(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114008012 B
(45)授权公告日 2025.02.25

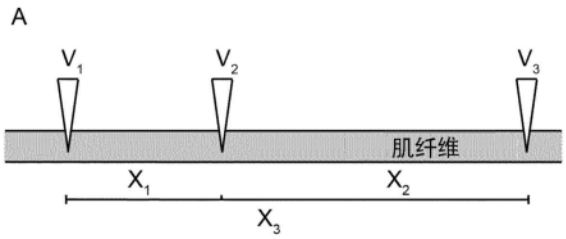
(21)申请号 202080044543.7
(22)申请日 2020.06.19
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114008012 A
(43)申请公布日 2022.02.01
(30)优先权数据
19181270.0 2019.06.19 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/067072 2020.06.19
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/254559 EN 2020.12.24
(73)专利权人 NMD制药股份公司
地址 丹麦奥尔胡斯
(72)发明人 L•J.S.克努森 N•凯利
M•B•斯高夫 A•里萨格
N•萨瓦斯瓦迪
(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
专利代理师 于磊 吴小瑛
(51)Int.Cl.
C07C 59/68(2006.01)
C07C 51/09(2006.01)
C07C 67/31(2006.01)
C07C 67/307(2006.01)
C07C 69/712(2006.01)
C07C 51/295(2006.01)
C07C 51/41(2006.01)
C07C 41/26(2006.01)
C07C 43/23(2006.01)
C07C 67/14(2006.01)
C07C 67/287(2006.01)
C07C 67/28(2006.01)
C07C 69/63(2006.01)
C07C 45/64(2006.01)
C07C 49/84(2006.01)
A61K 31/19(2006.01)
A61P 21/04(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 107820425 A,2018.03.20
审查员 蒋维
权利要求书3页 说明书101页 附图2页

(54)发明名称

用于治疗神经肌肉病症的化合物

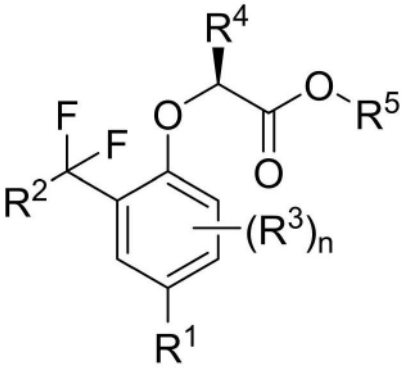
(57)摘要

本公开涉及适合于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症(包括逆转药物诱导的神经肌肉阻滞)的化合物。如本文所定义的化合物可抑制ClC-1离子通道。



CN 114008012 B

1.式(II)的化合物:



式(II)

其中:

-R^1选自C_2烯基、C_2炔基、NO_2、F、Cl、Br和I;

-R^2选自C_{1-5}烷基或C_{3-5}环烷基;

-R^3选自氘、Cl和F;

-R^4选自H、C_{1-5}烷基和C_{2-5}炔基,C_{1-5}烷基和C_{2-5}炔基各自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代;

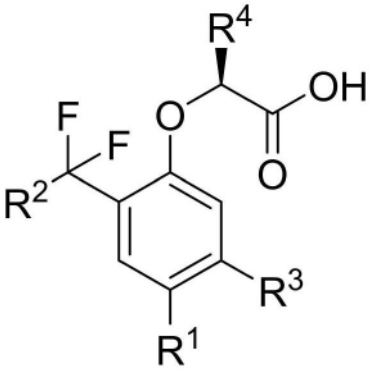
-R^5是H;

-R^7独立地是F或Cl;且

-n是整数0、1、2或3;

或其药学上可接受的盐或互变异构体。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III):



式(III)

其中:

-R^1选自C_2烯基、C_2炔基、NO_2、F、Cl、Br和I;

-R^2是C_{1-5}烷基;

-R^3选自H、氘、Cl和F;

-R^4选自H、C_{1-5}烷基和C_{2-5}炔基,C_{1-5}烷基和C_{2-5}炔基各自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代;且

-R^7独立地是F或Cl,

或其药学上可接受的盐或互变异构体。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,其中R^1是Cl或Br。

4.根据权利要求1或2所述的化合物,其中R^2是C_{1-3}烷基。

5.根据权利要求1或2所述的化合物,其中R^3是F。

6.根据权利要求1或2所述的化合物,其中R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的C_{1-3}烷基。

7.根据权利要求1或2所述的化合物,其中R^4是Me或CH_2F。

8.根据权利要求1或2所述的化合物,其中R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的-CH_2-C_{2-4}炔基。

9.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丁酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丙酸;

(2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]乙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]丙酸;

(2S)-2-{4-溴-2-[二氟(苯基)甲基]苯氧基}丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丁基)苯氧基]丙酸;

(2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(环丙基二氟甲基)苯氧基]丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]戊-4-炔酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基]丙酸;

(2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

(2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氯丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]戊-4-炔酸;

(2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]戊-4-炔酸;

(2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-碘苯氧基]丙酸;

(2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

(2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-6-氟苯氧基]丙酸;

(2S)-2-[4-氰基-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

(2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)(3,5,6-$^2H_3$)苯氧基]丙酸;

2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

(2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

(2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

(2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基苯氧基]丙酸;

2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]乙酸;

2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

(2S)-2-[2-(1,1-二氟乙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸;

(2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

(2S)-2-[4,5-二氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

(2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

(2R)-2-[4,5-二氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-4-氟丁酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]丁酸;

(2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基-5-氟苯氧基]丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸;

(2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸;

(2R)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

(2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-硝基苯氧基]丙酸;

(2S)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]丙酸;

(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-4-甲氧基丁酸;

(2R)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]-3-氟丙酸;和

(2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]丙酸。

10.(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基](2-2H)丙酸或其药学上可接受的盐或互变异构体。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物在制备ClC-1离子通道抑制剂中的用途。

12.一种组合物,其包含根据权利要求1至10中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

13.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的组合物在制备用于治疗选自以下的适应症的症状的药物中的用途:重症肌无力、Lambert-Eaton综合征、危重病性肌病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、脊髓性肌萎缩症(SMA)、危重病性肌病(CIM)、逆转型糖尿病性多发性神经病、Guillain-Barré综合征、脊髓灰质炎、脊髓灰质炎后期综合征、慢性疲劳综合征、危重病多发性神经病、周期性麻痹、肌肉衰减综合征、低血钾周期性麻痹、高血钾周期性麻痹、肌管性肌病和Duchenne肌营养不良。

14.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的组合物在制备用于逆转和/或改善神经肌肉阻滞的药物中的用途。

用于治疗神经肌肉病症的化合物

技术领域

[0001] 本公开涉及用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症,包括逆转药物诱导的神经肌肉阻滞的化合物及其在治疗、改善和/或预防神经肌肉病症,包括逆转药物诱导的神经肌肉阻滞中的用途。如本文所定义的化合物可抑制ClC-1离子通道。本公开进一步涉及通过将所述组合物施用于有需要的人来治疗、预防和/或改善神经肌肉病症的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 步行、呼吸和眼球运动是由骨骼肌的收缩活动所驱动的基本的日常生理活动的实例。骨骼肌本身是静止的,且收缩活动仅在响应来自中枢神经系统(CNS)的命令时发生。这种神经元命令采取动作电位的形式,在几个步骤中大脑传递至肌纤维。神经肌肉接头(NMJ)是运动神经元与肌纤维紧密接触的肌纤维上的高度特化的膜区域,并且在NMJ处,神经元动作电位通过突触传递以一对一的方式传递到肌肉动作电位。

[0004] 神经肌肉传递是指在NMJ处的细胞事件序列,由此下运动神经元中的动作电位被传递到肌纤维中相应的动作电位(Wood SJ,Slater CR.Safety factor at the neuromuscular junction.Prog.Neurobiol.2001,64,393-429)。当神经元动作电位到达突触前末梢时,其触发Ca^{2+}通过神经末梢膜中的电压门控P/Q型Ca^{2+}通道流入。这种流入导致神经末梢中胞质Ca^{2+}的升高,触发乙酰胆碱(ACh)的胞吐作用。释放的ACh接下来跨越突触间隙扩散以激活突触后肌纤维膜中的烟碱型ACh受体。一旦激活,ACh受体传递Na^{+}的兴奋性电流进入肌纤维,这导致NMJ处肌纤维的局部去极化,称为终板电位(EPP)。如果EPP足够大,则肌纤维中的电压门控Na^{+}通道将被激活,并且肌纤维中的动作电位将随之发生。然后这个动作电位从NMJ传播到整个肌纤维,并触发Ca^{2+}从肌浆内质网的释放。释放的Ca^{2+}激活肌纤维内的收缩蛋白,从而导致纤维收缩。

[0005] 神经肌肉传递的失败可能源于突触前功能障碍[Lambert Eaton综合征(Lambert Eaton syndrome)(Titulaer MJ,Lang B,Verschuuren JJ.Lambert-Eaton myasthenic syndrome:from clinical characteristics to therapeutic strategies.Lancet Neurol.2011,10,1098-107)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)(Killian JM,Wilfong AA,Burnett L,Appel SH,Boland D.Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS.Muscle Nerve,1994,17,747-754)、脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy)(Wadman RI,Vrancken AF,van den Berg LH,van der Pol WL.Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2and 3.Neurology,2012,79,2050-2055)以及由突触后功能障碍导致,如在重症肌无力(myasthenia gravis)中发生的(Le Panse R,Berrih-Aknin S.Autoimmune myasthenia gravis:autoantibody mechanisms and new developments on immune regulation.Curr Opin Neurol.,2013,26,569-576)]。肌肉中的动作电位不能激发和/或传播也可能是由于肌肉兴奋性降低引起的,如在危重病性肌病(critical illness myopathy,CIM)中(Latronico,N.,Bolton,C.F.Critical illness polyneuropathy and myopathy:a major cause of muscle weakness and

paralysis.Lancet Neurol.2011,10,931-941)。在Lambert Eaton综合征中,针对突触前P/Q型Ca^{2+}通道的自身免疫攻击导致在突触前动作电位期间流入到神经末梢中的Ca^{2+}显著减少,并且因此导致释放到突触间隙的ACh的减少。在重症肌无力中,最常见的发现是在突触后膜上针对肌纤维膜中的烟碱型ACh受体或musk受体的自身免疫攻击。先天形式的肌无力也是已知的。对于具有神经肌肉传递失败的病症(Lambert Eaton综合征、肌萎缩侧索硬化症、脊髓性肌萎缩症和重症肌无力)而言常见的是由ACh受体激活产生的电流显著减少,因此EPP不足以触发肌纤维动作电位。

[0006] 神经肌肉阻断剂也通过拮抗ACh受体来减少EPP。在肌肉兴奋性降低的CIM中,EPP可能具有正常的幅度,但是它们仍然不足以触发肌纤维动作电位,这是因为动作电位激发的膜电位阈值由于肌纤维中的电压门控Na^{+}通道的功能丧失而变得更加去极化。

[0007] 虽然ACh释放(Lambert Eaton、肌萎缩性侧索硬化症、脊髓性肌萎缩症)、ACh受体功能(重症肌无力、神经肌肉阻滞)和电压门控Na^{+}通道的功能(CIM)是NMJ处的突触传递中的必要组成部分,但是EPP的幅度也受在肌纤维的NMJ区域中流动的抑制性电流的影响。这些电流倾向于通过ACh受体相较于兴奋性电流占优势,并且预期它们由此倾向于降低EPP幅度。在肌纤维中携带这种抑制性膜电流的最重要的离子通道是肌肉特异性ClC-1Cl^{-}离子通道(Kwieciński H,Lehmann-Horn F,Rüdel R.Membrane currents in human intercostal muscle at varied extracellular potassium.Muscle Nerve.1984,7,465-469;Kwieciński H,Lehmann-Horn F,Rüdel R.Drug-induced myotonia in human intercostal muscle.Muscle Nerve.1988,11,576-581;Pedersen,T.H.,F.de Paoli,和O.B.Nielsen.Increased excitability of acidified skeletal muscle:role of chloride conductance.J.Gen.Physiol.,2005,125,237-246)。

[0008] ACh酯酶(AChE)抑制剂传统上用于治疗重症肌无力。这种治疗导致大多数患者得到改善,但是其与副作用相关,其中一些是严重的(Mehndiratta MM,Pandey S,Kuntzer T.Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis.Cochrane Database Syst Rev.2014,Oct 13;10)。由于ACh是自主神经系统中的一种输入神经递质,延缓它的分解可导致胃部不适、腹泻、流涎和肌肉痉挛。过量是一个严重的问题,因为它会导致肌肉瘫痪和呼吸衰竭,这种情况通常被称为胆碱能危象。尽管AChE抑制剂存在严重的副作用,但是这些药物仍是当今许多涉及神经肌肉损伤的病症的治疗选择。在吡啶斯的明(pyridostigmine)(一种拟副交感神经药和可逆AChE抑制剂)不足的患者中,使用皮质类固醇治疗(泼尼松(prednisone))和免疫抑制治疗(硫唑嘌呤(azathioprine))。血浆置换可用于获得快速但短暂的改善。

[0009] 不幸的是,所有目前使用的用于治疗重症肌无力的药物方案都与有害的长期后果有关(Howard,J.F.Jr.Adverse drug effects on neuromuscular transmission.Semin Neurol.1990,10,89-102),尽管有研究在识别新的疗法(Gilhus,N.E.New England Journal of Medicine,2016,375,2570-2581)。

[0010] ClC-1离子通道(Pedersen,T.H.,Riisager,A.,Vincenzo de Paoli,F.,Chen,T-Y,Nielsen,O.B.Role of physiological ClC-1Cl^{-}ion channel regulation for the excitability and function of working skeletal muscle.J.Gen.Physiol.2016,147,291-308)正逐渐成为潜在药物的靶标,尽管其潜力大部分尚未被认识到。

[0011] 对于ClC-1离子通道的各种配体已有出版物,见例如:Liantonio,A.,Accardi,A.,Carbonara,G.,Fracchiolla,G.,Loiodice,F.,Tortorella P,Traverso S,Guida P,Pierno S,De Luca A,Camerino DC,Pusch M.Molecular requisites for drug binding to muscle ClC-1and renal ClC-K channel revealed by the use of phenoxy-alkyl derivatives of 2-(p-chlorophenoxy)propionic acid.Mol.Pharmacol.,2002,62,265-271;和Liantonio,A.et al.,Structural requisites of2-(p-chlorophenoxy)propionic acid analogues for activity on native rat skeletal muscle chloride conductance and on heterologously expressed CLC-1.Br.J.Phamacol.,2003,129,1255-1264。

[0012] 在文章Liantonio,A.,Pusch,M.,Picollo,A.,Guida,P.,De Luca,A.,Pierno,S.,Fracchiolla,G.,Loiodice,F.,Tortorella,P.,Conte-Camerino,D.Investigations of pharmacologic properties of the renal ClC-K1 chloride channel co-expressed with barttin by the use of 2-(p-chlorophenoxy)propionic acid derivatives and other structurally unrelated chloride hannels blockers.Journal of the American Society of Nephrology,2004,15,13-20中,公开了ClC-K1氯离子通道的配体。

[0013] 在出版物Pusch,M.,Liantonio,A.,Bertorello,L.,Accardi,A.,De Luca,A.,Pierno,S.,Tortorella,V.,Conte-Camerino,D.Pharmacological characterization of chloride channels belonging to the ClC family by the use of chiral clofibric acid derivatives.Molecular Pharmacology,2000,58,498-507中,作者公开了2-(p-氯苯氧基)丙酸对映体对ClC-1和ClC-2离子通道的影响。

[0014] 在文章Ferorelli,S.,Loiodice,F.,Tortorella,V.,Conte-Camerino,D.,De Luca,A.M.Carboxylic acids and skeletal muscle chloride channel conductance:effects on the biological activity induced by the introduction of methyl groups on the aromatic ring of chiralα-(4-chloro-phenoxy)alkanoic acids,Farmaco,2001,56,239-246中,对(4-氯-苯氧基)链烷酸的衍生物的骨骼肌氯化物电导进行了测试。

[0015] Edoardo Aromataris在其博士学位论文“Pharmacology of the ClC-1Chloride Channel”中研究了4-氯苯氧基异丁酸衍生物,见https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/bitstream/2440/58973/8/02whole.pdf

[0016] 在WO 2016/202341中,Pedersen等人报告了一系列苯氧丙酸和相关化合物,这些化合物似乎会阻塞ClC-1离子通道,用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症。但是,它们具有与本公开中的结构特征不同的结构特征。

[0017] 发明概述

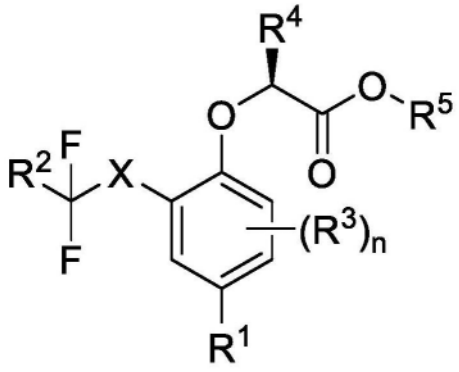
[0018] 本公开包括一系列可通过抑制ClC-1通道缓解神经肌肉接头病症的化合物。

[0019] 已经发现,抑制ClC-1离子通道的化合物能够恢复神经肌肉传递,如通过在本文所述的生物学模型中研究该组化合物所产生的数据所证明的。因此,这些化合物构成了一组潜在药物,可用于治疗和/或改善由疾病或神经肌肉阻断剂引起的神经肌肉接头病症中的肌无力和/或肌肉疲劳。

[0020] 因此,本公开涉及ClC-1离子通道抑制剂,其用于治疗一系列病况,例如逆转阻断、

ALS和肌无力病况,其中神经系统对肌肉的激活受到损害,并且无力和疲劳症状明显。

[0021] 一方面,本公开涉及式(I)的化合物:

[0022] 

式(I)

[0023] 其中:

[0024] -R^1选自C_{1-2}烷基、C_2烯基、C_2炔基、CN、CF_3、NO_2、F、Cl、Br和I;

[0025] -R^2选自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环;

[0026] -R^3选自氘、Cl和F;

[0027] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基和C_{3-5}环烷基,其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代;

[0028] -R^5选自H、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基;

[0029] -R^6独立地选自氘、F、-CN、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基,其中-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代;

[0030] -R^7独立地选自氘、F、Cl、-CN、C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基,其中C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代;

[0031] -R^8独立地选自氘和F;

[0032] -R^9独立地选自氘、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I和F;

[0033] -X是键或选自-O-、-S-、-CH_2-、-CHR^6-和-$C(R^6)_2$-;和

[0034] -n是整数0、1、2或3;

[0035] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0036] 另一方面,本公开涉及用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症,和/或用于逆转和/或改善神经肌肉阻滞的如本文所定义的化合物。在又一方面,本公开涉及一种组合物,

其包含如本文所定义的化合物。

附图说明

[0037] 图1.图A显示当插入到单个骨骼肌纤维中以进行G_m测定时,三个微电极(V_1、V_2和V_3)的定位的示意图。请注意,附图中仅示出了刺穿的纤维,尽管它是包含许多这种纤维的完整肌肉的部分。所有电极记录纤维的膜电位,两个外围电极用于注入电流(-30nA,50ms)。以已知的电极间距离(X_1,X_2和X_3)插入电极。插入后,电流首先通过V_1电极,然后通过V_3电极。膜电压的最终偏转由其他电极测量。测量膜电位的稳态偏转,并将其除以注入电流的大小(-30nA),以获得转移电阻。接下来将这些相对于电极间的距离作图,并拟合到指数函数(图B),可以从中使用线性索理论(linear cable theory)计算出G_m。在暴露于浓度增加的化合物A-3期间,对肌肉中的几根肌纤维重复图A和B中描述的方法,每个浓度约10根纤维。图C中,将每个浓度下的平均G_m作为化合物浓度的函数作图,并拟合为4参数S形函数,由此获得化合物的EC_{50}值(虚线)。

[0038] 图2:图A显示了暴露于化合物A-3之前和之后的代表性力迹线。在1)添加神经肌肉阻断剂之前的对照条件下,2)用筒箭毒碱(Tubocurarine)温育90分钟后对刺激产生力响应的情况下,这里肌肉显示出严重的神经肌肉传递障碍,以及3)加入50μM化合物A-3之后肌肉力响应的情况下,经刺激以收缩的代表性肌肉的力迹线。图B显示3块肌肉相对于其初始力的平均力(AUC)。图A (1、2、3)中显示的迹线分别对应于图B中的虚线。因此,由于在筒箭毒碱中温育90分钟而损失了力,随后在添加化合物A-3时恢复了力。

[0039] 定义

[0040] 术语"C_{1-2}-烷基"、"C_{1-3}-烷基"和"C_{1-5}-烷基"分别指代为具有1-2个、1-3个或1-5个碳原子的支链或非支链烷基,包括但不限于甲基、乙基、丙-1-基、丙-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、2,2-二甲基-丙-1-基、丁-1-基、丁-2-基、3-甲基-丁-1-基、3-甲基-丁-2-基、戊-1-基、戊-2-基和戊-3-基。

[0041] 术语"C_2-烯基"和"C_{2-5}-烯基"分别是指具有2个或2-5个碳原子的支链或非支链烯基,其中两个碳原子通过双键连接,包括但不限于乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和异戊烯基。

[0042] 术语"C_2-炔基"和"C_{2-5}-炔基"分别是指具有2个或2-5个碳原子的支链或非支链炔基,其中两个碳原子通过三键连接,包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、丁-1,3-二炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、戊-2,4-二炔基和戊-1,3-二炔基。

[0043] 术语"C_{3-5}-环烷基"和"C_{3-6}-环烷基"分别是指具有3至5个或3至6个碳原子的基团,包括单环或双环碳环,包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基。其中一个-CH_2-被-O-替代的C_{3-5}环烷基的实例是环氧乙烷-2-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-2-基和四氢呋喃-3-基。

[0044] 术语"5-6元芳族杂环"是指具有5至6个碳原子的基团,其中环中的1至3个碳原子已被选自氮、硫和氧的杂原子替代。与杂环的结合可以在杂原子的位置或通过杂环的碳原子。

[0045] 5元芳族杂环包括但不限于呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、噻唑、异噁唑、异噻

唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,5-噻二唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑和1,3,4-噻二唑。

[0046] 6元芳族杂环包括但不限于吡啶、吡嗪、嘧啶和哒嗪。

[0047] 如本文所用,术语"半衰期"是化合物失去其药理活性的一半的时间。术语"血浆半衰期"是指化合物在血浆中失去其药理活性的一半的时间。

[0048] 术语"治疗"是指抗击疾病或病症。如本文所用,"治疗"包括对如本文所描述的疾病或病况的症状或病理的任何期望的作用,并且可以包括所治疗疾病或病症的一种或多种可测量标志物的甚至最小的改变或改善。"治疗"并不一定表示已完全根除或治愈该疾病或病症或其相关症状。在一些实施方案中,术语"治疗"涵盖改善和预防。

[0049] 术语"改善"是指疾病或病况的症状的严重性的缓和。患者病况的改善,或努力矫正或至少使难以忍受的与患者病况相关的状况更可接受的活动被认为是"改善性"治疗。

[0050] 术语"防止"是指阻止、避免、排除、制止、停止或阻碍某些事情发生,尤其是通过预先行动。

[0051] 术语"逆转"是指化合物恢复骨骼肌的神经刺激力的能力,该骨骼肌离体或体内暴露于非去极化的神经肌肉阻断剂或另一种能够抑制神经肌肉传递的药物。

[0052] 术语"非去极化的阻断剂"是指通过阻断受体上的乙酰胆碱结合位点来拮抗在突触后肌纤维膜上乙酰胆碱受体的激活的药剂。这些药剂被用来阻断神经肌肉传递并引起与手术有关的肌肉瘫痪。

[0053] 术语"酯水解试剂"是指能够通过消除原始酯的醇部分而将酯官能团转化为羧酸的化学试剂,包括但不限于酸、碱、氟化物源、PBr_3、PCl_3和脂肪酶。

[0054] 术语"具有神经肌肉功能障碍的肌肉中的力的恢复"是指在暴露于筒箭毒碱的亚最大浓度(115nM)90分钟后,化合物恢复神经刺激的健康大鼠肌肉中的收缩力的能力。力的恢复被量化为该化合物恢复的筒箭毒碱之前的力的百分比。

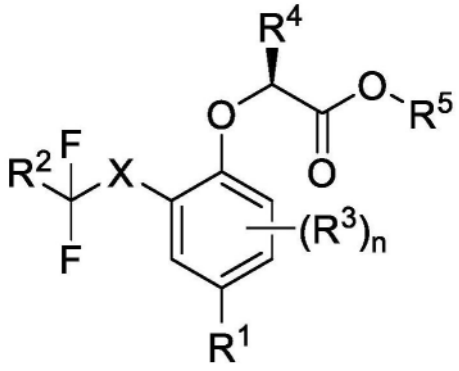
[0055] 术语"总膜电导(Gm)"是离子穿过肌纤维表面膜的能力的电生理量度。它反映了在静息肌纤维中活跃的离子通道的功能,其中已知ClC-1在大多数动物物种中贡献约80%。

[0056] 发明详述

[0057] 化合物

[0058] 在本公开的范围内提供了用于治疗、改善和/或预防降低神经肌肉功能的神经肌肉病症的化合物。如本文所公开的,抑制ClC-1改善或恢复了神经肌肉功能。本公开的化合物包括能够抑制ClC-1通道从而改善或恢复神经肌肉功能的化合物。在一个实施方案中,化合物的EC_{50}为<50μM,例如<40μM,例如<30μM,例如<20μM,例如<15μM,例如<10μM,例如<5μM。在一个实施方案中,具有神经肌肉功能障碍的肌肉中的力的恢复>5%,例如>10%,例如>15%,例如>20%,例如>25%,例如>30%,例如>35%。肌肉中力的恢复可以确定为在肌肉已经暴露于本公开的化合物()之后在肌肉中恢复的力作为初始力的百分比的量,例如如实施例23中所述。

[0059] 一方面,本公开涉及式(I)的化合物:

[0060] 

式(I)

[0061] 其中：

[0062] -R^1选自C_{1-2}烷基、C_2烯基、C_2炔基、CN、CF_3、NO_2、F、Cl、Br和I；

[0063] -R^2选自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环；

[0064] -R^3选自氘、Cl和F；

[0065] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基和C_{3-5}环烷基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代；

[0066] -R^5选自H、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基；

[0067] -R^6独立地选自氘、F、-CN、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其中-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；

[0068] -R^7独立地选自氘、F、Cl、-CN、C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其中C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；

[0069] -R^8独立地选自氘和F；

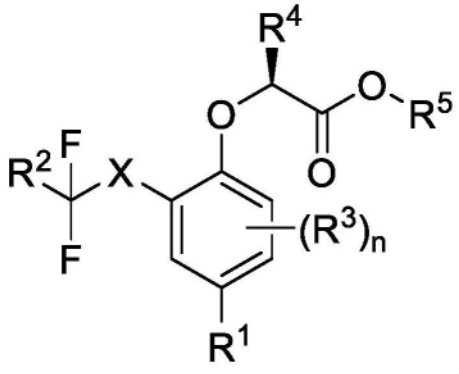
[0070] -R^9独立地选自氘、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I和F；

[0071] -X是键或选自-O-、-S-、-CH_2-、-CHR^6-和-$C(R^6)_2$-；并且

[0072] -n是整数0、1、2或3；

[0073] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0074] 一方面，本公开涉及式(I)的化合物：

[0075] 

式(I)

[0076] 其中：

[0077] -R^1选自F、Cl、Br和I；

[0078] -R^2选自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环；

[0079] -R^3选自氘和F；

[0080] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基和C_{3-5}环烷基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代；

[0081] -R^5选自H、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基；

[0082] -R^6独立地选自-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其各自可以任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；氘、F和-CN；

[0083] -R^7独立地选自C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其可以任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8、氘、F和-CN取代；

[0084] -R^8独立地选自氘和F；

[0085] -R^9独立地选自氘、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I和F；

[0086] -X是键或选自-O-、-S-、-CH_2-、-CHR^6-和-$C(R^6)_2$-；并且

[0087] -n是整数0、1、2或3；

[0088] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0089] 在一个实施方案中，R^1是C_{1-2}烷基。在一个实施方案中，R^1是C_2烯基。在一个实施方案中，R^1是C_2炔基。在一个实施方案中，R^1是CN。在一个实施方案中，R^1是CF_3。在一个实施方案中，R^1是NO_2。在一个实施方案中，R^1是Cl或Br。在一个实施方案中，R^1是Cl。在一个实施方案中，R^1是Br。

[0090] 在一个实施方案中，R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基。在一个实施方案中，R^2选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。在一个实施方案中，R^2选自甲

基、乙基、正丙基和异丙基,其中甲基、乙基、正丙基或异丙基被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代。在一个实施方案中,R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基。在一个实施方案中,R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基。在一个实施方案中,R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基。在一个实施方案中,R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基。在一个实施方案中,R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环。

[0091] 在一个实施方案中,R^3是氘。在一个实施方案中,R^3是Cl。在一个实施方案中,R^3是F。

[0092] 在一个实施方案中,R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的C_{1-5}烷基。在一个实施方案中,R^4选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。在一个实施方案中,R^4选自甲基、乙基、正丙基和异丙基,其中甲基、乙基、正丙基或异丙基被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代。在一个实施方案中,R^4是Me。在一个实施方案中,R^4是$-CH_2F$。在一个实施方案中,R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的$-CH_2-O-C_{1-5}$烷基。在一个实施方案中,R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的$-CH_2-S-C_{1-5}$烷基。

[0093] 在一个实施方案中,R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的C_{2-5}烯基。在一个实施方案中,R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的C_{2-5}炔基。在一个实施方案中,R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的$-CH_2-C_{2-4}$炔基。在一个实施方案中,R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的C_{3-5}环烷基。在一个实施方案中,R^4是H。当R^4是H时,与R^4结合的碳不是立体异构中心。

[0094] 在一个实施方案中,R^5是H。在一个实施方案中,R^5是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基。在一个实施方案中,R^5是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基。在一个实施方案中,R^5是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基。在一个实施方案中,R^5是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基。

[0095] 在一个实施方案中,R^6是氘。在一个实施方案中,R^6是F。在一个实施方案中,R^6是CN。在一个实施方案中,R^6是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的$-O-C_{1-5}$烷基。在一个实施方案中,R^6是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的$-O-C_{3-5}$环烷基。在一个实施方案中,R^6是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的$-S-C_{1-5}$烷基。在一个实施方案中,R^6是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的$-S-C_{3-5}$环烷基。

[0096] 在一个实施方案中,R^7是氘。在一个实施方案中,R^7是F。在一个实施方案中,R^7是Cl。在一个实施方案中,R^7是CN。在一个实施方案中,R^7是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的$-O-C_{1-5}$烷基。在一个实施方案中,R^7是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的$-O-C_{3-5}$环烷基。在一个实施方案中,R^7是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的$-S-C_{1-5}$烷基。在一个实施方案中,R^7是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的$-S-C_{3-5}$环烷基。在一个实施方案中,R^7是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-5}环烷基。

[0097] 在一个实施方案中,R^8是氘。在一个实施方案中,R^8是F。

[0098] 在一个实施方案中,n是0。在一个实施方案中,n是1。在一个实施方案中,n是2。在

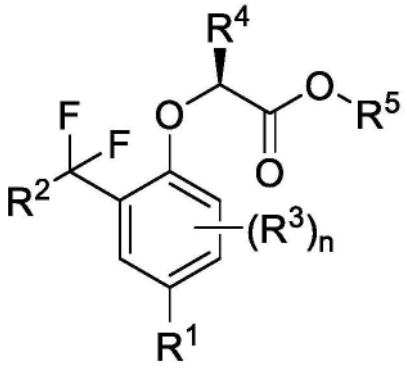
一个实施方案中,n是3。

[0099] 在一个实施方案中,X是键。在一个实施方案中,X是-O-。在一个实施方案中,X是-S-。在一个实施方案中,X是-CH_2-。在一个实施方案中,X是-CHR^6-。在一个实施方案中,X是-$(R^6)_2$-。

[0100] 在一个实施方案中,R^1是Cl或Br,R^2选自甲基、乙基、正丙基和异丙基,其任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代,且R^5是H。

[0101] 在一个实施方案中,化合物的对映体过量为>90%e.e,例如>90%e.e,例如>95%e.e,例如>98%e.e.。

[0102] 在一个实施方案中,本公开涉及式(II)的化合物:

[0103] 

式(II)

[0104] 其中:

[0105] -R^1选自C_{1-2}烷基、C_2烯基、C_2炔基、CN、CF_3、NO_2、F、Cl、Br和I;

[0106] -R^2选自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环;

[0107] -R^3选自氘、Cl和F;

[0108] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基和C_{3-5}环烷基,其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代;

[0109] -R^5选自H、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基;

[0110] -R^6独立地选自氘、F、-CN、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基,其中-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代;

[0111] -R^7独立地选自氘、F、Cl、-CN、C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基,其中C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代;

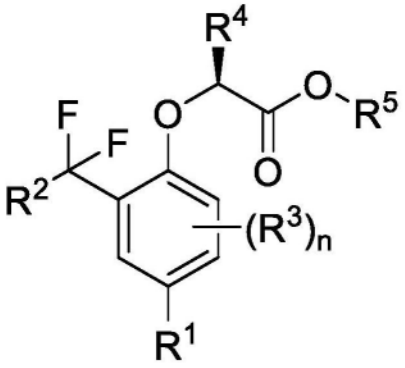
[0112] -R^8独立地选自氘和F;

[0113] -R^9独立地选自氘、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I和F;和

[0114] -n是整数0、1、2或3;

[0115] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0116] 在一个实施方案中,本公开涉及式(II)的化合物:

[0117] 

式(II)

[0118] 其中:

[0119] -R^1选自F、Cl、Br和I;

[0120] -R^2选自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环;

[0121] -R^3选自氘和F;

[0122] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基和C_{3-5}环烷基,其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代;

[0123] -R^5选自H、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基;

[0124] -R^6独立地选自-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基,其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代;氘、F和-CN;

[0125] -R^7独立地选自C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基,其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代;氘、F和-CN;

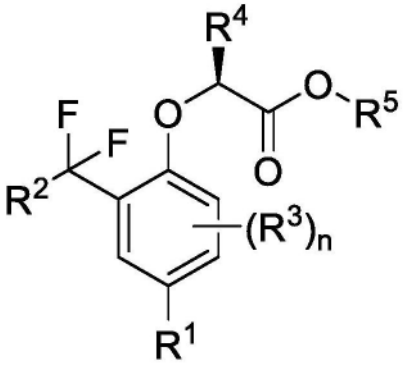
[0126] -R^8独立地选自氘和F;

[0127] -R^9独立地选自氘、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I和F;并且

[0128] -n是整数0、1、2或3;

[0129] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0130] 在一个实施方案中,本公开涉及式(II)的化合物:

[0131] 

式(II)

[0132] 其中：

[0133] -R^1选自C_2烯基、C_2炔基、NO_2、F、Cl、Br和I；

[0134] -R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基；

[0135] -R^3选自氘、Cl和F；

[0136] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基和C_{2-5}炔基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代；

[0137] -R^5是H；

[0138] -R^6独立地选自氘、F、-CN、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其中-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；

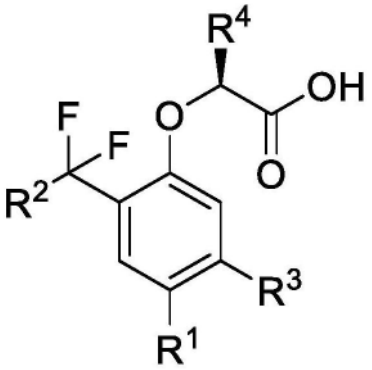
[0139] -R^7独立地选自氘、F、Cl、-CN、C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其中C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；

[0140] -R^8独立地选自氘和F；并且

[0141] -n是整数0、1、2或3；

[0142] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0143] 在一个实施方案中，本公开涉及式(III)的化合物：

[0144] 

式(III)

[0145] 其中：

[0146] -R^1选自C_2烯基、C_2炔基、NO_2、F、Cl、Br和I；

[0147] -R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基；

[0148] -R^3选自H、氘、Cl和F；

[0149] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基和C_{2-5}炔基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代；

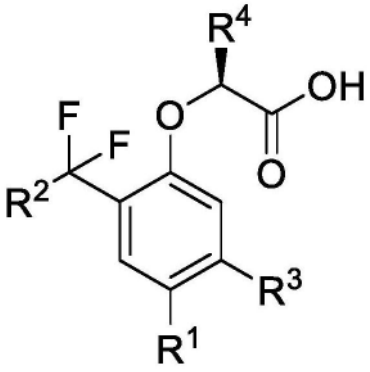
[0150] -R^6独立地选自氘、F、-CN、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其中-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；

[0151] -R^7独立地选自氘、F、Cl、-CN、C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其中C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；并且

[0152] -R^8独立地选自氘和F；

[0153] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0154] 在一个实施方案中，本公开涉及式(III)的化合物：

[0155] 

式(III)

[0156] 其中：

[0157] -R^1选自C_2烯基、C_2炔基、NO_2、F、Cl、Br和I；

[0158] -R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-3}烷基；

[0159] -R^3选自H、氘、Cl和F；

[0160] -R^4选自H、氘、C_{1-3}烷基和C_{2-3}炔基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；并且

[0161] -R^8独立地选自氘和F；

[0162] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0163] 在一个实施方案中，所述化合物选自：

[0164] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-环丙基丙酸；

[0165] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丁酸；

[0166] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸；

[0167] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丙酸；

[0168] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸；

[0169] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]乙酸；

[0170] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]丙酸；

[0171] (2S)-2-{4-溴-2-[二氟(苯基)甲基]苯氧基}丙酸；

[0172] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-2-环丙基乙酸;

[0173] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丁基)苯氧基]丙酸;

[0174] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0175] (2S)-2-[4-溴-2-(环丙基二氟甲基)苯氧基]丙酸;

[0176] (2S)-2-{4-溴-2-[二氟(1,3-噻唑-2-基)甲基]苯氧基}丙酸;

[0177] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]戊-4-炔酸;

[0178] (2S)-2-[4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基]丙酸;

[0179] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0180] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氯丙酸;

[0181] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]戊-4-炔酸;

[0182] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]戊-4-炔酸;

[0183] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-碘苯氧基]丙酸;

[0184] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基](2-2H)丙酸;

[0185] (2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0186] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸;

[0187] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

[0188] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-6-氟苯氧基]丙酸;

[0189] (2S)-2-[4-氰基-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

[0190] (2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0191] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

[0192] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)(3,5,6-$^{2}H_{3}$)苯氧基]丙酸;

[0193] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

[0194] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

[0195] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-(三氟甲基)苯氧基]丙酸;

[0196] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0197] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基苯氧基]丙酸;

[0198] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

[0199] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-甲基苯氧基]丙酸;

[0200] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]乙酸;

[0201] 2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

[0202] (2S)-2-[2-(1,1-二氟乙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸;

[0203] (2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0204] (2S)-2-[4,5-二氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

[0205] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0206] (2R)-2-[4,5-二氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0207] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-4-氟丁酸;

[0208] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]丁酸;

[0209] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基-5-氟苯氧基]丙酸;

[0210] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸;

[0211] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸;

[0212] (2R)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0213] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-硝基苯氧基]丙酸;

[0214] (2S)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]丙酸;

[0215] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-4-甲氧基丁酸;

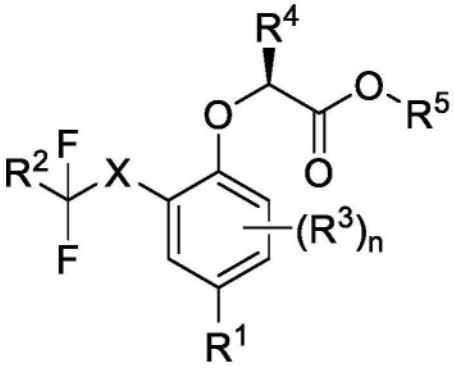
[0216] (2R)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0217] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]丙酸;和

[0218] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-3-甲氧基丙基)苯氧基]丙酸。

[0219] 治疗方法

[0220] 一方面,本公开涉及式(I)和/或式(II)和/或式(III)的化合物在治疗、改善和/或预防神经肌肉病症中的用途。一方面,本公开涉及式(I)和/或式(II)和/或式(III)的化合物在逆转和/或改善神经肌肉阻滞中的用途。因此,一方面,本发明涉及式(I)的化合物:

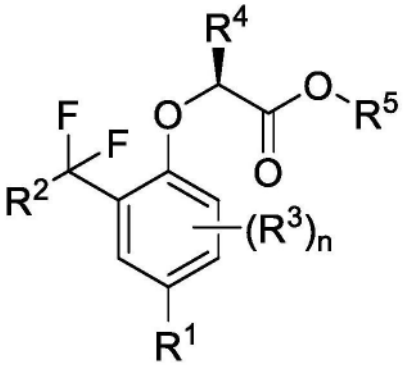
[0221] 

式(I)

[0222] 其中R^1至R^9、n和X如本公开所定义,

[0223] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物,其用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症,和/或用于逆转和/或改善神经肌肉阻滞。

[0224] 在一个实施方案中,本公开涉及式(II)的化合物:

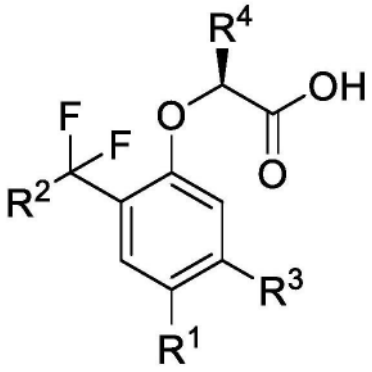
[0225] 

式(II)

[0226] 其中R^1至R^9和n如本公开所定义,

[0227] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物,其用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症,和/或用于逆转和/或改善神经肌肉阻滞。

[0228] 在一个实施方案中,本公开涉及式(III)的化合物:

[0229] 

式(III)

[0230] 其中R^1至R^8和n如本公开所定义，

[0231] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物，其用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症，和/或用于逆转和/或改善神经肌肉阻滞。

[0232] 在一个实施方案中，用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症，和/或用于逆转和/或改善神经肌肉阻滞的化合物选自：

[0233] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-环丙基丙酸；

[0234] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丁酸；

[0235] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸；

[0236] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丙酸；

[0237] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸；

[0238] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]乙酸；

[0239] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]丙酸；

[0240] (2S)-2-{4-溴-2-[二氟(苯基)甲基]苯氧基}丙酸；

[0241] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-2-环丙基乙酸；

[0242] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丁基)苯氧基]丙酸；

[0243] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氟丙酸；

[0244] (2S)-2-[4-溴-2-(环丙基二氟甲基)苯氧基]丙酸；

[0245] (2S)-2-{4-溴-2-[二氟(1,3-噻唑-2-基)甲基]苯氧基}丙酸；

[0246] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]戊-4-炔酸；

[0247] (2S)-2-[4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基]丙酸；

[0248] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸；

[0249] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氯丙酸；

[0250] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]戊-4-炔酸；

[0251] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]戊-4-炔酸；

[0252] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-碘苯氧基]丙酸；

[0253] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基](2-2H)丙酸；

[0254] (2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氟丙酸；

[0255] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸；

[0256] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸；

[0257] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-6-氟苯氧基]丙酸;

[0258] (2S)-2-[4-氰基-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

[0259] (2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0260] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

[0261] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)(3,5,6-$^{2}H_{3}$)苯氧基]丙酸;

[0262] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

[0263] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

[0264] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-(三氟甲基)苯氧基]丙酸;

[0265] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0266] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基苯氧基]丙酸;

[0267] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

[0268] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-甲基苯氧基]丙酸;

[0269] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]乙酸;

[0270] 2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

[0271] (2S)-2-[2-(1,1-二氟乙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸;

[0272] (2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0273] (2S)-2-[4,5-二氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

[0274] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0275] (2R)-2-[4,5-二氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0276] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-4-氟丁酸;

[0277] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]丁酸;

[0278] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基-5-氟苯氧基]丙酸;

[0279] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸;

[0280] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸;

[0281] (2R)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0282] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-硝基苯氧基]丙酸;

[0283] (2S)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]丙酸;

[0284] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-4-甲氧基丁酸;

[0285] (2R)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0286] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]丙酸;和

[0287] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-3-甲氧基丙基)苯氧基]丙酸。

[0288] 在一个实施方案中,为了在施用于患者时增加其半衰期,特别是其血浆半衰期,对根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物进行了修饰。

[0289] 在一个实施方案中,根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物还包含与所述化合物缀合的部分,由此生成部分-缀合的化合物。在一个实施方案中,所述部分-缀合的化合物的血浆和/或血清半衰期比非部分缀合的化合物的血浆和/或血清半衰期更长。

[0290] 在一个实施方案中,与根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物缀合的部分是选自白蛋白、脂肪酸、聚乙二醇(PEG)、酰化基团、抗体和抗体片段的一种或多种类型的部分。

[0291] 神经肌肉病症

[0292] 本公开的化合物或本公开使用的化合物用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症，或逆转由非去极化神经肌肉阻断剂或抗生素引起的神经肌肉阻滞。

[0293] 本公开的发明人已经显示,对ClC-1通道的抑制增强神经肌肉传递。因此,ClC-1功能可能在神经肌肉传递受损的状况下导致肌无力。

[0294] 因此,在本公开的一个实施方案中,本文中描述的化合物或使用的化合物抑制ClC-1通道。因此,可以理解,式(I)的化合物和/或使用的式(I)的化合物抑制ClC-1通道。

[0295] 神经肌肉病症还可包括神经肌肉功能障碍。

[0296] 神经肌肉病症包括例如具有肌无力和疲劳症状的病症。此类病症可包括神经肌肉传递安全系数降低的病况。在一个实施方案中,神经肌肉病症是运动神经元病症。运动神经元病症是在神经肌肉传递中安全性降低的病症。在一个实施方案中,运动神经元病症选自肌萎缩性侧索硬化症(ALS)(Killian JM,Wilfong AA,Burnett L,Appel SH,Boland D.Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS.Muscle Nerve,1994,17,747-754)、脊髓性肌萎缩症(SMA)(Wadman RI,Vrancken AF,van den Berg LH,van der Pol WL.Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2and 3.Neurology,2012,79,2050-2055)、夏-马-图三氏病(Charcot-Marie Tooth disease)(Bansagi B,Griffin H,Whittaker RG,Antoniadi T,Evangelista T,Miller J,Greenslade M,Forester N,Duff J,Bradshaw A,Kleinle S,Boczonadi V,Steele H,Ramesh V,Franko E,Pyle A,Lochmüller H,Chinnery PF,Horvath R.Genetic heterogeneity of motor neuropathies.Neurology,2017,28;88(13):1226-1234)、X连锁的脊髓和延髓肌萎缩症(X-linked spinal and bulbar muscular atrophy)(Yamada,M.,Inaba,A.,Shiojiri,T.X-linked spinal and bulbar muscular atrophy with myasthenic symptoms.Journal ofthe Neurological Sciences,1997,146,183-185)、Kennedy病症(Kennedy's disorder)(Stevic,Z.,Peric,S.,Pavlovic,S.,Basta,I.,Lavrnic,D.,Myasthenic symptoms in a patient with Kennedy's disorder.Acta Neurologica Belgica,2014,114,71-73)、多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy)(Roberts,M.,Willison,H.J.,Vincent,A.,Newsom-Davis,J.Multifocal motor neuropathy human sera block distal motor nerve conduction in mice.Ann Neurol.1995,38,111-118)、Guillain-Barré综合征(Guillain-Barré syndrome)(Ansar,V.,Valadi,N.Guillain-BarréSyndrome Prim.Care,2015,42,189-193)、脊髓灰质炎(poliomyelitis)(Trojan,D.A.,Gendron,D.,Cashman,N.R.Electrophysiology and electrodiagnosis of the post-polio motor unit.Orthopedics,1991,14,1353-1361,和Birk T.J.Poliomyelitis and the post-polio syndrome:exercise capacities and adaptation-current research,future directions,and widespread applicability.Med.Sci.Sports Exerc.,1993,25,466-472)、脊髓灰质炎后期综合征(post-polio syndrome)(Garcia,C.C.,Potian,J.G.,Hognason,K.,Thyagarajan,B.,Sultatos,L.G.,Souayah,N.,Routh,V.H.,McArdle,J.J.Acetylcholinesterase deficiency contributes to neuromuscular junction dysfunction in type 1diabetic neuropathy.Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.,2012,

15,E551-561)和肌肉衰减综合征(sarcopenia)(Gilmore K.J.,Morat T.,Doherty T.J.,Rice C.L.,Motor unit number estimation and neuromuscular fidelity in 3stages of sarcopenia.2017,55(5),676-684)。

[0297] 因此,在本公开的一个实施方案中,神经肌肉病症是肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。在另一实施方案中,神经肌肉病症是脊髓性肌萎缩症(SMA)。在另一实施方案中,神经肌肉病症是夏-马-图三氏病(CMT)。在另一实施方案中,神经肌肉病症是肌肉衰减综合征。在又一实施方案中,神经肌肉病症是危重病性肌病(CIM)。

[0298] 如上所述,神经肌肉病症包括例如具有肌无力和疲劳症状的病症。此类病症可以包括例如糖尿病(Burton,A.Take your pyridostigmine:that's an(ethical?)order! Lancet Neurol.,2003,2,268)。

[0299] 在一个实施方案中,本公开的化合物或本公开使用的化合物用于预防神经肌肉病症。该化合物或该用途的化合物例如可用于预防已知引起肌无力和疲劳症状的神经气体,或作为其治疗(Kawamura,Y.,Kihara,M.,Nishimoto,K.,Taki,M.Efficacy of a half dose of oral pyridostigmine in the treatment of chronic fatigue syndrome: three case reports.Pathophysiology,2003,9,189-194)。在一项公开内容中,本公开的化合物或本公开使用的化合物用于治疗肉毒中毒(botulism poisoning)(Sellin,L.C.,The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction,Med Biol.,1981,59,11-20)。在一项公开内容中,本公开的化合物或本公开使用的化合物用于治疗蛇咬伤(snake bites)(Silva A.,Maduwage K.,Buckley N.A.,Lalloo D.G.,de Silva H.J.,Isbister G.K.,Antivenom for snake venom-induced neuromuscular paralysis,Cochrane Database of Systematic Reviews,2017,3,Art.No.:CD012604)。

[0300] 在另一个实施方案中,神经肌肉病症是慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome)。慢性疲劳综合征(CFS)(Fletcher,S.N.,Kennedy,D.D.,Ghosh,I.R.,Misra,V.P.,Kiff,K.,Coakley,J.H.,Hinds,C.J.Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness.Crit.Care Med.2003,31,1012-1016)是以衰弱症状为特征的医学病况的通用名称,包括成年人持续最少六个月的疲劳。CFS也可以称为全身性运动不耐受症(systemic exertion intolerance disorder,SEID)、肌痛性脑脊髓炎(myalgic encephalomyelitis,ME)、病毒后疲劳综合征(post-viral fatigue syndrome,PVFS)、慢性疲劳免疫功能障碍综合征(chronic fatigue immune dysfunction syndrome,CFIDS)或其他几种术语。CFS的症状包括运动后的不适;不能恢复体力的睡眠、广泛的肌肉和关节疼痛、身体疲惫和肌无力。

[0301] 在另一个实施方案中,神经肌肉病症是肌管性肌病(myotubular myopathy)(Dowling,J.J.et al,Myotubular myopathy and the neuromuscular junction:anovel therapeutic approach from mouse models,Disease Models&Mechanisms,2012,5,852-859)。在另一个实施方案中,神经肌肉病症是Duchenne肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy)(van der Pijl,M.M.et al,Characterization of neuromuscular synapse function abnormalities in multiple Duchenne muscular dystrophy mouse models,European Journal of Neuroscience,2016,43,1623-1635)。

[0302] 在又一个实施方案中,神经肌肉病症是危重病多发性神经病(critical illness

polyneuropathy)(Angelini C.Spectrum of metabolic myopathies.Biochim.Biophys.Acta.,2015,1852,615-621)或CIM(Latronico,N.,Bolton,C.F.Critical illness polyneuropathy and myopathy:a major cause of muscle weakness and paralysis.Lancet Neurol.2011,10,931-941)。危重病多发性神经病和CIM是危重病患者中发展的广泛的肌无力和神经功能障碍的重叠综合征。

[0303] 神经肌肉病症还可以包括代谢性肌病(metabolic myopathy)(Milone,M.,Wong,L.J.Diagnosis of mitochondrial myopathies.Mol.Genet.Metab.,2013,110,35-41)和线粒体肌病(mitochondrial myopathy)(Srivastava,A.,Hunter,J.M.Reversal of neuromuscular block.Br.J.Anaesth.2009,103,115-129)。代谢性肌病是由主要影响肌肉的生化代谢的缺陷引起的。这些可能包括糖原贮积症、脂质贮积症和3-磷酸肌酸贮积症。线粒体肌病是一种与线粒体病症有关的肌病。线粒体肌病的症状包括肌肉和神经系统的问题,例如肌无力、运动不耐受、听力损失以及平衡和协调困难。

[0304] 在另一个实施方案中,神经肌肉病症是周期性麻痹(periodic paralysis),特别是低血钾周期性麻痹(hypokalemic periodic paralysis),低血钾周期性麻痹是骨骼肌兴奋性病症,表现为经常由运动、压力或富含碳水化合物的膳食触发的虚弱的反复发作(Wu,F.,Mi,W.,Cannon,S.C.,Neurology,2013,80,1110-1116;和Suetterlin,K.et at,Current Opinion Neurology,2014,27,583-590)或高血钾周期性麻痹(hyperkalemic periodic paralysis),高血钾周期性麻痹是一种遗传性常染色体显性遗传病症,影响肌肉细胞中的钠通道以及调节血液中钾水平的能力(Ammat,T.et at,Journal of General Physiology,2015,146,509-525)。

[0305] 在一个实施方案中,神经肌肉病症是一种肌无力病况(myasthenic condition)。肌无力病况以肌无力和神经肌肉传递障碍为特征。先天性重症肌无力(Finlayson,S.,Beeson,D.,Palace,J.Congenital myasthenic syndromes:an update.Pract.Neurol.,2013,13,80-91)是由神经肌肉接头处的几种类型缺陷引起的遗传性神经肌肉病症。

[0306] 重症肌无力和Lambert-Eaton综合征(Titulaer MJ,Lang B,Verschuuren JJ.Lambert-Eaton myasthenic syndrome:from clinical characteristics to therapeutic strategies.Lancet Neurol.2011,10,1098-107)也是肌无力病况的实例。重症肌无力是自身免疫性或先天性神经肌肉病症,导致波动性的肌无力和疲劳。在最常见的情况下,肌无力是由在突触后神经肌肉接头处阻断ACh受体的循环抗体引起的,其抑制神经递质ACh对神经肌肉接头处的烟碱型ACh-受体的兴奋作用(Gilhus,N.E.,Owe,J.F.,Hoff,J.M.,Romi,F.,Skeie,G.O.,Aarli,J.A.Myasthenia Gravis:A Review of Available Treatment Approaches,Autoimmune Diseases,2011,Article ID 84739)。Lambert-Eaton肌无力综合征(也称为LEMS,Lambert-Eaton综合征或Eaton-Lambert综合征)是一种罕见的自身免疫性病症,其特征在于肢体的肌肉无力。这是自身免疫反应的结果,其中形成针对在神经肌肉接头中的突触前电压门控钙通道以及可能的其他神经末梢蛋白的抗体。

[0307] 因此,在本公开的一个实施方案中,神经肌肉病症是重症肌无力。在另一个实施方案中,神经肌肉病症是Lambert-Eaton综合征。

[0308] 在与全身麻醉下的手术相关的情况下使用神经肌肉阻滞。逆转剂用于在这种阻滞之后更快速和更安全地恢复肌肉功能。手术中阻滞后的过度肌无力的并发症可能导致手术

后机械通气的延迟切断和呼吸系统并发症。这些并发症能够对手术结果和患者未来生活质量具有显著影响,因此需要改进的逆转剂(Murphy GS,Brull SJ.Residual neuromuscular block:lessons unlearned.Part I:definitions,incidence,and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block.Anesth Analg.2010 111(1):120-8)。因此,在一个实施方案中,神经肌肉病症经由神经肌肉阻断剂诱导。在一个特定的实施方案中,神经肌肉病症是手术后由神经肌肉阻滞引起的肌无力。在本公开的另一个实施方案中,化合物或使用的化合物用于逆转和/或改善手术后的神经肌肉阻滞。在一个实施方案中,神经肌肉阻滞是药物诱导的。在一个实施方案中,神经肌肉阻滞是由抗生素诱导的。在一个实施方案中,神经肌肉阻滞是由非去极化的神经肌肉阻断剂诱导的。

[0309] 药物制剂

[0310] 在一个实施方案中,提供了包含根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物的组合物。根据本公开的组合物用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症,和/或用于逆转和/或改善神经肌肉阻滞。因此,本文所述的组合物和化合物可以是药学上可接受的。在一个实施方案中,本文所述的组合物为药物制剂的形式。在一个实施方案中,本文所述的组合物还包含药学上可接受的载体。可能的制剂和制品的实例包含在例如Handbook of Pharmaceutical Excipients以及Remington's Pharmaceutical Sciences中。

[0311] 联合疗法

[0312] 本公开的组合物可以包含其他活性成分/剂或其他组分以增加组合物的效用。因此,在一个实施方案中,组合物还包含至少一种其他活性剂。可以理解,活性剂可适用于治疗、预防或改善所述神经肌肉病症。

[0313] 在某些实施方案中,活性剂是乙酰胆碱酯酶抑制剂。所述乙酰胆碱酯酶抑制剂可以例如选自:δ-9-四氢大麻酚(delta-9-tetrahydrocannabinol)、氨基甲酸酯类、毒扁豆碱(physostigmine)、新斯的明(neostigmine)、吡啶斯的明(pyridostigmine)、安贝氯铵(ambenonium)、地美溴铵(demecarium)、利凡斯的明(rivastigmine)、菲衍生物、加兰他敏(galantamine)、哌啶类、多奈哌齐(donepezil)、他克林(tacrine)、滕喜隆(edrophonium)、石杉碱(huperzine)、拉多替吉(ladostigil)、恩其明(ungeremine)和山莴苣苦素(lactucopicrin)。

[0314] 在某些实施方案中,乙酰胆碱酯酶抑制剂选自新斯的明、毒扁豆碱和吡啶斯的明。在某些实施方案中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是新斯的明或吡啶斯的明。

[0315] 活性剂也可以是一种免疫抑制药物。免疫抑制药物是抑制或降低身体的免疫系统的强度的药物。它们也被称为抗排斥药物。免疫抑制药物包括但不限于糖皮质激素、皮质类固醇、细胞抑制剂、抗体和作用于亲免蛋白的药物。在一个实施方案中,活性剂是泼尼松。

[0316] 活性剂也可以是用于抗肌强直治疗的药剂。这样的药剂包括例如电压门控Na^+通道的阻断剂和氨基糖苷类。

[0317] 活性剂也可以是用于逆转手术后的神经肌肉阻滞的药剂。这样的药剂包括例如新斯的明或舒更葡糖(suggammadex)(Org 25969,商标名Bridion)。活性剂还可以是用于增加肌肉中收缩细丝的Ca^{2+}敏感性的药剂。这样的药剂包括tirasemtiv和CK-2127107(Hwee,D.T.,Kennedy,A.R.,Hartman,J.J.,Ryans,J.,Durham,N.,Malik,F.I.,Jasper,J.R.The small-molecule fast skeletal troponin activator,CK-2127107,improves exercise

tolerance in a rat model of heart failure.Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,2015,353,159-168)。

[0318] 活性剂还可以是通过阻断突触前末梢中的电压门控K^+通道来增加ACh释放的药剂。这样的药剂包括3,4-氨基吡啶。

[0319] 方法

[0320] 一方面,本公开涉及治疗、预防和/或改善神经肌肉病症的方法,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的本文定义的化合物或用于本文定义的用途的化合物。在一个实施方案中,所述人是人类。

[0321] 一方面,本公开涉及逆转和/或改善神经肌肉阻滞的方法,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的本文定义的化合物或用于本文定义的用途的化合物。

[0322] 一方面,本公开涉及恢复神经肌肉传递的方法,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的本文定义的化合物或用于本文定义的用途的化合物。

[0323] 有需要的人可以是具有神经肌肉病症的人或具有发展出神经肌肉病症风险的人或具有肌无力和/或疲劳症状的人。在另一个实施方案中,有需要的人是神经肌肉传递安全性降低并且在神经肌肉阻滞后恢复延长的人。神经肌肉病症的类型在上文中定义。在一个实施方案中,所述人具有肌萎缩性侧索硬化症、脊髓性肌萎缩症、重症肌无力或Lambert-Eaton综合征。

[0324] 治疗有效量是在服用者中产生治疗反应或所需效果的量。给药途径、制剂和剂量可由本领域技术人员确定。

[0325] 治疗方法可以与已知治疗、预防和/或改善神经肌肉病症的其他方法联合。治疗方法可以例如与上文提及的任何药剂的给药联合。在一个实施方案中,治疗与乙酰胆碱酯酶抑制剂例如新斯的明或吡啶斯的明的给药联合。

[0326] 在一个实施方案中,本发明涉及一种用于在具有神经肌肉功能障碍的肌肉中恢复力的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用如本文所定义的化合物或组合物。在一个实施方案中,所述力的恢复为>5%,例如>10%,例如>15%,例如>20%,例如>25%,例如>30%,例如>35%。肌肉中力的恢复可以确定为在肌肉已经暴露于本公开的化合物之后肌肉中恢复的力为初始力的百分比的量,例如如实施例23中所述。

[0327] 本发明的另一方面涉及如本文所定义的化合物用于制造用于治疗、预防和/或改善神经肌肉病症的药物的用途。

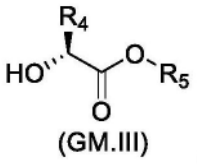
[0328] 另一方面涉及如本文所定义的化合物用于制造用于逆转和/或改善手术后的神经肌肉阻滞的药物或逆转剂的用途。

[0329] 制备方法

[0330] 一方面,本公开涉及制备根据式(I)的化合物或使用的根据式(I)的化合物的方法。

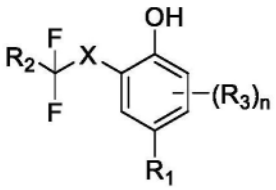
[0331] 一种制备根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物的方法包括以下步骤:

[0332] a.使具有式(GM.III)的化合物

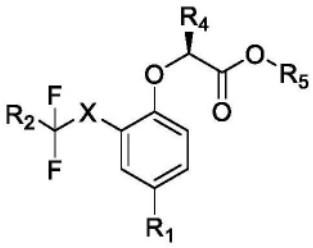
[0333] 
(GM.III) ,

[0334] 其中R^4和R^5如本文所定义,

[0335] 与具有式(GM.II)的化合物在Mitsunobu或类似反应条件下反应,

[0336] 
(GM.II) ,

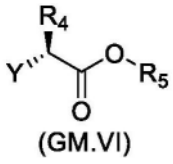
[0337] 其中R^1、R^2、R^3、n和X如本文所定义,以产生具有式(GM.IV)的化合物

[0338] 
(GM.IV) ; 和

[0339] b.使a)的产物化合物与酯水解试剂反应,从而产生如本文所定义的化合物。

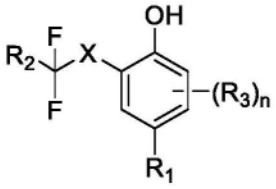
[0340] 一种制备根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物的方法包括以下步骤:

[0341] a.使具有式(GM.VI)的化合物

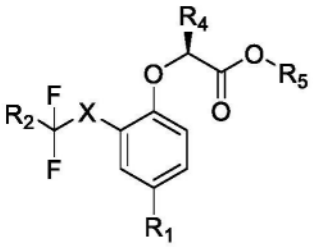
[0342] 
(GM.VI) ,

[0343] 其中R^4和R^5如本文所定义,并且Y是离去基团(例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯),

[0344] 与具有式(GM.II)的化合物在涉及合适碱例如空间位阻胺或碱金属碳酸盐的条件下反应

[0345] 
(GM.II) ,

[0346] 其中R^1、R^2、R^3、n和X如本文所定义,以产生具有式(GM.IV)的化合物

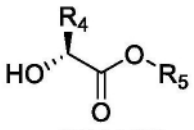
[0347] 

(GM.IV) ；和

[0348] b.使a)的产物化合物与酯水解试剂反应,从而产生如本文所定义的化合物。

[0349] 一种制备根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物的方法包括以下步骤:

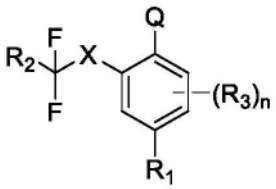
[0350] a.使具有式(GM.VIII)的化合物

[0351] 

(GM.VIII) ,

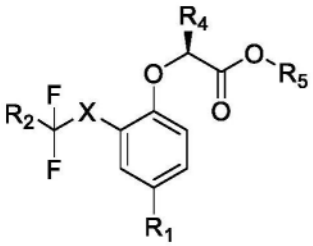
[0352] 其中R^4和R^5如本文所定义,

[0353] 与具有式(GM.VII)的化合物反应

[0354] 

(GM.VII) ,

[0355] 其中R^1、R^2、R^3、n和X如本文所定义,并且Q是合适的离去基团,例如卤素,例如氟或碘,以产生具有式(GM.IV)的化合物

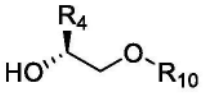
[0356] 

(GM.IV) ；和

[0357] b.使a)的产物化合物与酯水解试剂反应,从而产生如本文所定义的化合物。

[0358] 一种制备根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物的方法包括以下步骤:

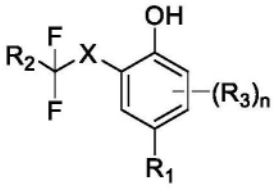
[0359] a.使具有式(GM.IX)的化合物

[0360] 

(GM.IX) ,

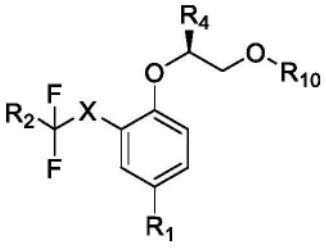
[0361] 其中R^4如本文所定义,且R_{10}是合适的保护基团,例如含甲硅烷基的部分,

[0362] 与具有式(GM.II)的化合物在Mitsunobu或类似反应条件下反应

[0363] 

(GM.II) ,

[0364] 其中R^1、R^2、R^3、n和X如本文所定义,以产生具有式(GM.X)的化合物

[0365] 

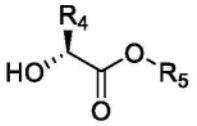
(GM.X) ;

[0366] b.去除a)的产物化合物的保护基R_{10};和

[0367] c.使b)的产物化合物与氧化试剂反应,从而产生如本文所定义的化合物。

[0368] 一种制备根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物的方法包括以下步骤:

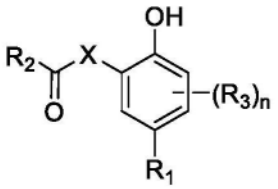
[0369] a.使具有式(GM.III)的化合物

[0370] 

(GM.III) ,

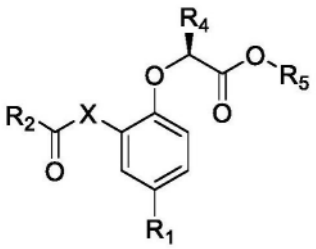
[0371] 其中R^4和R^5如本文所定义,

[0372] 与具有式(GM.XI)的化合物反应,

[0373] 

(GM.XI) ,

[0374] 其中R^1、R^2、R^3、n和X如本文所定义,以产生具有式(GM.XII)的化合物

[0375] 

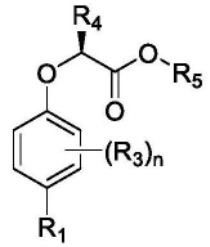
(GM.XII) ;

[0376] b.将a)的产物化合物的酮基转化为烷基-二氟基团;和

[0377] c.使b)的产物化合物与酯水解试剂反应,从而产生如本文所定义的化合物。

[0378] 一种制备根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物的方法包括以下步骤:

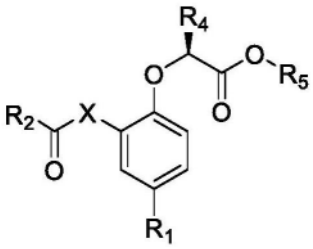
[0379] a.使具有式(GM.XIII)的化合物

[0380] 

(GM.XIII) ,

[0381] 其中R^1、R^3、R^4、R^5和n如本文所定义,

[0382] 在酰化条件下反应,以产生具有式(GM.XII)的化合物

[0383] 

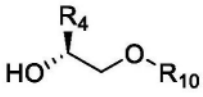
(GM.XII) ;

[0384] b.将a)的产物化合物的酮基转化为烷基-二氟基团,其中X为键且R^2如本文所定义;以及

[0385] c.使b)的产物化合物与酯水解试剂反应,从而产生如本文所定义的化合物。

[0386] 一种制备根据本公开的化合物或根据本公开使用的化合物的方法包括以下步骤:

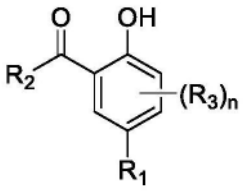
[0387] a.使具有式(GM.IX)的化合物

[0388] 

(GM.IX) ,

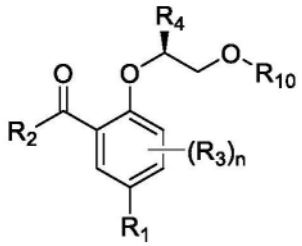
[0389] 其中R^4和R^9如本文所定义,

[0390] 与具有式(GM.XV)的化合物反应,

[0391] 

(GM.XV) ,

[0392] 其中R^1、R^2、R^3和n如本文所定义,以产生具有式(GM.XIV)的化合物

[0393] 

(GM.XVI) ;

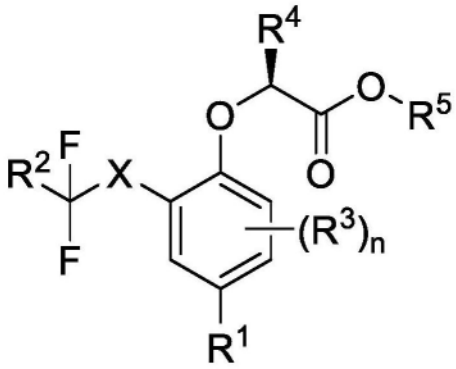
[0394] b.将a)的产物化合物的酮基转化为烷基-二氟基团;

[0395] c.去除b)的产物化合物的保护基R_{10};和

[0396] d.使c)的产物与氧化试剂反应,从而产生如本文所定义的化合物。

[0397] 项目

[0398] 1.式(I)的化合物:

[0399] 

式(I)

[0400] 其中:

[0401] -R^1选自C_{1-2}烷基、C_2烯基、C_2炔基、CN、CF_3、NO_2、F、Cl、Br和I;

[0402] -R^2选自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环;

[0403] -R^3选自氘、Cl和F;

[0404] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基和C_{3-5}环烷基,其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代;

[0405] -R^5选自H、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基;

[0406] -R^6独立地选自氘、F、-CN、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基,其中-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代;

[0407] -R^7独立地选自氘、F、Cl、-CN、C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其中C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；

[0408] -R^8独立地选自氘和F；

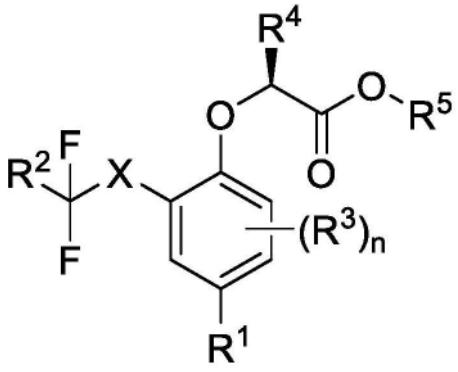
[0409] -R^9独立地选自氘、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I和F；

[0410] -X是键或选自-O-、-S-、-CH_2-、-CHR^6-和-$C(R^6)_2$-；且

[0411] -n是整数0、1、2或3；

[0412] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0413] 2、根据前述项目中任一项所述的化合物，其中所述化合物具有式(I)：

[0414] 

式(I)

[0415] 其中：

[0416] -R^1选自F、Cl、Br和I；

[0417] -R^2选自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环；

[0418] -R^3选自氘和F；

[0419] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基和C_{3-5}环烷基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代；

[0420] -R^5选自H、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基；

[0421] -R^6独立地选自-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；氘、F和-CN；

[0422] -R^7独立地选自C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；氘、F和-CN；

[0423] -R^8独立地选自氘和F；

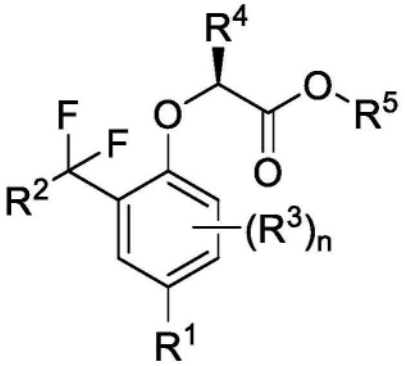
[0424] -R^9独立地选自氘、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I和F；

[0425] -X是键或选自-O-、-S-、-CH_2-、-CHR^6-和-$C(R^6)_2$-;且

[0426] -n是整数0、1、2或3;

[0427] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0428] 3.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中化合物具有式(II):

[0429] 

式(II)

[0430] 其中:

[0431] -R^1选自C_{1-2}烷基、C_2烯基、C_2炔基、CN、CF_3、NO_2、F、Cl、Br和I;

[0432] -R^2选自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环;

[0433] -R^3选自氘、Cl和F;

[0434] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基和C_{3-5}环烷基,其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代;

[0435] -R^5选自H、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基;

[0436] -R^6独立地选自氘、F、-CN、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基,其中-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代;

[0437] -R^7独立地选自氘、F、Cl、-CN、C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基,其中C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代;

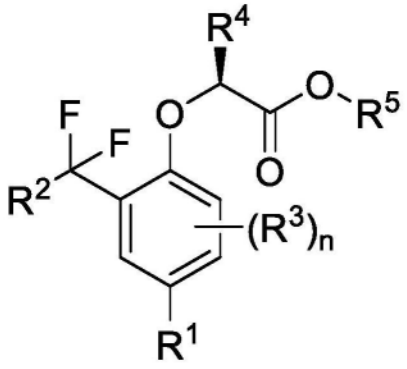
[0438] -R^8独立地选自氘和F;

[0439] -R^9独立地选自氘、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I和F;且

[0440] -n是整数0、1、2或3;

[0441] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0442] 4.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中化合物具有式(II):

[0443] 

式(II)

[0444] 其中：

[0445] -R^1选自F、Cl、Br和I；

[0446] -R^2选自任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环；

[0447] -R^3选自氘和F；

[0448] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基和C_{3-5}环烷基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代；

[0449] -R^5选自H、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}烯基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{2-5}炔基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基、任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基和任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基；

[0450] -R^6独立地选自-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；氘、F和-CN；

[0451] -R^7独立地选自C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；氘、F和-CN；

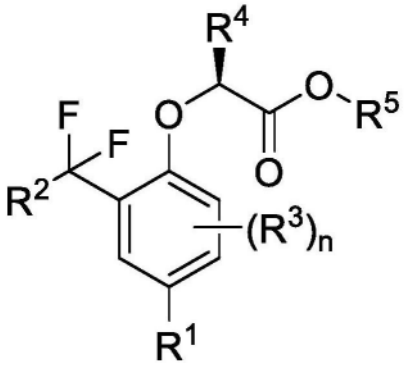
[0452] -R^8独立地选自氘和F；

[0453] -R^9独立地选自氘、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I和F；且

[0454] -n是整数0、1、2或3；

[0455] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0456] 5.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中化合物具有式(II)：

[0457] 

式(II)

[0458] 其中：

[0459] -R^1选自C_2烯基、C_2炔基、NO_2、F、Cl、Br和I；

[0460] -R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基；

[0461] -R^3选自氘、Cl和F；

[0462] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基和C_{2-5}炔基，其各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代；

[0463] -R^5是H；

[0464] -R^6独立地选自氘、F、-CN、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基、其中-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；

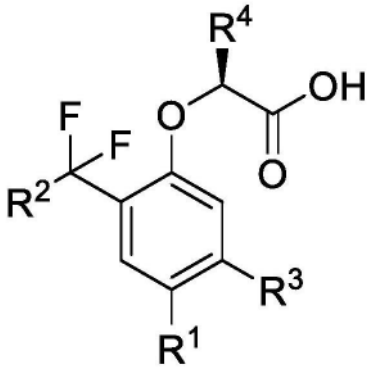
[0465] -R^7独立地选自氘、F、Cl、-CN、C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其中C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；

[0466] -R^8独立地选自氘和F；且

[0467] -n是整数0、1、2或3；

[0468] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0469] 6.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中化合物具有式(III)：

[0470] 

式(III)

[0471] 其中：

[0472] -R^1选自C_2烯基、C_2炔基、NO_2、F、Cl、Br和I；

[0473] -R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基；

[0474] -R^3选自H、氘、Cl和F；

[0475] -R^4选自H、氘、C_{1-5}烷基和C_{2-5}炔基，C_{1-5}烷基和C_{2-5}炔基各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代；

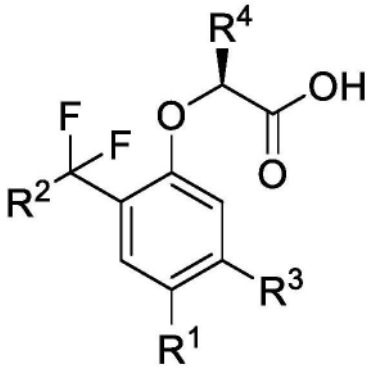
[0476] -R^6独立地选自氘、F、-CN、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其中-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；

[0477] -R^7独立地选自氘、F、Cl、-CN、C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基，其中C_{3-5}环烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}环烷基、-S-C_{1-5}烷基和-S-C_{3-5}环烷基可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；

[0478] -R^8独立地选自氘和F；

[0479] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0480] 7.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中化合物具有式(III)：

[0481] 

式(III)

[0482] 其中：

[0483] -R^1选自C_2烯基、C_2炔基、NO_2、F、Cl、Br和I；

[0484] -R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-3}烷基；

[0485] -R^3选自H、氘、Cl和F；

[0486] -R^4选自H、氘、C_{1-3}烷基和C_{2-3}炔基，C_{1-3}烷基和C_{2-3}炔基各自可任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代；且

[0487] -R^8独立地选自氘和F；

[0488] 或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或溶剂化物。

[0489] 8.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中R^1是C_{1-2}烷基。

[0490] 9.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中R^1是C_2烯基。

[0491] 10.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中R^1是C_2炔基。

[0492] 11.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中R^1是CN。

[0493] 12.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中R^1是CF_3。

[0494] 13.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中R^1是NO_2。

[0495] 14.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中R^1是Cl或Br。

[0496] 15.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中R^1是Cl。

[0497] 16.根据前述项目中任一项所述的化合物，其中R^1是Br。

[0498] 17.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-5}烷基。

[0499] 18.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{1-3}烷基。

[0500] 19.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^2选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0501] 20.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^2选自甲基、乙基、正丙基和异丙基,其中甲基、乙基、正丙基或异丙基被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代。

[0502] 21.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}烯基。

[0503] 22.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{2-5}炔基。

[0504] 23.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^6取代的C_{3-5}环烷基。

[0505] 24.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基。

[0506] 25.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^2是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的5-6元芳族杂环。

[0507] 26.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^3是氘。

[0508] 27.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^3是F。

[0509] 28.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^3是Cl。

[0510] 29.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4是H。

[0511] 30.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的C_{1-5}烷基。

[0512] 31.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0513] 32.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4是Me。

[0514] 33.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4是$-CH_2F$。

[0515] 34.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4选自甲基、乙基、正丙基和异丙基,其中甲基、乙基、正丙基或异丙基被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代。

[0516] 35.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4是-任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的$-CH_2-O-C_{1-5}$烷基。

[0517] 36.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的$-CH_2-S-C_{1-5}$烷基。

[0518] 37.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的C_{2-5}烯基。

[0519] 38.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的C_{2-5}炔基。

[0520] 39.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4是任选地被一个或多个相同或

不同的取代基R^7取代的-CH_2-C_{2-4}炔基。

[0521] 40.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^4是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代的C_{3-5}环烷基。

[0522] 41.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^5是H。

[0523] 42.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^5是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{1-5}烷基。

[0524] 43.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^5是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-6}环烷基。

[0525] 44.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^5是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苯基。

[0526] 45.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^5是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^9取代的苄基。

[0527] 46.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^6是氘。

[0528] 47.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^6是F。

[0529] 48.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^6是CN。

[0530] 49.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^6是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的-O-C_{1-5}烷基。

[0531] 50.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^6是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的-O-C_{3-5}环烷基。

[0532] 51.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^6是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的-S-C_{1-5}烷基。

[0533] 52.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^6是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的-S-C_{3-5}环烷基。

[0534] 53.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^7是氘。

[0535] 54.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^7是F。

[0536] 55.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^7是CN。

[0537] 56.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^7是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的-O-C_{1-5}烷基。

[0538] 57.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^7是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的-O-C_{3-5}环烷基。

[0539] 58.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^7是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的-S-C_{1-5}烷基。

[0540] 59.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^7是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的-S-C_{3-5}环烷基。

[0541] 60.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^7是任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^8取代的C_{3-5}环烷基。

[0542] 61.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^8是氘。

[0543] 62.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^8是F。

[0544] 63.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中n是0。

[0545] 64.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中n是1。

[0546] 65.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中n是2。

[0547] 66.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中n是3。

[0548] 67.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中X是键。

[0549] 68.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中X是-O-。

[0550] 69.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中X是-S-。

[0551] 70.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中X是-CH_2-。

[0552] 71.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中X是-CHR^6-。

[0553] 72.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中X是-$C(R^6)_2$-。

[0554] 73.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中R^1是Cl或Br,R^2选自甲基、乙基、正丙基和异丙基,其任选地被一个或多个相同或不同的取代基R^7取代,且R^5是H。

[0555] 74.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自:

[0556] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-环丙基丙酸;

[0557] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丁酸;

[0558] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

[0559] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丙酸;

[0560] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

[0561] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]乙酸;

[0562] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]丙酸;

[0563] (2S)-2-{4-溴-2-[二氟(苯基)甲基]苯氧基}丙酸;

[0564] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-2-环丙基乙酸;

[0565] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丁基)苯氧基]丙酸;

[0566] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0567] (2S)-2-[4-溴-2-(环丙基二氟甲基)苯氧基]丙酸;

[0568] (2S)-2-{4-溴-2-[二氟(1,3-噻唑-2-基)甲基]苯氧基}丙酸;

[0569] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]戊-4-炔酸;

[0570] (2S)-2-[4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基]丙酸;

[0571] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0572] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氯丙酸;

[0573] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]戊-4-炔酸;

[0574] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]戊-4-炔酸;

[0575] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-碘苯氧基]丙酸;

[0576] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基](2-^{2}H)丙酸;

[0577] (2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0578] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸;

[0579] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

[0580] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-6-氟苯氧基]丙酸;

[0581] (2S)-2-[4-氰基-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

[0582] (2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0583] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

[0584] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)(3,5,6-$^{2}H_{3}$)苯氧基]丙酸;

[0585] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

[0586] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸;

[0587] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-(三氟甲基)苯氧基]丙酸;

[0588] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0589] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基苯氧基]丙酸;

[0590] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

[0591] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-甲基苯氧基]丙酸;

[0592] 2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]乙酸;

[0593] 2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]乙酸;

[0594] (2S)-2-[2-(1,1-二氟乙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸;

[0595] (2R)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0596] (2S)-2-[4,5-二氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸;

[0597] (2R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0598] (2R)-2-[4,5-二氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸;

[0599] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-4-氟丁酸;

[0600] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]丁酸;

[0601] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基-5-氟苯氧基]丙酸;

[0602] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸;

[0603] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸;

[0604] (2R)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0605] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-硝基苯氧基]丙酸;

[0606] (2S)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]丙酸;

[0607] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-4-甲氧基丁酸;

[0608] (2R)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]-3-氟丙酸;

[0609] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]丙酸;和

[0610] (2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-3-甲氧基丙基)苯氧基]丙酸。

[0611] 75.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中所述化合物对ClC-1受体有活性。

[0612] 76.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中所述化合物是ClC-1离子通道抑制剂。

[0613] 77.根据项目80所述的化合物,其中EC_{50}<50μM,例如<40μM,例如<30μM,例如<20μM,例如<15μM,例如<10μM,,例如<5μM。

[0614] 78.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中,具有神经肌肉功能障碍的肌肉中的力的恢复为>5%,例如>10%,例如>15%,例如>20%,例如>25%,例如>30%,例如>35%。

[0615] 79.根据前述项目中任一项所述的化合物,其中在暴露于筒箭毒碱后,化合物改善离体大鼠比目鱼肌中恢复的力。

[0616] 80.一种组合物,其包含根据前述项目中任一项所述的化合物。

[0617] 81.根据前述项目中任一项所述的组合物,其中组合物是药物组合物。

[0618] 82.根据前述项目中任一项所述的化合物或组合物,用作药物。

[0619] 83.根据前述项目中任一项所述的组合物,其中组合物还包含药学上可接受的载体。

[0620] 84.根据前述项目中任一项所述的组合物,其中组合物还包含至少一种其他活性剂。

[0621] 85.根据前述项目中任一项所述的组合物,其中所述其他活性剂适合用于治疗、预防或改善所述神经肌肉病症。

[0622] 86.根据前述项目中任一项所述的组合物,其中所述其他活性剂是乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[0623] 87.根据前述项目中任一项所述的组合物,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂选自δ-9-四氢大麻酚、氨基甲酸酯类、毒扁豆碱、新斯的明、吡啶斯的明、安贝氯铵、地美溴铵、利凡斯的明、菲衍生物、加兰他敏、哌啶类、多奈哌齐、他克林、滕喜隆(edrophonium)、石杉碱、拉多替吉、恩其明和山莴苣苦素。

[0624] 88.根据前述项目中任一项所述的组合物,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂是新斯的明或吡啶斯的明。

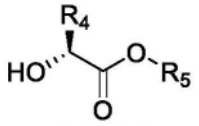
[0625] 89.根据前述项目中任一项所述的组合物,其中所述其他活性剂是舒更葡糖(sugammadex)。

[0626] 90.根据前述项目中任一项所述的组合物,其中所述其他活性剂是tirasemtiv或CK-2127107。

[0627] 91.根据前述项目中任一项所述的组合物,其中所述其他活性剂是3,4-氨基吡啶。

[0628] 92.一种制备根据前述项目中任一项所述的化合物的方法,该方法包括以下步骤:

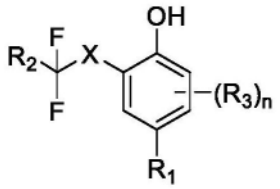
[0629] a.使具有式(GM.III)的化合物

[0630] 

(GM.III),

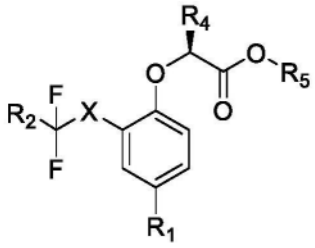
[0631] 其中R^4和R^5如前述项目中任一项所定义,

[0632] 与具有式(GM.II)的化合物在Mitsunobu或类似反应条件下反应,

[0633] 

(GM.II),

[0634] 其中R^1、R^2、R^3、n和X如前述项目中任一项所定义,以产生具有式(GM.IV)的化合物

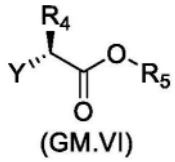
[0635] 

(GM.IV) ；和

[0636] b.使a)的产物化合物与酯水解试剂反应,从而产生根据前述项目中任一项所定义的化合物。

[0637] 93.一种制备根据前述项目中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

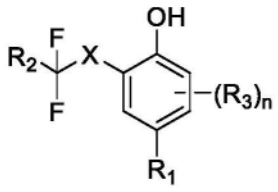
[0638] a.使具有式(GM.VI)的化合物

[0639] 

(GM.VI) ,

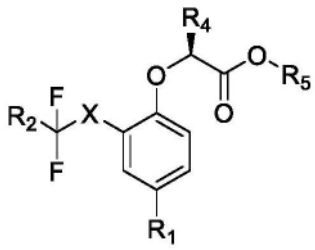
[0640] 其中R^4和R^5如本文中所定义,并且Y是离去基团(例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯),

[0641] 与具有式(GM.II)的化合物在涉及合适碱例如空间位阻胺或碱金属碳酸盐的条件下反应

[0642] 

(GM.II) ,

[0643] 其中R^1、R^2、R^3、n和X如前述项目中任一项所定义,以产生具有式(GM.IV)的化合物

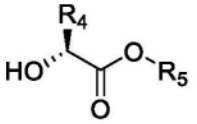
[0644] 

(GM.IV) ；和

[0645] b.使a)的产物化合物与酯水解试剂反应,从而产生根据前述项目中任一项所述的化合物。

[0646] 94.一种制备根据前述项目中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

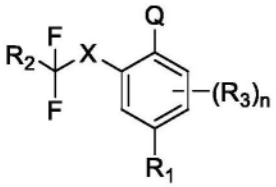
[0647] a.使具有式(GM.VIII)的化合物

[0648] 

(GM.VIII) ,

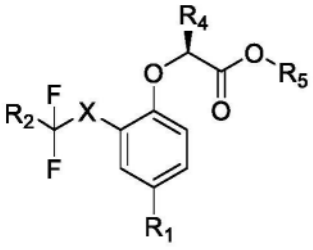
[0649] 其中R^4和R^5如前述项目中任一项所定义,

[0650] 与具有式(GM.VII)的化合物反应

[0651] 

(GM.VII) ,

[0652] 其中R^1、R^2、R^3、n和X如前述项目中任一项所定义,并且Q是合适的离去基团,例如卤素,例如氟或碘,以产生具有式(GM.IV)的化合物

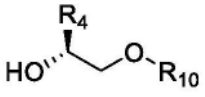
[0653] 

(GM.IV) ; 和

[0654] b.使a)的产物化合物与酯水解试剂反应,从而产生根据前述项目中任一项所述的化合物。

[0655] 95.一种制备根据前述项目中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

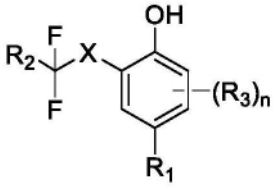
[0656] a.使具有式(GM.IX)的化合物

[0657] 

(GM.IX) ,

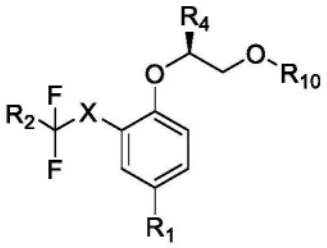
[0658] 其中R^4如前述项目中任一项所定义,且R_{10}是合适的保护基团,例如含甲硅烷基的部分,

[0659] 与具有式(GM.II)的化合物在Mitsunobu或类似反应条件下反应

[0660] 

(GM.II) ,

[0661] 其中R^1、R^2、R^3、n和X如前述项目中任一项所定义,以产生具有式(GM.X)的化合物

[0662] 

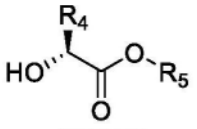
(GM.X) ;

[0663] b.去除a)的产物化合物的保护基R_{10};和

[0664] c.使b)的产物化合物与氧化试剂反应,从而产生根据前述项目中任一项所述的化合物。

[0665] 96.一种制备根据前述项目中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

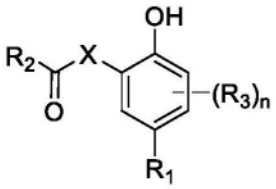
[0666] a.使具有式(GM.III)的化合物

[0667] 

(GM.III) ,

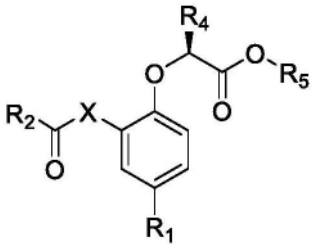
[0668] 其中R^4和R^5如前述项目中任一项所定义,

[0669] 与具有式(GM.XI)的化合物反应,

[0670] 

(GM.XI) ,

[0671] 其中R^1、R^2、R^3、n和X如前述项目中任一项所定义,以产生具有式(GM.XII)的化合物

[0672] 

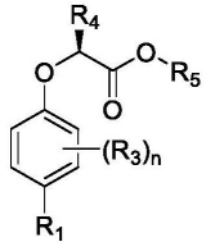
(GM.XII) ; 和

[0673] b.将a)的产物化合物的酮基转化为烷基-二氟基团;和

[0674] c.使b)的产物化合物与酯水解试剂反应,从而产生根据前述项目中任一项所述的化合物。

[0675] 97.一种制备根据前述项目中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

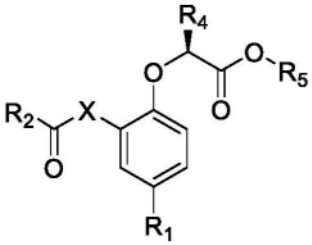
[0676] a.使具有式(GM.XIII)的化合物

[0677] 

(GM.XIII) ,

[0678] 其中R^1、R^3、R^4、R^5和n如前述项目中任一项所定义,

[0679] 在酰化条件下反应,以产生具有式(GM.XII)的化合物

[0680] 

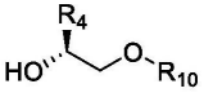
(GM.XII) ;

[0681] b.将a)的产物化合物的酮基转化为烷基-二氟基团,其中X为键且R^2如前述项目中任一项所定义;和

[0682] c.使b)的产物化合物与酯水解试剂反应,从而产生根据前述项目中任一项所述的化合物。

[0683] 98.一种制备根据前述项目中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

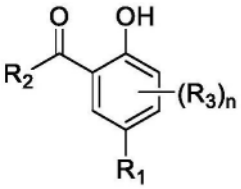
[0684] a.使具有式(GM.IX)的化合物

[0685] 

(GM.IX) ,

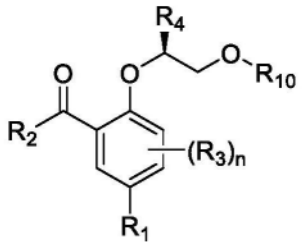
[0686] 其中R^4和R^9如本文中所定义,

[0687] 与具有式(GM.XV)的化合物反应,

[0688] 

(GM.XV) ,

[0689] 其中R^1、R^2、R^3和n如本文中所定义,以产生具有式(GM.XIV)的化合物

[0690] 

(GM.XVI) ;

[0691] b.将a)的产物化合物的酮基转化为烷基-二氟基团;

[0692] c.去除b)的产物化合物的保护基R_{10};和

[0693] d.使c)的产物与氧化试剂反应,从而产生如本文中所定义的化合物。

[0694] 99.根据前述项目中任一项所述的化合物,用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症,和/或用于逆转和/或改善神经肌肉阻滞。

[0695] 100.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是重症肌无力。

[0696] 101.据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是自身免疫重症肌无力。

[0697] 102.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是先天性重症肌无力。

[0698] 103.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是Lambert-Eaton综合征。

[0699] 104.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是危重病性肌病。

[0700] 105.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是肌萎缩侧索硬化症(ALS)。

[0701] 106.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是脊髓性肌萎缩症(SMA)。

[0702] 107.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是危重病性肌病(CIM)。

[0703] 108.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是夏-马-图三氏病(CMT)。

[0704] 109.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是肌肉衰减综合征。

[0705] 110.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症由糖尿病性多发性神经病(diabetic polyneuropathy)引起。

[0706] 111.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是周期性麻痹。

[0707] 112.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症是低血钾周期性麻痹或高血钾周期性麻痹。

[0708] 113.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉疾病是肌管性肌

病。

[0709] 114.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述神经肌肉疾病是Duchenne肌营养不良。

[0710] 115.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其治疗肉毒中毒。

[0711] 116.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其治疗蛇咬伤。

[0712] 117.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其治疗神经毒气中毒或预防神经毒气中毒。

[0713] 118.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中神经肌肉病症选自Guillain-Barré综合征、脊髓灰质炎、脊髓灰质炎后期综合征、慢性疲劳综合征和危重病多发性神经病。

[0714] 119.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中化合物用于治疗选自由如下所列组成的组中的适应症的症状:重症肌无力(例如自身免疫和先天性重症肌无力)、Lambert-Eaton综合征、危重病性肌病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、脊髓性肌萎缩症(SMA)、危重病性肌病(CIM)、逆转型糖尿病性多发性神经病(reversal diabetic polyneuropathy)、Guillain-Barré综合征、脊髓灰质炎、脊髓灰质炎后期综合征、慢性疲劳综合征、危重病多发性神经病、周期性麻痹、肌肉衰减综合征、低血钾周期性麻痹、高血钾周期性麻痹、肌管性肌病和Duchenne肌营养不良。

[0715] 120.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述神经肌肉病症经由神经肌肉阻断剂诱导。

[0716] 121.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述神经肌肉阻滞是手术后的神经肌肉阻滞。

[0717] 122.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述神经肌肉阻滞是由药物诱导的。

[0718] 123.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述药物是抗生素。

[0719] 124.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述药物是非去极化的神经肌肉阻滞剂。

[0720] 125.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述化合物已被进一步修饰,以便在向患者给药时增加其半衰期,特别是其血浆半衰期。

[0721] 126.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述化合物还包含与所述化合物缀合的部分,从而产生部分-缀合的化合物。

[0722] 127.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述部分-缀合的化合物的血浆和/或血清半衰期比非部分缀合的化合物的血浆和/或血清半衰期更长。

[0723] 128.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中与所述化合物缀合的部分是选自白蛋白、脂肪酸、聚乙二醇(PEG)、酰化基团、抗体和抗体片段的一种或多种类型的部分。

[0724] 129.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述化合物包含在组合物中。

[0725] 130.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述组合物是药物组合物。

[0726] 131.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述组合物还包含药学上可

接受的载体。

[0727] 132.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述组合物还包含至少一种其他活性剂。

[0728] 133.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述其他活性剂适合用于治疗、预防或改善所述神经肌肉病症。

[0729] 134.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述其他活性剂是乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[0730] 135.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂选自δ-9-四氢大麻酚、氨基甲酸酯类、毒扁豆碱、新斯的明、吡啶斯的明、安贝氯铵、地美溴铵、利凡斯的明、菲衍生物、加兰他敏、哌啶类、多奈哌齐、他克林、滕喜隆、石杉碱、拉多替吉、恩其明和山莴苣苦素。

[0731] 136.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂是新斯的明或吡啶斯的明。

[0732] 137.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述其他活性剂是舒更葡糖。

[0733] 138.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述其他活性剂是tirasemtiv。

[0734] 139.根据前述项目中任一项所述使用的化合物,其中所述其他活性剂是3,4-氨基吡啶。

[0735] 140.一种用于治疗、预防和/或改善神经肌肉病症的方法,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的如前述项目中任一项所定义的化合物。

[0736] 141.如前述项目中任一项所定义的化合物在制备用于治疗、改善和/或预防神经肌肉病症,和/或用于逆转和/或改善神经肌肉阻滞的药物中的用途。

[0737] 142.一种用于逆转和/或改善神经肌肉阻滞的方法,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的如前述项目中任一项所定义的化合物。

[0738] 143.一种用于恢复神经肌肉传递的方法,所述方法包括向有需要的人施用治疗有效量的如前述项目中任一项所定义的化合物。

[0739] 144.一种用于恢复神经肌肉传递的方法,所述方法包括向有需要的个体施用如前述项目中任一项所定义的化合物。

实施例

[0740] 材料和方法

[0741] 化学品

[0742] 用于测试的化合物从不同的供应商获得,包括Enamine、Vitas和CanAm Bioresearch。有关特定化合物的合成,请参阅下文。

[0743] NMR光谱

[0744] ^{1}H-NMR和^{19}F-NMR光谱在Bruker AM-300光谱仪上记录,并使用残留的非氘化溶剂作为内标进行校准。使用Spinworks 4.0版(由Manitoba大学化学系的Kirk Marat博士开发),或在配备有BBO 400MHz S1 5mm探针和Z梯度探针的Bruker 400MHZ Ultrashield

plus上,或在配备有Bruker 5mm SmartProbeTM的Bruker 500MHz Avance III HD光谱仪上处理光谱,使用残余的非氘化溶剂作为内标进行校准,并使用topspin 3.2.7版处理光谱。

[0745] LC/MS系统

[0746] 样品通过直接进样至配备Waters 2695HPLC的Waters Acquity QDa质谱检测器和配备WATERS 2795HPLC的WATERS Micromass进行分析。使用WATERS Masslynx软件处理质谱。质谱以ESI扫描模式(负/正)记录。

[0747] HPLC方法

[0748] 用Waters 2695HPLC分析产物,Waters 2695HPLC由Waters 996光电二极管阵列检测器,Kromasil Eternity C18,5μm,4.6×150mm柱组成。流速:1mL/min,运行时间20分钟。使用WATERS Empower软件处理色谱图。

[0749] 方法1A:溶剂A:甲醇;溶剂B:0.1%甲酸的水溶液。在15分钟内,溶剂B的梯度为0-100%,并在280nm下进行监控。

[0750] 方法1A:溶剂C:乙腈;溶剂D:0.1%甲酸的水溶液。在15分钟内,溶剂C vs D的梯度为10-100%,并在280nm下进行监控。

[0751] 酸性2分钟法

[0752] LCMS分析是使用Waters Acquity UPLC系统进行的,该系统由Acquity I类样品管理器-FL、Acquity I类二元溶剂管理器和Acquity UPLC柱管理器组成。UV检测由Acquity UPLC PDA检测器(扫描范围从210nm到400nm)提供,质量检测由Acquity QDa检测器提供(质量扫描范围为100-1250Da;同时正负模式)。使用Waters Acquity UPLC BEH C18色谱柱(2.1x50mm 1.7mm)实现分析物的分离。

[0753] 通过(有或没有超声处理)溶解到1mL 50%v/v MeCN水溶液中制备样品。这些溶液在提交分析之前用0.45mm注射器过滤器过滤。使用的所有溶剂(包括甲酸)均为HPLC级。条件:0.1%v/v甲酸水溶液[洗脱液A];0.1%v/v甲酸的MeCN溶液[洗脱液B];流速0.8mL/min;进样体积为2mL,样品之间的平衡时间为1.5分钟。

[0754] 梯度:

[0755]

时间(min)	洗脱液A (%)	洗脱液B(%)
0.00	95	5
0.25	95	5
1.25	5	95
1.55	5	95
1.65	95	5
2.00	95	5

[0756] 碱性2分钟法

[0757] 通过(有或没有超声处理)溶解到1mL 50%v/v MeCN水溶液中制备样品。这些溶液在提交分析之前用0.45mm注射器过滤器过滤。使用的所有溶剂(和碳酸氢铵)(包括35%氨溶液)均为HPLC级。

[0758] 条件:10mM碳酸氢铵+0.1%v/v 35%氨溶液[洗脱液A];0.1%v/v 35%氨的MeCN溶液[洗脱液B];流速0.8mL/min;进样体积为2mL,样品之间的平衡时间为1.5min。

[0759] 梯度:

[0760]

时间(min)	洗脱液A(%)	洗脱液B(%)
0.00	95	5
0.25	95	5
1.25	5	95
1.55	5	95
1.65	95	5
2.00	95	5

[0761] 酸性4分钟法

[0762] 通过(有或没有超声处理)溶解到1mL 50％v/v MeCN水溶液中制备样品。这些溶液在提交分析之前用0.45mm注射器过滤器过滤。使用的所有溶剂(包括甲酸)均为HPLC级。

[0763] 条件:0.1％v/v甲酸水溶液[洗脱液A];0.1％v/v甲酸的MeCN溶液[洗脱液B];流速0.8mL/min;进样体积为2mL,样品之间的平衡时间为1.5分钟。

[0764] 梯度:

[0765]

时间(min)	洗脱液A(%)	洗脱液B(%)
0.00	95	5
0.25	95	5
2.75	5	95
3.25	5	95
3.35	95	5
4.00	95	5

[0766] 碱性4分钟法

[0767] 通过(有或没有超声处理)溶解到1mL 50％v/v MeCN水溶液中制备样品。这些溶液在提交分析之前用0.45mm注射器过滤器过滤。使用的所有溶剂(包括36％氨溶液)均为HPLC级。

[0768] 条件:0.1％氨水溶液[洗脱液A];0.1％氨的MeCN溶液[洗脱液B];流速0.8mL/min;进样体积为2mL,样品之间的平衡时间为1.5min。

[0769] 梯度:

[0770]

时间(min)	洗脱液A(%)	洗脱液B(%)
0.00	95	5
0.25	95	5
2.75	5	95
3.25	5	95
3.35	95	5
4.00	95	5

[0771] 手性SCF方法1

[0772] 使用配备二元溶剂输送泵、自动进样器、柱温箱(CM-30S)、背压式调节器和二极管阵列检测器的Waters ACQUITY超高效合相色谱(UPC2)系统分析化合物。

[0773] 柱:Lux A1(4.6mm x 250mm,5μm)。

[0774] 条件:40℃,4mL/min,等梯度10:90EtOH:CO_2(0.1%v/v TFA),125BarG。

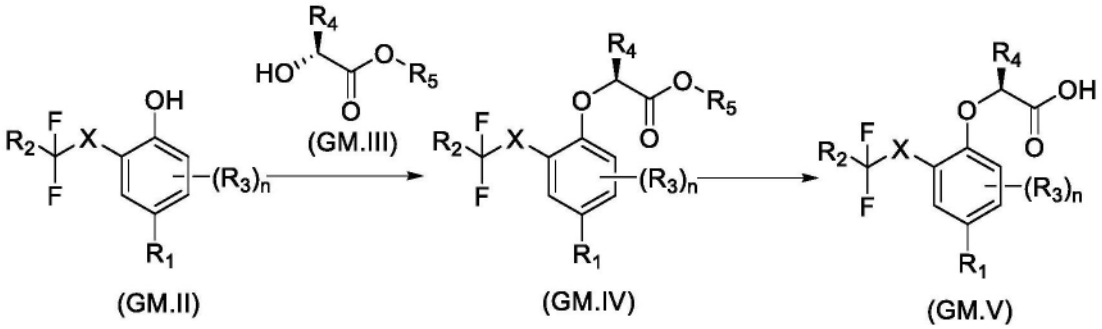
[0775] 手性HPLC

[0776] HPLC仪器配备有Agilent 1200二元泵、Agilent 1200可变波长检测器(UV-vis检测器)和Shodex 150×4.5mm、3μm手性柱。流速0.5mL/分钟。溶剂A:0.05%CH_3COOH和0.2M NaCl的水溶液。溶剂B:乙腈。在等梯度条件(75%的溶剂A和25%的溶剂B)下在280nm波长下进行手性HPLC分析。使用Agilent ChemStation软件处理色谱图。

[0777] 通用合成策略

[0778] 式(I)的化合物可通过以下通用方法合成:

[0779] 通用方法A

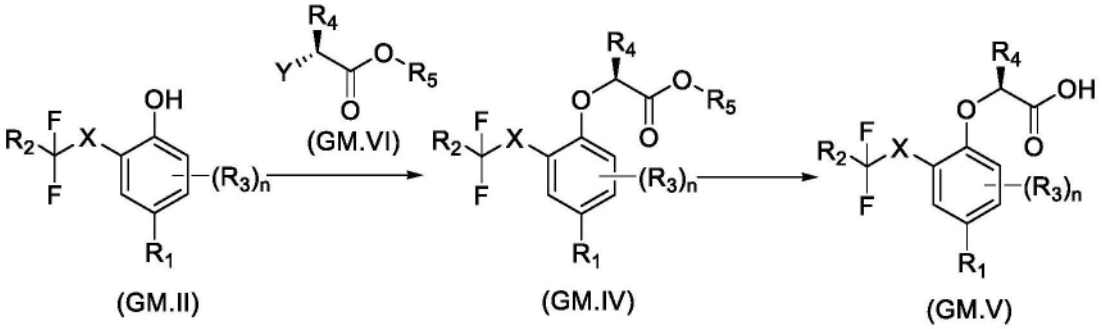
[0780] 

[0781] 方法A涉及化合物(GM.V)的合成,其为芳氧基取代的乙酸衍生物,其中R^1至R^9、n和X如上文式(I)中所定义。化合物(GM.II)可商购或合成获得,并可通过包括对Mitsunobu反应条件修改的方法转化为醚(GM.IV)。这种醚含有酯官能团-CO_2R^5,它可以在一系列标准条件(包括酸或碱)下水解,以提供羧酸结构(GM.V)。这些标准条件还可以例如涉及酶水解,使用例如酯酶或脂肪酶。如果酯分子(GM.IV)包括例如$(CH_3)_3SiCH_2CH_2O$-基团作为-O-R^5,则氟离子源(如四正丁基氟化铵)可用于将(GM.IV)转化为相应的羧酸(GM.V)。

[0782] 通式(GM.II)的取代酚可通过多种标准方法制备,例如通过Fries重排中的酯重排、Bamberger重排中的N-苯基羟胺重排、酚酯或醚的水解,通过醌还原,或通过在Bucherer反应中用水和硫氢化钠替换芳香胺或羟基。其他方法包括重氮盐的水解,通过二烯酮苯酚重排中二烯酮的重排反应,通过芳基硅烷的氧化,通过Hock法。

[0783] 式(GM.II)的苯酚(其中X是键)可以通过适合用于2-羟基苯甲腈衍生物的Grignard试剂的Grignard反应制备。

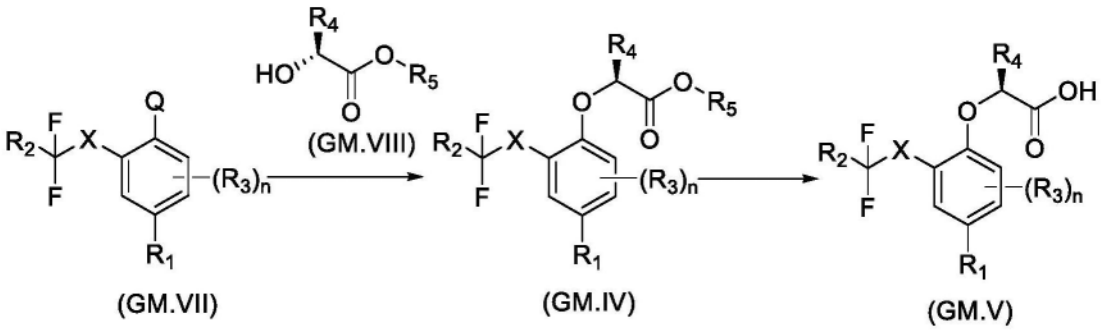
[0784] 通用方法B

[0785] 

[0786] 方法B涉及合成化合物(GM.V),一种芳氧基取代的乙酸衍生物,其中R^1至R^9、n和X如上文式(I)中所定义,并且与方法A有关。化合物(GM.II)可商购或合成获得,并且可以通过

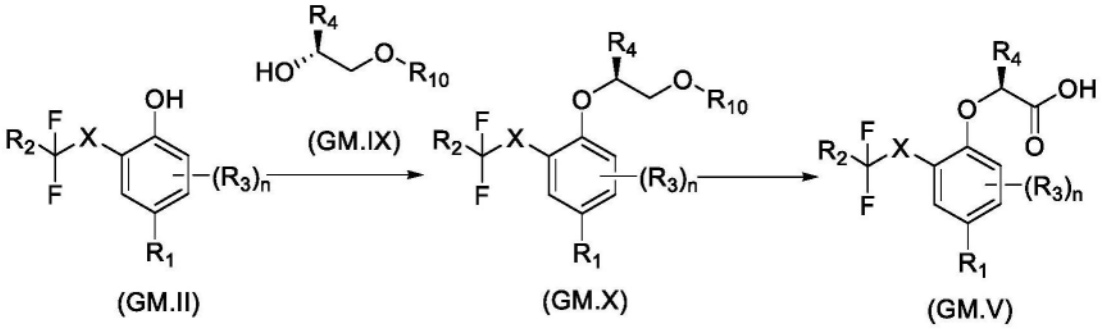
置换合适的离去基团Y(例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯)在涉及合适的碱例如立体位阻胺或碱金属碳酸盐的条件下转化为醚(GM.IV)。

[0787] 通用方法C

[0788] 

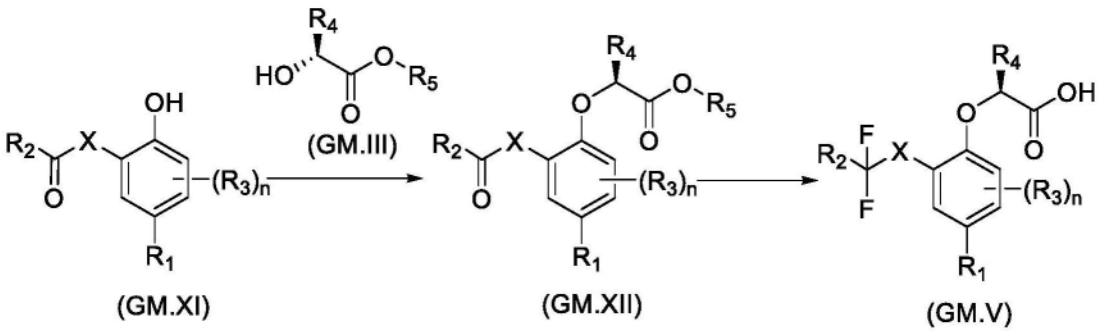
[0789] 通式(GM.V)的羧酸可以另外通过通用方法C中说明的程序制备。式(GM.IV)的酚醚可以通过置换(GM.VII)中合适的离去基团Q来制备。Q可以例如是卤素,例如氟或碘,并且式(GM.IV)的醚产物可以通过方法A中概述的一系列方法之一,包括酯官能团的水解,转化为羧酸衍生物(GM.V)。

[0790] 通用方法D

[0791] 

[0792] 通式(GM.V)的羧酸可以通过如通用方法D所示的程序制备。式(GM.II)的酚醚可以通过对苯酚结构(GM.II)使用例如Mitsunobu条件来制备,并且(GM.IX)是合适的仲醇,其中R^1至R^9、n和X如上文式(I)中所定义,且-R_{10}是合适的保护基团,例如含甲硅烷基的部分。在除去保护基团-R_{10}即脱保护步骤后,伯醇(GM.X)可以在标准条件下氧化成羧酸,所述标准条件包括高锰酸钾、Jones氧化条件、Heyns氧化、四氧化钌或TEMPO。

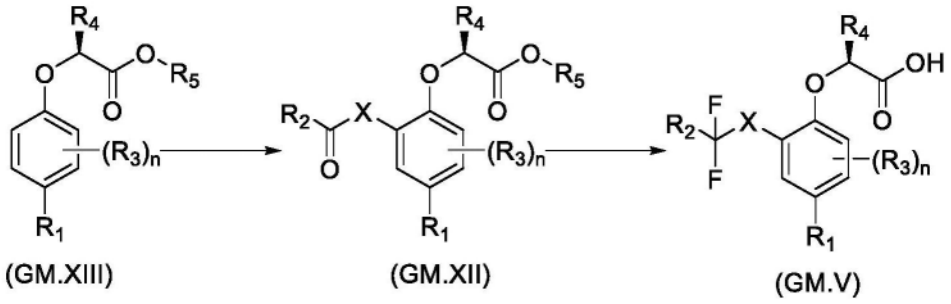
[0793] 通用方法E

[0794] 

[0795] 通式(GM.V)(其中R^1至R^9、n和X如上文式(I)所定义)的羧酸可通过如通用方法E所示的程序制备。苯酚(GM.XI)可商购获得或合成获得,并且可以通过包括对Mitsunobu反应条件修改的方法转化为醚(GM.XII)。醚(GM.XII)中的酰基可以通过一系列氟化条件(包括

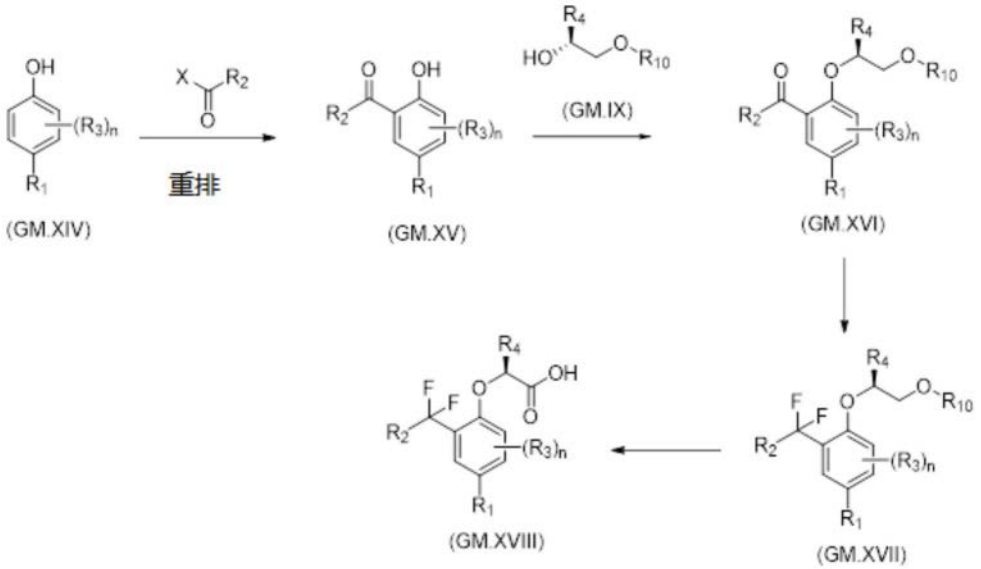
使用deoxofluor作为试剂)转化为烷基-二氟衍生物,以提供酯水解后的化合物(GM.V)。

[0796] 通用方法F

[0797] 

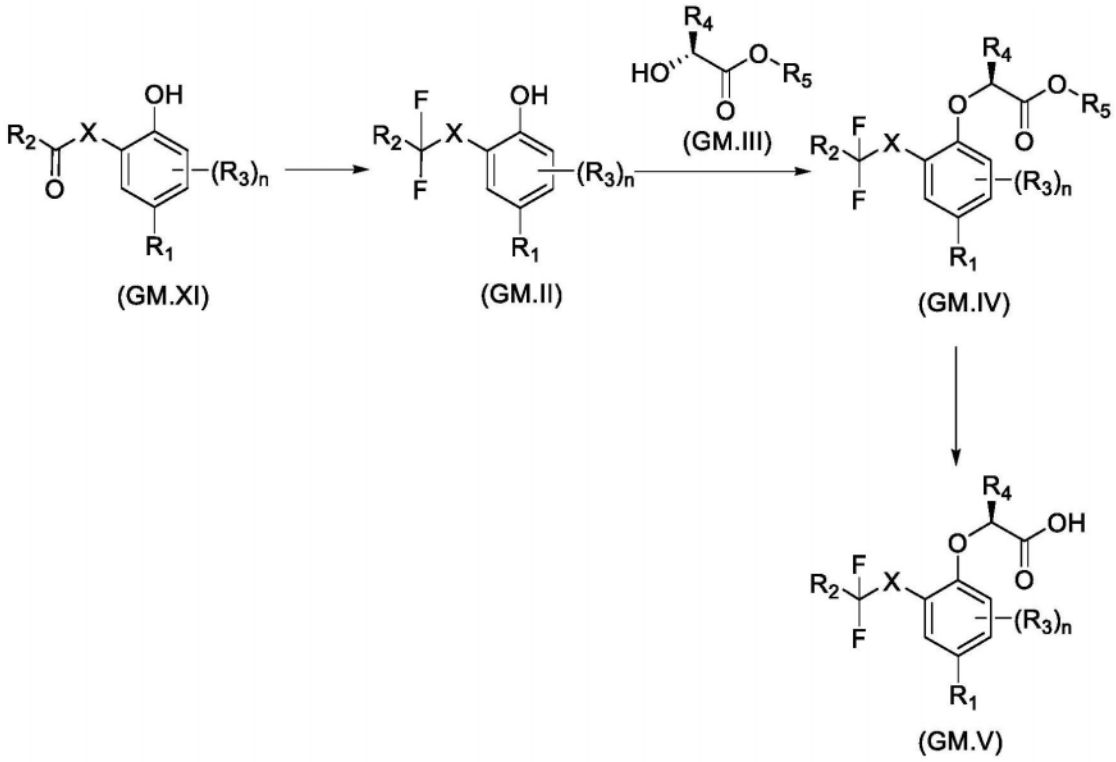
[0798] 通式(V)的羧酸(其中R^1至R^9和n如上文式(I)中所定义且X是键)可通过如通用方法E所示的程序制备。由与上文所示那些方法类似的方法制备的苯基醚(GM.XIII)可以通过包括经典的Friedel Crafts芳族酰化反应的方法转化为醚(GM.XII),该反应的一种众所周知的变化是在路易斯酸的存在下通过链烷酰氯进行。所得醚(GM.XII)中的酰基可以通过一系列氟化条件,包括使用deoxofluor作为试剂,转化为烷基-二氟衍生物,以提供酯水解后的化合物(GM.V)。另一种程序是对受保护的伯醇衍生物进行酰化,并如上文通用方法D中所述氧化脱保护的醇。

[0799] 通用方法G

[0800] 

[0801] 通式(XVIII)的羧酸(其中R^1至R^9和n如上文式(I)、式(II)和式(III)中所定义)可通过如通用方法G所示的程序制备。苯酚(GM.XV)是可商购获得的或可从苯酚(GM.XIV)通过与例如酰卤反应然后使用例如$AlCl_3$重排制备的。然后通过包括Mitsunobu反应条件的变化条件的方法将苯酚(GM.XV)转化为醚(GM.XVI)。在某些情况下,可能需要改变保护基-R_{10},之后将醚(GM.XVI)中的酰基通过一系列氟化条件(包括使用deoxofluor作为试剂)转化为烷基-二氟衍生物(GM.XVII)。除去保护基-R_{10}后,伯醇可以在标准条件下氧化成羧酸(GM.XVIII),该标准条件包括高锰酸钾、Jones氧化条件、Heyns氧化、四氧化钌或TEMPO。

[0802] 通用方法H



[0803]

[0804] 通式(GM.V)的羧酸(其中R^1至R^9、n和X如上文式(I)中所定义)可通过如通用方法G所示的程序制备。苯酚(GM.XI)可商购获得或者可以按照通用方法G所述制备,其可以通过一系列氟化条件(包括使用deoxofluor作为试剂)转化为烷基-二氟衍生物(GM.II)。然后使用包括Mitsunobu反应条件的变化条件的方法将烷基-二氟衍生物(GM.II)与酯(GM.III)偶联以得到酯(GM.IV)。酯(GM.IV)可以进行进一步的官能团修饰,例如在芳环上,然后水解成羧酸(GM.V)。

[0805] 示例性化合物

[0806] 下面的表1说明了以>95%纯度制备由通式(I)定义的实施例化合物。

[0807] 表1:本公开的示例性实施例

[0808]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-1	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-环丙基丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10.63-9.51 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.80 (dd, 1H), 2.14-1.93 (m, 4H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.05-0.85 (m, 1H), 0.61-0.44 (m, 2H), 0.26-0.10 (m, 2H) MS (ES-): *m/z* 347.2 $(M-H)^-$ HPLC 保留时间: 13.15 min	E
A-2	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丁酸	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.87-10.58 (br, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.28 (dd, 1H); 6.50 (d, 1H); 4.53 (t, 1H); 2.01-1.73 (m, 5H), 0.95 (t, 3H); ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -85.78, -89.42 MS (ES-): *m/z* 322 $(M-H)^-$ HPLC 保留时间: 11.90 min	E
A-3	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸	1H NMR (300MHz, CDCl3) δ 9.69 (br s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.63 (q, 1 H), 2.9 – 2.05 (m, 2 H), 1.50 (d, 3H), 0.74 (t, 3H) HPLC 保留时间: 13.56 min 手性 SCF 方法 1: 1.17 min	E

[0809]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-4	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, 1H); 7.46 (dd, 1H); 6.87 (d, 1H); 4.51 (q, 1H); 2.09 (d, 3H); 1.60 (d, 3H) HPLC 保留时间: 11.16 min 手性 SCF 方法 1: 09 min	E
A-5	(2*S*)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 9.40 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.49 (q, 1H), 2.58-2.36 (m, 2H), 1.57 (d, 3H), 0.95 (t, 3H). ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -95.80, -99.29 MS (ES-): *m/z* 277 $(M-H)^-$ HPLC 保留时间: 11.65 min	E
A-6	2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]乙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.74-9.16 (br s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.54-2.30 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)。 ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -96.44。 MS (ES-): *m/z* 308 $(M-H)^-$ HPLC 保留时间: 11.25 min	E

[0810]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-7	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 6.84 (d, 1H); 4.43 (q, 1H); 3.18-2.95(m, 1H); 1.54 (d, 3H); 1.01 (d, 3H); 0.92 (d, 3H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -99.17, -106.6 MS (ES-): *m/z* 336 $(M-H)^-$ HPLC 保留时间: 12.42 min	E
A-8	(2*S*)-2-{4-溴-2-[二氟(苯基)甲基]苯氧基}丙酸	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.48-7.39 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 4.64 (q, 1H), 1.34 (d, 3H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -88.51, -91.65 MS (ES-): *m/z* 371 $(M-H)^-$ HPLC 保留时间: 12.39 min	E
A-9	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-2-环丙基乙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.38-7.65 (br, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 1.86 (t, 3H), 1.36-1.99 (m, 1H), 0.62-0.37 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -86.25, -88.75 ppm。 MS (ES-): m/z 333.3 (M-H) HPLC 保留时间: 11.87 min。	E

[0811]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-10	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丁基)苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, 1H); 7.44 (dd, 1H); 6.85 (d, 1H); 4.46 (q, 1H); 2.52-2.28 (m, 2H); 1.57 (d, 3H); 1.40 (p, 2H); 0.95 (t, 3H); (ES-): m/z 336 (M-H)。 ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -96.55, -93.80。 HPLC 保留时间: 12.526 min	E
A-11	(2*R*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氟丙酸	参见实施例 3	G
A-12	(2*S*)-2-[4-溴-2-(环丙基二氟甲基)苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.65-8.02 (br, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.52 (dd, 1H); 6.79 (d, 1H); 4.89 (q, 1H); 1.76 (t, 3H); 0.95-0.56 (m, 4H); (ES-): m/z 334 (M-H)。 ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -102.66, -95.95 HPLC 保留时间: 11.799 min	E
A-13	(2*S*)-2-{4-溴-2-[二氟(1,3-噻唑-2-基)甲基]苯氧基}丙酸	参见实施例 9	H

[0812]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-14	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]戊-4-炔酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.22-8.65 (br, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.53 (dd, 1H); 6.80 (d, 1H); 4.91 (t, 1H); 2.58-2.33 (m, 2H); 2.17 (t, 1H); 0.99 (t, 3H); (ES-): m/z 346 (M-H)。 ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -88.16, -86.27。 HPLC 保留时间: 11.871 min	A
A-15	(2*S*)-2-[4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基]丙酸	参见实施例 10	H
A-16	(2*R*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸	参见实施例 4	G
A-17	(2*R*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氯丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.86 – 5.36 (br s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.09 (d, 2H), 2.56 – 2.35 (m, 2H), 1.01 (t, 3H)。 ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -94.90, -97.58 ppm。 HPLC 保留时间: 12.04 min。	G

[0813]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-18	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]戊-4-炔酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.22-8.65 (br, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.53 (dd, 1H); 6.80 (d, 1H); 4.91 (t, 1H); 3.06-2.96 (m, 2H); 2.58-2.33 (m, 2H); 2.17 (t, 1H); 0.99 (t, 3H) (ES-): m/z 346 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -97.57, -94.98 HPLC 保留时间: 11.871	A
A-19	(2*S*)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]戊-4-炔酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.73-9.40 (br, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.93 (t, 1H), 3.02 (dd, 2H), 2.21-2.02 (m, 4H) MS (ES-): m/z 286.94 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -86.23, -88.28 ppm HPLC 保留时间: 11.10 min 手性 HPLC: 7.20 min, 99.2% e.e.	A
A-20	(2*S*)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-碘苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.81-9.08 (br, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 6.65 (d, 1H); 4.87 (q, 1H); 1.74 (t, 3H); 0.99 (t, 3H) (ES-): m/z 369 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -98.35, -94.33 HPLC 保留时间: 12.116 min	E

[0814]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-21	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基](2-^{2}H)丙酸	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.49 (dd, J = 2.1, 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -97.24 (d, J = 241.1 Hz), -91.68 (d, J = 241.0 Hz) UPLC-MS: 酸性 4 分钟运行 MS (ES-): *m/z* 322.0/324.0 $(M-H)^-$；保留时间: 1.87 min；纯度: 84%。	E + 手性分离
A-22	(2*R*)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-3-氟丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 - 7.70 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.09 – 4.87 (m, 3H), 2.53 – 2.32 (m, 2H), 1.00 (t, 3H) MS (ES-): m/z 295.3 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -94.83, -97.70, -228.74 ppm HPLC 保留时间: 11.39 min	G

[0815]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-23	(2*S*)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 6.76 (d, 1H); 4.86 (q, 1H); 3.03 (s, 1H); 2.47-2.24 (m, 2H); 2.47-2.24 (m, 2H); 1.69 (d, 3H); 0.93 (t, 3H); (ES-): m/z 267 (M-H)。 ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -98.47, -94.46。 HPLC 保留时间: 11.161	E
A-24	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸	参见实施例 5	E
A-25	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-6-氟苯氧基]丙酸	参见实施例 11	E
A-26	(2*S*)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]丙酸	参见实施例 13	H
A-27	(2*S*)-2-[4-氰基-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸	参见实施例 12	

[0816]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-28	(2*R*)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10.46-9.91 (br, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.27 (dd, 1H); 6.74 (d, 1H); 4.98-4.84 (m, 2H); 4.77 (d, 1H); 1.97 (t, 3H); (ES-): m/z 281 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -228.74, -88.42, -86.25 HPLC 保留时间: 10.792 min	G
A-29	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11.62-11.24 (br, 1H); 7.78 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 4.87 (q, 1H); 2.07 (t, 3H); 1.78 (t, 3H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -101.59, -87.96, -85.07 (ES-): m/z 326 (M-H) HPLC 保留时间: 11.596 min	E
A-30	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)(3,5,6-$^2H_3$)苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 - 8.63 (br s, 1H), 4.87 (q, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 2H), 1.74 (d, 3H), 0.99 (t, 3H) MS (ES-): m/z 333.85 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -94.31, -98.38 ppm HPLC 保留时间: 12.02 min 手性 HPLC: 9.33 min, 99.5% e.e.	E

[0817]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-31	2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]乙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10.60-9.89 (br, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.52-2.27 (m, 2H), 1.00 (t, 3H) MS (ES-): m/z 324.86 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -95.54, -101.45 ppm HPLC 保留时间: 11.71 min	B
A-32	(2*S*)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.30 – 2.49 m, 2H), 4.32 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H) ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -112.39 (d, J = 2.6 Hz), -96.33 (d, J = 241.3 Hz), -90.88 (dd, J = 241.5, 3.4 Hz) UPLC-MS (酸性, 4 min), RT = 1.88 min, m/z (ES-) 295.0, 纯度 100%	E

[0818]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-33	(2*S*)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-(三氟甲基)苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.35-8.23 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 2.52-2.22 (m, 2H), 1.72 (d, 3H), 0.94 (t, 3H) MS (ES-): m/z 311.11 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -61.86, -94.53, -98.83 ppm HPLC 保留时间: 12.08 min 手性 HPLC: 6.42 min, 96.0% e.e.	A
A-34	(2*R*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸	参见实施例 6	G
A-35	(2*S*)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基苯氧基]丙酸	参见实施例 14	H
A-36	2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]乙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 – 7.90 (br s, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.08 (t, 3H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -86.36, -101.55 ppm。 MS (ES-): m/z 310.99 (M-H) HPLC 保留时间: 11.02 min。	B
A-37	(2*S*)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-甲基苯氧基]丙酸	参见实施例 15	H

[0819]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-38	2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]乙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10.85-10.16 (br, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 6.81 (d, 1H); 4,77 (s, 2H); 1.04 (d, 6H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -105.26 (ES-): m/z 322 (M-H) HPLC 保留时间: 12.034 min	B
A-39	2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]乙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.50 – 2.31 (m, 2H), 1.00 (t, 3H). MS (ES-): m/z 280.82 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -95.51, -19.34 ppm HPLC 保留时间: 11.64 min	B
A-40	(2*S*)-2-[2-(1,1-二氟乙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸	参见实施例 16	H
A-41	(2*R*)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸	参见实施例 7	G

[0820]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-42	(2*S*)-2-[4,5-二氯-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10.01-8.67 (br, 1H); 7.65 (s, 1H); 6.98 (s, 1H); 2.54-2.27 (m, 2H); 1.77 (d, 3H); 0.99 (t, 3H); (ES-): m/z 270 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -98.51, -93.68 HPLC 保留时间: 12.597 min 手性 HPLC: 13.55 min, 99.8% e.e.	H
A-43	(2*R*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸	参见实施例 8	G
A-44	(2*R*)-2-[4,5-二氯-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-3-氟丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.91-9.17 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.05-4.89 (m, 2H), 4.84 (d, 1H), 2.02 (t, 2H)。 MS (ES-): m/z 315.3 (M-H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -86.08, -88.18, -228.53 ppm HPLC 保留时间: 11.61 min 手性 HPLC: 14.0 min, 99.8% e.e.	G

[0821]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-45	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]-4-氟丁酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11.47-11.04 (br, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 6.52 (d, 1H); 4,66-4.49 (m, 1H); 4,51-4.34 (m, 1H); 2.40-2.04 (m, 2H); 1.82 (t, 3H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -222.51, -89.77, -85.74 MS (ES-): m/z 340 (M-H) HPLC 保留时间: 12.327 min 手性 HPLC: 8.56 min, 85.4% e.e.	A
A-46	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯氧基]丁酸	^{1}H NMR (DMSO-d_6) *δ*: 7.60 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.08 – 2.83 (m, 1H), 2.01 – 1.78 (m, 2H), 1.08 – 0.92 (m, 6H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) *δ* -99.27 (d, J = 243.0 Hz), -109.11 (dd, J = 243.0, 21.3 Hz) UPLC-MS (酸性, 4 min), RT = 2.12 min, m/z (ES-) 349.0/351.0, 纯度 100%	A
A-47	(2*S*)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基-5-氟苯氧基]丙酸	参见实施例 17	H

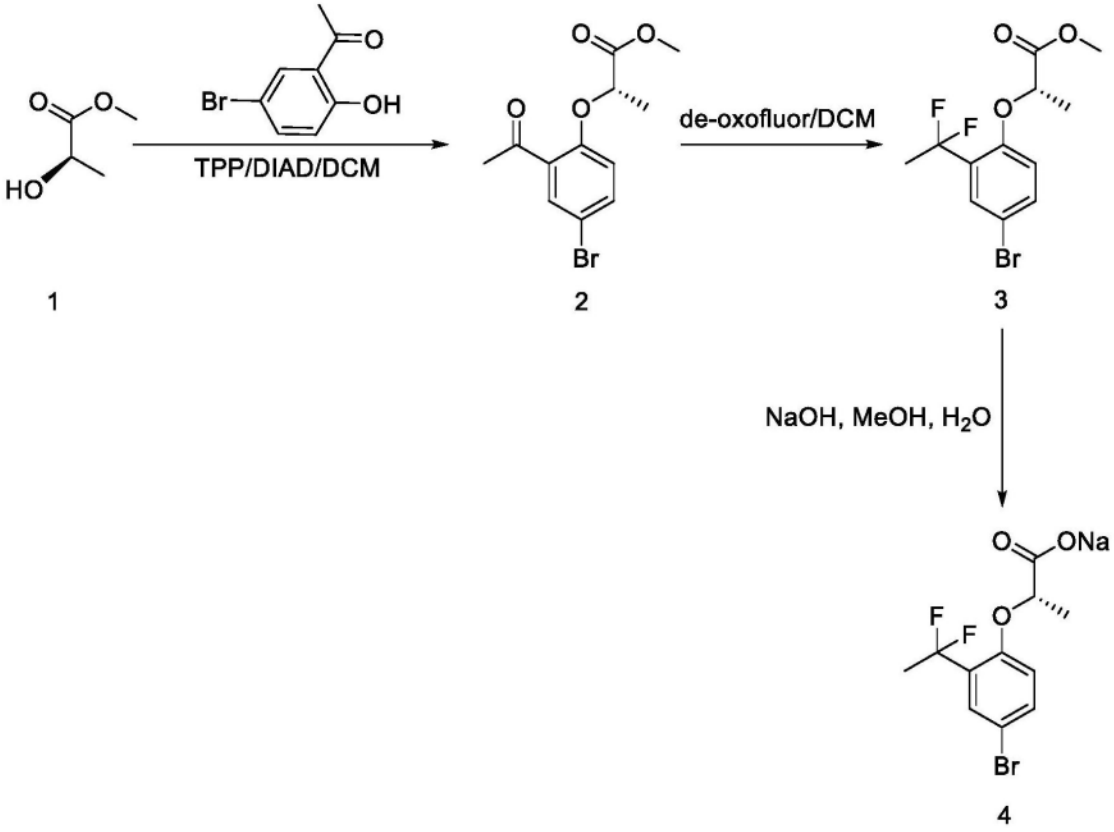
[0822]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-48	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸	参见实施例 18	H
A-49	(2*S*)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸	参见实施例 19	H
A-50	(2*R*)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]-3-氟丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 - 7.44 (br s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.00 – 4.82 (m, 3H), 2.47 – 2.25 (m, 2H), 0.93 (t, 3H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -94.37, -97.38, -121.99, -228.75 ppm MS (ES-): m/z 313.3 (M-H) HPLC 保留时间: 11.63 min 手性 HPLC: 10.39 min, 99.6% e.e.	G
A-51	(2*S*)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-硝基苯氧基]丙酸	参见实施例 20	H
A-52	(2*S*)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]丙酸	参见实施例 21	H

[0823]

化合物编号	IUPAC 命名	光谱数据	合成方法
A-53	(2*S*)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]-4-甲氧基丁酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10.03-9.43 (br, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 6.53 (d, 1H); 4.79-4.64 (m, 1H); 3.43 (t, 2H); 3.14 (s, 3H); 2.29-1.9 (m, 2H); 0.77 (t, 3H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -99.56, -93.60 MS (ES-): m/z 365 (M-H) HPLC 保留时间: 11.835 min 手性 HPLC: 8.56 min, 99.7% e.e.	E
A-54	(2*R*)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]-3-氟丙酸	^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10.97-10.67 (br, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.62 (dd, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.82-4.62 (m, 2H), 2.37-2.06 (m, 2H), 0.80 (t, 3H) ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -93.44, -97.03, -131.74, -144.39, -228.85 ppm MS (ES-): m/z 297.4 (M-H) HPLC 保留时间: 11.10 min 手性 HPLC: 8.80 min, 98.1% e.e.	G
A-55	(2*S*)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]丙酸	参见实施例 13	H

[0824] 实施例1：(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丙酸的合成



[0825]

[0826] 步骤1:(S)-2-(2-乙酰基-4-溴苯氧基)丙酸甲酯2的合成

[0827] 在搅拌下,向之前冷却到0℃的(R)-2-羟基丙酸甲酯1(3.07g,29.44mmol)、1-(5-溴-2-羟基苯基)乙酮(6.33g,29.44mmol)和TPP(9.28g,35.38mmol)在150mL DCM中的溶液缓慢添加DIAD(6.96mL)。然后除去冰浴,并且将混合物在室温下搅拌过夜,然后减压浓缩。除去溶剂后,将残余物通过短硅胶柱(已烷-EtOAc,25:1,10:1),得到所需产物2(7.9g,89%),为浅黄色油状物。

[0828] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.83(d,1H);7.48(dd,1H);6.67(d,1H);4.87(q,1H);3.75(s,3H);2.67(s,3H);1.68(d,3H)。

[0829] 步骤2:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)丙酸甲酯3的合成

[0830] 向在密封管中的(S)-2-(2-乙酰基-4-溴苯氧基)丙酸甲酯2(3.99g,13.3mmol)的干CH_2Cl_2(40mL)溶液添加de-oxofluor(24.5ml,133mmol,10eq),用氩气吹扫并密封盖。所得混合物在40℃下搅拌7-8天,直至原料完全消耗。反应完成后,将反应混合物倒入冰冷的饱和碳酸氢钠水溶液并搅拌20至30分钟。水层用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤并干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂后,将残余物通过短硅胶柱(已烷-EtOAc,25:1,5:1),得到所需产物3(3.55g,83%),为无色油状物。

[0831] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.65(d,1H);7.42(dd,1H);6.66(d,1H);4.79(q,1H);3.75(s,3H);2.04(d,3H);1.64(d,3H);F^{19} NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-85.67,-89.11。

[0832] 步骤3:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)丙酸钠4的合成

[0833] 向<10℃的(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)丙酸甲酯3(1.62g,5.01mmol)的MeOH(32mL)和水(8mL)溶液添加固体NaOH(200mg,5.01mmol),所得混合物在室温下搅拌1-2h(通过TLC监控反应)。反应完成后,除去挥发物,并将反应混合物用水(30mL)稀释。水层

用DCM(2x20mL)洗涤,以除去杂质和未反应的酯。分离水层,减压除去水,真空干燥产物4,得到所需产物4,为淡黄色固体(1.54g,99%)。

[0834] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.56(d,1H);7.46(dd,1H);6.87(d,1H);4.51(q,1H);2.09(d,3H);1.60(d,3H)。F^{19} NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-86.77,-89.58。

[0835] MS(ES-):m/z 307.0$(M-H)^-$。HPLC保留时间:11.16min

[0836] 手性SCF方法1:1.17min(>99%e.e.)。(R)-对映体在1.43min处。

[0837] 实施例2:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)丙酸的合成

[0838] 如实施例1中所述制备该化合物。

[0839] (S)-2-(4-溴-2-丙酰基苯氧基)丙酸甲酯

[0840] 1H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.84(d,1H),7.52(dd,1H),6.72(d,1H),4.91(q,1H),3.82(s,3H),3.16-3.07(m,2H),1.73(d,3H),1.23(t,3H)。

[0841] (S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)丙酸甲酯

[0842] 1H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.48(dd,1H),7.27(dd,1H),6.50(d,1H),4.63(q,1H),3.59(s,3H),3.34-3.14(m,2H),1.48(d,3H),0.79(t,3H)。^{19}F NMR(300MHz,CDCl3)δ-93.5和-99ppm。

[0843] (S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)丙酸

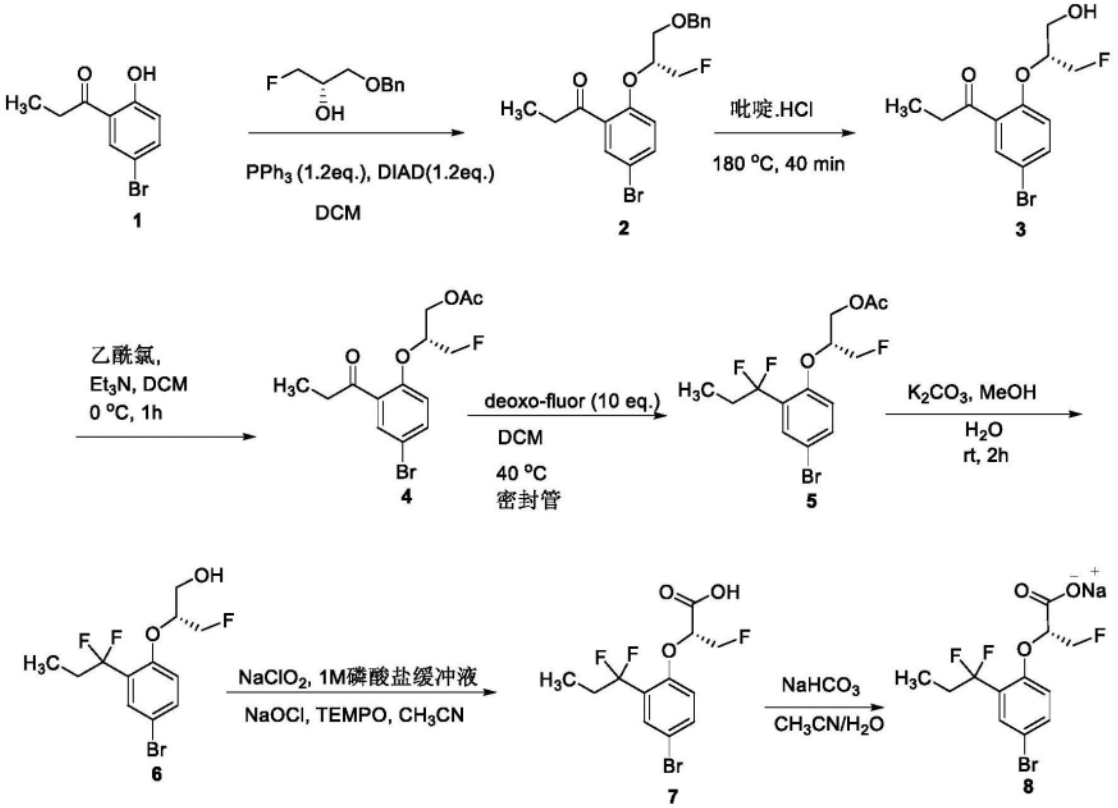
[0844] 1H NMR(300MHz,CDCl3)δ9.69(br s,1H),7.45(dd,1H),7.27(dd,1H),6.52(d,1H),4.63(q,1H),2.9-2.05(m,2H),1.50(d,3H),0.74(t,3H)。^{19}F NMR(300MHz,CDCl3)δ-94和-98ppm。

[0845] MS(ES-):m/z 321.2$(M-H)^-$。HPLC保留时间:13.56min

[0846] 手性SCF方法1:1.09min(>97.2%e.e.)。(R)-对映体在1.25min处。

[0847] 实施例3:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)-3-氟丙酸的合成

[0848]



[0849] (S)-1-(苄氧基)-3-氟丙-2-醇的合成

[0850] 将(R)-苄基缩水甘油醚(200g,1.22mol,1.0eq.)、CsF(191g,1.26mol,1.0eq.)和KHF_2(99g,1.27mol,1.0eq.)在RT和N_2下加入烧瓶中。添加1M TBAF的THF溶液(3.91L,3.2eq.)[无放热],并将反应在RT和N_2下搅拌。将反应在1h 30min内加热至65℃,并65℃搅拌21小时,此时,LC显示76%的产物。将反应冷却至25℃并加入KHF_2(9.9g,0.13mol,0.1eq)和CsF(19.1g,0.13mol,0.1eq)。将反应加热至65℃并保持18小时,此时,LC显示77%的产物。将反应冷却至室温并在5min内加入H_2O(3.90L)[温和放热]。水相用甲苯(3x1.00L)萃取。合并的有机萃取物用20%K_2CO_3(aq)(1.90L)和H_2O(2x1.90L)洗涤,然后真空浓缩,得到315g粗产物,LC显示纯度为87%。物质通过柱色谱法(2.0Kg,10eq.SiO_2,5→15%EtOAc的庚烷溶液),洗脱产物,得到两份,真空浓缩。第一部分得到19g(8%产率)产物,LC显示为91%,第二部分得到163g(73%产率),LC显示为97%,^{1}H NMR显示为>95%。

[0851] 步骤1:(R)-1-(2-(1-(苄氧基)-3-氟丙-2-基氧基)-5-溴苯基)丙-1-酮2的合成

[0852] 向之前冷却到0℃的1-(5-溴-2-羟基苯基)丙-1-酮(4.0g,17.5mmol)、(S)-1-(苄氧基)-3-氟丙-2-醇(3.85g,21.0mmol)和三苯基膦(5.5g,21.0mmol)在60mL二氯甲烷中的搅拌溶液缓慢添加DIAD(4.25g,21.0mmol)。然后除去冰浴,反应混合物在室温下搅拌过夜,然后减压浓缩。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物2(5.0g,72.5%),为淡黄色油状物。

[0853] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.82(d,1H),7.53(dd,1H),7.45-7.32(m,5H),6.95(d,1H),4.83-4.56(m,5H),3.78(dd,2H),3.02(q,2H),1.19(t,3H)。

[0854] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-230.69ppm。

[0855] 步骤2:(R)-1-(5-溴-2-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)丙-1-酮3的合成

[0856] 在250mL圆底烧瓶中向(R)-1-(2-(1-(苄氧基)-3-氟丙-2-基氧基)-5-溴苯基)丙-1-酮(5.0g,12.7mmol)添加吡啶·HCl(36.65g,31.7mmol)。反应混合物在180℃加热90分钟。冷却反应混合物,然后用H_2O(50mL)淬灭,产物用乙酸乙酯(2x100mL)萃取,用H_2O(2x30mL)、盐水(25mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱(EtOAc/己烷,0-50%),得到所需产物3(2.84g,73.5%),为白色固体。

[0857] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.74(d,1H),7.59(dd,1H),7.07(d,1H),4.80(d,1H),4.71-4.59(m,2H),3.96-3.81(m,2H),3.50(t,1H),3.12-2.85(m,2H),1.24(t,3H)。

[0858] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-229.52ppm。

[0859] 步骤3:(R)-2-(4-溴-2-丙酰基苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯4的合成

[0860] 向0℃下的(R)-1-(5-溴-2-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)丙-1-酮(1.95g,6.4mmol)在25mL二氯甲烷中的搅拌溶液添加三乙胺(0.97g,9.6mmol),随后滴加乙酰氯(0.55g,7.05mmol)。将反应混合物室温搅拌1h。产物用DCM(2x50mL)萃取,用H_2O(3x20mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到粗产物4(2.21g,定量),其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[0861] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.81(d,1H),7.58(dd,1H),7.01(d,1H),4.88-4.75(m,2H),4.64(m,1H),4.50-4.34(m,2H),3.01(q,2H),2.13(s,3H),1.21(t,3H)。

[0862] 步骤4:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯5的合成

[0863] 在密封管中,向(R)-2-(4-溴-2-丙酰基苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯(2.21g,

6.4mmol)的干CH_2Cl_2(1mL)溶液添加deoxo-fluor(14.15ml,64.0mmol),并用氩气吹扫,密封盖。所得混合物在40℃下搅拌5-7天。将反应混合物倒入冰冷水(20mL),并小心添加饱和碳酸钠水溶液,将混合物搅拌20至30min。水层用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30%乙酸乙酯/已烷纯化,得到所需产物5(1.3g,55.2%),为淡黄色油状物。

[0864] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.62(d,1H),7.48(dd,1H),6.95(d,1H),4.74-4.64(m,2H),4.56(m,1H),4.40-4.28(m,2H),2.38-2.19(m,2H),2.07(s,3H),0.92(t,3H)。

[0865] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-96.31,-96.58,-230.69ppm。

[0866] 步骤5:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)-3-氟丙-1-醇6的合成

[0867] 向(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯(1.3g,3.5mmol)的MeOH/H_2O(20/10mL)溶液添加K_2CO_3(0.975g,7.0mmol),并室温搅拌2h。将反应混合物浓缩,并通过短硅胶柱(EtOAc/已烷,1-40%),得到所需产物6(1.0g,87.6%),为白色固体。

[0868] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.67(m,1H),7.55(dd,1H),7.02(d,1H),4.81(m,1H),4.73-4.61(m,2H),4.01-3.84(m,2H),2.47-2.27(m,2H),2.05(m,1H),1.00(t,3H)。

[0869] ^{19}F NMR(300MHz,CDCl3)δ-94.10,-98.99,-230.30ppm。

[0870] 步骤6:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)-3-氟丙酸7的合成

[0871] 向(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)-3-氟丙-1-醇(1.0g,3.06mmol)、亚氯酸钠(0.7g,7.66mmol)在乙腈(26mL)和1M磷酸钠缓冲液(pH6,26mL)中的搅拌溶液添加次氯酸钠(10滴,4-4.99M溶液),随后添加TEMPO(0.024g,0.153mmol)。将反应混合物室温搅拌2小时。添加额外的次氯酸钠(4滴,4-4.99M溶液)和TEMPO(0.024g,0.153mmol),并以8h间隔再重复三次添加次氯酸钠和TEMPO。反应完成后,将混合物冷却到0℃,并添加1M NaOH溶液,以调节pH~13,并将产物用DCM(40mL)洗涤。分离水层,再次冷却到0℃,用1M HCl酸化至pH~1。产物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取,用水(2x10mL)、盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到7,为白色固体(1.0g,96.1%)。

[0872] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.62-8.91(br s,1H),7.72(d,1H),7.54(dd,1H),6.80(d,1H),5.06-4.87(m,3H),2.52-2.32(m,2H),2.05(m,1H),1.00(t,3H)。

[0873] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-94.61,-97.86,-228.93ppm。

[0874] 步骤7:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)-3-氟丙酸钠8的合成

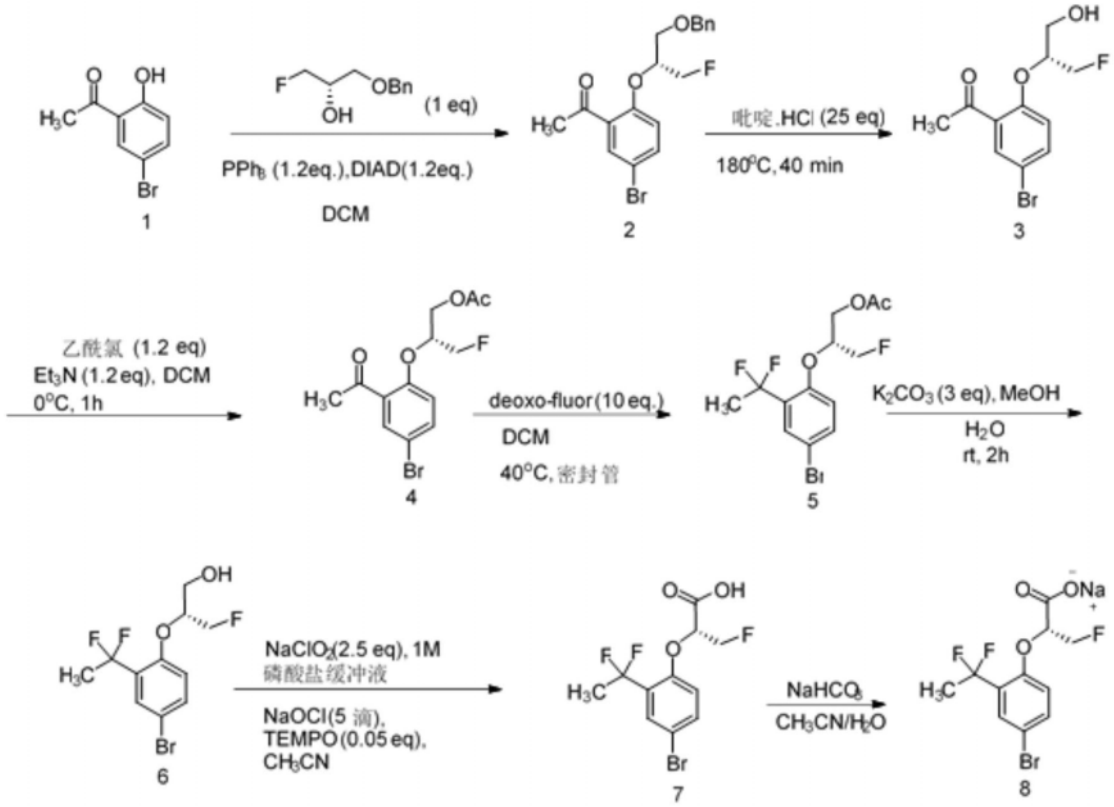
[0875] 向0℃下的(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)-3-氟丙酸(1.0g,2.94mmol)的乙腈(15mL)搅拌溶液添加$NaHCO_3$(0.247g,2.94mmol)的5mL水溶液。将反应混合物室温搅拌30min。原位除去乙腈,并冻干水溶液,得到8,为白色固体(1.0g,94%)。

[0876] 1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.55(d,1H),7.49(dd,1H),6.87(d,1H),4.89-4.84(m,1H),4.76-4.63(m,2H),2.57-2.37(m,2H),0.94(t,3H)。

[0877] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-96.91,-97.92,-226.21ppm。

[0878] MS(ES-):m/z 339.4(M-H),HPLC保留时间:11.68min

[0879] 实施例4:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-氟丙酸的合成

[0880] 

[0881] 步骤1:(R)-1-(2-(1-(苄氧基)-3-氟丙-2-基氧基)-5-溴苯基)乙酮2的合成

[0882] 向之前冷却到0℃的1-(5-溴-2-羟基苯基)乙酮(1.18g,4.98mmol)、(S)-1-(苄氧基)-3-氟丙-2-醇(0.92g,4.99mmol)和三苯基膦(1.57g,5.98mmol)在60mL二氯甲烷中的搅拌溶液缓慢添加DIAD(1.21g,5.98mmol)。然后除去冰浴,反应混合物在室温下搅拌过夜,然后减压浓缩。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物2(1.1g,57.7%),为淡黄色油状物。

[0883] 1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.89(d,1H),7.56(dd,1H),7.46-7.30(m,5H),6.96(d,1H),4.87-4.64(m,3H),4.60(d,2H),3.80(dd,2H),2.66(s,3H)。

[0884] ^{19}F NMR(300MHz,CDCl3)δ-230.48ppm。

[0885] 步骤2:(R)-1-(5-溴-2-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)乙酮3的合成

[0886] 在100mL圆底烧瓶中,向(R)-1-(2-(1-(苄氧基)-3-氟丙-2-基氧基)-5-溴苯基)乙酮(1.1g,2.88mmol)添加吡啶·HCl(8.33g,72.1mmol)。反应混合物在180℃加热90min,然后冷却。反应混合物用H_2O(30mL)淬灭,产物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取,用H_2O(2x30mL)、盐水(25mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并减压浓缩。残余物通过硅胶柱(EtOAc/己烷,0-50%),得到所需产物3(0.8g,95.2%),为无色液体。

[0887] 1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.81(d,1H),7.59(dd,1H),7.05(d,1H),4.81(d,1H),4.76-4.49(m,2H),4.02-3.72(m,2H),3.38(t,1H),2.65(s,3H)。

[0888] ^{19}F NMR(300MHz,CDCl3)δ-229.93ppm。

[0889] 步骤3:(R)-2-(2-乙酰基-4-溴苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯4的合成

[0890] 向0℃下的(R)-1-(5-溴-2-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)乙酮(0.8g,2.75mmol)的25mL二氯甲烷搅拌溶液添加三乙胺(0.333g,3.29mmol),随后滴加乙酰氯(0.259g,3.29mmol)。将反应混合物室温搅拌1h。产物用DCM(2x50mL)萃取,用H_2O(3x30mL)、

盐水(30mL)洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到粗产物4(0.92g,定量),其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[0891] 1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88(d,1H),7.60(dd,1H),7.03(d,1H),4.92-4.74(m,2H),4.73-4.58(m,1H),4.54-4.32(m,2H),2.66(s,3H),2.13(s,3H)。

[0892] ^{19}F NMR(300MHz,CDCl3)δ-231.06ppm。

[0893] 步骤4:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯5的合成

[0894] 在密封管中,向(R)-2-(2-乙酰基-4-溴苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯(0.92g,2.76mmol)的干CH_2Cl_2(1mL)溶液添加deoxo-fluor(5.09ml,27.6mmol),并用氩气吹扫,并密封盖。所得混合物在40℃下搅拌5-7天。将反应混合物倒入冰冷水(20mL)中,小心添加饱和碳酸钠水溶液,并将混合物搅拌20至30min。水层用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物5(0.69g,70.3%),为淡黄色油状物。

[0895] 1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.71(d,1H),7.54(dd,1H),7.02(d,1H),4.86-4.69(m,2H),4.68-4.56(m,1H),4.50-4.32(m,2H),2.13(s,3H),2.03(t,3H)。

[0896] ^{19}F NMR(300MHz,CDCl3)δ-86.97,-87.97,-230.69ppm。

[0897] 步骤5:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-氟丙-1-醇6的合成

[0898] 向(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯(0.69g,1.94mmol)的MeOH/H_2O(40/4mL)溶液添加K_2CO_3(0.536g,3.88mmol)。将反应室温搅拌2h,然后浓缩,并通过短硅胶柱(EtOAc/己烷,1-40%),得到所需产物6(0.55g,90.4%),为白色固体。

[0899] 1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.70(d,1H),7.55(dd,1H),7.02(d,1H),4.82(dd,1H),4.76-4.61(m,2H),4.02-3.85(m,2H),2.06(t,3H)。

[0900] ^{19}F NMR(300MHz,CDCl3)δ-86.08,-88.97,-230.49ppm。

[0901] 步骤6:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-氟丙酸7的合成

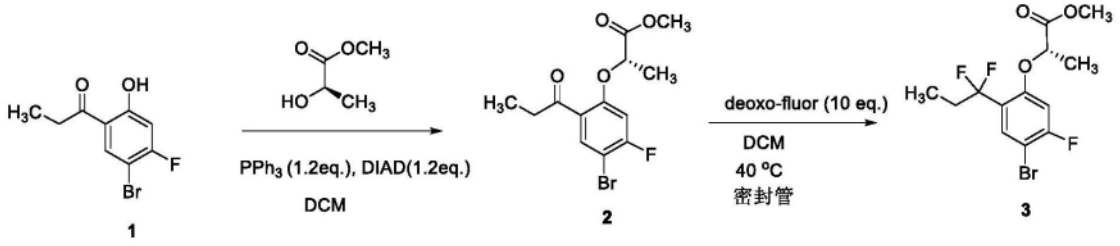
[0902] 向(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-氟丙-1-醇(0.55g,1.76mmol)、亚氯酸钠(0.397g,4.39mmol)在乙腈(15mL)和1M磷酸钠缓冲液(pH~6,15mL)中的搅拌溶液添加次氯酸钠(5滴,4-4.99M溶液),随后添加TEMPO(13.7mg,0.088mmol)。将反应混合物室温搅拌2小时,添加额外的次氯酸钠(5滴,4-4.99M溶液)和TEMPO(0.024g,0.153mmol),以8h间隔再重复三次添加次氯酸钠和TEMPO。反应完成后,将混合物冷却到0℃,并添加1M NaOH溶液,以调节pH~13,产物用DCM(40mL)洗涤。分离水层,再次冷却到0℃,并用1M HCl酸化至pH~1。产物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取,用水(2x20mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到产物7,为白色固体(0.53g,92.2%)。

[0903] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.46-9.91(br,1H);7.72(d,1H);7.49(dd,1H);6.78(d,1H);5.04-4.88(m,2H);4.84(d,1H);2.09(t,3H);

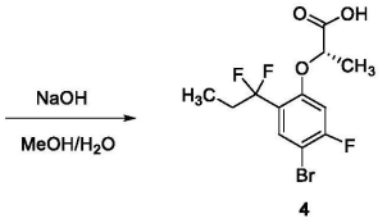
[0904] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-228.15,-88.33,-86.24;ES-MS:326[M-1]。

[0905] HPLC保留时间:10.852min,99.45%纯度@280nm。

[0906] 实施例5:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丙酸的合成



[0907]



[0908] 步骤1:(S)-2-(4-溴-5-氟-2-丙酰基苯氧基)丙酸甲酯2的合成

[0909] 向之前冷却到0℃的1-(5-溴-4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮(0.613g,2.49mmol)、(R)-2-羟基丙酸甲酯(0.311g,2.99mmol)和三苯基膦(0.784g,2.99mmol)的20mL二氯甲烷搅拌溶液缓慢添加DIAD(0.605g,2.99mmol)。然后除去冰浴,反应混合物在室温下搅拌过夜,然后减压浓缩。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-20%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物2(0.52g,62.9%),为淡黄色油状物。

[0910] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,1H),6.62(d,1H),4.89(q,1H),3.85(s,3H),3.20-3.00(m,2H),1.76(d,3H),1.24(t,3H)。

[0911] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-98.44ppm。

[0912] 步骤2:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丙酸甲酯3的合成

[0913] 在密封管中,向(S)-2-(4-溴-5-氟-2-丙酰基苯氧基)丙酸甲酯(0.52g,1.57mmol)的干CH_2Cl_2(0.5mL)溶液添加deoxo-fluor(2.9ml,15.7mmol),用氩气吹扫,并密封盖。所得混合物在40℃下搅拌5-7天。将反应混合物倒入冰冷水(10mL),并小心添加饱和碳酸钠水溶液,将混合物搅拌20至30min。水层用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-20%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物3(0.45g,81.0%),为淡黄色油状物。

[0914] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.68(dd,1H),6.57(d,1H),4.74(q,1H),3.77(s,3H),2.47-2.27(m,2H),1.64(d,3H),0.93(t,3H)。

[0915] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-92.58,-98.20,-102.00ppm。

[0916] 步骤3:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丙酸4的合成

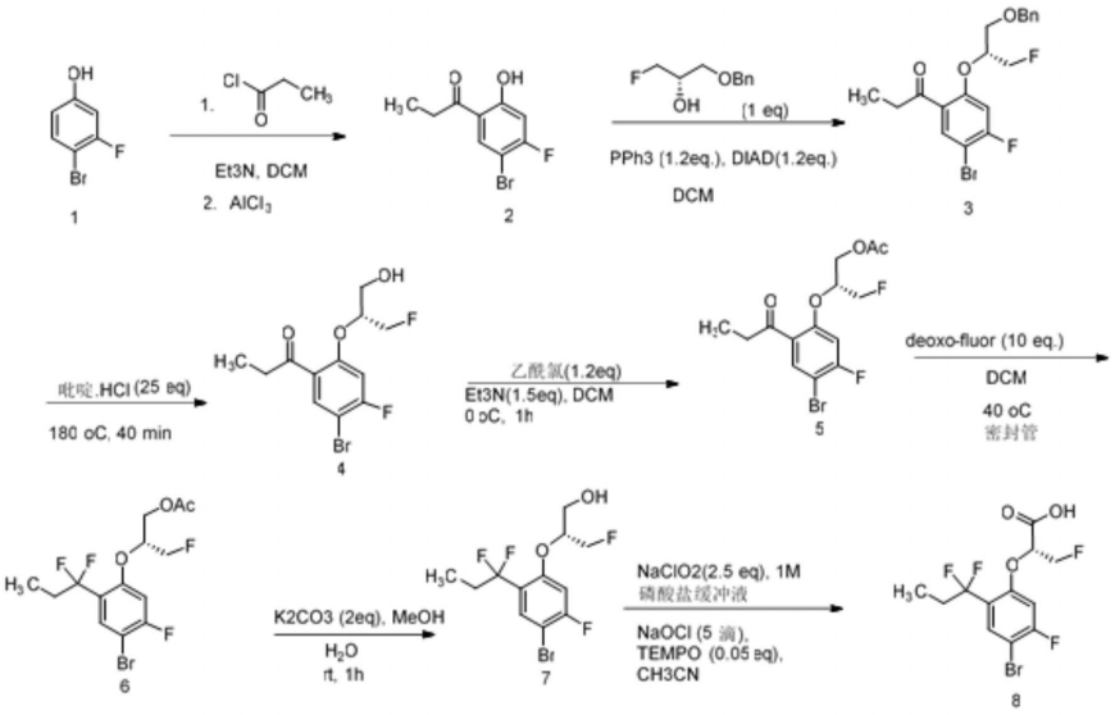
[0917] 在0℃,向(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丙酸甲酯(0.45g,1.27mmol)的MeOH/H_2O(20/5mL)搅拌溶液添加NaOH(0.061g,1.53mmol)。将反应混合物室温搅拌1-2h。将反应混合物浓缩,并添加10mL H_2O。将混合物冷却到0℃,并用1M HCl酸化至pH 2。产物用EtOAc(2x10mL)萃取,用H_2O(5ml)、盐水(5mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到化合物4(0.4g,92.6%),为白色固体。

[0918] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.57-8.08(br s,1H),7.69(dd,1H),6.62(d,1H),4.78(q,1H),2.43-2.23(m,2H),1.70(d,3H),0.92(t,3H)。

[0919] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-93.27,-97.65,-101.65ppm。

[0920] MS(ES-):m/z 339.3(M-H),HPLC保留时间:12.04min

[0921] 实施例6:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙酸的合成

[0922] 

[0923] 步骤1:1-(5-溴-4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮2的合成

[0924] 向0℃下的4-溴-3-氟苯酚1(13.7g,71.7mmol)的175mL二氯甲烷搅拌溶液添加三乙胺(7.91g,78.18mmol),随后滴加丙酰氯(7.29g,78.9mmol)。将反应混合物室温搅拌1.5h。产物用DCM(2x90mL)萃取,用H_2O(3x75mL)、盐水(60mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩。

[0925] 将粗物质放入100mL圆底烧瓶,并添加$AlCl_3$(6.4g,48.0mmol)。反应混合物在110℃加热90min,然后冷却。反应混合物用1M HCl(90mL)淬灭,用乙酸乙酯(2x150mL)萃取,用H_2O(2x60mL)、盐水(40mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过短硅胶柱(EtOAc/己烷,0-10%),得到所需产物2(16.6g,93.6%),为淡棕色固体。

[0926] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ12.55(d,1H),7.95(d,1H),6.76(d,1H),2.99(q,2H),1.24(t,3H)。

[0927] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-94.156ppm。

[0928] 步骤2:(R)-1-(2-(1-(苄氧基)-3-氟丙-2-基氧基)-5-溴-4-氟苯基)丙-1-酮3的合成

[0929] 向之前冷却到0℃的1-(5-溴-4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮(2.05g,8.31mmol)、(S)-1-(苄氧基)-3-氟丙-2-醇(1.53g,8.31mmol)和三苯基膦(2.62g,9.98mmol)的25mL二氯甲烷搅拌溶液缓慢添加DIAD(1.89g,9.37mmol)。然后除去冰浴,将反应混合物室温搅拌4天,然后减压浓缩。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物3(1.5g,43.6%),为淡黄色油状物。

[0930] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,1H),7.33-7.15(m,5H),6.75(d,1H),4.70(d,1H),4.67-4.44(m,4H),3.66(d,2H),2.87(q,2H),1.06(t,3H)。

[0931] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-95.85,-230.30ppm。

[0932] 步骤3:(R)-1-(5-溴-4-氟-2-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)丙-1-酮4的合成

[0933] 在250mL圆底烧瓶中,向(R)-1-(2-(1-(苄氧基)-3-氟丙-2-基氧基)-5-溴-4-氟苯基)丙-1-酮(1.5g,3.62mmol)添加吡啶·HCl(10.5g,90.7mmol)。反应混合物在180℃加热90分钟。将反应混合物冷却,用H_2O(30mL)淬灭,并将产物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取,用H_2O(2x20mL)、盐水(15mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过短硅胶柱(EtOAc/己烷,0-50%),得到所需产物4(1.08g,92.1%),为白色固体。

[0934] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.83(d,1H),6.92(d,1H),4.75(d,1H),4.66-4.50(m,2H),3.92-3.77(m,2H),3.38(t,1H),3.07-2.79(m,2H),1.16(t,3H)。

[0935] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-97.68,-229.52ppm。

[0936] 步骤4:(R)-2-(4-溴-5-氟-2-丙酰基苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯5的合成

[0937] 向0℃下的(R)-1-(5-溴-4-氟-2-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)丙-1-酮(1.08g,3.34mmol)的20mL二氯甲烷搅拌溶液添加三乙胺(0.40g,4.0mmol),随后滴加乙酰氯(0.31g,4.0mmol)。将反应混合物室温搅拌1h。产物用DCM(2x30mL)萃取,用H_2O(2x30mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到粗产物5(1.21g,定量),其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[0938] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.93(d,1H),6.89(d,1H),4.84-4.53(m,3H),4.46-4.27(m,2H),2.94(q,2H),2.08(s,3H),1.15(t,3H)。

[0939] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-98.26,-230.88ppm。

[0940] 步骤5:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯6的合成

[0941] 在密封管中,向(R)-2-(4-溴-5-氟-2-丙酰基苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯(1.21g,3.31mmol)的干CH_2Cl_2(10.8mL)溶液添加deoxo-fluor(5.1ml,33.1mmol),用氩气吹扫,并密封盖。所得混合物在40℃下搅拌5-7天。将反应混合物倒入冰冷水(20mL),并小心添加饱和碳酸钠水溶液,将混合物搅拌20至30min。水层用乙酸乙酯(2x40mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物6(0.68g,53.0%),为油状物。

[0942] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.67(d,1H),6.89(d,1H),4.78-4.49(m,3H),4.41-4.26(m,2H),2.38-2.15(m,2H),2.07(s,3H),0.91(t,3H)。

[0943] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-94.91和,-96.02,-101.74,-230.49ppm。

[0944] 步骤6:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙-1-醇7的合成

[0945] 向(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯(0.68g,1.75mmol)的MeOH/H_2O(40/4mL)搅拌溶液添加K_2CO_3(0.485g,3.51mmol)。将混合物室温搅拌2h,浓缩并通过短硅胶柱(EtOAc/己烷,1-40%),得到所需产物7(0.59g,97.3%),为白色固体。

[0946] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.67(d,1H),6.89(d,1H),4.81-4.68(m,1H),4.66-4.49(m,2H),3.94-3.78(m,2H),2.40-2.17(m,2H),2.04(m,1H),0.94(t,3H)。

[0947] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-93.29,-97.91,-101.56,-230.10ppm。

[0948] 步骤7:(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙酸8的合成

[0949] 向(R)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙-1-醇(0.59g,1.70mmol)和亚氯酸钠(386mg,4.27mmol)在乙腈(15.5mL)和1M磷酸钠缓冲液(pH~6,15.5mL)中的搅拌溶液添加次氯酸钠(5滴,4-4.99M溶液),随后添加TEMPO(13.3mg,

0.08mmol)。将反应混合物室温搅拌2小时。添加额外的次氯酸钠(4滴,4-4.99M溶液)和TEMPO(6.24mg,0.04mmol),并以8h间隔再重复三次添加次氯酸钠和TEMPO。反应完成后,将混合物冷却到0℃,并添加1M NaOH溶液,以调节pH～13,并用DCM(30mL)洗涤。分离水层,再次冷却到0℃,然后用1M HCl酸化至pH～1。产物用乙酸乙酯(2x30mL)萃取,用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到产物8,为白色固体(0.56g,91.2%)。

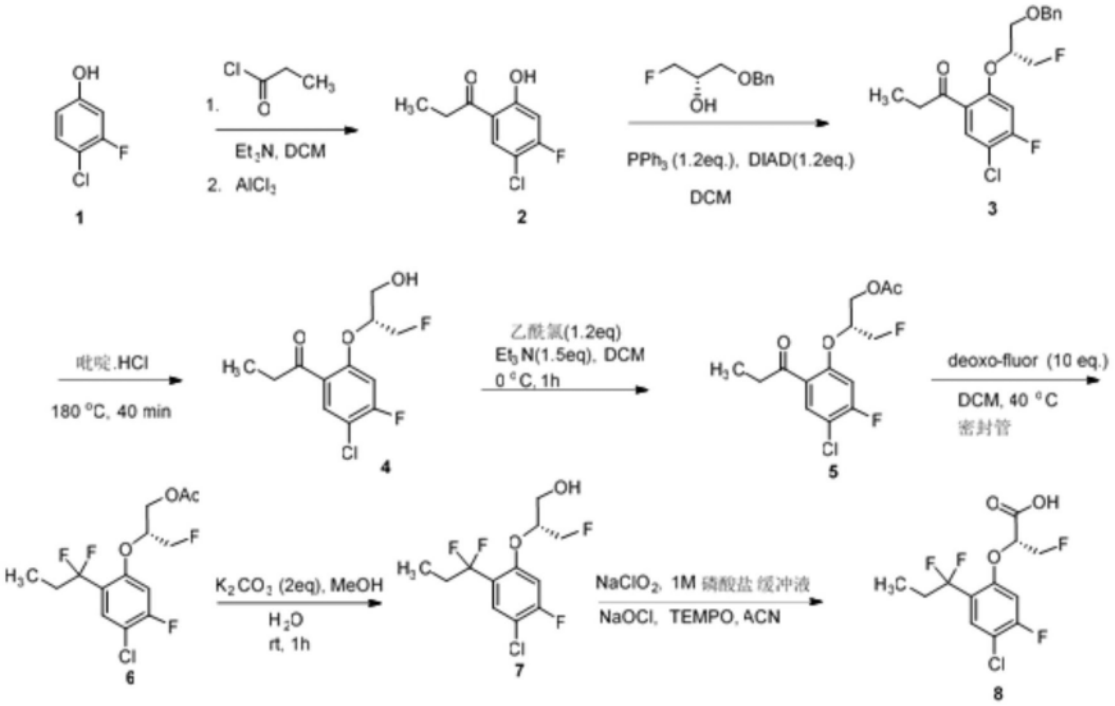
[0950] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.74-7.98(br s,1H),7.73(d,1H),6.68(d,1H),5.03-4.79(m,3H),2.47-2.21(m,2H),0.94(t,3H)。

[0951] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-93.66,-97.02,-101.25,-228.55ppm。

[0952] MS(ES-):m/z 358(M-H)

[0953] HPLC保留时间:11.816min,98.19%纯度@280nm。

[0954] 实施例7:(R)-2-(4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙酸的合成

[0955] 

[0956] 步骤1:1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮2的合成

[0957] 向0℃下的4-氯-3-氟苯酚(4.75g,32.0mmol)的60mL二氯甲烷搅拌溶液添加三乙胺(4.20g,41.6mmol),随后滴加丙酰氯(3.14g,34.0mmol)。将反应混合物室温搅拌1.5h。产物用DCM(2x30mL)萃取,用H_2O(3x25mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。

[0958] 将粗物质放入250mL圆底烧瓶,并添加$AlCl_3$(6.4g,48.0mmol)。反应混合物在110℃加热90min,然后冷却。反应混合物用1M HCl(30mL)淬灭,产物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取,用H_2O(2x20mL)、盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过短硅胶柱(EtOAc/已烷,0-10%),得到所需产物2(3.5g,54%),为淡黄色固体。

[0959] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ12.57(d,1H),7.85(d,1H),6.81(d,1H),3.03(q,2H),1.29(t,3H)。

[0960] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-102.14ppm。

[0961] 步骤2:(R)-1-(2-(1-(苄氧基)-3-氟丙-2-基氧基)-5-氯-4-氟苯基)丙-1-酮3的合成

[0962] 向之前冷却到0℃的1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮(1.25g,6.2mmol)、(S)-1-(苄氧基)-3-氟丙-2-醇(1.4g,7.4mmol)和三苯基膦(1.95g,7.4mmol)的25mL二氯甲烷搅拌溶液缓慢添加DIAD(1.5g,7.4mmol)。然后除去冰浴,将反应混合物室温搅拌4天,然后减压浓缩。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物3(1.6g,70.1%),为淡黄色油状物。

[0963] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,1H),7.45-7.32(m,5H),6.91(d,1H),4.84(d,1H),4.80-4.56(m,4H),3.79(d,2H),3.01(q,2H),1.19(t,3H)。

[0964] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-106.42,-230.61ppm。

[0965] 步骤3:(R)-1-(5-氯-4-氟-2-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)丙-1-酮4的合成

[0966] 在250mL圆底烧瓶中,向(R)-1-(2-(1-(苄氧基)-3-氟丙-2-基氧基)-5-氯-4-氟苯基)丙-1-酮(1.6g,4.35mmol)添加吡啶•HCl(12.5g,108.7mmol)。反应混合物在180℃加热90min,然后冷却。反应混合物用H_2O(30mL)淬灭,产物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取,用H_2O(2x20mL)、盐水(15mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过短硅胶柱(EtOAc/己烷,0-50%),得到所需产物4(0.78g,64.4%),为白色固体。

[0967] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.76(d,1H),7.01(d,1H),4.82(d,1H),4.70-4.58(m,2H),3.95-3.87(m,2H),3.36(t,1H),3.11-2.86(m,2H),1.24(t,3H)。

[0968] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-105.66,-229.13ppm。

[0969] 步骤4:(R)-2-(4-氯-5-氟-2-丙酰基苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯5的合成

[0970] 向0℃下的(R)-1-(5-氯-4-氟-2-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)丙-1-酮(0.77g,2.77mmol)的20mL二氯甲烷搅拌溶液添加三乙胺(0.42g,4.16mmol),随后滴加乙酰氯(0.261g,3.32mmol)。将反应混合物室温搅拌1h。产物用DCM(2x20mL)萃取,用H_2O(2x20mL)、盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到粗产物5(0.887g,定量),其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[0971] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,1H),6.97(d,1H),4.83-4.65(m,3H),4.51-4.36(m,2H),3.01(q,2H),2.14(s,3H),1.22(t,3H)。

[0972] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-106.05,-230.88ppm。

[0973] 步骤5:(R)-2-(4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯6的合成

[0974] 在密封管中,向(R)-2-(4-氯-5-氟-2-丙酰基苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯(0.887g,2.77mmol)的干CH_2Cl_2(1mL)溶液添加deoxo-fluor(5.1ml,27.7mmol),用氩气吹扫,并密封盖。所得混合物在40℃下搅拌5-7天。将反应混合物倒入冰冷水(20mL),小心添加饱和碳酸钠水溶液,并将混合物搅拌20至30min。水层用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物6(0.59g,62.2%),为淡黄色油状物。

[0975] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,1H),6.98(d,1H),4.81-4.59(m,3H),4.45-4.34(m,2H),2.43-2.23(m,2H),2.14(s,3H),0.98(t,3H)。

[0976] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-95.31和,-95.71,-109.63,-230.30ppm。

[0977] 步骤6:(R)-2-(4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙-1-醇7的合成

[0978] 向(R)-2-(4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯(0.44g,1.29mmol)的MeOH/H_2O(10/2mL)搅拌溶液添加K_2CO_3(0.391g,2.83mmol),并将混合物室温搅

拌2h。将反应混合物浓缩,并通过短硅胶柱(EtOAc/己烷,1-40%),得到所需产物7(0.37g,95.6%),为白色固体。

[0979] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.59(d,1H),6.98(d,1H),4.85-4.79(m,1H),4.69-4.57(m,2H),4.01-3.87(m,2H),2.47-2.25(m,2H),2.00(m,1H),1.00(t,3H)。

[0980] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-93.30,-98.05,-109.44,-230.10ppm。

[0981] 步骤7:(R)-2-(4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙酸8的合成

[0982] 向(R)-2-(4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)-3-氟丙-1-醇(0.24g,0.799mmol)和亚氯酸钠(181mg,2.0mmol)在乙腈(7mL)和1M磷酸钠缓冲液(pH6,7mL)中的搅拌溶液添加次氯酸钠(4滴,4-4.99M溶液),随后添加TEMPO(6.24mg,0.04mmol)。将反应混合物室温搅拌2小时。添加额外的次氯酸钠(4滴,4-4.99M溶液)和TEMPO(6.24mg,0.04mmol),以8h间隔再重复三次添加次氯酸钠和TEMPO。反应完成后,将混合物冷却到0℃,添加1M NaOH溶液,以调节pH~13,并用DCM(15mL)洗涤。分离水层,再次冷却到0℃。水层用1M HCl酸化至pH~1,并将产物用乙酸乙酯(2x15mL)萃取,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到产物8,为白色固体(0.23g,91.6%)。

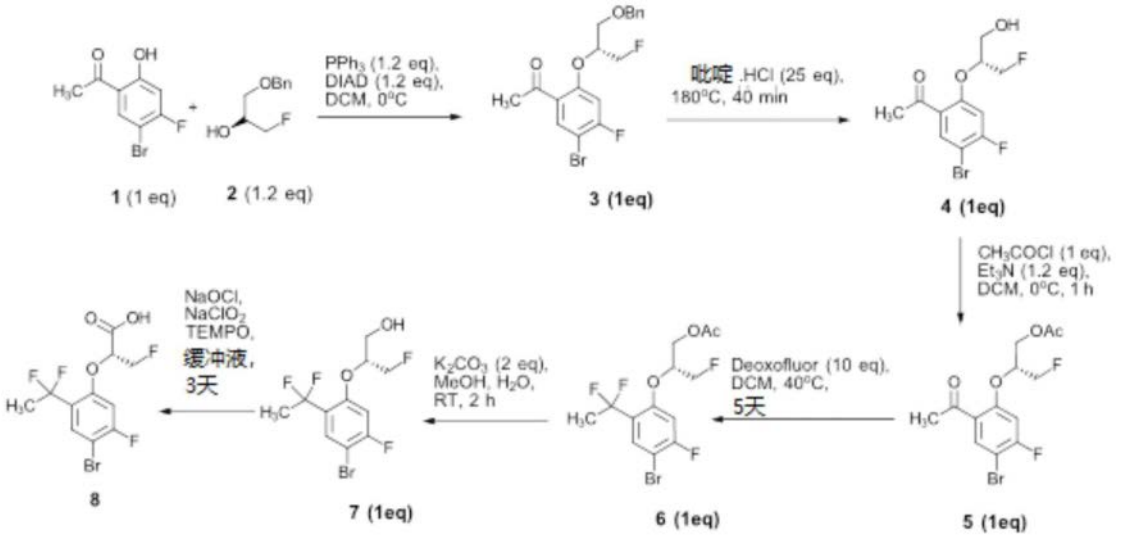
[0983] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.30-7.67(br s,1H),7.58(d,1H),6.70(d,1H),5.01-4.82(m,3H),2.46-2.23(m,2H),0.93(t,3H)。

[0984] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-93.75,-97.08,-109.14,-228.60ppm。

[0985] MS(ES-):m/z 313(M-H),HPLC保留时间:11.76min

[0986] 手性HPLC:7.62min,99.4%e.e.

[0987] 实施例8:(R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸的合成

[0988] 

[0989] 步骤1:1-{2-[(R)-2-(苄氧基)-1-(氟甲基)乙氧基]-5-溴-4-氟苯基}-1-乙酮3的合成

[0990] 向之前冷却到0℃的1-(5-溴-4-氟-2-羟基苯基)-1-乙酮(1.0g,4.29mmol)、(S)-1-(苄氧基)-3-氟丙-2-醇(0.79g,4.29mmol)和三苯基膦(1.35g,5.15mmol)的25mL二氯甲烷搅拌溶液缓慢添加DIAD(1.04g,5.15mmol)。然后除去冰浴,将反应混合物室温搅拌5天,然后减压浓缩。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物3(0.94g,54.8%),为淡黄色油状物。

[0991] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.91(d,1H),7.32-7.16(m,5H),6.77(d,1H),4.72(d,1H),4.69-4.42(m,4H),3.68(d,2H),2.51(s,3H)。

[0992] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-97.82,-230.10ppm。

[0993] 步骤2:1-{2-[(R)-1-(氟甲基)-2-羟基乙氧基]-5-溴-4-氟苯基}-1-乙酮4的合成

[0994] 在250mL圆底烧瓶中,向1-{2-[(R)-2-(苄氧基)-1-(氟甲基)乙氧基]-5-溴-4-氟苯基}-1-乙酮(0.94g,2.35mmol)添加吡啶•HCl(6.8g,58.86mmol)。反应混合物在180℃加热40分钟。将反应混合物冷却,用H_2O(30mL)淬灭,并将产物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取,用H_2O(2x20mL)、盐水(15mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过短硅胶柱(EtOAc/己烷,0-50%),得到所需产物4(0.41g,56.3%),为白色固体。

[0995] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.84(d,1H),6.88(d,1H),4.75(d,1H),4.68-4.50(m,2H),3.93-3.78(br,2H),3.60(t,1H),2.55(s,3H)。

[0996] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-97.01,-230.07ppm。

[0997] 步骤3:(R)-2-(2-乙酰基-4-溴-5-氟苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯5的合成

[0998] 向0℃下的1-{2-[(R)-1-(氟甲基)-2-羟基乙氧基]-5-溴-4-氟苯基}-1-乙酮(0.41g,1.32mmol)的10mL二氯甲烷搅拌溶液添加三乙胺(0.20g,1.98mmol),随后滴加乙酰氯(0.125g,1.59mmol)。将反应混合物室温搅拌1h。产物用DCM(2x20mL)萃取,用H_2O(2x20mL)、盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到粗产物5(0.46g,定量),其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[0999] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.93(d,1H),6.89(d,1H),4.85-4.53(m,3H),4.46-4.23(m,2H),2.55(s,3H),2.05(s,3H)。

[1000] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-97.53,-230.98ppm。

[1001] 步骤4:(R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙基乙酸酯6的合成

[1002] 在密封管中,向(R)-2-(2-乙酰基-4-溴-5-氟苯氧基)-3-氟丙基乙酸酯(0.46g,1.31mmol)的干CH_2Cl_2(1mL)溶液添加deoxo-fluor(2.41ml,13.1mmol),用氩气吹扫,并密封盖。所得混合物在40℃下搅拌5天。将反应混合物倒入冰冷水(20mL),并小心添加饱和碳酸钠水溶液。将混合物搅拌20至30min。水层用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30%乙酸乙酯/己烷纯化,得到所需产物6(0.286g,58.5%),为淡黄色油状物。

[1003] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.69(d,1H),6.90(d,1H),4.79-4.50(m,3H),4.42-4.26(m,2H),2.07(s,3H),1.94(t,3H)。

[1004] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-86.01and,-87.05,-101.67,-230.38ppm。

[1005] 步骤5:(R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙醇7的合成

[1006] 向(R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙基乙酸酯(0.20g,0.54mmol)的MeOH/H_2O(10/2mL)搅拌溶液添加K_2CO_3(0.15g,1.07mmol),并将反应室温搅拌2h。将反应混合物浓缩并通过短硅胶柱(EtOAc/己烷,1-40%),得到所需产物7(0.16g,90.15%),为白色固体。

[1007] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.75(dd,1H),6.95(d,1H),4.88-4.76(m,1H),4.72-4.55(m,2H),4.03-3.84(m,2H),2.24-2.13(br,H),2.04(t,3H)。

[1008] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-85.22,-88.01,-101.49,-230.16ppm。

[1009] 步骤6:(R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙酸8的合成

[1010] 向(R)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-5-氟苯氧基]-3-氟丙醇(0.15g,0.453mmol)、亚氯酸钠(102.4mg,1.13mmol)在乙腈(3.9mL)和1M磷酸钠缓冲液(pH6,3.9mL)中的搅拌溶液添加次氯酸钠(9滴,4-4.99M溶液),随后添加TEMPO(3.54mg,0.023mmol)。将反应混合物室温搅拌2小时。添加额外的次氯酸钠(9滴,4-4.99M溶液)和TEMPO(3.54mg,0.023mmol),并且以8h间隔再重复三次添加次氯酸钠和TEMPO。完成后,将反应冷却到0℃。添加1M NaOH溶液,以调节pH～13,将混合物用DCM(15mL)洗涤。分离水层,并再次冷却到0℃,然后用1M HCl酸化至pH～1。产物用乙酸乙酯(2x15mL)萃取,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到产物8,为白色固体(0.151g,96.9%)。

[1011] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.75(d,1H),6.67(d,1H),6.60-6.01(br,1H),5.07-4.88(m,2H),4.85(d,1H),2.02(t,3H)。

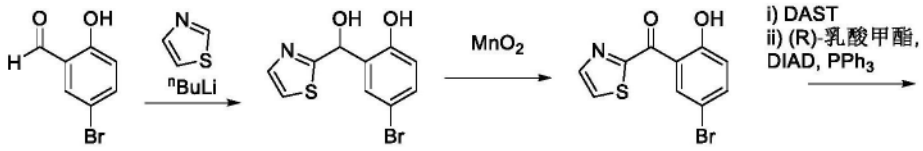
[1012] ^{19}F NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ-85.37,-87.48,-101.10,-228.46ppm。

[1013] MS(ES-):m/z 343(M-H)。

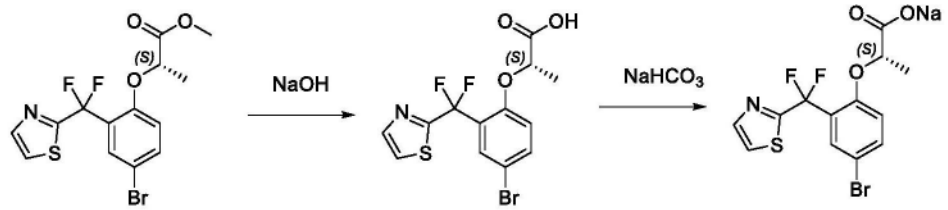
[1014] HPLC保留时间:11.37min。

[1015] 手性HPLC:14.12min,99.5%e.e.

[1016] 实施例9:(S)-2-(4-溴-2-(二氟(噻唑-2-基)甲基)苯氧基)丙酸钠的合成



[1017]



[1018] 步骤1:4-溴-2-(羟基(噻唑-2-基)甲基)苯酚的合成

[1019] 向1,3-噻唑(2.8mL,40mmol,2.0eq.)的THF(22.6mL)冷却(-78℃)溶液滴加正丁基锂(2.7M的庚烷溶液,14.7mL,40mmol,2.0eq.),随后使反应混合物在1h内缓慢升温至室温。将反应混合物再次冷却到-78℃,以滴加5-溴-2-羟基苯甲醛(4.0g,20mmol,1.0eq.)的THF(12mL)溶液,然后使之缓慢升温至室温并搅拌18h。反应混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭,并用EtOAc(3x50mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过快速柱色谱法纯化(Si,0-30%EtOAc的己烷溶液),得到标题化合物(2.64g,9.2mmol,46%),为米色固体。

[1020] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 284.0/286.0$(M-H)^-$;保留时间:0.95min;纯度:67%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.73(d,J=3.3Hz,1H),7.53(d,J=2.4Hz,1H),7.36-7.27(m,2H),6.85(d,J=8.6Hz,1H),6.26(s,1H)。

[1021] 步骤2:(5-溴-2-羟基苯基)(噻唑-2-基)甲酮的合成

[1022] 向4-溴-2-(羟基(噻唑-2-基)甲基)苯酚(540mg,1.9mmol,1.0eq.)的DCM(9.4mL)溶液添加氧化锰(IV)(820mg,9.4mmol,5.0eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。使反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将垫用DCM(2x5mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到标题化合物

(488mg,1.7mmol,91%),为暗黄色固体,其未经额外的纯化而用于随后的反应。

[1023] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES+):无m/z;保留时间:1.26min;纯度:86%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.15(s,1H),9.31(d,J=2.5Hz,1H),8.08(d,J=3.0Hz,1H),7.72(d,J=3.0Hz,1H),7.55(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),6.88(d,J=8.9Hz,1H)。

[1024] 步骤3:(S)-2-(4-溴-2-(二氟(噻唑-2-基)甲基)苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1025] 向(5-溴-2-羟基苯基)(噻唑-2-基)甲酮(488mg,1.7mmol,1.0eq.)的DCM(8.6mL)冷却(0℃)溶液添加DAST(2.3mL,17mmol,10.0eq.),将反应瓶密封,并使混合物缓慢升温至室温过夜。将反应混合物倒入冰水(50mL),并用DCM(2x50mL)萃取。合并的有机萃取物依次用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并将溶剂减压浓缩至约10mL。所得溶液立即再次冷却到0℃,用THF(8.6mL)稀释,依次用(R)-乳酸甲酯(0.17mL,1.8mmol,1.05eq.)、三苯基膦(496mg,1.9mmol,1.1eq.)和DIAD(0.37mL,1.9mmol,1.1eq.)处理。使反应混合物缓慢升温至室温,过夜。将反应减压浓缩,并将粗产物通过快速柱色谱法(Si,5-30%EtOAc的己烷溶液,随后10-50%DCM的己烷溶液)纯化两次,得到标题化合物(142mg,0.36mmol,21%),为无色油状物。

[1026] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES+):m/z 392/394$(M+H)^{+}$;保留时间:1.23min;纯度:93%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.96(d,J=2.5Hz,1H),7.82(dt,J=3.3,1.7Hz,1H),7.57-7.48(m,2H),6.64(d,J=8.8Hz,1H),4.60(q,J=6.8Hz,1H),3.67(s,3H),1.27(d,J=6.7Hz,3H)。

[1027] 步骤4:(S)-2-(4-溴-2-(二氟(噻唑-2-基)甲基)苯氧基)丙酸的合成

[1028] 将(S)-2-(4-溴-2-(二氟(噻唑-2-基)甲基)苯氧基)丙酸甲酯(142mg,0.36mmol,1.0eq.)的THF(2.2mL)溶液用1M氢氧化钠水溶液(2.2mL,2.2mmol,6.0eq.)处理。使反应混合物在室温下静置30min。反应混合物用EtOAc(3mL)洗涤。水层用1M盐酸水溶液酸化至~pH 3,并用EtOAc(2x10mL)萃取。合并的二次有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(101mg,0.27mmol,73%),为无色油状物。

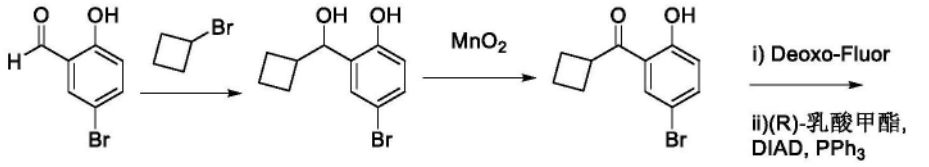
[1029] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 376.0/378.0$(M-H)^{-}$;保留时间:1.72min;纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.16(s,1H),8.00(d,J=3.1Hz,1H),7.94-7.84(m,1H),7.81(d,J=2.5Hz,1H),7.71(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),6.90(d,J=9.0Hz,1H),4.71(q,J=6.6Hz,1H),1.09(d,J=6.8Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-85.27。

[1030] 步骤5:(S)-2-(4-溴-2-(二氟(噻唑-2-基)甲基)苯氧基)丙酸钠的合成

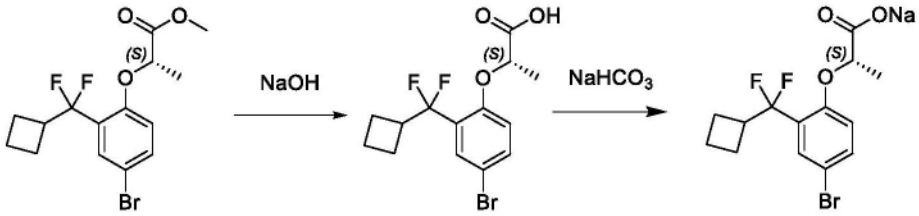
[1031] 向(S)-2-(4-溴-2-(二氟(噻唑-2-基)甲基)苯氧基)丙酸(101mg,0.27mmol,1.0eq.)的水(11.4mL)和MeCN(22.9mL)溶液添加1M碳酸氢钠水溶液(0.28mL,0.28mmol,1.05eq.),并将反应室温搅拌30min。将混合物减压浓缩并在真空烘箱中在40℃干燥过夜,得到标题化合物(105mg,0.26mmol,98%),为灰白色粉末。

[1032] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES+):m/z 378.0/380.0$(M+H)^{+}$;保留时间:0.85min;纯度:100%。^{1}H NMR(DMSO-d6)δ:7.97(d,J=3.2Hz,1H),7.86(dt,J=3.2,1.6Hz,1H),7.71(d,J=2.5Hz,1H),7.60(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),6.80(d,J=8.9Hz,1H),3.89(q,J=6.7Hz,1H),0.91(d,J=6.7Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-85.01(d,J=2.0Hz)。

[1033] 实施例10:(S)-2-(4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基)丙酸钠的合成



[1034]



[1035] 步骤1:4-溴-2-(环丁基(羟基)甲基)苯酚的合成

[1036] 向5-溴水杨醛(1.0g,5.0mmol,1.0eq.)的THF(40mL)冷却(0℃)溶液滴加新鲜制备的环丁基溴化镁(14.9mL,14.9mmol,3.0eq.),并将反应缓慢升温至室温,并搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液(150mL),并用EtOAc(3x80mL)萃取。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,减压浓缩,并将所得粗物质通过快速柱色谱法(Si,0-100%DCM的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(1.01g,79%),为黄色结晶固体。

[1037] UPLC-MS:碱性2-分钟运行MS(ES-):m/z 255.0/257.0(M-H)⁻;保留时间:1.09min;纯度:100%。^{1}H NMR(氯仿-d)δ8.09(s,1H),7.41-7.29(m,1H),7.13(d,J=2.5Hz,1H),6.82(d,J=8.6Hz,1H),4.75(d,J=8.5Hz,1H),2.93-2.82(m,1H),2.78(s,1H),2.31-2.12(m,1H),2.09-1.82(m,5H)。

[1038] 步骤2:(5-溴-2-羟基苯基)(环丁基)甲酮的合成

[1039] 向4-溴-2-(环丁基(羟基)甲基)苯酚(1.14g,4.98mmol,1.0eq.)的DCM(22mL)溶液添加氧化锰(IV)(2.16g,24.9mmol,5.0eq.),并将混合物在室温下搅拌过夜。使混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液减压浓缩,得到粘稠棕色油状物,将其在冰箱中储存过夜。将油状物随后再次溶解于DCM(25mL),并添加新鲜氧化锰(IV)(8.81g,101mmol,20.0eq.)。所得混合物在室温下搅拌24h。使反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液减压浓缩,得到粗标题化合物(3.52g),其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[1040] UPLC-MS:碱性2-分钟运行MS(ES-):m/z 253.0/255.0(M-H)⁻;保留时间:1.31min;纯度:77%。

[1041] 步骤3:(S)-2-(4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1042] 向(5-溴-2-羟基苯基)(环丁基)甲酮(750mg,2.9mmol,1.0eq.)的DCM(14.7mL)冷却(0℃)溶液添加DAST(3.9mL,29.0mmol,10.0eq.),将反应瓶密封,使混合物在1h内缓慢升温至室温。将反应混合物倒入冰水(50mL),并用DCM(2x50mL)萃取。合并的有机萃取物依次用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并将溶剂减压浓缩至约10mL。所得溶液立即再次冷却到0℃,用THF(14.7mL)稀释,依次用(R)-乳酸甲酯(0.30mL,3.1mol,1.05eq.)、三苯基膦(848mg,3.2mol,1.1eq.)和DIAD(0.64mL,3.2mol,1.1eq.)处理。使反应混合物缓慢升温至室温,过夜。将反应减压浓缩,使粗产物通过快速柱色谱法(Si,0-50%DCM的己烷溶液,随后5-20%DCM的己烷溶液)纯化两次,得到标题化合物(158mg,0.44mmol,15%),为无色油状物。

[1043] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 361.0/363.0(M-H)⁻;保留时间:1.37min;

纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.55(dd,J=2.5,1.1Hz,1H),7.33(ddd,J=8.8,2.5,0.9Hz,1H),6.57(d,J=8.8Hz,1H),4.68(q,J=6.8Hz,1H),3.68(s,3H),3.50-3.33(m,1H),2.25-2.11(m,1H),2.03-1.87(m,2H),1.87-1.69(m,3H),1.57(d,J=6.8Hz,3H)。

[1044] 步骤4:(S)-2-(4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基)丙酸的合成

[1045] (S)-2-(4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基)丙酸甲酯(158mg,0.44mmol,1.0eq.)的水(5.2mL)、THF(7.8mL)和MeOH(2.6mL)溶液用1M氢氧化钠水溶液(2.6mL,2.6mmol,6.0eq.)处理。1h后,反应混合物在水(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配,水层用1M盐酸水溶液酸化,并用EtOAc(2x25mL)再萃取。合并的二次有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(142mg,0.41mmol,93%),为无色油状物,其静置时固化。

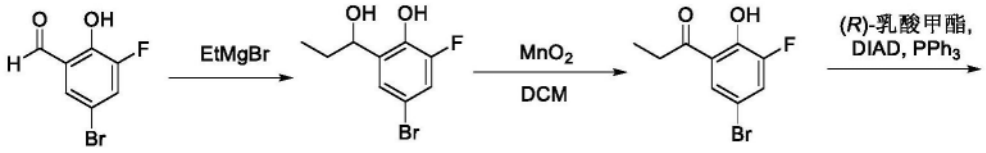
[1046] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 347.0/349.0(M-H)$^-$;保留时间:1.20min;纯度:90%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.55(d,J=2.5Hz,1H),7.37(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),6.64(d,J=8.8Hz,1H),4.73(q,J=6.8Hz,1H),3.45-3.24(m,1H),2.15(dq,J=11.4,8.8Hz,1H),2.01(s,1H),1.93-1.70(m,4H),1.62(d,J=6.8Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-101.99(d,J=248.2Hz),-106.98(d,J=248.2Hz)。

[1047] 步骤5:(S)-2-(4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基)丙酸钠的合成

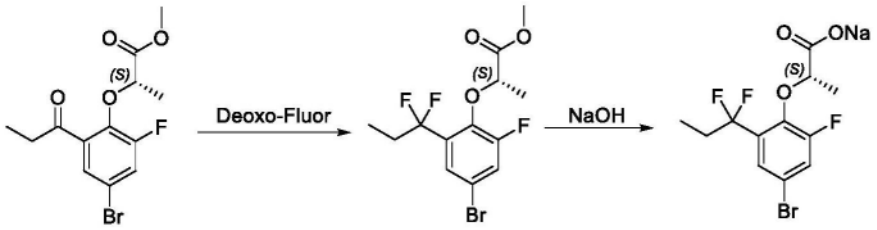
[1048] (S)-2-(4-溴-2-(环丁基二氟甲基)苯氧基)丙酸(142mg,0.41mmol,1.0eq.)的MeCN(10mL)和水(5mL)溶液用1M碳酸氢钠水溶液(0.43mL,0.43mmol,1.05eq.)处理。30min后,将反应减压浓缩,并将所得固体在真空烘箱中在40℃干燥过夜,得到标题化合物(146mg,0.39mmol,97%),为灰白色固体。

[1049] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 347.0/349.0(M-H)$^-$;保留时间:2.06min;纯度:86%。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:7.50-7.40(m,2H),6.83(d,J=8.9Hz,1H),4.36(q,J=6.7Hz,1H),3.72(m,1H),2.10(m,1H),2.01-1.70(m,5H),1.40(d,J=6.6Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ:-99.92(d,J=242.7Hz),-105.96(d,J=242.6Hz)。

[1050] 实施例11:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-6-氟苯氧基)丙酸钠的合成



[1051]



[1052] 步骤1:4-溴-2-氟-6-(1-羟基丙基)苯酚的合成

[1053] 向5-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛(3.0g,13.7mmol,1.0eq.)的THF(150mL)冷却(0℃)溶液滴加乙基溴化镁(14mL,3.0M的乙醚溶液,41.1mmol,3.0eq.),并将反应搅拌1h。将反应混合物随后倒入饱和氯化铵水溶液(200mL),并用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(3.84g,13.7mmol,97%),为粘稠黄色油状物,其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[1054] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 247.0/249.0(M-H)⁻;保留时间:1.02min;纯度:86%。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.71(s,1H),7.12(dd,J=9.9,2.3Hz,1H),6.99-6.93(m,1H),4.77(dd,J=7.4,5.9Hz,1H),3.22(s,1H),1.93-1.70(m,2H),0.95(t,J=7.4Hz,3H)。

[1055] 步骤2:1-(5-溴-3-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮的合成

[1056] 向4-溴-2-氟-6-(1-羟基丙基)苯酚(3.84g,13.7mmol,1.0eq.)的DCM(70mL)溶液添加氧化锰(IV)(6.70g,77.1mmol,5.6eq.),并将混合物室温搅拌24h。使反应混合物通过硅藻土过滤,并将滤饼用DCM(20mL)洗涤。滤液用氧化锰(IV)(6.70g,77.1mmol,5.6eq.)处理,将混合物室温搅拌5h。使反应混合物通过硅藻土过滤,将滤液减压浓缩,并将粗物质通过快速柱色谱法(Si,0-100%DCM的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(511mg,2.0mmol,13%),为亮黄色结晶固体。

[1057] UPLC-MS:碱性2-分钟运行MS(ES-):m/z 245.0/247.0(M-H)⁻;保留时间:1.06min;纯度:97%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.25(t,J=7.2Hz,3H),3.03(q,J=7.2Hz,2H),7.42(ddd,J=9.8,2.3,0.6Hz,1H),7.68(t,J=2.0Hz,1H),12.30(d,J=0.6Hz,1H)。

[1058] 步骤3:(S)-2-(4-溴-2-氟-6-丙酰基苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1059] 向1-(5-溴-3-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮)(501mg,2.03mmol,1.0eq.)的THF(7.5mL)冷却(0℃)溶液依次添加(2R)-2-羟基丙酸甲酯(211mg,2.03mmol,1.0eq.)、三苯基膦(585mg,2.23mmol,1.1eq.)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.44mL,2.23mmol,1.1eq.)。将反应缓慢升温至室温,过夜。将反应混合物减压浓缩,粗产物通过快速柱色谱法(Si,0-40%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(480mg,1.44mmol,67%),为无色油状物。

[1060] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 333.0/335.0(M-H)⁻;保留时间:2.06min;纯度:97%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.45(dd,J=2.5,1.6Hz,1H),7.33(dd,J=11.0,2.4Hz,1H),4.89(qd,J=6.8,0.7Hz,1H),3.69(s,3H),3.16(dq,J=18.2,7.3Hz,1H),2.93(dq,J=18.2,7.2Hz,1H),1.63(dd,J=6.9,0.8Hz,3H),1.16(t,J=7.2Hz,3H)。

[1061] 步骤4:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-6-氟苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1062] 将(S)-2-(4-溴-2-氟-6-丙酰基苯氧基)丙酸甲酯(470mg,1.41mmol,1.0eq.)和Deoxo-Fluor溶液(50%的THF溶液,6mL,14.1mmol,10eq.)的混合物室温搅拌72h,然后加热至40℃持续7天。将反应混合物冷却至室温,然后倒入冷却(0℃)的饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)。水性混合物用DCM(3x25mL)萃取,合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗深色油状物通过快速柱色谱法(Si,0-60%EtOAc的己烷溶液)纯化,以得到标题化合物(135mg,0.36mmol,26%),为黄色/棕色半固体。

[1063] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):无m/z;保留时间:1.34min;纯度:95%。^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.43(qd,J=1.0,1.5Hz,1H),7.31(ddd,J=0.8,2.5,11.1Hz,1H),4.84(qd,J=1.6,6.8Hz,1H),3.77(s,3H),2.44-2.25(m,2H),1.59-1.53(m,3H),0.94(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-93.67(d,J=246.9Hz),-97.26(dd,J=2.9,247.0Hz),-125.43(d,J=2.7Hz)。

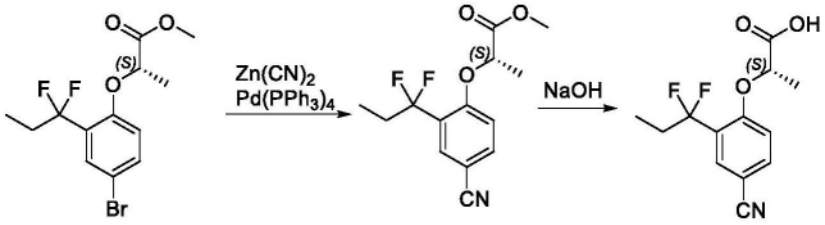
[1064] 步骤5:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-6-氟苯氧基)丙酸钠的合成

[1065] 向(S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-6-氟苯氧基]丙酸甲酯(106mg,0.29mmol,1.0eq.)的MeOH(2.1mL)溶液添加1M氢氧化钠水溶液(0.31mL,0.31mmol,1.06eq.),并将混合物室温搅拌4h。然后将混合物减压浓缩,并将所得固体在真空烘箱中在45℃干燥过夜,得

到标题化合物(96mg,0.26mmol,89%),为桃色固体。

[1066] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 339.0/341.0(M-H)⁻;保留时间:1.93min;纯度:100%。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:7.50(ddd,J=12.6,2.5,0.9Hz,1H),7.24(dt,J=2.6,1.3Hz,1H),4.80(qd,J=6.8,4.5Hz,1H),2.50(m,2H),1.34(dd,J=6.8,1.0Hz,3H),0.87(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-124.78(d,J=3.9Hz),-96.92(dd,J=240.6,3.9Hz),-89.00(d,J=240.7Hz)。

[1067] 实施例12:(S)-2-(4-氰基-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)丙酸的合成

[1068] 

[1069] 步骤1:(S)-2-(4-氰基-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1070] 将(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸甲酯(100mg,0.24mmol,1.0eq.)、二甲腈锌(24mg,0.20mmol,0.85eq.)和四(三苯基膦)钯(27mg,0.02mmol,0.10eq.)的NMP(0.8mL)脱气溶液在150℃微波辐射下加热15min。将反应过滤,用EtOAc(20mL)稀释,并依次用饱和碳酸氢钠水溶液(2x20mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机相减压浓缩,并通过快速色谱法(Si,0-40%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(35mg,0.10mmol,42%),为无色油状物。

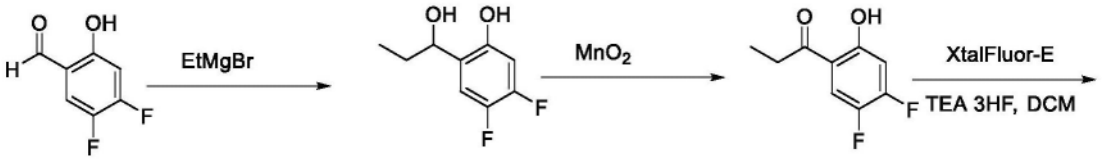
[1071] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 282.1(M-H)⁻;保留时间:1.16min;纯度:72%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.86-7.79(m,1H),7.64(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),6.81(d,J=8.7Hz,1H),4.90(q,J=6.8Hz,1H),3.76(s,3H),2.54-2.27(m,2H),1.68(d,J=6.8Hz,3H),0.94(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-93.51--100.37(m)。

[1072] 步骤2:(S)-2-(4-氰基-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)丙酸的合成

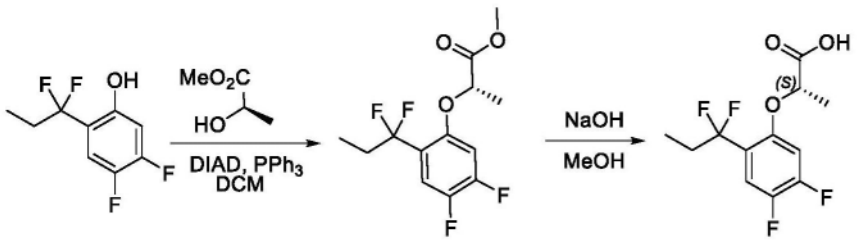
[1073] 向(2S)-2-[4-氰基-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸甲酯(35mg,0.10mmol,1.0eq.)的MeOH(0.9mL)搅拌溶液添加1M氢氧化钠水溶液(0.12mL,0.12mmol,1.2eq.),并将混合物室温搅拌1h。将混合物减压浓缩,并将残余物通过反相柱色谱法(C18,5-95%MeCN的水溶液+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(14mg,0.05mmol,53%),为无色油状物。

[1074] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 268.0(M-H)⁻;保留时间:1.54min;纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.80-7.71(m,2H),7.07(d,J=8.5Hz,1H),4.96(q,J=6.8Hz,1H),2.63-2.28(m,2H),1.63(d,J=6.8Hz,3H),0.92(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,MeOH-d_4)δ-89.28--109.92(m)。

[1075] 实施例13:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基)丙酸的合成



[1076]



[1077] 步骤1:4,5-二氟-2-(1-羟基丙基)苯酚的合成

[1078] 向4,5-二氟-2-羟基苯甲醛(2.5g,15.8mmol,1.0eq.)的THF(110mL)冷却(0℃)溶液滴加乙基溴化镁(11.1mL,3.0M的乙醚溶液,33.3mmol,2.1eq.),并使反应缓慢升温至室温,并搅拌过夜。随后将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液(200mL),并用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(3.27g,16.3mmol,定量),为琥珀色油状物,其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[1079] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 187.1(M-H)⁻;保留时间:0.95min;纯度:94%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.02(s,1H),6.74(dd,J=10.6,8.7Hz,1H),6.67(dd,J=11.6,6.9Hz,1H),4.70(td,J=6.8,2.8Hz,1H),2.55(d,J=3.4Hz,1H),1.98-1.73(m,2H),0.97(t,J=7.4Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-137.56(ddd,J=8.7,11.6,22.3Hz),-149.62(ddd,J=7.4,10.9,22.4Hz)。

[1080] 步骤2:1-(4,5-二氟-2-羟基苯基)丙-1-酮的合成

[1081] 向4,5-二氟-2-(1-羟基丙基)苯酚(3.27g,16.3mmol,1.0eq.)的1,4-二氧六环(22mL)溶液添加氧化锰(IV)(6.67g,76.7mmol,4.4eq.),并将反应搅拌回流4.5h。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,并将滤饼用4:1EtOAc:MeOH(2x100mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗产物通过快速柱色谱法(Si,0-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(1.37g,7.4mmol,35%),为黄色固体,其未经进一步纯化而用于下一反应。

[1082] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 185.1(M-H)⁻;保留时间:1.15min;纯度:83%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.41(s,1H),7.55(dd,J=8.8,10.6Hz,1H),6.77(dd,J=6.7,11.5Hz,1H),2.95(q,J=7.3Hz,2H),1.24(td,J=0.8,7.2Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-123.00--124.00(m),-147.67(ddd,J=22.4,10.6,6.8Hz)。

[1083] 步骤3+4:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1084] 向三乙胺三氢氟酸盐(0.88mL,5.4mmol,2.0eq.)的DCM(7.7mL)溶液依次添加XtalFluor-E(2.46g,10.7mmol,4.0eq.)和1-(4,5-二氟-2-羟基苯基)丙-1-酮(500mg,2.7mmol,1.0eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。反应混合物倾倒于冰上,并将所得混合物用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机相用水(3x25mL)洗涤,用硫酸镁干燥,并减压浓缩至1/4体积。剩余的溶液直接通过快速柱色谱法(Si,DCM洗脱液)纯化,收集合适的级分,减压浓缩至约10mL。将该溶液冷却到0℃,随后依次用(2R)-2-羟基丙酸甲酯(280mg,2.7mmol,1.0eq.)、三苯基膦(775mg,3.0mol,1.1eq.)和DIAD(0.58mL,3.0mol,1.1eq.)处理,并室温搅拌72h。将混合物减压浓缩,通过快速柱色谱法(Si,0-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合

物(654mg,1.8mmol,68%),为黄色油状物。

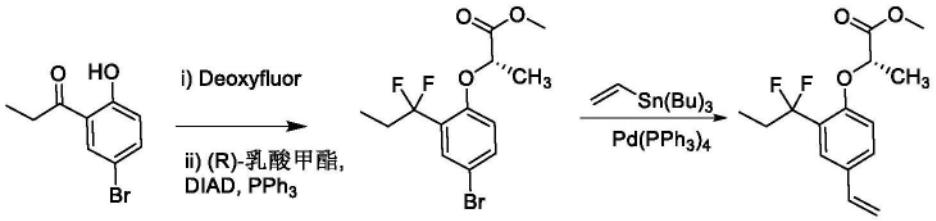
[1085] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 293.0(M-H)⁻;保留时间:1.26min;纯度:82%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.42-7.31(m,1H),6.64(dd,J=6.3,11.6Hz,1H),4.70(q,J=6.8Hz,1H),3.77(s,3H),2.51-2.24(m,2H),1.63(d,J=6.8Hz,3H),0.93(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-92.61(dddd,J=245.8,15.5,12.3,3.2Hz),-98.04(dt,J=245.9,20.6Hz),-131.77--133.21(m),-146.19(ddd,J=22.1,10.9,6.4Hz)。

[1086] 步骤5:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基)丙酸的合成

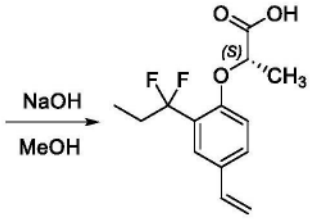
[1087] 将(2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4,5-二氟苯氧基]丙酸甲酯(100mg,0.34mmol,1.0eq.)的MeOH(2mL)溶液用1M氢氧化钠水溶液(0.36mL,0.36mmol,1.05eq.)处理,将反应室温搅拌18h。将反应混合物减压浓缩,残余物通过制备型HPLC色谱法(5-95%MeCN的水溶液+0.1%氢氧化铵)纯化,得到标题化合物(69mg,0.25mmol,73%),为无色胶状物。

[1088] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 279.1(M-H)⁻;保留时间:1.79min;纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.42(dd,J=11.2,9.1Hz,1H),7.07(dd,J=12.9,6.7Hz,1H),4.78(q,J=6.7Hz,1H),2.49-2.25(m,2H),1.43(d,J=6.7Hz,3H),0.85(t,J=7.4Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-90.73(dddd,J=242.5,16.1,12.5,3.1Hz),-95.87(dt,J=242.3,19.9Hz),-133.94(dt,J=22.9,10.4Hz),-148.62--149.79(m)。

[1089] 实施例14:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基苯氧基)丙酸的合成



[1090]



[1091] 步骤1:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1092] 向三乙胺三氢氟酸盐(2.1mL,13.1mmol,2.0eq.)的DCM(19mL)溶液依次添加XtalFluor-E(6.0g,26.2mmol,4.0eq.)和1-(5-溴-2-羟基苯基)丙-1-酮(1.5g,6.5mmol,1.0eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒于冰上,所得混合物用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机相用水(3x25mL)洗涤,用硫酸镁干燥并减压浓缩至1/4体积。剩余的溶液直接通过快速柱色谱法(Si,DCM洗脱液)纯化,收集合适的级分,减压浓缩至约20mL。将该溶液冷却到0℃,随后依次用(2R)-2-羟基丙酸甲酯(0.69mL,7.2mmol,1.1eq.)、三苯基膦(1.89g,7.2mol,1.1eq.)和DIAD(1.4mL,7.2mol,1.1eq.)处理,并室温搅拌1h。将混合物减压浓缩,并通过快速柱色谱法(Si,0-10%EtOAc的己烷溶液,随后5-60%EtOAc的己烷溶液)纯化两次,得到标题化合物(1.52g,4.5mmol,69%),为黄色油状物。

[1093] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 335.0/337.0(M-H)⁻;保留时间:1.31min;纯度:85%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.65(dd,J=2.5,1.1Hz,1H),7.48-7.41(m,1H),6.68

(d,J＝8.8Hz,1H),4.80(q,J＝6.8Hz,1H),3.77(s,3H),2.53-2.30(m,2H),1.65(d,J＝6.8Hz,3H),0.96(t,J＝7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-85.67--106.78(m)。

[1094] 步骤2:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1095] 向(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)苯氧基]丙酸甲酯(239mg,0.71mmol,1.0eq.)和三丁基(乙烯基)锡(0.41mL,1.42mmol,2.0eq.)的1,4-二氧六环(2.8mL)脱气溶液添加四(三苯基膦)钯(41.0mg,0.035mmol,0.05eq.),将反应在100℃加热4h。使混合物通过硅藻土过滤,并通过快速柱色谱法(Si,0-10％EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(144mg,0.25mmol,36％),为无色油状物,其未经进一步纯化而用于下一步骤。

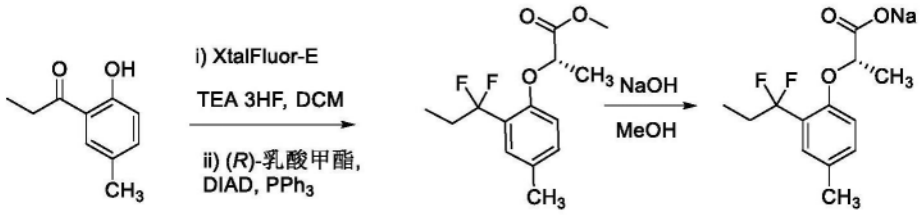
[1096] UPLC-MS:碱性2-分钟运行MS(ES-):m/z 283.2(M-H)$^-$;保留时间:1.29min;纯度:57％。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.62-7.55(m,1H),7.38(dd,J＝8.6,1.8Hz,1H),6.75(d,J＝8.5Hz,1H),6.68(m,1H),5.68(dd,J＝17.6,0.7Hz,1H),5.21(d,J＝11.5Hz,1H),4.84(m,1H),3.77(s,3H),2.64-2.22(m,2H),1.66(d,J＝6.8Hz,3H),1.03-0.91(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-92.76--93.37(m),-99.10(dtd,J＝245.7,19.8,4.1Hz)。

[1097] 步骤3:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基苯氧基)丙酸的合成

[1098] 向(2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基苯氧基]丙酸甲酯(137mg,0.48mmol,1.0eq.)的MeOH(2.6mL)搅拌溶液添加1M氢氧化钠水溶液(0.51mL,0.51mmol,1.05eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。使混合物减压浓缩,并将残余物通过制备型HPLC色谱法(5-95％MeCN的水溶液+0.1％氢氧化铵)纯化,得到标题化合物(23mg,0.085mmol,18％),为白色固体。

[1099] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 269.1(M-H)$^-$;保留时间:1.85min;纯度:99％。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.23(s,1H),7.58-7.52(m,1H),7.50(s,1H),6.94(d,J＝8.6Hz,1H),6.72(dd,J＝17.7,11.0Hz,1H),5.72(d,J＝17.0Hz,1H),5.19(d,J＝11.6Hz,1H),4.97(q,J＝6.8Hz,1H),2.48-2.20(m,2H),1.51(d,J＝6.7Hz,3H),0.86(t,J＝7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-83.76--106.49(m)。

[1100] 实施例15:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4-甲基苯氧基)丙酸钠的合成

[1101] 

[1102] 步骤1:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4-甲基苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1103] 向三乙胺三氢氟酸盐(0.99mL,6.09mmol,2.0eq.)的DCM(8.7mL)溶液依次添加XtalFluor-E(2.79g,12.2mmol,4.0eq.)和1-(2-羟基-5-甲基苯基)丙-1-酮(0.47mL,3.05mmol,1.0eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒于冰上,所得混合物用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机相用水(3x25mL)洗涤,用硫酸镁干燥并减压浓缩至1/4体积。剩余的溶液直接通过快速柱色谱法(Si,DCM洗脱液)纯化,收集合适的级分,减压浓缩至约12mL。使该溶液冷却到0℃,随后依次用(2R)-2-羟基丙酸甲酯(0.32mL,3.3mmol,1.1eq.)、三苯基膦(879mg,3.3mol,1.1eq.)和DIAD(0.66mL,3.3mol,1.1eq.)处理,并室温搅拌1h。将混合物减压浓缩,并通过快速柱色谱法(Si,0-10％EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合

物(286mg,0.85mmol,35%),为无色油状物。

[1104] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES+):m/z;保留时间:1.27min;纯度:91%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.34(s,1H),7.13(d,J=8.3Hz,1H),6.70(d,J=8.3Hz,1H),4.79(q,J=6.8Hz,1H),3.77(s,3H),2.55-2.34(m,2H),2.32(s,3H),1.64(d,J=6.8Hz,3H),0.96(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-86.24--107.45(m)。

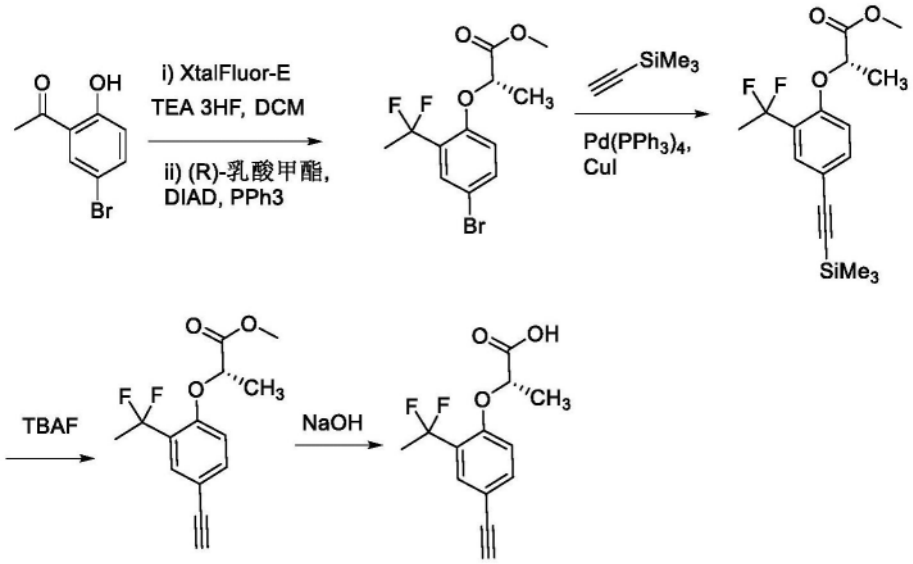
[1105] 步骤2:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4-甲基苯氧基)丙酸钠的合成

[1106] 向(2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-甲基苯氧基]丙酸甲酯(213mg,0.78mmol,1.0eq.)的MeOH(4.2mL)溶液添加1M氢氧化钠水溶液(0.82mL,0.82mmol,1.05eq.),并将混合物室温搅拌3h。将混合物减压浓缩,溶解于水(2mL)并冻干,得到标题化合物(219mg,0.78mmol,定量),为白色固体。

[1107] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES+):m/z 257.0(M+H)$^{+}$;保留时间:1.81min;纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.14(s,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.77(d,J=8.4Hz,1H),4.22(q,J=6.6Hz,1H),2.50-2.32(m,2H),2.23(s,3H),1.33(d,J=6.7Hz,3H),0.85(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-86.62--107.16(m)。

[1108] 实施例16:(S)-2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-乙炔基苯氧基)丙酸的合成

[1109]



[1110] 步骤1:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1111] 向三乙胺三氢氟酸盐(0.76mL,4.7mmol,2.0eq.)的DCM(6.7mL)溶液依次添加XtalFluor-E(2.13g,9.3mmol,4.0eq.)和1-(5-溴-2-羟基苯基)乙-1-酮(500mg,2.3mmol,1.0eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒于冰上,所得混合物用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机相用水(3x25mL)洗涤,用硫酸镁干燥,并减压浓缩至1/4体积。剩余的溶液直接通过快速柱色谱法(Si,DCM洗脱液)纯化,收集合适的级分,减压浓缩至约12mL。将该溶液冷却到0℃,随后依次用(2R)-2-羟基丙酸甲酯(0.22mL,2.3mmol,1.0eq.)、三苯基膦(671mg,2.6mol,1.1eq.)和DIAD(0.50mL,2.6mol,1.1eq.)进行处理,并室温搅拌1h。将混合物减压浓缩,并通过快速柱色谱法(Si,0-10%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(425mg,1.3mmol,50%),为无色油状物。

[1112] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 321.0/323.0(M-H)$^{-}$;保留时间:1.26min;纯度:89%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.66(dd,J=2.5,1.0Hz,1H),7.42(dd,J=8.8,

2.5Hz,1H),6.66(d,J=8.8Hz,1H),4.80(q,J=6.8Hz,1H),3.75(s,3H),2.04(dd,J=19.3,18.3Hz,3H),1.64(d,J=6.8Hz,3H)。95%纯度。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-84.43--91.12(m)。

[1113] 步骤2:(S)-2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1114] 向(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟乙基)苯氧基]丙酸甲酯(200mg,0.62mmol,1.0eq.)、乙炔基三甲基硅烷(0.18mL,1.2mmol,2.0eq.)、碘化铜(I)(12mg,0.06mmol,0.1eq.)和三乙胺(0.13mL,0.93mmol,1.5eq.)在甲苯(1.8mL)中的脱气混合物添加双(三苯基膦)二氯化钯(43mg,0.06mmol,0.1eq.),并将混合物在100℃搅拌1h。将反应物通过硅藻土过滤,并将滤液减压浓缩,得到标题化合物(325mg,0.62mmol,定量),为深色油状物粗品,其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[1115] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES+):无m/z;保留时间:1.42min;纯度:68%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.47(s,1H),7.31-7.17(m,1H),6.50(d,J=8.6Hz,1H),4.65(q,J=6.8Hz,1H),3.55(s,3H),1.84(t,J=18.9Hz,3H),1.46(d,J=6.8Hz,3H),0.05(s,9H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-81.29--92.61(m)。

[1116] 步骤3:(S)-2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-乙炔基苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1117] 向(S)-2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯氧基)丙酸甲酯(215mg,0.62mmol,1.0eq.)的THF(2mL)溶液添加四丁基氟化铵(1.0M的THF溶液,1.9mL,1.9mmol,3.0eq.),并将混合物室温搅拌3h。添加1M盐酸水溶液(1mL),并将混合物室温搅拌30min。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过快速柱色谱法(Si,0-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(84mg,0.31mmol,37%),为棕色油状物。

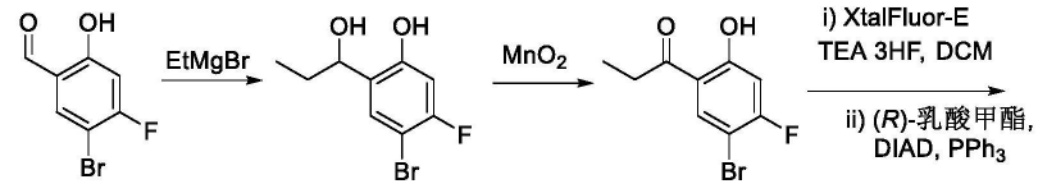
[1118] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES+):m/z 269.2(M+H)$^{+}$;保留时间:1.20min;纯度:75%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.68(s,1H),7.45(d,J=6.8Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),4.85(q,J=6.7Hz,1H),3.75(s,3H),3.01(s,1H),2.04(dd,J=19.4,18.2Hz,3H),1.66(d,J=6.8Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-87.80--89.94(m)。

[1119] 步骤4:(S)-2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-乙炔基苯氧基)丙酸的合成

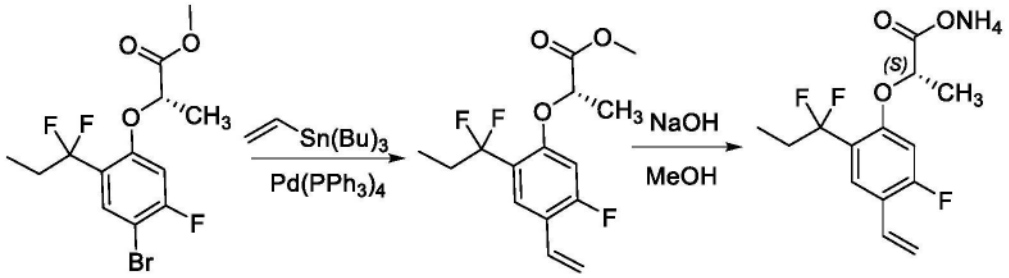
[1120] 向(2S)-2-[2-(1,1-二氟乙基)-4-乙炔基苯氧基]丙酸甲酯(84mg,0.31mmol,1.0eq)的MeOH(1.7mL)溶液添加1M氢氧化钠水溶液(0.33mL,0.33mmol,1.05eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,并使残余物通过制备型HPLC色谱法(5-95%MeCN的水溶液+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(22mg,0.09mmol,28%),为灰白色固体。

[1121] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES+):m/z 255.1(M+H)$^{+}$;保留时间:1.54min;纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.48(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),7.44(d,J=2.2Hz,1H),6.91(d,J=8.5Hz,1H),4.63(q,J=6.6,6.1Hz,1H),4.05(s,1H),2.05(dd,J=19.9,18.6Hz,3H),1.44(d,J=6.7Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-83.53(dq,J=242.5,18.8Hz),-87.25(dq,J=241.8,19.7Hz)。

[1122] 实施例17:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-5-氟-4-乙烯基苯氧基)丙酸铵的合成



[1123]



[1124] 步骤1:4-溴-5-氟-2-(1-羟基丙基)苯酚的合成

[1125] 向5-溴-4-氟-2-羟基苯甲醛(5.0g,22.8mmol,1.0eq.)的THF(228mL)冷却(0℃)溶液滴加乙基溴化镁(22.8mL,3.0M的乙醚溶液,68.5mmol,3.0eq.),并将反应搅拌1h。随后,将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液(200mL),并用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(2x100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并减压浓缩,得到标题化合物(6.14g,24.7mmol,定量),为无色油状物,其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[1126] UPLC-MS:碱性2-分钟运行MS(ES-):m/z 247.0/249.0(M-H)⁻;保留时间:1.03min;纯度:97%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.31(s,1H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),6.66(d,J=9.9Hz,1H),4.73(t,J=6.6Hz,1H),2.68(s,1H),1.97-1.74(m,2H),0.97(t,J=7.4Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-107.57(dd,J=9.7,7.8Hz)。

[1127] 步骤2:1-(5-溴-4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮的合成

[1128] 向4-溴-5-氟-2-(1-羟基丙基)苯酚(6.14g,24.7mmol,1.0eq.)的1,4-二氧六环(25mL)溶液添加氧化锰(IV)(8.57g,98.6mmol,4.0eq.),并将反应加热回流2.5h。将反应混合物冷却,通过硅藻土垫过滤,并将垫用EtOAc(100mL)洗涤,然后用MeOH(30mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗产物通过快速柱色谱法(Si,0-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(3.20g,13.0mmol,53%),为黄色固体。

[1129] UPLC-MS:碱性2-分钟运行MS(ES-):m/z 245.0/247.0(M-H)⁻;保留时间:1.24min;纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.55(d,J=1.5Hz,1H),7.95(d,J=7.6Hz,1H),6.76(d,J=10.0Hz,1H),2.99(q,J=7.2Hz,2H),1.24(t,J=7.2Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-91.85--98.32(m)。

[1130] 步骤3:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1131] 向三乙胺三氢氟酸盐(0.66mL,4.04mmol,2.0eq.)的DCM(6mL)溶液依次添加XtalFluor-E(1.85g,8.10mmol,4.0eq.)和1-(5-溴-4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮)(500mg,2.02mmol,1.0eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒于冰上,并将所得混合物用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机相用水(3x25mL)洗涤,用硫酸镁干燥并减压浓缩至1/4体积。将剩余的溶液直接通过快速柱色谱法(Si,DCM洗脱液)纯化,收集合适的级分,减压浓缩至约12mL。将该溶液冷却到0℃,随后依次用(2R)-2-羟基丙酸甲酯(0.21mL,2.22mmol,1.1eq.)、三苯基膦(584mg,2.22mol,1.1eq.)和DIAD(0.44mL,2.22mol,1.1eq.)处理,并室

温搅拌2h。将混合物减压浓缩,并通过快速柱色谱法(Si,5-20%EtOAc的已烷溶液)纯化,得到标题化合物(390mg,1.45mmol,54%),为无色油状物。

[1132] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 353.0/355.0(M-H)⁻;保留时间:1.32min;纯度:90%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.68(d,J=7.8Hz,1H),6.58(d,J=9.9Hz,1H),4.75(q,J=6.8Hz,1H),3.77(s,3H),2.48-2.27(m,2H),1.65(d,J=6.8Hz,3H),0.94(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-89.65--99.10(m),-101.34--103.92(m)。

[1133] 步骤4:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-5-氟-4-乙烯基苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1134] 向(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丙酸甲酯(200mg,0.56mmol,1.0eq.)和三丁基(乙烯基)锡(0.33mL,1.13mmol,1.1eq.)的1,4-二氧六环(2.3mL)脱气溶液添加Pd(PPh_3)$_4$(33mg,0.03mmol,0.05eq.),并将混合物在100℃在密封管中加热4h。使反应混合物冷却至室温,用EtOAc(25mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩,并通过快速柱色谱法(Si,0-10%EtOAc的已烷溶液)纯化,得到标题化合物(69mg,0.23mmol,41%),为无色油状物。

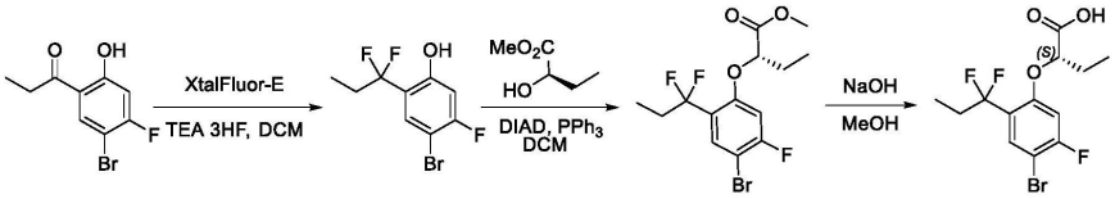
[1135] UPLC-MS:碱性2-分钟运行MS(ES-):m/z 301.1(M-H)⁻;保留时间:1.32min;纯度:100%。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.63(d,J=8.6Hz,1H),6.99(d,J=12.7Hz,1H),6.75(dd,J=17.8,11.3Hz,1H),5.82(d,J=17.8Hz,1H),5.36(d,J=11.4Hz,1H),5.25(q,J=6.7Hz,1H),3.69(s,3H),2.36(tdd,J=17.0,14.1,7.4Hz,2H),1.52(d,J=6.7Hz,3H),0.87(q,J=7.2Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-90.86(dd,J=242.8,3.0Hz),-95.77(dd,J=242.8,2.2Hz),-113.48(t,J=2.6Hz)。

[1136] 步骤5:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-5-氟-4-乙烯基苯氧基)丙酸铵的合成

[1137] 将(2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-乙烯基-5-氟苯氧基]丙酸甲酯(47mg,0.16mmol,1.0eq.)的MeOH(1.1mL)溶液用1M氢氧化钠水溶液(0.16mL,0.16mmol,1.0eq.)处理,并将反应室温搅拌2h。将反应混合物减压浓缩,并将粗产物通过制备型HPLC色谱法(5-95%MeCN的水溶液+0.1%氢氧化铵)纯化,得到标题化合物(18mg,0.06mmol,38%),为灰白色粉末。

[1138] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 287.1(M-H)⁻;保留时间:1.91min;纯度:100%。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.53(d,J=8.8Hz,1H),6.79-6.60(m,2H),5.74(d,J=17.7Hz,1H),5.27(d,J=11.4Hz,1H),4.34(q,J=6.8Hz,1H),2.40(ddq,J=7.7,15.4,22.7Hz,2H),1.38(d,J=6.6Hz,3H),0.86(t,J=6.9Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-90.64(dd,J=240.6,3.2Hz),-96.20(d,J=240.7Hz),-114.94(d,J=3.1Hz)。

[1139] 实施例18:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丁酸的合成

[1140] 

[1141] 步骤1+2:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丁酸甲酯的合成

[1142] 向三乙胺三氢氟酸盐(0.66mL,4.05mmol,2.0eq.)的DCM(6mL)溶液依次添加XtalFluor-E(1.85g,8.10mmol,4.0eq.)和1-(5-溴-4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮(500mg,2.02mmol,1.0eq.),并将反应在室温搅拌2天。将反应混合物倾倒于冰上,并将所得混合物

用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机相用水(3x25mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并减压浓缩至1/4体积。将剩余的溶液直接通过快速柱色谱法(Si,DCM洗脱液)纯化,收集合适的级分,减压浓缩至约10mL。将该溶液冷却到0℃,随后依次用(2R)-2-羟基丙酸甲酯(239mg,2.02mmol,1.0eq.)、三苯基膦(583mg,2.22mol,1.1eq.)和DIAD(0.44mL,2.22mol,1.1eq.)处理,并室温搅拌72h。将混合物减压浓缩,并通过快速柱色谱法(Si,0-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(424mg,0.75mmol,37%),为黄色油状物。

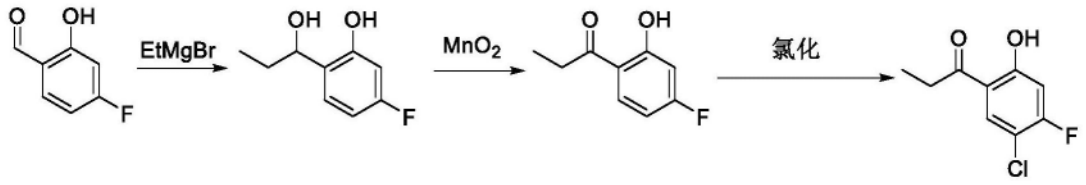
[1143] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES+):无m/z;保留时间:1.37min;纯度:76%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.68(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),6.53(d,J=10.0Hz,1H),4.61(t,J=5.9Hz,1H),3.76(s,3H),2.48-2.21(m,2H),2.12-1.95(m,2H),1.07(t,J=7.4Hz,3H),0.95(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-92.46(dtd,J=245.7,13.9,3.2Hz),-98.85(dt,J=245.8,20.3Hz),-102.12(ddd,J=10.2,7.6,2.9Hz)。

[1144] 步骤3:(S)-2-(4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丁酸的合成

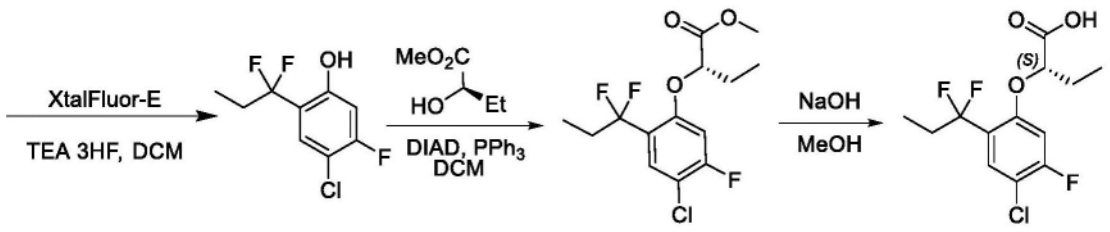
[1145] 向(2S)-2-[4-溴-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸甲酯(150mg,0.26mmol,1.0eq.)的MeOH(1.4mL)溶液用1M氢氧化钠水溶液(0.28mL,0.28mmol,1.05eq.)处理,并将反应室温搅拌72h。将反应混合物减压浓缩,得到标题化合物(139mg,0.39mmol,99%),为浅黄色胶状物。

[1146] UPLC-MS:碱性4-分钟运行MS(ES-):m/z 353.0/355.0(M-H)$^{-}$;保留时间:1.41min;纯度:97%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(d,J=7.9Hz,1H),7.07(d,J=11.0Hz,1H),4.87(dd,J=6.4,4.6Hz,1H),2.43-2.30(m,2H),2.01-1.78(m,2H),0.95(t,J=7.4Hz,3H),0.86(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-91.09(dt,J=242.4,14.3Hz),-97.00(dt,J=242.4,20.6Hz),-103.42(t,J=9.5Hz)。

[1147] 实施例19:(S)-2-(4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丁酸的合成



[1148]



[1149] 步骤1:5-氟-2-(1-羟基丙基)苯酚的合成

[1150] 向4-氟-2-羟基苯甲醛(5.0g,35.7mmol,1.0eq.)的THF(250mL)冷却(-40℃)溶液滴加乙基溴化镁(25mL,3.0M的乙醚溶液,75.0mmol,3.1eq.),并将反应缓慢升温至室温并搅拌3h。将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液(200mL),并用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,并减压浓缩,得到标题化合物(6.70g,39.4mmol,定量),为亮琥珀色油状物,其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[1151] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 169.1(M-H)$^{-}$;保留时间:0.91min;纯度:87%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.28(bs,1H),6.86(dd,J=8.4,6.4Hz,1H),6.67-6.44(m,

2H),4.74(t,J=6.8Hz,1H),2.69(bs,1H),1.98-1.70(m,2H),0.95(t,J=7.4Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)-113.64(ddd,J=10.4,8.3,6.3Hz)。

[1152] 步骤2:1-(4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮的合成

[1153] 向5-氟-2-(1-羟基丙基)苯酚(6.07g,35.7mmol,1.0eq.)的1,4-二氧六环(50mL)溶液添加氧化锰(IV)(13.7g,157mmol,4.4eq.),并将反应回流搅拌2.5h。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,并将滤饼用4:1EtOAc:MeOH(2x250mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗物质通过快速柱色谱法(Si,5-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(4.15g,24.7mmol,63%),为黄色油状物,其在静置时结晶。

[1154] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES+):m/z 169.1(M+H)$^+$;保留时间:1.13min;纯度:95%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.68(s,1H),7.77(dd,J=6.4,8.9Hz,1H),6.77-6.48(m,2H),3.00(q,J=7.3Hz,2H),1.24(t,J=7.3Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-99.76--99.87(m)。

[1155] 步骤3:1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮的合成

[1156] 向1-(4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮(400mg,2.38mmol,1.0eq.)的DCM(7.0mL)溶液添加苄基三甲基四氯-λ3-碘酸铵(benzyltrimethylazanium tetrachloro-λ3-iodanuide)(997mg,2.38mmol,1.0eq.),所得混合物遮光室温搅拌4天。将混合物减压浓缩,并通过快速柱色谱法(Si,0-15%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(454mg,2.24mmol,94%),为黄色油状物。

[1157] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 201.1/203.1(M-H)$^-$;保留时间:1.22min;纯度:75%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.53(s,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),6.77(d,J=10.2Hz,1H),2.99(m,2H),1.24(t,J=7.2Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-102.04(dd,J=10.2,8.3Hz)。

[1158] 步骤4+5:(S)-2-(4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丁酸甲酯的合成

[1159] 向三乙胺三氢氟酸盐(0.72mL,4.44mmol,2.0eq.)的DCM(6.4mL)溶液依次添加XtalFluor-E(2.03g,8.88mmol,4.0eq.)和1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮(450mg,2.22mmol,1.0eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒于冰上,所得混合物用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机相用水(3x25mL)洗涤,用硫酸镁干燥,并减压浓缩至1/4体积。将剩余的溶液直接通过快速柱色谱法(Si,DCM洗脱液)纯化,收集合适的级分,减压浓缩至约10mL。将该溶液冷却到0℃,随后依次用(2R)-2-羟基丙酸甲酯(262mg,2.22mmol,1.0eq.)、三苯基膦(641mg,2.44mol,1.1eq.)和DIAD(0.48mL,2.44mol,1.1eq.)处理,并室温搅拌72h。将混合物减压浓缩,并通过快速柱色谱法(Si,0-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(208mg,0.49mmol,22%),为黄色油状物,其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[1160] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES+):m/z 348.3/350.3(M+Na)$^+$;保留时间:1.36min;纯度:76%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.55(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),6.55(d,J=10.5Hz,1H),4.61(t,J=5.9Hz,1H),3.76(s,3H),2.49-2.22(m,2H),2.12-1.94(m,2H),1.07(t,J=7.4Hz,3H),0.94(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-91.91--93.10(m),-98.84(dt,J=246.0,20.6Hz),-110.05(td,J=9.5,8.2,2.6Hz)。

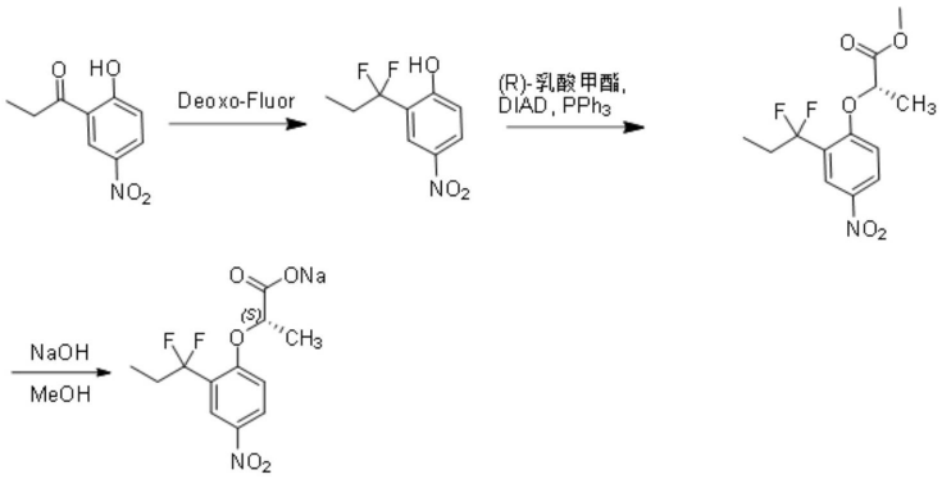
[1161] 步骤6:(S)-2-(4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基)丁酸的合成

[1162] (2S)-2-[4-氯-2-(1,1-二氟丙基)-5-氟苯氧基]丁酸甲酯(200mg,0.40mmol,1.0eq.)的MeOH(2.1mL)溶液用1M氢氧化钠水溶液(0.42mL,0.42mmol,1.05eq.)处理,并且将反应在室温下搅拌18h。将反应混合物减压浓缩,并将粗物质通过制备型HPLC色谱法(5-95%MeCN的水溶液+0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物(29mg,0.09mmol,23%),为灰白色固体。

[1163] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 309.0/311.0(M-H)⁻;保留时间:2.00min;纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.58(bs,1H),7.53(d,J=8.4Hz,1H),7.14(d,J=11.5Hz,1H),4.97(m,1H),2.49-2.23(m,2H),2.04-1.80(m,2H),0.96(t,J=7.4Hz,3H),0.86(t,J=7.4Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-90.89(t,J=14.2Hz),-91.46--91.62(m),-96.55(t,J=20.3Hz),-97.20(t,J=20.4Hz),-111.16(t,J=10.1Hz)。

[1164] 实施例20:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4-硝基苯氧基)丙酸钠的合成

[1165]



[1166] 步骤1+2:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4-硝基苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1167] 向三乙胺三氢氟酸盐(0.84mL,5.12mmol,2.0eq.)的DCM(7.3mL)溶液依次添加XtalFluor-E(2.35g,10.2mmol,4.0eq.)和1-(2-羟基-5-硝基苯基)丙-1-酮(500mg,2.56mmol,1.0eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒于冰上,并将所得混合物用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机相用水(3x25mL)洗涤,用硫酸镁干燥并减压浓缩至1/4体积。将剩余的溶液直接通过快速柱色谱法(Si,DCM洗脱液)纯化,收集合适的级分,减压浓缩至约10mL。将该溶液冷却到0℃,随后依次用(2R)-2-羟基丙酸甲酯(0.25mL,2.56mmol,1.0eq.)、三苯基膦(739mg,2.82mmol,1.1eq.)和DIAD(0.55mL,2.82mol,1.1eq.)处理,并室温搅拌18h。将混合物减压浓缩,并通过快速柱色谱法(Si,0-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(616mg,2.03mmol,79%),为浅黄色油状物。

[1168] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES+):无m/z;保留时间:1.21min;纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.45(m,1H),8.26(m,1H),6.84(m,1H),4.96(m,1H),3.87-3.64(m,3H),2.41(m,2H),1.83-1.62(m,3H),0.97(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-94.30(d,J=247.5Hz),-99.15(d,J=247.7Hz)。

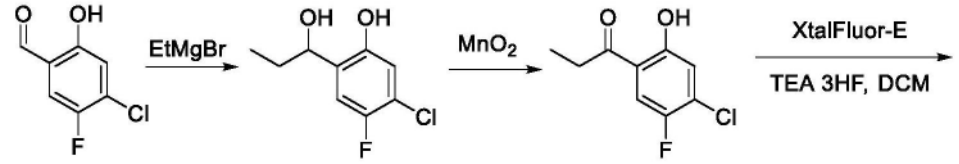
[1169] 步骤3:(S)-2-(2-(1,1-二氟丙基)-4-硝基苯氧基)丙酸钠的合成

[1170] (2S)-2-[2-(1,1-二氟丙基)-4-硝基苯氧基]丙酸甲酯(32mg,0.11mmol,1.0eq.)的MeOH(0.6mL)溶液用1M氢氧化钠水溶液(0.16mL,0.16mmol,1.5eq.)处理,并将反应在室温下搅拌18h。将反应混合物减压浓缩,得到标题化合物(30mg,0.10mmol,91%),为黄色固

体。

[1171] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 288.1(M-H)⁻;保留时间:1.62min;纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.26(dd,J=2.9,9.2Hz,1H),8.16(d,J=2.9Hz,1H),7.03(d,J=9.3Hz,1H),4.55(q,J=6.7Hz,1H),2.44(m,2H),1.44(d,J=6.7Hz,3H),0.88(t,J=7.4Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-92.29(dt,J=242.3,14.4Hz),-97.91(dt,J=242.4,20.5Hz)。

[1172] 实施例21:(S)-2-(5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基)丙酸钠的合成



[1173]



[1174] 步骤1:5-氯-4-氟-2-(1-羟基丙基)苯酚的合成

[1175] 向4-氯-5-氟-2-羟基苯甲醛(2.5g,14.3mmol,1.0eq.)的THF(100mL)冷却(-40℃)溶液滴加乙基溴化镁(10mL,3.0M的乙醚溶液,30.0mmol,3.0eq.),并将反应缓慢升温至室温,并搅拌过夜。随后,将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液(200mL),并用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(3.20g,12.8mmol,90%),为琥珀色油状物,其未经进一步纯化而用于下一步骤。

[1176] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 203.1/205.1(M-H)⁻;保留时间:1.01min;纯度:92%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.92(s,1H),7.02-6.81(m,1H),6.74(m,1H),4.79-4.61(m,1H),1.97-1.71(m,2H),0.98(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-127.80--127.99(m)。

[1177] 步骤2:1-(4-氯-5-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮的合成

[1178] 向5-氯-4-氟-2-(1-羟基丙基)苯酚(2.93g,14.3mmol,1.0eq.)的1,4-二氧六环(18mL)溶液添加氧化锰(IV)(5.50g,63.2mmol,4.4eq.),并将反应回流搅拌6h。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,并将滤饼用4:1EtOAc:MeOH(2x250mL)洗涤。滤液减压浓缩,并将粗产物通过快速柱色谱法(Si,0-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(1.02g,5.0mmol,35%),为黄色固体。

[1179] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 201.1/203.1(M-H)⁻;保留时间:1.21min;纯度:92%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.15(s,1H),7.50(d,J=9.2Hz,1H),7.05(d,J=6.3Hz,1H),2.97(q,J=7.2Hz,2H),1.24(t,J=7.2Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-126.77(dd,J=6.1,8.9Hz),-126.83(dd,J=3.4,6.4Hz)。

[1180] 步骤3+4:(S)-2-(5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基)丙酸甲酯的合成

[1181] 向三乙胺三氢氟酸盐(0.81mL,4.94mmol,2.0eq.)的DCM(7.1mL)溶液依次添加XtalFluor-E(2.26g,9.87mmol,4.0eq.)和1-(4-氯-5-氟-2-羟基苯基)丙-1-酮(500mg,

2.47mmol,1.0eq.),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒于冰上,所得混合物用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机相用水(3x25mL)洗涤,用硫酸镁干燥并减压浓缩至1/4体积。将剩余的溶液直接通过快速柱色谱法(Si,DCM洗脱液)纯化,收集合适的级分,减压浓缩至约20mL。将该溶液冷却到0℃,随后依次用(2R)-2-羟基丙酸甲酯(257mg,2.47mmol,1.0eq.)、三苯基膦(712mg,2.71mmol,1.1eq.)和DIAD(0.53mL,2.71mol,1.1eq.)处理,并在室温下搅拌过夜。将混合物减压浓缩,并通过快速柱色谱法(Si,0-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(697mg,1.91mmol,77%),为黄色固体。

[1182] UPLC-MS:酸性2-分钟运行MS(ES-):m/z 309.0/311.0(M-H)⁻;保留时间:1.30min;纯度:85%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.32(dd,J=9.3,1.1Hz,1H),6.82(d,J=5.8Hz,1H),4.73(q,J=6.8Hz,1H),3.78(s,3H),2.50-2.26(m,2H),1.63(d,J=6.8Hz,3H),0.93(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-93.38(ddd,J=246.3,15.4,13.0Hz),-98.67(dt,J=246.2,19.9Hz),-123.90(dd,J=9.3,5.7Hz)。

[1183] 步骤5:(S)-2-(5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基)丙酸钠的合成

[1184] 将(2S)-2-[5-氯-2-(1,1-二氟丙基)-4-氟苯氧基]丙酸甲酯(100mg,0.21mmol,1.0eq.)的MeOH(1.1mL)溶液用1M氢氧化钠水溶液(0.22mL,0.22mmol,1.05eq.)处理,并将反应在室温下搅拌24h。将反应混合物减压浓缩,得到标题化合物(100mg,0.31mmol,98%),为灰白色固体。

[1185] UPLC-MS:酸性4分钟运行MS(ES-):m/z 295.0/297.0(M-H)⁻;保留时间:1.86min;纯度:100%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.33(d,J=9.9Hz,1H),6.99(d,J=6.2Hz,1H),4.33(q,J=6.6Hz,1H),2.48-2.33(m,2H),1.37(d,J=6.6Hz,3H),0.86(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-91.66(dt,J=241.4,14.5Hz),-96.69(dt,J=241.6,20.3Hz),-128.48(dd,J=9.7,6.2Hz)。

[1186] 实施例22:化合物对大鼠肌肉中ClC-1的抑制的电生理测量

[1187] 这些实验的研究目标是评估化合物是否抑制大鼠骨骼肌纤维天然组织中的ClC-1通道。通过观察到化合物对ClC-1完全抑制的50%的浓度报告了表观ClC-1亲和力(EC_{50})。

[1188] ClC-1Cl⁻离子通道在大多数动物(包括大鼠和人类)的静息骨骼肌纤维中产生约80%的总膜电导(G_m)(Bretag,AH.Muscle chloride channels.Physiological Reviews,1987,67,618-724)。因此,其他对G_m有贡献的离子通道可以忽略不计,并且可以通过比较暴露于化合物之前和之后的G_m测量值来评估化合物是否抑制大鼠肌肉中的ClC-1。在此类记录中,ClC-1抑制将通过G_m的降低反映出来。

[1189] 实验上,使用在此实施例中描述的并且在别处充分详细描述的三微电极技术在整个大鼠比目鱼肌的单独纤维中测量G_m(Riisager et al.,Determination of cable parameters in skeletal muscle fibres during repetitive firing of action potentials.Journal of Physiology,2014,592,4417-4429)。简而言之,从12-14周龄Wistar大鼠中切下完整的大鼠比目鱼肌并置于用标准Krebs Ringer溶液灌注的实验舱中,该标准Krebs Ringer溶液含有122mM NaCl、25mM $NaHCO_3$、2.8mM KCl、1.2mM KH_2PO_4、1.2mM $MgSO_4$、1.3mM $CaCl_2$、5.0mM D-葡萄糖。在实验过程中,溶液保持在大约30℃并用95%O_2和5%CO_2的混合物(pH~7.4)连续平衡。将实验舱放置在尼康立式显微镜中,该显微镜用于可视化单独肌肉纤维和三个电极(装有2M柠檬酸钾的玻璃移液器)。对于G_m测量,将电极以已

知的电极间距离0.35-0.5mm(V1-V2,X1)和1.1-1.5mm(V1-V3,X3)插入同一根纤维中(图1A)。刺穿的肌纤维的膜电位被所有电极记录。此外,使用两个电极注入-30nA的50ms电流脉冲。给定电极的位置,可以识别三个不同的电极间距离(X1-X2,X1-X3,X2-X3),因此可以在距电流注入点三个距离处获得对电流注入的膜电位响应。将每个距离处的稳态电压偏转除以注入电流的大小(-30nA),然后将所得的转移电阻相对于电极间距离作图,并将数据拟合为单指数函数,由此利用线性索理论可以计算出G_m(图1B)。

[1190] 为了建立剂量响应关系,首先在没有化合物的情况下在10根肌纤维中测定G_m,然后在四种增加的化合物浓度下测定G_m,在每种浓度下对5-10根纤维进行G_m测定。将各浓度下的平均G_m值相对于化合物浓度作图,并将数据拟合至S形函数以获得EC_{50}值(图1C)。表2显示了一系列化合物的EC_{50}值,其中n值是指实验次数,每个实验都反映了大约50根纤维的记录。

[1191] 表2:使用本公开的化合物抑制ClC-1离子通道

[1192]

研究的化合物	EC_{50} (μM)
化合物 A-3	3.5 ± 0.4 (n=2)
化合物 A-5	4.0 ± 2.1 (n=3)
化合物 A-6	7.5 ± 2.9 (n=3)
化合物 A-7	3.5 ± 0.7 (n=2)
化合物 A-11	1.6 ± 0.2 (n=5)
化合物 A-14	6.2 ± 0.3 (n=3)
化合物 A-16	3.2 ± 0.8 (n=4)
化合物 A-18	4.8 ± 1.1 (n=2)
化合物 A-20	1.9 (n=1)
化合物 A-21	2.6 (n=1)
化合物 A-22	3.3 ± 1.2 (n=3)
化合物 A-23	6.1 ± 1.1 (n=3)
化合物 A-24	0.9 ± 0.2 (n=3)
化合物 A-29	5.5 ± 1.7 (n=3)
化合物 A-31	5.5 ± 0.2 (n=3)
化合物 A-32	2.3 ± 0.6 (n=3)
化合物 A-34	1.1 ± 0.2 (n=4)
化合物 A-38	7.4 (n=1)

[1193]

化合物 A-39	7.9 ± 3.1 (n=4)
化合物 A-41	1.1 ± 0.4 (n=3)
化合物 A-42	2.5 ± 0.3 (n=2)
化合物 A-43	2.9 ± 0.9 (n=4)
化合物 A-48	2.0 ± 0 (n=2)

[1194] 实施例23:体外模型中力的测量

[1195] 本公开涉及抑制ClC-1离子通道并增加肌肉兴奋性从而在肌肉激活失败的临床病况中改善肌肉功能的化合物。这种病况导致骨骼肌收缩功能丧失、无力和过度疲劳。在这一系列实验中,当神经肌肉传递受到类似于神经肌肉病症的损害时,测试了化合物恢复离体大鼠肌肉收缩功能的能力。

[1196] 实验上,分离了4-5周龄大鼠的比目鱼肌,其运动神经保持附着状态。将神经肌肉制品安装在能够电动刺激运动神经的实验装置中。运动神经的刺激导致肌肉纤维的激活和随之而来的力产生,将其记录下来。在这些实验中,也将神经肌肉制品在标准Krebs Ringer溶液(参见实施例5)中温育,并将溶液加热至30℃并用95%O_2和5%CO_2的混合物(pH~7.4)连续平衡。

[1197] 在实验装置中安装神经肌肉制品后,在对照条件下初始评估肌肉的收缩功能(图2A)。然后将亚最大浓度的筒箭毒碱(115nM)(一种乙酰胆碱受体拮抗剂)添加到实验浴中,以部分抑制运动神经激活肌纤维的能力。实验条件模拟了一系列神经肌肉病症中失败的神经肌肉传递。加入筒箭毒碱后,收缩力在接下来的90分钟内下降至对照力的10%至50%。然后加入50μM的测试化合物,尽管继续存在筒箭毒碱,但收缩力仍能恢复。为了量化化合物恢复力的能力,在暴露于化合物40分钟后测定恢复的初始力的百分比(图2B),百分点增长报告在表3中。

[1198] 表3:恢复的初始力的增长百分比

[1199]

测试化合物	百分点增长(%)
化合物 A-3	54%
化合物 A-4	34%

[1200]

化合物 A-5	53%
化合物 A-6	35%
化合物 A-7	42%
化合物 A-14	38%
化合物 A-17	48%
化合物 A-18	31%
化合物 A-19	27%
化合物 A-20	44%
化合物 A-21	44%
化合物 A-22	65%
化合物 A-23	37%
化合物 A-29	46%
化合物 A-30	44%
化合物 A-31	43%
化合物 A-32	41%
化合物 A-35	20%
化合物 A-39	37%
化合物 A-42	30%
化合物 A-44	24%
化合物 A-47	31%
化合物 A-49	24%
化合物 A-51	37%
化合物 A-54	36%

[1201] 总之,该实施例证明本公开的化合物能够增加肌肉兴奋性,从而改善临床病况中的肌肉功能。

[1202] 实施例24:原位肌肉收缩特性的测量

[1203] 在存在和不存在化合物的情况下,在12周龄的雌性Lewis大鼠中测量了等距后肢力量。

[1204] 将大鼠置于异氟烷(2-4%)麻醉下,插管,然后连接至微型呼吸机(Microvent 1,Hallowell EMC,美国)。将两个刺激电极穿过皮肤插入以刺激坐骨神经。在脚踝附近做一个小切口,露出跟腱,将跟腱用棉绳绑住,并连接到力传感器(Fort250,World Precision Instruments),其位置可调(游标控制)。然后在相对于连接的棉线远端的位置切断跟腱切。

将大鼠放在加热的垫子上,为防止因踝背屈肌收缩而发生运动伪影,用胶带将脚固定在踏板上。

[1205] 通过向神经(在超最大电压条件下)施加电流并记录肌肉产生的力来评估肌肉的收缩特性。当通过2Hz刺激评估时,肌肉被拉伸直到获得最大力量。每30秒以12Hz(抽搐(Twitch))、10个脉冲和每5分钟以80Hz(强直(Tetanic))持续1秒(80脉冲)测量等距力(Isometric force)。在整个实验中都采用了这种刺激模式,除了在少数情况下,将80Hz刺激替换为12Hz(10个脉冲)。通过以可调的输注速度恒速输注浓度为0.1mg/kg的顺阿曲库铵(Cisatracurium)(Nimbex,GlaxoSmithKline),部分抑制神经肌肉的传递,其中分别对每只动物进行调节,以获得对第4个脉冲在12Hz刺激下强制产生的约50%的抑制水平。当神经肌肉抑制水平稳定时,在选定的浓度,将测试物静脉内注射。在其增加由施加的刺激模式产生的力的能力方面评估了测试物的效果。通过增加力量本身的能力(强直,80Hz,刺激)以及各个抽搐峰(12Hz刺激)之间的比率来评估效果。在注射测试物后至少1小时监测效果。另外,如果可能,记录了从注射测试物品到最大力作用(抽搐和强直)的时间,并且记录该作用消失的时间(返回基线)。在适当的时候,停止输注神经肌肉阻断剂,继续进行刺激模式,并监测力恢复至对照水平。在仍然完全镇静的情况下,通过颈椎脱位法处死动物。

[1206] 化合物A-3的静脉给药量为17.5mg/kg,导致强直张力增加64%。化合物A-4的静脉给药量为21.6mg/kg,导致强直张力增加34%。化合物A-5的静脉给药量为10.5mg/kg,导致强直张力增加47%。化合物A-7的静脉给药量为25.1mg/kg,导致强直张力增加64%。化合物A-32的静脉给药量为11.2mg/kg,导致强直张力增加75%。化合物A-31的静脉给药量为11.4mg/kg,导致强直张力增加14%。化合物A-29的静脉给药量为22.9mg/kg,导致强直张力增加76%。化合物A-23的静脉给药量为18.8mg/kg,导致强直张力增加40%。化合物A-22的静脉给药量为10.4mg/kg,导致强直张力增加57%。化合物A-16的静脉给药量为22.9mg/kg,导致强直张力增加46%。化合物A-11的静脉给药量为17.6mg/kg,导致强直张力增加44%。

[1207] 这证明了本公开的化合物,例如化合物A-3、A-4、A-5、A-7、A-32、A-31、A-29、A-23、A-22、A-16和A-11可以恢复体内被神经肌肉阻滞剂部分抑制的肌肉的力。

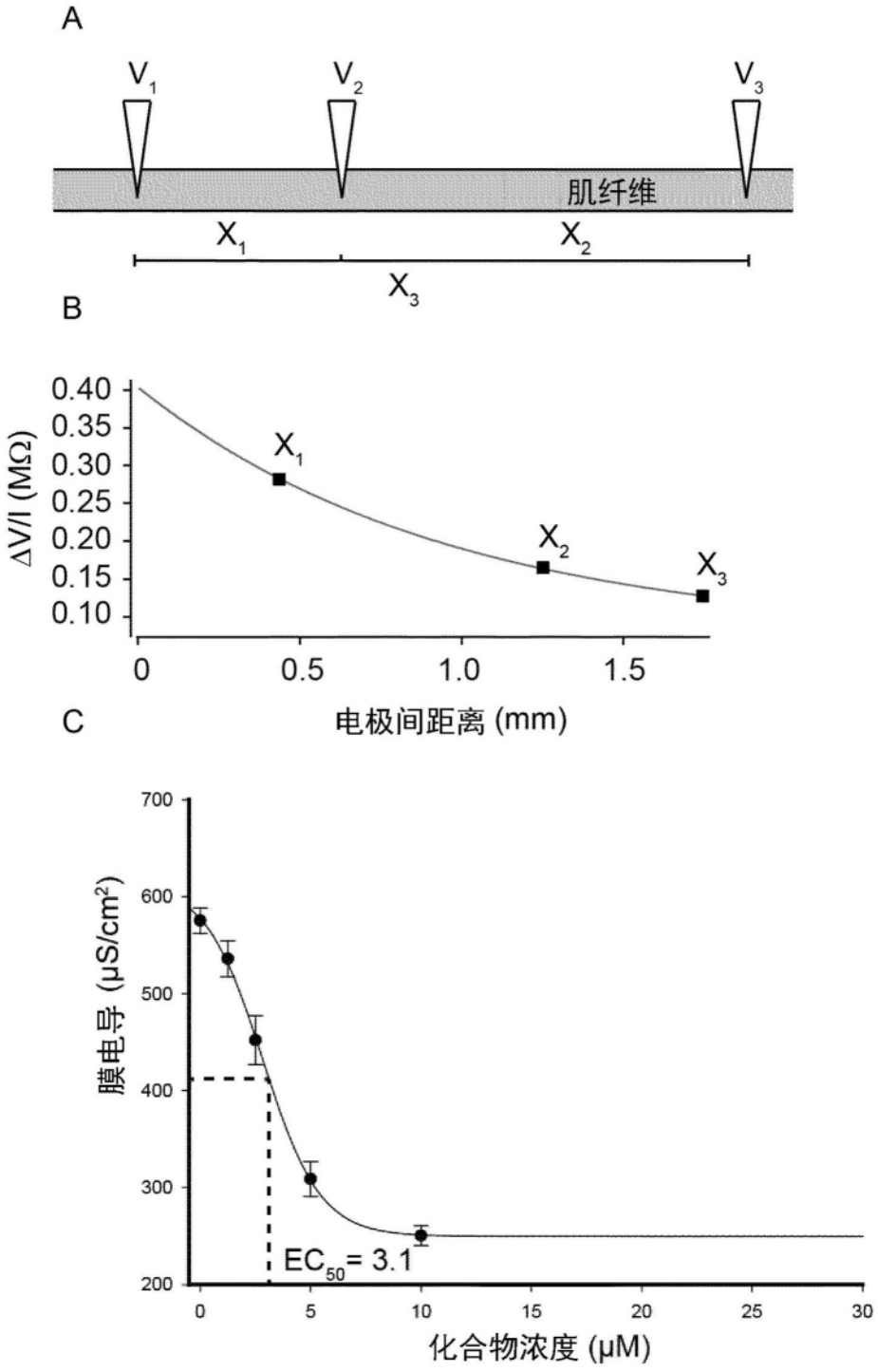

A
V1
V2
V3
肌纤维
X1
X2
X3
B
ΔV/I (MΩ)
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
X1
X2
X3
0
0.5
1.0
1.5
电极间距离 (mm)
C
膜电导 (μS/cm²)
700
600
500
400
300
200
EC50= 3.1
0
5
10
15
20
25
30
化合物浓度 (μM)

图1

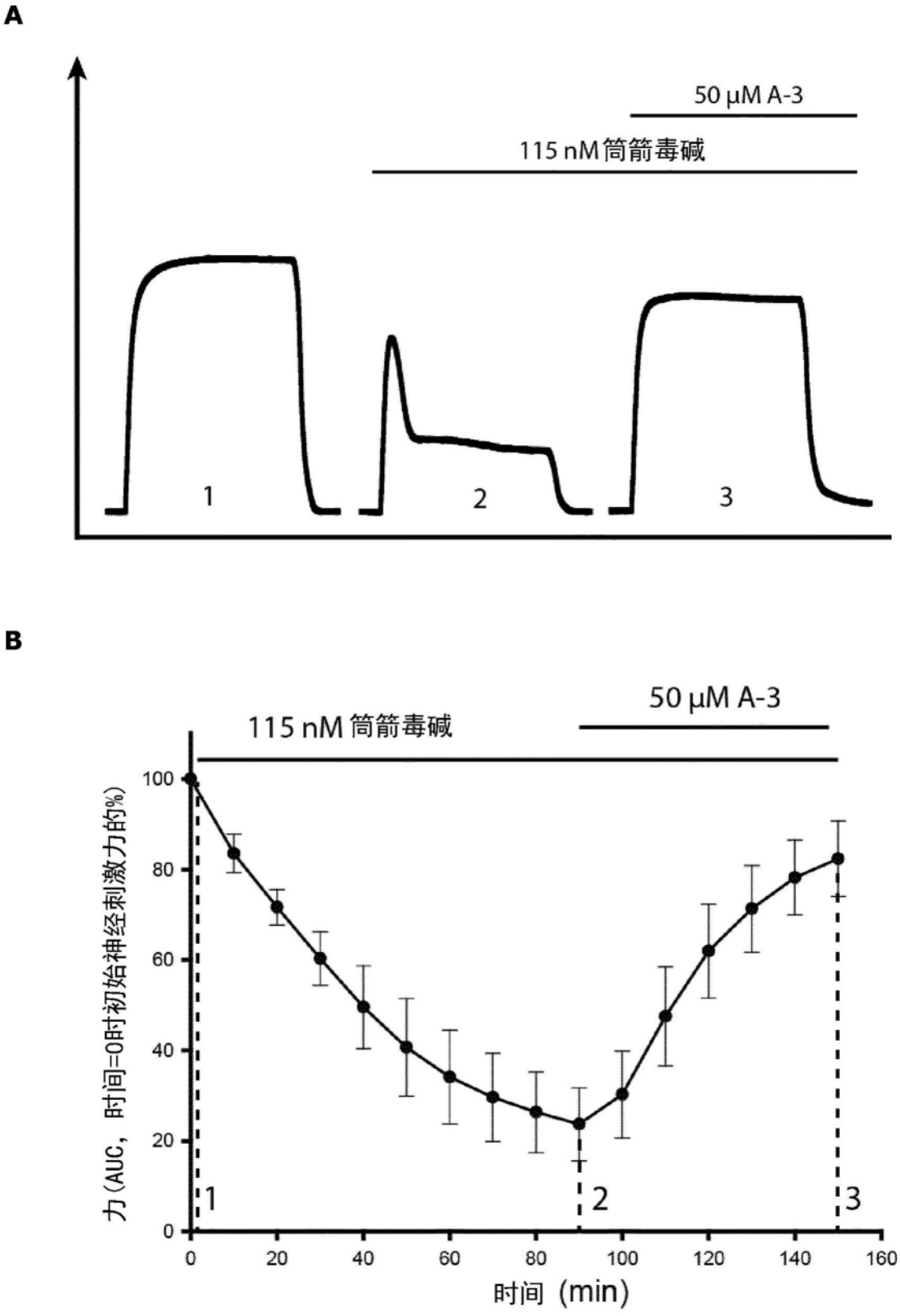

A
50 μM A-3
115 nM筒箭毒碱
1
2
3
B
115 nM 筒箭毒碱
50 μM A-3
力(AUC，时间=0时初始神经刺激力的%)
100
80
60
40
20
0
1
2
3
0
20
40
60
80
100
120
140
160
时间 (min)

图2