



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106459017 B

(45)授权公告日 2020.07.17

(21)申请号 201580033515.4

(22)申请日 2015.07.21

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106459017 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(30)优先权数据

62/027,376 2014.07.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/041245 2015.07.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/014463 EN 2016.01.28

(73)专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司

地址 德国殷格翰

(72)发明人 J·B·布伦尼曼 J·D·吉恩

C·R·萨尔科 J·韦斯特布鲁克

章忠华 M·于 T·D·霍普金斯

M·D·洛

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07D 405/14(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

A61K 31/4725(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61P 27/06(2006.01)

A61P 21/00(2006.01)

A61P 13/10(2006.01)

A61P 13/08(2006.01)

A61P 15/10(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

(56)对比文件

W0 2013025425 A1,2013.02.21,全文.

W0 2014039434 A1,2014.03.13,全文.

W0 2012122340 A1,2012.09.13,全文,尤其是说明书第7-43页.

审查员 臧乐芸

权利要求书5页 说明书159页

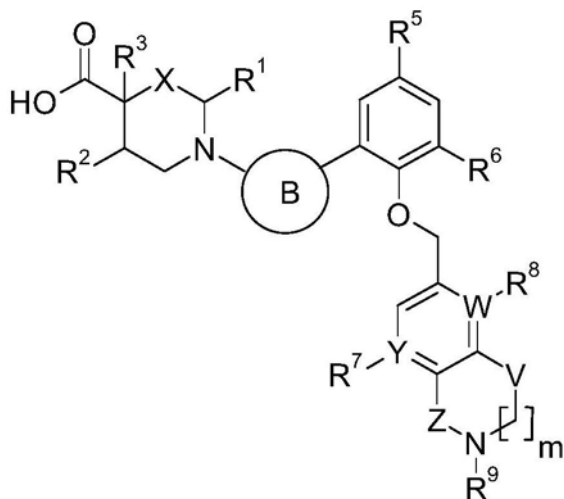
(54)发明名称

作为可溶性鸟苷酸环化酶活化剂的杂环羧酸

(57)摘要

本发明涉及式I化合物,及其药学上可接受的盐,其中R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、B、V、W、X、Y、Z及m为如本文中所定义。本发明亦涉及包含所述化合物的药物组合物、使用所述化合物治疗各种疾病及病症的方法、制备所述化合物的方法及可用于所述方法中的中间体。

1. 一种式I化合物,



I,

其中:

X为键;

Y为C或N;

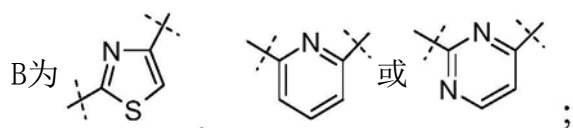
W为C或N, 前提为Y及W不均为N;

V为-C(R¹¹)(R¹²)-或-OCH₂-, 前提为若V为-OCH₂-, 则Z为-CH₂-, Y及W均为C;

Z为-CH₂-, -C(R¹⁰)₂CH₂-或-C(O)-;

R¹为H、Me或-CH₂OMe;

R²及R³连同其所键结的碳一起形成稠合3元环;



R⁵及R⁶独立地选自H、Me、F、Cl及CF₃;

R⁷为H、Me、Et、-OMe、CN、F或-CH₂OMe, 或当Y为N时R⁷不存在;

R⁸为H、Me或F, 或当W为N时R⁸不存在;

R⁹为:-(CH₂)_n杂环基, 其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基;或-CH(R₁₀)杂芳基, 其中该杂芳基选自由吡嗪、咪唑、吡啶基及异噁唑基组成的群且其中该杂芳基为任选经甲基取代;

每一R¹⁰独立地为H或Me;

R¹¹为H或Me;

R¹²为H或Me;

m为0或1, 前提为若m为0, 则Z为-CH₂-, V为-C(R¹¹)(R¹²)-且R¹¹及R¹²均为H;

且

n为0或1;

或其盐。

2. 如权利要求1的化合物, 其中:

W为C;

V为 $-C(R^{11})(R^{12})-$;

R^5 及 R^6 独立地选自H、Me、F及Cl;

R^7 为H、Me、Et、-OMe、CN或F,或当Y为N时 R^7 不存在;

R^8 为H、Me或F;

R^9 为 $-(CH_2)_n$ 杂环基,其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基;且

m为1;

或其盐。

3. 如权利要求1或2的化合物,其中:

Y为C;

Z为 $-CH_2-$ 或 $-C(R^{10})_2CH_2-$;且

R^9 为 $-(CH_2)_n$ 杂环基,其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基;

或其盐。

4. 如权利要求1的化合物,其中:

R^9 为 $-(CH_2)_n$ 杂环基,其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基;

或其盐。

5. 如权利要求1或2的化合物,其中:

Z为 $-CH_2-$;且

R^9 为 $-(CH_2)_n$ 杂环基,其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基;

或其盐。

6. 如权利要求1或2的化合物,其中:

Z为 $-C(R^{10})_2CH_2-$;

R^{10} 为H;且

R^9 为 $-(CH_2)_n$ 杂环基,其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基;

或其盐。

7. 如权利要求1的化合物,其中

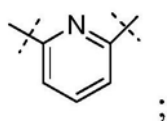
Y为C;

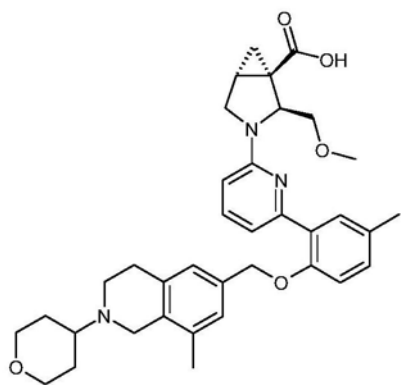
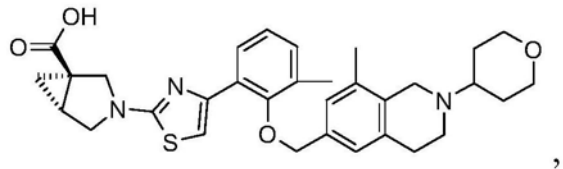
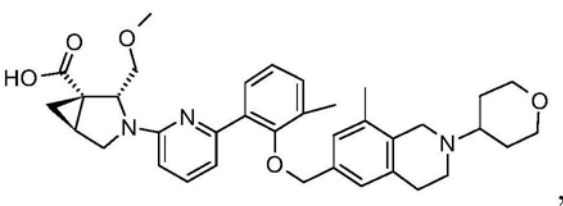
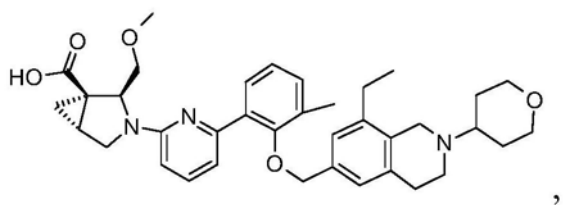
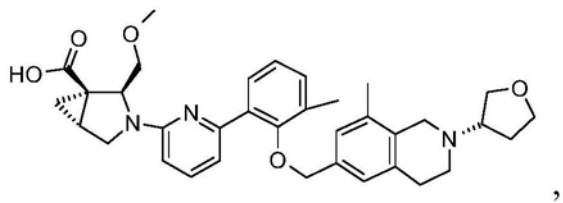
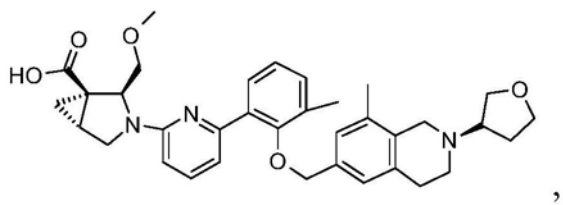
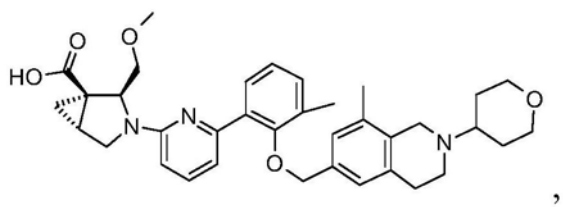
W为C;

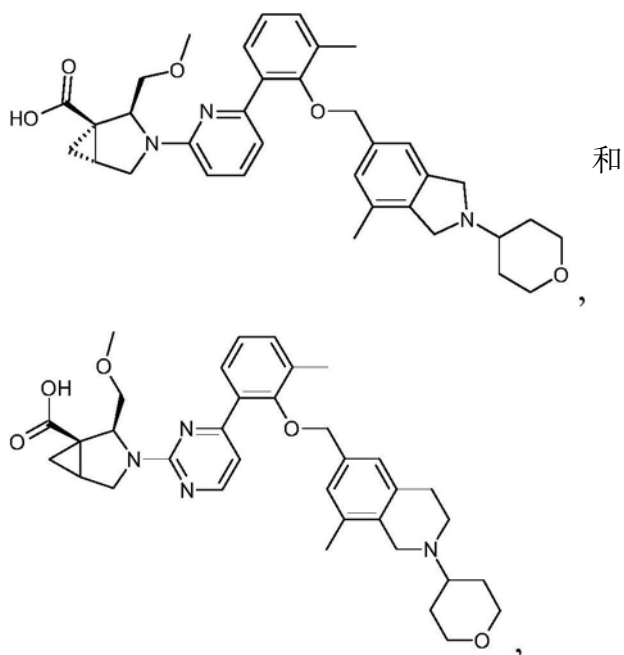
V为 $-C(R^{11})(R^{12})-$;

Z为 $-CH_2-$ 或 $-C(R^{10})_2CH_2-$;

B为







或其盐。

9. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-8中任一项的化合物或其盐及药学上可接受的赋形剂或载剂。

10. 权利要求1-8中任一项的化合物或其盐在制备用于治疗可通过sGC的活化或加强来减轻的疾病或病症的药物中的用途,该治疗包括向有此需要的患者给药治疗有效量的权利要求1-8中任一项的化合物或其盐。

11. 如权利要求10的用途,其中该疾病或病症选自心血管疾病、炎性疾病、肝纤维变性病症、皮肤纤维变性病症、肾纤维变性病症、肺纤维变性病症及心脏纤维变性病症。

12. 如权利要求10的用途,其中该疾病选自肾病、糖尿病、青光眼、肌肉营养不良症、泌尿系统病症及神经病症。

13. 如权利要求10的用途,其中该疾病为糖尿病性肾病。

14. 如权利要求10的用途,其中该疾病为非酒精性脂肪肝炎。

15. 如权利要求10的用途,其中该疾病为膀胱过动症、良性前列腺增生或勃起功能障碍。

16. 如权利要求10的用途,其中该疾病为阿尔茨海默氏病、痴呆症、帕金森氏病或神经病性疼痛。

17. 如权利要求1-2中任一项的化合物或其盐,其用作药剂。

18. 如权利要求1-2中任一项的化合物或其盐,其用于治疗可通过sGC的活化或加强来减轻的疾病或病症。

作为可溶性鸟苷酸环化酶活化剂的杂环羧酸

[0001] 发明简述

[0002] 本发明提供新颖化合物,其活化或加强可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)且因而可用于治疗通过降低或减小的可溶性鸟苷酸环化酶活性介导或维持的各种疾病及病症,包括心血管疾病、肾病、糖尿病、纤维变性病症、泌尿系统病症、神经病症及炎性病症。本发明亦涉及包含所述化合物的药物组合物、使用所述化合物治疗各种疾病及病症的方法、制备所述化合物的方法及可用于所述方法中的中间体。

[0003] 背景

[0004] 可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)为在许多细胞类型的细胞质中所发现的一氧化氮(NO)的受体。在人类中,功能性sGC为具有原血红素辅基的由 $\alpha 1$ 或 $\alpha 2$ 亚单位与 $\beta 1$ 亚单位的组合组成的异二聚体。在非病理生理状态下,结合至sGC的原血红素的NO活化酶来催化鸟苷-5'-三磷酸(GTP)至环单磷酸鸟苷(cGMP)的转化。cGMP为通过调节cGMP依赖性蛋白激酶(PKG)同种型、磷酸二酯酶及cGMP门控型离子通道发挥效应的第二信使。这样做时,已证明sGC调节许多与包括以下的疾病相关的路径:动脉高血压、肺高血压、动脉粥样硬化、心脏衰竭、肝硬化、肾纤维化及勃起功能障碍(O.Evgenov等人, Nature Reviews, 2006, 5, 755-768及Y.Wang-Rosenke等人, Curr. Med. Chem., 2008, 15, 1396-1406)。

[0005] 在正常条件下,sGC中的铁以能够结合至NO及一氧化碳(CO)的亚铁状态存在。然而,在可出现在各种疾病中的氧化压力的条件下,公开报导指示,原血红素铁氧化成不能由NO或CO活化的三价铁状态。已假设NO不能藉助具有氧化原血红素铁的sGC进行信号传导有助于疾病过程。最近,已阐述两类以原血红素依赖性(sGC刺激剂)及原血红素非依赖性(sGC活化剂)方式加强sGC活性的新颖化合物。sGC刺激剂的活性与NO协调增加cGMP产生,而sGC活化剂仅与NO累加以增大cGMP含量(O.Evgenov等人, Nature Reviews, 2006, 5, 755-768)。sGC的刺激剂及活化剂二者已在疾病的动物模型中展示益处。sGC的活化剂提供能够优先标靶酶的病态非功能性形式的优点。sGC活化剂包括BAY 58-2667(西那西哌(cinaciguat))(J-P Stasch等人, Brit. J. Pharmacol., 2002, 136, 773-783)及HMR-1766(阿他西哌(ataciguat))(U. Schindler等人, 2006, Mol. Pharmacol., 69, 1260-1268)。

[0006] NO在维持正常细胞及组织功能中起重要作用。然而,NO路径中的足够信号传导可在许多步骤处受到破坏。NO信号传导可因降低水平的一氧化氮合酶(NOS)酶、NOS活性、NO生物利用度、sGC含量及sGC活性而受损。sGC活化剂具有避免由所有所述损害产生的功能性障碍的可能性。由于sGC活化发生在NO合成或NO可用性的下游,所述缺陷将不影响sGC活化剂的活性。如上文所述,功能受到原血红素铁氧化破坏的sGC的活性将通过sGC活化剂校正。因此,sGC活化剂具有在许多由NO路径中的有缺陷的信号传导造成的疾病中提供益处的可能性。

[0007] sGC的活化具有为动脉粥样硬化及动脉硬化提供治疗性益处的可能性。已在大鼠中证明西那西哌治疗通过颈动脉的线损伤预防内皮剥脱后的新生内膜增生(K.Hirschberg等人, Cardiovasc. Res., 2010, 87, Suppl. 1, S100, Abstract 343)。阿他西哌抑制喂养高脂膳食的ApoE^{-/-}小鼠中的动脉粥样硬化斑块形成(M.van Eickels, BMC Pharmacology,

2007,7,Suppl.1,S4)。内皮一氧化氮合酶(eNOS)缺陷型小鼠中降低的NO产生增加血管发炎及因应营养过剩的胰岛素抗性。在相同研究中,磷酸二酯酶5(PDE5)抑制剂西地那非(sildenafil)减少喂养高脂膳食的小鼠中的血管发炎及胰岛素抗性(N.Rizzo等人,Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol.,2010,30,758-765)。在大脑缺血及再灌注模型中, α 1亚单位缺陷的小鼠相比于野生型小鼠具有较大梗塞体积及较高神经性缺乏(D. Atochin等人,Stroke 2010,41,1815-1819)。最后,在活体内大鼠颈动脉的球囊损伤后,sGC刺激剂(YC-1)抑制新生内膜(neotima)形成(C.Wu,J.Pharmacol. Sci.,2004,94,252-260)。

[0008] 糖尿病的并发症可通过sGC活化减少。升糖素释放的葡萄糖诱导的阻抑在缺乏PKG的胰岛中失败,从而表明sGC介导的cGMP产生在葡萄糖调节中的作用(V.Leiss等人,BMC Pharmacology,2009,9,Suppl.1,P40)。

[0009] 在临床上已充分确定由用PDE5抑制剂治疗导致的cGMP升高对于勃起功能障碍(ED)的治疗有效。然而,30%的ED患者对PDE5抑制剂治疗具有抗性(S.Gur等人,Curr.Pharm.Des.,2010,16,1619-1633)。sGC刺激剂 BAY-41-2272能够以sGC依赖性方式使海绵体肌肉松弛,从而表明增加的sGC 活性可在ED患者中提供益处(C.Teixeira等人,J.Pharmacol.&Exp.Ther., 2007,322,1093-1102)。此外,单独使用或与PDE5抑制剂组合使用的sGC刺激剂及sGC活化剂能够治疗动物模型中的ED(WO 10/081647)。

[0010] 有证据证明,sGC活化可用于预防组织纤维化,包括肺、肝、皮肤及肾的组织纤维化。据信上皮至间质转换(epithelial to mesenchymal transition,EMT) 及纤维母细胞至肌纤维母细胞转化的过程有助于组织纤维化。当将西那西哌或BAY 41-2272与西地那非组合时,肺纤维母细胞至肌纤维母细胞转化受到抑制(T.Dunkern等人,Eur.J.Pharm., 2007,572,12-22)。NO能够抑制肺泡上皮细胞的EMT(S.Vyas-Read等人,Am.J.Physiol.Lung Cell Mol.Physiol., 2007,293,1212-1221),此表明此过程涉及sGC活化。亦已显示NO抑制肾小球TGF β 信号传导(E.Dreieicher等人,J.Am.Soc.Nephrol.,2009,20, 1963-1974),此指示sGC活化可能抑制肾小球硬化。在肝纤维化的猪血清模型及四氯化碳模型中,sGC活化剂(BAY 60-2260)在抑制纤维化时有效(A. Knorr等人,Arzneimittel-Forschung,2008, 58,71-80),此表明增加sGC活性可用于治疗非酒精性脂肪肝炎(NASH)。在博来霉素(bleomycin)诱导的真皮纤维化及Tsk-1小鼠皮肤纤维化模型中,sGC刺激剂BAY 41-2272能够抑制真皮增厚及肌纤维母细胞分化(C.Beyer等人,Ann.Rheum.Dis.,2012,71, 1019-1026),从而指示活化sGC可用于治疗全身性硬化。

[0011] 临床研究已展示使用sGC活化剂西那西哌用于治疗急性失代偿性心脏衰竭的效能(H.Lapp等人,Circulation,2009,119,2781-2788)。此与来自犬起搏过速诱导的心脏衰竭模型的结果一致,在该模型中西那西哌的急性静脉内输注能够产生心脏去负荷(G.Boerrigter等人,Hypertension,2007,49,1128-1133)。在大鼠心肌梗塞诱导的慢性心脏衰竭模型中,HMR 1766改良性心脏功能并减少心脏纤维化,此通过雷米普利(ramipril)进一步加强(F.Daniela,Circulation, 2009,120,Suppl.2,S852-S853)。

[0012] sGC的活化剂可用于治疗高血压。此已在临床研究中明确证明,其中基于所达成的血压降低的量级调整西那西哌的剂量(H.Lapp等人,Circulation, 2009,119,2781-2788)。使用西那西哌的临床前研究预先显示sGC活化降低血压的能力(J.-P.Stasch等人,2006,J.Clin.Invest.,116,2552-2561)。亦已使用 sGC活化剂HMR 1766报导类似发现

(U.Schindler等人,2006,Mol.Pharmacol., 69,1260-1268)。

[0013] sGC的活化具有通过对内皮的效应减少发炎的可能性。BAY 41-2272及 NO供体抑制eNOS缺陷型小鼠中的白血球滚动及附着。此已证明为通过附着分子P选择蛋白的表的下调介导(A.Ahluwalia等人,Proc.Natl.Acad.Sci. USA,2004,101,1386-1391)。显示NOS及sGC的抑制剂增加肠系膜微循环血管上的内毒素(LPS)诱导的ICAM表达。此为通过NO供体以cGMP依赖性方式减少。利用NOS或sGC抑制剂治疗小鼠增加由LPS或角叉菜胶(carrageenan)诱导的嗜中性球移行、滚动及附着(D.Dal Secco,Nitric Oxide,2006,15, 77-86)。

[0014] 已显示在活体内及离体心脏模型二者中使用BAY 58-2667,sGC的活化产生免于缺血再灌注损伤的保护(T.Krieg等人,Eur.Heart J.,2009,30, 1607-6013)。在心脏停跳(cardioplegic arrest)及体外循环的犬模型中使用相同化合物获得类似结果(T.Radovits等人,Eur J.Cardiothorac.Surg.,2010)。

[0015] sGC活化活体外抑制肠平滑肌细胞生长的能力(A.-M.Pelletier等人,Am. J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.2010,298,G896-G907)与在包括溃疡性结肠炎及克罗恩氏病(Crohn's disease)的炎性肠病中的作用一致。

[0016] 一些研究已指示sGC活化具有抗伤害感受效应的可能性。在小鼠(扭体试验)及大鼠(爪子痛感过敏)中在伤害感受的链佐霉素(streptozotocin)诱导的糖尿病模型中,通过给予西地那非使cGMP含量升高阻断疼痛反应,此进而由 NOS或sGC抑制剂废止(C.Patil等人,Pharm.,2004,72,190-195)。已证明sGC 抑制剂1H-1,2,4-~~咪~~二唑并4,2-a-~~咪~~噻啉-1-酮(ODQ)阻断包括以下的各种药剂的抗伤害感受效应:在福尔马林诱导的疼痛模型中的美洛昔康(meloxicam)及二硒化二苯基(P.Aguirre-Banuelos等人,Eur.J.Pharmacol.,2000, 395,9-13及 L.Savegnago等人,J.Pharmacy Pharmacol.,2008,60,1679-1686)及在爪压模型中的甲苯噻嗪(T.Romero等人,Eur.J.Pharmacol.,2009,613,64-67)。此外,在小鼠中在炎性触发的热痛感过敏的角叉菜胶模型及神经病性疼痛的保留性神经损伤模型中阿他西哌为抗伤害感受的(WO 09/043495)。

[0017] 已显示PDE9(即脑中所表达的cGMP具有特异性的磷酸二酯酶)的抑制改良长期加强(F.van der Staay等人,Neuropharmacol.2008,55,908-918)。在中枢神经系统中,sGC为催化cGMP形成的主要酶(K.Domek-Lopacinska等人,Mol.Neurobiol.,2010,41,129-137)。因此,sGC活化可具有治疗阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)及帕金森氏病(Parkinson's disease)的益处。在II期临床研究中,sGC刺激剂利奥西哌(riociguat)可有效地治疗慢性血栓栓塞性肺高血压及肺动脉高血压(H.Ghofrani等人,Eur.Respir.J., 2010,36,792-799)。所述发现扩展所述临床前研究,其中在小鼠(R.Dumitrascu等人,Circulation, 2006,113,286-295)及羔羊(O.Evgenov等人,2007,Am.J.Respir.Crit.Care Med.,176,1138-1145)模型中BAY 41-2272及西那西哌降低肺高血压。在肺高血压的小鼠模型中使用HMR 1766获得类似结果(N.Weissmann等人,2009, Am.J.Physiol.Lung Cell.Mol.Physiol.,297,L658-665)。

[0018] sGC的活化具有治疗慢性肾病的效果。在肾病的大鼠部分肾切除模型中 BAY 58-2667及HMR 1766二者均改良肾功能及结构(P.Kalk等人,2006,Brit. J.Pharmacol.,148, 853-859及K.Benz等人,2007,Kidney Blood Press.Res.,30, 224-233)。在用NOS抑制剂治

疗的高血压肾素转基因大鼠 (TG (mRen2) 27大鼠) 中BAY 58-2667治疗提供改良的肾功能及存活 (J.-P.Stasch等人,2006,J.Clin. Invest.,116,2552-2561)。在大鼠中由单侧肾切除及抗thy1抗体治疗诱导的肾病的慢性模型中BAY 41-2272治疗保留肾功能及结构 (Y.Wang等人,2005, Kidney Intl.,68,47-61),表明sGC活化剂可用于慢性和进展性肾病症,包括糖尿病性肾病和高血压性肾病。对sGC活化剂用语糖尿病性肾病的支持证据还可见于糖尿病eNOS敲除小鼠的研究中 (I.M.Ott等,2012,PLoS ONE,7, e42623)。在这个模型中,当与血管紧张素II受体阻断剂的治疗一起施用时, sGC刺激剂利奥西哌显著降低了尿白蛋白 (一种糖尿病性肾病的早期生物标志物) 分泌。

[0019] 由过度血液凝固引起的疾病可用sGC活化剂治疗。使用BAY 58-2667的 sGC活化能够抑制由各种离体刺激物诱导的血小板聚集。另外,此化合物抑制小鼠中的活体内血栓形成并延长出血时间 (J.-P.Stasch等人,2002,Brit.J. Pharmacol.,136,773-783)。在使用HMR 1766的另一研究中,在链佐霉素治疗的大鼠中活体内血小板活化受到抑制 (A.Schafer等人,2006,Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol.,2006,26,2813-2818)。

[0020] sGC活化亦可具有治疗泌尿系统病症的益处 (WO/08138483)。此为由使用 PDE5抑制剂伐地那非 (vardenafil) 的临床研究支持 (C.Stief等人,2008,Eur. Urol.,53,1236-1244)。使用患者样品,可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂BAY 41-8543能够抑制前列腺、尿道及膀胱平滑肌细胞增殖 (B.Fibbi等人,2010,J. Sex.Med.,7,59-69),从而进一步提供支持利用sGC活化剂治疗泌尿系统病症的效用的证据。

[0021] 青光眼影响了全世界数百万人,并且是主要的致盲病因。眼内压 (IOP) 的增加被认为与疾病的病理学进展存在因果关系。眼房水 (aqueous humor) 是位于眼睛前部的一种液体,其通常由小梁网 (TM) 和Schlemm管产生并降低IOP。当TM受到病理学上的损害时,液体积累,IOP增加并可能导致青光眼。TM 的变化和Schlemm细胞体积与眼房水的外流速率存在相关性。已经证明sGC 的活化剂增加一个时间段内眼房水从眼部的分泌速率,所述时间段与sGC诱导的TM和Schlemm细胞体积降低是相关的 (D.Z Ellis,2011,Cell.Physiol. Biochem.,28,1145-1154)。在食蟹猴的激光诱导的高血压眼模型中还显示了 sGC的活化剂在每日一次或两次眼部局部施用降低IOP (C.Adams等,WO 2015/095515)。这些研究提供了sGC的活化剂可用于治疗IOP及治疗或预防青光眼的证据。

[0022] 肥胖症会通过提高疾病风险 (如糖尿病、高血压、心脏病、中风、关节炎及一些癌症) 而有害地影响人的健康。肥胖症的特征为白色脂肪组织的扩大。sGC活化剂显示出增强棕色脂肪组织的脂质摄入,所述棕色脂肪组织消耗能量而产生热量,sGC活化剂还在小鼠中确立的肥胖症模型中显示出诱导减重 (L.S.Hoffmann等,2015,Nature Communications,6,文献号7235)。这项研究表明sGC活化剂可用于治疗肥胖症。

[0023] 在雌激素缺乏诱导的骨质疏松症的小鼠模型中,sGC活化剂显著改进小梁骨的微结构,其效果尺寸 (size) 与雌激素替代疗法相似 (J.Joshua等,2014, Endocrinology,155,4720-4730)。该研究还发现sGC活化剂增加成骨细胞数量及活性,而对破骨细胞数量的效果很小。这些结果表明sGC活化剂可用于治疗骨质疏松症。

[0024] 以上研究提供sGC活化剂用于治疗包括以下的心血管疾病的用途的证据:高血压、动脉粥样硬化、外周动脉疾病、再狭窄、心肌梗塞、中风、心脏衰竭、冠状动脉痉挛、大脑血管痉挛、缺血/再灌注损伤、血栓栓塞性肺高血压、肺动脉高血压、稳定性及不稳定性心绞痛、

血栓栓塞性病症。另外，sGC活化剂具有治疗以下疾病的可能性：肾病；糖尿病；青光眼；肥胖；骨质疏松；纤维变性病症，包括皮肤、肝、肾及肺的所述病症；泌尿系统病症，包括膀胱过动症、良性前列腺增生及勃起功能障碍；及神经病症，包括阿尔茨海默氏病、帕金森氏病以及神经病性疼痛。利用sGC活化剂的治疗亦可在诸如以下等炎性病症中提供益处：牛皮癣、多发性硬化、关节炎、哮喘、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病及慢性阻塞性肺病。

[0025] 发明简述

[0026] 本发明提供新颖化合物，其活化或加强sGC且从而可用于治疗可通过sGC活化或加强来减轻的各种疾病及病症，包括心血管疾病、炎性疾病及肾病。

[0027] 因此，本发明提供新颖化合物，其用作药剂，更具体而言用于治疗可通过sGC活化或加强来减轻的疾病或病症。此外，本发明提供新颖化合物的用途，其用于制造用以治疗可通过sGC活化或加强来减轻的疾病或病症的药剂。

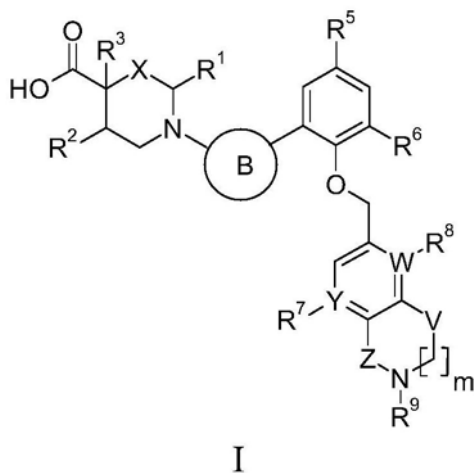
[0028] 本发明亦涉及包含所述化合物的药物组合物、使用所述化合物治疗各种疾病及病症的方法、制备所述化合物的方法及可用于所述方法中的中间体。

[0029] 在再一方面中，本发明提供具有与可接受的药物动力学性质一致的可溶性性质的可溶性鸟苷酸环化酶的活化剂。如业内已知，较差可溶性化合物可遭受较差人类暴露。本发明化合物将预期具有与成为适宜药物一致的暴露性质。

[0030] 在再一方面中，本发明提供具有与可接受的药物动力学性质一致的代谢稳定性性质的化合物。如业内已知，具有较差代谢稳定性的化合物可能不容易达成期望治疗水平。本发明化合物将预期具有与成为适宜药物一致的代谢稳定性性质。

[0031] 发明详述

[0032] 在实施方式(1)中，提供式I化合物



[0034] 其中：

[0035] X为CHR⁴或键；

[0036] Y为C或N；

[0037] W为C或N，前提为Y及W不均为N；

[0038] V为-C(R¹¹)(R¹²)-或-OCH₂-,前提为若V为-OCH₂-,则Z为-CH₂-且Y及W均为C；

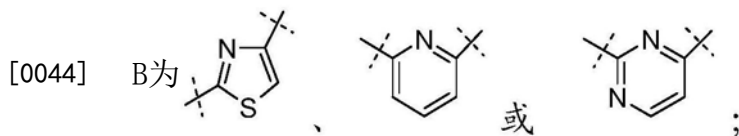
[0039] Z为-CH₂-, -C(R¹⁰)₂CH₂-或-C(O)-；

[0040] R¹为H、Me或-CH₂OC₁₋₂烷基；

[0041] R²为H、-OMe或-OEt；

[0042] R^3 为H或 R^2 及 R^3 连同其所键结的碳一起形成稠合3元环；

[0043] R^4 为H或 R^2 及 R^4 形成2-碳亚烷基桥或 R^1 及 R^4 连同其所键结的哌啶环可一起形成八氢吡喃并[3,2-b]吡啶环；



[0045] R^5 及 R^6 独立地选自H、Me、F、Cl及 CF_3 ；

[0046] R^7 为H、Me、Et、-OMe、CN、F或- CH_2OMe ，或当Y为N时 R^7 不存在；

[0047] R^8 为H、Me或F，或当W为N时 R^8 不存在；

[0048] R^9 为H或任选经一至两个F取代的 C_{4-6} 环烷基或 $-(CH_2)_n$ 杂环基，其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基或 $-CH(R^{10})$ 杂芳基，其中该杂芳基选自由吡嗪、咪唑、吡啶基及异噁唑基组成的群且其中该杂芳基为任选经甲基取代；

[0049] 每一 R^{10} 独立地为H或Me；

[0050] R^{11} 为H或Me；

[0051] R^{12} 为H或Me；

[0052] m为0或1，前提为若m为0，则Z为 $-CH_2-$ ，V为 $-C(R^{11})(R^{12})-$ 且 R^{11} 及 R^{12} 均为H；

[0053] 且

[0054] n为0或1；

[0055] 或其盐。

[0056] 在第二实施方式(2)中，提供如上文实施方式(1)中所述的化合物，其中：

[0057] X为 CHR^4 或键；

[0058] Y为C或N；

[0059] W为C；

[0060] V为 $-C(R^{11})(R^{12})$ ；

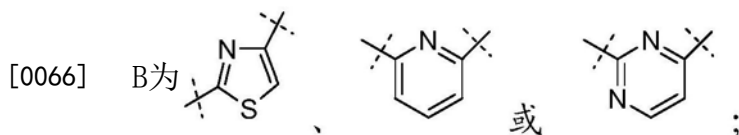
[0061] Z为 $-CH_2-$ 、 $-C(R^{10})_2CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

[0062] R^1 为H、Me或 $-CH_2OMe$ ；

[0063] R^2 为H、-OMe或-OEt；

[0064] R^3 为H或 R^2 及 R^3 连同其所键结的碳一起形成稠合3元环；

[0065] R^4 为H或 R^2 及 R^4 形成2-碳亚烷基桥；



[0067] R^5 及 R^6 独立地选自H、Me、F及Cl；

[0068] R^7 为H、Me、Et、-OMe、CN或F，或当Y为N时 R^7 不存在；

[0069] R^8 为H、Me或F；

[0070] R^9 为任选经一至两个F取代的 C_{4-6} 环烷基或 R^9 为 $-(CH_2)_n$ 杂环基，其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基；

[0071] 每一 R^{10} 独立地为H或Me；

- [0072] R^{11} 为H或Me;
- [0073] R^{12} 为H或Me;
- [0074] m为1;且
- [0075] n为0或1;
- [0076] 或其盐。
- [0077] 在另一实施方式(3)中,提供如上文实施方式(1)或(2)中任一实施方式中所述的化合物,其中:
- [0078] Y为C;
- [0079] W为C;
- [0080] V为 $-C(R^{11})(R^{12})-$;
- [0081] Z为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-C(R^{10})_2\text{CH}_2-$;且
- [0082] R^9 为 $-(\text{CH}_2)_n$ 杂环基,其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基;
- [0083] 或其盐。
- [0084] 在另一实施方式(4)中,提供如上文实施方式(1)至(3)中任一实施方式中所述的化合物,其中:
- [0085] X为 CHR^4 ;
- [0086] R^1 为H;
- [0087] R^2 及 R^3 连同其所键结的碳一起形成稠合3元环;且
- [0088] R^4 为H;
- [0089] 或其盐。
- [0090] 在另一实施方式(5)中,提供如上文实施方式(1)至(4)中任一实施方式中所述的化合物,其中:
- [0091] X为 CHR^4 ;
- [0092] R^1 为H;
- [0093] R^2 为 $-\text{OMe}$;
- [0094] R^3 为H;且
- [0095] R^4 为H;
- [0096] 或其盐。
- [0097] 在另一实施方式(6)中,提供如上文实施方式(1)至(5)中任一实施方式中所述的化合物,其中:
- [0098] X为键;
- [0099] R^1 为H、Me或 $-\text{CH}_2\text{OMe}$;且
- [0100] R^2 及 R^3 连同其所键结的碳一起形成稠合3元环;
- [0101] 或其盐。
- [0102] 在另一实施方式(7)中,提供如上文实施方式(1)至(6)中任一实施方式中所述的化合物,其中:
- [0103] Z为 $-\text{CH}_2-$;
- [0104] 或其盐。

[0105] 在另一实施方式(8)中,提供如上文实施方式(1)至(7)中任一实施方式中所述的化合物,其中:

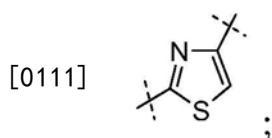
[0106] Z为 $-\text{C}(\text{R}^{10})_2\text{CH}_2-$;且

[0107] R^{10} 为H

[0108] 或其盐。

[0109] 在另一实施方式(9)中,提供如上文实施方式(1)至(8)中任一实施方式中所述的化合物,其中:

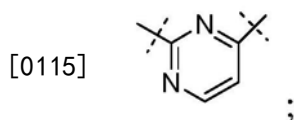
[0110] B为



[0112] 或其盐。

[0113] 在另一实施方式(10)中,提供如上文实施方式(1)至(9)中任一实施方式中所述的化合物,其中:

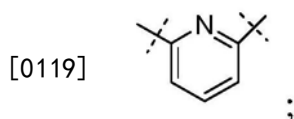
[0114] B为



[0116] 或其盐。

[0117] 在另一实施方式(11)中,提供如上文实施方式(1)至(10)中任一实施方式中所述的化合物,其中:

[0118] B为



[0120] 或其盐。

[0121] 在另一实施方式(12)中,提供如上文实施方式(1)至(11)中任一实施方式中所述的化合物,其中:

[0122] R^9 选自 $-(\text{CH}_2)_n$ 杂环基,其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基;

[0123] 或其盐。

[0124] 在另一实施方式(13)中,提供如上文实施方式(1)至(12)中任一实施方式中所述的化合物,其中:

[0125] X为 CHR^4 ;

[0126] Y为C;

[0127] W为C;

[0128] V为 $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$;

[0129] Z为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{10})_2\text{CH}_2-$;

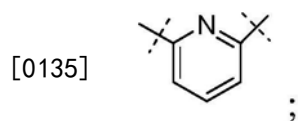
[0130] R^1 为H;

[0131] R^2 为-OMe;

[0132] R^3 为H;

[0133] R^4 为H;

[0134] B为



[0136] R^7 为H、Me、Et、-OMe、CN、F或-CH₂OMe;

[0137] R^8 为H、Me或F;

[0138] R^9 为-(CH₂)_n杂环基,其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基;

[0139] R^{11} 为H;

[0140] R^{12} 为H;

[0141] n为0;且

[0142] m为1;

[0143] 或其盐。

[0144] 在另一实施方式(14)中,提供如上文实施方式(1)至(13)中任一实施方式中所述的化合物,其中:

[0145] X为键;

[0146] Y为C;

[0147] W为-C(R¹¹)(R¹²)-;

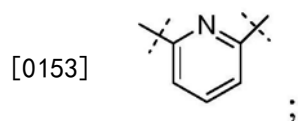
[0148] V为C;

[0149] Z为-CH₂-或-C(R¹⁰)₂CH₂;

[0150] R^1 为H、Me或-CH₂OMe;

[0151] R^2 及 R^3 连同其所键结的碳一起形成稠合3元环;

[0152] B为



[0154] R^7 为H、Me、Et、-OMe、CN、F或-CH₂OMe;

[0155] R^8 为H、Me或F;

[0156] R^9 为-(CH₂)_n杂环基,其中该杂环基选自四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基及[1,4]-二氧杂环己基;

[0157] R^{11} 为H;

[0158] R^{12} 为H;

[0159] n为0;且

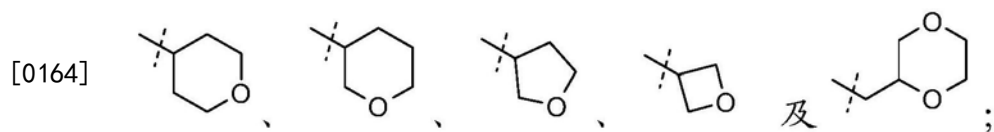
[0160] m为1;

[0161] 或其盐。

[0162] 在另一实施方式(15)中,提供如上文实施方式(1)至(14)中任一实施方式中所述

的化合物,其中:

[0163] R^9 选自



[0165] 或其盐。

[0166] 在另一实施方式(16)中,提供如上文实施方式(1)至(15)中任一实施方式中所述的化合物,其中:

[0167] R^2 为H或-OMe;且

[0168] R^5 及 R^6 独立地选自H及Me;

[0169] 或其盐。

[0170] 在另一实施方式(17)中,提供如上文实施方式(1)至(16)中任一实施方式中所述的化合物,其中:

[0171] R^{10} 为H;

[0172] R^{11} 为H;且

[0173] R^{12} 为H;

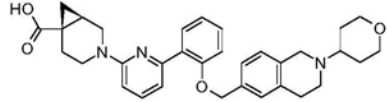
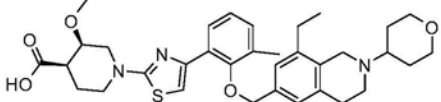
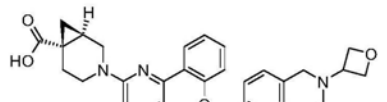
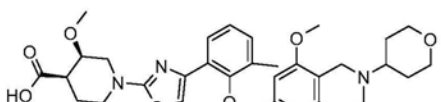
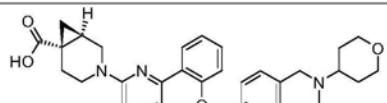
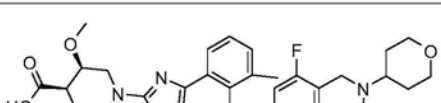
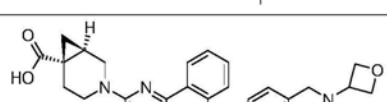
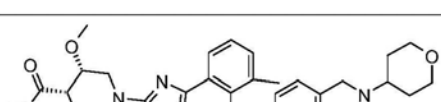
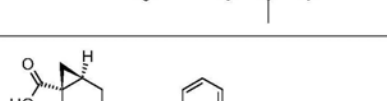

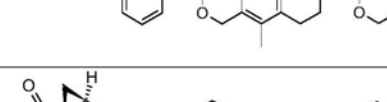
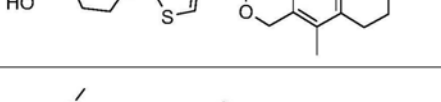
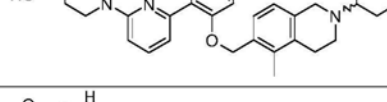
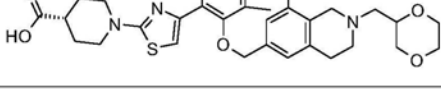
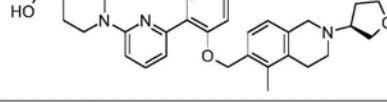
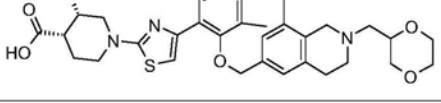
[0174] 或其盐。

[0175] 在本发明的另一方面中,提供根据上文实施方式(1)至(17)中任一实施方式的通式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于如上文及下文所述的治疗方法中。

[0176] 以下为可通过一般合成方案、实施例及业内已知方法制得的本发明代表性化合物。

[0177] 表1

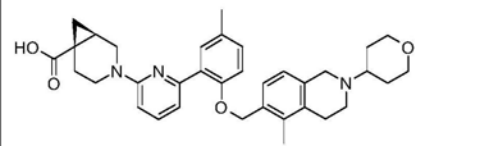
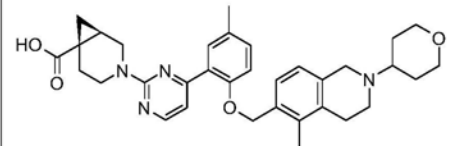
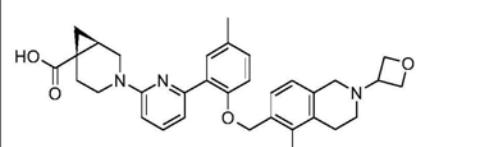
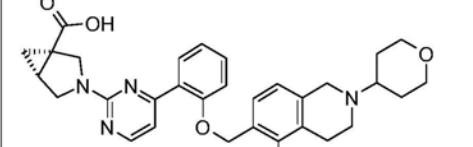
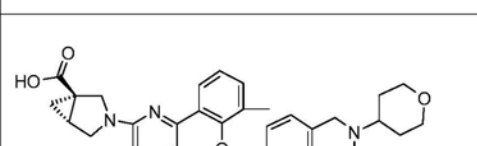
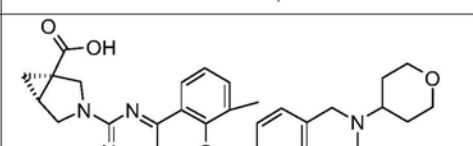
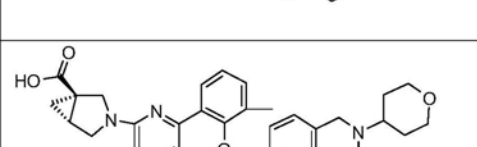
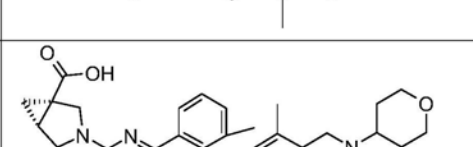
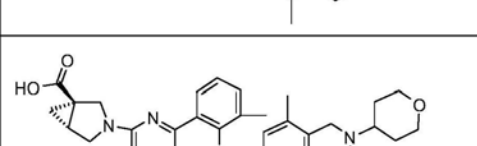
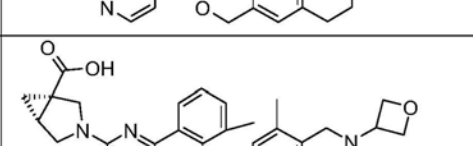
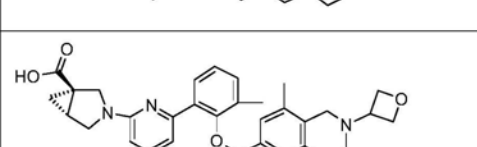
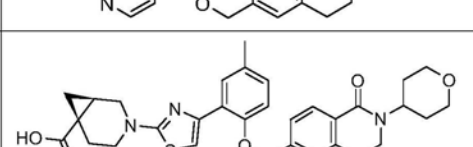
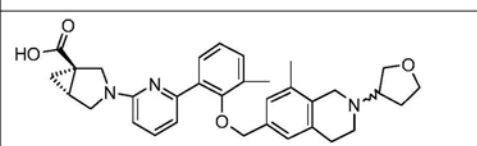
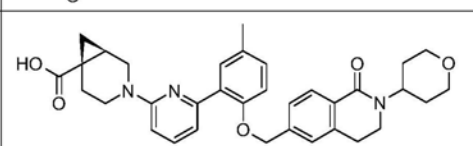
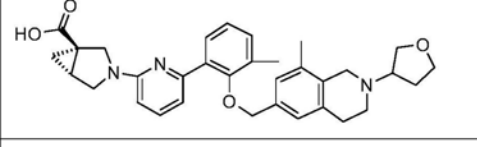
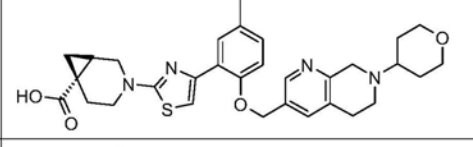
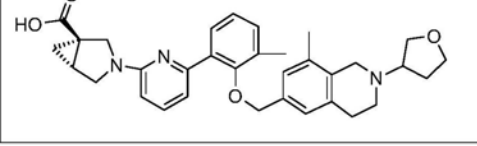
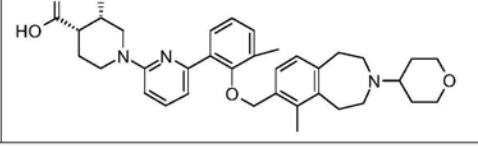
[0178]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
1		170	
2		171	
3		172	
4		173	
5		174	
6		175	
7		176	
8		177	

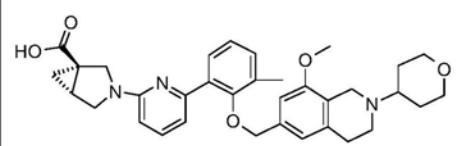
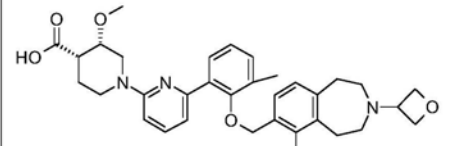
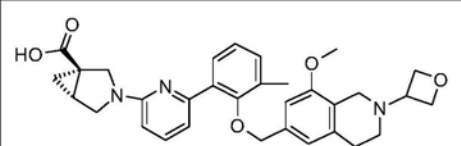
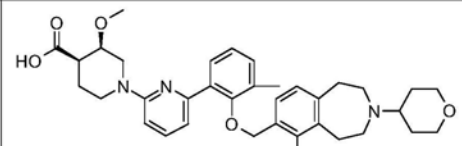
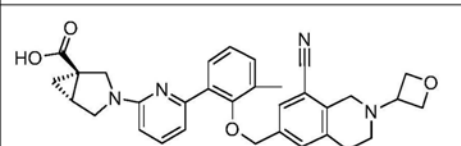
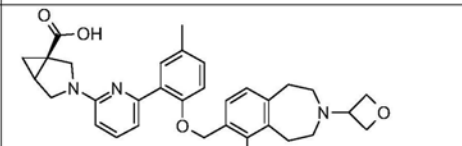
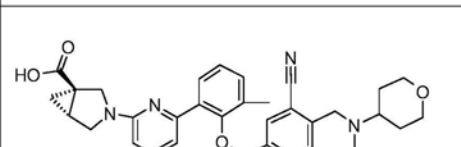
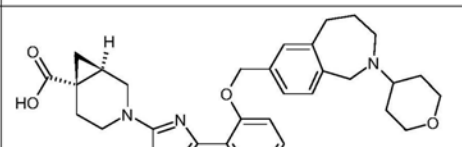
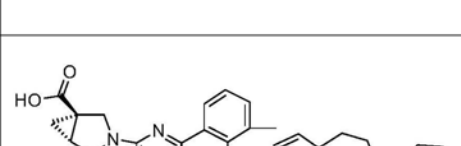
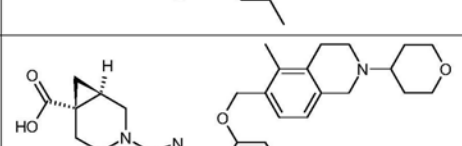
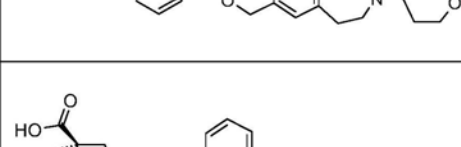
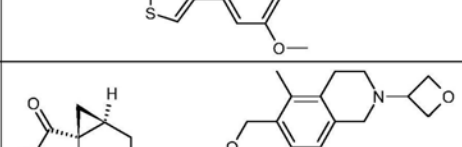
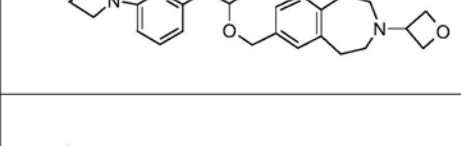
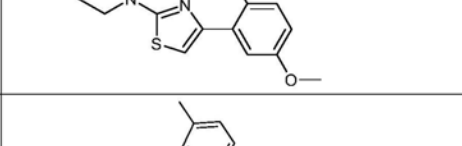
[0179]

9		178	
10		179	
11		180	
12		181	
13		182	
14		183	
15		184	
16		185	
17		186	

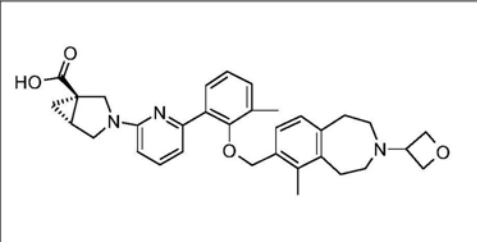
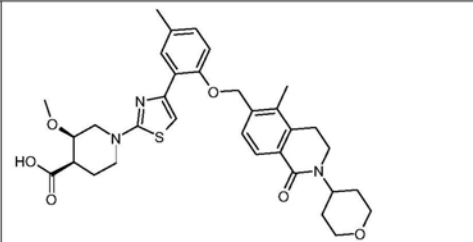
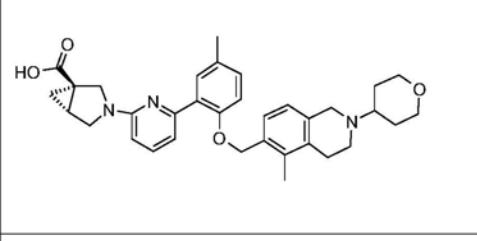
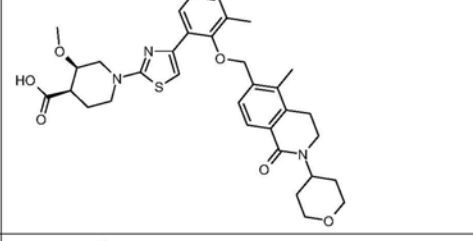
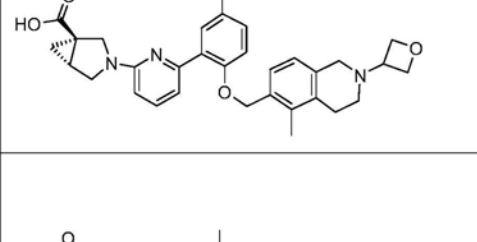
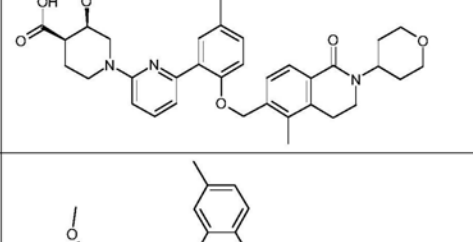
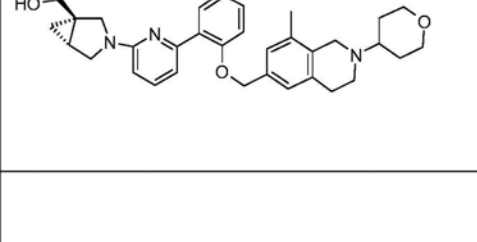
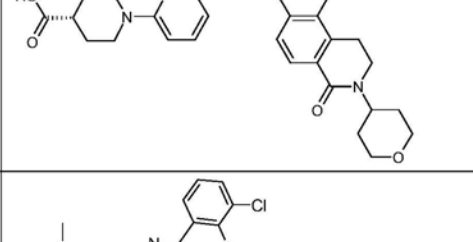
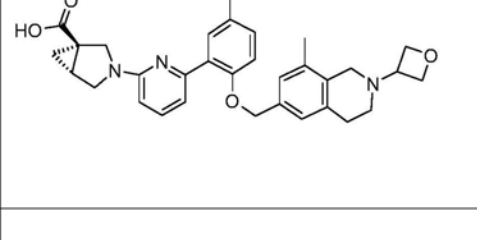
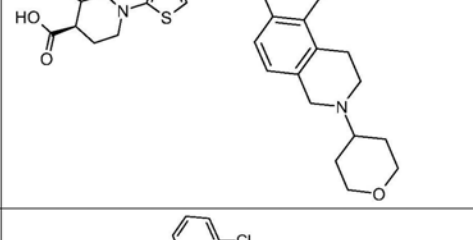
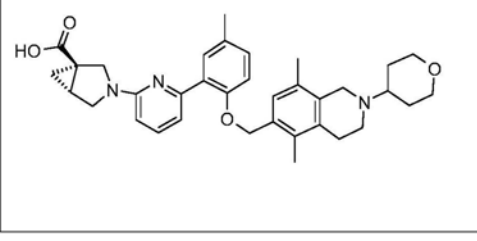
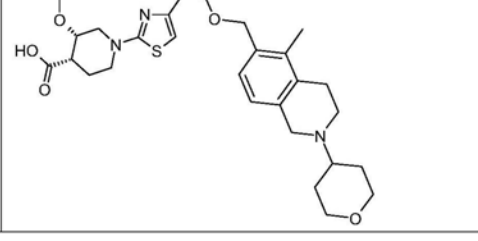
[0180]

18		187	
19		188	
20		189	
21		190	
22		191	
23		192	
24		193	
25		194	
26		195	

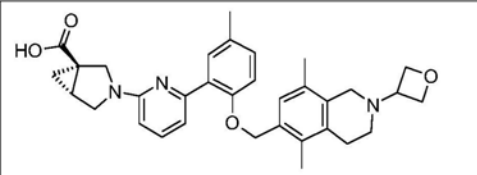
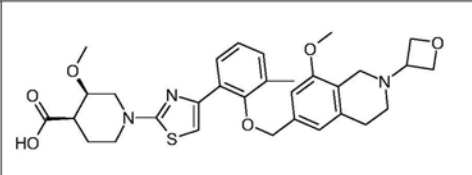
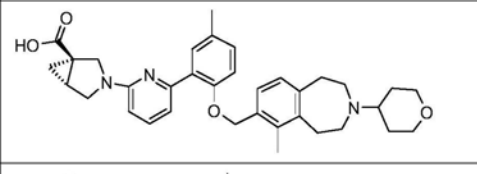
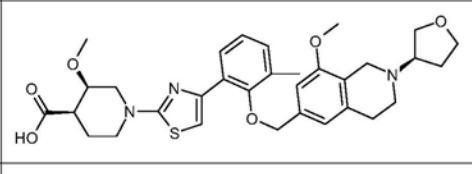
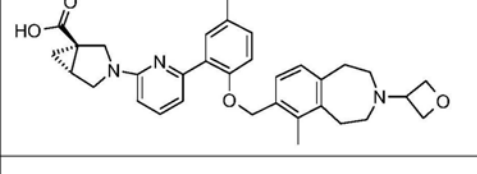
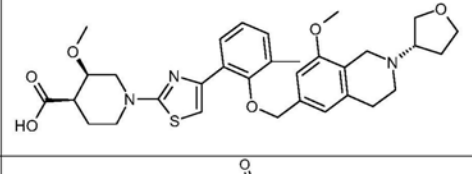
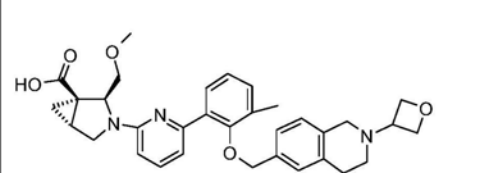
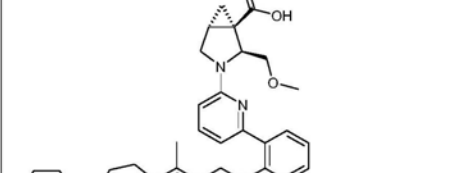

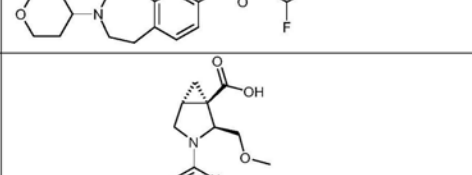
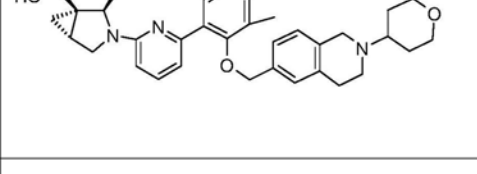
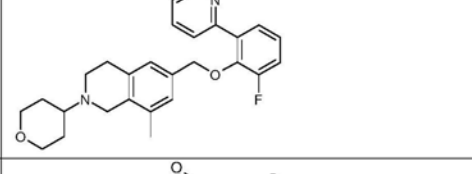
[0181]

27		196	
28		197	
29		198	
30		199	
31		200	
32		201	
33		202	

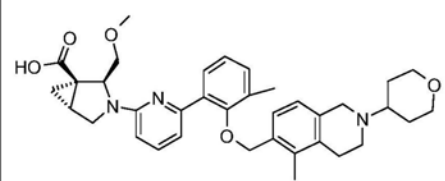
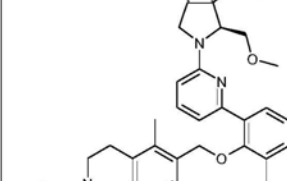
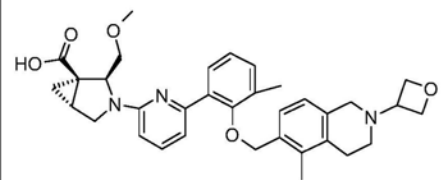
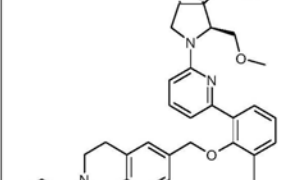
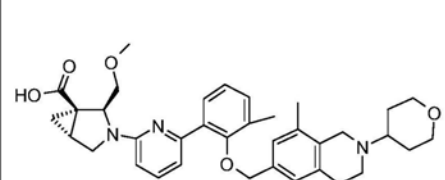
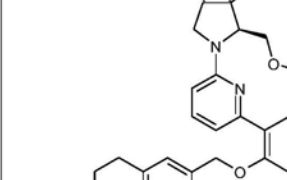
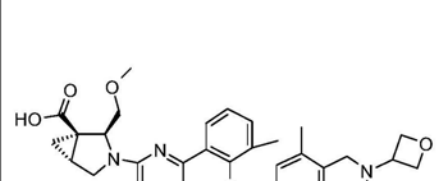
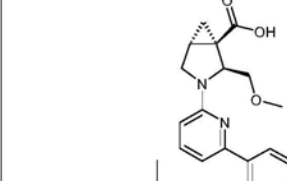
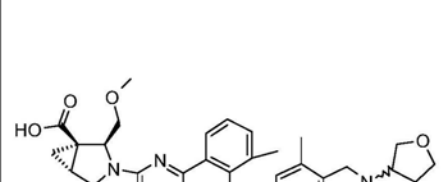
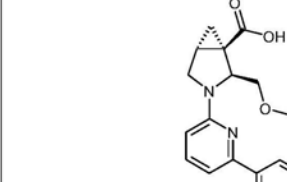
[0182]

34		203	
35		204	
36		205	
37		206	
38		207	
39		208	

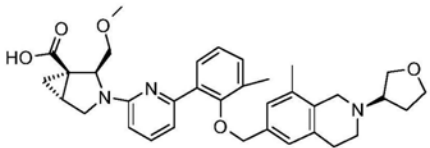
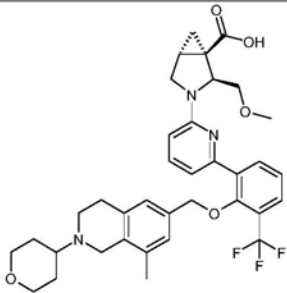
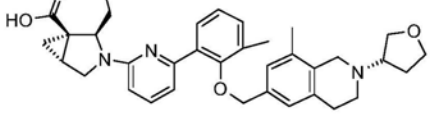
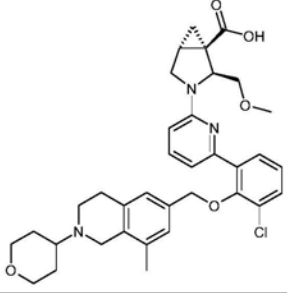
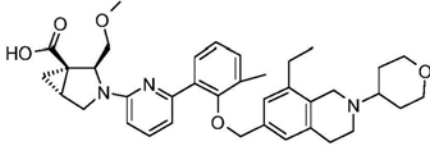
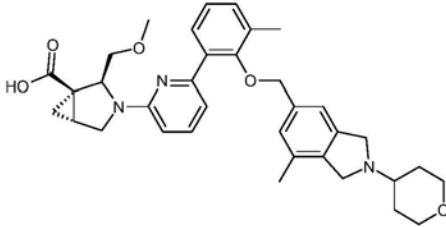
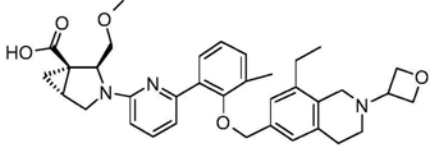
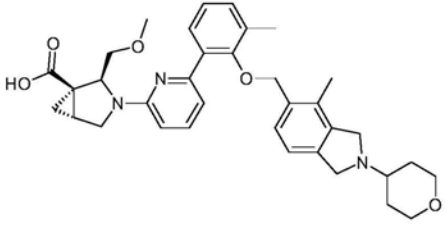
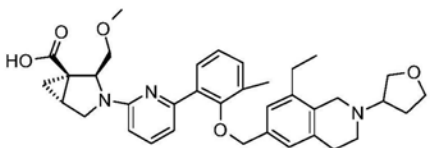
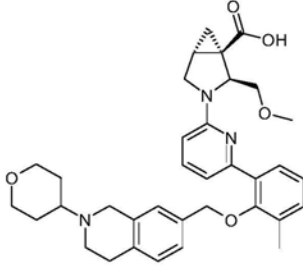
[0183]

40		209	
41		210	
42		211	
43		212	
44		213	
45		214	

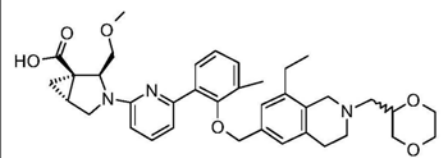
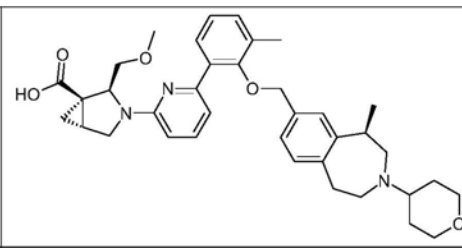
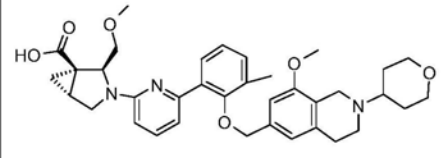
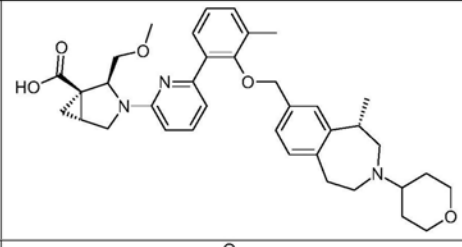
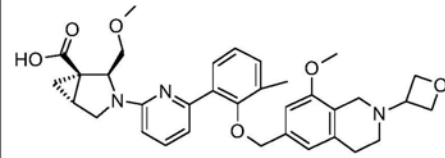
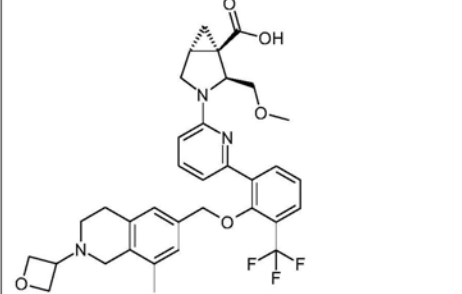
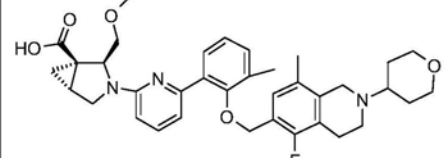
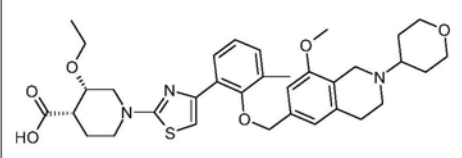
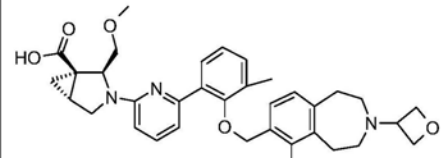
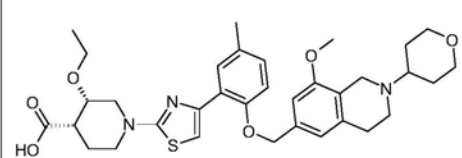
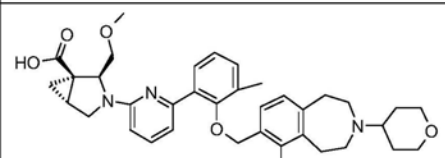
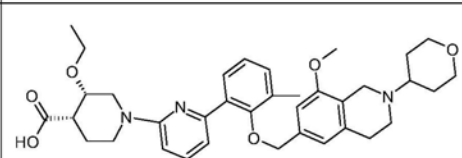
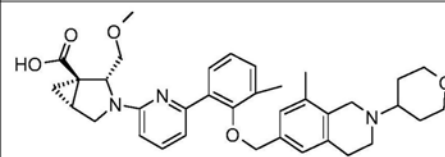
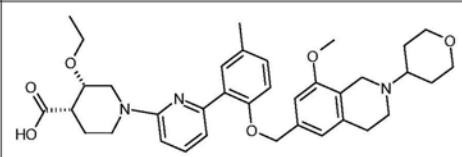
[0184]

46		215	
47		216	
48		217	
49		218	
50		219	

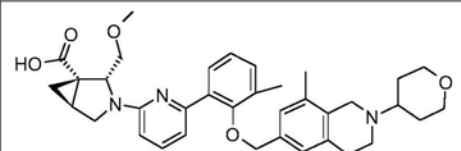
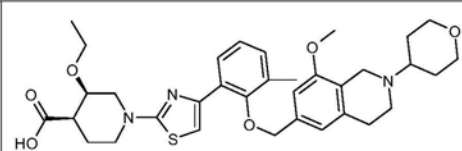
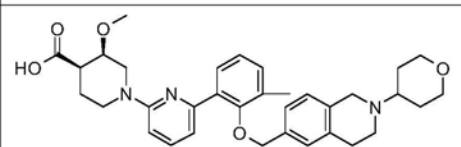
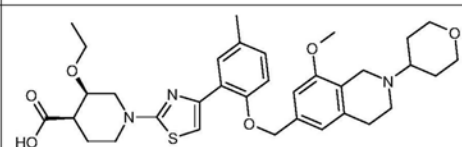
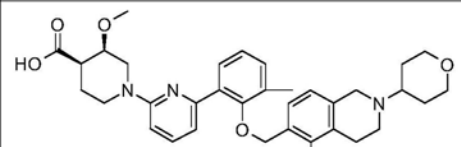
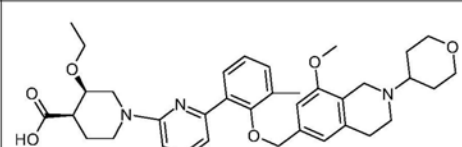
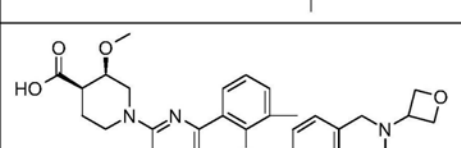
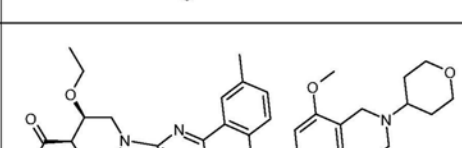
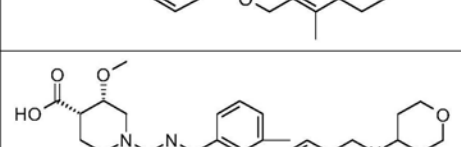
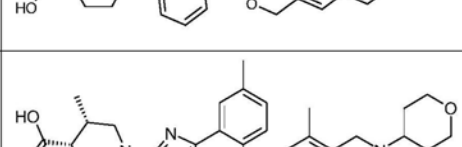
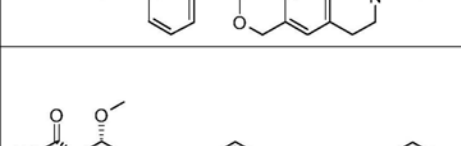
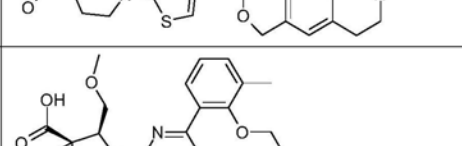
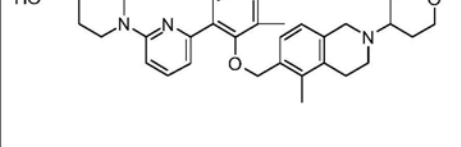
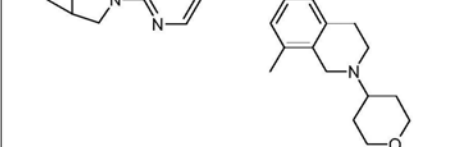
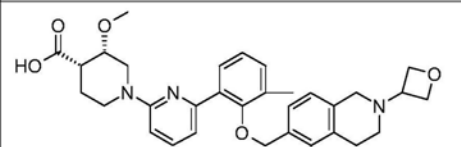
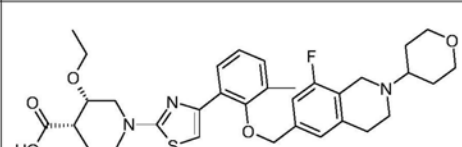
[0185]

51		220	
52		221	
53		222	
54		223	
55		224	

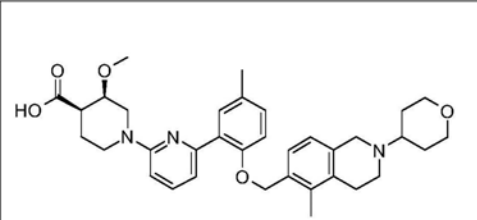
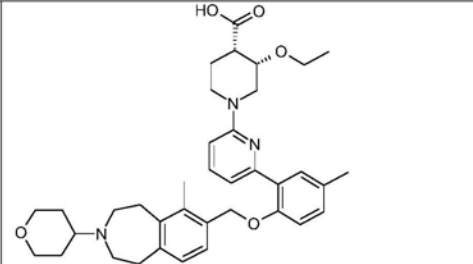
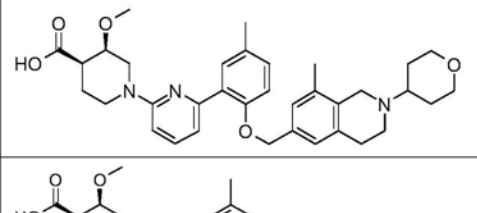
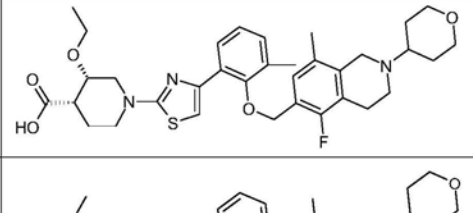
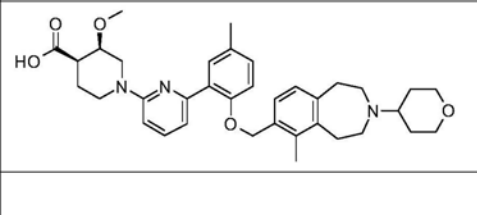
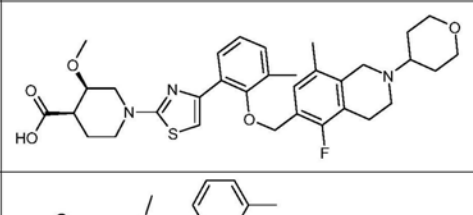
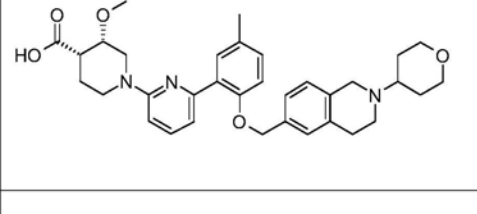
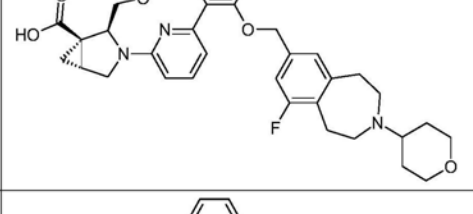
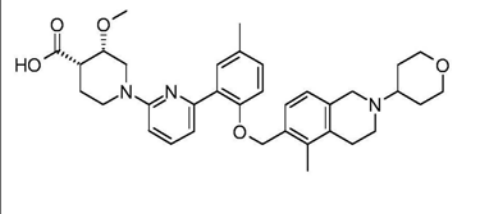
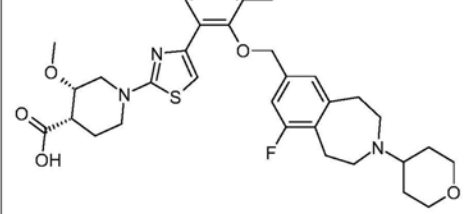
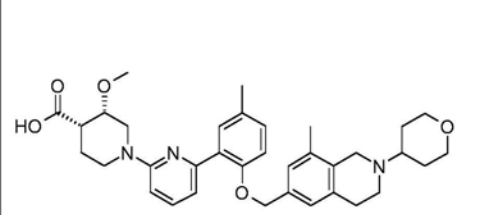
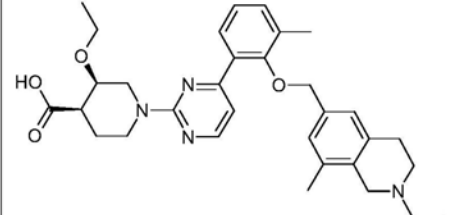
[0186]

56		225	
57		226	
58		227	
59		228	
60		229	
61		230	
62		231	

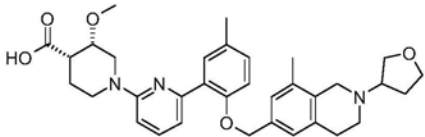
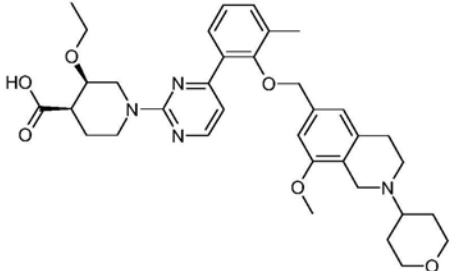
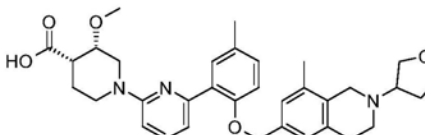
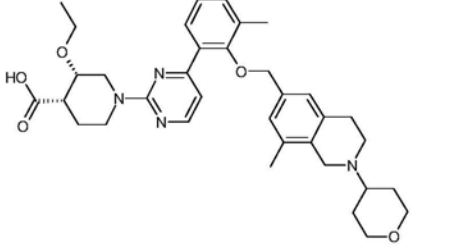
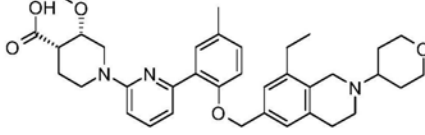
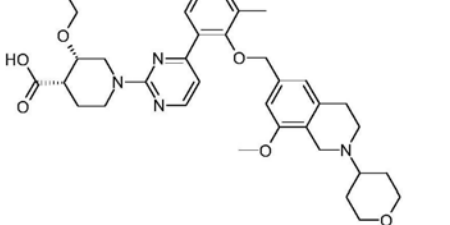
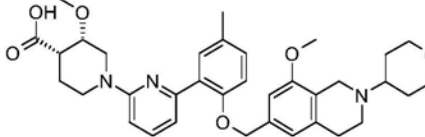
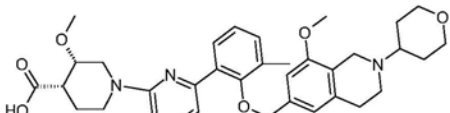
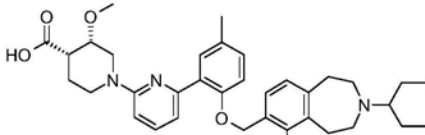
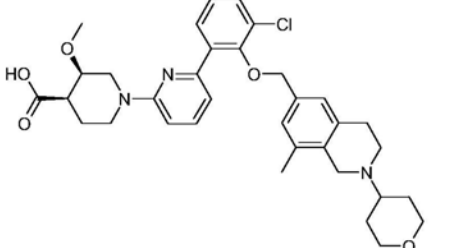
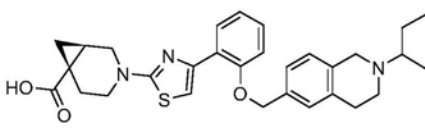
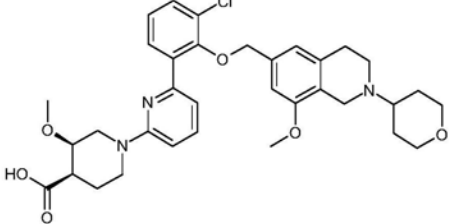
[0187]

63		232	
64		233	
65		234	
66		235	
67		236	
68		237	
69		238	
70		239	

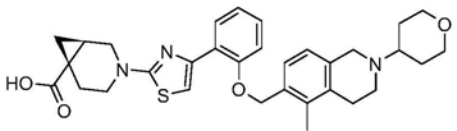
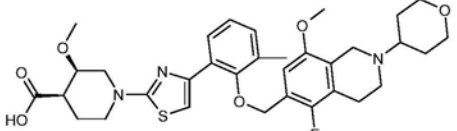
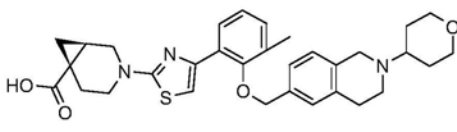
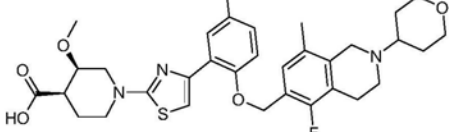
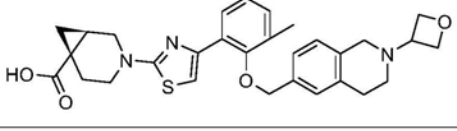
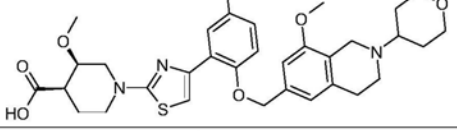
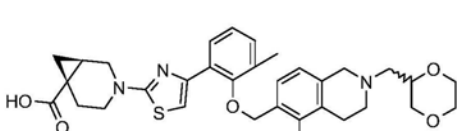
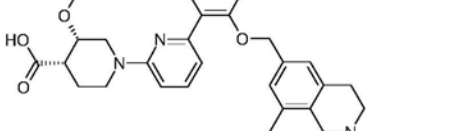
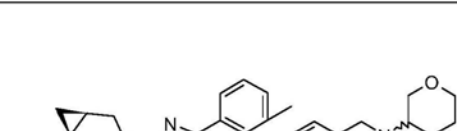
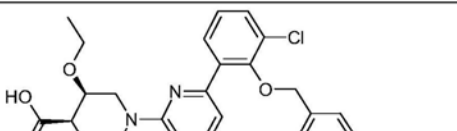
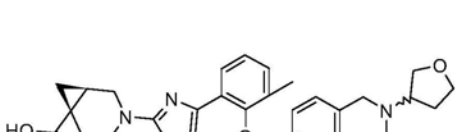
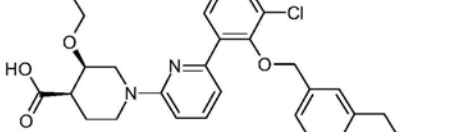
[0188]

71		240	
72		241	
73		242	
74		243	
75		244	
76		245	

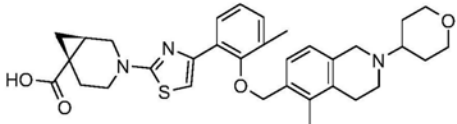
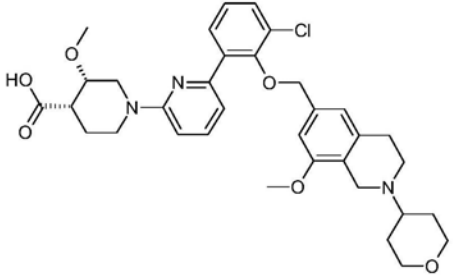
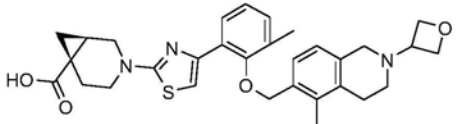
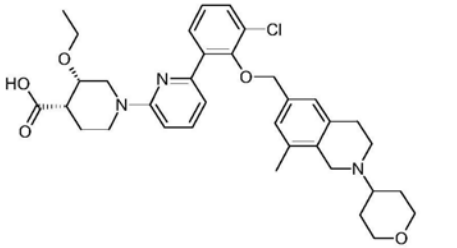
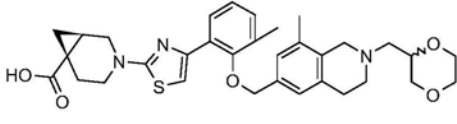
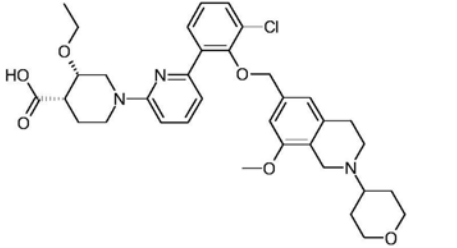
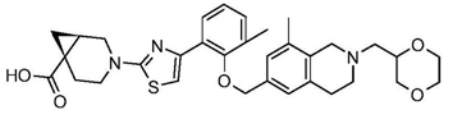
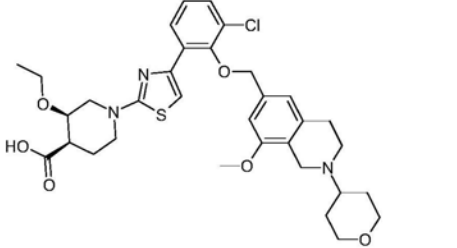
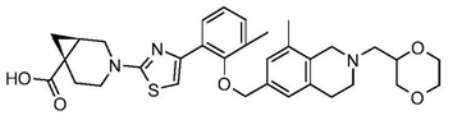
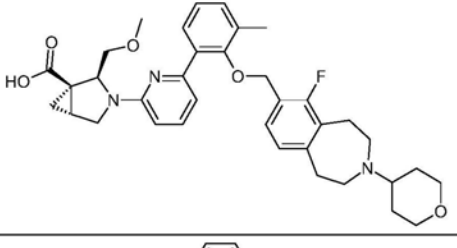
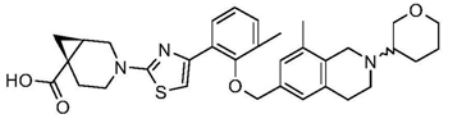
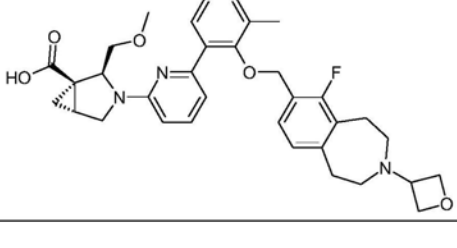
[0189]

77		246	
78		247	
79		248	
80		249	
81		250	
82		251	

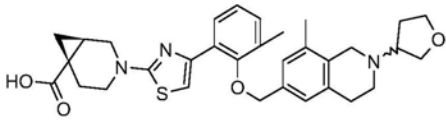
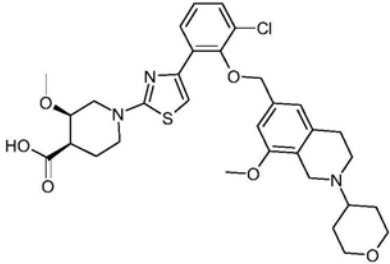
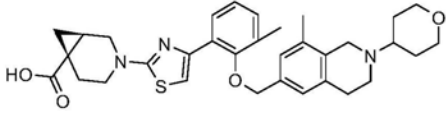
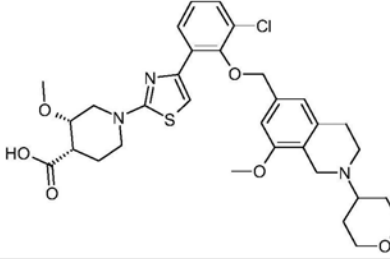
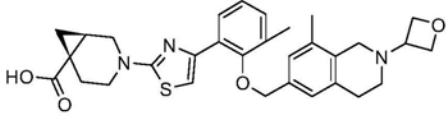
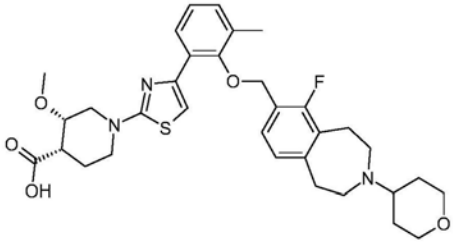
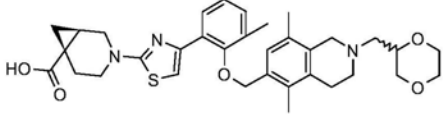
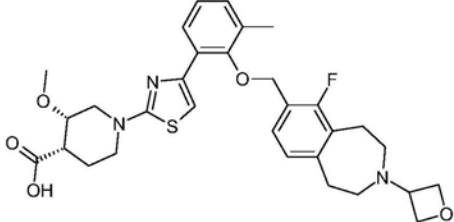
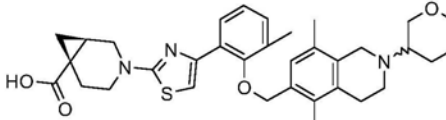
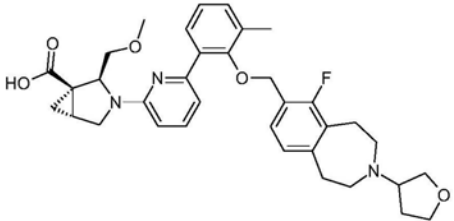
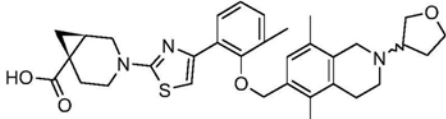
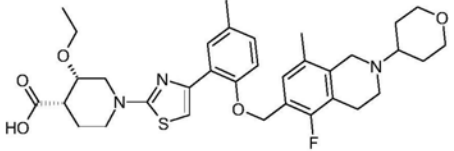
[0190]

83		252	
84		253	
85		254	
86		255	
87		256	
88		257	

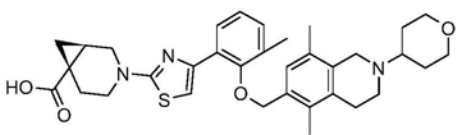
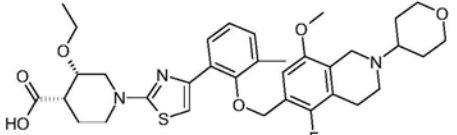
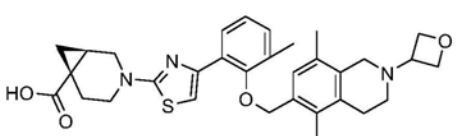
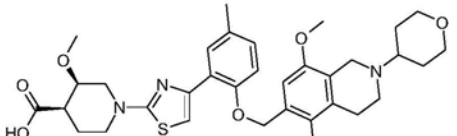
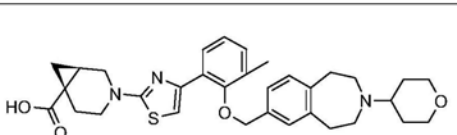
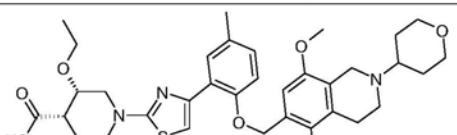
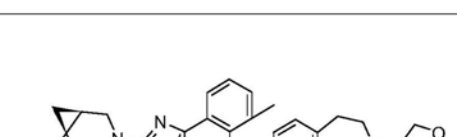
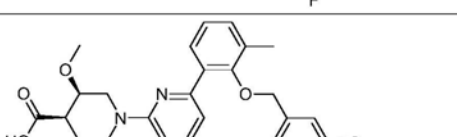
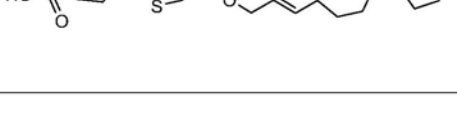
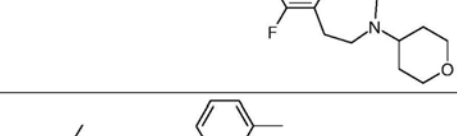
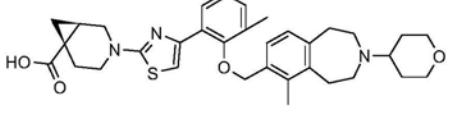
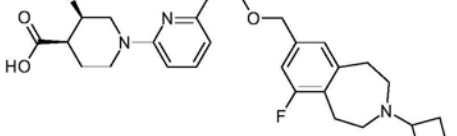
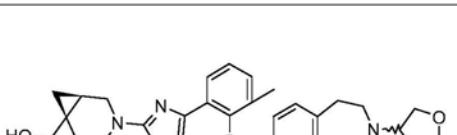
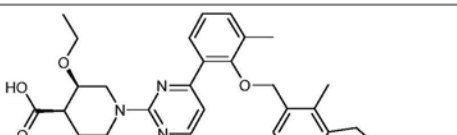
[0191]

89		258	
90		259	
91		260	
92		261	
93		262	
94		263	

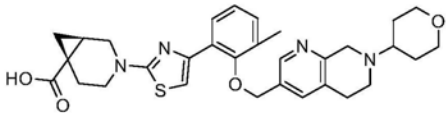
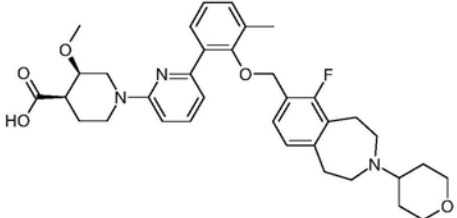
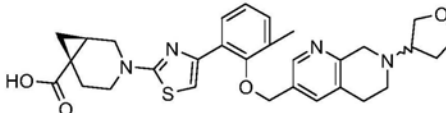
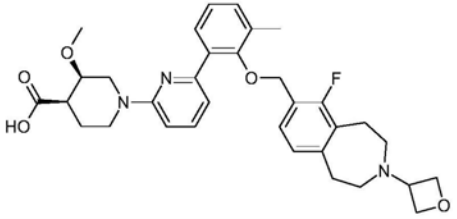
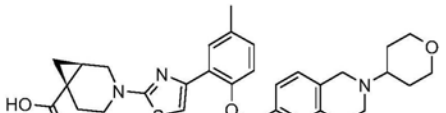
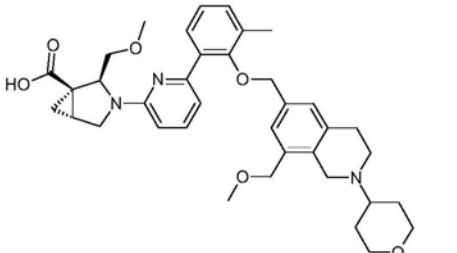
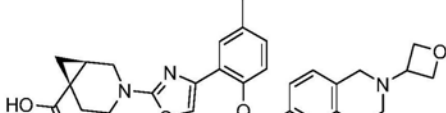
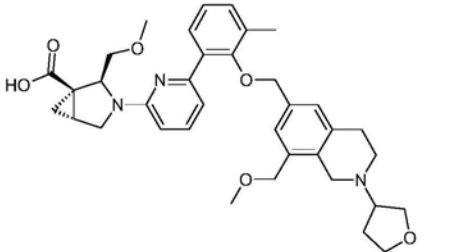
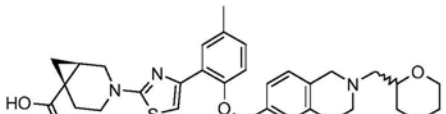
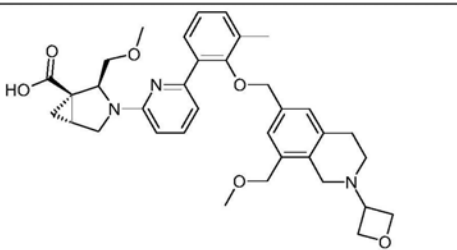
[0192]

95		264	
96		265	
97		266	
98		267	
99		268	
100		269	

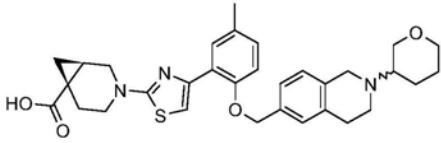
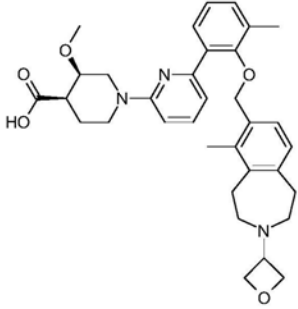
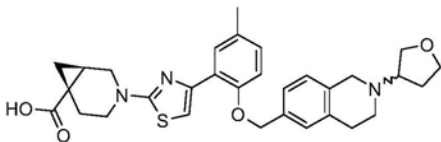
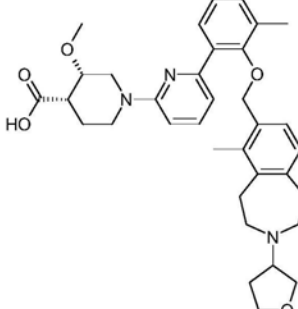
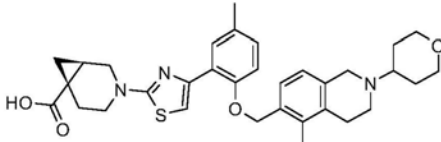
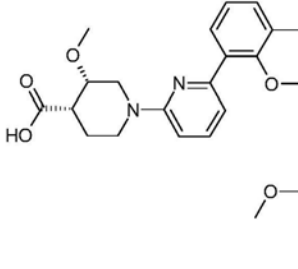
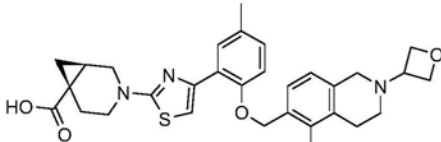
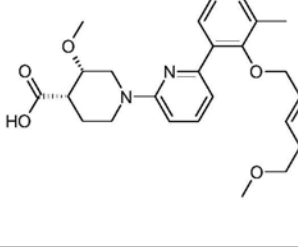
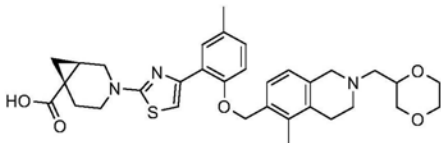
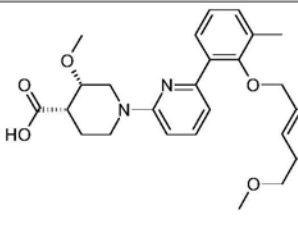
[0193]

101		270	
102		271	
103		272	
104		273	
105		274	
106		275	
107		276	

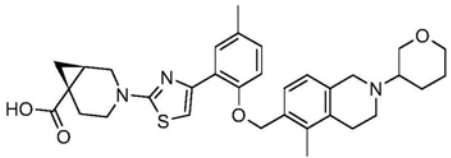
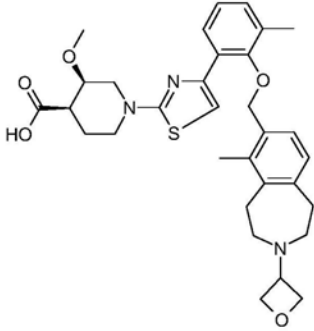
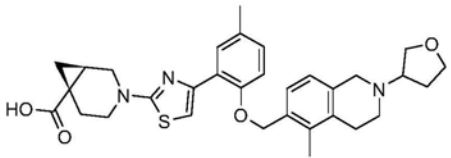
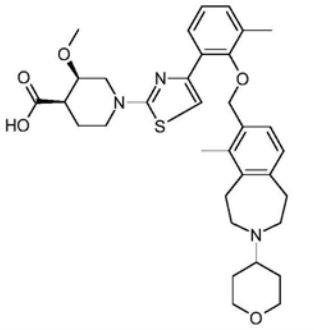
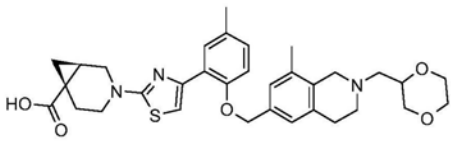
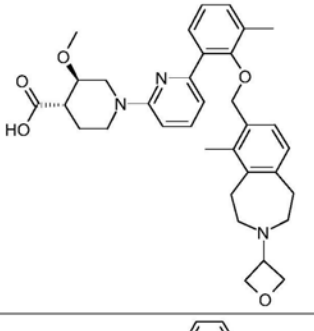
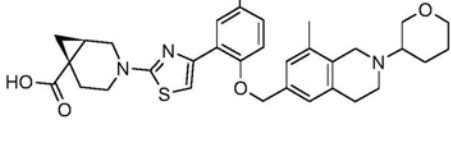
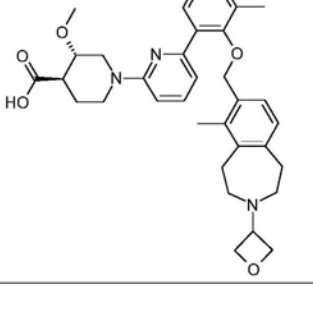
[0194]

108		277	
109		278	
110		279	
111		280	
112		281	

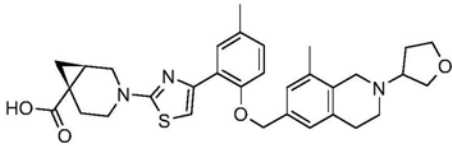
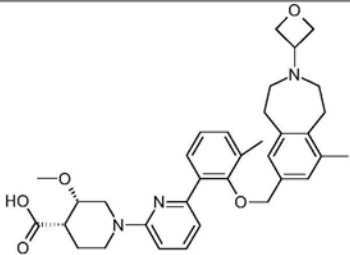
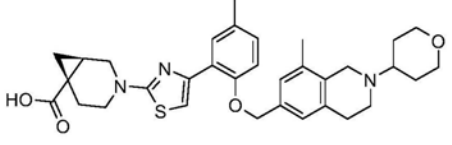
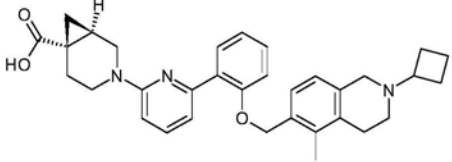
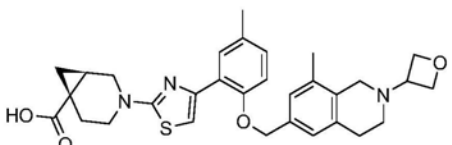
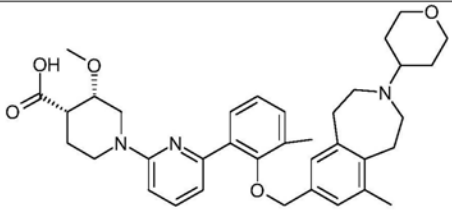
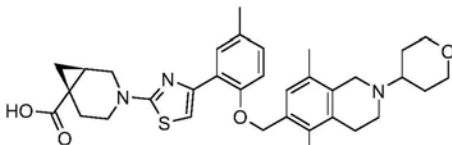
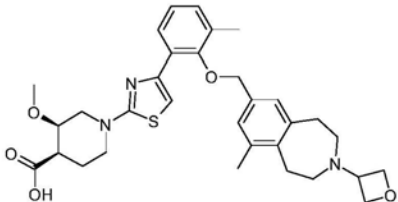
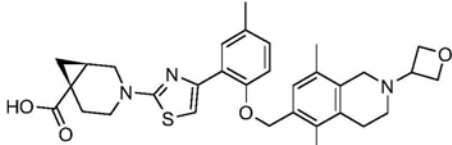
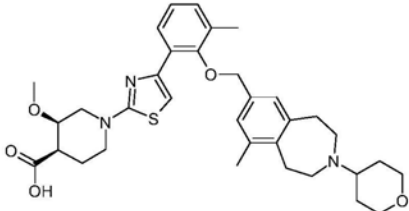
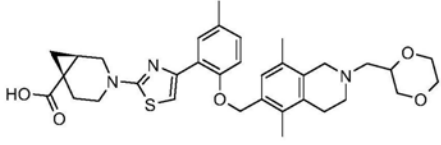
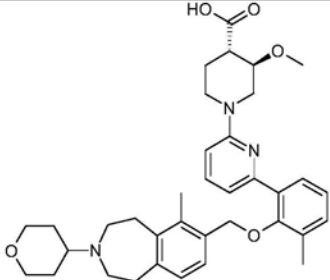
[0195]

113		282	
114		283	
115		284	
116		285	
117		286	

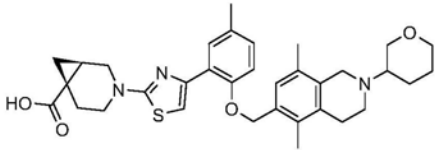
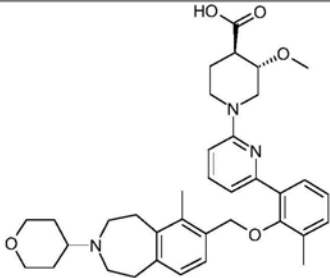
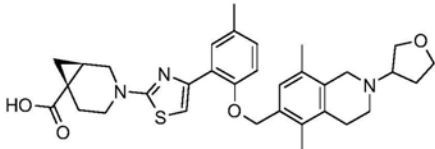
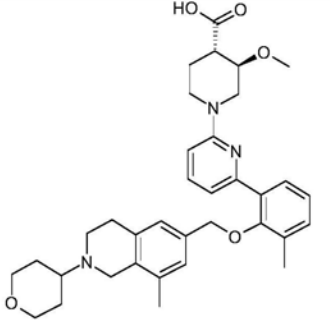
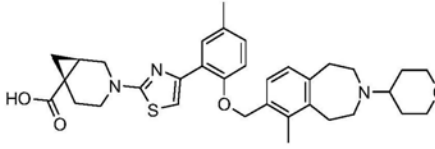
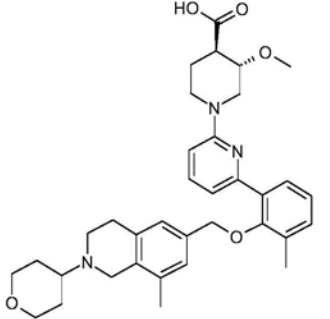
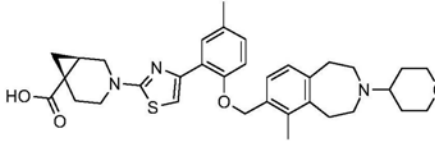
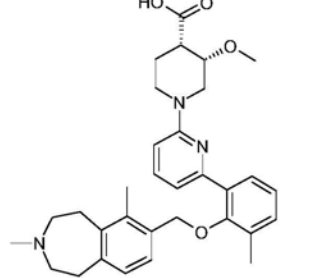
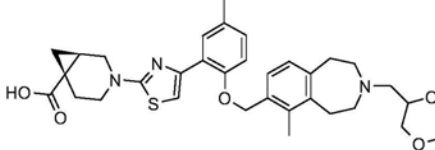
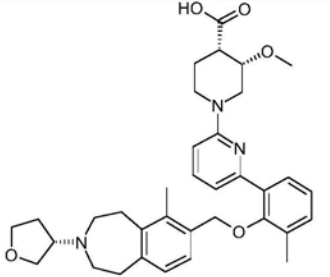
[0196]

118		287	
119		288	
120		289	
121		290	

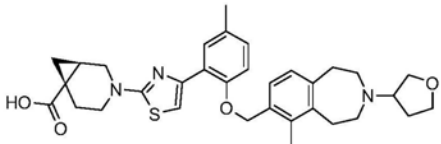
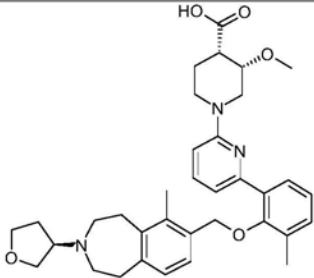
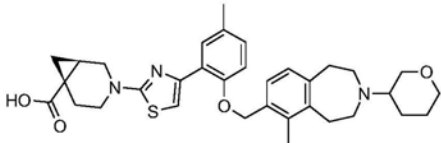
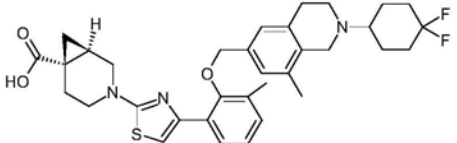
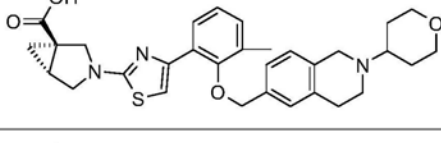
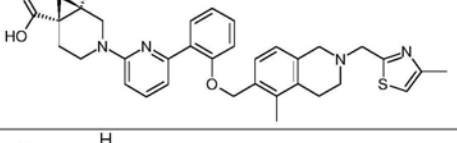
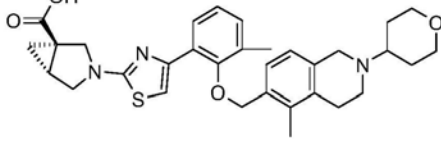
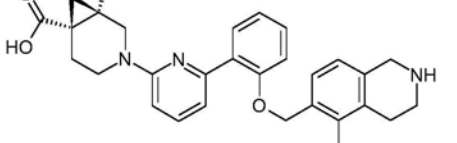
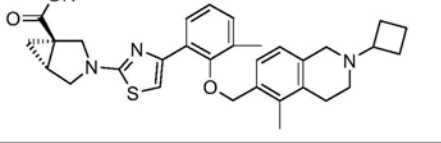
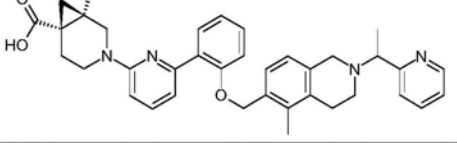
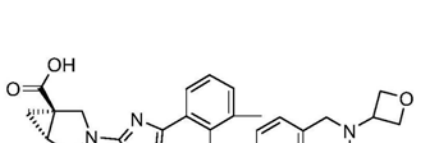
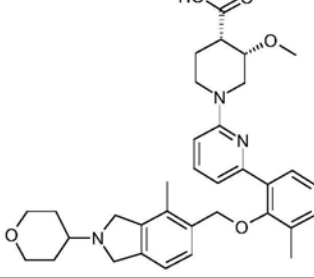
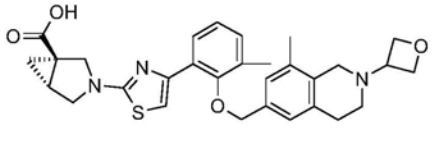
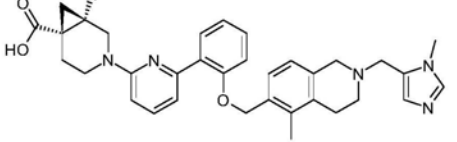
[0197]

122		291	
123		292	
124		293	
125		294	
126		295	
127		296	

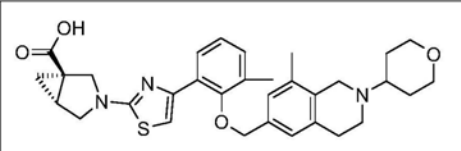
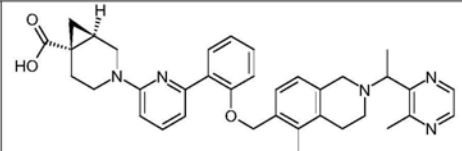
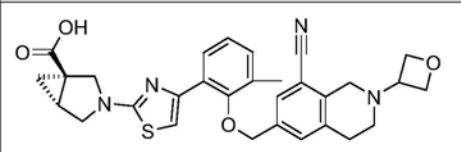
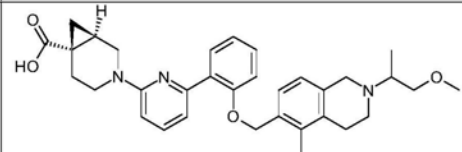
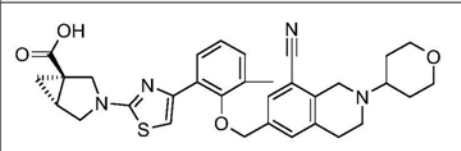
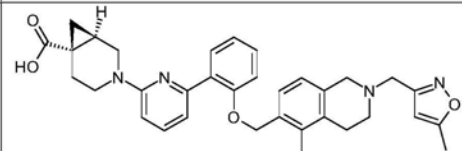
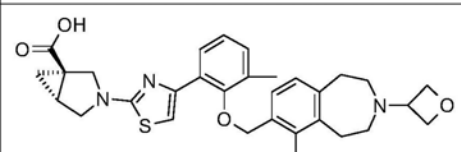
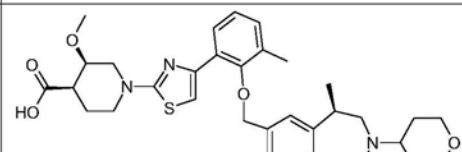
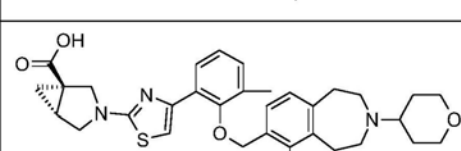
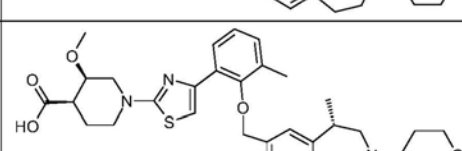
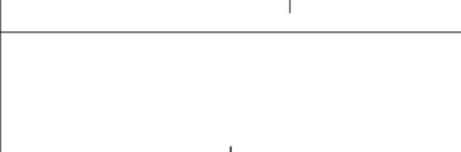
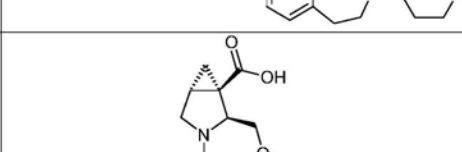
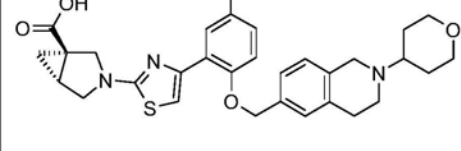
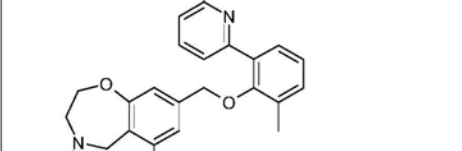
[0198]

128		297	
129		298	
130		299	
131		300	
132		301	

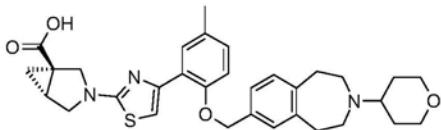
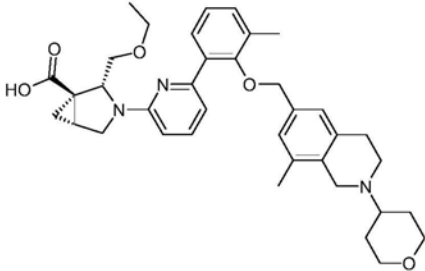
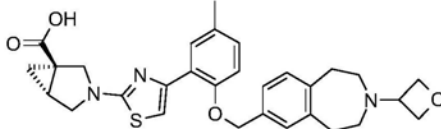
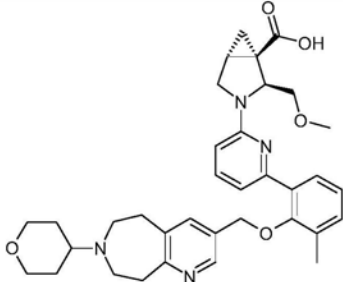
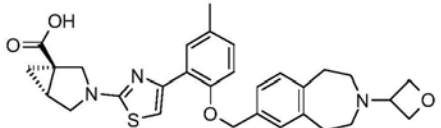
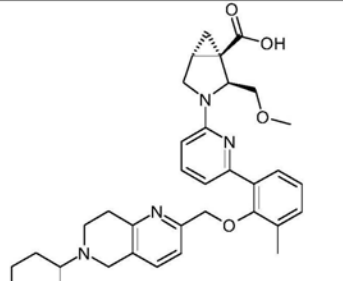
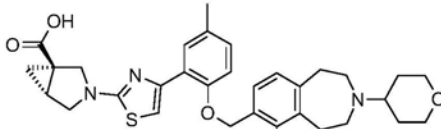
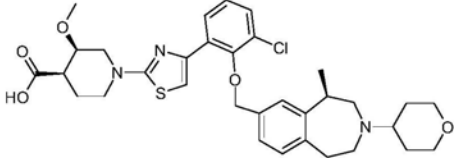
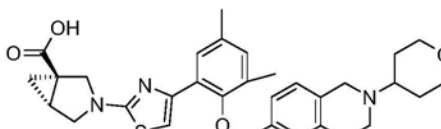
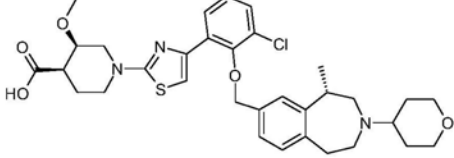
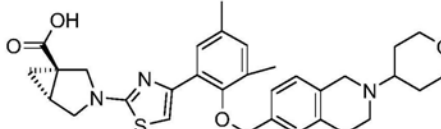
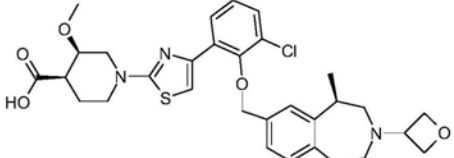
[0199]

133		302	
134		303	
135		304	
136		305	
137		306	
138		307	
139		308	

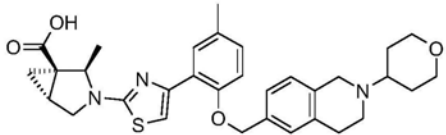
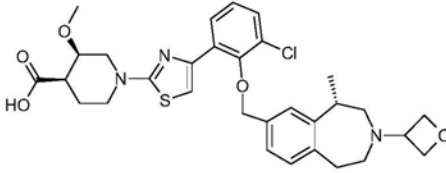
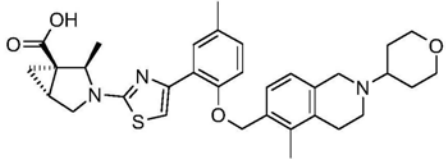
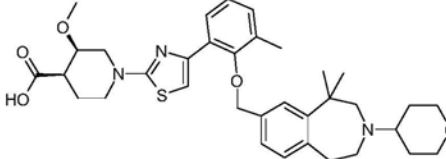
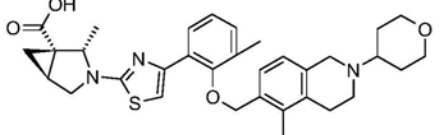
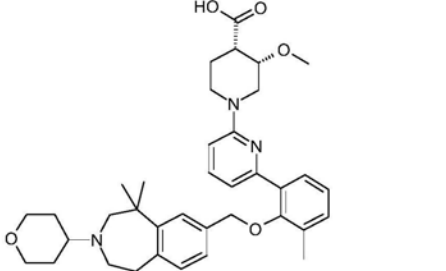
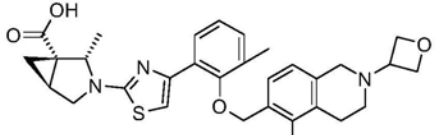
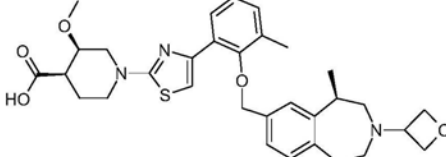
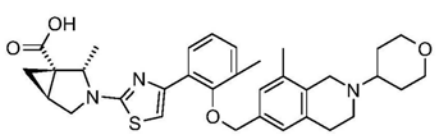
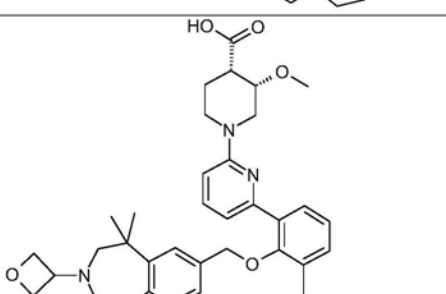
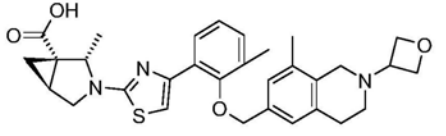
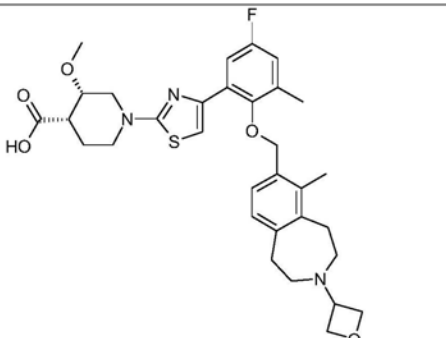
[0200]

140		309	
141		310	
142		311	
143		312	
144		313	
145		314	
146		315	

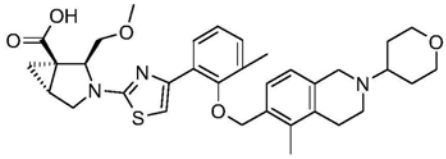
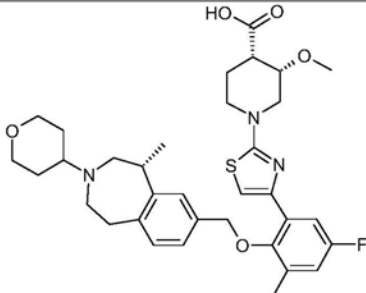
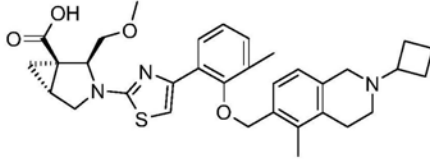
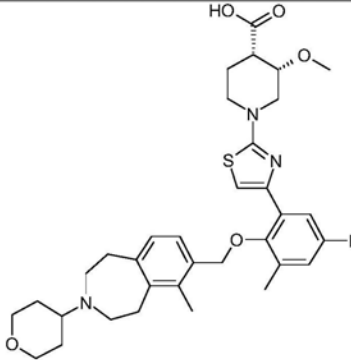
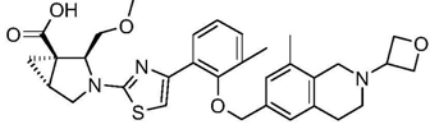
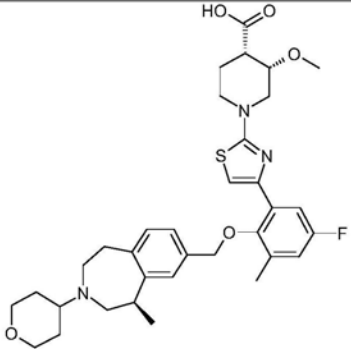
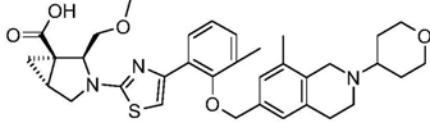
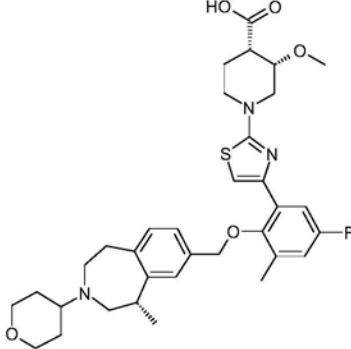
[0201]

147		316	
148		317	
149		318	
150		319	
151		320	
152		321	

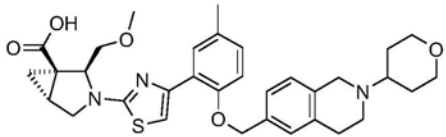
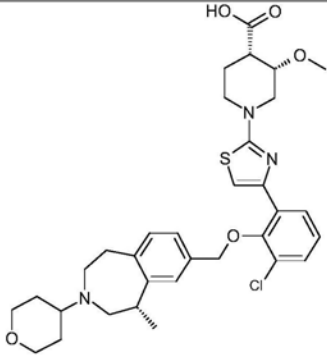
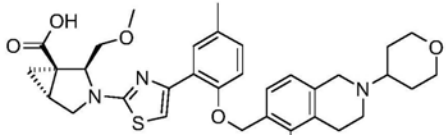
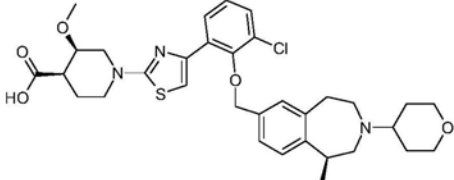
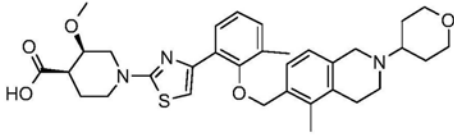
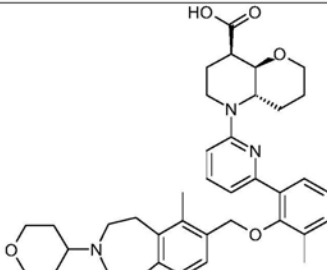
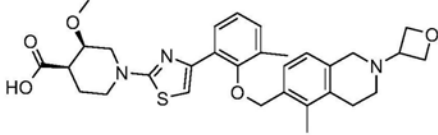
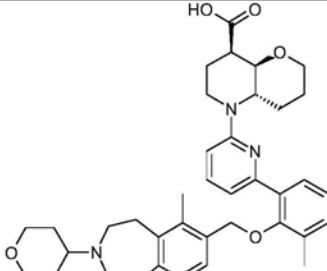
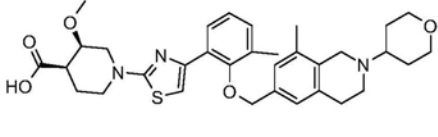
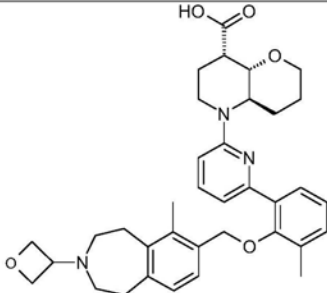
[0202]

153		322	
154		323	
155		324	
156		325	
157		326	
158		327	

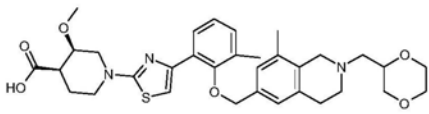
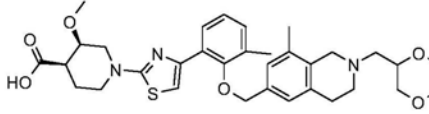
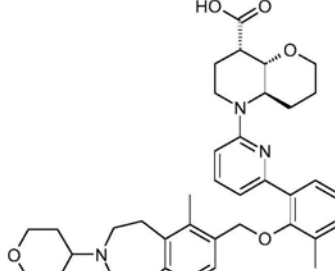
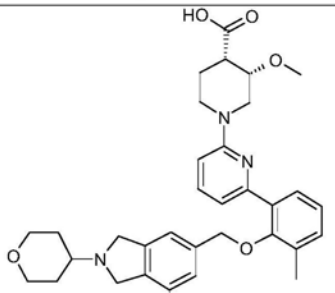
[0203]

159		328	
160		329	
161		330	
162		331	

[0204]

163		332	
164		333	
165		334	
166		335	
167		336	

[0205]

168	
169	
337	
338	

[0206] 在一个实施方式中,本发明涉及上表1中所绘示的任一化合物及其药学上可接受的盐。

[0207] 在另一实施方式中,本发明涉及于表1中所绘示由化合物1至198组成的化合物的群。

[0208] 在另一实施方式中,本发明涉及于表1中所绘示由化合物198至338组成的化合物的群。

[0209] 在另一实施方式中,本发明涉及于表1中所绘示由以下化合物组成的化合物的群: 43、44、45、46、47、48、49、53、55、56、57、58、59、60、61、161、162、163、164、212、213、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、237、243、262、263、268、279、280、281、314、316、317及318。

[0210] 在另一实施方式中,本发明涉及于表1中所绘示由以下化合物组成的化合物的群: 64、65、66、67、68、69、70、71、72、74、75、76、77、78、79、80、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、181、182、195、196、197、203、204、205、206、207、208、209、210、211、228、229、230、231、232、233、234、235、238、239、240、241、242、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、264、265、266、267、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、307、312、313、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333 及338。

[0211] 在另一实施方式中,本发明涉及于表1中所绘示由以下化合物组成的化合物的群: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、185、186、187、192、193、194、199、200、201、202、292、303、304、305、306、308、309、310 及311。

[0212] 除非明确指示,否则在通篇说明书及随附申请专利范围中,给定化学式或名称应

涵盖互变异构体及所有立体、光学及几何异构体(例如对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体等)及其外消旋物,以及任一前述形式的混合物(若存在所述异构体及对映异构体),以及其盐(包括药学上可接受的盐)及其溶剂合物(例如水合物,包括游离化合物的溶剂合物或该化合物的盐的溶剂合物)。

[0213] 一些式I化合物可以一种以上互变异构体形式存在。本发明包括使用所有所述互变异构体的方法。

[0214] 本发明包括式I化合物的药学上可接受的衍生物。“药学上可接受的衍生物”为指任一药学上可接受的盐或酯或在向患者给予后能(直接或间接)提供可用于本发明的化合物的任一其他化合物或其药理活性代谢物或药理活性基团。药理活性代谢物应理解为意指能以酶促方式或化学方式代谢的任一本发明化合物。此包括(例如)式I的羟基化或氧化衍生化合物。

[0215] 本文中所用的“药学上可接受的盐”为指所公开化合物的衍生物,其中通过制备其酸式或碱式盐来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的实施例包括(但不限于)碱性基团(例如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性基团(例如羧酸)的碱性盐或有机盐;及诸如此类。举例而言,所述盐包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、苯甲酸酯、苯磺酸盐(besylate)、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物/氢溴酸盐、依地酸盐(edetate)、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物/盐酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙烷二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、麸胺酸盐、羟乙酸盐、苜蓿芽盐、己基间苯二酚盐、哈胺(hydrabamine)、羟基马来酸盐、羟基萘酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、黏液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、苯基乙酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸酯、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、磺酰胺、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙碘化物、铵盐、苜蓿芽青霉素(benzathine)、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺及普鲁卡因(procaine)。其他药学上可接受的盐可利用来自如铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌及诸如此类的金属的阳离子形成。(亦参见 Pharmaceutical salts, Birge, S.M. 等人, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)。

[0216] 本发明的药学上可接受的盐可通过常用化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物来合成。通常,所述盐可通过使所述化合物的游离酸或碱形式与足量的适当碱或酸于水或有机稀释剂(例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈或其混合物)中反应来制备。

[0217] 除了上文所提及酸的其他酸的(例如)可用于纯化或分离本发明化合物的盐(例如三氟乙酸盐)亦为本发明的一部分。

[0218] 另外,式I化合物之前药的用途属本发明的范围。前药包括在简单化学转变后经修饰以产生本发明化合物的那些化合物。简单化学转变包括水解、氧化及还原。具体而言,当向患者给予前药时,前药可转变为上文所公开化合物,藉此赋予期望药理学效应。

[0219] 如本领域技术人员应了解,本发明化合物仅为那些预期“化学上稳定”者。举例而言,可具有‘悬垂化合价’或‘碳负离子’的化合物并非本文所公开的本发明方法所涵盖的化合物。

[0220] 对于本申请案中上文所公开的所有化合物,若命名法与结构相冲突,则应理解化

合物为由结构界定。

[0221] 除非另外陈述,否则在本说明书中本文中所用的所有术语应以其如业内已知的通常含义来理解。举例而言,“C₁₋₄烷基”为含有1个至4个碳的饱和脂肪族烃单价基团,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基或叔丁基;“C₁₋₄烷氧基”为具有末端氧的C₁₋₄烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。当结构上可能时且除非另外说明,否则所有烷基、烯基及炔基均应理解为具支链或不具支链、经环化或未经环化。其他更具体定义如下:

[0222] 单独或与另一基团组合的其中n为2至n的整数的术语“C_{1-n}-烷基”表示具有1个至n个C原子的非环状、饱和、具支链或直链烃基。举例而言,术语C₁₋₅-烷基包括基团H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

[0223] 单独或与另一基团组合的其中n为1至n的整数的术语“C_{1-n}-亚烷基”表示含有1个至n个碳原子的非环状、直链或具支链二价烷基。举例而言,术语C₁₋₄-亚烷基包括-(CH₂)-、-(CH₂-CH₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂)-、-(C(CH₃)₂)-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-C(CH₃)₂)-、-(C(CH₃)₂-CH₂)-、-(CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-、-(CH(CH₂CH₂CH₃))-、-(CHCH(CH₃)₂)-及-C(CH₃)(CH₂CH₃)-。

[0224] 单独或与另一基团组合的其中n为4至n的整数的术语“C_{3-n}-环烷基”表示具有3个至n个C原子的环状、饱和、不具支链烃基。举例而言,术语C₃₋₇-环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基及环庚基。

[0225] 本文所用的术语“杂原子”应理解为意指除碳以外的原子,例如O、N、S及P。

[0226] 在所有烷基或碳链中,一或多个碳原子可任选经以下杂原子置换:O、S或N,应了解若N未经取代,则其为NH,亦应了解杂原子可置换具支链或不具支链碳链内的末端碳原子或内部碳原子。所述基团可如上文所述经诸如氧代基等基团取代以产生诸如(但不限于)以下等定义:烷氧基羰基、酰基、酰氨基及硫代。

[0227] 本文所用的单独或与另一基团组合的术语“芳基”表示含有6个碳原子的碳环芳香族单环基团,其可进一步稠合至可为芳香族、饱和或不饱和的第二个5-或6-员碳环基团。芳基包括(但不限于)苯基、二氢茛基、茛基、萘基、蒽基、菲基、四氢萘基及二氢萘基。

[0228] 术语“杂芳基”意指芳香族5员至6员单环杂芳基或芳香族7员至11员杂芳基二环,其中至少一个环为芳香族的,其中杂芳基环含有1个至4个诸如N、O及S等杂原子。5员至6员单环杂芳基环的非限制性实施例包括呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、四唑基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基及嘌呤基。7员至11员杂芳基二环杂芳基环的非限制性实施例包括苯并咪唑基、喹啉基、二氢-2H-喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吲唑基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噻唑基及苯并噻唑基。

[0229] 术语“杂环基”意指稳定的非芳香族4员至8员单环杂环基团或稳定的非芳香族6员至11员稠合二环、桥接二环或螺环状杂环基团。5员至11员杂环由碳原子及一或多个、优选

一个至四个选自氮、氧及硫的杂原子组成。杂环可为饱和或部分不饱和的。非芳香族4员至8员单环状杂环基团的非限制性实施例包括四氢呋喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、硫吗啉基、1,1-二氧化基-1 λ^6 -硫吗啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基及氮杂茚基。非芳香族6员至11员稠合二环基团的非限制性实施例包括八氢吲哚基、八氢苯并呋喃基及八氢苯并噻吩基。非芳香族6员至11员桥接二环基团的非限制性实施例包括2-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基及3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基。非芳香族6员至11员螺环状杂环基团的非限制性实施例包括7-氮杂-螺环[3,3]庚烷基、7-螺环[3,4]辛烷基及7-氮杂-螺环[3,4]辛烷基。术语“杂环基”或意欲包括所有可能异构体形式。

[0230] 本发明说明书中所用的术语“卤素”应理解为意指溴、氯、氟或碘。定义“卤化”、“部分或完全卤化”、部分或完全氟化、“经一或多个卤素原子取代”包括(例如)一或多个碳原子上的单、二或三卤基衍生物。对于烷基而言,非限制性实施例可为 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 等。

[0231] 本文所述的各烷基、环碳基、杂环、芳基或杂芳基或其类似物应理解为任选部分或完全卤化。

[0232] 本文所用的“氮(或N)”及“硫(或S)”包括氮及硫的任一氧化形式及任一碱性氮的四级铵化形式。举例而言,对于 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基基团而言,除非另外规定,否则此应理解为包括 $-\text{S}(0)-\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{S}(0)_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基,同样地,当 R_a 为苯基时且若 m 为0、1或2,则 $-\text{S}-\text{R}_a$ 可表示为苯基 $-\text{S}(0)_m$ 。

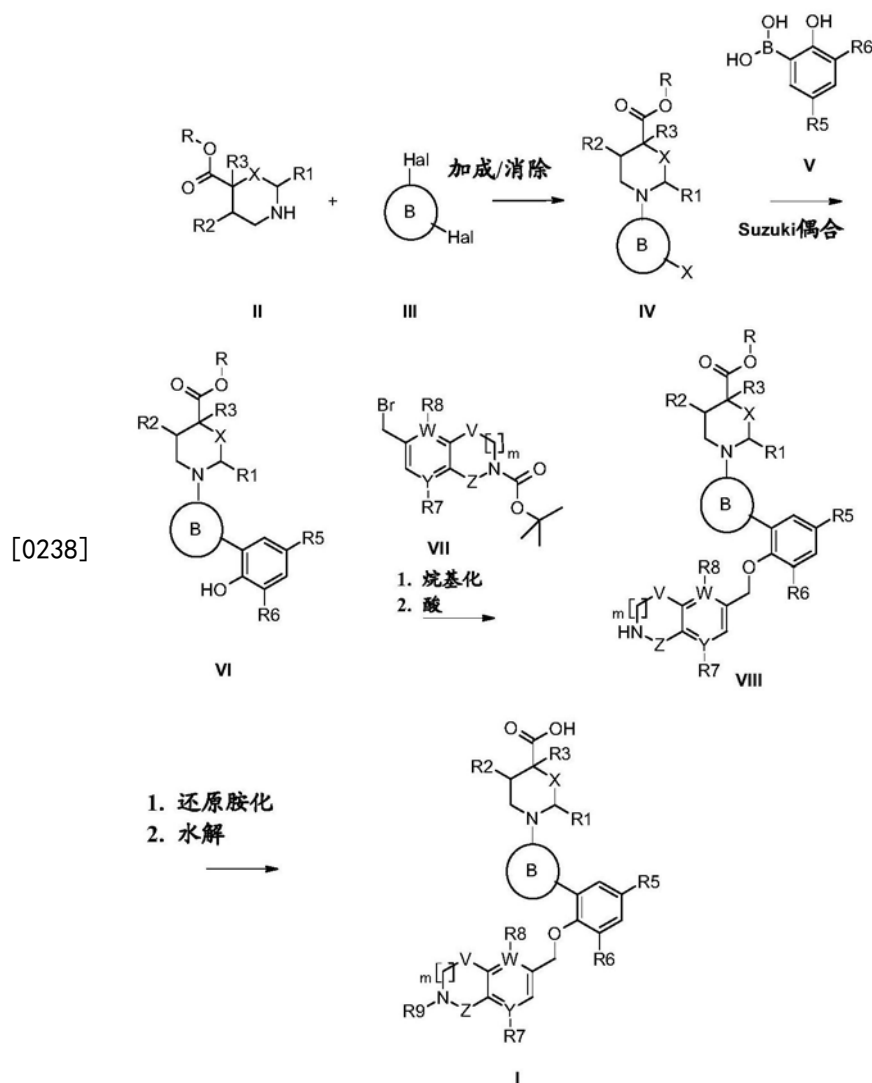
[0233] 一般合成方法

[0234] 本发明化合物可通过下文所呈现的一般方法及实施例以及本领域技术人员已知的方法制备。最佳反应条件及反应时间可视所用的特定反应物而变。除非另有规定,否则本领域技术人员可容易地选择溶剂、温度、压力及其他反应条件。具体操作提供于合成实施例部分中。下文合成中所用的中间体市面有售或容易地通过本领域技术人员已知的方法制备。反应进展可通过常用方法(例如薄层色谱(TLC)或高压液相色谱-质谱法(HPLC-MS))监测。中间体及产物可通过业内已知方法纯化,包括管柱色谱、HPLC、制备型TLC或重结晶。

[0235] 下文及合成实施例部分中所述的方法可用于制备式I化合物。

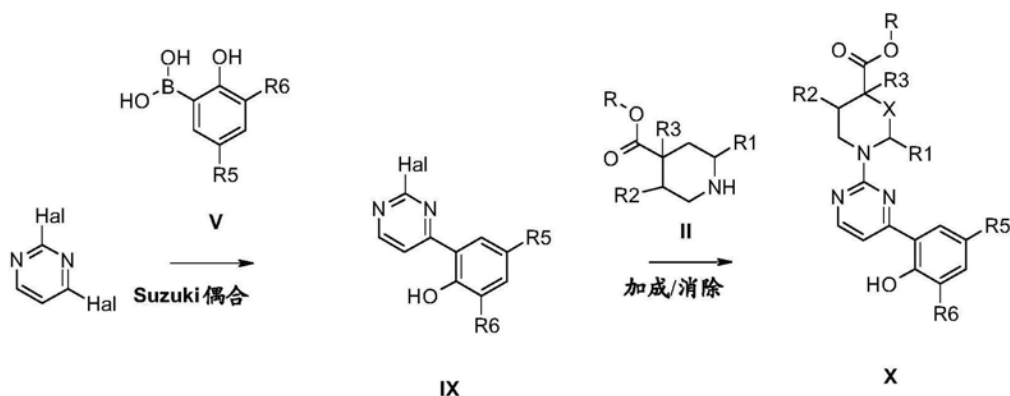
[0236] 式I化合物可如方案1中所述来制备。

[0237] 方案1

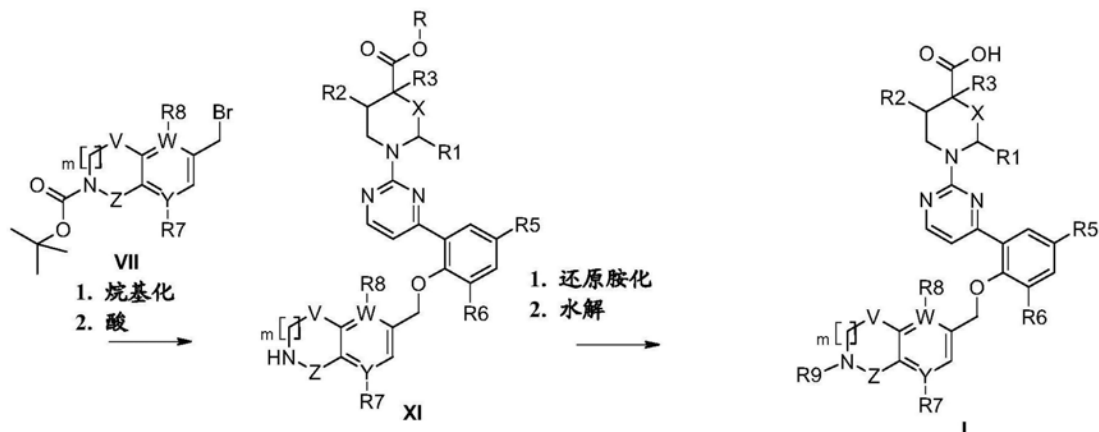


[0239] 如上文方案I中所图解说明,使胺II ($X=CH_2$ 或键, $R=Me$ 、 Et 或叔丁基) 及二卤代杂环 ($B=2,6$ 吡啶基或 $2,5$ -噻唑; $Hal=Cl$ 或 Br) III于诸如 N,N -二甲基甲酰胺等适宜溶剂中与诸如碳酸钾(K_2CO_3)等适宜碱一起回流,从而产生杂芳基IV。在约 $80^\circ C$ 下使化合物IV与硼物质V在存在诸如四(三苯基)磷(O)等钯催化剂及诸如 Na_2CO_3 等适宜碱的情况下于 $1,4$ -二噁烷水溶液中偶合,以提供VI。利用烷基溴化物VII、使用诸如碳酸铯(Cs_2CO_3)等碱于诸如丙酮等溶剂中将酚中间体VI烷基化。Boc基团利用诸如三氟乙酸(TFA)等适宜酸之后续去保护提供化合物VIII。在约 $50^\circ C$ 下利用期望酮或醛、使用诸如 $NaBH_3CN$ 等适当氢化物来源于含有诸如AcOH等有机酸的诸如MeOH等溶剂中进行胺VIII的还原胺化,利用诸如LiOH水溶液(若 $R_4=Me$ 或 Et)等碱或使用甲酸(若 R_4 =叔丁基)接着进行原位水解,提供期望式I化合物。

[0240] 方案II



[0241]



[0242] 或者,如方案II中所图解说明,当B为2,6二取代嘧啶环时,在80℃下使起始2,6-二卤代嘧啶(C1或Br)与硼物质V在存在诸如四(三苯基)磷(O)等钯催化剂及诸如Na₂CO₃等适宜碱的情况下于1,4-二噁烷水溶液中偶合,以提供 IX。使胺II(X=CH₂或键,R₄=Me、Et或叔丁基)及IX于诸如N,N-二甲基甲酰胺等适宜溶剂中与诸如碳酸钾(K₂CO₃)等适宜碱一起回流,从而产生氨基嘧啶X。此接着利用烷基溴化物VII、使用诸如碳酸铯(Cs₂CO₃)等碱于诸如丙酮等溶剂中进行酚中间体X的烷基化。Boc基团利用诸如三氟乙酸(TFA)等适宜酸之后续去保护提供化合物XI。于约50℃下利用期望酮或醛、使用诸如NaBH₃CN等适当氢化物来源与含有诸如AcOH等有机酸的诸如MeOH等溶剂中进行胺XI的还原胺化,接着利用诸如LiOH水溶液(若R₄=Me或Et)等碱或使用甲酸(若R₄=叔丁基)进行原位水解,提供期望式I化合物。

[0243] UPLC/MS方法

[0244] 合成实施例部分中针对化合物所报导的保留时间(RT)为通过UPLC/MS 使用以下方法中之一来获得:

[0245] 对于所述方法中的每一者而言,以下相同:

[0246] UPLC/MS系统组件-具有PDA、SQ及ELS检测器的Acquity UPLC。

[0247] PDA条件-检测:210nm至400nm。采样率:20pts/秒。过滤器反应快速。

[0248] ELSD条件-加强:1000。采样率:20pt/秒。漂移管温度:55℃。喷雾器模式:冷却。气压:41psi。

[0249] MS条件-仪器:具有ESCI来源的Acquity SQD。电离模式:ESI+/-。毛细管电压:3.5kV。进样锥电压:5V。萃取器:1.3V。来源温度:150℃。去溶剂化温度:350℃。去溶剂化气体:800L/hr。进样锥气体:50L/hr。

[0250] 针对每一方法的条件如下:

[0251] 方法A1

[0252] 管柱-Waters BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒径。

[0253] 描述及梯度:中等、极性、快速梯度方法。ESI+/-离子模式80Da至1000 Da。梯度:90%A至95%B,在1.19min时保持在95%B下至1.70min。流速 0.8mL/min。A=(95%水5%乙腈0.05%甲酸)B=(乙腈0.05%甲酸)。

[0254] 样品注射体积:1μL

[0255] 方法A2

[0256] 管柱:HSS T3 2.1×100mm, 1.8μm粒径。

[0257] 描述及梯度:极性梯度方法。ESI+/-离子模式80Da至1000Da。梯度:95%A至95%B,在3.65min时保持在95%B下至4.95min。流速0.6mL/min。A=(95%水5%乙腈0.05%甲酸)B=(乙腈0.05%甲酸)。

[0258] 样品注射体积:1μL

[0259] 方法A3

[0260] 管柱:BEH 2.1×50mm C18, 1.7μm粒径。

[0261] 描述及梯度:中等、极性、长梯度方法。ESI+/-离子模式80Da至1000Da。梯度:90%A至95%B,在4.45min时保持在95%B下至4.58min。流速0.8 mL/min。A=(95%水5%乙腈+0.05%甲酸)B=(乙腈+0.05%甲酸)

[0262] 样品注射体积:1μL

[0263] 方法A4

[0264] 管柱:BEH 2.1×50mm C18, 1.7μm粒径。

[0265] 描述及梯度:碱缓冲、中等、极性、快速梯度方法。ESI+/-离子模式80Da 至1000Da。梯度:90%A至95%B,在1.19min时保持在95%B下至1.70min。流速0.8mL/min。A=(95%水5%乙腈2.5mM碳酸氢铵)B=(乙腈)。

[0266] 样品注射体积:1μL

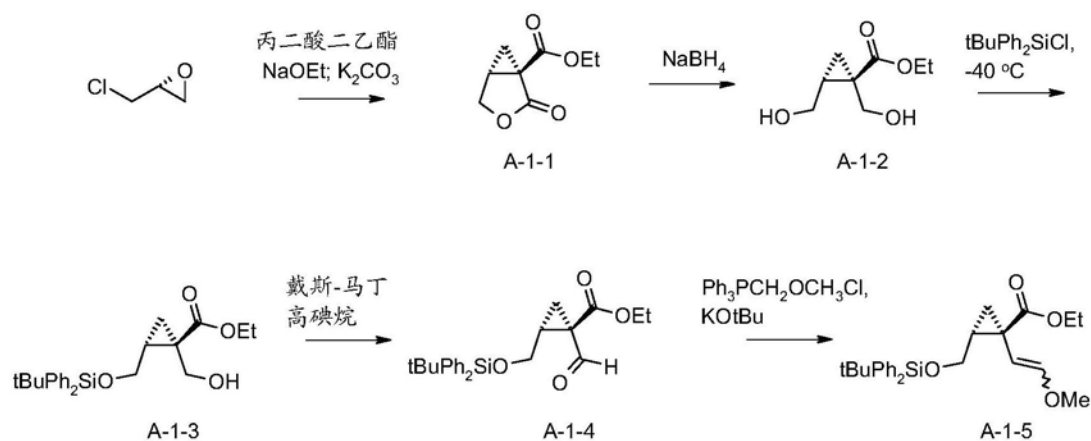
[0267] 除其中说明以外,方法A1用于所有化合物。

[0268] 合成实施例

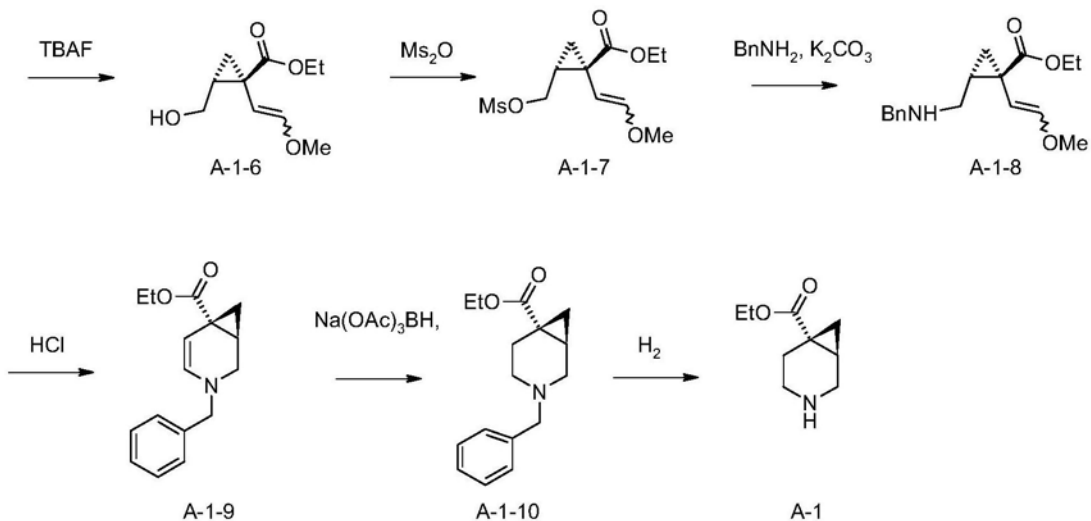
[0269] 最终化合物为由与表1中的化合物编号相应的化合物编号指定。中间体为给定与每一实施例的方案中所显示的结构式 及编号相应的带有连字符的编号。

[0270] 中间体的合成:

[0271] 实施例1:中间体(S)-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-6-甲酸乙酯(A-1)的制备



[0272]



[0273] 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下向存于EtOH中的21%NaOEt (53.3mL, 148.2mmol) 存于无水 EtOH (100mL) 中的经搅拌溶液中缓慢添加丙二酸二乙酯 (25g, 156mmol)。添加后, 将该反应混合物升温至室温, 并使其搅拌直至固体材料溶解为止。然后, 逐滴添加存于EtOH (5mL) 中的 (R)-环氧氯丙烷 (10.8mL, 140.5mmol)。使该混合物回流36h且然后使其冷却至室温并用水稀释。在减压下去除挥发性有机物并用EtOAc萃取所得残余物。将合并的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩。先通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供粗产物, 将该粗产物吸收于甲苯 (100mL) 中并用 K_2CO_3 (5.1g, 37.0mmol) 处理。在 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 下将该混合物加热3h。将该反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土垫过滤, 并用 DCM冲洗。在减压下浓缩滤液以提供A-1-1 (18g, 75%产率)。

[0274] 向A-1-1 (17.1g, 100.3mmol) 存于EtOH (150mL) 中的溶液中添加硼氢化钠 (2.85g, 75.4mmol)。在室温下将所得混合物搅拌2h且然后添加1N HCl (40 mL) 并在减压下浓缩该混合物。用EtOAc萃取残余物并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供A-1-2 (9.8g, 56%产率)。

[0275] 在 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 下向A-1-2 (7.3g, 41.9mmol) 存于DMF (200mL) 中的经搅拌溶液中添加咪唑 (5.71g, 83.8mmol)。在此温度下将该溶液搅拌1.5h且然后逐滴添加TBDPS-Cl (11.3mL, 44.0mmol) 存于DMF (70mL) 中的溶液。使所得溶液缓慢升温至室温, 并搅拌过夜。用MeOH稀释该反应混合物并在减压下去除挥发性有机物。将残余物用EtOAc稀释并用水、接着盐水洗

涤。在减压下浓缩有机相并通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-1-3 (12.2g, 71%产率)。

[0276] 在0℃下向A-1-3 (11.4g, 27.6mmol) 存于DCM (150mL) 中的经搅拌溶液中添加戴斯-马丁过碘烷 (14.1g, 33.2mmol)。在0℃下30min后, 去除冷却浴并将搅拌再维持1个小时。用NaHCO₃水溶液中和反应介质。将该混合物用 EtOAc稀释, 用水、接着盐水洗涤, 然后在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供A-1-4 (10.5g, 93%产率)。

[0277] 在0℃下将甲氧基甲基三苯基膦氯化物 (10.4g, 30.4mmol) 及叔丁醇钾 (3.4 g, 30.4mmol) 存于THF (120mL) 中的悬浮液搅拌30min。向此悬浮液中逐滴添加A-1-4 (10.4g, 25.3mmol) 存于THF (20mL) 中的溶液。在0℃下将该反应混合物搅拌1h, 然后升温至室温并搅拌过夜。将该反应混合物用水稀释并用 EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤, 然后在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供呈两种异构体的混合物的A-1-5 (10.0g, 90%产率)。

[0278] 向冷却至0℃的A-1-5 (10.0g, 22.8mmol) 存于THF (100mL) 中的经搅拌溶液中添加TBAF (27.4mL, 27.4mmol)。将该溶液升温至室温并搅拌1.5h。在减压下浓缩该混合物, 并通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供呈两种异构体的混合物的A-1-6 (4.2g, 92%产率)。

[0279] 向冷却至0℃的A-1-6 (2.8g, 14.0mmol) 存于DCM (30mL) 中的经搅拌溶液中添加TEA (5.3mL, 42.0mmol)、接着甲磺酸酐 (3.7g, 21.0mmol)。将该溶液升温至室温并搅拌2h。向该混合物中添加NaHCO₃饱和水溶液 (100mL)。分离各相并用DCM萃取水层。将合并的有机萃取物经无水MgSO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供A-1-7 (3.8g, 98%产率)。

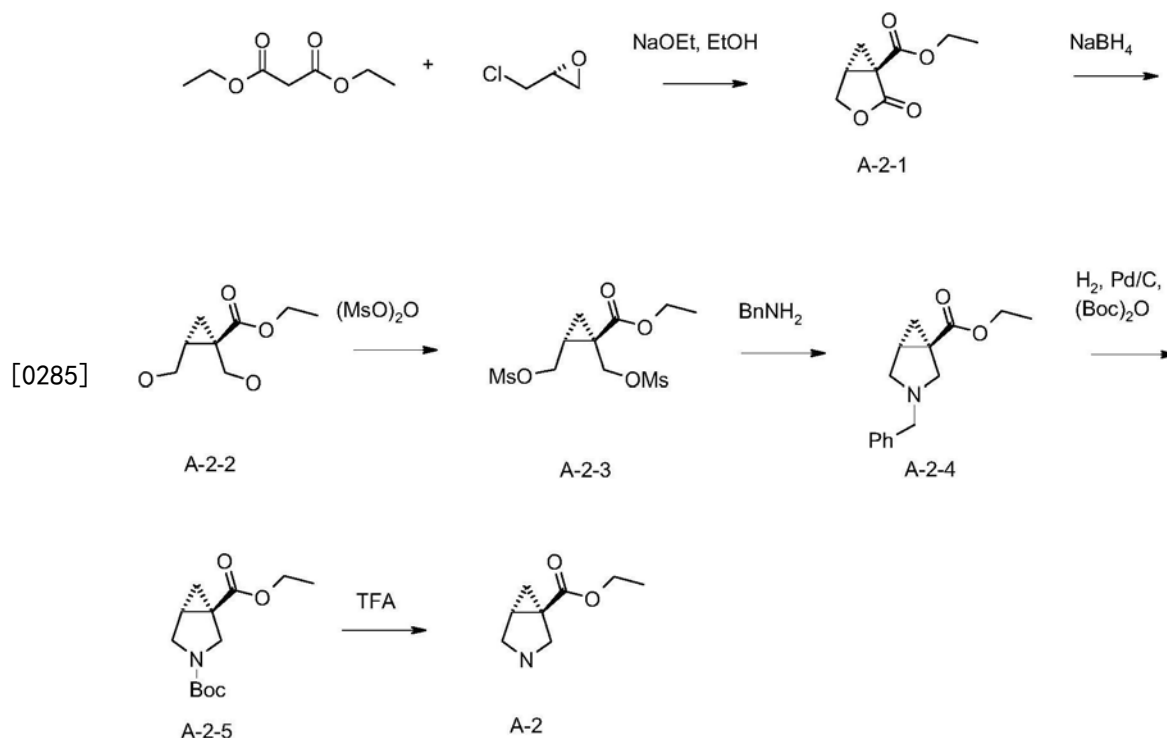
[0280] 向A-1-7 (3.8g, 13.7mmol) 存于ACN (30mL) 中的溶液中添加苄基胺 (2.2 mL, 20.5mmol)、接着K₂CO₃ (5.7g, 41.0mmol)。在80℃下将该混合物加热过夜, 然后冷却至室温。形成沉淀物, 通过过滤去除该沉淀物, 并彻底冲洗用 ACN滤垫。在减压下浓缩滤液, 并通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供 A-1-8 (2.6g, 66%产率)。

[0281] 在0℃下向A-1-8 (2.6g, 9.0mmol) 存于THF (30mL) 中的经搅拌溶液中添加6N HCl (4.5mL, 27mmol)。20min后, 去除冷却浴并使该反应混合物再搅拌5h。然后将该反应混合物用Na₂CO₃饱和水溶液中和并用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤并在减压下浓缩以得到A-1-9。

[0282] 在0℃下向A-1-9存于DCE (50mL) 中的经搅拌溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (3.6g, 17.1mmol)。在0℃下将该反应混合物搅拌2h, 然后通过添加 Na₂CO₃饱和水溶液消耗过量试剂。用EtOAc萃取该混合物, 并将有机相用盐水洗涤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供A-1-10 (1.4g, 自A-1-8为62%产率)。

[0283] 向烧瓶中装填碳载10%钯 (0.25g, 0.23mmol), 并将氛围抽空并用氩再填充三次。向此中添加A-1-10 (1.00g, 3.86mmol) 存于EtOH (40mL) 中的溶液。将该反应混合物置于氢氛围下, 在室温下搅拌三天, 然后借助硅藻土过滤并在减压下浓缩, 以提供A-1 (0.72g, 定量)。

[0284] 实施例2: 中间体(R)-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯(A-2)的制备



[0286] 向冷却至0℃的21%NaOEt溶液(53mL,150mmol)存于EtOH(100mL)中的溶液中添加丙二酸二乙酯(25g,16mmol)。当该混合物变稠时,添加额外 EtOH(50mL),并将该混合物升温至室温,并保持搅拌直至所有固体已溶解为止。向该混合物中逐滴添加(R)-环氧氯丙烷(10.8mL,140mmol)存于EtOH(5mL)中的溶液。添加后,将该混合物加热至回流并持续36h,且然后冷却至室温并用水稀释。用EtOAc萃取该溶液,并将合并的萃取物经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-2-1(13.5g,51%产率)。

[0287] 向A-2-1(11.5g,68mmol)存于EtOH(150mL)中的溶液中添加硼氢化钠(1.9g,51mmol)。在室温下将所得混合物搅拌2h。通过添加1N HCl溶液(40 mL)消耗过量反应物。将该混合物在减压下浓缩,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-2-2(8.5g,72%产率)。

[0288] 向冷却至0℃的A-2-2(8.2g,47mmol)存于DCM(100mL)中的溶液中添加TEA(25mL,190mmol)、接着磺酸酐(20g,120mmol)。添加后,将该溶液升温至室温并搅拌2h。向该混合物中添加NaHCO₃饱和水溶液(100mL)。分离各相并用DCM萃取水层。将合并的有机萃取物经无水MgSO₄干燥并在减压下浓缩,以提供A-2-3(15.5g,96%产率)。

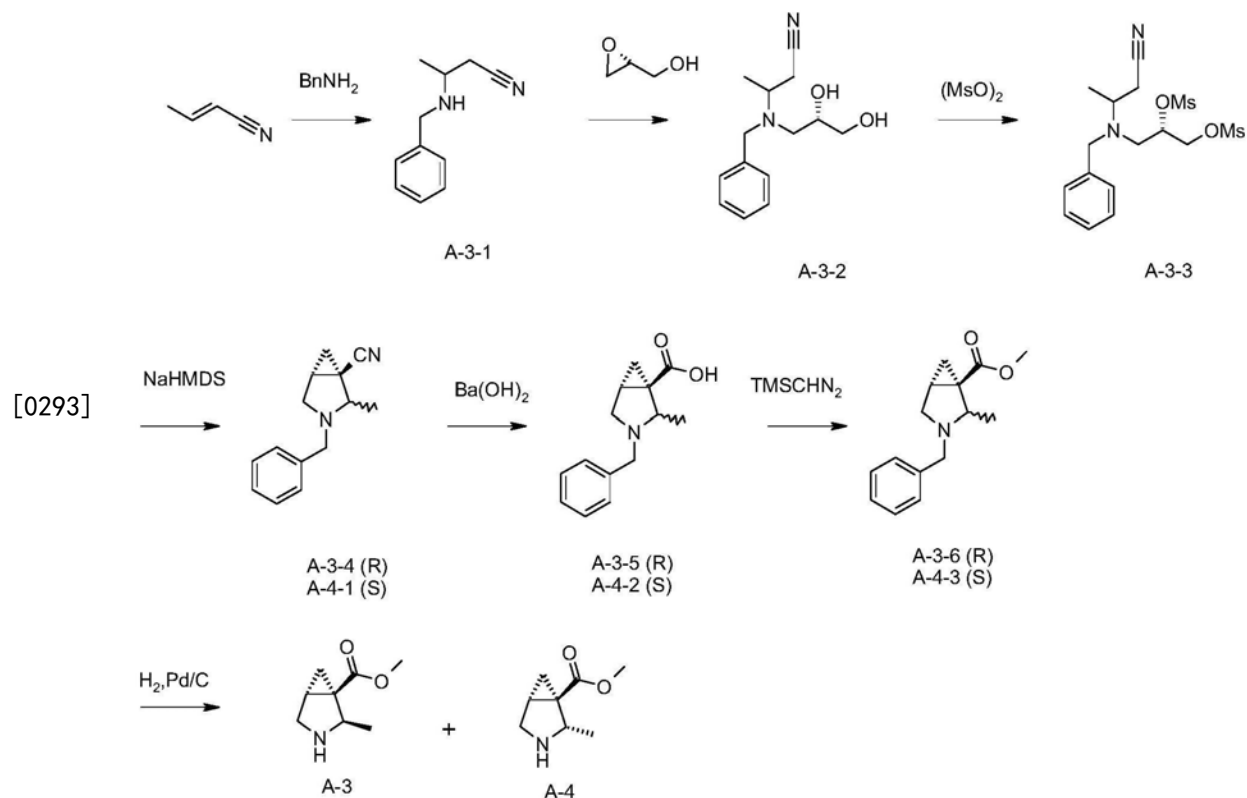
[0289] 将A-2-3(15.5g,45mmol)、苄基胺(7.7mL,70mmol)及K₂CO₃(19g,140 mmol)存于ACN(150mL)中的溶液加热至80℃并持续36h。冷却至室温后,通过过滤分离沉淀物并用ACN冲洗滤垫。在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-2-4(8.4g,73%产率)。

[0290] 在氢氛围下将胺A-2-4(1.4g,6.0mmol)、Boc₂O(2.0g,9.0mmol)及5% Pd/C(200mg)存于MeOH(60mL)中的混合物搅拌3h。过滤该混合物并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-2-5(1.5g,100%产率)。

[0291] 在0℃下向A-2-5(1.4g,5.8mmol)存于DCM(15mL)中的溶液中添加 TFA(4.4mL,58mmol)。在添加TFA后立即去除冰浴,并将该反应维持在室温下3h。然后在减压下去除溶

剂,并用DCM稀释残余物。将该混合物冷却至0℃并用NaHCO₃饱和水溶液中和。使所得异质混合物升温至室温并搅拌1 h。借助相分离器过滤该混合物,并用DCM彻底洗涤保留的水相。在减压下浓缩溶剂以提供A-2 (0.85g, 98%产率)。

[0292] 实施例3: 中间体 (1R, 2R) -2-甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯 (A-3) 及 (1R, 2S) -2-甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯 (A-4) 的制备



[0294] 将苄基胺 (11.2g, 104mmol) 及巴豆腈 (crotonitrile) (7.0g, 110mmol) 存于 EtOH (125mL) 中的溶液加热至回流并持续24h。将该混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-3-1 (13g, 73%产率)。

[0295] 将A-3-1 (13g, 74mmol) 及 (R)-缩水甘油 (11g, 150mmol) 存于EtOH (100 mL) 中的溶液加热至回流并持续2天。将该混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-3-2 (13g, 71%产率)。

[0296] 向冷却至0℃的二醇A-3-2 (11.5g, 46.0mmol) 存于DCM (150mL) 中的溶液中添加TEA (29mL, 232mmol)、接着磺酸酐 (24g, 140mmol)。将该溶液升温至室温并搅拌2h。向该混合物中添加NaHCO₃饱和水溶液 (100mL)。分离该混合物并用DCM萃取水层。将合并的有机萃取物经无水MgSO₄干燥并在减压下浓缩以提供A-3-3 (18.5g, 100%产率)。

[0297] 向含有THF (250mL) 的烧瓶中添加NaHMDS (100mL, 100mmol) 存于 THF中的1N溶液。将该溶液冷却至0℃,并逐滴添加A-3-3 (18.5g, 46mmol) 存于THF (50mL) 中的溶液。在0℃下将该混合物搅拌10min,然后去除冷却浴,并在室温下继续搅拌2h。通过添加NaHCO₃饱和水溶液消耗过量反应物。用EtOAc萃取该混合物,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供化合物A-3-4 (2.4g, 24%产率) 及化合物A-4-1 (2.7g, 28%产率)。

[0298] 将腈A-3-4 (2.4g, 11mmol) 及Ba(OH)₂ · 8H₂O (5.3g, 17mmol) 存于水 (100 mL) 中的混

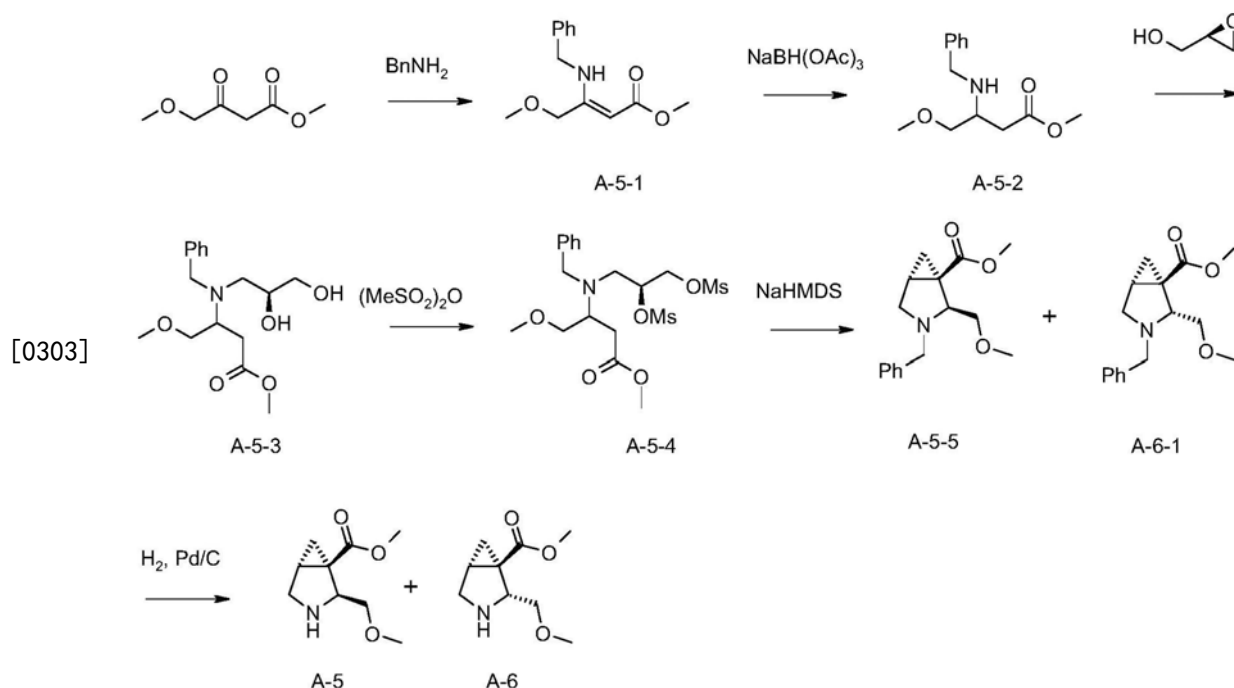
合物加热至回流并持续5天。将该混合物冷却至室温,并通过添加6N HCl溶液使该溶液酸化。在减压下浓缩该混合物,并将残余物悬浮于 EtOH中。过滤该混合物,并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-3-5 (2.6g, 99%产率)。

[0299] 向冷却至0℃的A-3-5 (2.6g, 11mmol) 存于MeOH (50mL) 中的溶液中添加TMSCHN₂,直至维持黄色为止。在0℃下将该混合物搅拌30min,且然后通过添加乙酸消耗过量试剂。在减压下浓缩该溶液,并通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-3-6 (1.8g, 65%产率)。

[0300] 在室温下在氢氛围下将A-3-6 (1.8g, 7.3mmol) 及5% Pd/C (0.50g) 存于 MeOH (20mL) 中的混合物搅拌过夜。通过硅藻土垫过滤该混合物,并用 MeOH冲洗滤垫。在减压下浓缩滤液以提供A-3 (1.1g, 97%产率)。

[0301] 中间体A-4可以类似方式自A-4-1制备。

[0302] 实施例4: 中间体 (1R, 2S) -2-甲氧基甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯 (A-5) 及 (1R, 2R) -2-甲氧基甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯 (A-6) 的制备



[0304] 在60℃下将4-甲氧基-3-氧代基-丁酸甲酯 (25g, 170mmol) 、苄基胺 (18.3 mL, 171mmol) 及乙酸 (0.50mL, 8.5mmol) 存于甲苯 (120mL) 中的溶液加热5h,然后冷却至室温。在减压下浓缩该混合物,并将残余物与甲苯共沸2次,以提供A-5-1 (40g, 100%产率)。

[0305] 向冷却至0℃的A-5-1 (20g, 85mmol) 存于DCE (200mL) 中的溶液中添加乙酸 (25mL, 420mmol) 及三乙氧基硼氢化钠 (54g, 250mmol) 。在0℃下将该混合物搅拌2h,然后升温至室温并再搅拌2h。在减压下浓缩该混合物,并用EtOAc稀释残余物。通过添加Na₂CO₃饱和水溶液使该混合物呈碱性。分离有机相,并用EtOAc萃取水相。将合并的萃取物经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-5-2 (18g, 89%产率)。

[0306] 将A-5-2 (18g, 75mmol) 及 (R) -(+) -缩水甘油 (11g, 150mmol) 存于MeOH (100mL) 中的溶液加热至回流并持续2天,然后冷却至室温并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-5-3 (14g, 59%产率)。

[0307] 向冷却至0℃的A-5-3 (10g, 32mmol) 存于DCM (100mL) 中的溶液中添加TEA (20mL,

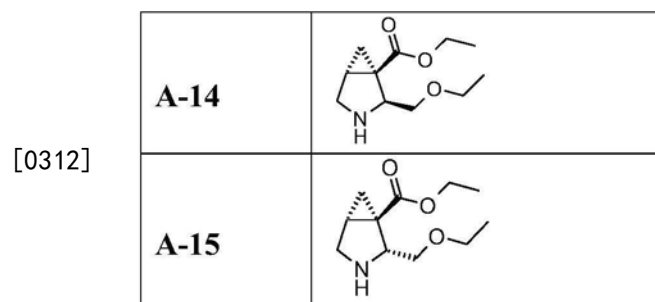
160mmol)、接着磺酸酐(17g, 96mmol)。将该溶液升温至室温并搅拌2h。将该混合物用NaHCO₃饱和水溶液(100mL)稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,并在减压下浓缩,以提供A-5-4(15g, 100%产率)。

[0308] 向烧瓶中装填THF(150mL)、接着NaHMDS存于THF(70mL, 70mmol)中的1N溶液。将该溶液冷却至-20℃,然后逐滴添加A-5-4(15g, 32mmol)存于THF(30mL)中的溶液。在-20℃下将该混合物搅拌1小时,然后使其缓慢升温至室温并再搅拌2h。通过添加NaHCO₃饱和水溶液使该反应淬灭,用EtOAc萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-5-5(1g, 11%产率)及A-6-1(2.1g, 21%产率)。

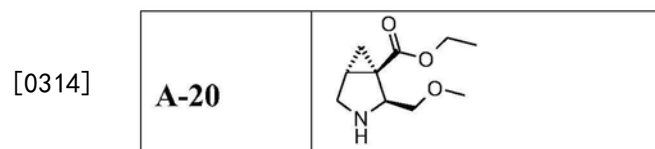
[0309] 在室温下在氢氛围下将A-5-5(1.6g, 5.8mmol)及5%Pd/C(0.50g)存于MeOH(10mL)中的混合物搅拌过夜。通过硅藻土垫过滤该混合物,并用MeOH冲洗滤垫。在减压下浓缩滤液以提供A-5(1.1g, 100%产率)。

[0310] 中间体A-6可以类似方式自A-6-1制备。

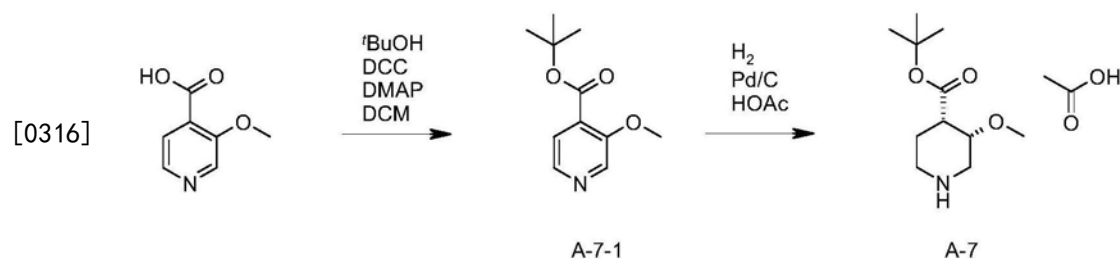
[0311] 中间体A-14及A-15可如针对中间体A-5及A-6所阐述使用4-乙氧基-3-氧代基-丁酸乙酯来制备。



[0313] 外消旋中间体A-20可如针对中间体A-5所阐述使用外消旋缩水甘油来制备。



[0315] 实施例5: 中间体顺式3-甲氧基哌啶-4-甲酸叔丁酯乙酸盐(A-7)的制备

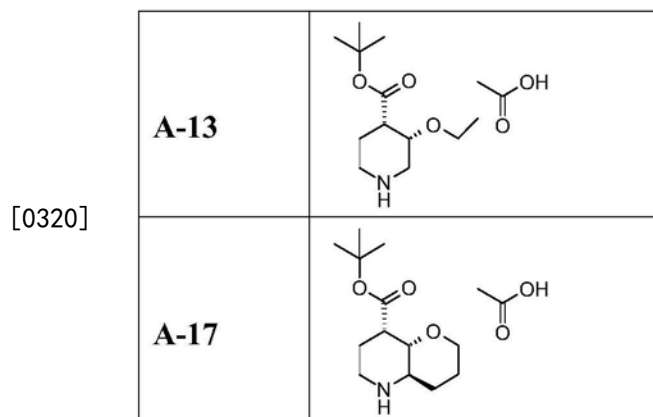


[0317] 向3-甲氧基吡啶-4-甲酸(10.0g, 65.3mmol)存于DCM(400mL)中的溶液中添加叔丁基醇(15.6mL, 163mmol)、DCC(21.6g, 104mmol)及DMAP(16.0g, 131mmol)。在室温下将该混合物搅拌3天。过滤固体,并在减压下将滤液浓缩至干燥。将粗物质先通过快速硅胶色谱纯化,然后与存于庚烷中的10% EtOAc一起研磨。过滤固体,并在减压下浓缩滤液以提供A-7-1(9.7g, 70%产率)。

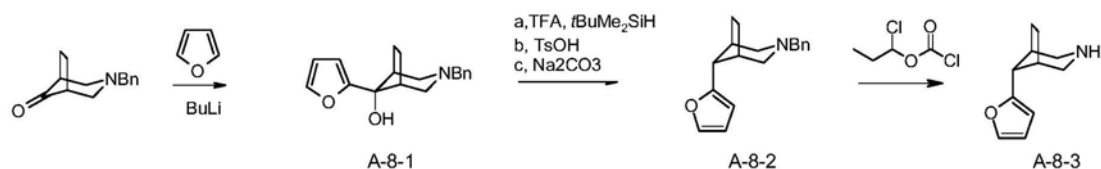
[0318] 在30巴(bar)氢压下在80℃下使在H-cube氢化器上使用10%Pd/C筒A-7-1(4.96g, 23.7mmol)存于HOAc(100mL)中的溶液氢化,且在0.5mL/min下再循环6天。在减压

下将溶液浓缩至干燥。将残余物溶解于MeCN/水(1:1)中并冷冻干燥以提供A-7(5.6g, 86%产率)。

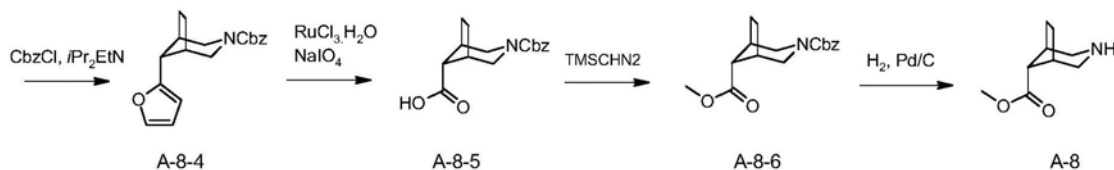
[0319] 以下中间体可以类似方式使用适当试剂制备。



[0321] 实施例6: 中间体3-[4-(2-羟基-5-甲基-苯基)-噻唑-2-基]-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8(同)-甲酸甲酯(A-8)的制备。



[0322]



[0323] 向在氩下并冷却至-20℃的呋喃(63mmol, 4.5mL)存于THF(30mL)中的经搅拌溶液中添加n-BuLi存于戊烷中的溶液(2.0N, 69mmol, 34.5mL)。将该混合物升温至室温并搅拌1h。然后将该混合物冷却至0℃并添加3-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-酮(13mmol, 2.7g)存于THF(5mL)中的溶液。将该混合物升温至室温并搅拌过夜。将该混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,且然后浓缩以提供A-8-1(3.5g, 100%产率)。

[0324] 向A-8-1(8.8mmol, 2.5g)存于DCM(30mL)中的溶液中添加TFA(88 mmol, 6.7mL)及叔丁基二甲基乙基硅烷(44mmol, 7.3mL)。在35℃下将该混合物搅拌过夜。在减压下浓缩该反应混合物,并将残余物溶解于乙酸乙酯中,相继用NaHCO₃水溶液、水及盐水洗涤。然后在减压下浓缩该混合物。将残余物溶解存于DCM(30mL)中,然后添加TsOH(8.8mmol, 1.7g)。在获得澄清溶液后,在减压下浓缩溶剂。使残余物自异丙醇:庚烷混合物重结晶并通过过滤收集。将所分离固体溶解于二氯甲烷中,且然后用碳酸钠水溶液、接着盐水洗涤。然后将该混合物经无水硫酸钠干燥,并浓缩以得到A-8-2(1.7g, 68%产率)。

[0325] 向A-8-2(3.2mmol, 0.85g)存于DCE中的经搅拌溶液中添加氯甲酸1-氯乙基酯(9.6mmol, 1.0mL)。在室温下将所得溶液搅拌10min,然后加热至80℃并持续3h。然后将该溶液冷却至室温并在减压下浓缩。将甲醇添加至残余物中,并将该混合物加热至回流并持续1h,然后冷却至室温并在减压下浓缩以提供A-8-3,其直接使用。

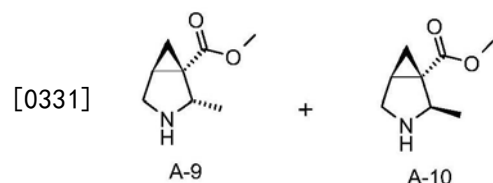
[0326] 将上文粗物质A-8-3溶解于DCM中,且然后相继添加休尼格碱(Hunig's base) (13mmol, 2.4mL) 及氯甲酸苄基酯 (6.4mmol, 0.9mL)。在室温下将所得溶液搅拌2h,且然后在减压下浓缩。在40℃下在真空烘箱中将残余物干燥过夜以提供A-8-4 (4.0g, 来自A-8-2的定量产率)。

[0327] 向A-8-4 (3.8mmol, 1.2g) 存于乙腈:四氯化碳:水的2:2:3混合物 (50mL) 中的溶液中添加过碘酸钠 (38mmol, 8.2g)。10min后,添加三氯化钨 (0.2mmol, 43mg)。将该混合物搅拌20min,然后用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,以提供A-8-5,其直接使用。

[0328] 将所分离A-8-5溶解存于MeOH中,并将该溶液冷却至0℃。向此混合物中逐滴添加三甲基硅基重氮甲烷(存于醚中的2.0N, 大约12mL),直至保持黄色为止。继续搅拌30min,然后通过添加乙酸消耗过量反应物。在减压下浓缩该溶液,并通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供A-8-6 (0.81g, 自 A-8-4为70%产率)。

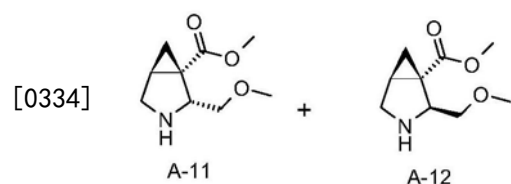
[0329] 在氢氛围下将A-8-6 (2.2mmol, 0.66g) 及碳载5%钯 (0.10g) 存于MeOH (5 mL) 中的悬浮液搅拌3h。将该混合物通过硅藻土垫过滤,用10%MeOH存于 DCM中的混合物冲洗,并在减压下浓缩滤液以提供A-8 (0.34g, 92%产率)。

[0330] 实施例7: 中间体 (1S, 2S) -2-甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯 (A-9) 及 (1S, 2R) -2-甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯 (A-10) 的制备



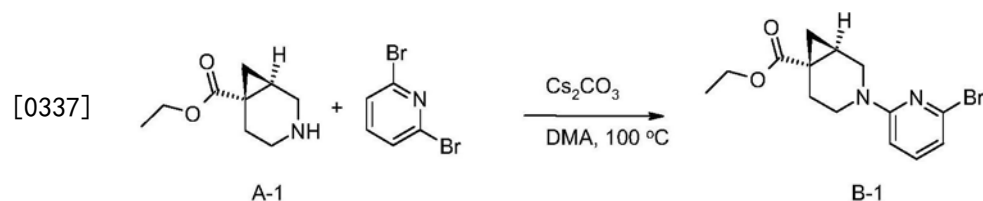
[0332] 中间体A-9及A-10可如针对实施例3中的中间体A-3及A-4所阐述使用(S)-(-)-缩水甘油来制备。

[0333] 实施例8: 中间体 (1S, 2R) -2-甲氧基甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯 (A-11) 及 (1S, 2S) -2-甲氧基甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯 (A-12) 的制备



[0335] 中间体A-11及A-12可如针对实施例4中的中间体A-5及A-6所阐述使用(S)-(-)-缩水甘油来制备。

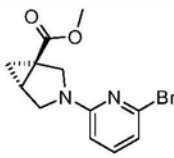
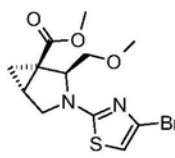
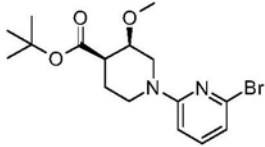
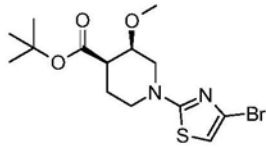
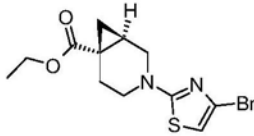
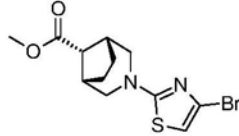
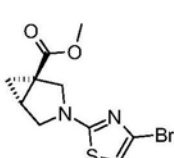
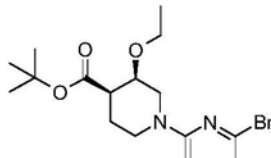
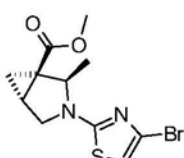
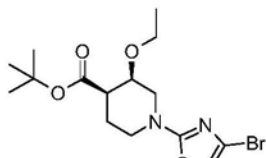
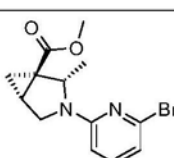
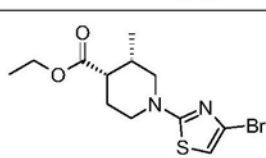
[0336] 实施例9: 中间体 (1R, 6S) -3-(6-溴-吡啶-2-基)-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-6-甲酸乙酯 (B-1) 的制备



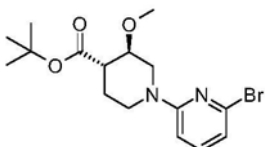
[0338] 向A-1 (2.01g, 11.8mmol) 存于DMA (30mL) 中的溶液中添加2,6-二溴吡啶 (3.65g,

15.4)、接着碳酸铯(8.11g, 24.9mmol)。在100℃下将该反应混合物加热过夜, 且然后冷却至室温并用水及MTBE。稀释分离有机相, 并用MTBE 萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。经由快速硅胶色谱纯化粗材料以提供B-1 (2.6g, 68%产率)。

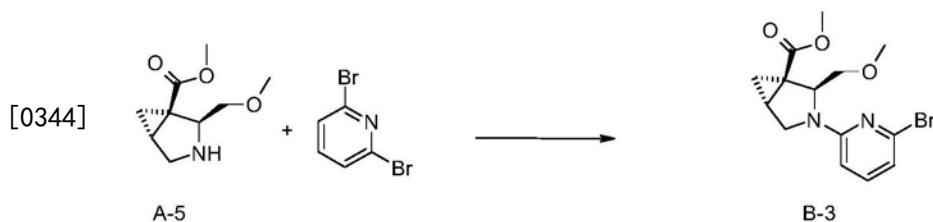
[0339] 以下中间体可以类似方式使用适当试剂制备。

B-2		B-11	
B-6		B-12	
B-7		B-13	
B-8		B-18	
B-9		B-19	
B-10		B-20	

[0341] 在B-6生成期间以下中间体以次要组份分离。

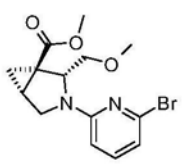
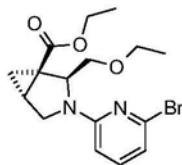
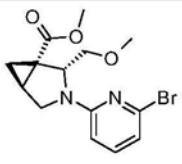
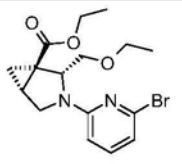
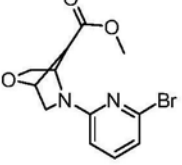
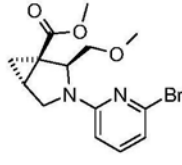
B-25	
-------------	---

[0343] 实施例10: 中间体 (1R, 2S) -3-(6-溴-吡啶-2-基)-2-甲氧基甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯 (B-3) 的制备

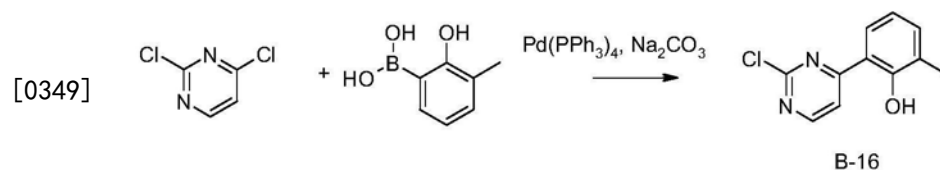


[0345] 在130℃下将A-5 (1.1g, 5.8mmol) 及2,6-二溴吡啶 (4.2g, 17mmol) 存于 2,2,6,6-四甲基哌啶 (3.5mL, 17mmol) 中的悬浮液加热48h。将该反应混合物冷却至室温并用EtOAc稀释。将该混合物用NaHCO₃饱和水溶液、接着盐水洗涤, 且然后在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供B-3 (1.7 g, 84%产率)。

[0346] 以下中间体可以类似方式使用适当试剂制备。中间体B-26为外消旋的, 自外消旋中间体A-20生成。

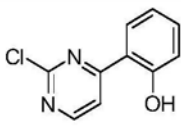
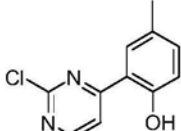
[0347]	B-4		B-21	
	B-5		B-22	
	B-17		B-26	

[0348] 实施例11: 中间体2-(2-氯-嘧啶-4-基)-6-甲基-酚 (B-16) 的制备



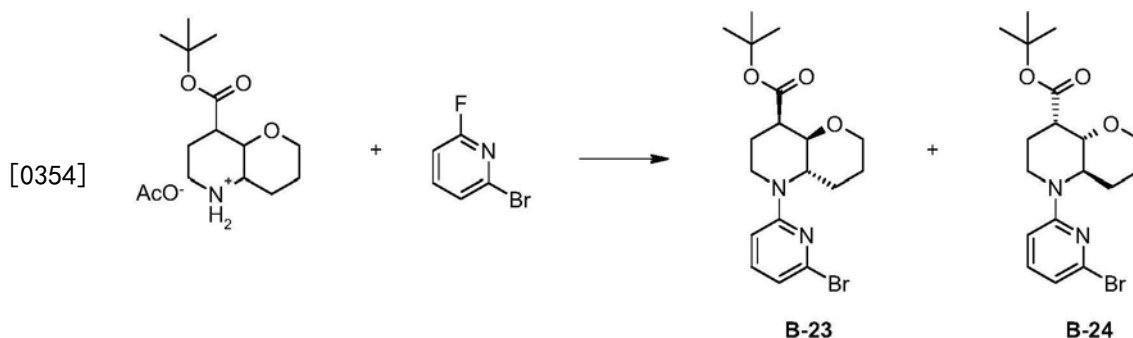
[0350] 向3.0g (20mmol) 的2,4-二氯-嘧啶存于二噁烷: 水的10:1混合物 (220mL) 中的溶液中添加3.3g (22mmol) 的2-羟基-3-甲基-苯基硼酸、接着6.0g (57 mmol) 的碳酸钠。使氩鼓泡穿过该溶液并持续15min, 然后添加2.4g (2.1mmol) 的四(三苯基膦) 钯 (0)。在100℃下将该反应加热过夜, 然后冷却至室温, 并借助硅藻土过滤。将滤垫用EtOAc洗涤, 然后置于新接受的烧瓶上, 并用MeOH: DCM的1:1混合物洗涤。在减压下将滤液浓缩至B-16 (1.60g, 36.0%)

[0351] 以下中间体可以类似方式使用适当试剂制备。

[0352]	B-14	
	B-15	

[0353] 实施例12: 中间体 (4aS, 8R, 8aR) -5-(6-溴-吡啶-2-基)-八氢-吡喃并[3,2-b] 吡啶-8-甲酸叔丁酯 (B-23) 及 (4aR, 8S, 8aS) -5-(6-溴-吡啶-2-基)-八氢-吡喃并[3,2-b] 吡

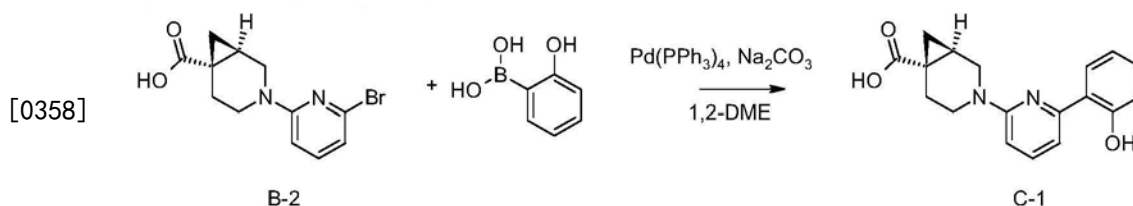
啉-8-甲酸叔丁酯 (B-24) 的制备



[0355] 将2-溴-6-氟吡啶 (0.97g, 5.5mmol) 添加至A-17 (1.0g, 3.3mmol) 存于 DMSO中的溶液中。在120℃下将所得混合物加热18h。在减压下去除一半体积的DMSO, 且先通过快速反相色谱纯化剩余溶液以提供非对映异构体的混合物。通过快速硅胶色谱使用5%至45%EtOAc存于庚烷中的梯度洗脱拆分非对映异构体混合物, 以分别提供中间体B-23 (0.183g, 14%) 及B-24 (182g, 14%)。

[0356] 中间体B-23及B-24可自热庚烷/EtOAc重结晶以提供白色针状物。基于单晶X射线结果指定中间体B-23及B-24相对立体化学。未测定绝对立体化学并任意指定所绘示结构。

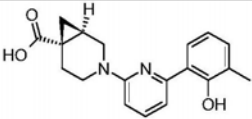
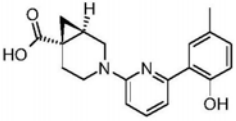
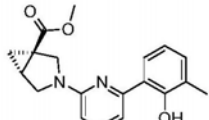
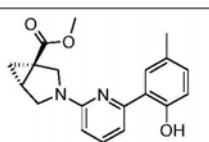
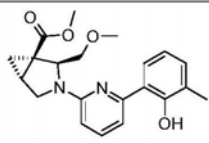
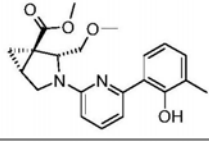
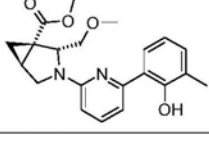
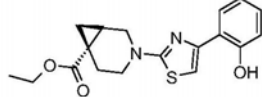
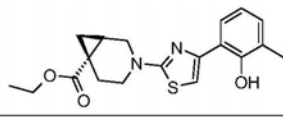
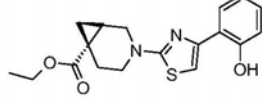
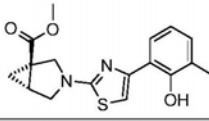
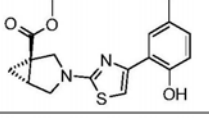
[0357] 实施例13: 中间体 (1R, 6S) -3-[6-(2-羟基-苯基)-吡啶-2-基]-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-6-甲酸 (C-1) 的制备



[0359] 向B-1 (0.204g, 0.628mmol) 及2-羟基苯基硼酸 (0.113g, 0.816mmol) 存于 1,2-DME (12mL) 中的溶液中通入氮气大约10min。然后, 引入四(三苯基膦) 钯 (0.849g, 0.0735mmol), 接着引入的20%碳酸钠水溶液 (1.0mL, 2.0mmol)。向该反应混合物中再通入氮气15min, 且然后在125℃下在微波反应器中加热30min。通过快速硅胶管柱色谱纯化粗材料以提供 (0.20g, 96%产率) 的C-1。

[0360] 以下中间体可以类似方式使用适当试剂制备。

[0361]

中间体	制自	结构
C-2	B-1	
C-3	B-1	
C-4	B-2	
C-5	B-2	
C-6	B-3	
C-7	B-4	
C-8	B-5	
C-13	B-7	
C-14	B-7	
C-15	B-7	
C-16	B-8	
C-17	B-8	

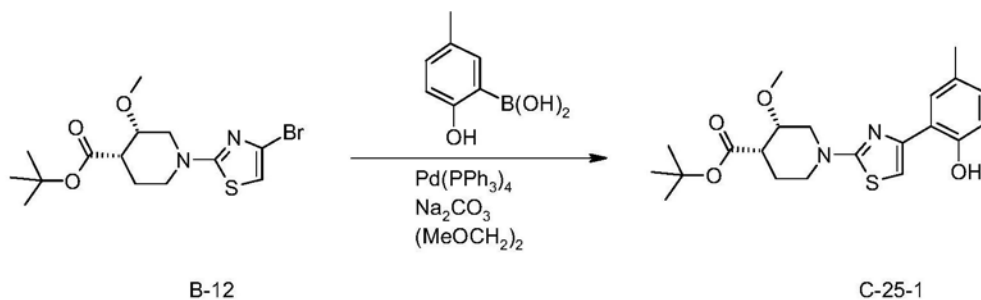
[0362]

C-18	B-8	
C-19	B-9	
C-20	B-10	
C-21	B-11	
C-22	B-11	
C-27	B-13	
C-33	B-7	
C-34	B-3	
C-35	B-3	
C-36	B-3	
C-37	B-3	
C-45	B-17	

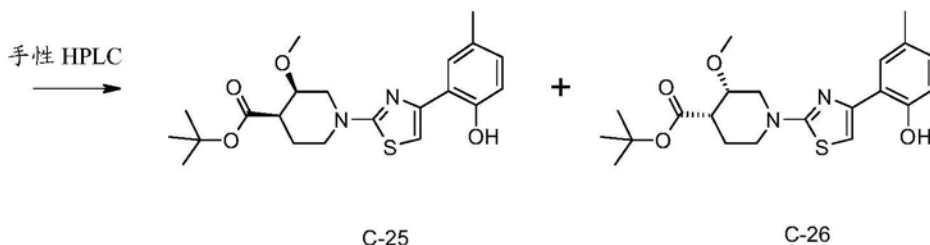
[0363]

C-59	B-20	
C-60	B-21	
C-61	B-22	
C-62	B-23	
C-63	B-24	
C-65	B-26	

[0364] 实施例14: 中间体 (3S,4S)-1-[4-(2-羟基-5-甲基-苯基)-噻唑-2-基]-3-甲氧基-哌啶-4-甲酸叔丁酯 (C-25) 及 (3R,4R)-1-[4-(2-羟基-5-甲基-苯基)-噻唑-2-基]-3-甲氧基-哌啶-4-甲酸叔丁酯 (C-26) 的制备。



[0365]



[0366] 向B-12 (3.28g, 8.69mmol) 存于DME (35mL) 中的溶液中添加2-羟基-5-甲基苯基硼酸 (1.65g, 10.87mmol)、四(三苯基膦) 钯 (1.0g, 0.87mmol) 及2M Na₂CO₃水溶液 (13.0mL, 26.0mmol)。在回流下将该混合物加热3h, 然后冷却至室温并用水 (50mL) 稀释。用EtOAc萃取

该混合物,并将合并的有机层用盐水洗涤,然后在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物,以提供 C-25-1 (2.73g, 77%产率)。

[0367] 在100巴下在40℃下在Chiralpak IA管柱 (21×250mm) 上使用80mL/min 的于超临界CO₂中的25%MeOH拆分外消旋物以提供C-25 (1.05g, 30%产率) 及C-26 (1.05g, 30%产率)。使用单晶X射线衍射证实绝对立体化学。

[0368] 以下中间体可自中间体B-12以类似方式使用适当试剂制备。使用单晶X 射线衍射证实C-23及C-24的绝对立体化学。未测定C-42、C-43及C-44的绝对立体化学并任意指定所绘示结构。

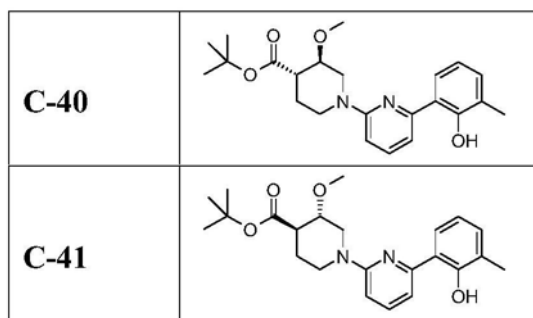
[0369]	C-23		C-43	
	C-24		C-44	
	C-42			

[0370] 以下中间体可自B-6中间体以类似方式使用适当试剂制备。使用单晶X 射线衍射证实C-9、C-10、C-11及C-12的绝对立体化学。未测定C-38及C-39 的绝对立体化学并任意指定所绘示结构。

[0371]	C-9		C-12	
	C-10		C-38	
	C-11		C-39	

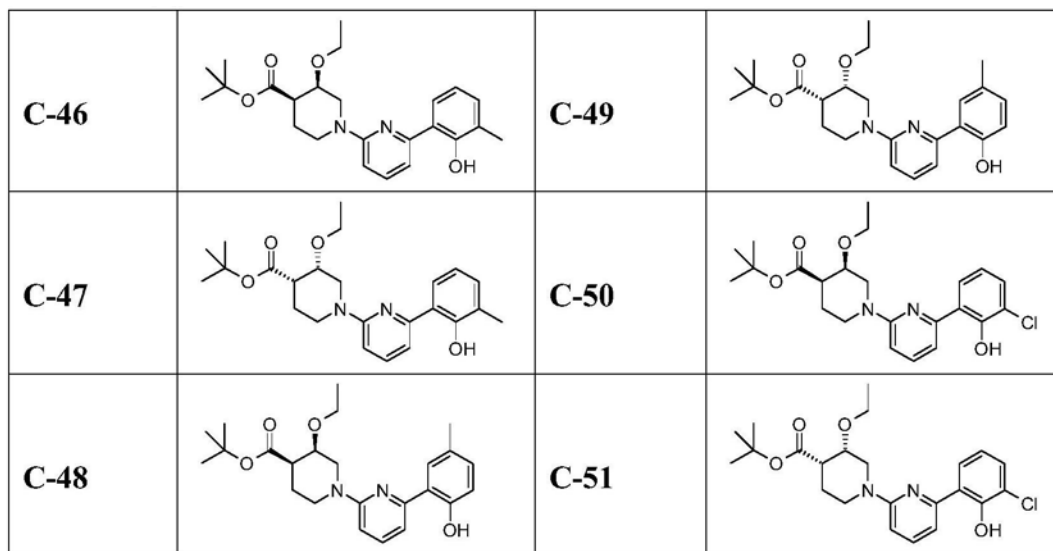
[0372] 在C-9及C-10的生成期间分离以下中间体。通过¹H-NMR实验证实相对立体化学。未测定绝对立体化学并任意指定所绘示结构。

[0373]



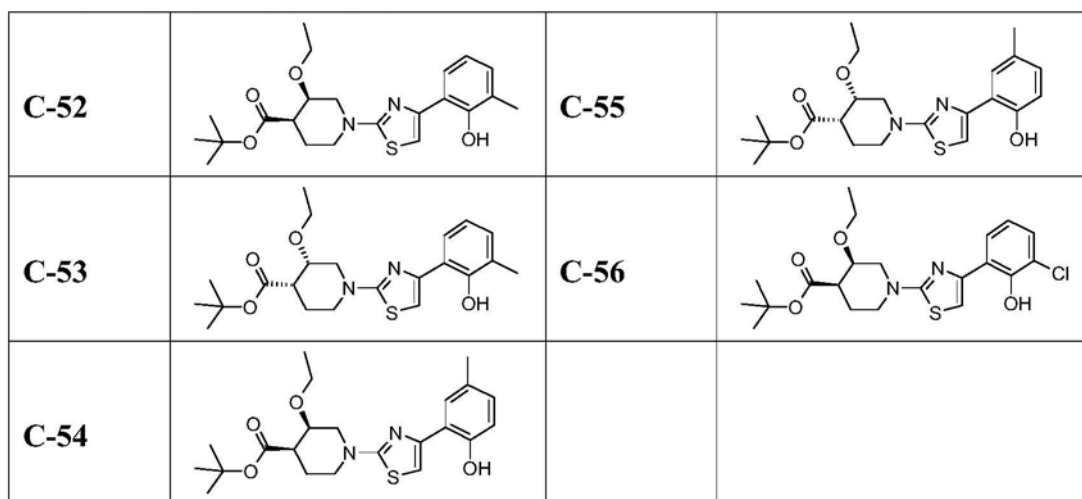
[0374] 以下中间体可自中间体B-18以类似方式使用适当试剂制备。未测定绝对立体化学并任意指定所绘示结构。

[0375]

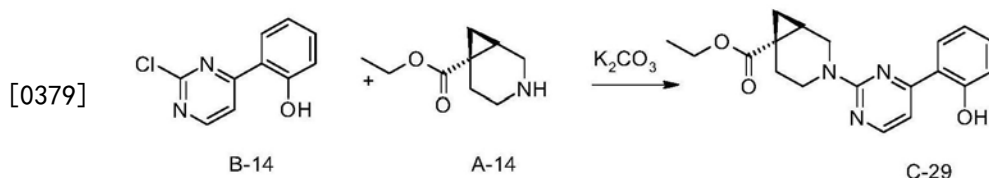


[0376] 以下中间体可自中间体B-19以类似方式使用适当试剂制备。未测定绝对立体化学并任意指定所绘示结构。

[0377]

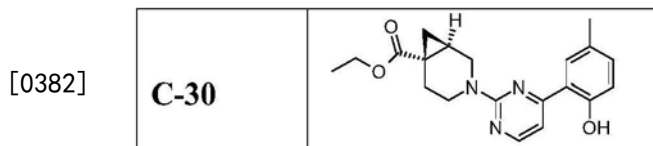


[0378] 实施例15: 中间体 (1R,6S)-3-[4-(2-羟基-苯基)-噻唑-2-基]-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-6-甲酸乙酯 (C-29) 的制备

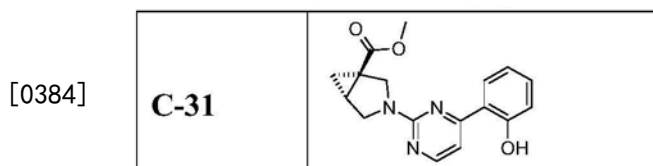


[0380] 向0.200g (0.968mmol) 的B-14存于DMF (5mL) 中的溶液中添加0.35g (2.1mmol) 的A-14、接着1.0g (7.2mmol) 的碳酸钾。在80℃下将该混合物加热2天,然后冷却至室温并用水稀释。用EtOAc萃取该混合物。将合并的有机萃取物用水、接着盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供C-29 (0.221g, 67.3%)。

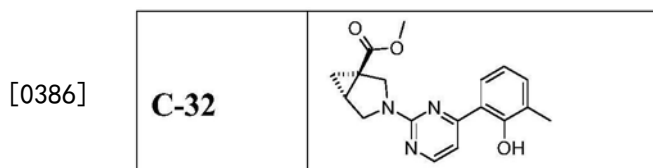
[0381] 以下中间体可自中间体B-13及A-14以类似方式使用适当试剂制备。



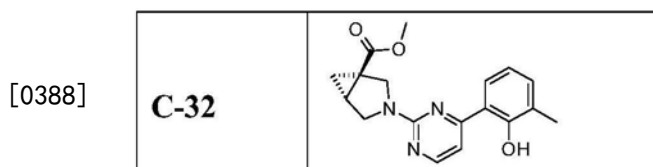
[0383] 以下中间体可自中间体B-14及A-2以类似方式使用适当试剂制备。



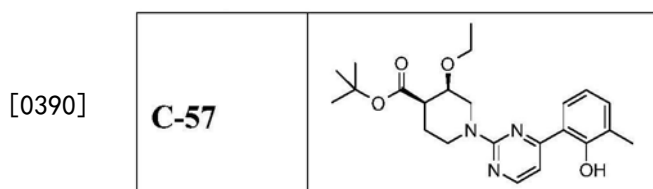
[0385] 以下中间体可自中间体B-16及A-2以类似方式使用适当试剂制备。



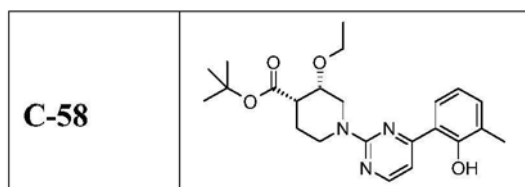
[0387] 以下中间体可自中间体B-16及A-4以类似方式使用适当试剂制备。



[0389] 以下中间体可自中间体B-16及A-13以类似方式使用适当试剂制备。在 100巴下在40℃下在Chiralpak IA管柱 (21×250mm) 上使用80mL/min的于超临界CO₂中的25%MeOH拆分外消旋物,以提供C-57及C-58 (1.05g, 30%产率)。未测定绝对立体化学并任意指定立体化学。

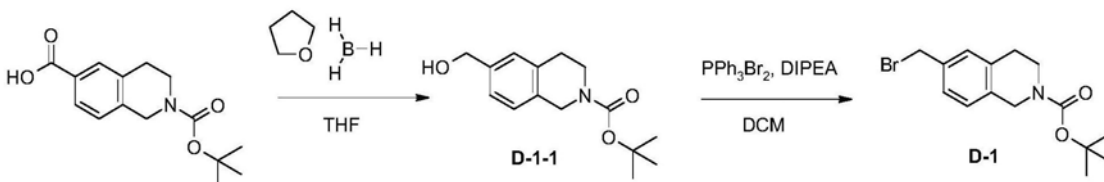


[0391]



[0392] 实施例16: 中间体6-溴甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (D-1) 的制备

[0393]

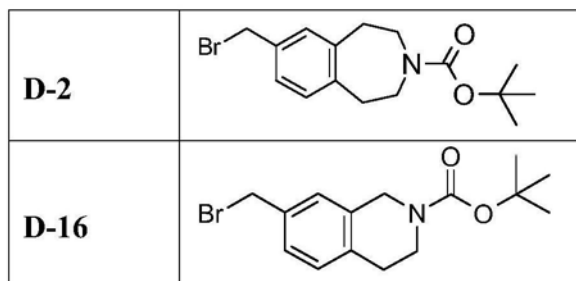


[0394] 在氮下在25℃下经由注射器向3,4-二氢-1H-异喹啉-2,6-二甲酸2-叔丁酯 (12.50g, 45.08mmol) 存于无水THF (125.0mL) 中的溶液中添加硼烷THF复合物 (99.17mL, 99.17mmol)。在25℃下将该混合物搅拌16h, 然后缓慢添加水 (10.0mL), 接着添加2.0M Na₂CO₃ (15.0mL)。将此混合物搅拌15min, 且然后用EtOAc稀释, 并收集有机层。将有机物用1M HCl冲洗, 经MgSO₄干燥, 并在减压下浓缩以提供油状物。通过硅胶色谱纯化该油状物以产生呈白色固体的D-1-1 (11.8g, 99.3%产率)。

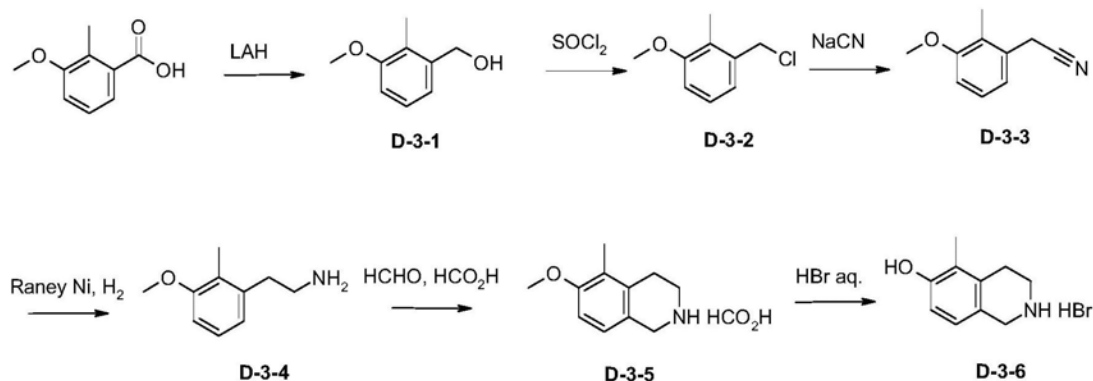
[0395] 在0℃下向醇D-1-1, (9.50g, 36.1mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (9.43mL, 54.1mmol) 存于二氯甲烷 (200.0mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (23.79g, 54.11mmol)。将该反应搅拌1h, 然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱纯化所得残余物以产生呈白色固体的D-1 (8.74g, 74%产率)。

[0396] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

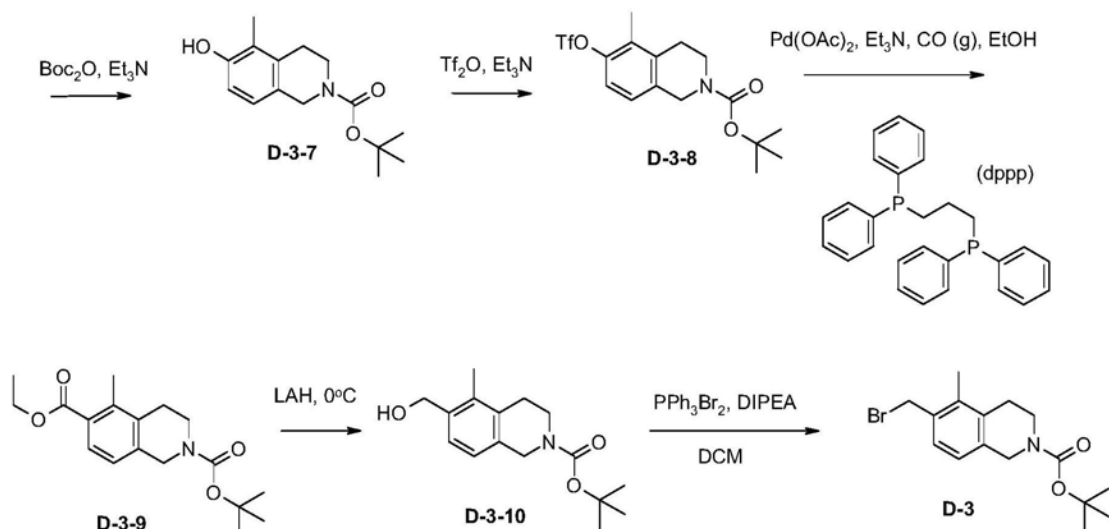
[0397]



[0398] 实施例17: 中间体6-溴甲基-5-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (D-3) 的制备



[0399]



[0400] 在0℃下将3-甲氧基-2-甲基-苯甲酸 (350g, 2.10mol) 存于THF (1.4L) 中的溶液添加至LAH (95.9g, 1.40mol) 存于THF (2.5L) 中的浆液中。在室温下将该混合物搅拌0.5h, 然后加热至回流并持续1h。然后将该混合物冷却至0℃, 并通过添加氯化铵饱和水溶液缓慢淬灭。添加大量过量的固体Na₂SO₄及EtOAc, 然后通过过滤收集固体。在减压下浓缩滤液以提供粗D-3-1 (350g, 定量产率), 其直接用于下一步骤中。

[0401] 在-10℃下向化合物D-3-1 (294.0g, 1.90mol) 存于二氯甲烷 (2.2L) 中的溶液中添加亚硫酰氯 (SOCl₂) (460.0g, 3.90mol)。然后将该反应混合物加热至回流并持续1h, 接着在减压下浓缩, 以提供粗D-3-2 (298g, 92%产率), 其直接用于下一步骤中。

[0402] 在室温下将化合物D-3-2 (298.0g, 1.8mol) 及NaCN (154.5g, 2.1mol) 存于DMF (1.2L) 中的混合物搅拌12h, 然后用EtOAc及H₂O萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚:EtOAc=50:1) 纯化残余物以产生中间体D-3-3 (230.0g, 79%产率)。

[0403] 在H₂ (50psi) 下在室温下将化合物D-3-3 (180.0g, 1.10mol)、雷氏 (Raney) Ni (40.0g) 及氨水 (250.0mL) 存于MeOH (1.0L) 中的混合物搅拌5h。然后将该混合物过滤并浓缩, 以得到化合物D-3-4 (165.0g), 其直接用于下一步骤中。

[0404] 在50℃下将化合物D-3-4 (165.0g, 1.0mol) 及甲醛水溶液 (HCHO) (37 wt.%, 30g, 1.0mol) 存于甲酸 (HCO₂H) (1.5L) 中的溶液搅拌过夜。在减压下去除溶剂以提供化合物D-3-

5 (150.0g), 其直接用于下一步骤中。

[0405] 将化合物D-3-5 (150.0g, 847mmol) 悬浮于HBr水溶液 (48%, 1.0L) 中, 然后加热至 100℃过夜。在减压下去除溶剂, 提供化合物D-3-6 (195.0g), 其直接用于下一步骤中。

[0406] 向化合物D-3-6 (195.0g, 799mmol) 存于THF (1.0L) 及H₂O (1.0L) 中的溶液中添加 Et₃N (242.0g, 2.4mol) 及Boc₂O (174.0g, 799mmol)。在室温下将所得混合物搅拌过夜, 然后用 EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (使用10:1的石油醚:EtOAc) 纯化粗产物, 以提供化合物D-3-7 (100.0g, 经4个步骤为 56%产率)。

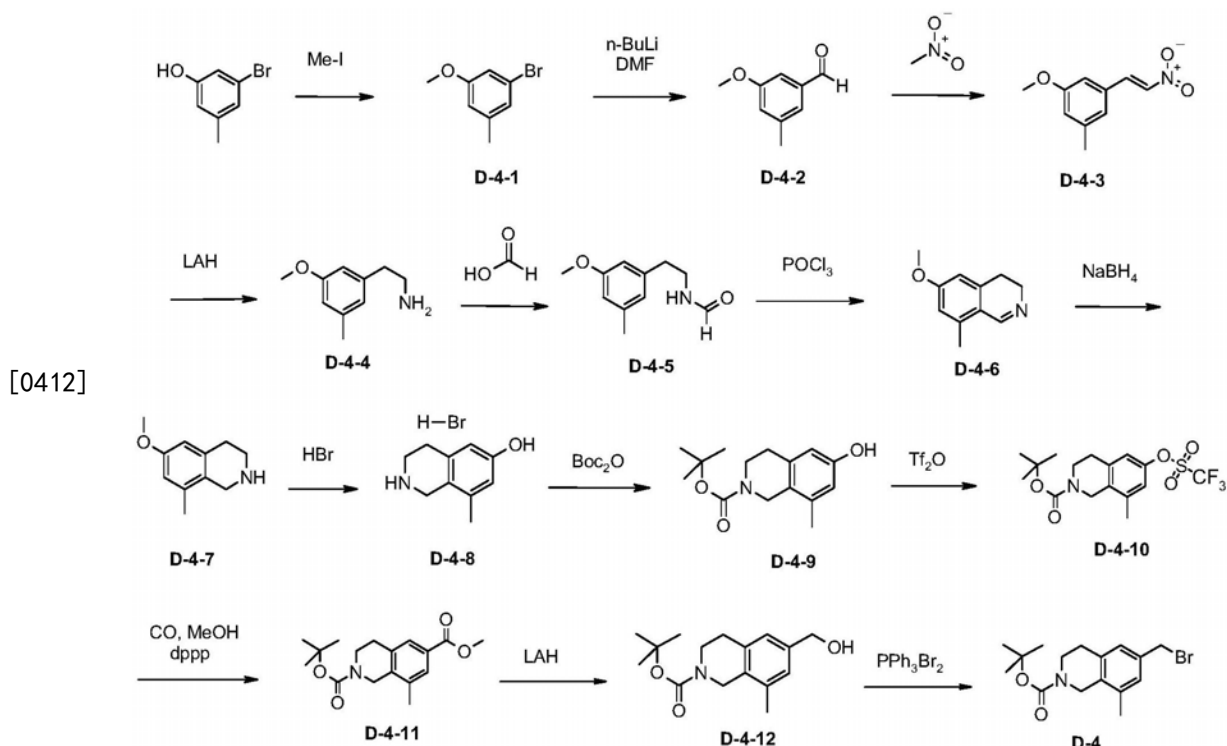
[0407] 经由加料漏斗向冷却至0℃的化合物D-3-7 (100g, 380mmol) 及Et₃N (76.8g, 760mmol) 存于二氯甲烷 (1.5L) 中的溶液中添加三氟甲磺酸酐 (Tf₂O) (107.0g, 380mmol)。在完全添加Tf₂O后, 然后该溶液升温至室温并持续5h。然后用H₂O处理该反应混合物并分离二氯甲烷及有机相。将有机相用盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。然后将该混合物过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱 (使用20:1的石油醚:EtOAc) 纯化残余物, 以提供化合物D-3-8 (105g, 70%产率)。

[0408] 将化合物D-3-8 (50.0g, 127mmol) 与乙酸钼 (II) (5.0g)、dppp (5.0g) 及 Et₃N (25.7g, 254mmol) 合并于EtOH (1.0L) 中。然后在80℃下在CO的氛围下在4MPa的压力下将该混合物搅拌过夜。将该混合物冷却至室温并通过过滤去除固体。在减压下浓缩滤液并通过快速硅胶色谱 (使用20:1的石油醚:EtOAc) 纯化残余物, 以提供化合物D-3-9 (25.0g, 62%产率)。

[0409] 经30min向冷却至-30℃的LAH (12.5g, 330mmol) 存于THF (400mL) 中的溶液中逐滴添加化合物D-3-9 (35.0g, 110mmol) 存于THF (400mL) 中的溶液。添加后, 在0℃下将该反应混合物搅拌30min, 然后用H₂O及二氯甲烷处理。将有机相:分离, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 且然后在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱 (使用10:1的石油醚:EtOAc) 纯化粗产物, 以提供期望中间体D-3-10 (21.1g, 69%产率)。

[0410] 在0℃下向醇D-3-10, (6.00g, 21.6mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (5.65mL, 32.5mmol) 存于二氯甲烷 (200mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (14.3g, 32.5mmol)。将该反应搅拌1h, 且然后在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化所得残余物, 以提供呈白色固体的D-3 (6.60g, 90%产率)。

[0411] 实施例18: 中间体6-溴甲基-8-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (D-4) 的制备。



[0413] 向3-溴-5-甲基-酚 (185g; 0.940mol) 及 K_2CO_3 (437g, 3.17mol) 存于丙酮 (2 L) 中的混合物中添加MeI (424g, 2.99mol)。在40℃下将该混合物搅拌16h。将该混合物冷却至室温, 过滤, 并在减压下浓缩。过滤后, 通过快速硅胶色谱纯化该混合物, 以提供呈浅黄色油状物的1-溴-3-甲氧基-5-甲基-苯D-4-1 (189g, 定量产率)。

[0414] 在-70℃下向D-4-1 (200g, 0.995mol) 存于无水THF (1.7L) 中的混合物中逐滴添加n-BuLi存于己烷 (438ml; 1.09mol) 中的溶液。在-70℃下搅拌1h后, 在-70℃下逐滴添加无水DMF (76.3g, 1.04mol)。此后, 在-70℃下将该混合物搅拌1h。将该混合物倾倒入 NH_4Cl (1L) 中并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩, 以提供呈黄色油状物的D-4-2 (147g, 98%产率)。

[0415] 使D-4-2 (150g, 0.999mol) 及 NH_4OAc (30.8g, 0.40mol) 存于 $MeNO_2$ (1.5 L) 中的混合物回流16h。将该混合物浓缩, 然后用EtOAc (1000mL) 稀释, 并依序用水 (1L)、接着盐水 (100mL) 洗涤。将有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。将该混合物与PE:EtOAc=10:1一起研磨10min, 并通过过滤收集固体, 以提供呈黄色固体的D-4-3 (80g, 42%产率)。

[0416] 在0℃下向 $LiAlH_4$ (78.6g, 2.00mol) 存于无水THF (1L) 中的混合物中添加D-4-3 (78g, 0.404mol) 存于THF (200mL) 中的溶液。将该混合物加热至70℃并搅拌16h。将该混合物冷却至0℃, 用水 (78mL)、接着15%wt. $NaOH$ 溶液 (78mL) 且然后用额外水 (235mL) 缓慢淬灭。过滤后, 在减压下浓缩该混合物, 以提供呈浅黄色油状物的D-4-4 (40g, 60%产率)。

[0417] 在90℃下将化合物D-4-4 (66g, 0.40mol) 及甲酸 (73.5g, 1.60mol) 存于二噁烷 (600mL) 中的混合物搅拌16h。在减压下浓缩该混合物, 以提供呈黄色固体的D-4-5 (77g, 90%产率)。

[0418] 在15℃下向D-4-5 (76.0g, 0.354mol) 存于二氯甲烷 (2.5L) 中的溶液中添加 $POCl_3$ (155g, 1.01mol)。添加后, 使该混合物回流3h, 然后冷却至室温。在减压下浓缩该溶液。向残余物中添加水 (1.5L)、甲苯 (1.5L) 及20% $NaOH$ (500mL)。然后使该混合物回流1h, 然后冷却

至室温。将该混合物用EtOAc 稀释,并用水、接着盐水洗涤。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,且然后在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱(PE:EtOAc=10:1)纯化残余物,以提供呈褐色油状物的D-4-6 (58.5g, 94%产率)。

[0419] 在0℃下向D-4-6 (58.5g, 0.334mol) 存于MeOH (500mL) 中的溶液中添加 NaBH₄ (63.3g, 1.67mol)。在0℃下将该混合物维持4h。用1N HCl (100mL) 使该溶液淬灭。通过添加NaHCO₃将pH调整至pH 8。用DCM萃取该混合物。将合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,以提供呈褐色油状物的 D-4-7。

[0420] 将粗D-4-7 (83g, 0.47mol) 存于HBr溶液(存于水中的40%, 500mL) 中的溶液加热至90℃并持续12h。在减压下浓缩该溶液,以获得D-4-8,其直接用于下一反应中。

[0421] 向粗D-4-8存于DCM (1L) 中的溶液中添加Boc₂O (72g, 0.33mol) 及三乙胺 (63g, 0.62mol)。在15℃下将所得混合物搅拌12h,然后用DCM (1500mL) 及水 (100mL) 稀释。将有机物层分离并用0.5N HCl (100mL)、接着盐水 (100 mL) 洗涤。将有机相经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物,以提供呈白色固体的D-4-9 (33.4g, 自D-4-6为34%产率)。

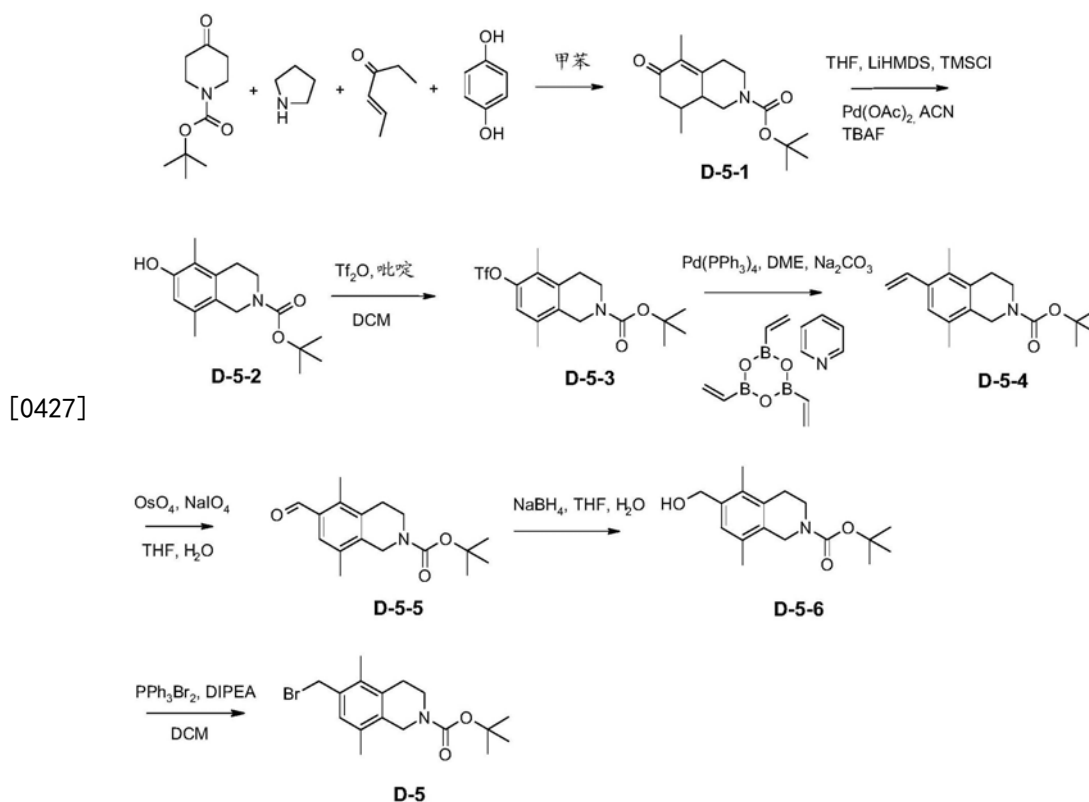
[0422] 在-30℃下向D-4-9 (33g; 0.113mol) 及吡啶 (20.1g, 0.254mol) 存于无水二氯甲烷 (300mL) 中的溶液中逐滴添加Tf₂O (39.4g, 0.139mol)。在-30℃下将该混合物搅拌1h,然后升温至15℃并搅拌8h。用二氯甲烷 (500mL) 及水 (100mL) 稀释该混合物。在减压下浓缩有机相,并通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供呈白色固体的D-4-10 (43g, 96%产率)。

[0423] 在3MPa压力的CO₂下在90℃下将D-4-10 (43g, 0.109mol)、Et₃N (33.0g, 0.327mol)、DPPP (4.53g) 及Pd (OAc)₂ (5g) 存于MeOH (500mL) 中的溶液搅拌 2天。过滤及浓缩后,通过硅胶色谱(PE:EtOAc=50:1) 纯化残余物,以提供呈无色油状物的8-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,6-二甲酸2-叔丁酯6-甲基酯 D-4-11 (21g, 64%产率)。

[0424] 在-50℃下向D-4-11 (21g, 0.0693mol) 存于无水THF (500mL) 中的溶液中添加LiAlH₄ (7.4g, 208mmol)。在-50℃下将该混合物搅拌1h,且然后升温至 0℃并再搅拌30min。用水 (7.4mL)、15%NaOH (7.4mL) 及额外水 (22.2mL) 使该反应缓慢淬灭。过滤该混合物且在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC 纯化残余物。在减压下浓缩洗脱剂以去除挥发性有机物。用二氯甲烷萃取水性剩余水性混合物残余物。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩,以提供呈无色油状物的D-4-12 (14.8g, 77%产率)。

[0425] 在-30℃下向D-4-12 (13.4g, 0.0485mol) 及DIEA (11.8mL, 0.679mol) 存于二氯甲烷 (200mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化膦 (26.6g, 0.606mol)。将所得混合物搅拌1h,在此期间使冷浴升温至-10℃。自-10℃混合物汽提挥发性物,将残余物悬浮于二氯甲烷 (50mL) 中,通过快速硅胶色谱纯化滤液,以提供呈白色固体的D-4 (16.2g, 定量产率)。

[0426] 实施例19: 中间体6-溴甲基-5,8-二甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (D-5) 的制备。



[0428] 在Dean Stark条件下使**boc-4-哌啶酮** (14.0g, 70.3mmol) 及**吡咯烷** (8.71mL, 106mmol) 存于**甲苯** (60mL) 中的溶液回流24h。然后在减压下浓缩该反应。将所得残余物溶解于**甲苯** (60mL) 中并用**4-己烯-3-酮** (8.32mL, 70.3mmol) 及**对苯二酚** (0.080g, 0.73mmol) 处理。将该溶液加热至回流并持续24h, 然后冷却至室温。将该混合物用**EtOAc**稀释并用1N **HCl**洗涤。将合并的有机物干燥并在减压下浓缩, 以提供黏性油状物。通过快速硅胶色谱纯化该材料, 提供呈黄色固体的**D-5-1** (11.7g, 60%产率)。

[0429] 在 -78°C 下将存于**THF** (43mL) 中的1.0M **LiHMDS**溶液逐滴添加至**D-5-1** (10.00g, 35.79mmol) 存于**THF** (50.0mL) 中的溶液中。在 -78°C 下将此混合物搅拌30min, 然后逐滴添加**TMS-Cl** (5.45mL, 42.9mmol)。在 -78°C 下将该混合物再搅拌2h, 然后升温至室温, 并用**乙醚** (200mL) 稀释。将此混合物添加至 **Na_2CO_3** 饱和溶液中, 并分离各相。将合并的有机物干燥并在减压下浓缩。将残余物溶解于**MeCN** (50.0mL) 中并添加 **$\text{Pd}(\text{OAc})_2$** (8.04g, 35.8mmol)。于水浴中冷却所得混合物以维持反应温度低于 35°C 并搅拌过夜。藉助硅藻土过滤该反应并在减压下浓缩滤液。将残余物吸收于200mL **EtOAc**中, 然后用1.0M **TBAF**溶液 (50.0mL) 处理。将此混合物搅拌30min, 且然后依序用1N **HCl** 及10% **硫代硫酸钠**溶液洗涤。将有机物干燥并浓缩。通过硅胶色谱纯化该材料, 提供呈灰白色固体的**D-5-2** (6.11g, 62%产率)。

[0430] 向**D-5-2** (1.50g, 5.41mmol) 存于**二氯甲烷** (25mL) 中的溶液中在室温下添加**吡啶** (0.87mL, 11mmol)。将该溶液冷却至 -30°C 并逐滴添加 **Ti_2O** (1.00mL, 5.95mmol)。在 -30°C 下将该反应搅拌1h且然后升温至室温。在减压下浓缩该混合物, 并将残余物用**EtOAc**稀释, 然后依序用1N **HCl**溶液、饱和 **NaHCO_3** 、且然后盐水洗涤。将该混合物经无水 **MgSO_4** 干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化所得材料, 以提供呈白色固体的**D-5-3** (1.61g, 73%产率)。

[0431] 将**三氟甲磺酸酯D-5-3** (1.00g, 2.44mmol) 与**硼酸酯** (0.647g, 2.69mmol) 及 **$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$** (0.144g, 0.124mmol) 合并于**DME** (15.0mL) 及2.0M **Na_2CO_3** (1.27mL) 的混合物中。在

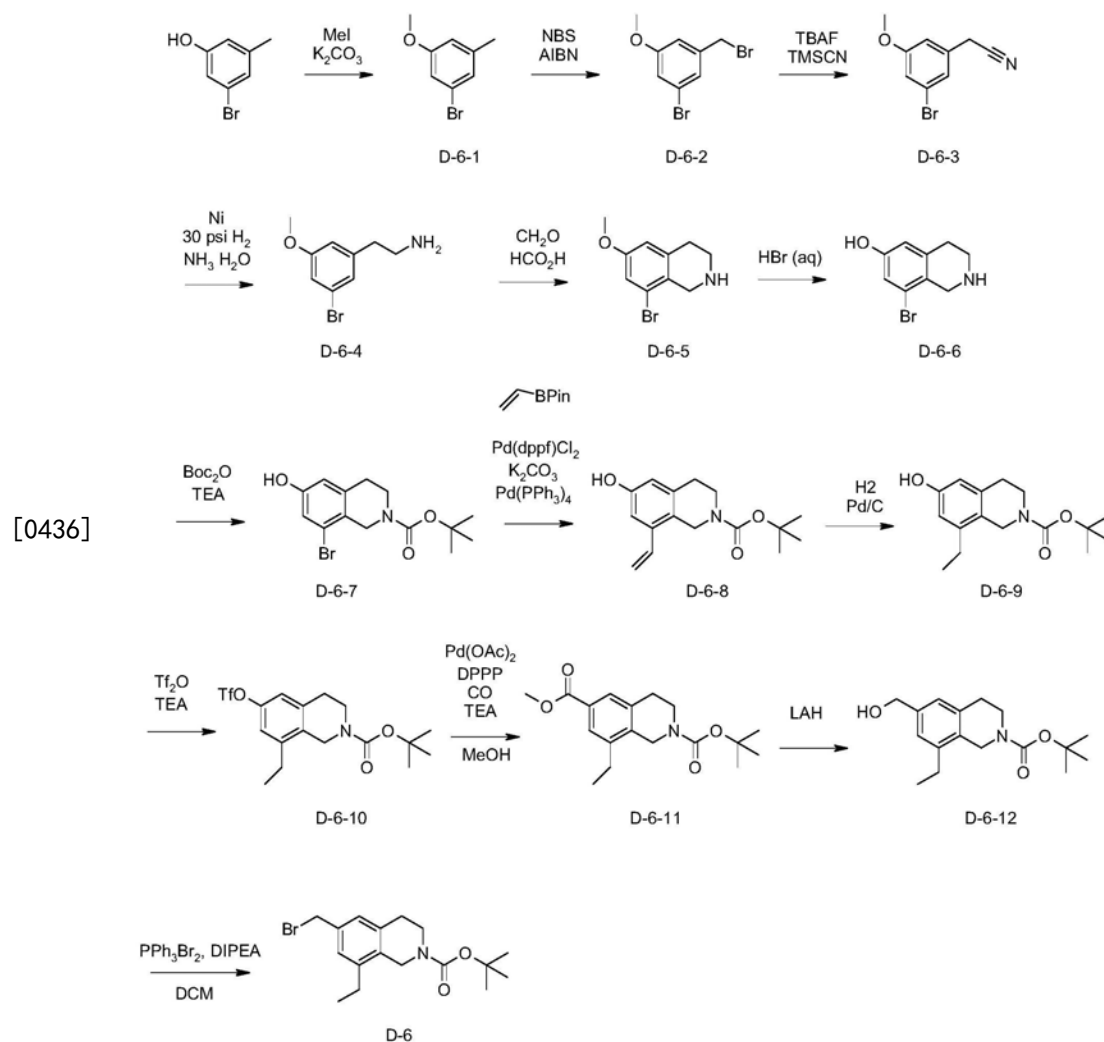
微波反应器中在120℃下将该反应辐照40min。在减压下浓缩该混合物,并通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供白色固体 D-5-4 (0.662g, 94%产率)。

[0432] 在室温下将底物D-5-4 (1.03g, 3.58mmol)、NaIO₄ (2.34g, 10.9mmol)、2.5 wt.% OsO₄合并于t-BuOH (1.0mL)、THF (12.4mL) 及H₂O (2.4mL) 中。在黑暗中将该混合物搅拌过夜,然后用水及二氯甲烷稀释。使用疏水釉料分离各相。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-5-5呈琥珀油状物 (0.786g, 76%产率)。

[0433] 醛D-5-5 (0.785g, 2.71mmol) 将溶解存于THF (5.0mL) 及MeOH (5.0mL) 中。将该混合物冷却至0℃并添加NaBH₄ (0.156g, 4.07mmol)。在室温下将该反应搅拌30min。通过添加NH₄Cl水溶液消耗过量反应物,并在室温下将该混合物搅拌10min。用EtOAc萃取该混合物,并用NH₄Cl溶液、接着盐水洗涤有机相。然后将有机相经无水MgSO₄干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化所得材料,以提供呈白色固体的D-5-6 (0.626g, 79%产率)。

[0434] 在0℃下向醇D-5-6 (0.300g, 1.03mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.269mL, 1.54mmol) 存于二氯甲烷 (10.0mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (0.679g, 1.54mmol)。将该反应搅拌2h并在减压下浓缩。通过硅胶色谱纯化所得残余物,以提供呈白色固体的D-5 (0.338g, 93%产率)。

[0435] 实施例20: 中间体8-乙基-6 (溴甲基)-3,4-二氢异喹啉-2 (1H)-甲酸叔丁酯 (D-6) 的制备



[0437] 在室温下向3-溴-5-甲基酚(300g, 1.60mol)及 K_2CO_3 (665g, 4.8mol)存于DMF(2000mL)中的混合物中逐滴添加MeI(250g, 1.8mol)。将该混合物搅拌过夜,然后用 H_2O 稀释并用EtOAc萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱在硅胶上纯化残余物,以提供D-6-1(165g, 52.0%产率)。

[0438] 将D-6-1(100g, 497mmol)、NBS(88.5g, 497mmol)及AIBN(10g, 50 mmol)存于 CCl_4 (700mL)中的混合物加热至回流并持续12h。将该混合物冷却至室温,用 H_2O 稀释,并用EtOAc萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-6-2(48g, 42%产率)。

[0439] 在室温下将化合物D-6-2(80.0g, 286mmol)及TMSCN(28.2g, 286mmol)存于MeCN(600ml)中的溶液搅拌0.5h。将该混合物冷却至0℃并添加TBAF(74.6g, 286mmol)。将该混合物搅拌12h,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-6-3(39g, 60%产率)。

[0440] 在室温下在50psi氢氛围下将D-6-3(12g, 53mmol)及Ni(s)(10g)存于MeOH(80ml)及氢氧化铵(80ml)中的混合物中的溶液搅拌5小时。过滤该混合物,并在减压下浓缩滤液,以提供D-6-4(8g),其直接用于下一步骤中。

[0441] 在 N_2 下在50℃下将D-6-4(75g, 330mmol)及甲醛(8.8g, 290mmol)存于甲酸(500ml)中的混合物搅拌过夜。在减压下去除溶剂,并通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-6-5(54g, 经2个步骤为64%产率)。

[0442] 在90℃下将D-6-5(45g, 186mmol)存于HBr水溶液(400ml)中的混合物搅拌12h。在减压下去除溶剂,并通过硅胶色谱纯化残余物,以提供D-6-6(21g, 53%产率)。

[0443] 在室温下将D-6-6(20g, 88mmol)、 Boc_2O (19.1g, 87.7mmol)及TEA(17.7 g, 175mmol)存于THF:水的1:1混合物(200ml)中的混合物搅拌3h。将该混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-6-7(20g, 70%产率)。

[0444] 在回流下将D-6-7(14g, 43mmol)、 K_2CO_3 (17.7g, 128mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (2.5g)、Pd(PPh_3) $_4$ (2.5g)及乙烯基硼酸酯(7.22g, 46.9mmol)存于DMF(150ml)中的混合物搅拌过夜。过滤该混合物,并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-6-8(7.2g, 61%产率)。

[0445] 在室温下在50psi H_2 氛围下将D-6-8(7.2g, 26.2mmol)及10%Pd-C(2g)存于MeOH(100ml)中的混合物搅拌12h。借助硅藻土过滤该混合物,并浓缩滤液,以得到粗产物,其通过快速硅胶色谱纯化,以提供D-6-9(5.8g, 80%产率)。

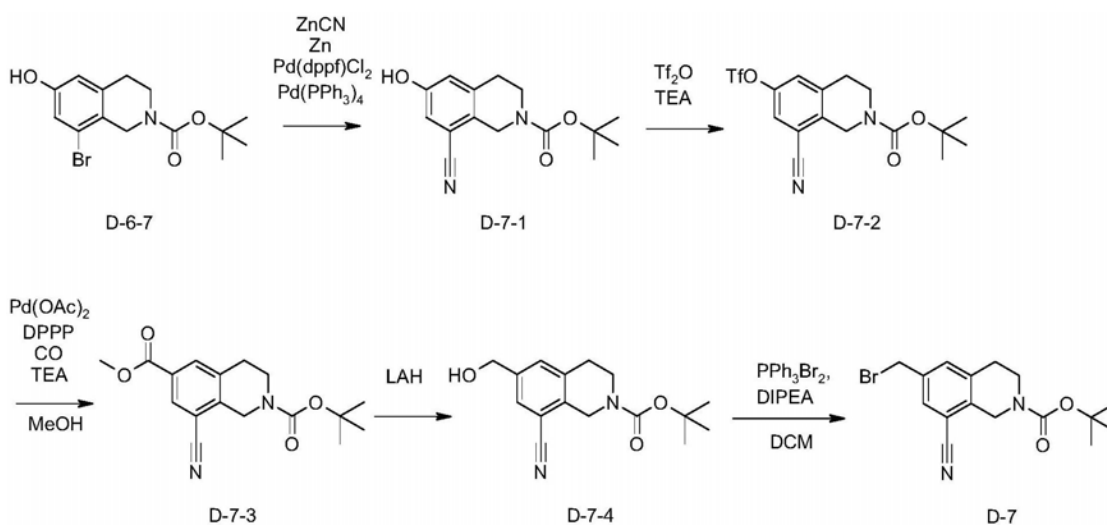
[0446] 在室温下将D-6-9(5.8g, 20.9mmol)、 Tf_2O (5.9g, 20.9mmol)及TEA(6.3g, 62.7mmol)存于DCM(70ml)中的混合物搅拌3h。将该反应用 H_2O 稀释并用EtOAc萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-6-10(7.0g, 82%产率)。

[0447] 在80℃下在3MPa CO 的氛围下将D-6-10(7.0g, 17mmol)、Pd(OAc) $_2$ (1.4 g)、dppp(1.4g)及 Et_3N (5.2g, 51.3mmol)存于MeOH(80mL)中的混合物搅拌2天。借助硅藻土过滤该混合物,并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-6-11(4.8g, 88%产率)。

[0448] 在 -50°C 下经30分钟时期向 LiAlH_4 (1.1g, 30.1mmol) 存于THF (10mL) 中的溶液中逐滴添加D-6-11 (4.8g, 15mmol) 存于THF (50mL) 中的溶液。添加后, 在 0°C 下将该反应混合物搅拌2.5h, 然后用 H_2O 、接着DCM稀释。将有机层分离, 用盐水洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-6-12 (4.1g, 92%产率)。

[0449] 在 0°C 下向醇D-6-12 (3.12g, 10.7mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (2.80mL, 16.1mmol) 存于二氯甲烷 (57mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (6.92g, 16.1 mmol)。在 0°C 下将该反应搅拌2h, 然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱纯化所得残余物, 以产生D-6 (2.90g, 76%产率)。

[0450] 实施例21: 中间体8-氰基-6-(溴甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (D-7) 的制备



[0452] 在回流下将化合物D-6-7 (11g, 35mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (2.5g)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (2.5g)、 ZnCN (2.8g, 31.3mmol)、 Zn (1.1g, 17.4mmol) 存于DMF (110mL) 中的溶液搅拌过夜。借助硅藻土过滤该混合物并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-7-1 (6.5g, 71%产率)。

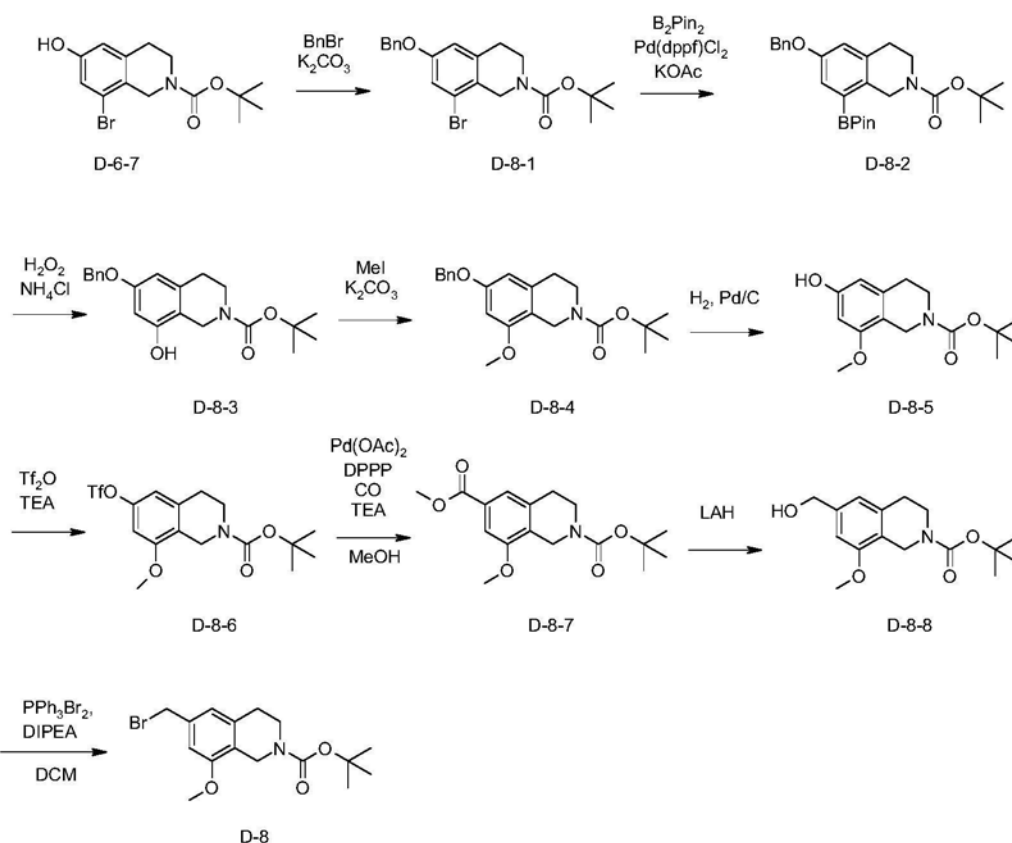
[0453] 在室温下将D-7-1 (12g, 44mmol)、 Tf_2O (12g, 44mmol) 及TEA (13.3g, 131mmol) 存于DCM (120mL) 中的溶液搅拌3h。将该反应用 H_2O 稀释并用 EtOAc 萃取。将有机层经污水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-7-2 (9.0g, 51%产率)。

[0454] 在 80°C 下在3MPa CO的氛围下将D-7-2 (9.5g, 23.4mmol)、 Pd(OAc)_2 (1.9g)、dppp (1.9g) 及 Et_3N (7.1g, 70.1mmol) 存于MeOH (90mL) 中的混合物搅拌2d。过滤掉固体并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-7-3 (6.0g, 80%产率)。

[0455] 在 -50°C 下经30min向 LiAlH_4 (1.4g, 38mmol) 存于THF (10mL) 中的溶液中添加D-7-3 (6.0g, 19mmol) 存于THF (50mL) 中的溶液。添加后, 在 -20°C 下将该反应混合物搅拌4.5h, 然后用 H_2O 、接着DCM处理。将有机层分离, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱在硅胶上纯化残余物, 以提供D-7-4 (4.1g, 74%产率)。

[0456] 在 0°C 下向醇D-7-4 (1.00g, 3.47mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (1.00mL, 5.74mmol) 存于二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (2.50g, 5.69 mmol)。将该反应搅拌1h, 然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱纯化所得残余物, 以产生D-7 (0.900g, 74%产率)。

[0457] 实施例22: 中间体6-溴甲基-8-甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (D-8) 的制备



[0459] 在室温下将D-8-3 (22.5g, 68.6mmol) 及K₂CO₃ (28.4g, 205.7mmol) 存于 DMF (200ml) 中的溶液搅拌2h。然后将BnBr (11.7g, 68.6mmol) 添加至该反应混合物中。在室温下将该混合物搅拌过夜。将该反应用水稀释并用EtOAc 萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-8-1 (20g, 70%产率)。

[0460] 在90℃下将D-8-1 (10g, 24mmol)、B₂Pin₂ (7.2g, 29mmol)、KOAc (7.0g, 71mmol) 及Pd (dppf) Cl₂ (2g) 存于二噁烷 (100ml) 中的溶液搅拌过夜。过滤后, 在减压下浓缩滤液并通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-8-2 (5.4g, 67%产率)。

[0461] 在室温下将D-8-2 (15g, 32mmol)、NH₄Cl (1.7g, 120mmol) 及H₂O₂ (11g, 30%, 97mmol) 存于THF/H₂O=1:1 (150ml) 中的溶液搅拌12h。通过添加 NaS₂O₄水溶液使该反应淬灭并用EtOAc萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-8-3 (9.0g, 79%产率)。

[0462] 在室温下向D-8-3 (9g, 25.3mmol) 及K₂CO₃ (10.5g, 76.0mmol) 存于DMF (80mL) 中的混合物中添加MeI (3.6g, 25mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜, 然后用H₂O稀释并用EtOAc萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-8-4 (7.5g, 80%产率)。

[0463] 在H₂的50psi氛围下在室温下将D-8-4 (12g, 32mmol) 及Pd-C (12g) 存于 MeOH (100ml) 中的混合物搅拌12h。借助硅藻土过滤该混合物并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-8-5 (7.6g, 85%产率)。

[0464] 在室温下D-8-5 (7.0g, 25mmol)、Tf₂O (7.1g, 25mmol) 及TEA (7.6g, 75 mmol) 存于

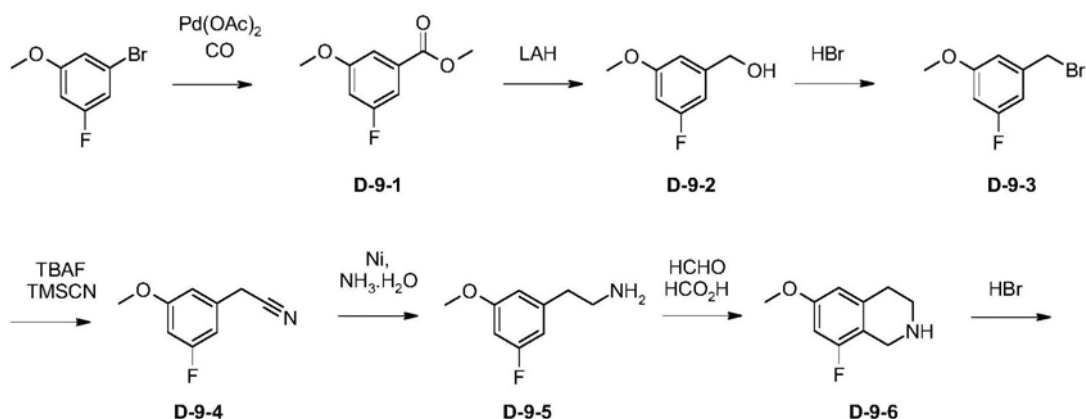
DCM (70mL) 中的溶液搅拌3h。将该反应用H₂O稀释并用EtOAc 萃取。将有机层干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗产物,以提供D-8-6 (7.3g, 73%产率)。

[0465] 在80℃下将D-8-6 (9g, 22mmol)、Pd(OAc)₂ (1.8g)、dppp (1.8g) 及Et₃N (6.6g, 65.6mmol) 存于MeOH (80mL) 中的混合物搅拌过夜在CO的3MPa氛围下。过滤掉固体并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-8-7 (6.8g, 85%产率)。

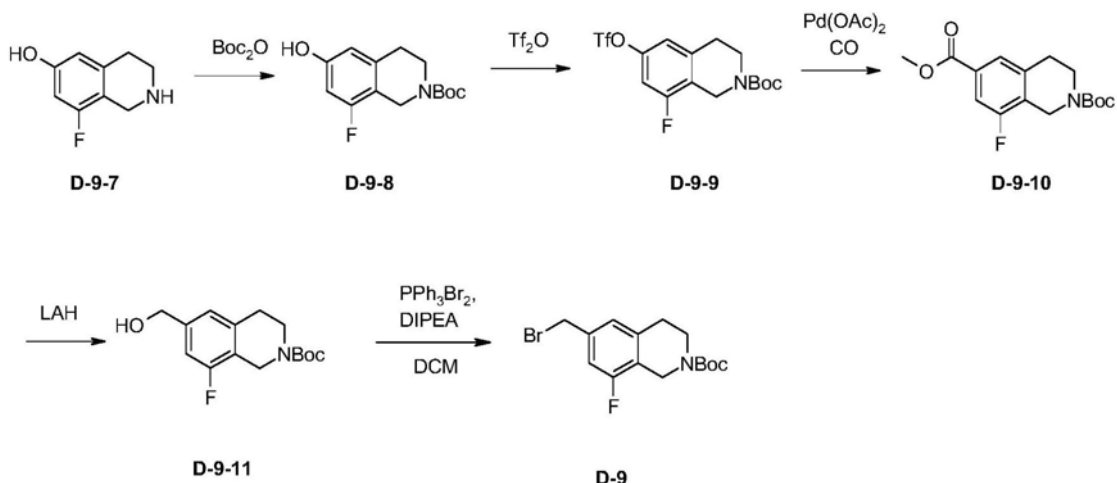
[0466] 在-50℃下经30min向LiAlH₄ (1.6g, 42mmol) 存于THF (10mL) 中的溶液中逐滴添加D-8-7 (6.8g, 21mmol) 存于THF (70mL) 中的溶液。添加后,在0℃下将该反应混合物搅拌2.5h,然后用H₂O及DCM处理。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-8-8 (5.9g, 90%产率)。

[0467] 向冷却至-45℃的醇D-8-8 (6.37g, 21.7mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (5.30 mL, 30.4mmol) 存于二氯甲烷 (mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (11.9g, 27.1mmol)。将该反应升温至0℃,搅拌3h,然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱纯化所得残余物,以产生D-8 (6.58g, 85%产率)。

[0468] 实施例23: 中间体6-溴甲基-8-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (D-9) 的制备



[0469]



[0470] 在CO的3MPa氛围下将1-溴-3-氟-5-甲氧基-苯 (80g, 0.39mol)、TEA (118 g, 1.17mol)、Pd(OAc)₂ (16g, 20%) 及DPPP (16g, 20%) 存于MeOH (800mL) 中的混合物搅拌2天。过滤该混合物,并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化粗物质,以提供化合物D-9-1 (42g, 59%产率)。

[0471] 向冷却至-50℃的D-9-1 (250g, 1.4mol) 存于THF (2000mL) 中的溶液中添加LAH (77g, 2.0mol)。使该混合物缓慢升温至0℃并搅拌3h。通过添加 NH₄Cl水溶液消耗过量反应物并用EtOAc萃取该混合物。将有机相经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-9-2 (100g, 47%产率)。

[0472] 在室温下将D-9-2 (50g, 320mmol)、HBr水溶液 (200mL) 及甲苯 (200mL) 的混合物搅拌1天。将该反应用H₂O稀释并用DCM萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-9-3 (45g, 64%产率)。

[0473] 在室温下将D-9-3 (60g, 270mmol) 及TMSCN (28g, 300mmol) 存于ACN (600mL) 中的溶液搅拌0.5h。向此中添加TBAF (79g, 300mmol), 并在室温下将该反应混合物搅拌过夜。将该反应用H₂O稀释并用DCM萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-9-4 (36g, 78%产率)。

[0474] 在H₂的30Psi氛围下在室温下将D-9-4 (12g, 73mmol)、Ni (12g)、NH₃·H₂O (80mL) 及MeOH (80mL) 的混合物搅拌5h。过滤该混合物并在减压下浓缩滤液, 以提供含有D-9-5的粗产物, 其未经进一步纯化即直接使用。

[0475] 在50℃下含有D-9-5的粗产物 (45g, 270mmol) 及HCHO (7.25g, 239 mmol) 存于HCO₂H (500mL) 中的混合物搅拌过夜。在减压下去除溶剂, 并通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-9-6 (40g, 经2个步骤为62%产率)。

[0476] 在90℃下将D-9-6 (40g, 220mmol) 存于HBr水溶液 (400mL) 中的溶液搅拌2天。在减压下去除溶剂, 并将粗产物吸收于NaHCO₃饱和水溶液中, 然后用DCM萃取。在减压下浓缩有机层, 并通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-9-7 (19g, 52%产率)。

[0477] 在室温下将D-9-7 (38g, 230mmol)、TEA (46g, 450mmol) 及Boc₂O (49.1 g, 227mmol) 存于THF/H₂O (1:1) (400mL) 中的混合物搅拌3h。将该反应用 H₂O稀释并用DCM萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-9-8 (28g, 46%产率)。

[0478] 在室温下D-9-8 (14g, 52mmol)、Tf₂O (14.8g, 52.4mmol) 及TEA (15.8g, 157mmol) 存于DCM (60mL) 中的混合物搅拌3h。将该反应用H₂O稀释并用 DCM萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-9-9 (10g, 59%产率)。

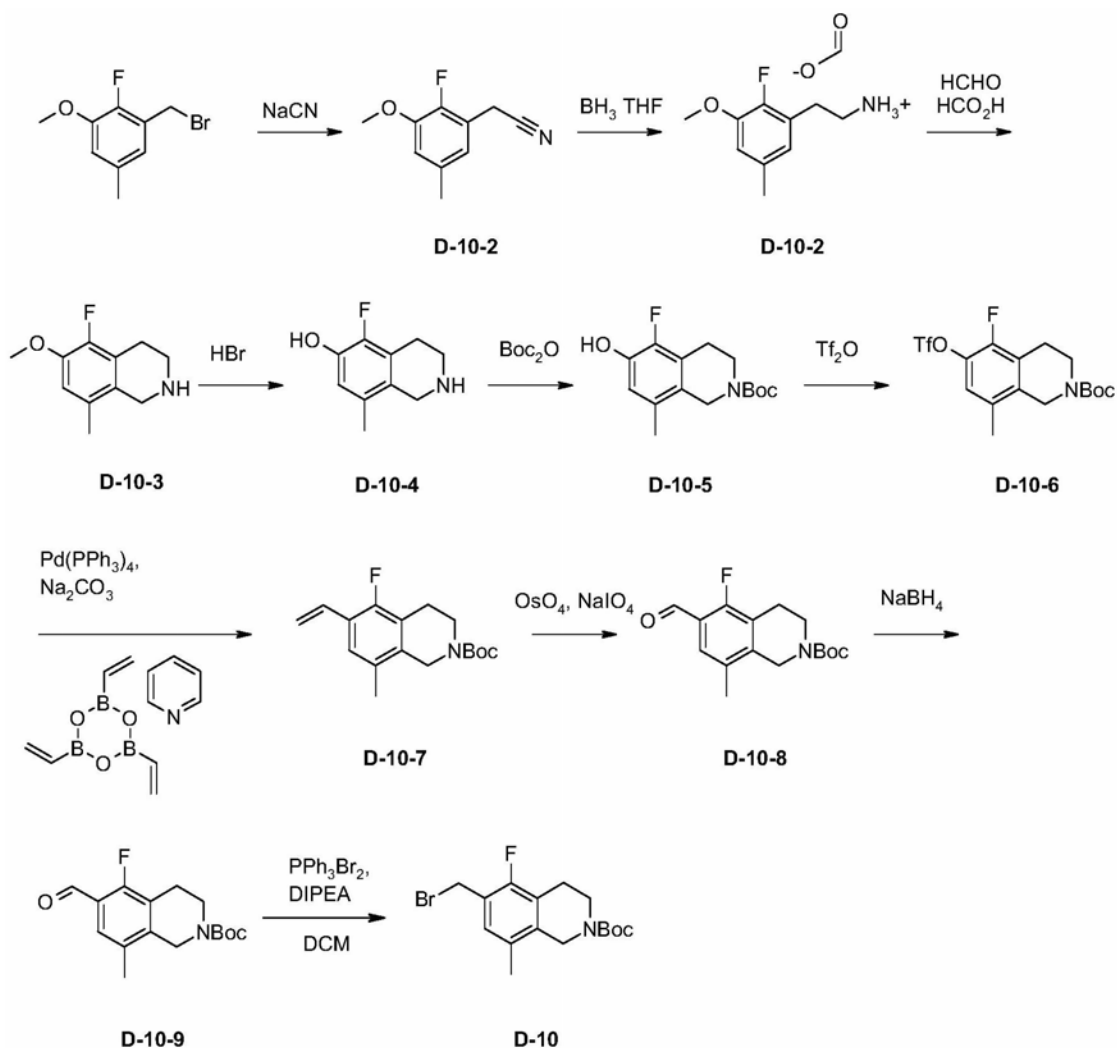
[0479] 在CO的3MPa氛围下在90℃下D-9-9 (18g, 45mmol)、TEA (13.6g, 135 mmol)、Pd (OAc)₂ (3.6g) 及DPPP (3.6g) 存于MeOH (150mL) 中的混合物搅拌 2天。过滤该混合物并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-9-10 (11.8g, 85%产率)。

[0480] 向冷却至-50℃的D-9-10 (11.8g, 38.2mmol) 存于THF (100mL) 中的溶液中添加LAH (2.17g, 57.3mmol)。然后在0℃下将该反应混合物搅拌3h。通过添加NH₄Cl饱和水溶液消耗过量反应物。用DCM萃取该混合物, 并将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-9-11 (9.8g, 92%产率)。

[0481] 在0℃下向醇D-9-11 (4.00g, mmol) 及吡啶 (2.25mL, 21.3mmol) 存于二氯甲烷 (66mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (9.00g, 21.3mmol)。将该反应搅拌3h, 然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱纯化所得残余物, 以产生D-9 (2.49 g, 49%产率)。

[0482] 实施例24: 中间体6-溴甲基-5-氟-8-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯

(D-10)的制备



[0484] 将1-溴甲基-2-氟-3-甲氧基-5-甲基-苯(1.3g, 5.4mmol)及NaCN(0.29g, 5.9mmol)合并于DMF(15mL)中,然后在45℃下搅拌2h。用EtOAc/水(100 mL/200mL)稀释该混合物,并分离各层。将有机相经无水硫酸钠干燥,然后过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗材料,以提供D-10-1(0.926g, 96%产率)。

[0485] 经由注射器向D-10-1(0.92g, 5.2mmol)存于THF中的溶液中逐滴添加硼烷-THF复合物溶液(1.0M, 11mL, 11mmol)。在完全添加后,将该混合物加热至55℃并搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温,并通过添加水(3mL)消耗过量反应物。5min后,添加浓HCl(3mL)。搅拌1h后,添加水(10mL)及固体NaOH,直至该混合物变成碱性为止。然后添加DCM(50mL),并用疏水釉料分离各层。将有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过快速反相色谱使用具有+0.1%甲酸的MeCN/水混合物纯化粗残余物。在减压下去除洗脱剂,并将所分离产物与MTBE共沸,以提供甲酸盐形式的D-10-2(0.777g, 66%)。

[0486] 在60℃下D-10-2(0.775g, 3.49mmol)及CH₂O(存于H₂O中的37%, 0.26 mL, 3.5mmol)存于HCOOH(10mL)中的混合物搅拌16小时。在减压下去除溶剂,并将粗固体与甲苯共沸,以提供粗物质D-10-3,其未经纯化但立即用于下一反应中。

[0487] 将粗D-10-3悬浮于48%HBr水溶液(15mL)中,且然后加热至95℃并搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,在减压下浓缩,且然后与甲苯共沸,以提供粗物质D-10-4,其未经进一

步纯化但立即用于下一反应中。

[0488] 在室温下使粗D-10-4于含有4-DMAP (0.040g, 0.3mmol) 及Et₃N (2.1mL, 15mmol) 的4:1DCM/DMF混合物 (25mL) 中成浆。一次性向此混合物中添加Boc₂O (0.665g, 3.04mmol)。将该混合物搅拌过夜, 然后添加NH₄Cl饱和溶液 (50mL), 并用疏水釉料分离各层。在减压下浓缩有机相, 并通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-10-5。亦分离额外量的经N, 0-二boc保护的产物。用存于THF/MeOH/H₂O混合物 (2:1:1, 10mL) 中的LiOH (100mg) 处理此材料。将该水解反应浓缩并通过快速硅胶色谱纯化, 以提供额外D-10-5。将合并的产物流分合并, 以提供D-10-5 (0.290g, 30%)。

[0489] 将D-10-5 (0.290g, 1.03mmol)、4-DMAP (13mg, 0.11mmol) 及Et₃N存于 DCM (8mL) 中的混合物冷却至0℃, 且然后用Tf₂O (0.21mL, 1.2mmol) 处理。使该混合物升温至室温并搅拌过夜。用NaHCO₃饱和水溶液 (10mL) 稀释该混合物。使用疏水釉料分离各层, 并在减压下浓缩有机相。通过快速硅胶色谱纯化粗残余物, 以提供D-10-6 (0.35g, 81%)。

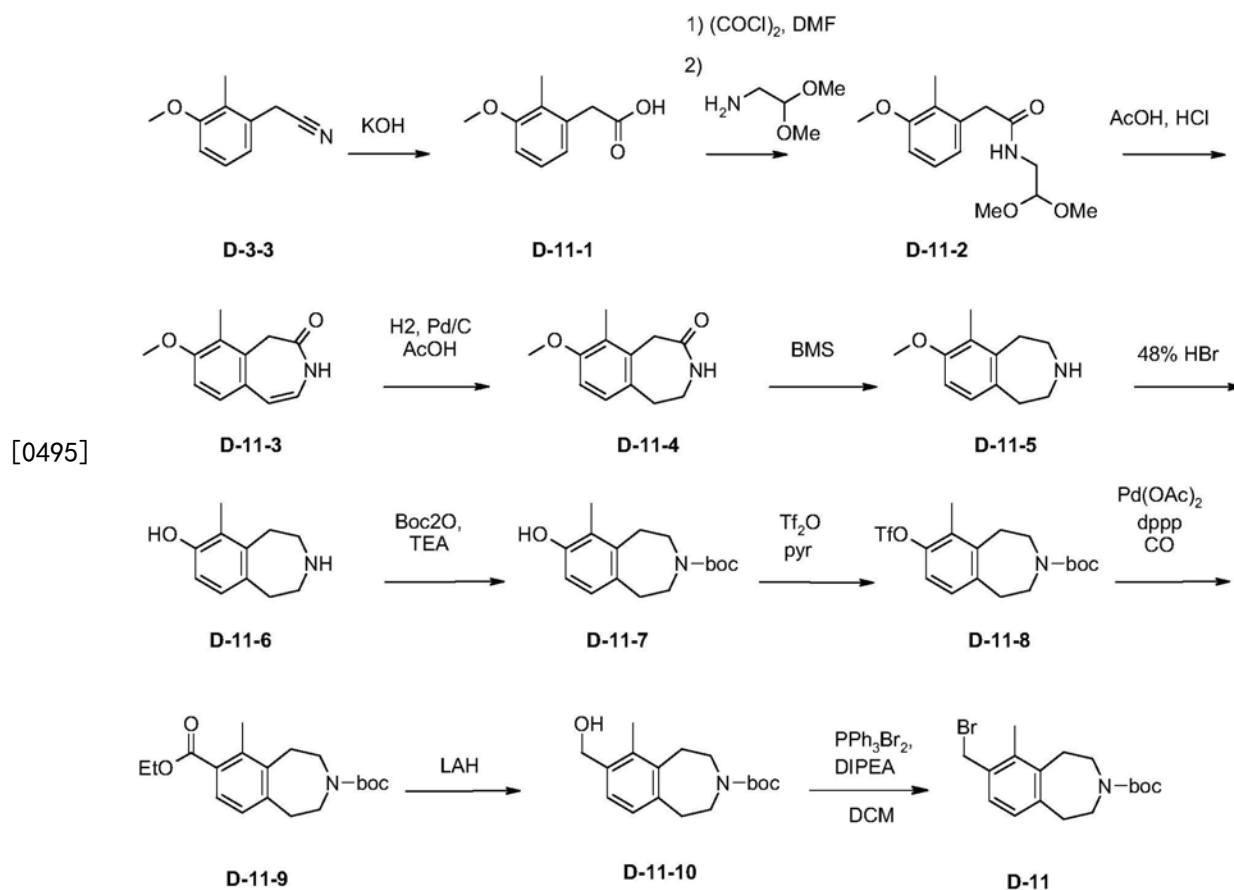
[0490] 向D-10-6 (0.29g, 0.70mmol)、乙烯基硼酸-吡啶复合物 (0.18g, 0.75mmol) 及2.0M Na₂CO₃溶液 (0.70mL, 1.4mmol) 存于1, 2-DME (4mL) 中的混合物中装填Pd[P(Ph₃)₄], 且然后在微波反应器中在120℃下辐照40min。用水 (5mL) 及DCM (15mL) 稀释该混合物。剧烈混合后, 使用疏水釉料分离各层。在减压下浓缩有机层, 并通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 以提供D-10-7, 其立即用于下一反应中。

[0491] 用4wt. % OsO₄水溶液 (0.34mL, 0.04mmol) 处理D-10-7及NaIO₄ (0.55g, 2.6mmol) 存于4:1THF:H₂O混合物 (20mL) 中的混合物。在室温下在无光情况下将所得浆液搅拌过夜。过滤该浆液, 并在减压下浓缩滤液以去除挥发性有机物。将剩余水相用DCM (20mL) 稀释, 且然后使用疏水釉料分配。在减压下浓缩该混合物, 以提供粗物质D-10-8, 其未经纯化但立即用于下一反应中。

[0492] 将粗物质D-10-8溶解于1:1THF:MeOH混合物 (20mL) 中, 并用固体 NaBH₄ (50mg, 1.3mmol) 处理。在室温下将该混合物搅拌30min, 然后在减压下浓缩。用DCM (20mL) 及NH₄Cl饱和水溶液 (40mL) 稀释残余物。将该溶液剧烈搅拌15min, 且然后使用疏水釉料分离各相。在减压下浓缩有机相, 并通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-10-9 (0.174g, 经3个步骤为69%)。

[0493] 一次性用二溴三苯酚正膦 (0.39g, 0.89mmol) 处理冷却至0℃的D-10-9 (0.174g, 0.589mmol) 及N, N-二异丙基乙胺 (0.18mL, 1.0mmol) 存于DCM (15 mL) 中的混合物。在室温下将该混合物搅拌1小时, 然后在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗残余物, 以提供D-10 (0.210g, 100%)。

[0494] 实施例25: 中间体7-溴甲基-6-甲基-1, 2, 4, 5-四氢-苯并[d]氮杂^葎-3-甲酸叔丁酯 (D-11) 的制备



[0496] 将D-3-3 (1608g, 9.975mol) 及KOH (1117g, 19.95mol) 存于EtOH (15L) 中的混合物加热至回流并持续5h。在减压下去除溶剂。将残余物的pH调整至pH 1。过滤该混合物并干燥滤饼,以产生D-11-1 (1474g, 86%产率)。

[0497] 向 $(\text{COCl})_2$ (8.18mol) 及DMF (70.000ml) 存于DCM (7.5L) 中的经搅拌溶液中添加D-11-1 (737g, 4.09mol)。在室温下将该混合物搅拌2h,然后在减压下浓缩。将残余物添加至2, 2-二甲氧基乙基-1-胺 (430g, 4.09mol) 及TEA (454g, 4.50mol) 存于DCM (1000ml) 中的经搅拌溶液中。在室温下将该混合物搅拌2h,然后在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物,以提供 D-11-2 (1474g, 96%产率)。

[0498] 在室温下将D-11-2 (1053g, 3.939mol) 存于AcOH (2L) 及浓盐酸 (2L) 的混合物中的溶液搅拌16h。在减压下浓缩该混合物。使残余物结晶,用水及 EtOH洗涤,通过过滤收集,并干燥,以提供D-11-3 (358g, 45%产率)。

[0499] 在室温下在 H_2 氛围下将Pd/C (4g) 及D-11-3 (40.0g, 0.197mol) 存于AcOH (2L) 中的混合物搅拌16h。将该混合物借助硅藻土过滤并在减压下浓缩。使残余物自EtOH重结晶,并通过过滤收集所形成的固体并干燥,以得到提供 D-11-4 (37g, 92%产率)。

[0500] 在 N_2 氛围下向D-11-4 (130g, 0.633mol) 存于THF (1300ml) 中的经搅拌溶液中缓慢添加BMS (127ml, 1.27mol), 同时维持温度低于 -5°C 。将该反应混合物搅拌16h。通过添加浓盐酸消耗过量反应物,并使该混合物回流2h。在减压下去除溶剂,并将残余物用稀释水并用DCM洗涤。将水相调整至pH=9,并通过过滤收集所形成的固体并干燥,以提供D-11-5 (37g, 92%产率)。

[0501] 在 110°C 下在 N_2 氛围将D-11-5 (220g, 1.15mol) 存于48% HBr水溶液 (1800ml) 中的

溶液搅拌4h。在减压下浓缩该混合物,以提供D-11-6,其未经进一步纯化即使用。

[0502] 在室温下将D-11-6 (267g, 1.51mol)、Boc₂O (492g, 2.26mol) 及TEA (380 g, 3.77mol) 存于二氯甲烷(2670ml)中的混合物搅拌2h。在减压下浓缩该反应混合物,并通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物,以提供D-11-7 (230g, 自 D-11-5为64%产率)。

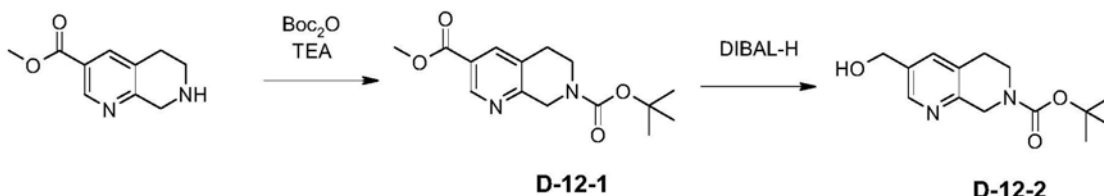
[0503] 在室温下在N₂氛围下将化合物D-11-7 (267g, 0.963mol) 及Tf₂O (271g, 0.963mol) 存于DCM (2670ml) 中的混合物搅拌2h。在减压下浓缩该反应混合物,并通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物,以提供D-11-8 (220g, 56%产率)。

[0504] 在80℃下在CO氛围下将D-11-8 (20g, 0.049mol)、dppp (2.0g)、Pd(OAc)₂ (2.0g) 及TEA (9.9g, 0.098mol) 存于EtOH (400.000ml) 中的混合物搅拌12h。在减压下浓缩该反应混合物,并通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物,以提供 D-11-9 (8g, 50%产率)。

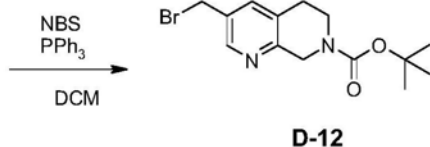
[0505] 向冷却至-40℃的D-11-9 (22g, 0.066mol) 存于THF (300ml) 中的经搅拌溶液中缓慢添加LAH (2.5g, 0.066mol)。在完成添加后,在室温下将该混合物搅拌2h。通过添加水消耗过量反应物。在减压下浓缩该混合物,并将残余物吸收于水中,并用DCM萃取。将有机相经污水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物,以提供D-11-10 (14g, 71%产率)。

[0506] 在0℃下向醇D-11-10 (19.0g, 65.2mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (13.0mL, 74.6mmol) 存于二氯甲烷 (340mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (30.0g, 68.2mmol)。将该反应搅拌1h,然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱纯化所得残余物,以产生D-11 (22.4g, 97%产率)。

[0507] 实施例26: 中间体3-羟基甲基-5,8-二氢-6H-[1,7]萘啶-7-甲酸叔丁酯(D-12) 的制备



[0508]



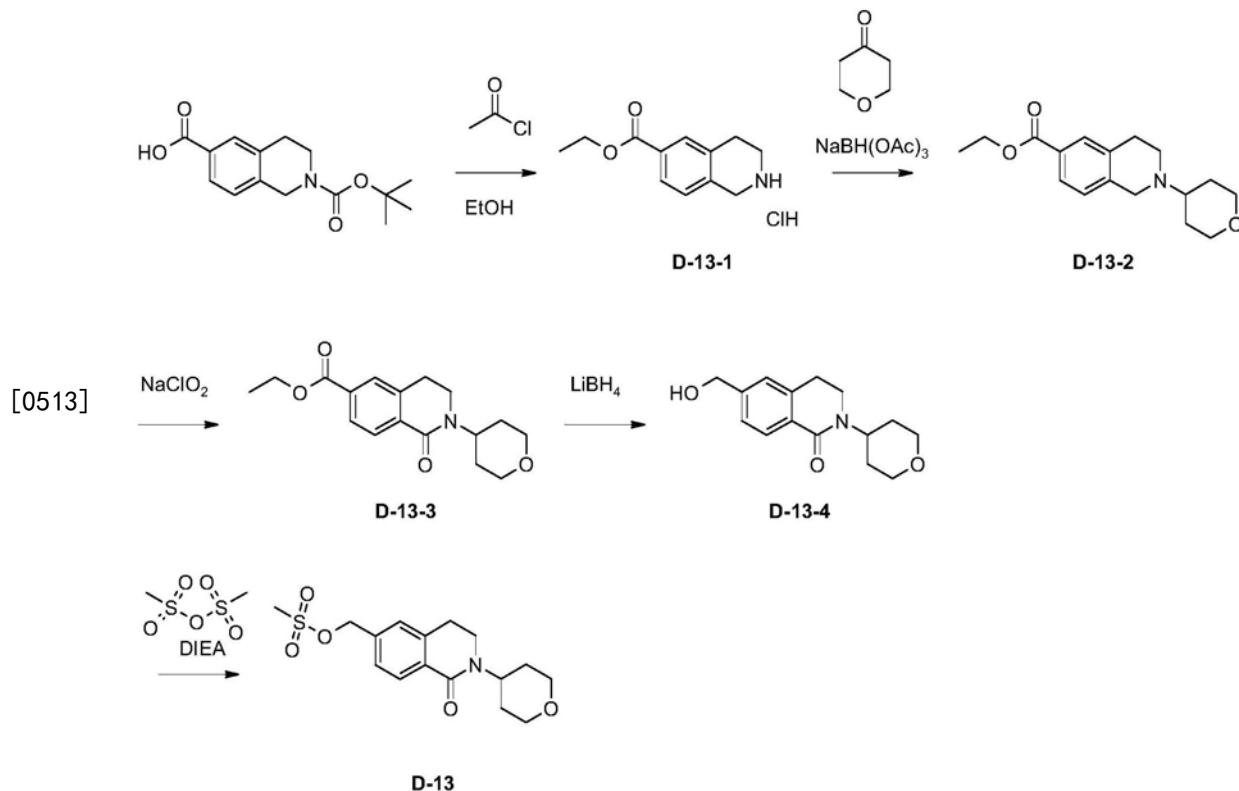
[0509] 在0℃下向5,6,7,8-四氢-[1,7]萘啶-3-甲酸甲酯 (232.8mg, 1.018mmol) 及 Boc酸酐 (379.4mg, 1.738mmol) 存于THF (3.4mL) 中的溶液中添加TEA (0.500 mL)。添加DCM (1.0mL),并在室温下将该反应混合物搅拌过夜。用水稀释该反应混合物,并用EtOAc萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化粗材料,以提供D-12-1 (0.169g, 57%产率)。

[0510] 经15min的时期向起始酯 (0.169g, 0.576mmol) 存于THF (5mL) 中的0℃溶液中添加存于甲苯中的1.0M DiBAL-H (3.4mL, 3.4mmol)。大约2h后去除冰浴。使该反应混合物逐渐升温至室温,并在接下来2h中维持在室温下。最后,将该反应混合物冷却至0℃,并引入罗谢尔盐 (Rochelle's salt) (6mL)。使所得异质混合物升温至室温,并在此温度下搅拌(持续一个

周末的持续时间)。然后,用水及EtOAc稀释该混合物。用EtOAc($\times 3$)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,以得到D-12-2,其未经纯化但直接用于下一反应中。

[0511] 向D-12-2 (0.261mg, 0.987mmol) 存于DCM中的0℃溶液中添加NBS (0.211g, 1.19mmol)、接着 PPh_3 (0.311g, 1.19mmol)。使该反应混合物在0℃下搅拌1h,然后在减压下浓缩,而不升温。通过快速硅胶色谱纯化粗材料,以提供呈白色固体的D-12 (0.22g, 68%产率)。

[0512] 实施例27: 中间体甲磺酸1-氧代基-2-(四氢-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基甲酯 (D-13) 的制备



[0514] 向冷却至0℃的装填乙醇(180mL)的烧瓶中添加4.0mL (56mmol) 的乙酰氯。在0℃下将该混合物搅拌30min,然后添加5.00g (18.0mmol) 的3,4-二氢-1H-异喹啉-2,6-二甲酸2-叔丁酯。将该混合物加热至70℃并搅拌2天。将该混合物冷却至室温并借助硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液,以提供呈白色粉末的D-13-1 (3.47g, 79.6%)。

[0515] 向3.45g (14.3mmol) 的D-13-1存于DCM(150mL)中的溶液中添加2.0g (20mmol) 的四氢-吡喃-4-酮。在室温下将该混合物搅拌30min,然后添加12g (56mmol) 的三乙酰氧基硼氢化钠。在室温下将该混合物搅拌4天,然后用碳酸氢钠饱和水溶液稀释。分离该混合物并用DCM萃取水层。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-13-2 (2.51g, 45%)。

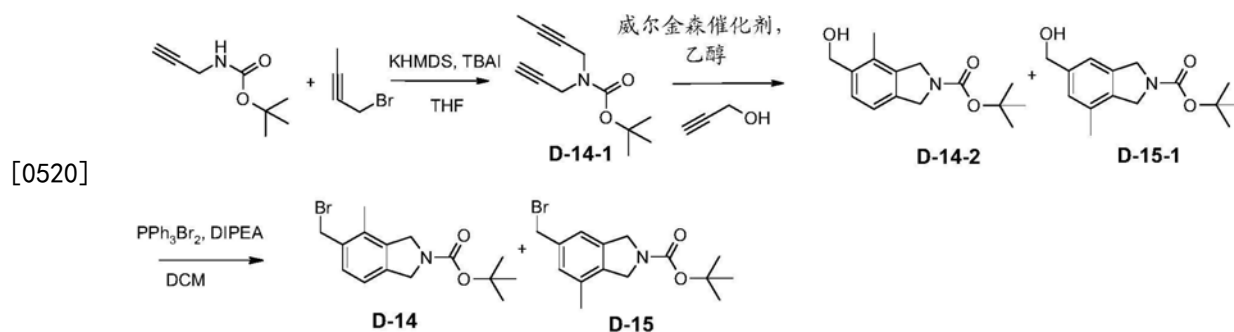
[0516] 向2.51g (8.67mmol) 的D-13-2存于1,1,2,2-四氯乙烷:水的4:1混合物中的溶液中添加2.4g (26mmol) 的亚氯酸钠。在55℃下将该混合物加热过夜,然后冷却至室温。通过添加10%亚硫酸氢钠溶液消耗过量反应物。将该混合物用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用2N HCl溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余

物,以提供D-13-3 (0.64g,24%)。

[0517] 向0.640g (2.11mmol)的D-13-3存于THF (20mL)中的溶液中添加2.5mL (5.0mmol)的硼氢化锂存于THF中的2M溶液。在室温下将该混合物搅拌过夜,然后通过缓慢添加水消耗过量试剂。将该混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-13-4 (0.090g,16%)。

[0518] 向0.090g (0.34mmol)的D-13-4存于DCM (5mL)中的溶液中添加0.070g (0.40mmol)的甲磺酸酐、接着0.075mL (0.43mmol)的DIEA。在室温下将该混合物搅拌过夜,然后用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,以提供呈澄清油状物的D-13 0.16g (100%),其未经进一步纯化直接使用。

[0519] 实施例28. 中间体5-溴甲基-4-甲基-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸叔丁酯 (D-14) 及6-溴甲基-4-甲基-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸叔丁酯 (D-15) 的制备

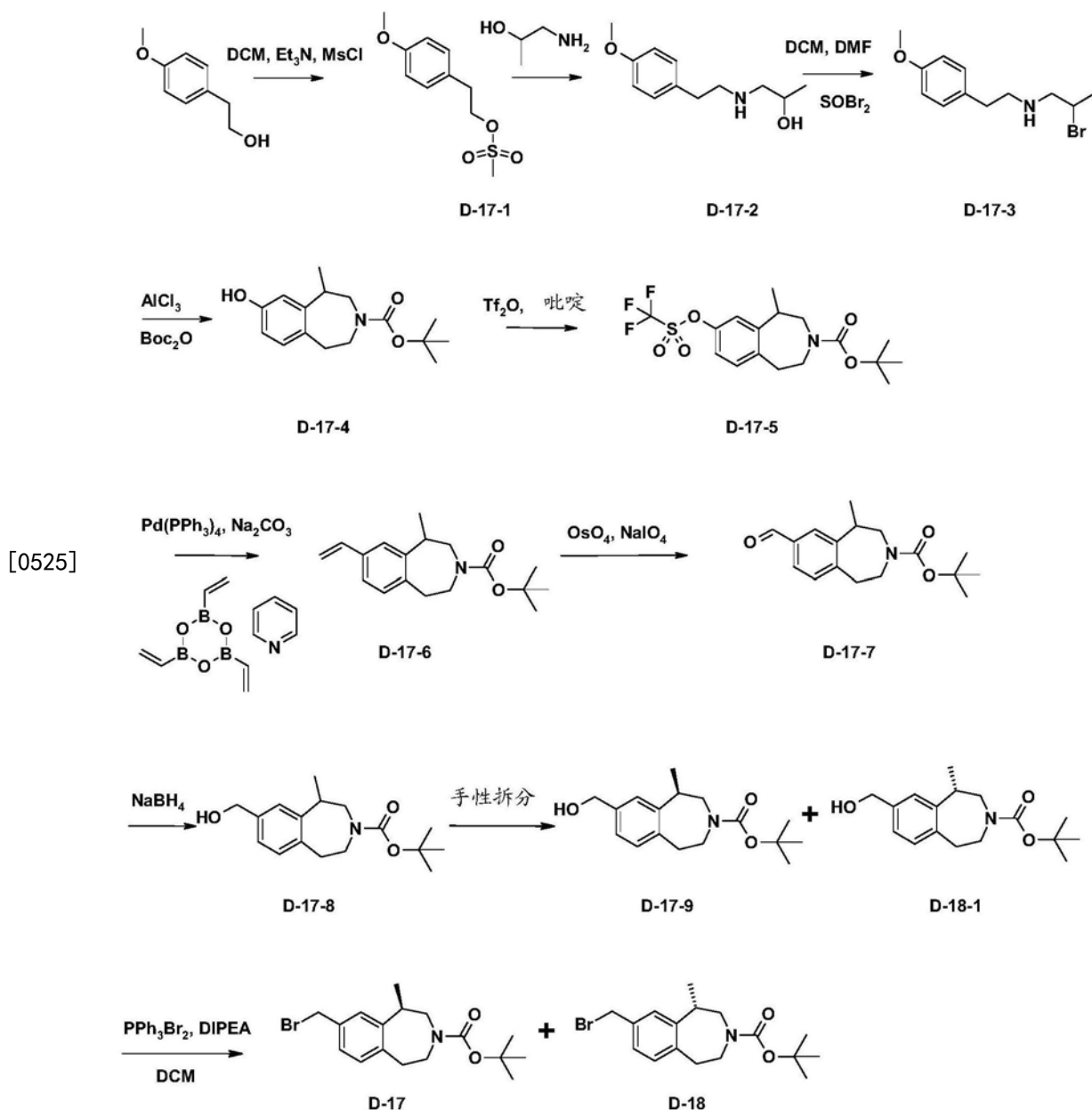


[0521] 向Boc-炔丙基胺 (2.00g,12.9mmol) 存于THF (30.0mL) 及四丁基碘化铵 (0.476g,1.29mmol) 中的经搅拌溶液中添加存于THF中的0.5M KHMDS溶液 (25.8mL,12.9mmol),并在室温下将该混合物搅拌30min。逐滴添加溴化物 (1.69mL,19.3mmol),并在室温下将该混合物搅拌30min,且然后回流2h。将该反应用饱和NH₄Cl稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗材料,以提供呈无色油状物的 D-14-1 (2.13g)。

[0522] 在0℃下将炔丙基醇 (2.39mL,41.1mmol) 逐滴添加至D-14-1 (2.13g, 10.28mmol) 存于无水乙醇 (50.0mL) 中的溶液中。添加威尔金森催化剂 (Wilkinson's catalyst) (0.95g,1.0mmol),并在室温下将该混合物搅拌过夜。在减压下浓缩粗物质反应混合物,并通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供 D-14-2及D-15-1的混合物 (1.93g)。该混合物未经分离,但用于下一步骤中。

[0523] 在0℃下向含有D-14-2及D-15-1的混合物 (1.93g,7.33mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (1.91mL,11.0mmol) 存于二氯甲烷 (50.0mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (4.73g,11.0mmol)。将该反应搅拌2h,然后在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以产生呈白色固体的区域异构体D-14及D-15的混合物 (2.12g)。

[0524] 实施例29: 中间体 (R)-8-溴甲基-1-甲基-1,2,4,5-四氢-苯并[d]氮杂^草-3-甲酸叔丁酯 (D-17) 及 (S)-8-溴甲基-1-甲基-1,2,4,5-四氢-苯并[d]氮杂^草-3-甲酸叔丁酯 (D-18) 的制备。



[0526] 向4-甲氧基苯乙基醇 (2.50g, 16.4mmol) 存于DCM (20.0mL) 中的溶液中添加Et₃N (2.75mL, 19.7mmol)、接着甲磺酰氯 (1.53mL, 19.7mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜, 然后用萃取DCM, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 并在减压下浓缩, 以提供17-1 (3.75)。该材料未经进一步纯化即使用。

[0527] 将粗物质17-1 (3.75g, 16.3mmol) 用纯净1-氨基-2-丙醇 (20mL) 处理, 并加热至回流并持续3h。将该混合物用水 (50mL) 稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物使用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗胺溶解存于DCM (20mL) 中, 并添加存于醚中的2.0M HCl (5mL, 10mmol) 以形成白色沉淀物。通过过滤收集所形成的固体并在滤垫上干燥, 以提供17-2 (2.63 g), 其未经进一步纯化即使用。

[0528] 在0℃下向17-2 (2.63g, 12.5mmol) 存于DCM (60mL) 中的溶液中添加二甲基甲酰胺 (0.49mL, 6.3mmol)、接着亚硫酸溴 (1.26mL, 16.3mmol)。将该混合物搅拌14h, 同时升温至20℃。添加冷乙醚 (30mL, 0℃), 并将该反应冷却至0℃, 从而使得固体自溶液沉淀。通过过滤收

集所形成的固体并在滤垫上干燥,以产生呈灰白色固体的17-3 (3.31g)。

[0529] 向含有17-3 (1.00g, 3.67mmol) 的烧瓶中添加氯化铝 (0.882g, 4.40mmol)。将该混合物加热至150℃并持续20h。在该反应仍温热时,添加水 (20mL), 在5min后添加EtOAc:DCM并在搅拌下使该反应冷却至20℃。向此中添加饱和NaHCO₃ (25mL), 以得到乳液。分离各层。向水层中添加四氢呋喃 (50mL) 及二碳酸二丁基酯, 并将该混合物搅拌过夜。在EtOAc与饱和柠檬酸之间分配该反应。分离各层, 并将有机物用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 以供应呈白色固体的17-4 (0.625g)。

[0530] 在室温下向17-4 (0.625g, 2.25mmol) 于DCM (20.0mL) 中的溶液中添加吡啶 (0.36mL, 4.5mmol)。将该溶液冷却至-30℃, 并逐滴添加三氟甲磺酸酐 (0.42mL, 2.5mmol)。在-30℃下将该反应搅拌1小时, 然后使其升温至室温。将其在减压下浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用1N HCl、接着饱和NaHCO₃及盐水洗涤。将该混合物经MgSO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化所得材料, 以提供17-5 (0.850g)。

[0531] 将三氟甲磺酸酯 (0.850g, 2.08mmol) 与硼酸酯 (0.600g, 2.49mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (0.12g, 0.11mmol) 合并于DME (15.0mL) 及2.0M Na₂CO₃ (1.09mL) 的混合物中。在微波反应器中在120℃下将该反应加热40分钟。浓缩该反应并通过快速硅胶色谱纯化, 以提供呈油状物的17-6 (0.519g)。

[0532] 向17-6 (0.519g, 1.81mmol) 存于THF (7.0mL) 及H₂O (1.50mL) 的混合物中的溶液中添加NaIO₄ (1.18g, 5.52mmol)。在室温下在黑暗中将该混合物搅拌过夜, 然后用水及DCM的混合物稀释。用疏水釉料分离各层, 并将有机经MgSO₄干燥, 然后过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供呈暗色油状物的17-7 (0.390g)。

[0533] 向冷却至0℃的17-7 (0.390g, 1.35mmol) 存于THF (5mL) 及MeOH (5mL) 的混合物中的溶液中添加NaBH₄ (0.077g, 2.0mmol)。将该反应升温至室温并搅拌30min。将该反应用NH₄Cl水溶液稀释并搅拌10分钟。用EtOAc萃取该混合物, 并将合并的有机相用NH₄Cl、接着盐水洗涤, 然后经MgSO₄干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化所得材料, 以提供17-8 (0.326g)。

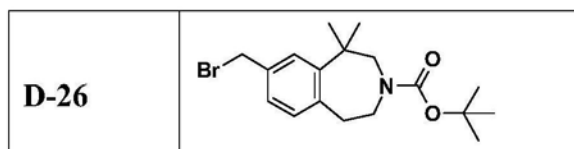
[0534] 在100巴下在38℃下在ChiralCel 10u (300×50mm) 上使用200mL/min的于超临界CO₂中的20% IPA拆分外消旋17-8, 以提供17-9 (第一洗脱峰) 及18-1 (第二洗脱峰)。未确定绝对立体化学并随意绘示结构。

[0535] 向冷却至0℃的17-9 (1.58g, 5.44mmol) 存于DCM (30mL) 中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (1.42mL, 8.16mmol)、接着三苯基二溴化磷 (3.514g, 8.159mmol)。将该反应搅拌2h并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化所得残余物, 以提供标题化合物D-17 (1.79g)。

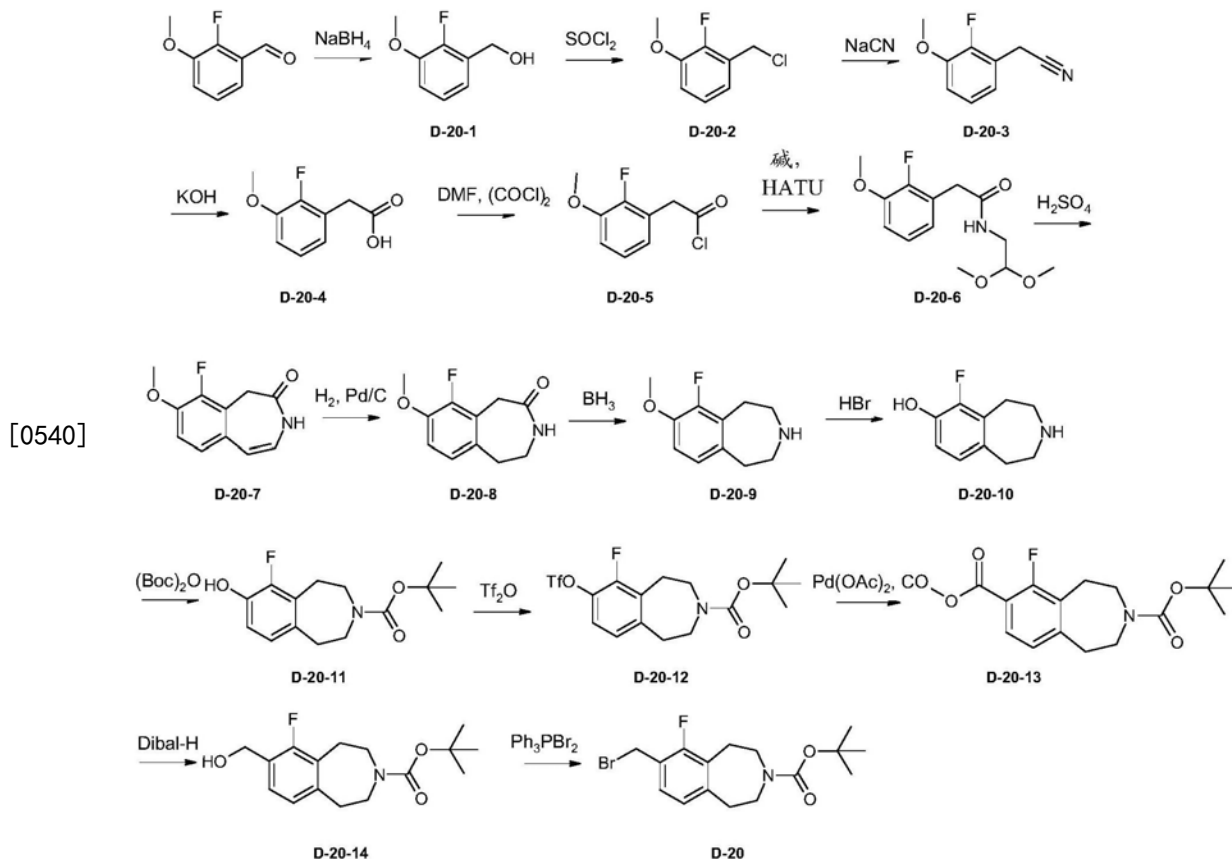
[0536] 在0℃下向冷却至0℃的18-1 (1.64g, 5.64mmol) 存于DCM (30mL) 中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (1.47mL, 8.45mmol)、接着三苯基二溴化磷 (3.64g, 8.45mmol)。将该反应搅拌2h并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化所得残余物, 以提供标题化合物D-18 (1.86g)。

[0537] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0538]



[0539] 实施例30: 中间体7-溴甲基-6-氟-1,2,4,5-四氢-苯并[d]氮杂~~草~~-3-甲酸叔丁酯 (D-20) 的制备。



[0541] 向冷却至0℃的2-氟-3-甲氧基苯甲醛 (20.0g, 130mmol) 存于THF (100 mL) 及MeOH (50mL) 的混合物中的溶液中添加NaBH₄ (7.40g, 195mmol)。将该反应升温至室温并搅拌30分钟。将该混合物用NH₄Cl水溶液稀释并用 EtOAc萃取。将合并的萃取物用NH₄Cl、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化所得材料, 以提供D-20-1 (21g)。

[0542] 向D-20-1 (20.0g, 128mmol) 存于DCM (140mL) 中的经搅拌及冷却(-10℃) 的溶液中添加SOCl₂ (18.5mL, 256mmol)。添加后, 将该溶液加热至回流并持续6h, 然后浓缩, 以提供D-20-2 (23g), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0543] 向D-20-2 (22g, 126mmol) 存于DMF (80mL) 中的溶液中添加NaCN (7.4 g, 150mmol), 并在室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物用H₂O稀释并用 EtOAc萃取。将合并的萃取物将用H₂O、接着盐水洗涤, 然后在减压下浓缩。通过快速色谱将残余物纯化两次, 以提供D-20-3 (15.5g)。

[0544] 向D-20-3 (15.4g, 93mmol) 存于EtOH (100mL) 中的溶液中添加KOH (12.3g, 186mmol), 并使该混合物回流过夜。蒸发溶剂, 并用H₂O稀释残余物。用浓HCl使该混合物酸化至pH=1, 从而使得形成沉淀物。通过过滤收集沉淀物。使所收集的固体结晶。通过过滤收集固体, 并将滤饼用冷H₂O洗涤并在40℃下在真空下干燥过夜, 以提供D-20-4 (11.5g)。

[0545] 向DMF (0.50mL) 存于DCM (50mL) 中的经搅拌及冷却 (0℃) 的溶液中逐滴添加草酰氯 (4.6mL, 54mmol)。添加后去除冷却浴, 并继续搅拌10min。经多份向此混合物中添加D-20-4 (5.0g, 27mmol)。再继续搅拌2.5h, 然后蒸发溶剂, 以提供D-20-5 (5.7g), 其直接用于下一步骤中。

[0546] 向D-20-5 (2.50g, 13.6mmol) 存于DMF (50mL) 中的经搅拌溶液中相继添加DIEA (5.9mL, 34mmol)、HATU (6.4g, 16mmol) 及胺 (1.7mL, 16mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。在减压下去除溶剂并通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-20-6 (2.1g)。

[0547] 在室温下将D-20-6 (1.6g, 5.9mmol) 存于浓H₂SO₄ (6.60mL, 118mmol) 中的混合物搅拌1h, 然后倾倒至冰中, 并用Na₂CO₃中和。用EtOAc萃取该混合物, 并在减压下浓缩合并的萃取物。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-20-7 (0.530g)。

[0548] 在氢氛围下将D-20-7 (2.4g, 11mmol) 及10% Pd/C (0.200g) 存于乙酸 (10 mL) 中的混合物搅拌过夜。藉助Celite过滤该混合物, 并在减压下浓缩滤液, 以提供D-20-8 (2.5g), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0549] 向D-20-8 (2.4g, 11mmol) 存于THF (40mL) 中的经搅拌及冷却 (0℃) 的溶液中逐滴添加硼烷存于THF中的溶液 (11mL, 2.0M, 22mmol)。添加后, 该溶液将搅拌15h, 然后将该溶液加热至回流并持续2h。将该溶液冷却至室温, 并缓慢添加10% HCl (20mL) 溶液。使该混合物再回流2h, 然后冷却至室温。在减压下浓缩溶剂, 并用醚洗涤残余物, 然后通过添加10% NaOH 溶液将pH 调整至pH 9。用DCM萃取该混合物, 将合并的萃取物干燥 (Na₂SO₄) 并在减压下浓缩, 以提供D-20-9 (1.7g), 其直接用于下一步骤中。

[0550] 在100℃下将D-20-9 (1.5g, 7.7mmol) 存于48% HBr中的混合物加热3h。冷却至室温后, 在减压下浓缩溶剂, 以提供D-20-10 (2.1g), 其直接用于下一步骤中。

[0551] 向D-20-10 (2.1g, 12mmol) 存于DCM中的经搅拌及冷却 (0℃) 的溶液相继添加DIEA (6.4mL, 35mmol) 及Boc酸酐 (3.0g, 14mmol)。将该混合物搅拌3h, 然后在减压下浓缩溶剂, 并通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-20-11 (1.2g)。

[0552] 向D-20-11 (1.0g, 3.5mmol) 存于DCM (10mL) 中的经搅拌及冷却 (0℃) 的溶液中相继添加TEA (1.2mL, 8.9mmol) 及Tf₂O (0.7mL, 4.3mmol)。在0℃下将该混合物搅拌2h, 然后用NaHCO₃饱和溶液稀释, 并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用饱和NaHCO₃、接着盐水洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄) 并在减压下浓缩, 以提供D-20-12, 其直接用于下一步骤中。

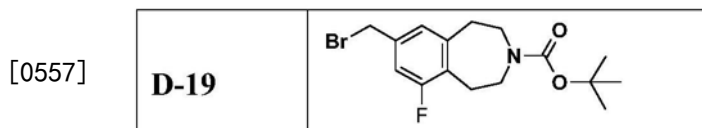
[0553] 将粗D-20-12 Pd (OAc)₂ (0.082g, 0.37mmol)、dppp (0.15g, 0.36mmol) 存于MeOH (6.0mL) 及DMSO (9.0mL) 的混合物中的混合物用CO冲洗5min。向此混合物中添加TEA (1.5mL, 11mmol)。在70℃下在CO氛围下将该混合物加热过夜。将该混合物冷却至室温, 并在减压下去除挥发性有机物。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-20-13 (0.710g)。

[0554] 向D-20-13 (0.71g, 2.2mmol) 存于DCM (20mL) 中的经搅拌及冷却 (-78℃) 的溶液中添加Dibal-H溶液 (6.6mL, 1.0M, 6.6mmol)。搅拌20min后, 去除冷却浴, 并继续搅拌3h。向此混合物中添加MeOH、接着Na₂SO₄·12H₂O。继续搅拌2h, 然后藉助硅藻土垫过滤该混合物, 并用10% MeOH/DCM冲洗滤垫。在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供D-20-14 (0.325g)。

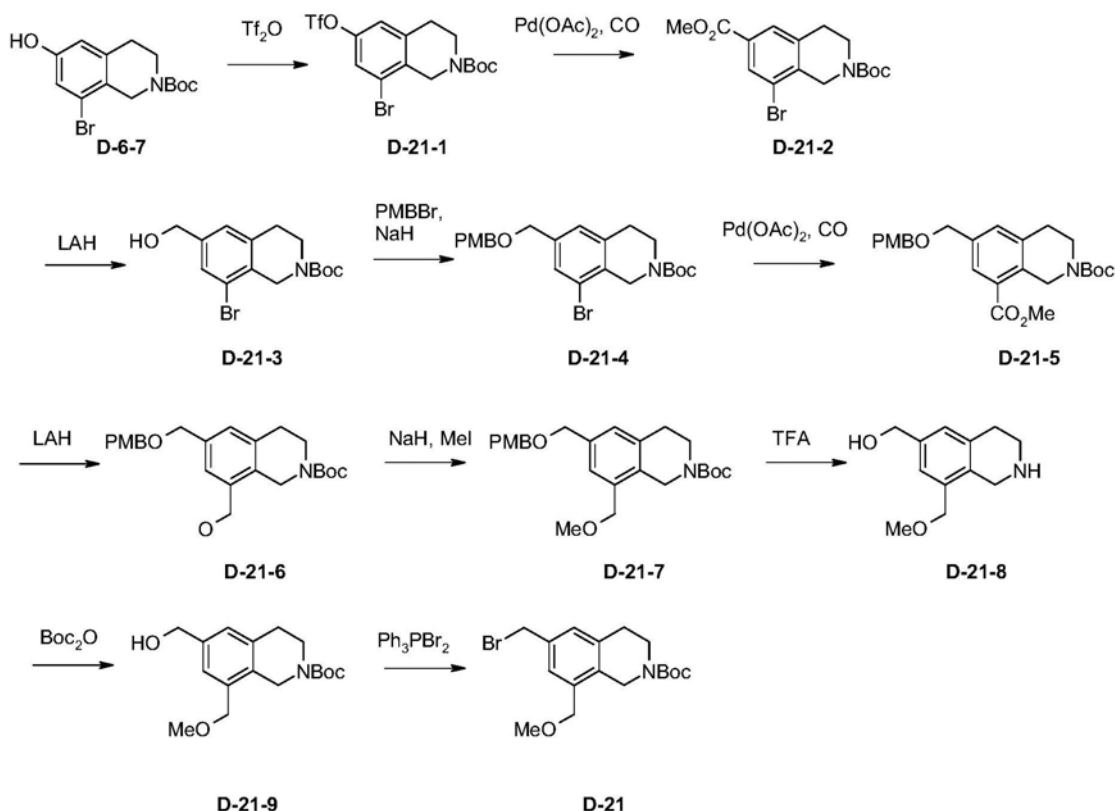
[0555] 将D-20-14 (0.32g, 1.1mmol) 及DIEA (0.28mL, 1.6mmol) 存于DCM (10 mL) 中的混合物冷却至-30℃。向此中一次性添加Ph₃PBr₂ (0.595g, 1.30mmol)。在此温度下搅拌1h后, 经1h

将该溶液缓慢升温至0℃。在减压下浓缩该反应,并用DCM稀释固体残余物,以得到浆液,其通过快速硅胶色谱纯化,以提供标题化合物D-20 (0.351g)。

[0556] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:



[0558] 实施例31: 中间体6-溴甲基-8-甲氧基甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (D-21) 的制备。



[0560] 向D-6-6 (60.0g, 183mmol) 及TEA (55g, 550mmol) 存于DCM (600mL) 中的混合物中添加Tf₂O (51.6g, 183mmol)。在室温下将该混合物搅拌3h,然后用H₂O稀释并用DCM萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-21-1 (60g)。

[0561] 在50psi CO氛围下在65℃下将D-21-1 (60g, 130mmol)、TEA (39.5g, 391 mmol)、Pd(OAc)₂ (12g) 及DPPP (12g) 存于无水MeOH (600mL) 中的混合物搅拌4h。过滤该混合物,并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-21-2 (40g)。

[0562] 向冷却至-50℃的D-21-2 (40.0g, 108mmol) 存于THF (400mL) 中的溶液中添加LAH (6.1g, 160mmol)。在-50℃下将该混合物搅拌3h。通过添加NH₄Cl 饱和水溶液消耗过量反应物。用EtOAc萃取该混合物。将有机层干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-21-3 (25g)。

[0563] 在0℃下向D-21-3 (25g, 73mmol) 存于DCM (250mL) 中的溶液中添加 NaH (4.38g, 110mmol, 存于矿物油中的60%分散液)。向此混合物中添加 PMBBr (16.1g, 80.4mmol)。将该混合物升温至室温并搅拌1h。通过添加NH₄Cl饱和水溶液消耗过量反应物。用DCM萃取该混

合物。将有机层干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-21-4 (27g)。

[0564] 在50psi CO氛围下在65℃下将D-21-4 (27g, 58mmol)、TEA (17.7g, 175 mmol), Pd (OAc)₂ (5.4g) 及DPPP (5.4g) 存于无水MeOH (300mL) 中的混合物搅拌3天。过滤该混合物,并在减压下浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-21-5 (20g)。

[0565] 在-50℃下经30min向LAH (2.6g, 68mmol) 存于THF (60mL) 中的溶液中逐滴添加D-21-5 (20.0g, 45.3mmol) 存于THF (130mL) 中的溶液。添加后,在 0℃下将该反应混合物搅拌4.5h。用NH₄Cl饱和水溶液及DCM的混合物处理该反应混合物。将合并的有机层分离,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-21-6 (14g)。

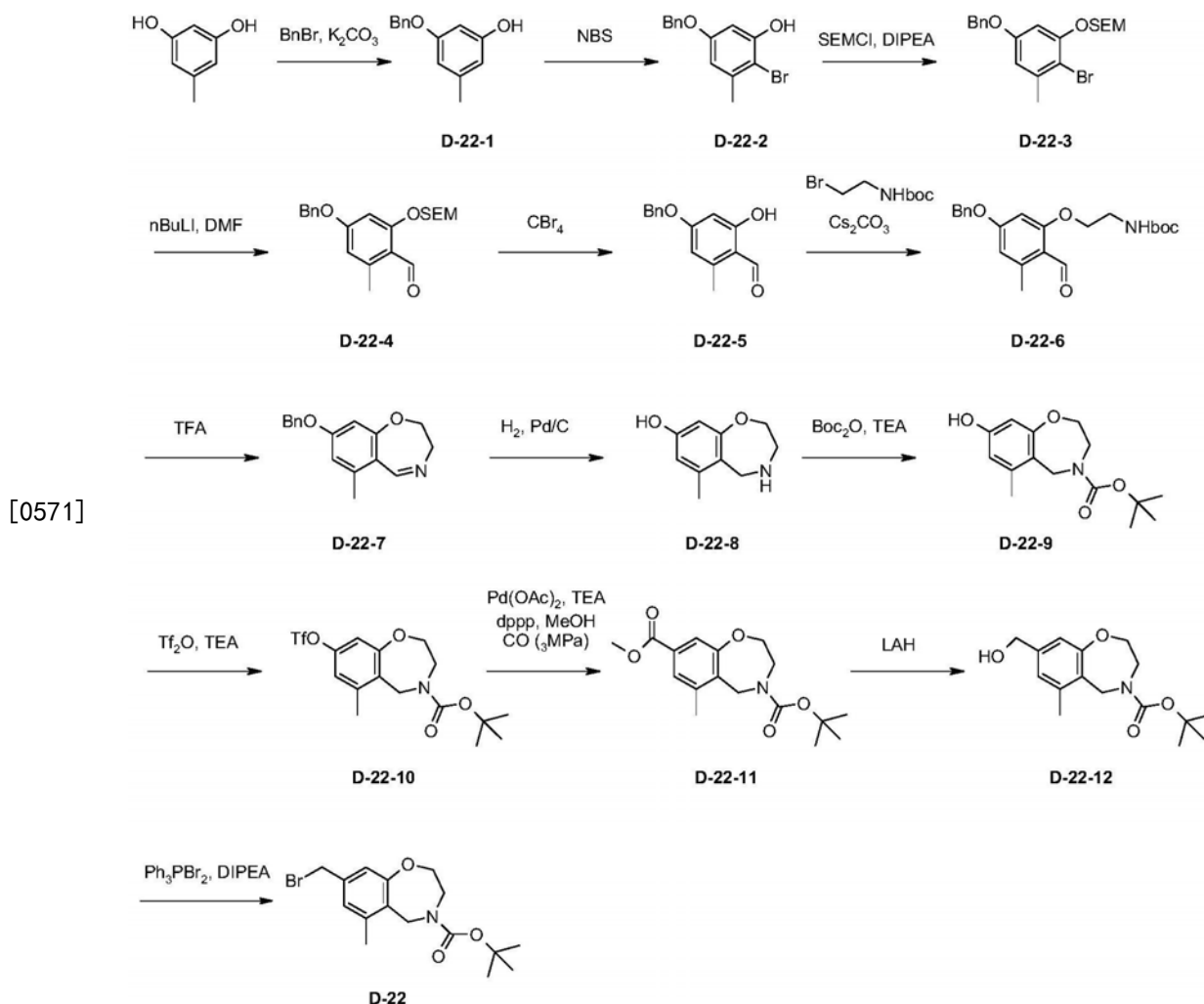
[0566] 向NaH (0.43g, 存于矿物油中的60%分散液, 10.6mmol) 存于DMF (15 mL) 中的悬浮液中添加D-21-6 (4.0g, 9.7mmol)、接着MeI (0.80mL, 13mmol)。于20℃下将该混合物搅拌16小时。添加水并用EtOAc萃取该混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-21-7 (2.7g)。

[0567] 在0℃下将D-21-7 (3.8g, 8.9mmol) 及TFA (6.7mL, 89mmol) 存于DCM (20mL) 中的混合物搅拌3h。将该反应用水溶液NaHCO₃稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄) 并在减压下浓缩,以提供D-21-8,其直接用于下一步骤中。

[0568] 在0℃下向粗D-21-8存于DCM (20mL) 中的溶液中添加DIEA (2.5mL, 14 mmol)、接着Boc₂O (1.9g, 9mmol)。在0℃下将该溶液搅拌2h,然后在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供D-21-9 (1.1g)。

[0569] 向冷却至-30℃的D-21-9 (1.1g, 4.0mmol) 存于DCM中的溶液中一次性添加DIEA (0.90mL, 5.4mmol)、接着Ph₃PBr₂ (2.0g, 4.5mmol)。在-30℃下将该混合物搅拌1h,然后经1小时时期升温至0℃。在减压下浓缩该混合物,并用DCM稀释所得残余物,以得到浆液,其通过快速硅胶色谱纯化,以提供标题化合物D-21 (1.1g)。

[0570] 实施例32:中间体8-溴甲基-6-甲基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯 (D-22) 的制备。



[0572] 在室温下向化合物5-甲基-苯-1,3-二醇 (200g, 1.61mol) 及 K_2CO_3 (448g, 3.22mol) 存于DMF (2000mL) 中的混合物中逐滴添加BnBr (248g, 1.45mol)。将该混合物搅拌12h, 然后用 H_2O 稀释并用EtOAc萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下蒸发。通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-22-1 (137.5g)。

[0573] 在 $-50^\circ C$ 下在 N_2 下向D-22-1 (220g, 1.02mol) 存于DCM (2200mL) 中的溶液中化合物添加NBS (146g, 0.82mol)。在 $-50^\circ C$ 下将该混合物搅拌0.5h, 然后用 H_2O 稀释并用DCM萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下蒸发。通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-22-2 (108g)。

[0574] 在 $0^\circ C$ 下向D-22-2 (108g, 0.37mol) 及DIPEA (143g, 1.10mol) 存于DCM (1000mL) 中的溶液中逐滴添加SEMCl (74g, 0.44mol)。在室温下将该混合物搅拌3h, 然后用 H_2O 稀释并用DCM萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下蒸发。通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-22-3 (101g)。

[0575] 在 $-78^\circ C$ 下在 N_2 下向D-22-3 (110g, 0.24mol) 存于THF (1000mL) 中的溶液中逐滴添加n-BuLi (120mL, 0.29mol)。在 $-78^\circ C$ 下将该混合物搅拌0.5h, 且然后将DMF (26g, 0.36mol) 逐滴添加至该混合物中。将该混合物搅拌1.5h, 然后用 NH_4Cl 水溶液稀释并用EtOAc萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下蒸发。通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-22-4 (53g)。

[0576] 在 $80^\circ C$ 下将D-22-4 (106.5g, 0.30mol) 及 CBr_4 (100g, 0.30mol) 存于 i-PrOH (1000mL) 中的溶液搅拌3h。在减压下去除溶剂, 并通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-

22-5 (52g)。

[0577] 在室温下在N₂下将D-22-5 (50g, 0.21mol)、(2-溴-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (46g, 0.21mol) 及Cs₂CO₃ (203g, 0.63mol) 存于DMF (500mL) 中的溶液搅拌 10min。然后在80℃下将该混合物搅拌12h。在减压下去除溶剂, 并通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-22-6 (60.5g)。

[0578] 在N₂下向D-22-6 (60g, 0.16mol) 存于DCM (600mL) 中的溶液中逐滴添加 TFA (100g)。在室温下将该混合物搅拌1h, 然后用H₂O稀释并用EtOAc萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下蒸发。通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-22-7 (28.3g)。

[0579] 在室温下在H₂ (50Psi) 氛围下将D-22-7 (28.3g, 0.11mol) 及Pd-C (干燥, 5g) 存于MeOH (250mL) 中的混合物搅拌8h。过滤该反应, 并在减压下蒸发溶剂, 以提供D-22-8 (19g), 其未经进一步纯化即直接使用。

[0580] 在室温下将D-22-8 (19g, 0.087mol)、TEA (26.4g, 0.26mol) 及Boc₂O (15.6 g, 0.087mol) 存于DCM (200mL) 中的溶液搅拌0.5h。将该反应用H₂O稀释并用DCM萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下蒸发。通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-22-9 (13.3g)。

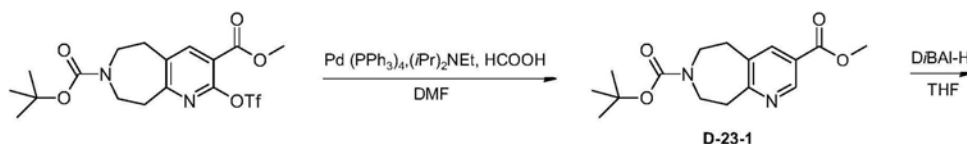
[0581] 在室温下在N₂下向D-22-9 (11g, 39mmol) 及TEA (11.9g, 118mmol) 存于 DCM (110mL) 中的溶液中逐滴添加Tf₂O (11.1g, 39mmol)。在室温下将该混合物搅拌3h, 然后用H₂O稀释并用DCM萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下蒸发。通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-22-10 (13.1g)。

[0582] 在CO (3MPa) 氛围下在90℃下将D-22-10 (13.1g, 32mmol)、TEA (9.7g, 96mmol)、Pd (OAc)₂ (2.6g, 20%) 及DPPP (2.6g, 20%) 存于MeOH (130mL) 中的混合物搅拌2天。过滤该混合物, 并在减压下蒸发滤液。通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-22-11 (9.2g)。

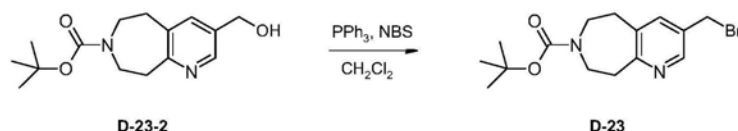
[0583] 在-50℃下经30min向LAH (1.6g, 43mmol) 存于THF (46mL) 中的溶液中逐滴添加D-22-11 (9.2g, 29mmol) 存于THF (46mL) 中的溶液。添加后, 在0℃下将该反应混合物搅拌4.5h。将该反应混合物用H₂O稀释并用DCM萃取。将有机层干燥, 过滤并在减压下蒸发。通过色谱在硅胶上纯化粗产物, 以提供D-22-12 (6.7g)。

[0584] 在0℃下向D-22-12 (1.61g, 5.48mmol) 存于二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中添加DIEA (1.4mL, 8.2mmol)。经10分钟的时期向此溶液中分批 (×4) 添加三苯基二溴化磷 (3.54g, 8.21mmol)。将该反应维持在0℃下大约2h, 然后去除冰浴, 并再经额外1.5h的时期使该反应混合物升温至室温。在减压下浓缩该反应混合物, 并通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供呈白色固体的标题化合物D-22 (1.73g)。

[0585] 实施例33: 中间体3-溴甲基-5,6,8,9-四氢-吡啶并[2,3-d]氮杂~~草~~-7-甲酸叔丁酯 (D-23) 的制备。



[0586]

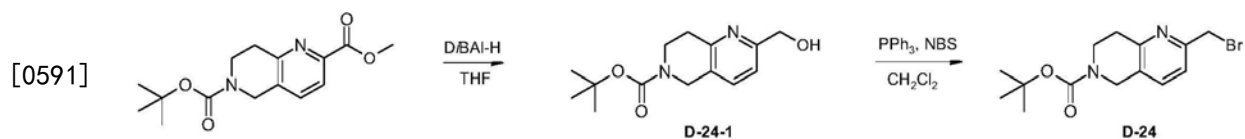


[0587] 向起始三氟甲磺酸酯 (0.523g, 1.15mmol) 存于DMF (20mL) 中的溶液中添加Pd (PPh₃)₄ (0.200g, 0.173mmol) 及DIEA (0.650mL, 3.73mmol)、接着甲酸 (0.065mL, 1.7mmol)。在60℃下将反应混合物加热3.5h, 然后冷却至室温。将水及EtOAc添加至该反应混合物中。自有机相分离水相, 且然后用EtOAc (×3) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在减压下浓缩。经由快速硅胶管柱色谱纯化粗材料, 以提供D-23-1 (0.3627g)。

[0588] 经5分钟的时期向D-23-1 (0.4507g, 1.471mmol) 存于THF (15mL) 中的0℃溶液中添加存于甲苯中的1.0M DiBAL-H溶液 (4.6mL, 4.6mmol)。将该反应混合物维持在0℃下总计2小时45分钟。仍在0℃下用罗谢尔盐 (15mL) 处理该反应混合物。使所得异质混合物升温至室温并在此温度下搅拌过夜。用 EtOAc及水稀释该混合物。用EtOAc (×4) 萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗材料, 以提供D-23-2 (0.2784mg)。

[0589] 向D-23-2 (0.2062g, 0.7408mmol) 存于DCM (5mL) 中的0℃溶液中添加 NBS (0.1726g, 0.9698mmol)、接着PPh₃ (0.255g, 0.972mmol)。在0℃下使该反应混合物搅拌1.5h。在减压下部分地浓缩该反应混合物 (而不升温)。通过快速硅胶管柱色谱纯化粗材料, 以提供标题化合物D-23 (0.1844g)。

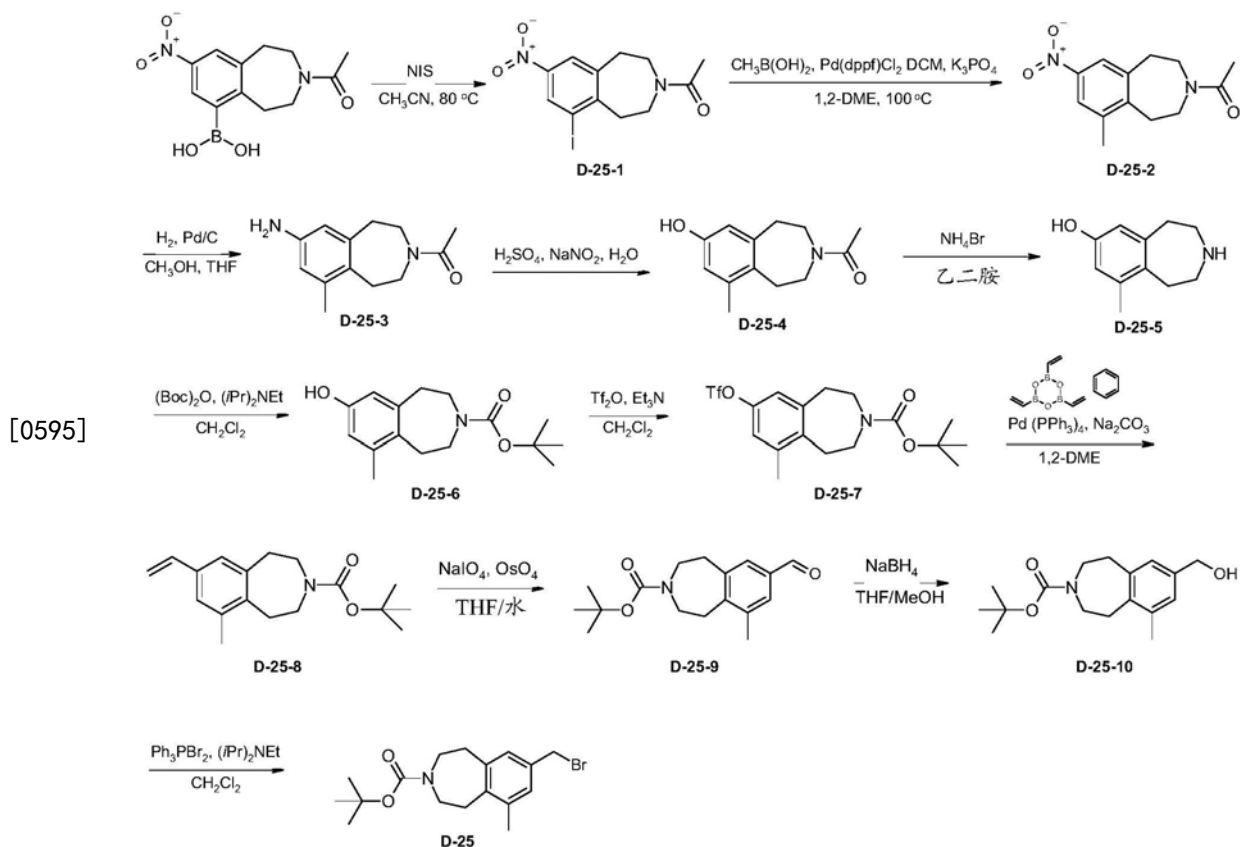
[0590] 实施例34: 中间体2-溴甲基-7,8-二氢-5H-[1,6]萘啶-6-甲酸叔丁酯 (D-24) 的制备。



[0592] 向起始酯 (1.06g, 3.63mmol) 存于THF (33mL) 中的0℃溶液中添加存于甲苯中的1.0M DiBAL-H (11mL, 11mmol)。在0℃下使该反应混合物搅拌2.5h, 然后用罗谢尔盐 (35mL) 处理该反应混合物。使所得异质混合物升温至室温, 并在此温度下搅拌2天。用水及EtOAc稀释该混合物并用EtOAc (×4) 萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗材料, 以提供D-24-1 (0.459g)。

[0593] 向D-24-1 (0.459g, 1.74mmol) 存于DCM (12mL) 中的0℃溶液中添加 NBS (0.371g, 2.08mmol)、接着PPh₃ (0.557g, 2.12mmol)。在0℃下使该反应混合物搅拌1小时40分钟。在减压下部分地浓缩该反应混合物 (而不升温), 并通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物, 以提供标题化合物D-24 (0.422g)。

[0594] 实施例35: 中间体8-溴甲基-6-甲基-1,2,4,5-四氢-苯并[d]氮杂萘-3-甲酸叔丁酯 (D-25) 的制备。



[0596] 在80℃下在N₂物流下将起始硼酸(4.98g, 17.9mmol)及NIS(8.06g, 35.8 mmol)存于乙腈(103mL)中的异质混合物加热大约19h。然后,用盐水及DCM 稀释该反应混合物。用DCM(×3)萃取水相。将合并的有机萃取物用1.0M NaHSO₃、接着第二份盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩至减少的体积。将剩余溶液直接倾倒至管柱上用于纯化。通过快速硅胶色谱纯化粗材料,以提供D-25-1(6.24g)。

[0597] 向D-25-1(5.01g, 13.9mmol)、甲基硼酸(2.18g, 36.5mmol)及K₃PO₄(7.49 g, 35.3mmol)存于1,2-DME(135mL)中的混合物中通入N₂ 15分钟,然后添加 Pd催化剂(大约1.2g, 1.5mmol)。再向所得反应混合物中通入N₂ 15分钟。然后,在100℃下在加热组中在350mL压力烧瓶中将该反应混合物加热24h。然后,使其冷却至室温并用EtOAc及水稀释。用EtOAc(×3)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,以得到粗材料。通过快速硅胶色谱纯化粗材料,以提供D-25-2(2.46g)。

[0598] 在室温及大气压下在Pd/C上使D-25-2(2.96g, 11.9mmol)存于MeOH(70 mL)及THF(30mL)中的溶液氢化大约24h。将该反应混合物通过硅藻土垫过滤并用MeOH彻底洗涤。在减压下浓缩所得溶液,以提供D-25-3(2.52g),其按原样用于后续转变。

[0599] 在0℃下将浓H₂SO₄(10mL)存于H₂O(38mL)中的0℃溶液添加至D-25-3(2.52g, 11.5mmol)中。大约20分钟后,经35分钟的时期逐滴添加NaNO₂(0.800g, 11.6mmol)存于H₂O(13mL)中的溶液。在此温度下40分钟后,将该反应混合物升温至室温并维持在此温度下1.5h。然后,添加H₂O(40mL)并在回流下将所得溶液加热大约2h,然后冷却至室温。将该溶液用NaCl饱和并用EtOAc(×4)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩,以得到稠油状物。通过快速硅胶色谱纯化粗材料,以提供呈浅黄色固体的D-25-4(1.63g)。

[0600] 在100℃下将D-25-4 (0.524g, 2.39mmol) 及溴化铵 (0.265g, 2.70mmol) 存于乙二胺 (0.800mL, 12.0mmol) 中的混合物加热大约4d。将该反应混合物冷却至室温,并用少量水稀释,且然后用冰乙酸酸化至pH 6。通过快速C18反相管柱色谱使用水及乙腈的洗脱剂(具有0.1%TFA添加剂)纯化此材料。未能自未经反应的起始材料分离该产物,且含有D-25-5的该混合物按原样用于以下反应中。

[0601] 向含有D-25-5的混合物存于DCM (50mL) 中的0℃混合物中添加过量 N,N-二异丙基乙胺(大约7.0mL, 40.2mmol)、接着过量 (Boc)₂O (5.48g, 25.1 mmol)。在添加后立即去除冰浴,并将该反应混合物维持在室温下大约48h。在减压下将该反应混合物浓缩至减少的体积,且然后通过快速硅胶色谱纯化,以提供D-25-6 (0.439g)。

[0602] 经5分钟的时期向D-25-6存于DCM (7mL) 中的0℃溶液中添加TEA (0.600mL, 4.30mmol)、接着Tf₂O (0.320mL, 1.90mmol)。在0℃下使该反应混合物搅拌2.5h。用NaHCO₃饱和水溶液(10mL)稀释该混合物。用EtOAc (×3) 萃取水相。将合并的有机萃取物用NaHCO₃饱和水溶液、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),并在减压下浓缩,以提供D-25-7,其未经进一步纯化即使用。

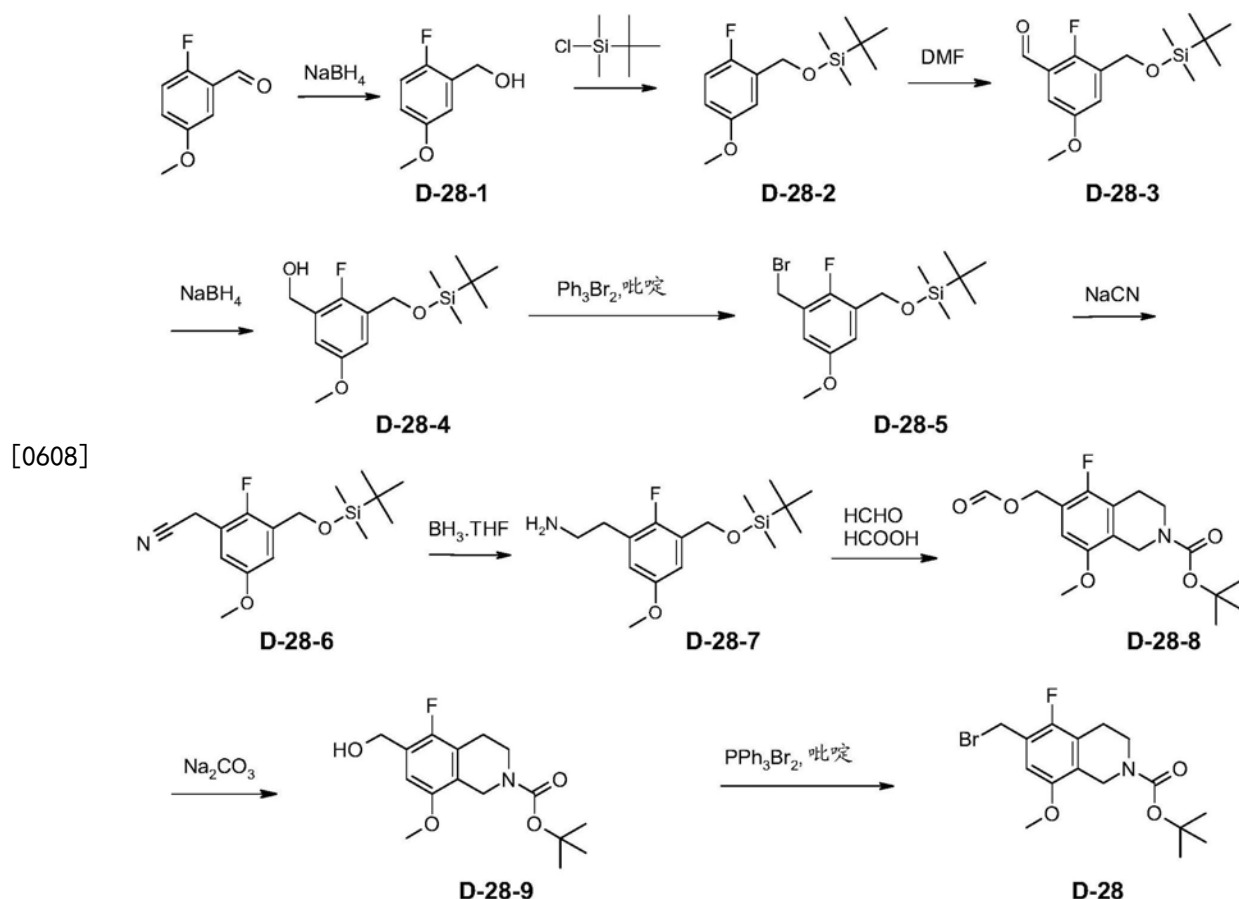
[0603] 向D-25-7 (0.686g, 1.68mmol) 及起始硼酸酯 (0.520g, 2.16mmol) 存于 DME (12mL) 中的溶液中通入N₂ 10分钟,然后添加Pd催化剂 (0.206g, 0.178 mmol) 及Na₂CO₃水溶液 (2.0M, 2.1mL)。再向该反应混合物中通入N₂ 5分钟,然后在微波反应器中在120℃下加热40分钟。用水及EtOAc稀释该反应混合物。用EtOAc (×3) 萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,并在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化粗材料,以提供呈无色油状物的D-25-8 (0.2804g)。

[0604] 向D-25-8存于THF (10mL) 及水 (3mL) 中的溶液中添加过碘酸钠 (0.661g, 3.09mmol)。使异质混合物搅拌10分钟,然后引入四氧化锇(存于水中的4wt%,大约0.4mL)。将极稠浆液剧烈搅拌过夜(20h)。将该反应烧瓶包裹在铝箔中以避光。用DCM (40mL) 及水 (40mL) 稀释该反应混合物。使异质混合物剧烈搅拌45分钟,然后穿过相分离器。用DCM彻底洗涤保留的水相。将有机相干燥 (Na₂SO₄),过滤且在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化粗材料,以提供D-25-9 (0.2308g)。

[0605] 以一单一批次向D-25-9存于THF (4mL) 及MeOH (4mL) 的混合物中的0℃溶液中添加NaBH₄ (0.0504g, 1.33mmol)。大约10分钟后去除冰浴,并将该反应混合物维持在室温下1小时15分钟。在起始该反应后将额外NaBH₄ (0.0281g) 添加至0℃反应混合物中1小时25分钟,以驱动该反应完成。最后,用NH₄Cl饱和水溶液使该反应混合物淬灭(2小时40分钟,总反应时间)。在室温下使该反应混合物搅拌大约1,用EtOAc (×3) 萃取。将合并的有机萃取物用NH₄Cl饱和水溶液、盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并在真空下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化粗材料,以提供D-25-10 (0.208g)。

[0606] 经5分钟的时期向D-25-10 (0.208g, 0.715mmol) 及DIEA (0.200mL, 1.15 mmol) 的0℃溶液中分批(×3)添加三苯基二溴化磷 (0.480g, 1.14mmol)。在添加而溴化物后澄清无色溶液变成黄色。在室温下将该反应混合物搅拌1小时,然后浓缩至减少的体积。通过快速硅胶管柱色谱纯化剩余溶液,以提供标题化合物D-25 (0.2185g)。

[0607] 实施例36:中间体6-(溴甲基)-5-氟-8-甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (D-28) 的制备



[0609] 向2-氟-5-甲氧基苯甲醛 (5.00g, 32.4mmol) 存于MeOH (90mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (1.93g, 50.9mmol)。在室温下将该混合物搅拌1h, 然后添加水 (50mL)。将所得混合物搅拌15min, 并在减压下浓缩。将残余物溶解于水 (50mL) 中, 并用二氯甲烷 (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 穿过相分离器, 并在减压下浓缩, 以提供化合物D-28-1 (4.88g)。

[0610] 在室温下将D-28-1 (4.88g, 31.2mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷 (7.06g, 46.8 mmol)、咪唑 (4.25g, 62.44mmol) 及THF (130mL) 的混合物搅拌16h, 然后在减压下浓缩。将残余物溶解于水 (50mL) 中。用MTBE (50mL) 萃取该混合物。随后将有机层用1N HCl水溶液 (50mL) 及盐水 (50mL) 洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过快速色谱纯化残余物, 以提供化合物D-28-2 (8.23 g)。

[0611] 在氩下在-78℃下向冷却的D-28-2 (8.23g, 30.4mmol) 存于THF (150mL) 中的溶液中添加1.4M s-BuLi存于环己烷中的溶液 (mL, mmol)。在-78℃下将该混合物搅拌1.5h, 然后添加DMF (5.16mL, 67.0mmol)。在-78℃下将所得混合物搅拌30min, 然后在室温下搅拌45min。添加水 (50mL), 分离各层, 并用EtOAc (2×100mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤且然后在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗物质, 以提供化合物D-28-3 (4.67 g)。

[0612] 向D-28-3 (4.67g) 存于MeOH (60mL) 中的溶液中化合物添加NaBH₄ (0.93g, 24.6mmol)。在室温下将该混合物搅拌1h, 然后添加水 (50mL)。将所得混合物搅拌20min, 然后在减压下浓缩。将残余物溶解于水 (50mL) 中, 并用二氯甲烷 (2×55mL) 萃取。使合并的有机层穿过相分离器并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗物质, 以提供化合物D-28-4

(2.15g)。

[0613] 在0℃下向D-28-4 (2.15g, 7.16mmol) 及吡啶 (0.94mL, 8.95mmol) 存于二氯甲烷 (35mL) 中的溶液中添加二溴三苯基正膦 (3.47g, 8.23mmol)。在0℃下将该混合物搅拌1.5小时, 然后在减压下浓缩。将残余物与存于庚烷 (100mL) 中的20% EtOAc一起研磨, 并过滤。在减压下浓缩滤液, 并通过快速硅胶色谱纯化粗物质, 以提供化合物D-28-5 (2.20g)。

[0614] 在45℃下将D-28-5 (2.20g, 6.05mmol) 及NaCN (0.33g, 6.7mmol) 存于 DMF (16mL) 中的混合物搅拌2h, 并用MTBE (75mL) 及水 (100mL) 稀释。用 MTBE (75mL) 萃取水层。将合并的有机层用水 (2×75mL)、然后盐水 (75mL) 洗涤, 并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗物质, 以提供化合物D-28-6 (1.71g)。

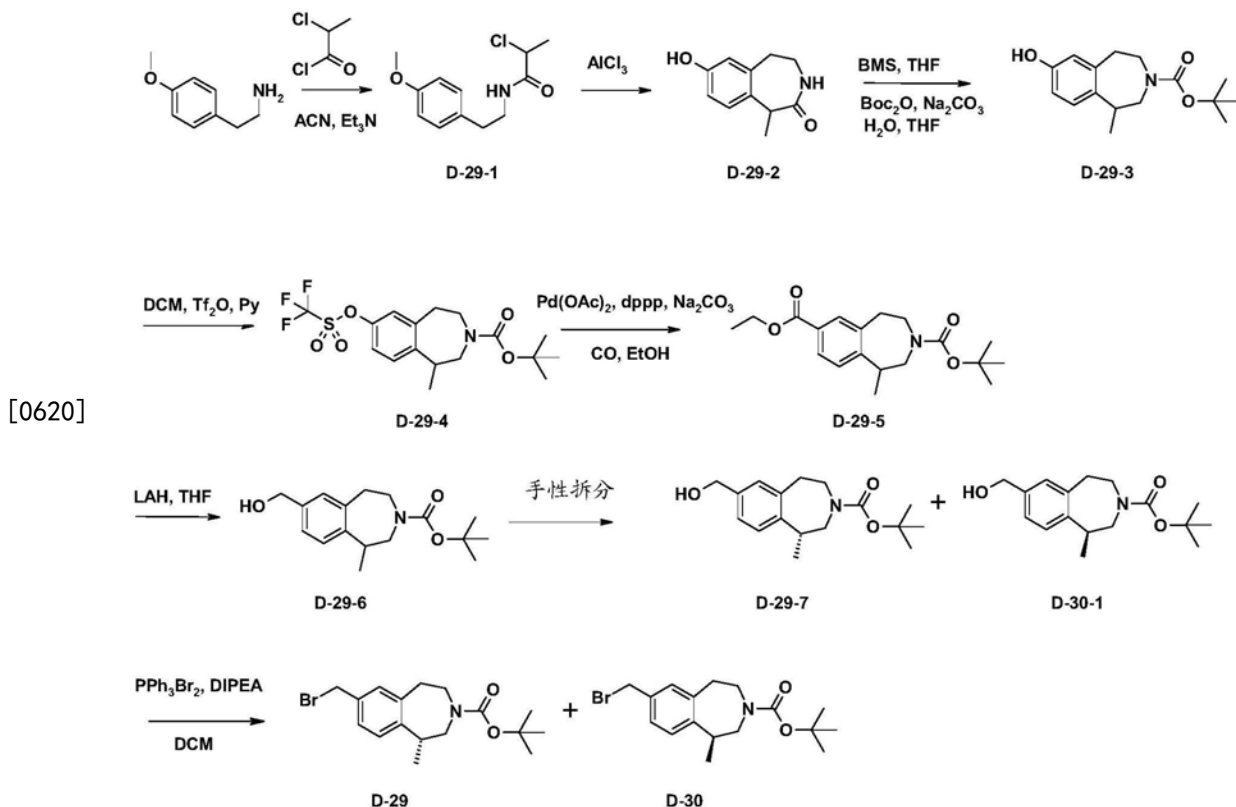
[0615] 在氩下在室温下向化合物D-28-6 (1.71g, 5.53mmol) 存于THF (22mL) 中的溶液中添加硼烷-THF复合物存于THF (12.16mL, 12.16mmol) 中的1.0M溶液。在55℃下将该混合物加热1h, 然后冷却至室温。添加水 (10mL), 并将所得混合物搅拌15min, 然后在减压下浓缩。通过反相C18快速色谱纯化粗物质, 以提供化合物D-28-7 (1.10g)。

[0616] 在60℃下将化合物D-28-7 (1.10g, 3.06mmol)、15wt% 甲醛存于水 (0.25 mL) 及甲酸 (8.80mL) 中的混合物搅拌5.5h。然后在减压下浓缩该混合物, 并将残余物与甲苯 (2×50mL) 共沸。将残余物吸收于DCM (16.6mL) 中, 并向此中添加DMAP (37.4mg, 0.31mmol)、三乙胺 (1.90mL, 13.52mmol) 及Boc₂O (667.8mg, 3.06mmol)。在室温下将该混合物搅拌2h, 然后在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗物质, 以提供化合物D-28-8 (0.26g)。

[0617] 在室温下将D-28-8 (0.26g, 0.77mmol) 及Na₂CO₃ (438.5mg, 4.14mmol) 存于MeOH (6.20mL) 中的混合物搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解于水 (20mL) 中, 并用DCM (3×20mL) 萃取该混合物。在减压下浓缩合并的有机层, 并通过快速硅胶色谱纯化粗物质, 以提供化合物D-28-9 (0.2307g)。

[0618] 在0℃下向D-28-9 (0.230g, 0.74mmol) 及吡啶 (0.09mL, 0.85mmol) 存于 DCM (7.6mL) 中的溶液中添加二溴三苯基正膦 (0.3586g, 0.85mmol)。在0℃下将该混合物搅拌1小时, 然后在减压下浓缩。将残余物与存于庚烷中的20% EtOAc (50mL) 一起研磨, 并过滤。在减压下浓缩滤液, 并通过快速硅胶色谱纯化粗物质, 以提供标题化合物D-28 (0.2107g)。

[0619] 实施例37: 中间体(R)-7-溴甲基-1-甲基-1,2,4,5-四氢-苯并[d]氮杂~~萘~~-3-甲酸叔丁酯(D-29) 及(R)-7-溴甲基-1-甲基-1,2,4,5-四氢-苯并[d]氮杂~~萘~~-3-甲酸叔丁酯(D-30) 的制备。



[0621] 在0℃下在N₂下将2-氯-丙酰基氯化物(109g, 0.860mol)逐滴添加至2-(4-甲氧基-苯基)-乙胺(130g, 0.860mol)及TEA(174g, 1.72mol)存于ACN(2L)中的经搅拌溶液中。将该溶液升温至20℃并持续2h, 然后蒸发并用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到D-29-1(190g)。

[0622] 在N₂下将D-29-1(100.00g, 413.71mmol)及AlCl₃(165g, 1.24mol)的混合物加热至150℃并持续12h。将该反应冷却至室温, 用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物, 以产生D-29-2(55.0g)。

[0623] 在室温下在N₂下向D-29-2(77.0g, 0.403mol)存于THF(770mL)中的混合物中缓慢添加硼烷二甲硫(10M, 89mL)。将该混合物搅拌10min, 且然后加热至65℃并持续16h。将该混合物冷却至室温, 并用HCl(10%)淬灭并搅拌20min。通过添加Na₂CO₃使该混合物的pH呈碱性。向此中添加(Boc)₂O(88g, 0.403mol), 并在室温下将该反应搅拌16h。将该混合物用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物, 以提供呈黄色固体的D-29-3(57.0g)。

[0624] 在-50℃下在N₂下经10min向D-29-3(135g, 0.487mol)及吡啶(77g, 0.97mol)存于DCM(1350mL)中的混合物中逐滴添加Tf₂O(151g, 0.535mol)。使该反应混合物升温至室温并持续2h, 且然后在减压下浓缩。将所得残余物用EtOAc稀释, 用1N HCl、接着饱和NaHCO₃及盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化此残余物, 以提供D-29-4(165g)。

[0625] 在80℃下在CO(4MPa)氛围下将D-29-4(140g, 0.342mol)、dppp(14g)、Pd(OAc)₂(14g)、TEA(69g, 0.684mol)存于EtOH(2800mL)中的混合物搅拌12h。将该反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化所得残余物, 以得到D-29-5(108g)。

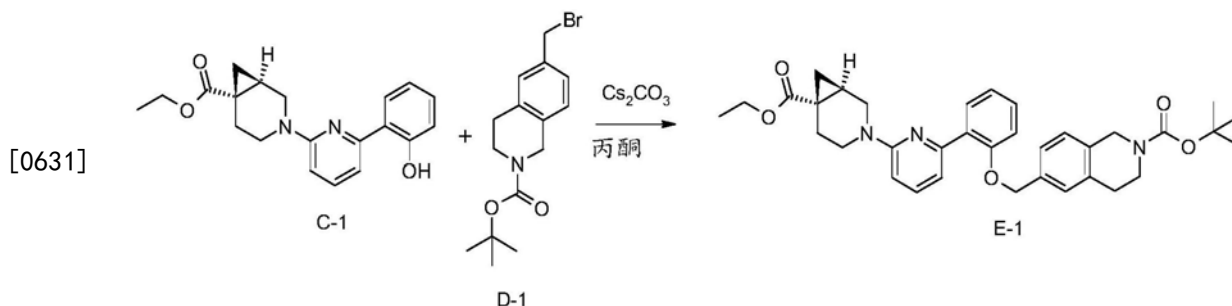
[0626] 在-40℃下向的经搅拌溶液中D-29-5 (5.00g, 15.0mmol) 存于THF (100mL) 中缓慢添加氢化铝锂 (0.597g, 15.7mmol), 同时保持温度在-40℃下。完成添加后, 将该混合物升温至室温并搅拌2h。在减压下去除溶剂, 并用二氯甲烷及H₂O分离残余物。将有机相经无水Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化残余物, 以得到呈油状物的D-29-6 (4.0g)。

[0627] 在140巴下在40℃下在LUX 5u纤维素 (30×250mm) 上使用85g/min的于超临界CO₂中的10% IPA拆分外消旋D-29-6, 以提供D-29-7 (第一洗脱峰, 0.980g) 及D-30-1 (第二洗脱峰, 1.118g)。未确定绝对立体化学并任意指定所绘示结构。

[0628] 在0℃下向醇D-29-7 (0.980g, 3.36mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.879mL, 5.04mmol) 存于DCM (30.0mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (2.173g, 5.045mmol)。将该反应搅拌2h, 然后在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化所得残余物, 以提供标题化合物D-29 (0.786g)。

[0629] 在0℃下向醇D-30-1 (1.118g, 3.837mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (1.003 mL, 5.755mmol) 存于DCM (30.0mL) 中的溶液中添加三苯基二溴化磷 (2.479g, 5.755mmol)。将该反应搅拌2h, 然后在减压下浓缩。通过快速硅胶管柱色谱纯化所得残余物, 以提供标题化合物D-30 (0.948g)。

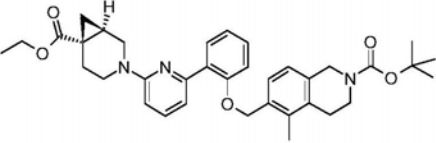
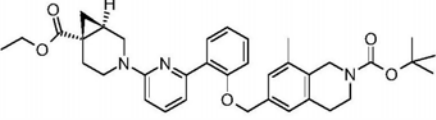
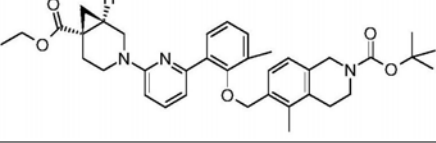
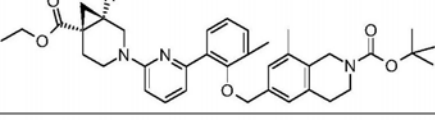
[0630] 实施例38: 中间体6-{2-[6-((1R,6S)-6-羧基-3-氮杂-二环[4.1.0]庚-3-基)-吡啶-2-基]-苯氧基甲基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (E-1) 的制备



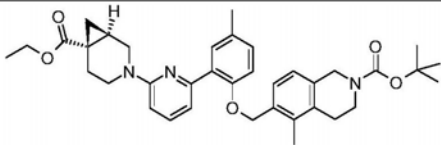
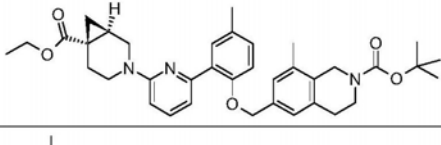
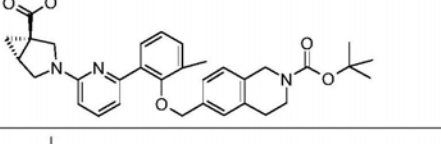
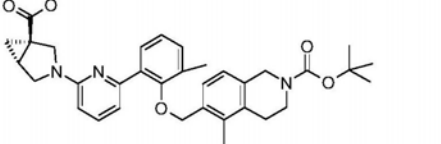
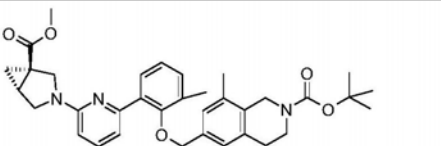
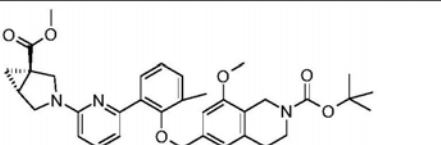
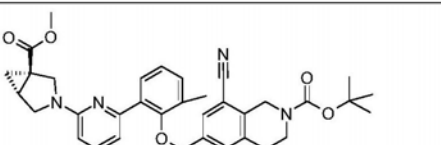
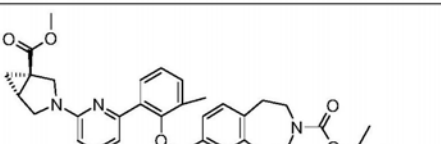
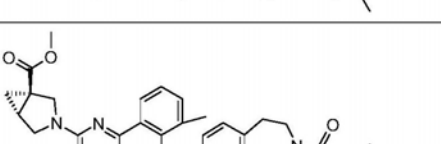
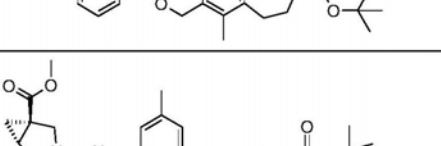
[0632] 向0.109g (0.322mmol) 的C-1存于丙酮 (15mL) 中的溶液中添加0.11g (0.34mmol) 的D-1、接着0.35g (1.1mmol) 的碳酸铯。在室温下将该混合物搅拌4天, 然后过滤以去除不可溶性无机物, 并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物, 以提供E-1 (0.065g, 35%产率)。

[0633] 以下中间体可自中间体制备C-1以类似方式使用适当试剂。

[0634]

中间体	制自	结构
E-2	C-1	
E-3	C-1	
E-4	C-2	
E-5	C-2	

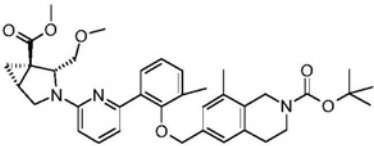
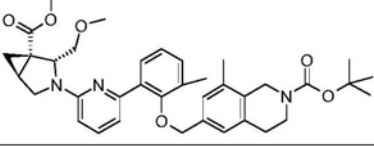
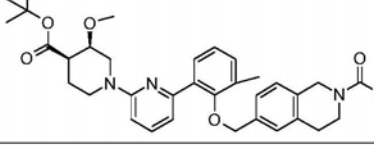
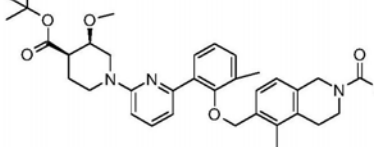
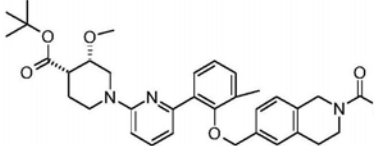
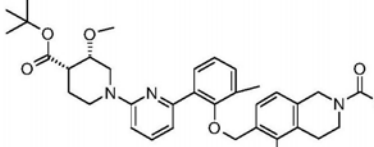
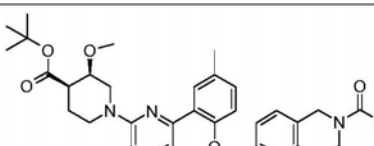
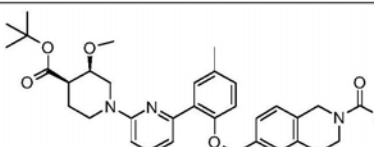
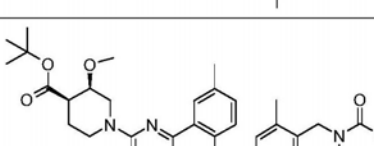
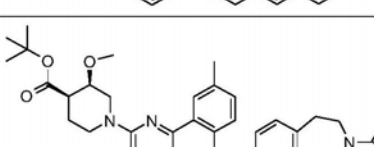
[0635]

E-7	C-3	
E-8	C-3	
E-9	C-4	
E-10	C-4	
E-11	C-4	
E-12	C-4	
E-13	C-4	
E-14	C-4	
E-15	C-4	
E-16	C-5	

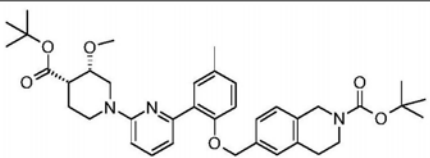
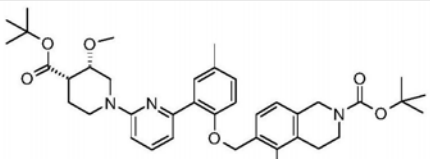
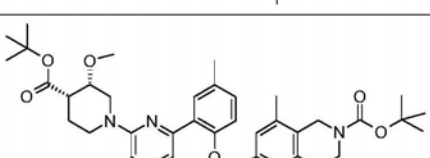
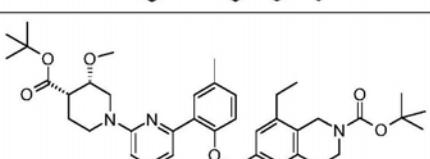
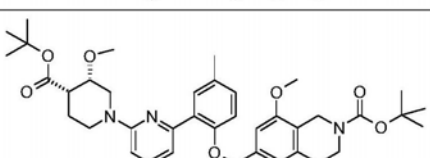
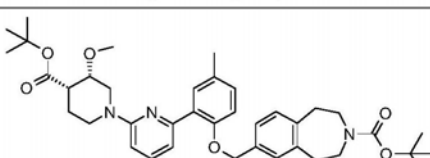
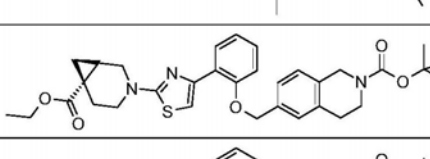
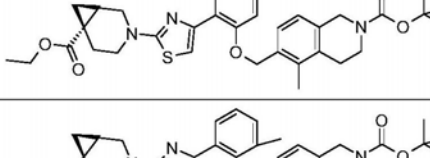
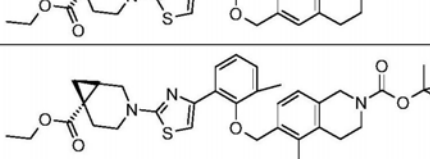
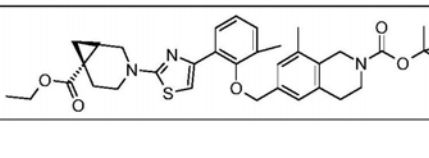

[0636]

E-17	C-5	
E-18	C-5	
E-19	C-5	
E-20	C-6	
E-21	C-6	
E-22	C-6	
D-23	C-6	
E-24	C-6	
E-25	C-6	
E-26	C-6	

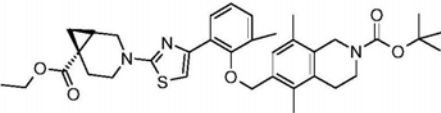
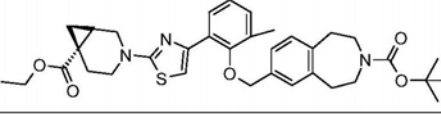
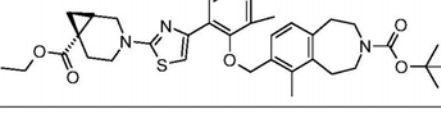
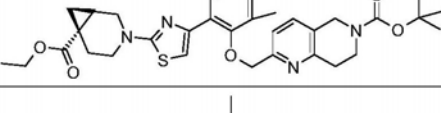
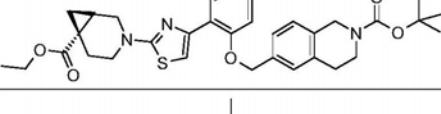
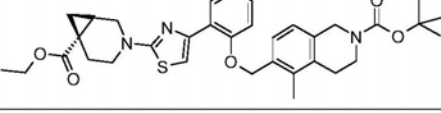
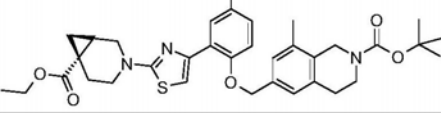
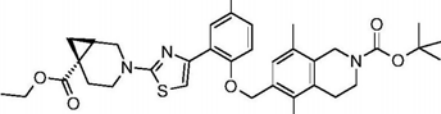
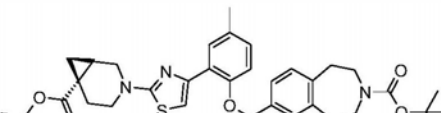
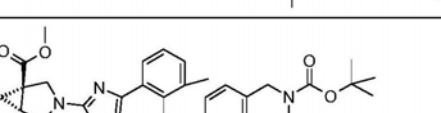
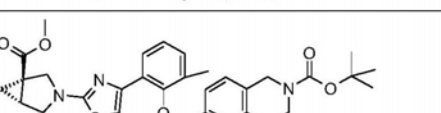
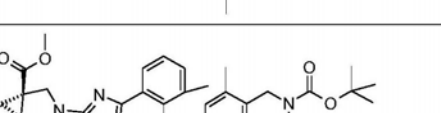
[0637]

E-27	C-7	
E-28	C-8	
E-29	C-9	
E-30	C-9	
E-31	C-10	
E-32	C-10	
E-33	C-11	
E-34	C-11	
E-35	C-11	
E-36	C-11	

[0638]

E-37	C-12	
E-38	C-12	
E-39	C-12	
E-40	C-12	
E-41	C-12	
E-42	C-12	
E-43	C-13	
E-44	C-13	
E-45	C-14	
E-46	C-14	
E-47	C-14	

[0639]

E-48	C-14	
E-49	C-14	
E-50	C-14	
E-51	C-14	
E-52	C-15	
E-53	C-15	
E-54	C-15	
E-55	C-15	
E-56	C-15	
E-57	C-16	
E-58	C-16	
E-59	C-16	

E-60	C-16	
E-61	C-16	
E-62	C-17	
E-63	C-17	
E-64	C-17	
E-65	C-17	
E-66	C-18	
E-67	C-18	
E-68	C-19	
E-69	C-19	
E-70	C-20	
E-71	C-20	

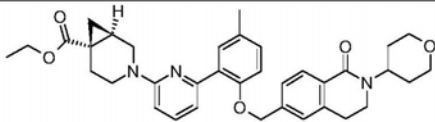
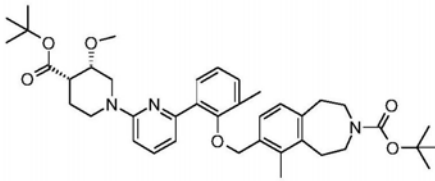
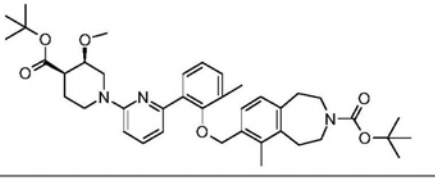
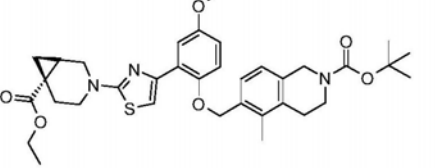
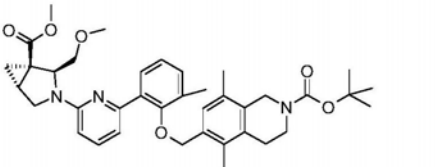
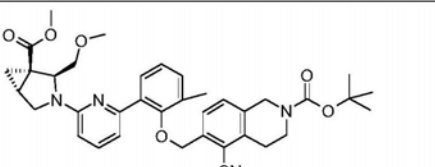
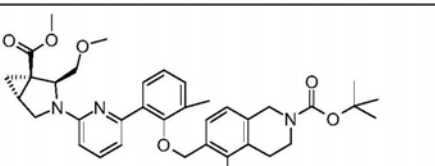
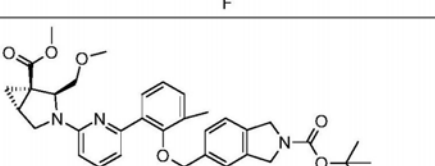
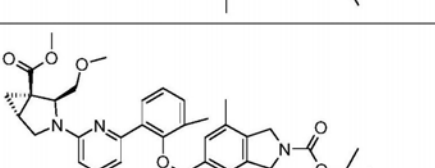
[0641]

E-72	C-21	
E-73	C-21	
E-74	C-22	
E-75	C-22	
E-76	C-23	
E-77	C-23	
E-78	C-23	
E-79	C-23	
E-80	C-23	
E-81	C-24	
E-82	C-24	
E-83	C-24	
E-84	C-25	

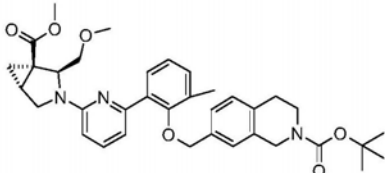
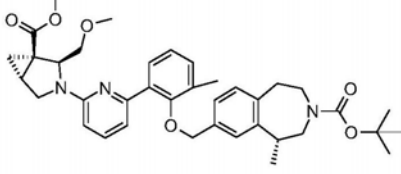
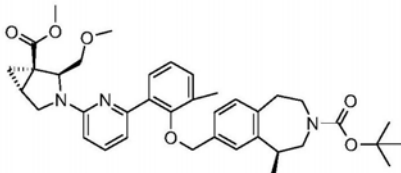
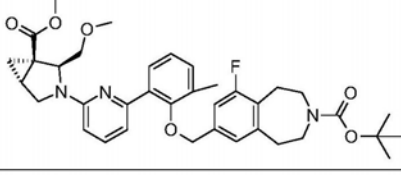
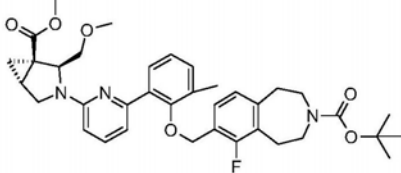
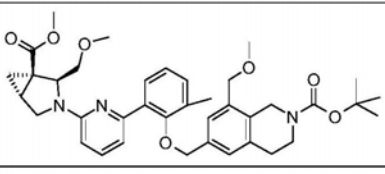
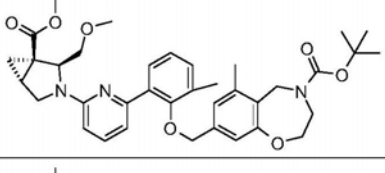
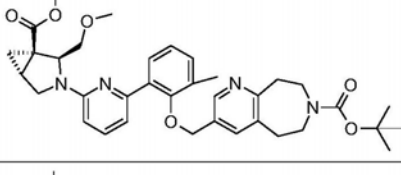
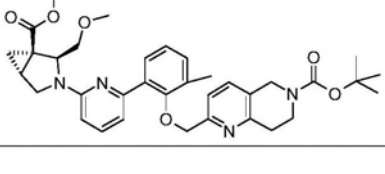
[0642]

E-85	C-25	
E-86	C-25	
E-87	C-25	
E-88	C-27	
E-89	C-29	
E-90	C-29	
E-91	C-30	
E-92	C-31	
E-93	C-32	
E-94	C-32	
E-96	C-15	

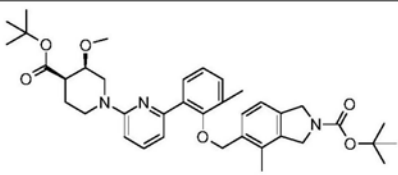
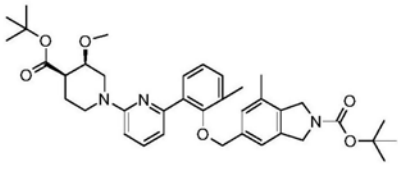
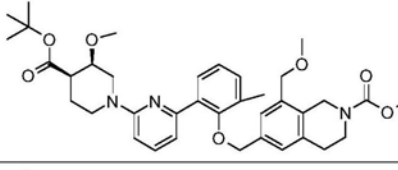
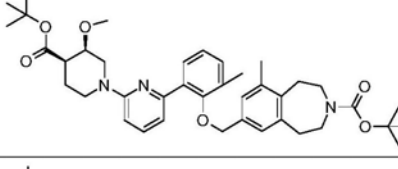
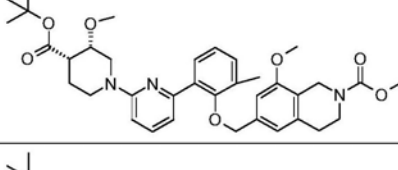
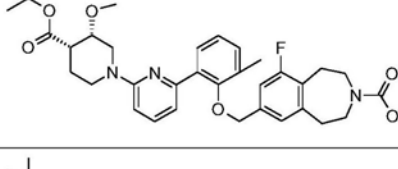
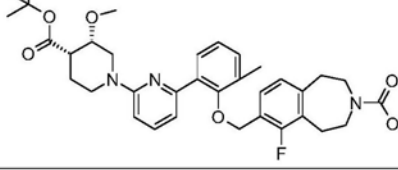
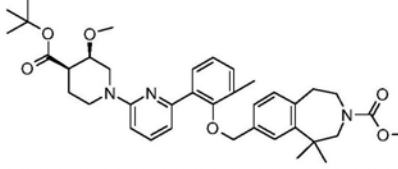
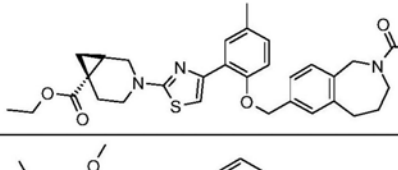
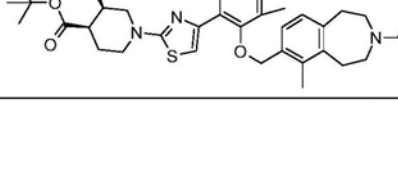
[0643]

E-97	C-3	
E-98	C-10	
E-99	C-9	
E-100	C-33	
E-101	C-6	
E-102	C-6	
E-103	C-6	
E-104	C-6	
E-105	C-6	

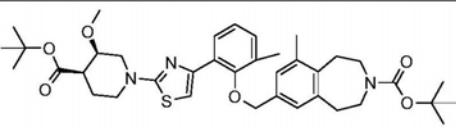
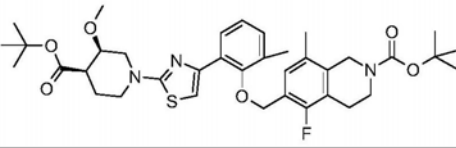
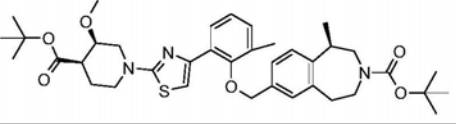
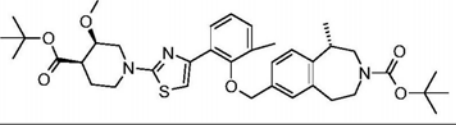
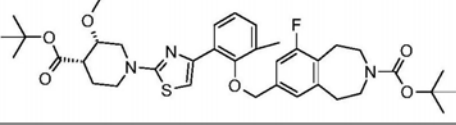
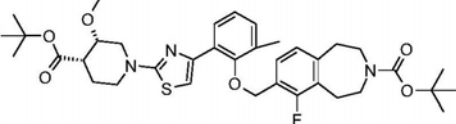
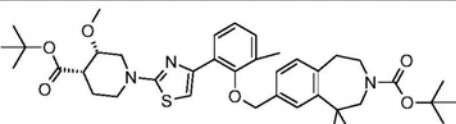
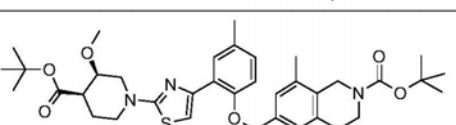
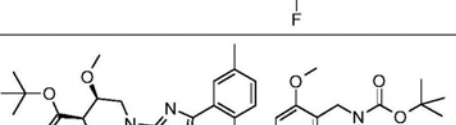
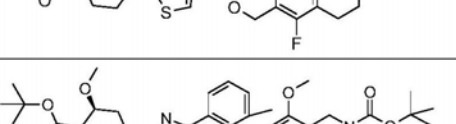
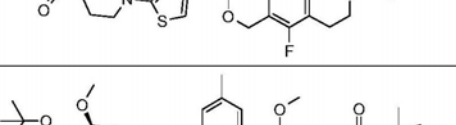
[0644]

E-106	C-6	
E-107	C-6	
E-108	C-6	
E-109	C-6	
E-110	C-6	
E-111	C-6	
E-112	C-6	
E-113	C-6	
E-114	C-6	

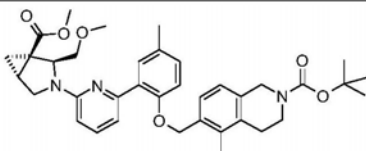
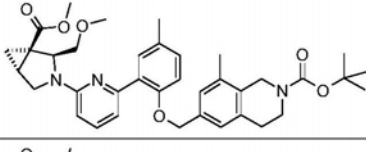
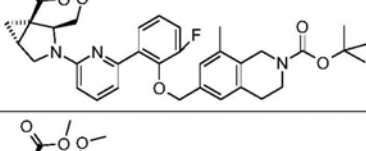
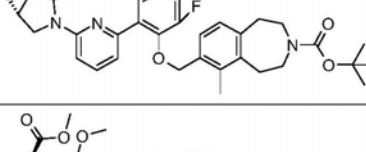
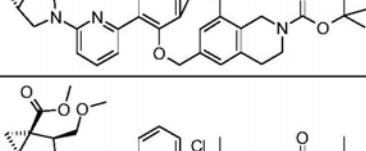
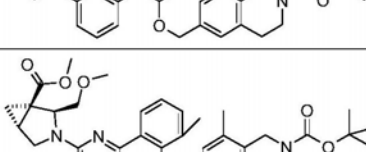
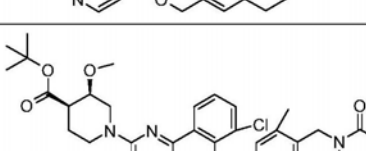
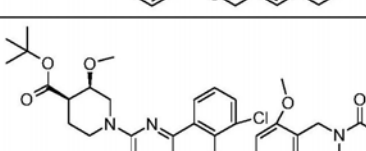
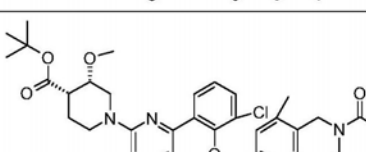

[0645]

E-115	C-9	
E-116	C-9	
E-117	C-9	
E-118	C-9	
E-119	C-10	
E-120	C-10	
E-121	C-10	
E-122	C-9	
E-123	C-15	
E-124	C-23	

[0646]

E-125	C-23	
E-126	C-23	
E-127	C-23	
E-128	C-23	
E-129	C-24	
E-130	C-24	
E-131	C-24	
E-132	C-25	
E-133	C-25	
E-134	C-23	
E-135	C-25	

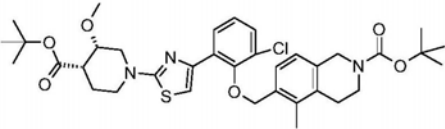
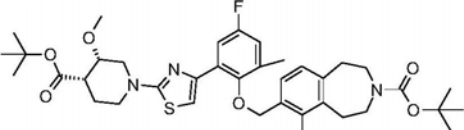
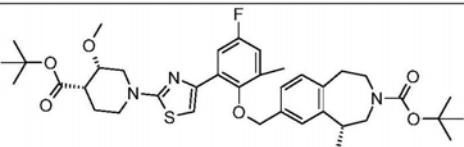
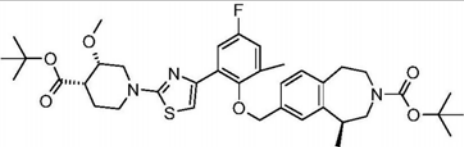
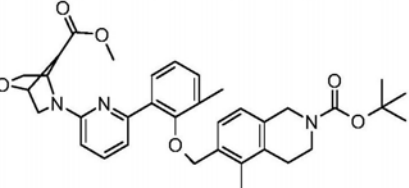
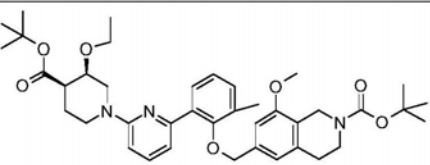
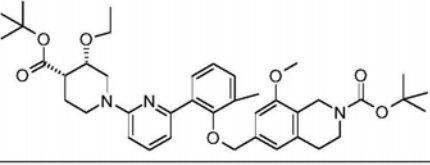
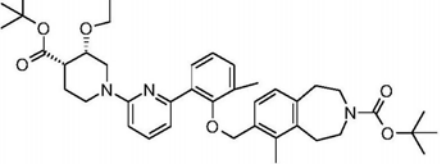
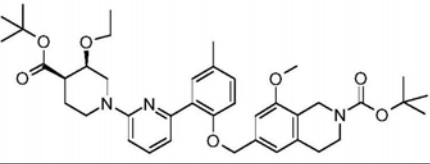
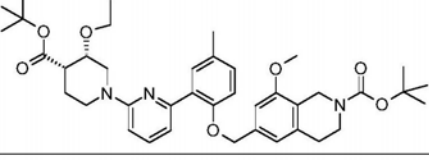
[0647]

E-136	C-34	
E-137	C-34	
E-138	C-35	
E-139	C-65	
E-140	C-36	
E-141	C-37	
E-142	C-46	
E-143	C-38	
E-144	C-38	
E-145	C-39	

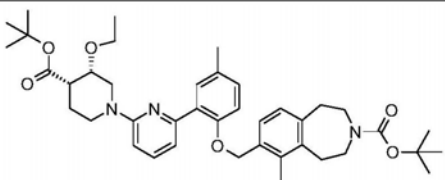
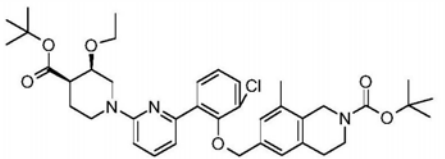
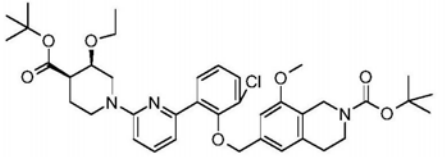
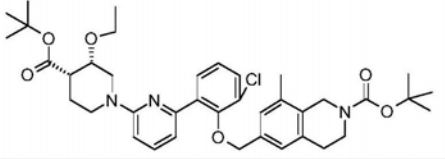
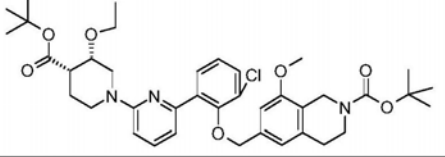
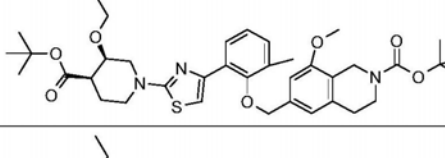
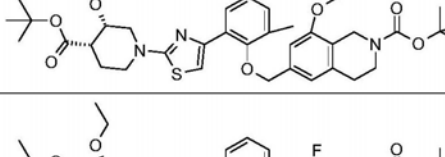
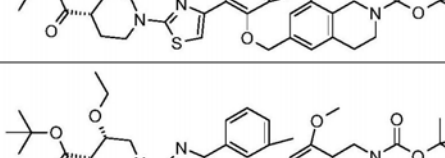
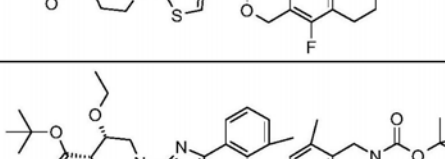
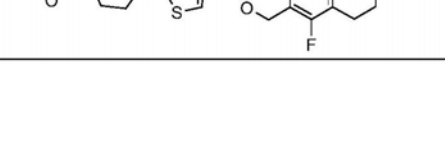
[0648]

E-146	C-39	
E-147	C-40	
E-148	C-40	
E-149	C-41	
E-150	C-41	
E-151	C-42	
E-152	C-42	
E-153	C-42	
E-154	C-42	
E-155	C-42	
E-156	C-42	

[0649]

E-157	C-43	
E-158	C-44	
E-159	C-44	
E-160	C-44	
E-161	C-45	
E-162	C-46	
E-163	C-47	
E-164	C-47	
E-165	C-48	
E-166	C-49	

[0650]

E-167	C-49	
E-168	C-50	
E-169	C-50	
E-170	C-51	
E-171	C-51	
E-172	C-52	
E-173	C-53	
E-174	C-53	
E-175	C-53	
E-176	C-53	

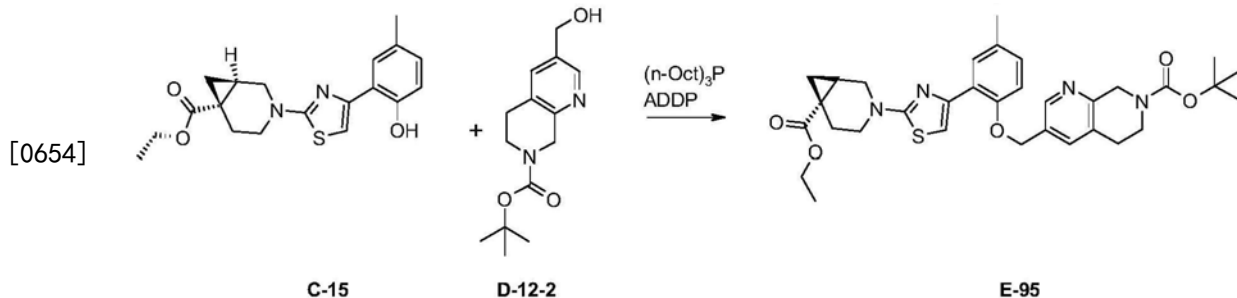
[0651]

E-177	C-54	
E-178	C-55	
E-179	C-55	
E-180	C-55	
E-181	C-56	
E-182	C-57	
E-183	C-57	
E-184	C-57	
E-185	C-58	
E-186	C-58	

[0652]

E-187	C-58	
E-188	C-59	
E-189	C-60	
E-190	C-61	
E-191	C-62	
E-192	C-63	
E-193	C-43	

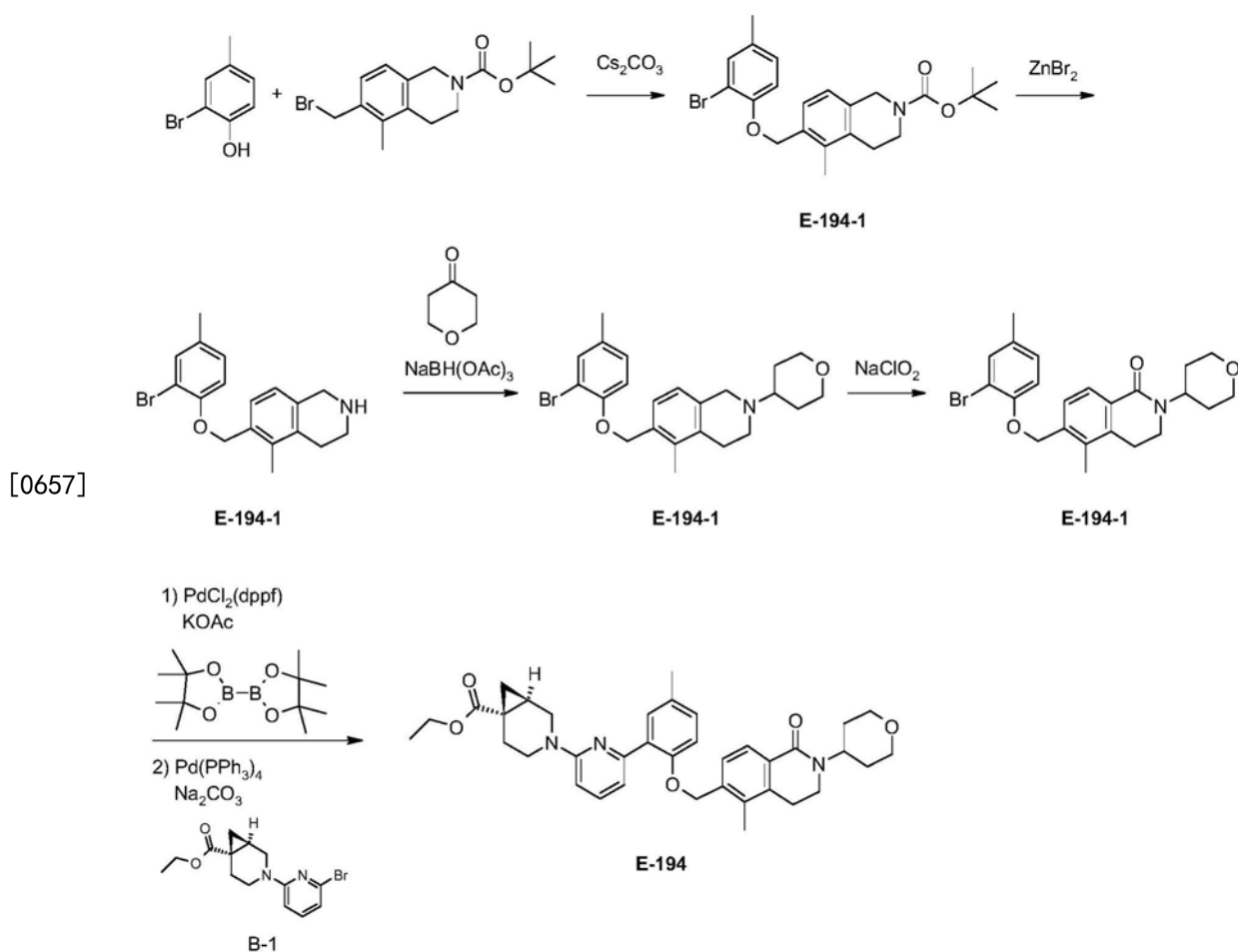
[0653] 实施例39: 中间体6-{2-[6-((1R,6S)-6-羧基-3-氮杂-二环[4.1.0]庚-3-基)-吡啶-2-基]-苯氧基甲基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (E-95) 的制备



[0655] 向C-15 (0.0875g, 0.244mmol) 及粗D-12-2 (0.16g, 0.61mmol) 存于甲苯 (4.0mL) 中的溶液中通入氮气30min。向此中添加ADDP (0.192g, 0.761mmol), 并再向该混合物中通入氮气10min。添加三辛基膦 (0.40mL, 0.81mmol), 并在80℃下将该反应混合物加热大约17h。将该反应混合物冷却至室温, 并在减压下浓缩该混合物。通过快速硅胶色谱纯化粗材料, 以提供E-95 (0.142g, 96%产率)。

[0656] 实施例40: 中间体(1R,6S)-3-(6-{5-甲基-2-[5-甲基-1-氧代基-2-(四氢-吡喃-

4-基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基甲氧基]-苯基}-吡啶-2-基)-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-6-甲酸乙酯(E-194)的制备。



[0658] 向2-溴-4-甲基-酚(0.200g, 1.07mmol)存于丙酮(10mL)中的溶液中添加 0.40g (1.2mmol)的D-3、接着1.0g (3.1mmol)的碳酸铯。在室温下将该混合物搅拌过夜,然后过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,并在减压下去除洗脱剂,以提供E-194-1 (0.34g)。

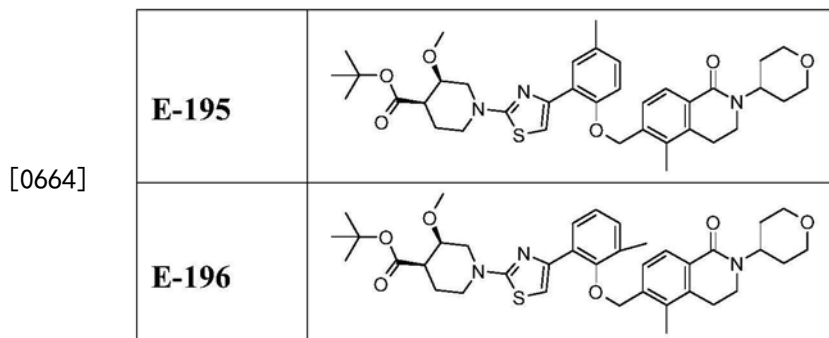
[0659] 向E-194-1 (0.34g, 0.76mmol)存于DCM(10mL)中的溶液添加0.70g (3.1 mmol)的溴化锌。在室温下将该混合物搅拌3天,然后用碳酸钠水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以提供呈澄清膜状物的E-194-2 (0.25g)。未实施进一步纯化。

[0660] 向含有E-194-2的粗反应产物存于DCM(25mL)中的溶液中添加0.30g (3.0mmol)的四氢-吡喃-4-酮、接着1.5g (7.1mmol)的三乙酰氧基硼氢化钠。在室温下将该混合物搅拌2天,然后用碳酸钠饱和水溶液稀释,并用DCM萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物并在减压下去除洗脱剂,以提供呈白色粉末的E-194-3 (1.00g)。

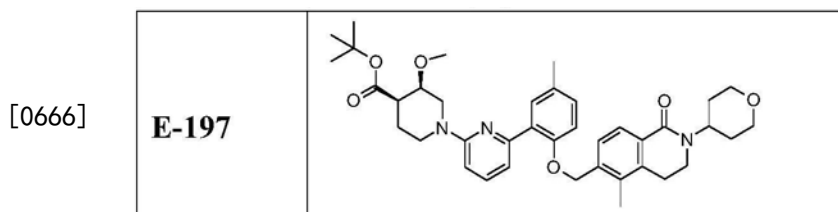
[0661] 向0.80g (1.86mmol)的E-194-3存于氯仿:水的4:1混合物(20mL)中的溶液中添加 0.60g (6.6mmol)的亚氯酸钠。在55℃下将该混合物加热过夜,然后冷却至室温并在减压下浓缩。通过C18反相色谱使用具有0.1%TFA添加剂的ACN存于水中的梯度纯化残余物。在减压下去除洗脱剂,以提供呈白色粉末的E-194-4 (0.235g)。

[0662] 向0.100g (0.225mmol) 的E-194-4存于1,4-二噁烷(6mL)中的溶液中添加 0.25g (0.98mmol) 的4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧杂戊硼烷基]、接着0.15g (1.5mmol) 的乙酸钾及0.050g (0.068mmol) 的二氯化钯(II) (dppf)。使氩气鼓泡穿过该溶液并持续10分钟,然后将该混合物加热至100℃并搅拌过夜,然后冷却至室温。向此混合物中添加水(1mL)、0.10g (0.31mmol) 的 B-1、0.050g (0.043mmol) 的四(三苯基膦)钯(0)及0.10g (0.94mmol) 的碳酸钠。在100℃下将该混合物加热过夜,然后冷却至室温并用水稀释。用EtOAc萃取该混合物,并将合并的有机相经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,并在减压下去除洗脱剂,以提供标题化合物E-194 (0.100g)。

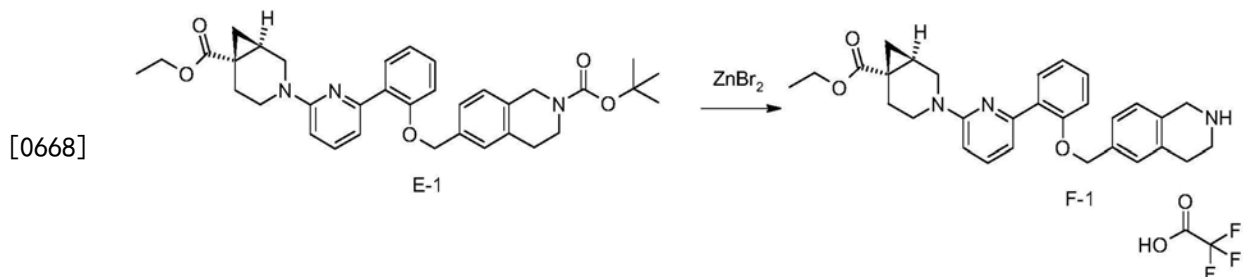
[0663] 以下中间体可自中间体B-12以类似方式使用适当试剂制备。



[0665] 以下中间体可自中间体B-6以类似方式使用适当试剂制备。



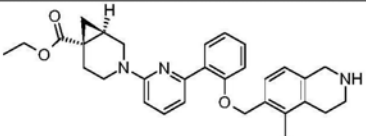
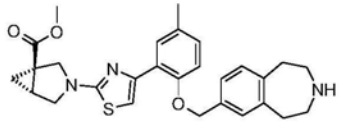
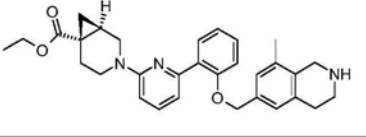
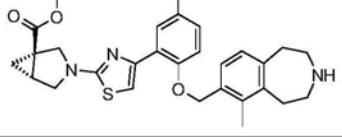
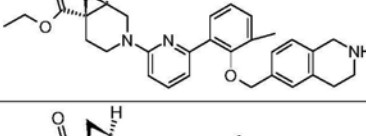
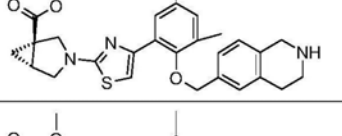
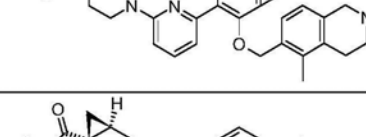
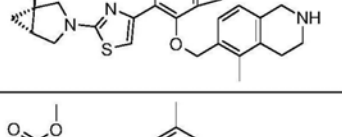
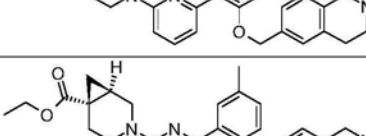
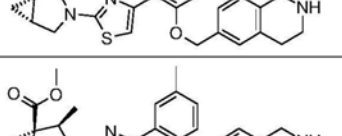
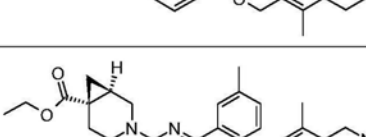
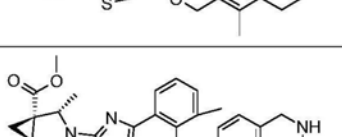


[0667] 实施例41: 中间体 (1R,6S)-3-{6-[2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基甲氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-6-甲酸乙酯三氟乙酸盐 (F-1) 的制备



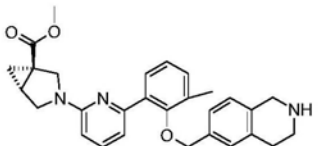
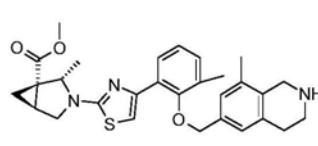
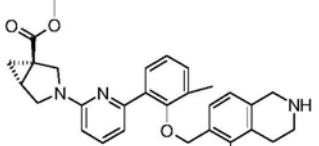
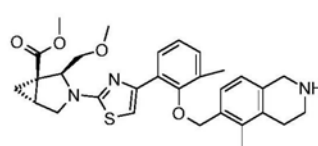
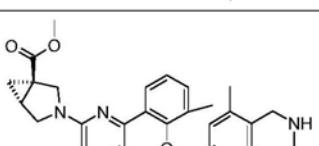
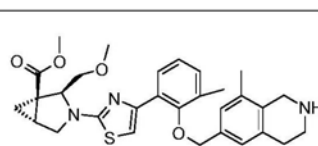
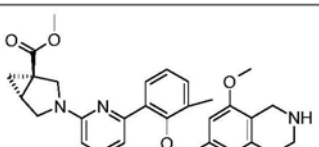
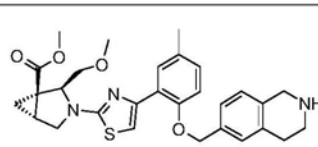
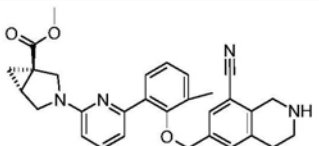
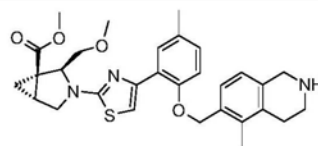
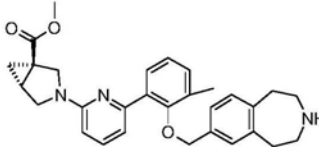
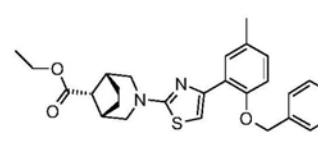
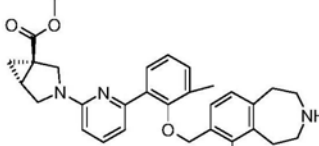
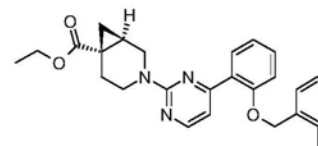
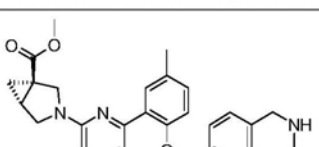
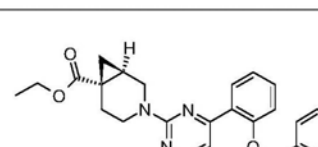
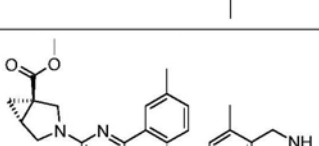
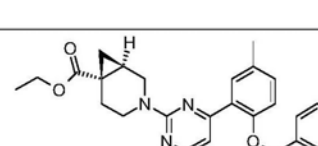
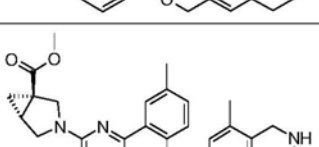
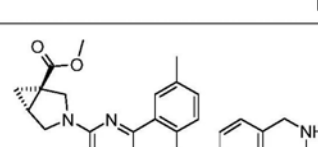
[0669] 向0.065g (0.11mmol) 的E-1存于DCM(1mL)中的溶液中添加0.15g (0.67mmol) 的二溴化锌。在室温下将该混合物搅拌过夜,然后过滤并在减压下浓缩。通过反相快速色谱利用0.1% TFA添加剂纯化残余物。在减压下浓缩洗脱剂,以提供F-1,其直接用于下一反应顺序中。

[0670] 以下中间体可以类似方式使用适当试剂制备。

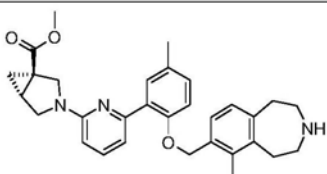
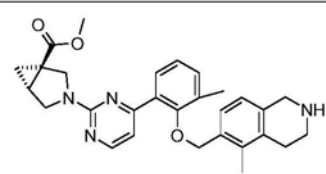
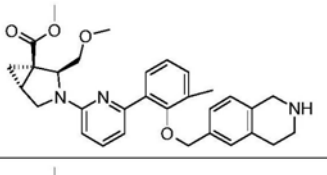
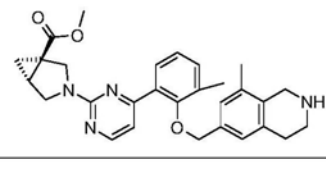
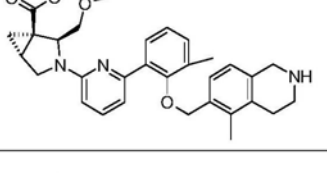
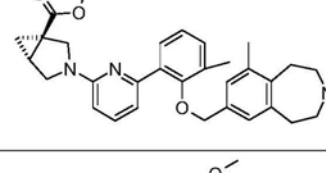
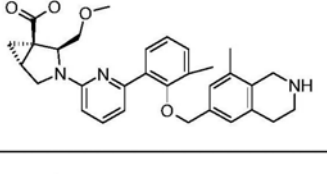
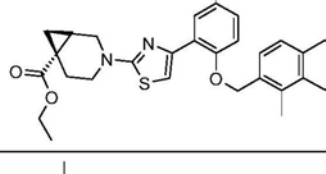
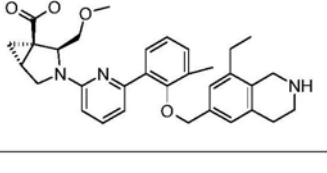
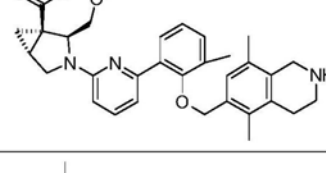
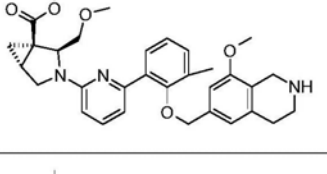
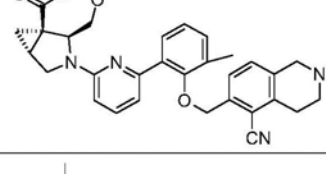
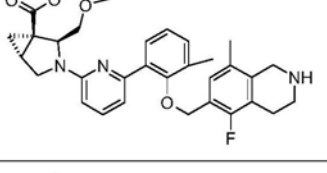
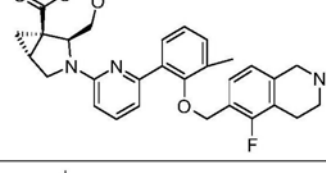
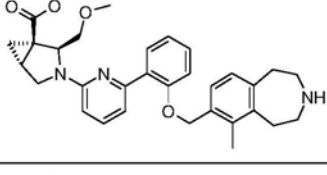
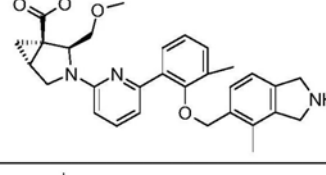
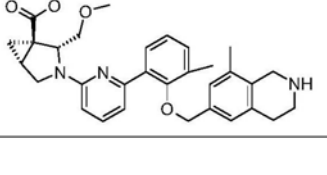
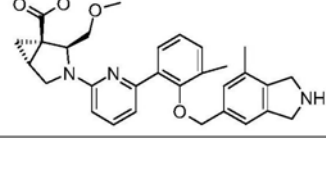
[0671]

F-2		F-64	
F-3		F-65	
F-4		F-66	
F-5		F-67	
F-6		F-68	
F-7		F-69	
F-8		F-70	

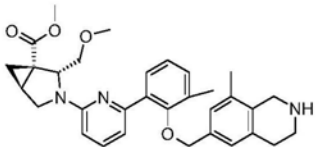
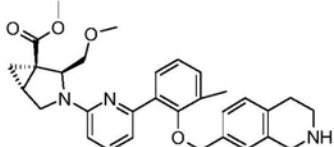
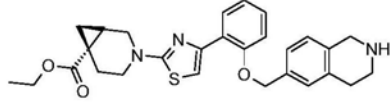
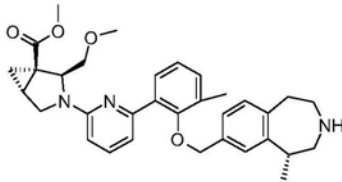
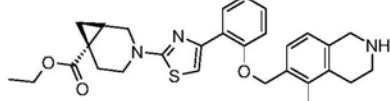
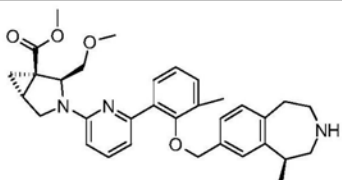
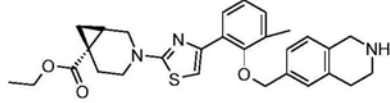
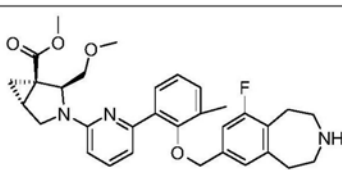
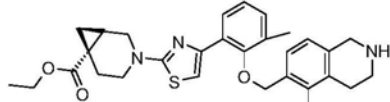
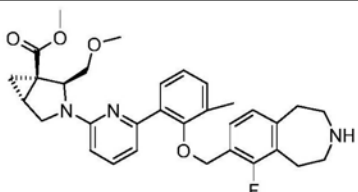
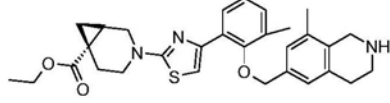
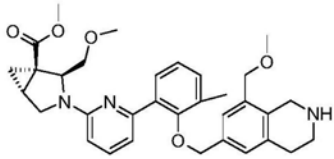
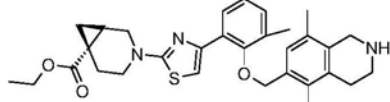
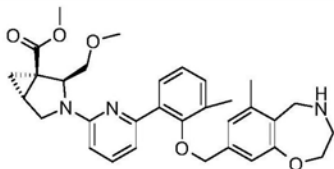
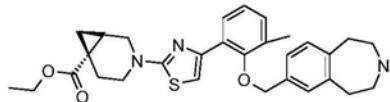
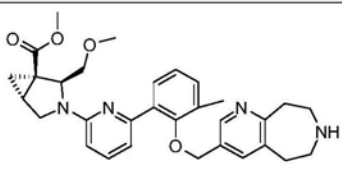
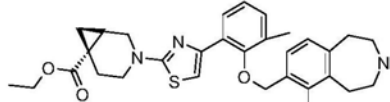
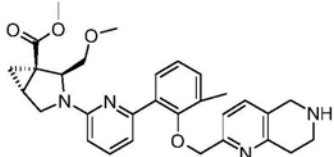
[0672]

F-9		F-71	
F-10		F-72	
F-11		F-73	
F-12		F-74	
F-13		F-75	
F-14		F-88	
F-15		F-89	
F-16		F-90	
F-17		F-91	
F-18		F-92	

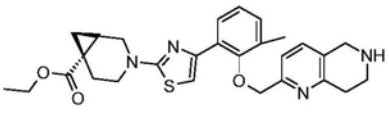
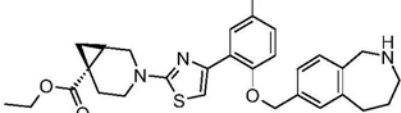
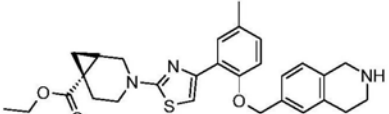
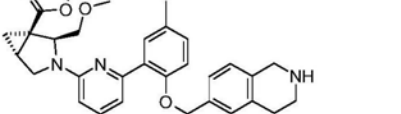
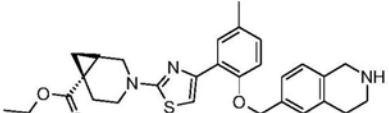
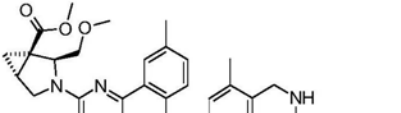
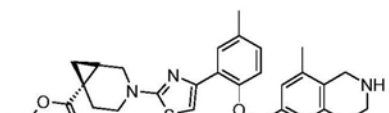
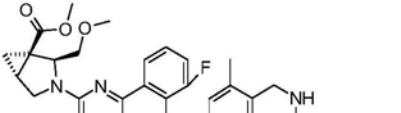
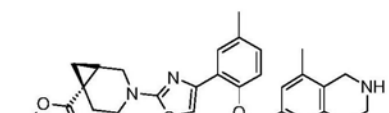
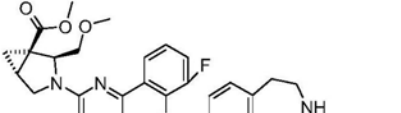
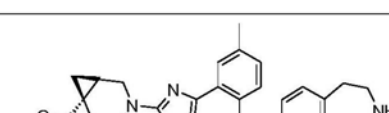
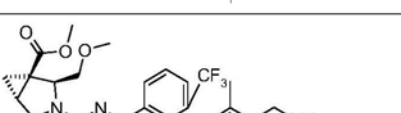
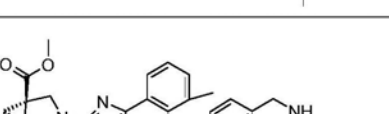
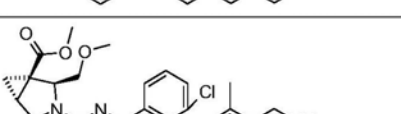
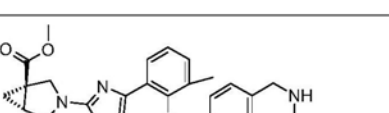
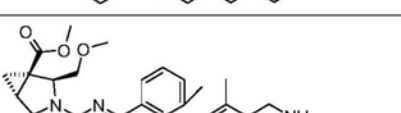
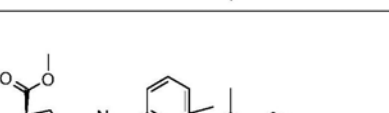
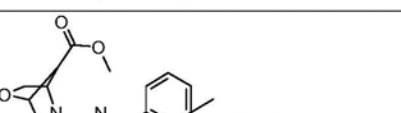
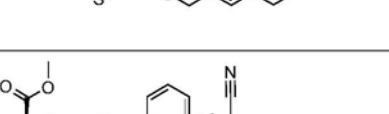
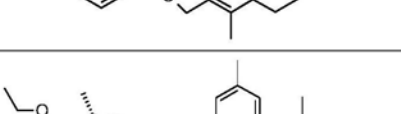
[0673]

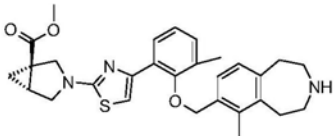
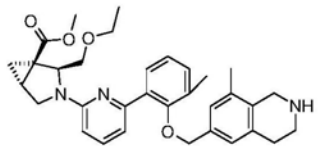
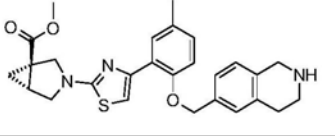
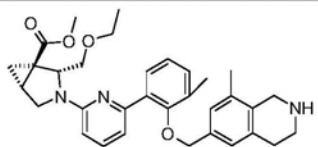
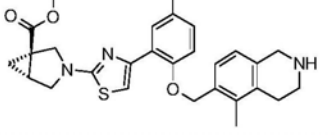
F-19		F-93	
F-20		F-94	
F-21		F-98	
F-22		F-99	
F-23		F-100	
F-24		F-101	
F-25		F-102	
F-26		F-103	
F-27		F-104	

[0674]

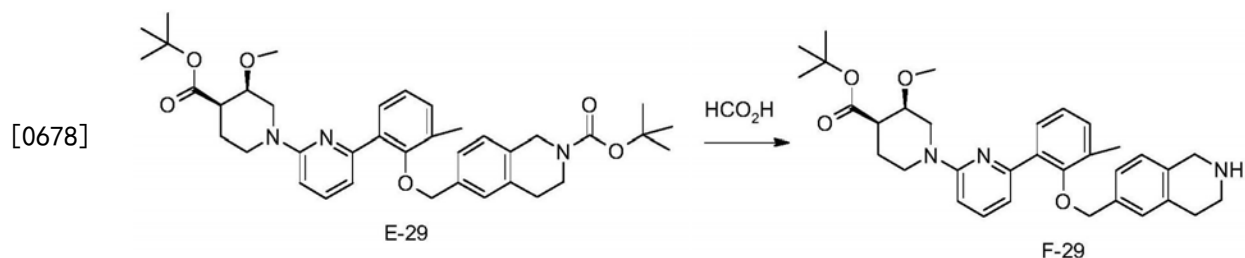
F-28		F-105	
F-43		F-106	
F-44		F-107	
F-45		F-108	
F-46		F-109	
F-47		F-110	
F-48		F-111	
F-49		F-112	
F-50		F-113	

[0675]

F-51		F-122	
F-52		F-135	
F-53		F-136	
F-54		F-137	
F-55		F-138	
F-56		F-139	
F-57		F-140	
F-58		F-141	
F-59		F-160	
F-60		F-187	

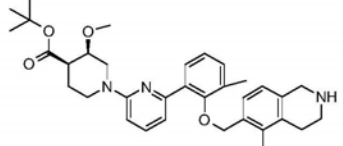
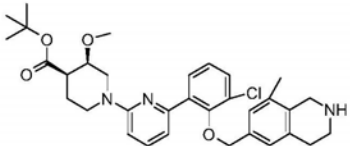
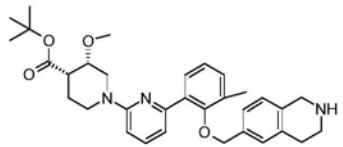
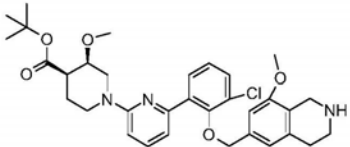
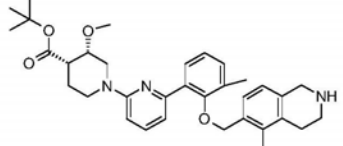
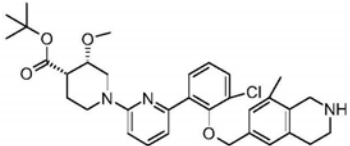
[0676]	F-61		F-188	
	F-62		F-189	
	F-63			

[0677] 实施例42: 中间体 (1R,6S)-3-{6-[2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基甲氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-6-甲酸乙酯三氟乙酸盐 (F-29) 的制备

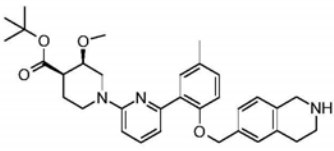
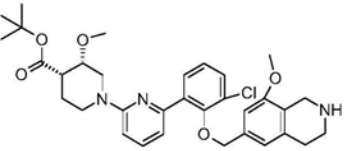
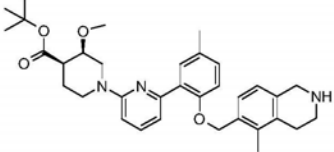
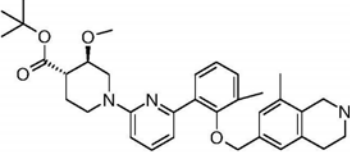
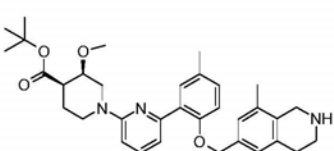
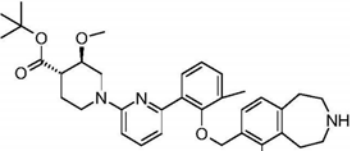
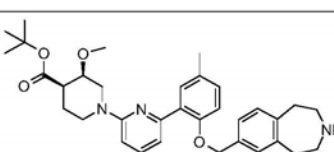
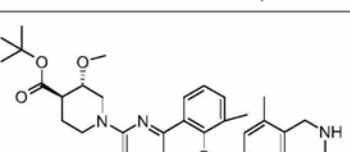
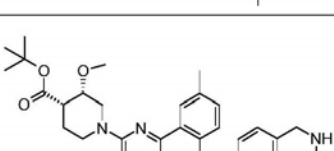
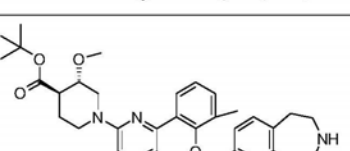
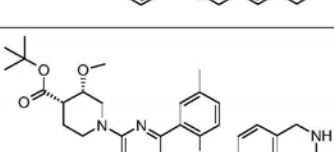
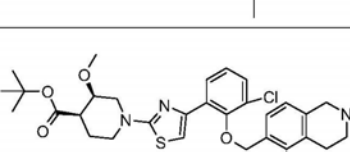
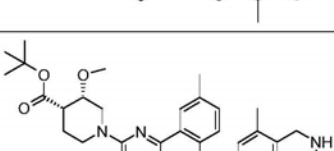
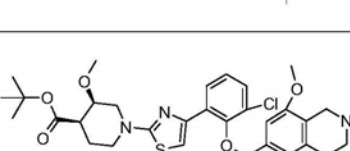
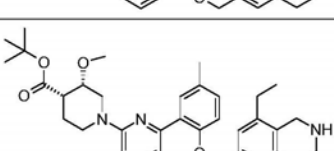
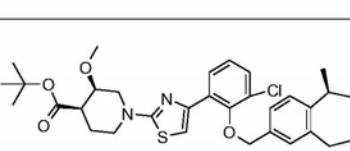
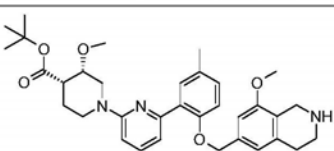
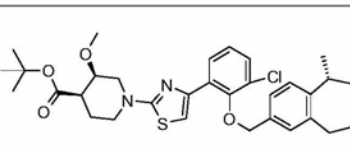


[0679] 在35℃下将0.163g (0.254mmol) 的E-29存于甲酸 (0.5mL) 中的溶液搅拌 3小时。将该混合物用EtOAc稀释,并用碳酸氢钠饱和水溶液、接着盐水洗涤。在减压下浓缩有机相,以提供F-29,其直接用于下一反应顺序中。

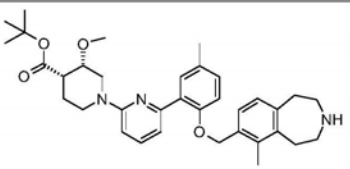
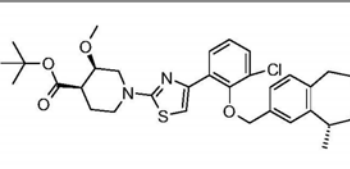
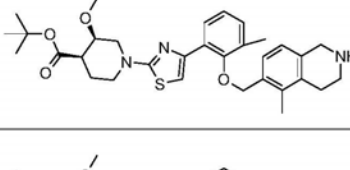
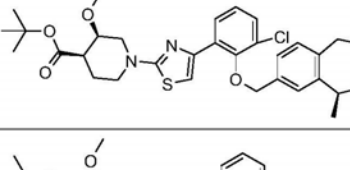
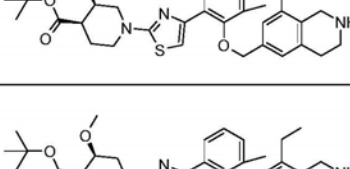
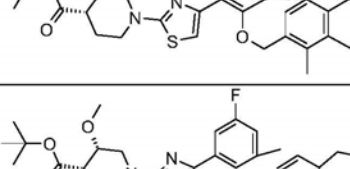
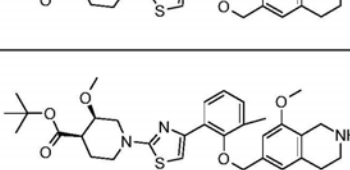
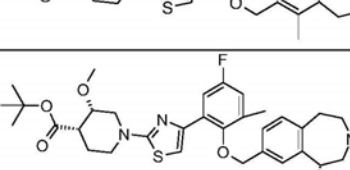
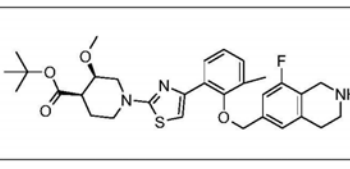
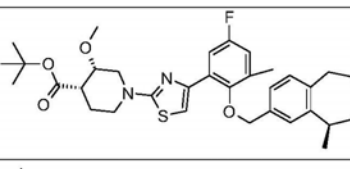
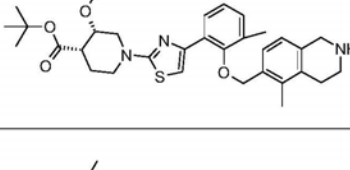
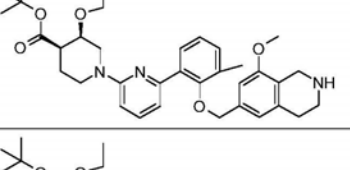
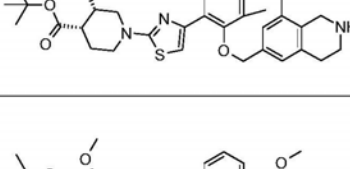
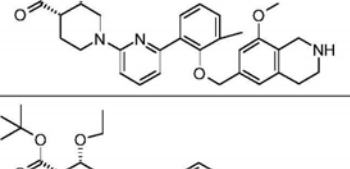
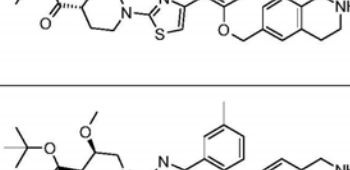
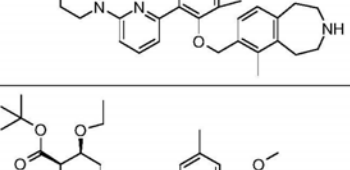
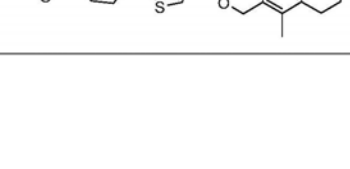
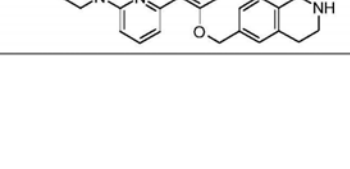


[0680] 以下中间体可以类似方式使用适当试剂制备。

[0681]	F-30		F-14 2	
	F-31		F-14 3	
	F-32		F-14 4	

[0682]

F-33		F-14 5	
F-34		F-14 6	
F-35		F-14 7	
F-36		F-14 8	
F-37		F-14 9	
F-38		F-15 0	
F-39		F-15 1	
F-40		F-15 2	
F-41		F-15 3	

[0683]

F-42		F-15 4	
F-76		F-15 5	
F-77		F-15 6	
F-78		F-15 7	
F-79		F-15 8	
F-80		F-15 9	
F-81		F-16 1	
F-82		F-16 2	
F-83		F-16 3	
F-84		F-16 4	

[0684]

F-85		F-16 5	
F-86		F-16 6	
F-87		F-16 7	
F-96		F-16 8	
F-97		F-16 9	
F-114		F-17 0	
F-115		F-17 1	
F-116		F-17 2	
F-117		F-17 3	

[0685]

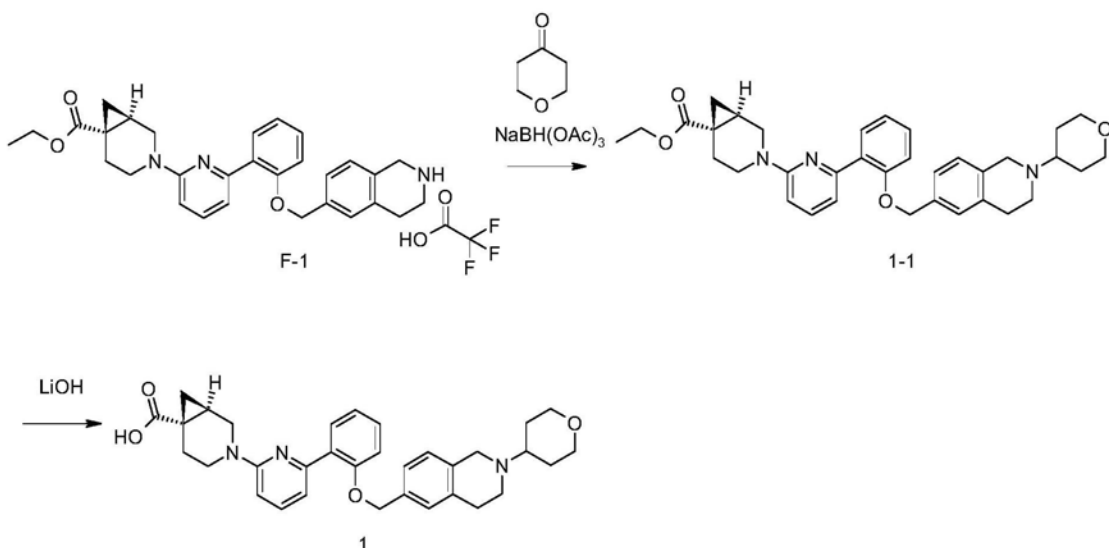
F-118		F-17 4	
F-119		F-17 5	
F-120		F-17 6	
F-121		F-17 7	
F-123		F-17 8	
F-124		F-17 9	
F-125		F-18 0	
F-126		F-18 1	
F-127		F-18 2	

[0686]

F-128		F-18 3	
F-129		F-18 4	
F-130		F-18 5	
F-131		F-18 6	
F-132		F-19 0	
F-133		F-19 1	
F-134		F-19 2	

[0687] 最终化合物的合成:

[0688] 实施例43: (1R,6S)-3-(6-{2-[2-(四氢-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基甲氧基]-苯基}-吡啶-2-基)-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-6-甲酸(1)的制备



[0690] 向F-1存于DCM(10mL)中的溶液中添加0.050mL (0.54mmol) 的四氢-吡喃-4-酮、接着0.10g (0.42mmol) 的三乙酰氧基硼氢化钠。在室温下将该混合物搅拌过夜,然后用甲醇稀释并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物,以提供0.020g (经两个步骤为32%) 的1-1。

[0691] 向0.020g (0.035mmol) 的1-1存于水:MeOH:THF的1:1:1混合物(15mL) 中的溶液中添加0.020g (0.48mmol) 的氢氧化锂单水合物。将反应在室温下搅拌过夜且然后在减压下浓缩。通过反相快速色谱利用0.1% TFA添加剂纯化残余物。在减压下去除洗脱剂,以提供呈TFA盐的1 (0.020g, 74)。MS (电喷雾) $m/z=540.4$ [M+H]⁺, RT 1.11min。

[0692] 以下化合物可自所示的F-中间体以类似方式使用适当试剂制备。

化合物 编号	制自中间体 F-	质量 [M+H] ⁺	方法	保留时间	备注
2	1	512.3	A2	1.40	
3	2	554.3	A3	0.46	
4	2	526.3	A3	0.54	
5	2	570.3	A1	0.36	
6	2	554.2	A2	1.37	
7	2	540.2	A2	1.32	
8	2	540.2	A2	1.35	

[0693]

[0694]

9	2	570.2	A2	1.40	
10	2	570.2	A2	1.40	
11	2	554.2	A2	1.38	
12	3	554.4	A2	1.38	
13	4	554.3	A1	0.66	
14	5	568.3	A1	0.68	
15	6	568.3	A1	0.65	
16	7	554.2	A1	0.47	
17	7	526.3	A1	0.70	
19	8	540.3	A1	0.72	
20	9	540.3	A1	0.63	
21	10	554.3	A1	0.43	
22	11	554.7	A1	0.29	
23	11	526.5	A1	0.46	
24	11	540.4	A1	0.27	非对映异构体的混合物
27	12	570.5	A1	0.27	
28	12	542.5	A1	0.28	
29	13	537.6	A1	0.64	
30	13	565.4	A1	0.47	
31	14	554.4	A1	0.49	
32	14	526.3	A1	0.48	
33	15	568.4	A1	0.44	
34	15	540.4	A1	0.41	
35	16	554.4	A1	0.26	
36	16	526.4	A1	0.27	
37	17	554.3	A1	0.26	
38	17	526.4	A1	0.28	
39	18	568.4	A1	0.38	
40	18	540.8	A1	0.49	
41	19	568.4	A1	0.27	

[0695]

42	19	540.4	A1	0.27	
43	20	556.2	A2	1.60	
44	20	584.3	A2	1.60	
45	20	570.2	A2	1.58	非对映异构体的混合物
46	21	598.2	A1	0.51	
47	21	570.2	A1	0.53	
48	22	598.5	A1	0.41	
49	22	570.4	A1	0.66	
53	23	612.3	A2	1.84	
54	23	584.2	A2	1.93	
55	23	598.2	A2	1.83	
56	23	628.2	A2	1.86	
57	24	614.5	A1	0.49	
58	24	586.1	A1	0.50	
59	25	616.3	A1	0.76	
60	26	584.4	A1	0.51	
61	26	612.4	A1	0.53	
62	27	598.3	A3	0.58	
63	28	598.3	A3	0.82	
82	43	546.6	A1	0.51	
83	44	560.1	A1	0.76	
84	45	560.3	A1	0.66	
85	45	532.3	A3	1.44	
86	46	590.5	A4	0.76	
87	46	574.5	A4	0.78	
88	46	560.3	A4	0.74	
89	46	590.5	A4	0.77	
90	46	574.5	A4	0.80	
91	47	590.5	A4	0.77	

[0696]

92	47	560.5	A4	0.75	
93	47	590.5	A4	0.76	
94	47	574.5	A4	0.79	
95	47	560.4	A4	0.75	
96	47	574.5	A4	0.77	
97	47	564.4	A4	0.72	
98	48	604.5	A4	0.79	
99	48	588.5	A4	0.81	
100	48	574.5	A4	0.77	
101	48	588.5	A4	0.79	
102	48	560.5	A4	0.74	
103	49	588.5	A4	0.81	
104	49	574.5	A4	0.77	
105	50	560.5	A4	0.76	
106	50	574.5	A4	0.78	非对映异构体的混合物
107	50	546.4	A4	0.73	
108	51	590.5	A4	0.77	
109	51	574.5	A4	0.79	非对映异构体的混合物
110	52	560.4	A4	0.75	
111	52	574.5	A4	0.77	
112	52	576.5	A4	0.74	非对映异构体的混合物
113	52	560.4	A4	0.77	非对映异构体的混合物
114	52	546.5	A4	0.72	非对映异构体的混合物
115	53	574.3	A1	0.77	
116	53	546.3	A3	1.49	
117	53	590.5	A4	0.77	非对映异构体的混合物
118	53	574.5	A4	0.80	非对映异构体的混合物
119	53	560.5	A4	0.75	非对映异构体的混合物
120	54	590.5	A4	0.78	非对映异构体的混合物

[0697]

121	54	574.5	A4	0.81	非对映异构体的混合物
122	54	560.5	A4	0.76	非对映异构体的混合物
123	54	574.5	A4	0.78	
124	54	546.4	A4	0.73	
125	55	588.3	A3	1.62	
126	55	560.3	A3	1.64	
127	55	604.5	A4	0.81	非对映异构体的混合物
128	55	588.5	A4	0.83	非对映异构体的混合物
129	55	574.5	A4	0.79	非对映异构体的混合物
130	56	588.3	A3	1.62	
131	56	560.3	A3	1.50	
132	56	604.3	A3	1.64	非对映异构体的混合物
133	56	574.3	A3	1.61	非对映异构体的混合物
134	56	588.3	A3	1.69	非对映异构体的混合物
135	57	546.1	A1	0.61	
136	58	560.5	A1	0.62	
137	58	530.4	A1	0.57	
138	58	532.3	A1	0.63	
139	59	532.3	A1	0.60	
140	59	560.4	A1	0.60	
141	60	543.3	A1	0.85	
142	60	571.3	A1	0.58	
143	61	546.4	A1	0.61	
144	61	574.3	A1	0.62	
145	62	546.3	A1	0.76	
146	63	560.3	A1	0.79	
147	64	560.0	A1	0.63	
148	64	532.4	A1	0.62	
149	65	546.3	A1	0.61	

[0698]

150	65	574.3	A1	0.66	
151	66	560.4	A1	0.67	
152	67	574.3	A1	0.68	
153	68	560.3	A1	0.80	
154	69	574.2	A1	0.91	
155	70	574.4	A1	0.81	
156	70	546.3	A1	0.87	
157	71	574.4	A1	0.83	
158	71	546.3	A1	0.89	
159	72	604.4	A1	0.63	
160	72	574.3	A1	0.63	
161	73	576.4	A1	0.86	
162	73	604.4	A1	0.81	
163	74	590.3	A1	0.64	
164	75	604.7	A1	0.66	
183	88	608/2	A3	1.68	
184	88	574.2	A3	1.46	
185	89	555.2	A1	0.62	
186	90	555.2	A1	0.66	
187	91	567.3	A1	0.69	
188	92	541.2	A1	0.58	
189	93	555.2	A1	0.60	
190	94	555.1	A1	0.61	
191	94	527.4	A1	0.73	
194	95	561.3	A3	0.96	
198	98	600.3	A1	0.27	
199	122	574.3	A2	2.20	
200	99	590.3	A2	1.38	
201	99	562.2	A2	1.35	
212	138	616.2	A1	0.54	

[0699]

213	137	602.4	A1	1.96	
214	160	570.3	A1	0.56	
215	100	612.5	A1	0.52	
216	102	602.4	A2	1.72	
217	101	609.3	A3	0.86	
218	135	598.4	A3	0.65	
219	136	598.4	A3	0.73	
220	139	652.0	A3	1.52	
221	140	618.3	A1	0.59	
222	104	584.3	A1	0.48	
223	103	584.3	A1	0.47	
224	105	584.4	A1	0.46	
225	106	612.4	A3	0.85	
226	107	612.4	A3	0.85	
227	139	624.3	A1	0.72	
236	187	576.10	A1	0.66	
237	141	599.10	A1	0.64	
243	108	616.1	A1	0.57	
262	109	616.3	A1	0.49	
263	109	588.1	A1	0.50	
268	109	602.3	A1	0.49	
279	110	628.6	A1	0.52	
280	110	614.6	A1	0.52	
281	110	600.6	A1	0.54	
292	2	524.6	A3	0.73	
304	2	581.6	A1	0.58	
305	2	470.6	A2	1.19	
306	2	575.7	A2	0.73	
308	2	564.6	A2	1.17	

[0700]

309	2	590.6	A2	1.34	
310	2	542.7	A2	1.30	
311	2	565.6	A2	1.52	
314	111	614.3	A3	0.79	
315	188	612.4	A3	0.83	
316	189	612.3	A3	0.66	
317	112	599.3	A1	0.46	
318	113	585.4	A1	0.45	

[0701] 以与实施例43中所述操作类似的方式使用中间体F-11及适当试剂制备来自表1的以下化合物。在最终合成步骤之前分离非对映异构体。未测定非对映异构体中心的绝对构型：

[0702] 化合物25:MS (电喷雾) $m/z=540.4$ $[M+H]^+$, RT 0.27min;

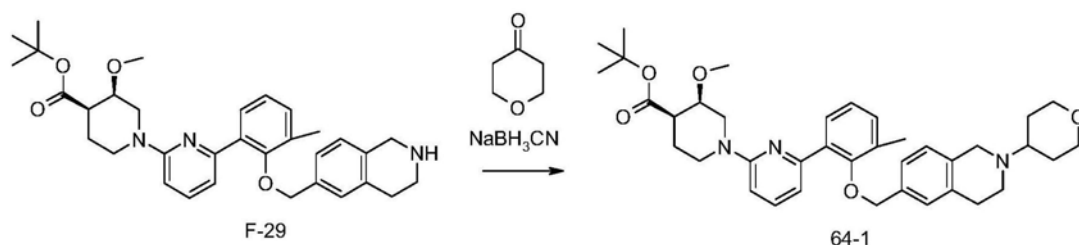
[0703] 化合物26:MS (电喷雾) $m/z=540.5$ $[M+H]^+$, RT 0.27min;

[0704] 以与实施例43中所述操作类似的方式使用中间体F-22及适当试剂制备来自表1的以下化合物。在最终合成步骤之前分离非对映异构体。未测定非对映异构体中心的绝对构型：

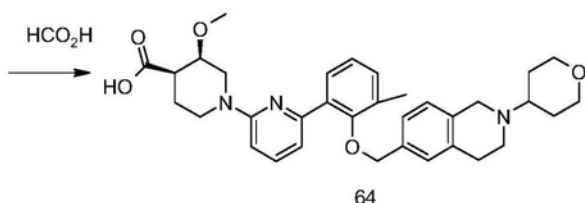
[0705] 化合物51:MS (电喷雾) $m/z=584.4$ $[M+H]^+$, RT 0.52min;

[0706] 化合物52:MS (电喷雾) $m/z=584.4$ $[M+H]^+$, RT 0.54min;

[0707] 实施例44: (3R, 4R) -3-甲氧基-6'-{3-甲基-2-[2-(四氢-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基甲氧基]-苯基}-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶基-4-甲酸(64)的制备。



[0708]



[0709] 向0.102g (0.188mmol)的F-29存于MeOH (1mL)中的溶液中添加0.022 mL (0.38mmol)的乙酸、接着0.034mL (0.38mmol)的四氢-吡喃-4-酮及0.047g (0.75mmol)的氰基硼氢化钠。在50℃下将该混合物搅拌3天,然后通过快速硅胶色谱纯化,以提供0.13g (质量%)的64-1。

[0710] 在50℃下将0.13g (0.20mmol)的64-1存于甲酸(0.5mL)中的溶液加热过夜。通过反相快速色谱利用0.1%甲酸添加剂纯化残余物。在减压下去除洗脱剂,以提供呈甲酸盐的64 (0.079g, 67%)。MS (电喷雾) $m/z=572.4$ [M+H]⁺, RT 1.66min。

[0711] 以与实施例44中所述操作类似的方式制备来自表1的以下化合物。

[0712]

化合物 编号	制自中间体 F-	质量 [M+H] ⁺	方法	保留时间
65	30	586.1	A2	1.69
66	30	558.6	A2	1.60
67	31	572.1	A2	1.65
68	32	586.1	A2	1.59
69	32	558.6	A2	1.60
70	33	573.3	A2	1.41
71	34	586.2	A1	0.51
72	35	586.1	A2	1.48
73	36	600.2	A1	0.53
74	37	573.3	A2	1.41

[0713]

75	38	586.2	A1	0.50
76	39	586.7	A2	1.49
79	40	600.4	A1	0.56
80	41	602.4	A1	0.52
81	42	600.2	A1	0.53
165	76	592.3	A1	0.61
166	76	564.3	A1	0.60
167	77	592.3	A1	0.68
170	78	606.3	A1	0.68
171	79	608.3	A1	0.67
172	80	596.3	A1	0.65
173	81	592.4	A1	0.57
174	81	564.2	A1	0.63
177	83	608.4	A1	0.67
178	84	592.1	A1	0.66
179	84	592.3	A1	0.62
180	85	592.1	A1	0.67
181	86	606.2	A1	0.70
182	87	606.1	A1	0.69
195	96	606.6	A1	0.53
196	96	572.3	A1	0.50
197	97	600.3	A1	0.51
207	150	612.3	A1	0.67
208	156	612.3	A1	0.67
209	79	580.3	A1	0.66
210	79	594.3	A1	0.64
211	79	594.3	A1	0.63
228	172	622.4	A1	0.63
229	177	622.2	A1	0.66

[0714]

230	162	616.3	A1	0.56
231	165	616.3	A1	0.52
232	171	622.2	A1	0.65
233	176	622.2	A1	0.65
234	161	616.3	A1	0.54
235	164	616.3	A1	0.51
238	173	610.2	A1	0.68
239	163	614.4	A1	0.54
240	166	614.3	A1	0.50
241	175	624.4	A1	0.68
242	125	610.0	A1	0.64
244	128	610.1	A1	0.64
245	181	601.2	A1	0.65
246	182	617.1	A1	0.65
247	184	601.10	A1	0.66
248	185	NA	NA	NA
249	118	602.3	A1	0.50
250	142	606.4	A1	0.60
251	143	622.3	A1	0.61
252	133	626.2	A1	0.61
253	131	610.2	A1	0.62
254	134	608.0	A1	0.62
255	144	606.3	A1	0.60
256	167	620.4	A1	0.64
257	168	636.4	A1	0.64
258	145	622.4	A1	0.61
259	169	620.4	A1	0.64
260	170	636.4	A1	0.64
261	180	643.3	A1	0.69
264	151	NA	NA	NA

[0715]

265	192	NA	NA	NA
266	129	610.4	A1	0.62
267	129	582.1	A1	0.63
269	178	624.1	A1	0.67
270	174	640.2	A1	0.66
271	132	626.4	A1	0.62
272	179	640.2	A1	0.64
273	119	604.5	A1	0.53
274	119	576.5	A1	0.53
275	183	615.4	A1	0.66
276	186	615.5	A1	0.66
277	120	604.4	A1	0.48
278	120	576.3	A1	0.48
282	96	572.3	A1	0.46
283	97	586.4	A1	0.49
284	116	602.4	A1	0.48
285	116	588.4	A1	0.49
286	116	616.4	A1	0.49
287	123	578.3	A1	0.60
288	123	606.4	A1	0.61
289	147	572.30	A1	0.54
290	149	572.3	A1	0.53
291	117	572.3	A2	1.65
293	117	600.2	A3	0.89
294	124	578.6	A2	1.26
295	124	606.6	A2	1.32
296	147	600.4	A1	0.53
297	149	600.4	A1	0.53
298	146	586.4	A1	0.53

[0716]

299	148	586.4	A1	0.53
300	97	530.3	A1	0.46
301	97	586.9	A1	0.51
302	97	586.6	A1	0.51
307	114	572.7	A3	0.75
312	126	606.3	A3	1.25
313	127	606.3	A3	1.25
319	152	626.3	A3	1.54
320	153	626.3	A3	1.54
321	152	598.2	A3	1.53
322	153	598.2	A3	1.53
323	130	620.4	A3	1.42
324	121	614.5	A3	1.01
325	126	578.4	A3	1.36
326	121	586.4	A3	1.02
327	157	596.6	A3	1.45
328	158	624.4	A1	0.70
329	157	624.6	A3	1.49
330	158	596.1	A3	1.66
331	159	610.6	A1	1.50
332	154	626.6	A3	1.51
333	155	626.6	A1	1.51
334	190	596.7 (M-H)	A3	0.97
335	190	626.8	A3	1.02
336	191	598.6	A3	0.96
337	191	626.7	A3	1.03
338	115	572.7	A3	0.72

[0717] 以与实施例44中所述操作类似的方式使用中间体F-39及适当试剂制备来自表1的以下化合物。在最终合成步骤之前分离非对映异构体。未测定非对映异构体中心的绝对构型：

[0718] 化合物77:MS(电喷雾) $m/z=572.3$ [M+H], RT 0.56min;

[0719] 化合物78:MS(电喷雾) $m/z=572.3$ [M+H], RT 0.56min;

[0720] 以与实施例44中所述操作类似的方式使用中间体F-77及适当试剂制备来自表1的以下化合物。在最终合成步骤之前分离非对映异构体。未测定非对映异构体中心的绝对构型:

[0721] 化合物168:MS(电喷雾) $m/z=608.3$ [M+H], RT 0.72min;

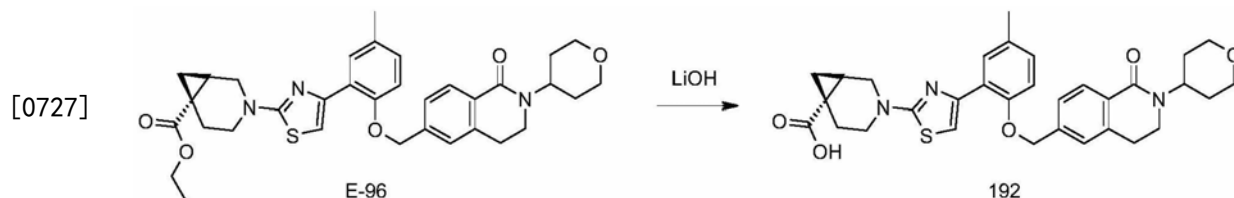
[0722] 化合物169:MS(电喷雾) $m/z=608.3$ [M+H], RT 0.71min;

[0723] 以与实施例44中所述操作类似的方式使用中间体F-82及适当试剂制备来自表1的以下化合物。在最终合成步骤之前分离非对映异构体。未测定非对映异构体中心的绝对构型:

[0724] 化合物175:MS(电喷雾) $m/z=608.4$ [M+H], RT 0.72min;

[0725] 化合物176:MS(电喷雾) $m/z=608.3$ [M+H], RT 0.72min;

[0726] 实施例45: (1R,6S)-3-(4-{5-甲基-2-[1-氧代基-2-(四氢-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基甲氧基]-苯基}-噻唑-2-基)-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-6-甲酸 (192) 的制备。



[0728] 向0.040g (0.066mmol) 的E-96存于MeOH:THF:水的1:1:1混合物(3mL) 中的溶液中添加0.050g (1.2mmol) 的氢氧化锂单水合物。在室温下将该混合物搅拌4天,然后在减压下浓缩。通过反相快速色谱利用0.1% TFA添加剂纯化残余物,以提供192 (0.015g, 39%)。MS (电喷雾) $m/z=574.3$ [M+H], RT 0.99 min。

[0729] 以与上述操作类似的方式制备来自表1的以下化合物。

[0730] 化合物193:MS(电喷雾) $m/z=568.3$ [M+H], RT 0.58min;

[0731] 化合物202:MS(电喷雾) $m/z=582.40$ [M+H], RT 0.76min;

[0732] 化合物203:MS(电喷雾) $m/z=606.30$ [M+H], RT 1.19min;

[0733] 化合物204:MS(电喷雾) $m/z=606.30$ [M+H], RT 1.15min;

[0734] 以与实施例45中所述操作类似的方式制备来自表1的以下化合物。在 40℃下在Chiralpak AD-H (20×250mm) 使用5mL/min于庚烷中的65% IPA拆分外消旋化合物,以提供205(第一洗脱峰)及206(第二洗脱峰)。未确定绝对立体化学并随意绘示结构。

[0735] 化合物205:MS(电喷雾) $m/z=600.40$ [M+H], RT 0.77min;

[0736] 化合物206:MS(电喷雾) $m/z=600.40$ [M+H], RT 0.77min;

[0737] 生物活性的评价

[0738] 细胞分析

[0739] 在存在及不存在50%人类血清(HS)的情况下使用已稳定转染以表达人类可溶性鸟苷酸环化酶 $\alpha 1$ 及 $\beta 1$ 亚单位(sGC)的中国仓鼠卵巢细胞实施sGC细胞活化剂分析。将细胞与40毫摩尔1H-[1,2,4]噻二唑并[4,3-a]喹啉-1-酮(ODQ)(即sGC抑制剂)在含有0.1%牛

血清白蛋白及3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX) 的缓冲液中一起预培育1h。制备测试化合物于DMSO中的浓度反应曲线。在含有IBMX的缓冲液或含有IBMX的AB型HS中实施化合物的中间体稀释。将经稀释化合物添加至细胞中,并在室温下将其培育30min。使用CisBio均相时间解析荧光试剂盒测量cGMP并计算每一化合物的EC₅₀。

[0740] 在以上分析中测试代表性本发明化合物的活性。在以上分析中优选化合物具有<1,000nM的EC₅₀且更优选化合物具有EC₅₀<200nM。举例而言,来自表1的代表性化合物的数据显示于表2中。

[0741] 表2

[0742]

化合物编号	EC ₅₀ (nM)	化合物编号	EC ₅₀ (nM)
1	7	167	10
2	11	168	53
3	3	169	29
4	4	170	5
5	3	171	10
6	3	172	7
7	11	173	21
8	12	174	44
9	1	175	155
10	9	176	64
11	4	177	47
12	12	178	14
13	6	179	17
14	3	180	46
15	2	181	23
16	8	182	26
17	22	183	80
18	2	184	68
19	8	185	21
20	21	186	32
21	11	187	12
22	6	188	150
23	6	189	43
24	6	190	17
25	16	191	18
26	9	192	29
27	16	193	22
28	19	194	63
29	18	195	6
30	8	196	3
31	7	197	9
32	4	198	50
33	4	199	145
34	2	200	25
35	45	201	40

[0743]

36	120	202	9
37	299	203	33
38	354	205	52
39	50	207	8
40	38	208	16
41	16	209	14
42	50	210	16
43	63	211	18
44	58	212	34
45	76	213	134
46	18	214	243
47	17	215	10
48	18	216	14
49	12	217	40
50	8	218	81
51	27	219	263
52	12	220	9
53	9	221	12
54	16	222	23
55	10	223	23
56	26	224	51
57	21	225	5
58	30	226	6
59	8	227	9
60	6	228	6
61	8	229	4
62	465	230	6
63	96	231	13
64	36	232	330
65	29	233	190
66	20	234	257
67	23	235	680
68	14	236	66
69	16	237	42
70	120	238	4
71	110	239	5
72	64	240	5
73	57	241	2
74	20	242	4

[0744]

75	15	243	3
76	25	244	4
77	71	245	23
78	26	246	15
79	25	247	659
80	23	248	578
81	30	249	13
82	10	250	7
83	4	251	6
84	27	252	2
85	28	253	9
86	2	254	14
87	2	255	7
88	4	256	3
89	11	257	3
90	17	259	65
91	3	260	56
92	11	261	3
93	2	262	3
94	3	263	7
95	2	264	4
96	2	265	15
97	2	266	5
98	1	267	7
99	3	268	4
100	3	269	6
101	3	270	2
102	3	271	5
103	10	272	2
104	11	273	5
105	2	274	4
106	5	275	32
107	6	276	150
108	209	277	4
109	453	278	6
110	17	279	65
111	73	280	140
112	2	281	267
113	5	282	14

[0745]

114	7	283	4
115	11	284	231
116	35	285	359
117	2	286	160
118	4	287	13
119	3	288	18
120	6	289	235
121	10	290	228
122	11	291	2
123	10	292	3
124	14	293	1
125	23	296	363
126	44	297	150
127	3	298	578
128	9	299	152
129	6	300	154
130	6	301	1
131	10	302	3
132	22	303	2
133	18	304	0
134	11	305	340
135	39	306	3
136	18	307	19
137	67	308	10
138	18	309	18
139	7	310	5
140	5	311	3
141	34	312	3
142	23	313	7
143	9	314	529
144	10	315	18
145	162	316	222
146	57	317	245
147	49	318	739
148	67	319	1
149	34	320	4
150	24	321	3
151	135	322	7
152	71	323	2

[0746]	153	14	324	2
	154	4	325	7
	155	46	326	1
	156	387	327	5
	157	28	328	2
	158	37	329	13
	159	44	330	5
	160	105	331	11
	161	7	332	15
	162	4	333	10
	163	345	335	80
	164	108	336	54
	165	12	337	130
	166	17	338	24

[0747] 溶解性的评价

[0748] 通过以下方法测量溶解性。

[0749] 1. 样本制备：

[0750] 在96孔板格式中制备每一化合物的100uL 10mM DMSO原液。在单一测定中在3个pH值(2.2、4.5及6.8)下实施该实验。对于每一pH及一个对照而言,需要40uL的每一化合物。

[0751] 缓冲液制备：

[0752] McIlvaine pH 2.2:向2.076g柠檬酸单水合物及0.043g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 中添加100ml去离子水

[0753] McIlvaine pH 4.5:向1.166g柠檬酸单水合物及1.585g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 中添加100ml去离子水

[0754] McIlvaine pH 6.8:向0.476g柠檬酸单水合物及2.753g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 中添加100ml去离子水

[0755] 利用适宜液体处置器件(Multipette®或液体处置器)中,将390uL的每一缓冲液溶液及10uL的化合物添加至96深孔板的每一孔中。稳固地覆盖各板并在室温下在顶置式振荡器(以54RPM)上振动24h。最终缓冲液中的DMSO 含量为2.5%v/v。

[0756] 24h后,使各板离心以去除盖子上的液滴,然后打开(以2500RPM持续约5min)。

[0757] 在真空下利用Millipore 96孔滤板实施过滤。在深孔板中收集滤液并转移至适宜板中用于UPLC分析。

[0758] 参照板为通过将10uL的化合物添加至96深孔板中的390uL 50:50乙腈 /水中来制备,并转移至适宜板中用于UPLC分析。目测检查各孔的沉淀,在报导结果中的批注下记录任何存在。

[0759] 2. 样品测量

[0760] 利用UPLC-UV使用下文所述色谱方法测量样品。

[0761]

固定相	Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 1.7 μm 2.5×50 mm
流动相	
溶剂 A	0.1%甲酸(pH 3)
溶剂 B	具有 0.1%甲酸的乙腈
梯度	
0 min	5% B
1.0 min	95% B
1.3 min	95% B
1.4 min	5% B
1.7 min	5% B
管柱温度	40℃
流动	0.8 mL/min
持续时间/循环时间	1.7 min/2.7 min
注射体积	2 μL
样品温度	20℃
PDA 检测	容许 3D 数据
波长	254 nm

[0762]

采样率	40 个点/秒
分辨率	4.8 nm

[0763] 使用Waters Empower®2软件生成样品集(根据板布局)、样品集方法及仪器方法。

[0764] 一个样品集包含针对三个96孔板的方法(一个参照板及两个样品板,并包括一个样品集方法及一个仪器方法)。

[0765] 3.数据加工及分析

[0766] 整合并加工在254nm下收集的UV色谱图。

- [0767] 假定该化合物完全溶解于参照溶液 (50:50乙腈/水) 中。
- [0768] 来自表1的化合物的可溶性数据 (µg/mL) 显示于下表3中。
- [0769] 表3

[0770]

编号	(pH 2.2)	(pH 4.5)	(pH 6.8)		编号	(pH 2.2)	(pH 4.5)	(pH 6.8)
1	140	120	57		165	120	86	77
2	110	90	58		166	110	74	82
3	140	120	60		167	110	84	82
4	140	120	65		168	130	87	81
5	160	140	79		169	130	96	90

[0771]

6	160	130	60
7	150	120	59
8	150	110	44
9	130	110	53
10	130	110	55
11	140	110	46
12	110	90	33
13	140	120	71
14	120	94	53
15	110	90	51
16	130	96	41
17	100	83	39
18	130	99	38
19	110	82	32
20	110	96	64
21	120	110	70
22	110	90	60
23	100	88	69
24	110	98	69
25	100	89	62
26	110	90	67
27	110	95	68
28	110	90	73
29	110	76	79
30	110	84	62
31	110	95	67
32	120	88	50
33	110	93	68
34	110	97	67
35	100	93	6.4
36	100	84	48
37	100	93	50
38	100	85	59
39	100	91	45
40	98	79	52
41	100	84	45
42	96	87	58
43	140	120	97
44	130	110	86
45	140	100	81
46	110	96	77
170	130	90	79
171	140	100	99
172	130	98	85
173	120	71	75
174	120	79	83
175	140	100	95
176	140	95	89
177	140	100	96
178	110	72	5.1
180	120	4.3	0.73
181	120	53	5.0
182	120	61	55
185	100	43	42
186	95	34	34
187	99	36	36
188	110	50	54
189	110	66	66
190	99	71	74
191	100	68	79
192	48	<0.1	9.2
194	140	70	57
195	121	119	114
196	117	114	107
197	110	73	53
198	96	87	58
199	134.2	51.6	23.8
200	130.3	43.6	10.5
201	131.8	10.1	19.5
202	84.0	10.0	0.1
203	56.8	0.1	1.6
205	109.2	42.6	10.8
207	143.4	88.6	76.8
208	139.3	88.9	77.1
209	127.7	83.9	88.7
210	136.3	88.2	75.0
211	133.1	83.4	76.5
212	136.3	96.6	72.7
213	144.1	108.8	81.3
214	118.1	107.5	87.9
215	142.6	135.0	129.0
216	144.5	139.1	134.3

[0772]

47	110	95	84	217	167.0	162.2	157.8
48	110	69	83	218	143.8	139.1	133.9
49	120	95	82	219	146.2	142.2	136.9
50	120	96	77	220	166.6	136.0	132.6
51	110	94	74	221	155.1	144.2	131.5
52	110	93	76	222	132.3	129.7	118.6
53	130	110	80	223	144.9	139.5	132.2
54	130	90	81	224	150.2	145.3	136.3
55	150	110	82	225	135.9	134.6	129.1
56	140	120	88	226	144.7	141.6	134.1
57	120	99	78	227	142.0	127.7	137.8
58	110	90	80	228	148.5	114.0	106.7
59	120	99	74	229	122.0	116.1	114.5
60	120	100	79	230	130.9	128.4	119.7
61	110	96	74	231	126.4	126.2	120.8
62	130	130	130	232	142.5	131.4	131.3
63	130	130	130	233	134.8	124.1	122.5
64	100	88	69	234	127.5	123.7	116.8
65	130	110	80	235	127.8	126.8	118.9
66	100	84	64	236	141.1	131.1	129.3
67	100	92	71	237	155.6	136.1	142.6
68	140	120	93	238	111.8	109.1	108.7
69	130	110	89	239	126.0	123.0	117.2
70	130	120	83	240	122.7	118.2	116.6
71	130	110	81	241	128.9	98.5	92.2
72	120	100	74	242	125.5	116.5	115.0
73	110	93	69	243	130.8	123.5	106.9
74	120	100	80	244	117.8	108.6	107.2
75	120	110	74	246	117.2	113.5	85.4
76	130	110	80	248	91.2	88.9	88.1
77	110	95	64	249	128.8	126.7	119.8
78	110	91	63	250	147.0	82.2	51.9
79	140	120	91	251	154.7	90.7	66.6
80	150	130	92	252	132.9	81.7	72.9
81	>160	>160	91	253	127.0	7.7	1.1
82	100	40	22	254	118.2	67.5	2.9
83	120	47	13	255	169.5	69.5	37.7
84	120	70	53	256	150.9	82.0	57.1
85	120	52	55	257	164.3	88.2	59.0
86	120	71	57	259	149.6	86.8	58.0
87	120	67	28	260	148.4	83.9	58.3

[0773]

88	120	69	48
89	130	58	41
90	130	54	56
91	120	68	41
92	150	85	63
93	140	70	51
94	120	55	19
95	120	66	31
96	120	68	52
97	120	37	57
98	120	75	31
99	120	69	14
100	130	68	27
101	120	79	38
102	130	41	54
103	140	73	63
104	130	62	47
105	120	72	56
106	130	66	44
107	140	65	40
108	130	75	74
109	130	69	84
110	110	54	0.58
111	120	9.2	16
112	120	55	8.1
113	130	36	2.7
114	120	38	5.0
115	130	36	5.1
116	140	11	6.0
117	120	42	3.4
118	120	21	<0.1
119	120	18	1.3
120	130	27	2.2
121	110	14	0.69
122	120	18	1.6
123	120	32	3.3
124	120	3.7	4.9
125	140	20	1.2
126	130	2.8	1.8
127	130	17	0.77
128	120	6.3	0.3
261	115.7	40.7	38.9
262	132.6	94.9	67.4
263	121.5	82.8	54.4
264	134.8	56.6	51.8
265	117.2	53.7	46.7
266	109.3	63.1	59.4
267	115.9	60.3	59.6
268	119.3	88.6	57.8
269	114.9	35.1	3.0
270	114.4	73.4	64.0
271	133.9	66.6	32.8
272	128.4	54.1	18.5
273	119.5	80.7	64.3
274	113.8	72.0	65.5
275	117.1	81.3	84.5
276	126.4	84.8	90.6
277	133.0	97.1	74.4
278	122.0	85.1	68.0
279	127.7	100.3	82.8
280	120.1	91.0	79.3
281	120.0	87.4	83.1
282	137.4	99.6	80.5
283	123.9	89.4	68.4
284	129.3	102.9	83.5
285	145.5	110.7	97.6
286	148.9	119.1	88.5
287	119.6	72.7	71.7
288	116.8	75.5	71.8
289	123.2	82.4	69.9
290	118.9	80.0	66.5
291	127.8	84.7	62.3
292	113.2	43.5	6.2
293	115.6	82.3	63.1
294	107.9	77.7	77.9
295	109.3	80.5	79.2
296	131.6	77.2	68.8
297	134.3	93.7	77.3
298	131.3	98.1	80.1
299	134.4	90.8	70.8
300	116.5	82.3	62.3
301	141.4	105.2	91.1

[0774]

129	120	7.7	0.49	302	147.8	111.5	85.5
130	120	20	2.9	303	140.7	16.4	1.0
131	140	15	1.9	304	156.7	153.7	146.0
132	110	23	3.1	305	108.5	81.2	0.7
133	90	12	1.6	306	141.3	97.1	5.2
134	110	8.5	0.95	307	127.3	100.6	81.2
135	100	70	56	308	134.8	97.5	0.1
136	110	76	62	309	162.9	116.0	23.8
137	100	71	51	310	93.0	73.7	5.2
138	100	59	65	311	99.5	61.6	0.5
139	96	58	59	312	154.9	142.8	146.4
140	100	73	60	313	141.1	136.5	132.6
141	110	38	81	314	115.1	109.8	98.9
142	110	69	69	315	137.3	135.1	119.0
143	110	70	56	316	146.7	148.7	142.0
144	110	74	62	317	157.7	151.6	139.0
145	110	62	28	318	150.8	123.3	73.7
146	110	59	9.9	319	108.6	60.2	55.4
147	>140	<0.1	<0.1	320	115.3	60.6	46.4
148	93	8.4	1.1	321	112.1	41.5	50.5
149	98	37	35	322	109.9	36.4	60.2
150	100	44	9.7	323	130.9	84.3	65.2
151	110	71	54	324	133.8	102.9	77.5
152	110	70	53	325	131.4	69.1	67.4
153	120	72	47	326	129.1	91.1	71.6
154	110	65	25	327	99.8	51.8	59.1
155	96	69	61	328	97.4	59.4	56.8
156	>140	0.5	8.9	329	102.6	63.9	68.0
157	97	72	63	330	112.6	48.0	64.9
158	94	53	65	331	121.9	74.8	68.2
159	120	95	89	332	126.7	86.6	76.8
160	120	<0.1	75	333	108.6	68.3	66.7
161	110	62	76	336	69.9	37.6	30.0
162	120	82	75	337	113.4	80.5	78.0
163	110	77	65	338	131.6	105.9	73.6
164	120	75	59				

[0775] 代谢稳定性的评价

[0776] 目标

[0777] 设计5个时间点高通量人类肝微粒体 (HLM) 代谢稳定性分析以测定活体外化合物代谢。在37℃下将化合物与HLM以1 μ M的浓度一起培育总计60 min。使用在5min、15min、30min及60min处保留的化合物的百分比计算 $t_{1/2}$ (min)、 CL_{int} (mL/min/kg)、 CL_h (mL/min/kg) 及% Q_h 。该分析为基于96孔格式且每个板可容纳多达92种化合物 (n=1)。

[0778] 培育

[0779] 使用96孔多通道头将配备有Peltier加热组/振荡器的Biomek FX操作化以完成以

下步骤:

[0780] 1. 将175uL的1.15mg/mL微粒体移液至安装至Peltier加热组/振荡器的板(培育板)中的96个锥形内插管(Analytical Sales and Products, 目录编号 96PL05)的每一者中

[0781] 2. 将5uL来自分析板的化合物添加至微粒体中并在42.1℃下以600rpm 将该混合物振荡10min(在37℃下培育样品要求在Peltier上设定为42.1℃)

[0782] 3. 10min后, 提示使用者将NADPH板添加至面板并将来自NADPH板的20uL添加至培育板中以起始该反应

[0783] 4. 将215uL的100%含有内标准品的冷乙腈添加至0分钟、5分钟、15 分钟、30分钟及60分钟“淬灭”板中

[0784] 5. 在培育0min、5min、15min、30min及60min处, 自培育混合物抽吸12uL并将其添加至淬灭溶液中来终止该反应

[0785] 6. 将185uL HPLC级水添加至0分钟、5分钟、15分钟、30分钟及60 分钟淬灭板的每一孔中以将化合物稀释至适当浓度用于质谱

[0786] 在收集所有时间点后, 用96孔可刺穿板垫或热封箔密封淬灭板, 并以 3000rpm离心15min以使微粒体沉淀。

[0787] 分析

[0788] 使用LC/MS/MS利用电喷洒电离(ESI)及预先测定的MRM转换分析各板。LC方法包含以下参数:

[0789] 注射体积: 5uL

[0790] 流动相: 于水中的0.1%甲酸(A)及于乙腈中的0.1%甲酸(B) (HPLC级)

[0791] 左温度及右温度: 35℃

[0792] 运行时间: 4.0min

[0793] 管柱: Thermo Scientific, Aquasil C18, 50×2.1mm, 5μ, 件号77505-052130, 或等效物

[0794] LC泵梯度:

总时间 (min)	流速 (uL/min)	%A	%B
0	500	90.0	10.0
0.5	500	90.0	10.0
1.5	500	1.0	99.0
2.5	500	1.0	99.0
3.3	500	90.0	10.0
4.0	500	90.0	10.0

[0796] 若峰形较差且不能适当地整合, 则可使用以下LC方法:

[0797] 注射体积: 5uL

[0798] 流动相: 2.5mM碳酸氢铵(A)及100%乙腈(B) (HPLC级)

[0799] 水性洗脱: 90%水, 10%乙腈(HPLC级)

[0800] 有机洗脱: 90%乙腈, 10%水(HPLC级)

[0801] 左温度及右温度: 35℃

[0802] 运行时间:4.5min

[0803] 管柱:Phenomex Luna 3u C18 (2) 100A,50×2.00mm

[0804] LC泵梯度:

总时间 (min)	流速 (uL/min)	%A	%B
0	500	90.0	10.0
0.5	500	90.0	10.0
1.5	500	1.0	99.0
2.5	500	1.0	99.0
3.30	500	90.0	10.0
4.50	500	90.0	10.0

[0806] 在Activitybase中使用Excel模板,将与5min、15min、30min及60min 相对应的峰面积与0min处的峰面积比较,以使用以下方程式计算剩余化合物的百分比:

[0807] 剩余化合物百分比 = (时间t min处的AUC/时间0min处的AUC) × 100,其中t = 0min、5min、15min、30min或60min。

[0808] 针对剩余化合物百分数的自然对数 (Ln) 对时间 (min) 绘图来测定斜率。使用该斜率使用方程式 $t_{1/2} = 0.693 / \text{斜率}$ 计算 $t_{1/2}$ (min)。

[0809] Clint,固有清除率

[0810] ● $0.693 / t_{1/2} * \text{平均肝重量 (g)} / \text{平均体重 (kg)} * f(u) / \text{培育中的蛋白质浓度 (mg/mL)} * \text{mg微粒体蛋白质/g肝}$

[0811] ● $0.693 / t_{1/2} * 26\text{g/kg} * 1 / 1.0\text{mg/mL} * 45\text{mg/g}$

[0812] Clh,肝清除率

[0813] ● $\text{肝流量} * f(u) * \text{Clint} / (\text{肝流量} + f(u) * \text{Clint})$

[0814] Qh,%肝血液流量

[0815] ● $(\text{Clh} / \text{肝流量}) * 100$

[0816] 来自表1的化合物的代谢稳定性数据 (%Qh) 显示于下表4中。优选化合物具有小于24的%Qh值。

[0817] 表4

[0818]

编号	(Qh %)	编号	(Qh %)	编号	(Qh %)
1	<24	111	<24	225	25
2	<24	112	<24	226	<24
3	<24	113	<24	227	30
4	<24	114	<24	228	<24
5	35	115	<24	229	<24
6	54	116	<24	230	83
7	45	117	27	231	58
8	49	118	34	232	<24
9	37	119	<24	233	<24
10	32	120	<24	234	55
11	53	121	<24	235	50
12	<24	122	43	236	<24
13	42	123	<24	237	<24
14	61	124	31	238	<24
15	51	125	<24	239	87
16	28	126	<24	240	73
17	33	127	<24	241	42.5
18	34	128	<24	242	<24
19	63	129	<24	243	<24
20	<24	130	<24	244	<24
21	<24	131	33	245	<24
22	<24	132	46	246	<24
23	<24	133	43	247	<24
24	<24	134	53	248	<24
25	<24	135	<24	249	<24
26	<24	136	<24	250	33
27	<24	137	32	251	36
28	<24	138	<24	252	<24
29	<24	139	<24	253	<24
30	<24	140	<24	254	26
31	<24	141	<24	255	25
32	<24	142	<24	256	89
33	<24	143	<24	257	85
34	<24	144	<24	259	44

[0819]

35	<24	145	<24	260	40
36	<24	146	26	261	29
37	<24	147	<24	262	25
38	<24	148	<24	263	<24
39	<24	149	<24	264	<24
40	<24	150	<24	265	<24
41	<24	151	<24	266	<24
42	76	152	<24	267	<24
43	<24	153	<24	268	40
44	<24	154	<24	269	<24
45	<24	155	<24	270	38
46	<24	156	<24	271	<24
47	<24	157	<24	272	<24
48	<24	158	<24	273	<24
49	<24	159	30	274	<24
50	26	160	38	275	28
51	28	161	<24	276	<24
52	38	162	39	277	<24
53	<24	163	<24	278	<24
54	39	164	<24	279	<24
55	<24	165	<24	280	30
56	<24	166	<24	281	25
57	<24	167	<24	282	58
58	<24	168	<24	283	<24
59	<24	169	<24	284	<24
60	<24	170	<24	285	<24
61	<24	171	<24	286	<24
62	<24	172	<24	287	<24
63	<24	173	<24	288	<24
64	29	174	<24	289	<24
65	31	175	<24	290	<24
66	33	176	<24	291	<24
67	<24	177	<24	292	47
68	<24	178	<24	293	25
69	<24	180	<24	294	<24
70	<24	181	<24	295	<24
71	<24	182	<24	296	<24
72	<24	183	42	297	<24
73	28	185	33	298	34
74	<24	186	<24	299	31
75	<24	187	<24	300	<24

[0820]

76	<24	188	<24	301	<24
77	<24	189	<24	302	<24
78	<24	190	<24	303	79
79	<24	191	<24	304	48
80	<24	192	<24	305	30
81	30	193	52	306	61
82	<24	194	<24	307	<24
83	<24	195	24	308	43
84	<24	196	24	309	54
85	29	197	47	311	63
86	41	198	76	312	<24
87	55	199	46	313	<24
88	43	200	<24	314	<24
89	50	201	<24	315	<24
90	45	202	62	316	39
91	<24	203	<24	317	<24
92	<24	205	<24	318	<24
93	<24	207	<24	319	25
94	42	208	<24	320	26
95	49	209	<24	321	47
96	33	210	<24	322	47
97	49	211	<24	323	45
98	48	212	<24	324	<24
99	59	213	<24	325	33
100	55	214	<24	326	59
101	61	215	<24	327	61
102	52	216	39	328	45
103	<24	217	44	329	<24
104	33	218	<24	330	69
105	38	219	<24	331	63
106	39	220	34	332	<24
107	53	221	<24	336	32
108	<24	222	<24	337	<24
109	<24	223	<24	338	<24
110	<24	224	31		

[0821] 治疗性使用的方法

[0822] 本文所公开的化合物有效活化可溶性鸟苷酸环化酶。可溶性鸟苷酸环化酶的活化或加强为用于预防及治疗各种与缺陷型sGC活化相关的疾病或病况的具有吸引力的方式。因此,在本发明的一个实施方式中,提供治疗可通过 sGC活化或加强来减轻的疾病的方法。所述疾病包括:

[0823] 心血管及相关疾病,包括高血压、动脉粥样硬化、外周动脉疾病、主要不良心脏事件(MACE)、心肌梗塞、再狭窄、主动脉瓣狭窄、中风、心脏衰竭、冠状动脉痉挛、脑血管痉

挛、缺血/再灌注损伤、血栓栓塞性肺高血压、肺动脉高血压、稳定性及不稳定性心绞痛及血栓栓塞性病症；

[0824] 炎性疾病，包括牛皮癣、多发性硬化、关节炎、哮喘及慢性阻塞性肺病；

[0825] 真皮纤维变性病症，包括(但不限于)全身性硬化；

[0826] 肝纤维变性病症，包括(但不限于)任何病因的硬化，包括非酒精性脂肪肝炎或可由免疫性损伤、血液动力学效应及/或其他病因引起的肝的具体区域的纤维化(例如门静脉周纤维化)；

[0827] 炎性肠病症，包括(但不限于)溃疡性结肠炎及克罗恩氏病；

[0828] 肾纤维变性病症，包括(但不限于)由免疫性损伤、血液动力学效应、糖尿病(1型及2型)导致的肾小球硬化、局灶性肾小球硬化、肾小球环间膜纤维化、间质性纤维化、糖尿病肾病变、IgA肾病变、狼疮性肾病变、膜性肾病变、高血压、溶血性尿毒症综合征、多发性肾小球肾炎、间质性肾炎、亦具有免疫性及非免疫性病因的肾小管间质性肾炎；

[0829] 肺纤维变性病症，弥散性及局限性二者，由免疫性及非免疫性病因导致，包括(但不限于)原发性肺纤维化，以及由暴露于毒素、化学品、药物导致的肺纤维化及囊性纤维化；

[0830] 由免疫性及非免疫性病因导致的心脏纤维变性病症，包括缺血性心脏病(冠状动脉疾病)及一或多种冠状血管中的短暂及/或持久减少的血流量(包括可能与对冠状动脉或静脉的介入相关、与心脏手术相关及/或与使用心肺绕道操作相关)及由病毒性及非病毒性病因导致的心肌炎，以及可能由与人体所暴露的其他抗原的交叉反应性导致的免疫相关心肌损伤；

[0831] 至少部分地由减小或降低的可溶性鸟苷酸环化酶活性介导的其他疾病，例如肾病、糖尿病、青光眼、肥胖、骨质疏松、肌肉营养不良症、泌尿系统病症(包括膀胱过动症、良性前列腺增生、勃起功能障碍)及神经病症(包括阿尔茨海默氏病、痴呆症、帕金森氏病及神经病性疼痛)。

[0832] 所述病症已在人类中充分表征，且亦以类似病因存在于其他哺乳动物中，且其可通过本发明药物组合物来治疗。

[0833] 因此，根据本文所述实施方式中任一实施方式的式I化合物或其药学上可接受的盐可用于制备用以治疗由缺陷型sGC活化介导的疾病或病症(包括所有上文所提及疾病或病症)的药剂。

[0834] 对于治疗性用途，本发明化合物可经由药物组合物以任一常用医药剂型以任一常用方式给予。常用剂型通常包括适宜于所选特定剂型的药学上可接受的载剂。给予途径包括(但不限于)静脉内、经肌内、经皮下、经滑膜内、通过输注、舌下、经经皮、经口、局部地或通过吸入。优选给予模式为经口及静脉内。

[0835] 本发明化合物亦可单独给予或与佐剂组合给予，所述佐剂增强抑制剂的稳定性、在某些实施方式中有利于给予含其的药物组合物、提供增加的溶解或分散、增加抑制活性、提供辅助疗法及诸如此类，包括其他活性成份。在一个实施方式中，例如，可给予多种本发明化合物。有利地，所述组合疗法利用较低剂量的常用治疗剂，从而避免在那些药剂作为单一疗法使用时所招致的可能毒性及不利副作用。可将本发明化合物与常用治疗剂或其他佐剂以物理方式组合成单一药物组合物。有利地，然后可以单一剂型一起给予所述化合物。在一些实施方式中，包含化合物的所述组合的药物组合物含有至少约5%、但更优选至少约

20%的式I化合物(w/w)或其组合。本发明化合物的最佳百分数(w/w)可有所不同且为本领域技术人员所熟知。或者,本发明化合物及常用治疗剂或其他佐剂可单独地(连续地或平行地)给予。单独投药允许投药方案具有较大灵活性。

[0836] 如上文所提及,本发明化合物的剂型可包括本领域技术人员已知且适宜于剂型的药学上可接受的载剂及佐剂。所述载剂及佐剂包括(例如)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白、缓冲物质、水、盐或电解质及基于纤维素的物质。优选剂型包括片剂、胶囊、小胶囊、液体、溶液、悬浮液、乳液、锭剂、糖浆、可重构粉末、颗粒、栓剂及经皮贴剂。用于制备所述剂型的方法为已知的(例如参见H.C.Ansel及N.G.Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第5版, Lea and Febiger(1990))。本发明化合物的剂量值及要求可由本领域技术人员根据适于特定患者的可用方法及技术选择。在一些实施方式中,对于70kg患者而言,剂量值在约1mg/剂量至1000mg/剂量范围内。尽管每天一个剂量可为足够的,但可给出每天最多5个剂量。对于经口剂量,可能需要最多2000mg/天。如本领域技术人员应理解,可视特定因素而需要较低或较高剂量。例如,具体剂量及治疗方案将取决于诸如患者的一般健康特征、患者病症的严重程度及病程或对其的安置及治疗医师的判断等因素。