202409024

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202409024 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112125532 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C07D413/14 (2006.01)* *A61K31/497 (2006.01)*
*A61P11/00 (2006.01)* *A61P19/00 (2006.01)*
*A61P29/00 (2006.01)* *A61P13/10 (2006.01)*

(30)優先權：2022/07/08 美國 63/359,715
2022/11/29 美國 63/385,282

(71)申請人：美商愛克堤歐生物科學公司 (美國) ACTIO BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：卡他那 艾許利 KATANA, ASHLEY (US)；林克 約翰 LINK, JOHN OTTO (US)

(74)代理人：林志剛

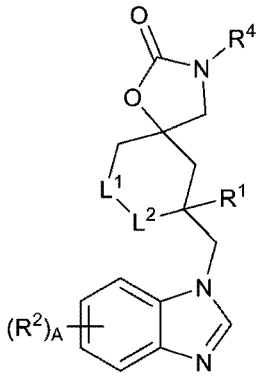
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：61 項 圖式數：1 共 277 頁

(54)名稱

治療性化合物及方法

(57)摘要

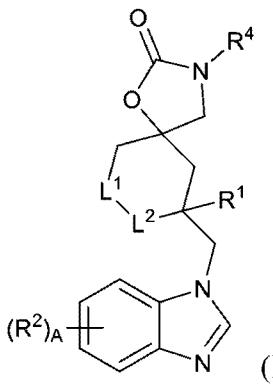
本發明提供一種式 I 化合物，



(I)

或其鹽，以及包含式(I)化合物之組合物，其中 $R^1$、$R^2$、$R^4$、$L^1$、$L^2$ 以及 A 具有本說明書中所描述之值中之任一者。該等化合物適用作 TRPV4 拮抗劑。

The disclosure provides a compound of formula I:



(I)

or a salt thereof, wherein $R^1$, $R^2$, $R^4$, $L^1$, $L^2$, and A have any of the values described in the specification, as well as compositions comprising a compound of formula (I). The compounds are useful as TRPV4 antagonists.

20240924
專利案號：112125532
20240924

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

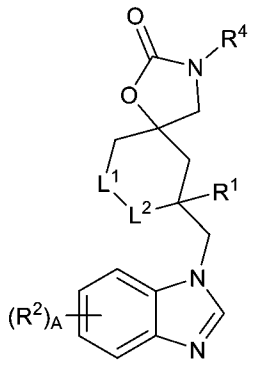
治療性化合物及方法

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC COMPOUNDS AND METHODS

【中文】

本發明提供一種式I化合物，

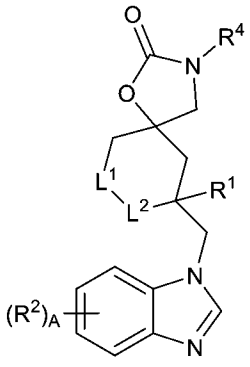


(I)

或其鹽，以及包含式(I)化合物之組合物，其中$R^1$、$R^2$、$R^4$、$L^1$、$L^2$以及A具有本說明書中所描述之值中之任一者。該等化合物適用作TRPV4拮抗劑。

【英文】

The disclosure provides a compound of formula I:



(I)

or a salt thereof, wherein $R^1$, $R^2$, $R^4$, $L^1$, $L^2$, and A have any of the values described in the specification, as well as compositions comprising a compound of formula (I). The compounds are useful as TRPV4 antagonists.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療性化合物及方法

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC COMPOUNDS AND METHODS

【技術領域】

【0001】本發明係關於醫藥組合物，其充當野生型TRPV4通道及帶有致病活化突變之TRPV4通道兩者的拮抗劑。

【先前技術】

【0002】瞬態電位受體類香草素類型4(TRPV4)為瞬態受體電位(TRP)超家族之成員(Venkatachalam and Craig Montell 2007 Annual Reviews Biochemistry)。TRPV4基因編碼對鈣高度可滲透之非選擇性陽離子通道。TRPV4藉由多種不同刺激活化，包括熱量、機械應力及化學物質，包括二十碳四烯酸代謝物。TRPV4表現於許多不同組織中，尤其包括大腦、膀胱、皮膚、心臟、肺及肌肉骨胳組織。

【0003】TRPV4通道廣泛表現於不同人類細胞類型中。特定言之，TRPV4表現於上皮細胞及內皮細胞、纖維母細胞、軟骨細胞、神經元及各種發炎細胞中(Koivisto等人2021 NRDD)。TRPV4直接參與到與肺損傷相關之上皮及

內皮障壁功能且已經由TRPV4誘導之ATP釋放進一步與呼吸疾病相關(Koivisto)。遺傳及藥理學研究涉及TRPV4作為慢性咳嗽、肺水腫、慢性阻塞性肺病及肺纖維化之治療目標(Grace等人2017, Pharmacology and Therapeutics)。TRPV4之遺傳性基因剔除導致破骨細胞功能及鈣調節降低且對於骨骼內穩定至關重要，表明TRPV4在骨質疏鬆及其他關節疾病中之作用。在TRPV4基因剔除小鼠中發炎性痛覺過敏及機械疼痛減少(*J. Neurosci.* 2004, 18, 4444-4452, Qu等人, 2016 BioMed Research International)且多種功能性研究已顯示神經性疼痛中之TRPV4傳訊。TRPV4亦表現於膀胱之尿道上皮及逼尿肌中且活化引起肌肉收縮(Birder等人2007 J. Pharmacol. Exp. Ther.)。與TRPV4在膀胱相關條件中之作用一致，已顯示TRPV4之抑制改善小鼠及大鼠環磷醯胺誘導之膀胱炎模型中之膀胱功能(*Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2010, 1, 2-17)。此提供TRPV4作為多種疾病(包括呼吸道疾病、關節疾病、疼痛及膀胱功能障礙)中之治療性目標的證據。

【0004】另外，已展示活化TRPV4中之病原性突變引起多種嚴重孟德爾疾病(Mendelian disease)，包括一組骨骼發育不良(Nishimura等人2012 AJMG)及周邊神經病變(Landoure等人Nature Genetics 2009)。所有致病突變似乎藉由增加鈣流入至細胞中而促成疾病之風險(Toft-Beterlsen and MacAulay 2021 Cells)，表明TRPV4抑制劑之治療益處。此等觀測結果表明，歸因於活化突變之遺傳疾

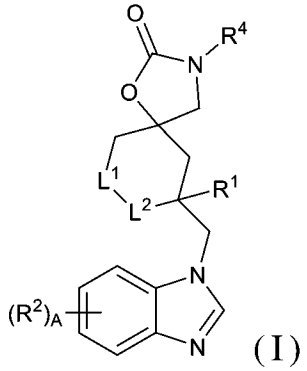
病中的TRPV4之抑制益處，以及由野生型受體之活化引起的許多不同常見疾病。

【0005】GSK2798745進展至II期臨床試驗。進一步探索未覆蓋循環活性代謝物(*ACS Med. Chem. Lett.* 2021, 12, 9, 1498-1502)，且由三月齡犬毒性研究建立之較低安全裕度使得臨床上投與之最大劑量降低4.8倍(*Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2019, 19, 335-342)。GSK2798745未能在若干人類疾病適應症中展現出功效。當前，需要適用於拮抗TRPV4之藥劑。特定言之，需要具有較低毒性、改進之效能、改進之代謝穩定性(例如針對CYP3A4)、較低水準之活性循環代謝物及/或較高安全裕度之藥劑。

【發明內容】

【0006】在一個態樣中，本發明提供適用於拮抗TRPV4之化合物。

【0007】在一些態樣中，本發明提供一種式I化合物，



(I)

或其鹽，其中：

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；

$R^b$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基(=$CH_2$)

或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；

$R^d$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基(=$CH_2$)，

或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

其中$R^a$、$R^b$、$R^c$及$R^d$中之至少一者不為H；

$R^1$為H、羥基、氰基、鹵基、甲氧基羰基、環丙基、

$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：羥基、$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基、苯甲氧基、氰基及氟，

或$R^1$及$R^c$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；

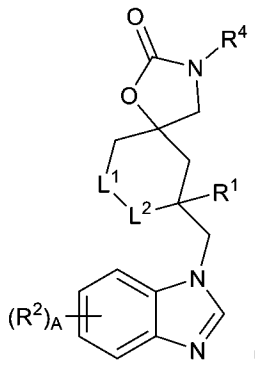
各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、$(C_1\text{-}C_3)$烷磺醯基、環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為$(C_1\text{-}C_7)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基及$(C_3\text{-}C_7)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、$C_1\text{-}C_5)$烷基及羥基；及

A為0、1或2；

在一些態樣中，本發明提供一種式I化合物，



(I)

或其鹽，其中：

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；

$R^b$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基$(=CH_2)$

或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；

$R^d$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基$(=CH_2)$，

或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

$R^1$為$(C_1\text{-}C_3)$烷基，其經一或多個氟取代；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、$(C_1-C_3)$烷磺醯基、環丙基、$(C_1-C_3)$烷基及$(C_1-C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1-C_3)$烷基及$(C_1-C_3)$烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為$(C_1-C_7)$烷基、$(C_3-C_7)$環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1-C_5)$烷基、$(C_1-C_5)$烷氧基、$(C_3-C_5)$環烷基氧基及$(C_3-C_7)$環烷基，其中任何$(C_1-C_5)$烷基、$(C_1-C_5)$烷氧基、$(C_3-C_5)$環烷基氧基及$(C_3-C_5)$環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基及羥基；及

A為0、1或2。

【0008】本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0009】本發明亦提供一種用於治療與動物中之TRPV4調節相關之病況的方法，其包含向動物投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】本發明亦提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於醫學治療。

【0011】本發明亦提供用於預防或治療性治療與TRPV4調節相關之病狀的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0012】本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥學上可接

受之鹽之用途，以製備用於治療與動物中之TRPV4調節相關之病狀的藥劑。

【0013】本發明亦提供可用於製備式I化合物或其鹽之本文所揭示之方法及中間物。

【0014】某些式(I)化合物證實較低毒性、改進之效能、改進之代謝穩定性(例如針對CYP3A4)、較低水準之活性循環代謝物及/或較高安全裕度。

【圖式簡單說明】

【0015】

[圖1]展示來自實例21之X射線粉末繞射(XRPD)資料。

【實施方式】

**優先權**

【0016】本申請案主張於2022年7月8日申請之美國臨時申請案第63/359,715號及於2022年11月29日申請之美國臨時申請案第63/385,282號之優先權。本文已透過提述納入此等美國臨時專利申請的全部內容。

【0017】除非另外描述，否則使用以下定義：鹵基或鹵素為氟、氯、溴或碘。烷基、烷氧基等指代直鏈及分支鏈基團；但指代諸如丙基之個別基團僅涵蓋直鏈基團，諸如異丙基之分支鏈異構體係特定提及。

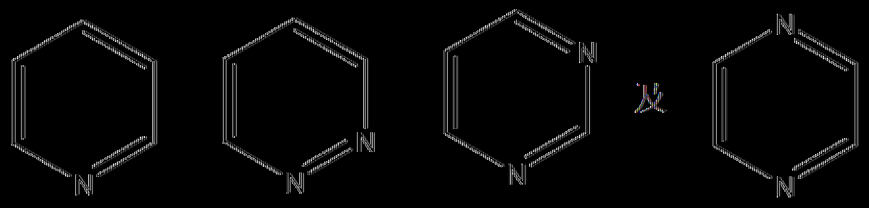
【0018】除非另外說明，否則術語「烷基」本身或作為另一取代基之一部分意謂直鏈或分支鏈烴基，其具有指

定碳原子數(亦即$C_{1-5}$意謂一至五個碳)。實例包括$(C_1-C_5)$烷基、$(C_2-C_5)$烷基、$C_1-C_3)$烷基、$(C_2-C_3)$烷基及$(C_3-C_5)$烷基。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基及正戊基。

〔0019〕術語「烷氧基」係指經氧原子(「氧基」)與分子其餘部分連接的烷基。

〔0020〕術語「碳環」係指具有指定碳數目之飽和或部分不飽和(非芳族)所有碳環。

〔0021〕術語6員雜芳基包括以下環：



。

〔0022〕如本文所用，在化學結構中與一鍵相交之波浪線「$\sim\sim$」表示在化學結構中該波浪鍵所相交的該鍵與分子之剩餘部分的連接點。

〔0023〕術語「治療」、「治療」或「治療」在其關於疾病或病況之程度上包括抑制疾病或病況、消除疾病或病況及/或緩解疾病或病況之一或多種症狀。術語「治療(treat)」、「治療(treatment)」或「治療(treating)」係指治療性治療及/或防治性治療或預防性措施兩者，其中目標為預防或減緩(減輕)非所要的生理變化或病症，諸如癌症之發展或擴散。舉例而言，有益或所需臨床結果包括(但不限於)症狀緩解、疾病或病症程度減輕、疾病或病症狀態穩定(亦即不惡化)、疾病進程延遲或減緩、疾病病況

或病症改善或緩和及緩解(部分或完全)，無論可偵測或不可偵測。「治療(treat)」、「治療(treatment)」或「治療(treating)」亦可意謂存活期與未接受治療之預期存活期相比延長。需要治療者包括已患有疾病或病症者以及易於患有疾病或病症者或待預防疾病或病症者。在一些實施例中，「治療(treat)」、「治療(treatment)」或「治療(treating)」不包括預防或預防。

【0024】片語「治療有效量」或「有效量」包括但不限於本發明化合物實現以下作用之量：(i)治療或預防特定疾病、病狀或病症，(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀，或(iii)預防或延遲本文所描述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作。

【0025】在一個態樣中，本發明之化合物調節TRPV4。在一些實施例中，調節為拮抗作用。在一個態樣中，本發明之TRPV4拮抗劑適用於治療與TRPV4過度活化相關之病狀。此類病狀包括由TRPV4中之活化突變引起的疾病，包括例如(但不限於)先天性遠端脊柱運動神經病、肩腓肌脊髓性肌肉萎縮症、恰克-馬利-杜斯氏2C(CMT2C)、變形性發育異常(MD)、Kozlowski型脊柱幹骺端發育不良(SMDK)、脊柱幹骺端發育不良、馬洛特型、偽性莫奎症候群2型、扭傷型發育不良、體染色體顯性短軀幹症及家族性指關節病-短指。

【0026】在一個態樣中，本發明之TRPV4拮抗劑可適用於治療與野生型TRPV4升高相關之相關病狀及/或與由

TRPV4活化突變引起之疾病重疊之症候。此類病狀包括(但不限於)骨骼發育不良、骨骼發育不良、骨關節炎、骨骼密度降低、骨質疏鬆、周邊神經病、遺傳性神經病、脊髓性肌肉萎縮症、夏柯-馬利-杜斯氏病、膀胱疾病，包括(但不限於)膀胱過動症、尿失禁、間質性膀胱炎、疼痛性膀胱症候群、膀胱急促及神經性膀胱。

【0027】在一個態樣中，本發明之TRPV4拮抗劑適用於治療其他骨骼病症，包括骨骼感染、成骨不全、骨壞死、骨骼之佩吉特氏病、佝僂病、軟骨發育不全、侏儒症、身材矮小、季肋發育不全、骨架之遺傳病。在一個態樣中，TRPV4拮抗劑可適用於治療其他神經疾病，包括脊髓肌肉萎縮症、神經性疼痛、疼痛、運動神經元病症、慢性疼痛、腸疼痛及痙攣。在一個態樣中，本發明之TRPV4拮抗劑適用於治療具有受損障壁完整性及血管滲透性失調之疾病，包括(但不限於)視網膜水腫、視網膜滲漏、糖尿病或其他原因引起的黃斑水腫、糖尿病神經病變、與腸水腫相關之病症、手術後腹部水腫、局部及全身性水腫、流體滯留、充血性心臟衰竭、大腸急躁症(IBS)、克羅恩氏病、腹瀉、腸不規則性(高反應性/低反應性)、糞便失禁、便秘、乳糜瀉、乳糖不耐受及胃脹氣、肥胖及II型糖尿病(T2D)、結腸炎/潰瘍性結腸炎、高血壓、動脈粥樣硬化、水腫作為症狀之疾病、充血性心臟衰竭、腎病或肝硬化、腎臟感染、泌尿道感染及前列腺擴大。在一個態樣中，本發明之TRPV4拮抗劑適用於治療肺疾病，包括(但不限於)

肺部病症、慢性阻塞性肺疾病、呼吸器誘導之肺損傷、呼吸器相關之肺實質過度擴張、較高海拔高度誘發之肺水腫、急性呼吸窘迫症候群、急性肺損傷、肺纖維化、鼻竇炎/鼻炎、哮喘、咳嗽、慢性咳嗽、支氣管擴張、類肉瘤病及肺高血壓。在一個態樣中，本發明之TRPV4拮抗劑適用於治療發炎疾病，包括(但不限於)敗血症、巨噬細胞活化之疾病、微膠質細胞活化、神經發炎、阿耳滋海默症、巴金森氏症、多發性硬化症以及心臟病、青光眼及病毒及細菌感染、感染、慢性發炎性疾病(類風濕性關節炎)、組織修復、多器官功能障礙/多器官衰竭、微生物感染、急性腦/肺/肝/腎損傷、神經退化性病症、腫瘤形成、心血管及代謝疾病及自體免疫性疾病。

【0028】如本文所用，術語「哺乳動物」係指人類、高等非人類靈長類動物、嚙齒類動物、家畜、牛、馬、豬、羊、狗及貓。在一些實施例中，哺乳動物為人類。如本文所用，術語「患者」係指任何動物，包括哺乳動物。在一個實施例中，患者為哺乳動物患者。在一些實施例中，該患者為人類患者。

【0029】在某些情況下，本文所揭示之化合物可以互變異構體形式存在。儘管可能僅描繪一種非定域共振結構，但所有此類形式皆涵蓋於本發明之範疇內。

【0030】熟習此項技術者應瞭解，本發明亦包括任何所主張之化合物，其可在高於天然存在之同位素比率的任何或所有原子處與一或多種同位素(諸如(但不限於)氘($^{2}H$

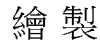
或D))增濃。作為一個非限制性實例，-$CH_3$基團可經-$CD_3$取代。在一些實施例中，該化合物在高於氘之天然存在之同位素比率的一個位置處富含氘。在一些實施例中，化合物在氘之天然存在之同位素比率以上的兩個位置富含氘。在一些實施例中，化合物在一個位置富含氘至少約75%。在一些實施例中，化合物在兩個位置富含氘至少約75%。在一些實施例中，化合物在一個位置富含氘至少約95%。在一些實施例中，化合物在兩個位置富含氘至少約95%。本發明之醫藥組合物可包含一或多種賦形劑。當與本發明之醫藥組合物組合使用時，術語「賦形劑」通常係指與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合以提供對應組合物的額外成分。舉例而言，當與本發明之醫藥組合物組合使用時，術語「賦形劑」包括(但不限於)：載劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、塗層、防腐劑及染料。

【0031】如本文所用，術語「約」係指所述量、值或持續時間±10%或更低的該量、值或持續時間。在一些實施例中，「約」係指所列舉之量、值或持續時間±10%、±8%、±6%、±5%、±4%、±2%、±1%或±0.5%。在其他實施例中，「約」係指所列舉之量、值或持續時間±10%、±8%、±6%、±5%、±4%或±2%。在其他實施例中，「約」係指所列舉之量、值或持續時間±5%。在一些實施例中，「約」係指所列舉之量、值或持續時間±2%或±1%。舉例而言，在一些實施例中，當敍述溫度或溫度範圍時使用術語

「約」時，此等術語係指所敍述之溫度或溫度範圍±5℃、±2℃或±1℃。在其他實施例中，術語「約」係指所敍述溫度或溫度範圍±2℃。

【0032】本文中使用之立體化學定義及慣例一般遵循S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S.,「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明化合物可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。希望包括但不限於非鏡像異構體、鏡像異構體及滯轉異構體以及其混合物(諸如外消旋混合物)之本發明化合物的所有立體異構形式形成本發明的部分。

【0033】熟習此項技術者應瞭解，具有對掌性中心之本發明化合物可以光學活性及外消旋形式存在且分離。一些化合物可展現出多形現象。應理解，本發明涵蓋本發明化合物之具有本文所描述之適用特性的任何外消旋、最佳活性、多晶型或立體異構形式或其混合物，其在此項技術中熟知如何製備光學活性形式(例如，藉由拆分技術解析外消旋形式、藉由自光學活性起始物質合成、藉由對掌性合成或藉由使用對掌性固定相層析分離。

【0034】當本文的化合物化學式中之一鍵以非立體化學方式(例如平直)繪製時，該鍵所連接之原子包括全部立體化學可能性。粗體矩形及虛線矩形()表示相對立體化學。()當本文化合物式中之鍵被繪製為粗體楔形或

虛線楔形時，應理解，除非另有說明，與立體化學鍵連接的原子富含所描繪的絕對立體異構體。在一些實施例中，化合物可為至少51%所描繪之絕對立體異構體。在一些實施例中，化合物可為至少60%所描繪之絕對立體異構體。在一些實施例中，化合物可為至少80%所描繪之絕對立體異構體。在一些實施例中，化合物可為至少90%所描繪之絕對立體異構體。在一些實施例中，化合物可為至少95所描繪之絕對立體異構體。在一些實施例中，化合物可為至少99%所描繪之絕對立體異構體。

【0035】針對基團、取代基及範圍所列之特定值僅用於說明；其不排除基團及取代基所定義範圍內之其他定義值或其他值。應理解，可組合兩個或更多個值。亦應理解，可排除下文中所列出之值(或其子集)。

【0036】應理解，對於本發明化合物，變數$L^1$、$L^2$、$R^a$、$R^b$、$R^c$、$R^d$、$R^1$、$R^2$、$R^4$及$R^x$在適用時可各自選自本文所描述之基團，且在適用時可將本文關於變數$L^1$、$L^2$、$R^a$、$R^b$、$R^c$、$R^d$、$R^1$、$R^2$、$R^4$及$R^x$中之任一者所描述之任何基團與本文關於變數$L^1$、$L^2$、$R^a$、$R^b$、$R^c$、$R^d$、$R^1$、$R^2$、$R^4$及$R^x$之剩餘部分中之一或多者所描述之任何基團組合。

【0037】特定言之，$(C_1\text{-}C_5)$烷基可為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、戊基或3-戊基；$(C_3\text{-}C_6)$環烷基可為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；且$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基可為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、

丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、戊氧基或3-戊氧基。

【0038】在式I化合物之一些實施例中，

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基$(=CH_2)$或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基$(=CH_2)$或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

其中$R^a$、$R^b$、$R^c$及$R^d$中之至少一者不為H；

$R^1$為H、羥基、氰基、鹵基、甲氧基羰基、環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$

烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：羥基、($C_1$-$C_3$)烷氧基、苯甲氧基、氰基及氟；或$R^1$及$R^c$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、($C_1$-$C_3$)烷磺醯基、環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基，其中任何環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為($C_1$-$C_7$)烷基、($C_3$-$C_7$)環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_7$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基及羥基；及

A為0、1或2。

在式I化合物之一些實施例中，

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟

取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基(=$CH_2$)或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基(=$CH_2$)或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^1$為($C_1$-$C_3$)烷基，其經一或多個氟取代；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、($C_1$-$C_3$)烷磺醯基、環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基，其中任何環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為($C_1$-$C_7$)烷基、($C_3$-$C_7$)環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_7$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基及羥基；及

A為0、1或2。

【0039】在式I化合物之一些實施例中，

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基$(=CH_2)$或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基$(=CH_2)$或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

其中$R^a$、$R^b$、$R^c$及$R^d$中之至少一者不為H；

$R^1$為H、羥基、氰基、鹵基、甲氧基羰基、環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基視情況經一或多個獨立地選自以下之

基團取代：羥基、($C_1$-$C_3$)烷氧基、苯甲氧基、氰基及氟；或$R^1$及$R^c$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、($C_1$-$C_3$)烷磺醯基、環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基，其中任何環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為($C_1$-$C_7$)烷基、($C_3$-$C_7$)環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個(例如，1、2、3或4個)$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_7$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基及羥基；及

A為0、1或2；或

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基(=$CH_2$)或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷

基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基(=$CH_2$)或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^1$為($C_1$-$C_3$)烷基，其經一或多個氟取代；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、($C_1$-$C_3$)烷磺醯基、環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基，其中任何環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為($C_1$-$C_7$)烷基、($C_3$-$C_7$)環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個(例如，1、2、3或4個)$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_7$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基及羥基；及

A為0、1或2。

【0040】在式I化合物之一些實施例中，

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基$(=CH_2)$或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、Rc$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基$(=CH_2)$或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

其中$R^a$、$R^b$、$R^c$及$R^d$中之至少一者不為H；

$R^1$為H、羥基、氰基、鹵基、甲氧基羰基、環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基視情況經一或多個獨立地選自以下之

基團取代：羥基、($C_1$-$C_3$)烷氧基、苯甲氧基、氰基及氟；或$R^1$及$R^c$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、($C_1$-$C_3$)烷磺醯基、環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基，其中任何環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為($C_1$-$C_7$)烷基、($C_3$-$C_7$)環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個(例如，1、2、3或4個)$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_7$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基及羥基；及

A為0、1或2。

【0041】在式I化合物之一些實施例中，

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基

(=$CH_2$)或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、Rc($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基(=$CH_2$)或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^1$為($C_1$-$C_3$)烷基，其經一或多個氟取代；

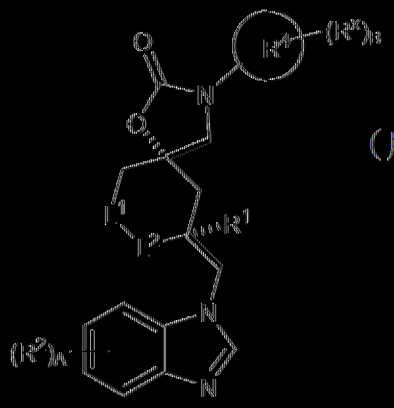
各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、($C_1$-$C_3$)烷磺醯基、環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基，其中任何環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為($C_1$-$C_7$)烷基、($C_3$-$C_7$)環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個(例如，1、2、3或4個)$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_7$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基及羥基；及

A為0、1或2。

[0042] 在一典實施例中，式(I)化合物或其鹽為式(II)化合物：



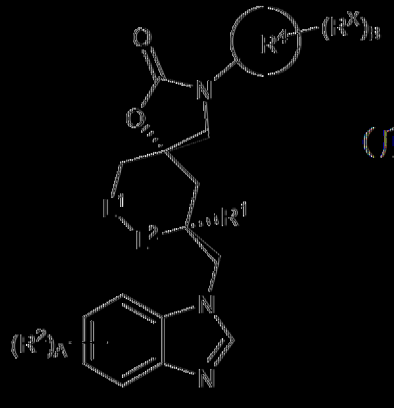
（所描繪之相對立體化學）

(II)

或其鹽，其中B為0、1或2。

[0043] 在式(II)化合物之一典實施例中，$R^4$為($C_3$-$C_7$)環烷基、苯基或6員雜芳基。

[0044] 在一典實施例中，式(I)化合物或其鹽為式(III)化合物：



（所描繪之相對立體化學）

(III)

或其鹽，其中B為0、1或2。

[0045] 在式(III)化合物之一典實施例中，$R^4$為($C_3$-$C_7$)環烷基、苯基或6員雜芳基。

[0046] 在一典實施例中，$R^a$為H。

[0047] 在一典實施例中，$R^a$選自由以下組成之群：

鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代。

【0048】在一些實施例中，$R^a$為H、鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1\text{-}C_5)$烷基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基。

【0049】在一些實施例中，$R^a$為鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1\text{-}C_5)$烷基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基。

【0050】在一些實施例中，$R^b$為H。

【0051】在一些實施例中，$R^b$為鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代。

【0052】在一些實施例中，$R^b$為H、鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1\text{-}C_5)$烷基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基。

【0053】在一些實施例中，$R^b$為鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1\text{-}C_5)$烷基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基。

【0054】在一些實施例中，$R^c$為H。

【0055】在一些實施例中，$R^c$選自由以下組成之群：鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷

基視情況經一或多個氟取代。

【0056】在一些實施例中，$R^c$為H、鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1$-$C_5)$烷基或$(C_3$-$C_5)$環烷基。

【0057】在一些實施例中，$R^c$為鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1$-$C_5)$烷基或$(C_3$-$C_5)$環烷基。

【0058】在一些實施例中，$R^1$及$R^c$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環。

【0059】在一些實施例中，$R^d$為H。

【0060】在一些實施例中，$R^d$選自由以下組成之群：鹵基、氰基、$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基及$(C_3$-$C_5)$環烷基，其中任何$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基及$(C_3$-$C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代。

【0061】在一些實施例中，$R^d$為H、鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1$-$C_5)$烷基或$(C_3$-$C_5)$環烷基。

【0062】在一些實施例中，$R^d$為鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1$-$C_5)$烷基或$(C_3$-$C_5)$環烷基。

【0063】在一些實施例中，$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3$-$C_5)$環烷基。

【0064】在一些實施例中，$R^1$選自由以下組成之群：氰基、鹵基、甲氧基羰基、環丙基、$(C_1$-$C_3)$烷基及$(C_1$-$C_3)$

烷氧基，其中任何環內基、$(C_1-C_3)$烷基及$(C_1-C_3)$烷氧基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：羥基、$(C_1-C_3)$烷氧基、苯甲氧基及氟。

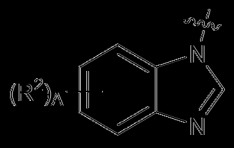
[0065] 在一典實施例中，$R^1$為H、甲基、環內基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$或$OCF_2H$。

[0066] 在一典實施例中，$R^1$為羥基、羥基甲基或氟基甲基。

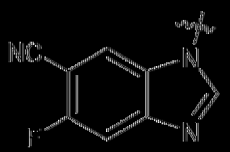
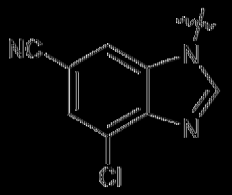
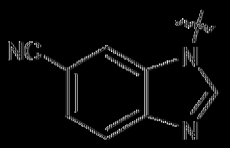
[0067] 在一典實施例中，$R^1$為甲基。

[0068] 在一典實施例中，$R^1$為H。

[0069] 在一典實施例中，基團：



選自由以下組成之群：



及


[0070] 在一典實施例中，A為0。

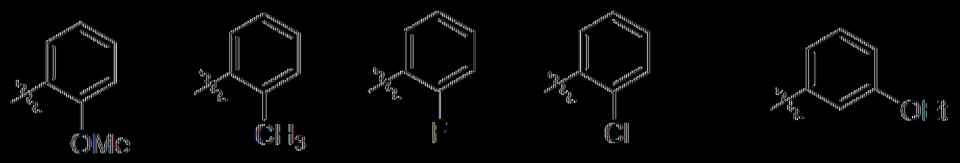
[0071] 在一典實施例中，A為1。

[0072] 在一典實施例中，$R^2$為氟基。

[0073] 在一典實施例中，$R^2$為6-氟基。

[0074] 在一典實施例中，$R^4$為苯基，其視情況經一或多個$R^x$取代。

[0075] 在一典實施例中，$R^4$選自由以下組成之群：



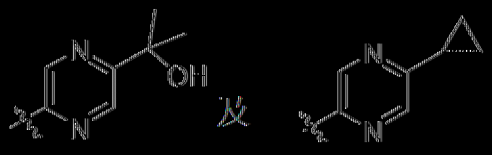




。

[0076] 在一些實施例中，$R^4$為嘧啶-2-基，其視情況經一或多個$R^x$取代。

[0077] 在一些實施例中，$R^4$選自由以下組成之群：




。

[0078] 在一些實施例中，$R^4$為($C_1$-$C_7$)烷基，其視情況經一個$R^x$取代。

[0079] 在一些實施例中，$R^4$為($C_3$-$C_7$)環烷基，其視情況經一個$R^x$取代。

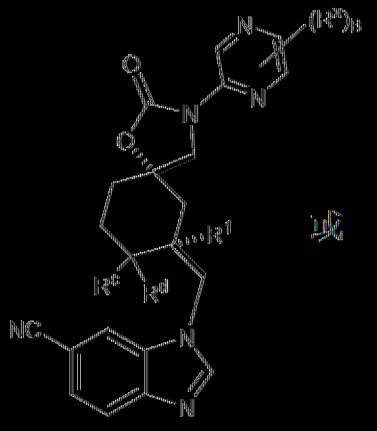
[0080] 在一些實施例中，$R^4$為6員雜芳基，其視情況經一個$R^x$取代。

[0081] 在一些實施例中，$R^x$為$C_1$-$C_5$烷基，其視情況經一或多個獨立選自以下之基團取代：鹵基、氰基及羥基。

[0082] 在一些實施例中，$R^x$為$C_1$-$C_5$烷基，其經羥基取代。

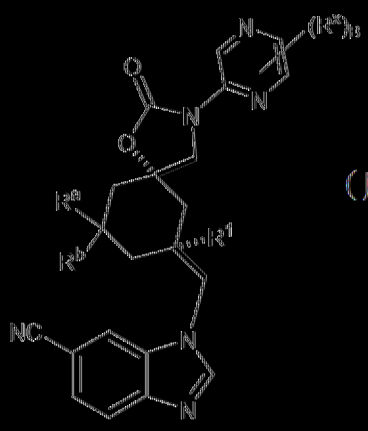
[0083] 在一些實施例中，$R^x$為2-羥基-2-甲基乙基。

[0084] 在一些實施例中，式(I)化合物或其鹽為式IV或V化合物：



IV

或

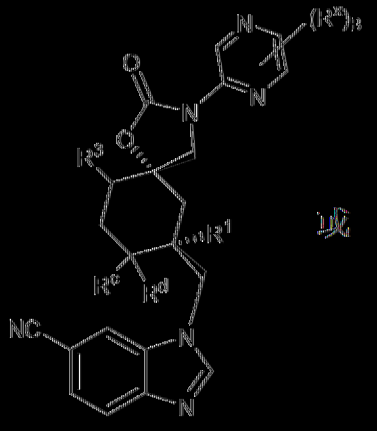


V

（所描繪之相對立體化學）

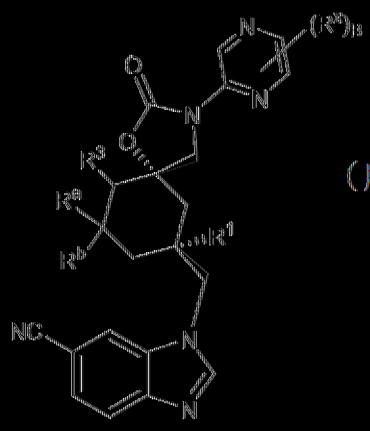
或其鹽，其中B為0、1或2。

[0085] 在一典實施例中，式(I)化合物或其鹽為式IV或Va化合物：



IVa

或

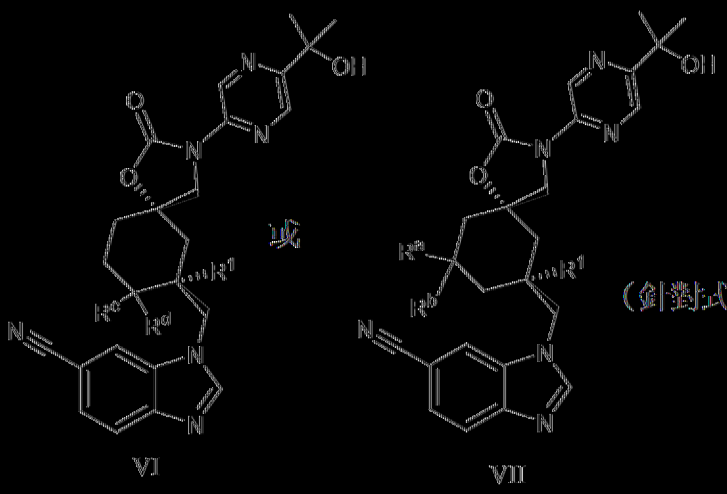


Va

（所描繪之絕對立體化學）

或其鹽，其中B為0、1或2。

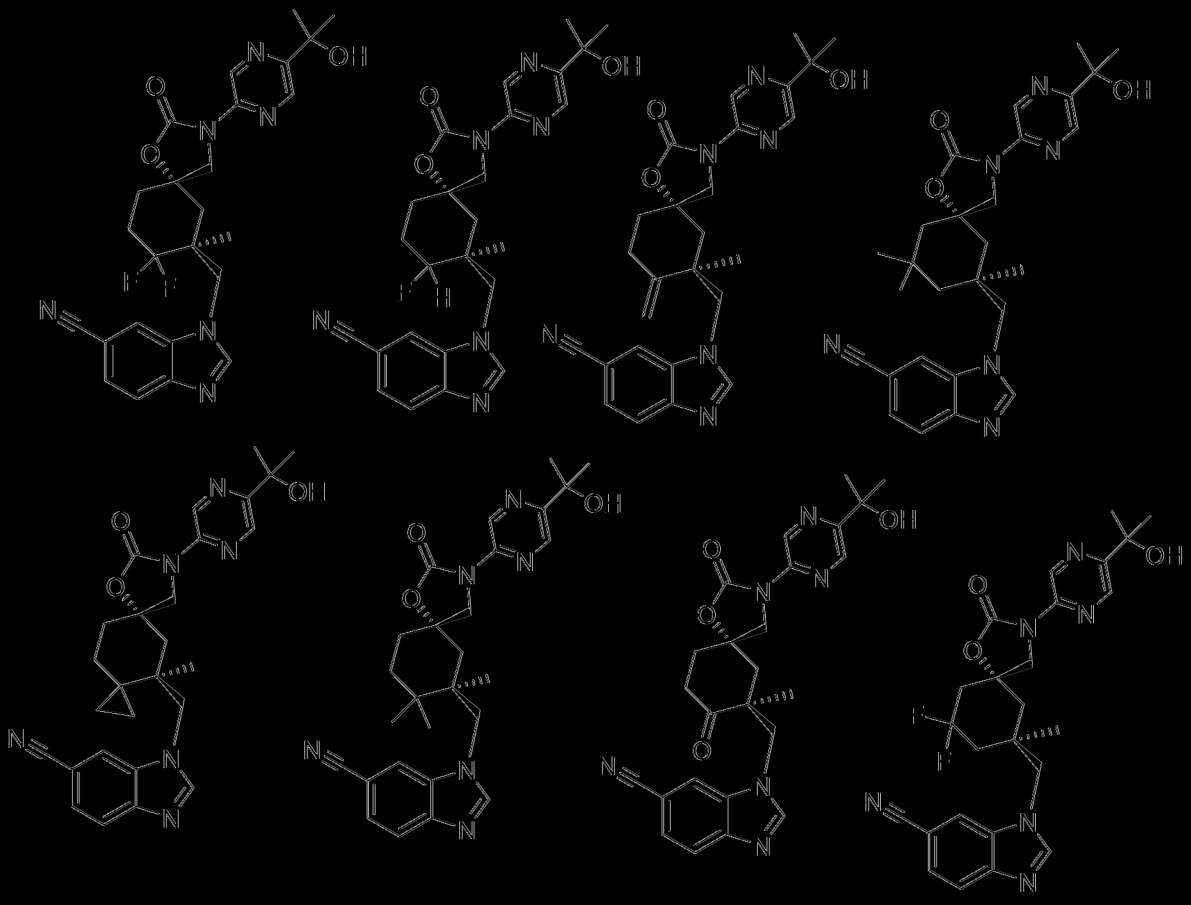
[0086] 在一典實施例中，式(I)化合物或其鹽為式VI或VII之化合物：

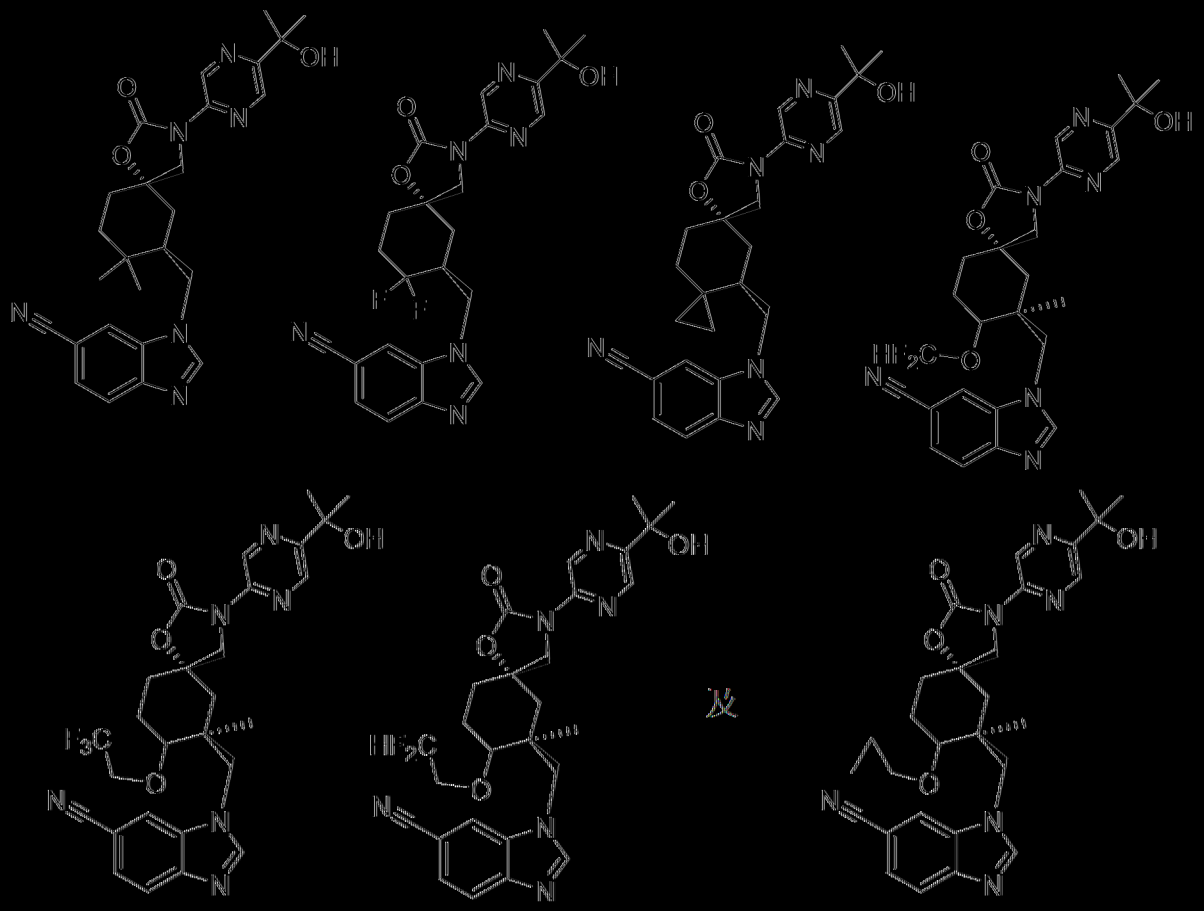



或其鹽。

[0087] 在一典實施例中，$R^c$為氟且$R^d$為H或氟。

[0088] 在一典實施例中，化合物或鹽選自由以下組成之群：





(所描繪之絕對立體化學)

及其鹽。

[0089] 在一典型實施例中，化合物或鹽選自由以下組成之群：



(所描繪之絕對立體化學)

及其鹽。

〔0090〕在一典實施例中，化合物或鹽選自由以下組成之群：



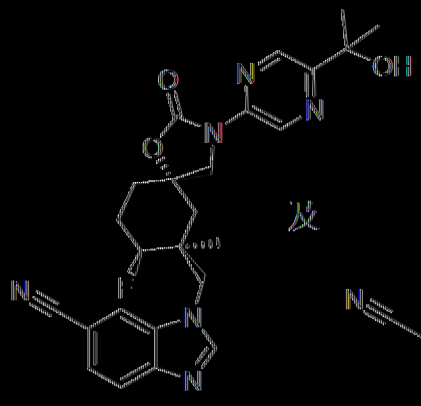
及



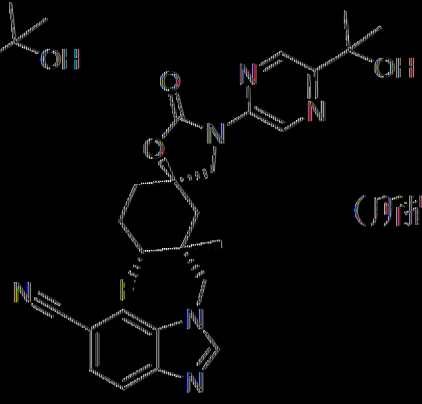
（所描繪之絕對立體化學）

及其鹽。

〔0091〕在一典實施例中，化合物或鹽選自由以下組成之群：



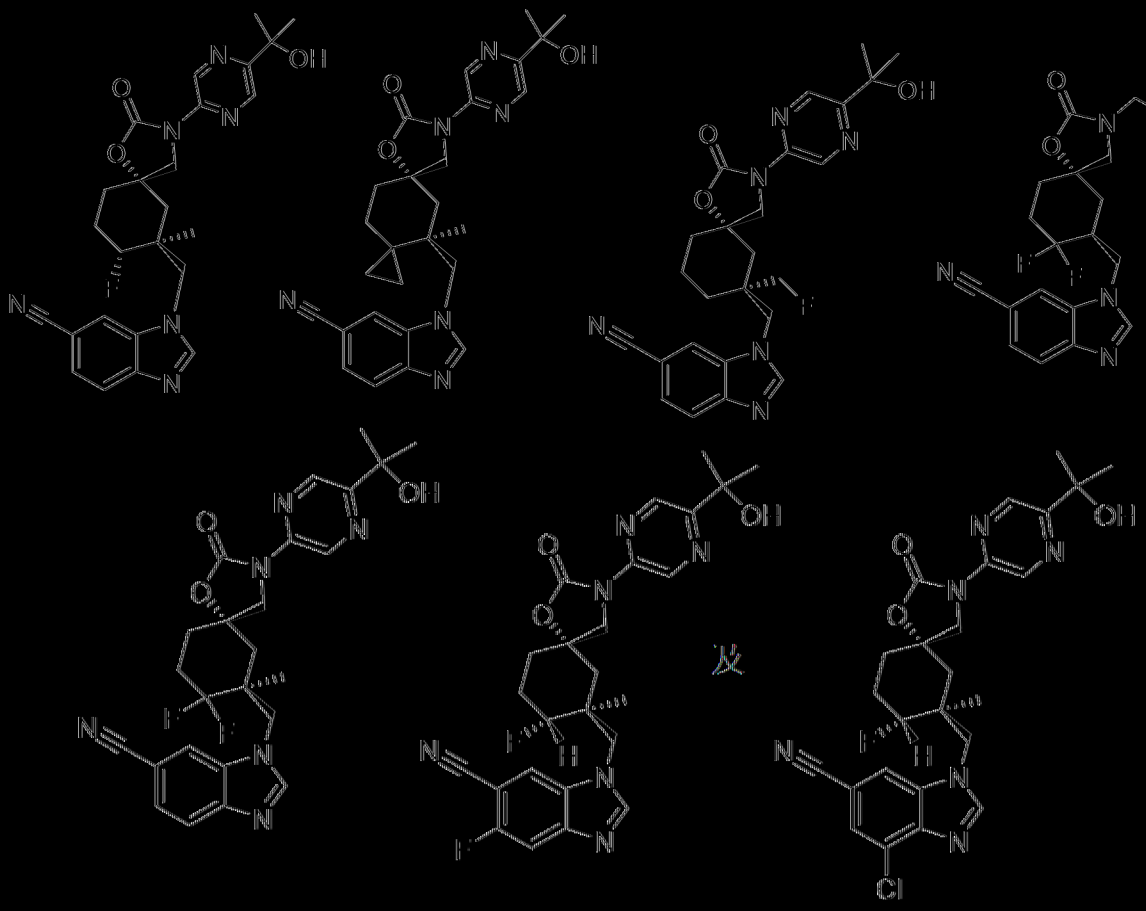
及



（所描繪之絕對立體化學）

及其鹽。

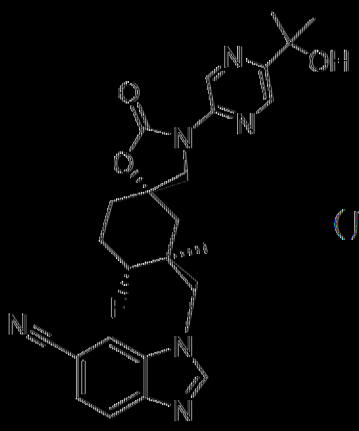
〔0092〕在一典實施例中，化合物或鹽選自由以下組成之群：



及

及其鹽。

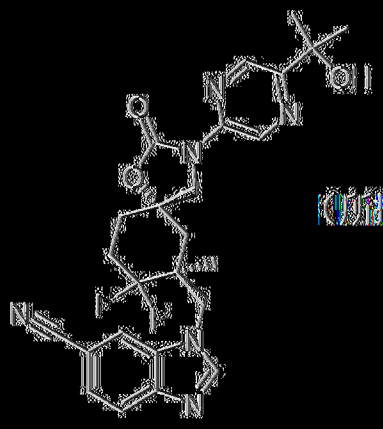
[0093] 在一些實施例中，化合物或鹽為：



（所描繪之絕對立體化學）

或其鹽。

[0094] 在一些實施例中，化合物或鹽為：



(例如，化合物之結構式或化學名稱)

或其鹽。

〔0095〕在一典實施例中，本發明提供1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。

〔0096〕在一典實施例中，本發明提供式(I)之化合物或其鹽，其具有低於GSK2798745之毒性。

〔0097〕在一典實施例中，本發明提供式(I)之化合物或其鹽，其具有與GSK2798745相比改進之效能。

〔0098〕在一典實施例中，本發明提供式(I)之化合物或其鹽，其具有與GSK2798745相比改進之代謝穩定性(例如，針對CYP3A4)。

〔0099〕在一典實施例中，本發明提供式(I)之化合物或其鹽，其活性循環代謝物之含量低於GSK2798745。

〔0100〕在一典實施例中，本發明提供式(I)之化合物或其鹽，其安全性最大值高於GSK2798745。

〔0101〕在一典實施例中，本發明提供式(I)之化合物或其鹽，其具有與GSK2798745相比改進之代謝穩定性(例

如，針對CYP3A4)及類似或改進之效能。

【0102】在一些實施例中，本發明提供式(I)之化合物或其鹽，其具有與GSK2798745相比改進之代謝穩定性(例如，針對CYP3A4)及類似或改進之效能。

【0103】在一些實施例中，本發明提供1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈之固體形式，在約7.04、約7.07、約7.09、約10.33、約10.35、約18.87或約24.02度2θ處具有一或多個XRPD繞射訊號。在一些實施例中，本發明提供1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈之固體形式，其中XRPD繞射訊號在約7.04、約7.07、約7.09、約10.33、約10.35、約18.87及約24.02度2θ處。就XRPD峰而言，術語「約」意謂±0.01度2θ。

【0104】在一些實施例中，本發明提供1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈之固體形式，其具有與圖1中所展示之XRPD繞射圖實質上相同的XRPD繞射圖。在一些實施例中，「實質上相同」係指具有至少三個類似訊號之XRPD繞射圖。

【0105】用於製備式I化合物之方法作為本發明之其他實施例提供且藉由以下程序說明，其中除非另外合格，否則通用基團之含義如上文所給出。

【0106】在化合物具有足夠鹼性或酸性之情況下，式I化合物之鹽可適用作用於分離或純化式I化合物之中間物。另外，作為醫藥學上可接受之酸或鹼鹽投與式I化合物可為合適的。醫藥學上可接受之鹽之實例為由酸形成之有機酸加成鹽，其形成生理可接受的陰離子，例如，甲苯磺酸根、甲磺酸根、乙酸根、檸檬酸根、丙二酸根、酒石酸根、丁二酸根、苯甲酸根、抗壞血酸根、α-酮戊二酸根及α-甘油磷酸根。亦可形成適合之無機鹽，包括鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽。

【0107】鹽可使用本領域中熟知之標準程序獲得，例如藉由使足夠鹼性化合物(諸如胺)與適合之酸(提供生理學上可接受的陰離子)反應。亦可製備羧酸之鹼金屬(例如，鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(例如，鈣)鹽。

【0108】式I化合物可調配為醫藥組合物且以適於所選擇投與途徑(亦即，經口或非經腸)之多種形式藉由靜脈內、肌肉內、局部或皮下途徑向哺乳動物宿主(諸如人類患者)投與。

【0109】因此，本發明化合物可全身性地投與，例如與醫藥學上可接受之媒劑(諸如惰性稀釋劑或可吸收可食載劑)組合經口投與。其可密封於硬或軟殼明膠膠囊中，可壓縮成錠劑，或可直接與患者飲食之食物合併在一起。對於經口治療投藥，活性化合物可與一或多種賦形劑組合且以可攝取錠劑、經頰錠劑、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、粉片及其類似形式使用。該等組合物及製劑應

含有至少0.1%之活性化合物。當然，組合物及製劑之百分比可有所變化且可宜處於既定單位劑型重量之約2%至約60%之間。此等治療上適用之組合物中之活性化合物的量為使得將獲得有效劑量水準。

【0110】錠劑、糖衣錠、丸劑、膠囊及其類似物亦可含有以下：黏合劑，諸如黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，諸如磷酸二鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；及甜味劑，諸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜糖；或調味劑，諸如胡椒薄荷、冬青油或櫻桃調味劑可經添加。當單位劑型為膠囊時，除上述類型之材料以外，其可含有液體載劑，諸如植物油或聚乙二醇。各種其他材料可以包衣形式存在或以其他方式改變固體單位劑型之物理形式。舉例而言，錠劑、丸劑或膠囊可經明膠、蠟、蟲膠或糖及其類似物包覆。糖漿或酏劑可含有活性化合物、作為甜味劑之蔗糖或果糖、作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、染料及調味劑，諸如櫻桃或橙味。當然，用於製備任何單位劑型之任何材料應為醫藥學上可接受的且在所用量下基本上無毒。另外，活性化合物可併入持續釋放製劑及裝置中。

【0111】活性化合物亦可藉由輸注或注射來靜脈內或腹膜內投與。活性化合物或其鹽之溶液可於水中視情況與無毒界面活性劑混合而製備。亦可在甘油、液態聚乙二醇、三醋精及其混合物中及在油中製備分散液。在普通的

儲存及使用條件下，此等製劑含有防腐劑以防止微生物生長。

【0112】適用於注射或輸注之醫藥劑型可包括適合於臨時製備無菌可注射或可輸注溶液或分散液的包含活性成分之無菌水性溶液或分散液或無菌散劑，其視情況囊封於脂質體中。在所有情況下，最終劑型在製造及儲存條件下應為無菌且穩定的。液體載劑或媒劑可為溶劑或液體分散介質，包括例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似物)、植物油、無毒甘油酯及其適合之混合物。微生物作用之預防可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物來實現。在多數情況下，將較佳包括等張劑(例如糖、緩衝液或氯化鈉)。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中使用延遲吸收劑例如單硬脂酸鋁及明膠來實現。

【0113】無菌可注射溶液係藉由將所需量之活性化合物視需要與上文列舉之各種其他成分一起併入適當溶劑中，隨後過濾滅菌來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其產生預先無菌過濾之溶液中所存在之活性成分加任何額外所需成分之粉末。

【0114】對於局部投與，本發明化合物可以純形式施用，即當其為液體時。然而，通常將希望將其以與皮膚病學上可接受之載劑(其可為固體或液體)組合之組合物或調

配物形式向皮膚投與。

【0115】適用固體載劑包括細粉狀固體，諸如滑石、黏土、微晶纖維素、二氧化矽、氧化鋁及其類似物。適用的液體載劑包括水、醇或二醇或水-醇/二醇摻合物，其中本發明化合物可視情況藉助於無毒界面活性劑以有效水準溶解或分散。可添加佐劑(諸如芳香劑及額外抗微生物劑)以最佳化用於給定用途之特性。所得液體組合物可自吸收墊施用，用以浸漬繃帶及其他敷料，或使用泵型或氣霧噴霧器噴塗至感染區域上。

【0116】增稠劑(諸如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸鹽及酯、脂肪醇、經改質之纖維素或經改質之礦物質)亦可與液體載劑一起用於形成用以直接向使用者之皮膚施用之可展塗糊劑、凝膠、軟膏、皂及其類似物。

【0117】可用以將式I化合物遞送至皮膚之有用的皮膚用組合物之實例為此項技術中已知的；例如，參見Jacquet等人(美國專利第4,608,392號)、Geria(美國專利第4,992,478號)、Smith等人.(美國專利第4,559,157號)及Wortzman(美國專利第4,820,508號)。

【0118】式I化合物之適用劑量可藉由比較其在動物模型中之*活體外*活性及*活體內*活性而確定。用於外推小鼠及其他動物中之有效劑量至人類的方法為此項技術已知；參見例如美國專利第4,938,949號。

【0119】用於治療所需的化合物或其活性鹽之量將不僅隨著所選特定化合物或鹽變化且亦隨著投與途徑、治療

之病況的性質及患者之年齡及狀況變化且最終將由主治醫師或臨床醫師酌情處理。

【0120】可適宜地以單次給藥或以適當間隔投與之分次給藥(例如每天兩次、三次、四次或四次以上之子劑量)提供所需劑量。子劑量本身可進一步分成例如，多個鬆散間隔之不連續投藥；諸如自吹入器多次吸入或施加多滴至眼中。

【0121】本發明化合物可單獨或與一或多種其他治療劑，例如一或多種選自由以下組成之群的藥劑結合投與：內皮素受體拮抗劑、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管緊張素II受體拮抗劑、血管肽酶抑制劑、血管加壓素受體調節劑、利尿劑、地高辛、β阻斷劑、醛固酮拮抗劑、強心劑、NSAIDS、氧化氮供體、鈣通道調節劑、蕈毒鹼拮抗劑、類固醇消炎藥、支氣管擴張劑、抗組織胺、白三烯拮抗劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、雙重非選擇性腎上腺素受體及a1-腎上腺素受體拮抗劑、5型磷酸二酯酶抑制劑及腎素抑制劑。

【0122】因此，在一些實施例中，本發明亦提供一種組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種其他治療劑及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明亦提供一種套組，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種其他治療劑、封裝材料及向動物投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及其他治療劑以治療與TRPV4調節相關之病狀的說明書。

【0123】可使用用於評估TRPV4拮抗劑活性之任何適合的分析以及使用任何適合的組織或活體內模型來確定化合物之生物活性。舉例而言，化合物之生物活性可使用本文實例23中所描述之分析或使用國際專利申請公開案編號WO2012/174340、WO2012/174342、WO2013/012500及WO2017/199199中所描述之分析及模型評估。

【0124】

**使用方法**

在一些態樣中，本發明提供使用本發明之化合物或其鹽調節TRPV4表現之方法。

【0125】在一些態樣中，本發明提供一種使用包含本發明之化合物或其鹽之醫藥化合物調節TRPV4表現之方法。

【0126】在一些態樣中，本發明提供一種治療或預防有需要之個體的本文所揭示之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其鹽。

【0127】在一些態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體的本文所揭示之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本發明化合物或其鹽或本發明之醫藥組合物。

【0128】在一些態樣中，本發明提供一種治療或預防有需要之個體之本文所揭示之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與本發明化合物或其鹽。

【0129】在一些態樣中，本發明提供一種治療有需要

之個體的本文所揭示之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與本發明化合物或其鹽或本發明之醫藥組合物。

【0130】在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物以用於調節TRPV4表現。

【0131】在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其鹽或本發明之醫藥組合物，其用於治療或預防疾病或病症。

【0132】在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其鹽，其用於治療或預防本文所揭示之疾病或病症。

【0133】在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其鹽，其用於治療本文所揭示之疾病或病症。

【0134】在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於調節TRPV4表現之藥劑中的用途。

【0135】在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其鹽之用途，其係用於製造用以治療或預防本文所揭示之疾病或病症的藥劑。

【0136】在一些態樣中，本揭示案提供本揭示案之化合物或其鹽在製造用於治療本文所揭示之疾病或病症之藥劑中的用途。

【0137】在一些實施例中，疾病或病症與所涉及的TRPV4相關聯。

【0138】在一些態樣中，本發明提供一種用於治療與

TRPV4調節相關之病況的方法，其包含投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其固體形式。

【0139】在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其固體形式之鹽，其用於醫學治療。

【0140】在一些態樣中，本發明提供用於預防或治療性治療與TRPV4調節相關之病狀的本發明之化合物或其鹽或其固體形式。

【0141】在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其鹽或其固體形式之用途，以製備用於治療與動物之TRPV4調節相關之病狀的藥劑。

【0142】在一些實施例中，其鹽為其醫藥學上可接受之鹽。

【0143】在一些實施例中，向個體投與化合物。

【0144】在一些實施例中，向動物投與化合物。

【0145】在一些實施例中，個體為動物。

【0146】在一些實施例中，該個體為人類。

【0147】在一些實施例中，疾病或病症為呼吸道疾病或病症。

【0148】在一些實施例中，疾病或病症為慢性咳嗽、肺水腫、慢性阻塞性肺病或肺纖維化。

【0149】在一些實施例中，疾病或病症為發炎性痛覺過敏。

【0150】在一些實施例中，疾病或病症為機械疼痛。

【0151】在一些實施例中，疾病或病症為神經性疼

痛。

【0152】在一些實施例中，疾病或病症為膀胱相關病狀。

【0153】在一些實施例中，疾病或病症為呼吸道疾病、關節疾病、疼痛或膀胱功能障礙。

【0154】在一些實施例中，疾病或病症為關節疾病。

【0155】在一些實施例中，疾病或病症為疼痛。

【0156】在一些實施例中，疾病或病症為膀胱功能障礙。

【0157】在一些實施例中，疾病或病症為孟德爾疾病。

【0158】在一些實施例中，疾病或病症為骨骼發育不良。

【0159】在一些實施例中，調節為抑制。

【0160】在一些實施例中，調節為拮抗作用。

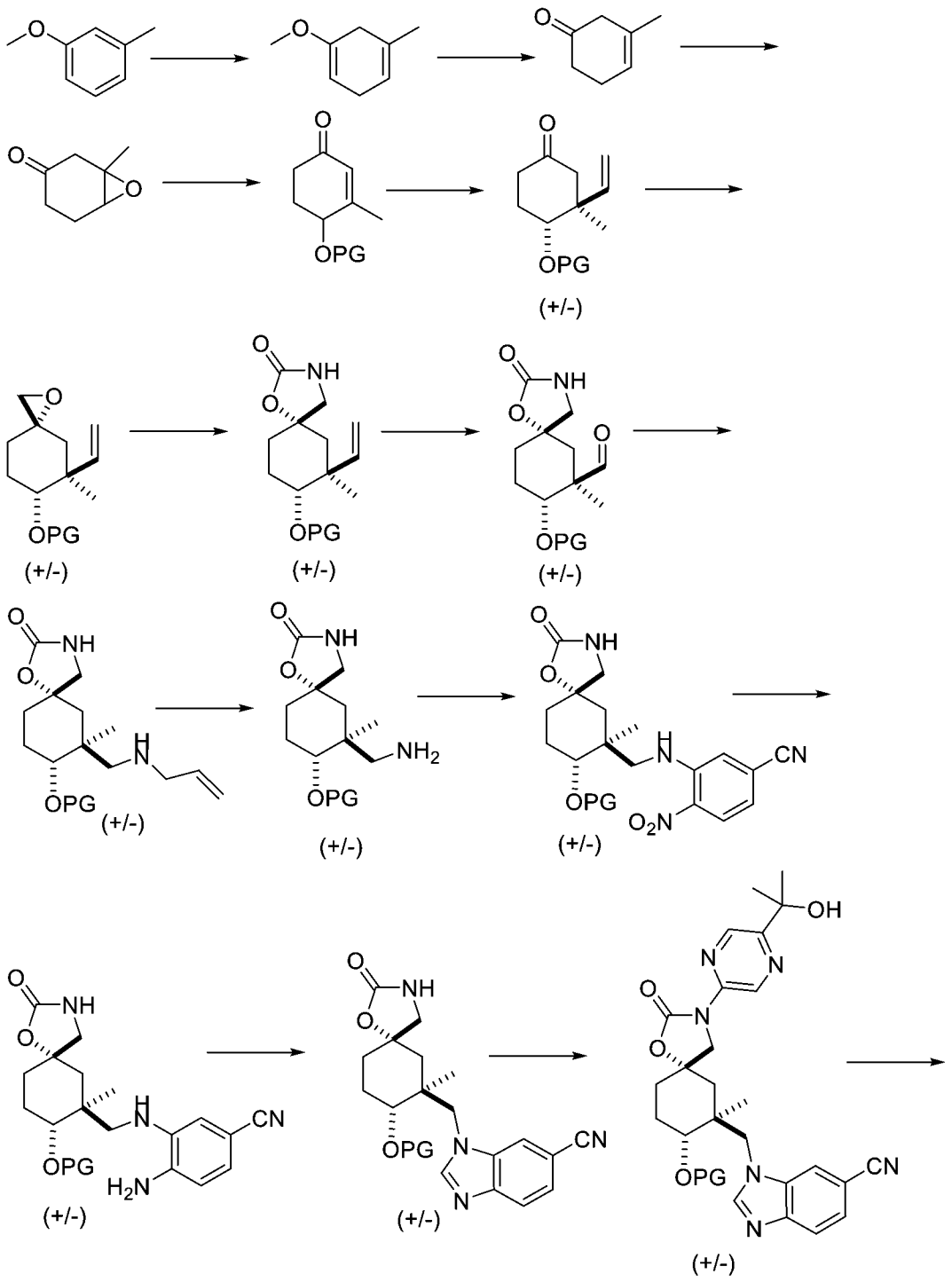
【0161】

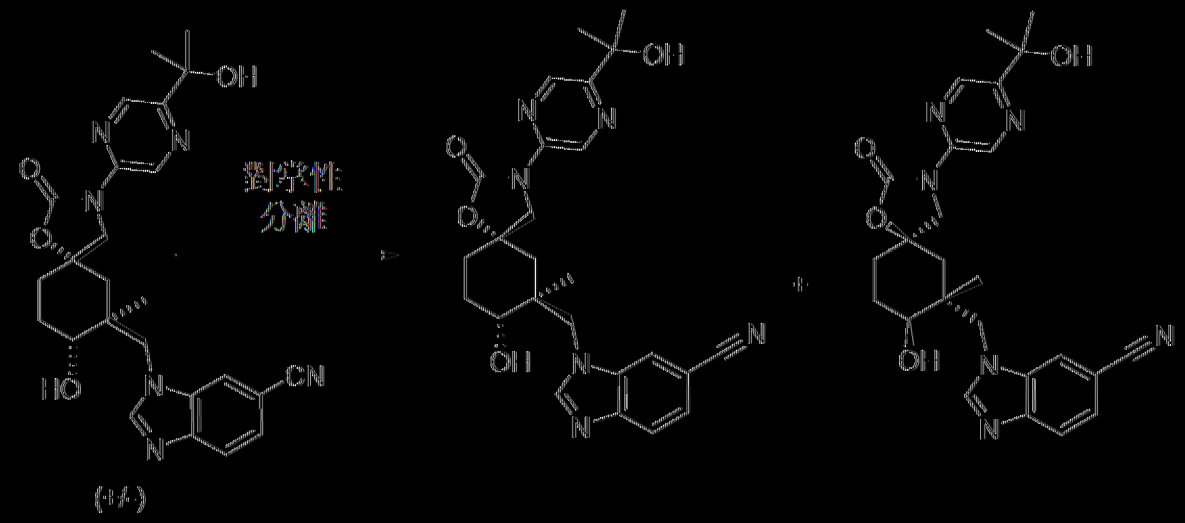
**合成方法**

式(I)化合物可使用以下實例中所描述之合成方法及中間物來製備。式(I)化合物亦可使用已知合成方法及中間化合物製備，包括例如國際專利申請公開案編號WO2012/174340、WO2012/174342、WO2013/012500及WO2017/199199中所描述之合成方法及中間化合物。流程1至6繪示可用於製備式(I)化合物之中間物及方法。

【0162】

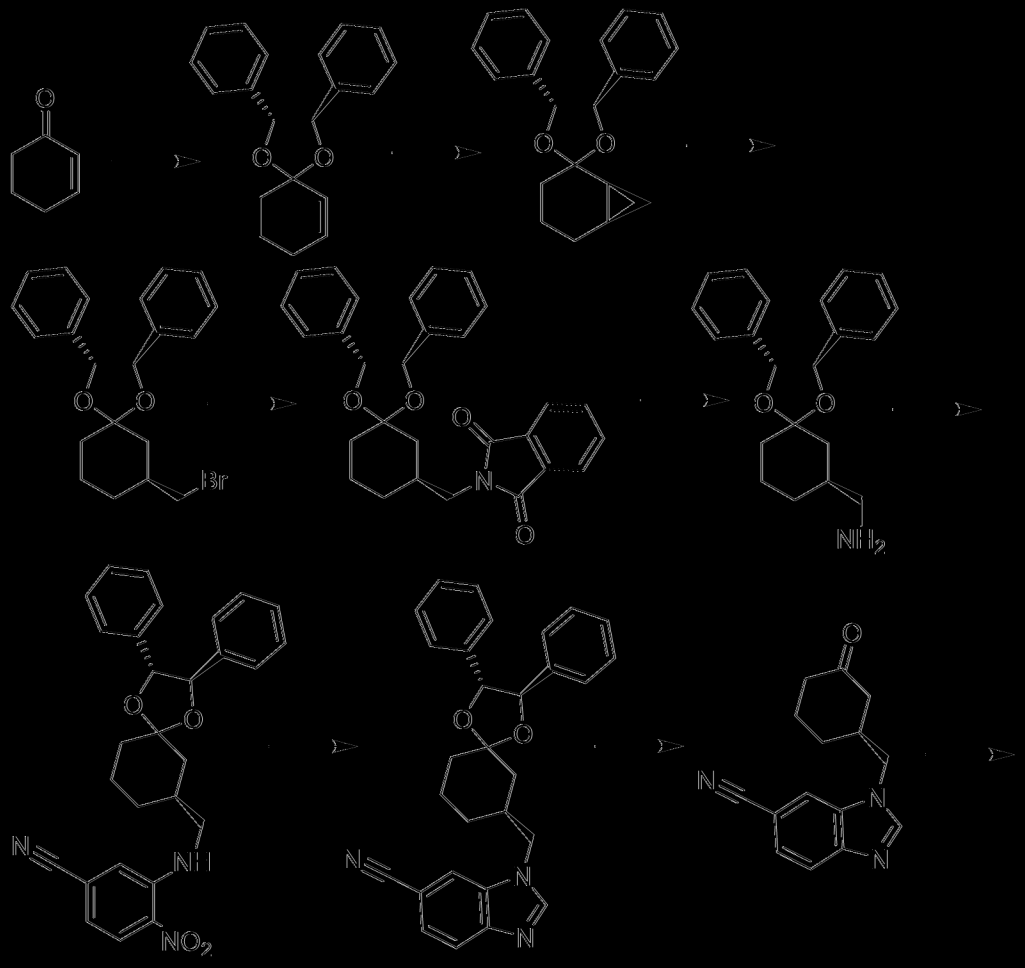
流程 1

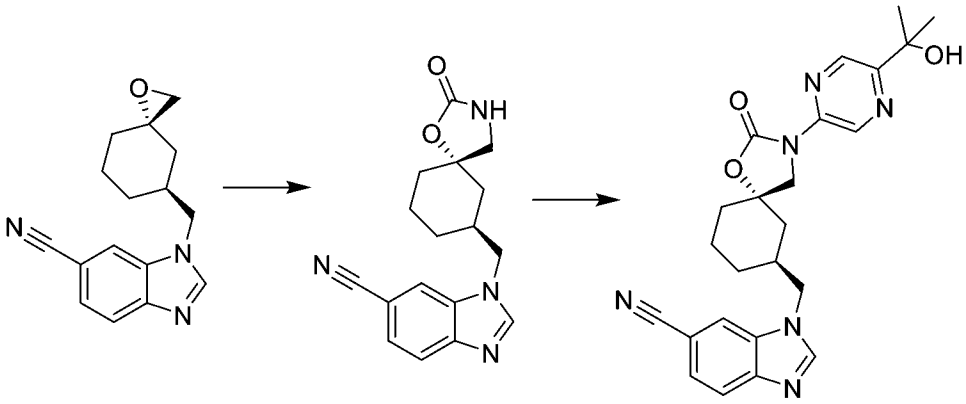




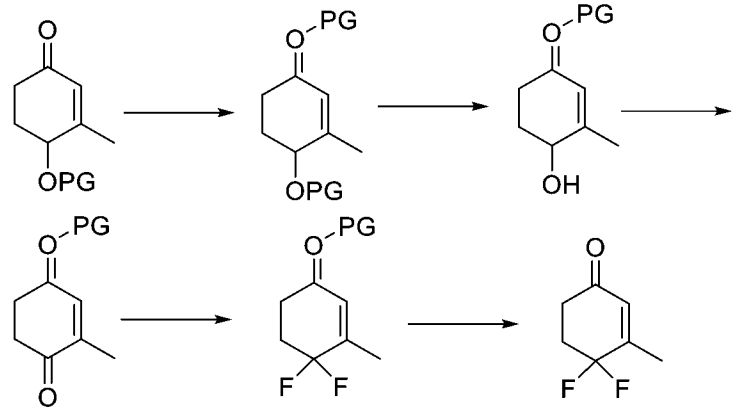

(14)

流程2

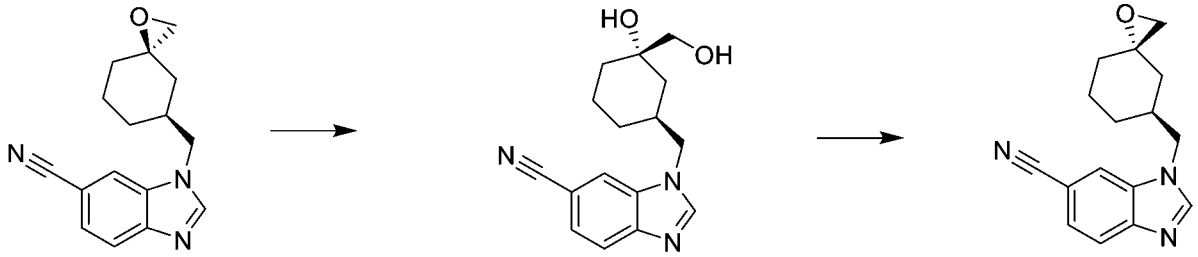




流程 3

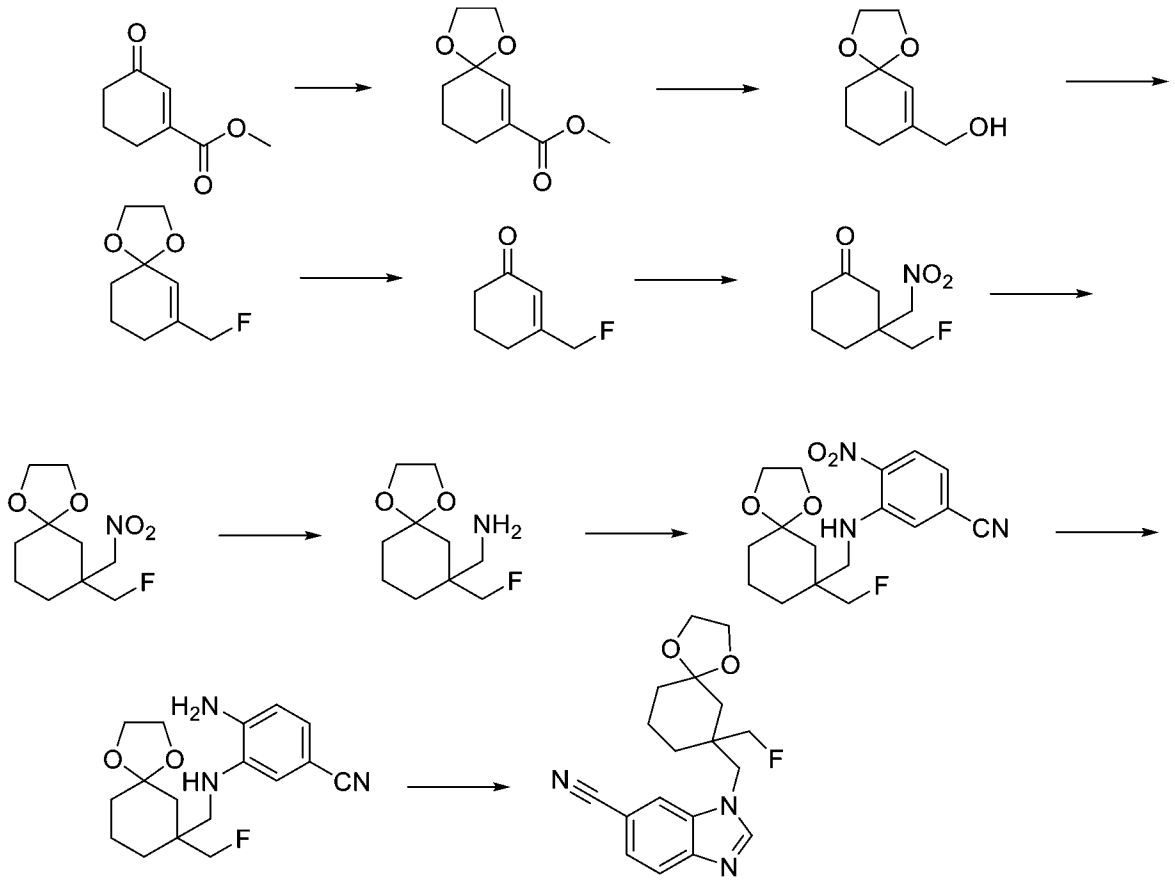


流程 4

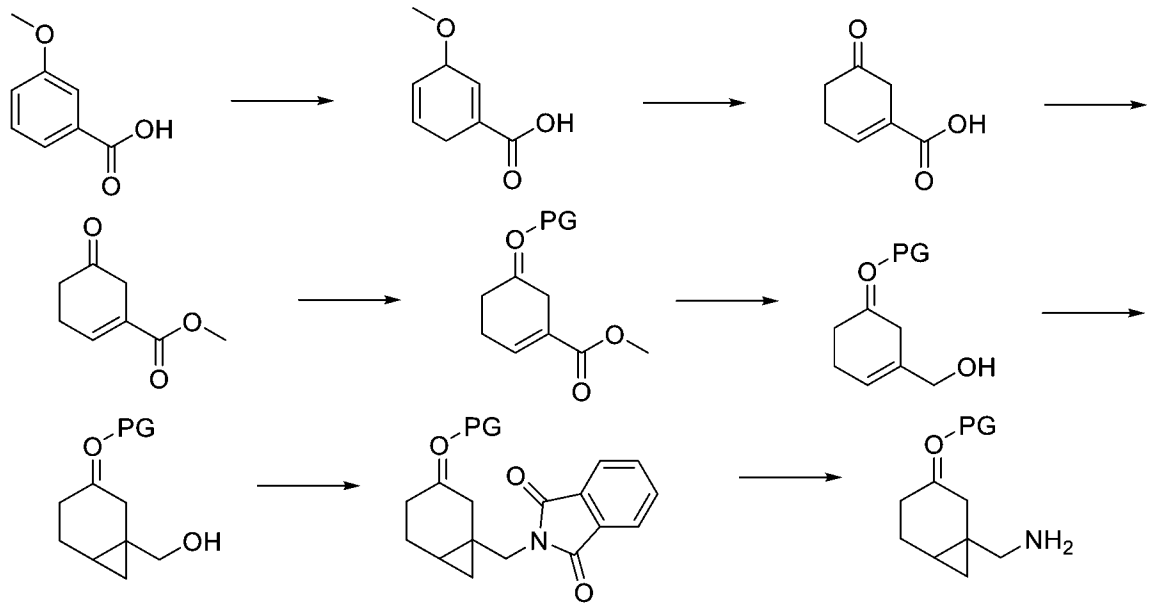


(+/-)

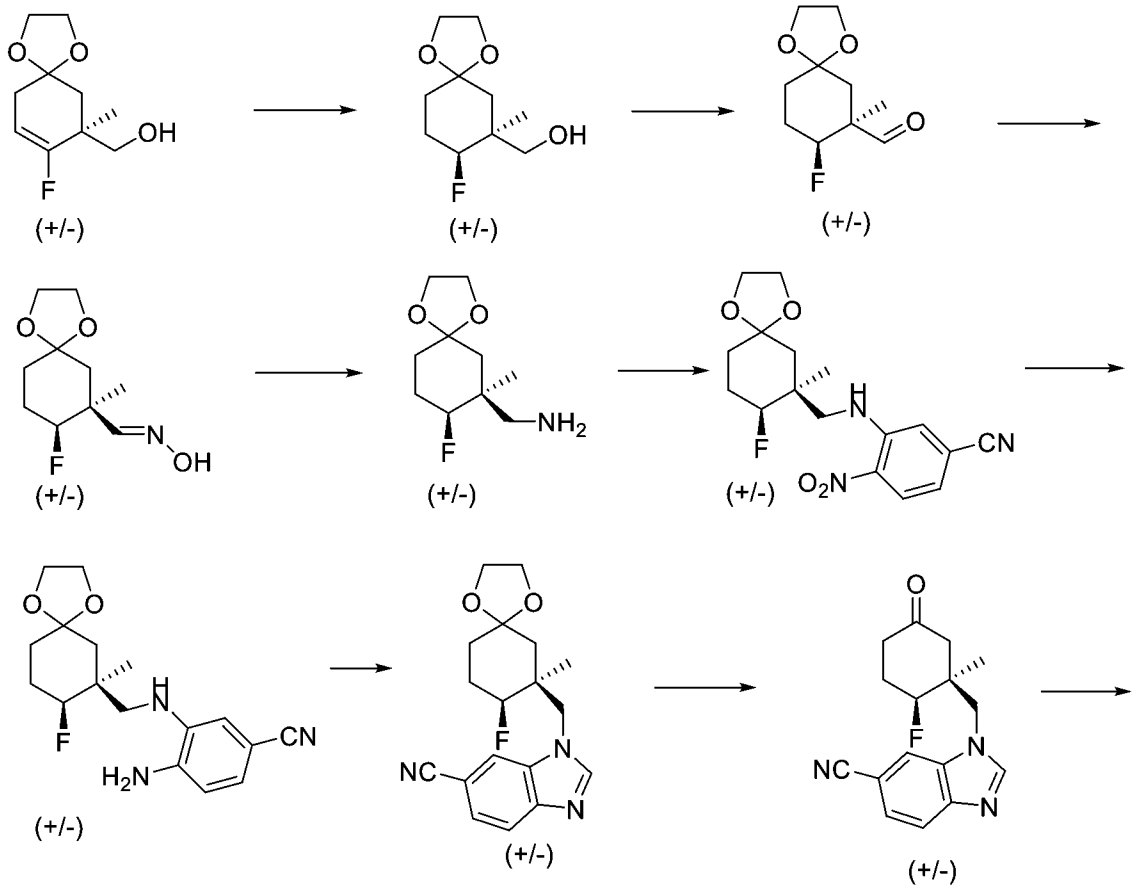
流程 5



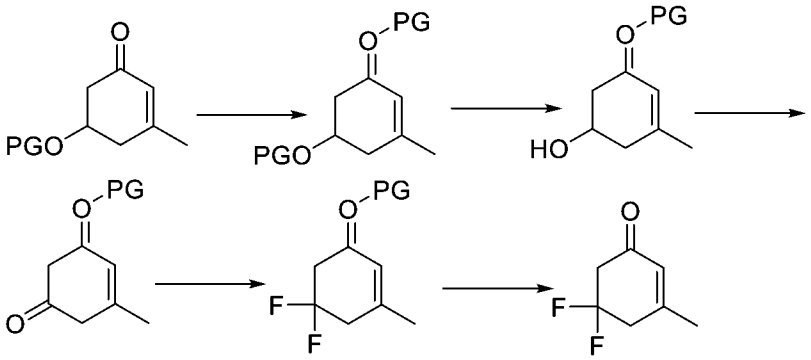
流程 6



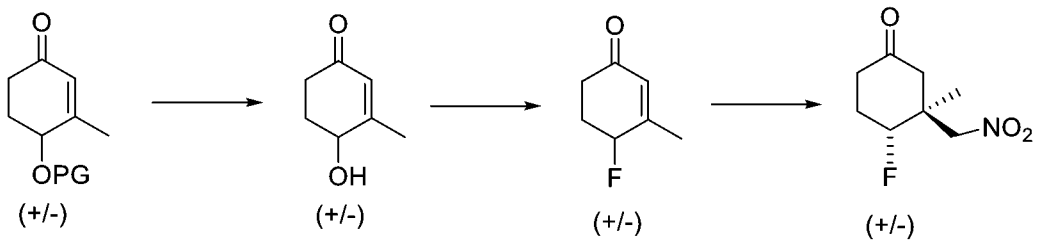
流程 7




流程 8



**流程 9**




現將藉由以下非限制性實例說明本發明。

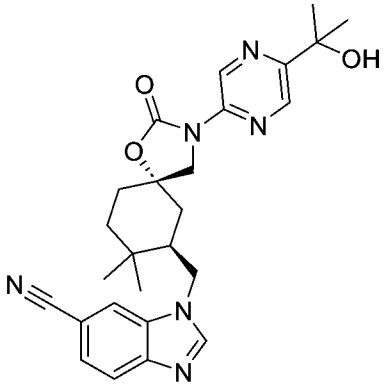
【0163】

**實例**

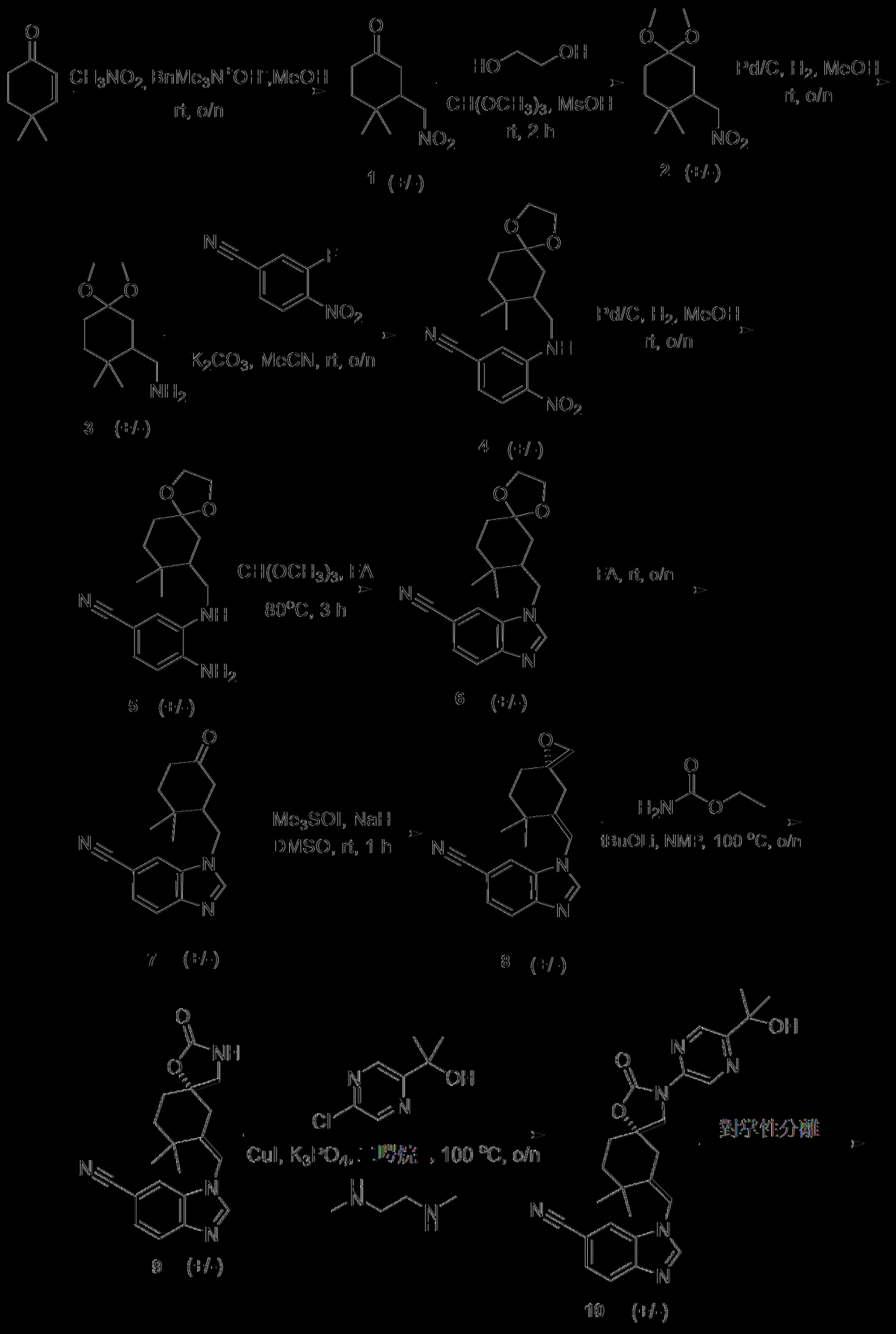
出於例示性目的，在實施例中合成及測試中性式(I)化合物。應理解，中性式(I)化合物可使用此項技術中之常規技術(例如藉由酯皂化為甲酸鹽，或藉由水解醯胺以形成相應甲酸且接著將甲酸轉化為甲酸鹽)轉化為化合物之相應鹽。

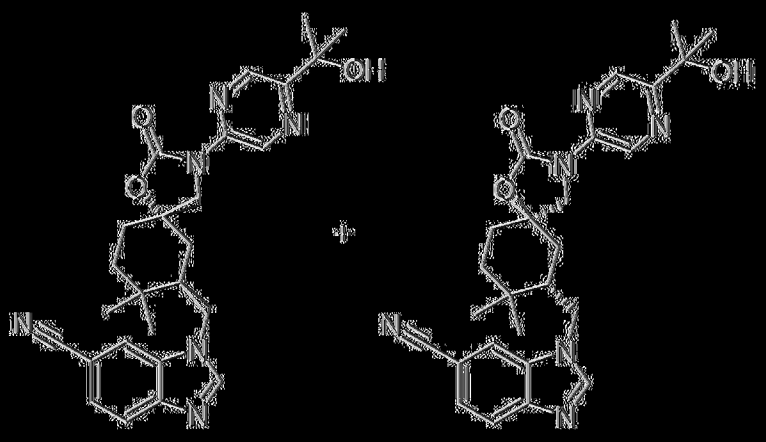
【0164】

**實例 1. 製備：1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



## 反應流程

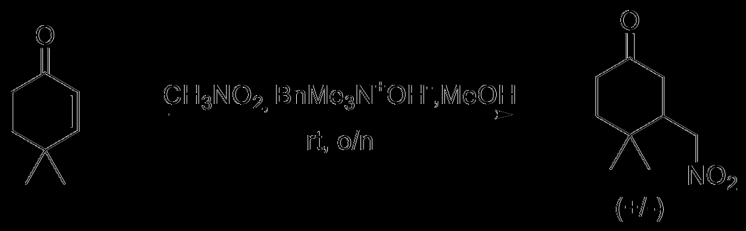

CH3NO2, BnMe3N+OH-,MeOH
rt, o/n
CH(OCH3)3, MsOH
rt, 2 h
Pd/C, H2, MeOH
rt, o/n
1 (+/-)
2 (+/-)
K2CO3, MeCN, rt, o/n
Pd/C, H2, MeOH
rt, o/n
3 (+/-)
4 (+/-)
CH(OCH3)3, EA
80°C, 3 h
EA, rt, o/n
5 (+/-)
6 (+/-)
Me3SOI, NaH
DMSO, rt, 1 h
tBuOLi, NMP, 100 °C, o/n
7 (+/-)
8 (+/-)
CuI, K3PO4, 二甲苯, 100 °C, o/n
對掌性分離
9 (+/-)
10 (+/-)



第一溶離異構體　　第二溶離異構體

詳細程序

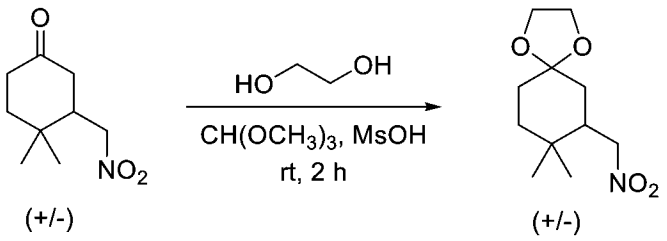
*外消旋*-4,4-二甲基-3-(硝基甲基)環己-1-酮




將硝基甲烷(3.83 g，62.81 mmol，1.2當量)添加至4,4-二甲基環己-2-烯-1-酮(6.50 g，52.34 mmol，1當量)及苯甲基三甲基銨氫氧化物(13.13 g，78.51 mmol，1.5當量)於甲醇(60 mL)之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜且在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀物之所需產物4,4-二甲基-3-(硝基甲基)環己-1-酮(6.70 g，46%產率)。

|(0165)|

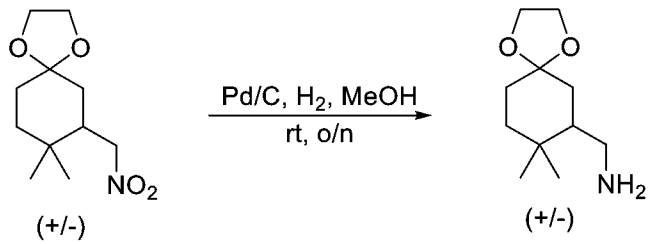
*外消旋*-8,8-二甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷




將乙二醇(3.37 g，54.26 mmol，1.5當量)添加至4,4-二甲基-3-(硝基甲基)-環己烷-1-酮(6.70 g，36.17 mmol，1當量)及三甲氧基甲烷(5.76 g，54.26 mmol，1.5當量)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中。所得反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，隨後在冰浴中冷卻至0℃。向此混合物中逐滴添加甲磺酸(0.52 g，5.42 mmol，0.15當量)。自浴中移除所得混合物且使其升溫至室溫且攪拌2小時。在真空下濃縮反應混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀物之所需產物*外消旋*-8,8-二甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(6 g，72.3%產率)。$^1$H NMR(400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 4.73 (dd, J = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 12.6, 10.1 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 2.17 (dd, J = 12.0, 10.1 Hz, 1H), 1.58-1.42 (m, 5H), 1.39-1.33 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

【0166】

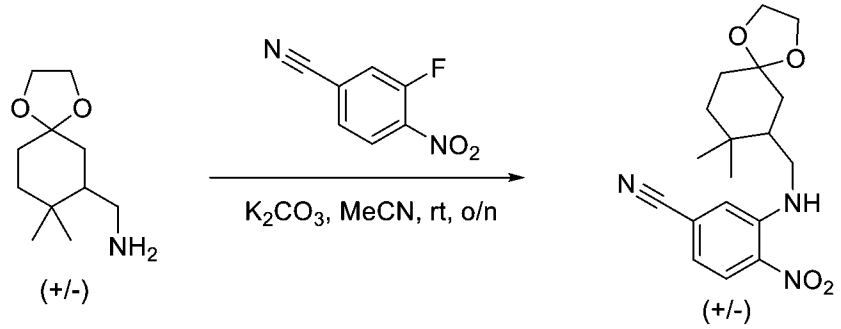
***外消旋*-(8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺**



將鈀/碳(10%，0.28 g，2.62 mmol，0.1當量)添加至*外消旋*-8,8-二甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(6.0 g，26.17 mmol，1當量)於甲醇(60 mL)中之溶液中。將所得混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌隔夜。過濾所得混合物，濾餅用甲醇(3×100 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀物之粗產物*外消旋*-(8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(6 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 200 $[M+H]^+$。

【0167】

**外消旋-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈**

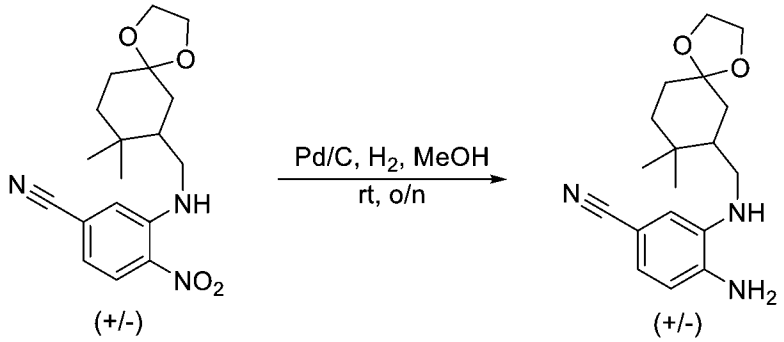



將碳酸鉀(8.32 g，60.21 mmol，2當量)添加至*外消旋*-(8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(6 g，30.1 mmol，1當量)及3-氟-4-硝基苯甲腈(5 g，30.1 mmol，1當量)於乙腈(60 mL)之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化，且在真空下濃縮，得到呈橙色固體之所需產物*外消旋*-3-(((8,8-二甲

基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(7 g，67.3%產率)。$^1$H NMR(400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.38-8.31 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 17.2, 8.6 Hz, 1H), 8.10-7.96 (m, 2H), 3.94-3.79 (m, 4H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 1.85-1.30 (m, 7H), 1.07-0.89 (m, 6H)。LCMS(ESI-MS)m/z = 346 $[M+H]^+$。

【0168】

***外消旋*-4-胺基-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈**

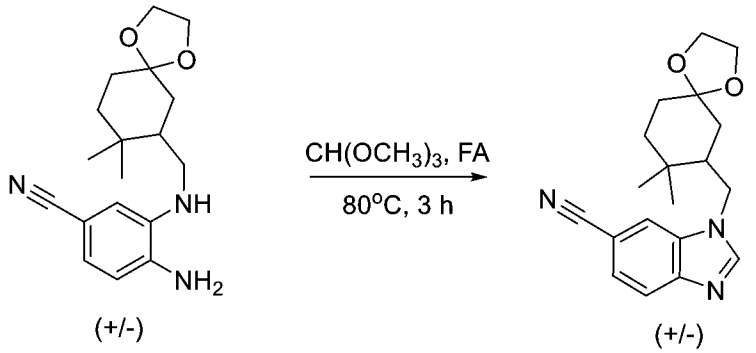



將鈀/碳(10%，0.22 g，2.03 mmol，0.1當量)添加至*外消旋*-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(7 g，20.27 mmol，1當量)於甲醇(70 mL)中之溶液中。在室溫下在氫氣氛圍下，將所得混合物攪拌隔夜。過濾所得混合物，濾餅用甲醇(3×100 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀物之粗產物*外消旋*-4-胺基-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7yl)甲基)胺基)苯甲腈(6 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 316 $[M+H]^+$。

【0169】

***外消旋*-1-((8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-**

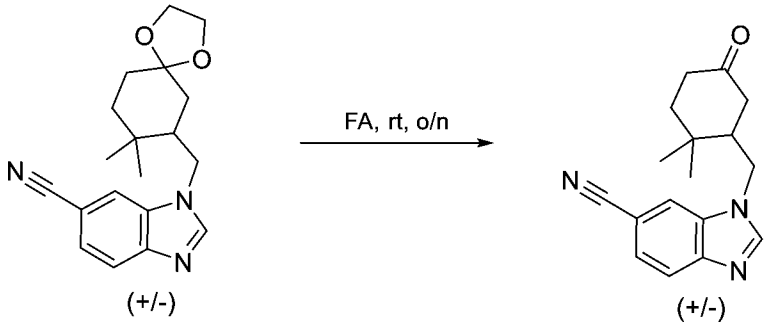
**1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將甲酸(0.88 g，19.02 mmol，1當量)添加至*外消旋*-4-胺基-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(6 g，19.02 mmol，1當量)於三甲氧基甲烷(58.54 g，551.64 mmol，29當量)之溶液中。將所得混合物加熱至80℃，攪拌3小時且在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至100%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將具有所需質量訊號之溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈白色固體之所需產物*外消旋*-1-((8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(4 g，60.6%產率，持續2個步驟)。LCMS(ESI-MS)m/z = 326 $[M+H]^+$。

【0170】

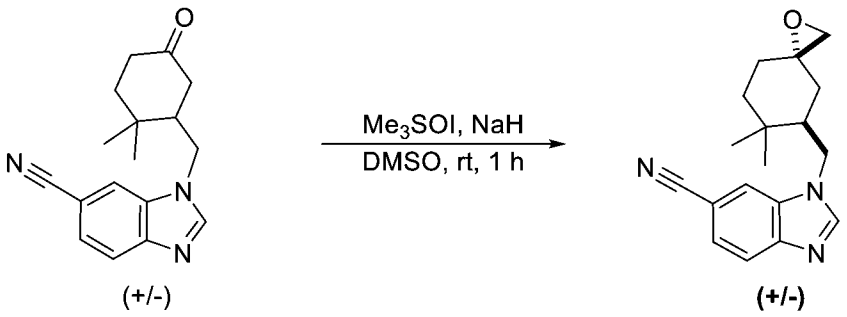
***外消旋*-1-((2,2-二甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



將*外消旋*-1-((8,8-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.80 g，11.68 mmol，1當量)於甲酸(50 mL)之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈白色固體之粗產物*外消旋*-1-((2,2-二甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.50 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 282 $[M+H]^+$。

【0171】

***外消旋*-1-(((3S,5R)-6,6-二甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



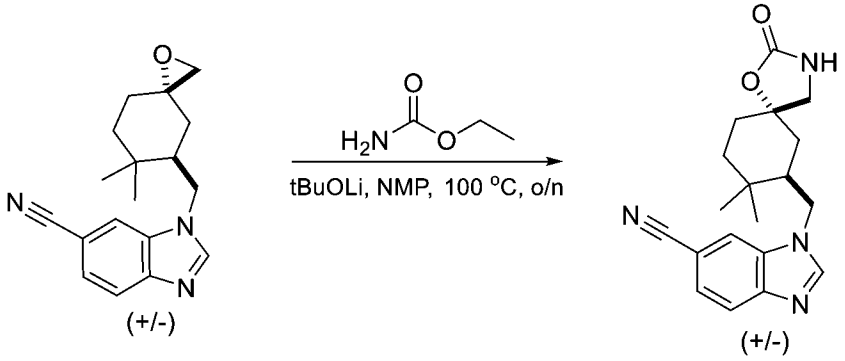

(+/-) (+/-)

將氫化鈉(60%於油中，1.19 g，49.76 mmol，4當量)添加至三甲基碘化亞碸(10.95 g，49.76 mmol，4當量)於二甲基亞碸(100 mL)之溶液中且將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。向此混合物中逐滴添加*外消旋*-1-((2,2-二甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.50 g，12.44 mmol，1當量)於二甲基亞碸(35 mL)之溶液。8分鐘後，使反應混合物冷卻至0℃，用200 mL水緩慢淬滅且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併有機層，經

無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物*外消旋*-1-(((3S,5R)-6,6-二甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 296 $[M+H]^+$。

【0172】

**外消旋-1-(((5S,7R)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

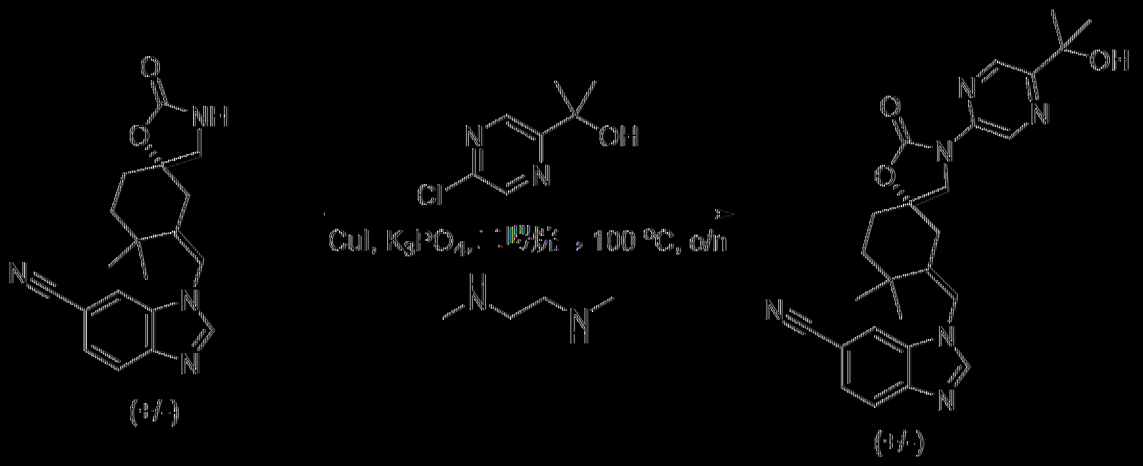



將鋰三級-丁醇鹽(1.63 g，20.31 mmol，2當量)添加至胺基甲酸乙酯(18.10 g，203.12 mmol，20當量)於N-甲基吡咯啶酮(10 mL)之溶液中。在室溫下攪拌5分鐘之後，逐滴添加*外消旋*-1-(((3S,5R)-6,6-二甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3 g，10.16 mmol，1當量)於N-甲基吡咯啶酮(10 mL)之溶液。隨後將反應混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至2%之甲醇/二氯甲烷溶離純化，且在真空下濃縮，得到所需產物*外消旋*-1-(((5S,7R)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸

-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3 g，75.9%產率持續3個步驟)。LCMS(ESI-MS)m/z = 339 $[M+H]^+$。

[0173]

*外消旋*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈



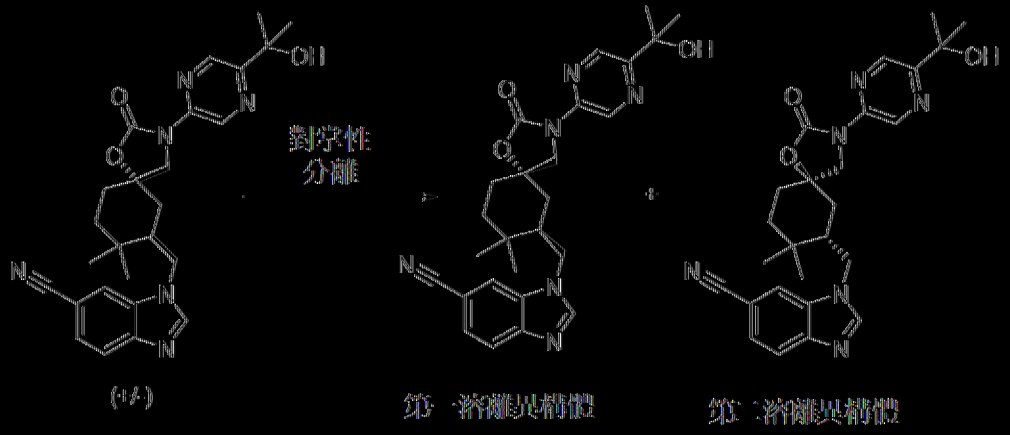

(中)　　(中)

在氮氣氛圍下將碘化銅(I)(562.78 mg，2.95 mmol，1當量)添加至*外消旋*-1-(((5S,7R)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1 g，2.95 mmol，1當量)、2-(5-氯吡啶-2-基)丙-2-醇(0.51 g，2.95 mmol，1當量)、$N^1,N^2$-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.52 g，5.91 mmol，2當量)及磷酸三鉀(1.25g，5.91 mmol，2當量)於1,4-二㗁烷(10 mL)中之溶液中。將所得混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，過濾所得混合物且濾液在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至4%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。將溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡黃色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧

雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(800 mg，57.1%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.56-8.54 (m, 2H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 14.3, 11.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 15.1, 12.7Hz, 1H), 1.87-1.64 (m, 4H), 1.42 (d, J = 1.7 Hz, 8H), 1.20 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 475 [M+H]$^+$。

[0174]

1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(800 mg，1.68 mmol，1當量)藉由

製備型-對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 μm；移動相A：MtBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：15 mL/min；梯度：50% B至50% B在15 min內；波長：220/254 nm；RT1(min)：7.11；RT2(min)：11.56；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：1 mL。將所需溶離份合併且凍乾，得到產物：

【0175】**第一溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(228.7 mg，96.6%純度，100% ee，28.5%產率)。藉由X射線晶體結構確認。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 14.3, 11.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.2 Hz, 1H),

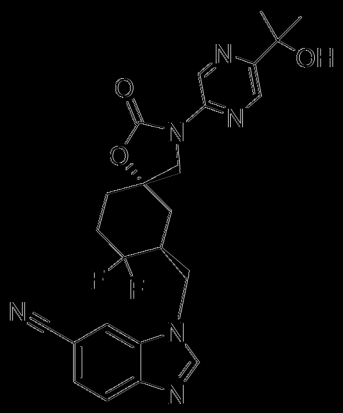
2.11 (dd, J = 15.1, 12.7Hz, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.42 (d, J = 1.7 Hz, 8H), 1.20 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$。

【0176】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(213.1 mg，99.9%純度，100% ee，26.6%產率)。$^1$H

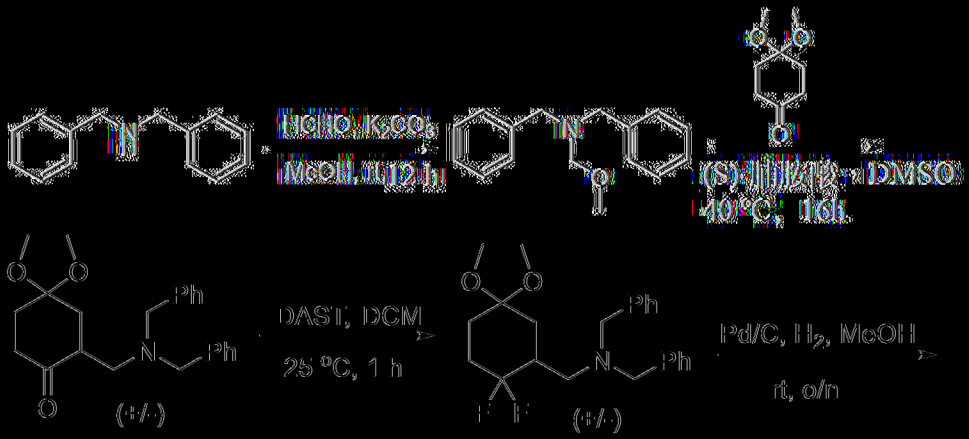
NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 14.3, 11.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 15.1, 12.7Hz, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.42 (d, J = 1.7 Hz, 8H), 1.20 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 475 [M+H]+。

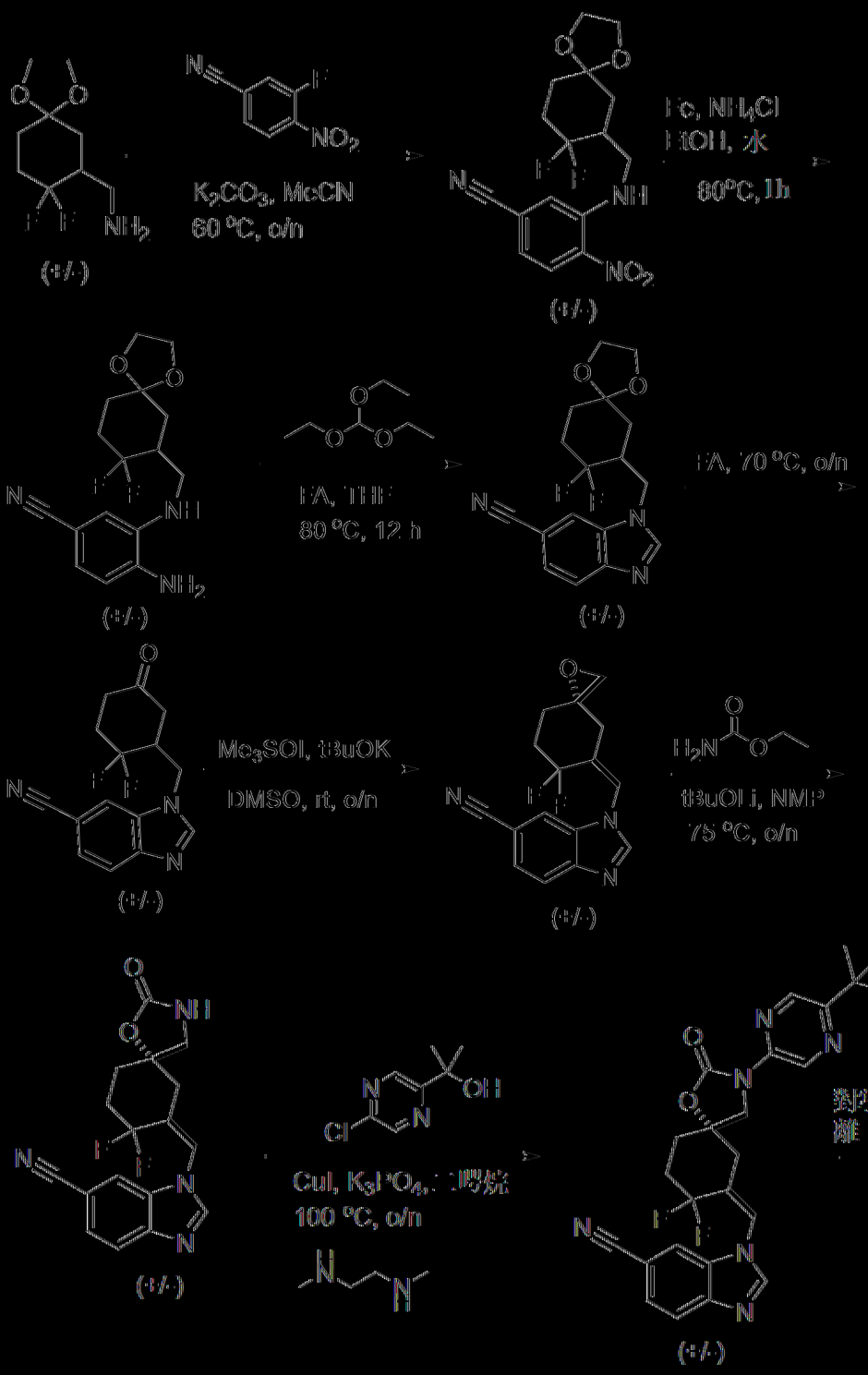
[0177]

實例2. 製備：1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡呾-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈



反應流程



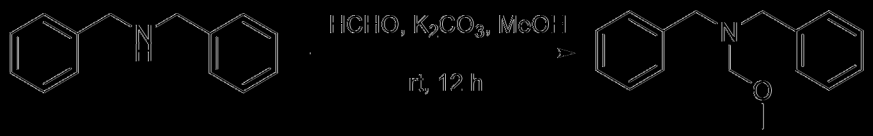

(+/-)
K2CO3, MeCN
60 °C, o/n
Fe, NH4Cl
EtOH, 水
80°C, 1h
(+/-)
EA, THF
80 °C, 12 h
EA, 70 °C, o/n
(+/-)
(+/-)
Me3SOI, tBuOK
DMSO, rt, o/n
(+/-)
tBuOLi, NMP
75 °C, o/n
(+/-)
CuI, K3PO4, 1,2-二甲烷
100 °C, o/n
(+/-)
對掌性分離
(+/-)





詳細程序

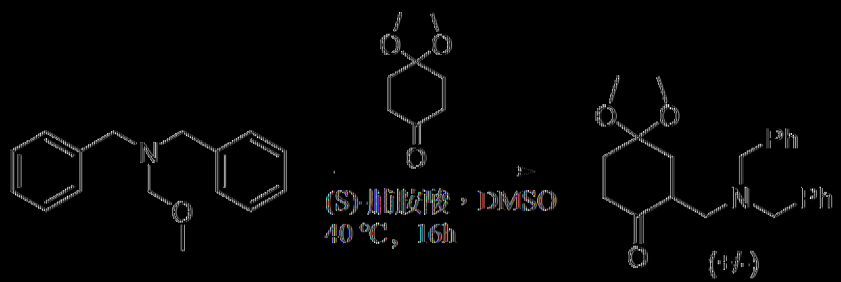
*N*,*N*-二苯甲基-1-甲氧基甲基胺




將碳酸鉀(47.29 g，342.1 mmol，1.5當量)及硫酸鈉(48.60 g，342.1 mmol，1.5當量)添加至二苯甲胺(45 g，228.1 mmol，1當量)及多聚甲醛(6.78 g，75.27 mmol，0.3當量)於甲醇(250 mL)中之混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。所得混合物經由矽藻土過濾且濾液在真空中濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物*N*,*N*-二苯甲基-1-甲氧基甲基胺(50 g粗物質)。$^1$H NMR(400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.44-7.33 (m, 9H), 7.31 (q, J = 3.1, 2.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.29 (s, 3H)。LCMS(ESI-MS)m/z = 242 [M+H]$^+$。

[0178]

*外消旋*-7-((二苯甲基胺基)甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮




將(S)-脯胺酸(4.77 g，41.43 mmol，0.2當量)添加至*N*,*N*-二苯甲基-1-甲氧基甲基胺(50 g，207.18 mmol，1當量)於二甲基亞碸(500 mL)之經攪拌混合物中，接著添加1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(323.58 g，2071.82 mmol，10當量)。將所得混合物在40℃下攪拌16小時，隨後用水(2000 mL)稀釋且用乙醚(3×500 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由逆相(含0.1%碳酸氫銨之水)於乙腈中0%至50%純化，得到呈淡黃色固體之所需產物*外消旋*-7-((二苯甲基胺基)甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(30 g，39.6%產率)。LCMS(ESI-MS)m/z：366 [M+H]+。

[0179]

*外消旋*-N,N-二苯甲基-1-(8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺

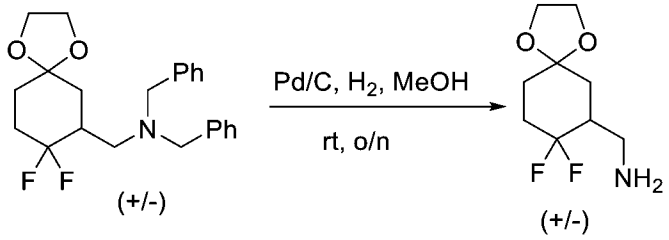



在0℃下在氮氣氛圍下將三氟化二乙基胺基硫(6.62 g，41.04 mmol，1.5當量)逐滴添加至*外消旋*-7-((二苯甲基胺基)甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(10 g，27.36 mmol，

1當量)於二氯甲烷(100 mL)之經攪拌混合物中。添加完成後，將反應混合物在25℃下攪拌1小時。反應混合物藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)來淬滅且用二氯甲烷(3 × 150 mL)萃取。經合併有機層經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。合併溶離份且在真空下濃縮，得到呈無色油狀物之*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(2.8 g，26.4%產率)。LCMS(ESI-MS)m/z = 388 $[M+H]^+$。

【0180】

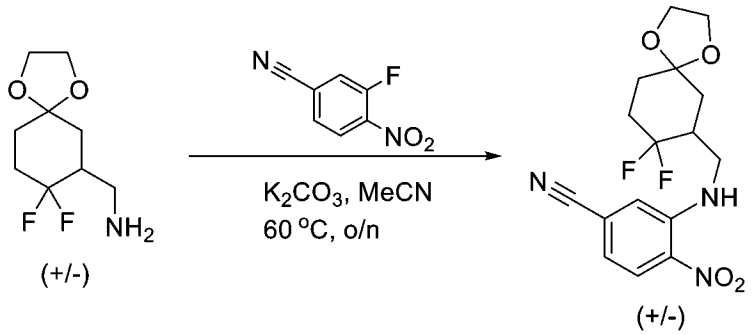
***外消旋*-(8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺**




在氮氣氛圍下將鈀/碳(10%，1.0 g，2.52 mmol，0.35當量)添加至*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(2.8 g，7.23 mmol，1當量)於甲醇(20 mL)之溶液中。將反應混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌隔夜。過濾反應混合物，濾餅用甲醇(20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀物之粗產物*外消旋*-(8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(1.2 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 208 $[M+H]^+$。

【0181】

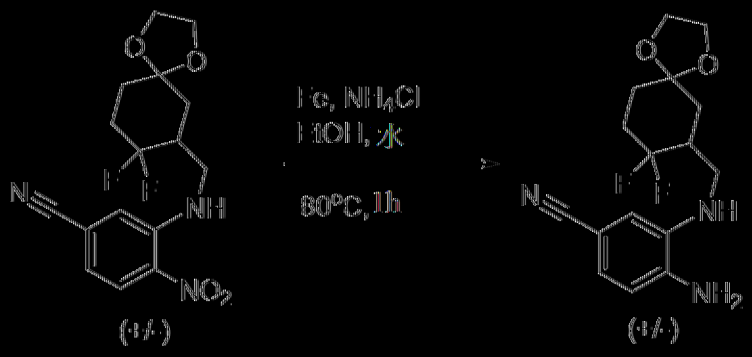
**外消旋-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈**




將碳酸鉀(2.4 g，17.37 mmol，3當量)添加至外消旋-(8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(1.2 g，5.79 mmol，1當量)及3-氟-4-硝基苯甲腈(0.96 g，5.79 mmol，1當量)於乙腈(15 mL)之混合物中。將所得混合物加熱至60℃，攪拌隔夜且藉由添加水(50 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至17%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。合併溶離份且在真空下濃縮，得到呈橙色油狀物之外消旋-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(840 mg，32.9%產率，持續2個步驟)。LCMS(ESI-MS)m/z = 354 $[M+H]^+$。

【0182】

**外消旋-4-胺基-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈**

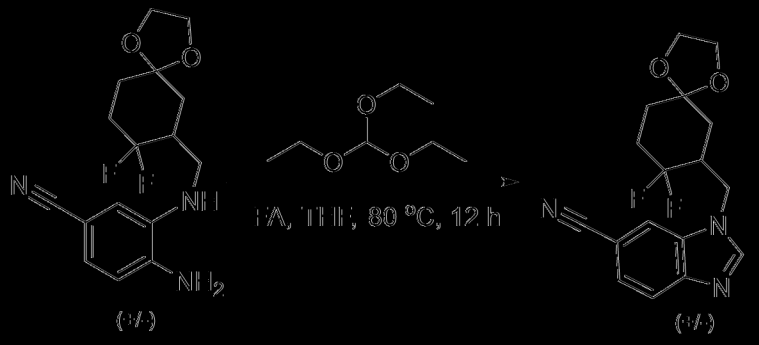



(中A) (中A)

將鐵粉(1.58 g，28.3 mmol，10當量)添加至*外消旋*-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(1 g，2.83 mmol，1當量)及氯化銨(0.61 g，11.3 mmol，4當量)於水(3 mL)及乙醇(6 mL)之經混合溶劑中之混合物。隨後將所得混合物在80℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，過濾反應混合物，濾餅用乙醇(30 mL)洗滌。濾液在真空下濃縮且殘餘物用二氯甲烷(30 mL)稀釋且用水(3 x 30 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮，得到呈黃色固體之粗產物*外消旋*-4-胺基-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(700 mg粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 324 $[M+H]^+$。

[0183]

*外消旋*-1-((8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

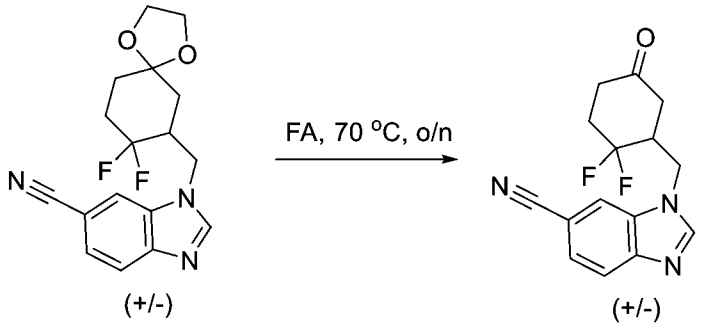



(中A) (中A)

將甲酸(185 mg，4.02 mmol，2當量)添加至*外消旋*-4-胺基-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(650 mg，2.01 mmol，1當量)及原甲酸三乙酯(297.92 mg，2.01 mmol，1當量)於四氫呋喃(5 mL)中之混合物。將所得混合物加熱至80℃，攪拌12小時且隨後在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。合併溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之*外消旋*-1-((8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(600 mg，63.6%產率，持續2個步驟)。LCMS(ESI-MS)m/z = 334 $[M+H]^+$。

【0184】

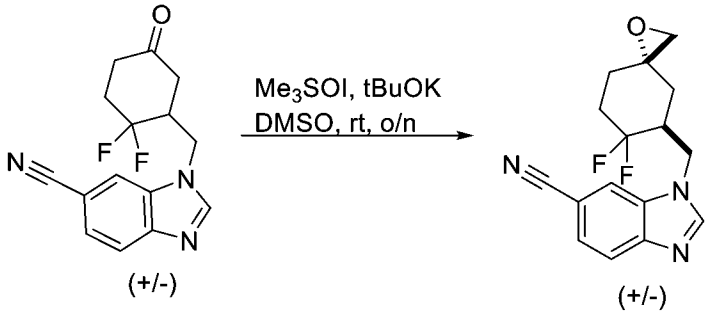
***外消旋*-1-((2,2-二氟-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




*外消旋*-1-((8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(600 mg，1.8 mmol，1當量)於甲酸(4 mL)之溶液在70℃下攪拌隔夜。將所得混合物在真空下濃縮，得到呈黃色固體之粗產物*外消旋*-1-((2,2-二氟-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 290 $[M+H]^+$。

【0185】

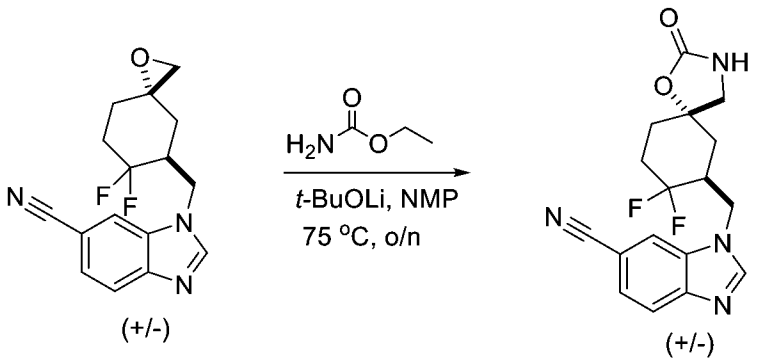
**外消旋-1-(((3S,5S)-6,6-二氟-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




使外消旋-1-((2,2-二氟-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg，1.38 mmol，1當量)於二甲基亞碸(5 mL)之經攪拌混合物加熱至35℃，以使所有固體變成溶液。將三甲基碘化亞碸(456.45 mg，2.07 mmol，1.5當量)添加至以上溶液中，接著添加鉀三級-丁醇鹽(232.74 mg，2.07 mmol，1.5當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至8%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。合併溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之外消旋-1-(((3S,5S)-6,6-二氟-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300 mg，71.7%產率)。LCMS(ESI-MS)m/z = 304 $[M+H]^+$。

【0186】

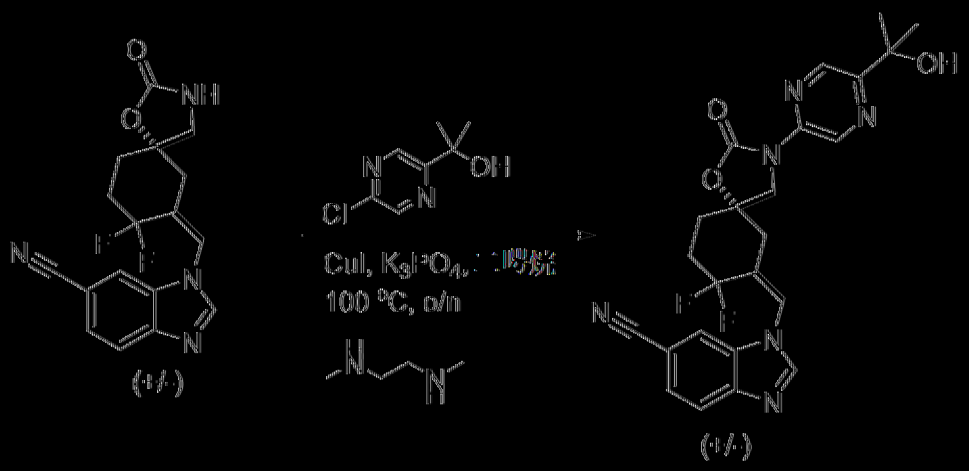
**外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將鋰三級-丁醇鹽(158.36 mg，1.98 mmol，2當量)添加至*外消旋*-1-(((3S,5S)-6,6-二氟-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300 mg，0.99 mmol，1當量)及胺基甲酸乙酯(132.18 mg，1.48 mmol，1.5當量)於*N*-甲基-2-吡咯啶酮(5 mL)中之混合物。隨後使反應混合物加熱至75℃且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。合併溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之*外消旋*-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300 mg，87.4%產率)。LCMS(ESI-MS)m/z = 347 $[M+H]^+$。

【0187】

**外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



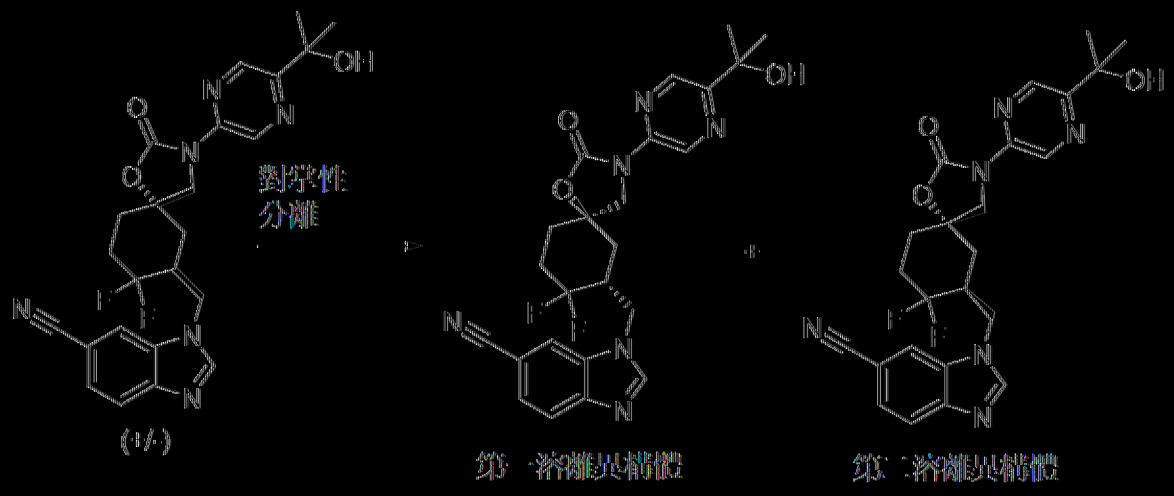

(中A)　　(中A)

在氮氣氛圍下將碘化亞銅(198 mg，1.03 mmol，1.2當量)添加至*外消旋*-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300 mg，0.87 mmol，1當量)、2-(5-氯吡啶-2-基)丙-2-醇(149.5 mg，0.87 mmol，1當量)、$N^1$,$N^2$-二甲基乙烷-1,2-二胺(152.7 mg，1.73 mmol，2當量)及磷酸三鉀(441 mg，2.08 mmol，2.4當量)於1,4-二㗁烷(5 mL)中之混合物。將反應混合物在100℃下攪拌12小時。冷卻至室溫後，反應混合物藉由添加水(20 mL)來淬滅且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。合併溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之*外消旋*-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg，24%產率)。LCMS(ESI-MS)m/z：483 $[M+H]^+$。

[0188]

1-(((5R,7R)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-

側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈(150 mg，0.310 mmol)藉由製備型對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK ID，2*25 cm，5 μm；移動相A：Hex:DCM=3:1(0.5% 2M $NH_3$-甲醇)--HPLC，移動相B：乙醇--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：45% B至45% B於17 min中；波長：220 nm。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

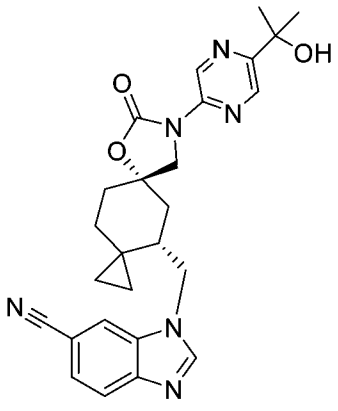
[0189] 第一溶離異構體：呈白色固體之1-(((5R,7R)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈(26.4 mg，96.2%純度，100% cc，17.6%產率)。藉由X射線結構分析確認。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.17 (s,

1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.28-1.78 (m, 6H), 1.44 (s, 6H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 483 $[M+H]^+$。

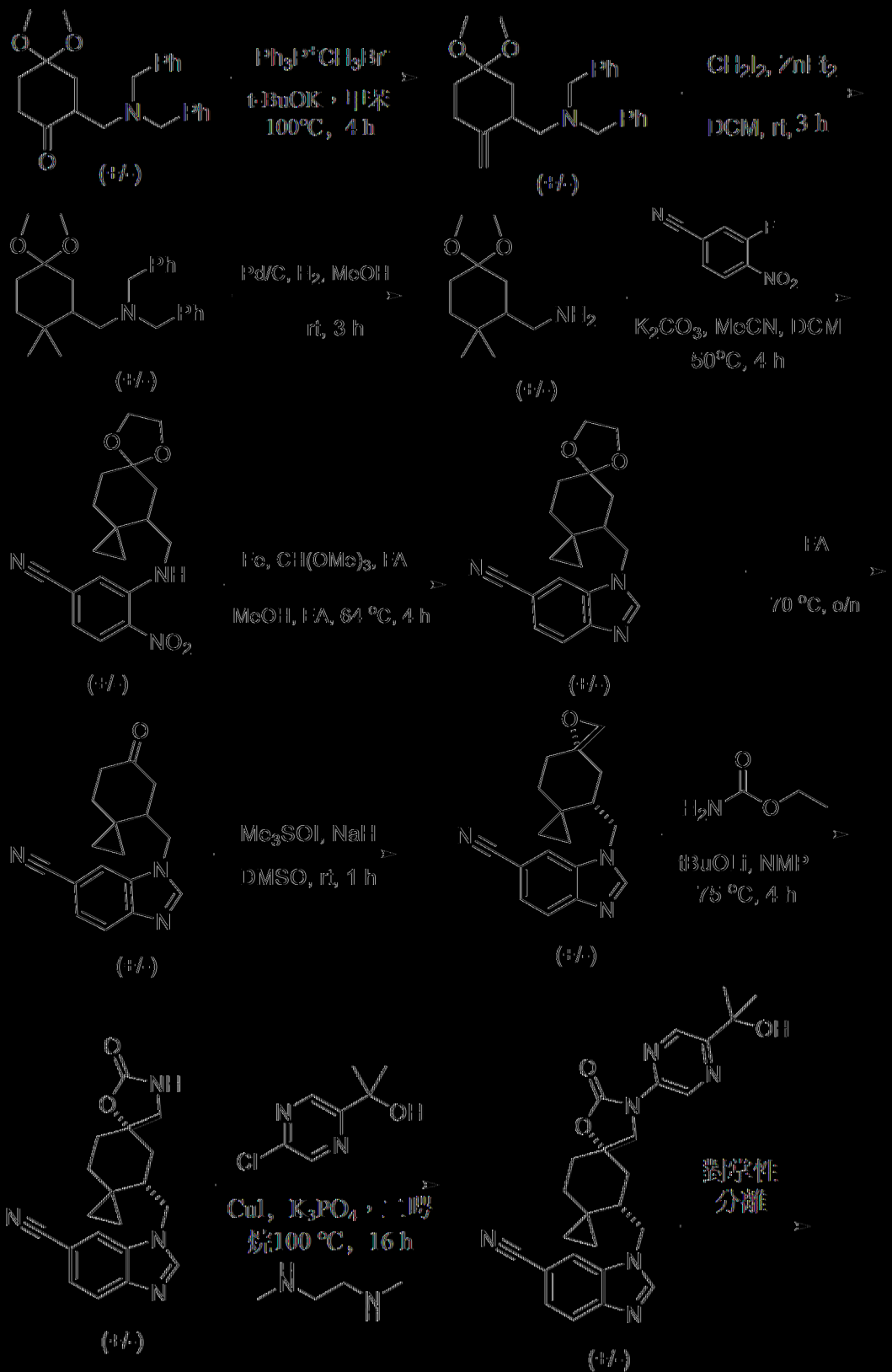
【0190】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡呾-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(30.5 mg，98.7%純度，97.4% ee，20.3%產率)。藉由X射線結構分析確認。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.17 (s, 1H), 8.71-8.55 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.47 (m, 1H), 5.50-5.22 (m, 1H), 4.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 2H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.31-2.06 (m, 4H), 1.90-1.89 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 6H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 483 $[M+H]^+$。

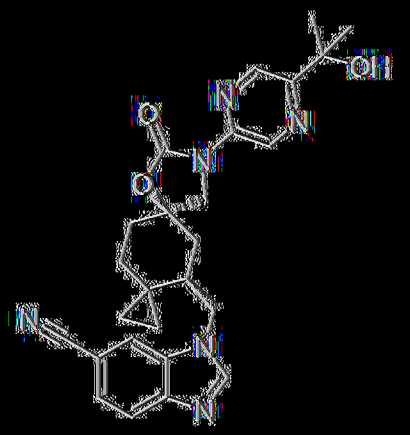
【0191】

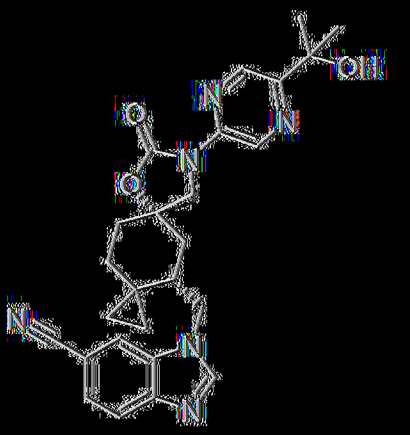
**實例3. 製備：1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡呾-2-基)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



## 反應流程


Ph3P+CH3Br-
t-BuOK，甲苯
100℃，4 h
CH2I2, ZnEt2
DCM, rt, 3 h
Pd/C, H2, MeOH
rt, 3 h
K2CO3, MeCN, DCM
50℃, 4 h
Fe, CH(OMe)3, EA
MeOH, EA, 64 ℃, 4 h
EA
70 ℃, o/n
Me3SOI, NaH
DMSO, rt, 1 h
tBuOH i, NMP
75 ℃, 4 h
CuI, K3PO4，二甲
苯100 ℃，16 h
對掌性
分離









詳細程序

*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(8-側甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺



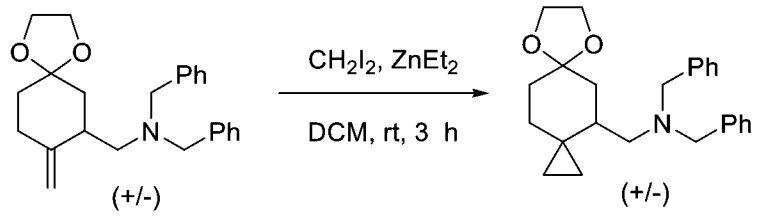


將叔丁醇鉀(6.1 g，54.72 mmol，2當量)添加至甲基三苯基鏻溴化物(11.7 g，32.83 mmol，1.2當量)於甲苯(100 mL)之混合物中，接著添加*外消旋*-7-((二苯甲基胺基)甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(10 g，27.36 mmol，1當量)。將所得混合物在100℃下攪拌4小時，用水(200 mL)稀釋且用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至20%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之所需產物*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(8-側甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(9.2 g，92.5%產率)。

LCMS(ESI-MS)m/z = 364 $[M+H]^+$。

【0192】

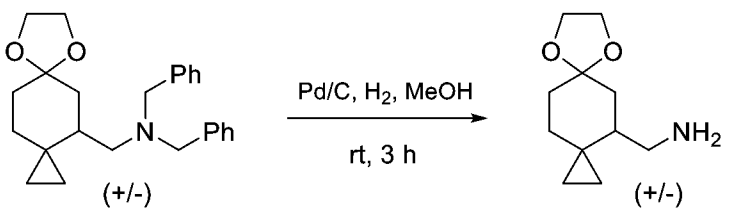
***外消旋*-N-((7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-N-苯甲基-1-苯基甲胺**




將二碘甲烷(1.77 mL，22 mmol，2當量)及二乙基鋅(22.01 mL，22 mmol，2當量)添加至*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(8-亞甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(4 g，11 mmol，1當量)於二氯甲烷(50 mL)之混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌3小時，用氯化銨(100 mL)飽和水溶液稀釋且用二氯甲烷(3 × 60 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由使用0%至40%水(使用0.1%碳酸氫銨)於乙腈中逆相純化，得到呈黃色固體之所需產物*外消旋*-*N*-((7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-N-苯甲基-1-苯基甲胺(3 g，72.2%產率)。LCMS(ESI-MS)m/z = 378 $[M+H]^+$。

【0193】

***外消旋*-(7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲胺**

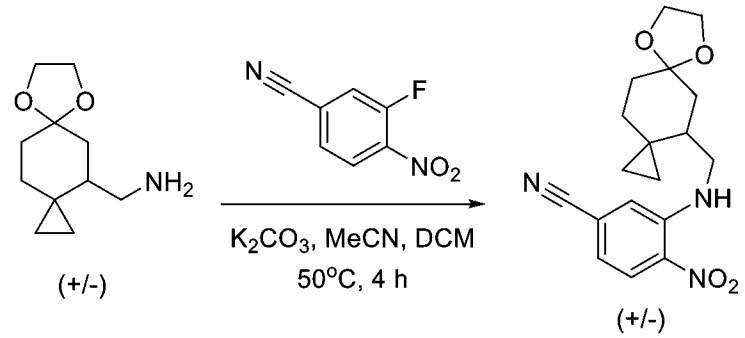



將鈀/碳(10%，532.77 mg，5 mmol，0.6當量)添加至

*外消旋*-*N*-((7,10-二氧雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-N-苯甲基-1-苯基甲胺(3 g，7.94 mmol，1當量)於甲醇(250 mL)中之混合物。將所得混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌3小時。混合物經由矽藻土過濾且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之粗產物*外消旋*-(7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲胺(1 g，粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 198 $[M+H]^+$。

【0194】

**_外消旋_-3-(((7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈**

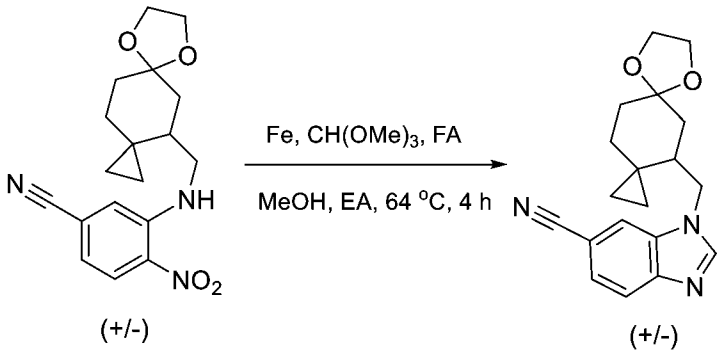



將碳酸鉀(1.12 g，8.11 mmol，2當量)添加至*外消旋*-(7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲胺(800 mg，4.05 mmol，1當量)及3-氟-4-硝基苯甲腈(0.67 g，4.05 mmol，1當量)於乙腈(20 mL)中之混合物。將所得混合物在50℃下攪拌4小時，用水(100 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×40 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至15%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之所需產物*外消旋*-3-

(((7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(1.2 g，86.3%產率)。LCMS(ESI-MS)m/z = 344 $[M+H]^+$。

【0195】

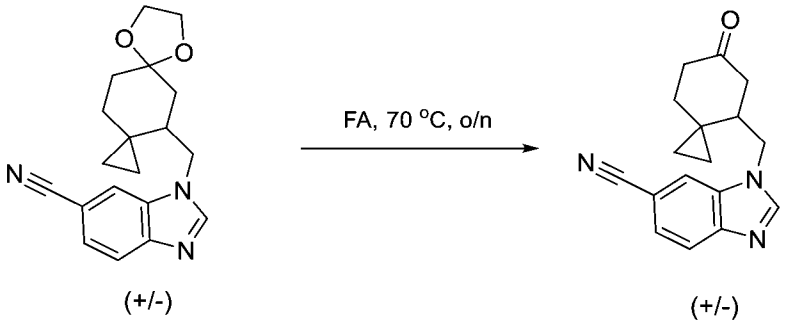
**外消旋-1-((7,10-二氧雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將鐵(975.79 mg，17.47 mmol，5當量)添加至外消旋-3-(((7,10-二氧雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(1.2 g，3.49 mmol，1當量)、三甲氧基甲烷(370.85 mg，3.49 mmol，1當量)及甲酸(160.84 mg，3.49 mmol，1當量)於甲醇(60 mL)及乙酸乙酯(60 mL)之經混合溶劑中之混合物。將所得混合物在64℃下攪拌4小時且在真空下濃縮。殘餘物用水(50 mL)稀釋，用二氯甲烷(3 × 50 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至50%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。合併溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之外消旋-1-((7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(700 mg，62%產率)。LCMS(ESI-MS)m/z = 324 $[M+H]^+$。

【0196】

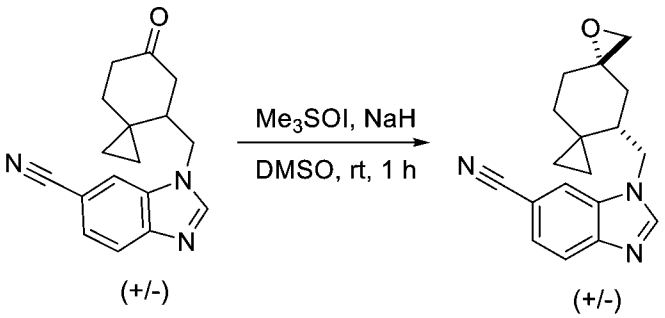
**外消旋-1-((6-側氧基螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




使*外消旋*-1-((7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(700 mg，2.16 mmol，1當量)於甲酸(7 mL)之混合物加熱至70℃，攪拌隔夜且在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至70%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。合併溶離份且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之*外消旋*-1-((6-側氧基螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500 mg，82.8%產率)。LCMS(ESI-MS)m/z =280 $[M+H]^+$。

【0197】

**外消旋-1-(((3S,5S)-1-氧雜二螺[2.2.2$^6$.2$^3$]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

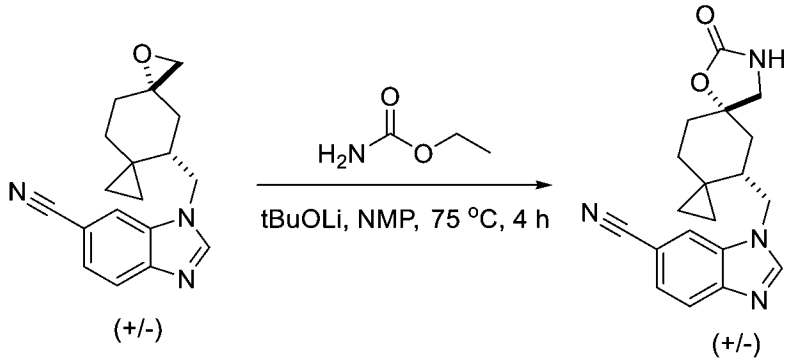



將鈉水合物(60%，143.2 mg，3.58 mmol，2當量)添加

至*外消旋*-1-((6-側氧基螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500 mg，1.79 mmol，1當量)及三甲基碘化亞碸(787 mg，3.58 mmol，2當量)於二甲基亞碸(2 mL)中之混合物。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，用水(40 mL)稀釋且用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到呈白色固體之粗產物*外消旋*-1-(((3S,5S)-1-氧雜二螺[2.2.2$^6$。2$^3$]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(470 mg粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z =294 $[M+H]^+$。

【0198】

***外消旋*-1-(((4S,6S)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

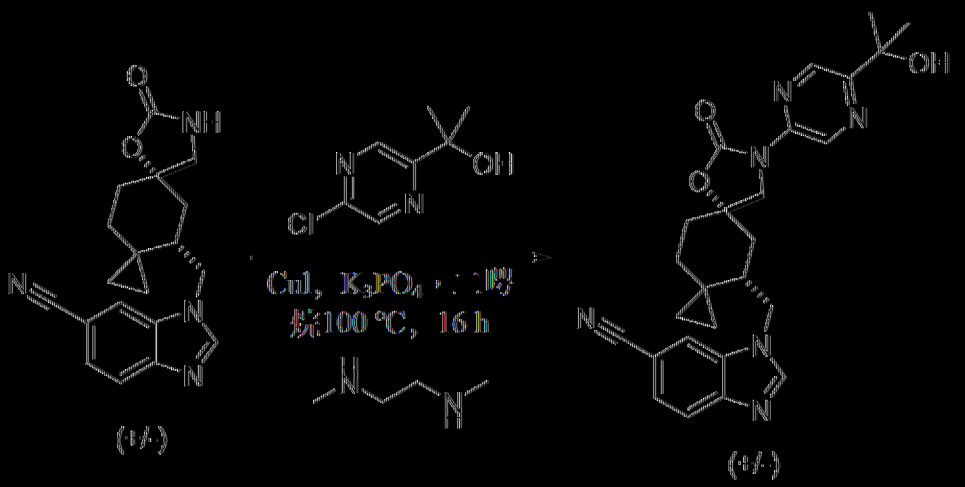



將鋰三級-丁醇鹽(64.13 mg，0.8 mmol，0.5當量)及胺基甲酸乙酯(713 mg，8 mmol，5當量)於N-甲基-2-吡咯啶酮(11.75 mL)之混合物在室溫下攪拌10分鐘，接著添加*外消旋*-1-(((3S,5S)-1-氧雜二螺[2.2.2$^6$。2$^3$]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(470 mg，1.60 mmol，1當量)。將所得混合物在75℃下攪拌4小時。在冷卻至室溫之後，所得混合物用水(30 mL)稀釋且用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取。

經合併有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈白色固體之粗產物*外消旋*-1-(((4S,6S)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^{6}$.2$^{3}$]十二烷-4-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈(420 mg粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z：337 [M+H]$^{+}$

[0199]

*外消旋*-1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^{6}$.2$^{3}$]十二烷-4-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈




(中A)　　(中)

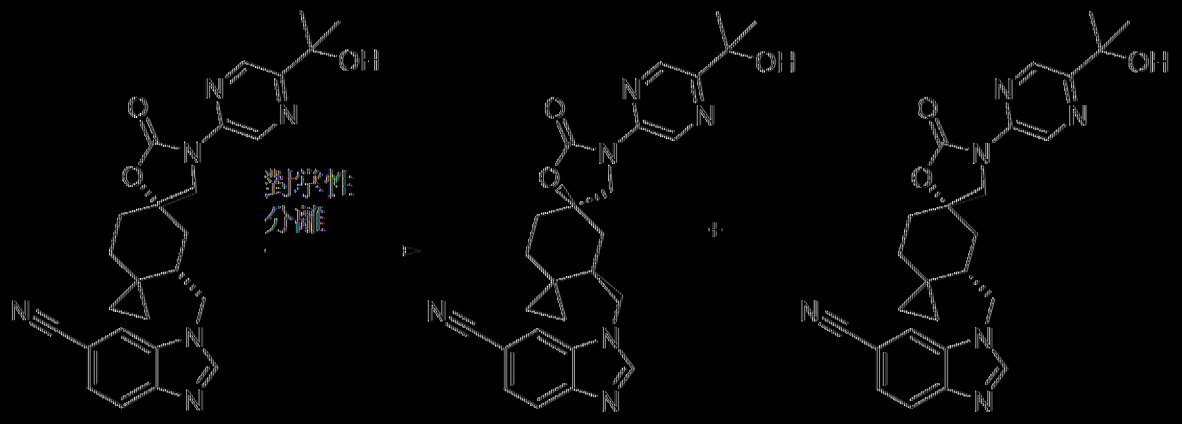
將碘化亞銅(113.23 mg，0.59 mmol，0.5當量)添加至*外消旋*-1-(((4S,6S)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^{6}$.2$^{3}$]十二烷-4-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg，1.19 mmol，1當量)、2-(5-氯吡啶-2-基)丙-2-醇(205.25 mg，1.19 mmol，1當量)、*N*$^{1}$,*N*$^{2}$-二甲基乙烷-1,2-二胺(209.64 mg，2.38 mmol，2當量)及磷酸三鉀(504.80 mg，2.38 mmol，2當量)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物。將所得混合物在氮氣氛圍下在100℃下攪拌16小時。冷卻至室溫後，反應混合物用水(100 mL)稀釋且用二氯甲

烷(3 × 100 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至60%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈白色固體之所需產物*外消旋*-1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^{6}$.2$^{3}$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg，71.3%產率)。LCMS(ESI-MS)m/z：473[M+H]$^{+}$。

[0200]

1-(((4R,6R)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^{6}$.2$^{3}$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及

1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^{6}$.2$^{3}$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




(*rac*) 第一溶離異構體 第二溶離異構體

*外消旋*-1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺-[2.2.4$^{6}$.2$^{3}$]十二烷-4-基)甲

基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg，0.84 mmol，1當量)之外消旋體藉由製備型-對掌性HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：MtBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：15 mL/min；梯度：30% B至30% B於17 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：10.68；RT2(min)：13.184；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.4 mL。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

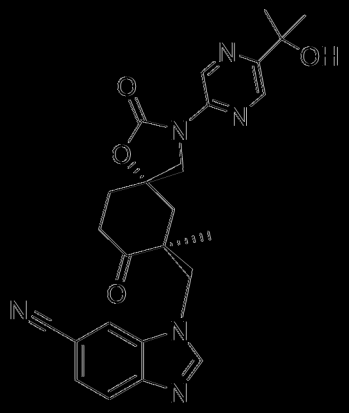
**【0201】第一溶離異構體**：呈白色固體之1-(((4R,6R)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.$4^6$.$2^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H苯并[d]咪唑-6-甲腈(173.6 mg，99.1%純度，100.0% ee)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.54 (dt, J = 16.2, 8.1 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 0.95-0.82 (m, 1H), 0.41-0.17 (m, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 473 $[M+H]^+$。

**【0202】第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.$4^6$.$2^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(159.8 mg，99.1%純度，99.0% ee)。絕對組態藉由X射線晶體結構確認。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.26 (d, J

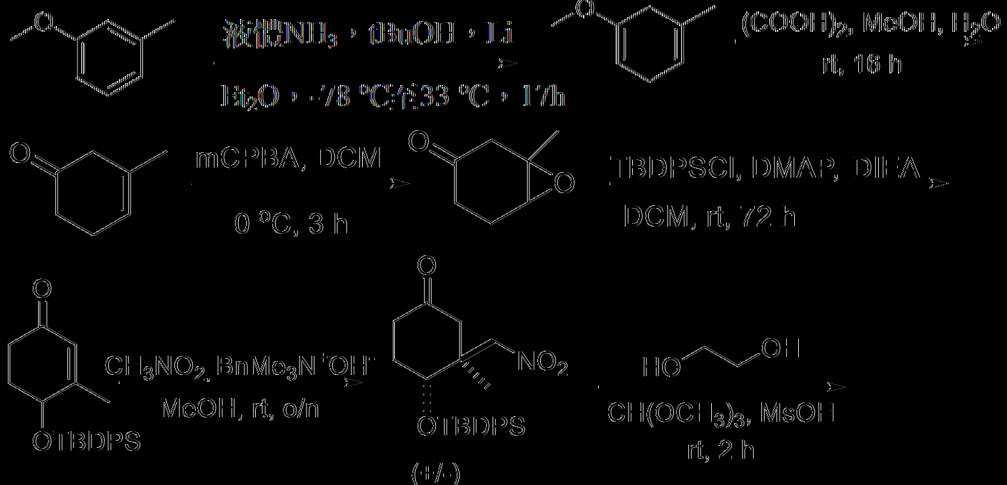
= 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.52 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 2.49–2.38 (m, 1H), 2.33–2.20 (m, 1H), 2.15–2.01 (m, 1H), 1.93–1.72 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 0.97–0.80 (m, 1H), 0.38–0.20 (m, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 473 $[M+H]^+$。

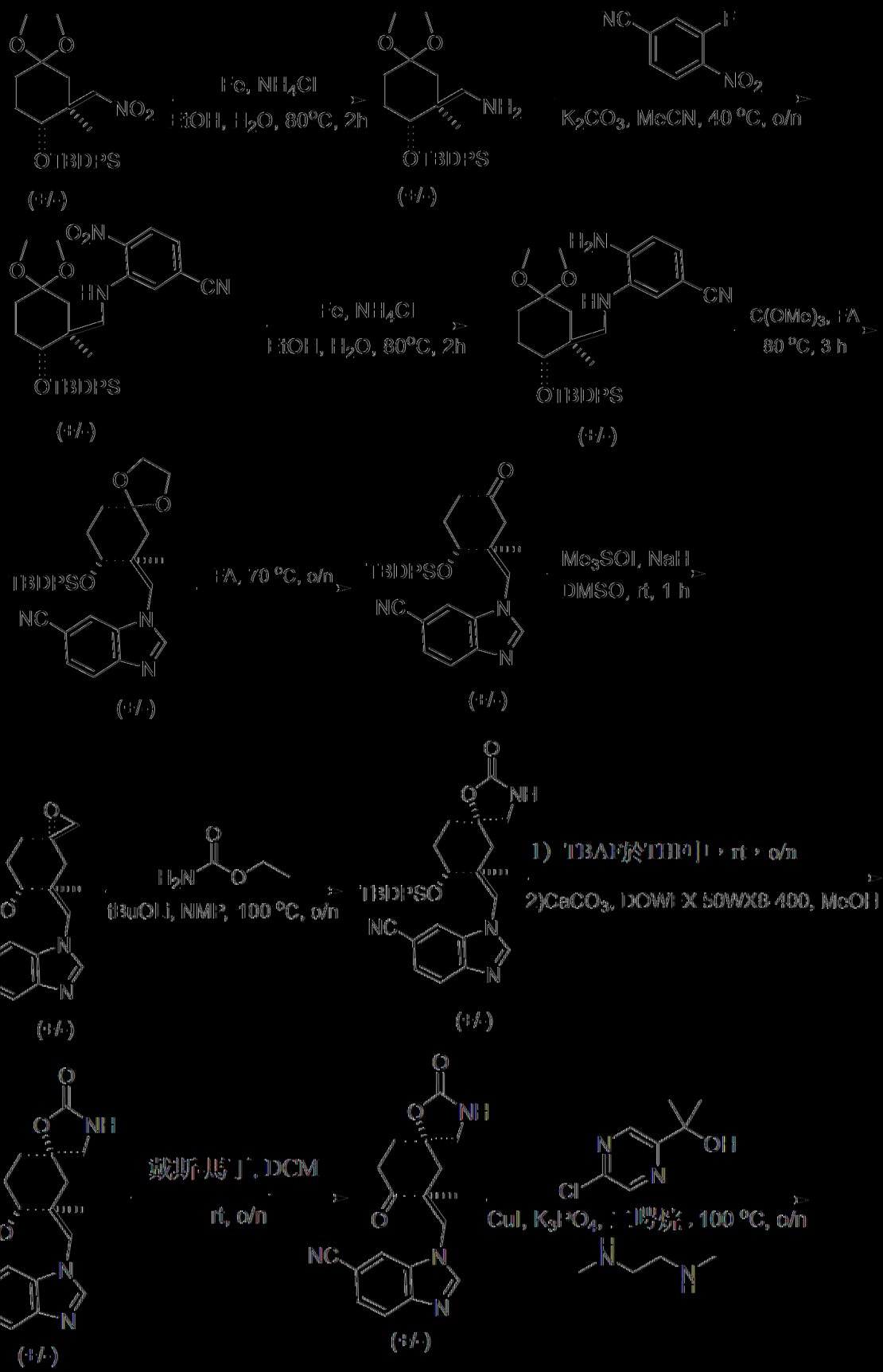
|(0203)|

**實例4.　製備：1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



反應流程

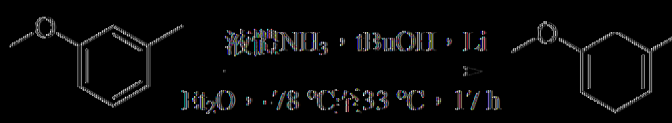



Fe, NH4Cl
EtOH, H2O, 80°C, 2h
K2CO3, MeCN, 40 °C, o/n
OTBDPS
NO2
NH2
NC
F
(+/-)
O2N
HN
CN
C(OMe)3, FA
80 °C, 3 h
TBDPSO
FA, 70 °C, o/n
Me3SOI, NaH
DMSO, rt, 1 h
Et3OBF4, NMP, 100 °C, o/n
1) TBAF於THF中, rt, o/n
2)CaCO3, DOWEX 50WX8-400, MeOH
HO
減肝基丁, DCM
rt, o/n
CuI, K3PO4, 二噁烷, 100 °C, o/n
Cl
OH




詳細程序

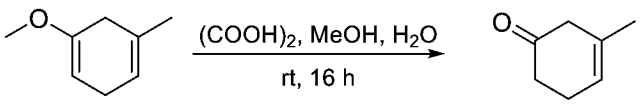
1-甲氧基-5-甲基環己烷-1,4-二烯




在-78℃下在惰性氮氣氛圍下將氨(1200 mL)冷凝至抽空、烘乾的3頸圓底燒瓶中且配備有含有乾冰丙酮之冷指。向其中添加1-甲氧基-3-甲基苯(64 g，524.59 mmol，1當量)於二乙醚(600 mL)，接著三級-丁醇(420 mL)。隨後謹慎地添加鋰絲(36.41 g，5245.9 mmol，10當量)。在添加之後，使反應混合物升溫至-33℃，其後其變為深藍色。在-33℃下攪拌反應內容物3小時，之後添加氯化銨(14.03 g，2622.95 mmol，5當量)。隨後自-33℃浴中移除反應混合物，移除冷指狀物，且使反應內容物(對大氣開放)升溫至室溫且再攪拌14小時。將所得有機材料溶解於1000 mL戊烷中且用水(3 x 1000 mL)洗滌。有機物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物1-甲氧基-5-甲基環己烷-1,4-二烯(60 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 125 [M+H]+。

【0204】

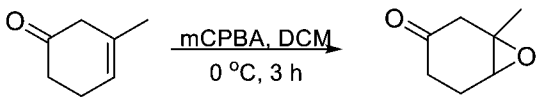
**3-甲基環己-3-烯-1-酮**




將草酸(6.53 g，72.58 mmol，0.15當量)添加至1-甲氧基-5-甲基環己烷-1,4-二烯(60 g，483.87 mmol，1當量)於甲醇(400 mL)及水(100 mL)之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌16小時。在減壓下濃縮殘餘物，得到呈白色固體之粗產物3-甲基環己-3-烯-1-酮(50 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 111 $[M+H]^+$。

【0205】

**1-甲基-7-氧雜雙環[4.1.0]庚烷-3-酮**

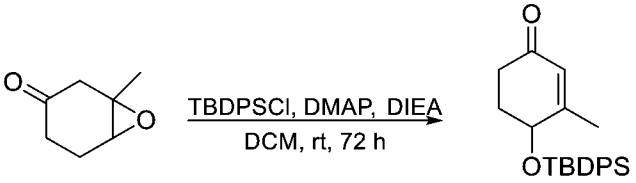



在0℃下向3-氯過氧苯甲酸(101.97 g，590.90 mmol，1.3當量)中添加3-甲基環己-3-烯-1-酮(50 g，454.54 mmol，1當量)於二氯甲烷(500 mL)之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌3小時，反應物用500 mL硫代硫酸鈉飽和水溶液淬滅且使其攪拌5分鐘。分離各層，且水層用二氯甲烷(2 x 500 mL)萃取。經合併有機物用飽和碳酸氫鈉水溶液(3 x 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色油狀物之粗產物1-甲基-7-氧雜雙環[4.1.0]庚烷-3-酮(54 g粗物質)。$^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, J =

19.0, 0.9 Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.38 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 127 $[M+H]^+$。

【0206】

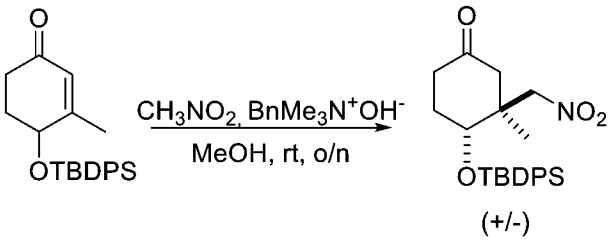
**4-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-甲基環己-2-烯-1-酮**




在氮氣氛圍下將三級-丁基二苯基矽烷基氯化物(117.80 g，428.57 mmol，1當量)添加至1-甲基-7-氧雜雙環[4.1.0]庚烷-3-酮(54 g，428.57 mmol，1當量)、二異丙基乙胺(110.78 g，857.14 mmol，2當量)及4-二甲胺基吡啶(10.47 g，85.71 mmol，0.2當量)於二氯甲烷(600 mL)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌72小時。將反應混合物傾入500 mL二氯甲烷及500 mL水中且分離各層。有機層用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將具有所需質量訊號之溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀物之所需產物4-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-甲基環己-2-烯-1-酮(60 g，31.3%產率，持續4個步驟)。LCMS(ESI-MS)m/z = 365 $[M+H]^+$。

【0207】

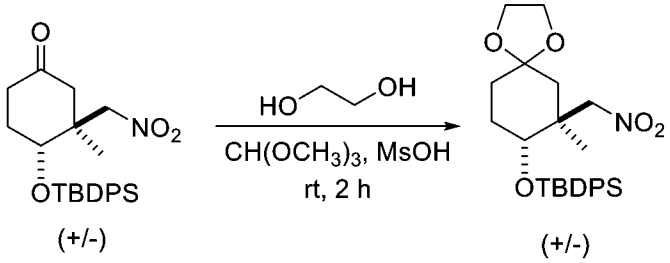
***外消旋*-(3S,4R)-4-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-甲基-3-(硝基甲基)環己-1-酮**




將硝基甲烷(4.01 g，65.75 mmol，1.2當量)添加至4-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-甲基環己-2-烯-1-酮(20 g，54.94 mmol，1當量)及苯甲基三甲基銨氫氧化物(13.75 g，82.41 mmol，1.5當量)於甲醇(100 mL)之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜且在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀物之所需產物*外消旋*-(3S,4R)-4-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-甲基-3-(硝基甲基)環己-1-酮(18 g，77.1%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.62-7.49 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 6H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 2.34-1.99 (m, 6H), 1.09- 0.98 (m, 12H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 426 $[M+H]^+$。

【0208】

**_外消旋_-三級-丁基(((7S,8R)-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)氧基)二苯基矽烷**




將乙二醇(4.33 g，69.72 mmol，1.5當量)添加至*外消*

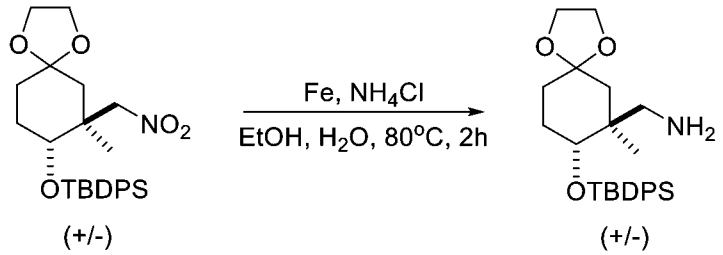
*旋*-(3S,4R)-4-((*三級*-丁基二苯基矽烷基)氧基)-3-甲基-3-(硝基甲基)環己-1-酮(19.8 g，46.58 mmol，1當量)及三甲氧基甲烷(7.40 g，69.72 mmol，1.5當量)於二氯甲烷(100 mL)之溶液中。所得反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，隨後在冰浴中冷卻至0℃。向此混合物中逐滴添加甲磺酸(0.67 g，6.97 mmol，0.15當量)。自浴中移除所得混合物且使其升溫至室溫且攪拌2小時。在真空下濃縮反應混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀物之所需產物*外消旋*-*三級*-丁基(((7S,8R)-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)氧基)二苯基矽烷(18.5 g，84.7%產率)。

$^1$H NMR(400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.62-7.49 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 6H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 4H), 3.25-3.19 (m, 1H), 1.65-1.49 (m, 6H), 1.09 (s, 9H), 0.98 (s, 3H)。

LCMS(ESI-MS)m/z = 470 $[M+H]^+$。

【0209】

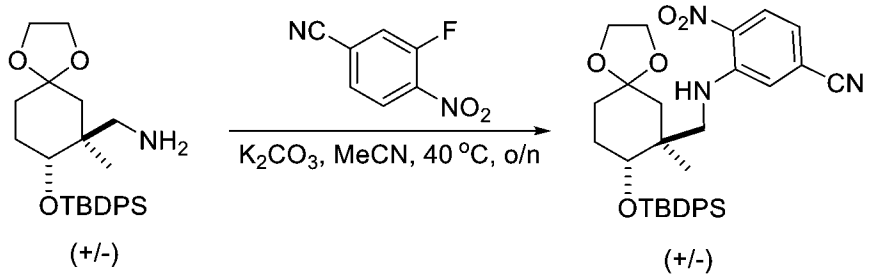
**外消旋-((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺**



將鐵粉(21.75 g，389.4 mmol，10當量)添加至*外消旋*-三級-丁基(((7S,8R)-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)氧基)二苯基矽烷(18.3 g，39.01 mmol，1當量)及氯化銨(8.33 g，155.76 mmol，4當量)於乙醇(120 mL)及水(40 mL)之經混合溶劑之溶液中。將所得混合物加熱至80℃且攪拌2小時。冷卻至室溫後，過濾所得混合物，濾餅用乙醇(2 x 200 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體之粗產物*外消旋*-((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(17 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 440 $[M+H]^+$。

【0210】

***外消旋*-3-((((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈**

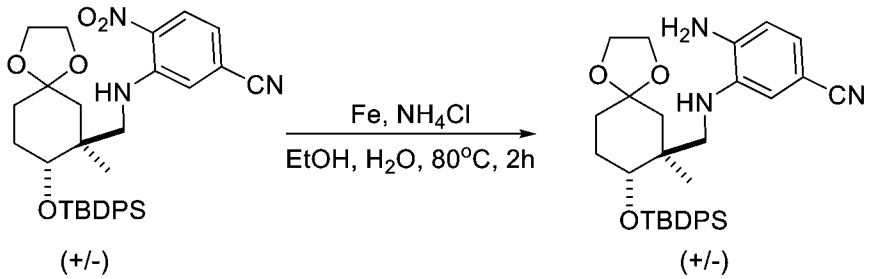



將碳酸鉀(10.68 g，77.3 mmol，2當量)添加至*外消旋*-((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(17 g，38.7 mmol，1當量)及3-氟-4-硝基苯甲腈(6.41 g，38.7 mmol，1當量)於乙腈(150 mL)之溶液中。將所得混合物加熱至40℃且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，反應混合物用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾

且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至15%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將具有所需質量訊號之溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈橙色固體之所需產物*外消旋*-3-((((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(14 g，61.3%產率，持續2個步驟)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 7H), 7.15 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.85-1.30 (m, 6H), 1.07 (s, 9H), 0.94 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 586 $[M+H]^+$。

【0211】

***外消旋*-4-胺基-3-((((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈**

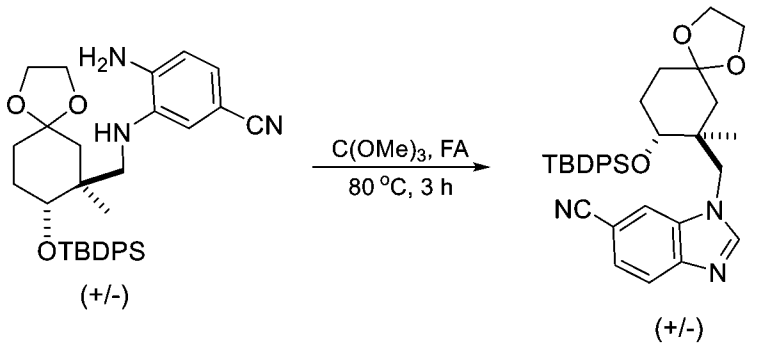



將鐵粉(13.34 g，238.91 mmol，10當量)添加至*外消旋*-3-((((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(14 g，23.93 mmol，1當量)及氯化銨(5.11 g，95.56 mmol，4當量)於乙醇(120 mL)及水(40 mL)之經混合溶劑的溶液中。將所得混合物加熱至80℃且攪拌2小時。冷卻至室溫

後，過濾所得混合物，濾餅用乙醇(2 x 200 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體之粗產物*外消旋*-4-胺基-3-((((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(13 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 556 $[M+H]^+$。

【0212】

**外消旋-1-(((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



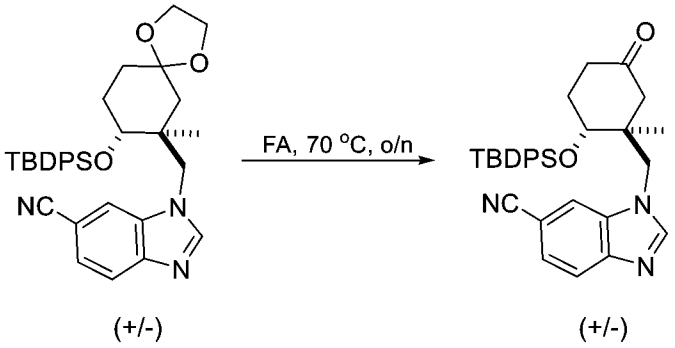

將甲酸(1.08 g，23.38 mmol，1當量)添加至*外消旋*-4-胺基-3-((((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(13 g，23.4 mmol，1當量)於三甲氧基甲烷(71.95 g，678 mmol，29當量)之溶液中。將所得混合物加熱至80℃，攪拌3小時且在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至100%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化。將具有所需質量訊號之溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈粉色固體之所需產物*外消旋*-1-(((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯

并[d]咪唑-6-甲腈(10 g，73.9%產率，持續2個步驟)。

【0213】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.40-8.35 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.36-7.29 (m, 6H), 3.59-3.46 (m, 6H), 3.44-3.34 (m, 1H), 1.59-1.43 (m, 6H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 566 $[M+H]^+$。

【0214】

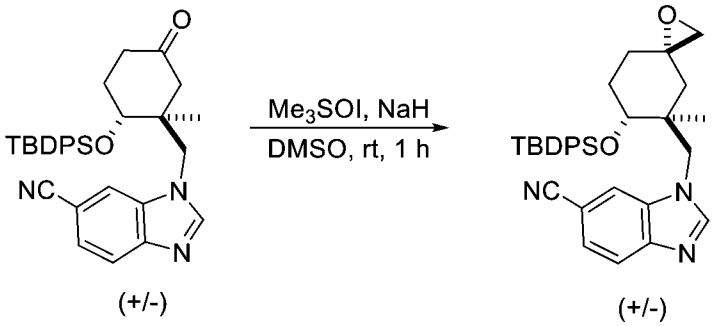
***外消旋*-1-(((1S,2R)-2-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將*外消旋*-1-(((7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10 g，17.7 mmol，1當量)於甲酸(100 mL)中之溶液在70℃下攪拌隔夜。反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之粗產物*外消旋*-1-(((1S,2R)-2-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H苯并[d]咪唑-6-甲腈(10 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 522 $[M+H]^+$。

【0215】

**外消旋-1-(((3S,5S,6R)-6-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

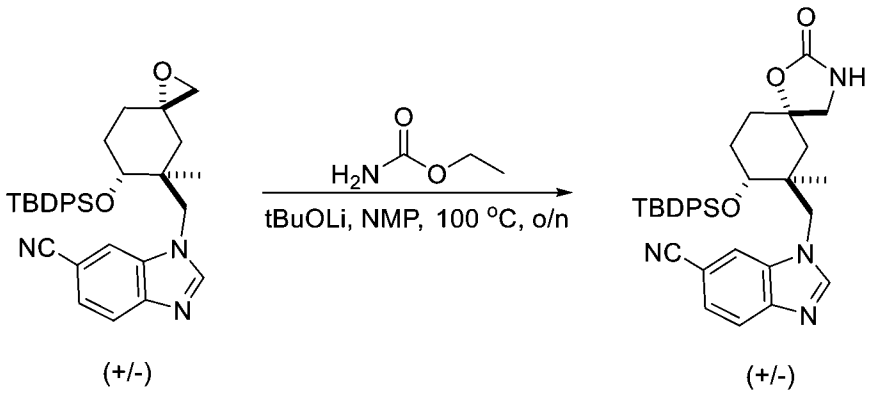



將氫化鈉(60%於礦物油中，3.07 g，76.6 mmol，4當量)添加至三甲基碘化亞碸(16.87 g，76.6 mmol，4當量)於二甲基亞碸(100 mL)之溶液中且將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。向此混合物中逐滴添加外消旋-1-(((1S,2R)-2-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10 g，19.19 mmol，1當量)於二甲基亞碸(100 mL)之溶液。8分鐘後，使反應混合物冷卻至0℃，用200 mL水緩慢淬滅且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之粗產物外消旋-1-(((3S,5S,6R)-6-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 536 $[M+H]^+$。

【0216】

**外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-**

**苯并[d]咪唑-6-甲腈**

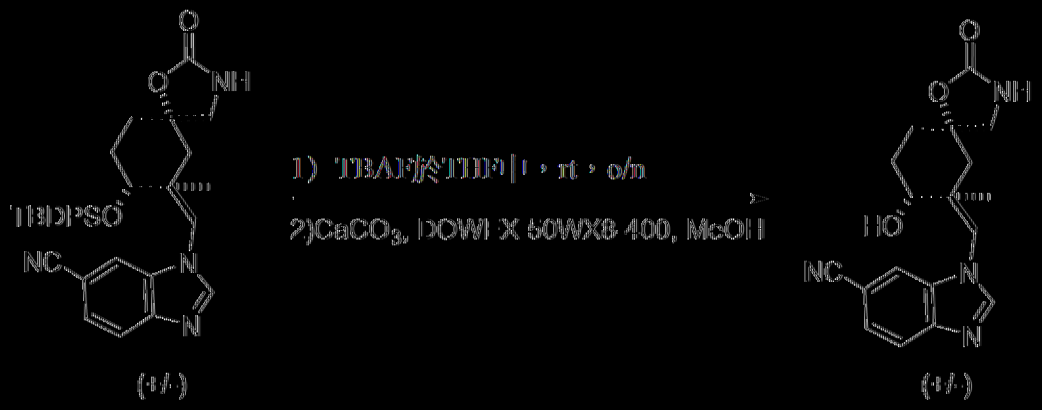



將鋰三級-丁醇鹽(2.99 g，37.32 mmol，2當量)添加至胺基甲酸乙酯(33.21 g，373.20 mmol，20當量)於N-甲基吡咯啶酮(100 mL)之溶液中。在室溫下攪拌5分鐘之後，逐滴添加*外消旋*-1-(((3S,5S,6R)-6-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10 g，18.69 mmol，1當量)於N-甲基吡咯啶酮(100 mL)之溶液。隨後將反應混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，反應混合物用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。將經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至2%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。將具有所需質量訊號之溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡粉色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(5.5 g，53.8%產率持續3個步驟)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.40-8.35 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.36-7.29 (m, 6H), 6.50 (s, 1H),

3.59–3.46 (m, 2H), 3.44–3.34 (m, 1H), 3.25–3.20 (m, 2H), 1.79–1.45 (m, 6H), 1.22 (s, 9H), 0.97 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 579 [M+H]+。

[0217]

*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-羥基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




(0/)

(0/)

將*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-((三級-丁基二苯基矽烷基)氧基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(579 mg，1 mmol，1當量)添加至氟化四丁銨於四氫呋喃中之溶液中(1 M，1 mL，1 mmol，1當量)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。第二天，將碳酸鈣(200.18 mg，2 mmol，2當量)及DOWEX 50WX8-400(800 mg，1當量)添加至反應混合物中，接著甲醇(2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時且過濾，濾餅用甲醇(2 x 10 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。將具有所需質量訊號之溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈白色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-羥基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]

咪唑-6-甲腈(270 mg，79.4%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 1.81-1.47 (m, 6H), 0.97 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z：341 [M+H]$^+$。

[0218]

*外消旋*-1-(((5S,7S)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




(+/-) (+/-)

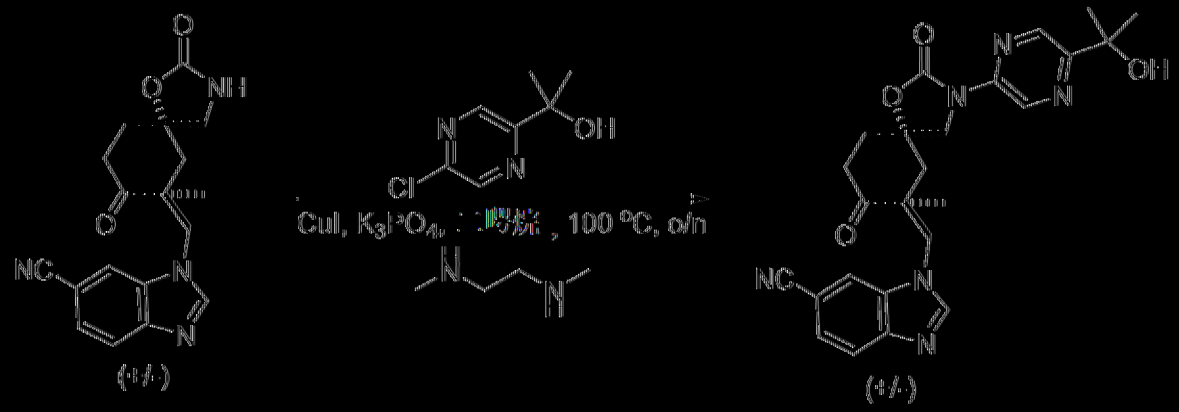
將戴斯-馬丁高碘烷(224.45 mg，0.53 mmol，1.2當量)添加至*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-羥基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(150 mg，0.44 mmol，1當量)於二氯甲烷(2 mL)之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至2%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。將具有所需質量訊號之溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈白色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7S)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(130 mg，87.18%產率)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.63-7.51

(m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.11-1.85 (m, 4H), 1.12 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 339 [M+H]$^+$。

[0219]

*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

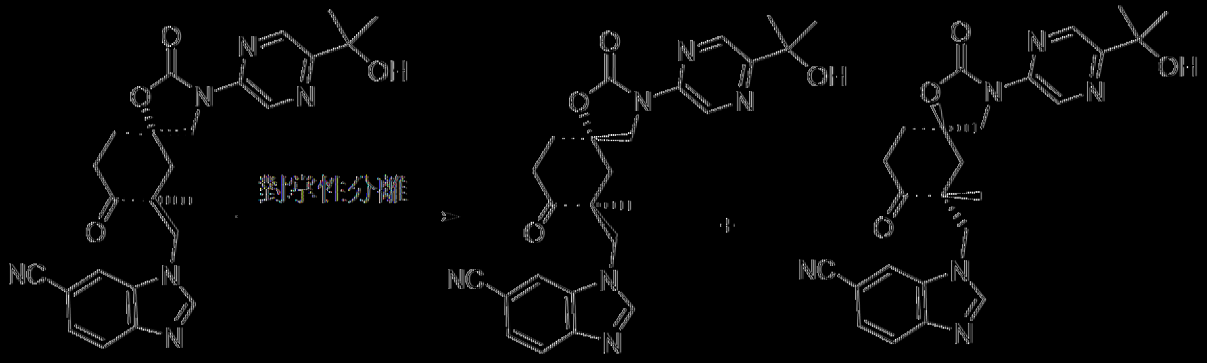



在氮氣氛圍下將碘化銅(I)(72.37 mg，0.38 mmol，1當量)添加至*外消旋*-1-(((5S,7S)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(130 mg，0.38 mmol，1當量)、2-(5-氯吡啶-2-基)丙-2-醇(65.74 mg，0.38 mmol，1當量)、$N^1$,$N^2$-二甲基乙烷-1,2-二胺(66.88 mg，0.76 mmol，2當量)及磷酸三鉀(161.32 mg，0.76 mmol，2當量)於1,4-二噁烷(2 mL)之溶液中。將所得混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，過濾所得混合物且濾液在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱

層析，用0%至3%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。將具有所需質量訊號之溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡黃色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg，54.7%產率)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.27 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 3H), 1.47 (t, J = 3.2 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 3.6 Hz, 3H).LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$。

【0220】

**1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5R,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




(+/-)　　第一溶離異構體　　第二溶離異構體

外消旋-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg，0.21 mmol，1當量)藉由製備型-對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK ID，2*25 cm，5 μm；移動相A：EtOH—HPLC，移動相B：MtBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)—HPLC；流動速率：13 mL/min；梯度：50% B至50% B於13 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：8.31；RT2(min)：23.51；樣品溶劑：EtOH：DCM=1:1—HPLC；注射體積：2 mL。將所需溶離份合併且凍乾，得到產物：

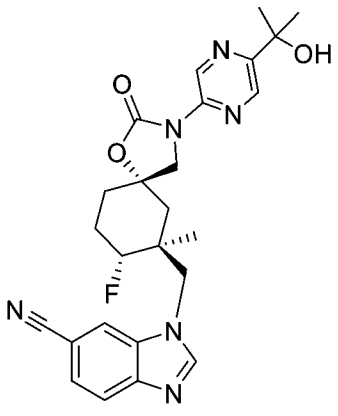
[0221] 第一溶離異構體：呈白色固體之1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(25.6 mg，98.8%純度，98.5% ee，25.6%產率)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.27 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H),

4.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 3H), 1.47 (t, J = 3.2 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 3.6 Hz, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$。

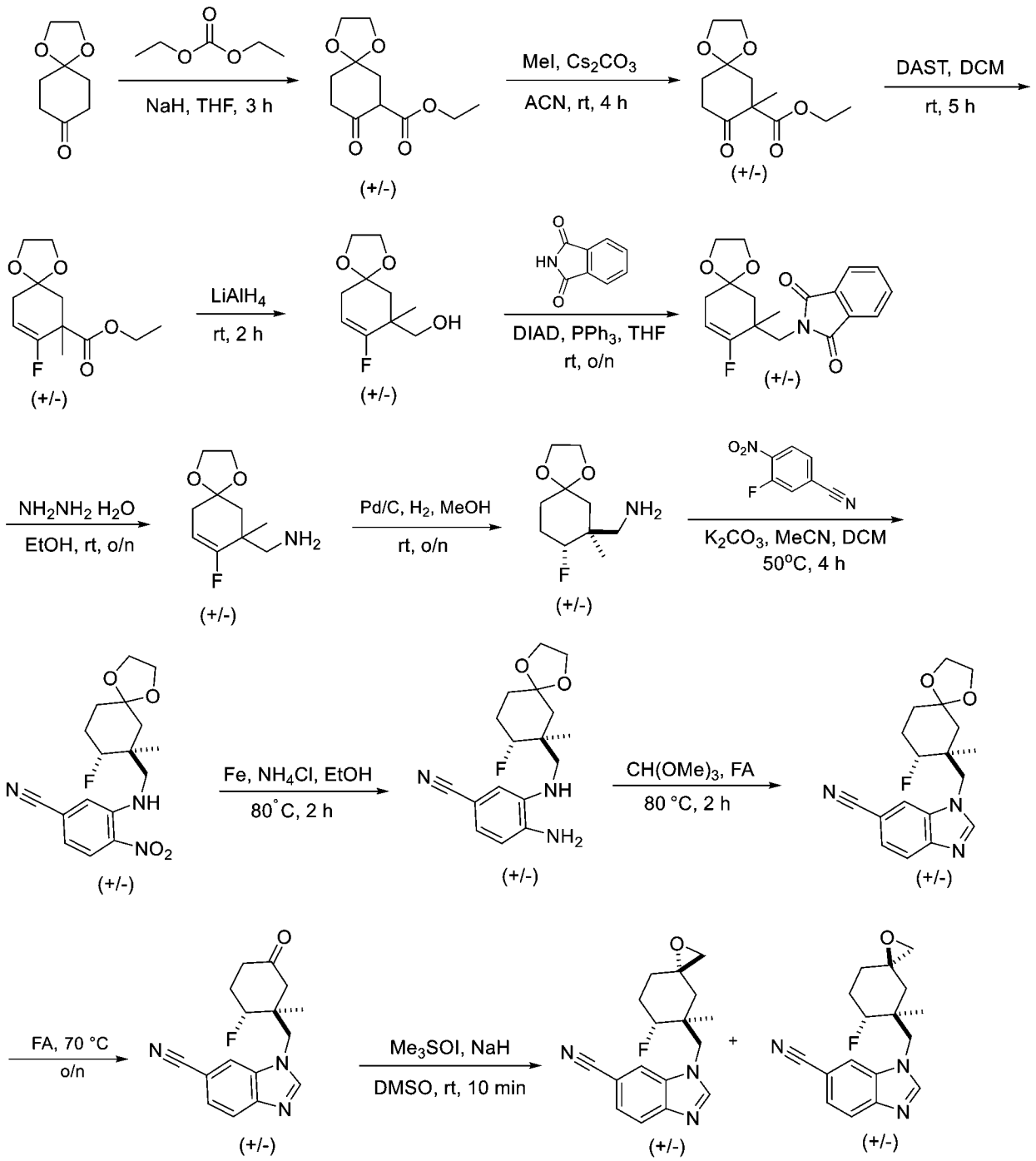
【0222】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5R,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(22.7 mg，99.6%純度，100% ee，22.7%產率)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.27 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 3H), 1.47 (t, J = 3.2 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 3.6 Hz, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$。

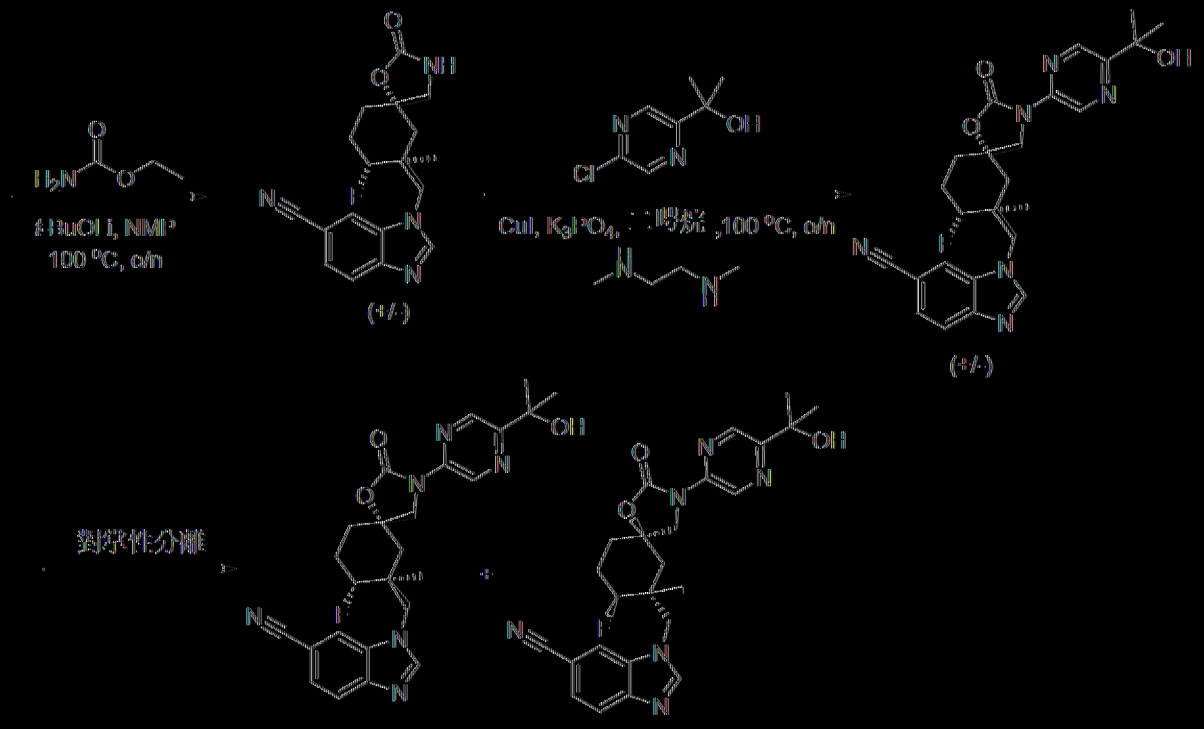
【0223】

**實例5.製備：1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



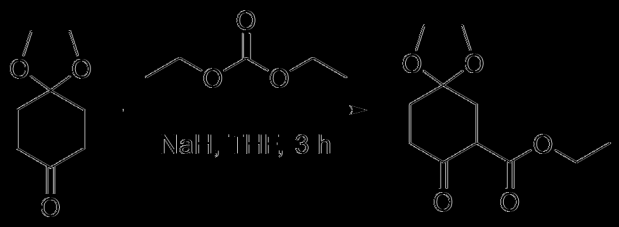
## 反應流程


NaH, THF, 3 h
MeI, Cs2CO3
ACN, rt, 4 h
DAST, DCM
rt, 5 h
(+/-)
LiAlH4
rt, 2 h
DIAD, PPh3, THF
rt, o/n
NH2NH2 H2O
EtOH, rt, o/n
Pd/C, H2, MeOH
rt, o/n
K2CO3, MeCN, DCM
50°C, 4 h
Fe, NH4Cl, EtOH
80°C, 2 h
CH(OMe)3, FA
80 °C, 2 h
FA, 70 °C
o/n
Me3SOI, NaH
DMSO, rt, 10 min




詳細程序

*外消旋*-8-側氧基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯

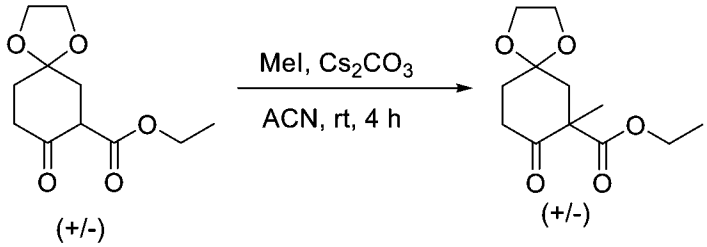



使二碳酸二乙酯(94 g，79.6 mmol)及氫化鈉(60%於礦物油中，37.5 g，93.8 mmol)於四氫呋喃(800 mL)中之混合物加熱至回流，隨後添加1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(50.0 g，32.0 mmol)於四氫呋喃(230 mL)中之溶液。將所得混合物攪拌3小時，且隨後使其冷卻至室溫。添加水(500 mL)及乙酸(500 mL)以淬滅反應物。所得溶液隨後用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取，有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之*外消旋*-8-側氧基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯(52 g，0.23 mol)。此物質未經進一步純

化即使用。LCMS(ESI-MS)m/z = 229.1 $[M+H]^+$。

【0224】

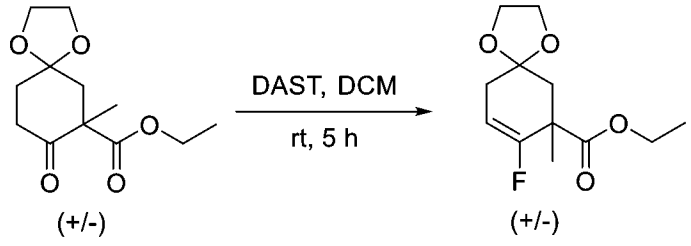
**外消旋-7-甲基-8-側氧基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯**




將碘甲烷(48.5 g，341 mmol)添加至*外消旋*-8-側氧基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯(52 g，228 mmol)及碳酸銫(149 g，456 mmol)於乙腈(600 mL)中之混合物。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。過濾混合物且濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析且用0%至30%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化，得到呈淡黃色油狀物之產物*外消旋*-7-甲基-8-側氧基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯(45 g，81.5%)。LCMS(ESI-MS)m/z = 243.1 $[M+H]^+$。

【0225】

**外消旋-乙基8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-羧酸乙酯**

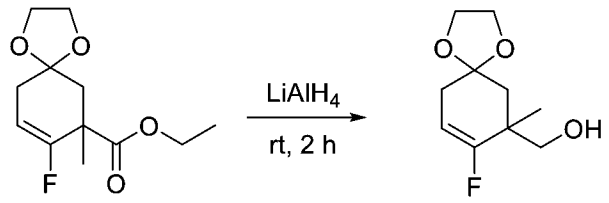



在0℃下向之混合物*外消旋*-7-甲基-8-側氧基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-7-羧酸乙酯(30 g，124 mmol)於二氯甲烷

(500 mL)中添加三氟化二乙基胺基硫(39.9 g，248 mmol)。使溶液升溫至室溫且攪拌5小時。隨後在0℃下將混合物緩慢添加至經攪拌碳酸氫鈉水溶液(600 mL)中，且所得溶液用二氯甲烷(3 x 300 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到*外消旋*-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-羧酸乙酯(35 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 245.1 $[M+H]^+$。

【0226】

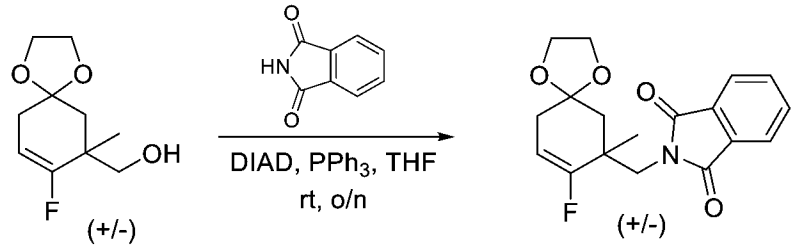
***外消旋*-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲醇**




在0℃下向*外消旋*-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-羧酸乙酯(35 g，143 mmol)於四氫呋喃(600 mL)中之混合物添加鋰氫化鋁(115 mL，286 mmol)，將混合物在室溫下攪拌2小時，隨後混合物用冷乙醇淬滅。過濾所得混合物且濃縮濾液，得到粗產物*外消旋*-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲醇(30 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 203.1 $[M+H]^+$。

【0227】

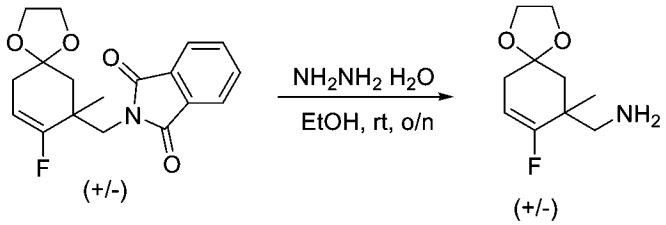
***外消旋*-2-((8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮**




向*外消旋*-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲醇(25 g，124 mmol)、異吲哚啉-1,3-二酮(20 g，136 mmol)及磷酸三苯酯(48.6 g，185 mmol)於四氫呋喃(300 mL)中之混合物中添加偶氮二甲酸二異丙酯(37.5 g，185 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜且第二天早晨將混合物傾入冰水(200 mL)中。所得溶液用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取，有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析且用0%至40%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化，得到呈黃色油狀物之產物*外消旋*-2-((8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(18 g，43.9%)。LCMS(ESI-MS)m/z = 332.1 $[M+H]^+$。

【0228】

***外消旋*-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲胺**

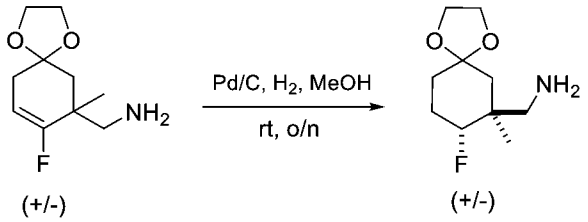



向*外消旋*-2-((8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(18 g，54 mmol)於乙醇(100 mL)中之混合物中添加肼(17 g，272 mmol，80%)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(300 mL)稀釋。所得溶液

用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取，有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到產物*外消旋*-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲胺(8 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 202.1 $[M+H]^+$。

【0229】

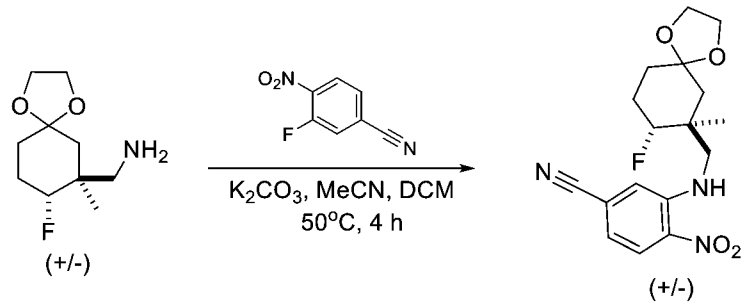
***外消旋*-((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺**




向*外消旋*-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲胺(8 g，39.8 mmol)於甲醇(80 mL)之混合物中添加鈀碳(4 g，50% wt，10%在碳上)。將混合物在室溫下在氫氣氛圍(2 atm)下攪拌隔夜。過濾懸浮液且在真空下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之*外消旋*-((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(7.2 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 204.1 $[M+H]^+$。

【0230】

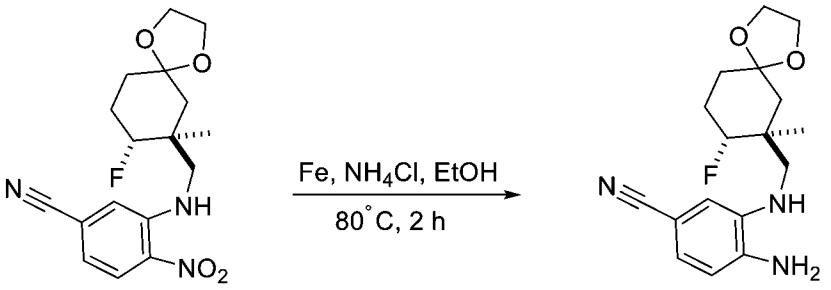
***外消旋*-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈**



向*外消旋*-((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(7.2 g，35.4 mmol)及3-氟-4-硝基苯甲腈(5.88 g，35.4 mmol)於乙腈(100 mL)之混合物中添加碳酸鉀(9.79 g，70.8 mmol)，且將所得混合物在50℃下攪拌4小時。過濾懸浮液且濾液用水(200 mL)稀釋，隨後所得溶液用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取，有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至15%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈橙色固體之產物*外消旋*-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(6 g，48.4%)。LCMS(ESI-MS)m/z = 350.1 $[M+H]^+$。

【0231】

**外消旋-4-胺基-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈**



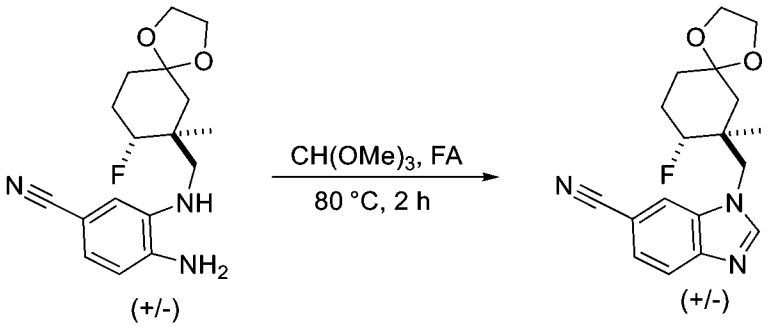

(+/-) (+/-)

向*外消旋*-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(5.5 g，15.7 mmol)及氯化銨(4.21 g，78.7 mmol)於乙醇(100 mL)及水(30 mL)之混合物中添加鐵(4.40 g，78.7 mmol)中，將混合物在80℃下攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫且過濾。在真空下濃縮

濾液，得到呈黃色固體之*外消旋*-4-胺基-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(4.2 g粗物質)。LCMS(ESI-MS) m/z = 320.2 $[M+H]^+$。

【0232】

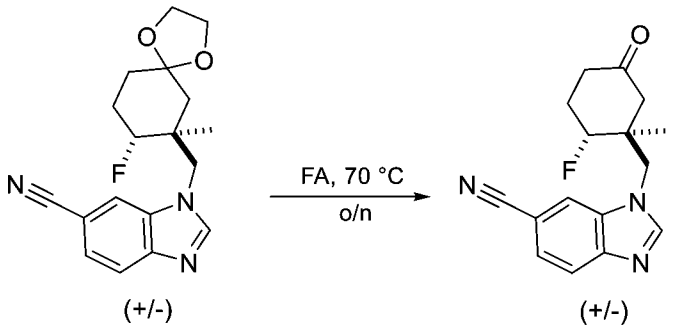
***外消旋*-1-(((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




向*外消旋*-4-胺基-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(4.2 g，13.2 mmol)及三甲氧基甲烷(2.09 g，19.7 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物中添加甲酸(0.91 g，19.7 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2小時且隨後冷卻至室溫。將所得溶液在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至45%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈黃色固體之產物*外消旋*-1-(((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(4 g，92.3%)。LCMS(ESI-MS)m/z = 330.2 $[M+H]^+$。

【0233】

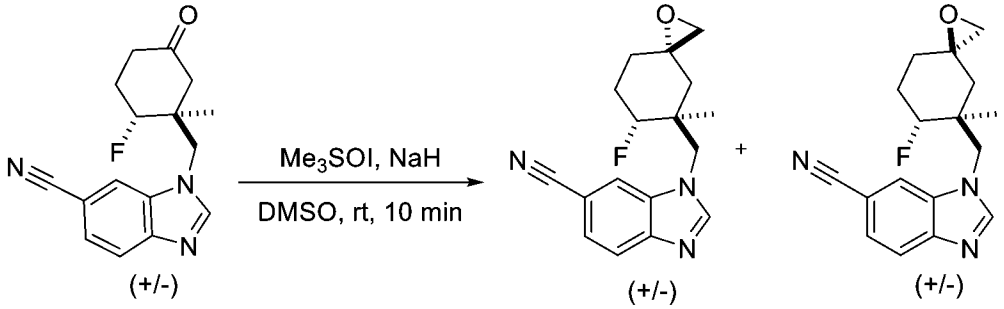
***外消旋*-1-(((1S,2R)-2-氟-1-甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將甲酸(15 mL)添加至*外消旋*-1-(((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(4 g，12.1 mmol)中。將混合物在70℃下攪拌隔夜且濃縮，得到呈黃色油狀物之產物*外消旋*-1-(((1S,2R)-2-氟-1-甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.6 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z =286.1 $[M+H]^+$。

【0234】

**_外消旋_-1-(((3S,5S,6R)-6-氟-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及_外消旋_-1-(((3R,5S,6R)-6-氟-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

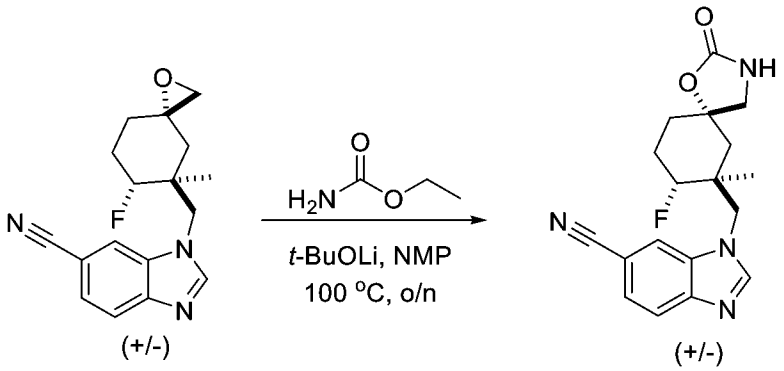



向三甲基碘化亞碸(5.24 g，23.8 mmol)於DMSO (50 mL)中之混合物中添加氫鈉(60%於礦物油中，1.43 g，35.7 mmol)。將混合物在10℃下攪拌10 min，隨後添加外消旋-1-(((1S,2R)-2-氟-1-甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并

[d]咪唑-6-甲腈(3.4 g，11.9 mmol)，將混合物在室溫下攪拌10分鐘，且隨後用氯化銨水溶液(200 mL)淬滅。所得溶液用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取，有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。為了分離非鏡像異構體，殘餘物藉由逆相層析純化，用0%至45%之乙腈/水溶離，得到呈淡黃色固體之更高極性*外消旋*-1-(((3R,5S,6S)-6-氟-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(600 mg)。用乙腈/水(55%)進一步溶離，得到呈淡黃色固體之較低極性*外消旋*-1-(((3S,5S,6R)-6-氟-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.2 g)。LCMS(ESI-MS)m/z =300.1 $[M+H]^+$。

【0235】

***外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

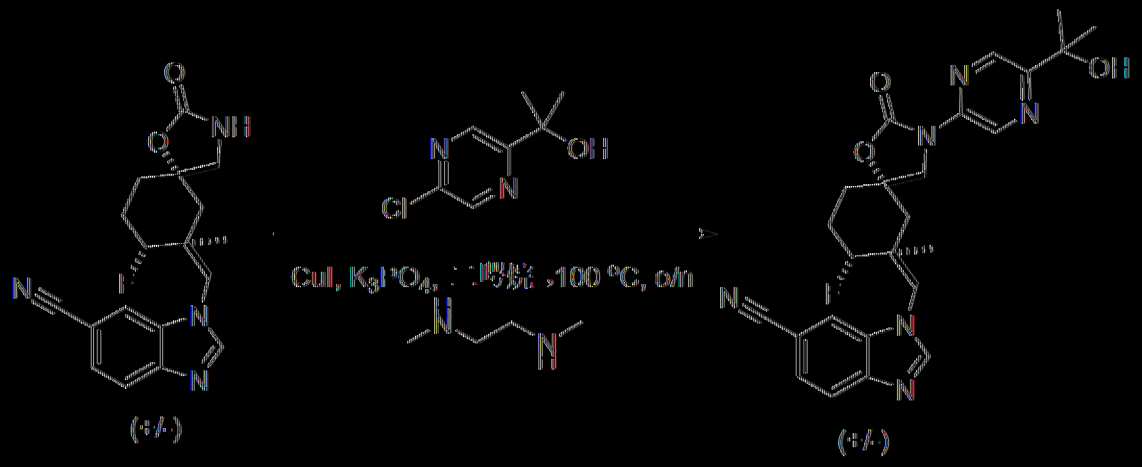



將胺基甲酸乙酯(1.49 g，16.7 mmol)及鋰*三級*-丁醇鹽(401 mg，5.01 mmol)於N-甲基吡咯啶酮(10 mL)之混合物在室溫下攪拌10 min，隨後添加*外消旋*-1-(((3S,5S,6R)-6-氟-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500 mg，1.67 mmol)且將混合物在100℃下攪拌隔

夜。第二天，混合物用水(60 mL)淬滅及溶液用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至100%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈無色油狀物之產物*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z：343.1[M+H]+。

[0236]

*外消旋*-1-(((5S,7S, 8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈



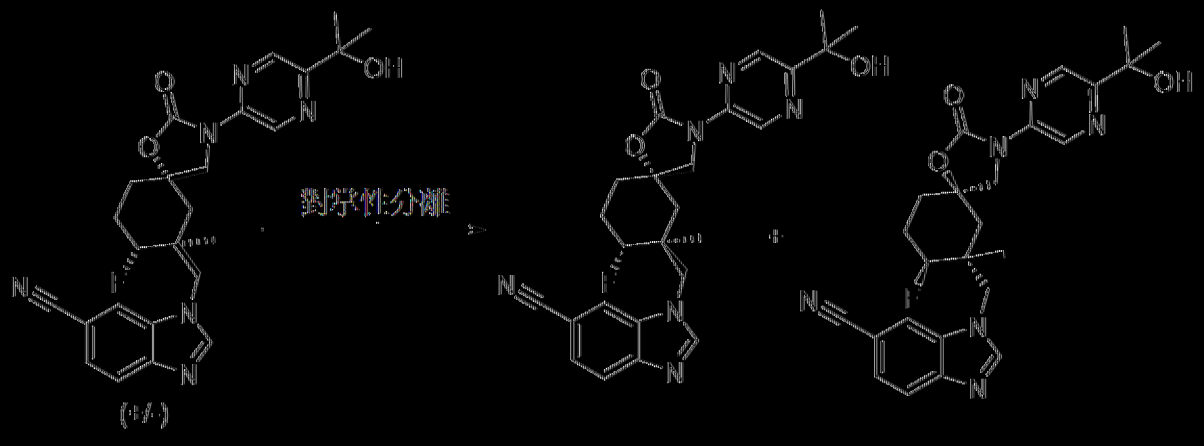

(+/-) (+/-)

在氮氣氛圍下將碘化銅(I)(110.46 mg，0.58 mmol，1當量)添加至*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg，0.58 mmol，1當量)、2-(5-氯吡啶-2-基)丙-2-醇(100.34 mg，0.58 mmol，1當量)、$N^1,N^2$-二甲基乙烷-1,2-二胺(102.08 mg，1.16 mmol，2當量)及磷酸三鉀(246.23 mg，1.16 mmol，2當量)於1,4-二噁烷(2 mL)中之

溶液中。將所得混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，過濾所得混合物且濾液在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至3%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。將具有所需質量訊號之溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡黃色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg，71.43%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 479 $[M+H]^+$。

【0237】

**1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




(+/-)

*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg，0.42 mmol，1當量)藉由製備型-對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：MtBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：14 mL/min；梯度：30% B至30% B於29 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：13.529；RT2(min)：21.063；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.8 mL。將所需溶離份合併且凍乾，得到產物：

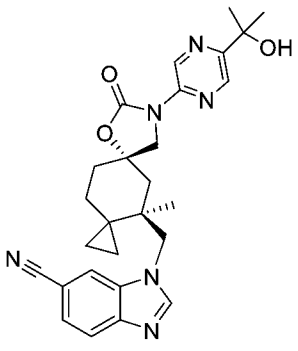
[0238] 實例5A(第一溶離異構體)：呈白色固體之1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(77.3 mg，97.0%純度，100% cc，38.65%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H),

3.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 479 $[M+H]^+$。

【0239】**實例5B(第二溶離異構體)**：呈白色固體之1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(76.5 mg，99.5%純度，100% ee，38.25%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 479 $[M+H]^+$。結構藉由X射線晶體結構分析確認。

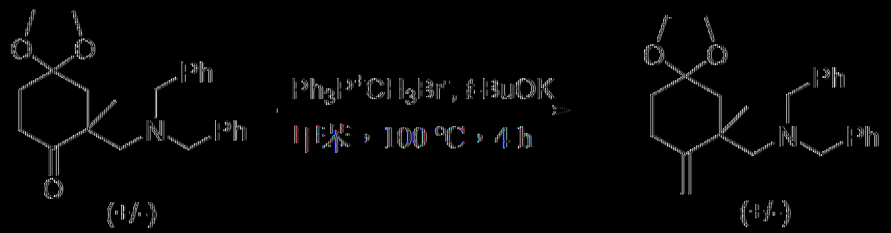
【0240】

**實例6.製備：1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



詳細程序

*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(7-甲基-8-側甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺

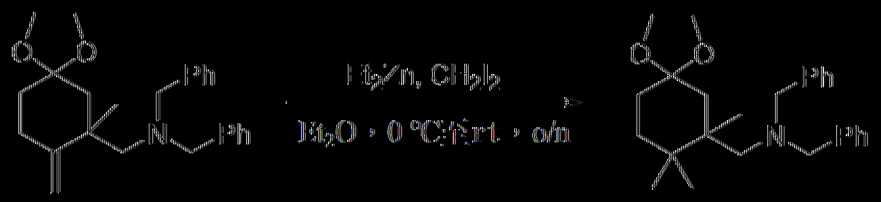



(中4)　　(中4)

向甲基三苯基溴化磷(70.6 g，198 mmol)於甲苯(600 mL)中之混合物中添加2-甲基丙-2-醇鉀(22.2 g，198 mmol)，將混合物在室溫下攪拌10分鐘，隨後添加*外消旋*-7-((二苯甲基胺基)甲基)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(50 g，132 mmol)。將混合物在100℃下攪拌4小時且隨後冷卻至室溫。將混合物用水(600 mL)淬滅及所得溶液用乙酸乙酯(3 x 400 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈無色油狀物之*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(7-甲基-8-側甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(45 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 378.2 [M+H]+。

[0241]

*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲胺

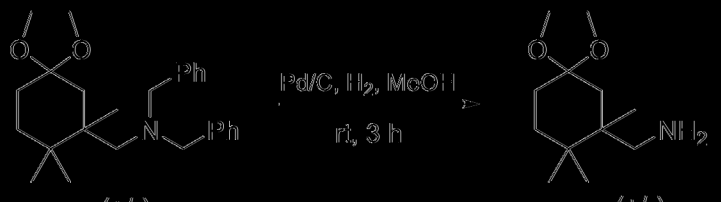



(中A) (中A)

在0℃下向*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(7-甲基-8-亞甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(45 g，119 mmol)於二乙醚(600 mL)中之混合物中添加二乙基鋅(1M於THF中，358 mL，358 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，隨後二碘甲烷(95.8 g，358 mmol)添加，且使所得溶液升溫至室溫且攪拌隔夜。混合物藉由氯化銨水溶液(600 mL)緩慢淬滅，隨後所得溶液用DCM(3 x 200 mL)萃取，有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈無色油狀物之*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^{6}$.2$^{3}$]十二烷-4-基)甲胺(5 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 392.3 [M+H]$^{+}$。

[0242]

*外消旋*-(4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^{6}$.2$^{3}$]十二烷-4-基)甲胺



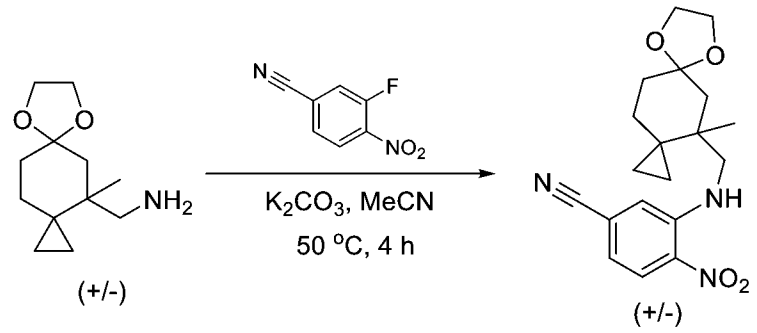

(中A) (中A)

向*外消旋*-*N*,*N*-二苯甲基-1-(4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^{6}$.2$^{3}$]十二烷-4-基)甲胺(4 g，10.2 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加鈀(2 g，50%w1，10%在碳上)。將懸浮

液在氫氣氛圍下攪拌3小時且隨後過濾。濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之粗產物*外消旋*-(4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲胺(2 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 212.2 [M+H]$^+$。

【0243】

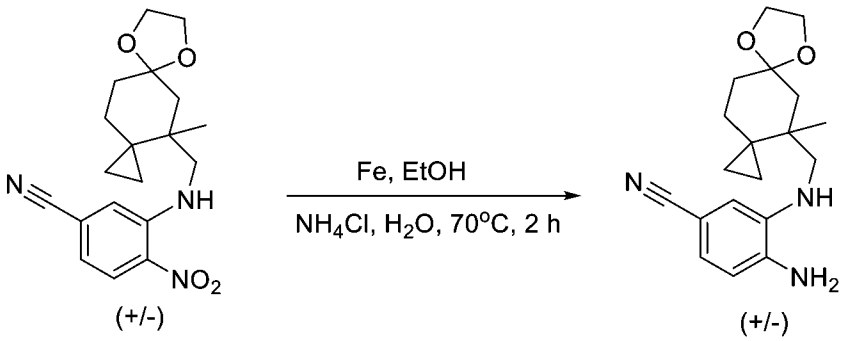
***外消旋*-3-(((4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈**




向*外消旋*-(4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲胺(2.2 g，10.4 mmol)及3-氟-4-硝基苯甲腈(1.73 g，10.4 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(4.32 g，31.2 mmol)。將混合物在50℃下攪拌4小時且冷卻至室溫。過濾混合物且濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用0%至18%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈橙色固體之*外消旋*-3-(((4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(3.7 g，99.4%)。LCMS(ESI-MS)m/z = 358.2 [M+H]$^+$。

【0244】

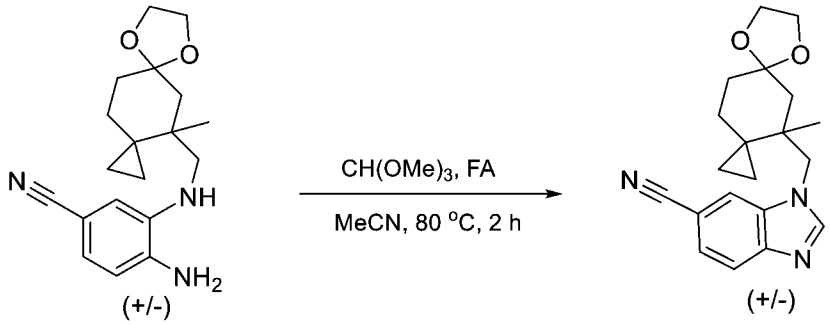
***外消旋*-4-胺基-3-(((4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)胺基)-苯甲腈**




向*外消旋*-3-(((4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(3.7 g，10.4 mmol)及氯化銨(2.77 g，51.8 mmol)於乙醇(50 mL)中之混合物中添加鐵(2.89 g，51.8 mmol)，將混合物在70℃下攪拌2小時且隨後冷卻至室溫。隨後過濾混合物，且濾液用水(50 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之產物*外消旋*-4-胺基-3-(((4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)胺基)苯甲腈(3.3 g，97.3%)。LCMS(ESI-MS)m/z = 328.2 $[M+H]^+$。

【0245】

***外消旋*-1-((4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

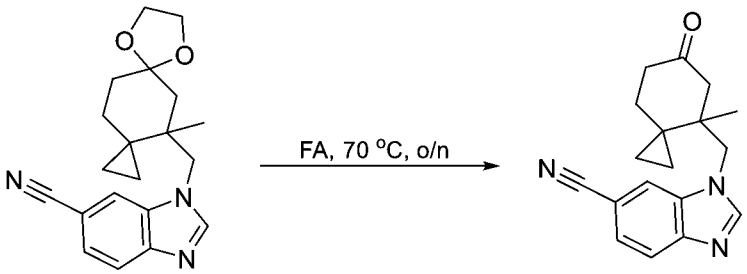



向*外消旋*-4-胺基-3-(((4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)胺基)苯甲腈(3.2 g，9.77 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物中添加三甲氧基甲烷(1.56

g，14.7 mmol)及甲酸(0.67 g，14.7 mmol)，將所得混合物在80℃下攪拌2小時且冷卻至室溫。濃縮混合物，得到粗產物且殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用0%至30%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈黃色固體之*外消旋*-1-((4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3 g，90.9%)。LCMS(ESI-MS)m/z = 338.2 $[M+H]^+$。

【0246】

***外消旋*-1-((4-甲基-6-側氧基螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

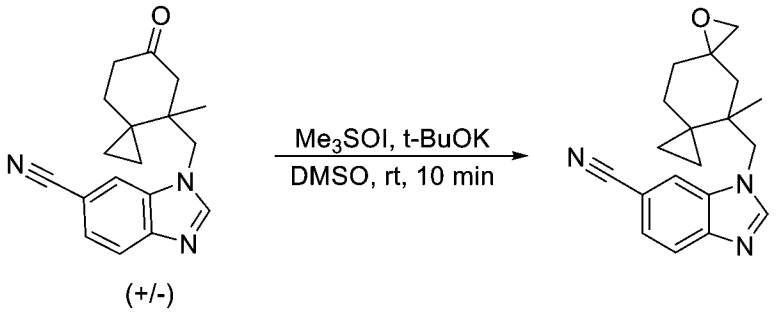



(+/-) (+/-)

將甲酸(20 mL)添加至*外消旋*-1-((4-甲基-7,10-二氧雜螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3 g，8.89 mmol)中，將混合物在70℃下攪拌隔夜且隨後冷卻至室溫。濃縮溶液，得到呈黃色油狀物之產物*外消旋*-1-((4-甲基-6-側氧基螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2.3 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 294.2 $[M+H]^+$。

【0247】

**1-(5-甲基-1-氧雜二螺[2.2.26.23]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

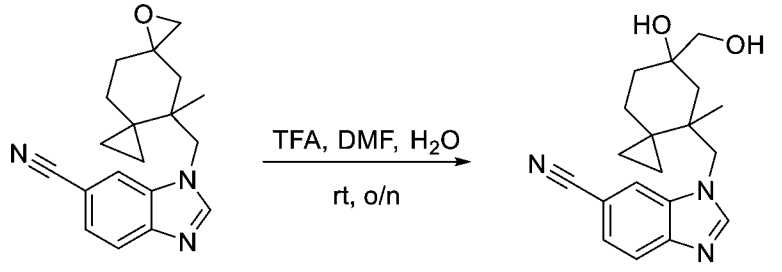



(+/-)

向*外消旋*-1-((4-甲基-6-側氧基螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2 g，6.82 mmol)及三甲基碘化亞碸(1.95 g，8.86 mmol)於甲基亞碸(30 mL)中之混合物中添加三級丁醇鉀(0.99 g，8.86 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，且隨後用氯化銨(50 mL)水溶液淬滅，所得溶液用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。經合併有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用0%至80%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈白色固體之1-((5-甲基-1-氧雜二螺[2.2.26.23]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.7 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 308.2 $[M+H]^+$。

【0248】

**1-((6-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲基螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

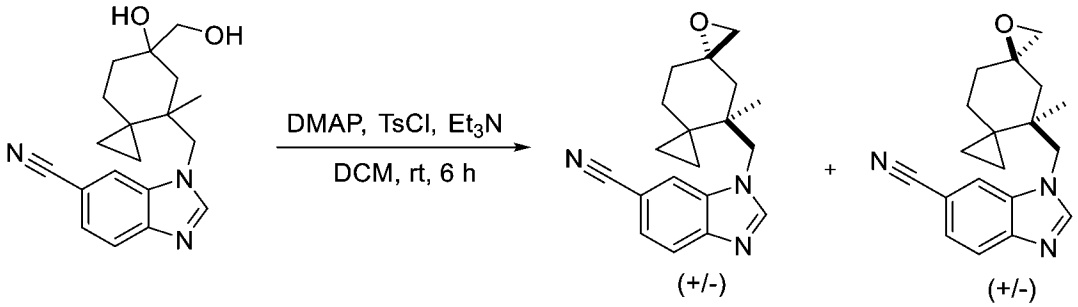



向1-((5-甲基-1-氧雜二螺[2.2.26.23]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.7 g，5.53 mmol)於N,N-二甲基甲

醯胺(10 mL)及水(10 mL)中之混合物中添加三氟乙酸(1.26 g，11.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜且用碳酸氫鈉水溶液(50 mL)稀釋。所得溶液用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物1-((6-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲基螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2.02 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 326.2 $[M+H]^+$。

【0249】

***外消旋*-1-(((3S,5R)-5-甲基-1-氧雜二螺[2.2.2$^6$.2$^3$]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及*外消旋*-1-(((3R,5R)-5-甲基-1-氧雜二螺[2.2.2$^6$.2$^3$]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

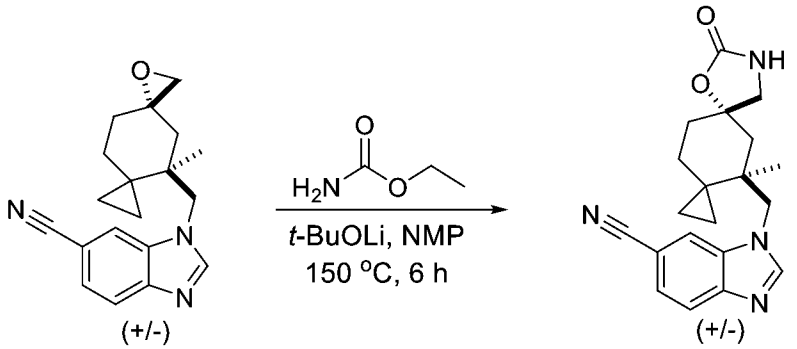



向*外消旋*-1-((6-羥基-6-(羥基甲基)-4-甲基螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2.02 g，6.21 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之混合物中添加甲苯磺醯氯(1.78 g，9.31 mmol)、4-二甲胺基吡啶(0.38 g，3.10 mmol)及三乙胺(1.88 g，18.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌6小時且隨後用水(50 mL)淬滅。所得溶液用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取，有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗中間物。將殘餘物溶解於乙腈(20 mL)中，添加碳酸鉀(1.72 g，12.4

mmol)，將混合物在50℃下攪拌3小時且過濾，濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由製備型TLC(EA)，Rf=0.5，得到呈白色固體之產物*外消旋*-1-(((3S,5R)-5-甲基-1-氧雜二螺[2.2.2$^6$.2$^3$]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(210 mg，11%)及Rf=0.3，得到呈白色固體之*外消旋*-1-(((3R,5R)-5-甲基-1-氧雜二螺[2.2.2$^6$.2$^3$]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350 mg，18.3%)。LCMS(ESI-MS)m/z = 308.2 $[M+H]^+$。

【0250】

**外消旋-1-(((4R,6S)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

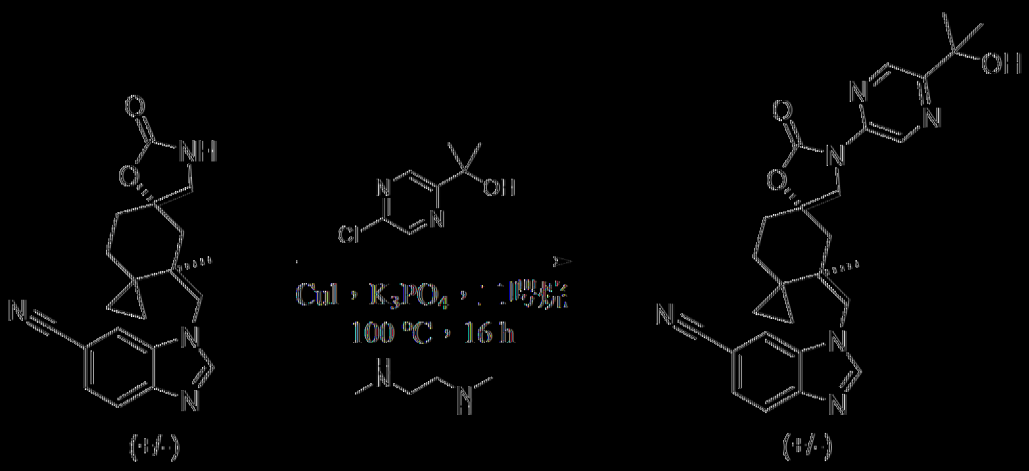



將胺基甲酸乙酯(1.01 g，11.4 mmol)及鋰三級-丁醇鹽(182 mg，2.28 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌10 min，隨後添加*外消旋*-1-(((3S,5R)-5-甲基-1-氧雜二螺[2.2.2$^6$.2$^3$]癸-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350 mg，1.14 mmol)。將混合物在150℃下攪拌6小時，隨後冷卻至室溫。將混合物用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用

0%至100%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈黃色固體之*外消旋*-1-(((4R,6S)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(330 mg，82.1%)。LCMS(ESI-MS)m/z：351.2 [M+H]$^+$。

[0251]

*外消旋*-1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈



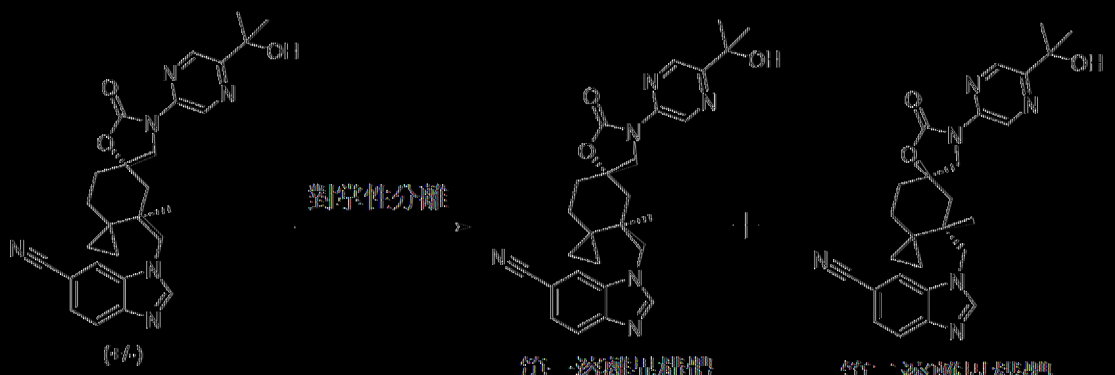

(中A)　　(中A)

向*外消旋*-1-(((4R,6S)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(330 mg，0.94 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物中添加2-(5-氯吡啶-2-基)丙-2-醇(244 mg，1.41 mmol)、N$^1$,N$^2$-二甲基乙烷-1,2-二胺(165 mg，1.88 mmol)、磷酸三鉀(399 mg，1.88 mmol)及碘化銅(I)(90 mg，0.47 mmol)。將混合物在100℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時且隨後冷卻至室溫。混合物用水(50 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用0%至7%之甲醇/氯甲烷溶離，得

到呈白色固體之*外消旋*-1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 487.2 [M+H]$^+$。

[0252]

1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((4S,6R)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350 mg，0.72 mmol)之混合物藉由製備型對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK ID，2 x 25 cm，5 μm；移動相A：MTBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)-HPLC，移動相B：EtOH-HPLC；流動速率：12 mL/min；梯度：20% B至20% B於25 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：11.542；樣品溶

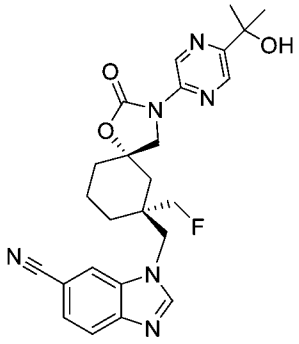
劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.7 mL。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

【0253】**第一溶離異構體：呈淡黃色固體之**1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(113.6 mg，95.3%純度，100% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.17 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, $J$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.20-4.06 (m, 3H), 3.95 (d, $J$ = 10.2 Hz, 1H), 2.17 (d, $J$ = 13.9 Hz, 1H), 1.97-1.74 (m, 4H), 1.52-1.34 (m, 7H), 0.91 (s, 3H), 0.81-0.79 (m, 1H), 0.59-0.49 (m, 1H), 0.31-0.17 (m, 2H)。LCMS (ESI-MS) m/z =487.2 [M+H]$^+$。

【0254】**第二溶離異構體：**呈白色固體之1-(((4S,6R)-9-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-4-甲基-8-側氧基-7-氧雜-9-氮雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(111.0 mg，99.5%純度，100% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.17 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 7.81 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, $J$ = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.20-4.04 (m, 3H), 3.95 (d, $J$ = 10.2 Hz, 1H), 2.17 (d, $J$ = 13.9 Hz, 1H), 2.01-1.71 (m, 4H), 1.54-1.37 (m, 7H), 0.91 (s, 3H), 0.837-0.77(m, 1H), 0.59-0.47(m, 1H), 0.32-0.17 (m, 2H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 487.2 [M+H]$^+$。

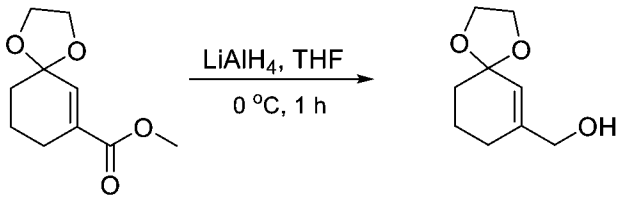
【0255】

**實例7.製備：1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



**詳細程序**

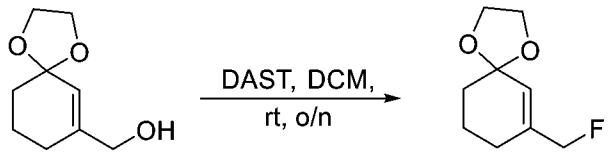
**(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-烯-7-基)甲醇**




在0℃下將1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-烯-7-羧酸甲酯(19.5 g，98.4 mmol)及鋰氫化鋁(3.73 g，98.8 mmol)於四氫呋喃(400 mL)中之溶液攪拌1小時。所得混合物用水、氫氧化鈉水溶液淬滅，隨後過濾所得混合物，濾餅用四氫呋喃(2 x 100 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之粗產物(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-烯-7-基)甲醇(7 g)。$^1$H NMR(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 5.48 (s, 1H), 3.92-3.79 (m, 6H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 4H)。

【0256】

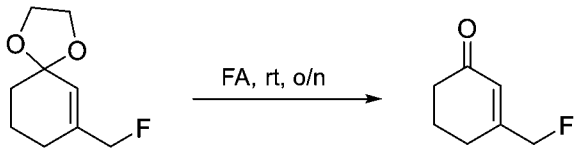
**7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-烯**




將(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-烯-7-基)甲醇(7.0 g，41.1 mmol)及三氟化二乙基胺基硫(7.95 g，49.3 mmol)於二氯甲烷(140 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。將混合物用碳酸鈉水溶液(200 mL)淬滅，隨後所得混合物用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。乾燥有機層，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用二氯甲烷(100%)溶離，得到呈棕色油狀物之7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-烯(6.0 g)。$^1$H NMR(400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 5.90 (s, 1H), 5.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.42-2.16 (m, 5H), 2.08-1.84 (m, 3H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 1H)。

【0257】

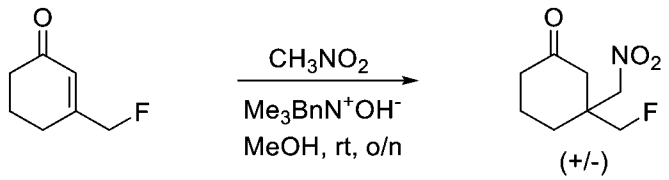
**3-(氟甲基)環己-2-烯-1-酮**




將7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-烯(6.0 g，34.8 mmol)於甲酸(10 mL)中之溶液在80℃下攪拌1小時。將所得混合物在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈無色油狀物之3-(氟甲基)環己-2-烯-1-酮(2.0 g)。

【0258】

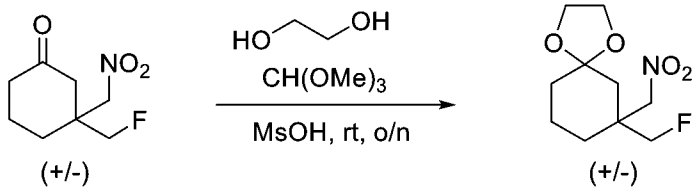
***外消旋*-3-(氟甲基)-3-(硝基甲基)環己-1-酮**




將3-(氟甲基)環己-2-烯-1-酮(2.0 g，15.6 mmol)及硝基甲烷(1.14 g，18.7 mmol)於苯甲基三甲基銨甲醇化物(3 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。將所得混合物在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用0%至20%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈無色油狀物之*外消旋*-3-(氟甲基)-3-(硝基甲基)環己-1-酮(1.0 g)。$^1$H NMR(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 4.69-4.30 (m, 4H), 2.45-2.21 (m, 4H), 1.95-1.70 (m, 4H)。

【0259】

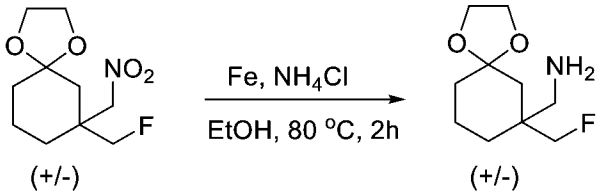
**外消旋-7-(氟甲基)-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷**




將*外消旋*-3-(氟甲基)-3-(硝基甲基)環己-1-酮(1.0 g，5.3 mmol)、乙二醇(0.49 g，7.9 mmol)及三甲氧基甲烷(0.84 g，7.9 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液在室溫下攪拌5 min。使溶液冷卻至0℃且甲磺酸(80 mg，0.79 mmol)添加。使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。將溶液在真空下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈無色油狀物之*外消旋*-7-(氟甲基)-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(950 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 234.2 $[M+H]^+$。

【0260】

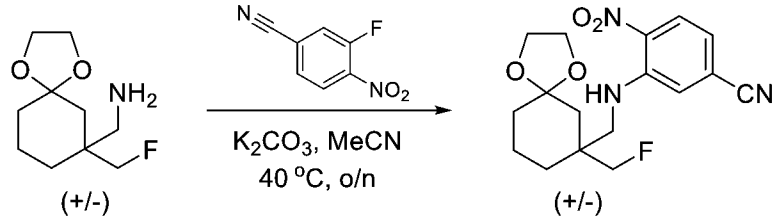
***外消旋*-(7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺**




將*外消旋*-7-(氟甲基)-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(950 mg，4.6 mmol)、鐵(2.56 g，46.7 mmol)及氯化銨(990 mg，18.7 mmol)於乙醇(10 mL)及水(3 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。過濾所得混合物，且濾餅用乙醇(3 x 50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之*外消旋*-(7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(950 mg粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 204.2 $[M+H]^+$。

【0261】

***外消旋*-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈**

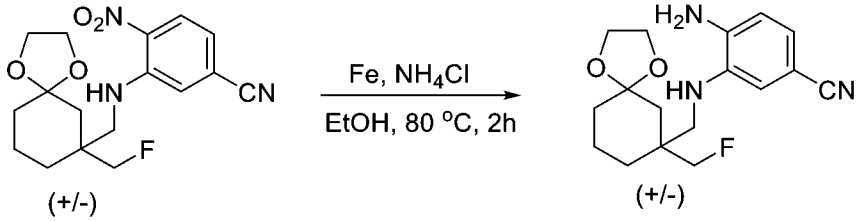



將*外消旋*-(7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(950 mg，4.7 mmol)、3-氟-4-硝基苯甲腈(776 mg，4.7 mmol)及碳酸鉀(1.29 g，9.3 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液在40℃下攪拌隔夜。將所得混合物在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用0%至50%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈黃色固體之*外消旋*-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧

雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(1.0 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 350.3 $[M+H]^+$。

【0262】

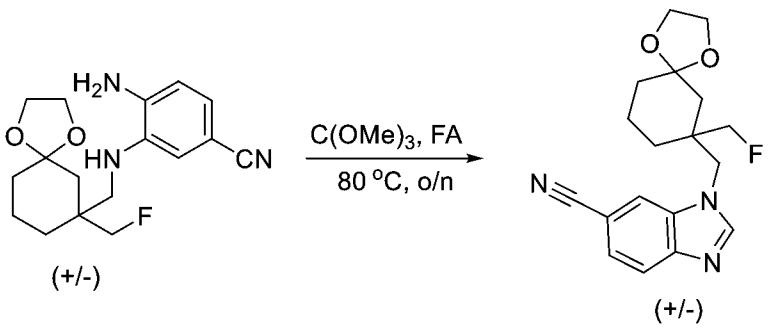
***外消旋*-4-胺基-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈**




將*外消旋*-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(1.0 g，2.9 mmol)、鐵(1.60 g，28.6 mmol)及氯化銨(0.61 g，11.4 mmol)於乙醇(12 mL)及水(4 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。將所得混合物在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物*外消旋*-4-胺基-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(1.0 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 320.3 $[M+H]^+$。

【0263】

***外消旋*-1-((7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

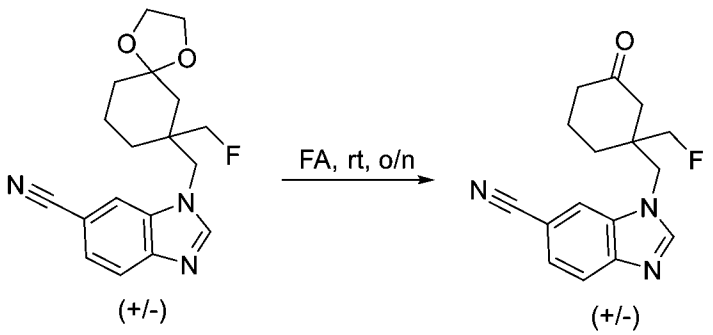



將*外消旋*-4-胺基-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]

癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(1.0 g，3.1 mmol)及甲酸(143 mg，3.1 mmol)於三甲氧基甲烷(3 mL)中之溶液在80℃下攪拌隔夜。將所得混合物在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(乙酸乙酯)純化，得到呈無色油狀物之*外消旋*-1-((7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(900 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 330.3 $[M+H]^+$。

【0264】

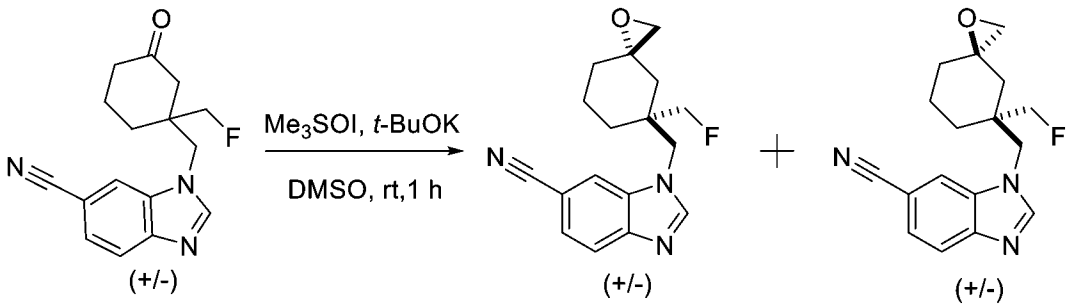
***外消旋*-1-((1-(氟甲基)-3-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將*外消旋*-1-((7-(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(900 mg，2.7 mmol)於甲酸(5 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。將所得混合物在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(100%乙酸乙酯)純化，得到呈白色固體之*外消旋*-1-((1-(氟甲基)-3-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 286.3 $[M+H]^+$。

【0265】

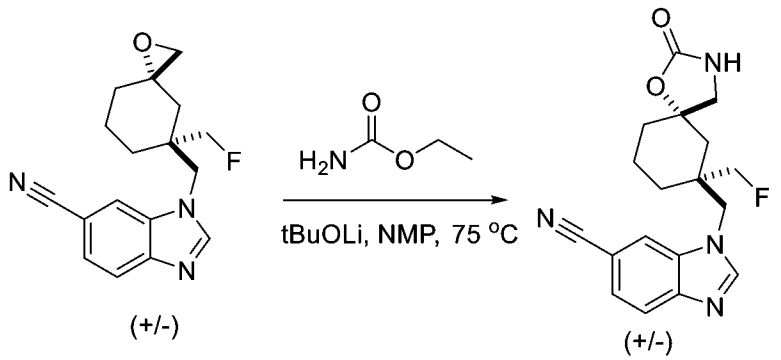
***外消旋*-1-(((3S,5R)-5-(氟甲基)-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及*外消旋*-1-(((3R,5R)-5-(氟甲基)-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將*外消旋*-1-((1-(氟甲基)-3-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500 mg，1.7 mmol)及二甲基甲烷亞磺酸碘化物(424 mg，1.9 mmol)於二甲基亞碸(5 mL)中之溶液在室溫下攪拌5分鐘。使溶液冷卻至0℃及經2分鐘逐滴添加三級-丁醇鉀(216 mg，1.9 mmol)。將所得混合物再攪拌1小時在0℃下。將反應物在0℃下用水淬滅。水層用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將所得混合物在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC(乙酸乙酯=100%)純化，得到呈白色固體之*外消旋*-1-(((3S,5R)-5-(氟甲基)-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg)及呈白色固體之*外消旋*-1-(((3R,5R)-5-(氟甲基)-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(180 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 300.3 $[M+H]^+$。

【0266】

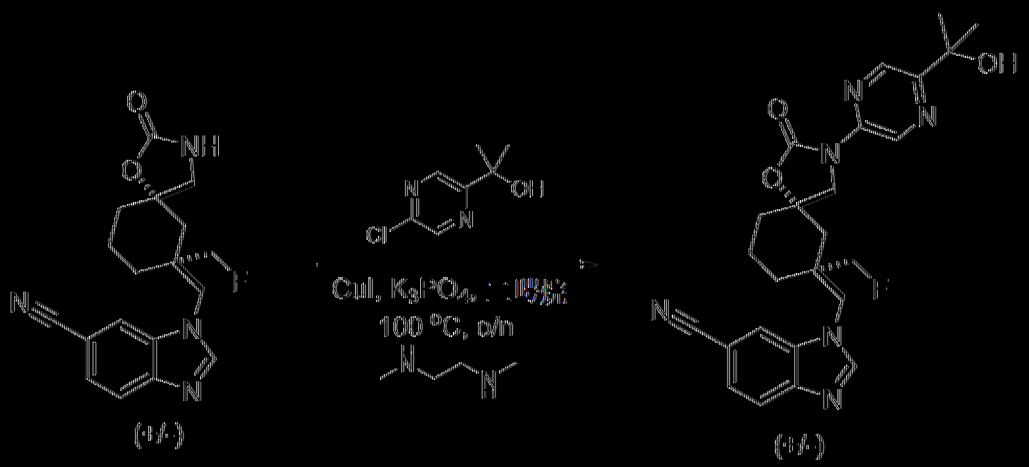
***外消旋*-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將胺基甲酸乙酯(1.1 g，13.3 mmol)及三級-butoxy鋰(107 mg，1.3 mmol)於*N*-甲基-2-吡咯啶酮(3 mL)中之溶液在室溫下攪拌5分鐘。經10分鐘逐滴添加*外消旋*-1-(((3S,5R)-5-(氟甲基)-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg，0.7 mmol)。將所得混合物在75℃下攪拌隔夜。使所得混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由製備型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)純化，得到呈白色固體之*外消旋*-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 343.3 $[M+H]^+$。

【0267】

***外消旋*-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




(中4) (中4)

將*外消旋*-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg，0.6 mmol)、2-(5-氯吡啉-2-基)丙-2-醇(151 mg，0.9 mmol)、*N1,N2*-二甲基乙烷-1,2-二胺(103 mg，1.1 mmol)、碘化銅(I)(111 mg，0.6 mmol)及磷酸三鉀(248 mg，1.2 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液在100℃下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)純化，得到呈白色固體之*外消旋*-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(180 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 479.2 [M+H]+。

[0268]

1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5R,7S)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(180 mg，0.4 mmol)之混合物藉由製備型對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IE，2x25 cm，5 μm；移動相A：MtBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：15% B至15% B於19 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：12.796；RT2(min)：15.536；樣品溶劑：MtBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC；注射體積：0.4 mL。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

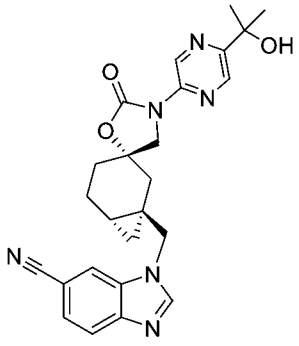
[0269] 第一溶離異構體：呈白色固體之1-(((5R,7S)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(62.2 mg，98.2%純度，100% cc)。$^1$H NMR (400 MHz, Dimethyl sulfoxide-$d_6$) δ: 9.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.55-4.46 (m, 2H), 4.18-3.89 (m, 4H), 2.12-1.76 (m, 6H), 1.46 (s, 8H)。LCMS (ESI-MS) m/z =

479.2 $[M+H]^+$。

【0270】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡呾-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(63.0 mg，90.9%純度，100% ee)。NMR(400 MHz，二甲基亞碸-$d_6$)δ: 9.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.95-1.89(m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 479.2 $[M+H]^+$。

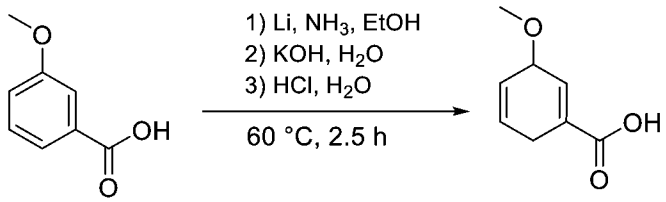
【0271】

**實例8.製備：1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡呾-2-基)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



詳細程序

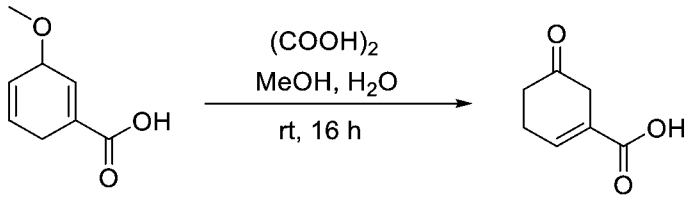
**3-甲氧基環己-1,4-二烯-1-羧酸**




在3頸燒瓶中放入*m*-大茴香酸(50.0 g，0.33 mol)及$H_2O$(75 mL)。燒瓶裝備有機械攪拌器、氨入口及含有固體二氧化碳及丙酮的冷-指狀物冷凝器。氨經由燒結的玻璃過濾器進入溶液上方；收集約1公升氨。氨入口經氮氣入口置換，且將緩慢氮氣流引入表面上方。劇烈攪拌開始(注意：放熱反應)，且經20至30 min時段以小塊添加鋰絲(7.0 g，1.0 mol)以進行Bitch還原。持續劇烈攪拌，直至藍色完全消失。停止攪拌，移除冷凝器，且允許氨在穩定氮氣流下完全蒸發。隨後添加1 M氫氧化鉀溶液(500 mL)(用氮氣充分吹掃)，且再次開始攪拌。用維持在60℃下之水浴加熱溶液2.5小時。水浴用冰浴替換，且將溶液冷卻至10℃。在冰浴仍就位之情況下，在不允許溫度超過70℃之情況下添加濃HCl(100 mL管柱)。繼續攪拌，直至溶液溫度降低至約15℃。移除冰浴，且持續攪拌直至獲得均質溶液。使水溶液轉移至分液漏斗，且用$CH_2Cl_2$(3 x 200 mL)萃取。乾燥經合併有機萃取物且在減壓下在旋轉式蒸發器上蒸發。自甲苯中再結晶產物之樣品。LCMS(ESI-MS)m/z = 155.2 $[M+H]^+$。

【0272】

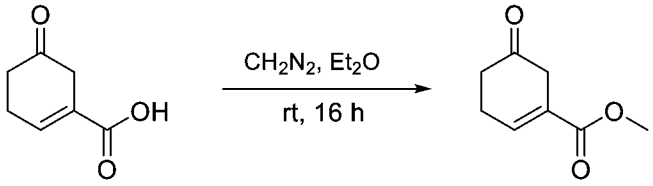
**5-側氧基環己-1-烯-1-羧酸**




向3-甲氧基環己-1,4-二烯-1-羧酸(14.5 g，94.1 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液添加草酸(1.27 g，14.1 mmol)及水(50 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌16 h。將殘餘物濃縮且藉由矽膠管柱(EA:PE=2:1)純化，得到呈白色固體之5-側氧基環己-1-烯-1-羧酸(3 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 141.0 $[M+H]^+$。

【0273】

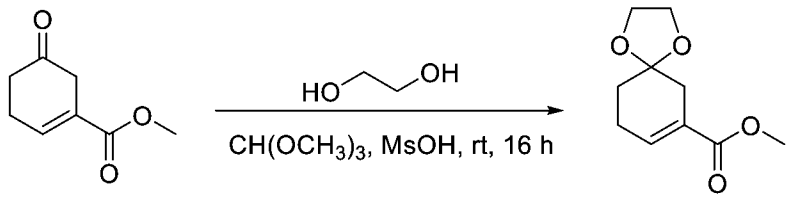
**5-側氧基環己-1-烯-1-羧酸甲酯**




向5-側氧基環己-1-烯-1-羧酸(30 g，214 mmol)於二乙醚(300 mL)中之溶液中添加重氮甲烷(27.0 g，642 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌16 h。將殘餘物濃縮且用矽膠管柱(EA:PE=1:1)純化，得到呈淡黃色油狀物之所需產物5-側氧基環己-1-烯-1-羧酸甲酯(11.0 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 155.1 $[M+H]^+$。

【0274】

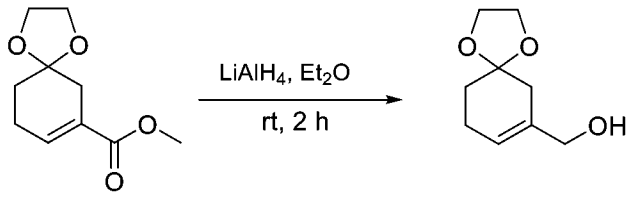
**1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-羧酸甲酯**




向5-側氧基環己-1-烯-1-羧酸甲酯(2.3 g，14.9 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加乙二醇(1.39 g，22.4 mmol)、原甲酸三甲酯(2.37 g，224 mmol)及甲磺酸(220 mg，2.24 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌16 h。蒸發殘餘物且藉由矽膠管柱(EA:PE=1:1)純化，得到呈淡黃色油狀物之1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-羧酸甲酯(2.30 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 199.0 $[M+H]^+$。

【0275】

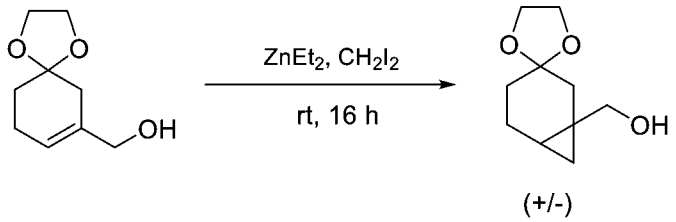
**(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲醇**




向1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-羧酸甲酯(2.10 g，10.6 mmol)於二乙醚(20 mL)中之溶液中添加鋰氫化鋁(302 mg，7.95 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌2 h。反應物用KOH(15%，1 mL)、水(1 mL)淬滅。殘餘物用$Et_2O$(20.0 mL X 2)萃取。合併有機相，蒸發且用矽膠管柱(EA:PE=1:1)純化，得到呈淡黃色油狀物之(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲醇(1.6 g)。

【0276】

***外消旋*-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲醇**

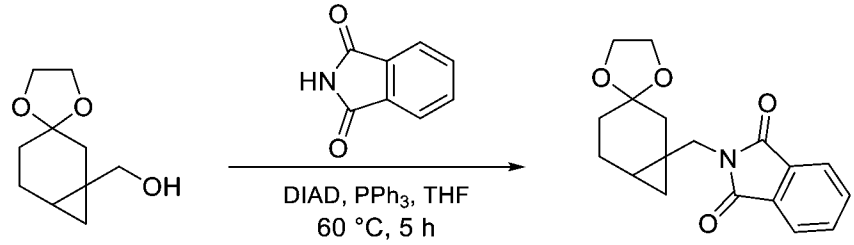



(+/-)

在0℃下向1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-基甲醇(1.60 g，9.40 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加二乙基鋅(2.90 g，23.5 mmol)、二碘甲烷(6.29 g，23.5 mmol)及三氟乙酸(2.68 g，23.5 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌16 h。蒸發殘餘物且藉由矽膠管柱(EA:PE=1:1)純化，得到呈淡黃色油狀物之*外消旋*-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲醇(1.00 g)。

【0277】

***外消旋*-2-(螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲基)異吲哚啉-1,3-二酮**



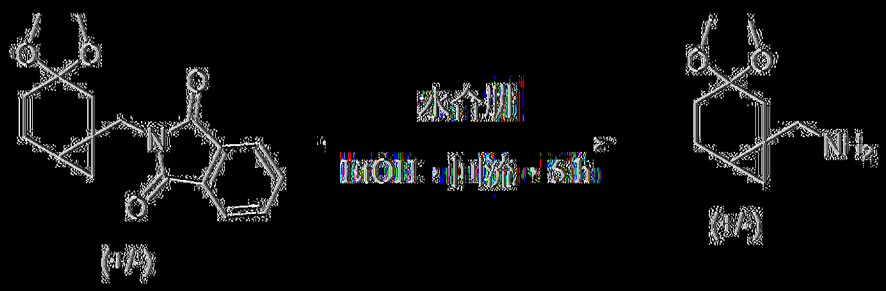

(+/-) (+/-)

向*外消旋*-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲醇(1.0 g，5.43 mmol)於四氫呋喃(20 mL)之溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(1.2 g，8.16 mmol)、偶氮二羧酸二異丙基酯(1.65 g，8.14 mmol)及三苯膦(2.14 g，8.14 mmol)。將所得溶液在60℃下攪拌5 h。使溶液冷卻至室溫且濃縮殘餘物，且藉由矽膠管柱(EA:PE=1:1)純化，得到呈白色固體之*外消旋*-2-(螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-

基甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.40 g，60.8%)。LCMS(ESI-MS)m/z：314.1 [M+H]+。

[0278]

*外消旋*-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲胺

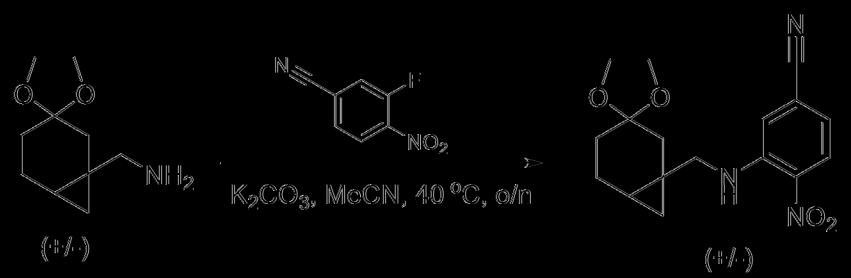



(II-9)　　(II-A)

向*外消旋*-2-(螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲基)異吲哚-1,3-二酮(1.30 g，4.15 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液添加肼鎓氫氧化物(830 mg，16.6 mmol)。在回流下攪拌溶液5 h。將混合物冷卻至室溫，濃縮且藉由矽膠管柱(DCM：MeOH=10:1)純化，得到呈淡黃色油狀物之*外消旋*-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲胺(450 mg)。

[0279]

*外消旋*-4-硝基-3-((螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲基)胺基)苯甲腈




(II-A)　　(II-)

向*外消旋*-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲胺(400 mg，2.18 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加

3-氟-4-硝基苯甲腈(363 mg，2.18 mmol)及碳酸鉀(649 mg，6.55 mmol)。將所得溶液在40℃下攪拌4 h。將混合物冷卻至室溫，濃縮且藉由矽膠管柱(EA:PE=1:1)純化，得到呈黃色固體之*外消旋*-4-硝基-3-((螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲基)胺基)苯甲腈(650 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 330.1 $[M+H]^+$。

【0280】

***外消旋*-4-胺基-3-((螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲基)胺基)苯甲腈**

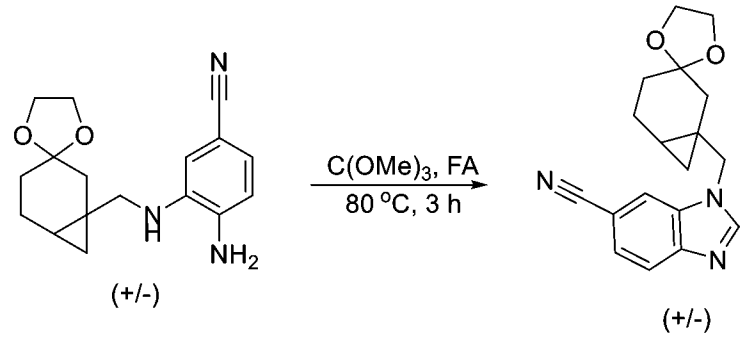



向*外消旋*-4-硝基-3-((螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲基)胺基)苯甲腈(600 mg，1.82 mmol)於乙醇(10 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加鐵(1.02 g，18.2 mmol)及氯化銨(390 mg，7.29 mmol)。將所得溶液在80℃下攪拌4 h。將混合物冷卻至室溫，濃縮且藉由矽膠管柱(DCM:MeOH=10:1)純化，得到呈黃色油狀物之*外消旋*-4-胺基-3-((螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲基)胺基)苯甲腈(500 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 300.0 $[M+H]^+$。

【0281】

***外消旋*-1-(螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲**

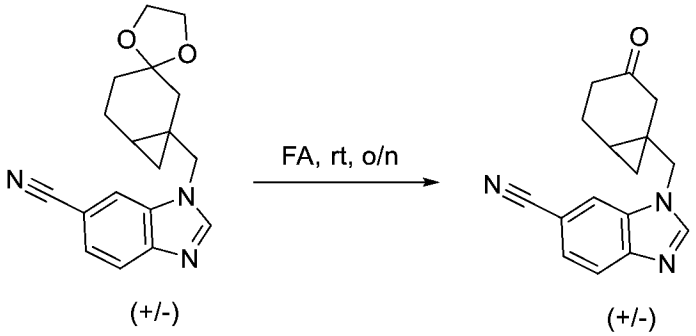
**基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




向*外消旋*-4-胺基-3-((螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲基)胺基)苯甲腈(450 mg，1.5 mmol)於原甲酸三甲酯(5 mL)中之溶液中添加甲酸(69.2 mg，1.5 mmol)。將所得溶液在80℃下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫，濃縮且藉由矽膠管柱(EA:PE=1:1)純化，得到呈淡黃色固體之*外消旋*-1-(螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 310.1 $[M+H]^+$。

【0282】

***外消旋*-1-((3-側氧基雙環[4.1.0]庚烷-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

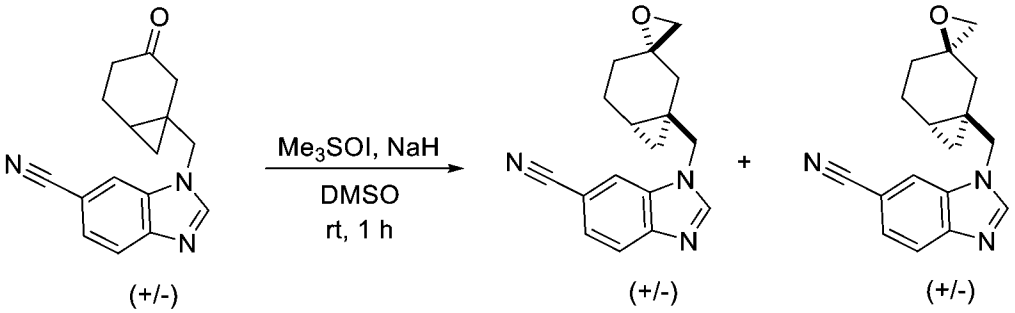



將*外消旋*-1-(螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧環戊]-1-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350 mg，1.13 mmol)及甲酸(5.0 mL，0.04 mmol)合併於25 mL圓底燒瓶中。將所

得溶液在室溫下攪拌2 h。反應物用飽和$NaHCO_3$淬滅，用EA(20 mL X 2)萃取。合併有機相，經無水$Na_2SO_4$乾燥且蒸發，得到呈淡黃色固體之*外消旋*-1-((3-側氧基雙環[4.1.0]庚烷-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 266.2 $[M+H]^+$。

【0283】

***外消旋*-1-(((1R,3S,6S)-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-環氧乙烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及*外消旋*-1-(((1R,3R,6S)-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-環氧乙烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

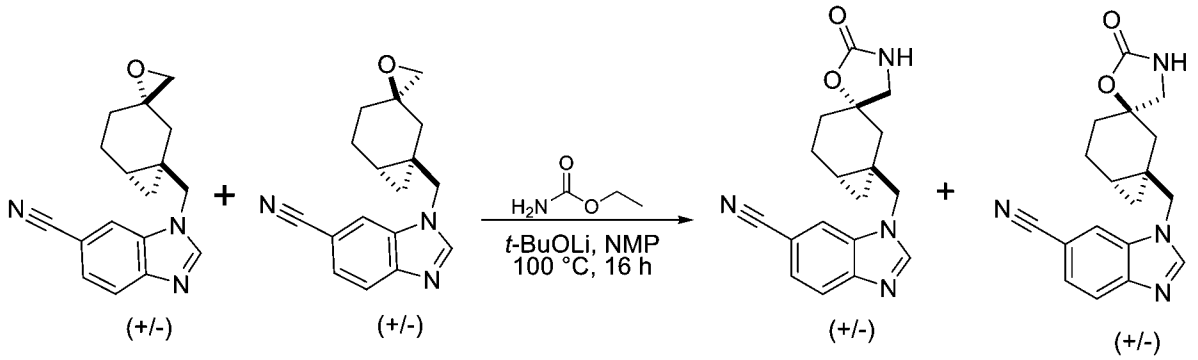



在0℃下向三甲基氧化銻碘(3.77 mmol)於二甲基亞碸(5 mL)中之溶液中添加三甲基碘-λ6-碸酮(3.77 mmol)。在攪拌30 min之後，添加*外消旋*-1-((3-側氧基雙環[4.1.0]庚烷-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.77 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌1 h且隨後用水淬滅。所得混合物用EtOAc(3 x 5.0 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(3 x 5.0 mL)洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體之*外消旋*-1-(((1R,3S,6S)-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-環氧乙烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈&*外消旋*-1-

(((1R,3R,6S)-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-環氧乙烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(210 mg)之混合物。LCMS(ESI-MS)m/z = 280.1 $[M+H]^+$。

【0284】

**外消旋-1-(((1R,3S,6S)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及外消旋-1-(((1R,3R,6S)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

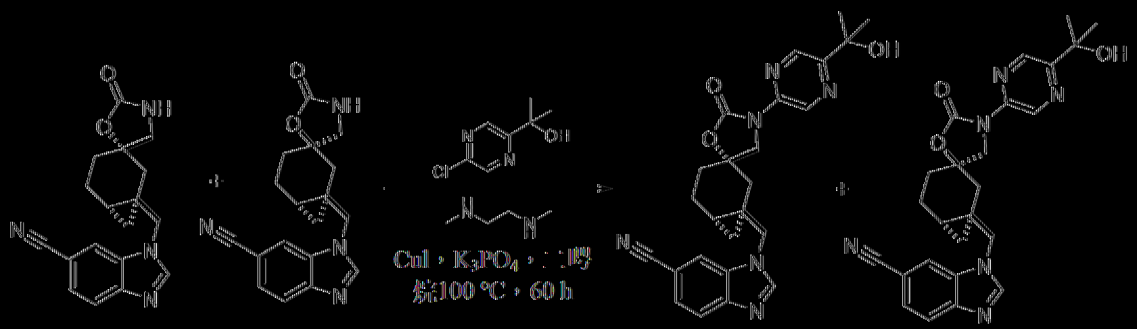



向外消旋-1-(((1R,3S,6S)-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-環氧乙烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈&外消旋-1-(((1R,3R,6S)-螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,2'-環氧乙烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg，0.716 mmol)於甲基吡咯啶酮(5 mL)中之溶液之混合物中添加胺基甲酸酯(319 mg，3.58 mmol)及三級-丁氧基鋰(143 mg，1.79 mmol)。將所得溶液在100℃下攪拌16 h。將所得混合物冷卻至室溫，用EtOAc(10 mL)稀釋，用鹽水(3 X 10 mL)洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，濃縮且用矽膠管柱(DCM:MeOH=10:1)純化，得到呈淡黃色固體之外消旋-1-(((1R,3S,6S)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪

唑-6-甲腈&*外消旋*-1-(((1R,3R,6S)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg之混合物。LCMS(ESI-MS)m/z = 323.1 [M+H]+。

[0285]

*外消旋*-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及*外消旋*-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




(中A) (中A) (中A) (中A)

向*外消旋*-1-(((1R,3S,6S)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈&*外消旋*-1-(((1R,3R,6S)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg，0.62 mmol)於二噁烷(5.0 mL)中之溶液之混合物添加2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(135 mg，0.62 mmol)、*N1*,*N2*-二甲基乙烷-1,2-二胺(109 mg，1.24 mmol)、磷酸三鉀(263 mg，1.24 mmol)及碘化銅(I)(118 mg，0.62 mmol)。將所得溶液在100℃下攪拌16 h。蒸發殘餘物且用矽膠管柱(DCM:MeOH=10:1)純化，得到呈淡黃色固體之*外消旋*-1-

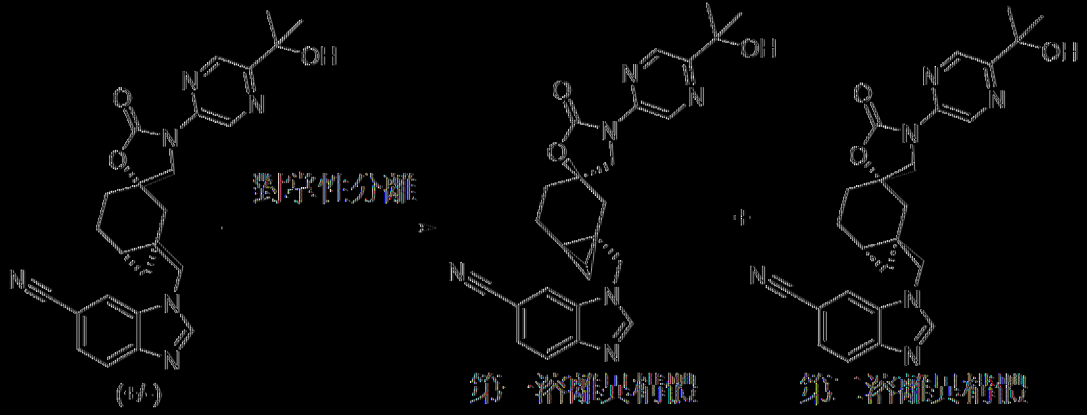
(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及*外消旋*-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg)之混合物。LCMS(ESI-MS)m/z = 459.2 $[M+H]^+$。

【0286】**A對掌性分離**：*外消旋*-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-2'-側氧基螺[bicycle [4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及*外消旋*-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg，0.22 mmol)之混合物藉由製備型非對掌性HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IF-3，4.6*50mm，3μm；移動相A：MTBE(0.1% DEA)：乙醇=70:30；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5 μl，得到第一溶離異構體：呈白色固體之*外消旋*-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10 mg)及呈白色固體之第二溶離異構體：*外消旋*-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(15 mg)。

【0287】

**1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-2'-側氧基**

螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-嘧唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈 & 1-(((1S,3R,6R)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咯-2-基)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-嘧唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咯-2-基)-2'-側氧基螺[雙環[4.1.0]庚烷-3,5'-嘧唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10.0 mg，0.0220 mmol)藉由製備型-對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IE-3，4.6*50mm，3um；移動相A：MTBE(0.1% DEA)：乙醇=70:30；流動速率：1 mL/min；注射體積：5 μl。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

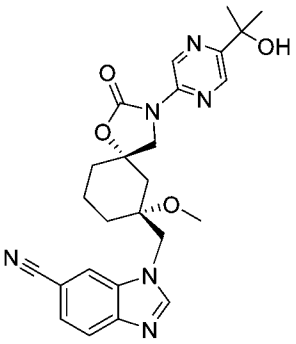
[0288] 第一溶離異構體：1-(((1S,3R,6R)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咯-2-基)-2'-側氧基螺[bicyclo[4.1.0]庚烷-3,5'-嘧唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(4.10 mg)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H),

2.18-2.14 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 3H),1.43-1.37 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 1H), 0.68-0.66 (m, 1H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 459.2 $[M+H]^+$。

【0289】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-2'-側氧基螺[bicycle[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑啶]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.60 mg)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 3H),1.43-1.39 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 1H), 0.71-0.65 (m, 1H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 459.3 $[M+H]^+$。

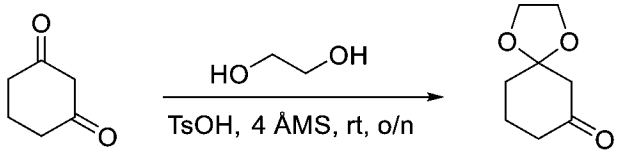
【0290】

**實例9.製備：1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲氧基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



**詳細程序**

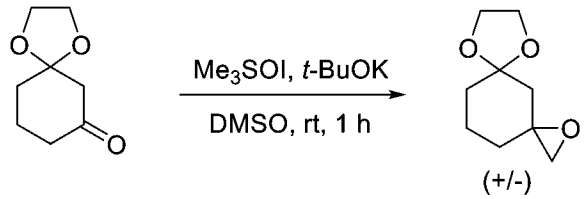
**1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-酮**




將*p*-甲苯磺酸(13.8 g，80.3 mmol)添加至環己烷-1,3-二酮(30 g，268 mmol)、分子篩(4 Å)(30 g)及硫酸鎂(30 g)於乙二醇(300 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。反應混合物用水(300 mL)稀釋，且所得混合物用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀物之粗產物1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-酮(28 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 157.1 $[M+H]^+$。

【0291】

***外消旋*-1,6,9-三氧雜二螺[2.1.4$^5$.3$^3$]十二烷**

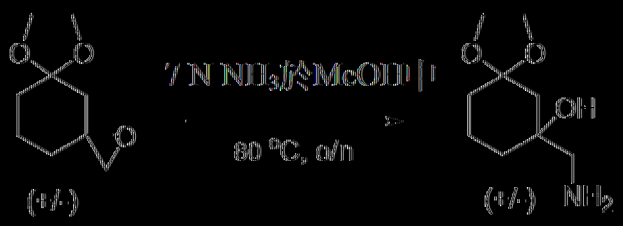



將鉀三級-丁醇鹽(22.1 g，197 mmol)添加至1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-酮(28 g，179 mmol)及三甲基碘化亞碸(39.5 g，179 mmol)於二甲基亞碸(280 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物用水(300 mL)稀釋及所得溶液用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀物之粗產物*外消旋*-1,6,9-三氧雜二

螺[2.1.4$^5$.3$^3$]十二烷(28 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 171.1 [M+H]$^+$。

[0292]

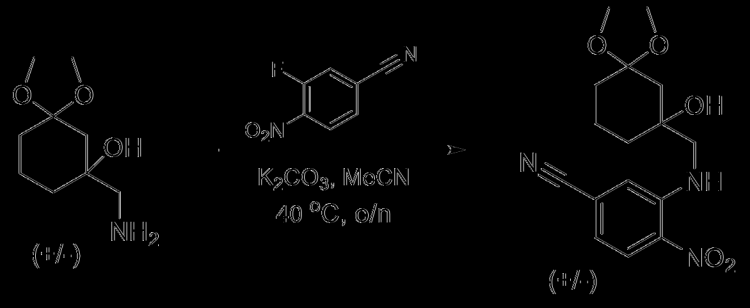
*外消旋*-7-(胺基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-醇




*外消旋*-1,6,9-三氧雜二螺[2.1.4$^5$.3$^3$]十二烷(28 g，165 mmol)於氨/甲醇(7 N，280 mL，1.96 mol)中之溶液。將所得混合物加熱至80℃且攪拌隔夜。將反應混合物在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀物之粗產物*外消旋*-7-(胺基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-醇(28 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 188.1 [M+H]$^+$。

[0293]

*外消旋*-3-(((7-羥基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈

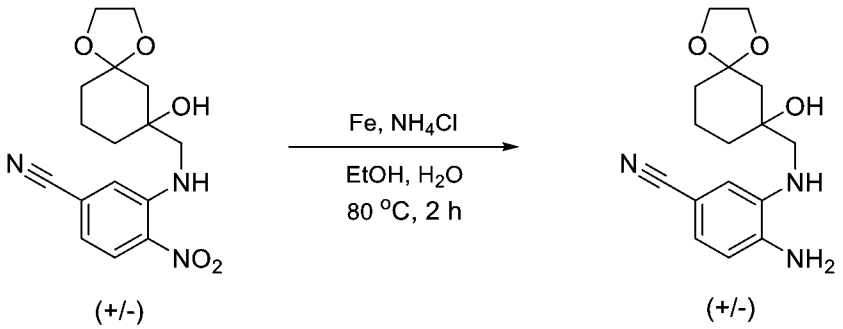



將碳酸鉀(41.3 g，299 mmol)添加至*外消旋*-7-(胺基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-醇(28 g，150 mmol)及3-氟-4-硝基苯甲腈(24.8 g，150 mmol)於乙腈(200 mL)中之溶液中。將所得混合物加熱至40℃且攪拌隔夜。冷卻至室溫

後，所得混合物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至15%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈橙色固體之所需產物*外消旋*-3-(((7-羥基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(12 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 334.1 $[M+H]^+$。

【0294】

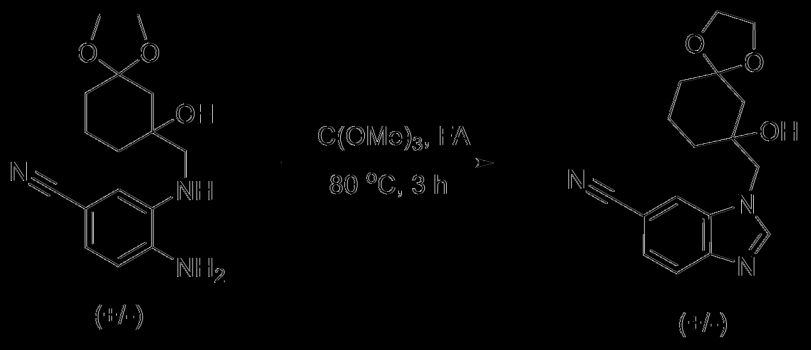
***外消旋*-4-胺基-3-(((7-羥基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈**




將鐵粉(20.1 g，360 mmol)添加至*外消旋*-3-(((7-羥基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(12 g，36.0 mmol)、氯化銨(7.7 g，144 mmol)、乙醇(120 mL)及水(40 mL)之溶液中。將所得混合物加熱至80℃且攪拌2小時。冷卻至室溫後，過濾所得混合物，且濾餅用乙醇(2 x 200 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體之粗產物*外消旋*-4-胺基-3-(((7-羥基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(12 g粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z = 304.2 $[M+H]^+$。

【0295】

***外消旋*-1-((7-羥基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

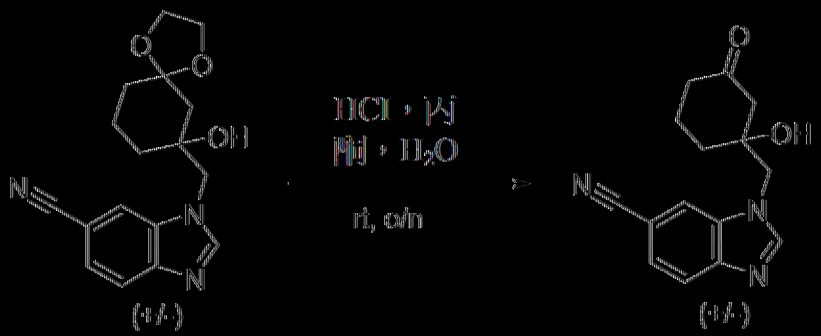



(中4) (中5)

將甲酸(1.82 g，39.6 mmol)添加至*外消旋*-4-胺基-3-(((7-羥基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(12 g，39.6 mmol)於三甲氧基甲烷(83.9 g，791 mmol)中之溶液中。將所得混合物加熱至80℃且攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至70%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化，得到呈白色固體之所需產物*外消旋*-1-((7-羥基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(9 g)。LCMS(ESI-MS)m/z：314.1 $[M+H]^+$。

|0296|

*外消旋*-1-((1-羥基-3-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈



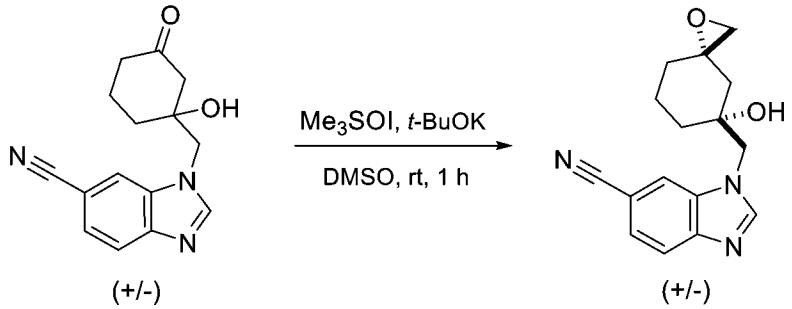

(中4) (中6)

*外消旋*-1-((7-羥基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(5 g，17.7 mmol)於丙酮(30 mL)及水(10 mL)中之溶液用1 M鹽酸水溶液(8.66 mL，8.66 mmol)

處理，將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用水(100 mL)稀釋及隨後用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經合併有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至80%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化，得到呈黃色固體之所需產物*外消旋*-1-((1-羥基-3-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 270.1 $[M+H]^+$。

【0297】

***外消旋*-1-(((3S,5R)-5-羥基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

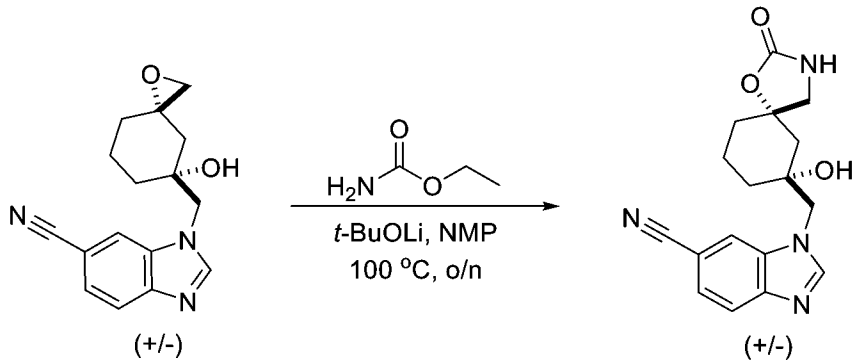



將鉀*三級*-丁醇鹽(1.37 g，12.3 mmol)添加至*外消旋*-1-((1-羥基-3-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3 g，11.1 mmol)及三甲基碘化亞碸(2.69 g，12.3 mmol)於二甲基亞碸(30 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物用水(50 mL)稀釋及所得溶液用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈淡黃色油狀物之粗產物*外消旋*-1-(((3S,5R)-5-羥基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2 g)。LCMS(ESI-MS)m/z

= 284.1 $[M+H]^+$。

【0298】

**外消旋-1-(((5S,7R)-7-羥基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

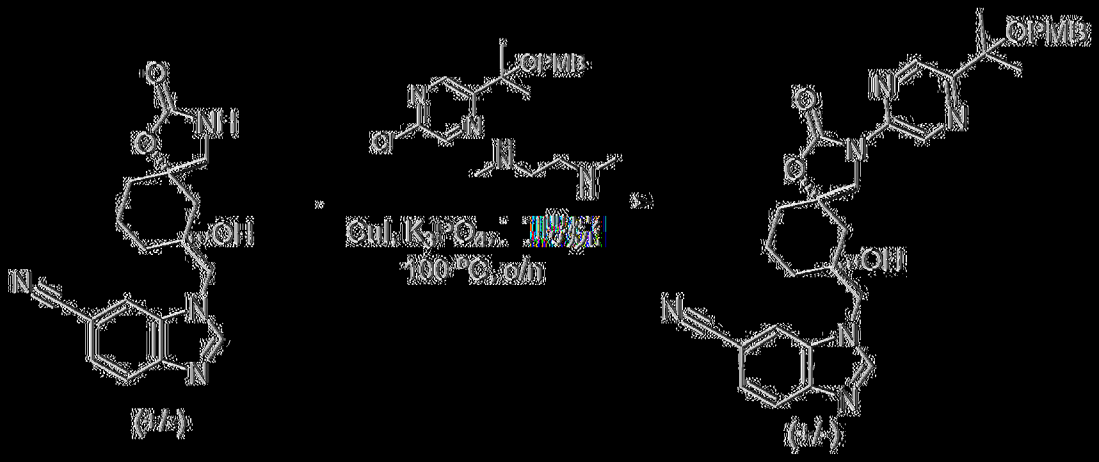



將鋰三級-丁醇鹽(1.13 g，14.1 mmol)添加至胺基甲酸乙酯(12.6 g，141 mmol)於N-甲基吡咯啶酮(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌5分鐘之後，逐滴添加外消旋-1-(((3S,5R)-5-羥基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2 g，7.06 mmol)於N-甲基吡咯啶酮(5 mL)中之溶液。隨後將反應混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(10 mmol/L $NH_4HCO_3$)，0%至30%梯度在10 min內；偵測器，UV 254 nm，得到呈白色固體之所需產物外消旋-1-(((5S,7R)-7-羥基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1 g)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.80 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 2H), 3.10 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m,

2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.45-1.43 (m, 4H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 327.1 $[M+H]^+$。

[0299]

*外消旋*-1-(((5S,7R)-7-羥基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啶-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈



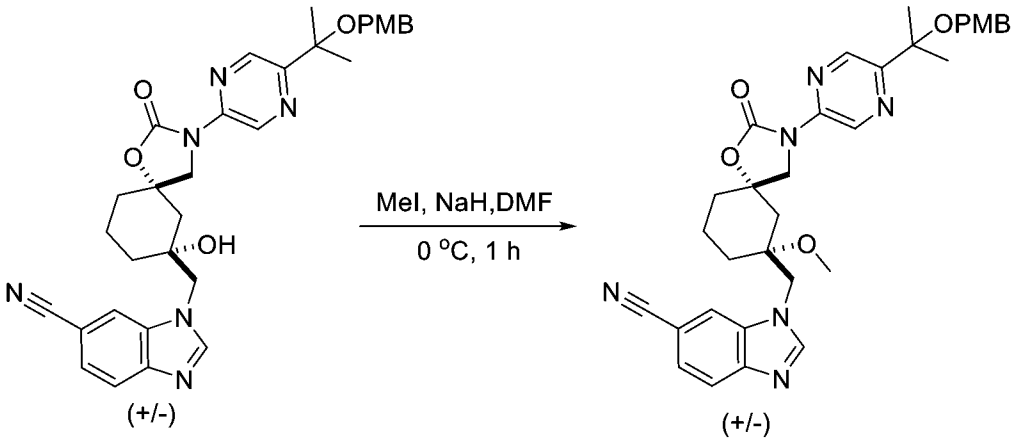

(97)　　(98)

在氮氣氛圍下將碘化銅(I)(582 mg，3.06 mmol)添加至*外消旋*-1-(((5S,7R)-7-羥基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1 g，3.06 mmol)、2-氯-5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啶(896 mg，3.06 mmol)、$N^1,N^2$-二甲基乙烷-1,2-二胺(540 mg，6.12 mmol)及磷酸三鉀(1.3 g，6.12 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物。將所得混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，過濾所得混合物且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至3%之甲醇/二氯甲烷溶離，得到呈淡黃色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7R)-7-羥基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啶-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-

1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(700 mg)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H) 1.47-1.43 (m, 9H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 583.3 $[M+H]^+$。

【0300】

***外消旋*-1-(((5S,7R)-7-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡咔-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

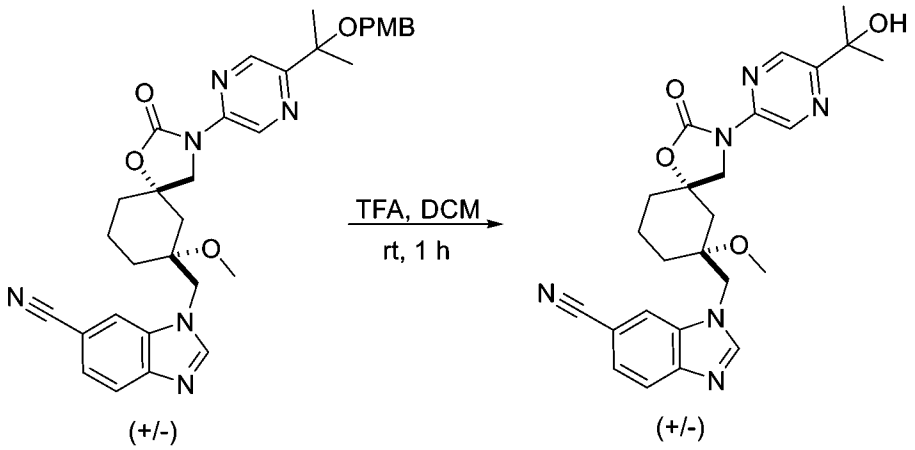



在0℃下將碘甲烷(170.33 mg，1.20 mmol)添加至*外消旋*-1-(((5S,7R)-7-羥基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡咔-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)

甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(700 mg，1.20 mmol)及氫化鈉(60%於礦物油中，48 mg，1.20 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物中。將混合物在0℃下攪拌1小時。混合物用水(10 mL)緩慢淬滅且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。經合併有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用0%至2%之甲醇/二氯甲烷溶離，得到呈白色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7R)-7-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啡-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H) 1.47-1.43 (m, 9H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 597.3 $[M+H]^+$。

【0301】

***外消旋*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲氧基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將三氟乙酸(229 mg，2.01 mmol)添加至*外消旋*-1-(((5S,7R)-7-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啉-2-基)-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg，0.67 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。在真空下濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析純化，用0%至3%之甲醇/二氯甲烷溶離，得到呈黃色油狀物之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-7-甲氧基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H) 1.47-1.43 (m, 9H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 477.2 $[M+H]^+$。

[0302]

1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲氧基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲氧基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




(M)　　第一溶離鏡像異構體　　第二溶離鏡像異構體

*外消旋*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲氧基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg，0.42 mmol)之混合物藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IE，2x25 cm，5 μm；移動相A：MTBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)-HPLC，移動相B：EtOH-HPLC；流動速率：17 mL/min；梯度：10% B至10% B於24 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：14.661；RT2(min)：20.017；樣品溶劑：EtOH-HPLC；注射體積：0.5 mL。合併所需溶離份且凍乾，得到產物：

[0303] 第一溶離異構體：呈白色固體之1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲氧基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

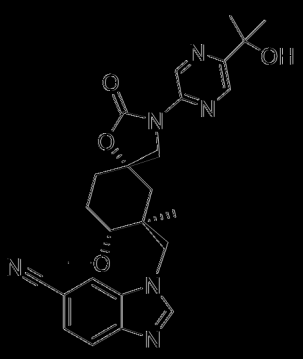
(44.6 mg，99.7%純度，100% ee)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.21 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J$ = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.44 (d, $J$ = 15.1 Hz, 1H), 4.36 (d, $J$ = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, $J$ = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (d, $J$ = 10.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.27 (d, $J$ = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, $J$ = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, $J$ = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (t, $J$ = 12.9 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H) 1.47-1.43 (m, 9H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 477.2 $[M+H]^+$。

【0304】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5S, 7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲氧基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(41.0 mg，98.6%純度，100% ee)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.21 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J$ = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.44 (d, $J$ = 15.1 Hz, 1H), 4.36 (d, $J$ = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, $J$ = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (d, $J$ = 10.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.27 (d, $J$ = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, $J$ = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, $J$ = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (t, $J$ = 12.9 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H) 1.47-1.43 (m, 9H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 477.2 $[M+H]^+$。

【0305】

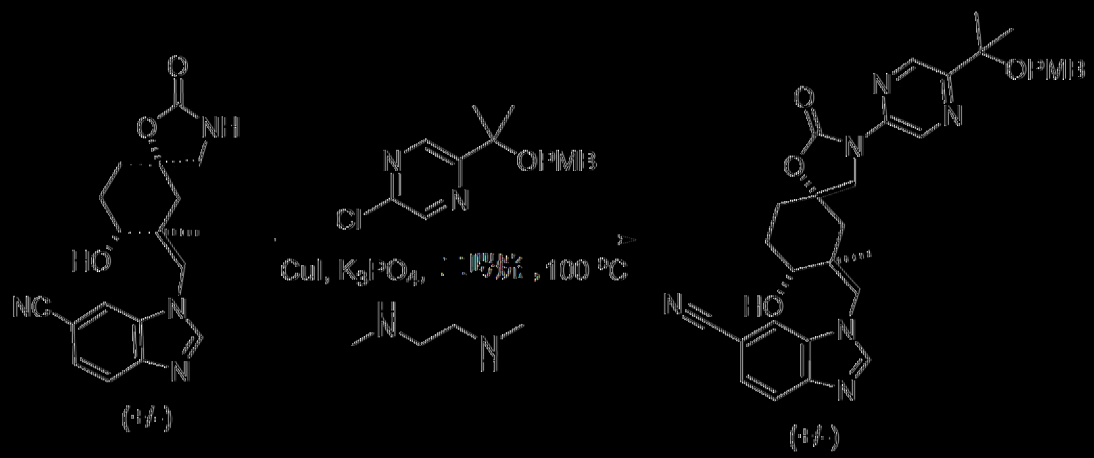
**實例10.製備：1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-**

基)甲基)-10H-苯并[d]咪唑-6-甲腈



詳細程序

*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-羥基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

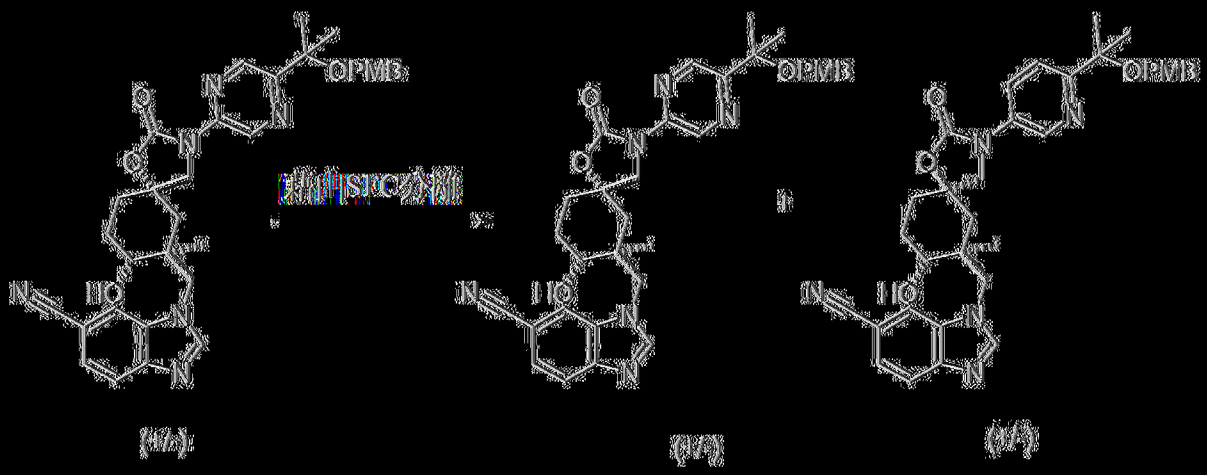



在氮氣氛圍下將碘化銅(I)(448 mg，2.35 mmol)添加至*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-羥基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(800 mg，2.35 mmol)、2-氯-5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啶(686 mg，2.35 mmol)、*N*$^1$,*N*$^2$-二甲基乙烷-1,2-二胺(414 mg，4.70 mmol)及磷酸三鉀(996 mg，4.70 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中。將所得混合物加熱至100 ℃且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，過濾所得混合物且在真空

下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至3%之甲醇/二氯甲烷溶離，得到呈淺黃色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-羥基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 597.3 [M+H]+。

[0306]

*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-羥基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及*外消旋*-1-(((5R,7S,8R)-8-羥基-3-(6-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啶-3-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




(化合物)　　(化合物)　　(化合物)

*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-羥基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1 g，1.68 mmol)之混合物藉由製備型-對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IE，2x25 cm，5 μm；移動相

A：Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：IPA--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：20% B至20% B於21 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：10.051；RT2(min)：16.651；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：1 mL。合併所需溶離份且凍乾，得到產物。

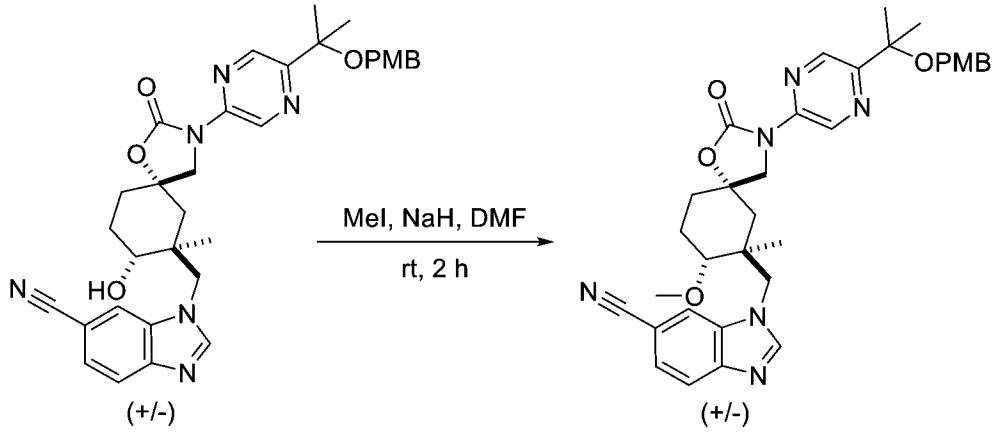
【0307】**第一溶離異構體**：呈淡黃色固體之*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-羥基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啉-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.25 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.35 (d, $J$ = 15.2 Hz, 1H), 8.23 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J$ = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 3H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 8H), 1.11 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 597.3 $[M+H]^+$。

【0308】**第二溶離異構體**：呈淡黃色固體之*外消旋*-1-(((5R,7S,8R)-8-羥基-3-(6-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啶-3-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg，40.0%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.30 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m,

2H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 - 3.34 (m, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 4H), 1.75 - 1.59 (m, 8H), 0.91 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 597.3 $[M+H]^+$。

【0309】

***外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



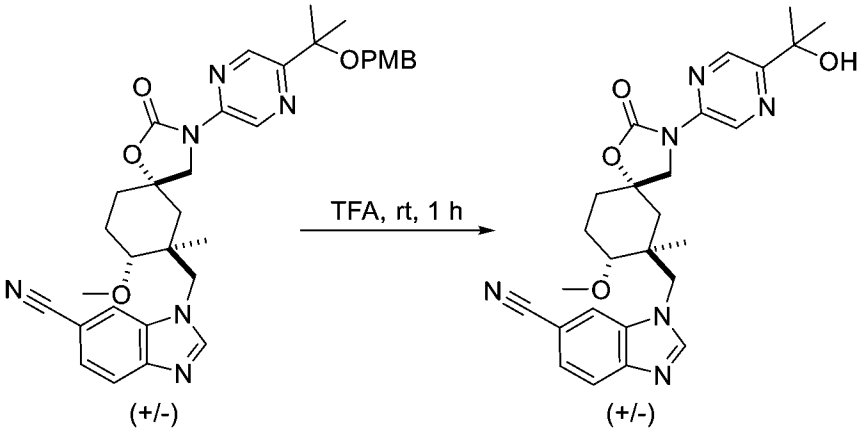

在0℃下將碘甲烷(35.5 mg，0.25 mmol)添加至*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-羥基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(150 mg，0.25 mmol)及氫化鈉(60%於礦物油中，10 mg，0.25 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中。使所得混合物升溫至室溫且攪拌2小時。混合物用5 mL水緩慢淬滅，且所得溶液用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。經合併有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至2%之甲醇/

二氯甲烷溶離，得到呈白色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7S, 8R)-8-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)吡啉-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(80 mg)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.25 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.35 (d, $J$ = 15.2 Hz, 1H), 8.23 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J$ = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 4H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 8H), 1.11 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 611.3 [M+H]$^+$。

【0310】

***外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

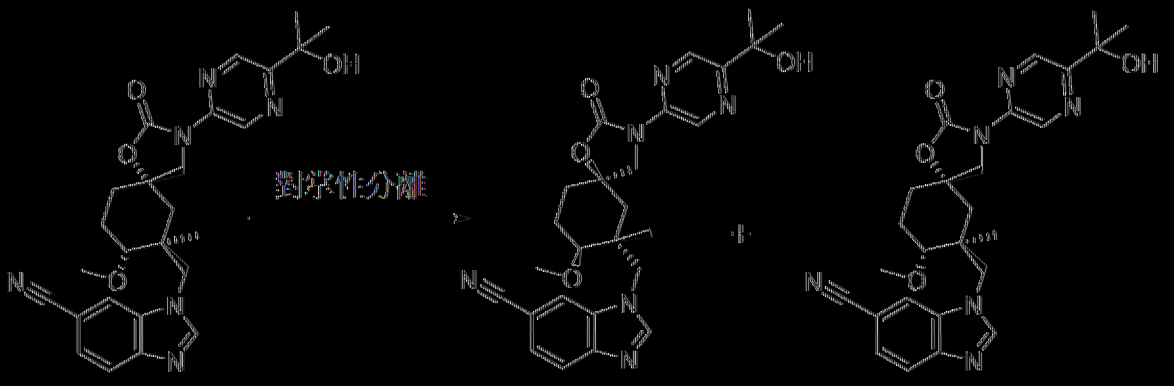



將三氟乙酸(44 mg，0.39 mmol)添加至*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-8-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-

2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(80 mg，0.13 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。在真空下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀物之粗產物*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(70 mg粗物質)。LCMS(ESI-MS)m/z：491.2 [M+H]+。

[0311]

1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5R,7R,8S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(70 mg，0.14 mmol)之混合物藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下分離：對掌

性：CHIRAL ART Cellulose-SC，2x25 cm，5 μm；移動相A：Hex: DCM=3:1(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B至30% B於14 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：9.92；RT2(min)：12.16；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.8 mL。合併所需溶離份且凍乾，得到產物。

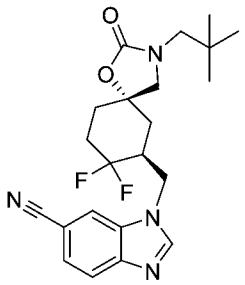
【0312】**第一溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5R,7R,8S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(14.0 mg，99.7%純度，100% ee)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.18 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, $J$ = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.31 (d, $J$ = 14.5 Hz, 1H), 4.21 (d, $J$ = 14.5 Hz, 1H), 3.81 (q, $J$ = 10.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.04 (d, $J$ = 9.7 Hz, 2H), 1.95 (d, $J$ = 15.0 Hz, 1H), 1.72 (d, $J$ = 14.6 Hz, 1H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.44 (d, $J$ = 2.3 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 491.2 $[M+H]^+$。

【0313】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(14.8 mg，99.6%純度，99.5% ee)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.18 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.3

Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.81 (q, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 1.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 491.2 $[M+H]^+$。

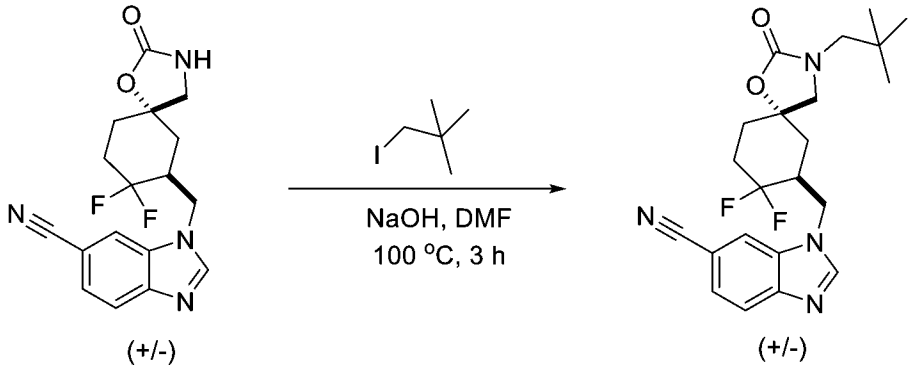
【0314】

**實例11.製備：1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



詳細程序

***外消旋*-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

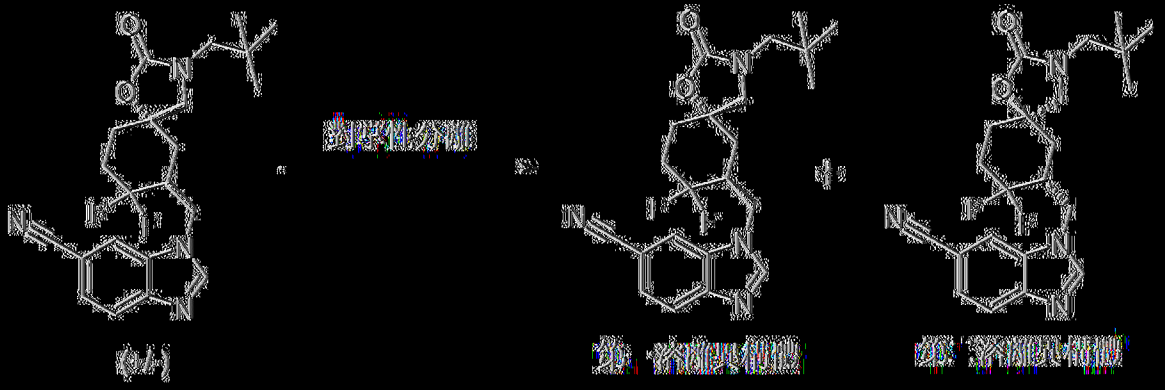



向*外消旋*-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1 g，2.89

mmol)及1-碘-2,2-二甲基丙烷(859 mg，4.34 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物中添加氫氧化鈉(347 mg，8.67 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌3小時且冷卻至室溫。將混合物用氯化銨水溶液(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至60%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈白色固體之產物*外消旋*-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z：417.2 [M+H]+。

[0315]

1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5R,7R)-8,8-二氟-3-新戊基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200 mg，0.48 mmol)之混合物藉由製備型對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IH，2 x 25 cm，

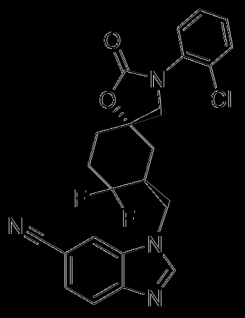
5 μm；移動相A：MTBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：IPA--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：40% B至40% B於12 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：7.342；RT2(min)：9.486；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.3 mL。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

【0316】**第一溶離異構體：呈白色固體之**1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(76.5 mg，99.8%純度，100% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 8.31 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.65 (dd, $J$ = 14.6, 6.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, $J$ = 14.6, 7.7 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 3H), 2.15-1.93 (m, 3H), 1.88-1.63 (m, 3H), 0.82 (s, 9H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 417.2 $[M+H]^+$。

【0317】**第二溶離異構體：**呈白色固體之1-(((5R,7R)-8,8-二氟-3-新戊基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(19.9 mg，99.0%純度，98.4% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 8.31 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.65 (dd, $J$ = 14.7, 6.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, $J$ = 14.6, 7.7 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 3H), 2.16-1.93 (m, 3H), 1.86-1.70 (m, 3H), 0.82 (s, 9H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 417.2 $[M+H]^+$。

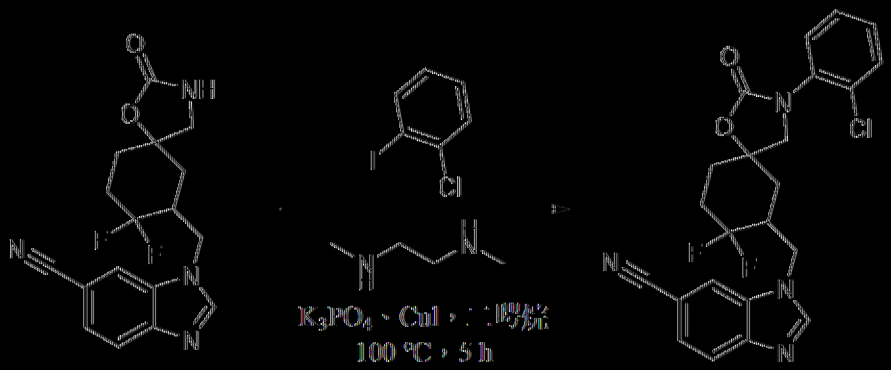
[0318]

實例12.製備：1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈



詳細程序

1-((3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

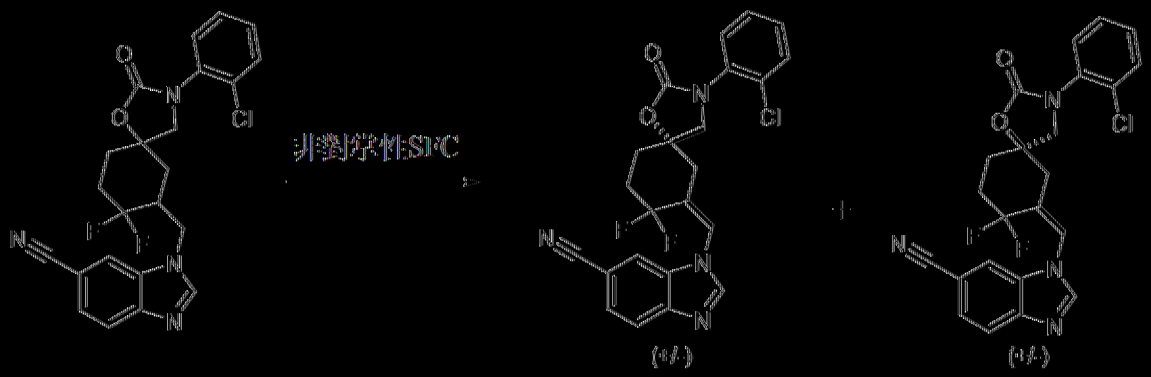



向1-((8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500 mg，1.45 mmol)及1-氯-2-碘苯(519 mg，2.18 mmol)於1,4-二㗁烷(10 mL)中之非鏡像異構混合物中添加*N1,N2*-二甲基乙烷-1,2-二胺(255 mg，2.9 mmol)、磷酸三鉀(615 mg，2.9 mmol)及碘化銅(I)(139 mg，0.73 mmol)。將所得混合物在100℃下在氮氣氛圍下攪拌5小時且隨後冷卻至室溫。將混合物用氫化銨水溶液(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取，經硫酸

鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，隨後用0%至55%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈白色固體之產物1-((3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z：457.1 [M+H]+。

[0319]

*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及*外消旋*-1-(((5R,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




1-((3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400 mg，0.88 mmol)之非鏡像異構混合物藉由製備型非對掌性SFC在以下條件下分離：對掌性：YMC-Actus Triart Diol-HILIC，3x25 cm，5 μm；移動相A：$CO_2$，移動相B：MeOH(0.1% 2M $NH_3$-MeOH)；流動速率：75 mL/min；梯度：等度24% B；管柱溫度(℃) 35；背壓(巴) 100；波長：220 nm；RT1(min)：4.26；樣品溶劑：MeOH--HPLC；注射體積：3 mL。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

[0320] 第一溶離異構體：呈白色固體之*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(240 mg)。

[0321] 第二溶離異構體：呈白色固體之*外消旋*-1-(((5R,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(20 mg)。

[0322]

1-(((5R,7R)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(240 mg，0.88 mmol)之混合物藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IF，2x25 cm，5 μm；移動相A：MTBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：20% B至20% B於23 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：11.816；RT2(min)：16.483；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注

射體積：2 mL。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

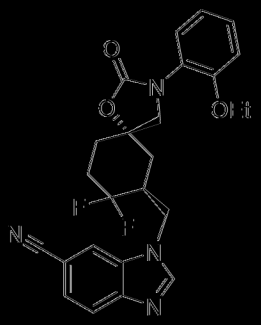
【0323】**第一溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5R,7R)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10.6 mg，99.5%純度，100% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.60 -7.51 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 4.70 (dd, $J$ = 14.6, 5.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, $J$ = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 3H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 457.1 $[M+H]^+$。

【0324】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(31.6 mg，99.2%純度，100% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J$ = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 2H), 4.70 (dd, $J$ = 14.6, 5.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, $J$ = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.89-1.78(m, 1H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 457.1 $[M+H]^+$。

【0325】

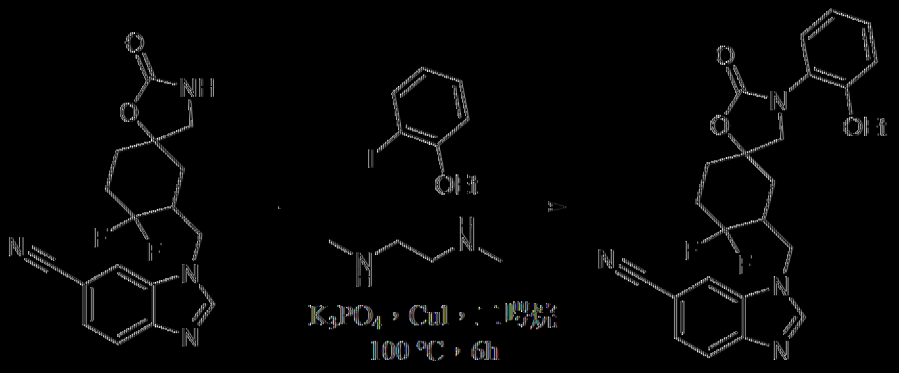
**實例13.製備：1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側**

氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈



詳細程序

1-((3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈

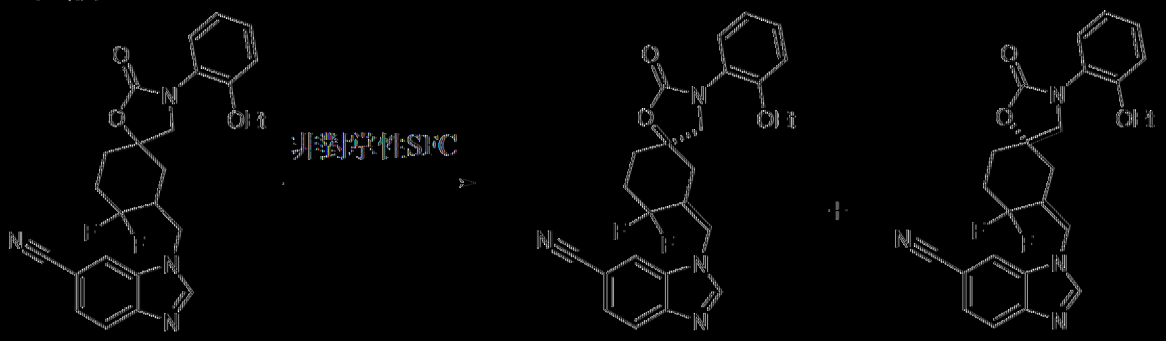



向1-((8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10-苯并[d]咪唑-6-甲腈(250 mg，0.72 mmol)及1-溴-2-乙氧基苯(217 mg，1.08 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之非鏡像異構混合物中添加*N1,N2*-二甲基乙烷-1,2-二胺(127 mg，1.44 mmol)、磷酸三鉀(305 mg，1.44 mmol)及碘化銅(I)(69 mg，0.36 mmol)。將所得混合物在100℃下在氮氣氛圍下攪拌6小時且冷卻至室溫，將混合物用氯化銨水溶液(50 mL)淬滅，所得溶液用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取，有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至58%之乙酸乙酯/石油

離溶離，得到呈白色固體之1-((3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(220 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z：467.2 [M+H]+。

[0326]

*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及*外消旋*-1-(((5R,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




1-((3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(220 mg，0.47 mmol)之非鏡像異構混合物藉由製備型非對掌性SFC在以下條件下分離：對掌性：GreenSep Naphthyl，3x25 cm，5 μm；移動相A：$CO_2$，移動相B：MeOH(0.1% 2M $NH_3$-MeOH)；流動速率：75 mL/min；梯度：等度25% B；管柱溫度(℃) 35；背壓(巴) 100；波長：220 nm；RT1(min)：5.99；RT2(min)：6.51；樣品溶劑：MeOH--HPLC；注射體積：1 mL。合併所需溶離份且凍乾，得到兩種產物。

[0327] 第一溶離異構體：呈白色固體之*外消旋*-1-

(((5R,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(30 mg)。

[0328] 第二溶離異構體：呈白色固體之*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(140 mg)。

[0329]

1-(((5R,7R)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(140 mg，0.3 mmol)之混合物藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK ID，2 x 25 cm，5 μm；移動相A：MTBE(2mM $NH_3$-MeOH)—HPLC，移動相B：EtOH—HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：8% B至8% B於31 min中；波長：220/254 nm；

RT1(min)：20.16；RT2(min)：26.092；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.4 mL。合併所需溶離份且凍乾，得到兩種產物。

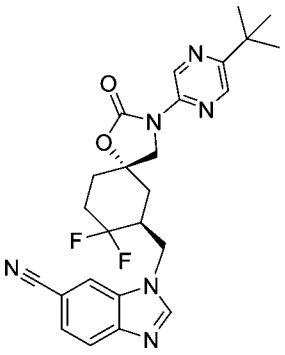
【0330】**第一溶離異構體：**呈白色固體之1-(((5R,7R)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(18.0 mg，98.9%純度，100% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.06 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, $J$ = 14.7, 5.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, $J$ = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.01-2.84 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 3H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.17 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 467.2 $[M+H]^+$。

【0331】**第二溶離異構體：呈白色固體之**1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(40.4 mg，99.8%純度，100% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.94 (td, $J$ = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, $J$ = 14.6, 5.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, $J$ = 14.6, 8.1 Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.17 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 467.2

$[M+H]^+$。

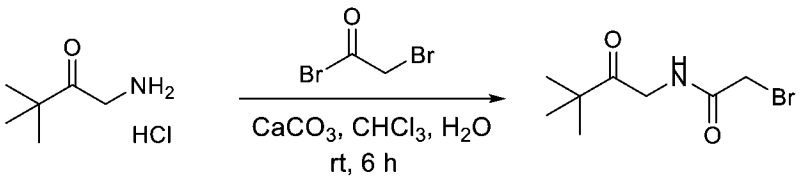
【0332】

**實例14.製備：1-(((5S,7S)-3-(5-(三級-丁基)吡啡-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



**詳細程序**

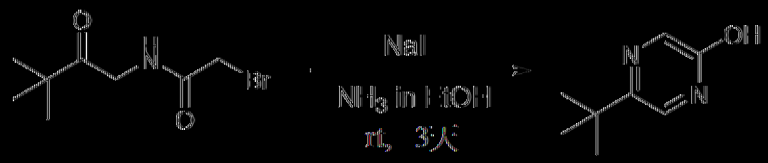
**2-溴-*N*-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)乙醯胺**




在5℃下在氮氣氛圍下向碳酸鈣(7.15 g，93.8 mmol)於氯仿(30 mL)中之混合物中添加含1-胺基-3,3-二甲基丁-2-酮鹽酸鹽(1.8 g，15.6 mmol)之水(10 mL)。隨後，在5℃下添加2-溴乙醯溴(5.90 g，39.1 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且隨後攪拌6小時。過濾反應物且用碳酸鈉水溶液(30 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物2-溴-*N*-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)乙醯胺(2.4 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 236.0 $[M+H]^+$。

【0333】

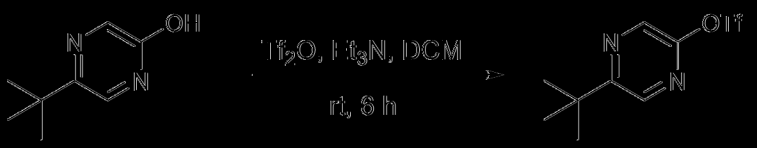
5-(三級-丁基)吡啶-2-醇




向2-溴-*N*-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)乙醯胺(2.3 g，9.74 mmol)於氨(20 mL，7 N於MeOH中)之混合物中添加碘化鈉(0.26 g，1.75 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3天。將混合物用氯化銨水溶液(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物5-(三級-丁基)吡啶-2-醇(740 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 153.1 [M+H]+。

|0334|

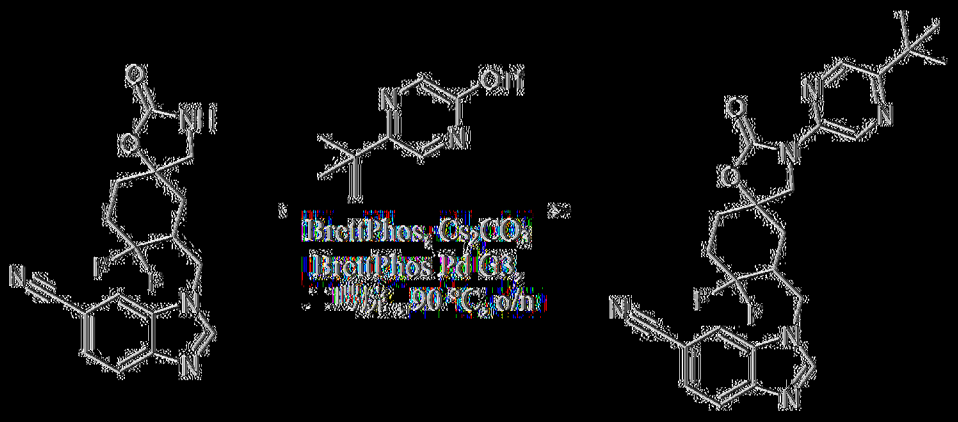
三氟甲烷磺酸5-(三級-丁基)吡啶-2-酯




在0℃下在氮氣氛圍下向5-三級-丁基吡啶-2-醇(730 mg，4.80 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中添加三乙胺(1.46 g，14.4 mmol)及三氟甲烷磺酸酐(2.03 g，7.19 mmol)，使混合物升溫至室溫且攪拌6小時。將混合物用水(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至30%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈黃色油狀物之產物5-(三級-丁基)吡啶-2-基三氟甲烷磺酸酯(500 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 285.0 [M+H]+。

[0335]

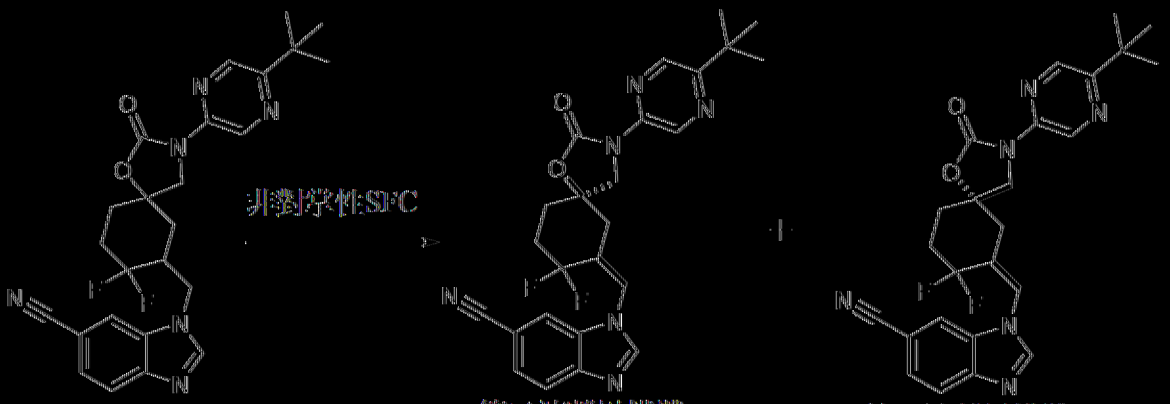
1-((3-(5-(三級-丁基)吡啶-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




向1-((8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(600 mg，1.73 mmol)及5-(三級-丁基)吡啶-2-基三氟甲烷磺酸酯(738 mg，2.60 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)之非鏡像異構混合物中添加BrettPhos (93 mg，0.173 mmol)、BrettPhos Pd G3(157 mg，0.173 mmol)及碳酸銫(1.69 g，5.19 mmol)。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌隔夜且冷卻至室溫。反應物用氯化銨水溶液(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，且用0%至70%之乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈淡黃色固體之產物1-((3-(5-(三級-丁基)吡啶-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(420 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z：481.2 [M+H]+。

[0336]

外消旋-1-(((5R,7S)-3-(5-(二級-丁基)吡啶-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(5-(二級-丁基)吡啶-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




1-((3-(5-(二級-丁基)吡啶-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(420 mg，0.87 mmol)之非鏡像異構混合物藉由製備型非對掌性SFC在以下條件下分離：對掌性：DAICEL DCpak P4VP，3x25 cm，5 μm；移動相A：$CO_2$，移動相B：MeOH(0.1% 2M $NH_3$-MeOH)；流動速率：60 mL/min；梯度：等度17% B；管柱溫度(25℃)：35；背壓(巴)100；波長：254 nm；RT1(min)：7.62；RT2(min)：9；樣品溶劑：MeOH--HPLC；注射體積：2.5 mL。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

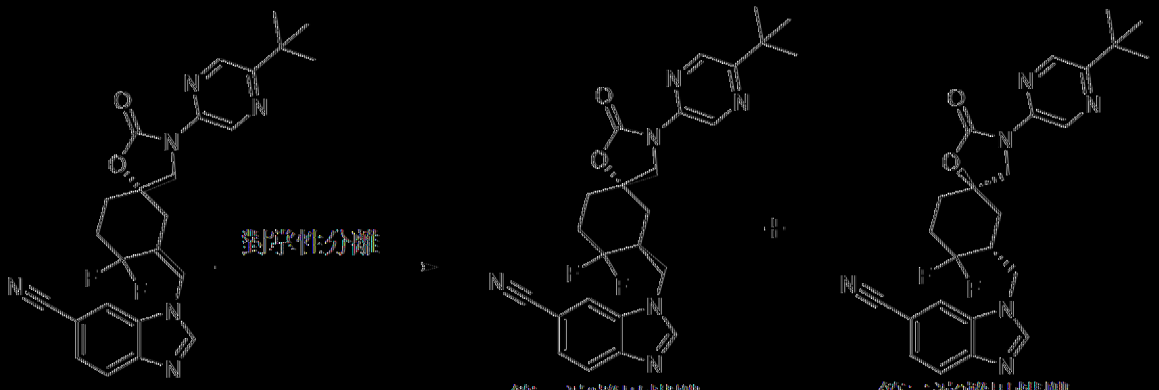
[0337] 第一溶離異構體：呈白色固體之*外消旋*-1-(((5R,7S)-3-(5-(二級-丁基)吡啶-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-

1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300 mg)。

[0338] 第二溶離異構體：呈白色固體之*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(5-(三級-丁基)吡啶-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(50 mg)。

[0339]

1-(((5S,7S)-3-(5-(三級-丁基)吡啶-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5R,7R)-3-(5-(三級-丁基)吡啶-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




(44)

*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(5-(三級-丁基)吡啶-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300 mg，0.62 mmol)之混合物藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IE，2x25 cm，5 μm；移動相A：MTBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)—HPLC，移動相B：EtOH—HPLC；流動速率：16

mL/min；梯度：50% B至50% B於12 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：7.528；RT2(min)：9.869；樣品溶劑：EtOH；注射體積：0.4 mL。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

【0340】**第一溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5S,7S)-3-(5-(三級-丁基)吡咔-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(143.5 mg，98.6%純度，100% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.20 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.72 -4.64 (m, 1H), 4.40 (dd, $J$ = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 3.91 (q, $J$ = 10.4 Hz, 2H),

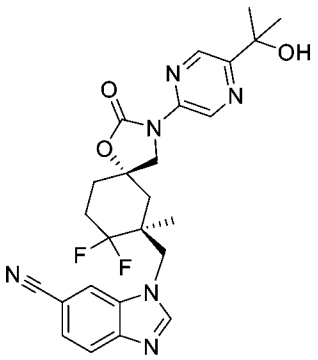
3.00-2.80 (m, 1H), 2.26-2.02 (m, 4H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 481.2 $[M+H]^+$

【0341】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5R,7R)-3-(5-(三級-丁基)吡咔-2-基)-8,8-二氟-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(51.7 mg，99.8%純度，100% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.20 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.35 -8.28 (m, 1H), 7.83 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, $J$ = 14.7, 5.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, $J$ = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 3.91 (q, $J$ = 10.4 Hz, 2H), 3.02-2.82 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 4H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 481.2

$[M+H]^+$。

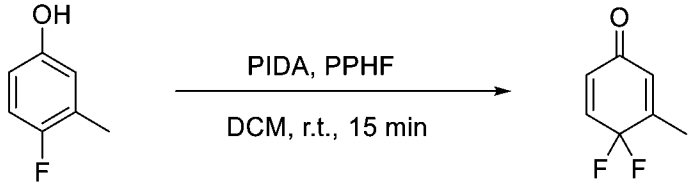
【0342】

**實例15.製備：1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啉-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



**詳細程序**

**4,4-二氟-3-甲基環己烷-2,5-二烯-1-酮**

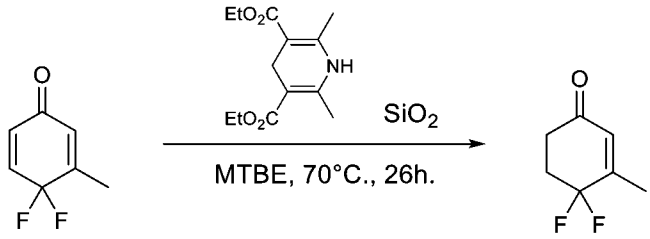



在室溫下經10分鐘向4-氟-3-甲苯酚(25.2 g，1當量，200 mmol)於DCM(1.5 L)中之溶液中逐滴添加吡啶氫氟酸鹽(20 mL，70% wt，0.78當量，156 mmol)。隨後，一次性添加苯基-13-碘二基二乙酸酯(77.3 g，1.2當量，240 mmol)且在室溫下攪拌反應物15分鐘。添加碳酸鉀(138 g，5當量，1.00 mol)且在相同條件下攪拌所得混合物10 min。過濾混合物，且濾液用HCl 1M(3x)及鹽水(1x)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓(45℃，不低於850毫巴，因為產物為揮發性的)下濃縮降至約200 mL。粗物質溶液未經

進一步純化即用於下一步驟中。$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (dt, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 6.32 - 6.26 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, J = 1.5 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 1.9, 1.0 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -102.58。

【0343】

**4,4-二氟-3-甲基環己-2-烯-1-酮**

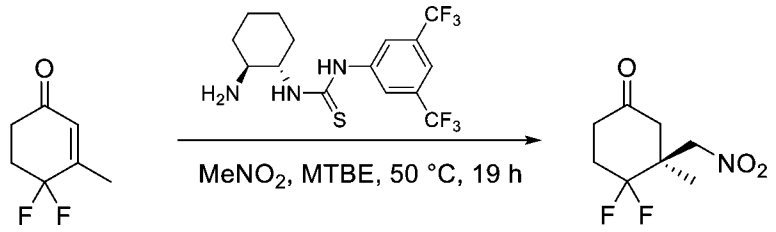



在回流下用3,5-吡啶二羧酸、1,4-二氫-2,6-二甲基-二乙酯(HEH；111 g，2.2當量，440 mmol)在二氧化矽(400 g，33.3當量，6.66 mol)存在下在60℃下，以機械方式攪拌粗物質4,4-二氟-3-甲基環己烷-2,5-二烯-1-酮(28.8 g，1當量，200 mmol)於三級丁基甲醚(1.33 L)中隔夜。隨後，由於不存在完全轉化(藉由等分試樣之粗$^{19}$F NMR)，添加0.2當量之HEH且在60℃下再攪拌混合物5小時。將混合物冷卻至室溫且過濾以移除二氧化矽，且用旋轉蒸發儀將濾液之體積減少至400 mL。添加1.6 L戊烷且混合物經由二氧化矽墊過濾且濃縮至200 mL(溶離份A)，墊用1 L戊烷:MTBE 4:1洗滌且濃縮至250 mL(溶離份B)(注意到：大部分未反應之HEH可經由此過濾移除)。NMR在兩種溶離份中仍顯示出HEH雜質，將其儲存於冰箱中隔夜。兩種溶離份皆具有沈澱的HEH，將其過濾出。各溶離份用5%

CuSO4(x 2)水溶液洗滌(注意到：完成此HEH殘餘物)及3 M HCl(水溶液)(x3)(注意到：需要此移除Hantzsch吡啶)。之後，qNMR顯示獲得4,4-二氟-3-甲基環己-2-烯-1-酮(14.6 g，100 mmol，50%)作為MTBE溶液，其未經進一步純化即用於下一步驟中。$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.00 (h, J = 1.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 7.2, 6.0 Hz, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 2H), 2.05 (dt, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -100.50 (t, J = 13.3 Hz)。

【0344】

**(S)-4,4-二氟-3-甲基-3-(硝基甲基)環己-1-酮**

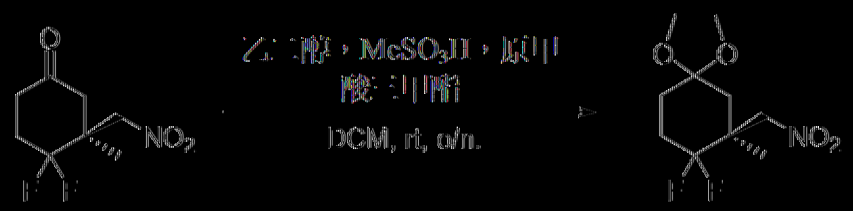



在1 L燒瓶中，將粗4,4-二氟-3-甲基環己-2-烯-1-酮(7.98 g，210 mL，0.26莫耳，1當量，54.6 mmol)於MTBE中之溶液稀釋至MTBE之總體積(546 mL)。添加1-((1S,2S)-2-胺基環己基)-3-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)硫脲(2.10 g，0.1當量，5.46 mmol)及硝基甲烷(33.3 g，29.4 mL，10當量，546 mmol)，且將混合物在50℃下在$N_2$下攪拌2天。使燒瓶冷卻至室溫。混合物用飽和$KHSO_4$(3x)、飽和$NaHCO_3$(3x)、$H_2O$(1x)及鹽水(1x)洗滌。乾燥($Na_2SO_4$)過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析法(220 g)使用0-25% EtOAc於*c*-己烷梯度(2 CV 0%，10 CV 0-10%，2 CV 10%，10 CV 10-20%，4

CV 20-25%，2 CV 25%)中純化，得到呈黃色油狀物之(S)-4,4-二氟-3-甲基-3-(硝基甲基)環己-1-酮(4.11 g，19.8 mmol，36.3%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.63 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.0 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -110.17 (dd, J = 24.0, 12.9 Hz), -110.31 (td, J = 10.4, 3.5 Hz)。

|(0345)|

(S)-8,8-二氟-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

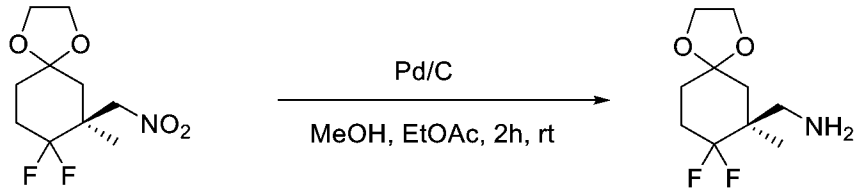



向(S)-4,4-二氟-3-甲基-3-(硝基甲基)環己-1-酮(4.0 g，1當量，19.3 mmol)於無水DCM(3.8 M)中之溶液添加乙二醇(1.59 mL，1.48當量，28.6 mmol)及原甲酸三甲酯(3.2 mL，1.5當量，29.0 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌5分鐘且隨後在冰浴中冷卻至0℃。向此混合物中逐滴添加甲磺酸(186 µL，0.148當量，2.86 mmol)。自冰浴移出反應混合物且升溫至室溫且攪拌隔夜。使反應物重新冷卻至0℃，用100 mL水淬滅且用100 mL DCM分配。分離各層，且水層用DCM(3 x 50 mL)萃取。經合併有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈透明橙色-淡黃色油狀物之(S)-8,8-二氟-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]

癸烷(4.2 g，87%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 4H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.30 (d, J = 1.4 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -109.08 (ddd, J = 244.3, 20.7, 7.2 Hz), -110.28 (dddd, J = 243.9, 21.2, 7.6, 3.0 Hz)。

【0346】

**(S)-(8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺**

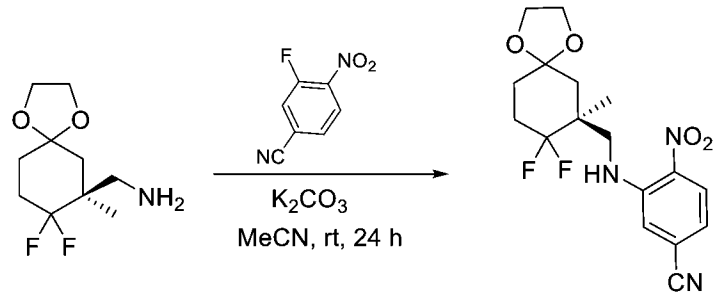



在惰性氛圍下向Pd(10% /木炭；0.075當量)中添加(S)-8,8-二氟-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(1當量)於EtOAc之溶液。向此混合物中添加MeOH (MeOH:EtOAc 2:1，0.1M)，且抽空反應容器且用$H_2$自氣球中回填。在室溫下攪拌反應物隔夜。藉由TLC觀測到完全轉化(TLC 5% MeOH/DCM展示完全轉化，茚三酮作為染色)。將反應容器抽真空且用氮氣回填。反應內容物經矽藻土過濾，用EtOAc洗滌且在真空中濃縮，得到呈微黃色透明油狀物之(S)-(8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(3.7 g，定量)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 - 3.91 (m, 4H), 2.87 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 3H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.12

(d, J = 1.5 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -106.57 - -107.45 (m), -111.32 - -112.12 (m)。

【0347】

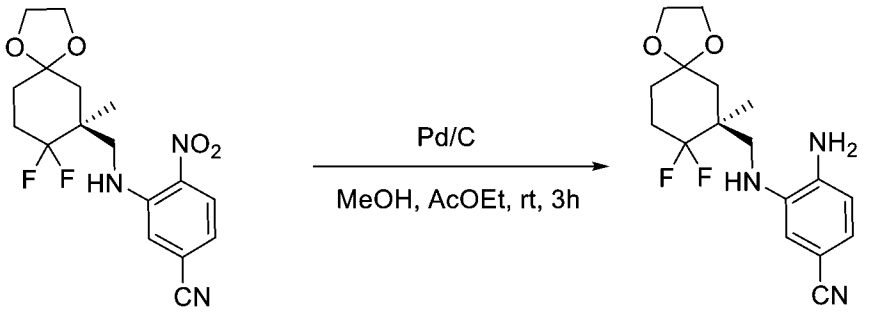
**(S)-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈**




將(S)-(8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(1.00當量)溶解於MeCN(0.35 M)中。添加$K_2CO_3$(2.00當量)及3-氟-4-硝基苯甲腈(1.00當量)且將所得橙色混合物在室溫下攪拌24h。反應物經由玻璃料過濾，濃縮濾液且在矽膠管柱(0-1% MeOH/DCM)上純化，得到(S)-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(5.4 g，88%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 4H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.76 (dd, J = 14.0, 2.6 Hz, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 4H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -107.02 - -107.96 (m), -110.15 - -111.12 (m)。

【0348】

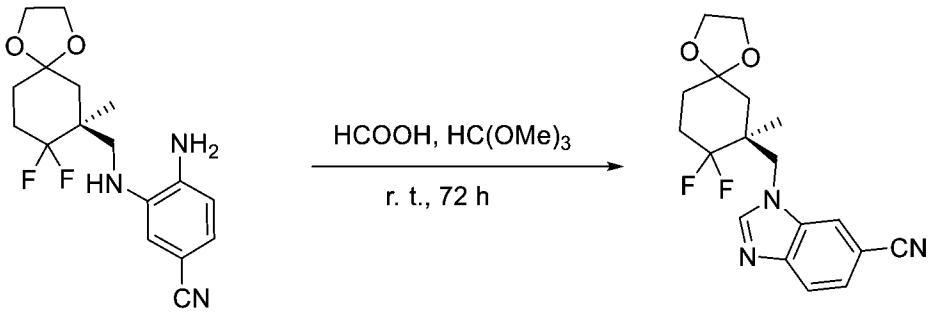
**(S)-4-胺基-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈**




在惰性氛圍下向Pd(10%/木炭；0.05當量)中添加(S)-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)-4-硝基苯甲腈(1當量)於乙酸乙酯中之溶液。向此混合物中添加MeOH(MeOH:AcOEt 2:1，0.1 M)，且抽空反應容器且用$H_2$自氣球中回填。將反應物在室溫下攪拌2 h，直至藉由TLC觀測到完全轉化(TLC：100% DCM，茚三酮作為染色)。將反應容器抽真空且用氮氣回填。反應內容物經矽藻土過濾，用EtOAc洗滌且在真空中濃縮，得到(S)-4-胺基-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(4.9 g，99%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.95 (dd, J = 14.2, 2.7 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.73 (dt, J = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 1.5 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -105.99 - -106.88 (m), -109.87 (ddd, J = 242.6, 19.3, 10.3 Hz)。

【0349】

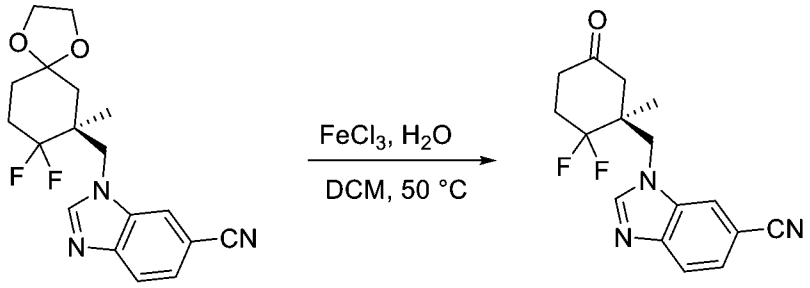
**(S)-1-((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將(S)-4-胺基-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(4.9 g，1當量，15 mmol)添加至原甲酸三甲酯(46 mL，29當量，420 mmol)中，接著甲酸(0.56 mL，1當量，15 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌。在開始反應之後在t=90 min、120 min及180 min下再添加甲酸(0.56 mL，1當量，15 mmol)，其後使混合物攪拌隔夜。反應內容物用500 mL EtOAc及300 mL $NaHCO_3$飽和水溶液分配且分離各層。水層用EtOAc(3 x 150 mL)反萃取。經合併有機物經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗物質藉由矽膠層析(80 g $SiO_2$，0-70% EtOAc:己烷)純化，得到呈白色固體之(S)-1-((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(4.4 g，13 mmol，87%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 4H), 2.29 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.13 - 1.09 (m, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -107.43 - -108.46 (m), -110.25 (ddd, J = 243.6, 22.9, 7.7 Hz)。

【0350】

**(S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

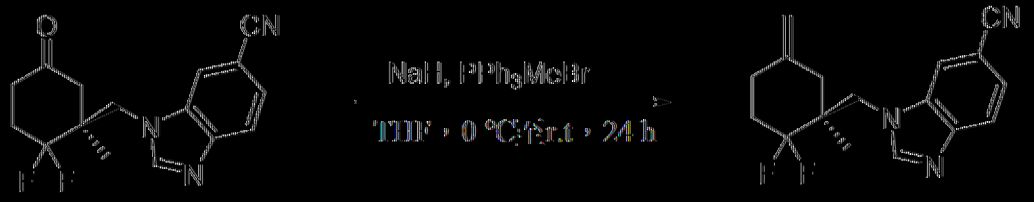



在室溫下向氯化鐵(III)(3.27 g，3.5當量，20.2 mmol)及水(2.18 g，2.18 mL，21當量，121 mmol)中添加(S)-1-((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2.00 g，1當量，5.76 mmol)於$CH_2Cl_2$(19.2 mL)中之溶液。在50℃下加熱所得黃色至琥珀色懸浮液，且在t=1、2及3小時時添加含氯化鐵(III)(3.27 g，3.5當量，20.2 mmol)之水(2.18 g，2.18 mL，21當量，121 mmol)，在整個過程中維持溫度在50℃下。反應物藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅。水層用$CH_2Cl_2$萃取三次且經合併有機物用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，且在減壓下濃縮。NMR顯示轉化不完全。反應物在與之前相同的條件下再開始，在t=2、16、19及25小時時添加氯化鐵(III)(3.27 g，3.5當量，20.2 mmol)於水(2.18 g，2.18 mL，21當量，121 mmol)中。轉化不完全(70%)。反應物藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅。水層用$CH_2Cl_2$萃取三次且經合併有機物用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，且在減壓下濃縮。重新開始反應物，此時添加氯化鐵六水合物(5.4 g，3.0 mL，3.5當量，20 mmol)。在2 h期間加熱反應物，且之後

再添加氯化鐵六水合物(5.4 g，3.0 mL，3.5當量，20 mmol)，1 h後達到完全轉化(藉由LCMS分析確定)。反應物藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅。水層用$CH_2Cl_2$萃取三次且經合併有機物用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈淡棕色泡沫之(S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(993 mg，3.27 mmol，57%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 15.3 Hz, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.50 – 2.32 (m, 2H), 2.25 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -109.71 – -109.83 (m), -109.83 – -109.94 (m)。

|0351|

(S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-亞甲基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

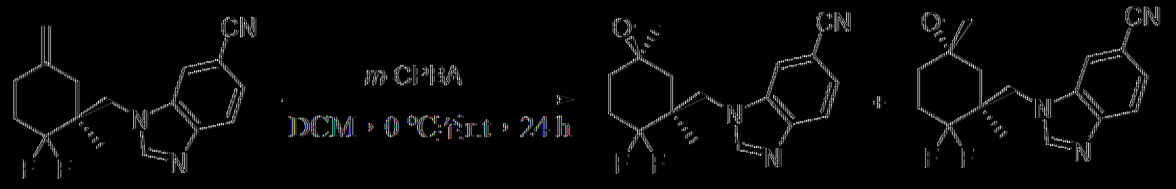



在$N_2$下氛圍，在0℃下將NaH(60%於礦物油中)(183 mg，4.58 mmol，1.4當量)逐份添加至甲基三苯基溴化磷(1.64 g，4.58 mmol，1.4當量)於無水THF(14.6 mL)之攪拌懸浮液。在0℃下攪拌混合物5分鐘，隨後升溫至室溫且在此溫度下攪拌1小時。在0℃下緩慢添加(S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(0.993

g，3.27mmol)於無水THF(7.28 mL)中之溶液且使其達到室溫隔夜。TLC(CyH/EtOAC: 1/1)指示完全轉化。在減壓下濃縮反應混合物，且將殘餘物懸浮於$NH_4Cl$飽和水溶液中且用EtOAc萃取3次。將經合併有機相用$H_2O$及鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(20 g $SiO_2$，10至100% EtOAc於cHex中)純化，得到呈白色結晶固體之(S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-亞甲基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(473 mg，3.27 mmol，48%)。LC-MS：*m/z*：302 $[M+H]^+$ $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.02 (s, 4H), 0.95 (dd, *J* = 8.1, 6.2 Hz, 1H)。$^{19}F$ NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -105.09 - -105.83 (m), -105.86 - -106.80 (m), -108.95 (dd, *J* = 32.0, 11.1 Hz), -109.60 (dd, *J* = 31.7, 11.4 Hz)。

【0352】

**1-(((3R,5S)-6,6-二氟-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((3S,5S)-6,6-二氟-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

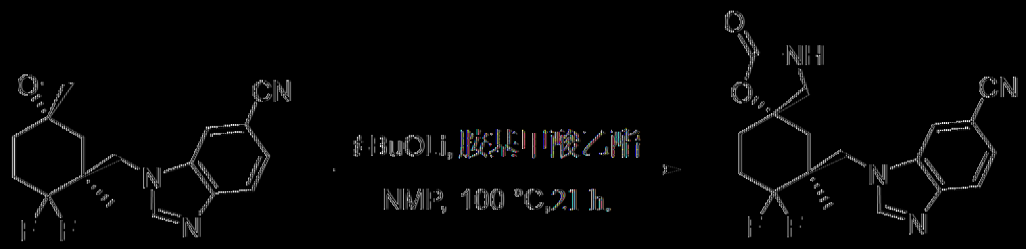



在0℃下向(S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-亞甲基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(327 mg，1.09 mmol，1當量)於DCM(7.2 mL)之溶液添加*m*-CPBA(340 mg，1.52 mmol，1.4當量，77% WT)。使混合物升溫至室溫且攪拌4小時。LCMS顯示反應未完成，隨後將*m*-CPBA(340 mg，1.52 mmol，1.4當量77% WT)添加至反應混合物中，在室溫下攪拌隔夜。反應物用以下之1/1混合物淬滅：$Na_2S2O_3$飽和水溶液/ NaHCO3飽和水溶液，用DCM萃取三次。經合併有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，乾燥($Na_2SO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(40 g SiO2，DCM/EtOAc 100/0至85/15 10 CV，隨後85/15對於20 CV，隨後至多75/25)純化，得到第一非鏡像異構體(非所需)1-(((3R,5S)-6,6-二氟-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(96 mg，0.3 mmol，28%)及第二非鏡像異構體(所需)1-(((3S,5S)-6,6-二氟-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(64 mg，0.2 mmol，19%)。LC-MS：*m/z*：318 $[M+H]^+$ $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 4H), 1.37 (dt, *J* =

11.8, 2.6 Hz, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.07 (ddd, *J* = 13.8, 5.4, 2.6 Hz, 1H)。

[0353]

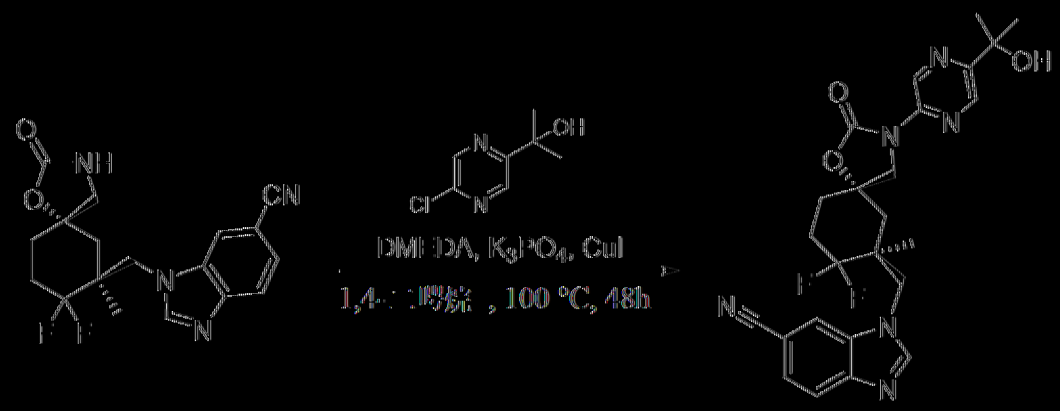
1-(((5*S*,7*S*)-8,8-二氟-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




將2-甲基-2-丙基甲醇鋰(0.51 mL，1.0莫耳/THF，0.51 mmol，2.7當量)添加至胺基甲酸乙酯(0.23 g，2.6 mmol，13.5當量)於NMP(1.3 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌10 min之後，逐滴添加1-(((3*S*,5*S*)-6,6-二氟-5-甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(60 mg，0.46 mmol，1.00當量)於NMP(1.3 mL)中之溶液。隨後將反應混合物加熱至100℃且在此溫度下攪拌21小時，直至藉由TLC(100% DCM)完全轉化。將反應混合物冷卻至室溫，傾入$H_2O$中且用EtOAc(×4)萃取。合併之有機萃取物用$NH_4Cl$(×3)、$H_2O$及鹽水洗滌，乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物藉由矽膠層析(4 g $SiO_2$，0至7% MeOH/DCM)純化，得到呈濃稠無色油狀物之1-(((5*S*,7*S*)-8,8-二氟-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(48 mg，0.13 mmol，70%)。LC-MS：*m/z*：361 $[M+H]^+$

[0354]

1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

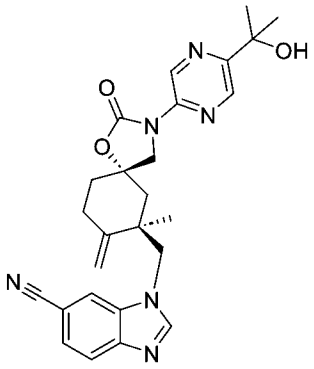



在密封管中，向2-(5-氯吡啶-2-基)丙-2-醇(29 mg，0.17 mmol，1.25當量)添加三價磷酸鉀(57 mg，0.27 mmol，2.0當量)、1-(((5S,7S)-8,8-二氟-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(48 mg，0.13 mmol，1當量)、1,4-二噁烷(0.67 mL)、甲基[2-(甲胺基)乙基]胺(12.0 mg，0.28 mmol，1.00當量)及CuI(26.9 mg，0.14 mmol，0.50當量)。將反應混合物置於氮氣氛圍下且加熱至100℃持續32小時。將反應混合物冷卻至室溫，用DCM、水及含7M $NH_3$之MeOH稀釋且攪拌10分鐘。分離有機層，且水層用DCM(x2)萃取。經合併之有機萃取物用水(2×)洗滌，乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到橙色油狀物。殘餘物藉由FCC(MeOH 0-10%/DCM)純化且濃縮，得到呈灰白色固體之1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(26 mg，0.13 mmol，39%)。LC-MS：*m/z*: 497 $[M+H]^+$ $^1$H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.45 (dddd, *J* = 35.7, 18.0, 9.0, 3.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 6H), 1.43 (s, 3H)。$^{19}F$ NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -107.42 (d, *J* = 242.5 Hz), -109.03 (ddd, *J* = 242.8, 35.6, 10.3 Hz)。

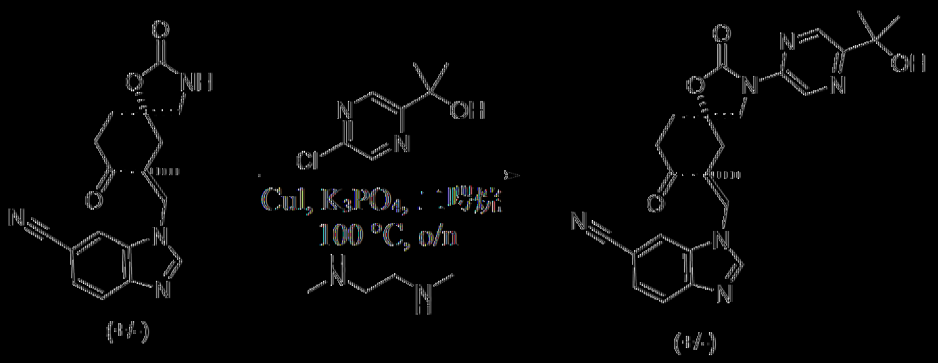
【0355】

**實例16.製備：1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-8-亞甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




詳細程序

***外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



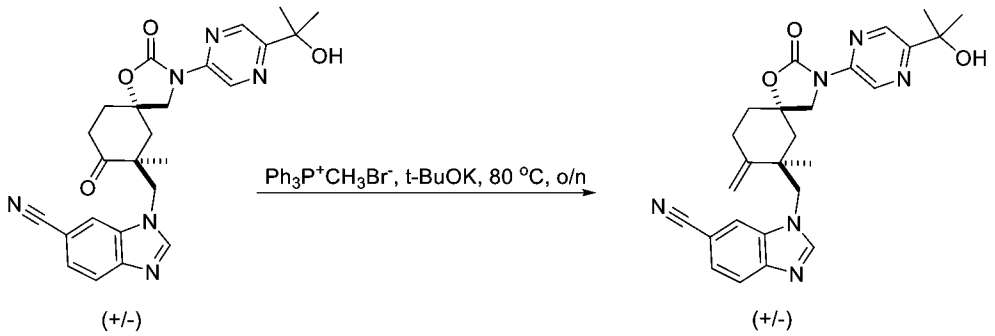

(中4) (II4)

在氮氣氛圍下將碘化銅(I)(281.87 mg，1.48 mmol)添加至中*外消旋*-1-(((5S,7S)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500 mg，1.48 mmol)、2-(5-氯吡呯-2-基)丙-2-醇(254.43 mg，1.48 mmol，1當量)、$N^1$,$N^2$-二甲基乙烷-1,2-二胺(260.35 mg，2.96 mmol)及磷酸三鉀(628.3 mg，2.96 mmol)於1,4-二㗁烷(5 mL)中之溶液。將所得混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，過濾且濾液在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至3%之甲醇/二氯甲烷溶離純化，得到呈淡黃色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡呯-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 475 $[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ(ppm) 9.27 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 3H), 1.47 (t, J = 3.2 Hz, 6H),

0.95 (d, J = 3.6 Hz, 3H)。

【0356】

**外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-8-亞甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

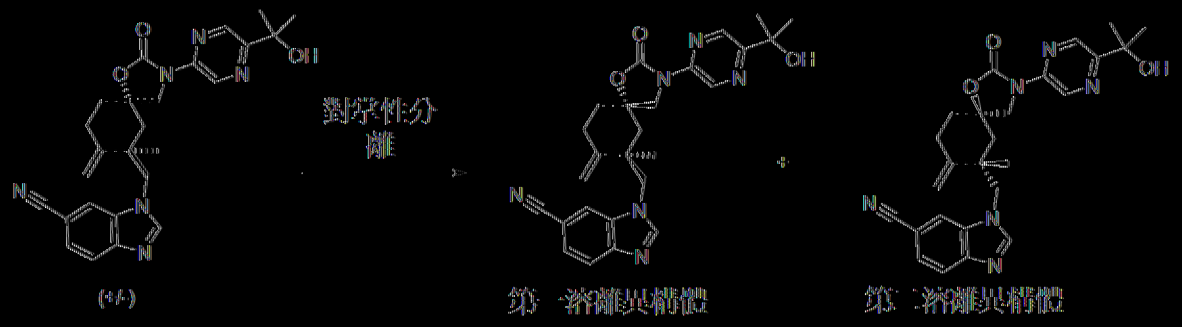



將鉀三級-丁醇鹽(106.38 mg，0.95 mmol)添加至甲基三苯基鏻溴化物(337.36 mg，0.95 mmol)於苯(3 mL)中之溶液中。向此混合物中逐滴添加外消旋-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-2,8-二側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300 mg，0.63 mmol)於苯(3 mL)中之溶液。將反應混合物在80℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至3%之甲醇/二氯甲烷溶離純化，得到呈黃色固體之外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-8-亞甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 473

[M+H]⁺。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm) 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 15.2, 11.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 24.0, 14.3, 3.4 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.50 – 1.45 (m, 6H), 0.90 (s, 3H)。

[( 0357)]

1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-8-亞甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-8-亞甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-8,8-二甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg，0.21 mmol)藉由製備型對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相A：MtBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)---HPLC，移動相B：EtOH---HPLC；流動速

率：20 mL/min；梯度：20% B至20% B於22 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：8.922；RT2(min)：16.131；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：1.3 mL。合併所需溶離份且凍乾，得到產物：

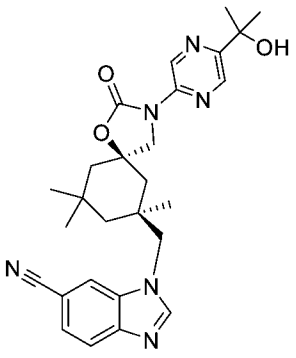
【0358】**第一溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-8-亞甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(28.0 mg，99.4%純度，100% ee，28.0%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ(ppm) 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 15.2, 11.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 24.0, 14.3, 3.4 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 6H), 0.90 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 473 $[M+H]^+$。

【0359】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-8-亞甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(32.2 mg，99.7%純度，99.8% ee，32.2%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ(ppm) 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H),

5.44 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 15.2, 11.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 24.0, 14.3, 3.4 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 6H), 0.90 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 473 $[M+H]^+$。

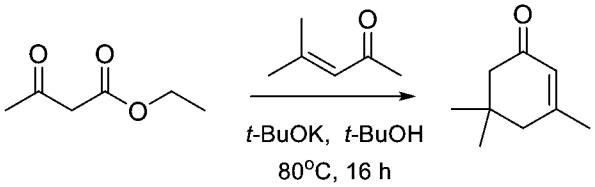
【0360】

**實例17.製備：1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



**詳細程序**

**3,5,5-三甲基環己-2-烯-1-酮**

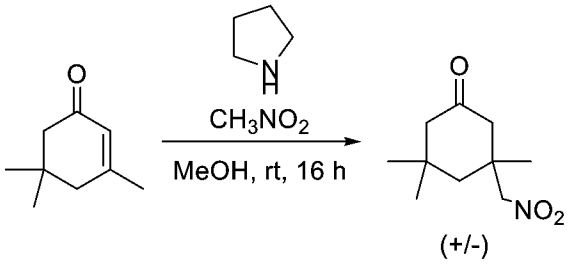



向乙醯乙酸乙酯(21 mL，161.54 mmol)於三級-丁醇(170 mL)中之經攪拌混合物中添加鉀三級-丁醇鹽(0.94 g，8.38 mmol)及4-甲基戊-3-烯-2-酮(15.84 g，161.54 mmol)，將所得混合物在室溫下攪拌0.5小時。隨後添加另一批鉀三級-丁醇鹽(3.63 g，32.31 mmol)，將所得混合物加熱至

80℃且攪拌16小時。使反應混合物冷卻至室溫，過濾且濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至15%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化，得到呈無色油狀物之3,5,5-三甲基環己-2-烯-1-酮(15 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 139 $[M+H]^+$。

【0361】

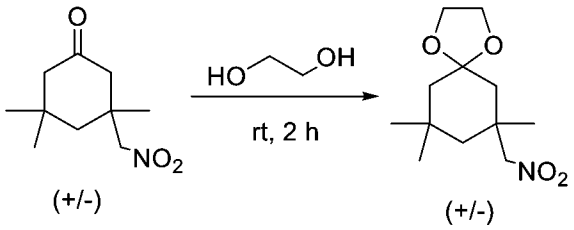
***外消旋*-3,3,5-三甲基-5-(硝基甲基)環己-1-酮**




向3,5,5-三甲基環己-2-烯-1-酮(15 g，108.53 mmol)於甲醇(90 mL)中之經攪拌混合物添加硝基甲烷(6.62 g，108.53 mmol)及吡咯啶(7.72 g，108.53 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時且在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化，得到呈黃色油狀物之所需產物*外消旋*-3,3,5-三甲基-5-(硝基甲基)環己烷-1-酮(7 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 200 $[M+H]^+$。

【0362】

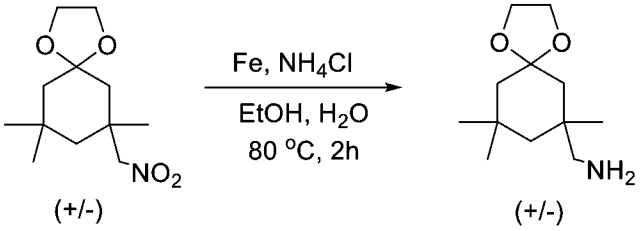
***外消旋*-7,7,9-三甲基-9-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷**



向*外消旋*-3,3,5-三甲基-5-(硝基甲基)環己-1-酮(7 g，35.13 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之經攪拌混合物中添加乙烷-1,2-二醇(2.18 g，35.13 mmol)、三甲氧基甲烷(3.73 g，35.13 mmol)及甲磺酸(0.51 g，5.27 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物在真空下濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至15%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化，得到呈黃色油狀物之所需產物*外消旋*-7,7,9-三甲基-9-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(5 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 244 $[M+H]^+$。

【0363】

***外消旋*-7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺**

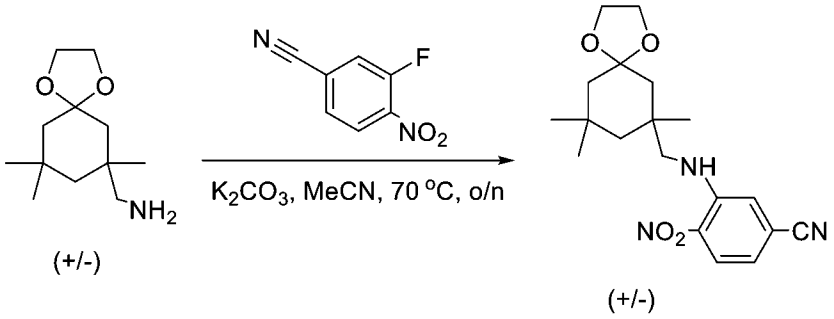



向*外消旋*-7,7,9-三甲基-9-(硝基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(5 g，20.55 mmol)於乙醇(75 mL)及水(15 mL)中之經攪拌混合物中添加鐵(5.74 g，102.75 mmol)及氯化銨(3.30 g，61.65 mmol)，將所得混合物加熱至80℃且攪拌2小時。使所得混合物冷卻至室溫，過濾，且濾餅用乙醇(50 mL)洗滌。濾液用水(50 mL)稀釋且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取，經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之*外消旋*-(7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(3 g)。LCMS(ESI-MS)m/z =

214 [M+H]$^+$。

【0364】

**外消旋-4-硝基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈**

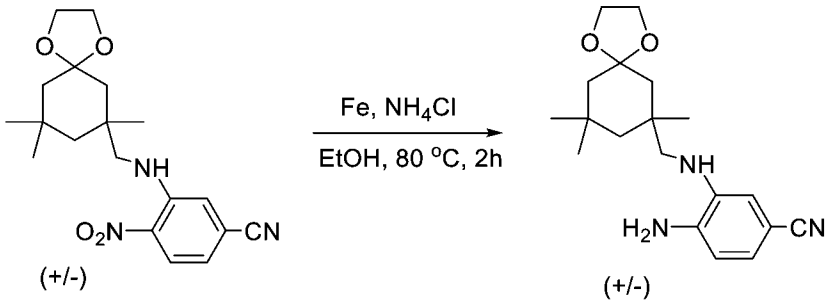



(+/-) (+/-)

向外消旋-(7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲胺(3 g，14.06 mmol)於乙腈(60 mL)中之經攪拌混合物中添加3-氟-4-硝基苯甲腈(2.34 g，14.06 mmol)及碳酸鉀(3.89 g，28.12 mmol)。將所得混合物加熱至70℃且攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之乙酸乙酯/石油醚溶離純化，得到呈橙色固體之所需產物外消旋-4-硝基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(5 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 360 [M+H]$^+$。

【0365】

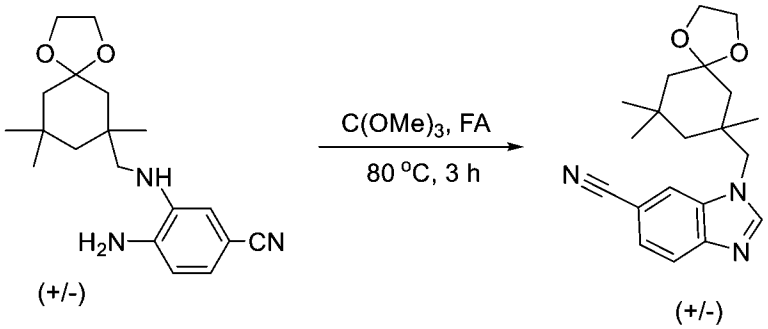
**外消旋-4-胺基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈**




向*外消旋*-4-硝基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(3 g，8.34 mmol)於乙醇(60 mL)及水(20 mL)中之經攪拌混合物添加鐵(2.33 g，41.73 mmol)及氯化銨(2.23 g，41.73 mmol)。將所得混合物加熱至80℃且攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫，過濾，且濾餅用乙醇(50 mL)洗滌。濾液用水(50 mL)稀釋且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取，經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之所需產物*外消旋*-4-胺基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(2.2 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 330 $[M+H]^+$。

【0366】

***外消旋*-1-((7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

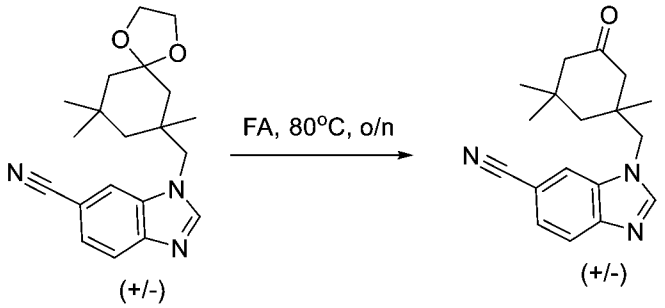



向*外消旋*-4-胺基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)胺基)苯甲腈(2.2 g，6.67 mmol)於乙腈(10 mL)中之經攪拌混合物添加甲酸(0.25 mL，6.67 mmol)及三

甲氧基甲烷(0.73 mL，6.67 mmol)。將所得混合物加熱至80℃且攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋，且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物*外消旋*-1-((7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 340 $[M+H]^+$。

【0367】

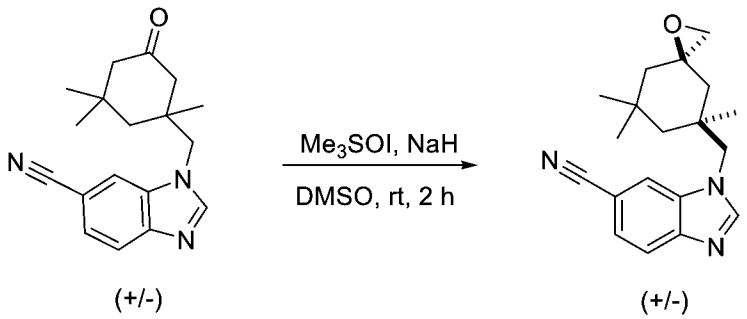
***外消旋*-1-((1,3,3-三甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




將*外消旋*-1-((7,9,9-三甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并]咪唑-6-甲腈(2 g，5.89 mmol)於甲酸(6 mL，159.04 mmol)之混合物在80℃下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物*外消旋*-1-((1,3,3-三甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.7 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 296 $[M+H]^+$。

【0368】

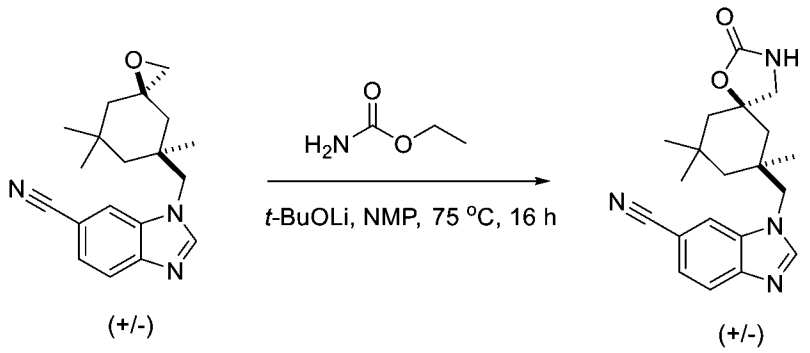
***外消旋*-1-(((3R,5S)-5,7,7-三甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




向*外消旋*-1-((1,3,3-三甲基-5-側氧基環己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.7 g，5.75 mmol)於二甲基亞碸(20 mL)中之經攪拌混合物添加三甲基碘化亞碸(1.27 g，5.75 mmol)及鉀*三級*-丁醇鹽(0.97 g，8.63 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。反應混合物用水(50 mL)稀釋且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色固體之粗產物*外消旋*-1-(((3R,5S)-5,7,7-三甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.5 g)。LCMS(ESI-MS)m/z = 310 $[M+H]^+$。

【0369】

**外消旋-1-(((5R,7S)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

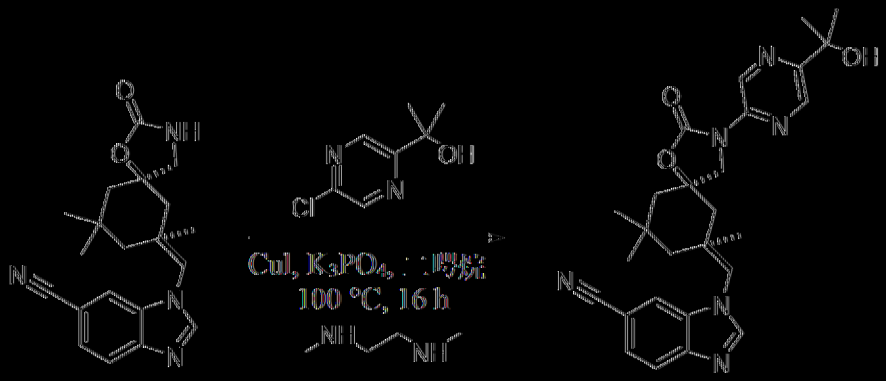



將鋰*三級*-丁醇鹽(90.56 mg，1.13 mmol)及胺基甲酸乙酯(1007.80 mg，11.31 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(6 mL)之

混合物在室溫下攪拌5 min，隨後添加*外消旋*-1-(((3R,5S)-5,7,7-三甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(700 mg，2.26 mmol)。將所得混合物加熱至75℃且攪拌16小時。使反應混合物冷卻至室溫，用水(60 mL)稀釋且用二氯甲烷(3 x 60 mL)萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到呈黃色固體之粗產物*外消旋*-1-(((5R,7S)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z = 353 [M+H]+。

[0370]

*外消旋*-1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈



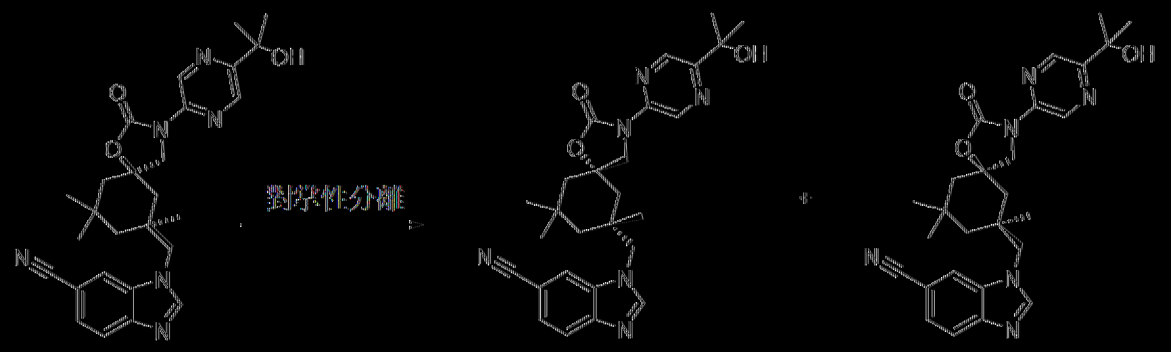

(中)　　(中)

在氮氣氛圍下向*外消旋*-1-(((5R,7S)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500 mg，1.42 mmol)於二噁烷(12 mL)中添加2-(5-氯吡啶-2-基)丙-2-醇(244.88 mg，1.42 mmol)、磷酸三鉀(903.41 mg，4.25 mmol)、甲基[2-(甲基胺基)乙基]胺

(300.15 mg，3.41 mmol)及碘化亞銅(270.19 mg，1.42 mmol)之經攪拌混合物，將所得混合物加熱至100℃且攪拌16小時。使反應混合物冷卻至室溫，用水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 60 mL)萃取。經合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至10%之甲醇/二氯甲烷溶離純化，得到呈黃色固體之所需產物*外消旋*-1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(450 mg)。LCMS(ESI-MS)m/z：489 $[M+H]^+$。

[0371]

1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯

并[d]咪唑-6-甲腈(350 mg)之外消旋體藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下分離；對掌性：CHIRALPAK IA，3 x 25 cm，5 μm；移動相A：Hex(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：18 mL/min；梯度：50% B至50% B於28 min中；波長：220/254 nm；RT1(min)：17.68；RT2(min)：23.745；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.8 mL。將所要溶離份合併且凍乾，得到兩種產物：

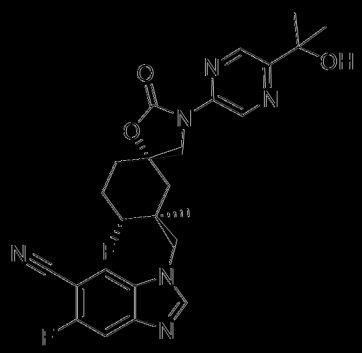
【0372】**第一溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(109.8 mg，99.8%純度，100.0% ee)。LCMS(ESI-MS)m/z = 489 $[M+H]^+$。$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm) 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 2.17 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 1.35 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

【0373】**第二溶離異構體**：呈白色固體之1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7,9,9-三甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-

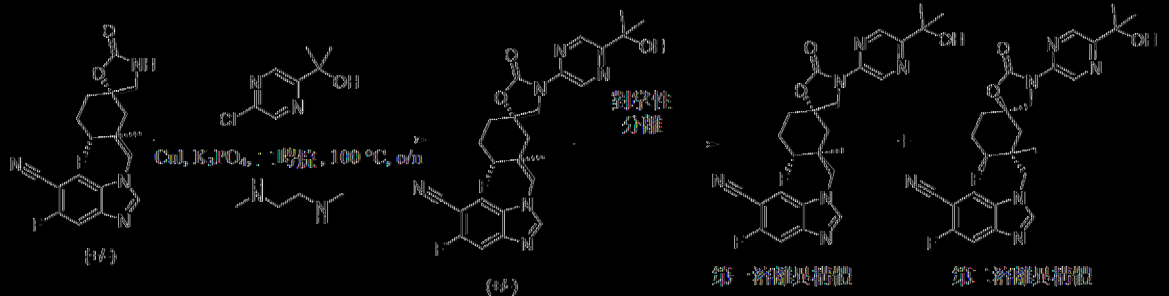
甲腈(109.3 mg，96.5%純度，98.9% cc)。LCMS(ESI+):m/z = 489 [M+H]+。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ (ppm) 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 2.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 1.35 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

|( 03'74)|

**實例18.製備：5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

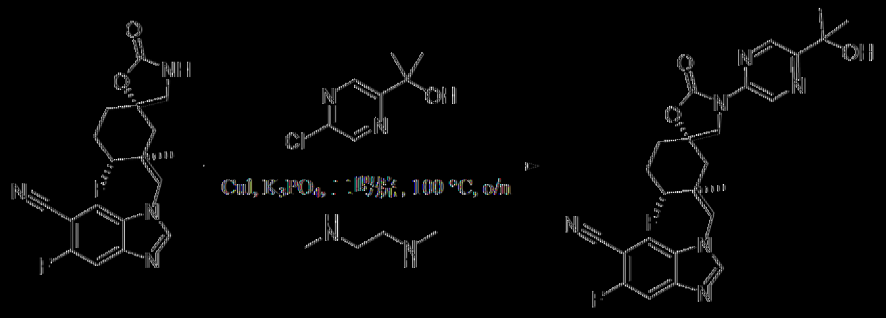


反應流程



詳細程序

*外消旋*-5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

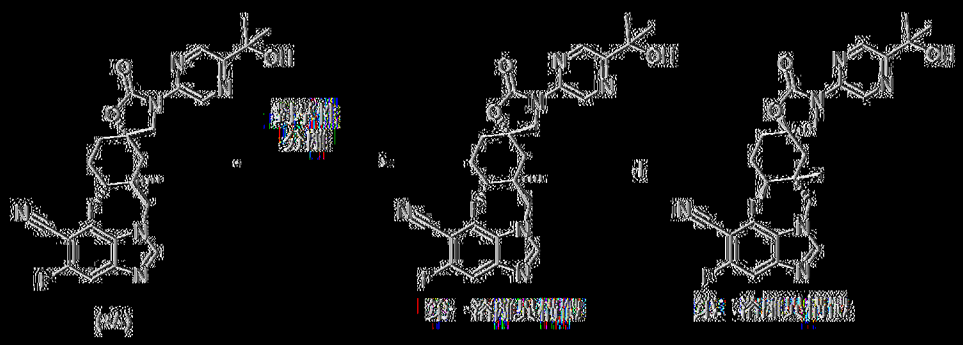



在氮氣氛圍下將碘化銅(I)(53.3 mg，0.28 mmol)添加至*外消旋*-5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg，0.28 mmol)、2-(5-氯吡啶-2-基)丙-2-醇(48.3 mg，0.28 mmol)、$N^1$,$N^2$-二甲基乙烷-1,2-二胺(49.4 mg，0.56 mmol)及磷酸三鉀(119 mg，0.56 mmol)於1,4-二㗁烷(2 mL)中之溶液中。將所得混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。冷卻至室溫後，過濾所得混合物，且濾液在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至2%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。將溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淺黃色固體之所需產物*外消旋*-5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H),

4.31 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.18 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 497 [M+H]+。

[ 0375]

5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及5-氟-1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈




*外消旋*-5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg，0.20 mmol)藉由製備型對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 μm；移動相A：MTBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流速：20ML/MIN mL/min；梯度：等度20；波長：254/220nm nm；RT1(min)：8.262；RT2(min)：10.453；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：1.0 mL。合併所需溶離份且凍乾，得到產物：

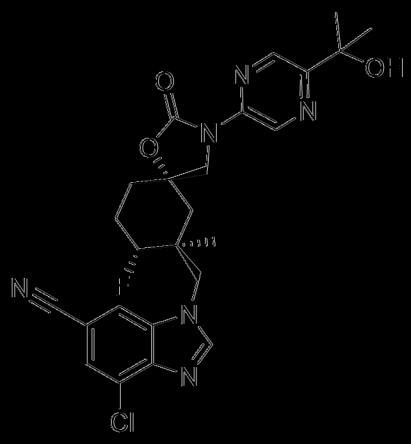
【0376】**第一溶離異構體**：呈白色固體之5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(20.2 mg，98.3%純度，100% ee，20.2%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.31 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.13 -1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.18 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 497 $[M+H]^+$。

【0377】**第二溶離異構體**：呈白色固體之5-氟-1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(20.0 mg，96.4%純度，99.5% ee，20.0%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.31 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.17 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 497 $[M+H]^+$。

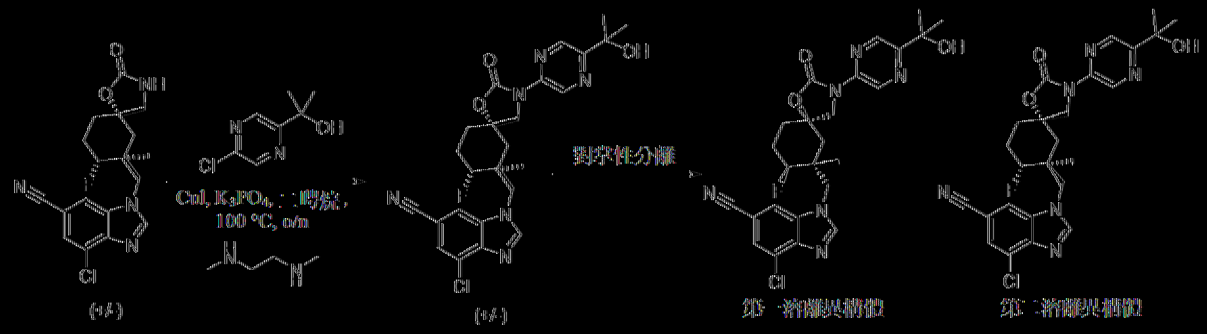
【0378】

**實例19.製備：4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-**

基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

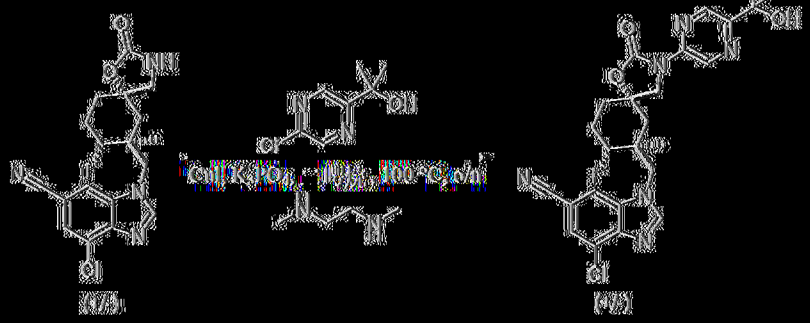


反應流程




詳細程序

*外消旋*-4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-10H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

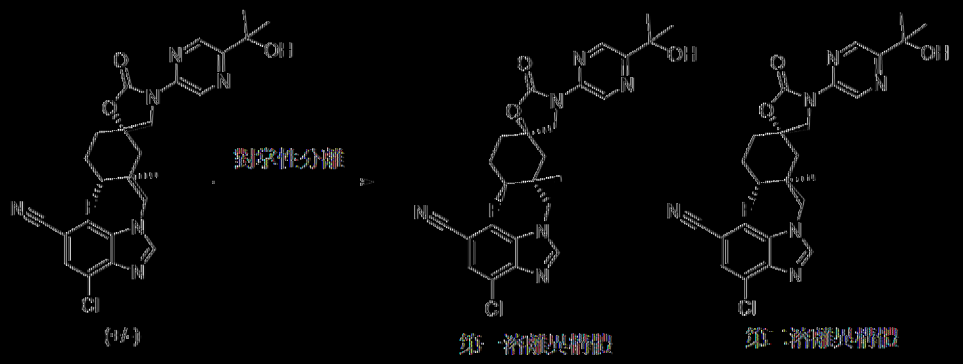



在氮氣氛圍下將碘化銅(I)(51.4 mg，0.27 mmol)添加至*外消旋*-4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-7-甲基-2-側氧基-1-氧

雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg，0.27 mmol)、2-(5-氯吡啡-2-基)丙-2-醇(46.6 mg，0.27 mmol)、$N^1$,$N^2$-二甲基乙烷-1,2-二胺(47.6 mg，0.54 mmol)及磷酸三鉀(114.6 mg，0.54 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中。將所得混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，過濾所得混合物且濾液在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用0%至2%之甲醇/二氯甲烷溶離純化。將具有所需質量訊號之溶離份合併且在真空下濃縮，得到呈淡黃色固體之所需產物*外消旋*-4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.82 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 513 $[M+H]^+$。

【0379】

**4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈及4-氯-1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**




外消旋-4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100 mg，0.19 mmol)藉由製備型-對掌性-HPLC在以下條件下分離：對掌性：CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 μm；移動相A：MtBE(0.5% 2M $NH_3$-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流速：19ML/MIN mL/min；梯度：等度30；波長：254/220nm nm；RT1(min)：8.246；RT2(min)：11.53；樣品溶劑：EtOH--HPLC；注射體積：0.8 mL。合併所需溶離份且凍乾，得到產物：

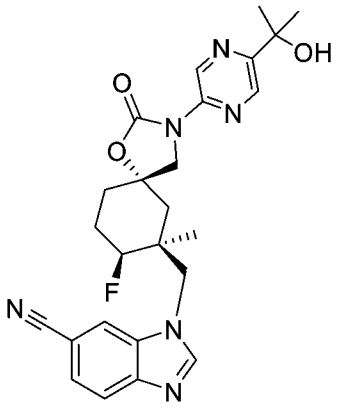
[0380] 第一溶離異構體：呈白色固體之4-氯-1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(42.0 mg，99.9%純度，100% cc)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.82 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz,

6H), 1.19 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 513 $[M+H]^+$。

【0381】**第二溶離異構體**：呈白色固體之4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(45.3 mg，98.8%純度，99.7% ee)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.82 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H)。LCMS (ESI-MS) m/z = 513 $[M+H]^+$。

【0382】

**實例20.製備：1-(((5S,7S,8S)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**

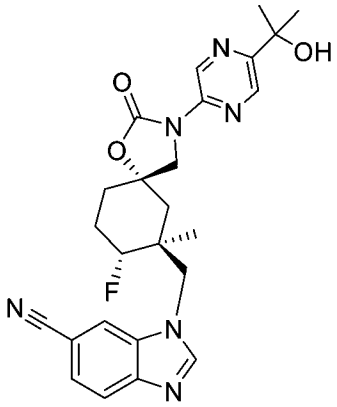


使用與本文所描述類似之程序(參見流程7)，製備標題化合物。

【0383】

**實例21. 製備及表徵以下之晶體形式：1-(((5S,7S,8R)-8-**

**氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈**



將249.15 mg 1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羥基丙-2-基)吡咔-2-基)-7-甲基-2-側氧基-1-氧雜-3-氮雜螺[4.5]癸-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈稱量至40 mL玻璃瓶中，將10 mL無水MeOH添加至瓶子中且在25℃下攪拌(700 rpm)混合物3天。將懸浮液在真空烘箱中在30℃下乾燥3小時，隨後藉由XRPD表徵(圖1)。

【0384】在室溫下使用Bruker D8 Advance粉末繞射儀使用銅Kα輻射(40 kV/40 mA)、3-40°0.02θ之範圍、0.12 s之階躍時間及具有10度窗口之偵測器獲得繞射圖。所選擇之峰展示於下表中。

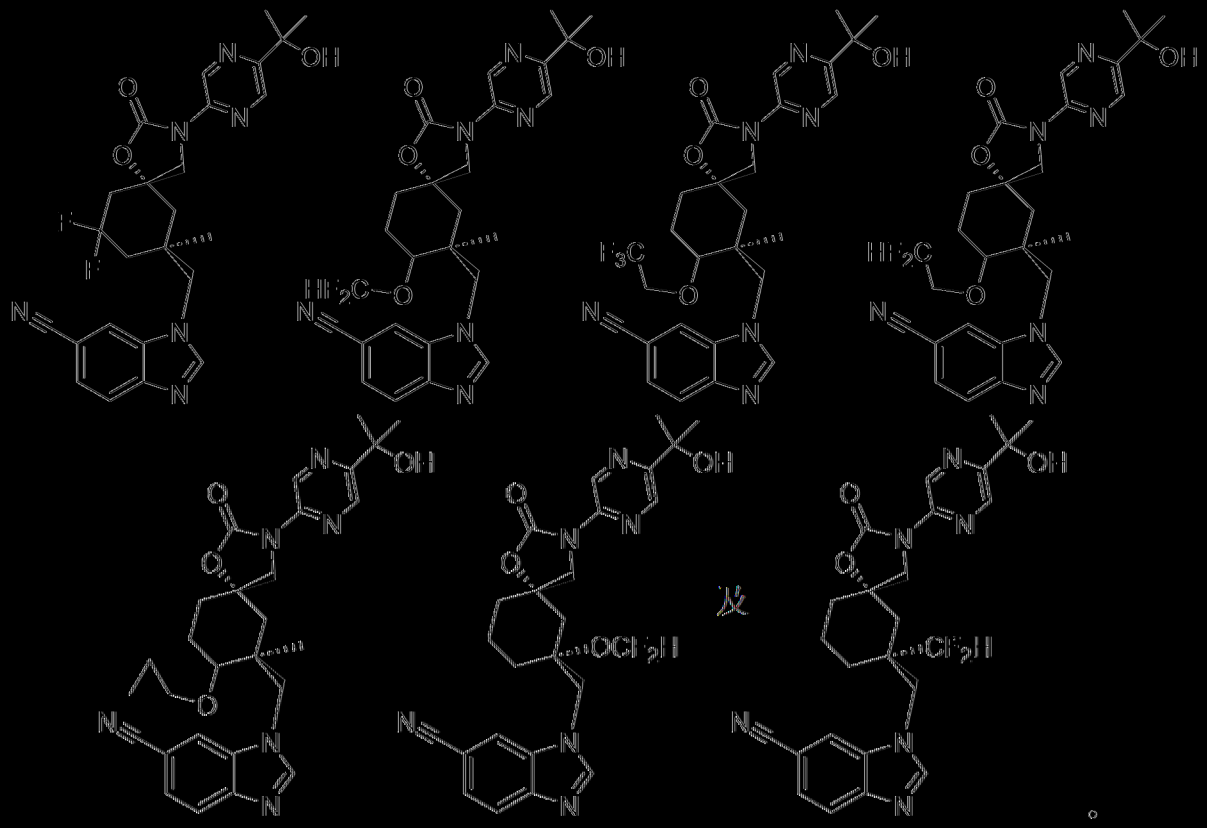
【0385】

| 所選擇XPRD峰 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 7.02 | 10.35 | 18.89 | 19.47 | 24.04 | 26.55 |
| 7.04 | 10.37 | 18.91 | 19.49 | 24.06 | 26.59 |
| 7.07 | 15.56 | 19.20 | 22.39 | 25.15 | |
| 7.09 | 15.58 | 19.22 | 22.41 | 25.21 | |
| 7.11 | 15.60 | 19.24 | 22.43 | 25.23 | |
| 10.31 | 18.85 | 19.42 | 24.00 | 26.51 | |
| 10.33 | 18.87 | 19.45 | 24.02 | 26.53 | |

[0386]

實例22。製備額外化合物

使用已知程序及中間物或使用與上述實例中所描述類似之程序及中間物，可製備以下化合物。




[0387]

實例23。TRPV4鈣分析方法

*轉染*

在T-75組織培養燒瓶中在完整培養基(含有10%胎牛血清(FBS)及1×青黴素-鏈黴素之Dulbecco's改良的Eagle培養基(DMEM))中培養人類胚胎腎293T(HEK293T/293T)細胞。在90%匯合下，使用TrypLE™表現細胞解離緩衝液分離細胞。TrypLE™表現緩衝液藉由添加過量培養基來中和。平緩地濕磨細胞且在Countess 3自動化細胞計數器中使用錐蟲藍計數。將細胞轉移至50 mL錐形管且在桌上型離心機中以1000轉/分鐘(RPM)旋轉五分鐘。將含有解離酶之培養基從丸粒中抽出，接著在完全DMEM中再懸浮至每mL 2x$10^6$個細胞之所需濃度。

【0388】對於每2x$10^6$個所需細胞，使用6μg TRPV4野生型或突變體質體DNA、36μL Fugene6轉染試劑及1000μL OptiMEM培養基之組合縮放轉染製劑。使轉染混合物在室溫下培育20分鐘。將用於一次轉染之全部接種混合物(1000μL 2x$10^6$個細胞、先前所描述之1000 μL轉染混合物及1000μL完全DMEM)組合至15 mL錐形管中。將細胞及轉染質體充分混合且分配至儲集器中。將此以每孔25μL接種於黑色384、黑色孔、透明底部、組織培養物處理之盤中。此產生約16,000個細胞/孔。質體DNA構築體藉由Actio Biosciences結合Genscript設計，且針對所有hTRPV4野生型及hTRPV4 P/LP(ClinVar)突變藉由Genscript產生(G78W、P82S、T89I、P97R、R186Q、R232C、R232P、R237G、R237Q、R237L、R269C、R269H、R269S、

G270V、R271P、F273L、K276E、E278K、G280S、Y281S、R315G、R315W、R316C、R316H、R316L、R316S、I331F、D333G、S403T、K403T、K407E、S542P、S542Y、L543R、Y591N、R594C、R594H、R594S、G600E、Y602C、R616Q、F617L、L618P、V620I、A716S、A716T、L735R、T740I、R775K、W785R、E797D、E797K、P799A、P799R、P799S、P799L、G800D、K801E、P827H、F471del、N797del)。其餘的細胞以相同方式接種於384、白色孔、透明底部、組織培養物處理之盤中用於表現及相對細胞數目確定。將盤置放於37℃下之培育箱中隔夜。

【0389】

*確定相對細胞數目*

相對細胞數目係使用來自Promega™之Cell-Titer Fluor(CTF)分析套組確定。根據製造商說明書製備試劑。將相等體積之CTF試劑添加至各孔。使細胞培養盤在37℃下返回至培育箱中30分鐘。30分鐘後，使用EX/EM設定：380-400 nm激勵/505 nm發射，在BMG CLARIOstar上讀取培養盤。

【0390】

*確定表現*

根據製造商說明書製備Nano-Glo® HiBiT裂解試劑。此分析與先前所描述之CTF分析相容。使用來自CTF分析之相同細胞培養盤，將相等體積之HiBit裂解試劑添加至

各孔中。將試劑及細胞置於室溫下10分鐘，隨後在BMG CLARIOstar上讀取發光。

【0391】

**混合物製備**

***促效劑模式***

使TRPV4促效劑在DMSO中達到10 mM。DMSO濃度在任何化合物之整個稀釋期間保持恆定。DMSO陰性對照及濃度反應曲線經由PICO8自動化分配器以6×測試濃度奈升點樣至含有1xHBSS + 20 mM HEPES緩衝液之384孔透明聚丙烯盤中。

【0392】

***拮抗劑模式***

化合物在DMSO中達至10 mM。DMSO濃度在任何化合物之整個稀釋期間保持恆定。DMSO陰性對照及濃度反應曲線經由PICO8自動化分配器以5×測試濃度奈升點樣至含有1xHBSS + 20 mM HEPES緩衝液之384孔透明聚丙烯盤中。將等效於hTRPV4上之TRPV4促效劑的$EC_{80}$之預定濃度以6×製備於1xHBSS + 20 mM HEPES中，且裝載至另一384孔V底聚丙烯盤中。

【0393】

***鈣通量分析***

轉染後約18小時，自培育箱中移除細胞盤，且輕緩地添加相等體積(25uL)鈣6染料。根據製造商說明書製備含有丙磺舒(最終5mM)的鈣6染料。使細胞培養盤在37℃下

返回至培育箱中持續1小時。

【0394】FLIPR Penta經程式化以使用以下設定添加化合物

移液器頭部 = 384

讀取模式1激勵波長 = 470_495

讀取模式1發射波長 = 515_575

讀取模式1暴露 = 0.1000

讀取模式1增益 = 6.50

讀取模式1激勵強度 = 20

添加體積 = 12.5 μL

高度 = 40 μL

速度 = 15 μL/秒

【0395】導出原始資料且分析促效劑添加之後最大訊號(RFU)-每孔前15秒之平均基線(RFU)。在GraphPad Prism中繪製資料，以確定分子之$EC_{50}$或$IC_{50}$。代表性化合物之資料提供於下表中。

【0396】

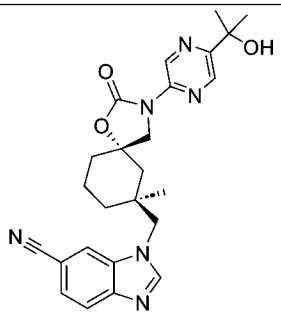
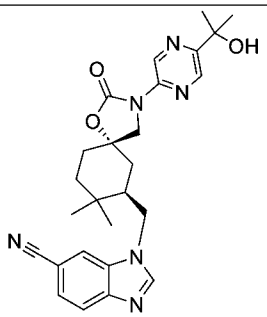
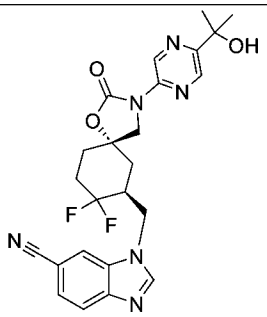
**實例24. CYP3A4培育分析**

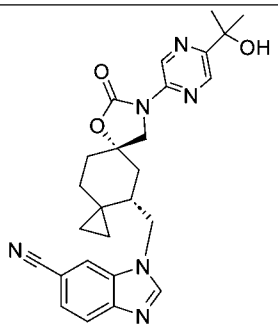
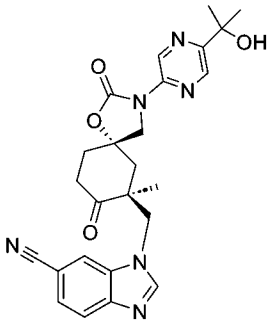
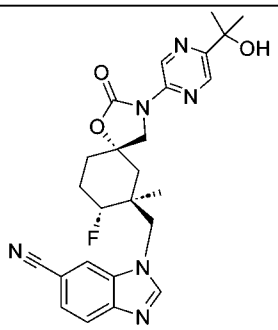
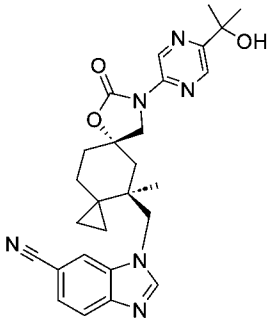
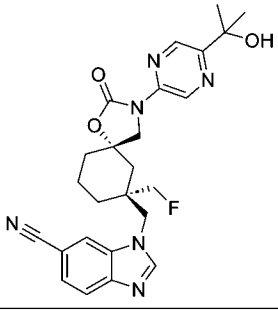
將化合物(最終濃度為1 mM)在含有100 pmol/mL重組人類CYP3A4酶之100 mM磷酸鹽緩衝液中培育0、5、10、15及25分鐘。睪固酮(Testosterone)用作陽性對照。反應藉由添加NADPH(最終濃度為1 mM)起始且在37℃下進行。藉由添加4體積冷乙腈(與100 nM阿普唑侖(alprazolam)、200 nM拉貝洛爾(labetalol)、200 nM丙咪嗪(imipramine)及

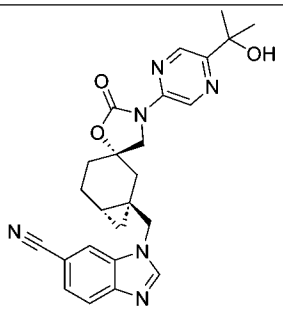
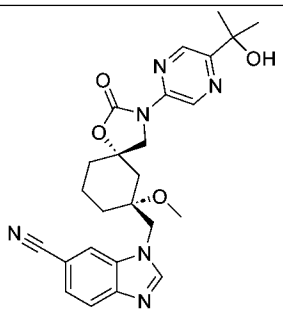
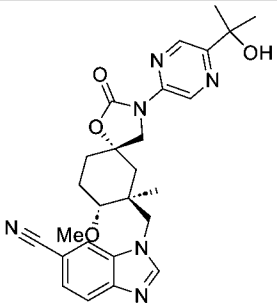
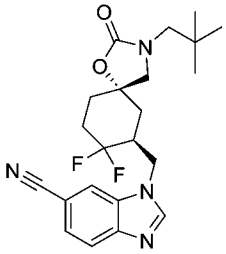
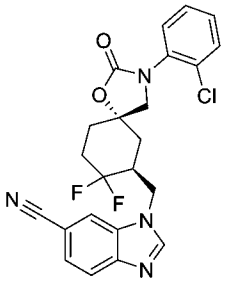
2 μM酮基布洛芬(ketoprofen)作為內標)停止反應。樣品以3,220 g離心40分鐘以沈澱蛋白質。將70 μL上清液轉移至含有110 μL乙腈之分析盤中，以用於LC-MS/MS分析。

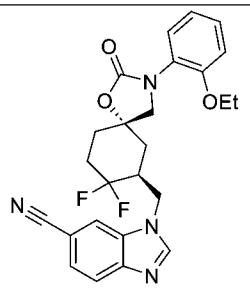
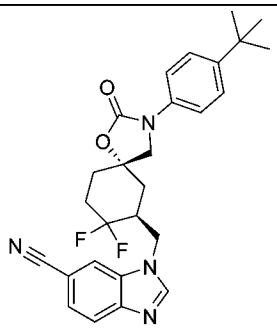
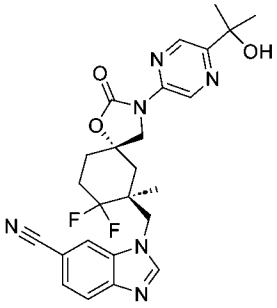
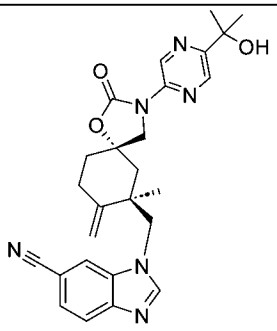
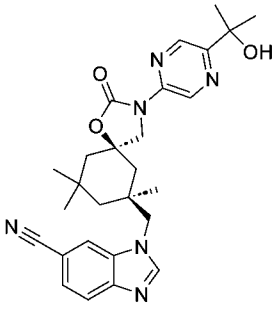
來自實例23及24之分析的代表性式(I)化合物的資料提供於下表中。

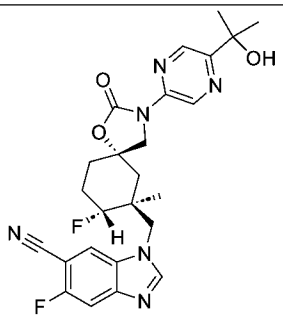
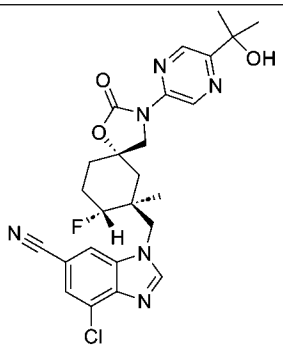
【0397】

| 實例 | 化合物 | 人類 TRPV4 $Ca^{2+}$分析 $IC_{50}$(nM)[1)] | CYP3A4 $Cl_{int}$(μL/min/pmol CYP450) | 小鼠/大鼠/犬/獼猴/人類中之肝細胞預測的清除(L/h/kg) |
|---|---|---|---|---|
| GSK2798745 |  | **10** | **0.18** | **2.66/1.24/0.43/1.29/<0.01** |
| 1 |  | **606** | **N/A** | **7.11/0.65/0.69/0.24/0.27** |
| 2 |  | **217** | **0.08, <0.07** | **1.86/<0.01/0.08/2.09/<0.01** |

| 實例 | 化合物 | 人類 TRPV4 $Ca^{2+}$分析 $IC_{50}$(nM)[1)] | CYP3A4 $Cl_{int}$(μL/min/pmol CYP450) | 小鼠/大鼠/犬/獼猴/人類中之肝細胞預測的清除(L/h/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 3 |  | **852** | **N/A** | **7.85/4.77/1.04/10.9/0.19** |
| 4 |  | **6402** | **0.14, 0.14** | **6.41/0.07/2.46/1.33/0.07** |
| 5 |  | **13** | **0.09, <0.07** | **0.77/0.46/0.66/0.06/<0.01** |
| 6 |  | **8** | **<0.07, <0.07** | **1.47/0.5/0.19/7.22/0.39** |
| 7 |  | **11** | **<0.07, <0.07** | **2.59/0.4/<0.01/0.27/0.06** |

| 實例 | 化合物 | 人類 TRPV4 $Ca^{2+}$分析 $IC_{50}$(nM)[1)] | CYP3A4 $Cl_{int}$(μL/min/pmol CYP450) | 小鼠/大鼠/犬/獼猴/人類中之肝細胞預測的清除(L/h/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 8 |  | **391^** | **<0.07, <0.07** | **16.87/3.27/1.8/2.25/<0.01** |
| 9 |  | **213** | **0.42, 0.33** | **N/A** |
| 10 |  | **158** | **0.22, 0.21** | **N/A** |
| 11 |  | **39** | **N/A** | **30.91/15.07/3.8/5.43/1.04** |
| 12 |  | **103** | **N/A** | **26.96/4.95/17.07/6.08/0.45** |

| 實例 | 化合物 | 人類 TRPV4 $Ca^{2+}$分析 $IC_{50}$(nM)[1)] | CYP3A4 $Cl_{int}$(μL/min/pmol CYP450) | 小鼠/大鼠/犬/獼猴/人類中之肝細胞預測的清除(L/h/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 13 |  | **496** | **N/A** | **N/A** |
| 14 |  | **162** | **N/A** | **N/A** |
| 15 |  | **8** | **0.09, <0.07** | **1.67/0.27/0.26/1.7/0.23** |
| 16 |  | **2132** | **0.20, 0.19** | **5.44/4.16/0.24/1.36/0.33** |
| 17 |  | **5737** | **0.07, <0.07** | **7.13/2.36/0.08/2.62/0.09** |

| 實例 | 化合物 | 人類 TRPV4 $Ca^{2+}$分析 $IC_{50}$(nM)[1)] | CYP3A4 $Cl_{int}$(μL/min/pmol CYP450) | 小鼠/大鼠/犬/獼猴/人類中之肝細胞預測的清除(L/h/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 18 |  | **9** | **N/A** | **N/A** |
| 19 |  | **9** | **N/A** | **N/A** |

[1)]所有效能值為至少3次單獨實驗之平均值。

【0398】^僅一個實驗之結果的效能值

【0399】

**實例25. CYP3A4培育**

下表指示在與針對實例23所描述相同的條件下在25分鐘之後與重組人類CYP3A4一起培育之後指定實例剩餘之百分比。

| 實例 | 重組人類CYP3A4 + NADPH之代謝穩定性(25 min後之剩餘%) |
|---|---|
| GSK2798745 | **69.6** |
| 5 | **100** |
| 15 | **91.3** |

【0400】

**實例26　實例5之化合物的TRP選擇性**

如下文所描述，在TRP家族FLIPR分析中測試實例5之化合物針對一組人類TRP家族離子通道的選擇性。

1. TRPC3通道(人類TRPC3變異體1基因，表現於HEK293細胞中)。

2. TRPC4通道(人類TRPC4基因，表現於HEK293細胞中)。

3. TRPC5通道(人類TRPC5基因，表現於HEK293細胞中)。

4. TRPC6通道(人類TRPC6基因，表現於HEK293細胞中)。

5. TRPM2通道(人類TRPM2基因，瞬態表現於HEK293細胞中)。

6. TRPM3通道(人類TRPM3基因，瞬態表現於HEK293細胞中)。

7. TRPM4通道(人類TRPM4基因，表現於CHO細胞中)。

8. TRPM5通道(人類TRPM5基因，表現於CHO細胞中)。

9. TRPA1通道(人類TRPA1基因，表現於CHO細胞中)。

10. TRPV1通道(人類TRPV1基因，表現於HEK293細

胞中）。

11. TRPV2通道（人類TRPV2基因，瞬態表現於HEK293細胞中）。

12. TRPV3通道（人類TRPV3基因，瞬態表現於HEK293細胞中）。

13. TRPV4通道(人類TRPV4基因，表現於CHO細胞中）。

14. TRPV5通道（人類TRPV5基因，瞬態表現於HEK293細胞中）。

15. TRPV6通道(人類，TRPV6基因，表現於HEK293細胞中）。

[0401] 經由供應有FLIPR系統(MDS-AT)的FLIPR控制軟體進行資料獲取，且資料使用Microsoft Excel(微軟公司，Redmond, WA)或GraphPad Prism分析。將濃度反應資料擬合至具有以下形式之Hill方程式：

$$反應 = 鹼 + \frac{最大鹼}{1 + \left(\frac{xhalf}{x}\right)^{斜率}}$$

其中*鹼*為低濃度測試物品下的反應，*Max*為高濃度下的最大反應，*xhalf* $EC_{50}$或$IC_{50}$，產生半最大活化或抑制的測試物品的濃度，且*斜率*為Hill係數。假設簡單結合模型，進行非線性最小平方擬合。適當時，擬合由標準差加權。未作出關於擬合參數之假設；藉由算法確定擬合參數。

[0402]

**結果及概述**

在八(8)種濃度下評估各測試物品之作用：0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3及10 μM，n ≤ 4孔/濃度)。測試物品結果呈現為$E_{MAX}$(對於促效劑)之百分比及對照(對於拮抗劑)之百分比。陽性對照結果證實測試系統對離子通道活化及抑制之敏感性。

【0403】

**測試物品對TRPC3通道之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，使用參考促效劑，GSK1702934A作為內部對照(0-30 μM)。測試物品之作用計算為由參考促效劑，GSK1702934A(30 μM)引發之$E_{MAX}$反應%。

【0404】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(15 μM GSK1702934A)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。將參考拮抗劑維拉帕米(verapamil)用作內部對照。

【0405】

**測試物品在TRPC4及TRPC5通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑(-)-恩格爾林A((-)-Englerin A)用作內部對照(0-30 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑(-)-恩格爾林A(30 μM)引發之$E_{MAX}$反應%。

【0406】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(0.5 μM(-)-恩格爾林A)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。將參考拮抗劑

維拉帕米用作內部對照。

【0407】

**測試物品在TRPC6通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑Na-ATP用作內部對照(0-100 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑Na-ATP(100 μM)引發之$E_{MAX}$反應%。

【0408】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(10 μM Na-ATP)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。將參考拮抗劑維拉帕米用作內部對照。

【0409】

**測試物品在TRPM2通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑$H_2O_2$用作內部對照(0-1000 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑$H_2O_2$(333 μM)引發之$E_{MAX}$反應%。

【0410】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(300 μM $H_2O_2$)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。參考拮抗劑氟芬那酸(0-1000 μM)用作內部對照。

【0411】

**測試物品在TRPM3通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑孕烯醇酮(pregnenolone)用作內部對照(0-100 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑孕烯醇酮(100 μM)引發之$E_{MAX}$反應%。

【0412】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(孕烯醇酮30 μM)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。參考拮抗劑甲芬那酸(0-200 μM)用作內部對照。

【0413】

**測試物品在TRPM4通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑A23187用作內部對照(0-30 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑A23187 3.3 μM引發之$E_{MAX}$反應%。

【0414】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(A23 1 87 10 μM)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。參考拮抗劑氟芬那酸(0-200 μM)用作內部對照。

【0415】

**測試物品在TRPM5通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑Mg-ATP用作內部對照(0-100 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑Mg-ATP 33.3 μM引發之$E_{MAX}$反應%。

【0416】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(Mg- ATP 75 μM)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。參考拮抗劑三苯基氧化膦(TPPO，0-300 μM)用作內部對照。

【0417】

**測試物品在TRPA1通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑氮芥油用作內部對照(0-600 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑氮芥油600 μM引發之$E_{MAX}$反應%。

【0418】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(氮芥油80 μM)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。參考拮抗劑釕紅(0-30 μM)用作內部對照。

【0419】

**測試物品在TRPV1通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑辣椒鹼用作內部對照(0-1 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑辣椒鹼1 μM引發之$E_{MAX}$反應%。

【0420】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(辣椒鹼0.1 μM)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。參考拮抗劑釕紅(0-10 μM)用作內部對照。

【0421】

**測試物品在TRPV2通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑大麻二酚(cannabidiol)用作內部對照(0-300 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑大麻二酚300 μM引發之$E_{MAX}$反應%。

【0422】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(辣椒鹼100 μM)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。參考拮抗劑釕紅

(0-30 μM)用作內部對照。

【0423】

**測試物品在TRPV3通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑2-胺基乙氧基二苯基硼酸酯(2-APB)用作內部對照(0-300 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑大麻二酚300 μM引發之$E_{MAX}$反應%。

【0424】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(2- APB 50 μM)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。參考拮抗劑釕紅(0-30 μM)用作內部對照。

【0425】

**測試物品在TRPV4通道上之促效/拮抗作用**

在促效劑模式下，參考促效劑GSK1016790A用作內部對照(0-3 μM)。測試物品之影響計算為由參考促效劑GSK1016790A 3 μM引發之$E_{MAX}$反應%。

【0426】在拮抗劑模式下，通道用陽性對照促效劑(GSK1016790A 0.3 μM)活化。相對於藉由單獨促效劑產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。參考拮抗劑釕紅(0-10 μM)用作內部對照。

【0427】

**測試物品在TRPV5通道上之拮抗作用**

在拮抗劑模式下，通道藉由60 μM鎘離子活化。相對於對照中所產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。將參考拮抗劑2-APB(0-300 μM)用作內部對照。

【0428】

**測試物品在TRPV6通道上之拮抗作用**

在拮抗劑模式下，通道藉由0.9 mM鈣離子活化。相對於對照中所產生之訊號，計算藉由測試物品對訊號之抑制。將參考拮抗劑2-APB(0-300 μM)用作內部對照。

【0429】實例5之化合物的資料提供於下表中。

| 人類TRP通道 | $IC_{50}$ (μM) | $EC_{50}$(μM) |
|---|---|---|
| hTRPC3 | >10 | >10 |
| hTRPC4 | >1 | >10 |
| hTRPC5 | >10 | >10 |
| hTRPC6 | >10 | >10 |
| hTRPM2 | >10 | >10 |
| hTRPM3 | >10 | >10 |
| hTRMP4 | >10 | >10 |
| hTRPM5 | >10 | >10 |
| hTRPA1 | >10 | >10 |
| hTRPV1 | >10 | >10 |
| hTRPV2 | >10 | >10 |
| hTRPV3 | >10 | >10 |
| hTRPV4 | 0.014 | >10 |
| hTRPV5 | >10 | ND |
| hTRPV6 | >10 | ND |

【0430】

**實例27.**以下說明用於人類之治療或預防用途的代表性醫藥劑型，其含有式I化合物(「化合物X」)。

| (i)錠劑1 | mg/錠劑 |
|---|---|
| 化合物X | 100.0 |
| 乳糖 | 77.5 |
| 聚維酮 | 15.0 |
| 交聯羧甲基纖維素鈉 | 12.0 |
| 微晶纖維素 | 92.5 |
| 硬脂酸鎂 | 3.0 |
| | 300.0 |

| (ii)錠劑2 | mg/錠劑 |
|---|---|
| 化合物X | 20.0 |
| 微晶纖維素 | 410.0 |
| 澱粉 | 50.0 |
| 乙醇酸澱粉鈉 | 15.0 |
| 硬脂酸鎂 | 5.0 |
| | 500.0 |

| (iii)膠囊 | mg/膠囊 |
|---|---|
| 化合物X | 10.0 |
| 膠態二氧化矽 | 1.5 |
| 乳糖 | 465.5 |
| 預膠凝化澱粉 | 120.0 |
| 硬脂酸鎂 | 3.0 |
| | 600.0 |

| (iv)注射1(1 mg/ml) | mg/ml |
|---|---|
| 化合物X(游離酸形式) | 1.0 |
| 磷酸氫二鈉 | 12.0 |
| 磷酸二氫鈉 | 0.7 |
| 氯化鈉 | 4.5 |
| 1.0 N氫氧化鈉溶液 | |
| (pH調節至7.0-7.5) | 適量 |
| 注射用水 | 適量ad 1 mL |

| (v)注射2(10 mg/ml) | mg/ml |
|---|---|
| 化合物X(游離酸形式) | 10.0 |
| 磷酸二氫鈉 | 0.3 |
| 磷酸氫二鈉 | 1.1 |
| 聚乙二醇400 | 200.0 |
| 1.0 N氫氧化鈉溶液 | |
| (pH調節至7.0-7.5) | 適量 |
| 注射用水 | 適量ad 1 mL |

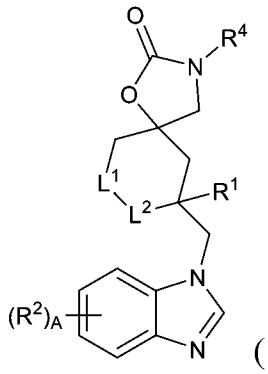
| (vi)氣霧 | mg/can |
|---|---|
| 化合物X | 20.0 |
| 油酸 | 10.0 |
| 三氯單氟甲烷 | 5,000.0 |
| 二氯二氟甲烷 | 10,000.0 |
| 二氯四氟乙烷 | 5,000.0 |

【0431】以上調配物可藉由醫藥技術中熟知之習知程序獲得。

【0432】所有公開案、專利和專利文獻均以引用的方式併入本文中，如同以引用的方式個別地併入一般。已參考各種特定及較佳實施例及技術來描述本發明。然而，應理解，可作出許多變化及修改，同時該等變化及修改保持在本發明之精神及範疇內。

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式I化合物，



(I)

或其鹽，其中：

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基$(=CH_2)$或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟

取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基(=$CH_2$)或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

其中$R^a$、$R^b$、$R^c$及$R^d$中之至少一者不為H；

$R^1$為H、羥基、氰基、鹵基、甲氧基羰基、環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基或($C_1$-$C_3$)烷氧基，其中任何環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：羥基、($C_1$-$C_3$)烷氧基、苯甲氧基、氰基及氟；或$R^1$及$R^c$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；

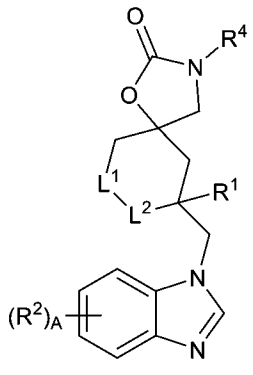
各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、($C_1$-$C_3$)烷磺醯基、環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基，其中任何環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為($C_1$-$C_7$)烷基、($C_3$-$C_7$)環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_7$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基及羥基；及

A為0、1或2；或

一種式I化合物，



(I)

或其鹽，其中：

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基$(=CH_2)$或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$環烷基氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基$(=CH_2)$或$R^c$及$R^d$與其

所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^1$為($C_1$-$C_3$)烷基，其經一或多個氟取代；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、($C_1$-$C_3$)烷磺醯基、環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基，其中任何環丙基、($C_1$-$C_3$)烷基及($C_1$-$C_3$)烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為($C_1$-$C_7$)烷基、($C_3$-$C_7$)環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_7$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基及羥基；及

A為0、1或2。

【請求項2】如請求項1之化合物或鹽，其中：

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基(=$CH_2$)或$R^a$及$R^b$

與其所連接之原子一起形成螺$(C_3$-$C_5)$環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基、$(C_3$-$C_5)$環烷基氧基或$(C_3$-$C_5)$環烷基，其中任何$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基、$(C_3$-$C_5)$環烷基氧基及$(C_3$-$C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基或$(C_3$-$C_5)$環烷基，其中任何$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基及$(C_3$-$C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基$(=O)$或亞甲基$(=CH_2)$或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3$-$C_5)$環烷基；

其中$R^a$、$R^b$、$R^c$及$R^d$中之至少一者不為H；

$R^1$為H、羥基、氰基、鹵基、甲氧基羰基、環丙基、$(C_1$-$C_3)$烷基或$(C_1$-$C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1$-$C_3)$烷基及$(C_1$-$C_3)$烷氧基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：羥基、$(C_1$-$C_3)$烷氧基、苯甲氧基、氰基及氟；或$R^1$及$R^c$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、$(C_1$-$C_3)$烷磺醯基、環丙基、$(C_1$-$C_3)$烷基及$(C_1$-$C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1$-$C_3)$烷基及$(C_1$-$C_3)$烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為$(C_1$-$C_7)$烷基、$(C_3$-$C_7)$環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基及$(C_3$-$C_7)$環烷基，其中任

何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基及羥基；及

A為0、1或2。

【請求項3】如請求項1之化合物或鹽，其中：

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基(=$CH_2$)或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基、($C_3$-$C_5$)環烷基氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基(=$CH_2$)或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^1$為$(C_1\text{-}C_3)$烷基，其經一或多個氟取代；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、$(C_1\text{-}C_3)$烷磺醯基、環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為$(C_1\text{-}C_7)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_7)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基及羥基；及

A為0、1或2。

【請求項4】如請求項1之化合物或鹽，其中：

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基$(=CH_2)$或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基$(=CH_2)$或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

其中$R^a$、$R^b$、$R^c$及$R^d$中之至少一者不為H；

$R^1$為H、羥基、氰基、鹵基、甲氧基羰基、環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：羥基、$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基、苯甲氧基、氰基及氟；或$R^1$及$R^c$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、$(C_1\text{-}C_3)$烷磺醯基、環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為$(C_1\text{-}C_7)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_7)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經

一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、$C_1$-$C_5$)烷基及羥基；及

A為0、1或2；或

如請求項1之化合物或鹽，其中：

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基(=$CH_2$)或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基(=$CH_2$)或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^1$為($C_1$-$C_3$)烷基，其經一或多個氟取代；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、$(C_1\text{-}C_3)$烷磺醯基、環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為$(C_1\text{-}C_7)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_7)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基及羥基；及

A為0、1或2。

【請求項5】如請求項4之化合物或鹽，其中

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基$(=CH_2)$或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或

$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、Rc$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基$(=CH_2)$或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基螺$(C_3\text{-}C_5)$環烷基；

其中$R^a$、$R^b$、$R^c$及$R^d$中之至少一者不為H；

$R^1$為H、羥基、氰基、鹵基、甲氧基羰基、環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：羥基、$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基、苯甲氧基、氰基及氟；或$R^1$及$R^c$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥基、乙炔基、$(C_1\text{-}C_3)$烷磺醯基、環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基及$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基視情況經一或多個氟取代；

$R^4$為$(C_1\text{-}C_7)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何$R^4$視情況經一或多個$R^x$取代；

各$R^x$獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、$C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_7)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、$C_1$-

$C_5$)烷基及羥基；及

A為0、1或2。

【請求項6】如請求項4之化合物或鹽，其中：

$L^1$為$CR^aR^b$；

$L^2$為$CR^cR^d$；

$R^a$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^b$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^a$及$R^b$一起為側氧基(=O)亞甲基(=$CH_2$)或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^c$為H、鹵基、氰基、($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；$R^d$為H、鹵基、氰基、Rc($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基或($C_3$-$C_5$)環烷基，其中任何($C_1$-$C_5$)烷基、($C_1$-$C_5$)烷氧基及($C_3$-$C_5$)環烷基視情況經一或多個氟取代；或$R^c$及$R^1$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環；或$R^c$及$R^d$一起為側氧基(=O)或亞甲基(=$CH_2$)或$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺($C_3$-$C_5$)環烷基螺($C_3$-$C_5$)環烷基；

$R^1$為($C_1$-$C_3$)烷基，其經一或多個氟取代；

各$R^2$獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、羥

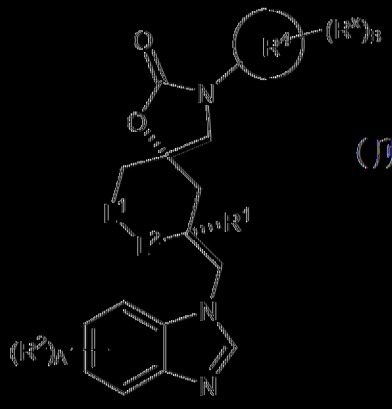
基、乙炔基、(C1-C3)烷磺醯基、環丙基、(C1-C3)烷基及(C1-C3)烷氧基，其中任何環丙基、(C1-C3)烷基及(C1-C3)烷氧基視情況經一或多個氟取代；

R4為(C1-C7)烷基、(C3-C7)環烷基、苯基或6員雜芳基，其中任何R4視情況經一或多個Rx取代；

各Rx獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、氰基、C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基及(C3-C7)環烷基，其中任何(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基及(C3-C5)環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基及羥基；及

A為0、1或2。

[請求項7]如請求項4之化合物或鹽，其為式(II)化合物：

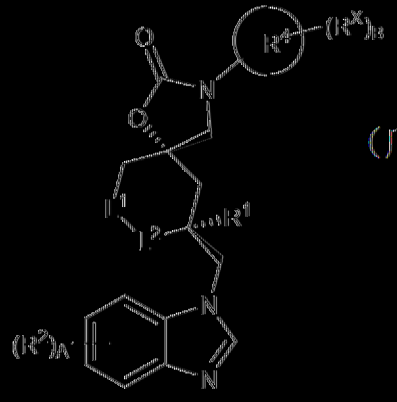


(所描繪之相對立體化學)

(II)

或其鹽，其中R4為(C3-C7)環烷基、苯基或6員雜芳基；且B為0、1或2。

[請求項8]如請求項4之化合物或鹽，其為式(III)化合物：



（所描繪之絕對立體化學）

(III)

或其鹽，其中$R^4$為$(C_3$-$C_7)$環烷基、苯基或6員雜芳基；且B為0、1或2。

〔請求項9〕如請求項1至8中任一項之化合物或鹽，其中$R^a$為H。

〔請求項10〕如請求項1至8中任一項之化合物或鹽，其中$R^a$選自由以下組成之群：鹵基、氰基、$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基及$(C_3$-$C_5)$環烷基，其中任何$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基及$(C_3$-$C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代。

〔請求項11〕如請求項1至8中任一項之化合物或鹽，其中$R^a$為H、鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1$-$C_5)$烷基或$(C_3$-$C_5)$環烷基。

〔請求項12〕如請求項1至8中任一項之化合物或鹽，其中$R^a$為鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1$-$C_5)$烷基或$(C_3$-$C_5)$環烷基。

〔請求項13〕如請求項1至12中任一項之化合物或鹽，其中$R^b$為H。

【請求項14】如請求項1至12中任一項之化合物或鹽，其中$R^b$為鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代。

【請求項15】如請求項1至12中任一項之化合物或鹽，其中$R^b$為H、鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1\text{-}C_5)$烷基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基。

【請求項16】如請求項1至12中任一項之化合物或鹽，其中$R^b$為鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1\text{-}C_5)$烷基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基。

【請求項17】如請求項1至16中任一項之化合物或鹽，其中$R^c$為H。

【請求項18】如請求項1至16中任一項之化合物或鹽，其中$R^c$選自由以下組成之群：鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代。

【請求項19】如請求項1至16中任一項之化合物或鹽，其中$R^c$為H、鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1\text{-}C_5)$烷基或$(C_3\text{-}C_5)$環烷基。

【請求項20】如請求項1至16中任一項之化合物或

鹽，其中$R^c$為鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1$-$C_5)$烷基或$(C_3$-$C_5)$環烷基。

【請求項21】如請求項1至16中任一項之化合物或鹽，其中$R^1$及$R^c$與其所連接之原子一起形成稠環丙基環。

【請求項22】如請求項1至21中任一項之化合物或鹽，其中$R^d$為H。

【請求項23】如請求項1至21中任一項之化合物或鹽，其中$R^d$選自由以下組成之群：鹵基、氰基、$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基及$(C_3$-$C_5)$環烷基，其中任何$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基及$(C_3$-$C_5)$環烷基視情況經一或多個氟取代。

【請求項24】如請求項1至21中任一項之化合物或鹽，其中$R^d$為H、鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1$-$C_5)$烷基或$(C_3$-$C_5)$環烷基。

【請求項25】如請求項1至21中任一項之化合物或鹽，其中$R^d$為鹵基、氰基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$、$OCF_2H$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2CF_2H$、$(C_1$-$C_5)$烷基或$(C_3$-$C_5)$環烷基。

【請求項26】如請求項1至16中任一項之化合物或鹽，其中$R^c$及$R^d$與其所連接之原子一起形成螺$(C_3$-$C_5)$環烷基。

【請求項27】如請求項1至20及22至26中任一項之化

合物或鹽，其中$R^1$選自由以下組成之群：氰基、鹵基、甲氧基羰基、環丙基、$(C_1-C_3)$烷基及$(C_1-C_3)$烷氧基，其中任何環丙基、$(C_1-C_3)$烷基及$(C_1-C_3)$烷氧基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：羥基、$(C_1-C_3)$烷氧基、苯甲氧基及氟。

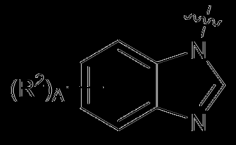
〔請求項28〕如請求項1至20及22至26中任一項之化合物或鹽，其中$R^1$為H、甲基、環丙基、$CF_3$、$CF_2H$、$CFH_2$、$OCF_3$或$OCF_2H$。

〔請求項29〕如請求項1至20及22至26中任一項之化合物或鹽，其中$R^1$為羥基、羥基甲基或氟基甲基。

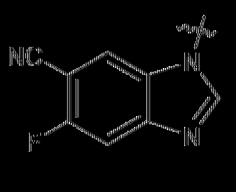
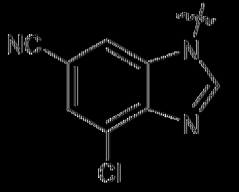
〔請求項30〕如請求項1至20及22至26中任一項之化合物或鹽，其中$R^1$為甲基。

〔請求項31〕如請求項1至20及22至26中任一項之化合物或鹽，其中$R^1$為H。

〔請求項32〕如請求項1至31中任一項之化合物或鹽，其中該基團：



選自由以下組成之群：



及

。

〔請求項33〕如請求項1至31中任一項之化合物或鹽，其中A為0。

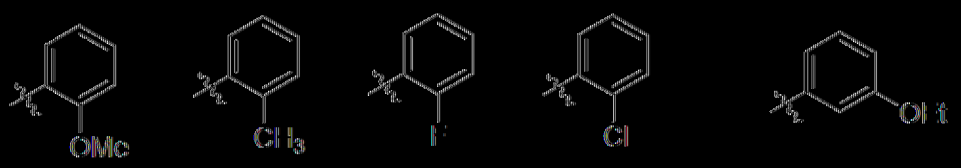
〔請求項34〕如請求項1至31中任一項之化合物或鹽，其中A為1。

〔請求項35〕如請求項34之化合物或鹽，其中$R^2$為氟基。

〔請求項36〕如請求項34之化合物或鹽，其中$R^2$為6-氟基。

〔請求項37〕如請求項1至36中任一項之化合物或鹽，其中$R^4$為苯基，其視情況經一或多個$R^x$取代。

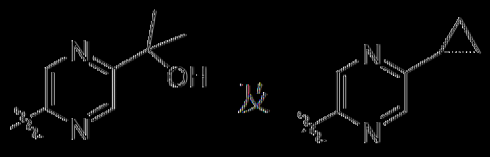
〔請求項38〕如請求項1至36中任一項之化合物，其中$R^4$選自由以下組成之群：




。

〔請求項39〕如請求項1至36中任一項之化合物或鹽，其中$R^4$為嘧啶-2-基，其視情況經一或多個$R^x$取代。

〔請求項40〕如請求項1至36中任一項之化合物，其中$R^4$選自由以下組成之群：




。

〔請求項41〕如請求項1至36中任一項之化合物，其中$R^4$為($C_1$-$C_7$)烷基，其視情況經一個$R^x$取代。

〔請求項42〕如請求項1至36中任一項之化合物，其中$R^4$為($C_3$-$C_7$)環烷基，其視情況經一個$R^x$取代。

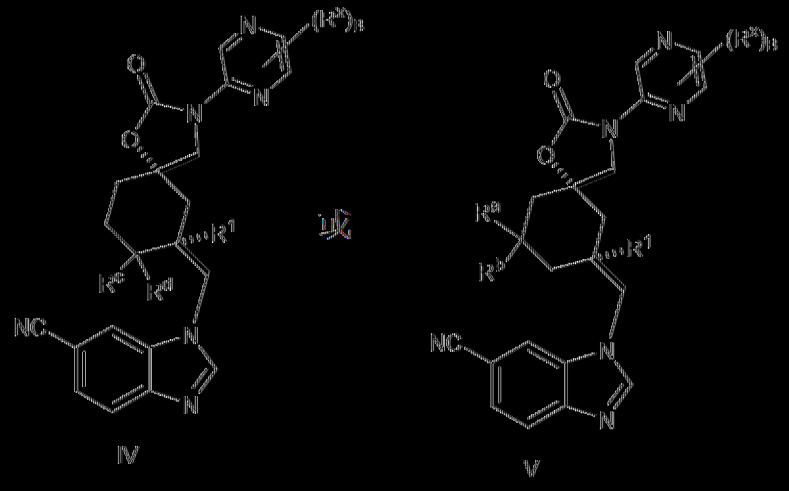
〔請求項43〕如請求項1至36中任一項之化合物，其中$R^4$為6員雜芳基，其視情況經一個$R^x$取代。

〔請求項44〕如請求項41至43中任一項之化合物，其中$R^x$為$C_1$-$C_5$烷基，其視情況經一或多個獨立選自以下之基團取代：鹵基、氰基及羥基。

〔請求項45〕如請求項41至43中任一項之化合物，其中$R^x$為$C_1$-$C_5$烷基，其經羥基取代。

〔請求項46〕如請求項41至43中任一項之化合物，其中$R^x$為2-羥基-2-甲基乙基。

〔請求項47〕如請求項1之化合物或鹽，其為式IV或V化合物：

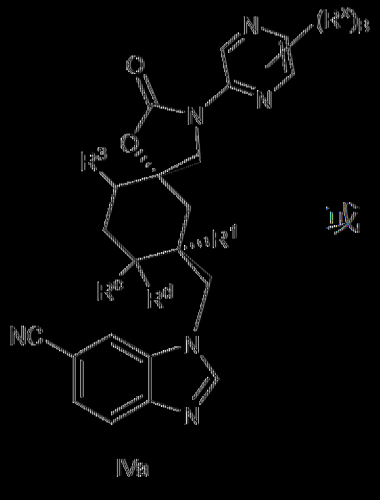


或

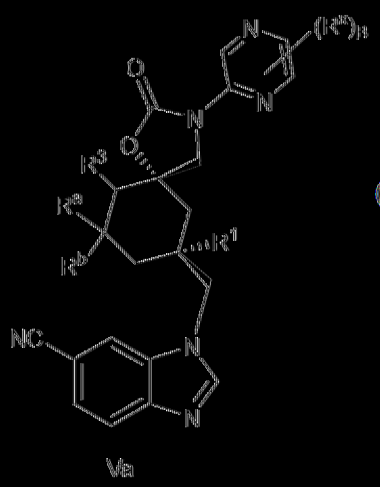
（所描繪之相對立體化學）

或其鹽，其中B為0、1或2。

〔請求項48〕如請求項1之化合物或鹽，其為式IV或Va化合物：



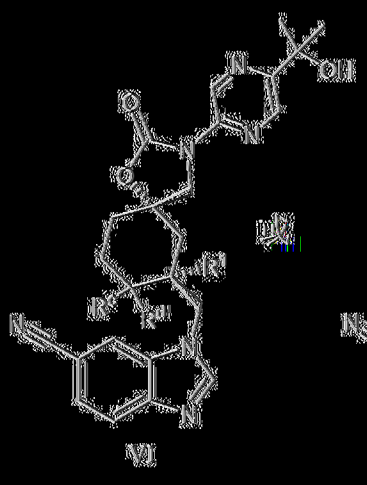
或



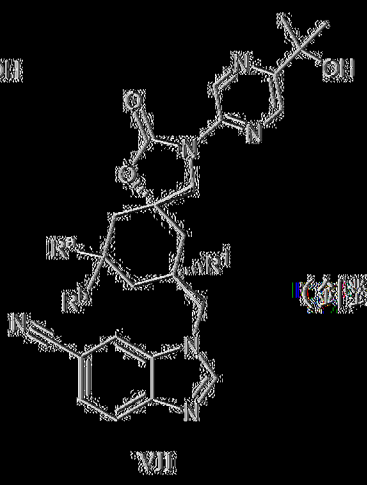
（所描繪之絕對立體化學）

或其鹽，其中B為0、1或2。

〔請求項49〕如請求項1之化合物或鹽，其為式VI或VII之化合物：



或

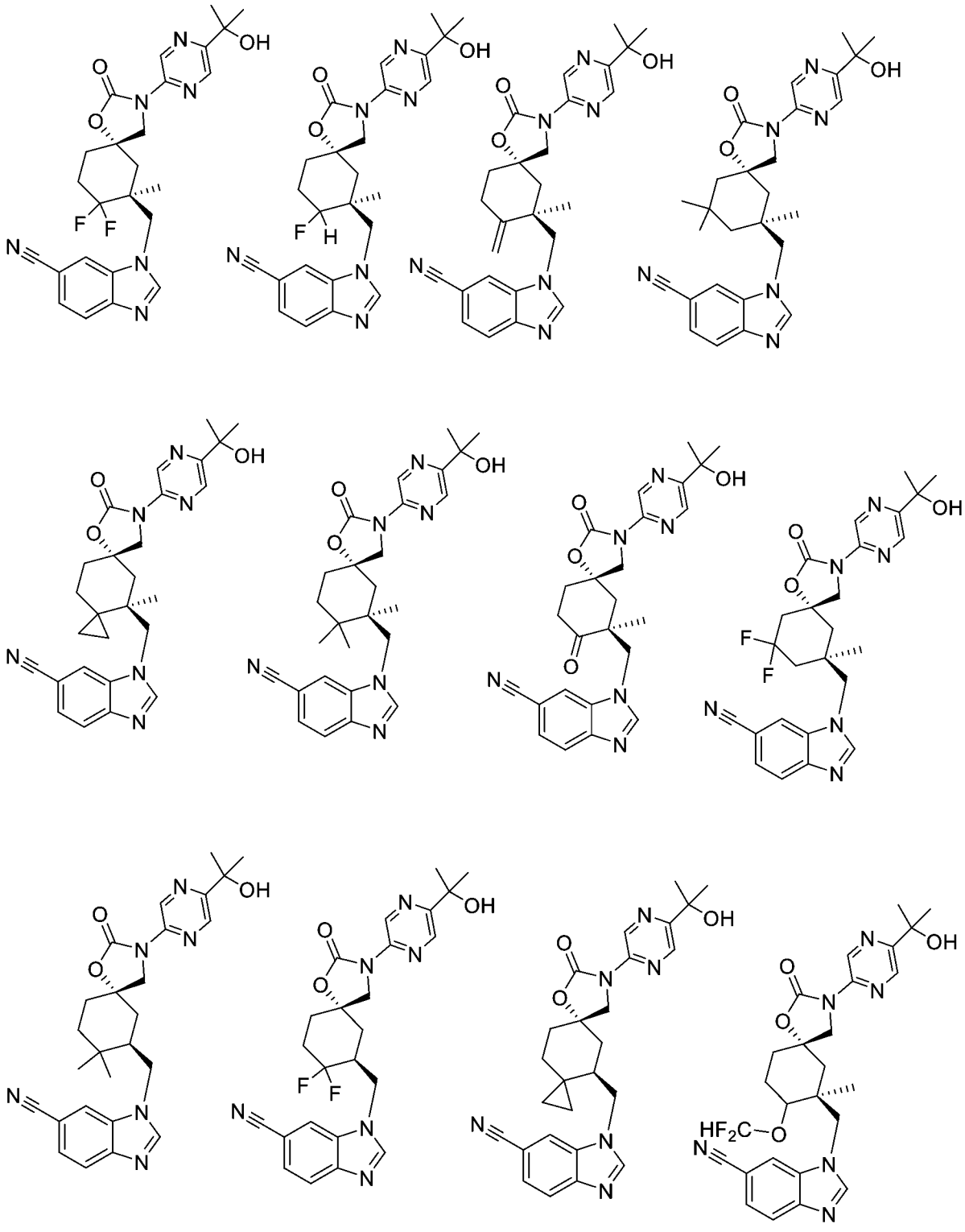


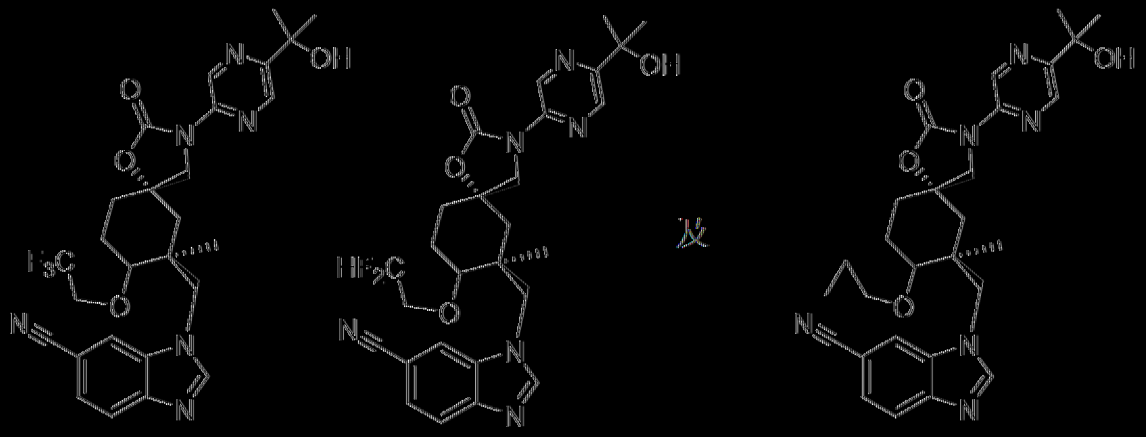
（針對式VI或VII所描繪之絕對立體化學）

或其鹽。

〔請求項50〕如請求項1之化合物或鹽，其中$R^c$為氟且$R^d$為H或氟。

〔請求項51〕如請求項1之化合物或鹽，其選自由以下組成之群：





(所描繪之絕對立體化學)

及其鹽。

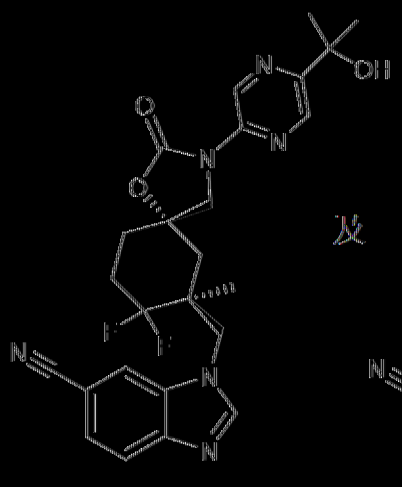
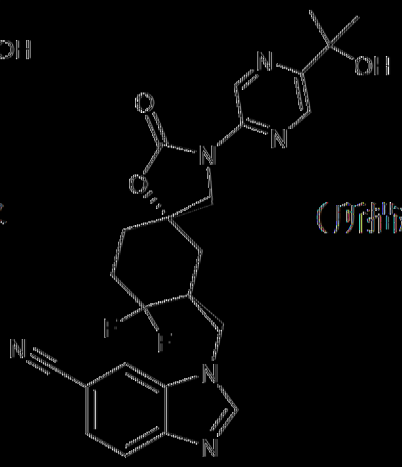
〔請求項52〕如請求項1之化合物或鹽，其選自由以下組成之群：



(所描繪之絕對立體化學)

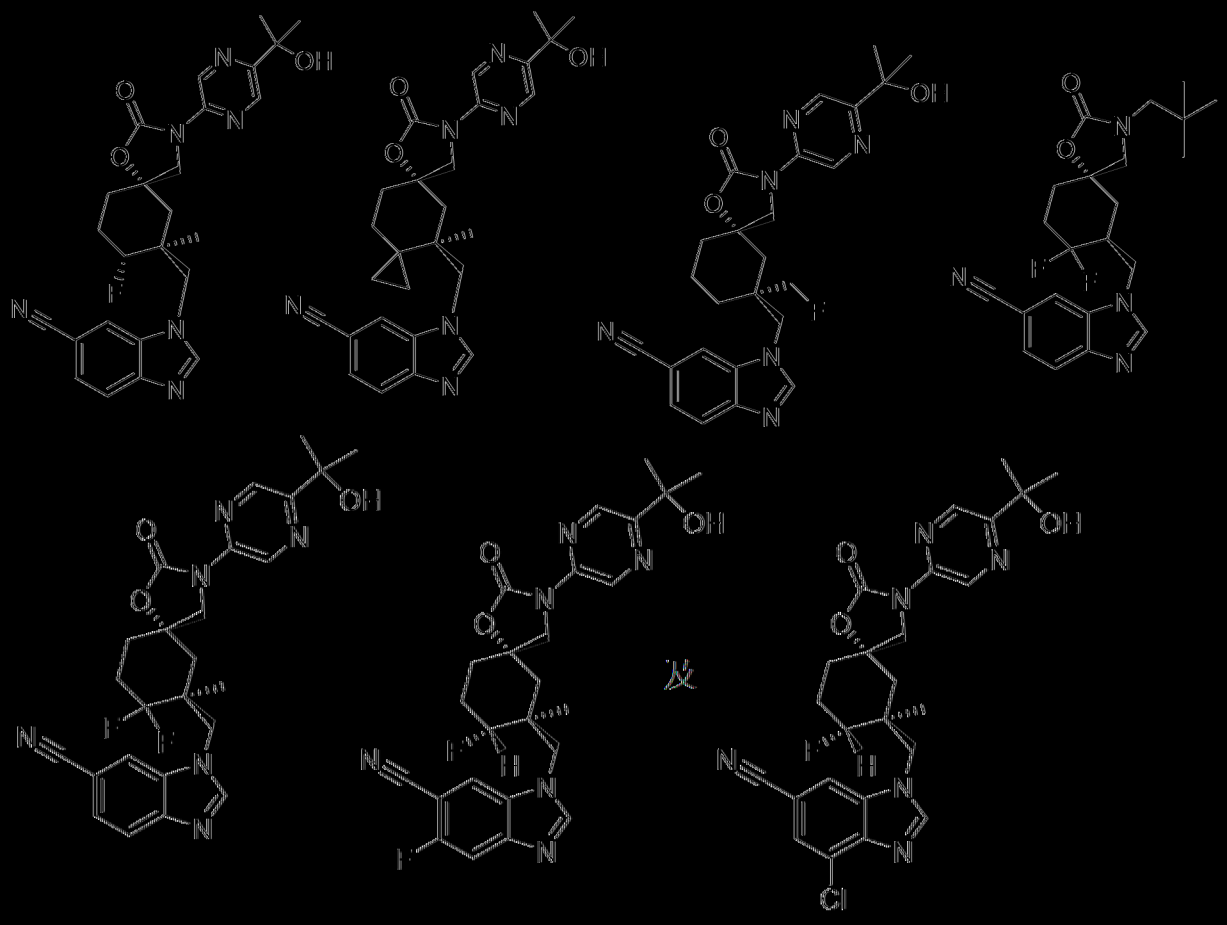
及其鹽。

〔請求項53〕如請求項1之化合物或鹽，其係選自由以下組成之群：


及

（所描繪之絕對立體化學）

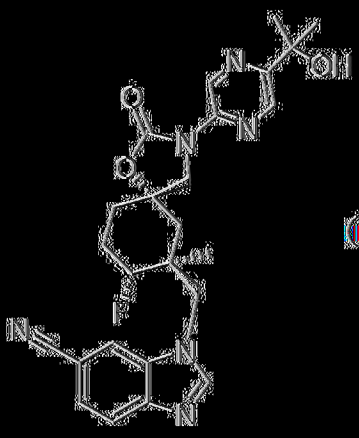
及其鹽。

〔請求項54〕如請求項1之化合物或鹽，其選自由以下組成之群：



及其鹽。

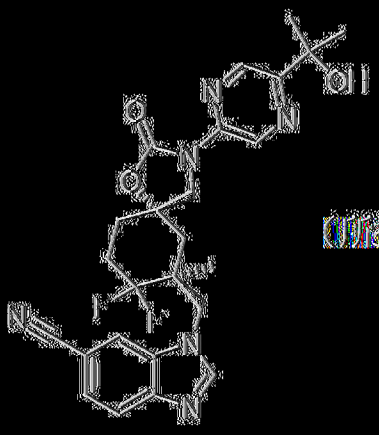
〔請求項55〕如請求項1之化合物或鹽，其為：



(6)所描繪之絕對立體化學)

或其鹽。

〔請求項56〕如請求項1之化合物或鹽，其為：



(7)所描繪之絕對立體化學)

或其鹽。

〔請求項57〕一種醫藥組合物，其包含如請求項1至56中任一項所描述之化合物或醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

〔請求項58〕一種用於治療與TRPV4相關之病狀的方法，其包含投與如請求項1至56中任一項所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

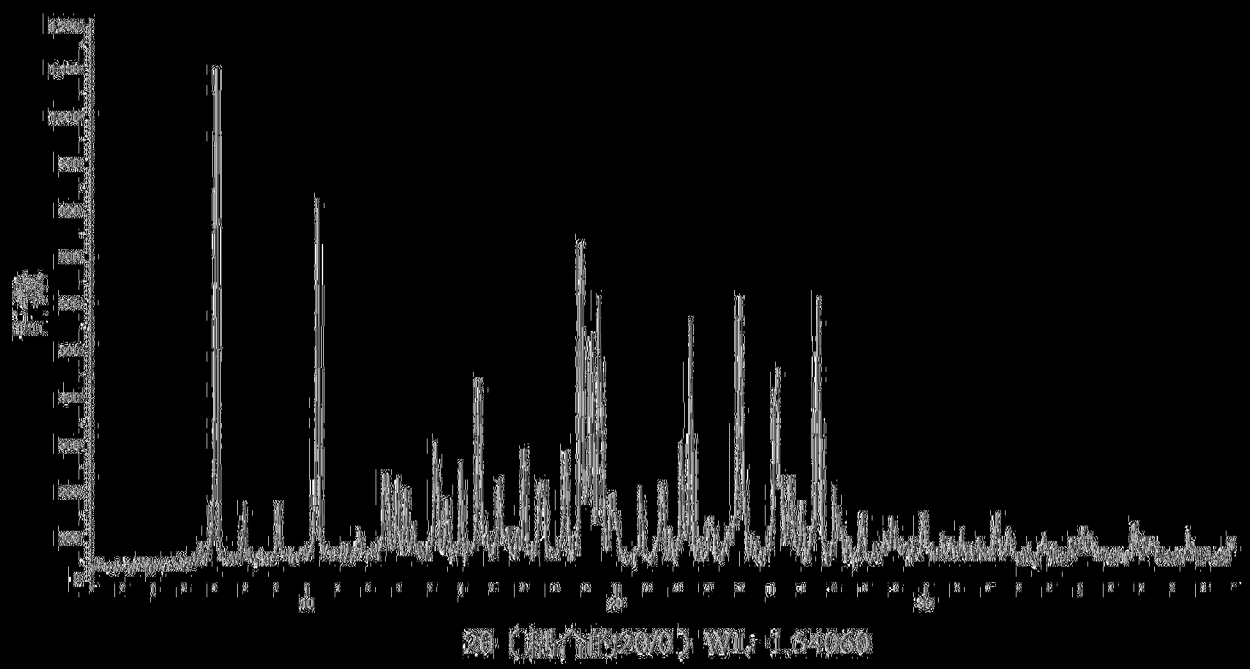
〔請求項59〕一種如請求項1至56中任一項所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療與TRPV4相關之病狀。

〔請求項60〕一種如請求項1至56中任一項所描述之

化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療與TRPV4相關之病狀。

【請求項61】一種如請求項1至56中任一項所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療與TRPV4相關之病狀的藥劑。

# 【發明圖式】




【圖 1】