



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116782894 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 19

(21) 申请号 202180081847.5

(22) 申请日 2021.10.04

(30) 优先权数据

63/088,171 2020.10.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.06.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/053320 2021.10.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/076285 EN 2022.04.14

(71) 申请人 D.E.肖研究有限责任公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 F·乔达内托 M·O·詹森

V·乔吉尼 R·J·斯诺

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 沈晓书 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 31/40 (2006.01)

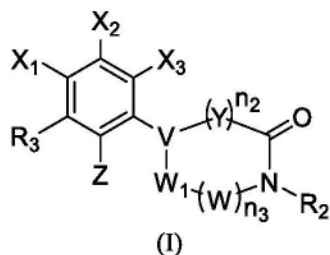
权利要求书6页 说明书117页

(54) 发明名称

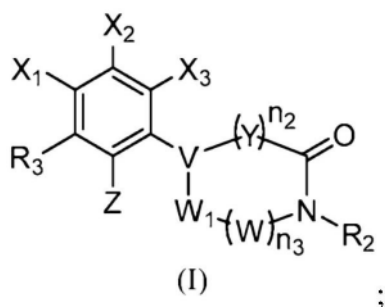
作为Kv1.3钾Shaker通道阻断剂的内酰胺化合物

(57) 摘要

描述了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中取代基如本文所定义。还描述了包含它们的药物组合物,以及使用它们的方法。



1. 式I化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

$X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代烷基或卤代环烷基；

或者可选择地， $X_1$ 和 $X_2$ 与所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基；

或者可选择地， $X_2$ 和 $X_3$ 与所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基；

Z为 $OR_a$ ；

$R_3$ 为H、卤素、烷基、环烷基、饱和杂环、芳基、杂芳基、CN、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $NR_aR_b$ 或 $NR_a$  ( $C=O$ ) $R_b$ ；

V为 $CR_1$ ；

$W_1$ 为 $CHR_1$ 、O或 $NR_4$ ；

每次出现的W独立地为 $CHR_1$ 、O或 $NR_5$ ；

每次出现的Y独立地为 $CHR_1$ 、O或 $NR_6$ ；

每次出现的 $R_1$ 独立地为H、烷基、卤素或 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ ；

每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为H、烷基、杂烷基、环烷基、环杂烷基、烷基芳基、芳基或杂芳基；

$R_2$ 为H、烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 环烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 杂烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 环杂烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 芳基、 $(CR_7R_8)_p$ 杂芳基、 $(CR_7R_8)_pOR_a$ 、 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ 、 $(CR_7R_8)_p(C=O)OR_a$ 、 $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ 或 $(CR_7R_8)_p(C=O)NR_aR_b$ ；

每次出现的 $R_7$ 和 $R_8$ 独立地为H、烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H、烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基；

或者可选择地， $R_a$ 和 $R_b$ 与所连接的原子一起形成3-7元任选取代的碳环或杂环；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_a$ 和 $R_b$ 的烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基、碳环和杂环，如果适合，各自独立地并且任选地被1-4个取代基取代，所述取代基在化合价允许的情况下各自独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、卤素、CN、 $R_c$ 、 $(CR_cR_d)_pOR_c$ 、 $(CR_cR_d)_p(C=O)OR_c$ 、 $(CR_cR_d)_pNR_cR_d$ 、 $(CR_cR_d)_p(C=O)NR_cR_d$ 、 $(CR_cR_d)_pNR_c(C=O)R_d$ 和氧代；

每次出现的 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为H、烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基；

每个杂环包含1-3个各自独立地选自O、S和N的杂原子；

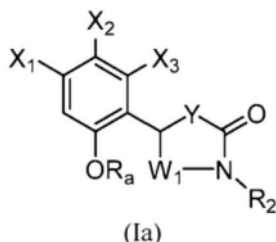
$n_2$ 为0-2的整数；

$n_3$ 为0-2的整数；

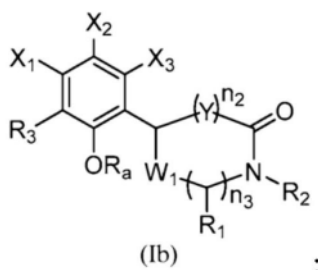
其中 $n_2$ 和 $n_3$ 的总和为1或2；并且

每次出现的p独立地为0-4的整数。

2. 权利要求1的化合物, 其中 $W_1$ 为 $CHR_1$ 或 $NR_4$ 。
3. 权利要求1的化合物, 其中 $W_1$ 为 $CHR_1$ 或 $O$ 。
4. 权利要求1-3任一项的化合物, 其中每次出现的 $W$ 独立地为 $CHR_1$ 或 $NR_5$ 。
5. 权利要求1-3任一项的化合物, 其中每次出现的 $W$ 独立地为 $CHR_1$ 或 $O$ 。
6. 权利要求1-5任一项的化合物, 其中每次出现的 $Y$ 独立地为 $CHR_1$ 或 $O$ 。
7. 权利要求1-5任一项的化合物, 其中每次出现的 $Y$ 独立地为 $CHR_1$ 或 $NR_6$ 。
8. 权利要求1-3和6-7任一项的化合物, 其中化合物具有式Ia的结构:



9. 权利要求1-3和6-7任一项的化合物, 其中化合物具有式Ib的结构:

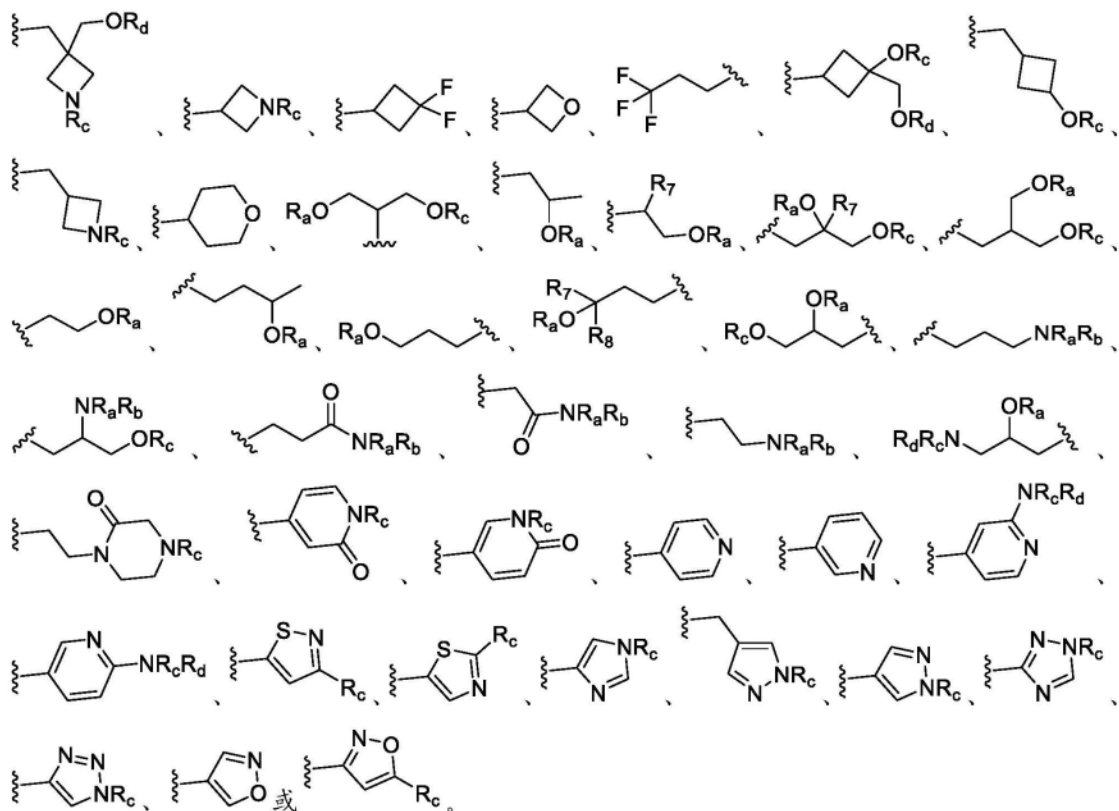


其中 $n_2$ 为1-2, 并且 $n_3$ 为0-1; 并且其中 $n_2$ 和 $n_3$ 的总和为2。

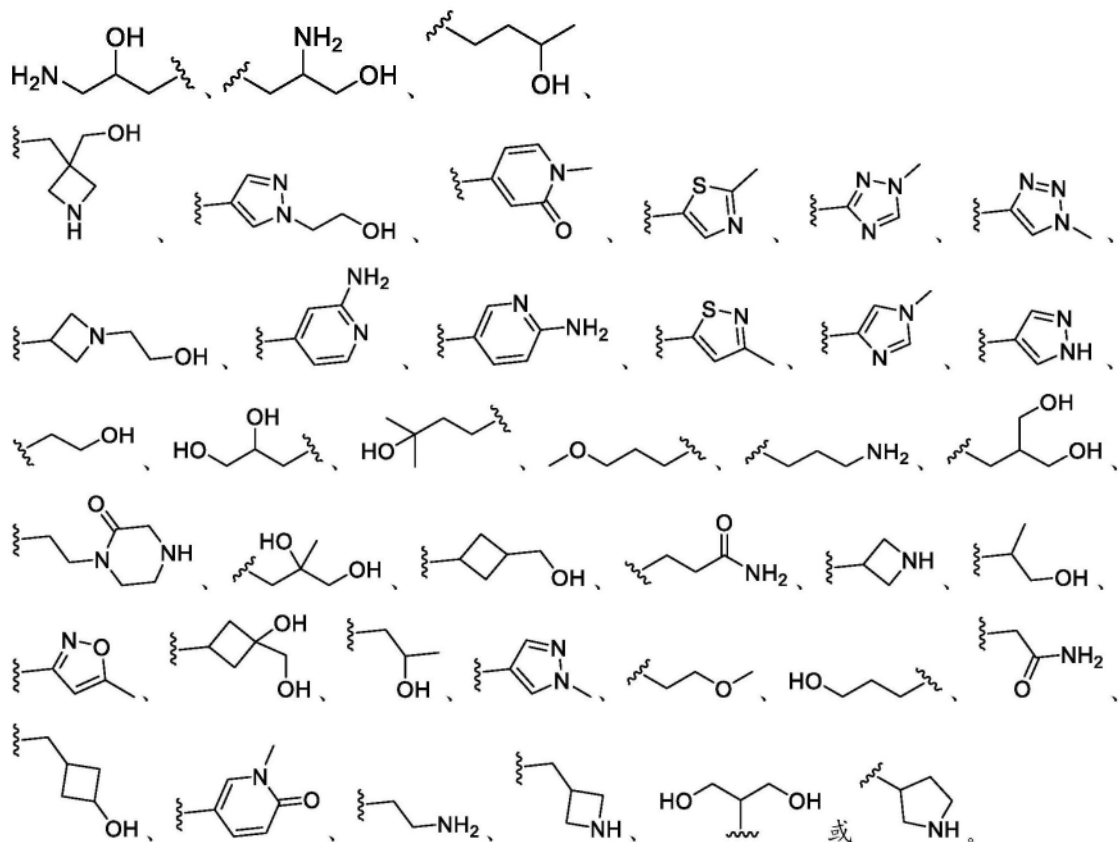
10. 权利要求1-9任一项的化合物, 其中每次出现的 $R_1$ 为H。
11. 权利要求1-9任一项的化合物, 其中每次出现的 $R_1$ 独立地为烷基或环烷基。
12. 权利要求1-9任一项的化合物, 其中每次出现的 $R_1$ 独立地为H或 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ 。
13. 权利要求1-10和12任一项的化合物, 其中每次出现的 $R_1$ 独立地为H、烷基或 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ 。
14. 权利要求1-10和12-13任一项的化合物, 其中每次出现的 $R_1$ 独立地为H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 或 $N(CH_3)_2$ 。
15. 权利要求1-2、4和7-14任一项的化合物, 其中每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为H、烷基、杂烷基、环烷基或环杂烷基。
16. 权利要求1-2、4和7-14任一项的化合物, 其中每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为芳基、烷基芳基或杂芳基。
17. 权利要求1-2、4和7-15任一项的化合物, 其中每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为H或烷基。
18. 权利要求1-2、4、7-15和17任一项的化合物, 其中每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 为H。
19. 权利要求1-18任一项的化合物, 其中 $R_2$ 为H、烷基或 $(CR_7R_8)_p$ 环烷基。
20. 权利要求19的化合物, 其中环烷基选自环丙基、环丁基和环戊基。
21. 权利要求1-18任一项的化合物, 其中 $R_2$ 为 $(CR_7R_8)_p$ 杂烷基或 $(CR_7R_8)_p$ 环杂烷基。
22. 权利要求21的化合物, 其中环杂烷基选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、

$$\begin{array}{c} \text{wavy line} \\ | \\ \text{Y} \\ | \quad \text{C=O} \\ \text{W}_1 - \text{N} - \text{R}_2 \end{array}$$

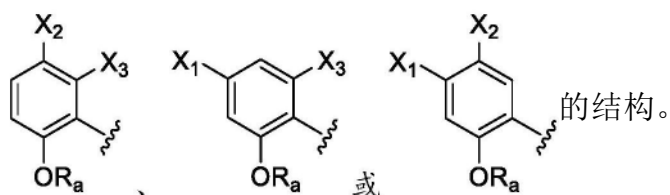
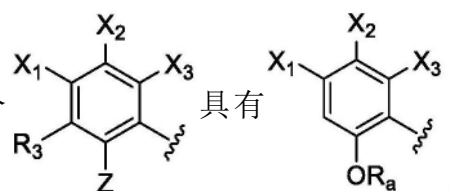
The image shows three chemical structures, each with a wavy line indicating a point of attachment to a polymer chain. The first structure is a pyrrolidine ring with an NR<sub>c</sub> group. The second structure is a tetrahydrofuran ring with an oxygen atom. The third structure is a cyclobutane ring with an OR<sub>c</sub> group.



36. 权利要求1-35任一项的化合物,其中R<sub>9</sub>为



37. 权利要求1-36任一项的化合物, 其中结构部分



38. 权利要求1-37任一项的化合物, 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为H、卤素、烷基或卤代烷基。

39. 权利要求1-37任一项的化合物, 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为CN、环烷基或卤代环烷基。

40. 权利要求1-38任一项的化合物, 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为H、F、Cl、Br、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 或 $CF_3$ 。

41. 权利要求1-38和40任一项的化合物, 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为H或Cl。

42. 权利要求1-41任一项的化合物, 其中Z为OH或O( $C_{1-4}$ 烷基)。

43. 权利要求1-42任一项的化合物, 其中Z为OH。

44. 权利要求1-43任一项的化合物, 其中 $R_3$ 为H、卤素、烷基或环烷基。

45. 权利要求1-43任一项的化合物, 其中 $R_3$ 为饱和杂环、芳基或杂芳基。

46. 权利要求1-43任一项的化合物, 其中 $R_3$ 为CN、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 或 $SR_a$ 。

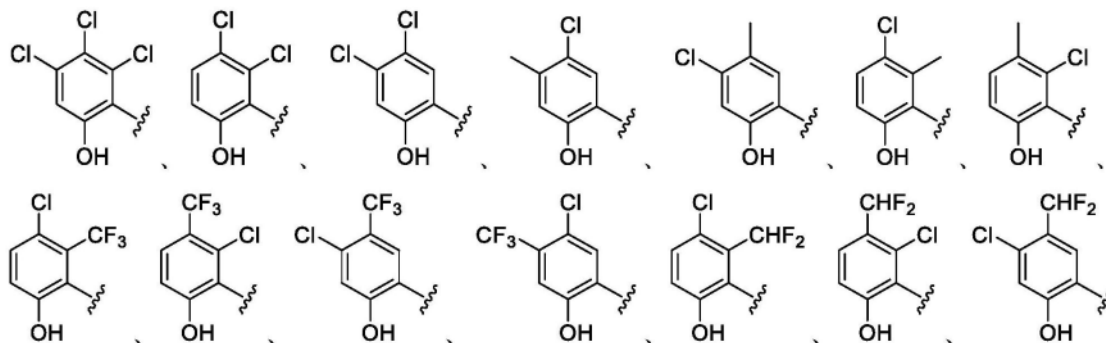
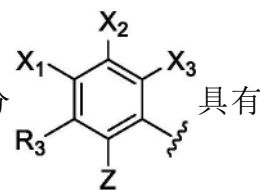
47. 权利要求1-43任一项的化合物, 其中 $R_3$ 为 $NR_aR_b$ 或 $NR_a(C=O)R_b$ 。

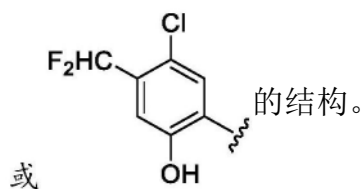
48. 权利要求46或47的化合物, 其中每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H或烷基。

49. 权利要求1-44和48任一项的化合物, 其中 $R_3$ 为H、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基或 $CF_3$ 。

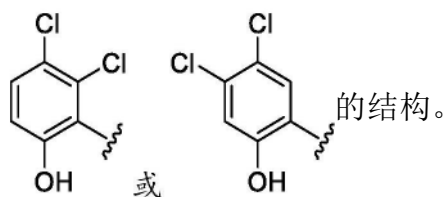
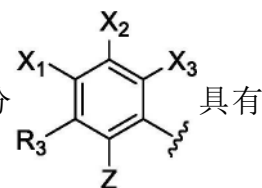
50. 权利要求1-44和48-49任一项的化合物, 其中 $R_3$ 为H。

51. 权利要求1-38、40-44和49-50任一项的化合物, 其中结构部分





52. 权利要求1-38、40-44和49-51任一项的化合物,其中结构部分



53. 权利要求1的化合物,其中化合物选自如表1中所示的化合物1-105。

54. 药物组合物,其包含至少一种权利要求1-53任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

55. 治疗有需要的哺乳动物物种的病症的方法,该方法包括向哺乳动物物种施用治疗有效量的至少一种权利要求1-53任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的权利要求54的药物组合物,其中病症选自癌症、免疫障碍、中枢神经系统障碍、炎症障碍、胃肠障碍、代谢障碍、心血管障碍和肾病。

56. 权利要求55的方法,其中免疫障碍为移植排斥或自身免疫疾病。

57. 权利要求55的方法,其中自身免疫疾病为类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮或I型糖尿病。

58. 权利要求55的方法,其中中枢神经系统障碍为阿尔茨海默病。

59. 权利要求55的方法,其中炎症障碍为炎症性皮肤病、关节炎、银屑病、脊椎炎、牙周炎或炎症神经病。

60. 权利要求55的方法,其中胃肠障碍为炎症肠病。

61. 权利要求55的方法,其中代谢障碍为肥胖或II型糖尿病。

62. 权利要求55的方法,其中肾病为慢性肾病、肾炎或慢性肾衰竭。

63. 权利要求55的方法,其中病症选自癌症、移植排斥、类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、阿尔茨海默病、炎症性皮肤病、炎症神经病、银屑病、脊椎炎、牙周炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肥胖、II型糖尿病、缺血性中风、慢性肾病、肾炎、慢性肾衰竭及其组合。

64. 权利要求55的方法,其中哺乳动物物种为人。

65. 在有需要的哺乳动物物种中阻断Kv1.3钾通道的方法,该方法包括向哺乳动物物种施用治疗有效量的至少一种权利要求1-53任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的权利要求54的药物组合物。

66. 权利要求65的方法,其中哺乳动物物种为人。

## 作为Kv1.3钾Shaker通道阻断剂的内酰胺化合物

[0001] 本申请要求于2020年10月6日提交的美国临时申请号63/088,171的权益和优先权,其全部内容通过引用整体并入本文。

[0002] 本专利公开包含受版权保护的材料。版权所有人反对传真复制出现在美国专利商标局专利文献或记录中的专利文件或专利公开,但在其它方面保留任何和所有版权。

[0003] 通过引用并入

[0004] 本文引用的所有文献均通过引用整体并入本文。

### 发明领域

[0005] 本发明通常涉及药物科学领域。更特别地,本发明涉及可用作钾通道阻断剂的药物的化合物和组合物。

[0006] 背景

[0007] 电压门控Kv1.3钾( $K^+$ )通道在淋巴细胞(T和B淋巴细胞)、中枢神经系统和其它组织中表达,并且调节大量生理过程,例如但不限于神经递质释放、心率、胰岛素分泌和神经元兴奋性。Kv1.3通道可以调节膜电位,从而间接影响人效应记忆T细胞中的钙信号传导。效应记忆T细胞是几种病症的介体,包括多发性硬化、I型糖尿病、银屑病、脊椎炎、牙周炎和类风湿性关节炎。活化时,效应-记忆T细胞增加Kv1.3通道的表达。在人B细胞中,幼稚和早期记忆B细胞在它们静止时表达少量的Kv1.3通道。相反,类别转换记忆B细胞表达大量Kv1.3通道。此外,Kv1.3通道促进T细胞受体介导的细胞活化、基因转录和增殖所需的钙稳态。参见Panyi, G.等人,2004, Trends Immunol., 565-569。效应记忆T细胞中Kv1.3通道的阻断抑制例如但不限于钙信号传导、细胞因子产生(例如干扰素- $\gamma$ 或白细胞介素2)和细胞增殖这样的活性。

[0008] 自身免疫疾病是由身体自身免疫系统攻击引起的组织损伤导致的一类障碍。此类疾病可能影响单个器官,例如多发性硬化和I型糖尿病,或者可能涉及多个器官,例如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮。治疗通常是保守的,使用抗炎和免疫抑制药物,其可能具有严重的副作用。对更有效疗法的需要导致了对可以选择性抑制已知参与自身免疫疾病的病因学的效应记忆T细胞的功能的药物的研究。这些抑制剂被认为能够改善自身免疫疾病症状而不损害保护性免疫应答。效应记忆T细胞表达大量的Kv1.3通道,并且其功能依赖于这些通道。在体内,Kv1.3通道阻断剂使炎症部位的效应记忆T细胞麻痹并且防止其在发炎组织中再活化。Kv1.3通道阻断剂不影响幼稚和中枢记忆T细胞在淋巴结内的运动性。通过选择性阻断Kv1.3通道抑制这些细胞的功能提供了以最小副作用有效治疗自身免疫疾病的潜力。

[0009] 多发性硬化由对中枢神经系统的自身免疫损伤导致。症状包括但不限于肌无力和麻痹,其可严重影响患者的生活质量。多发性硬化进展迅速并且不可预测,并且最终导致死亡。Kv1.3通道也在来自多发性硬化患者的自身反应性效应记忆T细胞中高度表达。参见Wulff H.等人,2003, J. Clin. Invest., 1703-1713; Rus H.等人,2005, PNAS, 11094-11099。多发性硬化的动物模型已经使用Kv1.3通道阻断剂成功治疗。

[0010] 因此,作为选择性Kv1.3通道阻断剂的化合物是作为免疫抑制剂或免疫系统调节剂的潜在治疗剂。Kv1.3通道也被认为是治疗肥胖和增强II型糖尿病患者外周胰岛素敏感性的治疗靶标。这些化合物还可用于预防移植排斥和治疗免疫(例如自身免疫)和炎症障碍。

[0011] 肾小管间质纤维化是肾薄壁组织上的进行性结缔组织沉积,导致肾功能恶化,并且涉及例如慢性肾病、慢性肾衰竭、肾炎和肾小球炎症的病理学,并且是终末期肾衰竭的常见原因。Kv1.3通道在淋巴细胞中的过表达可以促进它们的增殖,导致慢性炎症和细胞免疫的过度刺激,其参与这些肾病的潜在病理学并且是小管间质纤维化进展的促成因素。抑制淋巴细胞Kv1.3通道电流抑制肾淋巴细胞的增殖并且改善肾纤维化的进展。参见Kazama I.等人,2015,Mediators Inflamm.,1-12。

[0012] Kv1.3通道还在胃肠疾病中起作用,所述胃肠疾病包括但不限于炎症肠病,例如但不限于溃疡性结肠炎和克罗恩病。溃疡性结肠炎为以过度T细胞浸润和细胞因子产生为特征的慢性炎症肠病。溃疡性结肠炎可以损害生活质量并且可以导致危及生命的并发症。溃疡性结肠炎患者发炎粘膜中CD4-和CD8-阳性T细胞中高水平的Kv1.3通道与活动性溃疡性结肠炎中促炎化合物的产生有关。Kv1.3通道被认为充当疾病活动性的标志物,并且药理学阻断可能构成溃疡性结肠炎中的新的免疫抑制策略。目前用于溃疡性结肠炎的治疗方案,包括但不限于皮质类固醇、水杨酸盐和抗-TNF- $\alpha$ 试剂,对于许多患者是不充分的。参见Hansen L.K.等人,2014,J.Crohns Colitis,1378-1391。克罗恩病是一类炎症肠病,其可以影响胃肠道的任何部分。克罗恩病被认为是肠道炎症的结果,这归因于正常安全的细菌引发的T细胞驱动的过程。因此,Kv1.3通道抑制可以用于治疗克罗恩病。

[0013] 除了T细胞之外,Kv1.3通道也在小胶质细胞中表达,其中该通道参与炎症细胞因子和一氧化氮产生以及小胶质细胞介导的神经元杀伤。在人类中,已经在阿尔茨海默病患者的额叶皮质中的小胶质细胞中和多发性硬化脑损伤中的CD68<sup>+</sup>细胞上发现了强Kv1.3通道表达。已经建议Kv1.3通道阻断剂可能能够优先靶向有害的促炎小胶质细胞功能。Kv1.3通道在梗塞的啮齿动物和人脑中的活化的小胶质细胞上表达。在中风小鼠模型中,来自梗塞半球的急性分离的小胶质细胞中观察到比对侧半球分离的小胶质细胞更高的Kv1.3通道电流密度。参见Chen Y.J.等人,2017,Ann.Clin.Transl.Neurol.,147-161。

[0014] 在人阿尔茨海默病脑的小胶质细胞中Kv1.3通道的表达升高,这启示Kv1.3通道为阿尔茨海默病中病理相关性小胶质细胞靶标。参见Rangaraju S.等人,2015,J.Alzheimers Dis.,797-808。可溶性ABO增强小胶质细胞Kv1.3通道活性。Kv1.3通道是ABO诱导的小胶质细胞促炎性活化和神经毒性所需要的。Kv1.3通道表达/活性在转基因阿尔茨海默病动物和人阿尔茨海默病脑中上调。小胶质细胞Kv1.3通道的药理学靶向可以影响APP/PS1小鼠中的海马突触可塑性并且减少淀粉样蛋白沉积。因此,Kv1.3通道可以为阿尔茨海默病的治疗靶。

[0015] Kv1.3通道阻断剂还可用于改善心血管障碍的病理学,所述心血管障碍例如但不限于缺血性中风,其中活化的小胶质细胞显著有助于梗塞的继发性扩张。

[0016] Kv1.3通道表达与多种细胞类型的增殖、凋亡和细胞存活的控制相关。这些过程对于癌症进展至关重要。在这种情况下,位于线粒体内膜的Kv1.3通道可以与凋亡调节剂Bax相互作用。参见Serrano-Albarras,A.等人,2018,Expert Opin.Ther.Targets,101-105。因

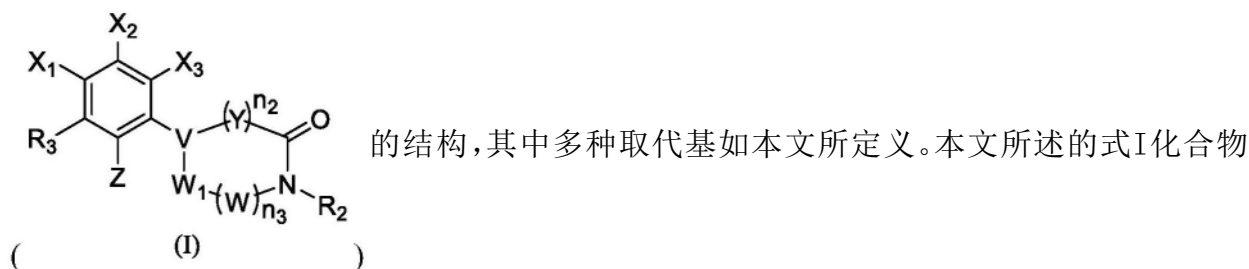
此, Kv1.3通道抑制剂可用作抗癌剂。

[0017] 已知许多来自蜘蛛、蝎子和海葵的具有多个二硫键的肽毒素阻断Kv1.3通道。已经开发了Kv1.3通道的一些选择性、有效的肽抑制剂。具有非天然氨基酸(Shk-186)的海葵属(stichodactyla)毒素(“shk”)的合成衍生物是最高级的肽毒素。Shk已经在临床前模型中显示出功效,并且目前处于用于治疗银屑病的I期临床试验中。Shk可以抑制效应记忆T细胞的增殖,导致多发性硬化动物模型中的病症改善。令人遗憾地,Shk还与在中枢神经系统和心脏中发现的密切相关的Kvi通道亚型结合。因此,需要Kv1.3通道选择性抑制剂以避免潜在的心脏毒性和神经毒性。此外,小肽例如shk-186在施用后迅速从体内清除,导致短的循环半衰期和频繁施用事件。因此,需要开发用于治疗慢性炎症性疾病的长效选择性Kv1.3通道抑制剂。

[0018] 因此,仍然需要开发新的Kv1.3通道阻断剂作为药物活性剂。

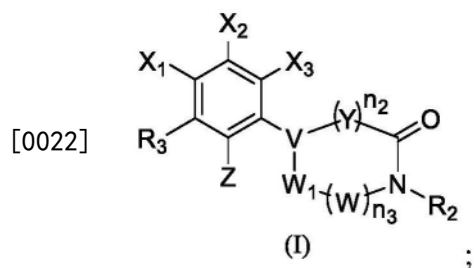
[0019] 发明概述

[0020] 在一个方面,描述了可用作钾通道阻断剂的化合物,其具有式I



可以阻断Kv1.3钾( $K^+$ )通道并且可以用于治疗多种疾病病症。本文还描述了合成这些化合物的方法。本文所述的药物组合物和使用这些组合物的方法可用于治疗体外和体内病症。此类化合物、药物组合物和治疗方法具有许多临床应用,包括但不限于作为用于治疗癌症、免疫障碍、中枢神经系统障碍、炎症障碍、胃肠障碍、代谢障碍、心血管障碍、肾病或其组合的药物活性剂和方法。

[0021] 在一个方面,描述了式I化合物或其药学上可接受的盐:



[0023] 其中:

[0024]  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代烷基或卤代环烷基;

[0025] 或者可选择地, $X_1$ 和 $X_2$ 与所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基;

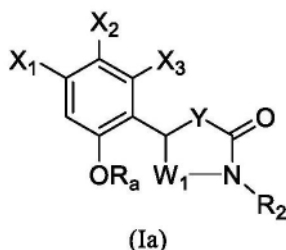
[0026] 或者可选择地, $X_2$ 和 $X_3$ 与所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基;

[0027] Z为 $OR_a$ ;

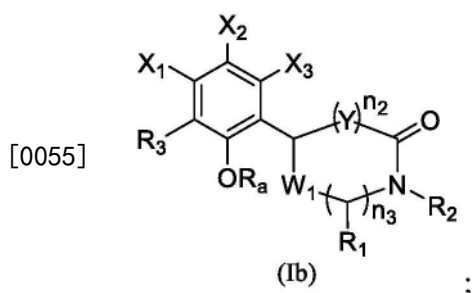
[0028]  $R_3$ 为H、卤素、烷基、环烷基、饱和杂环、芳基、杂芳基、CN、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $NR_aR_b$ 或 $NR_a(C=O)R_b$ ;

[0029] V为 $CR_1$ ;

- [0030]  $W_1$ 为 $CHR_1$ 、O或 $NR_4$ ;
- [0031] 每次出现的W独立地为 $CHR_1$ 、O或 $NR_5$ ;
- [0032] 每次出现的Y独立地为 $CHR_1$ 、O或 $NR_6$ ;
- [0033] 每次出现的 $R_1$ 独立地为H、烷基、卤素或 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ ;
- [0034] 每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为H、烷基、杂烷基、环烷基、环杂烷基、烷基芳基、芳基或杂芳基;
- [0035]  $R_2$ 为H、烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 环烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 杂烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 环杂烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 芳基、 $(CR_7R_8)_p$ 杂芳基、 $(CR_7R_8)_pOR_a$ 、 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ 、 $(CR_7R_8)_p(C=O)OR_a$ 、 $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ 或 $(CR_7R_8)_p(C=O)NR_aR_b$ ;
- [0036] 每次出现的 $R_7$ 和 $R_8$ 独立地为H、烷基、环烷基、芳基或杂芳基;
- [0037] 每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H、烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基;
- [0038] 或者可选择地, $R_a$ 和 $R_b$ 与所连接的原子一起形成3-7元任选取代的碳环或杂环;
- [0039]  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_a$ 和 $R_b$ 的烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基、碳环和杂环,如果适合,各自独立地并且任选地被1-4个取代基取代,所述取代基在化合价允许的情况下各自独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、卤素、CN、 $R_c$ 、 $(CR_cR_d)_pOR_c$ 、 $(CR_cR_d)_p(C=O)OR_c$ 、 $(CR_cR_d)_pNR_cR_d$ 、 $(CR_cR_d)_p(C=O)NR_cR_d$ 、 $(CR_cR_d)_pNR_c(C=O)R_d$ 和氧代;
- [0040] 每次出现的 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为H、烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基;
- [0041] 每个杂环包含1-3个各自独立地选自O、S和N的杂原子;
- [0042]  $n_2$ 为0-2的整数;
- [0043]  $n_3$ 为0-2的整数;
- [0044] 其中 $n_2$ 和 $n_3$ 的总和为1或2;并且
- [0045] 每次出现的p独立地为0-4的整数。
- [0046] 在本文所述的实施方案的任一项中, $W_1$ 为 $CHR_1$ 或 $NR_4$ 。
- [0047] 在本文所述的实施方案的任一项中, $W_1$ 为 $CHR_1$ 或O。
- [0048] 在本文所述的实施方案的任一项中,每次出现的W独立地为 $CHR_1$ 或 $NR_5$ 。
- [0049] 在本文所述的实施方案的任一项中,每次出现的W独立地为 $CHR_1$ 或O。
- [0050] 在本文所述的实施方案的任一项中,每次出现的Y独立地为 $CHR_1$ 或O。
- [0051] 在本文所述的实施方案的任一项中,每次出现的Y独立地为 $CHR_1$ 或 $NR_6$ 。
- [0052] 在本文所述的实施方案的任一项中,化合物具有式Ia的结构:



- [0054] 在本文所述的实施方案的任一项中,化合物具有式Ib的结构:



[0056] 其中 $n_2$ 为1-2, 并且 $n_3$ 为0-1; 并且其中 $n_2$ 和 $n_3$ 的总和为2。

[0057] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_1$ 为H。

[0058] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_1$ 独立地为烷基或环烷基。

[0059] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_1$ 独立地为H或 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ 。

[0060] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_1$ 独立地为H、烷基或 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ 。

[0061] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_1$ 独立地为H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 或 $N(CH_3)_2$ 。

[0062] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为H、烷基、杂烷基、环烷基或环杂烷基。

[0063] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为芳基、烷基芳基或杂芳基。

[0064] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为H或烷基。

[0065] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 为H。

[0066] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_2$ 为H、烷基或 $(CR_7R_8)_p$ 环烷基。

[0067] 在本文所述的实施方案的任一项中, 环烷基选自环丙基、环丁基和环戊基。

[0068] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_2$ 为 $(CR_7R_8)_p$ 杂烷基或 $(CR_7R_8)_p$ 环杂烷基。

[0069] 在本文所述的实施方案的任一项中, 环杂烷基选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌嗪基、哌嗪酮基和吡啶酮基。

[0070] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_2$ 为 $(CR_7R_8)_p$ 芳基或 $(CR_7R_8)_p$ 杂芳基。

[0071] 在本文所述的实施方案的任一项中, 杂芳基选自异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡唑基和三唑基。

[0072] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_2$ 为 $(CR_7R_8)_pOR_a$ 或 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ 。

[0073] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_2$ 为 $(CR_7R_8)_p(C=O)OR_a$ 、 $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ 或 $(CR_7R_8)_p(C=O)NR_aR_b$ 。

[0074] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_7$ 和 $R_8$ 独立地为H或烷基。

[0075] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_7$ 和 $R_8$ 独立地为H、环烷基、芳基或杂芳基。

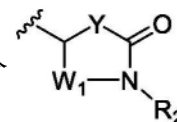
[0076] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H或烷基。

[0077] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H、环烷基、杂环、芳基或杂芳基。

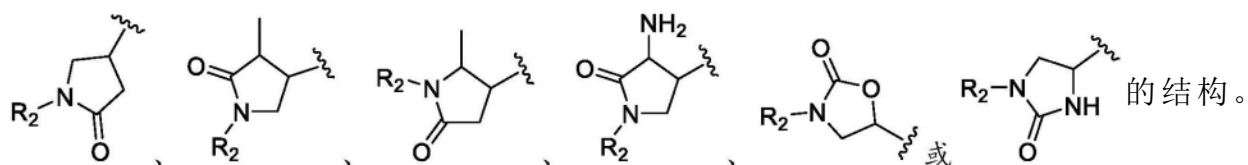
[0078] 在本文所述实施方案的任一项中, 至少一次出现的 $p$ 为0、1或2。

[0079] 在本文所述实施方案的任一项中,至少一次出现的p为3或4。

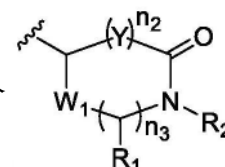
[0080] 在本文所述的实施方案的任一项中,V为CH,并且结构部分



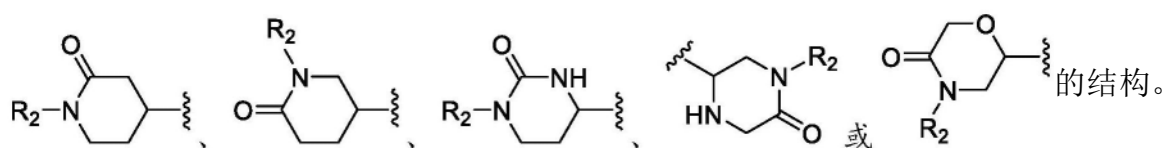
具有



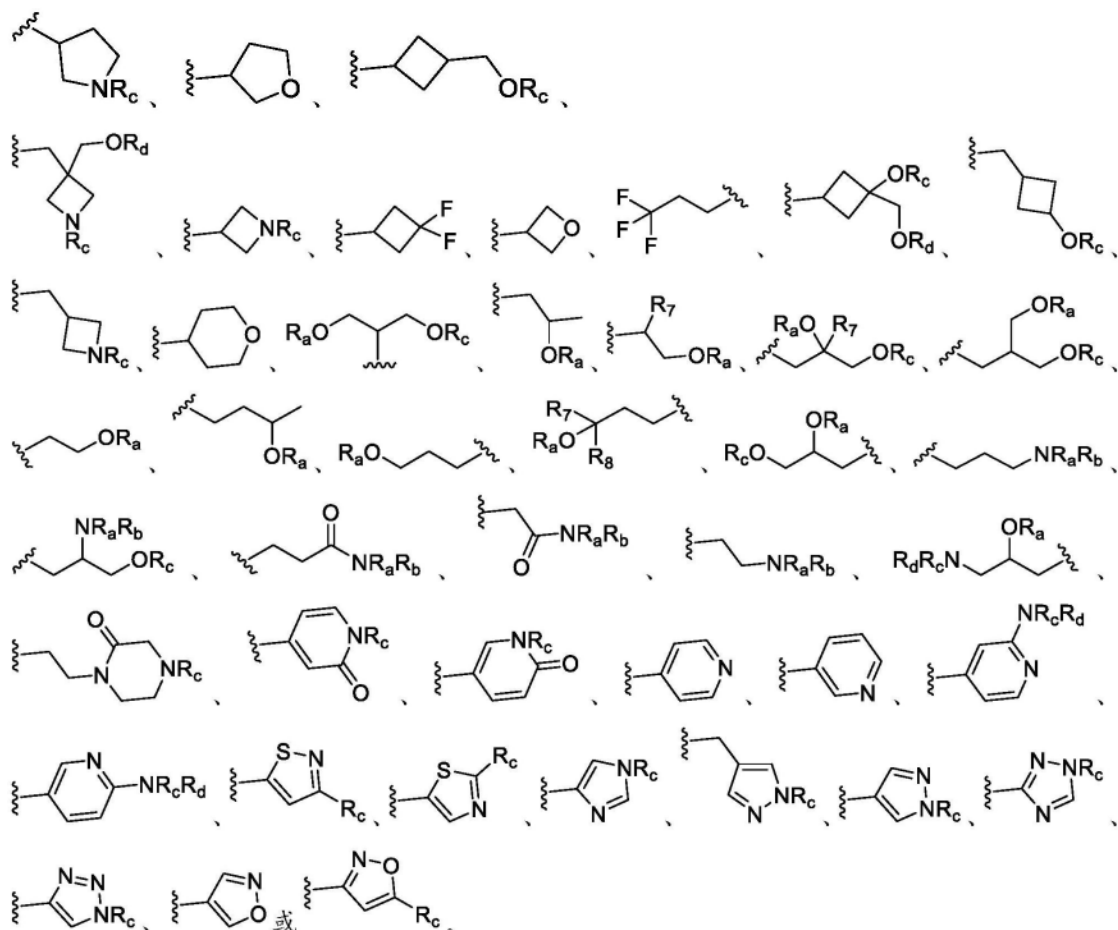
在本文所述的实施方案的任一项中,V为CH,并且结构部分



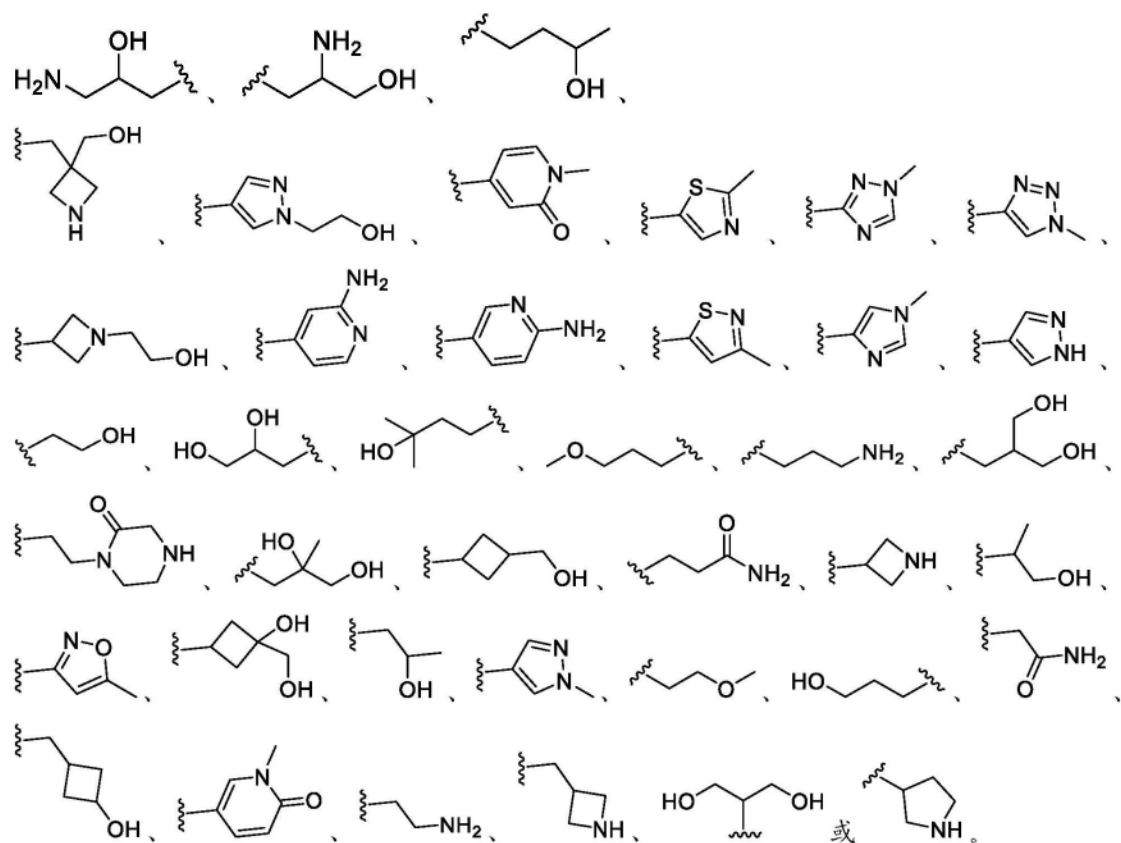
具有



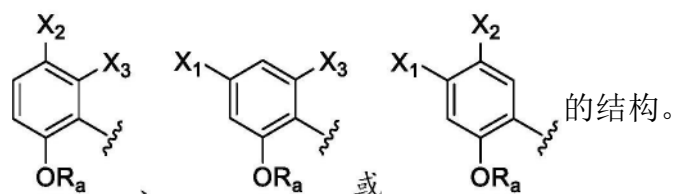
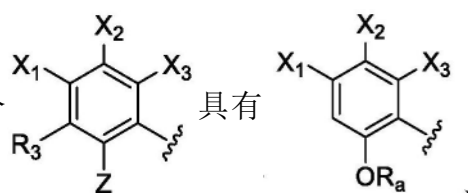
[0081] 在本文所述的实施方案的任一项中,R<sub>2</sub>为



[0082] 在本文所述的实施方案的任一项中,R<sub>2</sub>为



[0083] 在本文所述的实施方案的任一项中,结构部分



[0084] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为H、卤素、烷基或卤代烷基。

[0085] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为CN、环烷基或卤代环烷基。

[0086] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为H、F、Cl、Br、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 或 $\text{CF}_3$ 。

[0087] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为H或Cl。

[0088] 在本文所述的实施方案的任一项中, Z为OH或 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 。

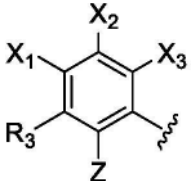
[0089] 在本文所述的实施方案的任一项中, Z为OH。

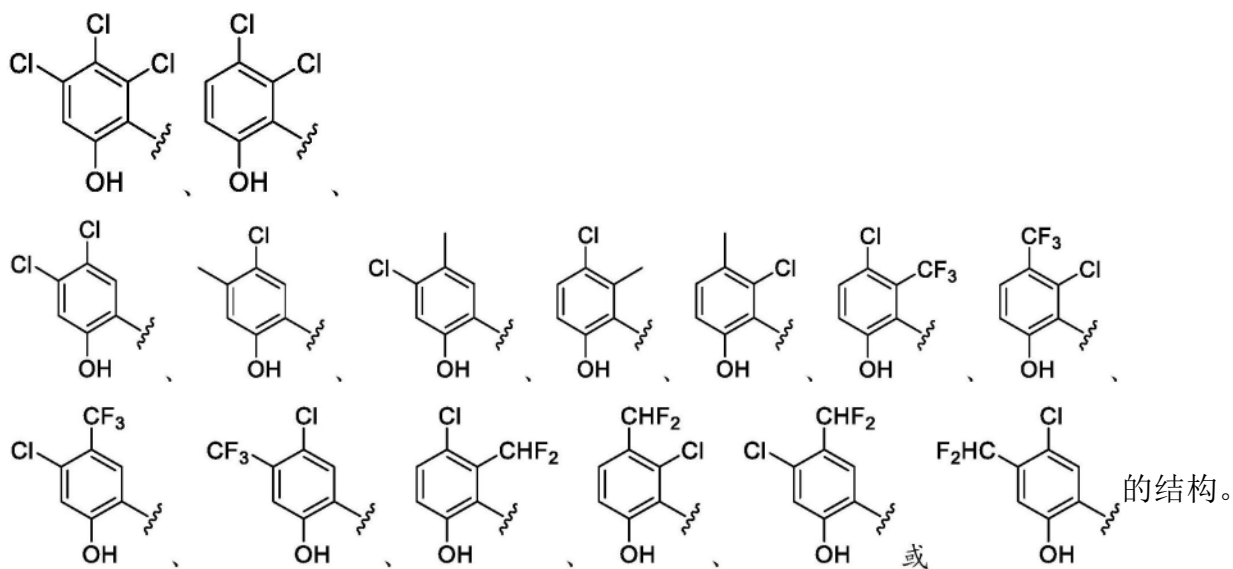
[0090] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_3$ 为H、卤素、烷基或环烷基。

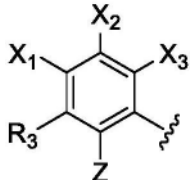
[0091] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_3$ 为饱和杂环、芳基或杂芳基。

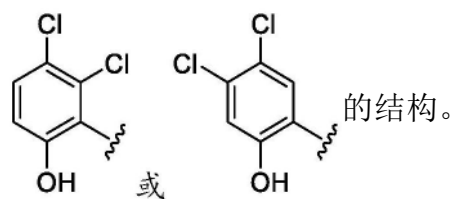
[0092] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_3$ 为CN、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OR}_a$ 或 $\text{SR}_a$ 。

- [0093] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_3$  为  $NR_aR_b$  或  $NR_a(C=O)R_b$ 。
- [0094] 在本文所述的实施方案的任一项中, 每次出现的  $R_a$  和  $R_b$  独立地为 H 或烷基。
- [0095] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_3$  为 H、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  烷基或  $CF_3$ 。
- [0096] 在本文所述的实施方案的任一项中,  $R_3$  为 H。

- [0097] 在本文所述的实施方案的任一项中, 结构部分  具有



- [0098] 在本文所述的实施方案的任一项中, 结构部分  具有



- [0099] 在本文所述的实施方案的任一项中, 所述化合物选自如表1中所示的化合物1-105。

- [0100] 在另一个方面, 描述了药物组合物, 其包含至少一种本文所述实施方案的任一化合物的化合物或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的载体或稀释剂。

- [0101] 在另一个方面, 描述了在有需要的哺乳动物物种中治疗病症的方法, 该方法包括向哺乳动物物种施用治疗有效量的至少一种本文所述实施方案的任一化合物的化合物或其药学上可接受的盐, 或治疗有效量的本文所述实施方案的任一化合物的药物组合物, 其中病症选自癌症、免疫障碍、中枢神经系统障碍、炎症障碍、胃肠障碍、代谢障碍、心血管障碍和肾病。

- [0102] 在本文所述的实施方案的任一项中, 免疫障碍为移植排斥或自身免疫疾病。

- [0103] 在本文所述的实施方案的任一项中, 自身免疫疾病为类风湿性关节炎、多发性硬

化、系统性红斑狼疮或I型糖尿病。

[0104] 在本文所述的实施方案的任一项中,中枢神经系统障碍为阿尔茨海默病。

[0105] 在本文所述的实施方案的任一项中,炎性障碍为炎性皮肤病症、关节炎、银屑病、脊椎炎、牙周炎或炎性神经病。

[0106] 在本文所述的实施方案的任一项中,胃肠障碍为炎性肠病。

[0107] 在本文所述的实施方案的任一项中,代谢障碍为肥胖或II型糖尿病。

[0108] 在本文所述的实施方案的任一项中,肾病为慢性肾病、肾炎或慢性肾衰竭。

[0109] 在本文所述的实施方案的任一项中,病症选自癌症、移植排斥、类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、阿尔茨海默病、炎性皮肤病症、炎性神经病、银屑病、脊椎炎、牙周炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肥胖、II型糖尿病、缺血性中风、慢性肾病、肾炎、慢性肾衰竭及其组合。

[0110] 在本文所述的实施方案的任一项中,哺乳动物物种为人。

[0111] 在另一个方面,描述了在有此需要的哺乳动物物种中阻断Kv1.3钾通道的方法,该方法包括向哺乳动物物种施用治疗有效量的至少一种本文所述实施方案的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文所述实施方案的任一项的药物组合物。

[0112] 本文所述实施方案的任一项可以与本文公开的任何其它实施方案适当地组合。本文所述的实施方案的任一项与本文所述的任何其它实施方案的组合是明确预期的。特别地,一个取代基的一个或多个实施方案的选择可以与任何其它取代基的一个或多个特定实施方案的选择适当地组合。此类组合可以以本文所述的本申请的任何一个或多个实施方案或本文所述的任意式构成。

[0113] 发明详述

[0114] 定义

[0115] 以下是本说明书中使用的术语的定义。除非另有说明,否则本文中为基团或术语提供的初始定义在整个本说明书中单独地或作为另一基团的一部分适用于该基团或术语。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0116] 术语“烷基”和“烷”是指包含1-12个碳原子,优选1-6个碳原子的直链或支链烷烃(烃)基团。示例性的“烷基”基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基”是指包含1-4个碳原子的支链或支链烷(烃)基团,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和异丁基。“取代的烷基”是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基,优选1-4个取代基取代的烷基。示例性的取代基包括但不限于以下基团的一个或多个:氢、卤素(例如,单个卤素取代基或多个卤素取代基,在后一种情况下,形成基团,例如CF<sub>3</sub>或带有CCl<sub>3</sub>的烷基)、氰基、硝基、氧代(即=O)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、OR<sub>a</sub>、SR<sub>a</sub>、S(=O)R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、C(=O)OR<sub>d</sub>、C(=O)R<sub>a</sub>、C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、OC(=O)R<sub>a</sub>、OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>、NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>或NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>,其中每次出现的R<sub>a</sub>独立地为氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;每次出现的R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,

或者所述 $R_b$ 和 $R_c$ 与所键合的N一起形成杂环,并且每次出现的 $R_e$ 独立地为烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。在一些实施方案中,基团例如烷基、环烷基、链烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基自身可以任选被取代。

[0117] 术语“杂烷基”是指在链中优选具有2-12个碳,更优选2-10个碳的直链或支链烷基,其中一个或多个碳被选自S、O、P和N的杂原子代替。示例性的杂烷基包括但不限于烷基醚、仲和叔烷基胺、烷基硫等。该基团可以是末端基团或桥连基团。

[0118] 术语“链烯基”是指包含2-12个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。示例性的此类基团包括乙烯基或烯丙基。术语“ $C_2$ - $C_6$ 链烯基”是指包含2-6个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基,例如乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、2-甲基(E)-丁-2-烯基、2-甲基(Z)-丁-2-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-3-烯基和(E)-己-1,3-二烯基。“取代的链烯基”是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基,优选1-4个取代基取代的链烯基。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素、烷基、卤代烷基(即,带有单个卤素取代基或多个卤素取代基的烷基,例如 $CF_3$ 或 $CCl_3$ )、氰基、硝基、氧代(即=O)、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 或 $NR_bP(=O)_2R_e$ ,其中每次出现的 $R_a$ 独立地为氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;每次出现的 $R_b$ 、 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或者所述 $R_b$ 和 $R_c$ 与所键合的N一起任选形成杂环;并且每次出现的 $R_e$ 独立地为烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基自身可以任选被取代。

[0119] 术语“炔基”是指包含2-12个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。示例性的基团包括乙炔基。术语“ $C_2$ - $C_6$ 炔基”是指包含2-6个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基,例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基或己-3-炔基。“取代的炔基”是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基,优选1-4个取代基取代的炔基。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单个卤素取代基或多个卤素取代基,在后一种情况下,形成基团,例如 $CF_3$ 或带有 $CCl_3$ 的烷基)、氰基、硝基、氧代(即=O)、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 或 $NR_bP(=O)_2R_e$ ,其中每次出现的 $R_a$ 独立地为氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;每次出现的 $R_b$ 、 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或者所述 $R_b$ 和 $R_c$ 与键合的N一起任选形成杂环;并且每次出现的 $R_e$ 独立地为烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基自身可以任选被取代。

[0120] 术语“环烷基”是指包含1-4个环和每个环3-8个碳的完全饱和的环烃基。“ $C_3$ - $C_7$ 环烷基”是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。“取代的环烷基”是指在任何可用的连

接点被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的环烷基。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个：氢、卤素（例如，单个卤素取代基或多个卤素取代基，在后一种情况下，形成基团，例如 $\text{CF}_3$ 或带有 $\text{CCl}_3$ 的烷基）、氰基、硝基、氧代（即 $=\text{O}$ ）、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ，其中每次出现的 $\text{R}_a$ 独立地为氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基；每次出现的 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 和 $\text{R}_d$ 独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或者所述 $\text{R}_b$ 和 $\text{R}_c$ 与键合的N一起任选形成杂环；并且每次出现的 $\text{R}_e$ 独立地为烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基自身可以任选被取代。示例性的取代基还包括螺-连接或稠合的环状取代基，特别是螺-连接中环烷基、螺-连接中环烯基、螺-连接的杂环（不包括杂芳基）、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基自身可以任选被取代。

[0121] 术语“杂环烷基”或“环杂烷基”是指饱和或部分饱和的单环、双环或多环，其包含至少一个选自氮、硫和氧的杂原子，优选在至少一个环中包含1-3个杂原子。每个环优选为3-10元，更优选4-7元。适合的杂环烷基取代基的实例包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢硫喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉代、1,3-二氮杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧氮杂环庚烷和1,4-氧硫杂环庚烷。该基团可以为末端基团或桥连基团。

[0122] 术语“环烯基”是指包含1-4个环和每个环3-8个碳的部分不饱和环烃基。示例性的此类基团包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。“取代的环烯基”是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的环烯基。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个：氢、卤素（例如，单个卤素取代基或多个卤素取代基，在后一种情况下，形成基团，例如 $\text{CF}_3$ 或带有 $\text{CCl}_3$ 的烷基）、氰基、硝基、氧代（即 $=\text{O}$ ）、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ，其中每次出现的 $\text{R}_a$ 独立地为氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基；每次出现的 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 和 $\text{R}_d$ 独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或者所述 $\text{R}_b$ 和 $\text{R}_c$ 与所键合的N一起任选形成杂环；并且每次出现的 $\text{R}_e$ 独立地为烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基自身可以任选被取代。示例性的取代基还包括螺-连接的或稠合的环状取代基，特别是螺-连接中环烷基、螺-连接中环烯基、螺-连接的杂环（不包括杂芳基）、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基自身可以任选被取代。

[0123] 术语“芳基”是指具有1-5个芳环的环状芳族烃基，特别是单环或双环基团，例如苯基、联苯基或萘基。当包含两个或多个芳族环（双环等）时，芳基的芳族环可以在单个点连接（例如联苯基）或稠合（例如萘基、菲基等）。术语“稠合芳环”是指具有两个或多个芳环的分子结构，其中两个相邻的芳环共有两个碳原子。“取代的芳基”是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基，优选1-3个取代基取代的芳基。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个：氢、卤素（例如，单个卤素取代基或多个卤素取代基，在后一种情况下，形

成基团,例如 $\text{CF}_3$ 或带有 $\text{CCl}_3$ 的烷基)、氰基、硝基、氧代(即 $=\text{O}$ )、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,其中每次出现的 $\text{R}_a$ 独立地为氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;每次出现的 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 和 $\text{R}_d$ 独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或者所述 $\text{R}_b$ 和 $\text{R}_c$ 与所键合的N一起任选形成杂环;并且每次出现的 $\text{R}_e$ 独立地为烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基自身可以任选被取代。示例性的取代基还包括稠合的环状基团,特别是稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基,其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基自身可以任选被取代。

[0124] 术语“联芳基”是指通过单键连接的两个芳基。术语“联杂芳基”是指通过单键连接的两个杂芳基。类似地,术语“杂芳基-芳基”是指通过单键连接的杂芳基和芳基,并且术语“芳基-杂芳基”是指通过单键连接的芳基和杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基和/或芳基环中的环原子数用于指定取代基中芳基或杂芳基环的大小。例如,5,6-杂芳基-芳基是指其中5-元杂芳基与6-元芳基连接的取代基。可以类似地指定其它组合和环大小。

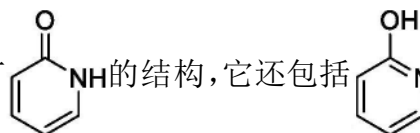
[0125] 术语“碳环(carbocycle)”或“碳环(carbon cycle)”是指包含1-4个环和每个环3-8个碳的完全饱和或部分饱和的环状烃基,或具有1-5个芳族环的环状芳族烃基,特别是单环或双环基团,例如苯基、联苯基或萘基。术语“碳环”涵盖如上文所定义的环境烷基、环烯基、环炔基和芳基。术语“取代的碳环”是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的碳环或碳环基团。示例性的取代基包括但不限于上文针对取代的环烷基、取代的环烯基、取代的环炔基和取代的芳基所述的那些。示例性的取代基还包括在任意可利用的点或连接点螺-连接的或稠合的环状取代基,特别是螺-连接的环烷基、螺-连接的环烯基、螺-连接的杂环(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基,其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基自身可以任选被取代。

[0126] 术语“杂环”和“杂环基”是指在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子的完全饱和或部分或完全不饱和的,包括芳族(即“杂芳基”)环状基团(例如3-7元单环、7-11元双环或8-16元三环环系)。杂环基团的每个环可以独立地是饱和的,或者部分或完全不饱和的。包含杂原子的杂环基团的每个环可以具有1、2、3或4个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,其中氮和硫杂原子可以任选被氧化,并且氮杂原子可以任选被季铵化。(术语“杂芳基鎓”是指带有季氮原子并因此带有正电荷的杂芳基)。杂环基团可以在环或环系的任何杂原子或碳原子处连接到分子的其余部分。示例性的单环杂环基团包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、**噁**唑基、**噁**唑烷基、异**噁**唑啉基、异**噁**唑基、**噻**唑基、**噻**二唑基、**噻**唑烷基、异**噻**唑基、异**噻**唑烷基、**呋**喃基、四氢**呋**喃基、**噻**吩基、**噁**二唑基、**哌**啉基、**哌**啉基、2-氧代**哌**啉基、2-氧代**哌**啉基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂**萘**基、氮杂**萘**基、六氢二氮杂**萘**基、4-**哌**啉酮基、吡啉基、吡嗪基、嘧啉基、哒嗪基、三嗪基、三唑基、四唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫杂吗啉基、硫杂吗啉基亚砷、硫杂吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代**噻**吩基等。示例性的双环杂环基团包括**吡**啶基、二氢**吡**啶基、异**吡**啶基、苯并**噻**唑基、苯并**噁**唑基、苯并**噁**二唑基、苯并**噻**吩基、苯

并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、二氢苯并[d]噁唑、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吲哚基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、二氢喹啉基(例如3,4-二氢-4-氧代-喹啉基)、三嗪基氮杂萘基、四氢喹啉基等。示例性的三环杂环基包括呋喃基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0127] “取代的杂环”和“取代的杂环基”(例如“取代的杂芳基”)是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的杂环或杂环基团。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单个卤素取代基或多个卤素取代基,在后一种情况下,形成基团,例如 $\text{CF}_3$ 或带有 $\text{CCl}_3$ 的烷基)、氰基、硝基、氧代(即 $=\text{O}$ )、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,其中每次出现的 $\text{R}_a$ 独立地为氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;每次出现的 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 和 $\text{R}_d$ 独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或者所述 $\text{R}_b$ 和 $\text{R}_c$ 与所键合的N一起任选形成杂环;并且每次出现的 $\text{R}_e$ 独立地为烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基自身可以任选被取代。示例性的取代基还包括在任意可利用的点或连接点螺-连接的或稠合的环状取代基,特别是螺-连接的环境基、螺-连接的环境基、螺-连接的杂环(不包括杂芳基)、稠合的环境基、稠合的环境基、稠合的杂环或稠合的芳基,其中上述环境基、环境基、杂环和芳基取代基自身可以任选被取代。

[0128] 术语“氧代”是指 $\text{=O}$ 取代基,其可连接至碳环或杂环上的碳环原子。当氧代取代基与芳族基团(例如芳基或杂芳基)上的碳环原子连接时,芳族环上的键可以重排以满足化合价要求。例如,具有2-氧代取代基的吡啶可以具有O=C1C=CC=CC=N1的结构,它还包括O=C1C=CC=CC=N1的其互



变异构形式。

[0129] 术语“烷基氨基”是指具有结构 $-\text{NHR}'$ 的基团,其中 $\text{R}'$ 为氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基,如本文所定义。烷基氨基的实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、环丙基氨基、正丁基氨基、叔丁基氨基、新戊基氨基、正戊基氨基、己基氨基、环己基氨基等。

[0130] 术语“二烷基氨基”是指具有结构 $-\text{NRR}'$ 的基团,其中 $\text{R}$ 和 $\text{R}'$ 各自独立地为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂环或取代的杂环,如本文所定义。在二烷基氨基部分中, $\text{R}$ 和 $\text{R}'$ 可以相同或不同。二烷基氨基的实例包括但不限于二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、二(正丙基)氨基、二(异丙基)氨基、二(环丙基)氨基、二(正丁基)氨基、二(叔丁基)氨基、二(新戊基)氨基、二(正戊基)氨基、二(己基)氨基、二(环己基)氨基等。在某些实施方案中, $\text{R}$ 和 $\text{R}'$ 连接以形成环

状结构。所得环状结构可以为芳族或非芳族的。所得环状结构的实例包括但不限于氮丙啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、吡咯基、咪唑基、1,2,4-三唑基和四唑基。

[0131] 术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟或碘。

[0132] 术语“取代的”是指其中分子、分子部分或取代基(例如烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基或本文公开的任意其它基团)被一个或多个取代基取代,其中化合价允许优选在任何可利用连接点上1-6个取代基的实施方案。示例性的取代基包括但不限于如下基团的一个或多个:氢、卤素(例如,单个卤素取代基或多个卤素取代基,在后一种情况下,形成基团,例如 $\text{CF}_3$ 或带有 $\text{CCl}_3$ 的烷基)、氰基、硝基、氧代(即 $=\text{O}$ )、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、烷基、卤代烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ,其中每次出现的 $\text{R}_a$ 独立地为氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;每次出现的 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 和 $\text{R}_d$ 独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或者所述 $\text{R}_b$ 和 $\text{R}_c$ 与所键合的N一起任选形成杂环;并且每次出现的 $\text{R}_e$ 独立地为烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。在上述示例性的取代基中,基团例如烷基、环烷基、链烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基自身可以任选被取代。术语“任选取代的”是指其中分子、分子部分或取代基(例如烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基或本文公开的任意其它基团)可以被上述一个或多个取代基取代,也可以不被它们取代的实施方案。

[0133] 除非另有指示,否则假定具有不满足的化合价的任何杂原子具有足以满足该化合价的氢原子。

[0134] 本发明的化合物可以形成盐,这些盐也在本发明的范围内。除非另有指示,否则提及本发明的化合物应理解为包括提及其盐。如本文所用,术语“盐”表示与无机和/或有机酸和碱形成的酸性和/或碱性盐。此外,当本发明的化合物包含碱性部分(例如但不限于吡啶或咪唑)和酸性部分(例如但不限于酚或羧酸)时,可以形成两性离子(“内盐”)并且包括在如本文所用的术语“盐”内。优选药学上可接受的(即无毒性生理学上可接受的)盐,不过,其它盐也是可用的,例如在制备期间可以使用的分离或纯化步骤中。本发明的化合物可以例如通过使本文所述的化合物与一定量(例如等当量)的酸或碱在介质(例如盐在其中沉淀的介质)中或在水性介质中反应,然后冻干来形成。

[0135] 包含碱性部分,例如但不限于胺或吡啶或咪唑环的本发明化合物可以与多种有机和无机酸形成盐。示例性的酸加成盐包括乙酸盐(例如与乙酸或三卤代乙酸,例如三氟乙酸形成的那些)、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙磺酸盐(例如2-羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(例如2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基丙酸盐(例如3-苯基丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(例如与硫酸形成的那些)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐例如甲苯磺酸盐、十一酸盐等。

[0136] 包含酸性部分例如但不限于酚或羧酸的本发明化合物可以与多种有机和无机碱形成盐。示例性的碱性盐包括铵盐,碱金属盐例如钠盐、锂盐和钾盐,碱土金属盐例如钙盐和镁盐,与有机碱(例如有机胺)的盐,例如苺星(benzathines)、二环己胺、海巴明(与N,N-双(脱氢枞基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁胺和与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等形成的盐。碱性含氮基团可以用例如低级烷基卤(例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲基、二乙基、二丁基和二戊基酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苺基和苺乙基溴化物)等这样的试剂季铵化。

[0137] 在本文中还关注本发明化合物的前药和溶剂化物。如本文所用的术语“前药”表示在施用于个体后通过代谢或化学方法而经历化学转化产生本发明化合物的化合物,或其盐和/或溶剂化物。本发明化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0138] 本发明化合物及其盐或溶剂化物可以以其互变异构形式(例如,作为酰胺或亚氨基醚)存在。所有此类互变异构形式在本文中被认为是本发明的一部分。如本文所用,化合物的任何描述的结构包括其互变异构形式。

[0139] 本发明化合物的所有立体异构体(例如,由于多种取代基上的不对称碳而可能存在的那些),包括对映异构体形式和非对映异构体形式,均包括在本发明的范围内。本发明化合物的单个立体异构体可以例如基本上不含其它异构体(例如,作为具有特定活性的纯或基本上纯的旋光异构体),或者可以例如作为外消旋体或与所有其它或其它选择的立体异构体混合。本发明的手性中心可以具有如International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) 1974Recommendations所定义的S或R构型。外消旋形式可以通过物理方法拆分,例如分级结晶、非对映异构体衍生物体的分离或结晶,或通过手性柱色谱分离。单独的旋光异构体可以通过任何适合的方法从外消旋体获得,包括但不限于常规方法,例如与旋光酸成盐,然后结晶。

[0140] 本发明化合物在其制备之后,优选被分离和纯化以获得包含按重量计等于或大于90%、例如等于或大于95%、等于或大于99%的量的化合物(“基本上纯的”化合物)的组合物,然后如本文所述使用或配制该组合物。本发明的此类“基本上纯的”化合物在本文中也被认为是本发明的一部分。

[0141] 关注本发明化合物的所有构型异构体,其可以是混合物或者纯的或基本上纯的形式。本发明化合物的定义包括顺式(Z)和反式(E)烯烃异构体,以及环状烃或杂环的顺式和反式异构体。

[0142] 在整个说明书中,可以选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0143] 本文更详细地描述了特定官能团和化学术语的定义。出于本发明的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版内封面鉴定,并且具体官能团通常如本文所述定义。另外,有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述在“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito(1999)中。

[0144] 本发明的某些化合物可以以特定的几何或立体异构形式存在。本发明涵盖所有此类化合物,包括顺式-和反式-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物及其其它混合物,正如落入本发明的范围内的。另外的不对称碳原

子可以存在于取代基例如烷基中。所有这些异构体及其混合物预期均包括在本发明中。

[0145] 根据本发明,可以使用包含任何多种异构体比例的异构体混合物。例如,在仅组合两种异构体的情况下,包含50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0异构体比例的混合物均涵盖于本发明中。本领域普通技术人员将容易理解,对于更复杂的异构体混合物,预期类似的比率。

[0146] 本发明还包括同位素标记的化合物,其与本文公开的化合物等同,但事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子替代。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如分别为<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>11</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>8</sup>F和<sup>36</sup>Cl。包含上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂化物在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物,例如,其中放射性同位素例如<sup>3</sup>H和<sup>14</sup>C在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。氟化的即<sup>3</sup>H和碳-14即<sup>14</sup>C同位素由于它们易于制备和可检测性是特别优选的。此外,用较重的同位素例如氘即<sup>2</sup>H取代由于更高的代谢稳定性,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求,可以提供某些治疗优势,并且由此在一些情况下可能是优选的。同位素标记的化合物通常可以通过进行以下方案和/或实施例中公开的方法,通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0147] 例如,如果需要本发明化合物的特定对映异构体,则其可以通过不对称合成或通过用手性助剂衍生来制备,其中分离所得的非对映异构体混合物并且裂解辅助基团以提供纯的期望的对映异构体。可选择的是,当分子包含碱性官能团(例如氨基)或酸性官能团(例如羧基)时,与适当的旋光酸或碱形成非对映异构体盐,然后通过本领域众所周知的分级结晶或色谱手段拆分由此形成的非对映异构体,随后回收纯对映异构体。

[0148] 应当理解,如本文所述的化合物可以被任何数目的取代基或官能部分取代。通常,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,以及本发明的式中包含的取代基,均是指用指定取代基的基团置换给定结构中的氢基团。当任何给定结构中的多于一个位置可以被选自指定组的多于一个取代基取代时,每个位置上的取代基可以相同或不同。如本文所用,术语“取代的”预期包括有机化合物的所有允许的取代基。在广义方面,可允许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支链和无支链、碳环和杂环以及芳族和非芳族取代基。出于本发明的目的,杂原子例如氮可以具有氢取代基和/或本文所述的有机化合物的任何允许的取代基,其满足杂原子的化合价。此外,本发明不旨在以任何方式受有机化合物的可允许的取代基的限制。本发明设想的取代基和变量的组合优选是导致形成可用于治疗例如增殖性障碍的稳定化合物的那些。如本文所用,术语“稳定的”优选是指化合物具有足以允许制备的稳定性并且维持化合物的完整性足够的时间期限以被检测并且优选地持续足够的时间期限以用于本文详述的目的的化合物。

[0149] 如本文所用,术语“癌症”和等同的“肿瘤”是指其中宿主来源的异常复制细胞以可检测的量存在于个体中的病症。癌症可以是恶性或非恶性癌症。癌症或肿瘤包括但不限于胆道癌;脑癌;乳腺癌;宫颈癌;绒毛膜癌;结肠癌;子宫内膜癌;食道癌;胃(gastric)(胃(stomach))癌;上皮内肿瘤;白血病;淋巴瘤;肝癌;肺癌(例如小细胞和非小细胞);黑色素瘤;神经母细胞瘤;口腔癌;卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;直肠癌;肾(renal)(肾(kidney))癌;肉

瘤；皮肤癌；睾丸癌；甲状腺癌；以及其它癌和肉瘤。癌症可以是原发性的或转移性的。癌症以外的疾病可能与Ras信号传导途径的组分的突变改变相关，并且本文公开的化合物可用于治疗这些非癌症疾病。此类非癌症疾病可以包括：神经纤维瘤；Leopard综合征；Noonan综合征；Legius综合征；Costello综合征；心脏-面-皮肤综合征；1型遗传性牙龈纤维瘤；自身免疫淋巴增殖综合征；和毛细血管畸形-动静脉畸形。

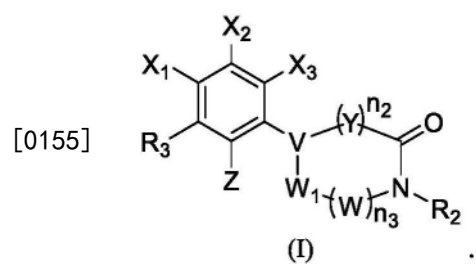
[0150] 本文所用的“有效量”是指达到或促进期望结果所必需或足够的任何量。在一些情况下，有效量为治疗有效量。治疗有效量是在个体中促进或实现期望的生物响应所必需或足够的任何量。任何特定应用的有效量可以取决于例如所治疗的疾病或病症、所施用的特定活性剂、个体的大小或者疾病或病症的严重程度等因素而不同。本领域普通技术人员可以凭经验确定特定活性剂的有效量，而无需过度试验。

[0151] 如本文所用，术语“个体”是指脊椎动物。在一个实施方案中，个体为哺乳动物或哺乳动物物种。在一个实施方案中，个体为人。在其它实施方案中，个体为非人脊椎动物，包括但不限于非人灵长类动物、实验室动物、家畜、赛马、驯养动物和非驯养动物。

[0152] 化合物

[0153] 描述了作为Kv1.3钾通道阻断剂的新化合物。申请人惊奇地发现，本文公开的化合物表现出有效的Kv1.3钾通道抑制特性。另外，申请人惊奇地发现，本文公开的化合物选择性地阻断Kv1.3钾通道而不阻断hERG通道，因此具有期望的心血管安全性。

[0154] 在一个方面，描述了式I化合物或其药学上可接受的盐：



[0156] 其中：

[0157]  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 各自独立地为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代烷基或卤代环烷基；

[0158] 或者可选择地， $X_1$ 和 $X_2$ 和所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基；

[0159] 或者可选择地， $X_2$ 和 $X_3$ 和所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基；

[0160] Z为 $OR_a$ ；

[0161]  $R_3$ 为H、卤素、烷基、环烷基、饱和杂环、芳基、杂芳基、CN、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $NR_aR_b$ 或 $NR_a(C=O)R_b$ ；

[0162] V为 $CR_1$ ；

[0163]  $W_1$ 为 $CHR_1$ 、O或 $NR_4$ ；

[0164] 每次出现的W独立地为 $CHR_1$ 、O或 $NR_5$ ；

[0165] 每次出现的Y独立地为 $CHR_1$ 、O或 $NR_6$ ；

[0166] 每次出现的 $R_1$ 独立地为H、烷基、卤素或 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ ；

[0167] 每次出现的 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为H、烷基、杂烷基、环烷基、环杂烷基、烷基芳基、芳基或杂芳基；

[0168]  $R_2$ 为H、烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 环烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 杂烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 环杂烷基、 $(CR_7R_8)_p$ 芳基、

$(\text{CR}_7\text{R}_8)_p$  杂芳基、 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{OR}_a$ 、 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p(\text{C}=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a(\text{C}=\text{O})\text{R}_b$  或  $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p(\text{C}=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ;

[0169] 每次出现的 $\text{R}_7$ 和 $\text{R}_8$ 独立地为H、烷基、环烷基、芳基或杂芳基;

[0170] 每次出现的 $\text{R}_a$ 和 $\text{R}_b$ 独立地为H、烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基;

[0171] 或者可选择地, $\text{R}_a$ 和 $\text{R}_b$ 与所连接的原子一起形成3-7元任选取代的碳环或杂环;

[0172]  $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$ 、 $\text{X}_3$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_a$ 和 $\text{R}_b$ 的烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基、碳环和杂环各自独立地并且任选地被1-4个取代基取代,所述取代基在化合价允许的情况下各自独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、卤素、CN、 $\text{R}_c$ 、 $(\text{CR}_c\text{R}_d)_p\text{OR}_c$ 、 $(\text{CR}_c\text{R}_d)_p(\text{C}=\text{O})\text{OR}_c$ 、 $(\text{CR}_c\text{R}_d)_p\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $(\text{CR}_c\text{R}_d)_p(\text{C}=\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $(\text{CR}_c\text{R}_d)_p\text{NR}_c(\text{C}=\text{O})\text{R}_d$ 和氧代;

[0173] 每次出现的 $\text{R}_c$ 和 $\text{R}_d$ 独立地为H、烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基;

[0174] 每个杂环包含1-3个各自独立地选自O、S和N的杂原子;

[0175]  $n_2$ 为0-2的整数;

[0176]  $n_3$ 为0-2的整数;

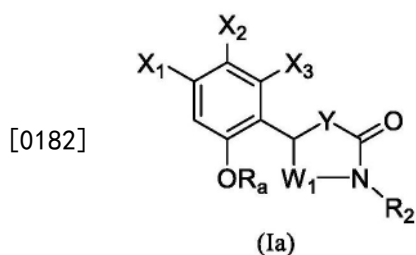
[0177] 其中 $n_2$ 和 $n_3$ 的总和为1或2;并且

[0178] 每次出现的 $p$ 独立地为0-4的整数。

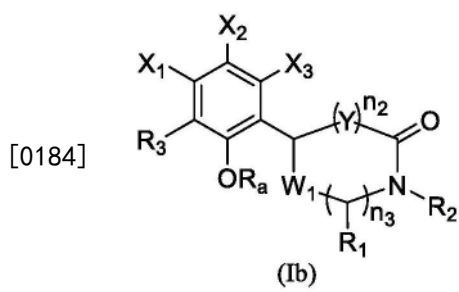
[0179] 在一些实施方案中, $n_2$ 为1,并且 $n_3$ 为0。在一些实施方案中, $n_2$ 为0,并且 $n_3$ 为1。在一些实施方案中, $n_2$ 为1,并且 $n_3$ 为1。在一些实施方案中, $n_2$ 为2,并且 $n_3$ 为0。在一些实施方案中, $n_2$ 为0,并且 $n_3$ 为2。

[0180] 在一些实施方案中, $V$ 为 $\text{CR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H、卤素或烷基。在一些实施方案中, $V$ 为 $\text{CR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为烷基。在一些实施方案中, $V$ 为 $\text{CR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$ 。在一些实施方案中, $V$ 为 $\text{CR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H或烷基。在某些实施方案中,烷基为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基。 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在一些实施方案中, $V$ 为CH。

[0181] 在一些实施方案中,化合物具有式Ia的结构:



[0183] 在一些实施方案中,化合物具有式Ib的结构:



[0185] 其中 $n_2$ 为1-2,并且 $n_3$ 为0-1;并且其中 $n_2$ 和 $n_3$ 的总和为2。

[0186] 在一些实施方案中, $W_1$ 为 $\text{CHR}_1$ 或 $\text{NR}_4$ 。在一些实施方案中, $W_1$ 为 $\text{CHR}_1$ 或O。在一些实施方案中, $W_1$ 为O。在一些实施方案中, $W_1$ 为 $\text{CHR}_1$ 。在一些实施方案中, $W_1$ 为 $\text{NR}_4$ 。

[0187] 在一些实施方案中,每次出现的W独立地为 $\text{CHR}_1$ 或 $\text{NR}_5$ 。在一些实施方案中,每次出现的W独立地为 $\text{CHR}_1$ 或O。在一些实施方案中,至少一次出现的W为O。在一些实施方案中,W为 $\text{CHR}_1$ 。在一些实施方案中,W为 $\text{NR}_4$ 。

[0188] 在一些实施方案中,每次出现的Y独立地为 $\text{CHR}_1$ 或O。在一些实施方案中,每次出现的Y独立地为 $\text{CHR}_1$ 或 $\text{NR}_6$ 。在一些实施方案中,至少一次出现的Y为O。在一些实施方案中,Y为 $\text{CHR}_1$ 。在一些实施方案中,Y为 $\text{NR}_4$ 。

[0189] 在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_1$ 独立地为H、卤素或烷基。在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_1$ 独立地为H或 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$ 。在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_1$ 独立地为H、烷基或 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$ 。在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_1$ 独立地为H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_3$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_1$ 为H。

[0190] 在一些实施方案中, $\text{W}_1$ 为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H、卤素或烷基。在一些实施方案中, $\text{W}_1$ 为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H或 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$ 。在一些实施方案中, $\text{W}_1$ 为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H、烷基或 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$ 。在一些实施方案中, $\text{W}_1$ 为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_3$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0191] 在一些实施方案中, $\text{R}_4$ 为H、烷基、杂烷基、环烷基或环杂烷基。在一些实施方案中, $\text{R}_4$ 为芳基、烷基芳基或杂芳基。在一些实施方案中, $\text{R}_4$ 为H或烷基。在一些实施方案中, $\text{R}_4$ 为H。

[0192] 在一些实施方案中, $\text{W}_1$ 为 $\text{NR}_4$ 。在一些实施方案中, $\text{W}_1$ 为 $\text{NR}_4$ ,其中 $\text{R}_4$ 为H、烷基、杂烷基、环烷基或环杂烷基。在一些实施方案中, $\text{W}_1$ 为 $\text{NR}_4$ ,其中 $\text{R}_4$ 为芳基、烷基芳基或杂芳基。在一些实施方案中, $\text{W}_1$ 为 $\text{NR}_4$ ,其中 $\text{R}_4$ 为H或烷基。在一些实施方案中, $\text{W}_1$ 为 $\text{NR}_4$ ,其中 $\text{R}_4$ 为H。

[0193] 在一些实施方案中,至少一次出现的W为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H、卤素或烷基。在一些实施方案中,至少一次出现的W为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H或 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$ 。在一些实施方案中,至少一次出现的W为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H、烷基或 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$ 。在一些实施方案中,至少一次出现的W为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_3$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0194] 在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_5$ 独立地为H、烷基、杂烷基、环烷基或环杂烷基。在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_5$ 独立地为芳基、烷基芳基或杂芳基。在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_5$ 为H或烷基。在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_5$ 为H。

[0195] 在一些实施方案中,至少一次出现的W为 $\text{NR}_5$ 。在一些实施方案中,至少一次出现的W为 $\text{NR}_5$ ,其中 $\text{R}_5$ 为H、烷基、杂烷基、环烷基或环杂烷基。在一些实施方案中,至少一次出现的W为 $\text{NR}_5$ ,其中 $\text{R}_5$ 为芳基、烷基芳基或杂芳基。在一些实施方案中,至少一次出现的W为 $\text{NR}_5$ ,其中 $\text{R}_5$ 为H或烷基。在一些实施方案中,至少一次出现的W为 $\text{NR}_5$ ,其中 $\text{R}_5$ 为H。

[0196] 在一些实施方案中,至少一次出现的Y为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H、卤素或烷基。在一些实施方案中,至少一次出现的Y为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H或 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$ 。在一些实施方案中,至少一次出现的Y为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H、烷基或 $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$ 。在一些实施方案中,至少一次出现的Y为 $\text{CHR}_1$ ,其中 $\text{R}_1$ 为H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_3$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0197] 在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_6$ 独立地为H、烷基、杂烷基、环烷基或环杂烷基。在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_6$ 独立地为芳基、烷基芳基或杂芳基。在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_6$ 为H或烷基。在一些实施方案中,每次出现的 $\text{R}_6$ 为H。

[0198] 在一些实施方案中,至少一次出现的Y为 $\text{NR}_6$ 。在一些实施方案中,至少一次出现的Y为 $\text{NR}_6$ ,其中 $\text{R}_6$ 为H、烷基、杂烷基、环烷基或环杂烷基。在一些实施方案中,至少一次出现的Y为 $\text{NR}_6$ ,其中 $\text{R}_6$ 为芳基、烷基芳基或杂芳基。在一些实施方案中,至少一次出现的Y为 $\text{NR}_6$ ,其中

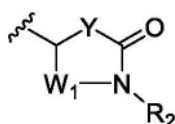
$R_6$ 为H或烷基。在一些实施方案中,至少一次出现的Y为 $NR_6$ ,其中 $R_6$ 为H。

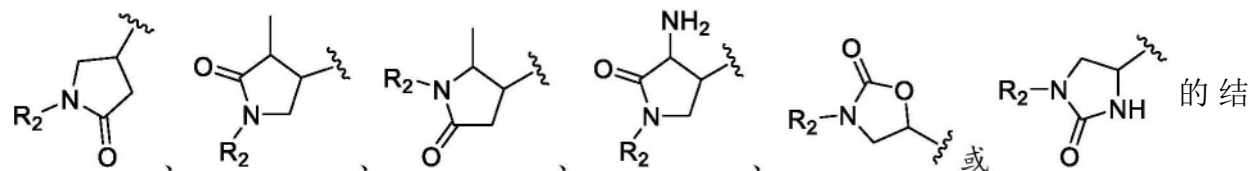
[0199] 在一些实施方案中, $R_2$ 为H、烷基或 $(CR_7R_8)_p$ 环烷基。环烷基的非限制性实例包括任选取代的环丙基、任选取代的环丁基、任选取代的环戊基或任选取代的环己基。在一些实施方案中, $R_2$ 为 $(CR_7R_8)_p$ 杂烷基或 $(CR_7R_8)_p$ 环杂烷基。环杂烷基的非限制性实例包括任选取代的氮杂环丁烷基、任选取代的氧杂环丁烷基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的四氢呋喃基、任选取代的四氢吡喃基、任选取代的哌嗪基、任选取代的哌嗪酮基和任选取代的吡啶酮基。在一些实施方案中, $R_2$ 为 $(CR_7R_8)_p$ 芳基或 $(CR_7R_8)_p$ 杂芳基。杂芳基的非限制性实例包括任选取代的异噁唑基、任选取代的异噻唑基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、任选取代的噻唑基、任选取代的吡唑基和任选取代的三唑基。在一些实施方案中, $R_2$ 为 $(CR_7R_8)_pOR_a$ 或 $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$ 。在一些实施方案中, $R_2$ 为 $(CR_7R_8)_p(C=O)OR_a$ 、 $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ 或 $(CR_7R_8)_p(C=O)NR_aR_b$ 。在一些实施方案中, $R_2$ 为 $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ 。

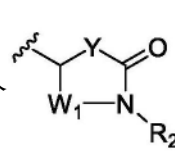
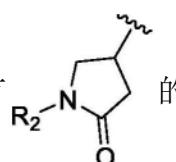
[0200] 在一些实施方案中,每次出现的 $R_7$ 和 $R_8$ 独立地为H或烷基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_7$ 和 $R_8$ 为H。在一些实施方案中,每次出现的 $R_7$ 和 $R_8$ 为烷基。在某些实施方案中,烷基为 $C_1$ - $C_4$ 烷基,例如但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_7$ 和 $R_8$ 独立地为H、环烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_7$ 和 $R_8$ 独立地为H或环烷基。

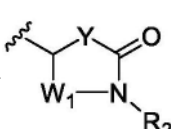
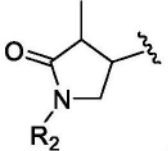
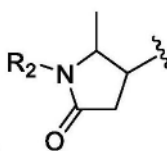
[0201] 在一些实施方案中,每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H或烷基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 为H。在一些实施方案中,每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 为烷基。在某些实施方案中,烷基为 $C_1$ - $C_4$ 烷基,例如但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为环烷基、杂环、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H或环烷基。

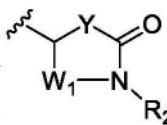
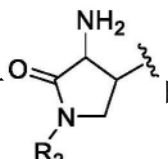
[0202] 在一些实施方案中,至少一次出现的p为0、1或2。在一些实施方案中,至少一次出现的p为0。在一些实施方案中,至少一次出现的p为1。在一些实施方案中,至少一次出现的p为2。在一些实施方案中,至少一次出现的p为3或4。在一些实施方案中,至少一次出现的p为3。在一些实施方案中,至少一次出现的p为4。

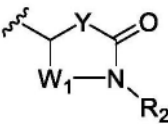
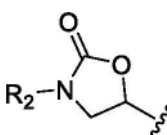
[0203] 在一些实施方案中,V为CH,并且结构部分  具有

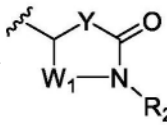
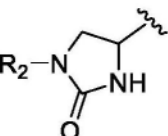


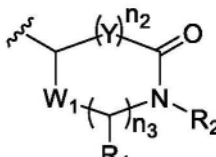
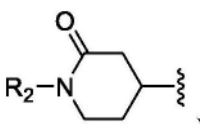
构。在一些实施方案中,V为CH,并且结构部分  具有  的结构。在一些实

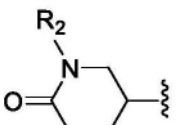
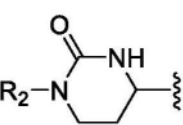
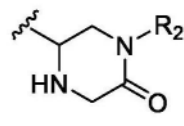
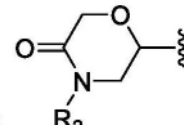
施方案中,V为CH,并且结构部分  具有  或  的结构。在一

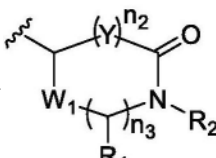
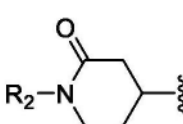
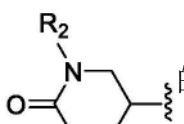
些实施方案中,V为CH,并且结构部分  具有  的结构。在一些实施方案

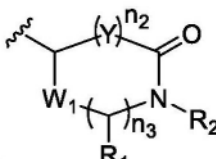
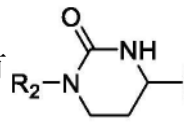
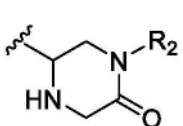
中,V为CH,并且结构部分  具有  的结构。在一些实施方案中,V为CH,

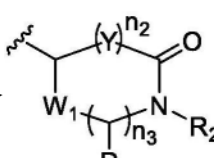
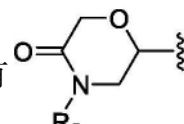
并且结构部分  具有  的结构。

[0204] 在一些实施方案中,V为CH,并且结构部分  具有  的

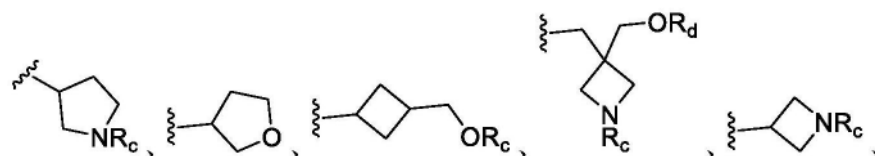
结构。在一些实施方案中,V  ,  ,  或  的

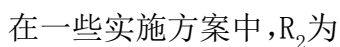
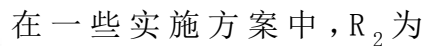
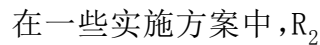
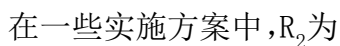
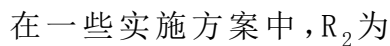
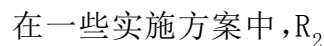
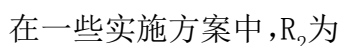
为CH,并且结构部分  具有  或  的结构。在一些实施

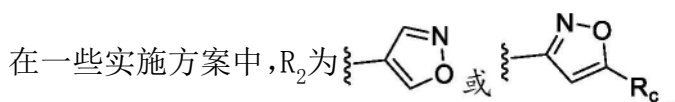
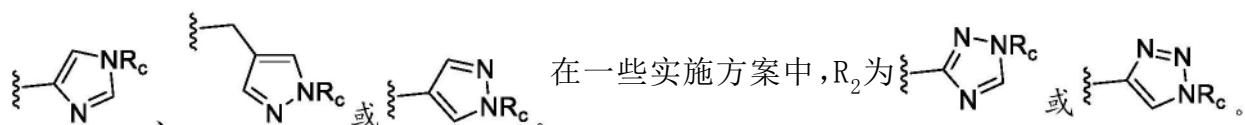
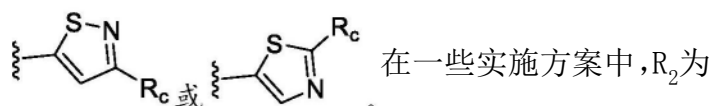
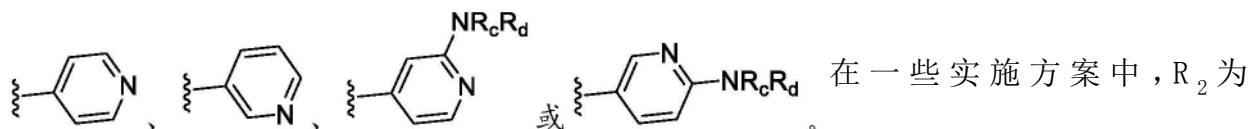
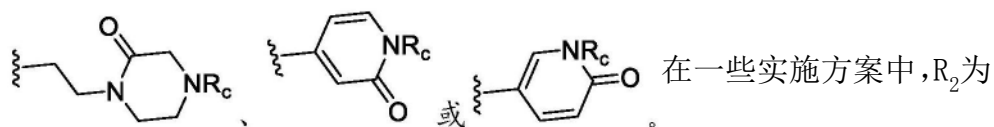
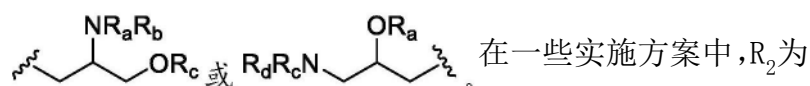
方案中,V为CH,并且结构部分  具有  或  的结构。在

一些实施方案中,V为CH,并且结构部分  具有  的结构。

[0205] 在一些实施方案中,R<sub>2</sub>为



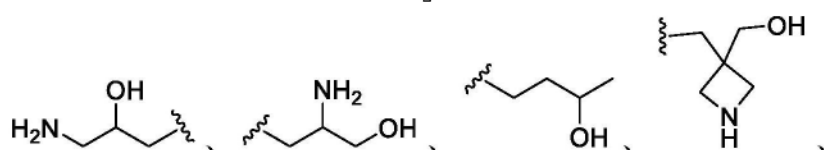




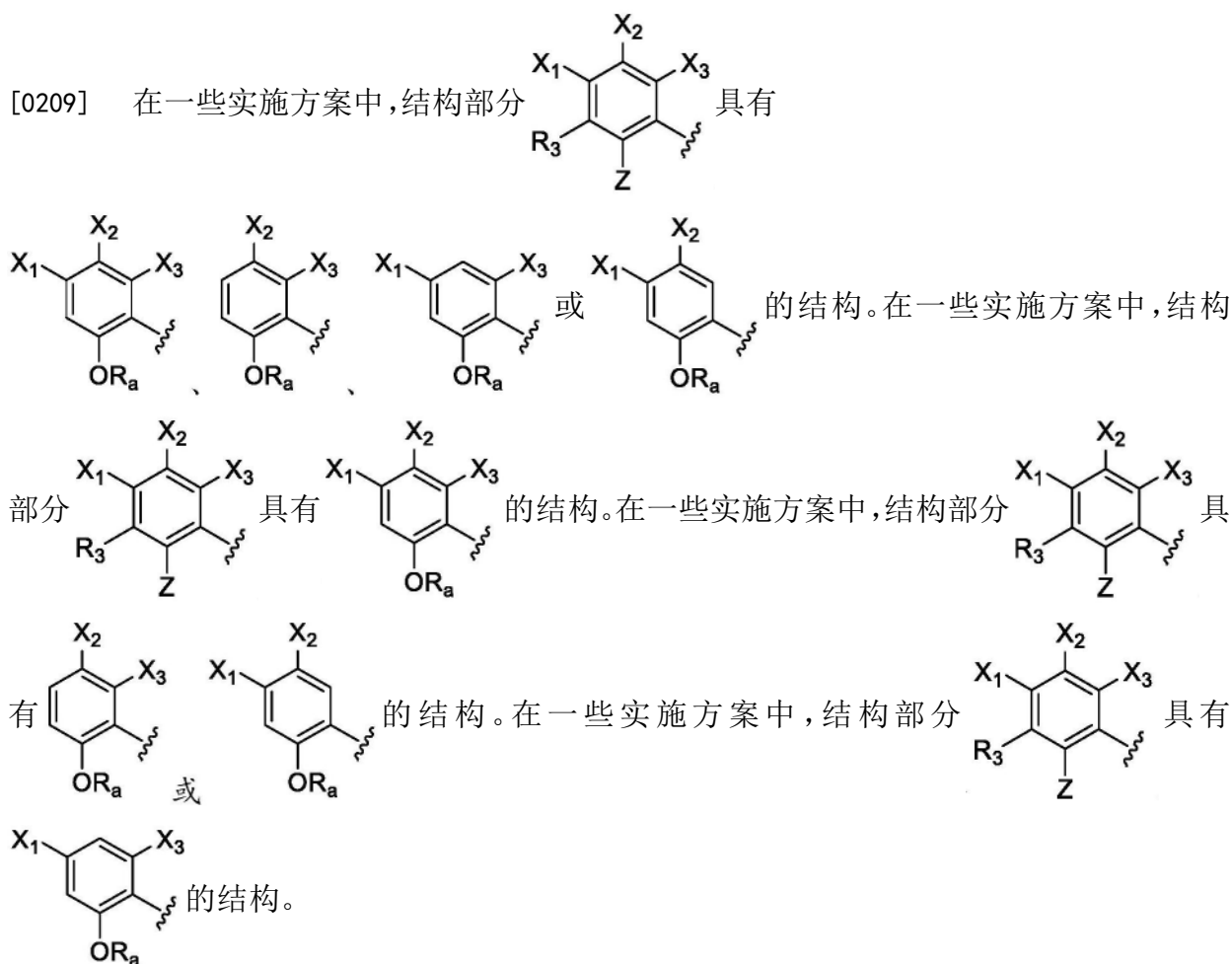
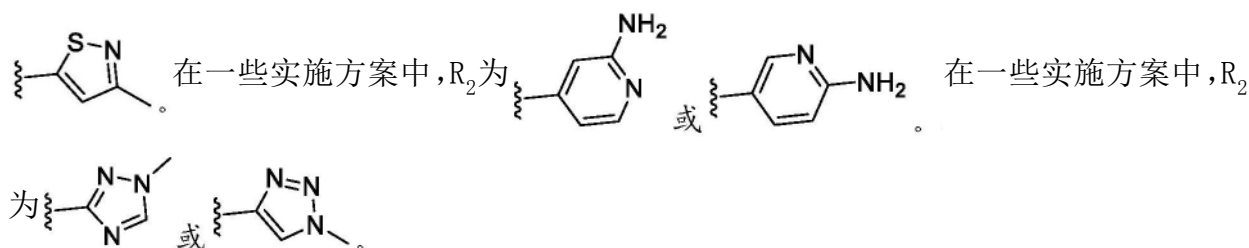
[0206] 在一些实施方案中,每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H或烷基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H或O( $C_{1-4}$ 烷基)。 $C_{1-4}$ 烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H、环烷基、杂环、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为H或环烷基。

[0207] 在一些实施方案中,每次出现的 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为H或烷基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为H或 $C_{1-4}$ 烷基。 $C_{1-4}$ 烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为H、环烷基、杂环、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,每次出现的 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为H或环烷基。

[0208] 在一些实施方案中,  $R_2$  为







[0210] 在一些实施方案中,  $X_1$  为 H、卤素、烷基或卤代烷基。在一些实施方案中,  $X_1$  为 H、F、Cl、Br、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$  或  $\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中,  $X_1$  为 H 或 Cl。在一些实施方案中,  $X_1$  为 H。在一些实施方案中,  $X_1$  为 Cl。在一些实施方案中,  $X_1$  为 CN、环烷基或卤代环烷基。在一些实施方案中,  $X_1$  为 CN。在一些实施方案中,  $X_1$  为环烷基或卤代环烷基。

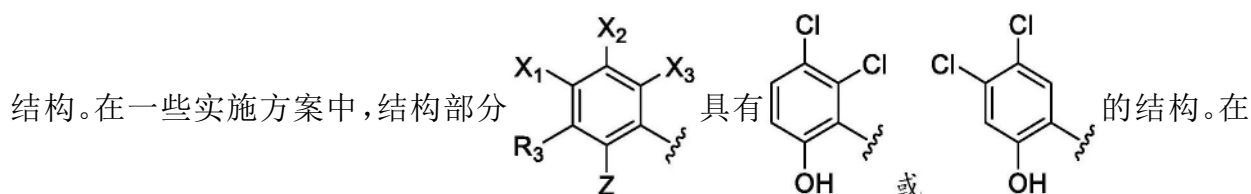
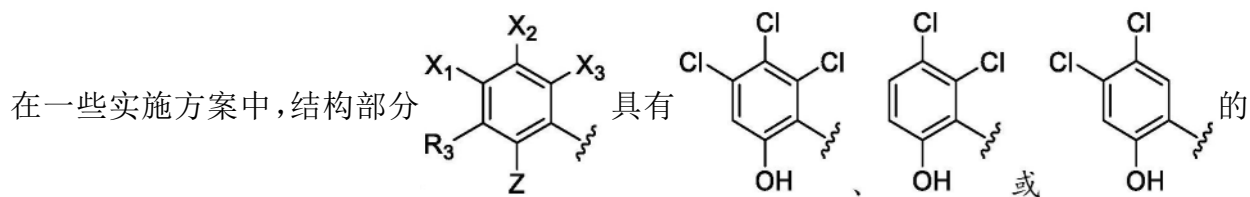
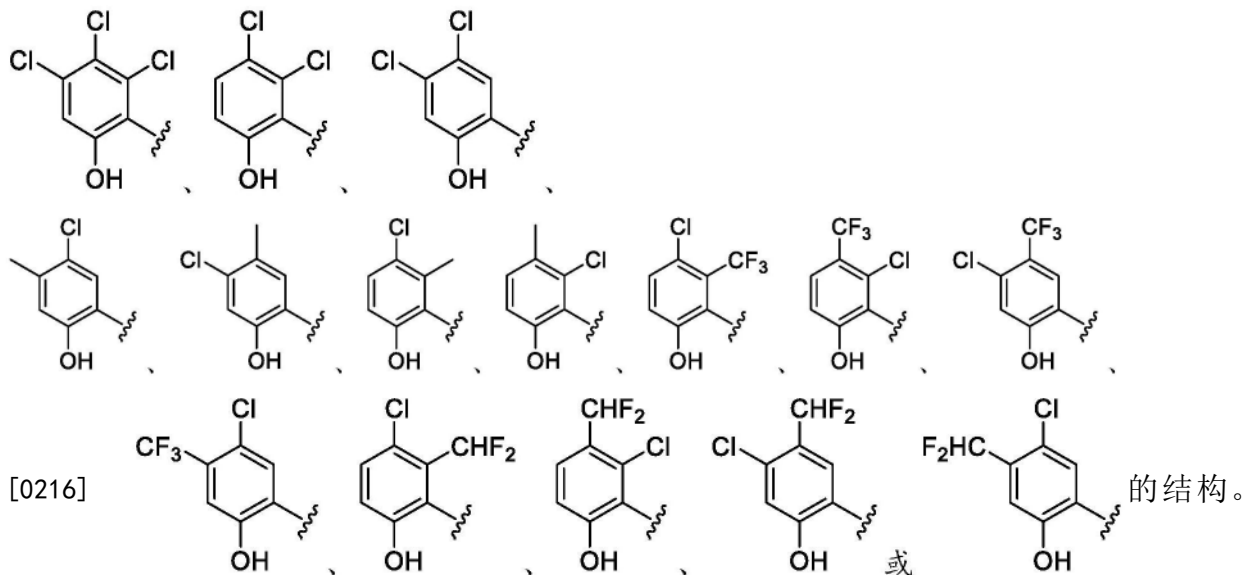
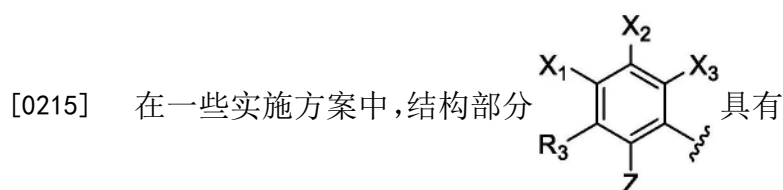
[0211] 在一些实施方案中,  $X_2$  为 H、卤素、烷基或卤代烷基。在一些实施方案中,  $X_2$  为 H、F、Cl、Br、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$  或  $\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中,  $X_2$  为 H 或 Cl。在一些实施方案中,  $X_2$  为 H。在一些实施方案中,  $X_2$  为 Cl。在一些实施方案中,  $X_2$  为 CN、环烷基或卤代环烷基。在一些实施方案中,  $X_2$  为 CN。在一些实施方案中,  $X_2$  为环烷基或卤代环烷基。

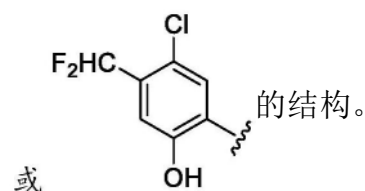
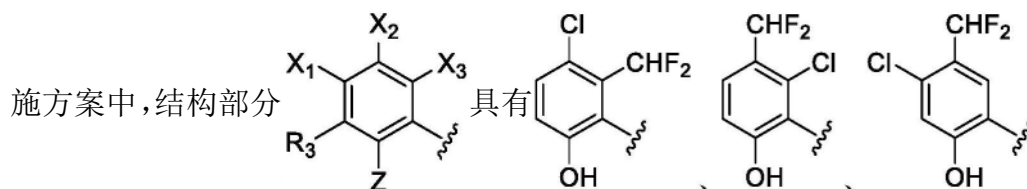
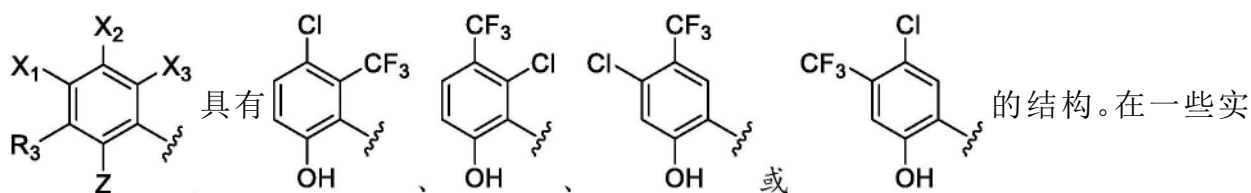
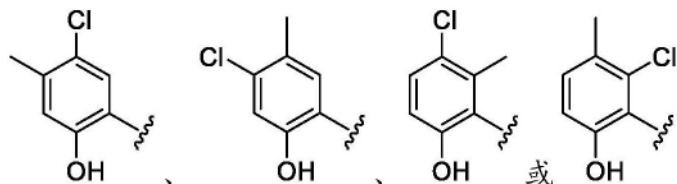
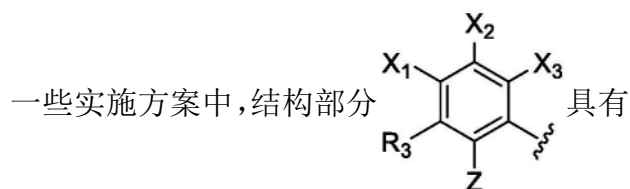
[0212] 在一些实施方案中,  $X_3$  为 H、卤素、烷基或卤代烷基。在一些实施方案中,  $X_3$  为 H、F、Cl、Br、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$  或  $\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中,  $X_3$  为 H 或 Cl。在一些实施方案中,  $X_3$  为 H。在一些实施方案中,  $X_3$  为 Cl。在一些实施方案中,  $X_3$  为 CN、环烷基或卤代环烷基。在一些实施方案中,  $X_3$  为 CN。在一些实施方案中,  $X_3$  为环烷基或卤代环烷基。

[0213] 在一些实施方案中, Z 为  $\text{OR}_a$ , 其中  $R_a$  为 H、烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基。在一些

实施方案中, Z为 $OR_a$ , 其中 $R_a$ 为H或 $O(C_{1-4}\text{烷基})$ 。 $C_{1-4}$ 烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在一些实施方案中, Z为OH、 $OCH_3$ 或 $OCH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, Z为OH。

[0214] 在一些实施方案中,  $R_3$ 为H、卤素、烷基或环烷基。在一些实施方案中,  $R_3$ 为饱和杂环、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,  $R_3$ 为CN、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 或 $SR_a$ , 其中 $R_a$ 为H、烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,  $R_3$ 为CN、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 或 $SR_a$ , 其中 $R_a$ 为H或烷基。在一些实施方案中,  $R_3$ 为 $NR_aR_b$ 或 $NR_a(C=O)R_b$ , 其中 $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地为H、烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,  $R_3$ 为 $NR_aR_b$ 或 $NR_a(C=O)R_b$ , 其中 $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地为H或烷基。在一些实施方案中,  $R_3$ 为H、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基或 $CF_3$ 。 $C_{1-4}$ 烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在一些实施方案中,  $R_3$ 为H。





[0217] 在一些实施方案中,  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_a$  和  $R_b$  的烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基、碳环和杂环, 如果适合, 各自独立地并且任选地被 1-4 个取代基取代, 所述取代基在化合价允许的情况下各自独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代环烷基和卤素。在一些实施方案中,  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_a$  和  $R_b$  的烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基、碳环和杂环, 如果适合, 各自独立地并且任选地被 1-4 个取代基取代, 所述取代基在化合价允许的情况下各自独立地选自  $CN$ 、 $R_c$ 、 $(CR_cR_d)_pOR_c$  和  $(CR_cR_d)_pNR_cR_d$ 。在一些实施方案中,  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_a$  和  $R_b$  的烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基、碳环和杂环, 如果适合, 各自独立地并且任选地被 1-4 个取代基取代, 所述取代基在化合价允许的情况下各自独立地选自  $(CR_cR_d)_p(C=O)OR_c$ 、 $(CR_cR_d)_p(C=O)NR_cR_d$ 、 $(CR_cR_d)_pNR_c(C=O)R_d$  和氧代。

[0218] 在某些实施方案中, 化合物选自如表 1 中所示的化合物 1-105。

[0219] 缩写

|        |     |                        |
|--------|-----|------------------------|
| [0220] | ACN | 乙腈                     |
| [0221] | Boc | 叔丁基氧基羰基                |
| [0222] | CDI | 羰基二咪唑                  |
| [0223] | DBU | 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 |
| [0224] | DCE | 1,2-二氯乙烷               |

|        |       |                              |
|--------|-------|------------------------------|
| [0225] | DCM   | 二氯甲烷                         |
| [0226] | DIEA  | 二异丙基乙基胺                      |
| [0227] | DMEDA | 1,2-二甲基乙二胺                   |
| [0228] | DMEM  | Dulbecco改良的Eagle培养基          |
| [0229] | DMF   | 二甲基甲酰胺                       |
| [0230] | DPPA  | 二苯基磷酰基叠氮化物                   |
| [0231] | EA    | 乙酸乙酯                         |
| [0232] | EGTA  | 乙二醇-双(β-氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸 |
| [0233] | ESI   | 电喷雾电离                        |
| [0234] | FBS   | 胎牛血清                         |
| [0235] | MOM   | 甲氧基甲基乙缩醛                     |
| [0236] | MsCl  | 甲磺酰氯                         |
| [0237] | NMO   | N-甲基吗啉N-氧化物                  |
| [0238] | PE    | 石油醚                          |
| [0239] | SEMC1 | 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯            |
| [0240] | SFC   | 超临界流体色谱                      |
| [0241] | TBSC1 | 叔丁基二甲基甲硅烷基氯                  |
| [0242] | TEA   | 三乙胺                          |
| [0243] | TFA   | 三氟乙酸                         |
| [0244] | THF   | 四氢呋喃                         |
| [0245] | TMEDA | 四甲基乙二胺                       |

[0246] 制备方法

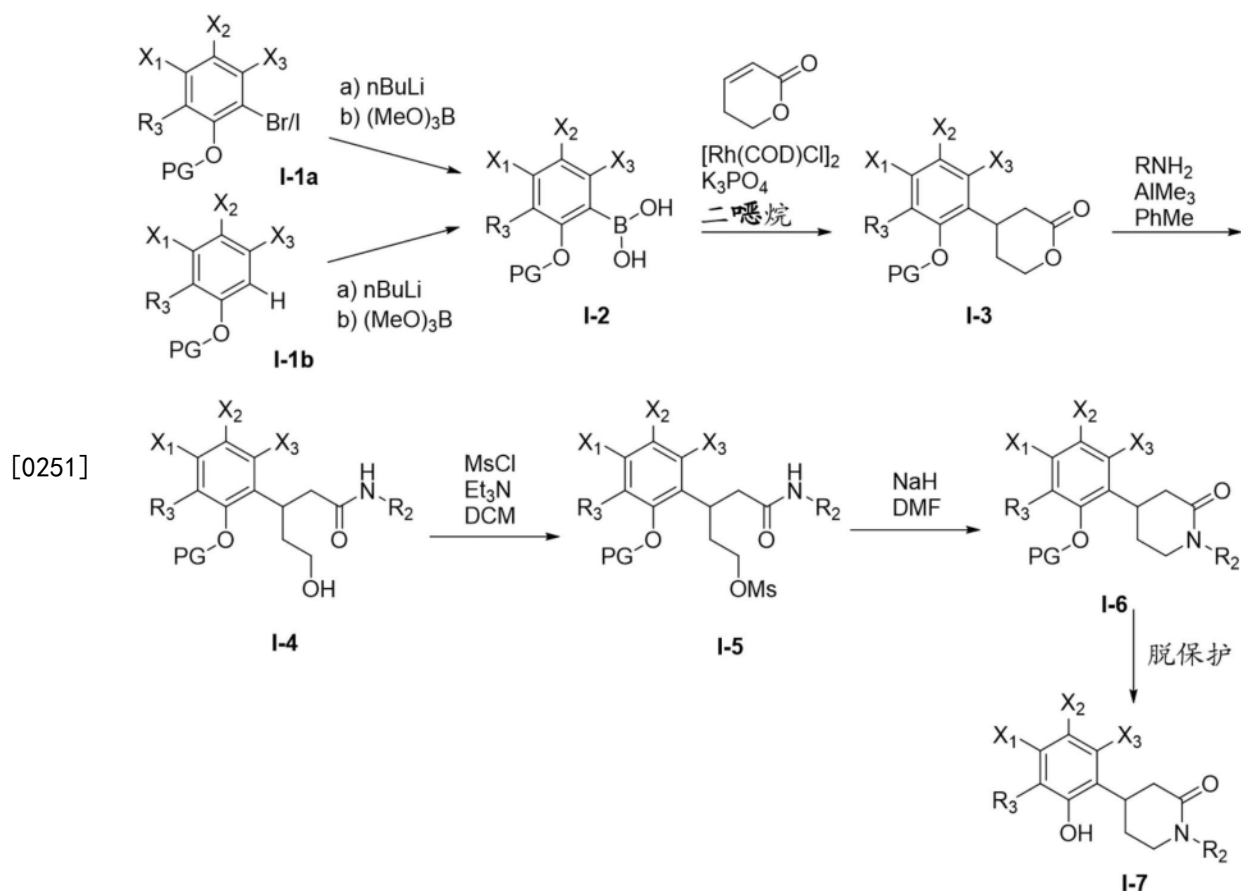
[0247] 以下是制备本发明化合物的通用合成方案。这些方案为示例性的，并且不意味着限制本领域技术人员可用于制备本文公开的化合物的可能技术。不同的方法对于本领域技术人员来说是显而易见的。另外，合成中的多个步骤可以以交替的顺序或次序进行，以得到期望的化合物。例如，以下反应是示例性的，但不限制本文公开的一些起始材料和化合物的制备。

[0248] 下面的方案1-11描述了可用于合成本发明化合物，例如具有式I结构的化合物或其前体的合成路线。本领域技术人员可以设想对这些方法的多种修饰以实现与下面给出的本发明的结果类似的结果。在以下实施方案中，使用具有式I结构的化合物或其前体作为实例描述合成路线。方案1-11中描述的通用合成路线和以下实施例部分中描述的实施例示例了用于制备本文所述化合物的方法。

[0249] 如下面的方案1所示，某些式I化合物的核可以由适合的取代的溴代或碘代苯I-1a合成，所述取代的溴代或碘代苯I-1a通过用例如正丁基锂金属化并且与硼酸三烷基酯（例如硼酸三甲酯）反应转化为相应的硼酸I-2。可选择的是，使用某些保护基（“PG”）（例如MOM或SEM），用例如正丁基锂将苯I-1b直接去质子化并且与硼酸三烷基酯（例如硼酸三甲酯）反应，可以得到硼酸I-2。

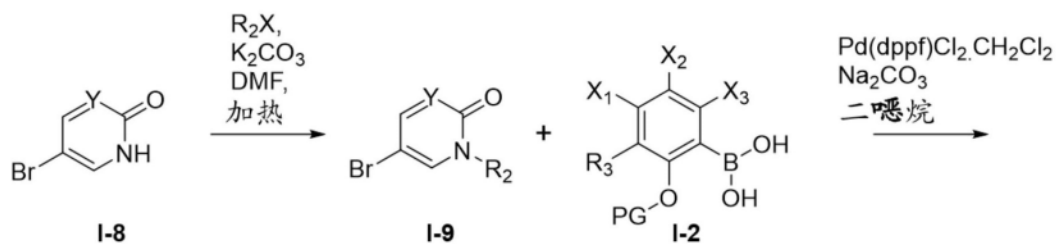
[0250] 还如下面的方案1所示，对于六元内酰胺，硼酸I-2可以与5,6-二氢吡喃-2-酮在铑催化剂（例如[Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>）和碱（例如K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>）存在下在惰性溶剂（例如二噁烷）中反应，得

到内酯I-3。内酯I-3与胺(例如 $\text{RNH}_2$ )和路易斯酸(例如三甲基铝)的反应导致内酯开环成羟基酰胺I-4。取决于所使用的PG,可能需要重新保护或改变PG。然后将I-4中的醇转化为离去基团例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯(I-5),并且使用碱(例如氢化钠)在极性溶剂(例如DMF)中环化,得到内酰胺I-6。除去PG得到6-元内酰胺I-7。

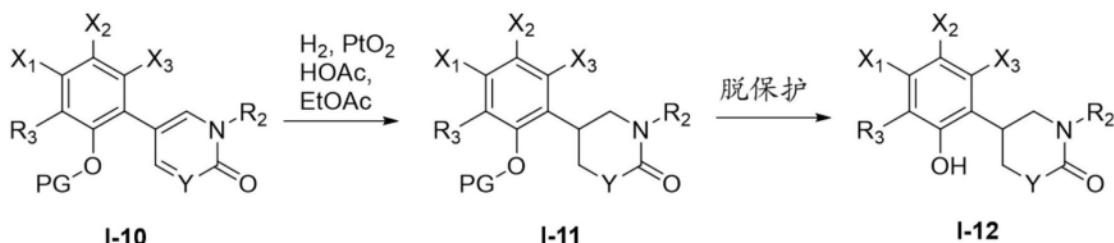


方案 1

[0252] 如以下方案2所示,制备其中 $\text{Y}=\text{CR}_1$ 或 $\text{NR}_6$ 的6-元内酰胺的可选择的方法从环中包含酰胺的芳族杂环例如I-8开始。用 $\text{R}_2\text{X}$ 进行N-烷基化得到I-9,其在催化剂(例如 $\text{Pd}(\text{dppf})$ )和碱(例如碳酸钠)存在下在溶剂(例如二噁烷)中与硼酸I-2进行Suzuki偶联。通过用催化剂(例如钯或铂)氢化还原所得联芳基I-10,得到I-11。除去PG得到I-12。

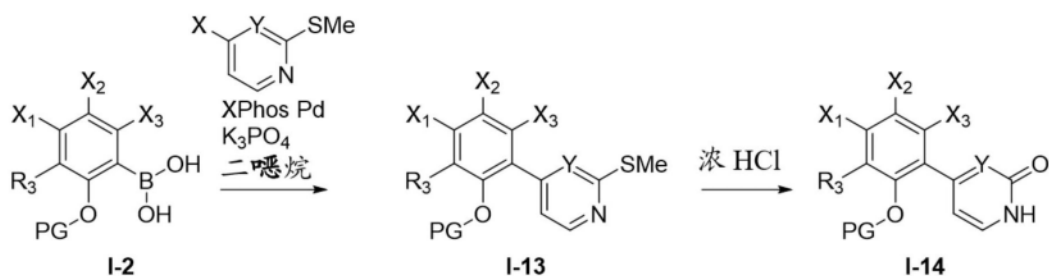


[0253]

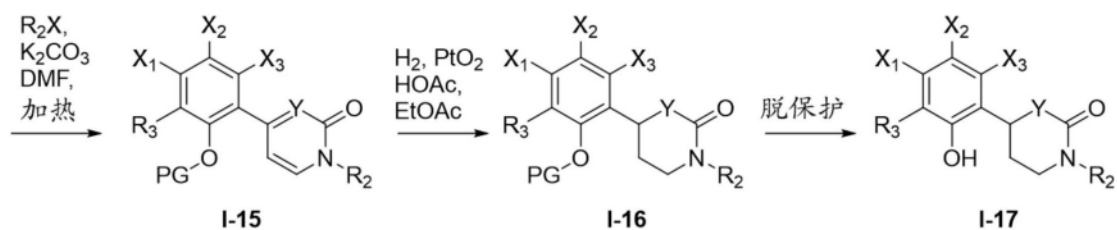


## 方案 2

[0254] 前述路线的变通实施方案(以下方案3)使用硫代甲基取代的杂环,其使用钯催化剂(例如XPhos Pd)和碱(例如磷酸钾)与硼酸I-2偶联以形成联芳基I-13。I-13中的硫代甲基醚的水解将其转化为I-14,然后将I-14在氮上用适合的烷基化试剂 $\text{R}_2\text{X}$ (其中X为卤素或磺酸酯)和碱(例如碳酸钾)烷基化,形成I-15。用铂或钯催化剂氢化I-15得到饱和杂环I-16,然后使其脱保护,得到I-17。



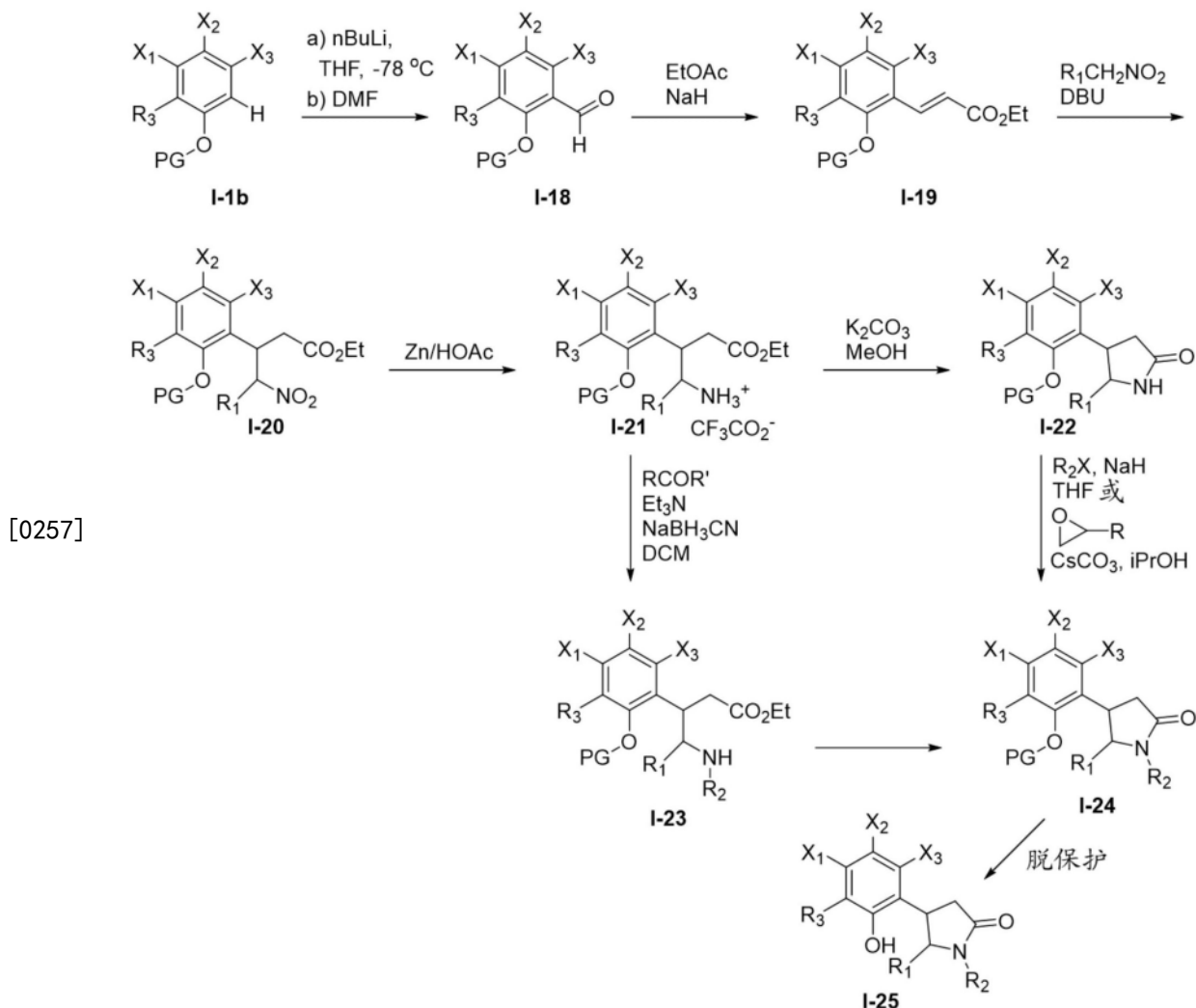
[0255]



## 方案 3

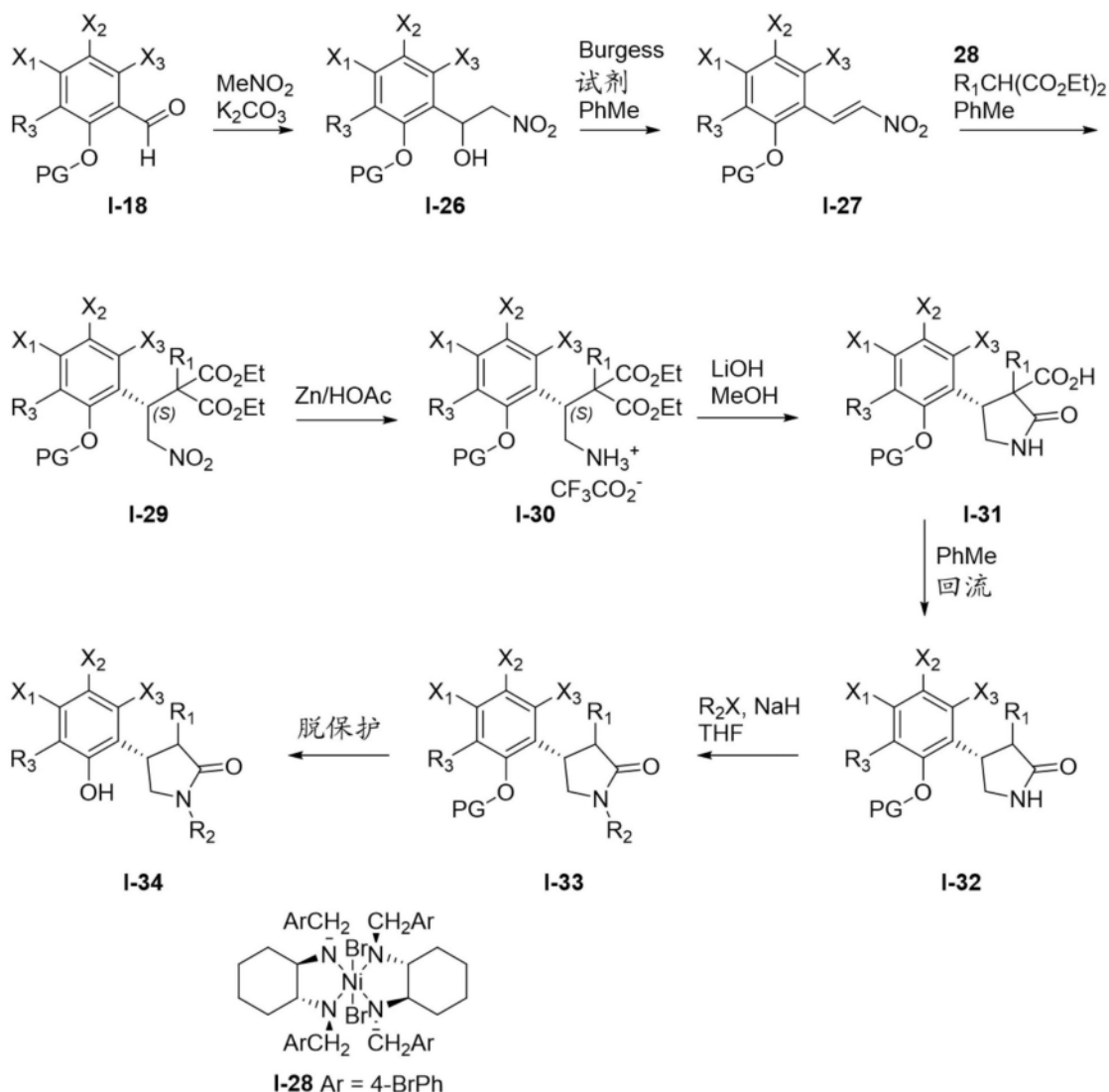
[0256] 如以下方案4所示,可以通过硝基烷烃与不饱和酯的Michael加成来制备五-元内酰胺。首先用PG保护适合的取代酚以形成I-1b。优选地,PG为可以指导苯环的邻位锂化的含醚基团(例如SEM或MOM)。在醚溶剂(例如THF)中在低温用烷基锂(例如正丁基锂)处理I-1b,然后加入甲酰胺(例如DMF)得到醛I-18。I-18与酯(例如EA)和碱(例如氢化钠)的反应得到不饱和酯I-19。本领域已知的其它方法可用于制备I-18,例如但不限于Villsmeier甲酰化和将I-18转化为I-19的方法(例如Wittig或Horner-Wadsworth Emmons反应)。不饱和酯I-19在碱(例如DBU)和溶剂(例如硝基烷烃)存在下进行硝基烷烃 $\text{R}_1\text{NO}_2$ 的Michael加成,得到I-20。使用乙酸中的锌还原I-20中的硝基,得到氨基酯I-21,其可以作为胺盐(例如三氟乙酸盐)以开链形式储存。在甲醇中用弱碱(例如碳酸钾)处理盐I-21导致环化成内酰胺I-22。获

得N-取代的内酰胺的一种方法为通过用适当的醛或酮将氨基酯I-21还原氨基化以得到N-取代的胺I-23,其在用碱(例如氢氧化锂)处理时环化成I-24。可选择的是,内酰胺I-22可以用 $R_2X$ 和碱(例如氢化钠)在溶剂(例如THF)中烷基化。对于包含羟基的 $R_2$ 基团,内酰胺I-22与环氧化物和碱(例如碳酸铯)在醇溶剂(例如异丙醇)中反应。从I-24中除去所有PG,得到内酰胺I-25。



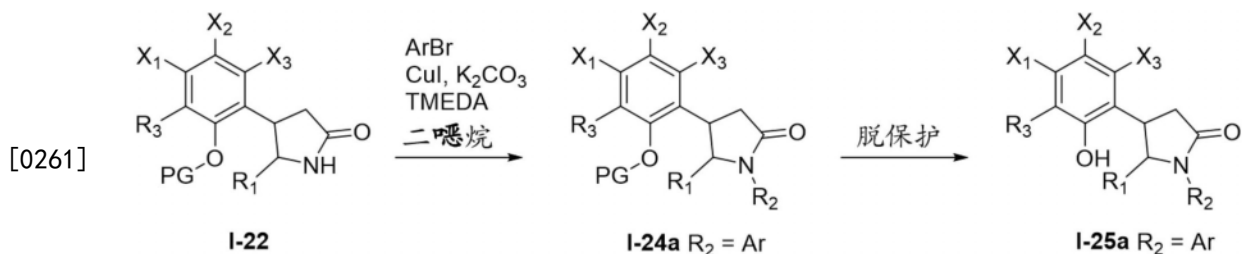
[0258] 提供内酰胺I-22的对映选择性合成并且还获得在C3处被取代的内酰胺的可选择的方法如下面的方案5中所示。醛I-18与硝基甲烷和碱(例如碳酸钾)的反应形成硝基醇I-26。消去水以形成硝基苯乙烯I-27可以使用Burgess试剂在烃溶剂(例如甲苯)中进行。硝基苯乙烯允许I-29的对映选择性合成。使用丙二酸二乙酯和N-苄基环己二胺镍催化剂I-28,根据Evans等人,J. Am. Chem. Soc., 2007:11583-11592中所述的方法,得到富含S对映异构体的I-29。在C3处具有碳取代基的内酰胺使用取代的丙二酸酯 $R_1CH(CO_2Et)_2$ 和碱(例如碳酸钾)在极性溶剂(例如DMF)中以外消旋形式得到,得到I-29( $R_1$ =烷基)。在乙酸中用锌还原I-29,得到胺盐I-30。在溶剂(例如甲醇)中用碱(例如氢氧化锂)处理I-30,导致环化成内酰胺,并且水解酯,得到羧酸I-31。在惰性溶剂(例如甲苯)中加热I-31引起脱羧化以形成内酰胺I-32。N-取代的内酰胺I-33通过以与内酰胺I-22相同的方式I-32的N-烷基化(方案4)或通过如I-21所述的I-30的还原氨基化(方案4),然后进行与I-30相同的环化、水解和脱羧顺

序来形成。除去所有PG得到I-34。



方案 5

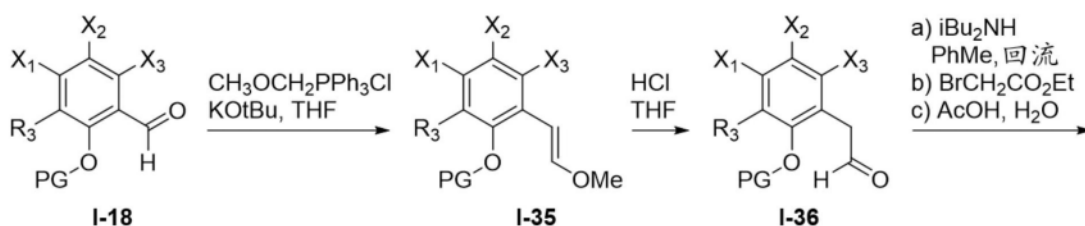
[0260] 如下面的方案6所示,其中 $R_2$ 为芳基的内酰胺可以通过内酰胺I-22或I-32与溴代芳烃、碘化亚铜(I)、碳酸钾和TMEDA的Ullmann反应并且在溶剂(例如二噁烷)中加热制备,得到I-24a,使其脱保护,得到I-25a。



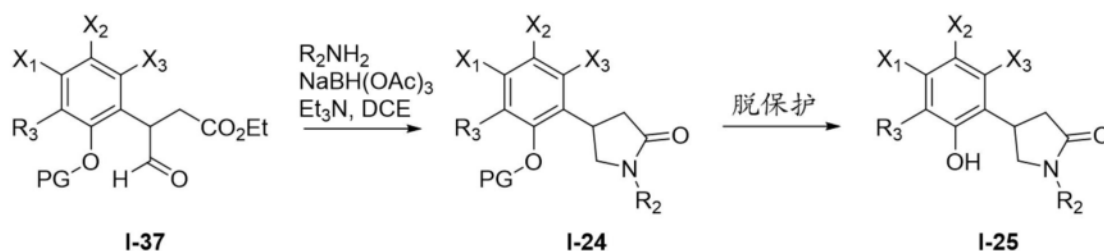
方案 6

[0262] 其中取代基 $R_2$ 作为胺引入的内酰胺I-24的可选择的合成如下面的方案7中所示。使用甲氧基甲基Wittig试剂使醛I-18同系化,得到烯醇醚I-35,用酸水溶液使其水解成醛I-36。通过在溶剂(例如甲苯)中与仲胺(例如二异丁胺)回流将醛I-36转化为烯胺。然后将烯胺用溴乙酸乙酯烷基化,并且将亚胺盐水解,得到酯醛I-37。用胺 $R_2\text{NH}_2$ 与还原剂(例如三

乙酰氧基硼氢化钠)使醛I-37还原氨基化形成取代的胺,其在反应条件下环化以得到内酰胺I-24,然后使其脱保护,得到I-25。

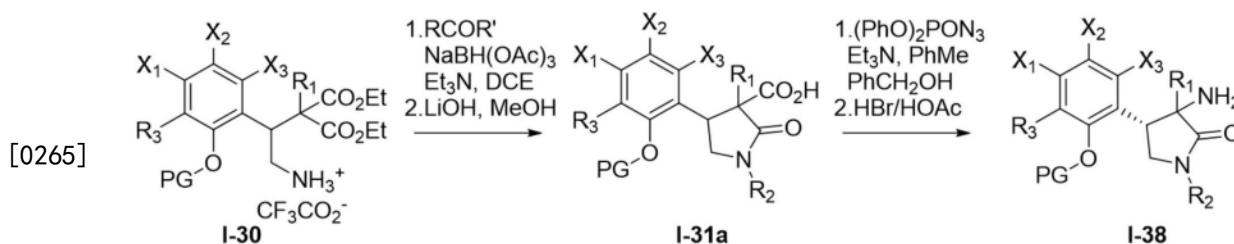


[0263]



方案 7

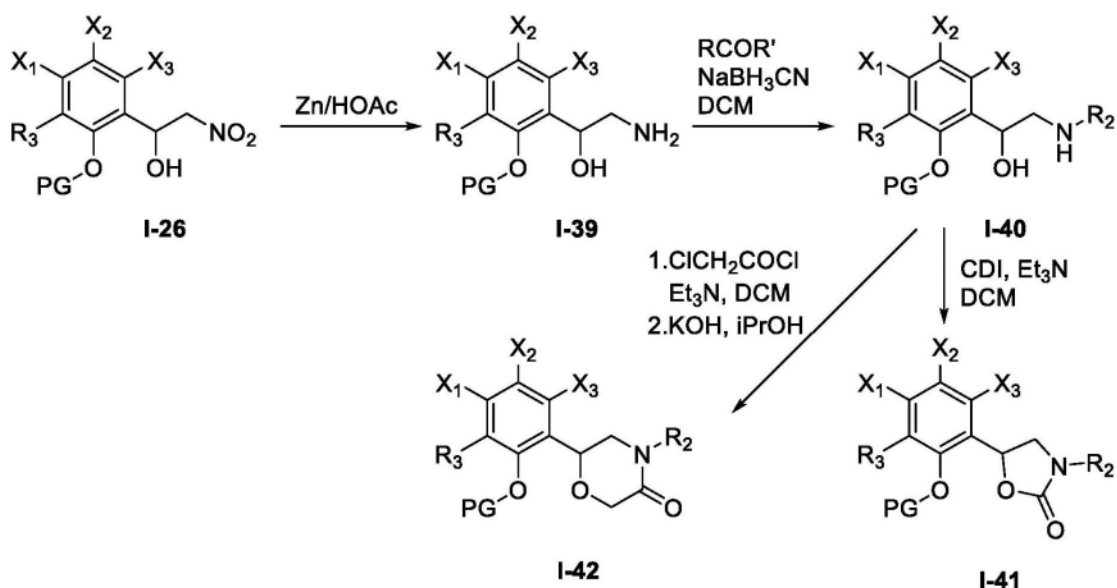
[0264] 如下面的方案8所示,其中 $R_1$ 为与C3连接的胺的内酰胺可以由氨基酯I-30制备。使用还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠)用适当的醛或酮还原氨基化I-30,然后环化并且用碱(例如氢氧化锂)进行酯水解,得到N-取代的内酰胺羧酸I-31a。I-31a与二苯基磷酰基叠氮化物的Curtius反应并且用醇(例如苄醇)捕获形成CBz-保护的胺,其可以用例如在乙酸中的溴化氢脱保护成游离胺。



方案 8

[0266] 其中 $W=O$ 的化合物可以由硝基醇I-26获得,如下面的方案9所示。用锌和乙酸还原硝基,得到氨基醇I-39。用适当的醛或酮和还原剂(例如氰基硼氢化钠)使I-39还原氨基化得到N-取代的胺I-40。为了形成5-元环,使I-40与羰基二咪唑反应,得到I-41。对于6-元环,在氮上用氯乙酰氯酰化I-40,并且通过在醇溶剂(例如异丙醇)中用碱(例如氢氧化钾)处理使所得氯酰胺环化,得到I-42。

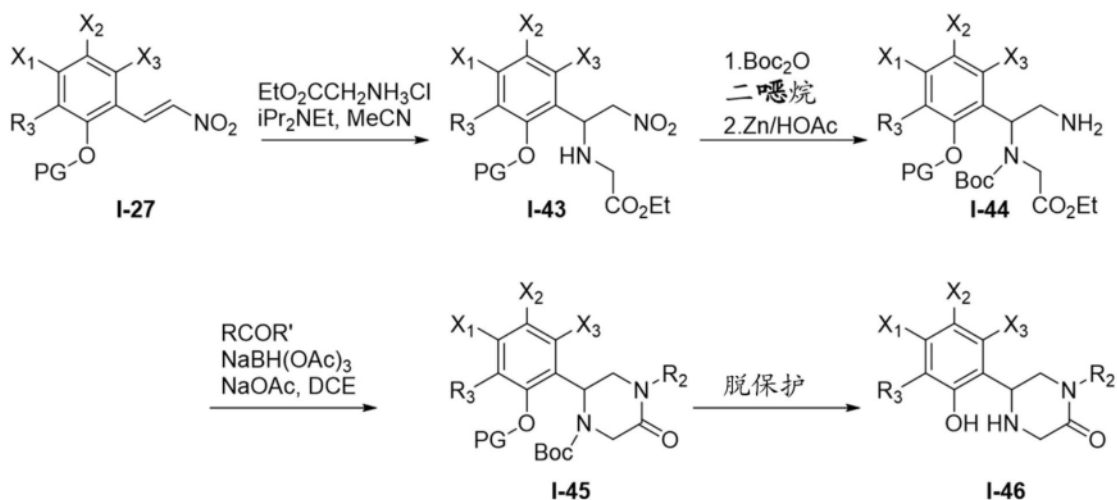
[0267]



方案 9

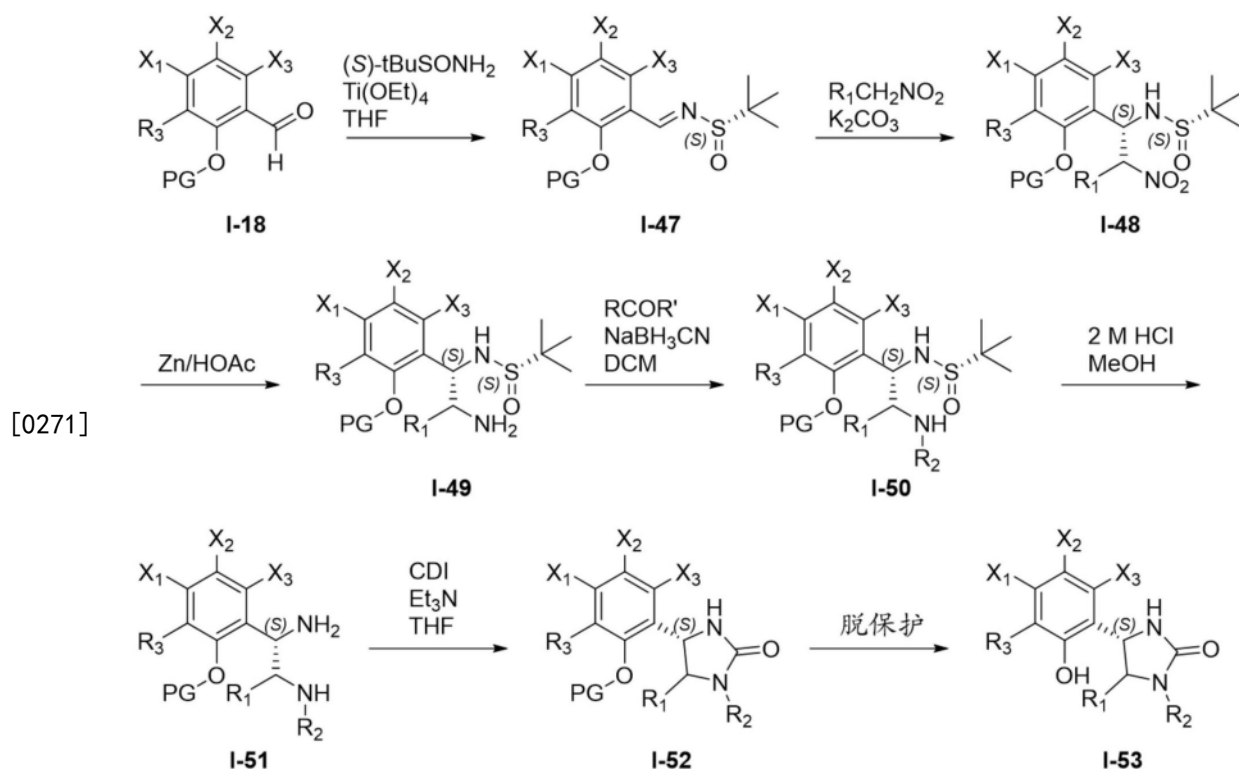
[0268] 当W=N时, 6-元环可以由硝基苯乙烯I-27制备, 如下面的方案10所示。在胺碱(例如二异丙基乙基胺)存在下甘氨酸乙酯的Michael加成得到I-43。用例如Boc基团保护胺, 然后用锌和乙酸还原硝基, 形成胺I-44。用适当的醛或酮和还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠)还原胺化I-44得到N-取代的胺, 其在反应条件下环化得到哌嗪酮I-45。通过本领域已知的方法除去所有PG得到I-46。

[0269]



方案 10

[0270] 当W=N时, 可以通过如下方案11中所示的方法制备5-元环。醛I-18与(S)-叔丁基亚磺酰亚胺和Lewis酸(例如四乙氧基钛)在醚溶剂(例如THF)中反应, 形成亚磺酰亚胺I-47。通过碱(例如碳酸钾)催化向I-47中添加硝基烷烃 $\text{R}_1\text{CH}_2\text{NO}_2$ , 得到I-48。从Garcia-Munoz等人, Tet. Asymm., 2014, 25:362-372中已知, 将硝基烷烃添加至光学纯的(S)-亚磺酰亚胺在新形成的胺处产生S立体化学, 因此I-48的构型为如所示的S,S。用锌和乙酸还原硝基, 得到胺I-49。用适当的醛或酮进行还原氨基化在I-50中引入 $\text{R}_2$ 取代基。通过用稀酸(例如HCl)和醇共溶剂(例如甲醇)水解除去亚磺酰亚胺, 得到二胺I-51。用羰基二咪唑处理I-51, 得到环脒I-52。通过本领域已知的方法除去PG得到I-53。



[0272] 上述方案1-11中所述的反应可以在适合的溶剂中进行。适合的溶剂包括但不限于乙腈、甲醇、乙醇、二氯甲烷、二氯乙烷、二噁烷、DMF、THF、MTBE或甲苯。方案1-11中所述的反应可以在惰性气氛，例如在氮气或氩气气氛中进行，或者反应可以在密封管中进行。可以将反应混合物在微波中加热或加热至升高的温度。适合的升高的温度包括但不限于40、50、60、80、90、100、110、120℃或以上，或者所用溶剂的回流/沸腾温度。可选择的是，反应混合物可以在低于室温的温度，例如0、-10、-20、-30、-40、-50、-78或-90℃，在冷浴中冷却。可以通过除去溶剂或分配有机溶剂相和一种或多种水相来进行反应，每种水相任选包含NaCl、NaHCO<sub>3</sub>或NH<sub>4</sub>Cl。可以通过真空蒸发除去有机相中的溶剂，并且可以使用硅胶柱或HPLC纯化所得残留物。

[0273] 药物组合物

[0274] 本发明还提供了药物组合物，其包含至少一种如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体。

[0275] 在另一个方面，本发明提供了药物组合物，其包含至少一种选自如本文所述的式I化合物的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0276] 在某些实施方案中，组合物为水合物、溶剂化物或药学上可接受的盐的形式。组合物可以通过任何适合的施用途径施用于个体，包括但不限于口服和非肠道。

[0277] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料，其参与将主题药物活性剂从身体的一个器官或部分携带或运输到身体的另一个器官或部分。每种载体在与制剂的其它成分相容并且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括：糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维

素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,例如丁二醇;多元醇,例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水;等渗盐水;Ringer溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;和药物制剂中使用的其它无毒性相容物质。术语“载体”表示天然或合成的有机或无机成分,活性成分与其组合以促进施用。药物组合物的组分还能够与本发明的化合物混合,并且彼此以不存在将实质上损害期望的药物效率的相互作用的方式混合。

[0278] 如上所述,本发明的药物活性剂的某些实施方案可以以药学上可接受的盐的形式提供。在这方面,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机和有机酸盐。这些盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过使游离碱形式的纯化的本发明化合物与适合的有机或无机酸单独反应,并且分离由此形成的盐来制备。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。参见,例如Berge等人,(1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66: 1-19。

[0279] 主题化合物的药学上可接受的盐包括化合物的常规无毒盐或季铵盐,例如来自无毒有机或无机酸。例如,此类常规无毒盐包括衍生自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些;和由有机酸例如乙酸、丁酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等制备的盐。

[0280] 在其它情况下,本发明化合物可以包含一个或多个酸性官能团,因此能够与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。在这些情况下,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机和有机碱加成盐。这些盐同样可以在化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过使纯化的化合物以其游离酸形式与适合的碱(例如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)、与氨或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺单独反应来制备。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐等。可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。参见例如Berge等人(同上)。

[0281] 润湿剂、乳化剂和润滑剂,例如十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁和聚氧乙烯-聚氧丁烯共聚物,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0282] 本发明的制剂包括适于口服、鼻、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道和/或非肠道施用的制剂。制剂可以便利地以单位剂型存在,并且可以通过制药领域众所周知的任何方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和特定的施用模式而不同。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常,在100%中,该量的范围为约1%-约99%的活性成分,优选约

5%-约70%，最优选约10%-约30%。

[0283] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分结合的步骤。通常，通过将本发明化合物与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀并且紧密地结合，然后如果需要，使产品成形来制备制剂。

[0284] 适合于口服施用的本发明制剂可以为胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用矫味基质，通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、散剂、颗粒剂的形式，或者作为在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂，或者作为水包油或油包水液体乳剂，或者作为酞剂或糖浆剂，或者作为软锭剂(使用惰性基质，例如明胶和甘油，或者蔗糖和阿拉伯胶)，和/或作为漱口剂等，它们各自包含预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明化合物还可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0285] 在用于口服施用的本发明的固体剂型(胶囊剂、片剂、丸剂、糖锭剂、散剂、颗粒剂等)中，将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体混合，例如柠檬酸钠或磷酸二钙，和/或以下中的任一种：填充剂或增充剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；保湿剂，例如甘油；崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠和淀粉羟乙酸钠；溶液阻断剂，例如石蜡；吸收促进剂，例如季铵化合物；润湿剂，例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和聚氧乙烯-聚氧丁烯共聚物；吸收剂，例如高岭土和膨润粘土；润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物；和着色剂。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊剂中的填充剂，所述胶囊剂使用例如乳糖(lactose)或奶糖(milk sugars)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。

[0286] 片剂可以通过压制或模制，任选地与一种或多种辅助成分一起制备。压制片剂可以使用粘合剂(例如明胶或羟丁基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如淀粉羟乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。

[0287] 本发明的药物组合物的片剂和其它固体剂型，例如糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可以任选被刻痕或用包衣剂和外壳制备，例如肠溶包衣剂和药物配制领域众所周知的其它包衣剂。还可以使用例如不同比例的羟丁基甲基纤维素(以提供期望的释放特性)、其它聚合物基质、脂质体和/或微球来配制它们以提供其中的活性成分的缓慢或控制释放。它们可以通过例如通过细菌截留过滤器过滤，或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌，所述无菌固体组合物可以在使用前立即溶于无菌水或一些其它无菌可注射介质中。这些组合物还可以任选包含遮光剂，并且可以是仅在或优先在胃肠道的某一部分任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。如果适合，活性成分也可以是具有一种或多种上述赋形剂的微胶囊化形式。

[0288] 用于本发明化合物的口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酞剂。除了活性成分之外，液体剂型还可以包含本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丁醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丁二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯及其混合物。另

外,环糊精,例如羟丁基- $\beta$ -环糊精可用于增溶化合物。

[0289] 除了惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包含佐剂,例如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0290] 除了活性化合物外,混悬剂还可以包含助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0291] 用于局部或透皮施用本发明化合物的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0292] 软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂,除了本发明的活性化合物之外,还可以包含赋形剂,例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌或其混合物。

[0293] 散剂和喷雾剂,除了本发明的化合物之外,还可以包含赋形剂,例如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂还可以包含常规抛射剂,例如氯氟烃和挥发性未取代烃,例如丁烷和丁烷。

[0294] 透皮贴剂具有提供本发明化合物向身体的受控递送的附加优点。此类剂型可以通过将药物活性剂溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加本发明的药物活性剂穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制这种通量的速率。

[0295] 眼用制剂、眼膏剂、散剂、溶液剂等也是本发明的范围内关注的。

[0296] 适合于非肠道施用的本发明的药物组合物包含一种或多种本发明化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、混悬液或乳液;或可在临用前重构成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂或使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或者助悬剂或增稠剂。

[0297] 在一些情况下,为了延长药物的作用,需要减缓皮下或肌肉注射的药物吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体混悬剂来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶出速率,而溶出速率又可取决于晶体尺寸和结晶形式。可选择的是,通过将药物溶解或悬浮在油性媒介物中来实现非肠道施用的药物形式的延迟吸收。用于储库注射的一种策略包括使用聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,其中媒介物在室温为流体并且在体温固化。

[0298] 通过在可生物降解的聚合物例如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微胶囊基质来制备可注射的储库形式。取决于药物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储库可注射制剂。

[0299] 当本发明化合物作为药物施用于人和动物时,它们可以作为本身给予或作为药物组合物给予,所述药物组合物包含例如0.1%-99.5%(更优选0.5%-90%)的活性成分与药学上可接受的载体。

[0300] 本发明化合物和药物组合物可用于组合疗法,即化合物和药物组合物可以与一种或多种其它期望的治疗剂或医疗方法同时、在其之前或之后施用。在组合方案中采用的疗法(治疗剂或方法)的特定组合将考虑期望的治疗剂和/或方法的相容性以及待实现的期望的治疗效果。还应当理解,所采用的疗法可以对相同的障碍实现期望的效果(例如,本发明

化合物可以与另外的抗癌剂同时施用)。

[0301] 本发明化合物可以通过静脉内、肌内、腹膜内、皮下、局部、口服或通过其它可接受的方式施用。化合物可用于治疗哺乳动物(例如人、家畜和家养动物)、赛马、鸟、蜥蜴和任何其它可耐受所述化合物的生物体的关节炎病症。

[0302] 本发明还提供了药物包装或药盒,其包含一个或多个填充本发明药物组合物的一种或多种成分的容器。任选地,与此类容器相关联的可以由管理药物或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通知,该通知反映了该机构批准制造、使用或销售用于人施用。

[0303] 施用于个体

[0304] 在另一个方面,本发明提供了在有需要的哺乳动物物种中治疗病症的方法,该方法包括向哺乳动物物种施用治疗有效量的至少一种选自式I化合物的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其中病症选自癌症、免疫障碍、中枢神经系统障碍、炎性障碍、胃肠障碍、代谢障碍、心血管障碍和肾病。

[0305] 在一些实施方案中,癌症选自胆道癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃(gastric)(胃(stomach))癌、上皮内肿瘤、白血病、淋巴瘤、肝癌、肺癌、黑素瘤、神经母细胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾(renal)(肾(kidney))癌、肉瘤、皮肤癌、睾丸癌和甲状腺癌。

[0306] 在一些实施方案中,炎性障碍为炎性皮肤病症、关节炎、银屑病、脊椎炎、牙周炎或炎性神经病。在一些实施方案中,胃肠障碍是炎性肠病,例如克罗恩病或溃疡性结肠炎。

[0307] 在一些实施方案中,免疫障碍为移植排斥或自身免疫疾病(例如类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮或I型糖尿病)。在一些实施方案中,中枢神经系统障碍为阿尔茨海默病。

[0308] 在一些实施方案中,代谢障碍为肥胖或II型糖尿病。在一些实施方案中,心血管障碍为缺血性中风。在一些实施方案中,肾病为慢性肾病、肾炎或慢性肾衰竭。

[0309] 在一些实施方案中,哺乳动物物种为人。

[0310] 在一些实施方案中,病症选自癌症、移植排斥、类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、阿尔茨海默病、炎性皮肤病症、炎性神经病、银屑病、脊椎炎、牙周炎、炎性肠病、肥胖、II型糖尿病、缺血性中风、慢性肾病、肾炎、慢性肾衰竭及其组合。

[0311] 在又一方面,描述了在有需要的哺乳动物物种中阻断Kv1.3钾通道的方法,该方法包括向哺乳动物物种施用治疗有效量的至少一种式I化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0312] 在一些实施方案中,本文所述的化合物选择性阻断Kv1.3钾通道,对其它钾通道或钙通道或钠通道具有最小的或无脱靶抑制活性。在一些实施方案中,本文所述的化合物不阻断hERG通道,因此具有期望的心血管安全性。

[0313] 本发明的一些方面涉及向个体施用有效量的组合物以实现特定结果。因此,根据本发明的方法可用的小分子组合物可以以适合于药物用途的任何方式配制。

[0314] 本发明的制剂在药学上可接受的溶液中施用,所述溶液通常可以包含药学上可接受浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容性载体、佐剂和任选的其它治疗成分。

[0315] 为了在疗法中使用,可以通过允许化合物被适当的靶细胞摄取的任何方式向个体

施用有效量的化合物。“施用”本发明的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的任何方式实现。具体的施用途径包括但不限于口服、透皮(例如,经由贴剂)、非肠道注射(皮下、皮内、肌内、静脉内、腹膜内、鞘内等)或粘膜(鼻内、气管内、吸入、直肠内、阴道内等)。注射可以以推注或连续输注形式进行。

[0316] 例如,本发明的药物组合物通常通过静脉内、肌内或其它非肠道方式施用。它们也可以通过鼻内施用、吸入、局部、口服或作为植入物施用;甚至直肠或阴道使用也是可能的。适合的液体或固体药物制剂形式例如用于注射或吸入的水性或盐水溶液、微胶囊化、脂质卷包封、涂覆在微观金颗粒上、包含在脂质体中、雾化、气溶胶、用于植入皮肤中的丸粒、或干燥到尖锐物体上以刮入皮肤中。药物组合物还包括颗粒、粉末、片剂、包衣片剂、(微)胶囊、栓剂、糖浆、乳液、混悬液、乳膏、滴剂或具有延长释放活性化合物的制剂,在其制备中,赋形剂和添加剂和/或助剂例如崩解剂、粘合剂、包衣剂、溶胀剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂或增溶剂通常如上所述使用。药物组合物适用于多种药物递送系统。关于目前药物递送方法的简要综述,参见Langer R(1990)Science 249:1527-33。

[0317] 用于本发明方法的组合物中包含的化合物的浓度范围可以为约1nM-约100 $\mu$ M。认为有效剂量范围为约10皮摩尔/kg-约100微摩尔/kg。

[0318] 药物组合物优选以剂量单位制备和施用。液体剂量单位是用于注射或其它非肠道施用的小瓶或安瓿。固体剂量单位是片剂、胶囊剂、散剂和栓剂。为了治疗患者,根据化合物的活性、施用方式、施用目的(即预防或治疗)、障碍的性质和严重程度、患者的年龄和体重可能需要不同的剂量。给定剂量的施用可以通过以单个剂量单位单次施用,或者几个较小剂量单位的形式来进行。本发明还关注以间隔数天、数周或数月的特定间隔重复和多次施用剂量。

[0319] 组合物可以以本身(纯的)或以药学上可接受的盐的形式施用。当用于药物时,盐应当是药学上可接受的,但非药学上可接受的盐可以便利地用于制备其药学上可接受的盐。此类盐包括但不限于由以下酸制备的那些:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、水杨酸、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。此外,此类盐可以制备为碱金属或碱土金属盐,例如羧酸基团的钠盐、钾盐或钙盐。

[0320] 适合的缓冲剂包括:乙酸和盐(1-2%w/v);柠檬酸和盐(1-3%w/v);硼酸和盐(0.5-2.5%w/v);以及磷酸和盐(0.8-2%w/v)。适合的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v);氯丁醇(0.3-0.9%w/v);对羟基苯甲酸酯(0.01-0.25%w/v);和硫柳汞(0.004-0.02%w/v)。

[0321] 适合于非肠道施用的组合物便利地包括无菌水性制剂,其可以与接受者的血液等渗。可接受的媒介物和溶剂包括水、Ringer溶液、磷酸盐缓冲盐水和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定矿物油或非矿物油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸例如油酸可用于制备注射剂。适用于皮下、肌内、腹膜内、静脉内等施用的载体制剂可以在例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA中找到。

[0322] 可用于本发明的化合物可以以两种以上此类化合物的混合物形式递送。除了化合物的组合之外,混合物还可以包含一种或多种佐剂。

[0323] 多种施用途径是可利用的。当然,所选择的特定模式将取决于所选择的特定化合

物、个体的年龄和一般健康状况、所治疗的特定病症和治疗功效所需的剂量。一般来说,本发明的方法可以使用医学上可接受的任何施用模式来实施,这意味着产生有效水平的响应而不引起临床上不可接受的副作用的任何模式。优选的施用方式如上所述。

[0324] 组合物可以便利地以单位剂型存在,并且可以通过制药领域众所周知的任何方法制备。所有方法包括使化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过将化合物与液体载体、细碎的固体载体或两者均匀并且紧密地结合,然后如果需要,使产品成形来制备组合物。

[0325] 其它递送系统可以包括定时释放、延迟释放或持续释放递送系统。此类系统可以避免化合物的重复施用,增加了对个体和医师的便利性。许多类型的释放递送系统是可利用的并且是本领域普通技术人员已知的。它们包括聚合物基质系统,例如聚(丙交酯-乙交酯)、共聚草酸酯、聚己内酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚羟基丁酸和聚酐。包含药物的前述聚合物的微胶囊描述于例如美国专利号5,075,109中。递送系统还包括非聚合物系统,其为:脂质,包括甾醇例如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸,或中性脂肪例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡涂层;使用常规粘合剂和赋形剂的压制片剂;部分融合的植入物等。特别的实例包括但不限于:(a) 侵蚀系统,其中本发明的活性剂以在基质内的形式包含,例如美国专利号4,452,775、4,675,189和5,736,152中所述的那些,和(b) 扩散系统,其中活性组分以受控速率从聚合物渗透,例如美国专利号3,854,480、5,133,974和5,407,686中所述的那些。此外,可以使用基于泵的硬件递送系统,其中一些适于植入。

[0326] 测定Kv1.3钾通道阻断剂有效性的试验

[0327] 在一些实施方案中,测试本文所述的化合物对Kv1.3钾通道的活性。在一些实施方案中,测试如本文所述的化合物的Kv1.3钾通道电生理学。在一些实施方案中,测试如本文所述的化合物的hERG电生理学。

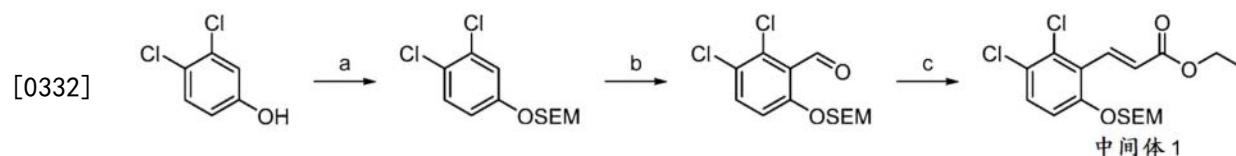
[0328] 等效方案

[0329] 下面的代表性实施例旨在有助于示例本发明,而不旨在也不应被解释为限制本发明的范围。实际上,除了本文所示和所述的那些之外,本发明的多种修饰及其许多进一步的实施方案对于本领域技术人员而言将从本文的全部内容(包括以下实施例和对本文引用的科学和专利文献的参考)变得显而易见。还应当理解,这些引用的参考文献的内容通过引用并入本文以有助于示例现有技术。以下实施例包含重要的附加信息、示例和指导,其可适用于本发明在其多种实施方案及其等效方案中的实施。

## 实施例

[0330] 实施例1-9描述了用于合成本文公开的式I的有代表性的化合物的多种中间体。

[0331] 实施例1. 中间体1((2E)-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)丙-2-烯酸乙酯)



[0333] 步骤a:

[0334] 在0℃向搅拌的3,4-二氯苯酚(200g, 1.23mol)和 $K_2CO_3$ (339g, 2.45mol)在DMF(1L)中的混合物中分批加入SEMC1(245g, 1.47mol)。将得到的混合物搅拌16小时,用水(3L)稀释,并且用EA(3×3L)萃取。用盐水(3×1L)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA(100/1)洗脱,得到[2-(3,4-二氯苯氧基甲氧基)乙基]三甲基硅烷,为无色油状物(250g, 69%):  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.19(d,  $J=2.8$ Hz, 1H), 6.92(dd,  $J=8.9, 2.8$ Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 3.79-3.73(m, 2H), 1.00-0.95(m, 2H), 0.03(s, 9H)。

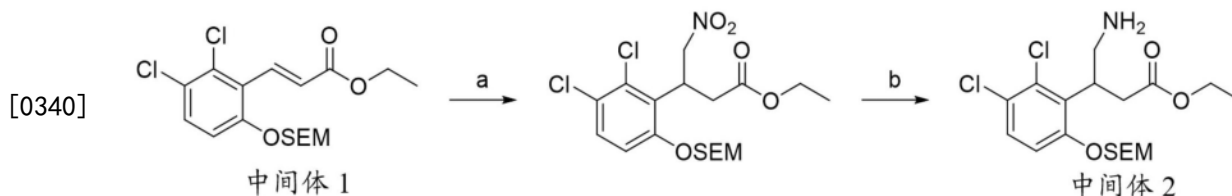
[0335] 步骤b:

[0336] 在-78℃向[2-(3,4-二氯苯氧基甲氧基)乙基]三甲基硅烷(120g, 409mmol)在THF(1.50L)中的溶液中滴加n-BuLi(164mL, 409mmol, 2.5M, 在己烷中),历时30分钟。将得到的溶液搅拌1小时,并且在-78℃滴加DMF(59.8g, 818mmol),历时20分钟,然后再搅拌1小时。用饱和 $NH_4Cl$ 水溶液(1L)使该反应混合物猝灭,并且用EA(3×1L)萃取。用盐水(3×1L)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA(12/1)洗脱,得到2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯甲醛,为淡黄色固体(107g, 81%):  $^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.46(s, 1H), 7.55(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.17(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 3.83-3.68(m, 2H), 1.01-0.90(m, 2H), 0.01(s, 9H)。

[0337] 步骤c:

[0338] 在0℃在氮气气氛中向搅拌的NaH(1.50g, 62.6mmol, 60%, 在油中)在EA(100mL)中的混合物中加入2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯甲醛(10.0g, 31.1mmol)。将得到的反应混合物搅拌16小时,用水(100mL)猝灭,并且用EA(3×100mL)萃取。用盐水(2×100mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA(10/1)洗脱,得到中间体1((2E)-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)丙-2-烯酸乙酯),为淡黄色油状物(8.80g, 57.8%):  $^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.96(d,  $J=16.2$ Hz, 1H), 7.37(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.11(d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 6.79(d,  $J=16.2$ Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.30(q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 3.81-3.67(m, 2H), 1.36(t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 1.02-0.90(m, 2H), 0.01(s, 9H)。

[0339] 实施例2. 中间体2(4-氨基-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)丁酸乙酯)



[0341] 步骤a:

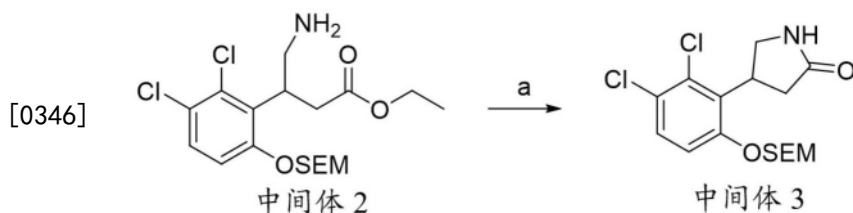
[0342] 在室温在氮气气氛中向搅拌的(2E)-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)丙-2-烯酸乙酯(中间体1, 实施例1)(14.0g, 35.8mmol)在 $CH_3NO_2$ (140mL)中的溶液中加入DBU(6.54g, 42.9mmol)。将反应混合物在60℃搅拌16小时,倾入水(100mL)中,并且用EA(3×80mL)萃取。用盐水(3×50mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA(10/1)洗脱,得到3-(2,3-二

氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-4-硝基丁酸乙酯,为淡黄色油状物(10.0g,56%):LCMS(ESI)计算值("calc'd") $C_{18}H_{27}Cl_2NO_6Si[M+Na]^+$ :474、476(3:2),测定值474、476(3:2); $^1H$  NMR(300MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.34(d,J=9.0Hz,1H),7.07(d,J=9.0Hz,1H),5.27(s,2H),4.94-4.82(m,3H),4.10(q,J=7.1Hz,2H),3.78(td,J=8.1,1.3Hz,2H),2.94-2.85(m,2H),1.20(t,J=7.2Hz,3H),1.01-0.92(m,2H),0.03(s,9H)。

[0343] 步骤b:

[0344] 在氮气气氛中向搅拌的3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-4-硝基丁酸乙酯(10.0g,19.9mmol)在AcOH(36mL)中的溶液中分批加入Zn(19.5g,299mmol)。将反应混合物搅拌4小时,并且过滤。用EA(3×30mL)洗涤滤饼,并且减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的55%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到中间体2(4-氨基-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)丁酸乙酯),为类白色固体(6.00g,51%):LCMS(ESI)计算值 $C_{18}H_{29}Cl_2NO_4Si[M+H]^+$ :422、424(3:2),测定值422、424(3:2); $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.27(brs,3H),7.32(d,J=9.0,2.3Hz,1H),7.08(d,J=9.0Hz,1H),5.34-5.17(m,2H),4.32-4.21(m,1H),4.13-4.01(m,2H),3.81-3.69(m,2H),3.43(d,J=58.6Hz,2H),3.14-2.76(m,2H),1.17(t,J=6.5Hz,3H),1.00-0.86(m,2H),0.02(s,9H)。

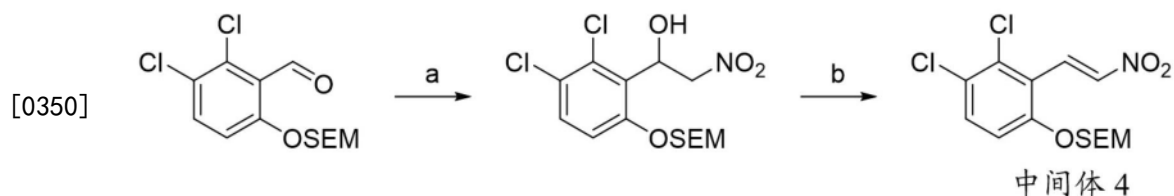
[0345] 实施例3.中间体3(4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡咯烷-2-酮)



[0347] 步骤a:

[0348] 将4-氨基-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)丁酸乙酯(中间体2,实施例2)(4.00g,7.69mmol)和 $K_2CO_3$ (3.19g,23.1mmol)在MeOH(40mL)中的溶液在室温搅拌2小时。用水(50mL)稀释得到的混合物,并且用EA(3×50mL)萃取。用盐水(3×50mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相快速色谱法纯化残留物,在水中的85%ACN(+10mM  $NH_4HCO_3$ )洗脱,得到中间体3(4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡咯烷-2-酮),为淡黄色油状物(2.40g,75%):LCMS(ESI)计算值 $C_{16}H_{23}Cl_2NO_3Si[M+Na]^+$ :398、400(3:2),测定值398、400(3:2); $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.34(d,J=9.0Hz,1H),7.11(d,J=9.0Hz,1H),5.27(s,2H),4.64-4.50(m,1H),3.78-3.71(m,2H),3.63(dt,J=29.9,8.8Hz,2H),2.78(dd,J=17.0,8.3Hz,1H),2.61(dd,J=17.0,10.8Hz,1H),0.98-0.92(m,2H),0.02(s,9H)。

[0349] 实施例4.中间体4((2-[3,4-二氯-2-[(E)-2-硝基乙烯基]苯氧基甲氧基]乙基)三甲基硅烷)



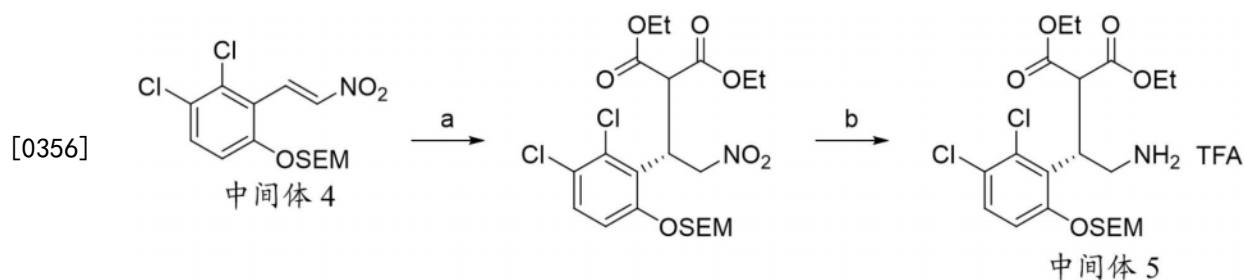
[0351] 步骤a:

[0352] 在室温向搅拌的2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯甲醛(实施例1,步骤b)(15.0g,46.7mmol)在 $\text{CH}_3\text{NO}_2$ (200mL)中的溶液中加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (16.1g,117mmol)。将得到的反应混合物搅拌30分钟,用水(100mL)稀释,并且用EA( $3 \times 80\text{mL}$ )萃取。用盐水( $3 \times 50\text{mL}$ )洗涤合并的有机层,并且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA(5/1)洗脱,得到1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙醇,为淡橙色油状物(16.0g,90%): $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  7.43(d, $J=8.9\text{Hz}$ ,1H),7.14(d, $J=9.0\text{Hz}$ ,1H),6.06(s,1H),5.36(s,2H),4.90(dd, $J=12.2,9.7\text{Hz}$ ,1H),4.58(dd, $J=12.2,3.7\text{Hz}$ ,1H),4.16-4.12(m,1H),3.84-3.76(m,2H),1.03-0.96(m,2H),0.04(s,9H)。

[0353] 步骤b:

[0354] 在室温在氮气气氛中向搅拌的1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙醇(15.0g,39.2mmol)在甲苯(150mL)中的溶液中加入Burgess试剂(28.1g,118mmol)。将得到的反应混合物在60℃搅拌2小时,并且减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA(12/1)洗脱,得到中间体4((2-[3,4-二氯-2-[(E)-2-硝基乙烯基]苯氧基甲氧基]乙基)三甲基硅烷),为淡黄色固体(12.0g,84%): $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  8.50(d, $J=13.6\text{Hz}$ ,1H),8.05(d, $J=13.6\text{Hz}$ ,1H),7.51(d, $J=9.1\text{Hz}$ ,1H),7.20(d, $J=9.1\text{Hz}$ ,1H),5.39(s,2H),3.83-3.75(m,2H),1.01-0.93(m,2H),0.03(s,9H)。

[0355] 实施例5.中间体5(2-[(1S)-2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙基]丙二酸1,3-二乙酯三氟乙酸盐)



[0357] 步骤a:

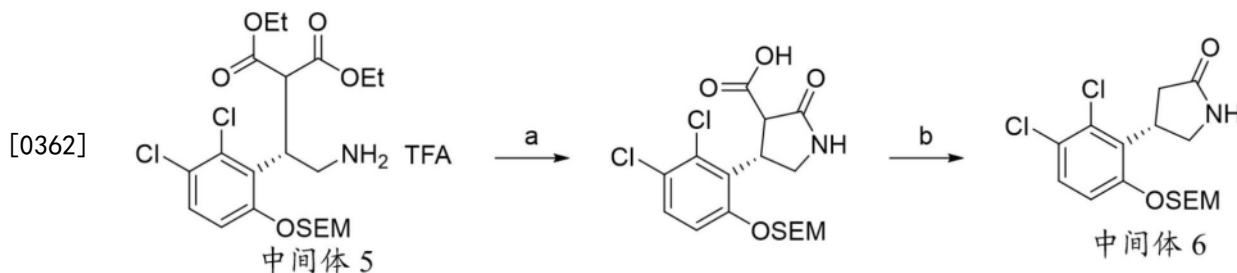
[0358] 在室温在氮气气氛中向搅拌的(2-[3,4-二氯-2-[(E)-2-硝基乙烯基]苯氧基甲氧基]乙基)三甲基硅烷(中间体4,实施例4)(13.0g,35.7mmol)和丙二酸二乙酯(6.86g,42.8mmol)在甲苯(130mL)中的溶液中加入双[(1R,2R)- $\text{N}^1,\text{N}^2$ -双(苯基甲基)-1,2-环己二胺- $\kappa\text{N}^1,\kappa\text{N}^2$ ]二溴镍(5.73g,7.13mmol)。将得到的反应混合物搅拌16小时,用水(100mL)稀释,并且用EA( $3 \times 100\text{mL}$ )萃取。用盐水( $3 \times 100\text{mL}$ )洗涤合并的有机层,并且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA(3/2)洗脱,得到2-[(1S)-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙基]丙二酸

1,3-二乙酯,为淡黄色油状物(16.0g,85%):LCMS(ESI)计算值 $C_{21}H_{31}Cl_2NO_8Si[M+Na]^+$ :546、548(3:2),测定值546、548(3:2); $^1H$  NMR(300MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.35(d, $J=9.0Hz$ ,1H),7.11(d, $J=9.1Hz$ ,1H),5.28(s,2H),5.10-4.97(m,1H),4.90(dd, $J=12.3,4.7Hz$ ,1H),4.38-4.15(m,4H),4.03-3.73(m,4H),1.40-1.21(m,6H),1.01(t, $J=7.2Hz$ ,2H),0.05(s,9H)。

[0359] 步骤b:

[0360] 在室温在氮气气氛中向搅拌的2-[(1S)-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙基]丙二酸1,3-二乙酯(16.0g,30.5mmol)在AcOH(160mL)中的溶液中分批加入Zn(29.9g,458mmol)。将得到的反应混合物搅拌16小时,并且过滤。用EA(3×50mL)洗涤滤饼,并且减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的40%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到中间体5(2-[(1S)-2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙基]丙二酸1,3-二乙酯三氟乙酸盐),为淡黄色油状物(13.0g,86%):LCMS(ESI)计算值 $C_{21}H_{33}Cl_2NO_6Si[M+H]^+$ :494、496(3:2),测定值494、496(3:2); $^1H$  NMR(300MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.36(d, $J=9.0Hz$ ,1H),7.11(d, $J=9.0Hz$ ,1H),5.28(s,2H),5.06-4.92(m,1H),4.32-4.07(m,4H),3.94(d, $J=8.7Hz$ ,1H),3.80-3.63(m,3H),3.60-3.48(m,1H),1.35-1.23(m,6H),1.03-0.90(m,2H),0.03(s,9H)。

[0361] 实施例6.中间体6((4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡咯烷-2-酮)



[0363] 步骤a:

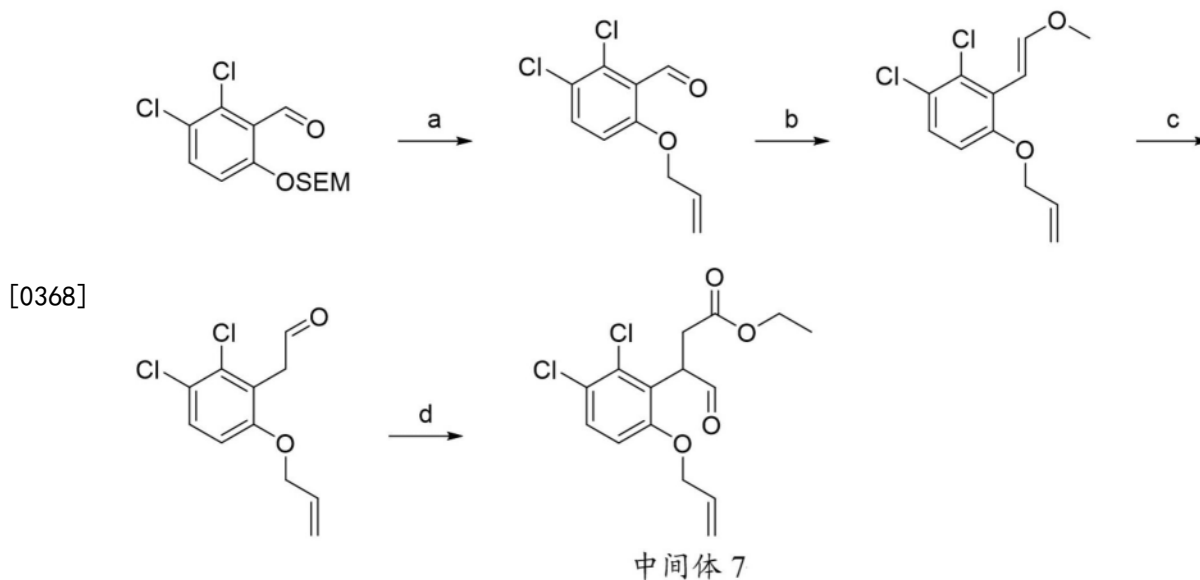
[0364] 将2-[(1S)-2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙基]丙二酸1,3-二乙酯三氟乙酸盐(中间体5,实施例5)(13.0g,26.3mmol)和LiOH(1.89g,78.9mmol)在MeOH(130mL)和 $H_2O$ (10mL)中的溶液在室温搅拌16小时。用饱和柠檬酸水溶液酸化得到的混合物至pH 3,随后用EA(2×150mL)萃取。用盐水(2×150mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到(4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸,为淡黄色油状物(10.0g,粗),不经纯化直接用于下一步:LCMS(ESI)计算值 $C_{17}H_{23}Cl_2NO_5Si[M-H]^-$ :418、420(3:2),测定值418、420(3:2); $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.37(d, $J=9.0Hz$ ,1H),7.11(d, $J=9.0Hz$ ,1H),6.98(s,1H),5.29(d, $J=1.4Hz$ ,2H),4.17-4.10(m,1H),3.79-3.71(m,3H),3.71-3.55(m,2H),0.99-0.92(m,2H),0.02(s,9H)。

[0365] 步骤b:

[0366] 将(4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(10.0g,23.8mmol)在甲苯(100mL)中的溶液在120℃搅拌4小时。减压浓缩得到的混合物。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的55%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到期望的产物。通过制备型SFC与如下条件纯化产物:柱:CHIRALPAK IH,3×25cm,5 $\mu m$ ;流动相A:

CO<sub>2</sub>, 流动相B: MeOH(+0.1% 2M NH<sub>3</sub>-MeOH); 流速: 70mL/分钟; 梯度: 35%B; 检测器: UV 220nm; 保留时间: 8.63分钟。收集包含期望的产物的级分, 并且减压浓缩, 得到中间体6 ((4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡咯烷-2-酮), 为淡黄色油状物(1.00g, 11%); LCMS (ESI) 计算值C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 376、378 (3:2), 测定值376、378 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.63-4.49 (m, 1H), 3.75 (t, J=8.2Hz, 2H), 3.63 (dt, J=29.0, 8.9Hz, 2H), 2.83-2.55 (m, 2H), 0.96 (t, J=8.2Hz, 2H), 0.02 (s, 9H)。

[0367] 实施例7. 中间体7 (3-[2,3-二氯-6-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-4-氧代丁酸乙酯)



[0369] 步骤a:

[0370] 向搅拌的2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯甲醛(10.0g, 31.1mmol) (实施例1, 步骤b)中的溶液中加入在DCM(40mL)中的TFA(20.0mL)。将反应混合物在室温搅拌1小时, 并且减压浓缩。向残留物中加入在DMF(50mL)中的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(12.9g, 93.4mmol)和烯丙基溴(5.65g, 46.7mmol)。将得到的反应混合物搅拌3小时, 用水(50mL)稀释, 并且用EA(3×70mL)萃取。用盐水(5×50mL)洗涤合并的有机层, 并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物, 用PE/EA(10/1)洗脱, 得到2,3-二氯-6-(丙-2-烯-1-基氧基)苯甲醛, 为淡黄色固体(5.40g, 68%); <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 7.57 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.14-5.91 (m, 1H), 5.55-5.42 (m, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 2H)。

[0371] 步骤b:

[0372] 在-10℃在氮气气氛中向搅拌的(甲氧基甲基)三苯基磷鎓氯化物(22.3g, 64.9mmol)在THF(100mL)中的溶液中滴加t-BuOK(64.9mL, 64.9mmol, 1M, 在THF中)。将得到的混合物搅拌30分钟, 并且在-10℃加入2,3-二氯-6-(丙-2-烯-1-基氧基)苯甲醛(5.00g, 21.64mmol), 历时2分钟。将反应混合物在室温搅拌1小时, 在0℃用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100mL)猝灭, 并且用EA(3×150mL)萃取。用盐水(3×100mL)洗涤合并的有机层, 并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物, 用PE/EA(10/1)洗脱, 得到1,2-二氯-3-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯, 为淡黄色油状物

(4.80g, 86%) :  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.14-5.95 (m, 2H), 5.48-5.28 (m, 2H), 4.60-4.51 (m, 2H), 3.74 (s, 3H)。

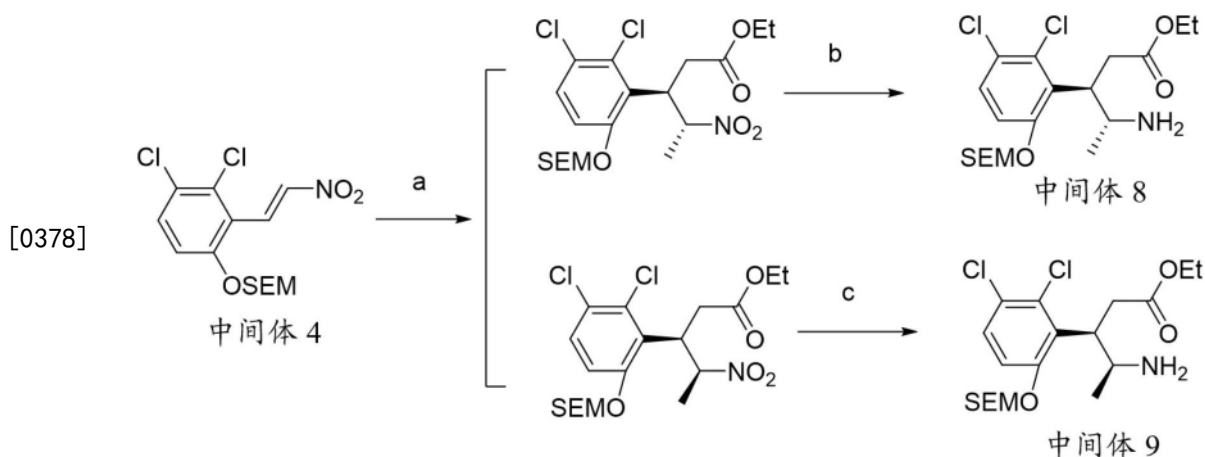
[0373] 步骤c:

[0374] 在室温向搅拌的1,2-二氯-3-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯(4.80g, 18.5mmol)在THF (25mL)中的溶液中加入HCl (25mL, 4M)。将得到的混合物在50℃搅拌16小时,用水(50mL)稀释,并且用EA (3×50mL)萃取。用盐水(3×50mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA (5/1)洗脱,得到2-[2,3-二氯-6-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]乙醛,为淡黄色油状物(4.10g, 81%) : LCMS (ESI) 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 243、245 (3:2), 测定值243、245 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.70 (t,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.08-5.90 (m, 1H), 5.43-5.25 (m, 2H), 4.62-4.51 (m, 2H), 4.00 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 2H)。

[0375] 步骤d:

[0376] 在室温在氮气气氛中向搅拌的2-[2,3-二氯-6-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]乙醛(4.10g, 16.7mmol)在甲苯(40mL)中的溶液中加入双(2-甲基丙基)胺(3.24g, 25.1mmol)。将得到的混合物在110℃搅拌2小时,并且减压浓缩。将残留物与ACN (20mL)混合,并且在室温加入2-溴乙酸乙酯(4.19g, 25.1mmol)。将得到的反应混合物在90℃搅拌16小时。将混合物冷却至室温,并且加入AcOH (5.00mL)和 $\text{H}_2\text{O}$  (15mL)。将得到的反应混合物在40℃搅拌2小时,用水(30mL)稀释,并且用EA (3×60mL)萃取。用盐水(3×50mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA (10/1)洗脱,得到中间体7(3-[2,3-二氯-6-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-4-氧代丁酸乙酯),为淡黄色油状物(4.00g, 72%) : LCMS (ESI) 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 331、333 (3:2), 测定值331、333 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.59 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.02-5.85 (m, 1H), 5.39-5.27 (m, 2H), 4.66 (dd,  $J=7.8, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.24 (dd,  $J=16.2, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 2.50 (dd,  $J=16.2, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0377] 实施例8. 中间体8(乙基-(3R,4R)-rel-4-氨基-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)戊酸酯)和中间体9(乙基-(3R,4S)-rel-4-氨基-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)戊酸酯)



## [0379] 步骤a:

[0380] 在室温在氮气气氛中向搅拌的(2E)-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)丙-2-烯酸乙酯(中间体4,实施例4)(1.80g,4.60mmol)在 $C_2H_5NO_2$ (18mL)中的溶液中加入DBU(1.05g,6.90mmol)。将混合物在60℃搅拌5,用水(50mL)稀释,并且用EA( $2 \times 50$ mL)萃取。用盐水( $3 \times 50$ mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA(10/1)洗脱,得到乙基-(3R,4R)-rel-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-4-硝基戊酸酯,为淡黄色油状物(0.95g,44%) 和乙基-(3R,4S)-rel-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-4-硝基戊酸酯,为淡黄色油状物(0.57g,27%):LCMS(ESI)计算值 $C_{19}H_{29}Cl_2NO_6Si[M+Na]^+$ :488、490(3:2),测定值488、490(3:2)。乙基-(3R,4R)-rel-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-4-硝基戊酸酯: $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.37(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.08(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 5.26-5.17(m, 1H), 4.71-4.62(m, 1H), 3.99-3.96(m, 2H), 3.84-3.76(m, 2H), 3.13(dd,  $J=15.2, 10.2$ Hz, 1H), 2.64(dd,  $J=15.2, 4.8$ Hz, 1H), 1.37(d,  $J=6.7$ Hz, 3H), 1.10(t,  $J=7.2$ Hz, 3H), 1.04-0.94(m, 2H), 0.04(s, 9H)。乙基-(3R,4S)-rel-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-4-硝基戊酸酯: $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.32(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.09(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 5.34-5.27(m, 1H), 5.26(s, 2H), 4.62-4.55(m, 1H), 4.10-4.00(m, 2H), 3.87-3.77(m, 2H), 2.98-2.79(m, 2H), 1.67(d,  $J=6.6$ Hz, 3H), 1.15(t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 1.04-0.95(m, 2H), 0.05(s, 9H)。

## [0381] 步骤b:

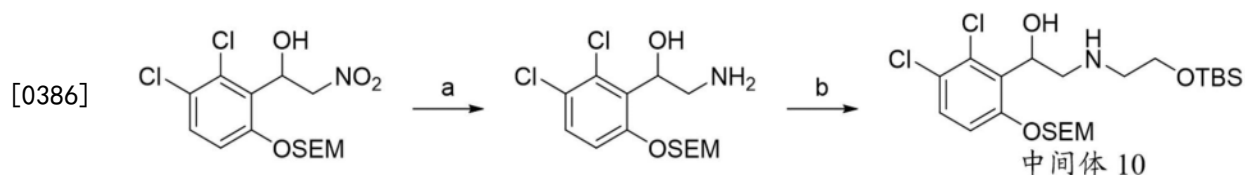
[0382] 将乙基-(3R,4R)-rel-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-4-硝基戊酸酯(1.20g,2.57mmol)和Zn(3.37g,51.52mmol)在AcOH(10mL)中的混合物在室温搅拌16小时。过滤混合物,并且用MeOH( $2 \times 10$ mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,并且通过反相色谱法纯化残留物,用在水中的40%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到中间体8(乙基-(3R,4R)-rel-4-氨基-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)戊酸酯),为类白色固体(1.10g,78%):LCMS(ESI)计算值 $C_{19}H_{31}Cl_2NO_4Si[M+H]^+$ :436、438(3:2),测定值436、438(3:2); $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 8.22(brs, 3H), 7.36(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.11(d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 5.29-5.26(m, 2H), 4.24-4.00(m, 4H), 3.82-3.71(m, 2H), 3.30(dd,  $J=16.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.89(dd,  $J=16.4, 5.6$ Hz, 1H), 1.20(d,  $J=6.1$ Hz, 3H), 1.16(t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 1.01-0.91(m, 2H), 0.02(s, 9H)。

## [0383] 步骤c:

[0384] 在室温将乙基-(3R,4S)-rel-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-4-硝基戊酸酯(0.770g,1.65mmol)和Zn(2.16g,32.97mmol)在AcOH(7mL)中的混合物搅拌16小时。过滤混合物,并且用MeOH( $2 \times 10$ mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,并且通过反相色谱法纯化残留物,用在水中的40%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到中间体9(乙基-(3R,4S)-rel-4-氨基-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)戊酸酯),为黄白色固体(0.430g,47%):LCMS(ESI)计算值 $C_{19}H_{31}Cl_2NO_4Si[M+H]^+$ :436、438(3:2),测定值436、438(3:2); $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.40(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.12(d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 5.32(dd,  $J=52.2, 6.9$ Hz, 2H), 4.33-4.30(m, 1H), 4.15-4.00(m, 3H), 3.82-3.73(m, 2H),

3.07-2.87 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.1Hz, 3H), 1.16 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.03-0.91 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)。

[0385] 实施例9. 中间体10 (2-([2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]氨基)-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙醇)



[0387] 步骤a:

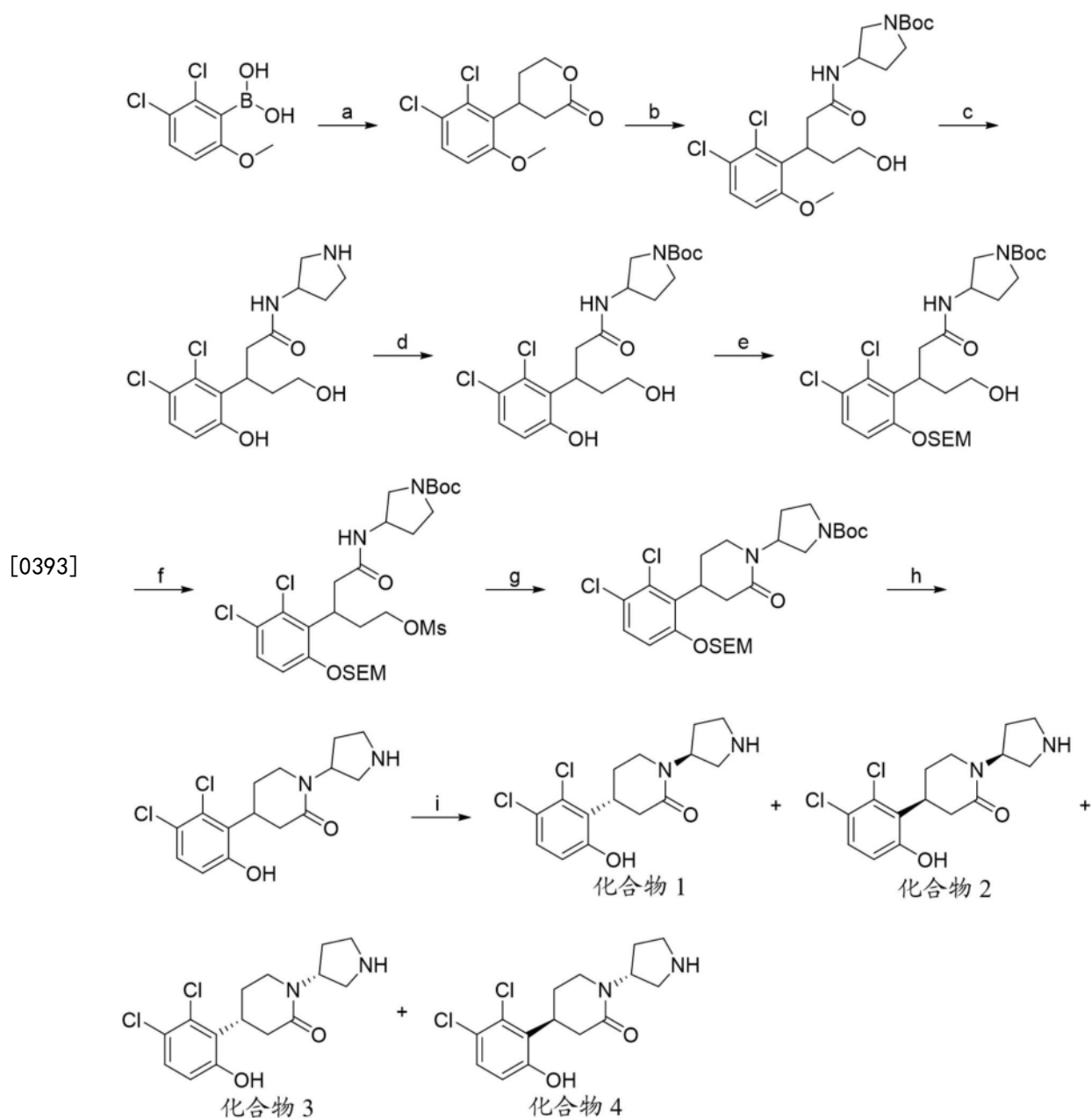
[0388] 在室温在氮气气氛中向搅拌的1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙醇 (6.00g, 15.7mmol) (实施例4, 步骤a) 在AcOH (60mL) 中的溶液中加入Zn (10.3g, 157mmol)。将得到的混合物搅拌16小时并且过滤。用MeOH (2×20mL) 洗涤滤饼, 并且减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物, 用在水中的50%ACN (+0.05%TFA) 洗脱, 得到2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙醇, 为黄色油状物 (4.50g, 81%) : LCMS (ESI) 计算值 $C_{14}H_{23}Cl_2NO_3Si$  [M+H]<sup>+</sup>: 352、354 (3:2), 测定值352、354 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.35-5.28 (m, 2H), 5.25-5.14 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.10 (t, J=11.1Hz, 1H), 2.95 (d, J=12.7Hz, 1H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)。

[0389] 步骤b:

[0390] 在室温向2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙醇 (1.20g, 3.41mmol) 和2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙醛 (0.590g, 3.41mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液中加入NaBH<sub>3</sub>CN (0.430g, 6.85mmol)。将反应混合物搅拌2小时, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (50mL) 猝灭, 并且用EA (3×50mL) 萃取。用盐水 (3×50mL) 洗涤合并的有机层, 并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物, 用在水中的55%ACN (+0.05%TFA) 洗脱, 得到中间体10 (2-([2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]氨基)-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙醇), 为黄色油状物 (0.600g, 35%) : LCMS (ESI) 计算值 $C_{22}H_{41}Cl_2NO_4Si_2$  [M+H]<sup>+</sup>: 510、512 (3:2), 测定值510、512 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.33 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 5.38-5.26 (m, 4H), 3.95-3.71 (m, 5H), 3.44-3.24 (m, 1H), 3.10-2.87 (m, 2H), 1.04-0.93 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H), 0.03 (s, 9H)。

[0391] 实施例10-27描述了本文公开的式I的有代表性的化合物的合成和/或表征数据。

[0392] 实施例10. 化合物1 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体1)、化合物2 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体2)、化合物3 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体3) 和化合物4 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体4)



[0394] 步骤a:

[0395] 在室温向搅拌的5,6-二氢吡喃-2-酮(1.00g,10.2mmol)和2,3-二氯-6-甲氧基苯基硼酸(3.37g,15.3mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中加入 $K_3PO_4$ (4.33g,20.4mmol)和 $[Rh(COD)Cl]_2$ (0.500g,1.02mmol)。将反应混合物在80℃搅拌5小时并且过滤。用EA(3×10mL)洗涤滤饼,并且减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,用在水中的50%ACN(+10mM  $NH_4HCO_3$ )洗脱,得到4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡喃-2-酮,为黄色油状物(1.50g,53%):LCMS(ESI)计算值 $C_{12}H_{12}Cl_2O_3[M+H]^+$ :275、277(3:2),测定值275、277(3:2); $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.37(d, $J=8.9$ Hz,1H),6.81(d, $J=8.9$ Hz,1H),4.53-4.41(m,1H),4.41-4.29(m,1H),4.19-4.04(m,1H),3.83(d, $J=1.0$ Hz,3H),2.94-2.74(m,2H),2.23-2.02(m,2H)。

[0396] 步骤b:

[0397] 在室温在氮气气氛中向搅拌的3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.03g,10.9mmol)在

甲苯(15mL)中的混合物中滴加 $\text{AlMe}_3$  (4.91mL, 9.82mmol)。将反应混合物搅拌1小时,然后滴加4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡喃-2-酮(1.50g, 5.45mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物搅拌2小时,用水(10mL)猝灭,用饱和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(20mL)碱化至pH 8,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的50%ACN(+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )洗脱,得到3-[3-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-5-羟基戊酰氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,为淡黄色油状物(2.00g, 72%):LCMS (ESI) 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 461、463 (3:2), 测定值461、463 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.37 (dd,  $J=8.9, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (dd,  $J=9.3, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.88 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 4H), 3.28 (dd,  $J=11.4, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 2.81-2.62 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.48 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 9H)。

[0398] 步骤c:

[0399] 在0℃向搅拌的3-[3-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-5-羟基戊酰氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00g, 2.17mmol)在DCM(10mL)中的混合物中滴加 $\text{BBr}_3$  (1mL, 10.6mmol)。将反应混合物在40℃搅拌2小时,用MeOH(3mL)猝灭,并且减压浓缩。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的50%ACN(+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )洗脱,得到3-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-羟基-N-(吡咯烷-3-基)戊酰胺,为无色油状物(0.300g, 34%):LCMS (ESI) 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 347、349 (3:2), 测定值347、349 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.20 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.23-4.03 (m, 2H), 3.58-3.39 (m, 2H), 3.102.92 (m, 2H), 2.922.79 (m, 2H), 2.752.59 (m, 1H), 2.522.25 (m, 2H), 2.121.89 (m, 2H), 1.72-1.42 (m, 1H)。

[0400] 步骤d:

[0401] 在室温向搅拌的3-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-羟基-N-(吡咯烷-3-基)戊酰胺(0.280g, 0.81mmol)和TEA(82.0mg, 0.80mmol)在MeOH(3mL)中的混合物中加入 $\text{Boc}_2\text{O}$  (0.530g, 2.42mmol)。将反应混合物搅拌1小时,用水(20mL)稀释,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到3-[3-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-羟基戊酰氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,为无色油状物(0.270g, 粗),将其不经纯化直接用于下一步:LCMS (ESI) 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 447、449 (3:2), 测定值447、449 (3:2)。

[0402] 步骤e:

[0403] 在室温向搅拌的3-[3-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-羟基戊酰氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.270g, 0.60mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.250g, 1.81mmol)在DMF(3mL)中的混合物中滴加SEMC1 (0.300g, 1.81mmol)。将反应混合物搅拌16小时,用水(20mL)稀释,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的70%ACN(+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )洗脱,得到3-[3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-羟基戊酰氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,为无色油状物(0.190g, 40%, 共2步):LCMS (ESI) 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 577、579 (3:2), 测定值577、579 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.37-7.32 (m, 1H), 7.17-7.03 (m, 1H), 5.40-5.26 (m, 2H), 4.27-4.09 (m, 2H), 3.83 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.56-3.39 (m, 4H), 3.22-3.06 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.13-1.91 (m, 2H), 1.87-

1.61 (m, 1H), 1.48 (d, J=2.3Hz, 9H), 0.98 (t, J=8.0Hz, 2H), 0.03 (s, 9H)。

[0404] 步骤f:

[0405] 在0℃向搅拌的叔丁基-3-[3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-羟基戊酰氨基]吡咯烷-1-甲酸酯(0.190g, 0.33mmol)和TEA(67.0mg, 0.66mmol)在DCM(2mL)中的混合物中滴加MsCl(75.0mg, 0.66mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时,用水(20mL)稀释,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到叔丁基-3-[3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-(甲磺酰基氧基)戊酰氨基]吡咯烷-1-甲酸酯,为黄色油状物(0.210g,粗),不经纯化直接用于下一步:LCMS(ESI)计算值C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>SSi[M+H]<sup>+</sup>:655、657(3:2),测定值655、657(3:2)。

[0406] 步骤g:

[0407] 在室温在氮气气氛中向搅拌的叔丁基-3-[3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-(甲磺酰基氧基)戊酰氨基]吡咯烷-1-甲酸酯(0.210g, 0.32mmol)在DMF(3mL)中的混合物中加入NaH(12.0mg, 0.48mmol, 60%, 在油中)。将反应混合物搅拌3小时,用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(2mL)猝灭,用水(20mL)稀释,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶色谱法纯化残留物,用PE/EA(2/3)洗脱,得到叔丁基-3-[4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代哌啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸酯,为无色油状物(0.110g, 69%, 共2步):LCMS(ESI)计算值C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si[M+H]<sup>+</sup>:559、561(3:2),测定值559、561(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.38(d, J=9.0Hz, 1H), 7.16(d, J=9.1Hz, 1H), 5.30(d, J=2.3Hz, 2H), 5.20-5.04(m, 1H), 4.05-3.94(m, 1H), 3.85-3.73(m, 2H), 3.65-3.52(m, 2H), 3.50-3.34(m, 2H), 3.27-3.23(m, 1H), 3.01-2.90(m, 1H), 2.63-2.52(m, 1H), 2.50-2.36(m, 1H), 2.23-2.07(m, 2H), 2.07-1.93(m, 2H), 1.49(d, J=1.3Hz, 9H), 1.00-0.92(m, 2H), 0.02(s, 9H)。

[0408] 步骤h:

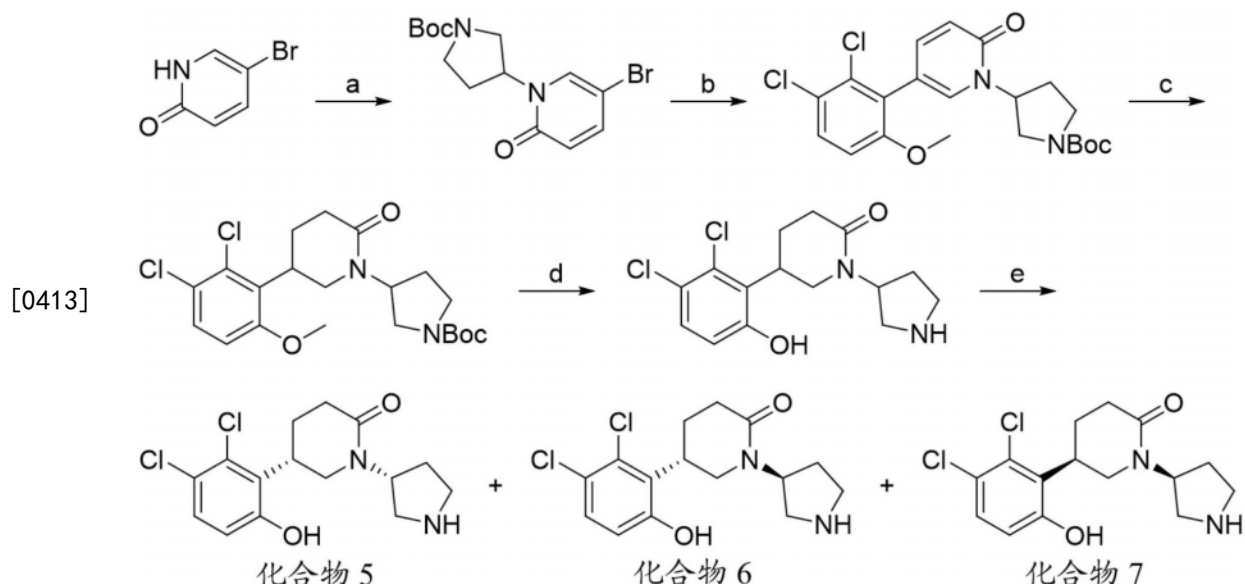
[0409] 在0℃向搅拌的叔丁基-3-[4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代哌啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸酯(0.110g, 0.20mmol)在DCM(1mL)中的混合物中加入TFA(0.5mL)。将反应混合物在室温搅拌1小时,并且减压浓缩。通过制备型-HPLC柱纯化残留物:X Select CSH Prep C18 OBD柱, 19×250mm, 5μm;流动相A:水(+0.05%TFA), 流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:20%B至40%B, 6.5分钟;检测器:UV 210nm;保留时间:6.45分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(吡咯烷-3-基-哌啶-2-酮,为白色固体(27.0mg, 29%):LCMS(ESI)计算值C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:329、331(3:2),测定值329、331(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.25(dd, J=8.7, 0.8Hz, 1H), 6.75(d, J=8.8Hz, 1H), 4.49-4.35(m, 1H), 3.99-3.87(m, 1H), 3.76-3.64(m, 1H), 3.64-3.37(m, 4H), 3.27-3.09(m, 2H), 2.72-2.53(m, 1H), 2.53-2.40(m, 2H), 2.40-2.19(m, 1H), 2.03-1.86(m, 1H)。

[0410] 步骤i:

[0411] 通过制备型手性HPLC与如下条件分离4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(吡咯烷-3-基-哌啶-2-酮(27.0mg, 0.08mmol):柱:CHIRALPAK IG, 3×25cm, 5μm;流动相A:Hex(+8mmol/

L  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ )-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:40mL/分钟;梯度:15%B-15%B,28分钟;检测器UV 220/254nm;保留时间1:13.33分钟;保留时间2:15.84分钟;保留时间3:22.11分钟。通过反相色谱法进一步纯化在13.33分钟较快洗脱的异构体,在水中的35%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到化合物1(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体1),为白色固体(2.90mg,8%):LCMS(ESI)计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :329、331(3:2),测定值329、331(3:2); $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.25(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.76(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.49-4.37(m, 1H), 3.99-3.85(m, 1H), 3.74-3.63(m, 1H), 3.62-3.49(m, 3H), 3.45(dd,  $J=12.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.30-3.21(m, 1H), 3.15(dd,  $J=17.5, 10.3\text{Hz}$ , 1H), 2.69-2.56(m, 1H), 2.54-2.39(m, 2H), 2.37-2.24(m, 1H), 2.00-1.89(m, 1H)。通过制备型手性HPLC与如下条件分离在15.84分钟中间洗脱的峰:柱:手性pak IC,  $2 \times 25\text{cm}$ ,  $5\mu\text{m}$ ;流动相A:MTBE(+0.3%IPA)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:20%B-20%B,11分钟;检测器UV254/220nm;保留时间1:7.32分钟;保留时间2:9.90分钟。得到在7.32分钟较快洗脱的异构体,为化合物2(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体2),为类白色固体(1.70mg,6.30%):LCMS(ESI)计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :329、331(3:2),测定值329、331(3:2); $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.24(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.75(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.73-4.53(m, 1H), 3.90(d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 3.50(dd,  $J=7.8, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 3.43-3.36(m, 2H), 3.28-3.22(m, 1H), 3.16(dd,  $J=17.4, 10.7\text{Hz}$ , 1H), 3.11-3.00(m, 1H), 2.71-2.56(m, 1H), 2.51-2.40(m, 1H), 2.36-2.23(m, 1H), 2.11-2.01(m, 1H), 1.98-1.88(m, 1H)。得到在9.90分钟较慢洗脱的异构体,为化合物3(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体3),为类白色固体(1.80mg,6.67%):LCMS(ESI)计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :329、331(3:2),测定值329、331(3:2); $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.24(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.75(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 4.74-4.57(m, 1H), 3.90(d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 3.50(dd,  $J=7.9, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.27-3.22(m, 1H), 3.21-3.11(m, 1H), 3.11-2.98(m, 1H), 2.67-2.55(m, 1H), 2.50-2.41(m, 1H), 2.33-2.23(m, 1H), 2.10-1.99(m, 1H), 1.99-1.88(m, 1H)。通过反相色谱法进一步纯化在22.11分钟的最后洗脱的异构体,在水中的35%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到化合物4(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体4),为白色固体(3.60mg,10%):LCMS(ESI)计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :329、331(3:2),测定值329、331(3:2); $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.25(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.76(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.49-4.37(m, 1H), 3.99-3.85(m, 1H), 3.74-3.63(m, 1H), 3.62-3.49(m, 3H), 3.45(dd,  $J=12.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.30-3.21(m, 1H), 3.15(dd,  $J=17.5, 10.3\text{Hz}$ , 1H), 2.69-2.56(m, 1H), 2.54-2.39(m, 2H), 2.37-2.24(m, 1H), 2.00-1.89(m, 1H)。

[0412] 实施例11.化合物5(5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体1),化合物6(5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体2)和化合物7(5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体3)



[0414] 步骤a:

[0415] 在室温向搅拌的5-溴-1H-吡啶-2-酮(1.00g, 5.75mmol)在DMF(13.0mL)中的混合物中加入 $K_2CO_3$ (1.58g, 11.5mmol)。将反应混合物搅拌20分钟,并且加入叔丁基-3-溴吡咯烷-1-甲酸酯(2.58g, 10.3mmol)。将反应混合物在100℃搅拌2小时,用水(80mL)稀释,并且用EA(3×60mL)萃取。用盐水(2×50mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的50%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到叔丁基-3-(5-溴-2-氧代吡啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.280g, 12%):LCMS(ESI)计算值 $C_{14}H_{19}BrN_2O_3[M+H]^+$ :343、345(1:1),测定值343、345(1:1); $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 7.74(s, 1H), 7.60(dd,  $J=9.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.53(dd,  $J=9.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.37-5.23(m, 1H), 3.92-3.69(m, 1H), 3.65-3.55(m, 1H), 3.55-3.46(m, 2H), 2.50-2.20(m, 2H), 1.50(s, 9H)。

[0416] 步骤b:

[0417] 在室温在氮气气氛中向搅拌的2,3-二氯-6-甲氧基苯基硼酸(0.350g, 1.60mmol)、叔丁基-3-(5-溴-2-氧代吡啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.220g, 0.64mmol)和 $Na_2CO_3$ (0.200g, 1.92mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和 $H_2O$ (0.50mL)中的混合物中加入Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (26.0mg, 0.03mmol)。将反应混合物在80℃在氮气气氛中搅拌16小时。冷却至室温后,用水(50mL)稀释混合物,并且用EA(3×30mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的75%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到叔丁基-3-[5-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸酯,为黄色油状物(0.250g, 80%):LCMS(ESI)计算值 $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_4[M+H]^+$ :439、441(3:2),测定值439、441(3:2)。

[0418] 步骤c:

[0419] 在室温向搅拌的叔丁基-3-[5-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸酯(70.0mg, 0.16mmol)在AcOH(3mL)和EA(3mL)中的混合物中加入 $PtO_2$ (10.0mg, 0.04mmol)。减压脱气反应混合物,并且用氢气吹扫3次,随后在30℃在氢气气氛中(1.5atm)搅拌24小时。过滤混合物,并且用EA(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的78%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到叔丁基-3-[5-(2,3-二氯-

6-甲氧基苯基)-2-氧代哌啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸酯,为无色油状物(70.0mg,84%):LCMS (ESI) 计算值 $C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_4$   $[M+H]^+$ :443、445 (3:2),测定值443、445 (3:2); $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 7.44 (d,  $J=9.0Hz$ , 1H), 7.02 (d,  $J=9.0Hz$ , 1H), 5.12-4.98 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (t,  $J=10.5Hz$ , 1H), 3.60-3.45 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.68-2.43 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.44 (d,  $J=5.0Hz$ , 9H)。

[0420] 步骤d:

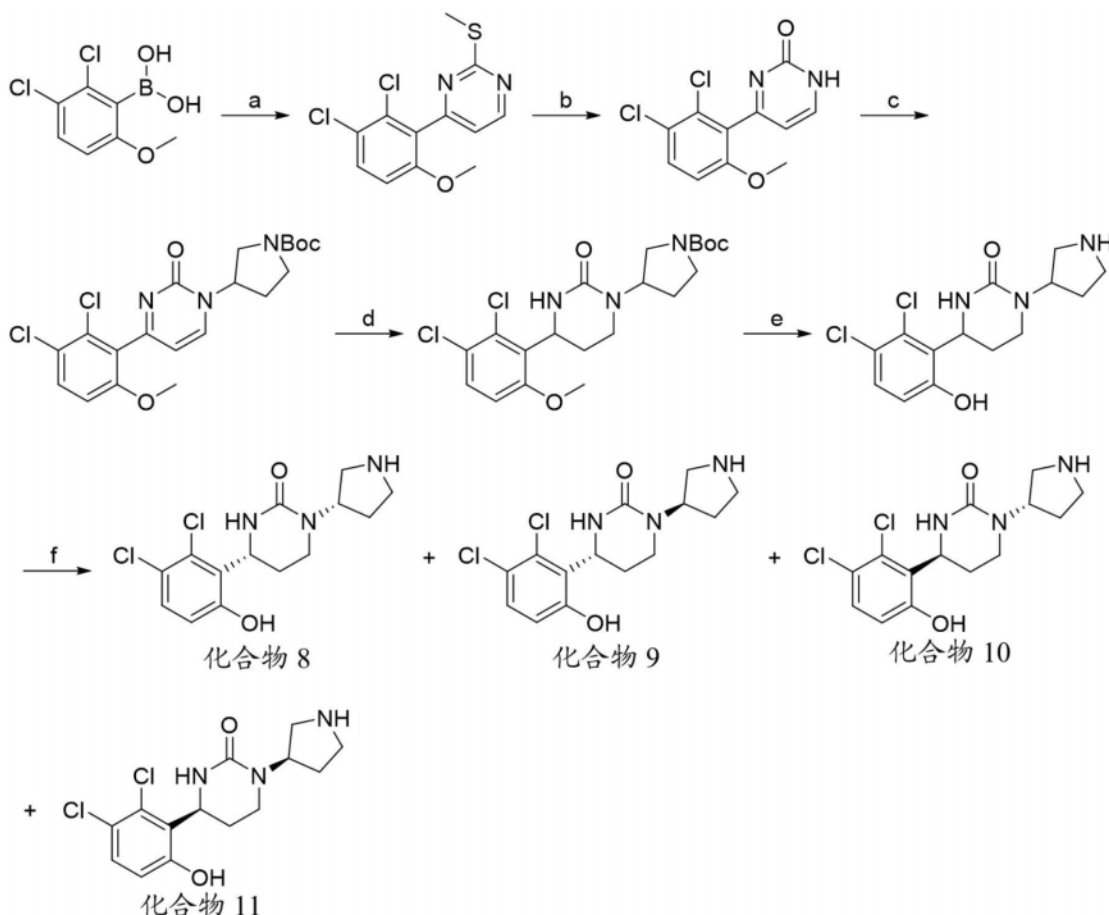
[0421] 在0℃向搅拌的叔丁基-3-[5-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-氧代哌啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸酯(30.0mg,0.07mmol)在DCM(2mL)中的混合物中加入 $BBr_3$ (0.03mL,0.32mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,在0℃用MeOH(2mL)猝灭,并且减压浓缩。使用制备型-HPLC与如下条件纯化残留物:X Bridge Prep Phenyl OBD柱,5 $\mu m$ ,19 $\times$ 250mm;流动相A:水(+10mmol/L  $NH_4HCO_3$ ),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:40%-60%,6.5分钟;检测器:UV 254/220nm;保留时间:6.45分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(吡咯烷-3-基)哌啶-2-酮,为类白色固体(20.1mg,88%):LCMS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M+H]^+$ :329、331 (3:2),测定值329、331 (3:2); $^1H$  NMR (300MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 7.23 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 6.74 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.08-3.77 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.22-1.99 (m, 1H), 1.93-1.76 (m, 2H)。

[0422] 步骤e:

[0423] 通过制备型手性HPLC与如下条件纯化产物5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(吡咯烷-3-基)哌啶-2-酮(17.0mg,0.05mmol):柱:CHIRAL IC,2 $\times$ 25cm,5 $\mu m$ ;流动相A:Hex(+0.5% 2M  $NH_3$ -MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:8%-8%,35分钟;检测器:UV 254/220nm;保留时间1:19.90分钟;保留时间2:26.65分钟;保留时间3:30.28分钟。得到在19.90分钟较快洗脱的异构体,为化合物5(5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体1),为类白色固体(1.00mg,5.88%):LCMS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M+H]^+$ :329、331 (3:2),测定值329、331 (3:2); $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 7.26 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 6.77 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.09-3.79 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.24-3.07 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.76-2.55 (m, 2H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 1H)。得到在26.65分钟的第二个峰,为化合物6(5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体2),为淡黄色油状物(1.00mg,5.88%):LCMS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M+H]^+$ :329、331 (3:2),测定值329、331 (3:2); $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 7.27 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 6.78 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 4.34 (dd,  $J=11.9$ , 7.1Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.58 (dd,  $J=12.3$ , 4.3Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.61-2.40 (m, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H)。得到在30.28分钟最后洗脱的异构体,为化合物7(5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]哌啶-2-酮异构体3),为类白色固体(1mg,5.88%):LCMS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M+H]^+$ :329、331 (3:2),测定值329、331 (3:2); $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 7.26 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 6.77 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 4.67-4.52 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 3H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.19-2.09

(m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H)。

[0424] 实施例12. 化合物8 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]-四氢嘧啶-2(1H)-酮异构体1), 化合物9 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]-四氢嘧啶-2(1H)-酮异构体2), 化合物10 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]-四氢嘧啶-2(1H)-酮异构体3) 和化合物11 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]-四氢嘧啶-2(1H)-酮异构体4)



[0426] 步骤a:

[0427] 在室温在氮气气氛中向搅拌的4-氯-2-(甲基硫烷基)嘧啶 (0.500g, 3.11mmol)、2,3-二氯-6-甲氧基苯基硼酸 (0.830g, 3.74mmol) 和  $K_3PO_4$  (1.32g, 6.23mmol) 在1,4-二噁烷 (4mL) 和  $H_2O$  (1mL) 中的混合物中加入 XPhos Pd G3 (0.260g, 0.31mmol) 和 XPhos (0.150g, 0.31mmol)。将得到的混合物在90℃搅拌3小时。冷却至室温后,用水 (50mL) 稀释得到的混合物,并且用EA (3×30mL) 萃取。用盐水 (3×30mL) 洗涤合并的有机层,并且经无水  $Na_2SO_4$  干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA (5/1) 洗脱,得到4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(甲基硫烷基)嘧啶,为黄色固体 (0.800g, 85%): LCMS (ESI) 计算值  $C_{12}H_{10}Cl_2N_2OS [M+H]^+$ : 301、303 (3:2), 测定值301、303 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CHCl_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 7.51 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

[0428] 步骤b:

[0429] 将4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(甲基硫烷基)嘧啶 (0.700g, 2.32mmol) 在浓

HCl (7mL) 中的溶液在100℃在氮气气氛中搅拌16小时。减压浓缩得到的混合物。通过反相色谱法纯化残留物, 在水中的40% ACN (+0.05% TFA) 洗脱, 得到4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-1H-嘧啶-2-酮, 为黄色固体(0.500g, 80%): LCMS (ESI) 计算值 $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2 [M+H]^+$ : 271, 273 (3:2), 测定值271、273 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 10.45-10.40 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.91 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.67 (d, J=4.6Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

[0430] 步骤c:

[0431] 在室温向搅拌的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-1H-嘧啶-2-酮(0.500g, 1.97mmol) 和叔丁基-3-溴吡咯烷-1-甲酸酯(0.980g, 0.01mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入 $K_2CO_3$  (0.820g, 0.02mmol)。将反应混合物在100℃在氮气气氛中搅拌16小时。冷却至室温后, 用水(50mL) 稀释混合物, 并且用EA (3×30mL) 萃取。用盐水(5×20mL) 洗涤合并的有机层, 并且经无水 $Na_2SO_4$  干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物, 用DCM/MeOH (10/1) 洗脱, 得到叔丁基-3-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-氧代嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸酯, 为淡黄色固体(0.200g, 25%): LCMS (ESI) 计算值 $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_4 [M+H]^+$ : 440, 442 (3:2), 测定值440, 442 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CHCl_3$ )  $\delta$ 7.72 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.86 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.39 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.39-5.32 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 2H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

[0432] 步骤d:

[0433] 在室温向叔丁基-3-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-氧代嘧啶-1-基]吡咯烷-1-甲酸酯(0.150g, 0.34mmol) 在AcOH (2mL) 和EA (2mL) 中的溶液中加入 $PtO_2$  (0.150g, 0.68mmol)。将反应混合物在氢气气氛中(1.5atm) 搅拌16小时并且过滤。用MeOH (5×3mL) 洗涤滤饼, 并且减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物, 在水中的45% ACN (+0.05% TFA) 洗脱, 得到叔丁基-3-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基]吡咯烷-1-甲酸酯, 为黄色固体(70.0mg, 46%): LCMS (ESI) 计算值 $C_{20}H_{27}Cl_2N_3O_4 [M+H]^+$ : 444, 446 (3:2), 测定值444, 446 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.41 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.66-3.42 (m, 3H), 3.42-2.98 (m, 3H), 2.35-2.15 (m, 2H), 2.15-1.88 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

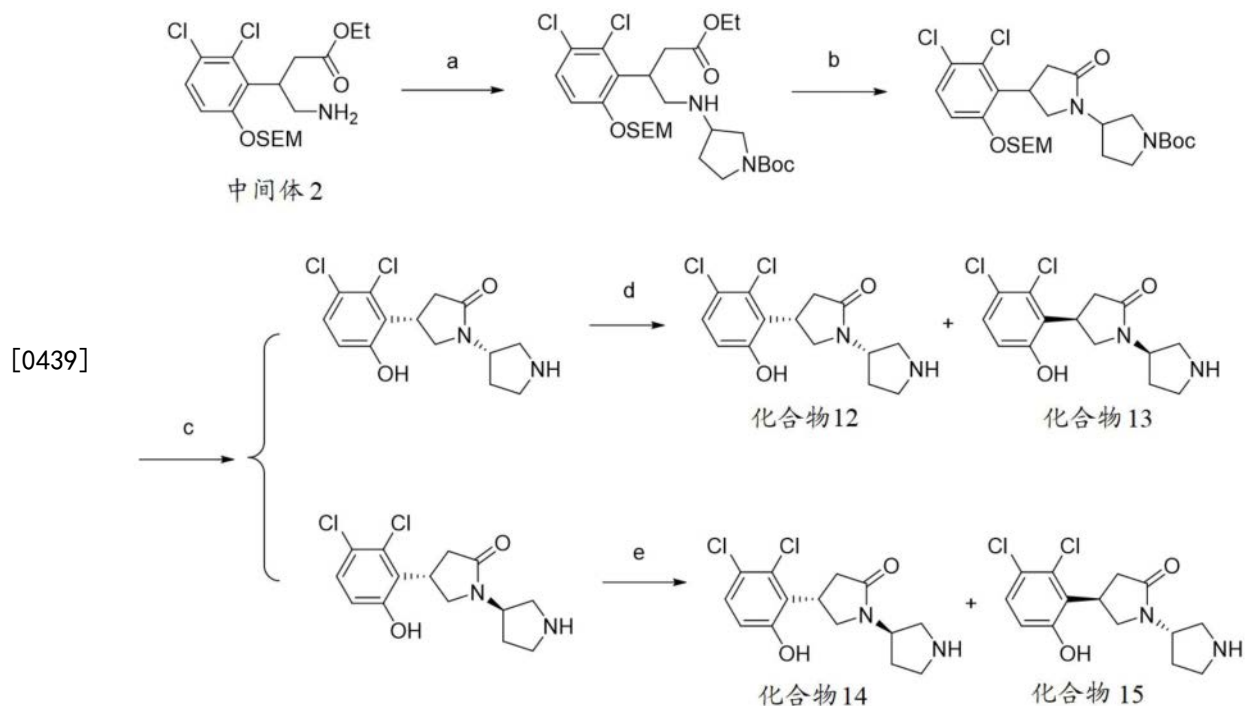
[0434] 步骤e:

[0435] 在室温在氮气气氛中向搅拌的叔丁基-3-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基]吡咯烷-1-甲酸酯(70.0mg, 0.16mmol) 在DCM (1mL) 中的溶液中加入 $BBr_3$  (0.5mL)。将反应混合物搅拌2小时, 在0℃用MeOH (2mL) 猝灭, 并且减压浓缩。通过制备型-HPLC与如下条件纯化残留物: 柱: X Select CSH Prep C18 OBD柱, 19×250mm, 5 $\mu$ m; 流动相A: 水(+0.05% TFA), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/分钟; 梯度: 24%B-27%B, 6.5分钟; 检测器: UV 210nm; 保留时间: 6.45分钟。收集包含期望的产物的级分, 并且减压浓缩, 得到4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-四氢嘧啶-2(1H)-酮, 为红色固体(20.2mg, 34%): LCMS (ESI) 计算值 $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_2 [M+H]^+$ : 330, 332 (3:2), 测定值330, 332 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 8.56 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.32-5.20 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.49-2.20 (m, 3H), 2.18-2.05 (m, 1H)。

[0436] 步骤f:

[0437] 通过制备型手性HPLC与如下条件分离4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氮杂环己烷(diazinan)-2-酮(16.0mg,0.04mmol):柱:CHIRALPAKIH,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(+0.5%2M NH<sub>3</sub>-MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:30%B-30%B,24分钟;检测器:UV 220/254nm;保留时间1:7.44分钟;保留时间2:16.65分钟。通过制备型手性HPLC与如下条件分离在7.44分钟较快洗脱的峰:柱:CHIRALPAK IG,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(+0.5%2M NH<sub>3</sub>-MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:30%B-30%B,52分钟;检测器:UV 220/254nm;保留时间1:14.91分钟;保留时间2:46.25分钟。得到在14.91分钟较快洗脱的异构体,为化合物8(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]-四氢嘧啶-2(1H)-酮异构体1),为淡黄色固体(3.80mg,23%):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:330、332(3:2),测定值330、332(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.56(s,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),5.26(dd,J=8.2,5.5Hz,1H),4.51-4.36(m,1H),3.64-3.53(m,1H),3.51-3.34(m,4H),3.23-3.13(m,1H),2.44-2.32(m,2H),2.32-2.19(m,1H),2.16-2.06(m,1H)。得到在46.25分钟较慢洗脱的异构体,为化合物9(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]-四氢嘧啶-2(1H)-酮异构体2),为淡黄色固体(0.500mg,3%):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:330、332(3:2),测定值330、332(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.55(s,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),5.28(dd,J=8.9,5.4Hz,1H),4.53-4.41(m,1H),3.67-3.57(m,1H),3.53-3.36(m,4H),3.25-3.11(m,1H),2.49-2.34(m,2H),2.28-2.17(m,1H),2.14-1.99(m,1H)。通过制备型手性HPLC与如下条件分离在16.65分钟较慢洗脱的峰:柱:CHIRALPAK IC,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(0.5%2M NH<sub>3</sub>-MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:20%B-20%B,17分钟;检测器:UV220/254nm;保留时间1:10.56分钟;保留时间2:14.00分钟。得到在10.58分钟较快洗脱的异构体,为化合物10(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1吡咯烷-3-基]-四氢嘧啶-2(1H)-酮异构体3),为类白色固体(3.50mg,21%):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:330、332(3:2),测定值330、332(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.57(s,1H),7.29(d,J=8.8Hz,1H),6.78(d,J=8.8Hz,1H),5.27(dd,J=8.5,5.5Hz,1H),4.65-4.56(m,1H),3.48-3.36(m,3H),3.30-3.21(m,2H),3.13-3.04(m,1H),2.42-2.22(m,2H),2.22-2.04(m,2H)。得到在14.00分钟较慢洗脱的异构体,为化合物11(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[吡咯烷-3-基]-四氢嘧啶-2(1H)-酮异构体4),为类白色固体(0.500mg,3.13%):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:330、332(3:2),测定值330、332(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.56(s,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),5.28(dd,J=8.9,5.4Hz,1H),4.54-4.43(m,1H),3.64-3.54(m,1H),3.51-3.36(m,4H),3.22-3.13(m,1H),2.50-2.33(m,2H),2.25-2.14(m,1H),2.12-2.04(m,1H)。

[0438] 实施例13.化合物12(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3-联吡咯烷]-2-酮异构体1)、化合物13(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3-联吡咯烷]-2-酮异构体2)、化合物14(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3-联吡咯烷]-2-酮异构体3)和化合物15(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3-联吡咯烷]-2-酮异构体4)



[0440] 步骤a:

[0441] 在室温向搅拌的4-氨基-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)丁酸乙酯(中间体2,实施例2)(0.250g,0.59mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入TEA(0.120g,1.19mmol)和叔丁基-3-氧代吡咯烷-1-甲酸酯(0.110g,0.59mmol)。将反应混合物搅拌1小时,并且加入 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (75.0mg,1.20mmol)。将反应混合物搅拌5小时,用水(15mL)猝灭,并且用EA(2×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的75%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到叔丁基-3-[[2-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-4-乙氧基-4-氧代丁基]氨基]吡咯烷-1-甲酸酯,为淡黄色油状物(0.200g,57%):LCMS(ESI)计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$  [M+H]<sup>+</sup>:591、593(3:2),测定值591、593(3:2);<sup>1</sup>H NMR(300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.50(d, J=9.1Hz, 1H), 7.22(d, J=9.1Hz, 1H), 5.46-5.29(m, 2H), 4.45-4.26(m, 1H), 4.10(q, J=6.9Hz, 2H), 3.97-3.72(m, 4H), 3.68-3.49(m, 3H), 3.48-3.38(m, 2H), 3.13-2.87(m, 2H), 2.49-2.31(m, 1H), 2.19-1.96(m, 1H), 1.48(d, J=1.5Hz, 9H), 1.17(t, J=7.1Hz, 3H), 1.00(t, J=8.1Hz, 2H), 0.06(s, 9H)。

[0442] 步骤b:

[0443] 在室温向搅拌的叔丁基-3-[[2-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-4-乙氧基-4-氧代丁基]氨基]吡咯烷-1-甲酸酯(0.200g,0.34mmol)在EtOH(3mL)中的溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (28.0mg,0.68mmol)。将反应混合物搅拌4小时,用水(20mL)稀释,并且用EA(2×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的85%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到叔丁基-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代-[1,3'-联吡咯烷]-1'-甲酸酯,为淡黄色油状物(0.140g,76%):LCMS(ESI)计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$  [M+H]<sup>+</sup>:545、547(3:2),测定值545、547(3:2);<sup>1</sup>H NMR(300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.41(d, J=8.9Hz, 1H), 7.18(d, J=8.9Hz, 1H), 5.39-5.21(m, 2H), 4.76-4.65(m, 1H), 4.57-

4.40 (m, 1H), 3.91-3.70 (m, 3H), 3.66-3.46 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.88-2.59 (m, 2H), 2.26-2.02 (m, 2H), 1.57-1.36 (m, 9H), 0.97 (t, J=8.0Hz, 2H), 0.06 (s, 9H)。

[0444] 步骤c:

[0445] 在室温向搅拌的叔丁基-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代-[1,3-联吡咯烷]-1-甲酸酯(0.130g, 0.24mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.50mL, 6.73mmol)。将反应混合物搅拌1小时,并且减压浓缩。通过制备型-HPLC与如下条件纯化残留物:柱:X Select CSH Prep C18 OBD柱, 19×250mm, 5μm;流动相A:水(+0.1%FA), 流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:25%B-35%B, 6.5分钟;检测器:UV 210nm;保留时间1:6.45分钟;保留时间2:6.84分钟。得到在6.45分钟较快洗脱的非对映异构体4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3'-联吡咯烷]-2-酮非对映异构体1,为淡粉红色固体(17.4mg, 20%):LCMS(ESI)计算值 $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2[M+H]^+$ :315、317(3:2),测定值315、317(3:2); $^1H$  NMR(300MHz,  $CD_3OD$ ) δ8.55 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 1H), 4.53-4.36 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.90-2.64 (m, 2H), 2.40-2.15 (m, 2H)。得到在6.84分钟较慢洗脱的非对映异构体4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3'-联吡咯烷]-2-酮非对映异构体2,为淡粉红色固体(19.0mg, 22%):LCMS(ESI)计算值 $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2[M+H]^+$ :315、317(3:2),测定值315、317(3:2); $^1H$  NMR(300MHz,  $CD_3OD$ ) δ8.54 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.66-4.52 (m, 1H), 4.52-4.36 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 3H), 3.39-3.24 (m, 1H), 2.88-2.64 (m, 2H), 2.42-2.14 (m, 2H)。

[0446] 步骤d:

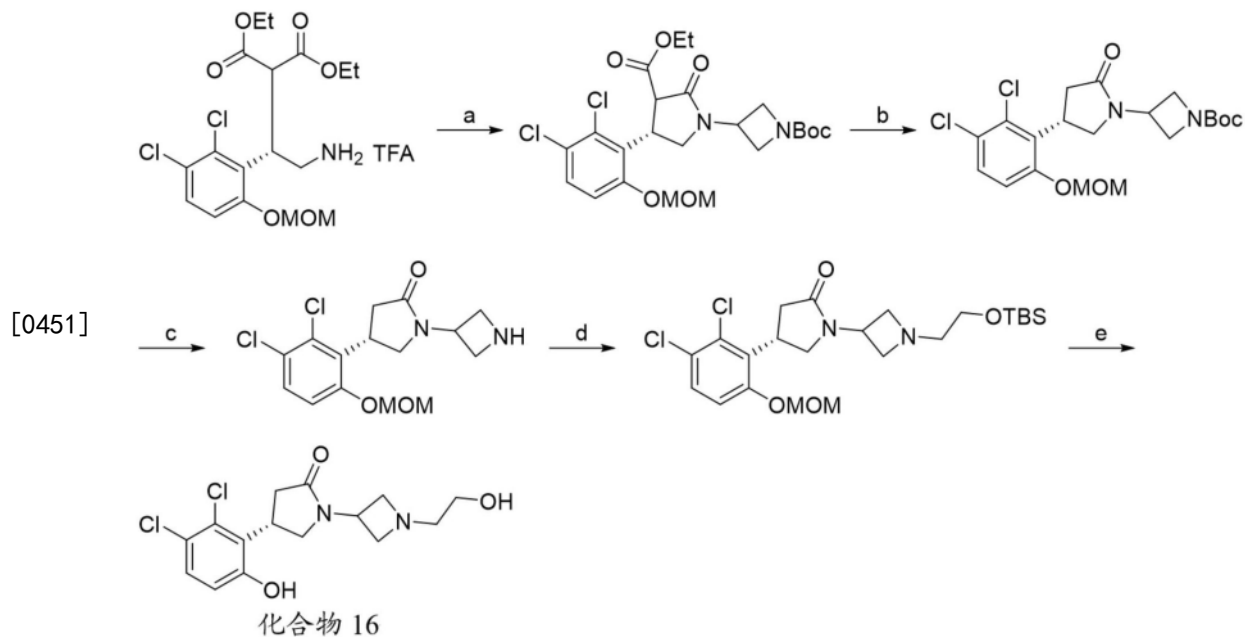
[0447] 通过制备型手性HPLC与如下条件分离4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3-联吡咯烷]-2-酮非对映异构体1(15.0mg, 0.04mmol):柱:CHIRALPAK IG, 2×25cm, 5μm;流动相A:Hex(+7M  $NH_3 \cdot MeOH$ )-HPLC, 流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:20%B-20%B, 13分钟;检测器:UV 220/254nm;保留时间1:8.54分钟;保留时间2:11.21分钟。得到在8.54分钟较快洗脱的对映异构体,为化合物12(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3-联吡咯烷]-2-酮异构体1),为类白色固体(3.10mg, 23%):LCMS(ESI)计算值 $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2[M+H]^+$ :315、317(3:2),测定值315、317(3:2); $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ ) δ7.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.82 (dd, J=17.1, 7.7Hz, 1H), 2.71 (dd, J=17.1, 10.9Hz, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H)。得到在11.21分钟较慢洗脱的对映异构体,为化合物13(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3-联吡咯烷]-2-酮异构体2),为类白色固体(3.50mg, 27%):LCMS(ESI)计算值 $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2[M+H]^+$ :315、317(3:2),测定值315、317(3:2); $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ ) δ7.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.82 (dd, J=17.1, 7.7Hz, 1H), 2.71 (dd, J=17.1, 10.9Hz, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H)。

[0448] 步骤e:

[0449] 通过制备型手性HPLC与如下条件分离4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3-联吡咯烷]-2-酮非对映异构体2(15.0mg, 0.04mmol):柱:CHIRALPAK IG, 2×25cm, 5μm;流动相A:

Hex (+7M  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ ) -HPLC, 流动相B:EtOH-HPLC; 流速:20mL/分钟; 梯度:15%B-15%B, 17分钟; 检测器:UV 220/254nm; 保留时间1:8.54分钟; 保留时间2:11.21分钟。得到在8.54分钟较快洗脱的对映异构体, 为化合物14 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3-联吡咯烷]-2-酮异构体3), 为类白色固体 (2.70mg, 20%); LCMS (ESI) 计算值  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ : 315、317 (3:2), 测定值315、317 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.27 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H)。得到在11.21分钟较慢洗脱的对映异构体, 为化合物15 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-[1,3-联吡咯烷]-2-酮异构体4), 为类白色固体 (3.50mg, 27%); LCMS (ESI) 计算值  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ : 315、317 (3:2), 测定值315、317 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.27 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H)。

[0450] 实施例14. 化合物16 ((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基]吡咯烷-2-酮)



[0452] 步骤a:

[0453] 将2-[(1S)-2-氨基-1-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]丙二酸1,3-二乙酯三氟乙酸盐 (1.00g, 1.91mmol)、3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (0.490g, 2.87mmol)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1.22g, 5.74mmol) 和  $\text{NaOAc}$  (0.150g, 1.91mmol) 在DCE (20mL) 中的混合物在60℃搅拌1小时。在室温用水 (20mL) 使得到的混合物猝灭, 并且用EA (3×20mL) 萃取。用盐水 (2×20mL) 洗涤合并的有机层, 并且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物, 在水中的40%ACN (+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 洗脱, 得到(4S)-1-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯, 为类白色固体 (0.570g, 57%); LCMS (ESI) 计算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7 [\text{M}+\text{Na}]^+$ : 539、541 (3:2), 测定值539、541 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 5.20

(s, 2H), 5.13-4.99(m, 1H), 4.98-4.84(m, 1H), 4.31-4.13(m, 4H), 4.11-3.84(m, 4H), 3.72(dd, J=9.0, 7.1Hz, 1H), 3.48(s, 3H), 1.45(s, 9H), 1.30(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0454] 步骤b:

[0455] 将(4S)-1-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(0.560g, 1.09mmol)和LiOH·H<sub>2</sub>O(0.320g, 7.68mmol)在MeOH(5mL)和H<sub>2</sub>O(5mL)中的混合物在室温搅拌1小时。用柠檬酸将得到的混合物酸化至pH 4-5,并且用EA(3×30mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。将残留物溶于甲苯(12mL),并且在110℃搅拌16小时。将得到的混合物冷却至室温,并且减压浓缩。通过反相色谱法纯化残留物,用在水中的47%ACN(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)洗脱,得到3-[(4S)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-2-氧代吡咯烷-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,为类白色固体(0.390g, 80%):LCMS (ESI) 计算值C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>:445、447(3:2),测定值445、447(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.35(d, J=9.0Hz, 1H), 7.07(d, J=9.0Hz, 1H), 5.24-5.12(m, 2H), 5.12-5.05(m, 1H), 4.54-4.44(m, 1H), 4.19(dt, J=15.3, 8.7Hz, 2H), 4.04(dd, J=9.4, 5.4Hz, 1H), 4.00(dd, J=9.2, 5.4Hz, 1H), 3.92-3.89(m, 1H), 3.75(dd, J=9.2, 6.7Hz, 1H), 3.47(s, 3H), 2.88-2.73(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

[0456] 步骤c:

[0457] 在室温将3-[(4S)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-2-氧代吡咯烷-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.390g, 0.87mmol)在DCM(5mL)和TFA(0.5mL)中的溶液搅拌4小时。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)将得到的混合物碱化至pH 8,并且用EA(3×30mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的23%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到(4S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯烷-2-酮,为黄色油状物(0.170g, 59%):LCMS (ESI) 计算值C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>:345、347(3:2),测定值345、347(3:2);<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.35(dd, J=9.0, 1.4Hz, 1H), 7.07(dd, J=9.0, 1.4Hz, 1H), 5.25-5.07(m, 3H), 4.54-4.38(m, 1H), 4.01-3.88(m, 5H), 3.77(dd, J=9.2, 6.8Hz, 1H), 3.47(d, J=1.8Hz, 3H), 2.83-2.73(m, 2H)。

[0458] 步骤d:

[0459] 在室温向(4S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯烷-2-酮(0.170g, 0.51mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.210g, 1.54mmol)在ACN(5mL)中的溶液中加入(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(0.240g, 1.03mmol)。将反应混合物在80℃搅拌3小时,冷却至室温,并且减压浓缩。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的80%ACN(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)洗脱,得到(4S)-1-(1-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]氮杂环丁烷-3-基)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯烷-2-酮,为黄色油状物(0.100g, 41%):LCMS (ESI) 计算值C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si[M+H]<sup>+</sup>:503、505(3:2),测定值503、505(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.34(d, J=9.0Hz, 1H), 7.06(d, J=9.0Hz, 1H), 5.24-5.09(m, 2H), 4.95-4.81(m, 1H), 4.53-4.36(m, 1H), 3.90-3.87(m, 1H), 3.74-3.63(m, 5H), 3.46(s, 3H), 3.41-3.26(m, 2H), 2.87-2.69(m, 2H), 2.63(t, J=5.6Hz, 2H), 0.89(s, 9H), 0.06(s, 6H)。

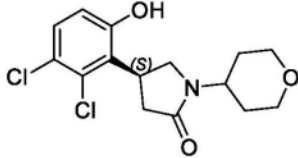
[0460] 步骤e:

[0461] 在室温向 (4S)-1-(1-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]氮杂环丁烷-3-基)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯烷-2-酮 (0.100g, 0.19mmol) 在 MeOH (0.5mL) 中的溶液中加入 HCl (4M, 1.5mL)。将反应混合物搅拌 3 小时, 并且减压浓缩。通过反相色谱法纯化残留物, 用在水中的 23% ACN (+0.05% TFA) 洗脱, 得到产物。通过制备型手性 HPLC 与如下条件纯化产物: 柱: CHIRALPAK IC, 2×25cm, 5μm; 流动相 A: Hex (+0.5% 2M NH<sub>3</sub>-MeOH), 流动相 B: EtOH; 流速: 20mL/分钟; 梯度: 15%B-15%B, 16 分钟; 检测器: UV 220/254nm; 保留时间: 10.48 分钟。收集包含期望的产物的级分, 并且减压浓缩, 得到化合物 16 ((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-基]吡咯烷-2-酮), 为类白色固体 (32.0mg, 46%): LCMS (ESI) 计算值 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 345、347 (3:2), 测定值 345、347 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.51-4.34 (m, 1H), 3.91 (t, J=9.5Hz, 1H), 3.80 (dd, J=9.3, 6.8Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.58 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 3H)。

[0462] 按照与化合物 16 类似的方式制备下表 A 中的化合物。

[0463] 表 A.

[0464]

| 化合物<br>编号 | 结构                                                                                  | 化学名称                                     | MS: (M+H) <sup>+</sup> 和 <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17        |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(吡喃-4-基)吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 330、332 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.66 (dd, J=9.3, 6.7 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.82 (dd, J=17.0, 7.7 Hz, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H)。 |

[0465]

|    |  |                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|--|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(1,3-二羟基丙-2-基)吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 320、322 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.85-3.69 (m, 6H), 2.92 (dd, <i>J</i> = 16.9, 8.0 Hz, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H)。                                 |
| 19 |  | (4S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮    | [M+H] <sup>+</sup> : 301、303 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.39-4.24 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 2.93-2.69 (m, 2H)。               |
| 20 |  | (4S)-1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮  | [M+H] <sup>+</sup> : 315、317 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.32 (m, 1H), 3.87-3.57 (m, 6H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.21-2.99 (m, 1H), 2.86-2.63 (m, 2H)。                                                      |
| 21 |  | (4S)-1-(2-氨基乙基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮       | [M+H] <sup>+</sup> : 289、291 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.4 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.86-2.70 (m, 2H)。 |
| 22 |  | (4S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-2-酮    | [M+H] <sup>+</sup> : 301、303 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.32 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, <i>J</i> = 17.0,                          |

[0466]

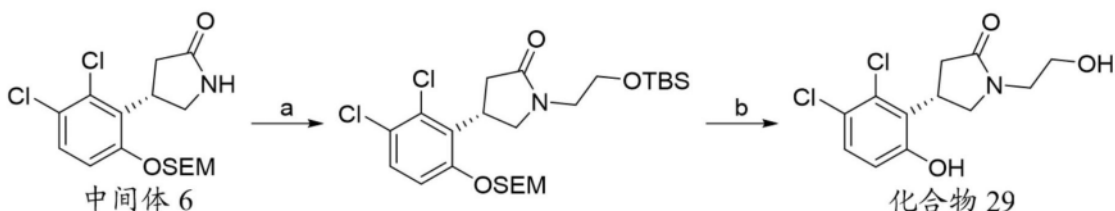
|    |  |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|--|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |  |                                                   | 9.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, $J$ = 17.0, 8.4 Hz, 1H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 23 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(1-甲基咪唑-4-基)甲基]吡咯烷-2-酮  | [M+H] <sup>+</sup> : 340、342 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.53-4.26 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 2.86 (dd, $J$ = 17.0, 7.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, $J$ = 17.0, 9.0 Hz, 1H)。                                                                      |
| 24 |  | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-2-酮        | [M+H] <sup>+</sup> : 302、304 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.28 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 5.37-5.25 (m, 1H), 4.97-4.79 (m, 4H), 4.55-4.83 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.94 (dd, $J$ = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 2.90-2.65 (m, 2H)。                                                                                                    |
| 25 |  | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-(羟基甲基)环丁基)吡咯烷-2-酮异构体 1 | [M+H] <sup>+</sup> : 330、332 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.27 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.81 (dd, $J$ = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 3.65 (d, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (dd, $J$ = 17.0, 7.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, $J$ = 17.0, 10.8 Hz, 1H), 2.50-2.31 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H)。 |
| 26 |  | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-(羟基甲基)环丁基)吡咯烷-2-酮异构体 2 | [M+H] <sup>+</sup> : 330、332 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.27 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.75 (dd, $J$ = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 3.51 (d, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 2.85 (dd, $J$ = 17.0, 7.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, $J$                                                             |

[0467]

|    |  |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|--|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |  |                                                  | = 17.0, 10.9 Hz, 1H), 2.28-2.17 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 27 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[氧杂环戊烷-3-基]吡咯烷-2-酮异构体 1 | [M+H] <sup>+</sup> : 316、318 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 3H), 3.66 (dd, J = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H)。 |
| 28 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[氧杂环戊烷-3-基]吡咯烷-2-酮异构体 2 | [M+H] <sup>+</sup> : 316、318 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 4H), 3.67 (dd, J = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 2.84-2.66 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H)。                                 |

[0468] 实施例15. 化合物29 ((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-酮)

[0469]



[0470] 步骤a:

[0471] 在室温向搅拌的(4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡咯烷-2-酮(中间体6, 实施例6) (0.160g, 0.42mmol) 在THF (2mL) 中的混合物分批加入NaH (68.0mg, 1.70mmol, 60%, 在油中)。将反应混合物搅拌20分钟, 并且加入(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (0.410g, 1.70mmol)。将得到的混合物在60℃搅拌16小时, 在0℃用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (20mL) 猝灭, 并且用EA (3×20mL) 萃取。用盐水 (2×20mL) 洗涤合并的有机层, 并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过制备型-TLC (PE/EA=3/1) 纯化残留物, 得到(S)-1-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡咯烷-2-酮, 为淡黄色油状物 (0.240g, 95%) : LCMS (ESI) 计算值C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 534、536 (3:2), 测定值534、536 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.25-5.21 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.86-

3.68 (m, 5H), 3.703.62 (m, 2H), 3.343.25 (m, 1H), 2.82 (dd,  $J=16.9, 8.1$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J=16.9, 10.8$  Hz, 1H), 0.980.93 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (d,  $J=3.3$  Hz, 6H), 0.02 (s, 9H)。

[0472] 步骤b:

[0473] 在室温向搅拌的(S)-1-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡咯烷-2-酮(0.200g, 0.37mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中加入HCl (6M, 1mL)。将反应混合物搅拌2小时, 并且减压浓缩。通过制备型手性HPLC与如下条件纯化残留物: 柱: CHIRALPAK IH,  $2.0 \times 25$  cm,  $5 \mu\text{m}$ ; 流动相A: Hex (+0.2% DEA) -HPLC, 流动相B: EtOH-HPLC; 流速: 20mL/分钟; 梯度: 20%B-20%B, 22分钟; 检测器: UV220/254nm; 保留时间: 15.71分钟。收集包含期望的产物的级分, 并且减压浓缩, 得到化合物29 ((S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-酮), 为类白色固体 (69.1mg, 61%); LCMS (ESI) 计算值  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 290、292 (3:2), 测定值 290、292 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.87 (dd,  $J=16.9, 7.9$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J=16.9, 10.8$  Hz, 1H)。

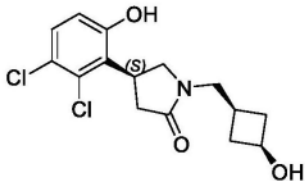
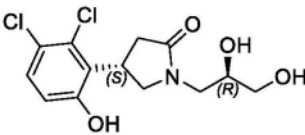
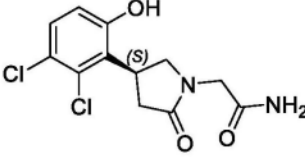
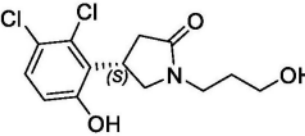
[0474] 按照与化合物29类似的方式制备下表B中的化合物。

[0475] 表B.

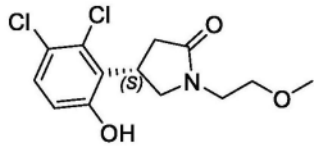
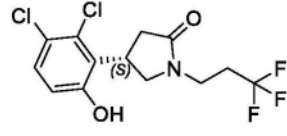
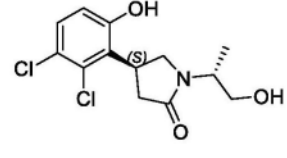
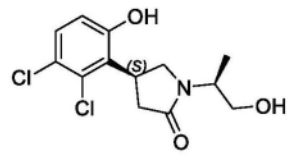
[0476]

| 化合物编号 | 结构 | 化学名称                                              | MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 和 $^1\text{H}$ NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------|----|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30    |    | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2S)-2,3-二羟基丙基]吡咯烷-2-酮  | $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 320、322 (3:2); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.27 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 2H), 3.78 (dd, $J=9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.45 (dd, $J=6.0, 2.3$ Hz, 2H), 2.87 (dd, $J=17.0, 7.8$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J=17.0, 10.8$ Hz, 1H)。 |
| 31    |    | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-((3-羟基环丁基)甲基)吡咯烷-2-酮异构体 1 | $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 330、332 (3:2); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.25 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.53 (dd, $J=13.6, 8.7$ Hz, 1H), 3.34-3.18 (m, 1H), 2.87 (dd, $J=17.0, 7.9$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J=17.0, 10.9$ Hz, 1H)。                                |

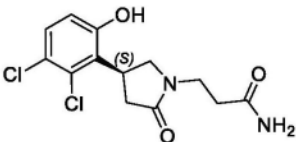
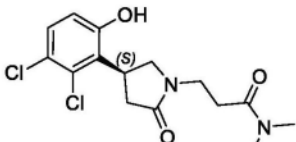
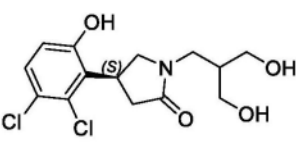
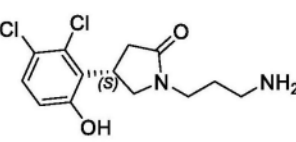
[0477]

|    |                                                                                     |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                                   | 1H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 3H), 1.18 (dd, $J = 17.4, 6.4$ Hz, 1H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 32 |    | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-((3-羟基环丁基)甲基)吡咯烷-2-酮异构体 2 | [M+H] <sup>+</sup> : 330、332 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 16.9, 7.9$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 17.0, 10.9$ Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H)。 |
| 33 |   | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2R)-2,3-二羟基丙基]吡咯烷-2-酮  | [M+H] <sup>+</sup> : 320、322 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 3H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.91 (dd, $J = 17.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 17.0, 10.8$ Hz, 1H)。                                                                                                             |
| 34 |  | 2-[(4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-氧代吡咯烷-1-基]乙酰胺         | [M+H] <sup>+</sup> : 303、305 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.70 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 17.0, 7.7$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 17.1, 10.8$ Hz, 1H)。                                                                                    |
| 35 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-羟基丙基)吡咯烷-2-酮          | [M+H] <sup>+</sup> : 304、306 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 8.4$ Hz,                                                                                                                                                                                                                      |

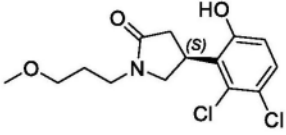
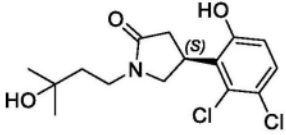
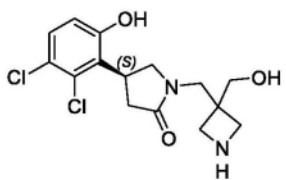
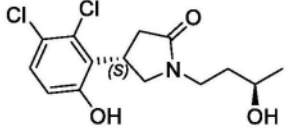
[0478]

|    |                                                                                     |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                                  | 2H), 3.68-3.46 (m, 3H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 17.0, 7.8$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 17.0, 10.9$ Hz, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H)。                                                                                                                                                                                                                 |
| 36 |    | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-酮        | [M+H] <sup>+</sup> : 304、306 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 17.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 16.9, 10.8$ Hz, 1H)。                      |
| 37 |   | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡咯烷-2-酮     | [M+H] <sup>+</sup> : 342、344 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.80-3.52 (m, 4H), 2.83 (dd, $J = 17.0, 7.7$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 17.0, 10.8$ Hz, 1H), 2.57-2.46 (m, 2H)。                                                                |
| 38 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[1-羟基丙-2-基]吡咯烷-2-酮异构体 1 | [M+H] <sup>+</sup> : 304、306 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.80-3.63 (m, 3H), 3.57 (dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 16.8, 10.9$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。 |
| 39 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[1-羟基丙-2-基]吡咯烷-2-酮异构体 2 | [M+H] <sup>+</sup> : 304、306 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J$                                                                                        |

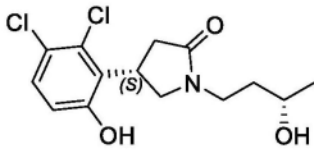
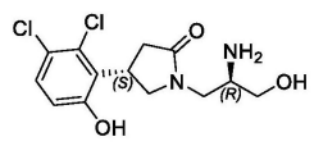
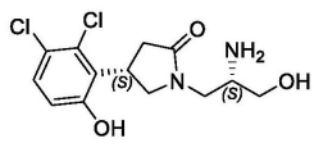
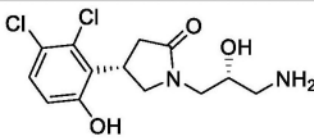
[0479]

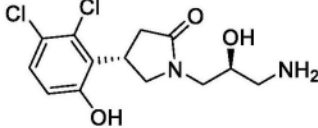
|    |                                                                                     |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                                   | = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (dd, $J$ = 17.0, 7.7 Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 1.15 (d, $J$ = 6.9 Hz, 3H)。                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 40 |    | (S)-3-(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-氧代吡咯烷-1-基)丙酰胺          | [M+H] <sup>+</sup> : 317、319 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.25 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.46-4.31 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 2H), 2.83 (dd, $J$ = 17.0, 7.9 Hz, 1H), 2.65 (dd, $J$ = 17.0, 10.8 Hz, 1H), 2.50 (t, $J$ = 7.1 Hz, 2H)。                                                       |
| 41 |    | (S)-3-(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-N,N-二甲基丙酰胺  | [M+H] <sup>+</sup> : 345、347 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.24 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.49-4.31 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.83 (dd, $J$ = 16.9, 7.8 Hz, 1H), 2.75-2.57 (m, 3H)。                                                                        |
| 42 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[3-羟基-2-(羟基甲基)丙基]吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 334、336 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.27 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.49 (dd, $J$ = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 3.36 (d, $J$ = 6.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, $J$ = 17.1, 7.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, $J$ = 17.0, 10.9 Hz, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H)。 |
| 43 |  | (4S)-1-(3-氨基丙基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮          | [M+H] <sup>+</sup> : 303、305 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.28 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H),                                                                                                                    |

[0480]

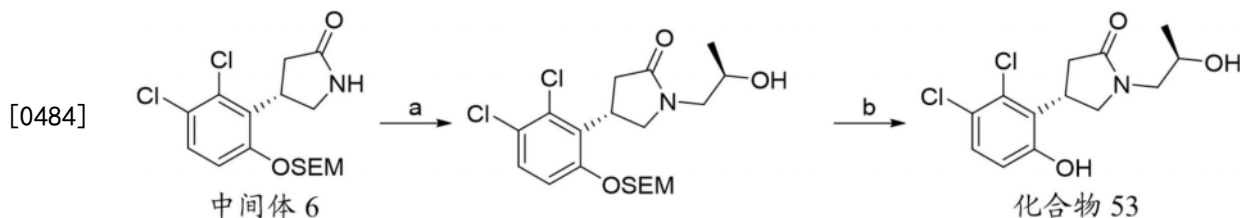
|    |                                                                                     |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                                        | 2.86 (dd, $J = 17.1, 7.6$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 2.02-1.89 (m, 2H)。                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 44 |    | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-甲氧基丙基)吡咯烷-2-酮               | [M+H] <sup>+</sup> : 318、320 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 3H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.86 (dd, $J = 17.0, 7.9$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 16.9, 10.8$ Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H)。          |
| 45 |    | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-羟基-3-甲基丁基)吡咯烷-2-酮           | [M+H] <sup>+</sup> : 332、334 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 16.9, 7.8$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 16.9, 10.8$ Hz, 1H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)。 |
| 46 |  | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-((3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 345、347 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 3.81-3.45 (m, 10H), 2.86 (dd, $J = 17.1, 7.5$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 17.1, 11.0$ Hz, 1H)。                                                                                |
| 47 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[3-羟基丁基]吡咯烷-2-酮异构体 1          | [M+H] <sup>+</sup> : 318、320 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 2H), 2.85 (dd, $J = 16.9, 7.8$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J =$                                                               |

[0481]

|    |                                                                                     |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                                    | 16.9, 10.9 Hz, 1H), 1.83-1.58 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H))。                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 48 |    | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[3-羟基丁基]吡咯烷-2-酮异构体 2      | [M+H] <sup>+</sup> : 318、320 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.54-3.54 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 17.0, 7.8$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 17.0, 10.9$ Hz, 1H), 1.83-1.53 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。        |
| 49 |   | (4S)-1-[(2R)-2-氨基-3-羟基丙基]-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 319、321 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.57 (s, 1H), 7.96-7.93 (brs, 3H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 3.71-3.43 (m, 6H), 3.18 (dd, $J = 13.9, 6.2$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 16.7, 8.3$ Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H)。                    |
| 50 |  | (4S)-1-[(2S)-2-氨基-3-羟基丙基]-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 319、321 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.57 (s, 1H), 7.92-7.87 (brs, 3H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 3H), 3.54-3.43 (m, 3H), 3.19 (dd, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 16.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H)。 |
| 51 |  | (4S)-1-[3-氨基-2-羟基丙基]-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮异构体 1 | [M+H] <sup>+</sup> : 319、321 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.49-4.40                                                                                                                                                                                                                   |

|        |    |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |                                                                                                                                         | (m, 1H), 3.91-3.71 (m, 3H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H)。                                                                                                                                                                                                                                      |
| [0482] | 52 | <br>(4S)-1-[3-氨基-2-羟基丙基]-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮异构体 2 | [M+H] <sup>+</sup> : 319、321 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 3H), 3.45 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 17.0, 8.0 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H)。 |

[0483] 实施例16. 化合物53 ((S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-((R)-2-羟基丙基)吡咯烷-2-酮)



[0485] 步骤a:

[0486] 在室温向搅拌的(4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡咯烷-2-酮(中间体6, 实施例6)(0.200g, 0.53mmol)和(R)-氧化丙烯(62.0mg, 1.06mmol)在i-PrOH(2mL)中的溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.340g, 1.06mmol)。将反应混合物在100℃搅拌16小时,用水(20mL)稀释,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(3×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的60%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到(4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-1-[(2R)-2-羟基丙基]吡咯烷-2-酮,为黄色油状物(0.200g, 78%):LCMS (ESI) 计算值C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 434、436 (3:2), 测定值434、436 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.31-5.21 (m, 2H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 4H), 3.58-3.38 (m, 1H), 3.28 (dd, J=29.4, 14.1Hz, 1H), 2.90-2.74 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.02 (d, J=2.0Hz, 9H)。

[0487] 步骤b:

[0488] 在室温向搅拌的(4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-1-[(2R)-2-羟基丙基]吡咯烷-2-酮(0.200g, 0.46mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.50mL)。将反应混合物搅拌1小时,并且减压浓缩。通过制备型手性HPLC与如下条件纯化残留物:柱:CHIRALPAK IG, 3×25cm, 5μm;流动相A:Hex(+0.5%2M NH<sub>3</sub>-MeOH)-HPLC, 流动相B:EtOH-HPLC;流速:40mL/分钟;梯度:10%-10%, 18分钟;检测器:UV 254/220nm;保留时间:15.93分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到化合物53((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2R)-2-羟基丙基]吡咯烷-2-酮),为类白色固体(40.0mg, 28%):

LCMS (ESI) 计算值 $C_{13}H_{15}Cl_2NO_3 [M+H]^+$ : 304、306 (3:2), 测定值304、306 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.40 (dd,  $J=13.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.88 (dd,  $J=16.9, 8.0$ Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J=16.9, 10.9$ Hz, 1H), 1.21 (d,  $J=6.3$ Hz, 3H)。

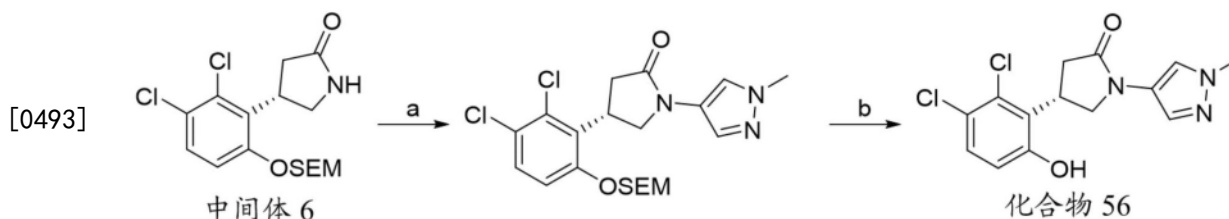
[0489] 按照与化合物53类似的方式制备下表C中的化合物。

[0490] 表C.

[0491]

| 化合物<br>编号 | 结构 | 化学名称                                             | MS: $(M+H)^+$ 和 $^1H$ NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|----|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54        |    | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2S)-2-羟基丙基]吡咯烷-2-酮    | $[M+H]^+$ : 304, 306 (3:2); $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.26 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.40 (dd, $J=13.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J=13.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J=16.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J=16.9, 10.8$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。 |
| 55        |    | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2,3-二羟基-2-甲基丙基)吡咯烷-2-酮 | $[M+H]^+$ : 334, 336 (3:2); $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.26 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.51-3.38 (m, 4H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 1.20 (s, 3H)。                                                                                                            |

[0492] 实施例17. 化合物56 ((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(1-甲基吡唑-4-基)吡咯烷-2-酮)



[0494] 步骤a:

[0495] 在室温在氮气气氛中向搅拌的(4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡咯烷-2-酮(中间体6, 实施例6) (50.0mg, 0.13mmol) 和4-溴-1-甲基吡唑 (32.0mg, 0.20mmol) 在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中加入CuI (5.06mg, 0.03mmol)、DMEDA (2.00mg, 0.03mmol) 和 $K_2CO_3$  (55.0mg, 0.40mmol)。将反应混合物在100℃在氮气气氛中搅拌16小时。冷却至室温后,用水(20mL)稀释得到的混合物,并且用EA (2×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱

法纯化残留物, 用在水中的55%ACN(+0.05%TFA)洗脱, 得到(4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-1-(1-甲基吡啶-4-基)吡咯烷-2-酮, 为淡黄色油状物(60.0mg, 99%): LCMS (ESI) 计算值 $C_{20}H_{27}Cl_2N_3O_3Si$   $[M+H]^+$ : 456、458 (3:2), 测定值456、458 (3:2)。

[0496] 步骤b:

[0497] 将(4S)-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-1-(1-甲基吡啶-4-基)吡咯烷-2-酮(60.0mg, 0.13mmol)和TFA(0.5mL)在DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌1小时。减压浓缩得到的混合物。通过反相色谱法纯化残留物, 用在水中的30%ACN(+0.05%TFA)洗脱, 得到产物。通过制备型手性HPLC与如下条件纯化产物: 柱: CHIRALPAK IG, 20×250mm, 5 $\mu$ m; 流动相A: Hex(+0.5%2M  $NH_3$ -MeOH)-HPLC, 流动相B: EtOH-HPLC; 流速: 40mL/分钟; 梯度: 50%B-50%B, 14分钟; 检测器: UV 220/254nm; 保留时间1: 8.54分钟; 保留时间2: 11.46分钟。收集包含期望的产物的级分, 并且减压浓缩, 得到化合物56((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(1-甲基吡啶-4-基)吡咯烷-2-酮), 为类白色固体(12.0mg, 27%): LCMS (ESI) 计算值 $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_2$   $[M+H]^+$ : 326、328 (3:2), 测定值326、328 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.03-2.78 (m, 2H)。

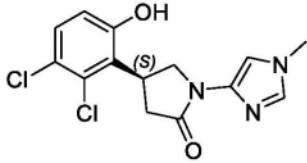
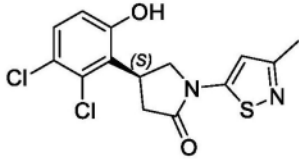
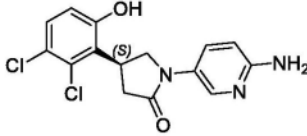
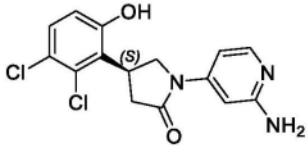
[0498] 按照与化合物56类似的方式制备下表D中的化合物。

[0499] 表D.

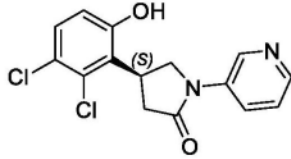
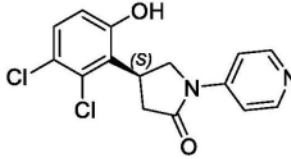
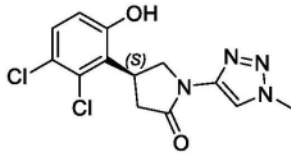
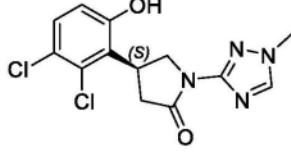
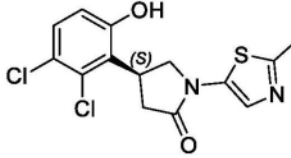
[0500]

| 化合物编号 | 结构 | 化学名称                                         | MS: $(M+H)^+$ 和 $^1H$ NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------|----|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57    |    | 5-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-1-甲基吡啶-2-酮 | $[M+H]^+$ : 353、355 (3:2); $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.97 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=9.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.99 (dd, $J=17.3, 7.6$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=17.3, 10.8$ Hz, 1H)。 |
| 58    |    | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(1H-吡啶-4-基)吡咯烷-2-酮   | $[M+H]^+$ : 312、314 (3:2); $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.85 (s, 2H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.50-4.34 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.79 (dd, $J$                                                                                                                                          |

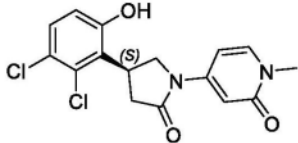
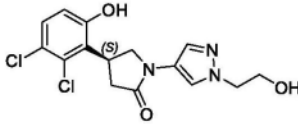
[0501]

|    |                                                                                     |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                                          | = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 2.75 (d, $J$ = 9.2 Hz, 2H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 59 |    | ( <i>S</i> )-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 326、328 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.48 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 6.85 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H)。                                                                                                          |
| 60 |    | ( <i>S</i> )-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-甲基异噁唑-5-基)吡咯烷-2-酮    | [M+H] <sup>+</sup> : 343、345 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.30 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.05 (dd, $J$ = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.11-2.89 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)。                                                                                             |
| 61 |  | ( <i>S</i> )-1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮     | [M+H] <sup>+</sup> : 338、340 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.08 (dd, $J$ = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, $J$ = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, $J$ = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 2.98 (dd, $J$ = 17.2, 7.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, $J$ = 17.3, 10.8 Hz, 1H)。 |
| 62 |  | ( <i>S</i> )-1-(2-氨基吡啶-4-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮     | [M+H] <sup>+</sup> : 338、340 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.84 (d, $J$ = 6.1 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J$ = 6.1, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 6.80 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.09 (dd, $J$ = 17.5, 8.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, $J$ = 17.5, 10.8 Hz, 1H)。             |

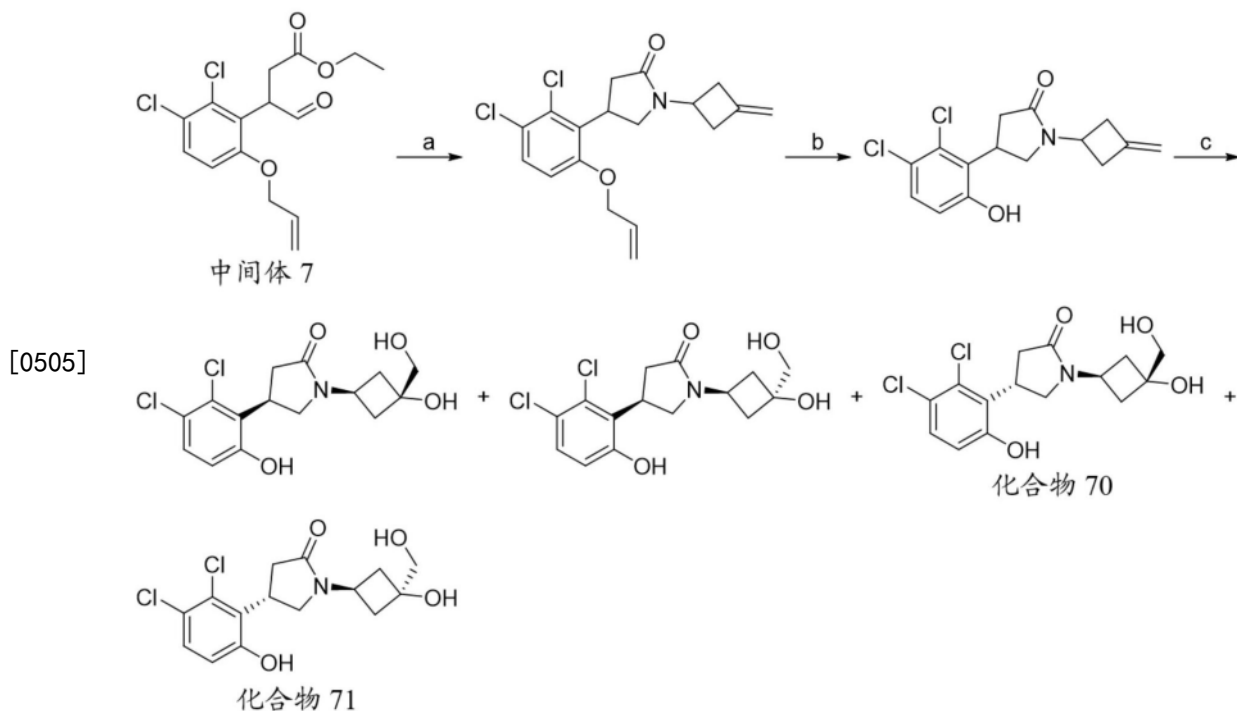
[0502]

|    |                                                                                     |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 63 |    | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮               | [M+H] <sup>+</sup> : 323、325 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.07 (dd, <i>J</i> = 17.4, 7.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 17.4, 10.8 Hz, 1H)。 |
| 64 |    | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(吡啶-4-基)吡咯烷-2-酮               | [M+H] <sup>+</sup> : 323、325 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.50-8.44 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.13 (dd, <i>J</i> = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 17.6, 7.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, <i>J</i> = 17.6, 10.8 Hz, 1H)。                                                |
| 65 |  | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 327、329 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.78-4.55 (m, 1H), 4.39-4.01 (m, 5H), 3.18-2.76 (m, 2H)。                                                                                                                                                                             |
| 66 |  | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 327、329 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H)。                                                                                                                                            |
| 67 |  | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-甲基噻唑-5-基)吡咯烷-2-酮           | [M+H] <sup>+</sup> : 343、335 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.33-7.24 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.70-4.55 (m,                                                                                                                                                                                                                                                    |

[0503]

|    |                                                                                    |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                    |                                                       | 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 4.02 (dd, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)。                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 68 |   | (S)-4-(4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮  | [M+H] <sup>+</sup> : 353、355 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.57 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 9.7, 6.4$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.91-2.77 (m, 2H)。                |
| 69 |  | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 356、358 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O) $\delta$ 7.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.51-4.33 (m, 1H), 4.11 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)。 |

[0504] 实施例18. 化合物70((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[3-羟基-3-(羟基甲基)环丁基]吡咯烷-2-酮异构体3)和化合物71((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[3-羟基-3-(羟基甲基)环丁基]吡咯烷-2-酮异构体4)



[0506] 步骤a:

[0507] 在室温向搅拌的3-[2,3-二氯-6-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-4-氧代丁酸乙酯(中间体7,实施例7)(0.300g,0.91mmol)和3-亚甲基环丁-1-胺盐酸盐(0.108g,1.00mmol)在DCE(5mL)中的溶液中加入TEA(0.280g,2.72mmol)和NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.580g,2.72mmol)。将反应混合物搅拌16小时,用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mL)猝灭,并且用EA(3×30mL)萃取。用盐水(3×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的70%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到4-[2,3-二氯-6-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-1-(3-亚甲基环丁基)吡咯烷-2-酮(0.220g,69%),为淡黄色油状物:LCMS(ESI)计算值C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:352、354(3:2),测定值352、354(3:2);<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.33(d,J=8.9Hz,1H),6.78(d,J=8.9Hz,1H),6.07-5.91(m,1H),5.39-5.26(m,2H),4.90-4.74(m,3H),4.63-4.48(m,2H),4.48-4.34(m,1H),3.80-3.64(m,2H),2.99-2.77(m,5H),2.71(dd,J=17.1,10.8Hz,1H)。

[0508] 步骤b:

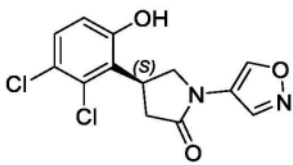
[0509] 在室温向搅拌的4-[2,3-二氯-6-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-1-(3-亚甲基环丁基)吡咯烷-2-酮(0.220g,0.63mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(72.2mg,0.06mmol)在THF(3mL)中的溶液中加入NaBH<sub>4</sub>(35.4mg,0.94mmol)。将反应混合物搅拌2小时,用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)猝灭,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(3×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的60%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-亚甲基环丁基)吡咯烷-2-酮,为无色油状物(80.0mg,37%):LCMS(ESI)计算值C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:312、314(3:2),测定值312、314(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.25(d,J=8.7Hz,1H),6.92(d,J=8.7Hz,1H),4.90-4.81(m,2H),4.73-4.61(m,1H),4.39-4.24(m,1H),3.89-3.86(m,1H),3.69(dd,J=9.6,5.6Hz,1H),3.01-2.88(m,2H),2.86-2.72(m,3H),1.77-1.70(m,1H)。

[0510] 步骤c:

[0511] 在室温向搅拌的4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-亚甲基环丁基)吡咯烷-2-酮(80.0mg, 0.26mmol)在THF(0.8mL)、丙酮(0.8mL)和H<sub>2</sub>O(0.8mL)中的混合物中加入NMO(45.0mg, 0.38mmol)和K<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O(18.9mg, 0.05mmol)。将反应混合物搅拌2小时,用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(20mL)猝灭,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(3×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型-HPLC与如下条件纯化残留物:柱:SunFire Prep C18 OBD柱,19×150mm,5μm,10nm;流动相A:水(+0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:28%B-45%B,4.3分钟;检测器:UV 210nm;保留时间:4.20分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-羟基-3-(羟基甲基)环丁基)吡咯烷-2-酮,为类白色固体。通过制备型手性HPLC与如下条件分离4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-羟基-3-(羟基甲基)环丁基)吡咯烷-2-酮:柱:(R,R)Whelk-O 1,21.1×250mm,5μm;流动相A:Hex(+0.5%2M NH<sub>3</sub>-MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:10%B-10%B,40分钟;检测器:UV 220/254nm;保留时间1:22.74分钟;保留时间2:23.73分钟;保留时间3:25.46分钟;保留时间4:26.64分钟。得到在25.46分钟第三洗脱的异构体,为化合物70((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[3-羟基-3-(羟基甲基)环丁基]吡咯烷-2-酮异构体3),为类白色固体(6.10mg, 7%):LCMS(ESI)计算值C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>:346、348(3:2),测定值346、348(3:2);<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.26(d, J=8.8Hz, 1H), 6.78(d, J=8.8Hz, 1H), 4.98-4.90(m, 1H), 4.47-4.30(m, 1H), 3.88-3.68(m, 2H), 3.40(s, 2H), 2.85(dd, J=17.0, 7.8Hz, 1H), 2.69(dd, J=17.0, 10.8Hz, 1H), 2.60-2.43(m, 2H), 2.21-2.03(m, 2H)。得到在26.64分钟第四洗脱的异构体,为化合物71((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[3-羟基-3-(羟基甲基)环丁基]吡咯烷-2-酮异构体4)(15.6mg, 17%),为类白色固体:LCMS(ESI)计算值C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>:346、348(3:2),测定值346、348(3:2);<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.27(d, J=8.8Hz, 1H), 6.79(d, J=8.8Hz, 1H), 4.49-4.34(m, 1H), 4.29-4.25(m, 1H), 3.92-3.73(m, 2H), 3.54(s, 2H), 2.85(dd, J=17.0, 7.8Hz, 1H), 2.71(dd, J=17.1, 10.8Hz, 1H), 2.52-2.38(m, 2H), 2.36-2.20(m, 2H)。

[0512] 按照与化合物70和71类似的方式制备下表E中的化合物。

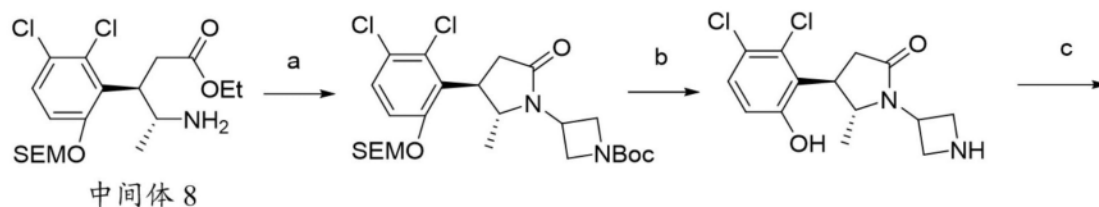
[0513] 表E.

| 化合物<br>编号    | 结构                                                                                  | 化学名称                                      | MS: (M+H) <sup>+</sup> 和 <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [0514]<br>72 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(异噁唑-4-基)吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 313、315(3:2); <sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.57(s, 1H), 9.20(s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.39(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.86(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.56-4.38(m, 1H), 4.08-4.01(m, 1H), 3.80(dd, J=9.2, 6.6 Hz, 1H), |

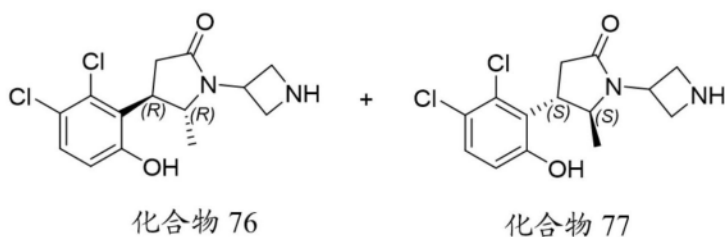
[0515]

|    |  |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|--|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 73 |  | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(5-甲基异噁唑-3-基)吡咯烷-2-酮       | 2.92-2.68 (m, 2H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 327、329 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 17.6, 7.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 17.6, 10.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). |
| 74 |  | (S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3,3-二氟环丁基)吡咯烷-2-酮         | [M+H] <sup>+</sup> : 336、338 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.49 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53-4.39 (m, 1H), 4.29-4.17 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.96-2.75 (m, 4H), 2.67-2.59 (m, 2H).                                                        |
| 75 |  | 1-[2-[(4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-氧代吡咯烷-1-基]乙基]哌嗪-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 372、374 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.96-3.69 (m, 4H), 3.57-3.28 (m, 6H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 16.9, 8.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 16.9, 10.7 Hz, 1H).                                            |

[0516] 实施例19. 化合物76 ((4R,5R)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮)和化合物77 ((4S,5S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮)



[0517]



## [0518] 步骤a:

[0519] 将乙基-(3R,4R)-rel-4-氨基-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)戊酸酯(中间体8,实施例8)(0.200g,0.36mmol)、3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.190g,1.10mmol)、TEA(0.110g,1.10mmol)和NaBH(AcO)<sub>3</sub>(0.230g,1.10mmol)在DCE(4mL)中的混合物在80℃搅拌2小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)使得到的混合物猝灭,并且用DCM(2×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的50%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到3-[(2R,3R)-rel-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-甲基-5-氧代吡咯烷-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(反式异构体混合物),为淡黄色油状物(0.190g,96%):LCMS(ESI)计算值C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si[M+H]<sup>+</sup>:545、547(3:2),测定值545、547(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.36(d,J=9.0Hz,1H),7.11(d,J=9.0Hz,1H),5.29-5.15(m,2H),4.72-4.60(m,1H),4.34(dd,J=9.4,6.0Hz,1H),4.26-4.17(m,3H),4.07-3.97(m,2H),3.72(dd,J=8.8,7.4Hz,2H),2.88(d,J=8.7Hz,2H),1.47(s,9H),1.43(d,J=5.7Hz,3H),0.95(dd,J=8.8,7.4Hz,2H),0.02(s,9H)。

## [0520] 步骤b:

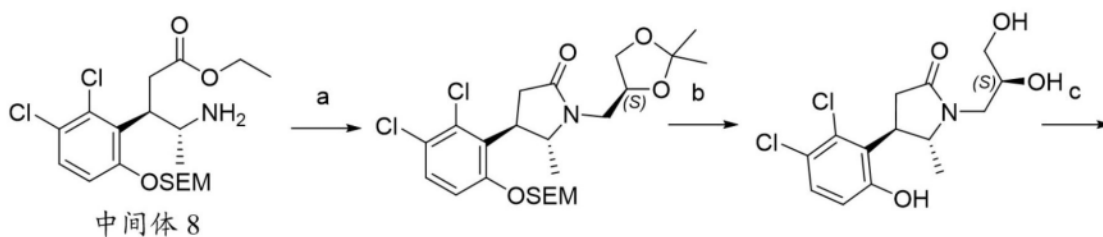
[0521] 将3-[(2R,3R)-rel-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-甲基-5-氧代吡咯烷-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(反式异构体混合物)(0.180g,0.33mmol)和TFA(0.50mL)在DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌1小时。减压浓缩得到的混合物。通过制备型-HPLC与如下条件纯化残留物:柱:X Bridge Shield RP18 OBD柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(+0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:15%B-45%B,8分钟;检测器:UV 220nm;保留时间:7.23分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到(4R,5R)-rel-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮,为类白色固体(76.0mg,52%):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:315、317(3:2),测定值315、317(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.28(d,J=8.7Hz,1H),6.80(d,J=8.8Hz,1H),4.76-4.66(m,2H),4.52-4.31(m,3H),4.05-3.87(m,2H),2.86-2.82(m,2H),1.30(d,J=6.1Hz,3H)。

## [0522] 步骤c:

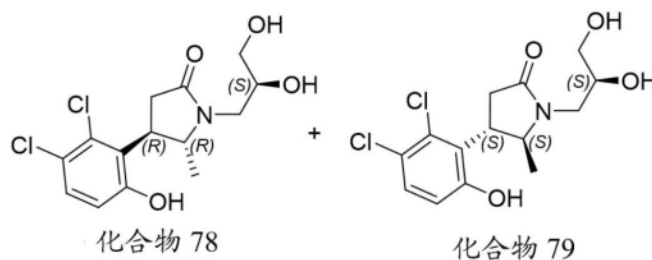
[0523] 通过手性制备型HPLC与如下条件分离(4R,5R)-rel-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮(76.0mg,0.18mmol):柱:CHIRALPAK IH,2.0×25cm,5μm;流动相A:Hex(+0.2%IPA)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:20%B-20%B,20分钟;检测器:UV 220/254nm;保留时间1:8.68分钟;保留时间2:16.63分钟。分离在8.68分钟较快洗脱的对映异构体。通过制备型-HPLC与如下条件纯化产物:柱:SunFire Prep C18 OBD柱,19×150mm,5μm 10nm;流动相A:水(+0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:25%B-65%B,4.3分钟;检测器:UV 210nm;保留时间:4.20分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到化合物76((4R,5R)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮),为类白色固体(8.30mg,11%):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:315、317(3:2),测定值315、317(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.29(d,J=8.8Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),4.76-4.68(m,2H),4.48-4.31(m,3H),4.05-3.91(m,2H),2.94-2.73(m,2H),1.30(d,J=6.1Hz,3H)。分离在16.63分钟较慢洗

脱的对映异构体。通过制备型-HPLC与如下条件纯化产物:柱:SunFire Prep C18 OBD柱,19×150mm,5 $\mu$ m 10nm;流动相A:水(+0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:25%B-65%B,4.3分钟;检测器:UV 210nm;保留时间:4.20分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到化合物77((4S,5S)-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮),为类白色固体(14.2mg,19%):LCMS(ESI)计算值 $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2[M+H]^+$ :315、317(3:2),测定值315、317(3:2); $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.28(d, J=8.8Hz, 1H), 6.79(d, J=8.8Hz, 1H), 4.76-4.67(m, 2H), 4.50-4.31(m, 3H), 4.03-3.90(m, 2H), 2.86-2.83(m, 2H), 1.29(d, J=6.1Hz, 3H)。

[0524] 实施例20. 化合物78((4R,5R)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-5-甲基吡咯烷-2-酮)和化合物79((4S,5S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-5-甲基吡咯烷-2-酮)



[0525]



[0526] 步骤a:

[0527] 将乙基-(3R,4R)-rel-4-氨基-3-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)戊酸酯(中间体8,实施例8)(0.300g,0.56mmol)、(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛(88.0mg,0.67mmol)和TEA(0.110g,1.12mmol)在DCE(5mL)中的溶液在室温搅拌30分钟,并且加入 $NaBH(AcO)_3$ (0.240g,1.12mmol)。将得到的反应混合物搅拌2小时,用饱和 $NH_4Cl$ 水溶液(20mL)猝灭,并且用EA(2×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,用在水中的65%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到(4R,5R)-rel-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基]-5-甲基吡咯烷-2-酮,为淡黄色油状物(0.150g,53%):LCMS(ESI)计算值 $C_{23}H_{35}Cl_2NO_5Si[M+H]^+$ :504、506(3:2),测定值504、506(3:2); $^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.35(d, J=9.0Hz, 1H), 7.13(d, J=9.0Hz, 1H), 5.28-5.20(m, 2H), 4.37-4.25(m, 1H), 4.22-3.88(m, 3H), 3.80-3.65(m, 4H), 3.44-3.35(m, 1H), 3.11-2.85(m, 1H), 2.85-2.66(m, 1H), 1.42(d, J=2.3Hz, 3H), 1.38-1.31(m, 6H), 1.02-0.88(m, 2H), 0.02(s, 9H)。

[0528] 步骤b:

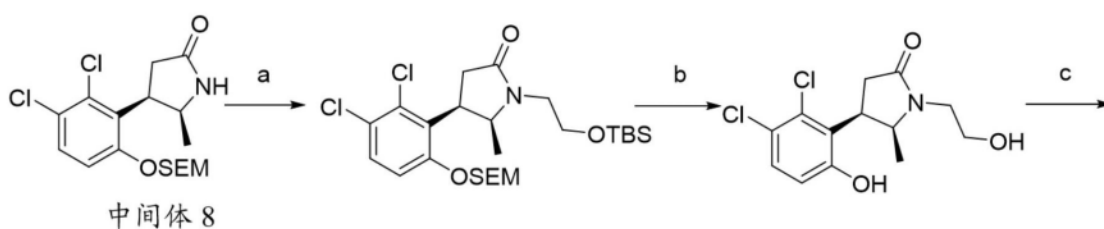
[0529] 将(4R,5R)-rel-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基]-5-甲基吡咯烷-2-酮(0.150g,

0.297mmol) 和HCl水溶液(6M,1mL)在MeOH(1mL)中的溶液在室温搅拌1小时。减压浓缩得到的混合物。通过反相色谱法纯化残留物,用在水中的30%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到(4R,5R)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-5-甲基吡咯烷-2-酮,为淡黄色油状物(90.0mg,90%):LCMS(ESI)计算值 $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4[M+H]^+$ :334、336(3:2),测定值334、336(3:2); $^1H$  NMR(300MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.28(d, $J=8.8Hz$ ,1H),6.79(d, $J=8.7Hz$ ,1H),4.19-4.16(m,1H),4.02-3.70(m,3H),3.64-3.48(m,2H),3.19-2.89(m,2H),2.71-2.57(m,1H),1.33(dd, $J=6.4,4.2Hz$ ,3H)。

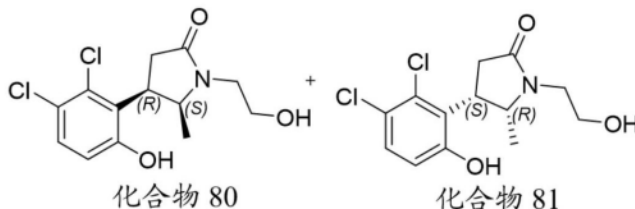
[0530] 步骤c:

[0531] 通过制备型手性HPLC与如下条件分离(4R,5R)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-5-甲基吡咯烷-2-酮(90.0mg,0.27mmol):柱:CHIRALPAK IC,2 $\times$ 25cm,5 $\mu m$ ;流动相A:Hex(+0.3%IPA)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:10%B-10%B,23分钟;检测器:UV 220/254nm;保留时间1:14.16分钟;保留时间2:20.27分钟。得到在14.16分钟较快洗脱的异构体,为化合物78((4R,5R)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-5-甲基吡咯烷-2-酮),为类白色固体(11.3mg,12%):LCMS(ESI)计算值 $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4[M+H]^+$ :334、336(3:2),测定值334、336(3:2); $^1H$  NMR(300MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.28(d, $J=8.8Hz$ ,1H),6.79(d, $J=8.8Hz$ ,1H),4.22-4.08(m,1H),3.99-3.82(m,2H),3.65-3.50(m,4H),3.01(dd, $J=17.0,8.7Hz$ ,1H),2.62(dd, $J=17.0,10.6Hz$ ,1H),1.33(d, $J=6.3Hz$ ,3H)。得到在20.27分钟较慢洗脱的异构体,为化合物79((4S,5S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-5-甲基吡咯烷-2-酮),为黄色固体(21.7mg,23%):LCMS(ESI)计算值 $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4[M+H]^+$ :334、336(3:2),测定值334、336(3:2); $^1H$  NMR(300MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.28(d, $J=8.8Hz$ ,1H),6.79(d, $J=8.8Hz$ ,1H),4.25-4.11(m,1H),3.99-3.69(m,3H),3.60-3.46(m,2H),3.14(dd, $J=13.9,6.6Hz$ ,1H),2.96(dd, $J=17.0,8.4Hz$ ,1H),2.65(dd, $J=17.0,10.7Hz$ ,1H),1.34(d, $J=6.3Hz$ ,3H)。

[0532] 实施例21.化合物80((4R,5R)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-2-酮)和化合物81((4S,5S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-2-酮)



[0533]



[0534] 步骤a:

[0535] 在0℃在氮气气氛中向搅拌的(4R,5R)-rel-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮(0.150g,0.38mmol)和(2-溴乙氧基)(叔丁

基) 二甲基硅烷(0.140g, 0.58mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入NaH (46.0mg, 1.15mmol, 60%, 在油中)。将反应混合物在室温在氮气气氛中搅拌3小时。用水(20mL) 使得到的混合物猝灭, 并且用EA (3×30mL) 萃取。用盐水(2×20mL) 洗涤合并的有机层, 并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物, 用于水中的95% ACN (+0.05% TFA) 洗脱, 得到(4R, 5R) -rel-1-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 乙基]-4-(2, 3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲氧基] 苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮, 为黄色油状物(0.130g, 62%): LCMS (ESI) 计算值C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 548、550 (3:2), 测定值548、550 (3:2)。

[0536] 步骤b:

[0537] 在室温向搅拌的(4R, 5R) -rel-1-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 乙基]-4-(2, 3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲氧基] 苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮(0.130g, 0.24mmol) 在1, 4-二噁烷(1mL) 中的溶液中加入HCl水溶液(6M, 1mL)。将反应溶液搅拌2小时, 并且减压浓缩。通过制备型-HPLC与如下条件纯化残留物: 柱: X Bridge Prep Phenyl OBD柱, 19×150mm 5μm 13nm; 流动相A: 水(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/分钟; 梯度: 30%-40%, 5.3分钟; 检测器: UV 254/220nm; 保留时间: 5.2分钟。收集包含期望的产物的级分, 并且减压浓缩, 得到(4R, 5R) -rel-4-(2, 3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-2-酮, 为类白色固体(27.2mg, 37%): LCMS (ESI) 计算值C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 304、306 (3:2), 测定值304、306 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.94 (dd, J=17.0, 8.5Hz, 1H), 2.63 (dd, J=16.9, 10.6Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.3Hz, 3H)。

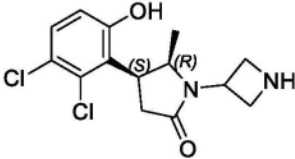
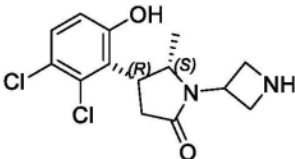
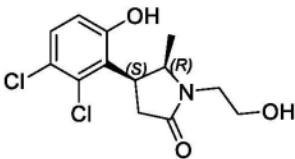
[0538] 步骤c:

[0539] 通过制备型手性HPLC与如下条件纯化(4R, 5R) -rel-4-(2, 3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-2-酮(27.0mg, 0.09mmol): 柱: CHIRALPAK IG, 2×25cm, 5μm; 流动相A: Hex (+0.5% 2M NH<sub>3</sub>-MeOH)-HPLC, 流动相B: EtOH-HPLC; 流速: 20mL/分钟; 梯度: 10%-10%, 11分钟; 检测器: UV 254/220nm; 保留时间1: 7.24分钟, 保留时间2: 8.56分钟。得到在7.24分钟较快洗脱的对映异构体, 为化合物80((4R, 5R) -4-(2, 3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-2-酮), 为类白色固体(7.40mg, 27%): LCMS (ESI) 计算值C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 304、306 (3:2), 测定值304、306 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.19-4.05 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.74-3.52 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.94 (dd, J=16.9, 8.5Hz, 1H), 2.63 (dd, J=16.9, 10.5Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.3Hz, 3H)。得到在8.56分钟较慢洗脱的对映异构体, 为化合物81((4S, 5S) -4-(2, 3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-2-酮), 为类白色固体(7.70mg, 28%): LCMS (ESI) 计算值C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 304、306 (3:2), 测定值304、306 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.74-3.52 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.94 (dd, J=16.9, 8.5Hz, 1H), 2.63 (dd, J=17.0, 10.5Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.3Hz, 3H)。

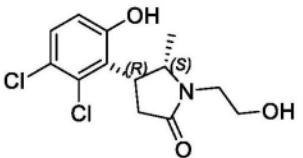
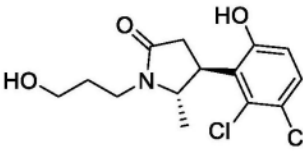
[0540] 按照与化合物80和81类似的方式制备下表F中的化合物。

[0541] 表F.

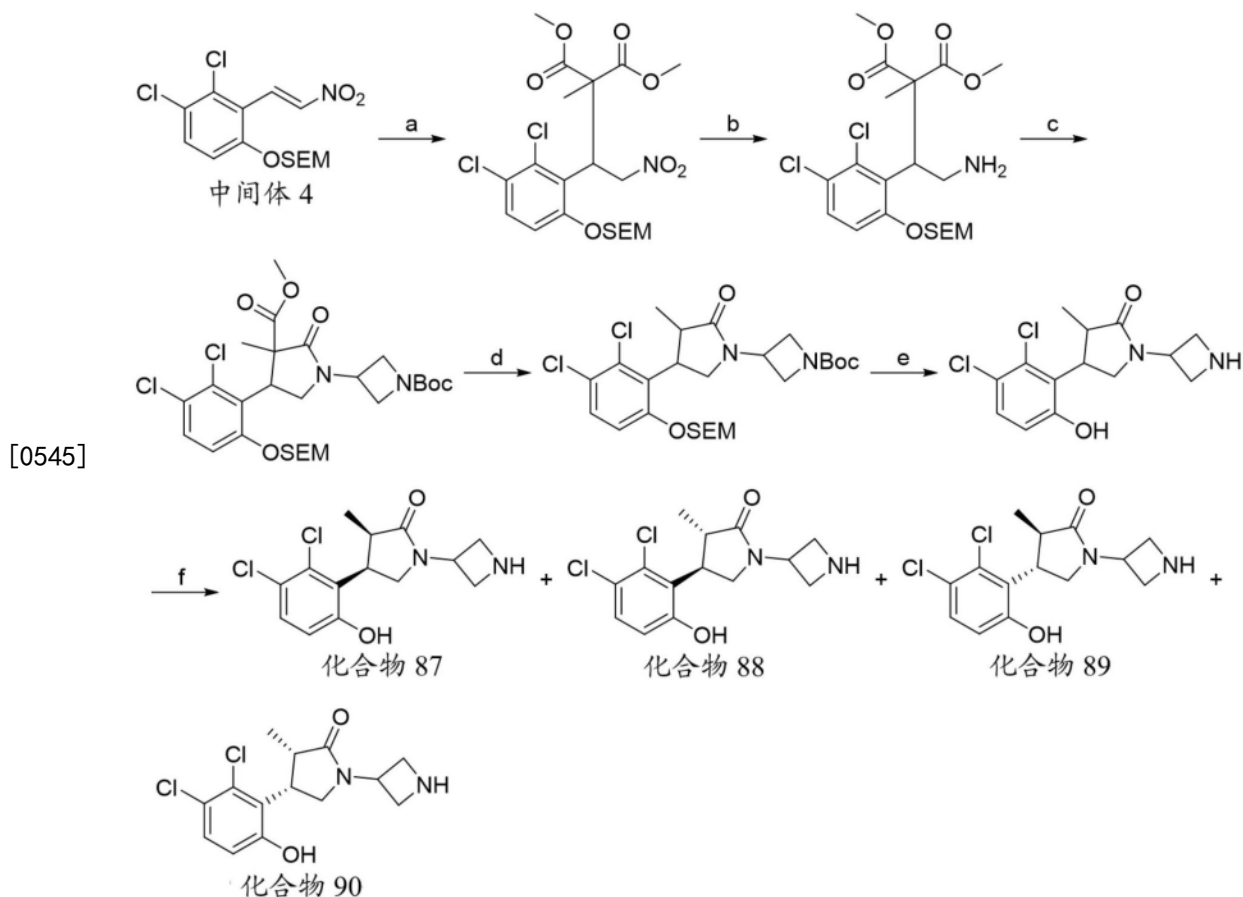
[0542]

| 化合物<br>编号 | 结构                                                                                  | 化学名称                                                                      | MS: (M+H) <sup>+</sup> 和 <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 82        |    | (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-1-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 315、317 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.76-4.68 (m, 2H), 4.48-4.33 (m, 3H), 4.04-3.91 (m, 2H), 2.89 (dd, <i>J</i> = 17.3, 7.4 Hz, 1H), 2.79 (dd, <i>J</i> = 17.2, 10.5 Hz, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。 |
| 83        |    | (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-1-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-5-甲基吡咯烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 315、317 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.76-4.68 (m, 2H), 4.48-4.33 (m, 3H), 4.04-3.91 (m, 2H), 2.88 (dd, <i>J</i> = 17.2, 7.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, <i>J</i> = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。 |
| 84        |  | (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-2-酮        | [M+H] <sup>+</sup> : 304、306 (3:2), 测定值 304、306 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H),                                                                                                                   |

[0543]

|    |                                                                                    |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                    |                                                                    | 3.77-3.62 (m, 3H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.71 (dd, $J = 17.0$ , 10.6 Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 85 |   | (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-2-酮 | [ $M+H$ ] <sup>+</sup> : 304、306 (3:2), 测定值 304, 306 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 3H), 3.26-3.09 (m, 2H), 2.71 (dd, $J = 17.0$ , 10.6 Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。                                                       |
| 86 |  | (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-羟基丙基)-5-甲基吡咯烷-2-酮 | [ $M+H$ ] <sup>+</sup> : 318、320 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.93 (dd, $J = 17.0$ , 8.3 Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 17.0$ , 10.7 Hz, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。 |

[0544] 实施例22. 化合物87(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮异构体1)、化合物88(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮异构体2)、化合物89(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮异构体3)和化合物90(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮异构体4)



[0546] 步骤a:

[0547] 在室温向(2-[3,4-二氯-2-[(E)-2-硝基乙烯基]苯氧基]甲氧基)乙基)三甲基硅烷(中间体4,实施例4)(1.00g,2.75mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入2-甲基丙二酸1,3-二甲酯(0.800g,5.49mmol)和 $K_2CO_3$ (0.76g,5.49mmol)。将反应混合物搅拌1小时,用水(50mL)稀释,并且用EA( $3 \times 30$ mL)萃取。用盐水( $4 \times 30$ mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用PE/EA(10/1)洗脱,得到2-[1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙基]-2-甲基丙二酸1,3-二甲酯,为黄色油状物(1.05g,75%)。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.37(d, $J=9.0$ Hz,1H),7.11(d, $J=9.1$ Hz,1H),5.42(dd, $J=10.9,3.7$ Hz,1H),5.27(dd, $J=13.0,10.9$ Hz,1H),5.19(d, $J=7.2$ Hz,1H),5.10-5.03(m,2H),3.83(s,3H),3.81(s,3H),3.79-3.72(m,2H),1.32(s,3H),1.01-0.94(m,2H),0.04(s,9H)。

[0548] 步骤b:

[0549] 在室温向2-[1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙基]-2-甲基丙二酸1,3-二甲酯(0.850g,1.67mmol)在AcOH(10mL)中的溶液中加入Zn(1.09g,16.65mmol)。将反应混合物搅拌16小时并且过滤。用MeOH( $2 \times 10$ mL)洗涤滤饼,并且减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,用在水中的46%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到1,3-二甲基-2-[2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙基]-2-甲基丙二酸酯,为黄色油状物(0.560g,85%)。LCMS(ESI)计算值 $C_{20}H_{31}Cl_2NO_6Si$ [M+H] $^+$ :480、482(3:2),测定值480、482(3:2); $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.40(d, $J=9.1$ Hz,1H),7.16(d, $J=9.0$ Hz,1H),5.10(s,2H),4.77(t, $J=6.5$ Hz,1H),3.86(s,3H),3.84-3.80(m,

4H), 3.79-3.62(m, 2H), 3.53-3.44(m, 1H), 1.28(s, 3H), 0.99-0.92(m, 2H), 0.03(s, 9H)。

[0550] 步骤c:

[0551] 在室温向1,3-二甲基-2-[2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙基]-2-甲基丙二酸酯(0.560g, 1.17mmol)和3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.300g, 1.75mmol)在DCE(10mL)中的溶液中加入TEA(0.360g, 3.50mmol)和NaBH(AcO)<sub>3</sub>(0.740g, 3.50mmol)。将反应混合物在60℃搅拌1小时。用水(20mL)稀释得到的混合物,并且用EA(3×30mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的90%ACN(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)洗脱,得到1-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯,为黄色油状物(0.500g, 71%):LCMS(ESI)计算值C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si[M+H]<sup>+</sup>:603、605(3:2),测定值603、605(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.36(d, J=9.0Hz, 1H), 7.11(d, J=9.0Hz, 1H), 5.17-5.09(m, 2H), 5.06(d, J=7.1Hz, 1H), 4.42(dd, J=8.7, 6.4Hz, 1H), 4.26-4.19(m, 2H), 4.17-4.07(m, 2H), 4.03(dd, J=9.4, 5.5Hz, 1H), 3.83-3.73(m, 2H), 3.73-3.64(m, 1H), 3.40(s, 3H), 1.63(s, 3H), 1.45(s, 9H), 0.97(t, J=8.1Hz, 2H), 0.04(s, 9H)。

[0552] 步骤d:

[0553] 在室温向搅拌的1-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(0.500g, 0.830mmol)在MeOH(6mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O(0.100g, 2.37mmol)。将反应混合物在80℃搅拌16小时。冷却至室温后,用柠檬酸将混合物酸化至pH 3,并且用EA(30×30mL)萃取。减压浓缩合并的有机层。将残留物溶于甲苯(8mL),并且在110℃搅拌16小时,并且减压浓缩,得到1-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸,为棕黄色油状物(0.300g, 粗),将其不经纯化直接用于下一步:LCMS(ESI)计算值C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si[M+Na]<sup>+</sup>:567、569(3:2),测定值567、569(3:2)。

[0554] 步骤e:

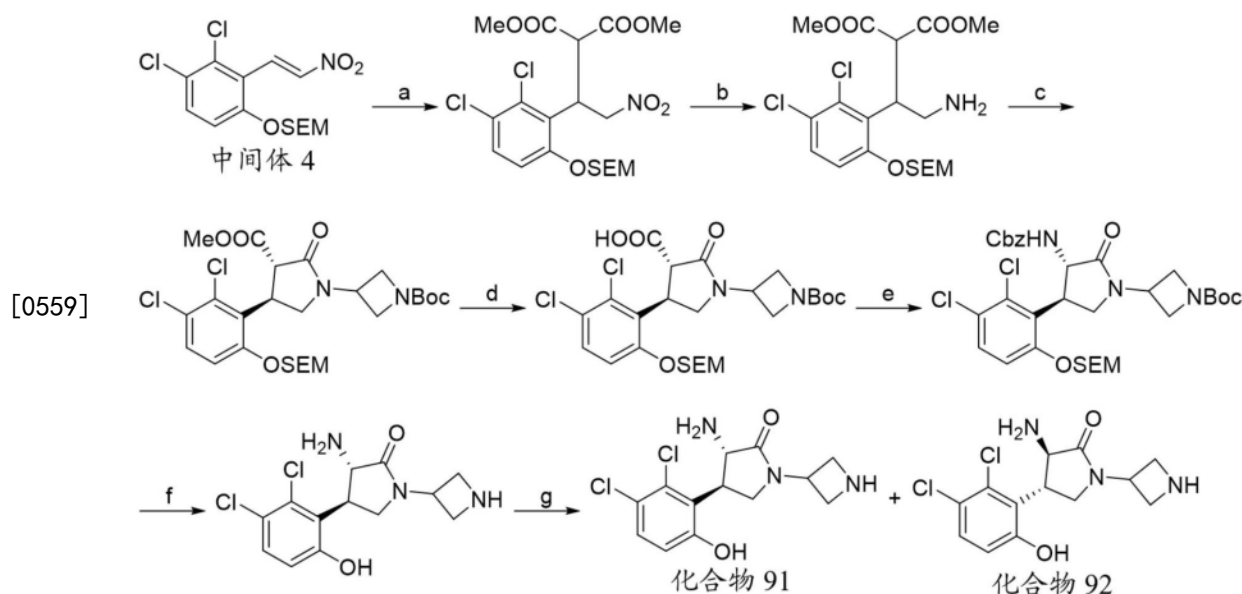
[0555] 在室温向搅拌的3-[4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.300g, 0.55mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(3mL)。将反应混合物搅拌2小时,并且减压浓缩。通过制备型HPLC与如下条件纯化残留物:柱:Sun Fire Prep C18 OBD柱, 19×150mm 5μm, 10nm;流动相A:水(+0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:25%B-60%B, 4.3分钟;检测器:UV 220/254nm;保留时间:4.20分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮,为类白色固体(20.0mg, 6%, 共2步):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:315、317(3:2),测定值315、317(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.30(dd, J=8.8, 5.3Hz, 1H), 6.78(dd, J=19.7, 8.8Hz, 1H), 4.99-4.92(m, 1H), 4.69-4.45(m, 3H), 4.35-4.20(m, 2H), 4.13-3.89(m, 1H), 3.76-3.64(m, 1H), 3.24-3.01(m, 1H), 1.03(dd, J=137.2, 7.3Hz, 3H)。

[0556] 步骤f:

[0557] 通过制备型手性HPLC与如下条件分离1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟

基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(20.0mg,0.06mmol):柱:CHIRALPAK IG,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(+0.5%2M NH<sub>3</sub>-MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:10%B-10%B,27分钟;检测器:UV 220/254nm;保留时间1:9.87分钟;保留时间2:17.13分钟。得到在9.87分钟较快洗脱的峰,为两种异构体,为类白色固体(5.00mg,25%)。得到在17.13分钟较慢洗脱的峰,为另外两种异构体,为类白色固体(4.00mg,20%)。通过制备型手性HPLC与如下条件分离来自峰1的异构体(5.00mg,0.02mmol):柱:CHIRALPAK IC,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(+0.3%IPA)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:15%B-15%B,18分钟;检测器:UV 220/254nm;保留时间1:11.79分钟;保留时间2:15.07分钟。得到在11.79分钟较快洗脱的异构体,为化合物87(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮异构体1),为白色固体(0.800mg,16%):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:315、317(3:2),测定值315、317(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ7.31(d,J=8.8Hz,1H),6.81(d,J=8.8Hz,1H),4.99-4.91(m,1H),4.57-4.45(m,2H),4.34-4.25(m,2H),4.10-4.06(m,1H),3.96-3.92(m,1H),3.75-3.71(m,1H),3.24-3.16(m,1H),1.20(d,J=7.2Hz,3H)。得到在15.07分钟较慢洗脱的异构体,为化合物88(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮异构体2),为白色固体(0.800mg,16%):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:315、317(3:2),测定值315、317(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ7.30(d,J=8.7Hz,1H),6.76(d,J=8.8Hz,1H),5.01-4.91(m,1H),4.67-4.45(m,3H),4.34-4.20(m,2H),4.03-3.97(m,1H),3.67(dd,J=9.9,2.7Hz,1H),3.13-3.00(m,1H),0.86(d,J=7.4Hz,3H)。通过制备型手性HPLC与如下条件分离来自峰2的异构体(4.00mg,0.02mmol):柱:CHIRALPAK AD-H,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(+0.3%IPA)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/分钟;梯度:15%B-15%B,20分钟;检测器:UV 220/254nm;保留时间1:12.76分钟;保留时间2:18.47分钟。得到在12.76分钟较快洗脱的异构体,为化合物89(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮异构体3),为白色固体(1.80mg,45%):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:315、317(3:2),测定值315、317(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ7.29(d,J=8.8Hz,1H),6.76(d,J=8.8Hz,1H),5.00-4.91(m,1H),4.67-4.49(m,3H),4.33-4.20(m,2H),4.03-3.97(m,1H),3.67(dd,J=9.8,2.6Hz,1H),3.11-3.03(m,1H),0.88-0.83(d,J=7.2Hz,3H)。得到在18.47分钟较慢洗脱的异构体,为化合物90(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮异构体4),为白色固体(0.900mg,22%):LCMS(ESI)计算值C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:315、317(3:2),测定值315、317(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ7.31(d,J=8.8Hz,1H),6.81(d,J=8.7Hz,1H),5.00-4.92(m,1H),4.58-4.46(m,2H),4.36-4.24(m,2H),4.13-4.03(m,1H),3.97-3.92(m,1H),3.75-3.70(m,1H),3.24-3.15(m,1H),1.20(d,J=7.2Hz,3H)。

[0558] 实施例23.化合物91((3S,4R)-3-氨基-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮)和化合物92((3R,4S)-3-氨基-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮)



[0560] 步骤a:

[0561] 在室温向 (2-[3,4-二氯-2-[(E)-2-硝基乙烯基]苯氧基甲氧基]乙基)三甲基硅烷 (中间 4, 实施例 4) (1.20g, 3.29mmol) 和  $K_2CO_3$  (1.37g, 9.88mmol) 在 DMF (6mL) 中的混合物中加入丙二酸 1,3-二甲酯 (0.650g, 4.94mmol)。将反应混合物搅拌 2 小时, 用水 (50mL) 稀释, 并且用 EA (3×30mL) 萃取。用盐水 (2×30mL) 洗涤合并的有机层, 并且经无水  $Na_2SO_4$  干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物, 在水中的 76% ACN (+0.05% TFA) 洗脱, 得到 1,3-二甲基-2-[1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙基]丙二酸酯, 为黄色油状物 (1.20g, 73%); LCMS (ESI) 计算值  $C_{19}H_{27}Cl_2NO_8Si$  [M-H]<sup>-</sup>: 494、496 (3:2), 测定值 494、496 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.22-5.11 (m, 1H), 5.09-4.99 (m, 1H), 4.91 (dd, J=12.7, 4.9Hz, 1H), 4.26 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 5H), 3.50 (s, 3H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.05 (s, 9H)。

[0562] 步骤b:

[0563] 在室温向 1,3-二甲基-2-[1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙基]丙二酸酯 (1.20g, 2.41mmol) 在 AcOH (20mL) 中的溶液中加入 Zn (4.74g, 72.5mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时并且过滤。用 EA (3×10mL) 洗涤滤饼, 并且减压浓缩滤液, 随后进行反相色谱纯化, 在水中的 53% ACN (+0.05% TFA) 洗脱, 得到 1,3-二甲基-2-[2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙基]丙二酸酯, 为黄色油状物 (1.04g, 92%); LCMS (ESI) 计算值  $C_{19}H_{29}Cl_2NO_6Si$  [M+H]<sup>+</sup>: 466、468 (3:2), 测定值 466、468 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.37 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.34-5.21 (m, 2H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.32 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.89-3.72 (m, 5H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 4H), 0.99 (t, J=8.2Hz, 2H), 0.04 (s, 9H)。

[0564] 步骤c:

[0565] 在室温向搅拌的 1,3-二甲基-2-[2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙基]丙二酸酯 (1.04g, 2.23mmol) 和 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (0.460g, 2.67mmol) 在 DCE (6mL) 中的溶液中加入 TEA (0.270g, 2.67mmol) 和  $NaBH(OAc)_3$

(1.42g, 6.68mmol)。将反应混合物在60℃搅拌1小时。冷却至室温后,在室温用水(50mL)使混合物猝灭,并且用EA(3×30mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,用在水中的80%ACN(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)洗脱,得到(3S,4R)-rel-1-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯,为淡黄色固体(0.770g, 58%):LCMS(ESI)计算值C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si[M+H]<sup>+</sup>:589、591(3:2),测定值589、591(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.38(d, J=9.0Hz, 1H), 7.11(d, J=9.1Hz, 1H), 5.29-5.18(m, 2H), 5.12-5.00(m, 1H), 4.96-4.86(m, 1H), 4.26-4.15(m, 2H), 4.09-3.96(m, 3H), 3.95-3.88(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.76-3.67(m, 3H), 1.45(s, 9H), 0.99-0.91(m, 2H), 0.03(s, 9H)。

[0566] 步骤d:

[0567] 在室温向(3S,4R)-rel-1-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(0.770g, 1.30mmol)在MeOH(6mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O(0.150g, 6.53mmol)。将反应混合物搅拌1小时,用柠檬酸酸化至pH 6,用水(20mL)稀释,用EA(2×50mL)萃取,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到(3S,4R)-rel-1-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸,为黄色固体(0.780g, 粗),将其不经进一步纯化直接用于下一步:LCMS(ESI)计算值C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si[M+H]<sup>+</sup>:575、577(3:2),测定值575、577(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.39(d, J=9.0Hz, 1H), 7.11(d, J=9.0Hz, 1H), 5.29-5.25(m, 2H), 5.10-5.00(m, 1H), 4.89-4.85(m, 1H), 4.29-4.19(m, 3H), 4.08-3.98(m, 2H), 3.89(t, J=9.6Hz, 1H), 3.80-3.70(m, 3H), 1.45(s, 9H), 1.00-0.93(m, 2H), 0.03(s, 9H)。

[0568] 步骤e:

[0569] 在室温将(3S,4R)-rel-1-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(0.780g, 1.35mmol)、DPPA(0.560g, 2.03mmol)和TEA(0.200g, 2.03mmol)在甲苯(4mL)中的混合物新鲜搅拌1小时,然后在80℃搅拌30分钟。冷却至室温后,加入苄醇(0.660g, 6.09mmol)。将反应混合物在110℃搅拌1小时,并且减压浓缩。通过反相色谱法纯化残留物,用在水中的80%ACN(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)洗脱,得到3-[(3S,4R)-rel-3-[(苄氧基)羰基]氨基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代吡咯烷-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,为类白色固体(0.570g, 61%):LCMS(ESI)计算值C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si[M+H]<sup>+</sup>:680、682(3:2),测定值680、682(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.41-7.31(m, 6H), 7.17-7.08(m, 1H), 5.31-5.15(m, 2H), 5.15-5.07(m, 2H), 5.04(d, J=12.2Hz, 2H), 4.95(t, J=8.5Hz, 1H), 4.53-4.38(m, 1H), 4.28-4.15(m, 2H), 4.12-3.95(m, 2H), 3.86-3.64(m, 4H), 1.45(s, 9H), 0.96(t, J=8.3Hz, 2H), 0.03(d, J=1.1Hz, 9H)。

[0570] 步骤f:

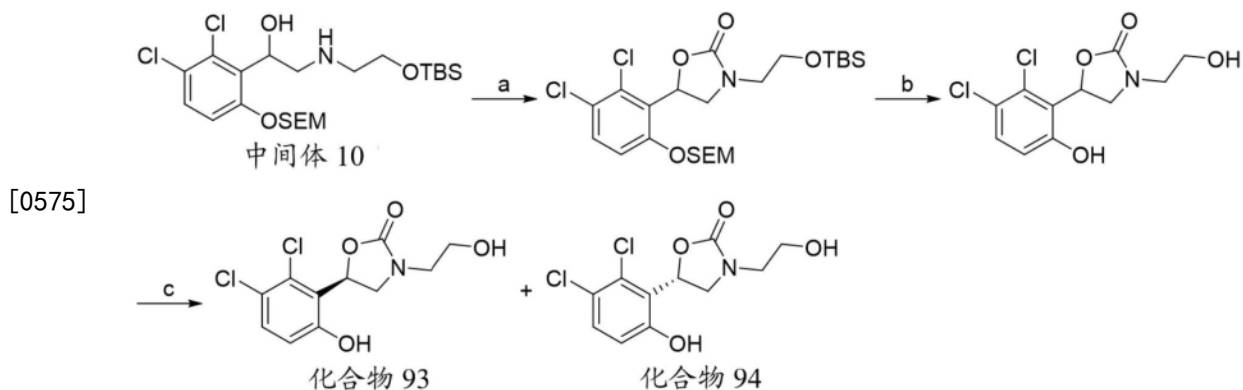
[0571] 在室温将3-[(3S,4R)-rel-3-[(苄氧基)羰基]氨基]-4-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-氧代吡咯烷-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.570g, 0.830mmol)在HBr(2.5mL, 33%, 在AcOH中)中的混合物搅拌1小时。用水(10mL)稀

释反应混合物,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液碱化至pH 7,并且减压浓缩。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的4%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到粗产物。通过制备型-HPLC与如下条件纯化粗产物:柱:Atlantis Prep T3 OBD柱,19×250mm,10 $\mu\text{m}$ ;流动相A:水(+0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:0%B-40%B,6分钟;检测器:UV 210/254nm;保留时间:5.56分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到(3S,4R)-rel-3-氨基-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮,为类白色固体(95.0mg,27%):LCMS (ESI) 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ :316、318(3:2),测定值316、318(3:2); $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ 7.44(d, J=8.9Hz, 1H), 6.91(d, J=8.9Hz, 1H), 5.04-4.88(m, 1H), 4.60(d, J=9.6Hz, 1H), 4.39-4.04(m, 5H), 3.89-3.85(m, 1H), 3.75-3.68(m, 1H)。

[0572] 步骤g:

[0573] 通过制备型手性HPLC与如下条件纯化(3S,4R)-rel-3-氨基-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮(60.0mg,0.14mmol):柱:CHIRALPAK IG,2.0cm I.D×25cm,5 $\mu\text{m}$ ;流动相A:Hex(+0.1%IPA),流动相B:EtOH;流速:20mL/分钟;梯度:25%B-25%B,15分钟;检测器:UV220/254nm;保留时间1:7.77分钟;保留时间2:11.93分钟。得到在7.77分钟较快洗脱的对映异构体(3S,4R)-3-氨基-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮。通过制备型-HPLC与如下条件纯化产物:柱:SunFire Prep C18 OBD柱,19×150mm 5 $\mu\text{m}$  10nm;流动相A:水(+0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:10%B-40%B,4.3分钟;检测器:UV 254/210nm;保留时间:4.20分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到化合物91((3S,4R)-3-氨基-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮),为类白色固体(15.0mg,19%):LCMS (ESI) 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ :316、318(3:2),测定值316、318(3:2); $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ 7.45(d, J=8.9Hz, 1H), 6.92(d, J=8.9Hz, 1H), 5.04-4.89(m, 1H), 4.61(d, J=9.5Hz, 1H), 4.33(dd, J=11.4, 7.6Hz, 1H), 4.29-4.09(m, 4H), 3.89-3.85(m, 1H), 3.75-3.70(m, 1H)。得到在11.93分钟较慢洗脱的对映异构体(3R,4S)-3-氨基-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮。通过制备型-HPLC与如下条件纯化产物:柱:SunFire Prep C18 OBD柱,19×150mm 5 $\mu\text{m}$ ,10nm;流动相A:水(+0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:5%B-30%B,4.3分钟;检测器:UV 254/210nm;保留时间:4.20分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到化合物92((3R,4S)-3-氨基-1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-酮),为紫色固体(13.0mg,17%):LCMS (ESI) 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ :316、318(3:2),测定值316、318(3:2); $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ 7.45(d, J=8.9Hz, 1H), 6.92(d, J=8.9Hz, 1H), 5.02-4.90(m, 1H), 4.61(d, J=9.6Hz, 1H), 4.33(dd, J=11.3, 7.6Hz, 1H), 4.29-4.08(m, 4H), 3.89-3.85(m, 1H), 3.75-3.71(m, 1H)。

[0574] 实施例24.化合物93(5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(2-羟基乙基)噁唑烷-2-酮异构体1)和化合物94(5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(2-羟基乙基)噁唑烷-2-酮异构体2)



[0576] 步骤a:

[0577] 在室温向搅拌的2-([2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]氨基)-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙醇(中间体10,实施例9)(0.250g, 0.49mmol)和TEA(0.100g, 0.98mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入CDI(0.160g, 0.98mmol)。将反应溶液搅拌1小时,用水(20mL)稀释,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(3×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,用在水中的85%ACN(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)洗脱,得到3-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-5-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮,为无色油状物(0.150g, 57%):LCMS(ESI)计算值C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:536、538(3:2),测定值536、538(3:2);<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.42(d, J=9.0Hz, 1H), 7.11(d, J=9.0Hz, 1H), 6.17(dd, J=10.0, 7.8Hz, 1H), 5.28-5.18(m, 2H), 4.04(dd, J=10.1, 8.4Hz, 1H), 3.85-3.80(m, 2H), 3.79-3.69(m, 3H), 3.69-3.60(m, 1H), 3.32-3.22(m, 1H), 0.98-0.91(m, 2H), 0.90(s, 9H), 0.08(d, J=3.2Hz, 6H), 0.02(s, 9H)。

[0578] 步骤b:

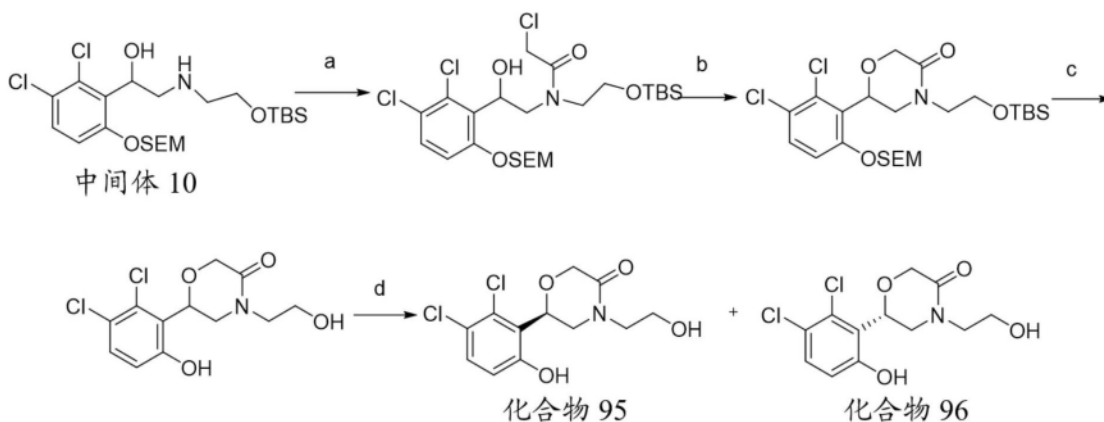
[0579] 在室温向搅拌的3-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-5-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮(0.150g, 0.28mmol)在1,4-二噁烷(1.50mL)中的溶液中加入HCl水溶液(6M, 1.50mL)。将反应混合物搅拌1小时,并且减压浓缩。通过制备型-HPLC与如下条件纯化残留物:柱:X Bridge Prep Phenyl OBD柱, 19×150mm, 5μm, 13nm;流动相A:水(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:30%-50%, 4.3分钟;检测器:UV 254/220nm;保留时间:4.2分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(2-羟基乙基)-1,3-噁唑烷-2-酮,为类白色固体(55.7mg, 68%):LCMS(ESI)计算值C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>:292、294(3:2),测定值292、294(3:2);<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.39(d, J=8.9Hz, 1H), 6.84(d, J=8.9Hz, 1H), 6.26(dd, J=10.1, 7.8Hz, 1H), 4.08(dd, J=10.2, 8.4Hz, 1H), 3.84-3.70(m, 3H), 3.65-3.51(m, 1H), 3.28(t, J=5.4Hz, 1H)。

[0580] 步骤c:

[0581] 通过制备型手性HPLC与如下条件分离产物5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(2-羟基乙基)-1,3-噁唑烷-2-酮(55.0mg, 0.19mmol):柱:CHIRALPAK AD-H, 2×25cm, 5μm;流动相A:CO<sub>2</sub>,流动相B:MeOH-制备型;流速:50mL/分钟;梯度:50%B;检测器:UV 254/220nm;保留时间1:2.04分钟;保留时间2:2.74分钟。得到在2.04分钟较快洗脱的对映异构体,为化合物93

(5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(2-羟基乙基)-1,3-噁唑烷-2-酮异构体1), 为类白色固体 (11.1mg, 20%); LCMS (ESI) 计算值  $C_{11}H_{11}Cl_2NO_4 [M+H]^+$ : 292、294 (3:2), 测定值 292、294 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 6.84 (d,  $J=8.9Hz$ , 1H), 6.26 (dd,  $J=10.1, 7.8Hz$ , 1H), 4.08 (dd,  $J=10.2, 8.4Hz$ , 1H), 3.80 (t,  $J=8.1Hz$ , 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H)。得到在 2.74 分钟较慢洗脱的对映异构体, 为化合物 94 (5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-3-(2-羟基乙基)-1,3-噁唑烷-2-酮异构体2), 为类白色固体 (11.0mg, 19.58%); LCMS (ESI) 计算值  $C_{11}H_{11}Cl_2NO_4 [M+H]^+$ : 292、294 (3:2), 测定值 292、294 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 6.84 (d,  $J=8.9Hz$ , 1H), 6.26 (dd,  $J=10.2, 7.8Hz$ , 1H), 4.08 (dd,  $J=10.2, 8.4Hz$ , 1H), 3.80 (t,  $J=8.1Hz$ , 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H)。

[0582] 实施例 25. 化合物 95 (6-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)吗啉-3-酮异构体1) 和化合物 96 (6-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)吗啉-3-酮异构体2)



[0584] 步骤 a:

[0585] 在 0℃ 向搅拌的 2-([2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]氨基)-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙醇 (中间 10, 实施例 9) (0.250g, 0.49mmol) 和 TEA (0.100g, 0.98mmol) 在 DCM (3mL) 中的溶液中加入氯乙酰氯 (0.110g, 0.98mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 用水 (20mL) 稀释, 并且用 EA (3×20mL) 萃取。用盐水 (3×20mL) 洗涤合并的有机层, 并且经无水  $Na_2SO_4$  干燥。过滤后, 减压浓缩滤液, 得到 N-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-2-氯-N-[2-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-羟基乙基]乙酰胺, 为黄色油状物 (0.250g, 粗), 不经纯化直接用于下一步: LCMS (ESI) 计算值  $C_{24}H_{42}Cl_3NO_5Si_2 [M+H]^+$ : 586、588、590 (3:3:1), 测定值 586、588、590 (3:3:1)。

[0586] 步骤 b:

[0587] 在室温向搅拌的 N-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-2-氯-N-[2-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-羟基乙基]乙酰胺 (0.250g, 0.43mmol) 在 i-PrOH (3mL) 中的溶液中加入 KOH (48.0mg, 0.85mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时, 用水 (20mL) 稀释, 用 EA (3×20mL) 萃取。用盐水 (3×20mL) 洗涤合并的有机层, 并且经无水  $Na_2SO_4$  干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物, 用在水中的 85% ACN (+0.05% TFA) 洗脱, 得到 4-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-6-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吗啉-3-酮, 为黄色油状物 (0.130g, 52%, 共 2 步):

LCMS (ESI) 计算值 $C_{24}H_{41}Cl_2NO_5Si_2[M+H]^+$ : 550、552 (3:2), 测定值550、552 (3:2);  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.11 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 5.31-5.23 (m, 2H), 4.53-4.26 (m, 3H), 3.93 (dd,  $J=5.9, 4.1$ Hz, 2H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 1H), 1.01-0.87 (m, 11H), 0.06-0.01 (m, 15H)。

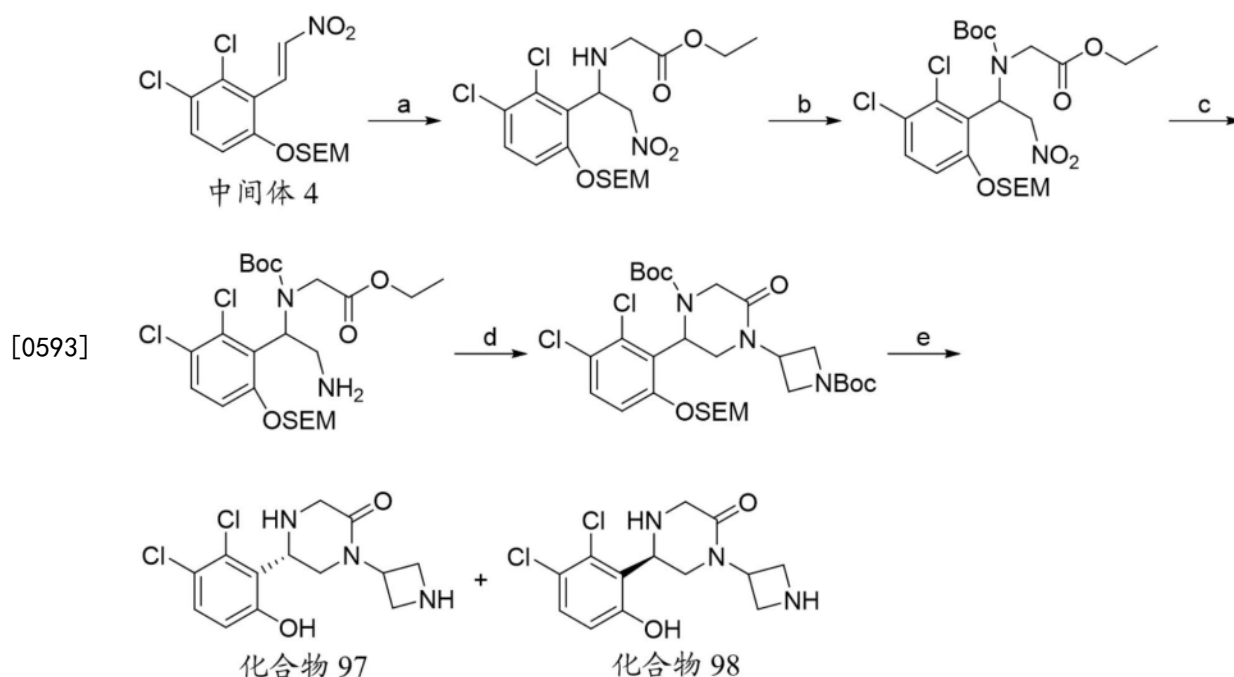
[0588] 步骤c:

[0589] 在室温向搅拌的4-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-6-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吗啉-3-酮(0.130g, 0.24mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中加入HCl水溶液(6M, 1mL)。将反应混合物搅拌1小时, 并且减压浓缩。通过制备型HPLC与如下条件纯化残留物: 柱: X Bridge Prep Phenyl OBD柱,  $19 \times 150$ mm,  $5\mu m$ , 13nm; 流动相A: 水(+10mM  $NH_4HCO_3$ ), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/分钟; 梯度: 30%-50%, 4.3分钟; 检测器: UV 254/220nm; 保留时间: 4.2分钟。收集包含期望的产物的级分, 并且减压浓缩, 得到6-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)吗啉-3-酮, 为黄色固体(35.2mg, 42.21%); LCMS (ESI) 计算值 $C_{12}H_{13}Cl_2NO_4[M+H]^+$ : 306、308 (3:2), 测定值306、308 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 5.62 (dd,  $J=10.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 2H), 4.12 (dd,  $J=12.4, 11.0$ Hz, 1H), 3.77 (t,  $J=5.7$ Hz, 2H), 3.64-3.47 (m, 3H)。

[0590] 步骤d:

[0591] 通过制备型手性HPLC与如下条件纯化产物6-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)吗啉-3-酮(50.0mg, 0.16mmol): 柱: CHIRALPAK IG,  $30mm \times 250mm$ ,  $5\mu m$ ; 流动相A:  $CO_2$ , 流动相B: MeOH(+0.1% 2M  $NH_3$ -MeOH); 流速: 70mL/分钟; 梯度: 50%B; 检测器: UV 254/220nm; 保留时间1: 4.24分钟; 保留时间2: 7.92分钟。得到在4.24分钟较快洗脱的对映异构体, 为化合物95(6-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)吗啉-3-酮异构体1), 为棕色固体(20.4mg, 40%); LCMS (ESI) 计算值 $C_{12}H_{13}Cl_2NO_4[M+H]^+$ : 306、308 (3:2), 测定值306、308 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 5.62 (dd,  $J=10.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.49-4.33 (m, 2H), 4.12 (dd,  $J=12.5, 11.0$ Hz, 1H), 3.77 (t,  $J=5.5$ Hz, 2H), 3.65-3.48 (m, 3H)。得到在7.92分钟较慢洗脱的对映异构体, 为化合物96(6-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-4-(2-羟基乙基)吗啉-3-酮异构体2), 为棕色固体(23.2mg, 45%); LCMS (ESI) 计算值 $C_{12}H_{13}Cl_2NO_4[M+H]^+$ : 306、308 (3:2), 测定值306、308 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 5.62 (dd,  $J=10.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.46-4.31 (m, 2H), 4.12 (dd,  $J=12.4, 11.0$ Hz, 1H), 3.77 (t,  $J=5.5$ Hz, 2H), 3.65-3.48 (m, 3H)。

[0592] 实施例26. 化合物97(1-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌嗪-2-酮异构体1)和化合物98(1-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌嗪-2-酮异构体2)



## [0594] 步骤a:

[0595] 在室温向搅拌的(2-[3,4-二氯-2-[(E)-2-硝基乙烯基]苯氧基甲氧基]乙基)三甲基硅烷(中间体4,实施例4)(1.00g,2.74mmol)和甘氨酸乙酯盐酸盐(0.770g,5.49mmol)在CAN(10mL)中的溶液中加入DIEA(1.43mL,11.1mmol)。将反应混合物在60℃搅拌2小时。用水(50mL)稀释得到的混合物,并且用EA(3×30mL)萃取。用盐水(3×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的70%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到2-[[1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙基]氨基]乙酸乙酯,为淡黄色固体(0.670g,47%):LCMS(ESI)计算值C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si[M+H]<sup>+</sup>:467、469(3:2),测定值467、469(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38(d,J=9.0Hz,1H),7.12(d,J=9.0Hz,1H),5.34(s,2H),5.31-5.26(m,1H),5.00-4.96(m,1H),4.63(dd,J=12.4,5.7Hz,1H),4.10-3.99(m,2H),3.85-3.79(m,2H),3.48(d,J=16.9Hz,1H),3.26(d,J=16.9Hz,1H),1.20(t,J=7.2Hz,3H),1.03-0.96(m,2H),0.04(s,9H)。

## [0596] 步骤b:

[0597] 在室温向搅拌的2-[[1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙基]氨基]乙酸乙酯(0.670g,1.44mmol)在1,4-二噁烷(7mL)中的溶液中加入Boc<sub>2</sub>O(1.57g,7.20mmol)。将反应混合物在80℃搅拌16小时。用水(50mL)稀释得到的混合物,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的75%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到2-[(叔丁氧基羰基)[1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙基]氨基]乙酸乙酯,为淡黄色油状物(0.580g,64%):LCMS(ESI)计算值C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Si[M+Na]<sup>+</sup>:589、591(3:2),测定值589、591(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.39(m,1H),7.18-7.13(m,1H),6.65-6.61(m,1H),5.32-5.17(m,3H),5.13-5.00(m,1H),4.23-3.92(m,2H),3.92-3.53(m,4H),1.50(d,J=35.0Hz,9H),1.32-1.18(m,3H),

1.02-0.93(m, 2H), 0.04(s, 9H)。

[0598] 步骤c:

[0599] 在室温向搅拌的2-[(叔丁氧基羰基)[1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-硝基乙基]氨基]乙酸乙酯(0.570g, 1.00mmol)在AcOH(6mL)中的溶液中加入Zn(1.31g, 20.08mmol)。将反应混合物搅拌1小时并且过滤。减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物, 在水中的50%ACN(+0.05%TFA)洗脱, 得到2-[[2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙基](叔丁氧基羰基)氨基]乙酸乙酯, 为淡黄色油状物(0.310g, 47%): LCMS(ESI)计算值 $C_{23}H_{38}Cl_2N_2O_6Si$  [M+H]<sup>+</sup>: 537、539(3:2), 测定值537、539(3:2); <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.51-7.41(m, 1H), 7.24-7.14(m, 1H), 6.21-6.07(m, 1H), 5.34-5.20(m, 2H), 4.38-4.13(m, 3H), 4.04-3.92(m, 1H), 3.82-3.64(m, 2H), 3.58-3.50(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.36-1.26(m, 3H), 1.00-0.91(m, 2H), 0.04(s, 9H)。

[0600] 步骤d:

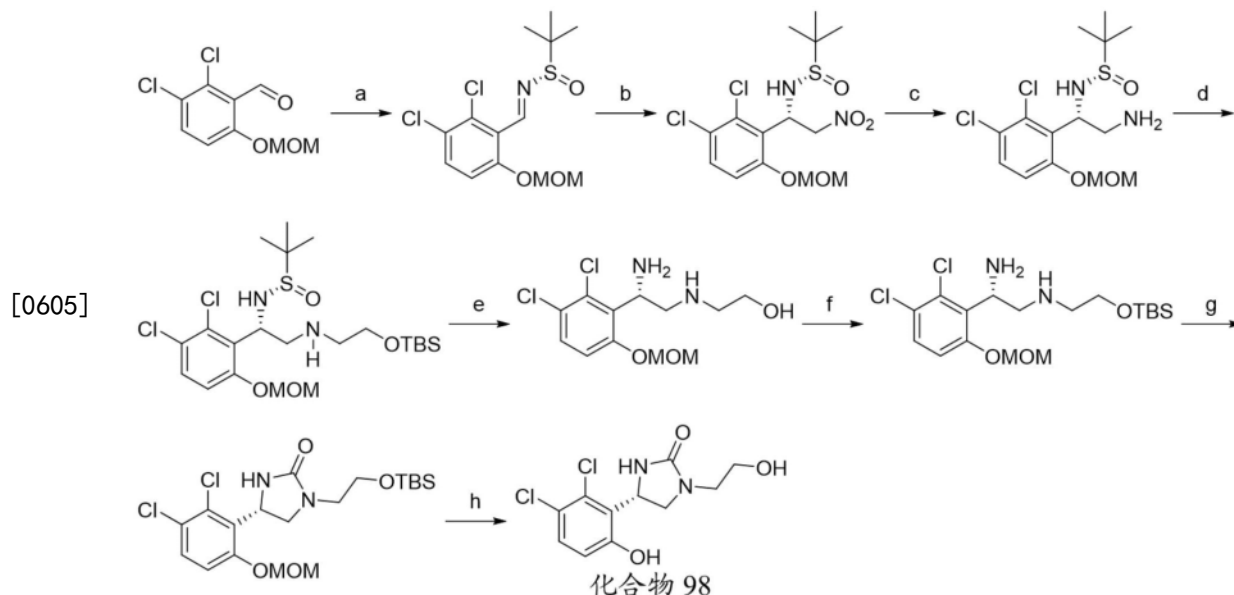
[0601] 在室温向搅拌的2-[[2-氨基-1-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)乙基](叔丁氧基羰基)氨基]乙酸乙酯三氟乙酸(0.300g, 0.46mmol)和3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.120g, 0.69mmol)在DCE(5mL)中的混合物中加入NaOAc(75.5mg, 0.92mmol)和NaBH(AcO)<sub>3</sub>(0.290g, 1.38mmol)。将反应混合物搅拌16小时, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)猝灭, 并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层, 并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物, 在水中的55%ACN(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)洗脱, 得到4-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 为淡黄色油状物(0.240g, 73%): LCMS(ESI)计算值 $C_{29}H_{45}Cl_2N_3O_7Si$  [M+H]<sup>+</sup>: 646、648(3:2), 测定值646、648(3:2); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.40(d, J=8.7Hz, 1H), 7.15(d, J=9.0Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 5.26-5.15(m, 1H), 4.58-4.41(m, 1H), 4.26(t, J=9.0Hz, 1H), 4.21-4.01(m, 1H), 3.99-3.86(m, 1H), 3.83-3.62(m, 3H), 3.62-3.41(m, 4H), 1.45(s, 9H), 1.19(s, 9H), 0.95(t, J=8.2Hz, 2H), 0.05(s, 9H)。

[0602] 步骤e:

[0603] 在室温向搅拌的4-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.150g, 0.23mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中加入HCl(6M, 1mL)。将反应溶液搅拌1小时, 并且减压浓缩。通过制备型-HPLC与如下条件纯化残留物: 柱: SunFire Prep C18 OBD柱, 19×150mm, 5μm, 10nm; 流动相A: 水(+0.05%TFA), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/分钟; 梯度: 5%B-30%B, 4.3分钟; 检测器: UV 210nm; 保留时间: 4.20分钟。收集包含期望的产物的级分, 并且减压浓缩。通过制备型手性HPLC与如下条件分离产物: 柱: CHIRALPAK IG UL001, 20×250mm, 5μm; 流动相A: Hex(+0.2%IPA)-HPLC, 流动相B: EtOH-HPLC; 流速: 20mL/分钟; 梯度: 25%B-25%B, 25分钟; 检测器: UV 220/254nm; 保留时间1: 12.35分钟; 保留时间2: 20.55分钟。减压浓缩在12.35分钟的较快洗脱的对映异构体。通过制备型HPLC与如下条件纯化残留物: 柱: SunFire Prep C18 OBD柱, 19×150mm 5μm, 10nm; 流动相A: 水(+0.05%TFA), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/分钟; 梯度: 25%B-45%B, 4.3分钟; 检测器: UV 254/210nm; 保留时间: 4.23分钟。收集包含期望的产物的级分, 并且减压浓缩, 得到化合物97(1-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二

氯-6-羟基苯基) 哌嗪-2-酮异构体1), 为紫色固体 (18.0mg, 14%): LCMS (ESI) 计算值  $C_{13}H_{15}Cl_2N_3O_2[M+H]^+$ : 316、318 (3:2), 测定值 316、318 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J=8.9Hz$ , 1H), 6.95 (d,  $J=8.9Hz$ , 1H), 5.35 (dd,  $J=11.6, 4.5Hz$ , 1H), 4.63-4.53 (m, 3H), 4.43-4.31 (m, 2H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.96 (d,  $J=16.6Hz$ , 1H), 3.65 (dd,  $J=12.7, 4.5Hz$ , 1H)。减压浓缩在20.55分钟较慢洗脱的对映异构体。通过制备型HPLC与如下条件纯化残留物: 柱: Sun Fire Prep C18 OBD柱,  $19 \times 150mm, 5\mu m, 10nm$ ; 流动相A: 水 (+0.05% TFA), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/分钟; 梯度: 20%B-45%B, 4.3分钟; 检测器: UV 254/210nm; 保留时间: 4.23分钟。收集包含期望的产物的级分, 并且减压浓缩, 得到化合物98 (1-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基) 哌嗪-2-酮异构体2), 为紫色固体 (17.4mg, 14%): LCMS (ESI) 计算值  $C_{13}H_{15}Cl_2N_3O_2[M+H]^+$ : 316、318 (3:2), 测定值 316、318 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J=8.9Hz$ , 1H), 6.94 (d,  $J=8.9Hz$ , 1H), 5.33 (dd,  $J=11.5, 4.5Hz$ , 1H), 4.63-4.51 (m, 3H), 4.42-4.32 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.95 (d,  $J=16.6Hz$ , 1H), 3.64 (dd,  $J=12.7, 4.5Hz$ , 1H)。

[0604] 实施例27. 化合物99 ((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基) 咪唑烷-2-酮)



[0606] 步骤a:

[0607] 在室温在氮气气氛中向搅拌的2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛 (2.00g, 8.50mmol) 和 (S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.55g, 12.8mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中滴加  $Ti(OEt)_4$  (5.82g, 25.5mmol)。将反应混合物搅拌16小时, 用饱和  $NaHCO_3$  水溶液 (30mL) 猝灭并且过滤。用EA ( $5 \times 20mL$ ) 洗涤滤饼, 并且用EA ( $2 \times 20mL$ ) 萃取滤液。用盐水 ( $3 \times 20mL$ ) 洗涤合并的有机层, 并且经无水  $Na_2SO_4$  干燥。过滤后, 减压浓缩滤液, 得到 (S)-N-[[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺, 为淡黄色油状物 (2.60g, 81%): LCMS (ESI) 计算值  $C_{13}H_{17}Cl_2NO_3S[M+H]^+$ : 338、340 (3:2), 测定值 338、340 (3:2);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=9.0Hz$ , 1H), 7.14 (d,  $J=9.0Hz$ , 1H), 5.24 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

[0608] 步骤b:

[0609] 在室温向搅拌的(S)-N-[[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.00g, 2.95mmol)在硝基甲烷(10mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$ (1.02g, 7.39mmol)。将反应混合物在60℃搅拌16小时。冷却至室温后,用水(20mL)稀释混合物,并且用EA(3×30mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到(S)-N-[(1S)-1-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-2-硝基乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为淡黄色油状物(1.29g,粗),不经进一步纯化直接用于下一步:LCMS (ESI) 计算值 $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_5S[M+H]^+$ : 399、401 (3:2), 测定值399、401 (3:2);  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.32-5.22 (m, 2H), 5.13 (dd, J=12.5, 6.7Hz, 1H), 4.98 (dd, J=12.6, 7.6Hz, 1H), 4.66 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。

[0610] 步骤c:

[0611] 在室温向搅拌的(S)-N-[(1S)-1-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-2-硝基乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.29g, 3.23mmol)在AcOH(13mL)中的混合物中分批加入Zn(4.23g, 64.6mmol)。将反应混合物搅拌1小时并且过滤。用DCM(3×10mL)洗涤滤饼,并且减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的40%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到(S)-N-[(1S)-2-氨基-1-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为淡黄色油状物(0.520g, 48%, 共2步):LCMS (ESI) 计算值 $C_{14}H_{22}Cl_2N_2O_3S[M+H]^+$ : 369、371 (3:2), 测定值369、371 (3:2);  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.30-5.17 (m, 2H), 5.09-4.93 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.31-3.11 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 1H), 1.18 (s, 9H)。

[0612] 步骤d:

[0613] 在室温向搅拌的(S)-N-[(1S)-2-氨基-1-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.500g, 1.35mmol)和2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙醛(0.210g, 1.22mmol)在DCM(5mL)中的混合物中分批加入 $NaBH_3CN$ (0.170g, 2.70mmol)。将反应混合物搅拌2小时,用水(20mL)猝灭,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水 $Na_2SO_4$ 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的45%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到(S)-N-[(1S)-2-([2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]氨基)-1-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为淡黄色油状物(0.400g, 34%):LCMS (ESI) 计算值 $C_{22}H_{40}Cl_2N_2O_4SSi[M+H]^+$ : 527、529 (3:2), 测定值527、529 (3:2)。

[0614] 步骤e:

[0615] 在室温向搅拌的(S)-N-[(1S)-2-([2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]氨基)-1-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.400g, 0.45mmol)在MeOH(2.4mL)中的溶液中滴加HCl(1.2mL, 2M)。将反应混合物搅拌16小时,用水(15mL)稀释,并且用EA(2×10mL)萃取。用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液将水层碱化至pH 8,并且减压浓缩混合物,得到2-[[[(2S)-2-氨基-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]氨基]乙醇,为淡黄色油状物(0.150g,粗):LCMS (ESI) 计算值 $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O_3[M+H]^+$ : 309、311 (3:2), 测定值309、311 (3:2)。

[0616] 步骤f:

[0617] 在室温向搅拌的2-[[ (2S)-2-氨基-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]氨基]乙醇(0.150g,0.48mmol)和咪唑(0.100g,1.45mmol)在DCM(2mL)中的混合物中分批加入TBSCl(0.150g,0.97mmol)。将反应混合物搅拌16小时,用水(30mL)稀释,并且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的40%ACN(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)洗脱,得到[(2S)-2-氨基-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]([2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基])胺,为淡黄色油状物(70mg,31%);LCMS(ESI)计算值C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si[M+H]<sup>+</sup>:423、425(3:2),测定值423、425(3:2)。

[0618] 步骤g:

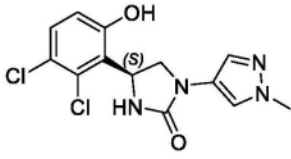
[0619] 在室温向搅拌的[(2S)-2-氨基-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]([2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基])胺(70.0mg,0.16mmol)和CDI(0.270g,0.16mmol)在THF(1mL)中的混合物中加入TEA(42.0mg,0.41mmol)。将反应混合物在60℃在氮气气氛中搅拌1小时,并且减压浓缩。通过反相色谱法纯化残留物,在水中的60%ACN(+0.05%TFA)洗脱,得到(4S)-1-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]咪唑烷-2-酮,为淡黄色油状物(40.0mg,48%);LCMS(ESI)计算值C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si[M+H]<sup>+</sup>:449、451(3:2),测定值449、451(3:2)。

[0620] 步骤h:

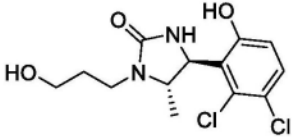
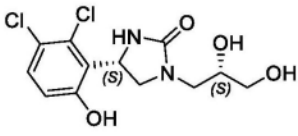
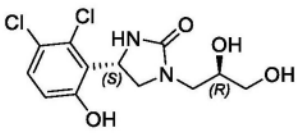
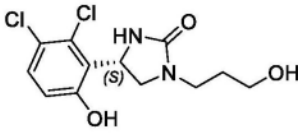
[0621] 在室温向搅拌的(4S)-1-[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]咪唑烷-2-酮(40.0mg,0.09mmol)在DCM(2mL)中的混合物中滴加BBr<sub>3</sub>(0.2mL)。将反应混合物搅拌0.5小时,用MeOH(0.2mL)在0℃猝灭,并且减压浓缩。通过制备型-HPLC与如下条件纯化残留物:柱:Atlantis HILIC OBD柱,19×150mm,5μm;流动相A:水(+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),流动相B:ACN;流速:20mL/分钟;梯度:25%B-50%B,5.5分钟;检测器:UV210 nm;保留时间:4.50分钟。收集包含期望的产物的级分,并且减压浓缩,得到化合物99((4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(2-羟基乙基)咪唑烷-2-酮),为类白色固体(14.7mg,57%);LCMS(ESI)计算值C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>:291、293(3:2),测定值291、293(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.30(d,J=8.8Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),5.61(dd,J=10.7,7.2Hz,1H),4.06-3.99(m,1H),3.71(td,J=5.6,1.1Hz,2H),3.63(dd,J=8.9,7.2Hz,1H),3.58-3.49(m,1H),3.25-3.17(m,1H)。

[0622] 按照与化合物99类似的方式制备下表G中的化合物。

[0623] 表G.

| 化合物<br>编号     | 结构                                                                                  | 化学名称                                         | MS: (M+H) <sup>+</sup> 和 <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [0624]<br>100 |  | (4S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(1-甲基咪唑-4-基)咪唑烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 327、329(3:2); <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.70(s,1H), 7.55(s,1H), 7.33(d,J=8.8 Hz,1H), 6.80(d,J=8.8 Hz,1H), 5.76(dd,J=10.9,6.4 Hz,1H), 4.19(dd,J=10.9, |

[0625]

|     |                                                                                     |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                                                                        | 8.9 Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 8.7$ , 6.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 101 |    | (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-羟基丙基)-5-甲基咪唑烷-2-酮 | [M+H] <sup>+</sup> : 319、321 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。                                                          |
| 102 |    | (4 <i>S</i> )-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2 <i>S</i> )-2,3-二羟基丙基]咪唑烷-2-酮     | [M+H] <sup>+</sup> : 321、323 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 10.8$ , 7.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 10.8$ , 8.9 Hz, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 8.9$ , 7.1 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.43 (dd, $J = 14.3$ , 6.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 14.3$ , 4.9 Hz, 1H)。 |
| 103 |  | (4 <i>S</i> )-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-[(2 <i>R</i> )-2,3-二羟基丙基]咪唑烷-2-酮     | [M+H] <sup>+</sup> : 321、323 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 10.8$ , 7.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 10.8$ , 9.0 Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.0$ , 7.1 Hz, 1H), 3.63-3.49 (m, 3H), 3.13 (dd, $J = 14.4$ , 6.7 Hz, 1H)。                                     |
| 104 |  | (4 <i>S</i> )-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-1-(3-羟基丙基)咪唑烷-2-酮                      | [M+H] <sup>+</sup> : 305、307 (3:2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 10.6$ , 6.9 Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.69-3.58 (m, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H)。                                                                                                 |

[0626] 实施例28.Kv1.3钾通道阻断剂活性的评估

[0627] 本试验用于评估所公开的化合物作为Kv1.3钾通道阻断剂的活性。

[0628] 细胞培养

[0629] 使稳定表达Kv1.3的CHO-K1细胞在包含10%热灭活的FBS、1mM丙酮酸钠、2mM L-谷氨酰胺和G418 (500 $\mu$ g/mL) 的DMEM中生长。使细胞在培养瓶中在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>-加湿温浴箱中生长。

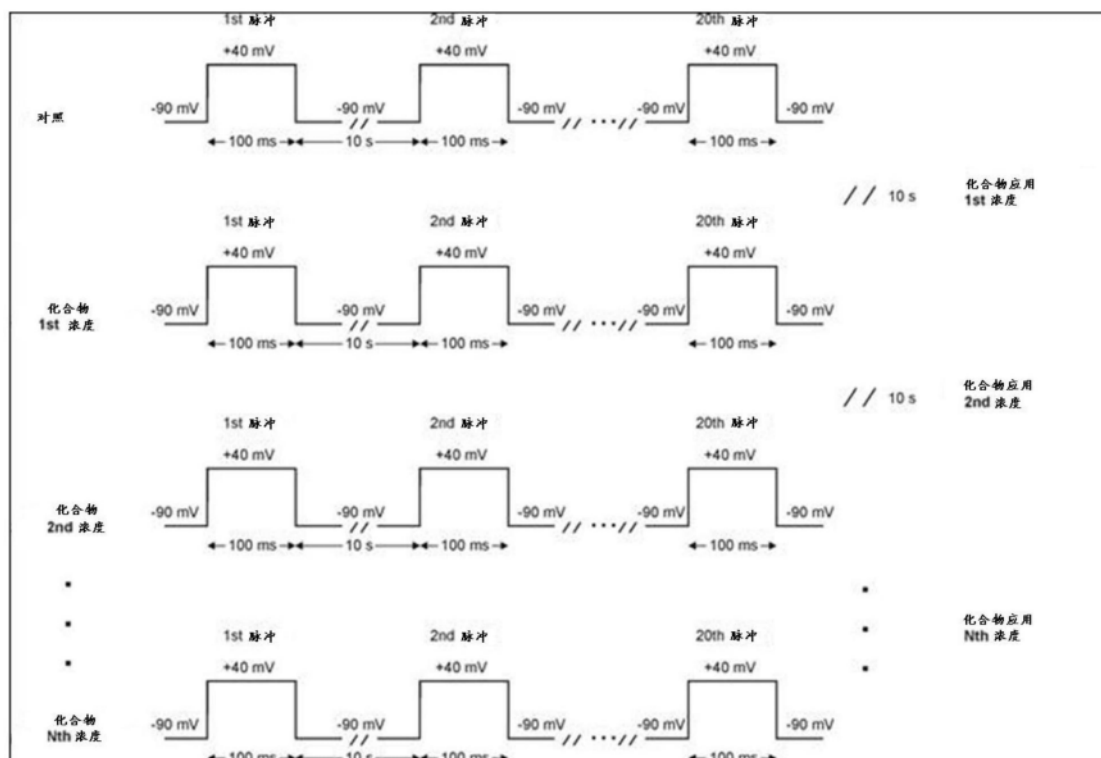
## [0630] 溶液

[0631] 将细胞浸浴在包含140mM NaCl、4mM KCl、2mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、5mM葡萄糖、10mM HEPES的胞外溶液中；用NaOH将pH调节至7.4；295-305mOsm。内部溶液包含50mM KCl、10mM NaCl、60mM KF、20mM EGTA、10mM HEPES；用KOH将pH调节至7.2；285mOsm。将所有化合物以30mM溶于DMSO中。将化合物储备溶液用外部溶液新鲜稀释至30nM、100nM、300nM、1μM、3μM、10μM、30μM和100μM的浓度。DMSO的最高含量(0.3%)以100μM存在。

## [0632] 电压方案

[0633] 通过以0.1Hz频率施加从-90mV(保持电位)到+40mV的100ms去极化脉冲来诱发电流。对照(不含化合物)和所施加的每种化合物浓度的化合物脉冲串包含20个脉冲。在脉冲串之间使用10秒中断(参见下表H)。

## [0634] 表H. 电压方案



[0635]

## [0636] 膜片钳记录和化合物应用

[0637] 通过自动膜片钳平台Patchliner(Naion Technologies GmbH)能够进行全细胞电流记录和化合物应用。使用EPC 10膜片钳放大器(HEKA Elektronik Dr.Schulze GmbH)以及PatchMaster软件(HEKA Elektronik Dr.Schulze GmbH)进行数据获取。在10kHz下对数据进行采样而不进行滤波。使用P/4程序(HEKA Elektronik Dr.Schulze GmbH)在线减去被动漏电流。将增加的化合物浓度连续应用于相同的细胞,其间没有冲洗。下一个脉冲串之前的总化合物温浴时间不长于10秒。在化合物平衡期间观察峰值电流抑制。

## [0638] 数据分析

[0639] 用PatchMaster(HEKA Elektronik Dr.Schulze GmbH)获得AUC和峰值。为了测定IC<sub>50</sub>,使用相当于给定化合物浓度的脉冲串中的最后一个单脉冲。将在化合物存在下获得的AUC和峰值相对于在不存在化合物的情况下的对照值校准。使用Origin(OridinLab),从拟合至Hill方程的数据导出IC<sub>50</sub>:  $I_{\text{化合物}}/I_{\text{对照}} = (100-A)/(1+([化合物]/IC_{50})^nH)+A$ ,其中IC<sub>50</sub>值

为电流抑制为半数最大值时的浓度, [化合物] 是应用的化合物浓度, A 为未阻断的电流的分数, 并且 nH 为 Hill 系数。

[0640] 实施例 29. hERG 活性的评估

[0641] 本试验用于评估所公开的化合物对 hERG 通道的抑制活性。

[0642] hERG 电生理学

[0643] 本试验用于评估所公开的化合物对 hERG 通道的抑制活性。

[0644] 细胞培养

[0645] 使稳定表达 hERG 的 CHO-K1 细胞在包含 10% 热灭活 FBS、1% 青霉素/链霉素、潮霉素 (100 μg/mL) 和 G418 (100 μg/mL) 的具有谷氨酰胺的 Ham's F-12 培养基中生长。使细胞在培养瓶中在 37°C、5% CO<sub>2</sub>-加湿温浴箱中生长。

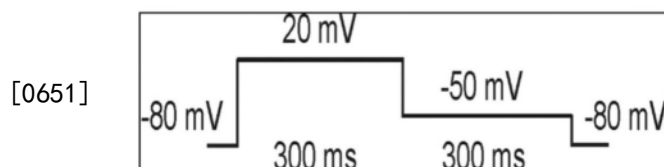
[0646] 溶液

[0647] 将细胞浸浴在包含 140mM NaCl、4mM KCl、2mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、5mM 葡萄糖、10mM HEPES 的胞外溶液中; 用 NaOH 将 pH 调节至 7.4; 295-305mOsm。内部溶液包含 50mM KCl、10mM NaCl、60mM KF、20mM EGTA、10mM HEPES; 用 KOH 将 pH 调节至 7.2; 285mOsm。将所有化合物以 30mM 溶于 DMSO 中。将化合物储备溶液用外部溶液新鲜稀释至 30nM、100nM、300nM、1 μM、3 μM、10 μM、30 μM 和 100 μM 的浓度。DMSO 的最高含量 (0.3%) 以 100 μM 存在。

[0648] 电压方案

[0649] 设计电压方案 (参见表 I) 以模拟心脏动作电位期间的电压变化, 其中 300ms 去极化至 +20mV (类似于心脏动作电位的平台期), 300ms 复极化至 -50mV (诱导尾电流) 和最后一步至 -80mV 的保持电位。脉冲频率为 0.3Hz。对照 (不含化合物) 和所应用的每种化合物浓度的化合物脉冲串包含 70 个脉冲。

[0650] 表 I. hERG 电压方案



[0652] 膜片钳记录和化合物应用

[0653] 通过自动膜片钳平台 Patchliner (Naion) 能够进行全细胞电流记录和化合物应用。使用 EPC10 膜片钳放大器 (HEKA) 以及 PatchMaster 软件 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) 进行数据获取。在 10kHz 下对数据进行采样而不进行滤波。将增加的化合物浓度连续应用于相同的细胞, 其间没有冲洗。

[0654] 数据分析

[0655] 用 PatchMaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) 获得 AUC 和峰值。为了测定 IC<sub>50</sub>, 使用相当于给定化合物浓度的脉冲串中的最后一个单脉冲。将在化合物存在下获得的 AUC 和峰值相对于在不存在化合物的情况下的对照值校准。使用 Origin (OridinLab), IC<sub>50</sub> 由拟合至 Hill 方程的数据导出:  $I_{\text{化合物}}/I_{\text{对照}} = (100 - A) / (1 + ([\text{化合物}]/IC_{50})^{nH}) + A$ , 其中 IC<sub>50</sub> 为电流抑制为半数最大值时的浓度, [化合物] 为所应用的化合物浓度, A 为未阻断的电流的分数, 并且 nH 为 Hill 系数。

[0656] 表 1 提供了本发明某些选择的化合物对 Kv1.3 钾通道和 hERG 通道的抑制活性的概

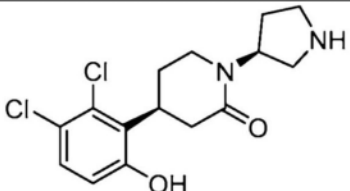
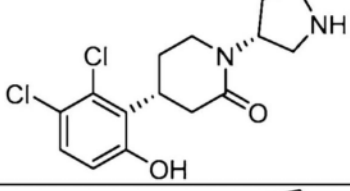
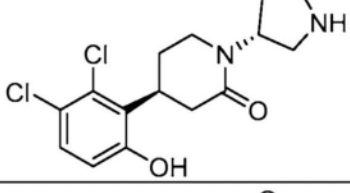
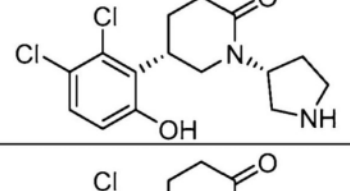
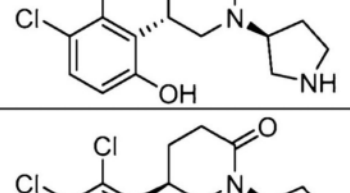
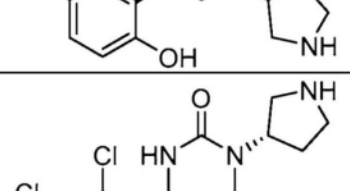
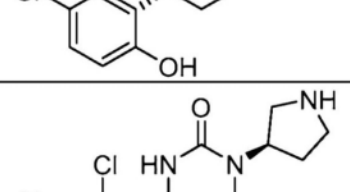
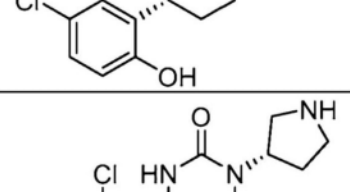
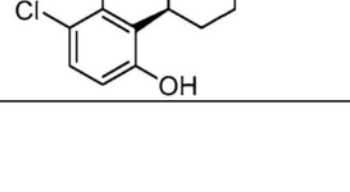
括。

[0657] 表1.某些示例性化合物对Kv1.3钾通道和hERG通道的IC<sub>50</sub> (μM) 值。

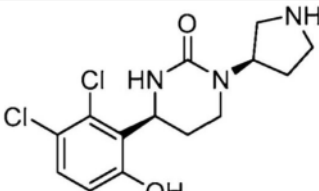
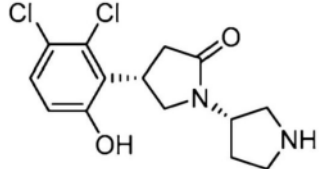
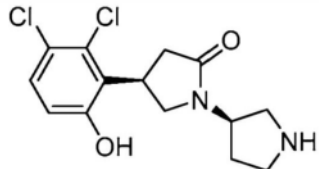
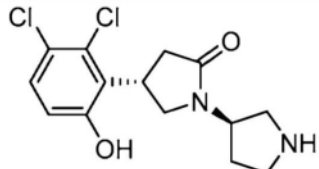
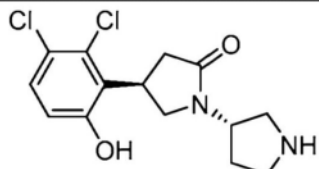
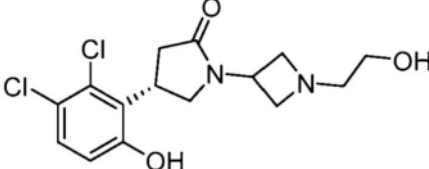
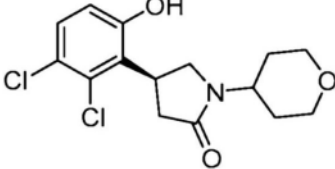
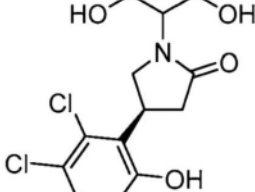
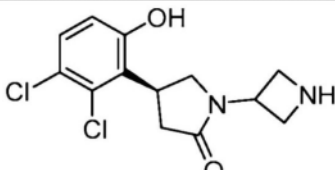
[0658]

| 化合物<br>编号 | 结构 | Kv1.3<br>IC <sub>50</sub> | hERG<br>IC <sub>50</sub> |
|-----------|----|---------------------------|--------------------------|
| 1         |    | < 0.1                     | > 30                     |

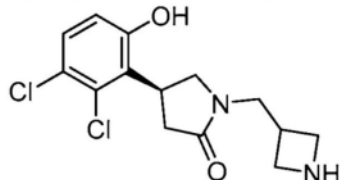
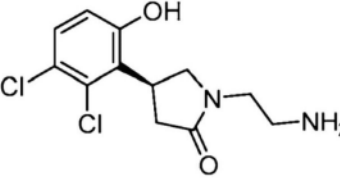
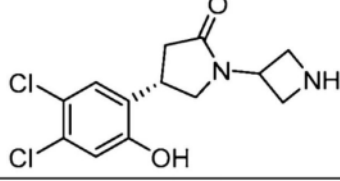
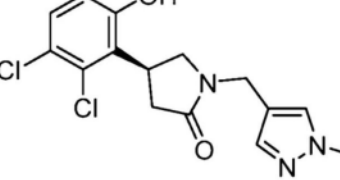
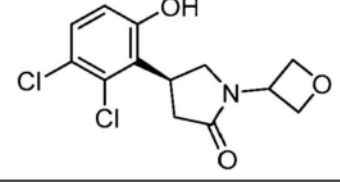
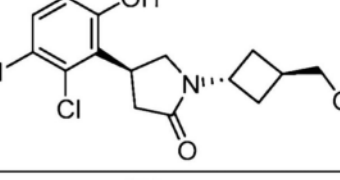
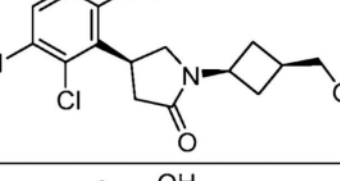
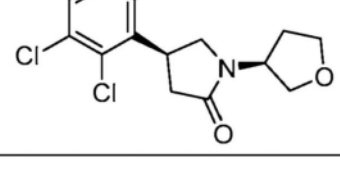
[0659]

|    |                                                                                     |       |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| 2  |    | < 0.1 | > 30 |
| 3  |    | < 1   | *    |
| 4  |    | < 1   | *    |
| 5  |    | < 0.1 | > 30 |
| 6  |   | < 1   | *    |
| 7  |  | < 0.1 | > 30 |
| 8  |  | < 1   | *    |
| 9  |  | < 1   | > 10 |
| 10 |  | < 1   | *    |

[0660]

|    |                                                                                     |       |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 11 |    | < 1   | > 10  |
| 12 |    | < 1   | > 30  |
| 13 |    | < 0.1 | > 10  |
| 14 |    | < 1   | > 30  |
| 15 |   | < 0.1 | > 30  |
| 16 |  | < 0.1 | > 10  |
| 17 |  | < 1   | > 30  |
| 18 |  | < 1   | *     |
| 19 |  | < 0.1 | > 100 |

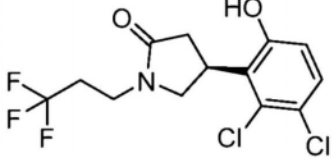
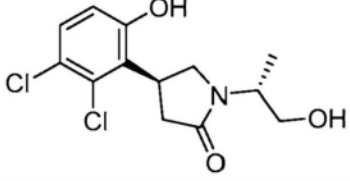
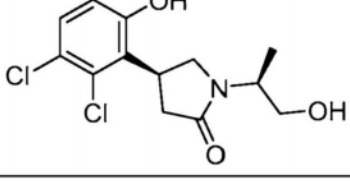
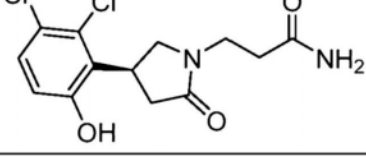
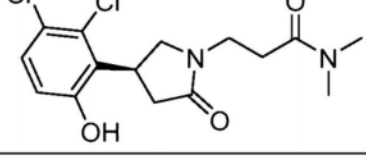
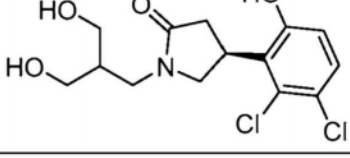
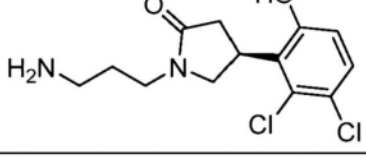
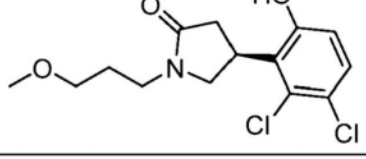
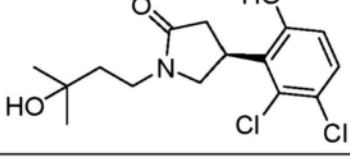
[0661]

|    |                                                                                     |       |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 20 |    | < 0.1 | > 100 |
| 21 |    | < 0.1 | > 100 |
| 22 |    | < 1   | > 100 |
| 23 |    | < 1   | > 30  |
| 24 |   | < 0.1 | > 30  |
| 25 |  | < 0.1 | > 30  |
| 26 |  | < 0.1 | > 30  |
| 27 |  | < 1   | *     |

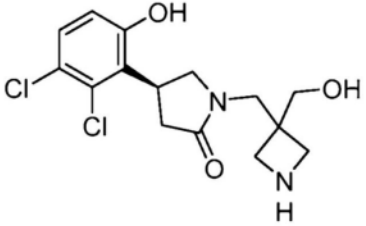
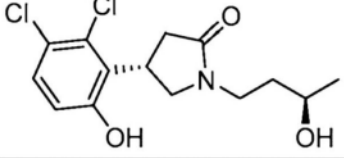
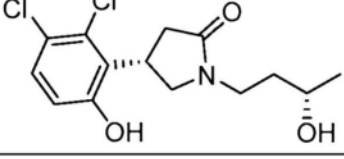
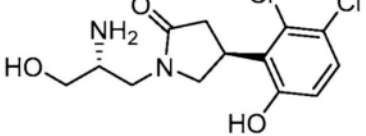
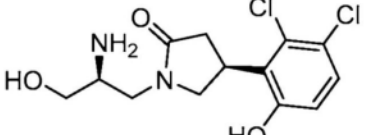
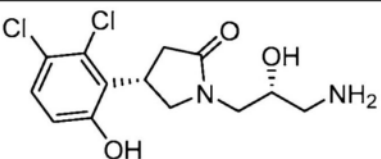
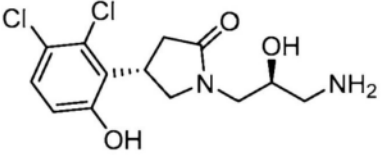
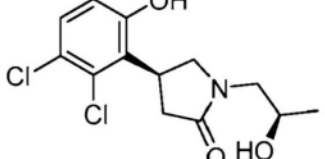
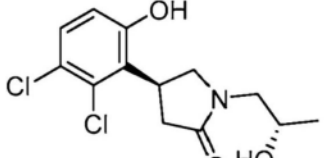
[0662]

|    |  |        |       |
|----|--|--------|-------|
| 28 |  | < 1    | *     |
| 29 |  | < 0.1  | > 30  |
| 30 |  | < 0.1  | > 100 |
| 31 |  | < 0.1  | > 30  |
| 32 |  | < 0.1  | > 30  |
| 33 |  | < 0.1  | > 100 |
| 34 |  | < 0.1  | > 100 |
| 35 |  | < 0.01 | > 30  |
| 36 |  | < 0.1  | > 30  |

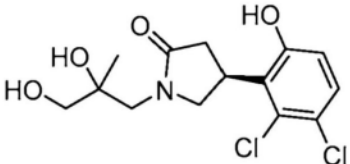
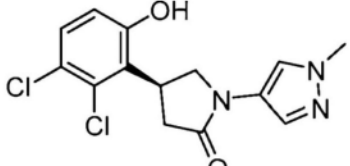
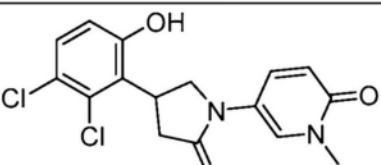
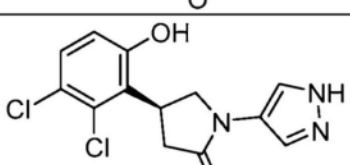
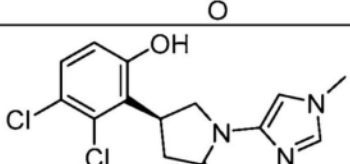
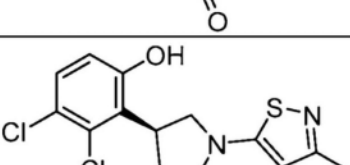
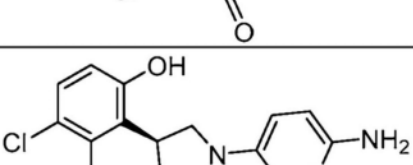
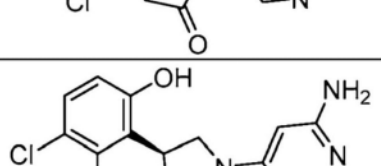
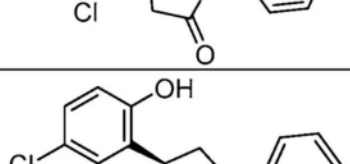
[0663]

|    |                                                                                     |        |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 37 |    | < 1    | > 100 |
| 38 |    | < 1    | > 30  |
| 39 |    | < 1    | > 100 |
| 40 |    | < 0.1  | > 100 |
| 41 |   | < 0.1  | > 100 |
| 42 |  | < 0.1  | > 30  |
| 43 |  | < 0.01 | > 30  |
| 44 |  | < 0.1  | > 10  |
| 45 |  | < 1    | *     |

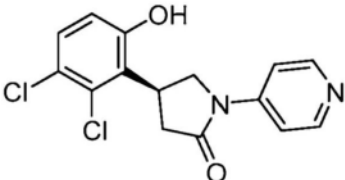
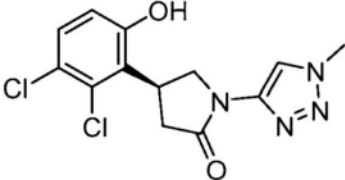
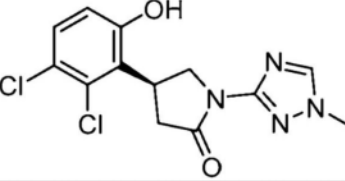
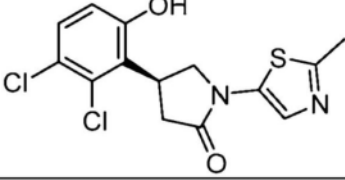
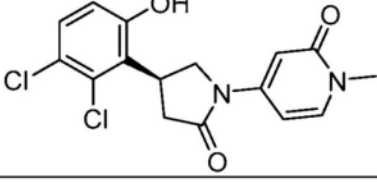
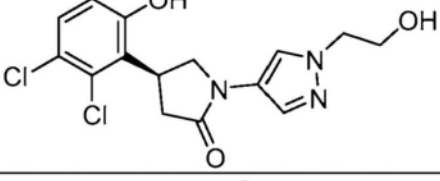
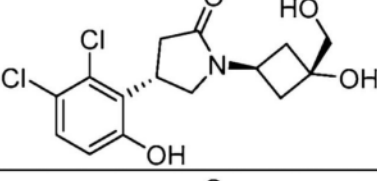
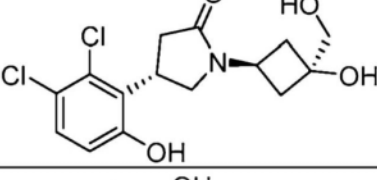
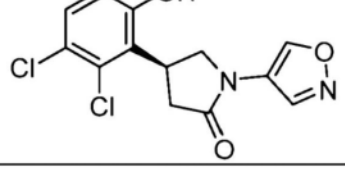
[0665]

|    |                                                                                     |       |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 46 |    | < 0.1 | > 100 |
| 47 |    | < 0.1 | *     |
| 48 |    | < 0.1 | *     |
| 49 |    | < 0.1 | *     |
| 50 |   | < 0.1 | *     |
| 51 |  | < 0.1 | > 100 |
| 52 |  | < 0.1 | > 100 |
| 53 |  | < 0.1 | > 30  |
| 54 |  | < 0.1 | > 30  |

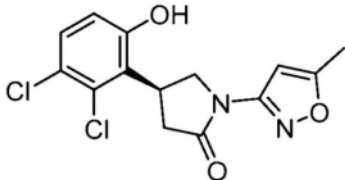
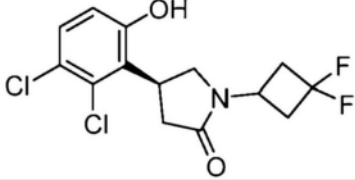
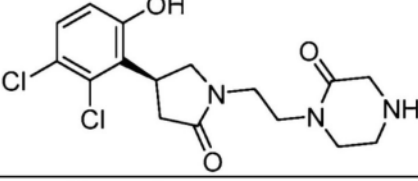
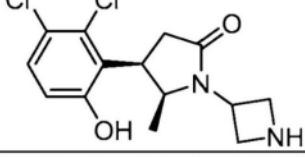
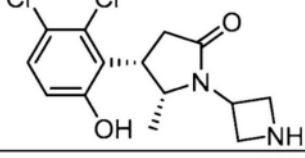
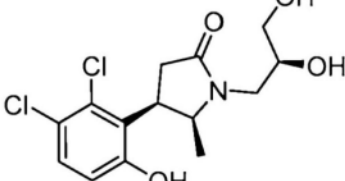
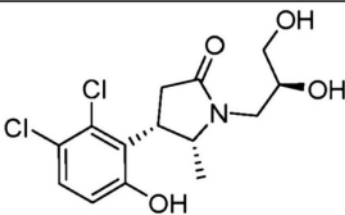
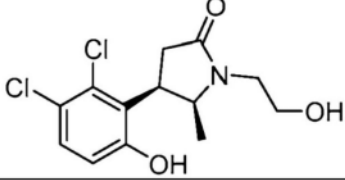
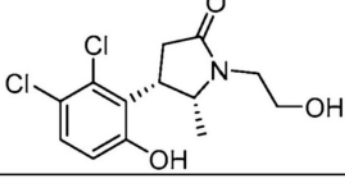
[0666]

|    |                                                                                     |       |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 55 |    | < 1   | > 100 |
| 56 |    | < 0.1 | > 100 |
| 57 |    | < 0.1 | > 10  |
| 58 |    | < 0.1 | > 30  |
| 59 |   | < 1   | *     |
| 60 |  | < 1   | *     |
| 61 |  | < 0.1 | > 10  |
| 62 |  | < 0.1 | > 1   |
| 63 |  | < 1   | *     |

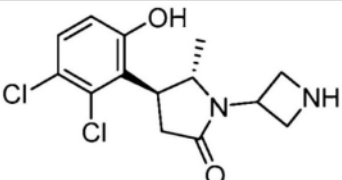
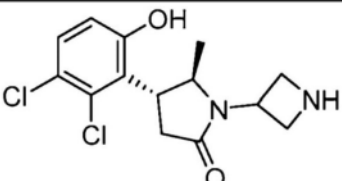
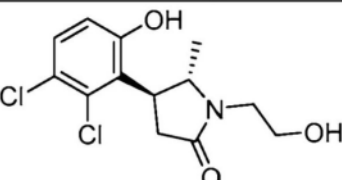
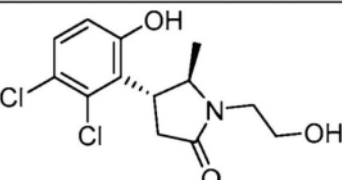
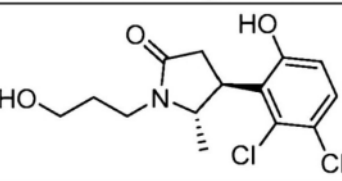
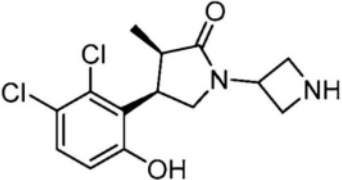
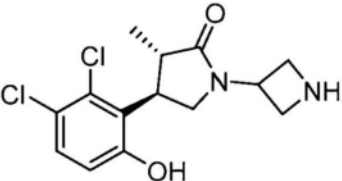
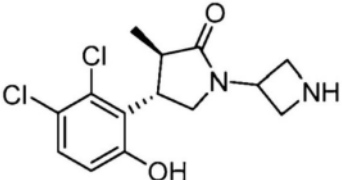
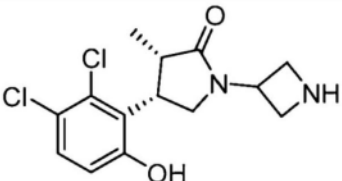
[0667]

|    |                                                                                     |       |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 64 |    | < 0.1 | > 10  |
| 65 |    | < 1   | > 10  |
| 66 |    | < 1   | > 100 |
| 67 |    | < 0.1 | > 100 |
| 68 |   | < 1   | > 100 |
| 69 |  | < 0.1 | *     |
| 70 |  | < 0.1 | > 100 |
| 71 |  | < 0.1 | > 100 |
| 72 |  | < 1   | > 100 |

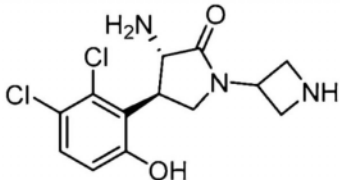
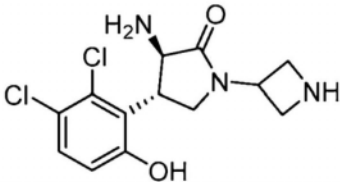
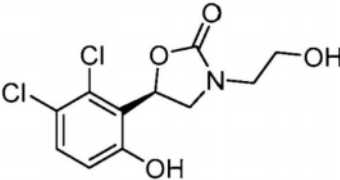
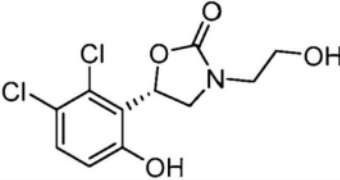
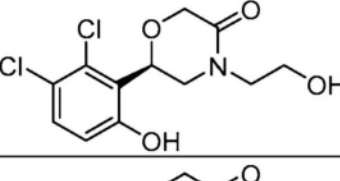
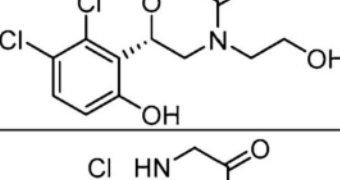
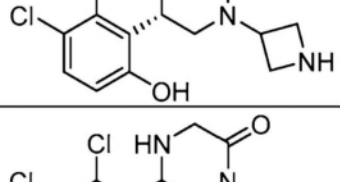
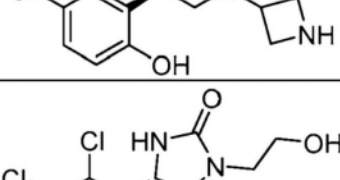
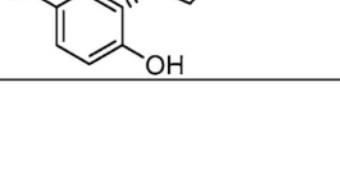
[0668]

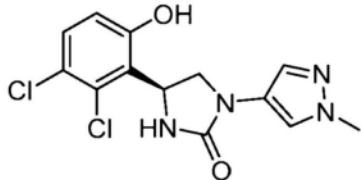
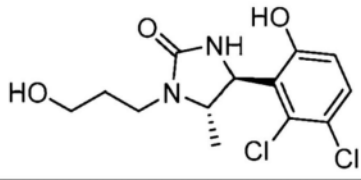
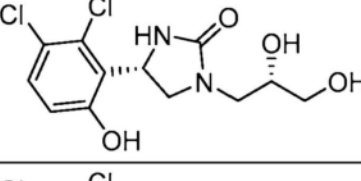
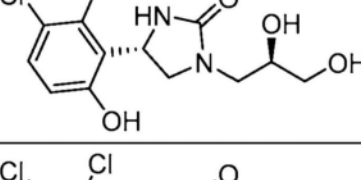
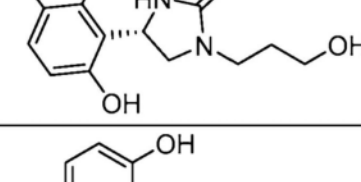
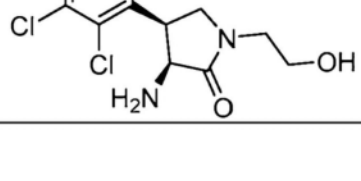
|    |                                                                                     |       |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 73 |    | < 10  | *     |
| 74 |    | < 1   | > 30  |
| 75 |    | < 0.1 | > 30  |
| 76 |    | < 1   | > 100 |
| 77 |   | < 0.1 | > 30  |
| 78 |  | < 10  | *     |
| 79 |  | < 0.1 | > 30  |
| 80 |  | < 10  | *     |
| 81 |  | < 0.1 | > 30  |

[0669]

|    |                                                                                     |       |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 82 |    | < 0.1 | > 30  |
| 83 |    | < 10  | *     |
| 84 |    | < 1   | *     |
| 85 |    | < 30  | *     |
| 86 |   | < 0.1 | >30   |
| 87 |  | < 1   | *     |
| 88 |  | < 10  | *     |
| 89 |  | < 10  | *     |
| 90 |  | < 1   | > 100 |

[0670]

|    |                                                                                     |       |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 91 |    | < 10  | *     |
| 92 |    | < 1   | > 100 |
| 93 |    | < 1   | > 100 |
| 94 |    | < 1   | > 100 |
| 95 |   | < 1   | > 100 |
| 96 |  | < 30  | *     |
| 97 |  | < 1   | *     |
| 98 |  | < 30  | *     |
| 99 |  | < 0.1 | > 100 |

|     |                                                                                     |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 100 |    | < 0.1 | >30   |
| 101 |    | < 0.1 | >30   |
| 102 |    | < 0.1 | > 100 |
| 103 |    | < 1   | > 100 |
| 104 |   | < 0.1 | > 100 |
| 105 |  | < 1   | > 100 |

[0671]

[0672] \*未测试。