



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114206830 B

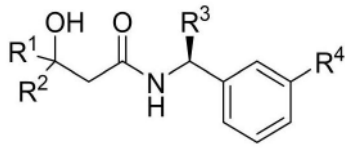
(45) 授权公告日 2024.07.30

(21) 申请号 202080051950.0	(51) Int.Cl.
(22) 申请日 2020.07.30	<i>C07C 235/26</i> (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 114206830 A	<i>C07C 235/08</i> (2006.01)
(43) 申请公布日 2022.03.18	<i>C07C 255/44</i> (2006.01)
(30) 优先权数据 19189750.3 2019.08.02 EP 19191887.9 2019.08.15 EP	<i>A61K 31/165</i> (2006.01)
(66) 本国优先权数据 201910734123.0 2019.08.09 CN	<i>A61K 31/277</i> (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2022.01.18	<i>A61P 25/08</i> (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2020/071520 2020.07.30	<i>A61P 25/18</i> (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02021/023617 EN 2021.02.11	<i>A61P 25/00</i> (2006.01)
(73) 专利权人 H.隆德贝克有限公司 地址 丹麦渥尔比	<i>A61P 25/24</i> (2006.01)
(72) 发明人 A.G.森斯 M·罗特兰德 K·拉森 王小芳 D·达斯 洪建 陈曙辉	<i>A61P 25/22</i> (2006.01)
(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003 专利代理师 于磊 吴小瑛	<i>A61P 25/04</i> (2006.01)
	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
	<i>A61P 25/14</i> (2006.01)
	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
	(56) 对比文件
	WO 2006033844 A2,2006.03.30
	Sigrid Marie Blom et al.From Pan-Reactive Kv7 Channel Opener to Subtype Selective Opener/Inhibitor by Addition of a Methyl Group.《Plos One》.2014,第9卷(第6期),全文.
	审查员 何丹
	权利要求书4页 说明书85页

(54) 发明名称
作为Kv7钾通道开放剂的醇衍生物

(57) 摘要
本发明提供了激活Kv7钾通道的新颖的化合物。本发明的单独方面涉及包含所述化合物的药物组合物以及这些化合物治疗对Kv7钾通道激活响应的障碍的用途。

1. 一种具有式I的化合物或其药学上可接受的盐



式 I;

其中

R1选自自由以下组成的组： C_1 - C_6 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CF_2CHF_2 、 C_3 - C_8 环烷基，其中所述 C_3 - C_8 环烷基可以被选自自由以下组成的组的1个或2个取代基取代： C_1 - C_3 烷基、F、 CHF_2 和 CF_3 ；并且

R2是H、 C_1 - C_6 烷基或 CF_3 ；或

R1和R2组合形成任选地被1个或2个F、 CHF_2 或 CF_3 取代的 C_3 - C_5 环烷基；

R3是 C_1 - C_3 烷基或 CH_2O - C_{1-3} 烷基，所述 C_1 - C_3 烷基被 $C\equiv N$ 取代或所述 CH_2O - C_{1-3} 烷基被3个F取代；并且

R4选自自由以下组成的组： OCF_3 或 $OCHF_2$ 。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R4是 OCF_3 。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R3选自自由以下组成的组： CH_2-O-CF_3 和 $CH_2-C\equiv N$ 。

4. 根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R3选自自由以下组成的组： CH_2-O-CF_3 和 $CH_2-C\equiv N$ 。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R1是任选地被1个或2个 C_1 - C_3 烷基、F、 CHF_2 或 CF_3 取代的 C_3 - C_4 环烷基。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R1和R2组合形成任选地被1个或2个F取代的环丁基。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中该化合物选自自由以下组成的组：

(S)-N-((R)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺；

(S)-N-((R)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺；

(S)-N-((S)-2-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺；

(S)-N-((S)-3-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺；

(R)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)乙酰胺；和

(S)-N-(2-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酰胺。

8. 一种化合物或其药学上可接受的盐，该化合物选自自由以下组成的组：

(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺；

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊

酰胺；

(S)-3-羟基-4,4-二甲基-N-((S)-1-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)戊酰胺；

(R)-3-羟基-4,4-二甲基-N-((S)-1-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)戊酰胺；

(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺；

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺；

(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺；

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺；

(R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺；

(S)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺；

(R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺；

(S)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺；

(S)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基丙酰胺；

(R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基丙酰胺；

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-羟基丙酰胺；

(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-羟基丙酰胺；

(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺；

(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺；

(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3,3-二氟丙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺；

(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺；

(R)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺；

(R)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺；

(S)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)乙酰胺；

(S)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁基)乙酰胺；

(S)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)乙酰胺；

(S)-N-(3,3-二氟-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酰胺；

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;

(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺;

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺;

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺;

(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺;

(R)-3-环丙基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丁酰胺;

(S)-3-环丙基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丁酰胺;

(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酰胺;

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酰胺;

(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,5-二甲基己酰胺;

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,5-二甲基己酰胺;

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,4-二甲基戊酰胺;

(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,4-二甲基戊酰胺;

(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基丙酰胺;

(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基丙酰胺;

(S)-3-环戊基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺;

(R)-3-环戊基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺;

(R)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基-N-((R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丁酰胺;

和(S)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基-N-((R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丁酰胺。

9. 一种药物组合物, 该药物组合物包含根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其

药上可接受的盐,以及一种或多种药上可接受的赋形剂。

10. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐用于制造治疗癫痫、双相障碍、偏头痛或精神分裂症的药物的用途。

11. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐用于制造治疗以下疾病的药物的用途,其中所述疾病为躁狂症、应激相关的障碍、双相型抑郁、重性抑郁障碍、焦虑、慢性疼痛、自闭症谱系障碍、亨廷顿舞蹈病、硬化症或阿尔茨海默病。

12. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐用于制造治疗急性应激反应的药物的用途。

13. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐用于制造治疗惊恐发作或社交恐惧症的药物的用途。

14. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐,用于制造治疗癫痫的药物的用途。

15. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐,用于制造治疗癫痫综合征或治疗抵抗性或难治性癫痫的药物的用途。

16. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐,用于制造治疗癫痫发作的药物的用途。

17. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐,用于制造治疗以下疾病的药物的用途,其中所述疾病为局灶性癫痫伴简单部分性癫痫发作、局灶性癫痫伴复杂部分性癫痫发作、特发性全身性癫痫、癫痫大发作、癫痫持续状态、新生儿癫痫发作、KCNQ2癫痫性脑病或癫痫伴慢波睡眠期持续棘波。

18. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐,用于制造治疗与压力、药物、酒精、创伤性脑损伤、中风或自闭症谱系障碍相关的癫痫发作的药物的用途。

19. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐,用于制造治疗作为神经退行性障碍的一部分的癫痫症状的药物的用途。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述神经退行性障碍是阿尔茨海默病或少年型亨廷顿病。

21. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐,用于制造治疗良性家族性新生儿惊厥的药物的用途。

22. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药上可接受的盐,用于制造治疗Lennox-Gastaut综合征的药物的用途。

作为Kv7钾通道开放剂的醇衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及激活Kv7钾通道的新颖的化合物。本发明的单独方面涉及包含所述化合物的药物组合物以及这些化合物治疗对Kv7钾通道激活响应的障碍的用途。

背景技术

[0002] 电压依赖性钾(Kv)通道响应于膜电位的变化引导钾离子(K^+)跨过细胞膜,并且可以因此通过调节(增加或降低)细胞的电活性来调节细胞的兴奋性。功能Kv通道作为由四个 α 亚基和四个 β 亚基缔合所形成的多聚体结构而存在。 α 亚基包含六个跨膜结构域、一个成孔环和一个电压感受器,并且围绕中心孔对称排列。 β 亚基或辅助亚基与 α 亚基相互作用,并且可以修饰通道复合体的特性以包括但不限于在通道的电生理学或生物物理学特性、表达水平或表达模式方面的改变。

[0003] 已经鉴定了九种Kv通道 α 亚基家族并称作Kv1-Kv9。因此,Kv通道功能存在巨大的多样性,该巨大的多样性的产生是由于亚家族的多重性、亚家族中同聚亚基和异聚亚基二者的形成以及与 β 亚基缔合的附加效应(Christie, 25 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology [临床和实验药理学与生理学], 1995, 22, 944-951)。

[0004] Kv7通道家族由至少五个成员组成,这些成员包括一种或多种以下的哺乳动物通道:Kv7.1、Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4、Kv7.5及其任何哺乳动物或非哺乳动物等效物或变体(包括剪接变体)。可替代地,该家族的这些成员分别由基因名称KCNQ1、KCNQ2、KCNQ3、KCNQ4和KCNQ5来命名(Dalby-Brown等人, Current Topics in Medicinal Chemistry [医药化学当前论题], 2006, 6, 9991023)。

[0005] 如以上提及的,神经元的Kv7钾通道在控制神经元兴奋方面发挥作用。Kv7通道(特别是Kv7.2/Kv7.3异二聚体)是M电流的基础(Wang等人, Science. [科学] 1998年12月4日; 282 (5395): 1890-3)。M电流具有特征性的时间和电压依赖性,导致响应于多个兴奋性刺激的膜电位的稳定化。

[0006] 以此方式,M电流参与控制神经元兴奋性(Delmas和Brown, Nature [自然], 2005, 6, 850-862)。M电流是在许多神经元细胞类型中发现的非失活性钾电流。在每种细胞类型中,通过作为在动作电位起始范围内唯一的持续电流,M电流在控制膜兴奋性方面占据优势(Marrion, Annual Review Physiology [生理学年评] 1997, 59, 483-504)。

[0007] 瑞替加滨(N-(2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-苯基)氨基甲酸乙基酯)是结合至Kv7钾通道的化合物(Wuttke等人, Molecular Pharmacology [分子药理学], 2005, 67, 1009-1017)。瑞替加滨激活神经元细胞中的 K^+ 电流,并且这种诱发电流的药理学显示与M-通道的已公开的药理学相一致,该M-通道的已公开的药理学与Kv7.2/3 K^+ 通道异源多聚体相关,这表明Kv7.2/3通道的激活是该药剂的至少一些抗惊厥活性的原因(Wickenden等人, Molecular Pharmacology [分子药理学] 2000, 58, 591-600)。瑞替加滨可有效降低癫痫患者发作的发生率(Bialer等人, Epilepsy Research [癫痫研究] 2002, 51, 31-71)。瑞替加滨具有广谱和有效的抗惊厥特性。在一系列抗惊厥测试中,瑞替加滨在大鼠和小鼠中经口和腹

膜内施用后是有活性的(Rostock等人,Epilepsy Research[癫痫研究]1996,23,211-223)。

[0008] 此离子通道家族的五个成员在它们的表达模式方面存在不同。Kv7.1的表达限于心脏、外周上皮和平滑肌,然而Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4和Kv7.5的表达似乎在包括海马体、皮质、腹侧被盖区和背根神经节神经元的神经系统中占优势(针对评论,参见Greene和Hoshi, Cellular and Molecular Life Sciences[细胞和分子生命科学],2017,74(3),495-508)。

[0009] KCNQ2和KCNQ3基因似乎在被称为良性家族性新生儿惊厥的癫痫遗传形式中发生突变(Rogawski,Trends in Neurosciences[神经科学趋势]2000,23,393-398)。由KCNQ2和KCNQ3基因编码的蛋白质定位于人皮质和海马体的锥体神经元、与发作产生和增殖相关的脑区域(Cooper等人,Proceedings National Academy of Science USA[美国国家科学院院刊]2000,97,4914-4919)。

[0010] 此外,除了Kv7.2的mRNA之外,Kv7.3和Kv7.5的mRNA在星形胶质细胞和神经胶质细胞中表达。因此Kv7.2、Kv7.3和Kv7.5通道可以帮助调节CNS中的突触活动,并有助于KCNQ通道开放剂的神经保护作用(Noda等人,Society for Neuroscience Abstracts[神经科学学会摘要]2003,53.9),该KCNQ通道开放剂将与神经退行性障碍(例如但不限于阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿舞蹈症)的治疗有关。

[0011] 在与焦虑和情绪行为(如抑郁症和双相障碍)相关的大脑区域(如海马体、腹侧被盖区和杏仁核)中发现了Kv7.2和Kv7.3亚基的mRNA(Saganich等人Journal of Neuroscience[神经科学杂志]2001,21,4609-4624;Friedman等人,Nat Commun.[自然通讯]2016;7:11671.),并且据报道,瑞替加滨在焦虑样行为的动物模型中是有活性的(Korsgaard等人J Pharmacol Exp Ther.[药理学与实验治疗学杂志]2005年7月;314(1):282-92.Epub 2005年4月6日)。因此,Kv7通道与情感相关的障碍的治疗有关,这些情感相关的障碍例如但不限于双相型抑郁、重性抑郁障碍、焦虑、自杀、惊恐发作、社交恐惧症。

[0012] 还已经报道了Kv7.2/3通道在神经性疼痛模型中是上调的(Wickenden等人,Society for Neuroscience Abstracts[神经科学学会摘要]2002,454.7),并且已经假定钾通道调节剂在神经性疼痛和癫痫二者中是有活性的(Schroder等人,Neuropharmacology[神经药理学]2001,40,888-898)。除了在神经性疼痛中的作用之外,在三叉神经和背根神经节以及在三叉神经尾核中的Kv7.2-5的mRNA表达意味着这些通道的开放剂也可以影响偏头痛的感觉加工(Goldstein等人,Society for Neuroscience Abstracts[神经科学学会摘要]2003,53.8)。综合起来,这个证据表明用于治疗慢性疼痛和神经病相关障碍的KCNQ通道开放剂的相关性。

[0013] WO 07/90409涉及Kv7通道开放剂用于治疗精神分裂症的用途。Kv7通道开放剂调节多巴胺能系统的功能(Friedman等人,Nat Commun.[自然通讯]2016;Scotty等人J Pharmacol Exp Ther.[药理学与实验治疗学杂志]2009年3月;328(3):951-62.doi:10.1124/jpet.108.146944.Epub 2008年12月19日;Koyama等人,J Neurophysiol.[神经生理学杂志]2006年8月;96(2):535-43.Epub 2006年1月4日;Li等人Br J Pharmacol.[英国药理学杂志]2017年12月;174(23):4277-4294.doi:10.1111/bph.14026.Epub 2017年10月19日;Hansen等人J Pharmacol Exp Ther.[药理学与实验治疗学杂志]2006年9月;318(3):1006-19.Epub 2006年6月14日),这与精神障碍(例如但不限于精神病、躁狂症、应激相关的障碍、急性应激反应、注意力缺陷/多动障碍、创伤后应激障碍、强迫症、冲动型障碍、人格障

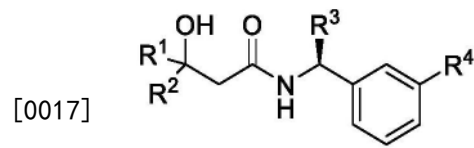
碍、分裂型障碍、攻击行为、自闭症谱系障碍)的治疗相关。WO 01/96540披露了通过表达KCNQ2和KCNQ3基因形成的M电流调节剂用于失眠的用途,而WO 01/092526披露了可以将Kv7.5的调节剂用于治疗睡眠障碍。WO 09/015667披露了Kv7开放剂在治疗性功能障碍方面的用途。

[0014] 虽然患有上述障碍的患者可能有可用的治疗选择,但这些选择中的许多选择缺乏所希望的功效并且伴随有不希望的副作用。因此,对于用于治疗所述障碍的新颖的疗法的需求未得到满足。

[0015] 为了确定新疗法,诸位发明人已经鉴定了一系列由式I表示的新颖化合物。因此,本发明提供了作为用于治疗由KCNQ钾通道调节的障碍的药物的新颖化合物。

发明内容

[0016] 本发明涉及具有式I的化合物



式 I;

[0018] 其中

[0019] R1选自自由以下组成的组: C₁-C₆烷基、CF₃、CH₂CF₃、CF₂CHF₂、C₃-C₈环烷基,其中所述C₃-C₈环烷基可以被1个或2个C₁-C₃烷基、F、CHF₂或CF₃取代,并且

[0020] R2是H、C₁-C₆烷基或CF₃;或

[0021] R1和R2组合(与它们所附接的碳原子一起)形成任选地被1个或2个F、CHF₂或CF₃取代的C₃-C₅环烷基;并且

[0022] R3是C₁-C₃烷基或CH₂O-C₁₋₃烷基,所述C₁-C₃烷基或CH₂O-C₁₋₃烷基被C≡N、3个F或C₃-C₅环烷基取代;

[0023] R4选自自由以下组成的组: OCF₃或OCHF₂。

[0024] 根据本发明的另一方面,本发明涉及本发明的新颖化合物。

[0025] 本发明还涉及包含根据本发明的化合物的药物组合物以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0026] 此外,本发明涉及如在权利要求和实施例中所描述的治疗患者的方法,并且包括治疗患有癫痫(epilepsy)、双相障碍(bipolar disorder)、偏头痛(migraine)和精神分裂症(schizophrenia)的患者,该方法包括向受试者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。

具体实施方式

[0027] 根据一个实施方式,具有式I的化合物可以具有R4基团,该R4基团为OCF₃或OCHF₂。

[0028] 根据另一个实施方式,根据式I的化合物可以具有选自下组的R3基团,该组包含CH₂-O-CF₃、CH₂-O-环丙基、CH₂-C≡N。

[0029] 根据一个另外的实施方式,根据式I的化合物可以具有R1基团,该R1基团是任选地被1个或2个C₁-C₃烷基、F、CHF₂或CF₃取代的C₃-C₄环烷基。

[0030] 在又一个实施方式中,根据任一式I的化合物可以具有R1基团和R2基团,它们组合形成任选地被1个或2个F取代的环丁基,并且R4是OCF₃或OCHF₂。

[0031] 根据本发明的一个具体实施方式,根据本发明的化合物选自由以下组成的组:

[0032] (S)-N-((R)-2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;

[0033] (S)-N-((R)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;

[0034] (S)-N-((R)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;

[0035] (S)-N-((S)-2-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;

[0036] (S)-N-((S)-3-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;

[0037] (R)-N-(2-环丙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酰胺;

[0038] (R)-N-(2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酰胺;

[0039] (R)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)乙酰胺;或

[0040] (S)-N-(2-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酰胺

[0041] 或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0042] 本发明的另一方面涉及一种选自由以下组成的组的化合物:

[0043] (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;

[0044] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;

[0045] (S)-3-羟基-4,4-二甲基-N-((S)-1-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)戊酰胺;

[0046] (R)-3-羟基-4,4-二甲基-N-((S)-1-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)戊酰胺;

[0047] (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟-甲基)环丙基)丙酰胺;

[0048] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟-甲基)环丙基)丙酰胺;

[0049] (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟-甲基)环丙基)丙酰胺;

[0050] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟-甲基)环丙基)丙酰胺;

[0051] (R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺;

- [0052] (S)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺
- [0053] (R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺;
- [0054] (S)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺;
- [0055] (S)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基丙酰胺;
- [0056] (R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基丙酰胺;
- [0057] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-羟基丙酰胺;
- [0058] (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-羟基丙酰胺;
- [0059] (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;
- [0060] (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;
- [0061] (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3,3-二氟丙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;
- [0062] (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;
- [0063] (R)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;
- [0064] (R)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;
- [0065] (S)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)乙酰胺;
- [0066] (S)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁基)乙酰胺;
- [0067] (S)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)乙酰胺;
- [0068] (S)-N-(3,3-二氟-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酰胺;
- [0069] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺;
- [0070] (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺;
- [0071] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺;
- [0072] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺;
- [0073] (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-

3-羟基丁酰胺；

[0074] (R)-3-环丙基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丁酰胺；

[0075] (S)-3-环丙基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丁酰胺；

[0076] (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酰胺；

[0077] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酰胺；

[0078] (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,5-二甲基己酰胺；

[0079] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,5-二甲基己酰胺；

[0080] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,4-二甲基戊酰胺；

[0081] (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,4-二甲基戊酰胺；

[0082] (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基丙酰胺；

[0083] (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基丙酰胺；

[0084] (S)-3-环戊基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺；

[0085] (R)-3-环戊基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺；

[0086] (R)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基-N-((R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丁酰胺；

[0087] 和(S)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基-N-((R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丁酰胺

[0088] 或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0089] 提及的本发明所涵盖的化合物包括与其相关的化合物的外消旋混合物以及光学纯异构体、以及与其相关的化合物的互变异构形式。此外,本发明的化合物能潜在地以多晶形和无定形的形式存在,或以未溶剂化形式存在以及以与药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)的溶剂化形式存在。

[0090] 本发明还包括本发明化合物的同位素标记的形式,如氘。所述化合物还可以包含用于医学成像的正电子发射同位素和用于确定受体分布的正电子发射断层扫描(PET)研究。可掺入本发明的化合物中的合适的正电子发射同位素是¹¹C、¹³N、¹⁵O和¹⁸F。本发明的同位素标记通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实施例中描述的那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0091] 根据本发明的化合物可以在包含该化合物以及药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物中。

[0092] 在一个实施方式中,本发明涉及一种用于在疗法中使用的根据本发明的化合物。

[0093] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种治疗有需要的患有癫痫、双相障碍、偏头痛或精神分裂症的患者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0094] 在又一个实施方式中,本发明涉及一种治疗有需要的患者的方法,该患者患有以下疾病:精神病 (psychosis)、躁狂症 (mania)、应激相关的障碍 (stress-related disorders)、急性应激反应 (acute stress reactions)、双相型抑郁 (bipolar depression)、重性抑郁障碍 (major depressive disorder)、焦虑 (anxiety)、惊恐发作 (panic attacks)、社交恐惧症 (social phobia)、睡眠障碍 (sleep disturbances)、ADHD、PTSD、OCD、冲动型障碍 (impulsivity disorders)、人格障碍 (personality disorders)、分裂型障碍 (schizotypal disorder)、攻击行为 (aggression)、慢性疼痛 (chronic pain)、神经病 (neuropathy)、自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorders)、亨廷顿舞蹈病 (Huntington's chorea)、硬化症 (sclerosis)、多发性硬化症 (multiple sclerosis)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease), 该方法包括向受试者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0095] 根据一个实施方式,将本发明的化合物在疗法中使用。

[0096] 根据本发明的化合物的用途是用于治疗癫痫、双相障碍、偏头痛或精神分裂症,或者在另一个实施方式中是用于治疗以下疾病:精神病、躁狂症、应激相关的障碍、急性应激反应、双相型抑郁、重性抑郁障碍、焦虑、惊恐发作、社交恐惧症、睡眠障碍、ADHD、PTSD、OCD、冲动型障碍、人格障碍、分裂型障碍、攻击行为、慢性疼痛、神经病、自闭症谱系障碍、亨廷顿舞蹈病、硬化症、多发性硬化症、阿尔茨海默病。

[0097] 在另一个实施方式中,本发明的化合物是用于制造治疗以下疾病的药物:癫痫、脆性X综合征 (Fragile X syndrome)、快乐木偶综合征 (Angelman syndrome)、双相障碍、偏头痛或精神分裂症,或者在另一个实施方式中用于制造治疗以下疾病的药物:精神病、躁狂症、应激相关的障碍、急性应激反应、双相型抑郁、重性抑郁障碍、焦虑、惊恐发作、社交恐惧症、睡眠障碍、ADHD、PTSD、OCD、冲动型障碍、人格障碍、分裂型障碍、攻击行为、慢性疼痛、神经病、自闭症谱系障碍、亨廷顿舞蹈病、硬化症、多发性硬化症、阿尔茨海默病。

[0098] 在本发明上下文中,“任选地被取代”意指,所指示的部分可以被取代或可以不被取代,并且当被取代时是单取代的或二取代的。应理解,针对“任选地被取代”的部分未指出取代基时,则该位置被氢原子占据。

[0099] 可用“-” (短横线) 或“至”互换地指示给定的范围,例如术语“C₁₋₃烷基”等同于“C₁至C₃烷基”。

[0100] 术语“C₁-C₃烷基”和“C₁-C₆烷基”是指具有从一个至多达六个碳原子 (包括端值) 的无支链的或支链饱和烃。此类基团的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基和叔丁基。

[0101] 术语“C₁-C₃烷氧基”是指具有式-OR的部分,其中R表示如上所定义的C₁-C₃烷基。

[0102] 术语“C₃-C₄环烷基”、“C₃-C₅环烷基”、“C₃-C₈环烷基”或“环丙基”是指饱和单环。此类

基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。施用途径：

[0103] 包含以上定义的本发明的化合物的药物组合物可以被具体配制以通过任何合适的途径施用，合适的途径例如口服、经直肠、经鼻、经颊、舌下、经皮和肠胃外（例如皮下、肌内和静脉内）途径；口服途径是优选的。

[0104] 将领会的是，该途径将取决于待治疗的受试者的一般状况和年龄、待治疗的病症的性质以及活性成分。

[0105] 药物制剂和赋形剂：

[0106] 在下文中，术语“赋形剂”或“药物上可接受的赋形剂”是指药物赋形剂，包括但不限于填充剂、抗粘合剂、粘合剂、包衣、着色剂、崩解剂、调味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、溶剂、媒介物和辅助剂。

[0107] 本发明还提供了一种包含根据本发明的化合物（例如在本文实验部分中所披露的化合物之一）的药物组合物。本发明还提供了一种用于制造包含根据本发明的化合物的药物组合物的方法。根据本发明的药物组合物可以用药理学上可接受的赋形剂根据常规技术进行配制，这些常规技术是例如在以下中披露的那些技术：Remington, “The Science and Practice of Pharmacy [药学科学与实践]”，第22版（2012），Allen, Loyd V., Jr. 编辑。

[0108] 用于口服施用的药物组合物包括固体口服剂型，例如片剂、胶囊、粉剂以及颗粒剂；和液体口服剂型，例如溶液、乳剂、悬浮液和糖浆剂以及待溶解或悬浮在合适液体中的粉剂和颗粒剂。

[0109] 固体口服剂型可以离散单位形式呈现（例如片剂或硬胶囊或者软胶囊），各自含有预定量的活性成分，并且优选地含有一种或多种合适的赋形剂。适当时，根据本领域中熟知的方法，这些固体剂型可以制备为具有包衣，例如肠溶衣，或者它们可以被配制以提供活性成分的改进释放，例如延迟或延长释放。适当时，该固体剂型可以是在唾液中崩解的剂型，例如口腔分散片剂。

[0110] 适合于固体口服制剂的赋形剂的实例包括但不限于微晶纤维素、玉米淀粉、乳糖、甘露醇、聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、果胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素的低级烷基醚。类似地，固体制剂可以包括本领域已知的用于延迟或延长释放制剂的赋形剂，例如单硬脂酸甘油酯或羟丙甲纤维素。如果将固体材料用于口服施用，则该制剂可以例如通过将活性成分与固体赋形剂混合，并且随后在常规压片机中压缩该混合物来制备；或可以例如将该制剂以例如粉剂、丸剂或微型片剂形式置于硬胶囊中。固体赋形剂的量将广泛变化，但将典型地在每剂量单位从约25mg至约1g的范围。

[0111] 液体口服剂型能以例如酏剂、糖浆剂、口服滴剂或充液胶囊呈现。液体口服剂型还能以用于在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液的粉剂呈现。适合于液体口服制剂的赋形剂的实例包括但不限于乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇、泊洛沙姆、山梨醇、聚山梨醇酯、甘油单酯和甘油二酯、环糊精、椰子油、棕榈油和水。液体口服剂型可以例如通过将活性成分溶解或悬浮在水性或非水性液体中，或通过将活性成分掺入水包油或油包水液体乳剂中来制备。

[0112] 可以将另外的赋形剂（例如，着色剂、调味剂和防腐剂等）用于固体和液体口服制剂中。

[0113] 用于肠胃外施用的药物组合物包括：用于注射或输注的无菌水性及非水性溶液、

分散液、悬浮液或乳剂、用于注射或输注的浓缩物以及欲在使用之前在用于注射或输注的无菌溶液或分散液中重构的无菌粉剂。适合于肠胃外制剂的赋形剂的实例包括但不限于水、椰子油、棕榈油和环糊精溶液。必要时应该适当缓冲水性制剂,并且用足够盐水或葡萄糖使水性制剂变得等张。

[0114] 其他类型的药物组合物包括栓剂、吸入剂、乳膏、凝胶、皮肤贴片、植入物和用于经颊或舌下施用的制剂。

[0115] 用于任何药物制剂的赋形剂必须符合预期的施用途径并且与活性成分相容。

[0116] 剂量:

[0117] 在一个实施方式中,每天以从约0.001mg/kg体重至约100mg/kg体重的量施用本发明的化合物。具体而言,每日剂量可以处于每天0.01mg/kg体重至约50mg/kg体重的范围内。确切剂量将取决于施用频率及方式,待治疗的受试者的性别、年龄、体重及一般状况,待治疗的病症、任何待治疗的伴发疾病的性质及严重程度,所希望的治疗效果以及本领域技术人员已知的其他因素。

[0118] 针对成人的典型口服剂量在以下范围内:0.1-1000mg/天的本发明的化合物,例如1-500mg/天,例如1-100mg/天或1-50mg/天。方便地,将本发明的化合物以单位剂型施用,该单位剂型以约0.1至500mg,例如10mg、50mg、100mg、150mg、200mg或250mg的本发明的化合物的量包含所述化合物。

[0119] 同分异构形式和互变异构形式:

[0120] 当本发明的化合物含有一个或多个手性原子时,除非另外说明,否则提及这些化合物将涵盖对映异构体纯的或非对映异构体纯的化合物以及处于任何比例的对映异构体或非对映异构体的混合物。

[0121] MDL增强的立体代表用于描述本发明化合物的未知的立体化学。因此,手性碳原子上的标签“or1”用于表示在该原子处的绝对立体构象是未知的;例如,该碳原子的立体构象是(S)或(R)。

[0122] 此外,使用向上楔形或向下楔形的来自标记为“or1”的碳原子的手性键是相同的代表;例如,两个图具有相同的含义,该含义是在“or1”标记的碳原子上的绝对立体构象是未知的,并且可以是(S)或(R)。

[0123] 因此,使用来自标记为“or1”的原子的向上楔形键和向下楔形键仅仅旨在提供视觉提示,即附图代表不同的立体异构体,其中“or1”标记的碳原子的构象是未知的。

[0124] 此外,本发明的一些化合物能以不同的互变异构形式存在,并且意图在于,这些化合物能够形成的任何互变异构形式都被包括在本发明的范围内。

[0125] 治疗有效量:

[0126] 在本上下文中,术语化合物的“治疗有效量”意指足以在包括施用所述化合物的治疗性介入中缓解、阻滞、部分阻滞、除去或延迟给定疾病及其并发症的临床表现的量。将足以实现以上的量定义为“治疗有效量”。用于各目的有效量将取决于疾病或损伤的严重程度以及受试者的体重及一般状态。将理解的是,确定适当剂量可以使用常规实验,通过构筑数值矩阵并测试矩阵中的不同点来实现,这均在受训医师的普通技术内。

[0127] 治疗(Treatment和treating):

[0128] 在本发明上下文中,“治疗(treatment/treating)”旨在指示管理并护理患者,用

于缓解、阻滞、部分阻滞、除去疾病的临床表现或延迟其进展的目的。待治疗的患者优选是哺乳动物,特别是人类。

[0129] 本文所引用的所有文献(包括出版物、专利申请以及专利)均通过引用以其全部内容特此结合,并且引用的程度如同每个文献被单独地并且明确地指示通过引用结合并且以其全部内容在此阐述(至法律允许的最大程度)。

[0130] 在癫痫、癫痫综合征、癫痫症状或癫痫发作中的用途

[0131] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种治疗有需要的患者的方法,该患者患有癫痫、癫痫综合征(epileptic syndromes)、癫痫症状(epileptic symptoms)、治疗抵抗性或难治性癫痫(treatment resistant or refractory epilepsy)、或癫痫发作(seizures),该方法包括向受试者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0132] 在又一个实施方式中,本发明涉及一种治疗有需要的患者、或用于治疗作为神经退行性障碍(如阿尔茨海默病、路易体病(Lewy body disease)、少年型亨廷顿病(Huntington's disease juvenile form)、额颞叶变性(fronto-temporal lobar degeneration))的一部分的癫痫症状的方法,该患者患有局灶性(部分性)癫痫伴简单部分性癫痫发作(Focal (partial) epilepsy with simple partial seizures)、局灶性(部分性)癫痫伴复杂部分性癫痫发作(Focal (partial) epilepsy with complex partial seizures)、特发性全身性癫痫(Generalized idiopathic epilepsy)、癫痫大发作(Grand mal seizures)、癫痫持续状态(Status epilepticus)、新生儿癫痫发作(neonatal seizures)、KCNQ癫痫性脑病(KCNQ epileptic encephalopathy, KCNQ2EE)和良性家族性新生儿惊厥(Benign Familial Neonatal Convulsions)以及其他癫痫综合征(如婴儿严重肌阵挛性癫痫(severe myoclonic epilepsy in infancy)、癫痫伴慢波睡眠期持续棘波(epilepsy with continuous spike waves during slow-wave sleep)、韦斯特综合症(West syndrome)、Lennox-Gastaut综合征(Lennox-Gastaut syndrome)、Dravet综合症(Dravet syndrome)和早期肌阵挛脑病大田原综合征(Early myoclonic encephalopathy Ohtahara syndrome))、或与压力、激素的变化、药物(如安非他命或可卡因)、酒精、感染或代谢紊乱(如低钠血症(hyponatraemia))相关的癫痫发作,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0133] 根据本发明的化合物的用途是用于治疗癫痫,包括在治疗局灶性(部分性)癫痫伴简单部分性癫痫发作、局灶性(部分性)癫痫伴复杂部分性癫痫发作、特发性全身性癫痫、癫痫大发作、癫痫持续状态、新生儿癫痫发作、KCNQ癫痫性脑病(KCNQ2EE)和良性家族性新生儿惊厥以及其他癫痫综合征(如婴儿严重肌阵挛性癫痫、癫痫伴慢波睡眠期持续棘波、韦斯特综合症、Lennox-Gastaut综合征、Dravet综合症和早期肌阵挛脑病大田原综合征),或与压力、激素的变化、药物、酒精、感染、创伤性脑损伤、中风、脑癌、自闭症谱系障碍或代谢紊乱(如低钠血症)相关的癫痫发作中使用,或用于在作为神经退行性障碍(如阿尔茨海默病、路易体病、少年型亨廷顿病、额颞叶变性)的一部分的癫痫症状中使用。

[0134] 在另一个实施方式中,本发明的化合物用于制造治疗以下疾病:癫痫、癫痫综合征、癫痫症状、治疗抵抗性或难治性癫痫、或癫痫发作(包括局灶性(部分性)癫痫伴简单部分性癫痫发作、局灶性(部分性)癫痫伴复杂部分性癫痫发作、特发性全身性癫痫、癫痫大发作、癫痫持续状态、新生儿癫痫发作、KCNQ癫痫性脑病(KCNQ2EE)和良性家族性新生儿惊厥

以及其他癫痫综合征(如婴儿严重肌阵挛性癫痫、癫痫伴慢波睡眠期持续棘波、韦斯特综合征、Lennox-Gastaut综合征、Dravet综合征和早期肌阵挛脑病大田原综合征),或与压力、激素的变化、药物、酒精、感染、创伤性脑损伤、中风、脑癌、自闭症谱系障碍或代谢紊乱(如低钠血症)相关的癫痫发作)的药物,或用于治疗作为神经退行性障碍(如阿尔茨海默病、路易体病、少年型亨廷顿病、额颞叶变性)的一部分的癫痫症状的药物。

[0135] 癫痫的分类可以基于ICD-10(2016,WHO发布)并且描述于G40和G41部分,并且包括在根据本发明的癫痫的治疗中。

[0136] G40.0局部相关性(局灶性)(部分性)特发性癫痫和癫痫综合征伴局部发作性癫痫发作

[0137] G40.1局部相关性(局灶性)(部分性)症状性癫痫和癫痫综合征伴简单部分性癫痫发作

[0138] G40.2局部相关性(局灶性)(部分性)症状性癫痫和癫痫综合征伴复杂部分性癫痫发作

[0139] G40.3特发性全身性癫痫和癫痫综合征

[0140] G40.4其他全身性癫痫和癫痫综合征

[0141] G40.5特殊癫痫综合征

[0142] G40.6癫痫大发作,未指定(具有或不具有小发作)

[0143] G40.7小发作,未指定,不具有癫痫大发作

[0144] G40.8其他癫痫

[0145] G40.9癫痫,未指定

[0146] G41癫痫持续状态

[0147] 癫痫发作的治疗

[0148] 癫痫是大脑中突然的、不受控制的电干扰。它可以引起行为、动作或感觉、以及意识水平的改变。如果一个人有两次或多次癫痫发作或有反复癫痫发作的倾向,则其被诊断为癫痫。

[0149] 癫痫发作有多种类型,其严重程度不同。癫痫发作的类型因其在在大脑何处产生以及如何产生而不同。大多数癫痫发作持续30秒到2分钟。

[0150] 局灶性癫痫发作

[0151] 局灶性癫痫发作是由大脑的一个区域中的异常电活动引起的。局灶性癫痫发作可伴有或不伴有意识丧失:

[0152] • 认知受损的局灶性癫痫发作(Focal seizures with impaired awareness)。这些癫痫发作涉及意识或认知的改变或丧失。人可能凝视空间,对环境没有正常响应或进行重复动作,如搓手、咀嚼、吞咽或绕圈行走。

[0153] • 无意识丧失的局灶性癫痫发作(Focal seizures without loss of consciousness)。这些癫痫发作可能改变情绪或改变事物查看、闻、感觉、品尝或听起来的方式,但人不会丧失意识。这些癫痫发作还可能导致身体部位(如胳膊或腿)的不自主抽搐,以及自发的感觉症状(如麻刺感、头晕和闪光)。

[0154] 全身性癫痫发作

[0155] 似乎涉及大脑所有区域的癫痫发作被称为全身性癫痫发作。不同类型的全身性癫

痫发作包括:

[0156] • 失神性癫痫发作 (Absence seizures)。失神性癫痫发作, 先前称为癫痫小发作 (petit mal seizures), 常发生于儿童中, 其特征为凝视空间或细微的身体动作, 如眨眼或咂嘴。这些癫痫发作可能会成群发生, 并引起短暂的认知丧失。

[0157] • 强直性癫痫发作 (Tonic seizures)。强直性癫痫发作会引起肌肉僵硬。这些癫痫发作通常影响背部、手臂和腿的肌肉。

[0158] • 失张力性癫痫发作 (Atonic seizures)。失张力性癫痫发作, 也称为跌倒性癫痫发作 (drop seizures), 会引起肌肉失去控制, 这可能引起突然的晕倒或跌倒。

[0159] • 阵挛性癫痫发作 (Clonic seizures)。阵挛性癫痫发作与反复的或有节奏的肌肉抽搐运动有关。这些癫痫发作通常影响颈部、面部和手臂。

[0160] • 肌阵挛性癫痫发作 (Myoclonic seizures)。肌阵挛性癫痫发作通常表现为手臂和腿的突然短暂抽搐或颤搐。

[0161] • 强直性阵挛性癫痫发作 (Tonic-clonic seizures)。强直性阵挛性癫痫发作, 先前称为癫痫大发作, 是最剧烈的癫痫发作类型, 并可能引起意识的突然丧失、身体僵硬和颤动, 并且有时引起膀胱失控或咬舌头。

[0162] 很多时候, 癫痫发作可能与以下有关或由以下引起:

[0163] 高烧, 这可能与感染 (如脑膜炎 (meningitis)) 有关

[0164] 缺少睡眠

[0165] 低血钠 (低钠血症), 这可能伴随利尿治疗而发生

[0166] 降低癫痫发作阈值的药物, 如某些止痛药、抗抑郁药或戒烟疗法

[0167] 产生脑部出血区的头部创伤

[0168] 中风

[0169] 脑肿瘤

[0170] 药物, 如安非他命或可卡因

[0171] 酒精

[0172] 标题和副标题在此仅为方便而使用, 并且不应以任何方式被解释为限制本发明。

[0173] 除非另外指示, 否则在本说明书中使用的任何及所有实例或示例性语言 (包括“比如 (for instance)”、“例如 (for example/e.g.)”及“照此 (as such)”均仅意欲更好地说明本发明, 并且不会对发明的范围造成限制。

[0174] 在此引用及并入专利文件仅是为了便利, 并且不反映此类专利文件的有效性、专利性和/或可执行性的任何观点。

[0175] 如适用的法律所允许, 本发明包括随附在此的权利要求书中所述的所有的修改及等效物。

[0176] 实验部分

[0177] 生物学评估

[0178] 细胞培养

[0179] 使用BamHI和XhoI限制位点, 将由P2A序列分离的编码人Kv7.3和人Kv7.2的合成的cDNA片段插入pcDNA5/FRT/T0载体中。然后使用Lipofectamine2000, 将构建体转染到HEK Flp-In 293细胞中。使经转染的细胞在含有10% (v/v) FBS和1% PenStrep的DMEM中生长48

小时,并随后在含有10% (v/v) FBS、1% PenStrep和200ug/mL潮霉素B的DMEM中在37°C下在5% CO₂的湿润气氛中在选择下维持。将所生成的稳定hKv7.2/hKv7.3细胞系(HEK-hKv7.2/hKv7.3)用自动化全细胞膜片钳进行功能测试,并显示出典型的Kv7电流,该电流对XE991是敏感的并通过瑞替加滨增强。

[0180] 铯通量测定

[0181] 与出版的程序(C.D.Weaver等人,J Biomol Screen[生物分子筛选杂志]2004,9,671-677)类似,使用FLIPR钾测定试剂盒(美谷分子仪器公司(Molecular Devices))进行针对钾通道激活的铯通量测定。将HEK-hKv7.2/hKv7.3细胞以80,000个细胞/孔(100μl/孔)(如果在第二天测定这些细胞)或40,000个细胞/孔(100μl/孔)(如果在接种后两天测定这些细胞)的密度铺于96孔、黑壁、透明底部的培养平板上(康宁公司(Corning),阿克顿,马萨诸塞州,美国)。

[0182] 在测定日,去除培养基,之后将50uL/孔的测试化合物在含有20mM HEPES的HBSS中稀释至2x终浓度,并且添加50uL/孔的2x染料加载缓冲液。然后将这些细胞在室温下在黑暗中孵育60min。在孵育过程中制备含有5x终浓度(在两种情况下5x浓度:5mM)的Tl⁺和K⁺的无氯化物的刺激缓冲液和1x终浓度的测试化合物。然后将这些细胞在FDSS7000EX功能性药物筛选系统(滨松公司(Hamamatsu))中进行测定。在0.1Hz持续60sec和在1Hz持续10sec的基线荧光信号读数后,添加25uL/孔的刺激缓冲液,并且在1Hz下连续测量荧光50sec,之后在0.1Hz下持续测量荧光4min。使用AUC作为读数对化合物作用进行定量,并相对于每个平板上包含的参考化合物进行归一化。

[0183] 化合物作用

[0184] 在以上描述的测定中,本发明的化合物具有以下生物学活性:

[0185]

实施例	EC ₅₀ , nM
1a	7600
1b	420
2a	10000
2b	1800
3a	2800
3b	2400
4a	1700
4b	2900
5a	1200
5b	4500
6a	2500
6b	1100
7a	4000
7b	25000
8a	4800
8b	1200
9a	1500

	9b	9200
	10a	660
	10b	4100
	11a	5400
	11b	1700
	12a	1300
	12b	6200
	13a	960
	13b	360
	14a	5200
	14b	1300
	15a	3700
	15b	650
	16a	2600
	16b	430
[0186]	实施例	EC ₅₀ , nM
	17	1500
	18	950
	19	940
	20	1500
	21	1000
	22	4500
	23	1500
	24	2400
	25	1900
	26	960
	27	2300
	28	3200
	29	5400
	30	1800
	31	2600
	32	2500
	33	2100
	34	2500
	35	3500
	36a	2700
	36b	16000

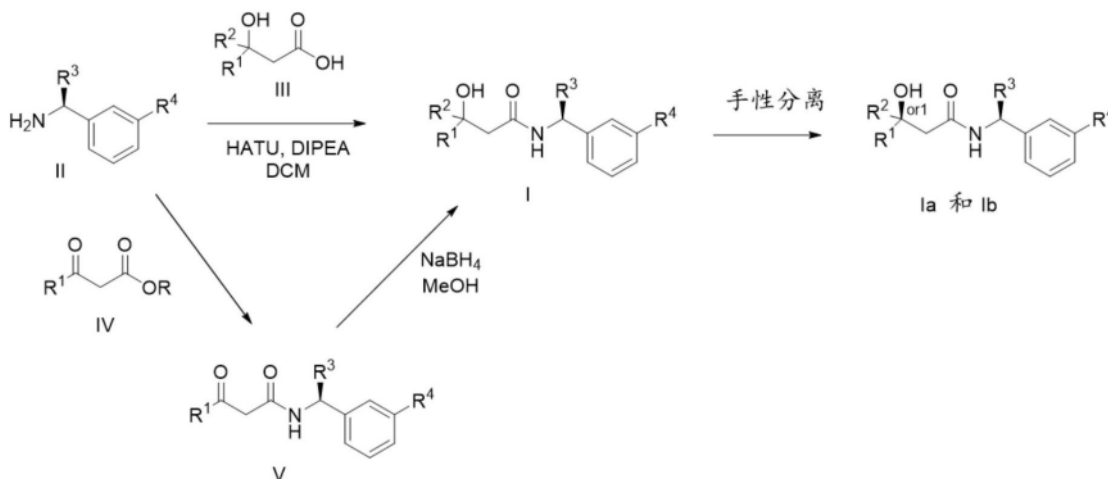
[0187] 本发明的化合物的合成:

[0188] 一般方法:

[0189] 将用于合成中间体和具有通式I的化合物的一般程序描述于反应方案1中,并且在制备和实施例中具体说明。在本发明范围内的是本领域技术人员已知的所述程序的变型。

[0190] 如方案1中所描述的制备本发明的化合物。具有通式I的化合物中的几个包含两个手性碳原子,并且形成非对映异构体的混合物。当在这种情况下时,可以分离非对映异构体,以产出单一的立体异构体Ia和Ib。

[0191] 方案1:



[0192]

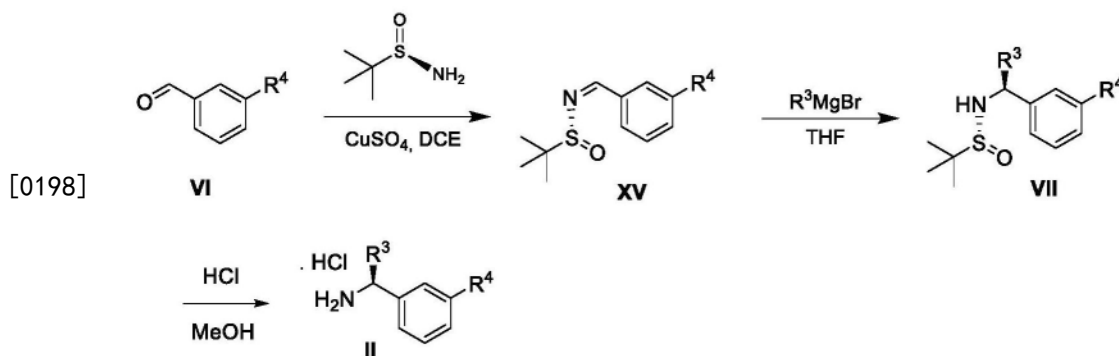
[0193] 方案I描绘了通过两个通用路线来制备具有通式I的化合物。第一路线是通过本领域已知的用于将酸和胺转化成酰胺的方法,通过使具有通式II的对映异构体纯的胺和具有通式III的酸反应来合成具有式I的化合物。此方法包括形成具有式III的酸的反应性衍生物(包括但不限于活化酯)和反应性混合酸酐,随后与具有通式II的胺缩合。一种这样的方法在1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯(HATU)和合适的碱(如二异丙基乙胺(DIPEA))的存在下、在溶剂(如二氯甲烷(DCM))中进行缩合。

[0194] 可替代地,当R²是H时,具有通式I的化合物可以经第二通用路线制备,其中将具有通式V的中间体用合适的还原剂(如NaBH₄)在合适的溶剂(如甲醇)中进行处理。具有式V的中间体可以获得自具有通式II的对映异构体纯的胺和具有通式IV的羧酸(R=H)。该转化可以使用与上述针对II和III缩合以形成I相似的反应条件进行。

[0195] 此程序的变型是具有通式II的手性胺和具有通式IV的羧酸酯(R=Me、Et)之间的直接偶联反应。在合适的溶剂(如甲苯)中,在合适的碱(如DIPEA)的存在下和在催化量的合适的催化剂(如4-二甲基氨基吡啶(DMAP))的存在下,可以通过将反应物加热至回流进行此反应。

[0196] 可以如在方案2a中所概述的制备具有通式II的光学活性胺:

[0197] 方案2a

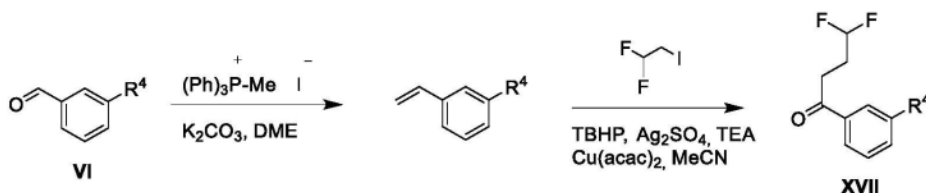


[0199] 在合适的溶剂(如二氯乙烷)中,在干燥剂(如异丙氧化钛(IV),或硫酸铜)的存在下,可以将具有通式VI的醛与(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺缩合。在合适的惰性溶剂(如THF)中,用 R^3MgBr 处理所形成的亚磺酰基亚胺XV,以产出对应的经取代的(R)-2-甲基-N-((S)-1-芳基-烷基)丙烷-2-亚磺酰胺VII,将其通过用合适的酸,在合适的溶剂(如在MeOH中的HCl)中进行处理,转化为具有通式II的化合物。

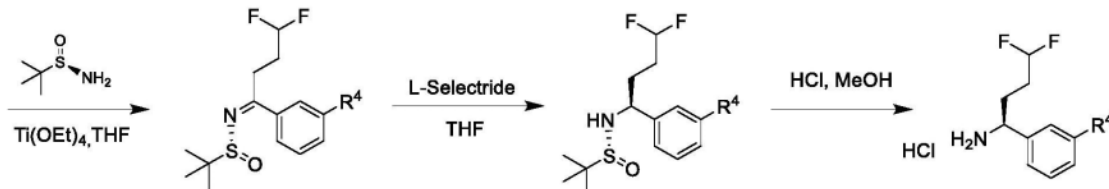
[0200] 在此程序的变型中,可以通过本领域的熟练药剂师已知的标准官能团转化方法进一步修饰具有官能团的 R^3 取代基。用于制备手性胺的此类操作的实例在方案2b中进行了说明。具有通式VII的中间体(其中 R^3 =烯丙基)可由XV和烯丙基-MgBr形成,并且可以在合适的催化剂(如Pd/C)存在下,在合适的溶剂(如乙酸乙酯)中,使用 H_2 (g)进行催化还原为 R^3 =正丙基。可替代地,具有通式VII的中间体(其中 R^3 =烯丙基)可在合适的碱(如2,6-二甲基吡啶)存在下以及在合适的溶剂(如二噁烷/ H_2O)中,通过用合适的催化剂(如 K_2OsO_4 和 $NaIO_4$)处理,进行二羟基化,然后氧化断裂以产出中间体VII(其中 R^3 =乙醛)。获得的醛可以经历另外的转化;例如,通过在合适的溶剂(如DCM)中用合适的试剂(如(二乙基氨基)三氟化硫(DAST))处理来将氧换为两个氟原子。在最后的步骤中,如上所述,可通过水解获得手性胺。

[0201] 作为另一个实例,具有通式XVI的中间体(其中 R^3 是乙酸酯)可以在CuCl以及活化Zn的存在下,在合适的溶剂(如THF)中,由XV在与2-溴乙酸乙酯的反应中形成。酯基团可以通过熟练的药剂师已知的转化来进一步衍生。例如,可以通过在合适的溶剂(如THF)中用合适的还原剂(如 $LiAlH_4$)处理,将酯还原为伯醇。获得的醇还可以通过熟练从业者已知的转化来进一步衍生。例如,可以在合适的溶剂(如DCM)中,在合适的碱(如三乙胺(TEA))的存在下,通过用试剂(如甲磺酰氯)活化,将醇转化为离去基团。所得的甲磺酸盐可以在合适的溶剂(如DMSO)中与合适的亲核试剂(如氰化钾)反应。

[0202] 方案2b:



[0206]



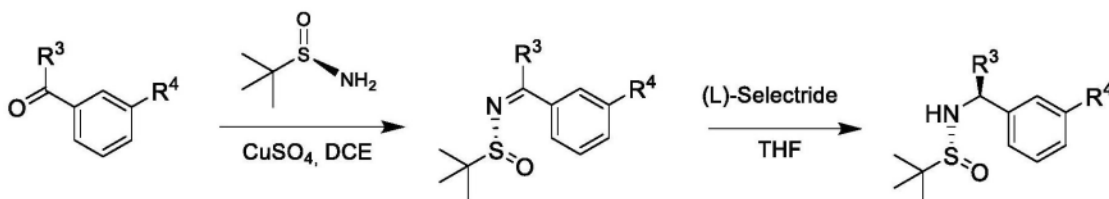
[0207] 按照此程序,适当取代的苯甲醛VI可以使用熟练药剂师已知的维蒂希方法转化为相应的适当取代的苯乙烯。这些中间体可以经历烷基化-氧化反应形成酮中间体XVII。可以在合适的溶剂(如二氯乙烷)中,在合适的干燥剂(如乙醇钛(IV))的存在下,将具有通式XVII的中间体与(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺缩合。在合适的惰性溶剂(如THF)中,用合适的还原剂(如L-Selectride)还原所形成的亚磺酰基亚胺,以产出对应的适当取代的(R)-2-甲基-N-((S)-1-芳基-烷基)丙烷-2-亚磺酰胺,其可以通过用适当的酸在适当的溶剂(如在MeOH中的HCl)中进行处理而转化为具有通式II的手性胺。

[0208] 本领域的技术人员将认识到从几种中间体进行其他转化是可能的;本发明旨在包括这样的替代性转化。

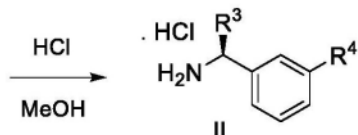
[0209] 用于制备本发明化合物的具有式VI的醛是可商购的,或可以如在文献(参见Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志],45(18),3891-3904;2002)中所描述的进行制备。

[0210] 在另一个程序中,通过将获得自与(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的反应的中间体亚磺酰基亚胺与一种试剂(如L-selectride)进行氢化还原,具有式II的手性胺可以获得自芳基酮;如在方案3a中所示。

[0211] 方案3a



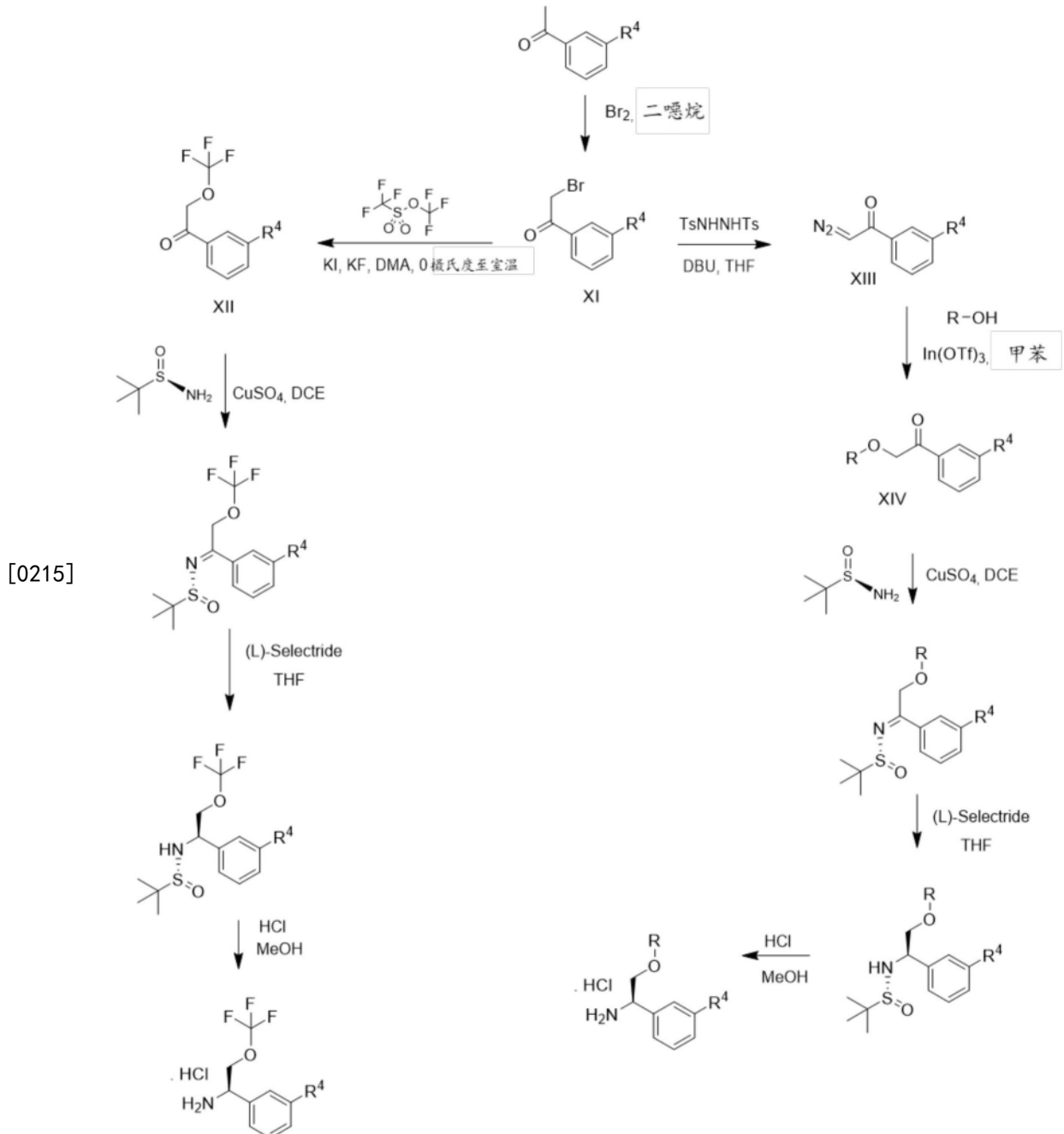
[0212]



[0213] 此程序的变型在方案3b中进行了说明。在此程序中,可由常见的 α -溴苯乙酮中间体XI(通过适当取代的苯乙酮的溴化获得)安装另外的 R^3 取代基(其为醚)。实例包括但不限于引入氟烷基亚甲基醚基团作为 R^3 。因此,使用此方法,在芬克尔斯坦(Finkelstein)条件下,适当取代的溴苯乙酮可以与氟烷氧基供体(如三氟甲烷磺酸三氟甲酯和KF)在合适的溶剂(如二甲基乙酰胺(DMA))中反应,以给出中间体XII,其可以如上所述被进一步转化为手

性胺。其他实例包括但不限于引入烷基亚甲基醚作为 R^3 。因此,在合适的碱(如1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)存在下,并且在合适的溶剂(如THF)中,通过与4-甲基-N'-(对甲苯磺酰基)苯磺酰肼反应,可将适当取代的溴苯乙酮转化为酰基重氮中间体XIII。中间体XIII可以在合适的溶剂(如甲苯)中用合适的催化剂(如三氟甲磺酸铟)处理来进行碳烯形成反应。形成的碳烯可以被合适的醇原位捕获,以产出烷氧基酮中间体XIV。具有式II的手性胺可以通过如上所述的标准操作从中间体XIV获得。

[0214] 方案3b:

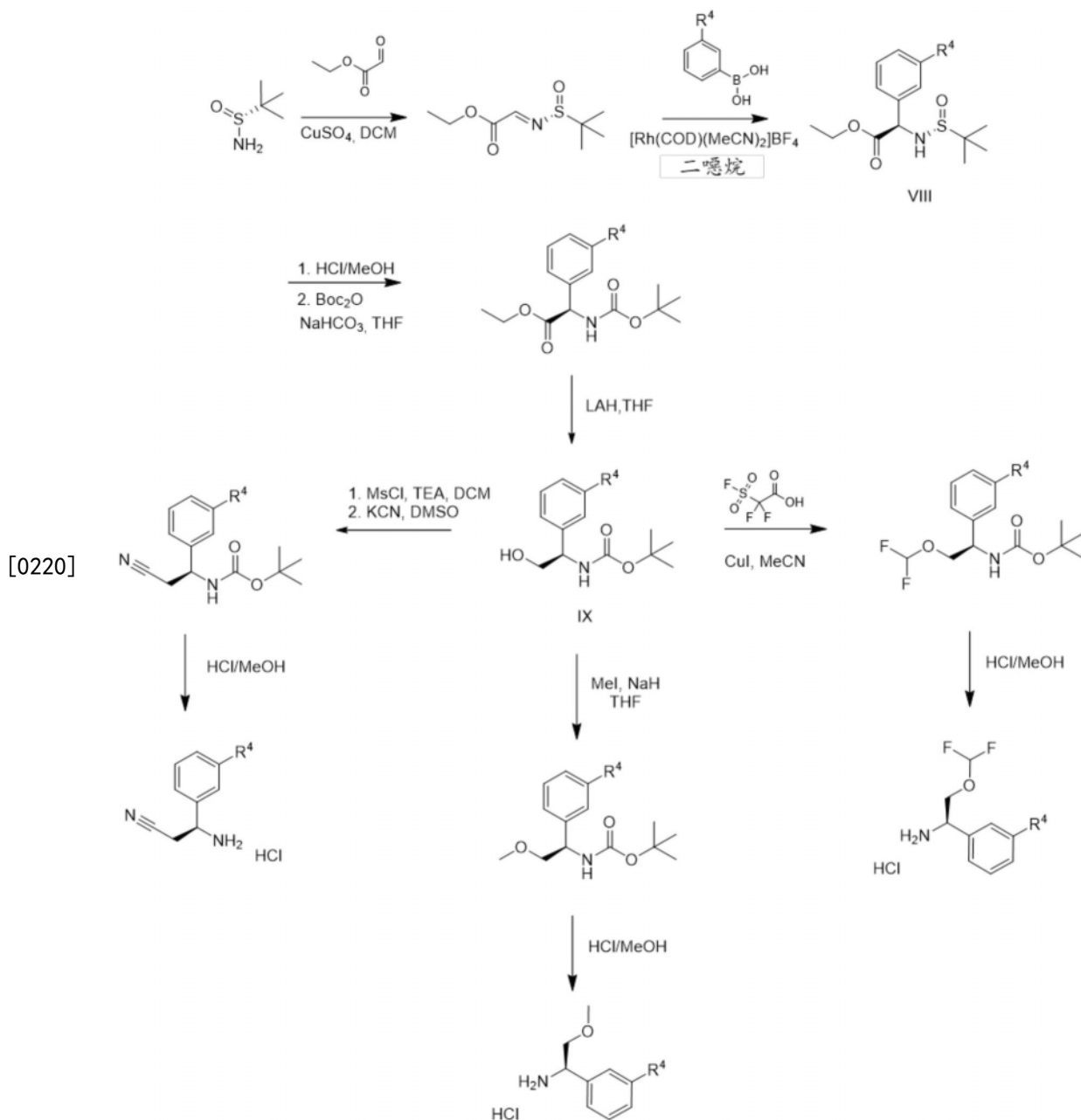


[0216] 用于制备本发明化合物的适当取代的酮或苯乙酮是可商购的或可以通过本领域技术人员已知的方法进行制备。

[0217] 本领域的技术人员将认识到从具有通式XI的中间体可以进行其他转化;本发明旨在包括这样的替代性转化。

[0218] 适合于获得具有通式II的手性胺(其中R³是醚)的另一程序在方案4中概述。

[0219] 方案4:



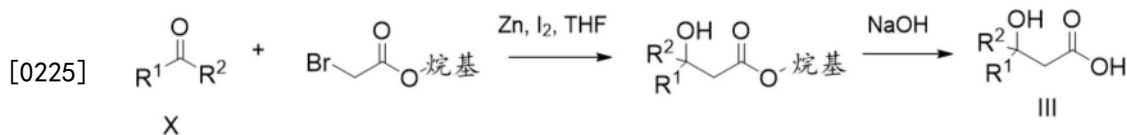
[0221] 在此程序中,使用合适的催化剂(如双(乙腈)(1,5-环辛二烯)四氟硼酸铑(I)在合适的溶剂(如二噁烷)中,如在JP 2017/095366 A中所描述的,可以将乙醛酸酯和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺之间的缩合反应中形成的乙醛酸亚磺酰基亚胺与适当取代的硼酸反应。所得的中间体VIII可以水解、在标准条件下用合适的保护基团(如Boc)重新保护、并在合适的条件下(如THF中的LiAlH₄)经受酯还原,以产出具有通式IX的醇中间体。具有式IX的中间体可以进一步衍生以获得所希望的R³取代基。例如,中间体IX中的醇基团可以在如CuI活化的条件下,在合适的溶剂(如乙腈)中,使用合适的试剂(如2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸)进行二氟甲基化;或IX中的醇基团可以在合适的碱(如NaH)的存在下,在合适的溶剂(如THF)中,使用简单的烷基卤化物(如碘甲烷)进行烷基化。可替代地,可以在合适的溶剂(如DCM)中,在合适的碱(如TEA)的存在下,通过用试剂(如甲磺酰氯)活化,将中间体IX的醇

转化为离去基团。所得的甲磺酸盐可以在合适的溶剂(如DMSO)中与合适的亲核试剂(如氰化钾)反应。

[0222] 本领域的技术人员将认识到从具有通式IX的中间体可以进行其他转化;本发明旨在包括这样的替代性转化。

[0223] 如在方案5中所概述的,可以制备具有通式III的羧酸:

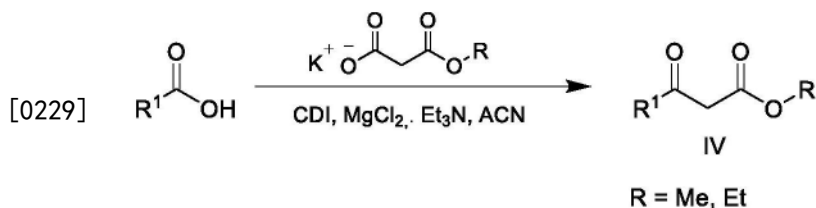
[0224] 方案5



[0226] 将具有通式X的酮与被例如Zn和碘激活的溴乙酸的烷基酯反应,以产出对应的羟醛加合物。在可替代的程序中,使用Zn和TMSCl(三甲基氯硅烷)可以将溴乙酸酯激活。在最后的步骤中,通过用合适的碱(如NaOH或LiOH)在合适的溶剂(如水,或在水中的醇)中进行处理来完成烷基酯的水解,并随后用合适的酸进行酸化,以产出具有式III的化合物。

[0227] 具有通式IV的羧酸酯(R=Me、Et)是可商购的,或可以如在方案6中所概述的进行制备:

[0228] 方案6



[0230] 适当取代的羧酸可以使用合适的试剂(如CDI)激活,并在MgCl₂的存在下与3-乙氧基-3-氧代-丙酸钾缩合,以产出具有通式IV的中间体。

[0231] 在Bruker Avance III 400仪器上在400.13MHz下或在Bruker Avance 300仪器上在300.13MHz下记录¹H NMR波谱。使用氘化的二甲亚砜或氘化的氯仿作为溶剂。使用四甲基硅烷作为内参考标准品。以ppm值表示相对于四甲基硅烷的化学位移值。以下缩写用于NMR信号的多重性:s=单峰、d=双重峰、t=三重峰、q=四重峰、qu=五重峰、h=七重峰、dd=双双峰、ddd=双双峰、dt=双三重峰、dq=双四重峰、tt=三三重峰、m=多重峰和brs=宽单峰。

[0232] 将评价化学纯度(LCMS方法)和手性纯度(SFC和HPLC方法)的色谱系统和方法在下文中进行描述。

[0233] LCMS方法1:装置:具有ELS检测器的Agilent 1200LCMS系统。

[0234]	柱	Waters Xbridge-C18, 50 × 2 mm, 5 μm		
	流速	0.8 mL/min		
	运行时间	4.5 min.		
	波长	254 nm		
	柱温	50°C		
	离子源	ESI		
	溶剂 A	水 + 0.04% TFA		
	溶剂 B	MeCN + 0.02% TFA		
	梯度	时间 (min)	A%	B%
		0	99	1
	3.4	0	100	
	4	0	100	
	4.01	99	1	
	4.5	99	1	

[0235] LCMS方法2:装置:具有ELS检测器的Agilent 1200LCMS系统

[0236]	柱	Waters XBridge ShieldRP18, 50 x 2.1 mm, 5 μm		
	流速	0.8 mL/min		
	运行时间	4.5 min.		
	波长	254 nm		
	柱温	40°C		
	离子源	ESI		
	溶剂 A	水 + 0.05% NH ₃ .H ₂ O		
	溶剂 B	MeCN		
梯度	时间 (min)	A%	B%	
	0	95	5	

[0237]		3.4	0	100
		4	0	100
		4.01	95	5
		4.5	95	5

[0238] LCMS方法3:装置:具有ELS检测器的Agilent 1200LCMS系统

[0239]	柱	Waters Xbridge-C18, 50 × 2 mm, 5 μm		
	流速	0.8 mL/min		
	运行时间	4.5 min.		
	波长	254 nm		
	柱温	50°C		
	离子源	ESI		
	溶剂 A	水 + 0.04% TFA		
	溶剂 B	MeCN + 0.02% TFA		
	梯度	时间 (min)	A%	B%
		0	90	10
		3.4	0	100
	4	0	100	
	4.01	90	10	
	4.5	90	10	

[0240] LCMS方法4:装置:具有ESI检测器的Shimadzu LC20ADXR LCMS系统

[0241]	柱	Poroshell HPH-C18, 50 × 2.7 mm, 3 μm		
	流速	1.2 mL/min		
	运行时间	3 min.		
	波长	190-400 nm		
	柱温	40°C		
	离子源	ESI		
	溶剂 A	水 + 0.04% NH ₄ HCO ₃		
	溶剂 B	MeCN		
	梯度	时间 (min)	A%	B%
		0	95	5
		2.2	5	95
	2.8	5	95	
	3	95	5	

[0242] 手性分析方法:

[0243] SFC方法1:装置:Waters UPC2

[0244]	柱	Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 um	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	8 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间 (min)	A%
		0	5
		4.5	40
		7	40
	7.01	5	
	8	5	

[0245] SFC方法2:装置:Agilent 1260

[0246]	柱	(S,S) Whelk-01 100 × 4.6 mm I.D., 5 um	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	7 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	40°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间 (min)	A%
		0	5
		5.5	40
		5.51	5
	7	5	

[0247] SFC方法3:装置:Agilent 1260

[0248]	柱	Chiralpak AS-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 um	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	7 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	40°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5	40
		5.5	40
	5.51	5	
	7	5	

[0249] SFC方法4:装置:Agilent 1260

[0250]	柱	Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	7 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	40°C	
	溶剂 A	iPrOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5.5	40
	5.51	5	
	7	5	

[0251] SFC方法5:装置:Agilent 1260

[0252]	柱	Lux 纤维素-2 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	10 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	40°C	
	溶剂 A	MeOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5.5	40
	8.5	40	
	8.51	5	
	10	5	

[0253] SFC方法6:装置:Agilent 1260

[0254]	柱	Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	7 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间 (min)	A%
		0	5
		5.5	40
	5.51	5	
	7	5	

[0255] SFC方法7:装置:Waters UPC2

[0256]	柱	Chiralpak AS-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 um	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	7 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间 (min)	A%
		0	5
		5	40
	5.5	40	
	7	5	

[0257] SFC方法8:装置:Waters UPC2

[0258]	柱	ChiralPak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 um	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	10 min.	
	波长	210 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5	40
	7.5	40	
	7.51	5	
	10	5	

[0259] SFC方法9:装置:Waters UPC2

[0260]	柱	Chiralcel OJ-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 um	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	7 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	MeOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5	40
	5.5	5	
	7	5	

[0261] SFC方法10:装置:Agilent 1260

[0262]	柱	Chiralpak AY-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 um	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	7 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	40°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5.5	40
	5.51	5	
	7	5	

[0263] SFC方法11:装置:Agilent 1260

[0264]	柱	(R,R) Whelk-01 100 × 4.6 mm I.D., 3 um	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	10 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	40°C	
	溶剂 A	MeOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间 (min)	A%
		0	5
		5.5	40
	8.5	40	
	8.51	5	
	10	5	

[0265] SFC方法12:装置:Waters UPC2

[0266]	柱	(S,S) Whelk-01 100 × 4.6 mm I.D., 3 um	
	流速	2.8 mL/min	
	运行时间	8 min.	
	波长	254 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	iPrOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间 (min)	A%
		0	5

[0267]		4	40
		6.5	40
		8.51	5
		8	5

[0268] SFC方法13:装置:Waters UPC2

[0269]	柱	ChiralPak AS-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	7 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	iPrOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5	40
	5.5	5	
	7	5	

[0270] SFC方法14:装置:Waters UPC2

[0271]	柱	ChiralPak IG-3 100 × 4.6 mm I.D., 3 μm	
	流速	2.8 mL/min	
	运行时间	8 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		4	40
		6.5	40
	6.51	5	
	8	5	

[0272] SFC方法15:装置:Waters UPC2

[0273]	柱	纤维素-2 150 × 4.6 mm I.D., 5 μm	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	10 min.	
	波长	254 nm	
	柱温	35°C	

[0274]	溶剂 A	iPrOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5	40
		7.5	40
		7.51	5
	10	5	

[0275] SFC方法16:装置:Waters UPC2

[0276]	柱	纤维素-2 150 × 4.6 mm I.D., 5 μm	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	10 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5	40
		7.5	40
	7.51	5	
	10	5	

[0277] SFC方法17:装置:Waters UPC2

[0278]	柱	纤维素-2 150 × 4.6 mm I.D., 5 μm	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	10 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	MeOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5	40
		7.5	40
	7.51	5	
	10	5	

[0279] SFC方法18:装置:Agilent

[0280]	柱	Lux 纤维素-4 100 × 4.6 mm I.D., 3 μm	
	流速	2 mL/min	
	运行时间	6.5 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	EtOH	
	梯度	时间	A%
		0	5
		2	20
	5	20	
	6.5	5	

[0281] SFC方法19:装置:Agilent

[0282]	柱	Chiralpak OD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	7 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	40°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5.5	40
	5.51	5	
	7	5	

[0283] SFC方法20:装置:Waters UPC2

[0284]	柱	ChiralPak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	10 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	EtOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5	5
		5.5	40
		7.5	40
	7.51	5	
	10	5	

[0285] SFC方法21:装置:Waters UPC2

[0286]	柱	纤维素 2 100 × 4.6 mm I.D., 3 μm	
	流速	2.8 mL/min	
	运行时间	8 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	35°C	
	溶剂 A	MeOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		4	40
		6.5	40
	6.51	5	
	8	5	

[0287] SFC方法22:装置:Agilent 1260

[0288]	柱	Lux 纤维素-2 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm	
	流速	2.5 mL/min	
	运行时间	7 min.	
	波长	220 nm	
	柱温	40°C	
	溶剂 A	MeOH + 0.05%二乙胺	
	梯度	时间	A%
		0	5
		5.5	40
		5.51	5
	7	5	

[0289] 手性HPLC方法1:装置:SHIMADZU LC-20AB

[0290]	柱	Chiralpak AS-RH 150*4.6 mm I.D., 5 um		
	流速	0.8 mL/min		
	运行时间	25 min.		
	波长	220 nm		
	柱温	30°C		
	溶剂 A	水 + 0.069% TFA		
	溶剂 B	MeCN		
	梯度	时间 (min)	A%	B%
		0	90	10
		25	20	80

[0291] 手性HPLC方法2:装置:SHIMADZU LC-20AB

[0292]	柱	ChiralCel OD-RH 150 × 4.6 mm I.D., 5 μm		
	流速	0.8 mL/min		
	运行时间	25 min.		
	波长	220 nm		
	柱温	30°C		
	溶剂 A	水 + 0.07% TFA		
	溶剂 B	MeCN		
	梯度	时间	A%	B%
		0	90	10
		14	20	80
	15	90	10	
	25	90	10	

[0293] 手性HPLC方法3:装置:SHIMADZU LC-20AB

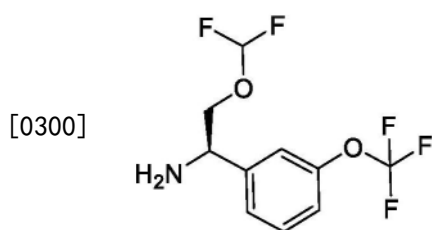
[0294]	柱	ChiralCel OD-RH 150 × 4.6 mm I.D., 5 μm		
	流速	0.8 mL/min		
	运行时间	25 min.		
	波长	220 nm		
	柱温	100°C		
	溶剂 A	水 + 0.07% TFA		
	溶剂 B	MeCN		
	梯度	时间	A%	B%
		0	90	10
		14	20	80
	15	90	10	
	25	90	10	

[0295] 手性HPLC方法4:装置:SHIMADZU LC-20AB

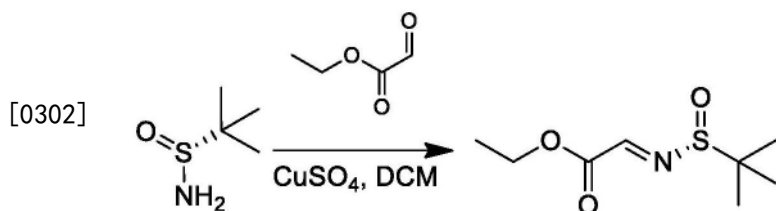
[0296]	柱	ChiralPak AD-RH 150 × 4.6 mm I.D., 5 μm		
	流速	0.8 mL/min		
	运行时间	25 min.		
	波长	220 nm		
	柱温	30°C		
	溶剂 A	水 + 0.07% TFA		
	溶剂 B	MeCN		
	梯度	时间	A%	B%
		0	90	10
		14	20	80
[0297]		15	90	10
		25	90	10

[0298] 中间体的制备:

[0299] IIb: ((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺

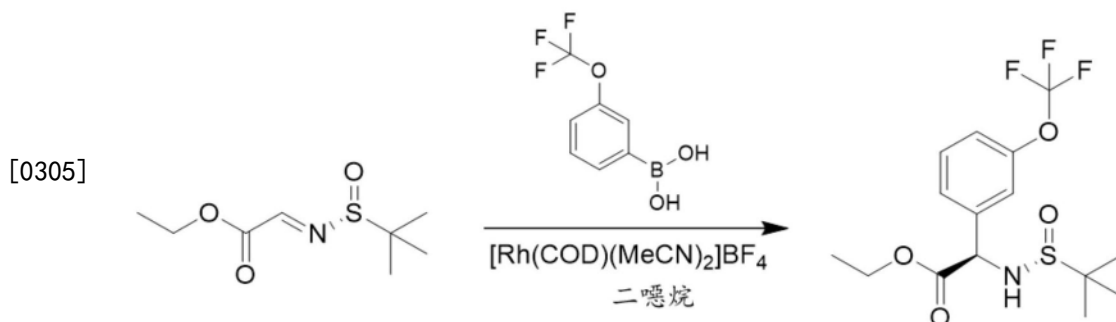


[0301] 步骤1: 2-[(R)-叔丁基亚磺酰基]亚氨基乙酸乙酯的制备

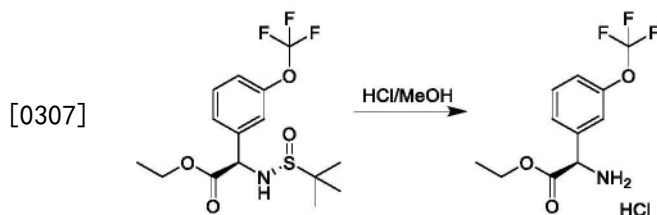


[0303] 向2-氧代乙酸乙酯(7.5g, 36.7mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.9g, 40.4mmol)在DCM(150mL)中的溶液中添加CuSO₄(12.9g, 80.8mmol),并且将该反应混合物在25℃下搅拌24小时。将固体过滤出,用乙酸乙酯(50mL)洗涤,并将有机相合并并且浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯,5/1)进行纯化,以产出所希望的产物(5.1g, 67.6%产率)。

[0304] 步骤2: (2R)-2-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸乙酯的制备



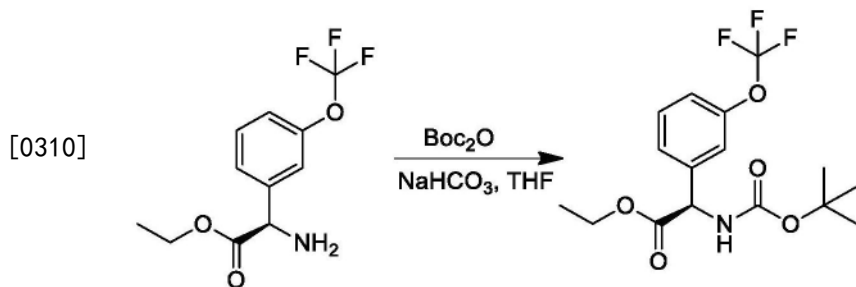
[0306] 向乙基-2-[(R)-叔丁基亚磺酰基]亚氨基乙酸酯(7g, 34.1mmol)和[3-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(8.4g, 40.9mmol)在二噁烷(100mL)中的溶液中添加[Rh(COD)(MeCN)₂]BF₄(1.3g, 3.4mmol),并将此混合物在80℃下搅拌16小时。将该产物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1)进行纯化,以产出9.8g(78%)。步骤3: (2R)-2-氨基-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸乙酯盐酸盐的制备



[0308] 向(2R)-2-[[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基]-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸乙酯(9.8g, 26.7mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M, 100mL),并将此混合物在25

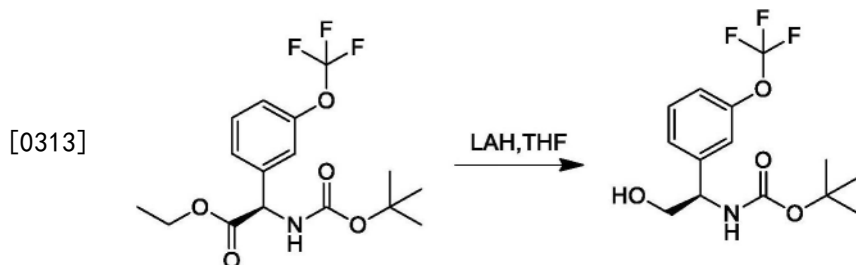
℃下搅拌2小时,并然后浓缩以提供(2R)-2-氨基-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸乙酯(7.8g,粗品)。

[0309] 步骤4: (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯的制备



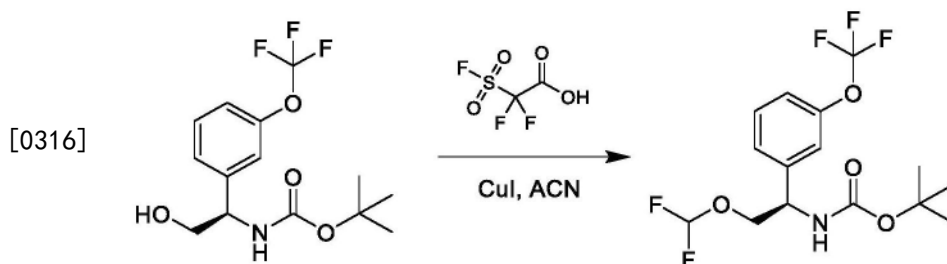
[0311] 向THF (150mL) 中的(2R)-2-氨基-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酸乙酯盐酸盐(6g)和Boc₂O (8.7g) 的混合物中添加NaHCO₃ (1.7g), 并在25℃下搅拌16小时。将该混合物浓缩并在二氧化硅上通过色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1) 进行纯化, 以提供产物(7.2g)。

[0312] 步骤5: (R)-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



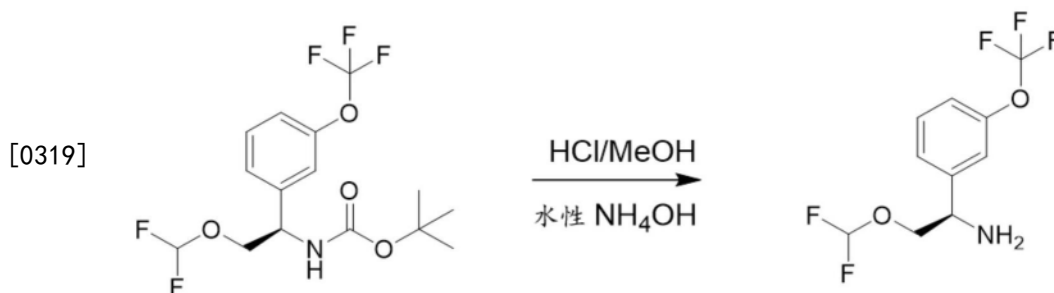
[0314] 向LiAlH₄ (1.7g) 在THF (200mL) 中的悬浮液里添加在THF (25mL) 中的(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯(4g), 同时冰冷却。允许反应温热至25℃并搅拌2小时。添加无水硫酸镁, 并然后依次添加一滴水和乙酸乙酯。通过硅藻土垫将不可溶的物质过滤出。将滤液浓缩并且在二氧化硅上通过色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1) 进行纯化(2.1g)。

[0315] 步骤6: (R)-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



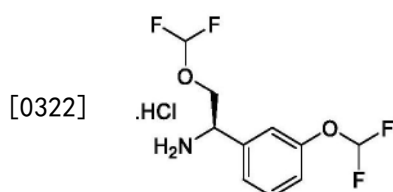
[0317] 向(R)-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g) 在MeCN (20mL) 中的溶液中添加CuI (360mg) 并在25℃下在N₂气氛下搅拌30分钟。在45℃下经30分钟, 添加2,2-二氟-2-氟磺酰基-乙酸(1.7g) 在MeCN (5mL) 中的溶液, 并且将反应在45℃下搅拌1小时。将混合物浓缩, 并且然后由乙酸乙酯(100mL) 稀释, 过滤并浓缩以提供所希望的产物(1.5g, 粗品)。

[0318] 步骤7: (R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺的制备



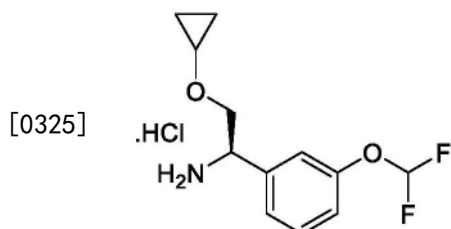
[0320] 在25℃下,向(R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(1.5g)在MeOH(15mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(在MeOH中4M,30mL),并将反应在25℃下搅拌30分钟。添加氢氧化铵(30%)至pH=9,并将溶液浓缩并在二氧化硅上通过色谱法(石油醚:乙酸乙酯=2:1)进行纯化,以提供(R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺(700mg)。

[0321] IIa: (R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐

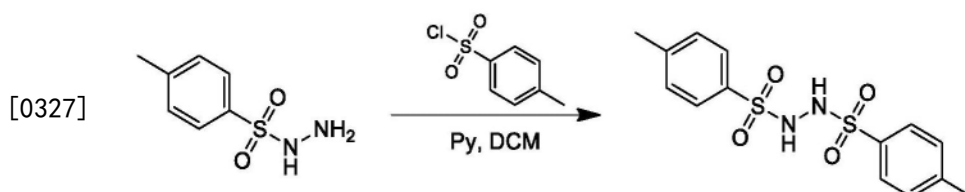


[0323] 如针对IIb所述,使用适当的试剂进行制备

[0324] IIc: (R)-2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐



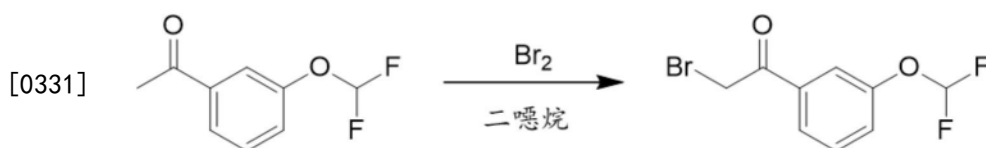
[0326] 步骤1:4-甲基-N'-(对甲苯磺酰基)苯磺酰肼的制备



[0328] 向4-甲基苯磺酰肼(70g)和4-甲基苯磺酰氯(93g)的混合物中添加DCM(400mL)。将混合物冷却至0℃并逐滴添加吡啶(38.65g),并将反应混合物在0℃下搅拌1小时并在20℃下搅拌7小时。向混合物中添加水(200mL)和甲基叔丁基醚(METB)(200mL)并过滤。将滤饼用METB(200mL)洗涤并干燥以给出4-甲基-N'-(对甲苯磺酰基)苯磺酰肼(125g)。

[0329] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 400MHz): δ 9.55 (s, 2H), 7.61 (d, 4H), 7.35 (d, 4H), 2.36 (s, 6H)。

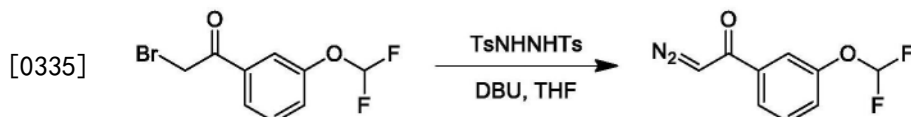
[0330] 步骤2:2-溴-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-酮的制备



[0332] 向1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮(10g)在二噁烷(100mL)中的溶液中添加Br₂(8.58g)在二噁烷(100mL)中的溶液。将所得混合物在20℃下搅拌2小时。添加饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和H₂O(100mL),并将水相用EtOAc(200mL×2)萃取。将有机相用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以给出2-溴-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮(17g)。

[0333] ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) : δ7.81 (d, 1H) , 7.72 (s, 1H) , 7.49 (t, 1H) , 7.37 (d, 1H) , 6.56 (t, 1H) , 4.41 (s, 2H) 。

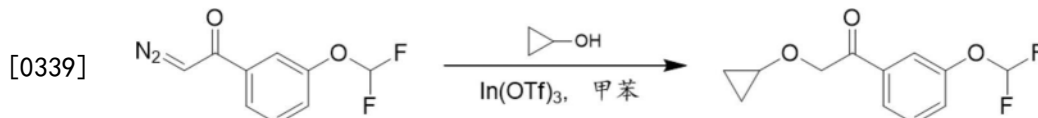
[0334] 步骤3:1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-亚氨基乙-1-酮的制备



[0336] 在0℃下,向2-溴-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮(5.6g)和4-甲基-N'-(对甲苯磺酰基)苯磺酰肼(11.51g)在THF(100mL)中的溶液中,逐滴添加DBU(12.87g)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时并在20℃下搅拌4小时。将混合物通过饱和水性NaHCO₃(200mL)淬灭并用水(200mL)稀释,然后用EtOAc(200mL×2)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法(石油醚中的20%EtOAc)纯化以给出1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-亚氨基乙-1-酮(6.4g)。

[0337] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ7.57 (dt, 1H) , 7.55 (s, 1H) , 7.46 (t, 1H) , 7.31 (dd, 1H) , 6.56 (t, 1H) , 5.90 (s, 1H) 。

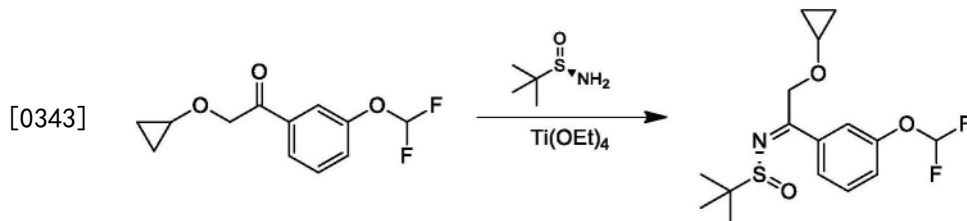
[0338] 步骤4:2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-酮的制备



[0340] 在N₂下,向环丙醇(1.75g)和2-重氮-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮(3.2g)在甲苯(50mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸铟(III)(1.7g)。将所得混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物通过饱和水性NaHCO₃(100mL)淬灭并用H₂O(50mL)稀释,并且然后用EtOAc(100mL×2)萃取。将有机层用盐水(200mL×2)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法(石油醚中的5%EtOAc)纯化以给出2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-酮(6.1g)。

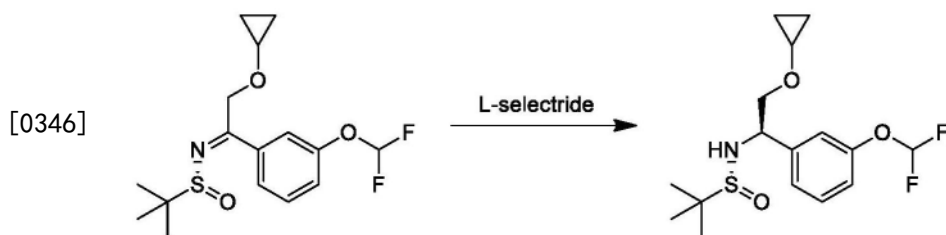
[0341] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ7.76 (d, 1H) , 7.68 (s, 1H) , 7.47 (t, 1H) , 7.34 (d, 1H) , 6.55 (t, 1H) , 4.74 (s, 1H) , 3.55-3.50 (m, 1H) , 0.70-0.66 (m, 2H) , 0.53-0.49 (m, 2H) 。

[0342] 步骤5:(R,Z)-N-(2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



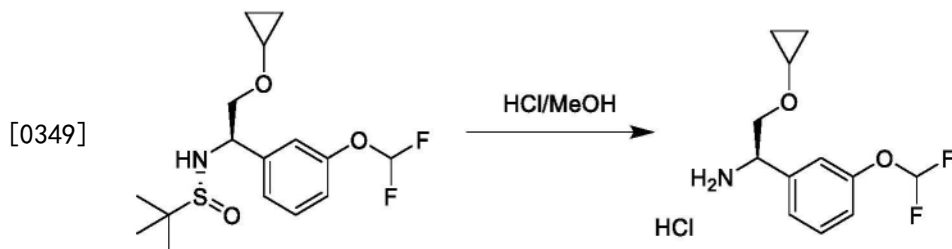
[0344] 向2-(环丙氧基)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮(6.1g)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.6g)在THF(100mL)中的溶液中添加Ti(OEt)₄(11.5g)。将所得混合物在60℃下搅拌8小时并且然后直接用于下一步骤。

[0345] 步骤6: (R)-N-((R)-2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



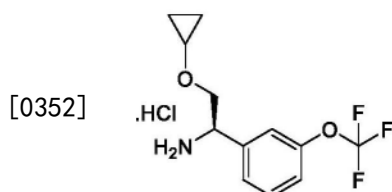
[0347] 在-45℃下,向来自以上步骤的(R,Z)-N-(2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在THF(150mL)中的溶液中逐滴添加L-selectride(THF中的1M溶液,50.36mL)溶液。将混合物在-45℃下搅拌1小时,并通过MeOH(100mL)和H₂O(100mL)淬灭,并在硅藻土上过滤。将滤液用EtOAc(200mL×2)萃取,将有机层用盐水(200mL×2)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法(石油醚中的30%至50%EtOAc)纯化,以给出(R)-N-((R)-2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.4g)。

[0348] 步骤7: (R)-2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐的制备



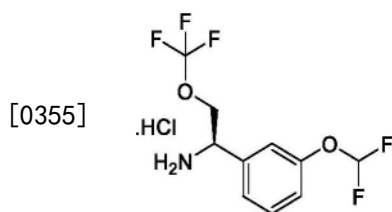
[0350] 向(R)-N-((R)-2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.46g)在MeOH(10mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(10mL)。将所得混合物在20℃下搅拌1小时并浓缩以给出(1R)-2-(环丙氧基)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙胺盐酸盐(0.46g,粗品)。

[0351] IIId: (R)-2-环丙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐

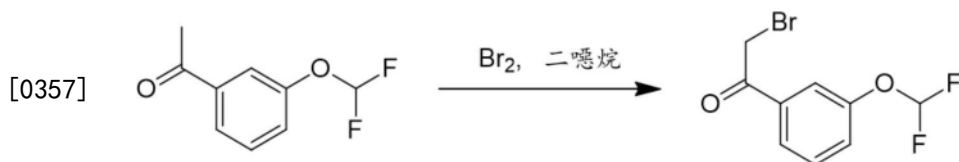


[0353] 如针对IIc所述,使用1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酮作为起始材料进行制备。

[0354] IIe: (R)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙-1-胺盐酸盐

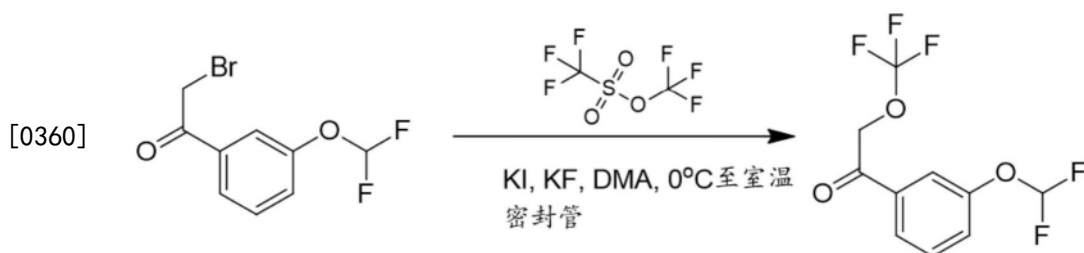


[0356] 步骤1: 2-溴-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮的制备



[0358] 在20℃下,向1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮(5g)在二噁烷(50mL)中的溶液中添加Br₂(4.29g)在二噁烷(50mL)中的溶液。将此混合物在20℃下搅拌1小时,然后通过EtOAc(200mL)稀释并通过水(100mL×3)洗涤。将有机相经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1)纯化以提供2-溴-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮(5g)。

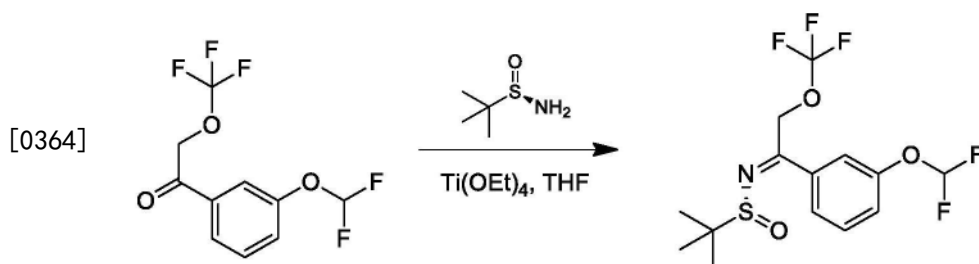
[0359] 步骤2:1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙-1-酮的制备



[0361] 在0℃下,向KF(712mg)在DMA(20mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸三氟甲酯(4.11g)。将反应混合物在密封管中搅拌1小时,然后在0℃下向此溶液中添加2-溴-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮(2.5g,9.43mmol)和KI(157mg),并放置到20℃并搅拌16小时。将混合物用EtOAc(100mL)稀释并用水(50mL×3)洗涤。将有机相浓缩以产出产物,将其通过酸性制备型HPLC纯化(1.4g)。

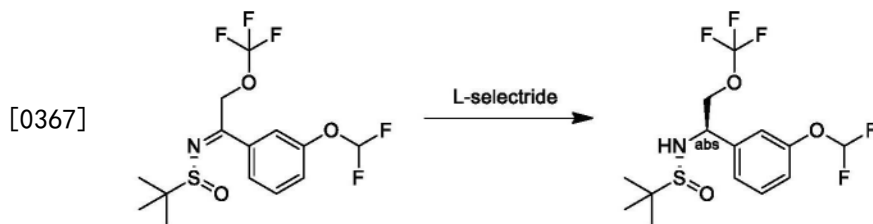
[0362] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.72(d, 1H), 7.66(s, 1H), 7.51(t, 1H), 7.40(d, 1H), 6.56(t, 1H), 5.13(s, 2H)。¹⁹F NMR(CDCl₃, 400MHz): δ-61.11, -81.52, -81.71。

[0363] 步骤3:(R)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



[0365] 将1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙-1-酮(900mg)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(606mg)和Ti(OEt)₄(2.28g)在THF(50mL)中的混合物在60℃下在N₂下搅拌16小时。获得在THF(70mL)中的产物(1.2g,粗品)并直接用于下一步骤。

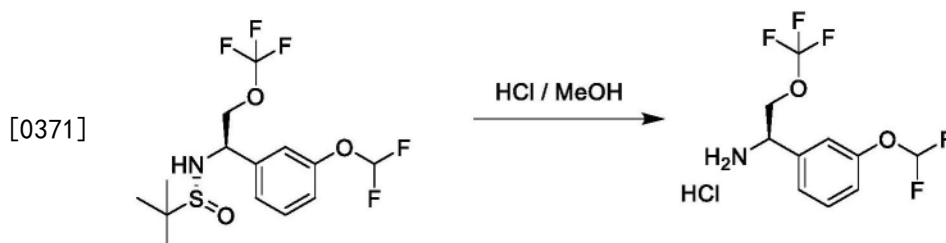
[0366] 步骤4:(R)-N-((R)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



[0368] 在 -60°C 下,向(R)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.2g)在THF(70mL)中的溶液中添加L-selectride(THF中的1M溶液,3.86mL)。将混合物在 -60°C 下搅拌0.5小时并且然后用EtOAc(100mL)稀释并用水(50mL \times 3)洗涤。将有机相干燥、过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化,以提供(R)-N-((R)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(600mg)。

[0369] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.50 (t, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 1.21 (s, 9H)。

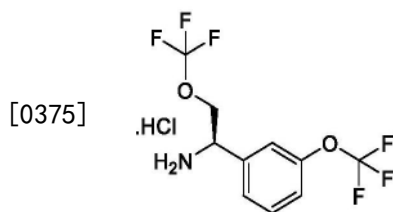
[0370] 步骤5: (R)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙-1-胺盐酸盐的制备



[0372] 向(R)-N-((R)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(600mg)在MeOH(10mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(MeOH中的4M溶液,8.0mL)。将此混合物在 15°C 下搅拌1小时,并且然后浓缩以提供((R)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙-1-胺盐酸盐(500mg,粗品)。

[0373] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9.17 (s, 3H), 7.40-7.31 (m, 4H), 6.55 (t, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H)。

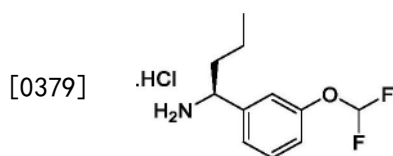
[0374] II f: (R)-2-(三氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐



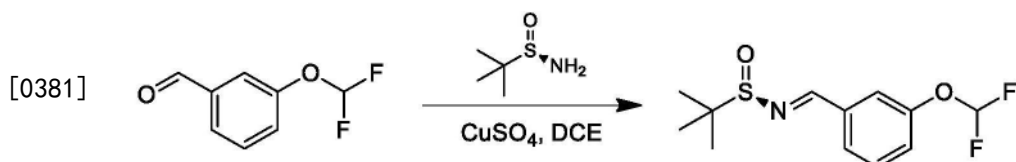
[0376] 如针对IIe所述,使用1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酮作为起始材料进行制备。

[0377] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9.18 (s, 3H), 7.19-7.47 (m, 1H), 7.19-7.38 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 1H)。

[0378] II g: (S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁-1-胺盐酸盐

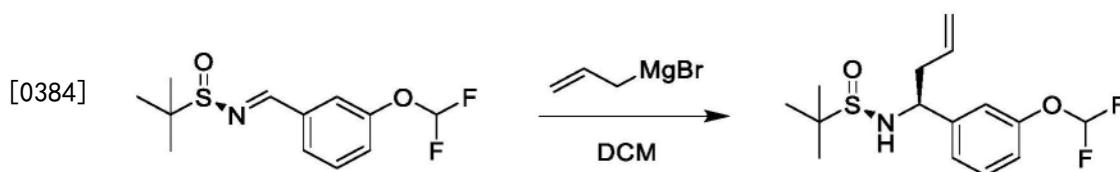


[0380] 步骤1: (R)-N-(3-(二氟甲氧基)苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



[0382] 向3-(二氟甲氧基)苯甲醛 (3g) 和 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.54g) 在DCE (120mL) 中的溶液中添加CuSO₄ (13.91g)。将混合物在55℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤,并且将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至10:1) 纯化,以提供产物 (3g)。

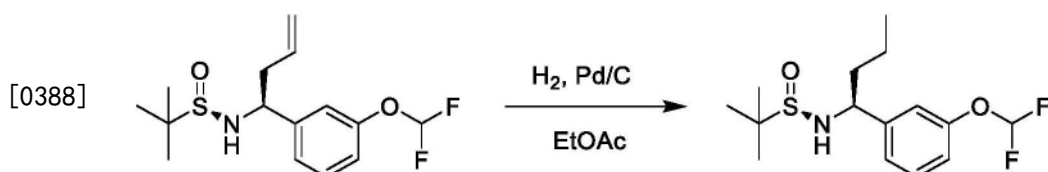
[0383] 步骤2: (R)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



[0385] 在0℃下,向 (R)-N-(3-(二氟甲氧基)苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1g) 在DCM (40mL) 中的溶液中缓慢添加THF中的烯丙基(溴)镁 (THF中的1M溶液, 10.9mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时并且在25℃下搅拌2小时。在0℃下,将反应混合物通过添加饱和NH₄Cl (10mL) 淬灭,然后用H₂O (50mL) 稀释并用DCM (40mL×3) 萃取。将合并的有机相用H₂O (40mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至1:2) 纯化,以提供 (R)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (580mg)。

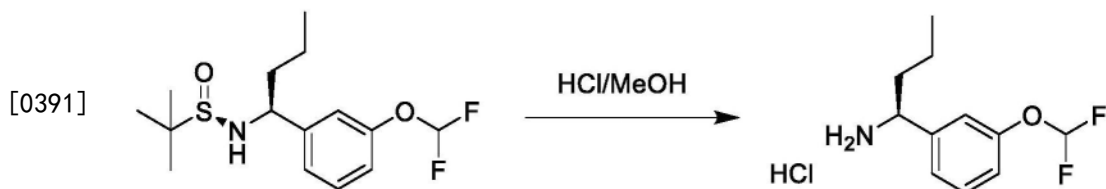
[0386] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.31 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 2H), 4.46 (t, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.19 (s, 9H)。

[0387] 步骤3: (R)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



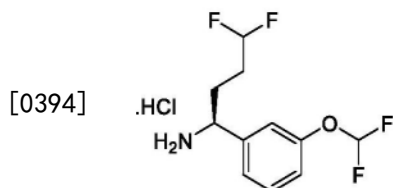
[0389] 在N₂下,向 (R)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (580mg) 在EtOAc (20mL) 中的溶液中添加Pd/C (0.4g, 10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫若干次。将混合物在H₂ (18psi) 下在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤并浓缩以提供 (R)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (560mg)。

[0390] 步骤4: (S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁-1-胺盐酸盐的制备

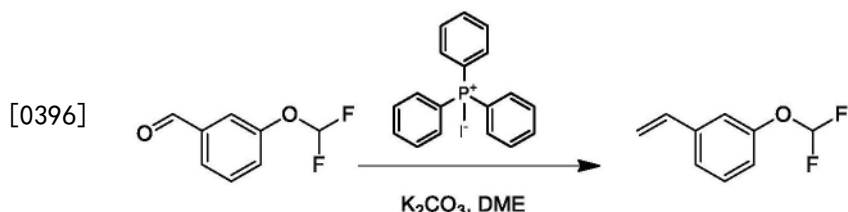


[0392] 向(R)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(580mg)在MeOH(8mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M, 3.1mL)。将混合物在25℃下搅拌3小时并且然后浓缩以提供(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]丁-1-胺盐酸盐(250mg)。

[0393] IIh: (S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁-1-胺盐酸盐



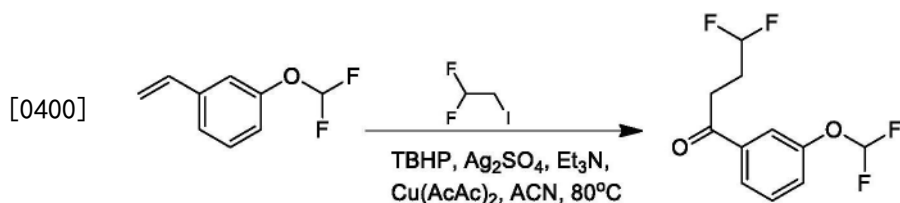
[0395] 步骤1: 1-(二氟甲氧基)-3-乙烯基-苯的制备



[0397] 向甲基三苯基碘化磷(7.05g)在DME(50mL)中的溶液中添加K₂CO₃(2.41g)。将所得混合物在20℃下搅拌1小时,然后添加3-(二氟甲氧基)苯甲醛(1.5g)并在80℃下继续搅拌15小时。将混合物过滤,并将滤饼用石油醚(100mL)洗涤。将滤液浓缩并通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,以提供1-(二氟甲氧基)-3-乙烯基-苯(1.4g)。

[0398] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.32(t, 1H), 7.25(d, 1H), 7.16(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.70(t, 1H), 6.52(t, 1H), 5.77(d, 1H), 5.32(d, 1H)。

[0399] 步骤2: 1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁-1-酮的制备

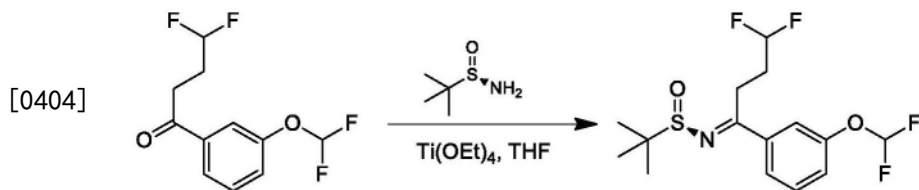


[0401] 向1,1-二氟-2-碘-乙烷(1g)、1-(二氟甲氧基)-3-乙烯基-苯(1.33g)、双[(Z)-1-甲基-3-氧代-丁-1-烯氧基]铜(273mg)和Ag₂SO₄(325mg)在ACN(20mL)中的溶液中添加Et₃N(527mg)和叔丁基过氧化氢(TBHP)(2.01g, 70%水溶液)。将所得混合物在80℃下搅拌24小时。将反应用饱和水性Na₂S₂O₃淬灭并用DCM(10mL×3)萃取。将有机相合并,用盐水(5mL×2)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化,以提供1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁-1-酮(300mg)。

[0402] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.82(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.50(t, 1H), 7.36(d, 1H), 6.57(t, 1H), 6.02(tt, 1H), 3.18(t, 2H), 2.35-2.27(m, 2H)。

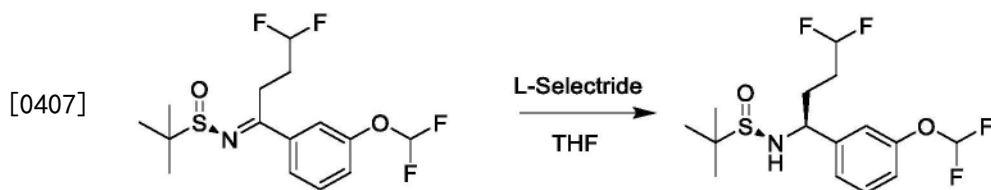
[0403] 步骤3: (S,E)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟亚丁基)-2-甲基丙烷-2-亚

磺酰胺的制备



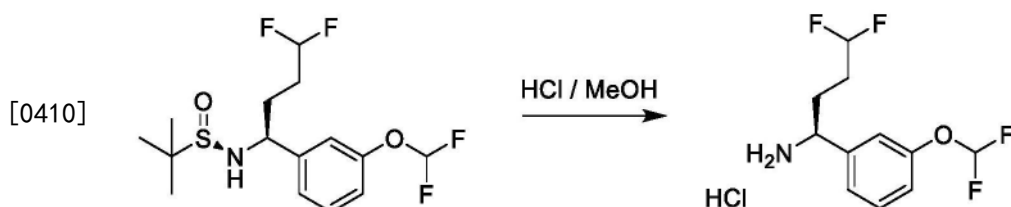
[0405] 向1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁-1-酮(300mg)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(218mg)在THF(10mL)中的溶液中添加Ti(OEt)₄(547mg)。将混合物在60℃下搅拌6小时。将反应混合物直接用于下一步骤。

[0406] 步骤4:N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-4,4-二氟丁基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺的制备



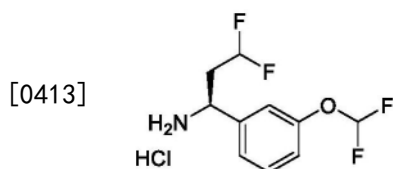
[0408] 在-48℃下,将L-selectride(THF中的1M溶液,3.59mL)添加至(S)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟亚丁基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(423mg)在THF中的溶液中。将反应混合物搅拌0.5小时,然后将其放置到0℃并添加H₂O(约10mL)。将所得混合物用EtOAc(35mL×2)萃取。将有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化,以提供N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-4,4-二氟丁基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(140mg)。

[0409] 步骤5:(S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁-1-胺盐酸盐

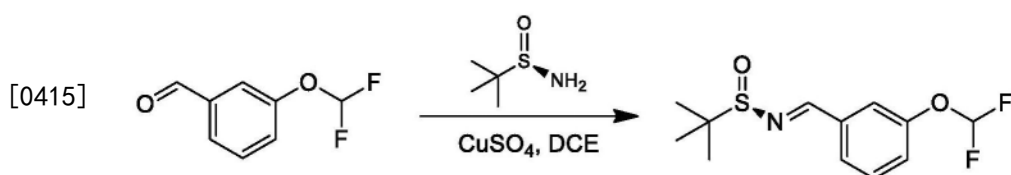


[0411] 在20℃下,将在MeOH(10mL)中的N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-4,4-二氟丁基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(140mg)和HCl/MeOH(5mL,4M)搅拌1小时。将混合物浓缩以提供(S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁-1-胺盐酸盐(110mg)。

[0412] IIIi:(S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3,3-二氟丙-1-胺盐酸盐



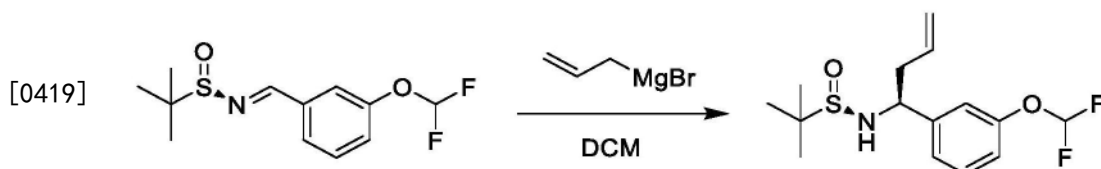
[0414] 步骤1:(S,E)-N-(3-(二氟甲氧基)苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



[0416] 向3-(二氟甲氧基)苯甲醛(5g)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.22g)在DCE(150mL)中的溶液中添加CuSO₄(23g)。将反应混合物在55℃下搅拌20小时,并且然后过滤并浓缩。将粗产物在二氧化硅上通过色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化,以提供(S,E)-N-(3-(二氟甲氧基)苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.9g)。

[0417] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ8.55(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.47(t, 1H), 7.25(d, 1H), 6.55(t, 1H), 1.25(s, 9H)。

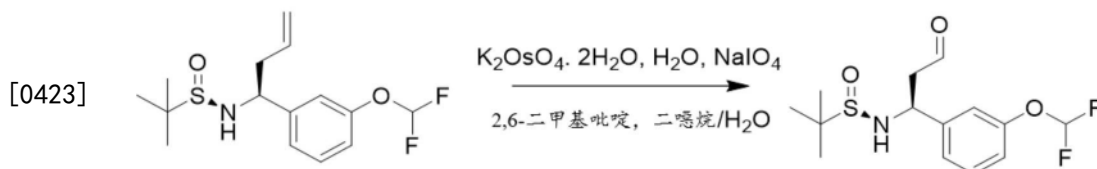
[0418] 步骤2: (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



[0420] 在0℃下,向(S,E)-N-(3-(二氟甲氧基)苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2g)在DCM(60mL)中的溶液中缓慢添加烯丙基(溴)镁(THF中的1M溶液,21.79mL)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时并在25℃下搅拌2小时。在0℃下,将反应通过添加饱和NH₄Cl水溶液(10mL)淬灭,并且然后用H₂O(50mL)稀释并用DCM(40mL×3)萃取。将合并的有机相用H₂O(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/2)纯化,以提供(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.3g)。

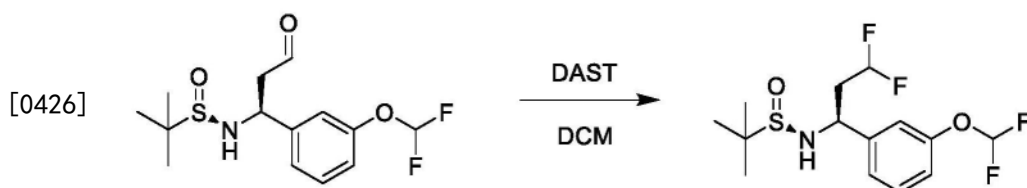
[0421] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.31(t, 1H), 7.15(d, 1H), 7.08(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.49(t, 1H), 5.71-5.65(m, 1H), 5.19-5.15(m, 2H), 4.48-4.44(m, 1H), 3.66(s, 1H), 2.59-2.54(m, 1H), 2.46-2.40(m, 1H), 1.18(s, 9H)。

[0422] 步骤3: (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氧代丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



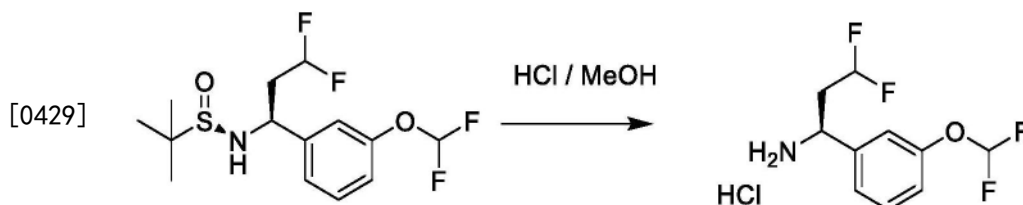
[0424] 将二氧化钾(二氧代)钨水合物(276mg)一次性添加至(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.5g)、2,6-二甲基吡啶(1.69g)和高碘酸钠(5.05g)在二噁烷(10mL)和H₂O(3mL)的混合物中的搅拌溶液中。将反应混合物在20℃下搅拌1小时并且然后用DCM(100mL)和水(20mL)稀释。将水层用DCM(25mL×2)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥。将粗反应混合物直接用于下一步骤。

[0425] 步骤4: (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3,3-二氟丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



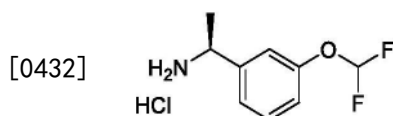
[0427] 在-78℃下,向(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3-氧代丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2g)在DCM(200mL)中的溶液中逐滴添加二乙基氨基三氟化硫(DAST)(3.03g)。允许反应混合物达到20℃并搅拌2小时。将溶液倾倒入饱和NaHCO₃水溶液(50mL)中并分离有机相。将溶液经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化,以提供(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3,3-二氟丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(500mg)。

[0428] 步骤5:(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-3,3-二氟-丙-1-胺盐酸盐的制备

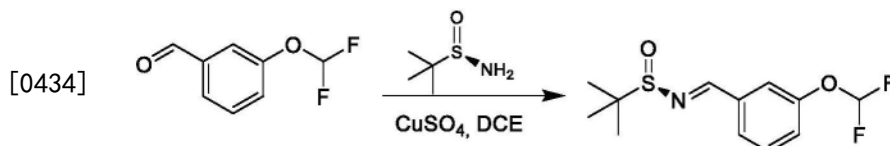


[0430] 在0℃下,向(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3,3-二氟丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(380mg)在MeOH(15mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(25mL,4M)并将反应搅拌0.5小时,并允许反应达到25℃。将反应混合物浓缩以提供(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-3,3-二氟-丙-1-胺盐酸盐(300mg,粗品,HCl盐)。不经进一步纯化而直接使用。

[0431] IIj:(S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐

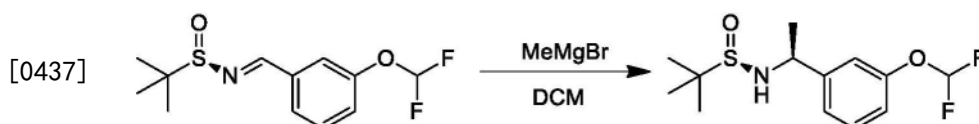


[0433] 步骤1:(S,E)-N-(3-(二氟-甲氧基)苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



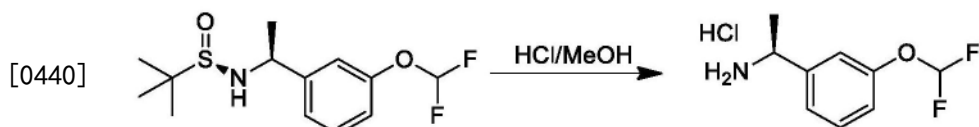
[0435] 在55℃下在N₂下,向3-(二氟甲氧基)苯甲醛(2g)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.7g)在DCE(60mL)中的混合物中添加CuSO₄(9.3g)。将反应混合物在55℃下搅拌12小时,过滤并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20:1-10:1)纯化,以给出(S,E)-N-(3-(二氟-甲氧基)苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.5g)。

[0436] 步骤2:(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



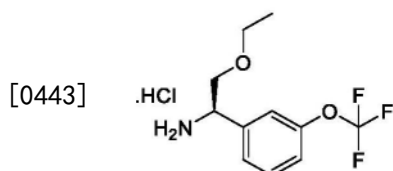
[0438] 在0℃下,向(S,E)-N-(3-(二氟-甲氧基)苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2g)在DCM(30mL)中的溶液中逐滴添加溴(甲基)镁(Et₂O中的3M溶液,4.8mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时并且在20℃下搅拌16小时。将反应通过饱和NH₄Cl水溶液(10mL)淬灭,并将水相用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(40mL×2)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1-1:1)纯化,以提供(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(960mg)。

[0439] 步骤3: (S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐的制备

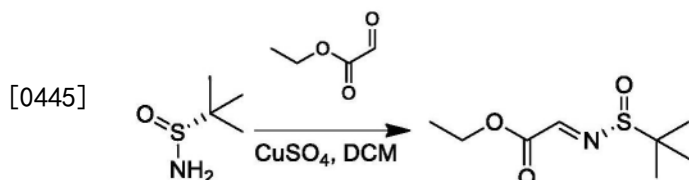


[0441] 向(S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.8g)在MeOH(4mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M, 2mL)。将所得混合物在25℃下搅拌3小时并浓缩以提供(S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐(1.6g, 粗品)。

[0442] IIk: (R)-2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐

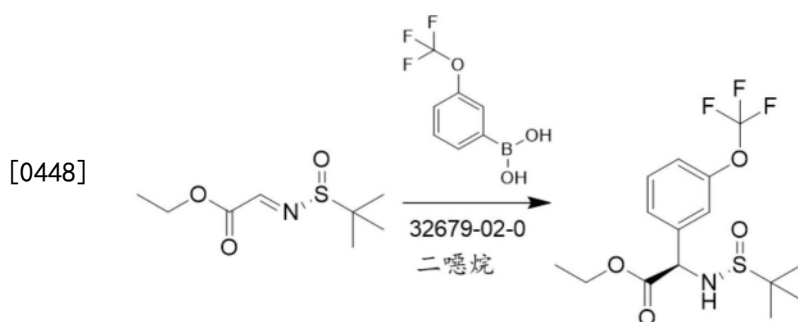


[0444] 步骤1: (R,E)-2-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙酸乙酯的制备



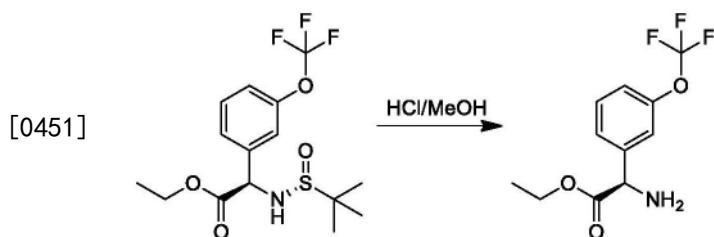
[0446] 在N₂下,向2-氧代乙酸乙酯(7.5g)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.90g)在DCM(150mL)中的溶液中添加CuSO₄(12.9g)并将反应混合物在25℃下搅拌24小时。将固体过滤出,用乙酸乙酯(50mL)洗涤,并将有机层浓缩。将残余物通过色谱法(SiO₂, 己烷/乙酸乙酯, 5/1)纯化,以产出(R,E)-2-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙酸乙酯(5g)。

[0447] 步骤2: (R)-2-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯的制备



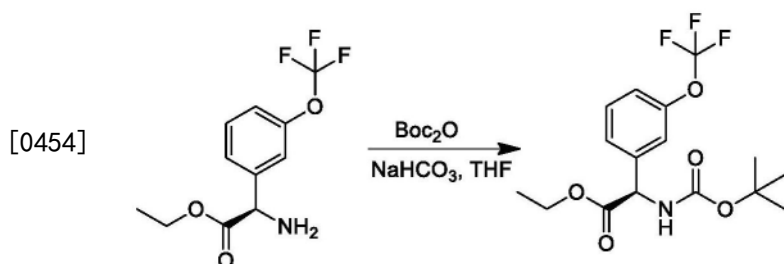
[0449] 向(R,E)-2-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙酸乙酯(5g)和[3-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(6.02g)在二噁烷(80mL)中的溶液中添加双(乙腈)(1,5-环辛二烯)四氟硼酸铯(I)(CAS:32679-02-0)(1.85g)并将此混合物在80℃下搅拌16小时。将溶液过滤并将有机相浓缩。将残余物通过色谱法(SiO₂, 石油醚:EtOAc=6:1)纯化,以提供(R)-2-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯(5.1g)。

[0450] 步骤3: (R)-2-氨基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯的制备



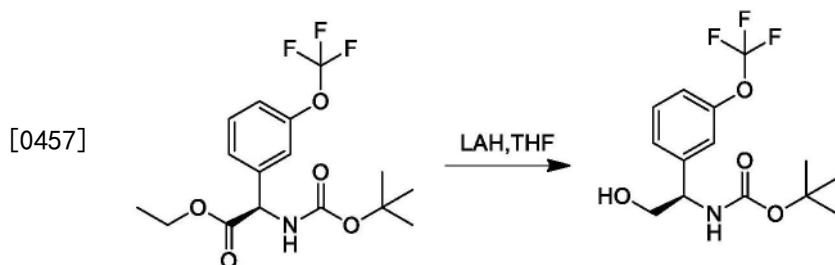
[0452] 在0℃下,向(R)-2-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯(4.6g)在MeOH(30mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,25.04mL)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时并浓缩以提供盐酸盐形式的(R)-2-氨基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯(3.3g)。

[0453] 步骤4:(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯的制备



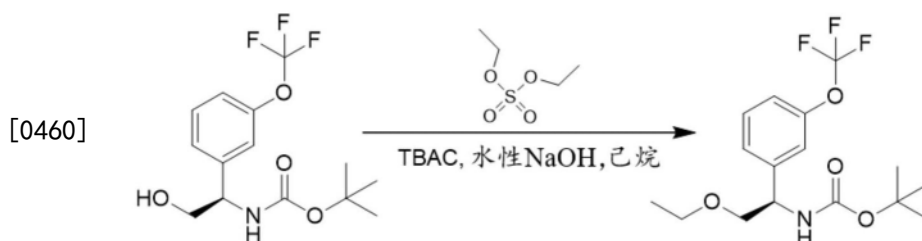
[0455] 向(R)-2-氨基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯盐酸盐(3.3g)在THF(80mL)中的混合物中添加Boc₂O(4.81g)和NaHCO₃(925mg)并将反应在25℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并用EtOAc(20mL)稀释,用水(20mL)洗涤并且然后浓缩。将残余物通过色谱法(SiO₂;石油醚:EtOAc=10:1)纯化,以提供(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯(3.8g)。

[0456] 步骤5:(R)-(2-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



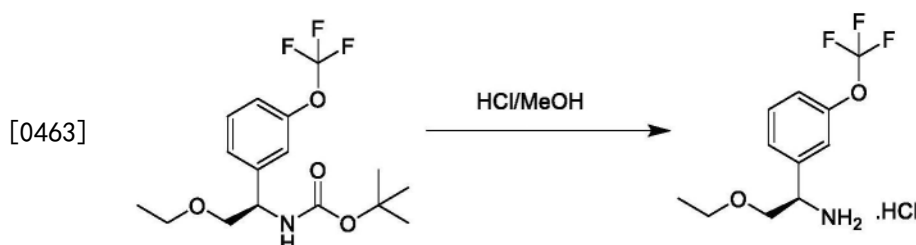
[0458] 在冰冷却下,向LiAlH₄(2.1g)在THF(200mL)中的悬浮液中添加THF(20mL)中的(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯(5g),并将混合物在0℃至25℃下搅拌2小时。添加无水硫酸镁并且然后依次添加水(5mL)和乙酸乙酯(100mL),并使用硅藻土将不可溶的物质过滤出。将滤液浓缩。将粗产物通过色谱法(SiO₂,石油醚:EtOAc=5:1)纯化,以提供(R)-(2-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.37g)。

[0459] 步骤6:(R)-(2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



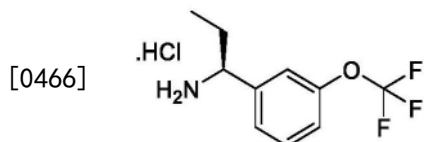
[0461] 向(R)-2-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(1g)在己烷(15mL)中的溶液中添加硫酸二乙酯(960mg)、四丁基氯化铵(TBAC)(87mg)和NaOH(324mg)在H₂O(1.5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌20小时。将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗品通过色谱法(SiO₂,石油醚中的10%乙酸乙酯)纯化,以给出(R)-2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(5.9g)。

[0462] 步骤7: (R)-2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐的制备

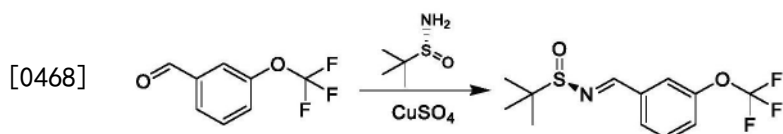


[0464] 在25℃下,向(R)-2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(5.9g)在MeOH(100mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,63.33mL)并将此混合物在25℃下搅拌16小时。将溶液浓缩以提供(R)-2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐(4.5g)。

[0465] III: (S)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-胺盐酸盐

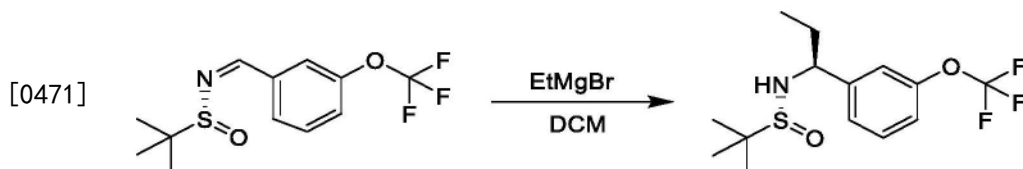


[0467] 步骤1: (S,E)-2-甲基-N-(3-(三氟甲氧基)苯亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺的制备:



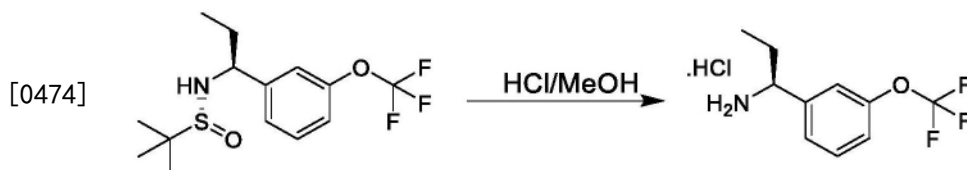
[0469] 在55℃下,将3-(三氟甲氧基)苯甲醛(10.0g)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(7.7g)和CuSO₄(12.6g)在DCE(200mL)中的混合物搅拌16小时。将混合物过滤并将滤饼用DCM(200mL)洗涤。将滤液浓缩。将残余物通过色谱法(SiO₂,0-10%乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,以给出(S,E)-2-甲基-N-(3-(三氟甲氧基)苯亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(12.6g)。

[0470] 步骤2: (S)-2-甲基-N-((S)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺的制备



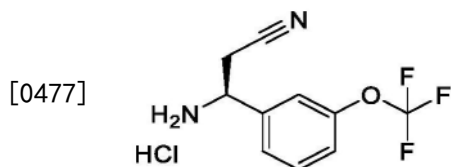
[0472] 在0℃下,向(S,E)-2-甲基-N-(3-(三氟甲氧基)苯亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(2.0g)在DCM(40mL)中的溶液中逐滴添加EtMgBr(Et₂O中的3M,9.1mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时并且在20℃下搅拌3小时。将混合物冷却至0℃并且添加饱和NH₄Cl水溶液(100mL)。将混合物用DCM(100mL×2)萃取,分离各相,并且将有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过色谱法(SiO₂,0-50%乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,以产出产物(1.4g)。

[0473] 步骤3: (S)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-胺盐酸盐的制备



[0475] 向(S)-2-甲基-N-((S)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.4g)在MeOH(40mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,20mL)。在30℃下,将所得混合物搅拌12小时,并且然后浓缩以产出粗品(S)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-胺盐酸盐(1g),将其不经进一步纯化而使用。

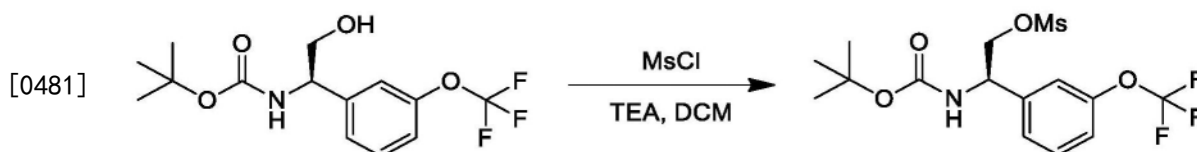
[0476] IIIm: (S)-3-氨基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙腈盐酸盐



[0478] 步骤1: (R)-(2-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备

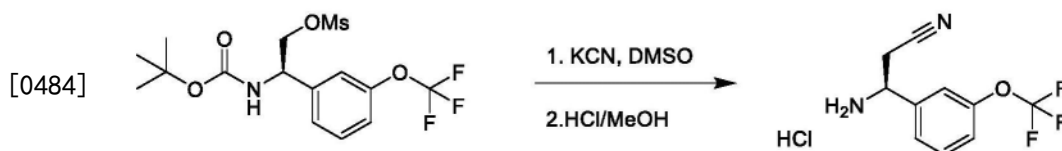
[0479] 如针对中间体IIk,步骤1-5所述,制备此中间体

[0480] 步骤2: (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)甲磺酸乙酯的制备



[0482] 向(R)-(2-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2g)在DCM(20mL)中的溶液中添加Et₃N(756mg),然后在0℃下添加甲磺酰氯(1.75g)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以提供(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)甲磺酸乙酯(2.50g,粗品),将其不经纯化而用于下一步骤。

[0483] 步骤3: (S)-3-氨基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙腈盐酸盐的制备

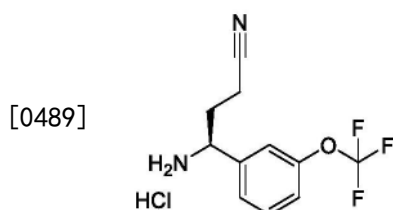


[0485] 在20℃下,向(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)甲磺酸乙酯(420mg)在DMSO(5mL)中的溶液中添加KCN(225mg)。将混合物在50℃下搅拌16小时。将反应混合物用10%Na₂CO₃溶液(40mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=5/1至4/1)纯化,以提供(S)-(2-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(665mg)。

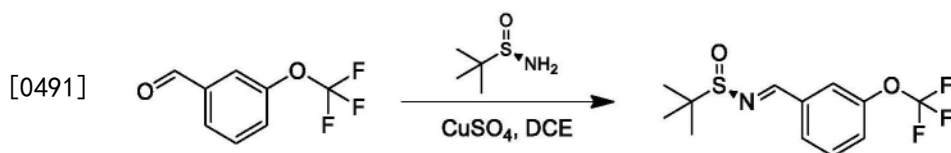
[0486] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.46(t,1H),7.33(d,1H),7.24(m,2H),7.04(d,1H),5.31-5.38(m,1H),3.73-3.71(m,1H),3.11-3.05(m,1H),2.84-2.92(m,2H),2.49-2.43(m,1H),2.28-2.37(m,1H),0.93(s,9H)。

[0487] 在0℃下,向(S)-(2-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(400mg)在MeOH(8mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,4.00mL)。将混合物在25℃下搅拌16小时。然后将反应混合物浓缩以提供(S)-3-氨基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙腈盐酸盐(280mg,粗品)。

[0488] IIn: (S)-4-氨基-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)丁腈盐酸盐

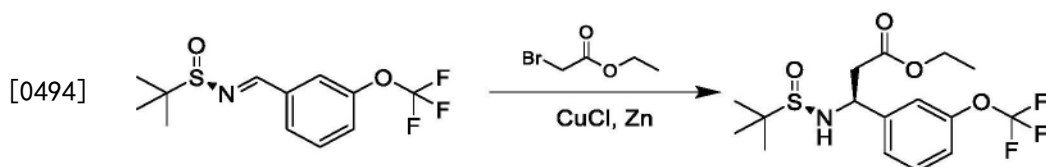


[0490] 步骤1: (R,E)-2-甲基-N-(3-(三氟-甲氧基)苯亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺的制备



[0492] 向3-(三氟甲氧基)苯甲醛(30g)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(23.0g)在DCE(600mL)中的溶液中添加CuSO₄(37.8g)。将混合物在55℃下搅拌24小时并过滤。将滤饼用DCM(300mL)洗涤。将滤液合并并浓缩,并将残余物通过色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=0/1至5:1)纯化,以提供(R,E)-2-甲基-N-(3-(三氟-甲氧基)苯亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(41.8g)。

[0493] 步骤2: (S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙酸乙酯的制备

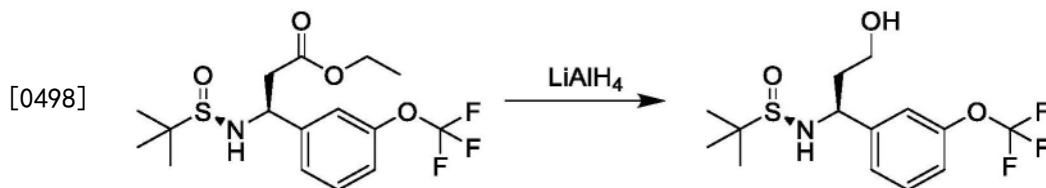


[0495] 在0℃下,将(R,E)-2-甲基-N-(3-(三氟-甲氧基)苯亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(5g)

在THF (60mL) 中的溶液添加至活化Zn (11.15g)、CuCl (2.5g) 和2-溴乙酸乙酯 (7.1g) 在THF (60mL) 中的悬浮液中。将反应混合物在50℃下搅拌2小时并过滤。将滤饼用DCM (400mL) 洗涤, 并将合并的有机滤液浓缩。将残余物通过色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1) 纯化, 以提供 (S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙酸乙酯 (7g, 粗品)。

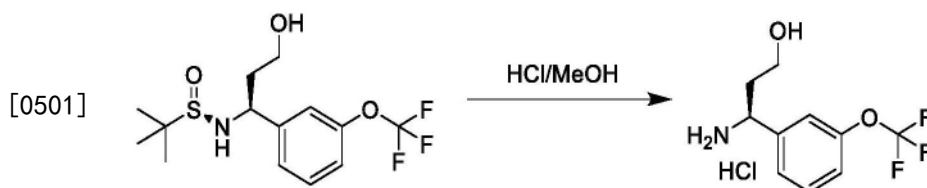
[0496] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ7.36 (t, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.18 (t, 3H)。

[0497] 步骤3: (R)-N-((S)-3-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备



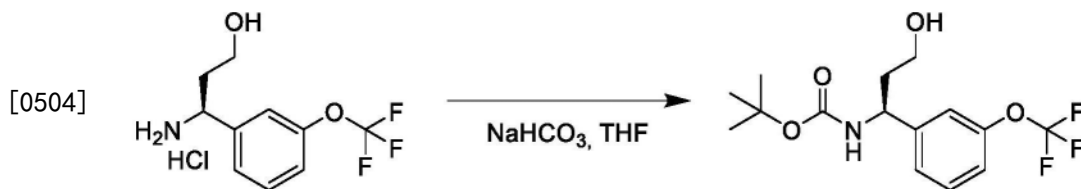
[0499] 在0℃下, 向 (S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙酸乙酯 (7g) 在THF (70mL) 中的溶液中添加LiAlH₄ (696mg)。在0℃下, 将所得混合物在0℃下搅拌1小时, 并且然后通过依次添加H₂O (0.7mL)、10% NaOH (0.7mL) 溶液和H₂O (2.1mL) 淬灭。将混合物过滤。将残余物浓缩以提供粗品 (R)-N-((S)-3-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.2g)。

[0500] 步骤4: (S)-3-氨基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-醇盐酸盐的制备



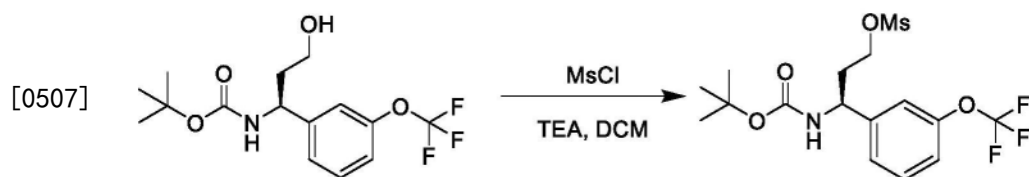
[0502] 将来自以上反应步骤的粗品 (R)-N-((S)-3-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4g) 溶解于MeOH (40mL) 中并添加HCl/MeOH (4M, 23.6mL)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时并浓缩以提供 (S)-3-氨基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-醇盐酸盐 (3.2g, 粗品)

[0503] 步骤5: (S)-3-(3-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



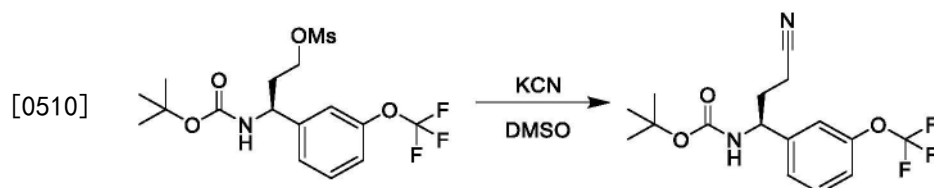
[0505] 将来自以上反应步骤的粗品 (S)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙酸乙酯 (3.2g) 溶解于THF (35mL) 中并添加Boc₂O (10.28g) 和NaHCO₃ (2g)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物浓缩, 并将残余物用水 (70mL) 稀释, 通过DCM (100mL × 3) 萃取, 并将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1) 纯化, 以提供 (S)-3-(3-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)氨基甲酸叔丁酯 (3.2g)。

[0506] 步骤6: (S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基甲磺酸酯的制备



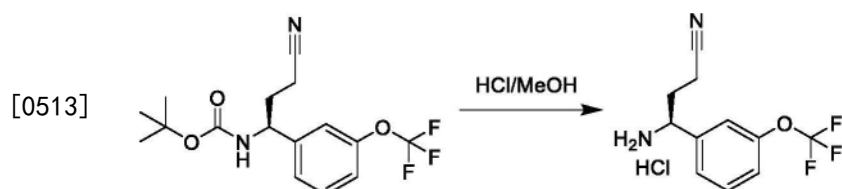
[0508] 在0℃下,向(S)-3-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基氨基甲酸叔丁酯(1g)在DCM(30mL)中的溶液中添加Et₃N(905mg)和甲磺酰氯(683mg)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时,并且然后用冰水(15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以提供((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基甲磺酸酯(1.2g)。

[0509] 步骤7: (S)-3-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备



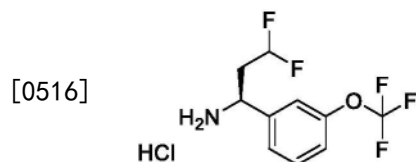
[0511] 在20℃下,将以上步骤中获得的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基甲磺酸酯溶解于DMSO(35mL)中并添加KCN(661mg)。将反应混合物在50℃下搅拌16小时,并且然后用10%Na₂CO₃溶液(40mL)稀释并用EtOAc(70mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化,以提供(S)-3-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基氨基甲酸叔丁酯(990mg)。

[0512] 步骤8: (S)-4-氨基-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)丁腈盐酸盐的制备



[0514] 向(S)-3-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基氨基甲酸叔丁酯(900mg)在MeOH(14mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,6.53mL)。将混合物在20℃下搅拌16小时并浓缩以提供(S)-4-氨基-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)丁腈盐酸盐(850mg)。

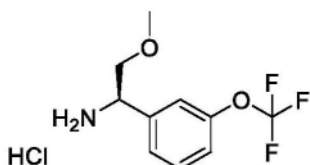
[0515] IIo: (S)-3,3-二氟-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-胺盐酸盐



[0517] 如针对IIi所述,使用3-(三氟甲氧基)苯甲醛作为起始材料进行制备。

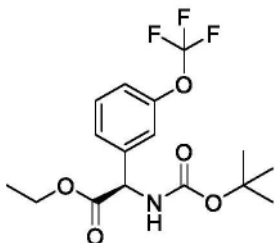
[0518] IIp: (R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐

[0519]



[0520] 步骤1: (R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

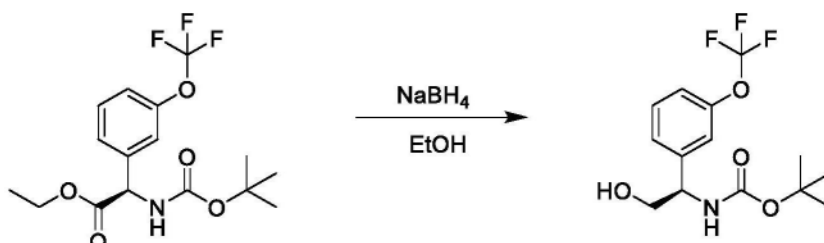
[0521]



[0522] 如针对IIk, 步骤1-4所述, 制备此中间体。

[0523] 步骤2: (R)-(2-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0524]

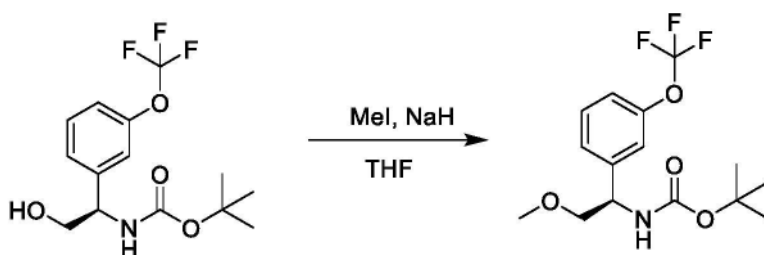


[0525] 在0℃下,向(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯(10g)在EtOH(90mL)中的溶液中添加NaBH₄(4.17g)。将混合物从冷浴移除并搅拌2小时。将反应用水(20mL)淬灭并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化,以提供产物(13.6g)。

[0526] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.39(t, 1H), 7.26(d, 1H), 7.17-7.15(m, 2H), 5.34(s, 1H), 4.80(s, 1H), 3.93-3.84(m, 2H), 2.06(s, 1H), 1.45(s, 9H)。

[0527] 步骤3: (R)-(2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备

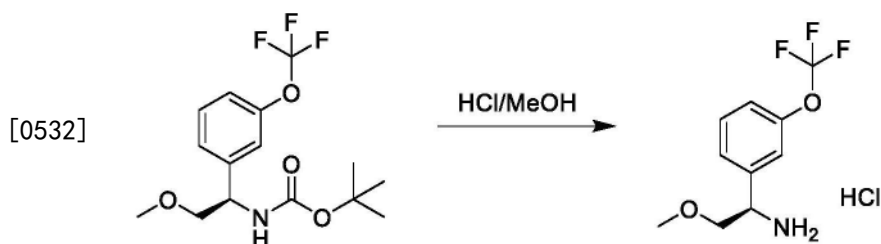
[0528]



[0529] 在0℃下,向(R)-(2-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1g)和MeI(4g)在THF(70mL)中的溶液中添加NaH(149mg,矿物油中的60%)。将混合物在0℃下搅拌1小时并且在25℃下搅拌16小时。添加水(1mL)以淬灭反应。移除THF并将EtOAc(200mL)添加至残余物中。将溶液通过水(50mL×3)洗涤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=0/1至5/1)纯化,以提供(R)-(2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g)。

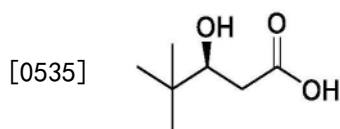
[0530] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.36(t, 1H), 7.25(m, 1H), 7.19(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.34(s, 1H), 4.83(s, 1H), 3.63-3.56(m, 2H), 3.35(s, 3H), 1.43(s, 9H)。

[0531] 步骤4: (R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐的制备



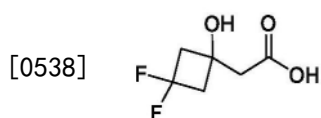
[0533] 在25℃下,向(R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.7g)在MeOH(40mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,40mL)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物浓缩以提供所希望的产物(1.9g,粗品)。

[0534] IIIa: (S)-3-羟基-4,4-二甲基戊酸

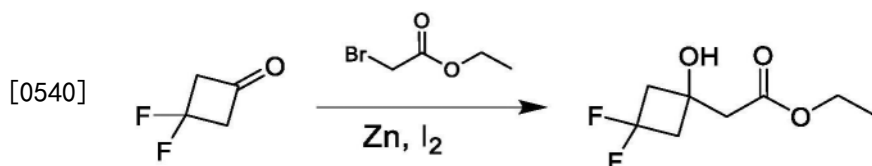


[0536] 根据如在Wang Z.等人:Tetrahedron:Asymmetry[四面体:不对称性]10(1999)225-228中所述的文献进行制备。

[0537] IIIb: 2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酸

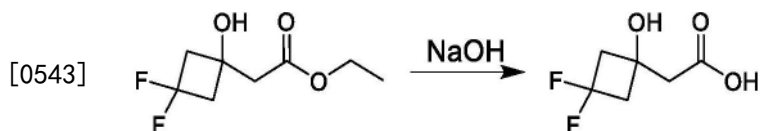


[0539] 步骤1: 2-(3,3-二氟-1-羟基-环丁基)乙酸乙酯的制备



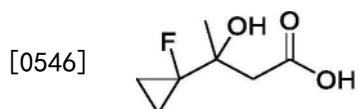
[0541] 在N₂下,向3,3-二氟环丁酮(0.2g)、Zn(198mg)和I₂(10mg)在THF(13mL)中的溶液中逐滴添加2-溴乙酸乙酯(378mg)。将混合物在55℃下搅拌6小时。在0℃下,将H₂SO₄(10%,10mL)小心添加至反应混合物中,并且将该混合物用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将有机萃取物用NaHCO₃(饱和水溶液,10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物(0.26g)不经进一步纯化而直接使用。

[0542] 步骤2: 2-(3,3-二氟-1-羟基-环丁基)乙酸的制备

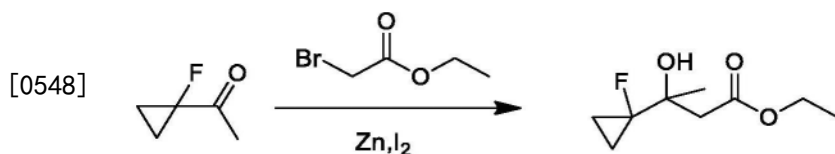


[0544] 在0℃下,向2-(3,3-二氟-1-羟基-环丁基)乙酸乙酯(0.26g)在MeOH(10mL)和H₂O(2mL)中的溶液中添加NaOH(107mg)。将混合物在20℃下搅拌8小时。将反应溶液冷却至0℃,并且将1N HCl添加至该溶液直到pH达到1-2。将残余物用盐水(10mL)稀释并且用甲基叔丁基醚(30mL×5)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物(0.24g)不经进一步纯化而使用。

[0545] IIIc: 3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酸

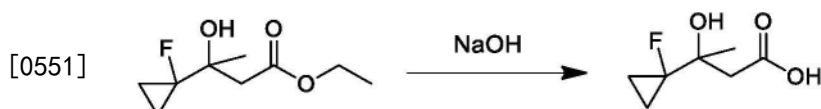


[0547] 步骤1:3-(1-氟环丙基)-3-羟基-丁酸乙酯的制备



[0549] 将1-(1-氟环丙基)乙酮(0.5g)、Zn(512mg)和I₂(62mg)在THF(30mL)中的溶液在20℃下搅拌直至溶液变为无色,并逐滴添加2-溴乙酸乙酯(981mg)。将所得混合物在20℃下搅拌0.5小时并且在65℃下搅拌4.5小时。将反应用10% H₂SO₄水溶液(20mL)洗涤并用EtOAc(50mL×2)萃取。将有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以提供3-(1-氟环丙基)-3-羟基-丁酸乙酯(0.83g,粗品)。

[0550] 步骤2:3-(1-氟环丙基)-3-羟基-丁酸的制备

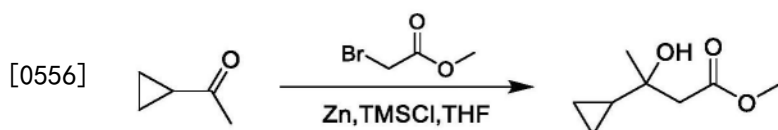


[0552] 向3-(1-氟环丙基)-3-羟基-丁酸乙酯(0.83g)在EtOH(10mL)中的溶液中添加NaOH(350mg)在H₂O(3mL)中的溶液。将反应混合物在20℃下搅拌2小时并且然后用EtOAc(50mL×2)萃取。将水层通过10% HCl酸化至pH=3,并且用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以提供3-(1-氟环丙基)-3-羟基-丁酸(0.57g,粗品)。

[0553] IIIId:3-环丙基-3-羟基丁酸

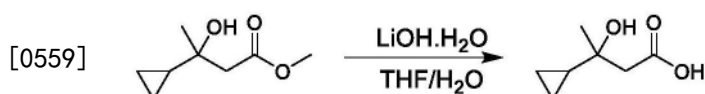


[0555] 步骤1:3-环丙基-3-羟基丁酸甲酯的制备



[0557] 在THF(150mL)中的Zn(12.4g)中添加TMSCl(1.3g),并将所得混合物在20℃下搅拌15分钟,并然后加热至70℃。停止加热,并且以使得溶剂慢慢沸腾的速率逐滴添加2-溴乙酸甲酯(21.8g)。将所得混合物在70℃下搅拌1小时,并在20℃下搅拌1小时,然后添加1-环丙基乙酮(10g)在THF(50mL)中的溶液。将反应在20℃下搅拌16小时。将混合物倒入在冰上的NH₃·H₂O(100mL,28%)中,并用乙酸乙酯(150mL×2)萃取。将有机萃取物用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以给出所希望的产物(8.9g,粗品)。

[0558] 步骤2:3-环丙基-3-羟基丁酸的制备

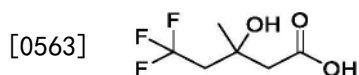


[0560] 在20℃下,将粗品3-环丙基-3-羟基丁酸甲酯(8.9g)和LiOH·H₂O(11.8g)在THF

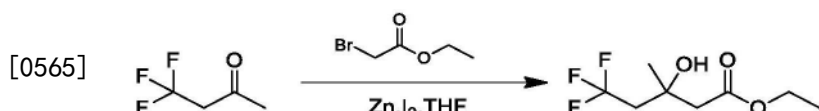
(100mL) 和H₂O (50mL) 中的混合物搅拌16小时。添加H₂O (50mL) 并且用乙酸乙酯(100mL x 2) 萃取。将有机萃取物丢弃。将水层的pH用2N HCl调节至约5, 用乙酸乙酯(100mL x 3) 萃取, 并且将合并的有机级分用盐水(100mL x 10) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以给出30%总产率(5.1g) 的所希望的产物。

[0561] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.67-2.51 (m, 2H) , 1.25 (s, 3H) , 0.90-1.00 (m, 1H) , 0.33-0.50 (m, 4H) 。

[0562] IIIe: 5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酸

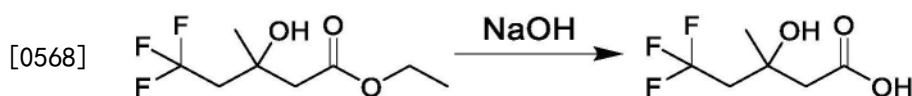


[0564] 步骤1: 5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酸乙酯的制备



[0566] 在15℃下, 向Zn (6.9g) 和I₂ (89mg) 在THF (80mL) 中的混合物中添加4,4,4-三氟丁-2-酮(4.4g) 和2-溴乙酸乙酯(6.4g)。将混合物在60℃下搅拌6小时。将反应混合物冷却至0℃, 并用H₂SO₄ (100mL, 10%水溶液) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯(15mL x 3) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL) 洗涤, 并经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。获得产物(11.00g, 粗品) 并且不经进一步纯化而直接使用。

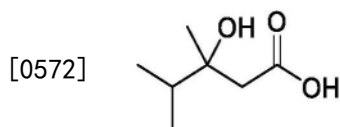
[0567] 步骤2: 5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酸的制备



[0569] 在15℃下, 将5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基-戊酸乙酯(11g, 粗品) 和NaOH (4.1g) 在H₂O (150mL) 中的混合物搅拌16小时。在0℃下用饱和KHSO₄将pH调节至约2, 并且将混合物用乙酸乙酯(200mL x 3) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水(300mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以提供产物(10g, 粗品)。

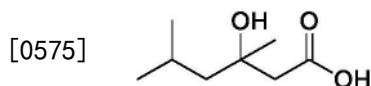
[0570] 通过如针对IIIe所述的相同的方法, 使用相关的起始材料制备以下项:

[0571] IIIf: 3-羟基-3,4-二甲基戊酸



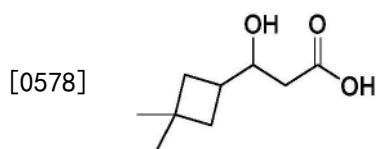
[0573] ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) : δ2.65-2.46 (m, 2H) , 2.09 (s, 1H) , 1.85-1.76 (m, 1H) , 1.20 (s, 3H) , 0.93 (dd, 6H) 。

[0574] IIIg: 3-羟基-3,5-二甲基-己酸

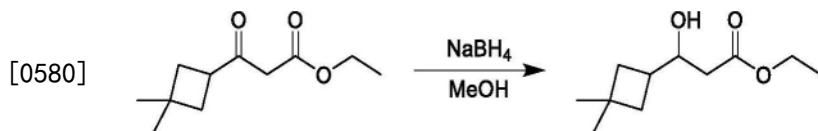


[0576] ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) : δ2.64-2.50 (m, 2H) , 1.85-1.79 (m, 1H) , 1.49 (d, 2H) , 1.32 (s, 3H) , 1.03-0.97 (m, 6H) 。

[0577] IIIh: 3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基-丙酸



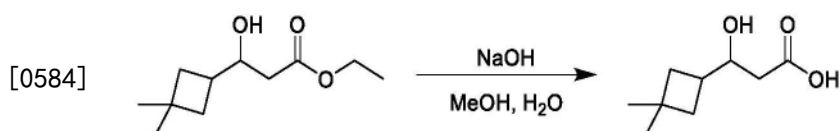
[0579] 步骤1: 3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基-丙酸乙酯的制备



[0581] 向3-(3,3-二甲基环丁基)-3-氧代-丙酸乙酯(IVd) (1g) 在MeOH(8mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (95mg)。将混合物在0℃下搅拌10min, 并通过添加H₂O(1mL) 淬灭, 浓缩并且然后用EtOAc(30mL) 稀释, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过色谱法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1至4/1) 纯化, 以提供3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基-丙酸乙酯(907mg)。

[0582] ¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) : δ4.70 (d, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 3H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)。

[0583] 步骤2: 3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基-丙酸的制备

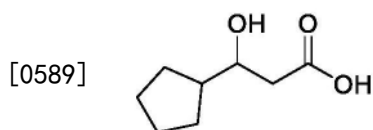


[0585] 向3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基-丙酸乙酯(900mg) 在MeOH(10mL) 中的溶液中添加NaOH(377mg) 在H₂O(5mL) 中的溶液。将混合物在25℃下搅拌4小时。向反应混合物中添加10% HCl溶液以调节pH=3-4, 然后用H₂O(30mL) 稀释并用EtOAc(30mL×2) 萃取, 将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以提供3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基-丙酸(760mg)。

[0586] ¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) : δ11.96-11.95 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

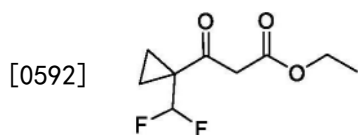
[0587] 通过如针对IIIh所述的相同的方法, 使用相关的起始材料制备以下项:

[0588] IIIi: 3-环戊基-3-羟基-丙酸

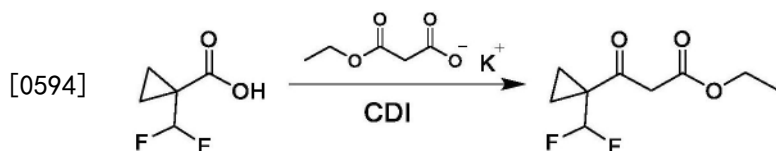


[0590] ¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) : δ11.96 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.62-1.35 (m, 8H)。

[0591] IVa: 3-[1-(二氟甲基)环丙基]-3-氧代-丙酸乙酯



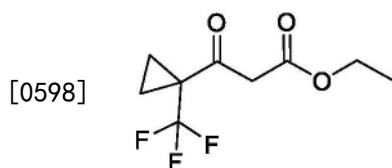
[0593] 步骤1: 3-[1-(二氟甲基)环丙基]-3-氧代-丙酸乙酯的制备



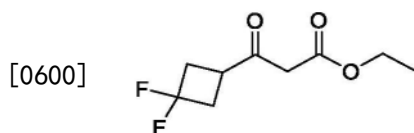
[0595] 将Et₃N(2.34g)和MgCl₂(1.8g)添加至(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氧基钾盐(2.6g)在MeCN(30mL)中的悬浮液中,并在20℃下搅拌2小时。在0℃下,添加羰基-二咪唑(CDI)(1.4g)和1-(二氟甲基)环丙烷甲酸(1g)在MeCN(20mL)中的预搅拌混合物,并在20℃下搅拌14小时。将该反应混合物用H₂O(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(80mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO₂,洗脱液为0至10%乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,以产出产物(0.98g)。

[0596] 通过如针对IVa所述的相同的方法,使用相关的起始材料制备以下项:

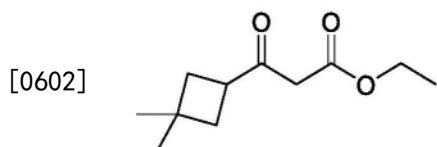
[0597] IVb:3-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸乙酯



[0599] IVc:3-(3,3-二氟环丁基)-3-氧代丙酸酯

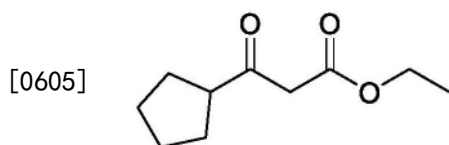


[0601] IVd:3-(3,3-二甲基环丁基)-3-氧代-丙酸乙酯



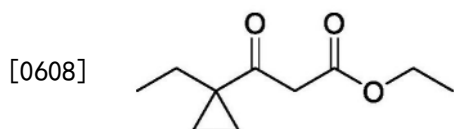
[0603] ¹H NMR(CDCl₃ 400MHz):δ4.22-4.16(m,1H),3.39(s,2H),3.34-3.25(m,1H),2.08-1.90(m,4H),1.29(t,3H),1.27(s,3H),1.06(s,3H)。

[0604] IVe:3-环戊基-3-氧代-丙酸乙酯



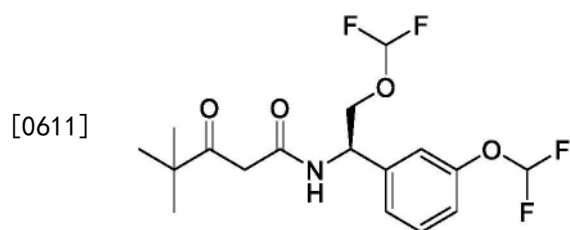
[0606] ¹H NMR(CDCl₃ 400MHz):δ4.24-4.18(m,2H),3.49(s,2H),3.03-2.95(m,1H),1.84-1.60(m,8H),1.28(t,3H)。

[0607] IVf:3-(1-乙基环丙基)-3-氧代-丙酸乙酯

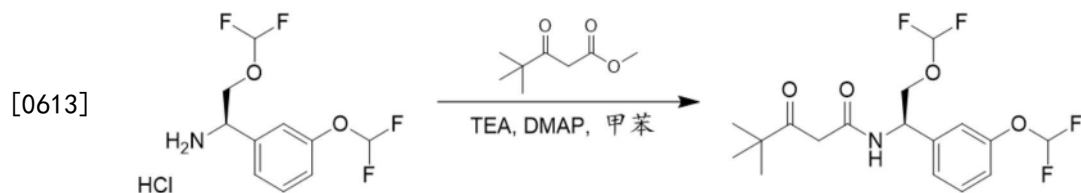


[0609] ¹H NMR(CDCl₃ 400MHz):δ4.22-4.16(m,2H),3.33(s,2H),1.64-1.60(m,2H),1.26-1.20(m,6H),0.94(t,3H)。

[0610] Va: (R)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-4,4-二甲基-3-氧代戊酰胺



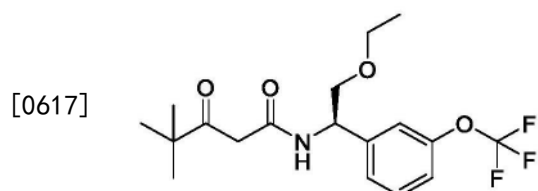
[0612] 步骤1: (R)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-4,4-二甲基-3-氧代戊酰胺的制备



[0614] 将(R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐(IIa)(0.6g)、4,4-二甲基-3-氧代-戊酸甲酯(750mg)、TEA(2.40g)和DMAP(58mg)在甲苯(10mL)中的溶液在90℃下搅拌16小时。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用水(30mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗品通过色谱法(SiO₂,石油醚中的30%EA)纯化,以给出(R)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-4,4-二甲基-3-氧代戊酰胺(0.28g)。

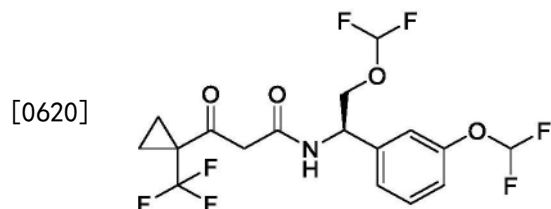
[0615] 通过与Va类似的方法,使用相关中间体制备以下中间体

[0616] Vb: (R)-N-(2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-4,4-二甲基-3-氧代戊酰胺



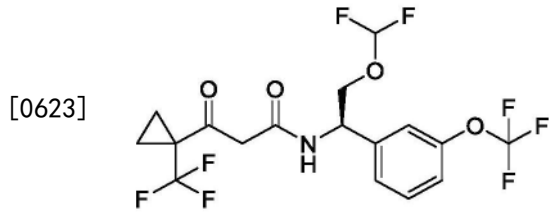
[0618] 从IIk和4,4-二甲基-3-氧代-戊酸制备。

[0619] Vc: (R)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-氧代-3-(1-(三氟-甲基)环丙基)丙酰胺



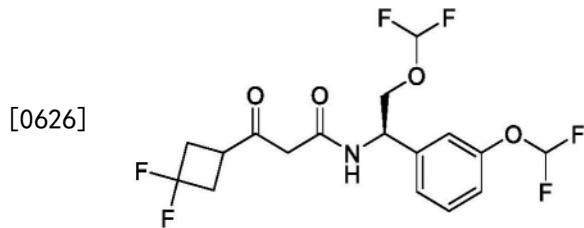
[0621] 从IIa和IVb制备

[0622] Vd: (R)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-氧代-3-(1-三氟甲基)环丙基)丙酰胺



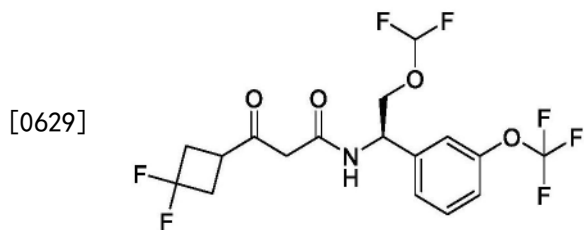
[0624] 从IVb和IIb制备。

[0625] Ve: (R) -3-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-氧代丙酰胺



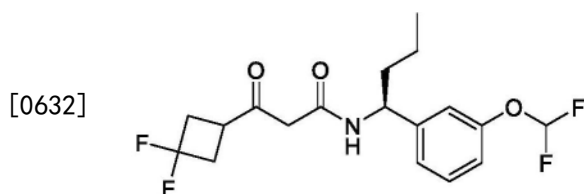
[0627] 从IVc和IIa制备

[0628] Vf: (R) -3-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-氧代丙酰胺



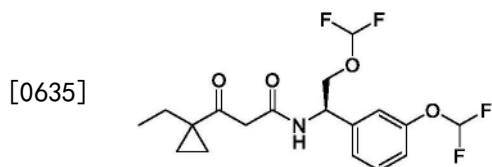
[0630] 从IVc和IIb制备

[0631] Vg: (S) -3-(3,3-二氟环丁基)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-氧代丙酰胺



[0633] 从IVc和IIg制备

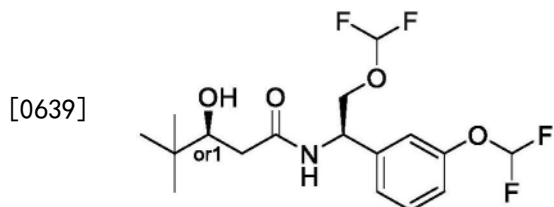
[0634] Vh: (R) -N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-氧代丙酰胺



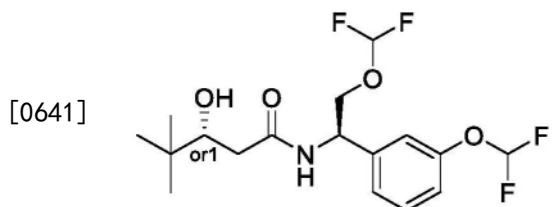
[0636] 从IVf和IIa制备

[0637] 实施例:

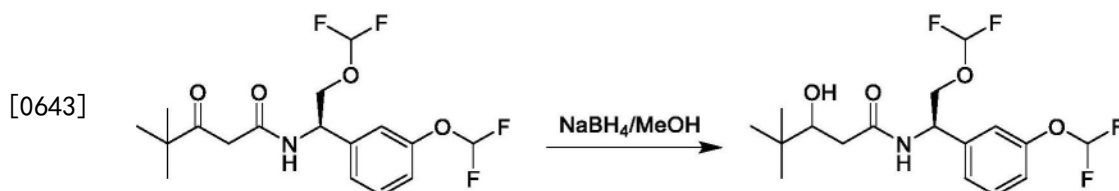
[0638] 实施例1a: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺



[0640] 和实施例1b: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺

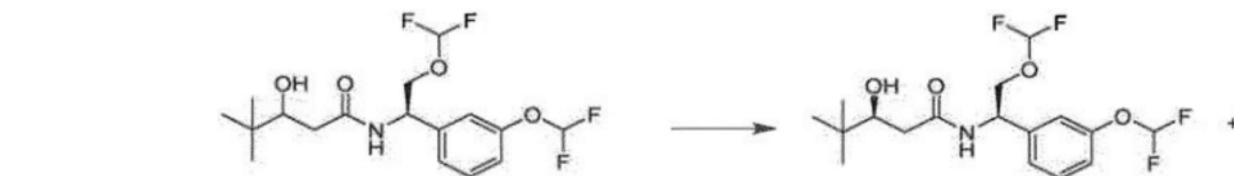


[0642] 步骤1: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺的制备

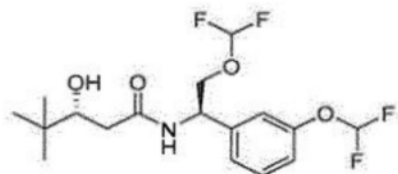


[0644] 在0℃下,向(R)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-4,4-二甲基-3-氧代戊酰胺(Va)(0.28g)在MeOH(10mL)中的溶液中添加NaBH₄(56mg)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并将残余物重新溶于EtOAc(50mL)中并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。

[0645] 步骤2: (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺和(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺的分离



[0646]



[0647] 通过色谱法分离N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺。

[0648] 实施例1a:

[0649] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.34(t, 1H), 7.16(d, 1H), 7.09(s, 1H), 7.04(d, 1H), 6.59(d, 1H), 6.50(t, 1H), 6.20(t, 1H), 5.30-5.26(m, 1H), 4.15-4.08(m, 2H), 3.69-3.66(m, 1H), 2.90(d, 1H), 2.43(dd, 1H), 2.28(dd, 1H), 0.91(s, 9H)。

[0650] LC-MS: $t_R=2.49\text{min}$ (LC-MS方法1), $m/z=382.2[M+H]^+$ 。

[0651] SFC: $t_R=1.94\text{min}$ (SFC方法1), $ee\%=95.26\%$ 。

[0652] 实施例1b:

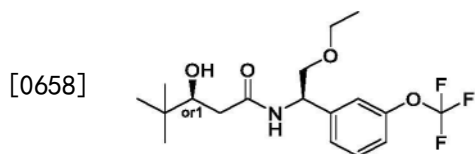
[0653] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400MHz): $\delta 7.35$ (t, 1H), 7.16 (d, 1H), $7.06-7.04$ (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.50 (t, 1H), 6.20 (t, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.28 (dd, 1H), 0.91 (s, 9H)。

[0654] LC-MS: $t_R=2.50\text{min}$ (LC-MS方法1), $m/z=382.2[M+H]^+$ 。

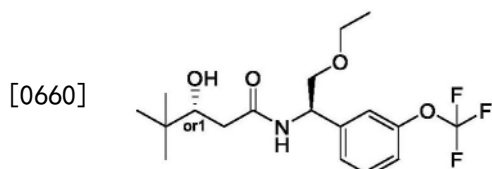
[0655] SFC: $t_R=2.03\text{min}$ (SFC方法1), $ee\%=95.26\%$ 。

[0656] 通过如针对1a和1b所述类似的方法,使用相关中间体制备以下实施例:

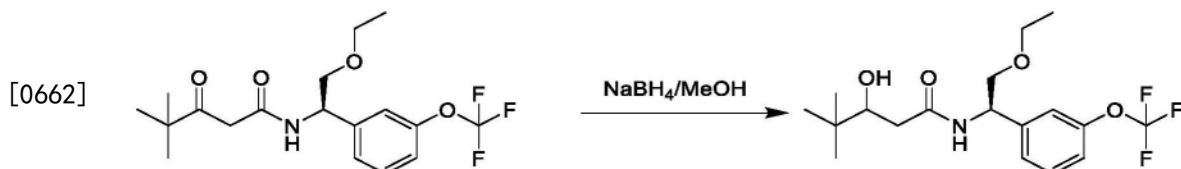
[0657] 实施例2a: N-((R)-2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺



[0659] 和实施例2b: N-((R)-2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺

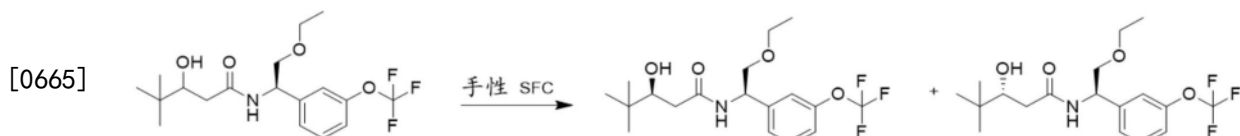


[0661] 步骤1: N-((R)-2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺的制备



[0663] 从Vb制备。

[0664] 步骤2: (S)-3-羟基-4,4-二甲基-N-((S)-1-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)戊酰胺和(R)-3-羟基-4,4-二甲基-N-((S)-1-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)戊酰胺的分离



[0666] 通过色谱法分离N-((R)-2-乙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺

[0667] 实施例2a:

[0668] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ 300MHz): $\delta 8.34$ (d, 1H), $7.48-7.35$ (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), $3.34-3.54$ (m, 5H), $2.31-2.20$ (m, 1H), $2.17-2.08$ (m, 1H), 1.08 (t, 2H),

0.83(s,9H)。

[0669] LC-MS: $t_R=1.87\text{min}$ (LC-MS方法4), $m/z=378.2[M+H]^+$ 。

[0670] SFC: $t_R=1.71\text{min}$ (SFC方法18), $ee\%=96.0\%$ 。

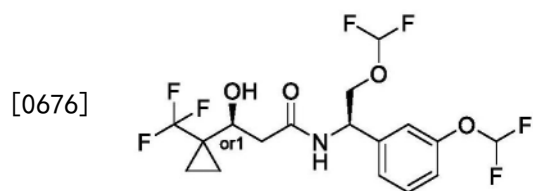
[0671] 实施例2b:

[0672] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 300MHz): $\delta 8.39$ (d,1H), 7.46 (t, $J=7.8\text{Hz}$,5H), 7.35 (t,2H), 7.23 (d,3H), 5.06 (d,1H), 4.63 (d,1H), $3.56-3.52$ (m,3H), $3.49-3.43$ (m,2H), $2.29-2.25$ (m,1H), $2.19-2.08$ (m,1H), 1.07 (t,,2H), 0.82 (s,9H)。

[0673] LC-MS: $t_R=1.87\text{min}$ (LC-MS方法4), $m/z=378.2[M+H]^+$ 。

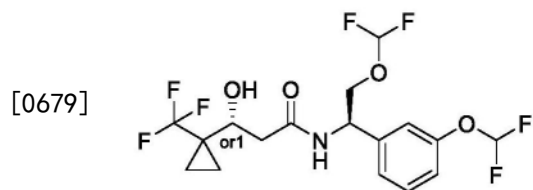
[0674] SFC: $t_R=1.82\text{min}$ (SFC方法18), $ee\%=99.1\%$ 。

[0675] 实施例3a:N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺

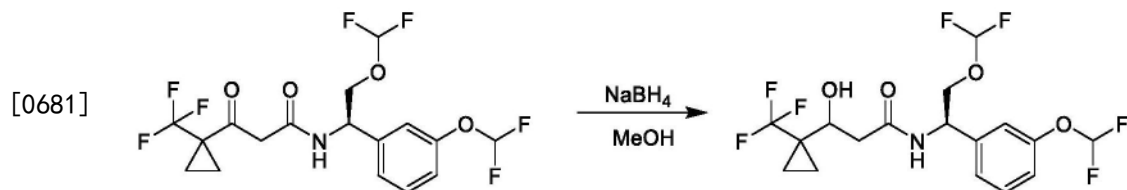


[0677] 以及

[0678] 实施例3b:N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺

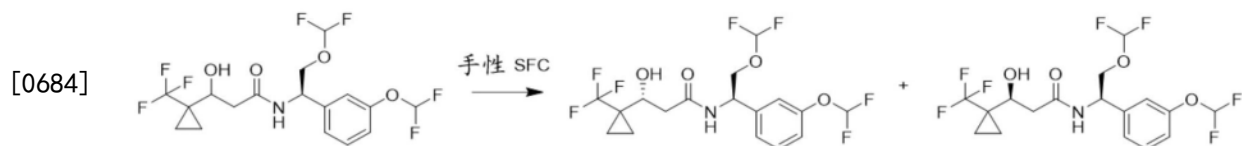


[0680] 步骤1:N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟-甲基)环丙基)丙酰胺的制备



[0682] 从Vc制备。

[0683] 步骤2:(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟-甲基)环丙基)丙酰胺和(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟-甲基)环丙基)丙酰胺的分离



[0685] 将N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺通过手性SFC进行分离。

[0686] 实施例3a:

[0687] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.45 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.22 (t, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 0.92-0.88 (m, 3H), 0.85-0.82 (m, 1H)。

[0688] LC-MS: $t_R=2.51\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z=434.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0689] SFC: $t_R=1.95\text{min}$ (SFC方法3), $ee\%=100\%$ 。

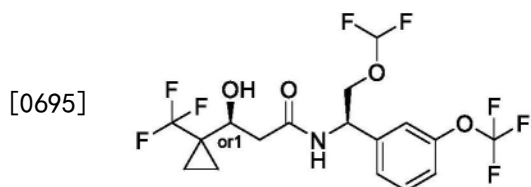
[0690] 实施例3b:

[0691] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.36 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.50 (t, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 3H), 3.76 (d, 1H), 2.67-2.56 (m, 2H), 0.98-0.87 (m, 4H)。

[0692] LC-MS: $t_R=2.51\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z=434.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

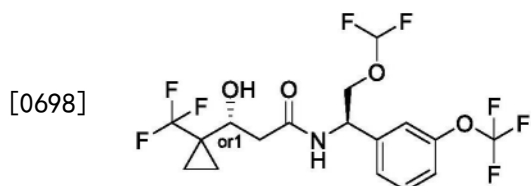
[0693] SFC: $t_R=1.58\text{min}$ (SFC方法3), $ee\%=90,0\%$ 。

[0694] 实施例4a: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺

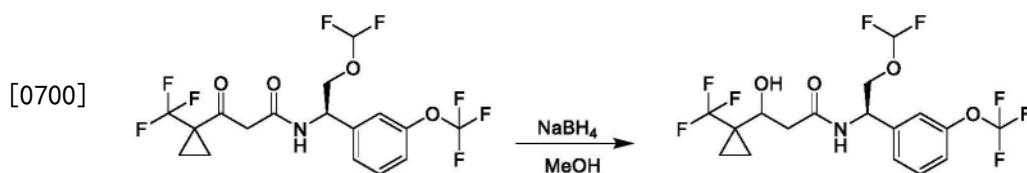


[0696] 以及

[0697] 实施例4b: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺

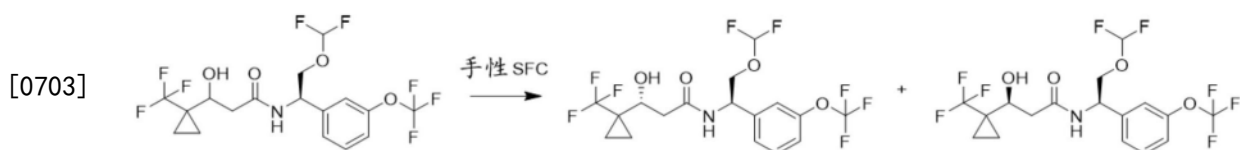


[0699] 步骤1: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟-甲基)环丙基)丙酰胺的制备



[0701] 从Vd制备。

[0702] 步骤2: (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺和(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺的分离



[0704] 将N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)丙酰胺通过手性SFC进行分离。

[0705] 实施例4a:

[0706] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.41 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.23 (t, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.16-4.06 (m, 3H), 3.74 (s, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 4H)。

[0707] LC-MS: $t_{\text{R}}=2.53\text{min}$ (LCMS方法2), $m/z=452.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0708] SFC: $t_{\text{R}}=1.21\text{min}$ (SFC方法7), $ee\%=100\%$ 。

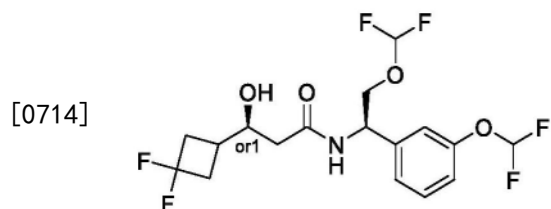
[0709] 实施例4b:

[0710] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.40 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.19-4.05 (m, 3H), 3.69 (s, 1H), 2.71-2.55 (m, 2H), 0.93-0.83 (m, 4H)。

[0711] LC-MS: $t_{\text{R}}=2.63\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z=452.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

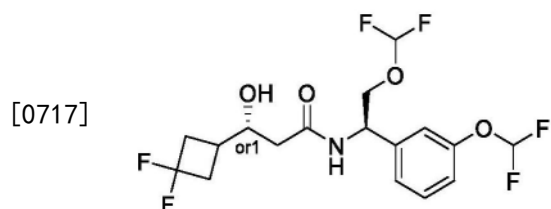
[0712] SFC: $t_{\text{R}}=1.57\text{min}$ (SFC方法7), $ee\%=99.8\%$ 。

[0713] 实施例5a: 3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺

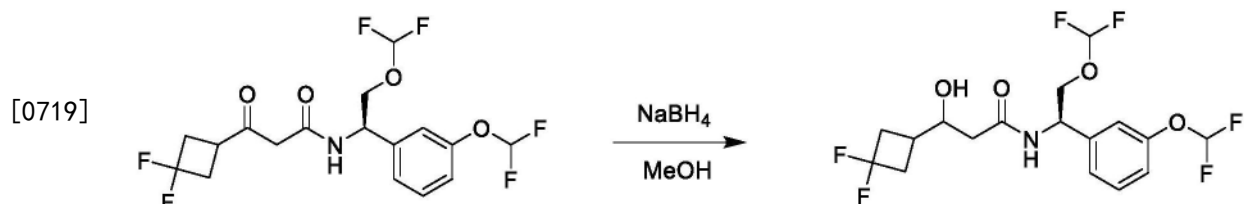


[0715] 以及

[0716] 实施例5b: 3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺

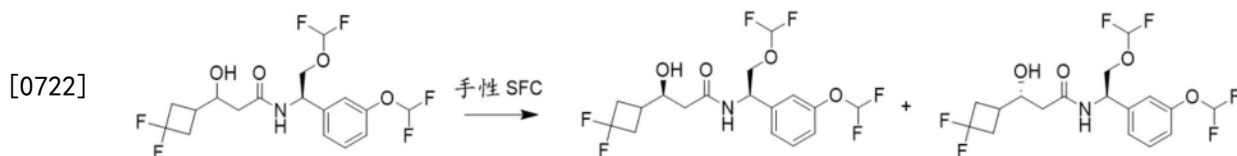


[0718] 步骤1: (R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-氧代丙酰胺的制备



[0720] 从Ve制备。

[0721] 步骤2: (R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺和(S)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺的分离



[0723] 将(R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-(三氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-氧代丙酰胺通过手性SFC进行分离。

[0724] 实施例5a:

[0725] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.13 (t, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 2.59-2.55 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H)。

[0726] LC-MS: $t_R=2.74\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z=416.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0727] SFC: $t_R=2.49\text{min}$ (SFC方法4), $ee\%=97.7\%$ 。

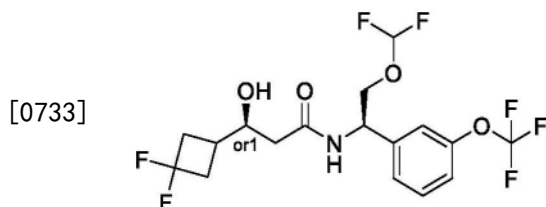
[0728] 实施例5b:

[0729] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08-7.07 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.23 (t, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 3H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H)。

[0730] LC-MS: $t_R=2.73\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z=416.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

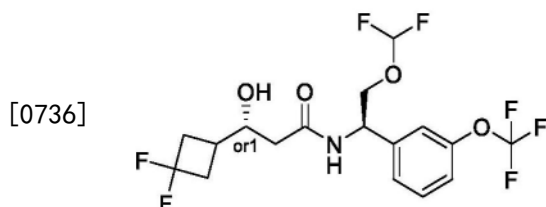
[0731] SFC: $t_R=2.59\text{min}$ (SFC方法4), $ee\%=96.1\%$ 。

[0732] 实施例6a: 3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺

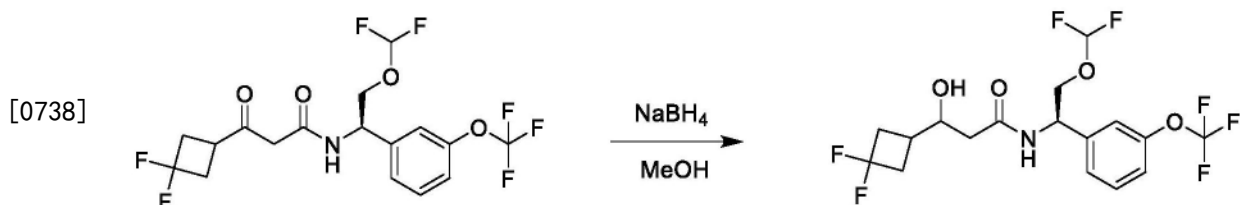


[0734] 以及

[0735] 实施例6b: 3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺

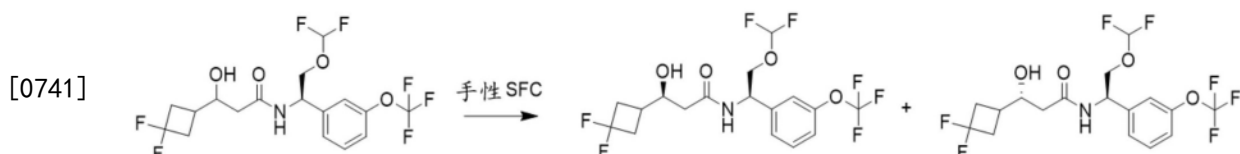


[0737] 步骤1: (R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-氧代丙酰胺的制备



[0739] 从Vf制备。

[0740] 步骤2: (R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺和(S)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺的分离



[0742] 将(R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-氧代丙酰胺通过手性SFC进行分离。

[0743] 实施例6a:

[0744] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.41 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 4.01-4.00 (s, 1H), 3.56 (d, 2H), 2.61-2.54 (m, 3H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.18 (m, 1H)。

[0745] LC-MS: $t_R = 2.53\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z = 434.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0746] SFC: $t_R = 1.62\text{min}$ (SFC方法5), $ee\% = 92.9\%$ 。

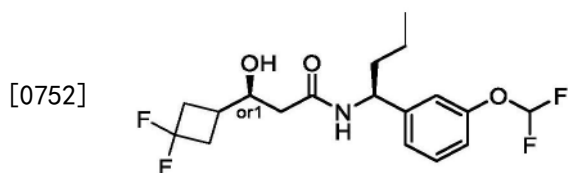
[0747] 实施例6b:

[0748] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.42 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.61-2.57 (m, 3H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)。

[0749] LC-MS: $t_R = 2.54\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z = 434.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

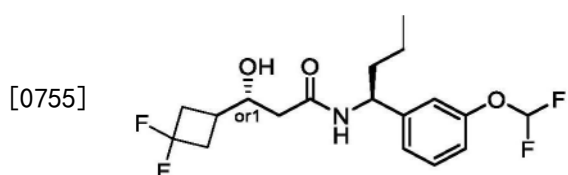
[0750] SFC: $t_R = 1.71\text{min}$ (SFC方法5), $ee\% = 97.9\%$ 。

[0751] 实施例7a: 3-(3,3-二氟环丁基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基丙酰胺

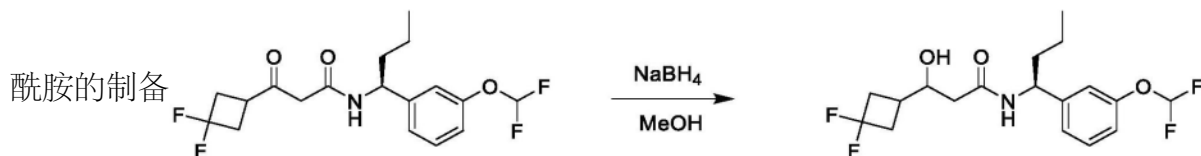


[0753] 以及

[0754] 实施例7b: 3-(3,3-二氟环丁基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基丙酰胺

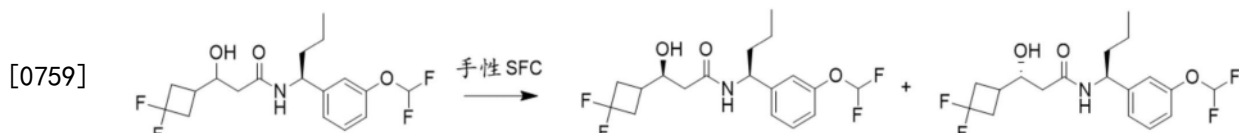


[0756] 步骤1: 3-(3,3-二氟环丁基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基丙酰胺的制备



[0757] 从Vg制备

[0758] 步骤2: (S)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基丙酰胺和(R)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基丙酰胺的分离



[0760] 将3-(3,3-二氟环丁基)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基丙酰胺通过手性SFC进行分离。

[0761] 实施例7a:

[0762] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.32 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.49 (t, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.93 (q, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.81 (d, 1H), 2.56-2.21 (m, 7H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H), 0.91 (t, 3H)。

[0763] LC-MS: $t_R = 2.41\text{min}$ (LC-MS方法1), $m/z = 378.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

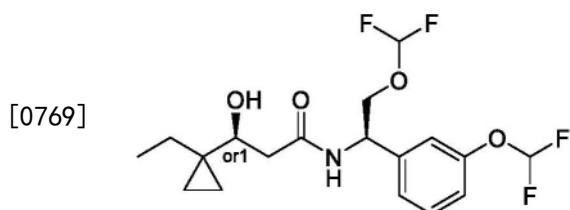
[0764] SFC: $t_R = 2.37\text{min}$ (SFC方法6), $ee\% = 92.4\%$

[0765] 实施例7b:

[0766] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.31 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.49 (t, 1H), 5.86 (d, 1H), 4.93 (q, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 2.54-2.14 (m, 7H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H), 0.91 (t, 3H)。LC-MS: $t_R = 2.45\text{min}$ (LC-MS方法1), $m/z = 378.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

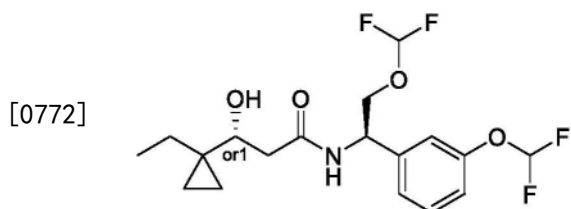
[0767] SFC: $t_R = 2.49\text{min}$ (SFC方法6), $ee\% = 99.5\%$

[0768] 实施例8a: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-羟基丙酰胺

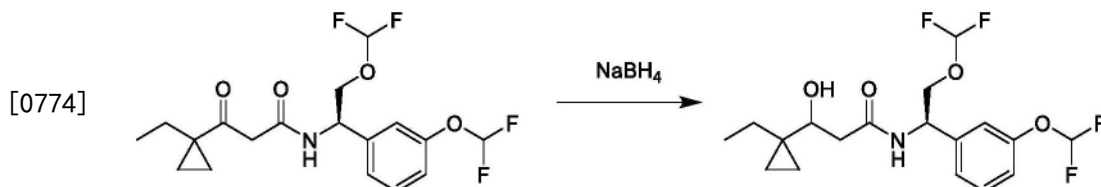


[0770] 以及

[0771] 实施例8b: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-羟基丙酰胺

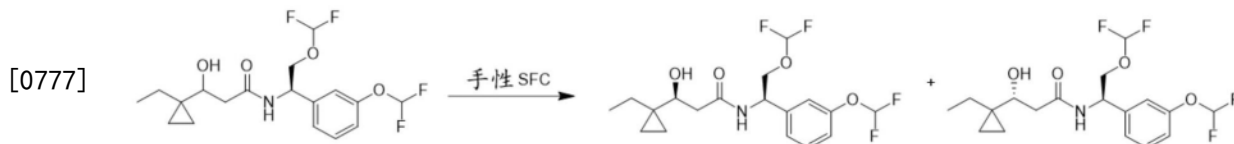


[0773] 步骤1: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-羟基丙酰胺的制备



[0775] 从Vh制备

[0776] 步骤2: (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-羟基丙酰胺和 (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-羟基丙酰胺的分离



[0778] 将N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-乙基环丙基)-3-羟基丙酰胺通过手性SFC进行分离。

[0779] 实施例8a:

[0780] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.28 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 6.14 (t, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 3H), 0.38-0.29 (m, 4H)。

[0781] LC-MS: $t_R = 2.38\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z = 394.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0782] SFC: $t_R = 2.38\text{min}$ (SFC方法1), $ee\% = 99.4\%$

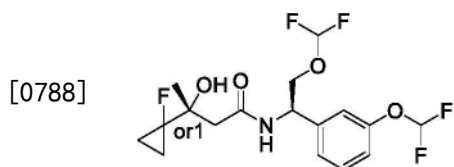
[0783] 实施例8b:

[0784] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.29 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 6.15 (t, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.49-3.47 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 4H)。

[0785] LC-MS: $t_R = 2.38\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z = 394.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

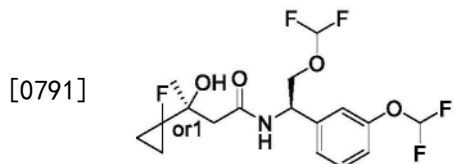
[0786] SFC: $t = 2.60\text{min}$ (SFC方法1), $ee\% = 98.7\%$

[0787] 实施例9a: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺

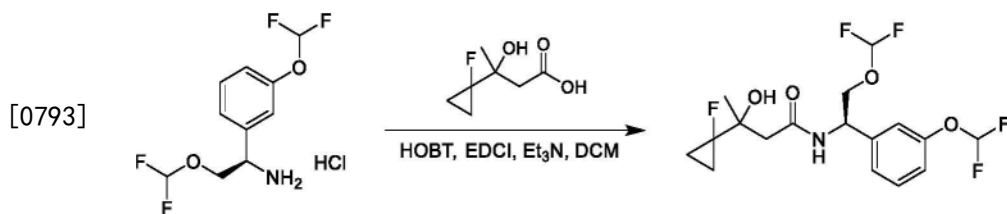


[0789] 以及

[0790] 实施例9b: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺

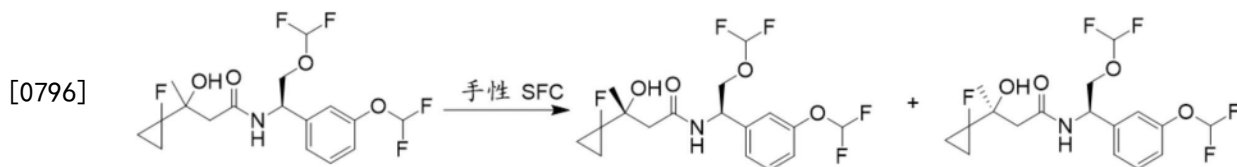


[0792] 步骤1: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺的制备



[0794] 向(R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐(IIa)(400mg)和3-(1-氟环丙基)-3-羟基-丁酸(IIIc)(307mg)在DCM(20mL)中的溶液中添加N-羟基苯并三唑(HOBT)(213mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)(363mg)和Et₃N(320mg)。将混合物在25℃下搅拌16小时,并且然后用水(10mL)稀释,并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过碱性制备型HPLC纯化,以提供N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺(250mg)。

[0795] 步骤2: (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺和(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺的分离



[0797] 将N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺通过手性SFC进行分离。

[0798] 实施例9a:

[0799] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.38(t, 1H), 7.20(d, 1H), 7.10(m, 2H), 6.52(t, 1H), 6.39(d, 1H), 6.25(t, 1H), 5.31(m, 1H), 4.80(s, 1H), 4.15(m, 2H), 2.71(dd, 1H), 2.54(dd, 1H), 1.36(s, 3H), 0.85-0.55(m, 4H)。

[0800] LC-MS: t_R=2.48min(LCMS方法1), m/z=398.2[M+H]⁺。

[0801] SFC: t_R=2.46min(SFC方法12), ee%=100%。

[0802] 实施例9b:

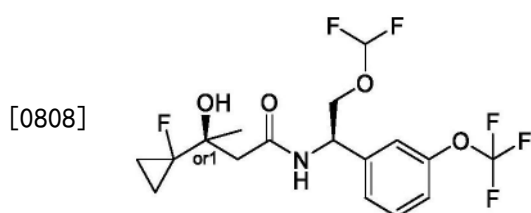
[0803] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.39 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.99-0.85 (m, 4H)。

[0804] LC-MS: $t_{\text{R}}=2.47\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z=398.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0805] SFC: $t_{\text{R}}=2.65\text{min}$ (SFC方法12), $ee\%=98.8\%$ 。

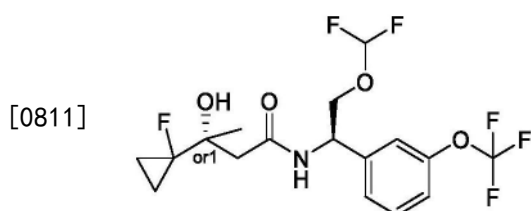
[0806] 通过如针对实施例9a和实施例9b所述类似的方法,使用相关中间体制备以下实施例:

[0807] 实施例10a: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺

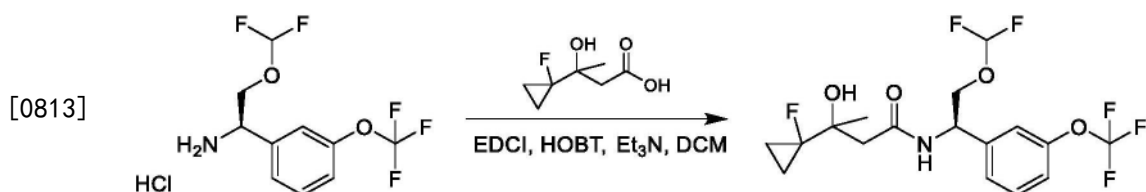


[0809] 以及

[0810] 实施例10b: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺

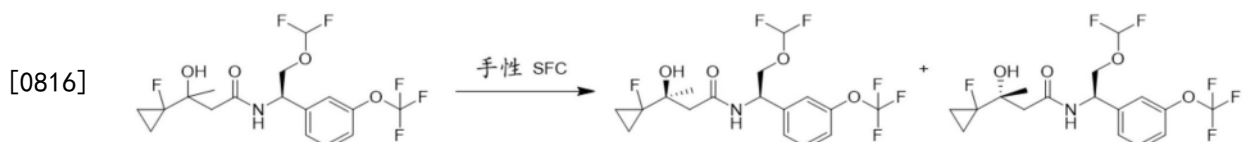


[0812] 步骤1: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺的制备



[0814] 从IIb和IIIc制备

[0815] 步骤2: (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺和(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺的分离



[0817] 将N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基丁酰胺使用手性SFC分离

[0818] 实施例10a:

[0819] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400MHz) : δ 7.48 (t, 1H) , 7.35 (d, 1H) , 7.27-7.25 (m, 2H) , 6.64 (d, 1H) , 6.31 (t, 1H) , 5.40-5.38 (m, 1H) , 4.86 (s, 1H) , 4.26-4.18 (m, 2H) , 2.78 (d, 1H) , 2.60 (d, 1H) , 1.42 (s, 3H) , 0.86-0.57 (m, 4H) 。

[0820] LC-MS: $t_R=2.64\text{min}$ (LCMS方法1) , $m/z=416.2$ [M+H] $^+$ 。

[0821] SFC: $t_R=2.38\text{min}$ (SFC方法2) , $ee\%=100\%$ 。

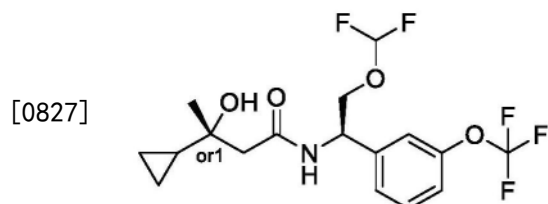
[0822] 实施例10b:

[0823] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400MHz) : δ 7.42 (t, 1H) , 7.29 (m, 1H) , 7.20-7.19 (m, 2H) , 6.44-6.06 (m, 2H) , 5.35-5.31 (m, 1H) , 4.67 (s, 1H) , 4.20-4.12 (m, 2H) , 2.73 (dd, 1H) , 2.53 (dd, 1H) , 1.36 (s, 3H) , 0.99-0.86 (m, 4H) 。

[0824] LC-MS: $t_R=2.659\text{min}$ (LCMS方法1) , $m/z=416.2$ [M+H] $^+$ 。

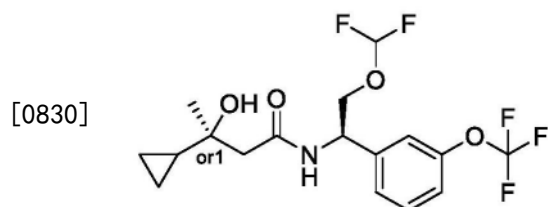
[0825] SFC: $t_R=2.561\text{min}$ (SFC方法6) , $ee\%=95.9\%$ 。

[0826] 实施例11a: 3-环丙基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丁酰胺

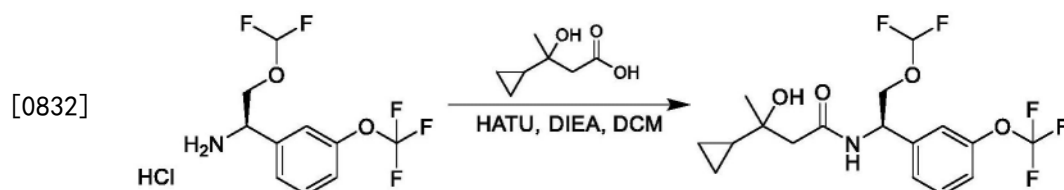


[0828] 以及

[0829] 实施例11b: 3-环丙基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丁酰胺

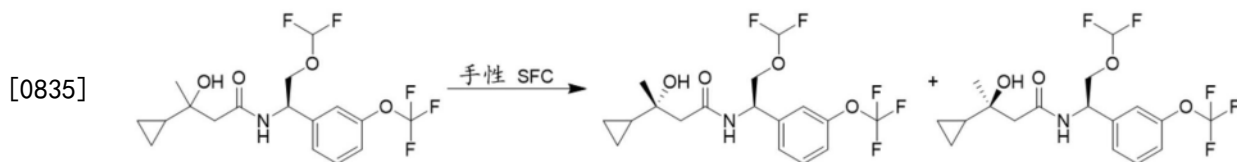


[0831] 步骤1: 3-环丙基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丁酰胺的制备



[0833] 从IIb和IIIId制备

[0834] 步骤2: (R)-3-环丙基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丁酰胺和(S)-3-环丙基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丁酰胺的分离



[0836] 将3-环丙基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丁酰胺通过手性SFC进行分离。

[0837] 实施例11a:

[0838] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.90-0.88 (m, 1H), 0.43-0.34 (m, 4H)。

[0839] LC-MS: $t_R = 2.42\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z = 420.1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 。

[0840] SFC: $t_R = 2.17\text{min}$ (SFC方法13), ee% = 100%。

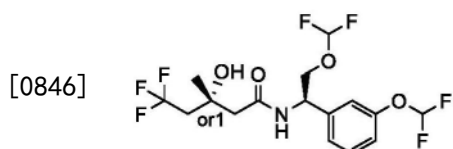
[0841] 实施例11b:

[0842] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.39 (t, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.90-0.87 (m, 1H), 0.41-0.27 (m, 4H)。

[0843] LC-MS: $t_R = 2.95\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z = 420.1$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 。

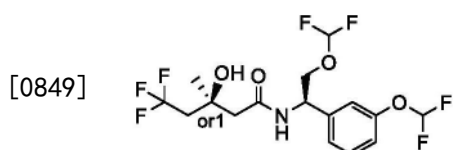
[0844] SFC: $t_R = 2.48\text{min}$ (SFC方法13), ee% = 100%。

[0845] 实施例12a: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酰胺

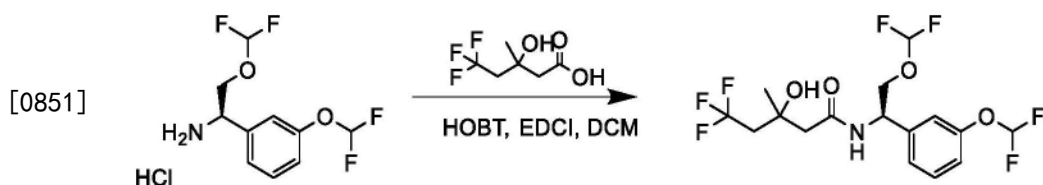


[0847] 以及

[0848] 实施例12b: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酰胺



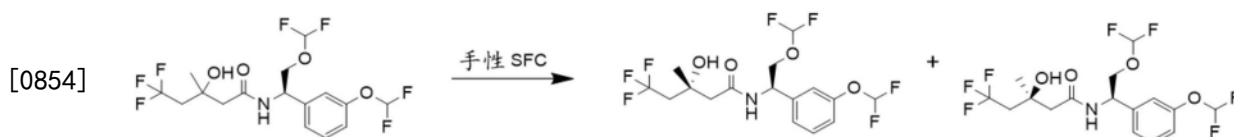
[0850] 步骤1: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酰胺的制备



[0852] 从IIa和IIIe制备

[0853] 步骤2: (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酰胺和(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙

基)-5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酰胺的分离



[0855] 将N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-5,5,5-三氟-3-羟基-3-甲基戊酰胺通过手性SFC进行分离。

[0856] 实施例12a:

[0857] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.18 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.40 (s, 3H)。

[0858] LC-MS: $t_R = 2.52\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z = 422.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0859] SFC: $t_R = 1.10\text{min}$ (SFC方法14), $ee\% = 100\%$ 。

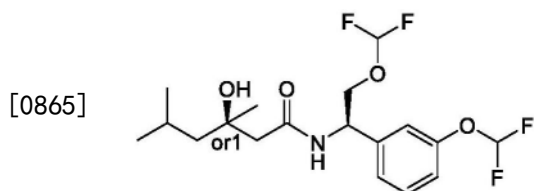
[0860] 实施例12b:

[0861] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.39 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.18 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.61-2.42 (m, 4H), 1.39 (s, 3H)。

[0862] LC-MS: $t_R = 2.52\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z = 422.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

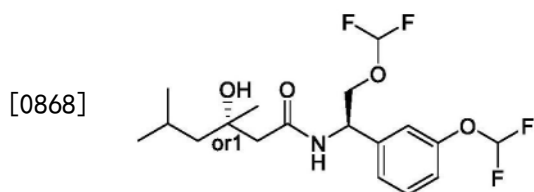
[0863] SFC: $t_R = 1.24\text{min}$ (SFC方法14), $ee\% = 95.8\%$ 。

[0864] 实施例13a: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,5-二甲基己酰胺

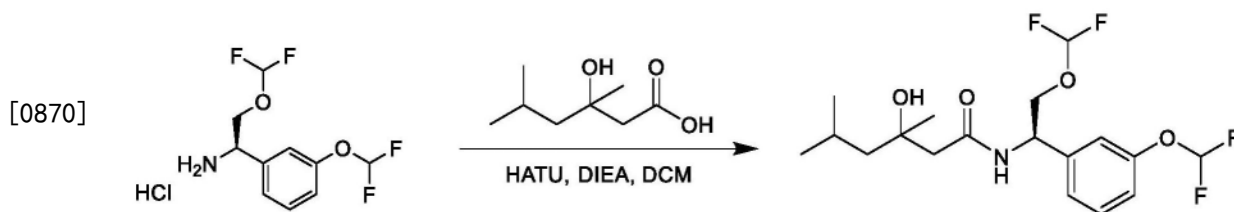


[0866] 以及

[0867] 实施例13b: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,5-二甲基己酰胺

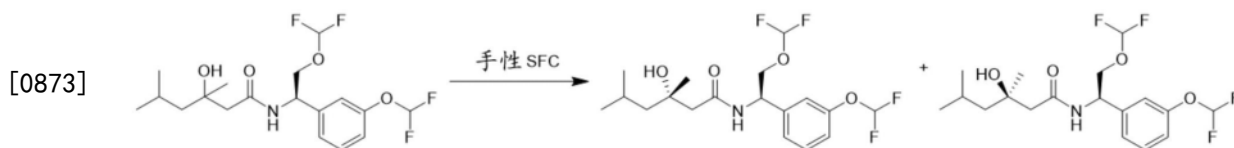


[0869] 步骤1: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,5-二甲基己酰胺的制备



[0871] 从IIa和IIIg制备

[0872] 步骤2: (R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,5-二甲基己酰胺和(S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,5-二甲基己酰胺的分离



[0874] 将N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,5-二甲基己酰胺通过手性SFC进行分离。

[0875] 实施例13a:

[0876] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.23 (t, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.51-2.34 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.43 (d, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.98-0.95 (m, 6H)。

[0877] LC-MS: $t_R=2.54\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z=396.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0878] SFC: $t_R=2.40\text{min}$ (SFC方法15), $ee\%=99.3\%$ 。

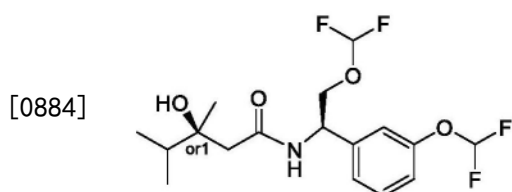
[0879] 实施例13b:

[0880] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.37 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.23 (t, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.45 (d, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.00-0.94 (m, 6H)。

[0881] LC-MS: $t_R=2.54\text{min}$ (LC-MS方法1), $m/z=396.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

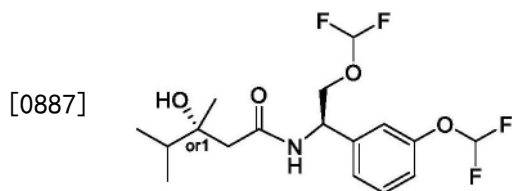
[0882] SFC: $t_R=2.66\text{min}$ (SFC方法15), $ee\%=98.8\%$ 。

[0883] 实施例14a: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,4-二甲基戊酰胺

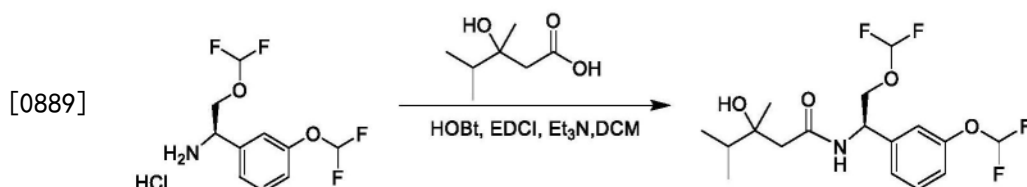


[0885] 以及

[0886] 实施例14b: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,4-二甲基戊酰胺

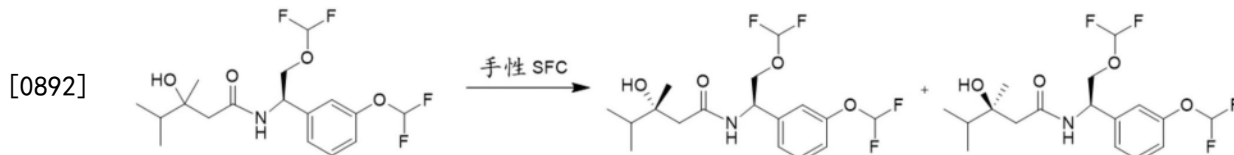


[0888] 步骤1: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,4-二甲基戊酰胺的制备



[0890] 从IIa和IIIIf制备

[0891] 步骤2: (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,4-二甲基戊酰胺和(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,4-二甲基戊酰胺的分离



[0893] 将N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-3,4-二甲基戊酰胺使用手性SFC分离。

[0894] 实施例14a:

[0895] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.34 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.20 (t, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.49-2.28 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 6H)。

[0896] LC-MS: t_R = 2.41min (LCMS方法1), m/z = 382.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0897] SFC: t_R = 2.44min (SFC方法15), ee% = 100%。

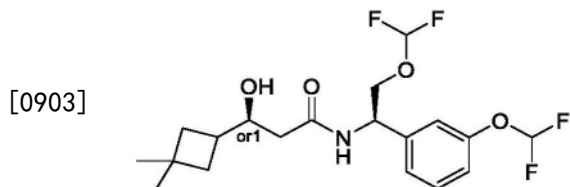
[0898] 实施例14b:

[0899] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.19 (t, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.48-2.28 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.92-0.88 (m, 6H)。

[0900] LC-MS: t_R = 2.41min (LCMS方法1), m/z = 382.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0901] SFC: t_R = 2.68min (SFC方法15), ee% = 97.4%。

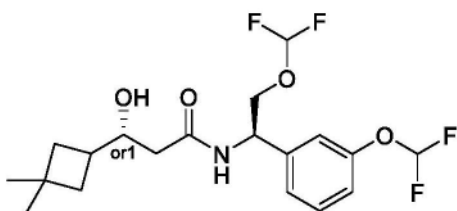
[0902] 实施例15a: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基丙酰胺



[0904] 以及

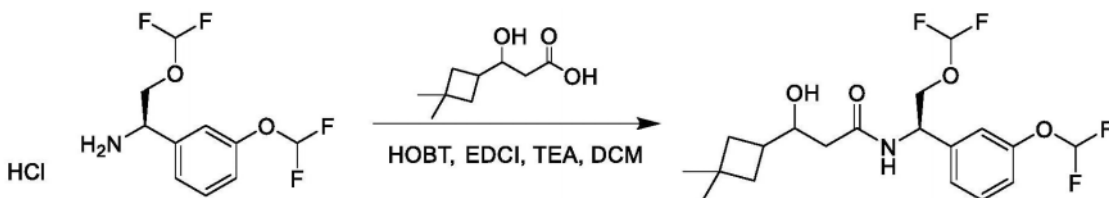
[0905] 实施例15b: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基丙酰胺

[0906]



[0907] 步骤1: N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基丙酰胺的制备

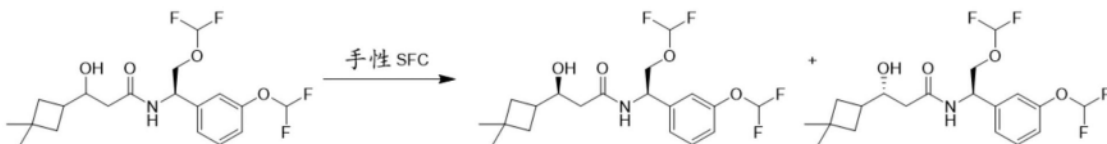
[0908]



[0909] 从IIa和IIIh制备

[0910] 步骤2: (S)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基丙酰胺和(R)-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基丙酰胺的分离

[0911]



[0912] 将N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-(3,3-二甲基环丁基)-3-羟基丙酰胺通过手性SFC进行分离。

[0913] 实施例15a:

[0914] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 400MHz): δ 8.41 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.67 (t, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.98-3.97 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)。

[0915] LC-MS: $t_R = 2.35\text{min}$ (LC-MS方法3), $m/z = 408.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0916] SFC: $t_R = 2.32\text{min}$ (SFC方法16), ee% = 99.7

[0917] 实施例15b:

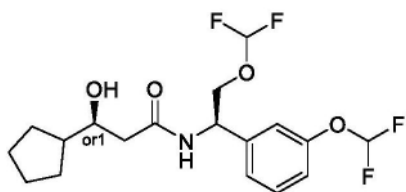
[0918] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 400MHz): δ 8.43 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.67 (t, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 3H), 1.64-1.49 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

[0919] LC-MS: $t_R = 2.34\text{min}$ (LCMS方法3), $m/z = 408.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0920] SFC: $t_R = 2.64\text{min}$ (SFC方法16), ee% = 98.7%。

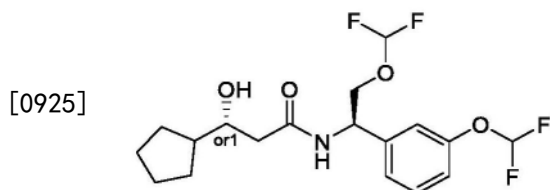
[0921] 实施例16a: 3-环戊基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺

[0922]

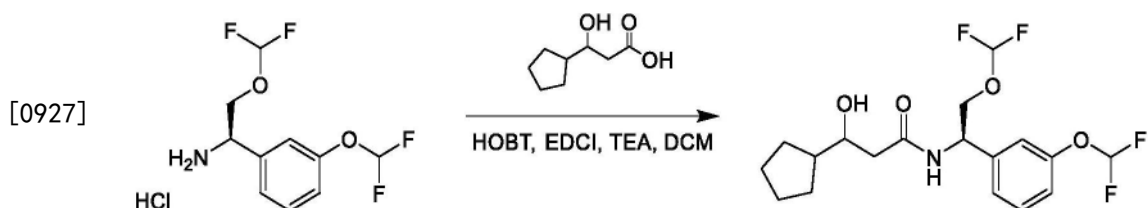


[0923] 以及

[0924] 实施例16b:3-环戊基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺

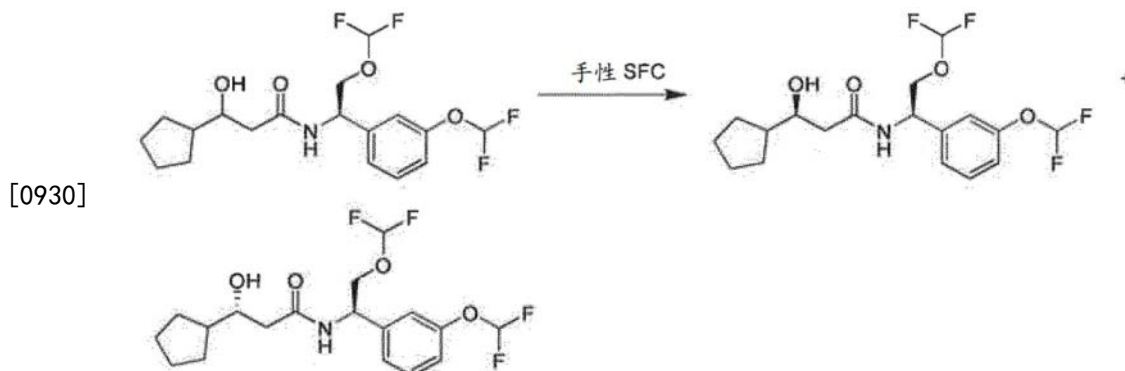


[0926] 步骤1:3-环戊基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺的制备



[0928] 从IIa和IIIi制备

[0929] 步骤2:(S)-3-环戊基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺和(R)-3-环戊基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺的分离



[0931] 将3-环戊基-N-((R)-2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺通过手性SFC进行分离。

[0932] 实施例16a:

[0933] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 400MHz) δ 8.43 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.66 (t, 1H), 5.16-5.14 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 2.26-2.25 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.64-1.22 (m, 8H)。

[0934] LC-MS: t_R = 2.48min (LC-MS方法1), m/z = 394.1 [M+H] $^+$ 。

[0935] SFC: t_R = 2.64min (SFC方法17), ee% = 98.8%。

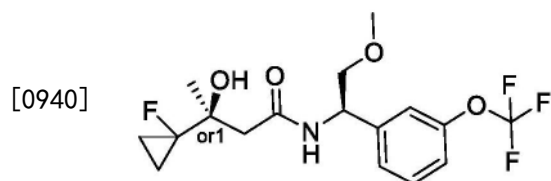
[0936] 实施例16b:

[0937] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 400MHz): δ 8.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.63 (t, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.60-1.33 (m, 8H)。

[0938] LC-MS: t_R = 2.27min (LC-MS方法2), m/z = 394.2 [M+H] $^+$ 。SFC: t_R = 3.08min (SFC方法

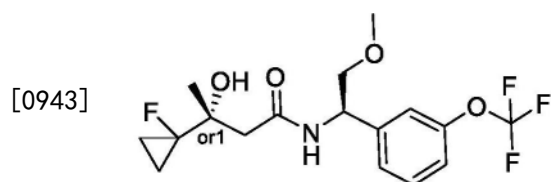
17), ee% = 100%

[0939] 实施例36a: 3-(1-氟环丙基)-3-羟基-N-((R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丁酰胺

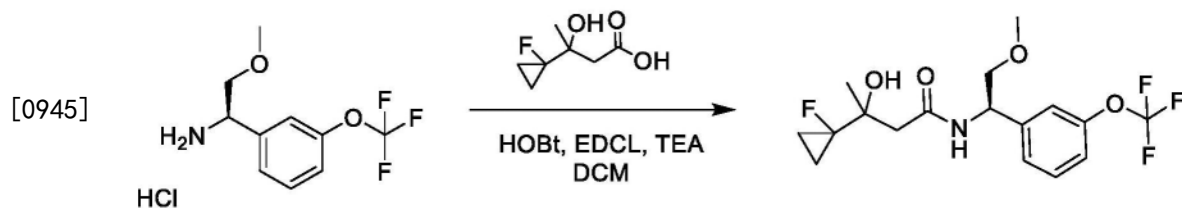


[0941] 以及

[0942] 实施例36b: 3-(1-氟环丙基)-3-羟基-N-((R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丁酰胺

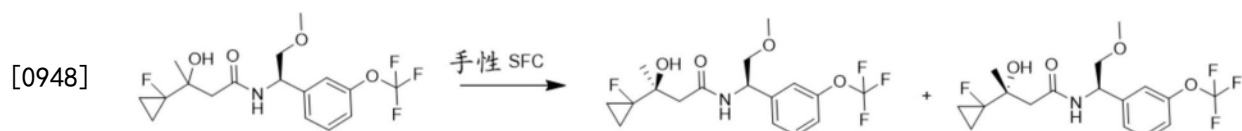


[0944] 步骤1: 3-(1-氟环丙基)-3-羟基-N-((R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丁酰胺的制备



[0946] 从IIp和IIIc制备

[0947] 步骤2: (R)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基-N-((R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丁酰胺和(S)-3-(1-氟环丙基)-3-羟基-N-((R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丁酰胺的分离



[0949] 将3-(1-氟环丙基)-3-羟基-N-((R)-2-甲氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丁酰胺使用手性SFC分离。

[0950] 实施例36a:

[0951] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.81-0.53 (m, 4H)。

[0952] LC-MS: t_R = 2.43 min (LCMS方法1), m/z = 380.0 [M+H]⁺。

[0953] SFC: t_R = 1.29 min (SFC方法21), ee% = 99.6%。

[0954] 实施例36b:

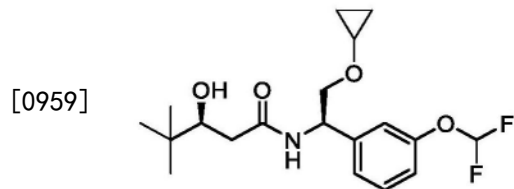
[0955] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.71 (dd,

1H), 2.52 (dd, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.00-0.86 (m, 4H)。

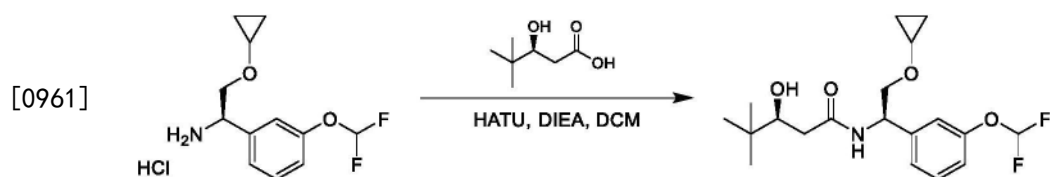
[0956] LC-MS: $t_R = 2.53 \text{ min}$ (LCMS方法1), $m/z = 380.0 [M+H]^+$ 。

[0957] SFC: $t_R = 1.76 \text{ min}$ (SFC方法22), $ee\% = 81.4\%$ 。

[0958] 实施例17: (S)-N-((R)-2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺



[0960] 步骤1: (S)-N-((R)-2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺的制备



[0962] 向(R)-2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐(IIc)(0.2g)、(3S)-3-羟基-4,4-二甲基-戊酸(IIIa)(144mg)和HATU(375mg)在DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(319mg)。将混合物在20℃下搅拌16小时并且浓缩。将粗品纯化,以给出(S)-N-((R)-2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺。

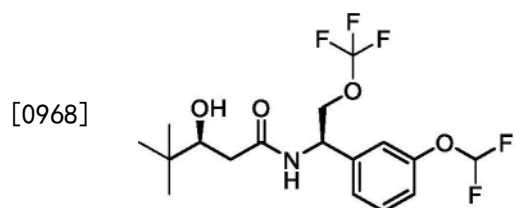
[0963] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.33 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.51 (t, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.42 (d, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.57-0.45 (m, 4H)。

[0964] LC-MS: $t_R = 2.40 \text{ min}$ (LCMS方法1), $m/z = 372.1 [M+H]^+$ 。

[0965] SFC: $t_R = 1.988 \text{ min}$ (SFC方法7), $ee\% = 97.5\%$ 。

[0966] 通过如针对实施例17所述类似的方法,使用相关中间体制备以下实施例:

[0967] 实施例18: (S)-N-((R)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺



[0969] 从IIe和IIIa制备

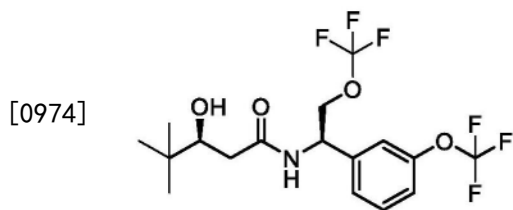
[0970] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.41-7.36 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.52 (t, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。

[0971] LC-MS: $t_R = 2.38 \text{ min}$ (LCMS方法3), $m/z = 400.0 [M+H]^+$ 。

[0972] SFC: $t_R = 2.11 \text{ min}$, (SFC方法4), $ee\% = 96.4\%$ 。

[0973] 实施例19: (S)-N-((R)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)-3-羟

基-4,4-二甲基戊酰胺

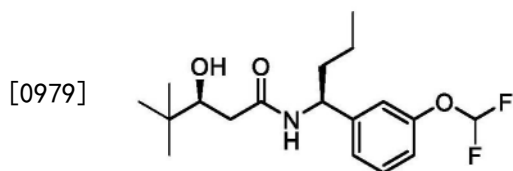


[0975] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 0.86 (s, 9H)。

[0976] LC-MS: t_R = 2.56min (LCMS方法3), m/z = 418.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0977] HPLC: t_R = 13.54min (HPLC方法2), ee% = 65.9%

[0978] 实施例20: (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺



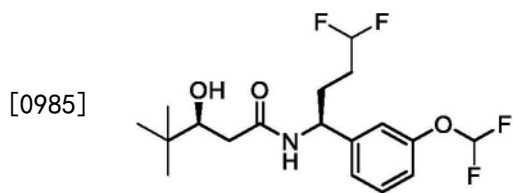
[0980] 从IIg和IIIa制备。

[0981] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.33 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 4.97 (q, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.31 (d, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 12H)。

[0982] LC-MS: t_R = 2.30min (LCMS方法3), m/z = 344.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0983] SFC: t_R = 2.13min (SFC方法1), ee% = 98.7%。

[0984] 实施例21: (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺



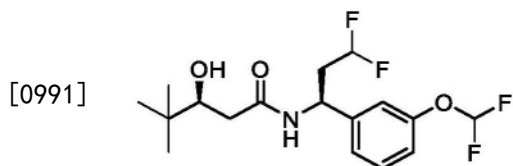
[0986] 从IIh和IIIa制备。

[0987] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.36 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.84 (tt, 1H), 5.03 (q, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.40-2.21 (2H), 1.98-1.77 (4H), 0.91 (s, 9H)。

[0988] LC-MS: t_R = 2.43min (LCMS方法1), m/z = 380.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0989] HPLC: t_R = 14.01min (HPLC方法3), ee% = 95.7%。

[0990] 实施例22: (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3,3-二氟丙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺



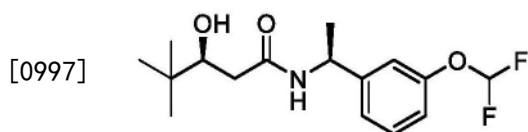
[0992] 从IIIi和IIIa制备。

[0993] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.50 (t, 1H), 6.53-6.50 (m, 1H), 5.80 (tt, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.40-2.22 (m, 4H), 0.89 (s, 9H)。

[0994] LC-MS: $t_R=2.63\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z=366.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0995] HPLC: $t_R=13.43\text{min}$ (HPLC方法1), $ee\%=96.7\%$ 。

[0996] 实施例23: (S)-N-((S)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺



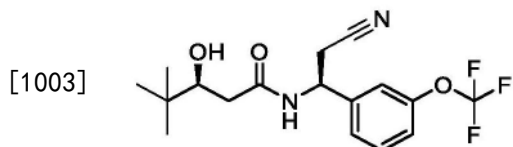
[0998] 从IIj和IIIa制备。

[0999] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.34-7.30 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.31 (t, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 3H), 0.98 (s, 9H)。

[1000] LC-MS: $t_R=2.155\text{min}$ (LCMS方法2), $m/z=316.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1001] SFC: $t_R=2.416\text{min}$ (SFC方法8), $ee\%=100\%$ 。

[1002] 实施例24: (S)-N-((S)-2-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺



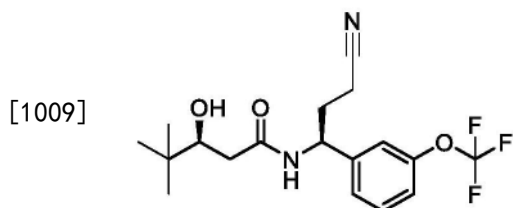
[1004] 从IIIm和IIIa制备。

[1005] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.66 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.00 (dd, 2H), 2.31-2.11 (m, 2H), 0.81 (s, 9H)。

[1006] LC-MS: $t_R=2.42\text{min}$ (LSMS方法1), $m/z=359.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1007] HPLC: $t_R=12.56\text{min}$ (HPLC方法4), $ee\%=100\%$ 。

[1008] 实施例25: (S)-N-((S)-3-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-3-羟基-4,4-二甲基戊酰胺



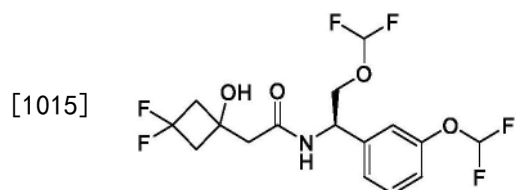
[1010] 从IIIn和IIIa制备。

[1011] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 7.42 (t, 1H) , 7.24 (m, 1H) , 7.18 (d, 1H) , 7.13 (s, 1H) , 6.49 (d, 1H) , 5.19-5.13 (m, 1H) , 3.75-3.71 (m, 1H) , 2.82 (d, 1H) , 2.45-2.40 (m, 3H) , 2.30-2.27 (m, 1H) , 2.23-2.16 (m, 2H) , 0.92 (s, 9H) 。

[1012] LC-MS: $t_{\text{R}}=2.44\text{min}$ (LCMS方法1) , $m/z=373.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1013] SFC: $t_{\text{R}}=1.47\text{min}$ (SFC方法9) , $ee\%=95.8\%$ 。

[1014] 实施例26: (R)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺



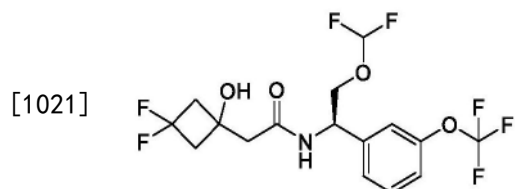
[1016] 从IIa和IIIb制备。

[1017] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 7.37 (t, 1H) , 7.15 (d, 1H) , 7.09-7.06 (m, 2H) , 6.50 (t, 1H) , 6.32 (t, 1H) , 6.23 (m, 1H) , 5.29-5.24 (m, 1H) , 4.74 (s, 1H) , 4.17 (dd, 1H) , 4.08 (dd, 1H) , 2.75-2.72 (m, 2H) , 2.68 (s, 2H) , 2.62-2.56 (m, 2H) 。

[1018] LC-MS: $t_{\text{R}}=2.39\text{min}$ (LCMS方法1) , $m/z=402.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1019] SFC: $t_{\text{R}}=1.87\text{min}$ (SFC方法1) , $ee\%=100\%$ 。

[1020] 实施例27: (R)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(2-(二氟甲氧基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺



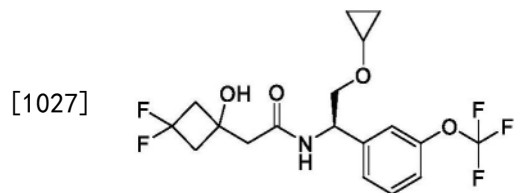
[1022] 从IIb和IIIb制备。

[1023] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 7.35 (t, 1H) , 7.14-7.09 (m, 3H) , 6.18 (t, 1H) , 6.21 (d, 1H) , 5.23 (m, 1H) , 4.66 (br s, 1H) , 4.13 (dd, 1H) , 4.04 (dd, 1H) , 2.72-2.66 (m, 2H) , 2.64 (s, 2H) , 2.56-2.50 (m, 2H) 。

[1024] LC-MS: $t_{\text{R}}=2.53\text{min}$ (LC-MS方法1) , $m/z=420.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1025] HPLC: $t_{\text{R}}=12.77\text{min}$ (HPLC方法2) , $ee\%=86.7\%$ 。

[1026] 实施例28: (R)-N-(2-环丙氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酰胺



[1028] 从IIId和IIIb制备。

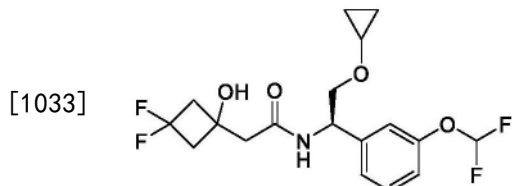
[1029] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 7.37 (t, 1H) , 7.22 (d, 1H) , 7.15 (m, 2H) , 6.40 (d, 1H) , 5.13

(m, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.78-2.52 (6H), 0.57-0.44 (4H)。

[1030] LC-MS: $t_R=2.53\text{min}$ (LC-MS方法1), $m/z=410.0$ $[M+H]^+$ 。

[1031] SFC: $t_R=1.50\text{min}$ (SFC方法7), $ee\%=99.7\%$

[1032] 实施例29: (R)-N-(2-环丙氧基-1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酰胺



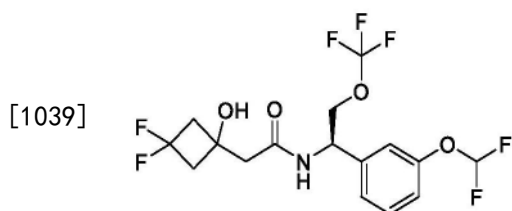
[1034] 从IIe和IIIb制备。

[1035] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.35 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.68 (d, 2H), 2.64-2.52 (m, 2H), 0.60-0.46 (m, 4H)。

[1036] LC-MS: $t_R=2.40\text{min}$ (LC-MS方法1), $m/z=392.1$ $[M+H]^+$ 。

[1037] SFC: $t_R=2.32\text{min}$ (SFC方法6), $ee\%=100.00\%$

[1038] 实施例30: (R)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-(三氟甲氧基)乙基)乙酰胺



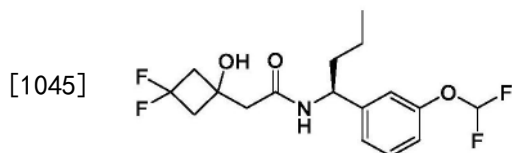
[1040] 从IIe和IIIb制备。

[1041] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.39 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.76-2.57 (6H)。

[1042] LC-MS: $t_R=2.48\text{min}$ (LC-MS方法1), $m/z=420.0$ $[M+H]^+$ 。

[1043] SFC: $t_R=12.96\text{min}$ (HPLC方法2), $ee\%=75.5\%$

[1044] 实施例31: (S)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)丁基)乙酰胺



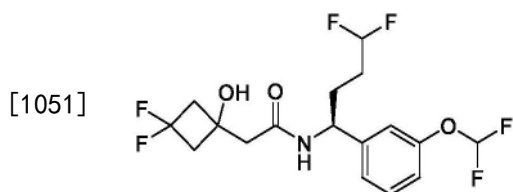
[1046] 从IIg和IIIb制备。

[1047] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.35 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.96 (q, 1H), 2.78-2.56 (6H), 1.76 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)。

[1048] LC-MS: $t_R=2.44\text{min}$ (LC-MS方法1), $m/z=364.0$ $[M+H]^+$ 。

[1049] SFC: $t_R=1.71\text{min}$ (SFC方法10), $ee\%=94.8\%$ 。

[1050] 实施例32: (S)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4-二氟丁基)乙酰胺



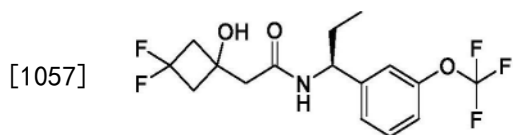
[1052] 从IIh和IIIb制备。

[1053] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (t, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.85 (tt, 1H), 5.00 (q, 1H), 4.82 (s, 1H), 2.78-2.54 (6H), 2.00 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。

[1054] LC-MS: $t_R = 2.50\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z = 400.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1055] HPLC: $t_R = 12.48\text{min}$ (HPLC方法2), $ee\% = 98.3\%$ 。

[1056] 实施例33: (S)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)-N-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)乙酰胺



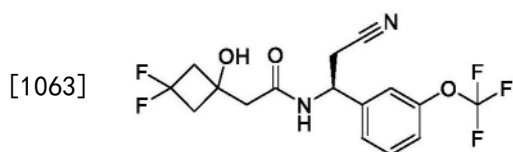
[1058] 从III1和IIIb制备。

[1059] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.38 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.99 (brs, 1H), 4.89 (q, 1H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.63 (d, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)。

[1060] LC-MS: $t_R = 2.57\text{min}$ (LCMS方法1), $m/z = 368.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1061] SFC: $t_R = 13.09\text{min}$ (SFC方法1), $ee\% = 100\%$

[1062] 实施例34: (S)-N-(2-氰基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酰胺



[1064] 从IIIm和IIIb制备。

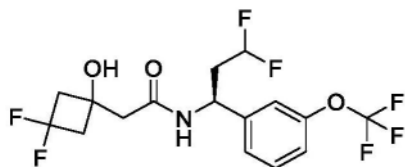
[1065] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.46 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.70-2.53 (m, 4H)。

[1066] LC-MS: $t_R = 2.257\text{min}$ (LC-MS方法1), $m/z = 379.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1067] SFC: $t_R = 2.60\text{min}$ (SFC方法11), $ee\% = 100\%$ 。

[1068] 实施例35: (S)-N-(3,3-二氟-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙基)-2-(3,3-二氟-1-羟基环丁基)乙酰胺

[1069]



[1070] 从IIIo和IIIIb制备

[1071] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 7.44 (t, 1H) , 7.23 (m, 2H) , 7.15 (s, 1H) , 6.15 (br d, 1H) , 5.83 (tt, 1H) , 5.32 (m, 1H) , 4.69 (s, 1H) , 2.73 (m, 2H) , 2.66 (s, 2H) , 2.62-2.34 (4H) 。[1072] LC-MS: $t_{\text{R}}=2.53\text{min}$ (LC-MS方法1) , $m/z=404.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。[1073] SFC: $t_{\text{R}}=1.66\text{min}$ (SFC方法19) , $ee\%=98.5\%$ 。