



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103917093 B

(45)授权公告日 2017.08.11

(21)申请号 201280039577.2

(51)Int.Cl.

C07D 309/00(2006.01)

(22)申请日 2012.06.13

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 103917093 A

WO 2010147653 A1, 2010.12.23,  
US 20090281149 A1, 2009.11.21,

(43)申请公布日 2014.07.09

方艳文等.“Stargardt病的病因及治疗展望”.《国外医学.眼科学分册》.2003, 第27卷(第5期),

(30)优先权数据

61/520709 2011.06.14 US  
61/562689 2011.11.22 US  
61/564453 2011.11.29 US

Dratz E A et al.. “The molecular spring model for the function of docosahexaenoic acid (22:6 ω-3) in biological membranes.In :Sinclair A eds.Essential Fatty Acids and Eicosanoids Champaign, IL”.《:American Oil Chemist's Society》.1992,

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.02.13

丁宁等.“视网膜色素变性药物治疗研究现状与发展趋势”.《国外医学.眼科学分册》.2000, 第24卷(第6期),

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/042178 2012.06.13

审查员 徐建国

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/174064 EN 2012.12.20

(73)专利权人 比卡姆药品公司

地址 美国马萨诸塞州

权利要求书1页 说明书65页 附图1页

(72)发明人 D.S.加维

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 关立新 万雪松

(54)发明名称

视蛋白结合配体、组合物及使用方法

(57)摘要

本文公开了化合物,其用于治疗由眼中积累的眼毒性视觉周期产品的产生所引起的或与之相关的眼科病症,例如成年干性黄斑变性,以及由突变体视蛋白质的错折叠和/或视蛋白质的错位所引起的或与之相关的病症。本文也描述了这些化合物单独或与其它治疗剂组合的组合物,以及使用这样的化合物和/或组合物的治疗方法。本文也公开了合成这样的试剂的方法。

1. 化合物, 其是(4-(三氟甲基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮。
2. 化合物, 其是(4-(三氟甲氧基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮。
3. 化合物, 其是(S)-(4-(三氟甲基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇。
4. 化合物, 其是(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮。
5. 化合物, 其是(4-氟苯基)((1R,6S)-1,2,2,6-四甲基环己基)甲酮。
6. 化合物, 其是2-(三氟甲基)-4-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基)苯腈。
7. 化合物, 其是2-氟-4-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基)苯腈。
8. 权利要求1至7中任一项的化合物在制备用于抑制视觉周期产物的形成或积累或治疗或预防有风险的受试者中眼部病症的药物中的用途, 其包括使视蛋白质接触所述化合物。
9. 权利要求8的用途, 其中所述视蛋白质存在于细胞中。
10. 权利要求8的用途, 其中所述视觉周期产物是毒性视觉周期产物。
11. 权利要求10的用途, 其中所述视觉周期产物是脂褐素或N-亚视黄基-N-视黄基乙醇胺(A2E)。
12. 权利要求8的用途, 其中所述眼部病症选自: 湿性或干性的年龄有关的黄斑变性(ARMD)、色素性视网膜炎(RP)、视网膜或黄斑营养不良、常染色体显性玻璃疣、或年龄有关的正常视力丧失。
13. 权利要求12的用途, 其中所述黄斑营养不良是索斯比营养不良、Best营养不良、或斯塔加特病。
14. 权利要求12的用途, 其中所述黄斑营养不良是外周蛋白突变相关的黄斑营养不良或北卡罗来纳黄斑营养不良。
15. 权利要求13的用途, 其中所述斯塔加特病是显性形式的斯塔加特病。
16. 抑制视觉周期产物的形成或积累或治疗或预防有风险的受试者中眼部病症的组合物, 其包含治疗有效量的权利要求1至7中任一项的化合物和药学上可接受的载体。
17. 权利要求16的组合物, 其中所述眼部病症选自: 湿性或干性的年龄有关的黄斑变性(ARMD)、色素性视网膜炎(RP)、视网膜或黄斑营养不良、常染色体显性玻璃疣、或年龄有关的正常视力丧失。
18. 权利要求17的组合物, 其中所述黄斑营养不良是索斯比营养不良、Best营养不良、或斯塔加特病。
19. 权利要求17的组合物, 其中所述黄斑营养不良是外周蛋白突变相关的黄斑营养不良或北卡罗来纳黄斑营养不良。
20. 权利要求18的组合物, 其中所述斯塔加特病是显性形式的斯塔加特病。

## 视蛋白结合配体、组合物及使用方法

[0001] 本申请要求2011年11月29日提交的美国临时专利申请系列号61/564,453、2011年11月22日提交的系列号61/562,689、和2011年06月14日提交的系列号61/520,709的优先权，其所有内容在此以其全文引入作为参考。

[0002] 政府支持

[0003] 本发明全部或部分是在政府支持的经美国国税局获得的QTDP奖项号D2491B1下做出的。政府在本发明中可能有某些权利。

### 技术领域

[0004] 本发明涉及有用于治疗和/或预防眼科疾病的化合物及其组合物。

### 背景技术

[0005] 视敏度减小或视力完全丧失可以起因于眼的前段和/或眼的后段中组织或结构的功能不良所引起的多种眼病或障碍。在由于前段功能不良而发生的疾病中，常常涉及视觉周期中的畸变。视觉周期(还常称作类视黄醇周期)包括一系列光驱动和/或酶催化的反应，由此通过在蛋白质视蛋白和类视黄醇试剂11-顺-视黄醛之间的共价成键形成光敏性生色团(称作视紫质)，随后暴露于光，11-顺-视黄醛转化成全反式视黄醛，其然后可以再生成11-顺-视黄醛以再次与视蛋白相互作用。许多视觉的、眼科的问题可由于干扰这一周期而引起。现在理解，这些问题中至少有一些是由于不适当的蛋白质折叠，例如蛋白质视蛋白的不适当折叠。

[0006] 哺乳动物眼中主要的明暗光感受器是视杆细胞，其包括含有可对光敏感的蛋白质分子(主要是视蛋白)的折叠膜。像哺乳动物细胞中存在的其它蛋白质一样，视蛋白是在胞质的内质网(即，在核糖体上)中合成的，然后被传导至视杆细胞的细胞膜。在一些情形，例如由于视蛋白的遗传缺陷和突变，视蛋白可显示不适当的折叠，所形成的构象不能适当地插入视杆细胞的膜中或其他插入但然后不能与11-顺-视黄醛适当地反应以形成天然的视紫质。在每种情形，其结果都是对患病动物视知觉的中度到重度的干扰。

[0007] 与不适当的视蛋白折叠有关的疾病和病症包括色素性视网膜炎(RP)，其为一种进行性眼神经变性疾病(或一组疾病)，它影响据估计全球1到2百万人。在RP中，视网膜中的感光细胞受到损伤或破坏，导致外周视觉丧失(即视野收缩)和随后部分或接近完全的失明。

[0008] 在美国人口中，最常见的缺陷是由于视蛋白多肽链中第23号氨基酸的脯氨酸残基被组氨酸残基取代(称作“P23H”)造成的，而这是视蛋白基因突变的结果。其结果是产生了蛋白质的非稳定形式，它在胞质中错折叠并且聚结而不是被输送到细胞表面。像很多其它的蛋白质构象病(PCDs)一样，临幊上常见的与常染色体显性RP相关的P23H视蛋白突变体是错折叠的并被保留在胞内。据认为错折叠蛋白质的聚结导致光感受器损伤和细胞死亡。

[0009] 近来的研究已鉴定了小分子，其稳定与疾病有关的错折叠的突变蛋白质。一些这样的小分子被称作“化学伴侣蛋白”，它们非特异地稳定蛋白质。这些小分子的实例包括甘油和三甲基氧化胺。对于治疗眼病，它们不是很理想，因为这种治疗通常需要高剂量，这可

能产生毒性副作用。被称作“药理学伴侣蛋白”的其它试剂(其包括天然配体和底物类似物)通过结合特定部位而稳定蛋白质,并已经针对很多错折叠蛋白质进行了鉴定,例如G-蛋白偶合受体。视蛋白是G-蛋白偶合受体的实例,其公认的药理性伴侣蛋白包括称作类视黄醇的一类化合物。因此,一些类视黄醇化合物已显示出稳定突变体视蛋白质(例如参见,美国专利出版物2004-0242704,以及Noorwez等,J. Biol. Chem., 279 (16):16278-16284(2004))。

[0010] 视觉周期包括一系列酶催化的反应,通常由光脉冲引发,由此视紫质的可见发色团(由视蛋白与11-顺-视黄醛共价结合构成)转化成全反式异构体,随后从活化的视紫质中释放出来,以形成视蛋白和全反式视黄醛产物。视觉周期该部分发生在眼视网膜视杆细胞的外面部分。该周期的后继部分发生在视网膜色素上皮(RPE)中。此周期的组分包括多种酶,例如脱氢酶和异构酶,以及用于在RPE和视杆细胞之间运输物质的转运蛋白。

[0011] 由于视觉周期的结果,产生了称为视觉周期产物的多种产物。其中之一是视杆细胞中作为光脉冲接触视紫质的11-顺-视黄醛部分的直接结果而产生的全反式视黄醛。全反式视黄醛在从活化的视紫质中释放出来后,可再生回成11-顺-视黄醛,或可与另外全反式视黄醛分子和磷脂酰乙醇胺分子反应,以生成N-亚视黄基-N-视黄基乙醇胺(称作“A2E”),它是一种发橙光的荧光团,随后可聚集在视杆细胞和视网膜色素上皮(RPE)中。随着A2E的积聚(视觉周期的正常后果),它还可转化成脂褐素,这是一种与几种异常有关的毒性物质,所述异常包括眼科病症,诸如与年龄有关的湿性和干性黄斑变性(ARMD)。A2E也可证明对RPE有毒性,并与干性ARMD有关。

[0012] 因为毒性视觉周期产物的积聚是生理过程的正常部分,所以很可能所有的哺乳动物,尤其是所有的人类,在整个生命中都具有某种程度的这种积累。但是,在眼部尤其视网膜的外科手术期间,需要长时间的强光照明,例如,接近白内障手术结束和植入新的晶状体时,这些别样的自然过程可因为视觉周期的天然产物的积聚而产生毒性。另外,由于亮光刺激造成的视紫质的过度活化可经由AP-1转录因子依赖的机制使感光细胞发生凋亡。因此,在手术之前、之中或之后(或其任何组合)需要可施用的试剂,其具有抑制视紫质活化的效果,以及减少视觉周期产物的生成,否则它们会累积并导致对眼、尤其是对视网膜的毒性。

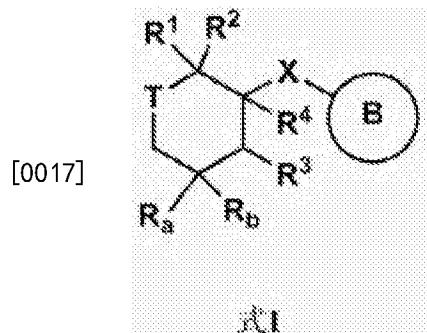
[0013] 本发明通过提供小分子解决了这一需要,所述小分子非共价结合视蛋白或视蛋白的突变形式,用于治疗和/或缓解此类病症,如果不是完全阻止它们。重要地,这类试剂不是天然的类视黄醇,因此不受严格控制进入视杆细胞,其中视蛋白的突变形式被合成和/或视觉周期产物别样积累。因此,这类试剂在需要时可被基本上滴定以促进突变视蛋白的适当折叠和运输至细胞膜,或防止可视紫质活化,其导致视觉周期产物例如全反式视黄醛过度积聚,反过来可导致有毒代谢产物。此类化合物可与11-顺-视黄醛竞争,通过束缚视蛋白的视黄醛结合袋减少全反式视黄醛,防止全反式视黄醛的过度积聚。因此,本发明提供的化合物的优点是,它们不直接抑制11-顺-视黄醛在眼中藉以生成的酶催过程(因此不促成视网膜变性)。而是,限制全反式视黄醛的形成,从而减少A2E的生成。最后,通过限制11-顺-视黄醛结合视蛋白以形成视紫质的能力,由强光刺激尤其是在眼科手术期间所引起的视紫质活化也被减小了,从而防止了其导致的感光细胞死亡。

[0014] 在多种眼病中以及随着正常的老化,可发生感光细胞视觉色素蛋白(视蛋白)的错位。在这两种情形,错位视蛋白的累积都导致感光细胞生存力的减弱。随着时间的推移,这

一种错位视蛋白的累积导致视杆细胞和视锥细胞死亡、视网膜变性、和视力丧失。本发明通过提供校正感光细胞内错位视蛋白的方法解决了这一问题，该方法是使错位的视蛋白质与可逆和/或非共价结合所述错位视蛋白质的视蛋白结合剂接触，并促进所述视蛋白质的适当胞内加工和传送。这种错位校正解除了感光细胞的应力，防止了在视力丧失的多种疾病中以及在暗光视觉和视杆细胞介导的周边视觉、视锥细胞介导的中央视觉、及夜间视觉丧失的正常年龄相关性下降中感光细胞的生存力下降和死亡。

[0015] 发明概述

[0016] 在一方面中，本发明提供了具有式I结构的化合物，包括其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物，和所述化合物的组合物：



[0018] 其中B、T、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、和X如本文别处所述。

[0019] 在相关方面，本发明涉及抑制视觉周期产物形成或积累的方法，其包括使视蛋白(opsin protein)与本文所述的化合物接触，相对于不发生所述接触，抑制所述视觉周期产物的形成。

[0020] 在另一方面，本发明涉及通过防止哺乳动物眼部手术期间视紫质再生来减小与眼科手术有关的光毒性的方法，和/或通过分步防止光活化期间视紫质形成来阻止或减慢毒性视觉周期产物的形成的方法，从而提供与视觉产物积聚有关的眼病例如湿性或干性ARMD的治疗。

[0021] 在又一方面，本发明涉及校正突变的视蛋白质的适当折叠和运输的方法，其包括使突变的视蛋白质与化合物接触，相对于不发生所述接触，稳定了蛋白质合适的三维构象，其中所述化合物具有式I结构，包括其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物。

[0022] 在一实施方案中，配体可逆地或非共价地与视蛋白选择性结合。在一实施方案中，配体在或者靠近视蛋白质的11-顺-视黄醛结合口袋处结合。在一实施方案中，配体与视蛋白质结合以便当11-顺-视黄醛与视蛋白质在该配体存在下接触时，抑制或减慢11-顺-视黄醛与视蛋白质的共价结合。在一实施方案中，配体在视蛋白质的视黄醛结合口袋中与视蛋白结合或者破坏11-顺-视黄醛与视蛋白的视黄醛结合口袋的结合。在一实施方案中，配体与视蛋白质结合以便抑制11-顺-视黄醛与视蛋白质的共价结合。在一实施方案中，哺乳动物是人。

[0023] 在另一实施方案中，减慢或阻止湿性或干性ARMD的进展与降低视觉周期产物的水平有关，例如，由全反式视黄醛所形成的视觉周期产物，如脂褐素或N-亚视黄基-N-视黄基乙醇胺(A2E)。在一实施方案中，减慢或阻止RP的进展与校正突变体视蛋白的折叠有关。在一实施方案中，施用是表面施用、局部施用(例如眼内或眼周注射或植入)或全身性施用(例如口服、注射)。在一实施方案中，光毒性与眼部操作(例如眼科手术)有关。在又一

实施方案中,施用在眼部手术之前、之中或之后进行。

[0024] 在多种眼病中以及随着正常的老化,可发生感光细胞视觉色素蛋白(视蛋白)的错位。在这两种情形,错位视蛋白的累积都导致感光细胞生存力的减弱。随着时间的推移,这种错位视蛋白的累积导致视杆细胞和视锥细胞死亡、视网膜变性、和视力丧失。在一方面,本发明提供校正感光细胞内错位视蛋白的方法,其包括使错位的视蛋白质与可逆和/或非共价结合所述错位视蛋白质的视蛋白结合剂接触,以促进所述视蛋白质的适当胞内加工和传送。这种错位校正降低了感光细胞的应力,防止了在视力丧失的多种疾病中以及在暗光视觉和视杆细胞介导的周边视觉、视锥细胞介导的中央视觉、及夜间视觉丧失的正常年龄相关性下降中感光细胞的生存力下降和死亡。

[0025] 在各种实施方案中,眼部蛋白质错位障碍是任何一种或多种的湿性或干性形式的黄斑变性、色素性视网膜炎、视网膜或黄斑营养不良、斯塔加特(Stargardt)病、索斯比(Sorsby)营养不良、常染色体显性玻璃疣、贝斯特(Best)营养不良、外周蛋白突变相关的黄斑营养不良(*peripherin mutation associate with macular dystrophy*)、显性形式的斯塔加特(Stargart)病、北卡罗来纳黄斑营养不良、光毒性、色素性视网膜炎、年龄有关的正常视力丧失和年龄有关的夜间视力正常丧失。

[0026] 在另一实施方案中,所述方法进一步涉及给哺乳动物优选人施用至少一种有效数量的另外试剂,所述试剂选自蛋白酶体抑制剂、自噬抑制剂、溶酶体抑制剂、从ER至高尔基体的蛋白转运抑制剂、Hsp90伴侣蛋白抑制剂、热休克反应活化剂、糖昔酶抑制剂、和组蛋白脱乙酰酶抑制剂。在又一实施方案中,视蛋白结合配体和另外的试剂同时服用。

[0027] 在另一实施方案中,视蛋白结合配体和另外的试剂各自掺入到提供其长期释放的组合物中。在另一实施方案中,所述组合物是微球、纳米球、纳米乳状液或植入物的一部分。在另一实施方案中,所述组合物还涉及施用矿物质补充剂,至少一种抗炎剂,例如甾族化合物(如任何一种或多种的可的松、氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼松龙、曲安西龙、倍他米松、倍氯米松和地塞米松),或至少一种抗氧化剂,例如维生素A、维生素C和维生素E。在各种实施方案中,视蛋白结合配体、抗炎剂、和/或抗氧化剂同时施用。

[0028] 附图简述

[0029] 图1显示,相对于溶媒(DMSO)单独存在的色素形成,在突变型蛋白产生期间用经20 μM β-紫罗兰酮处理P23H视蛋白的视网膜所处理时,500 nm处吸收色素再生中的增加。

[0030] 定义

[0031] 在整个公开中使用时,下列术语,除非另有说明,否则应理解为具有以下含义。

[0032] 感光细胞视觉色素蛋白(例如视蛋白,尤其是人视蛋白)的“错位”是指发现合成的蛋白质不在正常的或合适的细胞部位。

[0033] “药理学伴侣蛋白”是指小分子量化合物,其以改变所述蛋白质的折叠或构象的方式与蛋白质(通常与错折叠或解折叠的蛋白质)相互作用。这样的相互作用对于蛋白质的细胞命运可以有不同的影响,包括但不限于导致功能蛋白的稳定性增加和水平增高、非功能蛋白的稳定性增加和水平增高,或者功能或非功能蛋白的稳定性降低和水平下降。

[0034] “生产性伴侣蛋白”是指当与蛋白质相互作用时导致功能蛋白的水平增高的药理学伴侣蛋白。

[0035] “反生产的、毁灭性或破坏性伴侣蛋白”是指一种药理学伴侣蛋白,它与蛋白质(通

常与错折叠的或解折叠的蛋白质)相互作用,且这种相互作用导致功能或非功能蛋白的稳定性降低和/或水平下降。

[0036] “蛋白酶体抑制剂”是指降低蛋白酶体活性例如降解泛素化蛋白的化合物。

[0037] “自噬抑制剂”是指减少细胞组分被该组分所位其中的细胞所降解的化合物。

[0038] “溶酶体抑制剂”是指减少大分子被溶酶体胞内消化的化合物。在一实施方案中,溶酶体抑制剂降低溶酶体的蛋白分解活性。

[0039] “ER-高尔基体蛋白转运抑制剂”是指减少蛋白质从ER(内质网)向高尔基体,或从高尔基体向ER转运的化合物。

[0040] “HSP90伴侣蛋白抑制剂”是指降低热休克蛋白90(HSP90)的伴侣蛋白活性的化合物。在一实施方案中,该抑制剂改变蛋白质与HSP90 ATP/ADP口袋的结合。

[0041] “热休克反应活化剂”是指提高热休克通道组分的伴侣蛋白活性或表达的化合物。热休克通道组分包括但不限于HSP100、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40和小的HSP家族成员。

[0042] “糖苷酶抑制剂”是指降低切割糖苷键的酶活性的化合物。

[0043] “组蛋白脱乙酰酶抑制剂”是指降低组蛋白脱乙酰化的酶活性的化合物。

[0044] “减小”或“增高”分别是指负向或正向的变化。在具体的实施方案中,该变化至少是在视蛋白结合配体不存在时所产生的蛋白质初始水平的约10%、25%、50%、75%、或100%。

[0045] 在本文使用时,术语“野生型构象”是指其氨基酸序列没有突变的蛋白质的三维构象或形状。对于视蛋白,这意味着蛋白质没有引起错填补的突变,例如指定为P23H的突变(意指在从N-末端算起的23位残基脯氨酸被组氨酸取代)。“野生型构象”的视蛋白具有视蛋白生物功能,包括但不限于,结合类视黄醇、视觉周期功能、和插入感光细胞膜中。

[0046] “试剂”是指小化合物(也称作“化合物”)、多肽、多核苷酸、或其片段。除非本文对特定的试剂或化合物作专门说明,术语化合物和试剂可互换地使用。

[0047] 蛋白质“校正的构象”是指诱发蛋白质采取具有至少一种与野生型蛋白质相关的生物活性的构象。

[0048] “错折叠视蛋白”是指蛋白质的三级结构与野生型蛋白质的构象不同,以致于该错折叠的蛋白质缺少与野生型蛋白质相关的一种或多种生物活性。

[0049] “选择性结合”是指化合物识别并结合样品中例如生物样品中的本发明的多肽,例如视蛋白,但它基本上不识别和结合其它分子,尤其是非视蛋白多肽。

[0050] “有效数量”或“治疗有效量”是指试剂的水平足以对细胞、组织或者器官或患者发挥生理效应。当本文使用时,它是足以实行本发明的方法以实现预期结果的数量。

[0051] “药理性伴侣蛋白”是指一种分子,它在接触突变蛋白质时,能够促进/稳定该蛋白质的适当折叠,使得该蛋白质的作用和功能比所述分子不存在时更像是野生型蛋白质。

[0052] “对照”是指参照状态。例如,在将接触本发明试剂的细胞与未接触该试剂的对应细胞相比较时,后者是“对照”或“对照”细胞。

[0053] “治疗”是指减小、抑制、减弱、削弱、阻停或稳定疾病、优选眼病(例如RP、AMD和/或光毒性)的发展或进行。

[0054] “预防”是指降低受试者发展病症、疾病或障碍(优选眼病,例如RP、AMD和/或光毒性)的风险。

[0055] “竞争结合”意指本发明化合物和内源性配体不能同时与靶标结合。测定竞争性结

合的试验是本领域已知的,包括通过测量例如 $t_{1/2}$ 测定本发明化合物和内源性配体在结合中的剂量依赖性抑制。

[0056] “药学上可接受的盐”是由本发明化合物的一种酸性或碱性基团所形成的盐。示例性的盐包括但不限于:硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、和双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。

[0057] 术语“药学上可接受的盐”还指由具有酸性官能基(例如羧酸官能基)的本发明化合物和药学上可接受的无机或有机碱所制备的盐。合适的碱包括但不限于:碱金属如钠、钾和锂的氢氧化物;碱土金属如钙和镁的氢氧化物;其它金属如铝和锌的氢氧化物;氨和有机胺,例如未取代的或者羟基取代的一、二、或三烷基胺;二环己基胺;三丁胺;吡啶;N-甲基-N-乙胺;二乙胺;三乙胺;一、二、或三(2-羟基-低级烷基胺),例如一、二、或三(2-羟基乙基)-胺、2-羟基-叔丁基胺或三(羟甲基)甲胺,N,N-二低级烷基-N-(羟基低级烷基)-胺,例如N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)-胺、或三(2-羟乙基)胺;N-甲基-D-葡萄糖胺;以及氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸等。

[0058] 术语“药学上可接受的盐”还指由本文公开的具有碱性官能基(例如氨基官能基)的化合物和药学上可接受的无机或有机酸所制备的盐,例如实施例1的化合物的盐。合适的酸包括但不限于:硫酸氢盐、柠檬酸、乙酸、草酸、盐酸、溴化氢、碘化氢、硝酸、磷酸、异烟酸、乳酸、水杨酸、酒石酸、抗坏血酸、琥珀酸、马来酸、苯磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、糖二酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸。

[0059] 本文所用的术语“药学上可接受的赋形剂”表示适合施用到人体内的一种或多种相容的固体或液体填料(tiller)、稀释剂或包封物质。术语“赋形剂”包括加到药物组合物(pharmacological composition)中以进一步促进化合物施用的惰性物质。赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、多种糖和多种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0060] 术语“载体”表示天然或合成的有机或无机成分,其与活性成分结合以促进给药。

[0061] 术语“肠胃外”包括皮下、鞘内、静脉内、肌内、腹膜内或输注。

[0062] 术语“视觉周期产物”是指作为视觉周期(反应周期,其中视蛋白与11-顺-视黄醛结合形成视紫质,它接受光脉冲将11-顺-视黄醛转化成全反式视黄醛,后者随后从分子中释放以再生视蛋白,并随后结合新的11-顺-视黄醛以再生成视紫质)的一或多种反应的天然产物所产生的化学实体。这类视觉周期产物包括但不限于:全反式视黄醛、脂褐素和A2E。

[0063] 术语“光毒性”是指任何与视觉周期产物的产生和/或积累相伴随的、有关的或因其引起的影响视觉的病症。视觉周期产物包括但不限于全反式视黄醛、脂褐素或A2E。在一个具体的实施方案中,光毒性与眼睛暴露在大量光下或者很高的光强下有关,例如在视网膜手术操作期间所发生的。

[0064] 术语“视蛋白”是指视蛋白质,优选哺乳动物视蛋白质,最优选人视蛋白质。在一实施方案中,视蛋白质是野生型(即生理活性)的构象。测定生理活性的一种方法是测定视蛋白结合11-顺-视黄醛和形成活性视紫质的能力。突变的视蛋白,例如P23H突变体,通常是错

折叠的，其结合11-顺-视黄醛的能力降低，因此很少形成或不形成视紫质。在突变体视蛋白的构象经过校正(例如，通过与药理学伴侣蛋白结合)后，该视蛋白正确地插入到视杆细胞的膜中，以使其构象与非突变体视蛋白相同或基本上相同。这允许突变型视蛋白结合11-顺-视黄醛以形成活性视紫质。因此，执行本发明的方法可减少视觉周期产物的形成。

[0065] “烷基”是指碳原子连续的非环状的链，其可以被其它化学基团取代。它也可以是分支的或未分支的、取代的或未取代的。

[0066] “低级烷基”是指支链或直链的非环状烷基，其包含1-10个碳原子、优选1-8个碳原子、更优选1-6个碳原子。示例性的低级烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、异戊基、己基和辛基。

[0067] 本文公开的所有烷基、烯基或炔基可以被一个或多个以下基团取代：低级烷基、羟基、酯、酰胺基(amidyl)、氧代、羧基、甲酰胺基、卤素、氰基、硝酸根、亚硝酸根、硫代硝酸根(thionitrate)、硫代亚硝酸根(thionitrite)、巯基和氨基(如同本文另处所定义)。

[0068] “卤代烷基”是指如指如本文定义的低级烷基、烯基、炔基、桥接的环烷基、环烷基或杂环基，其连接一个或多个如本文定义的卤原子。示例性的卤代烷基包括包括三氟甲基、氯甲基、2-溴丁基和1-溴-2-氯-戊基。

[0069] “烯基”是指可包含一个或多个碳-碳双键的支链或直链的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烃(优选C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烃、更优选C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烃)。示例性的烯基包括丙烯基、丁烯-1-基、异丁烯基、戊烯-1-基、2,2-甲基丁烯-1-基、3-甲基丁烯-1-基、己烯(hexan)-1-基、庚烯-1-基和辛烯-1-基。

[0070] “低级烯基”是指可包含一个或两个碳-碳双键的支链或直链C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烃。

[0071] “取代的烯基”是指可包含一个或多个碳-碳双键的支链或直链的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烃(优选C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烃、更优选C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烃)，其中一个或多个氢原子已被一个或多个R<sup>100</sup>基团取代，其中各R<sup>100</sup>独立地是如本文定义的羟基、氧代、羧基、甲酰胺基、卤素、氰基或氨基。

[0072] “炔基”是指可包含一个或多个碳-碳三键的不饱和、非环的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烃(优选C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烃、更优选C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烃)。示例性的炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔(pentyl)-1-基、戊炔-2-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔(hexyl)-1-基、己炔-2-基、己炔-3-基和3,3-二甲基丁炔-1-基。

[0073] “低级炔基”是指可包含一个或两个碳-碳三键的支链或直链C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烃。

[0074] “桥接的环烷基”是指经由相邻或不相邻原子稠合在一起的两个或更多的环烷基、杂环基或其组合。桥接的环烷基可以是未被取代的或者被一个、两个或三个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、卤素、羧基、烷基羧酸、芳基、酰胺基、酯、烷基羧酸酯、甲酰胺基、烷基甲酰胺基、氧代和硝基。示例性的桥接的环烷基包括金刚烷基、十氢萘基、奎宁环基、2,6-二氧杂双环(3.3.0)辛烷、7-氧杂双环(2.2.1)庚基和8-氮杂双环(3.2.1)辛-2-烯基。

[0075] “环烷基”是指包含约3个至约10个碳原子的饱和或不饱和环状烃。环烷基可以是未被取代的或者被一个、两个或三个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基芳基氨基、芳基、酰胺基、酯、羟基、卤素、羧基、烷基羧酸、烷基羧酸酯、甲酰胺基、烷基甲酰胺基、氧代、烷基亚磺酰基和硝基。示例性的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基和环庚-1,3-二烯基。

[0076] “杂环基环或基团”是指具有约2个至约12个碳原子的饱和或不饱和的环或多环的

烃基，其中1到约4个碳原子被一个或多个氮、氧和/或硫原子取代。硫可以为硫代(thio)、亚磺酰基或磺酰基的氧化状态。杂环基环或基团可以与芳族烃基稠合。杂环基团可以是未被取代的或被一个、两个或三个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、烷氧基、氨基、烷基硫基、芳基氨基、芳基硫基、芳基烷基、羟基、氧化、硫醛、卤素、羧基、羧酸酯、烷基羧酸、烷基羧酸酯、芳基、芳基羧酸、芳基羧酸酯、酰胺基、酯、烷基羰基、芳基羰基、烷基亚磺酰基、甲酰胺基、烷基甲酰胺基、芳基甲酰胺基、磺酸、磺酸酯、磺酰胺、硝酸根和硝基。示例性的杂环基团包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、3-吡咯啉基、4,5,6-三氢-2H-吡喃基、吡啶基、1,4-二氢吡啶基、吡唑基、三唑基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噻唑基、噻吩并[2,3-d]嘧啶、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩、咪唑基、吲哚基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、四唑基、吡咯啉基、吡咯烷基(pyrrolindinyl)、噁唑烷基(oxazolindinyl)、1,3-二氧戊环基(dioxolanyl)、咪唑啉基、咪唑烷基(imidazolindinyl)、吡唑啉基、吡唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噁二唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、哌啶基、1,4-二氧杂环己烷基(dioxanyl)、吗啉基、1,4-二噁烷基、硫代吗啉基、吡嗪基、哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,3,5-三噁烷基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑啉基、喹啉基和2,6-二氧杂双环(3.3.0)辛烷。

[0077] “杂环化合物”是指包含至少一个芳基或杂环基环的单环和多环化合物。

[0078] “芳基”是指包含一个或两个芳族环的单环、双环、碳环或杂环系统。示例性的芳基包括苯基、吡啶基、萘基、喹啉基(quinoyl)、四氢萘基、呋喃基、茚满基、茚基、吲哚基。芳基(包括双环芳基)可以是未被取代的或者被一个、两个或三个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、烷氧基、烷基硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基芳基氨基、卤素、氰基、烷基亚磺酰基、羟基、羧基、羧酸酯、烷基羧酸、烷基羧酸酯、芳基、芳基羧酸、芳基羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、酰胺基、酯、甲酰胺基、烷基甲酰胺基、氨甲酰基(carbomyl)、磺酸、磺酸酯、磺酰胺基和硝基。示例性的取代的芳基包括四氟苯基、五氟苯基、磺酰胺、烷基磺酰基和芳基磺酰基。

[0079] “环烯基”是指可包含一个或多个碳-碳双键的不饱和的环状C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>烃(优选C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烃、更优选C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烃)。

[0080] “烷基芳基”是指如本文定义的烷基，其连接如本文定义的芳基。示例性的烷基芳基包括苄基、苯基乙基、羟基苄基、氟苄基和氟代苯基乙基。

[0081] “芳基烷基”是指如本文定义的芳基，其连接如本文定义的烷基。示例性的芳基烷基实例包括苄基、苯基乙基、4-羟基苄基、3-氟苄基和2-氟苯基乙基。

[0082] “芳基烯基”是指如本文定义的芳基，其连接如本文定义的烯基。示例性的芳基烯基包括苯乙烯基和丙烯基苯基。

[0083] “环烷基烷基”是指与如本文定义的烷基连接的如本文定义的环烷基。

[0084] “环烷基烷氧基”是指与如本文定义的烷氧基连接的如本文定义的环烷基。

[0085] “环烷基烷基硫基”是指与如本文定义的烷基硫基连接的如本文定义的环烷基。

[0086] “杂环基烷基”是指与如本文定义的烷基连接的如本文定义的杂环基。

[0087] “芳基杂环”是指包含如本文定义的芳基环的二环或三环，其经由该芳基环的两个相邻的碳原子与如本文定义的杂环相连。示例性的芳基杂环包括二氢吲哚和1,2,3,4-四氢喹啉。

[0088] “烷基杂环”是指如本文定义的杂环基，其连接如本文定义的烷基。示例性的烷基杂环包括2-吡啶甲基和1-甲基哌啶-2-酮-3-甲基。

[0089] “烷氧基”是指 $R_{50}O-$ ，其中 $R_{50}$ 是如本文定义的烷基、烯基或炔基(优选如本文定义的低级烷基或卤代烷基)。示例性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、环戊氧基、三氟甲氧基、丙烯基氧基和炔丙氧基。

[0090] “芳氧基”是指 $R_{55}O-$ ，其中 $R_{55}$ 是如本文定义的芳基。示例性的芳氧基包括苯氧基、萘基氧基(naphyloxy)、喹啉基氧基、异喹啉基氧基。

[0091] “烷基硫基”是指 $R_{50}S-$ ，其中 $R_{50}$ 是如本文定义的烷基。

[0092] “低级烷基硫基”是指如本文定义的低级烷基，其与如本文定义的硫基基团连接。

[0093] “芳基烷氧基”或“烷氧基芳基”是指与如本文定义的芳基连接的如本文定义的烷氧基。示例性的芳基烷氧基包括苄氧基、苯基乙氧基和氯代苯基乙氧基。

[0094] “芳基烷基硫基”是指与如本文定义的芳基连接的如本文定义的烷基硫基。示例性的芳基烷硫基包括苄基硫基、苯基乙基硫基和氯代苯基乙基硫基。

[0095] “芳基烷基硫基烷基”是指与如本文定义的烷基连接的如本文定义的芳基烷基硫基。示例性的芳基烷基硫基烷基包括苄基硫基甲基、苯基乙基硫基甲基和氯代苯基乙基硫基甲基。

[0096] “烷基硫基烷基”是指与如本文定义的烷基连接的如本文定义的烷基硫基。示例性的烷基硫基烷基包括烯丙基硫基甲基、乙基硫基甲基和三氟乙基硫基甲基。

[0097] “烷氧基烷基”是指与如本文定义的烷基连接的如本文定义的烷氧基。示例性的烷氧基烷基包括甲氧基甲基、甲氧基乙基和异丙氧基甲基。

[0098] “烷氧基卤代烷基”是指与如本文定义的卤代烷基连接的如本文定义的烷氧基。示例性的烷氧基卤代烷基包括4-甲氧基-2-氯丁基。

[0099] “环烷基氧基”是指 $R_{54}O-$ ，其中 $R_{54}$ 是如本文定义的环烷基或桥接的环烷基。示例性的环烷基氧基包括环丙基氧基、环戊基氧基和环己基氧基。

[0100] “环烷基硫基”是指 $R_{54}S-$ ，其中 $R_{54}$ 是如本文定义的环烷基或桥接的环烷基。示例性的环烷基硫基包括环丙基硫基、环戊基硫基和环己基硫基。

[0101] “卤代烷氧基”是指如本文定义的烷氧基，其中该烷氧基上的一个或多个氢原子被如本文定义的卤原子取代。示例性的卤代烷氧基包括1,1,1-三氯乙氧基和2-溴丁氧基。

[0102] “羟基”是指 $-OH$ 。“氧基”是指 $-O-$ 。“氧代”是指 $=O$ 。

[0103] “氧化基(oxylate)”是指 $-O^-R_{77}^+$ ，其中 $R_{77}$ 是有机或无机的阳离子。

[0104] “肟”是指 $=N-O-R_{81}$ ，其中 $R_{81}$ 是氢、烷基、芳基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、甲酰胺基、烷氧基烷基或烷氧基芳基。

[0105] “腙”是指 $=N-N(R_{81})(R'_{81})$ ，其中 $R'_{81}$ 独立地选自 $R_{81}$ ，且 $R_{81}$ 如同本文所定义。

[0106] “肼基”是指 $H_2N-N(H)-$ 。

[0107] “有机阳离子”是指带正电的有机离子。示例性的有机阳离子包括烷基取代的铵阳离子。

[0108] “无机阳离子”是指带正电的金属离子。示例性的无机阳离子包括I族金属阳离子，例如钠、钾、镁和钙。

[0109] “羟基烷基”是指与如本文定义的烷基连接的如本文定义的羟基。

- [0110] “硝酸根”是指 $-O-NO_2$ ,即,氧化的氮。
- [0111] “硝基”是指基团 $-NO_2$ ,和“硝基化的”是指化合物已被其取代。
- [0112] “腈”和“氰基”是指 $-CN$ 。
- [0113] “卤素”或“卤”是指碘(I)、溴(Br)、氯(Cl)、和/或氟(F)。
- [0114] “亚胺”是指 $-C(=N-R_{51})-$ ,其中 $R_{51}$ 是氢原子、烷基、芳基或芳基杂环,其如本文所定义。
- [0115] “胺”是指含有至少一个碱性氮原子的任何有机化合物。
- [0116] “氨基”是指 $-NH_2$ 、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基芳基氨基或杂环,其如本文所定义。
- [0117] “烷基氨基”是指 $R_{50}NH-$ ,其中 $R_{50}$ 是如本文定义的烷基。示例性的烷基氨基包括甲基氨基、乙基氨基、丁基氨基和环己基氨基。
- [0118] “芳基氨基”是指 $R_{55}NH-$ ,其中 $R_{55}$ 是本文别处定义的芳基。
- [0119] “二烷基氨基”是指 $R_{52}R_{53}N-$ ,其中 $R_{52}$ 和 $R_{53}$ 各自独立地是如本文定义的烷基。示例性的二烷基氨基包括二甲基氨基、二乙基氨基和甲基炔丙基氨基。
- [0120] “二芳基氨基”是指 $R_{55}R_{60}N-$ ,其中 $R_{55}$ 和 $R_{60}$ 各自独立地是如本文定义的芳基。
- [0121] “烷基芳基氨基”或“芳基烷基氨基”指 $R_{52}R_{33}N-$ ,其中 $R_{52}$ 是如本文定义的烷基, $R_{55}$ 是如本文定义的芳基。
- [0122] “烷基芳基烷基氨基”是指 $R_{52}R_{79}N-$ ,其中 $R_{52}$ 是如本文定义的烷基, $R_{79}$ 是如本文定义的芳基烷基。
- [0123] “烷基环烷基氨基”指 $R_{52}R_{80}N-$ ,其中 $R_{52}$ 是如本文定义的烷基, $R_{80}$ 是如本文定义的环烷基。
- [0124] “氨基烷基”是指与如本文定义的烷基相连接的如本文定义的氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基芳基氨基或杂环。示例性的氨基烷基包括二甲基氨基丙基、二苯基氨基环戊基和甲基氨基甲基。
- [0125] “氨基芳基”是指与烷基氨基、芳基氨基或芳基烷基氨基连接的芳基。示例性的氨基芳基包括苯胺基、N-甲基苯胺基和N-苄基苯胺基。
- [0126] “巯基”是指 $-SH$ 。“硫基(thio)”是指 $-S-$ 。“亚磺酰基”是指 $-S(O)-$ 。
- [0127] “甲硫醛”是指 $-C(S)-$ 。“硫醛”是指 $=S$ 。“磺酰基”是指 $-S(O)_2-$ 。
- [0128] “磺酸”是指 $-S(O)_2OR_{76}$ ,其中 $R_{76}$ 是氢、有机阳离子或无机阳离子,其如本文所定义。
- [0129] “烷基磺酸”是指与如本文定义的烷基连接的如本文定义的磺酸基。
- [0130] “芳基磺酸”是指与如本文定义的芳基连接的如本文定义的磺酸基。
- [0131] “磺酸酯”代表 $-S(O)_2OR_{58}$ ,其中 $R_{58}$ 是如本文定义的烷基、芳基或芳基杂环。
- [0132] “磺酰胺基”是指 $-S(O)_2-N(R_{51})(R_{57})$ ,其中 $R_{51}$ 和 $R_{57}$ 各自独立地是如本文定义的氢原子、烷基、芳基或芳基杂环,或者 $R_{51}$ 和 $R_{57}$ 合起来是如本文定义的杂环、环烷基或桥接的环烷基。
- [0133] “烷基磺酰胺基”是指与如本文定义的烷基连接的如本文定义的磺酰胺基。
- [0134] “芳基磺酰胺基”是指与如本文定义的芳基连接的如本文定义的磺酰胺基。
- [0135] “烷基硫基”是指 $R_{50}S-$ ,其中 $R_{50}$ 是如本文定义的烷基(优选如本文定义的低级烷基)。

- [0136] “芳硫基”是指 $R_{55}S-$ ,其中 $R_{55}$ 是如本文定义的芳基。
- [0137] “芳基烷基硫基”是指与如本文定义的烷基硫基连接的如本文定义的芳基。
- [0138] “烷基亚磺酰基”是指 $R_{50}-S(O)-$ ,其中 $R_{50}$ 是如本文定义的烷基。
- [0139] “烷基磺酰基”指的是 $R_{50}-S(O)_2-$ ,其中 $R_{50}$ 是如本文定义的烷基。
- [0140] “烷基磺酰基氧基”指的是 $R_{50}-S(O)_2-O-$ ,其中 $R_{50}$ 是如本文定义的烷基。
- [0141] “芳基亚磺酰基”是指 $R_{55}-S(O)-$ ,其中 $R_{55}$ 是如本文定义的芳基。
- [0142] “芳基磺酰基”是指 $R_{55}-S(O)_2-$ ,其中 $R_{55}$ 是如本文定义的芳基。
- [0143] “芳基磺酰基氧基”是指 $R_{55}-S(O)_2-O-$ ,其中 $R_{55}$ 是如本文定义的芳基。
- [0144] “酰胺基”是指 $R_{51}C(O)N(R_{57})-$ ,其中 $R_{51}$ 和 $R_{57}$ 各自独立地是氢原子、烷基、芳基或芳基杂环,其如本文所定义。
- [0145] “酯”是指 $R_{51}C(O)R_{82}-$ ,其中 $R_{51}$ 是氢原子、烷基、芳基或芳基杂环,其如本文所定义,和 $R_{82}$ 是氧或硫。
- [0146] “氨甲酰基”是指 $-O-C(O)N(R_{51})(R_{57})$ ,其中 $R_{51}$ 和 $R_{57}$ 各自独立地是如本文定义的氢原子、烷基、芳基或芳基杂环,其中 $R_{51}$ 和 $R_{57}$ 合起来是如本文定义的杂环、环烷基或桥接的环烷基。
- [0147] “羧基”指的是 $-C(O)OR_{76}$ ,其中 $R_{76}$ 是氢、有机阳离子或无机阳离子,其如本文所定义。“羰基”是指 $-C(O)-$ 。
- [0148] “烷基羰基”是指 $R_{52}-C(O)-$ ,其中 $R_{52}$ 是如本文定义的烷基。
- [0149] “芳基羰基”是指 $R_{55}-C(O)-$ ,其中 $R_{55}$ 是如本文定义的芳基。
- [0150] “芳基烷基羰基”指的是 $R_{55}-R_{52}-C(O)-$ ,其中 $R_{55}$ 是如本文定义的芳基,和 $R_{52}$ 是如本文定义的烷基。
- [0151] “烷基芳基羰基”是指 $R_{52}-R_{55}-C(O)-$ ,其中 $R_{55}$ 是如本文定义的芳基,和 $R_{52}$ 是如本文定义的烷基。
- [0152] “杂环烷基羰基”是指 $R_{78}C(O)-$ ,其中 $R_{78}$ 是如本文定义的杂环烷基。
- [0153] “羧酸酯”是指 $-C(O)OR_{58}$ ,其中 $R_{58}$ 是如本文定义的烷基、芳基或芳基杂环。
- [0154] “烷基羧酸”和“烷基羧基”是指与如本文定义的羧基连接的如本文定义的烷基。
- [0155] “烷基羧酸酯”是指与如本文定义的羧酸酯基连接的如本文定义的烷基。
- [0156] “烷基酯”是指与如本文定义的酯基连接的如本文定义的烷基。
- [0157] “芳基羧酸”是指与如本文定义的羧基连接的如本文定义的芳基。
- [0158] “芳基羧酸酯”和“芳基羧基”是指与如本文定义的羧酸酯基连接的如本文定义的芳基。
- [0159] “芳基酯”是指与如本文定义的酯基连接的如本文定义的芳基。
- [0160] “甲酰胺基”是指 $-C(O)N(R_{51})(R_{57})$ ,其中 $R_{51}$ 和 $R_{57}$ 各自独立地是如本文定义的氢原子、烷基、芳基或芳基杂环,或者 $R_{51}$ 和 $R_{57}$ 合起来是如本文定义的杂环、环烷基或桥接的环烷基。
- [0161] “烷基甲酰胺基”是指与如本文定义的甲酰胺基连接的如本文定义的烷基。
- [0162] “芳基甲酰胺基”是指与如本文定义的甲酰胺基连接的如本文定义的芳基。
- [0163] “脲”是指 $-N(R_{59})-C(O)N(R_{51})(R_{57})$ ,其中 $R_{51}$ 、 $R_{57}$ 和 $R_{59}$ 各自独立地是如本文定义的氢原子、烷基、芳基或芳基杂环,或者 $R_{51}$ 和 $R_{57}$ 合起来是如本文定义的杂环、环烷基或桥接的

环烷基。

[0164] “磷酰基”是指-P(R<sub>70</sub>)(R<sub>71</sub>)(R<sub>72</sub>)，其中R<sub>70</sub>是孤对电子、硫醛或氧代，且R<sub>71</sub>和R<sub>72</sub>各自独立地是共价键、氢、低级烷基、烷氧基、烷基氨基、羟基、氨基或芳基，其如本文所定义。

[0165] “磷酸”是指-P(0)(OR<sub>51</sub>)OH，其中R<sub>51</sub>是氢原子、烷基、芳基或芳基杂环，其如本文所定义。“亚磷酸”指-P(0)(R<sub>51</sub>)OH，其中R<sub>51</sub>是氢原子、烷基、芳基或芳基杂环，其如本文所定义。

[0166] “甲硅烷基”是指-Si(R<sub>73</sub>)(R<sub>74</sub>)(R<sub>75</sub>)，其中R<sub>73</sub>、R<sub>74</sub>和R<sub>75</sub>各自独立地是共价键、低级烷基、烷氧基、芳基或芳基烷氧基，其如本文所定义。

[0167] “有机酸”是指具有至少一个碳原子和一个或多个能对碱性基团释放质子的官能基的化合物。有机酸优选含有羧基、磺酸或磷酸部分。示例性的有机酸包括乙酸、苯甲酸、柠檬酸、樟脑磺酸、甲磺酸、牛磺胆酸、氯膦酸(chlordinic acid)、草甘膦(glyphosphate)和亚甲膦酸。

[0168] “无机酸”是指不包含至少一个碳原子的化合物，且其能对碱性基团释放质子。示例性的无机酸包括盐酸、硫酸、硝酸和磷酸。

[0169] “有机碱”是指具有一个或多个能接受来自酸性基团的质子的官能基的含碳化合物。有机碱优选含有氨基。示例性的有机碱包括三乙胺、苄基二乙胺、二甲基乙基胺、咪唑、吡啶和哌啶。

[0170] “独立选择的”基团是在同一结构中存在的基团，它们不需要都代表相同的取代基。例如，当两个取代基表示为NORA且各RA被说是独立地选自H、甲基、乙基等时，这意味着其中一个RA是甲基，另一个RA可以是甲基，但也可以是H或乙基(或任何其它所述的取代基)。

[0171] 用于本发明方法中的一些化合物可以含有一个或多个手性中心，因此可以存在对映异构和非对映异构形式。本发明的范围旨在包括所有异构体本身、以及顺和反式异构体的混合物、非对映体混合物和对映体(旋光异构体)的外消旋混合物的应用。另外，有可能利用众所周知的技术以分离各种形式，本发明的一些实施方案可能以指定的对映体或非对映体的纯化或富集的物种为特征。

[0172] “药物组合物”是指本文所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐与其它化学组分的混合物，所述其它化学组分例如药学上可接受的载体和/或赋形剂。药物组合物的目的促进化合物向有机体施用。

[0173] 本文所用的短语“药学上可接受的载体”表示涉及携带或运输主题试剂从身体的一个器官或部分到身体的另一器官或部分的药学上可接受的物质、组合物或媒介物，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。从与制剂的其它成分相容并对患者无害意义上说，各种载体必须是“可接受的”。一些能用作药学上可接受的载体的物质的实例包括糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉状黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，例如可可脂和栓剂蜡；油类，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇类，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；酯类，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇；磷酸盐缓冲溶液；以及药学制剂中所用的其它无毒的相容物质。生理上可接受的载体不会对生物体引起显著的刺激，并且不会消除所施用化合物的生物活性和性质。

[0174] “溶剂化物”是由溶质(例如金属蛋白酶抑制剂)和溶剂(例如水)结合所形成的复合物。参见J. Honig等,The Van Nostrand Chemist's Dictionary,第650页(1953)。

[0175] 术语“旋光异构体”、“几何异构体”(例如,顺和/或反式异构体)、“立体异构体”和“非对映异构体”具有公认的含义(例如参见Hawley's Condensed Chemical Dictionary,第11版)。本发明化合物的具体保护形式及其它衍生物的例证并非意在限制。其它可用的保护基团、盐形式、前药等的应用属于熟练的技术人员的能力范围之内。

[0176] “前药”是药物的一种形式,它在变成活性的、或者完全活性的药理剂之前必须由代谢过程经历化学转化。前药在其摄入或吸收或其它施用形式下是无活性的,或者活性很小。例如,前药可以被消化系统内的细菌分解成产物,其至少一种产物会变成活性药物。或者,它可以全身施用,例如通过静脉内注射,并随后被代谢成一种或多种活性分子。

[0177] 发明详述

[0178] 根据本发明,已发现一些小分子配体能与视蛋白质非共价地可逆结合,并抑制11-顺-视黄醛与视蛋白视黄醛结合口袋的结合。这种对视黄醛结合的干扰减少了视觉周期产物(例如全反式视黄醛)的形成,从而抑制诸如脂褐素和A2E的化合物的产生,结果降低了可因这些物质的累积而产生的毒性的风险和事件。作为药理性伴侣蛋白的这类化合物也能促进与RP有关的突变视蛋白的适当折叠和运输。另外,经视网膜暴露于强光(尤其是在视网膜手术期间)所引起的过度刺激和所致的视紫质活化,通过抑制11-顺-视黄醛结合和视紫质形成,减少了感光细胞的死亡。

[0179] 已报道一些合成的类视黄醇(结构上与视黄醇(维生素A醇)相关的化合物)结合视蛋白。在本发明的实施方案中,已发现非类视黄醇小分子(分子量小于约1000道尔顿、小于800、小于600、小于500、小于400、或小于约300道尔顿的化合物)结合视蛋白。

[0180] 本发明的特征在于组合物和方法,其有用于减少视觉周期产物的形成和这些产物体内积累相关的毒性,降低与视紫质过度活化相关的凋亡事件的概率,以及防止由于RP相关的突变视蛋白质的异常加工和运输的视杆细胞死亡。

[0181] 感光细胞视觉色素蛋白质(视蛋白)的错位可在多种眼病中发生,也发生于正常的老化。在这些情形,错位的视蛋白的累积导致感光细胞的生存力下降。随着时间的推移,这种错位视蛋白的累积导致视杆细胞和视锥细胞死亡、视网膜变性、和视力丧失。

[0182] 在一方面,本发明提供校正感光细胞内错位视蛋白的方法,其包括使错位视蛋白质与可逆和/或非共价结合所述错位视蛋白质的视蛋白结合剂接触,从而促进所述视蛋白质校正的胞内加工和运输。这类视蛋白结合剂称作“生产性伴侣蛋白”。

[0183] 这种错位校正减小了感光细胞的应力,防止了在视力丧失的多种疾病中以及在暗光视觉和视杆细胞介导的周边视觉、视锥细胞介导的中央视觉、及夜间视觉丧失的正常年龄相关性下降中感光细胞的生存力下降和死亡。

[0184] 在本发明的另一方面,视蛋白结合剂促进了错位视蛋白质的降解。这类视蛋白结合剂称作“反生产的”、“毁灭性”或“破坏性伴侣蛋白”。

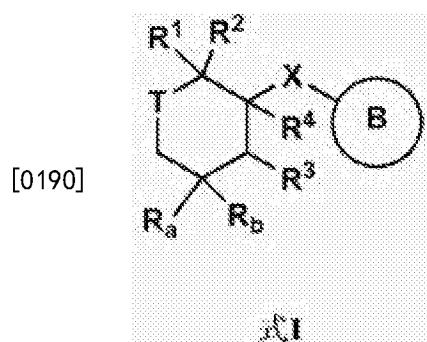
[0185] 经这样的试剂增强错位视蛋白的降解,减少了错位视蛋白的数量,从而解除了感光细胞的应力,防止了在视力丧失的疾病中以及在暗光视觉和视杆细胞介导的周边视觉、视锥细胞介导的中央视觉、及夜间视觉丧失的正常年龄相关性下降中感光细胞的生存力下降和死亡。

[0186] 在以上实施方案中,眼部蛋白质错位障碍是一种或多种的湿性或干性形式的黄斑变性、色素性视网膜炎、视网膜或黄斑营养不良、斯塔加特病、索斯比营养不良、常染色体显性玻璃疣、贝斯特营养不良、外周蛋白突变相关的黄斑营养不良、显性形式的斯塔加特病、北卡罗来纳黄斑营养不良、光毒性、色素性视网膜炎、年龄有关的正常视力丧失和年龄有关的夜间视力正常丧失。

[0187] 视蛋白,负责视觉的GPCR (G-蛋白偶合受体),易与11-顺-视黄醛一起重生以形成视觉色素视紫质。该色素通过11-顺-视黄醛的醛基与视蛋白中L-赖氨酸的ε-氨基之间的质子化席夫碱的形成而产生 (Matsumoto和Yoshizawa, Nature 1975 Dec 11;258 (5535) :523-6)。

[0188] 因此,本发明提供了小分子化合物的组合物和使用方法,所述化合物结合野生型及突变的视蛋白,与11-顺-视黄醛竞争或别的方式阻止它结合视蛋白以形成视紫质,从而抑制11-顺-视黄醛和其它的视觉周期产物的形成。

[0189] 在一实施方案中,本发明提供式I的视蛋白结合配体及其药学上可接受的盐:



[0191] 其中X是:

[0192] 1) C(R<sub>i</sub>)(R<sub>j</sub>),或

[0193] 2) 氧;

[0194] T是:

[0195] 1) CH<sub>2</sub>,

[0196] 2) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,或

[0197] 3) 缺失;

[0198] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地是:

[0199] 1) -CH<sub>3</sub>,或

[0200] 2) -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0201] R<sup>3</sup>是:

[0202] 1) 氢,

[0203] 2) -CH<sub>3</sub>,或

[0204] 3) -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0205] R<sup>4</sup>是:

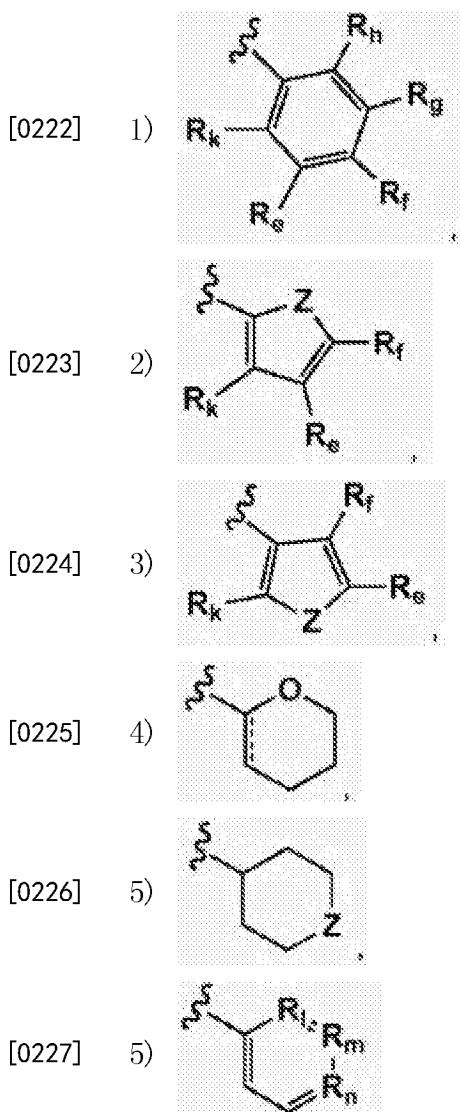
[0206] 1) 氢,或

[0207] 2) -CH<sub>3</sub>;

[0208] R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立地是:

[0209] 1) 氢,

- [0210] 2)  $-\text{CH}_3$ , 或  
 [0211] 3)  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  
 [0212]  $\text{R}_i$ 和 $\text{R}_j$ 各自独立地是：  
 [0213] 1) 氢，  
 [0214] 2) 氚核 (deuteron) ,  
 [0215] 3) 羟基，  
 [0216] 4) 氟，  
 [0217] 5) 烷氧基，  
 [0218] 6) 低级烷基, 或  
 [0219] 7) 低级卤代烷基；  
 [0220]  $\text{R}_i$ 和 $\text{R}_j$ 可以一起为氧代 (=O)  
 [0221] B是：



- [0228] 6) 环烷基，  
 [0229] 7) 低级烷基, 或  
 [0230] 8) 低级卤代烷基；

[0231]  $R_e$ 、 $R_f$ 、 $R_g$ 、 $R_h$ 和 $R_k$ 各自独立地是：

[0232] 1) 氢，

[0233] 2) 低级烷基，

[0234] 3) 低级卤代烷基，

[0235] 4) 卤素，

[0236] 5) 硝基，

[0237] 6) 羟基，

[0238] 7) 烷氧基，

[0239] 8) 腈，

[0240] 9) 甲酰胺基，

[0241] 10) 芳基羰基，

[0242] 11) 氨基甲酰基，

[0243] 12) 酰胺基，

[0244] 13) 氨基，

[0245] 14) 烷基羰基，

[0246] 15) 脲，或

[0247] 16)  $-C(NOH)NH_2$ ；

[0248]  $R_1$ 、 $R_m$ 和 $R_n$ 是：

[0249] 1)  $-CR_e$ ，或

[0250] 2) 氮；

[0251] 但其中 $R_1$ 、 $R_m$ 和 $R_n$ 中至少一个是氮，

[0252]  $Z$ 是：

[0253] 1) 氧，或

[0254] 2) 硫；

[0255] 包括其药学上可接受的盐/溶剂化物和水合物，在药学上可接受的载体中。

[0256] 在优选的实施方案中，所述化合物具有式I的结构，其中X是 $CR_iR_j$ ，且 $R_i$ 和 $R_j$ 一起为氧化或 $R_i$ 是羟基和 $R_j$ 是氢或甲基，和其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地是甲基或乙基，更优选地，其中 $R^1$ 和 $R^2$ 均是甲基，和 $R^3$ 是氢或甲基，最优选地，其中 $R^3$ 是甲基。

[0257] 在本发明优选的实施例中，所述化合物具有式I的结构，其中 $R^1$ 和 $R^2$ 均是甲基，和 $R^3$ 是甲基或氢、更优选甲基。在其他具体的实施方案中，T是 $CH_2$ 且 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地是氢或甲基、优选氢。

[0258] 在具体实施方案中，式I的视蛋白结合化合物是（其中各化合物编号对应于其制备实施例的编号）：

[0259] (S)-苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇(化合物1)；

[0260] 苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮(化合物2)；

[0261] (R)-苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇(化合物3)；

[0262] (S)-对甲苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇(化合物4)；

[0263] 对甲苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮(化合物5)；

[0264] (S)-(3-氯-4-甲基苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇(化合物6)；

- [0265] (3-氯-4-甲基苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物7)；  
[0266] (R)-(3-氯-4-甲基苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物8)；  
[0267] (S)-(3-氯苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物9)；  
[0268] (3-氯苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物10)；  
[0269] (R)-(3-氯苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物11)；  
[0270] (S)-(4-氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物12)；  
[0271] (4-氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物13)；  
[0272] (R)-(4-氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物14)；  
[0273] (S)-(4-(三氟甲基) 苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物15)；  
[0274] (4-(三氟甲基) 苟基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物16)；  
[0275] (R)-(4-(三氟甲基) 苟基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物17)；  
[0276] 1-氟-4-(((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基) 苟(化合物18)；  
[0277] (S)-(3,4-二氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物19)；  
[0278] (3,4-二氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物20)；  
[0279] (S)-呋喃-2-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物21)；  
[0280] 呋喃-2-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物22)；  
[0281] (R)-呋喃-2-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物23)；  
[0282] (S)-噻吩-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物24)；  
[0283] 噻吩-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物25)；  
[0284] (R)-噻吩-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物26)；  
[0285] 2-氯-1-甲基-4-(((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基) 苟(化合物27)；  
[0286] (S)-(4-(三氟甲氧基) 苟基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物28)；  
[0287] (4-(三氟甲氧基) 苟基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物29)；  
[0288] (R)-(4-(三氟甲氧基) 苟基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物30)；  
[0289] (S)-(3,4,5-三氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物31)；  
[0290] (3,4,5-三氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物32)；  
[0291] (R)-(3,4,5-三氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物33)；  
[0292] (R)-环己基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物34)；  
[0293] 环己基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物35)；  
[0294] (R)-(3,4-二氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物35)；  
[0295] (R)-(3,4-二氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物36)；  
[0296] (S)-呋喃-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物37)；  
[0297] 呋喃-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物38)；  
[0298] (R)-呋喃-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物39)；  
[0299] (S)-(全氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物40)；  
[0300] (全氟苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物41)；  
[0301] 4-((S)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基) 苄腈(化合物42)；  
[0302] 2-氟-4-((S)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基) 苄腈(化合物43)；  
[0303] 4-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基) 苄腈(化合物44)；

- [0304] 2-氟-4-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基) 苯腈(化合物45)；  
 [0305] (S )-((R )-2,2-二甲基环己基) (4-氟苯基) 甲醇(化合物46)；  
 [0306] (2,2-二甲基环己基) (4-氟苯基) 甲酮(化合物47)；  
 [0307] (R )-((R )-2,2-二甲基环己基) (4-氟苯基) 甲醇(化合物48)；  
 [0308] (S )-(4-甲氧基-3-甲基苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物49)；  
 [0309] (4-甲氧基-3-甲基苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物50)；  
 [0310] 4-((S )-羟基((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基)-2-甲基苯腈(化合物51)；  
 [0311] 2-甲基-4-((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基) 苯腈(化合物52)；  
 [0312] 4-((R )-羟基((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基) 苯腈(化合物53)；  
 [0313] 2-氟-4-((S )-羟基((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基) 苯腈(化合物54)；  
 [0314] (S )-(3-氟-4-(三氟甲氧基) 苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物55)；  
 [0315] (3-氟-4-(三氟甲氧基) 苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物56)；  
 [0316] (R )-(3-氟-4-(三氟甲氧基) 苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物57)；  
 [0317] 4-((R )-羟基((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基)-2-甲基苯腈(化合物58)；  
 [0318] (R )-(4-氟苯基) ((1R ,6S)-1,2,2,6-四甲基环己基) 甲醇(化合物59)；  
 [0319] 4-((S )-羟基((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基)-2-(三氟甲基) 苯腈(化合物60)；  
 [0320] 2-(三氟甲基)-4-((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基) 苯腈(化合物61)；  
 [0321] (4-氟苯基) ((1R ,6S)-1,2,2,6-四甲基环己基) 甲酮(化合物62)；  
 [0322] 2-氟-N'-羟基-4-((R )-羟基((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基) 芬甲脒(benzimidamide) (化合物63)；  
 [0323] (S )-(3,4-二氯苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物64)；  
 [0324] (S )-(3,4-二甲基苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物65)；  
 [0325] (S )-(4-氯-3-氟苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物66)；  
 [0326] 4-((R )-羟基((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基)-2-(三氟甲基) 苯腈(化合物67)；  
 [0327] (3,4-二氯苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物68)；  
 [0328] (3,4-二甲基苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物69)；  
 [0329] (4-氯-3-氟苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物70)；  
 [0330] (R )-(3,4-二氯苯基) ((1R ,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物71)；  
 [0331] 2-氟-5-((S )-羟基((1R ,6 S )-2,2,6-三甲基环己基) 甲基) 苯腈(化合物72)；  
 [0332] (S )-(3-氟-4-(三氟甲基) 苯基) ((1R ,6 S )-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物73)；  
 [0333] (3-氟-4-(三氟甲基) 苯基) ((1R ,6 S )-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮(化合物74)；  
 [0334] (R )-(3-氟-4-(三氟甲基) 苯基) ((1R ,6 S )-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇(化合物75)；

- [0335] 3-((S)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苄腈(化合物76)；  
 [0336] 2-氯-4-((S)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苄腈(化合物77)；  
 [0337] 3-((R)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苄腈(化合物78)；  
 [0338] 2-氟-5-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基)苄腈(化合物79)；  
 [0339] (R)-(3,4-二甲基苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇(化合物80)；  
 [0340] 2-氯-4-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基)苄腈(化合物81)；  
 [0341] 2-氯-4-((R)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苄腈(化合物82)；  
 [0342] (R)-(4-氯-3-氟苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇(化合物83)；  
 [0343] (R)-2-(3-氟苯基)-1-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)乙醇(化合物84)；  
 [0344] (R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)乙醇(化合物85)；  
 [0345] 2-氟-5-((R)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苄腈(化合物86)  
 [0346] 包括其所有的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0347] 使用ChemBioDraw 11.0.1.获得所有化合物的名称,以及基于不对称诱导的Cram's Rule指定由添加手性醛或酮所引起产品的新手性中心的立体化学(Cram and Elhafiz, J. Am. Chem. Soc., 74:5828-5835 (1952))。

[0348] 本发明不包括下列化合物(如通过其标示的CAS登记号表示)作为物质的新成分(但要求保护在本发明的方法中使用),本文统称为排除化合物组:732298-38-3、732298-35-0、732298-29-2、603959-87-1、476689-64-2、409332-51-0、409332-50-9、379693-57-9、379688-87-6、379688-80-9、218957-96-1、172462-26-9、172462-25-8、172462-24-7、172462-23-6、172462-15-6、172462-09-8、172462-08-7、172462-07-6、172462-06-5、172462-05-4、172461-99-3、99992-18-4、83179-35-5、76038-07-8、3127-83-0、68303-75-3、68223-71-2、68223-70-1、68198-05-0、68198-04-9、68198-03-8、68198-02-7、61898-30-4、57935-16-7、52842-34-9、52842-33-8、52612-52-9、52612-42-7、26383-28-8、25915-54-2、17983-26-5、3212-56-4、1181557-84-5、1181557-80-1、1181557-79-8、923593-86-6、906428-86-2、861617-39-2、861588-12-7、861587-79-3、861340-01-4、861316-82-7、681467-29-8、681466-94-4、412021-03-5、314271-72-2、121666-35-1、120292-85-5、120292-84-4、120292-83-3、120173-55-9、120173-54-8、120173-46-8、120173-45-7、120173-34-4、120173-33-3、120173-32-2、81907-72-4、74458-72-3、74458-69-8、73855-22-8、59642-07-8、17983-22-1、16178-75-9和3664-75-3。

[0349] 排除化合物组包含上述列表中的任何和所有的化合物,并通过其CAS (Chemical Abstracts Service) 编号独自地鉴定。

[0350] 因此,本发明的方法使用式I的任何化合物以及其标明取代基的同一物,且不排除使用排除化合物组的化合物。

[0351] 然而,本发明的新化合物或物质的组合物是式I的化合物以及其标明取代基的同一物,不是排除化合物组的化合物。

[0352] 本发明特别优选的实施例化合物和使用所述化合物的方法,包括一种或多种选自下列的化合物:化合物2、5、7、8、10、11、12、13、16、19、20、24、25、29、31、32、33、36、37、38、42、43、44、45、49、52、54、62、68、69、70、74和75,包括其所有的药学上可接受的盐、溶剂化物

和水合物。

[0353] 本发明的另一实施方案提供视蛋白结合化合物的视蛋白结合配体代谢物。这些代谢物包括但不限于视蛋白结合化合物及其视蛋白化合物的药学上可接受的盐的降解产物、水解产物、和葡糖昔酸加成物等。

[0354] 本发明的另一实施方案提供制备本发明新化合物的方法和用于在这些方法中的中间体。反应是在适合试剂的溶剂内进行,所用的物质适合完成转化。有机合成领域的技术人员会理解,分子中存在的官能度必须与所计划的化学转化一致。有时这需要由操作者对合成步骤的次序、需要的保护基团及去保护的条件作出判断。起始原料上的取代基可能与一些所述方法中所需的一些反应条件不相容,但对于本领域技术人员来说,与反应条件相容的替代方法和取代基将是显而易见的。硫、氮和氧保护基团的使用已众所周知地用于保护巯基、氨基和醇基在合成操作期间不发生不良反应,很多这类保护基团是已知的并描述于例如Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley & Sons,New York (1999)。

[0355] 具有一个或多个不对称碳原子的本发明化合物可以以光学纯对映体、纯非对映体、对映体的混合物、非对映体的混合物、对映体的外消旋混合物、非对映体外消旋物或者非对映体外消旋物的混合物的形式存在。应当理解,本发明在其范围内预期并包括所有这些异构体及其混合物。

[0356] 本文描述的化学反应通常以制备本发明化合物最广泛应用的方式来披露。有时,反应可能不适用于描述包括在公开范围内的每个化合物。本领域技术人员容易识别这样出现的化合物。在所有这类情形中,通过本领域技术人员已知的常规修饰,例如通过干扰基团的适当保护、通过改变备选的常规试剂、通过反应条件的常规修改,这些反应可以成功地进行,或者本文公开的其它反应或其它常规将适用于本发明相应化合物的制备。在所有的制备方法中,起始原料都是已知的或是容易由已知起始原料制备的。

[0357] 本发明的方法

[0358] 本发明提供使用式I化合物减少毒性视觉周期产物的形成的方法,其包括使视蛋白与可逆结合所述视蛋白的小分子配体接触,以抑制11-顺-视黄醛在所述结合口袋中结合,从而减少与湿性或干性ARMD有关的毒性视觉周期产物的形成,并减少与由于强光刺激的视紫质过度活化有关的感光细胞凋亡。

[0359] 本发明还提供使用式I化合物治疗、预防或减少哺乳动物中光毒性风险的方法,其包括向有发展与视觉周期产物的形成和积累或感光细胞凋亡有关的眼科病症的风险的哺乳动物给药。

[0360] 本发明还提供使用式I化合物治疗、预防或减少哺乳动物中光毒性风险的方法,其包括向有发展与视觉周期产物的形成和积累或感光细胞凋亡有关的眼科病症的风险的哺乳动物施用有效数量的小分子配体,所述配体可逆结合(例如,在或者靠近视黄醛结合口袋处)所述哺乳动物眼中存在的视蛋白,以例如抑制11-顺-视黄醛在该结合口袋中结合,从而减小了光毒性和感光细胞凋亡。

[0361] 本发明还提供一种使用式I化合物治疗、预防或减少哺乳动物中RP的风险的方法,其包括向处在与突变视蛋白的不适当折叠和运输有关的RP风险之中的哺乳动物施用有效数量的小分子配体,所述配体可逆结合(例如,在或者靠近视黄醛结合口袋处)所述哺乳动

物眼中存在的视蛋白质,以例如抑制11-顺-视黄醛在该结合口袋中结合,从而减小由RP引起的视觉丧失。

[0362] 在这些方法的具体实施例中,当所述的小分子配体存在和/或哺乳动物是人时,该小分子配体选择性结合视蛋白和/或小分子配体在所述视蛋白质的视黄醛结合口袋中结合视蛋白,和/或该小分子配体结合所述视蛋白质,从而在11-顺-视黄醛与所述视蛋白质接触时,抑制所述11-顺-视黄醛与所述视蛋白质的共价结合。

[0363] 在一实施方案中,光毒性与眼部操作例如眼科手术有关。所述试剂可以在所述手术之前、之中或之后(或在任何一个或多个这些时间)施用。

[0364] 在本发明方法的具体实施方案中,天然的视蛋白质存在于细胞中,例如视杆细胞,优选哺乳动物和更优选人的细胞。在具体的实施方案中,本发明的小分子配体抑制11-顺-视黄醛在视蛋白的结合口袋内的结合并减慢视觉周期,从而减少了全反式视黄醛、或由其形成的毒性视觉周期产物例如脂褐素或N-亚视黄基-N-视黄基乙醇胺(A2E)的形成。替代选择地,通过抑制视紫质形成,减少或防止了由视紫质过度活化造成的感光细胞凋亡。另外,也减少了与RP相关的突变视蛋白质的不适当折叠和运输。

[0365] 在本发明方法中,施用优选是局部施用(例如用洗眼液)或全身施用(包括口服、眼内注射或眼周注射)。作为优选的实例,要治疗的眼部病症是光毒性,例如由于眼手术,例如视网膜或白内障手术引起的光毒性。

[0366] 也包括眼科用组合物,其包括在药学上可接受的载体中的有效量的式I化合物,其中所述试剂可逆地非共价结合(例如,在或者靠近视黄醛结合口袋处)所述视蛋白质,以抑制11-顺-视黄醛在该口袋中结合,优选地,其中小分子配体对视蛋白质是选择性的。

[0367] 本发明还提供用于鉴别降低哺乳动物眼中光毒性的小分子配体的筛选方法,其包括:

[0368] (a)使天然的视蛋白-蛋白质与试验化合物在11-顺-视黄醛存在下和在促进试验化合物和11-顺-视黄醛对所述天然视蛋白质结合的条件下接触;和

[0369] (b)相对于所述试验化合物不存在时的速度,测定视紫质形成速度的可逆降低,

[0370] 由此鉴别作为降低哺乳动物眼中光毒性的小分子配体的试验化合物。在优选的实施方案中,所述试验化合物在结构上与本文公开的化合物相关。

[0371] 式I化合物可以与其它试剂一起施用,所述其它试剂包括矿物质补充剂、抗炎剂(例如甾族化合物、比如皮质类甾醇)、和/或抗氧化剂。用于这样施用的皮质类甾醇选自可的松、氢化可的松、泼尼松,泼尼松龙、甲泼尼松龙、曲安西龙、倍他米松、倍氯米松和地塞米松。有用的抗氧化剂包括维生素A、维生素C和维生素E。

[0372] 本发明的方法还考虑通过使用至少一种另外的试剂(除了式I化合物之外)降低光毒性,所述试剂选自蛋白酶体抑制剂、自噬抑制剂、溶酶体抑制剂、从ER至高尔基体的蛋白转运抑制剂、Hsp90伴侣蛋白抑制剂、热休克反应活化剂、糖苷酶抑制剂、和组蛋白脱乙酰酶抑制剂,其中该小分子视蛋白结合剂和另外的化合物以足以治疗受治疗者的数量同时施用或彼此相隔14天内施用。

[0373] 在本发明方法的具体实施例中,式I化合物与另外的化合物在彼此相隔10天内、彼此相隔5天内、彼此相隔24小时内施用,优选同时施用。在一个实施例中,小分子视蛋白结合剂和另外的化合物直接施用于眼中。这种施用可以是眼内或玻璃体内(intravitrial)施

药。在其它的实施例中，小分子视蛋白结合剂和另外的化合物各自掺入到提供其长期释放的组合物中，例如在所述组合物是微球、纳米球、纳米乳状液或植入物的一部分。

[0374] 如本文所述，用于本发明方法中的式I化合物可用来单独使用或者与一种或多种另外的化合物组合使用，以治疗或预防与视紫质过度活化相关的病症，例如光毒性，如由眼手术操作引起的光毒性。在一实施方案中，本发明的式I化合物在不没有另外的活性化合物下施用。在另一实施方案中，本发明的式I化合物与另一活性化合物（例如本文所述的）组合和一起使用。在又一示例性的实施方案中，式I化合物与蛋白酶体抑制体MG132、自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤、溶酶体抑制剂氯化铵、ER-高尔基体转运抑制剂布雷菲德菌素A、Hsp90伴侣蛋白抑制剂格尔德霉素（Geldamycin）、热休克反应活化剂南蛇藤醇、糖苷酶抑制剂、和组蛋白脱乙酰抑制剂Scriptaid（斯克瑞泰）组合施用，可用于减少视觉周期产物的形成和由于视紫质过度活化的细胞凋亡。

[0375] 如本文所述，用于本发明方法中的式I化合物可用来单独使用或者与一种或多种另外的化合物组合使用，以治疗或预防与RP引起的视杆细胞死亡有关的突变视蛋白质的异常加工和运输。在一实施方案中，本发明的式I化合物在不没有另外的活性化合物下施用。在另一实施方案中，本发明的式I化合物与另一活性化合物（例如本文所述的）组合和一起使用。在又一示例性的实施方案中，式I化合物与蛋白酶体抑制体MG132、自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤、溶酶体抑制剂氯化铵、ER-高尔基体转运抑制剂布雷菲德菌素A、Hsp90伴侣蛋白抑制剂格尔德霉素、热休克反应活化剂南蛇藤醇、糖苷酶抑制剂、和组蛋白脱乙酰抑制剂Scriptaid组合施用，可用于减少或防止与RP有关的视杆细胞死亡和导致的失明。

[0376] 如本文所述，用于本发明方法中的式I化合物可用来单独使用或者与一种或多种另外的化合物组合使用，以治疗或预防与源自全反式视黄醛的毒性视觉周期产物（例如脂褐素和A2E）的产生和积累相关的病症，例如与湿性和干性ARMD相关的失明。在一实施方案中，本发明的式I化合物在不没有另外的活性化合物下施用。在另一实施方案中，本发明的式I化合物与另一活性化合物（例如本文所述的）组合和一起使用。在又一示例性的实施方案中，式I化合物与蛋白酶体抑制体MG132、自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤、溶酶体抑制剂氯化铵、ER-高尔基体转运抑制剂布雷菲德菌素A、Hsp90伴侣蛋白抑制剂格尔德霉素、热休克反应活化剂南蛇藤醇、糖苷酶抑制剂、和组蛋白脱乙酰抑制剂Scriptaid组合施用，可用于减少毒性视觉周期产物代谢物的形成和由干性ARMD造成的感光细胞死亡。

[0377] 在本发明一般的竞争试验中，寻找束缚视蛋白质的视黄醛结合口袋的化合物。因此，该试验寻求鉴别小分子视蛋白结合化合物（其在进入视杆细胞的数量不受视网膜严格控制），其竞争或阻止11-顺-视黄醛或9-顺-视黄醛形成视紫质或异视紫质。随着时间的推移，相对于11-顺-视黄醛单独存在时的速度，其减慢视紫质的形成速度。在一实施方案中，该试验在11-顺-视黄醛存在下进行，并测量视紫质的形成速度，作为测定视黄醛结合口袋的竞争的方法，例如测定视紫质在500nm处特征峰的增加速度。此方法不需要视紫质的抗体。有用的化合物将显示视紫质形成速度至少约2到5倍的低于所述的试验化合物不存在时存在11-顺-视黄醛所观察到的视紫质形成速度。

[0378] 在本发明方法的具体实施方案中，错折叠的视蛋白质包括在其氨基酸序列中的突变，例如突变T17M、P347S、R135W或P23H中的一种，优选P23H。

[0379] 优选地，在本发明的任何方法中，视蛋白结合剂与视蛋白在其视黄醛结合口袋中

结合。

[0380] 在一方面,本发明提供抑制视觉周期产物的形成或积累的方法,其包括使视蛋白与降低所述视蛋白质水合的化合物接触,优选其中所述化合物与一个或多个水分子竞争结合视蛋白。在这类方法的具体实施方案中,化合物通过例如氢键与视蛋白质化学结合。

[0381] 虽然认为使用本发明公开的任何化合物作为降低视蛋白结合口袋中水合的手段是此类方法的优选实施方案,但通过减少视紫质的形成来减少视觉周期产物的形成是本发明用来减少此类视觉周期产物形成(尤其是脂褐素和/或A2E的产生)的通用方法,并且通过减小所述水合用于治疗眼病是本发明的一般目标,并在范围上不必只限于使用本文公开的化合物,而是可以包括使用其它已知的或者仍然待知的化合物,只要它们在本发明的方法中起作用且减少视蛋白的视黄醛结合口袋中的水合(即水的结合)。

[0382] 应当指出,用在本发明方法中的本文公开的化合物可能对于减少视蛋白的视黄醛结合口袋中的水合不起作用,但仍可以在本发明的一种或多种方法中起作用。例如,式I化合物可以结合蛋白质的变构部位,从而排除掉视黄醛结合位点处的视黄醛而不必减少水合,但由于从结合口袋中排除视黄醛仍能减少视觉周期产物(例如脂褐素和/或A2E)的形成,因此非共价地降低视觉周期的活性。

[0383] 在本发明的任何组合物和方法的实施方案中,视蛋白结合剂(例如非类视黄醇结合剂)选择性地结合视蛋白。这种选择性不应视为需要排他性,所述试剂可以结合其它蛋白质以及结合视蛋白,但其结合视蛋白至少是选择性的,由此,结合视蛋白的结合常数(或解离常数)将低于结合其它蛋白质(其也结合类视黄醇、例如视黄醛类似物)的平均值。优选地,视蛋白结合剂是非共价结合视蛋白的非类视黄醇视蛋白结合剂。优选地,视蛋白结合剂结合在或者靠近视蛋白视黄醛的结合口袋,在此天然配体11-顺-视黄醛正常地结合。不希望受理论的束缚,在一实施方案中,结合口袋容纳视黄醛或者本发明的试剂,但不同时容纳二者。因此,当本发明的试剂在或者靠近接合口袋处结合时,其它的类视黄醇,例如11-顺-视黄醛,不能与视蛋白结合。本发明试剂在错折叠视蛋白分子的视黄醛结合口袋内的结合,直接用于形成视蛋白分子的天然或野生型构象,或者稳定正确折叠的视蛋白,从而促进现在正确折叠的视蛋白插入到视杆细胞的膜中。同样,不希望受理论的束缚,所述插入可有助于维持视蛋白的野生型构象,且视蛋白结合剂能自由地从结合口袋中扩散出来,因此所述口袋可用于结合视黄醛以形成光敏性的视紫质。

[0384] 本发明的其它方法提供了使包含引起感光体功能降低的错折叠视蛋白质的哺乳动物眼中感光分子功能恢复的方法,其包括使所述错折叠的视蛋白质与在或者靠近视黄醛结合口袋处可逆结合(例如非共价结合)的视蛋白结合剂(例如非类视黄醇)进行接触。在其它实施方案中,视蛋白结合剂与错折叠视蛋白质的结合在所述结合口袋中竞争11-顺-视黄醛的结合。希望地,视蛋白结合剂的结合能恢复所述错折叠视蛋白质的天然构象。

[0385] 在优选的实施方案中,哺乳动物的眼是人眼。在另外的实施方案中,所述的接触通过向感染眼科病症如以感光体功能降低为特征的病症的哺乳动物施用所述的视蛋白结合剂(例如非类视黄醇)来进行。在各种实施方案中,所述病症是湿性或干性形式的黄斑变性、糖尿病RP、视网膜或黄斑营养不良、斯塔加特病、索斯比营养不良、常染色性显性玻璃疣、贝斯特营养不良、外周蛋白突变相关的黄斑营养不良、显性形式的斯塔加特病、北卡罗来纳黄斑营养不良、光毒性(例如由于视网膜手术)、或色素性视网膜炎。施用可以是局部施用或者

全身施用,后者包括口服、眼内注射或眼周注射。局部施用可以包括例如滴眼剂,其包含在合适药物载体中的有效量的本发明试剂。

[0386] 在另一实施方案中,本发明还提供了稳定突变的视蛋白质的方法,其包括使所述突变的视蛋白质与可逆地非共价结合(例如在视黄醛结合口袋处或其中)所述突变的视蛋白质的非类视黄醇视蛋白结合剂相接触,以防止类视黄醇在所述结合口袋中结合,从而稳定所述突变的视蛋白质。

[0387] 本发明还提供改善哺乳动物眼中感光体功能丧失的方法,其包括向受到11-顺-视黄醛亲和性下降的突变视蛋白质折磨的哺乳动物施用有效量的视蛋白结合剂,例如非类视黄醇,凭此所述视蛋白结合剂可逆地结合(例如非共价结合)所述突变视蛋白的视黄醛结合口袋,因此改善所述哺乳动物眼中感光体功的丧失。在一实施方案中,接触通过向受到所述感光体功能减退折磨的哺乳动物施用所述的视蛋白结合剂进行,其中所述施用可以是局部施用或全身施用,后者包括口服、眼内注射或眼周注射,前者包括使用含本发明试剂的滴眼剂。这种感光体功能丧失可以是部分丧失或完全丧失,其中部分丧失可以是1%至99%之间的任何程度的丧失。此外,这种丧失可能是由于存在引起视蛋白错折叠的突变,例如其中突变是P23H突变。在另一实施方案中,施用视蛋白结合剂以改善与视蛋白质错位有关的眼部病症。在一实施方案中,本发明提供治疗干性形式的年龄有关的黄斑变性的受试者,其中眼感光细胞(例如视杆或视锥细胞)内存在的至少一部分视蛋白是错位的。错位的蛋白质不能插入到感光细胞的膜中,其中视觉需要其功能。向具有错位视蛋白质的受试者施用视蛋白结合剂挽救了至少一部分视蛋白定位。因此,本发明有用于预防或治疗与视蛋白错位有关的眼部病症或缓解其症状。

[0388] 本发明提供了治疗和/或预防受试者(例如人类患者)中眼部病症或其症状的方法,这些病症包括但不限于:湿性或干性形式的黄斑变性、色素性视网膜炎、视网膜或黄斑营养不良、斯塔加特病、索斯比营养不良、常染色体显性玻璃疣、贝斯特营养不良、外周蛋白突变相关的黄斑营养不良、显性形式的斯塔加特病、北卡罗来纳黄斑营养不良、光毒性(例如由于视网膜手术)、或色素性视网膜炎,所述方法包括向患有或有风险发展上述病症之一或者与错折叠或错位的视蛋白质表达有关的其它眼部病症的受试者施用有效量的视蛋白结合剂,例如在本发明任何一项或多项筛选试验中测试时显示阳性活性的试剂。

[0389] 这样的方法还可以包括向所述受试者施用至少另一种选自以下的另外的试剂:蛋白酶体抑制剂、自噬抑制剂、溶酶体抑制剂、从ER至高尔基体的蛋白转运抑制剂、Hsp90伴侣蛋白抑制剂、热休克反应活化剂、糖苷酶抑制剂、和组蛋白脱乙酰酶抑制剂,其中视蛋白结合化合物和另外的化合物以足以治疗受试者的数量同时施用或彼此在14天内施用。

[0390] 在此患者还可以包括影响蛋白质折叠的突变,其中所述突变引起错折叠,例如视蛋白质中的错折叠,且可以是本文别处叙述的任何突变,例如P23H突变。在其它实施方案中,患者具有与视蛋白质错位有关的眼部病症。错位的视蛋白不能插入感光细胞(例如视杆细胞或视锥细胞)的膜中。一般来说,这种定位失败只会影响患者眼细胞中存在的一部分视蛋白。

[0391] 在本发明方法的具体实施例中,视蛋白结合化合物和另外的化合物在彼此相隔10天内、更优选彼此相隔5天内、更加优选彼此相隔24小时内施用,且最优选同时施用。在一实施例中,视蛋白结合化合物和另外的化合物直接施用于眼中。这种施用可以是眼内给药。在

其它实施例中，视蛋白结合化合物和另外的化合物各自掺入到提供其长期释放的组合物中，例如在所述组合物是微球、纳米球、或纳米乳状液的一部分。在一实施例中，组合物经由实行长期释放的释药装置施用。这类方法还考虑与本发明试剂一起施用维生素A补充剂。

[0392] 如本文所述，有用于本发明方法中的视蛋白结合剂可单独地使用或与一种或多种另外的化合物组合地使用，以治疗或预防与下列有关的病症：湿性或干性形式的黄斑变性、色素性视网膜炎、视网膜或黄斑营养不良、斯塔加特病、索斯比营养不良、常染色体显性玻璃疣、贝斯特营养不良、外周蛋白突变相关的黄斑营养不良、显性形式的斯塔加特病、北卡罗来纳黄斑营养不良、光毒性（例如由于视网膜手术）、色素性视网膜炎或与错折叠或错位的视蛋白质表达有关的其它眼部病症。在一实施方案中，向鉴定患有或有风险发展这样病症的受试者施用本发明的视蛋白结合化合物（例如，不能共价结合视蛋白的非类视黄醇或类视黄醇）。任选地，视蛋白结合剂与另一种治疗药物一起施用。在另一实施方案中，本发明的非类视黄醇视蛋白结合化合物与合成的类视黄醇（例如，如美国专利出版物号2004-0242704中公开的）以及任选地与另一种活性化合物（例如，如本文描述的）组合使用。在又一示例性的实施方案中，视蛋白结合化合物与蛋白酶体抑制体MG132、自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤、溶酶体抑制剂如氯化铵、ER-高尔基体转运抑制剂布雷菲德菌素A、Hsp90伴侣蛋白抑制剂格尔德霉素、热休克反应活化剂南蛇藤醇、糖苷酶抑制剂、和/或组蛋白脱乙酰抑制剂Scriptaid，或任何其它试剂组合施用，所述其它试剂可在与11-顺-视黄醛缩合以形成视紫质的生物化学功能构象中稳定突变的P23H视蛋白质。

[0393] 在具体的实施方案中，视蛋白结合化合物是非聚合的（例如小分子，如本文中用于本发明方法中所公开的那些）化合物，其分子量小于约1000道尔顿、小于800、小于600、小于500、小于400，或小于约300道尔顿。在一些实施方案中，与未经处理的对照细胞或蛋白质相比，本发明化合物增加稳定折叠和/或复合突变体蛋白质的数量（例如来自细胞或细胞内）至少为10%、15%、20%、25%、50%、75%、或100%。

#### [0394] 蛋白酶体抑制剂

[0395] 26S蛋白酶体是多催化蛋白酶，它将泛素化蛋白切割成短肽。MG-132是一种可以使用的蛋白酶体抑制剂。MG-132特别适用于治疗光毒性和涉及视觉周期产物（例如全反式视黄醛、A2E、脂褐素）的积累、蛋白质聚集或蛋白质错折叠的其它眼病。用于本发明方法中与本发明组合的其它蛋白酶体抑制剂包括乳胞素（lactocystin）（LC）、分裂乳胞素-3-内酯（clasto-lactocystin-beta-lactone）、PSI（N-羧苯甲酰-Ile-Glu-(Otbu)-Ala-Leu-CHO）、MG-132（N-羧苯甲酰-Leu-Leu-Leu-CHO）、MG-115（N-羧苯甲酰-Leu-Leu-Nva-CHO）、MG-101（N-乙酰-Leu-Leu-norLeu-CHO）、ALLM（N-乙酰-Leu-Leu-Met-CHO）、N-羧苯甲酰-Gly-Pro-Phe-Leu-CHO、N-羧苯甲酰-Gly-Pro-Ala-Pho-CHO、N-羧苯甲酰-Leu-Leu-Phe-CHO、及它们的盐和类似物。其它的蛋白酶体抑制剂及其应用描述在美国专利号6,492,333中。

#### [0396] 自噬抑制剂

[0397] 自噬对于胞质内细胞组分降解是一种进化上的保守机制，并在饥饿细胞中作为细胞生存的机制。在自噬期间，胞质碎片变成被细胞膜包封，形成自噬泡，最终与溶酶体融合使其内容物降解。自噬抑制剂可以与本发明的视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物组合使用。用于本发明方法中与本发明组合的自噬抑制剂包括但不限于3-甲基腺嘌呤、3-甲基腺苷、腺苷、冈田酸、N<sup>6</sup>-巯基嘌呤核苷（N<sup>6</sup>-MPR）、氨基硫化（aminothiolated）腺苷类似物、5-氨

基-4-咪唑甲酰胺核昔(AICAR)、巴弗洛霉素A1、及它们的盐和类似物。

[0398] 溶酶体抑制剂

[0399] 溶酶体是细胞蛋白降解的主要部位。通过受体介导的胞吞作用或胞饮作用进入细胞的蛋白质降解、和质膜蛋白的降解发生在溶酶体内。溶酶体抑制剂,例如氯化铵、亮抑酶肽、反-环氧琥珀酰基-L-亮氨酰胺-(4-胍基)丁烷、L-蛋氨酸甲酯、氯化铵、甲胺、氯喹、及它们的盐或类似物,有用于与本发明的视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物组合。

[0400] HSP90伴侣蛋白抑制剂

[0401] 热休克蛋白90(Hsp90)对于参与细胞信号传导、增殖和生存的伴侣蛋白起作用,并且对于许多蛋白质的构象稳定性和功能是至关重要的。Hsp-90抑制剂有用于与本发明方法中视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物组合。Hsp-90抑制剂包括苯醌安莎霉素抗生素,例如格尔德霉素和17-烯丙基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素(17-AAG),它特异性结合Hsp90,改变其功能并促进底物蛋白的蛋白降解。其它的Hsp-90抑制剂包括但不限于:根赤壳菌素、新生霉素、以及与Hsp90 ATP/ADP口袋结合的任何Hsp90抑制剂。

[0402] 热休克反应活化剂

[0403] 南蛇藤醇是醌甲基化物的三萜烯,它激活人的热休克反应。在与本发明方法的视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物组合中,南蛇藤醇及其它热休克反应活化剂有用于治疗PCD。热休克反应活化剂包括但不限于南蛇藤醇、南蛇藤醇甲酯、二氢南蛇藤醇二乙酸酯、南蛇藤醇丁酯、二氢南蛇藤醇、及其盐或类似物。

[0404] 组蛋白脱乙酰酶抑制剂

[0405] 基因表达的调节是由几种机制介导的,包括通过动态乙酰化和脱乙酰化的组蛋白翻译后修饰。负责可逆的乙酰化/脱乙酰化过程的酶分别是组蛋白乙酰转移酶(HATs)和组蛋白脱乙酰酶(HDACs)。组蛋白脱乙酰酶抑制剂包括Scriptaid(斯克瑞泰)、APHA化合物8、阿匹西汀(Apicidin)、丁酸钠,(-)-狄普特辛(Depudecin)、瑟汀诺(Sirtinol)、曲古抑菌素A、以及它们的盐或类似物。这些抑制剂可以在本文公开的方法中与本发明化合物组合使用。

[0406] 糖苷酶抑制剂

[0407] 糖苷酶抑制剂是一类化合物,其在与本发明的视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物组合施用时,有用于本发明的方法。粟精胺是从植物来源分离出的多羟基生物碱,它抑制酶催化的糖苷水解。粟精胺及其衍生物特别有用于治疗光毒性或眼蛋白构象障碍,例如RP。本发明方法中还有用的其它糖苷酶抑制剂,包括澳大利亚粟籽豆碱(australine)盐酸盐、6-乙酰氨基-6-脱氧-粟精胺(它是氨基己糖苷酶的强有力的抑制剂)、脱氧岩藻糖野尻霉素盐酸盐(DFJ7)、脱氧野尻霉素(DNJ)(其抑制糖苷酶I和II)、脱氧半乳糖野尻霉素盐酸盐(DGJ)(其抑制 $\alpha$ -D-半乳糖苷酶)、脱氧甘露糖野尻霉素盐酸盐(DM1)、2R,5R-双(羟甲基)-3R,4R-二羟基吡咯烷(DMDP)(也称作2,5-二脱氧-2,5-亚氨基-D-甘露醇)、1,4-二脱氧-1,4-亚氨基-D-甘露醇盐酸盐、(3R,4R,5R,6R)-3,4,5,6-四羟基氮杂环庚烷盐酸盐(其抑制b-N-乙酰氨基葡萄糖苷酶)、1,5-二脱氧-1,5-亚氨基-木糖醇(其抑制 $\beta$ -糖苷酶)、以及甘露糖苷酶1的抑制剂几夫碱。可用于与视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物组合的还有:N-丁基脱氧野尻霉素(EDNJ)、N-壬基DNJ(NDND)、N-己基DNJ(I5TDNJ)、N-甲基脱氧野尻霉素(MDNJ)、以及本领域已知的其它糖苷酶抑制剂。糖苷酶抑制剂可从市场购得,例如从Industrial Research

Limited (Wellington, New Zealand) 得到, 其使用方法描述在例如美国专利号4,894,388、5,043,273、5,103,008、5,844,102、和6,831,176; 以及美国专利出版物号20020006909中。

[0408] 药物组合物

[0409] 本发明的特征在于药物制剂, 其包含化合物以及药学上可接受的载体, 其中所述化合物提供对视觉周期产物, 例如全反式视黄醛或由11-顺-视黄醛形成的其它产物的抑制作用。这类制剂兼有治疗和预防应用。在一实施方案中, 药物组合物包括视蛋白结合或稳定的化合物(例如用实施例1的方法所鉴定的化合物) 或其药学上可接受的盐; 任选地与至少一种另外的化合物组合, 所述另外的化合物是蛋白酶体抑制剂、自噬抑制剂、溶酶体抑制剂、蛋白质由ER转运至高尔基体的抑制剂、Hsp90伴侣蛋白抑制剂、热休克反应活化剂、糖苷酶抑制剂、或组蛋白脱乙酰酶抑制剂。视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物优选不是天然的或合成的类视黄醇。将视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物与另外的化合物配制在一起或分别配制。本发明化合物可以作为药物组合物的一部分施用。非口服的组合物应当是无菌的, 并在单位重量或体积中含有治疗有效量的视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物, 以适合给受试者施用。本发明的组合物和组合可以是药物包装的一部分, 其中各化合物以各自的剂量数量存在。

[0410] 短语“药学上可接受的”是指本发明的化合物、含这些化合物的组合物、和/或剂型, 它们在合理的医学判断范围内, 适用于与人类和动物的组织接触, 而没有过度的毒性、刺激性、变应性应答、或其它问题或并发症, 并与合理的利益/风险比相称。

[0411] 用于预防性或治疗性给药的本发明的非口服药物组合物, 应当是无菌的。灭菌容易通过灭菌过滤膜(例如 $0.2\mu\text{m}$ 膜)过滤、 $\gamma$ 射线照射、或本领域技术人员已知的任何其它的合适方法来完成。治疗性的视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物组合物一般是放在有无菌入口的容器中, 例如具有通过皮下注射针头可刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶。这些组合物通常作为水溶液或用于重构的冻干制剂贮存在单剂量或多剂量容器中, 例如密封的安瓿或小瓶中。化合物可以任选地与药学上可接受的赋形剂组合。

[0412] 药物组合物的组分也能够与本发明的分子混合, 并彼此混合方式基本上没有损害所期望药效的相互作用。

[0413] 本发明化合物可以被包含在药学上可接受的赋形剂中。所述赋形剂优选含有少量添加剂, 例如提高等渗性和化学稳定性的物质。这些物质在所用的剂量和浓度对于接受者没有毒性, 并包括缓冲剂, 例如磷酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、和其他的有机酸或其盐; 三羟甲基氨基甲烷(TRIS)、碳酸氢盐、碳酸盐、和其它有机碱及其盐; 抗氧化剂, 例如抗坏血酸; 低分子量(例如小于约10个残基)多肽, 例如聚精氨酸、聚赖氨酸、聚谷氨酸和聚天冬氨酸; 蛋白质, 例如血清白蛋白、明胶、或免疫球蛋白; 亲水性聚合物, 例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚丙二醇(PPGs)、和聚乙二醇(PEGs); 氨基酸, 例如甘氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、组氨酸、赖氨酸、或精氨酸; 单糖、二糖、和其他碳水化合物, 包括纤维素或其他衍生物、葡萄糖、甘露糖、蔗糖、糊精或硫酸化的碳水化合物衍生物, 例如肝素、硫酸软骨素或硫酸葡聚糖; 多价金属离子, 例如二价金属离子, 包括钙离子、镁离子和锰离子; 融合剂, 例如乙二胺四乙酸(EDTA); 糖醇, 例如甘露醇或山梨糖醇; 抗衡离子, 例如钠或铵; 和/或非离子表面活性剂, 例如聚山梨醇酯或泊洛沙姆。其它添加剂可以包括例如稳定剂、抗微生物剂、惰性气体、流体和营养补充物(即林格氏右旋糖)、电解质补充物, 它们可以以常规数量

存在。

[0414] 上述的组合物可以以有效量施用。所述有效量将取决于方式或施用、所治疗的具体病症和所期望的效果。它还取决于病症的阶段、受试者的年龄和身体状况、同时治疗的性质(如果有的话)、以及医务人员众所周知的类似因素。对于治疗应用,它是足以实现医学上所期望结果的量。

[0415] 就患有或者有风险发展光毒性(例如由于眼手术)的患者而言,有效量是足以减小视觉周期产物(例如全反式视黄醛、或脂褐素、或A2E)的形成和积累的速度或程度、以及防止由于视紫质过度活化的感光细胞凋亡的量。在这方面,本发明化合物是每天约0.01 mg/kg至每天约1000 mg/kg。预期从约50至约2000 mg/kg的剂量范围是合适的。更低的剂量起因于某些给药形式,例如静脉内给药。在所用的初始剂量下受试者不充分响应的事件中,可以采用患者耐受性允许程度的较高剂量(或通过不同的更局部化的递送途径的有效的更高剂量)。考虑每天多次剂量以达到本发明组合物适当的全身水平。

[0416] 有多种给药途径可以利用。一般说来,本发明的方法可以用医学上可接受的任何给药方式来实施,这是指产生活性化合物有效水平而不引起临幊上不可接受的不良反应的任何方式。在一优选的实施方案中,本发明组合物眼内给药。其它的给药方式包括口服、直肠、局部、眼内、颊、阴道内、脑池内、脑室内、气管内、鼻内、透皮、在植入物中或之上,或肠胃外途径。含本发明成分的组合物可以加到生理流体例如玻璃体内房水(humor)中。对于CNS给药,多种技术可用于促进治疗物穿过血脑屏障的转移,包括通过手术或注射法破坏、短暂打开CNS脉管系统内皮细胞之间的粘连接触的药物、和促进通过这些细胞移位的化合物。对于预防性治疗,口服给药可以是优选的,因为便于患者以及给药方案。

[0417] 本发明的药物组合物可根据需要任选地进一步包含一种或多种另外的蛋白质,包括血浆蛋白、蛋白酶及其它生物物质,只要其给受试者施用时不产生不良作用。合适的蛋白质或生物物质可以通过本领域技术人员已知和可用的任何纯化方法从人或哺乳动物血浆中;从含有根据标准重组DNA技术已引入表达人或哺乳动物血浆蛋白基因的重组组织培养物、病毒、酵母、细菌等的上清液、提取物、或裂解物中;或从含有根据标准转基因技术已引入表达人血浆蛋白基因的转基因动物或流体(例如血液、奶、淋巴液、或尿等)中得到。

[0418] 本发明的药物组合物可包含一种或多种pH缓冲化合物,以维持制剂的pH在反映生理pH的预定水平,例如在约5.0至约8.0的范围内(例如,6.0、6.5、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.8)。用于含水液体制剂中的pH缓冲化合物可以是氨基酸或氨基酸混合物,例如组氨酸或者氨基酸混合物诸如组氨酸和甘氨酸。替代选择地,pH缓冲化合物优选是维持制剂的pH在预定水平(例如在约5.0至约8.0的范围)的试剂,且它不螯合钙离子。这类pH缓冲化合物的说明性实例包括但不限于咪唑和乙酸根离子。pH缓冲化合物可以以适合维持制剂的pH在预定水平上的任何数量存在。

[0419] 本发明的药物组合物还可以包含一种或多种渗透压调节剂,即调节制剂的渗透性质(例如,张度、渗量浓度和/或渗透压)到接受者个体的血流和血细胞可接受水平的化合物。渗透调节剂可以是不与钙离子螯合的试剂。渗透调节剂可以是本领域技术人员已知或可得到的调节制剂渗透性质的任何化合物。本领域技术人员可以从经验上确定用于本发明制剂中所指定的渗透调节剂的适应性。合适类型的渗透调节剂的说明性实例包括但不限于:盐,例如氯化钠和乙酸钠;糖,例如蔗糖、葡萄糖、和甘露醇;氨基酸,例如甘氨酸;以及一

种或多种这些试剂和/或几类试剂的混合物。渗透调节剂可以足以调节制剂渗透性质的任何浓度存在。

[0420] 包含本发明的视蛋白结合或视蛋白稳定的化合物的组合物可含有多价金属离子，例如钙离子、镁离子和/或锰离子。任何有助于稳定该组合物和对接受者个体无不利影响的多价金属离子均可使用。根据这两个标准，熟练的技术人员可从经验上确定合适的金属离子，这些金属离子的合适来源是已知的，包括有机和无机盐。

[0421] 本发明的药物组合物也可以是非水液体制剂。任何合适的非水液体均可使用，只要它对其中含有的活性试剂提供稳定性。优选地，该非水液体是亲水性液体。合适的非水液体的说明性实例包括：甘油；二甲基亚砜(DMSO)；聚二甲基硅氧烷(PMS)；乙二醇类，例如乙二醇、二甘醇、三甘醇、聚乙二醇("PEG") 200、PEG 300、和PEG 400；以及丙二醇类，例如二丙二醇、三丙二醇、聚丙二醇("PPG") 425、PPG 725、PPG 1000、PEG 2000、PEG 3000和PEG 4000。

[0422] 本发明的药物组合物还可以是混合的水/非水液体制剂。合适的非水液体制剂，例如上述的制剂，可以与任何水性液体制剂，例如上面描述的那些制剂，一起使用，只要所述混合的水/非水液体制剂为其中所包含的化合物提供稳定性。优选地，在这样的制剂中非水液体是亲水液体。合适的非水液体的说明性实例包括：甘油；DMSO；EMS；乙二醇类，例如PEG 200、PEG 300、和PEG 400；以及丙二醇类，例如PPG 425、PPG 725、PEG 1000、PEG 2000、PEG 3000和PEG 4000。合适的稳定制剂可允许活性剂在冷冻或非冷冻的液体状态贮存。合适的液体制剂可在至少-70°C的温度下贮存，但也可在至少0°C，或约0°C-约42°C的较高温度下贮存，这取决于组合物的性质。本领域技术人员普遍知道蛋白质和多肽对pH、温度和许多可能影响疗效的其它因素的变化敏感。

[0423] 在某些实施方案中，理想的给药途径可以是肺气雾剂。制备含多肽的气雾剂递送系统的技术是本领域技术人员众所周知的。一般来说，此类系统使用不会显著损害抗体的生物学性质例如互补位结合容量的组分(例如参见Sciarra和Cutie，“Aerosols”，Remington's Pharmaceutical Sciences第18版，1990，pp 1694-1712；并入作为参考)。本领域技术人员为产生多肽气溶胶可容易地调节各种参数和条件，无需求助于过多的实验。

[0424] 其它的递送系统可包括定时释放、延缓释放或持续释放的递送系统。这些系统可避免反复施用本发明的组合物，提高受试者和医生的便利性。很多类型的释药系统是可用的，且是本领域普通技术人员已知的。它们包括基于聚合物的系统，例如聚交酯(美国专利号3,773,919；欧洲专利号58,481)、聚(丙交酯/乙交酯)、共聚草酸(copolyoxalates)聚己内酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚羟基丁酸如聚-D-(-)-3-羟基丁酸(欧洲专利号133,988)、L-谷氨酸和L-谷氨酸-γ-乙基酯的共聚物(Sidman, KR等, Biopolymers, 22:547-556)、聚(甲基丙烯酸2-羟基乙酯)或乙烯-醋酸乙烯(Langer等, J. Biomed. Mater. Res. 15:267-277; Langer, B., Chem. Tech. 12:98-105)、以及聚酐类。

[0425] 持续释放组合物的其它实例包括成型制品形式的半透性聚合物基质，例如薄膜或微胶囊。递送系统还包括非聚合物系统：脂质，包括甾醇，例如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸或中性脂肪，例如甘油单酯、二酯或三酯；水凝胶释药系统，例如生物来源的生物可吸收的水凝胶(即，壳多糖水凝胶或壳聚糖水凝胶)；硅橡胶(Sylastic)系统；基于多肽的系统；蜡涂层；使用常规粘合剂和赋形剂的压制片剂；和部分填充的植入物等。具体实例包括但不限

于：(a) 侵蚀(aerosional)系统，其中包含在基质内形式的试剂，例如在13.5.专利号No.4,452,775、4,667,014、4,748,034和5,239,660中描述的那些，和(b) 扩散系统，其中活性组分以受控的速度穿过聚合物，例如美国专利号3,832,253和3,854,480中所述。

[0426] 可用于本发明方法和组合物的另一类递送系统是胶体分散系统。胶体分散系统包括基于脂质的系统，包括水包油乳剂、胶束、混合胶束、和脂质体。脂质体是人工的薄膜容器，它用作体内或体外的递送载体。0.2–4.0 $\mu\text{m}$ 大小的大单层囊泡(vessels) (LUV) 可在水性内部中包封大量大分子，并以生物学活性形式递送给细胞(Fraley, R. 和Papahadjopoulos, D., Trends Biochem. Sci. 6:77–80)。

[0427] 脂质体可通过脂质体与特异配体如单克隆抗体、糖、糖脂、或蛋白质的偶合，靶向于特定的组织。脂质体在市场上可由Gibco BRL得到，例如LIPOFECTIN™和LIPOFECTACE™，它们由阳离子脂质例如N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA) 和二甲基二(十八烷基)溴化铵(DDAB) 形成。制备脂质体的方法是本领域熟知的，并已描述在许多出版物中，例如在DE 3,218,121; Epstein等， Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 82: 3688–3692 (1985); K. Hwang等， Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 77:4030–4034 (1980); EP 52,322; EP 36,676; EP 88,046; EP 143,949; EP 142,641; 日本专利申请83-118008; 美国专利号4,485,045和4,544,545; 以及EP 102,324中。脂质体也已由Gregoriadis, G., Trends Biotechnol., 3:235–241综述。

[0428] 另一类媒介物是适合植入哺乳动物接受者中的生物相容的微颗粒或植人物。用于根据本方法的示例性生物蚀解的植人物描述于PCT国际申请号PCTIUS/03307(出版物号WO 95/24929, 题目为"Polymeric Gene Delivery System")。PCT/US/0307描述了生物相容性、优选生物可降解的聚合物基质，用于包含在适当的启动子控制下的外源性基因。聚合物基质可用于实现外源基因或基因产物在受试者中的持续释放。

[0429] 聚合物基质优选是微颗粒的形式，例如微球(其中试剂分散在整个固体聚合物基质中)或微胶囊(其中试剂贮存在聚合物壳的核心中)。前述含药物的聚合物的微胶囊描述在例如美国专利5,075,109中。用于包含试剂的聚合物基质的其它形式包括薄膜、涂层、凝胶、植人物、和支架。选择聚合物基质装置的尺寸和成分以便在基质引入组织内时产生有利的释放动力学。根据要使用的释药方法，进一步选择聚合物基质的尺寸。优选地，当使用气溶胶途径时，聚合物基质和成分包含在表面活性剂载体中。可选择聚合物基质组合物，以具有有利的降解速度，以及形成生物粘附性物质，以进一步提高传输的有效性。还可以选择基质组合物不降解，而是在一段延长的时间内通过扩散释放。递送系统也可以是生物相容的微球，它适合局部、位点特异性递送。这类微球公开在Chickering, D.B. 等, Biotechnol. Bioeng., 52:96–101; Mathiowitz, B., 等, Nature 386:410–414。

[0430] 不可生物降解和可生物降解的聚合物基质均可用于向受试者递送本发明的组合物。这些聚合物可以是天然或合成的聚合物。选择聚合物是基于所希望释放的时期，通常在几小时到一年或更长的量级。通常地，最希望释放的时期在几小时到3至12个月。聚合物任选是可吸收高达其重量约90%的水的水凝胶形式，并任选是与多价离子或其它聚合物交联的。

[0431] 可用于形成生物可降解的递送系统的示例性合成聚合物包括：聚酰胺、聚碳酸酯、聚烯烃(polyalkylenes)、聚亚烷基二醇(polyalkylene glycols)、聚氧化烯

(polyalkylene oxides)、聚对苯二甲酸亚烷基酯、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯酯、聚卤乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙交酯、聚硅氧烷、聚氨酯及其共聚物、烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝化纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸酯的聚合物、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羧乙基纤维素、三乙酸纤维素、硫酸纤维素钠盐、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八烷基酯)、聚乙烯、聚丙烯、聚(乙二醇)、聚(环氧乙烷)、聚(对苯二甲酸乙二醇酯)、聚(乙烯醇)、聚(醋酸乙烯酯)、聚(氯乙烯)、聚苯乙烯、聚(乙烯吡咯烷酮)、和乳酸与乙醇酸的聚合物、聚酐、聚原酸酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、和聚(丙交酯-共-己内酯)、以及天然的聚合物，例如藻酸盐和其它多糖，包括葡聚糖和纤维素、胶原、它们的化学衍生物(化学基团如烷基、亚烷基的取代、加成、羟基化、氧化、和本领域技术人员常规进行的其它修饰)，白蛋白和其它亲水性蛋白质，玉米醇溶蛋白和其它谷醇溶蛋白以及疏水性蛋白，它们的共聚物和混合物。一般来说，这些物质通过酶催水解或在体内由于表面或骨架溶蚀与水接触而降解。

[0432] 眼部递送的方法

[0433] 本发明的组合物特别适合治疗眼病或症状，例如光毒性，尤其是与眼外科手术有关的光毒性。

[0434] 在一种方法中，本发明的组合物通过适合直接植入眼的玻璃体内的眼用装置施用。本发明组合物可以以持续释放的组合物提供，例如在美国专利号5,672,659和5,595,760中描述的那些。这些装置被发现可提供多种组合物的持久的控释，以治疗眼睛而没有局部危害或全身副作用的风险。本发明眼部释药方法的目的是为了延长植入物的持续时间，使眼内装置或植入物内含有的药物数量最大化，同时使其尺寸最小化。例如参见美国专利5,378,475、6,375,972、和6,756,058以及美国专利出版物20050096290和200501269448。这些植入物是生物可降解的和/或生物相容的植入物，也可以是不能生物降解的植入物。

[0435] 生物可降解的眼植入物描述于例如美国专利出版号20050048099中。该植入物对于活性剂可以是可渗透的或不可渗透的，并可插入到眼室中，例如前眼室或后眼室中，或者可以植入巩膜、跨脉络膜空间、或玻璃体外的无血管区域。替代选择地，为了递送药物，也可以使用充当本发明组合物贮库的隐形眼镜。

[0436] 在优选的实施方案中，植入物可以放置在无血管区域，例如在巩膜上，从而允许药物经巩膜扩散到所希望的治疗部位，例如眼内空间和眼斑处。此外，经巩膜扩散的部位优选在眼斑附近。用于递送本发明组合物的植入物的实例包括但不限于，以下专利中描述的装置：美国专利号3,416,530;3,828,777;4,014,335;4,300,557;4,327,725;4,853,224;4,946,450;4,997,652;5,147,647;164,188;5,178,635;5,300,114;5,322,691;5,403,901;5,443,505;5,466,466;5,476,511;5,516,522;5,632,984;5,679,666;5,710,165;5,725,493;5,743,274;5,766,242;5,766,619;5,770,592;5,773,019;5,824,072;5,824,073;5,830,173;5,836,935;5,869,079, 5,902,598;5,904,144;5,916,584;6,001,386;6,074,661;6,110,485;6,126,687;6,146,366;6,251,090;和6,299,895，以及WO 01/30323和WO 01/28474，所有这些在此引入作为参考。

[0437] 实例包括但不限于以下内容:持续释药的递送系统,它包括内部储库,其包含有效获得预期局部或全身生理或药理效应的有效量的试剂,试剂不能渗透通过的内管,该内管有第一端和第二端并覆盖至少一部分内部储库,该内管由材料形成和有适当尺寸以便内管能支承其自身重量,不可渗透的膜位于内管的第一端,该不可渗透的膜阻止试剂通过内管第一端透出储库,和可渗透的膜位于内管的第二端,该可渗透的膜允许试剂通过内管的第二端扩散出储库;用于施用本发明化合物至眼睛的片段的方法,该方法包括植入持续释放装置以递送本发明化合物至眼的玻璃体,或可植入的持续释放的装置以施用本发明化合物至眼睛的片段的步骤;持续释放药物的递送装置包括:a) 药物核心,其包含治疗有效数量的至少一种有效获得诊断效果或有效获得预期局部或全身生理或药理效应的第一试剂;b) 对于试剂基本上不可透过的至少一个整体罩,它围绕并限定了容纳药物核心的内部隔室,该整体罩包括开口顶端和至少一个围绕该整体罩的至少部分开口顶端的凹形槽;c) 试剂可透过的可透性塞,该可透性塞位于整体罩的开口顶端,其中所述凹槽与可透性塞相互作用以保持其在位并靠近开口顶端,该可透性塞允许试剂通过该可透性塞透出药物核心和整体罩的开口顶端;和d) 至少一种有效获得诊断效果或有效获得预期局部或全身生理或药理效应的第二试剂;或持续释放药物的递送装置,其包括:包含有效量的具有预期溶解度的试剂的内核,和聚合物涂层,该聚合物层对试剂是可透的,其中该聚合物涂层完全覆盖所述内核。

[0438] 用于眼部递送的其它方法包括使用脂质体以使本发明化合物靶向眼睛,并优选靶向视网膜色素上皮细胞和/或布鲁赫膜。例如,化合物可以以上述方式与脂质体复合,并利用静脉注射将这种化合物/脂质体复合物注射到眼部病症(例如光毒性)的患者,以将化合物指向至所期望的眼组织或细胞。将脂质体复合物直接注射到视网膜色素上皮细胞和/或布鲁赫膜的附近,也可提供复合物靶向某些形式的眼PCD。在具体的实施方案中,化合物经眼内持续递送(例如VITRASERT或ENVISION)施用。在具体的实施方案中,化合物通过较后的球筋膜囊下注射递送。在另一具体的实施方案中,包含本发明组合物的微乳颗粒递送给眼组织以从布鲁赫膜、视网膜色素上皮细胞或二者处吸收脂质。

[0439] 纳米粒子是胶体载体系统,它已显示出通过延长血清半衰期提高包封药物的效力。聚氰基丙烯酸烷酯(PACAS)纳米粒子是处于临床研发中的聚合物胶体药物递送系统,如以下文献中所述:Stella等, J. Pharm. Sci., 2000. 89:p. 1452-1464;Brigger等, Tnt. J. Pharm., 2001. 214:p. 37-42;Calvo等, Pharm. Res., 2001. 18:p.1157-1166;和Li等, Biol. Pharm. Bull., 2001. 24:p. 662-665。可生物降解的聚(羟基酸),例如聚(乳酸)(PLA)和聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)的共聚物正广泛用于生物医学应用并已得到FDA的批准用于某些临床应用。此外,PEG-PLGA纳米粒子有很多理想的载体特征,包括:(i)被包封的试剂占总载体系统的相当高的重量分数(负载);(ii)包封过程第一步中所用的试剂量是以相当高的水平掺入到最终载体中(包埋效率);(iii)载体具有被冷冻干燥并重构形成无聚结的溶液的能力;(iv)载体是可生物降解的;(v)载体系统的尺寸小;和(vi)载体提高粒子的持久性。

[0440] 纳米粒子使用本领域已知的基本上任何可生物降解的壳来形成。在一实施方案中,使用聚合物,例如聚(乳酸)(PLA)或聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)。这些聚合物是生物相容和可生物降解的,并进行修饰以便理想地提高纳米粒子的光化学效力和循环寿命。在一实施方案中,聚合物用末端羧基(COOH)修饰,它增加粒子的负电荷并因此限制与带负电的

核酸适体的相互作用。纳米粒子还用聚乙二醇(PEG)修饰,它也增加粒子在循环中的半衰期和稳定性。替代选择地,为了共价缀合胺修饰的适体,将COOH基团转化成N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯。

[0441] 用于本发明的组合物和方法中的生物相容聚合物包括但不限于:聚酰胺、聚碳酸酯、聚烯烃、聚亚烷基二醇、聚氧化烯、聚对苯二甲酸亚烷基酯、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯酯、聚卤乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙交酯、聚硅氧烷、聚氨酯及其共聚物、烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝化纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸酯的聚合物、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羧乙基纤维素、三乙酸纤维素、硫酸纤维素钠盐、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八烷基酯)、聚乙烯、聚丙烯、聚(乙二醇)、聚(环氧乙烷)、聚(对苯二甲酸乙二醇酯)、聚(乙烯醇)、聚醋酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚(乙烯吡咯烷酮)、聚透明质酸、酪蛋白、明胶、明胶蛋白、聚酐、聚丙烯酸、藻酸盐、壳聚糖、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八烷基酯)及任何这些聚合物的组合物,在一实施方案中,本发明的纳米粒子包括PEG-PLGA聚合物。

[0442] 本发明的组合物也可以局部递送。为了局部递送,在批准用于眼部递送的任何药学上可接受的赋形剂中提供组合物。优选地,以滴剂形式将组合物递送到眼的表面。对于一些应用,组合物的递送依赖于化合物穿过角膜扩散至眼睛内部。

[0443] 本领域技术人员会认识到,使用本发明化合物治疗光毒性或其它眼部病症(例如RP)的治疗方案可以直接受当地确定。这不是实验问题,而是在医学领域中例行的最优化问题。裸鼠的体内研究常常提供开始优化剂量和递送方案的出发点。注射的频率应最初每周一次,如同在一些小鼠研究中所作的那样。但是,取决于初始临床试验所得到的结果和特定患者的需求,此频率可以优化地调节成从1天到每2周到每月一次。

[0444] 人的剂量最初可通过从小鼠所用化合物的量外推来确定,如同本领域技术人员认识到对照动物模型来修改人的剂量是本领域的惯例。对于某些实施方案,预想剂量可以在以下范围内变化:从约1 mg化合物/Kg体重至约5000 mg化合物/Kg体重;或从约5 mg/Kg体重至约4000 mg/Kg体重或从约10mg/Kg体重至约3000 mg/Kg体重;或从约50mg/Kg体重至约2000 mg/Kg体重;或从约100 mg/Kg体重至约1000 mg/Kg体重;或从约150 mg/Kg体重至约500 mg/Kg体重。在其它实施方案中,该剂量可以约为1、5、10、25、50、75、100、150、10、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000 mg/Kg体重。在其它实施方案中,预想可以使用较低的剂量,例如剂量可以是约5 mg化合物/Kg体重至约20 mg化合物/Kg体重。在其它实施方案中,该剂量可以是约8、10、12、14、16或18 mg/Kg体重。当然,正如在这类治疗方案中的通常作法一样,取决于初始临床试验所得到的结果和特定患者的需求,此剂量可以上调或下调。

## [0445] 筛选试验

[0446] 本发明有用的化合物是式(I)化合物，其可逆地结合天然的或突变的视蛋白质，例如在或者靠近11-顺-视黄醛结合口袋处结合。由这些小分子视蛋白结合剂形成的不可漂白的或可缓慢漂白的色素视紫质会阻止与例如视觉周期产物的积累有关的光毒性以及由视紫质过度激发引起的感光细胞凋亡。这种结合通常会抑制(如果不能阻止)类视黄醇，尤其是11-顺-视黄醛，与结合口袋的结合，从而减少视觉周期产物例如全反式视黄醇的形成。许多方法可用来进行筛选试验，以鉴别这些化合物。在一种方法中，视蛋白质与非类黄醇的候选化合物或试验化合物在11-顺-视黄醛或类视黄醇类似物存在下接触，并测定发色团的形成速率或产率。如果需要，给出非类黄醇与视蛋白的结合特征。优选地，非类黄醇与视蛋白的结合是非共价的和可逆的。因此，视紫质形成被非类视黄醇的抑制表明鉴定出成功的试验化合物。例如通过测量该蛋白质在特征波长(例如对于视紫质为498nm)的吸收或者通过用任何标准方法(例如与配体结合的酶催化活性)测量该蛋白质生物活性的增加，测定视紫质数量的增加。有用的化合物抑制11-顺-视黄醛的结合(及视紫质的形成)至少约10%、15%或20%，或者优选25%、50%或75%，或者最优选高达90%或甚至100%。

[0447] 替代选择地，用于本发明方法的化合物的功效可通过在施用试验化合物之前、之中或之后使哺乳动物的眼暴露于高强度光源下，并随后测定由于暴露在高强光源下所形成的视觉周期产物(例如，全反式顺黄醛、A2E或脂褐素)的数量来确定，其中本发明化合物会减少曝光有关的视觉周期产物的数量。

[0448] 总言之，通过本发明筛选方法所鉴定的优选试验化合物是非类视黄醇，其对于视蛋白有选择性，并以可逆的非共价的方式结合视蛋白质。另外，将它们施用给别样产生增加脂褐素的转基因动物，导致所述动物眼中脂褐素的生成速度降低或积累减少。根据本发明方法鉴定的化合物有用于治疗受试者例如人类患者的光毒性或其它眼部病症。

[0449] 用于预防光毒性以及AMD和色素性视网膜炎的本发明组合物，可以如前所述任选地与其它的疗法组合。

## 实施例

[0450] 以下进一步描述非限制性实施例，以使本领域普通技术人员能利用本发明。

[0451] 实施例1：(S)-苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0452] 实施例1a：(S)-3,7-二甲基辛-1,6-二烯基乙酸酯

[0453] 向配有冷凝器的50mL圆底烧瓶中，加入乙酸酐(6.1 mL, 64.8 mmol)、乙酸钾(0.51 g, 5.18 mmol)和三乙胺(4.5 mL, 32.4 mmol)。向搅拌的混合物中，慢慢地加入(S)-3,7-二甲基辛-6-烯醛(5.0 g, 32.4 mmol)。将反应混合物加热至120℃保持7.5小时。冷却至室温后，将反应混合物倒入水(25 mL)中，然后用甲苯(10 mL)萃取。将有机层用饱和碳酸钠水溶液(25 mL x 2)和盐水(25 mL)洗涤。该物质转移到50毫升的圆底烧瓶中，并用甲苯(1 mL)洗涤分液漏斗。将标题化合物在甲苯(11 mL)(15.7 g)中的溶液直接用于下一步骤。质谱(ESI +ve) m/z 187 (M+H<sup>+</sup>)。

[0454] 实施例1b：(1R,6S)-2,2,6-三甲基环己烷甲醛

[0455] 将实施例1a粗产物(6.36 g, 32.4 mmol)于甲苯(11 mL)(15.7 g)的溶液加入85%的磷酸(12 mL)。将混合物加热至100℃保持4小时。将反应混合物冷却至室温，并连同

加入甲苯(12 mL)和水(24 mL),分离各层。水层用甲苯(12 mL x 2)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL x 2)和盐水(50 mL x 2)洗涤。减压下浓缩和蒸馏(沸点65 – 70°C),得到无色油的标题化合物,其为9:1的差向异构体混合物(2.51 g, 产率:50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (主要) δ 9.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.03–1.91 (m, 1H), 1.83–1.75 (m, 1H), 1.64–1.60 (m, 1H), 1.54–1.48 (m, 1H), 1.40–1.35 (m, 1H), 1.24–1.14 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95–0.84 (m, 2H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm。[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +5.20°(c = 1.00, 二氯甲烷)。

[0456] 实施例1: (S)-苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0457] 向苯基溴化镁(3.0 M, 在二乙醚中)溶液中加入无水四氢呋喃(5 mL)。将混合物冷却至-78°C。在该温度下缓慢加入实施例1b产物(154 mg, 1.0 mmol)的无水四氢呋喃(2 mL)溶液。在-78°C搅拌反应1.5小时。加入饱和氯化铵水溶液(20 mL),并将该混合物用乙酸乙酯(15 mL x 4)萃取。将合并的有机层用盐水(30 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 400:1)纯化,得到无色油的标题化合物(124 mg, 产率:53%)。Mp = 32–34°C; R<sub>f</sub> 0.3 (25:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, J = 2H), 7.33–7.30 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.64–1.59 (m, 1H), 1.51–1.43 (m, 4H), 1.32–1.25 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.00–0.88 (m, 1H), 0.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm; 质谱(APCI +ve) m/z 215 (M - H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +320.0°(c = 0.22, 二氯甲烷)。

[0458] 实施例2: 苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0459] 向实施例1产物(70 mg, 0.30 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的冷却至0°C的溶液中,一份地加入戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane) (230 mg, 0.54 mmol)。将反应在室温搅拌1小时。加入二氯甲烷(30 mL),将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL x 3)、盐水(30 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 400:1)纯化,得到无色油,将其进一步通过制备型薄层色谱法(石油醚/乙酸乙酯= 80:1)纯化,得到无色油的标题化合物(41 mg, 产率:59%)。R<sub>f</sub> = 0.6 (25:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+H<sub>2</sub>O) δ 7.97–7.94 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 3.03 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.14–2.02 (m, 1H), 1.81–1.77 (m, 1H), 1.64–1.55 (m, 2H), 1.44–1.41 (m, 1H), 1.34–1.25 (m, 1H), 1.07–1.01 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 231 (M + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>15</sup> = -2.87°(c = 0.216, 二氯甲烷)。

[0460] 实施例3: (R)-苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0461] 在氩气下向搅拌的实施例2产物(24 mg, 0.104 mmol)于无水四氢呋喃(3 mL)的冷却至0°C的溶液中,加入氢化铝锂(16 mg, 0.416 mmol)。将所得混合物在0°C搅拌3小时。用乙酸乙酯(5 mL)然后用水(20 mL)淬灭反应。混合物用乙酸乙酯(15 mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物通过快速柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 25:1)纯化,得到无色油的标题化合物(9.3 mg, 产率:39%)。R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (br, 1H), 1.92–1.85

(m, 1H), 1.77–1.73 (m, 1H), 1.67 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.50–1.39 (m, 3H), 1.25–1.17 (m, 1H), 1.13–1.10 (m, 2H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.38 (s, 3H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 255 ( $M + Na^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{18} = -35.5^\circ$  (c = 0.186, 二氯甲烷)。

[0462] 实施例4: (S)-对甲苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0463] 在-78℃氮气气氛下,向对甲苯基镁(p-tolyl magnesium) (6.42 mL, 6.42 mmol)于无水四氢呋喃(2 mL)的溶液中,逐滴加入实施例1b的产物(220.0 mg, 1.43 mmol)。该溶液在-78℃搅拌1小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭混合物。将混合物用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70:1 → 50:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(110 mg, 产率:31 %)。Mp = 78–79°C;  $R_f = 0.4$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.11 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.85–1.81 (m, 1H), 1.71 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.65–1.61 (m, 2H), 1.53–1.48 (m, 4H), 1.35–1.28 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.6 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 269 ( $M + Na^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{25} = +6.67^\circ$  (c = 0.36, 二氯甲烷)。

[0464] 实施例5: 对甲苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0465] 在0℃向实施例4产物(50.0 mg, 0.2 mmol)的二氯甲烷(1.0 mL)溶液中,加入碳酸氢钠(17.1 mg, 0.2 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(172.1 mg, 0.41 mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,然后在室温搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL),然后用二氯甲烷萃取混合物。将有机相用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯80:1 → 50:1)纯化,得到黄色油的标题化合物(40 mg, 产率:82%)。 $R_f = 0.5$  (20:1 石油醚/乙酸乙酯);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.00–3.03 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10–2.05 (m, 1H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.62–1.55 (m, 2H), 1.45–1.41 (m, 1H), 1.35–1.27 (m, 1H), 1.08–0.97 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.75 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 245 ( $M + H^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{25} = -4.62^\circ$  (c = 0.52, 二氯甲烷)。

[0466] 实施例6: (S)-(3-氯-4-甲基苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0467] 在-78℃氮气气氛下,向3-氯-4-甲基苯基溴化镁(12.84 mL, 6.42 mmol)于无水四氢呋喃(3.0 mL)的溶液中,逐滴加入实施例1b产物(220.0 mg, 1.43 mmol)的无水四氢呋喃(4.0 mL)溶液。该溶液在-78℃搅拌1小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭混合物。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,有机相经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70:1 → 50:1)纯化,得到黄色油的标题化合物(250 mg, 产率:62%)。 $R_f = 0.4$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39 (s, 1H), 7.21–7.16 (m, 2H), 5.07 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.88–1.79 (m, 1H), 1.73 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.69–1.62 (m, 1H), 1.56–1.42 (m, 3H), 1.40 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 1.34–1.25 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03–0.89 (m, 1H), 0.62 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm; 质谱(APCI+ve) m/z 263 ( $M - H_2O + H^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{25} = 8.42^\circ$  (c = 0.19, 二氯甲烷)。

[0468] 实施例7: (3-氯-4-甲基苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮

[0469] 在0℃向实施例6产物(50.0 mg, 0.18 mmol)的二氯甲烷(1.0 mL)溶液中,加入碳酸氢钠(15.12 mg, 0.18 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(151 mg, 0.36 mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,然后在室温搅拌2小时。通过加入碳酸氢钠水溶液(10 mL),将反应混合物淬火。将混合物用二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯80:1 → 50:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(35.0 mg, 产率:70%)。Mp = 59–60°C; R<sub>f</sub> = 0.5 (20:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 2.95 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09–2.06 (m, 1H), 1.82–1.78 (m, 1H), 1.60–1.55 (m, 2H), 1.46–1.42 (m, 1H), 1.36–1.26 (m, 1H), 1.05–1.00 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 229 (M + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -3.50° (c = 0.40, 二氯甲烷)。

[0470] 实施例8: (R)-(3-氯-4-甲基苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇

[0471] 在0℃向氢化铝锂(18.7 mg, 0.49 mmol)于无水四氢呋喃(2 mL)的混合物中,滴加入实施例7产物(34.3 mg, 0.12 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液。该反应在0℃搅拌2小时。通过加入水(0.1 mL)、氢氧化钠水溶液(0.1 mL)、然后加入水(0.3 mL),将反应物淬火。混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70:1 → 60:1)纯化,得到无色油的标题化合物(24 mg, 产率:71.23%)。R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.34 (s, 3 H), 1.86–1.85 (m, 1H), 1.77–1.73 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.57–1.08 (m, 6 H), 1.09 (d, J = 5.6 Hz, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 0.41 (s, 3 H) ppm; 质谱(EI +ve) m/z 280 (M<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +34.5° (c = 0.29, 二氯甲烷)。

[0472] 实施例9: (S)-(3-氯苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇

[0473] 在-78℃氮气下向3-溴氯苯(310.4 mg, 1.62 mmol)于无水四氢呋喃(2 mL)的溶液中,逐滴加入正丁基锂(0.66 mL, 1.6 M, 在四氢呋喃中)。该反应在-78℃搅拌1小时,随后加入实施例1b的产物(250.0 mg, 1.62 mmol),并再继续搅拌2小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(15 mL),将反应淬灭,并将混合物用二氯甲烷萃取。经无水硫酸钠干燥,减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70:1 → 60:1)纯化,得到无色油的标题化合物(130.5 mg, 产率:30%)。R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.89–1.79 (m, 2H), 1.66–1.61 (m, 1H), 1.53–1.45 (m, 2H), 1.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.34–1.31 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.02–0.92 (m, 1H), 0.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.212, 132.980, 128.142, 124.919, 124.116, 122.012, 69.464, 58.649, 41.543, 35.937, 33.427, 31.008, 28.083, 21.366, 21.114, 20.762 ppm; 质谱(EI +ve) m/z 266 (M<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +9.44° (c = 0.36, 二氯甲烷)。

[0474] 实施例10: (3-氯苯基) ((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮

[0475] 在0℃向实施例9的产物(50.0 mg, 0.19 mmol)于二氯甲烷(1.0 mL)的溶液中,加入碳酸氢钠(15.9 mg, 0.19 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(160.1 mg, 0.38 mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,升温至室温,再搅拌2小时。然后向反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液(10 mL),然后将反应混合物用二氯甲烷萃取。将有机相用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯80:1 → 50:1)纯化,得到无色油的标题产物(36.5 mg, 产率:72%)。 $R_f = 0.5$  (20:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (s, 1H), 7.82–7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50–7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38–7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.94–2.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.05–2.08 (m, 1H), 1.77–1.81 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 1.54–1.60 (m, 3H), 0.98–1.03 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.65–0.72 (m, 6H) ppm;质谱(El +ve) m/z 264.8 (M<sup>+</sup>);[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -1.25°(c = 0.32, 二氯甲烷)。

[0476] 实施例11: (R)-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0477] 在0℃向氢化铝锂(45.3 mg, 1.19 mmol)在无水四氢呋喃(4 mL)的混合物中,逐滴加入实施例10产物(79 mg, 0.3 mmol)的四氢呋喃(6 mL)溶液。该反应在0℃搅拌2小时。通过加入水(0.2 mL)、氢氧化钠水溶液(0.2 mL)、然后加入水(0.6 mL),将反应淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压蒸发溶剂。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70:1 → 60:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(54 mg, 产率:68%)。Mp = 58–60°C;R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 1.94–1.86 (m, 1H), 1.79–1.76 (m, 1H), 1.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.49–1.38 (m, 3 H), 1.24–1.09 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 0.40 (s, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 289 (M + Na<sup>+</sup>);[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +32.0°(c = 0.10, 二氯甲烷)。

[0478] 实施例12: (S)-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0479] 在-78℃氮气氛围下,向4-氟苯基溴化镁(8.04 mL, 6.44 mmol)于无水四氢呋喃(2.0 mL)的溶液中,逐滴加入实施例1b产物(220.0 mg, 1.43 mmol)的无水四氢呋喃(4.0 mL)溶液。该溶液在-78℃搅拌1小时。通过在0℃加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)将混合物淬火。将该溶液用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70:1 → 60:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(130 mg, 产率33%)。Mp = 55–57°C;R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.29 (m, 2 H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.82–1.73 (m, 1H), 1.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.50–1.20 (m, 4 H), 1.18 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 0.84–1.32 (m, 2 H), 0.6 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.4, 159.9, 143.5, 143.5, 126.3, 114.7, 114.5, 70.5, 59.7, 42.6, 37.0, 34.4, 32.0, 29.1, 22.4, 22.2, 21.7 ppm;质谱(El +ve) m/z 265 (M<sup>+</sup>);[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +7.37°(c = 0.38, 二氯甲烷)。

[0480] 实施例13: (4-氟苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0481] 在0℃向实施例12的产物(60.0 mg, 0.24 mmol)于二氯甲烷(1.0 mL)的溶液中,加入碳酸氢钠(20.1 mg, 0.24 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(203.2 mg, 0.48 mmol)。将混合

物在0℃搅拌1小时,然后升温至室温,再搅拌2小时。通过加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)使反应猝灭。将混合物用二氯甲烷萃取,有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯80:1 → 50:1)纯化,得到无色油的标题化合物(60.0 mg, 产率:100%)。 $R_f = 0.5$  (20:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (dd,  $J = 8.4, 5.2$  Hz, 2 H), 7.12 (dd,  $J = 8.8, 7.6$  Hz, 2 H), 2.97 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.09–2.02 (m, 1H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.57–1.54 (m, 2H), 1.46–1.42 (m, 1H), 1.33–1.25 (m, 1H), 1.06–0.95 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.6–0.89 (m, 6 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 249 (M+H<sup>+</sup>);[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -4.80° (c = 0.50, 二氯甲烷)。

[0482] 实施例14: (*R*)-(4-氟苯基)((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0483] 0℃下向氯化铝锂(33.0 mg, 0.87 mmol)在四氢呋喃(2 mL)的混合物中,逐滴加入于四氢呋喃(3 mL)中的实施例13产物(54.0 mg, 0.22 mmol)。该反应在0℃搅拌2小时。通过加入水(0.1 mL)、氢氧化钠水溶液(0.1 mL)、然后加入水(0.3 mL),将反应淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70:1 → 60:1)纯化,得到无色油的标题化合物(37 mg, 产率:67%)。 $R_f = 0.4$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 2 H), 7.0 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 5.25 (s, 1H), 1.88–1.83 (m, 1H), 1.77–1.73 (m, 1H), 1.69 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 1.57–1.08 (m, 6 H), 1.06 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.38 (s, 3 H) ppm;质谱(El +ve) m/z 250 (M<sup>+</sup>);[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +26.0° (c = 0.47, 二氯甲烷)。

[0484] 实施例15: (*S*)-(4-(三氟甲基)苯基)((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0485] 将4-溴三氟甲苯(2.18 g, 9.70 mmol)溶于无水四氢呋喃(10 mL)中,并在40℃氮气下向Mg (232.8 mg, 9.70 mmol)和碘(5 mg)在无水四氢呋喃(2 mL)的搅拌混合物中加入,缓慢加入4-溴三氟甲苯(2.18 g, 9.70 mmol)的无水溶液(10 mL)。一旦完成加入,将反应回流1小时。将反应溶液冷却至-78℃,然后加入于四氢呋喃(2 mL)中的实施例1b产物(300 mg, 1.94 mmol)。该反应在-78℃搅拌2小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(20 mL),将反应淬灭。在升温至室温后,混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯80:1 → 50:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(270 mg, 产率:46%)。Mp = 63–66°C; $R_f = 0.4$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 5.16 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 1.89–1.83 (m, 1H), 1.81 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.64 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.50–1.43 (m, 4 H), 1.35–1.28 (m, 1H), 1.18 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.02–0.92 (m, 1H), 0.58 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 283 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>);[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +7.74° (c = 0.31, 二氯甲烷)。

[0486] 实施例16: (4-(三氟甲基)苯基)((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0487] 在0℃向实施例15的产物(217 mg, 0.72 mmol)于二氯甲烷(3 mL)的溶液中,加入碳酸氢钠(60.8 mg, 0.72 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(613.3 mg, 1.45 mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时。向反应混合物中,加入碳酸氢钠水溶液(20 mL),然后将混合物用二氯甲烷萃取,有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱

剂:石油醚/乙酸乙酯60:1)纯化,得到蜡状固体标题化合物(160 mg, 产率:74%)。Mp = 16–20°C R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.15–2.04 (m, 1H), 1.80 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.61–1.55 (m, 2 H), 1.46–1.43 (m, 1H), 1.34–1.27 (m, 1H), 1.08–1.00 (m, 1H), 0.98 (s, 3 H), 0.76 (s, 3 H), 0.75 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 299 (M+H<sup>+</sup>);[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +1.00°(c = 0.20,二氯甲烷)。

[0488] 实施例17: (R)-((4-(三氟甲基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0489] 在0°C向氢化铝锂(50.9 mg, 1.34 mmol)于无水四氢呋喃(4 mL)的混合物中,逐滴加入在无水四氢呋喃(6 mL)中的实施例16产物(100 mg, 0.34 mmol)。将反应物加热至室温,搅拌1.5小时。通过加入水(0.1 mL)、氢氧化钠水溶液(0.1 mL)和水(0.3 mL),将反应淬火。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯60:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(78 mg, 产率:76%)。Mp = 76–79°C;R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.79–1.76 (m, 2 H), 1.48–1.41 (m, 3 H), 1.24–1.11 (m, 3 H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 0.33 (s, 3 H) ppm;质谱(EI +ve) m/z 300 (M<sup>+</sup>);[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +17.1°(c = 0.21, 二氯甲烷)。

[0490] 实施例18:1-氟-4-(((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苯

[0491] 在0°C向实施例12的产物(70 mg, 0.28 mmol)于三氟乙酸(0.30 mL)的溶液中,加入三乙基硅烷(71.6 mg, 0.62 mmol)。将混合物升温至室温,并在室温搅拌30分钟。将反应用碳酸氢钠水溶液(5 mL)处理,然后将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚)纯化,随后通过制备型HPLC纯化,得到无色油的标题化合物(35 mg, 产率:53%)。R<sub>f</sub> = 0.7 (石油醚);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (dd, J = 7.2, 6.0 Hz, 2 H), 6.93 (dd, J = 8.8, 8.4 Hz, 2 H), 2.80 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.49–1.39 (m, 4 H), 1.26–1.14 (m, 2 H), 0.98–0.91 (m, 1H), 0.96 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H), 0.72 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm;质谱(EI +ve) m/z 234 (M<sup>+</sup>);[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +4.21°(c = 0.19, 二氯甲烷)。

[0492] 实施例19: (S)-((3,4-二氟苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0493] 在室温向碘(5 mg)、镁(0.26 g, 11 mmol)、四氢呋喃(5 mL)混合物中,滴加入4-溴-1,2-二氟苯(1.93 g, 10 mmol)。将反应混合物在室温搅拌5分钟,然后加热回流2小时。将反应冷却至-78°C,加入实施例1b的产物(300 mg, 1.95 mmol)。该反应在-78°C搅拌2小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液(5 mL)淬火。将混合物用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取,有机相用水(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。在真空浓缩后,将剩余物用硅胶色谱法纯化,得到白色固体的标题化合物(40 mg, 产率:8%)。Mp = 43.3–45.8°C;R<sub>f</sub> = 0.5 (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26–7.21 (m, 1H), 7.11–7.08 (m, 2H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.82–1.74 (m, 1H), 1.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.64–1.60 (m, 1H), 1.50–1.44 (m, 3H), 1.36–1.25 (m, 2H), 1.12 (s,

3H), 1.05 (s, 3H), 0.96–0.94 (m, 1H), 0.57 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm; 质谱(ESI + ve) m/z 251 ( $M - H_2O + H^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{25} = +5.56^\circ$  (c = 0.18, 二氯甲烷)。

[0494] 实施例20: (3,4-二氟苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0495] 在0°C向实施例的产物(18 mg, 0.067 mmol)于二氯甲烷(10 mL)的溶液中,加入碳酸氢钠(6 mg, 0.067 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(57 mg, 0.134 mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。用5%盐酸(5 mL)淬灭反应,然后用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物用制备薄层色谱法纯化,得到无色油的标题化合物(11 mg, 产率:62%)。 $R_f = 0.7$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7.82–7.73 (m, 2H), 7.25–7.22 (m, 1H), 2.91 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.08–2.01 (m, 1H), 1.81–1.77 (m, 1H), 1.57–1.54 (m, 2H), 1.44 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.32–1.28 (m, 1H), 1.02–0.95 (m, 4H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm; 质谱(ESI + ve) m/z 267.6 ( $M+H^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{25} = -3.33^\circ$  (c = 0.12, 二氯甲烷)。

[0496] 实施例21: (S)-呋喃-2-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0497] 在-78°C和氩气氛下,向呋喃(198.6 mg, 2.92 mmol)的无水四氢呋喃(12 mL)的溶液中,逐滴加入正丁基锂(1.83 mL, 1.6 M)。然后向反应溶液中加入实施例1b产物(300 mg, 1.94 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液。该反应在-78°C搅拌2小时,温热至室温并再搅拌1小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)将反应淬灭,将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯60/1 → 40/1)纯化,得到无色油的标题化合物(210 mg, 产率:48%)。 $R_f = 0.4$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.66 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 1.53–1.38 (m, 4 H), 1.30–1.22 (m, 1H), 1.06–0.95 (m, 1H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.74 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI + ve) m/z 205 ( $M - H_2O + H^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{25} = +0.87^\circ$  (c = 0.23, 二氯甲烷)。

[0498] 实施例22: 呋喃-2-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0499] 在0°C向实施例21产物(120 mg, 0.54 mmol)的二氯甲烷(2 mL)的溶液中,加入碳酸氢钠(45.3 mg, 0.54 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(457.7 mg, 1.08 mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2.5小时。向反应混合物中,加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)到该反应,然后将混合物用二氯甲烷萃取。将有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯60/1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到白色固体的标题化合物(36 mg, 产率:30%)。 $M_p = 81 - 84^\circ C$ ;  $R_f = 0.5$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.58 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.52 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 2.75 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.07–2.02 (m, 1H), 1.77 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.59–1.53 (m, 2 H), 1.44–1.40 (m, 1H), 1.32–1.25 (m, 1H), 1.04–0.93 (m, 1H), 1.00 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 0.76 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI + ve) m/z 221 ( $M+H^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{25} = -25.7^\circ$  (c = 0.21, 二氯甲烷)。

[0500] 实施例23: (R)-呋喃-2-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0501] 在0°C向氢化铝锂(20.7 mg, 0.54 mmol)在无水四氢呋喃(1.5 mL)中的混合物

中,在0℃滴加入实施例22产物(100 mg, 0.40 mmol)的无水四氢呋喃(2.5 mL)溶液。该反应在0℃搅拌1小时,此后加入另外的氢化铝锂(10 mg, 0.26 mmol)。将反应升温至室温并搅拌1小时。通过加入水(0.1 mL)、氢氧化钠水溶液(0.1 mL)、然后加入另外的水(0.3 mL)将反应淬灭。混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相经无水硫酸镁干燥,过滤,然后真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:1 石油醚/乙酸乙酯70/1 → 50/1)纯化,得到无色油的标题化合物(4.5 mg, 产率:14%)。 $R_f = 0.4$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.17–5.16 (m, 1H), 1.82–1.78 (m, 2 H), 1.69 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 1.44–1.39 (m, 2 H), 1.25–1.23 (m, 3 H), 1.10 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.06–0.98 (m, 1H), 0.82 (s, 3 H), 0.81 (s, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 205 ( $M - H_2O + H^+$ );  $[\alpha]_{D}^{25} = +37.3^\circ$  (c = 0.15, 二氯甲烷)。

[0502] 实施例24: (S)-噻吩-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0503] 在-40℃和氮气氛下,向3-溴噻吩(476 mg, 2.92 mmol)的无水己烷(5 mL)的溶液中,滴加正丁基锂。将无水四氢呋喃(0.5 mL)转移到烧瓶中,搅拌2小时。加入无水己烷(1.5 mL),然后将反应溶液冷却至-78℃,然后缓慢加入实施例1b的产物(300 mg, 1.94 mmol)。该反应在-78℃搅拌2小时,然后在室温下过夜。加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)使混合物淬火。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯60/1 → 40/1)纯化,得到淡黄色油的标题化合物(270 mg, 产率:58%)。 $R_f = 0.4$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 1.86–1.78 (m, 2 H), 1.64 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.50–1.38 (m, 4 H), 1.29–1.22 (m, 1H), 1.08 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.03–0.94 (m, 1H), 0.66 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 221 ( $M - H_2O + H^+$ );  $[\alpha]_{D}^{25} = +15.8^\circ$  (c = 0.24, 二氯甲烷)。

[0504] 实施例25: 噻吩-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0505] 在0℃向实施例23产物(170 mg, 0.71 mmol)的二氯甲烷(3.5 mL)溶液中,加入碳酸氢钠(60.0 mg, 0.71 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(605.7 mg, 1.43 mmol)。将该混合物搅拌升温至室温并搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL),然后将其用二氯甲烷萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯80/1 → 60/1)纯化,然后通过制备的薄层色谱法纯化,得到为白色固体的约11比1比率的标题化合物(100 mg, 产率:60%)和噻吩-2-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮。 $M_p = 119–121^\circ C$ ;  $R_f = 0.5$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.30–7.29 (m, 1H), 2.75 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.09–2.02 (m, 1H), 1.78 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.60–1.54 (m, 2 H), 1.44–1.41 (m, 1H), 1.32–1.24 (m, 1H), 1.04–0.95 (m, 1H), 1.00 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H), 0.75 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 237 ( $M+H^+$ );  $[\alpha]_{D}^{25} = -14.0^\circ$  (c = 0.28, 二氯甲烷)。

[0506] 实施例26: (R)-噻吩-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0507] 在0℃向氢化铝锂(38.6 mg, 1.02 mmol)在无水四氢呋喃(3 mL)的混合物中,在0

℃滴加实施例24产物(60 mg, 0.25 mmol)的无水四氢呋喃(5 mL)溶液。该反应在0℃搅拌2小时。该反应通过加入水(0.1 mL)、氢氧化钠水溶液(0.1 mL)和水(0.3 mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物用硅胶柱色谱法在硅胶上(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70/1 → 50/1)纯化,然后进一步通过制备的HPLC纯化,得到无色油的标题化合物(30 mg, 产率:50 %)。 $R_f = 0.4$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.73–1.71 (m, 2 H), 1.45–1.43 (m, 2 H), 1.35 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.27–1.20 (m, 2 H), 1.11–1.04 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.63 (s, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 221 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +46.4° (c = 0.28, 二氯甲烷)。

[0508] 实施例27:2-氯-1-甲基-4-(((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苯

[0509] 在0℃向实施例6的产物(80 mg, 0.28 mmol)于三氟乙酸(0.30 mL)的溶液中,加入三乙基硅烷(72.9 mg, 0.63 mmol)。然后将混合物在室温搅拌1小时。将反应用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,过滤,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚)纯化,然后进一步经制备型HPLC纯化,得到白色固体的标题化合物(49 mg, 产率:66 %)。 $R_f = 0.7$  (10:1 石油醚);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3 H), 2.32–2.25 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.47–1.39 (m, 4 H), 1.27–1.15 (m, 2 H), 0.96 (s, 3 H), 0.96–0.90 (m, 1H), 0.86 (s, 3 H), 0.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H) ppm; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +5.71° (c = 0.35, 二氯甲烷)。

[0510] 实施例28:(S)-(4-(三氟甲氧基)苯基)((1R,6 S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0511] 将1-溴-4-(三氟甲氧基)苯(1.95 g, 8.10 mmol)溶解在无水四氢呋喃(8 mL)中。氮气下向镁(194.4 mg, 8.10 mmol)和碘(5 mg)于无水四氢呋喃(2 mL)的搅拌混合物中,在0℃和N<sub>2</sub>下加入1-溴-4-(三氟甲氧基)苯溶液(2 mL),然后将溶液加热至40℃,滴加入其余部分的1-溴-4-(三氟甲氧基)苯溶液(6 mL)。将反应加热以回流1小时,然后冷却至-78℃,然后加入实施例1b的产物(250 mg, 1.62 mmol)。该反应在此温度下搅拌2小时。在0℃通过加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)将混合物淬火。将溶液升温至室温,然后用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥和真空浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯80/1 → 60/1)纯化,得到白色固体的标题化合物(190 mg, 产率:39 %)。 $M_p = 29–33^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0.4$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 5.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.87–1.80 (m, 1H), 1.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.50–1.38 (m, 4 H), 1.31–1.23 (m, 1H), 1.14 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.00–0.89 (m, 1H), 0.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H) ppm;质谱(EI +ve) m/z 316 (M<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -1.00° (c = 0.20, 二氯甲烷)。

[0512] 实施例29:(4-(三氟甲氧基)苯基)((1R,6 S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0513] 在0℃向实施例28产物(160 mg, 0.50 mmol)的二氯甲烷(3.0 mL)溶液中,加入碳酸氢钠(42.5 mg, 0.50 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(428.9 mg, 1.01 mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL),用二氯甲烷萃取

有机物。将有机相用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯80/1 → 60/1)纯化,然后进一步通过制备型薄层色谱法纯化,得到无色油的标题化合物(125 mg, 产率:79 %)。 $R_f = 0.5$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯); $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.28 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 2.99 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.10–2.03 (m, 1H), 1.80 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.61–1.55 (m, 2 H), 1.46–1.42 (m, 1H), 1.34–1.26 (m, 1H), 1.04–0.98 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.78 (s, 3 H), 0.75 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 315 (M+H<sup>+</sup>);  $[\alpha]_D^{25} = -12.9^\circ$  (c = 0.20, 二氯甲烷)。

[0514] 实施例30: (*R*)-(4-(三氟甲氧基)苯基)((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇  
[0515] 在0℃向氢化铝锂(48.2 mg, 1.27 mmol)于无水四氢呋喃(4 mL)的混合物中,逐滴加入实施例29产物(100 mg, 0.32 mmol)的无水四氢呋喃(6 mL)溶液。该反应在0℃搅拌1.5小时。通过加入水(0.1 mL)、氢氧化钠水溶液(0.1 mL)和另外的水(0.3 mL)将反应淬灭。反应混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层收集,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70/1 → 50/1)纯化,得到无色油的标题化合物(55 mg, 产率:54 %)。 $R_f = 0.4$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯); $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 5.26 (s, 1H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.77–1.75 (m, 2 H), 1.50–1.36 (m, 3 H), 1.26–1.10 (m, 3 H), 1.06 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 0.36 (s, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 299 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>);  $[\alpha]_D^{25} = -1.82^\circ$  (c = 0.44, 二氯甲烷)。

[0516] 实施例31: (*S*)-(3,4,5-三氟苯基)((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0517] 向在无水四氢呋喃(5 mL)中的5-溴-1,2,3-三氟苯(2.11 g, 10 mmol)中,滴加入碘(5 mg)和镁(0.26 g, 11 mmol)的无水四氢呋喃(5 mL)混合物。将反应混合物在室温搅拌5分钟,然后加热回流2小时,此时镁已耗尽。向冷却至-78℃的该(3,4,5-三氟苯基)溴化镁溶液中,加入实施例1b的产物(300 mg, 1.95 mmol),并将反应在-78℃搅拌2小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(5 mL)淬火,然后将其用乙酸乙酯(30 mL X 3)萃取,用水(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩减压。剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到白色固体的标题化合物(300 mg, 产率:54 %)。 $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.99 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.81–1.76 (m, 2H), 1.65–1.61 (m, 1H), 1.49–1.44 (m, 3H), 1.32–1.25 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96–0.93 (m, 1H), 0.57 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 269 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>);  $[\alpha]_D^{25} = +8.24^\circ$  (c = 0.68, 二氯甲烷)。

[0518] 实施例32: (3,4,5-三氟苯基)((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0519] 在0℃向实施例31产物(240 mg, 0.84 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中,加入碳酸氢钠(71 mg, 0.84 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(712 mg, 1.68 mmol)。反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用5%盐酸(5 mL)淬火,然后将有机物用乙酸乙酯(20 mL X 3)萃取。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物经制备薄层色谱法纯化,然后进一步经制备型HPLC纯化,得到白色固体的标题化合物(100 mg, 产率:42 %)。Mp = 56.7°C;  $R_f = 0.7$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯); $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.84 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H),

2.07–2.03 (m, 1H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.59–1.55 (m, 2H), 1.44 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.33–1.28 (m, 1H), 1.02–0.98 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.78 (s, 6H), 0.73 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H) ppm; 质谱 (ESI +ve) m/z 285 ( $M+H^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{25} = -7.69^\circ$  (c = 0.13, 二氯甲烷)。

[0520] 实施例33: (*R*)-(3,4,5-三氟苯基)((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0521] 在0℃向实施例32产物(52 mg, 0.18 mmol)于四氢呋喃(10 mL)的混合物中,加入氢化铝锂(21 mg, 0.55 mmol)。混合物在0℃搅拌3小时,然后将反应用水淬灭。反应混合物用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取,将有机相用盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶色谱法纯化,得到蜡状固体的标题化合物(29 mg, 产率:56%)。R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 1.90–1.79 (m, 2H), 1.75 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 1.50–1.45 (m, 2H), 1.32 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 1.25–1.09 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.40 (s, 3H) ppm; 质谱 (El +ve) m/z 286 ( $M^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{25} = +28.5^\circ$  (c = 0.40, 二氯甲烷)。

[0522] 实施例34: (*R*)-环己基((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0523] 向冷却至-78℃的环己基溴化镁(1 M四氢呋喃溶液)的搅拌溶液(4.9 mL, 4.88 mmol)中,缓慢加入实施例1b产物(300 mg, 1.95 mmol)的无水四氢呋喃(10 mL)溶液。反应在-78℃搅拌3小时,然后温热至室温并另外搅拌1小时。加入饱和氯化铵水溶液(30 mL)以淬灭反应,然后加入水(20 mL)。反应混合物用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取,将合并的有机相用盐水(50 mL × 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯250/1 → 100/1)纯化,得到无色油的标题化合物(243 mg, 产率:52%)。R<sub>f</sub> = 0.7 (10:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.42 (dd,  $J = 10.0, 4.8$  Hz, 1H), 2.10 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.80–1.60 (m, 6H), 1.54–1.34 (m, 4H), 1.25–1.11 (m, 5H), 1.07–0.94 (m, 2H), 0.98 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.89–0.72 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 75.5, 52.7, 44.1, 42.6, 37.2, 34.1, 31.6, 30.7, 29.9, 29.1, 26.5, 26.2, 26.1, 23.0, 22.4, 21.1 ppm; 质谱 (ESI +ve) m/z 261 ( $M + Na^+$ ) ;  $[\alpha]_D^{25} = +4.07^\circ$  (c = 1.08, 二氯甲烷)。

[0524] 实施例35: 环己基((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0525] 向冷却至0℃的实施例26产物(150 mg, 0.63 mmol)的二氯甲烷(4 mL)的搅拌溶液中,加入戴斯-马丁氧化剂(535 mg, 1.26 mmol)。将反应温热至室温,搅拌3小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)以淬灭反应。混合物用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取,将合并的有机相用盐水(100 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯250/1)纯化,得到无色油的标题化合物(120 mg, 产率:81 %)。R<sub>f</sub> = 0.7 (20:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.36 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 2.19 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 1.95 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.90–1.80 (m, 3H), 1.73–1.68 (m, 3H), 1.52–1.42 (m, 3H), 1.40–1.33 (m, 1H), 1.31–1.16 (m, 4H), 1.07–0.98 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.91–0.84 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.71 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 217.9, 64.9, 53.8, 42.1, 35.0, 34.3, 32.1, 30.2, 29.0, 26.6, 26.4, 25.9, 25.5, 21.8, 21.5, 20.9 ppm; 质谱 (ESI

+ve) m/z 237 (M+H<sup>+</sup>) ; [a]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -90.0° (c = 0.90, 二氯甲烷)。

[0526] 实施例36: (R)-3,4-二氟苯基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0527] 在0℃向实施例20的产物(52 mg, 0.2 mmol)于四氢呋喃(6 mL)的混合物中,加入氢化铝锂(23 mg, 0.6 mmol),将混合物在0℃搅拌3小时。将反应用水淬灭,然后将有机物用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。将有机相用盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶色谱法纯化,得到蜡状标题化合物(10 mg, 产率:19 %)。R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.26 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 1.90–1.74 (m, 2H), 1.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.50–1.44 (m, 2H), 1.37–1.32 (m, 1H), 1.23–1.08 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.38 (s, 3H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 268

[0528] (M<sup>+</sup>) ; [a]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +43.3° (c = 0.12, 二氯甲烷)。

[0529] 实施例37: (S)-呋喃-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0530] 在氮气下,向3-溴呋喃(429.2 mg, 2.92 mmol)的无水四氢呋喃(13 mL)溶液中,在-78℃加入正丁基锂(1.83 mL, 1.6 M)。反应在-78℃搅拌2小时,然后加入实施例1b的产物(300 mg, 1.94 mmol)。反应在-78℃搅拌2小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)将反应淬灭,并将有机物用乙酸乙酯萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯60/1 → 40/1)纯化,得到淡黄色油的标题化合物(175 mg, 产率:40 %)。R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.84–1.77 (m, 1H), 1.67–1.65 (m, 2 H), 1.49–1.39 (m, 3 H), 1.28–1.20 (m, 2 H), 1.05–0.97 (m, 7 H), 0.77 (d, J = 6.0 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 205 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>) ; [a]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +1.33° (c = 0.30, 二氯甲烷)。

[0531] 实施例38: 呋喃-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0532] 在0℃向实施例37的产物(155 mg, 0.70 mmol)的二氯甲烷(3.5 mL)溶液中,加入碳酸氢钠(58.8 mg, 0.70 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(591.2 mg, 1.39 mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时。将饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)加入到反应混合物中,然后将有机物用二氯甲烷萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70/1 → 60/1)纯化,得到白色固体的标题化合物(90 mg, 产率:58 %)。Mp = 114–116°C; R<sub>f</sub> = 0.5 (10:1 石油醚/乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.07–1.99 (m, 1H), 1.76 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.59–1.53 (m, 2 H), 1.44–1.40 (m, 1H), 1.28–1.21 (m, 1H), 1.01–0.92 (m, 1H), 0.99 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.75 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 237 (M+H<sup>+</sup>) ; [a]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -24.0° (c = 0.20, 二氯甲烷)。

[0533] 实施例39: (R)-呋喃-3-基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0534] 在0℃向氢化铝锂(48.2 mg, 1.27 mmol)在无水四氢呋喃(4 mL)的混合物中,逐滴加入实施例38产物(70 mg, 0.32 mmol)的无水四氢呋喃(6 mL)溶液。反应在0℃搅拌2小时。通过加入水(0.1 mL)、氢氧化钠水溶液(0.1 mL)和水(0.3 mL)将反应淬灭。反应混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法

(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯70/1 → 50/1)纯化,得到无色油的标题化合物(49 mg, 产率: 69%)。 $R_f = 0.5$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39–7.37 (m, 2 H), 6.41 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 1.75–1.68 (m, 2 H), 1.57 (s, 1H), 1.47–1.40 (m, 2 H), 1.32–1.24 (m, 3 H), 1.06–1.01 (m, 4 H), 0.96 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 223 (M+H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +8.31° (c = 0.14, 二氯甲烷)。

[0535] 实施例40: (S)-(全氟苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0536] 向碘(5 mg)和镁(0.26 g, 11 mmol)在无水四氢呋喃(5 mL)的混合物中,滴加入1-溴-2,3,4,5,6-五氟苯(2.47 g, 10 mmol)。将混合物在室温搅拌5分钟,然后回流2小时。向冷却至-78℃的原位产生的(全氟苯基)溴化镁溶液中,加入实施例1b的产物(300 mg, 1.95 mmol)。反应在-78℃搅拌2小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(5 mL)将反应混合物淬火,然后将混合物用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取,将合并的有机相用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到半固体的标题化合物(50 mg, 产率:8%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.11–2.08 (m, 1H), 1.94–1.86 (m, 1H), 1.71–1.67 (m, 1H), 1.49–1.45 (m, 2H), 1.37–1.25 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

[0537] 实施例41:(全氟苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0538] 在0℃向实施例40的产物(50 mg, 0.16 mmol)的二氯甲烷(4 mL)溶液中,加入碳酸氢钠(13.4 mg, 0.16 mmol)和戴斯-马丁氧化剂(132 mg, 0.31 mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。通过加入5%盐酸(5 mL)将反应淬灭,然后将有机物用乙酸乙酯萃取(20 mL × 3),将有机相用饱和碳酸氢钠(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到黄色固体的标题化合物(22.8 mg, 产率:45%)。Mp = 35.2–38℃;  $R_f = 0.6$  (10:1 石油醚/乙酸乙酯);  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 2.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.13–2.09 (m, 1H), 1.78 (dd, *J* = 2.4 Hz 13.2 Hz, 1H), 1.55–1.50 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.31–1.24 (m, 1H), 1.06–0.98 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H) ppm; 质谱(EI +ve) m/z 320 (M<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -88.0° (c = 0.20, 二氯甲烷)。

[0539] 实施例42:4-((S)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苄腈

[0540] 在-78℃和氩气下,向4-溴苄腈(708.0 mg, 3.89 mmol)的无水四氢呋喃(15 mL)溶液中,慢慢地加入正丁基锂(2.43 mL, 3.89 mmol)。在-78℃搅拌30分钟后,缓慢加入实施例1b的产物(300 mg, 1.94 mmol)。反应在-78℃搅拌2.5小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)使混合物淬火。在升温至室温后,将溶液用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/:乙酸乙酯50/1 → 20/1)纯化,得到黄色固体的标题化合物(260 mg, 产率:52%)。Mp = 124–127℃;  $R_f = 0.2$  (10:1 石油醚/:乙酸乙酯);  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61–7.59 (m, 2 H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 5.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.87–1.82 (m, 2 H), 1.80–1.60 (m, 1H), 1.48–1.45 (m, 3 H), 1.39 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.31 – 1.26 (m, 1H), 1.16 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 0.99–0.88 (m, 1H), 0.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 258 (M+H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +6.84° (c = 0.38, 二氯甲烷)。

[0541] 实施例43:2-氟-4-((S)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苄腈

[0542] 在室温和氩气下,向4-溴-2-氟苄腈(505.5 mg, 2.53 mmol)在无水四氢呋喃(7 mL)的溶液中,加入异丙基氯化镁(1.27 mL, 2.53 mmol)。搅拌40分钟后,将反应冷却至-78 °C,缓慢加入实施例1b的产物(300 mg, 1.94 mmol)的无水四氢呋喃(2 mL)的溶液。反应在-78 °C搅拌2小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)使混合物淬灭。在升温至室温后,将溶液用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,然后将其在减压下浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/:乙酸乙酯50/1 → 20/1)纯化,得到白色固体的标题化合物(210 mg, 产率:39%)。Mp = 114–116 °C; R<sub>f</sub> = 0.2 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57–7.53 (m, 1H), 7.34–7.26 (m, 2 H), 5.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.86–1.81 (m, 2 H), 1.66–1.60 (m, 1H), 1.51–1.43 (m, 3 H), 1.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.32–1.26 (m, 1H), 1.14 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.00–0.93 (m, 1H), 0.54 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 276 (M+H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +4.23° (c = 0.52, 二氯甲烷)。

[0543] 实施例44:4-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基)苄腈

[0544] 在0°C向实施例42产物(190 mg, 0.74 mmol)的二氯甲烷(4.5 mL)溶液中,加入戴斯-马丁氧化剂(626.0 mg, 1.48 mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)将反应淬灭,然后将混合物用二氯甲烷萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过制备TLC纯化,得到无色油的标题化合物(150 mg, 产率:79%)。R<sub>f</sub> = 0.5 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, J<sub>1</sub> = 6.8 Hz, J<sub>2</sub> = 2.0 Hz, 2 H), 7.77–7.75 (m, 2 H), 2.99 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.12–2.05 (m, 1H), 1.83–1.78 (m, 1H), 1.61–1.56 (m, 2 H), 1.47–1.42 (m, 1H), 1.33–1.25 (m, 1H), 1.07–0.97 (m, 4 H), 0.75 (s, 3 H), 0.74 (s, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 256 (M+H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12.5° (c = 0.41, 二氯甲烷)。

[0545] 实施例45:2-氟-4-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基)苄腈

[0546] 在0°C向实施例43的产物(180 mg, 0.65 mmol)于二氯甲烷(4 mL)的溶液中,加入戴斯-马丁氧化剂(554.3 mg, 1.31 mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)将反应淬灭,然后将混合物用二氯甲烷萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过制备TLC纯化,得到白色固体的标题化合物(160 mg, 产率90%)。Mp = 53–56 °C; R<sub>f</sub> = 0.5 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (dd, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H), 7.76–7.73 (m, 2 H), 2.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.12–2.04 (m, 1H), 1.84–1.78 (m, 1H), 1.61–1.55 (m, 2 H), 1.48–1.43 (m, 1H), 1.33–1.26 (m, 1H), 1.05–0.99 (m, 4 H), 0.76 (s, 3 H), 0.75 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 274 (M+H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +10.0° (c = 0.56, 二氯甲烷)。

[0547] 实施例46:(±)-(S)-(R)-2,2-二甲基环己基)(4-氟苯基)甲醇

[0548] 实施例46a:6,6-二甲基-2-(三氟甲基磺酰氧基)环己-1-烯甲酸乙酯

[0549] 在-20°C向氢化钠(2.08 g, 52 mmol)于二乙醚(120 mL)的搅拌悬浮液中,加入2,2-二甲基-6-氧代环己烷甲酸乙酯(5.2 g, 26 mmol) [Helvetica Chimica Acta, 35, 1752–6; 1952]。将反应混合物搅拌30分钟。冷却至-30 °C后,逐滴加入三氟甲烷磺酸酐(10 g, 35.44 mmol),然后将反应加热至室温,搅拌60分钟。加入饱和氯化铵水溶液以淬灭反

应,然后将其用乙醚(50 mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到无色油的标题化合物(6.4 g, 产率:75% 产率)。 $R_f = 0.8$  (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);质谱(ESI +ve) m/z 331 ( $M+H^+$ )。

[0550] 实施例46b:6,6-二甲基环己-1-烯甲酸乙酯

[0551] 于室温和氩气气氛下,向实施例46a的产物(6.4 g, 20 mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(1.2 g, 1 mmol)在二甲基甲酰胺(100 mL)的搅拌混合物中,加入三乙基硅烷(5.9 g, 8.1 mL, 50 mmol)。将反应混合物在60°C搅拌2小时,然后冷却至室温。加入水以淬灭反应,然后将其用二乙醚(50 mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到无色油的标题化合物(5.3 g)。 $R_f = 0.7$  (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.81 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.16–2.12 (m, 2H), 1.64–1.60 (m, 2H), 1.50–1.47 (m, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.22 (s, 6H) ppm。

[0552] 实施例46c:2,2-二甲基环己烷甲酸乙酯

[0553] 在室温和氢气气氛下将于甲醇(20 mL)中的实施例46b的产物(5.3 g, 28 mmol)搅拌过夜。将混合物过滤,然后在减压下浓缩滤液。剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到无色油的标题化合物(1.7 g, 产率:32%)。 $R_f = 0.6$  (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.15–4.08 (m, 2H), 2.15 (dd,  $J = 10.8, 4.4$  Hz, 1H), 1.76–1.63 (m, 3H), 1.50–1.41 (m, 3H), 1.26 (t,  $J = 3.6$  Hz, 3H), 1.23–1.16 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H) ppm。

[0554] 实施例46d:(2,2-二甲基环己基)甲醇

[0555] 在-30°C和氩气气氛下,向氢化铝锂(416 mg, 11 mmol)的无水四氢呋喃(15 mL)的搅拌混合物中,加入于四氢呋喃(5 mL)中的实施例46c的产物(1.0 g, 5.5 mmol)。将反应混合物在-30°C搅拌2小时,随后将其慢慢地温热至室温。加入水以淬灭反应,然后将其用二乙醚(50 mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到无色油的标题化合物(700 mg, 产率:70%)。 $R_f = 0.5$  (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.85–3.81 (m, 1H), 3.34–3.29 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.51–1.13 (m, 8H), 0.97 (s, 3H), 0.80 (s, 3H) ppm。

[0556] 实施例46e:2,2-二甲基环己烷甲醛

[0557] 在0°C和氩气气氛下,向实施例46d的产物(700 mg, 5.0 mmol)和碳酸氢钠(420 mg, 5.0 mmol)于二氯甲烷(10 mL)的搅拌混合物中,加入戴斯-马丁氧化剂(3.14 g, 7.4 mmol)。将反应混合物在0°C搅拌2小时,然后缓慢升温至室温。将混合物在减压下浓缩,剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到无色油的标题化合物(600 mg, 产率:85%产率)。 $R_f = 0.8$  (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.81 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.10–2.05 (m, 1H), 1.50–1.24 (m, 8H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm。

[0558] 实施例46:(S)-(R)-2,2-二甲基环己基(4-氟苯基)甲醇

[0559] 在-78°C向实施例46e的产物(200 mg, 1.43 mmol)于无水四氢呋喃(5 mL)的溶液中,加入(4-氟苯基)溴化镁(9.0 mL, 7.15 mmol, 0.8 M)。将反应混合物搅拌2小时,然后

缓慢升温至室温。加入饱和氯化铵水溶液以淬灭反应，然后将其用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取，将合并的有机相用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤，经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法纯化，得到白色固体的标题化合物(135 mg，产率：40%)。Mp = 105.2–108.5°C; R<sub>f</sub> = 0.6 (10:1) 石油醚/：乙酸乙酯；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29–7.25 (m, 2H), 7.03–6.99 (m, 2H), 5.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.73–1.69 (m, 1H), 1.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.47–1.35 (m, 5H), 1.32–1.28 (m, 1H), 1.23–1.19 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.06–0.98 (m, 1H) ppm; 质谱(EI +ve) m/z 236 (M)<sup>+</sup>。

[0560] 实施例47：(2,2-二甲基环己基)(4-氟苯基)甲酮

[0561] 在0℃和氩气气氛下，向实施例46的产物(125 mg, 0.53 mmol)和碳酸氢钠(45 mg, 0.53 mmol)于二氯甲烷(10 mL)的搅拌混合物中，加入戴斯-马丁氧化剂(449 mg, 1.06 mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时，随后将其慢慢地温热至室温。将反应混合物在减压下浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱法纯化，得到无色油的标题化合物(103 mg，产率：83%)。R<sub>f</sub> = 0.8 (10:1) 石油醚/：乙酸乙酯；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00–7.95 (m, 2H), 7.14–7.09 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.60–1.49 (m, 4H), 1.35–1.28 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.86 (s, 3H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 235 (M+H<sup>+</sup>)。

[0562] 实施例48：(R)-((R)-2,2-二甲基环己基)(4-氟苯基)甲醇

[0563] 在-78℃和氩气气氛下，向实施例47的产物(97 mg, 0.41 mmol)于无水四氢呋喃(10 mL)的搅拌混合物中，加入氯化铝锂(47 mg, 1.24 mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌2小时，然后将其温热至室温。加入水以淬灭反应，然后将其过滤，滤液在减压下浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法纯化，得到无色油的标题化合物(60 mg，产率：62%)。R<sub>f</sub> = 0.6 (10:1) 石油醚/：乙酸乙酯；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28–7.24 (m, 2H), 7.03–6.99 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.59–1.49 (m, 2H), 1.44–1.24 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.06–0.98 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.90–0.86 (m, 1H) ppm; 质谱(EI +ve) m/z 236 (M)<sup>+</sup>。

[0564] 实施例49：(S)-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0565] 在0℃向实施例1b的产品化合物(150.0 mg, 0.972 mmol)于四氢呋喃(5 mL)的混合物中，加入4-甲氧基-3-甲基苯基溴化镁(0.5 N, 3.9 mL, 1.95 mmol)，将混合物搅拌2小时。然后加入20 mL氯化铵水溶液，并将反应混合物用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。将有机层用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯= 100:1)纯化，得到无色油的标题化合物(140 mg，产率：50%)。R<sub>f</sub> = 0.4 (30:1) 石油醚/：乙酸乙酯；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.63–1.58 (m, 1H), 1.50–1.36 (m, 4 H), 1.31–1.25 (m, 1H), 1.13 (s, 3 H), 1.05 (s, 3H), 0.96–0.93 (m, 1H), 0.63 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; 质谱(EI +ve) m/z 276 (M)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>26.2</sup> = +7.14°(c = 0.14, 二氯甲烷)。

[0566] 实施例50：(4-甲氧基-3-甲基苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0567] 在-30℃向实施例49的产物(60.0 mg, 0.217 mmol)的二氯甲烷(5 mL)的溶液中，

加入戴斯-马丁氧化剂(165.7 mg, 0.391 mmol), 将混合物搅拌2小时。加入另外的二氯甲烷(10 mL), 将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL x 2)、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。剩余物通过制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 30:1)纯化, 得到无色油的标题化合物(49 mg, 产率:82%)。R<sub>f</sub> = 0.6 (30:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3 H), 2.97 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3 H), 2.09–2.03 (m, 1H), 1.80–1.76 (m, 1H), 1.61–1.53 (m, 2 H), 1.44–1.40 (m, 1H), 1.34–1.25 (m, 1H), 1.06–0.96 (m, 1H), 0.99 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H), 0.73 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 275 (M+H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -7.32° (c = 0.41, 二氯甲烷)。

[0568] 实施例51:4-(*(S)*-羟基(*(1R,6S)*-2,2,6-三甲基环己基)甲基)-2-甲基苄腈

[0569] 在-78°C向4-溴-2-甲基苄腈(494.4 mg, 2.52mmol)的四氢呋喃(6 mL)溶液中, 加入正丁基锂(1.6 mL, 2.52 mmol), 将混合物搅拌1小时。然后加入于四氢呋喃(2 mL)中的实施例1b产物(300 mg, 1.94 mmol), 并将混合物在-78°C搅拌1小时。加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)以淬灭反应, 然后将其用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 50:1)纯化, 得到150 mg的白色固体, 将其通过制备型HPLC进一步纯化, 得到白色固体的标题化合物(32 mg, 产率:6%)。Mp = 111–113°C; R<sub>f</sub> = 0.4 (30:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.55 (s, 3 H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.68–1.57 (m, 2 H), 1.52–1.47 (m, 3 H), 1.39 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.31–1.25 (m, 1H), 1.15 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 0.96–0.93 (m, 1H), 0.54 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 272 (M+H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>26.2</sup> = +3.20° (c = 0.25, 二氯甲烷)。

[0570] 实施例52:2-甲基-4-((*(1R,6S)*-2,2,6-三甲基环己基)羧基)苄腈

[0571] 在-10°C向实施例51的产物(100.0 mg, 0.368 mmol)在二氯甲烷(10 mL)的搅拌的溶液中, 加入戴斯-马丁氧化剂(281.3 mg, 0.663 mmol), 将混合物搅拌2小时。加入另外的二氯甲烷(20 mL), 将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL x 2)和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 100:1), 得到72 mg无色油, 其通过制备型HPLC纯化, 得到无色油的标题化合物(50 mg, 产率:51 %)。R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3 H), 2.09–2.04 (m, 1H), 1.83–1.79 (m, 1H), 1.60–1.56 (m, 2 H), 1.46–1.42 (m, 1H), 1.33–1.26 (m, 1H), 1.07–0.96 (m, 1H), 0.97 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.75 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 270 (M+H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>27.5</sup> = +7.43° (c = 0.35, 二氯甲烷)。

[0572] 实施例53:4-((*(R)*-羟基(*(1R,6S)*-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苄腈

[0573] 在-78°C和氩气下, 向氢化铝锂(10.8 mg, 0.26 mmol)于无水四氢呋喃(1 mL)的混合物中, 加入实施例44的产物(45 mg, 0.18 mmol)的无水四氢呋喃(1 mL)溶液。搅拌反应5小时。通过加入硫酸钠和水的混合物使反应猝灭。将反应混合物过滤, 在减压下蒸发挥

发性有机物。剩余物通过制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 10:1)纯化,得到36 mg黄色油,将其通过制备型TLC(洗脱剂:石油醚/二氯甲烷= 1 :1 x 3)进一步纯化,得到白色固体的标题化合物(18 mg, 产率:39%)。Mp = 106–108°C; R<sub>f</sub> = 0.2 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62–7.60 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.32–5.30 (m, 1H), 1.91–1.88 (m, 1H), 1.81–1.76 (m, 2 H), 1.51–1.40 (m, 3 H), 1.25–1.10 (m, 3 H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 0.29 (s, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 240 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +8.13°(c = 0.32, 二氯甲烷)。

[0574] 实施例54:2-氟-4-((S)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基) 苯腈

[0575] 在-78°C和氩气下,向氢化铝锂(6.0 mg, 0.16 mmol)于无水四氢呋喃(1 mL)的混合物中,加入实施例45产物(36 mg, 0.16 mmol)的无水四氢呋喃(1.5 mL)的溶液。将反应搅拌2小时,之后加入另外的氢化铝锂(6.0 mg),并继续搅拌另外的3小时。通过加入硫酸钠和水使反应猝灭。将反应过滤,在减压下蒸发有机挥发物。剩余物通过制备型TLC(洗脱剂:石油醚/二氯甲烷= 1 :1 x 2)纯化,得到白色固体的标题化合物(26 mg, 产率:59%)。Mp = 124–126°C; R<sub>f</sub> = 0.2 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57–7.54 (m, 1H), 7.37–7.30 (m, 2 H), 5.29–5.27 (m, 1H), 1.94–1.77 (m, 3 H), 1.49–1.39 (m, 3 H), 1.25–1.09 (m, 3 H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 0.33 (s, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 276 (M + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +12.1 °(c = 0.12, 二氯甲烷)。

[0576] 实施例55:(S)-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲醇

[0577] 在-78°C向4-溴-2-氟-1-(三氟甲氧基) 苯(500 mg, 1.95 mmol)于无水四氢呋喃(5 mL)的溶液中,加入正丁基锂(1.3 mL, 1.95 mmol),将混合物搅拌1小时。然后,向混合物中加入实施例1b产品(200 mg, 1.29 mmol)的无水四氢呋喃(2 mL)溶液,将其在-78°C搅拌1小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)使反应淬灭,然后将有机物乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 200:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(49 mg, 产率: 8%)。Mp = 60.3–62.2°C; R<sub>f</sub> = 0.3 (30:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61–7.57 (m, 1H), 7.15–7.08 (m, 2 H), 5.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.85–1.84 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62–1.57 (m, 1H), 1.49–1.38 (m, 4 H), 1.34–1.30 (m, 1H), 1.17 (d, J=2.8 Hz, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 0.99–0.96 (m, 1H), 0.62 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; [α]<sub>D</sub><sup>26.9</sup> =+37.7°(c = 0.17, 二氯甲烷)。

[0578] 实施例56:(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲酮

[0579] 在-20°C向实施例55的产物(130 mg, 0.38 mmol)于二氯甲烷(5.0 mL)的溶液中,加入戴斯-马丁氧化剂(329 mg, 0.77 mmol),将混合物搅拌2小时。该反应用饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(5 mL x 3)萃取有机物。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 100:1)纯化,得到淡粉红色油的标题化合物(35 mg, 产率:28%)。R<sub>f</sub> = 0.6 (30:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64–7.60 (m, 1H), 7.46–7.42 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 1H), 2.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.10–2.08 (m, 1H), 1.80–1.76 (m, 1H),

1.57–1.51 (m, 2 H), 1.41–1.37 (m, 1H), 1.32–1.26 (m, 1H), 1.04–1.00 (m, 1H), 0.94 (s, 3 H), 0.86 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 0.77 (s, 3 H) ppm; 质谱 (ESI +ve) m/z 333 (M + H<sup>+</sup>) ; [α]<sub>D</sub><sup>27.8</sup> = -21.8° (c = 0.22, 二氯甲烷)。

[0580] 实施例57: (R)-{(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇}

[0581] 在-78°C向实施例56的产物(22.0 mg, 0.066 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液中,加入氢化铝锂(15 mg, 0.397 mmol),将混合物在-78°C搅拌7.0小时,之后加入湿硫酸钠以及二氯甲烷(10 mL)。将反应混合物过滤,减压浓缩滤液。将剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到无色油的标题化合物(18 mg, 产率: 81 %); R<sub>f</sub> = 0.3 (30:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66–7.62 (m, 1H), 7.19–7.13 (m, 2 H), 5.50 (t,  $J = 3.8$  Hz 1H), 1.97–1.89 (m, 1H), 1.79 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 1.77–1.74 (m, 1H), 1.60–1.58 (m, 1H), 1.50–1.43 (m, 2 H), 1.27–1.20 (m, 1H), 1.17–1.06 (m, 2 H), 1.13 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 0.32 (s, 3 H) ppm; 质谱 (ESI +ve) m/z 317 (M - H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>) ; [α]<sub>D</sub><sup>25.9</sup> = +13.3° (c = 0.15, 二氯甲烷)。

[0582] 实施例58: 4-((R)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)-2-甲基苄腈

[0583] 在-78°C向实施例52产物(35.0 mg, 0.13 mmol)的四氢呋喃(4 mL)溶液中,加入氢化锂铝(29.5 mg, 0.78 mmol),混合物在-78°C搅拌7.0小时。加入湿硫酸钠以及二氯甲烷(10 mL)。将反应混合物过滤,减压浓缩滤液,剩余物通过制备型TLC纯化,得到白色固体的标题化合物(18 mg, 产率: 51 %) Mp = 126.3–128.1°C; R<sub>f</sub> = 0.4 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 2.55 (s, 3 H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.77–1.76 (m, 2 H), 1.47–1.38 (m, 3 H), 1.25–1.10 (m, 3 H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 0.31 (s, 3 H) ppm; 质谱 (ESI +ve) m/z 272 (M + H<sup>+</sup>) ; [α]<sub>D</sub><sup>26.3</sup> = +26.3° (c = 0.16, 二氯甲烷)。

[0584] 实施例59: (R)-{(4-氟苯基)((1R,6S)-1,2,2,6-四甲基环己基)甲醇}

[0585] 实施例59a: (S)-3,7-二甲基-2-亚甲基辛-6-烯醛

[0586] 在室温向 (S)-3,7-二甲基辛-6-烯醛(3.0 g, 19.45 mmol)的异丙醇(20 mL)溶液中,加入37%甲醛水溶液(14.46 mL, 194.5 mmol)、吡咯烷(1.61 mL, 19.45 mmol)和丙酸(1.45 mL, 19.45 mmol)。将混合物加热至45°C并搅拌2小时。然后将反应冷却至0°C,并用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)淬火。该混合物用二氯甲烷萃取,将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯 = 160:1 → 110:1)纯化,得到无色油的标题化合物(3.2 g, 产率: 98%)。R<sub>f</sub> = 0.7 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.53 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.09–5.05 (m, 1H), 2.73–2.67 (m, 1H), 1.94–1.90 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.54–1.48 (m, 1H), 1.42–1.37 (m, 1H), 1.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm。

[0587] 实施例59b: (3S)-2,3,7-三甲基辛-6-烯醛

[0588] 于40°C和氢气(58 psi)下,将实施例59a的产物(2.4 g, 18.07 mmol)和Pd/C(150 mg, 5%)在甲醇(16 mL)中的混合物剧烈搅拌过夜。将混合物过滤并用甲醇和二氯甲

烷洗涤固体。减压蒸发溶剂,将剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 200:1 → 150:1)纯化,得到无色油的包含异构体混合物的标题化合物(520 mg, 产率:17%)。 $R_f = 0.7$  (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (主要) δ 9.67 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.10–5.06 (m, 1H), 2.36–2.27 (m, 1H), 2.07–1.89 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.57–1.50 (m, 1H), 1.39–1.17 (m, 2H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm。

[0589] 实施例59c: (S)-2,3,7-三甲基辛-1,6-二烯基乙酸酯

[0590] 向乙酸酐(0.45 mL, 4.76 mmol)、乙酸钾(37.8 mg, 0.39 mmol)和三乙胺(0.33 mL, 2.38 mmol)的混合物中,缓慢加入实施例59b的产物(400 mg, 2.38 mmol)。将反应混合物加热至120℃过夜。冷却至室温后,将反应混合物倒入水(10 mL)中,有机物用二氯甲烷(15 mL)萃取。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL × 2)和盐水(15 mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 140:1)纯化,得到无色油的标题化合物(298 mg, 产率:60%)。 $R_f = 0.7$  (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (主要) δ 6.94 (s, 1H), 5.10–5.05 (m, 1H), 2.14 (s, 3 H), 1.91–1.85 (m, 1H), 1.68 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.39–1.16 (m, 4 H), 0.96 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H) ppm。

[0591] 实施例59d: (1R,6S)-1,2,2,6-四甲基环己烷甲醛

[0592] 将实施例59c产物(292 mg, 1.39 mmol)的甲苯(2 mL)的溶液加入85%的磷酸水溶液(2 mL)。将混合物加热至100℃保持6小时。加入水(10 mL),分离各层。水层用甲苯(15 mL × 3)萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL × 2)和盐水(15 mL × 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 200:1 → 130:1)纯化,得到无色油的标题化合物(148 mg, 产率:63%)。 $R_f = 0.7$  (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (主要) δ 9.61 (s, 1H), 1.61–1.45 (m, 3 H), 1.24–1.12 (m, 3 H), 0.96–0.86 (m, 1H), 0.86 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 0.73 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm。

[0593] 实施例59: (R)-(4-氟苯基)((1R,6S)-1,2,2,6-四甲基环己基)甲醇

[0594] 在-78℃和氩气下,向4-氟苯基溴化镁于无水四氢呋喃的溶液(4.85 mL, 0.8 M, 3.88 mmol)中,逐滴加入实施例59d的产物(145 mg, 0.86 mmol)的无水THF(2.5 mL)溶液。在-78℃搅拌2小时后,将溶液混合物逐渐升温至0℃,然后再搅拌一小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(15 mL)使混合物淬火。混合物用乙酸乙酯萃取,有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 100:1 → 80:1)纯化,得到无色油,将其经硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/二氯甲烷= 90:1 → 50:1)进一步纯化,得到无色油的标题化合物(25 mg, 产率:11 %)。 $R_f = 0.5$  (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.33 (m, 2 H), 6.99–6.94 (m, 2 H), 4.97 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 2.36–2.30 (m, 1H), 1.76 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.54–1.50 (m, 2 H), 1.46–1.43 (m, 2 H), 1.25–1.15 (m, 2 H), 1.13 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.60 (s, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 247 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25.9</sup> = +0.91 ° (c = 0.22, 二氯甲烷)。

[0595] 实施例60:4-(*(S)*-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)-2-(三氟甲基)苯

腈

[0596] 在-20℃向4-溴-2-(三氟甲基) 苯腈(486.3 mg, 1.94 mmol)的四氢呋喃(4 mL)的溶液中,加入异丙基氯化镁(2 M, 0.97 mL, 1.94 mmol),将混合物搅拌1小时。然后,加入实施例1b产品(200 mg, 1.29 mmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液,并将该混合物在-20℃搅拌1小时,然后升温至室温1小时。加入饱和氯化铵水溶液,将该混合物用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。将合并的有机相用盐水(25 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物通过柱色谱法纯化,得到200 mg淡黄色固体,将其通过制备型TLC进一步纯化,得到淡黄色固体的标题化合物(170 mg, 产率:40%)。Mp = 151 – 153.3°C; R<sub>f</sub> = 0.3 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.65–1.61 (m, 1H), 1.52–1.45 (m, 3 H), 1.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.30–1.27 (m, 1H), 1.16 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.00–0.93 (m, 1H), 0.50 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 326 (M + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>26.8</sup> = +4.35° (c = 0.23, 二氯甲烷)。

[0597] 实施例61:2-(三氟甲基)-4-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己烷羰基) 苯腈

[0598] 在-10℃向实施例60的产物(35 mg, 0.11 mmol)的四氢呋喃(4 mL)溶液中,加入戴斯-马丁氧化剂(82 mg, 0.19 mmol),将混合物在-10℃搅拌4小时。将反应过滤,然后在减压下浓缩。剩余物通过制备型TLC纯化,得到25 mg无色油,将其通过制备型HPLC进一步纯化,得到白色固体的标题化合物(16 mg, 产率:46%)。Mp = 81.6–82.4°C; R<sub>f</sub> = 0.6 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.15–2.04 (m, 1H), 1.84–1.80 (m, 1H), 1.62–1.55 (m, 2 H), 1.49–1.45 (m, 1H), 1.36–1.25 (m, 1H), 1.09–1.00 (m, 1H), 0.98 (s, 3 H), 0.76 (s, 3 H), 0.75 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm; 质谱(EI +ve) m/z 323 (M<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>27.6</sup> = +16.8° (c = 0.19, 二氯甲烷)。

[0599] 实施例62: (4-氟苯基)((1R,6S)-1,2,2,6-四甲基环己基) 甲酮

[0600] 在0℃向实施例59的产物(30 mg, 0.11 mmol)的二氯甲烷(1 mL)的溶液中,加入戴斯-马丁氧化剂(96.4 mg, 0.23 mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL),然后将混合物用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/二氯甲烷= 90:1)纯化,得到白色固体标题化合物(19 mg, 产率66 %)。Mp = 49–51°C; R<sub>f</sub> = 0.6 (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52–7.49 (m, 2 H), 7.06–7.02 (m, 2 H), 2.68–2.62 (m, 1H), 1.59–1.49 (m, 4 H), 1.29 (s, 3 H), 1.20–1.11 (m, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 263 (M + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -0.84° (c = 0.24, 二氯甲烷)。

[0601] 实施例63:2-氟-N'-羟基-4-((R)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基) 甲基) 苯甲脒

[0602] 向实施例45的产物(26 mg, 0.095 mmol)的吡啶(0.6 mL)溶液中,加入盐酸羟胺(19.9 mg, 0.29 mmol)。将混合物在回流下搅拌4小时。加入水(10 mL),将有机物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩,剩余物通过制备型

TLC纯化,得到白色固体标题化合物(7.6 mg, 产率:26%)。Mp = 154–156°C; R<sub>f</sub> = 0.5 (1 : 1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82–7.68 (m, 3 H), 5.17 (bs, 2 H), 2.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.11–2.02 (m, 1H), 1.81–1.77 (m, 1H), 1.61–1.54 (m, 2 H), 1.45–1.41 (m, 1H), 1.33–1.25 (m, 2 H), 1.06–0.97 (m, 1H), 0.97 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) ppm; (ESI +ve) m/z 307 (M + H<sup>+</sup>)。

[0603] 实施例64: (S)-(3,4-二氯苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0604] 在-78°C向化合物4-溴-1,2-二氯苯(437.1 mg, 1.94 mmol)的四氢呋喃(4 mL)的搅拌溶液中,滴加入正丁基锂(1.6 M, 1.3 mL, 1.94 mmol),将混合物在-78°C搅拌30分钟。加入实施例1b的产物(200.0 mg, 1.29 mmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液,将混合物温热至室温并继续搅拌1小时。加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)以淬灭反应,然后将混合物用乙酸乙酯乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 100:1)纯化,得到250 mg白色固体,将其通过硅胶柱色谱法进一步纯化,得到白色固体标题化合物(167 mg, 产率:43%)。Mp = 94.2–96.2°C; R<sub>f</sub> = 0.4 (30:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.85–1.77 (m, 2 H), 1.65–1.58 (m, 1H), 1.49–1.43 (m, 3 H), 1.34 (d, J = 10.8 Hz 1H), 1.30–1.23 (m, 1H), 1.13 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.00–0.88 (m, 1H), 0.57 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 323 (M + Na<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>27.3</sup> = +6.90°(c = 0.29, 二氯甲烷)。

[0605] 实施例65: (S)-(3,4-二甲基苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0606] 在配有磁力搅拌棒、滴液漏斗(25 mL)和回流冷凝器的50 mL干燥的三颈圆底烧瓶中,在氩气下放入镁屑(129 mg, 5.3 mmol)。将无水四氢呋喃(16 mL)加入到滴液漏斗中,随后加入4-溴-1,2-二甲基苯(888 mg, 4.8 mmol)。将无水四氢呋喃(4 mL)加入到该烧瓶中,随后加入一部分4-溴-1,2-二甲基苯溶液(2 mL)。然后将烧瓶加热,直至溶剂开始沸腾,此时开始搅拌。将剩余部分的4-溴-1,2-二甲基苯溶液以这样的速率滴加到烧瓶中,使得溶剂回流平缓(大约10分钟)。在加入完成后,将反应加热回流30分钟。将混合物冷却至-78°C,通过注射器滴加入实施例1b产物(185 mg, 1.2 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液。将反应在-78°C搅拌2小时,然后使其逐渐升温至室温并搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)以淬灭反应。加入水(20 mL),将混合物用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(60 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 200:1 → 20:1)纯化,得到无色油的标题化合物(67 mg, 产率:21 %)。R<sub>f</sub> = 0.5 (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14–7.06 (m, 3H), 5.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.88–1.77 (m, 1H), 1.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.63–1.57 (m, 1H), 1.51–1.41 (m, 4H), 1.33–1.24 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00–0.86 (m, 1H), 0.62 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 243 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>28.7</sup> = +5.78°(c = 0.45, 二氯甲烷)。

[0607] 实施例66: (S)-(4-氯-3-氟苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0608] 在配有磁力搅拌棒、滴液漏斗(25 mL)和回流冷凝器的50 mL干燥的三颈圆底烧瓶

中,在氩气下放入镁屑(129 mg, 5.3 mmol)。将无水四氢呋喃(16 mL)加入到滴液漏斗中,随后加入4-溴-1-氯-2-氟苯(1.005 g, 4.8 mmol)。将无水四氢呋喃(4 mL)加入到该烧瓶中,随后加入一部分4-溴-1-氯-2-氟苯溶液(2 mL)。然后将烧瓶加热,直至溶剂开始沸腾,此时开始搅拌。将剩余部分的4-溴-1,2-二甲基苯溶液以这样的速率滴加到烧瓶中,使得溶剂回流平缓(大约10分钟)。在加入完成后,将反应加热回流30分钟。将混合物冷却至-78℃,通过注射器滴加入实施例1b产物(185 mg, 1.2 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液。将反应在-78℃搅拌2小时,然后使其逐渐升温至室温并搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)以淬灭反应。加入水(20 mL),将混合物用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(60 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 200:1 -> 50:1)纯化,得到黄色油的标题化合物(29 mg, 产率:8%)。 $R_f = 0.45$  (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.86–1.80 (m, 1H), 1.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.65–1.61 (m, 1H), 1.50–1.44 (m, 3H), 1.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.31–1.24 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00–0.85 (m, 1H), 0.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm;质谱(ESI +ve) *m/z* 267 ( $M - H_2O + H^+$ );  $[\alpha]_D^{29.5} = +5.41^\circ$  (*c* = 0.37, 二氯甲烷)。

[0609] 实施例67:4-(*(R)*-羟基(*(1R,6S)*-2,2,6-三甲基环己基)甲基)-2-(三氟甲基)苄腈

[0610] 在-78℃向实施例61的产物(33 mg, 0.10 mmol)的四氢呋喃(4 mL)溶液中,加入氢化锂铝(15.1 mg, 0.40 mmol),混合物在-78℃搅拌4小时。加入湿硫酸钠,将反应过滤。在减压下浓缩滤液,剩余物通过制备型TLC纯化,得到白色固体标题化合物(30 mg, 产率:91%)。Mp = 118.5–119.2℃;  $R_f = 0.4$  (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (s, 1H), 7.79–7.75 (m, 2 H), 5.34 (s, 1H), 1.94–1.86 (m, 2 H), 1.82–1.79 (m, 1H), 1.51–1.42 (m, 3 H), 1.27–1.11 (m, 3 H), 1.08 (d, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 0.25 (s, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) *m/z* 326 ( $M + H^+$ );  $[\alpha]_D^{32.2} = +26.7^\circ$  (*c* = 0.21, 二氯甲烷)。

[0611] 实施例68:(3,4-二氯苯基)(*(1R,6S)*-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0612] 在0℃向实施例64的产物(200 mg, 0.663 mmol)的二氯甲烷(4 mL)溶液中,加入戴斯-马丁氧化剂(506.4 mg, 0.775 mmol),将混合物搅拌2小时。将反应用二氯甲烷(20 mL)稀释,有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL x 2)和盐水(10 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 100:1)纯化,得到无色油的标题化合物(150 mg, 产率:75%)。 $R_f = 0.6$  (30:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10–2.01 (m, 1H), 1.81–1.77 (m, 1H), 1.59–1.54 (m, 2 H), 1.45–1.41 (m, 1H), 1.33–1.25 (m, 1H), 1.06–0.98 (m, 1H), 0.96 (s, 3 H) 0.76–0.72 (m, 6 H) ppm;质谱(EI +ve) *m/z* 298 ( $M^+$ );  $[\alpha]_D^{32.8} = +3.82^\circ$  (*c* = 0.68, 二氯甲烷)。

[0613] 实施例69:(3,4-二甲基苯基)(*(1R,6S)*-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0614] 将实施例65的产物(75 mg, 0.29 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液用戴斯-马丁氧化

剂(246 mg, 0.58 mmol)处理。将反应在室温搅拌1小时。加入水(1.5 mL),接着加入氢氧化钠水溶液(1.0 M, 3 mL)。将双层混合物在室温下剧烈搅拌30分钟。加入二氯甲烷(15 mL)和水(15 mL),分离有机层。水层用二氯甲烷(15 mL x 2)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物通过制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 50:1)纯化,得到无色油的标题化合物(31 mg, 产率:41 %)。 $R_f = 0.7$  (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.00 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.12–2.01 (m, 1H), 1.80–1.76 (m, 1H), 1.58–1.54 (m, 2H), 1.44–1.40 (m, 1H), 1.34–1.25 (m, 1H), 1.10–0.98 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm;质谱(ESI +ve)  $m / z$  259 ( $M + H^+$ );[ $\alpha$ ]D<sup>27.0</sup> = -7.22°(c = 0.36, 二氯甲烷)。

[0615] 实施例70: (4-氯-3-氟苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0616] 将实施例66的产物(35 mg, 0.12 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液用戴斯-马丁氧化剂(102 mg, 0.24 mmol)处理。将反应在室温搅拌1小时。加入水(1 mL),接着加入氢氧化钠水溶液(1.0 M, 2 mL)。将双层混合物在室温下剧烈搅拌30分钟。加入二氯甲烷(10 mL)和水(15 mL),分离有机层。水层用二氯甲烷(15 mL x 2)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将剩余物通过制备型TLC纯化,得到无色油的标题化合物(22 mg, 产率:65%)。 $R_f = 0.7$  (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74–7.69 (m, 2H), 7.49 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.91 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.10–2.01 (m, 1H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.61–1.54 (m, 2H), 1.46–1.41 (m, 1H), 1.33–1.25 (m, 1H), 1.06–0.97 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm;质谱(EI +ve)  $m / z$  283 ( $M^+$ );[ $\alpha$ ]D<sup>32.1</sup> = +1.00°(c = 0.20, 二氯甲烷)。

[0617] 实施例71: (R)-(3,4-二氯苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0618] 在-78°C向实施例68的产物(33 mg, 0.10 mmol)的四氢呋喃(4 mL)溶液中,加入氢化锂铝(15.1 mg, 0.40 mmol),混合物在-78°C搅拌7小时。然后,加入湿硫酸钠,将反应混合物过滤。在减压下浓缩滤液,将剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到无色油的标题化合物(12 mg, 产率:40%)。 $R_f = 0.4$  (30:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.52 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 1.92–1.82 (m, 1H), 1.79–1.74 (m, 2 H), 1.51–1.43 (m, 2 H), 1.37–1.34 (m, 1H), 1.21–1.09 (m, 3 H), 1.06 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 0.39 (s, 3 H) ppm;质谱(EI +ve)  $m / z$  300 ( $M^+$ );[ $\alpha$ ]D<sup>23.8</sup> = +21.8°(c = 0.11, 二氯甲烷)。

[0619] 实施例72:2-氟-5-((S)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苄腈

[0620] 在-20°C向2-氟-5-碘苄腈(479.2 mg, 1.94 mmol)在四氢呋喃(4 mL)的溶液中,加入异丙基氯化镁(2 N, 0.97 mL, 1.94 mmol),并将混合物搅拌1小时。然后,加入实施例1b产品(200 mg, 1.29 mmol)的四氢呋喃(0.5 mL)溶液,并将该混合物在-20°C再搅拌1小时,然后升温至室温并搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液(10 mL)将反应淬灭,有机物用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。合并相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 50:1)纯化,得到白色固体标题化合物(200 mg, 产率:48%)。 $M_p = 117.9$ –119.2°C; $R_f = 0.2$  (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69–7.67 (m, 1H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H),

5.06 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 1.85 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.83–1.76 (m, 1H), 1.64–1.60 (m, 1H), 1.50–1.44 (m, 3 H), 1.32–1.23 (m, 2 H), 1.14 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.00–0.89 (m, 1H), 0.53 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H) ppm; (ESI +ve)  $m/z$  276 (M+H<sup>+</sup>) ; [α]<sub>D</sub><sup>27.0</sup> = +27.1 ° (c = 0.31, 二氯甲烷)。

[0621] 实施例73: (S)-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0622] 在0°C和氩气氛下,向4-溴-2-氟三氟甲苯(410.7 mg, 1.69 mmol)的无水四氢呋喃(6 mL)的溶液中,加入异丙基氯化镁(0.85 mL, 1.69 mmol)。温热至室温后,将反应搅拌40分钟,然后将反应冷却至-78°C。缓慢加入实施例1b的产物(200 mg, 1.30 mmol)的无水四氢呋喃(1 mL)溶液,将反应搅拌2小时。通过加入饱和氯化铵水溶液(15 mL)使混合物淬火,在升温至室温后用乙酸乙酯萃取反应。将有机相经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 90:1 → 80:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(89 mg, 产率:17%)。Mp = 71–73°C; R<sub>f</sub> = 0.5 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55–7.51 (m, 1H), 7.30–7.25 (m, 2 H), 5.09 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.84–1.79 (m, 2 H), 1.65–1.61 (m, 1H), 1.50–1.46 (m, 3 H), 1.39 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 1.31–1.25 (m, 1H), 1.15 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.0–0.90 (m, 1H), 0.57 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H) ppm; [α]<sub>D</sub><sup>22.7</sup> = +13.6° (c = 0.22, 二氯甲烷)。

[0623] 实施例74: (3-氟-4-(三氟甲基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲酮

[0624] 在0°C向实施例73的产物(100 mg, 0.31 mmol)的二氯甲烷(2 mL)的溶液中,加入戴斯-马丁氧化剂(266.3 mg, 0.63 mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)到反应混合物中,然后将有机物用二氯甲烷萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 100:1)纯化,得到无色油的标题化合物(86 mg, 产率:88%)。R<sub>f</sub> = 0.7 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82–7.80 (m, 1H), 7.76–7.70 (m, 2 H), 2.94 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.12–2.03 (m, 1H), 1.83–1.78 (m, 1H), 1.61–1.52 (m, 2 H), 1.47–1.43 (m, 1H), 1.34–1.26 (m, 1H), 1.07–0.97 (m, 1H), 0.97 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H), 0.75 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H) ppm; 质谱(EI +ve)  $m/z$  316 (M<sup>+</sup>) ; [α]<sub>D</sub><sup>23.6</sup> = +2.03° (c = 0.59, 二氯甲烷)。

[0625] 实施例75: (R)-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0626] 在0°C向氢化铝锂(35.1 mg, 0.92 mmol)于无水四氢呋喃(3 mL)的混合物中,逐滴加入实施例74的产物(73.0 mg, 0.23 mmol)的无水四氢呋喃(5 mL)溶液。该反应在0°C搅拌2小时。通过加入硫酸钠和水的混合物使反应猝灭。将反应过滤,在减压下浓缩滤液。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 70:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(58 mg, 产率:79.%)。Mp = 75–77°C; R<sub>f</sub> = 0.5 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54–7.51 (m, 1H), 7.33–7.29 (m, 2 H), 5.28 (s, 1H), 1.93–1.77 (m, 3 H), 1.52–1.39 (m, 3 H), 1.25–1.10 (m, 3 H), 1.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 0.35 (s, 3 H) ppm; 质谱(EI +ve)  $m/z$  318 (M<sup>+</sup>) ; [α]<sub>D</sub><sup>23.4</sup> = +

22.0°(c = 0.41, 二氯甲烷)。

[0627] 实施例76:3-(*S*)-羟基((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲基) 苯腈

[0628] 于-78°C向3-溴苯腈(229.5 mg, 1.26 mmol)在四氢呋喃(3 mL)的搅拌溶液中,滴加正丁基锂(1.6 N, 0.78 mL, 1.26 mmol),将混合物在-78°C搅拌1小时。加入实施例1b产物(150.0 mg, 0.97 mmol)的四氢呋喃(1 mL)的产物溶液,让混合物升温至室温并再搅拌1小时。加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)到混合物中,并将有机物用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 50:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(100 mg, 产率:41%)。Mp = 105–107°C; R<sub>f</sub> = 0.2 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.87–1.78 (m, 2 H), 1.64–1.59 (m, 1H), 1.50–1.44 (m, 3 H), 1.36 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.32–1.25 (m, 1H), 1.15 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.00–0.89 (m, 1H), 0.52 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm; (ESI +ve) m/z 258 (M + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>24.2</sup> = +18.3°(c = 1.54, 二氯甲烷)。

[0629] 实施例77:2-氯-4-(*S*)-羟基((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲基) 苯腈

[0630] 在0°C和氩气氛下,向4-溴-2-氯苯腈(364.9 mg, 1.69 mmol)于无水四氢呋喃(6 mL)的溶液中,加入异丙基氯化镁(0.85 mL, 1.69 mmol)。将反应混合物温热并在室温搅拌40分钟。在反应冷却至-78°C后,缓慢加入实施例1b的产品(200 mg, 1.30 mmol)的无水四氢呋喃(1 mL)溶液,将反应搅拌2小时。加入饱和氯化铵水溶液(15 mL)使混合物淬火,用乙酸乙酯萃取溶液。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。剩余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 40:1 → 20:1)纯化,得到浅黄色固体的标题化合物(47 mg, 产率:12%)。Mp = 139–141°C; R<sub>f</sub> = 0.2 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.87–1.78 (m, 2 H), 1.65–1.61 (m, 1H), 1.50–1.45 (m, 3 H), 1.36 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.31–1.23 (m, 1H), 1.14 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.02–0.90 (m, 1H), 0.53 (d, J = 6.0 Hz, 3 H) ppm; 质谱(ESI +ve) m/z 274 (M - H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>28.4</sup> = +4.00°(c = 0.35, 二氯甲烷)。

[0631] 实施例78:3-(*R*)-羟基((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲基) 苯腈

[0632] 在0°C向实施例76的产物(77 mg, 0.299 mmol)于二氯甲烷(3 mL)的溶液中,加入戴斯-马丁氧化剂(253.8 mg, 0.598 mmol),将混合物升温至室温并搅拌2小时。将混合物过滤并减压浓缩滤液。剩余物通过制备型TLC纯化,得到无色油的标题化合物(56 mg, 产率:74%)。R<sub>f</sub> = 0.5 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.14–2.02 (m, 1H), 1.83–1.79 (m, 1H), 1.61–1.55 (m, 2 H), 1.46–1.43 (m, 1H), 1.34–1.25 (m, 1H), 1.08–0.99 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.76–0.74 (m, 6 H) ppm; (ESI +ve) m/z 256 (M + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>26.2</sup> = +10.0°(c = 0.74, 二氯甲烷)。

[0633] 实施例79:2-氟-5-((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己烷羰基) 苯腈

[0634] 在0°C向实施例72的产物(70 mg, 0.254 mmol)于二氯甲烷(3 mL)的溶液中,加入

戴斯-马丁氧化剂(215.5 mg, 0.508 mmol), 将混合物升温至室温并搅拌2小时。将混合物过滤, 在减压下浓缩滤液。将剩余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到无色油的标题化合物(49.7 mg, 产率:72%)。 $R_f = 0.4$  (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.26–8.21 (m, 2 H), 7.32 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.91 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.13–2.01 (m, 1H), 1.83–1.79 (m, 1H), 1.61–1.55 (m, 2 H), 1.47–1.43 (m, 1H), 1.34–1.25 (m, 1H), 1.07–1.00 (m, 1H), 0.97 (s, 3 H), 0.76 (s, 3 H), 0.73 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H) ppm; 质谱(El +ve)  $m/z$  273 (M<sup>+</sup>);  $[\alpha]_D^{25.8} = +9.46$  (c = 0.93, 二氯甲烷)。

[0635] 实施例80: (*R*)-(3,4-二甲基苯基)((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0636] 在-78℃和氩气下, 向实施例69的产品(42 mg, 0.16 mmol)于无水四氢呋喃(3 mL)的搅拌溶液中, 一份地加入氯化铝锂(25 mg, 0.65 mmol)。该反应在-78℃搅拌3小时。将混合物用二乙醚(20 mL)稀释, 加入湿硫酸钠以猝灭反应。将所得混合物再搅拌30分钟, 然后过滤。将滤液在减压下浓缩, 剩余物通过制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 30:1)纯化, 得到33.8 mg无色油, 将其经快速柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 50:1)进一步纯化, 得到无色油的标题化合物(25.6 mg, 产率:61 %, 10:1醇差向异构体的混合物)。 $R_f = 0.5$  (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯);  $R_f = 0.5$ , 于(20:1) PE:EA中。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (主要异构体)  $\delta$  7.14 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.19 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.75–1.71 (m, 1H), 1.60 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 1.51–1.36 (m, 3H), 1.25–1.17 (m, 1H), 1.13–1.05 (m, 2H), 1.05 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.45 (s, 3H) ppm; 质谱(ESI +ve)  $m/z$  243 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>);  $[\alpha]_D^{25.8} = +32.9^\circ$  (c = 0.31, 二氯甲烷)。

[0637] 实施例81:2-氯-4-((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己烷羰基)苯腈

[0638] 在0℃向实施例77的产物(75 mg, 0.26 mmol)于二氯甲烷(2 mL)的溶液中, 加入戴斯-马丁氧化剂(217.9 mg, 0.51 mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)到反应混合物中, 然后用二氯甲烷萃取有机物。将有机相经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 60:1)纯化, 得到无色油的标题化合物(60 mg, 产率:80%)。 $R_f = 0.5$  (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.93 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.12–2.05 (m, 1H), 1.81 (dd,  $J_1 = 13.6$  Hz,  $J_2 = 3.2$  Hz, 1H), 1.61–1.55 (m, 2 H), 1.47–1.43 (m, 1H), 1.34–1.29 (m, 1H), 1.04–1.0 (m, 1H), 0.96 (s, 3 H), 0.76 (s, 3 H), 0.75 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm; 质谱(El +ve)  $m/z$  289 (M<sup>+</sup>);  $[\alpha]_D^{23.0} = +11.3^\circ$  (c = 0.42, 二氯甲烷)。

[0639] 实施例82:2-氯-4-((*R*)-羟基((1*R*,6*S*)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苯腈

[0640] 在-78℃和氩气下, 向氯化铝锂(10.8 mg, 0.26 mmol)于无水四氢呋喃(1 mL)的混合物中, 加入实施例81的产物(51.2 mg, 0.18 mmol)。将反应在78℃搅拌3小时。通过加入硫酸钠和水的混合物使反应猝灭。将反应混合物过滤, 并减压浓缩滤液。剩余物通过制备型TLC纯化, 得到27 mg无色油, 其通过制备型TLC进一步纯化, 得到白色固体的标题化合物(17.2 mg, 产率:33%)。Mp = 116–118℃;  $R_f = 0.2$  (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 1.90–1.78 (m, 3 H), 1.51–1.38 (m, 3 H), 1.24–1.09 (m, 3 H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 0.33 (s, 3 H) ppm; 质谱 (ESI +ve) m/z 291 (M<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25.6</sup> = +4.50° (c = 0.22, 二氯甲烷)。

[0641] 实施例83: (R)-(4-氯-3-氟苯基)((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲醇

[0642] 在-78°C和氩气下,向实施例70的产物(100 mg, 0.35 mmol)于无水四氢呋喃(5 mL)的搅拌溶液中,一份地加入氢化铝锂(106 mg, 2.80 mmol)。然后将混合物在-78°C搅拌3小时。将混合物温热至0°C,并搅拌另外的1.5小时,此后用二氯甲烷稀释反应混合物,加入湿硫酸钠以淬灭反应。将所得混合物再搅拌30分钟,然后过滤。在减压下浓缩滤液,将剩余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=100:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(42 mg, 产率:42%)。Mp = 61.1–63.6°C; R<sub>f</sub> = 0.45 (20:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 1.88–1.75 (m, 3H), 1.47–1.44 (m, 2H), 1.37–1.34 (m, 1H), 1.25–1.04 (m, 9H), 0.39 (s, 3H) ppm; 质谱 (ESI +ve) m/z 267 (M - H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25.4</sup> = +27.5° (c = 0.48, 二氯甲烷)。

[0643] 实施例84: (R)-2-(3-氟苯基)-1-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)乙醇

[0644] 在配有磁力搅拌棒、滴液漏斗(25 mL)和回流冷凝器的25 mL干燥的三颈圆底烧瓶中,在氩气下放入镁屑(157.5 mg, 6.48 mmol)。将无水四氢呋喃(10 mL)加入到滴液漏斗中,随后加入1-(溴甲基)-3-氟苯(1.23 g, 6.48 mmol)。将无水四氢呋喃(3 mL)和一部分1-(溴甲基)-3-氟苯溶液(5 mL)加入到该烧瓶中,然后将其加热到50°C,此时溶剂开始沸腾。搅拌下将剩余部分的1-(溴甲基)-3-氟苯溶液滴加到烧瓶中。加入完成后,继续回流2小时。将混合物冷却至0°C,通过注射器滴加入实施例1b产物(250 mg, 1.62 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液。将混合物升温至室温并搅拌2小时。加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)以淬灭反应,有机物用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。有机相用盐水(20 mL)洗涤,减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到160 mg无色油,将其通过制备型HPLC进一步纯化,得到无色油的标题化合物(70 mg, 产率:16%)。R<sub>f</sub> = 0.3 (30:1) 石油醚/:乙酸乙酯); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29–7.24 (m, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94–6.90 (m, 2 H), 4.07 (五重峰, J = 5.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 9.6 Hz, J = 13.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 5.2 Hz, J = 13.2 Hz, 1H), 1.80–1.72 (m, 1H), 1.70–1.66 (m, 1H), 1.48–1.41 (m, 2 H), 1.35–1.30 (m, 1H), 1.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.16–1.09 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.06–0.97 (m, 1H), 0.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 0.88 (s, 3 H), 0.79 (s, 3 H) ppm; 质谱 (ESI +ve) m/z 247 (M - H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +5.49° (c = 0.51, 二氯甲烷)。

[0645] 实施例85: (R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)乙醇

[0646] 在-78°C和氩气下,向实施例16的产物(50 mg, 0.17 mmol)于无水四氢呋喃(4 mL)的搅拌溶液中,加入甲基锂(1.6 M, 在二乙醚中, 0.53 mL, 0.85 mmol)。该反应在-78°C搅拌1小时。加入饱和氯化铵水溶液(25 mL)以淬灭反应。将有机物用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取,合并的有机相用盐水(50 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。剩余物通过硅

胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 50:1)纯化,得到无色油,将其通过制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯= 30:1)进一步纯化,得到无色油的标题化合物(32.7 mg, 产率:61%)。R<sub>f</sub> = 0.6 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.51–1.45 (m, 3H), 1.40–1.28 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10–1.01 (m, 1H), 0.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 297 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>)。

[0647] 实施例86:2-氟-5-(R)-羟基((1R,6S)-2,2,6-三甲基环己基)甲基)苄腈

[0648] 在-78℃向实施例79的产品(46.4 mg, 0.167 mmol)于四氢呋喃(4 mL)的溶液中,加入氢化锂铝(63.2 mg, 1.67 mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2.5小时。将反应过滤,并减压浓缩滤液。剩余物通过制备型TLC纯化,得到21 mg物质,将其经制备型HPLC进一步纯化,得到白色固体的标题化合物(12 mg, 产率:26%)。Mp = 134.2–136.1°C; R<sub>f</sub> = 0.3 (10:1) 石油醚/:乙酸乙酯);<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72–7.70 (m, 1H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.61 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 1.90–1.76 (m, 3H), 1.50–1.44 (m, 2 H), 1.34 (dd, J = 2.8 Hz, J = 10.8 Hz, 1H), 1.25–1.10 (m, 3 H), 1.06 (t, J = 10.4 Hz, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 0.32 (s, 3 H) ppm;质谱(ESI +ve) m/z 258 (M – H<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup>)。

[0649] 生物实施例

[0650] 当然应理解,在实施本发明步骤时所提到的具体的缓冲剂、培养基、试剂、细胞、和培养条件等不是旨在限制,而是要理解为包括本领域普通技术人员会认识到在所讨论的具体上下文中感兴趣的和有价值的所有的有关的物质。例如,常常可用一种缓冲系统或培养基代替另一种并仍然达到类似(如果不相同)的结果。本领域的技术人员将有这样的系统和方法的足够知识,从而能够在没有过多的实验下做出这样的替换,以最佳发挥其用于本文公开的方法和步骤的目的。

[0651] 本发明在以下非限制性实施例中将更详细地描述。应当理解,这些具体方法和实施例决不是将本发明限制于本文中描述的实施方案,其他实施方案和应用对本领域技术人员而言将是毫无疑问会想到的。

[0652] 试剂

[0653] 单克隆的抗视紫质1D4抗体可以购自British Columbia大学。

[0654] 细胞系和培养条件

[0655] 使用Flp-In-T-Rex系统产生了表达视蛋白质的稳定细胞系。该稳定的细胞在DMEM高葡萄糖培养基中在5% CO<sub>2</sub>存在下于37℃生长,所述培养基中补充了10%(v / v)胎牛血清、抗生素/抗真菌溶液、5μg/mL杀稻瘟素和潮霉素。对于所有的实验,均使细胞达到融合,并在更换培养基后用1μg/mL的四环素诱发产生视蛋白,然后加入化合物。将板培养48小时,然后收取细胞。

[0656] SDS-PAGE和蛋白质印迹法

[0657] 在SDS-PAGE凝胶上分离蛋白质,和按(Noorwez等,J. Biol. Chem. 279,16278–16284 (2004))所述进行蛋白质印迹。

[0658] 本发明化合物在治疗黄斑变性的体内功效可通过本领域众所周知的多种试验来

证实。例如,选择人类患者是基于黄斑变性的诊断,如在这一病症粗略诊断中,或在其眼中已显示出毒性视觉周期产物(如A2E、脂褐素或玻璃疣)的积累。给试验组施用本发明化合物,例如式I化合物,同时给对照组施用安慰剂,例如PBS或DMSO,对照组可以和试验组一样大或者稍小。一次基础或者连续基础(例如每周或每天)或者按照一些其它预定的时间表施用试验化合物。

[0659] 试验化合物的施用通常采用口服或肠胃外方式,且其数量能有效延缓黄斑变性的发展和/或复发。有效剂量一般是约1至5000 mg或10至2000 mg/kg。施用可以包括每天多次给药。

[0660] 试验化合物在延缓黄斑变性进展的功效一般通过测量视敏度的增加(例如,使用早期治疗糖尿病RP研究(ETDRS)图(Lighthouse, Long Island, N.Y.))来确定。跟踪和评价功效的其它方法是测量/监测指示剂在患者眼中的自发荧光或吸收谱,所述指示剂例如N-亚视黄基-磷脂酰乙醇胺、二氢-N-亚视黄基-N-视黄基-磷脂酰乙醇胺、N-亚视黄基(retinylidene)-N-视黄基-磷脂酰乙醇胺、二氢-N-亚视黄基-N-视黄基-乙醇胺、和/或N-亚视黄基-磷脂酰乙醇胺。自发荧光用不同类型的仪器例如共焦扫描激光检眼镜进行监测。

[0661] 脂褐素在视网膜色素上皮(RPE)中的积累是视网膜多种变性疾病中常见的病理特征。在脂褐素颗粒中存在的基于维生素A的毒性荧光团(A2E)涉及RPE和感光细胞的死亡。这些实验可采用显示出加速脂褐素积累的动物模型,以评价基于减少血清维生素A(视黄醇)的治疗方法的效力。对携带斯塔加特病基因(ABCA4)中无效突变的小鼠施用试验化合物,产生血清视黄醇/视黄醇结合蛋白的减少和在RPE中A2E的积累及脂褐素自发荧光的抑止。

[0662] 用于测试试验化合物在减少毒性色素如脂褐素积累的功效的试验动物是可买到的。例如,已生产了显示增加此类毒性产物产量的小鼠。这类小鼠已描述于文献(例如参见Widder等,美国专利出版物2006/0167088)中,它们的价值和效用是本领域技术人员众所周知的。

[0663] 通过使用本领域众所周知的方法(例如参见,Sieving等,PNAS, Vol. 98, pp 1835-40 (2001)),方便地进行本发明化合物在防止光毒性中的功效显示。

[0664] 生物实施例1

[0665] 视紫质纯化和再生

[0666] 在含高葡萄糖、杀稻瘟素(5 μg/ml)和潮霉素(100 μg/ml)的DMEM中,将P23H细胞在10 cm板中生长融合。将细胞用四环素(1 μg/ml)诱导,用DMSO(溶媒)或不同浓度的试验物(0.3μM、1 μM、3μM、10μM、30μM和80μM)处理。24小时后,除去培养基,加入含化合物的新鲜培养基到该板,使用β-紫罗兰酮(20 μM)作为实验的阳性对照。在第一次处理后48小时收获细胞。关于此的所有操作在暗的红光(>660 nm)下进行。将细胞用PBS洗涤两次,并在1 mL含有9-顺式-视黄醛(20 μM)的PBS中室温孵育1小时。再生后,将细胞用PBS洗涤,并在含有用于裂解的1% n-十二烷基-β-D麦芽糖昔和蛋白酶抑制剂(Roche)的PBS中,在4°C孵育1小时。在桌面贝克曼(Beckman)超速离心机中,将细胞裂解物在36,000 x g离心10分钟。除去上清液,评价所有样品中的蛋白质(DC蛋白测定, Biorad)。在4°C将等量蛋白质(5 g)装在预先制备的1D4-偶联的溴化氰活化的琼脂糖(Sepharose)4B珠上1小时。简言之,将Sepharose 4B珠与识别视蛋白C-末端的1D4抗体结合。将珠子用PBS彻底洗涤3次,用磷酸钠缓冲液(10 mM, pH 6.0)洗涤2次,二者均含有0.1%的正十二烷基-β-D麦芽糖昔。该蛋白质

被洗脱在含有相当于视蛋白质的C-末端的合成9个氨基酸肽的磷酸钠缓冲液中。从250到650 nm的UV-可见光范围以1nm的增量扫描，在分光光度计上分析了所洗脱的视紫质。

[0667] 表1包含 $\beta$ -紫罗兰酮(参考化合物1)和测试化合物的结果，其中480-500 nm的吸光度表示为超出DMSO对照组的增加倍数。图1显示根据生物学实施例1的使用参考化合物1的光谱结果。

表1

化合物	超出对照组的 增加倍数	浓度 (mM)
$\beta$ -紫罗兰酮	2.4	20
2	2.0	20
5	2.4	20
7	2.6	20
8	2.0	20
10	2.1	20
11	1.7	20
12	1.9	10
13	2.1	10
16	2.0	10
19	1.9	10
20	2.7	10
24	2.3	10
25	1.9	10
29	1.9	10
31	1.8	10
32	1.9	10
33	2.0	10
36	2.2	10
37	1.7	10
38	2.1	10
42	2.0	10
43	1.7	10
44	2.0	10
45	2.9	10
49	2.1	10
52	1.9	10
54	1.9	10
62	2.0	10
68	2.5	10
69	1.8	10
70	1.9	10
74	2.6	10
75	1.7	10

[0668]

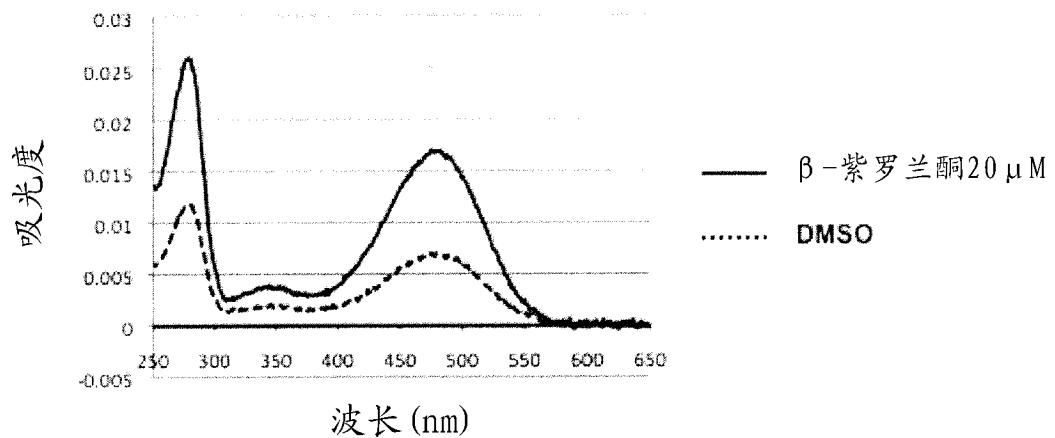


图 1