(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119790051 A
(43)申请公布日 2025.04.08

(21)申请号 202380062472.7
(22)申请日 2023.07.07
(30)优先权数据
63/359,715 2022.07.08 US
63/385,282 2022.11.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/069762 2023.07.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/011214 EN 2024.01.11
(71)申请人 爱克堤欧生物科学股份有限公司
地址 美国
(72)发明人 A·卡塔纳 J·O·林克
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 袁志明
(51)Int.Cl.
C07D 413/14(2006.01)
C07D 413/06(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
A61K 31/423(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)

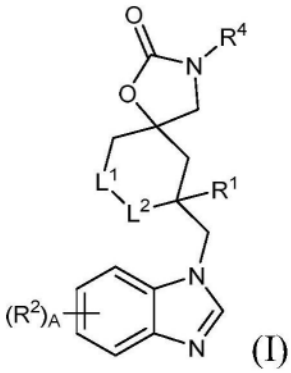
权利要求书14页 说明书135页 附图1页

(54)发明名称

治疗性化合物和方法

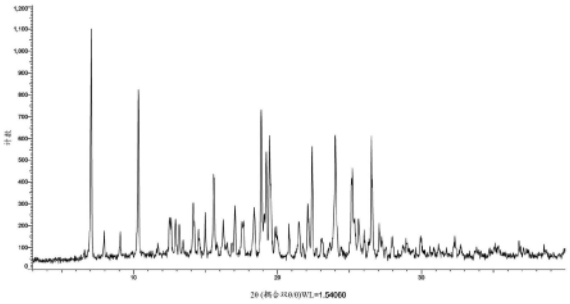
(57)摘要

本公开提供了一种式I化合物：



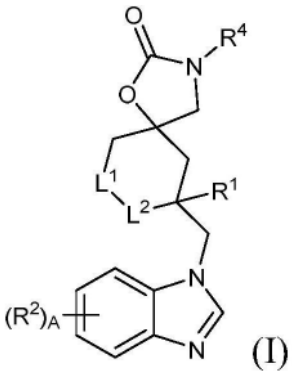
(I)

或其盐，其中R^1、R^2、R^4、L^1、L^2和A具有说明书中所描述的任何值，以及包含式(I)化合物的组合物。这些化合物可用作TRPV4拮抗剂。



CN 119790051 A

1.一种式I化合物：



(I)

或其盐，其中：

L^1是CR^aR^b；

L^2是CR^cR^d；

R^a是H、卤代基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$环烷基氧基或$(C_3\text{-}C_5)$环烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$环烷基氧基和$(C_3\text{-}C_5)$环烷基任选地被一个或多个氟取代；R^b是H、卤代基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$环烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基和$(C_3\text{-}C_5)$环烷基任选地被一个或多个氟取代；或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2)，或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$环烷基；

R^c是H、卤代基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$环烷基氧基或$(C_3\text{-}C_5)$环烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$环烷基氧基和$(C_3\text{-}C_5)$环烷基任选地被一个或多个氟取代；R^d是H、卤代基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基或$(C_3\text{-}C_5)$环烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基和$(C_3\text{-}C_5)$环烷基任选地被一个或多个氟取代；或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环；或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2)，或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺$(C_3\text{-}C_5)$环烷基；

其中R^a、R^b、R^c和R^d中的至少一者不是H；

R^1是H、羟基、氰基、卤代基、甲氧羰基、环丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何环丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基和$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基任选地被一个或多个独立选自羟基、$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基、苄氧基、氰基和氟的基团取代；或者R^1和R^c与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环；

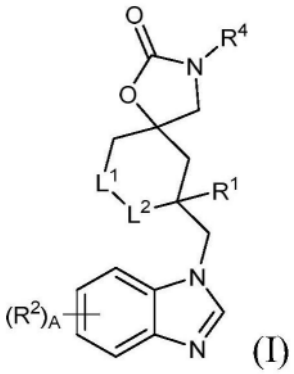
每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基磺酰基、环丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基和$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，其中任何环丙基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基和$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基任选地被一个或多个氟取代；

R^4是$(C_1\text{-}C_7)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$环烷基、苯基或6元杂芳基，其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代；

每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$环烷基氧基和$(C_3\text{-}C_7)$环烷基，其中任何$(C_1\text{-}C_5)$烷基、$(C_1\text{-}C_5)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_5)$环烷基氧基和$(C_3\text{-}C_5)$环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基、$(C_1\text{-}C_5)$烷基和羟基的基团取代；并且

A是0、1或2；或者

一种式I化合物：



(I)

或其盐,其中:

L^1是CR^aR^b;

L^2是CR^cR^d;

R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

R^1是被一个或多个氟取代的(C_1-C_3)烷基;

每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基和羟基的基团取代;并且

A是0、1或2。

2.如权利要求1所述的化合物或盐,其中:

L^1是CR^aR^b;

L^2是CR^cR^d;

R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中

任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

其中R^a、R^b、R^c和R^d中的至少一者不是H;

R^1是H、羟基、氰基、卤代基、甲氧羰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个独立选自羟基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基、氰基和氟的基团取代;或者R^1和R^c与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;

每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基和羟基的基团取代;并且

A是0、1或2。

3.如权利要求1所述的化合物或盐,其中:

L^1是CR^aR^b;

L^2是CR^cR^d;

R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

R^1是被一个或多个氟取代的(C_1-C_3)烷基;

每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷

基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基和羟基的基团取代;并且

A是0、1或2。

4.如权利要求1所述的化合物或盐,其中:

L^1是CR^aR^b;

L^2是CR^cR^d;

R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

其中R^a、R^b、R^c和R^d中的至少一者不是H;

R^1是H、羟基、氰基、卤代基、甲氧羰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个独立选自羟基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基、氰基和氟的基团取代;或者R^1和R^c与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;

每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基和羟基的基团取代;并且

A是0、1或2;或者

如权利要求1所述的化合物或盐,其中:

L^1是CR^aR^b;

L^2是CR^cR^d;

R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷

基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

R^1是被一个或多个氟取代的(C_1-C_3)烷基;

每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基和羟基的基团取代;并且

A是0、1或2。

5.如权利要求4所述的化合物或盐,其中

L^1是CR^aR^b;

L^2是CR^cR^d;

R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基螺(C_3-C_5)环烷基;

R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、Rc(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基螺(C_3-C_5)环烷基;

其中R^a、R^b、R^c和R^d中的至少一者不是H;

R^1是H、羟基、氰基、卤代基、甲氧羰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个独立选自羟基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基、氰基和氟的基团取代;或者R^1和R^c与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;

每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷

基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基和羟基的基团取代;并且

A是0、1或2。

6.如权利要求4所述的化合物或盐,其中:

L^1是CR^aR^b;

L^2是CR^cR^d;

R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基螺(C_3-C_5)环烷基;

R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、Rc(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基螺(C_3-C_5)环烷基;

R^1是被一个或多个氟取代的(C_1-C_3)烷基;

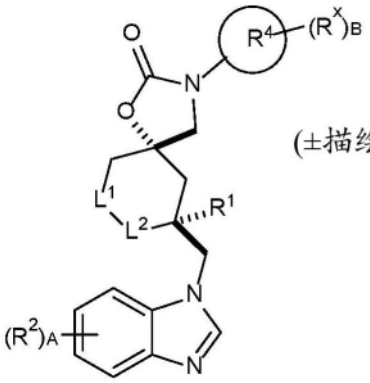
每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基和羟基的基团取代;并且

A是0、1或2。

7.如权利要求4所述的化合物或盐,其是式(II)化合物:

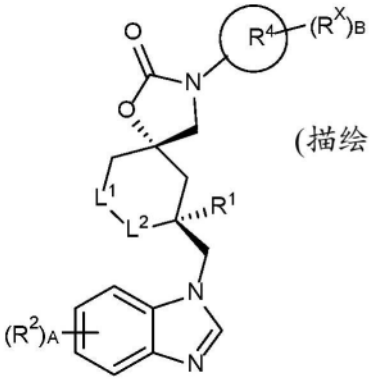


(±描绘的是相对立体化学结构)

(II)

或其盐,其中R^4是(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基;并且B是0、1或2。

8.如权利要求4所述的化合物或盐,其是式(III)化合物:



(描绘的是绝对立体化学结构)

(III)

或其盐,其中R^4是(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基;并且B是0、1或2。

9.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或盐,其中R^a是H。

10.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或盐,其中R^a选自由以下组成的组:卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代。

11.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或盐,其中R^a是H、卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

12.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或盐,其中R^a是卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

13.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或盐,其中R^b是H。

14.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或盐,其中R^b是卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代。

15.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或盐,其中R^b是H、卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

16.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或盐,其中R^b是卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

17.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或盐,其中R^c是H。

18.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或盐,其中R^c选自由以下组成的组:卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧

基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代。

19.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或盐,其中R^c是H、卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

20.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或盐,其中R^c是卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

21.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或盐,其中R^1和R^c与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环。

22.如权利要求1至21中任一项所述的化合物或盐,其中R^d是H。

23.如权利要求1至21中任一项所述的化合物或盐,其中R^d选自由以下组成的组:卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代。

24.如权利要求1至21中任一项所述的化合物或盐,其中R^d是H、卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

25.如权利要求1至21中任一项所述的化合物或盐,其中R^d是卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

26.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或盐,其中R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基。

27.如权利要求1至20和22至26中任一项所述的化合物或盐,其中R^1选自由以下组成的组:氰基、卤代基、甲氧羰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个独立选自羟基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基和氟的基团取代。

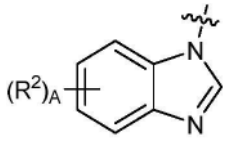
28.如权利要求1至20和22至26中任一项所述的化合物或盐,其中R^1是H、甲基、环丙基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3或OCF_2H。

29.如权利要求1至20和22至26中任一项所述的化合物或盐,其中R^1是羟基、羟甲基或氰甲基。

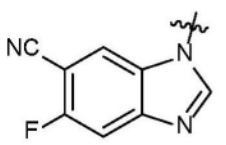
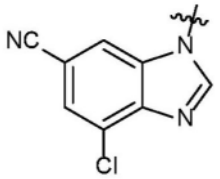
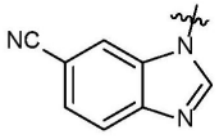
30.如权利要求1至20和22至26中任一项所述的化合物或盐,其中R^1是甲基。

31.如权利要求1至20和22至26中任一项所述的化合物或盐,其中R^1是H。

32.如权利要求1至31中任一项所述的化合物或盐,其中所述基团:



选自由以下组成的组:



和


33.如权利要求1至31中任一项所述的化合物或盐,其中A是0。

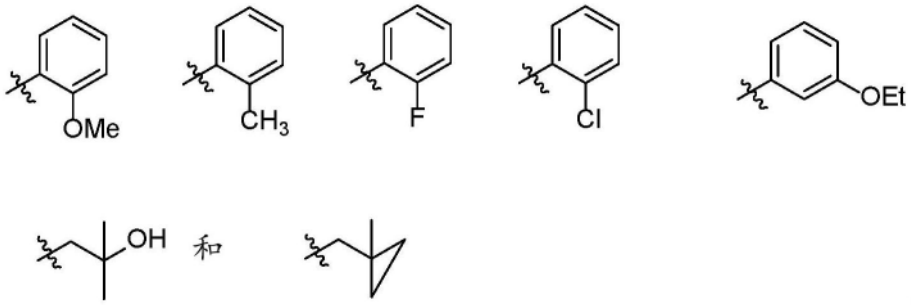
34.如权利要求1至31中任一项所述的化合物或盐,其中A是1。

35.如权利要求34所述的化合物或盐,其中R^2是氰基。

36.如权利要求34所述的化合物或盐,其中R^2是6-氰基。

37.如权利要求1至36中任一项所述的化合物或盐,其中R^4是任选地被一个或一个R^x取代的苯基。

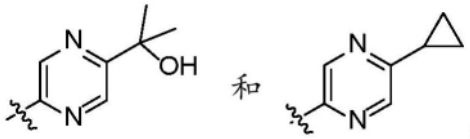
38.如权利要求1至36中任一项所述的化合物,其中R^4选自由以下组成的组:



。

39.如权利要求1至36中任一项所述的化合物或盐,其中R^4是任选地被一个或多个R^x取代的嘧啶-2-基。

40.如权利要求1至36中任一项所述的化合物,其中R^4选自由以下组成的组:



。

41.如权利要求1至36中任一项所述的化合物,其中R^4是任选地被一个R^x取代的(C_1-C_7)烷基。

42.如权利要求1至36中任一项所述的化合物,其中R^4是任选地被一个R^x取代的(C_3-C_7)环烷基。

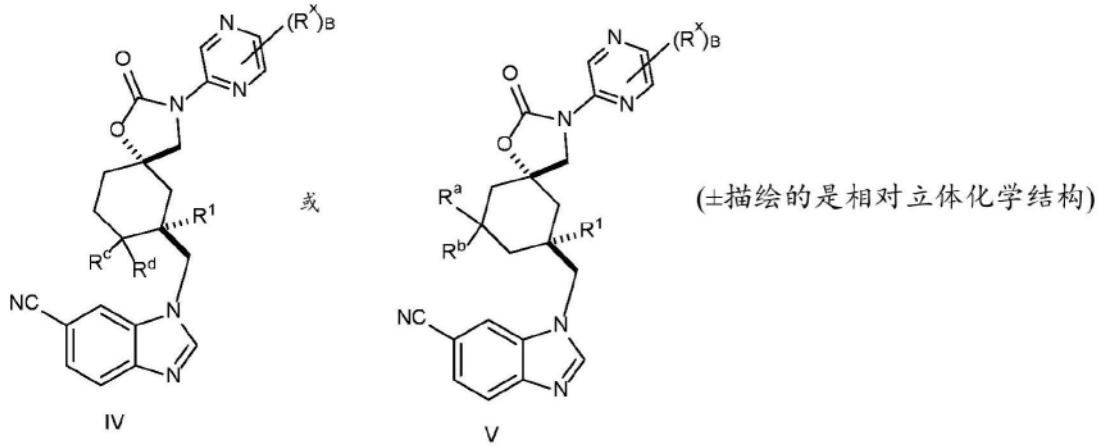
43.如权利要求1至36中任一项所述的化合物,其中R^4是任选地被一个R^x取代的6元杂芳基。

44.如权利要求41至43中任一项所述的化合物,其中R^x是任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基和羟基的基团取代的C_1-C_5烷基。

45.如权利要求41至43中任一项所述的化合物,其中R^x是被羟基取代的C_1-C_5烷基。

46.如权利要求41至43中任一项所述的化合物,其中R^x是2-羟基-2-甲基乙基。

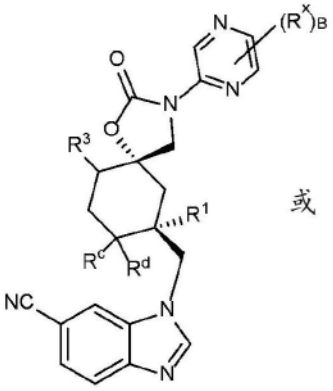
47.如权利要求1所述的化合物或盐,其是式IV或V的化合物:



IV V

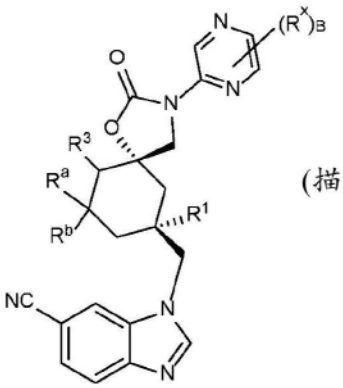
或其盐,其中B是0、1或2。

48.如权利要求1所述的化合物或盐,其是式IV或Va的化合物:



IVa

或

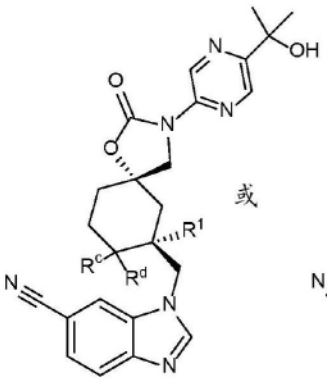


Va

(描绘的是绝对立体化学结构)

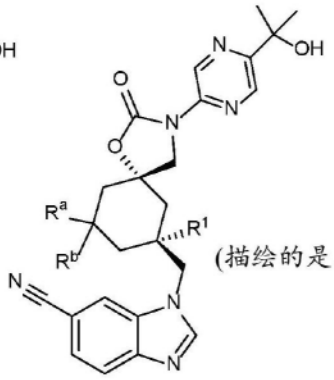
或其盐,其中B是0、1或2。

49.如权利要求1所述的化合物或盐,其是式VI或VII的化合物:



VI

或



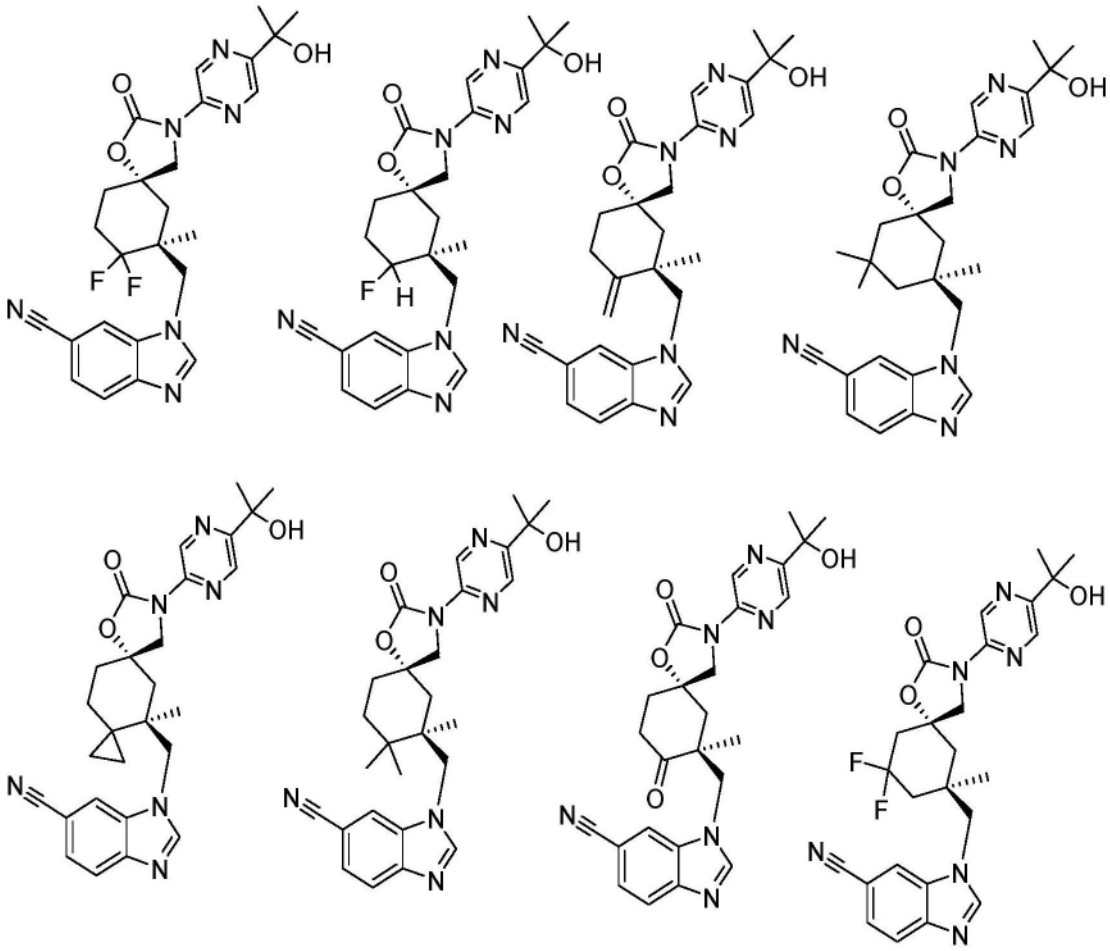
VII

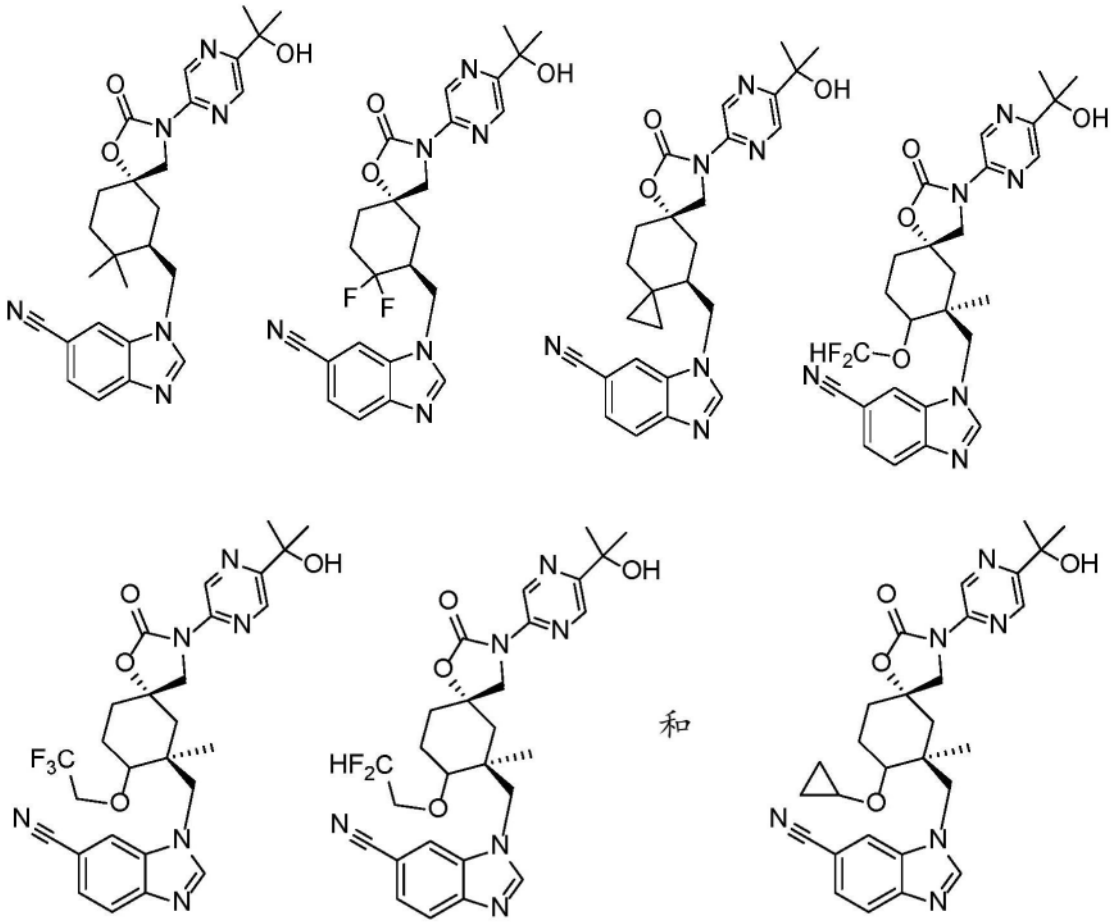
(描绘的是式VI-VII的绝对立体化学结构)

或其盐。

50.如权利要求1所述的化合物或盐,其中R^c是氟,并且R^d是H或氟。

51.如权利要求1所述的化合物或盐,其选自由以下组成的组:

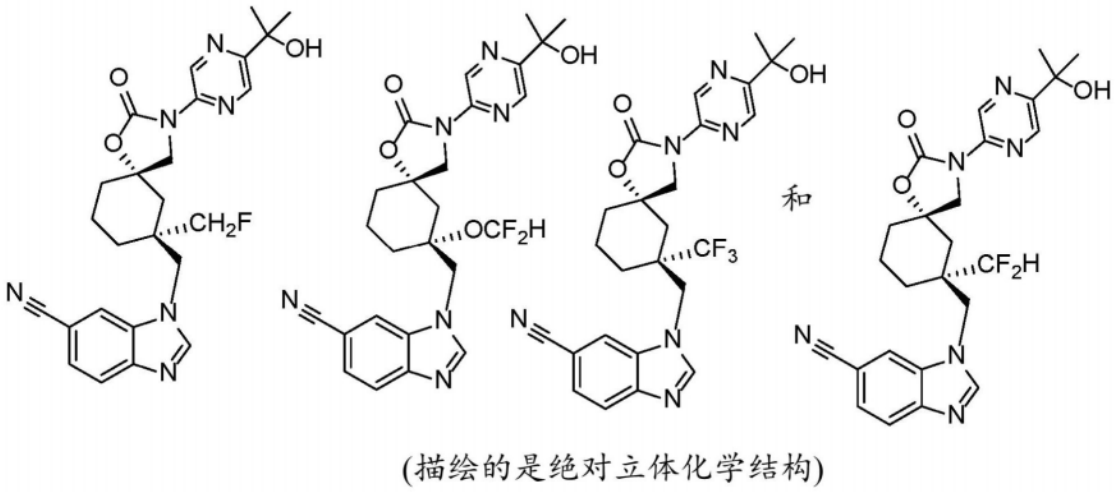




(描绘的是绝对立体化学结构)

及其盐。

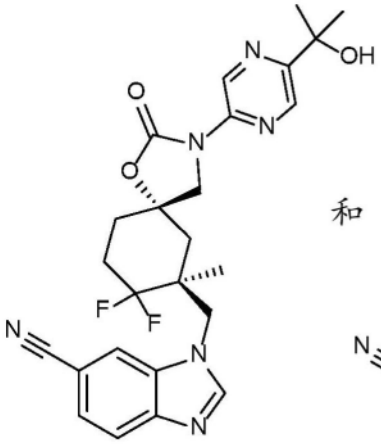
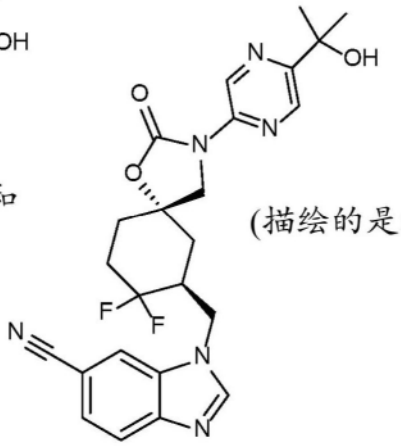
52.如权利要求1所述的化合物或盐,其选自由以下组成的组:



(描绘的是绝对立体化学结构)

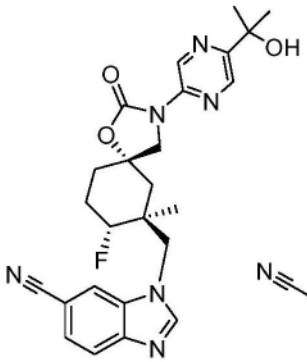
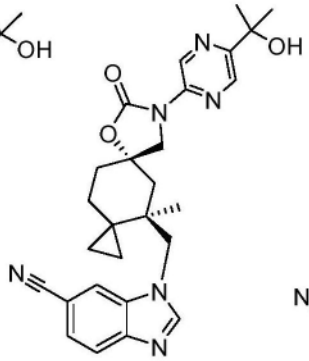
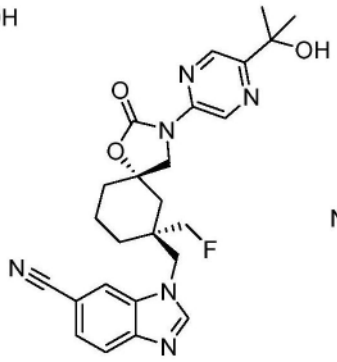
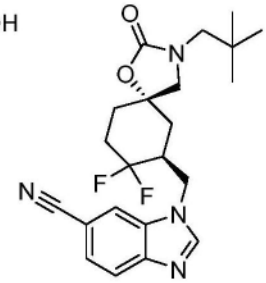
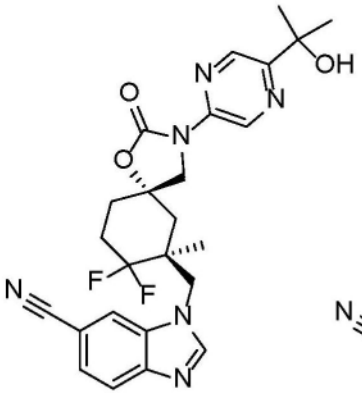
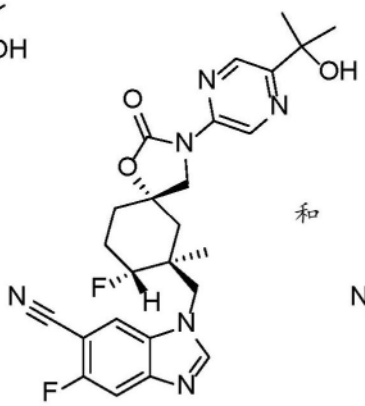
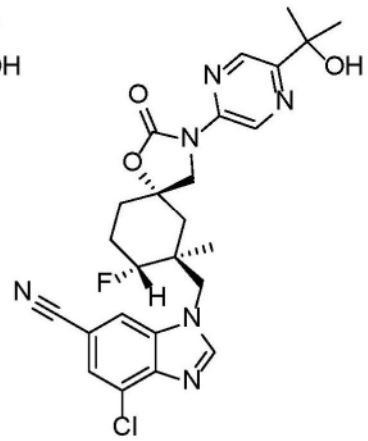
及其盐。

53.如权利要求1所述的化合物或盐,其选自由以下组成的组:


和

(描绘的是绝对立体化学结构)

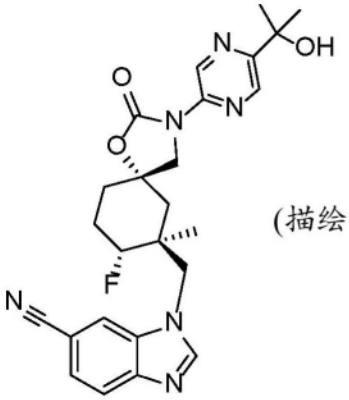
及其盐。

54.如权利要求1所述的化合物或盐,其选自由以下组成的组:







和


及其盐。

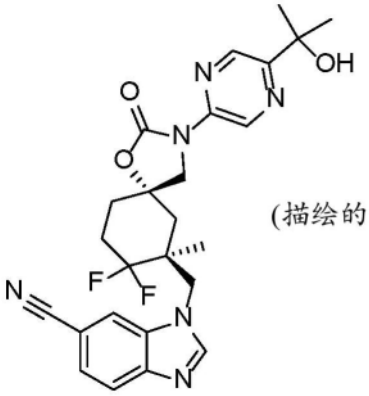
55.如权利要求1所述的化合物或盐,其是:



(描绘的是绝对立体化学结构)

或其盐。

56.如权利要求1所述的化合物或盐,其是:



(描绘的是绝对立体化学结构)

或其盐。

57.一种药物组合物,其包含如权利要求1至56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

58.一种用于治疗与TRPV4相关的病状的方法,其包括施用如权利要求1至56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

59.如权利要求1至56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗与TRPV4相关的病状。

60.如权利要求1至56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防性或治疗性治疗与TRPV4相关的病状。

61.如权利要求1至56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与TRPV4相关的病状的药物中的用途。

治疗性化合物和方法

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求2022年7月8日提交的美国临时申请号63/359,715和2022年11月29日提交的美国临时申请号63/385,282的优先权。这些美国临时专利申请的全部内容在此通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及同时用作野生型TRPV4通道和携带致病活化突变的TRPV4通道的拮抗剂的药物组合物。

背景技术

[0004] 瞬时受体电位香草素4型(transient receptor potential vanilloid type 4,TRPV4)是瞬时受体电位(TRP)超家族的成员(Venkatachalam和Craig Montell 2007 Annual Reviews Biochemistry)。TRPV4基因编码对钙高度渗透的非选择性阳离子通道。TRPV4被多种不同的刺活化化,包括热、机械应力和包括花生四烯酸代谢物的化学物质。TRPV4在许多不同的组织中表达,包括脑、膀胱、皮肤、心脏、肺和肌肉骨骼组织等。

[0005] TRPV4通道在不同的人类细胞类型中广泛表达。特别是,TRPV4在上皮和内皮细胞、成纤维细胞、软骨细胞、神经元和各种炎症细胞中表达(Koivisto等人2021NRDD)。TRPV4直接涉及与肺损伤相关的上皮和内皮屏障功能,并且通过TRPV4诱导的ATP释放进一步与呼吸系统疾病相关(Koivisto)。遗传学和药理学研究表明,TRPV4是慢性咳嗽、肺水肿、慢性阻塞性肺病和肺纤维化的治疗靶标(Grace等人2017,Pharmacology and Therapeutics)。TRPV4的基因敲除导致破骨细胞功能和钙调节的降低,并且对骨稳态至关重要,表明TRPV4在骨质疏松症和其它关节疾病中的作用。TRPV4敲除小鼠的炎性痛觉过敏和机械性疼痛减少(J.Neurosci.2004,18,4444-4452,Qu等人,2016BioMed Research International)和多种功能研究已经证明了TRPV4在神经病性疼痛中的信号传导。TRPV4也在膀胱的尿道上皮和逼尿肌中表达,并且活化引起肌肉收缩(Birder等人2007J.Pharmacol.Exp.Ther.)。与TRPV4在膀胱相关病状中的作用相一致,已经表明在环磷酰胺诱导的膀胱炎小鼠和大鼠模型中抑制TRPV4可改善膀胱功能(Prog.Biophys.Mol.Biol.2010,1,2-17)。这为TRPV4作为多种疾病的治疗靶标提供了证据,包括呼吸系统疾病、关节疾病、疼痛和膀胱功能障碍。

[0006] 此外,活化TRPV4中的致病突变已被证明会导致多种严重的孟德尔疾病(Mendelian disease),包括一系列骨骼发育不良(Nishimura等人2012AJMG)和外周神经病变(Landoure等人Nature Genetics 2009)。所有导致疾病的突变似乎通过增加钙流入细胞(Toft-Beterlsen和MacAulay 2021Cells)来增加疾病的风险,表明TRPV4抑制剂的治疗益处。这些观察表明,除了由野生型受体的活化导致的许多不同的常见疾病之外,由于活化突变,在遗传疾病中抑制TRPV4是有益的。

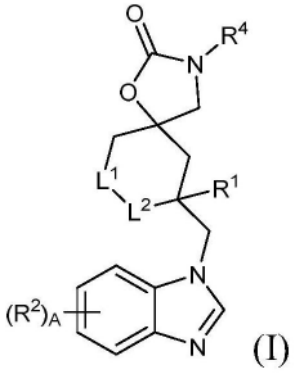
[0007] GSK2798745进入II期临床试验。进一步的研究发现了循环活性代谢物(ACS Med.Chem.Lett.2021,12,9,1498-1502)和为期三个月的狗毒性研究确定的较低安全裕度

导致最大临床给药剂量降低了4.8倍(Am.J.Cardiovasc.Drugs 2019,19,335-342)。GSK2798745未能显示对多种人类疾病适应症的功效。目前需要可用于拮抗TRPV4的药物。具体而言,需要具有较低毒性、改善的效力、改善的代谢稳定性(例如,针对CYP3A4)、较低水平的活性循环代谢物和/或较高安全裕度的药剂。

发明内容

[0008] 在一个方面,本公开提供了可用于拮抗TRPV4的化合物。

[0009] 在一些方面,本公开提供了一种式I化合物:

[0010] 

(I)

[0011] 或其盐,其中:

[0012] L^1是CR^aR^b;

[0013] L^2是CR^cR^d;

[0014] R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;

[0015] R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),

[0016] 或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0017] R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;

[0018] R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),

[0019] 或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0020] 其中R^a、R^b、R^c和R^d中的至少一者不是H;

[0021] R^1是H、羟基、氰基、卤代基、甲氧羰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个独立选自羟基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基、氰基和氟的基团取代,

[0022] 或者R^1和R^c与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;

[0023] 每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、$(C_1-$

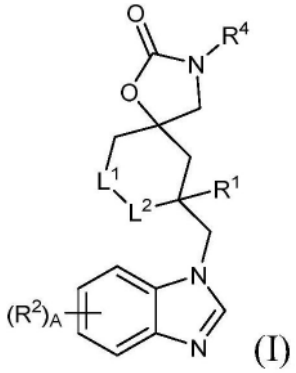
C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

[0024] R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

[0025] 每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基和羟基的基团取代;并且

[0026] A是0、1或2;

[0027] 在一些方面,本公开提供了一种式I化合物:

[0028] 

(I)

[0029] 或其盐,其中:

[0030] L^1是CR^aR^b;

[0031] L^2是CR^cR^d;

[0032] R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;

[0033] R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),

[0034] 或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0035] R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;

[0036] R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),

[0037] 或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0038] R^1是被一个或多个氟取代的(C_1-C_3)烷基;

[0039] 每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

[0040] R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

[0041] 每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基和羟基的基团取代;并且

[0042] A是0、1或2。

[0043] 本公开还提供了一种药物组合物,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0044] 本公开还提供了一种用于治疗动物中与TRPV4调节相关的病状的方法,其包括向动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0045] 本公开还提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于医学疗法中。

[0046] 本公开还提供了一种用于预防性或治疗性治疗与TRPV4调节相关的病状的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0047] 本公开还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动物中与TRPV4调节相关的病状的药物中的用途。

[0048] 本公开还提供了本文公开的用于制备式I化合物或其盐的方法和中间体。

[0049] 某些式(I)化合物表现出较低的毒性、改善的效力、改善的代谢稳定性(例如,针对CYP3A4)、较低水平的活性循环代谢物和/或较高的安全裕度。

[0050] 附图简述

[0051] 图1显示了来自实施例21的X射线粉末衍射(XRPD)数据。

具体实施方式

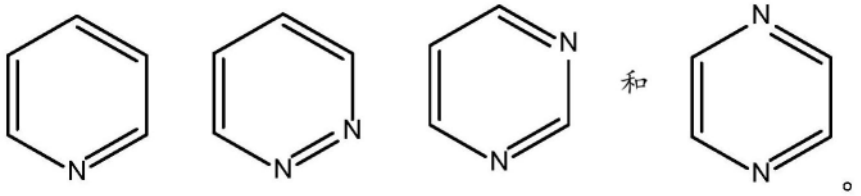
[0052] 除非另有说明,否则使用以下定义:卤代基或卤素是氟、氯、溴或碘。烷基、烷氧基等表示直链和支链基团;但是单个基团(诸如丙基)仅包括直链基团,支链异构体(诸如异丙基)被特别提及。

[0053] 除非另有说明,否则术语“烷基”本身或作为另一个取代基的部分是指具有指定碳原子数的直链或支链烃基(即C_{1-5}表示一个至五个碳原子)。实例包括(C_1-C_5)烷基、(C_2-C_5)烷基、(C_1-C_3)烷基、(C_2-C_3)烷基和(C_3-C_5)烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基和正戊基。

[0054] 术语“烷氧基”是指通过氧原子(“氧基”)连接至分子的其余部分的烷基。

[0055] 术语“碳环”是指具有指定碳数的饱和或部分不饱和(非芳族)全碳环。

[0056] 术语6元杂芳基包括下列环:

[0057] 

。

[0058] 如本文所用,与化学结构中的键相交的波浪线“〰”表示化学结构中波浪键与分子的其余部分相交的键的连接点。

[0059] 术语“治疗(treat、treatment或treating)”涉及疾病或病状的程度包括抑制疾病或病状、消除疾病或病状和/或缓解疾病或病状的一种或多种症状。术语“治疗(treat、treatment或treating)”也指治疗性治疗和/或预防性治疗或预防性措施,其中目的是防止或减缓(减轻)不希望的生理变化或病症,诸如例如癌症的发展或扩散。例如,有益的或期望的临床结果包括但不限于症状的减轻、疾病或病症程度的减小、疾病或病症状态的稳定(即,不恶化)、疾病进展的延迟或减缓、疾病状态或病症的改善或减轻以及缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗(treat、treatment或treating)”也可以指如果不接受治疗,则与预期存活相比,延长存活。需要治疗的患者包括已经患有该疾病或病症的患者以及倾向于患有该疾病或病症的患者或需要预防该疾病或病症的患者。在一些实施方案中,“治疗(treat、treatment或treating)”不包括预防(preventing或prevention)。

[0060] 短语“治疗有效量”或“有效量”包括但不限于本公开的化合物的量,其(i)治疗或预防特定疾病、病状或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病状或病症的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文所述特定疾病、病状或病症的一种或多种症状的发作。

[0061] 在一个方面,本公开的化合物调节TRPV4。在一些实施方案中,调节是拮抗作用。在一个方面,本公开的TRPV4拮抗剂可用于治疗与TRPV4过度活化相关的病状。此类病状包括由TRPV4中的活化突变引起的疾病,包括例如但不限于先天性远端脊髓运动神经病变、肩胛冈脊肌萎缩症、Charcot-Marie-Tooth病2C型(CMT2C)、变位发育不良(MD)、脊椎干骺端发育不良Kozlowski型(SMDK)、脊椎骨骺发育不良、Maroteaux型、假性Morquio综合征2型、震颤旁发育不良、常染色体显性短肢畸形和家族性指骨关节病-短肢畸形。

[0062] 在一个方面,本公开的TRPV4拮抗剂可用于治疗与野生型TRPV4升高和/或与TRPV4活化突变引起的疾病症状重叠相关的相关病状。此类病状包括但不限于骨骼发育不良、骨发育不良、骨关节炎、骨密度降低、骨质疏松症、外周神经病变、遗传性神经病变、脊髓性肌肉萎缩、Charcot-Marie-Tooth病、膀胱疾病(包括但不限于膀胱过度活动症、尿失禁、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征、膀胱尿急和神经性膀胱)。

[0063] 在一个方面,本公开的TRPV4拮抗剂可用于治疗其它骨病症,包括骨感染、成骨不全、骨坏死、骨佩吉特病(Paget’s disease of bone)、佝偻病、软骨发育不全、侏儒症、身材矮小、软骨发育不全、骨骼遗传疾病。在一个方面,TRPV4拮抗剂可用于治疗其它神经病变,包括脊髓肌肉萎缩、神经性疼痛、疼痛、运动神经元疾病、慢性疼痛、肠痛和痉挛。在一个方面,本公开的TRPV4拮抗剂可用于治疗屏障完整性受损和血管通透性调节障碍的疾病,包括但不限于视网膜水肿、视网膜渗漏、糖尿病或其它原因的黄斑水肿、糖尿病性神经病变、与肠水肿相关的病症、术后腹部水肿、局部和全身性水肿、液体潴留、充血性心力衰竭、肠易激综合征(IBS)、克罗恩病(Crohn’s disease)、腹泻、肠异常(高反应性/低反应性)、大便失禁、便秘、乳糜泻、乳糖不耐受和胀气、肥胖和II型糖尿病(T2D)、结肠炎/溃疡性结肠炎、高血压、动脉粥样硬化、以水肿为症状的疾病、充血性心力衰竭、肾病或肝硬化、肾脏感染、尿路感染和前列腺肥大。在一个方面,本公开的TRPV4拮抗剂可用于治疗肺部疾病,包括但不限于肺病、慢性阻塞性肺病、呼吸机相关性肺损伤、呼吸机相关性肺实质过度扩张、高海拔引起的肺水肿、急性呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、肺纤维化、鼻窦炎/鼻炎、哮喘、咳嗽、慢性咳嗽、支气管扩张、结节病和肺动脉高压。在一个方面,本公开的TRPV4拮抗剂可用于治疗

炎症性疾病,包括但不限于脓毒症、巨噬细胞活化疾病、小胶质细胞活化疾病、神经炎症、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)、多发性硬化症以及心脏病、青光眼、病毒和细菌感染、感染、慢性炎症性疾病(类风湿性关节炎)、组织修复、多器官功能障碍/多器官衰竭、微生物感染、急性脑/肺/肝/肾损伤、神经退行性疾病、肿瘤发生、心血管和代谢性疾病以及自身免疫性疾病。

[0064] 如本文使用的术语"哺乳动物"是指人类、高级非人类灵长类动物、啮齿动物、家畜、牛、马、猪、羊、狗和猫。在一些实施方案中,哺乳动物是人。如本文使用的术语"患者"指包括哺乳动物的任何动物。在一个实施方案中,患者是哺乳动物患者。在一些实施方案中,患者是人类患者。

[0065] 本文公开的化合物在某些情况下可以作为互变异构体存在。虽然仅描绘了一种离域共振结构,但是所有这些形式都在本公开的范围内。

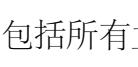
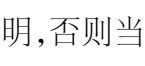
[0066] 本领域技术人员应当理解,本公开还包括要求保护的任何化合物,其可以在高于天然存在的同位素比率的任何或所有原子处富集一种或多种同位素,例如但不限于氘(^{2}H或氘)。作为一个非限制性的实例,CH_3基团可以被-CD_3取代。在一些实施方案中,该化合物在高于天然存在的氘同位素比率的一个位置处富集氘。在一些实施方案中,该化合物在高于天然存在的氘同位素比率的两个位置处富集氘。在一些实施方案中,该化合物在一个位置处富集至少约75%的氘。在一些实施方案中,该化合物在两个位置处富集至少约75%的氘。在一些实施方案中,该化合物在一个位置处富集至少约95%的氘。在一些实施方案中,该化合物在两个位置处富集至少约95%的氘。本公开的药物组合物可包含一种或多种赋形剂。当与本公开的药物组合物组合使用时,术语"赋形剂"通常指与式(I)化合物或其药学上可接受的盐组合以提供相应组合物的附加成分。例如,当与本公开的药物组合物组合使用时,术语"赋形剂"包括但不限于:载体、粘结剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、包衣、防腐剂和染料。

[0067] 如本文所用,术语"约"是指所述的量、值或持续时间为所述的量、值或持续时间的±10%或更少。在一些实施方案中,"约"是指所述的量、值或持续时间±10%、±8%、±6%、±5%、±4%、±2%、±1%或±0.5%。在其它实施方案中,"约"是指所述的量、值或持续时间±10%、±8%、±6%、±5%、±4%或±2%。在其它实施方案中,"约"是指所述的量、值或持续时间±5%。在一些实施方案中,"约"是指列举的量、值或持续时间±2%或±1%。例如,在一些实施方案中,当列举温度或温度范围时使用术语"约"时,这些术语指的是所列举的温度或温度范围±5℃、±2℃或±1℃。在其它实施方案中,术语"约"是指所述的温度或温度范围±2℃。

[0068] 本文使用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker编,McGr aw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;和Eliel,E.和Wilen,S.,"Stereochemistry of Or ganic Compounds",John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994。本公开的化合物可包含不对称或手性中心,并且因此以不同的立体异构形式存在。本公开的化合物的所有立体异构形式(包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体)以及它们的混合物(诸如外消旋混合物)都是本公开的部分。

[0069] 本领域技术人员将会理解,具有手性中心的本公开的化合物可以以光学活性和外消旋形式存在和分离。一些化合物可展现多形性。应当理解,本公开包括本公开的化合物的

任何外消旋、旋光、多晶型或立体异构形式或它们的混合物,其具有本文所述的有用性质,如何制备旋光形式在本领域是众所周知的(例如,通过重结晶技术拆分外消旋形式,通过从旋光起始材料合成,通过手性合成,或通过使用手性固定相的色谱分离)。

[0070] 当本文化合物式中的键以非立体化学方式(例如,平的)形成时,该键所连接的原子包括所有立体化学可能性。粗体矩形和虚线矩形()表示相对立体化学。除非另有说明,否则当本文化合物式中的键绘制为粗楔形或虚线楔形时,()应理解立体化学键所连接的原子富含所描绘的绝对立体异构体。在一些实施方案中,该化合物可以是所描绘的至少51%的绝对立体异构体。在一些实施方案中,该化合物可以是所描绘的至少60%的绝对立体异构体。在一些实施方案中,该化合物可以是所描绘的至少80%的绝对立体异构体。在一些实施方案中,该化合物可以是所描绘的至少90%的绝对立体异构体。在一些实施方案中,该化合物可以是所描绘的至少95%的绝对立体异构体。在一些实施方案中,该化合物可以是所描绘的至少99%的绝对立体异构体。

[0071] 以下针对基团、取代基和范围列出的特定值仅用于说明;它们不排除基团和取代基的其它确定值或在确定范围内的其它值。应当理解,可以组合两个或更多个值。还应该理解,可以排除下面列举的值(或其子集)。

[0072] 应当理解,对于本公开的化合物,变量L^1、L^2、R^a、R^b、R^c、R^d、R^1、R^2、R^4和R^x各自可以在适用的情况下选自本文所述的基团,并且本文所述的用于变量L^1、L^2、R^a、R^b、R^c、R^d、R^1、R^2、R^4和R^x中任一者的任何基团可以在适用的情况下与本文所述的用于变量L^1、L^2、R^a、R^b、R^c、R^d、R^1、R^2、R^4和R^x中一者或多者的任何基团组合。

[0073] 具体而言,(C_1-C_5)烷基可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基或3-戊基;(C_3-C_6)环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基或环己基;并且(C_1-C_5)烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基或3-戊氧基。

[0074] 在式I化合物的一些实施方案中,

[0075] L^1是CR^aR^b;

[0076] L^2是CR^cR^d;

[0077] R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0078] R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0079] 其中R^a、R^b、R^c和R^d中的至少一者不是H;

[0080] R^1是H、羟基、氰基、卤代基、甲氧羰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个独立选自羟基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基、氰基和氟的基团取代;或者R^1和R^c与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;

[0081] 每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

[0082] R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

[0083] 每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基和羟基的基团取代;并且

[0084] A是0、1或2。

[0085] 在式I化合物的一些实施方案中,

[0086] L^1是CR^aR^b;

[0087] L^2是CR^cR^d;

[0088] R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0089] R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、(C_3-C_5)环烷基氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0090] R^1是被一个或多个氟取代的(C_1-C_3)烷基;

[0091] 每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

[0092] R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个R^x取代;

[0093] 每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基和羟基的基团取代;并且

[0094] A是0、1或2。

[0095] 在式I化合物的一些实施方案中,

[0096] L^1是CR^aR^b;

[0097] L^2是CR^cR^d;

[0098] R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0099] R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0100] 其中R^a、R^b、R^c和R^d中的至少一者不是H;

[0101] R^1是H、羟基、氰基、卤代基、甲氧羰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个独立选自羟基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基、氰基和氟的基团取代;或者R^1和R^c与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;

[0102] 每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

[0103] R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个(例如,1个、2个、3个或4个)R^x取代;

[0104] 每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基和羟基的基团取代;并且

[0105] A是0、1或2;或者

[0106] L^1是CR^aR^b;

[0107] L^2是CR^cR^d;

[0108] R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0109] R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一

起形成螺(C_3-C_5)环烷基;

[0110] R^1是被一个或多个氟取代的(C_1-C_3)烷基;

[0111] 每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

[0112] R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个(例如,1个、2个、3个或4个)R^x取代;

[0113] 每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基和羟基的基团取代;并且

[0114] A是0、1或2。

[0115] 在式I化合物的一些实施方案中,

[0116] L^1是CR^aR^b;

[0117] L^2是CR^cR^d;

[0118] R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2),或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基螺(C_3-C_5)环烷基;

[0119] R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;R^d是H、卤代基、氰基、Rc(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代;或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2),或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基螺(C_3-C_5)环烷基;

[0120] 其中R^a、R^b、R^c和R^d中的至少一者不是H;

[0121] R^1是H、羟基、氰基、卤代基、甲氧羰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个独立选自羟基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基、氰基和氟的基团取代;或者R^1和R^c与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环;

[0122] 每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基,其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代;

[0123] R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基,其中任何R^4任选地被一个或多个(例如,1个、2个、3个或4个)R^x取代;

[0124] 每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基和羟基的基团取代;并且

[0125] A是0、1或2。

[0126] 在式I化合物的一些实施方案中，

[0127] L^1是CR^aR^b；

[0128] L^2是CR^cR^d；

[0129] R^a是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基，其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代；R^b是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基，其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代；或者R^a和R^b一起是氧代(=O)亚甲基(=CH_2)，或者R^a和R^b与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基螺(C_3-C_5)环烷基；

[0130] R^c是H、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基，其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代；R^d是H、卤代基、氰基、Rc (C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基或(C_3-C_5)环烷基，其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代；或者R^c和R^1与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环；或者R^c和R^d一起是氧代(=O)或亚甲基(=CH_2)，或者R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基螺(C_3-C_5)环烷基；

[0131] R^1是被一个或多个氟取代的(C_1-C_3)烷基；

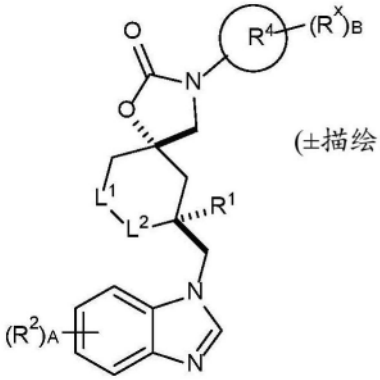
[0132] 每个R^2独立地选自卤代基、氰基、羟基、乙炔基、(C_1-C_3)烷基磺酰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基，其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个氟取代；

[0133] R^4是(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基，其中任何R^4任选地被一个或多个(例如，1个、2个、3个或4个)R^x取代；

[0134] 每个R^x独立地选自羟基、卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_7)环烷基，其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤代基、氰基和羟基的基团取代；并且

[0135] A是0、1或2。

[0136] 在一些实施方案中，式(I)化合物或其盐是式(II)化合物：

[0137] 

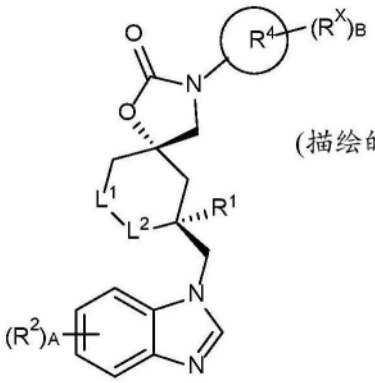
(±描绘的是相对立体化学结构)

(II)

[0138] 或其盐，其中B是0、1或2。

[0139] 在式(II)化合物的一些实施方案中，R^4是(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基。

[0140] 在一些实施方案中，式(I)化合物或其盐是式(III)化合物：

[0141] 

(描绘的是绝对立体化学结构)

(III)

[0142] 或其盐,其中B是0、1或2。

[0143] 在式(III)化合物的一些实施方案中,R^4是(C_3-C_7)环烷基、苯基或6元杂芳基。

[0144] 在一些实施方案中,R^a是H。

[0145] 在一些实施方案中,R^a选自由以下组成的组:卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代。

[0146] 在一些实施方案中,R^a是H、卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

[0147] 在一些实施方案中,R^a是卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

[0148] 在一些实施方案中,R^b是H。

[0149] 在一些实施方案中,R^b是卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代。

[0150] 在一些实施方案中,R^b是H、卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

[0151] 在一些实施方案中,R^b是卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

[0152] 在一些实施方案中,R^c是H。

[0153] 在一些实施方案中,R^c选自由以下组成的组:卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代。

[0154] 在一些实施方案中,R^c是H、卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

[0155] 在一些实施方案中,R^c是卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

[0156] 在一些实施方案中,R^1和R^c与它们所连接的原子一起形成稠合的环丙基环。

[0157] 在一些实施方案中,R^d是H。

[0158] 在一些实施方案中,R^d选自由以下组成的组:卤代基、氰基、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基,其中任何(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基和(C_3-C_5)环烷基任选地被一个或多个氟取代。

[0159] 在一些实施方案中，R^d是H、卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

[0160] 在一些实施方案中，R^d是卤代基、氰基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3、OCF_2H、OCH_2CF_3、OCH_2CF_2H、(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_5)环烷基。

[0161] 在一些实施方案中，R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成螺(C_3-C_5)环烷基。

[0162] 在一些实施方案中，R^1选自由以下组成的组：氰基、卤代基、甲氧羰基、环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基，其中任何环丙基、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)烷氧基任选地被一个或多个独立选自羟基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基和氟的基团取代。

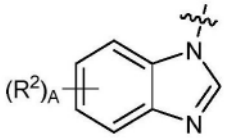
[0163] 在一些实施方案中，R^1是H、甲基、环丙基、CF_3、CF_2H、CFH_2、OCF_3或OCF_2H。

[0164] 在一些实施方案中，R^1是羟基、羟甲基或氰甲基。

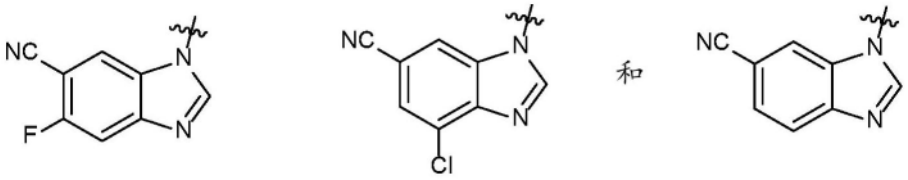
[0165] 在一些实施方案中，R^1是甲基。

[0166] 在一些实施方案中，R^1是H。

[0167] 在一些实施方案中，基团：

[0168] 

[0169] 选自由以下组成的组：

[0170] 

[0171] 在一些实施方案中，A是0。

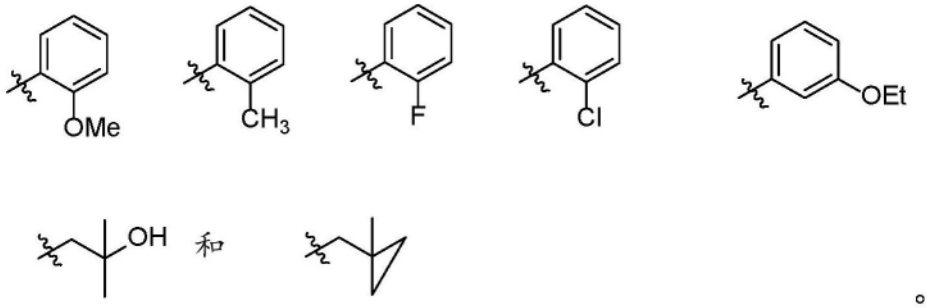
[0172] 在一些实施方案中，A是1。

[0173] 在一些实施方案中，R^2是氰基。

[0174] 在一些实施方案中，R^2是6-氰基。

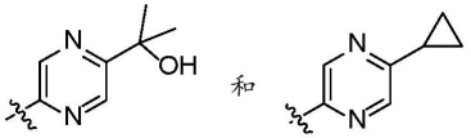
[0175] 在一些实施方案中，R^4是任选地被一个或多个R^x取代的苯基。

[0176] 在一些实施方案中，R^4选自由以下组成的组：

[0177] 

[0178] 在一些实施方案中，R^4是任选地被一个或多个R^x取代的嘧啶-2-基。

[0179] 在一些实施方案中，R^4选自由以下组成的组：

[0180]  和 。

[0181] 在一些实施方案中,R^4是任选地被一个R^x取代的$(C_1\text{-}C_7)$烷基。

[0182] 在一些实施方案中,R^4是任选地被一个R^x取代的$(C_3\text{-}C_7)$环烷基。

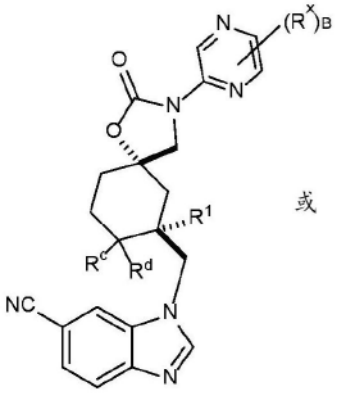
[0183] 在一些实施方案中,R^4是任选地被一个R^x取代的6元杂芳基。

[0184] 在一些实施方案中,R^x是任选地被一个或多个独立选自卤代基、氰基和羟基的基团取代的$C_1\text{-}C_5$烷基。

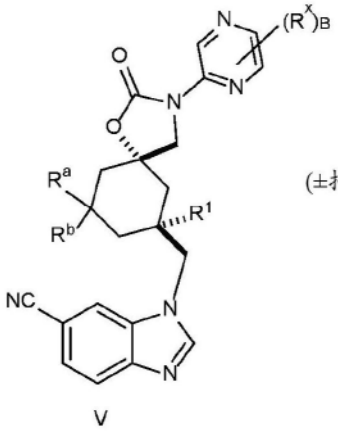
[0185] 在一些实施方案中,R^x是被羟基取代的$C_1\text{-}C_5$烷基。

[0186] 在一些实施方案中,R^x是2-羟基-2-甲基乙基。

[0187] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其盐是式IV或V的化合物:

[0188] 
IV

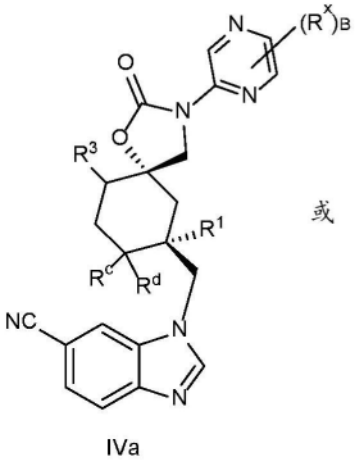
或


V

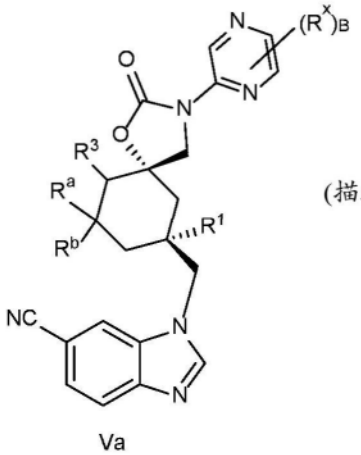
(±描绘的是相对立体化学结构)

[0189] 或其盐,其中B是0、1或2。

[0190] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其盐是式IV或Va的化合物:

[0191] 
IVa

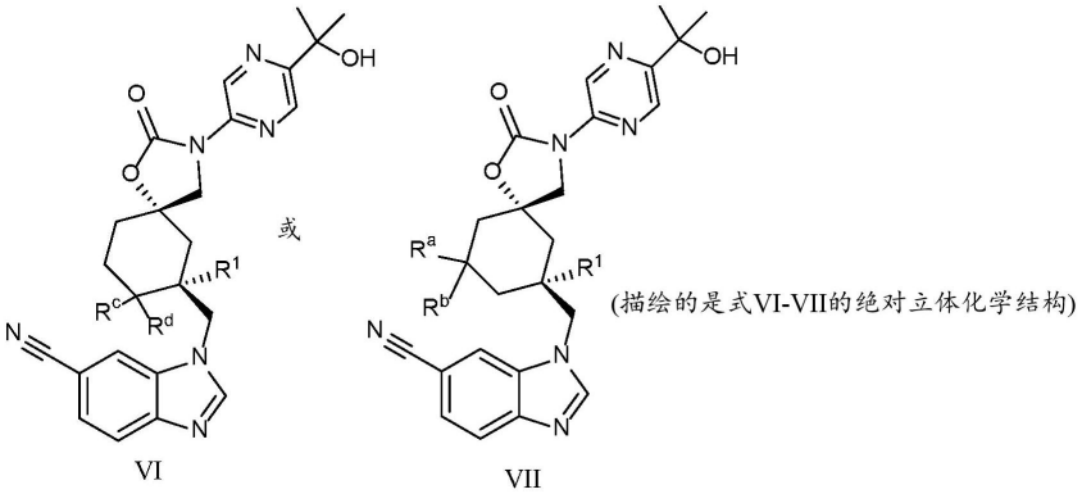
或


Va

(描绘的是绝对立体化学结构)

[0192] 或其盐,其中B是0、1或2。

[0193] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其盐是式VI或VII的化合物:

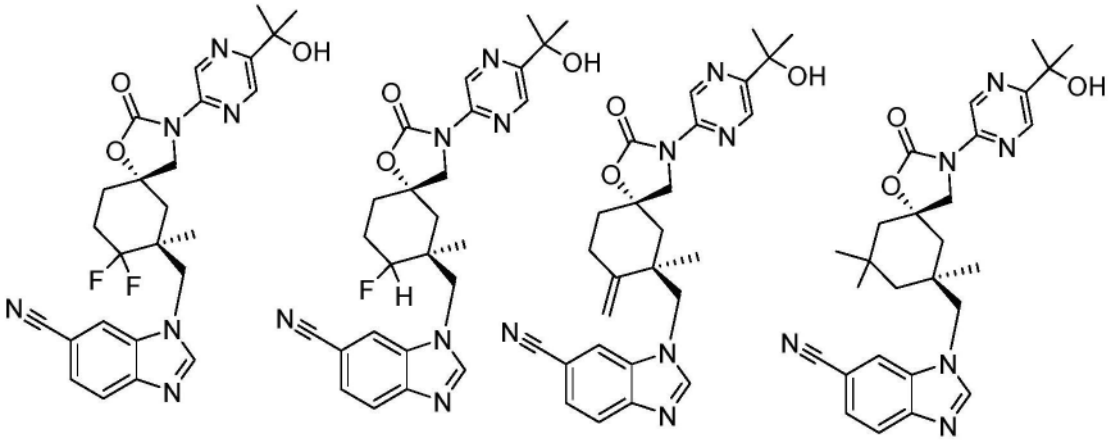


VI VII

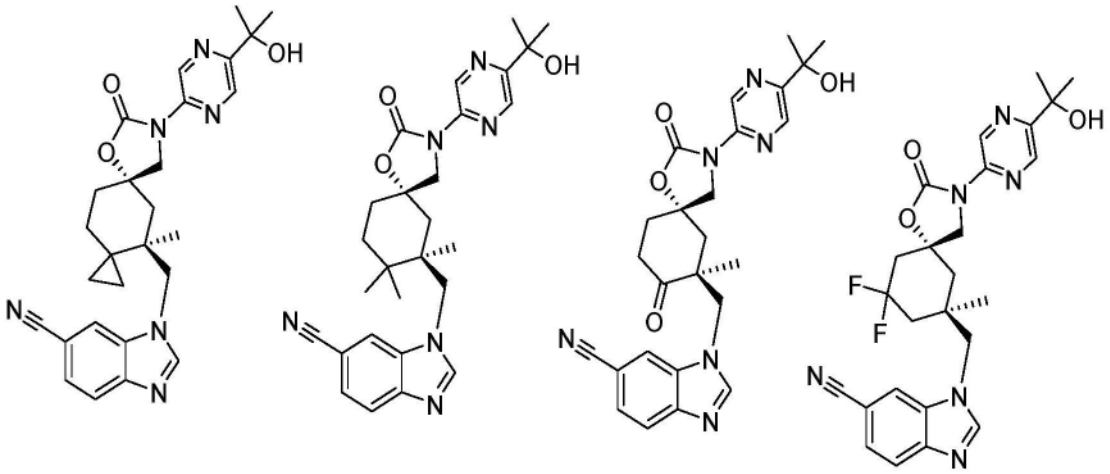
[0194] 或其盐。

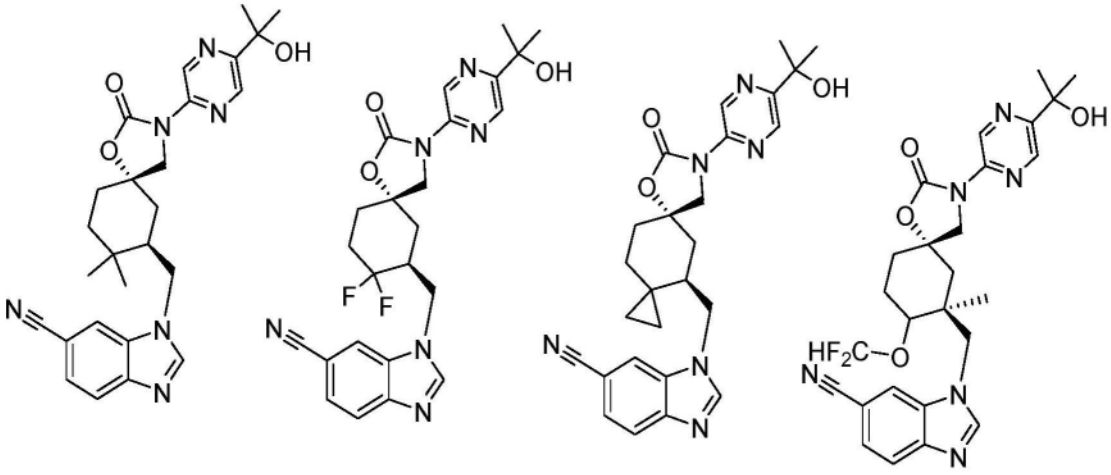
[0195] 在一些实施方案中,R^c是氟,R^d是H或氟。

[0196] 在一些实施方案中,化合物或盐选自由以下组成的组:

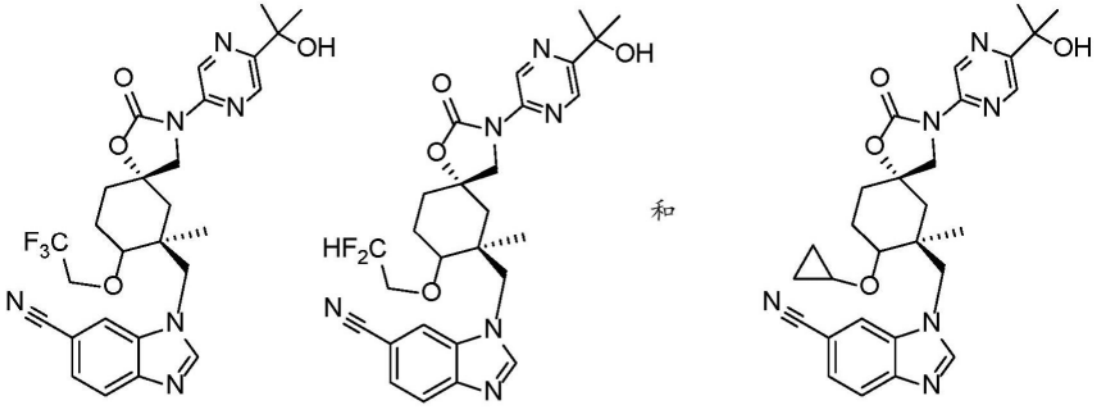


[0197]





[0198]

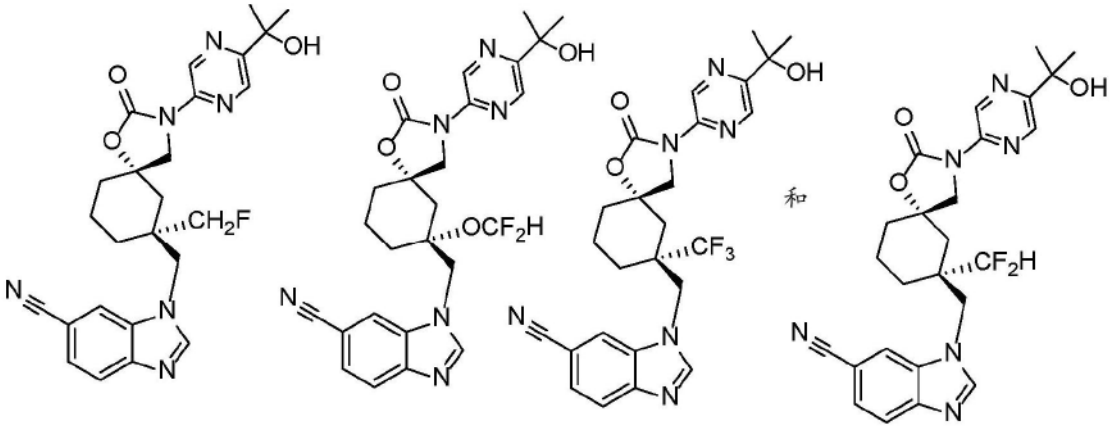


(描绘的是绝对立体化学结构)

[0199] 及其盐。

[0200] 在一些实施方案中,化合物或盐选自由以下组成的组:

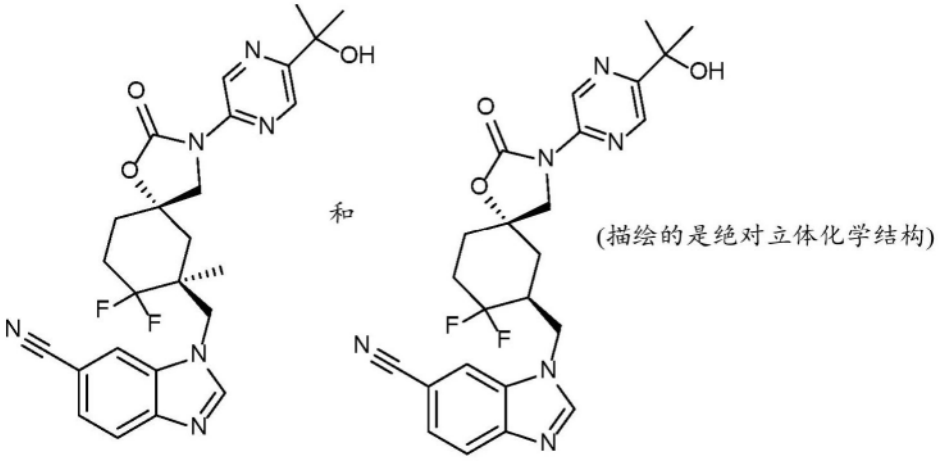
[0201]



(描绘的是绝对立体化学结构)

[0202] 及其盐。

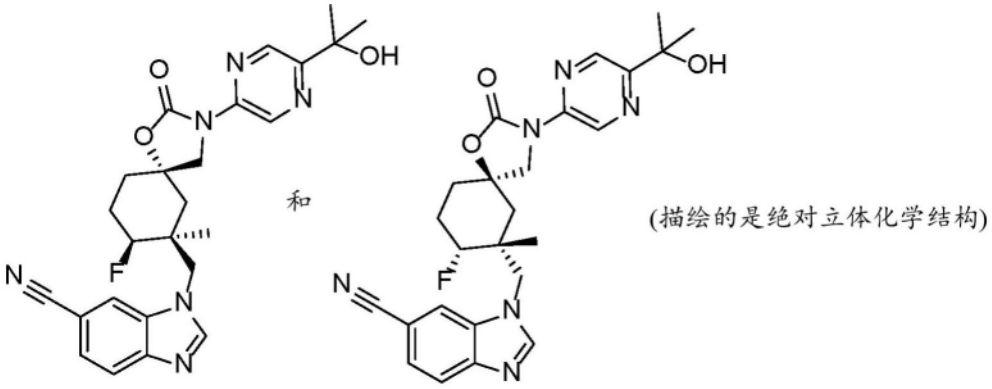
[0203] 在一些实施方案中,化合物或盐选自由以下组成的组:



[0204] 及其盐。

[0205] 在一些实施方案中,化合物或盐选自由以下组成的组:

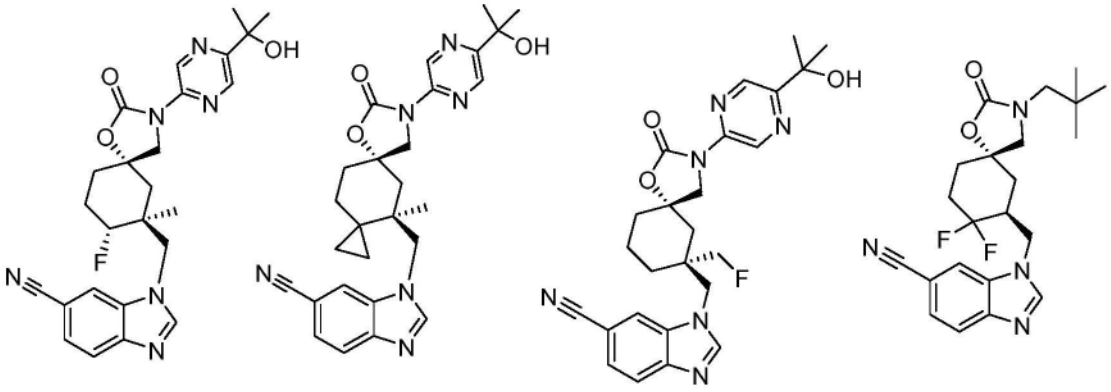
[0206]

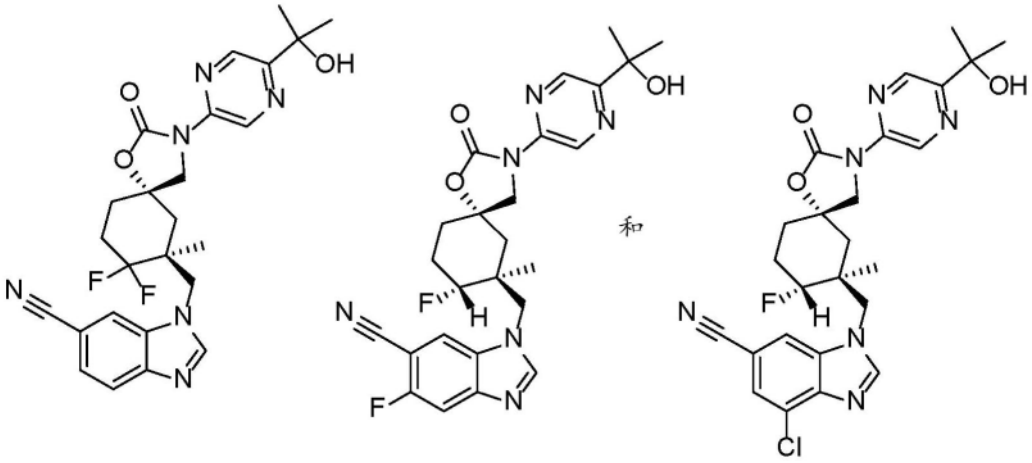


[0207] 及其盐。

[0208] 在一些实施方案中,化合物或盐选自由以下组成的组:

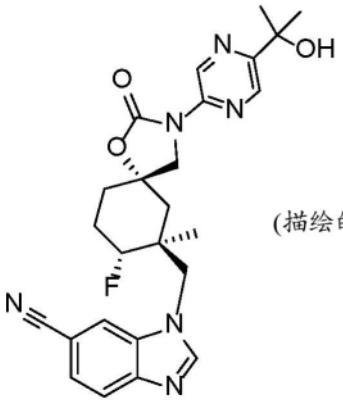
[0209]



[0210] 

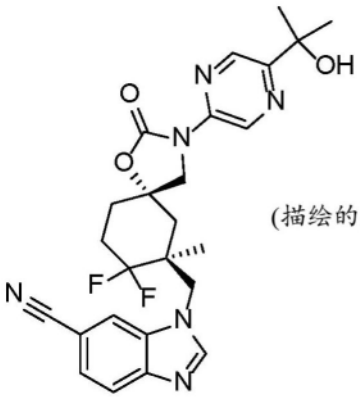
[0211] 及其盐。

[0212] 在一些实施方案中,化合物或盐是:

[0213] 
(描绘的是绝对立体化学结构)

[0214] 或其盐。

[0215] 在一些实施方案中,化合物或盐是:

[0216] 
(描绘的是绝对立体化学结构)

[0217] 或其盐。

[0218] 在一些实施方案中,本公开提供了1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈或其药学上可接受的盐。

[0219] 在一些实施方案中,本公开提供了具有比GSK2798745更低的毒性的式(I)化合物或其盐。

[0220] 在一些实施方案中,本公开提供了与GSK2798745相比具有改善的效力的式(I)化

合物或其盐。

[0221] 在一些实施方案中,本公开提供了与GSK2798745相比具有改善的代谢稳定性(例如,针对CYP3A4)的式(I)化合物或其盐。

[0222] 在一些实施方案中,本公开提供了具有比GSK2798745更低水平的活性循环代谢物的式(I)化合物或其盐。

[0223] 在一些实施方案中,本公开提供了具有比GSK2798745更高的安全性最大值的式(I)化合物或其盐。

[0224] 在一些实施方案中,本公开提供了与GSK2798745相比具有改善的代谢稳定性(例如,针对CYP3A4)和类似或改善的效力的式(I)化合物或其盐。

[0225] 在一些实施方案中,本公开提供了与GSK2798745相比具有改善的代谢稳定性(例如,针对CYP3A4)和类似或改善的效力的式(I)化合物或其盐。

[0226] 在一些实施方案中,本公开提供了固体形式的1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈,其在约7.04、约7.07、约7.09、约10.33、约10.35、约18.87或约24.02度2θ处具有一个或多个XRPD衍射信号。在一些实施方案中,本公开提供了固体形式的1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈,其在约7.04、约7.07、约7.09、约10.33、约10.35、约18.87和约24.02度2θ处具有XRPD衍射信号。关于XRPD峰,术语“大约”是指±0.01度2θ。

[0227] 在一些实施方案中,本公开提供了固体形式的1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈,其具有基本上与图1中所示相同的XRPD衍射图案。在一些实施方案中,“基本上相同”是指具有至少三个相似信号的XRPD衍射图案。

[0228] 提供了制备式I化合物的方法作为本公开的进一步实施方案,并且通过以下程序说明,其中除非另有限定,否则一般基团的含义如上所述。

[0229] 在化合物具有足够的碱性或酸性的情况下,式I化合物的盐可用作分离或纯化式I化合物的中间体。此外,以药学上可接受的酸或碱盐形式施用式I化合物可能是合适的。药学上可接受的盐的实例是与形成生理上可接受的阴离子的酸形成的有机酸加成盐,例如甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、柠檬酸、丙二酸、酒石酸、琥珀酸、苯甲酸、抗坏血酸、α-酮戊二酸和α-甘油磷酸。也可形成适合无机盐,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

[0230] 可以使用本领域公知的标准方法获得盐,例如通过将足够碱性的化合物如胺与合适的酸反应,提供生理上可接受的阴离子。也可制备羧酸的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

[0231] 可以将式I化合物配制成药物组合物并以适合于所选施用途径的各种形式施用于哺乳动物宿主,诸如人类患者,即口服或非肠道施用,通过静脉内、肌肉内、局部或皮下途径施用。

[0232] 因此,本发明化合物可与药学上可接受的媒介物(如惰性稀释剂或可吸收食用载体)组合来全身性施用,例如经口施用。它们可封闭在硬质或软质外壳明胶胶囊中,可压制成片剂,或可直接与患者的膳食的食物合并。对于经口治疗性施用,活性化合物可与一种或

多种赋形剂组合且以可摄取片剂、经颊片剂、锭剂、胶囊、酏剂、混悬液、糖浆、粉片等形式使用。此类组合物和制剂应含有至少0.1％活性化合物。组合物和制剂的百分比可当然变化且可宜在给定单位剂型的重量的约2％至约60％之间。活性化合物在此类治疗适用组合物中的量是使得将获得有效剂量水平的量。

[0233] 片剂、锭剂、丸剂、胶囊等也可含有以下各物:粘合剂,如黄蓍树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,如磷酸二钙;崩解剂,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂,如硬脂酸镁;以及甜味剂,如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜(aspartame)或调味剂,诸如胡椒薄荷、冬青油,或可添加樱桃调味剂。当单位剂型是胶囊时,除以上类型的物质之外,它也可含有液体载体,如植物油或聚乙二醇。各种其它物质可作为包衣存在或可存在以另外改进固体单位剂型的实物形式。举例来说,片剂、丸剂或胶囊可用明胶、蜡、虫胶或糖等包覆。糖浆或酏剂可含有活性化合物、作为甜味剂的蔗糖或果糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和调味剂,如樱桃或橙调味剂。当然,用于制备任何单位剂型的任何物质都应为药学上可接受的且在所用量下实质上无毒。此外,活性化合物可并入持续释放制剂和装置中。

[0234] 活性化合物也可通过输注或注射加以静脉内或腹膜内施用。可于水中制备活性化合物或它的盐的溶液,任选与无毒界表面活性剂混合。也可于甘油、液体聚乙二醇、三乙酸甘油酯及其混合物中以及于油中制备分散液。在普通的储存和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0235] 适于注射或输注的医药剂型可包括无菌水溶液或分散液或包含适合于临时制备无菌可注射或可输注溶液或分散液,任选囊封于脂质体中的活性成分的无菌粉末。在所有情况下,最终剂型在生产和储存条件下应该是无菌和稳定的。液体载体或媒介物可为溶剂或液体分散介质,其包括例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油或无毒甘油酯及其适合混合物。防止微生物作用可通过各种抗细菌和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)等)来达成。在许多情况下,将为优选的是包括等张剂,例如糖、缓冲剂或氯化钠。延长可注射组合物的吸收可通过在组合物中使用延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶来达成。

[0236] 无菌可注射溶液是通过将活性化合物以所需量在必要时与以上列举的各种其它成分一起并入适当溶剂中,随后进行过滤灭菌来制备。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其产生活性成分外加存在于先前无菌过滤溶液中的任何其它所需成分的粉末。

[0237] 对于局部施用,本发明化合物可以以纯的形式应用,即当它们是液体时。然而,将通常合乎需要的是与皮肤病学上可接受的可为固体或液体的载体组合,以组合物或制剂形式向皮肤施用它们。

[0238] 适用固体载体包括微细固体,如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等。适用液体载体包括本发明化合物可任选借助于无毒表面活性剂在有效水平下溶解或分散于其中的水、醇或二醇或水-醇/二醇掺合物。如芳香剂及其它抗微生物剂的佐剂可被添加来使给定用途的性质最优化。所得液体组合物可自吸收垫施用,用于浸渍绷带和其它敷料,或使用泵型喷雾器或气雾剂喷雾器喷雾于受影响区域上。

[0239] 如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性矿物质的增稠

剂也可与液体载体一起用于形成用于直接向使用者的皮肤施用的可涂敷糊剂、凝胶剂、软膏剂、皂剂等。

[0240] 可用于将式I化合物递送至皮肤的有用的皮肤病学组合物的实例是本领域已知的;例如,参见Jacquet等人(美国专利号4,608,392)、Geria(美国专利号4,992,478)、Smith等人(美国专利号4,559,157)和Wortzman(美国专利号4,820,508)。

[0241] 式I化合物的有效剂量可以通过比较它们的体外活性和在动物模型中的体内活性来确定。用于将小鼠和其它动物中的有效剂量外推至人的方法为本领域所知;例如参见美国专利号4,938,949。

[0242] 为在治疗中使用所需的化合物或其活性盐或衍生物的量将不仅随所选特定盐而变化,而且也随施用途径、所治疗病状的性质以及患者的年龄和状况而变化,且将最终由主治医师或临床医师裁量。

[0243] 所需剂量可宜以单次剂量形式提供或以在适当间隔下施用的分次剂量形式,例如以每天两次、三次、四次或四次以上亚剂量形式提供。亚剂量自身可进一步例如分成许多次个别宽松间隔施用;如自吹入器进行多次吸入或通过向眼中施用多滴。

[0244] 本公开的化合物可以单独施用或与一种或多种其它治疗剂联合施用,这些治疗剂例如选自由以下组成的组:内皮素受体拮抗剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、血管肽酶抑制剂、加压素受体调节剂、利尿剂、地高辛(digoxin)、β阻断剂、醛固酮拮抗剂、离聚物、NSAIDS、一氧化氮供体、钙通道调节剂、毒蕈碱拮抗剂、甾体抗炎药、支气管扩张剂、抗组胺剂、白三烯拮抗剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、双重非选择性肾上腺素受体和a1肾上腺素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂和肾素抑制剂。

[0245] 因此,在一些实施方案中,本公开还提供了一种组合物,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐、至少一种其它治疗剂和药学上可接受的稀释剂或载体。本公开还提供了一种试剂盒,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐、至少一种其它治疗剂、包装材料和用于将式I化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种其它治疗剂施用于动物以治疗与TRPV4调节相关的病状的说明书。

[0246] 化合物的生物活性可以使用任何合适的用于评估TRPV4拮抗剂活性的测定,以及使用任何合适的组织或体内模型来确定。例如,化合物的生物活性可以使用本文实施例23中描述的测定,或使用国际专利申请公开号WO2012/174340、WO2012/174342、WO2013/012500和WO2017/199199中描述的测定和模型来评估。

[0247] 使用方法

[0248] 在一些方面,本公开提供了用本公开的化合物或其盐调节TRPV4表达的方法。

[0249] 在一些方面,本公开提供了用包含本公开的化合物或其盐的药物化合物调节TRPV4表达的方法。

[0250] 在一些方面,本公开提供了治疗或预防有需要的受试者的本文公开的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其盐。

[0251] 在一些方面,本公开提供了治疗有需要的受试者的本文公开的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其盐或本公开的药物组合物。

[0252] 在一些方面,本公开提供了治疗或预防有需要的受试者的本文公开的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用本公开的化合物或其盐。

[0253] 在一些方面,本公开提供了治疗有需要的受试者的本文公开的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用本公开的化合物或其盐或本公开的药物组合物。

[0254] 在一些方面,本公开提供了用于调节TRPV4表达的本公开的化合物或其药学上可接受的盐,或本公开的药物组合物。

[0255] 在一些方面,本公开提供了用于治疗或预防疾病或病症的本公开的化合物或其盐,或本公开的药物组合物。

[0256] 在一些方面,本公开提供了用于治疗或预防本文公开的疾病或病症的本公开的化合物或其盐。

[0257] 在一些方面,本公开提供了用于治疗本文公开的疾病或病症的本公开的化合物或其盐。

[0258] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于调节TRPV4表达的药物中的用途。

[0259] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其盐在制备用于治疗或预防本文公开的疾病或病症的药物中的用途。

[0260] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其盐在制备用于治疗本文公开的疾病或病症的药物中的用途。

[0261] 在一些实施方案中,疾病或病症与牵涉的TRPV4相关。

[0262] 在一些方面,本公开提供了一种用于治疗与TRPV4调节相关的病状的方法,其包括施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐或其固体形式。

[0263] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其盐或其固体形式,其用于医学疗法中。

[0264] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其盐或其固体形式,其用于预防性或治疗性治疗与TRPV4调节相关的病状。

[0265] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其盐或其固体形式在制备用于治疗动物中与TRPV4调节相关的病状的药物中的用途。

[0266] 在一些实施方案中,其盐是其药学上可接受的盐。

[0267] 在一些实施方案中,将化合物施用于受试者。

[0268] 在一些实施方案中,将化合物施用于动物。

[0269] 在一些实施方案中,受试者是动物。

[0270] 在一些实施方案中,受试者是人。

[0271] 在一些实施方案中,疾病或病症是呼吸系统疾病或病症。

[0272] 在一些实施方案中,疾病或病症是慢性咳嗽、肺水肿、慢性阻塞性肺病或肺纤维化。

[0273] 在一些实施方案中,疾病或病症是炎性痛觉过敏。

[0274] 在一些实施方案中,疾病或病症是机械性疼痛。

[0275] 在一些实施方案中,疾病或病症是神经性疼痛。

[0276] 在一些实施方案中,疾病或病症是膀胱相关病状。

[0277] 在一些实施方案中,疾病或病症是呼吸系统疾病、关节疾病、疼痛或膀胱功能障碍。

[0278] 在一些实施方案中,疾病或病症是关节疾病。

[0279] 在一些实施方案中,疾病或病症是疼痛。

[0280] 在一些实施方案中,疾病或病症是膀胱功能障碍。

[0281] 在一些实施方案中,疾病或病症是孟德尔疾病。

[0282] 在一些实施方案中,疾病或病症是骨骼发育不良。

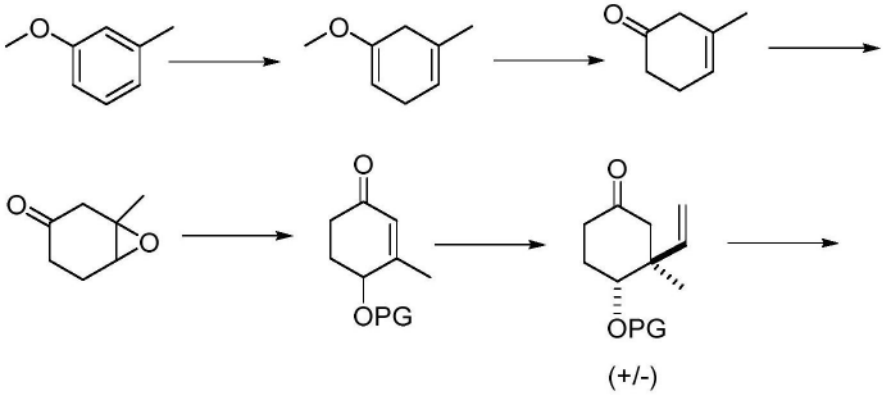
[0283] 在一些实施方案中,调节是抑制。

[0284] 在一些实施方案中,调节是拮抗作用。

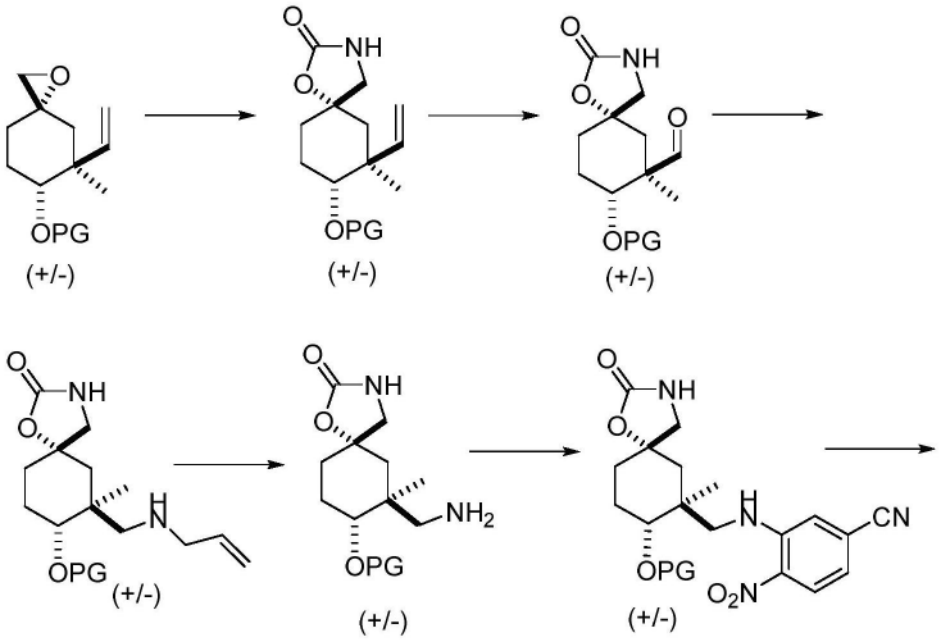
[0285] 合成方法

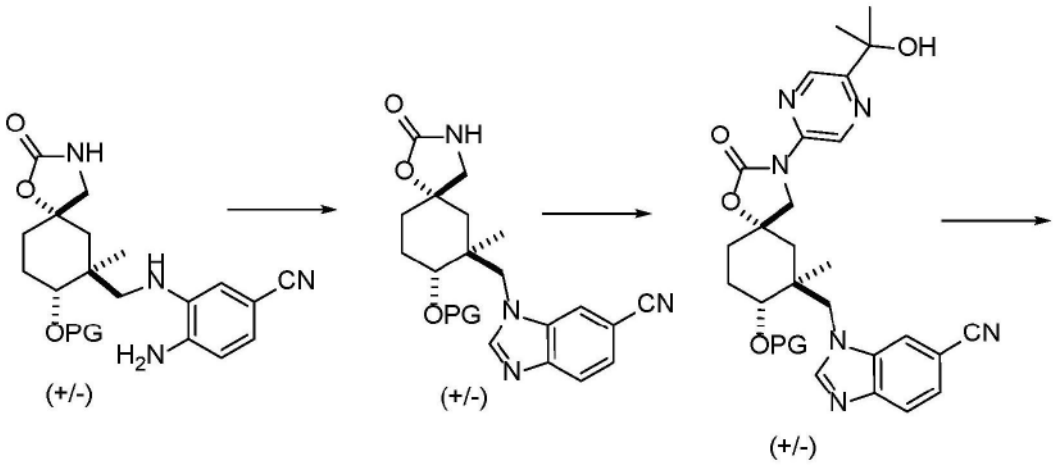
[0286] 式(I)化合物可以使用下面实施例中描述的合成方法和中间体来制备。还可以使用已知的合成方法和中间体化合物制备式(I)化合物,包括例如国际专利申请公开号WO2012/174340、WO2012/174342、WO2013/012500和WO2017/199199中描述的合成方法和中间体化合物。方案1-6说明了可用于制备式(I)化合物的中间体和方法。

[0287] 方案1

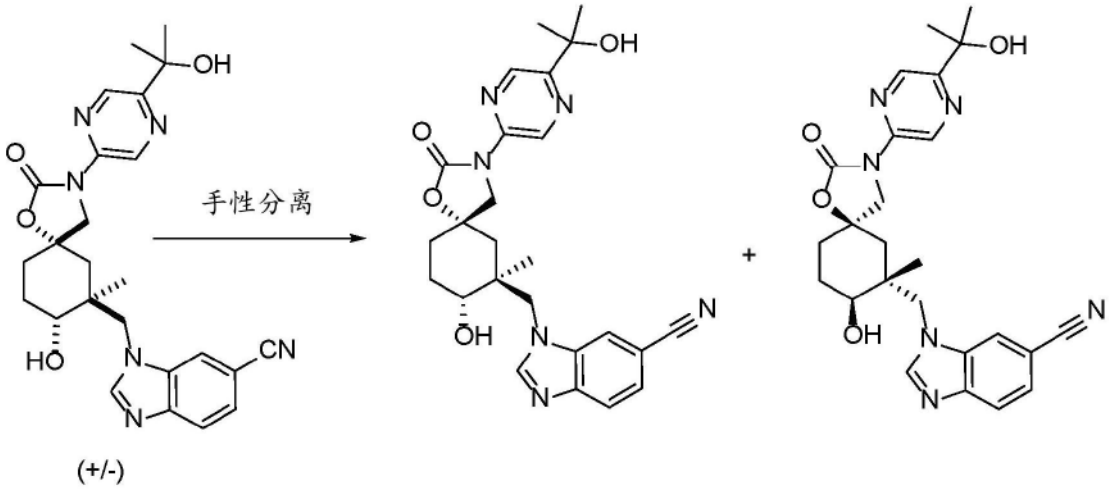


[0288]

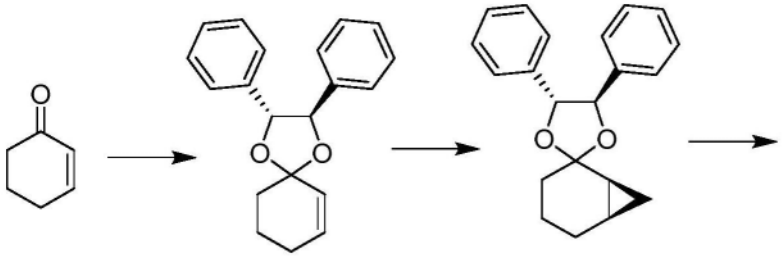




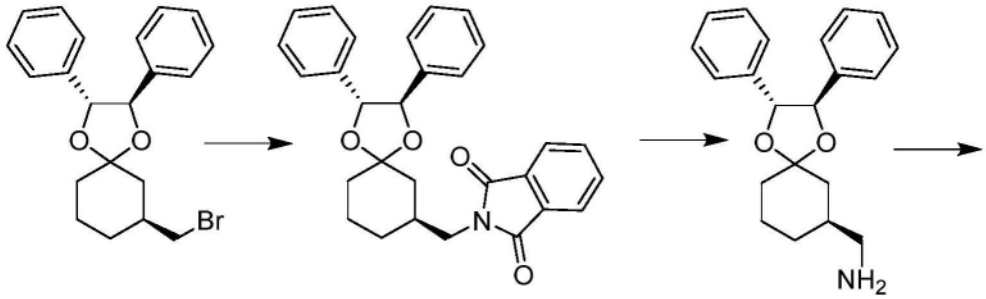
[0289]

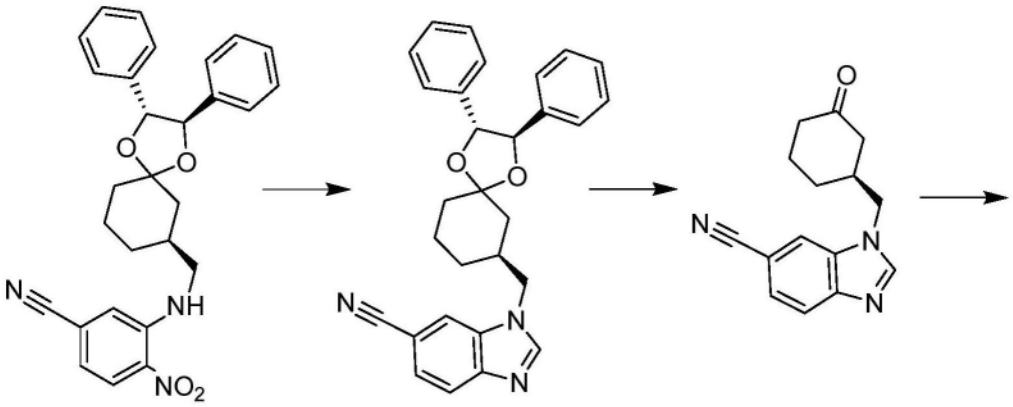


[0290] 方案2

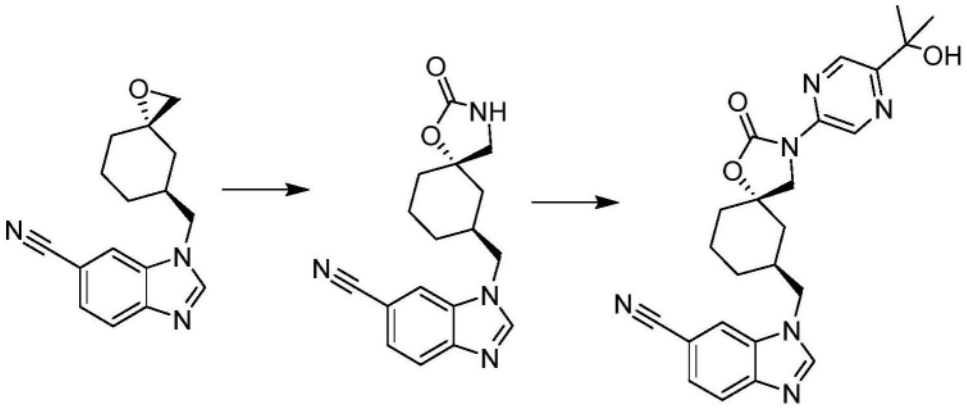


[0291]

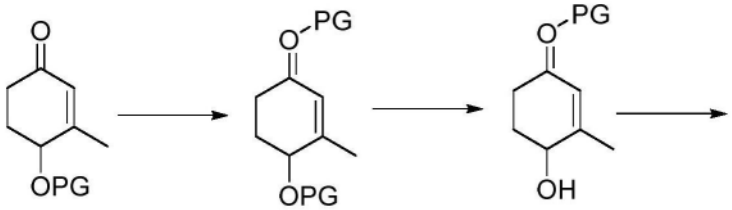




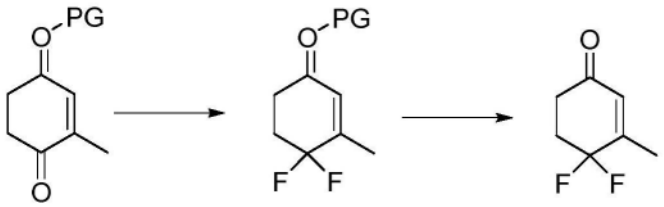
[0292]



[0293] 方案3

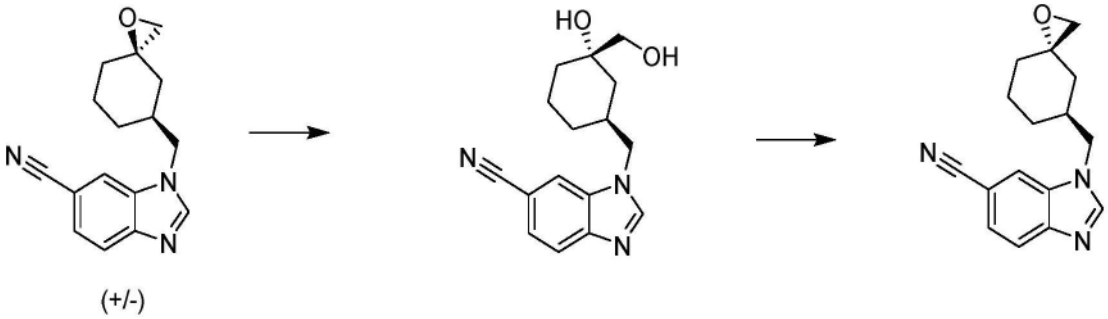


[0294]



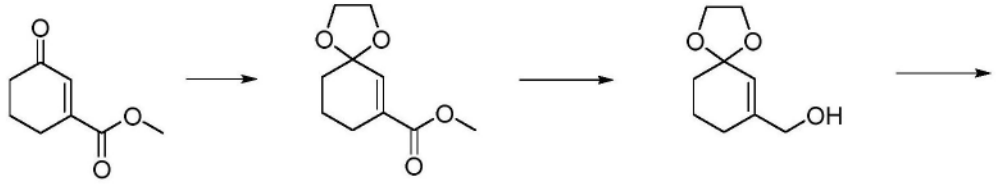
[0295] 方案4

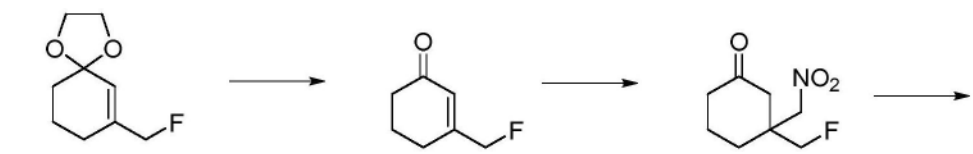
[0296]



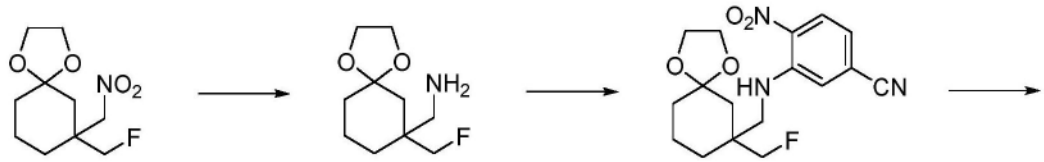
(+/-)

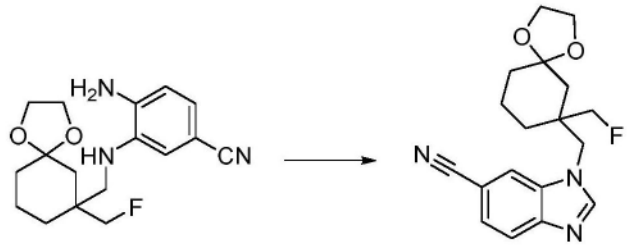
[0297] 方案5





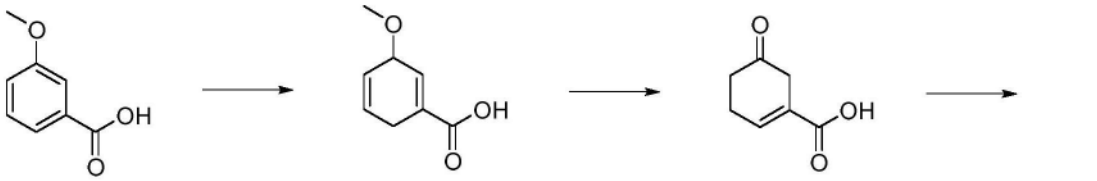
[0298]

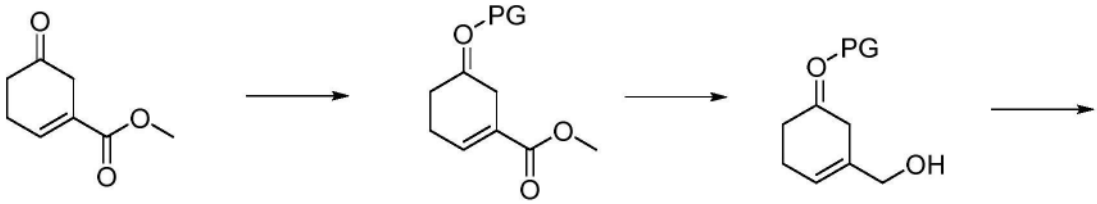




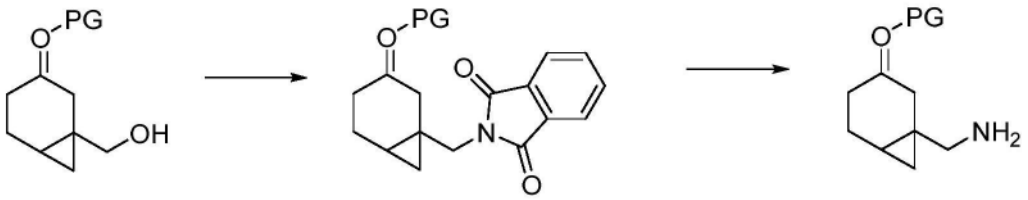
[0299] 方案6

[0300]

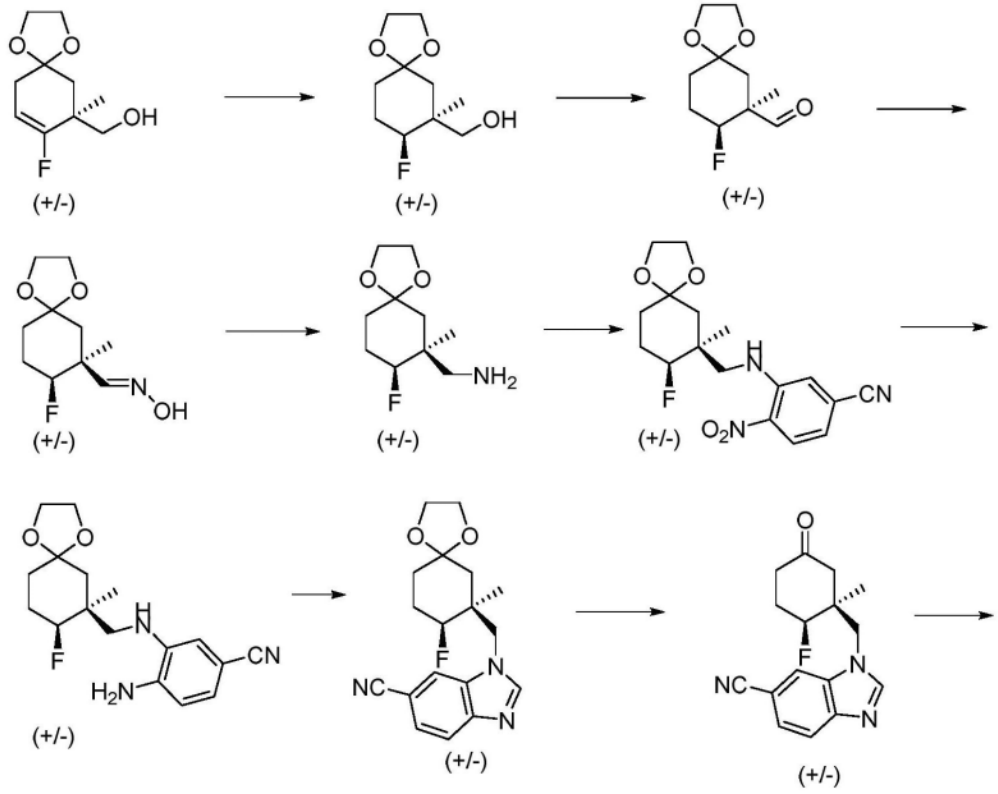




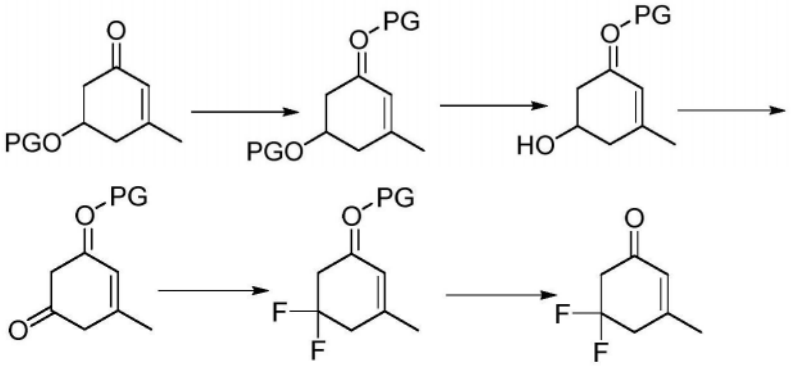
[0301]



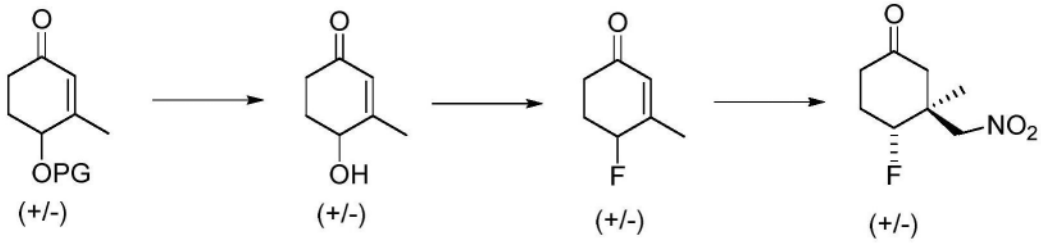
[0302] 方案7

[0303] 

[0304] 方案8

[0305] 

[0306] **方案9**

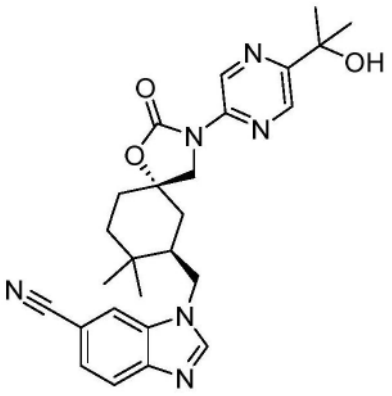


[0307] 现在将通过以下非限制性实施例来说明本公开。

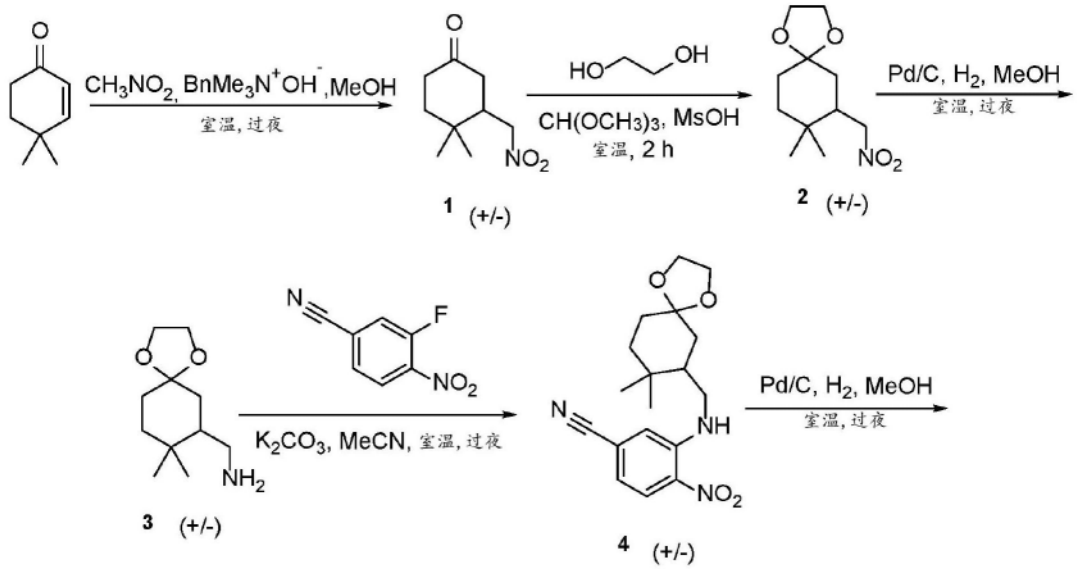
[0308] 实施例

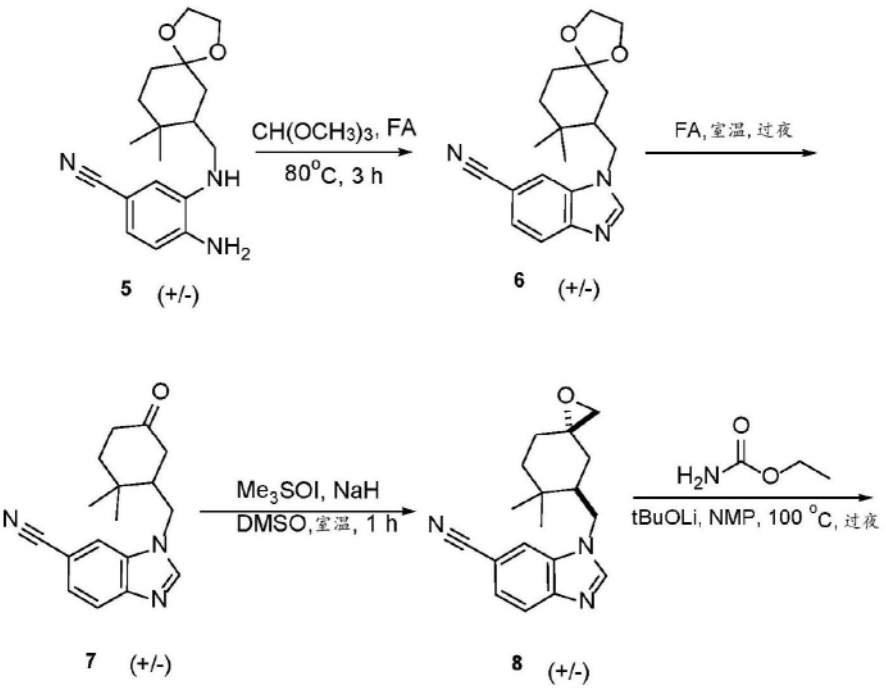
[0309] 出于示例性目的,在实施例中合成并测试了式(I)的中性化合物。应当理解,可以使用本领域的常规技术(例如,通过将酯皂化成羧酸盐,或者通过水解酰胺形成相应的羧酸,然后将羧酸转化成羧酸盐),将式(I)的中性化合物转化成化合物的相应盐。

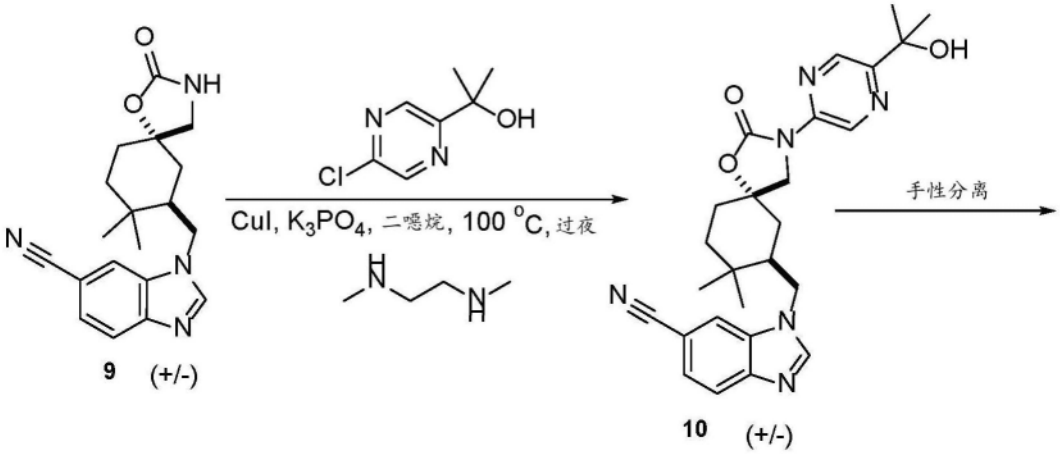
[0310] 实施例1.1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0311] 

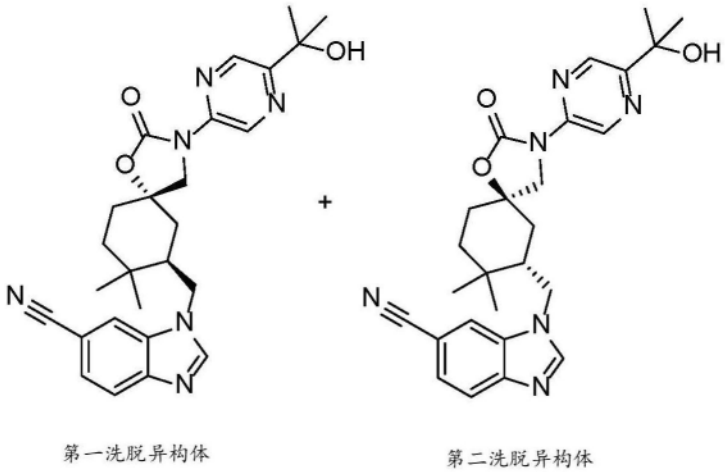
[0312] 反应方案



[0313] 



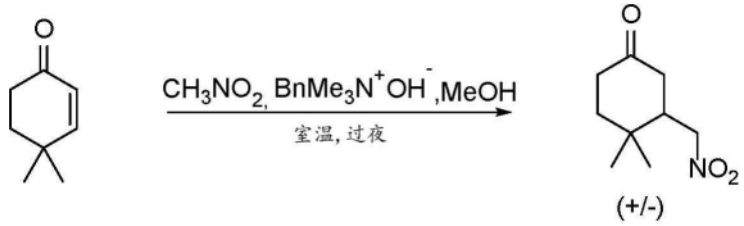
[0314]



[0315] 详细程序

[0316] 外消旋-4,4-二甲基-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮

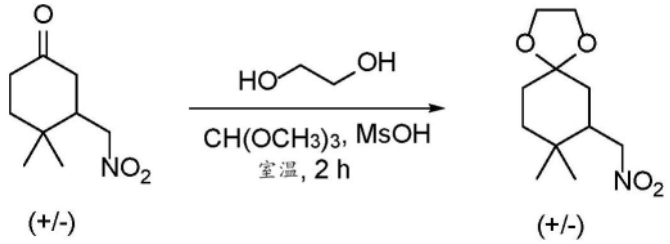
[0317]



[0318] 将硝基甲烷(3.83g,62.81mmol,1.2当量)添加到4,4-二甲基环己-2-烯-1-酮(6.50g,52.34mmol,1当量)和苄基三甲基氢氧化铵(13.13g,78.51mmol,1.5当量)在甲醇(60mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜并在真空下浓缩,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物4,4-二甲基-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮(6.70g,46%产率),为浅黄色油。

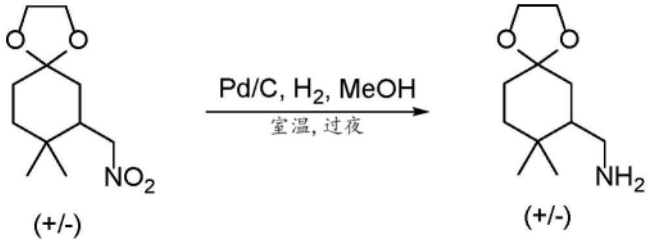
[0319] 外消旋-8,8-二甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷

[0320]



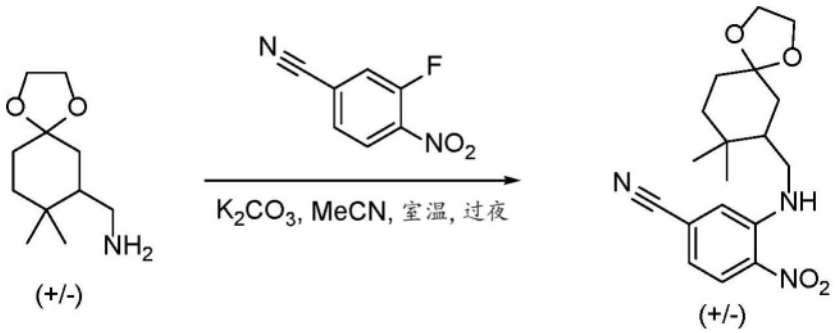
[0321] 将乙二醇(3.37g,54.26mmol,1.5当量)添加到4,4-二甲基-3-(硝基甲基)-环己烷-1-酮(6.70g,36.17mmol,1当量)和三甲氧基甲烷(5.76g,54.26mmol,1.5当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后在冰浴中冷却至0℃。向该混合物中逐滴添加甲磺酸(0.52g,5.42mmol,0.15当量)。将所得混合物从浴中去除并使其温热至室温并搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-8,8-二甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(6g,72.3%产率),为浅黄色油。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.73(dd,J=12.6,3.9Hz,1H),4.25(dd,J=12.6,10.1Hz,1H),3.85-3.82(m,4H),2.17(dd,J=12.0,10.1Hz,1H),1.58-1.42(m,5H),1.39-1.33(m,1H),0.96(s,3H),0.80(s,3H)。

[0322] 外消旋-(8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺

[0323] 

[0324] 将碳载钯(10%,0.28g,2.62mmol,0.1当量)添加到外消旋-8,8-二甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(6.0g,26.17mmol,1当量)在甲醇(60mL)中的溶液中。将所得混合物在氢气气氛下在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物,用甲醇(3×100mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到粗产物外消旋-(8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(6g粗物质),为无色油。LCMS(ESI-MS)m/z=200[M+H]$^+$。

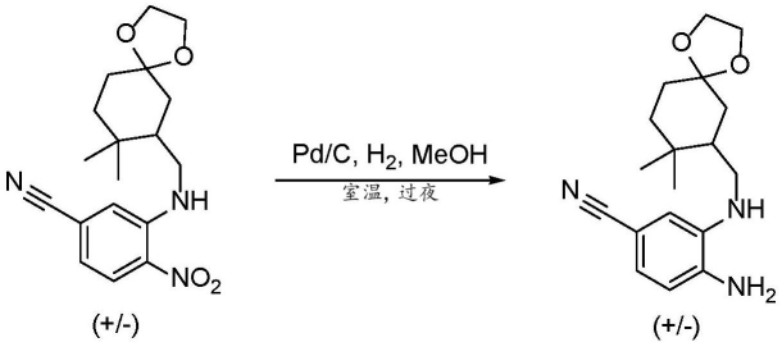
[0325] 外消旋-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苄腈

[0326] 

[0327] 将碳酸钾(8.32g,60.21mmol,2当量)添加到外消旋-(8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(6g,30.1mmol,1当量)和3-氟-4-硝基苯腈(5g,30.1mmol,1当量)在乙腈(60mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌过夜。用水(100mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%乙酸乙酯/石油醚洗脱并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(7g,67.3%产率),为橙色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38-8.31(m,1H),8.18(dd,J=17.2,8.6Hz,1H),8.10-7.96(m,2H),3.94-3.79(m,4H),3.55-3.49(m,

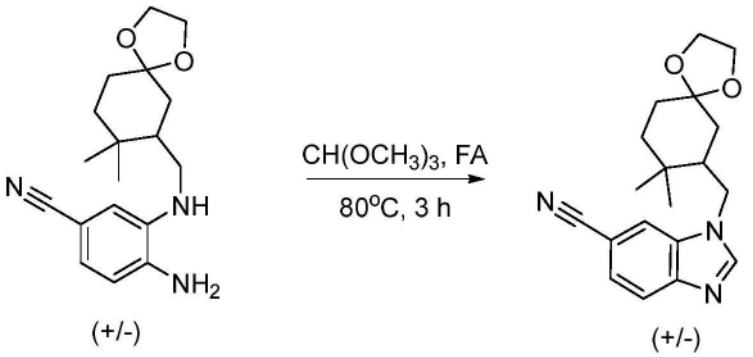
1H),3.14-3.06(m,1H),1.85-1.30(m,7H),1.07-0.89(m,6H)。LCMS(ESI-MS)m/z＝346[M+H]$^+$。

[0328] 外消旋-4-氨基-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈

[0329] 

[0330] 将碳载钯(10％,0.22g,2.03mmol,0.1当量)添加到外消旋-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(7g,20.27mmol,1当量)在甲醇(70mL)中的溶液中。将所得混合物在氢气气氛下在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物,用甲醇(3×100mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到呈无色油状粗产物外消旋-4-氨基-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7基)甲基)氨基)苄腈(6g粗物质)。LCMS(ESI-MS)m/z＝316[M+H]$^+$。

[0331] 外消旋-1-((8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0332] 

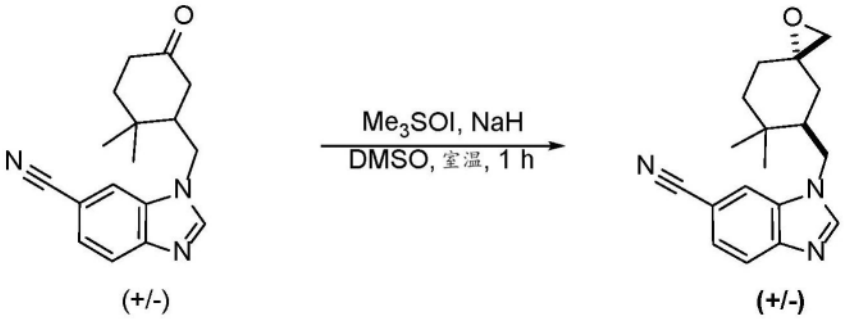
[0333] 将甲酸(0.88g,19.02mmol,1当量)添加到外消旋-4-氨基-3-(((8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(6g,19.02mmol,1当量)在三甲氧基甲烷(58.54g,551.64mmol,29当量)中的溶液中。将所得混合物加热至80℃,搅拌3小时并在真空下浓缩,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0％至100％的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将具有所需质量信号的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-1-((8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(4g,对于2个步,60.6％产率),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z＝326[M+H]$^+$。

[0334] 外消旋-1-((2,2-二甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0335] 

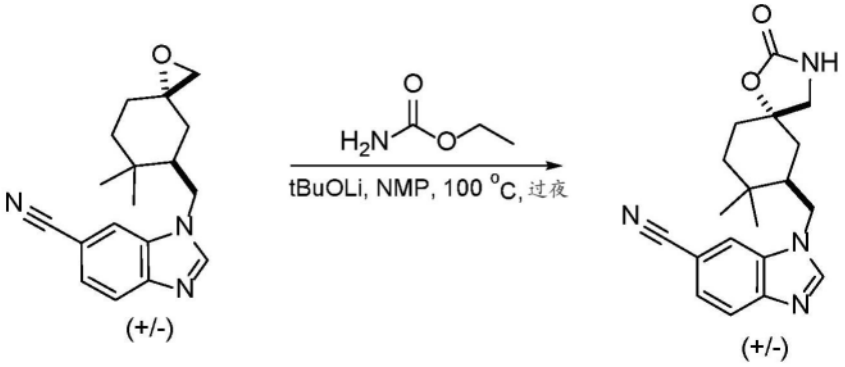
[0336] 将外消旋-1-((8,8-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.80g,11.68mmol,1当量)在甲酸(50mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1-((2,2-二甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.50g粗物质),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=282[M+H]$^+$。

[0337] 外消旋-1-(((3S,5R)-6,6-二甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0338] 

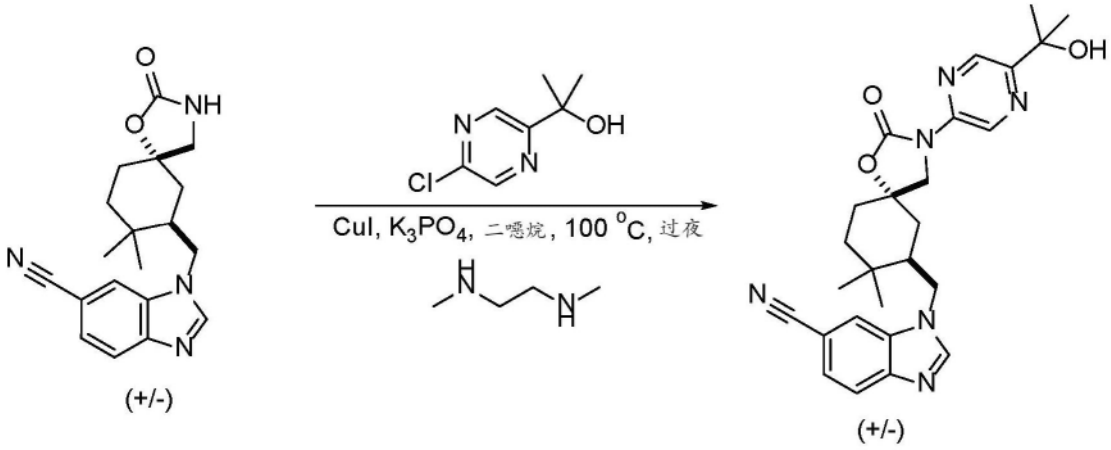
[0339] 将氢化钠(60%在油中,1.19g,49.76mmol,4当量)添加到碘化三甲基氧化锍(10.95g,49.76mmol,4当量)在二甲基亚砜(100mL)中的溶液中并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。向该混合物中添加外消旋-1-((2,2-二甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.50g,12.44mmol,1当量)在二甲基亚砜(35mL)中的溶液。在8分钟后,将反应混合物冷却至0℃,用200mL水缓慢淬灭并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1-(((3S,5R)-6,6-二甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3g粗物质),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=296[M+H]$^+$。

[0340] 外消旋-1-(((5S,7R)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0341] 

[0342] 将叔丁醇锂(1.63g,20.31mmol,2当量)添加到氨基甲酸乙酯(18.10g,203.12mmol,20当量)在N-甲基吡咯烷酮(10mL)中的溶液中。在室温下搅拌5分钟后,逐滴添加外消旋-1-(((3S,5R)-6,6-二甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3g,10.16mmol,1当量)在N-甲基吡咯烷酮(10mL)中的溶液中。随后将反应混合物加热至100℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,用水(100mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至2%的甲醇/二氯甲烷洗脱并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7R)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3g,对于3个步骤,75.9%产率),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=339[M+H]$^+$。

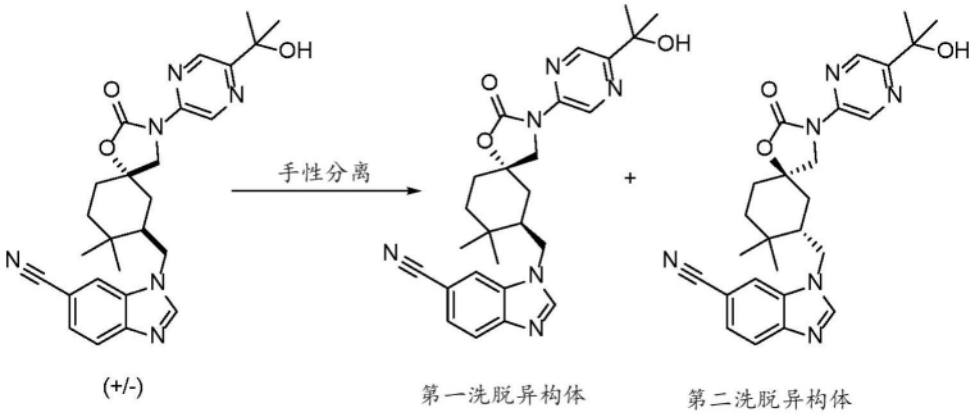
[0343] 外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0344] 

[0345] 在氮气氛下将碘化铜(I)(562.78mg,2.95mmol,1当量)添加到外消旋-1-(((5S,7R)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1g,2.95mmol,1当量)、2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(0.51g,2.95mmol,1当量)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.52g,5.91mmol,2当量)和磷酸三钾(1.25g,5.91mmol,2当量)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中。将所得混合物加热至100℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,过滤所得混合物并在真空下浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至4%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(800mg,57.1%产率),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.10

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

[0346] 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0347] 

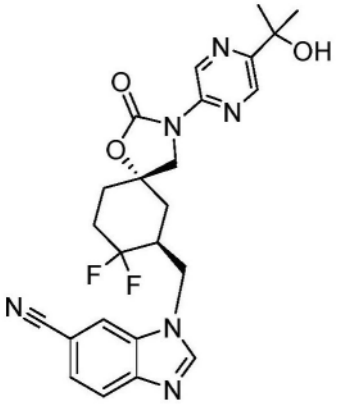
[0348] 外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(800mg,1.68mmol,1当量)通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IE,2*25cm,5μm;流动相A:MtBE(0.5%2MNH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:15mL/min;梯度:在15min内,50%B至50%B;波长:220/254nm;RT1(min):7.11;RT2(min):11.56;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:1mL。将所需级分合并并冻干,得到产物:

[0349] 第一洗脱异构体:1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(228.7mg,96,6%纯度,100%ee,28.5%产率),为白色固体。通过X射线晶体结构确认。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.10(d,J＝1.5Hz,1H),8.56-8.54(m,2H),8.22(d,J＝1.4Hz,1H),7.81(d,J＝8.4Hz,1H),7.59(dd,J＝8.4,1.5Hz,1H),5.38(s,1H),4.52(dd,J＝14.2,3.7Hz,1H),4.07(dd,J＝14.3,11.1Hz,1H),3.86(d,J＝10.2Hz,1H),3.75(d,J＝10.2Hz,1H),2.11(dd,J＝15.1,12.7Hz,1H),1.87-1.64(m,4H),1.42(d,J＝1.7Hz,8H),1.20(s,3H),1.01(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z＝475[M+H]$^+$。

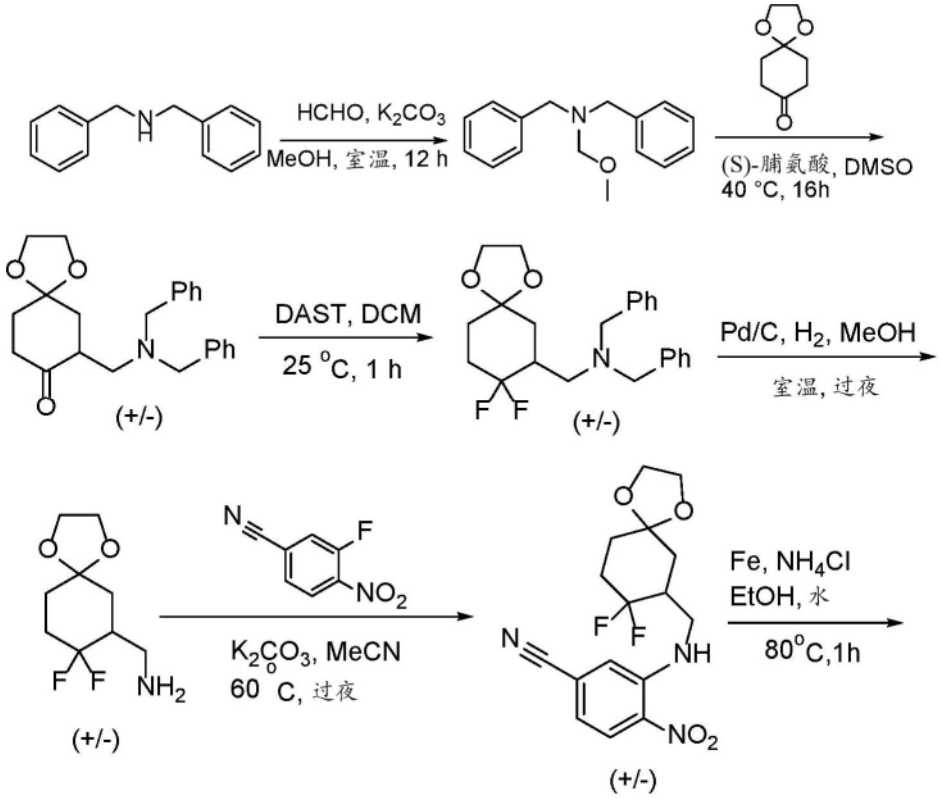
[0350] 第二洗脱异构体:1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(213.1mg,99.9%纯度,100%ee,26,6%产率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.10(d,J＝1.5Hz,1H),8.56-8.54(m,2H),8.22(d,J＝1.4Hz,1H),7.81(d,J＝8.4Hz,1H),7.59(dd,J＝8.4,1.5Hz,1H),5.38(s,1H),4.52(dd,J＝14.2,3.7Hz,1H),4.07(dd,J＝14.3,11.1Hz,1H),3.86(d,J＝10.2Hz,1H),3.75(d,J＝10.2Hz,1H),2.11(dd,J＝15.1,12.7Hz,1H),1.87-1.64(m,4H),1.42(d,J＝1.7Hz,8H),1.20(s,3H),1.01(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z＝

475[M+H]$^+$。

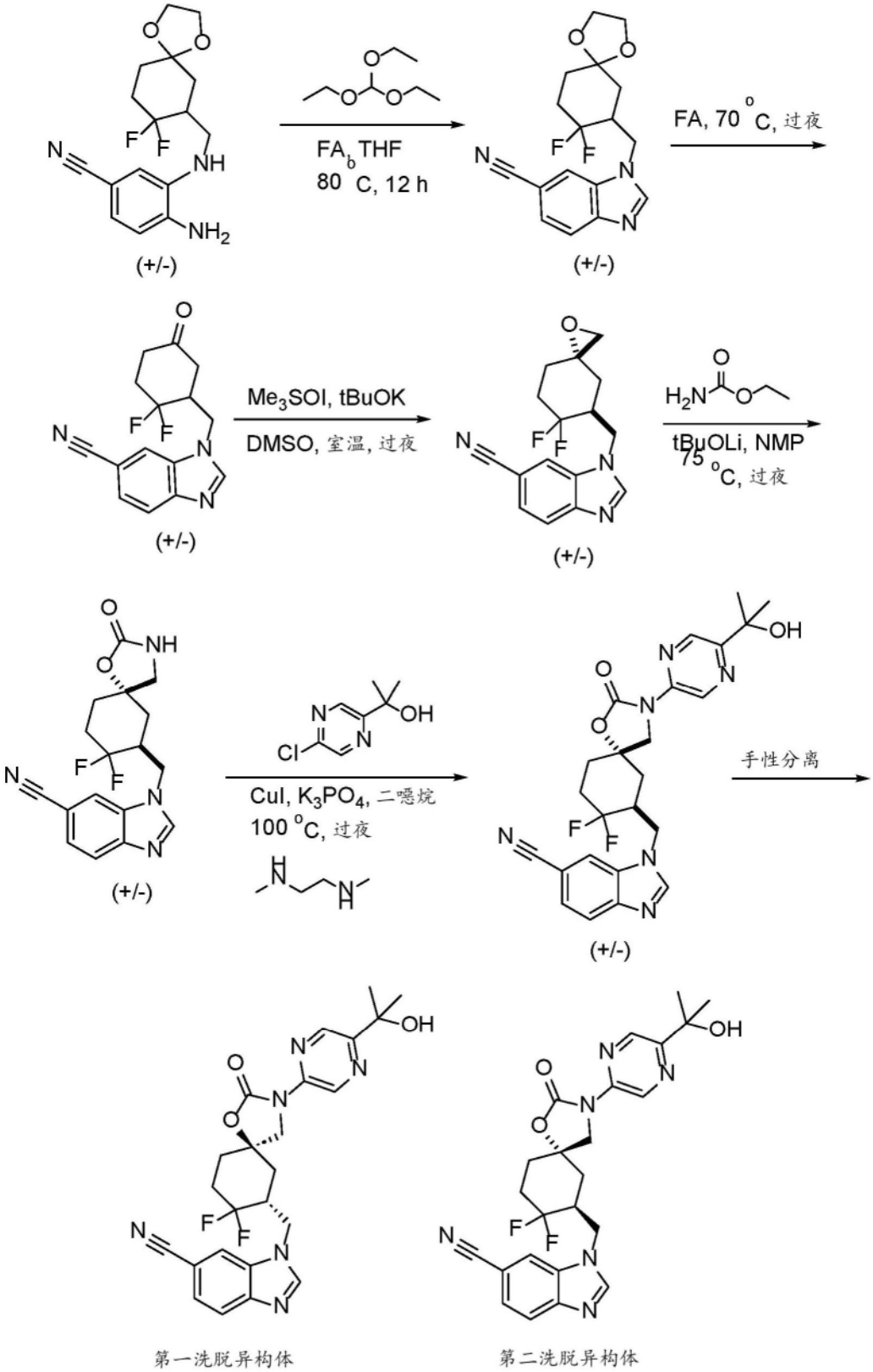
[0351] 实施例2.1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0352] 

[0353] 反应方案

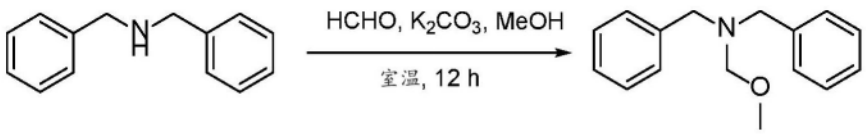
[0354] 

[0355]



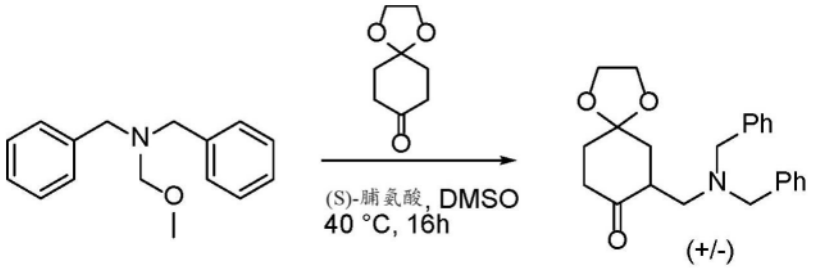
[0356] 详细程序N,N-二苄基-1-甲氧基甲胺

[0357]



[0358] 将碳酸钾(47.29g,342.1mmol,1.5当量)和硫酸钠(48.60g,342.1mmol,1.5当量)添加到二苄胺(45g,228.1mmol,1当量)和多聚甲醛(6.78g,75.27mmol,0.3当量)在甲醇(250mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌12小时。将所得混合物通过硅藻土过滤并在真空下浓缩滤液,得到粗产物N,N-二苄基-1-甲氧基甲胺(50g粗物质),为黄色油。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.44-7.33(m,9H),7.31(q,J=3.1,2.3Hz,1H),4.08(s,2H),3.88(s,4H),3.29(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=242[M+H]$^+$。

[0359] 外消旋-7-((二苄基氨基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-酮

[0360] 

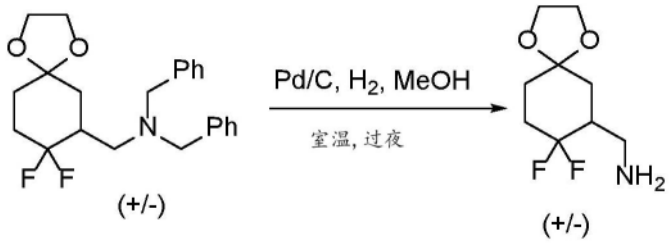
[0361] 将(S)-脯氨酸(4.77g,41.43mmol,0.2当量)添加到N,N-二苄基-1-甲氧基甲胺(50g,207.18mmol,1当量)在二甲基亚砜(500mL)中的搅拌混合物中,随后添加1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-酮(323.58g,2071.82mmol,10当量)。将所得混合物在40℃下搅拌16小时,然后用水(2000mL)稀释并用乙醚(3×500mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过反相(含0.1%碳酸氢铵的水)在0%至50%的乙腈中纯化,得到所需产物外消旋-7-((二苄基氨基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-酮(30g,39.6%产率),为浅黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=366[M+H]$^+$。

[0362] 外消旋-N,N-二苄基-1-(8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺

[0363] 

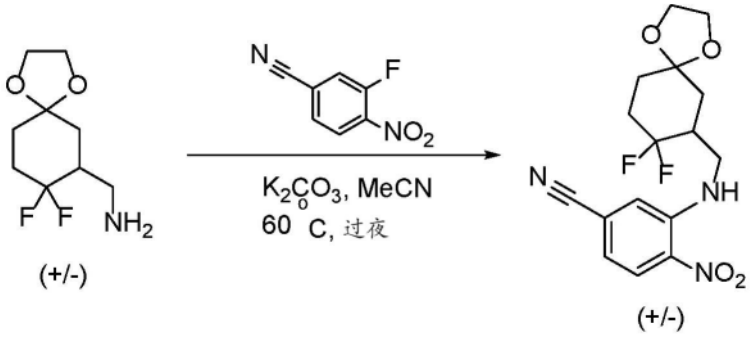
[0364] 在0℃下在氮气氛下将二乙基氨基三氟化硫(6,62g,41.04mmol,1.5当量)逐滴添加到外消旋-7-((二苄基氨基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-酮(10g,27.36mmol,1当量)在二氯甲烷(100mL)中的搅拌混合物中。在添加完成后,将反应混合物在25℃下搅拌1小时。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)淬灭反应混合物并用二氯甲烷(3×150mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到外消旋-N,N-二苄基-1-(8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(2.8g,26.4%产率),为无色油。LCMS(ESI-MS)m/z=388[M+H]$^+$。

[0365] 外消旋-(8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺

[0366] 

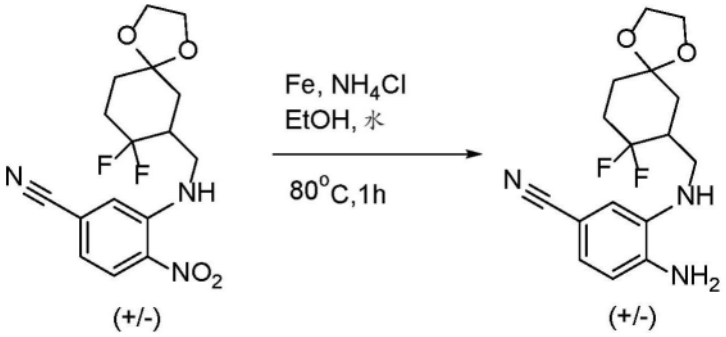
[0367] 在氮气气氛下将碳载钯(10%,1.0g,2.52mmol,0.35当量)添加到外消旋-N,N-二苄基-1-(8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(2.8g,7.23mmol,1当量)在甲醇(20mL)中的溶液中。将反应混合物在氢气气氛下在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物,用甲醇(20mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到外消旋-(8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(1.2g粗物质),为无色油。LCMS(ESI-MS)m/z=208[M+H]$^+$。

[0368] 外消旋-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苄腈

[0369] 

[0370] 将碳酸钾(2.4g,17.37mmol,3当量)添加到外消旋-(8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(1.2g,5.79mmol,1当量)和3-氟-4-硝基苯腈(0.96g,5.79mmol,1当量)在乙腈(15mL)中的混合物中。将所得混合物加热至60℃,搅拌过夜并通过添加水(50mL)淬灭。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至17%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到外消旋-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-氨基)-4-硝基苯腈(840mg,对于2个步骤,32.9%产率),为橙色油。LCMS(ESI-MS)m/z=354[M+H]$^+$。

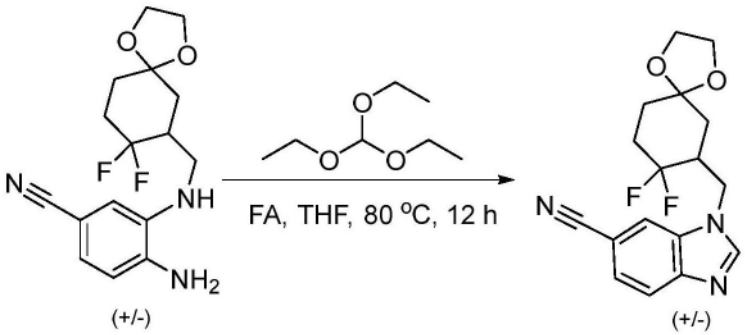
[0371] 外消旋-4-氨基-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈

[0372] 

[0373] 将铁粉(1.58g,28.3mmol,10当量)添加到外消旋-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(1g,2.83mmol,1当量)和氯化铵(0.61g,11.3mmol,4当量)在水(3mL)和乙醇(6mL)的混合溶剂中的混合物中。然后将所得混合物在80℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,过滤反应混合物,用乙醇(30mL)洗涤滤饼。在真空下浓

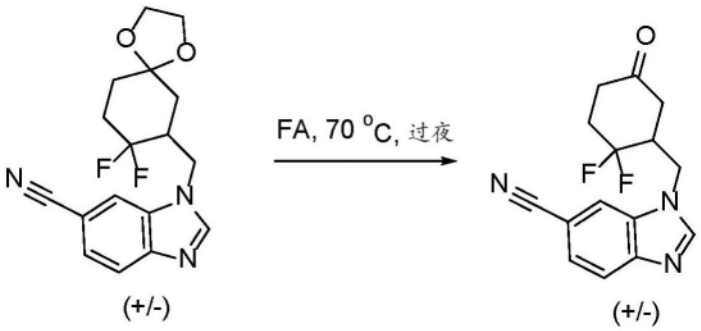
缩滤液,并且将残余物用二氯甲烷(30mL)稀释并用水(3×30mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩滤液,得到粗产物外消旋-4-氨基-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(700mg粗物质),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=324[M+H]$^+$。

[0374] 外消旋-1-((8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0375] 

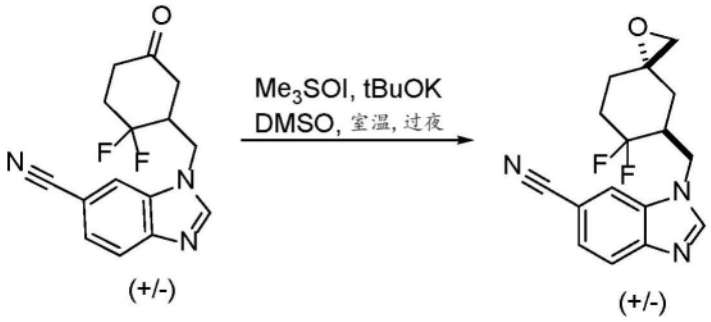
[0376] 将甲酸(185mg,4.02mmol,2当量)添加到外消旋-4-氨基-3-(((8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(650mg,2.01mmol,1当量)和原甲酸三乙酯(297.92mg,2.01mmol,1当量)在四氢呋喃(5mL)中的混合物中。将所得混合物加热至80℃,搅拌12小时,然后在真空下浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到外消旋-1-((8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(600mg,对于2个步骤,63.6%产率),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=334[M+H]$^+$。

[0377] 外消旋-1-((2,2-二氟-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0378] 

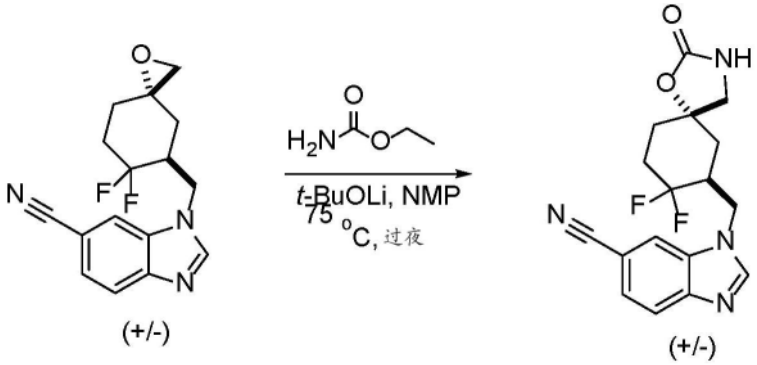
[0379] 将外消旋-1-((8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(600mg,1.8mmol,1当量)在甲酸(4mL)中的溶液在70℃下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1-((2,2-二氟-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400mg粗物质),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=290[M+H]$^+$。

[0380] 外消旋-1-(((3S,5S)-6,6-二氟-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0381] 

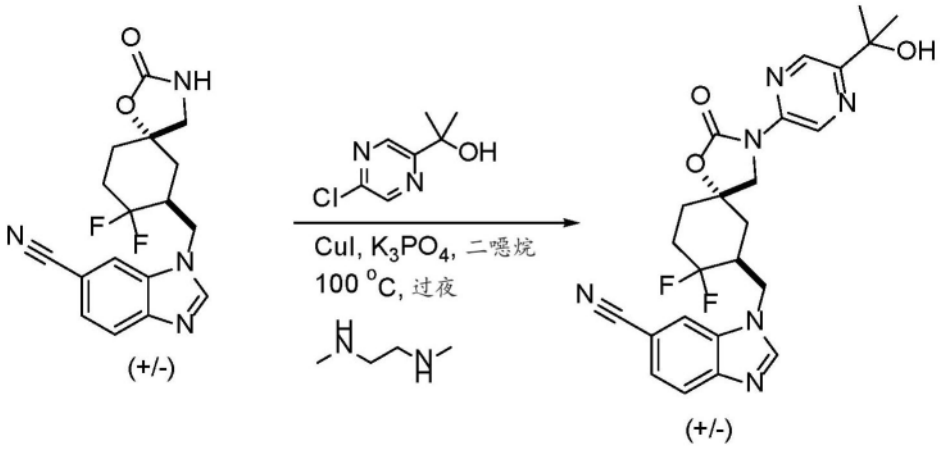
[0382] 将外消旋-1-((2,2-二氟-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400mg,1.38mmol,1当量)在二甲基亚砜(5mL)中的搅拌混合物加热至35℃以使所有固体进入溶液。碘化三甲基氧化锍(456.45mg,2.07mmol,1.5当量)添加到上述溶液中,随后添加叔丁醇钾(232.74mg,2.07mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。用水(200mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至8%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到外消旋-1-(((3S,5S)-6,6-二氟-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300mg,71.7%产率),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=304[M+H]$^+$。

[0383] 外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0384] 

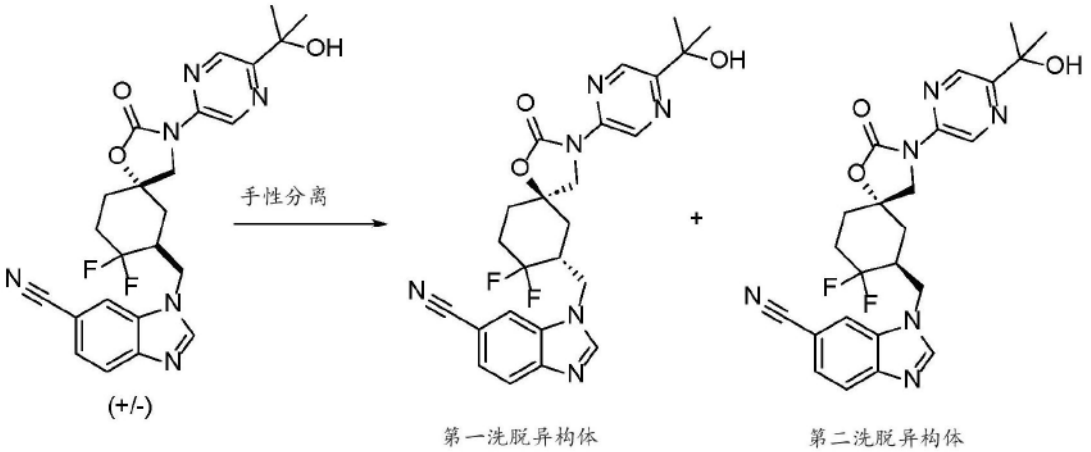
[0385] 将叔丁醇锂(158.36mg,1.98mmol,2当量)添加到外消旋-1-(((3S,5S)-6,6-二氟-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300mg,0.99mmol,1当量)和氨基甲酸乙酯(132.18mg,1.48mmol,1.5当量)在N-甲基-2-吡咯烷酮(5mL)中的混合物中。然后将反应混合物加热至75℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,用水(100mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300mg,87.4%产率),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=347[M+H]$^+$。

[0386] 外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0387] 

[0388] 在氮气氛下将碘化亚铜(198mg,1.03mmol,1.2当量)添加到外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300mg,0.87mmol,1当量)、2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(149.5mg,0.87mmol,1当量)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(152.7mg,1.73mmol,2当量)和磷酸三钾(441mg,2.08mmol,2.4当量)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中。将反应混合物在100℃下搅拌12小时。在冷却至室温后,反应混合物通过添加水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg,24%产率),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=483[M+H]$^+$。

[0389] 1-(((5R,7R)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0390] 

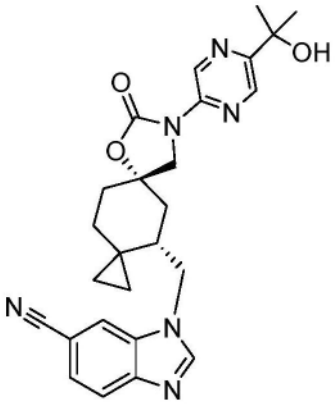
[0391] 将外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(150mg,0.310mmol)通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK ID,2*25cm,5μm;流动相A:Hex:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-甲醇)-HPLC,流动相B:乙醇-HPLC;流速:20mL/min;梯度:在17min内,45%B

至45%B;波长:220nm。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

[0392] 第一洗脱异构体:1-(((5R,7R)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(26.4mg,96.2%纯度,100%ee,17.6%产率),为白色固体。通过X射线结构分析确认。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.17(s,1H),8.57(d,J=8.0Hz,2H),8.30(s,1H),7.83(d,J=8.5Hz,1H),7.62(s,1H),5.39-5.37(m,1H),4.66-4.64(m,1H),4.38-4.36(m,1H),3.93-3.91(m,2H),2.90-2.88(m,1H),2.28-1.78(m,6H),1.44(s,6H)。LCMS(ESI-MS)m/z=483[M+H]$^+$。

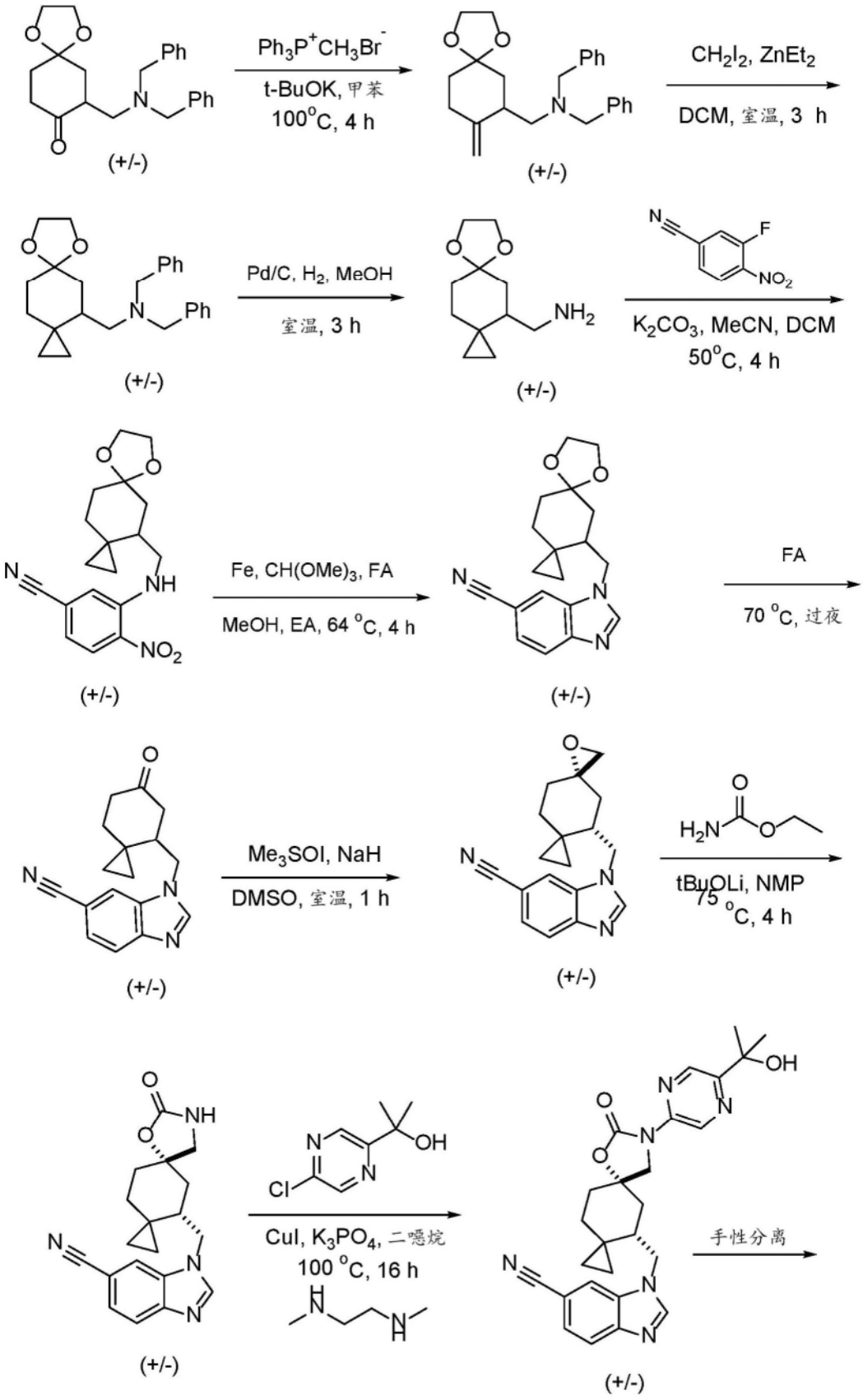
[0393] 第二洗脱异构体:1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(30.5mg,98.7%纯度,97.4%ee,20.3%产率),为白色固体。通过X射线结构分析确认。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.17(s,1H),8.71-8.55(m,2H),8.30(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.47(m,1H),5.50-5.22(m,1H),4.68(d,J=9.6Hz,1H),4.39-4.37(m,1H),3.93-3.91(m,2H),2.90-2.89(m,1H),2.31-2.06(m,4H),1.90-1.89(m,2H),1.53-1.37(m,6H)。LCMS(ESI-MS)m/z=483[M+H]$^+$。

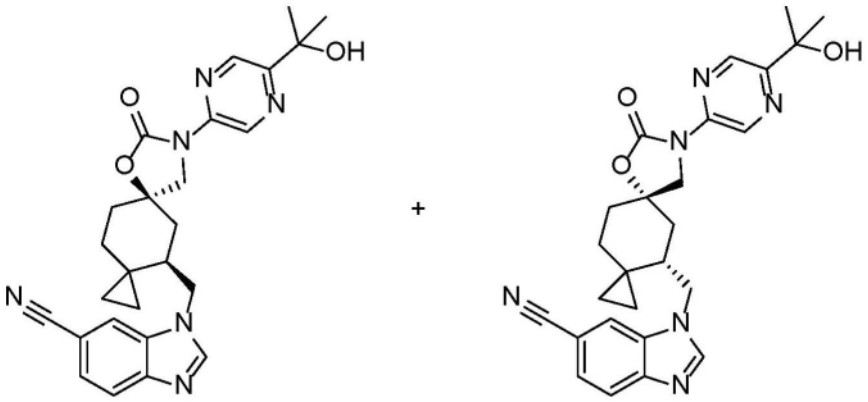
[0394] 实施例3.1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0395] 

[0396] 反应方案

[0397]

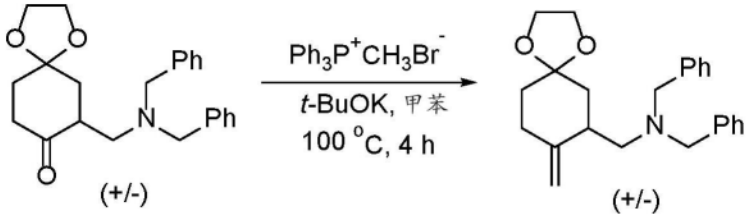

Ph
N
Ph
O
O
(+/-)
Ph3P+CH3Br-
t-BuOK, 甲苯
100°C, 4 h
CH2I2, ZnEt2
DCM, 室温, 3 h
Pd/C, H2, MeOH
室温, 3 h
NH2
F
NO2
K2CO3, MeCN, DCM
50°C, 4 h
NH
Fe, CH(OMe)3, FA
MeOH, EA, 64 °C, 4 h
FA
70 °C, 过夜
Me3SOI, NaH
DMSO, 室温, 1 h
H2N
tBuOLi, NMP
75 °C, 4 h
OH
Cl
CuI, K3PO4, 二噁烷
100 °C, 16 h
手性分离

[0398] 

第一洗脱异构体 第二洗脱异构体

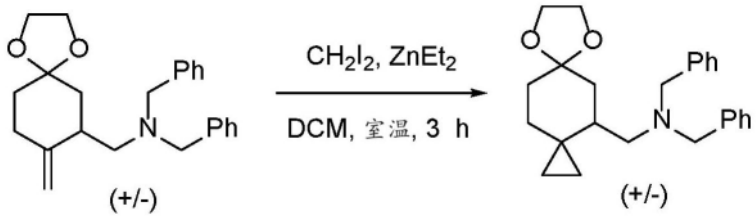
[0399] 详细程序

[0400] 外消旋-N,N-二苄基-1-(8-亚甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺

[0401] 

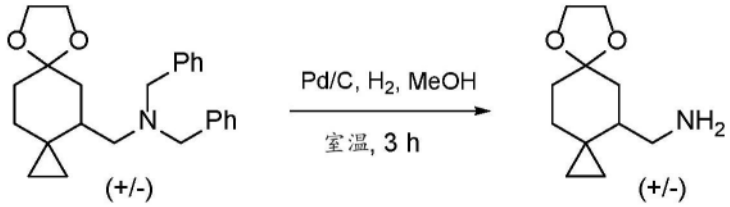
[0402] 将叔丁醇钾(6.1g,54.72mmol,2当量)添加到溴化甲基三苯基磷鎓(11.7g,32.83mmol,1.2当量)在甲苯(100mL)中的混合物中,随后添加外消旋-7-((二苄基氨基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-酮(10g,27.36mmol,1当量)。将所得混合物在100℃下搅拌4小时,用水(200mL)稀释并用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩滤液,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至20%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-N,N-二苄基-1-(8-亚甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(9.2g,92.5%产率),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=364[M+H]$^+$。

[0403] 外消旋-N-((7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-N-苄基-1-苯甲胺

[0404] 

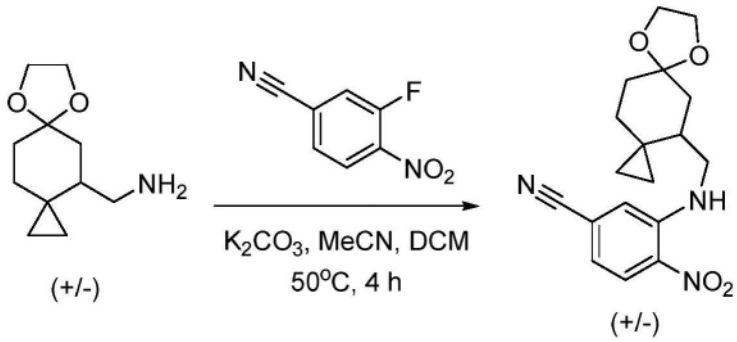
[0405] 将二碘甲烷(1.77mL,22mmol,2当量)和二乙基锌(22.01mL,22mmol,2当量)添加到外消旋-N,N-二苄基-1-(8-亚甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(4g,11mmol,1当量)在二氯甲烷(50mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌3小时,用饱和氯化铵水溶液(100mL)稀释并用二氯甲烷(3×60mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过反相用0%至40%的水(含0.1%碳酸氢铵)/乙腈纯化,得到所需产物外消旋-N-((7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-N-苄基-1-苯基甲胺(3g,72.2%产率),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=378[M+H]$^+$。

[0406] 外消旋-(7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲胺

[0407] 

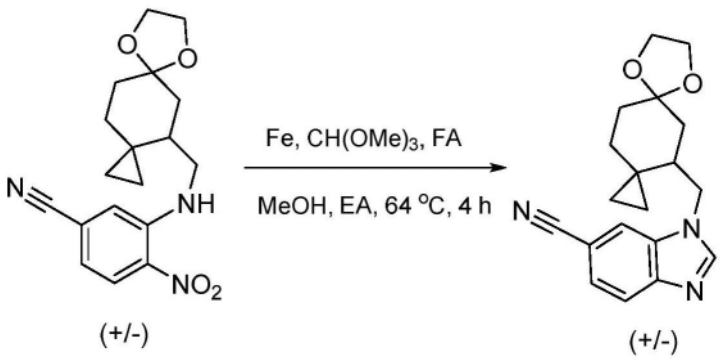
[0408] 将碳载钯(10%,532.77mg,5mmol,0.6当量)添加到外消旋-N-((7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-N-苄基-1-苯基甲胺(3g,7.94mmol,1当量)在甲醇(250mL)中的混合物中。将所得混合物在氢气气氛下在室温下搅拌3小时。将混合物通过硅藻土过滤并浓缩滤液,得到粗产物外消旋-(7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲胺(1g,粗物质),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=198[M+H]$^+$。

[0409] 外消旋-3-(((7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)氨基)-4-硝基苄腈

[0410] 

[0411] 将碳酸钾(1.12g,8.11mmol,2当量)添加到外消旋-(7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲胺(800mg,4.05mmol,1当量)和3-氟-4-硝基苯腈(0.67g,4.05mmol,1当量)在乙腈(20mL)中的混合物中。将所得混合物在50℃下搅拌4小时,用水(100mL)稀释并用二氯甲烷(3×40mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至15%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分并合并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-3-(((7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(1.2g,86.3%产率),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=344[M+H]$^+$。

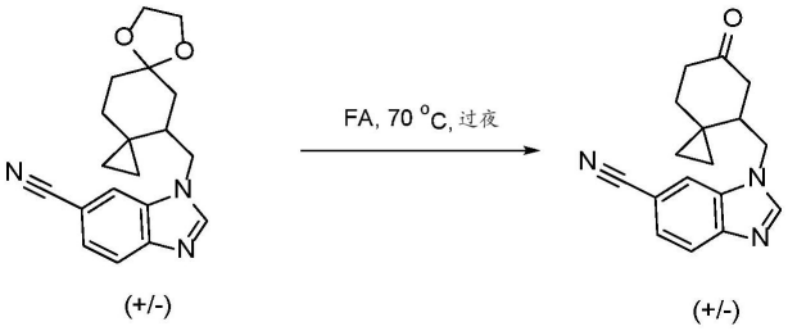
[0412] 外消旋-1-((7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0413] 

[0414] 将铁(975.79mg,17.47mmol,5当量)添加到外消旋-3-(((7,10-二氧杂二螺

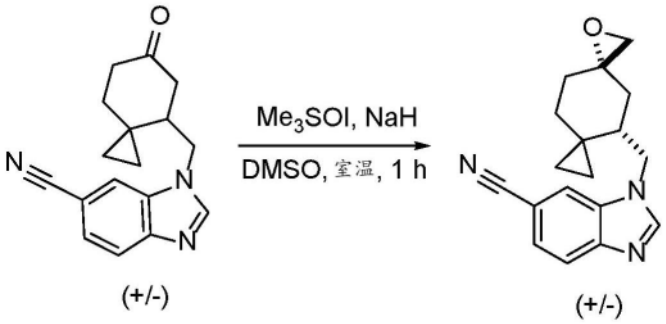
[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(1.2g,3.49mmol,1当量)、三甲氧基甲烷(370.85mg,3.49mmol,1当量)和甲酸(160.84mg,3.49mmol,1当量)在甲醇(60mL)和乙酸乙酯(60mL)的混合溶剂中的混合物中。将所得混合物在64℃下搅拌4小时并在真空下浓缩。用水(50mL)稀释残余物并用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至50%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到外消旋-1-((7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(700mg,62%产率),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=324[M+H]$^+$。

[0415] 外消旋-1-((6-氧代螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0416] 

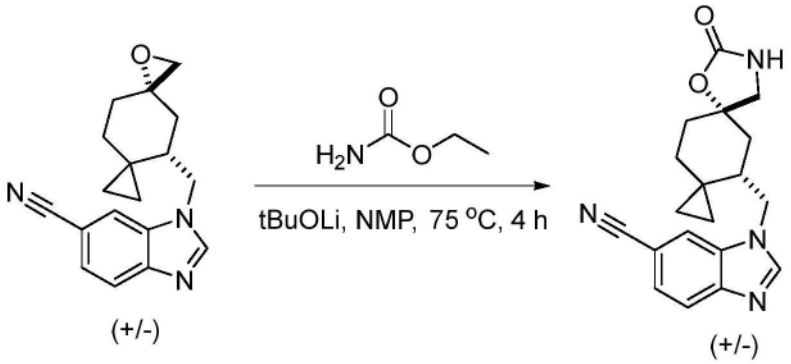
[0417] 将外消旋-1-((7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(700mg,2.16mmol,1当量)在甲酸(7mL)的混合物加热至70℃,搅拌过夜并在真空下浓缩,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至70%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到外消旋-1-((6-氧代螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500mg,82.8%产率),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=280[M+H]$^+$。

[0418] 外消旋-1-(((3S,5S)-1-氧杂二螺[2.2.2^6.2^3]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0419] 

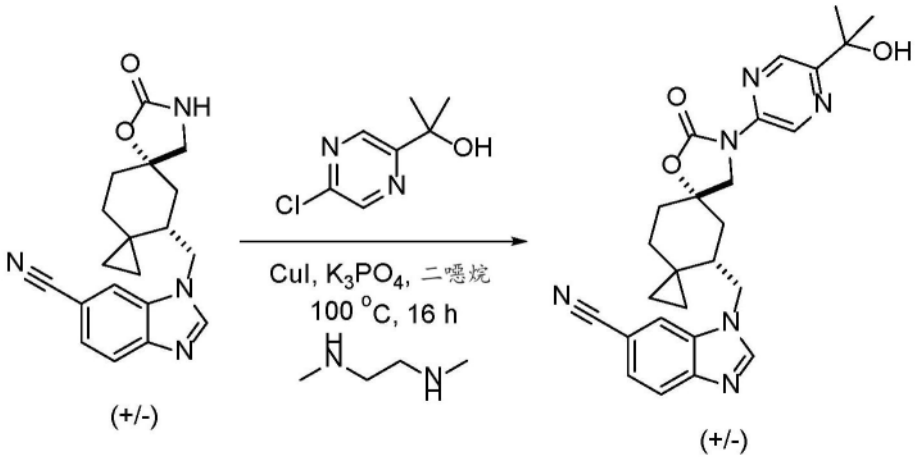
[0420] 将氢氧化钠(60%,143.2mg,3.58mmol,2当量)添加到外消旋-1-((6-氧代螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500mg,1.79mmol,1当量)和碘化三甲基氧化锍(787mg,3.58mmol,2当量)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌1小时,用水(40mL)稀释并用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩滤液,得到粗产物外消旋-1-(((3S,5S)-1-氧杂二螺[2.2.2^6.2^3]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(470mg粗物质),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=294[M+H]$^+$。

[0421] 外消旋-1-(((4S,6S)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0422] 

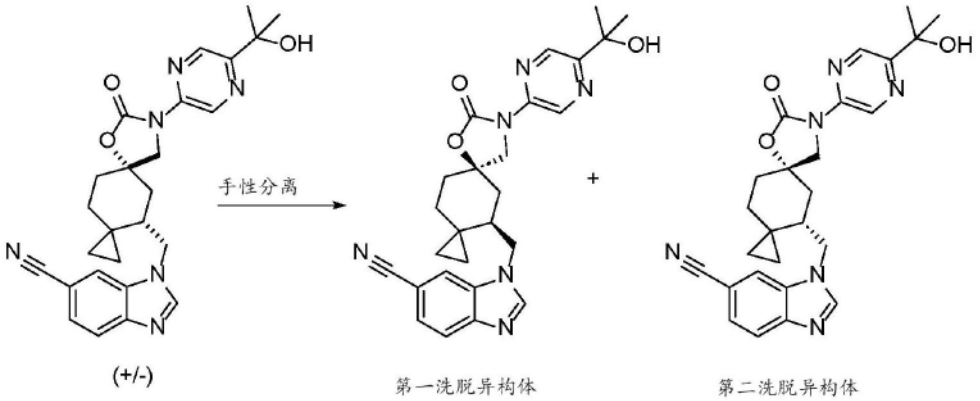
[0423] 在室温下将叔丁醇锂(64.13mg,0.8mmol,0.5当量)和氨基甲酸乙酯(713mg,8mmol,5当量)在N-甲基-2-吡咯烷酮(11.75mL)中的混合物搅拌10分钟,然后添加外消旋-1-(((3S,5S)-1-氧杂二螺[2.2.2^6.2^3]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(470mg,1.60mmol,1当量)。将所得混合物在75℃下搅拌4小时。在冷却至室温后,用水(30mL)稀释所得混合物并用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1-(((4S,6S)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(420mg粗物质),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=337[M+H]$^+$

[0424] 外消旋-1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0425] 

[0426] 将碘化亚铜(113.23mg,0.59mmol,0.5当量)添加到外消旋-1-(((4S,6S)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400mg,1.19mmol,1当量)、2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(205.25mg,1.19mmol,1当量)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(209.64mg,2.38mmol,2当量)和磷酸三钾(504.80mg,2.38mmol,2当量)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中。将所得混合物在氮气氛下在100℃下搅拌16小时。在冷却至室温后,用水(100mL)稀释反应混合物并用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至60%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400mg,71.3%产率),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=473[M+H]$^+$。

[0427] 1-(((4R,6R)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^{6}.2^{3}]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^{6}.2^{3}]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

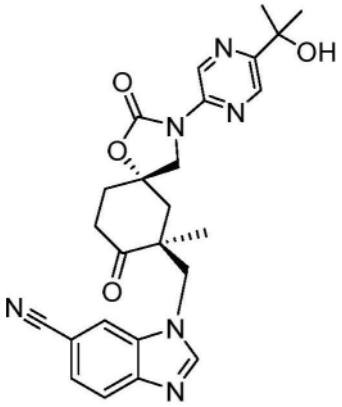
[0428] 

[0429] 将外消旋-1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺-[2.2.4^{6}.2^{3}]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的外消旋物(400mg,0.84mmol,1当量)通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IF,2*25cm,5μm;流动相A:MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:15mL/min;梯度:在17min内,30%B至30%B;波长:220/254nm;RT1(min):10.68;RT2(min):13.184;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:0.4mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

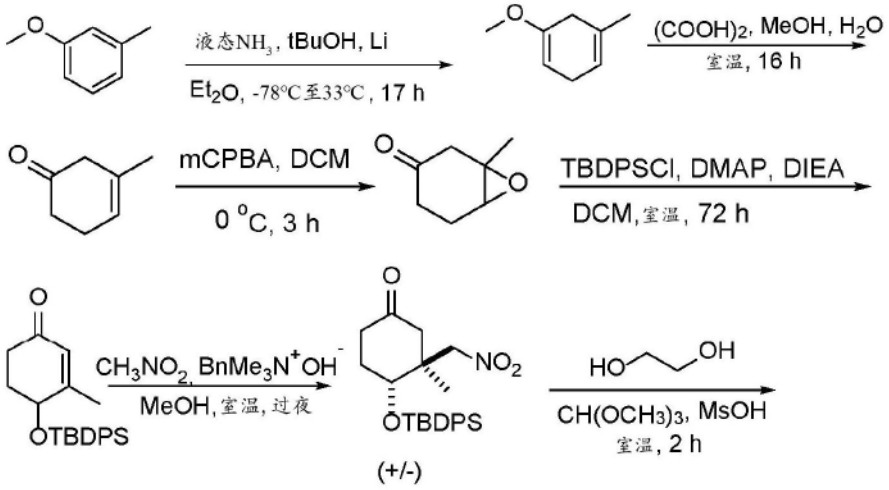
[0430] 第一洗脱异构体:1-(((4R,6R)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^{6}.2^{3}]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(173.6mg,99.1%纯度,100.0%ee),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.26(d,J=1.5Hz,1H),8.60(d,J=1.5Hz,1H),8.51(s,1H),8.28(d,J=1.5Hz,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.58(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),5.44(s,1H),4.54(dt,J=16.2,8.1Hz,2H),3.91(q,J=10.3Hz,2H),2.49-2.40(m,1H),2.30-2.19(m,1H),2.14-2.00(m,1H),1.93-1.72(m,4H),1.46(s,6H),0.95-0.82(m,1H),0.41-0.17(m,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=473[M+H]$^{+}$。

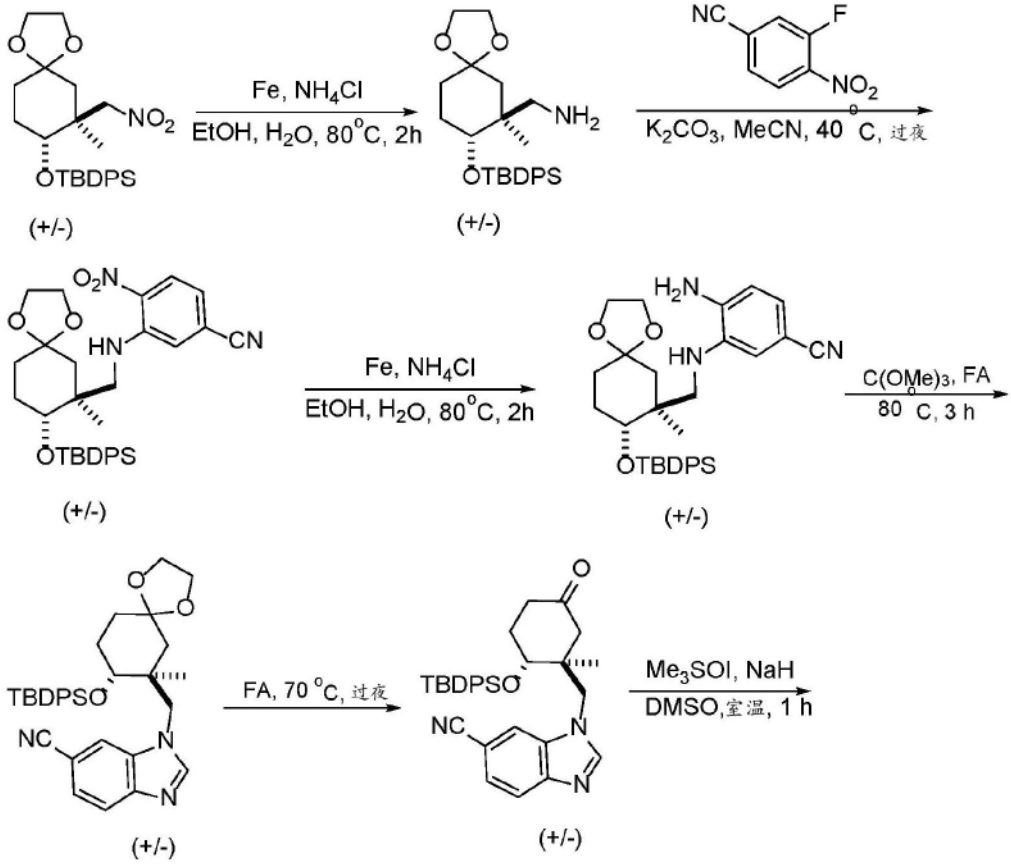
[0431] 第二洗脱异构体:1-(((4S,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^{6}.2^{3}]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(159.8mg,99.1%纯度,99.0%ee),为白色固体。通过X射线晶体结构确认绝对构型。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.26(d,J=1.5Hz,1H),8.60(d,J=1.5Hz,1H),8.50(s,1H),8.28(d,J=1.5Hz,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.58(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),5.43(s,1H),4.52(t,J=8.0Hz,2H),3.91(q,J=10.3Hz,2H),2.49-2.38(m,1H),2.33-2.20(m,1H),2.15-2.01(m,1H),1.93-1.72(m,4H),1.45(s,6H),0.97-0.80(m,1H),0.38-0.20(m,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=473[M+H]$^{+}$。

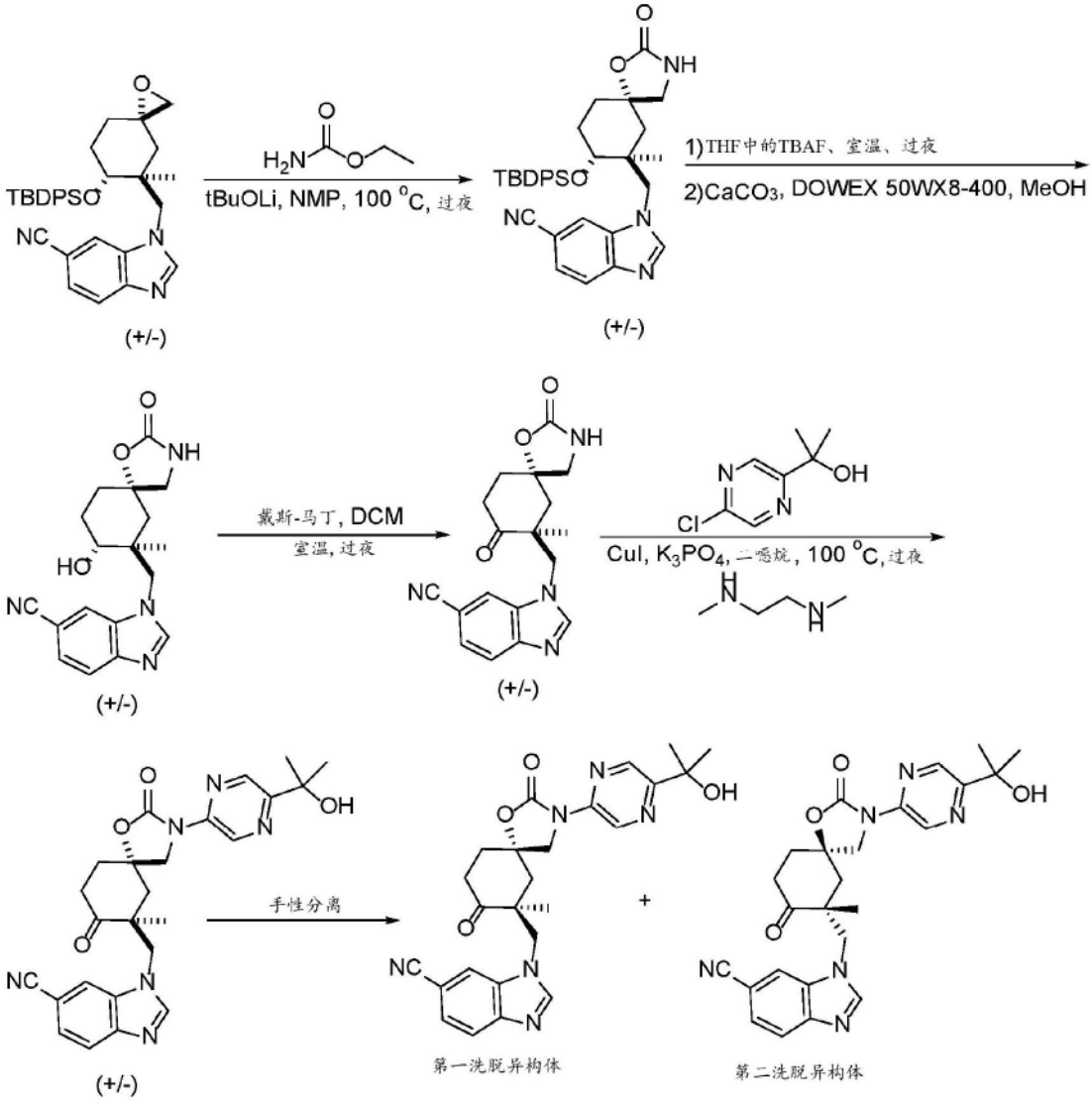
[0432] 实施例4.1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0433] 

[0434] 反应方案

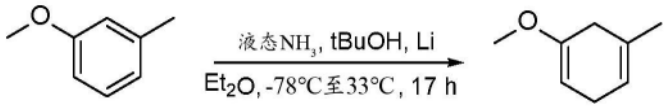


[0435] 

[0436] 

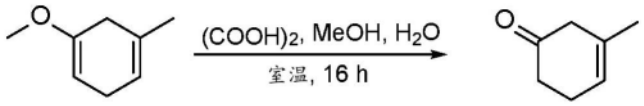
[0437] 详细程序

[0438] 1-甲氧基-5-甲基环己-1,4-二烯

[0439] 

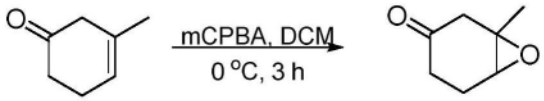
[0440] 在氮气惰性气氛下在-78℃下,将氨(1200mL)冷凝至抽空的、烘干的3颈圆底烧瓶中并配备有含有干冰丙酮的指形冷却器。向其中添加含1-甲氧基-3-甲基苯(64g,524.59mmol,1当量)的乙醚(600mL),然后添加叔丁醇(420mL)。然后小心地添加锂丝(36.41g,5245.9mmol,10当量)。在添加后,将反应混合物加热至-33℃,之后其颜色变为深蓝色。将反应内容物在-33℃下搅拌3小时,之后添加氯化铵(14.03g,2622.95mmol,5当量)。随后将反应混合物从-33℃浴中去除,去除指形冷却器并将反应内容物(对大气开放)温热至室温并再搅拌14小时。将所得有机材料溶解在1000mL戊烷中并用水(3×1000mL)洗涤。将有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物1-甲氧基-5-甲基环己-1,4-二烯(60g粗物质),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=125[M+H]$^+$。

[0441] 3-甲基环己-3-烯-1-酮

[0442] 

[0443] 将草酸(6.53g,72.58mmol,0.15当量)添加到1-甲氧基-5-甲基环己-1,4-二烯(60g,483.87mmol,1当量)在甲醇(400mL)和水(100mL)中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌16小时。在减压下浓缩残余物,得到粗产物3-甲基环己-3-烯-1-酮(50g粗物质),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=111[M+H]$^+$。

[0444] 1-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚-3-酮

[0445] 

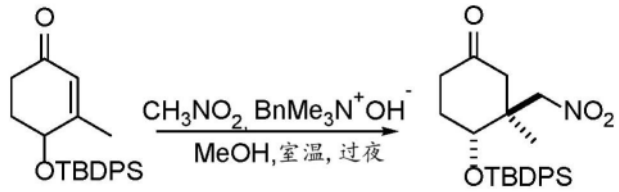
[0446] 在0℃下将3-氯过氧苯甲酸(101.97g,590.90mmol,1.3当量)添加到3-甲基环己-3-烯-1-酮(50g,454.54mmol,1当量)在二氯甲烷(500mL)中的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌3小时,用500mL饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应并搅拌5分钟。分离各层并用二氯甲烷(2×500mL)萃取水层。将合并的有机物用饱和碳酸氢钠水溶液(3×500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物1-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚-3-酮(54g粗物质),为浅黄色油。^{1}H NMR(400MHz,Chloroform-d)δ3.23(d,J=2.9Hz,1H),2.80(d,J=19.0Hz,1H),2.59(dd,J=19.0,0.9Hz,1H),2.43-2.33(m,2H),2.23-2.14(m,2H),1.38(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=127[M+H]$^+$。

[0447] 4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环己-2-烯-1-酮

[0448] 

[0449] 在氮气氛下将叔丁基二苯基甲硅烷基氯(117.80g,428.57mmol,1当量)添加到1-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚-3-酮(54g,428.57mmol,1当量)、二异丙基乙胺(110.78g,857.14mmol,2当量)和4-二甲基氨基吡啶(10.47g,85.71mmol,0.2当量)在二氯甲烷(600mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌72小时。将反应混合物倒入500mL二氯甲烷和500mL水中并分离各层。将有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将具有所需质量信号的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环己-2-烯-1-酮(60g,对于4个步骤,31.3%产率),为浅黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=365[M+H]$^+$。

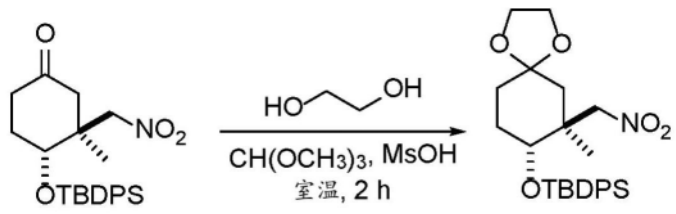
[0450] 外消旋-(3S,4R)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-甲基-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮

[0451] 

(+/-)

[0452] 将硝基甲烷(4.01g,65.75mmol,1.2当量)添加到4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环己-2-烯-1-酮(20g,54.94mmol,1当量)和苄基三甲基氢氧化铵(13.75g,82.41mmol,1.5当量)在甲醇(100mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜并在真空下浓缩,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-(3S,4R)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-甲基-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮(18g,77.1%产率),为浅黄色油。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.62-7.49(m,4H),7.42-7.36(m,6H),4.41-4.33(m,2H),3.65-3.59(m,1H),2.34-1.99(m,6H),1.09-0.98(m,12H)。LCMS(ESI-MS)m/z=426[M+H]$^+$。

[0453] 外消旋-叔丁基(((7S,8R)-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)氧基)二苯基硅烷

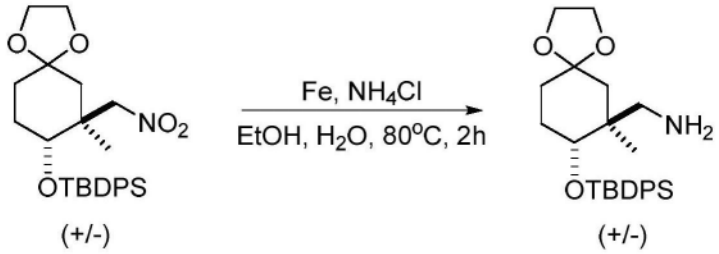
[0454] 

(+/-) (+/-)

[0455] 将乙二醇(4.33g,69.72mmol,1.5当量)添加到外消旋-(3S,4R)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-甲基-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮(19.8g,46.58mmol,1当量)和三甲氧基甲烷(7.40g,69.72mmol,1.5当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后在冰浴中冷却至0℃。向该混合物中逐滴添加甲磺酸(0.67g,6.97mmol,0.15当量)。将所得混合物从浴中去除并使其温热至室温并搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-叔丁基(((7S,8R)-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)氧基)二苯基硅烷(18.5g,84.7%产率),为浅黄色油。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.62-7.49(m,4H),7.42-7.36(m,6H),4.41-4.33(m,2H),3.50-3.34(m,4H),3.25-3.19(m,1H),1.65-1.49(m,6H),1.09(s,9H),0.98(s,3H)。

[0456] LCMS(ESI-MS)m/z=470[M+H]$^+$。

[0457] 外消旋-((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺

[0458] 

(+/-) (+/-)

[0459] 将铁粉(21.75g,389.4mmol,10当量)添加到外消旋-叔丁基(((7S,8R)-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)氧基)二苯基硅烷(18.3g,39.01mmol,1当量)和氯化铵(8.33g,155.76mmol,4当量)在乙醇(120mL)和水(40mL)的混合溶剂中的溶液中。将所得混合物加热至80℃并搅拌2小时。在冷却至室温后,过滤所得混合物,用乙醇(2×200mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到粗产物外消旋-((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(17g粗物质),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=440[M+H]$^+$。

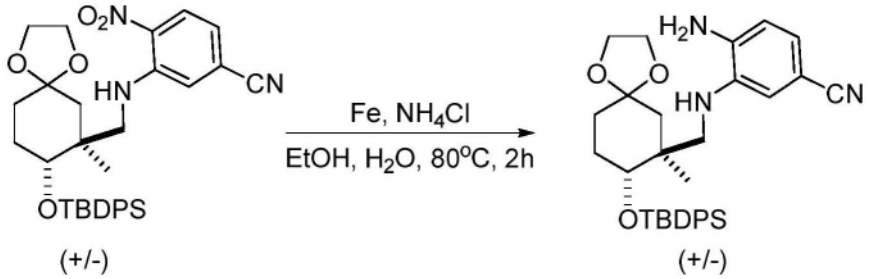
[0460] 外消旋-3-((((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苄腈

[0461] 

(+/-) (+/-)

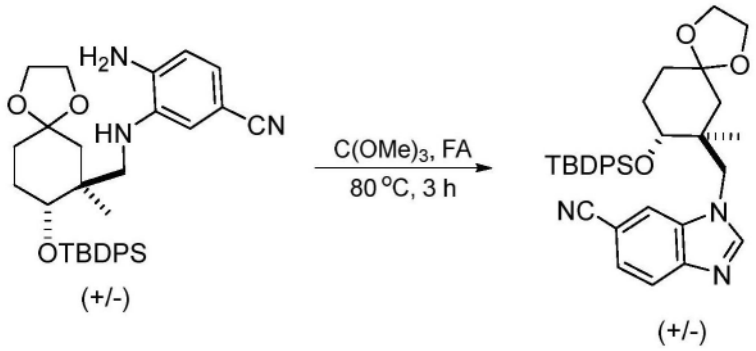
[0462] 将碳酸钾(10.68g,77.3mmol,2当量)添加到外消旋-((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(17g,38.7mmol,1当量)和3-氟-4-硝基苯腈(6.41g,38.7mmol,1当量)在乙腈(150mL)中的溶液中。将所得混合物加热至40℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,用水(200mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至15%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将具有所需质量信号的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-3-((((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-氨基)-4-硝基苯腈(14g,对于2个步骤,61.3%产率),为橙色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30-8.26(m,1H),7.61-7.48(m,4H),7.41-7.34(m,7H),7.15(dd,J=8.2,4.6Hz,1H),6.74(s,1H),3.59-3.57(m,4H),3.44-3.34(m,1H),3.02-2.99(m,1H),2.88-2.85(m,1H),1.85-1.30(m,6H),1.07(s,9H),0.94(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=586[M+H]$^+$。

[0463] 外消旋-4-氨基-3-((((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈

[0464] 

[0465] 将铁粉(13.34g,238.91mmol,10当量)添加到外消旋-3-((((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-氨基)-4-硝基苯腈(14g,23.93mmol,1当量)和氯化铵(5.11g,95.56mmol,4当量)在乙醇(120mL)和水(40mL)的混合溶剂中的溶液中。将所得混合物加热至80℃并搅拌2小时。在冷却至室温后,过滤所得混合物,用乙醇(2×200mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到粗产物外消旋-4-氨基-3-((((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(13g粗物质),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=556[M+H]$^+$。

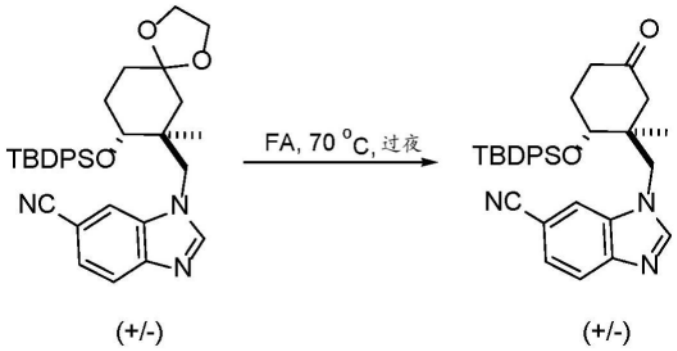
[0466] 外消旋-1-(((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0467] 

[0468] 将甲酸(1.08g,23.38mmol,1当量)添加到外消旋-4-氨基-3-((((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(13g,23.4mmol,1当量)在三甲氧基甲烷(71.95g,678mmol,29当量)中的溶液中。将所得混合物加热至80℃,搅拌3小时并在真空下浓缩,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至100%的乙酸乙酯/石油醚洗脱。将具有所需质量信号的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-1-(((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10g,对于2个步骤,73.9%产率),为粉红色固体。

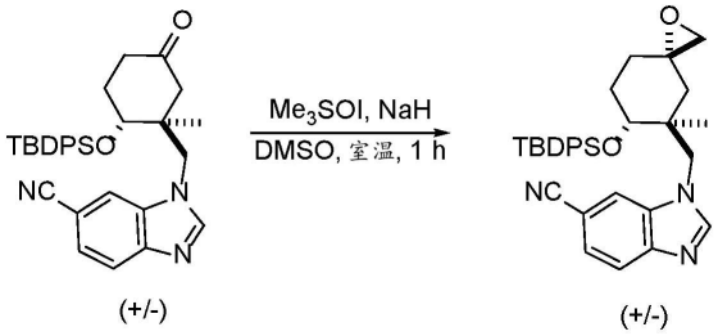
[0469] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40-8.35(m,1H),7.98-7.93(m,1H),7.82-7.79(m,1H),7.63-7.51(m,5H),7.36-7.29(m,6H),3.59-3.46(m,6H),3.44-3.34(m,1H),1.59-1.43(m,6H),1.01(s,9H),0.98(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=566[M+H]$^+$。

[0470] 外消旋-1-(((1S,2R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0471] 

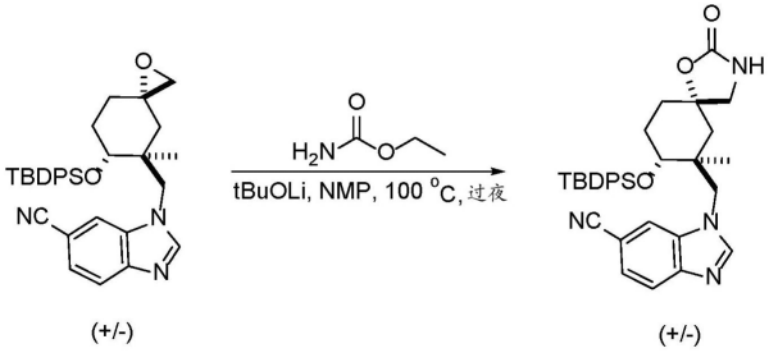
[0472] 将外消旋-1-(((7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10g,17.7mmol,1当量)在甲酸(100mL)中的溶液在70℃下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1-(((1S,2R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H苯并[d]咪唑-6-甲腈(10g粗物质),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=522 $[M+H]^+$。

[0473] 外消旋-1-(((3S,5S,6R)-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0474] 

[0475] 将氢化钠(60%在矿物油中,3.07g,76,6mmol,4当量)添加到碘化三甲基氧化锍(16.87g,76,6mmol,4当量)在二甲基亚砜(100mL)中的溶液中并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。向该混合物中逐滴添加外消旋-1-(((1S,2R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10g,19.19mmol,1当量)在二甲基亚砜(100mL)中的溶液。在8分钟后,将反应混合物冷却至0℃,用200mL水缓慢淬灭并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1-(((3S,5S,6R)-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10g粗物质),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=536 $[M+H]^+$。

[0476] 外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0477] 

[0478] 将叔丁醇锂(2.99g,37.32mmol,2当量)添加到氨基甲酸乙酯(33.21g,373.20mmol,20当量)在N-甲基吡咯烷酮(100mL)中的溶液中。在室温下搅拌5分钟后,逐滴添加外消旋-1-(((3S,5S,6R)-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10g,18.69mmol,1当量)在N-甲基吡咯烷酮(100mL)中的溶液。随后将反应混合物加热至100℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,用水(200mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至2%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将具有所需质量信号的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(5.5g,对于3个步骤,53.8%产率),为淡粉色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40-8.35(m,1H),7.98-7.93(m,1H),7.82-7.79(m,1H),7.63-7.51(m,5H),7.36-7.29(m,6H),6.50(s,1H),3.59-3.46(m,2H),3.44-3.34(m,1H),3.25-3.20(m,2H),1.79-1.45(m,6H),1.22(s,9H),0.97(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=579[M+H]$^+$。

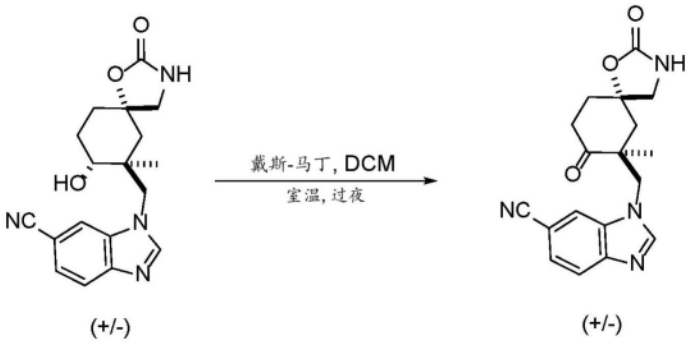
[0479] 外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-羟基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0480] 

[0481] 将外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(579mg,1mmol,1当量)添加到四丁基氟化铵在四氢呋喃(1M,1mL,1mmol,1当量)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜。第二天,将碳酸钙(200.18mg,2mmol,2当量)和DOWEX 50WX8-400(800mg,1当量)添加到反应混合物中,随后添加甲醇(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌1小时并过滤,用甲醇(2×10mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将具有所需质量信号的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-羟基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-

1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(270mg,79.4%产率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30(s,1H),7.98-7.93(m,1H),7.82-7.79(m,1H),7.63-7.51(m,1H),6.45(s,1H),4.75(s,1H),3.63-3.59(m,2H),3.47-3.35(m,1H),3.25-3.20(m,2H),1.81-1.47(m,6H),0.97(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=341[M+H]$^+$。

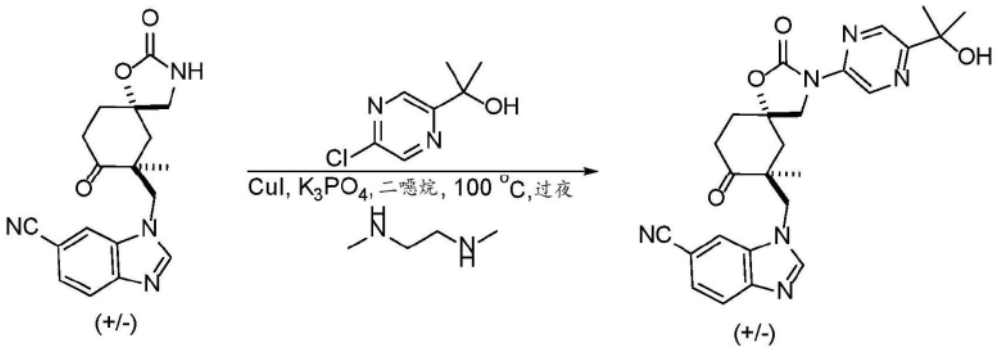
[0482] 外消旋-1-(((5S,7S)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0483] 

[0484] 将戴斯-马丁(Dess-Martin)高碘酸烷(224.45mg,0.53mmol,1.2当量)添加到外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-羟基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(150mg,0.44mmol,1当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至2%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将具有所需质量信号的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7S)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(130mg,87.18%产率),为白色固体。

[0485] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30(s,1H),7.98-7.93(m,1H),7.82-7.79(m,1H),7.63-7.51(m,1H),6.45(s,1H),3.63-3.59(m,2H),3.25-3.20(m,2H),2.35-2.29(m,2H),2.11-1.85(m,4H),1.12(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=339[M+H]$^+$。

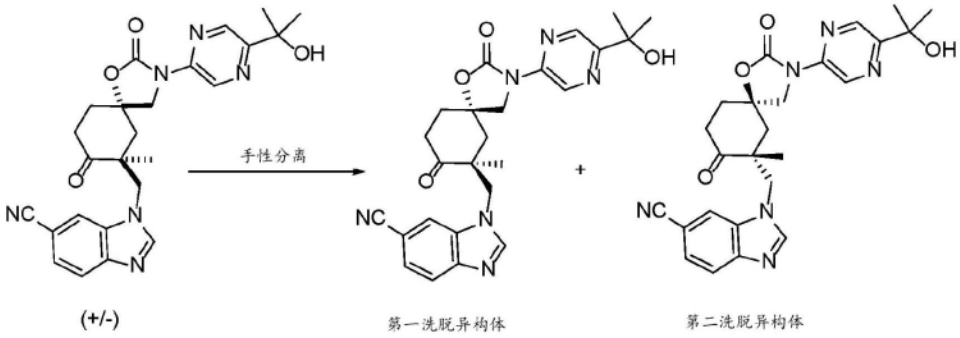
[0486] 外消旋-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0487] 

[0488] 在氮气氛下将碘化铜(I)(72.37mg,0.38mmol,1当量)添加到外消旋-1-(((5S,7S)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(130mg,0.38mmol,1当量)、2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(65.74mg,0.38mmol,1当量)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(66.88mg,0.76mmol,2当量)和磷酸三钾(161.32mg,0.76mmol,2当量)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中。将所得混合物加热至100℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,过滤所得混合物并在真空下浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至3%的

甲醇/二氯甲烷洗脱。将具有所需质量信号的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg,54.7%产率),为浅黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.27(s,1H),8.64(d,J=4.0Hz,1H),8.32(d,J=10.1Hz,2H),7.86-7.79(m,1H),7.60(t,J=5.6Hz,1H),5.44(d,J=3.3Hz,1H),4.85(d,J=14.7Hz,1H),4.60(d,J=14.9Hz,1H),4.16(d,J=10.1Hz,1H),4.05(d,J=10.5Hz,1H),3.19(s,1H),2.58(d,J=12.4Hz,2H),2.46-2.19(m,3H),1.47(t,J=3.2Hz,6H),0.95(d,J=3.6Hz,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=475[M+H]$^+$。

[0489] 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5R,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

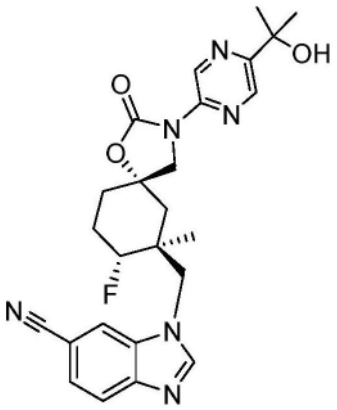
[0490] 

[0491] 将外消旋-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg,0.21mmol,1当量)通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK ID,2*25cm,5μm;流动相A:EtOH--HPLC,流动相B:MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC;流速:13mL/min;梯度:在13min内,50%B至50%B;波长:220/254nm;RT1(min):8.31;RT2(min):23.51;样品溶剂:EtOH:DCM=1:1--HPLC;注射体积:2mL。将所需级分合并并冻干,得到产物:

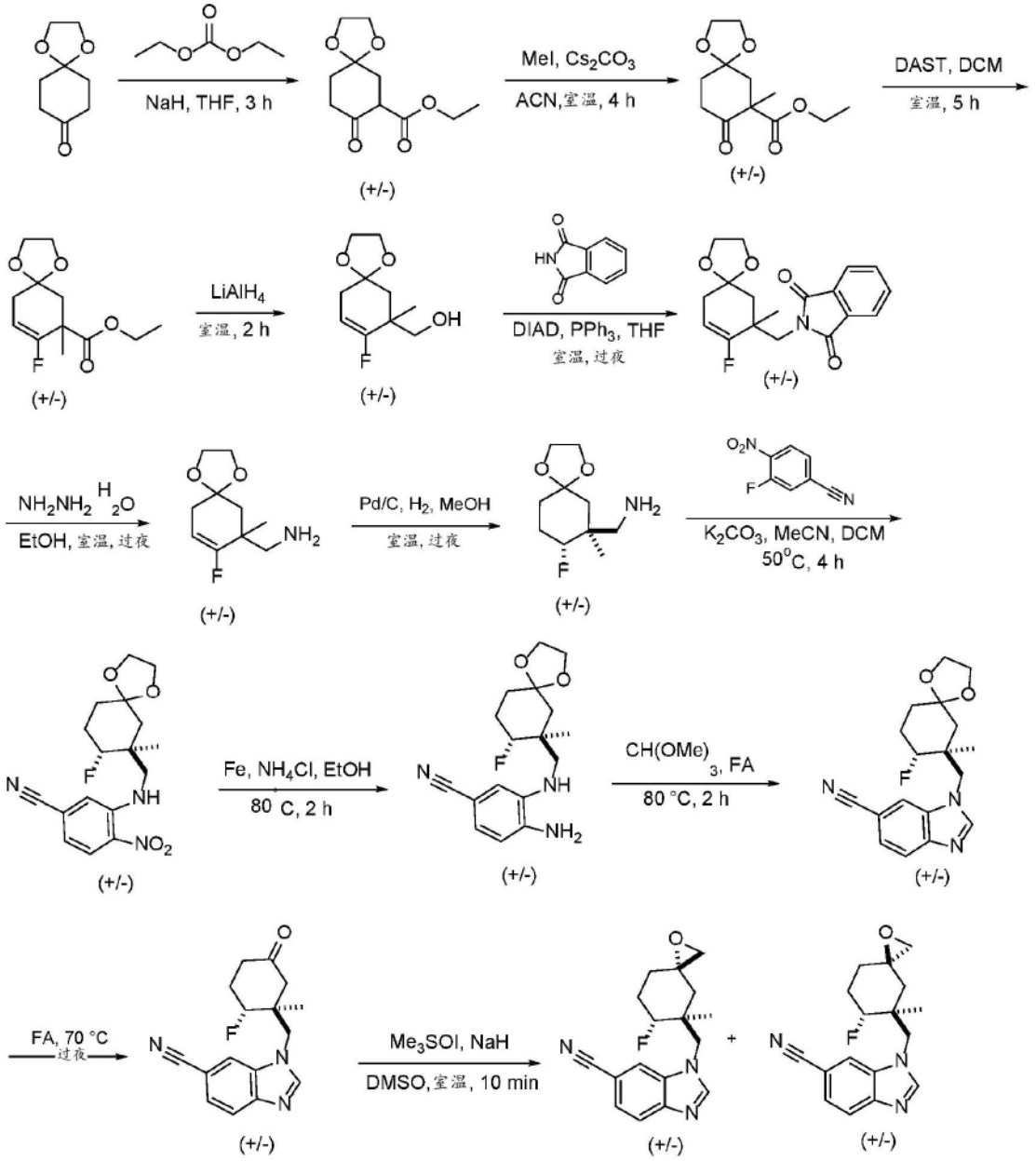
[0492] 第一洗脱异构体:1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(25.6mg,98.8%纯度,98.5%ee,25.6%产率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.27(s,1H),8.64(d,J=4.0Hz,1H),8.32(d,J=10.1Hz,2H),7.86-7.79(m,1H),7.60(t,J=5.6Hz,1H),5.44(d,J=3.3Hz,1H),4.85(d,J=14.7Hz,1H),4.60(d,J=14.9Hz,1H),4.16(d,J=10.1Hz,1H),4.05(d,J=10.5Hz,1H),3.19(s,1H),2.58(d,J=12.4Hz,2H),2.46-2.19(m,3H),1.47(t,J=3.2Hz,6H),0.95(d,J=3.6Hz,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=475[M+H]$^+$。

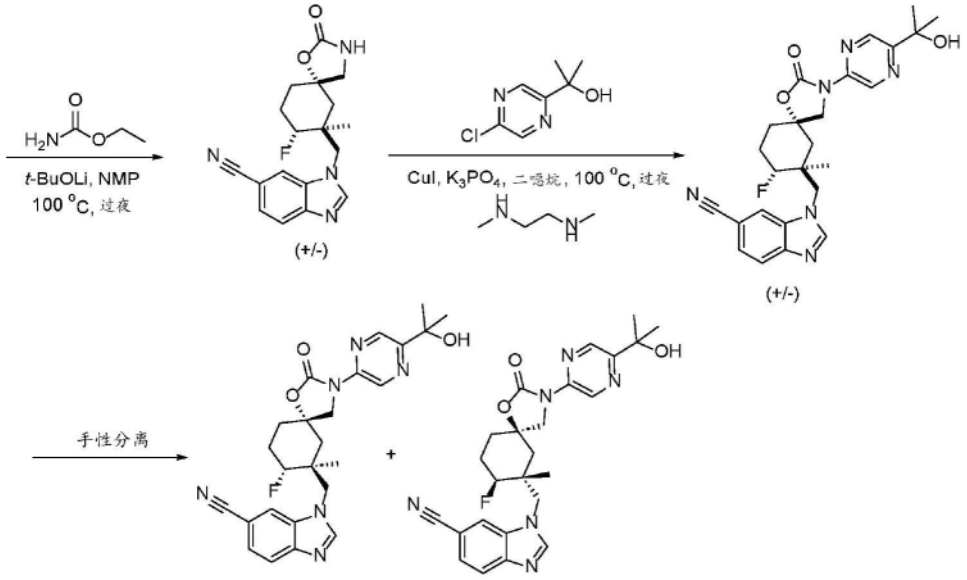
[0493] 第二洗脱异构体:1-(((5R,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(22.7mg,99.6%纯度,100%ee,22.7%产率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.27(s,1H),8.64(d,J=4.0Hz,1H),8.32(d,J=10.1Hz,2H),7.86-7.79(m,1H),7.60(t,J=5.6Hz,1H),5.44(d,J=3.3Hz,1H),4.85(d,J=14.7Hz,1H),4.60(d,J=14.9Hz,1H),4.16(d,J=10.1Hz,1H),4.05(d,J=10.5Hz,1H),3.19(s,1H),2.58(d,J=12.4Hz,2H),2.46-2.19(m,3H),1.47(t,J=3.2Hz,6H),0.95(d,J=3.6Hz,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=475[M+H]$^+$。

[0494] 实施例5.1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0495] 

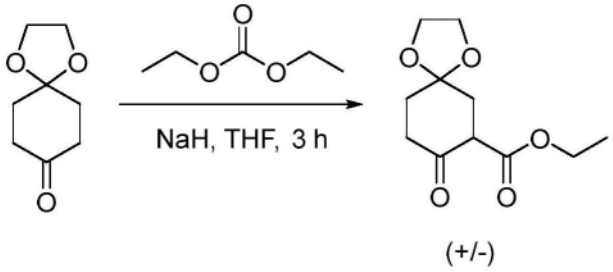
[0496] 反应方案

[0497] 

[0498] 

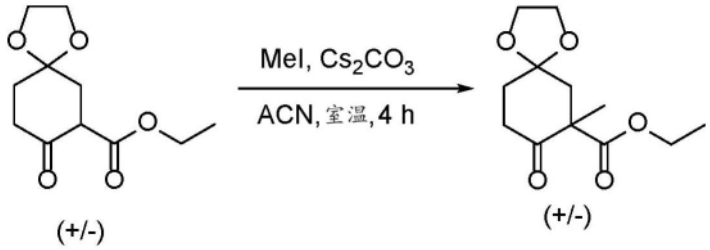
[0499] 详细程序

[0500] 外消旋-8-氧代-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯

[0501] 

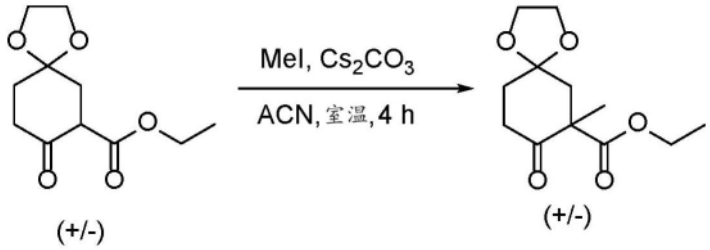
[0502] 将碳酸二乙酯(94g,79.6mmol)和氢化钠(60%在矿物油中,37.5g,93.8mmol)在四氢呋喃(800mL)中的混合物加热至回流,然后添加1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-酮(50.0g,32.0mmol)在四氢呋喃(230mL)中的溶液。将所得混合物搅拌3小时,然后冷却至室温。添加水(500mL)和乙酸(500mL)以终止反应。然后用乙酸乙酯(3×500mL)萃取所得溶液,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到外消旋-8-氧代-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯(52g,0.23mol),为黄色油。其未经进一步纯化即使用。LCMS(ESI-MS)m/z=229.1[M+H]$^+$。

[0503] 外消旋-7-甲基-8-氧代-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯

[0504] 

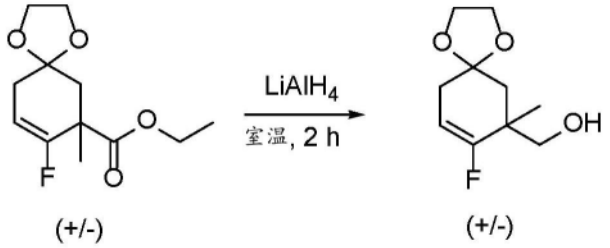
[0505] 将碘甲烷(48.5g,341mmol)添加到外消旋-8-氧代-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯(52g,228mmol)乙基和碳酸铯(149g,456mmol)在乙腈(600mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌4小时。过滤混合物并浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至30%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到产物外消旋-7-甲基-8-氧代-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯(45g,81.5%),为浅黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=243.1[M+H]$^+$。

[0506] 外消旋-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-甲酸乙酯

[0507] 

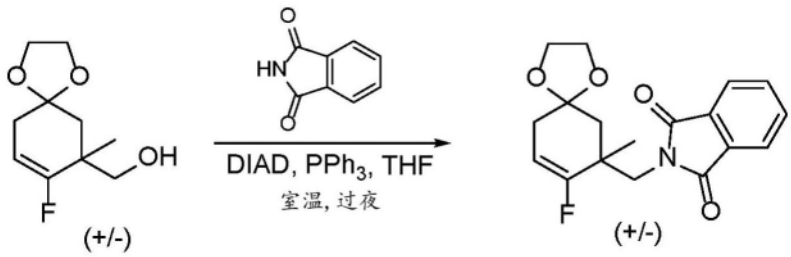
[0508] 在0℃下向外消旋-7-甲基-8-氧代-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯(30g,124mmol)在二氯甲烷(500mL)中的混合物中添加二乙氨基三氟化硫(39.9g,248mmol)。将溶液温热至室温并搅拌5小时。然后在0℃下将混合物缓慢添加到搅拌的碳酸氢钠水溶液(600mL)中,并且用二氯甲烷(3×300mL)萃取所得溶液。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到外消旋-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-甲酸乙酯(35g粗物质)。LCMS(ESI-MS)m/z=245.1[M+H]$^+$。

[0509] 外消旋-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲醇

[0510] 

[0511] 在0℃下向外消旋-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-甲酸乙酯(35g,143mmol)在四氢呋喃(600mL)中的混合物中添加氢化铝锂(115mL,286mmol),将混合物在室温下搅拌2小时,然后用冷乙醇淬灭混合物。过滤所得混合物并浓缩滤液,得到粗产物外消旋-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲醇(30g粗物质)。LCMS(ESI-MS)m/z=203.1[M+H]$^+$。

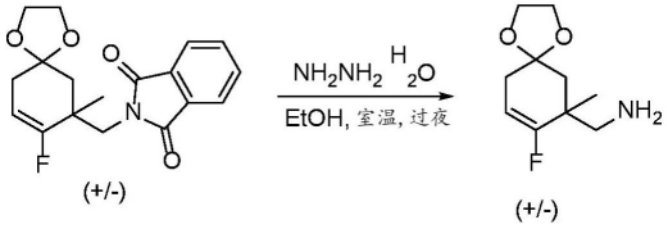
[0512] 外消旋-2-((8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0513] 

[0514] 向外消旋-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲醇(25g,124mmol)、异吲哚啉-1,3-二酮(20g,136mmol)和磷酸三苯酯(48.6g,185mmol)在四氢呋喃(300mL)中的混合物中添加偶氮二甲酸二异丙酯(37.5g,185mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,并且第二天早上将混合物倒入冰水(200mL)中。用乙酸乙酯(3×200mL)萃取所得溶液,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至40%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到产物外消旋-2-((8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(18g,43.9%),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z

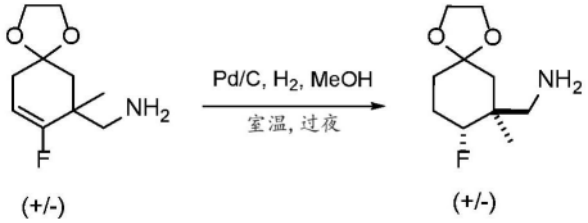
=332.1[M+H]$^+$。

[0515] 外消旋-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲胺

[0516] 

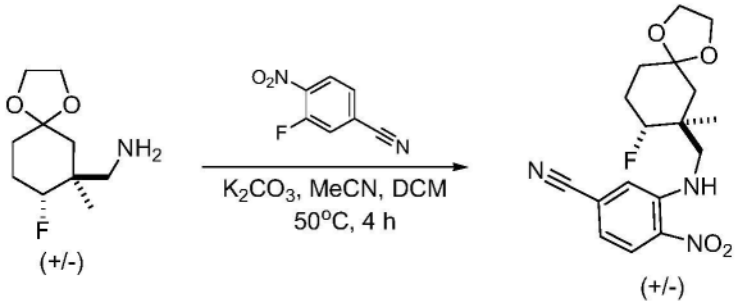
[0517] 向外消旋-2-((8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(18g,54mmol)在乙醇(100mL)中的混合物中添加肼(17g,272mmol,80%)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后用水(300mL)稀释。用乙酸乙酯(3×200mL)萃取所得溶液,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到产物外消旋-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲胺(8g粗物质)。LCMS(ESI-MS)m/z=202.1[M+H]$^+$。

[0518] 外消旋-((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺

[0519] 

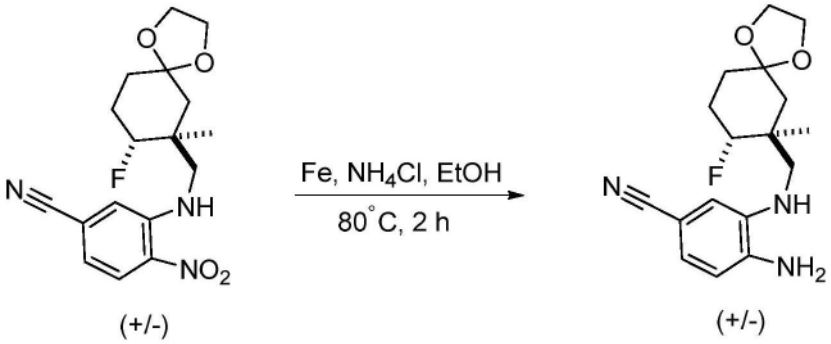
[0520] 向外消旋-(8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基)甲胺(8g,39.8mmol)在甲醇(80mL)中的混合物中添加钯碳(4g,50重量%,10%在碳上)。将混合物在氢气气氛(2atm)下在室温下搅拌过夜。过滤悬浮液并在真空下浓缩滤液,得到外消旋-((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(7.2g粗物质),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=204.1[M+H]$^+$。

[0521] 外消旋-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苄腈

[0522] 

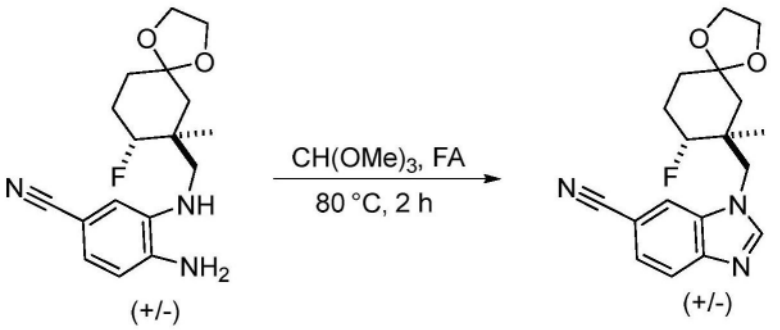
[0523] 向外消旋-((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(7.2g,35.4mmol)和3-氟-4-硝基苯腈(5.88g,35.4mmol)在乙腈(100mL)中的混合物中添加碳酸钾(9.79g,70.8mmol),并且将所得混合物在50℃下搅拌4小时。过滤悬浮液并用水(200mL)稀释滤液,然后用二氯甲烷(3×200mL)萃取所得溶液,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至15%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到产物外消旋-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(6g,48.4%),为橙色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=350.1[M+H]$^+$。

[0524] 外消旋-4-氨基-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈

[0525] 

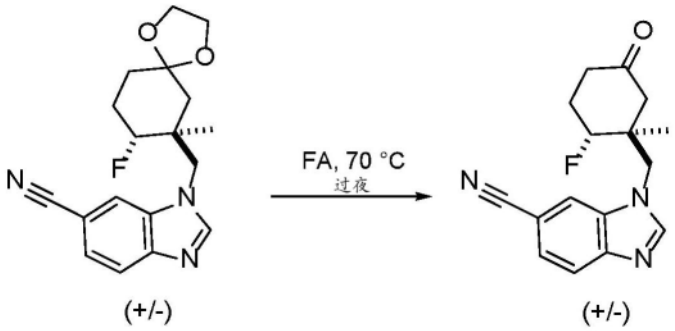
[0526] 向外消旋-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(5.5g,15.7mmol)和氯化铵(4.21g,78.7mmol)在乙醇(100mL)和水(30mL)中的混合物中添加铁(4.40g,78.7mmol),将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温并过滤。在真空下浓缩滤液,得到外消旋-4-氨基-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(4.2g粗物质),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=320.2[M+H]$^+$。

[0527] 外消旋-1-(((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0528] 

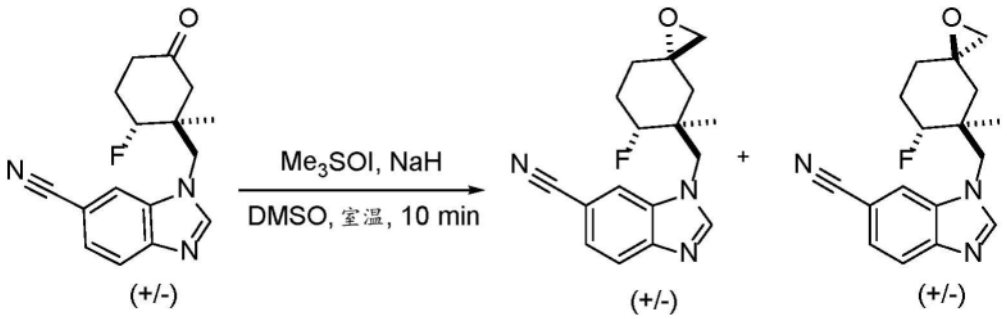
[0529] 向外消旋-4-氨基-3-((((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(4.2g,13.2mmol)和三甲氧基甲烷(2.09g,19.7mmol)在乙腈(20mL)中的混合物中添加甲酸(0.91g,19.7mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时,然后冷却至室温。在真空下浓缩所得溶液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至45%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到产物外消旋-1-(((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(4g,92.3%),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=330.2[M+H]$^+$。

[0530] 外消旋-1-(((1S,2R)-2-氟-1-甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0531] 

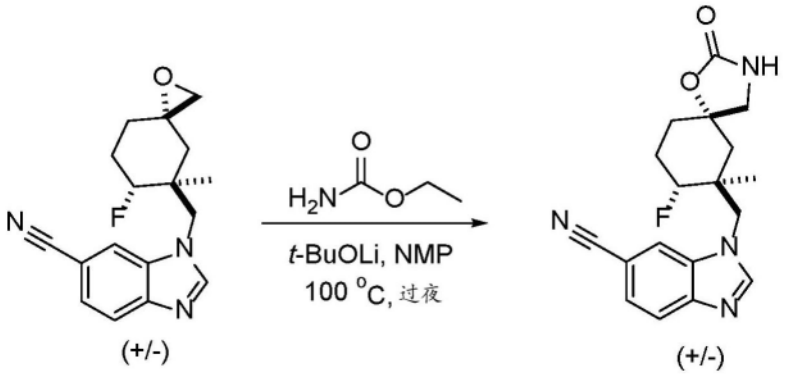
[0532] 将甲酸(15mL)添加到外消旋-1-(((7S,8R)-8-氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(4g,12.1mmol)中。将混合物在70℃下搅拌过夜并浓缩,得到产物外消旋-1-(((1S,2R)-2-氟-1-甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.6g粗物质),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=286.1[M+H]$^+$。

[0533] 外消旋-1-(((3S,5S,6R)-6-氟-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((3R,5S,6R)-6-氟-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0534] 

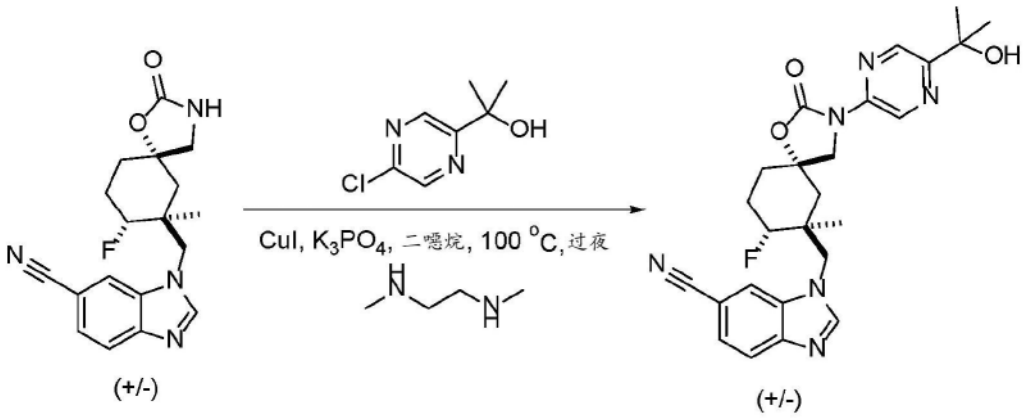
[0535] 向碘化三甲基氧化锍(5.24g,23.8mmol)在DMSO(50mL)中的混合物中添加氢钠(60%在矿物油中,1.43g,35.7mmol)。将混合物在10℃下搅拌10分钟,然后添加外消旋-1-(((1S,2R)-2-氟-1-甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.4g,11.9mmol),接着将混合物在室温下搅拌10分钟,然后用氯化铵水溶液(200mL)淬灭。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取所得溶液,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。为了分离非对映异构体,将残余物通过反相色谱纯化,用0%至45%的乙腈/水洗脱,得到更具极性的外消旋-1-(((3R,5S,6S)-6-氟-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(600mg),为浅黄色固体。用乙腈/水(55%)进一步洗脱,得到极性较小的外消旋-1-(((3S,5S,6R)-6-氟-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.2g),为浅黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=300.1[M+H]$^+$。

[0536] 外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0537] 

[0538] 将氨基甲酸乙酯(1.49g,16.7mmol)和叔丁醇锂(401mg,5.01mmol)在N-甲基吡咯烷酮(10mL)中的混合物在室温下搅拌10分钟,然后添加外消旋-1-(((3S,5S,6R)-6-氟-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500mg,1.67mmol)并将混合物在100℃下搅拌过夜。第二天,混合物用水(60mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取溶液。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至100%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到产物外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400mg),为无色油。LCMS(ESI-MS)m/z=343.1[M+H]$^+$。

[0539] 外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

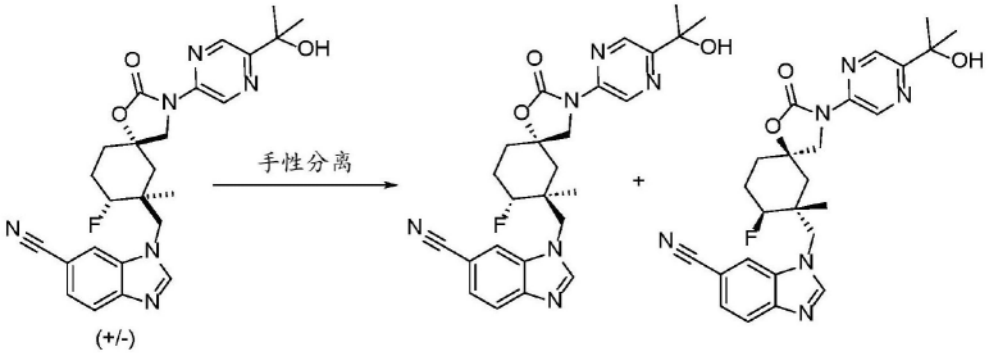
[0540] 

[0541] 在氮气氛下将碘化铜(I)(110.46mg,0.58mmol,1当量)添加到外

[0542] 消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg,0.58mmol,1当量)、2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(100.34mg,0.58mmol,1当量)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(102.08mg,1.16mmol,2当量)和磷酸三钾(246.23mg,1.16mmol,2当量)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中。将所得混合物加热至100℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,过滤所得混合物并在真空下浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至3%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将具有所需质量信号的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg,71.43%产率),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(d,J=1.5Hz,1H),8.59(d,J=1.5Hz,1H),8.45(s,1H),8.26(d,J=1.5Hz,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.60(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),5.42(s,1H),4.67-4.50(m,1H),4.38-4.25(m,2H),3.83(d,J=

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

[0543] 1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

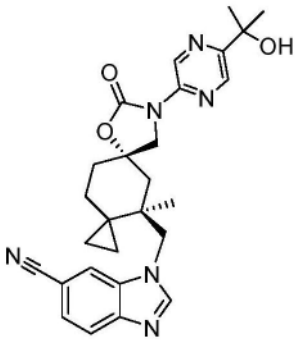
[0544] 

[0545] 将外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg,0.42mmol,1当量)通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IF,2*25cm,5μm;流动相A:MtBE(0.5%2MNH$_3$-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:14mL/min;梯度:在29min内,30%B至30%B;波长:220/254nm;RT1(min):13.529;RT2(min):21.063;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:0.8mL。将所需级分合并并冻干,得到产物:

[0546] 实施例5A(第一洗脱异构体):1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(77.3mg,97.0%纯度,100%ee,38.65%产率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ 9.18(d,J＝1.5Hz,1H),8.59(d,J＝1.5Hz,1H),8.45(s,1H),8.26(d,J＝1.5Hz,1H),7.84(d,J＝8.4Hz,1H),7.60(dd,J＝8.3,1.5Hz,1H),5.42(s,1H),4.67-4.50(m,1H),4.38-4.25(m,2H),3.83(d,J＝2.0Hz,2H),2.12-1.99(m,2H),1.97-1.88(m,2H),1.80-1.69(m,2H),1.44(d,J＝2.3Hz,6H),1.19(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z＝479[M+H]$^+$。

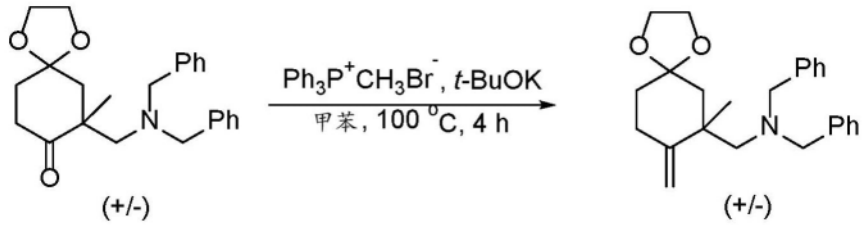
[0547] 实施例5B(第二洗脱异构体):1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(76.5mg,99.5%纯度,100%ee,38.25%产率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ 9.18(d,J＝1.5Hz,1H),8.59(d,J＝1.5Hz,1H),8.45(s,1H),8.26(d,J＝1.5Hz,1H),7.84(d,J＝8.4Hz,1H),7.60(dd,J＝8.3,1.5Hz,1H),5.42(s,1H),4.67-4.50(m,1H),4.38-4.25(m,2H),3.83(d,J＝2.0Hz,2H),2.12-1.99(m,2H),1.97-1.88(m,2H),1.80-1.69(m,2H),1.44(d,J＝2.3Hz,6H),1.19(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z＝479[M+H]$^+$。通过X射线晶体结构分析确认结构。

[0548] 实施例6.1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0549] 

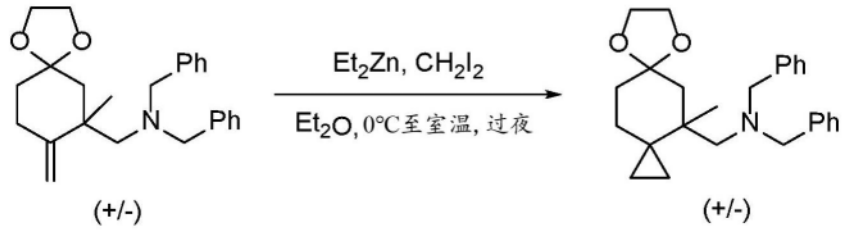
[0550] 详细程序

[0551] 外消旋-N,N-二苄基-1-(7-甲基-8-亚甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺

[0552] 

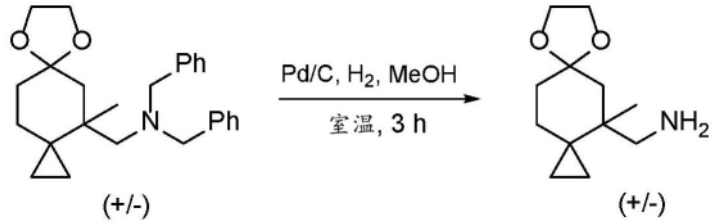
[0553] 向甲基三苯基溴化鏻(70.6g,198mmol)在甲苯(600mL)中的混合物中添加2-甲基丙-2-醇钾(22.2g,198mmol),将混合物在室温下搅拌10分钟,然后添加外消旋-7-((二苄基氨基)甲基)-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-酮(50g,132mmol)。将混合物在100℃下搅拌4小时,然后冷却至室温。混合物用水(600mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×400mL)萃取所得溶液。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到外消旋-N,N-二苄基-1-(7-甲基-8-亚甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(45g),为无色油。LCMS(ESI-MS)m/z=378.2$[M+H]^+$。

[0554] 外消旋-N,N-二苄基-1-(4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲胺

[0555] 

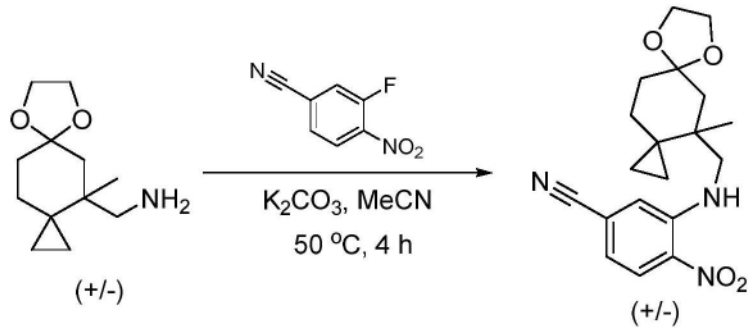
[0556] 在0℃下向外消旋-N,N二苄基-1-(7-甲基-8-亚甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(45g,119mmol)在乙醚(600mL)中的混合物中添加二乙基锌(1M在THF中,358mL,358mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后添加二碘甲烷(95.8g,358mmol),并且将所得溶液温热至室温并搅拌过夜。将混合物通过氯化铵水溶液(600mL)淬灭,然后将用DCM(3×200mL)萃取所得溶液,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到外消旋-N,N-二苄基-1-(4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲胺(5g),为无色油。LCMS(ESI-MS)m/z=392.3$[M+H]^+$。

[0557] 外消旋-(4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲胺

[0558] 

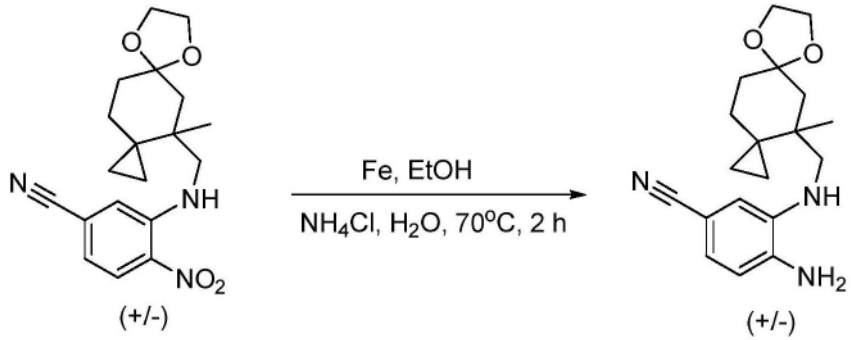
[0559] 向外消旋-N,N-二苄基-1-(4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲胺(4g,10.2mmol)在甲醇(100mL)中的溶液中添加钯(2g,50重量%,10%在碳上)。将悬浮液在氢气气氛下搅拌3小时,然后过滤。浓缩滤液,得到粗产物外消旋-(4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲胺(2g粗产物),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=212.2[M+H]$^+$。

[0560] 外消旋-3-(((4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)氨基)-4-硝基苄腈

[0561] 

[0562] 向外消旋-(4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲胺(2.2g,10.4mmol)和3-氟-4-硝基苯腈(1.73g,10.4mmol)在乙腈(30mL)中的混合物中添加碳酸钾(4.32g,31.2mmol)。将混合物在50℃下搅拌4小时,然后冷却至室温。过滤混合物并浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至18%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到外消旋-3-(((4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(3.7g,99.4%),为橙色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=358.2[M+H]$^+$。

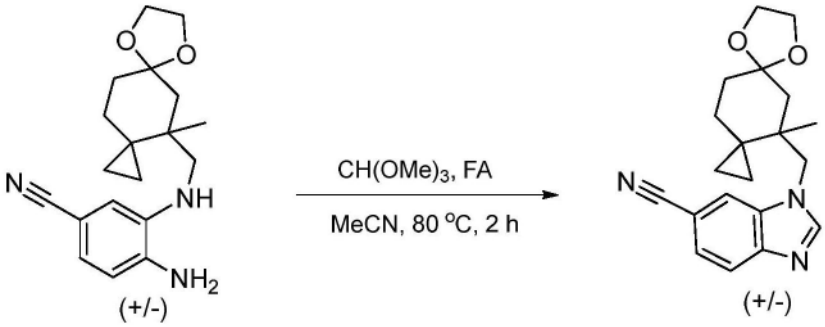
[0563] 外消旋-4-氨基-3-(((4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)氨基)-苄腈

[0564] 

[0565] 向外消旋-3-(((4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(3.7g,10.4mmol)和氯化铵(2.77g,51.8mmol)在乙醇(50mL)中的混合物中添加铁(2.89g,51.8mmol),将混合物在70℃下搅拌2小时,然后冷却至室温。然后将混合物过滤,用水(50mL)稀释滤液并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到产物外消旋-4-氨基-3-(((4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)氨基)苄腈

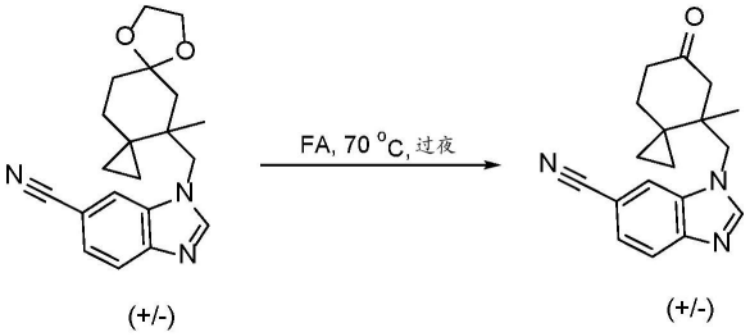
(3.3g,97.3%),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=328.2[M+H]$^+$。

[0566] 外消旋-1-((4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0567] 

[0568] 向外消旋-4-氨基-3-(((4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)氨基)苄腈(3.2g,9.77mmol)在乙腈(30mL)中的混合物中添加三甲氧基甲烷(1.56g,14.7mmol)和甲酸(0.67g,14.7mmol),将所得混合物在80℃下搅拌2小时并冷却至室温。将混合物浓缩,得到粗产物,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至30%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到外消旋-1-((4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3g,90.9%),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=338.2[M+H]$^+$。

[0569] 外消旋-1-((4-甲基-6-氧代螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0570] 

[0571] 将甲酸(20mL)添加到外消旋-1-((4-甲基-7,10-二氧杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3g,8.89mmol)中,将混合物在70℃下搅拌过夜,然后冷却至室温。浓缩溶液,得到产物外消旋-1-((4-甲基-6-氧代螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2.3g),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=294.2[M+H]$^+$。

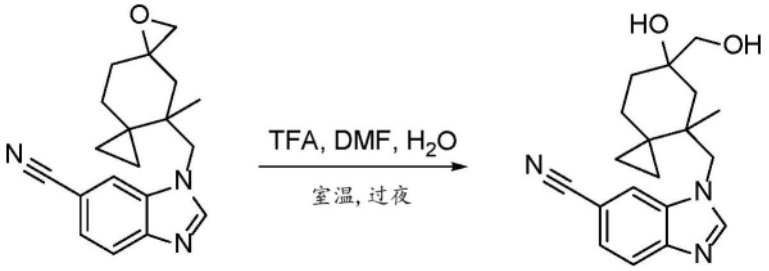
[0572] 1-(5-甲基-1-氧杂二螺[2.2.26.23]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0573] 

[0574] 向外消旋-1-((4-甲基-6-氧代螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2g,6.82mmol)和碘化三甲基氧化锍(1.95g,8.86mmol)在甲基亚砜(30mL)中的混合物中

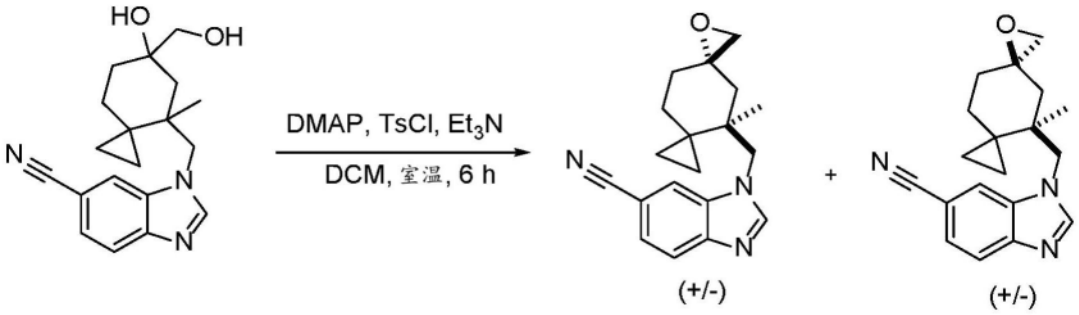
添加叔丁醇钾(0.99g,8.86mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后用氯化铵水溶液(50mL)淬灭,用二氯甲烷(3×30mL)萃取所得溶液。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至80%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到1-((5-甲基-1-氧杂二螺[2.2.26.23]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.7g),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=308.2[M+H]$^+$。

[0575] 1-((6-羟基-6-(羟甲基)-4-甲基螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0576] 

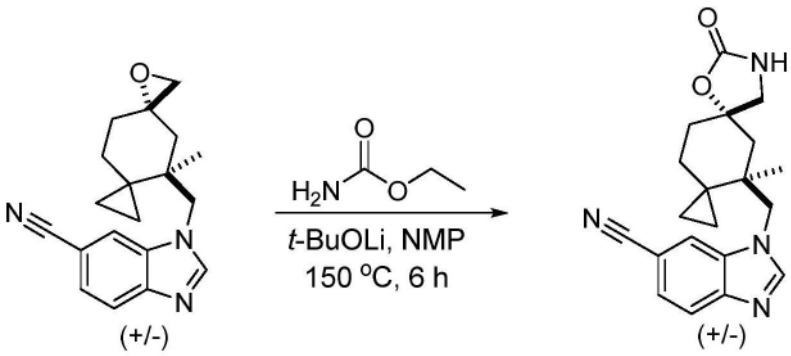
[0577] 向1-((5-甲基-1-氧杂二螺[2.2.26.23]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.7g,5.53mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)和水(10mL)中的混合物中添加三氟乙酸(1.26g,11.1mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并用碳酸氢钠水溶液(50mL)稀释。将所得溶液用二氯甲烷(3×30mL)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物1-((6-羟基-6-(羟甲基)-4-甲基螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2.02g),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=326.2[M+H]$^+$。

[0578] 外消旋-1-(((3S,5R)-5-甲基-1-氧杂二螺[2.2.2^6.2^3]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((3R,5R)-5-甲基-1-氧杂二螺[2.2.2^6.2^3]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0579] 

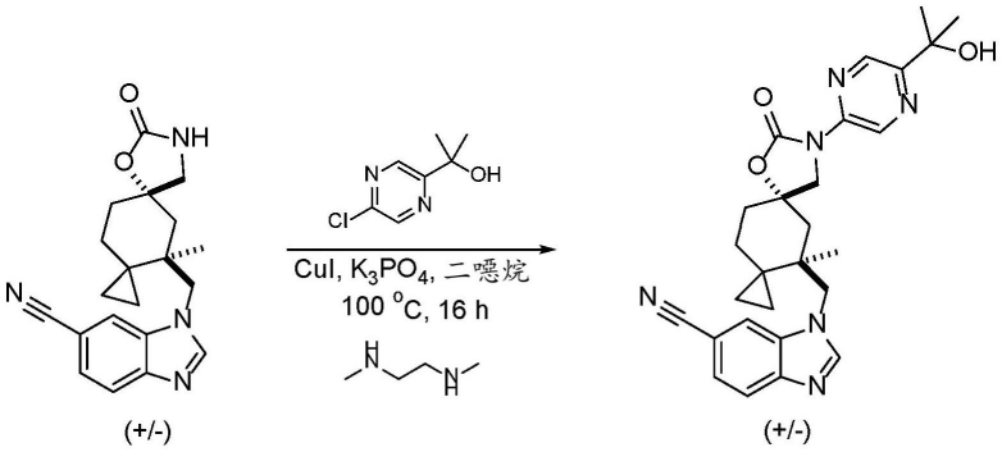
[0580] 向外消旋-1-((6-羟基-6-(羟甲基)-4-甲基螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2.02g,6.21mmol)在二氯甲烷(30mL)中的混合物中添加甲苯磺酰氯(1.78g,9.31mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.38g,3.10mmol)和三乙胺(1.88g,18.6mmol)。将混合物在室温下搅拌6小时,然后用水(50mL)淬灭。用二氯甲烷(3×30mL)萃取所得溶液,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗中间体。将残余物溶解在乙腈(20mL)中,添加碳酸钾(1.72g,12.4mmol),将混合物在50℃下搅拌3小时,过滤,浓缩滤液,得到粗产物。残余物通过制备型TLC(EA)纯化,Rf=0.5,得到产物外消旋-1-(((3S,5R)-5-甲基-1-氧杂二螺[2.2.2^6.2^3]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(210mg,11%),为白色固体,和Rf=0.3,得到产物外消旋-1-(((3R,5R)-5-甲基-1-氧杂二螺[2.2.2^6.2^3]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350mg,18.3%),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=308.2[M+H]$^+$。

[0581] 外消旋-1-(((4R,6S)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0582] 

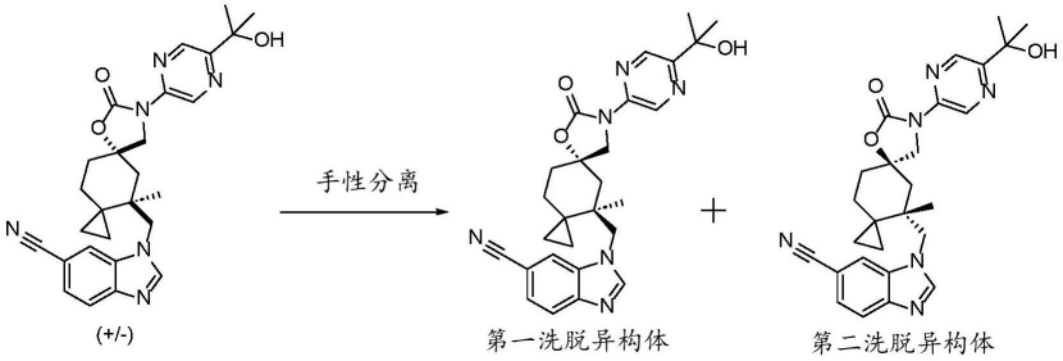
[0583] 将氨基甲酸乙酯(1.01g,11.4mmol)和叔丁醇锂(182mg,2.28mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(10mL)中的混合物在室温下搅拌10分钟,然后添加外消旋-1-(((3S,5R)-5-甲基-1-氧杂二螺[2.2.2^6.2^3]癸烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350mg,1.14mmol)。将混合物在150℃下搅拌6小时,然后冷却至室温。将混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至100%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到外消旋-1-(((4R,6S)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(330mg,82.7%),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=351.2[M+H]$^+$。

[0584] 外消旋-1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0585] 

[0586] 向外消旋-1-(((4R,6S)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(330mg,0.94mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中添加2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(244mg,1.41mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(165mg,1.88mmol)、磷酸三钾(399mg,1.88mmol)和碘化铜(I)(90mg,0.47mmol)。将混合物在100℃下在氮气氛下搅拌16小时,然后冷却至室温。将混合物用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至7%的甲醇/氯甲烷洗脱,得到外消旋-1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350mg),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=487.2[M+H]$^+$。

[0587] 1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((4S,6R)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

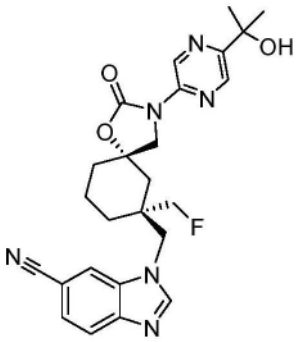
[0588] 

[0589] 将外消旋-1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350mg,0.72mmol)的混合物通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK ID,2×25cm,5μm;流动相A:MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:12mL/min;梯度:在25min内,20%B至20%B;波长:220/254nm;RT1(min):11.542;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:0.7mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

[0590] 第一洗脱异构体:1-(((4R,6S)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(113.6mg,95.3%纯度,100%ee),为浅黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.17(d,J=1.5Hz,1H),8.60(d,J=1.5Hz,1H),8.44(s,1H),8.36(d,J=1.5Hz,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.57(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),5.41(s,1H),4.20-4.06(m,3H),3.95(d,J=10.2Hz,1H),2.17(d,J=13.9Hz,1H),1.97-1.74(m,4H),1.52-1.34(m,7H),0.91(s,3H),0.81-0.79(m,1H),0.59-0.49(m,1H),0.31-0.17(m,2H)。LCMS(ESI-MS)m/z=487.2[M+H]$^+$。

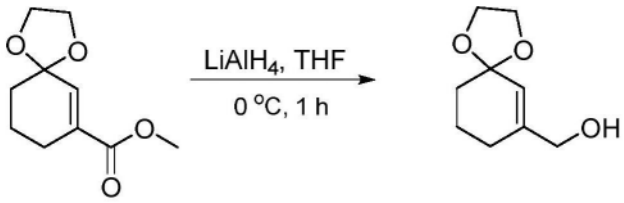
[0591] 第二洗脱异构体:1-(((4S,6R)-9-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-4-甲基-8-氧代-7-氧杂-9-氮杂二螺[2.2.4^6.2^3]十二烷-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(111.0mg,99.5%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.17(d,J=1.5Hz,1H),8.60(d,J=1.6Hz,1H),8.44(s,1H),8.38-8.33(m,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.57(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),5.41(s,1H),4.20-4.04(m,3H),3.95(d,J=10.2Hz,1H),2.17(d,J=13.9Hz,1H),2.01-1.71(m,4H),1.54-1.37(m,7H),0.91(s,3H),0.837-0.77(m,1H),0.59-0.47(m,1H),0.32-0.17(m,2H).LCMS(ESI-MS)m/z=487.2[M+H]$^+$。

[0592] 实施例7.1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0593] 

[0594] 详细程序

[0595] (1,4-二氧杂螺[4.5]癸-6-烯-7-基)甲醇

[0596] 

[0597] 将1,4-二氧杂螺[4.5]癸-6-烯-7-甲酸甲酯(19.5g,98.4mmol)和氢化铝锂(3.73g,98.8mmol)在四氢呋喃(400mL)中的溶液在0℃下搅拌1小时。将所得混合物用水、氢氧化钠水溶液淬灭,然后过滤所得混合物,用四氢呋喃(2×100mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到粗产物(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-6-烯-7-基)甲醇(7g),为黄色油。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ5.48(s,1H),3.92-3.79(m,6H),1.92-1.83(m,2H),1.71-1.61(m,4H)。

[0598] 7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-6-烯

[0599] 

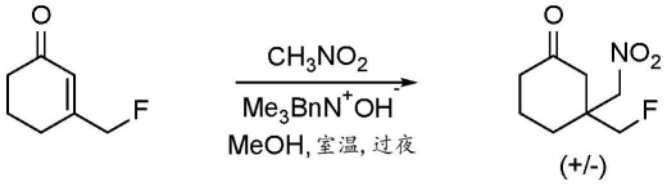
[0600] 将(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-6-烯-7-基)甲醇(7.0g,41.1mmol)和二乙氨基三氟化硫(7.95g,49.3mmol)在二氯甲烷(140mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用碳酸钠水溶液(200mL)淬灭,然后用二氯甲烷(3×100mL)萃取所得混合物。将有机层干燥、过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用二氯甲烷(100%)洗脱,得到7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-6-烯(6.0g),为棕色油。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.90(s,1H),5.08(d,J=4.0Hz,1H),2.52-2.48(m,1H),2.42-2.16(m,5H),2.08-1.84(m,3H),1.73-1.59(m,1H),1.44-1.31(m,1H)。

[0601] 3-(氟甲基)环己-2-烯-1-酮

[0602] 

[0603] 将7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-6-烯(6.0g,34.8mmol)在甲酸(10mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到3-(氟甲基)环己-2-烯-1-酮(2.0g),为无色油。

[0604] 外消旋-3-(氟甲基)-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮

[0605] 

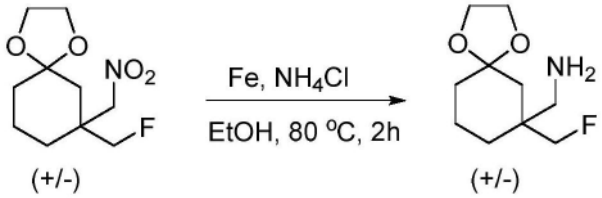
[0606] 将3-(氟甲基)环己-2-烯-1-酮(2.0g,15.6mmol)和硝基甲烷(1.14g,18.7mmol)在苯甲基三甲基氮杂鎓甲醇盐(3mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至20%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到外消旋-3-(氟甲基)-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮(1.0g),为无色油。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 4.69-4.30(m,4H),2.45-2.21(m,4H),1.95-1.70(m,4H)。

[0607] 外消旋-7-(氟甲基)-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷

[0608] 

[0609] 将外消旋-3-(氟甲基)-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮(1.0g,5.3mmol)、乙二醇(0.49g,7.9mmol)和三甲氧基甲烷(0.84g,7.9mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在室温下搅拌5分钟。将溶液冷却至0℃并添加甲磺酸(80mg,0.79mmol)。将所得混合物温热至室温并搅拌过夜。在真空下浓缩溶液,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到外消旋-7-(氟甲基)-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(950mg),为无色油。LCMS(ESI-MS)m/z=234.2[M+H]$^+$。

[0610] 外消旋-(7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺

[0611] 

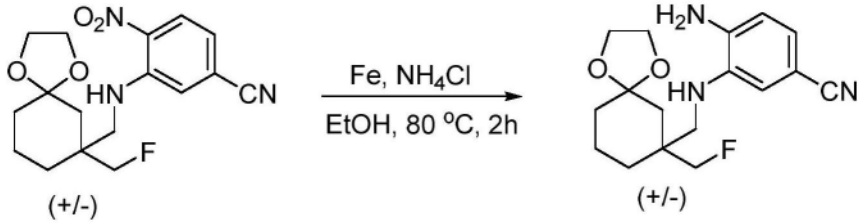
[0612] 将外消旋-7-(氟甲基)-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(950mg,4.6mmol)、铁(2.56g,46.7mmol)和氯化铵(990mg,18.7mmol)在乙醇(10mL)和水(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。过滤所得混合物,并用乙醇(3×50mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到外消旋-(7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(950mg粗物质),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=204.2[M+H]$^+$。

[0613] 外消旋-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苄腈

[0614] 

[0615] 将外消旋-(7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(950mg,4.7mmol)、3-氟-4-硝基苯腈(776mg,4.7mmol)和碳酸钾(1.29g,9.3mmol)在乙腈(15mL)中的溶液在40℃下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至50%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到外消旋-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(1.0g),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=350.3[M+H]$^+$。

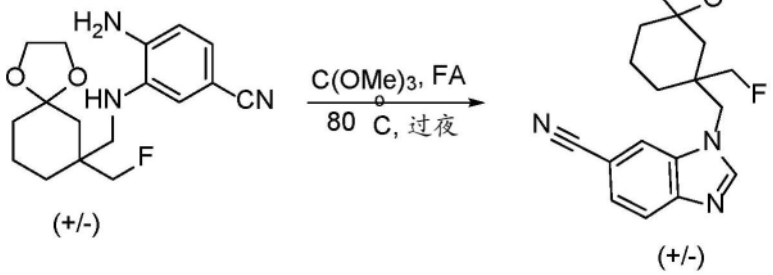
[0616] 外消旋-4-氨基-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈

[0617] 

(+/-) (+/-)

[0618] 将外消旋-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(1.0g,2.9mmol)、铁(1.60g,28.6mmol)和氯化铵(0.61g,11.4mmol)在乙醇(12mL)和水(4mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。在真空下浓缩所得混合物,得到粗产物外消旋-4-氨基-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(1.0g),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=320.3[M+H]$^+$。

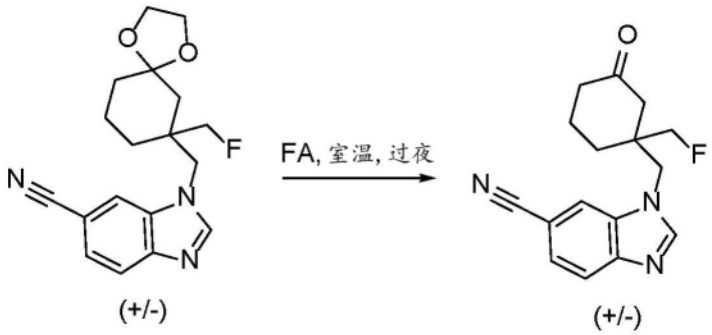
[0619] 外消旋-1-((7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0620] 

(+/-) (+/-)

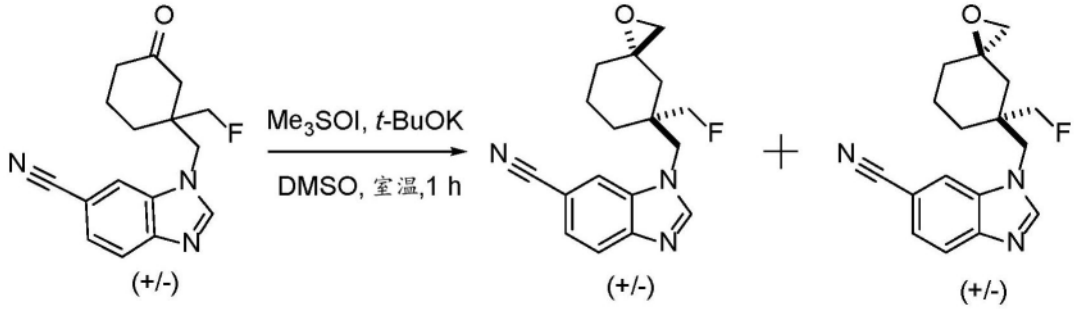
[0621] 将外消旋-4-氨基-3-(((7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(1.0g,3.1mmol)和甲酸(143mg,3.1mmol)在三甲氧基甲烷(3mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯)纯化,得到外消旋-1-((7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(900mg),为无色油。LCMS(ESI-MS)m/z=330.3[M+H]$^+$。

[0622] 外消旋-1-((1-(氟甲基)-3-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0623] 

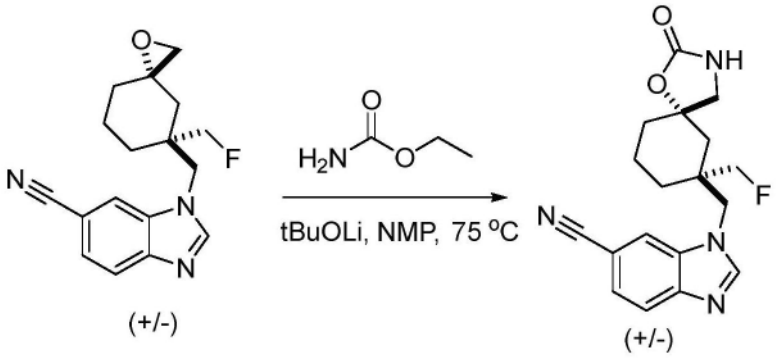
[0624] 将外消旋-1-((7-(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(900mg,2.7mmol)在甲酸(5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC(100%乙酸乙酯)纯化,得到外消旋-1-((1-(氟甲基)-3-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500mg),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=286.3[M+H]$^+$。

[0625] 外消旋-1-(((3S,5R)-5-(氟甲基)-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((3R,5R)-5-(氟甲基)-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0626] 

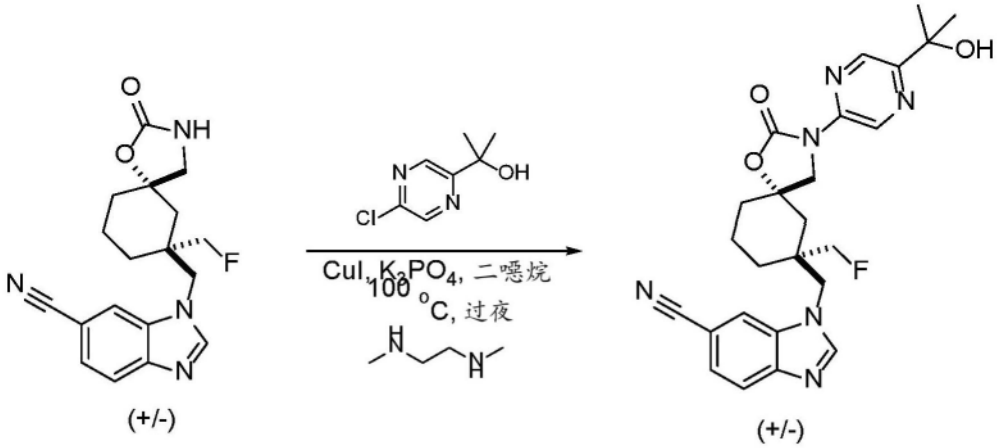
[0627] 将外消旋-1-((1-(氟甲基)-3-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500mg,1.7mmol)和二甲基甲烷亚磺酰碘(424mg,1.9mmol)在二甲基亚砜(5mL)中的溶液在室温下搅拌5分钟。将溶液冷却至0℃,并在2分钟内逐滴添加叔丁氧基钾(216mg,1.9mmol)。将所得混合物在0℃下再搅拌1小时。在0℃下用水淬灭反应。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯=100%)纯化,得到外消旋-1-(((3S,5R)-5-(氟甲基)-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg),为白色固体,和外消旋-1-(((3R,5R)-5-(氟甲基)-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(180mg),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=300.3[M+H]$^+$。

[0628] 外消旋-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0629] 

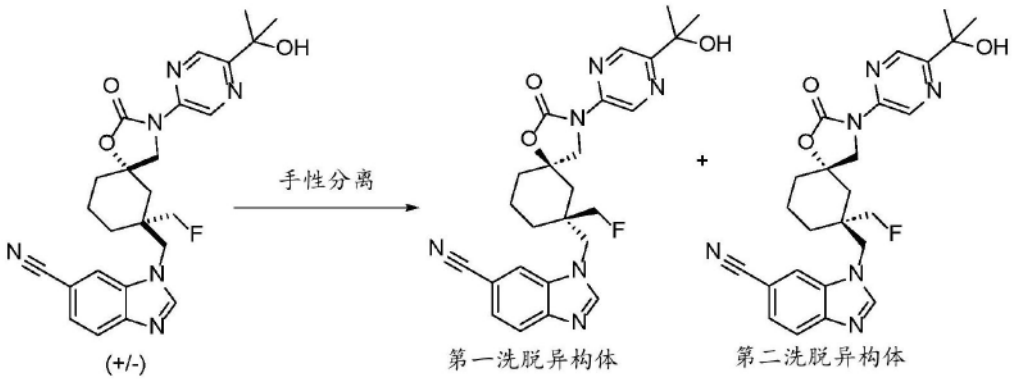
[0630] 氨基甲酸乙酯(1.1g,13.3mmol)和叔丁氧基锂(107mg,1.3mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(3mL)中的溶液在室温下搅拌5分钟。在10分钟内逐滴添加外消旋-1-(((3S,5R)-5-(氟甲基)-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg,0.7mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温并在真空下浓缩,得到粗产物。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,得到外消旋-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=343.3[M+H]$^+$。

[0631] 外消旋-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0632] 

[0633] 外消旋-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg,0.6mmol)、2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(151mg,0.9mmol)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(103mg,1.1mmol)、碘化铜(I)(111mg,0.6mmol)和磷酸三钾(248mg,1.2mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液在100℃下在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,得到外消旋-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(180mg),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=479.2[M+H]$^+$。

[0634] 1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5R,7S)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

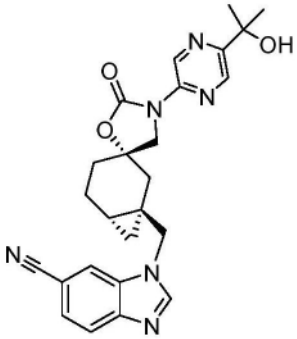
[0635] 

[0636] 将外消旋-1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(180mg,0.4mmol)的混合物通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IE,2×25cm,5μm;流动相A:MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/min;梯度:在19分钟内,15%B至15%B;波长:220/254nm;RT1(min):12.796;RT2(min):15.536;样品溶剂:MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC;注射体积:0.4mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

[0637] 第一洗脱异构体:1-(((5R,7S)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(62.2mg,98.2%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ:9.25(s,1H),8.61(s,1H),8.46(s,1H),8.24(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),5.42(s,1H),4.55-4.46(m,2H),4.18-3.89(m,4H),2.12-1.76(m,6H),1.46(s,8H)。LCMS(ESI-MS)m/z=479.2$[M+H]^+$。

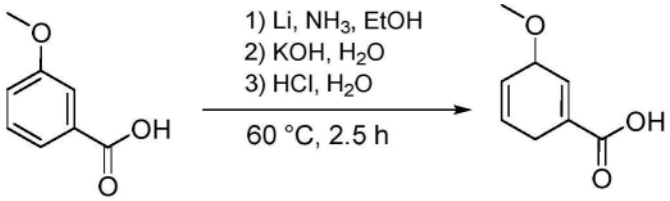
[0638] 第二洗脱异构体:1-(((5S,7R)-7-(氟甲基)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(63.0mg,90.9%纯度,100%ee),为白色固体。NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ:9.25(s,1H),8.62(s,1H),8.47(s,1H),8.24(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),5.44(s,1H),4.56-4.46(m,2H),4.19(s,1H),4.07-4.03(m,2H),3.90(d,J=10.0Hz,1H),2.12-2.03(m,1H),2.02-1.96(m,1H),1.95-1.89(m,1H),1.89-1.76(m,2H),1.46(s,9H)。LCMS(ESI-MS)m/z=479.2$[M+H]^+$。

[0639] 实施例8.1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0640] 

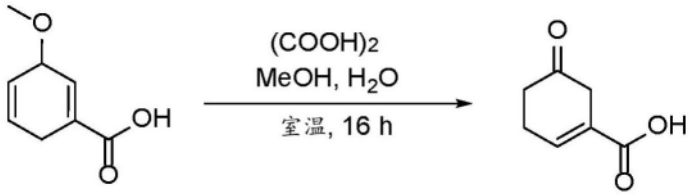
[0641] 详细程序

[0642] 3-甲氧基环己-1,4-二烯-1-甲酸

[0643] 

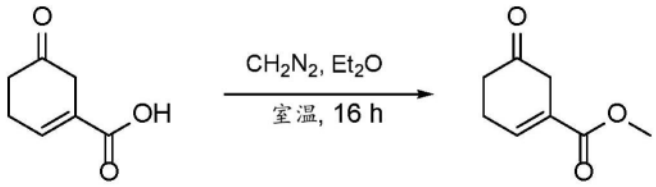
[0644] 在3颈烧瓶中放入间茴香酸(50.0g,0.33mol)和H_2O(75mL)。该烧瓶配备有机械搅拌器、氨入口和含有固体二氧化碳和丙酮的指形冷凝器。氨通过烧结玻璃过滤器进入溶液上方;收集到大约1升的氨。氨入口被氮气入口代替,并且将缓慢的氮气流引入到表面上方。开始剧烈搅拌(注意:放热反应),并且在20-30min内分批添加锂丝(7.0g,1.0mol)以进行Bitch还原。继续剧烈搅拌,直到蓝色完全消失。停止搅拌,移走冷凝器,并且在稳定的氮气流下使氨完全蒸发。然后添加1M氢氧化钾溶液(500mL)(用氮气彻底吹扫),并且再次开始搅拌。将溶液加热2.5h,水浴温度保持在60℃。用冰浴代替水浴,并且将溶液冷却至10℃。冰浴仍在原位时,添加浓HCl(100mL),不允许温度超过70℃。继续搅拌,直到溶液温度降至约15℃。去除冰浴,继续搅拌直到获得均匀的溶液。将水溶液转移至分液漏斗中,用CH_2Cl_2(3×200mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥并在旋转蒸发器上在减压下蒸发。将产物样品从甲苯中重结晶。LCMS(ESI-MS)m/z=155.2$[M+H]^+$。

[0645] 5-氧代环己-1-烯-1-甲酸

[0646] 

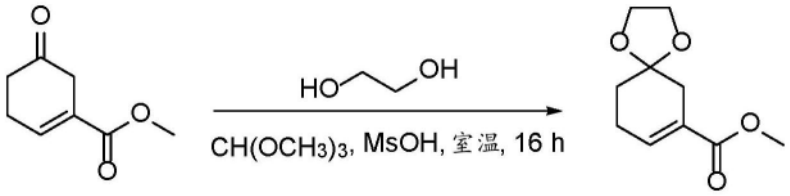
[0647] 向3-甲氧基环己-1,4-二烯-1-甲酸(14.5g,94.1mmol)在甲醇(200mL)中的溶液中添加草酸(1.27g,14.1mmol)和水(50mL)。将所得溶液在室温下搅拌16h。将残余物浓缩并通过硅胶柱(EA:PE=2:1)纯化,得到5-氧代环己-1-烯-1-甲酸(3g),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=141.0$[M+H]^+$。

[0648] 5-氧代环己-1-烯-1-甲酸甲酯

[0649] 

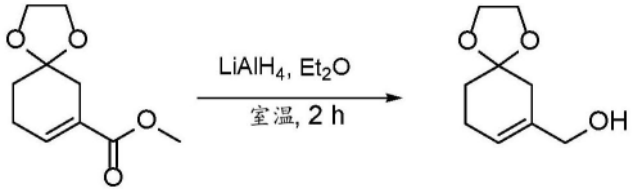
[0650] 向5-氧代环己-1-烯-1-甲酸(30g,214mmol)在乙醚(300mL)中的溶液中添加重氮甲烷(27.0g,642mmol)。将所得溶液在室温下搅拌16h。将将残余物浓缩并用硅胶柱(EA:PE=1:1)纯化,得到所需产物5-氧代环己-1-烯-1-甲酸甲酯(11.0g),为浅黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=155.1$[M+H]^+$。

[0651] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-甲酸甲酯

[0652] 

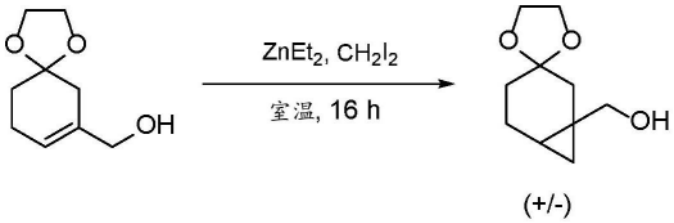
[0653] 向5-氧代环己-1-烯-1-甲酸甲酯(2.3g,14.9mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中添加乙二醇(1.39g,22.4mmol)、原甲酸三甲酯(2.37g,224mmol)和甲磺酸(220mg,2.24mmol)。将所得溶液在室温下搅拌16h。将残余物蒸发并用硅胶柱(EA:PE=1:1)纯化,得到1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-甲酸甲酯(2.30g),为浅黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=199.0$[M+H]^+$。

[0654] (1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲醇

[0655] 

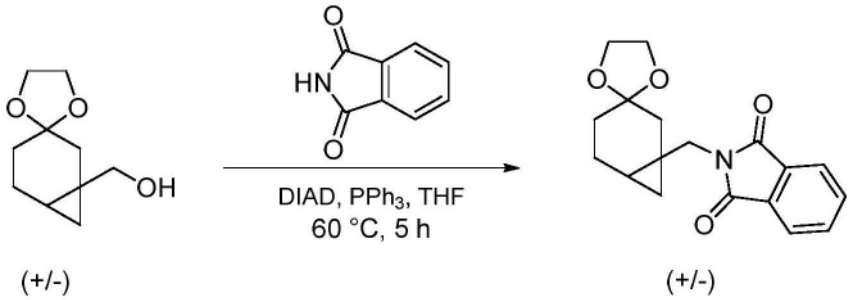
[0656] 向1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-甲酸甲酯(2.10g,10.6mmol)在乙醚(20mL)中的溶液中添加氢化铝锂(302mg,7.95mmol)。将所得溶液在室温下搅拌2h。用KOH(15%,1mL)、水(1mL)淬灭反应。用Et_2O(20.0mL×2)萃取残余物。将有机相合并,蒸发并用硅胶柱(EA:PE=1:1)纯化,得到(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲醇(1.6g),为浅黄色油。

[0657] 外消旋螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲醇

[0658] 

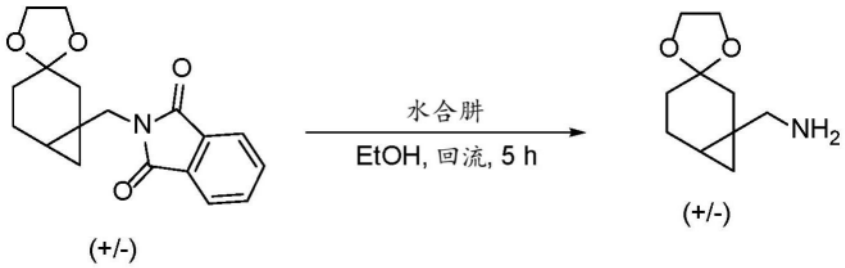
[0659] 在0℃下向1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-基甲醇(1.60g,9.40mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加二乙基锌(2.90g,23.5mmol)、二碘甲烷(6.29g,23.5mmol)和三氟乙酸(2.68g,23.5mmol)。将所得溶液在室温下搅拌16h。将残余物蒸发并用硅胶柱(EA:PE=1:1)纯化,得到外消旋-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲醇(1.00g),为浅黄色油。

[0660] 外消旋-2-(螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0661] 

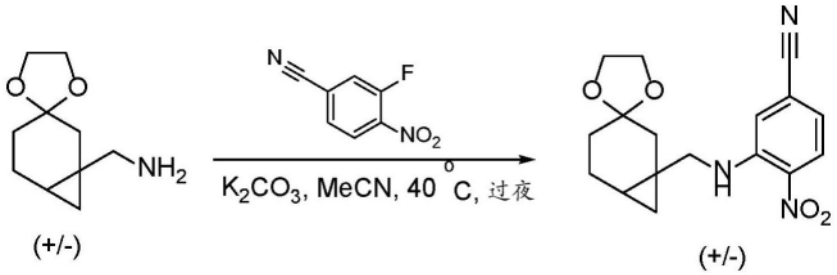
[0662] 向外消旋-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲醇(1.0g,5.43mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加邻苯二甲酰亚胺(1.2g,8.16mmol)、偶氮二羧酸二异丙酯(1.65g,8.14mmol)和三苯基膦(2.14g,8.14mmol)。将所得溶液在60℃下搅拌5h。将溶液冷却至室温,将残余物浓缩并通过硅胶柱(EA:PE=1:1)纯化,得到外消旋-2-(螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.40g,60.8%),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=314.1[M+H]$^+$。

[0663] 外消旋-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲胺

[0664] 

[0665] 向外消旋-2-(螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)异吲哚-1,3-二酮(1.30g,4.15mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中添加氢氧化肼(830mg,16,6mmol)。将所得溶液回流搅拌5小时。将混合物冷却至室温,浓缩并用硅胶柱(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到外消旋-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲胺(450mg),为浅黄色油。

[0666] 外消旋-4-硝基-3-((螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)氨基)苄腈

[0667] 

[0668] 向外消旋-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲胺(400mg,2.18mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中添加3-氟-4-硝基苯腈(363mg,2.18mmol)和碳酸钾(649mg,6.55mmol)。将所得溶液在40℃下搅拌4h。将混合物冷却至室温,浓缩并用硅胶柱(EA:PE=1:1)纯化,得到外消旋-4-硝基-3-((螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)氨基)苄腈(650mg),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=330.1[M+H]$^+$。

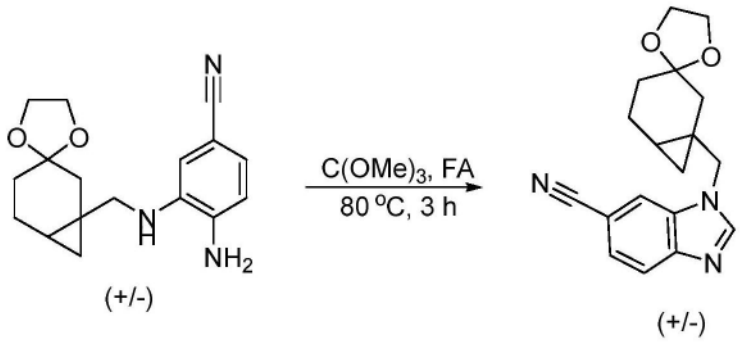
[0669] 外消旋-4-氨基-3-((螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)氨基)苄腈

[0670] 

[0671] 向外消旋-4-硝基-3-((螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)

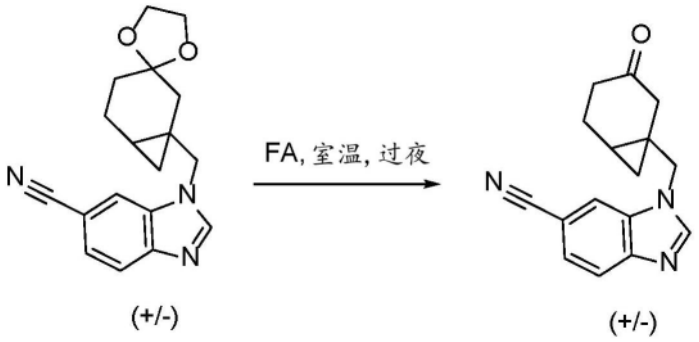
氨基)苄腈(600mg,1.82mmol)在乙醇(10mL)和水(3mL)中的溶液中添加铁(1.02g,18.2mmol)和氯化铵(390mg,7.29mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌4h。将混合物冷却至室温,浓缩并用硅胶柱(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到外消旋-4-氨基-3-((螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)氨基)苄腈(500mg),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=300.0[M+H]$^+$。

[0672] 外消旋-1-(螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0673] 

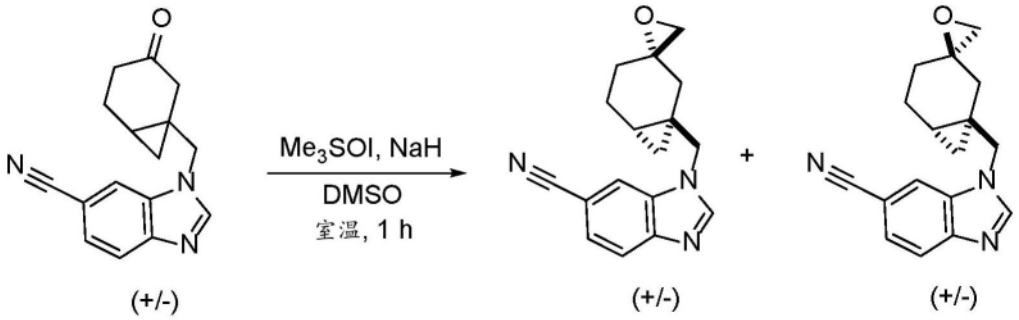
[0674] 向外消旋-4-氨基-3-((螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)氨基)苄腈(450mg,1.5mmol)在原甲酸三甲酯(5mL)中的溶液中添加甲酸(69.2mg,1.5mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温,浓缩并用硅胶柱(EA:PE=1:1)纯化,得到外消旋-1-(螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350mg),为浅黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=310.1[M+H]$^+$。

[0675] 外消旋-1-((3-氧代双环[4.1.0]庚-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0676] 

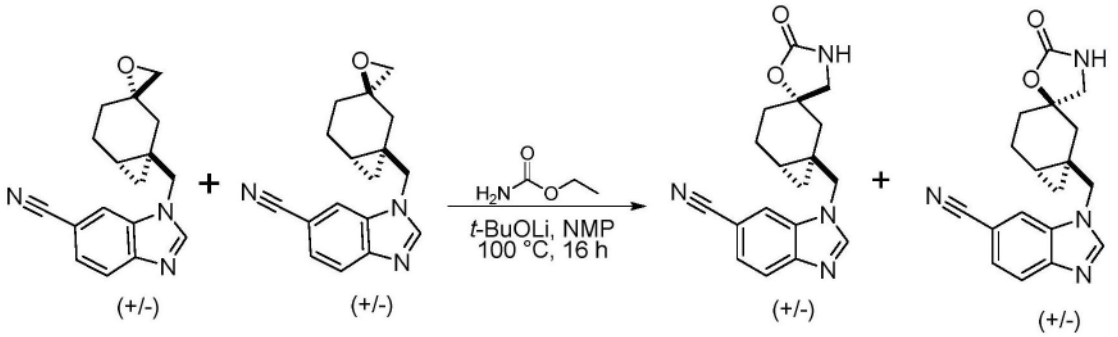
[0677] 将外消旋-1-(螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-[1,3]二氧戊环]-1-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(350mg,1.13mmol)和甲酸(5.0mL,0.04mmol)在25mL圆底烧瓶中混合。将所得溶液在室温下搅拌2h。用饱和$NaHCO_3$淬灭反应,用EA(20mL×2)萃取。将有机相合并,经无水Na_2SO_4干燥并蒸发,得到外消旋-1-((3-氧代双环[4.1.0]庚-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300mg),为浅黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=266.2[M+H]$^+$。

[0678] 外消旋-1-(((1R,3S,6S)-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-环氧乙烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((1R,3R,6S)-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-环氧乙烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0679] 

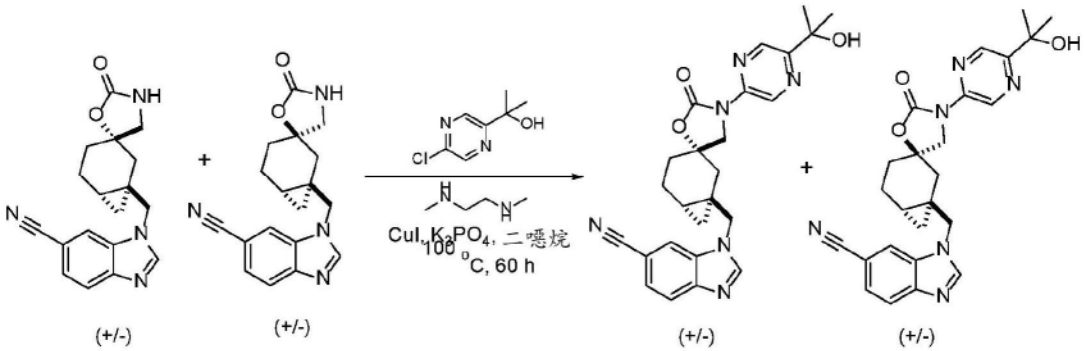
[0680] 在0℃下向碘化三甲基氧化锍(3.77mmol)在二甲基亚砜(5mL)中的溶液中添加碘三甲基-λ6-硫酮(3.77mmol)。在搅拌30分钟后,添加外消旋-1-((3-氧代双环[4.1.0]庚-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.77mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时,然后用水淬灭。用EtOAc(3×5.0mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×5.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到外消旋-1-(((1R,3S,6S)-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-氧杂环己烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((1R,3R,6S)-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-氧杂环己烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的混合物(210mg),为浅黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=280.1[M+H]$^+$。

[0681] 外消旋-1-(((1R,3S,6S)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-((1R,3R,6S)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0682] 

[0683] 向外消旋-1-(((1R,3S,6S)-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-环氧乙烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((1R,3R,6S)-螺[双环[4.1.0]庚烷-3,2'-环氧乙烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的混合物(200mg,0.716mmol)在甲基吡咯烷酮(5mL)中的溶液中添加氨基甲酸乙酯(319mg,3.58mmol)和叔丁氧基锂(143mg,1.79mmol)。将所得溶液在100℃下搅拌16h。将所得混合物冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释,用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并用硅胶柱(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到外消旋-1-(((1R,3S,6S)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((1R,3R,6S)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg),为浅黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=323.1[M+H]$^+$。

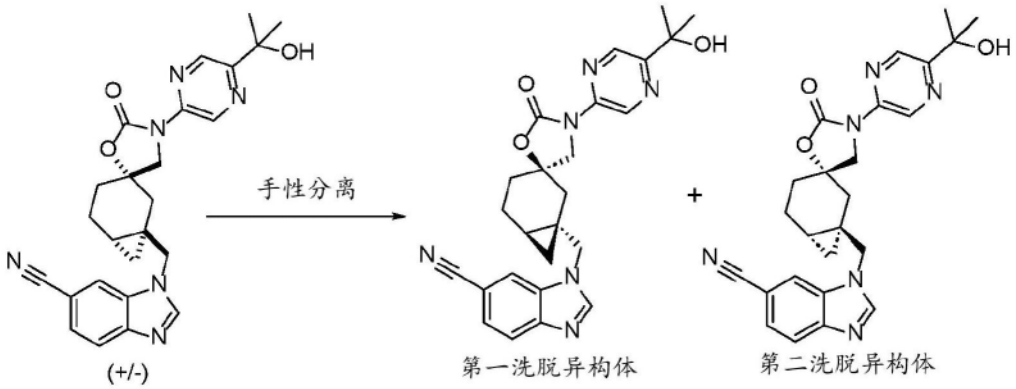
[0684] 外消旋-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0685] 

[0686] 向外消旋-1-(((1R,3S,6S)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((1R,3R,6S)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的混合物(200mg,0.62mmol)在二噁烷(5.0mL)中的溶液中添加2-(5-溴吡嗪-2-基)丙-2-醇(135mg,0.62mmol)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(109mg,1.24mmol)、磷酸三钾(263mg,1.24mmol)和碘化铜(I)(118mg,0.62mmol)。将所得溶液在100℃下搅拌16h。将残余物蒸发并用硅胶柱(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到外消旋-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的混合物(100mg),为浅黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=459.2$[M+H]^+$。

[0687] 非手性分离:外消旋-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[二环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[二环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的混合物(100mg,0.22mmol)通过制备型非手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IF-3,4.6*50mm,3μm;流动相A:MTBE(0.1%DEA):乙醇=70:30;流速:1mL/min;梯度:0%B至0%B;注射体积:5μl,得到第一洗脱异构体:外消旋-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10mg),为白色固体,和第二洗脱异构体:外消旋-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(15mg),为白色固体。

[0688] 1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((1S,3R,6R)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2'-基)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

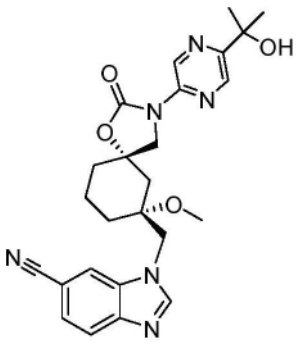
[0689] 

[0690] 将外消旋-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[双环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10.0mg,0.0220mmol)通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IF-3,4.6*50mm,3um;流动相A:MTBE(0.1%DEA):乙醇=70:30;流速:1mL/min;注射体积:5μl。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

[0691] 第一洗脱异构体:1-(((1S,3R,6R)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[二环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(4.10mg),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.95(s,1H),8.61(s,1H),8.48(s,1H),8.35(s,1H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),7.32(d,J=10.0Hz,1H),5.44(s,1H),4.37-4.33(m,1H),4.09-4.05(m,1H),3.66-3.64(m,1H),2.93-2.91(m,1H),2.18-2.14(m,1H),2.01-1.87(m,3H),1.65-1.56(m,2H),1.52(s,3H),1.45(s,3H),1.43-1.37(m,1H),0.97-0.94(m,1H),0.68-0.66(m,1H)。LCMS(ESI-MS)m/z=459.2[M+H]$^+$。

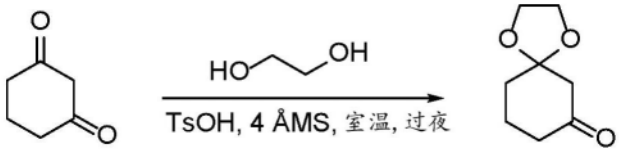
[0692] 第二洗脱异构体:1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-2'-氧代螺[二环[4.1.0]庚烷-3,5'-噁唑烷]-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3.60mg),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.95(s,1H),8.61(s,1H),8.48(s,1H),8.35(s,1H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),7.32(d,J=10.0Hz,1H),5.44(s,1H),4.37-4.33(m,1H),4.09-4.05(m,1H),3.66-3.64(m,1H),2.93-2.91(m,1H),2.18-2.14(m,1H),1.91-1.87(m,3H),1.61-1.58(m,2H),1.52(s,3H),1.45(s,3H),1.43-1.39(m,1H),0.97-0.95(m,1H),0.71-0.65(m,1H).LCMS(ESI-MS)m/z=459.3[M+H]$^+$。

[0693] 实施例9.1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0694] 

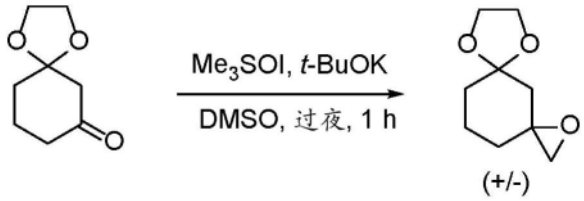
[0695] 详细程序

[0696] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-酮

[0697] 

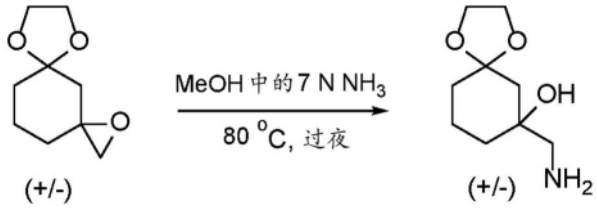
[0698] 将对甲苯磺酸(13.8g,80.3mmol)添加到环己烷-1,3-二酮(30g,268mmol)、分子筛(4 Å)(30g)和硫酸镁(30g)在乙二醇(300mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌过夜。用水(300mL)稀释反应混合物,并且用乙酸乙酯(3×300mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-酮(28g粗物质),为浅黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=157.1[M+H]$^+$。

[0699] 外消旋-1,6,9-三氧杂二螺[2.1.4^5.3^3]十二烷

[0700] 

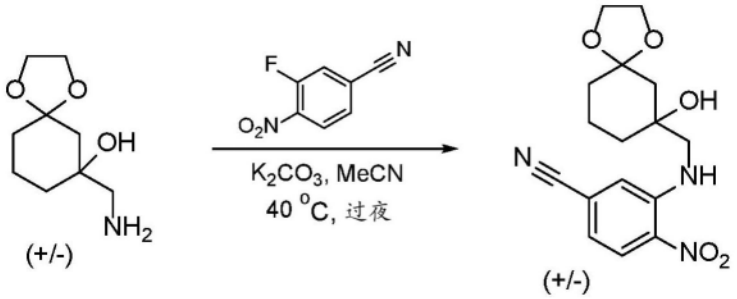
[0701] 将叔丁醇钾(22.1g,197mmol)添加到1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-酮(28g,179mmol)和碘化三甲基氧化锍(39.5g,179mmol)在二甲基亚砜(280mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。用水(300mL)稀释反应混合物,并且用乙酸乙酯(3×300mL)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1,6,9-三氧杂二螺[2.1.4^5.3^3]十二烷(28g粗物质),为浅黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=171.1[M+H]$^+$。

[0702] 外消旋-7-(氨甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-醇

[0703] 

[0704] 外消旋-1,6,9-三氧杂二螺[2.1.4^5.3^3]十二烷(28g,165mmol)在氨甲醇溶液(7N,280mL,1.96mol)。将所得混合物加热至80℃并搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-7-(氨甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-醇(28g粗物质),为浅黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=188.1[M+H]$^+$。

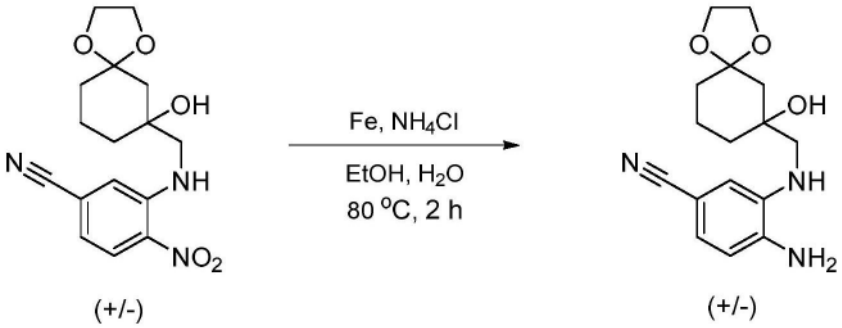
[0705] 外消旋-3-(((7-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苄腈

[0706] 

[0707] 将碳酸钾(41.3g,299mmol)添加到外消旋-7-(氨甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-

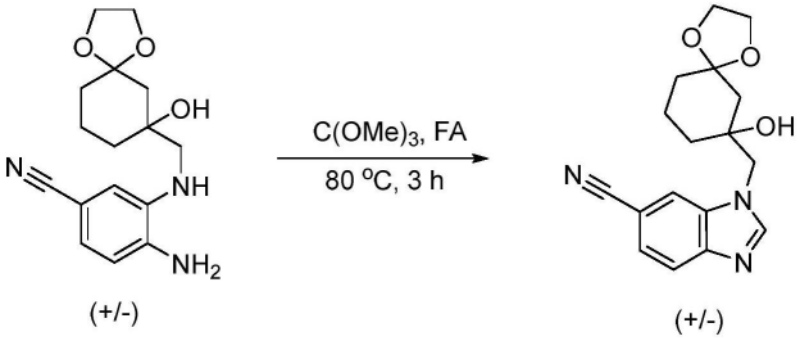
7-醇(28g,150mmol)和3-氟-4-硝基苯腈(24.8g,150mmol)在乙腈(200mL)中的溶液中。将所得混合物加热至40℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,将所得混合物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至15%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物外消旋-3-(((7-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(12g),为橙色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=334.1[M+H]$^+$。

[0708] 外消旋-4-氨基-3-(((7-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈

[0709] 

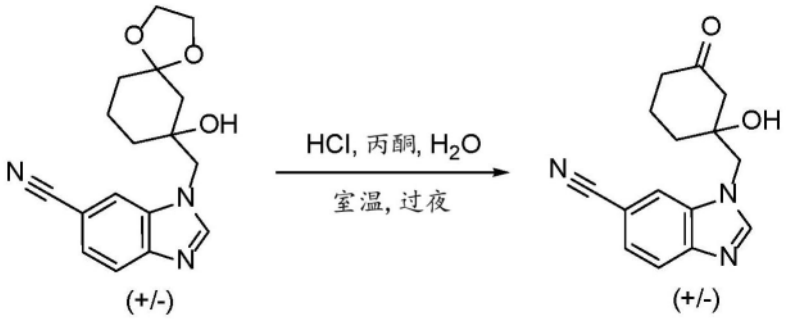
[0710] 将铁粉(20.1g,360mmol)添加到外消旋-3-(((7-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(12g,36.0mmol)、氯化铵(7.7g,144mmol)、乙醇(120mL)和水(40mL)的溶液中。将所得混合物加热至80℃并搅拌2小时。在冷却至室温后,过滤所得混合物并用乙醇(2×200mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到粗产物外消旋-4-氨基-3-(((7-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(12g粗物质),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=304.2[M+H]$^+$。

[0711] 外消旋-1-((7-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0712] 

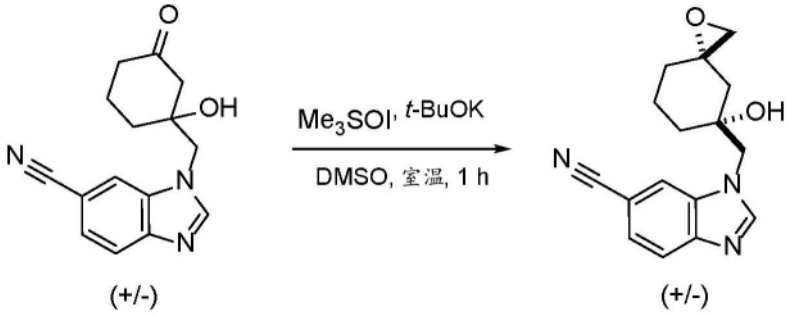
[0713] 将甲酸(1.82g,39.6mmol)添加到外消旋-4-氨基-3-(((7-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(12g,39.6mmol)在三甲氧基甲烷(83.9g,791mmol)中的溶液中。将所得混合物加热至80℃并搅拌3小时。将混合物冷却至室温并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至70%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物外消旋-1-((7-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(9g),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=314.1[M+H]$^+$。

[0714] 外消旋-1-((1-羟基-3-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0715] 

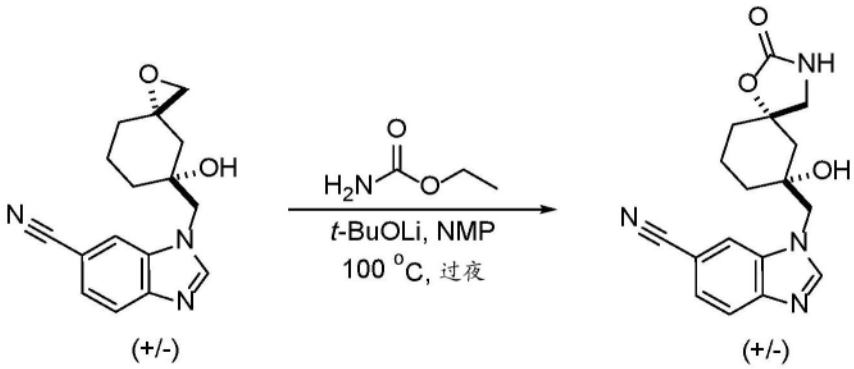
[0716] 用1M盐酸水溶液(8.66mL,8.66mmol)处理外消旋-1-((7-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(5g,17.7mmol)在丙酮(30mL)和水(10mL)中的溶液,将所得混合物在室温下搅拌过夜。用水(100mL)稀释反应混合物,然后用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至80%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物外消旋-1-((1-羟基-3-氧代环已基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3g),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=270.1[M+H]$^+$。

[0717] 外消旋-1-(((3S,5R)-5-羟基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0718] 

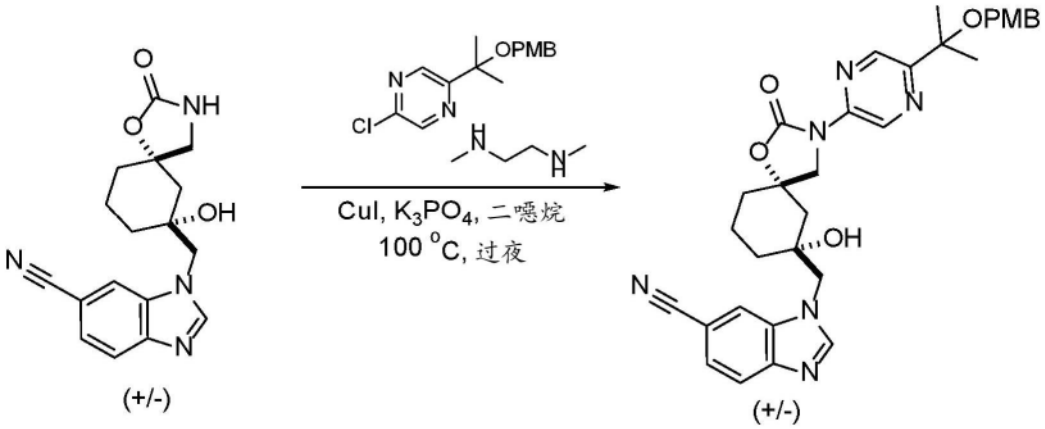
[0719] 将叔丁醇钾(1.37g,12.3mmol)添加到外消旋-1-((1-羟基-3-氧代环已基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(3g,11.1mmol)和碘化三甲基氧化锍(2.69g,12.3mmol)在二甲基亚砜(30mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。用水(50mL)稀释反应混合物,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1-(((3S,5R)-5-羟基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2g),为浅黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=284.1[M+H]$^+$。

[0720] 外消旋-1-(((5S,7R)-7-羟基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0721] 

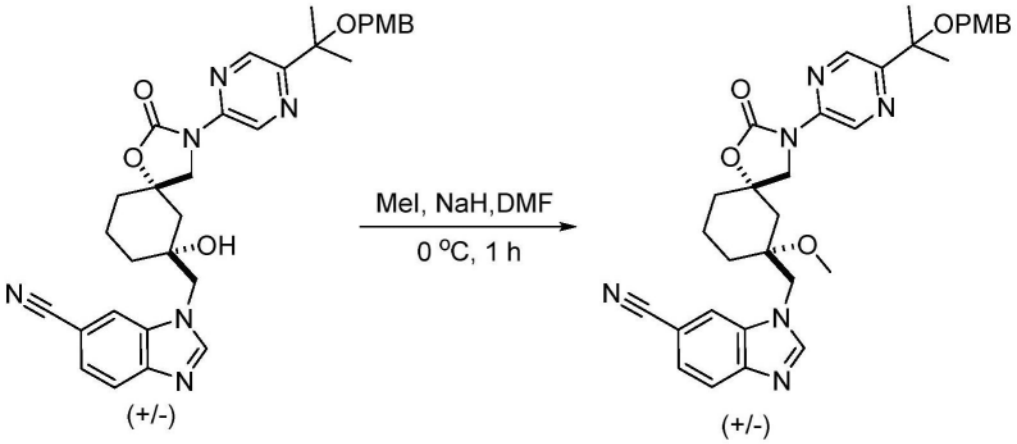
[0722] 将叔丁醇锂(1.13g,14.1mmol)添加到氨基甲酸乙酯(12.6g,141mmol)在N-甲基吡咯烷酮(10mL)中的溶液中。在室温下搅拌5分钟后,逐滴添加外消旋-1-(((3S,5R)-5-羟基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2g,7.06mmol)在N-甲基吡咯烷酮(5mL)中的溶液中。随后将反应混合物加热至100℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,将残余物通过反相快速色谱纯化,条件是:柱,C18硅胶;流动相,ACN/水(10mmol/L NH_4HCO_3),在10min内,0%至30%梯度;检测器,UV 254nm,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7R)-7-羟基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1g),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.21(d,J=1.6Hz,1H),8.60(d,J=1.6Hz,1H),8.35(d,J=1.6Hz,1H),8.29(s,1H),6.45(s,1H),4.50(s,1H),3.80(dd,J=8.3,8.3Hz,2H),3.10(dd,J=8.1,8.1Hz,2H),2.10-2.00(m,2H),1.60-1.48(m,2H),1.45-1.43(m,4H)。LCMS(ESI-MS)m/z=327.1[M+H]$^+$。

[0723] 外消旋-1-(((5S,7R)-7-羟基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0724] 

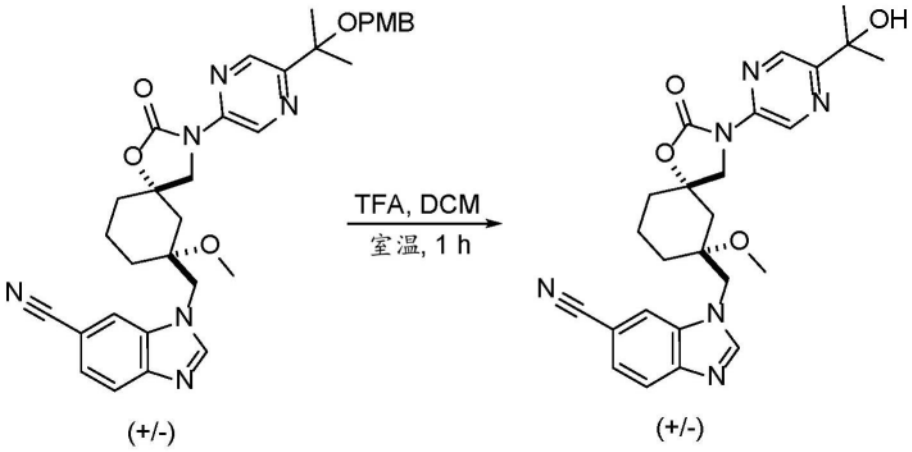
[0725] 在氮气气氛下将碘化铜(I)(582mg,3.06mmol)添加到外消旋-1-(((5S,7R)-7-羟基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1g,3.06mmol)、2-氯-5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪(896mg,3.06mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(540mg,6.12mmol)和磷酸三钾(1.3g,6.12mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中。将所得混合物加热至100℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,过滤所得混合物并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至3%的甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7R)-7-羟基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(700mg),为浅黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.21(d,J=1.6Hz,1H),8.60(d,J=1.6Hz,1H),8.35(d,J=1.6Hz,1H),8.29(s,1H),7.84(d,J=8.3Hz,1H),7.59(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),6.89(d,J=7.2Hz,2H),6.79(d,J=7.2Hz,2H),4.81(s,2H),4.50(s,1H),4.44(d,J=15.1Hz,1H),4.36(d,J=15.0Hz,1H),3.92(d,J=10.2Hz,1H),3.84(d,J=10.2Hz,1H),3.79(s,3H),2.27(d,J=15.1Hz,1H),2.00(d,J=13.4Hz,1H),1.80(d,J=15.1Hz,1H),1.69(t,J=12.9Hz,1H),1.61-1.47(m,1H)1.47-1.43(m,9H)。LCMS(ESI-MS)m/z=583.3[M+H]$^+$。

[0726] 外消旋-1-(((5S,7R)-7-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0727] 

[0728] 在0℃下将碘甲烷(170.33mg,1.20mmol)添加到外消旋-1-(((5S,7R)-7-羟基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(700mg,1.20mmol)和氢化钠(60%在矿物油中,48mg,1.20mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物中。将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)缓慢淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至2%的甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7R)-7-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400mg),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.21(d,J=1.6Hz,1H),8.60(d,J=1.6Hz,1H),8.35(d,J=1.6Hz,1H),8.29(s,1H),7.84(d,J=8.3Hz,1H),7.59(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),6.89(d,J=7.2Hz,2H),6.79(d,J=7.2Hz,2H),4.70(s,2H),4.44(d,J=15.1Hz,1H),4.36(d,J=15.0Hz,1H),3.92(d,J=10.2Hz,1H),3.84(d,J=10.2Hz,1H),3.79(s,3H),3.39(s,3H),2.27(d,J=15.1Hz,1H),2.00(d,J=13.4Hz,1H),1.80(d,J=15.1Hz,1H),1.69(t,J=12.9Hz,1H),1.61-1.47(m,1H)1.47-1.43(m,9H).LCMS(ESI-MS)m/z=597.3[M+H]$^+$。

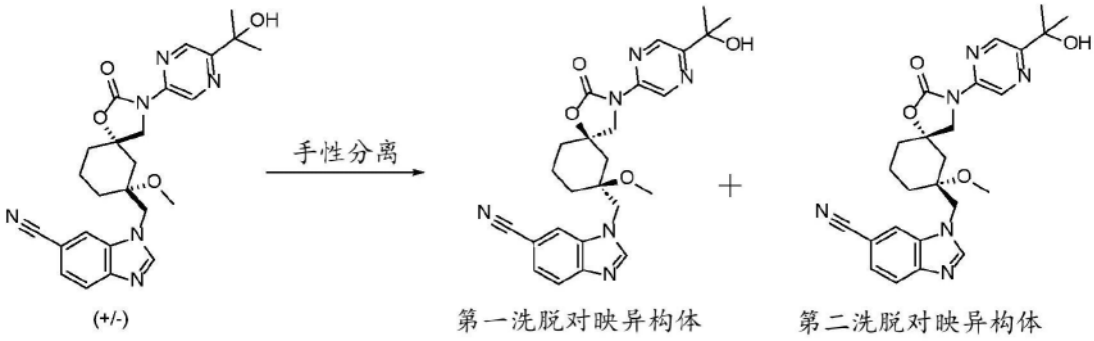
[0729] 外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0730] 

[0731] 将三氟乙酸(229mg,2.01mmol)添加到外消旋-1-(((5S,7R)-7-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)

甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400mg,0.67mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩并通过硅胶柱色谱纯化,用0%至3%的甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg),为黄色油。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.21(d,J=1.6Hz,1H),8.60(d,J=1.6Hz,1H),8.35(d,J=1.6Hz,1H),8.29(s,1H),7.84(d,J=8.3Hz,1H),7.59(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),5.40(s,1H),4.44(d,J=15.1Hz,1H),4.36(d,J=15.0Hz,1H),3.92(d,J=10.2Hz,1H),3.84(d,J=10.2Hz,1H),3.39(s,3H),2.27(d,J=15.1Hz,1H),2.00(d,J=13.4Hz,1H),1.80(d,J=15.1Hz,1H),1.69(t,J=12.9Hz,1H),1.61-1.47(m,1H)1.47-1.43(m,9H).LCMS(ESI-MS)m/z=477.2[M+H]$^+$。

[0732] 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0733] 

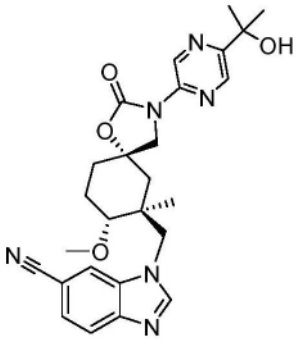
[0734] 将外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg,0.42mmol)的混合物通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IE,2×25cm,5μm;流动相A:MTBE(0.5%2MNH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:17mL/min;梯度:在24min内,10%B至10%B;波长:220/254nm;RT1(min):14.661;RT2(min):20.017;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:0.5mL。将所需级分合并并冻干,得到产物:

[0735] 第一洗脱异构体:1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(44.6mg,99.7%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.21(d,J=1.6Hz,1H),8.60(d,J=1.6Hz,1H),8.35(d,J=1.6Hz,1H),8.29(s,1H),7.84(d,J=8.3Hz,1H),7.59(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),5.40(s,1H),4.44(d,J=15.1Hz,1H),4.36(d,J=15.0Hz,1H),3.92(d,J=10.2Hz,1H),3.84(d,J=10.2Hz,1H),3.39(s,3H),2.27(d,J=15.1Hz,1H),2.00(d,J=13.4Hz,1H),1.80(d,J=15.1Hz,1H),1.69(t,J=12.9Hz,1H),1.61-1.47(m,1H)1.47-1.43(m,9H)。LCMS(ESI-MS)m/z=477.2[M+H]$^+$。

[0736] 第二洗脱异构体:1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(41.0mg,98.6%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.21(d,J=1.6Hz,1H),8.60(d,J=

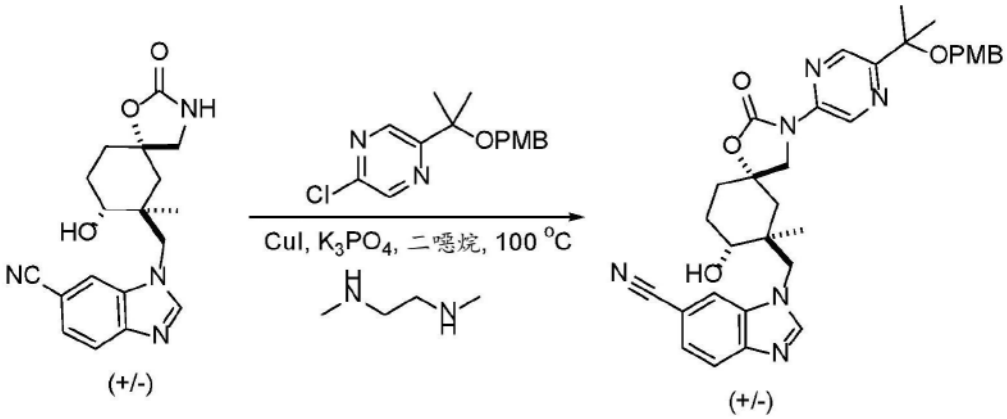
1.6Hz,1H),8.35(d,J＝1.6Hz,1H),8.29(s,1H),7.84(d,J＝8.3Hz,1H),7.59(dd,J＝8.3,1.5Hz,1H),5.40(s,1H),4.44(d,J＝15.1Hz,1H),4.36(d,J＝15.0Hz,1H),3.92(d,J＝10.2Hz,1H),3.84(d,J＝10.2Hz,1H),3.39(s,3H),2.27(d,J＝15.1Hz,1H),2.00(d,J＝13.4Hz,1H),1.80(d,J＝15.1Hz,1H),1.69(t,J＝12.9Hz,1H),1.61-1.47(m,1H)1.47-1.43(m,9H).LCMS(ESI-MS)m/z＝477.2[M+H]$^+$。

[0737] 实施例10.1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0738] 

[0739] 详细程序

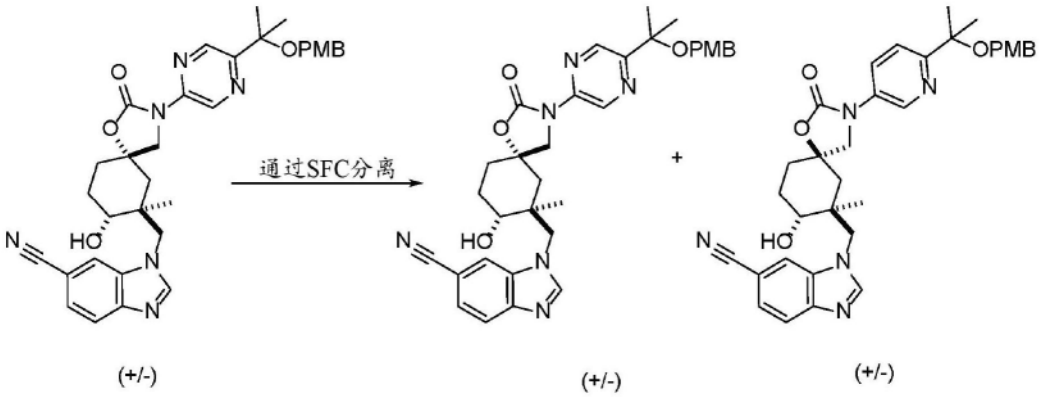
[0740] 外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-羟基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0741] 

[0742] 在氮气气氛下将碘化铜(I)(448mg,2.35mmol)添加到外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-羟基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(800mg,2.35mmol)、2-氯-5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪(686mg,2.35mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(414mg,4.70mmol)和磷酸三钾(996mg,4.70mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中。将所得混合物加热至100℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,过滤所得混合物并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至3%的甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-羟基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1g),为浅黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z＝597.3[M+H]$^+$。

[0743] 外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-羟基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-

甲腈和外消旋-1-(((5R,7S,8R)-8-羟基-3-(6-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

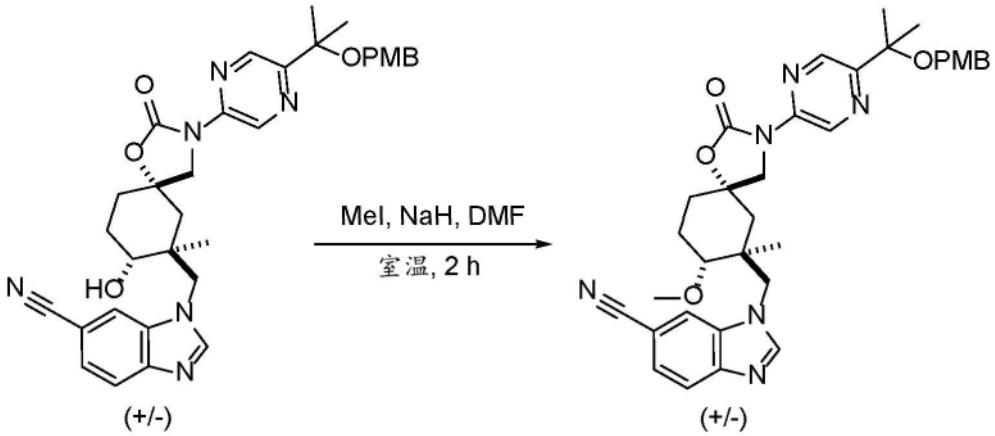
[0744] 

[0745] 将外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-羟基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1g,1.68mmol)的混合物通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IE,2×25cm,5μm;流动相A:Hex:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:IPA-HPLC;流速:20mL/min;梯度:在21min内,20%B至20%B;波长:220/254nm;RT1(min):10.051;RT2(min):16,651;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:1mL。将所需级分合并并冻干,得到产物。

[0746] 第一洗脱异构体:外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-羟基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg),为浅黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.25(d,J=1.5Hz,1H),8.56(d,J=1.5Hz,1H),8.35(d,J=15.2Hz,1H),8.23(d,J=1.6Hz,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.59(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),7.29-7.20(m,2H),6.94-6.84(m,2H),4.35-4.24(m,1H),4.27-4.17(m,2H),3.88-3.70(m,2H),3.74(s,3H),3.36-3.30(m,3H),2.08-1.91(m,4H),1.65-1.50(m,8H),1.11(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=597.3[M+H]$^+$。

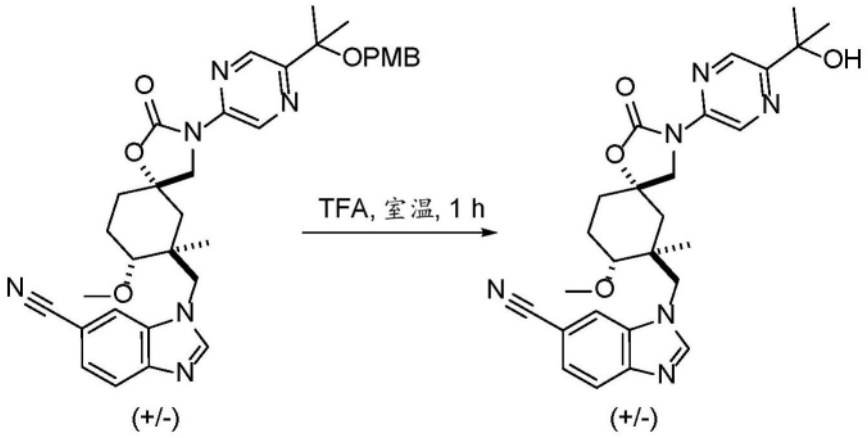
[0747] 第二洗脱异构体:外消旋-1-(((5R,7S,8R)-8-羟基-3-(6-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400mg,40.0%产率),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.30(d,J=1.5Hz,1H),8.59(d,J=1.5Hz,1H),8.42(s,1H),8.25(s,1H),7.83(d,J=8.1Hz,1H),7.64-7.55(m,1H),7.28-7.20(m,2H),6.93-6.86(m,2H),4.41-4.32(m,1H),4.25(s,2H),3.91-3.81(m,2H),3.79(s,3H),3.37-3.34(m,3H),2.00-1.83(m,4H),1.75-1.59(m,8H),0.91(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=597.3[M+H]$^+$。

[0748] 外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0749] 

[0750] 在0℃下将碘甲烷(35.5mg,0.25mmol)添加到外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-羟基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(150mg,0.25mmol)和氢化钠(60%在矿物油中,10mg,0.25mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中。使所得混合物温热至室温并搅拌2小时。混合物用5mL水缓慢淬灭,并且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至2%的甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(80mg),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.25(d,J=1.5Hz,1H),8.56(d,J=1.5Hz,1H),8.35(d,J=15.2Hz,1H),8.23(d,J=1.6Hz,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.59(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),7.29-7.20(m,2H),6.94-6.84(m,2H),4.30-4.17(m,4H),3.88-3.70(m,2H),3.74(s,3H),3.39(s,3H),3.10-3.03(m,1H),2.08-1.91(m,4H),1.65-1.50(m,8H),1.11(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=611.3[M+H]$^+$。

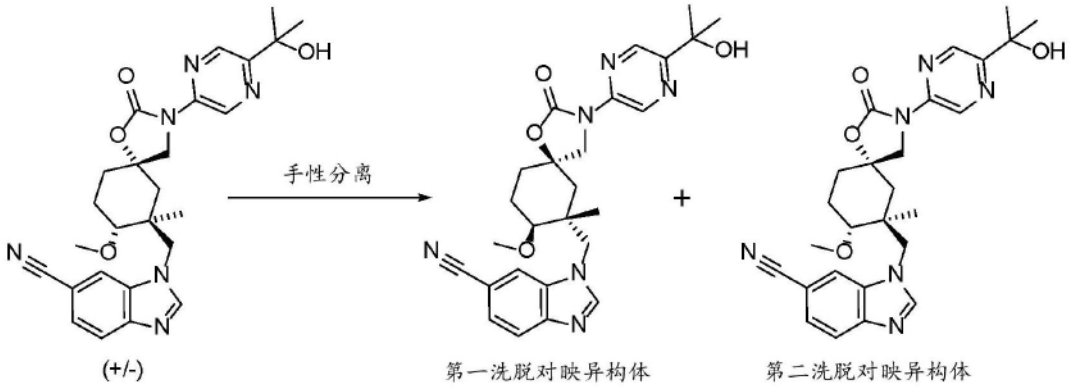
[0751] 外消旋-1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0752] 

[0753] 将三氟乙酸(44mg,0.39mmol)添加到外消旋-1-(((5S,7S,8R)-8-甲氧基-3-(5-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(80mg,0.13mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在真空下浓缩反应混合物,得到粗产物外消旋-1-

(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(70mg粗物质),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=491.2[M+H]$^+$。

[0754] 1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5R,7R,8S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0755] 

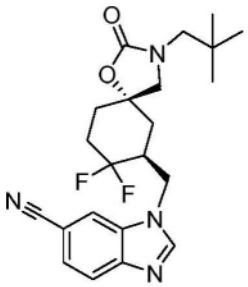
[0756] 将外消旋-1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(70mg,0.14mmol)的混合物通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRAL ART Cellulose-SC,2×25cm,5μm;流动相A:Hex:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:在14min内,30%B至30%B;波长:220/254nm;RT1(min):9.92;RT2(min):12.16;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:0.8mL。将所需级分合并并冻干,得到产物。

[0757] 第一洗脱异构体:1-(((5R,7R,8S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(14.0mg,99.7%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.18(d,J=1.5Hz,1H),8.58(d,J=1.5Hz,1H),8.37(s,1H),8.25-8.20(m,1H),7.84(d,J=8.3Hz,1H),7.60(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),5.42(s,1H),4.31(d,J=14.5Hz,1H),4.21(d,J=14.5Hz,1H),3.81(q,J=10.3Hz,2H),3.31(s,3H),3.07-3.00(m,1H),2.04(d,J=9.7Hz,2H),1.95(d,J=15.0Hz,1H),1.72(d,J=14.6Hz,1H),1.65-1.48(m,2H),1.44(d,J=2.3Hz,6H),1.11(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=491.2[M+H]$^+$。

[0758] 第二洗脱异构体:1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8-甲氧基-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(14.8mg,99.6%纯度,99.5%ee),为白色固体。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.18(d,J=1.5Hz,1H),8.58(d,J=1.5Hz,1H),8.37(s,1H),8.25-8.20(m,1H),7.84(d,J=8.3Hz,1H),7.60(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),5.42(s,1H),4.31(d,J=14.5Hz,1H),4.21(d,J=14.5Hz,1H),3.81(q,J=10.3Hz,2H),3.31(s,3H),3.07-3.00(m,1H),2.04(d,J=9.7Hz,2H),1.95(d,J=15.0Hz,1H),1.72(d,J=14.6Hz,1H),1.65-1.48(m,2H),1.44(d,J=2.3Hz,6H),1.11(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=491.2[M+H]$^+$。

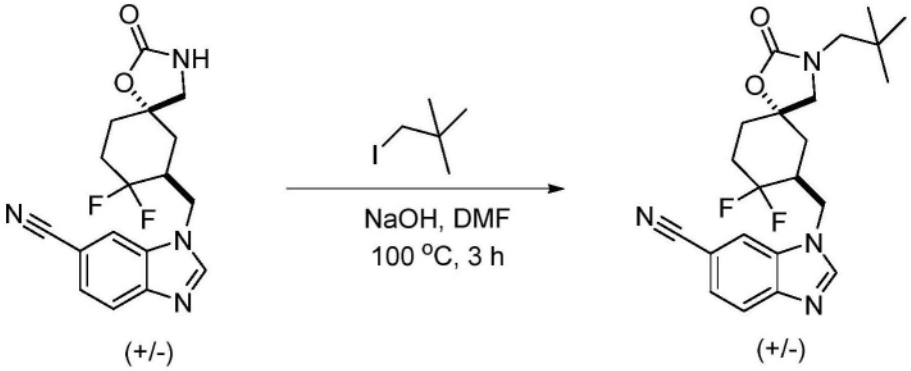
[0759] 实施例11.1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸

烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0760] 

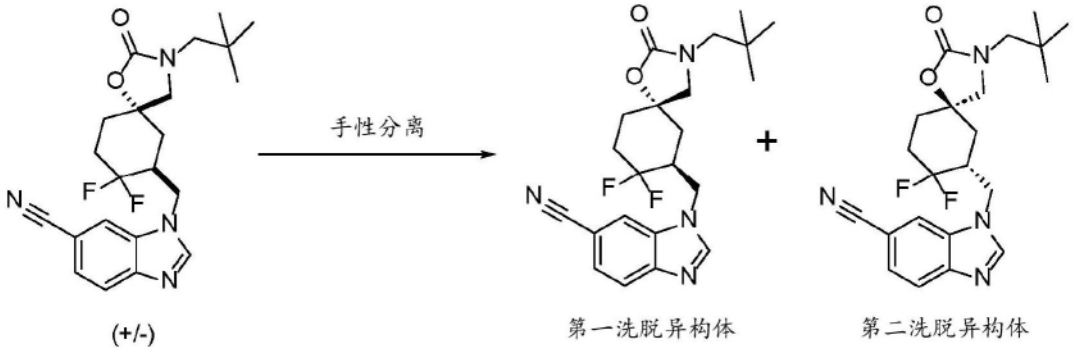
[0761] 详细程序

[0762] 外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0763] 

[0764] 向外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1g,2.89mmol)和1-碘-2,2-二甲基丙烷(859mg,4.34mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中添加氢氧化钠(347mg,8.67mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌3小时,然后冷却至室温。将混合物用氯化铵水溶液(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至60%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到产物外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=417.2[M+H]$^+$。

[0765] 1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5R,7R)-8,8-二氟-3-新戊基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0766] 

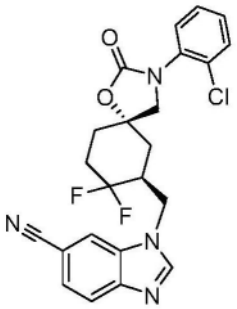
[0767] 将外消旋-1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(200mg,0.48mmol)的混合物通过制备型手性HPLC

分离,条件是:柱:CHIRALPAK IH,2×25cm,5μm;流动相A:MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:IPA-HPLC;流速:20mL/min;梯度:在12min内,40%B至40%B;波长:220/254nm;RT1(min):7.342;RT2(min):9.486;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:0.3mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

[0768] 第一洗脱异构体:1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-新戊基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(76.5mg,99.8%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56(s,1H),8.31(d,J=1.5Hz,1H),7.83(d,J=8.5Hz,1H),7.61(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),4.65(dd,J=14.6,6.1Hz,1H),4.41(dd,J=14.6,7.7Hz,1H),3.46-3.37(m,2H),2.90-2.71(m,3H),2.15-1.93(m,3H),1.88-1.63(m,3H),0.82(s,9H)。LCMS(ESI-MS)m/z=417.2[M+H]$^+$。

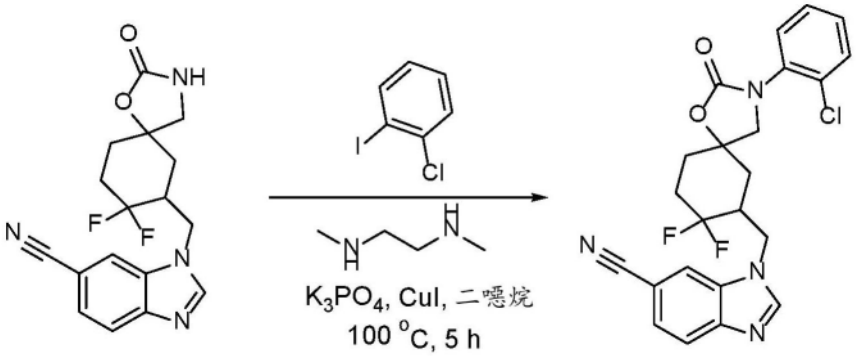
[0769] 第二洗脱异构体:1-(((5R,7R)-8,8-二氟-3-新戊基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(19.9mg,99.0%纯度,98.4%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56(s,1H),8.31(d,J=1.5Hz,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.61(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),4.65(dd,J=14.7,6.0Hz,1H),4.41(dd,J=14.6,7.7Hz,1H),3.44-3.35(m,2H),2.91-2.80(m,3H),2.16-1.93(m,3H),1.86-1.70(m,3H),0.82(s,9H).LCMS(ESI-MS)m/z=417.2[M+H]$^+$。

[0770] 实施例12.1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0771] 

[0772] 详细程序

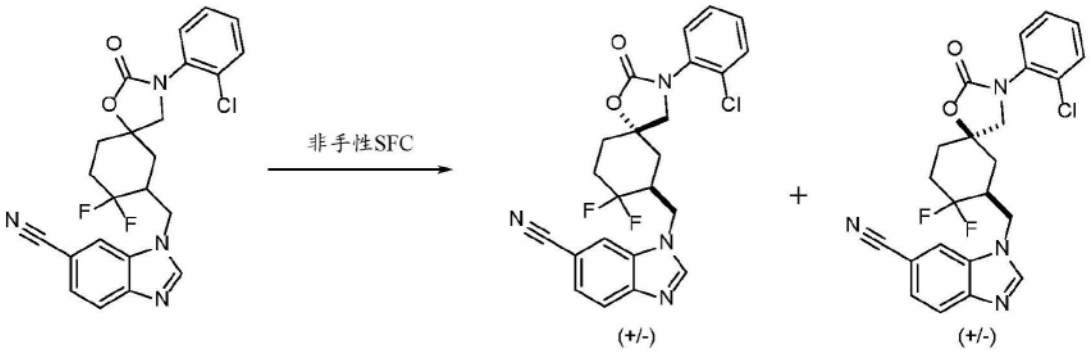
[0773] 1-((3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0774] 

[0775] 向1-((8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500mg,1.45mmol)和1-氯-2-碘苯(519mg,2.18mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的非对映异构混合物中添加N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(255mg,2.9mmol)、磷酸三钾

(615mg,2.9mmol)和碘化铜(I)(139mg,0.73mmol)。将所得混合物在氮气氛下在100℃下搅拌5小时,然后冷却至室温。将混合物用氯化铵水溶液(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,然后用0%至55%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到产物1-((3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(400mg),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=457.1[M+H]$^+$。

[0776] 外消旋-1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((5R,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

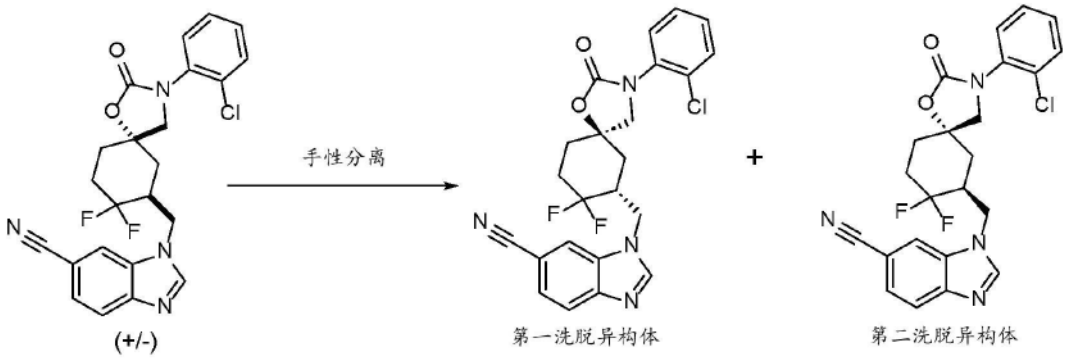
[0777] 

[0778] 将1-((3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的非对映异构混合物(400mg,0.88mmol)通过制备型非手性SFC下分离,条件是:柱:YMC-Actus Triart Diol-HILIC,3×25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH(0.1%2M NH_3-MeOH);流速:75mL/min;梯度:等度24%B;柱温(℃):35;背压(巴):100;波长:220nm;RT1(min):4.26;样品溶剂:MeOH--HPLC;注射体积:3mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

[0779] 第一洗脱异构体:外消旋-1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(240mg),为白色固体。

[0780] 第二洗脱异构体:外消旋-1-(((5R,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(20mg),为白色固体。

[0781] 1-(((5R,7R)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0782] 

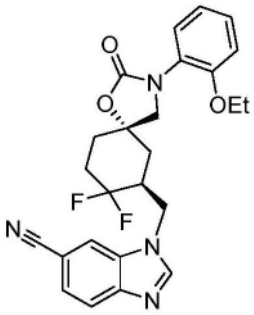
[0783] 将外消旋-1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺

[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(240mg,0.88mmol)的混合物通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IF,2×25cm,5μm;流动相A:MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/min;梯度:在23min内,20%B至20%B;波长:220/254nm;RT1(min):11.816;RT2(min):16.483;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:2mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

[0784] 第一洗脱异构体:1-(((5R,7R)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(10.6mg,99.5%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.35(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.63(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.60-7.51(m,2H),7.45-7.36(m,2H),4.70(dd,J=14.6,5.9Hz,1H),4.45(dd,J=14.6,8.0Hz,1H),3.77-3.66(m,2H),3.02-2.82(m,1H),2.26-2.12(m,3H),2.09-1.93(m,2H),1.91-1.78(m,1H)。LCMS(ESI-MS)m/z=457.1[M+H]$^+$。

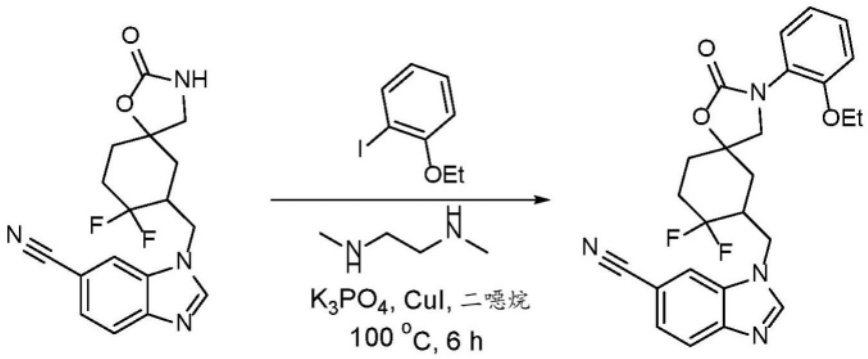
[0785] 第二洗脱异构体:1-(((5S,7S)-3-(2-氯苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(31.6mg,99.2%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.35(d,J=1.5Hz,1H),7.85(d,J=8.3Hz,1H),7.63(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),7.59-7.50(m,2H),7.45-7.34(m,2H),4.70(dd,J=14.6,5.9Hz,1H),4.45(dd,J=14.6,8.0Hz,1H),3.77-3.66(m,2H),3.00-2.84(m,1H),2.27-2.12(m,3H),2.03-1.89(m,2H),1.89-1.78(m,1H).LCMS(ESI-MS)m/z=457.1[M+H]$^+$。

[0786] 实施例13.1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0787] 

[0788] 详细程序

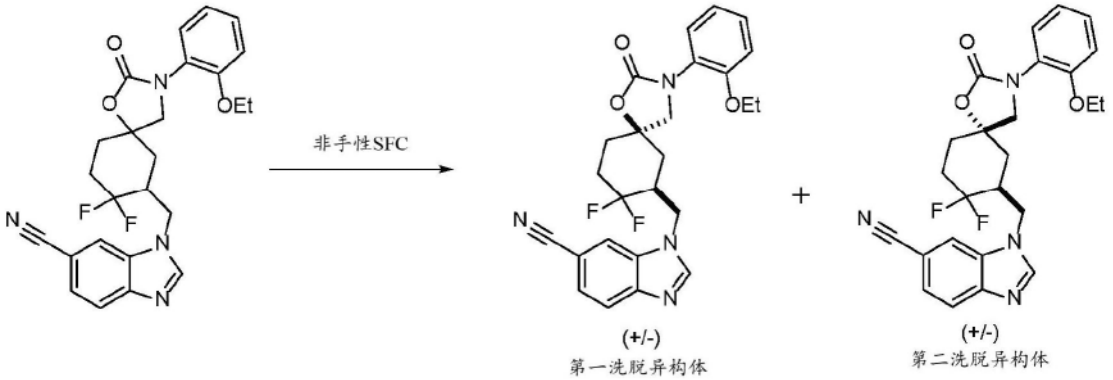
[0789] 1-((3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0790] 

[0791] 向1-((8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(250mg,0.72mmol)和1-溴-2-乙氧基苯(217mg,1.08mmol)在1,4-二噁烷

(10mL)中的非对映异构混合物中添加N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(127mg,1.44mmol)、磷酸三钾(305mg,1.44mmol)和碘化铜(I)(69mg,0.36mmol)。将所得混合物在氮气氛下在100℃下搅拌6小时并冷却至室温,用氯化铵水溶液(50mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取所得溶液,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至58%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到1-((3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(220mg),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=467.2[M+H]$^+$。

[0792] 外消旋-1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((5R,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

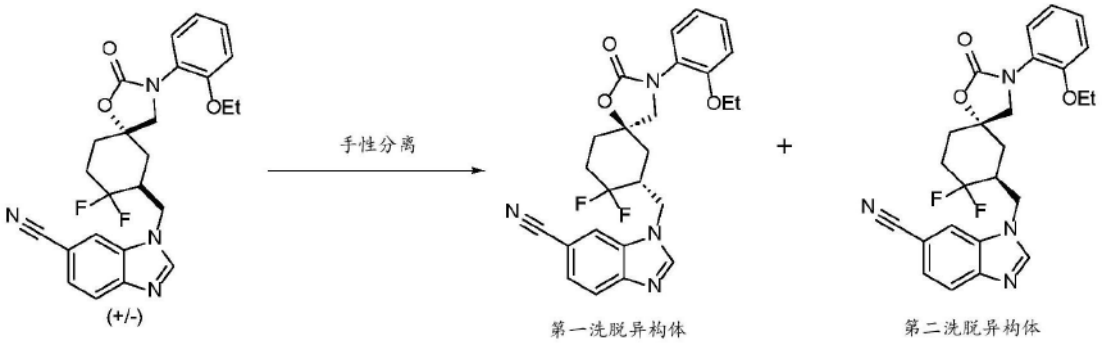
[0793] 

[0794] 将1-((3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的非对映异构混合物(220mg,0.47mmol)通过制备型非手性SFC分离,条件是:柱:GreenSep Na phthyl,3×25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH(0.1%2M NH_3-MeOH);流速:75mL/min;梯度:等度25%B;柱温(℃):35;背压(巴):100;波长:220nm;RT1(min):5.99;RT2(min):6.51;样品溶剂:MeOH--HPLC;注射体积:1mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物。

[0795] 第一洗脱异构体:外消旋-1-(((5R,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(30mg),为白色固体。

[0796] 第二洗脱异构体:外消旋-1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(140mg),为白色固体。

[0797] 1-(((5R,7R)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

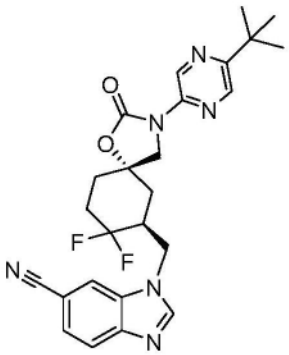
[0798] 

[0799] 将外消旋-1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(140mg,0.3mmol)的混合物通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK ID,2×25cm,5μm;流动相A:MTBE(2mM NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/min;梯度:在31min内,8%B至8%B;波长:220/254nm;RT1(min):20.16;RT2(min):26.092;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:0.4mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物。

[0800] 第一洗脱异构体:1-(((5R,7R)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(18.0mg,98.9%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.34(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.63(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.32-7.25(m,2H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.94(t,J=7.6Hz,1H),4.69(dd,J=14.7,5.9Hz,1H),4.44(dd,J=14.6,8.0Hz,1H),4.04-3.93(m,2H),3.64(s,2H),3.01-2.84(m,1H),2.23-2.08(m,3H),1.96-1.78(m,3H),1.17(t,J=6.9Hz,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=467.2[M+H]$^+$。

[0801] 第二洗脱异构体:1-(((5S,7S)-3-(2-乙氧基苯基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(40.4mg,99.8%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.34(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.62(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.31-7.24(m,2H),7.10-7.04(m,1H),6.94(td,J=7.7,1.3Hz,1H),4.69(dd,J=14.6,5.9Hz,1H),4.44(dd,J=14.6,8.1Hz,1H),4.01-3.92(m,2H),3.64(s,2H),3.00-2.82(m,1H),2.23-2.12(m,3H),1.96-1.82(m,3H),1.17(t,J=6.9Hz,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=467.2[M+H]$^+$。

[0802] 实施例14.1-(((5S,7S)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0803] 

[0804] 详细程序

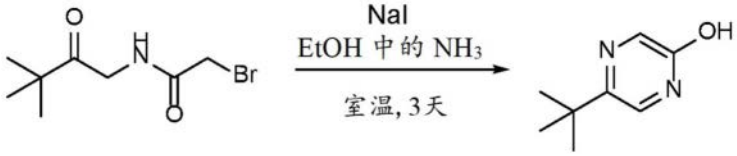
[0805] 2-溴-N-(3,3-二甲基-2-氧丁基)乙酰胺

[0806] 

[0807] 在5℃下在氮气气氛下向碳酸钙(7.15g,93.8mmol)在氯仿(30mL)中的混合物中添加含1-氨基-3,3-二甲基丁-2-酮盐酸盐(1.8g,15.6mmol)的水(10mL)。随后,在5℃下添加2-溴乙酰溴(5.90g,39.1mmol)。使所得混合物温热至室温,然后搅拌6小时。过滤反应物并

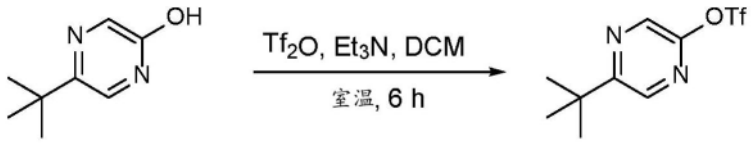
用碳酸钠水溶液(30mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物2-溴-N-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)乙酰胺(2.4g),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=236.0[M+H]$^+$。

[0808] 5-(叔丁基)吡嗪-2-醇

[0809] 

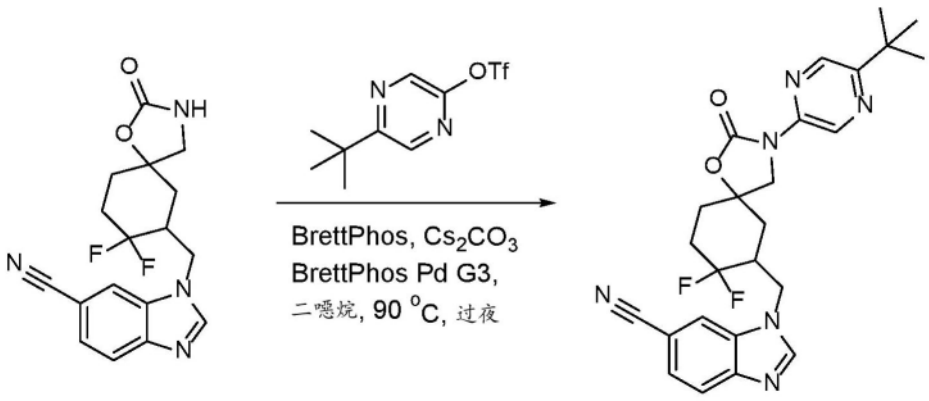
[0810] 向2-溴-N-(3,3-二甲基-2-氧丁基)乙酰胺(2.3g,9.74mmol)在氨(20ml,7N在MeOH中)中的混合物中添加碘化钠(0.26g,1.75mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3天。将混合物用氯化铵水溶液(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物5-(叔丁基)吡嗪-2-醇(740mg),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=153.1[M+H]$^+$。

[0811] 三氟甲磺酸5-(叔丁基)吡嗪-2-基酯

[0812] 

[0813] 在0℃下在氮气气氛下,向5-叔丁基吡嗪-2-醇(730mg,4.80mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加三乙胺(1.46g,14.4mmol)和三氟甲磺酸酐(2.03g,7.19mmol),使混合物温热至室温并搅拌6小时。将混合物用水(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至30%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到产物三氟甲磺酸5-(叔丁基)吡嗪-2-基酯(500mg),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=285.0[M+H]$^+$。

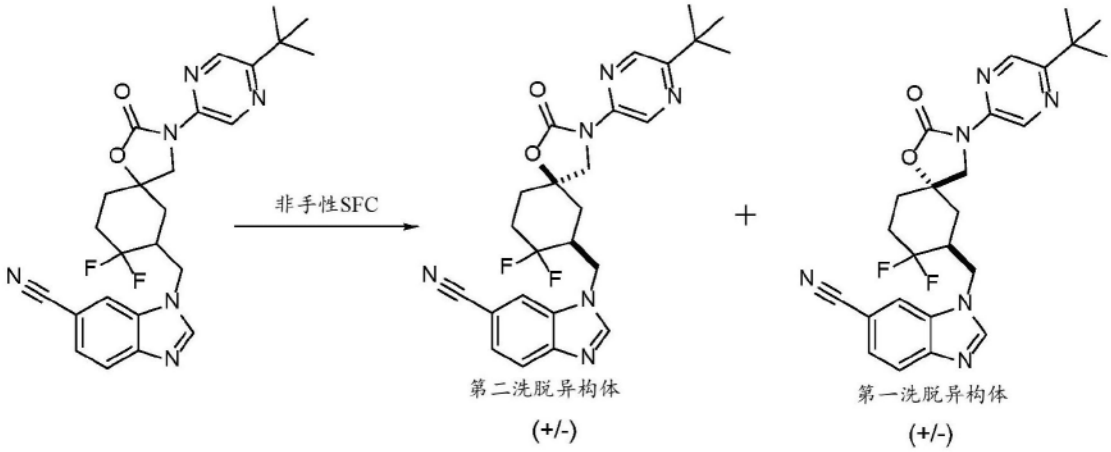
[0814] 1-((3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0815] 

[0816] 向1-((8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(600mg,1.73mmol)和三氟甲磺酸5-(叔丁基)吡嗪-2-基酯(738mg,2.60mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的非对映异构混合物中添加BrettPhos(93mg,0.173mmol)、BrettPhos Pd G3(157mg,0.173mmol)和碳酸铯(1.69g,5.19mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌过夜并冷却至室温。将反应用氯化铵水溶液(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,并且用0%至70%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到产物1-((3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二

氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(420mg),为浅黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z＝481.2[M+H]$^+$。

[0817] 外消旋-1-(((5R,7S)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和外消旋-1-(((5S,7S)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

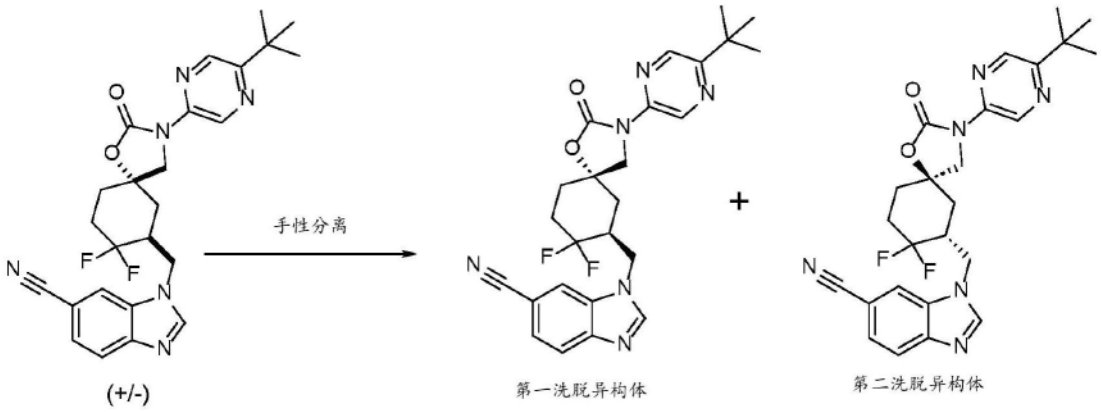
[0818] 

[0819] 将1-((3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的非对映异构混合物(420mg,0.87mmol)通过制备型手性SFC分离,条件是:柱:DAICEL DCpak P4VP,3×25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH(0.1%2M NH_3-MeOH);流速:60mL/min;梯度:等度17%B;柱温(25℃):35;背压(巴):100;波长:254nm;RT1(min):7.62;RT2(min):9;样品溶剂:MeOH--HPLC;注射体积:2.5mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

[0820] 第一洗脱异构体:外消旋-1-(((5R,7S)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300mg),为白色固体。

[0821] 第二洗脱异构体:外消旋-1-(((5S,7S)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(50mg),为白色固体。

[0822] 1-(((5S,7S)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5R,7R)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧杂-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

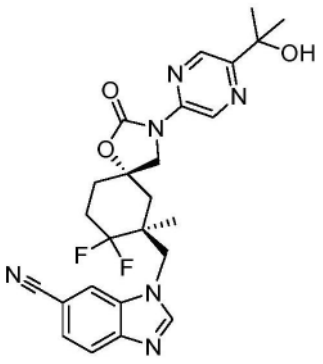
[0823] 

[0824] 将外消旋-1-(((5S,7S)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300mg,0.62mmol)的混合物通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IE,2×25cm,5μm;流动相A:MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:16mL/min;梯度:在12min内,50%B至50%B;波长:220/254nm;RT1(min):7.528;RT2(min):9.869;样品溶剂:EtOH;注射体积:0.4mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

[0825] 第一洗脱异构体:1-(((5S,7S)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(143.5mg,98.6%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(d,J=1.6Hz,1H),8.56(s,1H),8.45(d,J=1.5Hz,1H),8.30(d,J=1.4Hz,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.61(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),4.72-4.64(m,1H),4.40(dd,J=14.7,7.7Hz,1H),3.91(q,J=10.4Hz,2H),3.00-2.80(m,1H),2.26-2.02(m,4H),2.01-1.89(m,2H),1.32(s,9H)。LCMS(ESI-MS)m/z=481.2[M+H]$^+$

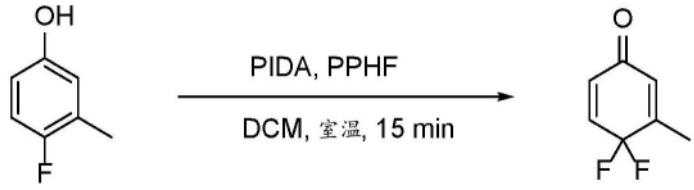
[0826] 第二洗脱异构体:1-(((5R,7R)-3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)-8,8-二氟-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(51.7mg,99.8%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(d,J=1.6Hz,1H),8.56(s,1H),8.45(d,J=1.6Hz,1H),8.35-8.28(m,1H),7.83(d,J=8.4Hz,1H),7.61(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),4.67(dd,J=14.7,5.9Hz,1H),4.40(dd,J=14.7,7.7Hz,1H),3.91(q,J=10.4Hz,2H),3.02-2.82(m,1H),2.24-2.04(m,4H),1.99-1.83(m,2H),1.32(s,9H)。LCMS(ESI-MS)m/z=481.2[M+H]$^+$。

[0827] 实施例15.1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0828] 

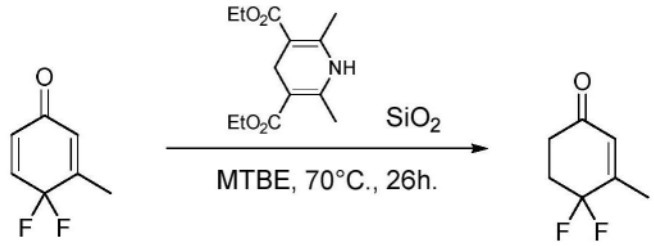
[0829] 详细程序

[0830] 4,4-二氟-3-甲基环己-2,5-二烯-1-酮

[0831] 

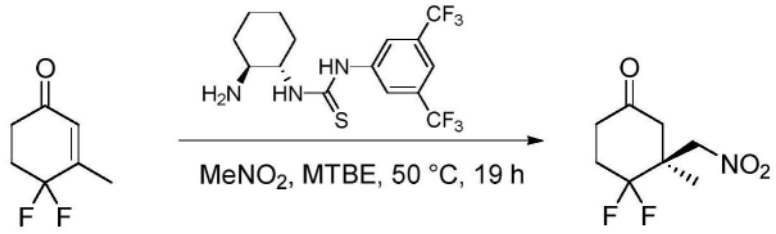
[0832] 在室温下在10min内向4-氟-3-甲基苯酚(25.2g,1当量,200mmol)在DCM(1.5L)中的溶液中逐滴添加氢氟化吡啶(20mL,70重量%,0.78当量,156mmol)。然后,一次添加二乙酸苯基-13-碘二酯(77.3g,1.2当量,240mmol)并将反应在室温下搅拌15min。添加碳酸钾(138g,5当量,1.00mol)并将所得混合物在相同条件下搅拌10min。过滤混合物,并且将滤液用HCl 1M(3x)和盐水(1x)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压(45℃,不低于850mbar,因为产物是挥发性的)下浓缩至约200mL。粗溶液无需进一步纯化即可用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.80(dt,J=10.2,5.5Hz,1H),6.32-6.26(m,1H),6.15-6.09(m,J=1.5Hz,1H),2.09(dt,J=1.9,1.0Hz,3H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-102.58。

[0833] 4,4-二氟-3-甲基环己-2-烯-1-酮

[0834] 

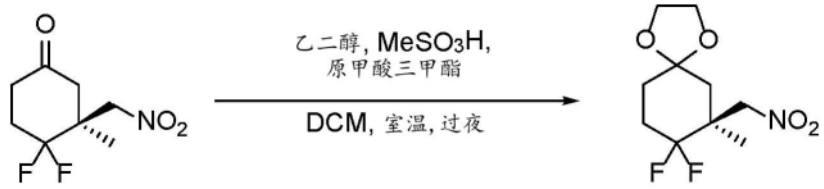
[0835] 将含粗4,4-二氟-3-甲基环己-2,5-二烯-1-酮(28.8g,1当量,200mmol)的叔丁基甲基醚(1.33升)与3,5-吡啶二羧酸、1,4-二氢-2,6-二甲基-二乙基酯(HEH;111g,2.2当量,440mmol)在二氧化硅(400g,33.3当量,6,66mol)存在下在60℃下在回流下机械搅拌过夜。然后,由于没有完全转化(通过等分试样的粗^{19}F NMR),添加0.2当量的HEH,并且将混合物在60℃下再搅拌5h。将混合物冷却至室温并过滤以去除二氧化硅,并且用旋转蒸发仪将滤液体积降至400mL。添加1.6L戊烷并将混合物通过二氧化硅垫过滤并浓缩至200mL(级分A),用1L的戊烷MTBE 4:1洗涤该垫并浓缩至250mL(级分B)(注意:大部分未反应的HEH可以通过该过滤去除)。NMR显示在冰箱中储存过夜的两种级分中仍有HEH杂质。两种级分都沉淀出HEH,将其滤出。每种级分用5%的CuSO4水溶液(x2)(备注:这样做是为了去除HEH的任何残余物)和3M HCl(水溶液)(x3)(备注:这是去除汉茨希吡啶(Hantzsch pyridine)所需要的)洗涤。之后,qNMR显示获得了在MTBE中的溶液形式的4,4-二氟-3-甲基环己-2-烯-1-酮(14.6g,100mmol,50%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.00(h,J=1.5Hz,1H),2.63(dd,J=7.2,6.0Hz,2H),2.52-2.41(m,2H),2.05(dt,J=1.5,0.8Hz,3H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-100.50(t,J=13.3Hz)。

[0836] (S)-4,4-二氟-3-甲基-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮

[0837] 

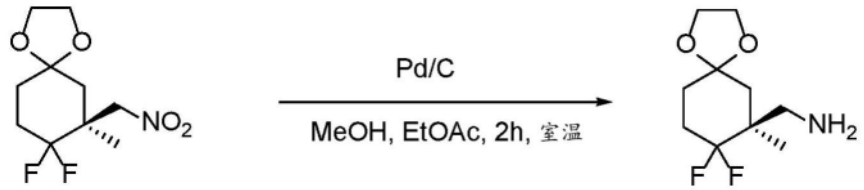
[0838] 在1L烧瓶中,将粗4,4-二氟-3-甲基环己-2-烯-1-酮(7.98g,210mL,0.26摩尔,1当量,54.6mmol)在MTBE中的溶液稀释至MTBE的总体积(546mL)。添加1-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)硫脲(2.10g,0.1当量,5.46mmol)和硝基甲烷(33.3g,29.4mL,10当量,546mmol)并将混合物在N_2下在50℃下搅拌2天。将烧瓶冷却至室温。用饱和$KHSO_4$(3x)、饱和$NaHCO_3$(3x)、H_2O(1x)和盐水(1x)洗涤混合物。干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。通过硅胶色谱(220g)使用0-25%EtOAc/环己烷梯度(2CV 0%,10CV 0-10%,2CV 10%,10CV 10-20%,4CV 20-25%,2CV 25%)纯化粗产物,得到(S)-4,4-二氟-3-甲基-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮(4.11g,19.8mmol,36.3%),为黄色油。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.63(d,J=11.1Hz,1H),4.58(d,J=11.1Hz,1H),2.88-2.80(m,1H),2.72-2.62(m,1H),2.56-2.47(m,2H),2.45-2.30(m,2H),1.28(d,J=1.0Hz,3H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-110.17(dd,J=24.0,12.9Hz),-110.31(td,J=10.4,3.5Hz)。

[0839] (S)-8,8-二氟-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷

[0840] 

[0841] 向(S)-4,4-二氟-3-甲基-3-(硝基甲基)环己烷-1-酮(4.0g,1当量,19.3mmol)在无水DCM(3.8M)中的溶液中添加乙二醇(1.59mL,1.48当量,28.6mmol)和原甲酸三甲酯(3.2mL,1.5当量,29.0mmol)。将所得反应混合物在RT下搅拌5分钟,然后在冰浴中冷却至0℃。向该混合物中逐滴添加甲磺酸(186μL,0.148当量,2.86mmol)。将反应混合物从冰浴中去除并温热至RT并搅拌过夜。将反应冷却回至0℃,用100mL水淬灭并用100mL DCM分配。分离各层,并且用DCM(3×50mL)萃取水层。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到(S)-8,8-二氟-7-甲基-7-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(4.2g,87%),为澄清的橙黄色油。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.82(d,J=11.0Hz,1H),4.51(d,J=11.1Hz,1H),4.02-3.92(m,4H),2.29-2.15(m,1H),2.15-2.09(m,1H),2.08-1.95(m,1H),1.91-1.79(m,3H),1.30(d,J=1.4Hz,3H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-109.08(ddd,J=244.3,20.7,7.2Hz),-110.28(dddd,J=243.9,21.2,7.6,3.0Hz)。

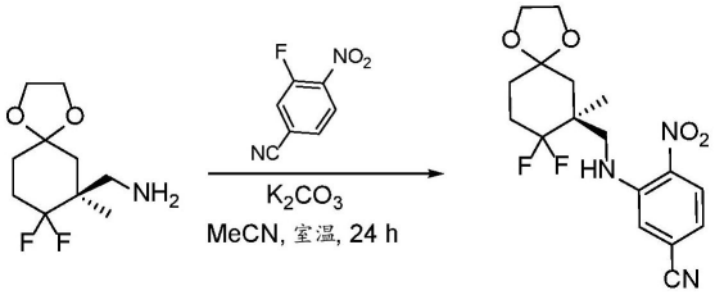
[0842] (S)-(8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺

[0843] 

[0844] 在惰性气氛下向Pd(10%在木炭中;0.075当量)中添加(S)-8,8-二氟-7-甲基-7-

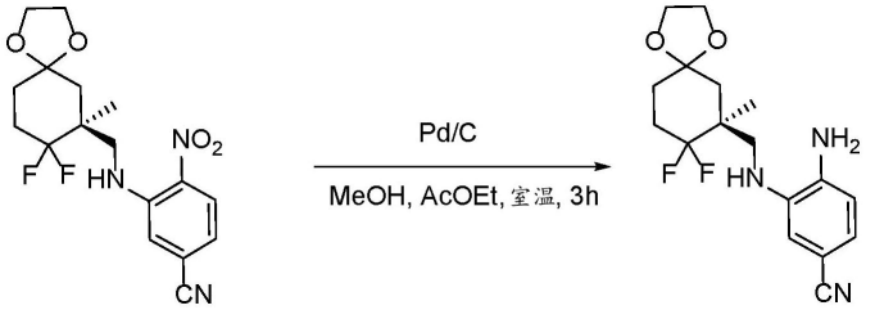
(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(1当量)在EtOAc中的溶液。向该混合物中添加MeOH(MeOH:EtOAc 2:1,0.1M),并且将反应容器抽空并并从气球中回填H_2。将反应物在室温下搅拌过夜。通过TLC(TLC:含5%MeOH的DCM显示完全转化,茚三酮作为着色剂)观察到完全转化。将反应容器抽空并用氮气回填。将反应内容物通过硅藻土过滤,用EtOAc洗涤并在真空中浓缩,获得(S)-(8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(3.7g,定量),为浅黄色透明油,其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.97-3.91(m,4H),2.87(d,J=13.3Hz,1H),2.77(d,J=13.4Hz,1H),2.13-2.01(m,2H),1.84-1.79(m,3H),1.64-1.58(m,1H),1.12(d,J=1.5Hz,3H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-106.57--107.45(m),-111.32--112.12(m)。

[0845] (S)-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苄腈

[0846] 

[0847] 将(S)-(8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(1.00当量)溶解在MeCN(0.35M)中。添加K_2CO_3(2.00当量)和3-氟-4-硝基苯腈(1.00当量),并且将所得橙色混合物在室温下搅拌24小时。通过玻璃料过滤反应物,浓缩滤液并在硅胶柱(0-1%MeOH/DCM)上纯化,得到(S)-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(5.4g,88%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41(s,1H),8.30-8.22(m,1H),6.85(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),4.07-3.90(m,4H),3.56-3.44(m,2H),2.22-2.09(m,2H),1.93-1.82(m,3H),1.76(dd,J=14.0,2.6Hz,1H),1.30-1.18(m,4H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-107.02--107.96(m),-110.15--111.12(m)。

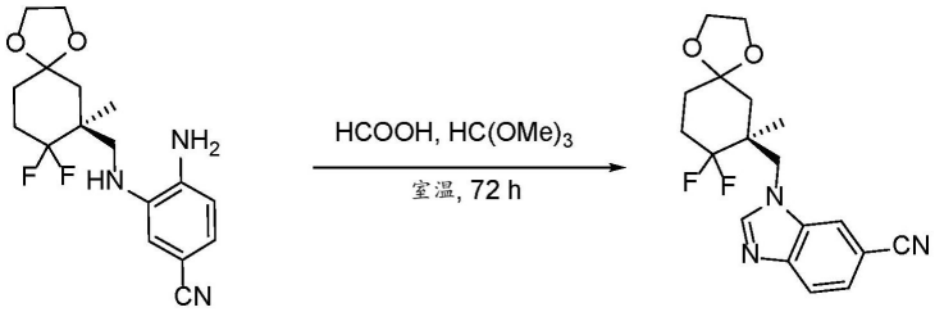
[0848] (S)-4-氨基-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈

[0849] 

[0850] 在惰性气氛下向Pd(10%在木炭上;0.05当量)中添加(S)-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)-4-硝基苯腈(1当量)在乙酸乙酯中的溶液。向该混合物中添加MeOH(MeOH:AcOEt 2:1,0.1M),并且将反应容器抽空并从气球中回填H_2。将反应物在室温下搅拌2小时,直到通过TLC(TLC:100%DCM,茚三酮作为着色剂)观察到完全转化。将反应容器抽空并用氮气回填。通过硅藻土过滤反应内容物,用EtOAc洗涤并在真

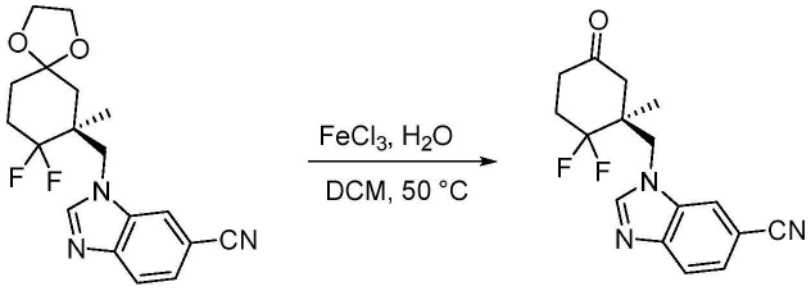
空中浓缩,获得(S)-4-氨基-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(4.9g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.02(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),6.89(d,J=1.8Hz,1H),6.67(d,J=7.9Hz,1H),4.02-3.91(m,4H),3.22-3.15(m,2H),2.25-2.08(m,2H),1.95(dd,J=14.2,2.7Hz,1H),1.85(d,J=6.5Hz,2H),1.73(dt,J=14.2,2.2Hz,1H),1.27(d,J=1.5Hz,3H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-105.99--106.88(m),-109.87(ddd,J=242.6,19.3,10.3Hz)。

[0851] (S)-1-((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0852] 

[0853] 将(S)-4-氨基-3-(((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(4.9g,1当量,15mmol)添加到原甲酸三甲酯(46mL,29当量,420mmol)中,然后添加甲酸(0.56mL,1当量,15mmol)。将所得混合物在室温下搅拌。在反应开始后的t=90min、120min和180min时添加额外的甲酸(0.56mL,1当量,15mmol),之后将混合物搅拌过夜。用500mL EtOAc和300mL饱和$NaHCO_3$水溶液分配反应内容物并分离各层。用EtOAc(3×150mL)反萃取水层。将合并的有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(80g SiO_2,0-70%EtOAc:己烷)纯化粗产物,得到(S)-1-((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(4.4g,13mmol,87%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.17(s,1H),7.86(dd,J=8.4,0.7Hz,1H),7.80(d,J=1.5Hz,1H),7.54(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),4.47(d,J=14.8Hz,1H),4.31(d,J=14.9Hz,1H),4.04-3.90(m,4H),2.29-2.07(m,2H),1.97-1.82(m,3H),1.73-1.65(m,1H),1.13-1.09(m,3H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-107.43--108.46(m),-110.25(ddd,J=243.6,22.9,7.7Hz)。

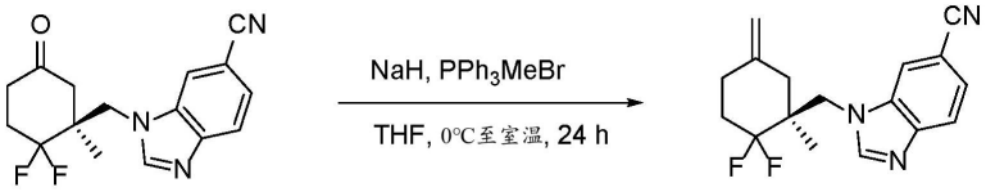
[0854] (S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0855] 

[0856] 在室温下向氯化铁(III)(3.27g,3.5当量,20.2mmol)和水(2.18g,2.18mL,21当量,121mmol)中添加(S)-1-((8,8-二氟-7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2.00g,1当量,5.76mmol)在CH_2Cl_2(19.2mL)中的溶液。将所得黄色至琥珀色的悬浮液在50℃下加热,在t=1小时、2小时和3小时时添加含氯化铁(III)(3.27g,3.5当量,20.2mmol)的水(2.18g,2.18mL,21当量,121mmol),在整个过程中保持温度处于50

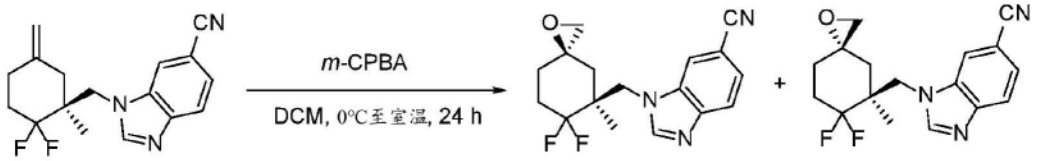
℃。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应。用CH_2Cl_2萃取水层三次,并且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。NMR显示转化没有完成。在t=2小时、16小时、19小时和25小时时,在与添加含氯化铁(III)(3.27g,3.5当量,20.2mmol)的水(2.18g,2.18mL,21当量,121mmol)之前相同的条件下重新开始反应。转换不完全(70%)。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应。用CH_2Cl_2萃取水层三次,并且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。此时添加氯化铁六水合物(5.4g,3.0mL,3.5当量,20mmol)来重新开始反应。在2h期间加热反应物加热,然后添加更多的氯化铁六水合物(5.4g,3.0mL,3.5当量,20mmol),1小时后达到完全转化(通过LCMS分析测定)。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应。用CH_2Cl_2萃取水层三次,并且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,获得(S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(993mg,3.27mmol,57%),为淡棕色泡沫。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.07(s,1H),7.89(d,J=8.4Hz,1H),7.75(s,1H),7.56(dd,J=8.3,1.4Hz,1H),4.38(q,J=15.3Hz,2H),2.77-2.62(m,2H),2.54(d,J=15.7Hz,1H),2.50-2.32(m,2H),2.25(d,J=14.0Hz,1H),1.15(s,3H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-109.71--109.83(m),-109.83--109.94(m)。

[0857] (S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-亚甲基环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0858] 

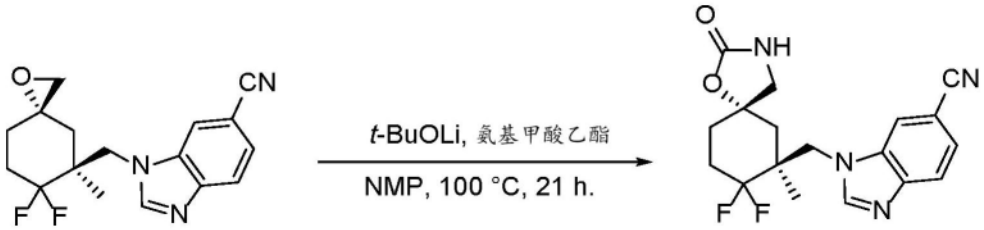
[0859] 在N_2气氛下,在0℃下将NaH(60%在矿物油中)(183mg,4.58mmol,1.4当量)分批添加到甲基三苯基溴化鏻(1.64g,4.58mmol,1.4当量)在干燥THF(14.6mL)中的搅拌悬浮液中。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后使其温热至室温并在此温度下搅拌1小时。在0℃下缓慢添加(S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(0.993g,3.27mmol)在无水THF(7.28mL)中的溶液并使其达到室温过夜。TLC(CyH/EtOAC:1/1)指示完全转化。在减压下浓缩反应混合物,并且将残余物悬浮在饱和NH_4Cl水溶液中并用EtOAc萃取3次。将合并的有机相用H_2O和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(20g SiO_2,10%至100%EtOAc/cHex),得到(S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-亚甲基环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(473mg,3.27mmol,48%),为白色结晶固体。LC-MS:m/z:302$[M+H]^+$ ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.08(s,1H),7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.81-7.77(m,1H),7.54(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),4.92(p,J=1.2Hz,1H),4.76(t,J=1.7Hz,1H),4.42(d,J=15.1Hz,1H),4.29(d,J=15.1Hz,1H),2.44-2.33(m,3H),2.15-2.05(m,2H),2.02-1.91(m,2H),1.42(d,J=1.3Hz,1H),1.34(d,J=15.1Hz,1H),1.02(s,4H),0.95(dd,J=8.1,6.2Hz,1H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-105.09--105.83(m),-105.86--106.80(m),-108.95(dd,J=32.0,11.1Hz),-109.60(dd,J=31.7,11.4Hz)。

[0860] 1-(((3R,5S)-6,6-二氟-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((3S,5S)-6,6-二氟-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0861] 

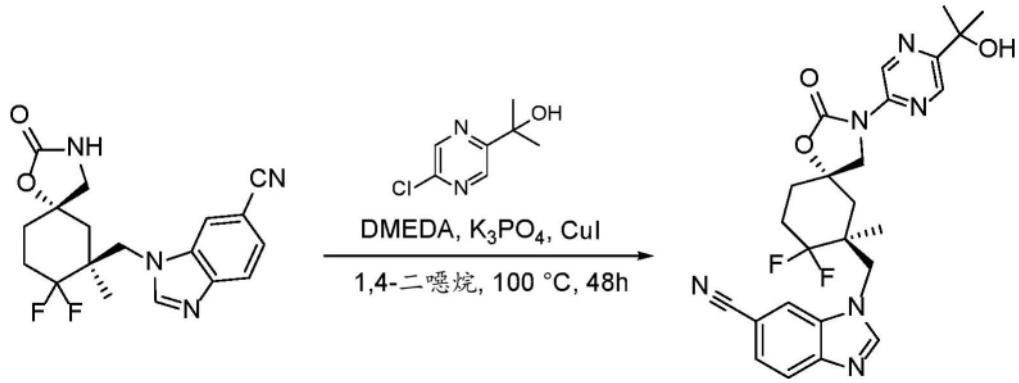
[0862] 在0℃下向(S)-1-((2,2-二氟-1-甲基-5-亚甲基环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(327mg,1.09mmol,1当量)在DCM(7.2mL)中的溶液中添加m-CPBA(340mg,1.52mmol,1.4当量,77重量%)。将混合物温热至室温并搅拌4小时。LCMS显示反应不完全,将m-CPBA(340mg,1.52mmol,1.4当量,77%重量)添加到在室温下搅拌过夜的反应混合物中。将反应用饱和Na_2S2O_3水溶液/饱和NaHCO3水溶液的1/1混合物淬灭,用DCM萃取三次。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(40g SiO2,DCM/EtOAc 100/0至85/15 10CV,然后对于20Cv,85/15,然后至多75/25),得到第一非对映异构体(不期望的)1-(((3R,5S)-6,6-二氟-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(96mg,0.3mmol,28%)和第二非对映异构体(期望的)1-(((3S,5S)-6,6-二氟-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(64mg,0.2mmol,19%)。LC-MS:m/z:318[M+H]$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.11(s,1H),7.88(d,J=8.4Hz,1H),7.76(d,J=1.3Hz,1H),7.60-7.54(m,1H),4.42(d,J=15.2Hz,1H),4.30(d,J=15.2Hz,1H),2.61(t,J=4.3Hz,1H),2.57(d,J=4.4Hz,1H),2.38-2.22(m,4H),1.37(dt,J=11.8,2.6Hz,2H),1.30(s,3H),1.07(ddd,J=13.8,5.4,2.6Hz,1H)。

[0863] 1-(((5S,7S)-8,8-二氟-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0864] 

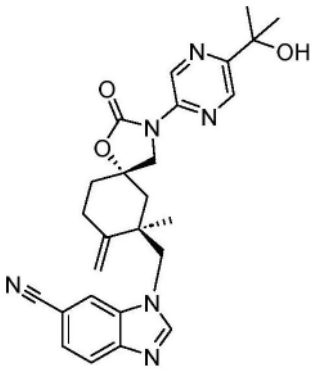
[0865] 将2-甲基-2-丙醇锂(0.51mL,1.0摩尔在THF中,0.51mmol,2.7当量)添加到氨基甲酸乙酯(0.23g,2.6mmol,13.5当量)在NMP(1.3mL)中的溶液中。在室温下搅拌10min后,逐滴添加1-(((3S,5S)-6,6-二氟-5-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(60mg,0.46mmol,1.00当量)在NMP溶液(1.3mL)中的溶液。随后将反应混合物加热至100℃并在此温度下搅拌21h,直到通过TLC(100%DCM)完全转化。将反应混合物冷却至室温,倒入H_2O中并用EtOAc(x4)萃取。将合并的有机萃取物用NH_4Cl(x3)、H_2O和盐水洗涤,干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶色谱(4g SiO2,0%至7%MeOH/DCM)纯化,得到1-(((5S,7S)-8,8-二氟-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(48mg,0.13mmol,70%),为粘稠无色油。LC-MS:m/z:361[M+H]$^+$

[0866] 1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0867] 

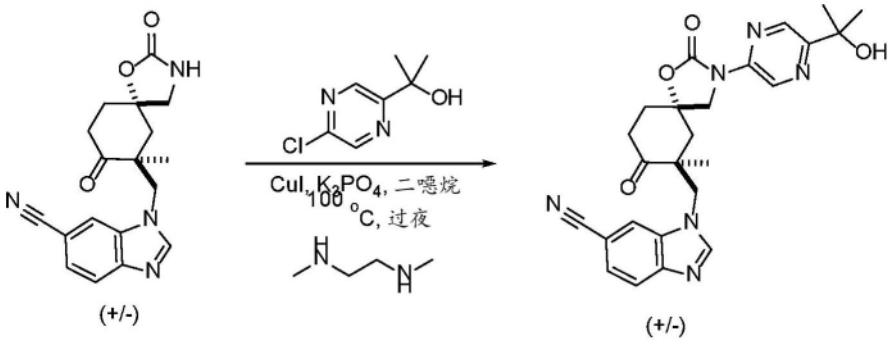
[0868] 在密封管中,向2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(29mg,0.17mmol,1.25当量)中添加磷酸三钾(57mg,0.27mmol,2.0当量)、1-(((5S,7S)-8,8-二氟-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(48mg,0.13mmol,1当量)、1,4-二噁烷(0.67mL)、甲基[2-(甲基氨基)乙基]胺(12.0mg,0.28mmol,1.00当量)和CuI(26.9mg,0.14mmol,0.50当量)。将反应混合物置于氮气气氛下并加热至100℃持续32h。将反应混合物冷却至室温,用DCM、水和含7M NH_3的MeOH稀释并搅拌10min。分离有机层,并且用DCM(x2)萃取水层。将合并的有机萃取物用水(2x)洗涤,干燥,过滤并在减压下浓缩,得到橙色油。将残余物通过FCC(MeOH 0-10%在DCM中)纯化并浓缩,得到1-(((5S,7S)-8,8-二氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(26mg,0.13mmol,39%),为灰白色固体。LC-MS:m/z:497$[M+H]^+$ ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.37(d,J=1.6Hz,1H),8.43(d,J=1.6Hz,1H),8.37(s,1H),7.90(dd,J=8.4,0.7Hz,1H),7.80(d,J=1.3Hz,1H),7.57(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),4.46(d,J=15.2Hz,1H),4.35(d,J=15.2Hz,1H),3.99(d,J=10.8Hz,1H),3.91(d,J=10.8Hz,1H),2.45(dddd,J=35.7,18.0,9.0,3.9Hz,1H),2.30-2.10(m,2H),2.09-1.93(m,3H),1.63-1.57(m,6H),1.43(s,3H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-107.42(d,J=242.5Hz),-109.03(ddd,J=242.8,35.6,10.3Hz)。

[0869] 实施例16.1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-8-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0870] 

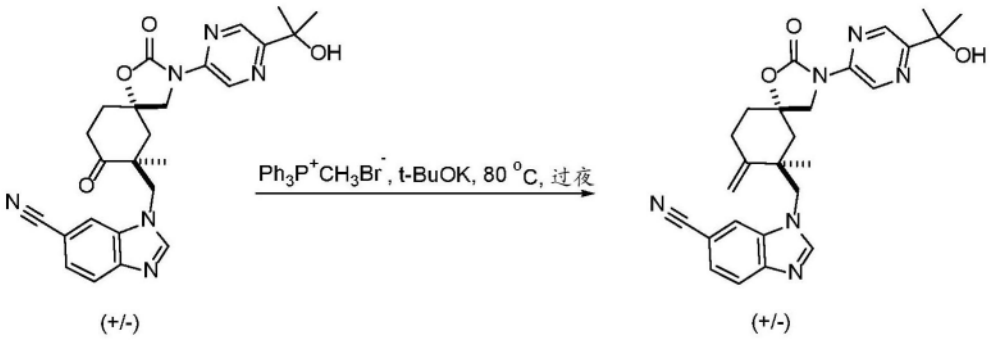
[0871] 详细程序

[0872] 外消旋1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0873] 

[0874] 在氮气气氛下将碘化铜(I)(281.87mg,1.48mmol)添加到外消旋-1-(((5S,7S)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500mg,1.48mmol)、2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(254.43mg,1.48mmol,1当量)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(260.35mg,2.96mmol)和磷酸三钾(628.3mg,2.96mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中。将所得混合物加热至100℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,过滤并在真空下浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至3%的甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需产物外消旋-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300mg),为浅黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=475[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)9.27(s,1H),8.64(d,J=4.0Hz,1H),8.32(d,J=10.1Hz,2H),7.86-7.79(m,1H),7.60(t,J=5.6Hz,1H),5.44(d,J=3.3Hz,1H),4.85(d,J=14.7Hz,1H),4.60(d,J=14.9Hz,1H),4.16(d,J=10.1Hz,1H),4.05(d,J=10.5Hz,1H),3.19(s,1H),2.58(d,J=12.4Hz,2H),2.46-2.19(m,3H),1.47(t,J=3.2Hz,6H),0.95(d,J=3.6Hz,3H)。

[0875] 外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-8-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

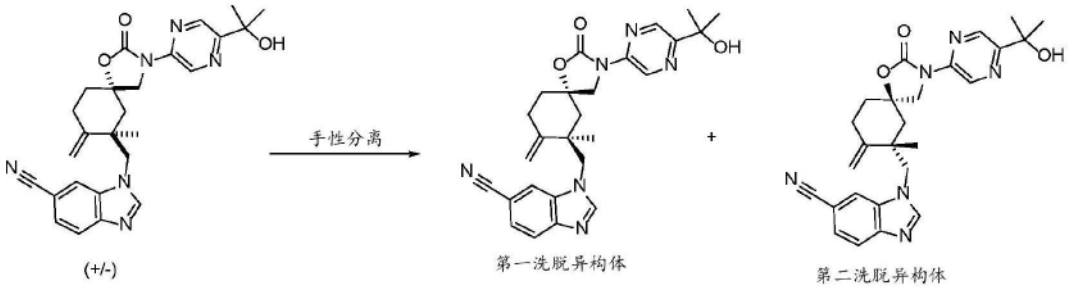
[0876] 

[0877] 将叔丁醇钾(106.38mg,0.95mmol)添加到溴化甲基三苯基磷鎓(337.36mg,0.95mmol)在苯(3mL)中的溶液中。向该混合物中逐滴添加外消旋-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2,8-二氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(300mg,0.63mmol)在苯(3mL)中的溶液。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至3%的甲醇/二氯甲烷洗脱,得到外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-8-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z

＝473[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)9.28(d,J＝1.5Hz,1H),8.64(d,J＝1.5Hz,1H),8.37(d,J＝1.4Hz,1H),8.21(s,1H),7.80(d,J＝8.3Hz,1H),7.57(dd,J＝8.3,1.4Hz,1H),5.44(s,1H),5.00(s,1H),4.76(d,J＝14.6Hz,1H),4.49(s,1H),4.44(d,J＝14.6Hz,1H),4.03-3.92(m,2H),2.97(dd,J＝15.2,11.1Hz,1H),2.40(ddd,J＝24.0,14.3,3.4Hz,2H),2.28(d,J＝13.1Hz,1H),1.86-1.74(m,2H),1.50-1.45(m,6H),0.90(s,3H)。

[0878] 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-8-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-8-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0879]

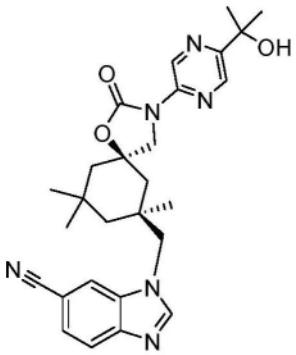


[0880] 将外消旋-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-8,8-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg,0.21mmol)通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRAL ART Amylose-SA,2*25cm,5μm;流动相A:MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20mL/min;梯度:在22min内,20%B至20%B;波长:220/254nm;RT1(min):8,922;RT2(min):16,131;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:1.3mL。将所需级分合并并冻干,得到产物:

[0881] 第一洗脱异构体:1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-8-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(28.0mg,99.4%纯度,100%ee,28.0%产率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)9.28(d,J＝1.5Hz,1H),8.64(d,J＝1.5Hz,1H),8.37(d,J＝1.4Hz,1H),8.21(s,1H),7.80(d,J＝8.3Hz,1H),7.57(dd,J＝8.3,1.4Hz,1H),5.44(s,1H),5.00(s,1H),4.76(d,J＝14.6Hz,1H),4.49(s,1H),4.44(d,J＝14.6Hz,1H),4.03-3.92(m,2H),2.97(dd,J＝15.2,11.1Hz,1H),2.40(ddd,J＝24.0,14.3,3.4Hz,2H),2.28(d,J＝13.1Hz,1H),1.86-1.74(m,2H),1.50-1.45(m,6H),0.90(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z＝473[M+H]$^+$。

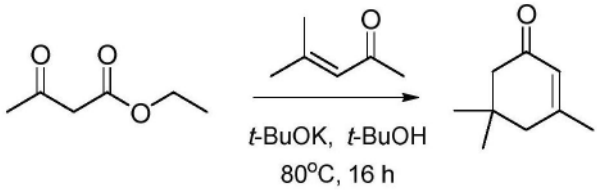
[0882] 第二洗脱异构体:1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-8-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(32.2mg,99.7%纯度,99.8%ee,32.2%产率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)9.28(d,J＝1.5Hz,1H),8.64(d,J＝1.5Hz,1H),8.37(d,J＝1.4Hz,1H),8.21(s,1H),7.80(d,J＝8.3Hz,1H),7.57(dd,J＝8.3,1.4Hz,1H),5.44(s,1H),5.00(s,1H),4.76(d,J＝14.6Hz,1H),4.49(s,1H),4.44(d,J＝14.6Hz,1H),4.03-3.92(m,2H),2.97(dd,J＝15.2,11.1Hz,1H),2.40(ddd,J＝24.0,14.3,3.4Hz,2H),2.28(d,J＝13.1Hz,1H),1.86-1.74(m,2H),1.50-1.45(m,6H),0.90(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z＝473[M+H]$^+$。

[0883] 实施例17.1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0884] 

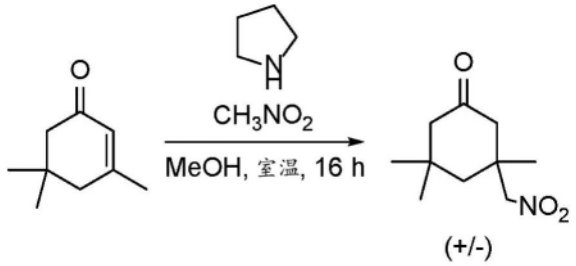
[0885] 详细程序

[0886] 3,5,5-三甲基环己-2-烯-1-酮

[0887] 

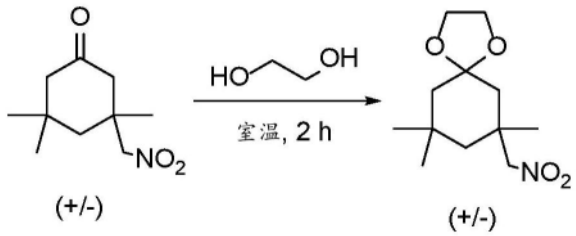
[0888] 向乙酰乙酸乙酯(21mL,161.54mmol)在叔丁醇(170mL)中的搅拌混合物中添加叔丁醇钾(0.94g,8.38mmol)和4-甲基戊-3-烯-2-酮(15.84g,161.54mmol),将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。然后添加另一批叔丁醇钾(3.63g,32.31mmol),将所得混合物加热至80℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,过滤并浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至15%的乙酸乙酯/石油醚溶液,得到3,5,5-三甲基环己-2-烯-1-酮(15g),为无色油。LCMS(ESI-MS)m/z=139[M+H]$^+$。

[0889] 外消旋-3,3,5-三甲基-5-(硝基甲基)环己烷-1-酮

[0890] 

[0891] 向3,5,5-三甲基环己-2-烯-1-酮(15g,108.53mmol)在甲醇(90mL)中的搅拌混合物中添加硝基甲烷(6,62g,108.53mmol)和吡咯烷(7.72g,108.53mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时并在真空下浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物外消旋-3,3,5-三甲基-5-(硝基甲基)环己烷-1-酮(7g),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=200[M+H]$^+$。

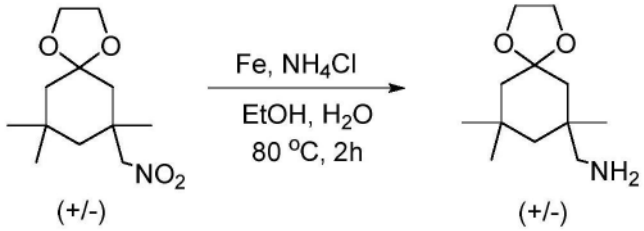
[0892] 外消旋-7,7,9-三甲基-9-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷

[0893] 

[0894] 向外消旋-3,3,5-三甲基-5-(硝基甲基)环己烷-1-酮(7g,35.13mmol)在二氯甲烷

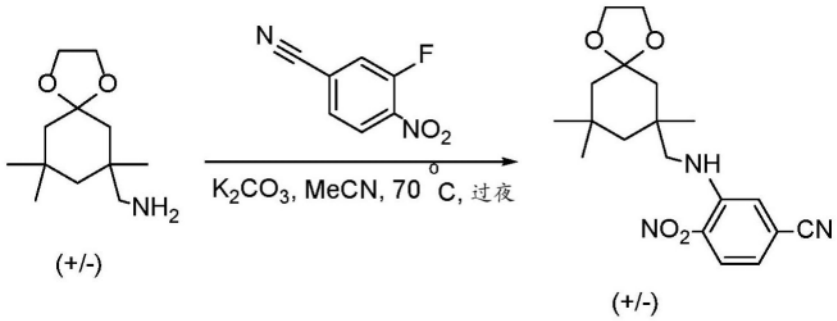
(40mL)中的搅拌混合物中添加乙烷-1,2-二醇(2.18g,35.13mmol)、三甲氧基甲烷(3.73g,35.13mmol)和甲磺酸(0.51g,5.27mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在真空下浓缩反应混合物,得到粗产物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至15%的乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物外消旋-7,7,9-三甲基-9-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(5g),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=244[M+H]$^+$。

[0895] 外消旋-7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺

[0896] 

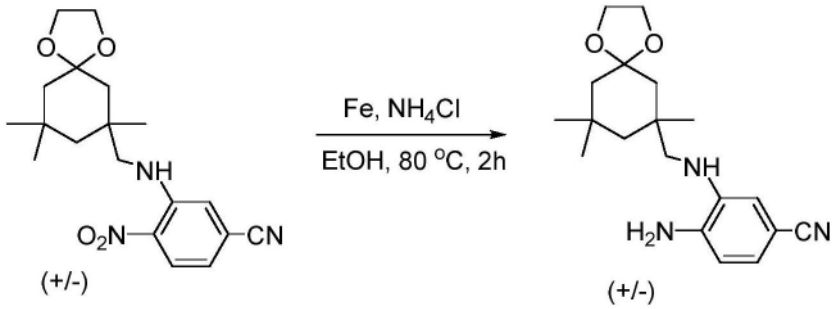
[0897] 向外消旋-7,7,9-三甲基-9-(硝基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(5g,20.55mmol)在乙醇(75mL)和水(15mL)中的搅拌混合物中添加铁(5.74g,102.75mmol)和氯化铵(3.30g,61.65mmol),将所得混合物加热至80℃并搅拌2小时。将所得混合物冷却至室温,过滤,并且用乙醇(50mL)洗涤滤饼。用水(50mL)稀释滤液并用二氯甲烷(3×50mL)萃取,将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到外消旋-(7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(3g),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=214[M+H]$^+$。

[0898] 外消旋-4-硝基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈

[0899] 

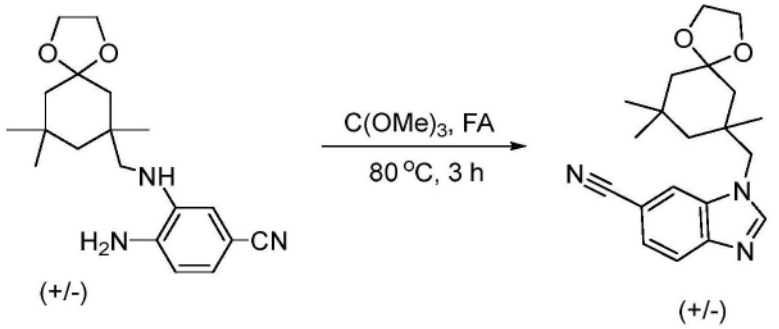
[0900] 向外消旋-(7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲胺(3g,14.06mmol)在乙腈(60mL)中的搅拌混合物中添加3-氟-4-硝基苯腈(2.34g,14.06mmol)和碳酸钾(3.89g,28.12mmol)。将所得混合物加热至70℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物外消旋-4-硝基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(5g),为橙色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=360[M+H]$^+$。

[0901] 外消旋-4-氨基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈

[0902] 

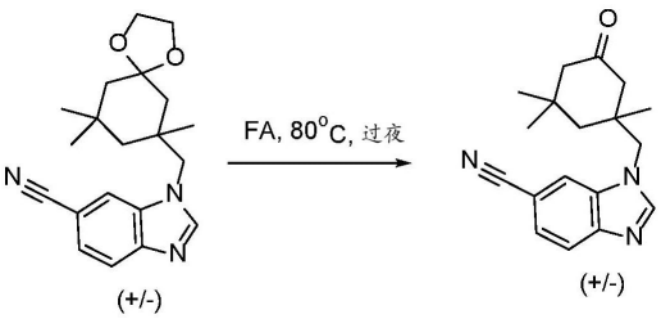
[0903] 向外消旋-4-硝基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苄腈(3g,8.34mmol)在乙醇(60mL)和水(20mL)中的搅拌混合物中添加铁(2.33g,41.73mmol)和氯化铵(2.23g,41.73mmol)。将所得混合物加热至80℃并搅拌2小时。将混合物冷却至室温,过滤,并且用乙醇(50mL)洗涤滤饼。用水(50mL)稀释滤液并用二氯甲烷(3×50mL)萃取,将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-4-氨基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苯并三唑(2.2g),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=330[M+H]$^+$。

[0904] 外消旋-1-((7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0905] 

[0906] 向外消旋-4-氨基-3-(((7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)氨基)苯并三嗪(2.2g,6,67mmol)在乙腈(10mL)中的搅拌混合物中添加甲酸(0.25mL,6,67mmol)和三甲氧基甲烷(0.73mL,6,67mmol)。将所得混合物加热至80℃并搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释并用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1-((7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2g),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=340[M+H]$^+$。

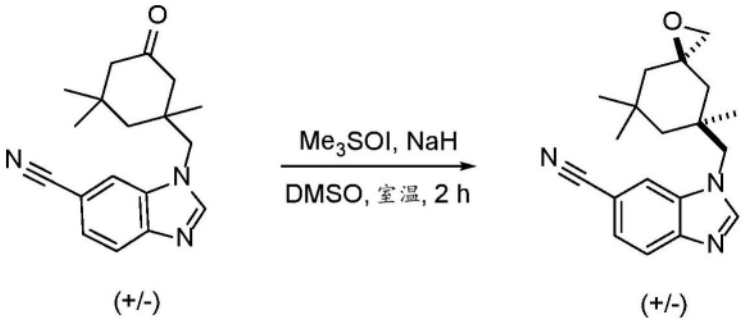
[0907] 外消旋-1-((1,3,3-三甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0908] 

[0909] 将外消旋-1-((7,9,9-三甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并]咪

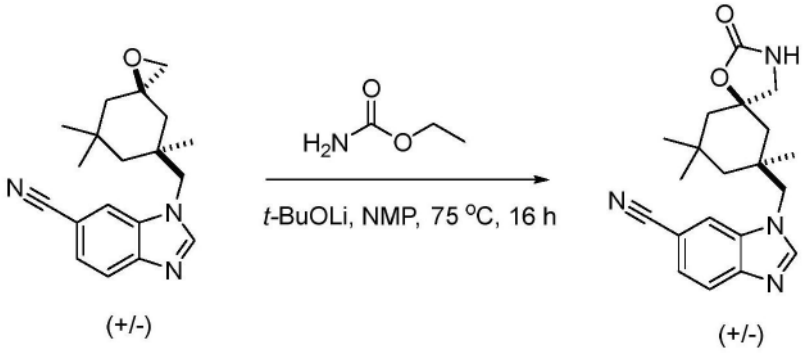
唑-6-甲腈(2g,5.89mmol)在甲酸(6mL,159.04mmol)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1-((1,3,3-三甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.7g),为黄色油。LCMS(ESI-MS)m/z=296[M+H]$^+$。

[0910] 外消旋-1-(((3R,5S)-5,7,7-三甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0911] 

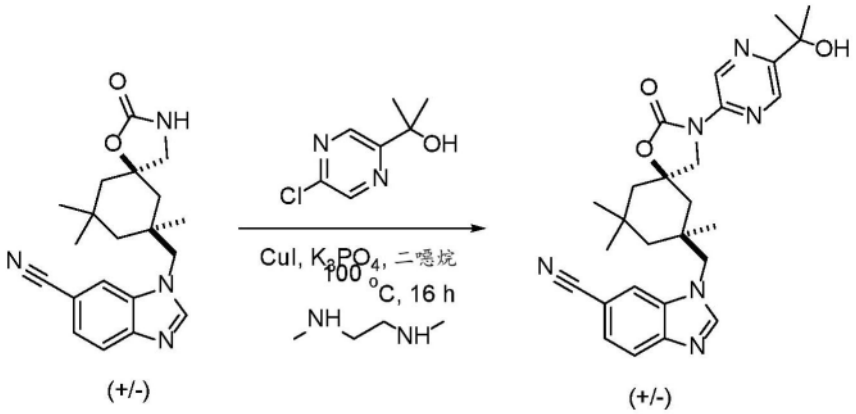
[0912] 向外消旋-1-((1,3,3-三甲基-5-氧代环己基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.7g,5.75mmol)在二甲基亚砜(20mL)中的搅拌混合物中添加碘化三甲基氧化锍(1.27g,5.75mmol)和叔丁醇钾(0.97g,8.63mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。用水(50mL)稀释反应混合物并用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗产物外消旋-1-(((3R,5S)-5,7,7-三甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(1.5g),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=310[M+H]$^+$。

[0913] 外消旋-1-(((5R,7S)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0914] 

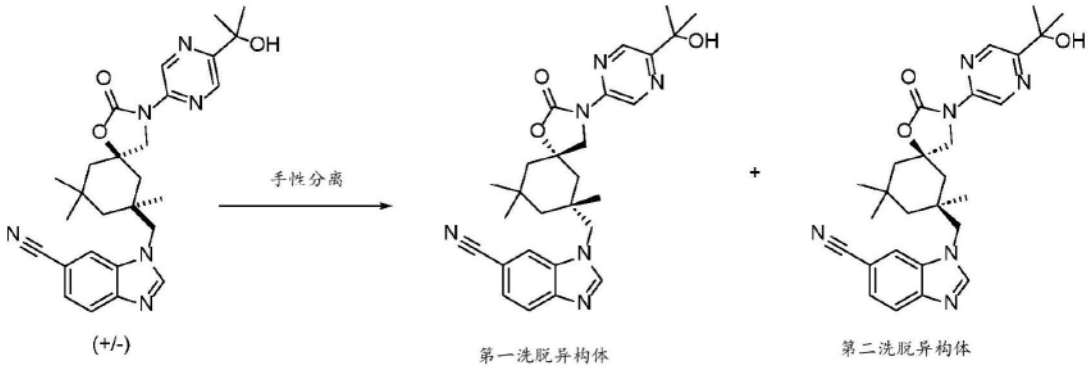
[0915] 将叔丁醇锂(90.56mg,1.13mmol)和氨基甲酸乙酯(1007.80mg,11.31mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(6mL)中的混合物在室温下搅拌5分钟,然后添加外消旋-1-(((3R,5S)-5,7,7-三甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(700mg,2.26mmol)。将所得混合物加热至75℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(60mL)稀释并用二氯甲烷(3×60mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩滤液,得到粗产物外消旋-1-(((5R,7S)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500mg),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=353[M+H]$^+$。

[0916] 外消旋-1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0917] 

[0918] 在氮气气氛下向外消旋-1-(((5R,7S)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(500mg,1.42mmol)在二噁烷(12mL)中的搅拌混合物中添加2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(244.88mg,1.42mmol)、磷酸三钾(903.41mg,4.25mmol)、甲基[2-(甲基氨基)乙基]胺(300.15mg,3.41mmol)和碘化亚铜(270.19mg,1.42mmol),将所得混合物加热至100℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(60mL)稀释并用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩滤液,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至10%的甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需产物外消旋-1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(450mg),为黄色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=489[M+H]$^+$。

[0919] 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0920] 

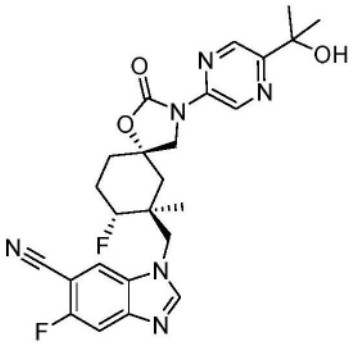
[0921] 将1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的外消旋物(350mg)通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IA,3×25cm,5μm;流动相A:Hex(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:18mL/min;梯度:在28min内,50%B至50%B;波长:220/254nm;RT1(min):17.68;RT2(min):23.745;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:0.8mL。将所需级分合并并冻干,得到两种产物:

[0922] 第一洗脱异构体:1-(((5S,7R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(109.8mg,

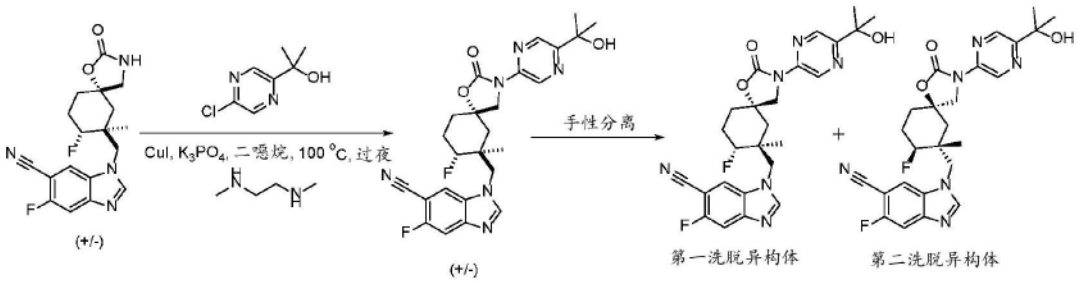
99.8%纯度,100.0%ee),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=489[M+H]$^+$.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)9.30(d,J=1.5Hz,1H),8.62(d,J=1.5Hz,1H),8.52(s,1H),8.45(d,J=1.5Hz,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.62(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),4.72(d,J=14.5Hz,1H),4.35(d,J=14.4Hz,2H),4.05-3.91(m,2H),2.17(d,J=14.5Hz,1H),1.97(d,J=14.4Hz,1H),1.79(d,J=14.2Hz,1H),1.67(d,J=14.4Hz,1H),1.56(d,J=14.9Hz,1H),1.47(d,J=3.4Hz,6H),1.35(d,J=14.3Hz,1H),1.27(s,3H),1.04(s,3H),0.80(s,3H)。

[0923] 第二洗脱异构体:1-(((5R,7S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7,9,9-三甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(109.3mg,96.5%纯度,98.9%ee),为白色固体。LCMS(ESI-MS)m/z=489[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)9.30(d,J=1.5Hz,1H),8.62(d,J=1.5Hz,1H),8.55(s,1H),8.46(d,J=1.5Hz,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.63(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),4.73(d,J=14.4Hz,1H),4.35(d,J=14.5Hz,1H),4.03-3.95(m,2H),2.17(d,J=14.9Hz,1H),1.97(d,J=14.4Hz,1H),1.79(d,J=14.2Hz,1H),1.67(d,J=14.3Hz,1H),1.56(d,J=14.8Hz,1H),1.47(d,J=3.5Hz,6H),1.35(d,J=14.2Hz,1H),1.27(s,3H),1.04(s,3H),0.80(s,3H)。

[0924] 实施例18.5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

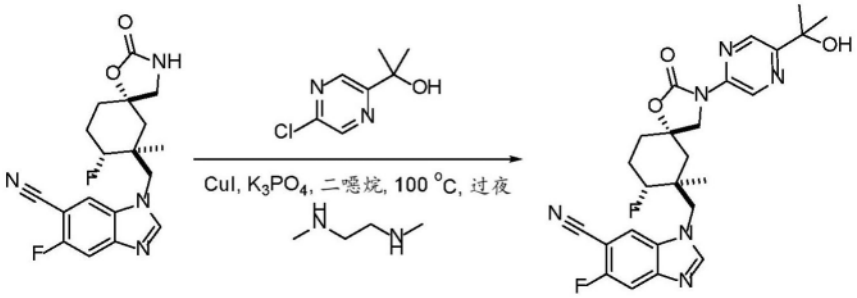
[0925] 

[0926] 反应方案

[0927] 

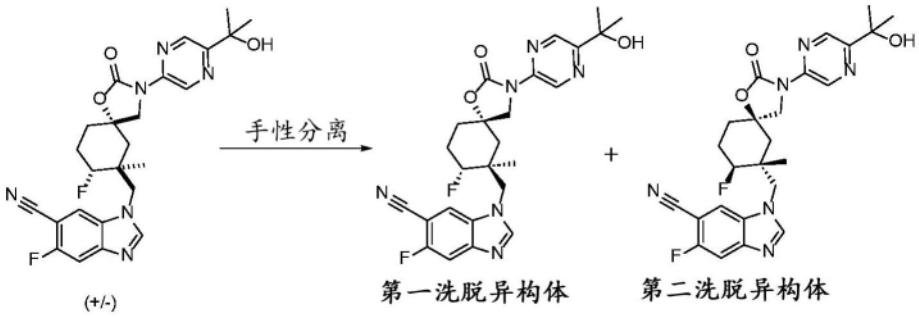
[0928] 详细程序

[0929] 外消旋-5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0930] 

[0931] 在氮气气氛下将碘化铜(I)(53.3mg,0.28mmol)添加到外消旋-5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg,0.28mmol)、2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(48.3mg,0.28mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(49.4mg,0.56mmol)和磷酸三钾(119mg,0.56mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中。将所得混合物加热至100℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,过滤所得混合物,并且在真空下浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至2%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(d,J=1.5Hz,1H),8.58(d,J=1.5Hz,1H),8.50(s,1H),8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.81(d,J=10.1Hz,1H),5.42(s,1H),4.69-4.51(m,1H),4.31(d,J=2.7Hz,2H),3.84(s,2H),2.13-1.96(m,2H),1.95-1.87(m,2H),1.83-1.66(m,2H),1.44(d,J=2.0Hz,6H),1.18(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=497[M+H]$^+$。

[0932] 5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和5-氟-1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0933] 

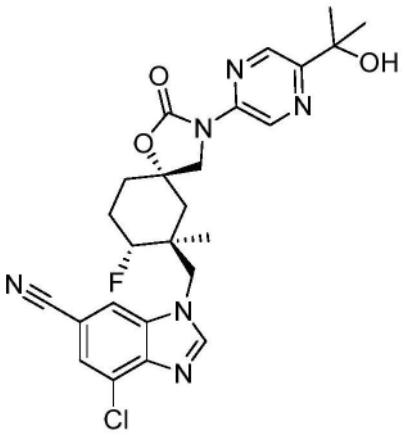
[0934] 将外消旋-5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg,0.20mmol)通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IE,2*25cm,5μm;流动相A:MTBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:20ML/MIN mL/min;梯度:等度20;波长:254/220nm nm;RT1(min):8.262;RT2(min):10.453;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:1.0mL。将所需级分合并并冻干,得到产物:

[0935] 第一洗脱异构体:5-氟-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

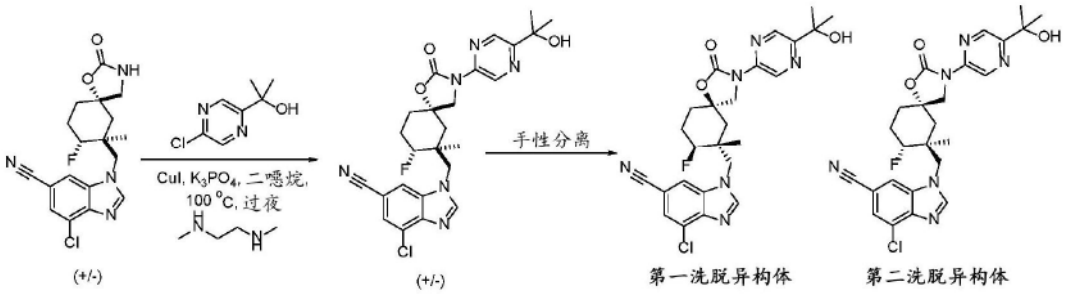
(20.2mg,98.3%纯度,100%ee,20.2%产率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(d,J=1.5Hz,1H),8.58(d,J=1.5Hz,1H),8.50(s,1H),8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.81(d,J=10.1Hz,1H),5.42(s,1H),4.69-4.51(m,1H),4.31(d,J=2.7Hz,2H),3.84(s,2H),2.13-1.96(m,2H),1.95-1.87(m,2H),1.83-1.66(m,2H),1.44(d,J=2.0Hz,6H),1.18(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=497[M+H]$^+$。

[0936] 第二洗脱异构体:5-氟-1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(20.0mg,96.4%纯度,99.5%ee,20.0%产率),为白色固体^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(d,J=1.5Hz,1H),8.58(d,J=1.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.81(d,J=10.1Hz,1H),5.41(s,1H),4.69-4.51(m,1H),4.31(d,J=2.7Hz,2H),3.84(s,2H),2.13-1.99(m,2H),1.97-1.88(m,2H),1.83-1.67(m,2H),1.44(d,J=2.0Hz,6H),1.17(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=497[M+H]$^+$。

[0937] 实施例19.4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

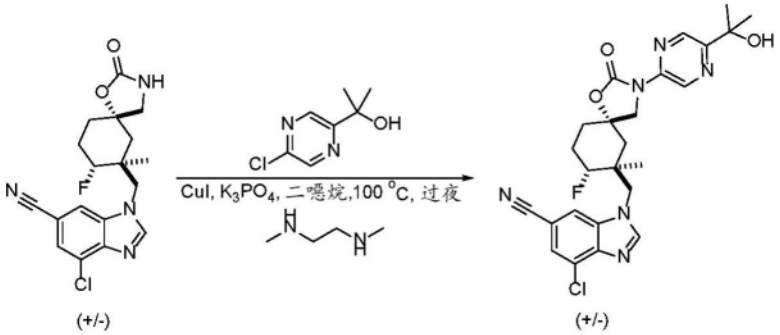
[0938] 

[0939] 反应方案

[0940] 

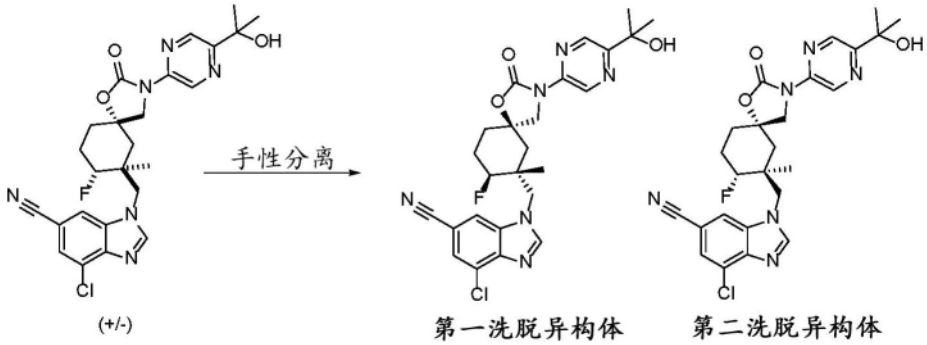
[0941] 详细程序

[0942] 外消旋-4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0943] 

[0944] 在氮气气氛下将碘化铜(I)(51.4mg,0.27mmol)添加到外消旋-4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg,0.27mmol)、2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(46.6mg,0.27mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(47.6mg,0.54mmol)和磷酸三钾(114.6mg,0.54mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中。将所得混合物加热至100℃并搅拌过夜。在冷却至室温后,过滤所得混合物并在真空下浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%至2%的甲醇/二氯甲烷洗脱。将具有所需质量信号的级分合并并在真空下浓缩,得到所需产物外消旋-4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.17(d,J=1.5Hz,1H),8.58(d,J=1.5Hz,1H),8.53(s,1H),8.29(d,J=1.3Hz,1H),7.82(d,J=1.3Hz,1H),5.41(s,1H),4.68-4.50(m,1H),4.40-4.27(m,2H),3.82(d,J=1.4Hz,2H),2.12-1.98(m,2H),1.96-1.88(m,2H),1.82-1.67(m,2H),1.44(d,J=2.3Hz,6H),1.19(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=513$[M+H]^+$。

[0945] 4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈和4-氯-1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[0946] 

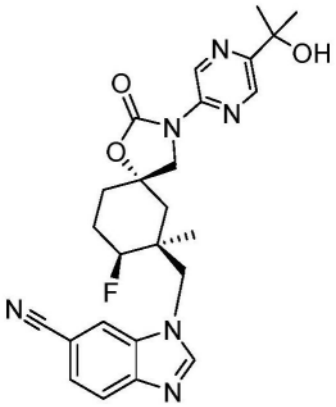
[0947] 将外消旋-4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(100mg,0.19mmol)通过制备型手性HPLC分离,条件是:柱:CHIRALPAK IE,2*25cm,5μm;流动相A:MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流速:19ML/MIN mL/min;梯度:等度30;波长:254/220nm nm;RT1(min):8.246;RT2(min):11.53;样品溶剂:EtOH--HPLC;注射体积:0.8mL。将所需级分合并并冻干,得到产物:

[0948] 第一洗脱异构体:4-氯-1-(((5R,7R,8S)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-

基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(42.0mg,99.9%纯度,100%ee),为白色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.17(d,J=1.5Hz,1H),8.58(d,J=1.5Hz,1H),8.53(s,1H),8.29(d,J=1.3Hz,1H),7.82(d,J=1.3Hz,1H),5.41(s,1H),4.68-4.50(m,1H),4.40-4.27(m,2H),3.82(d,J=1.4Hz,2H),2.12-1.98(m,2H),1.96-1.88(m,2H),1.82-1.67(m,2H),1.44(d,J=2.3Hz,6H),1.19(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=513[M+H]$^+$。

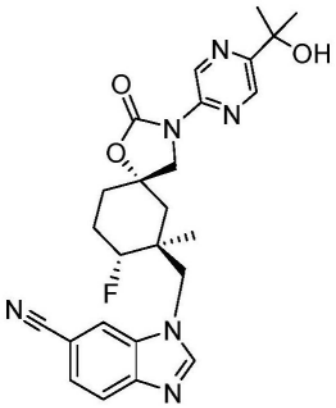
[0949] 第二洗脱异构体:4-氯-1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(45.3mg,98.8%纯度,99.7%ee),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.17(d,J=1.5Hz,1H),8.58(d,J=1.5Hz,1H),8.53(s,1H),8.29(d,J=1.3Hz,1H),7.82(d,J=1.3Hz,1H),5.41(s,1H),4.68-4.50(m,1H),4.40-4.27(m,2H),3.82(d,J=1.4Hz,2H),2.12-1.98(m,2H),1.96-1.88(m,2H),1.82-1.67(m,2H),1.44(d,J=2.3Hz,6H),1.19(s,3H)。LCMS(ESI-MS)m/z=513[M+H]$^+$。

[0950] 实施例20.1-(((5S,7S,8S)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈的制备

[0951] 

[0952] 使用类似于本文所述的程序(见方案7),制备标题化合物。

[0953] 实施例21.1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈晶型的制备和表征

[0954] 

[0955] 将249.15mg的1-(((5S,7S,8R)-8-氟-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)-7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈称取到40mL

玻璃瓶中,向瓶中添加10mL的无水MeOH并将混合物在25℃下搅拌(700rpm)3天。将悬浮液在30℃下在真空烘箱中干燥3小时,然后通过XRPD表征(图1)。

[0956] 在室温下使用Bruker D8 Advance粉末衍射仪使用铜Kα辐射(40kV/40mA)、3-40度0.02θ的范围、0.12秒的步进时间和具有10度窗口的检测器获得衍射图。下表显示了选定的峰

[0957] 选定的XPRD峰

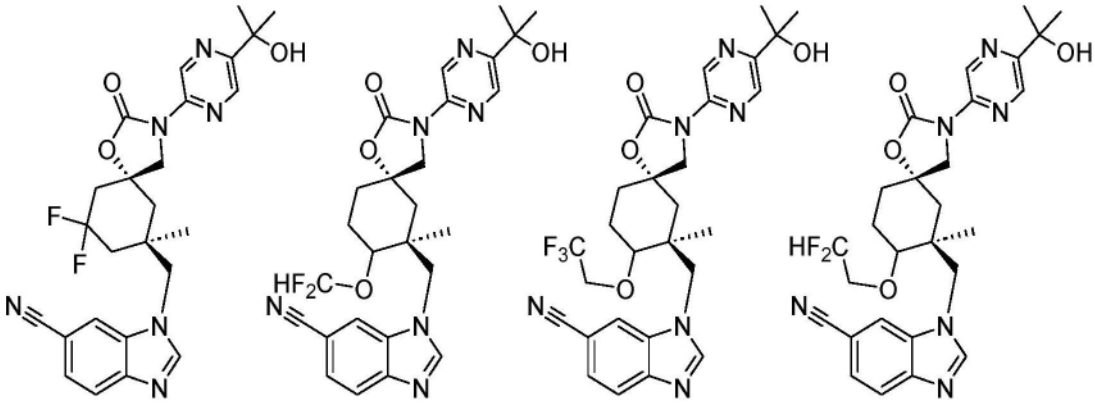
[0958]

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

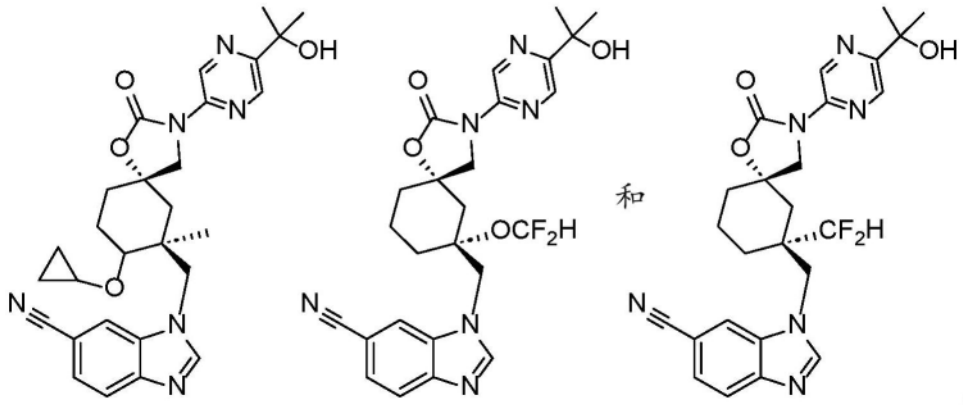
[0959] 实施例22.额外化合物的制备

[0960] 使用已知的程序和中间体,或者使用类似于上述实施例中所述的程序和中间体,可以制备以下化合物。

[0961]



和



。

[0962] 实施例23.TRPV4钙测定方法

[0963] 转染

[0964] 在T-75组织培养瓶中的完全培养基(Dulbecco氏改良Eagle培养基(DMEM),含有10%胎牛血清(FBS)和1x青霉素-链霉素)中培养人胚肾293T(HEK293T/293T)细胞。在90%汇合时,使用TrypLE™Express细胞解离缓冲液分离细胞。通过添加过量的培养基来中和

TrypLE™Express缓冲液。轻轻研磨细胞,并且使用锥虫蓝在Countess 3自动细胞计数器中计数。将细胞转移到50mL锥形管中,并且在台式离心机中以1000转/分钟(RPM)的速度离心五分钟。从沉淀中吸出含有分离酶的培养基,然后在完全DMEM中重悬至2×10^6个细胞/mL的所需浓度。

[0965] 每需要2×10^6个细胞,使用6μg TRPV4野生型或突变型质粒DNA、36μL Fugene6转染试剂和1000μL OptiMEM培养基的组合来缩放转染制剂。将转染混合物在室温下孵育20分钟。将用于一次转染的总接种混合物(1000μL 2×10^6个细胞、1000μL前述转染混合物和1000μL完全DMEM)合并到15mL锥形管中。将细胞和转染质粒充分混合并分配到贮液器中。将其以25μL/的浓度铺在黑色384、黑色孔、底部透明的组织培养处理的板上。这样每孔产生大约16,000个细胞。质粒DNA构建体由Actio Biosciences结合Genscript设计,并且由Genscript生成,用于所有hTRPV4野生型和hTRPV4 P/LP(ClinVar)突变(G78W、P82S、T89I、P97R、R186Q、R232C、R232P、R237G、R237Q、R237L、R269C、R269H、R269S、G270V、R271P、F273L、K276E、E278K、G280S、Y281S、R315G、R315W、R316C、R316H、R316L、R316S、I331F、D333G、S403T、K403T、K407E、S542P、S542Y、L543R、Y591N、R594C、R594H、R594S、G600E、Y602C、R616Q、F617L、L618P、V620I、A716S、A716T、L735R、T740I、R775K、W785R、E797D、E797K、P799A、P799R、P799S、P799L、G800D、K801E、P827H、F471del、N797del)。剩余的细胞以相同的方式铺在384、白孔、透明底部、组织培养处理的板上,用于表达和相对细胞数测定。将板置于37℃的培养箱中过夜。

[0966] 相对细胞数的测定

[0967] 使用来自Promega™的Cell-Titer Fluor(CTF)测定试剂盒测定相对细胞数。按照制造商的说明书制备试剂。向每个孔中添加等体积的CTF试剂。将细胞板放回37℃的培养箱中持续30分钟。在30分钟后,使用EX/EM设置:380-400nm激发/505nm发射,在BMG CLARIOstar上读取板。

[0968] 表达的确定

[0969] 按照制造商的说明书制备Nano-Glo®HiBiT溶解试剂。该测定与之前描述的CTF测定一致。使用来自CTF测定的相同细胞板,向每个孔中添加等体积的HiBit溶解试剂。将试剂和细胞在室温下放置10分钟,然后在BMG CLARIOstar上读取发光值。

[0970] 复合制剂

[0971] 激动模式

[0972] TRPV4激动剂在DMSO中达到10mM。在稀释任何化合物的过程中,DMSO浓度保持不变。通过PICO8自动分配器以6x测试浓度将DMSO阴性对照和浓度-反应曲线纳升点样到含有1xHBSS+20mM HEPES缓冲液的384w透明聚丙烯板中。

[0973] 拮抗模式

[0974] 化合物在DMSO中达到10mM。在稀释任何化合物的过程中,DMSO浓度保持不变。通过PICO8自动分配器以5x测试浓度将DMSO阴性对照和浓度-反应曲线纳升点样到含有1xHBSS+20mM HEPES缓冲液的384w透明聚丙烯板中。在1xHBSS+20mM HEPES中以6x制备相当于TRPV4激动剂对hTRPV4的EC_{80}的预定浓度并装载到单独的384孔v底聚丙烯板中。

[0975] 钙流量测定

[0976] 在转染后约18小时,将细胞板从培养箱中取出,轻轻添加等体积(25uL)的钙6染

料。按照制造商的说明书制备含有丙磺舒(最终5mM)的钙6染料。将细胞板放回37℃的培养箱中持续1小时。

[0977] FLIPR Penta被编程为使用以下设置添加化合物

[0978] 移液器头＝384

[0979] 读取模式1激发波长＝470_495

[0980] 读取模式1发射波长＝515_575

[0981] 读取模式1曝光＝0.1000

[0982] 读取模式1增益＝6.50

[0983] 读取模式1激发强度＝20

[0984] 添加体积＝12.5μL

[0985] 高度＝40μL

[0986] 速度＝15μL/秒

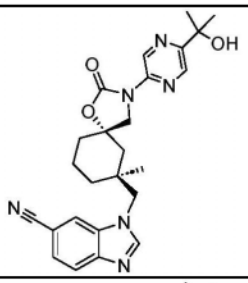
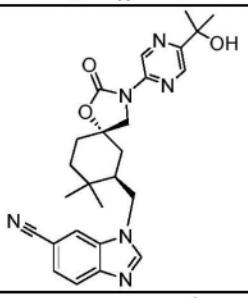
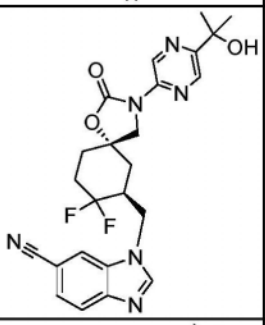
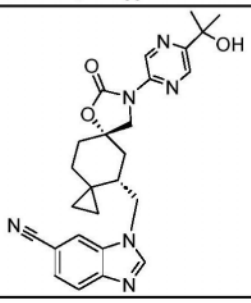
[0987] 原始数据被导出并分析添加激动剂后的最大信号(RFU)——每孔前15秒的平均基线(RFU)。在GraphPad Prism中绘制数据以确定分子的EC_{50}或IC_{50}。下表提供了代表性化合物的数据。

[0988] 实施例24.CYP3A4孵育测定

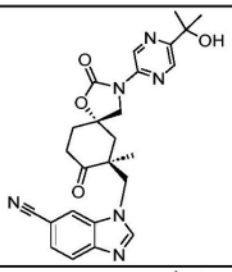
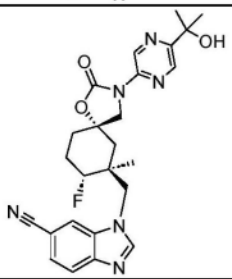
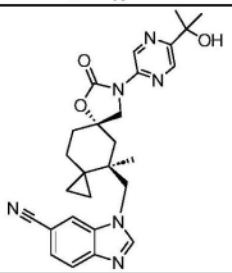
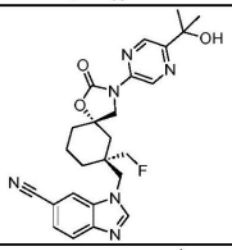
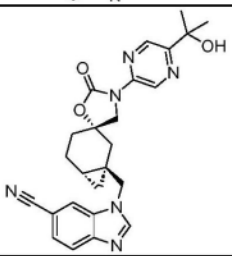
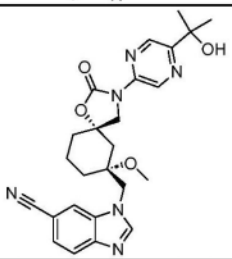
[0989] 将化合物(终浓度为1mM)在含有100pmol/mL重组人CYP3A4酶的100mM磷酸盐缓冲液中孵育0分钟、5分钟、10分钟、15分钟和25分钟。睾酮用作阳性对照。通过添加NADPH(最终浓度为1mM)引发反应并在37℃下进行通过添加4倍体积的冷乙腈(具有100nM阿普唑仑(alprazolam)、200nM拉贝洛尔(labetalol)、200nM丙咪嗪(imipramine)和2μM酮洛芬(ketoprofen)作为内标)来终止反应。将样品在3,220g下离心40分钟以沉淀蛋白质。将70μL上清液转移到含有110μL乙腈的分析板上,用于LC-MS/MS分析。

[0990] 下表提供了来自实施例23和实施例24的测定的式(I)的代表性化合物的数据。

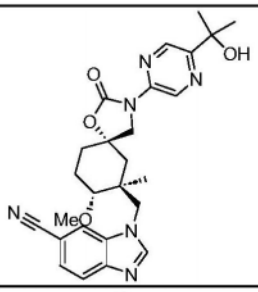
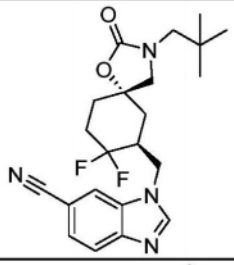
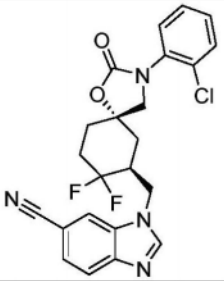
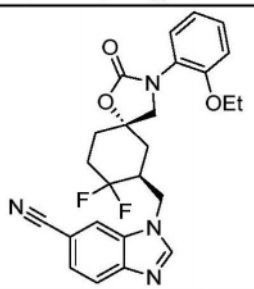
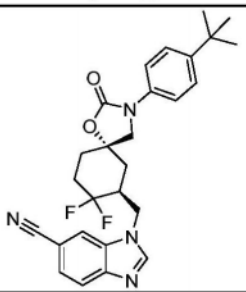
[0991]

实施例	化合物	人 TRPV4 Ca^{2+}测定 IC_{50} (nM)[1)]	CYP3A4 Cl_{int} (μL/min/pmol CYP450)	小鼠/大鼠/狗/猕猴/人中的肝细胞预测清除率 (L/h/kg)
GSK2798745		10	0.18	2.66/1.24/0.43/1.29/<0.01
1		606	N/A	7.11/0.65/0.69/0.24/0.27
2		217	0.08, <0.07	1.86/<0.01/0.08/2.09/<0.01
3		852	N/A	7.85/4.77/1.04/10.9/0.19

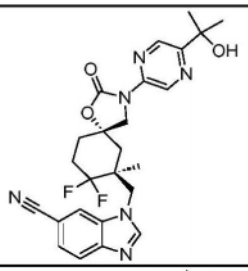
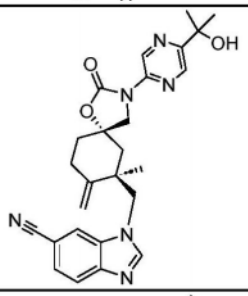
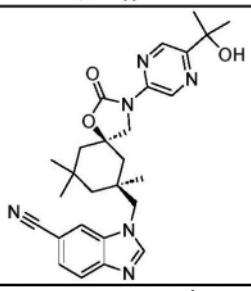
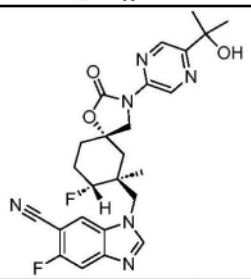
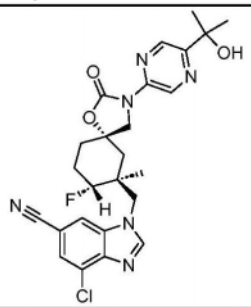
[0992]

实施例	化合物	人 TRPV4 Ca^{2+}测定 IC_{50} (nM)[1)]	CYP3A4 Cl_{int} (μL/min/pmol CYP450)	小鼠/大鼠/狗/猕猴/人中的肝细胞预测清除率 (L/h/kg)
4		6402	0.14, 0.14	6.41/0.07/2.46/1.33/0.07
5		13	0.09, <0.07	0.77/0.46/0.66/0.06/<0.01
6		8	<0.07, <0.07	1.47/0.5/0.19/7.22/0.39
7		11	<0.07, <0.07	2.59/0.4/<0.01/0.27/0.06
8		391^	<0.07, <0.07	16.87/3.27/1.8/2.25/<0.01
9		213	0.42, 0.33	N/A

[0993]

实施例	化合物	人 TRPV4 Ca^{2+}测定 IC_{50} (nM)[1)]	CYP3A4 Cl_{int} (μL/min/pmol CYP450)	小鼠/大鼠/狗/猕猴/人中的肝细胞预测清除率 (L/h/kg)
10		158	0.22, 0.21	N/A
11		39	N/A	30.91/15.07/3.8/5.43/1.04
12		103	N/A	26.96/4.95/17.07/6.08/0.45
13		496	N/A	N/A
14		162	N/A	N/A

[0994]

实施例	化合物	人 TRPV4 Ca^{2+}测定 IC_{50} (nM)[1)]	CYP3A4 Cl_{int} (μL/min/pmol CYP450)	小鼠/大鼠/狗/猕猴/人中的肝细胞预测清除率 (L/h/kg)
15		8	0.09, <0.07	1.67/0.27/0.26/1.7/0.23
16		2132	0.20, 0.19	5.44/4.16/0.24/1.36/0.33
17		5737	0.07, <0.07	7.13/2.36/0.08/2.62/0.09
18		9	N/A	N/A
19		9	N/A	N/A

[0995] [1)]所有效力值是至少3次独立实验的平均值˜效力值仅仅是一次实验的结果

[0996] 实施例25.CYP3A4孵育

[0997] 下表显示了在与实施例23所述相同的条件下,与重组人CYP3A4一起孵育25分钟后,所示实施例的剩余百分比。

[0998]

实施例	重组人 CYP3A4 + NADPH 的代谢稳定性(25 分钟后的剩余百分比)
GSK2798745	**69.6**
5	**100**
15	**91.3**

[0999] 实施例26实施例5的化合物的TRP选择性

[1000] 如下所述,在TRP家族FLIPR测定中测试实施例5的化合物对一组人TRP家族离子通道的选择性。

[1001] 1.TRPC3通道(人TRPC3变体1基因,在HEK293细胞中表达)。

[1002] 2.TRPC4通道(人TRPC4基因,在HEK293细胞中表达)。

[1003] 3.TRPC5通道(人TRPC5基因,在HEK293细胞中表达)。

[1004] 4.TRPC6通道(人TRPC6基因,在HEK293细胞中表达)。

[1005] 5.TRPM2通道(人TRPM2基因,在HEK293细胞中瞬时表达)。

[1006] 6.TRPM3通道(人TRPM3基因,在HEK293细胞中瞬时表达)。

[1007] 7.TRPM4通道(人TRPM4基因,在CHO细胞中表达)。

[1008] 8.TRPM5通道(人TRPM5基因,在CHO细胞中表达)。

[1009] 9.TRPA1通道(人TRPA1基因,在CHO细胞中表达)。

[1010] 10.TRPV1通道(人TRPV1基因,在HEK293细胞中表达)。

[1011] 11.TRPV2通道(人TRPV2基因,在HEK293细胞中瞬时表达)。

[1012] 12.TRPV3通道(人TRPV3基因,在HEK293细胞中瞬时表达)。

[1013] 13.TRPV4通道(人TRPV4基因,在CHO细胞中表达)。

[1014] 14.TRPV5通道(人TRPV5基因,在HEK293细胞中瞬时表达)。

[1015] 15.TRPV6通道(人TRPV6基因,在HEK293细胞中表达)。

[1016] 通过FLIPR系统(MDS-AT)提供的FLIPR控制软件进行数据采集,并且使用Microsoft Excel(Microsoft Corp.,Redmond,WA)或GraphPad Prism分析数据。浓度-反应数据拟合以下形式的希尔方程:

[1017]
$$RESPONSE = Base + \frac{Max - Base}{1 + \left(\frac{xhalf}{x}\right)^{rate}}$$

[1018] 其中Base是低浓度测试物品的反应,Max是高浓度下的最大反应,xhalf是EC_{50}或IC_{50},测试物品的浓度产生半最大活化或抑制,并且rate是希尔系数。假设一个简单的结合模型进行非线性最小二乘拟合。如果合适的话,用标准差对拟合进行加权。没有关于拟合参数的假设;拟合参数由算法确定。

[1019] 结果和总结

[1020] 在八(8)个浓度(0.003μM、0.01μM、0.03μM、0.1μM、0.3μM、1μM、3μM和10μM,n≤4孔/浓度)下评估每种测试物品的效果。测试物品结果以E_{MAX}的%(对于激动剂)和对照的%(对于拮抗剂)表示。阳性对照结果证实了测试系统对离子通道活化和抑制的敏感性。

[1021] 测试物品对TRPC3通道的激动剂/拮抗剂作用

[1022] 在激动剂模式下,参考激动剂GSK1702934A用作内部对照(0-30μM)。以通过参考激

动剂GSK1702934A(30μM)引发的E_{MAX}反应的%来计算测试物品的效果。

[1023] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(15μM GSK1702934A)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂维拉帕米(verapamil,)用作内部对照。

[1024] 测试物品对TRPC4和TRPC5通道的激动剂/拮抗剂作用

[1025] 在激动剂模式下,参考激动剂(-)恩格林A(Englerin A)用作内部对照(0-30μM)。以通过参考激动剂(-)恩格林A(30μM)引发的E_{MAX}反应的%来计算测试物品的效果。

[1026] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(0.5μM(-)恩格林A)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂维拉帕米用作内部对照。

[1027] 测试物品对TRPC6通道的激动剂/拮抗剂作用

[1028] 在激动剂模式下,参考激动剂Na-ATP用作内部对照(0-100μM)。以通过参考激动剂Na-ATP(100μM)引发的E_{MAX}反应的%来计算测试物品的效果。

[1029] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(10μM Na-ATP)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂维拉帕米用作内部对照。

[1030] 测试物品对TRPM2通道的激动剂/拮抗剂作用

[1031] 在激动剂模式下,参考激动剂H_2O_2用作内部对照(0-1000μM)。以通过参考激动剂H_2O_2(333μM)引发的E_{MAX}反应的%来计算测试物品的效果。

[1032] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(300μM H_2O_2)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂氟芬那酸(flufenamic acid)(0-1000μM)用作内部对照。

[1033] 测试物品对TRPM3通道的激动剂/拮抗剂作用

[1034] 在激动剂模式下,参考激动剂孕烯醇酮用作内部对照(0-100μM)。以通过参考激动剂孕烯醇酮(100μM)引发的E_{MAX}反应的%来计算测试物品的效果。

[1035] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(孕烯醇酮30μM)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂甲芬那酸(mefenamic acid)(0-200μM)用作内部对照。

[1036] 测试物品对TRPM4通道的激动剂/拮抗剂作用

[1037] 在激动剂模式中,参考激动剂A23187用作内部对照(0-30μM)。以通过参考激动剂A23187 3.3μM引发的E_{MAX}反应的%计算测试物品的效果。

[1038] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(A23 1 87 10μM)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂氟芬那酸(0-200μM)用作内部对照。

[1039] 测试物品对TRPM5通道的激动剂/拮抗剂作用

[1040] 在激动剂模式下,参考激动剂Mg-ATP用作内部对照(0-100μM)。以通过参考激动剂Mg-ATP 33.3μM引发的E_{MAX}反应的%来计算测试物品的效果。

[1041] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(Mg-ATP 75μM)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂三苯基氧化膦(TPPO,0-300μM)用作内部对照。

[1042] 测试物品对TRPA1通道的激动剂/拮抗剂作用

[1043] 在激动剂模式下,参考激动剂芥子油用作内部对照(0-600μM)。以通过参考激动剂芥子油600μM引发的E_{MAX}反应的%来计算测试物品的效果。

[1044] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(芥子油80μM)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂钌红(0-30μM)用作内部对照。

[1045] 测试物品对TRPV1通道的激动剂/拮抗剂作用

[1046] 在激动剂模式下,参考激动剂辣椒素用作内部对照(0-1μM)。以通过参考激动剂辣椒素1μM引发的E_{MAX}反应的%来计算测试物品的效果。

[1047] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(辣椒素0.1μM)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂钌红(0-10μM)用作内部对照。

[1048] 测试物品对TRPV2通道的激动剂/拮抗剂作用

[1049] 在激动剂模式下,参考激动剂大麻二酚用作内部对照(0-300μM)。以通过参考激动剂大麻二酚300μM引发的E_{MAX}反应的%来计算测试物品的效果。

[1050] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(辣椒素100μM)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂钌红(0-30μM)用作内部对照。

[1051] 测试物品对TRPV3通道的激动剂/拮抗剂作用

[1052] 在激动剂模式下,参考激动剂2-氨基乙氧基二苯基硼酸酯(2-APB)用作内部对照(0-300μM)。以通过参考激动剂大麻二酚300μM引发的E_{MAX}反应的%来计算测试物品的效果。

[1053] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(2-APB 50μM)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂钌红(0-30μM)用作内部对照。

[1054] 测试物品对TRPV4通道的激动剂/拮抗剂作用

[1055] 在激动剂模式下,参考激动剂GSK1016790A用作内部对照(0-3μM)。以通过参考激动剂GSK1016790A 3μM引发的E_{MAX}反应的%计算测试物品的效果。

[1056] 在拮抗剂模式下,用阳性对照激动剂(GSK1016790A 0.3μM)活化通道。相对于单独由激动剂产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂钌红(0-10μM)用作内部对照。

[1057] 测试物品对TRPV5通道的拮抗剂作用

[1058] 在拮抗剂模式下,用60μM镉离子活化通道。相对于对照中产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂2-APB(0-300μM)用作内部对照。

[1059] 测试物品对TRPV6通道的拮抗剂作用

[1060] 在拮抗剂模式下,用0.9mM钙离子活化通道。相对于对照中产生的信号,计算测试物品对信号的抑制。参考拮抗剂2-APB(0-300μM)用作内部对照。

[1061] 下表提供了实施例5的化合物的数据。

[1062]

人 TRP 通道	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
hTRPC3	>10	>10
hTRPC4	>1	>10
hTRPC5	>10	>10
hTRPC6	>10	>10
hTRPM2	>10	>10
hTRPM3	>10	>10

[1063]

hTRMP4	>10	>10
hTRPM5	>10	>10
hTRPA1	>10	>10
hTRPV1	>10	>10
hTRPV2	>10	>10
hTRPV3	>10	>10
hTRPV4	0.014	>10
hTRPV5	>10	ND
hTRPV6	>10	ND

[1064] 实施例27.以下说明了用于人类治疗或预防的含有式I化合物(“化合物X”)的代表性药物剂型。

[1065]

(i) 片剂 1	mg/片
化合物 X=	100.0
乳糖	77.5
聚乙烯吡咯烷酮	15.0
交联羧甲基纤维素钠	12.0
微晶纤维素	92.5
硬脂酸镁	3.0
	300.0

[1066]

(ii) 片剂 2	mg/片
化合物 X=	20.0
微晶纤维素	410.0
淀粉	50.0
淀粉羟乙酸钠	15.0
硬脂酸镁	5.0
	500.0

[1067]

(iii) 胶囊	mg/胶囊
化合物 X=	10.0
胶体二氧化硅	1.5
乳糖	465.5
预胶凝化淀粉	120.0
硬脂酸镁	3.0
	600.0

[1068]

(iv) 注射液 1 (1 mg/ml)	mg/ml
化合物 X= (游离酸形式)	1.0
磷酸氢二钠	12.0
磷酸二氢钠	0.7
氯化钠	4.5
1.0 N 氢氧化钠溶液 (将 pH 值调节至 7.0-7.5)	适量
注射用水	适量添加 1 mL

[1069]

(v) 注射液 2 (10 mg/ml)	mg/ml
化合物 X= (游离酸形式)	10.0
磷酸二氢钠	0.3
磷酸氢二钠	1.1
聚乙二醇 400	200.0
1.0 N 氢氧化钠溶液 (将 pH 值调节至 7.0-7.5)	适量
注射用水	适量添加 1 mL

[1070]

(vi) 气溶胶	mg/罐
化合物 X=	20.0
油酸	10.0
三氯一氟甲烷	5,000.0
二氯二氟甲烷	10,000.0
二氯四氟乙烷	5,000.0

[1071] 以上制剂可通过医药领域中熟知的常规程序来获得。

[1072] 所有出版物、专利和专利文件都通过引用并入本文中，如同单独通过引用并入本文中一样。已经参考各种具体和优选的实施方案和技术描述了本公开。然而，应该理解的是，在本公开的精神和范围内，可以进行许多变化和修改。

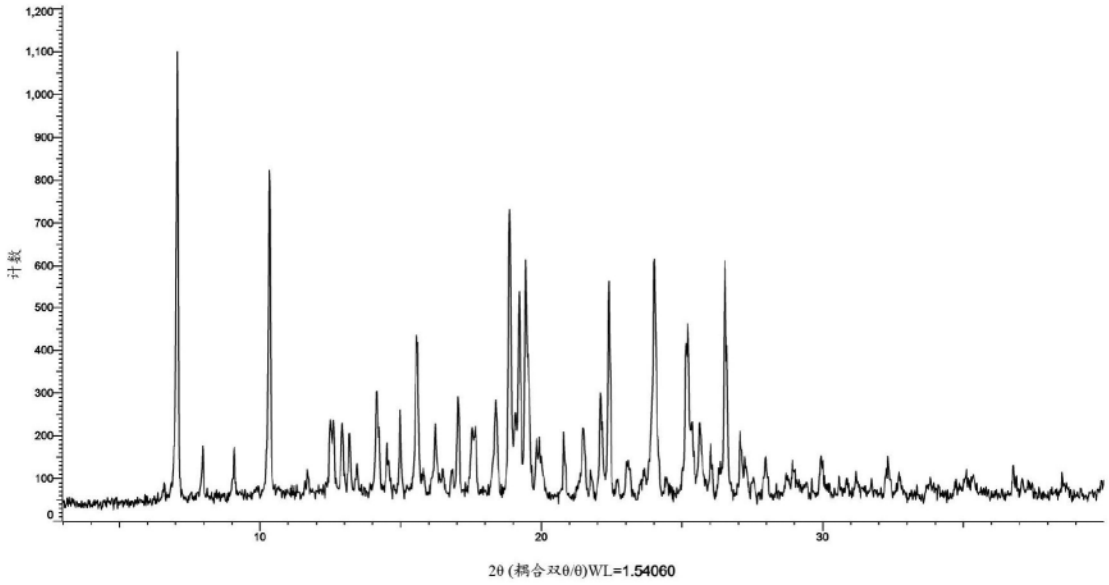

1,200
1,100
1,000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
计数
10
20
30
2θ (耦合双θ/θ)WL=1.54060

图1