M 二异丙基氨基锂 (4 mL, 8 mmol), 0°C 搅拌反应半小时后, 加入碘甲烷 (1.2 g, 8.52 mmol), 室温反应。加入氯化铵水溶液淬灭反应, 将反应液浓缩, 粗品经反相快速柱层析色谱法 (乙腈/水) 纯化, 得到 **14a** (900 mg, 收率 72%)。

MS (ESI) $m/z = 437.4 [M+H]^+$ 。

步骤 2: 5-羟基-1-甲基八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**14b**)

将 **14a** (1 g, 2.29 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 加入 1M 四丁基氟化铵四氢呋喃溶液 (4.6 mL, 4.6 mmol), 室温反应 5 小时。将反应液浓缩, 残余物经硅胶快速柱层析色谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化, 得到 **14b** (200 mg, 收率 44%)。

步骤 3: 1-甲基-5-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**14c**)

将 **1k** (230 mg, 0.76 mmol)、三苯基膦 (597 g, 2.27 mmol) 和 **14b** (150 mg, 0.76 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 加热至 50°C , 缓慢滴加溶于四氢呋喃 (10 mL) 的偶氮二甲酸二叔丁酯 (522 mg, 2.27 mmol) 的溶液, 50°C 搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到粗产品, 粗品经过反相 C18 柱层析色谱法 (乙腈/水) 纯化得到 **14c** (180 mg, 收率 49%)。

MS (ESI) $m/z = 485.3 [M+H]^+$ 。

步骤 4: 5-((6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1-甲基八氢并环戊二烯-1-羧酸甲酯 (**14d**)

将 **14c** (230 mg, 0.48 mmol) 溶于甲醇 (30 mL), 加入对甲苯磺酸水合物 (45 mg, 0.24 mmol), 将反应液加热至 70°C , 氮气氛围下反应 2 小时。冷却, 减压浓缩, 得到标题产物粗品 **14d** (160 mg), 直接用于下步反应。

MS (ESI) $m/z = 401.3 [M+H]^+$ 。

步骤 5: 5-((6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1-甲基八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**14e**)

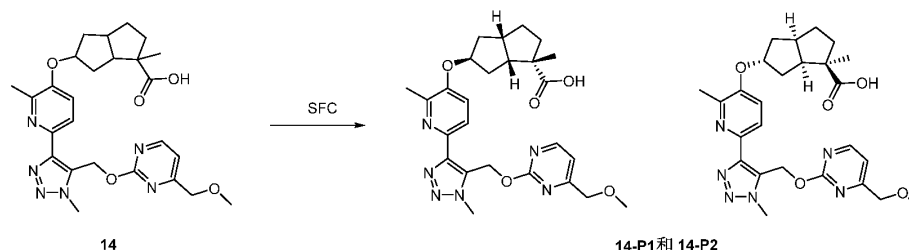
将 **14d** (160 mg, 0.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL)、甲醇 (3 mL) 和水 (3 mL), 然后加入氢氧化锂 (84 mg, 1.99 mmol), 室温反应。将反应液浓缩得到粗品, 粗品经过反相 C18 柱层析色谱法(乙腈/水)纯化, 得到 **14e** (130 mg, 收率 84%)。

MS (ESI) $m/z = 387.2 [M+H]^+$ 。

步骤 6: 5-((6-(5-(((4-(甲氧甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1-甲基八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**14**)

将 **14e** (130 mg, 0.33 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL), 冰浴下加入 60% 氢化钠 (108 mg, 2.69 mmol), 反应 30 分钟后, 加入 2-氯-4-(甲氧基甲基)嘧啶 (107 mg, 0.67 mmol), 室温下搅拌反应 30 分钟。加水 (10 mL), 1M 盐酸调节 pH 值至 5-6, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经反相快速柱层析色谱法(乙腈/水)纯化后冻干, 得到标题产物 **14** (38 mg, 收率 22%)。

MS (ESI) $m/z = 509.5 [M+H]^+$ 。



将化合物 **14** 进行 SFC 手性制备(分离条件: SFC 手性制备柱 DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10μm); 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇(0.1%氨水)), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到化合物 **14-P1** 和 **14-P2**。

化合物 **14-P1** 为保留时间较短者: MS m/z (ESI): 509.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 3.190 分钟, 手性纯度 99.9% (色谱柱: Chiralpak AD-3, 0.46 cm I.D. * 150 mm, 3 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05% 二乙胺), 流速 2.5 mL/min。

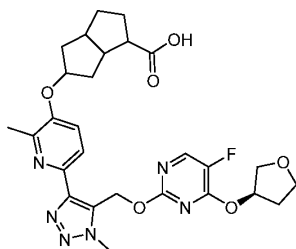
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.69 – 2.65 (m, 2H), 2.34 – 2.31 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 – 1.83 (m, 3H), 1.58 – 1.31 (m, 3H), 1.18 (s, 3H)。

化合物 **14-P2** 为保留时间较长者: MS m/z (ESI): 509.2 $[M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 4.538 分钟, 手性纯度 99.3% (色谱柱: Chiralpak AD-3, 0.46 cm I.D. * 150 mm, 3 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.05% 二乙胺), 流速 2.5 mL/min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.69 – 2.66 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 – 1.80 (m, 3H), 1.57 – 1.30 (m, 3H), 1.18 (s, 3H)。

实施例 15

5-((6-(5-(((5-氟-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**15**)

**15**

参照实施例 8 中制备方法制备获得化合物 15, 将化合物 **15** 进行 SFC 手性制备 (分离条件: SFC 手性制备柱 ChiralPak IH (250mm*30mm,10um); 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.1%氨水)), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到化合物 **15-P1** 和 **15-P2**。

化合物 **15-P1** 为保留时间较短者: LCMS (ESI) $m/z = 555.3 [M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间 1.278 分钟, 手性纯度 100% (色谱柱: Chiralpak IH-3, 0.46 cm I.D. * 50 mm, 3 um; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.1%异丙胺), 流速 3.4 mL/min, 柱温 35℃)。

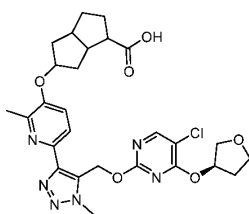
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.12 – 5.97 (m, 2H), 5.46 – 5.39 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.98 – 3.77 (m, 4H), 3.14 – 2.98 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.28 – 1.98 (m, 4H), 1.88 – 1.66 (m, 3H), 1.67 – 1.47 (m, 3H)。

化合物 **15-P2** 为保留时间较长者: LCMS (ESI) $m/z = 555.2 [M+H]^+$; 手性 SFC 分析: 保留时间为 1.507 分钟, 手性纯度 100% (色谱柱: Chiralpak IH-3, 0.46 cm I.D. * 50 mm, 3 um; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.1%异丙胺), 流速 3.4 mL/min, 柱温 35℃)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.10 – 5.97 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.97 – 3.74 (m, 4H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 – 1.97 (m, 4H), 1.86 – 1.44 (m, 6H)。

实施例 16

5-((6-(5-(((5-氯-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**16**)

**16**

参照实施例 8 中制备方法制备获得化合物 16，将化合物 **16** 进行 SFC 手性制备（分离条件：SFC 手性制备柱 ChiralPak IH (250mm*30mm,10um)；流动相：A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.1%氨水)），收集其相应组分，减压浓缩，得到化合物 **16-P1** 和 **16-P2**。

化合物 **16-P1** 为保留时间较短者：LCMS (ESI) $m/z = 571.2 [M+H]^+$ ；手性 SFC 分析，保留时间为 1.321 分钟，手性纯度 100%（色谱柱：Chiralpak IH-3, 0.46 cm I.D. * 50 mm, 3 um；流动相：A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.1%异丙胺)，流速 3.4 mL/min，柱温 35℃）。

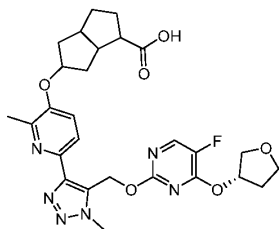
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.50 – 5.37 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.98 – 3.79 (m, 4H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 – 1.96 (m, 4H), 1.84 – 1.47 (m, 6H)。

化合物 **16-P2** 为保留时间较短者：LCMS (ESI) $m/z = 571.3 [M+H]^+$ ；手性 SFC 分析，保留时间为 1.601 分钟，手性纯度 99.8%（色谱柱：Chiralpak IH-3, 0.46 cm I.D. * 50 mm, 3 um；流动相：A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.1%异丙胺)，流速 3.4 mL/min，柱温 35℃）。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.13 – 5.99 (m, 2H), 5.50 – 5.40 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.98 – 3.76 (m, 4H), 3.11 – 2.97 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 – 1.96 (m, 4H), 1.85 – 1.46 (m, 6H)。

实施例 17

5-((6-(5-(((5-氟-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**17**)

**17**

参照实施例 8 中制备方法制备获得化合物 **17**，将化合物 **17** 进行 SFC 手性制备（分离条件：SFC 手性制备柱 ChiralPak IH (250mm*30mm,10um)；流动相：A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.1%氨水)），收集其相应组分，减压浓缩，得到化合物 **17-P1** 和 **17-P2**。

化合物 **17-P1** 为保留时间较短者，LCMS (ESI) $m/z = 555.3 [M+H]^+$ ；手性 SFC 分析：保留时间为 1.282 分钟，手性纯度 95.8%，（色谱柱：Chiralpak IH-3, 0.46 cm I.D. * 50 mm, 3 um；流动相：A 为 CO₂, B 为异丙醇(0.1%异丙胺)，流速 3.4 mL/min，柱温 35℃）。

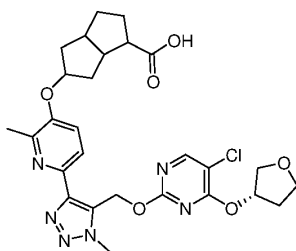
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 5.51 – 5.40 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.03 – 3.76 (m, 4H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 – 1.97 (m, 4H), 1.86 – 1.46 (m, 6H)。

化合物 **17-P2** 为保留时间较长者，LCMS (ESI) $m/z = 555.3 [M+H]^+$ ；手性 SFC 分析：1.504 分钟，手性纯度 99.9%（色谱柱：Chiralpak IH-3, 0.46 cm I.D. * 50 mm, 3 um；流动相：A 为 CO₂, B 为异丙醇(0.1%异丙胺)，流速 3.4 mL/min，柱温 35℃）。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.47 – 5.40 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.97 – 3.77 (m, 4H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 – 1.98 (m, 4H), 1.89 – 1.47 (m, 6H)。

实施例 18

5-((6-(5-(((5-氯-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)八氢并环戊二烯-1-羧酸 (**18**)



18

参照实施例 8 中制备方法制备获得化合物 **18**，将化合物 **18** 进行 SFC 手性制备（分离条件：SFC 手性制备柱 ChiralPak IH (250mm*30mm,10um)；流动相：A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.1%氨水)），收集其相应组分，减压浓缩，得到化合物 **18-P1** 和 **18-P2**。

化合物 **18-P1** 为保留时间较短者，手性 SFC 分析：LCMS (ESI) $m/z = 571.2 [M+H]^+$ ；保留时间为 1.328 分钟，手性纯度 99.9%（色谱柱：Chiralpak IH-3, 0.46 cm

I.D. * 50 mm, 3 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇(0.1%异丙胺), 流速 3.4 mL/min, 柱温 35℃)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.50 – 5.39 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.97 – 3.77 (m, 4H), 3.10 – 2.98 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 – 1.98 (m, 4H), 1.86 – 1.68 (m, 3H), 1.65 – 1.48 (m, 3H)。

化合物 **18-P2** 为保留时间较长者, LCMS (ESI) *m/z* = 571.2 [M+H]⁺; 手性 SFC 分析: 保留时间为 1.597 分钟, 手性纯度 99.8% (色谱柱: Chiralpak IH-3, 0.46 cm I.D. * 50 mm, 3 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.1%异丙胺), 流速 3.4 mL/min, 柱温 35℃)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.11 – 6.00 (m, 2H), 5.47 – 5.42 (m, 1H), 4.99 – 4.96 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.96 – 3.77 (m, 4H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 – 1.98 (m, 4H), 1.87 – 1.66 (m, 3H), 1.64 – 1.47 (m, 3H)。

生物学测试

试验例 1: 化合物的拮抗剂特性测试

对本公开中化合物的拮抗剂特性利用 FLIPR(荧光成像读板仪)法进行测定, 所述化合物是 CHO-K1 细胞(中国仓鼠卵巢细胞 K1, HDB)中所表达的 hLPA1(人溶血磷脂酸受体 1)激活所诱导的细胞内钙升高的抑制剂。

1、实验试剂及仪器耗材

试剂及仪器耗材	供应商	货号
CHO-K1 细胞	HDB	
营养混合物 F-12 Ham	Gibco	21700
胎牛血清 (Fetal Bovine Serum, FBS)	biosera	FB-1058/500
潮霉素 B	CALBIOCHEM	400052-20mL
0.25%胰酶	Invitrogen	25200
钙离子荧光探针 Fluo-8	AAT Bioquest	21080
丙磺舒	Invitrogen	P36400
酒石黄	Sigma	T0388-100G
酸性红	ALDRICH	210634-25G
HBSS (含 Ca/Mg)	Sigma	H1387
HEPES, pH 7.4	gibco	15630-080
牛血清白蛋白, 不含脂肪酸	Proliant	69700
FLIPR	Molecular Devices	HD-4HYSG2600

油酰基-L- α -溶血磷酸酯钠盐 (LPA)	Sigma	L7260
--------------------------------	-------	-------

2、试剂准备

2.1、反应缓冲液: HBSS + 20 mM HEPES + 0.1%无脂肪酸 BSA + 0.001% F-127

2.2、50 x Red dye: (一种红色染料, 用于屏蔽细胞中的背景信号), 配制方法为: 称取 4g 酒石黄和 10.2g 酸性红溶于 100 mL H₂O。

2.3、Fluo-8 染色混合液: 4 mL 反应缓冲液, 32 μ L fluo-8, 320 μ L 50 x Red dye, 40 μ L 丙磺舒。

3、化合物准备

3.1、LPA: 溶解于 DPBS (含有 0.1%无脂肪酸 BSA), 配成浓度为 0.8 μ M 的母液, 分装并保存于 -20°C。

3.2、待测化合物配制: 待测化合物溶于 DMSO, 配成浓度为 10 mM 的母液, 保存于 -20°C。实验时化合物先用 DMSO 梯度稀释 (起始浓度为 50 μ M, 3 倍稀释, 10 个点), 配成 200 倍浓度的化合物溶液。再用反应缓冲液稀释成 5 倍浓度的化合物溶液, 用 Bravo 转移到 384 孔板(货号#6008590)中。

4、实验步骤

4.1、用细胞培养基 (F-12 + 10% FBS + 400 μ g/ml 潮霉素 B) 培养 CHO-K1/LPA1R 细胞。

4.2、细胞汇合度达到 80%, 使用 0.25%胰酶消化。

4.3、待细胞形态变圆, 用培养基 F-12 (10% FBS) 终止消化, 细胞计数。然后用 F-12(10% FBS)稀释成密度为 6.7×10^5 细胞/ml 的细胞悬液。

4.4、使用 Multidrop 自动分液器将细胞添加到 384 孔黑色细胞培养板中, 每孔 30 μ L 细胞悬液, 于 37°C、5% CO₂ 培养箱中培养 20-24 小时。将培养基换成无血清的 F-12 培养基, 饥饿 24 小时。

4.5、测试 LPA 的剂量实验。用反应缓冲液配制 6x LPA 溶液梯度稀释 (起始浓度为 60 μ M, 3 倍稀释, 10 个点), 弃掉 384 孔黑色细胞培养板中的培养基, 换成反应缓冲液。加入 10 μ L 5% DMSO 的反应缓冲液, 再加入 10 μ L Fluo-8 染色混合液, 37°C、5% CO₂ 培养箱中避光孵育 0.5 小时。

4.6、FLIPR 设置相应程序添加 6x LPA 梯度溶液, 读数。收集 2 分钟的数据。

4.7、根据 LPA 的数值得到其反应曲线, 计算出 EC₈₀ 时 LPA 的浓度。配制 6x LPA 溶液于 384 孔板(货号#6008590)中, 并在相应的位置加入 HPE 和 ZPE。HPE (百分之百的效应) 为 60 μ M LPA, ZPE (百分之零的效应) 为反应缓冲液。

4.8、化合物测试。弃掉 384 孔黑色细胞培养板中的培养基, 换成反应缓冲液。Bravo 转移 10 μ L 5X 化合物溶液, 随后立即加入 10 μ L Fluo-8 染色混合液, 37°C、5% CO₂ 培养箱中避光孵育 0.5 小时。

4.9、FLIPR 设置相应程序添加 6x LPA 溶液, 读数。收集 2 分钟的数据。

4.10、最后对输出的荧光计数进行分析计算化合物的 IC₅₀。

5、实验结果

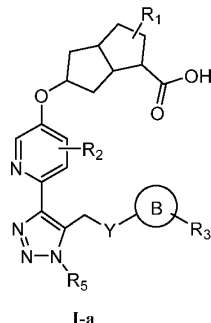
表 1 本公开化合物对 LPAR1 受体所获得的 IC₅₀

化合物	LPAR1 IC ₅₀ (nM)
BMS986278 (WO2017/223016 A1 专利申 请实施例 104 所示)	60.6
1	16.7 (n=2)
1-P1	13.3 (n=4)
1-P2	659
2-P1	26
2-P2	2689
3-P1	8.7
3-P2	1380
4-P1	746
4-P2	35.8
5-P1	15.6
5-P2	917
6	39.6
7	93.9
8-P1	28
8-P2	502
9-P1	33.4
9-P2	852.8
10-P1	88.7
10-P2	1860
11-P1	>10000
11-P2	50.6
12	75
13-P1	1093
13-P2	27.9
14-P1	41.5
14-P2	>10000

结论：结果显示上述化合物具有优异的 LPAR1 抑制活性，其作为 LPAR1 拮抗剂可应用于 LPAR1 靶点相关疾病的治疗。

权利要求书:

1. 式 I-a 所示的化合物或其可药用盐,



其中:

R_1 选自氢、 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基任选被一个或多个 R_{4a} 所取代;

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、硝基、氰基、氨基、羧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基任选被一个至多个 R_{4b} 所取代;

R_5 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚甲基环丙基、卤素、硝基、氰基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚甲基环丙基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基的取代基取代;

Y 选自氧原子或氮原子;

环 B 选自 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基任选被 1-3 个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚甲基环丙基、卤素、硝基、氰基的取代基取代, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚甲基环丙基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基的取代基取代;

R_3 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基、羟基、卤素、硝基、氰基、氨基、羧基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基任选被一个至多个 R_{4c} 所取代;

R_{4a} 各自独立地选自卤素、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丁氧基;

R_{4b} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基;

R_{4c} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代

C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯氧基、C₂₋₆ 炔氧基、3-6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、3 至 6 元杂环烷氧基、C₃₋₈ 环烯氧基、5 至 6 元芳基或 3 至 6 元杂芳基。

2. 如权利要求 1 所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐，其中

R₁ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、3-6 元环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基，所述 C₁₋₆ 烷基、3-6 元环烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选被一个或多个 R_{4a} 所取代；

优选 R₁ 选自氢、甲基、三氟甲基、卤素；

R_{4a} 如权利要求 1 所定义。

3. 如权利要求 1 所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐，其中

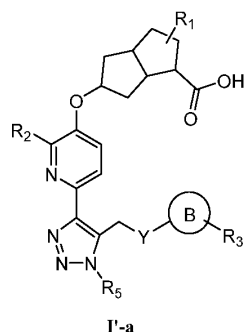
R₂ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、硝基、氰基、氨基、羧基、3-6 元环烷基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基任选被一个至多个 R_{4b} 所取代；

优选 R₂ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、卤素；所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个至多个 R_{4b} 所取代；

更优选 R₂ 选自 C₁₋₆ 烷基；所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个至多个 R_{4b} 所取代；

R_{4b} 如权利要求 1 所定义。

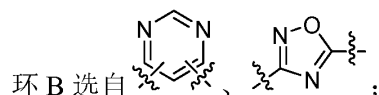
4. 如权利要求 1 所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐，其为式 I'-a 所示的化合物或其可药用盐，



其中，R₁、R₂、R₅、Y、环 B、R₃ 如权利要求 1 中的定义。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐，其中 Y 为氧原子。

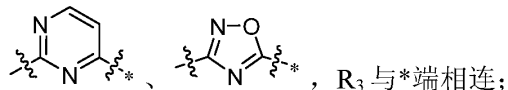
6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐，其中：

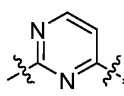




所述  任选被 1-3 个选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、亚甲基环丙基、卤素、硝基、氰基的取代基取代，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、亚甲基环丙基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基的取代基取代。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐，其中：
环 B 选自：



优选环 B 选自 ，R₃ 与 * 端相连。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐，其中：
R₃ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、-O-3-6 元杂环基、-O-5-6 元杂芳基任选被一个至多个 R_{4c} 所取代；

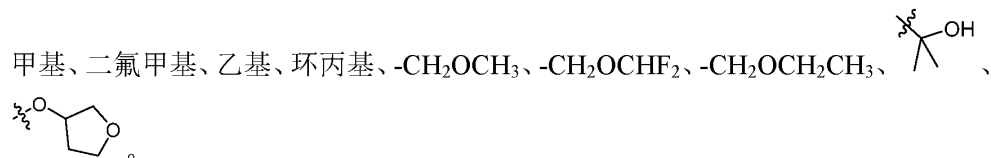
优选 R₃ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基任选被一个至多个 R_{4c} 所取代；

R_{4c} 如权利要求 1 所定义。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐，其中
R₃ 选自 C₁₋₆ 烷基；所述 C₁₋₆ 烷基被一个至多个 R_{4c} 所取代；优选 R₃ 选自甲基；所述甲基被一个至多个 R_{4c} 所取代；

R_{4c} 如权利要求 1 所定义。

10. 如权利要求 1 所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐，其中 R₃ 选自三氟



11. 如权利要求 1 所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐，其中：

R₅ 选自 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个卤素所取代；

优选 R₅ 选自甲基，所述甲基任选被 1-3 个卤素所取代。

12. 如权利要求 1 所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐, 其中

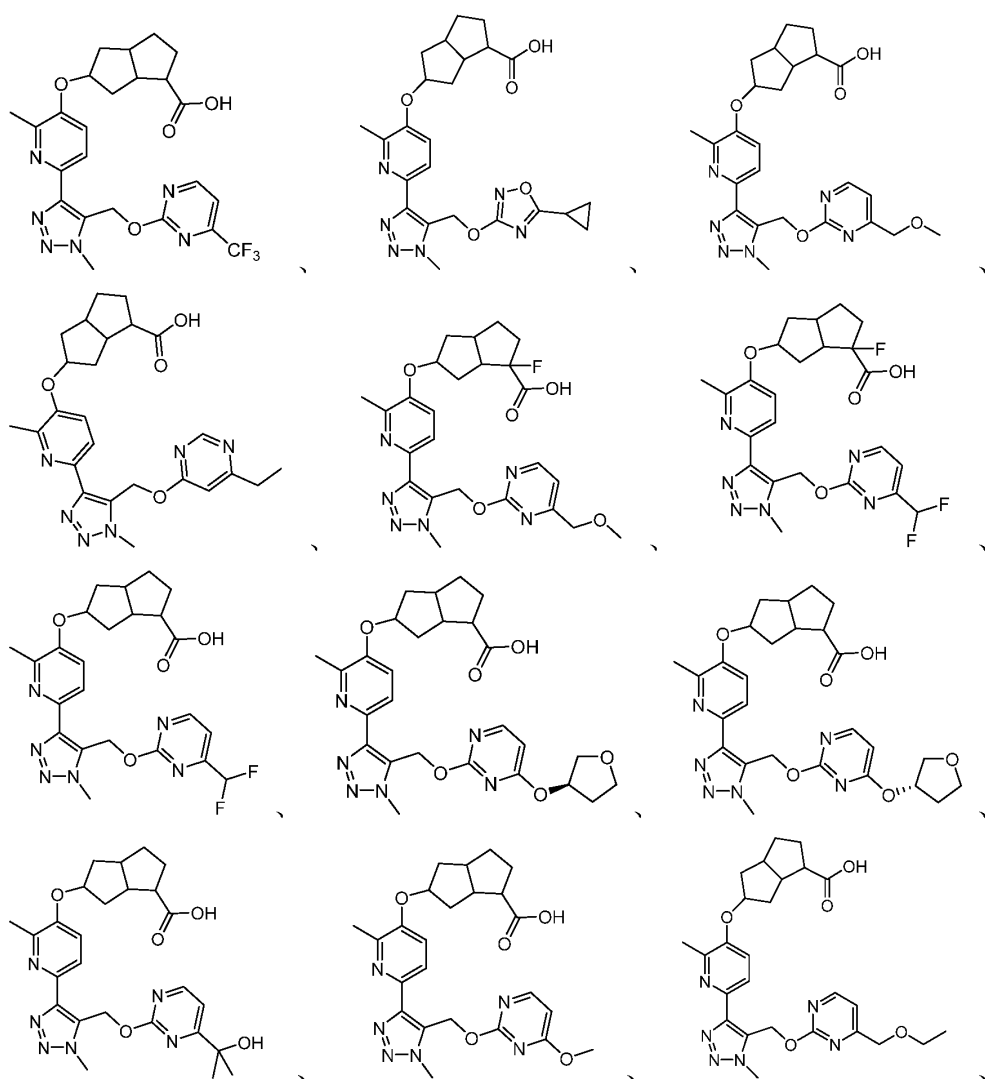
R_{4c} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、氨基;

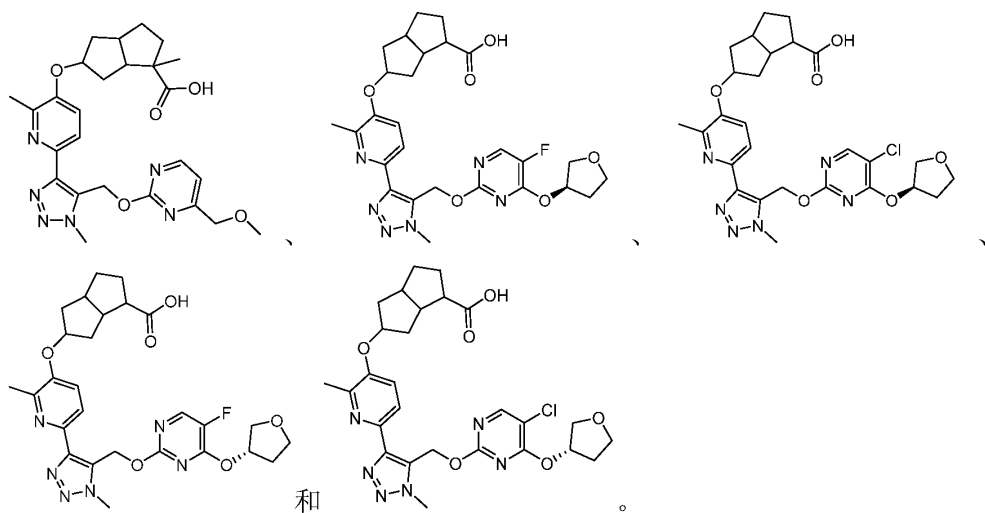
或 R_{4c} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、3 至 6 元杂环烷氧基;

或 R_{4c} 各自独立地选自卤素、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丁氧基;

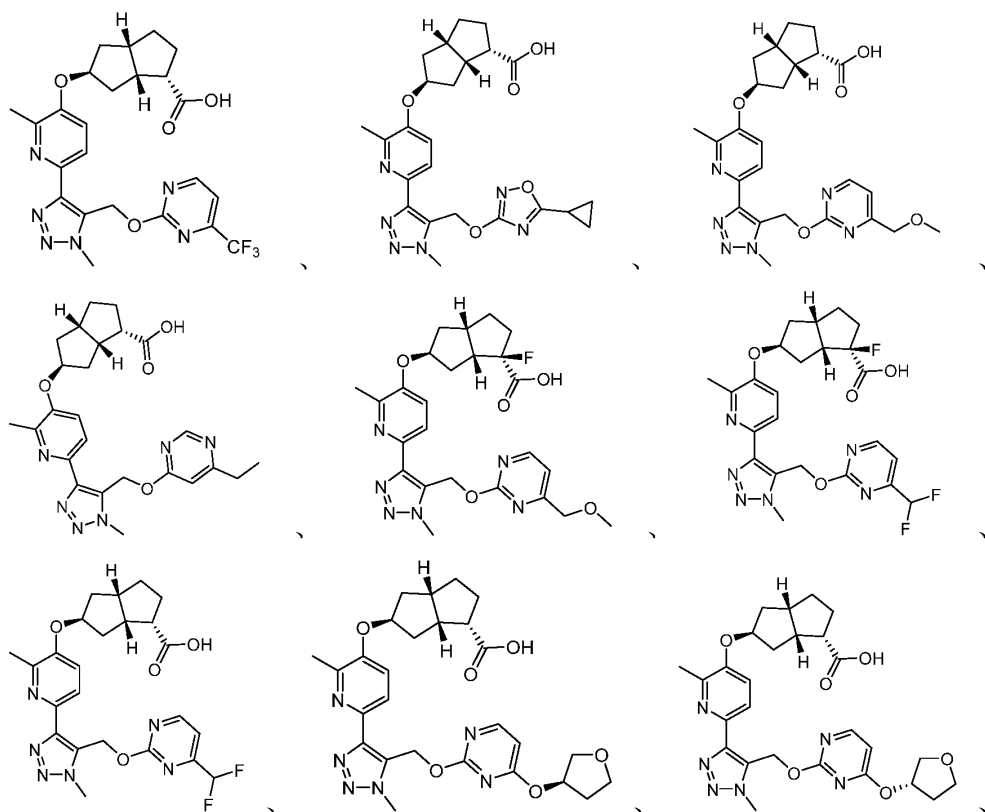
或 R_{4c} 为卤代 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷基。

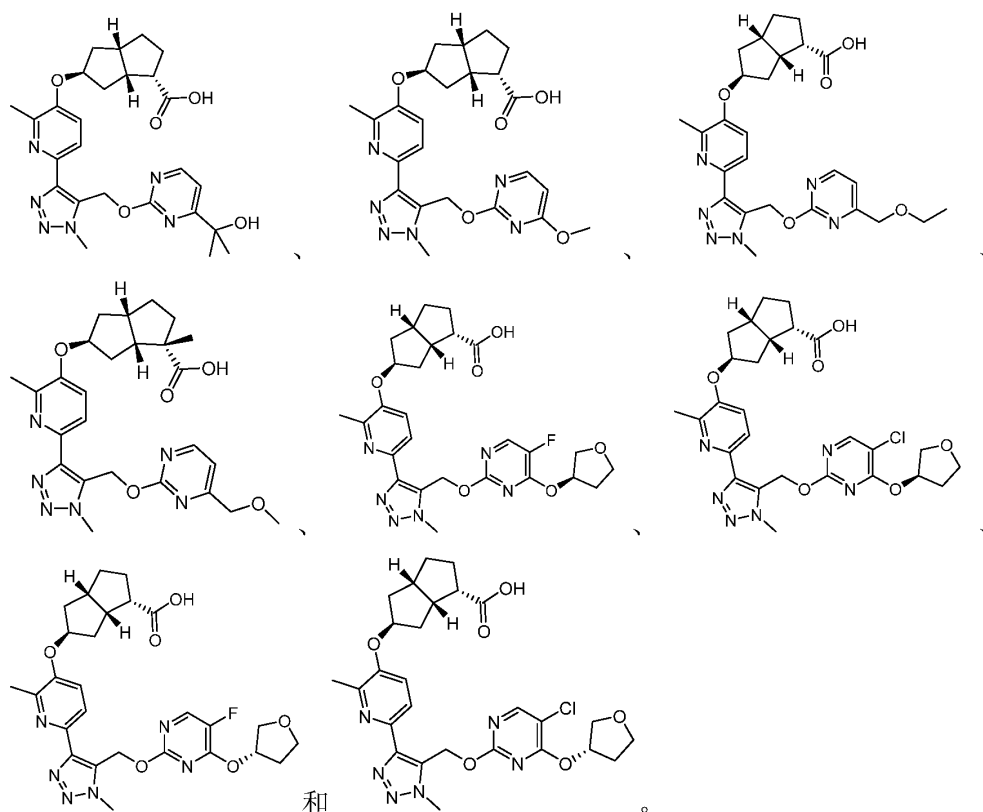
13. 如权利要求 1 所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐, 式 I-a 所示的化合物选自





14. 如权利要求 1 所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐, 式 I-a 所示的化合物选自:





15. 一种根据权利要求 1-14 中任一项所述的式 I-a 所示的化合物的同位素取代物，优选地，所述的同位素取代为氘原子取代。

16. 一种药物组合物，其包括至少一种治疗有效量的如权利要求 1-14 任一项所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐或如权利要求 15 所述的同位素取代物，以及药学上可接受的赋形剂。

17. 如权利要求 1-14 中任一项所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐或如权利要求 15 所述的同位素取代物或如权利要求 16 所述的药物组合物在制备用于预防 and/或治疗与 LPA1 相关疾病的药物中的用途。

18. 如权利要求 1-14 中任一项所述的式 I-a 所示的化合物或其可药用盐或如权利要求 15 所述的同位素取代物或如权利要求 16 所述的药物组合物在制备用于预防 and/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎症疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥的药物中的用途。