



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114746151 A

(43) 申请公布日 2022. 07. 12

(21) 申请号 202080084663.X

(22) 申请日 2020.10.06

(30) 优先权数据

62/911670 2019.10.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.06.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/054347 2020.10.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/071802 EN 2021.04.15

(71) 申请人 D·E·萧尔研究有限责任公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 F·焦尔达内托 M·O·詹森

V·乔吉尼 R·J·斯诺

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 王琳 彭昶

(51) Int.Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

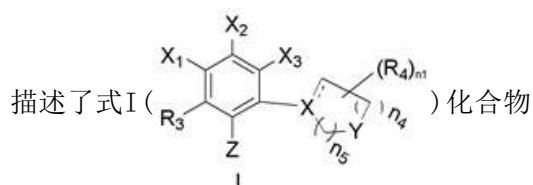
C07D 401/12 (2006.01)

权利要求书9页 说明书173页

(54) 发明名称

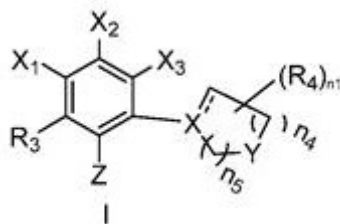
作为Kv1.3钾Shaker通道阻断剂的芳基杂环化合物

(57) 摘要



或其药学上可接受的盐,其中取代基在本文中定义。还描述了包含其的药物组合物和使用其的方法。

1. 式I化合物或其药学上可接受的盐，



其中

== 是指单键或双键；

在化合价允许的情况下，X为C、N或CR₄；

Y为C(R₄)₂、NR₅或O；其中在化合价允许的情况下，X和Y至少之一为任选地被R₅取代的N；其中Y与其任一相邻环原子没有连接在一起形成稠合环系；

Z为OR_a；

X₁ 为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基；

X₂ 为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基；

X₃ 为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基；

或者替代地X₁和X₂ 和它们所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基；

或者替代地X₂和X₃ 和它们所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基；

R₃ 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、CN、CF₃、OCF₃、OR_a、SR_a、卤素、NR_aR_b或NR_b(C=O)R_a；

R₄ 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、CN、CF₃、OR_a、(CR₆R₇)_{n3}OR_a、氧代、(C=O)R_b、(C=O)OR_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_aR_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_aSO₂R_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_a(C=O)R_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b、(CR₆R₇)_{n3}(C=O)NR_aR_b、(C=O)NR_a(CR₆R₇)_{n3}OR_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_xR_b或(CR₆R₇)_{n3}(C=O)NR_xR_b；其中R_x为R_a、(C=O)R_a、(C=O)NR_aR_b或SO₂R_a；

或两个R₄ 基团与它们所连接的一个或多个碳原子一起形成3-7元任选取代的碳环或杂环；

R₅ 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、R_a、NR_aR_b、(C=O)R_a、(C=O)(CR₆R₇)_{n3}OR_a、(C=O)(CR₆R₇)_{n3}NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b或SO₂R_a；

R₆和R₇ 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R_a和R_b 的每次出现独立地为H、烷基、烯基、环烷基、包含1-3个各自选自N、O和S的杂原子的任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基；或者替代地R_a和R_b与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环，所述杂环包含所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的另外的杂原子；

在化合价允许的情况下，X₁、X₂、X₃、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R_a或R_b中的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基，在适用时，任选地被1-4个各自独立地选自以下的取代基所取代：烷基、环烷基、卤代环烷基、卤代烷基、卤素、CN、OR₈、-(CH₂)₀₋₂OR₈、N(R₈)₂、(C=O)N(R₈)₂、NR₈(C=O)R₈和氧代；

R₈ 的每次出现独立地为H、烷基、或任选取代的杂环；或者替代地两个R₈基团与它们所

连接的氮原子一起形成任选取代的杂环,所述杂环包含所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的另外的杂原子;

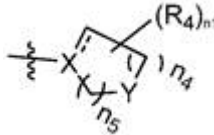
在化合价允许的情况下, n_1 的每次出现独立地为0-3的整数;

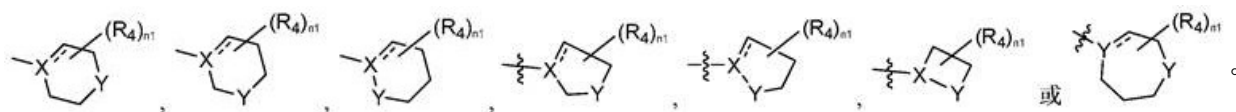
n_3 的每次出现独立地为0-3的整数;和

n_4 和 n_5 的每次出现独立地为0、1或2。

2.权利要求1所述的化合物,其中 $\equiv$ 为单键。

3.权利要求1所述的化合物,其中 $\equiv$ 为双键。

4.前述权利要求任一项所述的化合物,其中结构部分  具有结构

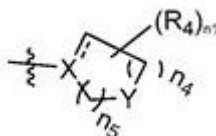


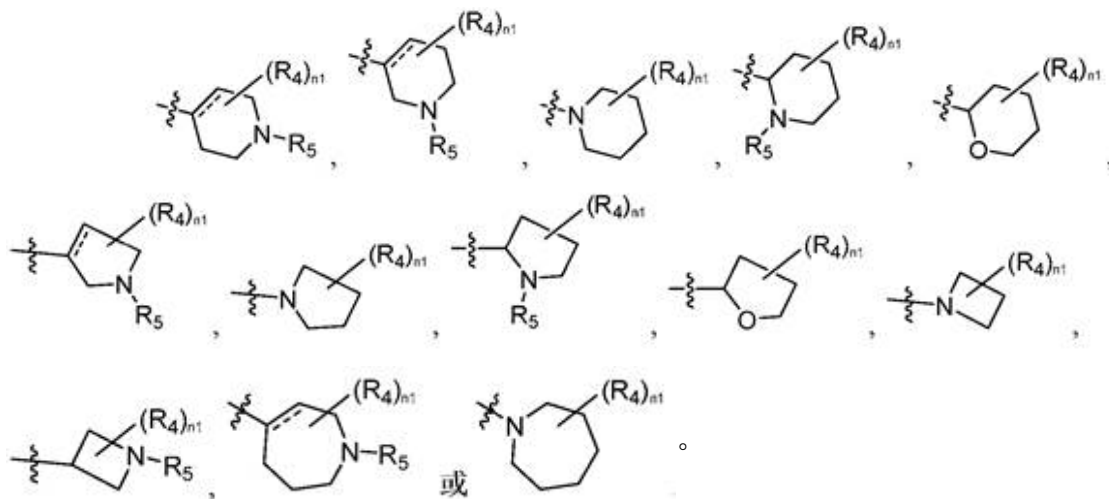
5.前述权利要求任一项所述的化合物,其中X为N且Y为C(R_4)₂。

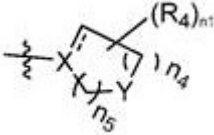
6.权利要求1-4任一项所述的化合物,其中X为CR₄且Y为NR₅。

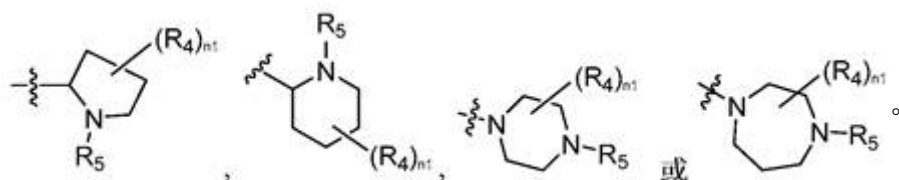
7.权利要求1-4任一项所述的化合物,其中X为CR₄且Y为O。

8.权利要求1-4任一项所述的化合物,其中X为N且Y为NR₅。

9.权利要求1所述的化合物,其中结构部分  具有结构



10.权利要求1所述的化合物,其中结构部分  具有结构



11. 权利要求9或10所述的化合物, 其中 n_1 为0且 R_5 为H或烷基。

12. 权利要求9或10所述的化合物, 其中 n_1 为1且 R_5 为H或烷基。

13. 权利要求11或12所述的化合物, 其中 R_5 为H。

14. 权利要求1-10任一项所述的化合物, 其中 R_4 的至少一次出现为H、CN、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、 CF_3 或 OR_a 。

15. 权利要求1-10任一项所述的化合物, 其中 R_4 的至少一次出现为 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、氧代、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 或含N杂环。

16. 权利要求1-10任一项所述的化合物, 其中 R_4 的一次或多次出现为H或烷基。

17. 权利要求1-10任一项所述的化合物, 其中 R_4 的一次或多次出现为 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 或 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 。

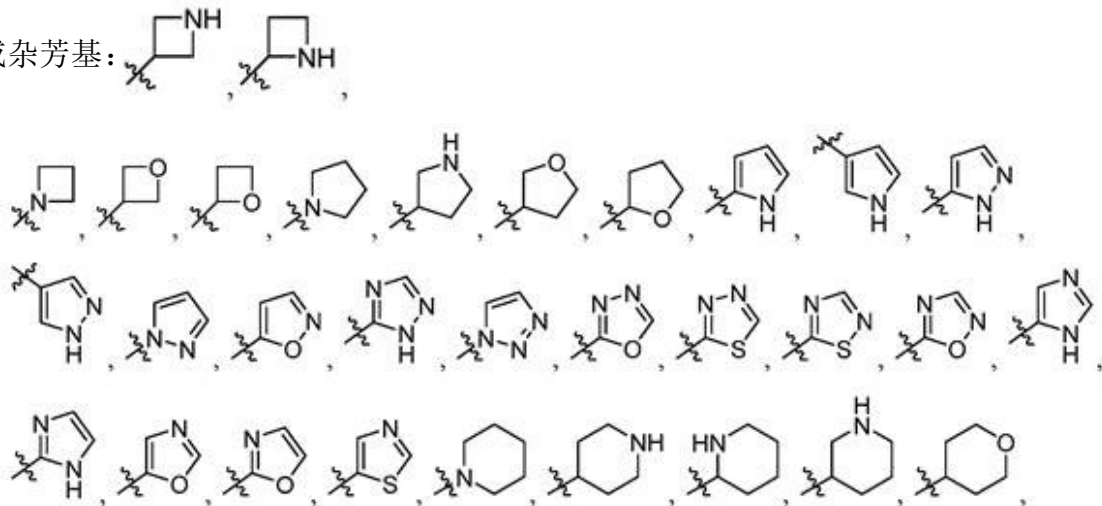
18. 权利要求1-10任一项所述的化合物, 其中 R_4 的一次或多次出现为 OR_a 、 NR_aR_b 、 $-CH_2OR_a$ 、 $-CH_2NR_aR_b$ 、 $-CH_2CH_2OR_a$ 或 $-CH_2CH_2NR_aR_b$ 。

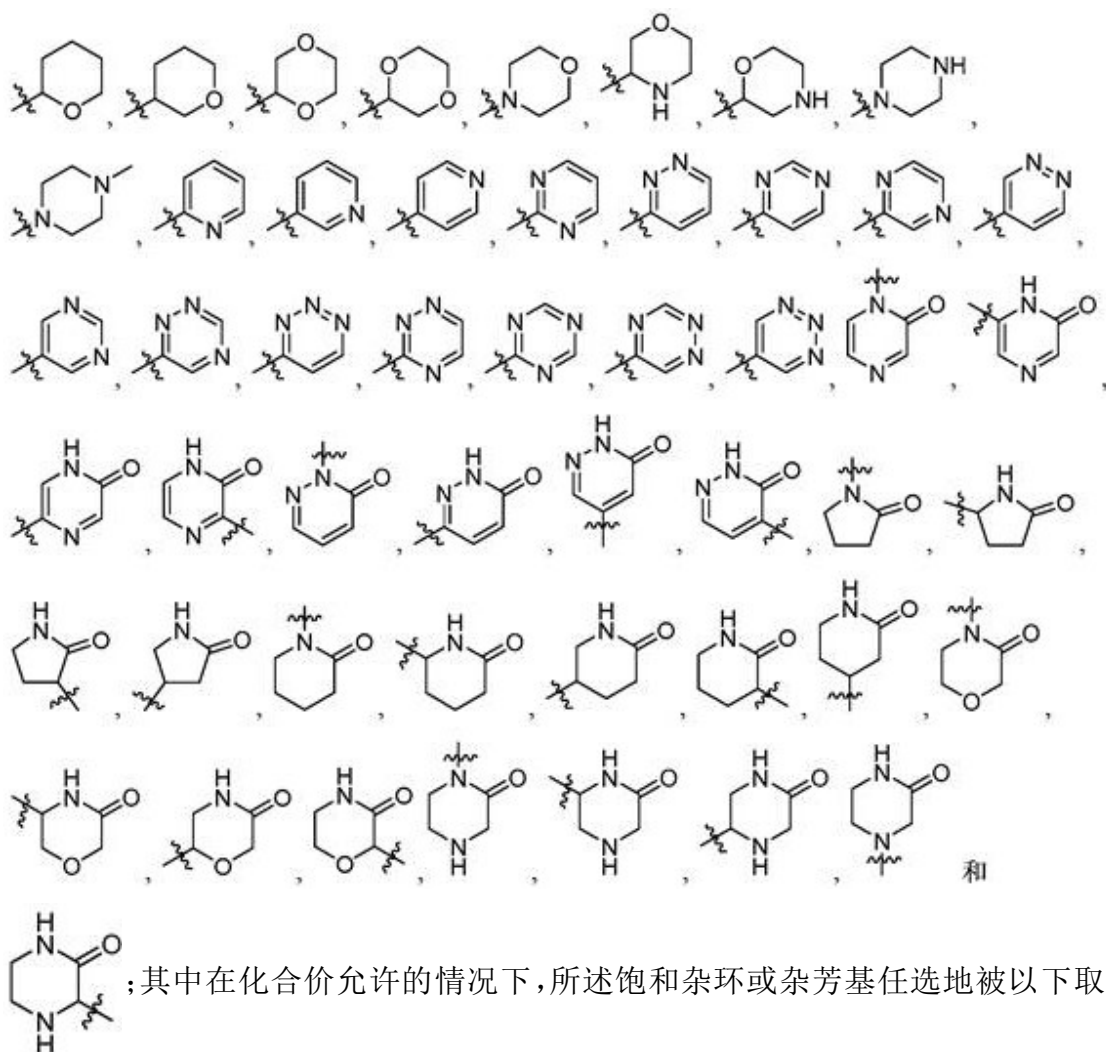
19. 权利要求1-10任一项所述的化合物, 其中 R_4 的至少一次出现为 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 或 $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 。

20. 权利要求19所述的化合物, 其中 R_4 的至少一次或多次出现为 $(C=O)NR_aR_b$ 或 $-CH_2(C=O)NR_aR_b$ 。

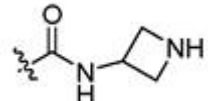
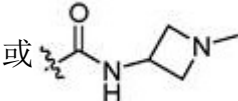
21. 权利要求1-10任一项所述的化合物, 其中 R_4 为H、Me、Et、Pr、Bu或选自如下的饱和杂

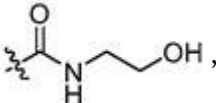
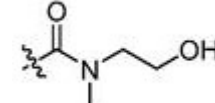
环或杂芳基:

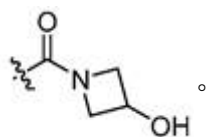




基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基、卤素、OH、NH₂、氧代或(C=O)C₁₋₄烷基。

22. 权利要求19或20所述的化合物,其中R₄为  或 。

23. 权利要求19或20所述的化合物,其中R₄为  或  或



24. 权利要求1-10任一项所述的化合物,其中 R₆和R₇ 的每次出现独立地为H或烷基。

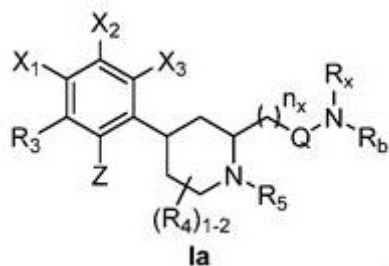
25. 权利要求1-10任一项所述的化合物,其中 R₅ 的至少一次出现为H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、(C=O)R_a、(C=O)(CR₆R₇)_{n3}OR_a、(C=O)(CR₆R₇)_{n3}NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b或SO₂R_a。

26. 权利要求1-10任一项所述的化合物,其中 R₅ 的至少一次出现为H、烷基或环烷基。

27. 权利要求1-10任一项所述的化合物,其中 R₅ 的至少一次出现为(C=O)R_a、(C=O)-烷基-OR_a、(C=O)-烷基-NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b或SO₂R_a。

28. 权利要求27所述的化合物, 其中 R_5 的至少一次出现为 $(C=O)NR_aR_b$ 、 $(C=O)CH_2NR_aR_b$ 或 $(C=O)CH_2CH_2NR_aR_b$ 。

29. 权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式Ia的结构:



其中

n_x 为0、1或2;

Q为 CR_6R_7 或 $C=O$; 和

R_x 为 R_a 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 或 SO_2R_a 。

30. 权利要求29所述的化合物, 其中 n_x 为0或1。

31. 权利要求29所述的化合物, 其中 R_5 为H或Me。

32. 权利要求29所述的化合物, 其中Q为 $C=O$ 和 NR_xR_b 为 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NH(C=O)NH_2$ 、 $NMe(C=O)NH_2$ 、 $NH(C=O)NHMe$ 、 $NMe(C=O)NMe$ 、 $NH(C=O)NMe_2$ 、 $NMe(C=O)NMe_2$ 或 SO_2Me 。

33. 权利要求1所述的化合物, 其中

== 是指单键;

X为 CR_4 ;

Y为O或 NR_5 ;

R_3 为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_a 、 SR_a 、卤素、 NR_aR_b 或 $NR_b(C=O)R_a$;

R_4 为H、烷基或 $(C=O)NR_aR_b$;

R_5 为H或烷基;

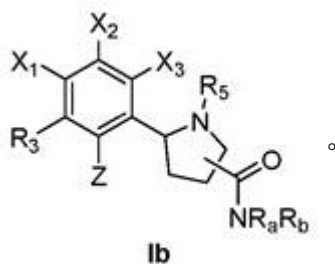
n_1 为1、2或3;

n_4 为0、1或2; 和

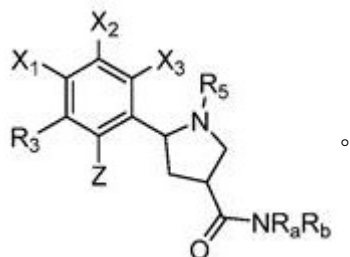
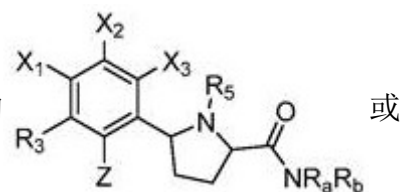
n_5 为0或1。

34. 权利要求33所述的化合物, 其中 R_4 为 $(C=O)NR_aR_b$ 。

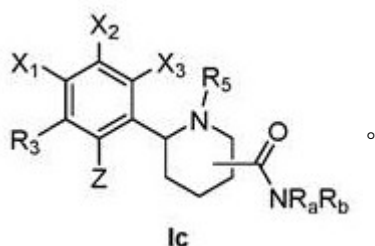
35. 权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式1b的结构:



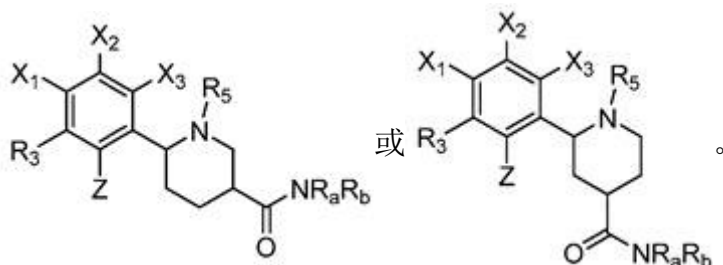
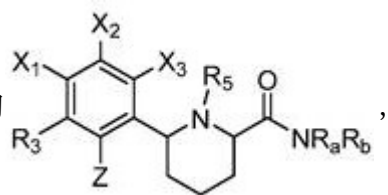
36. 权利要求35所述的化合物,其中所述化合物具有结构



37. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式1c的结构:



38. 权利要求37所述的化合物,其中所述化合物具有结构



39. 前述权利要求任一项所述的化合物,其中Z为OH或O(C₁-C₄烷基)。

40. 权利要求39所述的化合物,其中Z为OMe、OEt或OH。

41. 权利要求39或40所述的化合物,其中Z为OH。

42. 前述权利要求任一项所述的化合物,其中X₁为H、卤素、氟代烷基、或烷基。

43. 权利要求42所述的化合物,其中X₁为H、F、Cl、Br、Me、CF₂H、CF₂Cl或CF₃。

44. 权利要求42或43所述的化合物,其中X₁为H或Cl。

45. 前述权利要求任一项所述的化合物,其中X₂为H、卤素、氟代烷基、或烷基。

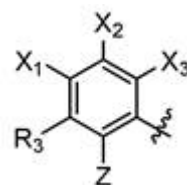
46. 权利要求45所述的化合物,其中X₂为H、F、Cl、Br、Me、CF₂H、CF₂Cl或CF₃。

47. 权利要求45或46所述的化合物,其中X₂为H或Cl。

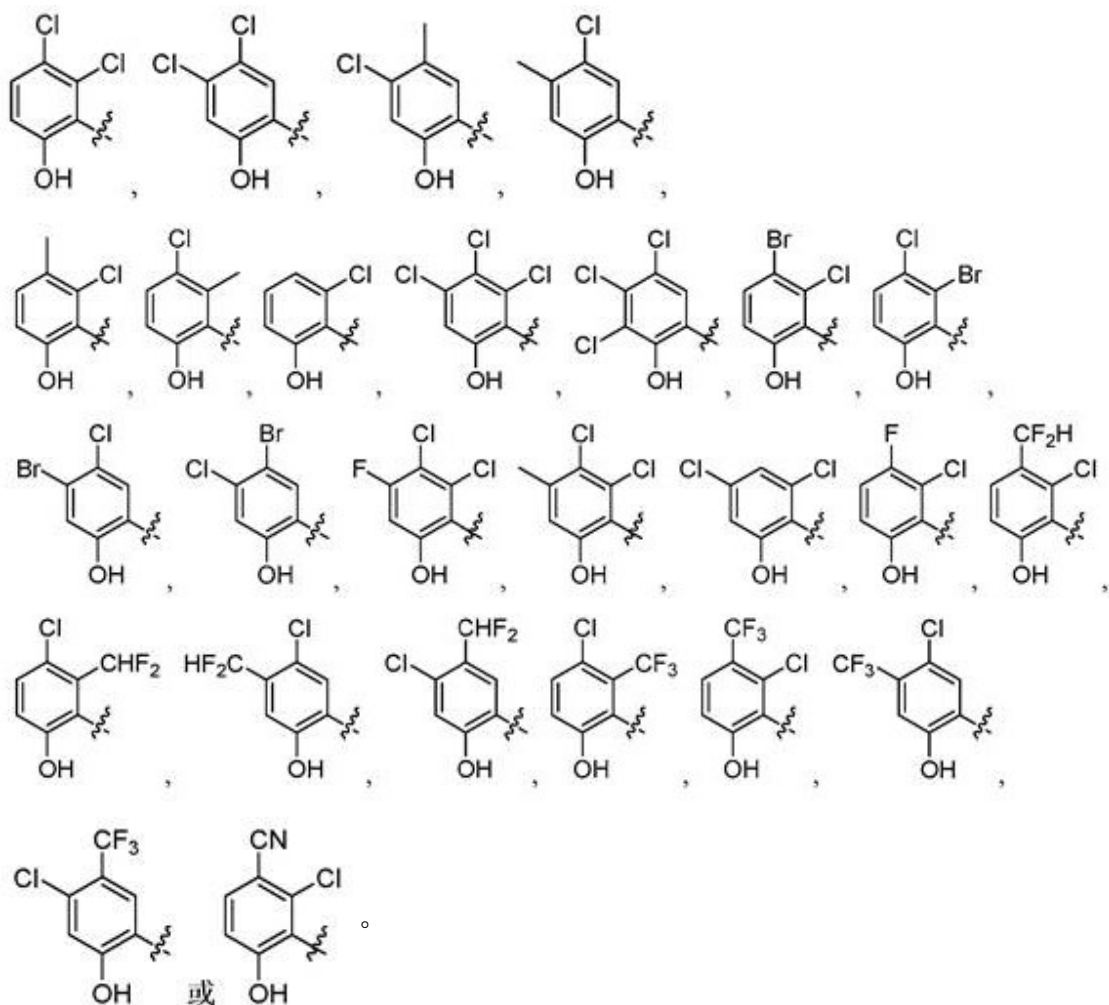
48. 前述权利要求任一项所述的化合物,其中X₃为H、F、Cl、Br、Me、CF₂H、CF₂Cl或CF₃。

49. 权利要求48所述的化合物,其中X₃为H或Cl。

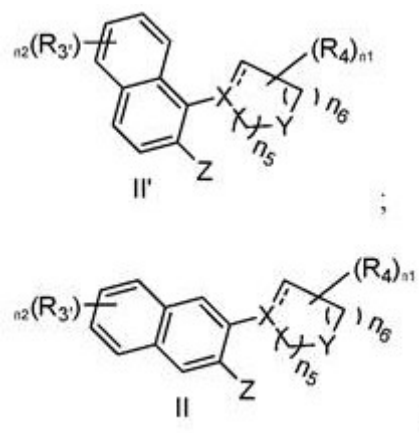
50. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其中结构部分



具有结构



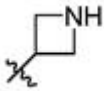
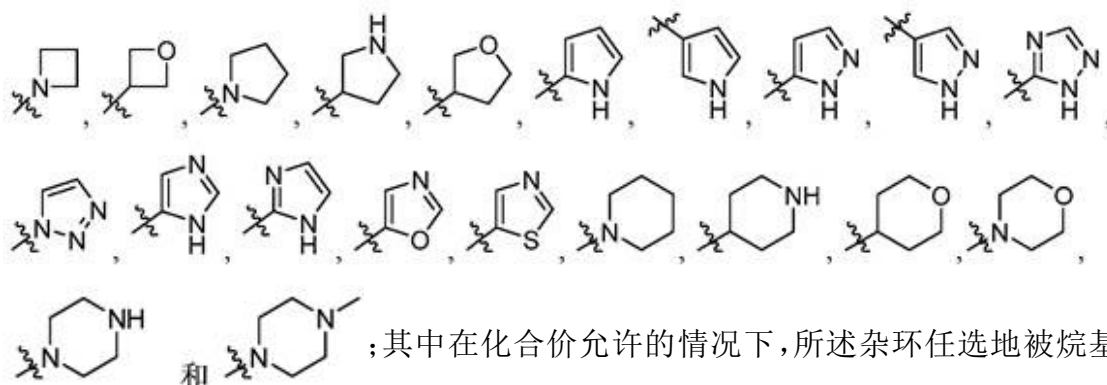
51. 权利要求1-28任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式II'或II的结构:



其中R₃ 独立地为H、卤素、或烷基; 和
n₂ 为0-3的整数。

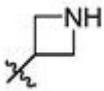
52. 权利要求51所述的化合物, 其中 n_2 为0、1、2或3。
53. 权利要求51所述的化合物, 其中 R_3 为H或烷基。
54. 权利要求51所述的化合物, 其中 R_3 为卤素。
55. 权利要求51所述的化合物, 其中Z为 OR_a 。
56. 权利要求51所述的化合物, 其中Z为OH、OMe或OEt。
57. 权利要求51所述的化合物, 其中Z为OH。
58. 权利要求1-28任一项所述的化合物, 其中 R_3 为H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、CN、 CF_3 、 OR_a 、 SR_a 、卤素、 NR_aR_b 或 NR_b (C=O) R_a 。
59. 权利要求1-28任一项所述的化合物, 其中 R_3 为H、烷基、 CF_3 、 OR_a 、 SR_a 、卤素、 NR_aR_b 或 NR_b (C=O) R_a 。
60. 权利要求1-28任一项所述的化合物, 其中 R_3 为H、卤素、氟代烷基、或烷基。
61. 权利要求1-10任一项所述的化合物, 其中 n_1 为0、1或2。
62. 权利要求1-10任一项所述的化合物, 其中 n_3 的每次出现独立地为0、1或2。
63. 权利要求1-10任一项所述的化合物, 其中 n_4 和 n_5 的每次出现独立地为0或1。
64. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 R_a 或 R_b 的至少一次出现独立地为H、烷基、环烷基、饱和杂环、芳基或杂芳基。
65. 权利要求64所述的化合物, 其中 R_a 或 R_b 的至少一次出现独立地为H、Me、Et、Pr或选自

如下的杂环:

其中在化合价允许的情况下, 所述杂环任选地被烷基、OH、氧代或(C=O) C_{1-4} 烷基取代。

66. 权利要求64或65所述的化合物, 其中 R_a 或 R_b 的至少一次出现为H或



67. 权利要求1-63任一项所述的化合物, 其中 R_a 和 R_b 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环, 所述杂环包含所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的另外的杂原子。

68. 权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物选自表1中所示的化合物1-127。

69. 一种药物组合物, 其包含至少一种根据权利要求1-68任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体或稀释剂。

70. 一种治疗有需要的哺乳动物类的病况的方法, 其包括对所述哺乳动物类给予治疗有效量的至少一种根据权利要求1-68任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或根据

权利要求69所述的药物组合物,其中所述病况选自癌症、免疫学障碍、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。

71. 权利要求70所述的方法,其中所述免疫学障碍为移植排斥或自身免疫性疾病。

72. 权利要求70所述的方法,其中所述自身免疫性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。

73. 权利要求70所述的方法,其中所述中枢神经系统障碍为阿尔茨海默病。

74. 权利要求70所述的方法,其中所述炎性障碍为炎性皮肤病况、关节炎、牛皮癣、脊椎炎、牙周炎或炎性神经病。

75. 权利要求70所述的方法,其中所述胃肠障碍为炎性肠病。

76. 权利要求70所述的方法,其中所述代谢障碍为肥胖症或II型糖尿病。

77. 权利要求70所述的方法,其中所述心血管障碍为缺血性中风。

78. 权利要求70所述的方法,其中所述肾病为慢性肾病、肾炎或慢性肾衰竭。

79. 权利要求70所述的方法,其中所述病况选自癌症、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、炎性皮肤病况、炎性神经病、牛皮癣、脊椎炎、牙周炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肥胖症、II型糖尿病、缺血性中风、慢性肾病、肾炎、慢性肾衰竭、和其组合。

80. 权利要求70所述的方法,其中所述哺乳动物类为人类。

81. 一种阻断有需要的哺乳动物类的Kv1.3钾通道的方法,其包括对所述哺乳动物类给予治疗有效量的至少一种根据权利要求1-68任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求69所述的药物组合物。

82. 权利要求81所述的方法,其中所述哺乳动物类为人类。

作为Kv1.3钾Shaker通道阻断剂的芳基杂环化合物

[0001] 本申请要求2019年10月7日提交的美国临时申请No. 62/911,670的权益和优先权,其全部内容以其整体并入本文作为参考。

[0002] 本专利公开内容包含受版权保护的材料。版权拥有者不反对以传真方式复制出现在美国专利商标局专利文档或记录中的专利文件或专利公开内容,但在其他方面保留任何和全部版权。

[0003] 并入作为参考

所有本文中引用的文件以其整体并入本文作为参考。

发明领域

[0004] 本发明主要涉及药物科学领域。更具体地,本发明涉及可用作药物作为钾通道阻断剂的化合物和组合物。

[0005] 背景

电压门控Kv1.3钾(K^+)通道表达在淋巴细胞(T和B淋巴细胞)、中枢神经系统和其他组织中,并调整大量生理学过程例如神经递质释放、心率、胰岛素分泌和神经元应激。Kv1.3通道能够调整膜电势并从而间接影响人类效应性记忆T细胞中的钙信号传递。效应性记忆T细胞为若干病况,包括多发性硬化、I型糖尿病、牛皮癣、脊椎炎、牙周炎和类风湿性关节炎的调节物(mediator)。在活化后,效应性记忆T细胞增加Kv1.3通道的表达。在人类B细胞中,幼期和早期记忆B细胞当其不活动时表达少量Kv1.3通道。相比之下,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-细胞受体调节细胞活化、基因转录和增殖所需的钙稳态(Panyi, G.等人, 2004, *Trends Immunol.*, 565-569)。效应性记忆T细胞中Kv1.3通道的阻塞抑制活性,如钙信号传递、细胞因子产生(干扰素- γ , 白介素2)和细胞增殖。

[0006] 自身免疫性疾病为由于来自身体自身免疫系统的侵袭所导致的组织损伤而产生的障碍家族。此类疾病可能影响单一器官,如以多发性硬化和型糖尿病形式,或可能涉及多个器官,如在类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮的情况中。治疗通常是缓解性的,采用抗炎性和免疫抑制性药物,这可能具有严重的副作用。对更多有效疗法的需要已经导致对能够选择性抑制效应性记忆T细胞功能的药物(已知参与自身免疫性疾病的病因学)的研究。这些抑制剂被认为能够减轻自身免疫性疾病症状而不削弱保护性免疫响应。效应性记忆T细胞(TEM)表达大量的Kv1.3通道并取决于这些通道的功能。在体内,Kv1.3通道阻断剂在免疫位点使TEM麻痹并阻止它们在发炎组织中的再活化。Kv1.3通道阻断剂不影响幼期和中心记忆T细胞的淋巴结内的运动性。通过选择性阻断Kv1.3通道抑制这些细胞的功能提供具有最小副作用的自身免疫性疾病的有效疗法的可能性。

[0007] 多发性硬化(“MS”)由对中枢神经系统(“CNS”)的自身免疫性损伤所导致。症状包括肌无力和麻痹,这严重地影响患者的生命品质。MS快速和不可预知地发展并最终导致死亡。Kv1.3通道也在来自MS患者的自反应性TEM中高度表达(Wulff H.等人, 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713; Rus H.等人, 2005, *PNAS*, 11094-11099)。已经使用Kv1.3

道的阻断剂成功地治疗MS的动物模型。

[0008] 作为选择性Kv1.3通道阻断剂的化合物因此为作为免疫性抑制剂或免疫系统调节剂的潜在治疗剂。Kv1.3通道也被认为是用于治疗肥胖症和用于改善患有2型糖尿病的患者中外周胰岛素选择性的治疗靶标。这些化合物也能够用于防止移植排斥、和治疗免疫学(例如自身免疫性)和炎症障碍。

[0009] 肾小管间质纤维化为肾实质上的累进的结缔组织沉积物,导致肾功能恶化,并参与慢性肾病、慢性肾衰竭、肾炎和肾小球发炎的病理学,并为末期肾衰竭的常见原因。淋巴细胞中的Kv1.3通道的过度表达能够促进它们的增殖,导致慢性炎症和细胞免疫的过度刺激,这参与这些肾病的潜在病理学并且为肾小管间质纤维化的发展中的促进因素。淋巴细胞Kv1.3通道电流的抑制阻止了肾脏淋巴细胞的增殖并减轻肾纤维化的发展(Kazama I.等人, 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12)。

[0010] Kv1.3通道在胃肠障碍包括炎症肠病 (“IBD”) 如溃疡性结肠炎 (“UC”) 和克罗恩病中也起作用。UC为特征在于过度T-细胞渗透(infiltration)和细胞因子产生的慢性IBD。UC能够损害生命品质并能够导致威胁生命的并发症。UC患者的发炎粘膜中的CD4和CD8阳性T-细胞中的高水平的Kv1.3通道与活性UC中的促炎化合物的产生有关。Kv1.3通道被认为充当疾病活性的标志并且药理学阻滞可能构成新的UC中的免疫抑制策略。UC的目前治疗方案,包括皮质类固醇、水杨酸盐和抗-TNF- α 试剂,对于很多患者不足够(Hansen L.K.等人, 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391)。克罗恩病为可能影响胃肠道任何部分的IBD类型。由于由通常安全的细菌引发的T-细胞驱动过程,克罗恩病被认为是肠炎的结果。因此,Kv1.3通道抑制可能用于治疗克罗恩病。

[0011] 除了T细胞外,Kv1.3通道也表达在小神经胶质中,其中所述通道参与炎症细胞因子和一氧化氮产生并参与小神经胶质调节的神经元死亡。在人类中,强Kv1.3通道表达已经被发现在患有阿尔茨海默病的患者的额皮质中的小神经胶质中和在MS脑损伤中的CD68⁺细胞上。已经表明Kv1.3通道阻断剂可能能够优先靶向有害的促炎小神经胶质功能。Kv1.3通道在梗塞啮齿动物和人类脑中的活化小神经胶质上表达。在来自梗塞半球的急性分离的小神经胶质中,而非在与中风的小鼠模型的对侧半球分离的小神经胶质中观察到较高的Kv1.3通道电流密度(Chen Y.J.等人, 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 147-161)。

[0012] Kv1.3通道的表达在人类阿尔茨海默病脑的小神经胶质中提高,表明Kv1.3通道为阿尔茨海默病中病理上相关小神经胶质靶标(Rangaraju S.等人, 2015, *J. Alzheimers Dis.*, 797-808)。可溶性A β 0改善小神经胶质Kv1.3通道活性。Kv1.3通道是A β 0-诱发的小神经胶质促炎活化和神经毒性所需的。Kv1.3通道表达/活化在转基因阿尔茨海默病动物和人类阿尔茨海默病脑中上调。小神经胶质Kv1.3通道的药理学靶向能够影响海马突触可塑性并降低APP/PS1小鼠中的淀粉样蛋白沉积物。因此,Kv1.3通道可能为阿尔茨海默病的治疗靶标。

[0013] Kv1.3通道阻断剂也能够用于减轻心血管疾病的病状,例如缺血性中风,其中活化的小神经胶质显著地促使梗塞的二次扩张。

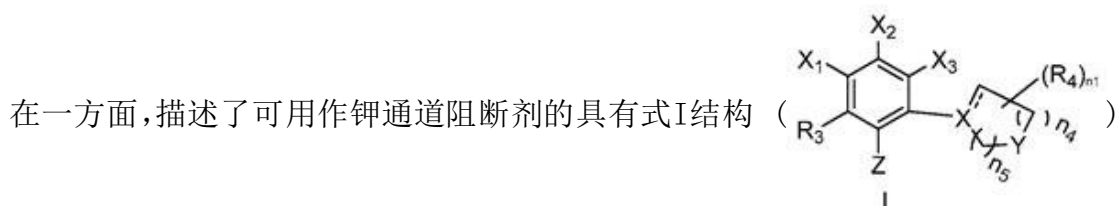
[0014] Kv1.3通道表达与多细胞类型的增殖、细胞凋亡和细胞存活的控制相关。这些过程对于癌症发展至关重要。在这个背景下,位于内部线粒体膜中的Kv1.3通道能够与细胞凋亡调节剂Bax相互作用(Serrano-Albarras, A.等人, 2018, *Expert Opin. Ther.*

Targets, 101-105)。因此,Kv1.3通道的抑制剂可能用作抗癌剂。

[0015] 已知来自蜘蛛、蝎子和海葵的具有多个二硫键的一定数目的肽毒素阻断Kv1.3通道。已经开发Kv1.3通道的几种选择性有效肽抑制剂。具有非自然的氨基酸(shk-186)的地毯海葵毒素(“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表明有效并且目前处于用于治疗牛皮癣的I阶段临床试验。Shk能够在多发性硬化的动物模型中抑制TEM的增殖,获得改善的状况。不幸的是,Shk还结合至CNS和心脏中发现的密切相关的Kvi通道亚型。需要Kv1.3通道选择性抑制剂来避免潜在的心-和神经-毒性。另外,诸如shk-186的小型肽在施用后从身体中快速清除,导致短循环的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期起作用的选择性Kv1.3通道抑制剂。

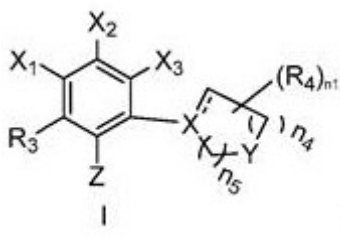
[0016] 因此,仍然需要开发新的Kv1.3通道阻断剂作为药物试剂。

[0017] 发明概述



的化合物,其中各种取代基在本文中定义。本文所述的式I化合物可阻断Kv1.3钾(K^+)通道并用于治疗多种病况。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在体外和体内治疗病况。此类化合物、药物组合物和治疗方法具有许多临床应用,包括作为药物活性剂和用于治疗癌症、免疫学障碍、CNS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。

[0018] 在一方面,描述了式I化合物或其药学上可接受的盐,



其中

$\equiv$ 是指单键或双键;

在化合价允许的情况下,X为C、N或 CR_4 ;

Y为 $C(R_4)_2$ 、 NR_5 或O;其中在化合价允许的情况下,X和Y至少之一为任选地被 R_5 取代的N;其中Y与其任一相邻环原子没有连接在一起形成稠合环系;

Z为 OR_a ;

X_1 为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基;

X_2 为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基;

X_3 为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基;

或者替代地 X_1 和 X_2 和它们所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基;

或者替代地 X_2 和 X_3 和它们所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基;

R_3 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_a 、 SR_a 、卤素、 NR_aR_b 或 $NR_b(C=O)R_a$;

R_4 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、CN、 CF_3 、 OR_a 、 $(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$ 、氧代、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aR_b$ 或 $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n_3}OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_xR_b$ 或 $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_xR_b$;其中 R_x 为 R_a 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 或 SO_2R_a ;

或两个 R_4 基团与它们所连接的一个或多个碳原子一起形成3-7元任选取代的碳环或杂环;

R_5 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 R_a 、 NR_aR_b 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 或 SO_2R_a ;

R_6 和 R_7 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R_a 和 R_b 的每次出现独立地为H、烷基、烯基、环烷基、包含1-3个各自选自N、O和S的杂原子的任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;或者替代地 R_a 和 R_b 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环,所述杂环包含所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的另外的杂原子;

在化合价允许的情况下, X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_a 或 R_b 中的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基,在适用时,任选地被1-4个各自独立地选自以下的取代基所取代:烷基、环烷基、卤代环烷基、卤代烷基、卤素、CN、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 和氧代;

R_8 的每次出现独立地为H、烷基、或任选取代的杂环;或者替代地两个 R_8 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环,所述杂环包含所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的另外的杂原子;

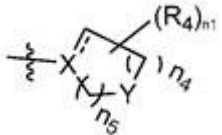
在化合价允许的情况下, n_1 的每次出现独立地为0-3的整数;

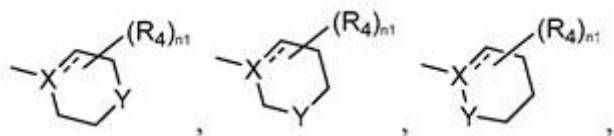
n_3 的每次出现独立地为0-3的整数;和

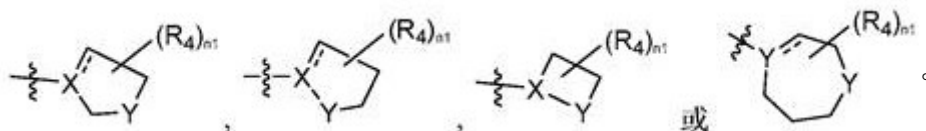
n_4 和 n_5 的每次出现独立地为0、1或2。

[0019] 在本文中所述的任一实施方案中,  为单键。

[0020] 在本文中所述的任一实施方案中,  为双键。

[0021] 在本文中所述的任一实施方案中, 结构部分  具有结构



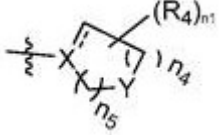


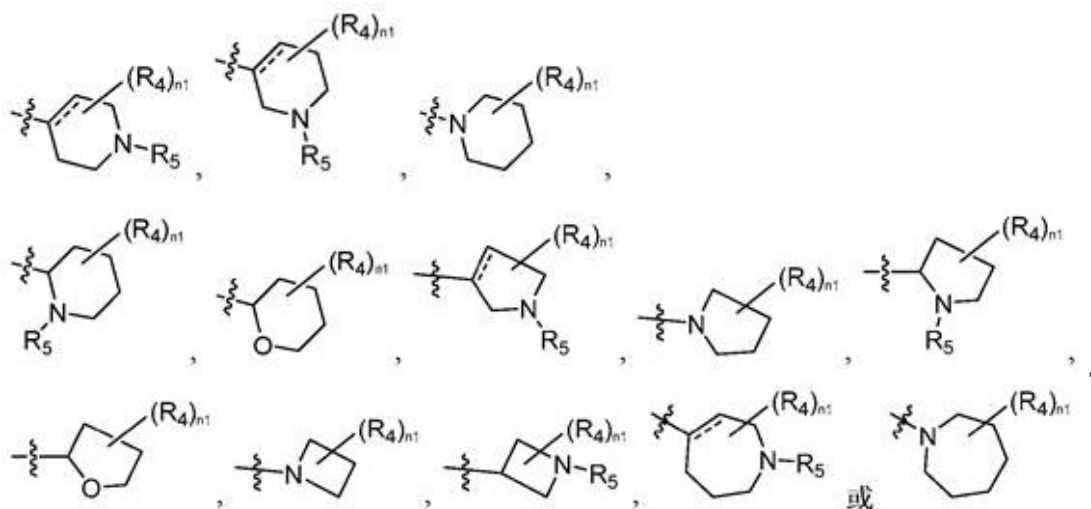
[0022] 在本文中所述的任一实施方案中, X为N且Y为C(R₄)₂。

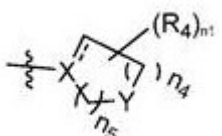
[0023] 在本文中所述的任一实施方案中, X为CR₄且Y为NR₅。

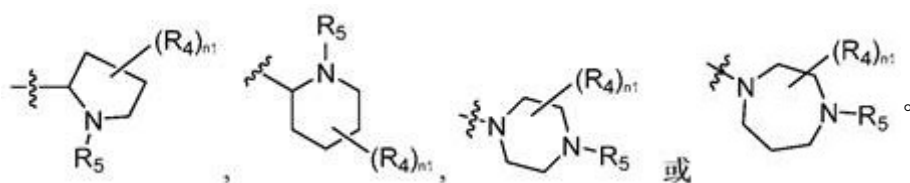
[0024] 在本文中所述的任一实施方案中, X为CR₄且Y为O。

[0025] 在本文中所述的任一实施方案中, X为N且Y为NR₅。

[0026] 在本文中所述的任一实施方案中, 结构部分  具有结构



[0027] 在本文中所述的任一实施方案中, 结构部分  具有结构



[0028] 在本文中所述的任一实施方案中, n₁为0且R₅为H或烷基。

[0029] 在本文中所述的任一实施方案中, n₁为1且R₅为H或烷基。

[0030] 在本文中所述的任一实施方案中, R₅为H。

[0031] 在本文中所述的任一实施方案中, R₄的至少一次出现为H、CN、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、CF₃或OR_a。

[0032] 在本文中所述的任一实施方案中, R₄的至少一次出现为(CR₆R₇)_{n3}OR_a、氧代、(C=O)R_b、(C=O)OR_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_aR_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_aSO₂R_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_a(C=O)R_b、(CR₆R₇)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b、(CR₆R₇)_{n3}(C=O)NR_aR_b或含N杂环。

[0033] 在本文中所述的任一实施方案中, R₄的一次或多次出现为H或烷基。

[0034] 在本文中所述的任一实施方案中, R_4 的一次或多次出现为 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 或 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 。

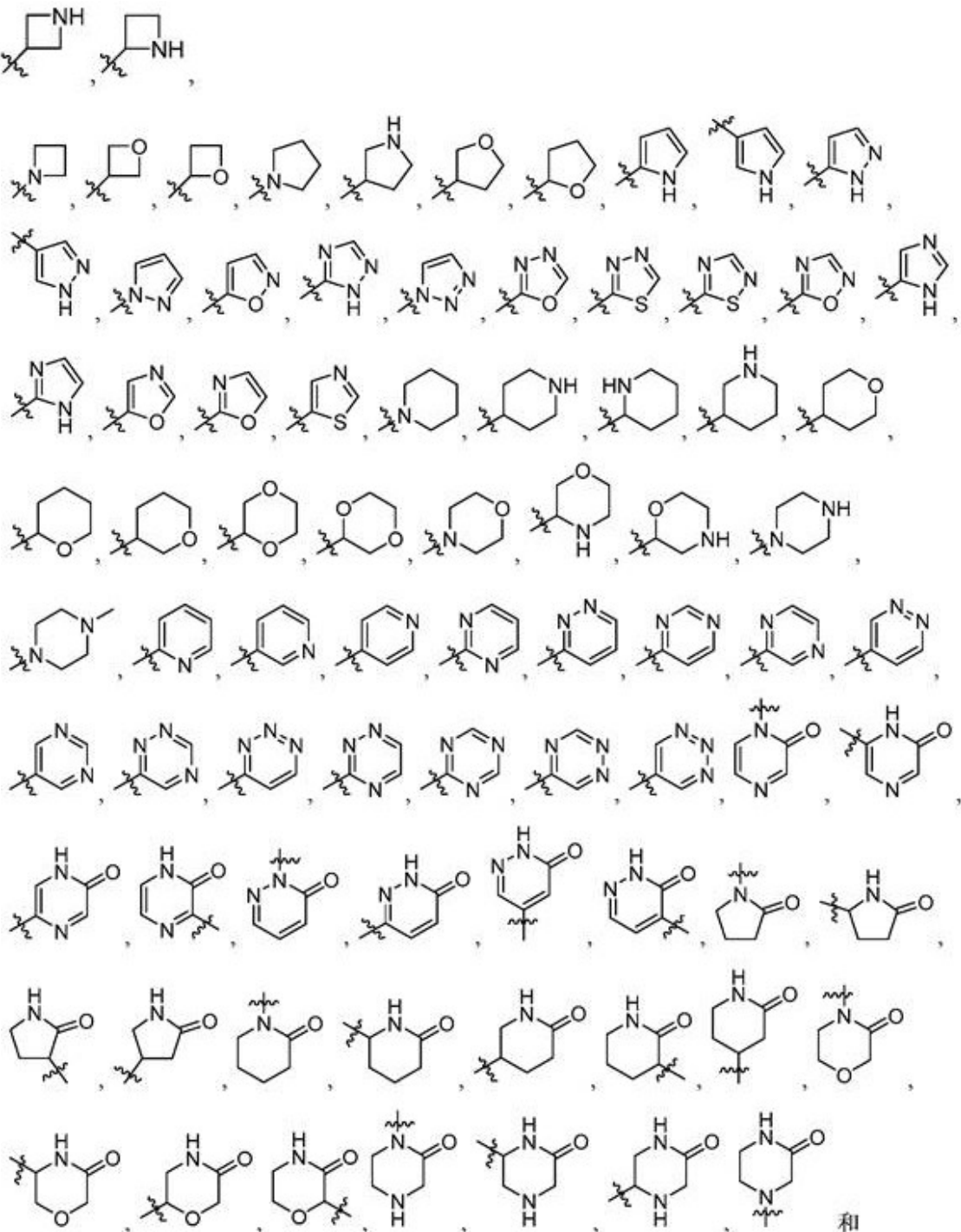
[0035] 在本文中所述的任一实施方案中, R_4 的一次或多次出现为 OR_a 、 NR_aR_b 、 $-CH_2OR_a$ 、 $-CH_2NR_aR_b$ 、 $-CH_2CH_2OR_a$ 或 $-CH_2CH_2NR_aR_b$ 。

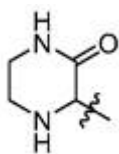
[0036] 在本文中所述的任一实施方案中, R_4 的至少一次出现为 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 或 $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 。

[0037] 在本文中所述的任一实施方案中, R_4 的至少一次或多次出现为 $(C=O)NR_aR_b$ 或 $-CH_2(C=O)NR_aR_b$ 。

[0038] 在本文中所述的任一实施方案中, R_4 为 H、Me、Et、Pr、Bu 或选自如下的饱和杂环或

杂芳基:





；其中在化合价允许的情况下，所述饱和杂环或杂芳基任选地被以下取代：

代：氰基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基、卤素、OH、NH₂、氧代或 (C=O) C₁₋₄ 烷基。

[0039] 在本文中所述的任一实施方案中，R₄ 为 或 。

[0040] 在本文中所述的任一实施方案中，R₄ 为 ， 或 。

[0041] 在本文中所述的任一实施方案中，R₆ 和 R₇ 的每次出现独立地为 H 或烷基。

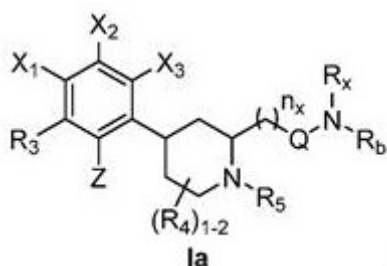
[0042] 在本文中所述的任一实施方案中，R₅ 的至少一次出现为 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、(C=O) R_a、(C=O) (CR₆R₇)_{n3} OR_a、(C=O) (CR₆R₇)_{n3} NR_a R_b、(C=O) NR_a R_b 或 SO₂ R_a。

[0043] 在本文中所述的任一实施方案中，R₅ 的至少一次出现为 H、烷基或环烷基。

[0044] 在本文中所述的任一实施方案中，R₅ 的至少一次出现为 (C=O) R_a、(C=O) - 烷基 - OR_a、(C=O) - 烷基 - NR_a R_b、(C=O) NR_a R_b 或 SO₂ R_a。

[0045] 在本文中所述的任一实施方案中，R₅ 的至少一次出现为 (C=O) NR_a R_b、(C=O) CH₂ NR_a R_b 或 (C=O) CH₂ CH₂ NR_a R_b。

[0046] 在本文中所述的任一实施方案中，所述化合物具有式 Ia 的结构：



其中

n_x 为 0、1 或 2；

Q 为 CR₆R₇ 或 C=O；和

R_x 为 R_a、(C=O) R_a、(C=O) NR_a R_b 或 SO₂ R_a。

[0047] 在本文中所述的任一实施方案中，n_x 为 0 或 1。

[0048] 在本文中所述的任一实施方案中，R₅ 为 H 或 Me。

[0049] 在本文中所述的任一实施方案中，Q 为 C=O 且 NR_x R_b 为 NH₂、NHMe、NMe₂、NH (C=O) NH₂、NMe (C=O) NH₂、NH (C=O) NHMe、NMe (C=O) NMe、NH (C=O) NMe₂、NMe (C=O) NMe₂ 或 SO₂ Me。

[0050] 在本文中所述的任一实施方案中，

== 是指单键；

X 为 CR₄；

Y 为 O 或 NR₅；

R₃ 为 H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳

基、CN、CF₃、OCF₃、OR_a、SR_a、卤素、NR_aR_b或NR_b(C=O)R_a;

R₄ 为H、烷基或(C=O)NR_aR_b;

R₅ 为H或烷基;

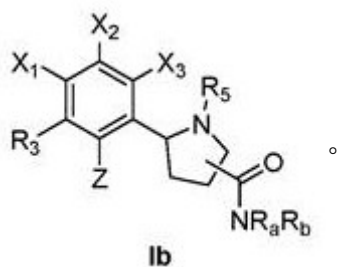
n₁ 为1、2或3;

n₄ 为0、1或2;和

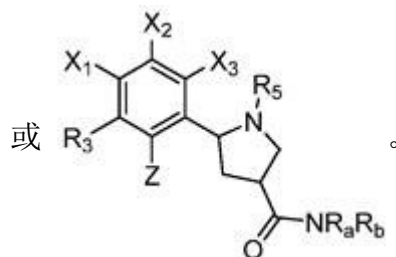
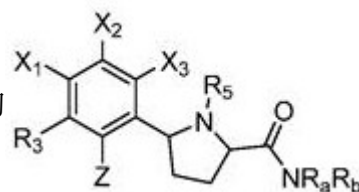
n₅ 为0或1。

[0051] 在本文中所述的任一实施方案中,R₄为(C=O)NR_aR_b。

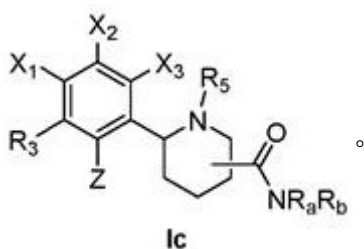
[0052] 在本文中所述的任一实施方案中,所述化合物具有式1b的结构:



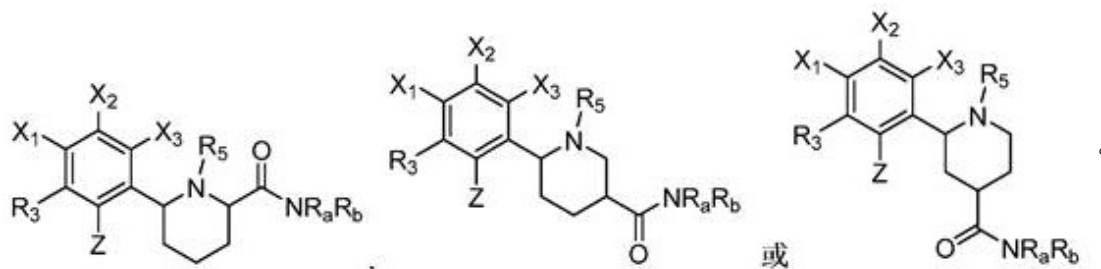
[0053] 在本文中所述的任一实施方案中,所述化合物具有结构



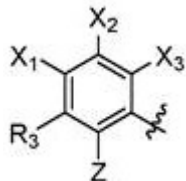
[0054] 在本文中所述的任一实施方案中,所述化合物具有式1c的结构:

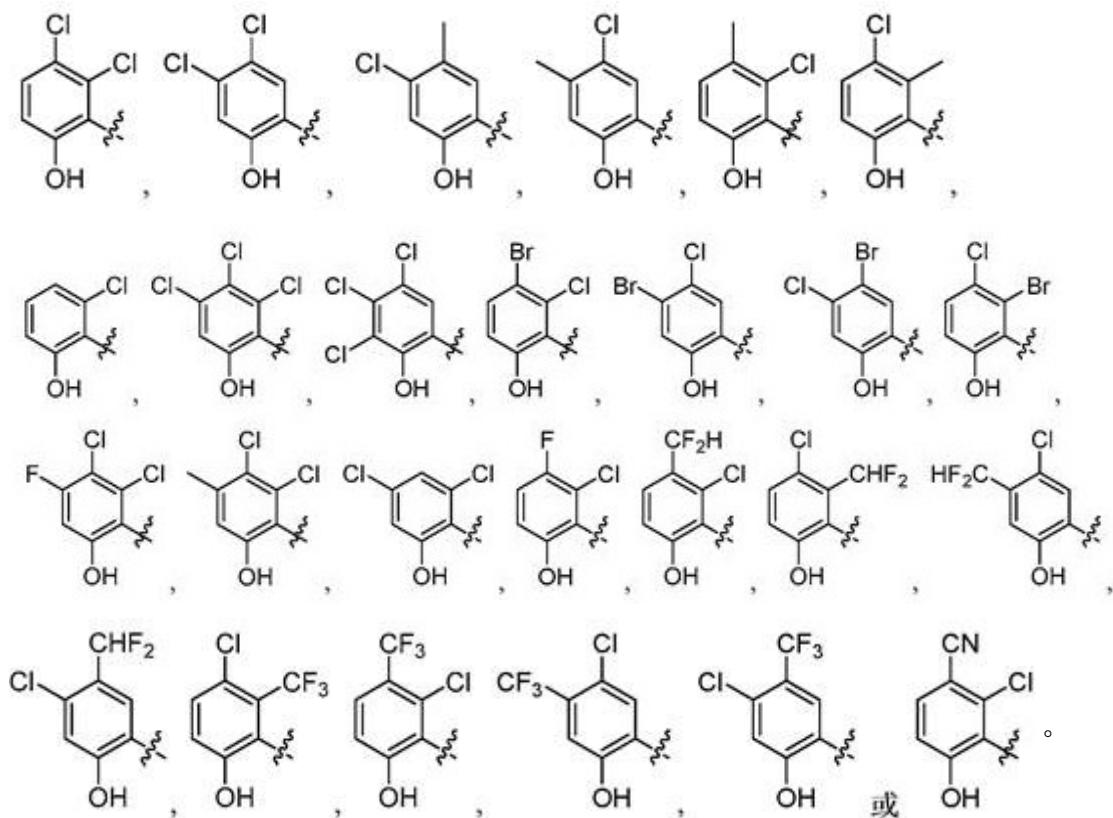


[0055] 在本文中所述的任一实施方案中,所述化合物具有结构

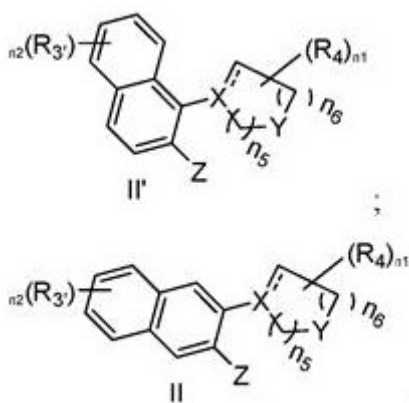


- [0056] 在本文中所述的任一实施方案中, Z为OH或O (C_1-C_4 烷基)。
- [0057] 在本文中所述的任一实施方案中, Z为OH。
- [0058] 在本文中所述的任一实施方案中, X_1 为H、卤素、氟代烷基、或烷基。
- [0059] 在本文中所述的任一实施方案中, X_1 为H、F、Cl、Br、Me、 CF_2H 、 CF_2Cl 或 CF_3 。
- [0060] 在本文中所述的任一实施方案中, X_1 为H或Cl。
- [0061] 在本文中所述的任一实施方案中, X_2 为H、卤素、氟代烷基、或烷基。
- [0062] 在本文中所述的任一实施方案中, X_2 为H、F、Cl、Br、Me、 CF_2H 、 CF_2Cl 或 CF_3 。
- [0063] 在本文中所述的任一实施方案中, X_2 为H或Cl。
- [0064] 在本文中所述的任一实施方案中, X_3 为H、F、Cl、Br、Me、 CF_2H 、 CF_2Cl 或 CF_3 。
- [0065] 在本文中所述的任一实施方案中, X_3 为H或Cl。

- [0066] 在本文中所述的任一实施方案中, 结构部分  具有结构



- [0067] 在本文中所述的任一实施方案中, 所述化合物具有式II'或II的结构:



其中 R_3 独立地为H、卤素、或烷基；和
 n_2 为0-3的整数。

[0068] 在本文中所述的任一实施方案中， n_2 为0、1、2或3。

[0069] 在本文中所述的任一实施方案中， R_3 为H或烷基。

[0070] 在本文中所述的任一实施方案中， R_3 为卤素。

[0071] 在本文中所述的任一实施方案中，Z为 OR_a 。

[0072] 在本文中所述的任一实施方案中，Z为OH、OMe或OEt。

[0073] 在本文中所述的任一实施方案中，Z为OH。

[0074] 在本文中所述的任一实施方案中， R_3 为H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、CN、 CF_3 、 OR_a 、 SR_a 、卤素、 NR_aR_b 或 $NR_b(C=O)R_a$ 。

[0075] 在本文中所述的任一实施方案中， R_3 为H、烷基、 CF_3 、 OR_a 、 SR_a 、卤素、 NR_aR_b 或 $NR_b(C=O)R_a$ 。

[0076] 在本文中所述的任一实施方案中， R_3 为H、卤素、氟代烷基、或烷基。

[0077] 在本文中所述的任一实施方案中， n_1 为0、1或2。

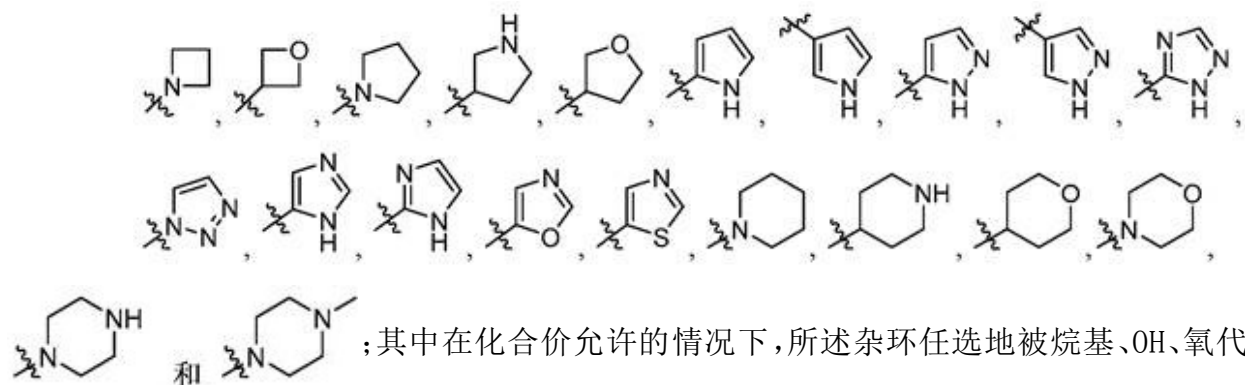
[0078] 在本文中所述的任一实施方案中， n_3 的每次出现独立地为0、1或2。

[0079] 在本文中所述的任一实施方案中， n_4 和 n_5 的每次出现独立地为0或1。

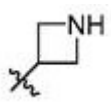
[0080] 在本文中所述的任一实施方案中， R_a 或 R_b 的至少一次出现独立地为H、烷基、环烷基、饱和杂环、芳基或杂芳基。

[0081] 在本文中所述的任一实施方案中， R_a 或 R_b 的至少一次出现独立地为H、Me、Et、Pr

或选自以下的杂环：



或 (C=O) C₁₋₄ 烷基取代。

[0082] 在本文中所述的任一实施方案中, R_a或R_b的至少一次出现为H或 。

[0083] 在本文所述的任一实施方案中, R_a和R_b与它们连接的氮原子一起形成任选取代的杂环, 所述杂环包含所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的另外的杂原子。

[0084] 在本文所述的任一实施方案中, 所述化合物选自表1中所示的化合物1-127。

[0085] 在另一方面, 描述了一种药物组合物, 其包括至少一种根据本文所述的实施方案中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0086] 在又一方面, 描述了治疗有需要的哺乳动物类的病况的方法, 包括对哺乳动物类给予治疗有效量的至少一种根据本文所述的实施方案中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物, 其中所述病况选自癌症、免疫学障碍、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。

[0087] 在本文所述的任一实施方案中, 所述免疫学障碍为移植排斥或自身免疫性疾病。

[0088] 在本文所述的任一实施方案中, 所述自身免疫性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。

[0089] 在本文所述的任一实施方案中, 所述中枢神经系统 (CNS) 障碍为阿尔茨海默病。

[0090] 在本文所述的任一实施方案中, 所述炎症障碍为炎症皮肤病况、关节炎、牛皮癣、脊椎炎、牙周炎或炎症神经病。

[0091] 在本文所述的任一实施方案中, 所述胃肠障碍为炎症肠病。

[0092] 在本文所述的任一实施方案中, 所述代谢障碍为肥胖症或II型糖尿病。

[0093] 在本文所述的任一实施方案中, 所述心血管障碍为缺血性中风。

[0094] 在本文所述的任一实施方案中, 所述肾病为慢性肾病、肾炎或慢性肾衰竭。

[0095] 在本文所述的任一实施方案中, 所述病况选自癌症、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、炎症皮肤病况、炎症神经病、牛皮癣、脊椎炎、牙周炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肥胖症、II型糖尿病、缺血性中风、慢性肾病、肾炎、慢性肾衰竭、和其组合。

[0096] 在本文所述的任一实施方案中, 所述哺乳动物类为人类。

[0097] 在又一方面, 描述了阻断有需要的哺乳动物类的Kv1.3钾通道的方法, 包括对哺乳动物类给予治疗有效量的至少一种根据本文所述的实施方案中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

[0098] 在本文所述的任一实施方案中, 所述哺乳动物类为人类。

[0099] 本文公开的任何一个实施方案可以与本文公开的任何其他实施方案适当地组合。明确预期本文公开的任何一个实施方案与本文公开的任何其他实施方案的组合。具体地, 对于一个取代基的一个或多个实施方案的选择可以适当地与对于任何其他取代基的一个或多个特定实施方式的选择相结合。这种组合可以在本文所述的应用的任何一个或多个实施方案或本文所述的任何式中进行。

[0100] 发明详述

定义

以下是本申请说明书中使用的术语的定义。除非另有说明, 本文中为基团或术语

提供的初始定义在整个本申请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。

[0101] 术语“烷基”(“alkyl” and “alk”)是指含有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“(C₁-C₄)烷基”是指包含1至4个碳原子的直链或支链烷烃(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”是指在任何可能的连接点被一个或多个取代基,优选1至4个取代基取代的烷基。示例性的取代基包括但不限于一个或多个以下基团:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在后一情况中,形成基团例如CF₃或携带CCl₃的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即=O)、CF₃、OCF₃、环烷基、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R_a的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;R_b、R_c和R_d的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基、或所述R_b和R_c与它们任选键合的N一起形成杂环;和R_e的每次出现独立地为烷基、环烷基、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、烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基本身能够被任选取代。

[0102] 术语“烯基”是指包含2至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“C₂-C₆烯基”是指包含2至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、(Z)-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。“取代的烯基”是指在任何可能的连接点被一个或多个取代基,优选1至4个取代基取代的烯基。示例性的取代基包括但不限于一个或多个以下基团:氢、卤素、烷基、卤代烷基(即携带单卤素取代基或多卤素取代基的烷基基团,例如CF₃或CCl₃)、氰基、硝基、氧代(即=O)、CF₃、OCF₃、环烷基、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R_a的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;R_b、R_c和R_d的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基、或所述R_b和R_c与它们任选键合的N一起形成杂环;和R_e的每次出现独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基本身能够被任选取代。

[0103] 术语“炔基”是指包含2至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“C₂-C₆炔基”是指包含2至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”是指在任何可能的连接点被

一个或多个取代基,优选1至4个取代基取代的炔基基团。示例性的取代基包括但不限于一个或多个以下基团:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在后一情况中,形成基团例如 CF_3 或携带 CCl_3 的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即 $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_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 R_a 的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基; R_b 、 R_c 和 R_d 的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基、或所述 R_b 和 R_c 与它们任选键合的N一起以形成杂环;和 R_e 的每次出现独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基本身能够被任选取代。

[0104] 术语“环烷基”是指包含1至4个环且每个环3至8个碳的完全饱和环状烃基团。“ 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”是指在任何可能的连接点被一个或多个取代基,优选1至4个取代基取代的环烷基。示例性的取代基包括但不限于一个或多个以下基团:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在后一情况中,形成基团例如 CF_3 或携带 CCl_3 的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即 $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_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 R_a 的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基; R_b 、 R_c 和 R_d 的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基、或所述 R_b 和 R_c 与它们任选键合的N一起以形成杂环; R_e 的每次出现独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基本身能够被任选取代。示例性的取代基还包括螺-连接的或稠环取代基,特别是螺-连接环烷基、螺-连接环烯基、螺-连接的杂环(排除杂芳基)、稠合环烷基、稠合环烯基、稠合杂环或稠合芳基,其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身能够被任选取代。

[0105] 术语“环烯基”是指包含1至4个环和每个环3至8个碳的部分不饱和环状烃基团。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”是指在任何可能的连接点被一个或多个取代基,优选1至4个取代基取代的环烯基。示例性的取代基包括但不限于一个或多个以下基团:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在后一情况中,形成基团例如 CF_3 或携带 CCl_3 的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即 $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_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 R_a 的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基; R_b 、 R_c 和 R_d 的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基、或所述 R_b 和 R_c 与它们任选键合的N一起形成杂环;和 R_e 的每次出现独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基本身能够被任选取代。示例性的取代基还包括螺-连接的或稠环取代基,特别是螺-连接环烷基、螺-连接环烯基、螺-连接的杂环(排除杂芳基)、稠合环烷基、稠合环烯基、稠合杂环或稠合芳基,其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身

能够被任选取代。

[0106] 术语“芳基”是指具有1至5个芳环的环状芳烃基团,特别是单环或双环基团,例如苯基、联苯基或萘基。在含两个或更多个芳环(双环等)的情况下,芳基基团的芳环可以在单点连接(例如联苯基),或稠合(例如萘基、菲基等)。术语“稠合芳环”是指具有两个或更多个芳环的分子结构,其中两个相邻芳环具有共同的两个碳原子。“取代的芳基”是指在任何可能的连接点被一个或多个取代基,优选1至3个取代基取代的芳基基团。示例性的取代基包括但不限于一个或多个以下基团:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在后一情况中,形成基团例如 CF_3 或携带 CCl_3 的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即 $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_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 R_a 的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基; R_b 、 R_c 和 R_d 的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基、或所述 R_b 和 R_c 与它们任选键合的N一起形成杂环;和 R_e 的每次出现独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基本身能够被任选取代。示例性的取代基还包括稠合环状基团,特别是稠合环烷基、稠合环烯基、稠合杂环或稠合芳基,其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身能够被任选取代。

[0107] 术语“联芳基”是指通过单键连接的两个芳基基团。术语“联杂芳基”是指通过单键连接的两个杂芳基基团。类似地,术语“杂芳基-芳基”是指通过单键连接的杂芳基基团和芳基基团,和术语“芳基-杂芳基”是指通过单键连接的芳基基团和杂芳基基团。在某些实施方案中,杂芳环和/或芳环中的环原子的数量用于规定取代基中的芳环或杂芳环的尺寸。例如,5,6-杂芳基-芳基是指其中五元杂芳基连接至六元芳基的取代基。其他组合和环尺寸可以类似规定。

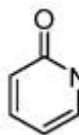
[0108] 术语“碳环”(“carbocycle” or “carbon cycle”)是指包含1至4个环和每个环3至8个碳的完全饱和或部分饱和的环状烃基团、或具有1至5个芳环的环状芳烃基团,特别是单环或双环基团,例如苯基、联苯基或萘基。术语“碳环”包括上文中定义的环境基、环烯基、环炔基和芳基。术语“取代的碳环”是指在任何可能的连接点被一个或多个取代基,优选1至4个取代基取代的碳环或碳环基团。示例性的取代基包括但不限于对于取代的环烷基、取代的环烯基、取代的环炔基和取代的芳基所述的上述那些。示例性的取代基还包括在任何可能一个或多个连接点的螺-连接的或稠合环状取代基,特别是螺-连接的环烷基、螺-连接的环烯基、螺-连接的杂环(排除杂芳基)、稠合环烷基、稠合环烯基、稠合杂环或稠合芳基,其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身能够被任选取代。

[0109] 术语“杂环”(“heterocycle” and “heterocyclic”)是指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至7元单环、7至11元双环、或8至16元三环环系),其在包含至少一个碳原子的环中具有至少一个杂原子。杂环基团的每个环可以独立地为饱和的、或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化。(术语“杂芳鎓(heteroarylium)”是指携带季氮原子并因此带正电荷的杂芳基)。杂环基团可以在环或环系的任何杂原子或碳原子上连接至分子的其余部分。示例

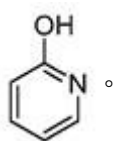
性的单环杂环基团包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂苄基、氮杂苄基、六氢二氮杂苄基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基、四唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。示例性的双环杂环基团包括吲哚基、吲哚啉基、异吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻吩基、苯并[d][1,3]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]二氧杂环己二烯基、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、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、吲唑基、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)、三嗪基氮杂苄基(triazinylazepinyl)、四氢喹啉基等。示例性的三环杂环基团包括咔唑基、苯并吲哚基(benzidolyl)、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0110] “取代的杂环”(“Substituted heterocycle” and “substituted heterocyclic”) (例如“取代的杂芳基”)是指在任何可能的连接点被一个或多个取代基,优选1至4个取代基取代的杂环或杂环基。示例性的取代基包括但不限于一个或多个以下基团:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在后一情况中,形成基团例如 CF_3 或携带 CCl_3 的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即 $=\text{O}$)、 CF_3 、 OCF_3 、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$,其中 R_a 的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基; R_b 、 R_c 和 R_d 的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基、或所述 R_b 和 R_c 与它们任选键合的N一起形成杂环;和 R_e 的每次出现独立地为烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。示例性的取代基本身能够被任选取代。示例性的取代基还包括在任何可能的一个或多个连接点的螺-连接的或稠环取代基,特别是螺-连接的环境基、螺-连接的环境基、螺-连接的杂环(排除杂芳基)、稠合环境基、稠合环境基、稠合杂环、或稠合芳基,其中上述环境基、环境基、杂环和芳基取代基本身能够被任选取代。

[0111] 术语“氧代”是指  取代基团,其可以连接至碳环或杂环上的碳环原子。当氧代取代基基团连接至芳族基团(例如芳基或杂芳基)上的碳环原子时,芳环上的键可以重新

排布以满足化合价需要。例如具有2-氧代取代基基团的吡啶可以具有结构 , 其还包

括其互变异构形式



[0112] 术语“烷基氨基”是指具有结构-NHR'的基团,其中R'为如本文中定义的氢、烷基或取代烷基、环烷基或取代环烷基。烷基氨基基团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。

[0113] 术语“二烷基氨基”是指具有结构-NRR'的基团,其中R和R'各自独立地为如本文中定义的烷基或取代烷基、环烷基或取代环烷基、环烯基或取代环烯基、芳基或取代芳基、杂环或取代杂环。R和R'在二烷基氨基部分中可以相同或不同。二烷基氨基基团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,R和R'连接形成环状结构。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杂环丙烷基、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。

[0114] 术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟或碘。

[0115] 术语“取代的”是指其中分子、分子部分或取代基基团(例如,烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、或芳基基团或本文中公开的任何其他基团)在任何可能的连接点被一个或多个取代基,在化合价允许的情况下,优选1至6个取代基取代的实施方案。示例性的取代基包括但不限于一个或多个以下基团:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在上一情况中,形成基团例如CF₃或携带CCl₃的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即=O)、CF₃、OCF₃、烷基、卤素取代的烷基、环烷基、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_bC(=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R_a的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;R_b、R_c和R_d的每次出现独立地为氢、烷基、环烷基、杂环、芳基、或所述R_b和R_c与它们任选键合的N一起形成杂环;和R_e的每次出现独立地为烷基、环烷基、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、烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基本身能够被任选取代。术语“任选取代的”是指其中分子、分子部分或取代基基团(例如,烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、或芳基基团或本文中公开的任何其他基团)可以被或不被上述的一个或多个取代基取代的实施方案。

[0116] 除非另有说明,否则假定任何具有不满足化合价的杂原子具有足以满足化合价的氢原子。

[0117] 本发明的化合物可以形成盐,其也在本发明的范围内。除非另有说明,对本发明化合物的提及理解为包括对其盐的提及。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)二者时,两性离子(“内盐”)可以形成并包括在本文所用的术语“盐”内。尽管其他盐也是有用的,但优选药学上可接受的(即无毒的、生理学上可接受的)盐,例如在制备过程中可能使用的分离或纯化步骤中。本发明的化合物的盐可以例如通过使本文所述的化合物与一定量的酸或碱(例如当量)在例如盐沉淀的介质中或在含水介质中反应然后冻干而形成。

[0118] 本发明的化合物,其含有碱性部分,例如但不限于胺或吡啶或咪唑环,可与多种有机酸和无机酸形成盐。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、苯丙酸盐(例如,3-苯丙酸盐)、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(toluenesulfonates),例如甲苯磺酸盐(tosylates)、十一烷酸盐等。

[0119] 含有酸性部分的本发明化合物,例如但不限于苯酚或羧酸,可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)例如benzathines、二环己胺、hydrabamines(与N,N-双(脱氢枞酸基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁胺形成的盐和与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等形成的盐。碱性含氮基团可以用诸如低级烷基卤化物(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(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、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,苄基溴和苯乙基溴)等试剂季化。

[0120] 本发明化合物的前药和溶剂化物也在本文中被考虑。如本文所用的术语“前药”表示一种化合物,其在施用于受试者后通过代谢或化学过程进行化学转化以产生本发明的化合物或其盐和/或溶剂化物。本发明化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0121] 本发明的化合物及其盐或溶剂化物可以以它们的互变异构形式存在(例如,作为酰胺或亚氨基醚)。所有这些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,化合物的任何描述结构包括其互变异构形式。

[0122] 本发明化合物的所有立体异构体(例如,由于各种取代基上的不对称碳而可能存在的那些),包括对映异构形式和非对映异构形式,都考虑在本发明的范围内。本发明化合物的各个立体异构体可以,例如,基本上不含其他异构体(例如,作为具有特定活性的纯的或基本上纯的光学异构体),或者可以混合,例如,作为外消旋体或与所有其他的或其他选定的立体异构体一起。本发明的手性中心可以具有由International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) 1974 Recommendations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的分离或结晶或通过手性柱色谱分离。各个的光学异构体可以通过任何合适的方法从外消旋体获得,包括但不限于常规方法,例如用光学活性酸形成盐然后结晶。

[0123] 本发明的化合物,在其制备之后,优选地被分离和纯化以获得含有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。本发明的这种“基本上纯”的化合物在本文中也认为是一部分。

[0124] 考虑了本发明化合物的所有构型异构体,无论是混合物或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。

[0125] 在整个说明书中,可选择其基团和取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0126] 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,内封面来识别,并且具体官能团通常如其中所述定义。此外,有机化学的一般原理以及特定的官能部分和反应性在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)中进行了描述,其全部内容并入本文作为参考。

[0127] 本发明的某些化合物可以特定的几何或立体异构形式存在。本发明涵盖了所有此类化合物,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、它们的外消旋混合物和落入本发明的范围内的它们的其他混合物。另外的不对称碳原子可以存在于取代基例如烷基中。所有这些异构体以及它们的混合物都旨在包括在本发明中。

[0128] 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,当仅混合两种异构体时,含有 50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0的异构体比例的混合物都被本发明所考虑。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。

[0129] 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相同,但事实是一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界通常发现的原子质量或质量数的原子替代。可以结合到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 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本发明的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,其包含上述同位素和/或其它原子的其它同位素,均在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记化合物,例如掺入放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些,可用于药物和/或底物组织分布测定。氘化的即 ^3H 和碳14即 ^{14}C 同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。此外,用较重的同位素(例如氙,即 ^{133}Xe)进行取代可以提供某些治疗优势,这些优势源于更高的代谢稳定性,例如体内半衰期增加或剂量要求降低,因此在某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/或实施例中公开的程序,通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0130] 例如,如果需要本发明化合物的特定对映异构体,它可以通过不对称合成或用手性助剂衍生来制备,其中分离所得非对映异构体混合物并裂解辅助基团以提供纯的所需的对映异构体。或者,当分子含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,用适当的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐,然后通过分级结晶或本领域公知的色谱手段拆分由此形成的非对映异构体,以及随后回收纯对映异构体。

[0131] 应当理解,如本文所述的化合物可以被任意数量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”,以及包含在本发明的式中的取代基,是指用特定取代基的基团替代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多于一个选自特定组的取代基取代时,该取代基在每个位置可以相同或不同。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。在广泛的方面,允许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支化和非支化、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。为了本发明

的目的,诸如氮的杂原子可以具有氢取代基和/或本文所述的满足杂原子化合价的有机化合物的任何允许的取代基。此外,本发明不打算以任何方式受到有机化合物的允许取代基的限制。本发明所设想的取代基和变量的组合优选地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”优选是指具有足以允许制造稳定性并且在足以被检测的时间段内并优选在足以用于本文详述目的的时间段内保持化合物完整性的化合物。

[0132] 如本文所用,术语“癌症”和等价的“肿瘤”是指宿主来源的异常复制细胞以可检测量存在于受试者中的病况。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;胃部(胃)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;肾脏(肾)癌;肉瘤;皮肤癌;睾丸癌;甲状腺癌;以及其他癌症和肉瘤。癌症可以是原发性或转移性的。癌症以外的疾病可能与Ras信号传导路径组分的突变改变有关,和本文公开的化合物可用于治疗这些非癌症疾病。此类非癌症疾病可能包括:神经纤维瘤病;豹斑综合症;努南综合症;Legius综合症;Costello综合症;Cardio-facio-cutaneous综合症;遗传性牙龈纤维瘤病1型;自身免疫性淋巴增生综合症;和毛细血管畸形-动静脉畸形。

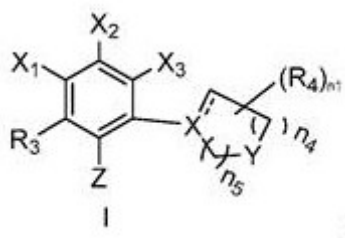
[0133] 如本文所用,“有效量”是指实现或促进期望结果所必需或足够的任何量。在一些情况下,有效量是治疗有效量。治疗有效量是在受试者中促进或实现所需生物响应所必需或足够的任何量。任何特定应用的有效量可以根据诸如所治疗的疾病或病况、所施用的特定药剂、受试者的大小或疾病或病况的严重程度等因素而变化。本领域普通技术人员可以凭经验确定特定试剂的有效量,而无需过度实验。

[0134] 如本文所用,术语“受试者”是指脊椎动物。在一个实施方案中,受试者是哺乳动物或哺乳动物类。在一个实施方案中,受试者是人类。在其他实施方案中,受试者是非人类脊椎动物,包括但不限于非人类灵长类动物、实验室动物、家畜、赛马、驯养动物和非驯养动物。

[0135] 化合物

描述了作为 Kv1.3 钾通道阻断剂的新型化合物。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。此外,申请人已经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,因此具有所需的心血管安全特性。

[0136] 在一方面,描述了式I化合物或其药学上可接受的盐,



其中

== 是指单键或双键;

在化合价允许的情况下,X为C、N或CR₄;

Y为 $C(R_4)_2$ 、 NR_5 或O;其中在化合价允许的情况下,X和Y至少之一为任选地被 R_5 取代的N;其中Y与其任一相邻环原子没有连接在一起形成稠合环系;

Z为 OR_a ;

X_1 为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基;

X_2 为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基;

X_3 为H、卤素、CN、烷基、环烷基、卤代环烷基或卤代烷基;

或者替代地 X_1 和 X_2 和它们所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基;

或者替代地 X_2 和 X_3 和它们所连接的碳原子一起形成任选取代的5-或6-元芳基;

R_3 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_a 、 SR_a 、卤素、 NR_aR_b 或 $NR_b(C=O)R_a$;

R_4 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、CN、 CF_3 、 OR_a 、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、氧代、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 或 $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_xR_b$ 或 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_xR_b$;其中 R_x 为 R_a 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 或 SO_2R_a ;

或两个 R_4 基团与它们所连接的一个或多个碳原子一起形成3-7元任选取代的碳环或杂环;

R_5 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 R_a 、 NR_aR_b 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 或 SO_2R_a ;

R_6 和 R_7 的每次出现独立地为H、烷基、环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R_a 和 R_b 的每次出现独立地为H、烷基、烯基、环烷基、包含1-3个各自选自N、O和S的杂原子的任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;或者替代地 R_a 和 R_b 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环,所述杂环包含所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的另外的杂原子;

在化合价允许的情况下, X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_a 或 R_b 中的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基,在适用时,任选地被1-4个各自独立地选自以下的取代基所取代:烷基、环烷基、卤代环烷基、卤代烷基、卤素、CN、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 和氧代;

R_8 的每次出现独立地为H、烷基、或任选取代的杂环;或者替代地两个 R_8 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环,所述杂环包含所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的另外的杂原子;

在化合价允许的情况下, n_1 的每次出现独立地为0-3的整数;

n_3 的每次出现独立地为0-3的整数;和

n_4 和 n_5 的每次出现独立地为0、1或2。

[0137] 在一些实施方案中, n_1 为0-3的整数。在一些实施方案中, n_1 为0-2的整数。在一些实施方案中, n_1 为1-3的整数。在一些实施方案中, n_1 为2-3的整数。在一些实施方案中, n_1 为1或2。在一些实施方案中, n_1 为1。在一些实施方案中, n_1 为0。

[0138] 在一些实施方案中, n_3 为0-3的整数。在一些实施方案中, n_3 为0-2的整数。在一些实施方案中, n_3 为1-3的整数。在一些实施方案中, n_3 为2-3的整数。在一些实施方案中, n_3 为0。在一些实施方案中, n_3 为1或2。在一些实施方案中, n_3 为1。

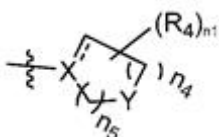
[0139] 在一些实施方案中, n_4 为0-2的整数。在一些实施方案中, n_4 为0-1的整数。在一些实施方案中, n_4 为0。在一些实施方案中, n_4 为2。在一些实施方案中, n_4 为1。

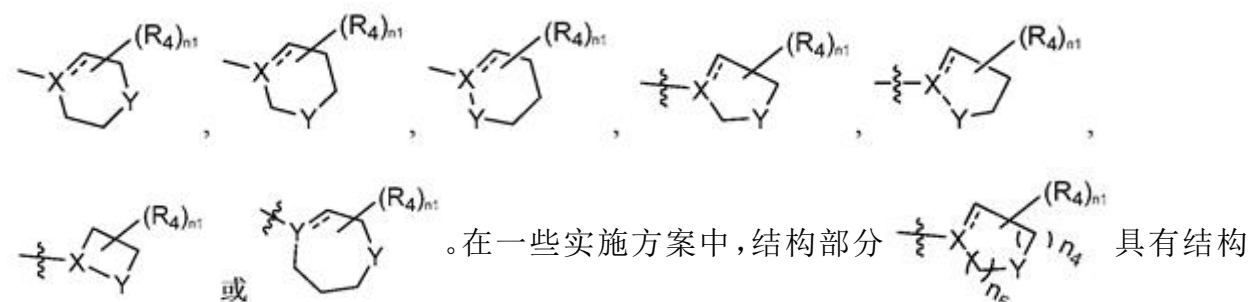
[0140] 在一些实施方案中, n_5 为0-2的整数。在一些实施方案中, n_5 为0-1的整数。在一些实施方案中, n_5 为0。在一些实施方案中, n_5 为2。在一些实施方案中, n_5 为1。

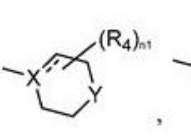
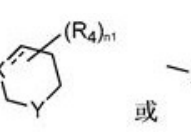
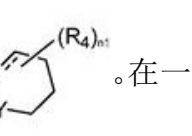
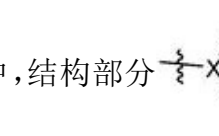
[0141] 在一些实施方案中, n_4 和 n_5 分别为0和0。在一些实施方案中, n_4 和 n_5 分别为0和1。在一些实施方案中, n_4 和 n_5 分别为1和0。在一些实施方案中, n_4 和 n_5 分别为1和1。在一些实施方案中, n_4 和 n_5 分别为0和2。在一些实施方案中, n_4 和 n_5 分别为2和0。在一些实施方案中, n_4 和 n_5 分别为2和2。在一些实施方案中, n_4 和 n_5 分别为1和2。在一些实施方案中, n_4 和 n_5 分别为2和1。

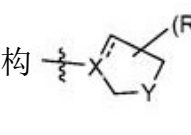
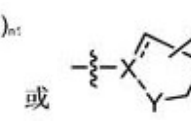
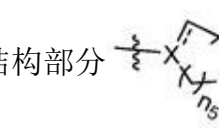
[0142] 在一些实施方案中, $\equiv$ 为单键。在一些实施方案中, $\equiv$ 为双键。

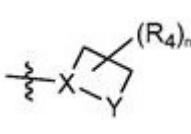
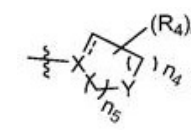
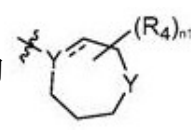
[0143] 在一些实施方案中, X为N且Y为C(R₄)₂。在一些实施方案中, X为CR₄且Y为NR₅。在一些实施方案中, X为CR₄且Y为O。在一些实施方案中, X为N且Y为NR₅。

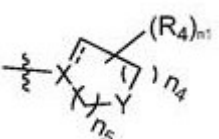
[0144] 在一些实施方案中, 结构部分  具有结构

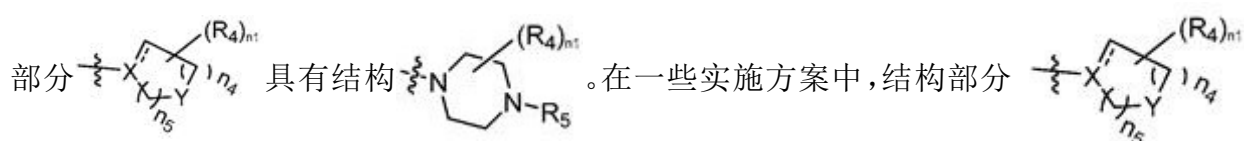
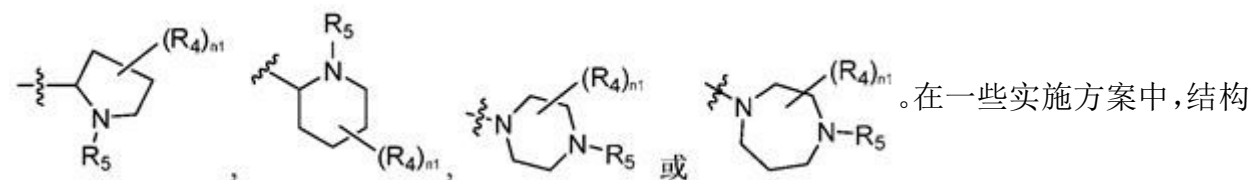
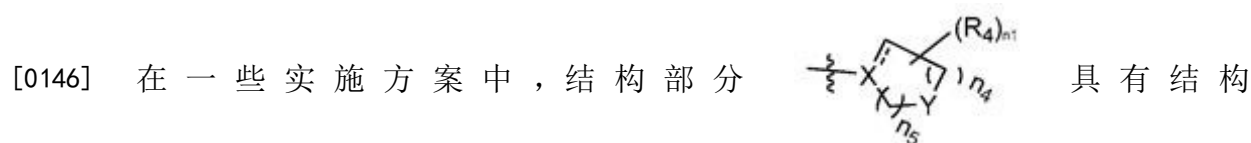
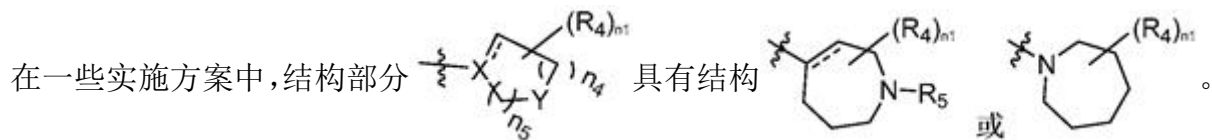
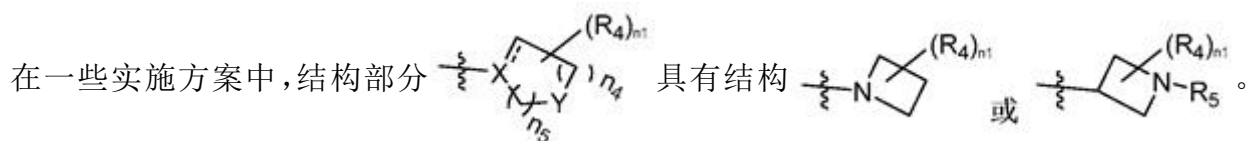
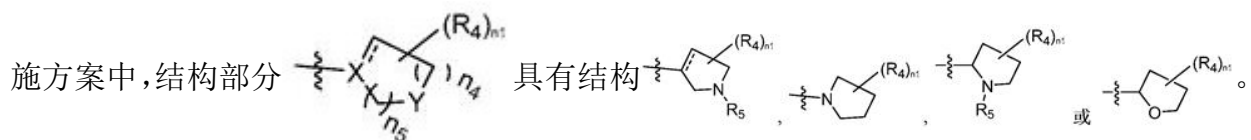
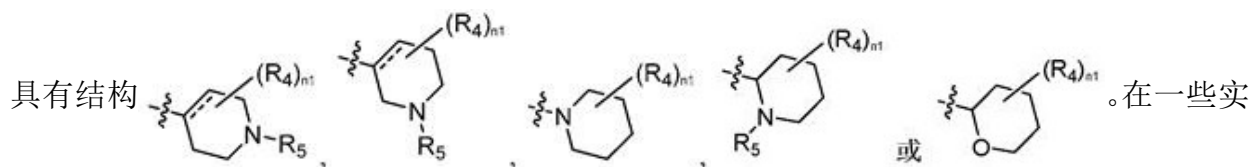
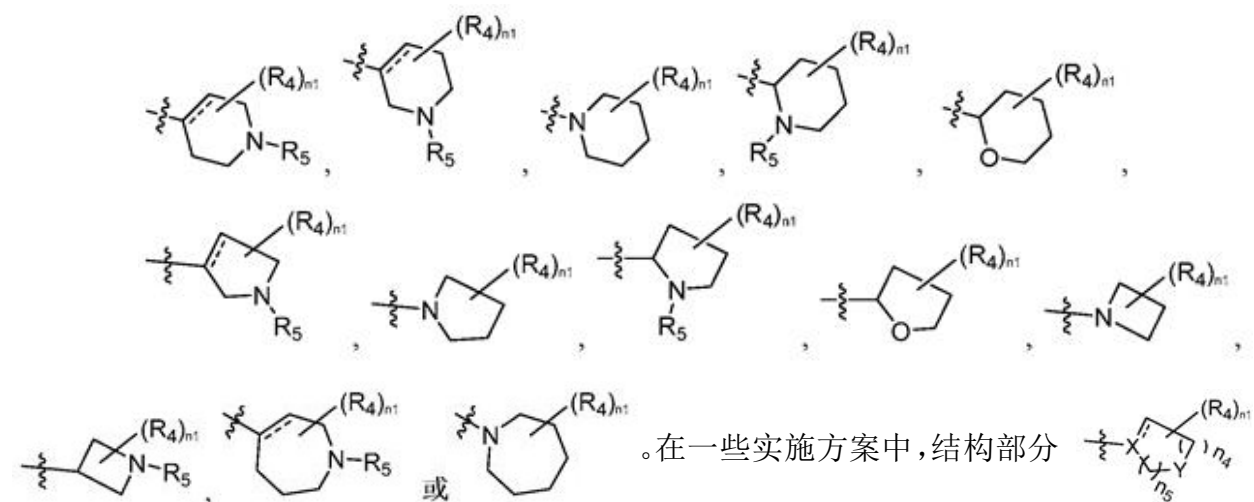


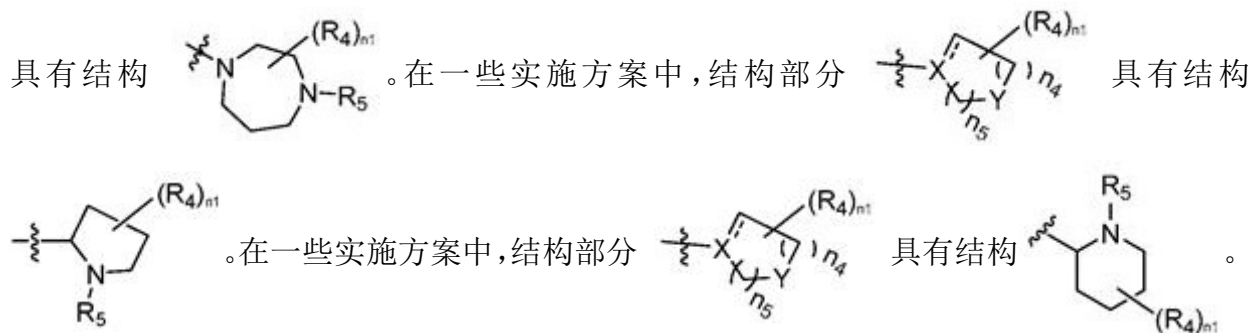
 ,  或  。在一些实施方案中, 结构部分  具有结构

构  或  。在一些实施方案中, 结构部分  具有结构

 。在一些实施方案中, 结构部分  具有结构  。

[0145] 在一些实施方案中, 结构部分  具有结构





[0147] 在一些特定的实施方案中, n_1 为 0 且 R_5 为 H 或烷基。在一些特定的实施方案中, n_1 为 1 且 R_5 为 H 或烷基。

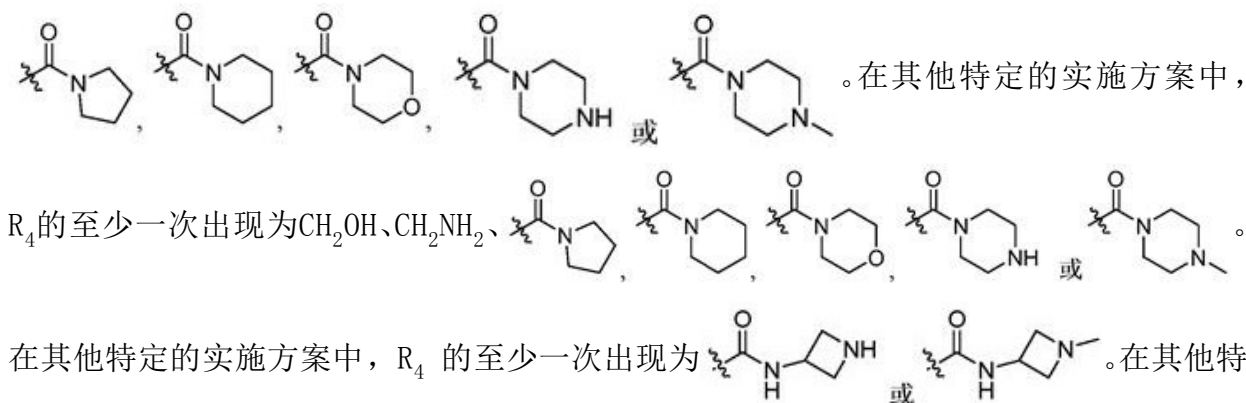
[0148] 在一些特定的实施方案中, R_5 为 H。

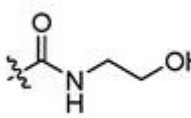
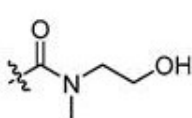
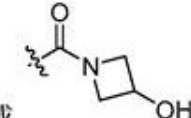
[0149] 在一些实施方案中, R_4 的至少一次出现为 H、CN、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、 CF_3 或 OR_a 。在一些实施方案中, R_4 的至少一次出现为 $(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aR_b$ 或含 N 杂环。在一些实施方案中, R_4 的至少一次出现为氧代、 $(C=O)R_b$ 或 $(C=O)OR_b$ 。在一些实施方案中, R_4 的至少一次出现为 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aSO_2R_b$ 。在一些实施方案中, R_4 的至少一次出现为 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 或 $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aR_b$ 。在一些实施方案中, R_4 的至少一次出现为含 N 杂环。在一些实施方案中, R_4 的至少一次出现为 H 或烷基。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、或仲丁基、戊基、己基、庚基或辛基。

[0150] 在一些实施方案中, R_4 的一次或多次出现为 $(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$ 或 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ 。在一些实施方案中, R_4 的一次或多次出现为 OR_a 、 NR_aR_b 、 $-CH_2OR_a$ 、 $-CH_2NR_aR_b$ 、 $-CH_2CH_2OR_a$ 或 $-CH_2CH_2NR_aR_b$ 。在一些实施方案中, R_4 的至少一次出现为 $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aR_b$ 。在一些实施方案中, R_4 的至少一次出现为 $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n_3}OR_b$ 。在一些实施方案中, R_4 的至少一次或多次出现为 $(C=O)NR_aR_b$ 或 $-CH_2(C=O)NR_aR_b$ 。在一些实施方案中, R_4 的至少一次或多次出现为 $(C=O)NR_aR_b$ 。在一些实施方案中, R_4 的至少一次或多次出现为 $-CH_2(C=O)NR_aR_b$ 。

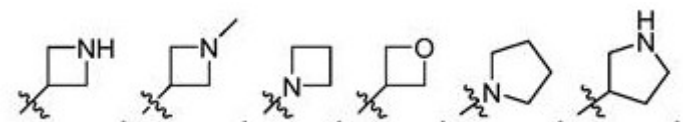
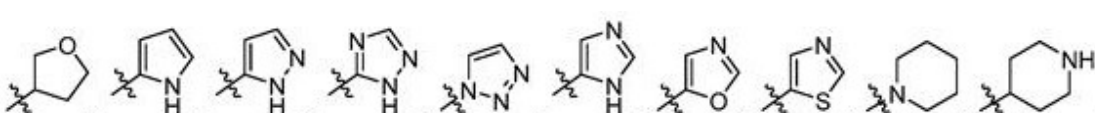
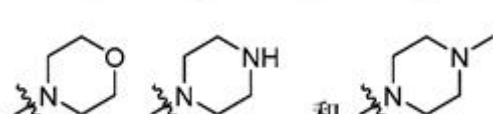
[0151] 在一些实施方案中, R_4 的一次或多次出现为 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_xR_b$ 或 $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_xR_b$; 其中 R_x 为 R_a 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 或 SO_2R_a 。

[0152] 在一些特定的实施方案中, R_4 的至少一次出现为 NH_2 、 CH_2NH_2 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe_2$ 、 $CONMe_2$ 、 $NH(CO)Me$ 、 $NMe(CO)Me$ 、 CH_2CONH_2 、 $CH_2CONHMe_2$ 、 CH_2CONMe_2 、 $CH_2NH(CO)Me$ 或 $CH_2NMe(CO)Me$ 。在其他特定的实施方案中, R_4 的至少一次出现为 CH_2NH_2 、

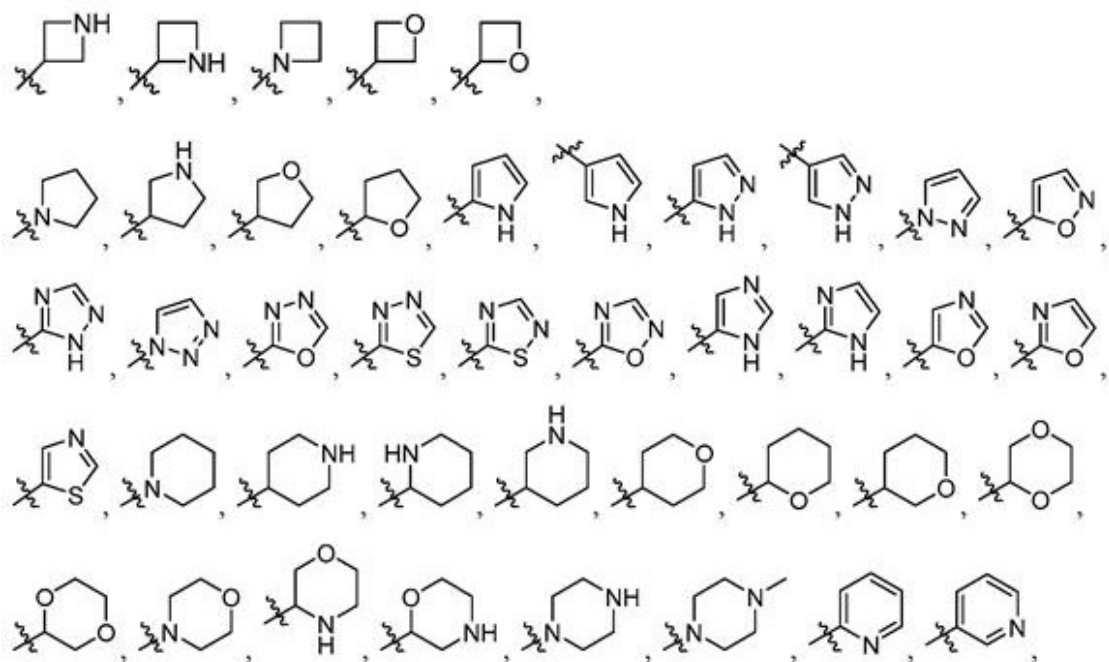


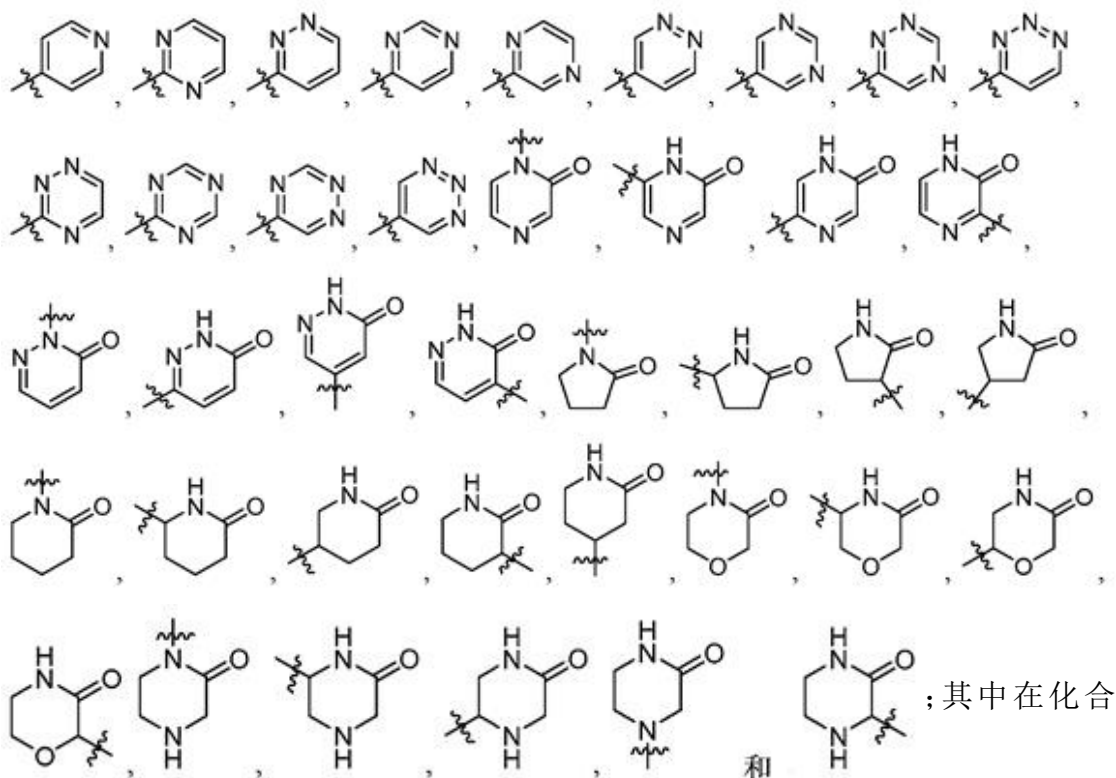
定的实施方案中, R_4 的至少一次出现为 ,  或 .

[0153] 在又其他实施方案中, R_4 的至少一次出现为包含1-3个各自选自N、O和S的杂原子的任选取代的4-、5-或6-元杂环。在进一步的实施方案中, R_4 的至少一次出现为选自以

下的杂环: , , ; 其中在化合价允许的情况下, 所述杂环任选地被烷基、OH, 氧代、或 (C=O) C_{1-4} 烷基取代。

[0154] 在一些实施方案中, R_4 为H、Me、Et、Pr、Bu或选自如下的饱和杂环或杂芳基:





价允许的情况下,所述饱和杂环或杂芳基任选地被以下取代:氰基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基、卤素、OH、NH₂、氧代或(C=O)C₁₋₄烷基。

[0155] 在一些特定的实施方案中,R₄为H、卤素、烷基、OR_a、NR_aR_b或氧代。在其他特定的实施方案中,R₄为H、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、iso-Pr、Bu、iso-Bu、sec-Bu或tert-Bu。在其他特定的实施方案中,R₄为OH、NH₂、NHMe、NMe₂、NHEt、NMeEt、NEt₂或氧代。在又其他特定的实施方案中,R₄的至少一次出现为H、卤素、烷基、OH、NH₂、CN、CF₃、OCF₃、CONH₂、CONHMe₂或CONMe₂。

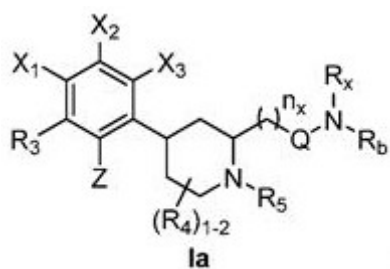
[0156] 在进一步的实施方案中,两个R₄基团与它们所连接的一个或多个碳原子一起形成3-7元任选取代的碳环或杂环。

[0157] 在一些实施方案中,R₅的至少一次出现为H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、(C=O)R_a、(C=O)(CR₆R₇)_{n3}OR_a、(C=O)(CR₆R₇)_{n3}NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b或SO₂R_a。在一些实施方案中,R₅的至少一次出现为H、烷基或环烷基。在一些实施方案中,R₅的至少一次出现为芳基或杂芳基。

[0158] 在一些特定的实施方案中,R₅的至少一次出现为(C=O)R_a、(C=O)-烷基-OR_a、(C=O)-烷基-NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b或SO₂R_a。在一些特定的实施方案中,R₅的至少一次出现为(C=O)R_a或(C=O)-烷基-OR_a。在一些特定的实施方案中,R₅的至少一次出现为(C=O)-烷基-NR_aR_b或(C=O)NR_aR_b。在一些特定的实施方案中,R₅的至少一次出现为(C=O)NR_aR_b、(C=O)CH₂NR_aR_b或(C=O)CH₂CH₂NR_aR_b。

[0159] 在一些实施方案中,R₆和R₇的每次出现独立地为H或烷基。在一些特定的实施方案中,CR₆R₇为CH₂、CHMe、CMe₂、CHEt或CEt₂。在一些特定的实施方案中,CR₆R₇为CH₂。

[0160] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ia的结构:



其中

n_x 为0、1或2；

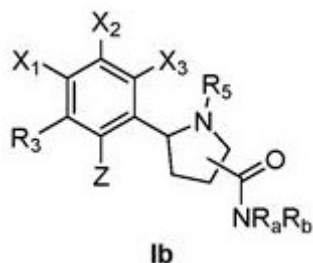
Q为 CR_6R_7 或C=O；和

R_x 为 R_a 、(C=O) R_a 、(C=O) NR_aR_b 或 SO_2R_a 。

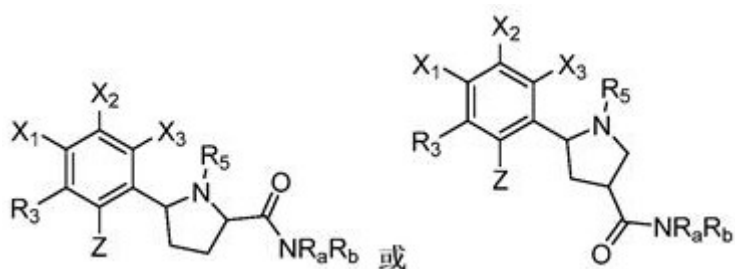
[0161] 在一些实施方案中， n_x 为0或1。在一些实施方案中， R_5 为H或Me。在一些实施方案中，Q为C=O。在一些实施方案中， NR_xR_b 为 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NH(C=O)NH_2$ 、 $NMe(C=O)NH_2$ 、 $NH(C=O)NHMe$ 、 $NMe(C=O)NMe$ 、 $NH(C=O)NMe_2$ 、 $NMe(C=O)NMe_2$ 或 SO_2Me 。在一些实施方案中， NR_xR_b 为 NH_2 、 $NHMe$ 或 NMe_2 。在一些实施方案中， NR_xR_b 为 $NH(C=O)NH_2$ 、 $NMe(C=O)NH_2$ 、 $NH(C=O)NHMe$ 、 $NMe(C=O)NMe$ 、 $NH(C=O)NMe_2$ 或 $NMe(C=O)NMe_2$ 。

[0162] 在一些实施方案中， $==$ 是指单键；X为 CR_4 ；Y为O或 NR_5 ； R_3 为H、烷基、环烷基、任选取代的饱和杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_a 、 SR_a 、卤素、 NR_aR_b 或 $NR_b(C=O)R_a$ ； R_4 为H、烷基或(C=O) NR_aR_b ； R_5 为H或烷基； n_1 为1、2或3； n_4 为0、1或2；和 n_5 为0或1。在一些实施方案中， R_4 为(C=O) NR_aR_b 。

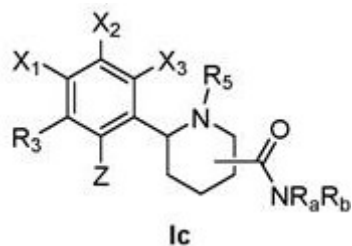
[0163] 在一些实施方案中，所述化合物具有式1b的结构：



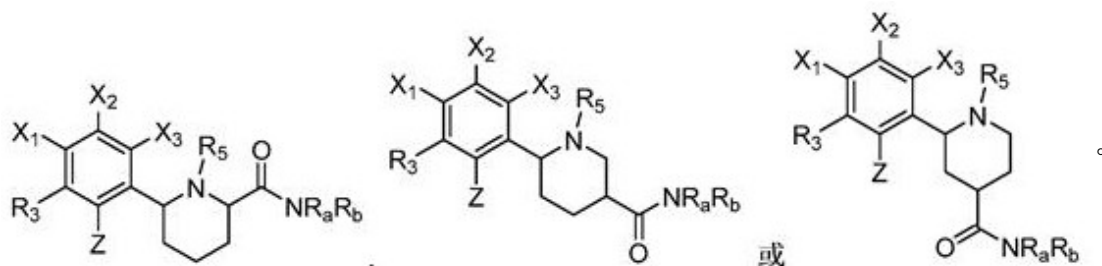
。在一些实施方案中，所述化合物具有结构



[0164] 在一些实施方案中，所述化合物具有式1c的结构：



。在一些实施方案中，所述化合物具有结构



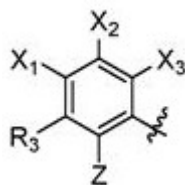
[0165] 在一些实施方案中, Z为 OR_a 。在一些实施方案中, Z为OH或(C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, Z为OH、OMe、OEt、OPr、Oi-Pr、OBu、Oi-Bu、Osec-Bu、Ot-Bu。在一些实施方案中, Z为OH。

[0166] 在一些实施方案中, X_1 为H、卤素、CN、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基。在一些实施方案中, X_1 为H、卤素、氟代烷基、或烷基。在一些实施方案中, X_1 为H或卤素。在其他实施方案中, X_1 为氟代烷基或烷基。在其他实施方案中, X_1 为环烷基。在一些实施方案中, X_1 为H、F、Cl、Br、Me、 CF_2H 、 CF_2Cl 或 CF_3 。在一些实施方案中, X_1 为H、F或Cl。在一些实施方案中, X_1 为F或Cl。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F。在一些实施方案中, X_1 为Cl。在一些实施方案中, X_1 为 CF_3 或 CF_2H 。在一些实施方案中, X_1 为 CF_2Cl 。在一些实施方案中, X_1 为H。

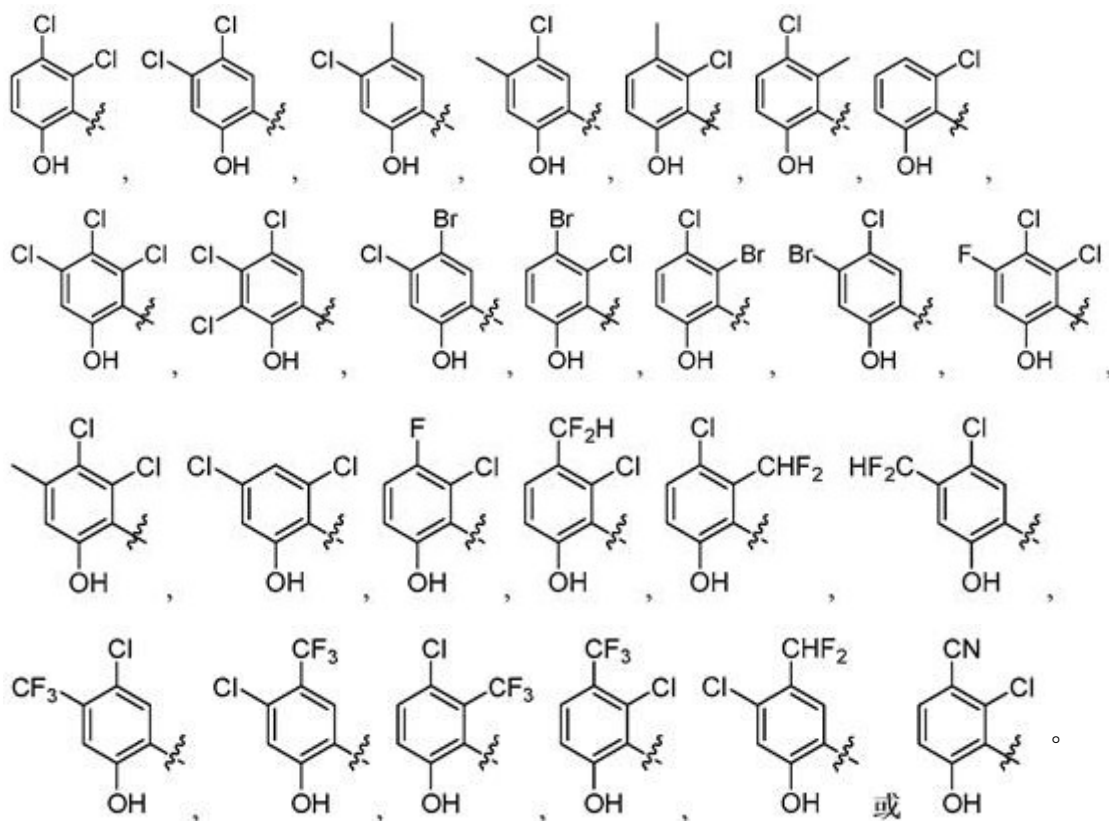
[0167] 在一些实施方案中, X_2 为H、卤素、CN、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基。在一些实施方案中, X_2 为H、卤素、氟代烷基、或烷基。在一些实施方案中, X_2 为H或卤素。在其他实施方案中, X_2 为氟代烷基或烷基。在其他实施方案中, X_2 为环烷基。在一些实施方案中, X_2 为H、F、Cl、Br、Me、 CF_2H 、 CF_2Cl 或 CF_3 。在一些实施方案中, X_2 为H、F或Cl。在一些实施方案中, X_2 为F或Cl。在一些实施方案中, X_2 为H或Cl。在一些实施方案中, X_2 为F。在一些实施方案中, X_2 为Cl。在一些实施方案中, X_2 为 CF_3 或 CF_2H 。在一些实施方案中, X_2 为 CF_2Cl 。在一些实施方案中, X_2 为H。

[0168] 在一些实施方案中, X_3 为H、卤素、CN、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基。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、卤素、氟代烷基、或烷基。在一些实施方案中, X_3 为H或卤素。在其他实施方案中, X_3 为氟代烷基或烷基。在一些实施方案中, X_3 为H、F、Cl、Br、Me、 CF_2H 、 CF_2Cl 或 CF_3 。在一些实施方案中, X_3 为H、F或Cl。在一些实施方案中, X_3 为F或Cl。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F。在一些实施方案中, X_3 为Cl。在一些实施方案中, X_3 为 CF_3 或 CF_2H 。在一些实施方案中, X_3 为 CF_2Cl 。在一些实施方案中, X_3 为H。

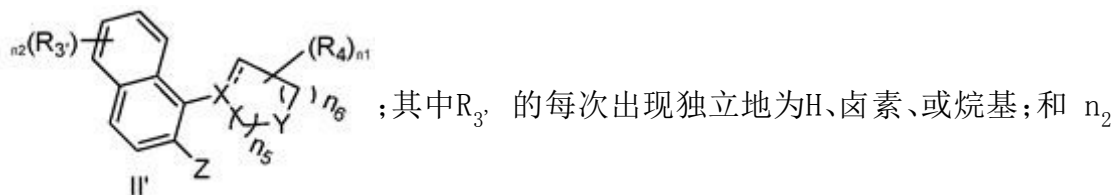
[0169] 在一些实施方案中, 结构部分



具有结构

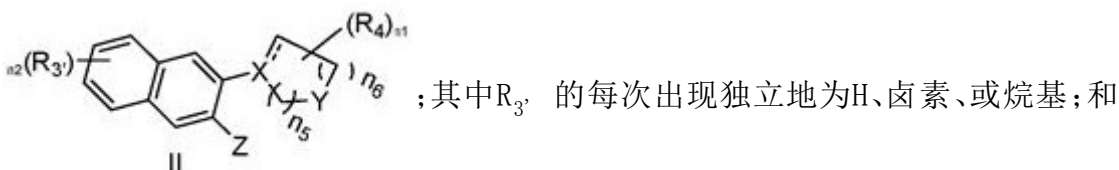


[0170] 在一些实施方案中,式I化合物具有式II'的结构,



为0-3的整数并且其他取代基如本文中所定义。在一些实施方案中, R_3 为H或烷基。在一些实施方案中, R_3 为卤素。

[0171] 在一些实施方案中,式I化合物具有式II的结构,



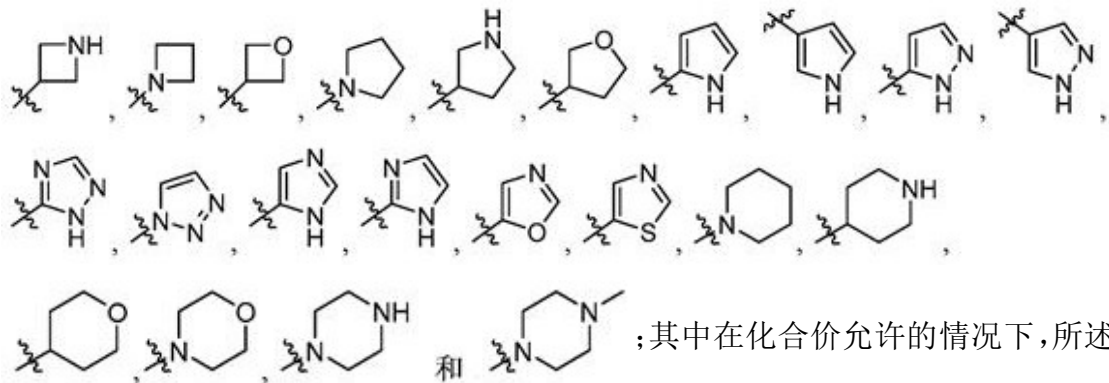
n_2 为0-3的整数并且其他取代基如本文中所定义。在一些实施方案中, R_3 为H或烷基。在一些实施方案中, R_3 为卤素。

[0172] 在一些实施方案中, n_2 为0-3的整数。在一些实施方案中, n_2 为1-3的整数。在一些实施方案中, n_2 为0。在一些实施方案中, n_2 为1或2。在一些实施方案中, n_2 为1。

[0173] 在一些实施方案中, R_3 为H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、CN、 CF_3 、 OR_a 、 SR_a 、卤素、 NR_aR_b 或 NR_b ($C=O$) R_a 。在一些实施方案中, R_3 为H、烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 OR_a 、 SR_a 、卤素、 NR_aR_b 或 NR_b ($C=O$) R_a 。在一些实施方案中, R_3 为H、卤素、氟代烷基、或烷基。在一些实施方案中, R_3 为H或卤素。在一些实施方案中, R_3 为烷基或氟代烷基。在一些实施方案中, R_3 为H、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2

或Me。在一些实施方案中,R₃为H。

[0174] 在一些实施方案中，R_a或R_b的至少一次出现独立地为H、烷基、环烷基、饱和杂环、芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R_a或R_b的至少一次出现独立地为H或烷基。在一些实施方案中，R_a或R_b的至少一次出现独立地为H、Me、Et、Pr或Bu。在一些实施方案中，R_a或R_b的至少一次出现独立地为选自如下的杂环：



杂环任选地被烷基、OH、氧代或 (C=O) C₁₋₄ 烷基取代。在一些实施方案中，R_a 或 R_b 的至少一次出现独立地为 H 或 。

[0175] 在一些实施方案中, R_a 和 R_b 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环, 所述杂环包含所述氮原子和 0-3 个各自选自 N、O 和 S 的另外的杂原子。

[0176] 在一些实施方案中,在化合价允许的情况下, X_1 、 X_2 和 X_3 中的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基任选地被1-4个各自独立地选自以下的取代基所取代:烷基、环烷基、卤代环烷基、卤代烷基、卤素、 CN 、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 和氧代。在一些实施方案中,在化合价允许的情况下, R_3 中的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基任选地被1-4个各自独立地选自如下的取代基所取代:烷基、环烷基、卤代环烷基、卤代烷基、卤素、 CN 、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 和氧代。在一些实施方案中,在化合价允许的情况下, R_4 中的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基任选地被1-4个各自独立地选自如下的取代基所取代:烷基、环烷基、卤代环烷基、卤代烷基、卤素、 CN 、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 和氧代。在一些实施方案中,在化合价允许的情况下, R_5 中的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基任选地被1-4个各自独立地选自如下的取代基所取代:烷基、环烷基、卤代环烷基、卤代烷基、卤素、 CN 、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 和氧代。在一些实施方案中,在化合价允许的情况下, R_6 和 R_7 中的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基任选地被1-4个各自独立地选自以下的取代基所取代:烷基、环烷基、卤代环烷基、卤代烷基、卤素、 CN 、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 和氧代。在一些实施方案中,在化合价允许的情况下, R_a 和 R_b 中的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基任选地被1-4个各自独立地选自以下的取代基所取代:烷基、环烷基、卤代环烷基、卤代烷基、卤素、 CN 、 OR_8 、 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 和氧代。

[0177] 在一些实施方案中, R_8 的每次出现独立地为H、烷基或任选取代的杂环。在一些实施方案中, R_8 的每次出现独立地为H或烷基。在一些实施方案中, R_8 的每次出现是取代的杂环。在一些实施方案中, 两个 R_8 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环, 所述

杂环包含所述氮原子和0-3个各自选自N、O和S的另外的杂原子。

[0178] 在一些实施方案中,式I化合物选自下表1中所示的化合物1-127。

[0179] 缩写

ACN	乙腈
Boc	叔丁氧基羰基
CDI	羰基二咪唑
DAST	二乙基氨基三氟化硫
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIBAL或DIBAL-H	二异丁基氢化铝
DIPA	二异丙基胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DME	二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
EA	乙酸乙酯
EDCI或EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
FA	甲酸
HATU	<i>N</i> -[(二甲基氨基)(3 <i>H</i> -1,2,3-三唑并(4,4- <i>b</i>)吡啶-3-基氧基)亚甲基]- <i>N</i> -甲基甲铵六氟磷酸盐
HOBT	羟基苯并三唑
IPA	异丙醇
LDA	二异丙基氨基锂
PE	石油醚
PMB	4-甲氧基苄基
SEM	三甲基甲硅烷基乙氧基甲基
TBAF	四-正丁基氟化铵
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

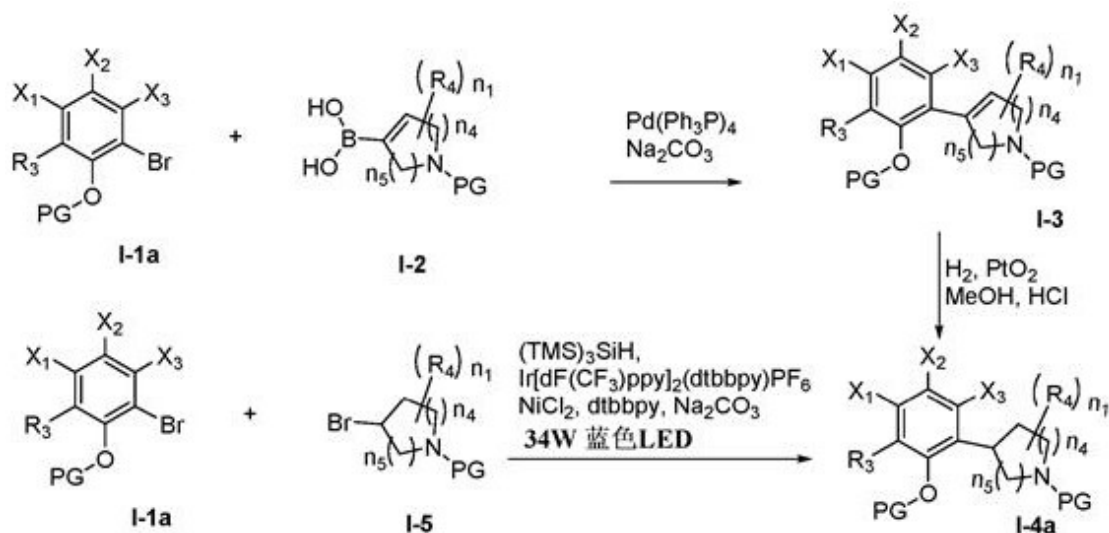
[0180] 制备方法

以下是用于制造本发明化合物的一般合成方案。这些方案是说明性的,并不意味着限制本领域技术人员可用于制造本文公开的化合物的可能技术。对于本领域技术人员来说,不同的方法将是显而易见的。此外,合成中的各个步骤可以以交替的顺序或次序进行以得到所需的化合物。本文引用的所有文件整体并入本文作为参考。例如,以下反应是说明性的,而不是对本文公开的一些起始材料和化合物的制备的限制。

[0181] 下面的方案1-6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进行各种修改以获得与下面给出的本发明的结果相似的结果。在以下实施方案中,合成路线以具有式I结构的化合物或其前体为例进行描述。方案1-6中描述的一般合成路线和下文实施例部分中描述的实施例说明了用于制备本文所述化合物的方法。

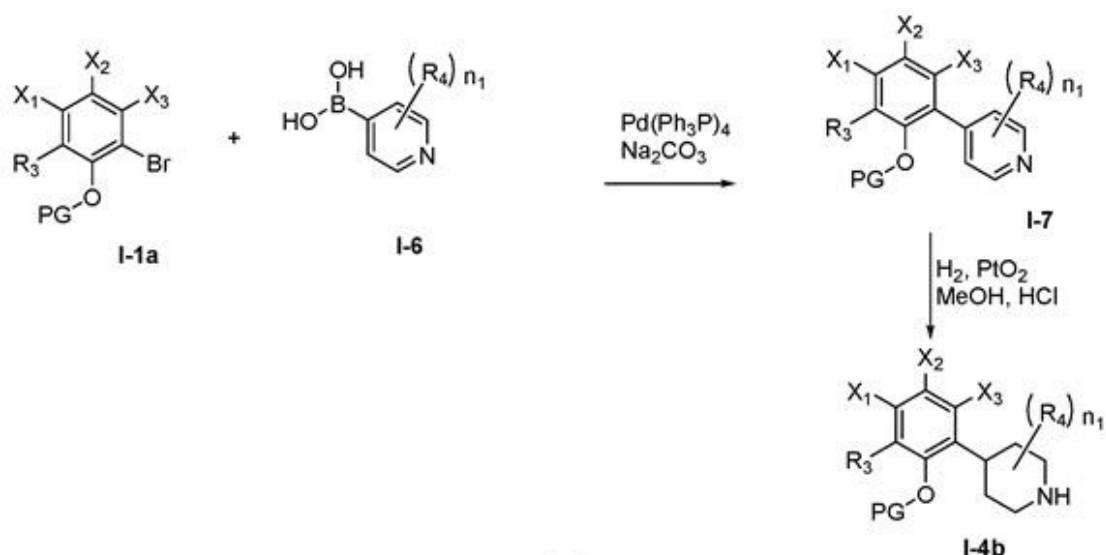
[0182] 如方案1中所示的化合物I-1a、I-2和I-5可以通过本领域已知的任何方法制备和/或可商购获得。如方案1所示,PG是指保护基。保护基的非限制性实例包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH或胺基的保护基的另一保护基。其他取代基在本文中定义。如方案1所示,本文公开的其中X是C或CR₄的化合物可以通过溴苯与硼酸或溴杂环反应来制备。在碱如碳酸钠和合适的催化剂如Pd(PPh₃)₄存在

下,溴苯 I-1a 与乙烯基硼酸杂环 I-2 发生 Suzuki 反应,得到加合物 I-3。I-3 中的双键然后在 PtO_2 和 HCl 存在下在溶剂如甲醇中通过氢化还原,得到中间体 I-4a。或者, I-1a 可以使用三(三甲基甲硅烷基)硅烷、铱和镍催化剂的组合(例如,分别 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 和 NiCl_2) 在蓝色 LED 光照射下在光氧化还原反应中与饱和溴杂环 I-5 反应,直接得到 I-4。在去除化合物 I-4a 的胺上的 N-保护基后,可以通过本领域已知的方法通过酰化、烷基化或还原胺化来修饰 I-4a 的胺。当 R_4 是诸如酯或腈的官能团时,它可以通过本领域已知的方法转化为其他取代基。此外, I-3 中的双键可以被官能化,例如通过硼氢化。可以选择性地去除化合物 I-4a 中的 OH-保护基。



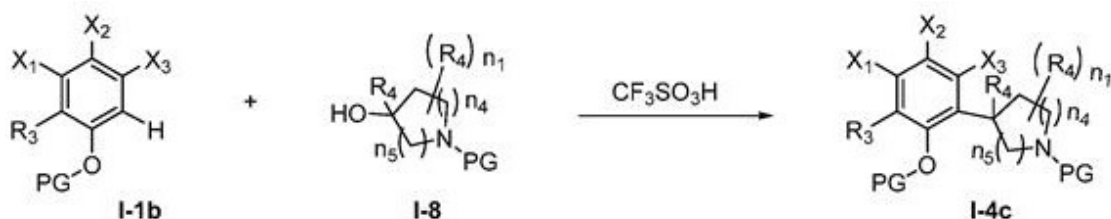
方案 1

[0183] 如方案2中所示的化合物I-1a和I-6可以通过本领域已知的任何方法制备和/或可商购获得。如方案 2 所示,PG 是指保护基。保护基的非限制性实例包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH的保护基的另一保护基。方案2中所示的其他取代基在本文中定义。对于本文公开的其中 n_4 为1且 n_5 为2的化合物,6元环可通过方案2中描述的合成获得。如方案2所示,I-1a与吡啶硼酸I-6之间的Suzuki反应在碱(例如碳酸钠)和合适的催化剂(例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)存在下,得到加合物 I-7,其然后可以在溶剂(例如甲醇)中在 PtO_2 和 HCl 存在下通过氢化还原得到 I-4b。然后可以选择性地除去化合物I-4b中的保护基,得到式I化合物或其前体。



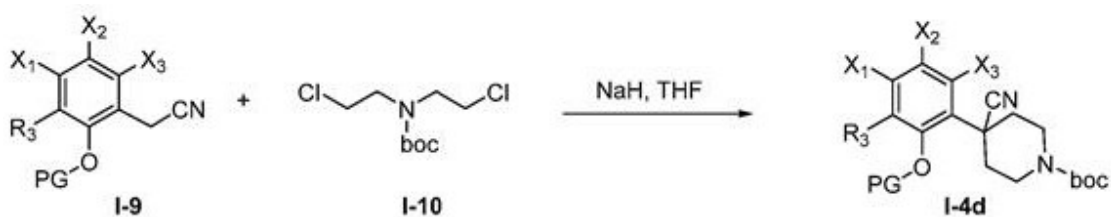
方案 2

[0184] 如方案3中所示的化合物I-1b和I-8可以通过本领域已知的任何方法制备和/或可商购获得。如方案 3 所示,PG 是指保护基。保护基的非限制性实例包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH或胺基的保护基的另一保护基。方案3中所示的其他取代基在本文中定义。对于本文所公开的其中X是CR₄且R₄是烷基的化合物,苯I-1b与叔醇I-8在三氟甲磺酸存在下的反应产生I-4c(方案3)。然后可以任选地除去化合物I-4c中的保护基以提供式I化合物或其前体。



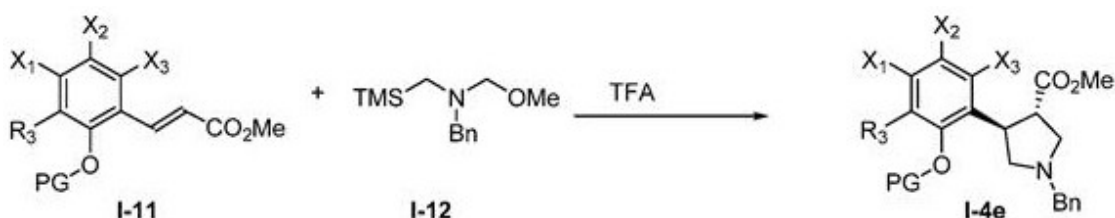
方案 3

[0185] 如方案4中所示的化合物I-9和I-10可以通过本领域已知的任何方法制备和/或可商购获得。如方案 4 所示,PG 是指保护基。保护基的非限制性实例包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH的保护基的另一保护基。方案4中所示的其他取代基在本文中定义。对于本文所公开的其中X为CR₄且R₄为官能团的化合物,本文所公开的其中n₄为1且n₅为2的化合物可在碱例如NaH存在下在溶剂例如THF中通过用N-boc-双-氯乙胺I-10烷基化苯基乙腈I-9形成哌啶腈I-4d获得,如方案4所示。然后可以通过本领域已知的方法将腈转化为其他基团例如酯、氨基甲基、羟甲基或胺。然后可以选择性地除去化合物I-4c (PG, boc)中的保护基,得到式I化合物或其前体。



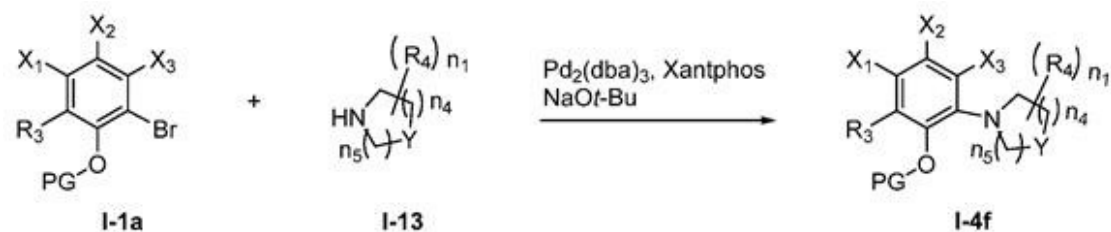
方案 4

[0186] 如方案5所示,化合物I-11和I-12可以通过本领域已知的任何方法制备和/或可商购获得。如方案 5 所示,PG 是指保护基。保护基的非限制性实例包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH的保护基的另一保护基。方案5中所示的其他取代基在本文中定义。对于本文公开的具有 5 元环(例如, $n_4=n_5=1$)其中 X 是 CH 并且 R_4 是官能团的化合物,这些化合物可以通过肉桂酸甲酯 I-11 与 *N*-甲氧基甲基-*N*-三甲基甲硅烷基甲基苄胺 I-12在酸如 TFA 的存在下的偶极环加成形成。如此形成的产物I-4e可以去苄基化(例如,使用氯甲酸1-氯乙酯)并且所得胺可以通过本领域已知的方法进一步衍生化。可以选择性地去除化合物I-4e中的保护基,得到式I化合物或其前体。



方案 5

[0187] 如方案6中所示的化合物I-1a和I-13可以通过本领域已知的任何方法制备和/或可商购获得。如方案 6 所示,PG 是指保护基。保护基的非限制性实例包括Me、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧基羰基、二烷基氨基羰基或本领域已知的适合用作OH的保护基的另一保护基。方案6中所示的其他取代基在本文中定义。对于本文所公开的其中 X 是 N 并且 Y 是 CR_4 或适当取代或保护的 N的化合物,化合物可以由溴苯 I-1a 在钯试剂(例如, $Pd_2(dba)_3$)和合适的配体如 Xantphos、X-phos 或 Ruphos 存在下在碱(例如 NaOt-Bu)的存在下通过与环胺I-13的Buchwald-Hartwig反应形成 I-4f合成,如方案 6 所示。化合物 I-4f中的保护基可以任选地除去以提供式I化合物或其前体。



方案 6

[0188] 方案1-6中描述的反应可以在合适的溶剂中进行。合适的溶剂包括但不限于乙腈、甲醇、乙醇、二氯甲烷、DMF、THF、MTBE或甲苯。方案1-6中描述的反应可以在惰性气氛下,例如在氮气或氩气下进行,或者反应可以在密封管中进行。反应混合物可以在微波中加热或

加热到升高的温度。合适的升高的温度包括但不限于40、50、60、80、90、100、110、120℃或更高或所用溶剂的回流/沸腾温度。或者，反应混合物可以在低于室温的温度下，例如0、-10、-20、-30、-40、-50、-78或-90℃在冷浴中冷却。该反应可以通过除去溶剂或分配有机溶剂相与一个或多个水相来进行，每个水相任选地包含NaCl、NaHCO₃或NH₄Cl。有机相中的溶剂可通过减压蒸发除去，和所得残余物可使用硅胶柱或HPLC纯化。

[0189] 药物组合物

本发明还提供药物组合物，其包含至少一种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或稀释剂。

[0190] 在另一方面，本发明提供药物组合物，其包含至少一种选自本文中所述的式I化合物的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0191] 在某些实施方案中，所述组合物为水合物、溶剂化物或药学上可接受的盐的形式。所述组合物可以通过任何合适的给药途径包括但不限于口服和肠胃外给予受试者。

[0192] 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，其涉及从一个器官或身体的一部分携带或运输主题药剂至另一个器官或身体的一部分。在与制剂的其他成分相容且对患者无害的意义上，每种载体必须是“可接受的”。可以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，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；赋形剂，例如可可脂和栓剂蜡；油类，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇类，例如丁二醇；多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇；酯类，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；海藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇；磷酸盐缓冲溶液；和其他用于药物制剂的无毒相容物质。术语“载体”表示有机或无机成分，天然的或合成的，活性成分与其结合以促进应用。以不存在会显着损害所需药效的相互作用的方式，药物组合物的组分也能够与本发明的化合物混合，并且彼此混合。

[0193] 如上所述，本发明药剂的某些实施方案可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，或通过单独使纯化的游离碱形式的本发明的经纯化的化合物与合适的有机或无机酸反应并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(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛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. (以其整体并入本文中作为参考)

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，这些常规的无毒盐包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些；以及由有机酸，例如乙酸、丁酸(butyonic acid)、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、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲磺酸、甲磺酸、乙烷二磺

酸、草酸、isothionic acid等制备的盐。

[0194] 在其他情况下,本发明的化合物可以含有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。这些盐同样能够在化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或通过单独使纯化的游离酸形式的经纯化的化合物与合适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、仲胺或叔胺反应制备。代表性的碱金属或碱土金属盐包括锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等。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(上述)

润湿剂、乳化剂和润滑剂,例如月桂基硫酸钠、硬脂酸镁和聚环氧乙烷-聚环氧丁烷共聚物以及着色剂、脱模剂、涂层剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0195] 本发明的制剂包括适合于口服、鼻腔、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外给药的那些。制剂可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域中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根据被治疗的宿主和特定的给药方式而变化。可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,该量为约1%至约99%,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%的活性成分。

[0196] 制备这些制剂或组合物的方法包括将本发明的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,通过将本发明的化合物与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后,如果需要,使产品成型来制备制剂。

[0197] 适用于口服给药的本发明制剂可以是胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味的基础,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉剂、颗粒剂或作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,或作为水包油或油包水液体乳液,或作为酏剂或糖浆,或作为糖锭剂(使用惰性基质,例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口水等的形式,每一种都含有预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明的化合物也可以作为大丸剂、舐剂或糊剂给药。

[0198] 在本发明的用于口服给药的固体剂型(胶囊剂、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、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,所述载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或以下任何一种:填充剂或增量剂,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、海藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠和淀粉乙醇酸钠;溶液阻滞剂,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环氧乙烷-聚环氧丁烷共聚物;吸收剂,例如高岭土和膨润土;润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂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。类似类型的固体组合物也可以用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用诸如乳糖(lactose or milk sugars)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0199] 片剂可以通过压制或模制,任选地使用一种或多种辅助成分来制备。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,淀粉乙醇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合适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制成。

[0200] 本发明的药物组合物的片剂和其他固体剂型,例如糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂,可以任选地刻痕或制备有包衣和壳,例如肠溶包衣和药物配制领域中熟知的其他包衣。它们也可以被配制以提供其中活性成分的缓慢或受控释放,例如使用不同比例的羟丁基甲基纤维素以提供所需的释放曲线、其他聚合物基质、脂质体和/或微球。它们可以通过例如通过细菌截留过滤器过滤,或通过加入无菌固体组合物形式的杀菌剂来杀菌,所述杀菌剂可以在使用前立即溶解在无菌水或一些其他无菌可注射介质中。这些组合物还可以任选地包含遮光剂并且可以是它们仅或优选地在胃肠道的特定部分中任选地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。如果合适的话,活性成分也可以与一种或多种上述赋形剂一起呈微囊化形式。

[0201] 用于本发明化合物口服给药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、糖浆剂和酏剂。除了活性成分之外,液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、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、油类(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糖醇的脂肪酸酯及其混合物。此外,环糊精,例如羟丁基- β -环糊精,可用于溶解化合物。

[0202] 除了惰性稀释剂外,口服组合物还可以包括助剂,例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、加香剂和防腐剂。

[0203] 除活性化合物外,混悬剂可含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂和黄蓍胶,以及它们的混合物。

[0204] 本发明化合物的局部或透皮给药的剂型包括粉剂、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、缓冲剂或推进剂混合。

[0205] 除了本发明的活性化合物之外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可以含有赋形剂,例如动植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或它们的混合物。

[0206] 除了本发明的化合物之外,粉剂和喷雾剂还可以含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂可以另外包含常用的推进剂,例如氯氟烃和挥发性未取代的烃,例如丁烷和丁烷。

[0207] 透皮贴剂具有向身体提供本发明化合物的受控递送的附加优点。这种剂型可以通过将药剂溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加本发明药剂通过皮肤的通量。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。

[0208] 眼科制剂、眼药膏、粉剂、溶液剂等也被认为在本发明的范围内。

[0209] 适用于肠胃外给药的本发明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、分散体、悬浮液或乳剂、或可在使用前重

构为无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末,其中可能含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0210] 在某些情况下,为了延长药物的作用,需要减缓药物从皮下或肌肉注射中的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速度则取决于其溶解速度,而溶解速度又可能取决于晶体大小和晶体形式。或者,通过将药物溶解或悬浮在油媒介物中来实现肠胃外给予药物形式的延迟吸收。一种用于长效注射 (depot injection) 的策略包括使用聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物,其中媒介物在室温下是流体并且在体温下固化。

[0211] 通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微囊基质来制备可注射的长效形式。根据药物与聚合物的比例,以及所使用的特定聚合物的性质,可以控制药物的释放速率。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可以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长效可注射制剂。

[0212] 当本发明的化合物作为药物给予人类和动物时,它们可以本身给予或作为含有例如0.1%至99.5% (更优选0.5%至90%) 的活性成分与药学上可接受的载体组合的药物组合物给予。

[0213] 本发明的化合物和药物组合物可以用于联合治疗,即,化合物和药物组合物可以与一种或多种其他所需的治疗或医疗程序同时、在其之前或在其之后施用。在组合方案中采用的特定疗法(疗法或程序)组合将考虑所需疗法和/或程序的相容性以及要实现的所需治疗效果。还应当理解,所采用的疗法可以实现对相同障碍的期望效果(例如,本发明的化合物可以与另一种抗癌剂同时给予)。

[0214] 本发明的化合物可以静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下、局部、口服或通过其他可接受的方式给药。该化合物可用于治疗哺乳动物(例如人类、家畜和驯养动物)、赛马、鸟类、蜥蜴和任何其他可以耐受该化合物的生物的有关节炎病况。

[0215] 本发明还提供了一种药包或试剂盒,其包含一个或多个容器,该容器填充有本发明的药物组合物的一种或多种成分。任选地与此类容器相关联的可以由管理药品或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通知,该通知反映了制造、使用或销售机构对人类给药的批准。

[0216] 对受试者给药

在又一方面,本发明提供了一种治疗有需要的哺乳动物类的病况的方法,该方法包括对哺乳动物类给予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,其中所述病况选自癌症、免疫学障碍、CNS障碍、炎性障碍、胃肠障碍、代谢障碍、心血管障碍和肾病。

[0217] 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、胃部(胃)癌、上皮内肿瘤、白血病、淋巴瘤、肝癌、肺癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤、口服癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾脏(肾)癌、肉瘤、皮肤癌、睾丸癌和甲状腺癌。

[0218] 在一些实施方案中,炎性障碍为炎性皮肤病况、关节炎、牛皮癣、脊椎炎、牙周炎或炎性神经病。在一些实施方案中,胃肠障碍为炎性肠病例如克罗恩病或溃疡性结肠炎。

[0219] 在一些实施方案中,免疫学障碍为移植排斥或自身免疫性疾病(例如类风湿性关

节炎、MS、系统性红斑狼疮或I型糖尿病)。在一些实施方案中,CNS障碍为阿尔茨海默病。

[0220] 在一些实施方案中,代谢障碍为肥胖症或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。

[0221] 在一些实施方案中,哺乳动物类为人类。

[0222] 在一些实施方案中,所述病况选自癌症、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、炎性皮肤病况、炎性神经病、牛皮癣、脊椎炎、牙周炎、炎性肠病、肥胖症、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。

[0223] 在又一方面,描述了阻断有需要的哺乳动物类的Kv1.3钾通道的方法,包括对哺乳动物类给予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。

[0224] 在一些实施方案中,本文所述的化合物选择性阻断Kv 1.3钾通道,对其他钾通道或对钙或钠通道具有最小或没有脱靶抑制活性。在一些实施方案中,本文所述的化合物不阻断 hERG 通道,并因此具有所需的心血管安全特性。

[0225] 本发明的一些方面涉及对受试者给予有效量的组合物以实现特定结果。根据本发明的方法有用的小分子组合物因此可以以适合药物用途的任何方式配制。

[0226] 本发明的制剂以药学上可接受的溶液给药,该溶液可以常规地包含药学上可接受浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、佐剂和任选的其他治疗成分。

[0227] 为了用于治疗,有效量的化合物可以通过任何允许化合物被合适的靶细胞摄取的方式给予受试者。“给予”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来完成。具体的给药途径包括但不限于口服、透皮(例如,通过贴剂)、肠胃外注射(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)。注射可以是单次输注(bolus infusion)或连续输注。

[0228] 例如,根据本发明的药物组合物通常通过静脉内、肌内或其他肠胃外方式给药。它们还可以通过鼻内应用、吸入、局部、口服或作为植入物给药,和甚至直肠或阴道使用也是可能的。合适的液体或固体药物制剂形式是,例如,用于注射或吸入的水溶液或盐水溶液、微囊化的、包被的、包被在微观金颗粒上的、包含在脂质体中的、雾化的、气雾剂、用于植入皮肤的丸剂、或干燥到尖锐的物体上以划入皮肤中。药物组合物还包括颗粒剂、粉剂、片剂、包衣片剂、(微)胶囊剂、栓剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂、乳膏剂、滴剂或具有活性化合物缓释的制剂,在其制剂中赋形剂和添加剂和/或助剂如崩解剂、粘合剂、包衣剂、溶胀剂、润滑剂、调味剂、甜味剂或增溶剂通常如上所述使用。该药物组合物适用于多种药物递送系统。对于本发明药物递送方法的简要回顾,参见Langer R (1990) *Science* 249:1527-33,以其整体并入本文作为参考。

[0229] 包括在本发明方法中使用的组合物中的化合物浓度可以在约1nM至约100M的范围内。有效剂量据信为约10皮摩尔/千克至约100微摩尔/千克的范围。

[0230] 药物组合物优选以剂量单位制备和给药。液体剂量单位是用于注射或其他肠胃外给药的小瓶或安瓿。固体剂量单位是片剂、胶囊剂、粉剂和栓剂。对于患者的治疗,取决于化合物的活性、给药方式、给药目的(即预防性或治疗性)、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。给定剂量的给药既可以通过以单个剂量单位形式的单次给药,也可以通过几个较小剂量单位形式的单次给药。本发明还考虑了以天、周或月的特定

间隔重复和多次给予剂量。

[0231] 组合物可以本身(纯)或以药学上可接受的盐的形式给药。当用于医药时,盐应该是药学上可接受的,但非药学上可接受的盐可以方便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,此类盐可以制备成碱金属或碱土金属盐,例如羧酸基团的钠盐、钾盐或钙盐。

[0232] 合适的缓冲剂包括: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);和磷酸和盐(0.8-2% w/v)。合适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)。

[0233] 适用于肠胃外给药的组合物方便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、林格氏溶液、磷酸盐缓冲盐水和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发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不挥发矿物油或非矿物油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。适用于皮下、肌肉内、腹膜内、静脉内等给药的载体制剂可以在*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA中找到,以其整体并入本文中作为参考。

[0234] 可用于本发明的化合物可以以多于两种此类化合物的混合物形式递送。除了化合物的组合之外,混合物还可以包括一种或多种佐剂。

[0235] 有多种给药途径可供选择。选择的具体模式当然取决于所选的具体化合物、受试者的年龄和一般健康状况、所治疗的具体病况以及治疗功效所需的剂量。一般而言,本发明的方法可以使用医学上可接受的任何给药方式,这意味着产生有效水平的反应而不引起临床上不可接受的副作用的任何方式来实施。上文讨论了优选的给药方式。

[0236] 该组合物可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域中众所周知的任何方法制备。所有方法都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。一般而言,通过将化合物与液体载体、细粒固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后,如果需要,使产品成型,来制备组合物。

[0237] 其他递送系统可包括定时释放、延迟释放或持续释放递送系统。这样的系统可以避免化合物的重复给药,增加受试者和医生的便利。许多类型的释放递送系统对于本领域普通技术人员来说是可用的并且是已知的。它们包括聚合物基体系,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。含有药物的前述聚合物的微囊描述于例如美国专利No. 5,075,109中。递送系统还包括非聚合物系统,它们是: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;蜡包衣;使用常规粘合剂和赋形剂的压片;部分融合的植入物等。具体实例包括但不限于:(a) 侵蚀系统,其中本发明的药剂以基质内的形式被包含,例如美国专利No. 4,452,775、No. 4,675,189和No. 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中透入,如美国专利No. 3,854,480、No. 5,133,974和5,407,686所述。此外,可以使用基于泵的硬件递送系统,其中一些适用于植入。

[0238] Kv1.3钾通道阻断剂的有效性测定

在一些实施方案中,测试本文所述的化合物其对Kv1.3钾通道的活性。在一些实施方案中,测试本文所述的化合物其Kv1.3钾通道电生理学。在一些实施方案中,测试本文所述的化合物其hERG电生理学。

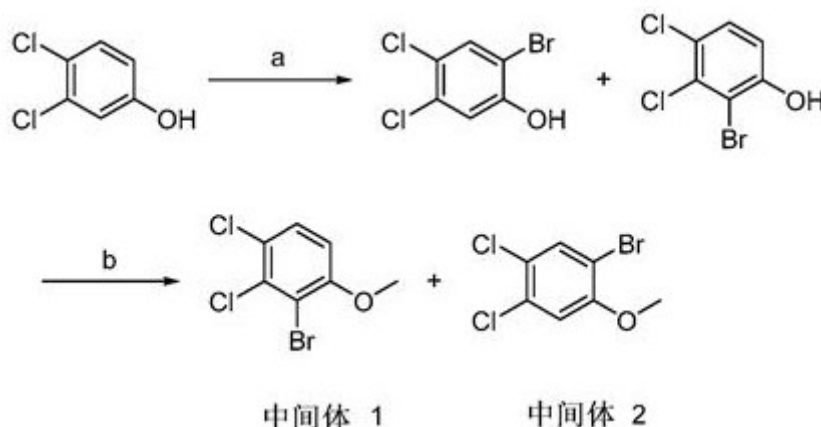
[0239] 等价物

下面的代表性实施例旨在帮助说明本发明,并不旨在也不应被解释为限制本发明的范围。实际上,除了本文所示和描述的那些之外,本发明的各种修改及其许多进一步的实施方案,对于本领域技术人员而言,从本文件的全部内容,包括以下实施例和本文引用的科学和专利的参考文献,将变得显而易见。还应当理解,那些引用的参考文献的内容并入本文作为参考以帮助说明技术状况。以下实施例包含重要的附加信息、示例和指导,可适用于本发明的各种实施方案及其等同物的实践。

实施例

[0240] 实施例1-9描述在合成本文中所公开的代表性式I化合物中所使用的各种中间体。

[0241] 实施例1. 中间体1 (2-溴-3,4-二氯-1-甲氧基苯) 和中间体2 (1-溴-4,5-二氯-2-甲氧基苯)



步骤a:

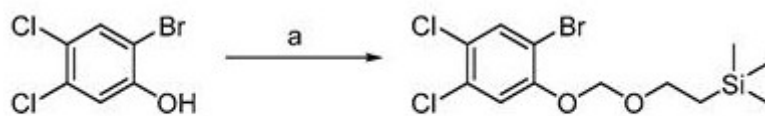
在氮气气氛下在0℃下向3,4-二氯苯酚 (100.00 g, 613.49 mmol) 在DCM (1000 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 Br₂ (98.04 g, 613.49 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌反应溶液16 h。在0℃下用Na₂S₂O₃饱和水溶液 (500 mL) 淬灭反应。用EA (6 x 400 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 400 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为黄色油的2-溴-4,5-二氯苯酚和2-溴-3,4-二氯苯酚的混合物 (100 g, 粗物质)。不进一步纯化下即将粗产物直接用于接下来的步骤。

[0242] 步骤b:

在0℃下向2-溴-4,5-二氯苯酚和2-溴-3,4-二氯苯酚 (32 g, 125.04 mmol, 1 当量) 和K₂CO₃ (54.9 g, 396.87 mmol, 3 当量) 在MeCN (210 mL) 中的粗混合物逐滴添加 MeI (16.5 mL, 116.05 mmol, 2 当量)。在50℃下搅拌反应混合物4 h。过滤反应混合物并浓缩。通过硅胶柱层析法用PE洗脱来纯化残余物以获得作为白色固体的中间体1 (2-溴-3,4-二氯-1-甲氧基苯) (8.7 g, 25.7%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dd, J =

9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); 和作为白色固体的中间体2 (1-溴-4,5-二氯-2-甲氧基苯) (24.3 g, 71.77%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。

[0243] 实施例2. 中间体3 ([2-(2-溴-4,5-二氯苯氧基甲氧基)乙基]三甲基硅烷)

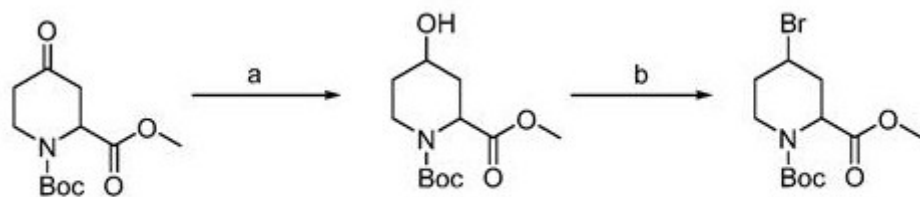


中间体 3

步骤a:

在室温下向2-溴-4,5-二氯苯酚 (31.00 g, 128.15 mmol) 和[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷 (32.00 g, 192.23 mmol) 在DCM (100 mL) 中的搅拌溶液添加 DIEA (49.70 g, 384.46 mmol)。在室温下搅拌所得混合物5 h。用水 (200 mL) 淬灭反应。用DCM (3 x 400 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 200 mL) 洗涤合并的有机层并经 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (50/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的中间体3 ([2-(2-溴-4,5-二氯苯氧基甲氧基)乙基]三甲基硅烷) (44.00 g, 83%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 0.79 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), -0.05 (s, 9H)。

[0244] 实施例3. 中间体4 (4-溴哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯)



中间体 4

步骤a:

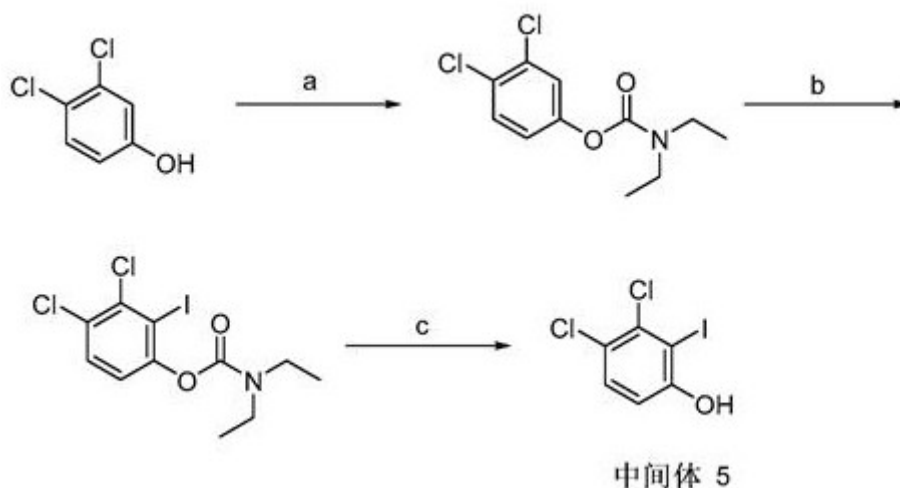
在氮气气氛下在0℃下向4-氧代哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (1.00 g, 3.89 mmol) 在THF (8 mL) 中的搅拌溶液添加 NaBH_4 (0.29 g, 7.77 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌所得混合物2 h。用水 (50 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 50 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为浅黄色油的4-羟基哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (0.90 g, 89%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 260 实测值 260; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.17-4.66 (m, 1H), 4.22-3.83 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.47-2.84 (m, 1H), 2.56-2.36 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 10H)。

[0245] 步骤b:

在室温下向4-羟基哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (0.90 g, 3.47 mmol) 在DCM (8 mL) 中的搅拌混合物添加 PPh_3 (1.37 g, 5.21 mmol) 和 CBr_4 (1.73 g, 5.21 mmol)。在室温下搅拌所得混合物3 h。在室温下用水 (30 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 50 mL)

萃取所得混合物。用盐水 (3 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (1/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的中间体4 (4-溴吡啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯) (0.50 g, 40%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 322, 324 (1 : 1), 实测值 322, 324 (1 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.77-4.67 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56-3.34 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0246] 实施例4. 中间体5 (3,4-二氯-2-碘苯酚)



步骤a:

在氮气气氛下在室温下向3,4-二氯苯酚 (50.00 g, 306.75 mmol)、DMAP (74.95 g, 613.50 mmol) 和 Et_3N (62.08 g, 613.50 mmol) 在DCM (500 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加二乙基氨基甲酰氯 (62.39 g, 460.12 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌反应混合物2 h。在室温下用水 (300 mL) 稀释所得混合物并用EA (3 x 500 mL) 萃取。用盐水 (2 x 200 mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (40/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的N,N-二乙基氨基甲酸3,4-二氯苯酯 (72.00 g, 80%): 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 262, 264 (3 : 2), 实测值 262, 264 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.42 (dq, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 4H), 1.24 (dt, $J = 14.8, 7.2$ Hz, 6H)。

[0247] 步骤b:

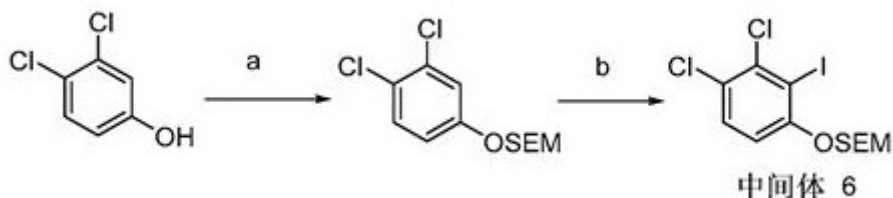
在氮气气氛下在 -78°C 下在0.5 h中向DIPA (42.46 g, 419.64 mmol) 在THF (400 mL) 中的溶液逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (29.32 g, 457.79 mmol, 2.5 M 在己烷中)。在 -78°C 下搅拌20 min后, 在 -78°C 下经20 min向所得溶液逐滴添加N,N-二乙基氨基甲酸3,4-二氯苯酯 (100.00 g, 381.49 mmol) 在THF (100 mL) 中的溶液。在添加后, 在氮气气氛下在 -78°C 下搅拌所得混合物另外的0.5 h。在 -78°C 下经0.5 h向上述混合物逐滴添加 I_2 (101.67 g, 400.56 mmol) 在THF (50 mL) 中的溶液。在 -78°C 下搅拌所得混合物另外的2 h。在 -78°C 下采用 Na_2SO_3 饱和水溶液 (300 mL) 淬灭所得混合物并用EA (3 x 500 mL) 萃取。用盐水 (2 x 200 mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱

层析法用PE/EA (40/1)洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的 N,N -二乙基氨基甲酸3,4-二氯-2-碘苯酯 (117.00 g, 79%): 针对 $C_{11}H_{12}Cl_2INO_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 388, 390 (3 : 2), 实测值 388, 390 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0248] 步骤c:

在0℃下向 N,N -二乙基氨基甲酸3,4-二氯-2-碘苯酯 (65.80 g, 169.58 mmol) 在MeOH (100 mL) 中的搅拌溶液添加NaOH (67.82 g, 1695.75 mmol) 在 H_2O (200 mL) 中的溶液。使所得混合物温热至50℃并搅拌10 h。用HCl水溶液 (1 N) 将该溶液的pH值调节至6~7。在室温下用水 (400 mL) 稀释反应并用EA (3 x 400 mL) 萃取。用盐水 (3 x 100 mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (40/1)洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的中间体5 (3,4-二氯-2-碘苯酚) (47.00 g, 96%): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H)。

[0249] 实施例5. 中间体6 ((2-(3,4-二氯-2-碘苯氧基甲氧基)乙基)三甲基硅烷)



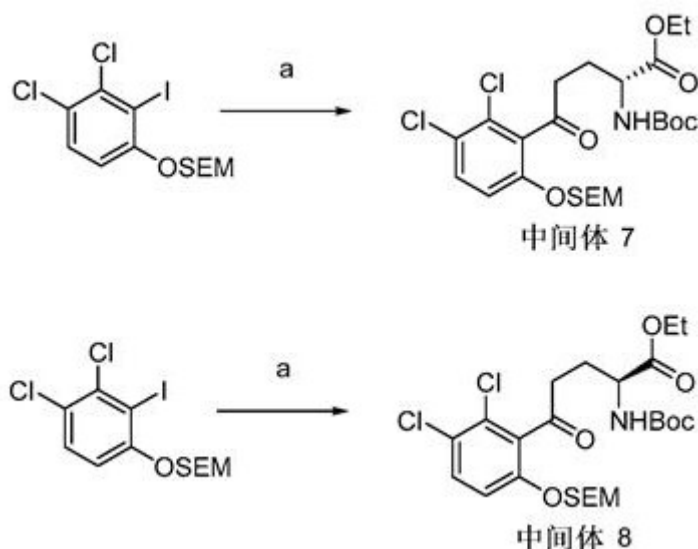
步骤a:

在0℃下向3,4-二氯苯酚 (200 g, 1.23 mol) 和 K_2CO_3 (339 g, 2.45 mol) 在DMF (1 L) 中的搅拌混合物逐滴添加 SEMCl (245 g, 1.47 mol)。在室温下搅拌反应混合物16 h, 用水 (1 L) 稀释并用EA (3 x 1 L) 萃取。用盐水 (3 x 1 L) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (100/1)洗脱来纯化残余物以获得 (2-(3,4-二氯苯氧基甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (250 g, 69%): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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), 3.80-3.72 (m, 2H), 0.94-0.83 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

[0250] 步骤b:

在氮气气氛下在-78℃下经30 min向 (2-(3,4-二氯苯氧基甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (22.0 g, 75.0 mmol) 在THF (250 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 n -BuLi (60 mL, 0.15 mol, 2.5 M 在己烷中)。在搅拌1 h后, 经20分钟添加 I_2 (19.0 g, 75.0 mmol)。搅拌所得溶液1 h, 在0℃下用 NH_4Cl 饱和水溶液 (200 mL) 淬灭, 并用EA萃取 (3 x 200 mL)。用盐水 (3 x 200 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (12/1)洗脱来纯化残余物以获得作为黄色固体的中间体6 ((2-(3,4-二氯-2-碘苯氧基甲氧基)乙基)三甲基硅烷) (20.0 g, 63%): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.84-3.78 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

[0251] 实施例6. 中间体7 ((2*R*)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-氧代戊酸乙酯)和中间体8 ((2*S*)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-氧代戊酸乙酯)

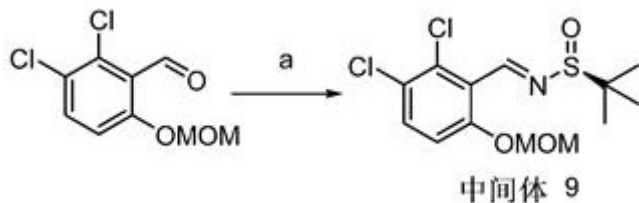


步骤a:

在氮气气氛下在-78 °C下向[2-(3,4-二氯-2-碘苯氧基甲氧基)乙基]三甲基硅烷(中间体6, 实施例5) (2.10 g, 5.01 mmol)在THF (15 mL)中的搅拌溶液逐滴添加 *n*-BuLi (1.90 mL, 4.75 mmol, 2.5 M 在己烷中)。搅拌反应混合物30分钟并添加 (2*R*)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-乙酯 (1.00 g, 3.89 mmol)。搅拌所得溶液1 h, 用NH₄Cl饱和水溶液 (30 mL) 淬灭并用EA (3 x 30 mL) 萃取。用盐水 (3 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (3/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的中间体7 ((2*R*)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-氧代戊酸乙酯) (0.350 g, 16%): 针对C₂₄H₃₇Cl₂NO₇Si [M + Na]⁺计算的LCMS (ESI): 572, 574 (3 : 2) 实测值 572, 574 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.17-5.07 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 3H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。以与中间体7相同的方式制备中间体8 ((2*S*)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-氧代戊酸乙酯): 针对C₂₄H₃₇Cl₂NO₇Si [M + Na]⁺计算的LCMS (ESI): 572, 574 (3 : 2) 实测值 572, 574 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80-3.68 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.42-2.23 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.36-1.22 (m, 3H), 0.95 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.03 (s, 9H)。

[0252] 实施例7. 中间体9 ((*S*)-*N*-[[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]甲叉基]-2-甲基

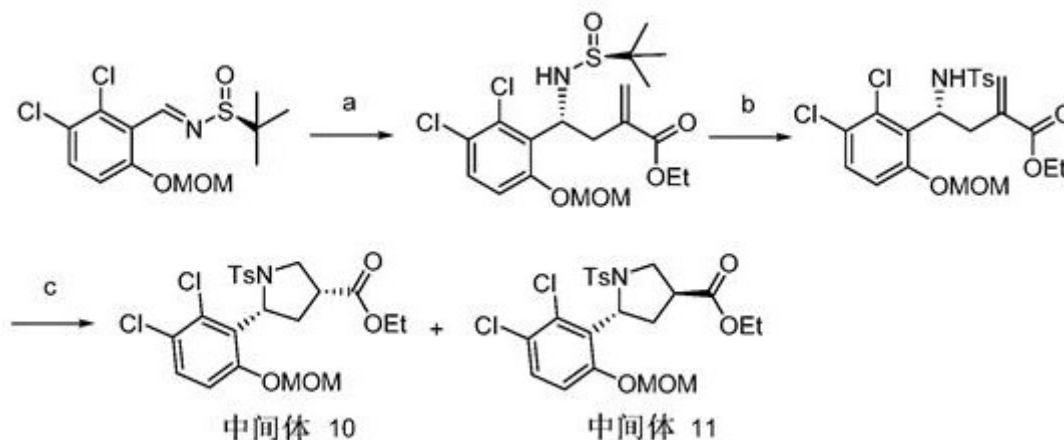
丙烷-2-亚磺酰胺



步骤a:

在氮气气氛下在室温下向2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛 (2.00 g, 8.51 mmol) 和 (S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.55 g, 12.8 mmol) 在THF (20 mL) 中的搅拌溶液添加 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5.82 g, 25.52 mmol)。搅拌所得溶液16 h, 用 NaHCO_3 饱和水溶液 (50 mL) 淬灭, 并用EA (3 x 50 mL) 萃取。用盐水 (3 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (3/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的中间体9 ((S)-N-[[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]甲叉基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺) (2.60 g, 81%): 针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 338, 340 (3 : 2) 实测值 338, 340 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

[0253] 实施例8. 中间体10 ((5R)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺酰基)吡咯烷-3-甲酸乙酯 异构体1) 和中间体11 ((5R)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺酰基)吡咯烷-3-甲酸乙酯 异构体2)



步骤a:

在室温下向 (S)-N-[[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]甲叉基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (中间体9, 实施例7) (1.00 g, 2.96 mmol) 和2-(溴甲基)丙-2-烯酸乙酯 (1.71 g, 8.87 mmol) 在 NH_4Cl (8 mL) 和THF (2 mL) 中的搅拌混合物逐份添加 Zn (0.580 g, 8.87 mmol)。搅拌反应混合物5分钟, 用水 (20 mL) 稀释, 并用EA (3 x 30 mL) 萃取。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用45% ACN/水 (加 10 mM NH_4HCO_3) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的(4R)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-2-甲叉基-4-[[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氨基]丁酸乙酯 (1.40 g, 94%): 针对 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI):

452, 454 (3 : 2) 实测值 452, 454 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.36 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 2H), 5.29-5.11 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.20-3.01 (m, 2H), 1.29 (q, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H)。

[0254] 步骤b:

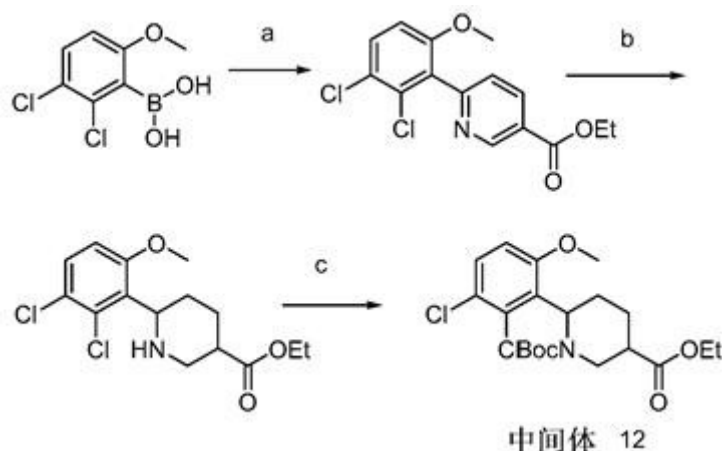
在室温下向 (4R)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-2-甲叉基-4-[[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氨基]丁酸乙酯 (1.56 g, 3.45 mmol) 在 MeOH (10.50 mL) 中的搅拌溶液添加 HCl 水溶液 (2 M, 3.50 mL)。搅拌反应混合物 1 h, 采用 NaHCO_3 饱和水溶液碱化至 pH 8, 并用 EA (3 x 20 mL) 萃取。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。在室温下向残余物在 DCM (10 mL) 中的溶液添加 TsCl (0.660 g, 3.45 mmol)、DMAP (0.110 g, 0.86 mmol) 和 TEA (1.00 mL, 7.18 mmol)。搅拌所得溶液 2 h, 用水 (20 mL) 稀释, 并用 EA (3 x 20 mL) 萃取。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用 PE/EA (4/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的 (4R)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(4-甲基苯磺酰胺基)-2-甲叉基丁酸乙酯 (1.10 g, 76%): 针对 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 524, 526 (3 : 2) 实测值 524, 526 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.51 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.60 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

[0255] 步骤c:

在室温下向 (4R)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(4-甲基苯磺酰胺基)-2-甲叉基丁酸乙酯 (0.600 g, 1.19 mmol) 在 DMF (6 mL) 中的搅拌溶液添加 NaH (53.0 mg, 0.12 mmol, 60% 在油中)。在 110 °C 下搅拌反应混合物 16 h。在室温下用水 (20 mL) 淬灭所得混合物并用 EA (3 x 20 mL) 萃取。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型 TLC 纯化残余物 (PE/EA 3/1) 以获得作为浅黄色固体的中间体 10 ((5R)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺酰基)吡咯烷-3-甲酸乙酯 异构体 1) (0.150 g, 24%): 针对 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 502, 504 (3 : 2) 实测值 502, 504 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.61 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.04-6.91 (m, 1H), 5.52-5.38 (m, 1H), 5.22-5.02 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.14-4.01 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.59-3.46 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 4H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) 和作为浅黄色固体的中间体 11 ((5R)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺酰基)吡咯烷-3-甲酸乙酯 异构体 2) (0.29 g, 46%): 针对 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 502, 504 (3 : 2) 实测值 502, 504 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.60-5.47 (m, 1H), 5.27-5.05 (m, 2H), 4.00-3.85 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H),

2.63-2.47 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39-2.24 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

[0256] 实施例9. 中间体12 (6-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯)



步骤a:

在氮气气氛下在室温下向2,3-二氯-6-甲氧基苯基硼酸 (1.00 g, 4.53 mmol) 和6-溴吡啶-3-甲酸甲酯 (0.980 g, 4.54 mmol) 在甲苯 (32 mL) 和EtOH (8 mL) 中的搅拌溶液添加 K_2CO_3 (1.88 g, 13.6 mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (0.520 g, 0.45 mmol)。在90 °C下搅拌反应混合物2 h, 用水 (50 mL) 稀释, 并用EA (3 x 30 mL) 萃取。用盐水 (3 x 5 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用50% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的6-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-3-甲酸乙酯 (0.600 g, 41%): 针对 $C_{15}H_{13}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 326, 328 (3 : 2) 实测值 326, 328 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51-9.43 (m, 1H), 8.66 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.32-1.24 (m, 3H)。

[0257] 步骤b:

在室温下向6-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-3-甲酸乙酯 (0.600 g, 1.84 mmol) 在AcOH (10 mL) 中的搅拌溶液添加 PtO_2 (42.0 mg, 0.18 mmol)。在氢气气氛 (1.5 atm) 下搅拌反应混合物16 h。过滤所得混合物并用MeOH (3 x 5 mL) 洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用25% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的6-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-3-甲酸乙酯 (0.200 g, 33%): 针对 $C_{15}H_{19}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 332, 334 (3 : 2) 实测值 332, 334 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.44-2.24 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

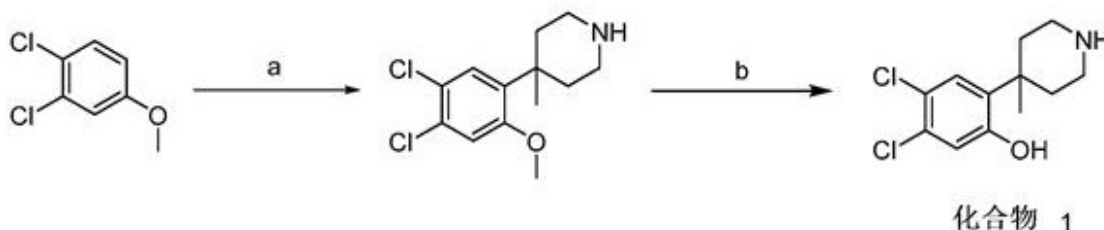
[0258] 步骤c:

在室温下向6-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-3-甲酸乙酯 (0.250 g, 0.75 mmol) 和TEA (0.150 g, 1.51 mmol) 在DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 Boc_2O (0.160 g,

0.75 mmol)。搅拌反应混合物1 h,用水 (20 mL) 稀释,并用EA (3 x 30 mL) 萃取。用盐水 (3 x 5 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用60% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的中间体12 (6-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯) (0.270 g, 59%): 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 432, 434 (3 : 2) 实测值 432, 434 (3 : 2): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.03-2.87 (m, 1H), 2.21-1.92 (m, 2H), 1.91-1.69 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 2.9$ Hz, 9H)。

[0259] 实施例10-81 描述本文中所公开的代表性的式I化合物的合成。

[0260] 实施例10. 化合物1 (4,5-二氯-2-(4-甲基哌啶-4-基)苯酚)



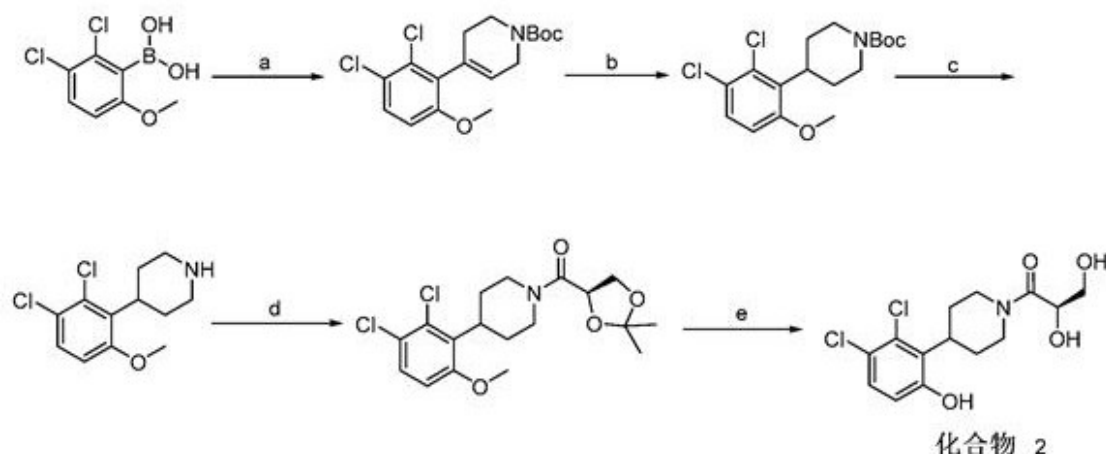
步骤a:

在氮气气氛下在室温下向1,2-二氯-4-甲氧基苯 (0.30 g, 1.70 mmol) 和4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.82 g, 8.47 mmol) 在DCE (5 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 TfOH (6.36 g, 42.37 mmol)。在室温下搅拌反应溶液24 h。在室温下用水 (50 mL) 淬灭反应。用EA (5 x 30 mL) 萃取反应混合物。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为棕色固体的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-4-甲基哌啶 (0.24 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 274, 276 (3 : 2), 实测值 274, 276 (3 : 2)。

[0261] 步骤b:

在室温下搅拌4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-4-甲基哌啶 (0.24 g, 0.88 mmol) 和 BBr_3 (1.76 g, 7.01 mmol) 在DCM (0.5 mL) 中的溶液2 h。在0°C下用水 (1 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱, 100 Å, 5 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH_4HCO_3 和 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在9 min内30% B至70% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 7.54 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物1 (4,5-二氯-2-(4-甲基哌啶-4-基)苯酚) (100 mg, 50%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 260, 262 (3 : 2), 实测值 260, 262 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.19 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.82-2.55 (m, 4H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。

[0262] 实施例11. 化合物2 ((2R)-1-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-1-基]-2,3-二羟基丙烷-1-酮)



步骤a:

在室温下向2,3-二氯-6-甲氧基苯基硼酸 (实施例78, 步骤a) (0.50 g, 2.26 mmol) 和4-(三氟甲烷磺酰基氧基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.75 g, 2.26 mmol) 在二氧六环 (8 mL) 和H₂O (2 mL) 中的搅拌混合物添加 Na₂CO₃ (0.72 g, 6.79 mmol) 和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.18 g, 0.27 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌所得混合物2 h。在冷却至室温后,用水 (30 mL) 稀释所得混合物。用EA (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.54 g, 63%): 针对C₁₇H₂₁Cl₂NO₃ [M + H - 56]⁺计算的LCMS (ESI) 302, 304 (3 : 2), 实测值302, 304 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.60 (m, 2H), 2.37-2.17 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0263] 步骤b:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.50 g, 1.40 mmol) 和PtO₂ (0.10 g, 0.45 mmol) 在MeOH (10 mL) 中的搅拌溶液添加 HCl (6 N, 1 mL)。在氢气气氛 (1.5 atm) 下在室温下用氢气将所得混合物脱气三次并搅拌2 h。过滤反应混合物并在减压下浓缩滤液以获得作为黄色油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.50 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对C₁₇H₂₃Cl₂NO₃ [M + H - 56]⁺计算的LCMS (ESI): 304, 306 (3 : 2), 实测值304, 306 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.95-2.76 (m, 2H), 2.45-2.24 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

[0264] 步骤c:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.50 g, 1.39 mmol) 在DCM (4 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (1 mL)。在室温下搅拌所得溶液1 h。用NaHCO₃ 饱和水溶液将混合物碱化至pH 8。用EA (3 x 20 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为黄色

油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶 (0.40 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $C_{12}H_{15}Cl_2NO$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI) 260, 262 (3 : 2), 实测值 260, 262 (3 : 2)。

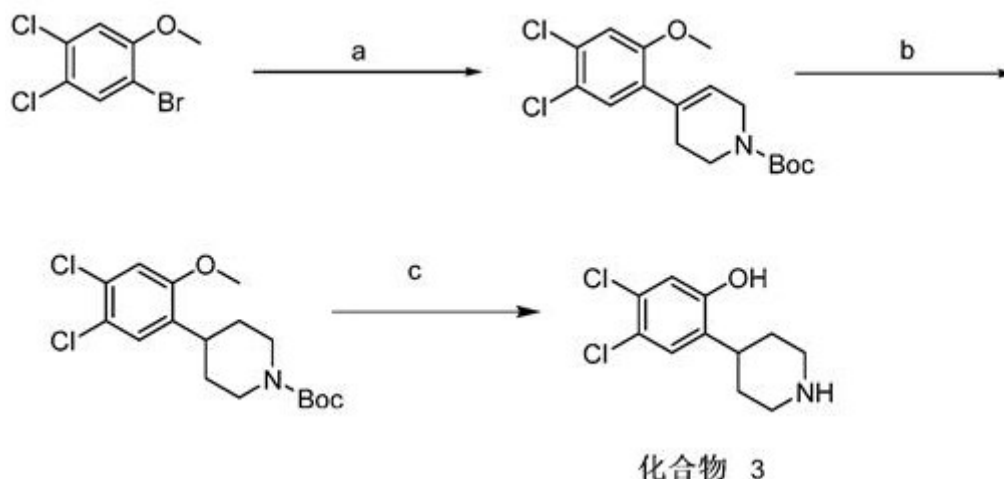
[0265] 步骤d:

在室温下向(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲酸 (0.34 g, 2.31 mmol) 和 HATU (0.88 g, 2.31 mmol) 在DMF (7mL) 中的搅拌混合物添加 4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶 (0.40 g, 1.54 mmol) 和 Et_3N (0.47 g, 4.61 mmol)。在室温下搅拌所得混合物 1 h。用水 (300 mL) 稀释所得混合物。用EA (3 x 20 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用50% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-1-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羰基]哌啶 (0.43 g, 79% 共三步): 针对 $C_{18}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + 1]^+$ 计算的LCMS (ESI): 388, 390 (3 : 2), 实测值 388, 390 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.26-3.09 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.53-2.26 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

[0266] 步骤e:

在0°C下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-1-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羰基]哌啶 (0.43 g, 1.11 mmol) 在DCM (3 mL) 中的搅拌混合物逐滴添加 BBr_3 (1.66 g, 6.63 mmol)。在0°C下搅拌所得溶液30 min。在0°C下用 NH_4Cl 饱和水溶液淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μm ; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 在7 min中22% B至38% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 8.25 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩作为灰白色固体的化合物2 ((2R)-1-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-1-基]-2,3-二羟基丙烷-1-酮) (185.9 mg, 50%)。针对 $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4$ $[M + 1]^+$ 计算的LCMS (ESI): 334, 346 (3 : 2), 实测值 334, 346 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.81-3.60 (m, 3H), 3.20 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.63-2.40 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H)。

[0267] 实施例12. 化合物3 (4,5-二氯-2-(哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在氮气气氛下在室温下向4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (1.30 g, 4.21 mmol)、中间体2 (1.00 g, 3.91 mmol) 和 K_2CO_3 (1.70 g, 12.30 mmol) 在水 (5 mL) 和1,4-二氧六环 (20 mL) 中的混合物添加 Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (54 mg, 0.07 mmol)。将混合物温热至80℃并在氮气气氛下搅拌2 h。在冷却至室温后,将反应混合物倾倒入水 (50 mL) 中并用EA (3 x 50 mL) 萃取。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (10/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色半固体的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.23g, 80%): 针对 $C_{17}H_{21}Cl_2NO_3 [M + H - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 343, 345 (3 : 2), 实测值: 343, 345 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.46 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0268] 步骤b:

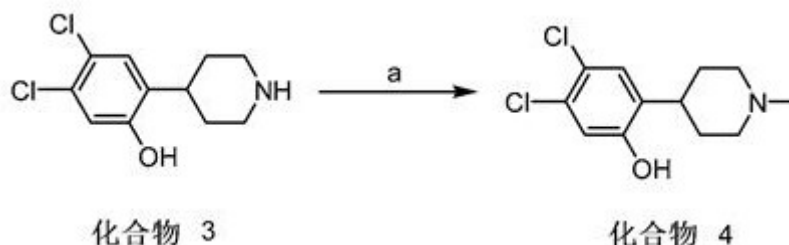
在室温下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 0.56 mmol) 在MeOH (4 mL) 中的搅拌溶液添加 PtO_2 (50 mg, 0.22 mmol)。用氢气将反应混合物脱气并在氢气气氛 (1.5 atm) 下在室温下搅拌2 h。过滤混合物并在减压下浓缩滤液以获得作为无色油的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.16 g, 57%): 针对 $C_{17}H_{23}Cl_2NO_3 [M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 345, 347 (3 : 2), 实测值 345, 347 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 12.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

[0269] 步骤c:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.16 g, 0.44 mmol) 在DCM (4 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.88 g, 3.53 mmol)。在室温下搅拌反应10 h。在室温下用水 (1 mL) 淬灭反应并用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液对混合物调节pH至7-8。在减压下浓缩混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在9 min中20% B至40% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间:

7.58 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为浅黄色固体的化合物3 (4,5-二氯-2-(哌啶-4-基)苯酚) (31.6 mg, 28%): 针对 $C_{11}H_{13}Cl_2NO$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 246, 248 (3 : 2), 实测值 246, 248 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.18 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)。

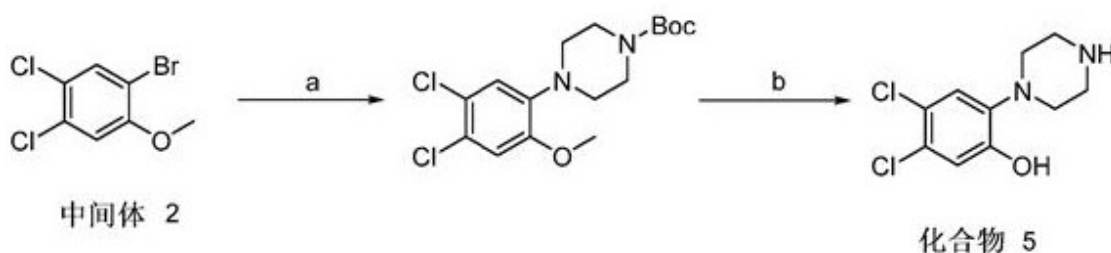
[0270] 实施例13. 化合物4 (4,5-二氯-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在室温下向化合物3 (实施例12) (4,5-二氯-2-(哌啶-4-基)苯酚) (0.10 g, 0.41 mmol) 和多聚甲醛 (18 mg, 0.60 mmol) 在MeOH (2 mL) 中的搅拌溶液添加 AcOH (24 mg, 0.40 mmol) 和 $NaBH(OAc)_3$ (0.26 g, 1.23 mmol)。在室温下搅拌反应2 h。用 NH_4Cl 饱和和水溶液 (1 mL) 淬灭反应并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 作为柱的条件: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含 20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在9 min内30% B至70% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 8.11 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物4 (4,5-二氯-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯酚) (50 mg, 47%): 针对 $C_{12}H_{15}Cl_2NO$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 260, 262 (3 : 2), 实测值: 260, 262 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.09 (br, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.85 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H)。

[0271] 实施例14. 化合物5 (4,5-二氯-2-(哌嗪-1-基)苯酚)



步骤a:

在氮气气氛下在室温下向中间体2 (0.20 g, 0.78 mmol) 和哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.22 g, 1.17 mmol) 在1,4-二氧六环 (8 mL) 中的搅拌溶液添加 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (81 mg, 0.08 mmol)、XantPhos (45 mg, 0.08 mmol)、 $t-BuONa$ (0.19 g, 2.34 mmol)。在氮气气氛下在90°C下搅拌所得混合物2 h。在冷却至室温后, 采用EA (30 mL) 和水 (30 mL) 的共溶剂稀释所得混合物。采用EA (3 x 30 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层和经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (4/

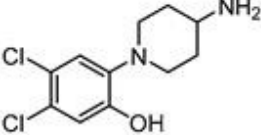
1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.17 g, 62%): 针对 $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 361, 363 (3 : 2), 实测值 361, 363 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.03 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 4H), 2.95-2.87 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

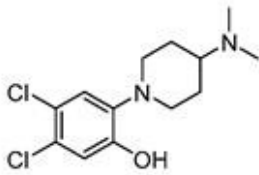
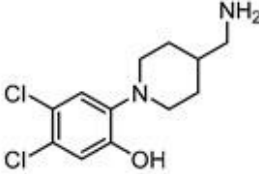
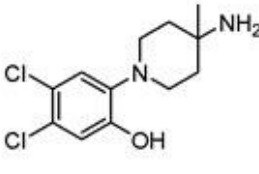
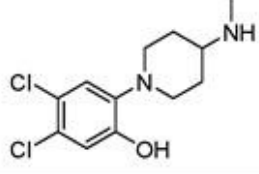
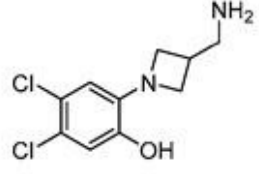
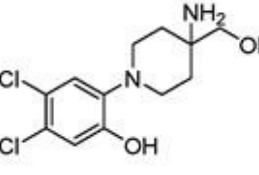
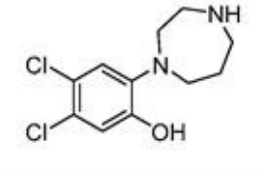
[0272] 步骤b:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.17 g, 0.48 mmol) 在DCM (4 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.60 g, 2.41 mmol)。在室温下搅拌所得混合物1 h。在室温下用水 (2 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6.5 min中35% B至75% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 6.41 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为黄色固体的化合物5 (4,5-二氯-2-(哌嗪-1-基)苯酚) (54 mg, 45%): 针对 $C_{10}H_{12}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 247, 249 (3 : 2), 实测值 247, 249 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.04 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.37-3.30 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 4H)。

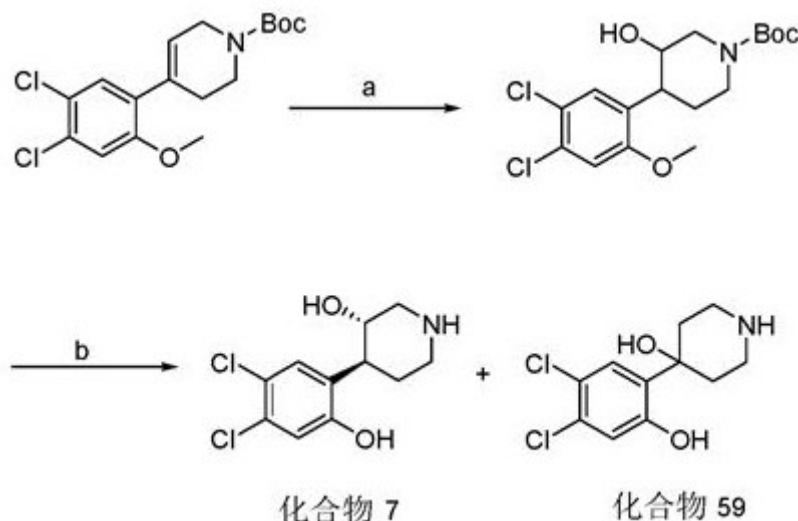
[0273] 以与针对化合物5所述类似的方式由中间体2和相应胺(可由商业来源获得)起始制备下表1A中的化合物。

表 1A

化合物编号	结构	化学名称	MS: $(M + H)^+$ & 1H NMR
8		2-(4-氨基哌啶-1-基)-4,5-二氯苯酚	$[M + H]^+$: 261, 263 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.47 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H).

23		4,5-二氯-2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]苯酚	[M + H] ⁺ : 289, 291 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.01 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.47-3.30 (m, 2H), 2.63-2.47 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 7H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H).
28		2-[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]-4,5-二氯苯酚	[M + H] ⁺ : 275, 277 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.06 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.65 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.85 (dd, J = 12.3, 3.3 Hz, 2H), 1.56-1.37 (m, 3H).
25		2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-4,5-二氯苯酚	[M + H] ⁺ : 275, 277 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.06 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.19 (s, 3H).
24		4,5-二氯-2-[4-(甲基氨基)哌啶-1-基]苯酚	[M + H] ⁺ : 275, 277 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.01 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.64-2.45 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 2H).
31		2-(3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-4,5-二氯苯酚	[M + H] ⁺ : 247, 249 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6.76 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.06 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 1H).
33		2-[4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基]-4,5-二氯苯酚	[M + H] ⁺ : 291, 293 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.12 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 4H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 2H).
37		4,5-二氯-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯酚	[M + H] ⁺ : 261, 263 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.05 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 4H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H).

[0274] 实施例15. 化合物7 ((3R,4R)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-3-醇)和化合物59 (4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-4-醇)



步骤a:

在氮气气氛下在0℃下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (0.50 g, 1.40 mmol) 在THF (5 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (2.1 mL, 21.94 mmol, 1 M 在THF中)。在室温下搅拌该溶液3 h。在冷却至0℃后, 逐滴添加 H_2O_2 (3 mL) 和NaOH水溶液 (1 M, 8 mL)。使所得混合物温热至室温并搅拌3 h。在此之后, 在减压下浓缩该反应。通过硅胶柱层析法用PE/EA (1/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为淡黄色固体的 4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.42 g, 79%): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H} - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 361, 363 (3 : 2), 实测值 361, 363 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.44-4.29 (m, 1H), 4.23-4.06 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.79-2.53 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0275] 步骤b:

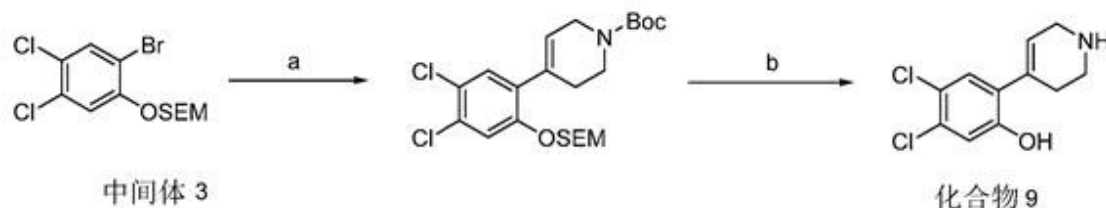
在0℃下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.40 g, 1.06 mmol) 在DCM (3 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 BBr_3 (0.83 g, 6.36 mmol)。在室温下搅拌所得混合物1.5 h。在室温下用水 (1 mL) 淬灭反应并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C18 OBD 制备型100 Å, 5 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水; 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在9 min中 24% B至25% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: RT_1 : 4.90 min; RT_2 : 7.54 min。

[0276] 在4.90 min获得作为灰白色固体的较快洗脱的异构体化合物59 (4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-4-醇): 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 262, 264 (3 : 2), 实测值 262, 264 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 2H), 1.93 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H)。

[0277] 在7.54 min获得作为灰白色固体的较慢洗脱的异构体化合物7 (3R,4R)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-3-醇: 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 262, 264 (3 : 2), 实测值 262, 264 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.79 (td, $J = 10.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.06-2.84

(m, 2H), 2.60 (td, $J = 12.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 12.0, 10.3$ Hz, 1H), 1.88-1.70 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 1H)。

[0278] 实施例16. 化合物9 (4,5-二氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在氩气气氛下在室温下向中间体3 (0.20 g, 0.54 mmol)、 Na_2CO_3 (0.17 g, 1.61 mmol) 和4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.25 g, 0.81 mmol) 在1,4-二氧六环 (4 mL) 和 H_2O (1 mL) 中的混合物添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (39 mg, 0.05 mmol)。用氩气将所得混合物脱气三次并在85℃下搅拌16 h。在冷却至室温后,用水 (20 mL) 稀释反应并用EA (3 x 30 mL) 萃取。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (10/1) 洗脱来纯化残余物获得作为浅橙色油的4-(4,5-二氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 78%): 针对 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 474, 476 (3 : 2), 实测值 474, 476 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.03-0.89 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

[0279] 步骤b:

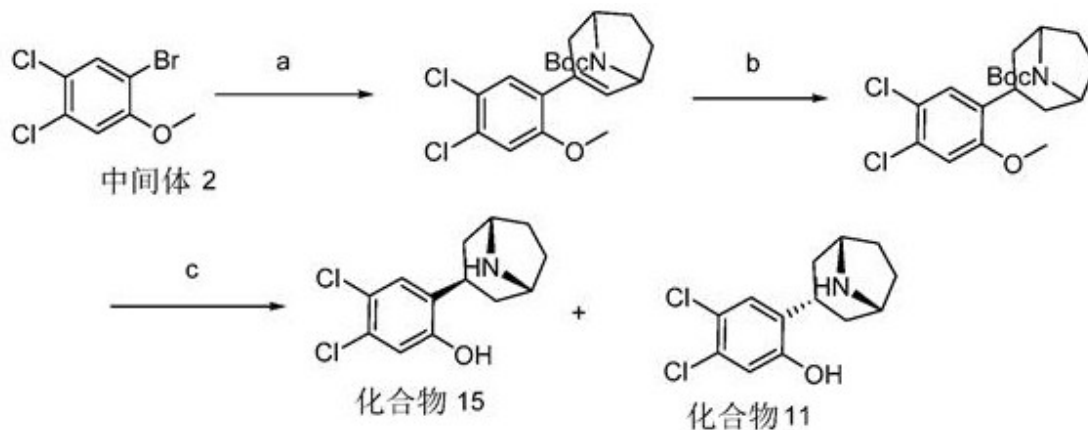
在0℃下向4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 0.42 mmol) 在DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (2 mL)。在室温下搅拌所得溶液1 h。在减压下浓缩该反应。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在9 min中20% B至55% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 7.74 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物9 (4,5-二氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯酚) (15 mg, 14%): 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 244, 246 (3 : 2), 实测值 244, 246 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.22 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.99-5.92 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.32-2.26 (m, 2H)。

[0280] 以与针对化合物9所述类似的方式由中间体3和相应硼酸或酯(可由商业来源获得)起始制备下表1B中的化合物。

表 1B

化合物编号	结构	化学名称	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H NMR
19		4,5-二氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)苯酚	[M + H] ⁺ : 244, 246 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.13 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.94-5.84 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H)/
20		4,5-二氯-2-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)苯酚	[M + H] ⁺ : 230, 232 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.22 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.63-6.51 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 2H).
17		2-[8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基]-4,5-二氯苯酚	[M + H] ⁺ : 270, 272 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.06 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.11 (dt, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.19-2.01 (m, 2H), 2.01-1.76 (m, 2H).

[0281] 实施例17. 化合物15 (2-[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基]-4,5-二氯苯酚 异构体1)和化合物11 (2-[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基]-4,5-二氯苯酚 异构体2)



任意指定针对化合物11和15的绝对构型。

[0282] 步骤a:

在氮气气氛下在室温下向中间体2 (0.53 g, 2.07 mmol) 和3-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (0.83 g, 2.48 mmol,) 在1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中的搅拌溶液添加 Pd(PPh₃)₄ (48 mg, 0.04 mmol) 和Na₂CO₃ (0.66 g, 6.23 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌所得混合物2.5 h。在冷却至室温后,用EA (50 mL) 和水 (50 mL) 稀释该反应。采用EA (3 x 50 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。

通过硅胶柱层析法用PE/EA (8/1)洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (0.52 g, 66%): 针对 $C_{19}H_{23}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 384, 386 (3 : 2), 实测值: 384, 386 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 4.37 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.26-2.05 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

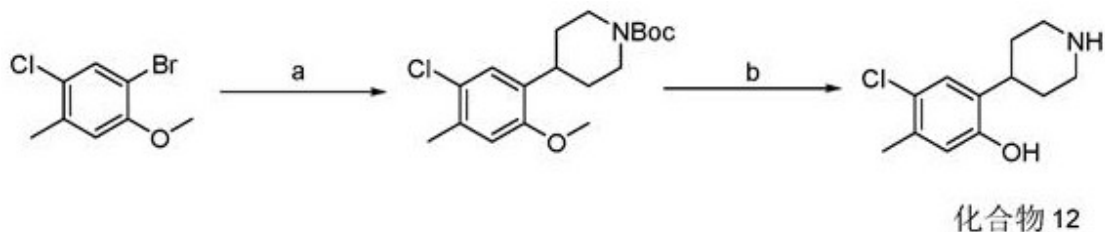
[0283] 步骤b:

在氢气气氛 (1.5 atm) 下在室温下搅拌3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 0.52 mmol) 和 PtO_2 (18 mg, 0.08 mmol) 在 MeOH (2 mL) 中的脱气混合物20 h。过滤所得混合物并在减压下浓缩滤液以获得作为灰白色固体的3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (0.17 g, 85%): 针对 $C_{19}H_{25}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 386, 388 (3 : 2), 实测值: 386, 388 (3 : 2)。

[0284] 步骤c:

在室温下向3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (0.17 g, 0.440 mmol) 在DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (1.10 g, 4.39 mmol)。在室温下搅拌所得混合物1 h。在室温下用 Na_2CO_3 饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在9 min中20% B至80% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: RT_1 : 8.41 min, RT_2 : 8.55 min。在8.41 min下收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为浅黄色固体的化合物15 (2-[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基]-4,5-二氯苯酚) 异构体1 (18.1 mg, 15%): 针对 $C_{13}H_{15}Cl_2NO$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 272, 274 (3 : 2), 实测值: 272, 274 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 4H), 1.87-1.70 (m, 4H)。在8.55 min下收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为浅黄色固体的化合物11 (2-[8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基]-4,5-二氯苯酚) 异构体2 (20.2 mg, 17%): 针对 $C_{13}H_{15}Cl_2NO$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 272, 274 (3 : 2), 实测值: 272, 274 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H)。

[0285] 实施例18. 化合物12 (4-氯-5-甲基-2-(哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

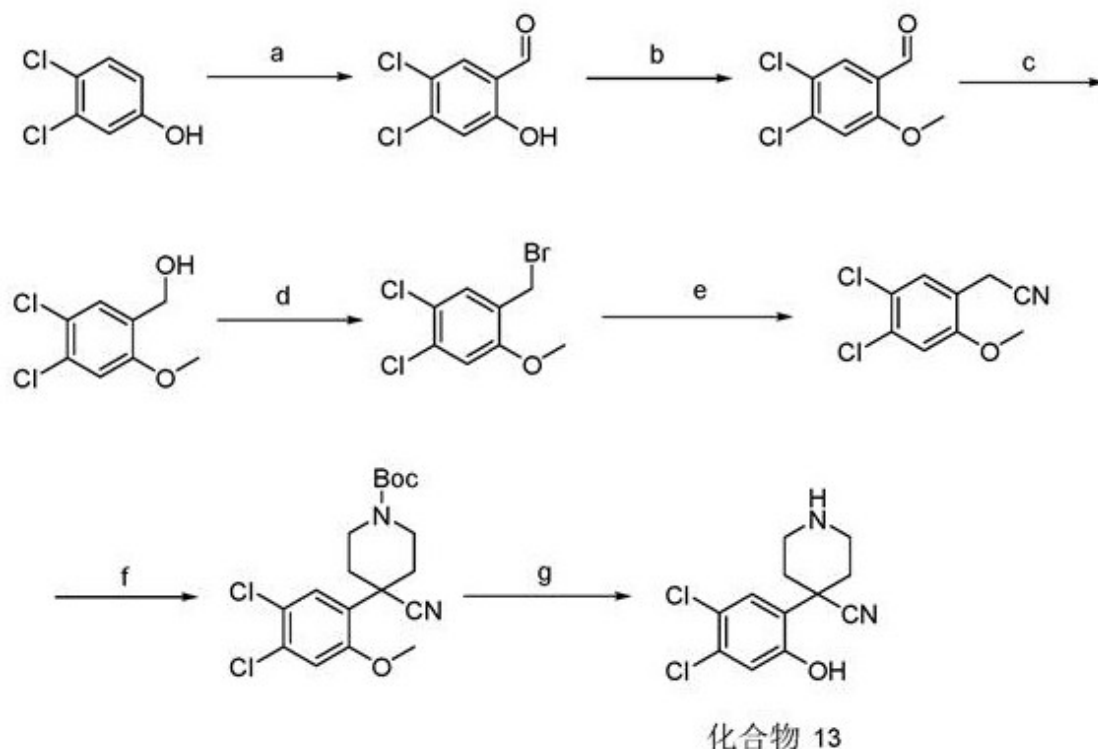
在氩气气氛下在室温下向1-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯 (0.20 g, 0.85

mmol)、4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.25 g, 0.93 mmol)、Ir[DF(CF₃)PPY]₂(DTBPY)PF₆ (10 mg, 0.01 mmol)和1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)三硅烷 (0.21 g, 0.85 mmol)在DME (1 mL)中的搅拌溶液添加 Na₂CO₃ (0.18 g, 1.70 mmol)以获得混合物A。在氩气气氛下将1,2-二甲氧基乙烷 二氯化镍 (0.9 mg, 0.004 mmol)和dtbbpy (1 mg, 0.004 mmol)溶解于 DME (1 mL)中以获得混合物B。然后,在氩气气氛下将混合物B添加至混合物A中。在此之后,搅拌所得混合物并用34W蓝色LED照射 2.5 h。用水 (20 mL)稀释反应溶液并用EA (3x 30 mL)萃取所得溶液。用盐水 (3 x 30 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC纯化残余物 (PE/EA 8/1) 以获得作为浅黄色油的4-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (63 mg, 22%);针对 C₁₈H₂₆ClNO₃ [M + H - 56]⁺计算的LCMS (ESI): 284, 286 (3 : 1),实测值284, 286 (3 : 1);¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.06 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.19 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 10H)。

[0286] 步骤b:

在室温下搅拌4-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (60 mg, 0.18 mmol)和BBr₃ (0.22 g, 0.88 mmol)在DCM (1 mL)中的溶液1 h。在室温下用水 (1 mL)淬灭反应并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化经纯化残余物:柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm;流动相 A: 含20 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN;流速: 20 mL/min;梯度: 在9 min中30% B至80% B;检测器: UV 254/220 nm;保留时间: 7.77 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物12 (4-氯-5-甲基-2-(哌啶-4-基)苯酚) (21 mg, 53%);针对 C₁₂H₁₆ClNO [M + H]⁺计算的:LCMS (ESI) 226, 228 (3 : 1), 实测值 226, 228 (3 : 1);¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.06 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.19 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.84 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H)。

[0287] 实施例19.化合物13 (4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-4-甲腈)



步骤a:

向3,4-二氯苯酚 (10 g, 61.35 mmol) 在甲基磺酸 (70 mL) 中的溶液分小份添加六亚甲基四胺 (9.46 g, 67.48 mmol)。然后将混合物加热至110℃并搅拌30 min。在冷却至室温后,将该反应倾倒入冰水 (500 mL)。用DCM (3 x 100 mL) 萃取该混合物并用盐水 (2 x 80 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/DCM (10/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的4,5-二氯-2-羟基苯甲醛 (1.8 g, 15%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.96 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (s, 1H)。

[0288] 步骤b:

在0℃下向4,5-二氯-2-羟基苯甲醛 (2.00 g, 10.47 mmol) 和K₂CO₃ (2.90 g, 20.94 mmol) 在DMF (10 mL) 中的搅拌混合物逐滴添加 MeI (2.20 g, 15.71 mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2 h。用水 (30 mL) 稀释所得混合物并用EA (3 x 50 mL) 萃取。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的4,5-二氯-2-甲氧基苯甲醛 (2.00 g, 76%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[0289] 步骤c:

在氮气气氛下在室温下向4,5-二氯-2-甲氧基苯甲醛 (0.50 g, 2.44 mmol) 在EtOH (40 mL) 和THF (5 mL) 中的搅拌溶液添加 NaBH₄ (0.20 g, 5.43 mmol)。在室温下搅拌反应溶液1 h。用水 (50 mL) 淬灭所得溶液并用EA (3 x 80 mL) 萃取。用盐水 (3 x 80 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为浅黄色固体的(4,5-二氯-2-甲氧基苯基) 甲醇 (0.50 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤。

[0290] 步骤d:

在室温下向(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)甲醇(0.50 g, 2.41 mmol)在CH₂Cl₂(5 mL)中的搅拌溶液添加 PBr₃(1.30 g, 4.83 mmol)。在室温下搅拌反应溶液1 h。用水(50 mL)淬灭所得溶液并用EA(3 x 30 mL)萃取。用盐水(3 x 30 mL)洗涤合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA(4/1)洗脱来纯化残余物以获得作为无色油的1-(溴甲基)-4,5-二氯-2-甲氧基苯(0.35 g, 48%): ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[0291] 步骤e:

在室温下向1-(溴甲基)-4,5-二氯-2-甲氧基苯(2.50 g, 9.26 mmol)在EtOH(30 mL)中的搅拌溶液添加 KCN(1.20 g, 18.43 mmol)。在90℃下搅拌所得混合物5 h。在室温下用FeSO₄饱和水溶液(100 mL)淬灭反应混合物。用EA(3 x 80 mL)萃取所得混合物。用NaHCO₃饱和水溶液(3 x 50 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA(9/1)洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的2-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙腈(1.60 g, 60%): ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H)。

[0292] 步骤f:

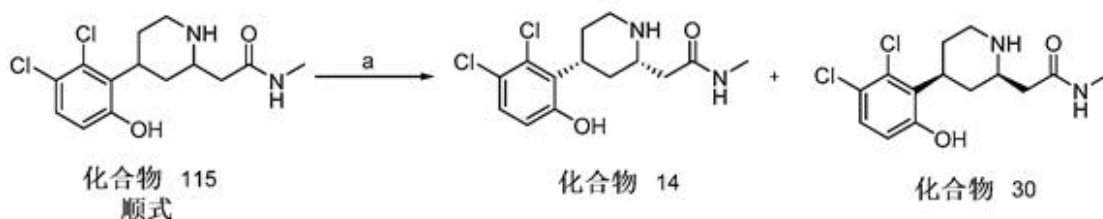
在氮气气氛下在室温下向NaH(0.28 g, 11.67 mmol, 60%在矿物油中)在DMF(6 mL)中的混合物添加 2-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙腈(0.80 g, 3.70 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌反应30 min。然后,在氮气气氛下在室温下逐滴添加N,N-双(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.87 g, 3.60 mmol)在THF(2 mL)中的溶液。在氮气气氛下在80℃下搅拌反应5 h。在冷却至室温后,在室温下用水(50 mL)淬灭反应。用EA(3 x 50 mL)萃取所得混合物。用盐水(3 x 50 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA(10/1)洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的4-氰基-4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.70 g, 49%):针对C₁₈H₂₂Cl₂N₂O₃ [M + H - 15]⁺计算的LCMS(ESI): 370, 372(3:2), 实测值 370, 372(3:2); ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.21 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.28 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0293] 步骤g:

在室温下向4-氰基-4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.10 g, 0.26 mmol)在DCM(4 mL)中的搅拌溶液添加 BBr₃(0.65 g, 2.60 mmol)。在室温下搅拌反应混合物48 h。在室温下用水(3 mL)淬灭反应。在减压下浓缩所得溶液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物:柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm;流动相 A: 含20 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN;流速: 20 mL/min;梯度: 在9 min内30% B至70% B;检测器: UV 254/220 nm;保留时间: 8.11 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物13(4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-4-甲腈)(2.7 mg, 4%)。针对C₁₂H₁₂Cl₂N₂O [M + H]⁺计算的LCMS(ESI): 271, 273(3:2), 实测值 271, 273(3:2); ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.36 (dd, J = 13.5, 2.4 Hz,

2H), 2.14-2.02 (m, 2H)。

[0294] 实施例20. 化合物14 (2-[(2R,4S) -rel-4- (2,3-二氯-6-羟基苯基) 哌啶-2-基] -N-甲基乙酰胺 异构体1) 和化合物30 (2-[(2R,4S) -rel-4- (2,3-二氯-6-羟基苯基) 哌啶-2-基] -N-甲基乙酰胺 异构体2)



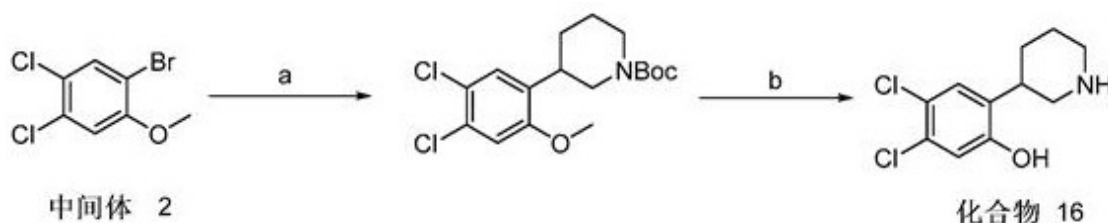
步骤a:

2-[4- (2,3-二氯-6-羟基苯基) 哌啶-2-基] -N-甲基乙酰胺 (以下的化合物115, 实施例76) (81 mg, 0.19 mmol) 通过制备型手性-HPLC采用以下条件分离: 柱: Chiralpak ID-2, 2 x 25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (加 0.1% TFA), 流动相 B: EtOH; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在25 min中10% B至10% B; 检测器: UV: 220/254 nm; 保留时间: RT₁: 9.09 min; RT₂: 17.95 min; 注射体积: 0.9 mL; 运行次数: 5。

[0295] 在9.09 min获得作为灰白色固体的较快洗脱的对映异构体 化合物14 (2-[(2R,4S) -rel-4- (2,3-二氯-6-羟基苯基) 哌啶-2-基] -N-甲基乙酰胺 异构体1) (28.9 mg, 36%): 针对C₁₄H₁₈Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 317, 319 (3 : 2), 实测值 317, 319 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10-3.71 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 1H), 3.00-2.72 (m, 4H), 2.72-2.53 (m, 2H), 1.88-1.59 (m, 2H)。

[0296] 在17.95 min获得作为灰白色固体的较慢洗脱的对映异构体化合物30 (2-[(2R,4S) -rel-4- (2,3-二氯-6-羟基苯基) 哌啶-2-基] -N-甲基乙酰胺 异构体2) (26.8 mg, 33%): 针对C₁₄H₁₈Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 317, 319 (3 : 2), 实测值 317, 319 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 4H), 2.66-2.50 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H)。

[0297] 实施例21. 化合物16 (4,5-二氯-2- (哌啶-3-基) 苯酚)



步骤a:

在氩气气氛下在室温下向中间体2 (0.44 g, 1.70 mmol)、3-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.30 g, 1.14 mmol)、Ir[F(CF₃)PPY]₂(DTBPY)PF₆ (13 mg, 0.01 mmol) 和三(三甲基硅烷基)硅烷 (0.28 g, 1.14 mmol) 的溶液添加 Na₂CO₃ (0.24 g, 2.27 mmol) 以获得混合物A。在氩气气氛下将氯化镍二甲氧基乙烷加合物 (1 mg, 0.01 mmol) 和dtbbpy (1.52

mg, 0.01 mmol) 溶解于 DME (1 mL) 中以获得混合物B。然后,在氩气气氛下将混合物B添加至混合物A中。搅拌所得混合物并用34W蓝色LED照射 3小时。用水 (20 mL) 稀释反应溶液。用EA (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (2/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的3-[(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 45%); 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 304, 306 (3 : 2), 实测值 304, 306 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.09 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71-3.57 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.84-1.67 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

[0298] 步骤b:

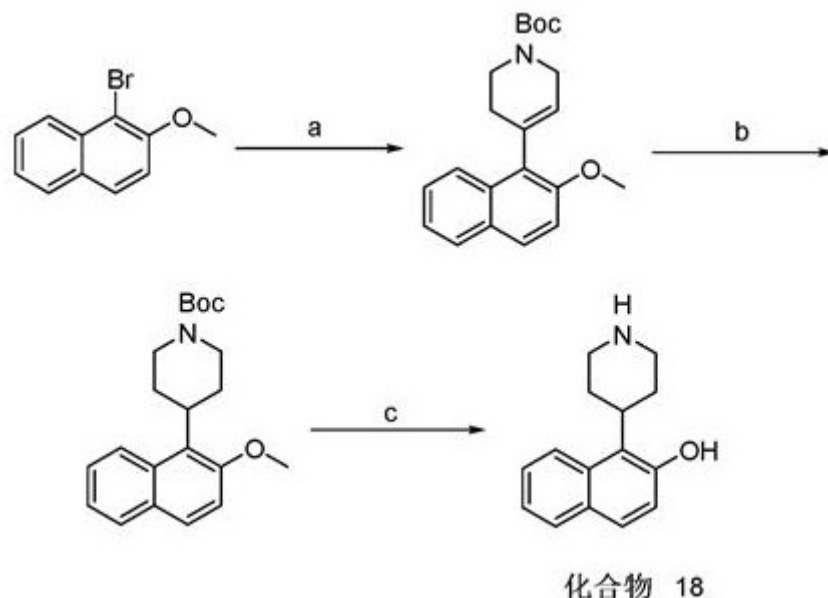
向3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.10 g, 0.28 mmol) 在DCM (1 mL) 中的溶液添加 BBr_3 (0.83 mL, 0.84 mmol, 1 M 在DCM中), 在室温下搅拌该混合物 3 h。在室温下用MeOH (2 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在9 min中 20% B至80% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 8.10 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物16 (4,5-二氯-2-(哌啶-3-基)苯酚) (23.9 mg, 35%); 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 246, 248 (3 : 2), 实测值 246, 248 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.19 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.00-2.81 (m, 2H), 2.81-2.56 (m, 3H), 1.82-1.65 (m, 1H), 1.65-1.29 (m, 3H)。

[0299] 以与针对化合物16所述类似的方式由相应溴化物(如本文中所述制备或可由商业来源获得)起始制备下表1C中的化合物。

表 1C

化合物编号	结构	化学名称	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H NMR
10		1-[4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-1-基]乙烷-1-酮	[M + H] ⁺ : 288, 290 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.21 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.26-3.06 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (t, J = 16.2 Hz, 2H), 1.74-1.45 (m, 2H).
21		4,5-二氯-2-(吡咯烷-3-基)苯酚	[M + H] ⁺ : 232, 234 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.13 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 10.8, 7.8 Hz, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H).
22		2-(氮杂环丁烷-3-基)-4,5-二氯苯酚	[M + H] ⁺ : 218, 220 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.48 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.60 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.63-3.40 (m, 1H), 2.84-2.53 (m, 2H).
39		2-(氮杂环庚烷-4-基)-4,5-二氯苯酚	[M + H] ⁺ : 260, 262 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.18 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 3.12-2.88 (m, 3H), 2.04-1.72 (m, 6H).
40		2-(氮杂环庚烷-3-基)-4,5-二氯苯酚	[M + H] ⁺ : 260, 262 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (brs, 1H), 8.77 (d, J = 89.5 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 3H), 1.95-1.72 (m, 5H), 1.66-1.49 (m, 1H).

[0300] 实施例22. 化合物18 (1-(哌啶-4-基)萘-2-醇)



步骤a:

在氮气气氛下向1-溴-2-甲氧基萘 (1.00 g, 4.22 mmol) 和4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (1.57 g, 5.06 mmol) 和 Na_2CO_3 (1.34 g, 12.65 mmol) 在1,4-二氧六环 (8 mL) 和 H_2O (2 mL) 中的搅拌溶液添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.15 g, 0.21 mmol)。在氮气气氛下在 80°C 下搅拌所得混合物2 h。使该混合物冷却至室温。用水 (50 mL) 稀释反应。用EA (3 x 80 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (4/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的4-(2-甲氧基萘-1-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (1.20 g, 84%)。针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 362, 实测值 362; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82-7.69 (m, 3H), 7.41-7.24 (m, 3H), 5.59-5.50 (m, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 2H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

[0301] 步骤b:

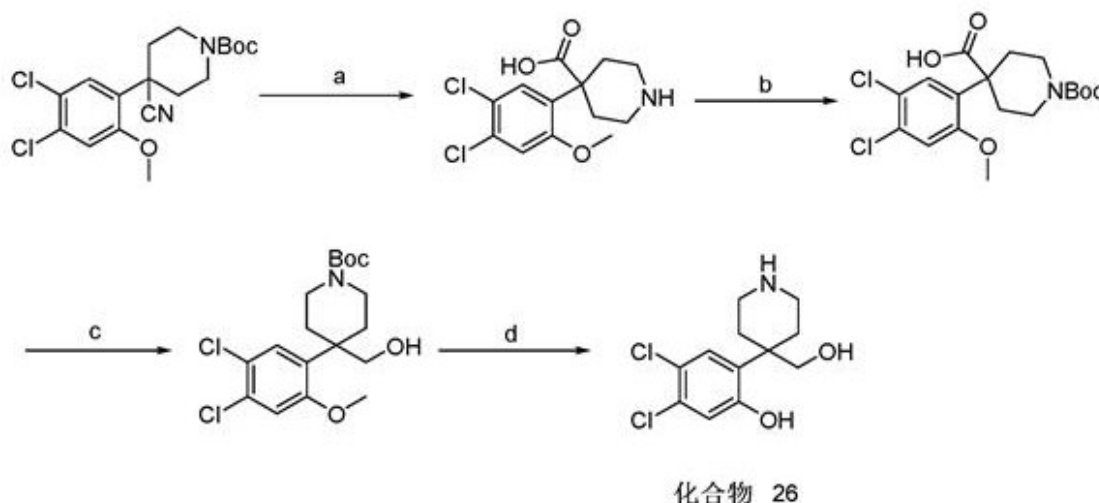
在加压罐中向4-(2-甲氧基萘-1-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (1.00 g, 2.95 mmol) 在MeOH (50 mL) 中的搅拌溶液添加 Pt/C (0.57 g, 10%)。在20 atm的氢气气氛下在室温下氢化该混合物24 h。通过硅藻土过滤反应溶液并在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (4/1) 洗脱纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(2-甲氧基萘-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 20%)。针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 342, 实测值 342。

[0302] 步骤c:

在氮气气氛下在 0°C 下向4-(2-甲氧基萘-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 0.59 mmol) 在DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.74 g, 2.93 mmol)。在氮气下在室温下搅拌所得混合物2 h。在 0°C 下用水 (5 mL) 淬灭反应。用 NaHCO_3 饱和水溶液将混合物碱化至 $\text{pH} = 7$ 。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6.5 min中20% B至60% B; 检测

器: UV 254/220 nm;保留时间: 5.35 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物18 (1-(哌啶-4-基)萘-2-醇) (30 mg, 23%): 针对 $C_{15}H_{17}NO$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 228, 实测值 228; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.10-2.88 (m, 2H), 2.88-2.67 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H)。

[0303] 实施例23. 化合物26 (4,5-二氯-2-[4-(羟基甲基)哌啶-4-基]苯酚)



步骤a:

在80℃下搅拌4-氰基-4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (来自实施例19 步骤f) (0.10 g, 0.26 mmol) 在浓HCl (5 mL) 中的混合物48 h。在减压下浓缩反应溶液以获得作为浅黄色固体的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酸 (0.17 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $C_{13}H_{15}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 304, 306 (3 : 2), 实测值 304, 306 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.48-3.37 (m, 4H), 2.59 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 2.17 (m, 2H)。

[0304] 步骤b:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酸 (0.10 g, 0.33 mmol) 和 NaOH (20 mg, 0.50 mmol) 在MeOH (3 mL) 中的搅拌溶液添加 Boc_2O (0.22 g, 1.00 mmol)。在室温下搅拌该溶液2 h。用柠檬酸饱和水溶液 (20 mL) 将该溶液酸化至pH 4。用DCM (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 30 mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液以获得作为黄色油的1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酸 (0.13 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $C_{18}H_{23}Cl_2NO_5$ $[M + H - 56]^+$ 计算的LCMS (ESI): 348, 350 (3 : 2), 实测值 348, 350 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.94-3.76 (m, 5H), 3.45-3.29 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

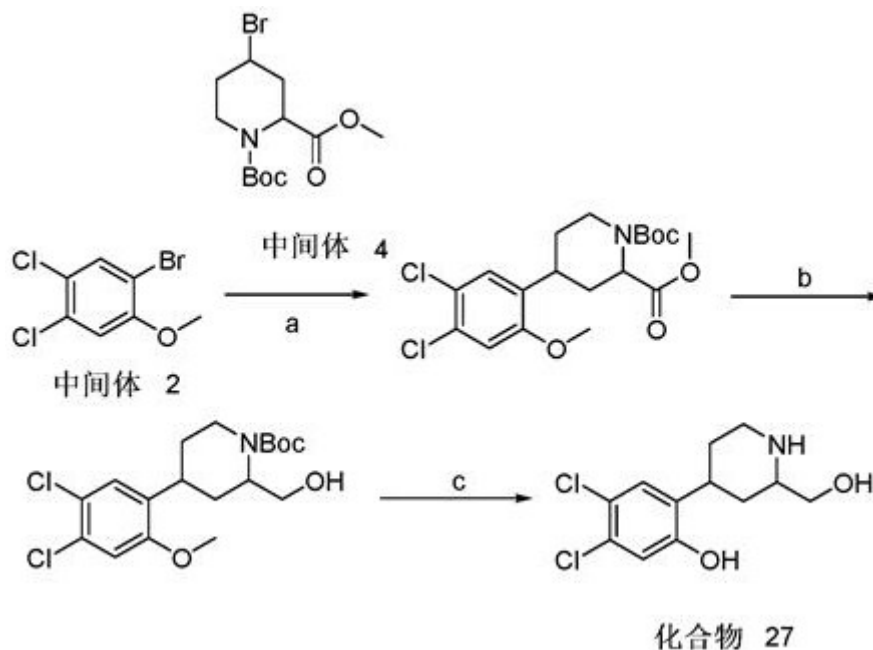
[0305] 步骤c:

在氮气气氛下在0℃下向1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酸 (0.13 g, 0.32 mmol) 在THF (1 mL) 中的搅拌溶液添加 BH_3 -THF (1.29 mL, 1.29 mmol, 1 M 在THF中)。在氮气气氛下在室温下搅拌该溶液6 h。在室温下用 NH_4Cl 饱和水溶液 (10 mL) 淬灭反应。用水 (30 mL) 稀释所得混合物。用EA (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 30 mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (40 mg, 40% 共三步): 针对 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H} - 56]^+$ 计算的LCMS (ESI): 334, 336 (3 : 2), 实测值 334, 336 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0306] 步骤d:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (40 mg, 0.10 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌混合物逐滴添加 BBr_3 (0.19 g, 0.74 mmol)。在室温下搅拌所得混合物4 h。在室温下用水 (5 mL) 淬灭反应。用 NaHCO_3 饱和水溶液将混合物碱化至pH 7。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: SunFire C_{18} OBD 制备型柱, 100 Å, 5 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在8 min中15% B至40% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 7.5 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物26 (4,5-二氯-2-[4-(羟基甲基)哌啶-4-基]苯酚) (7 mg, 18%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 276, 278 (3 : 2), 实测值 276, 278 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (brs, 1H), 8.36 (brs, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.81 (brs, 1H), 3.69-3.48 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.97 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H)。

[0307] 实施例24. 化合物27 (4,5-二氯-2-[2-(羟基甲基)哌啶-4-基]苯酚)



步骤a:

在氩气气氛下在室温下向中间体2 (0.30 g, 1.17 mmol) 和4-溴哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (中间体4) (0.45 g, 1.41 mmol) Ir[F(CF₃)PPY]₂(DTBPY)PF₆ (13 mg, 0.01 mmol)、1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)三硅烷 (0.29 g, 1.17 mmol) 在DME (3 mL) 中的搅拌溶液添加 Na₂CO₃ (0.25 g, 2.34 mmol) 以获得混合物A。在氩气气氛下将Dtbbpy (1.5 mg, 0.01 mmol) 和1,2-二甲氧基乙烷 二氯化镍(1,2-dimethoxyethane dihydrochloride nickel) (1.3 mg, 0.01 mmol) 溶解于 DME (2 mL) 中以获得混合物B。然后, 在氩气气氛下将混合物B添加至混合物A中, 搅拌所得混合物并用34W蓝色LED照射 2 h。将反应混合物倾倒入水 (50 mL) 并用EA (3 x 50 mL) 萃取。采用EA (3 x 50 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的 4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (0.20 g, 41%): 针对C₁₉H₂₅Cl₂NO₅ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 403, 405 (3 : 2), 实测值 403, 405 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.75-4.53 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

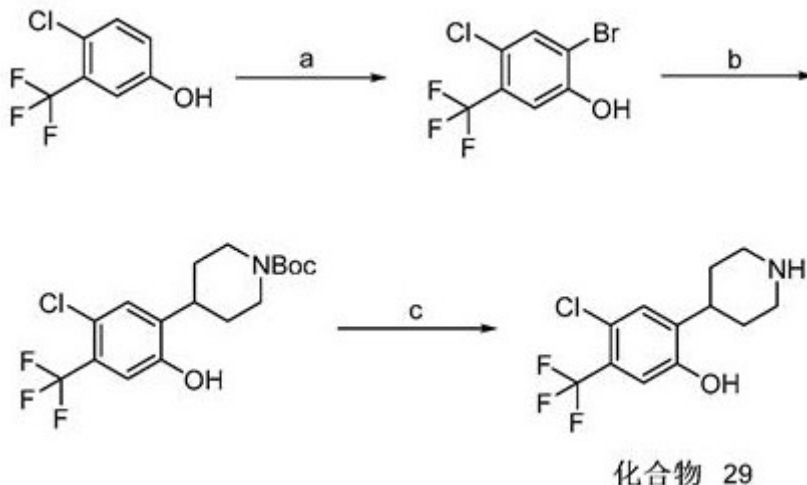
[0308] 步骤b:

在氮气气氛下在0℃下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (0.20 g, 0.48 mmol) 在THF (5 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 DIBAL-H (1.42 mL, 1.43 mmol, 1 M 在甲苯中)。在氮气气氛下在室温下搅拌所得溶液5 h。在室温下用水 (20 mL) 淬灭反应。用EA (4 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (1/2) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-2-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (80 mg, 41%): 针对C₁₈H₂₅Cl₂NO₄ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 390, 392 (3 : 2), 实测值 390, 392 (3 : 2)。

[0309] 步骤c:

在氮气气氛下在0℃下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-2-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (80 mg, 0.20 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌混合物添加 BBr₃ (0.41 g, 1.64 mmol)。在室温下搅拌所得混合物2 h。在室温下用水 (2 mL) 淬灭反应。用NaHCO₃饱和水溶液将该混合物中和至pH 7。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含 10 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在6.5 min中20% B至65% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 5.48 min 以获得作为灰白色固体的化合物27 (4,5-二氯-2-[2-(羟基甲基)哌啶-4-基]苯酚) (15 mg, 27%): 针对C₁₂H₁₅Cl₂NO₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 276, 278 (3 : 2), 实测值 276, 278 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.04 (dd, J = 11.8, 10.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.16-1.93 (m, 4H)。

[0310] 实施例25. 化合物29 (4-氯-2-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯酚)



步骤a:

在0℃下向4-氯-3-(三氟甲基)苯酚 (4.00 g, 20.35 mmol) 在HOAc (40 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 Br_2 (6.50 g, 40.70 mmol)。在室温下搅拌反应2 h。用EA (80 mL) 和水 (80 mL) 稀释该反应。采用EA (3 x 80 mL) 萃取水溶液。用盐水 (3 x 80 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (10/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的2-溴-4-氯-5-(三氟甲基)苯酚 (2.40 g, 39%): 针对 $\text{C}_7\text{H}_3\text{BrClF}_3\text{O}$ $[\text{M} - 1]^+$ 计算的LCMS (ESI): 273, 275, 277 (2 : 3 : 1), 实测值 273, 275, 277 (2 : 3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.73 (s, 1H)。

[0311] 步骤b:

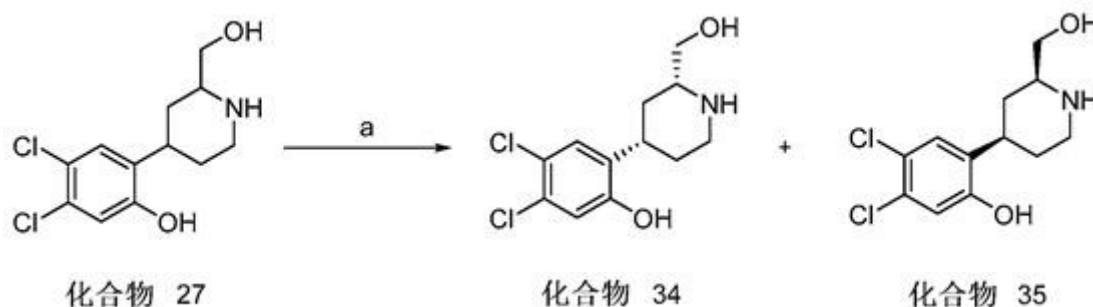
在氩气氛下在室温下向2-溴-4-氯-5-(三氟甲基)苯酚 (0.20 g, 0.73 mmol) 和4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.29 g, 1.09 mmol) 在DME (1 mL) 中的搅拌混合物添加 1, 1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)三硅烷 (0.18 g, 0.73 mmol)、 Na_2CO_3 (230.9 mg, 2.18 mmol) 和 $\text{Ir}[\text{df}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ (8 mg, 0.01 mmol) 以获得混合物A。在氩气氛下将Dtbbpy (1 mg, 0.004 mmol) 和1,2-二甲氧基乙烷 二氯化镍 (1 mg, 0.004 mmol) 溶解于DME (1 mL) 中以获得混合物B。然后,在氩气氛下将混合物B添加至混合物A中。搅拌所得混合物并用34W蓝色LED照射 3 h。用水 (20 mL) 稀释反应溶液。用EA (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (2/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的 4-[5-氯-2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (35 mg, 7%); 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{NO}_3$ $[\text{M} + 1 - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI) 365, 367 (3 : 1), 实测值 365, 367 (3 : 1)。

[0312] 步骤c:

在室温下向4-[5-氯-2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (35 mg, 0.09 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (1 mL)。在室温下搅拌反应1 h。在减压下浓缩该反应。通过以下条件纯化残余物: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min;

梯度：在9 min中25% B至40% B；检测器：UV 254/210 nm；保留时间：7.67 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物29（4-氯-2-（哌啶-4-基）-5-（三氟甲基）苯酚）（8.8 mg，32%）：针对 $C_{12}H_{13}ClF_3NO$ $[M + 1]^+$ 计算的LCMS（ESI）：280，282（3：1），实测值 280，282（3：1）。 1H NMR（400 MHz， CD_3OD ） δ 7.28（s，1H），7.11（s，1H），3.32-3.25（m，2H），3.25-3.10（m，1H），2.93-2.88（m，2H），2.00-1.88（m，2H），1.84-1.64（m，2H）。

[0313] 实施例26. 化合物34（4,5-二氯-2-（（2*R*,4*S*）-rel-2-（羟基甲基）哌啶-4-基）苯酚 异构体1）和化合物35（4,5-二氯-2-（（2*R*,4*S*）-rel-2-（羟基甲基）哌啶-4-基）苯酚 异构体2）



任意指定针对化合物34和35的绝对构型。

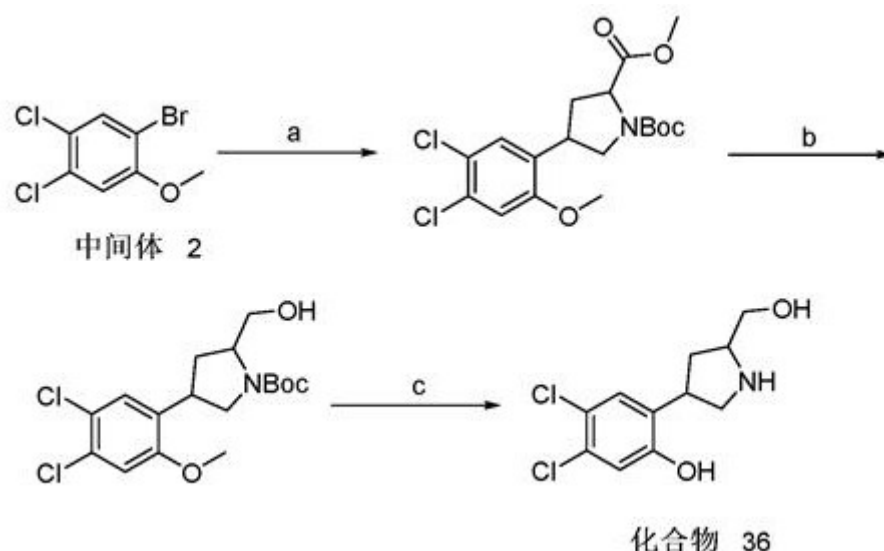
[0314] 步骤a：

4,5-二氯-2-（2-（羟基甲基）哌啶-4-基）苯酚（化合物27，实施例24）（20 mg，0.07 mmol）通过手性制备型HPLC采用以下条件分离：柱：Chiralpak AD-H，2.0 cm I.D. x 25cm；流动相 A：Hex（加 0.1% DEA）-HPLC；流动相 B：EtOH-HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在17 min中20% B至20% B；检测器：UV：220/254 nm；保留时间：RT₁：8.24 min；RT₂：13.44 min；温度：25 °C。

[0315] 在8.24 min获得作为灰白色固体的较快洗脱的对映异构体 化合物34（4,5-二氯-2-（（2*R*,4*R*）-rel-2-（羟基甲基）哌啶-4-基）苯酚 异构体1）（5 mg，25%）：针对 $C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + 1]^+$ 计算的LCMS（ESI）：276，278（3：2），实测值 276，278（3：2）； 1H NMR（300 MHz， CD_3OD ） δ 7.23（s，1H），6.88（s，1H），3.93（dd， $J = 11.2$ ，9.2 Hz，1H），3.63（dd， $J = 11.2$ ，5.4 Hz，1H），3.29-3.16（m，2H），3.11-3.00（m，1H），3.00-2.90（m，1H），1.93-1.65（m，4H）。

[0316] 在13.44 min获得作为灰白色固体的较慢洗脱的对映异构体化合物35（4,5-二氯-2-（（2*R*,4*S*）-rel-2-（羟基甲基）哌啶-4-基）苯酚 异构体2）（6 mg，30%）：针对 $C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + 1]^+$ 计算的LCMS（ESI）：276，278（3：2），实测值 276，278（3：2）； 1H NMR（300 MHz， CD_3OD ） δ 7.23（s，1H），6.88（s，1H），3.93（dd， $J = 11.2$ ，9.2 Hz，1H），3.63（dd， $J = 11.2$ ，5.5 Hz，1H），3.29-3.15（m，2H），3.11-2.99（m，1H），2.98-2.89（m，1H），1.95-1.65（m，4H）。

[0317] 实施例27. 化合物36（4,5-二氯-2-（5-（羟基甲基）吡咯烷-3-基）苯酚）



步骤a:

在氩气气氛下在室温下向中间体2 (0.50 g, 1.97 mmol) 和4-溴吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (0.61 g, 1.97 mmol) 在DME (5 mL) 中的搅拌溶液添加 $\text{Ir}[\text{F}(\text{CF}_3)\text{PPY}]_2(\text{DTBPY})\text{PF}_6$ (22 mg, 0.02 mmol)、1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)三硅烷 (0.49 g, 1.97 mmol) 和 Na_2CO_3 (0.42 g, 3.94 mmol) 以获得混合物A。在氩气气氛下将 Dtbppy (3 mg, 0.01 mmol) 和1,2-二甲氧基乙烷二氯化镍(1,2-dimethoxyethane dihydrochloride nickel) (2 mg, 0.01 mmol) 溶解于 DME (2 mL) 中以获得混合物B。然后,在氩气气氛下将混合物B添加至混合物A中,搅拌所得混合物并用34W蓝色LED照射 2 h。将反应混合物倾倒入水 (50 mL) 并用EA (3 x 50 mL) 萃取。采用EA (3 x 50 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (0.23 g, 29%): 针对 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 404, 406 (3 : 2), 实测值 404, 406 (3 : 2)。

[0318] 步骤b:

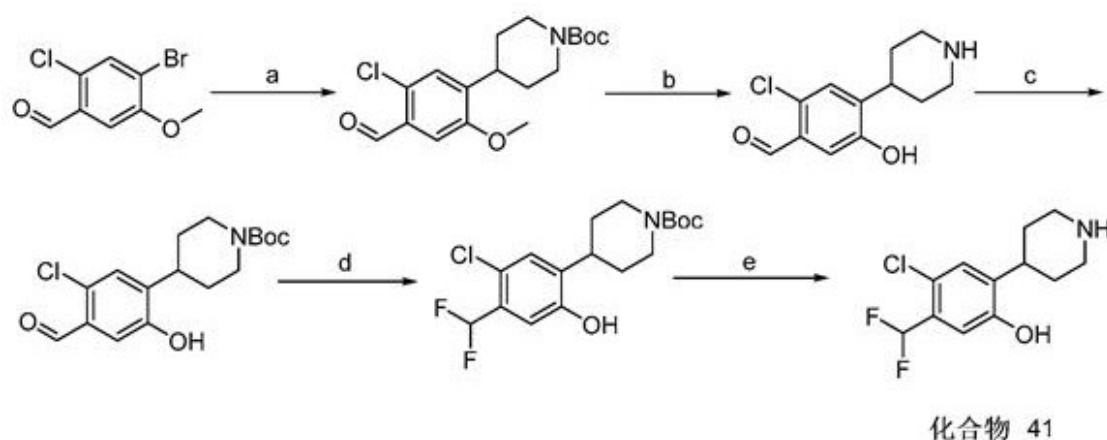
在氮气气氛下在0℃下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (0.15 g, 0.37 mmol) 在THF (2 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 DIBAL-H (1.14 mL, 1.13 mmol, 1 M 在甲苯中)。在氮气气氛下在室温下搅拌所得溶液5 h。在室温下用水 (20 mL) 淬灭反应。用EA (4 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (1/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (50 mg, 36%): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 376, 378 (3 : 2), 实测值 376, 378 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.16-3.80 (m, 4H), 3.82-3.53 (m, 4H), 2.32-2.04 (m, 2H), 2.03-1.73 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0319] 步骤c:

在氮气气氛下在0℃下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-

甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.13 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌混合物添加 BBr_3 (0.27 g, 1.06 mmol)。在室温下搅拌所得混合物2 h。在室温下用水 (2 mL) 淬灭反应。用 NaHCO_3 饱和水溶液将该混合物中和至pH 7。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在6.5 min中20% B至70% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 5.03 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰色固体的化合物36 (4,5-二氯-2-(5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)苯酚) (13.9 mg, 28%): 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 262, 264 (3 : 2), 实测值 262, 264 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.94-3.79 (m, 1H), 3.79-3.61 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 1H), 2.43-2.13 (m, 2H)。

[0320] 实施例28. 化合物41 (4-氯-5-(二氟甲基)-2-(哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在氩气气氛下在室温下向4-溴-2-氯-5-甲氧基苯甲醛 (0.56 g, 2.24 mmol) 和4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.71g, 2.69 mmol) 在DME (5 mL) 中的溶液添加 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)三硅烷 (0.56 g, 2.24 mmol)、 $\text{Ir}[\text{F}(\text{CF}_3)\text{PPY}]_2(\text{DTBPY})\text{PF}_6$ (25 mg, 0.02 mmol) 和 Na_2CO_3 (0.48 g, 4.49 mmol) 以获得混合物A。在氩气气氛下将Dtbbpy (3 mg, 0.01 mmol) 和1,2-二甲氧基乙烷二氯化镍(1,2-dimethoxyethane dihydrochloride nickel) (3 mg, 0.01 mmol) 溶解于DME (1 mL) 中以获得混合物B。然后, 在氩气气氛下将混合物B添加至混合物A中, 搅拌所得混合物并用34W蓝色LED照射 2 h。将反应混合物倾倒入水 (50 mL) 并用EA (3 x 50 mL) 萃取。采用EA (3 x 50 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (8/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(5-氯-4-甲酰基-2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.30 g, 34%): 针对 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$ $[\text{M} + \text{H} - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 339, 341 (3 : 1), 实测值 339, 341 (3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.42 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

[0321] 步骤b:

在氮气气氛下在0℃下向4-(5-氯-4-甲酰基-2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.30 g, 0.85 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (1.27 g, 5.09 mmol)。在室温下搅拌所得混合物2 h。在室温下用水 (20 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩混合物。通过反相层析法用35% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为无色油的2-氯-5-羟基-4-(哌啶-4-基) 苯甲醛 (0.10 g, 34%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 240, 242 (3 : 1), 实测值 240, 242 (3 : 1)。

[0322] 步骤c:

在室温下向2-氯-5-羟基-4-(哌啶-4-基) 苯甲醛 (0.20 g, 0.83 mmol) 和 Boc_2O (0.27 g, 1.25 mmol) 在DCM (3 mL) 中的搅拌混合物添加 Et_3N (0.17 g, 1.67 mmol)。在室温下搅拌所得混合物2 h。用水 (20 mL) 稀释反应。用EA (3 x 50 mL) 萃取所得混合物。采用EA (3 x 50 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的4-(5-氯-4-甲酰基-2-羟基苯基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.12 g, 38%): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$ $[\text{M} + \text{H} - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 325, 327 (3 : 1), 实测值 325, 327 (3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.94-2.77 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

[0323] 步骤d:

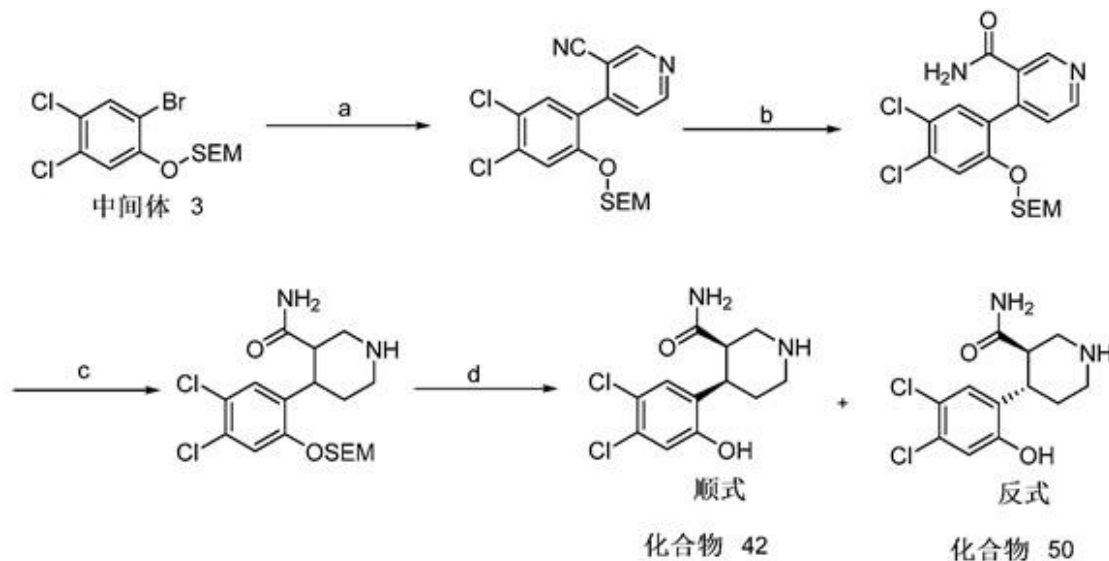
在0℃下4-(5-氯-4-甲酰基-2-羟基苯基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (30 mg, 0.09 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 DAST (43 mg, 0.26 mmol)。在室温下搅拌反应2 h。用水 (20 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 15 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 10 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的4-[5-氯-4-(二氟甲基)-2-羟基苯基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (20 mg, 56%): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H} - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 347, 349 (3 : 1), 实测值 347, 349 (3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 54.9$ Hz, 1H), 4.38-4.20 (m, 2H), 2.93-2.65 (m, 3H), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

[0324] 步骤e:

在室温下搅拌4-[5-氯-4-(二氟甲基)-2-羟基苯基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (20 mg, 0.06 mmol) 在TFA (1 mL) 和DCM (1 mL) 中的溶液1 h。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在6.5 min中35% B至65% B; 检测器: UV: 254/210 nm; 保留时间: 5.41 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物41 (4-氯-5-(二氟甲基)-2-(哌啶-4-基) 苯酚) (10 mg, 65.67%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 262, 264 (3 : 1), 实测值 262, 264 (3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.19 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (t, $J = 54.7$ Hz, 1H), 3.07-2.86 (m, 3H), 2.64-2.54 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.55-1.36 (m, 2H)。

[0325] 实施例29. 化合物42 ((3R,4R)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基) 哌啶-3-甲酰胺)

和化合物50 ((3R,4S)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺)



步骤a:

在氮气气氛下在80℃下搅拌[2-[(2-溴-4,5-二氯苯氧基)甲氧基]乙基]三甲基硅烷(中间体3)(2.62 g, 7.04 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-甲腈(1.90 g, 8.45 mmol)、Pd(crotyl)(JohnPhos)Cl(0.35 g, 0.70 mmol)和Na₂CO₃(2.20 g, 21.12 mmol)在1,4-二氧六环(16 mL)和水(4 mL)中的混合物3 h。使反应混合物冷却至室温并用水(50 mL)稀释并用EA(3 x 50 mL)萃取。用盐水(2 x 40 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA(2/1)洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡啶-3-甲腈(0.99 g, 32%):针对C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₂Si [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 395, 397 (3 : 2), 实测值 395, 397 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 3.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.99-0.86 (m, 2H), 0.03-0.01 (m, 9H)。

[0326] 步骤b:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡啶-3-甲腈(0.80 g, 2.02 mmol)和NaOH(0.81 g, 20.23 mmol)在MeOH(10 mL)中的混合物添加H₂O₂(0.69 g, 20.23 mmol, 30%)。在室温下搅拌反应1 h。采用Na₂S₂O₃饱和水溶液(30 mL)淬灭反应混合物并用EA(3 x 30 mL)萃取。用盐水(2 x 20 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA(1/3)洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡啶-3-甲酰胺(0.73 g, 70%):针对C₁₈H₂₂Cl₂N₂O₃Si [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 413, 415 (3 : 2), 实测值 413, 415 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.69 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

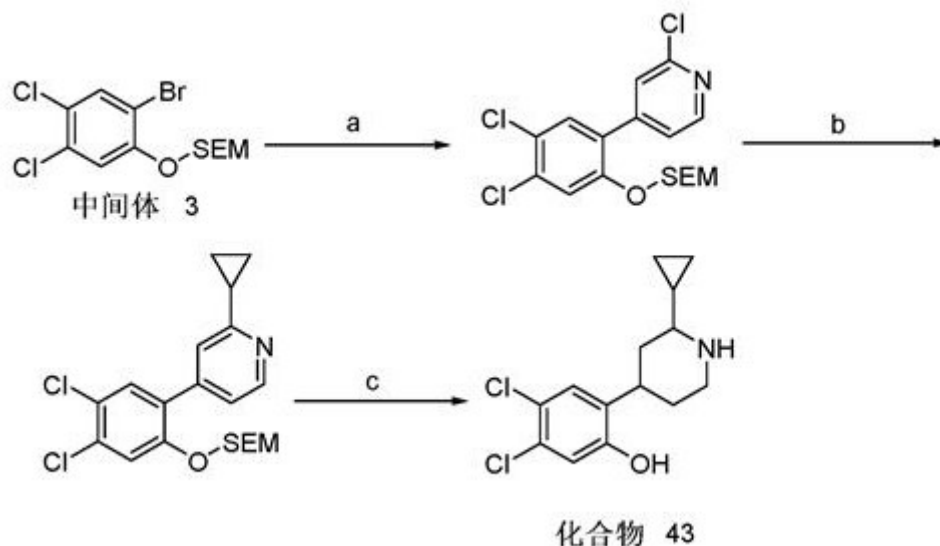
[0327] 步骤c:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡啶-3-甲酰胺 (0.73 g, 1.77 mmol) 在MeOH (5 mL) 中的混合物添加HCl水溶液 (6 N, 0.5 mL)。在氢气 (50 atm.) 气氛下在30℃下搅拌反应5 h。过滤反应混合物并用NaHCO₃饱和水溶液对滤液调节pH至8。在减压下浓缩所得溶液以获得4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)哌啶-3-甲酰胺 (0.93 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对C₁₈H₂₈Cl₂N₂O₃Si [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 419, 421 (3 : 2), 实测值 419, 421 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.86 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[0328] 步骤d:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)哌啶-3-甲酰胺 (80 mg, 0.19 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (1 mL)。在室温下搅拌反应1 h。在减压下浓缩该反应。将残余物溶解于THF (1 mL) 中并添加NH₃·H₂O (0.5 mL, 30%)。在室温下搅拌所得溶液1 h。在减压下浓缩该反应。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在8 min中19% B至26% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: RT₁: 6.38 min, RT₂: 6.45 min。在6.38 min收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物42 ((3*R*,4*R*)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺 (顺式异构体)) (14.2 mg, 26%): 针对C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 289, 291 (3 : 2), 实测值 289, 291 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.15 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.54-3.36 (m, 3H), 3.05 (dd, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.62-2.39 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 1H)。在6.45 min收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物50 ((3*R*,4*S*)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺 (反式异构体)) (1.5 mg, 3%): 针对C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 289, 291 (3 : 2), 实测值 289, 291 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.27 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.29-3.06 (m, 3H), 2.96-2.66 (m, 3H), 1.87-1.61 (m, 2H)。

[0329] 实施例30. 化合物43 (4,5-二氯-2-(2-环丙基哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在氩气气氛下在室温下向中间体3 (2.00 g, 5.37 mmol) 和2-氯-4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (1.54 g, 6.45 mmol) 在1,4-二氧六环 (25 mL) 和水 (5 mL) 中的搅拌溶液添加 Pd(dppf)Cl₂ (0.39 g, 0.54 mmol) 和Na₂CO₃ (1.70 g, 16.11 mmol)。在80℃下搅拌该反应16 h。用EA (50 mL) 和水 (50 mL) 稀释该反应。采用EA (3 x 50 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (8/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的2-氯-4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡啶 (1.70 g, 78%): 针对C₁₇H₂₀Cl₃N₂O₂Si [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 404, 406 (3 : 2), 实测值 404, 406 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.35 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)。

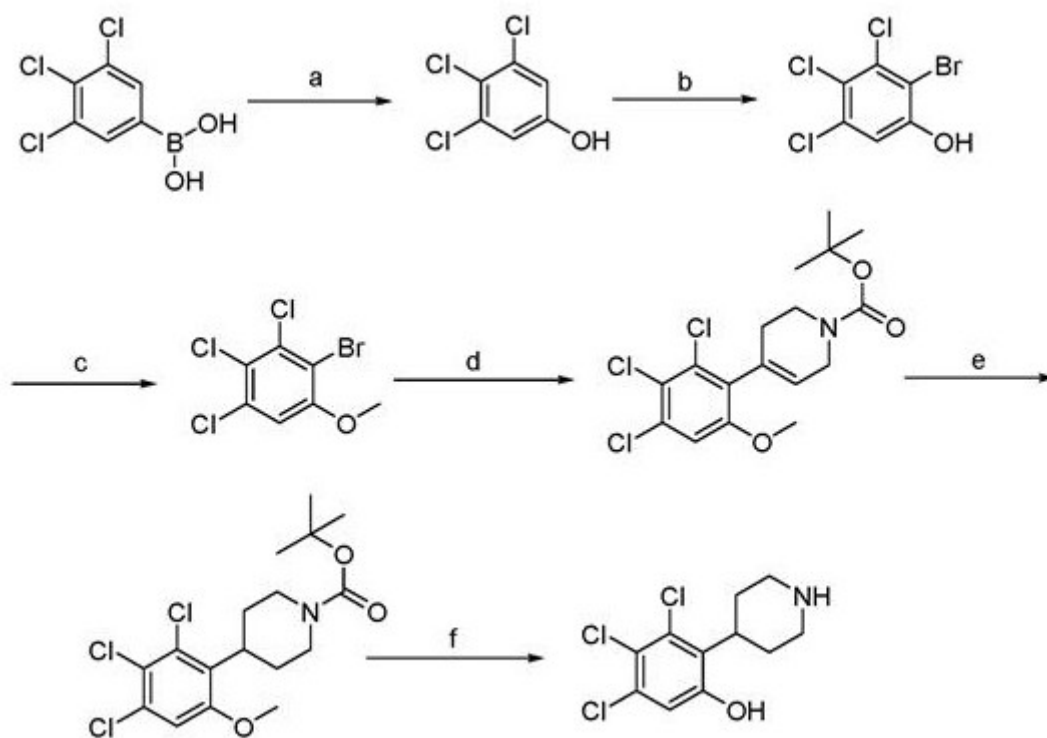
[0330] 步骤b:

在氩气气氛下在室温下向2-氯-4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡啶 (0.50 g, 1.24 mmol) 和环丙基硼酸 (0.16 g, 1.85 mmol) 在甲苯 (5 mL) 和水 (1 mL) 中的搅拌溶液添加 三环己基磷烷 (35 mg, 0.12 mmol)、K₃PO₄ (0.52 g, 2.47 mmol) 和(乙酰氧基)乙酸钯((acetyloxy)palladio acetate) (28 mg, 0.12 mmol)。在氩气气氛下在90℃下搅拌该反应16 h。用EA (50 mL) 和水 (50 mL) 稀释该反应。采用EA (3 x 50 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (3/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(4-氯-5-环丙基-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-2-环丙基吡啶 (80 mg, 16%): 针对C₂₀H₂₅Cl₂N₂O₂Si [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 410, 412 (3 : 2), 实测值 410, 412 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.74-3.64 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 4H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

[0331] 步骤c:

在室温下向2-环丙基-4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡啶 (40 mg, 0.10 mmol) 在 MeOH (3 mL) 中的搅拌溶液添加 PtO_2 (22 mg, 0.10 mmol) 和 HCl 水溶液 (6 N, 0.3 mL)。在氢气气氛 (50 atm) 下在 30°C 下搅拌该反应 16 h。过滤该反应并在减压下浓缩滤液。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物：柱：XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含 10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 6.5 min 中 40% B 至 80% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 5.25 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 43 (4,5-二氯-2-(2-环丙基哌啶-4-基) 苯酚) (21.3 mg, 76%): 针对 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 286, 288 (3 : 2), 实测值 286, 288 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.86-2.68 (m, 1H), 2.04-1.77 (m, 3H), 1.70-1.39 (m, 2H), 0.90-0.79 (m, 1H), 0.60-0.49 (m, 2H), 0.38-0.18 (m, 2H)。

[0332] 实施例 31. 化合物 44 (3,4,5-三氯-2-(哌啶-4-基) 苯酚)



化合物 44

步骤 a:

在室温下向 (3,4,5-三氯苯基) 硼酸 (5.00 g, 22.20 mol) 在 THF (15 mL) 中的搅拌溶液添加 H_2O_2 (1.51 g, 44.39 mmol, 30%) 和 NaOH (1.78 g, 44.39 mmol)。在室温下搅拌所得混合物 2 h。在室温下用水 (50 mL) 淬灭反应。用 HCl 水溶液 (6 N) 将该混合物酸化至 pH 3。用 EA (3 x 80 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 80 mL) 洗涤合并的有机层并且经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用 PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的 3,4,5-三氯苯酚 (4.60 g, 100%): 针对 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}$ $[\text{M} - \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 195, 197, 199 (3 : 3 : 1), 实测值 195, 197, 199 (3:3:

1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (s, 2H)。

[0333] 步骤b:

在氩气气氛下在室温下向3,4,5-三氯苯酚 (4.60 g, 23.30 mol) 在AcOH (20 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 Br_2 (3.70 g, 23.15 mol)。采用 Na_2SO_3 饱和水溶液 (50 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 80 mL) 萃取该混合物。用盐水 (3 x 80 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (15/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的2-溴-3,4,5-三氯苯酚 (2.40 g, 37%): 针对 $\text{C}_6\text{H}_2\text{BrCl}_3\text{O}$ $[\text{M} - \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 273, 275, 277 (1 : 2 : 1), 实测值 273, 275, 277 (1:2 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.43 (s, 1H), 7.15 (s, 1H)。

[0334] 步骤c:

在室温下向2-溴-3,4,5-三氯苯酚 (2.40 g, 8.69 mmol) 和 K_2CO_3 (2.40 g, 17.37 mmol) 在DMF (15 mL) 中的搅拌溶液添加 MeI (3.70 g, 26.07 mmol)。在50℃下搅拌该反应1 h。用EA (80 mL) 和水 (80 mL) 稀释该反应。用EA (3 x 80 mL) 萃取分开的 (partitioned) 水溶液。用盐水 (6 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (15/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的2-溴-3,4,5-三氯-1-甲氧基苯 (1.80 g, 71%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。

[0335] 步骤d:

在氮气气氛下在室温下向2-溴-3,4,5-三氯-1-甲氧基苯 (0.10 g, 0.344 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.12 g, 0.34 mmol) 和 Na_2CO_3 (0.11g, 1.04 mmol) 在水 (0.5 mL) 和1,4-二氧六环 (2 mL) 中的混合物添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (28 mg, 0.03 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌该混合物8 h。将反应混合物倾倒入水 (30 mL) 并用EA (3 x 30 mL) 萃取。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (6/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色半固体的4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.23 g, 80%): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H} - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 377, 379, 381 (3:3:1), 实测值: 377, 379, 381 (3:3:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74-3.54 (m, 2H), 2.37-2.15 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

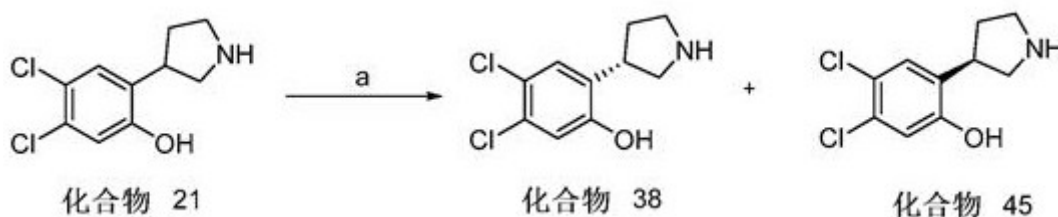
[0336] 步骤e:

在室温下向4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.13 mmol) 在MeOH (2 mL) 中的溶液添加 PtO_2 (15 mg, 0.07 mmol)。在氩气气氛 (1.5 atm.) 下在室温下搅拌反应混合物2 h。过滤混合物并在减压下浓缩滤液以获得作为浅黄色固体的4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)吡啶-1-甲酸叔丁酯 (48 mg, 96%): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H} - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 379, 381, 383 (3 : 3 : 1), 实测值 379, 381, 383 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (s, 1H), 4.23 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58-3.37 (m, 1H), 2.79 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.41-2.18 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0337] 步骤f:

在室温下向4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (48 mg, 0.12 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.30 g, 1.19 mmol)。在室温下搅拌反应1 h。用水 (1 mL) 淬灭反应并用 NaHCO_3 饱和水溶液对混合物调节pH至7-8。在减压下浓缩混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在5.3 min中30% B至40% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 4.65 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物44 (3,4,5-三氯-2-(哌啶-4-基)苯酚) (11.9 mg, 24% 共两步): 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 280, 282, 284 (3 : 3 : 1), 实测值 280, 282, 284 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.97 (s, 1H), 3.68 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.19-3.01 (m, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 1.83 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H)。

[0338] 实施例32. 化合物38 (4,5-二氯-2-(吡咯烷-3-基)苯酚, 异构体1) 和化合物45 (4,5-二氯-2-(吡咯烷-3-基)苯酚, 异构体2)



任意指定化合物38和45的绝对构型。

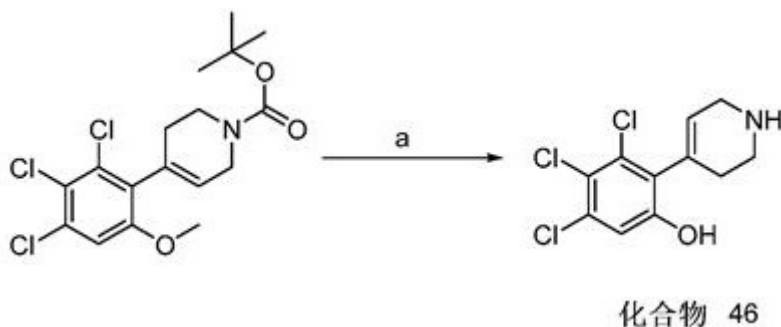
[0339] 步骤a:

4,5-二氯-2-(吡咯烷-3-基)苯酚 (40 mg, 0.17 mmol) (化合物21, 实施例21) 通过制备型SFC采用以下条件分离: 柱: Lux 5u Cellulose-4, AXIA Packed, 2.12 x 25 cm, 5 μm ; 流动相 A: CO_2 , 流动相 B: MeOH (加 0.1% DEA)-HPLC; 流速: 45 mL/min; 梯度: 25% B; 检测器: UV: 220/254 nm; 保留时间: RT_1 : 6.95 min; RT_2 : 7.59 min; 注射体积: 0.5 mL; 运行次数: 12。

[0340] 在6.95 min获得作为灰白色固体的较快洗脱的对映异构体 化合物38 (4,5-二氯-2-(吡咯烷-3-基)苯酚 异构体1) (9.6 mg, 24%): 针对 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 232, 234 (3 : 2), 实测值 232, 234 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H)。

[0341] 在7.59 min获得作为灰白色固体的较慢洗脱的对映异构体化合物45 (4,5-二氯-2-(吡咯烷-3-基)苯酚 异构体2) (12.6 mg, 32%): 针对 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 232, 234 (3 : 2), 实测值 232, 234 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H)。

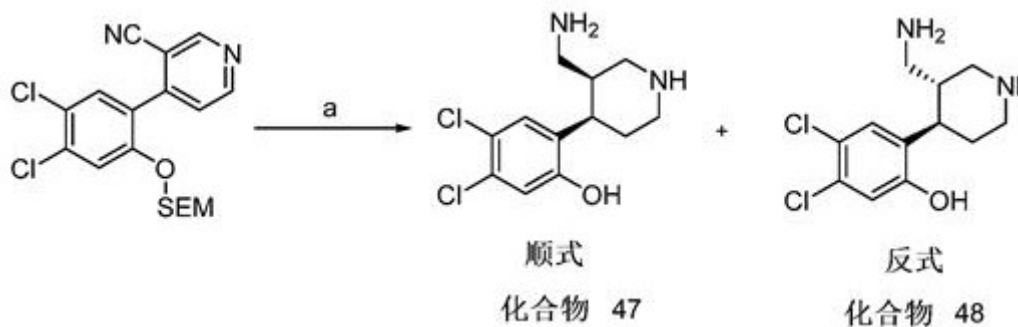
[0342] 实施例33. 化合物46 (3,4,5-三氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在室温下向4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(实施例31, 步骤d) (50 mg, 0.13 mmol)在DCM (1 mL)中的溶液添加 BBr_3 (0.30 g, 1.197 mmol)。在室温下搅拌反应1 h。用水 (1 mL) 淬灭反应并用 NaHCO_3 饱和水溶液对混合物调节pH至7-8。在减压下浓缩混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6.5 min中24% B至48% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 5.68 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物46 (3,4,5-三氯-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯酚) (6.9 mg, 14%): 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 278, 280, 282 (3 : 3 : 1), 实测值 278, 280, 282 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.02 (s, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.47 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H)。

[0343] 实施例34. 化合物47 ((3R,4S)-rel-2-[3-(氨基甲基)哌啶-4-基]-4,5-二氯苯酚)和化合物48 ((3R,4R)-rel-2-[3-(氨基甲基)哌啶-4-基]-4,5-二氯苯酚)

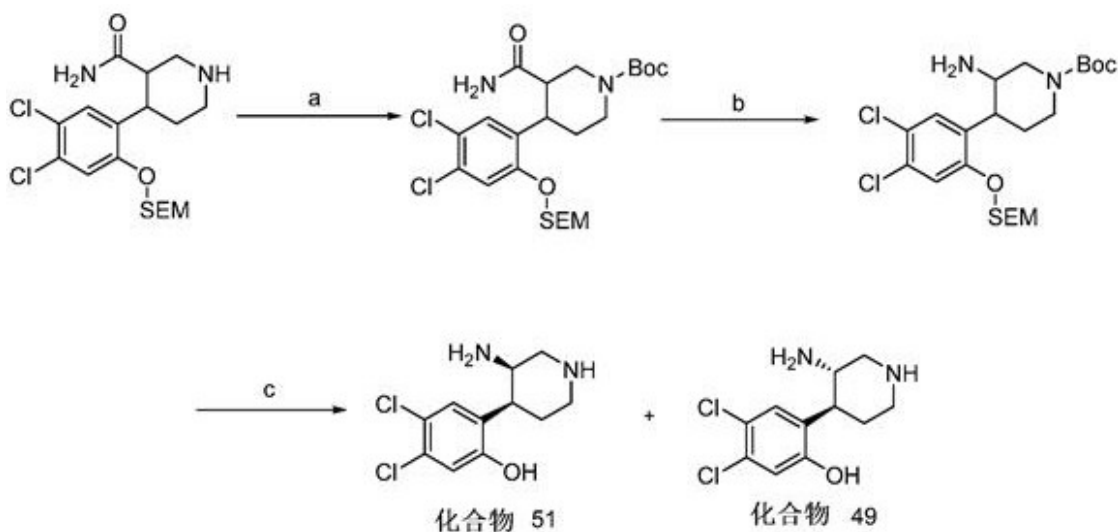


步骤a:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)吡啶-3-甲腈(实施例29, 步骤a) (0.10 g, 0.25 mmol)和 PtO_2 (12 mg, 0.05 mmol)在MeOH (5mL)中的混合物添加 HCl水溶液 (6 N, 0.5mL)。在氢气气氛 (50 atm.) 下在30℃下搅拌反应6.5 h。过滤反应混合物并用 NaHCO_3 饱和水溶液对滤液调节pH至8。在减压下浓缩所得溶液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XSelect CSH制备型 C_{18} OBD 柱, 19 x 250 mm, 5 μm ; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在18 min中10% B至25% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: RT1:14.2 min, RT2: 15.0 min。在14.2 min收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物47 ((3R,4S)-rel-2-[3-(氨基甲基)哌啶-4-基]-4,5-二氯苯酚 (顺式异构体))

(4.2 mg, 6%): 针对 $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 275, 277 (3 : 2), 实测值 275, 277 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.21 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.76-2.54 (m, 3H), 2.54-2.38 (m, 1H), 1.91-1.66 (m, 3H)。在 15.0 min 收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为棕色固体的化合物 48 ((3*R*,4*R*)-rel-2-[3-(氨基甲基)哌啶-4-基]-4,5-二氯苯酚 (反式异构体)) (2.3 mg, 3%): 针对 $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 275, 277 (3 : 2), 实测值 275, 277 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.23 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.74-3.55 (m, 3H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.37-2.17 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H)。

[0344] 实施例 35. 化合物 49 ((3*R*,4*R*)-rel-2-(3-氨基哌啶-4-基)-4,5-二氯苯酚) 和化合物 51 ((3*R*,4*S*)-rel-2-(3-氨基哌啶-4-基)-4,5-二氯苯酚)



步骤 a:

在室温下向 4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)哌啶-3-甲酰胺 (实施例 29, 步骤 c) (0.11 g, 0.26 mmol) 和 Et_3N (53 mg, 0.53 mmol) 在 DCM (3 mL) 中的搅拌溶液添加 Boc_2O (84 mg, 0.39 mmol)。在室温下搅拌反应 1 h。用水 (50 mL) 稀释反应。采用 EA (3 x 50 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用 PE/EA (8/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的 3-氨基甲酰基-4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.11 g, 81%): 针对 $C_{23}H_{36}Cl_2N_2O_5Si$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 519, 521 (3 : 2), 实测值: 519, 521 (3 : 2)。

[0345] 步骤 b:

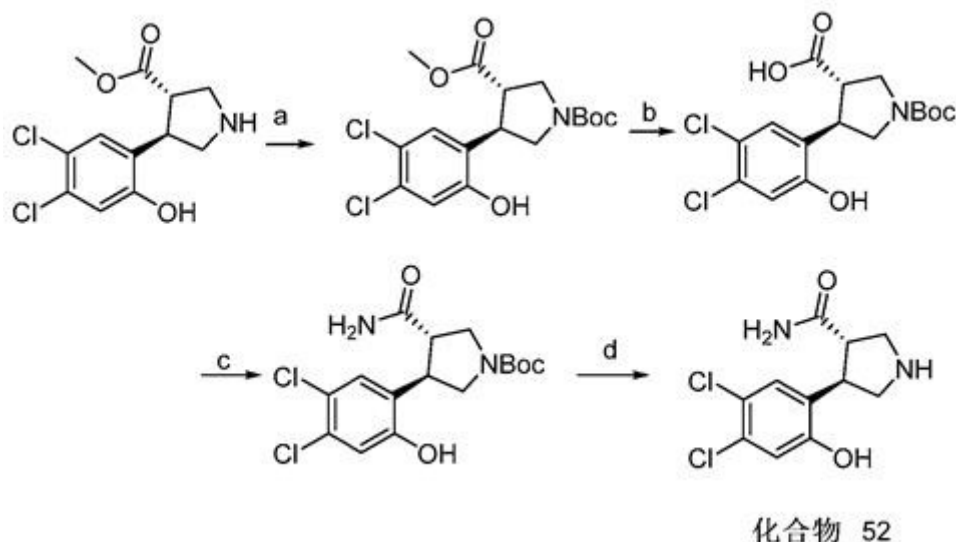
在 0°C 下向 3-氨基甲酰基-4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (95 mg, 0.18 mmol) 和 KOH (46 mg, 0.82 mmol) 在 ACN (2 mL) 和水 (0.5 mL) 中的搅拌混合物添加 1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (29 mg, 0.10 mmol)。在室温下搅拌反应 2 h。在减压下浓缩所得溶液。采用 DCM/MeOH (10/1, 3 x 30 mL) 萃取残余物。经无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并过滤。在减压下浓缩滤液以获得作为浅黄色固体的 3-氨基-4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)哌啶-

1-甲酸叔丁酯 (0.15 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $C_{22}H_{36}Cl_2N_2O_4Si$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 491, 493 (3 : 2), 实测值 491, 493 (3 : 2)。

[0346] 步骤c:

在室温下向3-氨基-4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.15 g, 0.31 mmol) 在 DCM (1 mL) 中的搅拌混合物添加 TFA (1 mL)。在室温下搅拌反应 1 h。在减压下浓缩该反应。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物: 柱: Sunfire 制备型 C_{18} OBD 柱, 10 μm , 19 x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在 8 min 中 13% B 至 20% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: RT_1 : 6.37 min; RT_2 : 7.05 min。在 6.37 min 收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为浅黄色固体的化合物 49 ((3*R*,4*R*)-rel-2-(3-氨基哌啶-4-基)-4,5-二氯苯酚 (反式异构体)) (5.8 mg, 23% 共两步): 针对 $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 261, 263 (3 : 2), 实测值: 261, 263 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.24-3.95 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 1H), 3.68-3.51 (m, 1H), 3.24-3.04 (m, 2H), 2.47-2.23 (m, 1H), 2.18-1.91 (m, 2H)。在 7.05 min 收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为浅黄色固体的化合物 51 ((3*R*,4*S*)-rel-2-(3-氨基哌啶-4-基)-4,5-二氯苯酚 (顺式异构体)) (15.8 mg, 17% 共两步): 针对 $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 261, 263 (3 : 2), 实测值: 261, 263 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.79-3.57 (m, 5H), 2.68-2.46 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 1H)。

[0347] 实施例 36. 化合物 52 ((3*R*,4*S*)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺)



步骤a:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯 反式异构体 (0.32 g, 1.10 mmol) 和 Boc_2O (0.14 g, 0.66 mmol) 在 DCM (5 mL) 中的搅拌混合物添加 Et_3N (0.35 g, 3.42 mmol)。在室温下用水 (30 mL) 稀释反应。用 EA (3 x 15 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。

通过制备型TLC用PE/EA (4/1)洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的 4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁酯) 3-甲酯 反式异构体 (0.18 g, 42%): 针对 $C_{17}H_{21}Cl_2NO_5$ $[M + H - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 375, 375 (3 : 2), 实测值 375, 375 (3 : 2)。

[0348] 步骤b:

在室温下向 4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁酯) 3-甲酯 反式异构体 (0.10 g, 0.26 mmol) 在MeOH (3 mL) 和水 (0.5 mL) 中的搅拌溶液添加 NaOH (21 mg, 0.51 mmol)。在40℃下搅拌该反应1 h。用柠檬酸将反应酸化至pH 4。用水 (30 mL) 稀释该混合物。采用EA (3 x 20 mL) 萃取水溶液。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为灰白色固体的1-(叔丁氧基羰基)-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酸 反式异构体 (0.10 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $C_{16}H_{19}Cl_2NO_5$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 376, 378 (3 : 2), 实测值 376, 378 (3 : 2)。

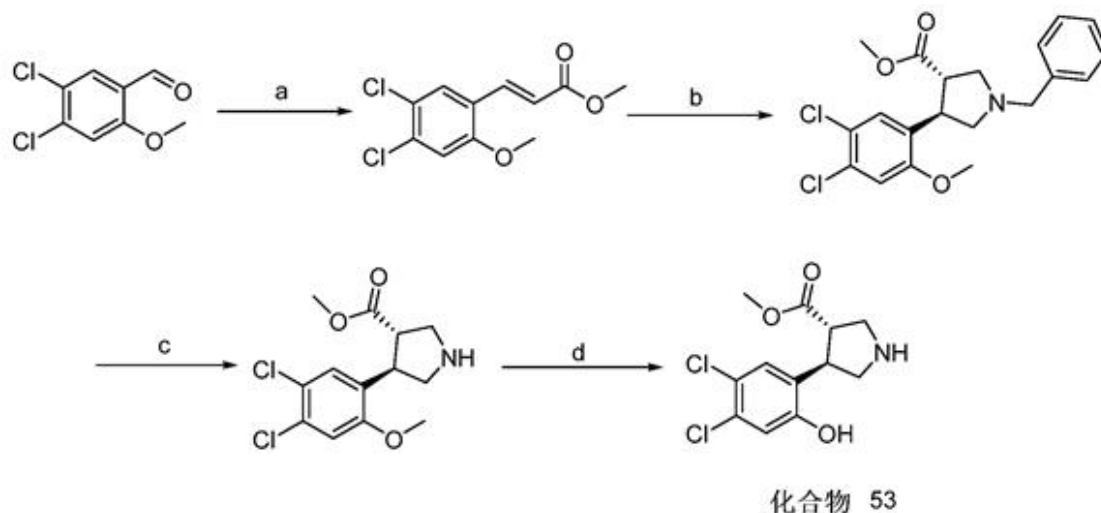
[0349] 步骤c:

在室温下向1-(叔丁氧基羰基)-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酸 (0.10 g, 0.27 mmol) 和EDCI (0.10 g, 0.54 mmol) 在DMF (2 mL) 中的搅拌溶液添加 HOBT (73 mg, 0.54 mmol) 和 NH_4Cl (71 mg, 1.35 mmol) 和 Et_3N (0.11 g, 1.08 mmol)。在室温下搅拌反应1 h, 用水 (30 mL) 和EA (30 mL) 稀释。用EA (3 x 20 mL) 萃取分离的水溶液。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (1/1)洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的3-氨基甲酰基-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 反式异构体 (61 mg, 63% 共两步): 针对 $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 375, 377 (3 : 2), 实测值 375, 377 (3 : 2)。

[0350] 步骤d:

在室温下向3-氨基甲酰基-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 反式异构体 (61 mg, 0.13 mmol) 在DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (2 mL)。在减压下浓缩该反应。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6.5 min中13% B至26% B; 检测器: UV: 254/210 nm; 保留时间: 5.35 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 52 ((3R,4S)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺 (反式异构体)) (18.5 mg, 42%): 针对 $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 275, 277 (3 : 2), 实测值 275, 277 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.62 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H)。

[0351] 实施例37. 化合物53 ((3R,4S)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯)



步骤a:

在氮气气氛下在室温下向4,5-二氯-2-甲氧基苯甲醛 (1.00 g, 4.88 mmol) 在THF (30 mL) 中的搅拌溶液添加(2-三苯基正膦叉基) 乙酸甲酯 (3.26 g, 9.75 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌所得混合物1h。在室温下用水 (50 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 80 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的(2E)-3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基) 丙-2-烯酸甲酯 (0.88 g, 69%): 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 261, 263 (3 : 2), 实测值: 261, 263 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

[0352] 步骤b:

在氮气气氛下在室温下向苄基(甲氧基甲基) [(三甲基甲硅烷基) 甲基] 胺 (0.87 g, 3.68 mmol) 在DCM (8 mL) 中的搅拌溶液添加(2E)-3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基) 丙-2-烯酸甲酯 (0.80 g, 3.06 mmol)。在室温下搅拌该混合物另外16 h。在室温下用水 (50 mL) 淬灭反应。用DCM (3 x 50 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用65% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为无色油的(3R,4S)-1-苄基-4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基) 吡咯烷-3-甲酸甲酯 (反式异构体) (1.08 g, 89%): 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 394, 396 (3 : 2), 实测值 394, 396 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.43 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.93-3.78 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 4H), 3.58-3.46 (m, 2H)。

[0353] 步骤c:

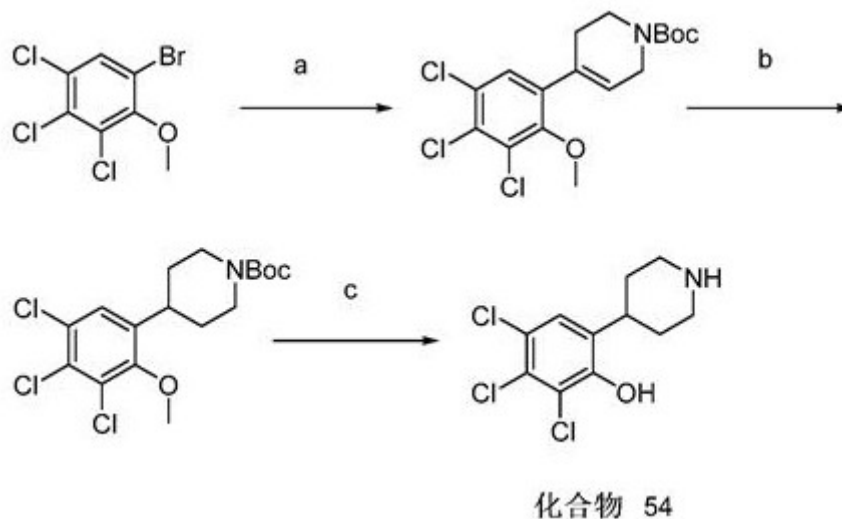
在氮气气氛下在室温下向1-苄基-4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基) 吡咯烷-3-甲酸酯反式异构体 (1.00 g, 2.54 mmol) 在甲苯 (10 mL) 中的搅拌溶液添加氯甲酸1-氯乙酯 (0.73 g, 5.07 mmol)。在氮气气氛下在100°C下搅拌所得混合物5 h。在室温下用MeOH (3 mL) 淬灭所得混合物。在减压下浓缩所得混合物。通过反相层析法用65% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为无色油的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基) 吡咯烷-3-甲酸甲酯 反式异构体 (0.70 g, 66%): 针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 304,

306 (3 : 2), 实测值 304, 306 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.92-3.71 (m, 4H), 3.71-3.57 (m, 4H), 3.18-3.06 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 3H)。

[0354] 步骤d:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯 反式异构体 (0.80 g, 1.91 mmol) 在DCM (5 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (3.85 g, 15.35 mmol)。在室温下搅拌所得混合物2 h。在室温下用水 (3 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过反相层析法用50% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的化合物 53 ((3R,4S)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯 (反式异构体)) (0.50 g, 65%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 290, 292 (3 : 2), 实测值 290, 292 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.61-3.46 (m, 2H)。

[0355] 实施例38. 化合物54 (2,3,4-三氯-6-(哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在氮气气氛下在室温下向1-溴-3,4,5-三氯-2-甲氧基苯 (0.20 g, 0.69 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.24 g, 0.78 mmol) 和 Na_2CO_3 (0.22 g, 2.08 mmol) 在水 (1 mL) 和1,4-二氧六环 (5 mL) 中的混合物添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 0.02 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌该混合物3 h。将反应混合物倾倒入水 (50 mL) 并用EA (3 x 50 mL) 萃取。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (8/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅色油的4-(3,4,5-三氯-2-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 73%): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H} - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 377, 379, 381 (3 : 3 : 1), 实测值 377, 379, 381 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

[0356] 步骤b:

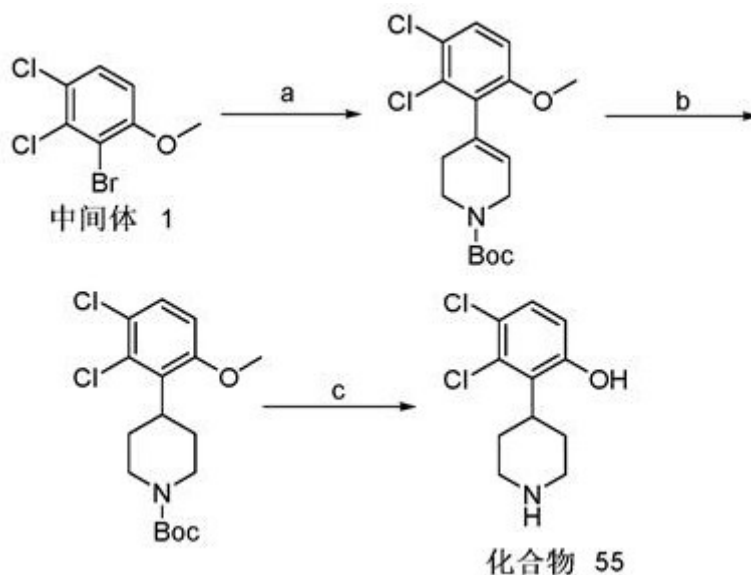
在室温下向4-(3,4,5-三氯-2-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.10 g, 0.25 mmol) 在MeOH (4 mL) 中的溶液添加 PtO_2 (50 mg, 0.22 mmol)。在氢气气

氛 (1.5 atm) 下在室温下搅拌反应混合物 3 h。过滤混合物并在减压下浓缩滤液以获得作为无色油的 4-(3,4,5-三氯-2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (87 mg, 78%): 针对 $C_{17}H_{22}Cl_3NO_3$ $[M + H - 15]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 379, 381, 383 (3 : 3 : 1), 实测值 379, 381, 383 (3 : 3 : 1)。

[0357] 步骤c:

在室温下向 4-(3,4,5-三氯-2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (80 mg, 0.20 mmol) 在 DCM (0.5 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.40 g, 1.60 mmol)。在室温下搅拌反应 1 h。用水 (1 mL) 淬灭反应并用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液对混合物调节 pH 至 7-8。在减压下浓缩混合物。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含 20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 7 min 中 16% B 至 52% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 6.58 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 54 (2,3,4-三氯-6-(哌啶-4-基)苯酚) (25 mg, 42%): 针对 $C_{11}H_{12}Cl_3NO$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 280, 282, 284 (3 : 3 : 1), 实测值 280, 282, 284 (3 : 3 : 1); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.98 (s, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 2H)。

[0358] 实施例 39. 化合物 55 (3,4-二氯-2-(哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在氮气气氛下在室温下向中间体 1 (0.30 g, 1.17 mmol) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (0.44g, 1.41 mmol) 和 Na_2CO_3 (0.38 g, 3.54 mmol) 在水 (1 mL) 和 1,4-二氧六环 (5 mL) 中的混合物添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (20 mg, 0.02 mmol)。在氮气气氛下在 80°C 下搅拌该混合物 3 h。在冷却至室温后, 将反应混合物倾倒入水 (50 mL) 并用 EA (3 x 50 mL) 萃取。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用 PE/EA (8/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅色固体的 4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.38 g, 81%): 针对 $C_{17}H_{21}Cl_2NO_3$ $[M + H - 15]^+$ 计算

的LCMS (ESI): 343, 345 (3 : 2), 实测值 343, 345 (3 : 2)。

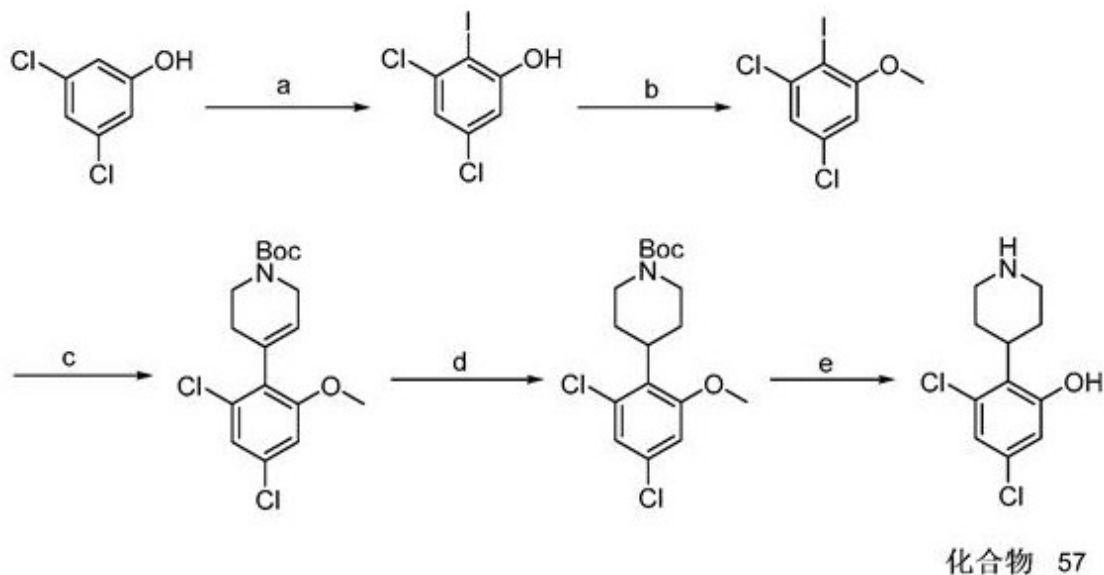
[0359] 步骤b:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 0.56 mmol) 在MeOH (4 mL) 中的搅拌溶液添加 PtO_2 (50 mg, 0.22 mmol)。在氢气气氛 (1.5 atm) 下在室温下搅拌反应混合物2 h。过滤混合物并在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用DCM/MeOH (40/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (95 mg, 38%): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H} - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 345, 347 (3 : 2), 实测值 345, 347 (3 : 2);

步骤c:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (94 mg, 0.26 mmol) 在DCM (1 mL) 中搅拌溶液的添加 BBr_3 (0.52 g, 2.08 mmol)。在室温下搅拌反应1 h。用水 (1 mL) 淬灭反应并用 NaHCO_3 饱和水溶液对混合物调节pH至7-8。在减压下浓缩混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在9 min中5% B至60% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 7.83 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物55 (3,4-二氯-2-(哌啶-4-基)苯酚) (16 mg, 27%): 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 246, 248 (3 : 2), 实测值 246, 248 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H)。

[0360] 实施例40. 化合物57 (3,5-二氯-2-(哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在氮气气氛下在0℃下向3,5-二氯苯酚 (2.50 g, 15.34 mmol) 在THF (20 mL) 中的搅拌溶液缓慢添加 NaH (1.23 g, 30.75 mmol, 60%)。将反应混合物温热至室温并搅拌 20 min。在冷却至0℃后,添加 I_2 (3.89 g, 15.33 mmol), 并然后在室温下搅拌反应混合物

3 h。在0℃下用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 饱和水溶液 (20 mL) 淬灭反应。用HCl水溶液 (5 mL, 2 N) 将该混合物酸化至pH 7。用EA (3 x 50 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物:柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm;流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN;流速: 25 mL/min;梯度: 在6.5 min中60% B至90% B;检测器: UV: 254/210 nm;保留时间: 4.68 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为黄色固体的3,5-二氯-2-碘苯酚 (0.50 g, 11%): 针对 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{IO}$ $[\text{M} - \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 287, 289 (3 : 2), 实测值 287, 289 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H)。

[0361] 步骤b:

在室温下向3,5-二氯-2-碘苯酚 (0.46 g, 1.59 mmol) 和 K_2CO_3 (0.66 g, 4.78 mmol) 在DMF (5 mL) 中的搅拌混合物添加 MeI (0.45 g, 3.18 mmol)。在室温下搅拌所得混合物1 h。用EA (30 mL) 和水 (30 mL) 稀释该反应。采用EA (3 x 30 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (15/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色固体的1,5-二氯-2-碘-3-甲氧基苯 (0.43 g, 80%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[0362] 步骤c:

在氩气气氛下在室温下向1,5-二氯-2-碘-3-甲氧基苯 (0.43 g, 1.43 mmol)、Pd (dppf) Cl_2 (0.10 g, 0.14 mmol) 和 Na_2CO_3 (0.45 g, 4.28 mmol) 在1,4-二氧六环 (4 mL) 和 H_2O (1 mL) 中的搅拌混合物添加 4-(4-氨基-4,5,5-三甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.66 g, 2.14 mmol)。在氩气气氛下在80℃下搅拌所得混合物2 h。将反应混合物倾倒入水 (30 mL) 并用EA (3 x 30 mL) 萃取。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色固体的4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.25 g, 44%): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H} - 15]^+$ 计算的LCMS (ESI): 343, 345 (3 : 2), 实测值: 343, 345 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.31-2.21 (m, 3H), 1.52 (s, 9H)。

[0363] 步骤d:

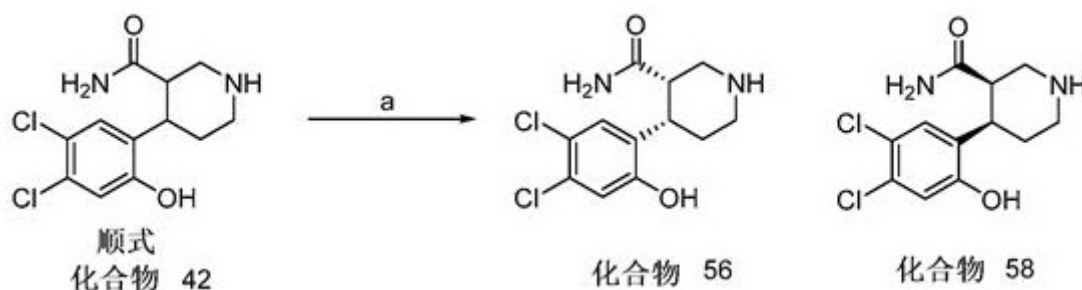
在室温下向4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.32 g, 0.89 mmol) 在MeOH (4 mL) 中的溶液添加 PtO_2 (32 mg, 0.14 mmol)。在氩气气氛 (1.5 atm) 下在室温下搅拌反应混合物2 h。过滤混合物并在减压下浓缩滤液以获得作为无色油的4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.32 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 345, 347 (3 : 2), 实测值 345, 347 (3 : 2);

步骤e:

在室温下向4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.32 g, 0.89

mmol) 在 DCM (4 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (1.78 g, 7.11 mmol)。在室温下搅拌反应 2 h。用水 (1 mL) 淬灭反应并用 NaHCO_3 饱和水溶液对混合物调节 pH 至 7-8。在减压下浓缩混合物。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含 10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 6.5 min 中 20% B 至 70% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 4.63 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 57 (3,5-二氯-2-(哌啶-4-基)苯酚) (105.4 mg, 46%): 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 246, 248 (3 : 2), 实测值 246, 248 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.67-2.50 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H)。

[0364] 实施例 41. 化合物 56 (3*R*,4*R*)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺 异构体 1) 和化合物 58 (3*R*,4*R*)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺 异构体 2)

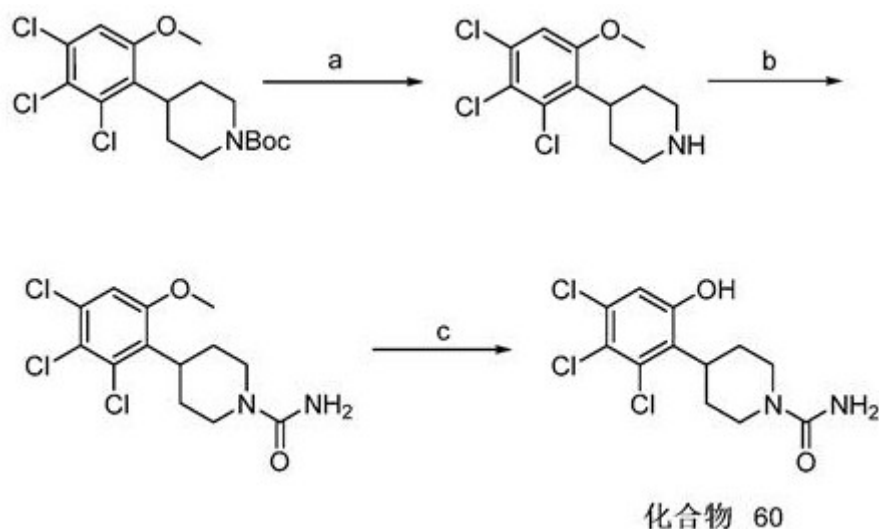


任意指定化合物 56 和 58 的绝对构型。

[0365] 步骤 a:

4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺 顺式异构体 (化合物 42, 实施例 29) (0.10 g, 0.34 mmol) 通过制备型手性 HPLC 采用以下条件分离: 柱: Chiralpak IG, 20 x 250 mm, 5 μm ; 流动相 A: Hex (加 0.2% IPA), 流动相 B: EtOH; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在 13 min 中 30% B 至 30% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: RT_1 : 7.19 min; RT_2 : 11.84 min; 注射体积: 1.5 mL; 运行次数: 4。在 7.19 min 获得作为灰白色固体的较快洗脱的对映异构体化合物 56 ((3*R*,4*R*)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺 异构体 1) (30 mg, 30%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 289, 291 (3 : 2), 实测值 289, 291 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.61 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.39-2.21 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H)。在 11.84 min 获得作为灰白色固体的较慢洗脱的化合物 58 ((3*R*,4*R*)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺 异构体 2) (30 mg, 30%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 289, 291 (3 : 2), 实测值 289, 291 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.21-3.00 (m, 3H), 2.76 (dd, $J = 12.8, 3.5$ Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.37-2.14 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 1H)。

[0366] 实施例 42. 化合物 60 (4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-1-甲酰胺)



步骤a:

在室温下向4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例31, 步骤e) (0.17 g, 0.43 mmol)在DCM (2 mL)中的混合物添加 TFA (1 mL)。在室温下搅拌反应1 h。在减压下浓缩该反应以获得作为浅黄色固体的4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌啶 (0.17 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $C_{12}H_{14}Cl_3NO [M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 294, 296, 298 (3 : 3 : 1), 实测值 294, 296, 298 (3 : 3 : 1); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 0.99-0.83 (m, 2H)。

[0367] 步骤b:

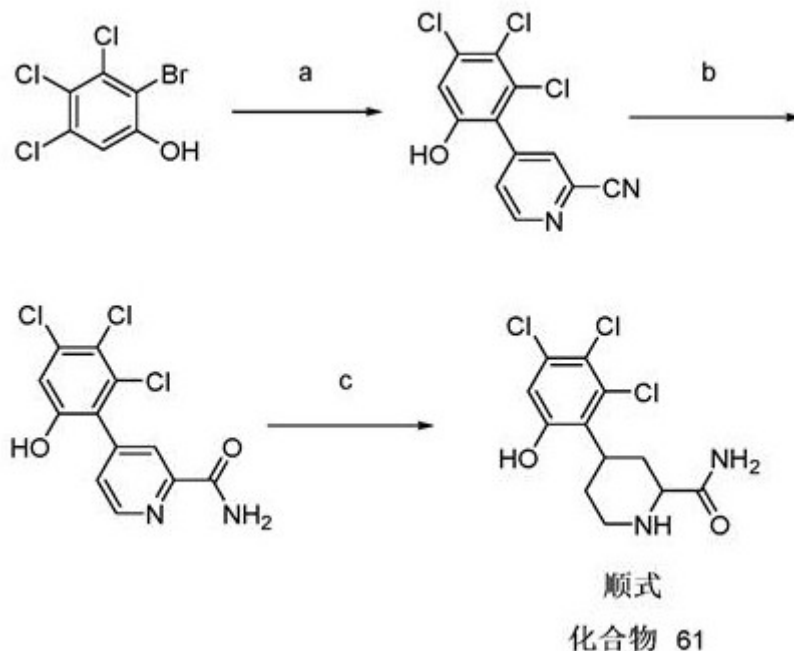
在室温下向4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌啶 (0.17 g, 0.42 mmol)和 Et_3N (84 mg, 0.83 mmol)在DCM (3 mL)中的搅拌混合物添加 TMSNCO (72 mg, 0.62 mmol)。在室温下搅拌反应混合物2 h。用EA (30 mL)和水 (30 mL)稀释该反应。采用EA (3 x 30 mL)萃取水溶液。用盐水 (2 x 30 mL)洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1)洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酰胺 (80 mg, 57% 共两步): 针对 $C_{13}H_{15}Cl_3N_2O_2 [M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 337, 339, 341 (3 : 3 : 1), 实测值 337, 339, 341 (3 : 3 : 1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 4.22-3.98 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.04-2.80 (m, 1H), 2.48-2.19 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 2H), 1.37-1.16 (m, 1H)。

[0368] 步骤c:

在室温下向4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酰胺 (80 mg, 0.24 mmol)在DCM (1 mL)中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.35 g, 1.43 mmol)。在室温下搅拌反应1 h。用水 (1 mL)淬灭反应并用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液对混合物调节pH至7-8。在减压下浓缩混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μ m, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在7 min中40% B至55% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 6.27 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物60 (4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-1-甲酰胺) (37 mg, 46%): 针对 $C_{12}H_{13}Cl_3N_2O_2 [M + H]^+$ 计算的LCMS

(ESI): 323, 325, 327 (3 : 3 : 1), 实测值 323, 325, 327 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.91 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.65-3.43 (m, 1H), 3.02-2.74 (m, 2H), 2.58-2.28 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H)。

[0369] 实施例43. 化合物61 ((2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 顺式异构体)



步骤a:

在氮气气氛下在室温下向2-溴-3,4,5-三氯苯酚 (实施例31, 步骤b) (1.50 g, 5.43 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈 (1.50 g, 6.52 mmol) 在1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 中的溶液添加 Na_2CO_3 (1.70 g, 16.28 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.45 g, 0.54 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌反应混合物3 h。使反应混合物冷却至室温并用水 (50 mL) 稀释并用EA (3 x 50 mL) 萃取。用盐水 (2 x 40 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (3/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)吡啶-2-甲腈 (1.40 g, 69%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 299, 301, 303 (3 : 3 : 1), 实测值 299, 301, 303 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (dd, $J = 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H)。

[0370] 步骤b:

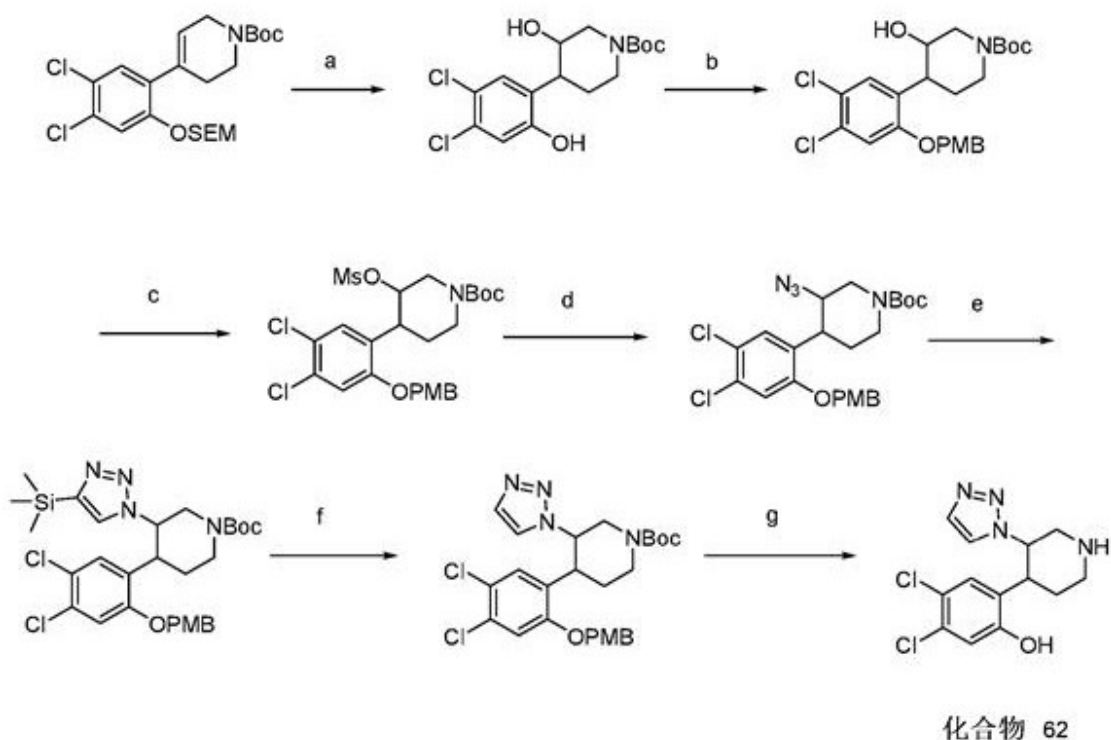
在室温下向4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)吡啶-2-甲腈 (0.90 g, 3.00 mmol) 在MeOH (10 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加NaOH (1.20 g, 30.05 mmol) 在水 (3 mL) 和 H_2O_2 (1.02 g, 30.05 mmol, 30%) 中的溶液。在室温下搅拌反应1 h。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 饱和水溶液 (30 mL) 淬灭反应混合物并用EA (3 x 30 mL) 萃取。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用DCM/MeOH (10/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)吡啶-2-甲酰胺 (0.79 g, 66%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 317, 319, 321 (3 : 3 :

1), 实测值 317, 319, 321 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (dd, $J = 4.9, 0.9$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H)。

[0371] 步骤c:

在室温下向4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)吡啶-2-甲酰胺 (0.30 g, 0.95 mmol) 在MeOH (5 mL) 中的搅拌混合物添加 HCl水溶液 (6 N, 0.5 mL)。在氢气 (50 atm) 气氛下在30°C下搅拌反应5 h。过滤反应混合物并用 NaHCO_3 饱和水溶液将滤液调节至pH 8。在减压下浓缩所得溶液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中25% B至58% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 5.87 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 61 ((2R,4S)-rel-4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 (顺式异构体)) (0.15 g, 47%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 323, 325, 327 (3 : 3 : 1), 实测值 323, 325, 327 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.91 (s, 1H), 3.67-3.52 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H)。

[0372] 实施例44. 化合物62 (4,5-二氯-2-[3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-4-基]苯酚)



步骤a:

在氮气气氛下在0°C下向4-(4,5-二氯-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例16, 步骤a) (6.00 g, 12.65 mmol) 在THF (50 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (42.9 mL, 42.90 mmol, 1 M 在THF中)。在室温下搅拌该溶液3 h。然后, 在0°C下逐滴添加 H_2O (10 mL) 中的 H_2O_2 (3.2 mL, 137.35 mmol, 30%) 和NaOH (2.50 g, 62.50 mmol)。在室温下搅拌所得溶液16 h。在0°C下用

Na₂SO₃饱和水溶液 (50 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 100 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为浅黄色固体的4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5.60 g, 粗物质),其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤:针对C₁₆H₂₁Cl₂NO₄ [M + H - 56]⁺计算的LCMS (ESI): 306, 308 (3 : 2), 实测值 306, 308 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.89-2.52 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

[0373] 步骤b:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5.60 g, 15.46 mmol) 在DMF (10 mL) 中的搅拌溶液添加 K₂CO₃ (4.29 g, 31.04 mmol) 和PMBCl (2.71 g, 17.30 mmol)。在50℃下搅拌该反应16 h。在冷却至室温后,在室温下用水 (50 mL) 稀释反应。用EA (3 x 50 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (3/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-[4,5-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.20 g, 70% 共两步): 针对C₂₄H₂₉Cl₂NO₅ [M + Na]⁺计算的LCMS (ESI): 504, 506 (3 : 2), 实测值 504, 506 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.29 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.98-6.89 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.26-4.04 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.13-2.96 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0374] 步骤c:

在室温下向4-[4,5-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.50 g, 1.04 mmol) 在DCM (10 mL) 中的搅拌溶液添加 TEA (0.21 g, 2.07 mmol)、DMAP (13 mg, 0.10 mmol) 和MsCl (0.24 g, 2.07 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌所得混合物2 h。在室温下用水 (30 mL) 稀释反应。用EA (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为黄色油的4-[4,5-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-3-(甲磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.55 g, 粗物质),其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对C₂₅H₃₁Cl₂NO₇S [M + Na]⁺计算的LCMS (ESI): 582, 584 (3 : 2), 实测值 582, 584 (3 : 2)。

[0375] 步骤d:

在氮气气氛下在室温下向4-[4,5-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-3-(甲磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.55 g, 0.98 mmol) 在DMF (50 mL) 中的搅拌溶液添加 NaN₃ (0.13 g, 1.96 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌所得混合物16 h。使该混合物冷却至室温并在室温下用NaHCO₃饱和水溶液 (50 mL) 淬灭。用EA (3 x 50 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为黄色油的3-叠氮基-4-[4,5-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.45 g, 粗物质),其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对C₂₄H₂₈Cl₂N₄O₄ [M + Na]⁺计算的LCMS (ESI): 529, 531 (3 : 2), 实测值 529, 531 (3 :

2)。

[0376] 步骤e:

在120℃下采用微波照射对3-叠氮基-4-[4,5-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.45 g, 0.890 mmol) 在乙炔基三甲基硅烷 (3 mL) 中的混合物照射2 h。在冷却至室温后,在室温下用水 (30 mL) 稀释反应。用EA (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (1/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色泡沫的4-[4,5-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.25 g, 40% 共三步): 针对C₂₉H₃₈Cl₂N₄O₄Si [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 605, 607 (3 : 2), 实测值 605, 607 (3 : 2)。

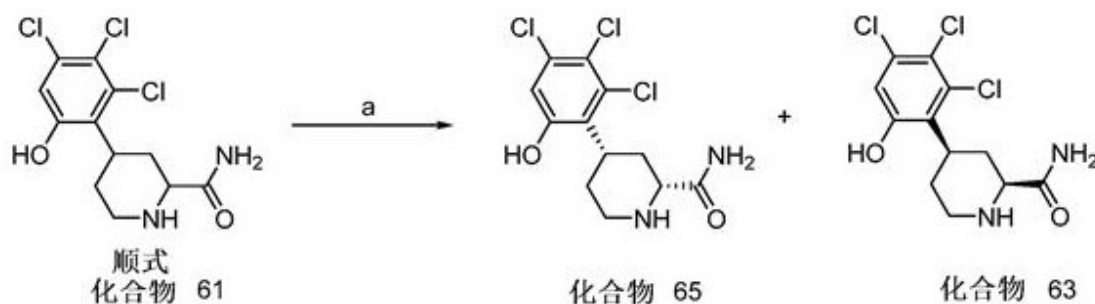
[0377] 步骤f:

在室温下向4-[4,5-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-3-[4-(三甲基甲硅烷基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.25 g, 0.41 mmol) 在THF (5 mL) 中的搅拌溶液添加 TBAF (0.54 g, 2.06 mmol)。在室温下搅拌所得混合物16 h。在室温下用额外的水 (30 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-[4,5-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.15 g, 68%): 针对C₂₆H₃₀Cl₂N₄O₄ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 533, 535 (3 : 2), 实测值 533, 535 (3 : 2)。

[0378] 步骤g:

在室温下向4-[4,5-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.15 g, 0.282 mmol) 在DCM (3 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (0.5 mL)。在室温下搅拌所得溶液1 h。在减压下浓缩该反应。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: X Bridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在5.3 min中20% B至25% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 4.93 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 62 (4,5-二氯-2-[3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-4-基]苯酚) (48 mg, 55%): 针对C₁₃H₁₄Cl₂N₄O [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 313, 315 (3 : 2), 实测值 313, 315 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 4.00-3.83 (m, 3H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 2.66-2.41 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 1H)。

[0379] 实施例45. 化合物63 (2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 异构体2) 和化合物65 ((2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 异构体1)

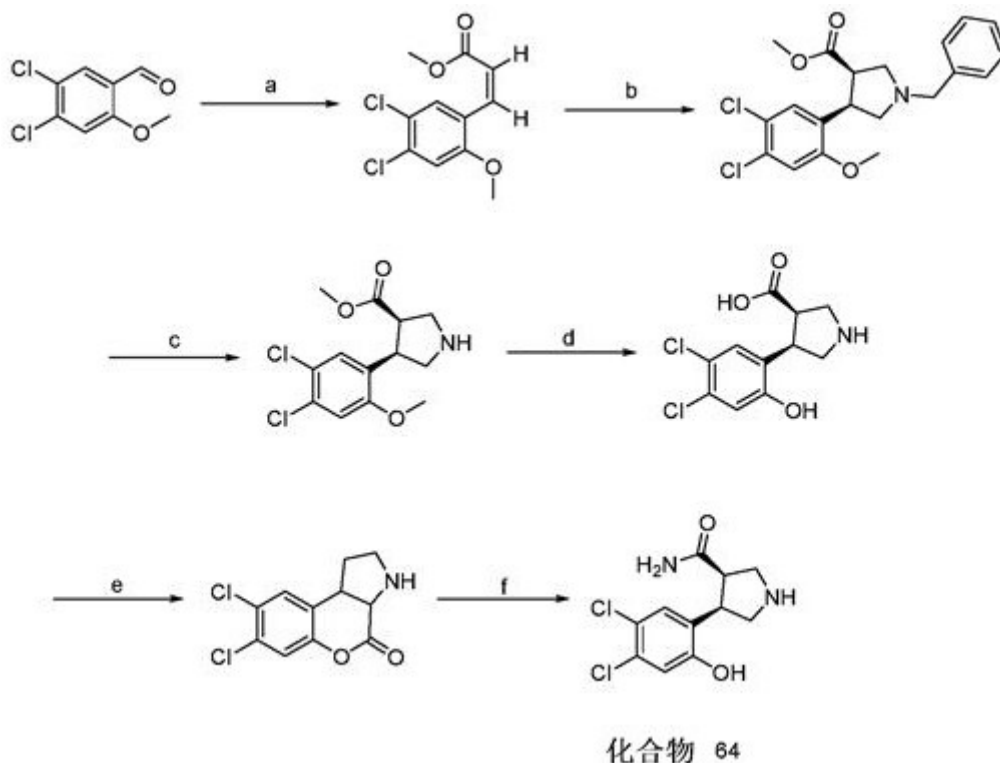


任意指定化合物63和65的绝对构型。

[0380] 步骤a:

4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 顺式异构体(化合物61, 实施例43) (0.15 g, 0.46 mmol) 通过制备型-手性HPLC采用以下条件分离: 柱: Chiralpak ID, 2 x 25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (加 0.2% IPA), 流动相 B: IPA; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在20 min中10% B至10% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: RT_1 : 11.3 min; RT_2 : 14.9 min; 注射体积: 0.5 mL; 运行次数: 12。在11.3 min获得作为灰白色固体的较快洗脱的对映异构体化合物65 ((2R,4S)-rel-4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 异构体1) (15.6 mg, 10%): 针对 $C_{12}H_{13}Cl_3N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 323, 325, 327 (3:3:1), 实测值 323, 325, 327 (3:3:1); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.92 (s, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 1.87 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H)。在11.84 min获得作为灰白色固体的较慢洗脱的对映异构体化合物63 ((2R,4S)-rel-4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 (异构体2)) (16.3 mg, 11%): 针对 $C_{12}H_{13}Cl_3N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 323, 325, 327 (3:3:1), 实测值 323, 325, 327 (3:3:1); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.92 (s, 1H), 3.70-3.52 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.57-2.38 (m, 2H), 1.87 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 13.3 Hz, 1H)。

[0381] 实施例46. 化合物64 ((3R,4R)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺)



步骤a:

在氮气气氛下在 -78°C 下向2-[双(2,2,2-三氟乙氧基)磷酰基]乙酸甲酯 (2.64 g, 8.29 mmol) 在THF (25.0 mL) 中的搅拌溶液添加 NaH (0.29 g, 7.32 mmol, 60% 在矿物油中)。在氮气气氛下在 -78°C 下搅拌该混合物0.5 h。然后, 在氮气气氛下在 -78°C 下向上述混合物添加 4,5-二氯-2-甲氧基苯甲醛 (1.00 g, 4.88 mmol)。在氮气气氛下在 -78°C 下搅拌该混合物1.5 h。在室温下用水 (50 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 50 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为暗黄色固体的 (2Z)-3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基) 丙-2-烯酸甲酯 (1.14 g, 90%): 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 261, 263 (3 : 2), 实测值 261, 263 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

[0382] 步骤b:

在氮气气氛下在室温下向 (2Z)-3-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基) 丙-2-烯酸甲酯 (1.14 g, 4.37 mmol) 在DCM (15 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加苄基(甲氧基甲基)[(三甲基甲硅烷基)甲基]胺 (1.24 g, 5.24 mmol) 和TFA (0.10 g, 0.87 mmol)。在室温下搅拌反应溶液16 h。在室温下用水 (30 mL) 稀释反应。用DCM (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用50% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为无色油的1-苄基-4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基) 吡咯烷-3-甲酸甲酯 顺式异构体 (0.74 g, 43%): 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 394, 396 (3 : 2), 实测值 394, 396 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.29 (s,

1H), 7.23 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 6H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.72-3.67 (m, 1H)。

[0383] 步骤c:

在氮气气氛下在室温下向1-苄基-4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯 顺式异构体 (0.50 g, 1.27 mmol) 在甲苯 (3 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加氯甲酸1-氯乙酯 (0.19 g, 1.52 mmol)。在100℃下搅拌反应16 h。在室温下用水 (30 mL) 稀释反应。用DCM (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用DCM/MeOH (10/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为暗黄色油的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯 顺式异构体 (0.30 g, 75%): 针对C₁₃H₁₅Cl₂NO₃ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 304, 306 (3 : 2), 实测值 304, 306 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73-3.62 (m, 3H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 3H)。

[0384] 步骤d:

在室温下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸甲酯 顺式异构体 (0.28 g, 0.93 mmol) 在DCM (3 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr₃ (1.39 g, 5.56 mmol)。在室温下搅拌反应2 h。用水 (10 mL) 淬灭反应混合物。在减压下浓缩所得溶液。通过反相层析法用40% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为暗黄色油的4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酸 顺式异构体 (0.26 g, 粗物质): 针对C₁₁H₁₁Cl₂NO₃ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 276, 278 (3 : 2), 实测值 276, 278 (3 : 2);

步骤e:

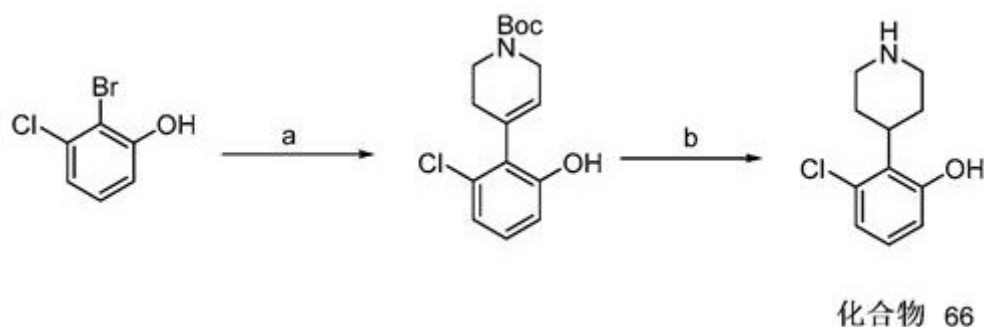
在室温下向4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酸 顺式异构体 (0.20 g, 0.72 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌混合物添加 TFA (1 mL)。在40℃下搅拌反应2 h。在减压下浓缩反应溶液以获得作为暗黄色油的7,8-二氯-2,3,3a,9b-四氢色烯并[3,4-b]吡咯-4(1H)-酮 (0.20 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对C₁₁H₉Cl₂NO₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 258, 260 (3 : 2), 实测值 258, 260 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H)。

[0385] 步骤f:

在室温下向7,8-二氯-2,3,3a,9b-四氢色烯并[3,4-b]吡咯-4(1H)-酮 (0.20 g, 0.78 mmol) 在THF (1 mL) 中的搅拌溶液添加 NH₃ · H₂O (1 mL, 30%)。在室温下搅拌反应0.5 h。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱 X Bridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中20% B至30% B; 检测器: UV: 254/210 nm; 保留时间: 4.72 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物64 ((3R,4R)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺 (顺式异构体)) (35 mg, 16% 共两步): 针对C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 275, 277 (3 : 2), 实测值 275, 277 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.15 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.82 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.52-3.36 (m, 3H), 3.29-3.22 (m,

2H)。

[0386] 实施例47. 化合物66 (4,5-二氯-2-(哌啶-4-基)苯酚)



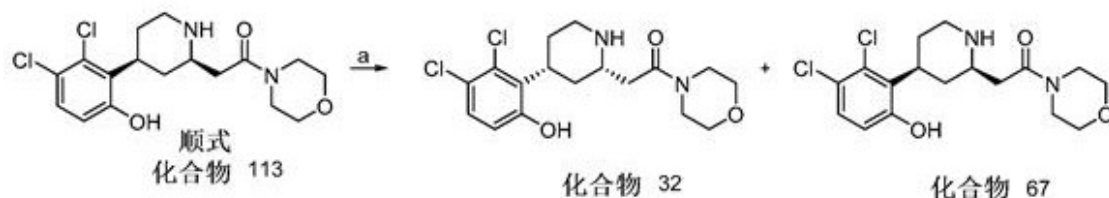
步骤a:

在氮气气氛下在室温下向2-溴-3-氯苯酚 (0.40 g, 1.93 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.72 g, 2.33 mmol) 在1,4-二氧六环 (4 mL) 和H₂O (1 mL) 中的搅拌溶液添加 Na₂CO₃ (0.62 g, 5.82 mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (0.14 g, 0.20 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌所得混合物2 h。使该混合物冷却至室温。将反应混合物倾倒入水 (50 mL) 并用EA (3 x 50 mL) 萃取。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-(2-氯-6-羟基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.40 g, 67%): 针对C₁₆H₂₀ClNO₃ [M + H - 15]⁺计算的LCMS (ESI): 295, 297 (3 : 1), 实测值 295, 297 (3 : 1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0387] 步骤b:

在室温下向4-(2-氯-6-羟基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.40 g, 1.29 mmol) 和HCl水溶液 (0.4 mL, 6 N) 在MeOH (4 mL) 中的搅拌溶液添加 PtO₂ (50 mg, 0.22 mmol)。用氢气将反应混合物脱气并在氢气气氛 (1.5 atm) 下在室温下搅拌2 h。过滤混合物并在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱, 100Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中5% B至35% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 4.71 min; 收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物66 (3-氯-2-(哌啶-4-基)苯酚) (28.9 mg, 7%): 针对C₁₁H₁₄ClNO [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 212, 214 (3 : 1), 实测值 212, 214 (3 : 1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H)。

[0388] 实施例48. 化合物32 (2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]-1-(吗啉-4-基)乙烷-1-酮 异构体1) 和化合物67 (2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]-1-(吗啉-4-基)乙烷-1-酮 异构体2)



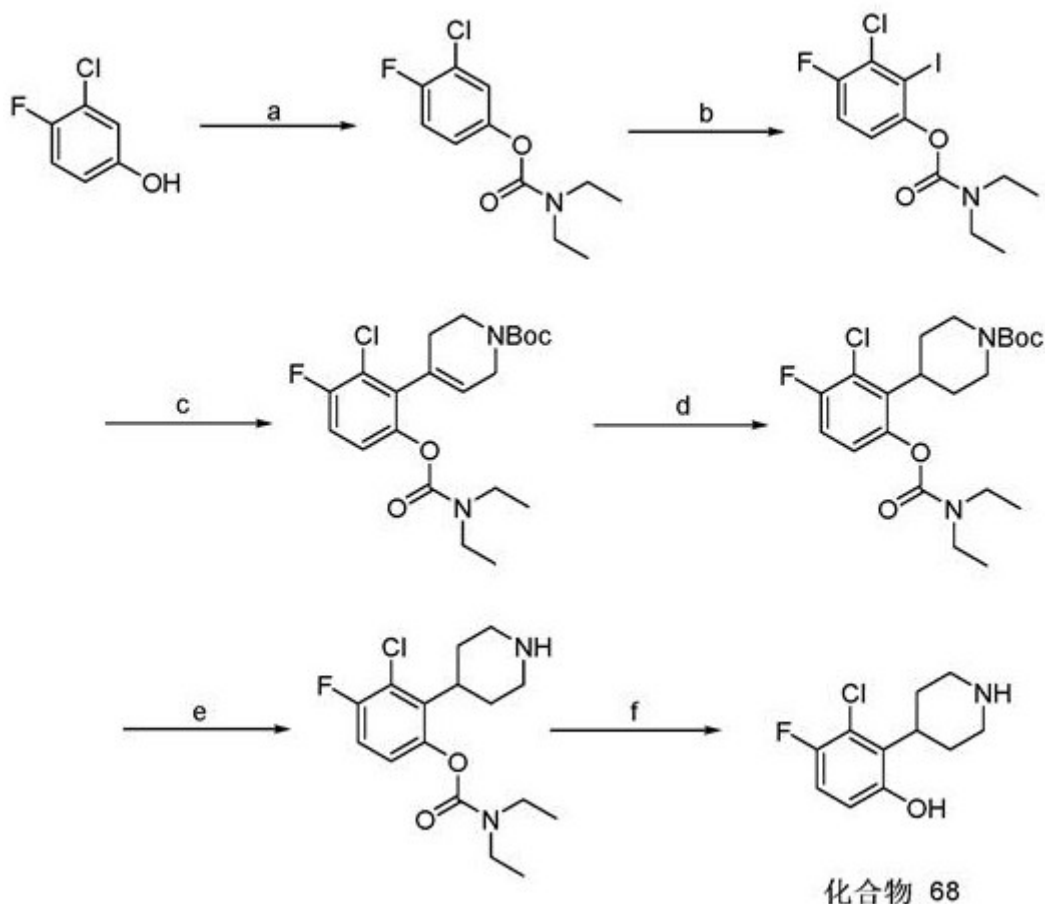
步骤a:

2-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]-1-(吗啉-4-基)乙烷-1-酮; (实施例76, 化合物113) (0.12 g, 0.24 mmol) 通过制备型手性-HPLC采用以下条件分离: 柱: Chiralpak ID-2, 2 x 25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (加 0.1% FA), 流动相 B: EtOH; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在30 min中20% B至20% B; 检测器: UV: 220/254 nm; 保留时间: RT_1 : 7.86 min; RT_2 : 19.10 min, 注射体积: 0.7 mL; 运行次数: 5。

[0389] 在7.86 min收集较快洗脱的对映异构体并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化粗物质: 柱: Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μ m; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 在7 min中10% B至35% B; 检测器: UV: 254/220 nm; 保留时间: 6.48 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物32 (2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]-1-(吗啉-4-基)乙烷-1-酮 异构体1) (33.4 mg, 29%): 针对 $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 373, 375 (3 : 2), 实测值 373, 375 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92-3.71 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 7H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 3H), 1.87 (t, J = 13.4 Hz, 2H)。

[0390] 在19.10 min收集较慢洗脱的对映异构体并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化粗物质: 柱: Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μ m; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 在7 min中10% B至35% B; 检测器: UV: 254/220 nm; 保留时间: 6.48 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物67 (2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]-1-(吗啉-4-基)乙烷-1-酮 异构体2) (20.9 mg, 18%): 针对 $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 373, 375 (3 : 2), 实测值 373, 375 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 7H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.85-2.63 (m, 3H), 1.87 (t, J = 13.8 Hz, 2H)。

[0391] 实施例49. 化合物68 (3-氯-4-氟-2-(哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在室温下搅拌3-氯-4-氟苯酚 (5.00 g, 34.12 mmol) 和NaOH (3.40 g, 85.30 mmol) 在THF (10 mL) 中的混合物10 min。在室温下向该混合物添加 *N,N*-二乙基氨基甲酸氯 (6.90 g, 51.18 mmol)。在室温下搅拌反应2 h。用水 (80 mL) 稀释反应混合物并用EA (3 x 50 mL) 萃取。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (8/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色液体的 *N,N*-二乙基氨基甲酸3-氯-4-氟苯酯 (8.70 g, 83%): 针对C₁₁H₁₃ClFNO₂[M+H]⁺计算的LCMS (ESI): 246, 248 (3 : 1), 实测值 246, 248 (3 : 1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (dd, *J* = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 3.50-3.34 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 6H)。

[0392] 步骤b:

在氮气气氛下在-78℃下向 *N,N*-二乙基氨基甲酸3-氯-4-氟苯酯 (2.00 g, 8.14 mmol) 在THF (5 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 LDA (16 mL, 32.56 mmol, 2 M 在THF中)。在搅拌40 min后, 在-78℃下向该反应逐滴添加I₂ (2.50 g, 9.85 mmol) 在THF (10 mL) 中的溶液。然后, 在下-78℃搅拌该反应0.5 h。在-78℃下用NH₄Cl 饱和水溶液 (30 mL) 淬灭反应混合物。用EA (3 x 50 mL) 萃取所得溶液。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用70% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的 *N,N*-二乙基氨基甲酸3-氯-4-氟-2-碘苯酯 (0.55 g, 14%): 针对C₁₁H₁₂ClFINO₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 372, 374 (3 : 1),

实测值 372, 374 (3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, $J = 4.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 5.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.45-3.33 (m, 4H), 1.29-1.15 (m, 6H)。

[0393] 步骤c:

在氮气气氛下在80℃下搅拌*N,N*-二乙基氨基甲酸3-氯-4-氟-2-碘苯酯 (0.25 g, 0.66 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.25 g, 0.80 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (49 mg, 0.07 mmol) 和 Na_2CO_3 (0.21 g, 1.99 mmol) 在1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.75 mL) 中的脱气混合物2.5 h。将反应混合物倾倒入水 (50 mL) 并用EA (3 x 50 mL) 萃取。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (3/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-[2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]-3-氟苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 70%): 针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClFN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 449, 451 (3 : 1), 实测值 449, 451 (3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (dd, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.00-5.93 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 4H), 2.53-2.43 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.30-1.16 (m, 6H)。

[0394] 步骤d:

在氢气气氛 (10 atm) 下在30℃下搅拌4-[2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]-3-氟苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 0.47 mmol) 和 PtO_2 (21 mg, 0.09 mmol) 在MeOH (5 mL) 中的混合物3 h。过滤反应混合物并在减压下浓缩滤液以获得作为浅黄色油的4-[2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]-3-氟苯基]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClFN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 451, 453 (3 : 1), 实测值 451, 453 (3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.47-3.34 (m, 4H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.29-1.17 (m, 6H)。

[0395] 步骤e:

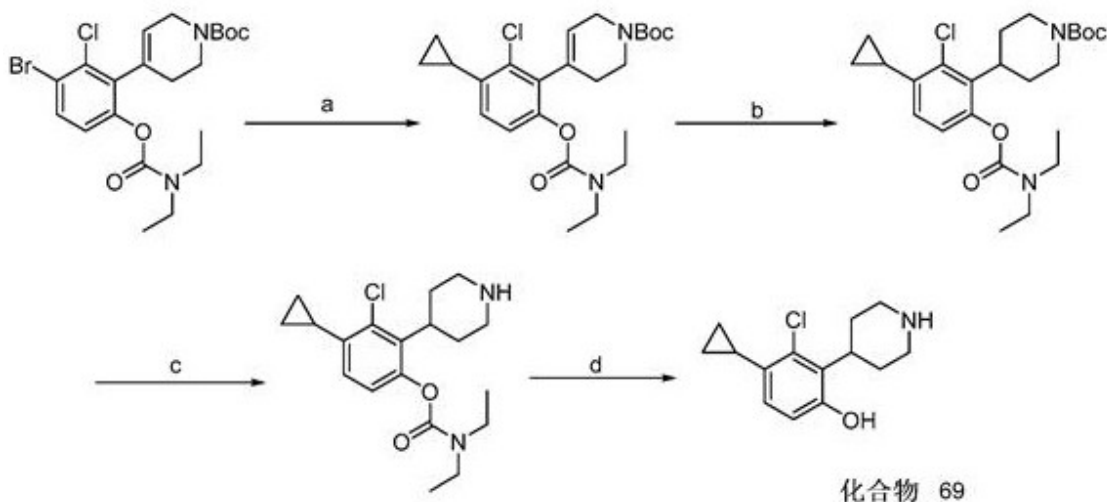
在室温下向4-[2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]-3-氟苯基]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 0.47 mmol) 在DCM (4 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (1 mL)。在室温下搅拌反应0.5 h。在减压下浓缩所得溶液以获得作为浅黄色油的*N,N*-二乙基氨基甲酸3-氯-4-氟-2-(吡啶-4-基)苯酯 (0.20 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 329, 331 (3:1), 实测值329, 331 (3:1)。

[0396] 步骤f:

在氮气气氛下在80℃下搅拌*N,N*-二乙基氨基甲酸3-氯-4-氟-2-(吡啶-4-基)苯酯 (0.20 g, 0.61 mmol) 和NaOH (0.24 g, 6.08 mmol) 在EtOH (4 mL) 中的混合物1.5 h。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: X Bridge C18 OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH_4HCO_3 和0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在6 min中28% B至55% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 4.42 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获

得作为灰白色固体的化合物68 (3-氯-4-氟-2-(哌啶-4-基)苯酚) (47 mg, 44% 共两步): 针对 $C_{11}H_{13}ClFNO$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 230, 232 (3 : 1), 实测值230, 232 (3 : 1); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.71 (dd, $J = 5.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 5.4, 2.9$ Hz, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H)。

[0397] 实施例50. 化合物69 (3-氯-4-环丙基-2-(哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在氮气气氛下在80℃下搅拌4-[3-溴-2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例52, 步骤c) (0.25 g, 0.51 mmol)、环丙基硼酸 (66 mg, 0.77 mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (37 mg, 0.05 mmol) 和 Na_2CO_3 (0.16 g, 1.53 mmol) 在1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.75 mL) 中的脱气混合物16 h。在冷却至室温后, 用水 (20 mL) 稀释反应混合物。用EA (3 x 30 mL) 萃取所得溶液。然后, 用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-[2-氯-3-环丙基-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.17 g, 77%): 针对 $C_{24}H_{33}ClN_2O_4$ $[M - 56 + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 393, 395 (3 : 1), 实测值 393, 395 (3 : 1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01-6.85 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.09-3.94 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 4H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.22-1.13 (m, 6H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.71-0.63 (m, 2H)。

[0398] 步骤b:

在氢气气氛下在室温下搅拌4-[2-氯-3-环丙基-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.12 g, 0.270 mmol) 和 PtO_2 (18 mg, 0.080 mmol) 在MeOH (2 mL) 中的脱气混合物16 h。过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-[2-氯-3-环丙基-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (82 mg, 53%): 针对 $C_{24}H_{35}ClN_2O_4$ $[M - 56 + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 395, 397 (3 : 1), 实测值 395, 397 (3 : 1); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.22

(d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.15 (td, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.33-1.18 (m, 9H), 1.06-0.93 (m, 2H), 0.71-0.59 (m, 2H)。

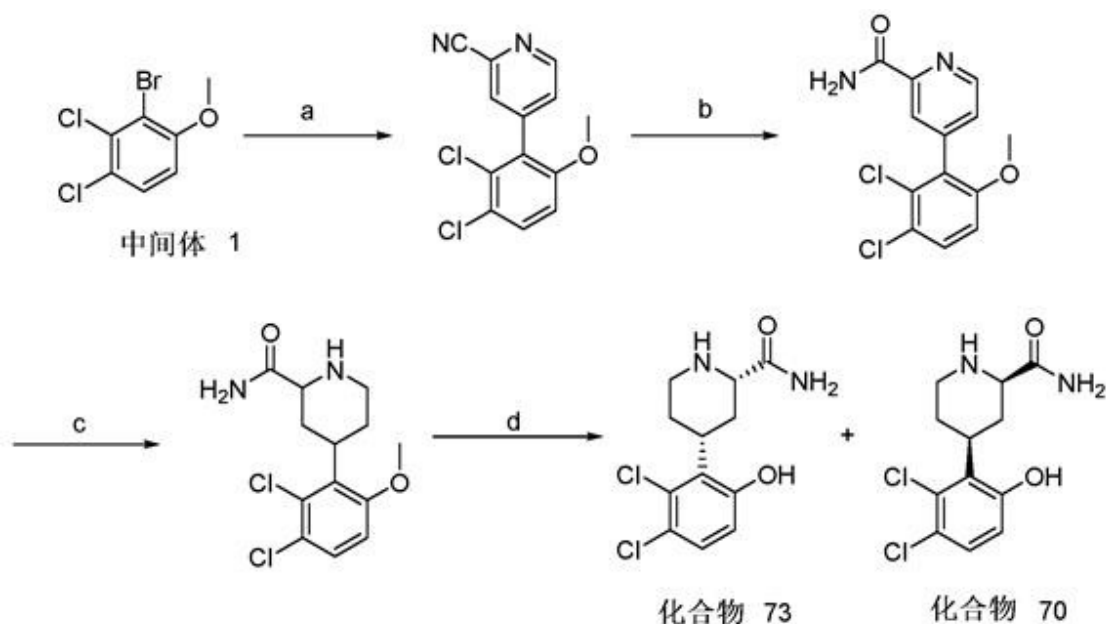
[0399] 步骤c:

在室温下向4-[2-氯-3-环丙基-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (78 mg, 0.17 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (1 mL)。在室温下搅拌反应0.5 h。在减压下浓缩所得溶液以获得作为浅黄色油的 *N,N*-二乙基氨基甲酸3-氯-4-环丙基-2-(哌啶-4-基)苯酯, 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤 (0.11 g, 粗物质): 针对 $C_{19}H_{27}ClN_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 351, 353 (3 : 1), 实测值 351, 353 (3 : 1)。

[0400] 步骤d:

在氮气气氛下在80℃下搅拌*N,N*-二乙基氨基甲酸3-氯-4-环丙基-2-(哌啶-4-基)苯酯 (0.11 g, 0.33 mmol) 和NaOH (0.13 g, 3.28 mmol) 在EtOH (4 mL) 中的溶液5.5 h。在冷却至室温后, 在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: Sun Fire C_{18} OBD 制备型柱, 100 Å, 5 μ m, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在6 min中25% B至55% B; 检测器: 210 nm; 保留时间: 4.87 min, 收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物69 (3-氯-4-环丙基-2-(哌啶-4-基)苯酚) (17.8 mg, 14%): 针对 $C_{14}H_{18}ClNO$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 252, 254 (3 : 1), 实测值 252, 254 (3 : 1); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.83 (qd, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 0.98-0.84 (m, 2H), 0.62-0.51 (m, 2H)。

[0401] 实施例51. 化合物70 ((2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 异构体1) 和化合物73 ((2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 异构体2)



步骤a:

向中间体1 (1.00 g, 3.91 mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈 (1.00 g, 4.34 mmol)在1,4-二氧六环 (20 mL)和H₂O (5 mL)中的溶液添加 Na₂CO₃ (1.24 g, 11.72 mmol)和Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (0.64 g, 0.78 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌3 h后,在减压下浓缩所得混合物。通过硅胶柱层析法用PE/EA (3/1)洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲腈 (0.80 g, 62%):针对C₁₃H₈Cl₂N₂O [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 279, 281 (3 : 2), 实测值 279, 281 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)。

[0402] 步骤b:

在0℃下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲腈 (0.80 g, 2.87 mmol)在THF中的搅拌溶液逐滴添加 NaOH (1.15 g, 28.66 mmol)和H₂O₂ (0.7 mL, 19.63 mmol, 30% 在水中)。在室温下搅拌所得混合物2 h。在0℃下通过添加Na₂SO₃饱和水溶液 (20 mL)淬灭反应。用EA (3 x 30 mL)萃取所得混合物。用盐水 (3 x 30 mL)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (2/1)洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酰胺 (0.70 g, 65%):针对C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 297, 299 (3 : 2), 实测值 297, 299 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.74 (d, J = 0.8 Hz, 3H)。

[0403] 步骤c:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酰胺 (0.68 g, 2.29 mmol)在MeOH (40 mL)和HCl水溶液 (6 N, 4 mL)中的搅拌溶液添加 PtO₂ (52 mg)。采用氢气将该混合物脱气三次并在氢气气氛 (50 atm)下在30℃下搅拌16 h。过滤该反应,并在减压下浓缩滤液以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酰胺 (0.68 g, 粗物质):针对C₁₃H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 303, 305 (3 : 2), 实测值 303, 305 (3 : 2)。

[0404] 步骤d:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酰胺 (50 mg, 0.16 mmol)在DCM (2 mL)中的搅拌溶液逐滴添加 BBr₃ (82 mg, 0.33 mmol)。在室温下搅拌所得混合物1 h。在0℃下用水淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化粗产物: 柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6.5 min中28% B至48% B; 检测器: 254/210 nm; 保留时间: 5.70 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡啶-2-甲酰胺 (60 mg, 48%)。

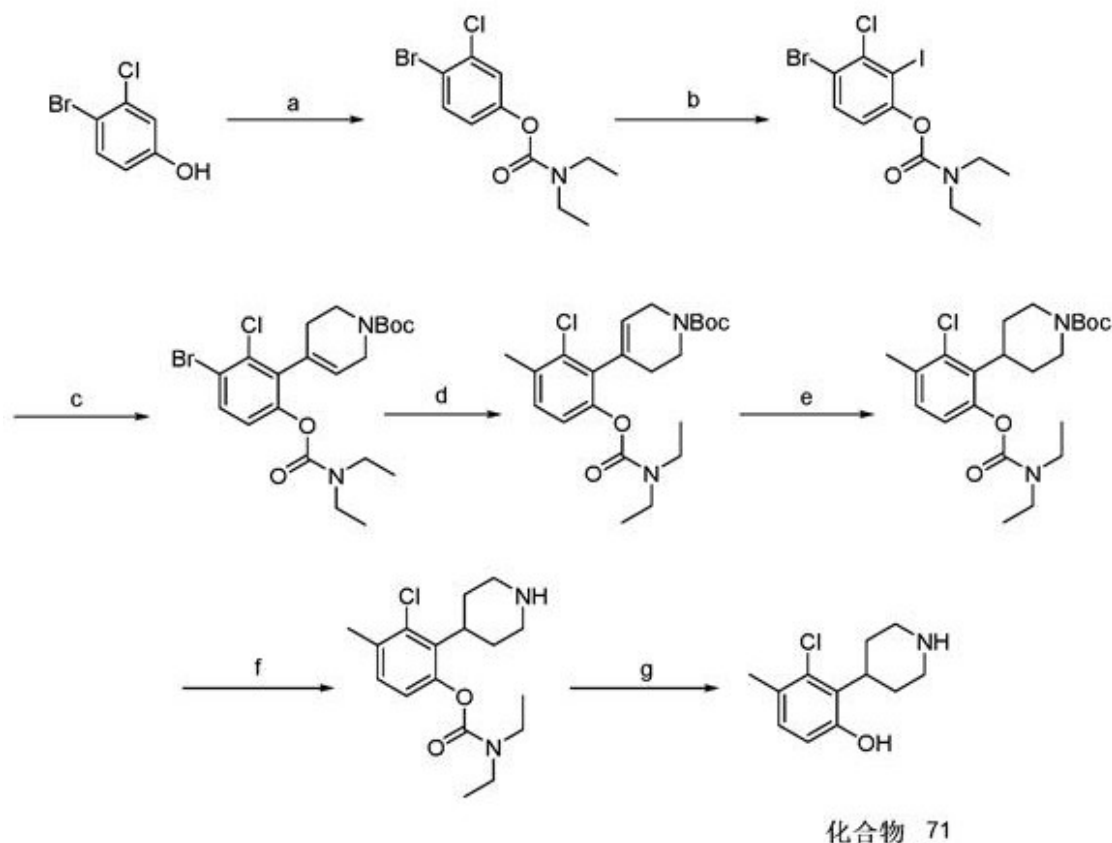
[0405] 4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡啶-2-甲酰胺 (60 mg, 0.208 mmol) 通过手性制备型HPLC采用以下条件分离: 柱: Chiralpak ID-03, 2.0 cm I.D x 25 cm L (5 μm); 流动相 A: Hex (0.2% IPA), 流动相 B: IPA; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在20 min中10% B至

10% B;检测器: 254/220 nm;保留时间: RT_1 : 11.5 min; RT_2 : 14.8 min。

[0406] 在11.5 min获得作为浅黄色固体的较快洗脱的对映异构体 化合物70 ((2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 异构体1) (17.9 mg, 30%): 针对 $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 289, 291 (3 : 2), 实测值 289, 291 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.76 (td, $J = 12.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.58-2.37 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H)。

[0407] 在14.8 min获得作为浅黄色固体的较慢洗脱的对映异构体化合物73 ((2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 异构体2) (17.2 mg, 29%): 针对 $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 289, 291 (3 : 2), 实测值 289, 291 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.77 (td, $J = 12.7, 2.9$ Hz, 1H), 2.58-2.37 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H)。

[0408] 实施例52. 化合物71 (3-氯-4-甲基-2-(哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在空气气氛下在室温下向4-溴-3-氯苯酚 (19.47 g, 93.85 mmol) 和*N,N*-二乙基氨基甲酰氯 (25.5 g, 0.19 mmol) 在THF (200 mL) 中的搅拌混合物逐份添加 NaOH (7.50 g, 0.19 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌反应混合物3 h。在减压下浓缩所得混合物。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的 *N,N*-二乙基氨基

甲酸4-溴-3-氯苯酯 (30.0 g, 94%) : 针对 $C_{11}H_{13}BrClNO_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI) : 306, 308, 310 (2 : 3 : 1), 实测值 306, 308, 310 (2 : 3 : 1); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (dt, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.41 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.24 (dt, $J = 25.7, 7.1$ Hz, 6H)。

[0409] 步骤b:

在氩气气氛下在 $-78^\circ C$ 下向DIPA (6.60 g, 65.24 mmol)在THF (100 mL)中的搅拌溶液添加 n -BuLi (26.1 mL, 65.24 mmol, 2.5 M 在己烷中)。在氩气气氛下在 $-65^\circ C$ 下搅拌所得混合物30 min。在 $-78^\circ C$ 下经20 min向上述混合物逐份添加 N,N -二乙基氨基甲酸4-溴-3-氯苯酯 (10.00 g, 32.62 mmol)。在 $-78^\circ C$ 下搅拌所得混合物另外的1 h。在 $-65^\circ C$ 下经20 min向上述混合物逐滴添加 I_2 (9.93 g, 39.14 mmol)在THF (20 mL)中的溶液。在 $-65^\circ C$ 下搅拌所得混合物另外的30 min。在室温下通过添加水 (300 mL)淬灭反应。用EA (2 x 300 mL)萃取所得混合物。用盐水 (2 x 100 mL)洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (7/1)洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的 N,N -二乙基氨基甲酸4-溴-3-氯-2-碘苯酯 (4.00 g, 25%) : 针对 $C_{11}H_{12}BrClINO_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI) : 432, 434, 436 (2 : 3 : 1), 实测值 432, 434, 436 (2 : 3 : 1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.53 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27 (dt, $J = 27.9, 7.1$ Hz, 6H)。

[0410] 步骤c:

在氮气气氛下在室温下向 N,N -二乙基氨基甲酸4-溴-3-氯-2-碘苯酯 (3.00 g, 6.937 mmol)、 Na_2CO_3 (2.21 g, 20.810 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (2.36 g, 7.630 mmol)和 H_2O (7 mL)在1,4-二氧六环 (30 mL)中的搅拌溶液逐份添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.57 g, 0.694 mmol)。将所得混合物脱气并在氮气气氛下在 $80^\circ C$ 下搅拌12 h。在室温下用水 (100 mL)淬灭反应。用EA (2 x 100 mL)萃取所得混合物。用盐水 (2 x 100 mL)洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1)洗脱来纯化残余物以获得作为黄色固体的4-[3-溴-2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲叔丁酸酯 (2.50 g, 66%) : 针对 $C_{21}H_{28}BrClN_2O_4$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI) : 487, 489, 491 (2 : 3 : 1), 实测值 487, 489, 491 (2 : 3 : 1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.29-1.15 (m, 6H)。

[0411] 步骤d:

在氮气气氛下在室温下向4-[3-溴-2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.30 g, 0.61 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg, 0.06 mmol)和甲基硼酸 (0.11 g, 1.85 mmol)在1,4-二氧六环中的搅拌溶液逐份添加 Na_2CO_3 (0.20 g, 1.84 mmol)。采用氮气将所得混合物脱气三次并在氮气气氛下在 $80^\circ C$ 下搅拌2 h。在室温下通过添加水 (4 mL)淬灭反应。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱:

XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在15 min中60% B至89% B; 检测器: 254/210 nm; 保留时间: 8 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为浅黄色油的4-[2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]-3-甲基苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.11 g, 29%): 针对C₂₂H₃₁ClN₂O₄ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 423, 425 (3: 1), 实测值 423, 425 (3: 1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.96 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.41-3.32 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.31-1.13 (m, 6H)。

[0412] 步骤e:

在氢气气氛下在室温下搅拌4-[2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]-3-甲基苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.16 g, 0.33 mmol) 和PtO₂ (15 mg, 0.07 mmol) 在MeOH (3 mL) 中的脱气溶液2 h。过滤该混合物, 然后用MeOH (2 x 10 mL) 洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液以获得作为浅黄色固体的4-[2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]-3-甲基苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.16 g, 粗物质): 针对C₂₂H₃₃ClN₂O₄ [M-100 + H]⁺计算的LCMS (ESI): 325, 327 (3: 1), 实测值 325, 327 (3: 1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.52-3.33 (m, 4H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.32-1.20 (m, 8H)。

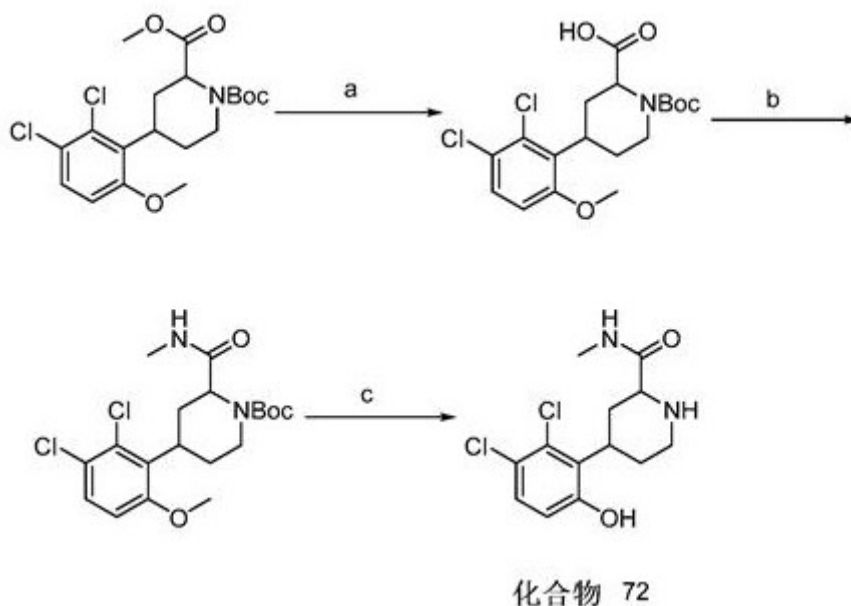
[0413] 步骤f:

在氮气气氛下在室温下搅拌4-[3-溴-2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.16 g, 0.33 mmol) 和TFA (3 mL) 在DCM (3 mL) 中的溶液2 h。在减压下浓缩所得混合物以获得作为浅黄色固体的N,N-二乙基氨基甲酸3-氯-4-甲基-2-(哌啶-4-基)苯酯 (0.16 g, 粗物质): 针对C₁₇H₂₅ClN₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 325, 327 (3: 1), 实测值 325, 327 (3: 1)。

[0414] 步骤g:

在氮气气氛下在80℃下搅拌N,N-二乙基氨基甲酸3-氯-4-甲基-2-(哌啶-4-基)苯酯 (0.15 g, 0.460 mmol) 和NaOH (0.40 g, 10.00 mmol) 在EtOH (8 mL) 中的溶液2 h。用HCl水溶液 (1 N) 将混合物碱化至pH 8。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中10% B至58% B; 检测器: 254/210 nm; 保留时间: 4.22 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物71 (3-氯-4-甲基-2-(哌啶-4-基)苯酚) (6.5 mg, 9%): 针对C₁₂H₁₆ClNO [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 226, 228 (3: 1), 实测值 226, 228 (3: 1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.48 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.11 (td, J = 13.2, 3.2 Hz, 2H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.81 (d, J = 14.2 Hz, 2H)。

[0415] 实施例53. 化合物72 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-N-甲基哌啶-2-甲酰胺)



步骤a:

在空气气氛下在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (实施例61, 步骤c) (1.00 g, 2.391 mmol) 在MeOH (10 mL) 中的搅拌溶液添加 NaOH (0.19 g, 4.781 mmol)。在空气气氛下在室温下搅拌所得混合物1 h。用柠檬酸将反应混合物酸化至pH = 4。然后用EA (2 x 20 mL) 萃取反应混合物。合并有机相, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。不经进一步纯化获得作为无色油的1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸 (1.00 g, 粗物质): 针对C₁₈H₂₃Cl₂NO₅ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 404, 406 (3 : 2), 实测值 404, 406 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.30 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.46 (m, 1H), 3.22-3.03 (m, 1H), 2.72-2.53 (m, 1H), 2.46-2.25 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。

[0416] 步骤b:

在空气气氛下在室温下向1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸 (90 mg, 0.22 mmol) 和EDC·HCl (96 mg, 0.50 mmol) 在DMF (2 mL) 中的搅拌溶液逐份添加 CH₃NH₂ (25 mg, 0.80 mmol) 和Et₃N (76 mg, 0.75 mmol)。在室温下搅拌所得混合物 2.5 h。用水 (20 mL) 稀释所得混合物并用EA (3 x 20 mL) 萃取。用盐水 (3 x 10 mL) 洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱, 100Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中30% B至70% B; 检测器: 254/210 nm; 保留时间: 5.83 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为浅黄色油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (20 mg, 21%): 针对C₁₉H₂₆Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺计算LCMS (ESI) 的: 417, 419 (3 : 2), 实测值 417, 419 (3 : 2)。

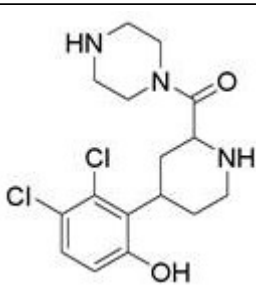
[0417] 步骤c:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁

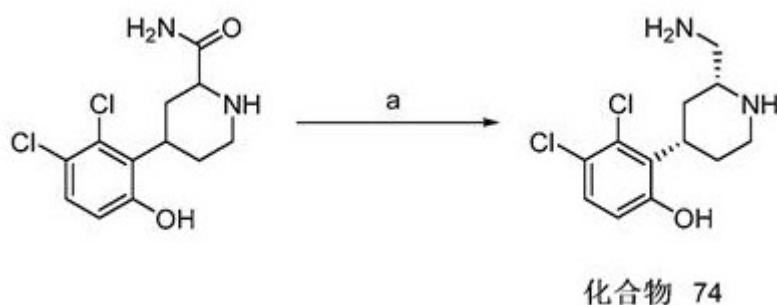
酯 (0.10 g, 0.24 mmol) 在 DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (2.0 mL, 7.98 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌所得混合物 2 h。在室温下用水 (2 mL) 淬灭所得混合物并在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱, 100Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含 10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 6 min 中 30% B 至 63% B; 检测器: 254/210 nm; 保留时间: 4.98 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 72 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-N-甲基哌啶-2-甲酰胺) (8 mg, 11%): 针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 303, 305 (3 : 2), 实测值 303, 305 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.47 (q, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H)。

[0418] 以与针对化合物 72 所述类似的方式由 1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸 (实施例 53, 步骤 a) 和相应的可商购胺起始制备下表 1D 中的化合物。

[0419] 表 1D

化合物编号	结构	化学名称	MS: $(\text{M} + \text{H})^+$ & ^1H NMR
75		3,4-二氯-2-[2-(哌嗪-1-羰基)哌啶-4-基]苯酚	$[\text{M} + \text{H}]^+$: 358, 360 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (dd, $J = 8.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.20-3.87 (m, 1H), 3.81-3.44 (m, 5H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.98 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.89-2.71 (m, 5H), 2.54-2.37 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H).

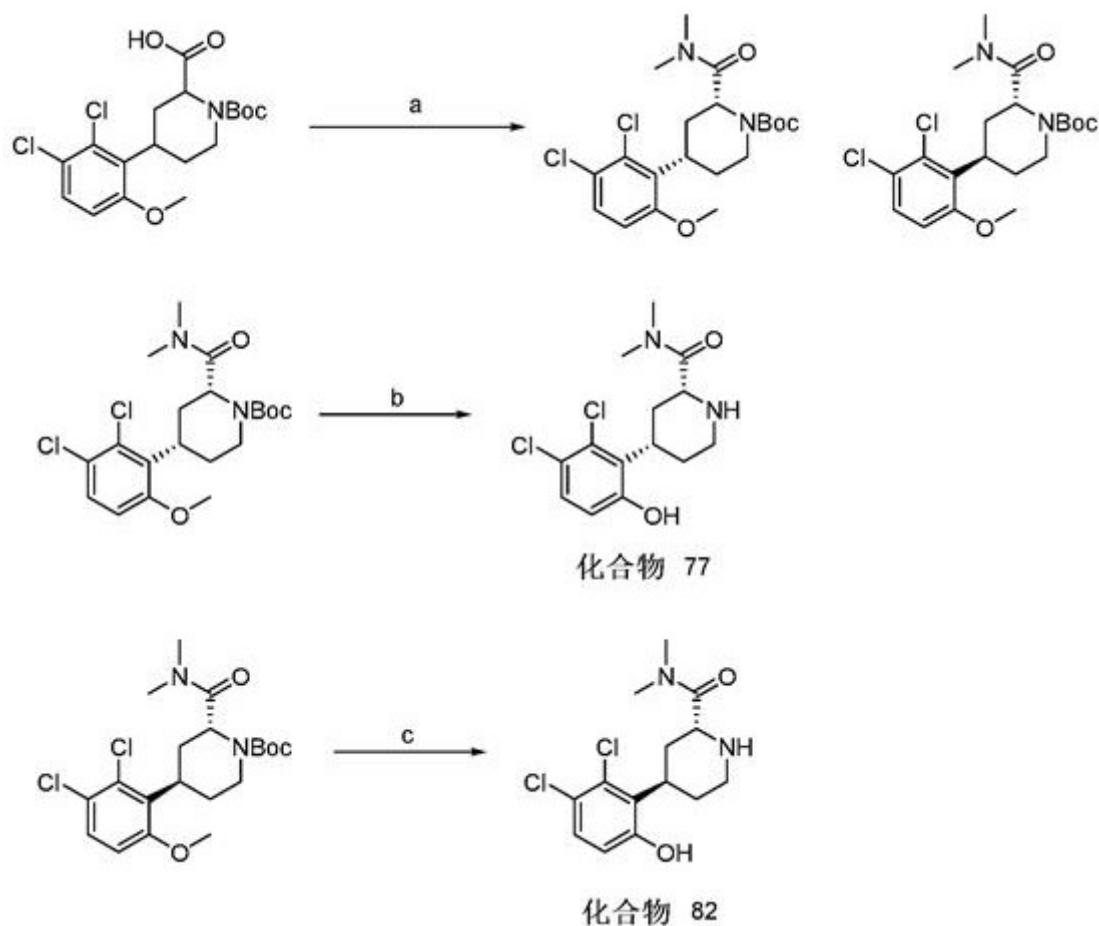
[0420] 实施例 54. 化合物 74 ((2R,4S)-rel-2-(氨基甲基)哌啶-4-基]-3,4-二氯苯酚)



步骤 a:

在氮气气氛下在50℃下搅拌4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 (40 mg, 0.14 mmol) 在 BH_3 -THF (2 mL) 中的搅拌溶液2 h。使该混合物冷却至室温。在室温下用水淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物：柱：XBridge C_{18} OBD 制备型柱, 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中15 B至55 B; 检测器: 254/210 nm; 保留时间: 4.30 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物74 ((2*R*,4*S*)-rel-2-(氨基甲基)哌啶-4-基]-3,4-二氯苯酚 (顺式异构体)) (14.8 mg, 39%)。针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 275, 277 (3 : 2), 实测值 275, 277 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.96-2.68 (m, 4H), 2.59 (qd, $J = 12.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.32 (q, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.67 (dd, $J = 22.4, 13.3$ Hz, 2H)。

[0421] 实施例55. 化合物77 ((2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-*N,N*-二甲基哌啶-2-甲酰胺) 和化合物82 ((2*R*,4*R*)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-*N,N*-二甲基哌啶-2-甲酰胺)



步骤a:

在室温下向1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸 (实施例53, 步骤a) (0.28 g, 0.693 mmol) 和EDCI (0.40 g, 2.08 mmol) 在DMF (5 mL) 中的搅拌混合物逐滴添加 Et_3N (0.21 g, 2.08 mmol) 和二甲基胺 (94 mg, 2.08 mmol)。在室

温下搅拌所得混合物2 h。用水 (20 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 20 mL) 萃取所得混合物。采用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物:柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm;流动相 A: 含10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN;流速: 25 mL/min;梯度: 在6 min中70% B至90% B;检测器: 254/210 nm;保留时间: 4.87 min, 5.96 min。在4.87 min收集含所需产物的各级分,并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 顺式异构体 (0.13 g, 44%): 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 431, 433 (3 : 2), 实测值 431, 433 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.63-4.41 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 3H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.48 (d, J = 2.8 Hz, 9H)。

[0422] 在5.96 min收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 反式异构体 (58 mg, 19%): 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 431, 433 (3 : 2), 实测值 431, 433 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 27.7, 13.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68-3.32 (m, 2H), 3.04 (d, J = 25.8 Hz, 6H), 2.24-1.95 (m, 2H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 10H)。

[0423] 步骤b:

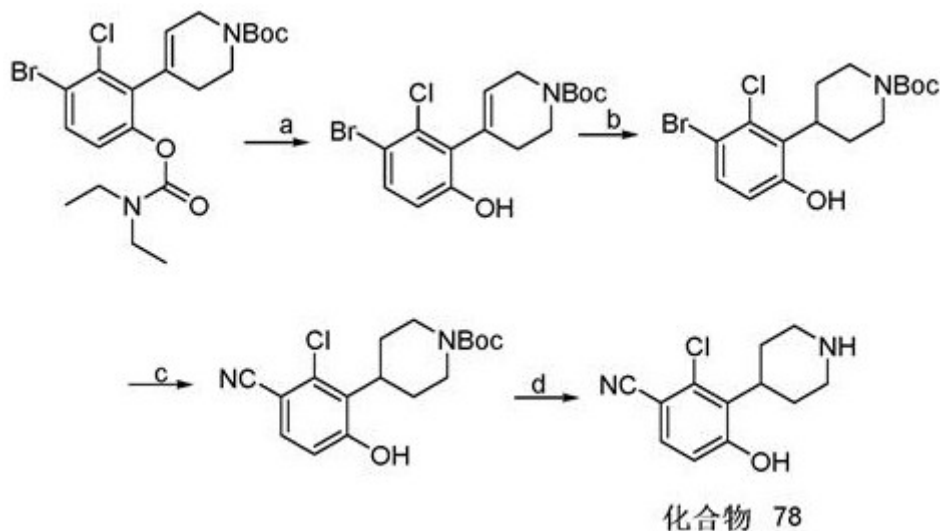
在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 顺式异构体 (0.13 g, 0.30 mmol) 在DCM (3 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 BBr_3 (0.15 g, 0.60 mmol)。在室温下搅拌所得混合物3 h。在0℃下用水淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物:柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm;流动相 A: 含10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN;流速: 25 mL/min;梯度: 在6 min中20% B至80% B;检测器: 254/210 nm;保留时间: 5.07 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物77 ((2R, 4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-N,N-二甲基哌啶-2-甲酰胺 (顺式异构体)) (48.2 mg, 48%): 针对 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 317, 319 (3 : 2), 实测值 317, 319 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (td, J = 13.0, 2.9 Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 2H), 1.73 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 13.4 Hz, 1H)。

[0424] 步骤c:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 反式异构体 (58 mg, 0.13 mmol) 在DCM (2 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 BBr_3 (67 mg, 0.27 mmol)。在室温下,搅拌所得混合物3 h。在0℃下用水淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物:柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm;流动相 A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 流动相 B: ACN;流速: 25 mL/min;梯度: 在6 min中20% B至80% B;检测器: 254/210 nm;保留时间: 5.07

min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物82 ((2*R*, 4*R*)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-*N,N*-二甲基哌啶-2-甲酰胺 (反式异构体)) (19.3 mg, 43%): 针对 $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 317, 319 (3 : 2), 实测值 317, 319 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 6.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.53 (td, $J = 12.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.55 (qd, $J = 12.4, 4.6$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H)。

[0425] 实施例56. 化合物78 (2-氯-4-羟基-3-(哌啶-4-基) 苜睛)



步骤a:

在室温下向4-[3-溴-2-氯-6-[(二乙基氨基甲酰基)氧基]苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.30 g, 0.61 mmol) 在EtOH (20 mL) 中的溶液添加 NaOH (0.25 g, 6.15 mmol)。将该反应回流5 h并然后在减压下浓缩。将残余物溶解于EA (20 mL) 中。用柠檬酸饱和水溶液 (10 mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤所得溶液。然后经无水 Na_2SO_4 干燥有机相, 过滤并浓缩以获得作为浅棕色固体的4-(3-溴-2-氯-6-羟基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 84%): 针对 $C_{16}H_{19}BrClNO_3$ $[M - 56 + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 332, 334 (2 : 3), 实测值 332, 334 (2 : 3)。

[0426] 步骤b:

在氮气气氛下在室温下向4-(3-溴-2-氯-6-羟基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.13 mmol) 在EtOH (5 mL) 中的溶液添加 PtO_2 (10 mg, 0.04 mmol)。在减压下将该悬浮液脱气并用 H_2 吹扫三次。在 H_2 (1.5 atm) 下在室温下搅拌反应混合物6 h。通过硅藻土过滤反应混合物并用MeOH (2 x 3 mL) 洗涤。在减压下浓缩滤液。采用制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C18 OBD 制备型柱, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中80% B至83% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 4.15 min。合并含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的4-(3-溴-2-氯-6-羟基苯基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25 mg, 65%): 针对 $C_{16}H_{21}BrClNO_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 390, 392 (2 : 3), 实测值 390,

392 (2 : 3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 11.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 10.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 10.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.30 (t, $J = 4.9$ Hz, 0H), 8.13 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 7.66 (q, $J = 10.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 3H), 7.06 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 6.75 (qd, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 3H), 6.40 (qd, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 5.44 (d, $J = 4.9$ Hz, 8H)。

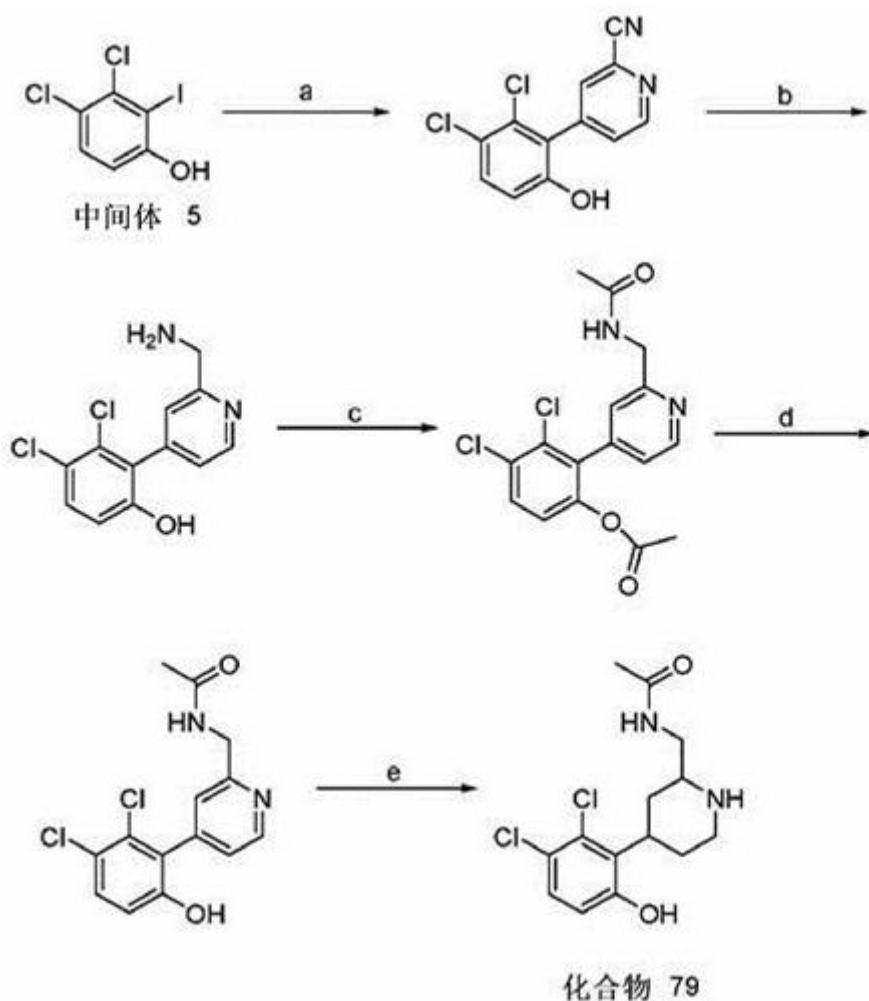
[0427] 步骤c:

在90℃下搅拌4-(3-溴-2-氯-6-羟基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.13 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (59 mg, 0.05 mmol) 和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (7.5 mg, 0.06 mmol) 在DMF (3 mL) 中的脱气溶液4 h。在冷却至室温后,用水 (30 mL) 稀释该混合物并用EA (3 x 20 mL) 萃取。用盐水 (2 x 10 mL) 洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (10/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色固体的4-(2-氯-3-氰基-6-羟基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (20 mg, 46%): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 335, 357 (3 : 1), 实测值 335, 357 (3 : 1)。

[0428] 步骤d:

在室温下搅拌4-(2-氯-3-氰基-6-羟基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.045 mmol) 在TFA (1 mL) 和DCM (4 mL) 中的溶液1 h。在减压下浓缩所得溶液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中15% B至55% B; 检测器: 254/210 nm; 保留时间: 4.30 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物78 (2-氯-4-羟基-3-(哌啶-4-基) 苜蓿) (3.4 mg, 24%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 237, 239 (3 : 1), 实测值 237, 239 (3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.93-2.70 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H)。

[0429] 实施例57. 化合物79 (N-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]乙酰胺)



步骤a:

在室温下向中间体5 (0.50 g, 1.73 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈 (0.48 g, 2.08 mmol) 在1,4-二氧六环和水中的溶液添加 Na_2CO_3 (0.55 g, 5.19 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.28 g, 0.35 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌3 h 并冷却至室温后,在减压下浓缩所得混合物。通过硅胶柱层析法用PE/EA (1/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡啶-2-甲腈 (0.35 g, 61%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 265, 267 (3 : 2), 实测值 265, 267 (3 : 2)。

[0430] 步骤b:

在空气气氛下在室温下向4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡啶-2-甲腈 (0.30 g, 1.13 mmol) 在THF (3 mL) 中的搅拌溶液添加 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (0.8 mL, 8.36 mmol)。在氮气气氛下在50℃下搅拌反应混合物12 h。使该混合物冷却至室温。在室温下 用水 (10 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC用PE/EA (1/2) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的2-[2-(氨基甲基)吡啶-4-基]-3,4-二氯苯酚 (0.28 g, 92%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 269, 271 (3 : 2), 实测值 269, 271 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (dd, $J = 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H)。

[0431] 步骤c:

在空气气氛下在室温下向2-[2-(氨基甲基)吡啶-4-基]-3,4-二氯苯酚 (0.28 g, 1.04 mmol) 和Ac₂O (0.11 g, 1.06 mmol) 在DCM (3 mL) 中的搅拌溶液逐份添加 Et₃N (0.32 g, 3.18 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌所得混合物1.5 h。用水 (20 mL) 稀释所得混合物并用EA (3 x 20 mL) 萃取。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物, 以获得作为浅黄色油的乙酸3,4-二氯-2-[2-(乙酰胺基甲基)吡啶-4-基]苯酯 (0.11 g, 30%): 针对C₁₆H₁₄Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 353, 355 (3 : 2), 实测值 353, 355 (3 : 2)。

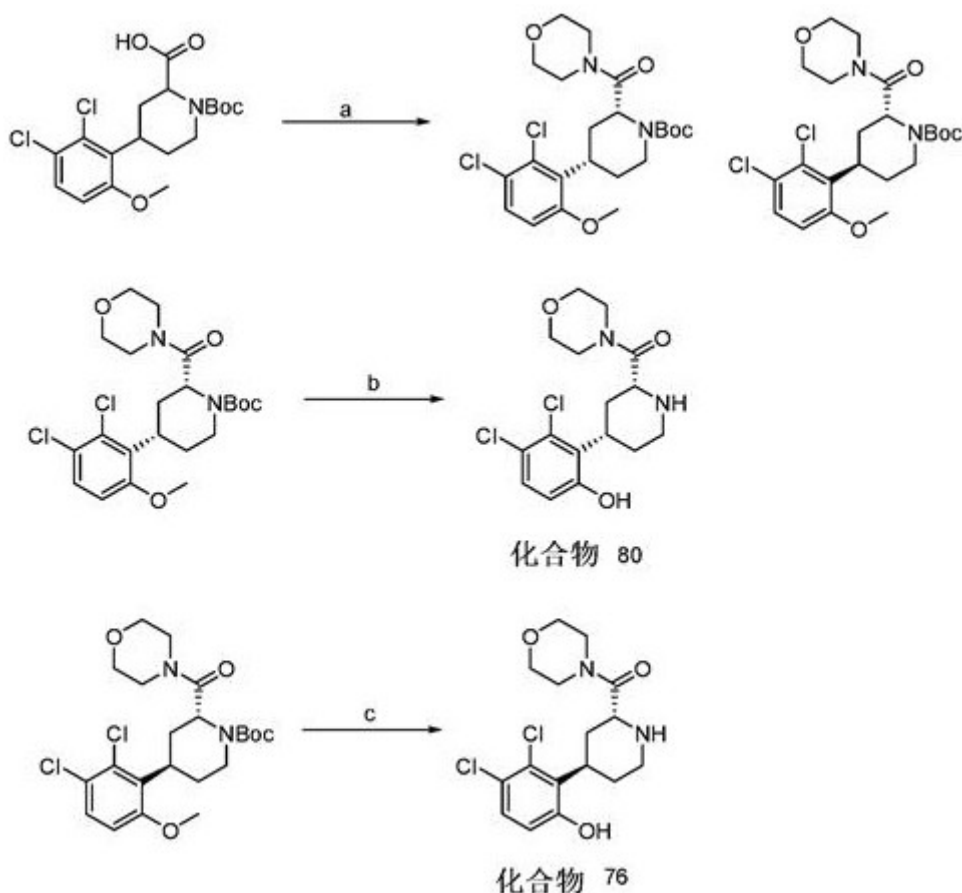
[0432] 步骤d:

在空气气氛下在室温下添加乙酸3,4-二氯-2-[2-(乙酰胺基甲基)吡啶-4-基]苯酯 (20 mg, 0.06 mmol) 和K₂CO₃ (40 mg, 0.29 mmol) 在MeOH (1 mL) 中的搅拌溶液。在氮气气氛下在室温下搅拌所得混合物过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min 中33% B至50% B; 检测器: 254/210 nm; 保留时间: 5 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为浅黄色固体的N-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡啶-2-基]甲基]乙酰胺 (8 mg, 45%): 针对C₁₄H₁₂Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 311, 313 (3 : 2), 实测值 311, 313 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

[0433] 步骤e:

在空气气氛下在室温下向N-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡啶-2-基]甲基]乙酰胺 (40 mg, 0.129 mmol) 和HCl水溶液 (5 N, 0.5 mL) 在MeOH (5 mL) 中的搅拌溶液逐份添加 PtO₂ (40 mg, 0.178 mmol)。在50 atm的氢气气氛下在30℃下搅拌所得混合物6 h。使该混合物冷却至室温。在过滤后, 采用MeOH (3 x 10 mL) 洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物 柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中30% B至50% B; 检测器: 254 nm; 保留时间: 4.38 min 收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物79 (N-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡啶-2-基]甲基]乙酰胺) (35 mg, 86%): 针对C₁₄H₁₈Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 317, 319 (3 : 2), 实测值 317, 319 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.23 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.61 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 12.9 Hz, 1H)。

[0434] 实施例58. 化合物80 ((2R,4S)-rel-3,4-二氯-2-[2-(吗啉-4-羰基)吡啶-4-基]苯酚) 和化合物76 ((2R,4R)-rel-3,4-二氯-2-[2-(吗啉-4-羰基)吡啶-4-基]苯酚)



步骤a:

在氮气气氛下在室温下向1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸(实施例53, 步骤a)(0.20 g, 0.496 mmol)和HATU(0.37 g, 0.99 mmol)在DMF(5 mL)中的搅拌溶液逐滴添加吗啉(87 mg, 0.99 mmol)和Et₃N(0.15 g, 1.48 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌所得混合物1 h。用水(30 mL)稀释所得混合物并用EA(3 x 30 mL)萃取。采用盐水(3 x 20 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物:柱:XSelect CSH制备型C₁₈ OBD柱, 19 x 250 mm, 5 μm;流动相 A: 水(加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN;流速: 25 mL/min;梯度: 在6 min中28% B至30% B;检测器: 210 nm;保留时间: RT₁: 4.53 min, RT₂: 5.50 min。在4.53 min收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为黄色油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 顺式异构体(0.11 g, 47%):针对C₂₂H₃₀Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 473, 475 (3 : 2), 实测值 473, 475 (3 : 2)。

[0435] 在5.50 min收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为黄色油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 反式异构体(58 mg, 25%):针对C₂₂H₃₀Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 473, 475 (3 : 2), 实测值 473, 475 (3 : 2)。

[0436] 步骤b:

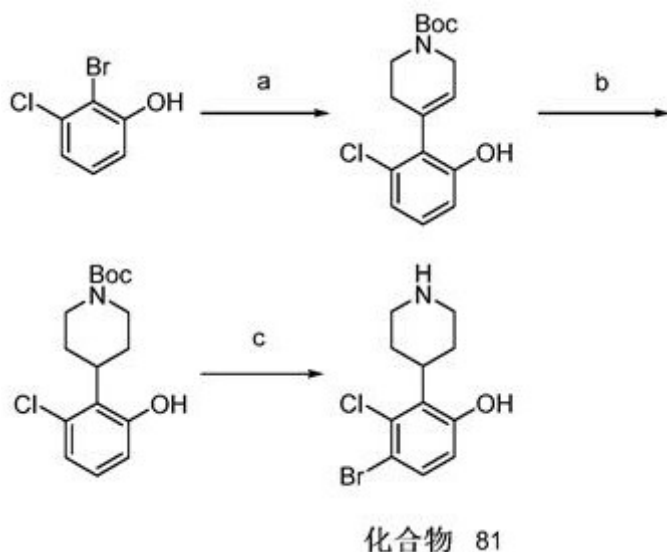
在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 顺式异构体(0.11 g, 0.233 mmol)在DCM(3 mL)中的搅拌溶液逐滴添加 BBr₃(0.12 g,

0.47 mmol)。在室温下搅拌所得混合物3 h。在0℃下用水淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物：柱：XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含10 mmol/L NH₄HCO₃的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在8 min中20% B至60% B; 检测器: 254/210 nm; 保留时间: 6.25 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物80 ((2*R*,4*S*)-rel-3,4-二氯-2-[2-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基]苯酚 (顺式异构体)) (22 mg, 22%): 针对 C₁₆H₂₀Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 359, 361 (3 : 2), 实测值 359, 361 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 7H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H)。

[0437] 步骤c:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯反式异构体(58 mg, 0.122 mmol)在DCM (3 mL)中的搅拌溶液逐滴添加 BBr₃ (62 mg, 0.25 mmol)。在室温下搅拌所得混合物3 h。在0℃下用水淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物：柱：XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在8 min中10% B至50% B; 检测器: 254/210 nm; 保留时间: 5.80 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物76 ((2*R*,4*R*)-rel-3,4-二氯-2-[2-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基]苯酚 (反式异构体)) (1.9 mg, 3%): 针对 C₁₆H₂₀Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 359, 361 (3 : 2), 实测值 359, 361 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.89 (td, *J* = 12.7, 5.1 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 5.4 Hz, 3H), 3.74-3.59 (m, 4H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.92-2.67 (m, 2H), 2.43 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H)。

[0438] 实施例59. 化合物81 (4-溴-3-氯-2-(哌啶-4-基)苯酚)



步骤a:

在氩气气氛下在室温下向2-溴-3-氯苯酚 (4.50 g, 21.69 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (7.50 g, 24.26 mmol) 在1,4-二氧六环 (80 mL) 和H₂O (20 mL) 中的搅拌混合物添加 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.60 g, 0.73 mmol) 和Na₂CO₃ (6.80 g, 64.16 mmol)。在80 °C下搅拌该反应3 h。在冷却至室温后,在减压下浓缩该反应。将残余物溶解于EA (80 mL) 和水 (50 mL) 中。采用EA (3 x 50 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。采用硅胶柱层析法用PE/EA (3/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的4-(2-氯-6-羟基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (5.00 g, 74%): 针对C₁₆H₂₀ClNO₃ [M + H - 56]⁺计算的LCMS (ESI): 254, 256 (3 : 1), 实测值 254, 256 (3 : 1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.87-5.77 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.36-3.98 (m, 2H), 3.94-3.37 (m, 2H), 2.56-2.25 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。

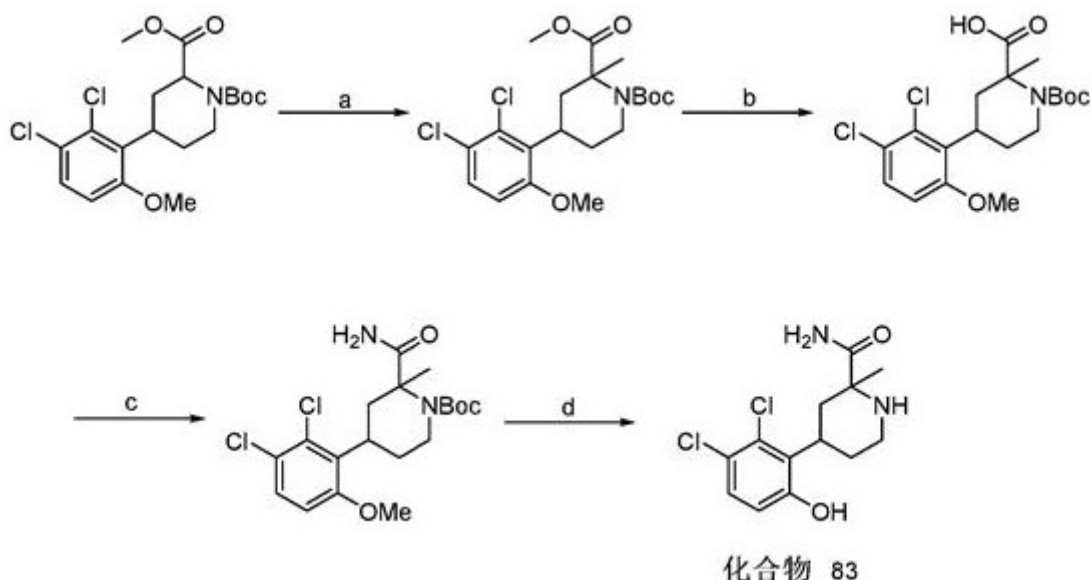
[0439] 步骤b:

向4-(2-氯-6-羟基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (4.00 g, 12.91 mmol) 在EtOH (200 mL) 和AcOH (20 mL) 中的搅拌溶液添加 PtO₂ (0.30 g, 1.32 mmol)。用氢气将反应混合物脱气三次并在氢气气氛 (1.5 atm) 下在室温下搅拌5 h。过滤反应混合物并在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用70% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-(2-氯-6-羟基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.50 g, 37%): 针对C₁₆H₂₂ClNO₃ [M + H - 15]⁺计算的LCMS (ESI): 297, 299 (3 : 1), 实测值 297, 299 (3 : 1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.54-2.36 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 11H)。

[0440] 步骤c:

在氮气气氛下在0 °C下经10 min向4-(2-氯-6-羟基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (40 mg, 0.13 mmol) 在DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 Br₂ (20 mg, 0.13 mmol)。在室温下搅拌反应2 h。用Na₂S₂O₃饱和水溶液 (0.5 mL) 淬灭反应混合物并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 19 mm x 250 mm, 10 μm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中20% B至45% B; 检测器: UV 210/254 nm; 保留时间: 5.16 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物81 (4-溴-3-氯-2-(哌啶-4-基)苯酚): 针对C₁₁H₁₃BrClNO [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 290, 292, 294 (2 : 3 : 1), 实测值 290, 292, 294 (2 : 3 : 1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H)。

[0441] 实施例60. 化合物83 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-甲基哌啶-2-甲酰胺)



步骤a:

在氩气气氛下在 -78°C 下向二异丙基胺 (97 mg, 0.96 mmol) 在THF (2 mL) 中的搅拌溶液添加 *n*-BuLi (0.38 mL, 0.96 mmol, 2.5 M 在己烷中)。在 -78°C 下搅拌该溶液 20 min。然后, 将4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (实施例 61, 步骤c) (0.20 g, 0.48 mmol) 在THF (2 mL) 中的溶液添加至上述溶液中。在 -78°C 至 -65°C 下搅拌该反应40 min。加入 CH_3I (0.14 g, 0.96 mmol) 在THF (1 mL) 中的溶液。在 -65°C 下搅拌所得溶液2 h。在 -65°C 下用水 (1 mL) 淬灭反应并用水 (30 mL) 稀释。用EA (3 x 30 mL) 萃取分离的水层。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并在减压下蒸发。通过反相层析法用79% ACN/水 (加 0.1% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-甲基哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (0.15 g, 72%): 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 432, 434 (3 : 2), 实测值 432, 434 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.80 (d, $J = 9.9$ Hz, 6H), 3.51 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.50 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[0442] 步骤b:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-甲基哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (0.14 g, 0.32 mmol) 在1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.5 mL) 中的搅拌溶液添加 NaOH (0.13 g, 3.24 mmol)。在 90°C 下搅拌该反应16 h。用柠檬酸将该反应酸化至pH 4。用EA (20 mL) 和水 (20 mL) 稀释该溶液。用EA (3 x 20 mL) 萃取水层。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并在减压下蒸发。通过反相层析法用67% ACN/水 (加 0.1% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-甲基哌啶-2-甲酸 (60 mg, 44%): 针对 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 418, 420 (3 : 2), 实测值 418, 420 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.19-3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

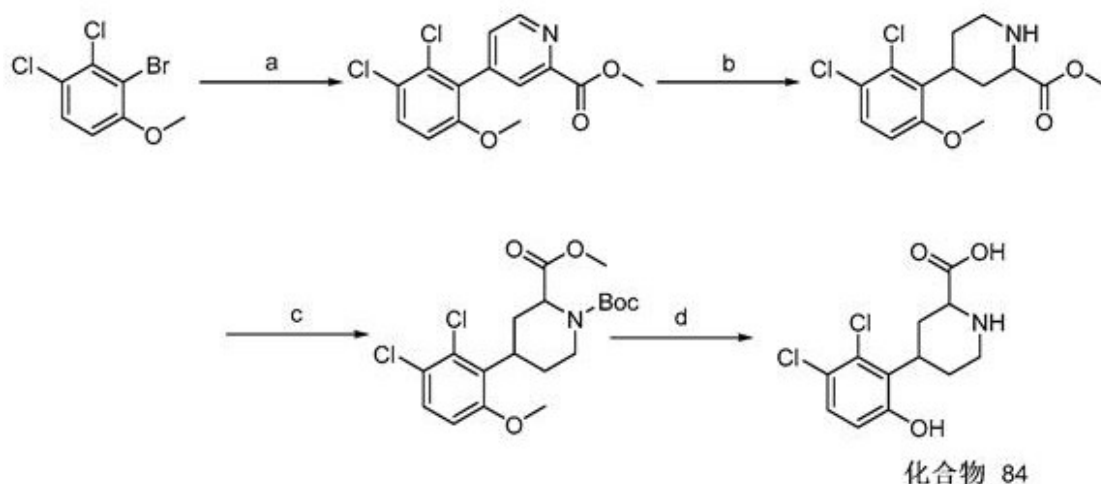
[0443] 步骤c:

在室温下向1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-甲基哌啶-2-甲酸 (45 mg, 0.11 mmol) 和 HATU (61 mg, 0.16 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的搅拌溶液添加 Et₃N (22 mg, 0.22 mmol) 和 NH₄Cl (58 mg, 1.08 mmol)。在室温下搅拌反应 1 h。用水 (1 mL) 淬灭反应并用 EA (30 mL) 和水 (30 mL) 稀释。用 EA (3 x 30 mL) 萃取分开的水溶液。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并在减压下蒸发。通过反相层析法用含 5 mmol/L NH₄HCO₃ 的 60% ACN/水洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的 2-氨基甲酰基-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (30 mg, 67%): 针对 C₁₉H₂₆Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺ 计算的 LCMS (ESI): 417, 419 (3 : 2), 实测值 417, 419 (3 : 2)。

[0444] 步骤d:

在室温下向 2-氨基甲酰基-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.12 mmol) 在 DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr₃ (0.18 g, 0.72 mmol)。在室温下搅拌反应 1 h。用水 (1 mL) 淬灭反应并在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C₁₈ OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含 10 mmol/L NH₄HCO₃ 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 6 min 中 31% B 至 49% B; 检测器: 210 nm; 保留时间: 5.43 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 83 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2-甲基哌啶-2-甲酰胺) (7.8 mg, 27%): 针对 C₁₃H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺ 计算的 LCMS (ESI): 303, 305 (3 : 2), 实测值 303, 305 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.86 (td, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 2.52-2.33 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.46 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H)。

[0445] 实施例 61. 化合物 84 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酸)



步骤a:

向 2-溴-3,4-二氯-1-甲氧基苯 (5 g, 0.02 mmol, 1 当量) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯 (6.2 g, 0.02 mmol, 1.2 当量) 在二氧六环和水中的溶液添加 Na₂CO₃ (6.2 g, 0.06 mmol, 3 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3.2 g, 0.2 当量)。在氮气气氛下在 80° C 下搅拌 3 h 后, 在减压下浓缩所得混合物。通过

硅胶柱层析法用PE/EtOAc (3:1)洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酸甲酯 (1 g, 16.4%)。针对 $C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 312, 314 (3 : 2), 实测值 312, 314 (3 : 2)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

[0446] 步骤b:

在室温下向 PtO_2 (65.5 mg, 0.29 mmol, 0.3 当量)和4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酸甲酯 (300 mg, 0.96 mmol, 1 当量)在MeOH中的溶液逐份添加 HCl (6 M, 1 mL)。在氢气气氛下在30℃下搅拌 所得混合物4天。过滤出固体并用MeOH (3 x 10 mL)洗涤。在减压下浓缩滤液以获得作为黄色油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酸甲酯 (200 mg, 52.32%)。针对 $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 318, 320 (3 : 2), 实测值 318, 320 (3 : 2)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.76 (td, $J = 12.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H)。

[0447] 步骤c:

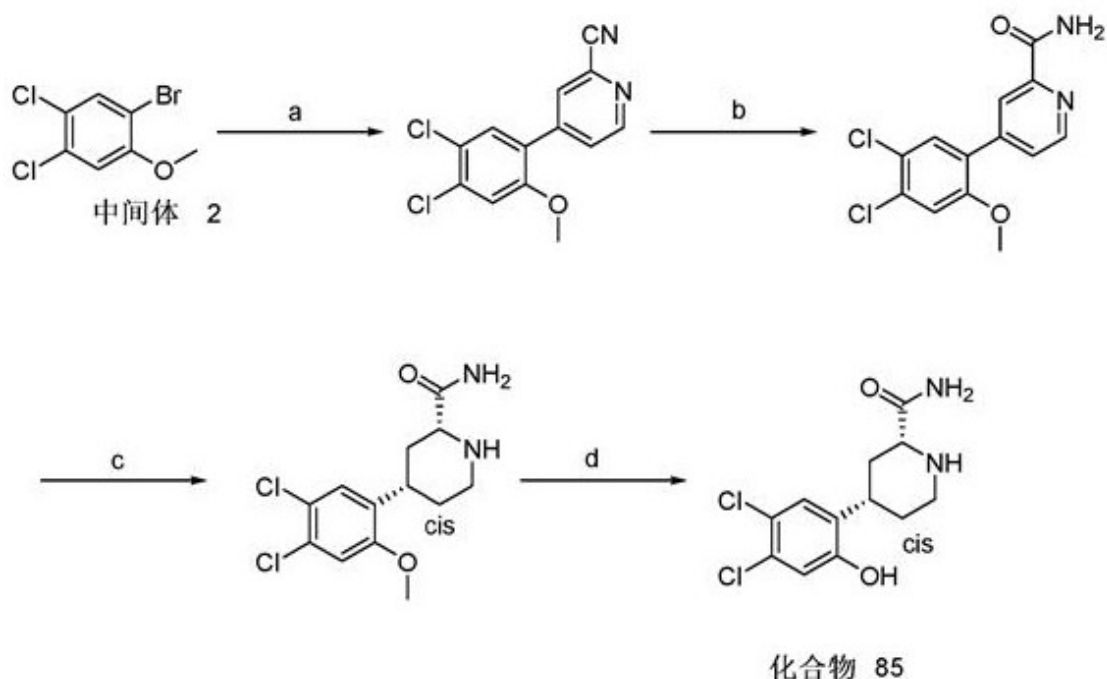
在空气气氛下在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酸甲酯 (100.00 mg, 0.314 mmol, 1.00 当量)和 Et_3N (95.41 mg, 0.943 mmol, 3.00 当量)在DCM (1.00 mL)中的搅拌溶液逐滴添加 Boc_2O (102.89 mg, 0.471 mmol, 1.50 当量)。在空气气氛下在室温下搅拌所得溶液1 h。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC (PE/EtOAc 5:1)纯化残余物 以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (100 mg, 68.46%)。针对 $C_{19}H_{25}Cl_2NO_5$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 418, 420 (3 : 2), 实测值 418, 420 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70-3.59 (m, 2H), 2.64-2.47 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 10H)。

[0448] 步骤d:

在氮气气氛下在室温下搅拌4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (38 mg, 0.09 mmol)和 BBr_3 (0.16 g, 0.64 mmol)在DCM (3 mL)中的混合物1 h。在室温下用MeOH淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化粗产物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中10% B至50% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 5.96 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物84 (4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡啶-2-甲酸) (10.6 mg, 40%): 针对 $C_{12}H_{13}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 290, 292 (3 : 2), 实测值 290, 292 (3 : 2)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 13.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.24 (d, J

= 13.9 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 14.2 Hz, 1H)。

[0449] 实施例62. 化合物85 ((2*R*,4*S*)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺)



步骤a:

在室温下向中间体2 (0.15 g, 0.59 mmol) 在1,4-二氧六环 (4 mL) 和H₂O (1 mL) 中的搅拌溶液添加 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (96 mg, 0.12 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈 (0.16 g, 0.70 mmol) 和Na₂CO₃ (0.19 g, 1.76 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌所得混合物2 h。在冷却至室温后,在室温下用水 (30 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 10 mL) 洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色固体的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)吡啶-2-甲腈 (0.16 g, 89%): 针对C₁₃H₈Cl₂N₂O [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 279, 281 (3 : 2), 实测值 279, 281 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。

[0450] 步骤b:

在空气气氛下在室温下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)吡啶-2-甲腈 (0.16 g, 0.58 mmol) 在MeOH (2 mL) 和THF (2 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 H₂O₂ (0.5 mL, 30% 在水中)。在空气气氛下在室温下搅拌所得混合物3 h。在室温下用Na₂SO₃饱和水溶液 (30 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 20 mL) 萃取水层。在减压下浓缩所得混合物以获得作为黄色固体的4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酰胺 (0.15 g, 69%): 针对C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 297, 299 (3 : 2), 实测值 418, 420 (3 : 2)。

[0451] 步骤c:

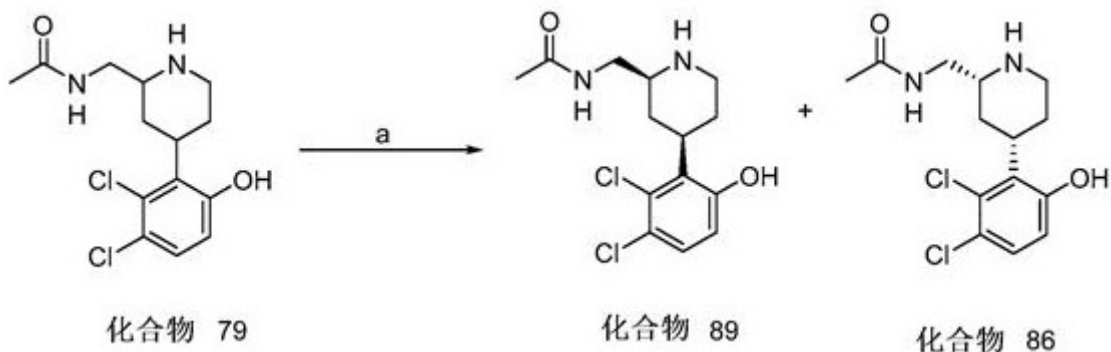
在室温下向4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酰胺 (0.20 g, 0.67 mmol) 在MeOH (13 mL) 中的搅拌混合物逐份添加 HCl水溶液 (6 N, 1.3 mL) 和PtO₂ (20 mg,

0.09 mmol)。用氢气将所得混合物脱气三次并在氢气气氛 (1.5 atm) 下在30℃下搅拌6 h。在过滤后,采用EA (3 x 10 mL) 洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液以获得作为黄色固体的4-(4, 5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酰胺 (顺式异构体) (0.15 g, 59%): 针对 $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 303, 305 (3 : 2), 实测值 303, 305 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.36-3.11 (m, 2H), 2.36 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.07-1.80 (m, 3H)。

[0452] 步骤d:

在空气气氛下在室温下搅拌4-(4,5-二氯-2-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酰胺 (0.15 g, 0.49 mmol) 和 BBr_3 (1.24 g, 4.95 mmol) 在 DCM (2 mL) 中的溶液 1 h。在室温下通过添加水 (5 mL) 淬灭反应。在 0 °C 下用 NaHCO_3 饱和水溶液将反应系统的 pH 值调节至 9。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化粗产物：柱：XBridge C18 OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm, 19 mm x 250 mm；流动相 A：含 10 mmol/L NH_4HCO_3 的水，流动相 B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：在 6 min 中 22% B 至 27% B；检测器：UV 254/210 nm；保留时间：5.05 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 85 ((2R,4S)-rel-4-(4,5-二氯-2-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺 (顺式异构体)) (47 mg, 22%)：针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI)：289, 291 (3 : 2)，实测值 289, 291 (3 : 2)； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.21 (td, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 3H)。

[0453] 实施例63. 化合物86 (N-[[(2R,4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]乙酰胺 异构体1) 和化合物89 (N-[[(2R,4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]乙酰胺 异构体2)



步骤a:

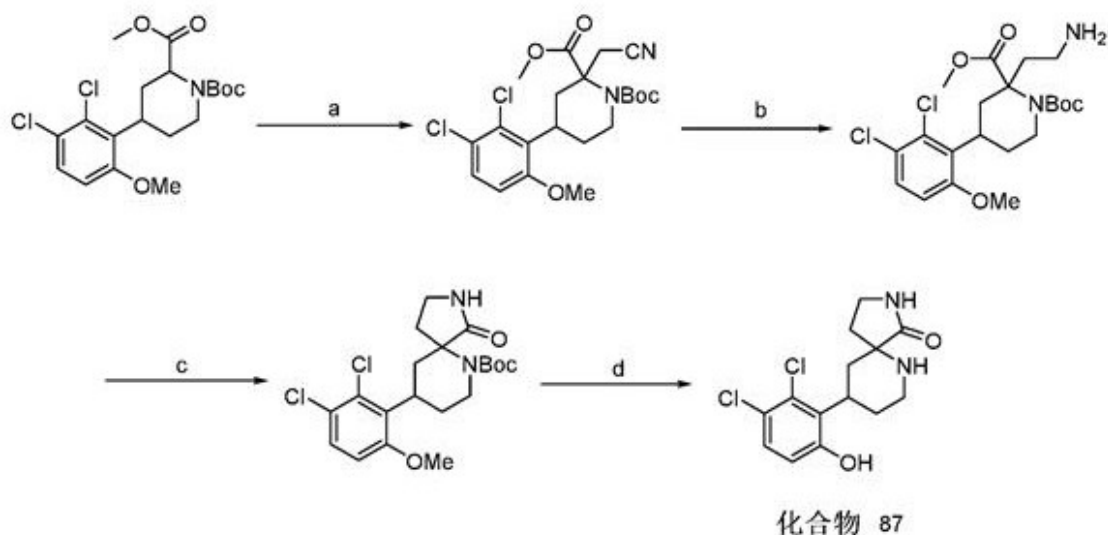
N-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡啶-2-基]甲基]乙酰胺 (化合物79, 实施例57) (28 mg, 0.088 mmol) 通过手性制备型HPLC采用以下条件分离: 柱: Chiralpak IG, 20 x 250 mm, 5 μm; 流动相 A: Hex (0.1% IPA), 流动相 B: EtOH; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在13 min中10 B至10 B; 检测器: 254/220 nm; 保留时间: RT₁: 7.478 min, RT₂: 10.103 min。

[0454] 在7.478 min获得作为灰白色固体的较快洗脱的对映异构体化合物89 (N-[(2R,

4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]乙酰胺 异构体2) (5.6 mg, 20%): 针对 $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 317, 319 (3 : 2), 实测值317, 319 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 2.77 (dd, $J = 12.1, 2.8$ Hz, 3H), 2.60-2.42 (m, 1H), 2.22 (q, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.65-1.47 (m, 2H)。

[0455] 在10.103 min获得作为灰白色固体的较慢洗脱的对映异构体化合物86 (N-[[(2R,4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]乙酰胺 异构体1) (7.2 mg, 26%): 针对 $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 317, 319 (3 : 2), 实测值 317, 319 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 2.74 (dd, $J = 14.2, 11.5$ Hz, 2H), 2.58-2.41 (m, 1H), 2.21 (q, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.56 (dd, $J = 23.1, 13.0$ Hz, 2H)。

[0456] 实施例64. 化合物87 (9-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮)



步骤a:

在氩气氛下在 $-78^\circ C$ 下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (实施例61, 步骤c) (0.28 g, 0.67 mmol) 在THF (3 mL) 中的搅拌溶液添加LiHMDS (0.8 mL, 0.80 mmol, 1 M 在THF中)。在 $-78^\circ C$ 下搅拌该反应0.5 h。然后, 加入2-溴乙腈 (0.12 g, 1.00 mmol) 在THF (2 mL) 中的溶液。在 $-78^\circ C$ 下搅拌反应溶液1 h。然后将反应温热至室温并搅拌1 h。在室温下用水 (20 mL) 淬灭反应并用EA (3 x 20 mL) 萃取。然后, 用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含20 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中75% B至95% B; 210 nm; 保留时间: 4.98 min 以获得作为浅黄色油的 2-(氰基甲基)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (0.10 g, 33%): 针对 $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_5$ $[M + Na]^+$ 计算的LCMS (ESI) 479, 481 (3 : 2), 实测值 479, 481 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H),

6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 3H), 3.01 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

[0457] 步骤b:

在室温下向2-(氰基甲基)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (0.10 g, 0.22 mmol)在MeOH (2 mL)和HOAc (2 mL)中的搅拌溶液添加 PtO_2 (50 mg, 0.22 mmol)。采用氢气将该反应脱气三次并在氢气气氛 (1.5 atm) 下在室温下搅拌3 h。过滤该反应并在减压下浓缩滤液以获得作为灰白色半固体的2-(2-氨基乙基)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (0.10 g, 99%)。针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI) 461, 463 (3 : 2), 实测值 461, 463 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.76-3.3.70 (m, 5H), 3.15-3.10 (m, 3H), 2.0-1.95 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

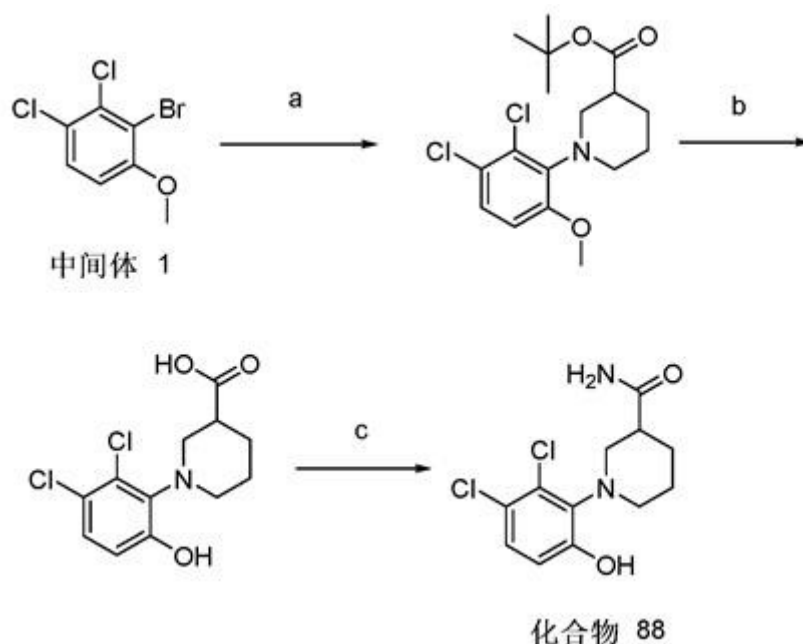
[0458] 步骤c:

在室温下向2-(2-氨基乙基)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (80 mg, 0.17 mmol)在甲苯 (3 mL)中的搅拌溶液添加 TEA (0.18 g, 1.74 mmol)。在110℃下搅拌该反应16 h。在冷却至室温后,在减压下浓缩反应溶液并通过硅胶柱层析法用EA洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的9-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-1-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-6-甲酸叔丁酯 (30 mg, 40%); 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI) 429, 431 (3 : 2), 实测值 429, 431 (3 : 2)。

[0459] 步骤d:

在室温下向9-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-1-氧代-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-6-甲酸叔丁酯 (30 mg, 0.07 mmol)在DCM (1 mL)中搅拌溶液的添加 BBr_3 (0.11 g, 0.42 mmol)。在室温下搅拌反应1 h。用水 (1 mL)淬灭反应并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中 21% B至30% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 5.91 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物87 (9-(2,3-二氯-6-羟基苯基)-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮) (4 mg, 13%); 针对 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI) 315, 317 (3 : 2), 实测值 315, 317 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.58-3.41 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H)。

[0460] 实施例65. 化合物88 (1-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺)



步骤a:

在室温下向中间体1 (0.30 g, 1.17 mmol) 和哌啶-3-甲酸叔丁酯 (0.26 g, 1.41 mmol) 在1, 4-二氧六环 (4 mL) 中的搅拌溶液逐份添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0.11 g, 0.12 mmol) 和XantPhos (0.14 g, 0.23 mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.15 g, 3.52 mmol)。在氩气气氛下在90℃下搅拌所得混合物12 h。在冷却至室温后,用水 (30 mL) 稀释反应并用EA (3 x 30 mL) 萃取。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (10/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的1-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-3-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 47%); 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 304, 306 (3 : 2), 实测值 304, 306 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.31-3.06 (m, 3H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.67 (m, 3H), 1.46 (s, 9H)。

[0461] 步骤b:

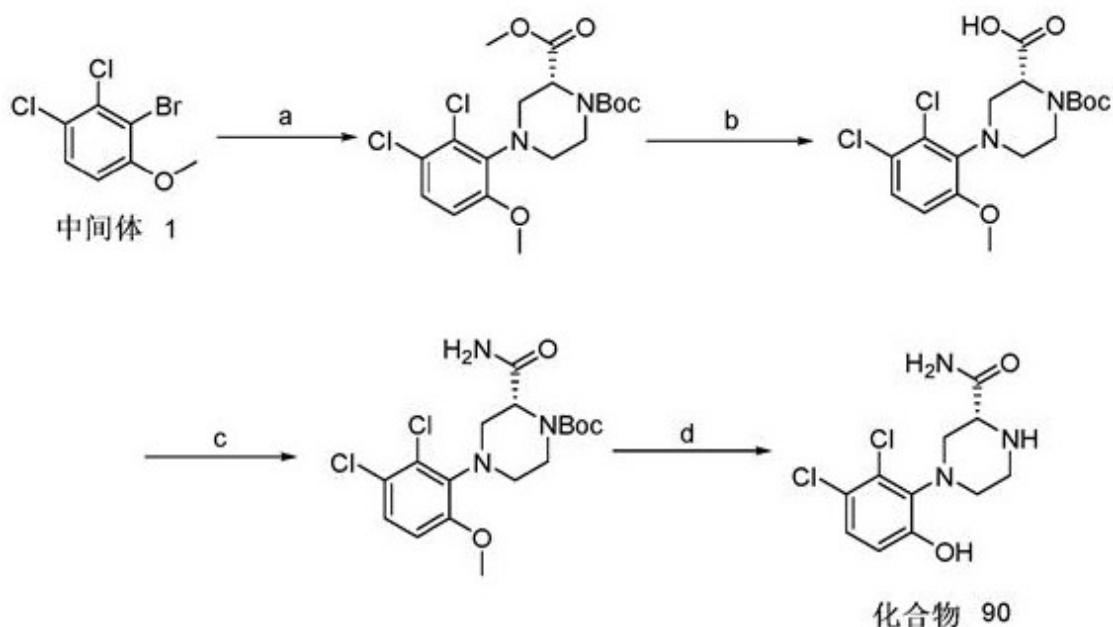
在室温下向1-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-3-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 0.56 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (1.33 g, 5.31 mmol)。在40℃下搅拌所得混合物2 h。在0℃下用水 (1 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过反相层析法用20% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的1-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-3-甲酸 (80 mg, 50%); 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 290, 292 (3 : 2), 实测值 290, 292 (3 : 2);

步骤c:

在室温下向1-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-3-甲酸 (80 mg, 0.28 mmol) 和CDI (47 mg, 0.29 mmol) 在DMF (2 mL) 中的搅拌溶液添加 NH_4Cl (30 mg, 0.56 mmol)。在室温下搅拌所得混合物5 h。通过制备型HPLC采用以下条件纯化反应溶液: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱, 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在6 min中55% B至56% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保

留时间: 5.30 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为浅黄色固体的化合物88 (1-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺) (32 mg, 29%): 针对 $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 289, 291 (3 : 2), 实测值 289, 291 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$) δ 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.26-2.98 (m, 3H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 1.83-1.48 (m, 4H)。

[0462] 实施例66. 化合物90 ((2R)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌嗪-2-甲酰胺)



步骤a:

在室温下向中间体1 (0.40 g, 1.56 mmol) 和 (2R)-哌嗪-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (0.46 g, 1.88 mmol) 在1,4-二氧六环 (5 mL) 中的搅拌溶液添加 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (0.14 g, 0.16 mmol)、XantPhos (0.18 g, 0.31 mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.53 g, 4.69 mmol)。用氩气将所得混合物脱气三次并在氩气气氛下在90℃下搅拌16 h。用水 (30 mL) 稀释反应。采用EA (3 x 30 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的 (2R)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (0.15 g, 18%): 针对 $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 419, 421 (3 : 2), 实测值 419, 421 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 51.1$ Hz, 1H), 3.99-3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.52-3.16 (m, 3H), 2.93-2.73 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 12.8$ Hz, 9H)。

[0463] 步骤b:

在室温下向 (2R)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (0.15g, 0.36 mmol) 在MeOH (3 mL) 和 H_2O (0.5 mL) 中的搅拌溶液添加 NaOH (0.14 g, 3.58 mmol)。在室温下搅拌所得混合物3 h。用柠檬酸饱和水溶液将该混合物酸化至pH 4。用EA (3 x 20 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液以获得作为黄色油的 (2R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-

4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-2-甲酸 (0.15 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 405, 407 (3 : 2), 实测值 405, 407 (3 : 2);

步骤c:

在室温下向 (2R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-2-甲酸 (0.15 g, 0.37 mmol) 和 HATU (0.28 g, 0.74 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的搅拌溶液添加 NH_4Cl (40 mg, 0.74 mmol)。在室温下搅拌反应 2 h。用水 (30 mL) 稀释所得混合物。用 EA (3 x 20 mL) 萃取该混合物。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型 TLC 用 PE/EA (5/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色固体的 (2R)-2-氨基甲酰基-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (80 mg, 53% 共两步): 针对 $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 404, 406 (3 : 2), 实测值 404, 406 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 53.4$ Hz, 1H), 3.87-3.72 (m, 4H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 2H), 3.34-3.17 (m, 1H), 3.00-2.75 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 9H)。

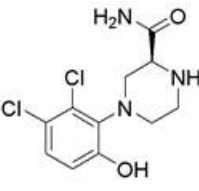
[0464] 步骤d:

在室温下向 (2R)-2-氨基甲酰基-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (80 mg, 0.20 mmol) 在 DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.50 g, 2.00 mmol)。在 40°C 下搅拌所得混合物 8 h。在 0°C 下用水 (1 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 6 min 中 25% B 至 30% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 5.12 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩获得作为灰白色固体的化合物 90 ((2R)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌嗪-2-甲酰胺) (15 mg, 18%); 针对 $C_{11}H_{13}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 290, 292 (3 : 2), 实测值 290, 292 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.14 (m, 1H), 6.91-6.66 (m, 1H), 4.30-4.00 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.57-3.35 (m, 3H), 3.18-3.07 (m, 1H)。

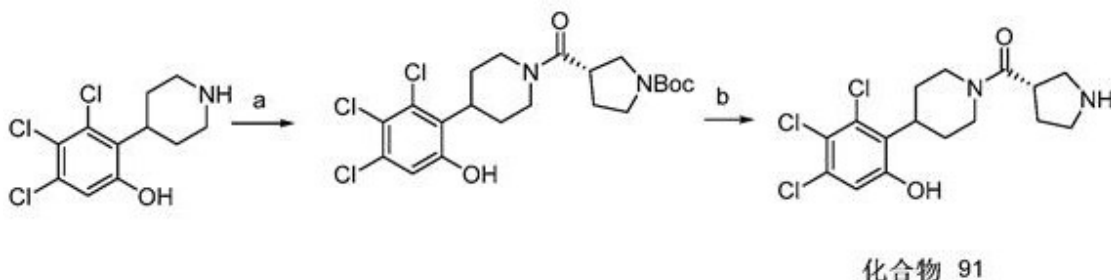
[0465] 以与针对化合物 90 所述类似的方式由中间体 1 和可商购的 (2S)-哌嗪-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯起始制备下表 1E 中的化合物。

[0466] 表 1E

化合物编号	结构	化学名称	MS: $(M + H)^+$ & 1H MNR

92		(2S)-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺	$[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.09 (m, 1H), 6.90-6.72 (m, 1H), 4.30-4.03 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.57-3.35 (m, 3H), 3.18-3.04 (m, 1H).
----	---	--------------------------------	--

[0467] 实施例67. 化合物91 (3,4,5-三氯-2-[1-[(3S)-吡咯烷-3-羰基]哌啶-4-基]苯酚)



步骤a:

在室温下向(S)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-甲酸 (46 mg, 0.21 mmol) 和 EDCI (55 mg, 0.29 mmol) 在 DMF (1 mL) 中的搅拌溶液添加 3,4,5-三氯-2-(哌啶-4-基)苯酚 (实施例31, 化合物44的游离碱) (40 mg, 0.14 mmol) 和 Et_3N (29 mg, 0.29 mmol)。在室温下搅拌所得混合物 2 h。采用 EA (20 mL) 和水 (20 mL) 稀释该反应。采用 EA (3 x 30 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为黄色油的 (3S)-3-[4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-1-羰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (40 mg, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_4$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 477, 479, 481 (3 : 3 : 1), 实测值 477, 479, 481 (3 : 3 : 1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.78-4.62 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.71-3.47 (m, 4H), 3.47-3.28 (m, 2H), 3.28-3.08 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.51-2.32 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 9H);

步骤b:

在室温下向 (3S)-3-[4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-1-羰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (40 mg, 0.08 mmol) 在 DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (1 mL)。在室温下搅拌反应 1 h。在减压下浓缩反应溶液。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含 10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 5.5 min 中 40% B 至 90% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 3.92 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 91 (3,4,5-三氯-2-[1-[(3S)-哌啶-3-羰基]吡咯烷-4-基]苯酚) (18.7 mg, 35% 共两步); 针对 $C_{16}H_{19}Cl_3N_2O_2$ $[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 377, 379, 381 (3 : 3 : 1), 实测值 377, 379, 381 (3 : 3 : 1); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 4.67 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.86-3.51 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 1H), 3.27-2.91 (m, 5H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.59-2.32

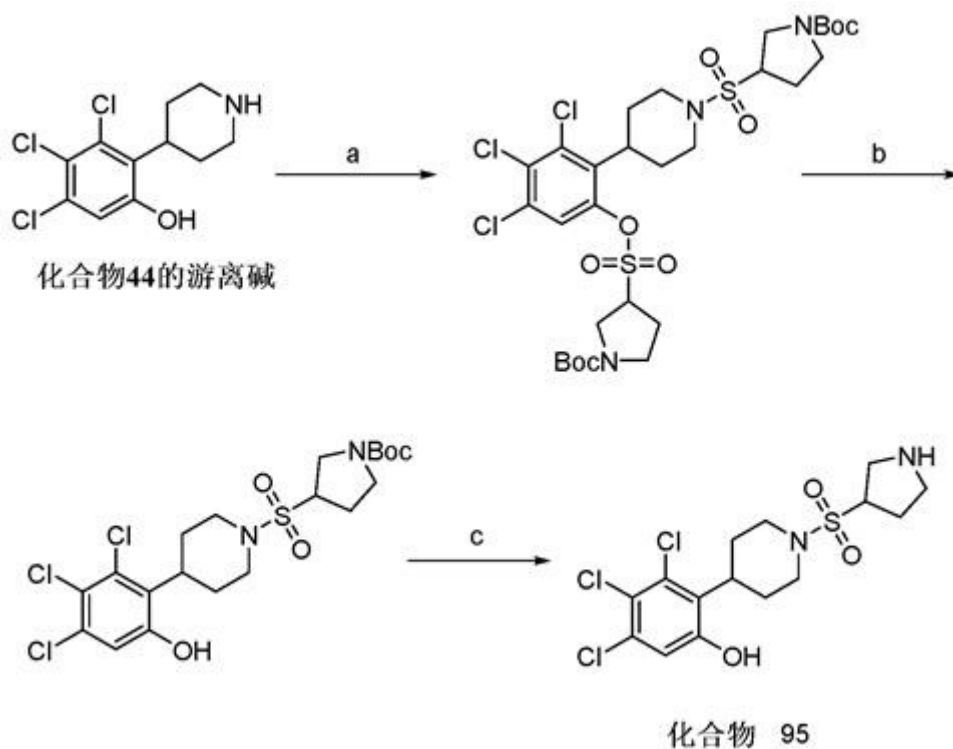
(m, 2H), 2.23-1.89 (m, 2H), 1.73-1.53 (m, 2H)。

[0468] 以与针对化合物91所述类似的方式由化合物44的游离碱(实施例31)和相应甲酸(其可由商业来源获得)起始制备下表1F中的化合物。

表 1F

化合物编号	结构	化学名称	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H NMR
93		2-羟基-1-[4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-1-基]乙烷-1-酮	[M + H] ⁺ : 338, 340, 342 (3 : 3 : 1); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6.92 (s, 1H), 4.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.34-4.15 (m, 2H), 3.85 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.69-3.49 (m, 1H), 3.14 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.60-2.33 (m, 2H), 1.69-1.49 (m, 2H).
98		2-氨基-1-[4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-1-基]乙烷-1-酮	[M + H] ⁺ : 337, 339, 341 (3 : 3 : 1); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 6.94 (s, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.57-2.37 (m, 2H), 1.66 (t, J = 13.2 Hz, 2H).

[0469] 实施例68. 化合物95 (3,4,5-三氯-2-[1-(吡咯烷-3-磺酰基)哌啶-4-基]苯酚)



步骤a:

在室温下向3,4,5-三氯-2-(哌啶-4-基)苯酚(实施例31, 化合物44的游离碱)

(0.11 g, 0.39 mmol) 和 3-(氯磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.13 g, 0.47 mmol) 在 DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 Et_3N (79 mg, 0.78 mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌所得混合物 3 h。用水 (20 mL) 稀释反应。用 EA (3 x 20 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过制备型 TLC 用 PE/EA (2/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的 3-([2-[1-([1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]磺酰基)哌啶-4-基]-3,4,5-三氯苯氧基]磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.10 g, 34%): 针对 $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_9\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 746, 748, 750 (3:3:1), 实测值 746, 748, 750 (3 : 3 : 1)。

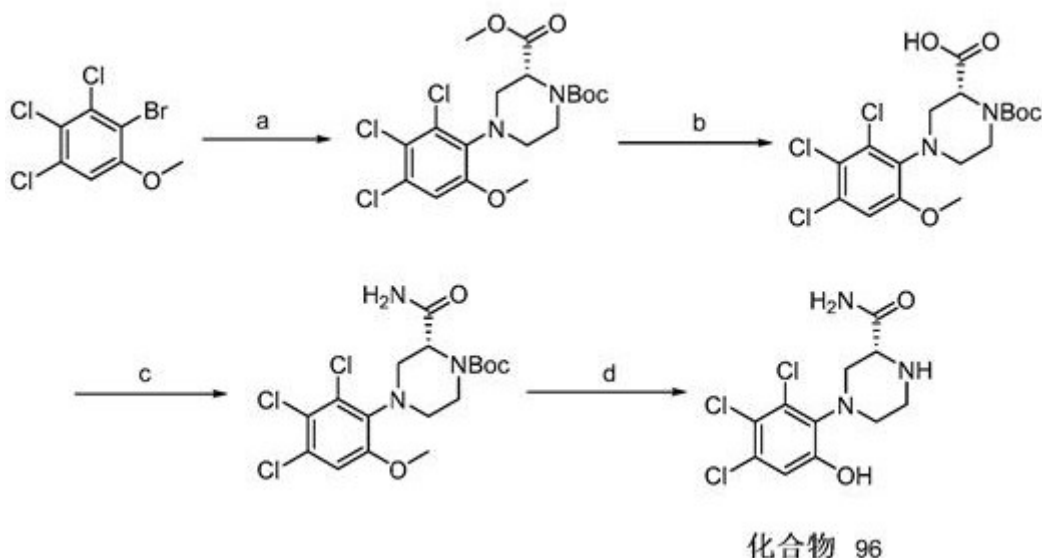
[0470] 步骤b:

在室温下向 3-([2-[1-([1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]磺酰基)哌啶-4-基]-3,4,5-三氯苯氧基]磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.10 g, 0.13 mmol) 在 MeOH (2 mL) 中的搅拌溶液添加 K_2CO_3 (56 mg, 0.40 mmol)。在室温下搅拌所得混合物过夜。用水 (20 mL) 稀释反应。用 EA (3 x 20 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液以获得作为浅黄色油的 3-[[4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-1-基]磺酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (90 mg, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H} - 56]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 457, 459, 461 (3 : 3 : 1), 实测值 457, 459, 461 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (s, 1H), 4.06-.80 (m, 2H), 3.71-.56 (m, 4H), 3.54-3.32 (m, 2H), 3.07-.83 (m, 2H), 2.65-.14 (m, 4H), 1.70-.54 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 2.9$ Hz, 9H)。

[0471] 步骤c:

在室温下向 3-[[4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-1-基]磺酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (90 mg, 0.18 mmol) 在 DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (1 mL)。在室温下搅拌反应 1 h。在减压下浓缩反应溶液。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 含 10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 5.5 min 中 25% B 至 70% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 5.30 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 95 (3,4,5-三氯-2-[1-(吡咯烷-3-磺酰基)哌啶-4-基]苯酚) (30 mg, 55% 共两步): 针对 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 413, 415, 417 (3 : 3 : 1), 实测值 413, 415, 417 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.92 (s, 1H), 4.00-.86 (m, 2H), 3.86-.74 (m, 1H), 3.58-.44 (m, 1H), 3.26-.19 (m, 2H), 3.11-.86 (m, 4H), 2.65-.51 (m, 2H), 2.27-.10 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H)。

[0472] 实施例 69. 化合物 96 ((2R)-4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺)



步骤a:

在室温下向2-溴-3,4,5-三氯-1-甲氧基苯(实施例31, 步骤c) (0.55 g, 1.89 mmol) 和 (2R)-哌嗪-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (0.56 g, 2.27 mmol) 在1,4-二氧六环 (6 mL) 中的搅拌溶液添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0.20 g, 0.19 mmol)、XantPhos (0.22 g, 0.38 mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.85 g, 5.68 mmol)。在氩气气氛下在90℃下搅拌所得混合物3 h。在冷却至室温后,用EA (30 mL) 和水 (30 mL) 稀释该反应。采用EA (3 x 30 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (3/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的 (2R)-4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (0.30 g, 31%): 针对 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 453, 455, 457 (3 : 3 : 1), 实测值 453, 455, 457 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (s, 1H), 4.70 (d, $J = 51.4$ Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.51-3.32 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 1H), 2.91-2.68 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 12.5$ Hz, 9H)。

[0473] 步骤b:

在室温下向 (2R)-4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (0.30 g, 0.66 mmol) 在MeOH (3 mL) 和 H_2O (0.5 mL) 中搅拌溶液添加 NaOH (0.26 g, 6.61 mmol)。在室温下搅拌所得混合物2 h。用柠檬酸饱和水溶液将该混合物酸化至pH=3。用EA (3 x 20 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液以获得作为黄色油的 (2R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-2-甲酸 (0.15 g, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于接下来的步骤: 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 439, 441, 443 (3:3:1), 实测值 439, 441, 443 (3 : 3 : 1)。

[0474] 步骤c:

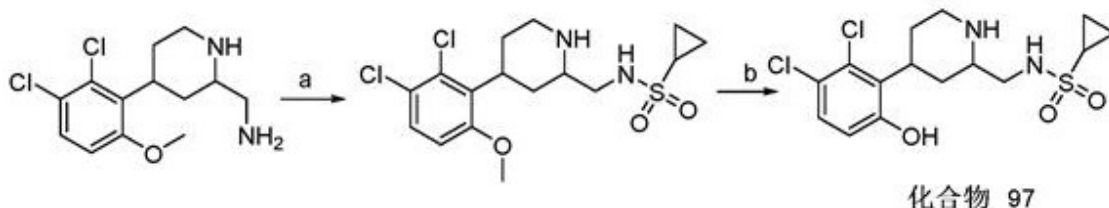
在室温下向 (2R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-2-甲酸 (0.15 g, 0.34 mmol) 和HATU (0.26 g, 0.68 mmol) 在DMF (2 mL) 中的搅拌溶液添加 NH_4Cl (37 mg, 0.68 mmol)。在室温下搅拌反应3 h。用水 (30 mL) 稀释所得混合物。用

EA (3 x 20 mL) 萃取该混合物。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用50% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的(2*R*)-2-氨基甲酰基-4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.10 g, 34% 共两步): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 438, 440, 442 (3 : 3 : 1), 实测值 438, 440, 442 (3 : 3 : 1)。

[0475] 步骤d:

在室温下向(2*R*)-2-氨基甲酰基-4-(2,3,4-三氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.10 g, 0.23 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.57 g, 2.28 mmol)。在室温下搅拌所得混合物3 h。在0°C下用水 (1 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: XBridge C_{18} OBD 制备型柱 100 Å, 10 μm , 19 mm x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在10 min中25% B至28% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 8.21 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物96 ((2*R*)-4-(2,3,4-三氯-6-羟基苯基)哌嗪-2-甲酰胺) (7.2 mg, 7%); 针对 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 324, 326, 328 (3 : 3 : 1), 实测值 324, 326, 328 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.00 (s, 1H), 4.31-4.08 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 3H), 3.18-3.07 (m, 1H)。

[0476] 实施例70. 化合物97 (*N*-(2*R*,4*S*)-rel-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]环丙烷磺酰胺)



步骤a:

在0°C下向1-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲胺 顺式异构体 (实施例72, 步骤b, 游离碱化合物) (0.20 g, 0.69 mmol) 和 Et_3N (0.56 g, 3.46 mmol) 在DCM (1 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加环丙烷磺酰氯 (49 mg, 0.35 mmol) 在DCM (1 mL) 中的溶液。在0°C下搅拌该溶液3 h。在减压下浓缩反应溶液。通过反相层析法用50% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的*N*-[[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲基]环丙烷磺酰胺 顺式异构体 (0.12 g, 44%); 针对 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 393, 395 (3 : 2), 实测值 393, 395 (3 : 2)。

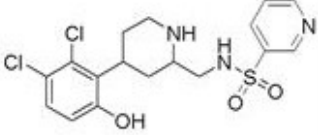
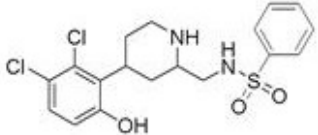
[0477] 步骤b:

在室温下向*N*-[[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲基]环丙烷磺酰胺 顺式异构体 (0.10 g, 0.25 mmol) 在DCM (3 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.32 g, 1.27 mmol)。在室温下搅拌反应3 h。用MeOH (3 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μm ; 流动相 A: 水 (加 0.1% FA), 流动相 B: ACN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 在7 min中5% B至28% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 6.90 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以

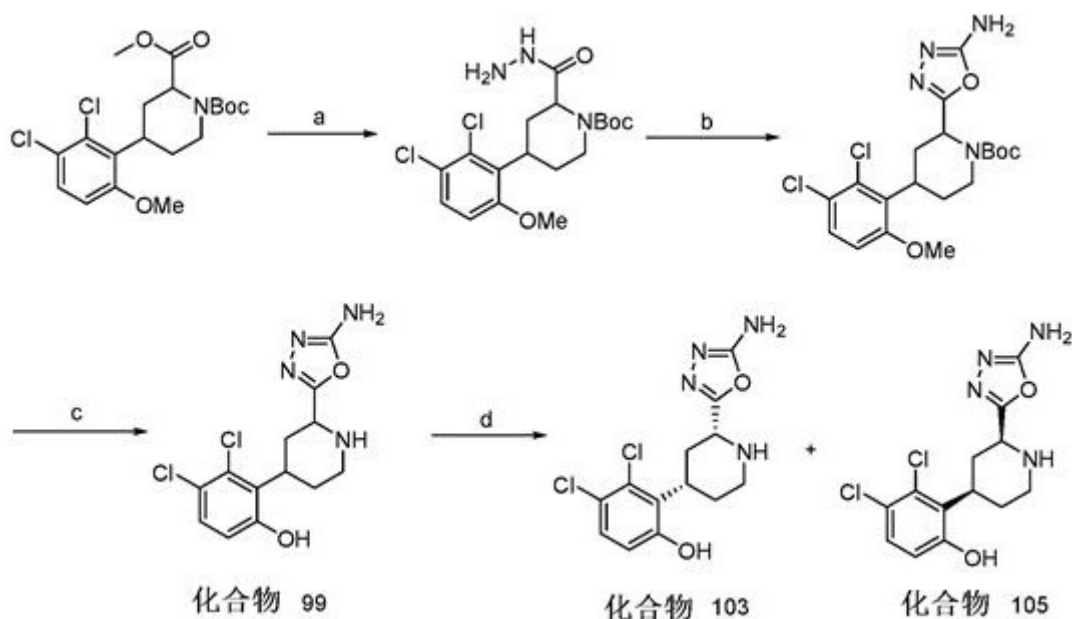
获得作为灰白色固体的化合物97 (*N*-(2*R*,4*S*)-rel-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]环丙烷磺酰胺 (顺式异构体)) (16 mg, 15%): 针对 $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3S[M + H]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 379, 381 (3 : 2), 实测值 379, 381 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.16-0.98 (m, 5H)。

[0478] 以与针对化合物97所述类似的方式由1-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲胺 顺式异构体(实施例72, 步骤b, 游离碱化合物)和相应磺酰氯(其可由商业来源获得)起始制备下表1G中的化合物。

表 1G

化合物编号	结构	化学名称	MS: $(M + H)^+$ & 1H NMR
6		<i>N</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-rel-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]吡啶-3-磺酰胺	$[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.86-3.65 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.23-3.06 (m, 3H), 2.89-2.74 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 2H).
94		<i>N</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-rel-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]苯磺酰胺	$[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95-7.89 (m, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 3H), 2.89-2.74 (m, 1H), 2.59 (q, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.80 (t, $J = 14.6$ Hz, 2H).

[0479] 实施例71. 化合物99 ((2-(2-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)-3,4-二氯苯酚), 化合物103 (2-((2*R*,4*S*)-rel-2-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)-3,4-二氯苯酚 异构体1), 和化合物105 (2-((2*R*,4*S*)-rel-2-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)-3,4-二氯苯酚 异构体2)



步骤a:

在氮气气氛下在75℃下搅拌4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯 2-甲酯 (实施例61, 步骤c) (0.15 g, 0.36 mmol) 和 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.36 g, 7.19 mmol) 在 MeOH (4 mL) 中的混合物 4 h。在冷却至室温后, 用 EA (30 mL) 和水 (30 mL) 稀释该反应。采用 EA (3 x 30 mL) 萃取水溶液。用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用 70% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的 4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(胍羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.11 g, 73%): 针对 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 418, 420 (3: 2), 实测值 418, 420 (3: 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 4H), 3.76-3.55 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

[0480] 步骤b:

在氮气气氛下在室温下搅拌 4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(胍羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.11 g, 0.26 mmol) 和 BrCN (56 mg, 0.53 mmol) 在 MeOH (3 mL) 中的溶液 4 h。在室温下用 Na_2CO_3 饱和水溶液 (3 mL) 淬灭反应。过滤沉淀固体并用 MeOH (3 x 8 mL) 洗涤并在真空下干燥以获得作为黄色固体的 2-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (90 mg, 77%): 针对 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 443, 445 (3: 2), 实测值 443, 445 (3: 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.09-4.95 (m, 2H), 4.95-4.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.64 (m, 4H), 2.90-2.74 (m, 1H), 2.16-1.87 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0481] 步骤c:

在室温下向 2-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (90 mg, 0.20 mmol) 在 DCM (3 mL) 中的搅拌混合物添加 BBr_3 (0.25 g, 1.00 mmol)。在室温下搅拌所得混合物 1 h。在室温下用水 (1 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩

所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物：柱：Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μ m；流动相 A：水（加 0.05% TFA），流动相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：在7 min中7% B至30% B；检测器：UV 254/210 nm；保留时间：6.82 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物99 ((2*R*,4*S*)-rel-2-(2-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)-3,4-二氯苯酚) (56.9 mg, 50%)：针对 $C_{13}H_{14}Cl_2N_4O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI)：329, 331 (3 : 2)，实测值 329, 331 (3 : 2)； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.90 (d, J = 14.4 Hz, 1H)。

[0482] 步骤d:

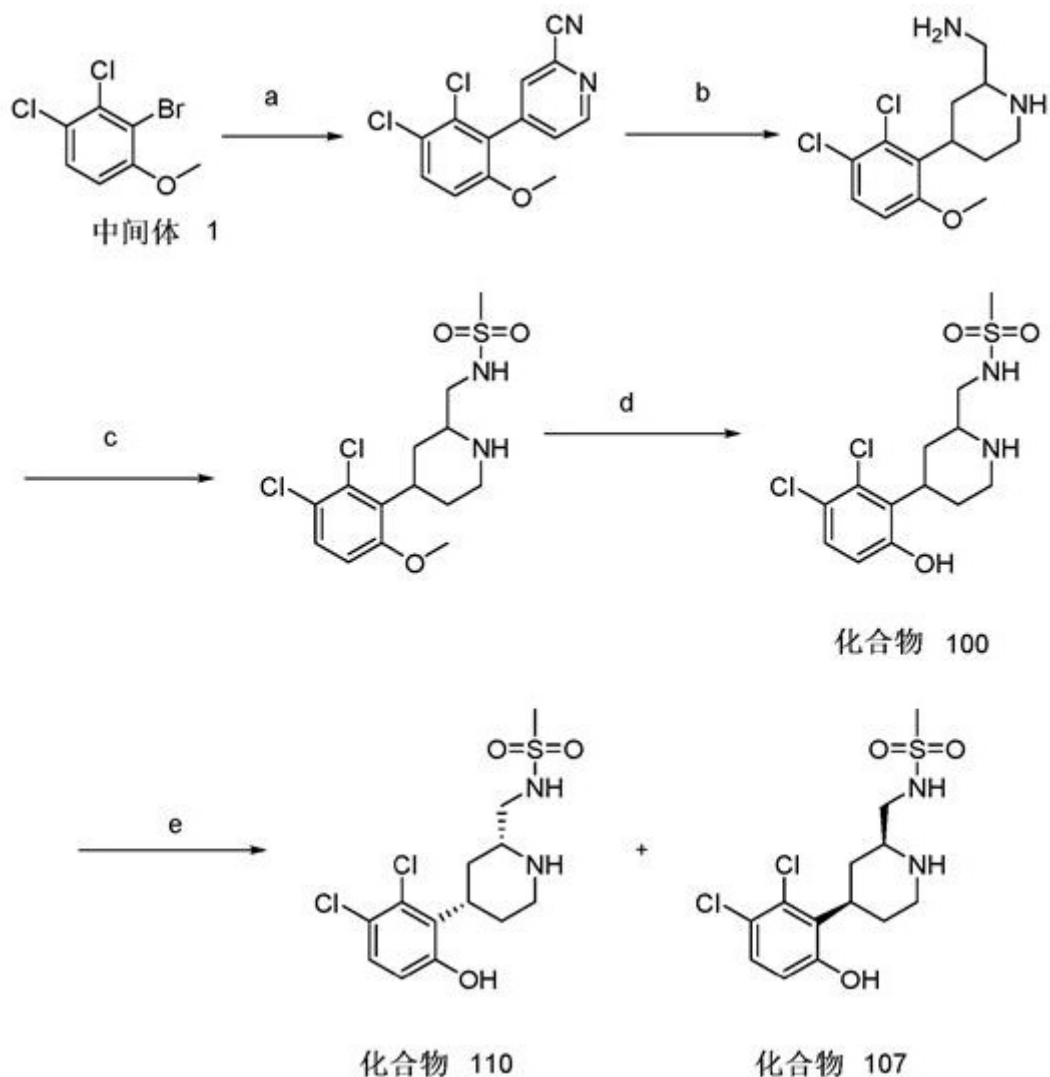
2-(2-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)-3,4-二氯苯酚 (56.9 mg, 0.17 mmol) 通过制备型手性HPLC采用以下条件分离：柱：CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 μ m；流动相 A：Hex（加 0.2% IPA），流动相 B：EtOH；流速：20 mL/min；梯度：在23 min中10% B至10% B；检测器：UV 210/254 nm；保留时间：RT₁: 15.49 min; RT₂: 18.69 min; 注射体积：0.5 mL；运行次数：8。

[0483] 在15.49 min收集较快洗脱的对映异构体并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化粗物质：柱：XBridge制备型 C_{18} OBD 柱, 19 x 150 mm 5 μ m；流动相 A：水（加 0.05% TFA），流动相 B：ACN；流速：20 mL/min；梯度：在7 min中13% B至40% B；检测器：UV 220/254 nm；保留时间：5.78 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物103 (2-((2*R*,4*S*)-rel-2-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)-3,4-二氯苯酚 异构体1) (14.4 mg, 25%)：针对 $C_{13}H_{14}Cl_2N_4O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI)：329, 331 (3 : 2)，实测值 329, 331 (3 : 2)； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.89 (d, J = 14.2 Hz, 1H)。

[0484] 在18.69 min收集较慢洗脱的对映异构体并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化粗物质：柱：XBridge制备型 C_{18} OBD 柱, 19 x 150 mm 5 μ m；流动相 A：水（加 0.05% TFA），流动相 B：ACN；流速：20 mL/min；梯度：在7 min中13% B至40% B；检测器：UV 220/254 nm；保留时间：5.78 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物105 (2-((2*R*,4*S*)-rel-2-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)-3,4-二氯苯酚 异构体2) (13.4 mg, 24%)：针对 $C_{13}H_{14}Cl_2N_4O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI)：329, 331 (3 : 2)，实测值 329, 331 (3 : 2)； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.89 (d, J = 14.3 Hz, 1H)。

[0485] 实施例72. 化合物100 ((2*R*,4*S*)-rel-*N*-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]甲烷磺酰胺)，化合物110 ((2*R*,4*S*)-rel-*N*-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]甲烷磺酰胺 异构体1) 和化合物107 ((2*R*,4*S*)-rel-*N*-[[4-(2,3-二氯-6-羟基

苯基)哌啶-2-基]甲基]甲烷磺酰胺 异构体2)



步骤a:

在氮气气氛下向中间体1 (5.00 g, 16.51 mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈 (3.80 g, 16.51 mmol)在1,4-二氧六环 (80 mL)和H₂O (20 mL)中的溶液添加 Na₂CO₃ (5.25 g, 49.53 mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.67 g, 0.83 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌反应混合物3 h。将反应混合物倾倒入水 (50 mL)并用EA (3 x 50 mL)萃取。用盐水 (2 x 50 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (3/1)洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲腈 (3.00 g, 65%): 针对C₁₃H₈Cl₂N₂O [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 279, 281 (3:2), 实测值 279, 281 (3:2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)。

[0486] 步骤b:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲腈 (3.00 g, 10.75 mmol)在MeOH (400 mL)和浓HCl (12 M, 40.00 mL)中的搅拌混合物逐份添加 PtO₂ (0.50 g,

2.16 mmol)。将反应混合物脱气并在氢气气氛 (50 atm) 下在30℃下搅拌48 h。过滤混合物并在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用40% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为灰白色固体的1-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲胺 (2.8 g, 50%): 针对 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 289, 291 (3 : 2), 实测值 289, 291 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 3H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.16-1.98 (m, 1H), 1.58 (dd, $J = 31.4, 12.8$ Hz, 2H)。

[0487] 步骤c:

在-40℃下向1-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲胺 (0.20 g, 0.39 mmol) 在DCM (2 mL) 中的搅拌混合物添加 $MsCl$ (44 mg, 0.39 mmol) 和 Et_3N (59 g, 0.58 mmol)。在-40℃下搅拌所得混合物2 h。在0℃下用水 (20 mL) 淬灭反应。用EA (3 x 20 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (3 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用50% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的N-[[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲基]甲烷磺酰胺 (0.12 g, 85%): 针对 $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 367, 369 (3 : 2), 实测值 367, 369 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.60 (br, 2H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H) 7.08-7.02 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 2H)。

[0488] 步骤d:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(甲烷磺酰基甲基)哌啶 (0.12 g, 0.34 mmol) 在DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.51 g, 2.04 mmol)。在室温下搅拌反应10 h。用MeOH (1 mL) 淬灭反应。在减压下浓缩混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μm ; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: MeOH; 流速: 60 mL/min; 梯度: 在7 min中10% B至50% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 5.57 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物100 ((2R,4S)-rel-N-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]甲烷磺酰胺 (顺式异构体)) (67.8 mg, 42%): 针对 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 353, 355 (3 : 2), 实测值 353, 355 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.71-3.47 (m, 1H), 3.44-3.21 (m, 2H), 3.21-3.00 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H)。

[0489] 步骤e:

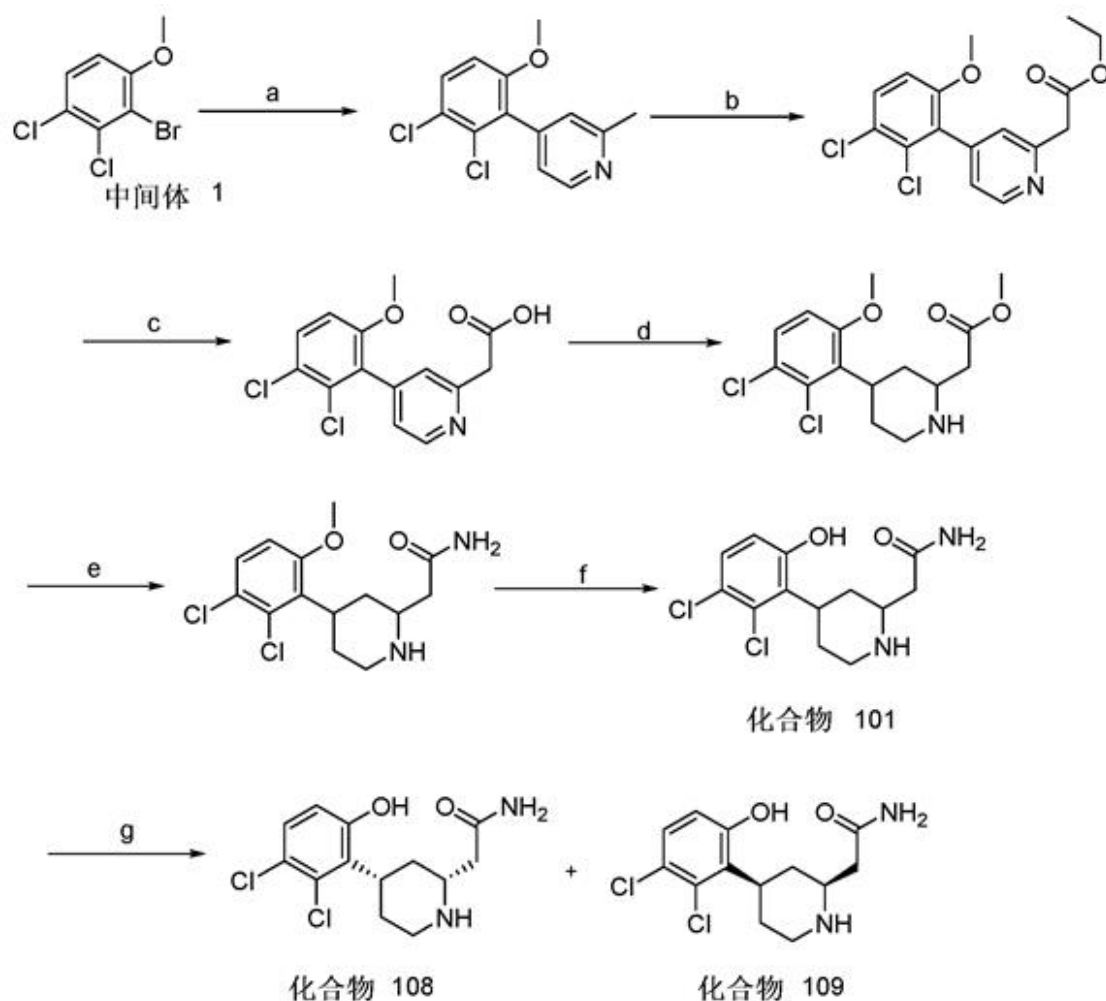
N-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]甲烷磺酰胺 (60 mg mg, 0.13 mmol) 通过制备型手性HPLC采用以下条件分离: 柱: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 μm ; 流动相 A: Hex (加 0.2% DEA), 流动相 B: EtOH; 流速: 18 mL/min; 梯度: 在10 min中

20% B至20% B;检测器: UV 220/254 nm;保留时间: RT_1 : 6.22min; RT_2 : 7.86 min。

[0490] 在6.22 min收集较快洗脱的对映异构体并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化粗物质: 柱: XBridge制备型 C_{18} OBD 柱, 19 x 150 mm 5 μ m;流动相 A: 含10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN;流速: 20 mL/min;梯度: 在7 min中15% B至52% B;检测器: UV 254/220 nm;保留时间: 6.58 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物110 ((2*R*,4*S*)-rel-*N*-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]甲烷磺酰胺 异构体1) (11.2 mg, 25%): 针对 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 353, 355 (3 : 2), 实测值 353, 355 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.36-3.21 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.91-2.83 (m, 5H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.02-1.82 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H);

在7.86 min收集较慢洗脱的对映异构体并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化粗物质: 柱: XBridge制备型 C_{18} OBD 柱, 19 x 150 mm 5 μ m;流动相 A: 含10 mmol/L NH_4HCO_3 的水, 流动相 B: ACN;流速: 20 mL/min;梯度: 在7 min中15% B至55% B;检测器: UV 220/254 nm;保留时间: 6.42 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物107 ((2*R*,4*S*)-rel-*N*-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]甲烷磺酰胺 异构体2) (11.0 mg, 24%): 针对 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 353, 355 (3 : 2), 实测值 353, 355 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.37-3.21 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 5H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.40 (dd, $J = 40.4, 12.3$ Hz, 2H)。

[0491] 实施例73. 化合物101 (2-[(2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]乙酰胺), 化合物108 (2-[(2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]乙酰胺 异构体1) 和化合物109 (2-[(2*R*,4*S*)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]乙酰胺 异构体2)



步骤a:

在氩气气氛下在室温下向中间体1 (4.00 g, 15.63 mmol) 和2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (4.10 g, 18.76 mmol) 在二氧六环 (20 mL) 中的搅拌溶液添加 Pd(dppf)Cl_2 (2.29 g, 3.13 mmol) 和 Na_2CO_3 (4.97 g, 46.89 mmol)。在80℃下搅拌所得混合物16 h。在冷却至室温后,用水 (50 mL) 稀释反应。用EA (3 x 50 mL) 萃取水层。用盐水 (3 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (6/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-甲基吡啶 (3.50 g, 84%): 针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 268, 270 (3 : 2), 实测值 268, 270 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.15-6.99 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

[0492] 步骤b:

在氩气气氛下在-78℃下向DIPA (0.94 g, 9.32 mmol) 在THF (10 mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (3.7 mL, 9.32 mmol, 2.5 M 在己烷中)。在-78℃下搅拌该反应15 min。在氩气气氛下在-78℃下向上述溶液逐滴添加4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-甲基吡啶 (1.00 g, 3.73 mmol) 在THF (10 mL) 中的溶液持续10 min。在-78℃下搅拌该反应1 h。然后添加碳酸二乙酯 (0.66 g, 5.59 mmol)。在-78℃至-65℃下搅拌该反应1 h。在-65℃下用水 (3 mL) 淬灭反应并用水 (50 mL) 稀释。采用EA (3 x 50 mL) 萃取水溶液。用盐水

(2 x 30 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱层析法用PE/EA (3/2)洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲酸乙酯 (0.87 g, 72%):针对C₁₆H₁₅Cl₂NO₃ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI) 340, 342 (3 : 2), 实测值 340, 342 (3 : 2);¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.27 (t, 3H)。

[0493] 步骤c:

在室温下向2-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]乙酸乙酯 (0.87 g, 2.56 mmol)在MeOH (10 mL)中的搅拌溶液添加 NaOH (0.51 g, 12.79 mmol)/水 (1 mL)。在30℃下搅拌该反应1 h。用HCl水溶液 (2 M)将该反应调节至pH 3。然后在减压下浓缩该溶液。通过反相层析法用25% ACN/水 (加 0.05% TFA)洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色半固体的2-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]乙酸 (0.90 g, 83%):针对C₁₄H₁₁Cl₂NO₃ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 312, 313 (3 : 2), 实测值 312, 313 (3 : 2);¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

[0494] 步骤d:

在室温下向2-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]乙酸 (0.50 g, 1.17 mmol)在MeOH (10 mL)和HCl水溶液 (6 N, 1 mL)中的溶液添加 PtO₂ (0.18 g, 0.80 mmol)。采用氢气将该反应脱气三次并在氢气气氛 (50 atm)下在30℃下搅拌48 h。过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用37% ACN (加 0.05% TFA)洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的2-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]乙酸甲酯 (0.30 g, 57%):针对C₁₅H₁₉Cl₂NO₃ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI) 332, 334 (3 : 2), 实测值 332, 334 (3 : 2);¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.71-2.43 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H)。

[0495] 步骤e:

在密封管中在70℃下添加2-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]乙酸甲酯 (0.30 g, 0.67 mmol)在NH₃ (g)/MeOH (5 mL)中的溶液并搅拌16 h。在冷却至室温后,在减压下浓缩反应溶液以获得作为灰白色固体的 2-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]乙酰胺 (0.26 g, 87%):针对C₁₄H₁₈Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI) 317, 319 (3 : 2), 实测值 317, 319 (3 : 2);¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.28-3.11 (m, 1H), 2.73-2.43 (m, 3H), 1.92-1.73 (m, 2H)。

[0496] 步骤f:

在室温下向2-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]乙酰胺 (0.26 g, 0.82

mmol) 在 DCM (5 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (1.23 g, 4.92 mmol)。在室温下搅拌反应 1 h。用水 (1 mL) 淬灭反应并用 NaHCO_3 饱和水溶液中和至 pH 7-8。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物：柱：Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μm ；流动相 A：含 10 mmol/L NH_4HCO_3 的水，流动相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：在 10 min 中 18% B 至 28% B；检测器：UV 254/220 nm；保留时间：9.27 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 101 (2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]乙酰胺 (顺式异构体)) (84.7 mg, 34%)：针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI)：303, 305 (3 : 2)，实测值 303, 305 (3 : 2)； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.69-3.50 (m, 1H), 3.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.86 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.65-2.44 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H)。

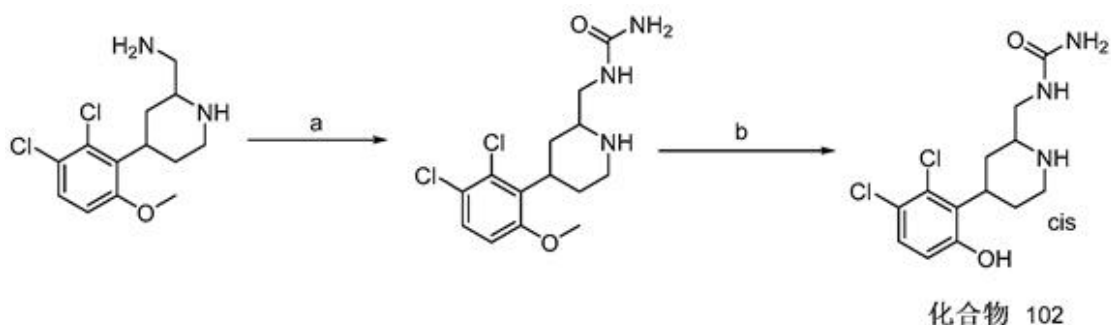
[0497] 步骤g:

2-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]乙酰胺 (80 mg, 0.26 mmol) 通过制备型手性 HPLC 采用以下条件分离：柱：CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 mm, 5 μm ；流动相 A：Hex-HPLC，流动相 B：EtOH-HPLC；流速：20 mL/min；梯度：在 9 min 中 30% B 至 30% B；检测器：UV 210/254 nm；保留时间：RT1: 4.60 min; RT2: 7.07 min；注射体积：0.7 mL；运行次数：19。

[0498] 在 4.60 min 收集较快洗脱的对映异构体并在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化粗物质：柱：XBridge 制备型 C_{18} OBD 柱, 19 x 150 mm 5 μm ；流动相 A：含 10 mmol/L NH_4HCO_3 的水，流动相 B：ACN；流速：20 mL/min；梯度：在 7 min 中 5% B 至 45% B；检测器：UV 220/254 nm；保留时间：6.40 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 108 (2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]乙酰胺 异构体 1) (22 mg, 26%)：针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI) 303, 305 (3 : 2)，实测值 303, 305 (3 : 2)； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (d, J = 8.6, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.68-3.50 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 1H), 2.42-2.18 (m, 3H), 1.69-1.42 (m, 2H)。

[0499] 在 7.07 min 收集较慢洗脱的对映异构体并在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化粗物质：柱：XBridge 制备型 C_{18} OBD 柱, 19 x 150 mm 5 μm ；流动相 A：含 10 mmol/L NH_4HCO_3 的水，流动相 B：ACN；流速：20 mL/min；梯度：在 7 min 中 5% B 至 50% B；检测器：UV 254/220 nm；保留时间：6.55 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 109 (2-[(2R,4S)-rel--4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]乙酰胺 异构体 2) (27.5 mg, 33%)：针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI) 303, 305 (3 : 2)，实测值 303, 305 (3 : 2)； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21-7.13 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.66-3.51 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.89-2.71 (m, 1H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 3H), 1.66-1.51 (m)。

[0500] 实施例 74. 化合物 102 ((2R,4S)-rel-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基脒)



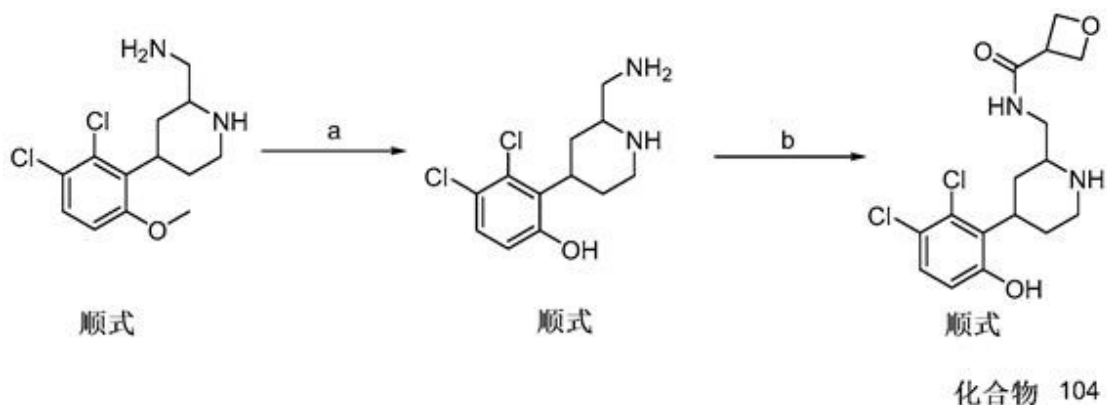
步骤a:

在氮气气氛下在 -40°C 下向1-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲胺 顺式异构体(实施例72, 步骤b, 游离碱化合物) (0.15 g, 0.50 mmol)和 Et_3N (0.15 g, 1.50 mmol)在DCM (2 mL)中的搅拌溶液逐份添加 异氰酸根合三甲基硅烷 (58 mg, 0.50 mmol)。在氮气气氛下在 -40°C 下搅拌所得混合物1 h。在室温下用水 (20 mL)淬灭反应。用EA (2 x 30 mL)萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL)洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (1/1)洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的(2*R*,4*S*)-rel-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲基]脲(顺式异构体) (60 mg, 32%):针对 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 332, 334 (3 : 2), 实测值 332, 334 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.80-2.57 (m, 2H), 1.99 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H)。

[0501] 步骤b:

在室温下向[[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲基]脲 顺式异构体 (50 mg, 0.15 mmol)在DCM (2 mL)中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.30 g, 1.20 mmol)。在室温下搅拌反应10 h。用水 (1 mL)淬灭反应。用 NaHCO_3 饱和水溶液将该混合物中和至pH 9。在减压下浓缩混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μm ; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 在7 min中5% B至33% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 6.40 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物102 ((2*R*,4*S*)-rel-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基脲(顺式异构体)) (19.1 mg, 28%):针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 318, 320 (3 : 2), 实测值 318, 320 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.04-3.80 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 2H)。

[0502] 实施例75. 化合物104 ((2*R*,4*S*)-rel-*N*-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]氧杂环丁烷-3-甲酰胺)



步骤a:

在0℃下向1-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]甲胺 顺式异构体(实施例72, 步骤b, 游离碱化合物) (0.20 g, 0.69 mmol)在DCM (5 mL)中的混合物添加 BBr_3 (1.04 g, 4.15 mmol)。在室温下搅拌反应混合物1 h。在0℃下用MeOH (2 mL)淬灭反应混合物。然后在减压下浓缩混合物。采用反相层析法用20% ACN/水 (加 0.05% TFA)洗脱来纯化残余物以获得作为无色油的2-[2-(氨基甲基)哌啶-4-基]-3,4-二氯苯酚 顺式异构体 (0.20 g, 57%): 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 275, 277 (3 : 2), 实测值 275, 277 (3 : 2)。

[0503] 步骤b:

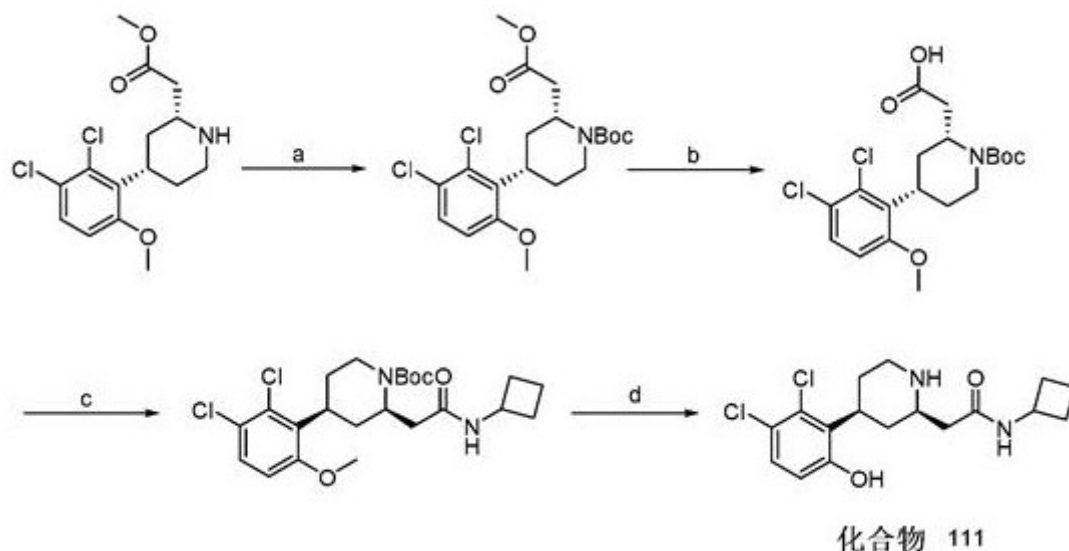
在-30℃下向氧杂环丁烷-3-甲酸 (41 mg, 0.40 mmol)和HATU (0.23 g, 0.61 mmol)在DMF (1 mL)中的搅拌混合物添加 2-[2-(氨基甲基)哌啶-4-基]-3,4-二氯苯酚 顺式异构体 (0.20 g, 0.40 mmol)和Et₃N (81 mg, 0.80 mmol)。使反应混合物温热至0℃搅拌2 h。过滤反应溶液并采用制备型HPLC采用以下条件纯化滤液：柱：Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μm;流动相 A：水 (加 0.05% TFA)，流动相 B：ACN;流速：60 mL/min;梯度：在7 min中5% B至35% B;检测器：UV 254/220 nm;保留时间：6.42 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物104 ((2*R*,4*S*)-rel-*N*-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]氧杂环丁烷-3-甲酰胺 (顺式异构体)) (5 mg, 3%):针对C₁₆H₂₀Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 359, 361 (3 : 2), 实测值 359, 361 (3 : 2);¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.77-8.60 (m, 1H), 8.53-8.34 (m, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.71-4.59 (m, 4H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.17-2.97 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 1.68 (dd, *J* = 28.1, 13.6 Hz, 2H)。

[0504] 以与针对化合物104所述类似的方式使用相应酸(其可由商业来源获得)制备下表1H中的化合物。

表 1H

化合物编号	结构	化学名称	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H MNR
106		(2R,4S)-rel-N-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]环丙烷甲酰胺	[M + H] ⁺ : 343, 345 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.50-8.36 (m, 1H), 8.36-8.20 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.31-3.15 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 1H), 1.68 (dd, <i>J</i> = 30.4, 13.6 Hz, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 0.77-0.62 (m, 4H).

[0505] 实施例76. 化合物111 (*N*-环丁基-(2*R*,4*S*)-rel-2-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]乙酰胺)



步骤a:

在室温下向2-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]乙酸甲酯 (实施例73, 步骤d) (2.00 g, 6.02 mmol) 和Et₃N (1.22 g, 12.08 mmol) 在DCM (15 mL) 中的搅拌溶液添加 Boc₂O (1.97 g, 9.04 mmol)。在室温下搅拌反应16 h。用水 (30 mL) 稀释反应混合物。用DCM (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶层析法用PE/EA 2/1洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.65 g, 61%): 针对C₂₀H₂₇Cl₂NO₅ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 432, 434 (3 : 2), 实测值 432, 434 (3 : 2)。

[0506] 步骤b:

在室温下搅拌4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-1-

甲酸叔丁酯 (1.65 g, 3.83 mmol) 和 NaOH (0.38 g, 9.50 mmol) 在水 (3 mL) 和 MeOH (10 mL) 中的溶液 3 h。用柠檬酸饱和水溶液对反应溶液调节 pH 至 4。然后, 用 EA (3 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na₂SO₄ 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液以获得作为浅黄色固体的 2-[1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]乙酸 (1.30 g, 82%): 针对 C₁₉H₂₅Cl₂NO₅ [M + H]⁺ 计算的 LCMS (ESI): 418, 420 (3 : 2), 实测值 418, 420 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 2.39-2.19 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

[0507] 步骤c:

在室温下向 2-[1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-2-基]乙酸 (0.35 g, 0.84 mmol) 和 HATU (0.48 g, 1.26 mmol) 的溶液添加环丁胺 (71 mg, 1.00 mmol) 和 Et₃N (0.17 g, 1.67 mmol)。在室温下搅拌反应 2 h。在室温下用水 (20 mL) 淬灭反应。用 EA (2 x 30 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na₂SO₄ 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用 45% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的 2-[(环丁基氨基甲酰基)甲基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 顺式异构体 (0.36 g, 72%): 针对 C₂₃H₃₂Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺ 计算的 LCMS (ESI): 471, 473 (3 : 2), 实测值 471, 473 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.29 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 14.6, 7.7 Hz, 1H), 2.44-2.26 (m, 4H), 1.96-1.80 (m, 5H), 1.77-1.63 (m, 3H), 1.54 (s, 9H)。

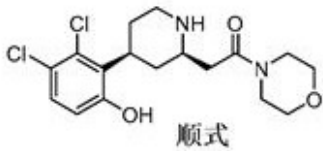
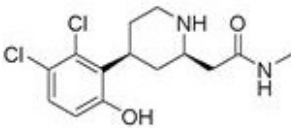
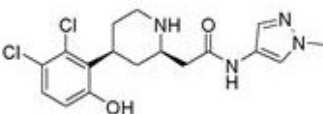
[0508] 步骤d:

在室温下向 2-[(环丁基氨基甲酰基)甲基]-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 顺式异构体 (0.36 g, 0.75 mmol) 在 DCM (5 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr₃ (1.13 g, 4.52 mmol)。在室温下搅拌反应 1 h。用水 (1 mL) 淬灭反应。用 NaHCO₃ 饱和水溶液将该混合物中和至 pH。在减压下浓缩混合物。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物: SunFire 制备型 C18 OBD 柱 19 x 150 mm 5 μm 10 nm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 20 min 中 15% B 至 30% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 18.33 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 111 (*N*-环丁基-(2*R*,4*S*)-rel-2-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]乙酰胺 (顺式异构体)) (82 mg, 23%): 针对 C₁₇H₂₂Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺ 计算的 LCMS (ESI): 357, 359 (3 : 2), 实测值 357, 359 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 4H)。

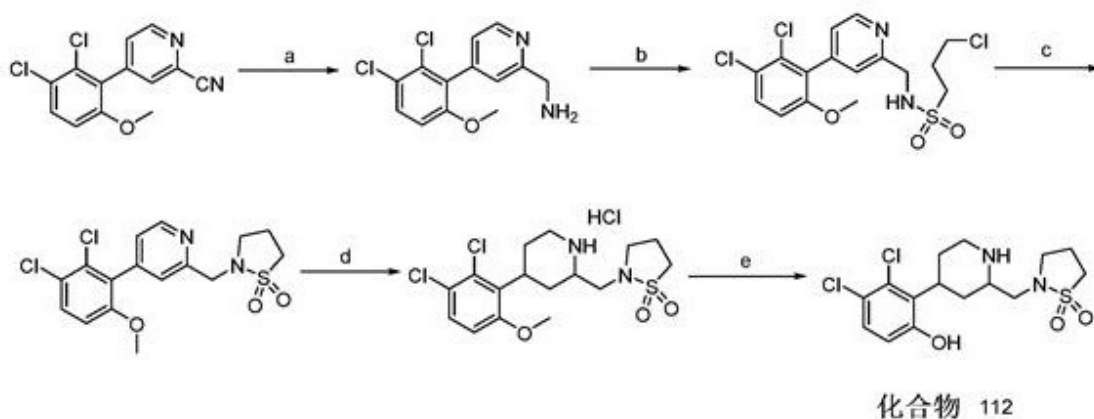
[0509] 以与针对化合物 111 所述类似的方式由 2-[1-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2,3-二氯-6-

甲氧基苯基)哌啶-2-基]乙酸 (实施例76, 步骤b) 和相应胺(其可由商业来源获得)起始制备下表1I中的化合物。

表 1I

化合物编号	结构	化学名称	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H NMR
113		(2R,4S)-rel-2-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]-1-(吗啉-4-基)乙烷-1-酮	[M + H] ⁺ : 373, 375 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92-3.71 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 7H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 3H), 1.87 (t, J = 13.4 Hz, 2H).
115		(2R,4S)-rel-2-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]-N-甲基乙酰胺	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 4H), 2.66-2.50 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H).
114		(2R,4S)-rel-2-[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺	[M + H] ⁺ : 383, 385 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.84-2.62 (m, 4H), 1.93-1.76 (m, 2H).

[0510] 实施例77. 化合物112 (2-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]-1,2-噻唑烷-1,1-二酮 顺式异构体)



步骤a:

在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-甲腈 (实施例51, 步骤a) (2.20 g, 7.91 mmol) 在MeOH (20 mL) 和HCl水溶液 (12 M, 1 mL) 中的搅拌混合物逐份添

加 PtO_2 (0.50 g, 2.16 mmol)。在氢气气氛 (50 atm) 下在 30°C 下搅拌反应混合物 24 h。过滤混合物并用 NaHCO_3 饱和水溶液将滤液中和至 pH 7。用 EA (50 mL) 和水 (50 mL) 稀释该混合物。采用 EA (3 x 30 mL) 萃取水溶液。用盐水 (3 x 30 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液以获得作为黄色油的 1-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲胺 (1.8 g, 81%): 针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 283, 285 (3 : 2), 实测值 283, 285 (3 : 2);。

[0511] 步骤b:

在室温下向 1-[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲胺 (0.40 g, 1.41 mmol) 和 3-氯丙烷-1-磺酰氯 (0.30 g, 1.70 mmol) 在 DCM (4 mL) 中的搅拌溶液添加 Et_3N (0.29 g, 2.83 mmol)。在室温下搅拌反应溶液 1 h。在减压下浓缩反应溶液。通过硅胶柱层析法用 PE/EA (1/1) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的 3-氯-N-[[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]丙烷-1-磺酰胺 (0.20 g, 33%): 针对 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 423, 425, 427 (3 : 3 : 1), 实测值 423, 425, 427 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.19 (dd, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H)。

[0512] 步骤c:

在 80°C 下搅拌 3-氯-N-[[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]丙烷-1-磺酰胺 (0.18 g, 0.43 mmol) 和 NaOMe (69 mg, 1.27 mmol, 30% 在 MeOH 中) 在 EtOH (10 mL) 中的溶液 3 h。在冷却至室温后, 在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶柱层析法用 PE/EA (3/7) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的 2-[[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]-1,2-噻唑烷-1,1-二酮 (0.13 g, 79%): 针对 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 387, 389 (3 : 2), 实测值 387, 389 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 2H)。

[0513] 步骤d:

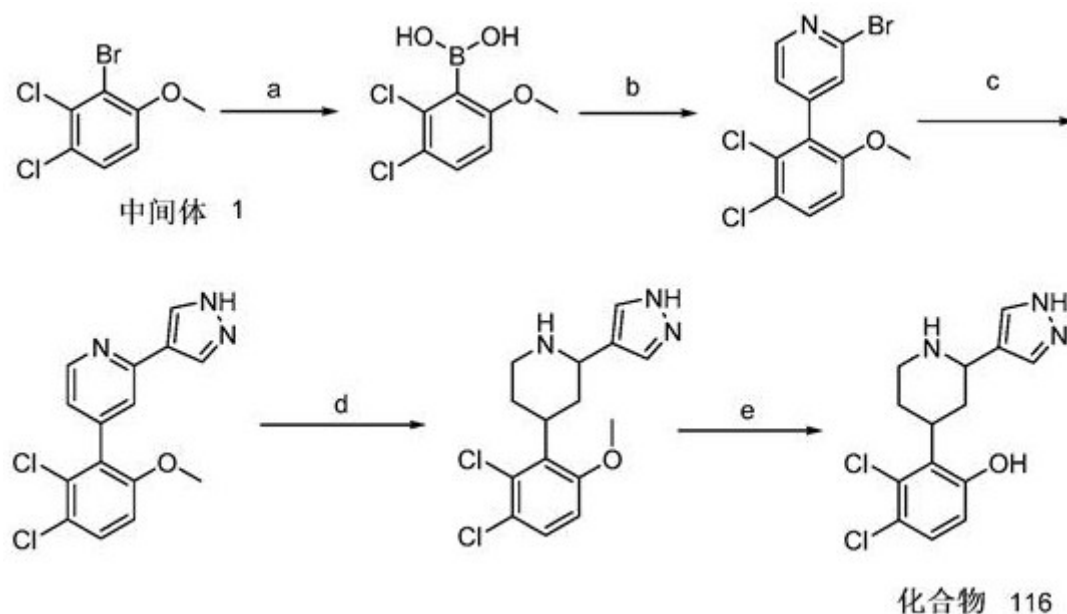
在氢气气氛 (50 atm) 下在 30°C 下搅拌 2-[[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]-1,2-噻唑烷-1,1-二酮 (0.10 g, 0.26 mmol) 和 PtO_2 (59 mg, 0.26 mmol) 在 MeOH (10 mL) 和 HCl 水溶液 (6 N, 0.5 mL) 中的脱气混合物 15 h。过滤反应混合物并在减压下浓缩滤液以获得作为白色固体的 2-[[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]-12-噻唑烷-1,1-二酮 顺式异构体盐酸盐 (80 mg, 72%): 针对 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 393, 395 (3 : 2), 实测值 393, 395 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81-3.64 (m, 2H), 3.64-3.46 (m, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.89-1.55 (m, 6H)。

[0514] 步骤e:

在室温下向 2-[[4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]-1,2-噻唑烷-1,

1-二酮 顺式异构体 (80 mg, 0.20 mmol) 在 DCM (5 mL) 中的搅拌溶液添加 BBr_3 (0.25 g, 1.02 mmol)。在室温下搅拌反应 1 h。用水 (1 mL) 淬灭反应。用 NaHCO_3 饱和水溶液将该混合物中和至 pH 9。在减压下浓缩混合物。通过制备型 HPLC 采用以下条件纯化残余物：柱：Sunfire 制备型 C_{18} OBD 柱, 10 μm , 19 x 250 mm; 流动相 A: 水 (加 0.1% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 在 7 min 中 50% B 至 85% B; 检测器: UV 254/220 nm; 保留时间: 6.52 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物 112 (2-[[4-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-基]甲基]-1,2-噻唑烷-1,1-二酮 顺式异构体) (28 mg, 27%): 针对 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的 LCMS (ESI): 379, 381 (3 : 2), 实测值 379, 381 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.30-3.23 (m, 3H), 3.23-3.13 (m, 3H), 2.87-2.71 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H)。

[0515] 实施例 78. 化合物 116 (3,4-二氯-2-[2-(1H-吡唑-4-基)哌啶-4-基]苯酚)



步骤a:

在氮气气氛下在 -78°C 下向中间体 1 (200 mg, 0.78 mmol, 1 当量) 在 THF (3 mL) 中的搅拌溶液添加 $n\text{-BuLi}$ (0.09 mL, 1.379 mmol, 1.2 当量)。在氮气气氛下在 -78°C 下搅拌所得混合物 30 min。在 -78°C 下经 10 min 向上述混合物添加硼酸三乙酯 (136.9 mg, 0.94 mmol, 1.20 当量)。在室温下搅拌所得混合物另外的 2 h。在室温下用水淬灭反应。用 EtOAc (3 x 50 mL) 萃取所得混合物。用盐水 (2x10 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相快速层析法采用以下条件纯化残余物: 柱, C18 硅胶; 流动相, CAN/水, 在 15 min 中 35% 至 60% 梯度; 检测器, UV 254 nm 以获得作为灰白色固体的 2,3-二氯-6-甲氧基苯基硼酸 (70 mg, 40.56%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

[0516] 步骤b:

在氮气气氛下在室温下向 2,3-二氯-6-甲氧基苯基硼酸 (0.60 g, 2.72 mmol), 2-溴-4-碘吡啶 (0.93 g, 3.26 mmol) 和 K_2CO_3 (1.13 g, 8.15 mmol) 在甲苯 (6 mL)、EtOH

(3 mL)和H₂O (3 mL)中的搅拌混合物添加 Pd(dppf)Cl₂ (0.20 g, 0.27 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌所得混合物12 h。使该混合物冷却至室温。在室温下用水稀释该反应。用EA (3 x 25 mL)萃取所得混合物。用盐水 (3 x 20 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (1/1)洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的2-溴-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶 (0.47 g, 47%):针对C₁₂H₈BrCl₂N [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 332, 334, 336 (3 : 3 : 2), 实测值 332, 334, 336 (3 : 3 : 2);。

[0517] 步骤c:

在氮气气氛下在室温下向2-溴-4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)吡啶 (0.58 g, 1.74 mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (0.41 g, 2.09 mmol)和Na₂CO₃ (0.55 g, 5.23 mmol)在1,4-二氧六环 (8 mL)和H₂O (2 mL)中的搅拌混合物添加 Pd(PPh₃)₄ (0.20 g, 0.17 mmol)。在氮气气氛下在80℃下搅拌所得混合物12 h。使该混合物冷却至室温。在室温下用水稀释该反应。用EA (3 x 25 mL)萃取所得混合物。用盐水 (3 x 20 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用PE/EA (1/1)洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(1H-吡啶-4-基)吡啶 (0.30 g, 48%):针对C₁₅H₁₁Cl₂N₃O [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 320, 322 (3 : 2), 实测值 320, 322 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72-8.60 (m, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.56-7.40 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)。

[0518] 步骤d:

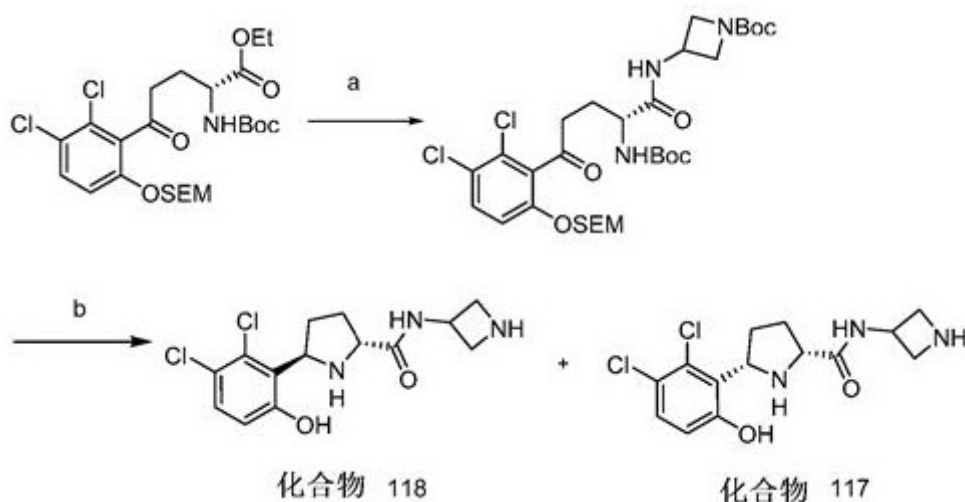
在室温下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(1H-吡啶-4-基)吡啶 (0.11 g, 0.34 mmol)在MeOH (5 mL)和HCl水溶液 (6 N, 0.5 mL)中的搅拌溶液添加 PtO₂ (78 mg, 0.34 mmol)。在氢气气氛 (1.5 atm)下在室温下搅拌该混合物48 h。通过硅藻土过滤反应混合物并在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μm;流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN;流速: 60 mL/min;梯度: 在9 min中10% B至33% B;检测器: UV 254/220 nm;保留时间: 8.73 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(1H-吡啶-4-基)吡啶 (25 mg, 17%):针对C₁₅H₁₇Cl₂N₃O [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 326, 328 (3 : 2), 实测值 326, 328 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.80 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 4H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.01-2.82 (m, 1H), 2.79-2.60 (m, 1H), 2.11 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 14.3 Hz, 1H)。

[0519] 步骤e:

在0℃下向4-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-2-(1H-吡啶-4-基)吡啶 (25 mg, 0.06 mmol)在DCM (1 mL)中的搅拌溶液添加 BBr₃ (0.14 g, 0.57 mmol)。在室温下搅拌所得溶液1 h。用MeOH (1 mL)淬灭反应。在减压下浓缩混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: Xselect CSH OBD 柱 30 x 150 mm 5 μm;流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN;流速: 60 mL/min;梯度: 在7 min中8% B至34% B;检测器: UV 254/220

nm;保留时间: 6.77 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为灰白色固体的化合物116 (3,4-二氯-2-[2-(1*H*-吡唑-4-基)哌啶-4-基]苯酚) (13.5 mg, 53%): 针对 $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 312, 314 (3 : 2), 实测值 312, 314 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 3.96-3.77 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.10 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H)。

[0520] 实施例79. 化合物117 ((2*R*)-*N*-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 异构体1) 和化合物118 ((2*R*)-*N*-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 异构体2)



步骤a:

在室温下向 (2*R*)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-氧代戊酸乙酯 (中间体7, 实施例6) (0.220 g, 0.40 mmol) 在MeOH (3 mL) 和 H_2O (0.50 mL) 中的搅拌混合物添加 $LiOH \cdot H_2O$ (50.0 mg, 1.20 mmol)。搅拌反应混合物1 h并在减压下浓缩。向DMF (3.00 mL) 中的所得粗物质添加 HATU (0.230 g, 0.60 mmol)、3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (0.100 g, 0.60 mmol) 和TEA (0.120 g, 1.20 mmol)。搅拌反应混合物1 h, 用水 (20 mL) 稀释, 并用EA (3 x 20 mL) 萃取。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用65% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的3-[(2*R*)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-氧代戊酰胺基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (0.190 g, 70%): 针对 $C_{30}H_{47}Cl_2N_3O_8Si[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 676, 678 (3 : 2) 实测值 676, 678 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.27 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.05 (dt, $J = 19.0, 6.9$ Hz, 1H), 2.86 (dt, $J = 19.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 18H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.02 (d, $J = 1.3$ Hz, 9H)。

[0521] 步骤b:

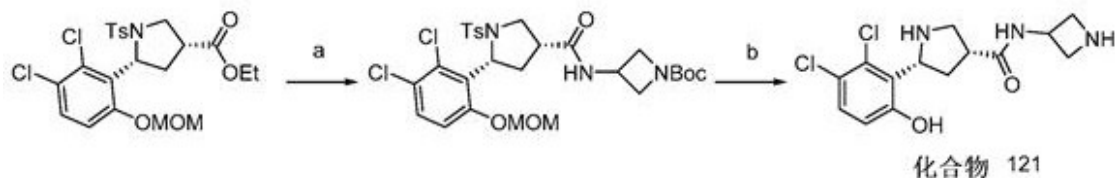
在室温下向3-[2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-氧代戊酰胺基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (0.190 g, 0.28 mmol) 在DCM (2 mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (2 mL)。搅拌反应混合物1 h并在减压下浓缩。然后,向EA (3 mL) 中的所得粗物质添加 PtO_2 (64.0 mg, 0.28 mmol)。在氢气气氛 (1.5 atm) 下搅拌反应混合物1 h,过滤,并在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: Sun Fire制备型C18 OBD 柱, 19 x 150 mm 5 μm 10 nm;流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN;流速: 20 mL/min;梯度: 在4.3 min中25% B至35% B;检测器: UV 254/210 nm;保留时间: 4.23 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为TFA盐的所需产物 (100 mg)。通过制备型手性HPLC采用以下条件分离产物: 柱: CHIRALPAK IG, 3 x 25 cm, 5 μm ;流动相 A: MTBE (加 0.2% IPA)-HPLC, 流动相 B: EtOH-HPLC;流速: 40 mL/min;梯度: 在22 min中30% B至30% B;检测器: UV 220/254 nm;保留时间 1: 10.10 min;保留时间 2: 20.70 min。在10.10 min获得较快洗脱的异构体为棕色固体形式的化合物117 ((2R)-N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 异构体1) (2.80 mg, 2.24%): 针对 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 330, 332 (3 : 2) 实测值 330, 332 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.55 (dd, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.08 (dt, $J = 12.0, 9.1$ Hz, 1H)。在20.70 min获得较慢洗脱的异构体为灰白色固体形式的化合物118 ((2R)-N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 异构体2) (22.7 mg, 18.2%): 针对 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 计算的LCMS (ESI): 330, 332 (3 : 2) 实测值 330, 332 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.28-5.16 (m, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.49-4.31 (m, 1H), 4.31-4.06 (m, 4H), 2.69-2.47 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 2H)。

[0522] 以与针对化合物117所述类似的方式由取代的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-5-(2,3-二氯-6-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基]苯基)-5-氧代戊酸乙酯和3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(其可由商业来源获得)起始制备下表1J中的化合物。

表 1J

化合物编号	结构	化学名称	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H NMR
119		(2S)-N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 异构体 1	[M + H] ⁺ : 330, 332 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 1H).
120		(2S)-N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 异构体 2	[M + H] ⁺ : 330, 332 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H).

[0523] 实施例80. 化合物121 ((5R)-N-(氮杂环丁烷-3-基)-6-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺 异构体1)



步骤a:

在室温下向 (5R)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺酰基)哌啶-3-甲酸乙酯 异构体1 (中间体10, 实施例8) (0.150 g, 0.30 mmol) 在 MeOH (1 mL) 和 H₂O (0.5 mL) 中的搅拌混合物添加 LiOH·H₂O (25.0 mg, 0.60 mmol)。搅拌反应混合物 1 h 并在减压下浓缩。然后, 向 DMF (2 mL) 中的粗物质添加 3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (78.0 mg, 0.45 mmol)、HATU (0.170 g, 0.45 mmol) 和 TEA (61.0 mg, 0.60 mmol)。搅拌反应混合物 2 h, 用水 (20 mL) 稀释, 并用 EA (3 x 20 mL) 萃取。用盐水 (2 x 20 mL) 洗涤合并的有机层并经无水 Na₂SO₄ 干燥。在过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用 60% ACN/水 (加 0.05% TFA) 洗脱来纯化残余物以获得作为浅黄色油的 3-[(5R)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺酰基)吡咯烷-3-酰胺基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 异构体1 (0.190 g, 89%): 针对 C₂₈H₃₅Cl₂N₃O₇S [M + Na]⁺ 计算的: LCMS (ESI) 650, 652 (3 : 2) 实测值 650, 652 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.13-4.97 (m, 2H),

4.65-4.58 (m, 1H), 4.24 (q, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0524] 步骤b:

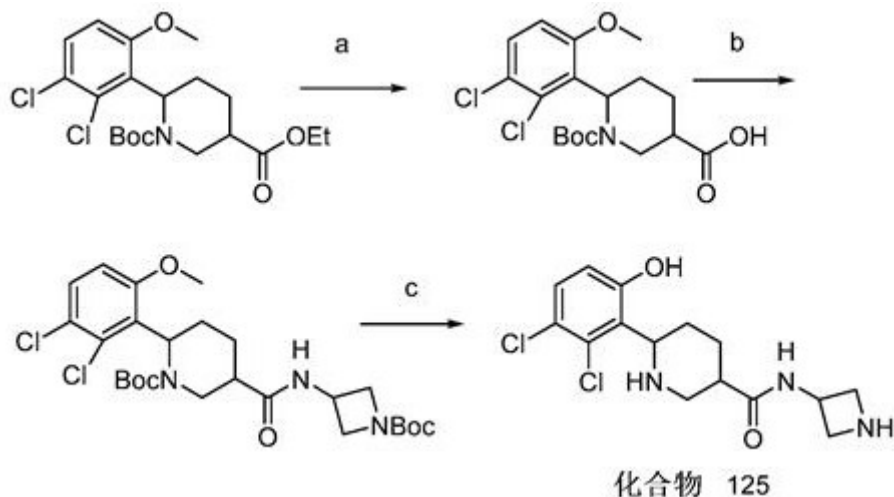
在室温下搅拌3-[(5*R*)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺酰基)吡咯烷-3-酰胺基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 异构体1 (0.190 g, 0.30 mmol) 在HBr (2.00 mL, 33% 在AcOH中) 中的溶液2 h。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物: 柱: Sun Fire制备型C18 OBD 柱, 19 x 150 mm, 5 μ m, 10 nm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在4.30 min中5% B至30% B。检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 4.20 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得所需产物。通过制备型手性HPLC采用以下条件纯化产物 (40.0 mg): 柱: CHIRALPAK IG, 2 x 25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (加 0.3% IPA)-HPLC, 流动相 B: EtOH-HPLC; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在27 min中40% B至40% B; 检测器: UV 220/254 nm; 保留时间: 9.24 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得所需产物。然后, 通过制备型HPLC采用以下条件纯化产物 (15 mg): 柱: Sun Fire制备型C18 OBD 柱, 19 x 150 mm, 5 μ m, 10 nm; 流动相 A: 水 (加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在4.30 min中25% B至50% B; 检测器: UV 254/210 nm; 保留时间: 4.20 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为紫色固体的化合物121 ((5*R*)-*N*-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺 异构体1) (8.20 mg, 8%): 针对 $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$ 计算的LCMS (ESI): 330, 332 (3:2) 实测值330, 332 (3:2); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 11.4, 7.3$ Hz, 1H), 4.75-4.61 (m, 1H), 4.31 (dd, $J = 11.2, 8.4$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J = 11.3, 7.4$ Hz, 2H), 3.90 (dd, $J = 11.5, 8.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.5, 8.2$ Hz, 1H), 3.51-3.37 (m, 1H), 2.73-2.46 (m, 2H)。

[0525] 以与针对化合物121所述类似的方式由相应的5-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲磺酰基吡咯烷-3-甲酸乙酯和3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(其可由商业来源获得)起始制备下表1K中的化合物。

表 1K

化合物编号	结构	化学名称	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H NMR
122		(5R)-N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺 异构体 2	[M + H] ⁺ : 330, 332 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 10.8, 7.8 Hz, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 11.1, 8.2 Hz, 2H), 4.28-4.16 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 11.7, 7.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 1H).
123		(5S)-N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺 异构体 1	[M + H] ⁺ : 330, 332 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 11.5, 8.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 2H).
124		(5S)-N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-(2,3-二氯-6-羟基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺 异构体 2	[M + H] ⁺ : 330, 332 (3 : 1); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 11.7, 7.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.53-2.43 (m, 1H).

[0526] 实施例81. 化合物125 (N-[2-氨基-2-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺)



步骤a:

在室温下向6-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(中间体12, 实施例9)(0.260 g, 0.60 mmol)在MeOH (2 mL)中的搅拌溶液添加 LiOH·H₂O (51.0 mg, 1.20 mmol)。搅拌反应混合物1 h并在减压下浓缩。通过反相层析法用48% ACN/水(加 0.05% TFA)洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的1-(叔丁氧基羰基)-6-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-3-甲酸(0.120 g, 49%):针对C₁₈H₂₃Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 404, 406 (3 : 2) 实测值 404, 406 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

[0527] 步骤b:

在室温下向1-(叔丁氧基羰基)-6-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-3-甲酸(0.120 g, 0.28 mmol)和HATU (0.170 g, 0.45 mmol)在DMF (1.50 mL)中的搅拌溶液添加 TEA (90.0 mg, 0.89 mmol)和3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (77.0 mg, 0.45 mmol)。搅拌反应溶液1 h,用水 (30 mL)稀释,并用EA (3 x 30 mL)萃取。用盐水 (3 x 5 mL)洗涤合并的有机层并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,在减压下浓缩滤液。通过反相层析法用60% ACN/水(加 0.05% TFA)洗脱来纯化残余物以获得作为黄色油的5-[[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酰基]-2-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.120 g, 72%):针对C₂₆H₃₇Cl₂N₃O₆ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 558, 560 (3 : 2) 实测值 558, 560 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H), 4.33-4.16 (m, 3H), 3.89-3.71 (m, 5H), 3.61-3.48 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.31-2.05 (m, 2H), 1.92-1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.19 (s, 9H)。

[0528] 步骤c:

在室温下向5-[[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酰基]-2-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.100 g, 0.03 mmol)在DCM (2 mL)中的搅拌溶液添加 BBr₃ (90.0 mg, 0.36 mmol)。搅拌反应混合物16 h,用MeOH (2 mL)淬灭,并在减压下浓缩。通过制备型HPLC采用以下条件纯化残余物:柱: Atlantis制备型T3 OBD 柱, 19 x 250 mm 10 μm;流动相 A: 水(加 0.05% TFA), 流动相 B: ACN;流速: 20 mL/min;梯度: 在6.5 min中20%至30%;检测器: UV 254/220 nm;保留时间: 6.20 min。收集含所需产物的各级分并在减压下浓缩以获得作为紫色固体的化合物125 (N-(氮杂环丁烷-3-基)-6-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-3-甲酰胺) (16.0 mg, 19%):针对C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₂ [M + H]⁺计算的LCMS (ESI): 344, 346 (3 : 2) 实测值 344, 346 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.85-4.68 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.44-2.17 (m, 3H), 1.97-1.82 (m, 1H)。

[0529] 以与针对化合物125所述类似的方式由相应的N-boc-乙基-取代的苯基-哌啶甲酸酯和3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(其可由商业来源获得)起始制备下表1L中的实施

例,所述相应的*N*-*boc*-乙基-取代的苯基-哌啶甲酸酯以与针对中间体12 (实施例9)所述类似的方式制备。

表 1L

化合物编号	结构	化学名称	MS: (M + H) ⁺ & ¹ H NMR
126		<i>N</i> -(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-4-甲酰胺	[M + H] ⁺ : 344, 346 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 2H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.27 (dd, <i>J</i> = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.22-1.94 (m, 3H).
127		<i>N</i> -(氮杂环丁烷-3-基)-6-(2,3-二氯-6-羟基苯基)哌啶-2-甲酰胺	[M + H] ⁺ : 344, 346 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.00 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.42-4.12 (m, 5H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.23-1.98 (m, 3H), 1.97-1.77 (m, 2H).

[0530] 实施例82.Kv1.3钾通道阻断剂活性的评价

这个测定用于评价作为Kv1.3钾通道阻断剂的公开化合物的活性。

[0531] 细胞培养

稳定表达Kv1.3的CHO-K1细胞在含有10% 热灭活的FBS、1 mM丙酮酸钠、2 mM L-谷氨酰胺和G418 (500 μg/ml)的DMEM中生长。细胞在37 °C下在5% CO₂-润湿的孵育器中在培养瓶中生长。

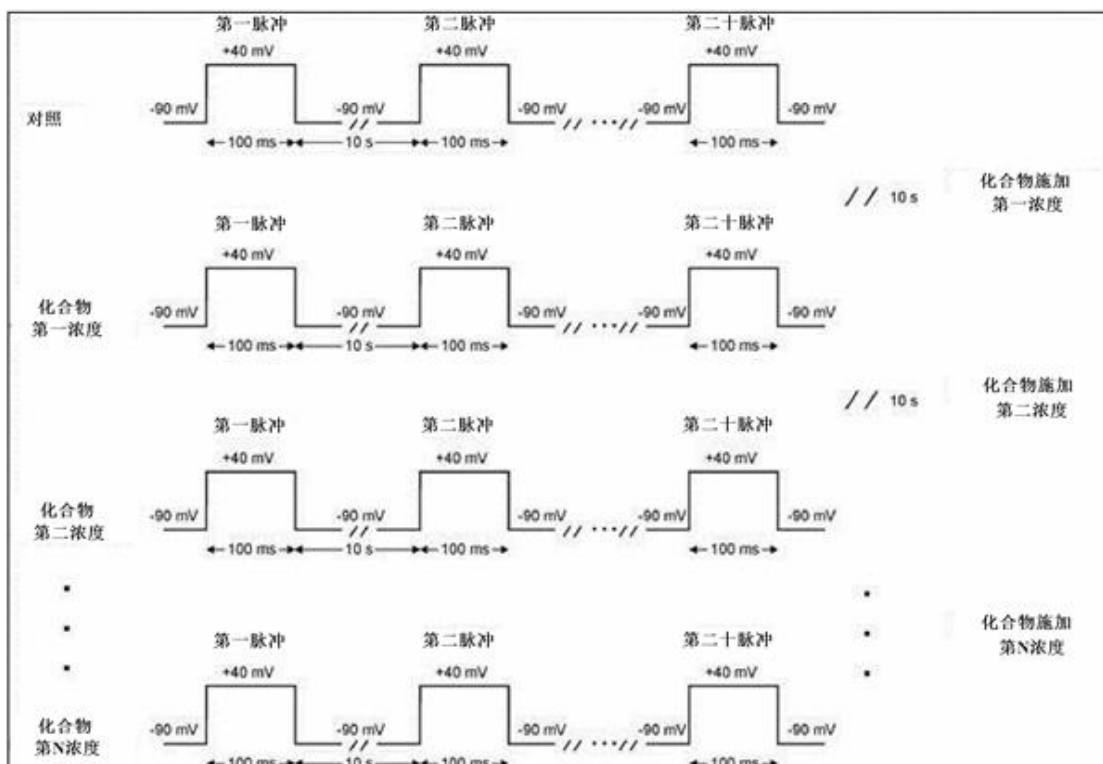
[0532] 溶液

将细胞浸浴在细胞外溶液中,所述溶液含有140 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、5 mM葡萄糖、10 mM HEPES;用NaOH将pH调节至7.4;295-305 mOsm。内部溶液含有50 mM KCl、10 mM NaCl、60 mM KF、20 mM EGTA、10 mM HEPES;用KOH将pH调节至7.2;285 mOsm。以30 mM将所有化合物溶解于DMSO。用外部溶液将化合物储备溶液新鲜稀释至30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 μM, 3 μM, 10 μM, 30 μM和100 μM的浓度。DMSO (0.3%)的最高含量以100 μM存在。

[0533] 电压协议

通过施加100 ms的从-90 mV (保持电位)至+40 mV的去极化脉冲(以0.1 Hz频率施加)诱发电流。对照(无化合物)脉冲串和对于所施加的各化合物浓度的化合物脉冲串包括20个脉冲。在脉冲串之间使用10秒中断(参见下表A)。

[0534] 表A. 电压协议



[0535] 膜片钳记录和化合物施加

借助于自动化膜片钳平台Patchliner能够进行全细胞电流记录和化合物施加(Nanon Technologies GmbH)。EPC 10膜片钳放大器(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH)和Patchmaster软件(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH)一起用于数据获取。在没有任何过滤的情况下在10kHz下采集数据。使用P/4程序(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH)在线减去无源漏电流。将增加的化合物浓度连续施加于同一细胞,而不会在之间进行冲洗(washout)。在下一个脉冲串之前的总化合物孵育时间不超过 10 秒。在化合物平衡期间观察到峰值电流抑制。

[0536] 数据分析

使用 Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) 获得 AUC和峰值。为了确定 IC_{50} , 使用对应于给定化合物浓度的脉冲串中的最后一个单脉冲。将化合物存在时获得的AUC和峰值归一化至不存在化合物时的对照值。使用 Origin (OridinLab), IC_{50} 是从拟合至Hill方程的数据得出的: $I_{\text{化合物}}/I_{\text{对照}} = (100-A)/(1 + ([\text{化合物}]/IC_{50})^{nH}) + A$, 其中 IC_{50} 值是电流抑制是最大值一半的浓度, $[\text{化合物}]$ 是施加的化合物浓度, A 是未被阻断的电流分数, nH 是Hill系数。

[0537] 实施例83.hERG活性的评价

这个分析用于评价公开化合物对hERG通道的抑制活性。

[0538] hERG电生理学

该测定用于评估公开的化合物对 hERG 通道的抑制活性。

[0539] 细胞培养

使稳定表达hERG的CHO-K1细胞在具有谷氨酰胺的Ham's F-12培养基中生长,所述培养基含有10%热灭活的FBS、1%盘尼西林/链霉素、潮霉素(100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)和G418 (100 $\mu\text{g}/$

m1)。使细胞在37℃下在5% CO₂-润湿的孵育器中在培养瓶中生长。

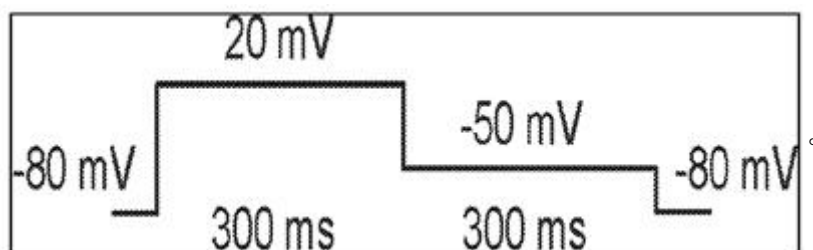
[0540] 溶液

将细胞浸浴在细胞外溶液中,所述溶液含有140 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、5 mM葡萄糖、10 mM HEPES;用NaOH将pH调节至7.4;295-305 mOsm。内部溶液含有50 mM KCl、10 mM NaCl、60 mM KF、20 mM EGTA、10 mM HEPES;用KOH将pH调节至7.2;285 mOsm。以30 mM将所有化合物溶解于DMSO。用外部溶液将化合物储备溶液新鲜稀释至30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 μM, 3 μM, 10 μM, 30 μM和100 μM的浓度。DMSO (0.3%)的最高含量以100 μM存在。

[0541] 电压协议

电压协议(见表 B)旨在模拟心脏动作电位期间的电压变化,其中300 ms 去极化至 +20 mV(类似于心脏动作电位的平台期),复极化 300 ms 至-50 mV(诱发尾电流),和最后一步达到-80 mV的保持电位。脉冲频率为0.3Hz。对照(无化合物)脉冲串和所施加的每种化合物浓度的化合物脉冲串包含70个脉冲。

[0542] 表B. hERG电压协议



[0543] 膜片钳记录和化合物施加

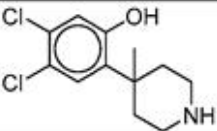
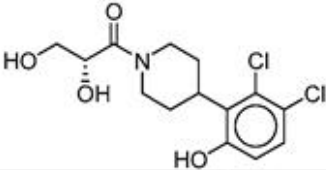
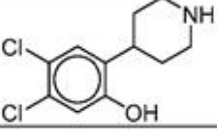
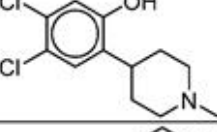
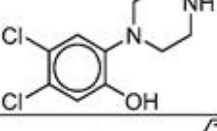
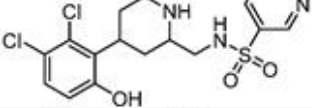
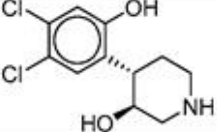
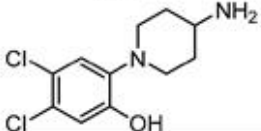
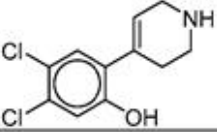
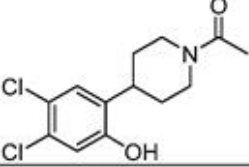
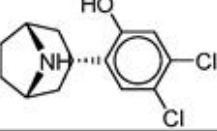
全细胞电流记录和化合物施加能够通过自动化膜片钳平台 Patchliner (Nanion) 实现。EPC 10 膜片钳放大器 (HEKA) 与 Patchmaster 软件 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) 一起用于数据采集。数据以 10 kHz 进行采样,无需过滤。将增加的化合物浓度连续施加于同一细胞,而不会在之间进行冲洗。

[0544] 数据分析

使用 Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) 获得 AUC和峰值。为了确定 IC₅₀,使用对应于给定化合物浓度的脉冲串中的最后一个单脉冲。将化合物存在时获得的AUC和峰值归一化至不存在化合物时的对照值。使用 Origin (OridinLab), IC₅₀ 是从拟合至Hill方程的数据得出的: $I_{\text{化合物}}/I_{\text{对照}} = (100-A)/(1 + ([\text{化合物}]/IC_{50})^{nH}) + A$, 其中 IC₅₀是电流抑制是最大值一半的浓度, [化合物]是施加的化合物浓度, A是未被阻断的电流分数, 和nH 是Hill系数。

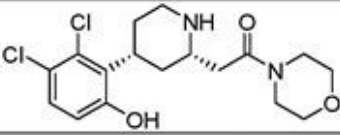
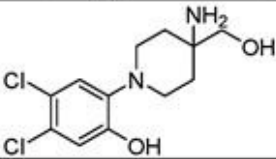
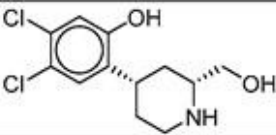
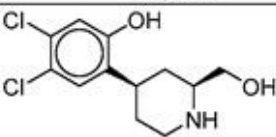
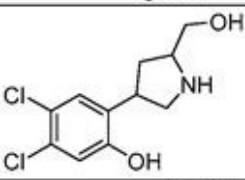
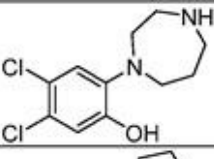
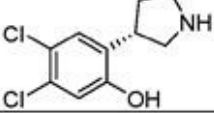
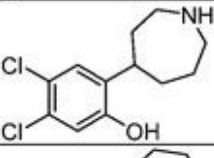
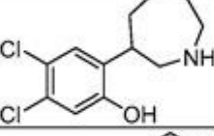
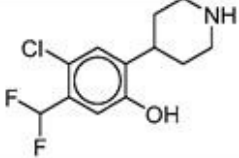
[0545] 表1提供本发明的某些选择化合物对Kv1.3钾通道和hERG通道的抑制活性的概述。

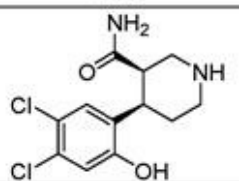
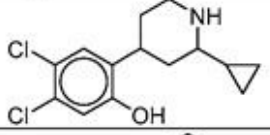
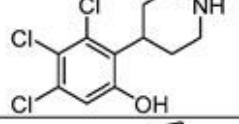
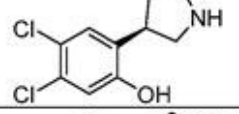
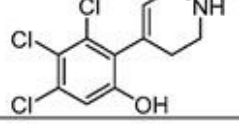
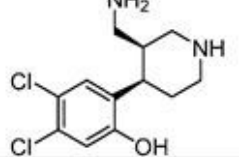
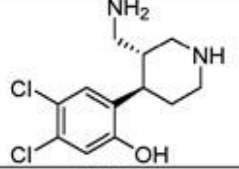
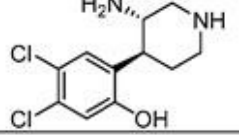
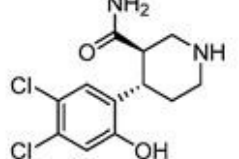
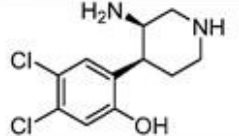
[0546] 表1. 本发明的某些示例化合物对Kv1.3钾通道和hERG通道的IC₅₀ (μM) 值

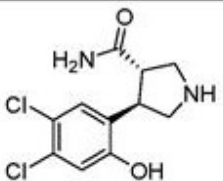
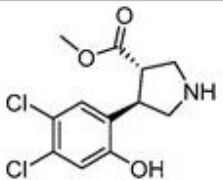
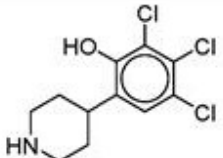
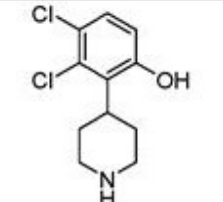
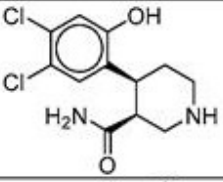
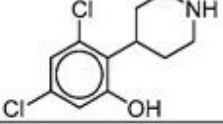
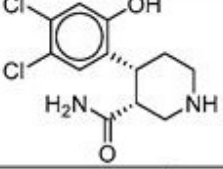
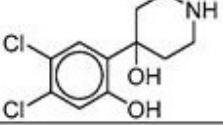
化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
1		<10	*
2		<1	>30
3		<1	<30
4		<1	<30
5		<10	<30
6		<1	>30
7		<10	*
8		<1	<30
9		<1	<30
10		<10	*
11		<10	*

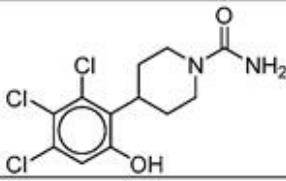
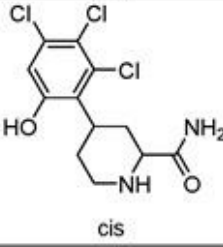
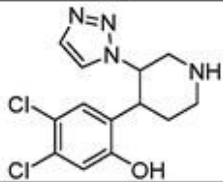
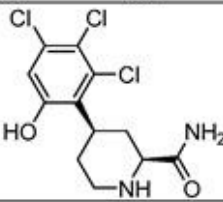
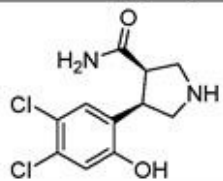
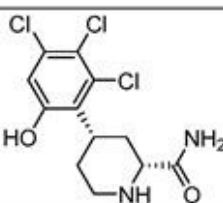
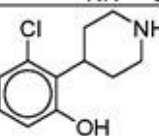
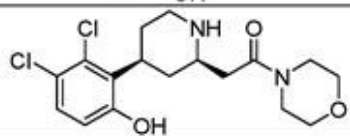
化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
12		<10	<30
13		<10	*
14		<1	>30
15		<10	*
16		<1	<30
17		<10	*
18		<1	<30
19		<10	*
20		<10	*
21		<1	<30
22		<10	*

化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
23		<1	<30
24		<1	<30
25		<1	<30
26		<10	*
27		<10	>30
28		<1	<30
29		<10	*
30		<1	>30
31		<1	<30

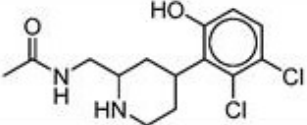
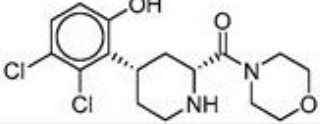
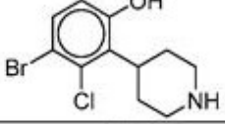
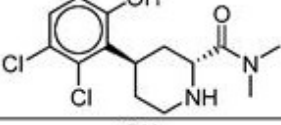
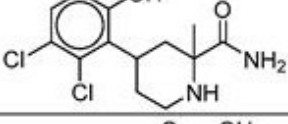
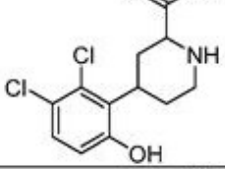
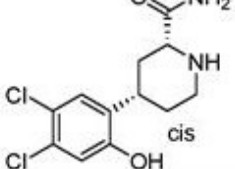
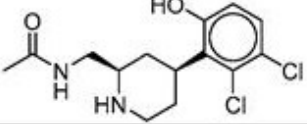
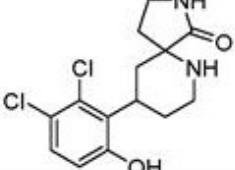
化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
32		<1	>30
33		<10	*
34		<10	*
35		<10	*
36		<10	<30
37		<10	*
38		<1	<30
39		<1	<30
40		<10	<30
41		<10	*

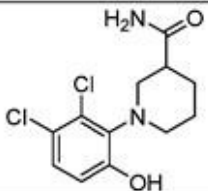
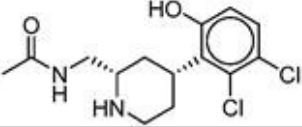
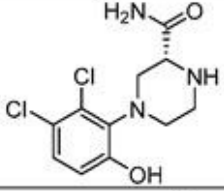
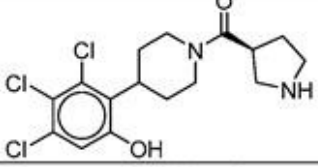
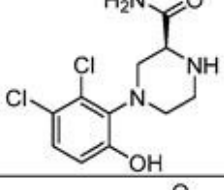
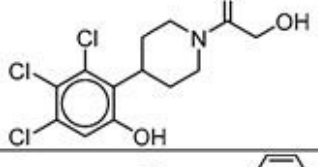
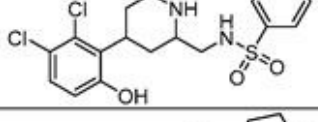
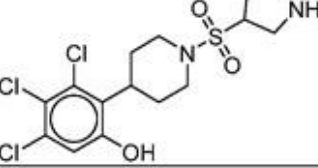
化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
42		<1	>30
43		<1	<30
44		<1	<30
45		<10	*
46		<10	*
47		<30	*
48		<10	*
49		<10	*
50		<10	*
51		<10	*

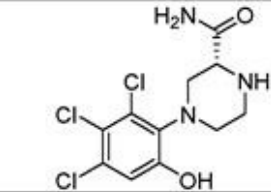
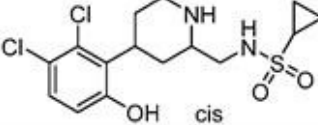
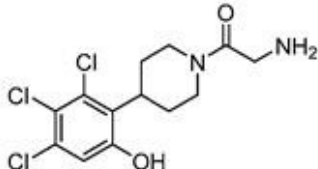
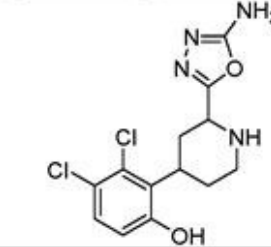
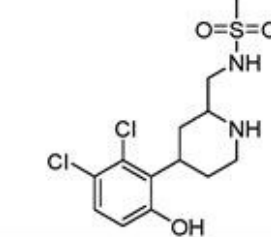
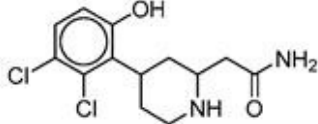
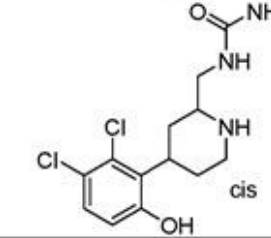
化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
52		<10	*
53		<10	*
54		<10	<30
55		<1	<30
56		<10	*
57		<1	<30
58		<1	*
59		<10	*

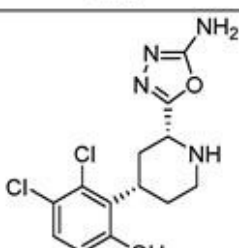
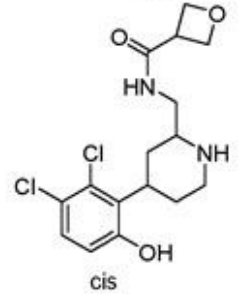
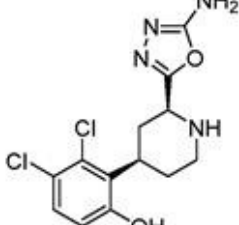
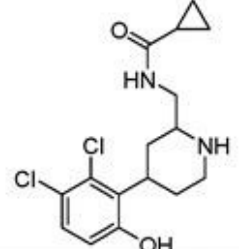
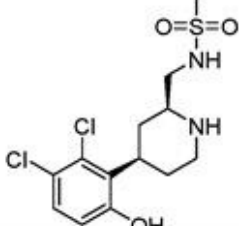
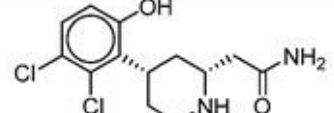
化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
60		<1	<30
61	 cis	<1	<30
62		<10	*
63		<1	<30
64		<10	*
65		<1	<30
66		<10	*
67		<1	>30

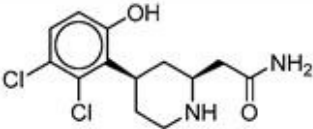
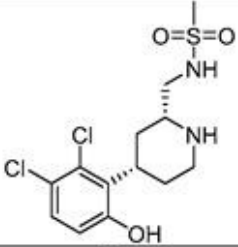
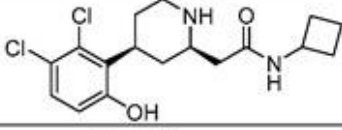
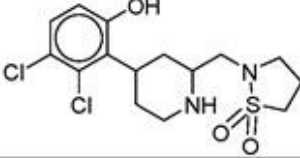
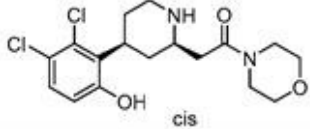
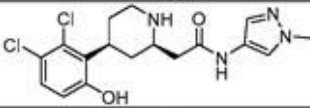
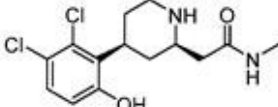
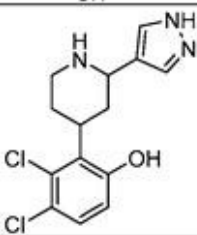
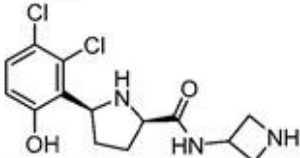
化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
68		<10	*
69		<30	*
70		<1	>30
71		<30	*
72		<1	>30
73		<1	>30
74		<1	>30
75		<10	*
76		<10	*
77		<10	*
78		<10	*

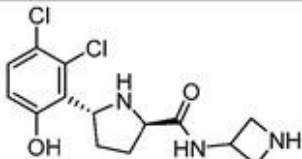
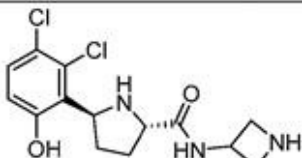
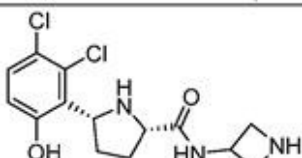
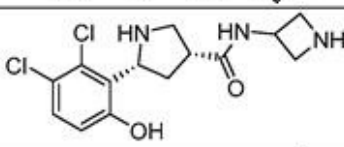
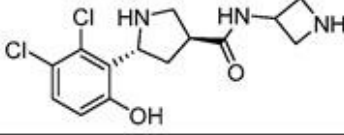
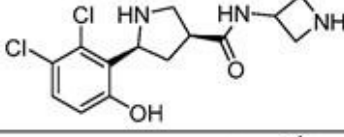
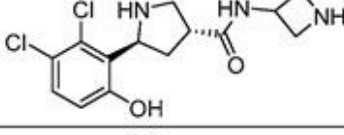
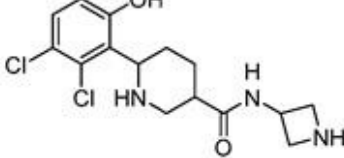
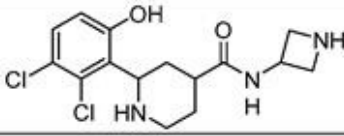
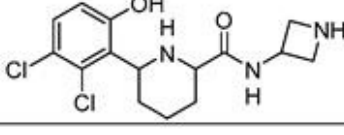
化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
79		<1	>30
80		<10	*
81		<1	*
82		<10	*
83		<10	*
84		<10	*
85		<1	>30
86		<1	>30
87		<10	*

化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
88		<10	*
89		<1	>30
90		<10	*
91		<1	<30
92		<10	*
93		<1	<30
94		<1	<30
95		<10	*

化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
96		<1	*
97		<1	>30
98		<1	<30
99		<1	>30
100		<1	>30
101		<1	>30
102		<1	>30

化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
103		<10	*
104	 cis	<1	>30
105		<1	>30
106		<1	>30
107		<1	>30
108		<1	>30

化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
109		<1	>30
110		<1	>30
111		<1	<30
112		<1	<30
113		<1	>30
114		<1	>30
115		<1	>30
116		<1	>30
117		<30	*

化合物编号	结构	Kv1.3 IC ₅₀	hERG IC ₅₀
118		<1	>100
119		<10	*
120		<10	*
121		<1	*
122		<1	>100
123		<10	*
124		<1	*
125		<10	>100
126		<10	>30
127		<10	>30

*未测试。