



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108884103 B

(45) 授权公告日 2021.01.15

(21) 申请号 201780011129.4
 (22) 申请日 2017.02.20
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 108884103 A
 (43) 申请公布日 2018.11.23
 (66) 本国优先权数据
 201610094757.0 2016.02.19 CN
 201610247693.3 2016.04.20 CN
 201610324408.3 2016.05.16 CN
 201610821994.2 2016.09.13 CN
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2018.08.13
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/CN2017/074141 2017.02.20
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02017/140274 ZH 2017.08.24
 (73) 专利权人 正大天晴药业集团股份有限公司
 地址 222062 江苏省连云港市郁州南路369号
 (72) 发明人 刘世岚 王大海 梁贵柏 胡国平
 黎健 陈曙辉

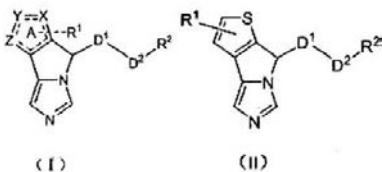
(51) Int.Cl.
 C07D 487/14 (2006.01)
 C07D 495/14 (2006.01)
 A61P 37/06 (2006.01)
 (56) 对比文件
 WO 2016/059412 A1, 2016.04.21
 CN 105884828 A, 2016.08.24
 WO 2012/142237 A1, 2012.10.18
 CN 105189466 A, 2015.12.23
 Jacques Streith等. The Synthesis of Imidazol Sugars Which Mimic Cyclic Carboxonium Ions Formed During the Glycosidase-Catalysed Hydrolysis of Oligoand Polysaccharides.《Eur. J. Org. Chem.》.1999, 第893-898页.
 David Meininger等. Purification and kinetic characterization of human indoleamine 2,3-dioxygenases 1 and 2 (ID01 and ID02) and discovery of selective ID01 inhibitors.《Biochimica et Biophysica Acta》.2011, 第1947-1954页.

审查员 楼兴隆

权利要求书1页 说明书143页 附图1页

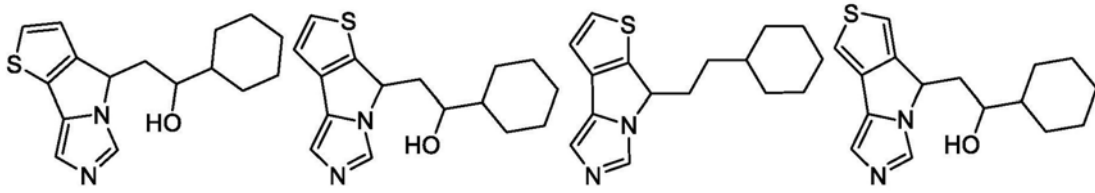
(54) 发明名称
 作为免疫调节剂的三并环化合物

(57) 摘要
 提供了一种通式I和通式II的化合物或其药学上可接受的盐及其药物组合物,所述通式I和通式II的化合物或其药学上可接受的盐及其药物组合物具有吲哚2,3-双加氧酶(IDO)抑制活性,能治疗由吲哚2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病,如传染性疾病或癌症。



CN 108884103 B

1. 如下化合物:

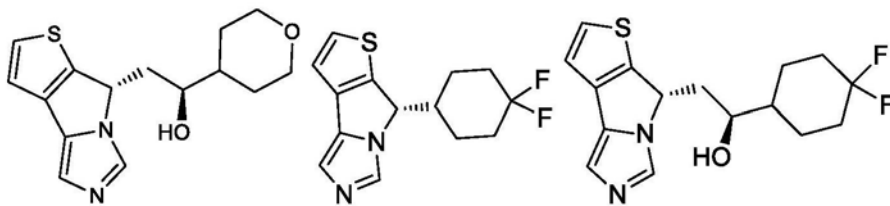


2. 药物组合物,其包含权利要求1所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

3. 权利要求1所述的化合物或权利要求2所述的药物组合物在制备用于治疗由吡啶2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病的药物中的用途。

4. 权利要求3所述的用途,其中所述免疫抑制疾病与传染性疾病或癌症相关。

5. 如下化合物:



6. 药物组合物,其包含权利要求5所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

7. 权利要求5所述的化合物或权利要求6所述的药物组合物在制备用于治疗由吡啶2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病的药物中的用途。

8. 权利要求7所述的用途,其中所述免疫抑制疾病与传染性疾病或癌症相关。

9. 权利要求8所述的用途,其中所述传染性疾病选自下列病毒感染:流感、丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)、脊髓灰质炎病毒、带状疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、爱泼斯坦-巴尔二氏病毒(EBV)或柯萨奇病毒。

10. 权利要求8所述的用途,其中所述癌症选自结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、淋巴瘤、白血病或黑素瘤。

作为免疫调节剂的三并环化合物

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求于2016年02月19日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第201610094757.0号中国申请专利申请的权益,于2016年04月20日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第201610247693.3号中国申请专利申请的权益,于2016年05月16日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第201610324408.3号中国申请专利申请的权益,于2016年09月13日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第201610821994.2号中国申请专利申请的权益,在此将其各自的全部内容以援引的方式整体并入文本中。

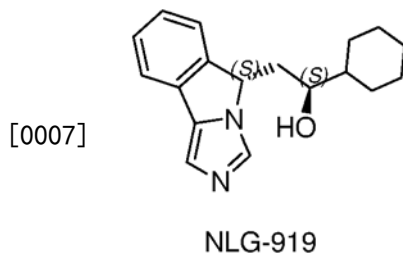
技术领域

[0003] 本申请属于医药领域,具体涉及作为免疫调节剂的三并环化合物或其药学上可接受的盐。

[0004] 申请背景

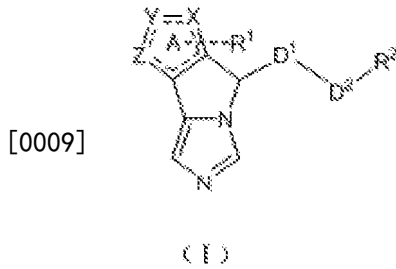
[0005] 色氨酸(Trp)为蛋白质、烟酸和神经递质5-羟色胺生物合成所必需的一种氨基酸,吲哚胺2,3-双加氧酶(也称作INDO或IDO)催化将L-色氨酸降解为N-甲酰犬尿氨酸的第一限速步骤。在人体细胞中,IFN- γ 刺激诱导IDO的激活,导致色氨酸耗尽,从而阻止刚地弓形虫和沙眼衣原体等色氨酸依赖细胞病原体的增长。IDO的活性还对许多肿瘤细胞具有抗增殖作用,在异体肿瘤的排斥反应过程中,已发现体内IDO诱导,表明这种酶在肿瘤排斥过程中可能发挥的作用。

[0006] IDO的小分子抑制剂可被开发以治疗或预防IDO-相关疾病。例如,PCT公开WO 99/29310报道了改变T细胞介导的免疫的方法,包括使用IDO抑制剂改变色氨酸和色氨酸代谢物的局部胞外浓度,所述IDO抑制剂诸如1-甲基-DL-色氨酸、对-(3-苯并咪唑基)-DL-丙氨酸、对-[3-苯并(b)噻吩基]-DL-丙氨酸和6-硝基-L-色氨酸(Munn,1999)。在WO 03/087347中还报道了制备用于提高或降低T细胞耐受性的抗原呈递细胞的方法(Munn,2003)。具有吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制活性的化合物还在WO 2004/094409、WO 2009/073620、WO 2009/132238、WO2011/056652和WO 2012/142237中报道。特别是,WO 2012/142237的化合物包含一系列具有强力IDO抑制活性的三环(tricyclic)咪唑并异吲哚,其中包括NLG-919,结构式如下所示:



发明内容

[0008] 一方面,本申请提供通式I化合物或其药学上可接受的盐,



[0010] 其中，

[0011] 环A是杂芳环，X、Y、Z分别独立地选自C、O、N、S原子，且X、Y、Z不同时为C原子，A环可任选地被1或2个R¹取代；

[0012] D¹为(CR^{A1}R^{B1})_p；

[0013] D²为(CR^{A2}R^{B2})_q、NR³、O、S、SO、SO₂、C(O)、OC(O)、C(O)O、NR³C(O)、C(O)NR³、NR³SO₂、SO₂NR³、NR³C(O)NR⁴或NR³SO₂NR⁴；

[0014] R²选自H、OH、NR³R⁴、卤素、卤代C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、或3~12元饱和、部分饱和或芳香的单、双或三环基团，所述环基团可任选地包括1、2或3个选自O、N、S的杂原子，所述环可任选地被1、2或3个R取代；

[0015] 每个R¹可独立地选自OH、NR³R⁴、卤素、CN、COOH、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、卤代C₃₋₆环烷基、苯基、卤代苯基、5~6元杂芳基或卤代5~6元杂芳基；

[0016] 每个R独立选自OH、NR³R⁴、卤素、氧代基、CN、COOH、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或6~12元芳基；上述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或6~12元芳基可任选地被1或2个OH、卤素、NH₂、CN或COOH取代；

[0017] R³和R⁴分别独立地选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、卤代C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、卤代C₃₋₆环烷基、苯基、卤代苯基、5~6元杂芳基或卤代5~6元杂芳基；

[0018] R^{A1}、R^{B1}、R^{A2}和R^{B2}分别独立地选自H、OH、NH₂、卤素、卤代C₁₋₃烷基或C₁₋₄烷基；

[0019] p为0、1或2；

[0020] q为0或1。

[0021] 在本申请式I化合物的一个实施方式中，环A为噻吩环，所述噻吩环可任选地被1或2个R¹取代。

[0022] 在本申请式I化合物的一个实施方案中，环A是杂芳环，其可任选地被1或2个R¹取代；其中，

[0023] X和Y选自C，Z选自S；或

[0024] X和Z选自C，Y选自S；或

[0025] Y和Z选自C，X选自S；或

[0026] X和Y选自C，Z选自O；或

[0027] X和Z选自C，Y选自O；或

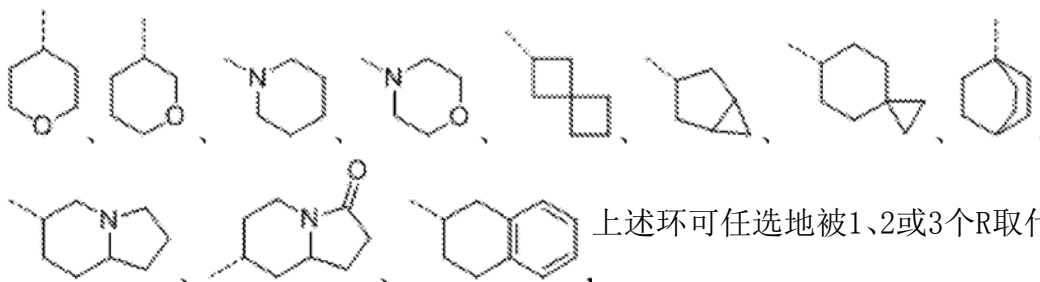
[0028] Y和Z选自C，X选自O；或

[0029] X和Y选自C，Z选自N；或

[0030] X和Z选自C，Y选自N；或

- [0031] Y和Z选自C,X选自N;或
- [0032] X和Y选自N,Z选自C;或
- [0033] X和Z选自N,Y选自C;或
- [0034] Y和Z选自N,X选自C;或
- [0035] X、Y和Z同时选自N;或
- [0036] X选自C,Y选自N,Z选自O;或
- [0037] X选自C,Y选自O,Z选自N;或
- [0038] X选自N,Y选自C,Z选自O;或
- [0039] X选自N,Y选自O,Z选自C;或
- [0040] X选自O,Y选自N,Z选自C;或
- [0041] X选自O,Y选自C,Z选自N;或
- [0042] X选自C,Y选自N,Z选自S;或
- [0043] X选自C,Y选自S,Z选自N;或
- [0044] X选自N,Y选自C,Z选自S;或
- [0045] X选自N,Y选自S,Z选自C;或
- [0046] X选自S,Y选自N,Z选自C;或
- [0047] X选自S,Y选自C,Z选自N。
- [0048] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,环A是杂芳环,其可任选地被1或2个R¹取代;其中,
- [0049] X和Y选自C,Z选自S;或
- [0050] X和Z选自C,Y选自S;或
- [0051] Y和Z选自C,X选自S;或
- [0052] X和Y选自N,Z选自C。
- [0053] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D¹为(CR^{A1}R^{B1})_P,其中P为0或1。
- [0054] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D¹为(CR^{A1}R^{B1})。
- [0055] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D¹为C(CH₃)₂。
- [0056] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D¹为单键。
- [0057] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D¹为(CHR^{A1})。
- [0058] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D¹为CH₂。
- [0059] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D²为单键、(CR^{A2}R^{B2})、NR³、O、S、SO、SO₂、C(O)、OC(O)、C(O)O、NR³C(O)、C(O)NR³、NR³SO₂、SO₂NR³、NR³C(O)NR⁴或NR³SO₂NR⁴。
- [0060] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D²为单键、(CR^{A2}R^{B2})、NR³、O、S、SO、SO₂或C(O)。
- [0061] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D²为单键。
- [0062] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D²为O。
- [0063] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D²为-(CHR^{A2})-。
- [0064] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,D²为CH₂、CH(OH)或CH(CH₃)。
- [0065] 在本申请式I化合物的一个实施方案中,-D¹-D²-为单键、-(CR^{A1}R^{B1})-、-(CR^{A1}R^{B1})-(CR^{A2}R^{B2})-或-(CR^{A1}R^{B1})-O-。

[0072] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^2 选自OH、甲基、异丙基、叔丁基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、



[0073] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^1 可独立地选自OH、 NR^3R^4 、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、苯基、卤代苯基、5~6元杂芳基或卤代5~6元杂芳基。

[0074] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^1 可独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、苯基或卤代苯基。

[0075] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^1 可独立地选自卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基。

[0076] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^1 可独立地选自F、甲基或氟代 C_{1-3} 烷基。

[0077] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^1 可独立地选自F、甲基或三氟甲基。

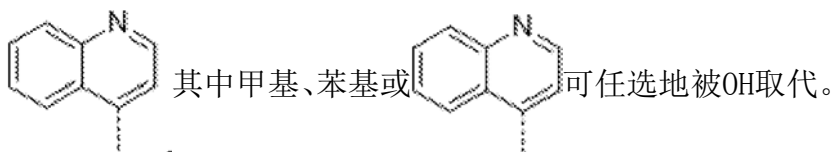
[0078] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^1 可独立地选自F或三氟甲基。

[0079] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R可独立地选自OH、 NR^3R^4 、卤素、氧代基、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基; 上述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基可任选地被1或2个OH、卤素、 NH_2 、CN或COOH取代。

[0080] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R可独立选自OH、 NR^3R^4 、卤素、氧代基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基; 上述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基可任选地被1或2个OH、卤素、 NH_2 或CN取代。

[0081] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R可独立地选自OH、氟、氯、溴、碘、氧代基、COOH、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、苯基或喹啉基, 其中甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、苯基或喹啉基可任选地被OH取代。

[0082] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R可独立地选自OH、氟、COOH、甲基、苯基或



[0083] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R可独立地选自OH、氟、甲基, 其中甲基可任选地被OH取代。

[0084] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^3 和 R^4 分别独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{3-6} 环烷基、苯基、卤代苯基、5~6元杂芳基或卤代5~6元杂芳基。

[0085] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^3 和 R^4 分别独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或5~6元杂芳基。

[0086] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^3 和 R^4 分别独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基。

[0087] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{A2} 和 R^{B2} 分别独立地选自H、OH、 NH_2 、卤素、或 C_{1-4} 烷基。

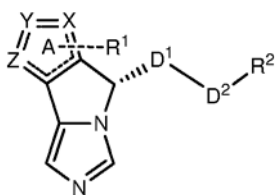
[0088] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^{A1} 、 R^{B1} 分别独立地选自H、OH或 C_{1-4} 烷基。

[0089] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^{A1} 、 R^{B1} 分别独立地选自H或 C_{1-4} 烷基。

[0090] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^{A2} 和 R^{B2} 分别独立地选自H、OH、 NH_2 或 C_{1-4} 烷基。

[0091] 在本申请式I化合物的一个实施方案中, R^{A2} 和 R^{B2} 分别独立地选自H、OH、或 C_{1-4} 烷基。

[0092] 另一方面, 本申请提供通式I-1的化合物或其药学上可接受的盐,

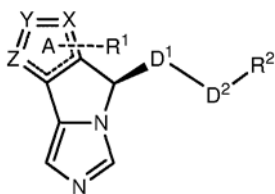


[0093]

(I-1)

[0094] 其中, 取代基定义如式I所述。

[0095] 另一方面, 本申请提供通式I-2的化合物或其药学上可接受的盐,

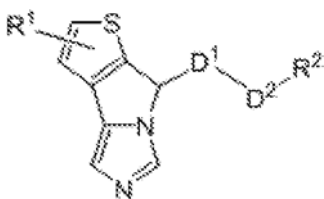


[0096]

(I-2)

[0097] 其中, 取代基定义如式I所述。

[0098] 另一方面, 本申请提供通式II的化合物或其药学上可接受的盐,



[0099]

(II)

[0100] 其中,

[0101] 噻吩环可任选地被1或2个 R^1 取代;

[0102] D^1 为 $(CR^{A1}R^{B1})_p$;

[0103] D^2 为 $(CR^{A2}R^{B2})_q$ 、 NR^3 、O、S、SO、 SO_2 、C(O)、OC(O)、C(O)O、 $NR^3C(O)$ 、C(O) NR^3 、 NR^3SO_2 、 SO_2NR^3 、 $NR^3C(O)NR^4$ 或 $NR^3SO_2NR^4$;

[0104] R^2 选自H、OH、 NR^3R^4 、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、或3~

12元饱和、部分饱和或芳香的单、双或三环基团,所述环基团可任选地包括1、2或3个选自O、N、S的杂原子,所述环可任选地被1、2或3个R取代;

[0105] 每个R¹可独立地选自OH、NR³R⁴、卤素、CN、COOH、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、卤代C₃₋₆环烷基、苯基、卤代苯基、5~6元杂芳基或卤代5~6元杂芳基;

[0106] 每个R独立地选自OH、NR³R⁴、卤素、氧代基、CN、COOH、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或6~12元芳基;上述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或6~12元芳基可任选地被1或2个OH、卤素、NH₂、CN或COOH取代;

[0107] R³和R⁴分别独立地选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、卤代C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、卤代C₃₋₆环烷基、苯基、卤代苯基、5~6元杂芳基或卤代5~6元杂芳基;

[0108] R^{A1}、R^{B1}、R^{A2}和R^{B2}分别独立地选自H、OH、NH₂、卤素、卤代C₁₋₃烷基或C₁₋₄烷基;

[0109] p为0、1或2;

[0110] q为0或1。

[0111] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D¹为(CR^{A1}R^{B1})_p,其中p为0或1。

[0112] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D¹为(CR^{A1}R^{B1})。

[0113] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D¹为C(CH₃)₂。

[0114] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D¹为单键。

[0115] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D¹为(CHR^{A1})。

[0116] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D¹为CH₂。

[0117] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D²为单键、(CR^{A2}R^{B2})、NR³、O、S、SO、SO₂、C(O)、OC(O)、C(O)O、NR³C(O)、C(O)NR³、NR³SO₂、SO₂NR³、NR³C(O)NR⁴或NR³SO₂NR⁴。

[0118] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D²为单键、(CR^{A2}R^{B2})、NR³、O、S、SO、SO₂或C(O)。

[0119] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D²为单键。

[0120] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D²为O。

[0121] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D²为-(CHR^{A2})-。

[0122] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,D²为CH₂、CH(OH)或CH(CH₃)。

[0123] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,-D¹-D²-为单键、-(CR^{A1}R^{B1})-、-(CR^{A1}R^{B1})-(CR^{A2}R^{B2})或-(CR^{A1}R^{B1})-O-。

[0124] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,-D¹-D²-为单键、-(CHR^{A1})-、-(CR^{A1}R^{B1})-(CHR^{A2})、-(CHR^{A1})-(CHR^{A2})或-(CHR^{A1})-O-。

[0125] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,-D¹-D²-为单键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(OH)-、-C(CH₃)₂-CH(OH)-、-CH₂CH(CH₃)-或-CH₂O-。

[0126] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,-D¹-D²-为单键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(OH)-、-CH₂CH(CH₃)-或-CH₂O-。

[0127] 在本申请式II化合物的一个实施方案中,R²选自H、OH、NR³R⁴、卤素、卤代C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、或3~12元饱和、部分饱和或芳香的单、双或三环基团,所述环基团可任选地包括1、2或3个选自O、N、S的杂原子,所述环可任选地被1、2或3个R取代。

烷基, C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、卤代C₃₋₆环烷基、苯基、卤代苯基、5~6元杂芳基或卤代5~6元杂芳基。

[0132] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R¹可独立地选自卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、卤代C₃₋₆环烷基、苯基或卤代苯基。

[0133] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R¹可独立地选自卤素、C₁₋₃烷基或卤代C₁₋₃烷基。

[0134] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R¹可独立地选自F、甲基或氟代C₁₋₃烷基。

[0135] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R¹可独立地选自F、甲基或三氟甲基。

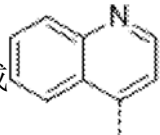
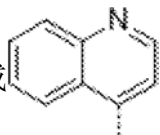
[0136] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R¹可独立地选自F或三氟甲基。

[0137] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R可独立地选自OH、NR³R⁴、卤素、氧代基、CN、COOH、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基; 上述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基可任选地被1或2个OH、卤素、NH₂、CN或COOH取代。

[0138] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R可独立地选自OH、NR³R⁴、卤素、氧代基、CN、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基; 上述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基可任选地被1或2个OH、卤素、NH₂或CN取代;

[0139] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R可独立地选自OH、氟、氯、溴、碘、氧代基、COOH、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、苯基或喹啉基, 其中甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、苯基或喹啉基可任选地被OH取代。

[0140] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R可独立地选自OH、氟、COOH、甲基、苯基

或  , 其中甲基、苯基或  可任选地被OH取代。

[0141] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R可独立地选自OH、氟、甲基, 其中甲基可任选地被OH取代。

[0142] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R³和R⁴分别独立地选自H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、卤代C₃₋₆环烷基、苯基、卤代苯基、5~6元杂芳基或卤代5~6元杂芳基。

[0143] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R³和R⁴分别独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、苯基或5~6元杂芳基。

[0144] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R³和R⁴分别独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或苯基。

[0145] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R^{A1}、R^{B1}、R^{A2}和R^{B2}分别独立地选自H、OH、NH₂、卤素、或C₁₋₄烷基。

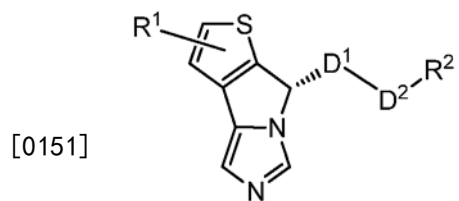
[0146] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R^{A1}、R^{B1}分别独立地选自H、OH或C₁₋₄烷基。

[0147] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R^{A1}、R^{B1}分别独立地选自H或C₁₋₄烷基。

[0148] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R^{A2}和R^{B2}分别独立地选自H、OH、NH₂或C₁₋₄烷基。

[0149] 在本申请式II化合物的一个实施方案中, R^{A2}和R^{B2}分别独立地选自H、OH、或C₁₋₄烷基。

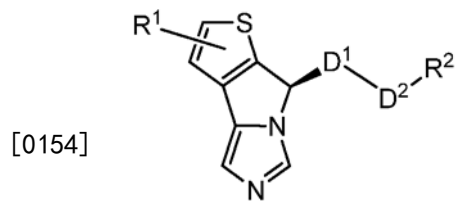
[0150] 另一方面,本申请提供通式II-1的化合物或其药学上可接受的盐,



(II-1)

[0152] 其中,取代基定义如式II所述。

[0153] 另一方面,本申请提供通式II-2的化合物或其药学上可接受的盐,

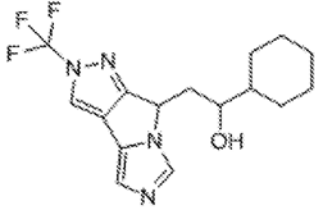
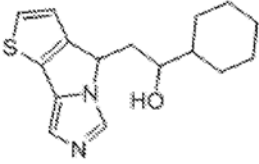
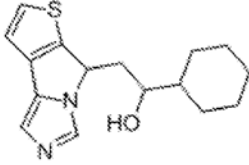
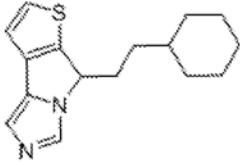
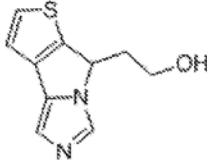
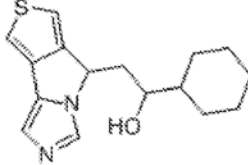
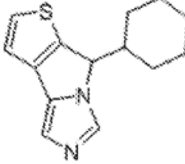
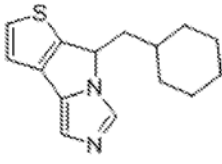
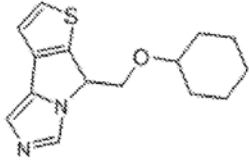
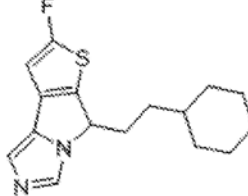
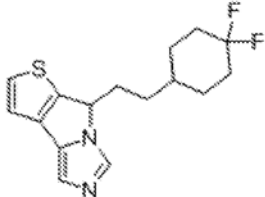
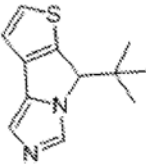


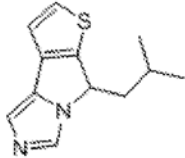
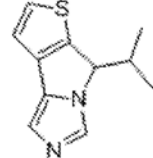
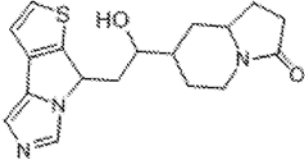
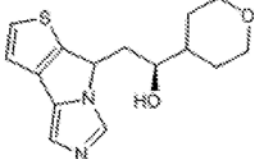
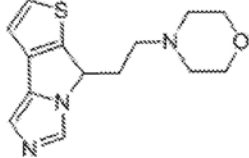
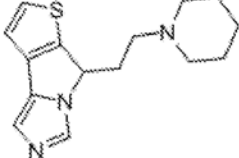
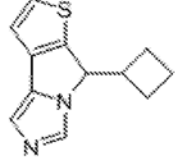
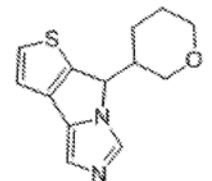
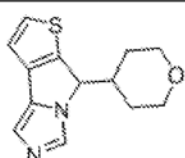
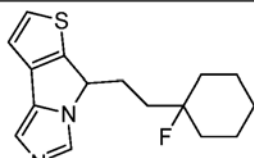
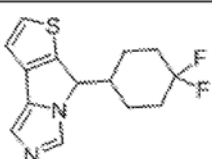
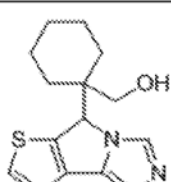
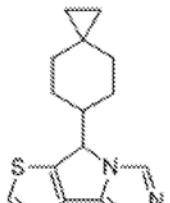
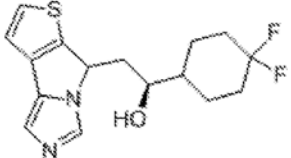
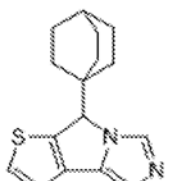
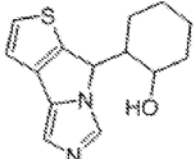
(II-2)

[0155] 其中,取代基定义如式II所述。

[0156] 本申请的一个方案在于提供了结构如下的化合物或其药学上可接受的盐:

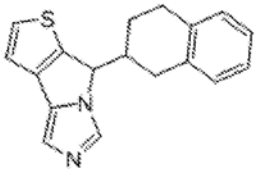
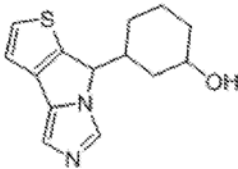
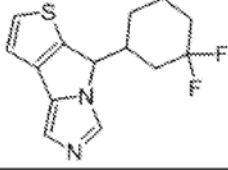
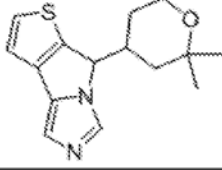
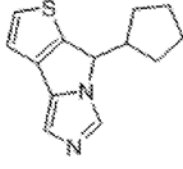
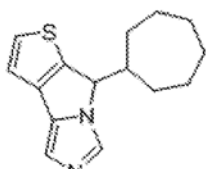
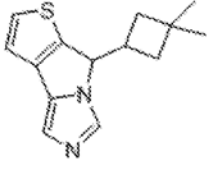
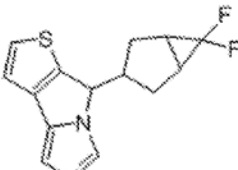
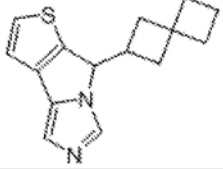
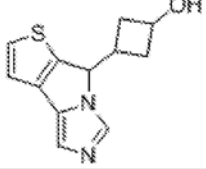
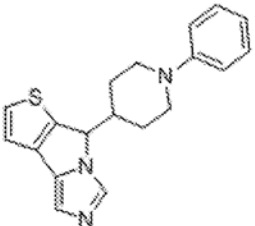
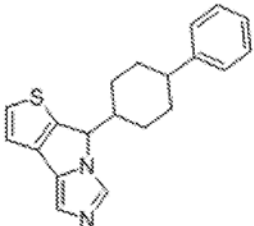
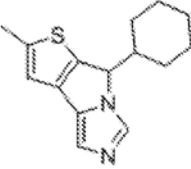
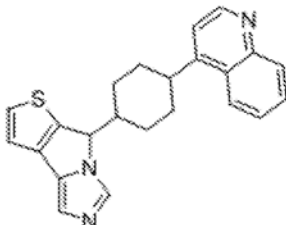
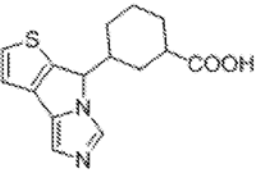
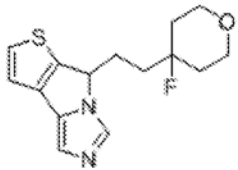
[0157]

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

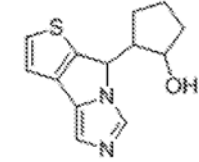
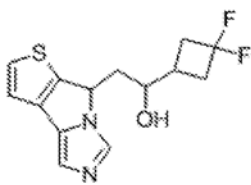
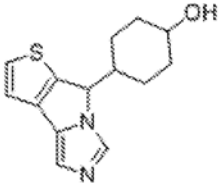
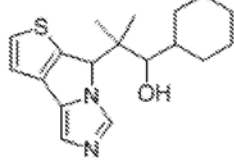
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

[0158]

[0159]

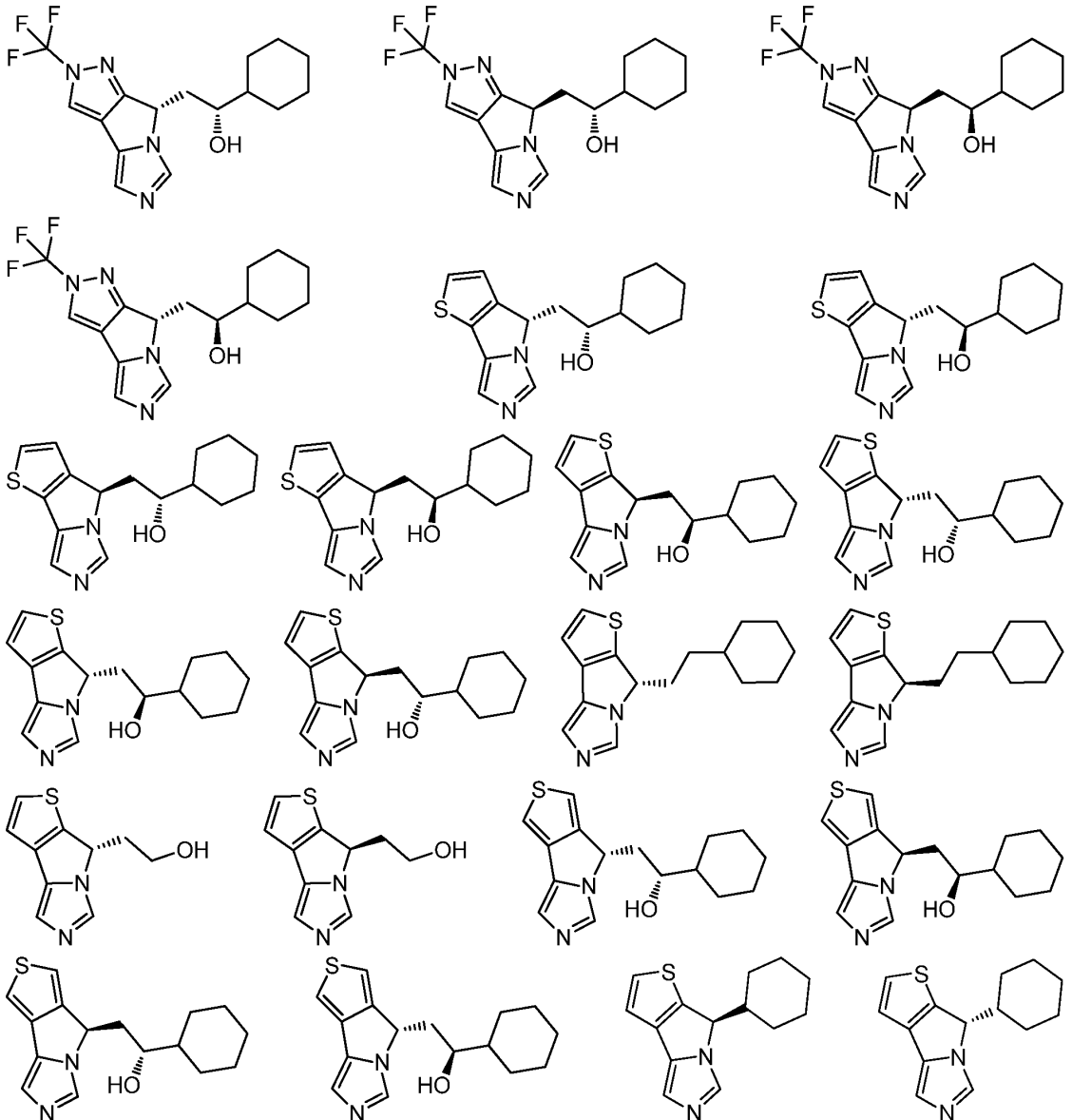
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

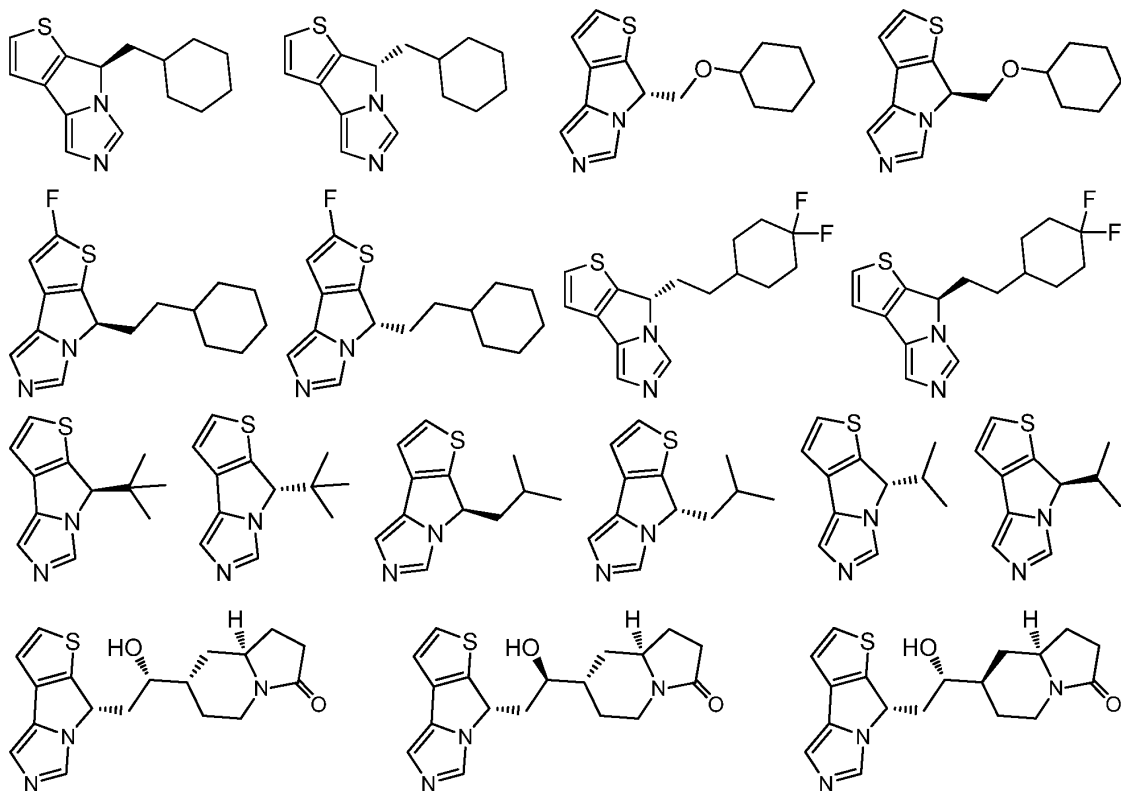
[0160]

<p>45</p> 		<p>46</p> 	
<p>47</p> 		<p>48</p> 	

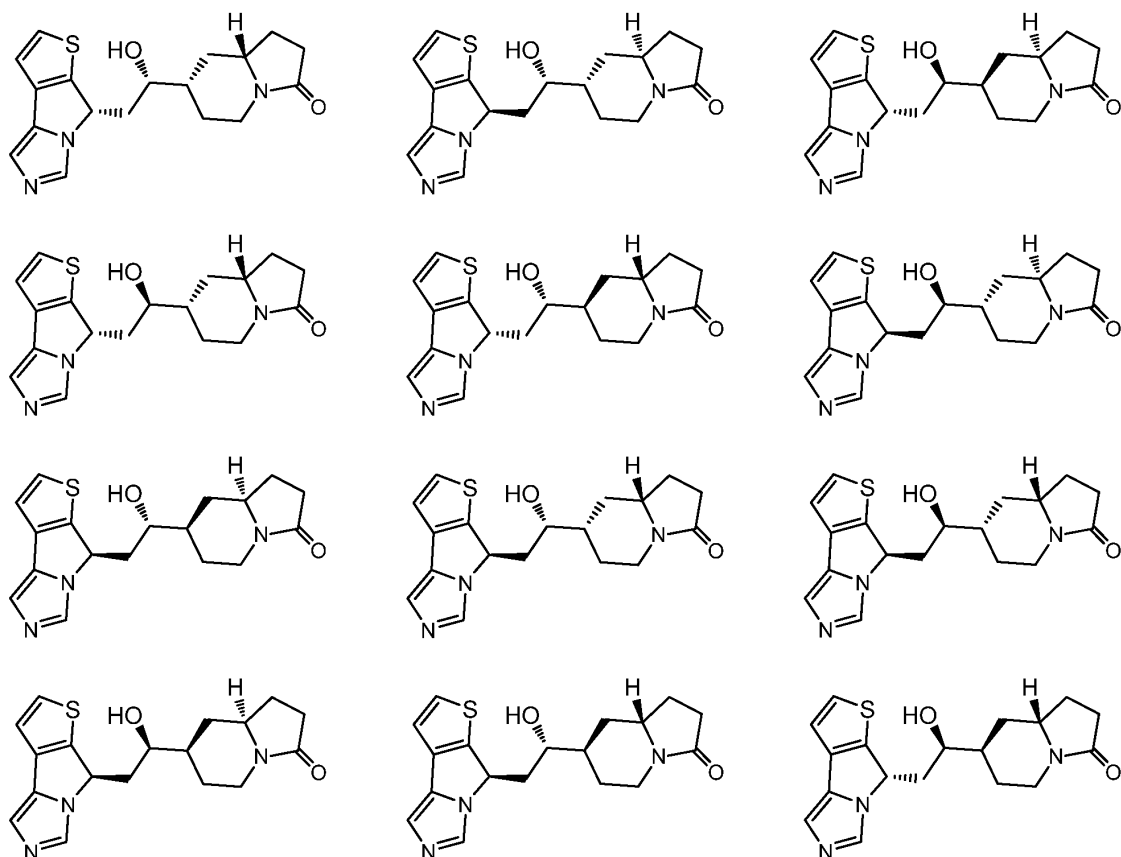
[0161] 本申请的另一个方案在于提供了结构如下的化合物或其药学上可接受的盐：

[0162]

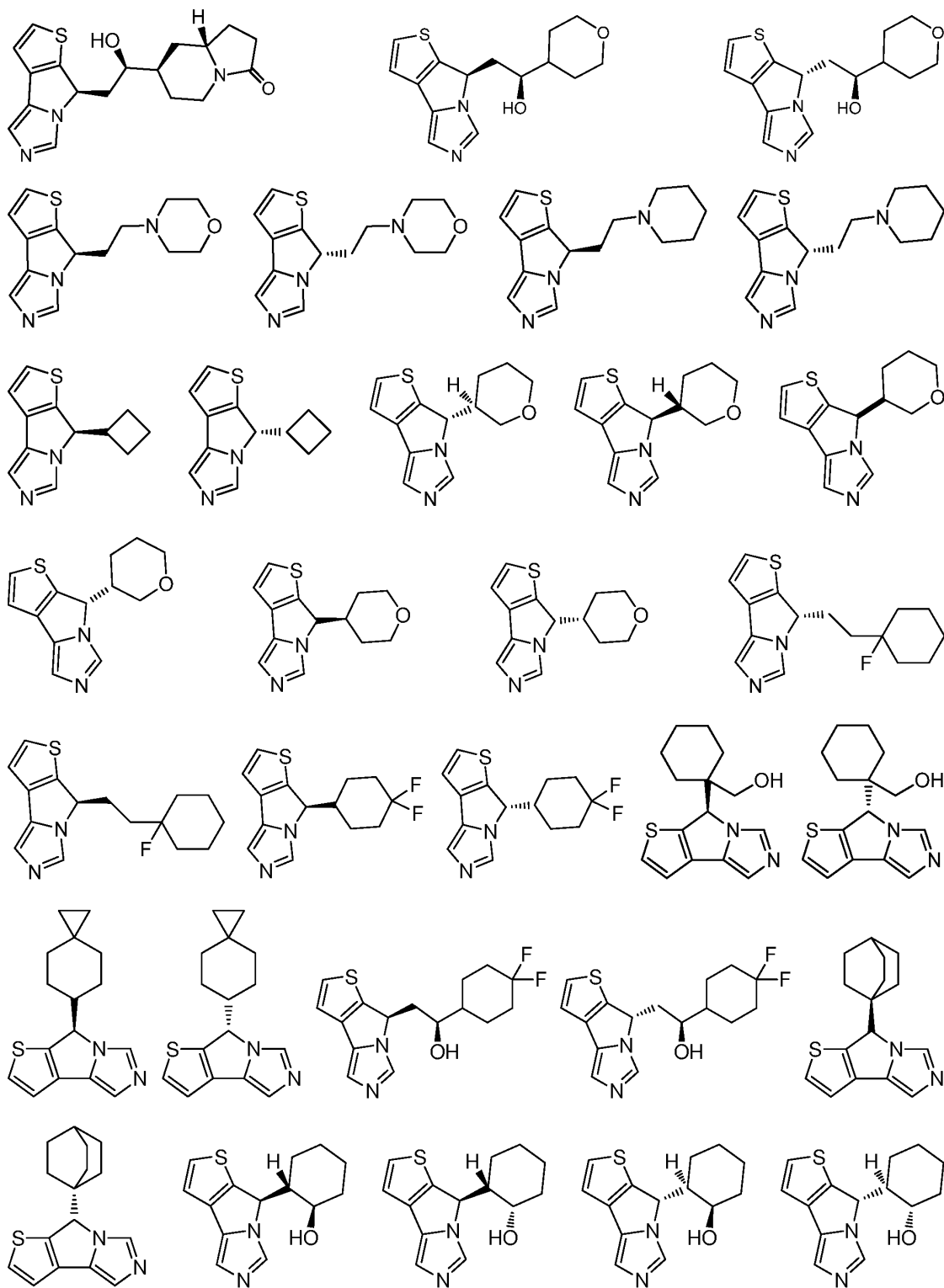


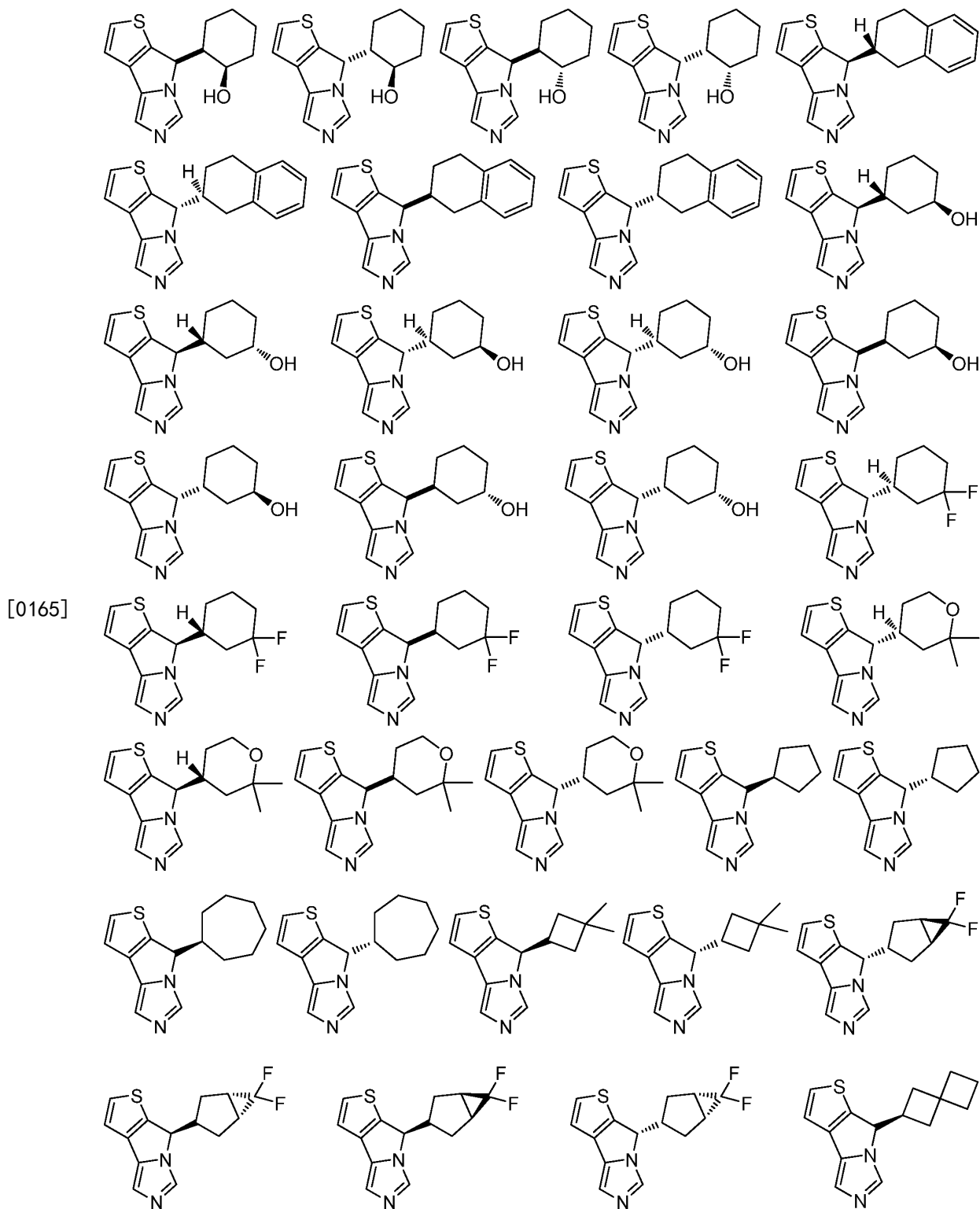


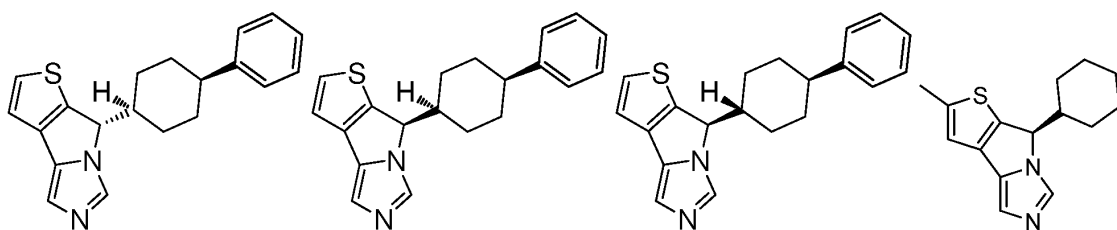
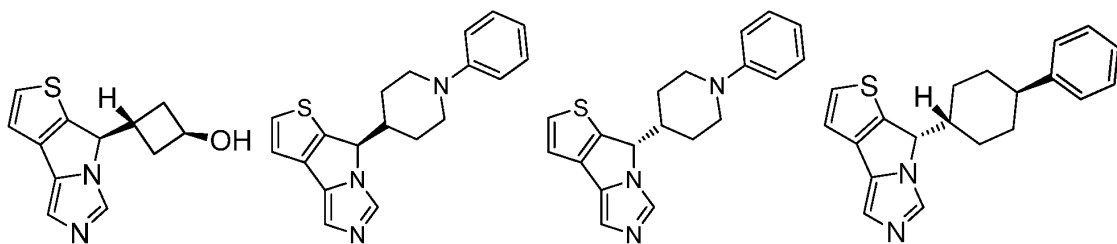
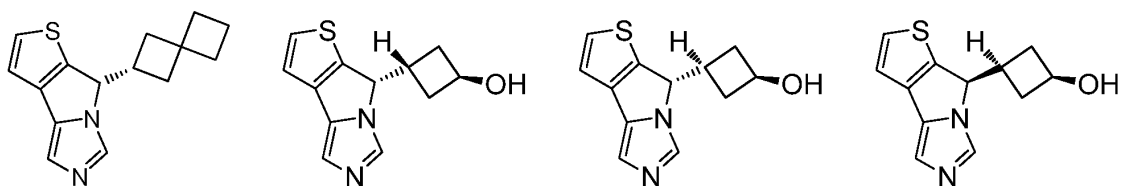
[0163]



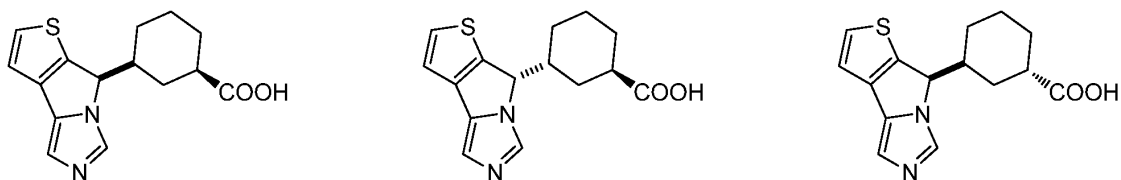
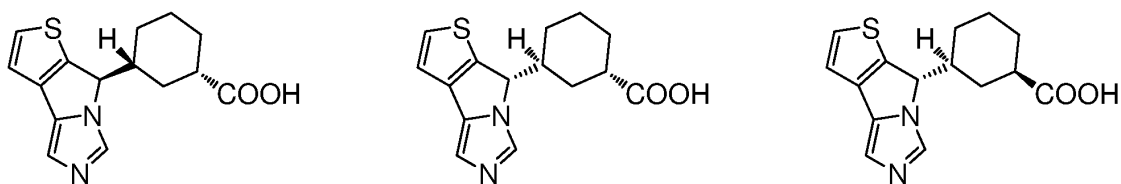
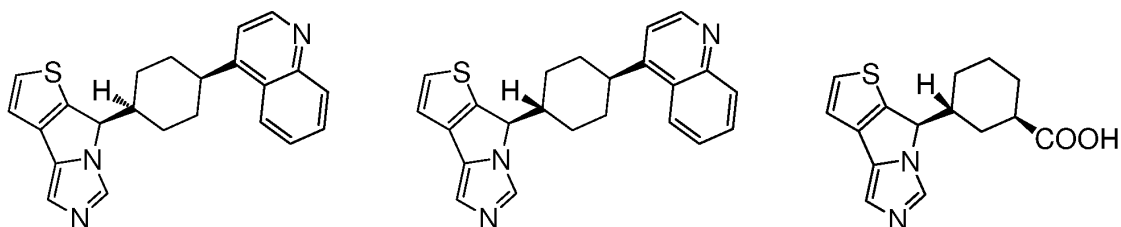
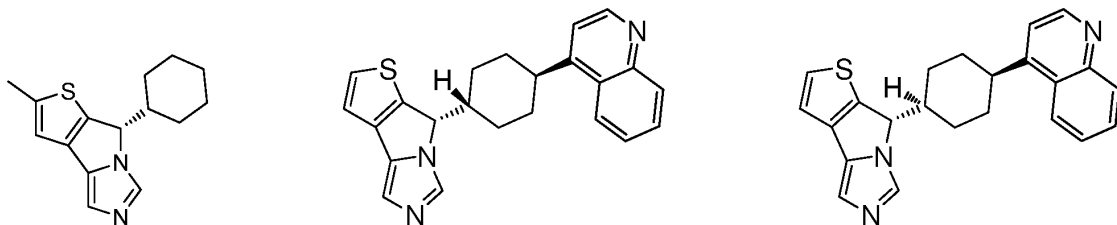
[0164]

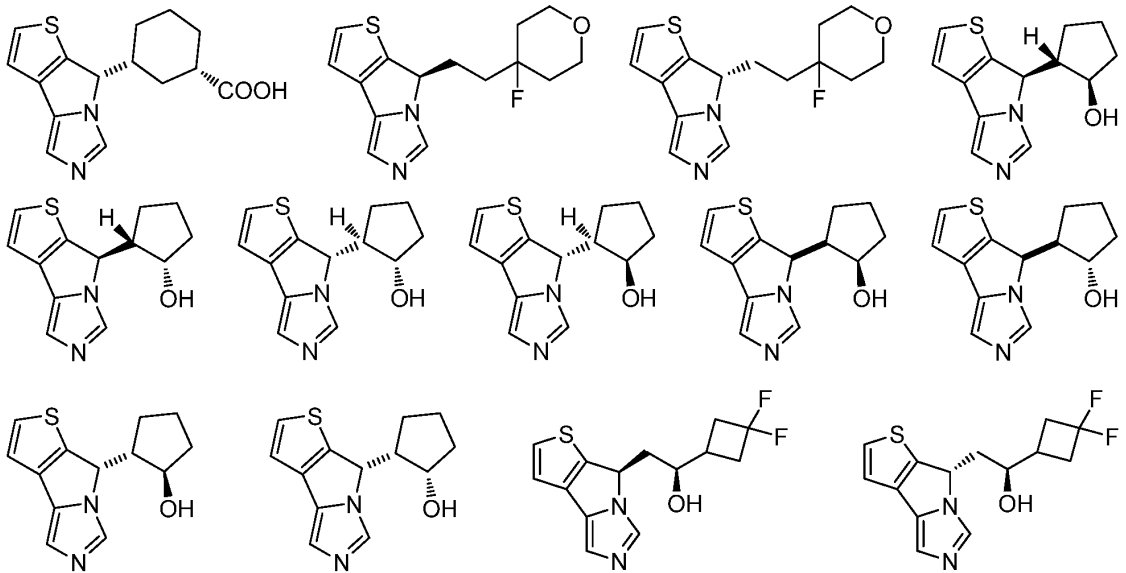




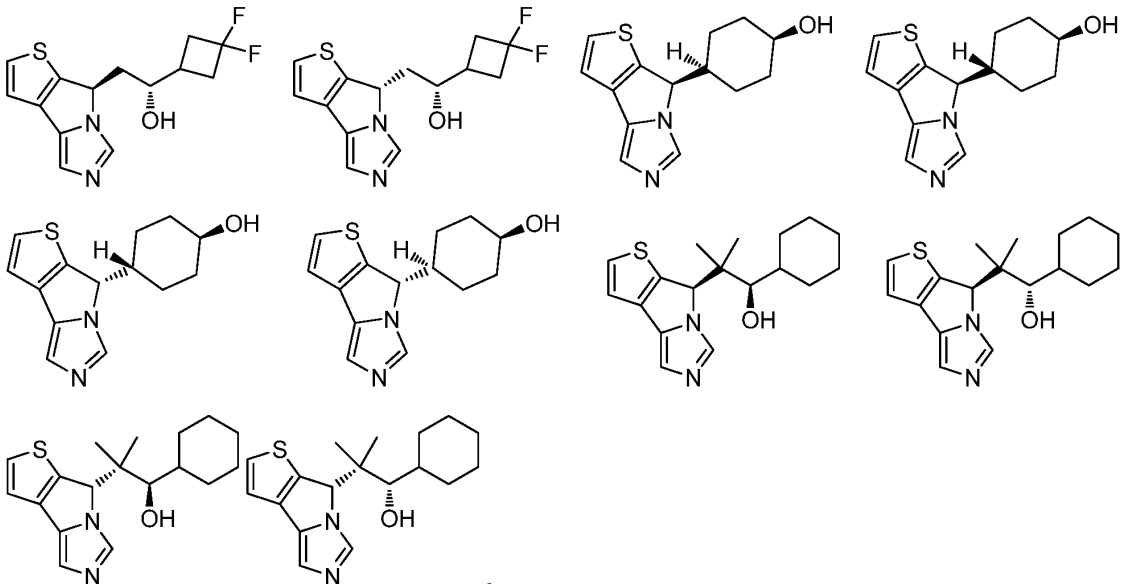


[0166]

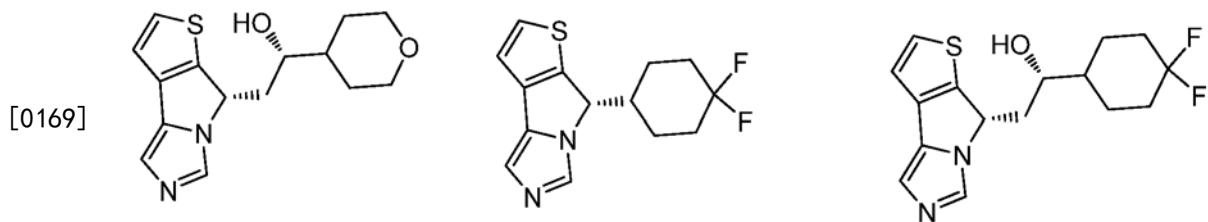




[0167]



[0168] 本申请的一个方案在于提供了结构如下的化合物或其药学上可接受的盐：



[0170] 另一方面,本申请提供了药物组合物,其包含治疗有效量的通式I或通式II的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0171] 另一方面,本申请提供了治疗由吲哚2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病的方法,所述方法包括给予有需要的个体通式I化合物或通式II化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0172] 另一方面,本申请提供了通式I或通式II化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物在制备用于治疗由2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病的药物中的用途。

[0173] 另一方面,本申请提供了用于治疗由2,3-双加氧酶(IDO)介导的免疫抑制疾病的

通式I化合物或通式II化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0174] 在本申请的一些实施方案中,所述免疫抑制疾病与传染性疾病或癌症相关。

[0175] 在本申请的一些实施方案中,所述传染性疾病选自下列病毒感染:流感、丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)、脊髓灰质炎病毒、带状疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、爱泼斯坦-巴尔二氏病毒(EBV)或柯萨奇病毒。所述癌症选自结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、淋巴瘤、白血病或黑素瘤。

[0176] 定义和说明

[0177] 在以下的说明中,包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而,相关领域的技术人员会认识到,不采用一个或多个这些具体的细节,而采用其它方法、部件、材料等的情况下可实现实施方案。

[0178] 除非本申请中另外要求,在整个说明书和其后的权利要求书中,词语“包括(comprise)”及其英文变体例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”应解释为开放式的、含括式的意义,即“包括但不限于”。

[0179] 在整个本说明书中提到的“一个实施方案”或“实施方案”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一个实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此,在整个说明书中不同位置出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外,具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

[0180] 应当理解,在本申请说明书和附加的权利要求书中用到的单数形式的冠词“一”(对应于英文“a”、“an”和“the”)包括复数的对象,除非文中另外明确地规定。因此,例如提到的包括“催化剂”的反应包括一种催化剂,或两种或多种催化剂。还应当理解,术语“或”通常以其包括“和/或”的含义而使用,除非文中另外明确地规定。

[0181] 除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0182] 术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如,乙基“任选”被卤素取代,指乙基可以是未被取代的(CH_2CH_3)、单取代的(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的(如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等)或完全被取代的(CF_2CF_3)。本领域技术人员可理解,对于包含一个或多个取代基的任何基团,不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

[0183] 本文所用的 C_{m-n} 指该部分中具有 $m-n$ 个碳原子。例如,“ C_{3-10} 环烷基”指该环烷基具有3-10个碳原子。“ C_{0-6} 亚烷基”指该亚烷基具有0-6个碳原子,当亚烷基具有0个碳原子时,该基团为键。容易理解,当含有杂原子时, $m-n$ 代表碳原子和杂原子数量的总和。

[0184] 本文中的数字范围是指给定范围中的各个整数。例如“ C_{1-10} ”是指该基团可具有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子、6个碳原子、7个碳原子、8个碳原子、9个碳原子或10个碳原子。

[0185] 术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即 $=\text{O}$) (也称为氧代


基)时,意味着两个氢原子被取代,酮取代不会发生在芳香基上。

[0186] 当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被0-2个R所取代,则所述基团可以任选地至多被两个R所取代,并且每种情况下的R都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

[0187] 当一个连接基团的数量为0时,比如 $-(CRR)_0-$,表示该连接基团为单键。

[0188] 当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如A-L-Z中L代表单键时表示该结构实际上是A-Z。

[0189] 当一个取代基为空缺时,表示该取代基是不存在的,比如A-X中X为空缺时表示该结构实际上是A。当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时,这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

例如,结构单元  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

[0190] 术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0191] 术语“药学上可接受的盐”是指本申请化合物的盐,作为通式I或通式II的化合物的药学上可接受的盐,例如,可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。金属盐的非限制性实例包括但不限于碱金属的盐,例如钠盐、钾盐等;碱土金属的盐,例如钙盐、镁盐、钡盐等;铝盐等。与有机碱形成的盐的非限制性实例包括但不限于与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺等形成的盐。与无机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。与有机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸等形成的盐。与碱性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。与酸性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

[0192] 本申请的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下,这样的盐的制备方法是:在水或有机溶剂或两者的混合物中,经由游离酸或碱形式的化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地,优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

[0193] 本申请的通式I或通式II的化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在,包括水合物形式。一般而言,溶剂化形式与非溶剂化的形式相当,都包含在本申请的范围之内。本申请的通式I或通式II的化合物可以以多晶型物或无定形形式存在。

[0194] 本申请的通式I或通式II的化合物可以具有不对称碳原子(光学中心)或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本申请的范围之内。

[0195] 本申请中的消旋体、ambiscalemic and scalemic或者对映体纯的化合物的图示法来自Maehr, J.Chem.Ed.1985,62:114-120。除非另有说明,用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本申请所述的通式I或通式II化合物含有烯双键或其它几何不对称中心,除非另有规定,它们包括E和Z几何异构体。同样地,所有的互变异构形式均包括在本申请的范围之内。

[0196] 本申请的通式I或通式II的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本申请的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物也均包括在本申请的范围之内。

[0197] 可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本申请某一化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域技术人员已知的分步结晶法或色谱法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

[0198] 本申请的通式I或通式II的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。本申请的通式I或通式II的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本申请的范围之内。

[0199] 术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本申请有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息,可以参考Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Ed., Lippincott,Williams&Wilkins(2005),该文献的内容通过引用的方式并入本文。

[0200] 术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

[0201] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本申请中的口服剂型,组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0202] 术语“活性成分”、“治疗剂”,“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

[0203] 除非另有规定,术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基;例如,术语“卤代

(C₁-C₄) 烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。卤代烷基的实例包括但不仅限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基和五氯乙基。

[0204] 术语“羟基”指-OH。

[0205] 术语“氰基”指-CN。

[0206] 术语“氨基”是指-NH₂、-NH(烷基)和-N(烷基)₂，氨基的具体例子包括但不限于-NH₂、-NHCH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-NHC₂H₅、-N(CH₃)C₂H₅等。

[0207] 术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和脂肪烃基团，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。所述特定烷基包括其所有同分异构体形式，例如丙基包括-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂，例如丁基包括-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂。术语“C₁₋₈烷基”指具有1-8个碳原子的烷基。术语“C₁₋₆烷基”指具有1-6个碳原子的烷基。术语“C₁₋₄烷基”指具有1-4个碳原子的烷基。术语“C₁₋₃烷基”指具有1-3个碳原子的烷基。所述“烷基”、“C₁₋₈烷基”、“C₁₋₆烷基”、“C₁₋₄烷基”或“C₁₋₃烷基”可以是非取代的或是被一个或多个选自羟基、卤素或氨基的取代基取代。

[0208] 术语“烯基”是指含有2至12个碳原子并且具有一个或多个双键的直链或支链的脂肪烃基。烯基的实例包括但不仅限于乙烯基、烯丙基、丙烯基、2-丁烯基以及3-己烯基。双键碳之一可任选地为烯基取代基的附接点。

[0209] 术语“炔基”是指含有2至12个碳原子并且具有一个或多个三键的直链或支链的脂肪烃基。炔基的实例包括但不仅限于乙炔基、炔丙基以及3-己炔基。三键碳之一可任选地为炔基取代基的附接点。

[0210] 术语“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的单环的饱和的脂肪烃基团，如C₃₋₂₀环烷基，优选为C₃₋₆环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。所述环烷基可以是非取代的或是被取代的，所述的取代基包括但不限于烷基、烷基氧基、氰基、羧基、芳基、杂芳基、氨基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、磷酰基和羟基等。

[0211] “烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基。C₁₋₆烷氧基包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和S-戊氧基。

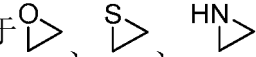
[0212] “氧代基”是指C原子上的取代基为酮基(即=O)。


[0213] 除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团)，包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-，以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

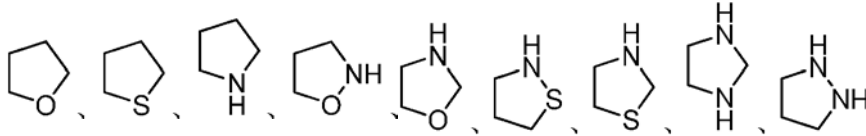
[0214] 除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7元环”是指环绕排列5~7个原子。除非另有规定，该环任选地包含1~3个杂原子。因此，“5~7元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基；另一方面，术语“5~7元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

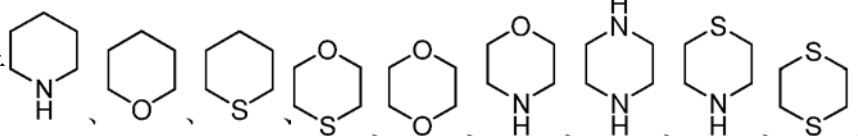
[0215] 除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、

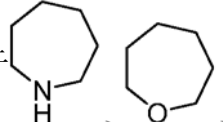
CH-O-CH₃、-CH₂-CH=N-OCH₃和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃。

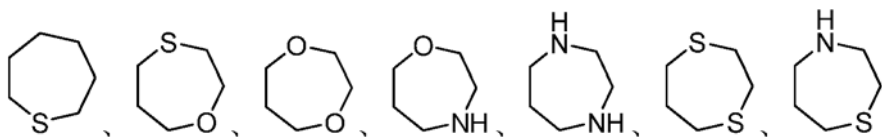
[0218] 术语“杂脂环”是指具有3-12个环原子的单环或稠合环,具有3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个环原子,其中1或2个环原子是选自N、O、S(O)_n(其中n为0、1或2)的杂原子,其余环原子为C。这样的环可以是饱和的或不饱和的(例如具有一个或多个双键),但是不具有完全共轭的π-电子体系。3元饱和杂脂环的实例包括但不限于

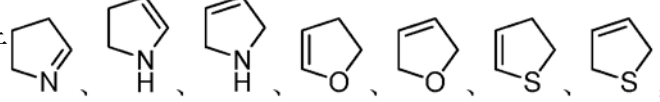
的实例包括但不限于

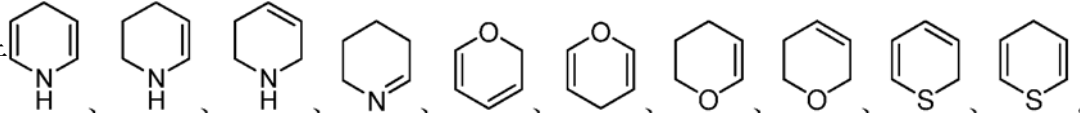
6元饱和杂脂环的实例包

括但不限于

的实例包括但不限于

5元不饱和杂脂环的实例

包括但不限于

括但不限于

[0219] 术语“杂环烷基”是指“杂脂环”分子去掉1个氢原子后余下的基团,杂环烷基可以是非取代的或者其中的氢原子任选地被取代基取代,所述的取代基包括但不限于烷基、烷氧基、=O、芳基、芳烷基、-COOH、-CN、氨基、卤素或羟基。

[0220] 除非另有规定,术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基,可以是单取代、二取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价,它可以是单环或多环(比如1至3个环;其中至少一个环是芳族的),它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基(或环)。在一个示范性实例中,杂原子选自B、N、O和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噁唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基

和6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

[0221] 除非另有规定,芳基在与其他术语联合使用时(例如芳氧基、芳硫基、芳烷基)包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此,术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团(例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等),包括其中碳原子(如亚甲基)已经被例如氧原子代替的那些烷基,例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基3-(1-萘氧基)丙基等。

附图说明

[0222] 图1为实验例3A实验结果,经LPS诱导后,C57BL/6小鼠肺及血浆中Kyn水平相对于经PBS处理的对照组有所升高。

[0223] 图2为实验例3B实验结果,实施例7相比NLG919更显著地降低了经LPS诱导的C57BL/6小鼠肺及血浆中的Kyn水平。

具体实施方式

[0224] 本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

[0225] 本申请所使用的溶剂可经市售获得。本申请采用下述缩略词:DMF代表N,N-二甲基甲酰胺;DIBAL-H代表二异丁基氢化铝;THF代表四氢呋喃;DCM代表二氯甲烷;n-BuLi代表正丁基锂;TBSOTf代表叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯;TLC代表薄层色谱板;DMAP代表4-二甲氨基吡啶;LiHMDS代表二(三甲基硅基)氨基锂;CDI代表羰基二咪唑;NMP代表N-甲基吡咯烷酮;EA代表乙酸乙酯;SFC代表手性超临界色谱柱;P(Cy)₃是指三环己基膦;HBTU代表O-苄并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸酯;DAST氟硼酸盐代表N,N-二乙氨基-S,S-二氟硫四氟硼酸盐;HATU代表O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐;DIEA代表N,N-二异丙基乙胺;Ts-代表对甲苯磺酰基;PE代表石油醚;DMSO代表二甲亚砜;EtOAc代表乙酸乙酯;Boc-代表叔丁基羰基。

[0226] Dess-Martin试剂或戴斯-马丁试剂代表1,1,1-三乙酰氧-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮;

[0227] 化合物经手工或者ChemDraw®软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

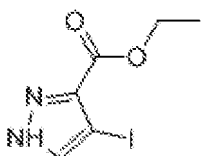
[0228] 本申请中实施例化合物有多个手性中心时,不同的立体异构体可采用手性超临界色谱柱进行分离,不同的保留时间对应不同构型的异构体。

[0229] 为了更详细地说明本申请,给出下列实例,但本申请的范围并非限于于此。

[0230] 实施例1-3:1-环己基-2-(2-(三氟甲基)-2,8-二氢咪唑并[1',5':1,5]吡咯并[3,4-c]吡唑-8-基)乙醇

[0231] 实施例1A:4-碘-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0232]

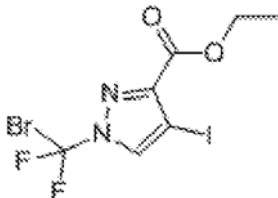


[0233] 1H-吡唑-3-甲酸乙酯(30g,214.07mmol)的乙腈溶液中加入碘(54.33g,214.07mmol),紧接着加入硝酸铯铵(117.36g,214.07mmol)。该混合物在20℃下搅拌16小

时,加入冷的5%的NaHSO₃ (400mL) 水溶液,通过硅藻土过滤,用水 (200mL) 和乙酸乙酯 (500mL) 洗涤,滤液在旋转蒸发仪上旋去有机溶剂,再用乙酸乙酯 (200mL×5) 萃取,所得有机相用水 (50mL×2) 和饱和食盐水 (500mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为棕色液体 (40g,69.32%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.99 (br. s., 1H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0234] 实施例1B:1-(一溴二氟甲基)-4-碘-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

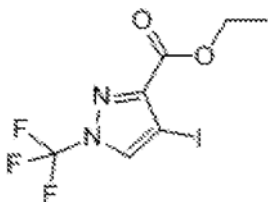
[0235]



[0236] 0℃下,实施例1A (5g,18.79mmol) 的DMF (30mL) 溶液中分批加入NaH (902.12mg, 22.55mmol,60%) 搅拌30分钟。加入二溴二氟甲烷 (9.00g,42.89mmol) 的DMF (30mL) 溶液,在20℃下搅拌16小时。反应液用水 (100mL) 淬灭,再用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取,合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为棕色液体 (2g,26.95%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=8.00 (s, 1H), 4.48 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.45 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0237] 实施例1C:4-碘-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

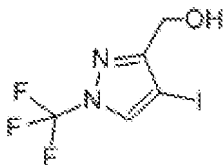
[0238]



[0239] 将氟化氢吡啶络合物 (33g,332.99mmol) 加入到实施例1B (6.5g,16.46mmol) 的异丙醇 (15mL) 溶液中,再分批加入红色氧化汞 (3.57g,16.46mmol)。该混合物在聚四氟乙烯闷罐中,50℃下搅拌48小时。结束后将反应液倒入25%的KF水溶液 (300mL) 中,过滤,滤液用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (300mL) 洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为棕色液体 (4.7g,86.39%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=8.01 (s, 1H), 4.49 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.46 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0240] 实施例1D:4-碘-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基) 甲醇

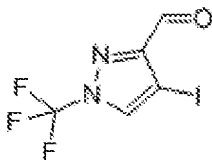
[0241]



[0242] 在-78℃下,实施例1C (1g,2.99mmol) 的THF (10mL) 溶液中滴入DIBAL-H (1M, 8.97mL) 乙醚溶液,并搅拌2小时再升到25℃搅拌14小时。反应液在0℃用水 (20mL) 淬灭,再用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为黄色油状物 (0.6g,68.72%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.88 (s, 1H), 4.71 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.11 (t, J=6.3Hz, 1H)。

[0243] 实施例1E:4-碘-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醛

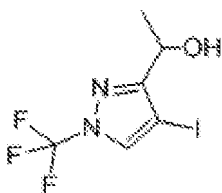
[0244]



[0245] 实施例1D (0.5g, 1.71mmol) 的DCM (10mL) 溶液中加入Dess-Martin试剂 (870.34mg, 2.05mmol)。混合物在室温下搅拌2小时, 过滤, 加水 (20mL) 用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为无色油状物 (0.35g, 70.58%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。

[0246] 实施例1F: 1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-基) 乙醇

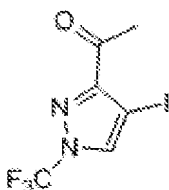
[0247]



[0248] -70℃下, 实施例1E (5g, 17.24mmol) 的THF (22mL) 溶液中加入甲基碘化镁 (3M, 6.32mL) 的乙醚溶液, 搅拌2小时。反应液用饱和氯化铵水溶液 (50mL) 淬灭, 再用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为无色油状物 (2.8g, 53.07%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.86 (s, 1H), 4.96 (d, J = 6.5Hz, 1H), 2.37 (br. s., 1H), 1.61 (s, 3H)。

[0249] 实施例1G: 1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-基) 乙酮

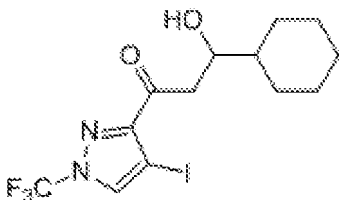
[0250]



[0251] 实施例1F (2.8g, 9.15mmol) 的DCM (12mL) 溶液中加入Dess-Martin试剂 (4.66g, 10.98mmol)。该混合物在室温下搅拌3小时后加入DCM (50mL), 过滤后, 滤液中加入水 (50mL), 再用DCM (50mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (2.5g, 89.87%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.96 (s, 1H), 2.65 (s, 3H)。

[0252] 实施例1H: 3-环己基-3-羟基-1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-基) 丙烷-1-酮

[0253]

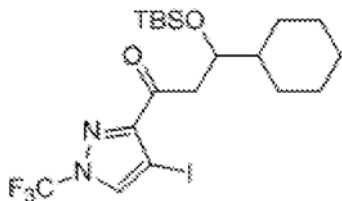


[0254] -78℃下, 二异丙胺 (958.61mg, 9.47mmol, 1.33mL) 的THF (2.5mL) 溶液中滴加n-BuLi (2.5M, 3.47mL)。0℃下搅拌30分钟, 再冷却到-30℃, 滴加实施例1G (2.4g, 7.89mmol) 的THF (0.5mL) 溶液。搅拌1小时后, 冷却到-78℃加入环己基甲醛 (1.33g, 11.84mmol), 再温度升到-40℃搅拌2小时。反应液用饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯

化得到标题化合物,为无色油状物(1.8g,54.88%)。¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ = 7.98 (s,1H), 4.04-3.95 (m,1H), 3.32-3.25 (m,1H), 3.21-3.11 (m,1H), 2.75 (d, J=4.0Hz, 1H), 1.91 (d, J=13.1Hz,1H), 1.78-1.66 (m,4H), 1.48-1.43 (m,1H), 1.23-1.06 (m,5H)。

[0255] 实施例1I:3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基-3-羟基-1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-基)丙烷-1-酮

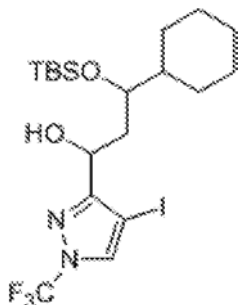
[0256]



[0257] 0℃下,实施例1H(1.8g,4.33mmol)的DCM(1mL)溶液中加入2,6-二甲基吡啶(1.39g,12.98mmol)和TBSOTf(2.29g,8.65mmol),搅拌1小时。反应液用水(50mL)淬灭,再用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为无色油状物(1.8g,78.37%)。¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ = 7.97 (s,1H), 4.26-4.19 (m,1H), 3.29 (dd, J=7.3,15.3Hz,1H), 3.07 (dd, J=5.1,15.4Hz,1H), 1.79-1.70 (m,4H), 1.48-1.41 (m,1H), 1.28-1.06 (m,6H), 0.84 (s,9H), 0.07 (s,3H), -0.03 (s,3H)。

[0258] 实施例1J:3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基-3-羟基-1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-基)丙烷-1-醇

[0259]



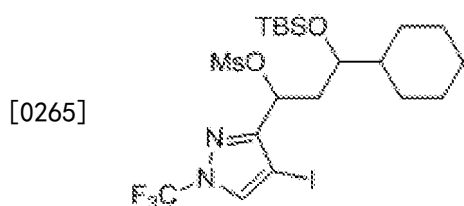
[0260] 实施例1I(1g,1.89mmol)的THF(10mL)溶液中加入(3aS)-1-甲基-3,3-二苯基-3a,4,5,6-四氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]恶唑硼烷(1M,378 μ L)和BH₃-Me₂S(10M,189 μ L)。该混合物在室温下搅拌过后,倒入水(50mL)中在用乙酸乙酯(20mL×4)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(两个异构体),均为无色油状物(异构体1:120mg,11.92%;异构体2:250mg,24.84%)。

[0261] 异构体1:¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ = 7.84 (s,1H), 5.05 (d, J=9.8Hz,1H), 3.83 (dt, J=3.5,6.1Hz,1H), 3.24 (d, J=3.8Hz,1H), 2.03-1.90 (m,2H), 1.78 (d, J=8.0Hz, 4H), 1.68 (d, J=12.5Hz,1H), 1.29-1.09 (m,4H), 0.97-0.91 (m,11H), 0.18 (s,3H), 0.12-0.08 (m,3H)。

[0262] 异构体2:¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ = 7.85 (s,1H), 4.93 (dd, J=3.4, 9.2Hz,1H), 3.88 (td, J=4.0,8.5Hz,1H), 3.51 (br. s.,1H), 2.03-1.92 (m,2H), 1.82-1.73 (m,4H), 1.68 (d, J=11.3Hz,2H), 1.21-1.02 (m,5H), 0.93 (s,9H), 0.14 (s,3H), 0.12-0.10 (m,3H)。

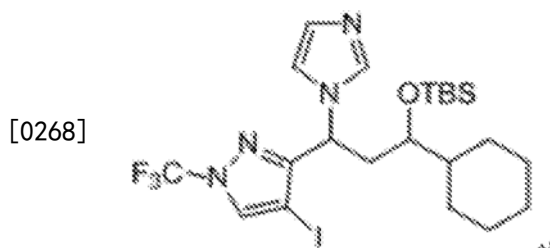
[0263] 实施例1K

[0264] 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基-1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)丙基-1-甲烷磺酸酯



[0266] 0℃下,实施例1J(200mg,375.62μmol)的DCM(2mL)溶液中加入三乙胺(114.03mg,1.13mmol)和甲烷磺酰氯(51.63mg,450.75μmol)后搅拌1小时。加入水(10mL)淬灭,再用乙酸乙酯(10mL×3)淬灭。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤后,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后得到标题化合物,为无色油状物(150mg,65.41%)直接用于下一步。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.90(s,1H),5.81(dd,J=3.8,9.5Hz,1H),3.78-3.71(m,1H),2.89(s,3H),2.23(ddd,J=3.1,9.6,14.4Hz,1H),1.92(ddd,J=3.9,8.6,14.4Hz,1H),1.80-1.71(m,3H),1.64(d,J=12.0Hz,2H),1.49-1.42(m,1H),1.29-1.03(m,5H),0.94(s,9H),0.18(s,3H),0.09(s,3H)。

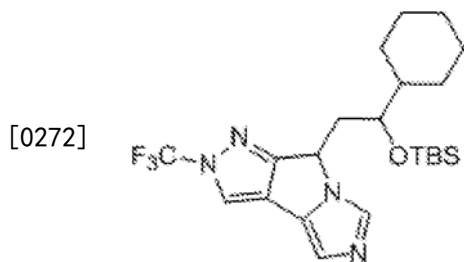
[0267] 实施例1L:3-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基-1-(1H-吡唑-1-基)丙基)-4-碘-1-(三氟甲基)-1H-吡唑



[0269] 0℃下,咪唑(66.90mg,982.72μmol)的DMF(1mL)溶液中分批加入NaH(39.31mg,982.72μmol,60%纯度)并搅拌2小时后,加入实施例1K(150mg,245.68μmol)的DMF(1mL)溶液。反应体系在60℃下搅拌2小时。用水(20mL)淬灭,再用乙酸乙酯(10mL×4)萃取。合并的有机层用水(5mL×3)、盐水(20mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为无色油状物(120mg,83.85%)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.87(s,1H),7.60(s,1H),7.03(s,1H),6.93(s,1H),5.45(dd,J=5.1,9.9Hz,1H),3.48(dd,J=3.9,8.7Hz,1H),2.73-2.66(m,1H),2.12-2.05(m,1H),1.80-1.65(m,5H),1.38-1.30(m,1H),1.27-1.04(m,5H),0.92(s,9H),-0.01(s,3H),-0.08(s,3H)。

[0270] 实施例1M

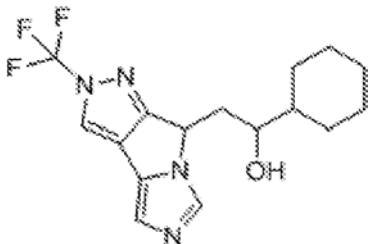
[0271] 8-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-2-环己基乙基)-2-(三氟甲基)-2,8-二氢咪唑并[1',5':1,5]吡咯并[3,4-c]吡唑



[0273] 实施例1L (100mg, 171.67 μ mol)、醋酸钨 (3.85mg, 17.17 μ mol)、三环己基磷 (9.63mg, 34.33 μ mol)、特戊酸 (8.77mg, 85.84 μ mol) 和碳酸钾 (71.18mg, 515.01 μ mol) 的NMP (2mL) 溶液用氮气置换三次, 在微波反应器中180 $^{\circ}$ C下反应10分钟。反应结束后, 倒入水 (20mL) 中, 再用乙酸乙酯 (10mL \times 4) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到标题化合物粗品 (100mg) 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: 455 (M+1)。

[0274] 标题化合物的制备 (实施例1-3)

[0275] 1-环己基-2-(2-三氟甲基)-2,8-二氢咪唑并[1',5':1,5]吡咯并[3,4-c]吡啶-8-基) 乙醇



[0276]

[0277] 实施例1M (100mg, 219.97 μ mol) 加入到1%盐酸乙醇溶液 (2mL) 中, 在50 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。反应液在旋转蒸发仪下旋干得到粗品化合物, 高效液相色谱法分离得到标题化合物 (40mg, 44.88%), 经过SFC手性拆分得到异构体1与异构体2的混合物 (实施例1)、异构体3 (实施例2) 和异构体4 (实施例3)。

[0278] LCMS (ESI) m/z: 341 (M+1)。

[0279] SFC手性拆分条件: "柱: Chiralcel OD-3 150 \times 4.6mm I.D., 3 μ m流动相: A: CO₂B: 乙醇 (0.05%DEA) 梯度: 5%~40% of B in 5分钟 and hold 40% for 2.5分钟。

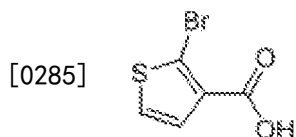
[0280] 实施例1: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.25 (s, 0.45H), 9.16 (s, 0.55H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.91 (dd, J=3.6, 7.9Hz, 0.55H), 5.84 (dd, J=5.8, 8.3Hz, 0.45H), 3.96 (ddd, J=2.4, 5.7, 11.0Hz, 0.45H), 3.45 (ddd, J=3.3, 6.2, 9.9Hz, 0.55H), 2.49-2.40 (m, 0.6H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 0.5H), 1.89 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.80 (br. s., 2H), 1.70 (d, J=11.5Hz, 2H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.34-1.15 (m, 3H), 1.12-0.98 (m, 2H)。SFC RT=3.620, 3.981分钟。

[0281] 实施例2: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.07 (br. s., 1H), 8.52 (s, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 5.88 (dd, J=3.5, 8.0Hz, 1H), 3.54-3.40 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.27 (ddd, J=3.1, 8.0, 14.9Hz, 1H), 1.89 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.79 (br. s., 2H), 1.70 (d, J=12.3Hz, 2H), 1.46-1.35 (m, 1H), 1.33-1.17 (m, 3H), 1.10-0.97 (m, 2H)。SFC RT=3.124分钟。

[0282] 实施例3: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.14 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.81 (dd, J=5.5, 8.3Hz, 1H), 3.95 (ddd, J=2.3, 5.7, 10.9Hz, 1H), 2.32 (ddd, J=5.5, 10.9, 13.9Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.88 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.84-1.68 (m, 4H), 1.41 (ddd, J=3.0, 5.6, 11.7Hz, 1H), 1.34-1.18 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 2H)。SFC RT=3.655分钟。

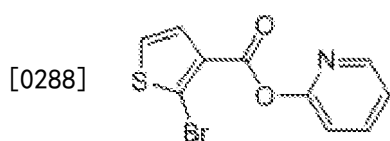
[0283] 实施例4: 1-环己基-2-(4H-噻吩[3,4]并吡咯[1,5-a]并咪唑-4-基) 乙醇

[0284] 实施例4A: 2-溴-3-噻吩甲酸



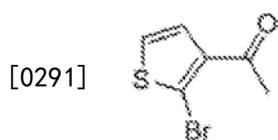
[0286] 低温下(-78℃),在二异丙胺(39.48g,390.16mmol)的四氢呋喃(250mL)溶液里缓慢滴入n-BuLi(24.99g,390.16mmol),滴加完毕后反应液缓慢升至0℃,搅拌半小时后将温度降至-78℃,滴加噻吩-3-甲酸(25g,195.08mmol)的四氢呋喃溶液(100mL)。滴加完毕后反应液缓慢升至20℃搅拌半小时,加入CBr₄(64.69g,195.08mmol)后再搅拌1小时。TLC显示原料反应完毕后,反应液用饱和NH₄Cl(20mL)淬灭,加入1N HCl(300mL)酸化,使用DCM萃取(300mL x 3)。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,50%乙醇(500mL)重结晶得到标题化合物(40g,粗品),粗品直接用于下一步。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ = 7.64-7.60(m,1H),7.31(d,J=5.8Hz,1H)。

[0287] 实施例4B:2-溴-3-噻吩甲酸-2-吡啶酯



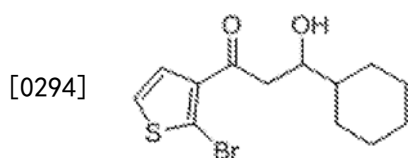
[0289] 室温下,实施例4A(16.7g,80.66mmol)的二氯甲烷溶液(200mL)中加入二(2-吡啶)碳酸酯(17.44g,80.66mmol)以及DMAP(985.38mg,8.07mmol)。反应液室温搅拌1小时后,TLC显示反应物反应完毕。反应液旋干后,直接柱层析(石油醚/乙酸乙酯10:1-5/1)得到标题化合物(12g,42.23mmol,产率52.36%,褐色液体)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ = 8.47(dd,J=1.6,4.8Hz,1H),7.85(dt,J=2.0,7.6Hz,1H),7.59(d,J=5.6Hz,1H),7.33-7.28(m,2H),7.22(d,J=8.0Hz,1H)。

[0290] 实施例4C:2-溴-3-噻吩甲基酮



[0292] 低温下(-78℃),实施例4B(12g,42.23mmol)的四氢呋喃溶液中加入甲基氯化镁(3.16g,42.23mmol,3.13mL)。反应液搅拌1个小时,温度缓慢升至20℃。TLC显示反应物反应完毕。反应液使用饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭,乙酸乙酯萃取(100mL x 2),饱和食盐水洗涤(100mL),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯10:1-5/1)得到标题化合物(6g,29.26mmol,产率69.28%,无色液体)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ = 7.36(d,J=5.6Hz,1H),7.24(d,J=5.6Hz,1H),2.63(s,3H)。

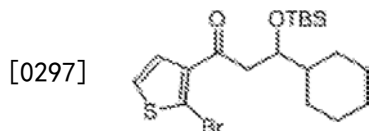
[0293] 实施例4D:1-(2-溴-3-噻吩)-3-环己基-3-羟基-丙-1-酮



[0295] -15℃下,LiHMDS(1M,19.50mL)的四氢呋喃溶液(20mL)加入实施例4C(2g,9.75mmol),反应液搅拌半个小时后加入环己基甲醛(1.20g,10.73mmol,1.29mL)的四氢呋喃溶液(10mL),反应液继续搅拌半个小时。使用饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭,乙酸乙酯萃取

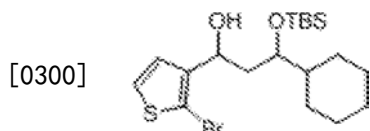
(20mL×2),饱和食盐水洗涤(20mL),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯10:1-5/1)得到标题化合物(500mg,1.58mmol,产率16.21%,无色液体)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=7.38(d,J=6.0Hz,1H),7.29(d,J=2.0Hz,1H),4.06-3.93(m,1H),3.25-2.95(m,3H),1.86-1.62(m,7H),1.37-1.02(m,7H)。

[0296] 实施例4E:1-(2-溴-3-噻吩)-3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧-3-环己基-丙基-1-酮



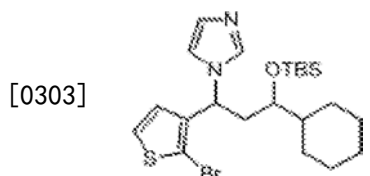
[0298] 0℃下,实施例4D(2.50g,7.88mmol)的二氯甲烷溶液中加入TBSOTf(4.17g,15.76mmol,3.62mL)和1,6-二甲基吡啶(2.53g,23.64mmol)。反应液在20℃搅拌五分钟后,加入乙酸乙酯(10mL)和水(5mL)。有机相用饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干。柱层析(石油醚/乙酸乙酯10:1-5/1)得到标题化合物(2.80g,6.49mmol,产率82.35%,无色液体)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=7.34(d,J=5.8Hz,1H),7.23(d,J=5.8Hz,1H),4.22(td,J=4.0,7.7Hz,1H),3.21-3.08(m,1H),2.91(dd,J=4.5,16.1Hz,1H),1.76(br.s.,4H),1.50-1.38(m,2H),1.26-1.04(m,6H),0.87(s,9H),0.28-0.25(m,1H),0.05-0.00(m,6H)。

[0299] 实施例4F:1-(2-溴-3-噻吩)-3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧-3-环己基-丙基-1-醇



[0301] 0℃下,实施例4E(2.8g,6.49mmol)的甲醇(20mL)溶液中加入NaBH₄(1.23g,32.45mmol)。反应液在20℃下搅拌20分钟。反应液加入饱和氯化铵溶液(30mL),乙酸乙酯萃取(20mL×2)。有机相使用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干。柱层析(石油醚/乙酸乙酯20:1-10/1)得到标题化合物(2g,粗品,无色液体,直接用于下一步)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=7.24(d,J=5.6Hz,1H),7.07(dd,J=1.2,5.6Hz,1H),5.18-4.87(m,1H),4.16-3.88(m,1H),3.74-3.60(m,1H),1.85-1.74(m,5H),1.33-1.09(m,4H),0.95(d,J=2.4Hz,9H),0.19-0.08(m,6H)。

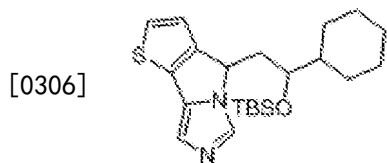
[0302] 实施例4G:[3-(2-溴-3-噻吩)-1-环己基-3-咪唑-1-基-丙氧基]-叔丁基(二甲基)硅烷



[0304] 20℃下,实施例4F(700mg,1.61mmol)的乙腈(15mL)溶液中加入CDI(1.31g,8.05mmol)。反应液在70℃搅拌40分钟。反应完毕后反应液浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯10:1-5/1)得到标题化合物(750mg,1.27mmol,产率78.99%,纯度82%,无色液体)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=8.15-8.10(m,1H),7.42(t,J=1.3Hz,1H),7.30(t,J=5.6Hz,1H),7.09-7.05(m,1H),6.96(t,J=5.8Hz,1H),6.25-6.07(m,1H),3.73-3.47(m,1H),2.31-2.12(m,1H),1.90-1.64(m,6H),1.57-1.37(m,1H),1.31-0.97(m,6H),0.92(s,9H),0.05-0.00

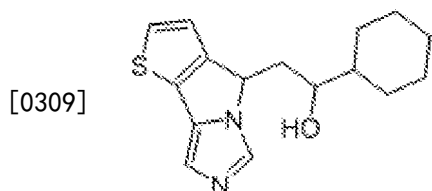
(m, 6H)。

[0305] 实施例4H:叔丁基-[1-环己基-2-(4H-噻吩[3,4]并吡咯[1,5-a]并咪唑-4-基)乙氧基]-二甲基硅烷



[0307] 实施例4G (350mg, 723.77 μ mol) 的NMP (2mL) 溶液中加入Pd(OAc)₂ (32.50mg, 144.75 μ mol)、P(Cy)₃ (40.59mg, 144.75 μ mol, 46.66 μ L)、特戊酸 (14.78mg, 144.75 μ mol, 16.61 μ L) 以及K₂CO₃ (200.06mg, 1.45mmol)。反应液180 $^{\circ}$ C微波反应10分钟。反应液加入EA (10mL) 和H₂O (20mL)。水相使用乙酸乙酯萃取 (10mL \times 2)。有机相使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 制备分离得标题化合物 (20mg粗品)。LCMS (ESI) m/z: 403 (M+1)。

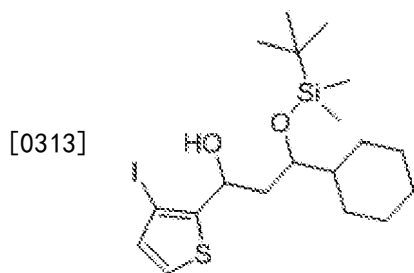
[0308] 标题化合物的制备 (实施例4): 1-环己基-2-(4H-噻吩[3,4]并吡咯[1,5-a]并咪唑-4-基) 乙醇



[0310] 实施例4H (20mg, 49.67 μ mol) 的乙醇 (5mL) 溶液中加入HCl (2.14mL, 1207.97eq)。反应液60 $^{\circ}$ C下搅拌反应1小时。反应液浓缩后制备分离得到标题化合物 (3.00mg, 8.97 μ mol, 产率18.06%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.97 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.20-7.07 (m, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 5.38 (ddd, J=4.5, 9.2, 19.4Hz, 1H), 3.73-3.56 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.43-1.12 (m, 5H), 1.11-0.97 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 289 (M+1)。

[0311] 实施例5-8: 环己基-2(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基) 乙醇

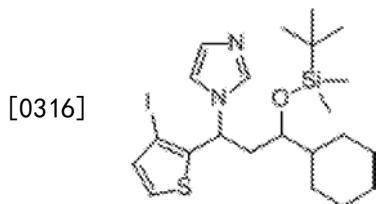
[0312] 实施例5A: 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基-1-(3-碘噻吩-2-基)丙烷-1-醇



[0314] 在-78 $^{\circ}$ C下, 二异丙胺 (2.65g, 26.18mmol) 的乙醚溶液中滴加入n-BuLi (2.5M, 10.47mL) 后, 升到0 $^{\circ}$ C搅拌30分钟。然后在-78 $^{\circ}$ C下, 3-噻吩加入到反应液中并搅拌1小时, 之后3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基丙醛滴加到上述反应液中, 继续搅拌1小时。反应液用饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50mL \times 3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (6.2g, 54.21%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =7.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.04

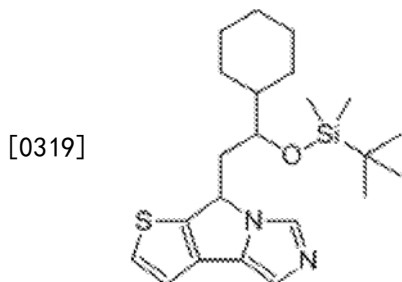
(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.02–3.95 (m, 1H), 2.59–2.43 (m, 1H), 1.79–1.71 (m, 7H), 1.29–1.25 (m, 6H), 0.96–0.94 (m, 9H), 0.05 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 6H).

[0315] 实施例5B: 1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基-1-(3-碘噻吩-2-基)丙基)-1H-咪唑



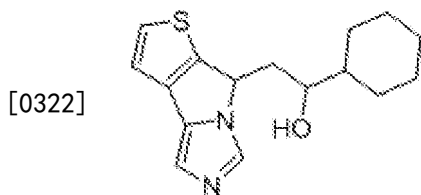
[0317] 实施例5A (8g, 16.65mmol) 的乙腈 (180mL) 溶液中加入 CDI (8.1g, 390.75mmol) 后, 加热回流搅拌3小时。反应液加水 (100mL), 浓缩去除溶剂, 乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并的有机层用饱和食盐水 (50mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为黄色液体 (2.7g, 30.56%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) $\delta=7.71\text{--}7.59$ (m, 1H), 7.25 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.10–6.95 (m, 3H), 5.75–5.56 (m, 1H), 3.54–3.30 (m, 1H), 2.46–2.27 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 1.82–1.66 (m, 4H), 1.52–1.37 (m, 2H), 1.22–0.98 (m, 5H), 0.97–0.93 (m, 9H), 0.04–0.01 (m, 6H)。

[0318] 实施例5C: 8-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-2-环己基乙基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑



[0320] 实施例5B (1g, 1.88mmol)、三环己基磷 (105.44mg, 376.00 μmol)、特戊酸 (57.6mg, 564 μmol)、醋酸钾 (42.21mg, 188 μmol) 的乙腈 (180mL) 溶液中加入碳酸钾 (779.50mg, 5.64mmol) 的混合物中加入 N-甲基吡咯烷酮 (10mL) 后, 氮气置换三次, 加热到 180 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 10 分钟。冷却后, 将反应液倒入水 (100mL) 中后过滤, 滤液再用乙酸乙酯 (50mL×6) 萃取, 合并的有机层用水 (10mL×4), 饱和食盐水 (100mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为黑色液体 (467mg, 61.83%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) $\delta=7.68$ (s, 1H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.17–7.11 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.34–5.25 (m, 1H), 3.99–3.89 (m, 1H), 2.28–2.02 (m, 1H), 1.92–1.72 (m, 4H), 1.60–1.49 (m, 2H), 1.30–0.97 (m, 6H), 0.94–0.92 (m, 9H), 0.19–0.10 (m, 6H)。

[0321] 标题化合物的制备 (实施例5–8): 环己基-2-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



[0323] 实施例5C (2.2g, 5.46mmol) 的二氯甲烷 (220mL) 溶液加入对甲苯磺酸 (2.82g, 16.38mmol), 20℃ 搅拌过夜。反应液用水 (10mL×6), 饱和食盐水 (100mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (1.2g, 68.58%), 再通过手性拆分得到实施例5、实施例6、实施例7、实施例8。LCMS (ESI) m/z: 289 (M+1)。

[0324] SFC手性拆分条件: Column: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3um Mobile phase: A: CO₂ B: ethanol (0.05% DEA) Gradient: from 5% to 40% of B in 5分钟 and hold 40% for 2.5分钟, then 5% of B for 2.5分钟 Flow rate: 2.5mL/分钟 Column temp.: 35℃

[0325] 实施例5: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.12 (s, 1H), 7.69 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.0Hz, 1H), 5.87 (t, J = 5.5Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.38-2.21 (m, 2H), 1.88 (d, J = 12.3Hz, 1H), 1.78 (br. s., 2H), 1.70 (d, J = 8.0Hz, 2H), 1.40-1.16 (m, 4H), 1.11-0.97 (m, 2H). SFC RT = 4.590分钟。

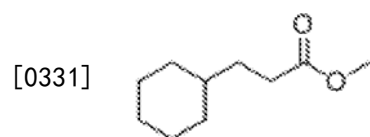
[0326] 实施例6: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.17 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.49 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.0Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 5.5, 8.8Hz, 1H), 3.79 (ddd, J = 2.8, 5.8, 11.0Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 5.5, 11.0, 13.6Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 2.8, 8.9, 13.7Hz, 1H), 1.89 (d, J = 12.5Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.69 (br. s., 2H), 1.42 (ddt, J = 3.1, 5.8, 11.7Hz, 1H), 1.34-1.16 (m, 3H), 1.07 (tq, J = 3.5, 12.2Hz, 2H). SFC RT = 3.923分钟。

[0327] 实施例7: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.87 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 0.8, 5.0Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.48 (dd, J = 5.3, 8.0Hz, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 3.0, 8.2, 14.1Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.67 (d, J = 12.3Hz, 2H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.29-1.14 (m, 3H), 1.13-1.00 (m, 2H). SFC RT = 3.664分钟。

[0328] 实施例8: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.90 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.49 (dd, J = 4.5, 10.0Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 2.3, 5.8, 10.8Hz, 1H), 2.32 (ddd, J = 4.5, 10.8, 13.6Hz, 1H), 1.90 (d, J = 12.5Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.69 (d, J = 12.5Hz, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.34-1.17 (m, 3H), 1.13-1.02 (m, 2H). SFC RT = 4.056分钟。

[0329] 实施例9-10: 8-(2-环己基)-8H-噻吩基[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

[0330] 实施例9A: 3-环己基丙酸甲酯



[0332] 在3-环己基丙酸 (50.00g, 320.06mmol, 54.95mL) 的甲醇 (100mL) 溶液缓慢滴加浓硫酸 (1.84g, 18.76mmol, 1.00mL), 加热70℃, 反应16小时后, 减压蒸馏除去甲醇, 然后用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 依次通过饱和碳酸氢钠 (100mL×3) 和饱和食盐水 (300mL) 进行洗涤。合并的有机相用无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 得到标题化合物 (52.00g, 305.4mmol, 95.43% 产率), 直接用于下一步操作。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 3.66 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.3Hz, 5H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.25-1.06 (m, 4H), 0.94-0.83 (m, 2H)。

[0333] 实施例9B: 3-环己基丙醇



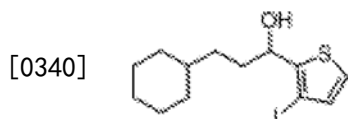
[0335] 在0℃条件下,实施例9A (10g, 58.74mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液中缓慢加入四氢锂铝, 然后升温至25℃反应2小时, 原料反应完全后, 依次向反应液中缓慢加入水 (2mL)、10%NaOH溶液 (4mL)、水 (6mL), 抽滤, 滤液经过乙酸乙酯 (30mL×3) 进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤, 无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到无色液体标题化合物 (8g, 56.24mmol, 95.75%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=3.63 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.75-1.62 (m, 5H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.26-1.07 (m, 6H), 0.97-0.81 (m, 2H)。

[0336] 实施例9C: 3-环己基丙醛



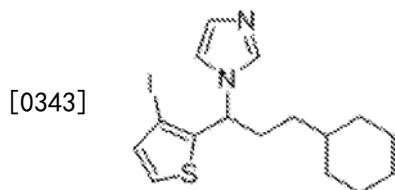
[0338] 在0℃条件下, 实施例9B (8g, 56.24mmol) 的二氯甲烷 (80mL) 溶液中缓慢加入Dess-Martin试剂 (35.78g, 84.36mmol), 在0℃下反应2小时。反应完成后, 将反应液抽滤并且用二氯甲烷 (50mL) 洗涤, 有机相使用饱和碳酸氢钠进行洗涤 (50mL×3), 乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到无色液体标题化合物 (6g, 42.79mmol, 76.08%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=9.73-9.67 (m, J=1.8, 1.8Hz, 1H), 2.36 (dt, J=1.8, 7.7Hz, 2H), 1.65 (br. s., 2H), 1.57 (br. s., 1H), 1.50-1.42 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 4H), 0.91-0.72 (m, 3H)。

[0339] 实施例9D: 3-环己基-1-(3-碘-2-噻吩基)丙基-1-醇



[0341] 在氮气保护下, -78℃于无水二异丙胺 (1.98g, 19.61mmol, 2.76mL) 的乙醚 (30mL) 溶液中缓慢滴加正丁基锂 (2.5mol/L, 7.84mL), 然后升温至0℃, 搅拌30分钟, 降温至-78℃, 缓慢滴加3-碘噻吩 (3.74g, 17.83mmol), -78℃下反应30分钟, 再缓慢滴加3-环己基丙醛 (3.00g, 21.39mmol), -78℃反应2小时。反应结束后, 于反应体系中加入饱和氯化铵 (50mL), 经过乙酸乙酯 (50mL×3) 进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤, 无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到无色油状物标题化合物 (3g, 8.57mmol, 48.08%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.31 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.01 (d, J=5.3Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.98-4.91 (m, 2H), 4.89-4.82 (m, 1H), 2.10 (d, J=3.5Hz, 2H), 1.97 (d, J=4.3Hz, 1H), 1.90-1.78 (m, 7H), 1.76-1.58 (m, 21H), 1.44-1.08 (m, 33H), 0.88 (dd, J=7.3, 10.5Hz, 12H)。

[0342] 实施例9E: 1-[3-环己基-1-(3-碘-2-噻吩基)丙基]咪唑



[0344] 3-环己基-1-(3-碘-2-噻吩基)丙基-1-醇 (3.00g, 8.57mmol) 的乙腈 (35mL) 溶液中加入1,1-羰基-2-咪唑 (6.95g, 42.85mmol), 在70℃下反应2小时后, 向反应液中加入100mL

水, 乙酸乙酯 (50mL×3) 进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤, 无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到无色液体标题化合物 (1.40g, 3.50mmol, 40.81%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.69 (s, 1H), 7.32 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 5.41 (t, J=7.7Hz, 1H), 2.25 (q, J=7.8Hz, 2H), 1.71 (d, J=12.0Hz, 6H), 1.24-1.07 (m, 5H), 0.95-0.84 (m, 2H)。

[0345] 标题化合物的制备 (实施例9-10): 8-(2-环己基)-8H-噻吩基[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



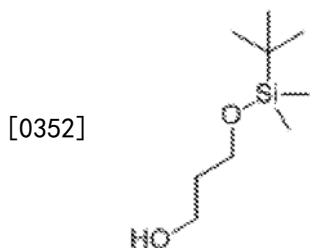
[0347] 在氮气保护下, 于反应瓶中依次加入实施例9E (0.5g, 1.25mmol)、醋酸钨 (28.04mg, 125.00μmol)、三环己基膦 (70.05mg, 250μmol, 80.52μL)、碳酸钾 (517.87mg, 3.75mmol)、特戊酸 (38.27mg, 375.00μmol, 43μL)、1-甲基-2-吡咯烷酮 (5mL), 180°C下反应10分钟。反应结束后, 抽滤, 乙酸乙酯洗涤 (5mL), 有机相中加入5mL水, 乙酸乙酯 (10mL×3) 进行萃取。合并的有机相用30mL饱和食盐水进行洗涤, 无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到黑棕色油状物200mg外消旋体。外消旋体通过手性SFC (“Acq.Method Set:OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial:2:D, 8 Channel Name:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Injection Volume:3.00μL Proc.Chnl.Descr.:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Run Time:10.0分钟utes”) 进行拆分, 最终得异构体1 (实施例9) (160mg, 587.35μmol, 39.96%), SFC RT=3.816分钟, ee=100%; 异构体2 (实施例10) (140mg, 513.93μmol, 34.96%), SFC RT=4.548分钟, ee=99%。LCMS (ESI) m/z: 273 (M+1)。

[0348] 实施例9:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.82 (br. s., 1H), 7.52 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 5.44 (br. s., 1H), 2.21 (d, J=10.8Hz, 1H), 2.01 (d, J=10.3Hz, 1H), 1.72 (d, J=9.3Hz, 5H), 1.38-1.12 (m, 7H), 0.99-0.87 (m, 2H)。

[0349] 实施例10:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.84 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.47-5.41 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.73 (d, J=10.0Hz, 5H), 1.40-1.06 (m, 7H), 0.92 (br. s., 2H)。

[0350] 实施例11: 2-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇

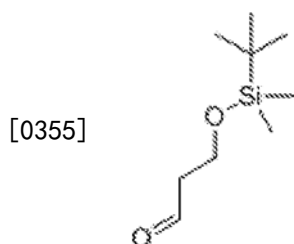
[0351] 实施例11A: 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙烷-1-醇



[0353] 0°C下, 1,3-丙二醇 (10g, 131.42mmol) 的DCM (200mL) 溶液中加入三乙胺 (13.3g, 131.42mmol) 和TBSCl (19.81g, 131.42mmol)。室温下搅拌过夜后加水 (100mL) 稀释, 再用DCM (100mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为棕色液体 (20g, 79.95%)。¹H NMR (400MHz,

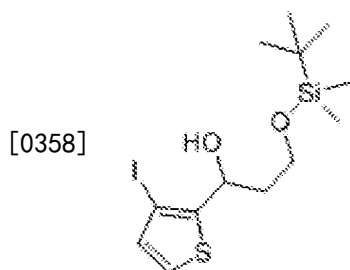
CHLOROFORM-d) δ = 3.90-3.78 (m, 4H), 2.60 (br. s., 1H), 1.78 (quin, J = 5.6Hz, 2H), 0.92-0.88 (m, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0354] 实施例11B: 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙醛



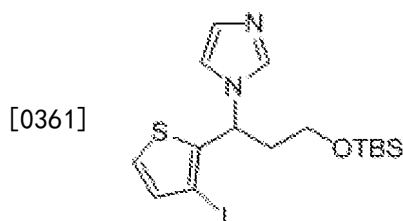
[0356] 实施例11A (5g, 26.27mmol) 的DCM (50mL) 溶液中加入Dess-Martin试剂 (12.25g, 28.90mmol)。室温下搅拌1小时后,用NaHCO₃ (50mL) 饱和水溶液淬灭,DCM (20mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤后,无水硫酸钠干燥,过滤旋干后,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为无色液体 (2g, 40.42%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.81 (t, J = 2.1Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.60 (dt, J = 2.0, 6.0Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

[0357] 实施例11C: 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(3-噻吩-2-基)丙烷-1-醇



[0359] 在-78℃下,二异丙胺 (5.3g, 52.37mmol) 的乙醚溶液 (100mL) 中滴加入n-BuLi (2.5M, 20.95mL), 升到0℃搅拌30分钟。然后在-78℃下,3-噻吩 (10g, 47.61mmol) 加入到反应液中并搅拌1小时,实施例11B滴加到上述反应液中,再搅拌1小时。反应液用饱和氯化铵溶液 (100mL) 淬灭,再用乙酸乙酯 (50mL × 4) 萃取,合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为黄色油状物 (15g, 79.08%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.24 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.19 (td, J = 2.8, 8.5Hz, 1H), 4.32 (d, J = 2.5Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 4.6, 6.1Hz, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (d, J = 1.3Hz, 6H)。

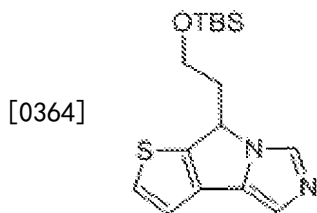
[0360] 实施例11D: 1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(3-噻吩-2-基)-1H-咪唑



[0362] 实施例11C (15g, 37.65mmol) 的乙腈 (200mL) 溶液中加入CDI (30.53g, 188.25mmol) 后,加热80℃搅拌2小时。反应液加水 (100mL) 后浓缩去除有机溶剂,再用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取,合并的有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (7g, 41.46%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.68 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 5.84 (t, J = 7.5Hz, 1H), 3.62 (td, J =

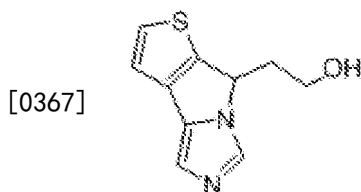
5.0, 10.4Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J=5.3, 7.3, 10.5$ Hz, 1H), 2.42-2.34 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (d, $J=4.5$ Hz, 6H)。

[0363] 实施例11E: 8-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑



[0365] 实施例11D (1.5g, 3.34mmol)、醋酸钨 (75.10mg, 334.49 μ mol)、三环己基磷 (187.60mg, 668.99 μ mol)、特戊酸 (102.49mg, 1mmol) 和碳酸钾 (1.39mg, 10.03mmol) 的NMP (15mL) 溶液用氮气置换三次, 在微波反应器中180 $^{\circ}$ C下反应10分钟。反应结束后, 反应液到入水 (100mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 中, 过滤, 滤液再用乙酸乙酯 (30mL \times 6) 萃取。合并的有机层用水 (5mL \times 4) 和盐水 (50mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发得到标题化合物粗品 (2g) 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 321 (M+1)。

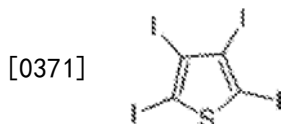
[0366] 标题化合物的制备 (实施例11): 2-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基) 乙醇



[0368] 实施例11E (2g, 6.24mmol) 加入到1%盐酸乙醇溶液 (30mL) 中, 在50 $^{\circ}$ C下搅拌2小时后, 用饱和 NaHCO_3 溶液 (20mL) 淬灭, 浓缩去除有机溶剂后, 再用乙酸乙酯 (20mL \times 8) 萃取。合并的有机层用水 (5mL \times 3) 和盐水 (50mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例11 (300mg, 23.31%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.72 (s, 1H), 7.35 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.43 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.93 (br. s., 1H)。

[0369] 实施例12: 1-环己基-2-(5H-噻吩并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基) 乙醇

[0370] 实施例12A: 2,3,4,5-四碘噻吩



[0372] 噻吩 (2g, 23.77mmol)、碘 (10.56g, 41.60mmol)、碘酸 (14.84g, 84.38mmol) 的混合物中加入无水醋酸 (30mL)、水 (12mL)、浓硫酸 (600 μ L) 和四氯化碳 (6mL) 混合溶剂。该混合物回流84小时后, 再补加四氯化碳 (12mL) 和水 (6mL) 回流3小时。反应液冷却到室温, 过滤, 滤饼用水 (20mL \times 3)、5%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20mL \times 5) 溶液和水 (20mL \times 2) 洗涤, 再干燥得到标题化合物 (12g, 85.04%)。

[0373] 实施例12B: 3,4-二碘噻吩

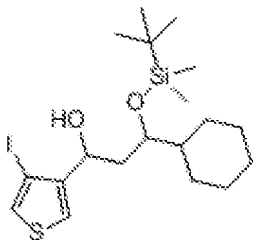
[0374]



[0375] 在0℃下,实施例12A (500mg, 850.75 μ mol) 的乙醚 (5mL) 溶液滴加正丁基锂 (2.5M, 680.60 μ L) 并搅拌30分钟后,反应液用饱和氯化铵水溶液 (10mL) 淬灭,再用乙酸乙酯 (10mL \times 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发得到标题化合物粗品,为棕色液体 (150mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.42 (s, 2H) .

[0376] 实施例12C:3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基-1-(4-碘噻吩-3-基)丙烷-1-醇

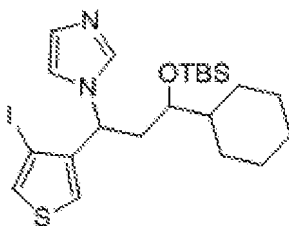
[0377]



[0378] 在-78℃下,实施例12B (5g, 14.88 μ mol) 的乙醚 (5mL) 中滴加正丁基锂 (2.5M, 6.55mL), 并搅拌1小时。再加入3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基丙醛 (4.43g, 16.37mmol), 在-78℃下搅拌1小时后,反应液用饱和氯化铵水溶液 (100mL) 淬灭,再用乙酸乙酯 (50mL \times 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤后,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为黄色油状物 (5g, 69.93%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.29-7.25 (m, 1H), 7.14 (t, J=3.6Hz, 1H), 4.93-4.61 (m, 1H), 3.15 (d, J=3.3Hz, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.71-1.45 (m, 7H), 1.18-0.93 (m, 6H), 0.82-0.76 (m, 9H), 0.05--0.09 (m, 6H) .

[0379] 实施例12D:1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基-1-(4-碘噻吩-3-基)丙基-1H-咪唑

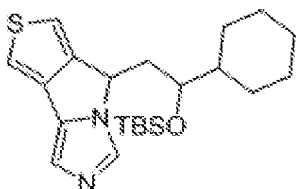
[0380]



[0381] 实施例12C (5g, 10.41mmol) 的乙腈 (100mL) 溶液中加入CDI (8.44g, 52.05mmol) 后,加热回流搅拌2小时。反应液用饱和氯化铵水溶液 (50mL) 淬灭,浓缩后用乙酸乙酯 (50mL \times 3) 萃取,合并的有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (3.5g, 63.37%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =8.15 (s, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.22 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.16-6.03 (m, 1H), 3.74-3.49 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.75 (d, J=8.3Hz, 3H), 1.66 (d, J=11.8Hz, 2H), 1.47 (br. s., 1H), 1.21-1.00 (m, 5H), 0.90 (s, 10H), 0.03--0.05 (m, 6H) .

[0382] 实施例12E:5-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-2-环己基乙基)-5H-噻吩并[3', 4':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑

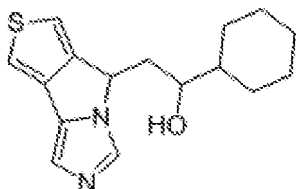
[0383]



[0384] 实施例12D (0.5g, 942.36 μ mol)、三环己基磷 (52.85mg, 188.47 μ mol)、醋酸铷 (42.21mg, 188 μ mol) 和N,N-二环己基甲胺 (294.53mg, 1.51mmol) 的DMF (10mL) 溶液用氮气置换三次, 加热到100 $^{\circ}$ C搅拌16小时。冷却后, 将反应液倒入水 (30mL) 中后过滤, 用乙酸乙酯 (10mL) 洗涤, 滤液再用乙酸乙酯 (30mL \times 6) 萃取, 合并的有机层用水 (5mL \times 6), 饱和食盐水 (50mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为黄色油状物 (100mg, 21.96%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.99 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 5.04 (dd, J=9.4, 18.7Hz, 1H), 3.78 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.36 (br. s., 1H), 1.45-1.38 (m, 5H), 0.95 (d, J=3.3Hz, 5H), 0.79-0.77 (m, 9H), 0.01--0.05 (m, 6H)。

[0385] 标题化合物的制备 (实施例12): 1-环己基-2-(5H-噻吩并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基) 乙醇

[0386]

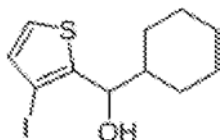


[0387] 实施例12E (70mg, 173.84 μ mol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液加入对甲苯磺酸 (59.87mg, 347.68 μ mol), 20 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。反应液用二氯甲烷 (20mL) 稀释, 再用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL \times 3) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过高效液相色谱法分离得到标题化合物 (20mg, 37.9%)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.96-7.78 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (br. s., 1H), 5.46-5.31 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 1H), 2.31-2.11 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.69 (d, J=11.3Hz, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.31-1.16 (m, 3H), 1.07 (q, J=12.1Hz, 2H)。

[0388] 实施例13-14: 8-环己基-8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

[0389] 实施例13A: 环己基-(3-碘-2-噻吩基) 甲醇

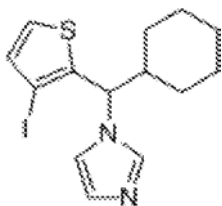
[0390]



[0391] 在-78 $^{\circ}$ C的温度下, 于二异丙胺 (5.30g, 52.37mmol, 7.36mL) 的乙醚 (50.00mL) 溶液中缓慢滴加正丁基锂 (2.5mol/L, 20.95mL) 的正己烷溶液, 控制温度在-78 $^{\circ}$ C, 约10分钟。滴毕, 升温至0 $^{\circ}$ C搅拌30分钟。降温至-78 $^{\circ}$ C, 于体系中滴加3-碘噻吩 (10g, 47.61mmol), 搅拌30分钟后, 滴加环己基甲醛 (6.41g, 57.13mmol, 6.89mL), 在-78 $^{\circ}$ C搅拌1小时后于体系中加入饱和氯化铵溶液50mL, 然后用乙酸乙酯萃取 (50mL \times 3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体化合物环己基-(3-碘-2-噻吩基) 甲醇 (8g, 54.83mmol, 52.15%)。 ^1H NMR (400MHz,

CHLOROFORM-d) δ = 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.73 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.43 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.29-1.21 (m, 4H), 0.96-0.88 (m, 1H).

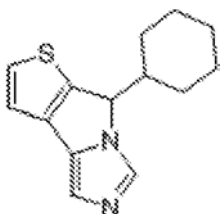
[0392] 实施例13B: 1-[环己基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑



[0393]

[0394] 于环己基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇 (4g, 12.41 mmol) 的乙腈 (50 mL) 溶液中加入 1,1-羰基二咪唑 (9.23g, 56.93 mmol)。反应液在 70°C 下反应 2 小时。反应完成后, 向反应液中加入 100 mL 水, 经过乙酸乙酯 (30 mL \times 3) 进行萃取。合并的有机相用 50 mL 饱和食盐水进行洗涤, 无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到无色液体化合物 1-[环己基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑 (1.00g, 2.69 mmol, 23.59%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.39 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.23-1.07 (m, 3H), 1.08-0.90 (m, 2H)。

[0395] 标题化合物的制备 (实施例13-14): 8-环己基-8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



[0396]

[0397] 在氮气保护下, 于反应瓶中依次加入 1-[环己基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑 (500mg, 1.34 mmol)、醋酸钯 (30.15mg, 4.03 mmol)、三环己基膦 (75.33mg, 268.62 μ mol, 86.59 μ L)、碳酸钾 (556.89mg, 4.03 mmol)、特戊酸 (41.15mg, 402.93 μ mol, 46.24 μ L)、1-甲基-2-吡咯烷酮 (5 mL), 180°C 下反应 10 分钟。反应结束后, 抽滤, 乙酸乙酯洗涤 (5 mL), 有机相中加入 30 mL 水, 经过乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 进行萃取。合并的有机相用 20 mL 饱和食盐水进行洗涤, 无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到 8-环己基-8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑 (200mg, 818.50 μ mol, 58.74%)。此外消旋体通过手性 SFC 进行拆分 (拆分方法: AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial:1:B,7 Channel Name:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Injection Volume:3.00 μ L Proc.Chnl.Descr.:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Run Time:10.0 分钟), 最终得实施例13化合物 (异构体1) (50.00mg, 202.78 μ mol, 82.58% 产率, 99.1% 纯度, 保留时间: 4.100 分钟, ee = 99.74%); 最终得实施例14化合物 (异构体2) (50mg, 202.78 μ mol, 82.58% 产率, 99% 纯度, 保留时间: 4.742 分钟, ee = 99.50%)。

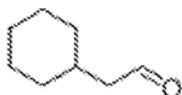
[0398] 实施例13: ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.43 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.38-1.04 (m, 5H), 0.88 (dq, J = 3.5, 12.5 Hz, 1H), 0.08-0.08 (m, 1H)。

[0399] 实施例14: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.06 (d, J = 4.3Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.43 (br d, J = 12.5Hz, 1H), 1.38-1.05 (m, 5H), 0.88 (dq, J = 3.5, 12.5Hz, 1H).

[0400] 实施例15-16: 8-(环己基甲基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑

[0401] 实施例15A: 2-(环己基)乙醛

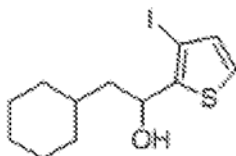
[0402]



[0403] 0°C 下, 2-(环己基)乙醇 (5g, 39mmol) 的二氯甲烷 (40mL) 中, 缓慢加入 Dess-Martin 氧化剂 (24.81g, 58.50mmol), 此混合物 0°C 下搅拌 2 小时。反应体系过滤后, 滤液用 NaHCO_3 (50mL \times 3)、食盐水 (30mL)、无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后硅胶柱纯化得到标题化合物无色液体 (3.10g, 24.56mmol, 62.99% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.76 (t, J = 2.1Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 2.0, 6.8Hz, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.90 (dddd, J = 3.5, 7.4, 10.9, 14.5Hz, 1H), 1.37-1.24 (m, 4H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.07-0.93 (m, 3H).

[0404] 实施例15B: 2-(环己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙醇

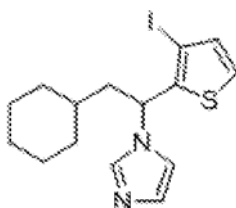
[0405]



[0406] N_2 气氛下, 二异丙胺 (2.12g, 20.94mmol) 的乙醚 (30mL) 溶液冷却至 -78°C , 缓慢加入正丁基锂 (2.5M, 8.38mL)。反应体系在 0°C 下搅拌 30 分钟, 再冷却到 -78°C 。加入 3-碘噻吩 (4g, 19.04mmol), 保持 -78°C 继续搅拌 30 分钟。再加入 2-(环己基)乙醛 (2.88g, 22.85mmol), 反应在 -78°C 下搅拌 2 小时。加入饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50mL \times 2) 萃取。有机相用食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (无色油状物, 2.30g, 6.84mmol, 35.93% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, J = 5.0Hz, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.89 (br d, J = 13.1Hz, 1H), 1.70-1.65 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 4H), 1.07-0.87 (m, 3H).

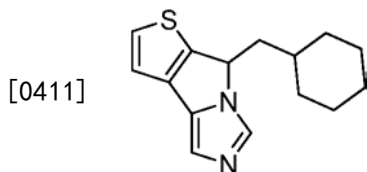
[0407] 实施例15C: 1-[2-(环己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙基]咪唑

[0408]



[0409] 在 2-(环己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙醇 (2.30g, 6.84mmol) 的乙腈 (25mL) 溶液中加入 CDI (3.33g, 20.52mmol), 反应在 70°C 下搅拌 2 小时。反应液分散在水 (30mL) 中, 乙酸乙酯 (30mL \times 2) 萃取, 分离有机相, 用水 (30mL)、食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (无色油状, 1.17g, 2.99mmol, 43.71% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.69 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 5.66-5.57 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.85 (br d, J = 12.8Hz, 1H), 1.76-1.63 (m, 5H), 1.17 (br d, J = 8.0Hz, 3H), 1.10-0.95 (m, 2H).

[0410] 标题化合物的制备(实施例15-16):8-(环己基甲基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑



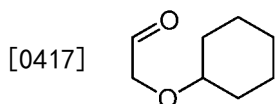
[0412] 氮气保护下,混合物1-[2-(环己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙基]咪唑(0.7g, 1.81mmol)\醋酸钡(40.64mg, 181 μ mol)\三环己基磷(101.52mg, 362 μ mol)\碳酸钾(500.32mg, 3.62mmol)和2,2-二甲基丙酸(55.46mg, 543 μ mol)的NMP(3.50mL)溶液在180 $^{\circ}$ C下搅拌10分钟。反应液分散在水(30mL)和乙酸乙酯(30mL)中,过滤后乙酸乙酯(20mL \times 4)萃取,有机相用水(5mL \times 4)、食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,残余物通过柱色谱纯化得到消旋体标题化合物(270mg, 42.25%收率)。消旋体经过手性拆分(手性拆分条件:"Column:Chiralpak AD-3 150 \times 4.6mm I.D., 3 μ m Mobile phase:A:CO₂ B:ethanol (0.05%DEA) Gradient:from 5% to 40% of B in 5分钟 and hold 40% for 2.5分钟, then 5% of B for 2.5分钟 Flow rate:2.5mL/分钟 Column temp.:35 $^{\circ}$ C"),再经过高效液相色谱法制备得到实施例15(异构体1, 100mg, SFC Rt=4.223分钟)和实施例16(异构体2, 100mg, SFC Rt=4.959分钟)。

[0413] 实施例15:¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.21(s, 1H), 7.71(d, J=5.0Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.38(d, J=5.0Hz, 1H), 5.84(dd, J=5.8, 8.5Hz, 1H), 5.02(br s, 3H), 3.35-3.31(m, 1H), 2.20(ddd, J=5.8, 8.0, 13.6Hz, 1H), 1.97-1.88(m, 1H), 1.86-1.61(m, 6H), 1.44-1.09(m, 5H)。

[0414] 实施例16:¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.21(s, 1H), 7.71(br t, J=4.9Hz, 1H), 7.44-7.28(m, 1H), 5.83(br d, J=5.3Hz, 1H), 2.20(ddd, J=5.9, 8.0, 13.7Hz, 1H), 1.97-1.62(m, 7H), 1.48-1.02(m, 5H)。

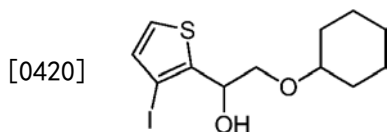
[0415] 实施例17-18:8-((环己基氧)甲基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑

[0416] 实施例17A:2-(环己基氧)乙醛



[0418] 在-60 $^{\circ}$ C下,二甲亚砜(4.88g, 62.40mmol)慢慢滴加到草酰氯(4.75g, 37.44mmol)的二氯甲烷(40.00mL)中,此混合物搅拌20分钟,向其中慢慢滴加2-(环己基氧)乙醇(4.50g, 31.20mmol)的二氯甲烷(10.00mL)溶液。反应10分钟后,缓慢加入三乙胺(15.79g, 156.00mmol)。30分钟后,反应慢慢升至室温。加水(100mL)淬灭,水层用乙酸乙酯(100mL \times 3)萃取。合并的有机相用食盐水(100mL \times 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发得到标题化合物粗品(黄色液体, 4.3g),可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

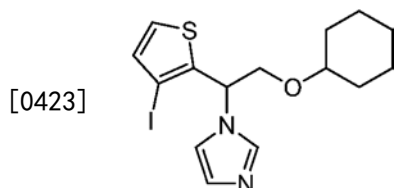
[0419] 实施例17B:2-(环己基氧)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙醇



[0421] 正丁基锂(2.5M, 13.20mL)的乙醚(60mL)溶液冷却至-78 $^{\circ}$ C,二异丙胺(3.64g,

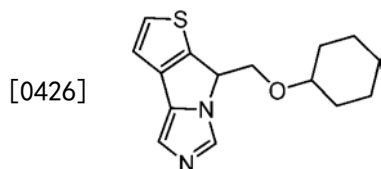
35.99mmol) 缓慢加入, 1小时后加入3-碘噻吩(6.30g, 29.99mmol), 保持-78℃继续搅拌1小时。再加入2-(环己基氧)乙醛(4.26g, 29.99mmol), 反应在-78℃下搅拌1小时。加入氯化铵溶液(100mL)淬灭, 用水(100mL)稀释, 再用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。有机相用食盐水(100mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 3.20g, 30.29%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.27 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.03 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.12 (td, J=2.8, 8.5Hz, 1H), 3.77 (dd, J=3.1, 9.7Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 1.93 (br d, J=9.0Hz, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 3H)。

[0422] 实施例17C:1-[2-(环己基氧)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙基]咪唑



[0424] 在2-(环己基氧)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙醇(3.20g, 9.08mmol)的乙腈(35.00mL)溶液中加入CDI(7.36g, 45.40mmol), 反应在70℃下搅拌4小时。反应液分散在乙酸乙酯(200mL)和水(100mL), 有机相分离, 用食盐水(100mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 2.50g, 68.44%收率)。MS-ESI (m/z): 403 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.73 (s, 1H), 7.32 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.66 (dd, J=4.0, 5.8Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 1H), 1.83 (br d, J=7.0Hz, 2H), 1.69 (br d, J=4.8Hz, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 3H)。

[0425] 标题化合物的制备(实施例17-18):8-(环己基氧甲基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑



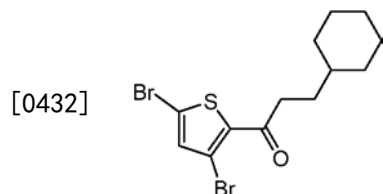
[0427] 氮气保护下, 混合物1-[2-(环己基氧)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙基]咪唑(1.00g, 2.49mmol)、醋酸钡(55.81mg, 248.58 μ mol)、三环己基磷(139.42mg, 497.15 μ mol)、碳酸钾(687.12mg, 4.97mmol)的二甲苯(10.00mL)溶液在140℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL), 有机相分离, 用食盐水(100mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到消旋体标题化合物(290mg, 37.35%)。消旋体经过手性分离(分离条件: ChiralCel OD-H 150×4.6mm I.D., 5 μ m, 流动相: A:二氧化碳 B:乙醇(0.05%二乙胺))得到实施例17(异构体1, 89mg, 42.46%收率)(保留时间: 3.758分钟)和实施例18(异构体2, 93mg, 45.04%收率)(保留时间: 4.462分钟)。

[0428] 实施例17:¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.03 (s, 1H), 7.71 (br d, J=5.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (br d, J=5.0Hz, 1H), 5.90-5.79 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.71 (br t, J=8.8Hz, 1H), 3.44 (br s, 1H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.54 (br d, J=6.3Hz, 1H), 1.42-1.25 (m, 5H)。

[0429] 实施例18: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, J = 5.0Hz, 1H), 5.89-5.81 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 4.8, 9.8Hz, 1H), 3.70 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.54 (br d, J = 6.0Hz, 1H), 1.46-1.22 (m, 5H).

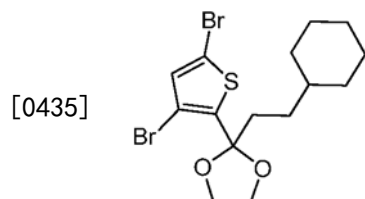
[0430] 实施例19-20: 8-(2-环己基乙基)-2-氟-8H-噻唑并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑

[0431] 实施例19A: 3-环己基-1-(3,5-二溴-2-噻吩基)丙基-1-酮



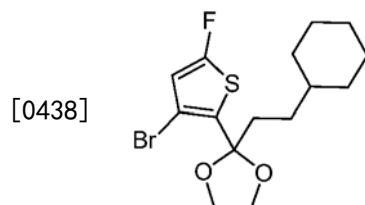
[0433] 氮气保护下,向2,4-二溴噻吩(1g, 4.13mmol)的 CS_2 (10.00mL)溶液中一次性加入 AlCl_3 (826.04mg, 6.20mmol),冷却至 0°C ,缓慢滴加环己基丙酰氯(1.12g, 6.40mmol),反应在室温下搅拌16小时。反应混合物倒入50mL冰水中,用二氯甲烷($2 \times 50\text{mL}$)萃取。合并的有机相用水(50mL)和5%碳酸氢钠(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(1.40g, 89.17%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.09 (s, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 5H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.32-1.13 (m, 4H), 0.99-0.89 (m, 2H).

[0434] 实施例19B: 2-(2-环己基乙基)-2-(3,5-二溴-2-噻吩基)-1,3-二氧戊烷



[0436] 氮气保护下,连接有分水装置的混合物3-环己基-1-(3,5-二溴-2-噻吩基)丙基-1-酮(1.40g, 3.68mmol),乙二醇(913.67mg, 14.72mmol)和对甲苯磺酸(35mg, 184 μmol)的甲苯(30mL)溶液在 120°C 下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(100mL)和水(50mL),有机相分离,用食盐水($50\text{mL} \times 3$)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状, 1.5g, 96.09%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.27 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.27-1.17 (m, 5H), 0.93-0.82 (m, 2H).

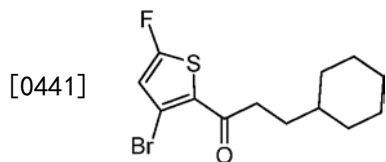
[0437] 实施例19C: 2-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-2-(2-环己基乙基)-1,3-二氧戊烷



[0439] -78°C 和氮气保护下,向2-(2-环己基乙基)-2-(3,5-二溴-2-噻吩基)-1,3-二氧戊烷(1.3g, 3.06mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中逐滴加入正丁基锂(2.5mol, 1.59mL),保持温度搅拌1小时,再逐滴加入NFSI(1.25g, 3.98mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液,反应在 -78°C 下搅

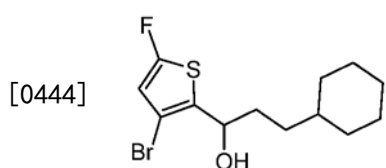
拌2小时。加入饱和氯化铵(50mL)淬灭,用水(50mL)稀释,乙酸乙酯(50mL×3)萃取,有机相用食盐水(50mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,400mg,35.98%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=6.40(d,J=1.0Hz,1H),4.05-4.01(m,2H),3.99-3.95(m,2H),2.16-2.10(m,2H),1.74-1.63(m,6H),1.25-1.16(m,5H),0.87(br d,J=10.8Hz,2H)。

[0440] 实施例19D:1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-环己基-丙基-1-酮



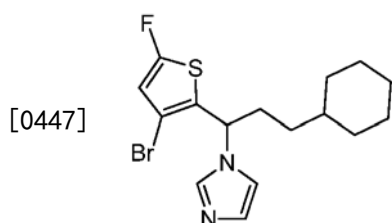
[0442] 在2-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-2-(2-环己基乙基)-1,3-二氧戊烷(450mg,1.24mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入氯化氢(3mol,1.24mL)溶液,反应混合物在70℃下搅拌4小时。加入饱和碳酸氢钠(30mL)淬灭,用水(20mL)稀释,乙酸乙酯(30mL×3)萃取,有机相用食盐水(30mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,300mg,75.79%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=6.58(s,1H),3.05-2.95(m,2H),1.74(br t,J=13.1Hz,4H),1.66-1.57(m,3H),1.32-1.14(m,4H),0.99-0.89(m,2H)。

[0443] 实施例19E:1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-环己基-丙基-1-醇



[0445] 0℃下,1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-环己基-丙基-1-酮(200mg,626.51μmol)的甲醇(5mL)溶液中加入硼氢化钠(35.55mg,939.76μmol),反应混合物在0℃下搅拌2小时。加入1mol盐酸(20mL)淬灭,用水(20mL)稀释,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,有机相用食盐水(20mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,280mg,92.75%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=6.35(s,1H),4.95(br s,1H),2.15(s,1H),1.83-1.61(m,7H),1.35(dt,J=6.0,11.3Hz,1H),1.28-1.10(m,5H),0.94-0.84(m,2H)。

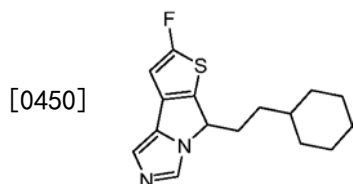
[0446] 实施例19F:1-[1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-环己基-丙基]咪唑



[0448] 1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-环己基-丙基-1-醇(280mg,871.60μmol)的乙腈(5mL)溶液中加入CDI(706.65mg,4.36mmol),反应在70℃下搅拌4小时。反应液分散在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL),有机相分离,用食盐水(50mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,200mg,61.80%)。MS-ESI(m/z):372(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=7.62(s,1H),7.07(s,1H),6.99(s,1H),6.38(s,

1H), 5.40 (dt, J=3.0, 7.8Hz, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 5H), 1.28-1.10 (m, 6H), 0.94-0.79 (m, 2H).

[0449] 标题化合物的制备(实施例19-20): 8-(2-环己基乙基)-2-氟-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑



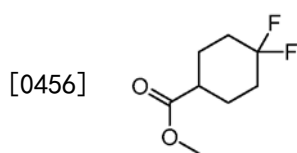
[0451] 氮气保护下, 混合物1-[1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-环己基-丙基]咪唑(120mg, 323.18 μ mol)、醋酸钨(7.26mg, 32.32 μ mol)、三环己基磷(18.13mg, 64.64 μ mol)、碳酸钾(89.33mg, 646.36 μ mol)的二甲苯(5mL)溶液在140 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL), 有机相分离, 用食盐水(50mL \times 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(消旋体, 32mg, 34.10%收率)。消旋体(300mg)经过手性分离(柱: ChiralPak AD-3 150 \times 4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: A: 二氧化碳 B: 甲醇(0.05%二乙胺))得到实施例19(保留时间: 3.938分钟, 135mg, 63.85%收率)和实施例20(保留时间: 4.312分钟, 129.00mg, 61.38%收率)。

[0452] 实施例19: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =9.20 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.01 (d, J=1.0Hz, 1H), 5.72 (t, J=5.9Hz, 1H), 2.28 (tdd, J=4.7, 11.8, 14.0Hz, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 5H), 1.32-1.16 (m, 5H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.96-0.84 (m, 2H)。

[0453] 实施例20: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =9.19 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.00 (d, J=1.0Hz, 1H), 5.72 (t, J=5.9Hz, 1H), 2.28 (tdd, J=4.8, 11.8, 14.0Hz, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 5H), 1.31-1.16 (m, 5H), 1.14-1.07 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 2H)。

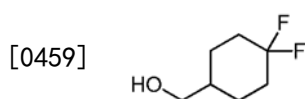
[0454] 实施例21-22: 8-(2-(4,4-二氟环己基)乙基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑

[0455] 实施例21A: 4,4-二氟环己基甲酸甲酯



[0457] 0 $^{\circ}$ C下, 向4,4-二氟环己基甲酸(7g, 42.64mmol)的甲醇(70mL)溶液中缓慢滴加浓硫酸(2.09g, 21.32mmol), 然后反应液在70 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。用饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7, 再用乙酸乙酯(100mL \times 2)萃取。合并的有机相用食盐水(100mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状, 6.90g, 90.82%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =3.70 (s, 2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.92-1.69 (m, 4H)。

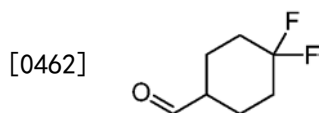
[0458] 实施例21B: (4,4-二氟环己基)甲醇



[0460] 0 $^{\circ}$ C和氮气保护下, 向4,4-二氟环己基甲酸甲酯(3.40g, 19.08mmol)的四氢呋喃

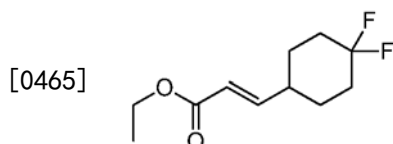
(40mL) 溶液中缓慢加入LiAlH₄ (2.9g, 76.32mmol), 然后反应液在20℃下搅拌2小时。反应液用水 (50mL) 和1mol/L氢氧化钠 (20mL) 淬灭, 然后过滤, 滤液用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取。合并的有机相用食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (黄色油状, 2.05g, 71.55%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=3.53 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.86 (br d, J=13.6Hz, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.58 (br d, J=3.5Hz, 1H), 1.43-1.27 (m, 3H)。

[0461] 实施例21C: (4,4-二氟环己基) 甲醛



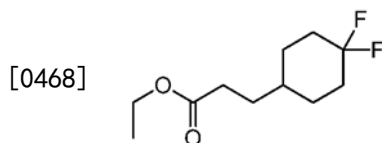
[0463] 0℃下, 向(4,4-二氟环己基) 甲醇 (2.00g, 13.32mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中缓慢加入戴斯-马丁试剂 (8.47g, 19.98mmol), 然后反应液在0℃下搅拌2小时。反应液过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠 (20mL×3) 和食盐水20mL洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (黄色油状, 1.80g, 91.22%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=9.68 (s, 1H), 2.35 (br d, J=8.0Hz, 1H), 2.11 (br d, J=2.3Hz, 1H), 2.01 (br s, 2H), 1.94-1.71 (m, 5H)。

[0464] 实施例21D: (E)-3-(4,4-二氟环己基) 丙烯酸乙酯



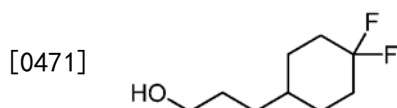
[0466] 0℃下, 向2-二乙氧基磷酸乙酯 (4.09g, 18.23mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液中缓慢加入钠氢 (728.99mg, 18.23mmol), 然后反应液在0℃下搅拌30分钟。然后0℃下加入4,4-二氟环己基甲醛 (1.8g, 12.15mmol), 反应液再在20℃下搅拌2小时。反应混合物缓慢倒入水 (50mL) 中, 用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取。合并的有机相用食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (无色油状, 1g, 37.71%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=6.90 (dd, J=6.8, 15.8Hz, 1H), 5.83 (dd, J=1.0, 15.8Hz, 1H), 4.20 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.25 (br d, J=6.3Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.30 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0467] 实施例21E: 3-(4,4-二氟环己基) 丙酸乙酯



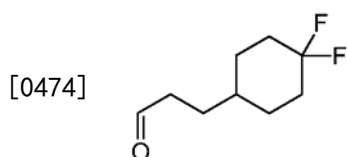
[0469] 氮气保护下, 向(E)-3-(4,4-二氟环己基) 丙烯酸乙酯 (1g, 4.58mmol) 的乙醇 (20mL) 溶液中加入湿钨碳 (350mg), 然后反应液置换氢气3次, 在20℃和氢气压力 (45psi) 下反应19小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (无色油状, 980mg, 97.15%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=4.17-4.11 (m, 2H), 4.07-4.07 (m, 1H), 2.33 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.81-1.57 (m, 6H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 5H)。

[0470] 实施例21F: 3-(4,4-二氟环己基) 丙-1-醇



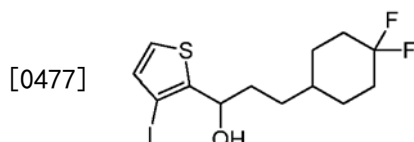
[0472] 0℃和氮气保护下,向3-(4,4-二氟环己基)丙酸乙酯(980mg,4.45mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中缓慢加入LiAlH₄(337.7mg,8.90mmol),然后反应液在20℃下搅拌2小时。反应液用水(20mL)和2mol/升氢氧化钠(4mL)淬灭,然后过滤,滤液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。合并的有机相用食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,680mg,85.74%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=3.65(t,J=6.5Hz,2H),2.15-2.06(m,2H),1.84-1.55(m,6H),1.37-1.23(m,5H)。

[0473] 实施例21G:3-(4,4-二氟环己基)丙醛



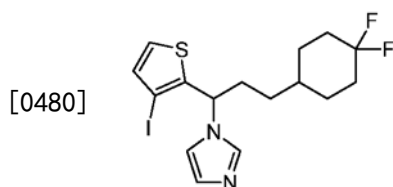
[0475] 在-60℃下,二甲亚砜(964.46mg,12.34mmol)缓慢滴加到草酰氯(939.79mg,7.40mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中,然后搅拌40分钟,加入3-(4,4-二氟环己基)丙-1-醇(1.10g,6.17mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液,再搅拌20分钟,缓慢加入三乙胺(3.12g,30.85mmol)。1小时后,反应升至12℃。反应液分散到二氯甲烷(50mL)和水(50mL)中。分离的有机相用水(30mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,500mg,45.99%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=9.78(t,J=1.5Hz,1H),2.48(dt,J=1.5,7.5Hz,2H),2.10-2.03(m,2H),1.80-1.73(m,3H),1.65-1.58(m,3H),1.33-1.22(m,3H)。

[0476] 实施例21H:3-(4,4-二氟环己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)丙-1-醇



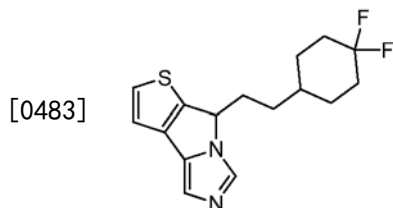
[0478] 正丁基锂(2.5M,1.26mL)的乙醚(10mL)溶液冷却至-78℃,二异丙胺(347.28mg,3.43mmol)缓慢加入,1小时后加入3-碘噻吩(600mg,2.86mmol),保持-78℃继续搅拌1小时。再加入3-(4,4-二氟环己基)丙醛(500mg,2.86mmol),反应在-78℃下搅拌1小时。加入氯化铵溶液(30mL)淬灭,用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。有机相用食盐水(30mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,500mg,45.10%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=7.27(d,J=5.0Hz,1H),7.02(d,J=5.3Hz,1H),4.99-4.92(m,1H),2.21(br d,J=3.0Hz,1H),2.10-2.06(m,2H),1.90-1.80(m,3H),1.71-1.58(m,3H),1.52-1.45(m,1H),1.36-1.28(m,3H)。

[0479] 实施例21I:1-[3-(4,4-二氟环己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)丙基]咪唑



[0481] 3-(4,4-二氟环己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)丙-1-醇(500mg,1.29mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入CDI(1.05g,6.45mmol),反应在70℃下搅拌4小时。反应液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30mL),有机相分离,用食盐水(30mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,300mg,53.30%收率)。MS-ESI(m/z):437(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.67(s,1H),7.31(d,J=5.3Hz,1H),7.07(s,1H),7.06-7.01(m,2H),5.41(t,J=7.8Hz,1H),2.24(q,J=7.9Hz,2H),2.13-2.06(m,2H),1.80-1.72(m,3H),1.71-1.58(m,2H),1.26(br t,J=7.2Hz,4H)。

[0482] 标题化合物的制备(实施例21-22):8-[2-(4,4-二氟环己基)乙基]-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑



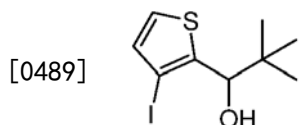
[0484] 氮气保护下,混合物1-[3-(4,4-二氟环己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)丙基]咪唑(250mg,0.573mmol)、醋酸钡(12.86mg,57.3μmol)、三环己基磷(32.14mg,114.60μmol)、碳酸钾(158.39mg,1.15mmol)的二甲苯(5.00mL)溶液在140℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30mL),有机相分离,用食盐水(30mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(消旋体,110mg,45.65%收率)。MS-ESI(m/z):309(M+H)⁺(Acq Method:5-95 AB_1.5分钟;Rt:0.728分钟)。消旋体经过手性分离(柱:ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D.,3μm 流动相:A:二氧化碳 B:乙醇(0.05%二乙胺))得到实施例21(保留时间:4.181分钟,29.00mg,38.49%收率)和实施例22(保留时间:4.791分钟,26.00mg,34.51%收率)。

[0485] 实施例21:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄)δ=9.19(s,1H),7.73(d,J=5.0Hz,1H),7.52(d,J=0.8Hz,1H),7.38(d,J=5.0Hz,1H),5.81-5.76(m,1H),2.41-2.30(m,1H),2.17-2.08(m,1H),2.07-1.97(m,2H),1.85-1.67(m,4H),1.48-1.39(m,1H),1.38-1.31(m,2H),1.30-1.24(m,2H)。

[0486] 实施例22:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄)δ=9.20(s,1H),7.73(d,J=5.0Hz,1H),7.53(s,1H),7.38(d,J=5.0Hz,1H),5.82-5.77(m,1H),2.41-2.31(m,1H),2.17-2.08(m,1H),2.02(br dd,J=4.0,7.0Hz,2H),1.82(br d,J=11.0Hz,3H),1.75-1.67(m,1H),1.45(br s,1H),1.40-1.31(m,2H),1.25(m,2H)。

[0487] 实施例23:8-(叔丁基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑

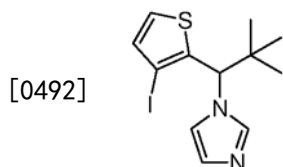
[0488] 实施例23A:1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙-1-醇



[0490] 正丁基锂(2.5M,4.19mL)的乙醚(20mL)溶液冷却至-78℃,二异丙胺(1.16g,11.43mmol)缓慢加入,1小时后加入3-碘噻吩(2g,9.52mmol),保持-78℃继续搅拌1小时。再加入2,2-二甲基丙醇(863.11mg,9.52mmol),反应在-78℃下搅拌1小时。加入氯化铵溶液

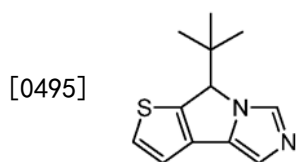
(50mL) 淬灭,用水 (50mL) 稀释,再用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。有机相用食盐水 (50mL×3) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (无色油状, 1.1g, 39.01% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.31-7.25 (m, 1H), 7.04-6.89 (m, 1H), 4.93-4.50 (m, 1H), 2.20-1.58 (m, 1H), 1.07-0.95 (m, 9H)。

[0491] 实施例23B: 1-[1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙基]咪唑



[0493] 1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙-1-醇 (1.10g, 3.71mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液中加入 CDI (3.01g, 18.55mmol), 反应在 70°C 下搅拌 16 小时。反应液分散在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL), 有机相分离, 用食盐水 (30mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (400mg, 31.14% 收率)。MS-ESI (m/z): 347 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.37 (dd, J=0.8, 5.3Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.06 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 1.11 (s, 9H)。

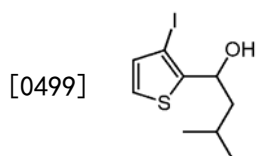
[0494] 标题化合物的制备 (实施例23): 8-叔丁基-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑



[0496] 氮气保护下, 混合物 1-[1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙基]咪唑 (400mg, 1.16mmol)、醋酸钯 (25.94mg, 115.53 μ mol)、三环己基磷 (64.80mg, 231.06 μ mol)、碳酸钾 (319.35mg, 2.31mmol) 的二甲苯 (5mL) 溶液在 140°C 下搅拌 16 小时。反应液分散在乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL), 有机相分离, 用食盐水 (40mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物 (无色油状, 190mg, 74.80% 收率)。MS-ESI (m/z): 219 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.22 (s, 1H), 7.69 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 1.11 (s, 9H)。

[0497] 实施例24: 8-异丁基-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑

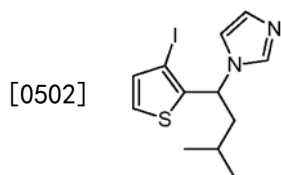
[0498] 实施例24A: 1-(3-碘噻吩-2-基)-3-甲基丁烷-1-醇



[0500] -78°C 下, 二异丙胺 (1.06g, 10.47mmol) 的乙醚溶液中滴加入 n-BuLi (2.5M, 4.19mL) 后, 升至 0°C 下搅拌 30 分钟。反应液再冷却到 -78°C, 滴加 3-碘噻吩 (2g, 9.25mmol), 搅拌 1 小时, 然后在 -78°C 下将异戊醛 (983.95mg, 11.42mmol) 滴加入反应液中, 之后反应混合物在 -78°C 下搅拌 2 小时。反应混合物用饱和氯化铵饱和水溶液 (50mL) 淬灭, 再用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (1.2g, 42.56%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.18 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 2.02 (d, J=3.3Hz, 1H),

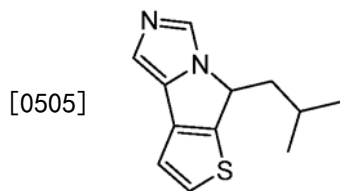
1.75-1.68 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 0.93 (dd, J=6.4, 9.7Hz, 6H) .

[0501] 实施例24B:1-(1-(3-碘噻吩-2-基)-3-甲基丁基)-1H-咪唑



[0503] 1-(1-(3-碘噻吩-2-基)-3-甲基丁基)-1H-咪唑(1.2g, 4.05mmol)的乙腈(20mL)溶液中加入CDI(1.97g, 12.15mmol)后,加热到80℃搅拌3小时。反应液加入饱和氯化铵水溶液(30mL),再用乙酸乙酯(10mL×3)萃取,合并的有机层用饱和食盐水(50mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色液体,700mg, 49.92%)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.70(s, 1H), 7.31(d, J=5.3Hz, 1H), 7.09-7.03(m, 3H), 5.62-5.54(m, 1H), 2.22-2.07(m, 2H), 1.49(quind, J=6.7, 13.6Hz, 1H), 1.01(dd, J=6.8, 18.3Hz, 6H)。

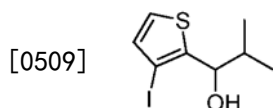
[0504] 标题化合物的制备(实施例24):8-异丁基-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑



[0506] 1-(1-(3-碘噻吩-2-基)-3-甲基丁基)-1H-咪唑(500mg, 1.44mmol)、三环己基磷(80.76mg, 288.00μmol)、特戊酸(44.12mg, 432μmol)、醋酸钯(3233mg, 144μmol)和碳酸钾(398.04mg, 2.88mmol)的混合物中加入N-甲基吡咯烷酮(3mL)后,氮气置换三次,加热到180℃搅拌10分钟。冷却后,将反应液倒入水(20mL)和乙酸乙酯(10mL)中后过滤,滤液再用乙酸乙酯(10mL×4)萃取,合并的有机层用水(5mL×4),饱和食盐水(20mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过高效液相色谱纯化得到标题化合物(2.2g, 61.83%)。¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ=7.87(s, 1H), 7.53(d, J=5.0Hz, 1H), 7.22(d, J=5.0Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 5.46-5.38(m, 1H), 2.05-1.91(m, 2H), 1.81-1.69(m, 1H), 1.09(d, J=6.3Hz, 3H), 1.01(d, J=6.5Hz, 3H)。MS-ESI(m/z):219(M+H)⁺。

[0507] 实施例25:8-异丙基-8H-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

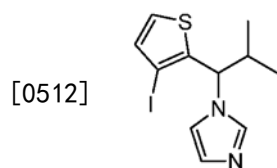
[0508] 实施例25A:1-(3-碘-2-噻吩基)-2-甲基-丙-2-醇



[0510] 在-78℃的温度下,二异丙胺(3.22g, 31.78mmol, 4.47mL)的乙醚(20mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(2.5mol/L, 12.71mL)的正己烷溶液,控制温度在-78℃,约10分钟。滴毕,升温至0℃搅拌30分钟。降温至-78℃,于体系中滴加3-碘噻吩(6.07g, 28.89mmol),搅拌30分钟后,滴加异丙基甲醛(2.50g, 34.67mmol, 3.16mL)。反应结束后于体系中加入饱和氯化铵溶液30mL,然后用乙酸乙酯萃取(30mL×3)。合并有机相并用40mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到标题化合物

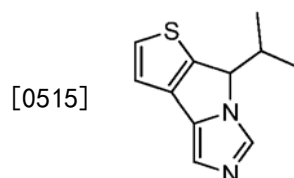
(无色油状化合物, 4g, 14.18mmol, 49.07%产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.27 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.3Hz, 1H), 4.70 (br d, J = 7.0Hz, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

[0511] 实施例25B: 1-[1-(3-碘-2-噻吩基)-2-甲基-丙基]咪唑



[0513] 1-(3-碘-2-噻吩基)-2-甲基-丙-2-醇 (2g, 7.09mmol) 的乙腈 (20mL) 溶液中加入1,1-羰基二咪唑 (5.75g, 35.45mmol)。反应液在70℃下反应2小时。反应液中加入100mL水, 经过乙酸乙酯 (50mL × 3) 进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤, 无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到标题化合物 (无色油状化合物, 2g, 6.02mmol, 42.45%产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.67 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 7.01 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 2.51 (quind, J = 6.5, 10.8Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3Hz, 3H)。

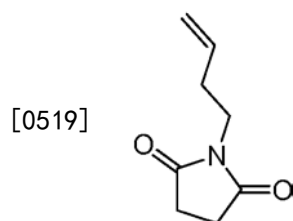
[0514] 标题化合物的制备 (实施例25): 8-异丙基-8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



[0516] 在氮气保护下, 于反应瓶中依次加入1-[1-(3-碘-2-噻吩基)-2-甲基-丙基]咪唑 (200mg, 602.05 μ mol)、醋酸钯 (13.52mg, 60.20 μ mol)、三环己基膦 (33.77mg, 120.47 μ mol)、碳酸钾 (249.63mg, 1.81mmol)、特戊酸 (18.45mg, 180.61 μ mol)、1-甲基-2-吡咯烷酮 (1mL), 180℃下反应10分钟。反应结束后, 抽滤, 乙酸乙酯洗涤 (5mL), 有机相中加入5mL水, 经过乙酸乙酯 (20mL × 3) 进行萃取。合并的有机相用20mL饱和食盐水进行洗涤, 无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到标题化合物 (100.00mg, 489.50 μ mol, 81.31%产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.90 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.3Hz, 2H), 5.41 (d, J = 4.0Hz, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

[0517] 实施例26-27: (7S, 8aS)-7-(1-羟基-2-(8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氢吡啶-3(2H)-酮

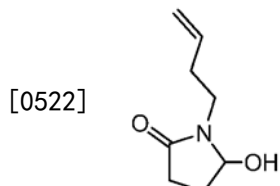
[0518] 实施例26A: 1-(丁基-3-烯-1-基)吡咯烷-2,5-二酮



[0520] 氮气保护下, 吡咯烷-2,5-二酮 (100g, 1.01mol) 溶解在DMF (1升) 中, 在0℃下加入氢化钠 (48.48g, 1.21mol, 60%纯度), 然后在20℃下搅拌1小时。4-溴-1-丁烯 (163.49g,

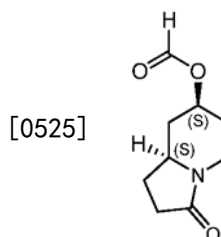
1.21mol) 在20℃下滴加完毕后,升温至50℃继续反应16小时。反应液倒入食盐水(6L)中淬灭,用乙酸乙酯(1L×5)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(130g,848.67mmol,84%收率)。¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ=5.72 (tdd, J=7.0,10.1,17.0Hz,1H),5.14-4.92 (m,2H),3.58 (t, J=7.2Hz,2H),2.68 (s,4H),2.43-2.26 (m,2H)。

[0521] 实施例26B:1-(丁基-3-烯-1-基)-5-羟基吡咯烷-2-酮



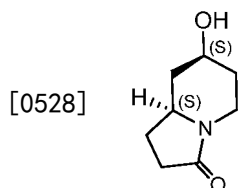
[0523] 氮气保护下,1-(丁基-3-烯-1-基)吡咯烷-2,5-二酮(20g,130.57mmol)溶于甲醇(150mL)中,15℃下分批次加入硼氢化钠(7.41g,195.86mmol)。20℃下搅拌1小时,水(200mL)淬灭,用二氯甲烷(200mL×3)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(54g,收率38%,共7个平行批次收集),为黄色液体。¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ=5.77 (tdd, J=6.9,10.2,17.1Hz,1H),5.27-5.17 (m,1H),5.13-4.98 (m,2H),3.61-3.49 (m,2H),3.25 (td, J=7.0,13.7Hz,1H),2.63-2.46 (m,1H),2.43-2.19 (m,4H),1.94-1.84 (m,1H)。

[0524] 实施例26C:(7S,8aS)-3-氧十氢吡啶啉-7-基-甲酸酯



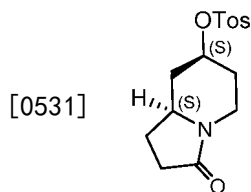
[0526] 1-(丁基-3-烯-1-基)-5-羟基吡咯烷-2-酮(36g,231.97mmol)的甲酸(360mL)溶液在20℃搅拌16小时。反应液浓缩后得到标题化合物(35g,粗品,黄色油状物),无需纯化直接用于下一步反应。

[0527] 实施例26D:(7S,8aS)-7-羟基六氢吡啶啉-3(2H)-酮



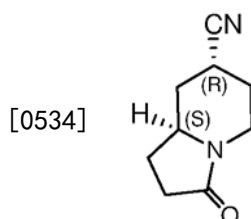
[0529] (7S,8aS)-3-氧十氢吡啶啉-7-基-甲酸酯(35g,191mmol)在甲醇(150mL)、水(50mL)中加入一水合氢氧化锂(16.03g,382.1mmol)。反应液在20℃下搅拌2小时。用1N的盐酸淬灭反应至pH=8~9。反应液浓缩,残余物和上一个批次一起通过柱色谱纯化得到标题化合物(45.8g,295.12mmol),为无色液体。¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ=4.17-4.02 (m,1H),3.81-3.66 (m,1H),3.49 (dtd, J=3.3,7.3,11.2Hz,1H),3.13 (br. s.,1H),2.63 (dt, J=3.4,13.2Hz,1H),2.43-2.09 (m,5H),2.00-1.90 (m,1H),1.69-1.56 (m,1H),1.37-1.24 (m,1H),1.15 (q, J=11.5Hz,1H)。

[0530] 实施例26E: (7S,8aS)-3-氧十氢吡啶嗪-7-基4-甲基苯磺酸



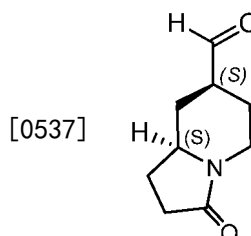
[0532] 三乙胺(59.73g,590.24mmol)和DMAP(3.61g,29.51mmol)加入到(7S,8aS)-7-羟基六氢吡啶嗪-3(2H)-酮(45.80g,295.12mmol)的二氯甲烷(700mL)溶液中,冷却到0℃。对甲基苯磺酰氯(67.52g,354.14mmol)加入到反应液中,并且在20℃下搅拌16小时。用1N HCl淬灭反应,pH=6,用乙酸乙酯(200mL×4)萃取。合并的有机相用食盐水洗涤,干燥,浓缩后得到标题化合物粗品(85g),无需纯化直接用于下一步反应。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)=7.80(d,J=8.5Hz,2H),7.36(d,J=8.0Hz,2H),4.57(tt,J=4.3,11.4Hz,1H),4.23-4.04(m,1H),3.48(dtd,J=3.1,7.3,11.0Hz,1H),2.61(dt,J=3.4,13.2Hz,1H),2.46(s,3H),2.42-2.33(m,2H),2.29-2.15(m,2H),1.98-1.87(m,1H),1.70-1.60(m,1H),1.53(dd,J=5.4,11.7Hz,1H),1.46-1.34(m,1H)。

[0533] 实施例26F: (7R,8aS)-3-氧十氢吡啶嗪-7-腈



[0535] 在(7S,8aS)-3-氧十氢吡啶嗪-7-基4-甲基苯磺酸(65g,210.1mmol)的二甲基亚砜(700mL)溶液中,加入氰化钠(15.45g,315.15mmol),反应液升温到80℃搅拌16小时。反应液用水(4L)淬灭,用乙酸乙酯(500mL x10)萃取。合并有机相干燥,过滤,浓缩,柱色谱纯化得到标题化合物(32g,92.76%收率),为黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)=4.18(dd,J=4.6,13.9Hz,1H),3.81(dtd,J=3.3,7.4,11.1Hz,1H),3.16(br.s.,1H),3.07-2.93(m,1H),2.48-2.25(m,3H),2.17(dd,J=1.8,13.3Hz,1H),1.99(d,J=13.6Hz,1H),1.69-1.55(m,2H),1.50-1.37(m,1H)。

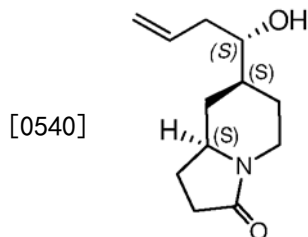
[0536] 实施例26G: (7S,8aS)-3-氧十氢吡啶嗪-7-甲醛



[0538] 氮气保护下,在-70℃时向(7R,8aS)-3-氧十氢吡啶嗪-7-腈(5g,30.45mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中,滴加1M二异丁基氢化铝溶液(60.69mL,60.69mmol)。反应液在-70℃下搅拌2小时。反应液用水(5mL)淬灭,并且用1当量的稀盐酸调pH到5。二氯甲烷(50mL×3)萃取,合并的有机相用食盐水(100mL)洗涤,干燥,过滤,浓缩物通过柱色谱纯化得到标题化合物粗品(2g),黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=9.82(s,1H),4.18(dd,J=

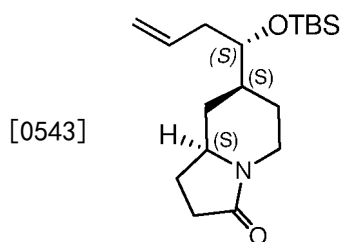
4.8, 13.8Hz, 1H), 4.06 (dd, $J=5.1, 13.7$ Hz, 1H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.51 (dtd, $J=3.5, 7.3, 11.2$ Hz, 1H), 3.15 (br s, 1H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.75 (br t, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.67 (dt, $J=3.0, 13.4$ Hz, 1H), 2.49-2.11 (m, 9H), 2.11-1.88 (m, 1H), 1.81-1.51 (m, 5H), 1.50-1.36 (m, 3H).

[0539] 实施例26H: (7S, 8aS)-7-((S)-1-羟基丁基-3-烯-1-基)六氢吡啶-3(2H)-酮



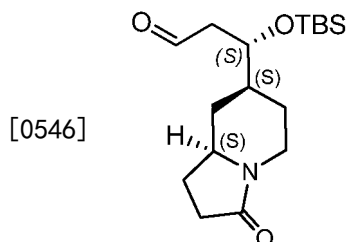
[0541] 氮气保护下, 在15°C时向溴丙烯 (723.46mg, 5.98mmol) 的四氢呋喃 (30mL) 溶液中, 加入铜 (686.62mg, 5.98mmol)、(1S, 2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙醇 (637.69mg, 2.99mmol)、吡啶 (473.02mg, 5.98mmol)。该反应液搅拌3个小时直至反应液变得澄清。冷至-70°C将 (7S, 8aS)-3-氧十氢吡啶-7-甲醛 (500.00mg, 2.99mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 加入到上述反应液中, 搅拌3个小时。升温至16°C继续搅拌10小时。反应液用1当量的稀盐酸调pH到4。用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并的有机相用食盐水 (100mL) 洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (300mg, 48%收率), 黄色油状物。

[0542] 实施例26I: (7S, 8aS)-7-((S)-1-((叔-丁基二甲基硅)氧)丁基-3-烯-1-基)六氢吡啶-3(2H)-酮



[0544] 氮气保护下, 在0°C时向 (7S, 8aS)-7-((S)-1-羟基丁基-3-烯-1-基)六氢吡啶-3(2H)-酮 (3g, 14.33mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液中, 加入2,6-二甲基吡啶 (4.61g, 42.99mmol)、叔丁基二甲基硅基三氟甲磺酸酯 (5.68g, 21.5mmol)。该反应液在15°C下搅拌2个小时。反应液用1mol/L的稀盐酸调pH到6。用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取。合并的有机相用食盐水 (150mL) 洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (1.5g, 32.3%收率), 为黄色油状物。

[0545] 实施例26J: (7S, 8aS)-7-((S)-1-((叔-丁基二甲基硅)氧)丁基-3-烯-1-基)六氢吡啶-3(2H)-酮

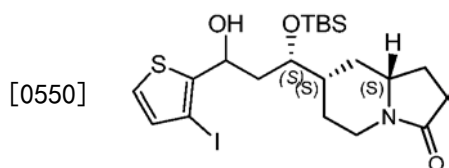


[0547] -78°C下, (7S, 8aS)-7-((S)-1-((叔-丁基二甲基硅)氧)丁基-3-烯-1-基)六氢吡

咪唑-3(2H)-酮(1.5g, 4.64mmol)的二氯甲烷(20mL)和甲醇(5mL)的混合溶液中,通入臭氧直至反应液变蓝。在用氮气通5分钟,在-70℃下加入二甲硫醚(2.88g, 46.4mmol)。该反应液在15℃下搅拌10小时。反应液浓缩,浓缩物通过柱色谱纯化得到标题化合物(0.85g, 56.28%收率),为棕色油状物。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ =9.87(dd, J=2.1, 4.9Hz, 1H), 4.54-4.33(m, 1H), 4.25-4.02(m, 1H), 3.98-3.81(m, 1H), 3.77-3.35(m, 1H), 2.79-2.51(m, 2H), 2.43-2.31(m, 2H), 2.29-2.10(m, 2H), 2.05-1.90(m, 1H), 0.98-0.79(m, 10H), 0.16-0.04(m, 6H)。

[0548] 实施例26K:

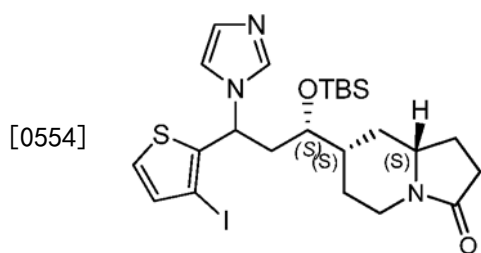
[0549] (7S, 8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基硅)氧)-3-羟基-3-(3-碘噻吩-2-基)丙基)六氢吡啶咪唑-3(2H)-酮



[0551] 氮气保护下,在-70℃时2.5M正丁基锂溶液(294.91 μ L)滴加到二异丙胺(74.61mg, 737.28 μ mol)的乙醚(5mL)溶液中。在零度下搅拌30分钟后,冷却至-70℃加入3-碘噻吩(154.86mg, 737.28 μ mol),反应液搅拌1小时。将(7S, 8aS)-7-((S)-1-((叔-丁基二甲基硅)氧)丁基-3-烯-1-基)六氢吡啶咪唑-3(2H)-酮(200.00mg, 614.40 μ mol)的乙醚(5mL)溶液滴加到反应液中,该反应液在-70℃下搅拌2个小时。反应液用饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭。乙酸乙酯(30mL \times 3)萃取。合并的有机相用食盐水(50mL)洗涤,干燥,过滤,浓缩物通过柱色谱纯化得到标题化合物(0.15g, 38.3%收率),为黄色油状物。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.08-6.89(m, 1H), 5.10(br t, J=9.9Hz, 1H), 4.54-3.42(m, 7H), 3.17-2.49(m, 3H), 2.45-1.75(m, 17H), 1.43(s, 4H), 0.92(s, 9H), 0.27-0.03(m, 12H)。

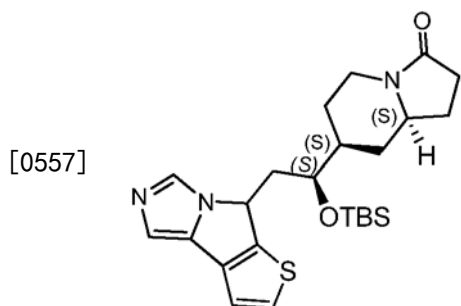
[0552] 实施例26L

[0553] (7S, 8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基硅)氧)-3-(1H-咪唑-1-基)-3-(3-碘噻吩-2-基)丙基)六氢吡啶咪唑-3(2H)-酮



[0555] 氮气保护下,在(7S, 8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基硅)氧)-3-羟基-3-(3-碘噻吩-2-基)丙基)六氢吡啶咪唑-3(2H)-酮(3.24g, 6.05mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入羰基二咪唑(4.9g, 30.25mmol)。反应液在80℃下搅拌2小时后。用饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭。乙酸乙酯(30mL)萃取。有机相用食盐水(50mL)洗涤,干燥,过滤,浓缩物通过柱色谱纯化得到标题化合物(2g, 56.5%收率),为棕色油状物。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.87-7.64(m, 1H), 7.32(dd, J=5.3, 8.3Hz, 1H), 7.14-6.93(m, 3H), 5.97-5.58(m, 1H), 4.01-3.29(m, 4H), 3.09-2.82(m, 1H), 2.63-2.07(m, 7H), 1.95-1.49(m, 10H), 1.01-0.72(m, 14H), 0.19--0.08(m, 7H)。

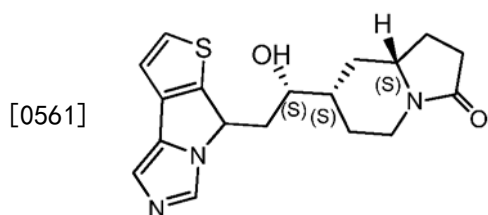
[0556] 实施例26M: (7S,8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基硅)氧)-2-(8H-噻吩酮[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氢吡啶啉-3(2H)-酮



[0558] 氮气保护下,在(7S,8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基硅)氧)-3-(1H-咪唑-1-基)-3-(3-碘噻吩-2-基)丙基)六氢吡啶啉-3(2H)-酮(0.5g,0.854mmol)的N-甲基吡咯烷酮(2mL)溶液中加入碳酸钾(354mg,2.56mmol)、醋酸钨(19.17mg,85.38 μ mol)、三环己基磷(47.89mg,170.76 μ mol)和特戊酸(26.16mg,256.14 μ mol)。反应液在180 $^{\circ}$ C下搅拌10分钟。反应液过滤,滤液倒入水(50mL),乙酸乙酯(30mL \times 3)萃取。合并的有机相用食盐水(100mL)洗涤,干燥,过滤,浓缩物通过柱色谱纯化得到标题化合物(400mg,51.2%收率),为棕色油状物。

[0559] 实施例26N

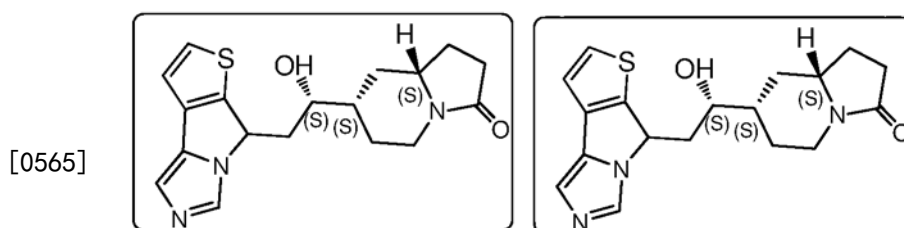
[0560] (7S,8aS)-7-((1S)-1-羟基-2-(8H-噻吩酮[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氢吡啶啉-3(2H)-酮



[0562] 氮气保护下,在(7S,8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基硅)氧)-2-(8H-噻吩酮[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氢吡啶啉-3(2H)-酮(350mg,0.765mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入对甲苯磺酸(263.4mg,1.53mmol)。反应液在10 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。反应液浓缩,浓缩物通过制备色谱柱纯化得到标题化合物(200mg,69.3%收率),为棕色油状物。

[0563] 标题化合物的制备(实施例26-27)

[0564] (7S,8aS)-7-((1S)-1-羟基-2-(8H-噻吩酮[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氢吡啶啉-3(2H)-酮



实施例26

异构体 1、2、3的混合物

实施例27

异构体 4、5、6的混合物

[0566] (7S,8aS)-7-((1S)-1-羟基-2-(8H-噻吩酮[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氢吡啶啉-3(2H)-酮

基)六氢吡啶-3(2H)-酮(200mg,0.582mmol)通过手性拆分(柱子:AD(250mm*30mm,5um);流动相:[碱性-乙醇];B%:35%-%,分钟)得到实施例26(RT=3.837分钟,3.931分钟,4.024分钟,20mg,10%收率)和实施例27(RT=4.406分钟,4.54分钟,4.630分钟,20mg,10%收率)。

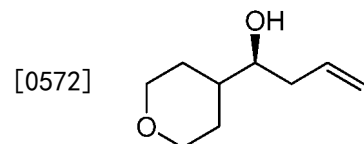
[0567] 实施例26:¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=8.02-7.57(m,1H),7.38-7.23(m,1H),7.13-7.00(m,1H),6.82(br s,1H),5.62-5.39(m,1H),4.32-4.09(m,1H),3.93-3.67(m,2H),3.44-3.30(m,1H),2.95(br t,J=12.3Hz,1H),2.87-2.62(m,1H),2.45-1.96(m,5H),1.61-1.14(m,6H)。

[0568] 实施例27:¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=8.06-7.61(m,1H),7.26(br dd,J=4.9,11.2Hz,1H),7.05(t,J=6.2Hz,1H),6.83(br s,1H),5.60-5.36(m,1H),4.17(br t,J=10.5Hz,1H),3.91-3.51(m,3H),3.42-2.52(m,2H),2.43-1.67(m,7H),1.47(br dd,J=4.6,6.7Hz,9H)。

[0569] 实施例28:(1S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((R)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇

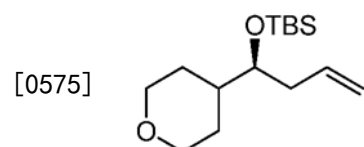
[0570] 实施例29:(1S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇

[0571] 实施例28A:(S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)丁-3-烯-1-醇



[0573] 吡啶(1.39g,17.52mmol),3-溴-1-丙烯(2.12g,17.52mmol),(1S,2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙醇(1.87g,8.76mmol)和四氢呋喃(100mL)的混合物用氮气置换三次,再在10℃下,分批加入钼(2.01g,17.52mmol)。在-78℃下,向该混合物中滴加四氢吡喃-4-甲醛(1g,8.76mmol)并搅拌1小时,然后冷却到0℃,搅拌2小时。反应液用饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭,过滤后,用石油醚(100mL)洗涤。滤液用盐水(50mL)洗二次,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为无色油状物(1.2g,收率87.69%)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=5.94-5.77(m,1H),5.22-5.12(m,2H),4.01(td,J=5.8,11.2Hz,2H),3.43-3.31(m,3H),2.37(dddd,J=1.8,3.3,4.5,14.0Hz,1H),2.12(td,J=8.4,14.1Hz,1H),1.77(br dd,J=1.4,13.2Hz,1H),1.63-1.51(m,2H),1.49-1.37(m,2H)。

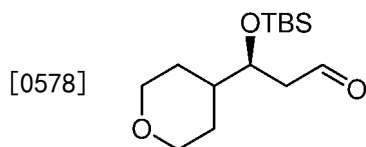
[0574] 实施例28B:(S)-叔丁基二甲基((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)丁-3-烯-1-基)氧基)硅烷



[0576] 0℃下,(S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)丁-3-烯-1-醇(2g,12.8mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入2,6-二甲基吡啶(2.74g,25.6mmol)和TBSOTf(5.08g,19.2mmol)并在该温度下搅拌2小时。反应液用二氯甲烷(50mL)稀释,再用水(30mL)和饱和食盐水(50mL)洗后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为无色油状

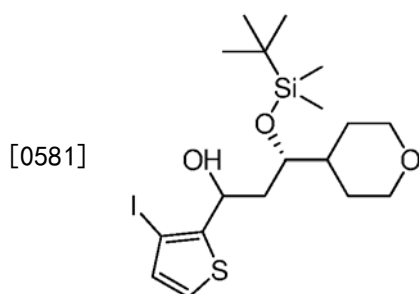
物 (2.5g, 收率72.21%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.88-5.67 (m, 1H), 5.08-4.95 (m, 2H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.44 (q, J=5.4Hz, 1H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (d, J=5.3Hz, 6H)。

[0577] 实施例28C: (S)-3-(叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙醛



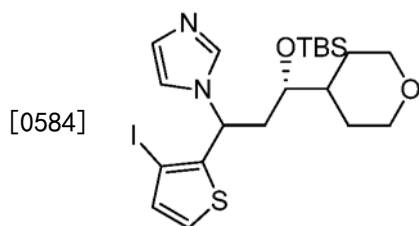
[0579] -78°C下, (S)-叔丁基二甲基((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)丁-3-烯-1-基)氧基)硅烷 (2.5g, 9.24mmol) 的二氯甲烷 (15mL) 和甲醇 (15mL) 溶液中通入臭氧至到反应液变蓝, 过量臭氧用氮气吹掉, 再向反应液中加入二甲硫醚 (5.74g, 92.4mmol) 并搅拌2小时。再缓慢升到室温搅拌过夜。反应液在旋转蒸发仪下除去溶剂后, 用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 再用水 (15mL) 和食盐水 (50mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为无色油状物 (1.5g, 59.58%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.84 (t, J=2.4Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.56 (dt, J=1.5, 3.4Hz, 2H), 1.68-1.52 (m, 3H), 1.47-1.32 (m, 2H), 0.88 (s, 8H), 0.07 (d, J=8.0Hz, 6H)。

[0580] 实施例28D: (3S)-3-(叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烷-1-醇



[0582] -78°C下, 向二异丙胺 (289mg, 2.86mmol) 的乙醚 (5mL) 溶液中滴加入n-BuLi (2.5M, 1.05mL) 后, 升到0°C搅拌30分钟。然后在-78°C下, 3-噻吩 (500mg, 3.38mmol) 加入到反应液中并搅拌1小时, 之后3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-环己基丙醛滴加到上述反应液中, 再搅拌1小时。反应液用饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭, 再用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为黄色油状物 (6.2g, 收率54.21%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.09 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.86 (dd, J=5.1, 9.2Hz, 1H), 5.20-4.88 (m, 1H), 5.06 (br d, J=5.8Hz, 1H), 3.86 (br d, J=5.5Hz, 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 3H), 1.56 (br s, 1H), 1.27-1.19 (m, 2H), 0.80 (d, J=4.8Hz, 9H), 0.06--0.03 (m, 6H)。

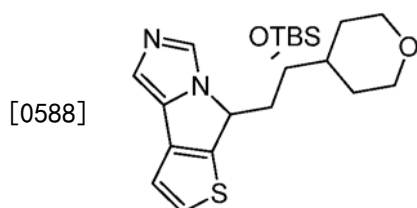
[0583] 实施例28E: 1-((3S)-3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙基)-1H-咪唑



[0585] (3S)-3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烷-1-醇(200mg, 414.52 μ mol)的乙腈(5mL)溶液中加入CDI(201.64mg, 1.24mmol)后,加热到80 $^{\circ}$ C搅拌3小时。反应液加水(10mL),再用乙酸乙酯(10mL \times 3)萃取,合并的有机层用饱和食盐水(20mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为黄色液体(500mg, 收率56.62%)。 1 H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.72-7.61(m, 1H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.07-6.94(m, 3H), 5.72-5.59(m, 1H), 3.99(br dd, J=3.1, 10.7Hz, 2H), 3.41-3.21(m, 3H), 2.48-2.32(m, 1H), 2.28-2.14(m, 1H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.44-1.33(m, 3H), 0.96-0.90(m, 9H), 0.05--0.01(m, 6H)。

[0586] 实施例28F

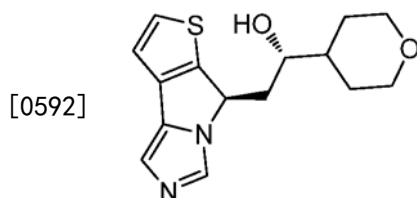
[0587] 8-((S)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8H-噻吩并[3', 2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑



[0589] 1-(((3S)-3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙基)-1H-咪唑(0.4g, 751.1 μ mol)、三环己基磷(42.13mg, 150.22 μ mol)、醋酸钼(16.86mg, 75.11 μ mol)、特戊酸(23.01mg, 225.33 μ mol)和碳酸钾(207.62mg, 1.5mmol)的混合物中加入N-甲基吡咯烷酮(4mL)后,氮气置换三次,加热到180 $^{\circ}$ C搅拌10分钟。冷却后,将反应液倒入水(20mL)中后过滤,滤液再用乙酸乙酯(20mL \times 4)萃取,合并的有机层用水(5mL \times 4)、饱和食盐水(30mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为黑色液体(200mg)粗品。

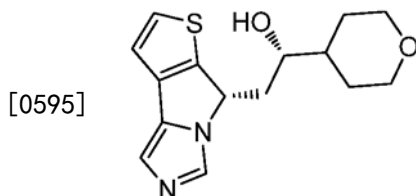
[0590] 标题化合物的制备(实施例28)

[0591] (1S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((R)-8H-噻吩并[3', 2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



[0593] 标题化合物的制备(实施例29)

[0594] (1S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-8H-噻吩并[3', 2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



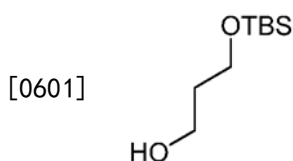
[0596] 8-((S)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑(200mg)粗品的二氯甲烷(4mL)溶液加入对甲苯磺酸(255.34mg,1.48mmol),15℃搅拌32小时。反应液用二氯甲烷(100mL)稀释,再用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL×4)、饱和食盐水(50mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过高效液相色谱法纯化得到标题化合物(110mg,收率53.38%)。再通过手性拆分(SFC拆分条件:AD_MEOH(DEA)_5_40_2,8ML_8分钟.MColumn:Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.,3umMobile phase:A:CO₂ B:Methanol(0.05%DEA)Gradient:from 5%to 40%of B in 4.5分钟and hold 40%for 2.5分钟,then 5%of B for 1分钟Flow rate:2.8mL/分钟Column temperature:40℃)得到两个异构体。MS-ESI (m/z):291 (M+H)⁺。

[0597] 实施例28:(异构体1,SFC RT=3.575分钟)¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ=9.19(s,1H),7.72(d,J=5.0Hz,1H),7.51(d,J=0.8Hz,1H),7.38(d,J=5.0Hz,1H),5.88(dd,J=5.8,8.5Hz,1H),4.06-3.91(m,2H),3.82(ddd,J=2.8,6.2,10.9Hz,1H),3.49-3.37(m,2H),2.40(ddd,J=5.6,11.0,13.7Hz,1H),2.03(ddd,J=2.8,8.7,13.7Hz,1H),1.80(br d,J=13.1Hz,1H),1.74-1.63(m,1H),1.60-1.52(m,1H),1.51-1.37(m,2H)。

[0598] 实施例29:(异构体2,SFC RT=3.842分钟)¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ=9.13(s,1H),7.70(d,J=5.0Hz,1H),7.50(d,J=0.8Hz,1H),7.34(d,J=5.0Hz,1H),5.89(t,J=5.9Hz,1H),3.98(dt,J=3.6,12.0Hz,2H),3.57(ddd,J=3.3,6.4,9.9Hz,1H),3.40(dt,J=2.3,11.8Hz,2H),2.37-2.23(m,2H),1.82-1.74(m,1H),1.68-1.52(m,2H),1.39(dq,J=4.4,12.5Hz,2H)。

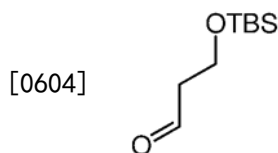
[0599] 实施例30:4-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)吗啡啉

[0600] 实施例30A:3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙烷-1-醇



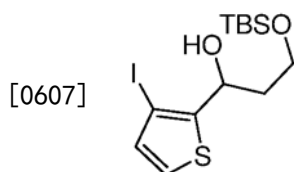
[0602] 0℃下,1,3-丙二醇(10g,131.42mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液中加入三乙胺(13.3g,131.42mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(19.81g,131.42mmol)后,在25℃下搅拌16小时。反应液加水(100mL)稀释,再二氯甲烷(100mL×3)萃取,合并的有机层用盐水(300mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为黄色液体(20g,收率79.95%)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=3.90-3.78(m,4H),2.60(br.s.,1H),1.78(quin,J=5.6Hz,2H),0.92-0.88(m,9H),0.08(s,6H)。

[0603] 实施例30B:3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙醛



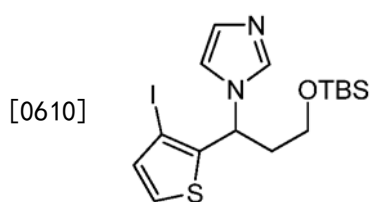
[0605] 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙烷-1-醇 (5g, 26.27mmol) 的二氯甲烷溶液中滴加入 Dess-Martin 试剂 (12.25g, 28.09mmol) 后, 在 20℃ 下搅拌 1 小时。反应液用饱和 NaHCO₃ 溶液 (50mL) 淬灭, 再用二氯甲烷 (20mL × 3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为无色油状物 (2g, 收率 40.42%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.81 (t, J = 2.1Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.60 (dt, J = 2.0, 6.0Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

[0606] 实施例 30C: 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)丙基-1-醇



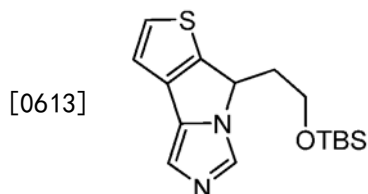
[0608] -78℃ 下, 二异丙胺 (5.3g, 52.37mmol) 的乙醚 (100mL) 溶液中滴加入 n-BuLi (2.5M, 10.47mL) 后, 升到 0℃ 搅拌 30 分钟。然后在 -78℃ 下, 3-噻吩 (10.00g, 47.61mmol) 加入到反应液中并搅拌 1 小时, 之后 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙醛 (10.76g, 57.13mmol) 滴加到上述反应液中, 再搅拌 1 小时。反应液用饱和氯化铵溶液 (100mL) 淬灭, 再用乙酸乙酯 (50mL × 4) 萃取, 合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为黄色油状物 (15g, 收率 79.08%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.24 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.19 (td, J = 2.8, 8.5Hz, 1H), 4.32 (d, J = 2.5Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 4.6, 6.1Hz, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (d, J = 1.3Hz, 6H)。

[0609] 实施例 30D: 1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)丙基)-1H-咪唑



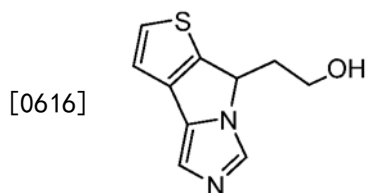
[0611] 3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)丙基-1-醇 (15g, 37.65mmol) 的乙腈 (200mL) 溶液中加入 CDI (30.53g, 188.25mmol) 后, 加热回流搅拌 2 小时。反应液加水 (100mL), 再用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取, 合并的有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为黄色液体 (7g, 收率 41.46%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.68 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 5.84 (t, J = 7.5Hz, 1H), 3.62 (td, J = 5.0, 10.4Hz, 1H), 3.42 (ddd, J = 5.3, 7.3, 10.5Hz, 1H), 2.42-2.34 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (d, J = 4.5Hz, 6H)。

[0612] 实施例 30E: 8-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑



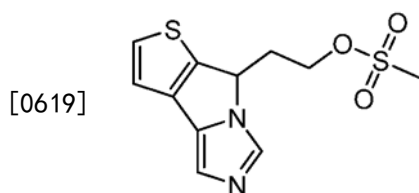
[0614] 1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)丙基)-1H-咪唑 (1.5g, 3.34mmol)、三环己基磷 (187.6mg, 668.99 μ mol)、特戊酸 (102.49mg, 1mmol)、醋酸钡 (75.10mg, 334.49 μ mol) 和碳酸钾 (1.39g, 10.03mmol) 的混合物中加入N-甲基吡咯烷酮 (15mL) 后, 氮气置换三次, 加热到180 $^{\circ}$ C搅拌10分钟。冷却后, 将反应液倒入水 (100mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 中后过滤, 滤液再用乙酸乙酯 (30mL \times 6) 萃取, 合并的有机层用水 (5mL \times 4)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物 (2g) 粗品直接用于下一步。MS-ESI (m/z) : 321 (M+H)⁺。

[0615] 实施例30F: 2-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



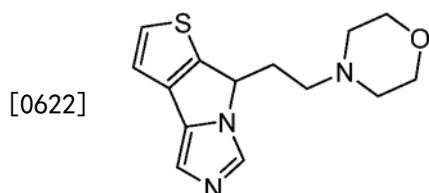
[0617] 8-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑 (800mg, 2.5mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液加入对甲苯磺酸 (1.29g, 7.5mmol), 15 $^{\circ}$ C搅拌32小时。反应液用二氯甲烷 (40mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL \times 4) 和饱和食盐水 (20mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (400mg, 收率77.57%)。MS-ESI (m/z) : 289 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.43 (t, J = 6.8Hz, 1H), 4.95 (t, J = 4.9Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H)。

[0618] 实施例30G: 2-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙基甲烷磺酸酯



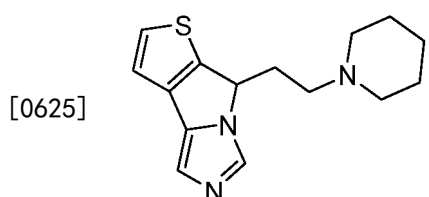
[0620] 0 $^{\circ}$ C下, 向2-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇 (100mg, 484.82 μ mol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液加入三乙胺 (98.12mg, 969.64 μ mol) 和甲烷磺酰氯 (83.30mg, 727.23 μ mol)。混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。反应液用二氯甲烷 (20mL) 稀释, 再用碳酸氢钠饱和溶液 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发得到粗品 (130mg)。

[0621] 标题化合物的制备 (实施例30): 4-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)吗啡啉



[0623] 2-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙基甲烷磺酸酯(50mg, 175.84 μ mol)的乙腈(2mL)溶液加入吗啡啉(76.6mg, 879.2 μ mol)。混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌4小时。反应液浓缩干的残留物用高效液相色谱法分离得到标题化合物(20mg, 收率41.18%)。¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.90(s, 1H), 7.54(d, J=4.8Hz, 1H), 7.21(d, J=5.0Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 5.48(dd, J=4.6, 7.2Hz, 1H), 3.70(t, J=4.8Hz, 4H), 2.57-2.44(m, 5H), 2.44-2.35(m, 2H), 2.15-2.06(m, 1H)。

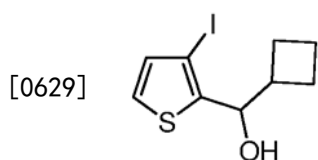
[0624] 实施例31:8-(2-(哌啶-1-基)乙基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑



[0626] 2-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙基甲烷磺酸酯(50mg, 175.84 μ mol)的乙腈(2mL)溶液加入哌啶(149.73mg, 1.76mmol)。混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。反应液浓缩干的残留物用高效液相色谱法分离得到标题化合物(20mg, 收率41.18%)。¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.89(s, 1H), 7.52(d, J=5.0Hz, 1H), 7.20(d, J=5.0Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 5.52-5.37(m, 1H), 2.52-2.24(m, 7H), 2.19-2.02(m, 1H), 1.60(qum, J=5.6Hz, 4H), 1.47(br d, J=5.3Hz, 2H)。

[0627] 实施例32:8-环丁基-8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

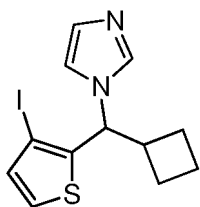
[0628] 实施例32A:环丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇



[0630] 在-78 $^{\circ}$ C的温度下,于二异丙胺(2.65g, 26.16mmol, 3.68mL)的乙醚(40mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(2.5mol/L, 10.46mL)的正己烷溶液,控制温度在-78 $^{\circ}$ C,约10分钟。滴毕,升温至0 $^{\circ}$ C搅拌30分钟。降温至-78 $^{\circ}$ C,于体系中滴加3-碘噻吩(5.49g, 26.16mmol),搅拌30分钟后,滴加环丁基甲醛(2g, 23.78mmol),在-78 $^{\circ}$ C搅拌2小时,于体系中加入饱和氯化铵溶液50mL,然后用乙酸乙酯萃取(50mL \times 3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体化合物环丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(3g, 10.20mmol, 产率42.89%)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.26-7.23(m, 1H), 7.01(d, J=5.3Hz, 1H), 4.94(d, J=7.8Hz, 1H), 2.84-2.71(m, 1H), 2.15-2.07(m, 3H), 1.91-1.87(m, 3H)。

[0631] 实施例32B:1-[环丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑

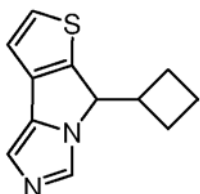
[0632]



[0633] 环丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(3g, 10.20mmol)的乙腈(30mL)溶液中加入1,1-羰基二咪唑(8.27g, 51mmol)。反应液在70℃下反应4小时,反应液中加入50mL水,经过乙酸乙酯(30mL×3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到无色油状化合物1-[环丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑(2.80g, 8.13mmol, 79.75%产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.56 (s, 1H), 7.24 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=5.3Hz, 2H), 6.88 (t, J=1.1Hz, 1H), 5.32 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.12 (quind, J=7.8, 10.6Hz, 1H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 1H)。

[0634] 标题化合物的制备(实施例32):8-环丁基-8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

[0635]

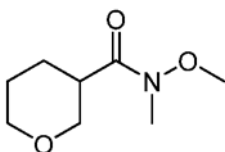


[0636] 氮气保护下,反应瓶中依次加入1-[环丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑(1g, 2.91mmol)、醋酸钡(65.33mg, 291μmol)、三环己基膦(163.21mg, 582.00μmol)、碳酸钾(804.38mg, 5.82mmol)、邻二甲苯(10mL), 140℃下反应16小时。抽滤反应液,乙酸乙酯洗涤(5mL),有机相中加入30mL水,经过乙酸乙酯(20mL×3)进行萃取。合并的有机相用20mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到8-环丁基-8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑(220mg, 1.02mmol, 35.05%产率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ=7.84 (s, 1H), 7.52 (dd, J=0.8, 5.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.36 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H)。

[0637] 实施例33-36:8-(四氢-2H-吡喃-3-基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑

[0638] 实施例33A:N-甲氧基-N-甲基四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺

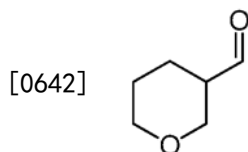
[0639]



[0640] 四氢吡喃-3-甲酸(2.3g, 17.67mmol)的DMF(25mL)溶液中加入三乙胺(5.36g, 53.01mmol),N-甲氧基甲胺盐酸盐(1.8g, 19.44mmol)和HBTU(7.37g, 19.44mmol)。该混合物在室温下搅拌过夜。反应液用水(100mL)稀释,再用乙酸乙酯(50mL×5)萃取,合并的有机层用水(10mL×4)饱和食盐水(20mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为无色液体(2.6g, 收率84.95%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-

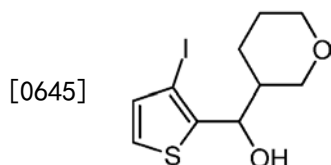
d) $\delta = 4.05-3.91$ (m, 2H), 3.73 (s, 3H), $3.55-3.37$ (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.02 (br d, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H), $1.99-1.92$ (m, 1H), $1.86-1.67$ (m, 3H)。

[0641] 实施例33B:四氢-2H-吡喃-3-甲醛



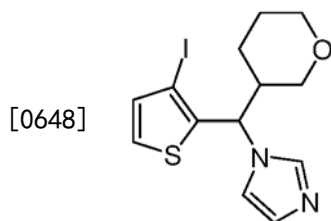
[0643] -78°C 下,向N-甲氧基-N-甲基四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺(3g, 17.32mmol)的THF(30mL)溶液中滴加DIBAL-H(1M, 19.05mL)的甲苯溶液。该混合物在 -78°C 下搅拌3小时。反应液用饱和酒石酸钾钠溶液(30mL)淬灭,用(20mL \times 4)萃取,合并的有机层用饱和食盐水(50mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为无色液体(1.2g, 收率51.86%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) $\delta = 9.79-9.63$ (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 3.6, 11.7\text{Hz}$, 1H), 3.82 (dd, $J = 6.9, 11.7\text{Hz}$, 1H), $3.77-3.67$ (m, 1H), $3.61-3.52$ (m, 1H), $2.52-2.42$ (m, 1H), $2.01-1.92$ (m, 1H), $1.90-1.79$ (m, 1H), $1.77-1.66$ (m, 1H), $1.65-1.60$ (m, 1H)。

[0644] 实施例33C:(3-碘噻吩-2-基)(四氢-2H-吡喃-3-基)甲醇



[0646] -78°C 下,向二异丙胺(529.94mg, 5.24mmol)的乙醚(10mL)溶液中滴加入n-BuLi(2.5M, 2mL)后,升到 0°C 搅拌30分钟。然后在 -78°C 下,3-碘噻吩(1g, 4.76mmol)加入到反应液中并搅拌1小时,之后四氢-2H-吡喃-3-甲醛(188.98mg, 4.28mmol)滴加到上述反应液中,再搅拌1小时。反应液用饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭,再用乙酸乙酯(10mL \times 4)萃取,合并的有机层用盐水(20mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为黄色油状物(0.3g, 19.44%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) $\delta = 7.33$ (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), $7.05-7.02$ (m, 1H), 4.88 (dd, $J = 3.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 4.20 (dd, $J = 3.8, 11.3\text{Hz}$, 1H), $3.89-3.81$ (m, 2H), $3.62-3.51$ (m, 2H), $2.15-2.08$ (m, 1H), $2.03-1.86$ (m, 1H), $1.70-1.61$ (m, 2H), $1.40-1.32$ (m, 1H)。

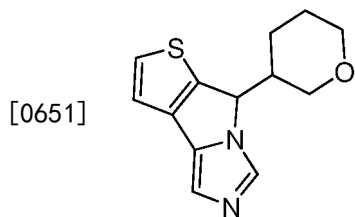
[0647] 实施例33D:1-((3-碘噻吩-2-基)(四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑



[0649] (3-碘噻吩-2-基)(四氢-2H-吡喃-3-基)甲醇(300mg, 925.41 μmol)的乙腈(5mL)溶液中加入CDI(450.17mg, 2.78mmol)后,加热到 80°C 搅拌4小时。反应液加水(10mL),再用乙酸乙酯(5mL \times 4)萃取,合并的有机层用饱和食盐水(20mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物,为黄色油状物(200mg, 收率57.75%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) $\delta = 7.69$ (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 0.8, 5.3\text{Hz}$, 1H), $7.11-7.06$ (m,

2H), 7.02 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.52-5.30 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.63-3.45 (m, 2H), 2.47 (dq, J=3.5, 7.8Hz, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.53-1.33 (m, 3H)。

[0650] 标题化合物的制备(实施例33-36): 8-(四氢-2H-吡喃-3-基)-8H-噻吩并[3', 2': 3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑



[0652] 1-((3-碘噻吩-2-基)(四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑(0.18g, 481 μ mol)、三环己基磷(26.9mg, 96.2 μ mol)、醋酸钡(11mg, 48 μ mol)和碳酸钾(133mg, 962 μ mol)的混合物中加入邻二甲苯(2mL)后, 氮气置换三次, 加热到140 $^{\circ}$ C搅拌16小时。冷却后, 将反应液倒入水(20mL)中后过滤, 滤液再用乙酸乙酯(10mL \times 4)萃取, 合并的有机层用饱和食盐水(20mL)洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物, 为黄色油状物(60mg, 39.33%)。再通过手性拆分得四个异构体, 拆分方法: OD_ETOH (DEA)_5_40_2, 8ML_8分钟. M Column: Chiralcel OD-3 100 \times 4.6mm I.D., 3 μ m Mobile phase: A: CO₂ B: ethanol (0.05% DEA) Gradient: from 5% to 40% of B in 4.5 minutes and hold 40% for 2.5 minutes, then 5% of B for 1 minute Flow rate: 2.8mL/分钟 Column temperature: 40 $^{\circ}$ C。

[0653] 实施例33: (异构体1, SFC RT=3.240分钟) ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.93 (s, 1H), 7.57 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.35 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.87 (br d, J=11.0Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.10 (t, J=11.0Hz, 1H), 2.43 (qt, J=3.9, 11.2Hz, 1H), 1.93 (td, J=1.7, 12.7Hz, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 1H)。

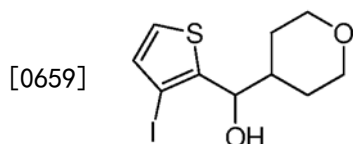
[0654] 实施例34: (异构体2, SFC RT=3.508分钟) ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.81 (s, 1H), 7.45 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.23 (d, J=4.3Hz, 1H), 3.75 (br d, J=11.3Hz, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.98 (t, J=10.9Hz, 1H), 2.31 (qt, J=3.9, 11.2Hz, 1H), 1.81 (td, J=1.6, 12.8Hz, 1H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 1H)。

[0655] 实施例35: (异构体3, SFC RT=4.564分钟) ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.34 (d, J=4.3Hz, 1H), 4.03 (td, J=1.9, 9.3Hz, 1H), 3.88 (br d, J=11.3Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.68-1.49 (m, 3H), 1.26-1.12 (m, 1H)。

[0656] 实施例36: (异构体4, SFC RT=7.277分钟) ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.93 (br s, 1H), 7.57 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 5.34 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.88 (br d, J=11.0Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 3H), 1.27-1.16 (m, 1H)。

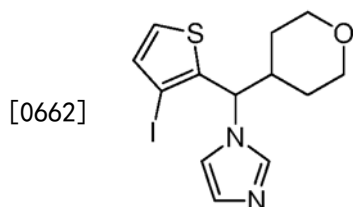
[0657] 实施例37-38: 8-四氢吡喃-4-8H-噻吩[3, 4]吡咯[1, 5-a]咪唑

[0658] 实施例37A: (3-碘-2-噻吩基)-四氢吡喃-4-甲醇



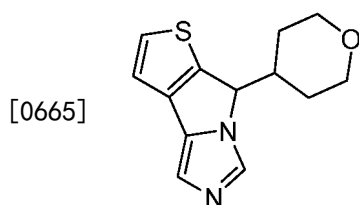
[0660] -78°C 的温度下,于二异丙胺(975.07mg,9.64mmol,1.35mL)的乙醚(20mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(2.5mol/L,3.85mL)的正己烷溶液,控制温度在 -78°C ,约10分钟。滴毕,升温至 0°C 搅拌30分钟。降温至 -78°C ,于体系中滴加3-碘噻吩(2.21g,10.51mmol),搅拌30分钟后,滴加四氢吡喃-4-甲醛(1.00g,8.76mmol),在 -78°C 搅拌2小时,于体系中加入饱和氯化铵溶液50mL,然后用乙酸乙酯萃取(50mL \times 3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到浅黄色油状化合物(3-碘-2-噻吩基)-四氢吡喃-4-甲醇(1.10g,3.39mmol,产率38.73%)。 ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.30(d,J=5.3Hz,1H),7.02(d,J=5.0Hz,1H),4.76(d,J=7.5Hz,1H),4.03(dd,J=4.3,11.5Hz,1H),3.94(br dd,J=3.4,11.4Hz,1H),3.36(dtd,J=2.1,11.8,20.0Hz,2H),2.02-1.92(m,2H),1.62-1.56(m,1H),1.56-1.43(m,2H)。

[0661] 实施例37B:1-[(3-碘-2-噻吩基)-四氢吡喃-4-甲基]咪唑



[0663] (3-碘-2-噻吩基)-四氢吡喃-4-甲醇(1.10g,3.39mmol)的乙腈(20.00mL)溶液中加入1,1-羰基二咪唑(2.75g,16.97mmol)。反应液在 70°C 下反应4小时,向反应液中加入50mL水,经过乙酸乙酯(30mL \times 3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到化合物1-[(3-碘-2-噻吩基)-四氢吡喃-4-甲基]咪唑(500mg,1.34mmol,39.41%产率)。 ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.68(s,1H),7.37-7.33(m,1H),7.35(dd,J=0.8,5.3Hz,1H),7.09-7.06(m,2H),7.03(d,J=5.0Hz,1H),5.19(d,J=11.0Hz,1H),3.96(td,J=2.0,11.7Hz,2H),3.36(ddt,J=2.4,9.1,11.7Hz,2H),2.37(tq,J=3.8,11.2Hz,1H),1.53-1.46(m,1H),1.45-1.32(m,2H),1.30-1.23(m,1H)。

[0664] 标题化合物的制备(实施例37-38):8-四氢吡喃-4-8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



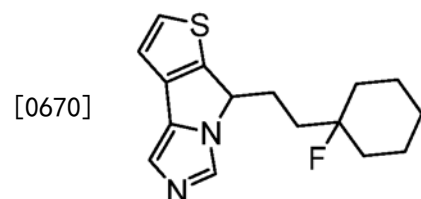
[0666] 氮气保护下,于反应瓶中依次加入1-[(3-碘-2-噻吩基)-四氢吡喃-4-甲基]咪唑(200mg,534.42mmol),醋酸钯(12mg,53.44 μmol)、三环己基膦(29.97mg,106.88 μmol)、碳酸钾(147.72mg,1.07mmol)、邻二甲苯(4mL), 140°C 下反应16小时。抽滤反应液,乙酸乙酯洗涤(5mL),有机相中加入30mL水,经过乙酸乙酯(20mL \times 3)进行萃取。合并的有机相用20mL饱

和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到8-四氢吡喃-4-8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑(110.00mg,外消旋体)。外消旋体通过手性SFC拆分(SFC拆分条件:Acq.Method Set:0D_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial:1:F,2 Channel Name:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Injection Volume:3.00 μ L Proc.Chnl.Descr.:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Run Time:10.0分钟),再经过制备色谱纯化,最终得实施例37(异构体1,三氟乙酸盐)(30.00mg,83.25 μ mol,39.96%产率,RT=4.298分钟,ee=100%);实施例38(异构体2,三氟乙酸盐)(30mg,83.25 μ mol,17.09%产率,RT=4.996分钟,ee=99.4%)。

[0667] 实施例37: ^1H NMR(400MHz,METHANOL- d_4) δ =7.92(s,1H),7.56(d,J=5.0Hz,1H),7.25(d,J=5.0Hz,1H),6.91(s,1H),5.36(d,J=4.3Hz,1H),4.02(dd,J=4.4,11.2Hz,1H),3.93-3.87(m,1H),3.51-3.37(m,2H),2.44(qt,J=4.1,11.9Hz,1H),1.77(br d,J=10.5Hz,2H),1.63-1.53(m,1H),1.26-1.14(m,2H)。

[0668] 实施例38: ^1H NMR(400MHz,METHANOL- d_4) δ =9.13(s,1H),7.64(d,J=5.0Hz,1H),7.45(s,1H),7.30(d,J=5.0Hz,1H),5.66(d,J=4.3Hz,1H),3.94(dd,J=4.3,11.5Hz,1H),3.80(dd,J=3.9,11.4Hz,1H),3.44-3.26(m,2H),2.52(qt,J=3.9,12.1Hz,1H),1.70(br dd,J=1.5,12.8Hz,1H),1.50(dq,J=4.6,12.3Hz,1H),1.18-1.11(m,1H),1.10-0.99(m,1H)

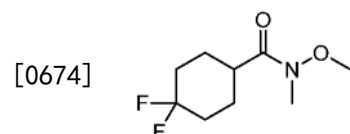
[0669] 实施例39:8-(2-(1-氟代环己基)乙基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑



[0671] DAST氟硼酸盐(595.5mg,2.6mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入实施例8(150mg,520 μ mol)的二氯甲烷(2mL)溶液,再加入氟化氢三乙胺复合物(167.7mg,1.04 μ mol)。该混合物在室温下搅拌32小时。之后用水(20mL)淬灭,再用二氯甲烷(10mL \times 3)萃取,合并的有机层用饱和食盐水(20mL)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过高效液相色谱法纯化得到标题化合物(50mg,23.77%)。 ^1H NMR(400MHz,METHANOL- d_4) δ =9.24(s,1H),7.73(d,J=5.0Hz,1H),7.53(s,1H),7.38(d,J=5.0Hz,1H),5.88-5.78(m,1H),2.48(tdd,J=5.4,11.1,13.8Hz,1H),2.25-2.13(m,1H),1.89-1.78(m,2H),1.72-1.24(m,10H)。

[0672] 实施例40-41:8-(4,4-二氟环己基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑

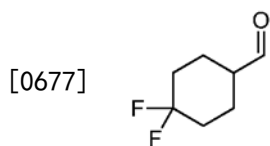
[0673] 实施例40A:4,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环己烷甲酰胺



[0675] 16 $^{\circ}$ C下,向4,4-二氟环己烷甲酸(1g,6.09mmol)的DMF(10mL)溶液中加入N-甲氧基甲胺(653.42mg,6.70mmol)、HATU(2.55g,6.70mmol)和DIEA(1.57g,12.18mmol,2.13mL),混合物搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30mL),有机相分离,用食盐水(30mL

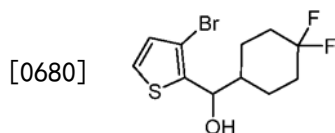
×3) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,1.2g,95.09%收率)。¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ=3.69 (s,3H),3.17 (s,3H),2.72 (br d,J=5.8Hz,1H),2.22-2.09 (m,2H),1.87-1.77 (m,5H),1.76-1.65 (m,1H)。

[0676] 实施例40B:4,4-二氟环己烷甲醛



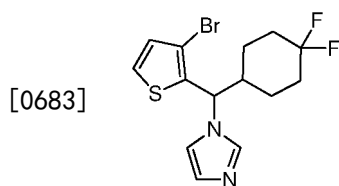
[0678] -78℃和氮气保护下,向4,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环己烷甲酰胺(1.20g,5.79mmol)的四氢呋喃(12.00mL)溶液中缓慢加入DIBAL-H(1M,12.74mL),然后反应液在-78℃下搅拌4小时。反应液用1N盐酸(5mL)淬灭,用水(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并的有机相用食盐水(20mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到标题化合物(黄色油状,780mg,粗品)。¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ=9.66 (s,1H),2.39-2.28 (m,1H),2.07-1.98 (m,4H),1.84-1.73 (m,4H)。

[0679] 实施例40C:(3-溴-2-噻吩基)-(4,4-二氟环己基)甲醇



[0681] 正丁基锂(2.5M,2.29mL)的乙醚(10.00mL)溶液冷却至-78℃,二异丙胺(663.06mg,6.26mmol)缓慢加入,1小时后加入3-溴噻吩(850mg,5.21mmol),保持-78℃继续搅拌1小时。再加入4,4-二氟环己烷甲醛(772.37mg,5.21mmol),反应在-78℃下搅拌1小时。加入氯化铵溶液(30mL)淬灭,用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。有机相用食盐水(30mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,700mg,43.18%收率)。¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ=7.30 (d,J=5.3Hz,1H),6.94 (d,J=5.3Hz,1H),4.86 (dd,J=2.4,7.9Hz,1H),2.29 (d,J=3.0Hz,1H),2.19-2.07 (m,3H),1.82-1.63 (m,4H),1.52-1.46 (m,2H)。

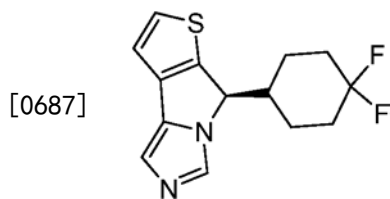
[0682] 实施例40D:1-[(3-溴-2-噻吩基)-(4,4-二氟环己基)甲基]咪唑



[0684] (3-溴-2-噻吩基)-(4,4-二氟环己基)甲醇(700mg,2.25mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入CDI(1.82g,11.25mmol),反应在80℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(20mL)和水(20mL),有机相分离,用食盐水(20mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,460mg,56.59%收率)。MS-ESI (m/z):361/363 (M+H)⁺(Acq Method:10-80 AB_2分钟;Rt:0.830分钟)。¹H NMR (400MHz,CHLOROFORM-d) δ=7.65 (s,1H),7.34 (d,J=5.3Hz,1H),7.08 (d,J=5.0Hz,2H),6.95 (d,J=5.3Hz,1H),5.28 (d,J=11.0Hz,1H),2.21 (br d,J=11.5Hz,1H),2.14-2.06 (m,2H),1.83-1.59 (m,4H),1.42-1.30 (m,2H)。

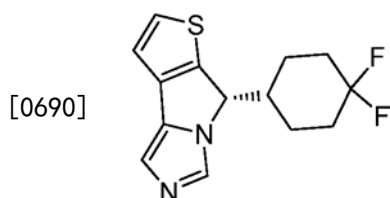
[0685] 标题化合物的制备(实施例40)

[0686] (R)-8-(4,4-二氟环己基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑



[0688] 标题化合物的制备(实施例41)

[0689] (S)-8-(4,4-二氟环己基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑



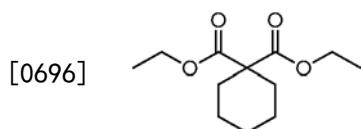
[0691] 氮气保护下,混合物1-[(3-溴-2-噻吩基) - (4,4-二氟环己基) 甲基]咪唑(460mg, 1.27mmol)、醋酸钡(28.51mg, 127.00 μ mol)、三环己基磷(71.23mg, 254.00 μ mol)、碳酸钾(351.05mg, 2.54mmol)的邻二甲苯(5.00mL)溶液在140 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(20mL)和水(20mL),有机相分离,用食盐水(20mL \times 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物(外消旋体,190mg, 53.37%收率)。MS-ESI (m/z): 281 (M+H) $^{+}$ 。外消旋体8-(4,4-二氟环己基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑(190.00mg, 677.75 μ mol)手性分离(手性分离条件:ChiralPak AD-3 150 \times 4.6mm I.D., 3 μ m 流动相:A:二氧化碳B:乙醇(0.05%二乙胺))得到实施例40(异构体1, 40.00mg, 29.93%收率, RT=3.996分钟)和实施例41(异构体2, 53.00mg, 39.66%收率, RT=4.619分钟)。

[0692] 实施例40: 1 H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =9.21 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.80 (d, J=3.8Hz, 1H), 2.50 (dt, J=3.0, 12.2Hz, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.95-1.68 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 1H), 1.06 (dq, J=3.4, 13.0Hz, 1H)。

[0693] 实施例41: 1 H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =9.21 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.80 (d, J=3.8Hz, 1H), 2.50 (dt, J=3.0, 12.2Hz, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.95-1.68 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 1H), 1.05 (dq, J=3.4, 13.1Hz, 1H)。

[0694] 实施例42-43:[1-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)环己基]甲醇

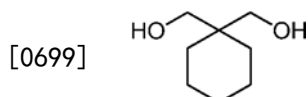
[0695] 实施例42A:环己烷-1,1-二甲酸乙酯



[0697] 丙二酸二乙酯(8.36g, 52.19mmol, 7.89)和1,5-二溴戊烷(8.00g, 34.79mmol)溶解在乙醇(80.00mL)中,乙醇钠(9.47g, 139.16mmol)的乙醇(60.00mL)溶液缓慢加入,然后反应液在14 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。反应液用水(100mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(50mL \times 3)萃取。合并的有机相用食盐水(50mL \times 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 3.7g, 46.59%收率)。 1 H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =4.18 (q, J=7.0Hz, 4H), 2.00-1.93 (m, 4H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.25 (t, J=

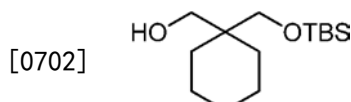
7.0Hz, 6H) .

[0698] 实施例42B: [1-(羟甲基)环己基]甲醇



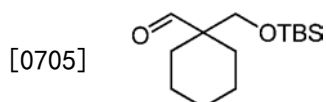
[0700] 0℃和氮气保护下,向环己烷-1,1-二甲酸乙酯(3.7g, 16.21mmol)的四氢呋喃(15.00mL)溶液中缓慢加入LiAlH₄(1.35g, 35.66mmol),然后反应液在15℃下搅拌1小时。反应液用饱和氯化铵(30mL)和5mol盐酸(30mL)淬灭,然后过滤,滤液用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机相用食盐水(30mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发得到标题化合物(2.00g, 85.56%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=3.62 (s, 4H), 2.68 (br s, 2H), 1.45 (br s, 6H), 1.38-1.33 (m, 4H) .

[0701] 实施例42C: [1-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧甲基]环己基]甲醇



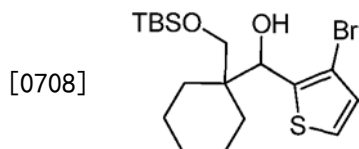
[0703] [1-(羟甲基)环己基]甲醇(2g, 13.87mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入咪唑(1.13g, 16.64mmol)和TBSCl(2.30g, 15.26mmol),混合物在15℃下搅拌16小时。反应液分散到二氯甲烷(50mL)和水(50mL)中。分离的有机相用水(50mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 2.7g, 75.31%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=3.58 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.09 (br s, 1H), 1.49-1.36 (m, 8H), 1.29-1.20 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) .

[0704] 实施例42D: [1-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧甲基]环己基]甲醛



[0706] -78℃下,二甲亚砜(1.21g, 15.48mmol)缓慢滴加到草酰氯(1.18g, 9.29mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中,然后搅拌30分钟,加入[1-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧甲基]环己基]甲醇(2g, 7.74mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液,再搅拌30分钟,缓慢加入三乙胺(3.92g, 38.70mmol)。30分钟后,反应升至12℃。反应液分散到二氯甲烷(50mL)和水(50mL)中。分离的有机相用水(50mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 1.30g, 65.49%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=9.55 (s, 1H), 9.58-9.52 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.53 (br d, J=5.8Hz, 3H), 1.35-1.21 (m, 5H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) .

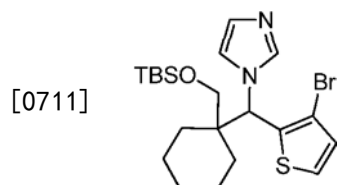
[0707] 实施例42E: (3-溴-2-噻吩基)-[1-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧甲基]环己基]甲醇



[0709] 正丁基锂(2.5M, 2.16mL)的乙醚(10mL)溶液冷却至-78℃,二异丙胺(595.82mg, 5.89mmol)缓慢加入,1小时后加入3-溴噻吩(800mg, 4.91mmol),保持-78℃继续搅拌1小时。再加入[1-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧甲基]环己基]甲醛(1.26g, 4.91mmol),反应在-78℃下搅拌1小时。加入氯化铵溶液(50mL)淬灭,用水(50mL)稀释,再用乙酸乙酯(50mL×3)萃

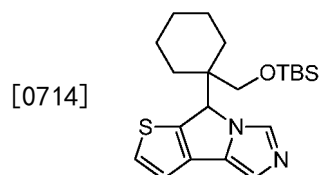
取。有机相用食盐水 (50mL×3) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,2.00g,64.77%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.14 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.76 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.90 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.66 (d, J=6.3Hz, 1H), 3.88 (d, J=10.3Hz, 1H), 3.59 (d, J=10.3Hz, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.45 (br dd, J=4.8, 8.5Hz, 3H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (d, J=7.3Hz, 6H)。

[0710] 实施例42F: [1-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]环己基]甲氧基-叔丁基-二甲基-硅烷



[0712] (3-溴-2-噻吩基)-[1-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧甲基]环己基]甲醇 (2g, 4.76mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液中加入 CDI (1.93g, 11.90mmol), 反应在 80℃ 下搅拌 16 小时。反应液分散在乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL), 有机相分离, 用食盐水 (50mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (1.50g, 67.02% 收率)。MS-ESI (m/z): 469/471 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.64 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.75 (d, J=10.3Hz, 1H), 3.06 (d, J=10.3Hz, 1H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.64 (br s, 2H), 1.52 (br t, J=14.3Hz, 2H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.08 (d, J=2.0Hz, 6H)。

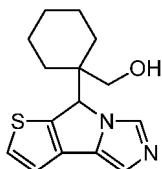
[0713] 实施例42G: 叔丁基-二甲基-[[1-(8H-噻唑并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)环己基]甲氧基]硅烷



[0715] 氮气保护下, 混合物 [1-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]环己基]甲氧基-叔丁基-二甲基-硅烷 (1.40g, 2.98mmol)、醋酸钯 (66.94mg, 298μmol)、三环己基磷 (167.22mg, 596.00μmol)、碳酸钾 (824.17mg, 5.86mmol) 的邻二甲苯 (14mL) 溶液在 140℃ 下搅拌 16 小时。反应液分散在乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL), 有机相分离, 用食盐水 (50mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (900.00mg, 77.71% 收率)。MS-ESI (m/z): 389 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.71 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.51 (br d, J=12.5Hz, 1H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.14 (d, J=2.0Hz, 6H)。

[0716] 标题化合物的制备 (实施例42-43): [1-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)环己基]甲醇

[0717]



[0718] 叔丁基-二甲基-[[1-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)环己基]甲氧基]硅烷(900mg, 2.32mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入TsOH·H₂O(1.32g, 6.96mmol), 混合物在18℃下搅拌16小时。反应液分散在二氯甲烷(30mL)和水(30mL), 有机相分离, 用水(30mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(外消旋体, 600.00mg, 75.41%收率)。MS-ESI (m/z): 275 (M+H)⁺。

[0719] [1-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)环己基]甲醇(600mg, 2.19μmol)手性分离(手性分离条件: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm流动相: A: 二氧化碳 B: 异丙醇(0.05%二乙胺))得到实施例42(异构体1, 215mg, 50.20%收率, 保留时间: 4.312分钟)和实施例43(异构体3, 235mg, 55.26%收率, 保留时间: 4.893分钟)。

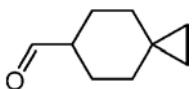
[0720] 实施例42: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ=9.05 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.91 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.49 (d, J=11.8Hz, 1H), 1.88 (br d, J=11.8Hz, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 3H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 2H)。

[0721] 实施例43: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ=9.06 (s, 1H), 7.71 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.92 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.50 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.89 (br d, J=12.0Hz, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 2H)。

[0722] 实施例44-45: 8-螺[2.5]辛烷-6-基-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑

[0723] 实施例44A: 螺[2.5]辛烷-6-甲醛

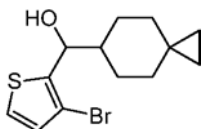
[0724]



[0725] -78℃下, 二甲亚砜(668.64mg, 8.56mmol)缓慢滴加到草酰氯(651.76mg, 5.13mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中, 然后搅拌30分钟, 加入螺[2.5]辛烷-6-甲醇(600mg, 4.28mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液, 再搅拌30分钟, 缓慢加入三乙胺(2.16g, 21.39mmol)。30分钟后, 反应升至16℃。反应液分散到二氯甲烷(20mL)和水(20mL)中。分离的有机相用水(20mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发得到标题化合物(黄色油状, 600mg, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=9.67 (d, J=1.0Hz, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.68-1.51 (m, 4H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.32-0.27 (m, 2H), 0.23-0.18 (m, 2H)。

[0726] 实施例44B: (3-溴-2-噻吩基)-螺[2.5]辛烷-6-基-甲醇

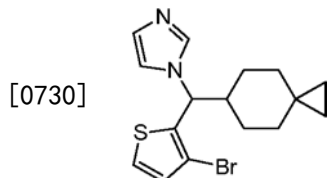
[0727]



[0728] 正丁基锂(2.5M, 1.89mL)的乙醚(7mL)溶液冷却至-78℃, 二异丙胺(520.93mg, 5.15mmol)缓慢加入, 1小时后加入3-溴噻吩(700mg, 4.29mmol), 保持-78℃继续搅拌1小时。再加入螺[2.5]辛烷-6-甲醛(593.39mg, 4.29mmol), 反应在-78℃下搅拌1小时。加入氯化铵

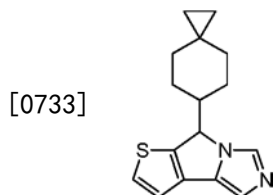
溶液(10mL)淬灭,用水(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。有机相用食盐水(20mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,600mg,46.43%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.07(d,J=5.0Hz,1H),6.72(d,J=5.3Hz,1H),4.66(d,J=7.8Hz,1H),1.89-1.83(m,1H),1.60-1.44(m,3H),1.28-1.18(m,1H),1.17-1.04(m,2H),0.78-0.63(m,2H),0.13--0.06(m,4H)。

[0729] 实施例44C:1-[(3-溴-2-噻吩基)-螺[2.5]辛烷-6-基-甲基]咪唑



[0731] (3-溴-2-噻吩基)-螺[2.5]辛烷-6-基-甲醇(600mg,1.99mmol)的乙腈(6mL)溶液中加入CDI(1.61g,9.55mmol),反应在80℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(20mL)和水(20mL),有机相分离,用食盐水(20mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(480mg,68.66%收率)。MS-ESI(m/z):351/353(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.63(s,1H),7.29(d,J=5.3Hz,1H),7.08-7.02(m,2H),6.91(d,J=5.5Hz,1H),5.26(d,J=11.0Hz,1H),2.13(tq,J=3.4,11.0Hz,1H),1.72-1.57(m,3H),1.38-1.30(m,1H),1.22-1.09(m,2H),0.93-0.84(m,2H),0.31-0.25(m,2H),0.21-0.14(m,2H)。

[0732] 标题化合物的制备(实施例44-45):8-螺[2.5]辛烷-6-基-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑



[0734] 氮气保护下,混合物1-[(3-溴-2-噻吩基)-螺[2.5]辛烷-6-基-甲基]咪唑(500mg,1.42mmol)、醋酸钨(31.88mg,142.00 μ mol)、三环己基磷(79.64mg,284.00 μ mol)、碳酸钾(392.52mg,2.84mmol)的邻二甲苯(5mL)溶液在140℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(20mL)和水(20mL),有机相分离,用食盐水(20mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物(外消旋体,40mg,10.42%收率)。MS-ESI(m/z):271(M+H)⁺。

[0735] 外消旋体8-螺[2.5]辛烷-6-基-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑(40mg,147.93 μ mol)手性分离(手性分离条件:Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D.,3 μ m流动相:A:二氧化碳B:乙醇(0.05%二乙胺))得到实施例44(异构体1,9mg,30.17%收率,保留时间:2.632分钟)和实施例45(异构体2,9mg,31.65%收率,保留时间:2.947分钟)。

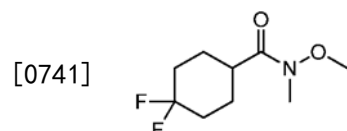
[0736] 实施例44:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ =8.98(s,1H),7.53-7.47(m,1H),7.30(d,J=1.0Hz,1H),7.16(d,J=5.3Hz,1H),5.52(d,J=4.0Hz,1H),2.16(tdd,J=3.4,12.3,15.7Hz,1H),1.75-1.63(m,2H),1.61-1.53(m,1H),1.34-1.21(m,1H),1.07-0.98(m,1H),0.81-0.71(m,2H),0.65-0.58(m,1H),0.11-0.05(m,2H),0.02--0.04(m,1H),0.05--0.11(m,1H)。

[0737] 实施例45: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =8.98 (s, 1H), 7.50 (d, J =5.0Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, J =5.0Hz, 1H), 5.52 (d, J =3.8Hz, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 1H), 0.83-0.68 (m, 2H), 0.66-0.57 (m, 1H), 0.13-0.04 (m, 2H), 0.01--0.04 (m, 1H), 0.05--0.11 (m, 1H).

[0738] 实施例46: (1S)-1-(4,4-二氟环己基)-2-((S)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)乙醇

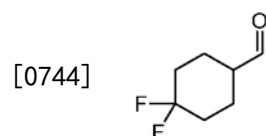
[0739] 实施例47: (1S)-1-(4,4-二氟环己基)-2-((R)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)乙醇

[0740] 实施例46A: 4,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环己烷甲酰胺



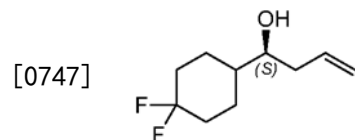
[0742] 16°C下,向4,4-二氟环己烷甲酸(9g, 54.83mmol)的DMF(90mL)溶液中加入N-甲氧基甲胺(5.88g, 60.31mmol)、HATU(22.93g, 60.31mmol)和DIEA(14.17g, 109.66mmol, 19.15mL),混合物搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL),有机相分离,用食盐水(100mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 11.00g, 96.82%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =3.70 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.72 (br d, J =6.0Hz, 1H), 2.25-2.07 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 5H), 1.75-1.66 (m, 1H).

[0743] 实施例46B: 4,4-二氟环己基甲醛



[0745] -78°C和氮气保护下,向4,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环己烷甲酰胺(11.00g, 53.08mmol)的四氢呋喃(110.00mL)溶液中缓慢加入DIBAL-H(1M, 106.16mL),然后反应液在-78°C下搅拌4小时。反应液用1N盐酸(50mL)淬灭,用水(100mL)稀释,再用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并的有机相用食盐水(100mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 5.50g, 69.93%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =9.67 (s, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 4H).

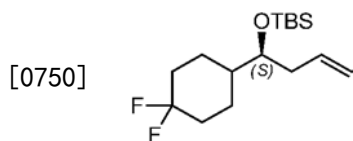
[0746] 实施例46C: (1S)-1-(4,4-二氟环己基)丁-3-烯-1-醇



[0748] 氮气保护下,混合物烯丙基溴(5.72g, 47.25mmol)、铜(5.43g, 47.25mmol)、(1S, 2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙醇(5.04g, 23.62mmol)和吡啶(3.74g, 47.25mmol)的四氢呋喃(50.00mL)溶液在18°C下搅拌3小时。反应液冷却到-78°C,缓慢加入4,4-二氟环己基甲醛(3.50g, 23.62mmol),保持温度搅拌2小时。加入饱和氯化铵(100mL)淬灭反应,过滤,滤液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状, 3.55g, 60.78%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ

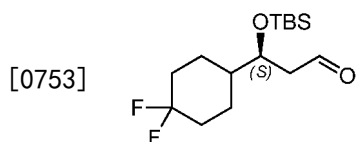
=5.89-5.75 (m, 1H), 5.22-5.12 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.13 (td, J=8.5, 13.8Hz, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.74 (br dd, J=4.1, 7.2Hz, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 3H).

[0749] 实施例46D:叔丁基-[(1S)-1-(4,4-二氟环己基)丁-3-烯氧]-二甲基-硅烷



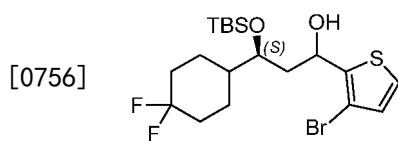
[0751] 在(1S)-1-(4,4-二氟环己基)丁-3-烯-1-醇(3.50g, 18.40mmol)的二氯甲烷(35.00mL)溶液中加入2,6-二甲基吡啶(2.96g, 27.60mmol, 3.22mL)和TBSOTf(5.84g, 22.08mmol),混合物在22℃下搅拌16小时。反应液分散在二氯甲烷(50mL)和水(50mL),有机相分离,用水(50mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物(无色油状,4.7g, 83.89%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=5.88-5.74 (m, 1H), 5.09-5.00 (m, 2H), 3.53 (q, J=5.5Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 3H), 1.47-1.29 (m, 3H), 0.90-0.86 (m, 9H), 0.05-0.01 (m, 6H).

[0752] 实施例46E:(3S)-3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧-3-(4,4-二氟环己基)丙醛



[0754] -78℃下,向叔丁基-[(1S)-1-(4,4-二氟环己基)丁-3-烯氧]-二甲基-硅烷(4.70g, 15.44mmol)的二氯甲烷(20.00mL)和甲醇(20.00mL)溶液中通入臭氧(5分钟)。过量的臭氧用氮气吹出,加入二甲硫醚(9.16g, 147.43mmol),混合物在22℃下搅拌16小时。反应液蒸发,残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物(无色油状,4.20g, 88.76%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=9.83-9.80 (m, 1H), 4.07 (q, J=5.3Hz, 1H), 2.63-2.46 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.43-1.28 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

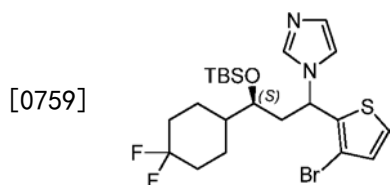
[0755] 实施例46F:(3S)-1-(3-溴-2-噻吩基)-3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧-3-(4,4-二氟环己基)丙-1-醇



[0757] 二异丙胺(1.66g, 16.44mmol)的乙醚(10.00mL)溶液冷却至-78℃,正丁基锂(2.5M, 6.03mL)缓慢加入,1小时后加入3-溴噻吩(2.23g, 13.70mmol),保持-78℃继续搅拌1小时。再加入(3S)-3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧-3-(4,4-二氟环己基)丙醛(4.20g, 13.70mmol),反应在-78℃下搅拌1小时。加入氯化铵溶液(50mL)淬灭,用水(50mL)稀释,再用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。有机相用食盐水(50mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,4.00g, 62.19%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.25-7.21 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 5.36-5.08 (m, 1H), 4.03-3.81 (m, 1H), 3.58-3.26 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 3H),

1.46-1.25 (m, 3H), 0.95-0.93 (m, 9H), 0.19-0.16 (m, 3H), 0.14-0.12 (m, 2H), 0.10 (d, J=2.0Hz, 1H).

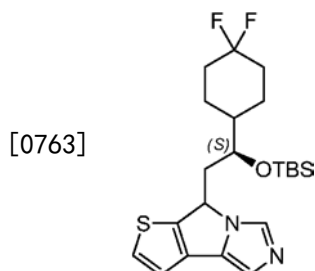
[0758] 实施例46G: [(1S)-3-(3-溴-2-噻吩基)-1-(4,4-二氟环己基)-3-咪唑-1-基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷



[0760] 在(3S)-1-(3-溴-2-噻吩基)-3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧-3-(4,4-二氟环己基)丙-1-醇(4.00g, 8.52mmol)的乙腈(40.00mL)溶液中加入CDI(6.91g, 42.60mmol), 反应在80℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL), 有机相分离, 用食盐水(100mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 3.20g, 72.29%收率)。MS-ESI (m/z): 519/521 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.66-7.57 (m, 1H), 7.31 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.05 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 5.82-5.66 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.44 (td, J=2.9, 9.3Hz, 1H), 2.39-2.16 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 3H), 1.63-1.44 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 3H), 0.94-0.91 (m, 9H), 0.04--0.02 (m, 6H)。

[0761] 实施例46H

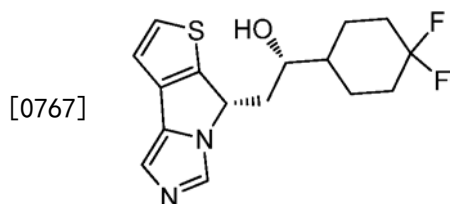
[0762] 叔丁基-[(1S)-1-(4,4-二氟环己基)-2-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)乙氧基]-二甲基-硅烷



[0764] 氮气保护下, 混合物[(1S)-3-(3-溴-2-噻吩基)-1-(4,4-二氟环己基)-3-咪唑-1-基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(3.10g, 5.97mmol)、醋酸钯(133.96mg, 596.66μmol)、三环己基磷(33.64mg, 1.19mmol)、碳酸钾(1.65g, 11.93mmol)的邻二甲苯(40.00mL)溶液在140℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(60mL)和水(60mL), 有机相分离, 用食盐水(60mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物(1.60g, 61.10%收率)。MS-ESI (m/z): 439 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ=7.93 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.23 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 6.90 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.89 (ddd, J=4.5, 9.0, 13.6Hz, 1H), 1.76-1.54 (m, 5H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.38-1.25 (m, 1H), 0.94 (s, 5H), 0.90 (s, 4H), 0.17 (d, J=1.3Hz, 4H), 0.10 (s, 1H), 0.02 (s, 1H)。

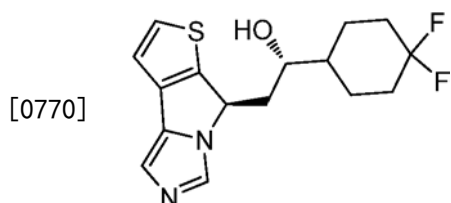
[0765] 标题化合物的制备(实施例46)

[0766] (1S)-1-(4,4-二氟环己基)-2-((S)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)乙醇



[0768] 标题化合物的制备(实施例47)

[0769] (1S)-1-(4,4-二氟环己基)-2-((R)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)乙醇



[0771] 向叔丁基-[(1S)-1-(4,4-二氟环己基)-2-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)乙氧基]-二甲基-硅烷(1.60g, 3.65mmol)的二氯甲烷(20.00mL)中加入TsOH·H₂O(2.08g, 10.95mmol), 混合物在24℃下搅拌16小时。反应液分散在二氯甲烷(50mL)和水(50mL), 有机相分离, 用水(50mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物(消旋体, 0.98g, 81.03%收率)。MS-ESI (m/z): 325 (M+H)⁺。

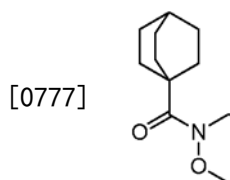
[0772] 消旋体(980mg, 3.02μmol)手性分离(柱: Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D., 3um 流动相:A:二氧化碳B:异丙醇(0.05%二乙胺))得到实施例46(210mg, 20.94%收率)(保留时间: 2.946分钟)和实施例47(380mg, 28.30%收率)(保留时间: 3.824分钟)。

[0773] 实施例46: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ=7.91 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.51 (dd, J=5.5, 7.8Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 2.21-1.91 (m, 5H), 1.88-1.60 (m, 3H), 1.56-1.32 (m, 3H)。

[0774] 实施例47: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ=9.18 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.87 (dd, J=5.8, 8.5Hz, 1H), 3.90 (ddd, J=2.8, 5.5, 10.9Hz, 1H), 2.42 (ddd, J=5.8, 11.0, 13.6Hz, 1H), 2.14-1.94 (m, 4H), 1.86-1.67 (m, 3H), 1.58-1.37 (m, 3H)。

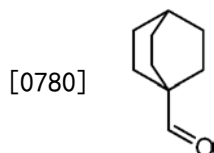
[0775] 实施例48-49: 8-(4-二环[2.2.2]辛烷基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑

[0776] 实施例48A: N-甲氧基-N-甲基-二环[2.2.2]辛烷-4-甲酰胺



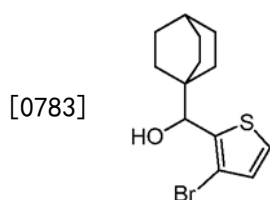
[0778] 20℃下, 向二环[2.2.2]辛烷-4-羧酸(1.00g, 6.48mmol)的DMF(10.00mL)溶液中加入N-甲氧基甲胺(632.51mg, 6.48mmol)、HATU(2.71g, 7.13mmol)和DIEA(1.67g, 12.96mmol, 2.26mL), 混合物搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL), 有机相分离, 用食盐水(50mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 800.00mg, 62.58%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=3.64 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 7H)。

[0779] 实施例48B:二环[2.2.2]辛烷-4-甲醛



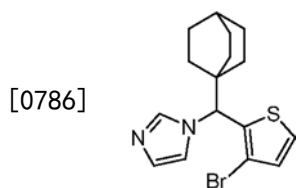
[0781] -78℃和氮气保护下,向N-甲氧基-N-甲基-二环[2.2.2]辛烷-4-甲酰胺(800mg, 4.06mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中缓慢加入DIBAL-H(1M,8.12mL),然后反应液在-78℃下搅拌3小时。反应液用饱和的酒石酸钾钠(10mL)淬灭,用水(10mL)稀释,再用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并的有机相用食盐水(10mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,300.00mg,53.46%收率)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ=9.39(s,1H),1.59(s,13H)。

[0782] 实施例48C:4-二环[2.2.2]辛烷基-(3-溴-2-噻吩基)甲醇



[0784] 二异丙胺(152.50mg,2.58mmol)的乙醚(5mL)溶液冷却至-78℃,正丁基锂(2.5M,0.946mL)缓慢加入,1小时后加入3-溴噻吩(350mg,2.15mmol),保持-78℃继续搅拌1小时。再加入二环[2.2.2]辛烷-4-甲醛(297.15mg,2.15mmol),反应在-78℃下搅拌1小时。加入氯化铵溶液(5mL)淬灭,用水(10mL)稀释,再用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。有机相用食盐水(10mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,240mg,37.06%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=7.28(d,J=5.3Hz,1H),6.91(d,J=5.3Hz,1H),4.79(s,1H),1.72-1.62(m,3H),1.59-1.50(m,7H),1.46-1.37(m,3H)。

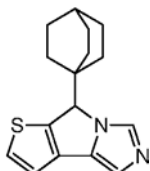
[0785] 实施例48D:1-[4-二环[2.2.2]辛烷基-(3-溴-2-噻吩基)甲基]咪唑



[0787] 4-二环[2.2.2]辛烷基-(3-溴-2-噻吩基)甲醇(240mg,796.71μmol)的乙腈(5mL)溶液中加入CDI(645.93mg,3.98mmol),反应在80℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30mL),有机相分离,用食盐水(30mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(210mg,75.03%收率)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.59(s,1H),7.35-7.32(m,1H),7.07(t,J=1.3Hz,1H),7.01(s,1H),6.95(d,J=5.3Hz,1H),5.42(s,1H),1.62-1.59(m,2H),1.58-1.52(m,8H),1.51-1.42(m,3H)。

[0788] 标题化合物的制备(实施例48-49):8-(4-二环[2.2.2]辛烷基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑

[0789]



[0790] 氮气保护下,混合物1-[4-二环[2.2.2]辛烷基-(3-溴-2-噻吩基)甲基]咪唑(210mg, 597.78 μ mol), 醋酸钡(13.42mg, 59.78 μ mol), 三环己基磷(33.53mg, 119.56 μ mol), 碳酸钾(165.24mg, 1.20mmol)的邻二甲苯(5.00mL)溶液在140 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL), 有机相分离, 用食盐水(50mL \times 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物(消旋体, 棕色油状, 120mg, 67.71%收率)。MS-ESI (m/z): 271 (M+H) $^{+}$ 。

[0791] 消旋体8-(4-二环[2.2.2]辛烷基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑(120mg, 443.80 μ mol)手性分离(手性分离条件:Column:Lux Cellulose-2 150 \times 4.6mm I.D., 3 μ m流动相:A:二氧化碳B:乙醇(0.05%二乙胺))得到实施例48(48mg, 56.27%收率)(保留时间:6.805分钟)和实施例49(48mg, 56.27%收率)(保留时间:8.477分钟)。

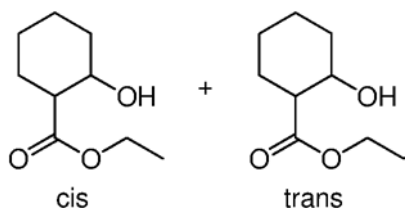
[0792] 实施例48: 1 H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =9.16 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.66 (br d, J=3.5Hz, 7H), 1.60-1.54 (m, 6H)。

[0793] 实施例49: 1 H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =9.16 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.66 (br d, J=3.0Hz, 7H), 1.60-1.53 (m, 6H)。

[0794] 实施例50-53:2-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基醇

[0795] 实施例50A:2-羟基环己基甲酸乙酯

[0796]

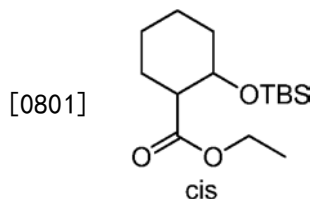


[0797] 0 $^{\circ}$ C条件下,于2-环己酮甲酸乙酯(10.00g, 58.75mmol, 8.43mL)的乙醇(100.00mL)溶液缓慢加入硼氢化钠(889.00mg, 23.50mmol), 反应液在0 $^{\circ}$ C的条件下搅拌4小时。室温条件下于反应体系中加入50mL水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(30mL \times 3), 合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体顺式-2-羟基环己基甲酸乙酯(4.80g, 27.87mmol, 47.44%收率)和反式-2-羟基环己基甲酸乙酯(2.60g, 15.10mmol, 25.70%收率)。

[0798] 顺式-2-羟基环己基甲酸乙酯: 1 H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =4.19-4.08 (m, 3H), 3.20 (br s, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 4H)。

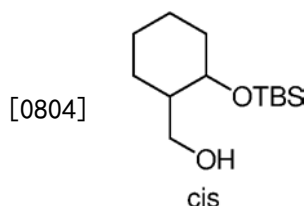
[0799] 反式-2-羟基环己基甲酸乙酯: 1 H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =4.17 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.76 (dt, J=4.5, 10.2Hz, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.24 (ddd, J=3.8, 9.8, 12.3Hz, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 6H)。

[0800] 实施例50B: 2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基甲酸乙酯



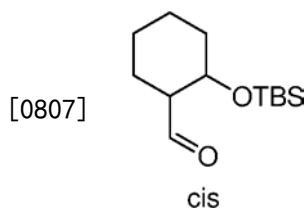
[0802] 顺式-2-羟基环己基甲酸乙酯(4.80g, 27.87mmol)的二氯甲烷(40.00mL)溶液中缓慢滴加叔丁基二甲基硅基三氟甲基磺酸酯(8.84g, 33.44mmol, 7.69mL)和2,6-二甲基吡啶(4.48g, 41.81mmol, 4.87mL)。反应液在0℃的条件下搅拌2小时。结束后,室温条件下于反应体系中加入200mL水淬灭反应,乙酸乙酯萃取(50mL×3),合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基甲酸乙酯(6.80g, 23.74mmol, 85.17%收率)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ=4.39 (br s, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.03 (qd, J=7.1, 10.8Hz, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.88 (dq, J=3.6, 12.8Hz, 1H), 1.76 (dt, J=3.1, 8.3Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)。

[0803] 实施例50C: {2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基} 甲醇



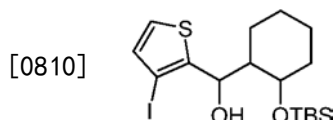
[0805] 2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基甲酸乙酯(5.20g, 18.15mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中缓慢滴加二异丁基氢化铝1M甲苯溶液(1mol/L, 54.45mL)。反应液在-78℃的条件下搅拌2小时。反应结束后,室温条件下于反应体系中加入50mL饱和酒石酸钾钠溶液淬灭反应,二氯甲烷萃取(50mL×3),合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体{2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基} 甲醇(1.10g, 4.50mmol, 24.79%收率)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ=4.04 (td, J=2.9, 5.6Hz, 1H), 3.76 (dd, J=7.8, 10.5Hz, 1H), 3.52 (dd, J=4.6, 10.7Hz, 1H), 2.40-1.93 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.50-1.34 (m, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.90 (s, 8H), 0.07 (d, J=1.0Hz, 6H)。同时得到无色液体{2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基} 甲醛(3.30g, 13.61mmol, 75.00%收率)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ=9.71 (s, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 2.23 (td, J=3.2, 10.5Hz, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.66 (br d, J=2.0Hz, 1H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.06-0.06 (m, 1H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)。

[0806] 实施例50D: {2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基} 甲醛



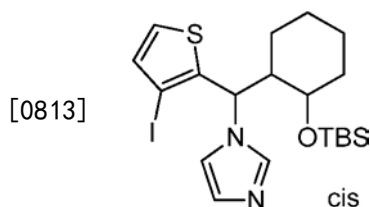
[0808] {2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基}甲醇(1.70g,6.95mmol)的乙酸乙酯(20.00mL)溶液中缓慢滴加IBX(3.89g,13.90mmol)。反应液在78℃的条件下搅拌10小时。反应结束后,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体{2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基}甲醛(1.10g,4.50mmol,65.29%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =9.71(s,1H),4.45-4.35(m,1H),2.24(td,J=3.3,10.3Hz,1H),1.91-1.84(m,1H),1.91-1.84(m,1H),1.77-1.73(m,1H),1.66(br d,J=2.3Hz,1H),1.64-1.60(m,1H),1.55-1.51(m,1H),1.42(br dd,J=3.9,8.4Hz,1H),1.31-1.24(m,2H),0.86(s,9H),0.06(s,3H),0.03(s,3H)。

[0809] 实施例50E:{2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基}-(3-碘-2噻吩基)甲醇



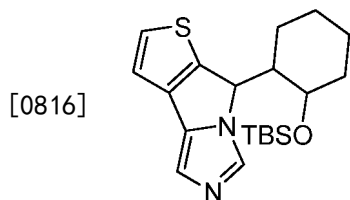
[0811] -78℃的温度下,于二异丙胺(1.79g,17.70mmol,2.49mL)的乙醚(40.00mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(2.5mol/L,7.08mL)的正己烷溶液,控制温度在-78℃,约10分钟。滴毕,升温至0℃搅拌30分钟。降温至-78℃,于体系中滴加3-碘噻吩(4.06g,19.31mmol),搅拌30分钟后,滴加{2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基}甲醛(3.90g,16.09mmol),在-78℃搅拌2小时,反应结束后于体系中加入饱和氯化铵溶液50mL,然后用乙酸乙酯萃取(50mL×3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体化合物{2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基}-(3-碘-2噻吩基)甲醇(3.20g,7.07mmol,43.96%产率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.21(d,J=5.3Hz,1H),7.02(d,J=5.0Hz,1H),5.10(s,1H),4.38(br s,1H),4.09(s,1H),1.88-1.81(m,2H),1.78-1.73(m,2H),1.50(br d,J=2.5Hz,1H),1.40(br s,1H),1.33-1.25(m,1H),1.16-1.09(m,1H),0.96(s,8H),0.18(d,J=10.5Hz,6H)。

[0812] 实施例50F:叔丁基-[[2-咪唑基(3-碘噻吩基)甲基]环己基]-二甲基硅烷



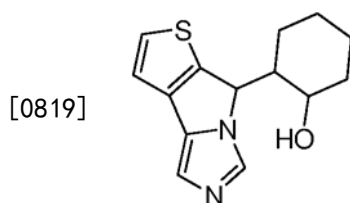
[0814] {2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基}-(3-碘-2噻吩基)甲醇(500mg,1.11mmol)的乙腈(5.00mL)溶液中加入1,1-羰基二咪唑(899.93mg,5.55mmol)。反应液在70℃下反应4小时,反应完成后,向反应液中加入50mL水,经过乙酸乙酯(30mL×3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到无色油状化合物叔丁基-[[2-咪唑基(3-碘噻吩基)甲基]环己基]-二甲基硅烷(500mg,994.97 μ mol,89.64%产率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.71-7.59(m,1H),7.34-7.27(m,1H),7.08-7.05(m,1H),7.04-6.84(m,2H),5.66-5.27(m,1H),2.24-2.13(m,1H),1.83(br d,J=13.8Hz,1H),1.67(br s,2H),1.58-1.54(m,1H),1.47-1.34(m,3H),1.24-1.06(m,2H),1.02-0.95(m,9H),0.00--0.17(m,6H)。

[0815] 实施例50G:叔丁基-甲基-[2-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基]硅烷



[0817] 氮气保护下,于反应瓶中依次加入叔丁基-[2-咪唑基(3-碘噻吩基)甲基]环己基-二甲基硅烷(2.70g,5.37mmol)、醋酸钯(120.63mg,537.00 μ mol)、三环己基膦(30.34mg,1.07mmol)、碳酸钾(1.48g,10.74mmol)、邻二甲苯(50.00mL),140 $^{\circ}$ C下反应16小时。反应结束后,抽滤,乙酸乙酯洗涤(30mL),有机相中加入50mL水,经过乙酸乙酯(30mL \times 3)进行萃取。合并的有机相用20mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到浅黄色油状液体叔丁基-甲基-[2-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基硅烷(600mg,1.60mmol,29.83%产率)。 ^1H NMR(400MHz,METHANOL- d_4) δ =7.84(d,J=18.1Hz,1H),7.51(d,J=5.0Hz,1H),7.20(t,J=5.4Hz,1H),6.88(d,J=6.0Hz,1H),5.25-5.19(m,1H),4.51(br d,J=19.3Hz,1H),2.03-1.94(m,1H),1.89-1.77(m,3H),1.75-1.68(m,1H),1.55(br d,J=14.8Hz,1H),1.36-1.23(m,2H),0.96(d,J=15.1Hz,8H),0.19(dd,J=10.9,16.4Hz,6H)。

[0818] 标题化合物的制备(实施例50-53):2-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基醇



[0820] 叔丁基-甲基-[2-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基硅烷(550mg,1.47mmol)的1,2-二氯乙烷(6mL)溶液中加入一水合对甲基苯磺酸(838.87mg,4.41mmol)。反应液在85 $^{\circ}$ C下反应16小时,反应液中加入25mL饱和碳酸氢钠溶液,经过乙酸乙酯(30mL \times 3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到[2-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基醇(外消旋体380mg,1.46mmol,99.29%产率)。 ^1H NMR(400MHz,METHANOL- d_4) δ =8.02-7.86(m,1H),7.48(dd,J=5.0,16.1Hz,1H),7.16(dd,J=2.8,5.0Hz,1H),6.85(s,1H),5.33-5.19(m,1H),4.37-4.29(m,1H),3.95-3.69(m,1H),1.96-1.89(m,1H),1.73(br d,J=3.0Hz,1H),1.62-1.35(m,5H),1.33-1.23(m,1H)。

[0821] 外消旋体通过手性SFC分离(分离条件:“Acq.Method Set:0D_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial:1:F,2 Channel Name:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Injection Volume:3.00 μ L Proc.Chnl.Descr.:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Run Time:10.0分钟utes”),得到实施例50(异构体1,50mg,192.05 μ mol,RT=4.651分钟);实施例51(异构体2,50mg,192.05 μ mol,RT=5.265分钟,ee=97%);实施例52(异构体3,80mg,307.28 μ mol,RT=5.766分钟);实施例53(异构体4,80mg,307.28 μ mol,RT=6.155分钟)。

[0822] 实施例50: ^1H NMR(400MHz,METHANOL- d_4) δ =7.88(s,1H),7.46(d,J=5.0Hz,1H),7.16(d,J=5.0Hz,1H),6.85(s,1H),5.24(d,J=6.3Hz,1H),4.32(br d,J=2.5Hz,1H),

1.96-1.82 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 4H), 1.33-1.22 (m, 1H) .

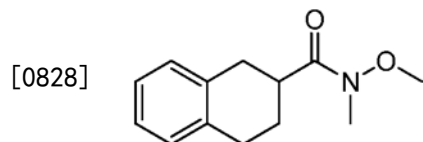
[0823] 实施例51: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =8.00 (s, 1H), 7.50 (d, J =5.0Hz, 1H), 7.17 (d, J =5.0Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.29 (d, J =5.8Hz, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 4.35 (br d, J =2.3Hz, 1H), 1.89 (br d, J =13.3Hz, 1H), 1.84-1.69 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.26-1.13 (m, 1H), 1.26-1.13 (m, 1H) .

[0824] 实施例52: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J =5.0Hz, 1H), 7.17 (d, J =5.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.30 (d, J =5.8Hz, 1H), 4.35 (br d, J =2.3Hz, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 1H), 1.27-1.18 (m, 1H) .

[0825] 实施例53: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =7.90 (s, 1H), 7.46 (d, J =5.0Hz, 1H), 7.16 (d, J =5.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.24 (d, J =6.3Hz, 1H), 4.31 (br d, J =2.5Hz, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 3H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.33-1.32 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 1H) .

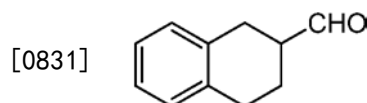
[0826] 实施例54-57: 8-四氢萘-2-基-8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

[0827] 实施例54A: N-甲氧基-N-甲基-四氢萘-2-酰胺



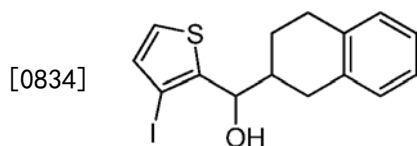
[0829] 四氢萘-2-甲酸 (1.00g, 5.68mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中加入N-甲氧基甲胺的盐酸盐 (664.83mg, 6.82mmol)、HATU (2.37g, 6.24mmol) 和二异丙基乙胺 (1.47g, 11.35mmol, 1.98mL)。反应液在20℃的条件下搅拌16小时。室温条件下于反应体系中加入100mL水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (20mL×5), 合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色油状N-甲氧基-N-甲基-四氢萘-2-酰胺 (1.00g, 4.56mmol, 80.29%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =7.11 (d, J =1.0Hz, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.17-2.98 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H) .

[0830] 实施例54B: 四氢萘-2-甲醛



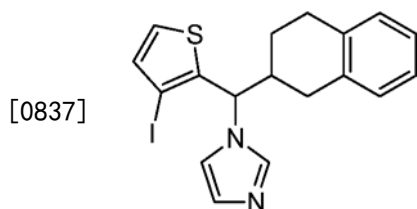
[0832] N-甲氧基-N-甲基-四氢萘-2-酰胺 (1.00g, 4.56mmol) 的二氯甲烷 (10.00mL) 溶液中缓慢滴加二异丁基氢化铝1M甲苯溶液 (1mol/L, 9.12mL)。反应液在-78℃的条件下搅拌4小时。室温条件下于反应体系中加入30mL饱和酒石酸钾钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取 (30mL×3), 合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体四氢萘-2-甲醛 (600.00mg, 3.75mmol, 82.13%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =9.80 (d, J =1.0Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.71 (dtdd, J =1.1, 3.4, 6.9, 15.5Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.80 (dddd, J =6.5, 9.6, 10.4, 13.2Hz, 1H) .

[0833] 实施例54C: (3-碘-2-噻吩基)-四氢萘基-2-甲醇



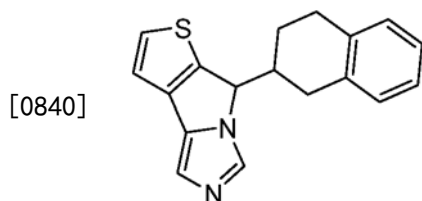
[0835] -78°C 的温度下,于二异丙胺(417.41mg,4.13mmol,579.73 μL)的乙醚(10.00mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(2.5mol/L,1.65mL)的正己烷溶液,控制温度在 -78°C ,约10分钟。滴毕,升温至 0°C 搅拌30分钟。降温至 -78°C ,于体系中滴加3-碘噻吩(945.18mg,4.50mmol),搅拌30分钟后,滴加四氢萘-2-甲醛(600.00mg,3.75mmol),在 -78°C 搅拌2小时,反应结束后于体系中加入饱和氯化铵溶液20mL,然后用乙酸乙酯萃取(30mL \times 3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体化合物(3-碘-2-噻吩基)-四氢萘基-2-甲醇(500.00mg,1.35mmol,36.01%产率)。 ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM- d) δ =7.32(t,J=4.5Hz,1H),7.12-7.03(m,1H),7.12-7.03(m,4H),4.90(br dd,J=8.0,13.3Hz,1H),2.96-2.75(m,3H),2.66-2.51(m,1H),2.34-2.16(m,2H),0.93-0.81(m,1H)。

[0836] 实施例54D:1-[(3-碘-2-噻吩基) 四氢萘-2-基甲基]咪唑



[0838] (3-碘-2-噻吩基)-四氢萘基-2-甲醇(500.00mg,1.35mmol)的乙腈(5.00mL)溶液中加入1,1-羰基二咪唑(1.09g,6.75mmol)。反应液在 70°C 下反应4小时后,向反应液中加入50mL水,经过乙酸乙酯(30mL \times 3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到1-[(3-碘-2-噻吩基) 四氢萘-2-基甲基]咪唑(450.00mg,1.07mmol,79.31%产率)。 ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM- d) δ =7.75-7.68(m,1H),7.39-7.34(m,1H),7.16-7.07(m,5H),7.05(dd,J=3.3,5.3Hz,1H),6.96(br t,J=8.0Hz,1H),5.31(dd,J=2.6,11.2Hz,1H),2.87-2.47(m,5H),1.98-1.80(m,1H),1.62-1.46(m,1H)。

[0839] 标题化合物的制备(实施例54-57):8-四氢萘-2-基-8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



[0841] 氮气保护下,于反应瓶中依次加入1-[(3-碘-2-噻吩基) 四氢萘-2-基甲基]咪唑(400.00mg,951.68 μmol)、醋酸钡(21.37mg,95.17 μmol)、三环己基膦(53.38mg,190.34 μmol)、碳酸钾(263.06mg,1.90mmol)、邻二甲苯(8.00mL), 140°C 下反应16小时。反应结束后,抽滤,乙酸乙酯洗涤(10mL),有机相中加入20mL水,经过乙酸乙酯(20mL \times 3)进行萃取。合并的有机相用20mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到浅黄色油状8-四氢萘-2-基-8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑(消旋体,

220.00mg, 753.39 μ mol, 79.06% 产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.78 (br s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.18 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.09 (br d, J=8.3Hz, 4H), 7.00 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.60 (dd, J=2.0, 6.0Hz, 2H), 3.99-3.95 (m, 3H), 2.40 (br s, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.49-1.47 (m, 1H)。

[0842] 粗产品外消旋体通过手性SFC拆分 (Column: Chiralcel OJ-3 150 \times 4.6mm I.D., 3 μ m Mobile phase: A:CO₂ B:ethanol (0.05%DEA) Gradient: from 5% to 40% of B in 5 分钟 and hold 40% for 2.5 分钟, then 5% of B for 2.5 分钟 Flow rate: 2.5mL/分钟 Column temp.: 35 $^{\circ}$ C) 和酸性HPLC (TFA) 纯化, 最终得:

[0843] 实施例54 (单一异构体, 7.00mg, 17.22 μ mol, 产率2.29%, 三氟乙酸盐, RT=4.287 分钟, ee=90%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.22 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.90 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.93 (d, J=4.0Hz, 1H), 2.96 (br dd, J=3.6, 8.4Hz, 2H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 2H), 1.73 (tt, J=8.8, 12.1Hz, 1H)。

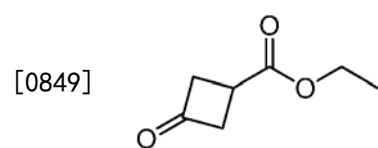
[0844] 实施例55 (单一异构体, 8.00mg, 19.68 μ mol, 2.62% 产率, 三氟乙酸盐, RT=4.514 分钟, ee=85%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.22 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.41 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 4H), 5.92 (br d, J=2.5Hz, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 4H), 1.62 (br d, J=13.1Hz, 1H), 1.38-1.23 (m, 1H)。

[0845] 实施例56 (单一异构体, 30.00mg, 73.82 μ mol, 9.81% 产率, 三氟乙酸盐, RT=5.297 分钟, ee=90%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.22 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 4H), 5.92 (d, J=3.0Hz, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.86-2.61 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 1H)。

[0846] 实施例57 (单一异构体, 8.00mg, 19.68 μ mol, 2.62% 产率, 三氟乙酸盐, RT=5.478 分钟, ee=90%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.22 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.90 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.93 (d, J=4.3Hz, 1H), 2.96 (br dd, J=3.6, 8.4Hz, 2H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 1H)。

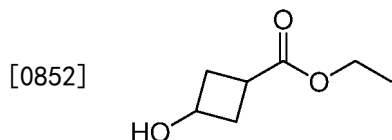
[0847] 实施例58-61: 3-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基) 环丁基醇

[0848] 实施例58A: 3-羰基环丁基甲酸乙酯



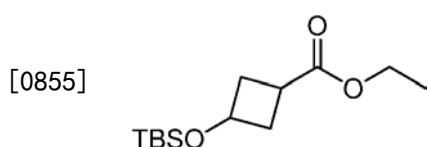
[0850] 3-羰基环丁基甲酸 (20.00g, 175.28mmol) 的甲苯 (150.00mL) 溶液中加入原甲酸三甲酯 (77.93g, 525.84mmol, 87.56mL)。反应液于110 $^{\circ}$ C 搅拌5小时, TLC显示原料反应完全并有新产物生成。反应结束后于体系中加入1mol/L的稀盐酸50mL, 然后用过量饱和碳酸氢钠洗涤至碱性, 再用乙酸乙酯萃取 (40mL \times 3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体化合物3-羰基环丁基甲酸乙酯 (11.30g, 79.49mmol, 45.35% 产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =4.24-4.17 (m, 1H), 4.21 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.33-3.16 (m, 3H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0851] 实施例58B:3-羟基环丁基甲酸乙酯



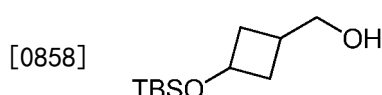
[0853] 3-羧基环丁基甲酸乙酯 (3.00g, 21.10mmol) 的乙醇 (20.00mL) 溶液中加入硼氢化钠 (319.35mg, 8.44mmol)。反应液于0℃搅拌2小时, TLC显示原料反应完全并有新产物生成。反应结束后于体系中加入20mL水淬灭反应, 然后用乙酸乙酯萃取 (30mL×3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体化合物3-羟基环丁基甲酸乙酯 (1.80g, 12.49mmol, 59.17% 产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=4.21-4.10 (m, 3H), 2.65-2.53 (m, 3H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0854] 实施例58C:3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基甲酸乙酯



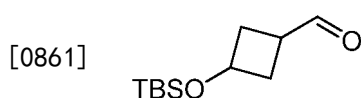
[0856] 3-羟基环丁基甲酸乙酯 (1.80g, 12.49mmol) 的二氯甲烷 (20.00mL) 溶液中加入叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯 (3.96g, 14.98mmol, 3.44mL) 和2,6-二甲基吡啶 (2.01g, 18.71mmol, 2.18mL)。反应液于25℃搅拌2小时后于体系中加入50mL水淬灭反应, 然后用乙酸乙酯萃取 (30mLx×3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体化合物3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基甲酸乙酯 (2.70g, 10.45mmol, 83.65% 产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=4.17-4.03 (m, 2H), 3.79 (dt, J=4.5, 9.8Hz, 1H), 2.29 (ddd, J=3.6, 9.5, 12.2Hz, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.45 (dq, J=3.6, 12.7Hz, 1H), 1.36-1.23 (m, 5H), 1.22-1.07 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)。

[0857] 实施例58D:3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基甲醇



[0859] 3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基甲酸乙酯 (2.50g, 9.67mmol) 的四氢呋喃 (20.00mL) 溶液中加入四氢铝锂 (366.98mg, 9.67mmol)。反应液于0℃搅拌2小时后于体系中加入6mL水淬灭反应, 抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (30mL×3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体化合物3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基甲醇 (1.30g, 6.01mmol, 62.13% 产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=4.15 (quin, J=7.3Hz, 1H), 3.60 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.48-1.27 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.05-0.02 (m, 6H)。

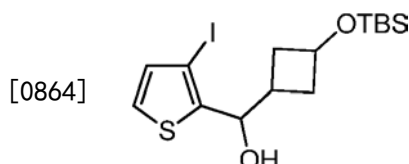
[0860] 实施例58E:3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基甲醛



[0862] 二甲基亚砜 (938.76mg, 12.02mmol, 938.76μL) 的二氯甲烷 (30.00mL) 溶液中加入

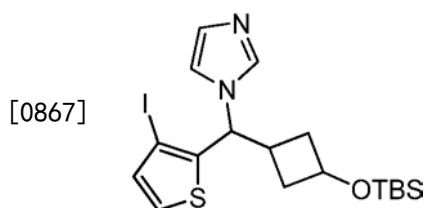
草酰氯 (915.06mg, 7.21mmol, 631.08 μ L)。反应液于-78 $^{\circ}$ C搅拌0.5小时, 然后加入3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基甲醇 (1.30g, 6.01mmol) 0.5小时, 然后加入三乙胺 (3.04g, 30.05mmol, 4.17mL), 反应液于-78 $^{\circ}$ C搅拌0.5小时。反应结束后于体系中加入20mL水淬灭反应, 抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (20mL \times 3)。合并有机相并用30mL饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体化合物3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基甲醛 (750mg, 3.50mmol, 58.21%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =9.84-9.59 (m, 1H), 4.37-4.19 (m, 1H), 3.06-2.36 (m, 3H), 2.24-2.09 (m, 2H), 0.89-0.86 (m, 9H), 0.07-0.01 (m, 6H)。

[0863] 实施例58F: [3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基]-(3-碘基-2-噻吩基) 甲醇



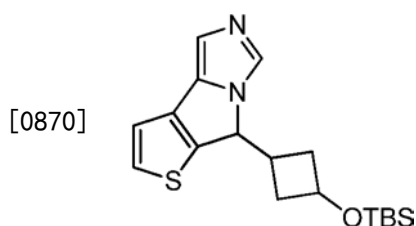
[0865] 在-78 $^{\circ}$ C的温度下, 于二异丙胺 (397.07mg, 3.92mmol, 551.49 μ L) 的乙醚 (10.00mL) 溶液中缓慢滴加正丁基锂 (2.5mol/L, 1.57mL) 的正己烷溶液, 控制温度在-78 $^{\circ}$ C, 约10分钟。滴毕, 升温至0 $^{\circ}$ C搅拌30分钟。降温至-78 $^{\circ}$ C, 于体系中滴加3-碘噻吩 (824.20mg, 3.92mmol), 搅拌1小时后, 滴加3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基甲醛 (700.00mg, 3.27mmol), 在-78 $^{\circ}$ C搅拌2小时, TLC监测反应, 反应结束后于体系中加入饱和氯化铵溶液30mL, 然后用乙酸乙酯萃取 (30mL \times 3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到浅黄色油状化合物[3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基]-(3-碘基-2-噻吩基) 甲醇 (600.00mg, 1.41mmol, 43.23%产率)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.44-7.36 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 1H), 4.74-4.27 (m, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 2.61-2.36 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 2H), 0.89 (s, 10H), 0.05 (d, J=1.0Hz, 6H)。

[0866] 实施例58G: 叔丁基-[3-[咪唑-1-基-(3-碘基-2-噻吩基) 甲基]环丁基]-二甲基-硅烷



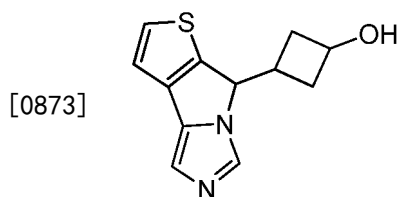
[0868] [3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧基环丁基]-(3-碘基-2-噻吩基) 甲醇 (600.00mg, 1.41mmol) 的乙腈 (10.00mL) 溶液中加入1,1-羰基二咪唑 (1.14g, 7.05mmol)。反应液在70 $^{\circ}$ C下反应4小时, LCMS监测反应。反应完成后, 向反应液中加入30mL水, 经过乙酸乙酯 (30mL \times 3) 进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤, 无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到无色油状物叔丁基-[3-[咪唑-1-基-(3-碘基-2-噻吩基) 甲基]环丁基]-二甲基-硅烷 (450.00mg, 1.07mmol, 79.31%产率)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.90-7.81 (m, 1H), 7.53 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.62-5.51 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.43-2.16 (m, 1H), 1.90-1.63 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

[0869] 实施例58H:叔丁基-二甲基-[3-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环丁基氧基]硅烷



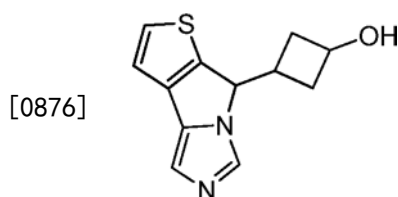
[0871] 氮气保护下,于反应瓶中依次加入叔丁基-[3-[咪唑-1-基-(3-碘基-2-噻吩基)甲基]环丁基]-二甲基-硅烷(150.00mg,316.14 μ mol)、醋酸钨(7.10mg,31.61 μ mol)、三环己基膦(17.73mg,63.23 μ mol)、碳酸钾(87.39mg,632.28 μ mol)、异丙苯(2.00mL),140 $^{\circ}$ C下反应16小时。LC-MS显示原料反应完全,主峰为所要产物MS。反应结束后,抽滤,乙酸乙酯洗涤(10mL),有机相中加入20mL水,经过乙酸乙酯(20mL \times 3)进行萃取。合并的有机相用20mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到叔丁基-二甲基-[3-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环丁基氧基]硅烷(120.00mg,346.26 μ mol,54.76%产率)。 ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.68-7.60(m,1H),7.35-7.31(m,1H),7.15-7.10(m,1H),6.93-6.90(m,1H),5.60(dd,J=1.9,5.9Hz,1H),5.21-5.07(m,1H),3.97-3.92(m,1H),3.97-3.92(m,1H),2.63-2.41(m,2H),2.40-2.22(m,1H),1.97(br s,1H),0.89-0.86(m,9H),0.05-0.01(m,6H)。

[0872] 实施例58I:3-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环丁基醇



[0874] 叔丁基-二甲基-[3-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环丁基氧基]硅烷(100mg,288.55 μ mol)的二氯甲烷(2.00mL)溶液中加入一水合对甲基苯磺酸(164.66mg,865.65 μ mol)。反应液在20 $^{\circ}$ C下反应16小时,TLC和LCMS监测反应。反应完成后,向反应液中加入15mL饱和碳酸氢钠溶液,经过乙酸乙酯(10mL \times 3)进行萃取。合并的有机相用15mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到浅黄色油状化合物3-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环丁基醇(60.00mg,258.29 μ mol,89.51%产率)。 ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.72-7.66(m,1H),7.36-7.32(m,1H),7.15-7.10(m,1H),6.94-6.90(m,1H),5.22-5.11(m,1H),4.33-4.18(m,1H),2.62-2.45(m,2H),2.30-2.11(m,2H),2.10-2.07(m,1H)。

[0875] 标题化合物的制备(实施例58-61):3-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环丁基醇



[0877] 粗产品外消旋体通过手性SFC("Column:Lux Cellulose-2 150 \times 4.6mm I.D.,3 μ

m,流动相:40% of IPA (0.05%DEA) in CO₂,流速:2.5mL/min,柱温:40°C.”)进行纯化,最终得实施例58(3mg,12.91μmol,RT=3.195min,ee=100%);实施例59(3.00mg,12.91μmol,RT=3.598min,ee=92%);实施例60(3.00mg,12.91μmol,RT=4.428min,ee=88%);实施例61(3.00mg,12.91μmol,RT=5.424min,ee=95%)。

[0878] 实施例58:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ=7.82(s,1H),7.51(d,J=5.0Hz,1H),7.20(d,J=5.0Hz,1H),6.87(s,1H),5.33(d,J=7.3Hz,1H),4.12(quin,J=7.5Hz,1H),2.53-2.44(m,1H),2.43-2.31(m,1H),2.26-2.11(m,1H),1.93-1.75(m,2H)。

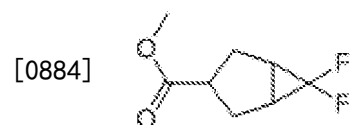
[0879] 实施例59:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ=7.82(s,1H),7.51(d,J=4.8Hz,1H),7.20(d,J=5.0Hz,1H),6.87(s,1H),5.32(d,J=7.3Hz,1H),4.12(quin,J=7.5Hz,1H),2.54-2.34(m,2H),2.26-2.13(m,1H),1.94-1.73(m,2H)。

[0880] 实施例60:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ=7.87(s,1H),7.52(d,J=5.0Hz,1H),7.21(d,J=5.0Hz,1H),6.88(s,1H),5.43(d,J=7.5Hz,1H),4.29(quin,J=6.5Hz,1H),2.84-2.72(m,1H),2.48-2.35(m,1H),2.29-2.17(m,2H),2.14-2.02(m,1H)。

[0881] 实施例61:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ=7.87(s,1H),7.52(d,J=5.0Hz,1H),7.21(d,J=5.0Hz,1H),6.88(s,1H),5.43(d,J=7.5Hz,1H),4.29(quin,J=6.5Hz,1H),2.84-2.72(m,1H),2.48-2.35(m,1H),2.29-2.17(m,2H),2.14-2.02(m,1H)。

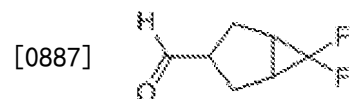
[0882] 实施例62-63:8-[6,6-二氟-3-双环[3.1.0]环己基]-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑(反式)

[0883] 实施例62A:6,6-二氟-双环[3.1.0]环己基-3-羧酸甲酯



[0885] 250mL三口瓶装上回流冷凝管,橡皮塞和磁子后氮气氛围下置换三次气体。加入KI(5.92g,35.67mmol)并烘干。冷到室温后加入3-环戊烯-1-羧酸甲酯(10.0g,79.27mmol)和二甘醇二甲醚(1.10mL)。油浴温度加热到115-120°C,在此温度下加入TMSCl(17.22g,158.54mmol),之后加入氟磺酰二氟乙酸甲酯(30.46g,158.54mmol)。反应液在115°C反应48小时后用水(100mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(50mL×4)萃取。合并的有机相用食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,反式产物:6.80g,48.70%收率;顺式产物2.00g,14.32%收率)。反式产物:¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=3.69(s,3H),2.90-2.76(m,1H),2.40-2.16(m,4H),2.09-1.93(m,2H);顺式产物:¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=3.68(s,3H),3.21-3.09(m,1H),2.43-2.24(m,4H),2.09-1.95(m,2H)。

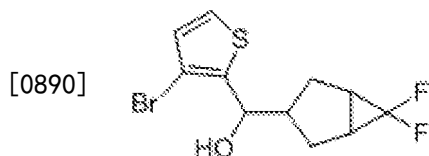
[0886] 实施例62B:6,6-二氟-双环[3.1.0]环己基-3-甲醛(反式)



[0888] -78°C和氮气保护下,6,6-二氟-双环[3.1.0]环己基-3-羧酸甲酯(反式)(5.50g,31.22mmol)的二氯甲烷(55.00mL)溶液中缓慢加入DIBALH(1M,46.83mL),反应液在-78°C下搅拌2小时。反应液在-78°C用饱和酒石酸钠钾溶液(50mL)淬灭,二氯甲烷(20mL×4)萃取。合并的有机相用食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,柱层析纯化得到标题化

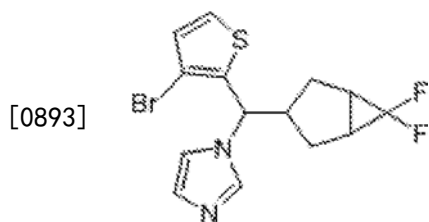
合物(黄色油状物, 2.50g, 54.80%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =9.67 (s, 1H), 2.93-2.77 (m, 1H), 2.31-2.14 (m, 4H), 2.11-2.08 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H)。

[0889] 实施例62C: (3-溴-2-噻吩基)-6,6-二氟-双环[3.1.0]环己基-3-甲醇(反式)



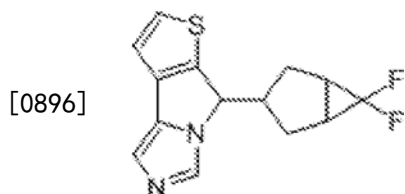
[0891] 二异丙胺(1.02g, 10.12mmol)的乙醚(10.00mL)溶液冷却至-78℃, 缓慢加入正丁基锂(2.5M, 4.05mL), 0℃搅拌0.5小时后加入3-溴噻吩(1.50g, 9.20mmol), 保持-78℃继续搅拌1.5小时。再加入6,6-二氟-双环[3.1.0]环己基-3-甲醛(反式)(1.48g, 10.12mmol), 反应在-78℃下搅拌1.5小时。加入氯化铵溶液(10mL)淬灭, 用水(20mL)稀释, 再用乙酸乙酯(10mL×4)萃取。合并的有机相用食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 800.00mg, 28.13%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.30 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.94 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.90 (d, J=7.8Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H)。

[0892] 实施例62D: 1-[(3-溴-2-噻吩基)-6,6-二氟-双环[3.1.0]环己基]甲基]咪唑(反式)



[0894] 在(3-溴-2-噻吩基)-6,6-二氟-双环[3.1.0]环己基-3-甲醇(反式)(1.00g, 3.23mmol)的乙腈(20.00mL)溶液中加入CDI(2.62g, 16.15mmol), 反应在80℃下搅拌16小时。反应液加饱和氯化铵溶液(10mL), 20mL水稀释后, 乙酸乙酯(15mL×3)萃取, 合并的有机相用食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状物, 550.00mg, 47.40%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.67 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.26 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.01-2.81 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.83-1.71 (m, 2H)。

[0895] 实施例62E: 8-[6,6-二氟-3-双环[3.1.0]环己基]-8H-噻唑并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑(反式)(消旋体)

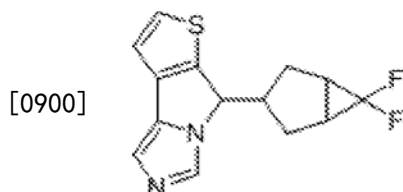


[0897] 1-[(3-溴-2-噻吩基)-6,6-二氟-双环[3.1.0]环己基]甲基]咪唑(100.00mg, 278.37 μ mol)、醋酸铯(6.25mg, 27.84 μ mol)、三环己基磷(15.61mg, 55.67 μ mol)、碳酸钾(76.95mg, 556.74 μ mol)的邻二甲苯(2.00mL)溶液置换N₂三次后, 在115℃下搅拌16小时。反

应液加水 (20mL) 稀释后, 乙酸乙酯 (10mL×4) 萃取, 合并的有机相用食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (30.00mg, 38.72% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.59 (s, 1H), 7.28 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.06 (d, J=6.3Hz, 1H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=7.9, 12.9Hz, 1H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.36 (br dd, J=4.4, 7.2Hz, 2H) .

[0898] 标题化合物的制备 (实施例62-63)

[0899] 8-[6,6-二氟-3-双环[3.1.0]环己基]-8H-噻唑并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑 (反式)



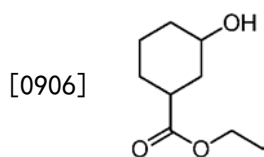
[0901] 消旋体经过手性分离 (柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: ethanol (0.05% DEA); 梯度: from 5% to 40% of B in 5min and hold 40% for 2.5min, then 5% of B for 2.5min; 流速: 2.5mL/min; 柱温: 35°C) 得到两个组分。组分一经过制备HPLC (水 (10mM NH₄HCO₃) -ACN) 纯化得到实施例62 (30.00mg, 42.26% 收率; SFC保留时间: 3.781分钟)。组分二为实施例63 (25.00mg, 35.57% 收率; SFC保留时间: 4.762分钟)。

[0902] 实施例62: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.92 (br s, 1H), 7.52 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.02-6.72 (m, 1H), 5.37 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=7.9, 13.4Hz, 1H), 2.12-1.93 (m, 4H), 1.85-1.68 (m, 1H)

[0903] 实施例63: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.96 (br s, 1H), 7.55 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.39 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.28 (br dd, J=7.9, 13.2Hz, 1H), 2.15-1.96 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 1H)

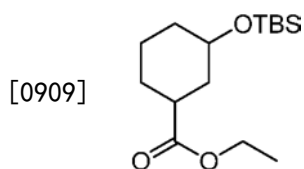
[0904] 实施例64-71: 3-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基) 环己醇

[0905] 实施例64A: 3-羟基环己基甲酸乙酯



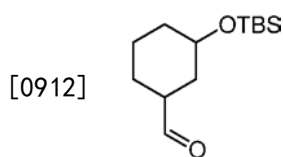
[0907] 0°C下, 向3-酮环己基甲酸乙酯 (9.00g, 52.88mmol) 的甲醇 (100.00mL) 溶液中分批加入硼氢化钠 (1.00g, 26.44mmol)。混合物在0°C下搅拌2小时。反应液用1摩尔盐酸溶液 (30mL) 淬灭, 用水 (100mL) 稀释, 再用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取。合并的有机相用食盐水 (100mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (无色油状, 6.8g, 74.67% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =4.14-4.05 (m, 2H), 3.59 (tt, J=4.3, 10.4Hz, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.44-1.26 (m, 3H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H) .

[0908] 实施例64B: 3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧杂环己基甲酸乙酯



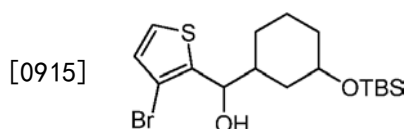
[0910] 3-羟基环己基甲酸乙酯(7.40g,42.97mmol)的二氯甲烷(80.00mL)溶液中加入2,6-二甲基吡啶(6.91g,64.46mmol,7.51mL)和TBSOTf(13.63g,51.56mmol,11.85mL),混合物在24℃下搅拌16小时。反应液分散在二氯甲烷(150mL)和水(150mL),有机相分离,用水(150mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过制备色谱纯化得到标题化合物(无色油状,11.00g,89.36%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=4.11(q,J=7.0Hz,2H),3.60-3.50(m,1H),2.35-2.23(m,1H),2.11-2.02(m,1H),1.88-1.76(m,3H),1.46-1.37(m,1H),1.31-1.21(m,6H),0.87(s,9H),0.05(s,6H)。

[0911] 实施例64C:3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧杂环己基甲醛



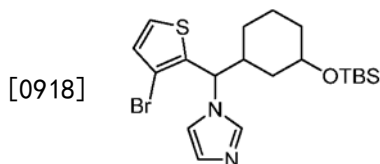
[0913] -78℃和氮气保护下,向3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧杂环己基甲酸乙酯(10.00g,34.91mmol)的四氢呋喃(100.00mL)溶液中缓慢加入DIBAL-H(1M,52.36mL),然后反应液在-78℃下搅拌2小时。反应液用饱和酒石酸钾钠(100mL)淬灭,用水(50mL)稀释,再用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并的有机相用食盐水(100mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,7.45g,80.02%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=9.65-9.59(m,1H),3.79-3.65(m,1H),2.29-2.20(m,1H),2.03(td,J=3.8,12.9Hz,1H),1.87-1.82(m,1H),1.79-1.71(m,2H),1.59-1.44(m,2H),1.38-1.30(m,2H),0.88-0.87(m,9H),0.05(d,J=2.3Hz,6H)。

[0914] 实施例64D:(3-溴-2-噻吩基)-[3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧杂环己基]甲醇



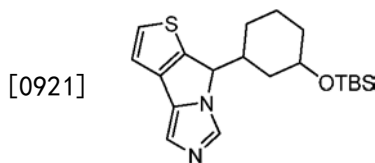
[0916] 二异丙胺(3.72g,36.80mmol)的乙醚(50.00mL)溶液冷却至-78℃,正丁基锂(2.5M,13.49mL)缓慢加入,1小时后加入3-溴噻吩(5.00g,30.67mmol),保持-78℃继续搅拌1小时。再加入3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧杂环己基甲醛(7.43g,30.67mmol),反应在-78℃下搅拌1小时。加入氯化铵溶液(50mL)淬灭,用水(50mL)稀释,再用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。有机相用食盐水(50mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,7.10g,57.09%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=7.22-7.18(m,1H),6.88-6.83(m,1H),4.82-4.67(m,1H),3.60-3.42(m,1H),2.33-2.16(m,1H),1.77-1.68(m,2H),1.62-1.50(m,1H),1.34-1.23(m,1H),1.22-1.05(m,3H),1.01-0.88(m,1H),0.83(s,4H),0.81-0.77(m,5H),0.02--0.02(m,3H),0.05--0.13(m,3H)。

[0917] 实施例64E:[3-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]环己基氧]-叔丁基-二甲基-硅烷



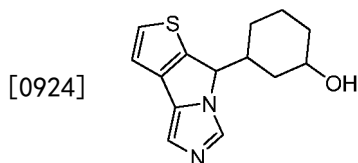
[0919] (3-溴-2-噻吩基)-[3-[叔丁基(二甲基)硅基]氧杂环己基]甲醇(7.10g, 17.51mmol)的乙腈(70.00mL)溶液中加入CDI(14.20g,87.55mmol),反应在80℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL),有机相分离,用食盐水(100mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,6.40g,80.24%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.69-7.63(m,1H),7.35(dd,J=5.3,10.0Hz,1H),7.08(br t,J=8.0Hz,2H),7.00-6.93(m,1H),5.35-5.16(m,1H),4.10-3.52(m,1H),2.24-2.13(m,1H),1.92(br s,1H),1.83-1.34(m,4H),1.15-0.90(m,4H),0.87(d,J=1.5Hz,7H),0.04--0.02(m,6H)。

[0920] 实施例64F:叔丁基-二甲基-[3-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)环己基氧]硅烷



[0922] 氮气保护下,混合物[3-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]环己基氧]-叔丁基-二甲基-硅烷(6.40g,14.05mmol)、醋酸钯(315.44mg,1.41mmol)、三环己基磷(788.01mg,2.81mmol)、碳酸钾(3.88g,28.10mmol)的邻二甲苯(65.00mL)溶液在140℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)中,有机相分离,用食盐水(100mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(棕色油状,3.80g,72.20%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.61-7.53(m,1H),7.29-7.24(m,1H),7.09-7.06(m,1H),6.87(d,J=3.3Hz,1H),5.01(br d,J=3.5Hz,1H),3.62-3.43(m,1H),1.95-1.87(m,1H),1.85-1.70(m,2H),1.69-1.53(m,2H),1.30-1.22(m,1H),1.15-0.87(m,3H),0.83(t,J=3.9Hz,6H),0.78(s,3H),0.01--0.07(m,6H)。

[0923] 标题化合物的制备(实施例64-71):3-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)环己醇



[0925] 叔丁基-二甲基-[3-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)环己基氧]硅烷(3.80g,10.14mmol)的二氯甲烷(40.00mL)中加入TsOH·H₂O(5.79g,30.42mmol),混合物在22℃下搅拌16小时。反应液分散在二氯甲烷(50mL)和水(50mL)中,有机相分离,用水(50mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(1.80g,68.18%收率)。其中800mg化合物通过制备色谱纯化得到Peak1(170mg)、Peak2(180mg)、Peak3(70mg)和Peak4(60mg)。Peak1(170.00mg,652.97μmol)手性分离(柱:0J-3,流动相:A:二氧化碳B:乙醇(0.05%二乙胺))得到实施例64(68.00mg,80.00%收率)(保留时间:3.267

分钟) 和实施例65 (72.00mg, 84.71% 收率) (保留时间: 3.657 分钟)。

[0926] 实施例64: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.87-7.80 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.24 (d, J = 3.8Hz, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 2.19 (dt, J = 3.0, 12.3Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.32-1.17 (m, 2H), 1.15-0.99 (m, 2H), 0.70 (dq, J = 3.3, 12.6Hz, 1H)。

[0927] 实施例65: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.72 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.12 (d, J = 3.8Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 2H), 1.04-0.88 (m, 2H), 0.59 (dq, J = 3.5, 12.7Hz, 1H)。

[0928] Peak2 (180.00mg, 691.38 μmol) 手性分离 (柱: Chiralpak AD-3 100 \times 4.6mm I.D., 3 μm 流动相: A: 二氧化碳 B: 乙醇 (0.05% 二乙胺)) 得到实施例66 (64.00mg, 70.47% 收率) (保留时间: 5.251 分钟) 和实施例67 (62.00mg, 68.82% 收率) (保留时间: 6.512 分钟)。

[0929] 实施例66: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.76 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.24 (d, J = 3.8Hz, 1H), 3.39 (tt, J = 4.1, 11.0Hz, 1H), 2.24-2.06 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.70 (br d, J = 12.3Hz, 1H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.12-0.90 (m, 2H), 0.58 (q, J = 12.0Hz, 1H)。

[0930] 实施例67: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.76 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.24 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.39 (tt, J = 4.1, 10.9Hz, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.70 (br d, J = 12.3Hz, 1H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.12-0.90 (m, 2H), 0.58 (q, J = 12.0Hz, 1H)。

[0931] Peak 3 (70.00mg, 268.87 μmol) 手性分离 (柱: Chiralpak AD-3 100 \times 4.6mm I.D., 3 μm 流动相: A: 二氧化碳 B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺)) 得到实施例68 (31.00mg, 84.28% 收率) (保留时间: 5.162 分钟) 和实施例69 (28.00mg, 77.36% 收率) (保留时间: 6.033 分钟)。

[0932] 实施例68: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.27 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.15 (br d, J = 2.8Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 1.85 (br d, J = 13.1Hz, 1H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.51-1.30 (m, 4H), 0.88 (dq, J = 3.9, 12.7Hz, 1H)。

[0933] 实施例69: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.76 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.15 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.03 (br s, 1H), 2.47 (ddd, J = 3.6, 8.9, 16.1Hz, 1H), 1.79-1.49 (m, 3H), 1.40-1.18 (m, 4H), 0.76 (dq, J = 3.5, 12.6Hz, 1H)。

[0934] Peak 4 (60.00mg, 230.46 μmol) 手性分离 (柱: Chiralpak AD-3 100 \times 4.6mm I.D., 3 μm 流动相: A: 二氧化碳 B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺)) 得到实施例70 (26.00mg, 84.87% 收率) (保留时间: 4.555 分钟) 和实施例71 (24.00mg, 78.96% 收率) (保留时间: 5.865 分钟)。

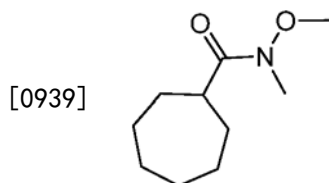
[0935] 实施例70: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.86 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.31 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.01 (br s, 1H), 2.63 (ddd, J = 3.4, 9.1, 15.9Hz, 1H), 1.89-1.72 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.41-1.22 (m, 3H), 1.00 (dt, J = 2.5, 13.1Hz, 1H)。

[0936] 实施例71: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.75 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.19 (d, J = 3.8Hz, 1H), 3.89 (br d, J = 2.8Hz, 1H),

2.56-2.45 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.29-1.12 (m, 3H), 0.88 (dt, J=2.5, 13.1 Hz, 1H).

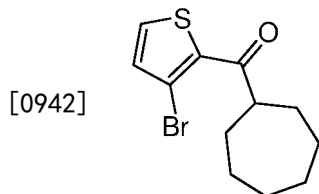
[0937] 实施例72-73: 8-环庚基-8H-噻吩并[3', 2': 3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑

[0938] 实施例72A: N-甲氧基-N-甲基-环庚烷甲酰胺



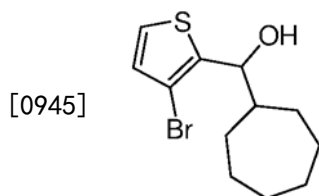
[0940] 25℃下, 环庚基甲酸(5.00g, 35.16mmol)的DMF(50.00mL)溶液中加入三乙胺(10.67g, 105.48mmol, 14.62mL), N-甲氧基甲胺(3.60g, 36.92mmol)和HBTU(14.67g, 38.68mmol), 混合物搅拌16小时。反应液加水(200mL)稀释后, 乙酸乙酯(50mL×6)萃取。合并有机相后用食盐水(100mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 5.50g, 84.44%收率)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ=3.71(d, J=1.5Hz, 3H), 3.19(s, 3H), 2.85(br s, 1H), 1.88-1.61(m, 9H), 1.49(br s, 3H)。

[0941] 实施例72B: (3-溴-2-噻吩基)-环庚基-甲酮



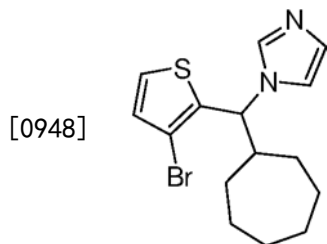
[0943] 二异丙胺(928.92mg, 9.18mmol)的乙醚(20.00mL)溶液冷却至-78℃, 缓慢加入正丁基锂(2.5M, 3.67mL), 加完后0℃搅拌30分钟。重新冷却至-78℃, 加入3-溴噻吩(1.32g, 8.10mmol), 保持-78℃继续搅拌1小时。再加入N-甲氧基-N-甲基-环庚烷甲酰胺(1.00g, 5.40mmol), 反应在-78℃下搅拌1小时。加入氯化铵溶液(20mL)淬灭, 再用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并有机相后用食盐水(20mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 300mg, 19.34%收率)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.49(d, J=5.3Hz, 1H), 7.11(d, J=5.3Hz, 1H), 3.53(tt, J=3.9, 9.5Hz, 1H), 2.06-1.96(m, 2H), 1.86-1.76(m, 2H), 1.75-1.60(m, 6H), 1.58-1.50(m, 2H)。

[0944] 实施例72C: (3-溴-2-噻吩基)-环庚基-甲醇



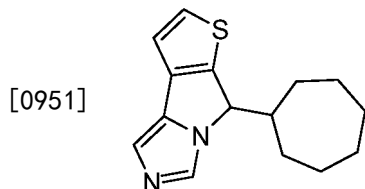
[0946] (3-溴-2-噻吩基)-环庚基-甲酮(300mg, 1.04mmol)的甲醇(5.00mL)溶液冷却至0℃, 加入硼氢化钠(39.35mg, 1.04mmol), 保持0℃继续搅拌1小时。加入氯化铵溶液(20mL)淬灭, 再用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。有机相用食盐水(20mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后得到粗品标题化合物(无色油状, 300mg)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.18(s, 1H), 6.85(d, J=5.3Hz, 1H), 4.79(dd, J=3.5, 7.5Hz, 1H), 2.01(d, J=3.8Hz, 1H), 1.97-1.85(m, 2H), 1.63-1.54(m, 2H), 1.49-1.36(m, 7H), 1.26-1.20(m, 1H)。

[0947] 实施例72D:1-[(3-溴-2-噻吩基)-环庚基-甲基]咪唑



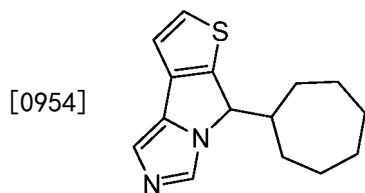
[0949] (3-溴-2-噻吩基)-环庚基甲醇(250mg, 864.36 μ mol)的乙腈(5.00mL)溶液中加入 CDI(700.78mg, 4.32mmol)。反应在80 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。反应液加入水(20mL)萃灭,乙酸乙酯(10mL \times 3)萃取,有机相合并后,用食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,250mg, 85.25%收率)。 1 H NMR(400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ =7.65(s, 1H), 7.31(d, *J*=5.8Hz, 1H), 7.06(s, 2H), 6.94(d, *J*=5.3Hz, 1H), 5.28(d, *J*=11.0Hz, 1H), 2.42-2.30(m, 1H), 1.73-1.66(m, 2H), 1.62-1.36(m, 8H), 1.35-1.28(m, 1H), 1.25-1.16(m, 1H)。

[0950] 实施例72E:8-环庚基-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-*a*]咪唑



[0952] 氮气保护下,混合物1-[(3-溴-2-噻吩基)-环庚基-甲基]咪唑(200mg, 589.47 μ mol)、醋酸钡(13.23mg, 58.95 μ mol)、三环己基磷(33.06mg, 117.89 μ mol)、碳酸钾(162.94mg, 1.18mmol)的邻二甲苯(3.00mL)溶液在140 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)中,乙酸乙酯(10mL \times 3)萃取,有机相合并后用食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,残余物通过硅胶柱纯化得到标题化合物(80mg, 49.37%收率)。

[0953] 标题化合物的制备(实施例72-73):8-环庚基-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-*a*]咪唑



[0955] 8-环庚基-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-*a*]咪唑经过手性分离(柱:Lux Cellulose-2 150 \times 4.6mm I.D., 3 μ m;流动性:A:CO₂ B:甲醇(0.05%DEA)梯度:from 5% to 40% of B in 5.5min and hold 40% for 3min, then 5% of B for 1.5min;流速:2.5mL/min;柱温:40 $^{\circ}$ C)得到实施例72(35.00mg, 43.53%收率)(保留时间:6.739分钟)和实施例73(30.00mg, 36.49%收率)(保留时间:8.223分钟)。

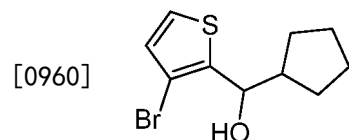
[0956] 实施例72: 1 H NMR(400MHz, METHANOL-*d*₄) δ =7.87(s, 1H), 7.52(d, *J*=5.0Hz, 1H), 7.22(d, *J*=5.0Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 5.34(d, *J*=3.8Hz, 1H), 2.38(qt, *J*=3.5, 10.5Hz, 1H), 1.95-1.75(m, 2H), 1.70-1.42(m, 7H), 1.40-1.29(m, 1H), 1.26-1.16(m, 1H), 0.97(dtd, *J*=

3.3, 10.4, 13.8Hz, 1H) .

[0957] 实施例73: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.34 (d, J = 3.8Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.70-1.44 (m, 7H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 1H) .

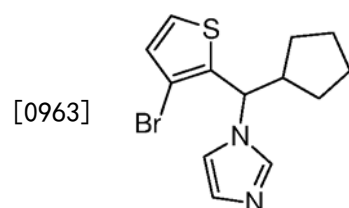
[0958] 实施例74-75: 8-环戊基-8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

[0959] 实施例74A: 环戊基-(3-溴-2-噻吩基) 甲醇



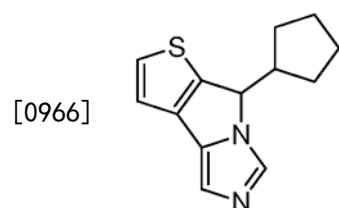
[0961] 在-78℃的温度下,于二异丙胺(5.67g, 56.05mmol, 7.88mL)的乙醚(30.00mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(2.5mol/L, 22.42mL)的正己烷溶液,控制温度在-78℃,约10分钟。滴毕,升温至0℃搅拌30分钟。降温至-78℃,于体系中滴加3-溴噻吩(9.97g, 61.14mmol, 5.73mL),搅拌1小时后,滴加环戊基甲醛(5.00g, 50.95mmol),在-78℃搅拌2小时,反应结束后于体系中加入饱和氯化铵溶液50mL,然后用乙酸乙酯萃取(50mL×3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体化合物环戊基-(3-溴-2-噻吩基) 甲醇(8.00g粗品)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.27 (s, 1H), 6.92 (d, J = 5.3Hz, 1H), 4.86 (d, J = 8.5Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.14 (br s, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 4H) .

[0962] 实施例74B: 1-[环戊基-(3-溴-2-噻吩基) 甲基]咪唑



[0964] 环戊基-(3-溴-2-噻吩基) 甲醇(2.00g, 7.66mmol)的乙腈(40.00mL)溶液中加入1,1-羰基二咪唑(6.21g, 38.30mmol)。反应液在70℃下反应16小时后,向反应液中加入20mL水,经过乙酸乙酯(10mL×3)进行萃取。合并的有机相用30mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到无色油状化合物1-[环戊基-(3-溴-2-噻吩基) 甲基]咪唑(1.6g, 5.14mmol, 67.10%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.92 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.23 (d, J = 11.3Hz, 1H), 2.78 (quind, J = 7.6, 11.3Hz, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.33-1.20 (m, 2H)

[0965] 标题化合物的制备(实施例74-75): 8-环戊基-8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



[0967] 氮气保护下,反应瓶中依次加入1-[环戊基-(3-溴-2-噻吩基) 甲基]咪唑

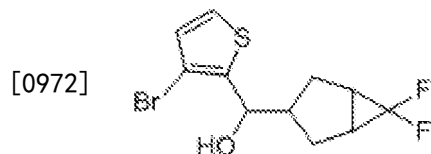
(800.00mg, 2.57mmol)、醋酸钨(57.71mg, 257.00 μ mol)、三环己基膦(144.16mg, 518.00 μ mol)、碳酸钾(1.07mg, 7.71mmol)、邻二甲苯(15.00mL), 140 $^{\circ}$ C下反应16小时。反应结束后, 抽滤, 乙酸乙酯洗涤(5mL), 有机相中加入30mL水, 经过乙酸乙酯(20mL \times 3)进行萃取。合并的有机相用20mL饱和食盐水进行洗涤, 无水硫酸钠进行干燥, 抽滤, 减压蒸馏, 粗品通过柱层析纯化得到8-环戊基-8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑(300.00mg, 1.30mmol, 50.68%产率)。外消旋体通过手性分离(柱:Lux Cellulose-2 150 \times 4.6mm I.D., 3 μ m, 流动相:A:CO₂ B:Methanol (0.05%DEA), 梯度:from 5% to 40% of B in 5.5min and hold 40% for 3min, then 5% of B for 1.5min, 流速:2.5mL/min, 柱温:40 $^{\circ}$ C.)终得实施例74(140.00mg, 46.67%收率, RT=6.638min, ee=98.8%) 和实施例75(140.00mg, 46.67%收率, RT=7.982min, ee=98.3%)。

[0968] 实施例74:¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.86 (s, 1H), 7.50 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.36 (d, J=6.5Hz, 1H), 2.61-2.44 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.78-1.47 (m, 6H), 1.27-1.16 (m, 1H) .

[0969] 实施例75:¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.87 (s, 1H), 7.50 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.36 (d, J=6.5Hz, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 3H), 1.61-1.45 (m, 3H), 1.27-1.15 (m, 1H) .

[0970] 实施例76-77:8-(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]环己基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑(顺式)

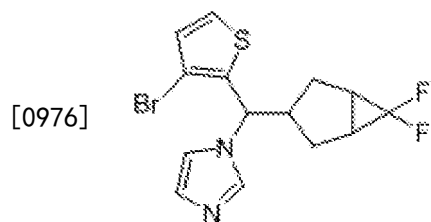
[0971] 实施例76A:(3-溴噻吩-2-基)(6,6-二氟双环[3.1.0]环己烷-3-基)甲醇(顺式)



[0973] 二异丙胺(163.85mg, 1.62mmol)的乙醚(5.00mL)溶液冷却至-78 $^{\circ}$ C, 正丁基锂(2.5M, 0.594mL)缓慢加入, 1小时后加入3-溴噻吩(220.10mg, 1.35mmol), 保持-78 $^{\circ}$ C继续搅拌1小时。再加入6,6-二氟双环[3.1.0]环己烷-3-甲醛(197.28mg, 1.35mmol)(由顺式6,6-二氟双环[3.1.0]环己烷-3-甲酸甲酯还原得到), 反应在-78 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。加入氯化铵溶液(5mL)淬灭, 用水(10mL)稀释, 再用乙酸乙酯(10mL \times 3)萃取。有机相用食盐水(10mL \times 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 180.00mg, 43.13%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.19 (br d, J=4.5Hz, 1H), 6.84 (br d, J=5.3Hz, 1H), 4.79 (br d, J=8.8Hz, 1H), 2.42-2.13 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 1H) .

[0974] 实施例76B

[0975] 1-[(3-溴-2-噻吩基)-(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]环己基)甲基]咪唑(顺式)

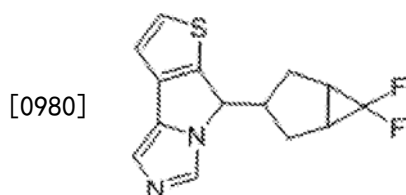


[0977] (3-溴噻吩-2-基)(6,6-二氟双环[3.1.0]环己烷-3-基)甲醇(顺式)(180mg,

582.20 μ mol)的乙腈(5.00mL)溶液中加入CDI(472.02mg,2.91mmol),反应在80℃下搅拌16小时。反应液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30mL),有机相分离,用食盐水(30mL \times 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,160.00mg,76.50%收率)。MS-ESI(m/z):359/361(M+H)⁺(Acq Method:5-95 AB_1.5min;Rt:0.690min)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.59(s,1H),7.24(d,J=5.3Hz,1H),7.19(s,1H),6.97(s,1H),6.86(d,J=5.3Hz,1H),5.26(d,J=11.5Hz,1H),2.11(br d,J=7.3Hz,1H),2.01-1.96(m,2H),1.70(br d,J=4.8Hz,2H),1.54-1.44(m,2H)。

[0978] 标题化合物的制备(实施例76-77)

[0979] 8-(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]环己基)-8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑(顺式)



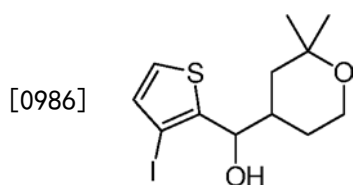
[0981] 氮气保护下,混合物1-[3-溴-2-噻吩基)-(6,6-二氟-3-双环[3.1.0]环己基)甲基]咪唑(140.00mg,389.72 μ mol),醋酸钯(8.75mg,38.97 μ mol),三环己基磷(21.86mg,77.94 μ mol),碳酸钾(107.73mg,779.44 μ mol)的邻二甲苯(5.00mL)溶液在120℃下搅拌48小时。反应液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30mL),有机相分离,用食盐水(30mL \times 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,80.00mg,59.78%收率)。MS-ESI(m/z):279(M+H)⁺(Acq Method:5-95 AB_1.5min;Rt:0.851min)。消旋体(80.00mg,287.44 μ mol)经过手性分离(柱:Chiralpak AD-3 100 \times 4.6mm I.D.,3 μ m流动相:A:二氧化碳 B:乙醇(0.05%二乙胺))得到实施例76(21.00mg,35.79%收率,保留时间:3.429分钟)和实施例77(18.00mg,31.92%收率,保留时间:4.489分钟)。

[0982] 实施例76:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ =9.22(s,1H),7.74(d,J=5.3Hz,1H),7.54(s,1H),7.38(d,J=5.0Hz,1H),5.77(d,J=6.3Hz,1H),3.26-3.13(m,1H),2.43-2.32(m,1H),2.29-2.17(m,3H),1.75-1.65(m,1H),1.59(br t,J=11.2Hz,1H)。

[0983] 实施例77:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ =9.22(s,1H),7.74(d,J=5.0Hz,1H),7.54(s,1H),7.38(d,J=5.0Hz,1H),5.77(d,J=6.3Hz,1H),3.27-3.10(m,1H),2.44-2.32(m,1H),2.30-2.16(m,3H),1.76-1.66(m,1H),1.59(br t,J=11.2Hz,1H)。

[0984] 实施例78-81:8-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-8H-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

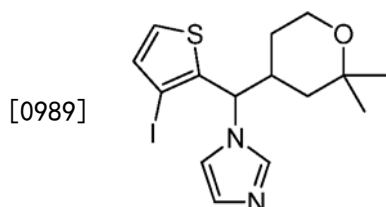
[0985] 实施例78A:(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-(3-碘-2-噻吩基)甲醇



[0987] -78℃的温度下,于二异丙胺(782.76mg,7.74mmol,1.09mL)的乙醚(10.00mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(2.5mol/L,3.09mL)的正己烷溶液,控制温度在-78℃,约10分钟。滴毕,升温至0℃搅拌30分钟。降温至-78℃,于体系中滴加3-碘噻吩(1.77g,8.44mmol),搅拌1小时后,滴加2,2-二甲基四氢吡喃-4-甲醛(1.00g,7.03mmol),在-78℃搅拌2小时,TLC显示

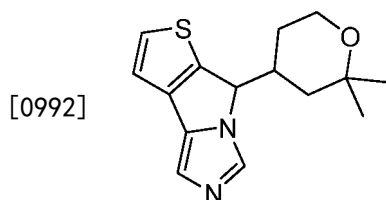
原料反应完全并有新产物生成。反应结束后于体系中加入饱和氯化铵溶液50mL,然后用乙酸乙酯萃取(30mL×3)。合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到浅黄色油状化合物(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(1.35g,3.83mmol,54.52%产率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.30(d,J=5.3Hz,1H),7.01(d,J=5.3Hz,1H),4.70(br d,J=8.0Hz,1H),3.74-3.67(m,1H),3.64-3.56(m,1H),2.29-2.22(m,1H),2.14(tdt,J=3.8,8.2,12.2Hz,1H),1.98-1.91(m,1H),1.39-1.28(m,2H),1.26(s,3H),1.22(s,3H)

[0988] 实施例78B:1-[(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基) - (3-碘-2-噻吩基) 甲基]咪唑



[0990] (2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(1.35g,3.83mmol)的乙腈(20.00mL)溶液中加入1,1-羰基二咪唑(3.11g,19.16mmol)。反应液在70℃下反应4小时,LC-MS显示原料反应完全,主峰为所要产物MS。反应完成后,向反应液中加入100mL水,经过乙酸乙酯(50mL×3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到化合物1-[(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基) - (3-碘-2-噻吩基) 甲基]咪唑(1.50g,3.73mmol,97.35%产率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.67(d,J=4.0Hz,1H),7.38-7.32(m,1H),7.07(d,J=3.8Hz,2H),7.03(dd,J=5.3,7.3Hz,1H),5.14-5.05(m,1H),3.77-3.70(m,1H),3.68-3.56(m,1H),2.63-2.43(m,1H),1.44(br d,J=13.1Hz,1H),1.34-1.25(m,1H),1.20-1.17(m,6H),1.16-1.10(m,1H)。

[0991] 标题化合物的制备(实施例78-81):8-(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基)-8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



[0993] 在氮气保护下,于反应瓶中依次加入1-[(2,2-二甲基四氢吡喃-4-基) - (3-碘-2-噻吩基) 甲基]咪唑(400.00g,994.31mmol)、醋酸钨(22.32mg,99.43μmol)、三环己基膦(55.77mg,198.86μmol)、碳酸钾(417.27mg,2.98mmol)和特戊酸(30.46mg,298.29μmol)、N-甲基吡咯烷酮(4.00mL),180℃下反应10分钟。TLC显示原料反应完全并有新产物生成。反应结束后,抽滤,乙酸乙酯洗涤(5mL),有机相中加入50mL水,经过乙酸乙酯(30mL×3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到消旋体(400.00mg)。消旋体通过手性分离(柱:Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D.,3μm流动相:A:CO₂B:ethanol(0.05%DEA),梯度:from 5%to 40%of B in 5min and hold 40%for 2.5min,then 5%of B for 2.5min,流速:2.5mL/min,柱温:35℃)和制备色谱纯化,最终得到实施例78(15.00mg,83.25μmolRT=2.527min,ee=94.88%),实施例79(10.00mg,36.45μmol,RT=2.775min,ee=75.82%),实施例80

(5.00mg, 17.87 μ mol, RT=2.880min, ee=97.02%), 实施例81 (15.00mg, 38.62 μ mol, RT=2.918min, ee=90.00%)。

[0994] 实施例78: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =9.25 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.53 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.74 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.21-1.18 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.97 (t, J=12.8Hz, 1H)。

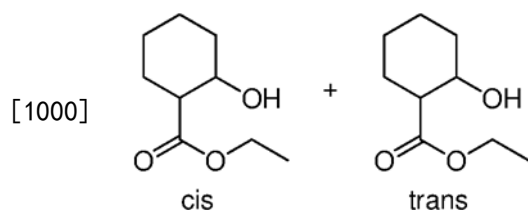
[0995] 实施例79: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =7.94 (s, 1H), 7.54 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.30 (br d, J=3.8Hz, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 1.66 (br d, J=12.5Hz, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (br s, 1H), 1.10-0.97 (m, 1H)。

[0996] 实施例80: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.32 (d, J=4.3Hz, 1H), 3.76 (dd, J=1.8, 8.8Hz, 2H), 2.67-2.54 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.44 (tt, J=8.8, 12.5Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.17-1.11 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (t, J=12.8Hz, 1H)。

[0997] 实施例81: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ =7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.28 (br d, J=3.8Hz, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 1H), 1.65 (br d, J=12.8Hz, 1H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (br d, J=12.0Hz, 1H), 1.10-1.00 (m, 1H)。

[0998] 实施例82-85: [2-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环己基醇

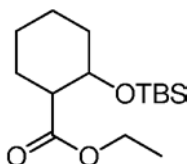
[0999] 实施例82A: 2-羟基环己基甲酸乙酯



[1001] 0 $^{\circ}$ C条件下,于2-环己酮甲酸乙酯(10.00g, 58.75mmol, 8.43mL)的乙醇(100.00mL)溶液缓慢加入硼氢化钠(889.00mg, 23.50mmol),反应液在0 $^{\circ}$ C的条件下搅拌4小时。TLC监测反应,结束后,室温条件下于反应体系中加入50mL水淬灭反应,乙酸乙酯萃取(30mL \times 3),合并有机相并用50mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体顺式-2-羟基环己基甲酸乙酯(4.80g, 27.87mmol, 47.44%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =4.19-4.08 (m, 3H), 3.20 (br s, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 4H)。反式-2-羟基环己基甲酸乙酯(2.60g, 15.10mmol, 25.70%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =4.17 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.76 (dt, J=4.5, 10.2Hz, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.24 (ddd, J=3.8, 9.8, 12.3Hz, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 6H)。

[1002] 实施例82B: 反式-2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基甲酸乙酯

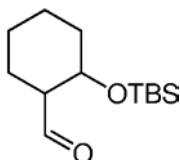
[1003]



[1004] 反式-2-羟基环己基甲酸乙酯 (8.20g, 47.61mmol) 的二氯甲烷 (80.00mL) 溶液中缓慢滴加叔丁基二甲基硅基三氟甲基磺酸酯 (15.10g, 57.13mmol, 13.13mL) 和 2,6-二甲基吡啶 (7.65g, 71.42mmol, 8.32mL)。反应液在 25℃ 的条件下搅拌 2 小时。室温条件下于反应体系中加入 200mL 水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (50mL × 3), 合并有机相并用 50mL 饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体反式-2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基甲酸乙酯 (12.00g, 41.89mmol, 87.98% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.13-4.04 (m, 2H), 3.79 (dt, J = 4.5, 9.8Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.79-1.63 (m, 3H), 1.51-1.33 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)

[1005] 实施例 82C: {2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基} 甲醛

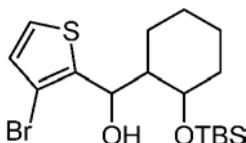
[1006]



[1007] 2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基甲酸乙酯 (12.00g, 41.89mmol) 的二氯甲烷 (80.00mL) 溶液中缓慢滴加二异丁基氢化铝 1M 甲苯溶液 (1mol/L, 62.84mL)。反应液在 -78℃ 的条件下搅拌 2 小时。室温条件下于反应体系中加入 50mL 饱和酒石酸钾钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取 (30mL × 3), 合并有机相并用 50mL 饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色液体 {2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基} 甲醛 (6.00g, 24.75mmol, 59.08% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.75 (d, J = 2.8Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.92 (br d, J = 2.5Hz, 1H), 1.79-1.69 (m, 5H), 1.40-1.33 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) .

[1008] 实施例 82D: {2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基}-(3-溴-2-噻吩基) 甲醇

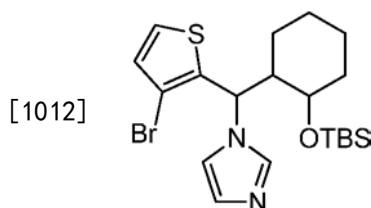
[1009]



[1010] -78℃ 的温度下, 二异丙胺 (2.75g, 27.23mmol, 3.83mL) 的乙醚 (40.00mL) 溶液中缓慢滴加正丁基锂 (2.5mol/L, 10.89mL) 的正己烷溶液, 控制温度在 -78℃, 约 10 分钟。滴毕, 升温至 0℃ 搅拌 30 分钟。降温至 -78℃, 于体系中滴加 3-溴噻吩 (4.84g, 29.70mmol, 2.78mL), 搅拌 1 小时后, 滴加 {2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基} 甲醛 (6.00g, 24.75mmol), 在 -78℃ 搅拌 2 小时, 反应结束后于体系中加入饱和氯化铵溶液 50mL, 然后用乙酸乙酯萃取 (30mL × 3)。合并有机相并用 50mL 饱和食盐水洗涤, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、减压蒸馏, 得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色油状化合物 {2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基}-(3-溴-2-噻吩基) 甲醇 (1.5g, 3.70mmol, 14.95% 产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.23 (d, J = 5.3Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 2.8, 5.3Hz, 1H), 3.78 (dt, J = 4.5, 10.0Hz, 1H), 2.90 (d, J = 5.3Hz, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.74-1.60

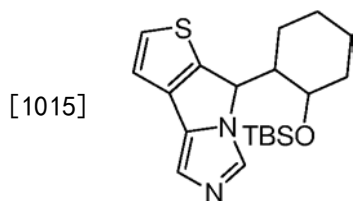
(m, 4H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.13 (s, 3H).

[1011] 实施例82E:叔丁基-[[2-咪唑基(3-溴噻吩基)甲基]环己基]-二甲基硅烷



[1013] {2-[叔丁基(二甲基)硅基]氧环己基}-(3-溴-2-噻吩基)甲醇(1.50g, 3.70mmol)的乙腈(30.00mL)溶液中加入1,1-羰基二咪唑(3.00g, 18.50mmol)。反应液在70℃下反应3小时。反应完成后,向反应液中加入50mL水,经过乙酸乙酯(30mL×3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到无色油状化合物叔丁基-[[2-咪唑基(3-溴噻吩基)甲基]环己基]-二甲基硅烷(1.20g, 2.63mmol, 71.20%产率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.58 (s, 1H), 7.30 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.11 (d, J=5.8Hz, 1H), 3.47 (dt, J=3.8, 7.8Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.45-1.28 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

[1014] 实施例82F:叔丁基-甲基-[[2-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基]硅烷

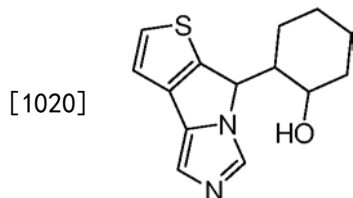


[1016] 氮气保护下,反应瓶中依次加入叔丁基-[[2-咪唑基(3-溴噻吩基)甲基]环己基]-二甲基硅烷(1.20g, 2.63mmol)、醋酸钡(59.05mg, 263.00μmol)、三环己基膦(147.51mg, 526.00mmol)、碳酸钾(1726.98mg, 5.26mmol)、邻二甲苯(30.00mL), 140℃下反应16小时。反应结束后,抽滤,乙酸乙酯洗涤(30mL),有机相中加入50mL水,经过乙酸乙酯(30mL×3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到异构体一(浅黄色油状物, 500.00mg, 1.33mmol, 50.75%产率)和异构体二(浅黄色油状物, 160.00mg, 427.00mmol, 16.24%产率)。

[1017] 异构体一:¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.62 (s, 1H), 7.35 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.81 (dt, J=4.3, 10.3Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.52-1.32 (m, 3H), 1.19-1.00 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.42 (dq, J=3.6, 12.8Hz, 1H), 0.19 (d, J=2.5Hz, 6H).

[1018] 异构体二:¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.65 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.72 (d, J=3.5Hz, 1H), 3.76 (dt, J=4.5, 10.2Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.51-1.33 (m, 5H), 0.93 (s, 8H), 0.93-0.92 (m, 1H), 0.44 (dq, J=3.4, 12.9Hz, 1H), 0.21 (s, 3H), 0.19 (s, 3H).

[1019] 标题化合物的制备(实施例82-83):[2-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环己基醇

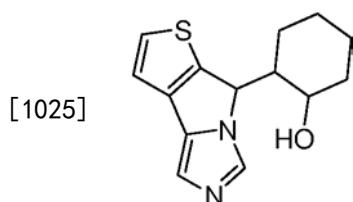


[1021] 叔丁基-甲基-[2-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基硅烷(实施例82F的异构体一,500mg,1.33mmol)的1,2-二氯乙烷(5.00mL)溶液中加入一水合对甲基苯磺酸(758.98mg,3.99mmol)。反应液在85℃下反应16小时,LCMS监测反应。反应完成后,向反应液中加入15mL饱和碳酸氢钠溶液,经过乙酸乙酯(10mL×3)进行萃取。合并的有机相用15mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到浅黄色液体[2-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基醇(300mg)。消旋体通过手性分离(“OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial:1:F,2 Channel Name:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Injection Volume:3.00μL Proc.Chnl.Descr.:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Run Time:10.0 Minutes”)进行拆分,在经过酸性制备色谱纯化,最终得到实施例82(三氟乙酸盐,80mg,213.69μmol,RT=3.24min,ee=99%),实施例83(三氟乙酸盐,80mg,213.69μmol,RT=3.745min,ee=99.3%)。

[1022] 实施例82:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ=9.06(s,1H),7.72(d,J=5.0Hz,1H),7.48(s,1H),7.37(d,J=5.0Hz,1H),5.97(d,J=2.3Hz,1H),3.40(dt,J=4.1,10.4Hz,1H),2.25(tdd,J=3.0,10.1,12.8Hz,1H),2.00-1.93(m,1H),1.78-1.67(m,2H),1.57-1.50(m,1H),1.41-1.21(m,3H),0.99-0.86(m,1H)。

[1023] 实施例83:¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ=9.05(s,1H),7.72(d,J=5.5Hz,1H),7.48(d,J=1.0Hz,1H),7.37(d,J=5.0Hz,1H),5.97(d,J=2.8Hz,1H),3.51-3.36(m,1H),2.30-2.19(m,1H),1.97(br d,J=12.0Hz,1H),1.79-1.66(m,2H),1.54(br d,J=13.3Hz,1H),1.40-1.23(m,3H),1.00-0.85(m,1H)。

[1024] 标题化合物的制备(实施例84-85):[2-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环己基醇



[1026] 叔丁基-甲基-[2-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基硅烷(实施例82F的异构体二,180mg,480.50μmol)的1,2-二氯乙烷(2.00mL)溶液中加入一水合对甲基苯磺酸(274.20mg,1.44mmol)。反应液在85℃下反应16小时。反应完成后,向反应液中加入15mL饱和碳酸氢钠溶液,经过乙酸乙酯(10mL×3)进行萃取。合并的有机相用15mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到[2-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基醇(100mg)。消旋体经过手性分离(“OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial:1:F,2 Channel Name:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Injection Volume:3.00μL Proc.Chnl.Descr.:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Run Time:10.0 Minutes”),再经过酸性制备色谱纯化得到实施例84(三氟乙酸盐,15mg,40.07μmol,RT=2.667min,ee

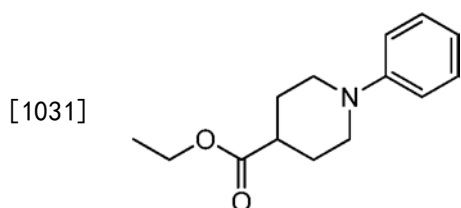
=97%)。实施例85(三氟乙酸盐,15mg,40.07mmol,RT=3.184min,ee=94%)。

[1027] 实施例84:¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ=9.17 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.19 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.72 (dt, J=4.4, 10.5Hz, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H), 1.29-1.09 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 1H), 0.51 (dq, J=3.6, 12.7Hz, 1H)。

[1028] 实施例85:¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ=9.17 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.19 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.72 (dt, J=4.3, 10.5Hz, 1H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.30-1.09 (m, 2H), 0.93 (br dd, J=2.8, 13.3Hz, 1H), 0.58-0.44 (m, 1H)。

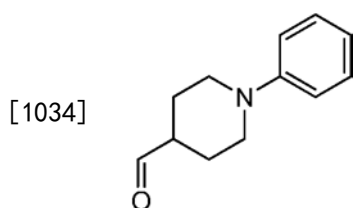
[1029] 实施例86-87:8-(1-苯基哌啶-4-基)-8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑

[1030] 实施例86A:乙基-1-苯基哌啶-4-羧酸酯



[1032] 23℃下,乙基-哌啶-4-羧酸酯(1.00g,6.36mmol,980.39μL)的DME(30.00mL)溶液中加入碘代苯(1.95g,9.54mmol,1.06mL)、三叔丁基磷化钯(325.03mg,636.00μL)和磷酸钾((2.70g,12.72mmol)。反应液加热到100℃然后搅拌16小时,反应液过滤,滤液用水(30mL)稀释,然后用乙酸乙酯(20mL×3),合并的有机层用盐水(30mL×1)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到的残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,910.00mg,61.33%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.28-7.24 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.85 (t, J=7.3Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.65 (td, J=3.3, 12.7Hz, 2H), 2.79 (dt, J=2.5, 11.9Hz, 2H), 2.43 (tt, J=4.0, 11.2Hz, 1H), 2.03 (br dd, J=3.1, 13.4Hz, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H)。

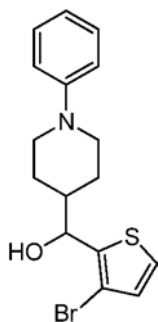
[1033] 实施例86B:1-苯基哌啶-4-甲醛



[1035] -78℃下,乙基-1-苯基哌啶-4-羧酸酯(5.10g,21.86mmol)的二氯甲烷(200.00mL)溶液中缓慢加入二异丁基氢化铝(1M,28.42mL),然后反应液在-78℃下搅拌1小时。反应液用饱和氯化铵(100mL)在-78℃淬灭,然后用二氯甲烷(200.00mL×2)萃取。合并的有机相用盐水洗涤(200mL×1),无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到残余物,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黑色油状,3.10g,16.38mmol,74.93%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=9.71 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.87 (t, J=7.4Hz, 1H), 3.63 (td, J=3.8, 12.7Hz, 2H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H)。

[1036] 实施例86C:(3-溴噻吩-2-基)(1-苯基哌啶-4-基)甲醇

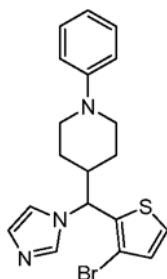
[1037]



[1038] -65°C 下,二异丙胺(1.99g,19.66mmol,2.76mL)的乙醚(30.00mL)溶液中缓慢加入正丁基锂(2.5M,7.21mL),然后三溴噻吩(2.67g,16.38mmol,1.53mL)在一小时后注射进去,继续在 -65°C 下搅拌一小时,然后加入1-苯基哌啶-4-甲醛(3.10g,16.38mmol),反应继续在 -65°C 搅拌一小时。反应液用氯化铵(30mL)淬灭,然后用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(20mL \times 3)萃取,合并的有机相用食盐水(20mL \times 3)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,3.00g,7.00mmol,42.74%收率)。 ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM- d) δ =7.30(d,J=5.3Hz,1H),7.27-7.22(m,2H),6.98-6.91(m,3H),6.84(t,J=7.3Hz,1H),4.89(d,J=8.0Hz,1H),3.75(br d,J=12.3Hz,1H),3.66(br d,J=13.1Hz,1H),2.75-2.61(m,2H),1.94-1.81(m,1H),1.61-1.47(m,4H),1.27(t,J=7.2Hz,1H)。

[1039] 实施例86D:4-((3-溴噻吩-2-基)(1H-咪唑-1-基)甲基)-1-苯基哌啶

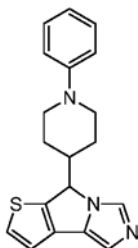
[1040]



[1041] (3-溴噻吩-2-基)(1-苯基哌啶-4-基)甲醇(3.00g,7.02mmol)的乙腈(30.00mL)溶液中加入羰基二咪唑(5.69g,35.10mmol),反应液在 80°C 下搅拌回流16小时。降到室温后反应液用乙酸乙酯(50.00mL)和水(50.00mL)分层。有机相用食盐水(30mL \times 3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,1.35g,3.26mmol,46.38%收率)。 ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM- d) δ =7.70(s,1H),7.38(d,J=5.3Hz,1H),7.33-7.27(m,2H),7.13(s,2H),7.00(d,J=5.3Hz,1H),6.95(d,J=8.0Hz,2H),6.89(t,J=7.3Hz,1H),5.34-5.31(m,1H),3.70(td,J=3.6,8.8Hz,2H),2.80-2.67(m,2H),2.36-2.23(m,1H),1.75(br dd,J=2.4,12.9Hz,1H),1.50(dd,J=3.8,8.0Hz,2H),1.30(t,J=7.2Hz,1H)。

[1042] 标题化合物的制备(实施例86-87):8-(1-苯基哌啶-4-基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑

[1043]



[1044] 4-((3-溴噻吩-2-基)(1H-咪唑-1-基)甲基)-1-苯基哌啶(1.35g,3.25mmol)的邻二甲苯(20.00mL)溶液中加入醋酸钨(72.97mg,325.00 μ mol)、三环己基磷(182.16mg,650.00 μ mol)和碳酸钾(898.37mg,6.50mmol),然后反应液置换氮气3次。混合液在140 $^{\circ}$ C下搅拌回流16小时。降到室温后。反应液过滤,滤液用食盐水(30mL \times 3)洗涤,水相用乙酸乙酯(20mL \times 3)萃取,合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压得残余物,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(450.00mg,1.36mmol,41.85%收率)。 ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.70(s,1H),7.37(d,J=5.0Hz,1H),7.27-7.22(m,2H),7.16(d,J=5.0Hz,1H),6.96(s,1H),6.91(d,J=8.0Hz,2H),6.85(t,J=7.3Hz,1H),5.16(d,J=4.5Hz,1H),3.82-3.75(m,1H),3.67(br d,J=12.3Hz,1H),2.78-2.61(m,2H),2.17-2.08(m,1H),1.54(td,J=2.8,12.7Hz,1H),1.48-1.30(m,2H),1.29-1.25(m,1H)。

[1045] 消旋体((450.00mg,1.36mmol)手性分离(柱:Chiralcel OD-3 100 \times 4.6mm I.D.,3 μ m流动相:A:二氧化碳 B:乙醇(0.05%二乙胺),梯度:A中40%的B,流率:2.8mL/分钟,柱温:40 $^{\circ}$ C)得到实施例86(110.00mg,340.53 μ mol,25.04%收率,保留时间:1.932分钟)和实施例87(110.00mg,337.45 μ mol,24.81%收率,保留时间:3.479分钟)。

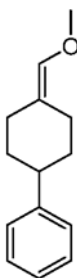
[1046] 实施例86: ^1H NMR(400MHz,METHANOL- d_4) δ =9.25(s,1H),7.80(d,J=5.3Hz,1H),7.60(d,J=0.8Hz,1H),7.52-7.42(m,5H),7.37-7.32(m,1H),5.93(d,J=3.8Hz,1H),3.87-3.80(m,1H),3.69(br d,J=12.5Hz,1H),3.48(dt,J=2.9,12.5Hz,1H),3.43-3.35(m,1H),2.78(tdd,J=4.0,8.2,12.1Hz,1H),2.16(br d,J=11.3Hz,1H),2.02-1.90(m,1H),1.70-1.54(m,2H)。

[1047] 实施例87: ^1H NMR(WXFL10310289_001,400MHz,METHANOL- d_4) δ =7.91(s,1H),7.54(d,J=5.0Hz,1H),7.25-7.18(m,3H),6.95(d,J=7.8Hz,2H),6.91(s,1H),6.82(t,J=7.3Hz,1H),5.39(d,J=4.0Hz,1H),3.76(br d,J=12.3Hz,1H),3.64(br d,J=12.0Hz,1H),2.79-2.61(m,2H),2.35-2.25(m,1H),1.95-1.88(m,2H),1.65(dq,J=4.3,12.4Hz,1H),1.40(br d,J=12.8Hz,1H)。

[1048] 实施例88-89:8-(4-苯基环己基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑

[1049] 实施例88A:4-(甲氧亚甲基)环己基)苯

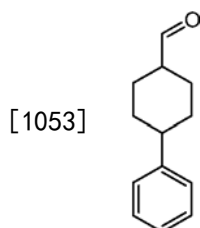
[1050]



[1051] 23 $^{\circ}$ C下,向快速搅拌的甲氧甲基三苯基氯化磷(7.97g,23.25mmol)的四氢呋喃(80.00mL)溶液中缓慢滴加叔丁醇钾(1M,23.25mL),反应液在23 $^{\circ}$ C下搅拌45分钟然后缓慢

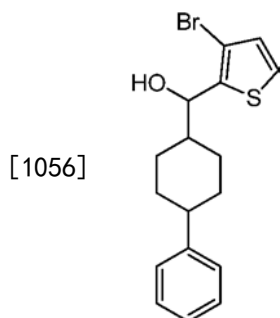
加入4-苯基环己酮(3.00g,17.22mmol)的四氢呋喃(30.00mL)溶液。反应液继续搅拌12小时。溶剂减压下蒸发然后同石油醚(20mL)稀释,依次用水(100mL)和饱和盐水(100mL)洗,有机相再用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,2.05g,58.83%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.24-7.13(m,2H),7.12-7.01(m,3H),5.71(s,1H),3.46(s,3H),2.87-2.74(m,1H),2.52(tt,J=3.3,12.2Hz,1H),2.13-2.01(m,1H),2.01-1.90(m,1H),1.87-1.78(m,2H),1.74-1.60(m,1H),1.42-1.33(m,2H),1.31(br d,J=4.0Hz,1H)。

[1052] 实施例88B:4-苯基环己基甲醛



[1054] 4-苯基环己基甲醛(2.00g,9.89mmol)的四氢呋喃(20.00mL)溶液中缓慢加入盐酸(3M,15.00mL),然后反应液在80℃下搅拌60小时。反应液冷却到25℃,然后用水稀释(20.00mL),用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并的有机相在减压下蒸发得到残余物,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,550mg,29.52%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =9.73(d,J=1.3Hz,1H),7.38-7.30(m,3H),7.26-7.22(m,2H),2.57-2.51(m,1H),2.40-2.33(m,1H),2.22-2.14(m,2H),2.13-2.06(m,2H),1.58-1.45(m,4H)。

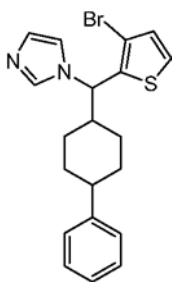
[1055] 实施例88C:(3-溴噻吩-2-基)(4-苯基环己基)甲醇



[1057] -65℃下,向二异丙胺(354.57mg,3.50mmol,492.46 μ L)的乙醚(7.00mL)溶液中缓慢加入正丁基锂(2.5M,1.28mL),然后三溴噻吩(476.29mg,2.92mmol,273.73 μ L)在一小时后注射进去,继续在-65℃下搅拌一小时,然后加入4-苯基环己基甲醛(550.00mg,2.92mmol),反应继续在-65℃搅拌一小时。反应液用氯化铵(20mL)淬灭,然后用水(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并的有机相用食盐水(20mL×3)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,350.00mg,34.12%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =7.23-7.18(m,4H),7.14-7.10(m,3H),6.88-6.84(m,1H),5.24-4.76(m,1H),2.47-2.36(m,1H),2.47-2.36(m,1H),2.22-2.15(m,1H),1.95-1.79(m,3H),1.74(td,J=3.9,7.8Hz,1H),1.47-1.38(m,2H),1.26-1.20(m,2H)。

[1058] 实施例88D:1-((3-溴噻吩-2-基)(4-苯基环己基)甲基)-1H-咪唑

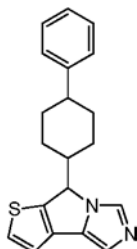
[1059]



[1060] (3-溴噻吩-2-基)(4-苯基环己基)甲醇(350mg, 996.30 μ mol)的乙腈(10.00mL)溶液中加入羰基二咪唑(807.75mg, 4.98mmol), 反应液在80 $^{\circ}$ C下搅拌回流16小时。降到室温后反应液用乙酸乙酯(10.00mL)和水(10.00mL)分层。有机相用食盐水(10mL \times 3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状, 250.00mg, 62.52%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ =7.73-7.68 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, J =5.8Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.27 (d, J =10.8Hz, 1H), 2.52 (tt, J =3.3, 12.2Hz, 1H), 2.21 (tq, J =3.3, 11.4Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.28 (t, J =7.2Hz, 2H)。

[1061] 标题化合物的制备(实施例88-89): 8-(4-苯基环己基)-8H-噻吩并[3', 2': 3, 4]吡咯[1, 2-*c*]咪唑

[1062]



[1063] 1-((3-溴噻吩-2-基)(4-苯基环己基)甲基)-1H-咪唑(200mg, 498.31 μ mol)的邻二甲苯(4.00mL)溶液中加入醋酸钨(11.19mg, 49.83 μ mol)、三环己基磷(27.95mg, 99.66 μ mol)和碳酸钾(137.74mg, 996.62 μ mol), 然后反应液置换氮气3次。混合液在140 $^{\circ}$ C下搅拌回流16小时。降到室温后。反应液过滤, 滤液用食盐水(10mL \times 3)洗涤, 水相用乙酸乙酯(10mL \times 3)萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压得残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(120mg, 61.04%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ =7.72-7.64 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 4H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 2.46 (br t, J =12.0Hz, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.53-1.39 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H)。

[1064] 消旋体(40.00mg, 124.82 μ mol)经过手性分离(柱: ChiralCel OD-3 100 \times 4.6mm I.D., 3 μ m流动相: A: 二氧化碳 B: 乙醇(0.05%二乙胺), 梯度: 5%的B 4.5分钟升到40%并保持40% 2.5分钟, 然后5%的B保持1分钟, 流率: 2.8mL/分钟, 柱温: 40 $^{\circ}$ C)得到实施例88(13.00mg, 32.17%收率, 保留时间: 3.862分钟)和实施例89(9.00mg, 22.23%收率, 保留时间: 4.721分钟)。

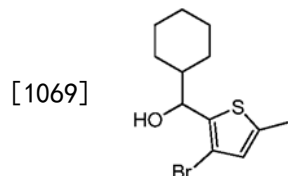
[1065] 实施例88: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ =7.63 (s, 1H), 7.29 (d, J =5.0Hz, 1H), 7.20 (d, J =8.5Hz, 2H), 7.14-7.07 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 5.07 (d, J =4.0Hz, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.05 (ddd, J =3.6, 8.4, 15.8Hz, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.54-1.45 (m, 2H),

1.42-1.30 (m, 2H), 1.02 (dq, J=3.6, 12.6Hz, 1H).

[1066] 实施例89: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.71 (s, 1H), 7.37 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 5.16 (d, J=4.0Hz, 1H), 2.46 (br t, J=12.3Hz, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 3H), 1.55-1.35 (m, 4H), 1.16-1.04 (m, 1H).

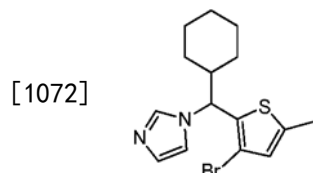
[1067] 实施例90-91: 8-环己基-2-二甲基-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑

[1068] 实施例90A: (3-溴-5-甲基噻吩-2-基)(环己基)甲醇



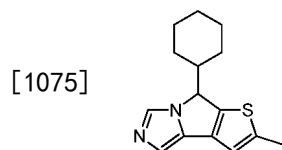
[1070] -65°C 下,向二异丙胺(1.08g, 10.70mmol, 1.50mL)的四氢呋喃(10.00mL)溶液中加入正丁基锂(2.5M, 3.92mL),搅拌一小时后,4-溴-2-甲基-噻吩(1.58g, 8.92mmol)用注射器缓慢加入,反应液在 -65°C 继续搅拌一小时,环己基甲醛(1.00g, 8.92mmol, 1.08mL)用注射器加入,反应液在 -65°C 下继续搅拌1小时。反应液在 -65°C 下用饱和氯化铵溶液(20.00mL)淬灭,再用水(20.00mL)稀释,然后用乙酸乙酯(20mL \times 3)萃取,合并的有机层用盐水(20mL \times 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到的残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 1.30g, 4.49mmol, 50.34%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =6.58 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.71 (dd, J=1.8, 8.0Hz, 1H), 2.45 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.31-0.96 (m, 6H).

[1071] 实施例90B: 1-((3-溴-5-甲基噻吩-2-基)(环己基)甲基)-1H-咪唑



[1073] (3-溴-5-甲基噻吩-2-基)(环己基)甲醇(1.30g, 4.49mmol)和羰基二咪唑(3.64g, 22.45mmol)的乙腈(15mL)混合溶液中置换氮气三次然后加热到 80°C 回流16小时。反应液用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)分层,有机相用盐水(10.00mL \times 3)洗涤,干燥,过滤,减压浓缩得到残余物,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黑色油状, 470.00mg, 1.39mmol, 30.85%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.61 (s, 1H), 7.05 (d, J=5.8Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.14 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79-1.63 (m, 5H), 1.31-1.12 (m, 4H), 1.07-0.88 (m, 2H).

[1074] 标题化合物的制备(实施例90-91): 8-环己基-2-二甲基-8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑



[1076] 1-((3-溴-5-甲基噻吩-2-基)(环己基)甲基)-1H-咪唑(470.00mg, 1.39mmol)、醋酸钡(31.21mg, 139.00 μmol)、三环己基磷(77.96mg, 278.00 μmol)和碳酸钾(384.22mg,

2.78mmol)的邻二甲苯(5.00mL)混合溶液置换氮气三次,然后加热到140℃搅拌16小时。反应液过滤,滤液用食盐水(10.00mL×3)洗涤,水相用乙酸乙酯(10.00mL×3)萃取,合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(120.00mg, 449.57μmol, 32.34%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=7.63 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.99 (d, J=4.3Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.97 (ddd, J=3.6, 8.3, 15.6Hz, 1H), 1.86-1.65 (m, 5H), 1.33-1.07 (m, 5H)。

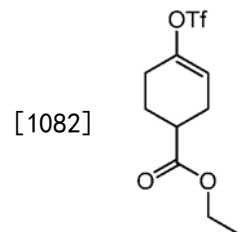
[1077] 消旋体((120.00mg, 464.43μmol)手性分离(柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm流动相:A:二氧化碳 B:乙醇(0.05%二乙胺),梯度:5分钟内B从5%升到40%然后保持2.5分钟,然后保持5%的B2.5分钟,流率:2.5mL/分钟,柱温:35℃)得到实施例90(30.00mg, 115.96μmol, 24.97%收率,保留时间:4.469分钟)和实施例91(30.00mg, 115.60μmol, 24.89%收率,保留时间:5.123分钟)。

[1078] 实施例90:¹H NMR (WXFL10310290_001, 400MHz, METHANOL-d₄) δ=7.83 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.20 (d, J=3.5Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.71 (br d, J=11.0Hz, 2H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.29-1.11 (m, 4H), 0.89-0.76 (m, 1H)

[1079] 实施例91:¹H NMR (WXFL10310291_001, 400MHz, METHANOL-d₄) δ=7.84 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 5.20 (d, J=3.8Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.71 (br d, J=10.5Hz, 2H), 1.38 (br d, J=13.1Hz, 1H), 1.29-1.11 (m, 4H), 0.89-0.77 (m, 1H)。

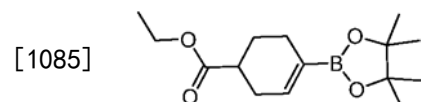
[1080] 实施例92-96:5-(4-(喹啉-4-基)环己基)-5H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯[1,2-a]咪唑以及5-(4-(喹啉-4-基)环己基)-5H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯[1,2-a]咪唑

[1081] 实施例92A:4-(三氟甲磺氧)环己基-3-烯-1-甲酸乙酯



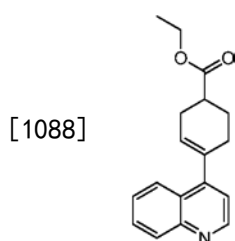
[1083] -65℃下,4-氧环己基甲酸乙酯(30.00g, 176.25mmol, 28.04mL)的四氢呋喃(600.00mL)溶液中缓慢滴加[双(三甲基硅基)氨基]锂(1M, 176.25mL),搅拌一小时,然后滴加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲磺基)甲磺胺(69.26g, 193.88mmol)的四氢呋喃(150mL)溶液。滴加完30分钟后移去冰浴,反应在30℃下继续搅拌12小时。反应液用1M氯化铵水溶液淬灭(200mL),分层,有机层依次用0.5M的氢氧化钠水溶液500mL×2、200mL的饱和氯化铵溶液和200mL的食盐水洗涤,干燥,减压浓缩的残余物。残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状, 36.00g, 119.10mmol, 67.57%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=5.70-5.64 (m, 1H), 4.06 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.18-1.14 (m, 3H)。

[1084] 实施例92B:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)环己基-3-烯-1-甲酸乙酯



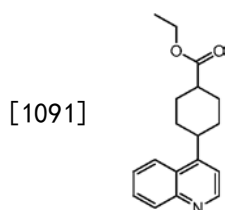
[1086] 4-(三氟甲磺氧)环己基-3-烯-1-甲酸乙酯(36.00g,119.10mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷(45.37g,178.65mmol)、二茂铁二氯化钡(8.71g,11.91mmol)和醋酸钾(46.75g,476.40mmol)的二氧六环(400mL)溶液中氮气保护下加热到110℃回流15小时。冷却后,加入乙酸乙酯(200mL)和碳酸氢钠(200mL)。水相用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用食盐水洗涤,干燥,减压浓缩得到残余物,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,(28.00g,89.84mmol,75.43%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =6.54(br d,J=1.3Hz,1H),4.16-4.10(m,2H),2.55-2.45(m,1H),2.36-2.22(m,3H),2.17-2.06(m,1H),2.04-1.97(m,1H),1.66-1.53(m,1H),1.25(s,15H)。

[1087] 实施例92C:4-(4-喹啉)环己基-3-烯-1-甲酸乙酯



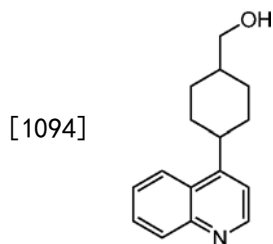
[1089] 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)环己基-3-烯-1-甲酸乙酯(28.00g,89.84mmol)、4-溴喹啉(18.69g,89.84mmol)、二茂铁二氯化钡(6.57g,8.98mmol)和碳酸钾(24.83g,179.68mmol)的四氢呋喃(300mL)和水(75mL)溶液在氮气下加热到80℃回流16小时。反应液冷却后加入乙酸乙酯(400mL)和碳酸氢钠(400mL)分层,水相用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发得到残余物,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,15.50g,55.09mmol,61.32%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =8.83(d,J=4.5Hz,1H),8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.97(dd,J=0.8,8.3Hz,1H),7.68(ddd,J=1.5,7.0,8.3Hz,1H),7.51(ddd,J=1.1,6.9,8.3Hz,1H),7.16(d,J=4.3Hz,1H),5.84(dd,J=1.8,3.5Hz,1H),4.21(q,J=7.2Hz,2H),2.81-2.72(m,1H),2.55(td,J=2.4,5.0Hz,2H),2.51-2.44(m,2H),2.25-2.17(m,1H),2.03-1.94(m,1H),1.30(t,J=7.2Hz,3H)。

[1090] 实施例92D:4-(4-喹啉)环己基甲基甲酸乙酯



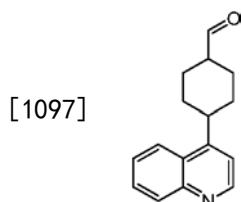
[1092] 4-(4-喹啉)环己基-3-烯-1-甲酸乙酯(15.50g,55.09mmol)和Pd/C(1.50g,10%纯度)的甲醇(200mL)溶液置换三次氩气然后在氢气流(50psi)25℃下搅拌15小时。反应液过滤并减压浓缩,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,14.50g,51.17mmol,92.88%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ =8.86-8.81(m,1H),8.10(dd,J=8.4,17.7Hz,2H),7.73-7.66(m,1H),7.59-7.53(m,1H),7.27-7.24(m,1H),4.21(q,J=7.3Hz,2H),3.41-3.31(m,1H),2.48-2.31(m,2H),2.24-2.08(m,1H),1.94-1.58(m,6H),1.33-1.28(m,3H)。

[1093] 实施例92E: [4-(4-喹啉基)环己基]甲醇



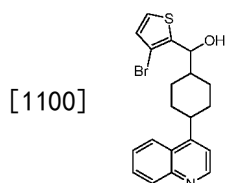
[1095] 0℃,向4-(4-喹啉)环己基甲基甲酸乙酯(13.00g,45.88mmol)的四氢呋喃(200mL)溶液中加入四氢铝锂(1.74g,45.88mmol)。混合液在0℃下搅拌1小时。反应液用水(1.5mL),10%氢氧化钠溶液(3mL)和水(4.5mL)在0℃下淬灭。过滤,滤液用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压得残余物(8.7g,36.05mmol,78.58%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=8.77-8.73(m,1H),8.03(dd,J=8.5,18.6Hz,2H),7.65-7.59(m,1H),7.52-7.45(m,1H),7.21-7.17(m,1H),3.70(d,J=7.5Hz,2H),3.51(d,J=6.0Hz,1H),3.38-3.26(m,1H),2.04-1.82(m,4H),1.79-1.59(m,3H),1.67-1.59(m,2H)。

[1096] 实施例92F:4-(4-喹啉基)环己基甲醛



[1098] 0℃下,将戴斯马丁过碘烷(21.62g,50.97mmol)加入到[4-(4-喹啉基)环己基]甲醇(8.20g,33.98mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中,反应液在0℃下搅拌三小时。反应液在0℃下用硫代硫酸钠(250mL)淬灭,过滤,滤液用二氯甲烷萃取,合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压得残余物,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,4.95g,20.68mmol,60.87%收率)。

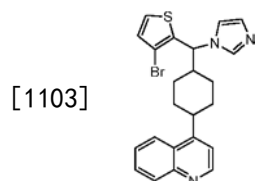
[1099] 实施例92G:(3-溴-2-噻吩基)-[4-(4-喹啉基)环己基]甲醇



[1101] -65℃下,向二异丙胺(2.61g,25.82mmol,3.63mL)的乙醚(60mL)溶液中滴加正丁基锂(2.5M,9.47mL),1小时后,3-溴噻吩(3.51g,21.52mmol,2.02mL),一小时后,4-(4-喹啉基)环己基甲醛(5.15g,21.52mmol)加入。反应混合物在-65℃下继续搅拌1小时。反应液用饱和氯化铵溶液(200mL)淬灭。分层,水相用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压得残余物,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色胶状,2.15g,5.34mmol,24.83%收率)。¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ=8.80-8.76(m,1H),8.76-8.71(m,1H),8.22(t,J=8.0Hz,2H),8.02(t,J=6.9Hz,2H),7.78-7.71(m,2H),7.67-7.61(m,2H),7.50(d,J=4.8Hz,1H),7.48-7.45(m,1H),7.43(dd,J=3.5,5.0Hz,2H),6.95(dd,J=2.5,5.3Hz,2H),5.34(d,J=10.3Hz,1H),4.60(s,2H),3.59-3.48(m,1H),3.46-3.35(m,1H),2.43(br d,J=13.1Hz,1H),2.34-2.25(m,1H),2.15-2.03(m,3H),2.00-1.94(m,2H),

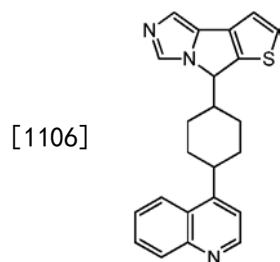
1.93-1.82 (m, 3H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.68-1.42 (m, 6H), 1.26-1.18 (m, 2H).

[1102] 实施例92H: 4-[4-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]环己基]喹啉

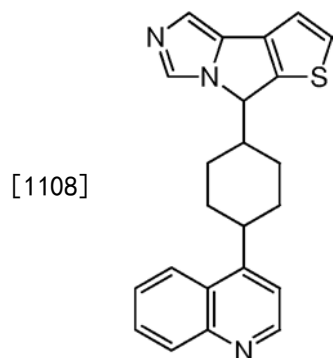


[1104] (3-溴-2-噻吩基)-[4-(4-喹啉基)环己基]甲醇 (2.15g, 5.34mmol) 和N,N-羰基二咪唑 (4.33g, 26.70mmol) 的乙腈 (30.00mL) 溶液在80℃下搅拌16小时。反应液冷却后用水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压得残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (1.50g, 3.32mmol, 62.09% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=8.92 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.85 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.16-8.10 (m, 2H), 8.05 (dd, J=2.5, 8.3Hz, 2H), 7.76-7.76 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 4H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.10 (br d, J=3.5Hz, 2H), 6.97 (dd, J=4.0, 5.3Hz, 2H), 5.95 (d, J=12.0Hz, 1H), 5.35 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.36 (br t, J=11.8Hz, 1H), 2.74 (br d, J=12.3Hz, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 5H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.70-1.57 (m, 3H), 1.50 (br d, J=8.8Hz, 1H), 1.46-1.31 (m, 2H).

[1105] 实施例92I: 8-(4-(喹啉-4-基)环己基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑



[1107] 标题化合物的制备 (实施例92-95): 5-(4-(喹啉-4-基)环己基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑



[1109] 消旋体5-(4-(喹啉-4-基)环己基)-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑 (200.00mg, 538.36μmol) 手性分离 (手性柱: OD-3 100×4.6毫米I.D., 3微米, 流动相: A: 二氧化碳 B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), 梯度: 从5% to 40% of B 4.5四分钟并保持40% 2.5分钟, 然后5%的B持续1分钟。流率: 2.8mL/分钟。柱温: 40℃) 得到实施例92 (12.00mg, 31.48μmol, 5.85% 收率, 保留时间=1.674分钟), 实施例93 (5.00mg, 13.31μmol, 2.47% 收率, 保留时间=2.263min), 实施例94 (2.00mg, 5.33μmol, 0.99% 收率, 保留时间=3.164分钟) 和实施例95 (10.00mg, 26.25μmol, 4.88% 收率, 保留时间=5.596分钟)。

[1110] 实施例92: ^1H NMR (WXFL10310293_001, 400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.75 (d, J = 4.5Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (dt, J = 1.3, 7.7Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.58 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.40 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.82-1.52 (m, 4H), 1.32-1.19 (m, 1H) .

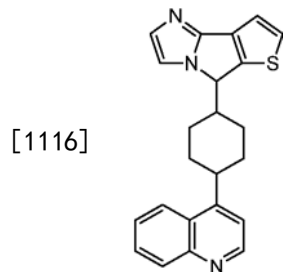
[1111] 实施例93: ^1H NMR (WXFL10310294_001, 400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.65 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.47 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.32 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.26 (dt, J = 3.6, 12.1Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.73-1.42 (m, 4H), 1.22-1.16 (m, 1H) .

[1112] 实施例94: ^1H NMR (WXFL10310295_001, 400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.73 (d, J = 4.5Hz, 1H), 8.20 (br d, J = 8.0Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (br t, J = 7.5Hz, 1H), 7.63 (br t, J = 7.5Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.21 (br d, J = 4.5Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.53-5.47 (m, 1H), 3.79 (br s, 1H), 2.28-1.84 (m, 7H), 1.76-1.56 (m, 2H) .

[1113] 实施例95: ^1H NMR (WXFL10310296_001, 400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.64 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.54 (dt, J = 1.1, 7.7Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.43 (d, J = 7.3Hz, 1H), 3.71 (quin, J = 5.7Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 2.00-1.78 (m, 4H), 1.67-1.48 (m, 2H) .

[1114] 标题化合物的制备(实施例96)

[1115] 5-(4-(喹啉-4-基)环己基)-5H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯[1,2-a]咪唑

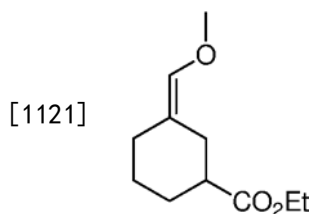


[1117] 4-[4-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]环己基]喹啉 (440.00mg, 972.57 μmol), 三环己基膦 (54.55mg, 194.51 μmol), 醋酸钯 (21.84mg, 97.26 μmol) 和碳酸钾 (268.84mg, 1.95mmol) 的邻二甲苯 (15mL) 溶液置换三次氮气, 然后在140 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16小时。反应液过滤, 滤液用食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压得残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例96 (70.00mg, 188.43 μmol , 19.37%收率) 和实施例92I (200.00mg, 538.36 μmol , 55.35%收率)。

[1118] 实施例96: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.74 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.25 (d, J = 4.0Hz, 1H), 2.34 (dt, J = 3.5, 12.2Hz, 1H), 2.10 (br d, J = 12.5Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.75 (dq, J = 2.9, 12.4Hz, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.47 (br d, J = 13.3Hz, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H), 1.16 (dq, J = 3.3, 12.6Hz, 1H) .

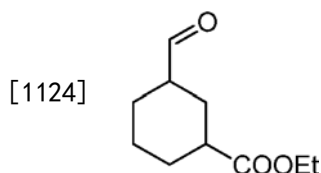
[1119] 实施例97-104:3-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8基)环己基甲酸

[1120] 实施例97A:3-(甲氧甲烯基)环己基甲酸乙酯



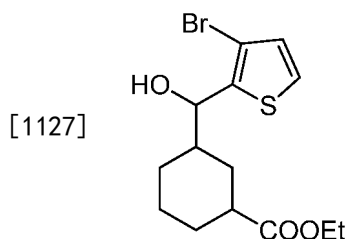
[1122] 在0℃的温度下,于氯化甲氧甲基三苯基膦(30.21g,88.13mmol)的四氢呋喃(20.00mL)溶液中缓慢滴加叔丁醇钾(1mol/L,88.13mL)的四氢呋喃溶液,控制温度在0℃,搅拌30分钟。然后于体系中滴加3-羰基环己基甲酸乙酯(10.00g,58.75mmol)的四氢呋喃溶液(10mL),滴加完毕,升温至28℃搅拌16小时,TLC显示原料反应完全并有新产物生成。反应结束后于体系中加入30mL水,反应体系直接用于下一步。

[1123] 实施例97B:3-醛基环己基甲酸乙酯



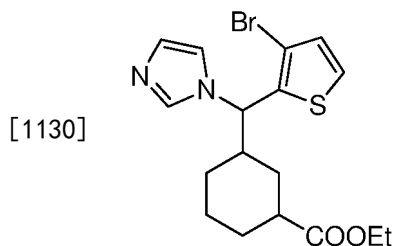
[1125] 0℃于上一步的粗品中缓慢滴加水(20mL)和稀盐酸(6mol/L,10mL),反应液在28℃下反应1小时,TLC检测反应。反应完成后,向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液至PH=7,经过乙酸乙酯(20mL×3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到无色液体3-醛基环己基甲酸乙酯(10.00g,54.28mmol,92.38%产率)。

[1126] 实施例97C:3-[(3-溴-2-噻吩基)-羟基-甲基]环己基甲酸乙酯



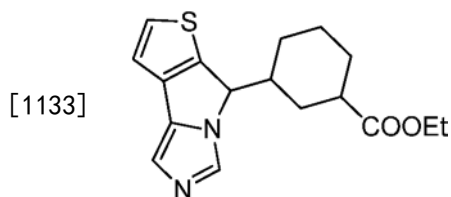
[1128] -78℃的温度下,于二异丙胺(6.52g,64.48mmol,9.06mL)的乙醚(100.00mL)溶液中缓慢滴加正丁基锂(2.5mol/L,25.79mL)的正己烷溶液,控制温度在-78℃,约10分钟。滴毕,升温至0℃搅拌30分钟。降温至-78℃,于体系中滴加3-溴噻吩(11.47g,70.34mmol,6.59mL),搅拌1小时后,滴加3-醛基环己基甲酸乙酯(10.80g,58.62mmol),在-78℃搅拌2小时,反应结束后于体系中加入饱和氯化铵溶液100mL,然后用乙酸乙酯萃取(50mL×3)。合并有机相并用100mL饱和食盐水洗涤,有机相使用无水硫酸钠干燥,抽滤、减压蒸馏,得到的粗品化合物通过柱层析纯化得到无色油状化合物3-[(3-溴-2-噻吩基)-羟基-甲基]环己基甲酸乙酯(9.00g,25.92mmol,44.22%产率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.28(s,1H),6.94-6.90(m,1H),4.83(ddd,J=3.3,7.6,10.5Hz,1H),4.12(q,J=7.0Hz,2H),2.42-2.20(m,2H),2.14(br dd,J=3.4,9.9Hz,1H),2.01-1.90(m,2H),1.86-1.70(m,2H),1.44-1.42(m,1H),1.37-1.31(m,1H),1.28-1.24(m,3H),1.17-1.05(m,1H)。

[1129] 实施例97D:3-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]环己基甲酸乙酯



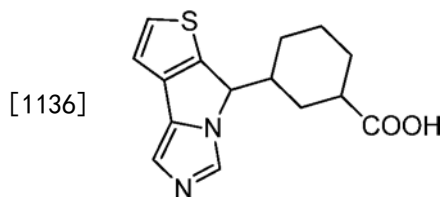
[1131] (3-[(3-溴-2-噻吩基)-羟基-甲基]环己基甲酸乙酯(9.00g,25.92mmol)的乙腈(100.00mL)溶液中加入1,1-羰基二咪唑(21.01g,129.60mmol)。反应液在80℃下反应12小时,TLC和LCMS监测反应。反应完成后,在25℃向反应液中加入100mL水,经过乙酸乙酯(30mL×3)进行萃取。合并的有机相用100mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到3-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]环己基甲酸乙酯(5.40g,13.59mmol,52.43%产率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.68-7.61(m,1H),7.35-7.28(m,1H),7.26(s,1H),7.14-7.02(m,2H),6.96-6.90(m,1H),5.32-5.19(m,1H),4.16-4.05(m,2H),2.76-2.10(m,2H),2.03-1.94(m,1H),1.92-1.81(m,1H),1.66(br s,1H),1.60-1.45(m,1H),1.42-1.28(m,3H),1.27-1.22(m,3H),1.09-0.89(m,1H)。

[1132] 实施例97E:3-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环己基甲酸乙酯



[1134] 氮气保护下,于反应瓶中依次加入3-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]环己基甲酸乙酯(5.20g,13.09mmol)、醋酸钡(293.82mg,1.31mmol)、三环己基膦(734.02mg,2.62mmol)、碳酸钾(3.62g,26.18mmol)、邻二甲苯(100.00mL),140℃下反应16小时。反应结束后,抽滤,乙酸乙酯洗涤(30mL),有机相中加入100mL水,经过乙酸乙酯(100mL×3)进行萃取。合并的有机相用100mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到3-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环己基甲酸乙酯(2.20g,6.95mmol,53.12%产率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.67-7.64(m,1H),7.34(dd,J=1.8,5.0Hz,1H),7.14(d,J=5.0Hz,1H),6.94(s,1H),5.16-5.06(m,1H),4.20-3.99(m,2H),3.78-3.71(m,2H),2.44-2.23(m,1H),2.16-1.96(m,2H),1.84-1.71(m,2H),1.47-1.35(m,2H),1.30-1.24(m,3H),1.13-0.82(m,1H)。

[1135] 标题化合物的制备(实施例97-104):3-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环己基甲酸乙酯



[1137] 3-(8氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环己基甲酸乙酯(200.00mg,1.33mmol)的四氢呋喃(2.00mL)和水(2.00mL)溶液中加入氢氧化锂(60.55mg,2.53mmol)。反应液在65

℃下反应16小时。反应完成后,向反应液中加入稀盐酸(1mol/L)至pH=5,加入100mL水,经过50%二氯甲烷/异丙醇(50mL×3)进行萃取。无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到3-(8-氢-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)环己基甲酸(100mg, 339.85 μ mol, 53.77收率)。¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ =8.54-8.41(m, 1H), 7.62(d, J=5.0Hz, 1H), 7.33-7.26(m, 1H), 7.18(br s, 1H), 5.59-5.42(m, 1H), 3.93(spt, J=6.1Hz, 1H), 2.89-2.62(m, 1H), 2.55-2.29(m, 2H), 2.10-1.74(m, 4H), 1.00-0.89(m, 2H)。

[1138] 消旋体通过制备色谱纯化(酸性条件)得到四个组分。组分一(三氟乙酸盐, 160mg, 554.86 μ mol, 24.66%收率, HPLC RT=1.71min); 组分二(三氟乙酸盐, 160mg, 554.86 μ mol, 24.66%收率, HPLC RT=1.75min); 组分三(三氟乙酸盐, 100mg, 341.69 μ mol, 15.19%收率, HPLC RT=1.79min); 组分四(三氟乙酸盐, 100mg, 341.69 μ mol, 15.19%收率, HPLC RT=1.80min);

[1139] 组分一经过手性分离进行拆分(柱: ChiralCel OJ-H 150×4.6mm I.D., 5 μ m, 流动相: A:CO₂B:Ethanol(0.05%DEA), 梯度: from 5% to 40% of B in 5.5min and hold 40% for 3min, then 5% of B for 1.5min, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 40℃), 再经过酸性制备色谱纯化, 最终得到实施例97(三氟乙酸盐, 20.00mg, 49.55 μ mol, SFC RT=3.914min, ee=80%); 实施例98(三氟乙酸盐, 30.00mg, 73.98 μ mol, SFC RT=4.306min, ee=85%)。

[1140] 实施例97:¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.20(s, 1H), 7.72(d, J=5.0Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.38(d, J=5.0Hz, 1H), 5.75(d, J=3.5Hz, 1H), 2.51-2.38(m, 2H), 2.10(br d, J=12.5Hz, 1H), 2.01(br d, J=12.5Hz, 1H), 1.81(br d, J=13.3Hz, 1H), 1.44-1.28(m, 3H), 1.27-1.18(m, 1H), 0.88-0.74(m, 1H)。

[1141] 实施例98:¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.19(s, 1H), 7.71(d, J=5.0Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.38(d, J=5.3Hz, 1H), 5.75(d, J=3.5Hz, 1H), 2.50-2.38(m, 2H), 2.09(br d, J=12.3Hz, 1H), 2.01(br d, J=12.5Hz, 1H), 1.85-1.76(m, 1H), 1.44-1.17(m, 4H), 0.80(dq, J=3.4, 12.6Hz, 1H)。

[1142] 组分二经过手性分离进行拆分(“AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial:1:D, 8, Channel Name:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Injection Volume:1.00 μ L, Proc.Chnl.Descr.:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Run Time:10.0 Minutes”), 再经过酸性制备色谱纯化, 最终得到实施例99(三氟乙酸盐, 25.00mg, 61.23 μ mol, SFC RT=4.811min, ee=80%); 实施例100(三氟乙酸盐, 28.00mg, 69.09 μ mol, SFC RT=5.635min, ee=96%)。

[1143] 实施例99:¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.18(s, 1H), 7.72(d, J=5.0Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.39(d, J=5.0Hz, 1H), 5.76(d, J=3.5Hz, 1H), 2.46(ddd, J=3.3, 9.0, 15.6Hz, 1H), 2.33(tt, J=3.3, 12.1Hz, 1H), 2.06-1.88(m, 3H), 1.57-1.42(m, 2H), 1.34-1.17(m, 2H), 0.87(q, J=12.5Hz, 1H)。

[1144] 实施例100:¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.19(s, 1H), 7.75-7.68(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.43-7.34(m, 1H), 5.76(d, J=3.5Hz, 1H), 2.47(dt, J=3.1, 12.2Hz, 1H), 2.39-2.28(m, 1H), 2.07-1.88(m, 3H), 1.57-1.41(m, 2H), 1.34-1.18(m, 2H), 0.87(dq, J=2.9, 12.4Hz, 1H)。

[1145] 组分三经过手性分离进行拆分(“AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial:1:D, 8,

Channel Name:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Injection Volume:1.00 μ L, Proc.Chnl.Descr.:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Run Time:10.0Minutes”) ,再经过酸性制备色谱纯化,最终得到实施例101(三氟乙酸盐,8.00mg,19.56 μ mol,SFC RT=4.674min,ee=99.08%);实施例102(三氟乙酸盐,9.00mg,22.04 μ mol,SFC RT=5.193min, ee=98.5%)。

[1146] 实施例101:¹H NMR (400MHz,METHANOL-d₄) δ =9.20 (s,1H),7.72 (d,J=5.0Hz,1H),7.52 (s,1H),7.38 (d,J=5.0Hz,1H),5.72 (d,J=3.8Hz,1H),2.86 (br s,1H),2.59 (dt,J=3.1,12.4Hz,1H),2.28-2.09 (m,2H),1.69-1.57 (m,1H),1.51-1.29 (m,4H),0.89 (dq,J=4.1,12.2Hz,1H)。

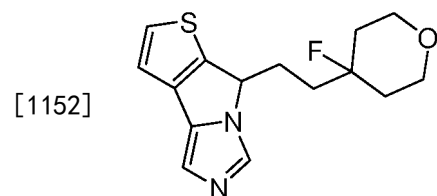
[1147] 实施例102:¹H NMR (400MHz,METHANOL-d₄) δ =9.20 (s,1H),7.72 (d,J=5.0Hz,1H),7.52 (s,1H),7.38 (d,J=5.0Hz,1H),5.72 (d,J=3.8Hz,1H),2.86 (br s,1H),2.59 (ddd,J=3.5,8.8,15.7Hz,1H),2.28-2.10 (m,2H),1.68-1.55 (m,1H),1.52-1.29 (m,4H),0.89 (dq,J=4.1,12.1Hz,1H)。

[1148] 组分四经过手性分离进行拆分(“AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial:1:D,8, Channel Name:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Injection Volume:1.00 μ L, Proc.Chnl.Descr.:PDA Ch1 220nm@4.8nm-Compens.Run Time:10.0Minutes”) ,再经过酸性制备色谱纯化,最终得到实施例103(三氟乙酸盐,12.00mg,29.67 μ mol,SFC RT=5.037min,ee=67.24%);实施例104(三氟乙酸盐,12.00mg,29.67 μ mol)RT=5.626min,ee=96.00%)。

[1149] 实施例103:¹H NMR (400MHz,METHANOL-d₄) δ =9.17 (s,1H),7.72 (d,J=5.0Hz,1H),7.53 (s,1H),7.39 (d,J=5.0Hz,1H),5.72 (d,J=3.8Hz,1H),2.72-2.57 (m,2H),2.17 (br d,J=13.1Hz,1H),1.94 (br d,J=12.0Hz,1H),1.85-1.74 (m,1H),1.61-1.27 (m,4H),0.92 (dt,J=4.8,12.7Hz,1H)。

[1150] 实施例104:¹H NMR (400MHz,METHANOL-d₄) δ =9.16 (s,1H),7.72 (d,J=5.0Hz,1H),7.53 (s,1H),7.38 (d,J=5.0Hz,1H),5.71 (d,J=3.8Hz,1H),2.72-2.53 (m,2H),2.17 (br d,J=13.1Hz,1H),1.94 (br d,J=12.0Hz,1H),1.84-1.75 (m,1H),1.57-1.31 (m,4H),0.92 (dt,J=4.8,12.7Hz,1H)。

[1151] 实施例105-106:8-[2-(4-氟四氢吡喃-4-基)乙基]-8-氢-噻吩基[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



[1153] (二乙氨基)二氟化硫四氟硼酸盐(473.18mg,2.07mmol)的二氯甲烷(1.00mL)溶液中缓慢滴加实施例28和实施例29的消旋体混合物(100.00mg,344.38 μ mol)的二氯甲烷(1mL)溶液,然后加入氟化氢三乙胺盐(166.55mg,1.03mmol)。反应液于20 $^{\circ}$ C搅拌16小时后,向反应液中加入20mL水,经过二氯甲烷(20mL \times 3)进行萃取。合并的有机相用50mL饱和食盐水进行洗涤,无水硫酸钠进行干燥,抽滤,减压蒸馏,粗品通过柱层析纯化得到标题化合物(28.00mg,95.77 μ mol,27.81%产率)。¹H NMR (400MHz,METHANOL-d₄) δ =8.14 (br s,1H),

7.57 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 5.53 (br t, J=5.5Hz, 1H), 3.79-3.61 (m, 4H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.69-1.44 (m, 3H).

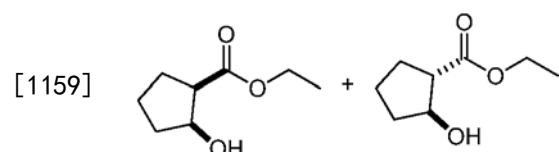
[1154] 消旋体通过手性拆分(流动相:A:CO₂B:ethanol (0.05%DEA), 梯度:from 5% to 40% of B in 4.5min and hold 40%, for 2.5min, then 5% of B for 1min, 流速:2.8mL/min Column柱温:40°C), 最终得到实施例105 (0.11g, 369.29μmol, SFC RT=3.131min, ee=98.1%) 和实施例106 (0.1g, 337.51μmol, SFC RT=3.488min, ee=99.3%)。

[1155] 实施例105: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ=7.91 (s, 1H), 7.54 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.47 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.69-1.41 (m, 3H).

[1156] 实施例106: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ=8.02 (s, 1H), 7.55 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.50 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.70-3.57 (m, 2H), 2.31 (tdd, J=4.9, 11.8, 13.7Hz, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 3H), 1.69-1.42 (m, 3H).

[1157] 实施例107-110: (trans)-2-(-8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)环戊醇

[1158] 实施例107A: (trans)-2-羟基环戊烷甲酸乙酯、(cis)-2-羟基环戊烷甲酸乙酯

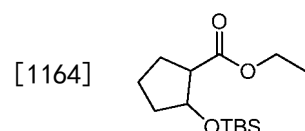


[1160] 0°C下, 向2-环戊酮甲酸乙酯(50.00g, 320.14mmol)的乙醇(500mL)溶液中分批加入硼氢化钠(6.06g, 160.07mmol), 0°C下搅拌一小时。反应液用水(200mL)在0°C下淬灭。分层, 水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 干燥, 减压浓缩的残余物。残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物顺式实施例107A(无色油状, 17.00g, 107.47mmol, 33.57%收率)和反式实施例107A(无色油状, 17.00g, 107.47mmol, 33.57%收率)。

[1161] 顺式实施例107A: ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=5.30 (s, 1H), 4.43 (quin, J=3.5Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.12 (d, J=2.8Hz, 1H), 2.67 (dt, J=4.4, 9.3Hz, 1H), 2.05-1.86 (m, 3H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 3H).

[1162] 反式实施例107A: ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=4.40-4.32 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.65 (dt, J=6.4, 8.6Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.86-1.56 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H).

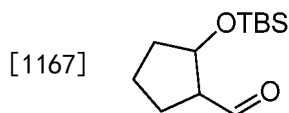
[1163] 实施例107B: (trans)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧)环戊烷甲酸乙酯



[1165] 0°C下, 向(trans)-2-羟基环戊烷甲酸乙酯(9.00g, 56.89mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中依次滴加2,6-二甲基吡啶(9.14g, 85.34mmol, 9.93mL)和叔丁基二甲基硅基三氟甲磺酸酯(18.05g, 68.27mmol, 15.70mL), 反应液在室温下搅拌2小时。反应液用水洗涤, 干燥, 减压浓缩得到残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,

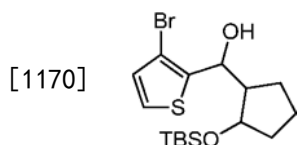
13.50g, 49.55mmol, 87.10%收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =4.39 (q, J=5.8Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.66 (dt, J=5.5, 8.3Hz, 1H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 3H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.90-0.85 (m, 9H), 0.06-0.02 (m, 6H)

[1166] 实施例107C: (trans)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧)环戊烷甲醛



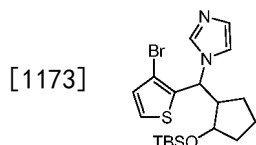
[1168] -65℃下向 (trans)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧)环戊烷甲酸乙酯 (18.50g, 67.90mmol) 的二氯甲烷 (200mL) 的溶液中滴加二异丁基氢化铝 (1M, 74.69mL)。反应液在-65℃下搅拌2小时。反应液在0℃下用饱和酒石酸钾钠溶液 (100mL) 淬灭, 分层, 水层用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发得到残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (无色油状, 11.00g, 48.16mmol, 70.93%收率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =9.64 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.50 (q, J=5.4Hz, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.69-1.55 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 9H), 0.08 (d, J=3.3Hz, 6H)

[1169] 实施例107D: (trans)-(3-溴噻吩-2-基)(2-((叔丁基二甲基硅基)氧)环戊基)甲醇



[1171] 0℃下, 向二异丙胺 (5.85g, 57.79mmol, 8.13mL) 的甲基叔丁基醚 (100mL) 溶液中滴加正丁基锂 (2.5M, 21.19mL), 1小时后, 3-溴噻吩 (8.64g, 52.98mmol, 4.97mL)、(trans)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧)环戊烷甲醛 (11.00g, 48.16mmol) 加入。反应混合物在0℃下继续搅拌1小时。反应液用饱和氯化铵溶液 (100mL) 淬灭。分层, 水层用乙酸乙酯萃取, 合并的有机层干燥, 过滤并减压浓缩, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (棕色油状, 8.50g, 21.71mmol, 45.09%收率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.36 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.10 (q, J=5.3Hz, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.78-1.59 (m, 4H), 1.58-1.49 (m, 1H), 0.90-0.84 (m, 9H), -0.02 (d, J=8.0Hz, 5H)。

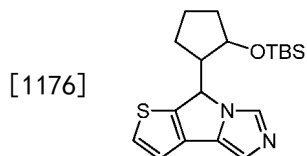
[1172] 实施例107E: (trans)-1-((3-溴噻吩-2-基)(2-((叔丁基二甲基硅基)氧)环烷基)甲基)-1H-咪唑



[1174] (trans)-(3-溴噻吩-2-基)(2-((叔丁基二甲基硅基)氧)环戊基)甲醇 (9.20g, 23.50mmol)、N,N-羰基二咪唑 (7.62g, 47.01mmol) 和咪唑 (4.8g, 70.51mmol) 溶于乙腈, 反应混合物在85℃下搅拌12小时。反应混合物过滤, 食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (8.20g, 18.57mmol, 79.03%收率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ =7.84 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02-

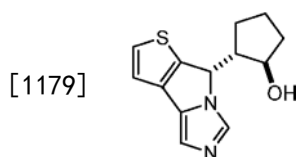
6.99 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.44 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.98 (td, J=3.0, 5.7Hz, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 1H), 0.82 (s, 8H), -0.05--0.10 (m, 3H), -0.21 (s, 3H).

[1175] 实施例107F: (trans)-8-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧)环戊基)-8H-噻吩并[3', 2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑



[1177] (trans)-1-((3-溴噻吩-2-基)(2-((叔丁基二甲基硅基)氧)环烷基)甲基)-1H-咪唑 (8.20g, 18.57mmol)、醋酸钡 (416.98mg, 1.86mmol)、碳酸钾 (5.13g, 37.14mmol) 和双(1-金刚烷基)-丁基-膦 (1.33g, 3.71mmol) 的甲苯 (100.00mL) 混合液加热到115℃搅拌16小时。反应混合液过滤减压浓缩出去甲苯, 残余物用食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (5.50g, 15.10mmol, 81.31%收率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ=7.85 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.46 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.72 (q, J=5.0Hz, 1H), 2.74 (tt, J=4.5, 9.0Hz, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 3H), 0.84-0.79 (m, 9H), -0.08--0.14 (m, 3H), -0.19--0.26 (m, 3H).

[1178] 标题化合物的制备 (实施例107-110): (trans)-2-(8H-噻吩[3', 2':3,4]吡咯[1, 2-c]咪唑-8-基)环戊醇



[1180] (trans)-8-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧)环戊基)-8H-噻吩并[3', 2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑 (5.50g, 15.25mmol) 和一水合对甲基苯磺酸 (8.70g, 45.76mmol) 溶于1,2-二氯乙烷 (100mL), 反应混合液在85℃下搅拌12小时。反应液用饱和碳酸氢钠 (100mL) 淬灭。分层, 水层用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (2.10g, 8.46mmol, 55.48%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.91-7.81 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 5.50 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.78 (br d, J=4.5Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 3H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 1H)。

[1181] 消旋体 (900.00mg, 3.65mmol) 手性分离 (手性柱:Lux Cellulose-2 150×4.6毫米 I.D., 3微米, 流动相:A:二氧化碳B:甲醇 (0.05% 二乙胺), 梯度:从5%到40%的B淋洗5.5分钟并保持40%3分钟, 然后保持5%的B持续1.5分钟。流率:2.5mL/分钟。柱温:40℃) 得到实施例107 (300.00mg, 1.19mmol, 32.51%收率, 保留时间=6.106分钟), 实施例108 (300.00mg, 1.21mmol, 33.06%收率, 保留时间=6.470分钟), 实施例109 (100.00mg, 404.58 μmol, 11.08%收率, 保留时间=6.838分钟) 和实施例110 (100.00mg, 398.69 μmol, 10.92%收率, 保留时间=8.760分钟)。

[1182] 实施例107:¹H NMR (WXFL10310308_001, 400MHz, DMSO-d₆) δ=7.83 (s, 1H), 7.62 (d,

$J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.50 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.88 (quin, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 3H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.06-0.94 (m, 1H) .

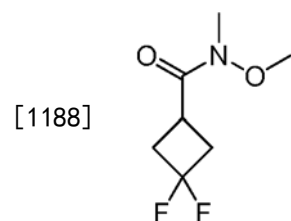
[1183] 实施例108: ^1H NMR (WXFL10310309_001, 400MHz, DMSO- d_6) $\delta=7.83$ (s, 1H), 7.63 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.51 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.88 (quin, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 3H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 1H) .

[1184] 实施例109: ^1H NMR (WXFL10310310_001, 400MHz, DMSO- d_6) $\delta=7.90$ (s, 1H), 7.64 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.51 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.46-1.32 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 1H) .

[1185] 实施例110: ^1H NMR (WXFL10310311_001, 400MHz, DMSO- d_6) $\delta=7.90$ (s, 1H), 7.64 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.51 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 1H) .

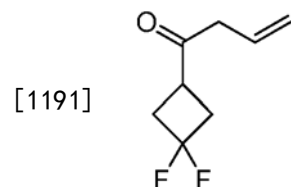
[1186] 实施例111-114: 1-(3,3-二氟环丁基)-2-(8H-噻吩并[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇

[1187] 实施例111A: 3,3-二氟-N-甲氧基-氮-甲基环丁基甲酰胺



[1189] 3,3-二氟环丁基羧酸 (40.00g, 293.90mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液中分批加入 HOBt (59.57g, 440.85mmol)、EDCI (14.09g, 73.48mmol) 和三乙胺 (178.44g, 1.76mmol, 244.44mL)。该反应液在 20℃ 下搅拌半个小时。然后氮-甲氧基甲基胺 (43.00g, 440.85mmol, 盐酸盐) 缓慢加入。该反应液在 20℃ 下搅拌 12 小时。饱和食盐水 (600mL) 淬灭, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (38.00g, 72.17% 收率), 为黄色液体。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) $\delta=3.70$ (s, 3H), 3.28 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.02-2.81 (m, 1H), 3.02-2.81 (m, 1H), 2.80-2.63 (m, 2H)

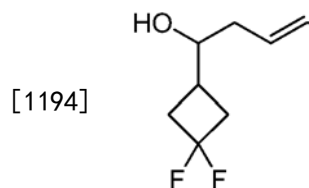
[1190] 实施例111B: 1-(3,3-二氟环丁基)丁基-3-烯-1-酮



[1192] 氮气保护下, 3,3-二氟-N-甲氧基-氮-甲基环丁基甲酰胺 (15g, 83.72mmol) 溶在四氢呋喃 (150mL) 中, 在 -70℃ 下加入烯丙基溴化镁 (1mol/L, 167.44mL)。-70℃ 下搅拌一小时。水 (150mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (100mL \times 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (13g, 收率 97%), 为黄色液体。 ^1H NMR (400MHz,

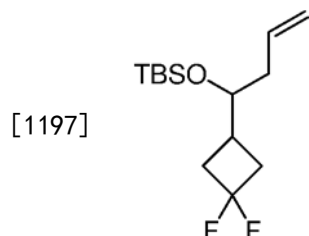
CHLOROFORM-d) $\delta=5.90$ (tdd, $J=7.0, 10.2, 17.2\text{Hz}$, 1H), $5.27-5.18$ (m, 2H), $3.26-3.19$ (m, 2H), 3.14 (dqin, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$, 1H), $2.90-2.62$ (m, 1H), $2.90-2.62$ (m, 3H)

[1193] 实施例111C: 1-(3,3-二氟环丁基)丁基-3-烯-1-醇



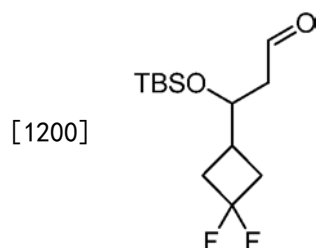
[1195] 1-(3,3-二氟环丁基)丁基-3-烯-1-酮 (1.7g, 10.61mmol) 溶解在甲醇 (10mL) 中, 缓慢加入硼氢化钠 (401.4mg, 10.61mmol)。20℃下搅拌15分钟。水 (50mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩有机相得到标题化合物 (1.5g, 粗品), 为黄色油状物, 直接投下一步, 无需纯化。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) $\delta=5.73$ (dddd, $J=6.4, 8.0, 10.4, 16.8\text{Hz}$, 1H), $5.17-5.02$ (m, 2H), 3.56 (tt, $J=3.6, 7.4\text{Hz}$, 1H), $2.59-2.41$ (m, 3H), $2.40-2.07$ (m, 3H), $2.05-1.94$ (m, 1H), 1.60 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)。

[1196] 实施例111D: 叔丁基((1-(3,3-二氟环丁基)丁-3-烯-1-基)氧)二甲基甲硅烷



[1198] 1-(3,3-二氟环丁基)丁基-3-烯-1-醇 (1.5g, 9.25mmol) 溶解在二氯甲烷 (30mL) 中, 加入2,6-二甲基吡啶 (1.49g, 13.87mmol)。0℃下加入TBSOTf (2.93g, 11.1mmol)。20℃下搅拌2小时。反应液浓缩, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (2g, 7.23mmol), 为黄色液体。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) $\delta=5.97-5.51$ (m, 1H), $5.11-4.84$ (m, 2H), $3.81-3.48$ (m, 1H), $2.59-2.00$ (m, 8H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 6H)。

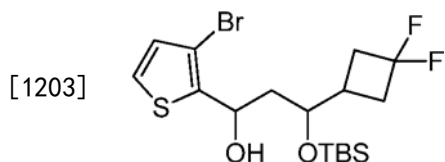
[1199] 实施例111E: 3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-3-(3,3-二氟环丁基)丙醛



[1201] 叔丁基((1-(3,3-二氟环丁基)丁-3-烯-1-基)氧)二甲基甲硅烷 (2g, 7.23mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 和甲醇 (10mL) 中, 在-70℃, 15Psi下通入臭氧直至反应液颜色变蓝。再用氮气通5分钟。二甲硫醚 (4.49g, 72.3mmol) 在-70℃加入。20℃下搅拌16小时。反应液浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (1.78g, 88.43%收率), 为黄色液体。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) $\delta=9.72$ (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), $4.20-4.00$ (m, 1H), $2.68-2.01$ (m, 8H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 6H)。

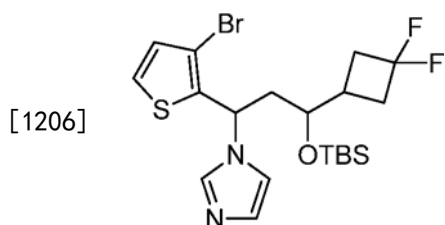
[1202] 实施例111F: 1-(3-溴噻吩-2-基)-3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-3-(3,3-二氟环丁

基)丙-1-醇



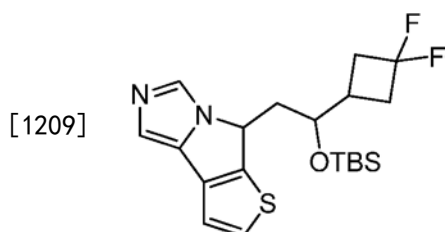
[1204] 氮气保护下, -70°C 将正丁基锂 (2.5mol/L, 2.81mL) 缓慢滴加到二异丙基胺 (775.92mg, 7.67mmol) 的叔丁基甲醚 (10mL) 中。 0°C 下搅拌1小时。将三溴噻吩 (1.04g, 6.39mmol) 溶在叔丁基甲醚 (10mL) 中, 缓慢加入反应液中。 0°C 下搅拌1小时。3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-3-(3,3-二氟环丁基)丙醛 (1.78g, 6.39mmol) 的叔丁基甲醚 (10mL) 最后加入反应液中。 0°C 下搅拌1小时。氯化铵水溶液 (100mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50mL) 萃取三次。饱和食盐水 (100mL) 洗涤一次。合并有机相干燥, 过滤, 浓缩得到标题化合物 (2.8g, 粗品), 为黄色油状物, 直接用于下一步反应, 无需纯化。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.25 (dd, J = 3.8, 5.3Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 5.38-5.06 (m, 1H), 4.07-3.92 (m, 1H), 2.76-2.40 (m, 5H), 2.01-1.75 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H), 0.22-0.09 (m, 6H) .

[1205] 实施例111G: 1-(1-(3-溴噻吩-2-基)-3-((叔-丁基二甲硅基)氧)-3-(3,3-二氟环丁基)丙基)-1氢-咪唑



[1207] 1-(3-溴噻吩-2-基)-3-((叔-丁基二甲硅基)氧)-3-(3,3-二氟环丁基)丙-1-醇 (2.8g, 6.34mmol) 溶解在乙腈 (30mL) 中, 加入咪唑 (1.29g, 19.02mmol) 和羰基咪唑 (2.06g, 12.68mmol)。 90°C 下搅拌16小时。水 (100mL) 淬灭。有机相干燥, 过滤, 浓缩物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (2g, 64.18% 收率), 为黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.65 (d, J = 11.8Hz, 1H), 7.31 (t, J = 5.1Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 5.83-5.62 (m, 1H), 3.59 (t, J = 5.8Hz, 1H), 2.62-2.08 (m, 7H), 0.94 (d, J = 3.8Hz, 9H), 0.14--0.02 (m, 6H) .

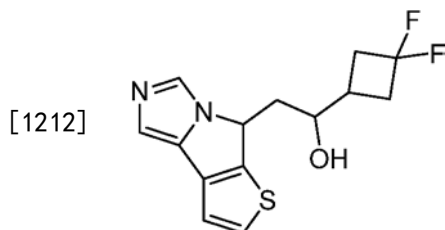
[1208] 实施例111H: 8-(2-((叔-丁基二甲硅基)氧)-2-(3,3-二氟环丁基)乙基)-8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯[1,2-*c*]咪唑



[1210] 1-(1-(3-溴噻吩-2-基)-3-((叔-丁基二甲硅基)氧)-3-(3,3-二氟环丁基)丙基)-1氢-咪唑 (2g, 4.07mmol)、醋酸钡 (91.38mg, 407.00 μmol)、二(1-金刚烷基)-丁基-磷酸盐 (291.85mg, 814.00 μmol) 和碳酸钾 (1.13g, 8.14mmol) 加入到二甲苯 (40mL) 中。氮气保护下, 升温到 140°C 搅拌16个小时。反应液浓缩后, 用水 (100mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (100mL \times 3) 萃取。合并的有机相用食盐水 (100mL) 洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩物通过柱色谱纯化得到标题化合

物 (1.3g, 77.89% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.67 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 5.0, 10.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 2.68-2.13 (m, 7H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.79 (ddd, J = 3.5, 9.7, 13.6Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.3Hz, 9H), 0.22-0.09 (m, 6H)。

[1211] 标题化合物的制备 (实施例111-114): 1-(3,3-二氟环丁基)-2-(8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



[1213] 8-(2-((叔-丁基二甲硅基)氧)-2-(3,3-二氟环丁基)乙基)-8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑 (1.3g, 3.17mmol) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中, 加入一水合对甲基苯磺酸 (1.81g, 9.51mmol)。该反应液在30℃下搅拌16个小时。反应液用碳酸钠水溶液调pH到9, 用二氯甲烷 (30mL \times 3) 萃取。合并的有机相用食盐水 (100mL) 洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (0.8g, 85.16% 收率)。该消旋体通过手性分离 (柱子OD-3 100 \times 4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: A: 二氧化碳 B: 乙醇 (0.05% 二乙醇胺) 梯度: from 5% to 40% of B in 4.5min and hold 40% for 2.5min, then 5% of B for 1min 流速: 2.8mL/min 柱温: 40℃) 得到了实施例111 (85mg, 保留时间为2.249分钟)、实施例112 (90mg, 保留时间为2.367分钟)、实施例113 (100mg, 保留时间为2.529分钟) 和实施例114 (110mg, 保留时间为2.775分钟)。

[1214] 实施例111: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.88 (s, 1H), 7.61 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.53-5.31 (m, 2H), 3.89 (br dd, J = 4.1, 9.7Hz, 1H), 2.56 (br s, 2H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.16 (br d, J = 4.0Hz, 1H), 1.94-1.76 (m, 2H)。

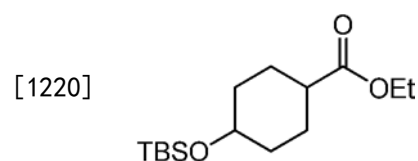
[1215] 实施例112: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.89 (s, 1H), 7.61 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.53-5.34 (m, 2H), 3.89 (br dd, J = 4.0, 9.5Hz, 1H), 2.55 (br s, 2H), 2.41 (br d, J = 7.5Hz, 2H), 2.16 (br d, J = 4.8Hz, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H)。

[1216] 实施例113: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.53-5.36 (m, 2H), 3.79 (br s, 1H), 2.53-2.53 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.45 (br s, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.61 (ddd, J = 2.6, 10.0, 13.2Hz, 1H)。

[1217] 实施例114: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.50-5.37 (m, 2H), 3.80 (br dd, J = 3.0, 9.5Hz, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.46-2.28 (m, 2H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.61 (ddd, J = 2.8, 10.0, 13.1Hz, 1H)。

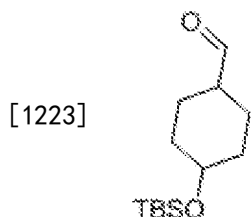
[1218] 实施例115-118: 4-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)环己基甲醇

[1219] 实施例115A: 4-[叔丁基二甲基硅基]氧-环己烷甲酸乙酯



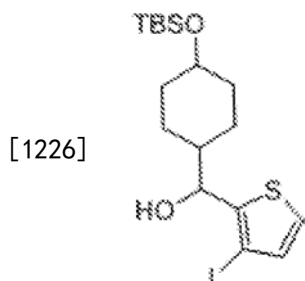
[1221] 0℃下,4-羟基环己烷甲酸乙酯(5.60g,32.52mmol)的DCM(50.00mL)溶液中加入2,6-二甲基吡啶(6.97g,65.03mmol)、TBSOTf(12.89g,48.77mmol)。混合物0℃下搅拌2小时。反应液用DCM(200mL)稀释,水(30mL×3)和食盐水(200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,9.00g,96.60%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=4.06(dq,J=5.1,7.2Hz,2H),3.84(br s,0.5H),3.56-3.45(m,0.5H),2.28-2.11(m,1H),1.98-1.79(m,3H),1.64-1.54(m,2H),1.48-1.36(m,2H),1.31-1.24(m,1H),1.20(dt,J=3.0,7.2Hz,3H),0.83(d,J=1.5Hz,9H),-0.01(d,J=8.5Hz,6H)。

[1222] 实施例115B:4-[叔丁基二甲基硅基]氧-环己烷甲醛



[1224] -78℃和氮气保护下,向4-[叔丁基二甲基硅基]氧-环己烷甲酸乙酯(8.00g,27.93mmol)的DCM(80.00mL)溶液中缓慢加入DIBAL-H(1M,83.79mL),然后反应液在-78℃下搅拌3小时。反应液用饱和酒石酸钠钾(100mL)淬灭,DCM(50.00mL×4)萃取。合并的有机相用食盐水(200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后柱层析纯化得到标题化合物(无色油状,3.00g,40.28%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=9.58(d,J=8.0Hz,1H),3.91-3.46(m,1H),2.20-2.07(m,1H),2.02-1.91(m,1H),1.88-1.75(m,2H),1.57-1.43(m,2H),1.38-1.17(m,3H),0.83(d,J=3.0Hz,9H),0.04--0.06(m,6H)。

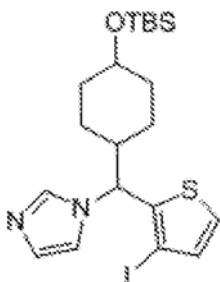
[1225] 实施例115C:4-[叔丁基二甲基硅基]氧-环己基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇



[1227] 二异丙胺(1.59g,15.71mmol)的乙醚(15.00mL)溶液冷却至-78℃,缓慢加入正丁基锂(2.5M,6.28mL),0℃搅拌30分钟后,-78℃下加入3-碘噻吩(3.00g,14.28mmol),保持-78℃继续搅拌1.5小时。再加入4-[叔丁基二甲基硅基]氧-环己烷甲醛(3.00g,12.37mmol),反应在-78℃下搅拌3小时。加入氯化铵溶液(30mL)淬灭,乙酸乙酯(20mL×4)萃取。有机相用食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(无色油状,2.50g,38.69%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=7.24(br d,J=4.8Hz,1H),6.96(d,J=5.0Hz,1H),4.75-4.66(m,1H),3.93-3.45(m,1H),2.12-2.05(m,1H),1.91-1.58(m,6H),1.35-1.27(m,1H),1.17-1.06(m,2H),0.85-0.81(m,9H),0.01--0.02(m,6H)。

[1228] 实施例115D:叔丁基-[4-[咪唑-1-基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]环己基氧]-2-甲基硅烷

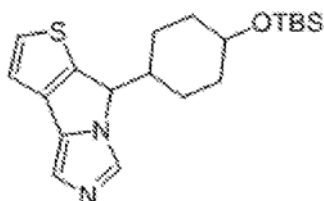
[1229]



[1230] 4-[叔丁基二甲基硅基]氧-环己基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(2.50g,5.53mmol)的乙腈(50.00mL)溶液中加入CDI(4.48g,27.65mmol),反应在80℃下搅拌16小时。反应液加入氯化铵溶液(30mL)淬灭,乙酸乙酯(20mL×4)萃取,合并后的有机相用食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物(黄色油状,2.00g,71.97%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=7.64(d,J=13.6Hz,1H),7.29(t,J=5.0Hz,1H),7.06-7.01(m,2H),6.98(dd,J=2.1,5.1Hz,1H),5.21-5.06(m,1H),3.96-3.47(m,1H),2.14-2.03(m,1H),1.87-1.77(m,1H),1.67-1.56(m,2H),1.50-1.33(m,3H),1.14-0.95(m,2H),0.85(d,J=13.6Hz,9H),0.00(d,J=1.5Hz,6H)。

[1231] 实施例115E:叔丁基-二甲基-[4-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)-环己基氧]硅烷

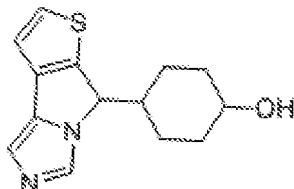
[1232]



[1233] 混合物叔丁基-[4-[咪唑-1-基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]环己基氧]-2-甲基硅烷(1.80g,3.58mmol)、醋酸钡(80.42mg,358.19μmol)、三环己基磷(200.89mg,716.38μmol)、碳酸钾(990.10mg,7.16mmol)的邻二甲苯(5.00mL)溶液用氮气置换3次后,在140℃下搅拌16小时。反应液用水(30mL)稀释后,过滤,滤液用乙酸乙酯(20mL×4)萃取,合并的有机相用食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,残余物通过柱层析纯化得到标题化合物(700.00mg,52.21%收率)。¹H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ=7.64(d,J=2.8Hz,1H),7.32(t,J=5.3Hz,1H),7.11(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),6.91(d,J=3.3Hz,1H),5.05(dd,J=4.3,16.3Hz,1H),4.00-3.38(m,1H),1.99-1.71(m,4H),1.51-1.05(m,5H),0.99-0.80(m,9H),0.04-0.07(m,6H)。

[1234] 标题化合物的制备(实施例115-118):4-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)-环己醇

[1235]



[1236] 叔丁基-二甲基-[4-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)-环己基氧]硅烷(700.00mg,1.87mmol)的二氯甲烷(5.00mL)溶液中加入TsOH·H₂O(966.04mg,5.61mmol),混合物在20℃下搅拌16小时。反应液二氯甲烷(50mL)稀释后,用饱和NaHCO₃溶液(5mL×3)

和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (400.00mg, 74.64% 收率)。此消旋体经过手性分离 (柱: Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: methanol (0.05% DEA) 梯度: from 5% to 40% of B in 5.5min and hold 40% for 3min, then 5% of B for 1.5min; 流速: 2.5mL/min; 柱温: 40°C) 得到实施例 115 (50.00mg, 12.41% 收率) (保留时间: 6.309 分钟)、实施例 116 (60.00mg, 14.96% 收率) (保留时间: 6.632 分钟)、实施例 117 (50.00mg, 12.45% 收率) (保留时间: 7.509 分钟) 和实施例 118 (50.00mg, 12.45% 收率) (保留时间: 7.935 分钟)。

[1237] 实施例 115: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.30 (d, J = 4.3Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.78-1.45 (m, 5H), 1.33 (dq, J = 3.9, 12.8Hz, 1H), 1.07 (br d, J = 13.3Hz, 1H)。

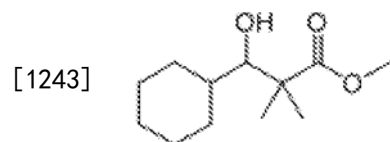
[1238] 实施例 116: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.30 (d, J = 4.3Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.78-1.45 (m, 5H), 1.33 (dq, J = 3.9, 12.8Hz, 1H), 1.07 (br d, J = 13.3Hz, 1H)。

[1239] 实施例 117: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.77 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.21 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 1.90-2.09 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.27-1.18 (m, 4H), 0.86-0.74 (m, 1H)。

[1240] 实施例 118: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.33 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 4H), 0.97-0.84 (m, 1H)。

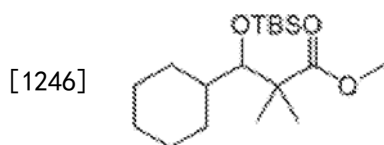
[1241] 实施例 119-120: 1-环己基-2-甲基-2-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)-丙-1-醇

[1242] 实施例 119A: 3-环己基-3-羟基-2,2-二甲基-丙酸甲酯



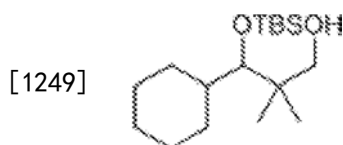
[1244] 二异丙胺 (32.75g, 323.63mmol) 的四氢呋喃 (300.00mL) 溶液冷却至 -78°C, 缓慢加入正丁基锂 (2.5M, 117.68mL), 0°C 搅拌 30 分钟后, -20°C 下加入 2-甲基丙酸甲酯 (30.05g, 294.21mmol), 搅拌 2.5 小时。再加入环己基甲醛 (11.00g, 98.07mmol), 5°C 下搅拌 3 小时。反应加入氯化铵溶液 (200mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100mL × 3) 萃取。合并的有机相用食盐水 (300mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (无色油状, 20.00g, 95.16% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.62 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 3.1, 8.7Hz, 1H), 2.76 (d, J = 8.8Hz, 1H), 1.66 (br d, J = 12.0Hz, 2H), 1.56 (br d, J = 11.8Hz, 1H), 1.47-1.34 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18-1.13 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.09-0.94 (m, 3H)。

[1245] 实施例 119B: 3-[叔丁基二甲基硅]氧-3-环己基-3-羟基-2,2-二甲基-丙酸甲酯



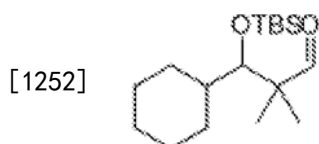
[1247] 3-环己基-3-羟基-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (20.00g, 93.33mmol) 的DCM (200mL) 的溶液加入2,6-二甲基吡啶 (20.00g, 186.66mmol) 和TBSOTf (37.01g, 139.99mmol), 反应在0℃下搅拌2小时。加入DCM (300mL) 稀释。用水 (100mL×3) 和食盐水 (200mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (无色油状, 27.00g, 88.05% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=3.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.46 (br d, J=9.3Hz, 1H), 1.30-1.14 (m, 3H), 1.10 (d, J=15.3Hz, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

[1248] 实施例119C:3-[叔丁基二甲基硅基]氧-3-环己基-2,2-二甲基-丙-1-醇



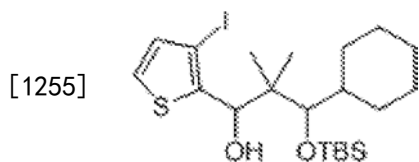
[1250] -78℃和氮气保护下, 向3-[叔丁基二甲基硅基]氧-3-环己基-3-羟基-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (5.00g, 27.93mmol) 的DCM (50.00mL) 溶液中缓慢加入DIBAL-H (1M, 30.44mL), 反应液在-78℃下搅拌2小时。反应液在-78℃下用饱和酒石酸钠钾 (50mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30.00mL×4) 萃取。合并的有机相用食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析纯化得到标题化合物 (无色油状, 4.30g, 94.00% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=3.67 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.89 (br s, 1H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.59-1.42 (m, 3H), 1.38-1.09 (m, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.68 (s, 3H), 0.02 (d, J=13.8Hz, 6H)。

[1251] 实施例119D:3-[叔丁基二甲基硅基]氧-3-环己基-2,2-二甲基-丙醛



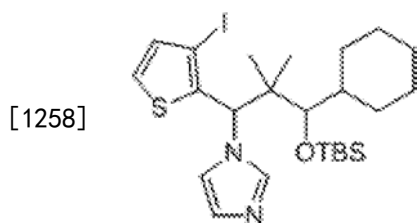
[1253] -78℃和氮气保护下, DMSO (4.16g, 53.24mmol) 的DCM (50.00mL) 溶液中加入(COCl)₂ (3.38g, 26.62mmol) 的DCM (50.00mL), 搅拌30分钟后, 加入3-[叔丁基二甲基硅基]氧-3-环己基-2,2-二甲基-丙-1-醇 (4.00g, 13.31mmol) 的DCM (100.00mL) 溶液, 搅拌60分钟后, 加入三乙胺 (12.12g, 119.79mmol), 搅拌1h后, 反应液在-78℃下用水 (200mL) 淬灭, DCM (50.00mL×3) 萃取。合并的有机相用水 (100mL×3)、食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后柱层析纯化得到标题化合物 (无色油状, 3.50g, 88.09% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=9.60 (s, 1H), 3.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.57 (br d, J=12.0Hz, 1H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.28-1.05 (m, 5H), 1.04-0.95 (m, 7H), 0.85 (s, 9H), 0.10-0.03 (m, 6H)。

[1254] 实施例119E:3-[叔丁基二甲基硅基]氧-3-环己基-1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙-1-醇



[1256] 二异丙胺 (1.59g, 15.71mmol) 的乙醚 (15.00mL) 溶液冷却至 -78°C , 缓慢加入正丁基锂 (2.5M, 6.28mL), 0°C 搅拌 30 分钟后, -78°C 下加入 3-碘噻吩 (3.00g, 14.28mmol), 保持 -78°C 继续搅拌 1.5 小时。再加入 3-[叔丁基二甲基硅基]氧-3-环己基-2,2-二甲基-丙醛 (3.41g, 11.43mmol), 反应在 -78°C 下搅拌 3 小时。加入氯化铵溶液 (50mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20mL \times 4) 萃取。有机相用食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (无色油状, 3.30g, 45.44% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.30 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 1H), 5.43-5.06 (m, 1H), 3.58-3.30 (m, 1H), 2.07-1.62 (m, 6H), 1.53-1.22 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.02-0.96 (m, 9H), 0.80-0.66 (m, 3H), 0.27-0.3 (m, 6H)。

[1257] 实施例 119F: 叔丁基-[1-环己基-3-咪唑-1-基-3-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙氧]-二甲基-硅烷

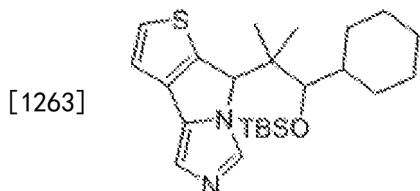


[1259] 3-[叔丁基二甲基硅基]氧-3-环己基-1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙-1-醇 (3.30g, 6.49mmol) 的乙腈 (50.00mL) 溶液中加入 CDI (5.26g, 32.45mmol), 反应在 80°C 下搅拌 16 小时。反应液加入氯化铵溶液 (50mL) 淬灭, 浓缩后乙酸乙酯 (50mL \times 3) 萃取, 合并后的有机相用食盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (异构体 1, 无色油状, 1.20g, 33.13% 收率; 异构体 2, 无色油状, 1.15g, 31.74% 收率)。

[1260] 异构体 1: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.56 (s, 1H), 7.26 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.11 (d, J = 1.3Hz, 1H), 1.68 (br s, 3H), 1.58 (br s, 1H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 5H), 1.16-1.03 (m, 4H), 0.89-0.86 (m, 12H), 0.00 (s, 3H), -0.14 (s, 3H)。

[1261] 异构体 2: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.57 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.5Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 1.66 (br d, J = 8.5Hz, 3H), 1.49-1.26 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07-0.99 (m, 5H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

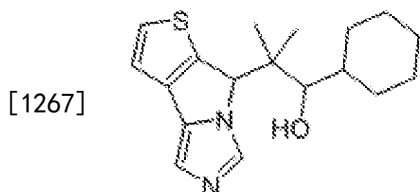
[1262] 实施例 119G 叔丁基-[1-环己基-2-甲基-2-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)]-二甲基-硅烷



[1264] 混合物叔丁基-[1-环己基-3-咪唑-1-基-3-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙氧]-二甲基-硅烷(异构体1) (1.00g, 1.79mmol) 的邻二甲苯 (15.00mL) 溶液加入醋酸钨 (40.19mg, 179.00 μ mol), 三环己基磷 (100.40mg, 358.00 μ mol), 碳酸钾 (990.10mg, 7.16mmol), 用氮气置换3次后, 在140 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。反应液用水 (50mL) 稀释后, 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (20mL \times 4) 萃取, 合并的有机相用食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱层析纯化得到标题化合物 (500.00mg, 54.00% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ =7.57 (br s, 1H), 7.23 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 1.67 (br d, *J*=10.0Hz, 4H), 1.42-1.28 (m, 3H), 1.14-1.00 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.05--0.07 (m, 1H)。

[1265] 标题化合物的制备: 实施例119-120

[1266] 1-环己基-2-甲基-2-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)-丙烷-1-醇



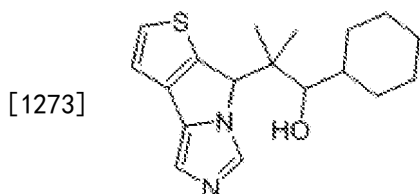
[1268] 叔丁基-[1-环己基-2-甲基-2-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)]-二甲基-硅烷 (500.00mg, 1.16mmol) 的二氯甲烷 (5.00mL) 溶液中加入TsOH \cdot H₂O (599.26mg, 3.48mmol), 混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌24小时后补加TsOH \cdot H₂O (599.26mg, 3.48mmol) 和1,2-二氯乙烷 (5.00mL), 混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌24小时。反应液二氯甲烷 (50mL) 稀释后, 用饱和NaHCO₃溶液 (10mL \times 4) 和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 (150.00mg, 30.65% 收率)。

[1269] 此消旋体经过手性分离(柱: Chiralpak AD-3 150 \times 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: 40% of iso-propanol (0.05% DEA) in CO₂; 流速: 2.5mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}$ C) 得到两个组分。组分1经过制备HPLC ([water (0.1% TFA) -ACN]; B%: 25%-55%, 8min) 纯化得到实施例119 (40.00mg, 19.60% 收率, TFA盐; SFC保留时间: 2.553分钟); 组分2为实施例120 (40.00mg, 26.67% 收率, 保留时间: 6.267分钟)。

[1270] 实施例119: ^1H NMR (400MHz, METHANOL-*d*₄) δ =9.19 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=5.3Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=5.3Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.61 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 1.90 (br d, *J*=7.0Hz, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.70 (br d, *J*=12.3Hz, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.49-1.18 (m, 8H), 0.54 (s, 3H)。

[1271] 实施例120: ^1H NMR (400MHz, METHANOL-*d*₄) δ =7.88 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.60 (d, *J*=2.3Hz, 1H), 1.93-1.65 (m, 4H), 1.60-1.28 (m, 9H), 1.26-1.18 (m, 1H), 0.51 (s, 3H)。

[1272] 实施例121-122:1-环己基-2-甲基-2-(8H-噻吩并[3,4]吡咯并[1,5-a]咪唑-8-基)-丙烷-1-醇



[1274] 由叔丁基-[1-环己基-3-咪唑-1-基-3-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙氧]-二甲基-硅烷(异构体2) (1.15g, 2.06mmol) 按照实施例119的方法制的消旋体后,经过手性分离(柱:Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3μm;流动相:A:CO₂ B:iso-propanol (0.05% DEA);梯度::from 5% to 40% of B in 5min and hold 40% for 2.5min, then 5% of B for 2.5min;流速:2.5mL/min;柱温:35°C) 得到实施例121 (50.00mg, 24.88%收率, SFC保留时间:3.415分钟);组分2为实施例122 (48.00mg, 23.21%收率, SFC保留时间:4.561分钟)。

[1275] 实施例121: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.47 (d, J = 2.5Hz, 1H), 1.96-1.54 (m, 6H), 1.47-1.29 (m, 5H), 1.16 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)。

[1276] 实施例122: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.05 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.0Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.48-1.15 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

[1277] 实验例1:hID01体外酶活性测试

[1278] 实验目的:

[1279] 通过NFK greenTM荧光分子检测ID01酶代谢产物NFK生成的变化,以化合物的IC₅₀值为指标,来评价化合物对重组人源ID01酶的抑制作用。

[1280] 实验材料:

[1281] ID01酶活力检测试剂盒, NTRC#NTRC-hID0-10K;

[1282] 384孔酶反应板, PerkinElmer#6007279;

[1283] 384孔化合物板, Greiner#781280;

[1284] 封板膜, PerkinElmer#6050185;

[1285] Envision多功能读板仪, PerkinElmer;

[1286] Bravo自动液体处理平台, Agilent。

[1287] 实验步骤和方法:

[1288] 1. 化合物加样:

[1289] 用DMSO将化合物稀释成1mM, 3倍稀释, 10个梯度, 双复孔。通过Bravo自动液体处理平台转移48μL 50mM磷酸盐缓冲液pH6.5加到化合物板中。然后再加入2μL稀释好的化合物DMSO溶液, 混匀后转移10μL到酶反应板中。

[1290] 2. ID01酶活性检测实验:

[1291] 于反应缓冲液 (50mM磷酸盐缓冲液pH6.5, 0.1% Tween-20, 2% 甘油, 20mM抗坏血酸, 20μg/ml过氧化氢酶和20μM亚甲蓝) 中稀释ID01酶至20nM, 转移20μL到酶反应板中, 23°C孵育30分钟。加入10μL 400μM L型色氨酸底物开始反应, 23°C孵育90分钟。加入10μL NFK greenTM荧光染料, 用封板膜封好, 放置于37°C孵育4小时后, 在Envision多功能读板仪上读

数 (Ex 400nm/Em 510nm)。

[1292] 3. 分析数据:

[1293] 将加入ID01酶但未加化合物的参照孔定为0%抑制率,未加ID01酶的参照孔定为100%抑制率,用XLFit 5分析数据,计算化合物的IC50值。

[1294] 实验例2:hID01细胞学活性测试

[1295] 实验目的:

[1296] 通过LC-MS方法检测HeLa细胞犬尿氨酸的变化,以化合物的IC50值为指标,来评价化合物对ID01酶的抑制作用。

[1297] 实验材料:

[1298] 细胞系:HeLa细胞;

[1299] 培养基:RPMI 1640 phenol red free,Invitrogen#11835030

[1300] 10%胎牛血清,Gibco#10099141

[1301] 1X青链霉素,Gibco#15140-122;

[1302] 沉淀剂:4 μ M L-犬尿氨酸-d4溶于100%乙腈,CacheSyn#CSTK008002;

[1303] 胰酶,Invitrogen#25200-072;

[1304] DPBS,Hyclone#SH30028.01B;

[1305] 重组人源 γ 型干扰素,Invitrogen#PHC4033;

[1306] 5% (w/v) 三氯乙酸,Alfa Aesar#A11156;

[1307] 96孔细胞板,Corning#3357;

[1308] 96孔化合物板,Greiner#781280;

[1309] 96孔V底板,Axygen#WIPP02280;

[1310] CO₂培养箱,Thermo#371;

[1311] 离心机,Eppendorf#5810R;

[1312] Vi-cell细胞计数仪,Beckman Coulter;

[1313] Labcyte FLIPR,Molecular Device。

[1314] 实验步骤和方法:

[1315] 1. HeLa细胞接种:

[1316] 37 $^{\circ}$ C水浴预热培养基、胰酶、DPBS。吸掉细胞培养的培养基,用10mL DPBS清洗;加入预热过的胰酶到培养瓶中,旋转培养瓶使胰酶均匀覆盖培养瓶,放到37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中消化1-2分钟;每个T150用10-15mL培养基重悬细胞,800rpm离心5分钟,用10mL培养基重悬细胞,吸取1mL细胞重悬液,用Vi-cell计数;用培养基稀释HeLa细胞到5 \times 10⁵/mL,取80 μ L加入到96细胞板中,5%CO₂培养箱37 $^{\circ}$ C培养5-6小时。

[1317] 2. 化合物加样:

[1318] 用DMSO将化合物稀释成1mM,3倍稀释,9个梯度,双复孔。取5 μ L稀释好的化合物DMSO溶液加到含有95 μ L培养基的化合物板中。混匀后转移10 μ L到细胞板中。

[1319] 3. 细胞学活性测试:

[1320] 加入10 μ L重组人源 γ 型干扰素至终浓度100ng/ml,诱导ID01的表达。放置于5%CO₂培养箱37 $^{\circ}$ C培养20小时。加入4 μ L 5% (w/v) 三氯乙酸,混匀后于50 $^{\circ}$ C孵育30分钟。2400rpm离心10分钟,取40 μ L上清到96孔V底板中,加入沉淀剂。混匀后4000rpm离心10分钟。

转移100 μ L上清到新的96孔V底板中。LC-MS检测犬尿氨酸的含量。

[1321] 4.分析数据:

[1322] 将加入 γ 型干扰素但未加化合物的参照孔定为0%抑制率,未加HeLa细胞的参照孔定为100%抑制率,用XLFit 5分析数据,计算化合物的IC₅₀值。

[1323] 实验结果见表1:

[1324] 表1 hIDO1体外酶活性IC₅₀测试结果

[1325]

供试样品 (标题化合物)	hIDO1	
	酶活性 (nM)	细胞活性(nM)
实施例 1	>10000	--
实施例 2	>10000	--
实施例 3	>10000	--
实施例 4	83.61	612.7
实施例 5	5026.17	--
实施例 6	9670.83	--
实施例 7	7.22	5.08
实施例 8	64.8	--
实施例 9	55	17.5
实施例 10	>10000	>5000
实施例 11	5982	--
实施例 12	106	--
实施例 13	>10000	--
实施例 14	65.89	219.58
实施例 15	5221.45	--
实施例 16	71.01	910.74
实施例 17	338.16	--
实施例 18	>10000	--
实施例 19	>10000	--
实施例 20	586.02	--
实施例 21	9159.59	--
实施例 22	23.06	212
实施例 23	5263.39	--
实施例 24	1027.05	--
实施例 25	8119.7	--
实施例 26	>10000	--
实施例 27	869.36	--
实施例 28	>10000	>5000
实施例 29	51.6	117
实施例 30	>10000	--
实施例 31	>10000	--
实施例 32	806.69	--
实施例 33	>10000	--
实施例 34	>10000	--
实施例 35	2811.3	--
实施例 36	2430.25	--
实施例 37	2404.08	--
实施例 38	>10000	--
实施例 39	46	90.45
实施例 40	>10000	--
实施例 41	48.05	74.93

[1326]

实施例 42	253	779
实施例 43	>10000	--
实施例 44	>10000	--
实施例 45	3827	--
实施例 46	11.4	28
实施例 47	1676	--
实施例 48	518	--
实施例 49	>10000	--
实施例 50	>10000	--
实施例 51	>10000	--
实施例 52	676	--
实施例 53	161	377
实施例 54	>10000	--
实施例 55	>10000	--
实施例 56	851.48	--
实施例 57	886.16	--
实施例 58	2100.66	--
实施例 59	>10000	--
实施例 60	>10000	--
实施例 61	1203.49	--
实施例 62	199.39	445.69
实施例 63	8799.61	>5000
实施例 64	>10000	--
实施例 65	5525.91	--
实施例 66	>10000	--
实施例 67	161.77	--
实施例 68	1834.46	--
实施例 69	2322.4	--
实施例 70	1089.8	--
实施例 71	>10000	--
实施例 72	99.88	222.67
实施例 73	>10000	>5000
实施例 74	256.9	--
实施例 75	>10000	--
实施例 76	882.56	--
实施例 77	37.03	124.90
实施例 78	>10000	--
实施例 79	>10000	--
实施例 80	5045.31	--
实施例 81	8269.8	--
实施例 82	1550.99	--
实施例 83	1266.37	--
实施例 84	454.25	--
实施例 85	27.16	159.11
实施例 86	545.5	--

	实施例 87	>10000	--
	实施例 88	477.63	--
	实施例 89	>10000	--
	实施例 90	>10000	--
	实施例 91	6746.15	--
	实施例 92	685.65	--
	实施例 93	>10000	--
	实施例 94	1460.65	--
	实施例 95	>10000	--
	实施例 96	>10000	--
	实施例 97	>10000	--
	实施例 98	>10000	--
	实施例 99	>10000	--
	实施例 100	6767.43	--
	实施例 101	>10000	--
	实施例 102	>10000	--
	实施例 103	>10000	--
[1327]	实施例 104	>10000	--
	实施例 105		
	实施例 106		
	实施例 107	182.93	--
	实施例 108	>10000	--
	实施例 109	>10000	--
	实施例 110	>10000	--
	实施例 111		
	实施例 112		
	实施例 113		
	实施例 114		
	实施例 115	3510.59	--
	实施例 116	>10000	--
	实施例 117	215.11	891.04
	实施例 118	7290.1	--
	实施例 119	389.58	1975.26
	实施例 120	>10000	--
	实施例 121	585.12	--
	实施例 122	>10000	--

[1328] 实验例3:hID01体内药效测试

[1329] 实验例3A模型验证:LPS诱导可使C57BL/6小鼠肺及血浆中的Kyn水平上升

[1330] 体内实验中,可诱导炎症反应的化学介质如脂多糖(LPS)及干扰素 γ (IFN γ)被广泛应用以诱导ID01的体内表达。为验证LPS的这一作用,执行此实验。实验前,将60mg/kg戊巴比妥钠注射入动物腹腔以麻醉动物。深度麻醉后,使用LPS(E.Co1i 0111:B4,Sigma-L2630)经鼻腔给药(i.n.)对6只C57BL/6小鼠(周龄6-8周,体重18-20g)进行诱导处理。LPS

溶于PBS, 剂量为25 μ g/20 μ L每只动物。作为对照, 另6只小鼠经鼻腔接受了同体积PBS的处理。随后照常饲养, 并分别于LPS/PBS诱导后的25、26和30小时收集血浆, 于26和30小时(每时间点3只动物)收集肺样品并测定其中犬尿氨酸(Kyn)水平。Kyn水平的测定由LC/MS方法完成, 所用系统为Shimadzu LCMS-8050系统。

[1331] 实验例3A结果如图1所示。此实验证实, 经鼻腔给予的O111:B4大肠杆菌来源LPS可在给药后25-30小时内使C57BL/6小鼠肺及血浆中的Kyn水平升高。因此, 经LPS诱导的C57BL/6小鼠模型是研究IDO1表达及活性的有效动物模型。

[1332] 经LPS诱导后, C57BL/6小鼠肺及血浆中Kyn水平相对于经PBS处理的对照组有所升高。

[1333] 实验例3B:

[1334] IDO1体内药效动力学: 对LPS诱导后的C57BL/6小鼠肺及血浆Kyn水平的削减作用

[1335] 实验例3A证实, 经LPS诱导的C57BL/6小鼠是研究IDO1表达及活性的有效模型。在此模型上, 实施例7和参照化合物(NLG919)的体内IDO1抑制活性进行了验证和比较。每组别6到10只, 共3个组别的C57BL/6小鼠(周龄6-8周, 体重18-20g)经剂量为25 μ g/20 μ L的O111:B4大肠杆菌LPS诱导。各组于诱导后0、12和24小时接受如下药物处理(给药体积均为5mL/kg):

[1336] 组别1, 口服40%聚乙二醇400(PEG400)水溶液作为溶剂对照;

[1337] 组别2, 口服50mg/kg NLG919, 配制于40%PEG400水溶液;

[1338] 组别3, 口服50mg/kg的WXFL10310138, 配制于40%PEG400水溶液。

[1339] 并于最后一次给药结束后的1、2、4和6小时收集血浆, 于2和6小时(每时间点3到5只动物)收集肺样品并使用LC/MS方法测定其中Kyn水平。

[1340] 实验结果如图2, 使用经LPS诱导的小鼠模型进行的体内药效动力学实验表明, 实施例7与文NLG919均有效地抑制了IDO1的体内活性, 并引起肺及血浆Kyn水平的下降。此外, 相比于NLG919, 实施例7所引起的Kyn水平下降程度更为显著。

[1341] 实施例7相比NLG919更显著地降低了经LPS诱导的C57BL/6小鼠肺及血浆中的Kyn水平, 本申请化合物对IDO1受体的抑制作用显著。

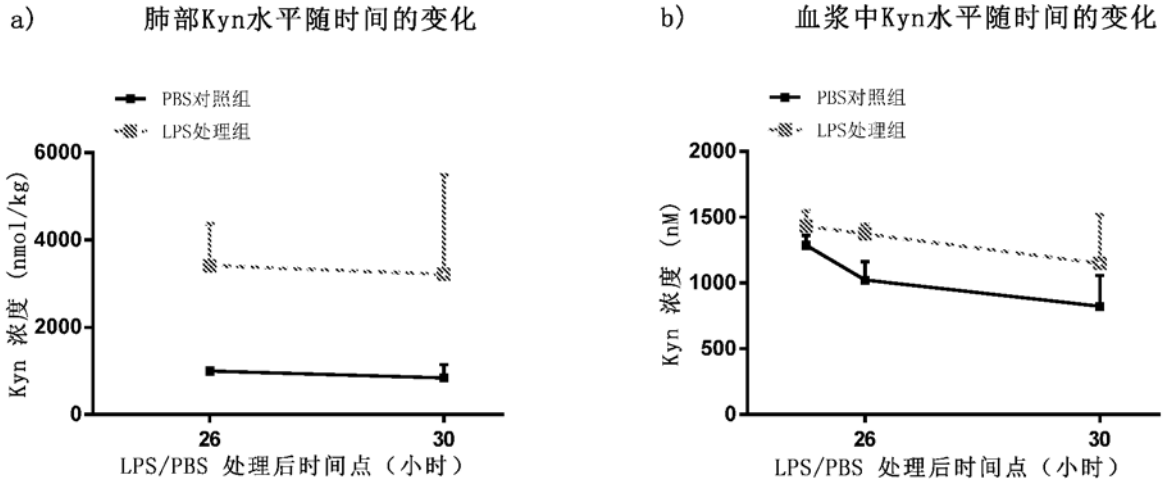


图1

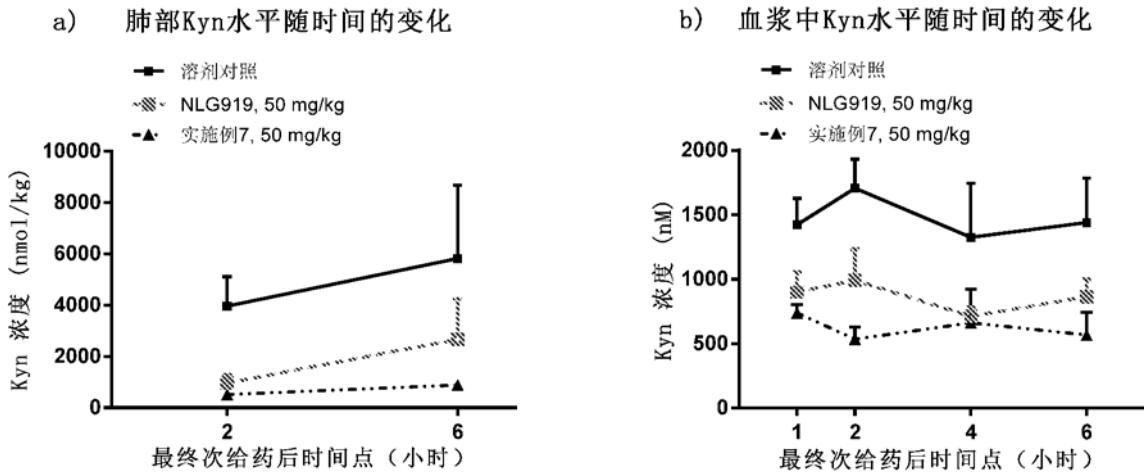


图2