



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118696035 A

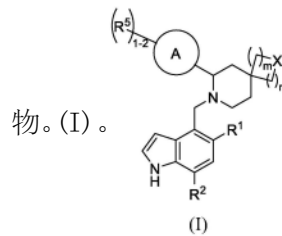
(43) 申请公布日 2024.09.24

(21) 申请号 202380019453.6	A61P 29/00 (2006.01)
(22) 申请日 2023.01.20	A61P 27/06 (2006.01)
(30) 优先权数据 63/302,246 2022.01.24 US	A61P 25/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2024.07.30	A61P 25/16 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/IB2023/050504 2023.01.20	A61P 25/28 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02023/139534 EN 2023.07.27	A61P 25/14 (2006.01)
(71) 申请人 诺华股份有限公司 地址 瑞士	A61P 21/00 (2006.01)
(72) 发明人 C·M·亚当斯 L·C·查巴尼乌克 S·弗洛尔 F·杰西尔 M·C·海迪格 K·胡尔特 N·拉比-吉盖尔 F·利马 T·帕特尔 M·森齐克 O·西米克 A·维特里 A·伍尔佩蒂	A61P 25/18 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247 专利代理师 安佩东 黄革生	A61P 37/06 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 13/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)	A61P 13/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)	A61P 1/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)	A61P 9/00 (2006.01)
	A61P 11/00 (2006.01)
	A61P 9/10 (2006.01)
	A61P 7/00 (2006.01)
	A61P 31/00 (2006.01)
	A61P 19/02 (2006.01)
	A61P 17/00 (2006.01)
	A61P 7/06 (2006.01)
	A61P 3/04 (2006.01)
	A61P 11/06 (2006.01)
	A61P 33/00 (2006.01)
	C07D 401/14 (2006.01)
	C07D 405/14 (2006.01)
	C07D 491/107 (2006.01)
	A61K 31/438 (2006.01)
	A61K 31/444 (2006.01)

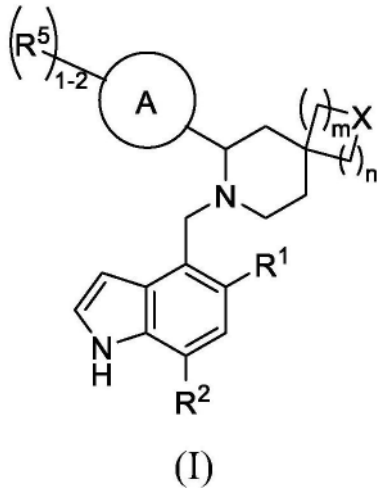
权利要求书16页 说明书146页

(54) 发明名称
作为补体因子B抑制剂的螺环哌啶基衍生物及其用途

(57) 摘要
本文提供了可用于治疗由补体因子B介导的疾病或障碍的具有式(I)的化合物及其药物组合



1. 一种具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,



其中:

X是O或 $CR^{X1}R^{X2}$;

R^1 选自H、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_5 环烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、和 C_3 - C_5 环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、和 C_3 - C_5 环烷基未被取代或被1或2个卤素取代基取代;

R^2 是 C_1 - C_3 烷基或 C_3 环烷基,其中所述 C_1 - C_3 烷基或 C_3 环烷基未被取代或被1或2个卤素取代基取代;

R^{X1} 选自氢、氟、 C_1 - C_6 烷基、和 C_3 - C_5 环烷基;

R^{X2} 选自羟基、氟、 C_1 - C_6 烷基、和 C_3 - C_5 环烷基;

前提是当 R^{X2} 是羟基时, R^{X1} 不是氟;

或者 R^{X1} 和 R^{X2} 与它们附接到其上的碳原子组合形成具有3-5个环原子的螺环碳环;

A是苯环或具有1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5或6元杂芳基环;

每个 R^5 独立地选自H、 $-CO_2R^{5b}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 $CH_2CO_2R^{5b}$ 、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_3 - C_5 环烷基、具有1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5-至6-元杂芳基、和具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4-至6-元杂环基,其中所述 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷基、5-至6-元杂芳基和4-至6-元杂环基未被取代或被1或2个 R^{5a} 取代;

每个 R^{5a} 独立地选自氟、羟基和 C_1 - C_6 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基未被取代或被1、2或3个氟取代;

其中,当 R^5 是4-至6-元杂环基时,两个 R^{5a} 不是在同一位置上取代的氟和羟基;并且

R^{5b} 选自H或 C_1 - C_5 烷基;

m是0或1;

n是0、1、或2;

其中m和n两者都是0;并且

前提是

当X是O时,则m是1并且n是1或2。

2. 根据权利要求1所述的具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,具有式 (I-A) 或 (I-B)

10. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^5 选自 $-CO_2H$ 、 C_1-C_6 羟基烷基、具有1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5-至6-元杂芳基,以及具有1个O杂原子的4-至6-元杂环基,其中所述4-至6-元杂环基被0-1个 R^{5a} 取代。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^5 选自 CO_2R^{5b} 、 C_1-C_6 羟基烷基、具有2个N杂原子的5元杂芳基,以及具有1个O杂原子的4-至6-元杂环基,其中4-至6-元杂环基未被取代或被1个 R^{5a} 取代,其中 R^{5a} 是羟基并且 R^{5b} 是H。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^5 选自 $-CO_2H$ 、四唑和被羟基取代的氧杂环丁烷。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^5 是 $-CO_2H$ 。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^5 是四唑。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^1 选自 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基和 C_3-C_6 环烷基,其中所述 C_3-C_6 环烷基未被取代或被1或2个氟取代基取代。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^1 选自甲氧基、甲基和环丙基,其中所述环丙基未被取代或被1或2个氟取代基取代。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^1 选自甲氧基和环丙基,其中所述环丙基未被取代或被1或2个氟取代基取代。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{X1} 和 R^{X2} 两者都是氟,是氟和 C_1-C_6 烷基、氢和氟、 C_1-C_6 烷基和羟基、或氢和羟基。

19. 根据权利要求18所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{X1} 和 R^{X2} 两者都是氟,或者是氟和 C_1-C_6 烷基、或者是氟和H。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,n是1或2。

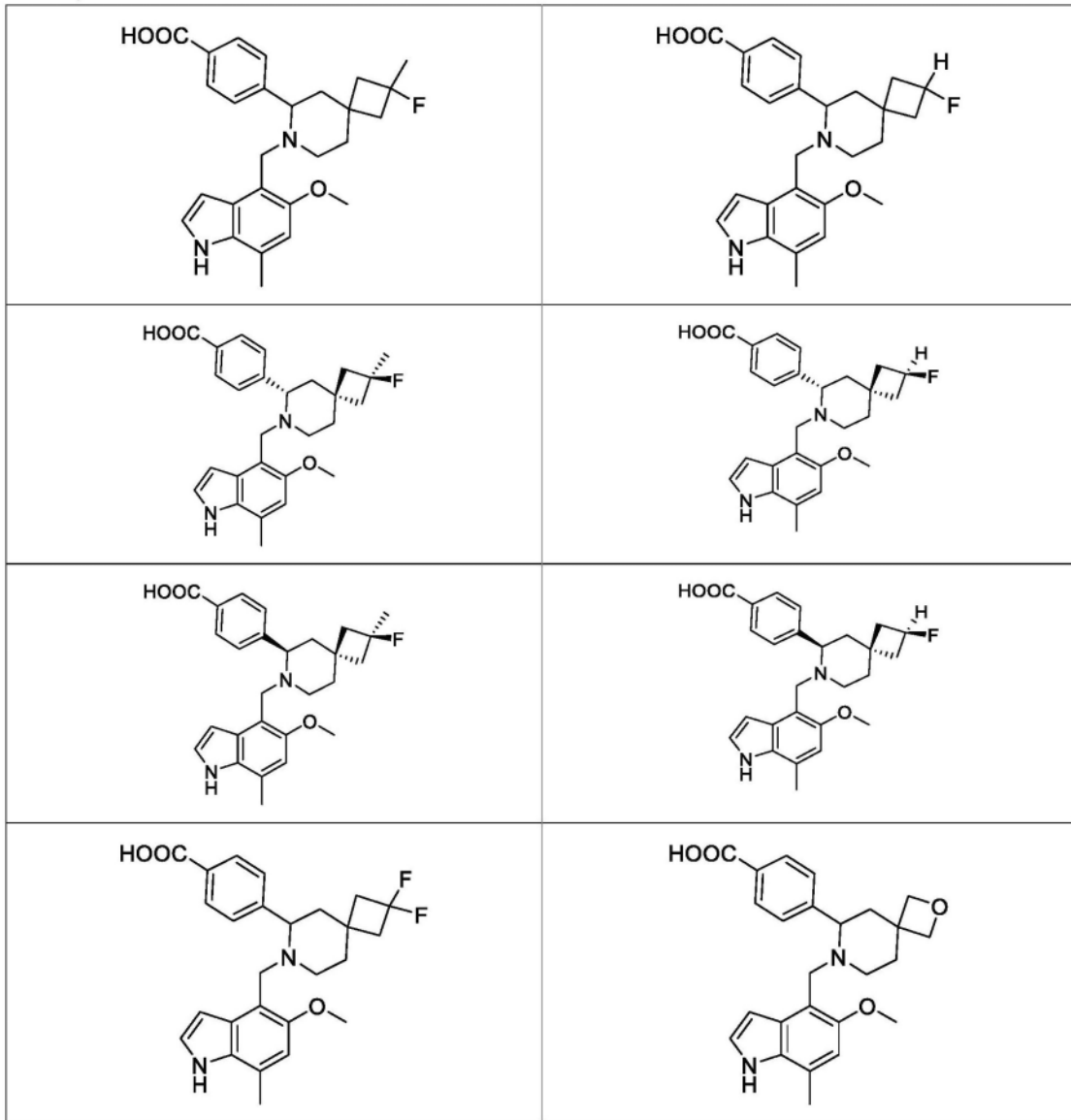
21. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X是O。

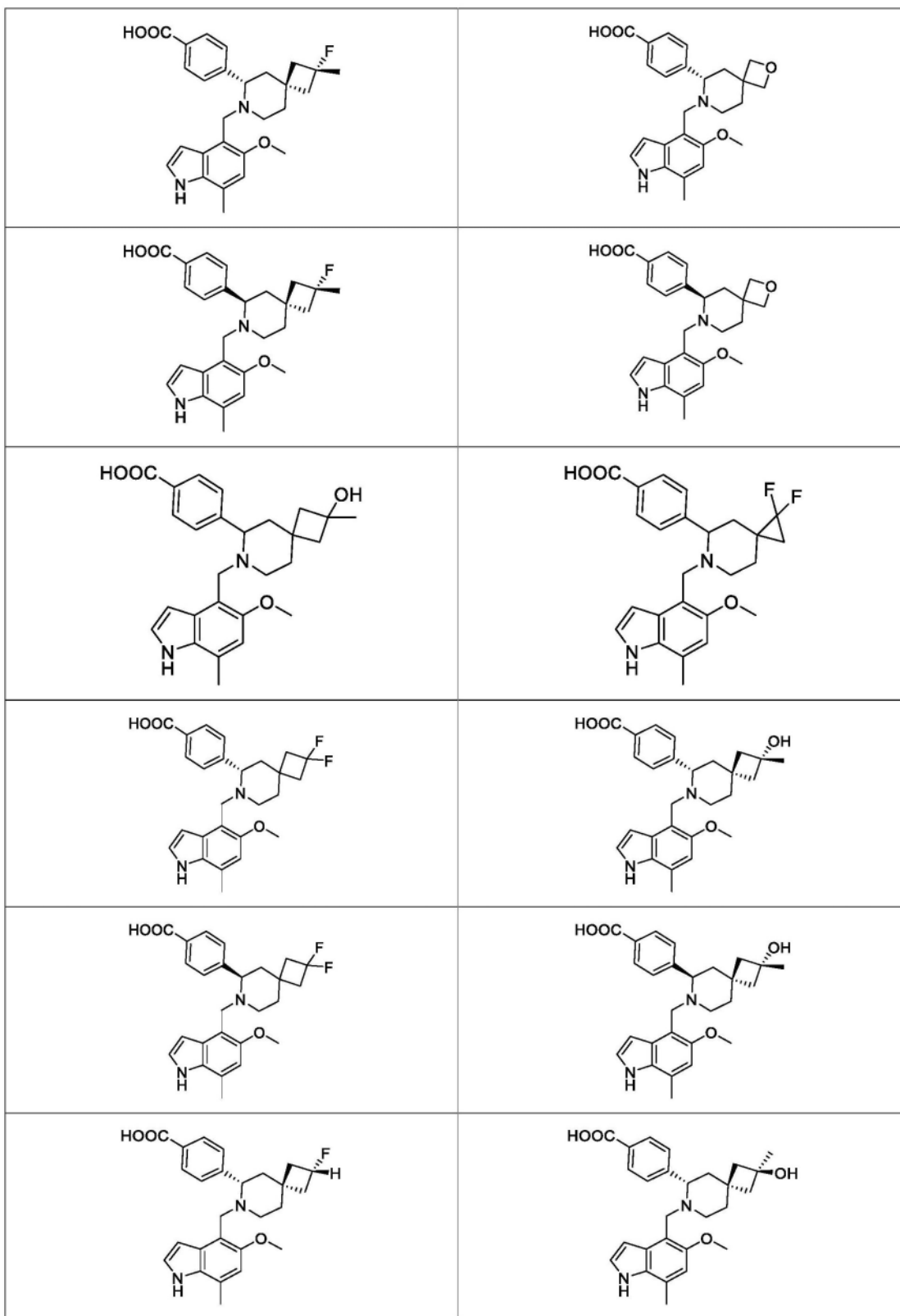
22. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X是 $CR^{X1}R^{X2}$ 。

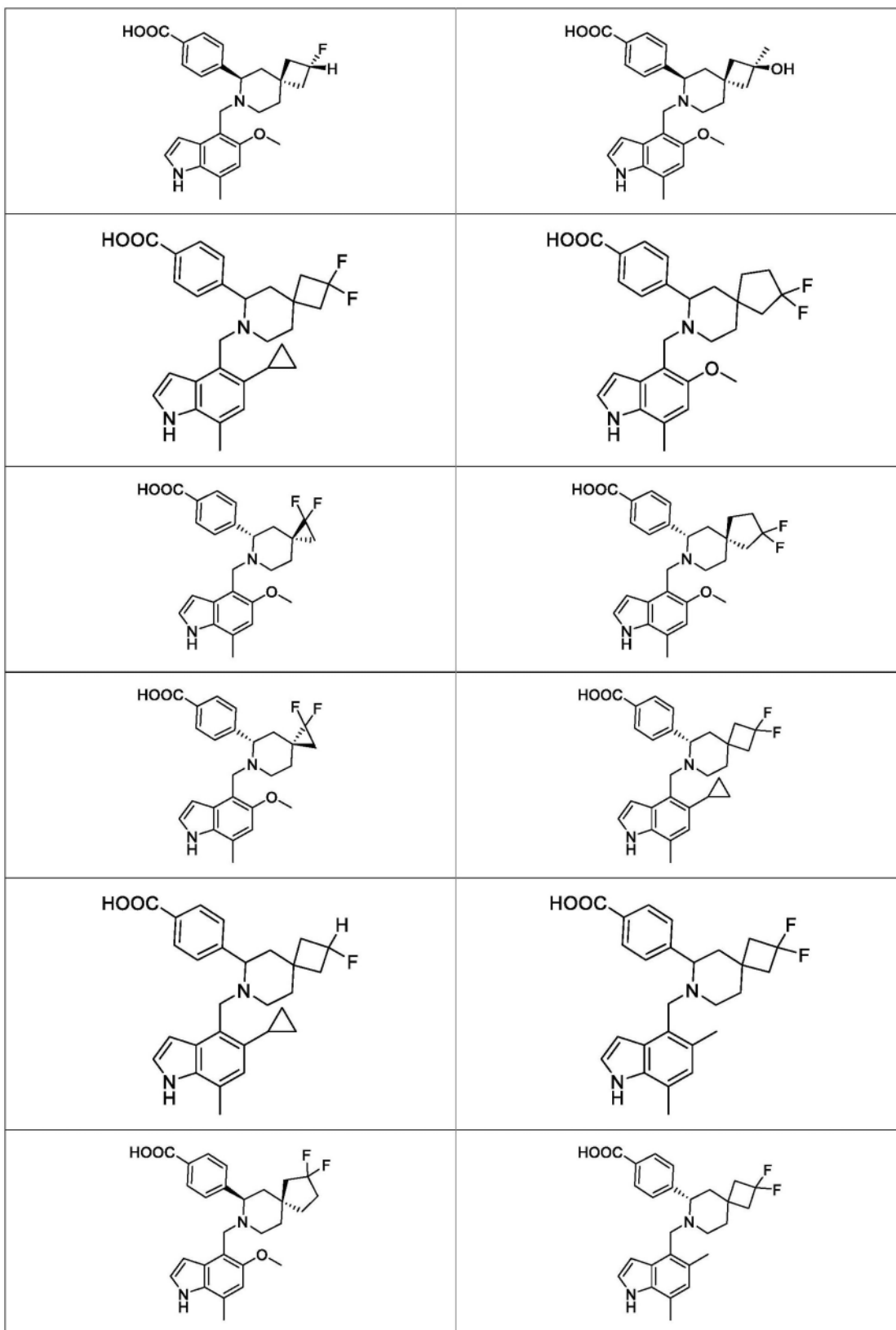
23. 根据权利要求22所述的化合物,其中, R^{X1} 是氟,并且 R^{X2} 选自氟和 C_1-C_6 烷基。

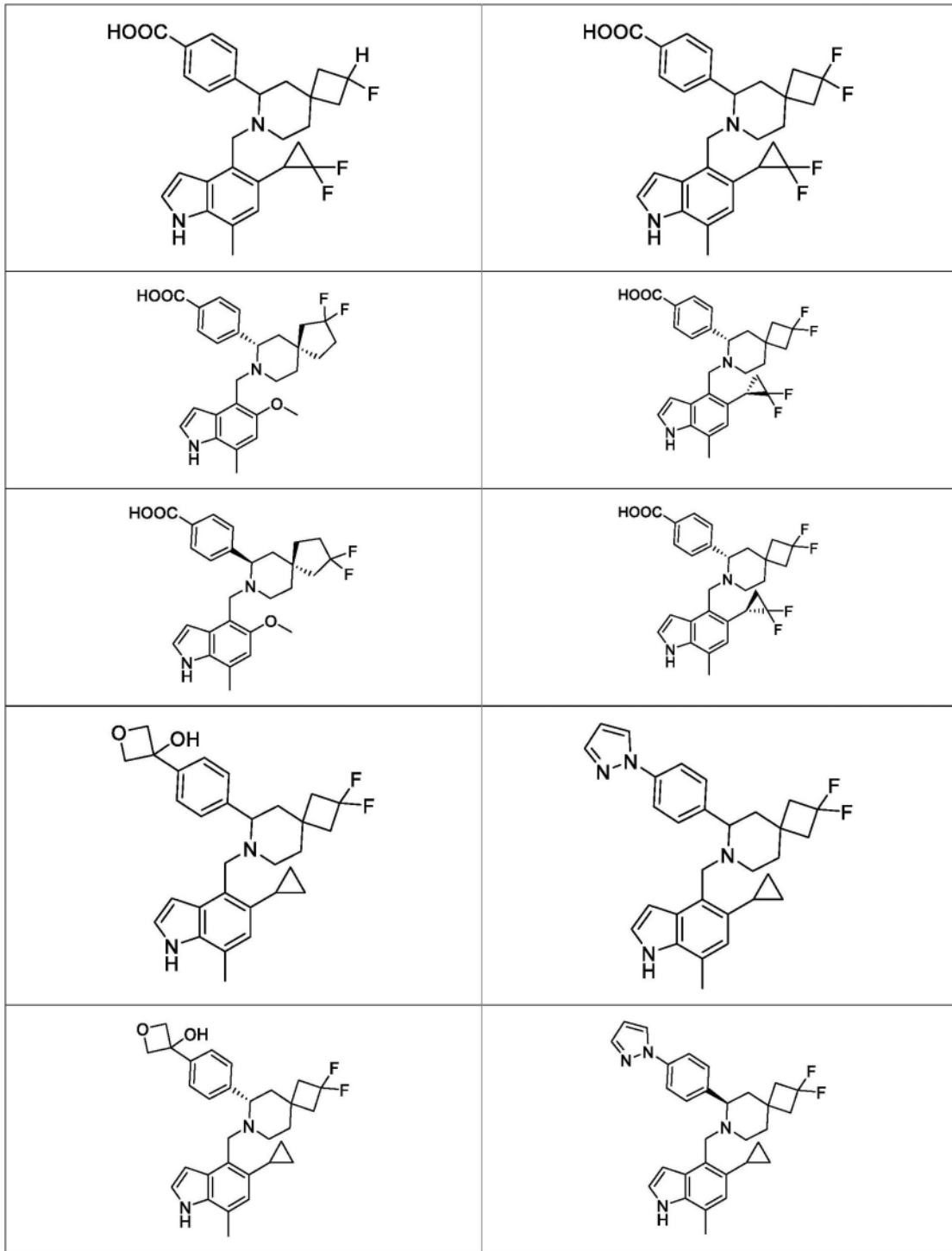
24. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{5a} 是羟基。

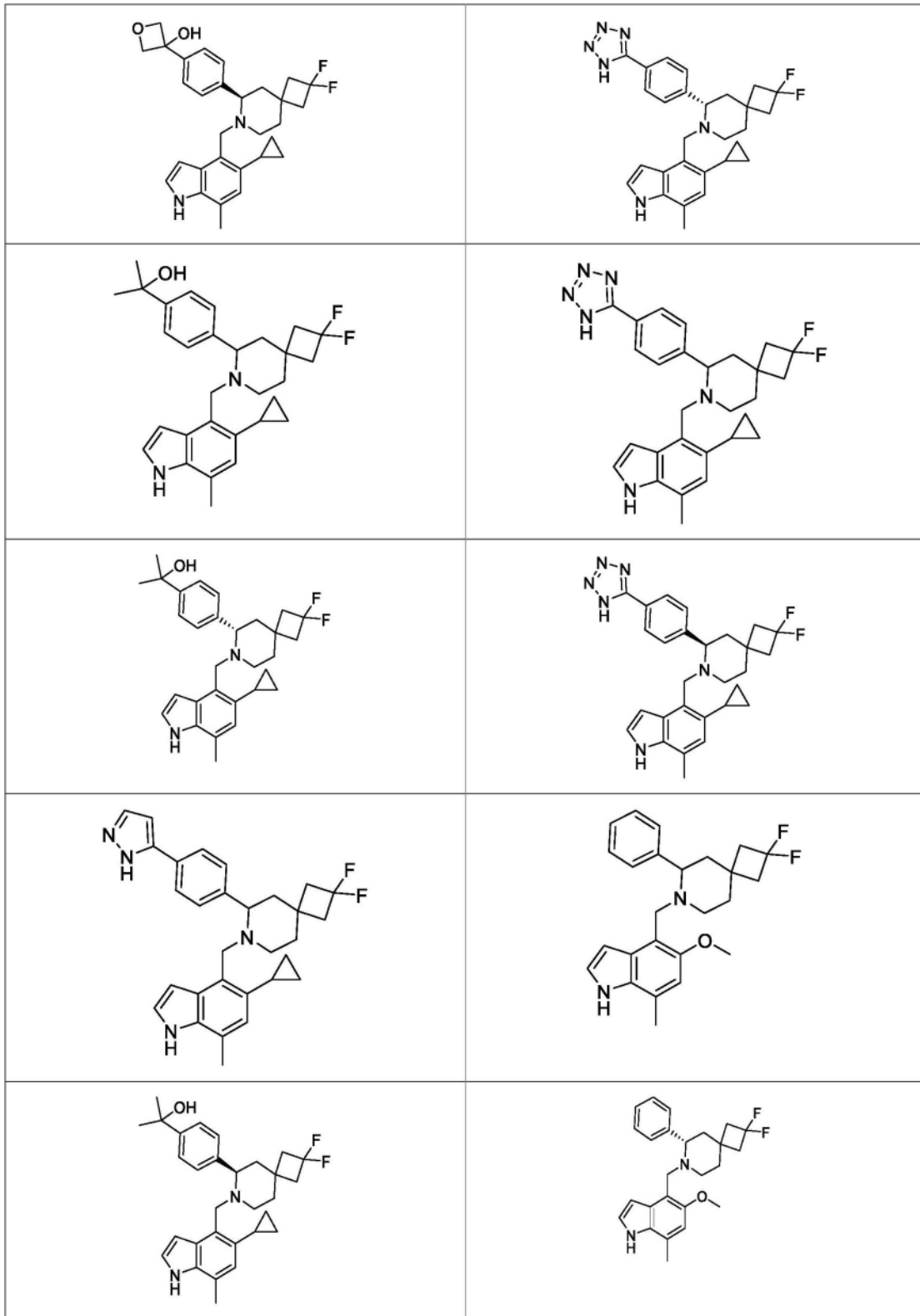
25. 根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,选自:

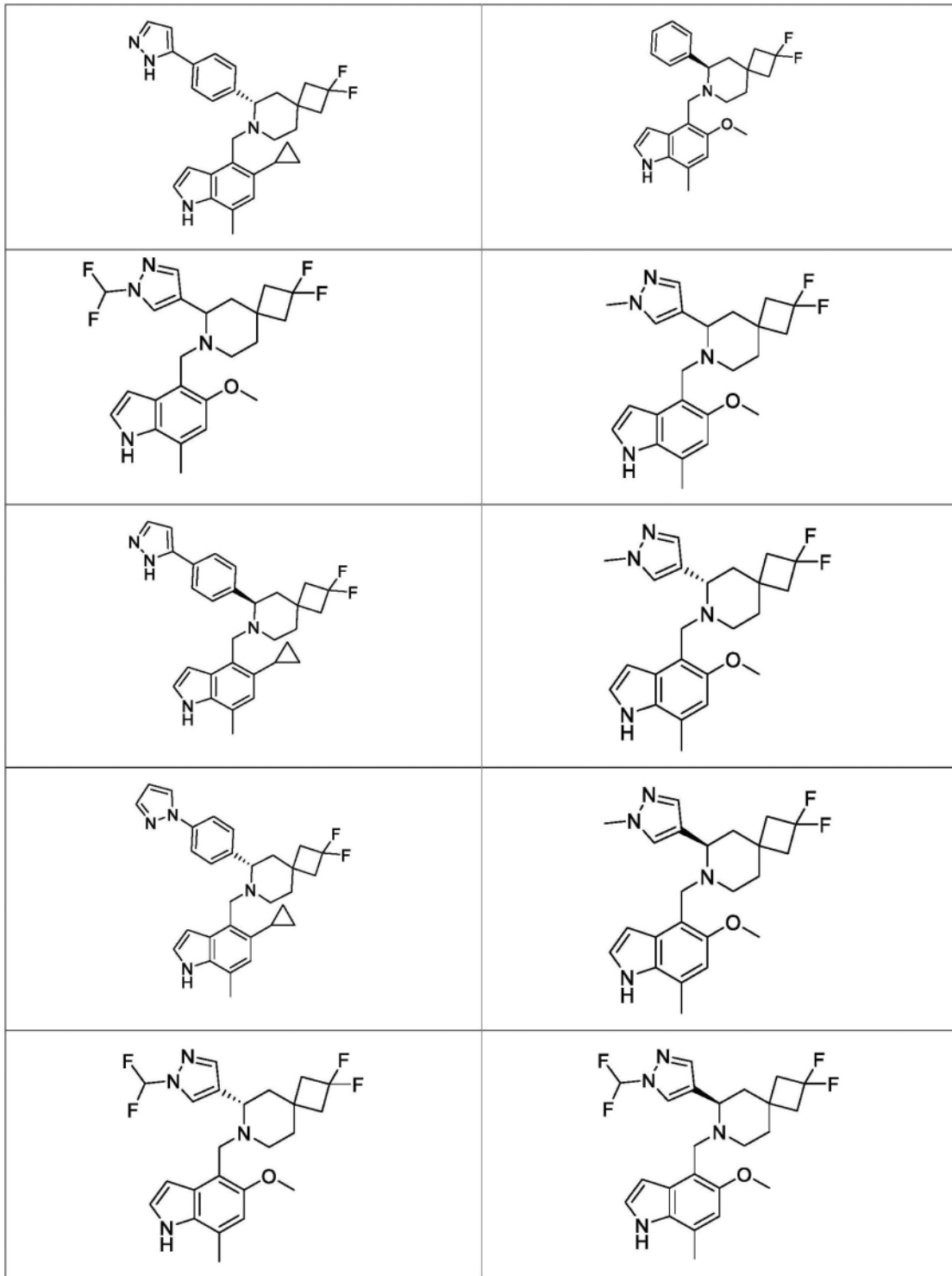


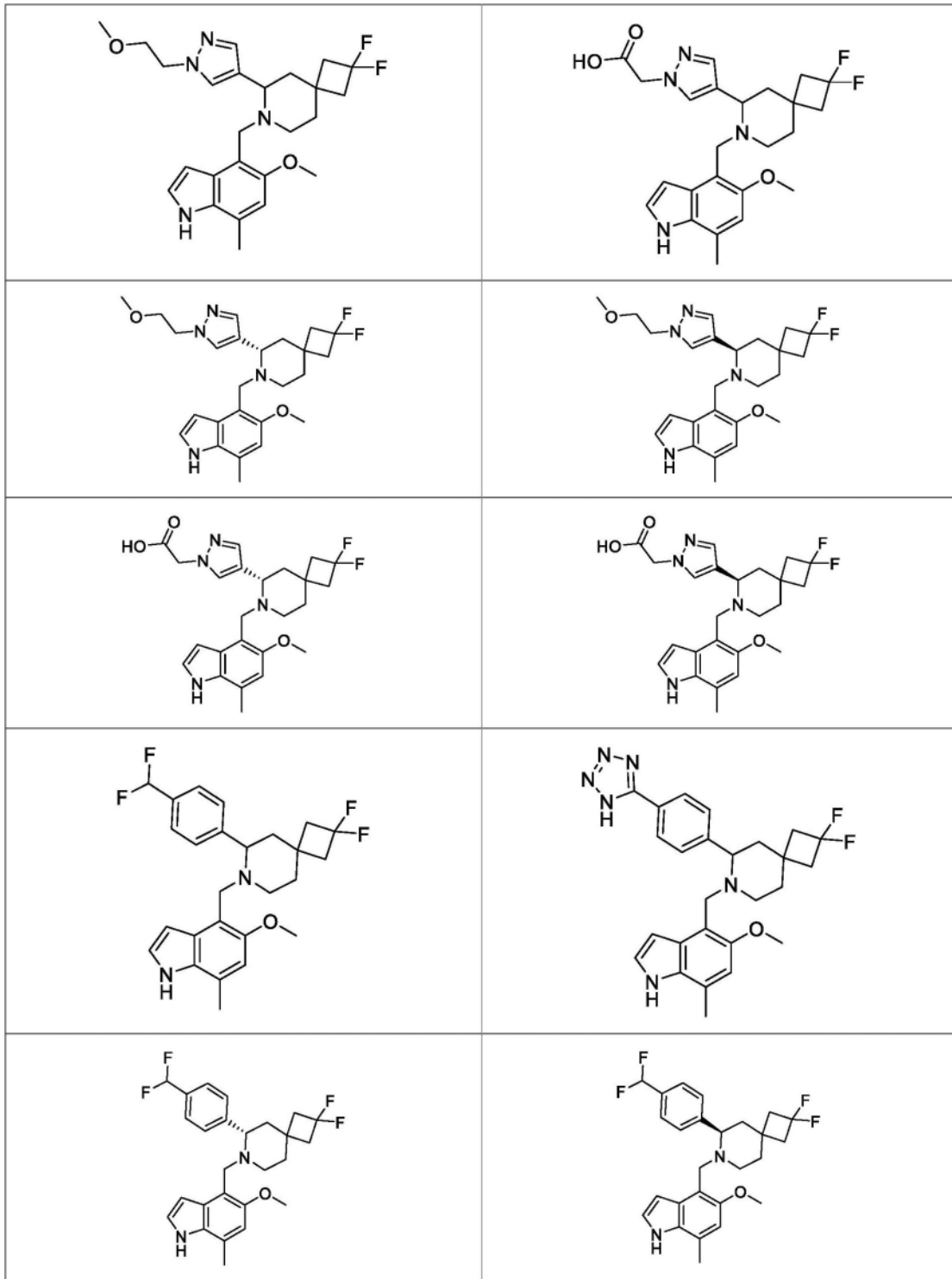


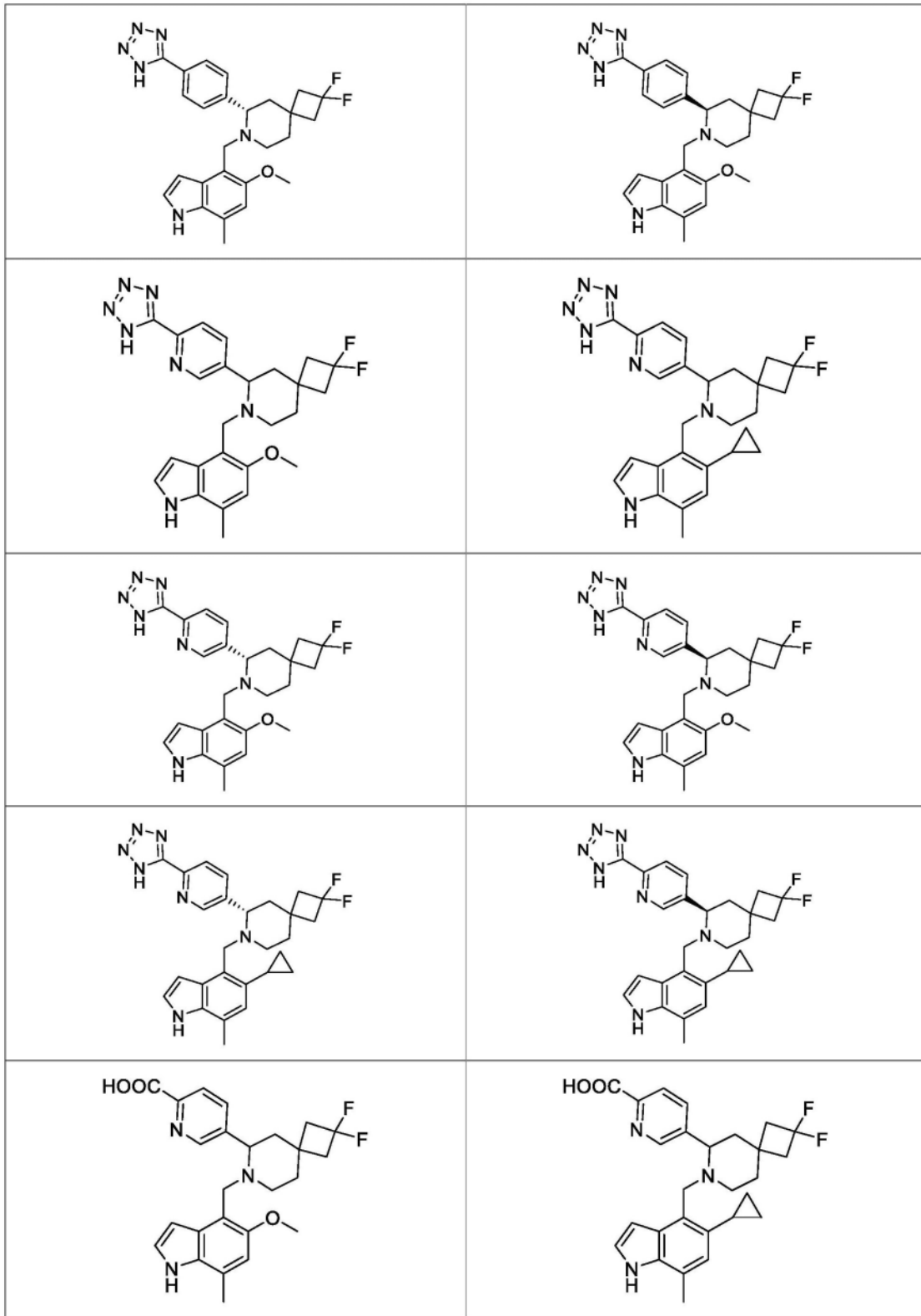


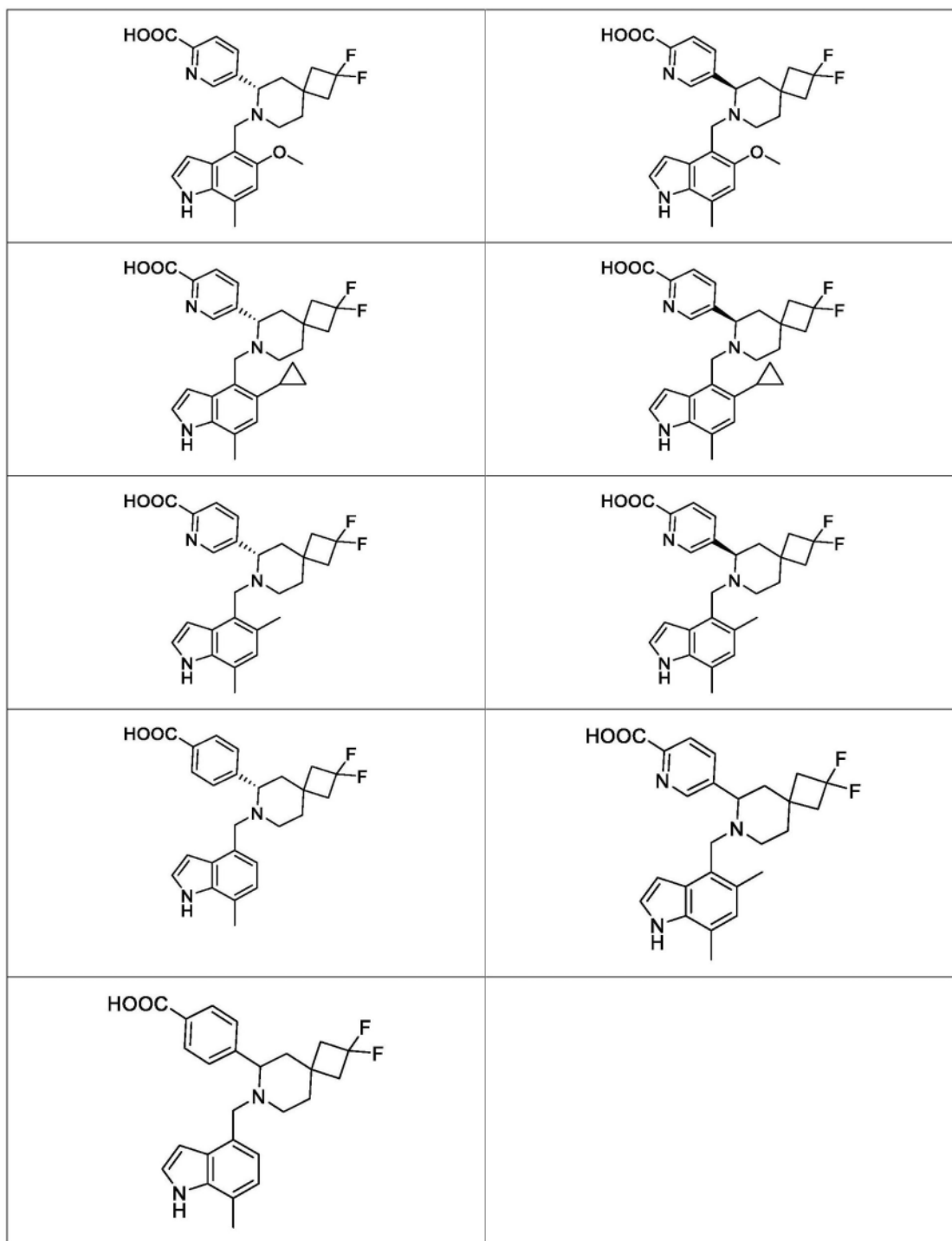












26. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物以至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量或至少99%对映异构体过量存在。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物以至少90%非对映异构体过量、至少95%非对映异构体过量或至少99%非对映异构体过量存在。

28. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据前述权利要求中任一项所述的化合物

或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

29. 一种治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

30. 一种调节受试者中补体旁路途径活性的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

31. 一种治疗有需要的受试者中由补体激活介导的、特别是由补体旁路途径激活介导的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

32. 一种治疗受补体旁路途径调节影响的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

33. 一种治疗与补体旁路途径失调相关的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

34. 一种抑制补体因子B的表达或活性的方法,所述方法包括向受试者施用根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

35. 根据权利要求29和31至33中任一项所述的方法,其中,所述疾病或障碍选自年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良/家族性显性玻璃膜疣、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良、眼底黄色斑点症、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、亨廷顿病、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性;不适宜的或不希望的补体激活障碍,如血液透析并发症、超急性同种异体移植物排斥、异种移植物排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎症障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎(包括致密沉积物病和C3肾小球肾炎)、IgA肾病、膜性肾病--包括特发性膜性肾病、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS(产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征)、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病(CHAPLE综合征)、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症;COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节病--包括银屑病性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫脉管炎--包括抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关血管炎、其他血管炎--包括亨-舒血管炎、布格尔血管

炎--、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动脉炎、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症；免疫性血小板减少症、冷凝集素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血（wAIHA）、血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、腹主动脉瘤、和格雷夫斯病。

36. 一种治疗年龄相关性黄斑变性的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

37. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，用于作为药物使用。

38. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，用于在有需要的受试者中抑制补体因子B的表达或活性中使用。

39. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，用于在治疗与补体旁路途径失调相关的疾病或障碍中使用。

40. 根据权利要求39所述使用的化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述疾病或障碍选自年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良/家族性显性玻璃膜疣、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良、眼底黄色斑点症、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化症（ALS）、亨廷顿病、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性；不适宜的或不希望的补体激活障碍，如血液透析并发症、超急性同种异体移植物排斥、异种移植物排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎症障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎（包括致密沉积物病和C3肾小球肾炎）、IgA肾病、膜性肾病--包括特发性膜性肾病、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS（产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征）、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病（CHAPLE综合征）、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症；COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节炎--包括银屑病性关节炎、系统性红斑狼疮（SLE）、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫脉管炎--包括抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）相关血管炎、其他血管炎--包括亨-舒血管炎、布格尔血管炎--、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动脉炎、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症；免疫性血小板减少症、冷凝集素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血（wAIHA）、血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、腹主动脉瘤、和格雷夫斯病。

41. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗由补体激活或补体旁路途径激活介导的疾病或障碍的药物中的用途。

42. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自以下的疾病或障碍的药物中的用途: 年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良/家族性显性玻璃膜疣、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良、眼底黄色斑点症、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、亨廷顿病、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性; 不适宜的或不希望的补体激活障碍, 如血液透析并发症、超急性同种异体移植排斥、异种移植排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎症障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎(包括致密沉积物病和C3肾小球肾炎)、IgA肾病、膜性肾病--包括特发性膜性肾病、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS(产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征)、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病(CHAPLE综合征)、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症; COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节病--包括银屑病性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫球蛋白A--包括抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关血管炎、其他血管炎--包括亨-舒血管炎、布格尔血管炎--、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动脉炎、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症; 免疫性血小板减少症、冷凝集素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、腹主动脉瘤、和格雷夫斯病。

43. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗由补体激活或补体旁途径激活介导的疾病或障碍的用途。

44. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗受补体旁途径调节影响的疾病或障碍的用途。

45. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗选自以下的疾病或障碍的用途: 年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良/家族性显性玻璃膜疣、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良、眼底黄色斑点症、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、肌萎缩侧

索硬化症 (ALS)、亨廷顿病、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性；不适宜的或不希望的补体激活障碍，如血液透析并发症、超急性同种异体移植物排斥、异种移植物排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎症障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎（包括致密沉积物病和C3肾小球肾炎）、IgA肾病、膜性肾病--包括特发性膜性肾病、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS（产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征）、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病（CHAPLE综合征）、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症；COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节病--包括银屑病性关节炎、系统性红斑狼疮（SLE）、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫脉管炎--包括抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）相关血管炎、其他血管炎--包括亨-舒血管炎、布格尔血管炎--、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动脉炎、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症；免疫性血小板减少症、冷凝集素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血（wAIHA）、血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、腹主动脉瘤和格雷夫斯病。

46. 根据权利要求1至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗年龄相关性黄斑变性的用途。

47. 一种药物组合，其包含根据权利要求1至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及一种或多种另外的治疗剂。

作为补体因子B抑制剂的螺环哌啶基衍生物及其用途

技术领域

[0001] 本披露涉及对患有与补体旁路途径激活相关的病症和疾病(如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变和相关眼科疾病)的患者中补体旁路途径的抑制且特别是因子B的抑制。

背景技术

[0002] 补体系统是先天免疫系统的重要组分,并且包含一组在正常情况下以非活性状态存在的蛋白质。这些蛋白质以三种激活途径被组织:经典途径、凝集素途径和旁路途径(V.M.Holers,在Clinical Immunology:Principles and Practice[临床免疫学:原理与实践],R.R.Rich编辑,Mosby Press[莫斯比出版社];1996,363-391中)。来自微生物的分子、抗体或细胞组分可以激活这些途径,从而导致被称为C3-转化酶和C5-转化酶的蛋白酶复合物的形成。经典途径是钙/镁依赖性级联,其正常情况下通过形成抗原-抗体复合物被激活。它还可以通过与配体复合的C反应蛋白的结合以及通过许多病原体(包括革兰氏阴性细菌)以抗体非依赖性方式被激活。旁路途径是镁依赖性级联,其通过C3在某些敏感表面(例如,酵母和细菌的细胞壁多糖,以及某些生物聚合物材料)上的沉积和激活而被激活。

[0003] 因子B可以是用于抑制这种补体途径放大的合适靶标,因为其在人体中的血浆浓度典型地是约200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (或约2 μM),并且已经显示其是激活旁路补体途径的关键酶(P.H.Lesavre和H.J.Müller-Eberhard.J.Exp.Med.[实验医学杂志],1978;148:1498-1510;J.E.Volanakis等人,New Eng.J.Med.[新英格兰医学杂志],1985;312:395-401)。

[0004] 黄斑变性是一个临床术语,用于描述一类疾病,这类疾病的特征在于与布鲁赫膜(Bruch's membrane)、脉络膜、神经视网膜和/或视网膜色素上皮异常相关的中央视觉的进行性丧失。视网膜中央是黄斑,其直径约为1/3至1/2cm。黄斑提供详细的视觉,特别是在中心(中央凹),因为视锥细胞密度更高,并且因为神经节细胞与感光细胞的比率高。血管、神经节细胞、内核层和细胞以及丛状层都位于侧面(并非停留在感光细胞上方),从而使得光通过更直接的路径到达视锥细胞。视网膜下面是脉络膜(葡萄膜束的一部分)和视网膜色素上皮(RPE),RPE位于神经视网膜和脉络膜之间。脉络膜血管为视网膜及其视觉细胞提供营养。

[0005] 年龄相关性黄斑变性(AMD)是最常见的黄斑变性形式,与视野中央部分视敏度的进行性丧失、色觉改变以及异常的暗适应和敏感度相关。AMD的两种主要临床表现被描述为干性或萎缩性形式以及新生血管性或渗出性形式。干性形式与中央视网膜或黄斑的萎缩性细胞死亡相关,这是诸如阅读、驾驶或识别面孔等活动所用的精细视觉所需要的。这些AMD患者中约10%-20%进展为第二种形式的AMD,称为新生血管性AMD(也称为湿性AMD)。

[0006] 新生血管性AMD的特征在于黄斑下血管的异常生长和血管渗漏,导致视网膜移位、出血和瘢痕形成。这将导致视力在几周至几年的时间段内下降。新生血管性AMD病例源于中期或晚期干性AMD。新生血管性形式占AMD所致法定盲的85%。在新生血管性AMD中,随着异常血管渗漏液体和血液,形成了破坏中央视网膜的瘢痕组织。

[0007] 新生血管性AMD中的新血管通常来源于脉络膜,并被称为脉络膜新血管形成(CNV)。对新脉络膜血管的发病机制知之甚少,但诸如炎症、缺血和血管生成因子的局部产生等因素被认为是重要的。一项公开的研究表明,在小鼠激光模型中,CNV是由补体激活引起的(Bora P.S.,*J.Immunol.*[免疫学杂志]2005;174;491-497)。

[0008] 人类遗传学证据表明补体系统、特别是旁路途径参与了年龄相关性黄斑变性(AMD)的发病机制。已发现在AMD与如下补体因子的多态性之间存在显著关联:补体因子H(CFH)(Edwards A0等人Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration[补体因子H多态性与年龄相关性黄斑变性].*Science*[科学].2005年4月15日;308(5720):421-4;Hageman GS等人A common haplotype in the complement regulatory gene factor H(HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration[补体调节基因因子H(HF1/CFH)的一种常见单倍型使个体易患年龄相关性黄斑变性].*Proc Natl Acad Sci U S A.*[美国国家科学院院刊]2005年5月17日;102(20):7227-32;Haines JL等人Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration[补体因子H变体增加年龄相关性黄斑变性的风险].*Science*[科学].2005年4月15日;308(5720):419-21;Klein RJ等人Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration[年龄相关性黄斑变性中的补体因子H多态性].*Science*[科学].2005年4月15日;308(5720):385-9;Lau LI等人Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients[中国患者中补体因子H基因中Y402H多态性与新生血管性年龄相关性黄斑变性的相关性].*Invest Ophthalmol Vis Sci.*[调查眼科学与视觉科学]2006年8月;47(8):3242-6;Simonelli F等人Polymorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population[在意大利人群中,补体因子H蛋白的多态性p.402Y>H是年龄相关性黄斑变性的一个危险因素].*Br J Ophthalmol.*[英国眼科学杂志]2006年9月;90(9):1142-5;以及Zarepari S等人Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration[补体因子H中1q32处Y402H变体与年龄相关性黄斑变性的易感性密切相关].*Am J Hum Genet.*[美国人类遗传学杂志]2005年7月;77(1):149-53.)、补体因子B(CFB)和补体C2(Gold B等人Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration[因子B(BF)和补体组分2(C2)基因的变异与年龄相关性黄斑变性相关].*Nat Genet.*[自然遗传学]2006年4月;38(4):458-62以及Jakobsdottir J等人C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes[C2和CFB基因在年龄相关性黄斑变性中的作用以及与CFH和LOC387715基因的联合作用].*PLoS One.*[公共科学图书馆·综合]2008年5月21日;3(5):e2199)、以及最近的补体C3(Despriet DD等人Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration[补体组分C3和年龄相关性黄斑变性的风险].*Ophthalmology.*[眼科学]2009年3月;116(3):474-480.e2;Maller JB等人Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration[补体因子3

的变异与年龄相关性黄斑变性的风险相关].*Nat Genet.* [自然遗传学]2007年10月;39(10):1200-1以及Park KH等人Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration [补体组分3 (C3) 单倍型和晚期年龄相关性黄斑变性的风险].*Invest Ophthalmol Vis Sci.* [调查眼科学与视觉科学]2009年7月;50(7):3386-93. Epub 2009年2月21日)。总之,旁路途径组分CFH、CFB和C3的遗传变异可以预测近80%病例的临床结果。

[0009] 目前,对于干性AMD没有有效的药物疗法,并且尽管目前使用抗VEGF药剂如诺适得(Lucentis)进行治疗,但许多患有新生血管性AMD的患者仍会成为法定盲。因此,需要提供用于治疗或预防补体介导的疾病且特别是用于治疗AMD的治疗剂。

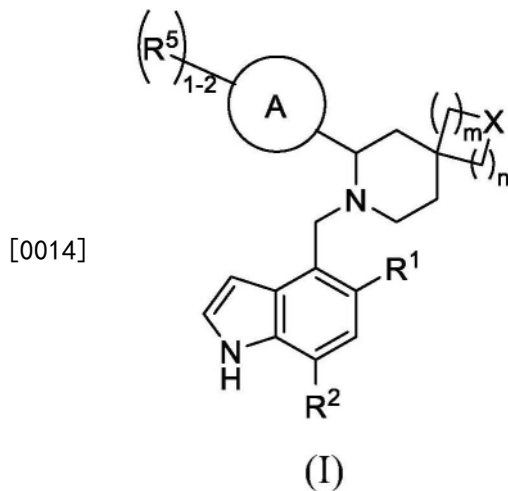
发明内容

[0010] 本披露提供调节和/或抑制补体旁路途径激活的化合物。在某些实施例中,本披露提供了调节和/或抑制因子B活性和/或因子B介导的补体途径激活的化合物。这种因子B调节剂优选是高亲和力因子B抑制剂,其抑制补体因子B如灵长类因子B且特别是人类因子B的催化活性。

[0011] 本披露的化合物抑制或压制由C3激活引起的补体系统放大,而与最初的激活机制(包括例如经典途径、凝集素途径或旁路途径的激活)无关。

[0012] 本披露还涉及有效作为因子B调节剂的化合物、其药学上可接受的盐、其组合物,以及它们在用于本文详述的病症和目的的疗法中的用途。

[0013] 在第一方面,本披露提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



[0015] 其中:

[0016] X是O或CR^{X1}R^{X2};

[0017] R¹选自H、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₅环烷氧基、C₁-C₆烷基、和C₃-C₅环烷基,其中该C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、和C₃-C₅环烷基未被取代或被1或2个卤素取代基取代;

[0018] R²是C₁-C₃烷基或C₃环烷基,其中该C₁-C₃烷基或C₃环烷基未被取代或被1或2个卤素取代基取代;

[0019] R^{X1}选自氢、氟、C₁-C₆烷基、和C₃-C₅环烷基;

[0020] R^{X2}选自羟基、氟、C₁-C₆烷基、和C₃-C₅环烷基;

- [0021] 前提是当R^{X2}是羟基时,R^{X1}不是氟;
- [0022] 或者其中R^{X1}和R^{X2}与它们附接到其上的碳原子组合形成具有3-5个环原子的螺环碳环;
- [0023] A是苯环或具有1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5或6元杂芳基环;
- [0024] 每个R⁵独立地选自H、-CO₂R^{5b}、C₁-C₆烷基、CH₂CO₂R^{5b}、C₁-C₆羟基烷基、C₃-C₅环烷基、具有1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5-至6-元杂芳基、和具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4-至6-元杂环基,其中该C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷基、5-至6-元杂芳基和4-至6-元杂环基未被取代或被1或2个R^{5a}取代;
- [0025] 每个R^{5a}独立地选自氟、羟基、和C₁-C₆烷基,其中该C₁-C₆烷基未被取代或被1、2或3个氟取代;
- [0026] 其中,当R⁵是4-至6-元杂环基时,两个R^{5a}不是在同一位置上取代的氟和羟基;并且
- [0027] 其中R^{5b}选自H或C₁-C₅烷基;
- [0028] m是0或1;
- [0029] n是0、1、或2;
- [0030] 其中m和n两者都是0;并且
- [0031] 前提是
- [0032] 当X是0时,则m是1并且n是1或2。
- [0033] 在第二方面,提供了药物组合物,其包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体或赋形剂。
- [0034] 在第三方面,提供了治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0035] 在另外的方面,提供了调节受试者中补体旁路途径活性的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0036] 在另外的方面,提供了治疗有需要的受试者中由补体激活介导的、特别是由补体旁路途径激活介导的疾病或障碍的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0037] 在另外的方面,提供了治疗受补体旁路途径调节影响的疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0038] 在另外的方面,提供了治疗与补体旁路途径失调相关的疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0039] 在另外的方面,提供了抑制补体因子B的表达或活性的方法,该方法包括向受试者施用具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0040] 在另外的方面,提供了治疗年龄相关性黄斑变性的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。
- [0041] 在另外的方面,提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于作为药物使用。
- [0042] 在另外的方面,提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在有需要的受试者中抑制补体因子B的表达或活性中使用。
- [0043] 在另外的方面,提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗与

补体旁路途径的失调相关的疾病或障碍中使用。

[0044] 在另外的方面,提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗由补体激活或补体旁路途径激活介导的疾病或障碍的药物中的用途。

[0045] 在另外的方面,提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗由补体激活或补体旁路途径激活介导的疾病或障碍的用途。

[0046] 在另外的方面,提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗受补体旁路途径调节影响的疾病或障碍的用途。

具体实施方式

[0047] 如上文指出的,本披露提供了调节因子B激活和/或因子B介导的补体系统的信号转导的化合物。这类化合物可以在体外或体内使用以在多种环境下调节因子B活性。本文披露的化合物有效用作因子B调节剂和/或抑制剂。不希望受任何理论的束缚,据信所披露的化合物可以治疗与因子B相关的障碍,包括治疗年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎(Behcet's uveitis)、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征(Vogt-Koyangi-Harada syndrome)、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良(Doyne honeycomb retinal dystrophy)/家族性显性玻璃膜疣(Malattia leventinese)、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良(North carolina macular dystrophy)、眼底黄色斑点症(Stargardt disease)、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征(Guillain Barré Syndrome)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕金森病(Parkinson's disease)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、亨廷顿病(Huntington's disease)、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性;不适宜的或不希望的补体激活障碍,如血液透析并发症、超急性同种异体移植物排斥、异种移植物排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎症障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎(包括致密沉积物病和C3肾小球肾炎)、IgA肾病、膜性肾病(包括特发性膜性肾病)、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS(产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征)、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病(CHAPLE综合征)、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症;COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节病(包括银屑病性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫脉管炎(包括抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关血管炎)、其他血管炎(包括亨-舒血管炎(Henoch-Schönlein vasculitis)、布格尔血管炎(Buerger's vasculitis))、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动

脉炎(Takayasu arteritis)、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症;免疫性血小板减少症、冷凝集素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、腹主动脉瘤、和格雷夫斯病(Grave's disease)。

[0048] 定义

[0049] 除非另有说明,否则术语“本披露的化合物(compounds of the present disclosure/compounds of the disclosure/compound of the disclosure)”是指具有式(I)、(I-A)、(I-B)的化合物、例示化合物、其盐、特别是其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、以及所有立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代)以及固有形成的部分。

[0050] 在下文定义的基团(group/radical)或部分中,通常在基团之前指定碳原子数目,例如C₁-C₁₀烷基意指具有1至10个碳原子的烷基基团。

[0051] 此外,使用表示单价基团的术语而其中二价基团是适当的,则应理解为表示相应的二价基团,反之亦然。除非另有说明,否则假定术语对照的常规定义和常规的稳定原子的原子价,并在全部式和基团中体现。冠词“一个/种(a/an)”是指一个/种或多于一个/种(例如,至少一个/种)该冠词的语法宾语。举例来说,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0052] 除非另有指示,否则术语“和/或”意指“和”或者“或”。

[0053] 术语“取代的”意指指定的基团或部分携带一个或多个合适的取代基,其中这些取代基可以在一个或多个位置处与指定的基团或部分连接。例如,被环烷基取代的芳基可以指示该环烷基通过键或通过芳基稠合并共享两个或更多个共同原子而与该芳基的一个原子连接。

[0054] 如本文所用,术语“C₁-C₆烷基”是指如下直链或支链烃链基团,其仅由碳和氢原子组成、不含不饱和度、具有从一至六个碳原子、并且通过单键附接至分子的其余部分。术语C₁-C₃烷基和C₁-C₄烷基应相应地进行解释。C₁-C₆烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、正戊基和正己基。

[0055] 如本文所用,术语“C₁-C₆烷氧基”是指具有式-OR_a的基团,其中R_a是如上一般定义的C₁-C₆烷基基团。C₁-C₆烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0056] 术语“卤素”或“卤代”意指氟、氯、溴或碘。

[0057] 如本文所用,术语“环烷基”意指含有3-18个碳原子的单环或多环饱和或部分饱和和碳环,其中在环碳之间没有共用的离域π电子(芳香性)。术语“C₃-C₅环烷基”应相应地进行解释。术语多环涵盖桥接(例如,降冰片烷)、稠合(例如,十氢化萘)和螺环环烷基。优选地,环烷基,例如C₃-C₅环烷基,是具有3至5个碳原子的单环烃基团。

[0058] 环烷基基团实例包括而但不限于环丙烯基、环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、双环[1.1.1]戊烷基及其衍生物。

[0059] C₃-C₅环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基和环戊基。

[0060] “杂环基”意指含有碳和至少一个选自氧、氮和硫(O、N和S)的杂原子的饱和的或部分饱和的单环或多环的环,并且其中在环碳或杂原子之间没有共用的离域π电子(芳香性)。

术语“4-至6-元杂环基”应相应地进行解释。杂环基环结构可以被一个或多个取代基取代。取代基本身可以是任选地取代的。杂环基可以通过碳原子或杂原子键合。术语多环涵盖桥接、稠合和螺环杂环基。

[0061] 杂环基环的实例包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、异噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡喃基、硫代吡喃基、四氢吡喃基、二噁啉基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂^草基、氧杂^草基、二氮杂^草基、莨菪烷基、噁唑烷酮基、1,4-二噁烷基、二氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、咪唑烷基、二氢异噁唑啉基、吡咯啉基、吡唑啉基、氧氮杂^草基、二硫戊环基、同莨菪烷基 (homotropanyl)、二氢吡喃基 (例如,3,6-二氢-2H-吡喃基)、氧杂螺庚烷基 (例如,2-氧杂螺[3.3]庚-6-基) 等。

[0062] 4-至6-元杂环基的实例包括而限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、二氢异噁唑啉基、四氢吡喃基、吗啉基、二氢吡喃基 (例如,3,6-二氢-2H-吡喃基) 和氧杂螺庚烷基 (例如,2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)。

[0063] 如本文所用,术语“杂芳基”旨在包括含有一个或多个选自氧、氮和硫(O、N和S)的杂原子的单环杂环芳香族环。代表性实例是吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、三唑基 (例如,1,2,4-三唑基)、噁二唑基 (例如,1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基)、噻二唑基 (例如,1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、四唑基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、噻二嗪基、氮杂^草基、吡啶基 (azecinylyl) 等。

[0064] 杂芳基还旨在包括含有一个或多个选自氧、氮和硫(O、N和S)的杂原子的双环杂环芳香族环。代表性实例是吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并吡喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁嗪基、苯并三唑基、萘啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、喹唑啉基、噌啉基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、噁唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并三嗪基、三唑并吡啶基、三唑并嘧啶基、咪唑并噻唑基、三唑并吡啶基、三唑并嘧啶基等。

[0065] 杂芳基还旨在包括含有一个或多个选自氧、氮和硫(O、N和S)的杂原子的多环杂环芳香族环。代表性实例是咔唑基、吩噻嗪基、吩嗪基、吡啶基、吩噻嗪基、咪唑基、菲咯啉基等。

[0066] 杂芳基环结构可以被一个或多个取代基取代。取代基本身可以是任选地取代的。杂芳基环可以通过碳原子或杂原子键合。

[0067] 术语“5或6元杂芳基”应相应地进行解释。

[0068] 5或6元杂芳基的实例包括但不限于呋喃、吲哚基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、哒嗪基、三唑基 (例如,1,2,4-三唑基)、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、噁二唑基 (例如,1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基)、咪唑基、噻吩基、噻二唑基 (例如,1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、吡嗪基、异噁唑并吡啶基、二氢吡啶并噁嗪基和四唑基。术语“具有1-2个独立地选自N、

O和S的杂原子的5或6元杂芳基环”应相应地进行解释。

[0069] 如本文所用的“调节剂”意指例如本披露的化合物，

[0070] 其调节、降低或减低特定蛋白(例如，补体因子B)的水平。可以通过将用本披露的化合物处理后剩余的特定蛋白(例如，补体因子B)的量与用本披露的化合物处理前测量的存在的特定蛋白(例如补体因子B)的初始量或水平进行比较来测量所调节的特定蛋白(例如，补体因子B)的量。

[0071] 如本文所用的“抑制剂”意指例如本披露的化合物，其抑制或降低补体途径的至少一种组分的活性，例如该化合物抑制该途径的一种组分与另一种组分的结合。例如，补体途径是补体旁路途径。例如，该补体途径的组分是补体因子B。

[0072] 如本文所用，术语“抑制(inhibit、inhibition或inhibiting)”是指减少或抑制给定的病症、症状、或障碍、或疾病，或在生物活性或过程的基线活性方面的显著降低。

[0073] 术语本文所述的化合物的“有效量”是指在哺乳动物内实现其预期功能所必需或足以实现其预期功能的治疗化合物的量。治疗化合物的有效量可以根据以下因素而变化，诸如哺乳动物中已存在的病原体的量，哺乳动物的年龄、性别和体重，以及本披露的治疗化合物治疗补体因子B在其中起作用的病症的能力等。

[0074] 因此，本披露的化合物的术语“治疗有效量”是指将引起受试者的生物学或医学应答(例如，酶或蛋白活性的降低或抑制，或改善症状、缓解病症、减慢或延迟疾病进展、或预防疾病等)的本披露的化合物的量。在一个实施例中，术语“治疗有效量”是指本披露的化合物的以下量，当向受试者施用，所述量有效地：(1)至少部分地缓解、预防和/或改善(i)由补体因子B介导、或(ii)与补体因子B活性相关、或(iii)以补体因子B的活性(正常或异常)为特征的病症、或障碍或疾病；(2)降低或抑制补体因子B的活性；或(3)降低或抑制补体因子B的表达。在另一个实施例中，术语“治疗有效量”是指本披露的化合物的以下量，当施用至细胞、或组织、或非细胞生物材料、或介质时，该量有效地至少部分地降低或抑制补体因子B的活性；或至少部分地降低或抑制补体因子B的表达。

[0075] 如本文所用，关于疾病或障碍的术语“治疗(treat、treating或treatment)”在一些实施例中是指减轻疾病或障碍(即，减慢或阻止或减少疾病或其临床症状中的至少一种的发展)。在另一个实施例中，“治疗(treat、treating或treatment)”是指减轻或改善至少一种身体参数，包括不能被患者辨别的那些。在又一个实施例中，“治疗(treat、treating或treatment)”是指在身体上(例如，可辨别的症状的稳定化)、在生理上(例如，身体参数的稳定化)或二者调节疾病或障碍。在又一个实施例中，“治疗(treat、treating或treatment)”是指预防或延迟疾病或障碍或其症状的发作或发展或进展。

[0076] 如本文所用，术语“受试者”或“患者”是指人和非人哺乳动物，包括但不限于灵长类动物、兔、猪、马、狗、猫、绵羊和牛。在特定的实施例中，受试者或患者是人。在一些实施例中，术语“患者”或“受试者”是指患有本文所述的病症(即，疾病或障碍)并且将从治疗中受益的人。如本文所用，如果受试者(患者)将在生物学上、在医学上或在生活质量上从治疗中获益，则这种受试者(患者)是“需要”这种治疗的。在特定的实施例中，受试者是至少约18岁的成人。在特定的实施例中，受试者是从约18至约75岁的成人。在一些实施例中，受试者是至多约18岁的儿童。

[0077] 如本文所用，术语任何疾病或障碍的“预防(prevent、preventing或prevention)”

是指预防性治疗疾病或障碍；或延迟疾病或障碍的发作或进展。

[0078] 如本文所用,如果受试者将在生物学上、在医学上或在生活质量上从治疗中获益,则这种受试者是“需要”这种治疗的。

[0079] 如本文所用,术语“约”是指值的范围为指定值的 $\pm 10\%$ 。

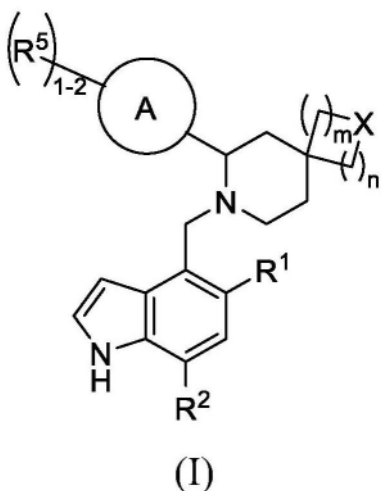
[0080] 如本文所用,术语“一个/种(a/an)”、“该/所述(the)”以及在本披露的上下文中(尤其是在权利要求的上下文中)使用的类似术语应被解释为涵盖单数和复数两者,除非本文另外指示或与上下文明显相矛盾。

[0081] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指在制备或使用药物组合物中有用的物质并且包括例如合适的稀释剂、溶剂、分散介质、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂、等渗剂、缓冲剂、乳化剂、吸收延迟剂、盐、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、润湿剂、甜味剂、调味剂、染料、及其组合,如本领域技术人员已知的(参见例如,Remington The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药物科学与实践],第22版Pharmaceutical Press[药学出版社],2013,第1049-1070页)。

[0082] 本文描述了本披露的多个列举的实施例。应认识到,每个实施例中指定的特征可以与其他指定特征组合以提供本披露的另外实施例。

[0083] 列举的实施例

[0084] 实施例1.一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



[0085]

[0086] 其中:

[0087] X是O或 $CR^{X1}R^{X2}$;

[0088] R^1 选自H、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_5 环烷氧基、 C_1-C_6 烷基、和 C_3-C_5 环烷基,其中该 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、和 C_3-C_5 环烷基未被取代或被1或2个卤素取代基取代;

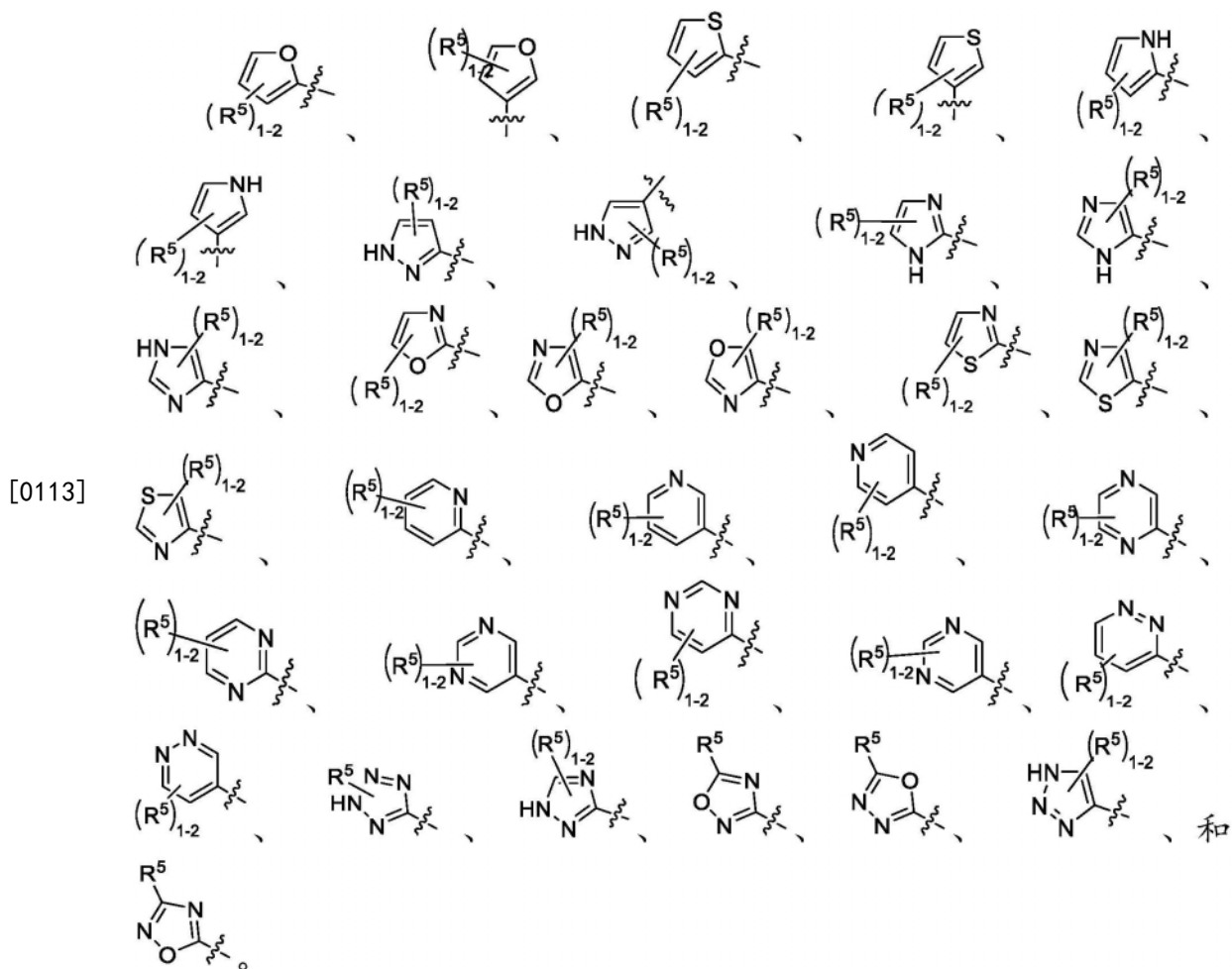
[0089] R^2 是 C_1-C_3 烷基或 C_3 环烷基,其中该 C_1-C_3 烷基或 C_3 环烷基未被取代或被1或2个卤素取代基取代;

[0090] R^{X1} 选自氢、氟、 C_1-C_6 烷基、和 C_3-C_5 环烷基;

[0091] R^{X2} 选自羟基、氟、 C_1-C_6 烷基、和 C_3-C_5 环烷基;

[0092] 前提是当 R^{X2} 是羟基时, R^{X1} 不是氟;

[0093] 或者其中 R^{X1} 和 R^{X2} 与它们附接到其上的碳原子组合形成具有3-5个环原子的螺环碳环;



[0114] 实施例10.根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A被1个 R^5 取代,并且 R^5 选自 $-CO_2H$ 、 C_1 - C_6 羟基烷基、具有1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5-至6-元的杂芳基、和具有1个O杂原子的4-至6-元杂环基,其中该4-至6-元杂环基未被取代或被0-1个 R^{5a} 取代。

[0115] 实施例11.根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^5 选自 CO_2R^{5b} 、 C_1 - C_6 羟基烷基、具有2个N杂原子的5-元杂芳基、和具有1个O杂原子的4-至6-元杂环基,其中4-至6-元杂环基未被取代或被1个 R^{5a} 取代,其中 R^{5a} 是羟基并且 R^{5b} 是H。

[0116] 实施例12.根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^5 选自 $-CO_2H$ 、四唑和被羟基取代的氧杂环丁烷。

[0117] 实施例13.根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是 $-CO_2H$ 。

[0118] 实施例14.根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是四唑。

[0119] 实施例15.根据前述实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 选自 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基和 C_3 - C_6 环烷基,其中该 C_3 - C_6 环烷基未被取代或被1或2个氟取代基取代。

[0120] 实施例16.根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 选自甲氧基、甲基和环丙基,其中该环丙基未被取代或被1或2个氟取代基取代。

[0121] 实施例17.根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 选自甲氧基和环丙基,其中该环丙基未被取代或被1或2个氟取代基取代。

[0122] 实施例18.根据前述实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{X1} 和 R^{X2} 两者都是氟,是氟和 C_1-C_6 烷基、氢和氟、 C_1-C_6 烷基和羟基、或氢和羟基。

[0123] 实施例19.根据实施例18所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{X1} 和 R^{X2} 两者都是氟,是氟和 C_1-C_6 烷基、或氟和H。

[0124] 实施例20.根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n是1或2。

[0125] 实施例21.根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是0。

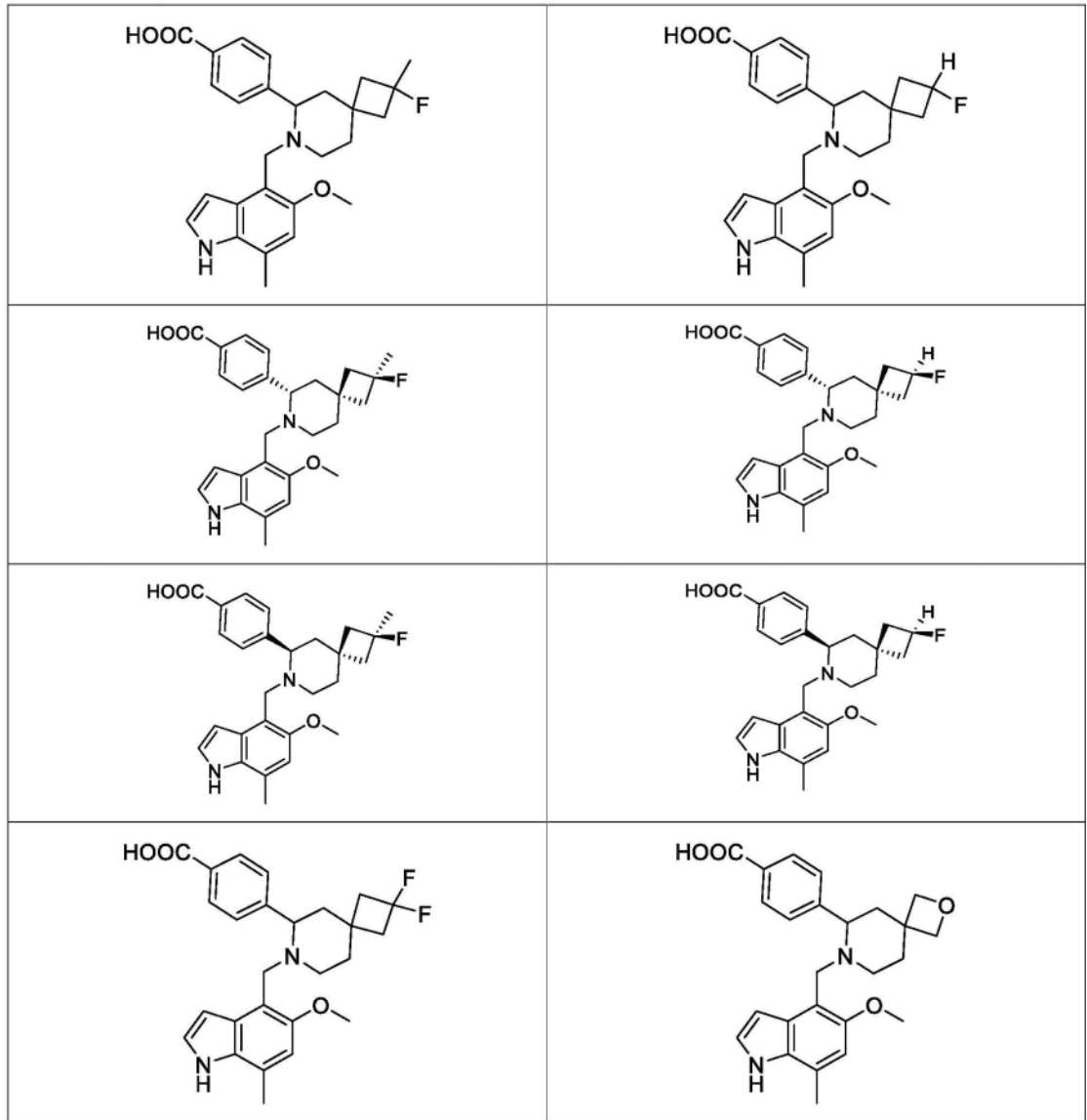
[0126] 实施例22.根据实施例1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是 $CR^{X1}R^{X2}$ 。

[0127] 实施例23.根据实施例22所述的化合物,其中 R^{X1} 是氟,并且 R^{X2} 选自氟和 C_1-C_6 烷基,例如甲基。

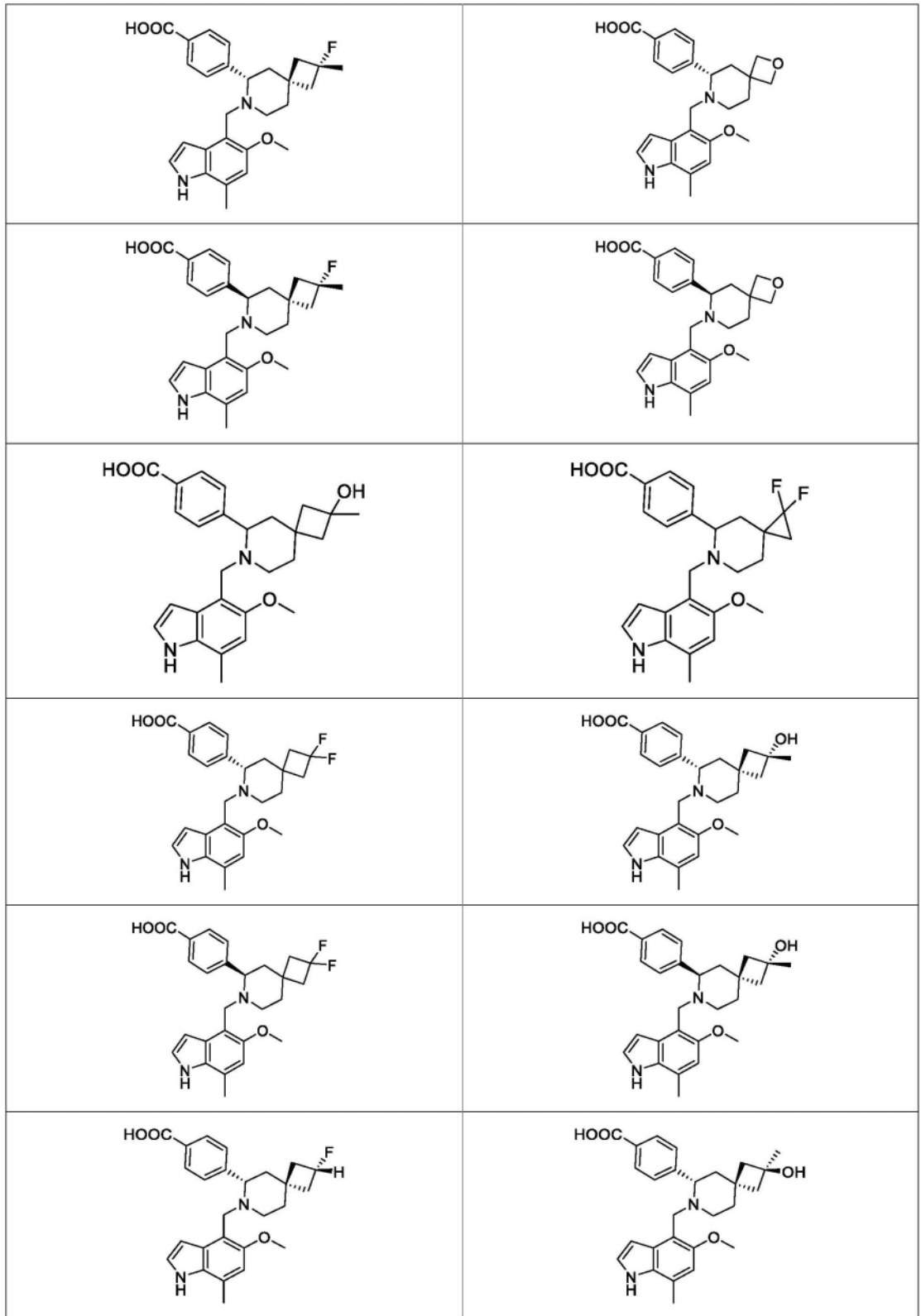
[0128] 实施例24.根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5a} 是羟基。

[0129] 实施例25.根据实施例1所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,选自:

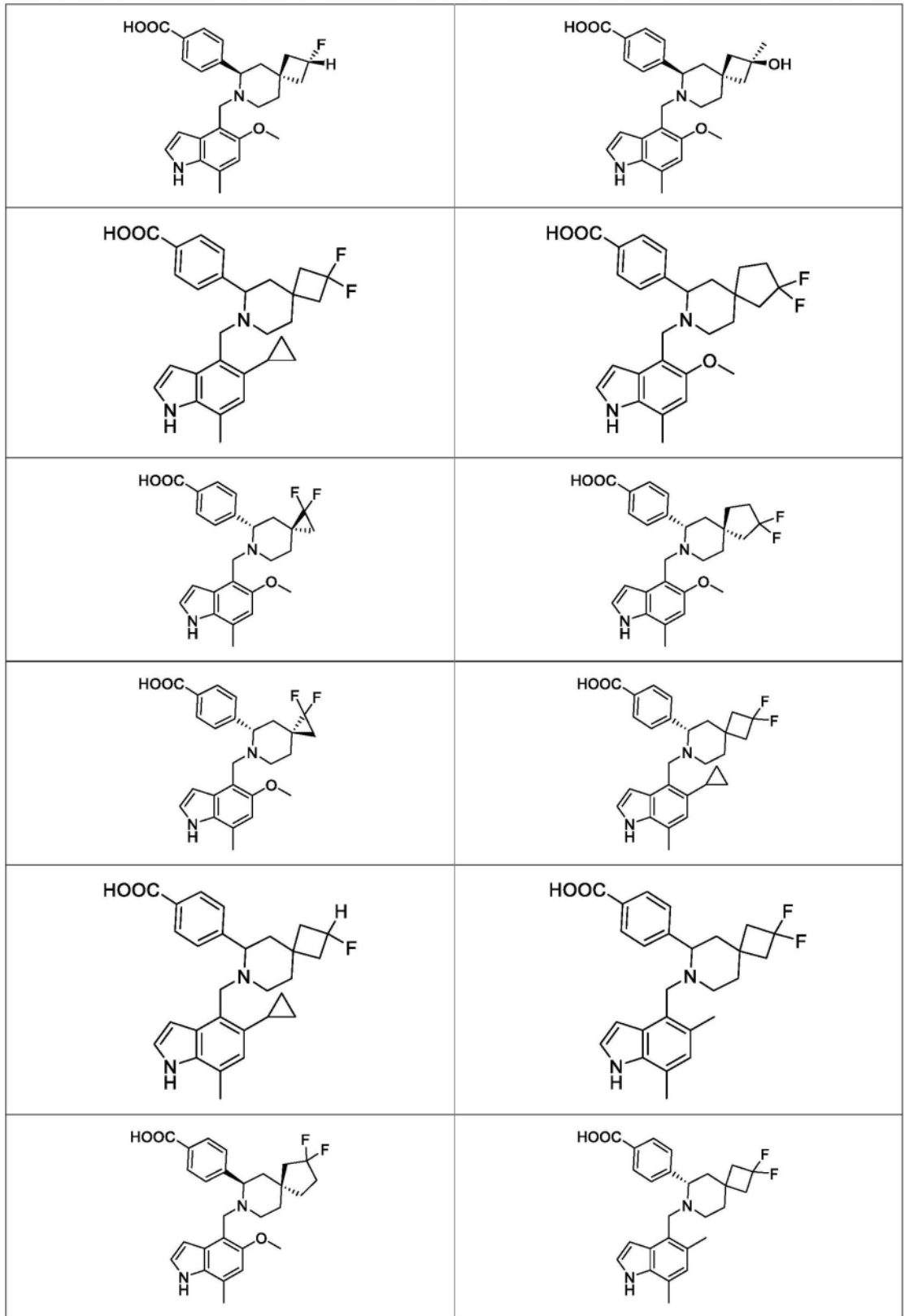
[0130]



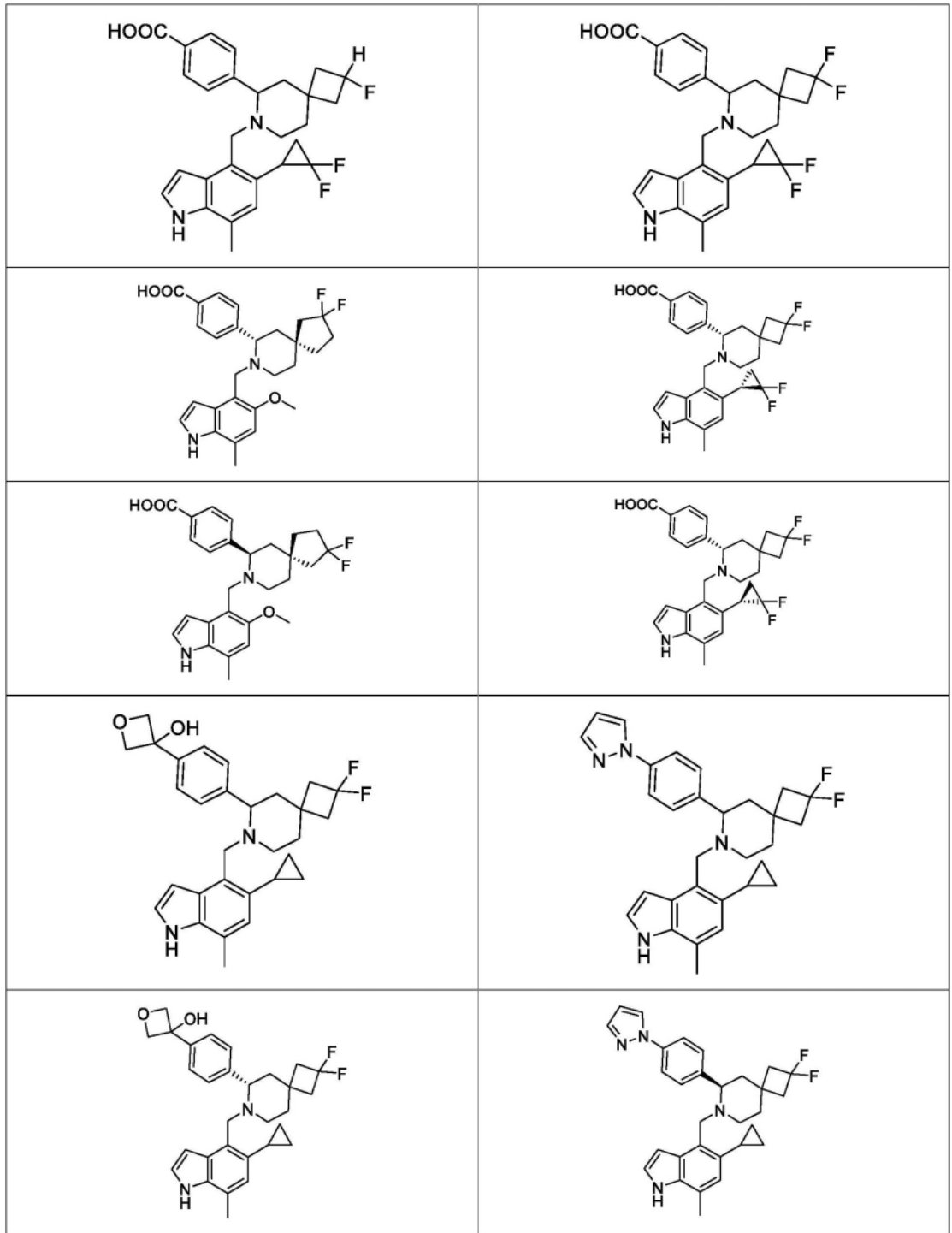
[0131]



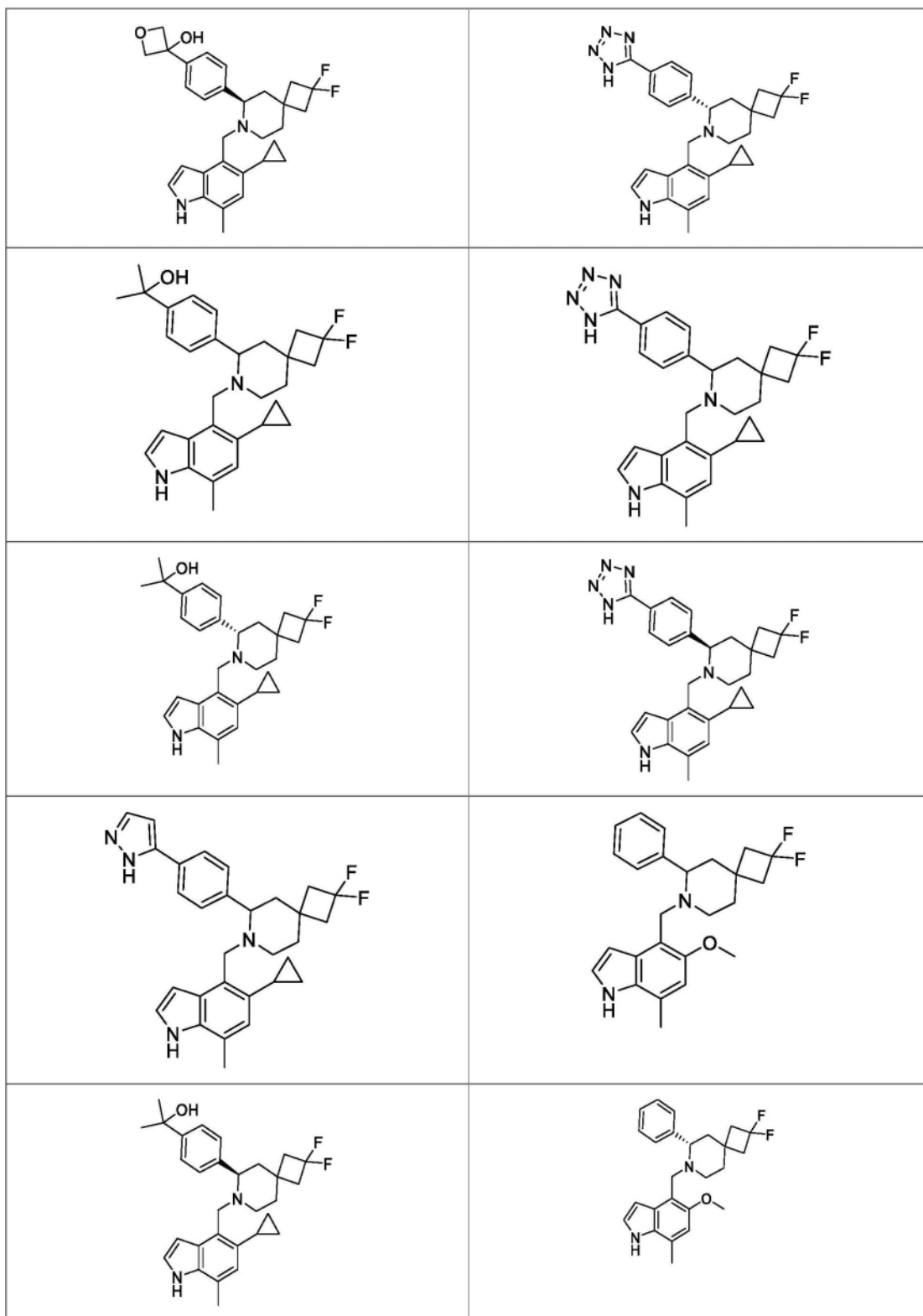
[0132]



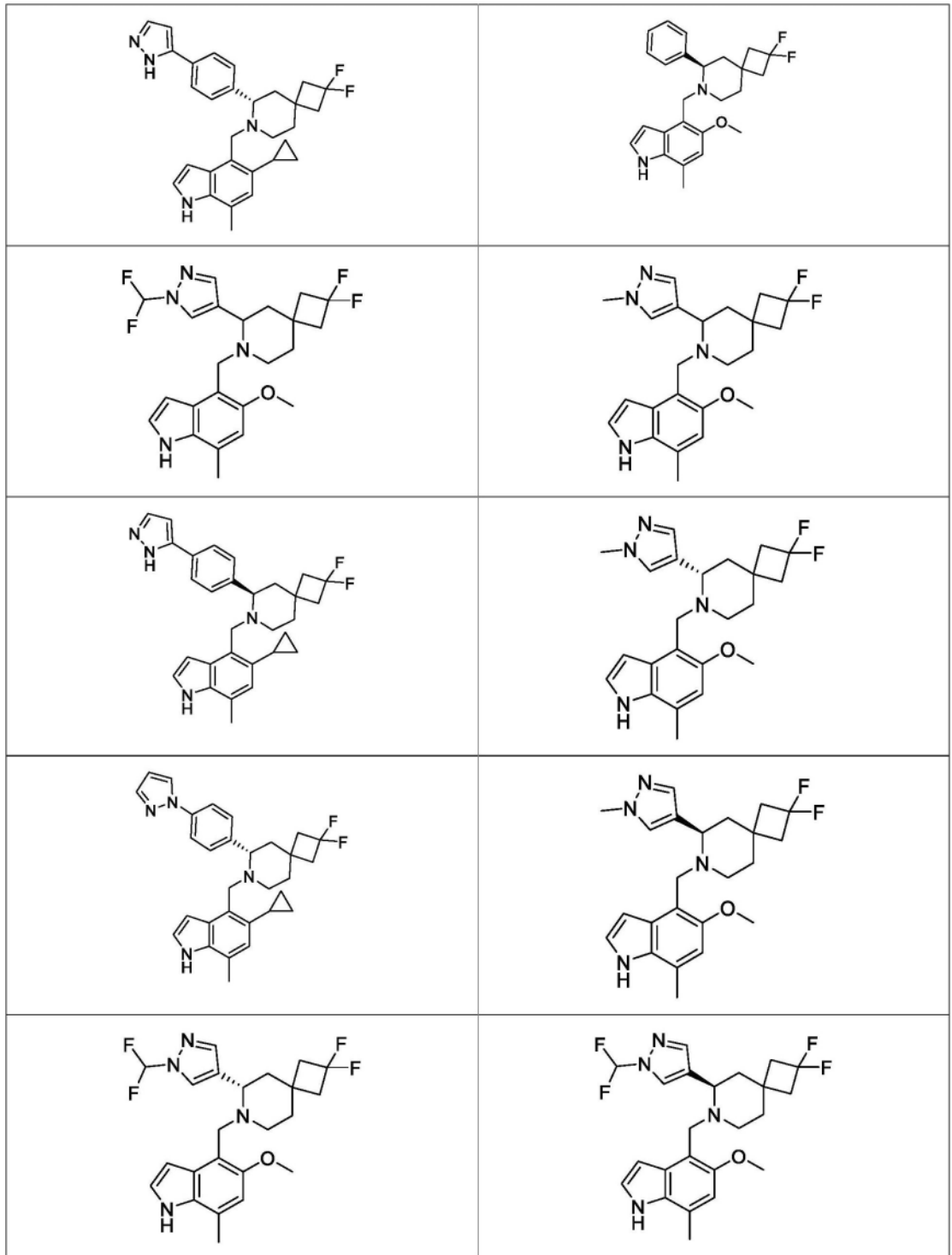
[0133]



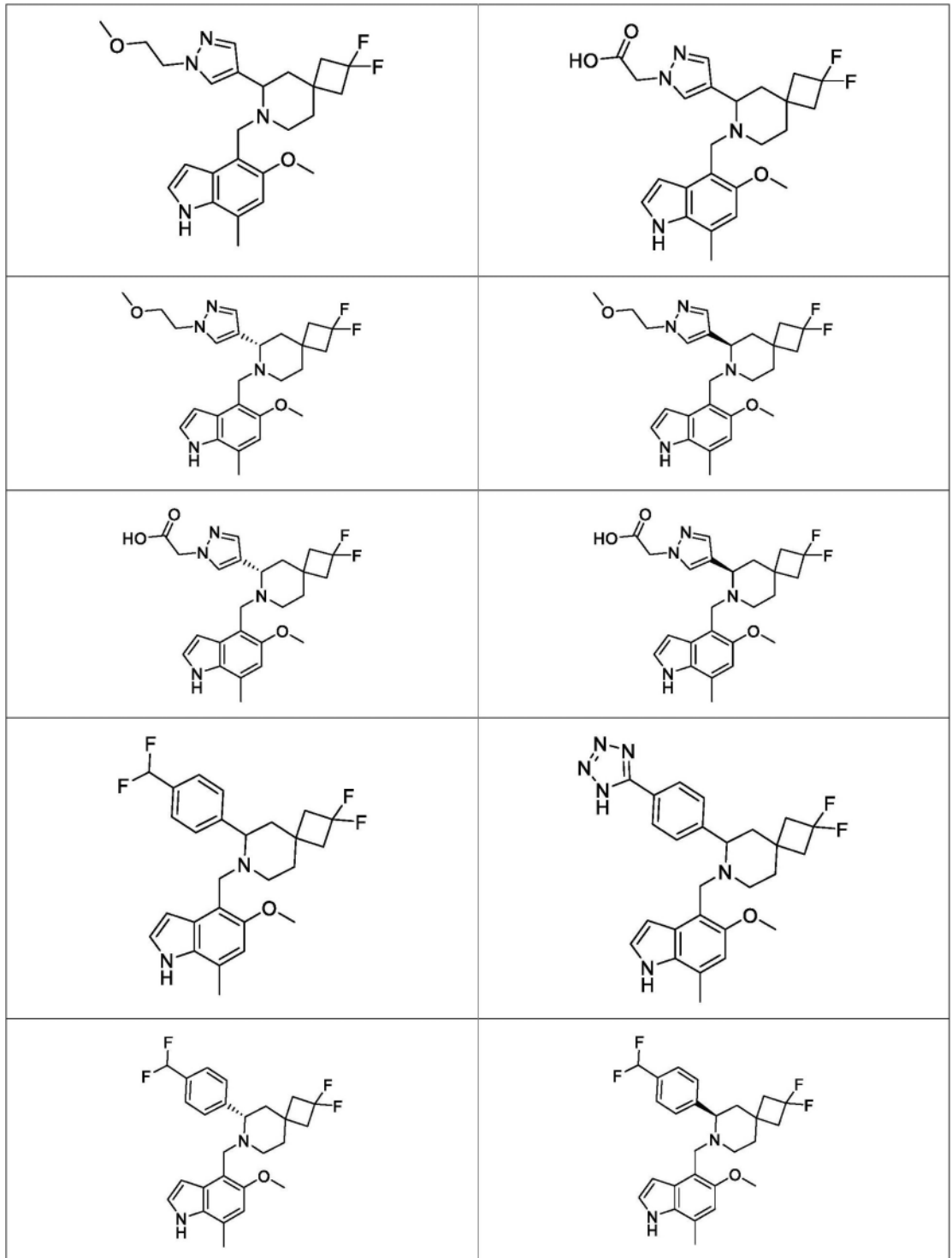
[0134]



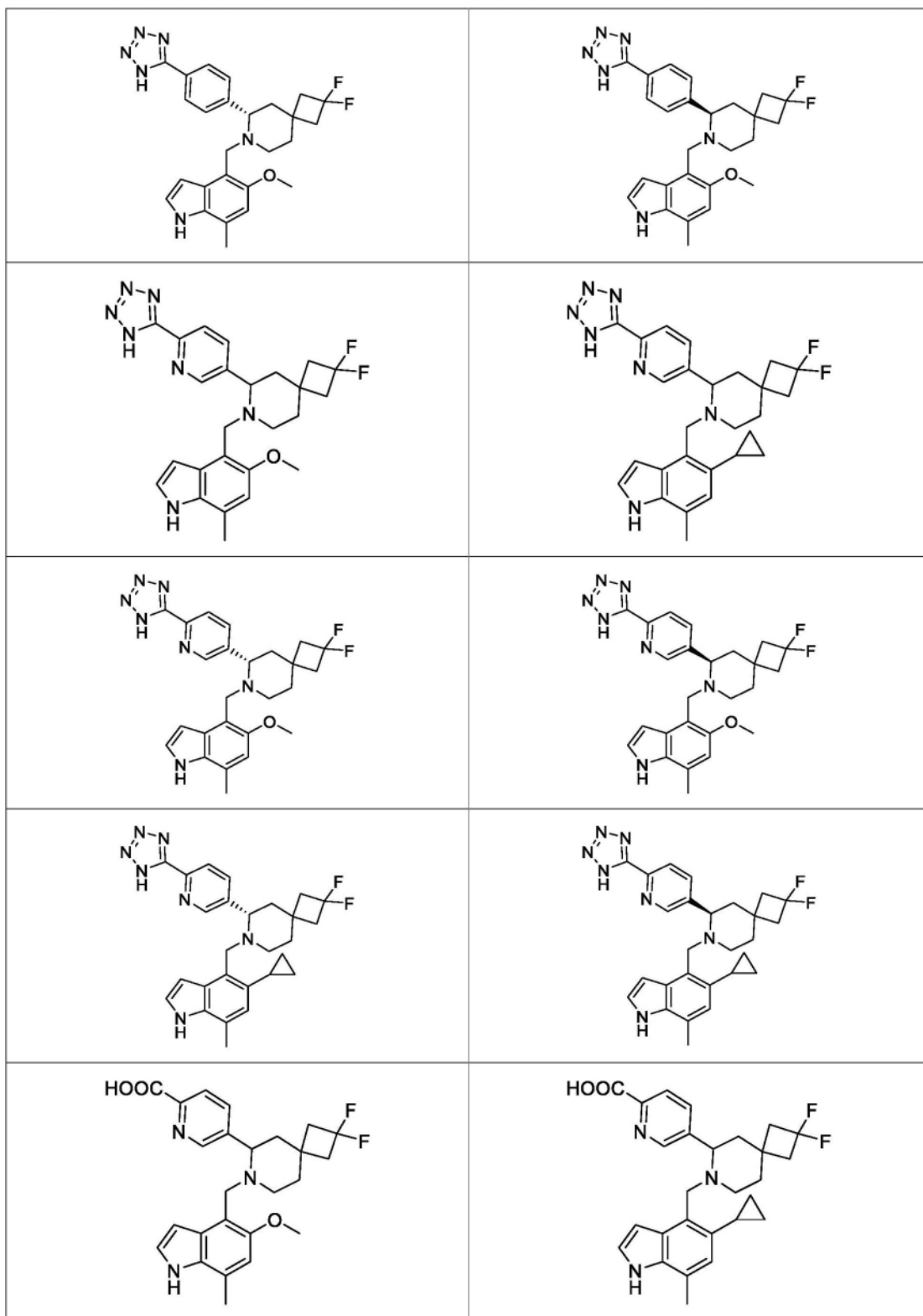
[0135]



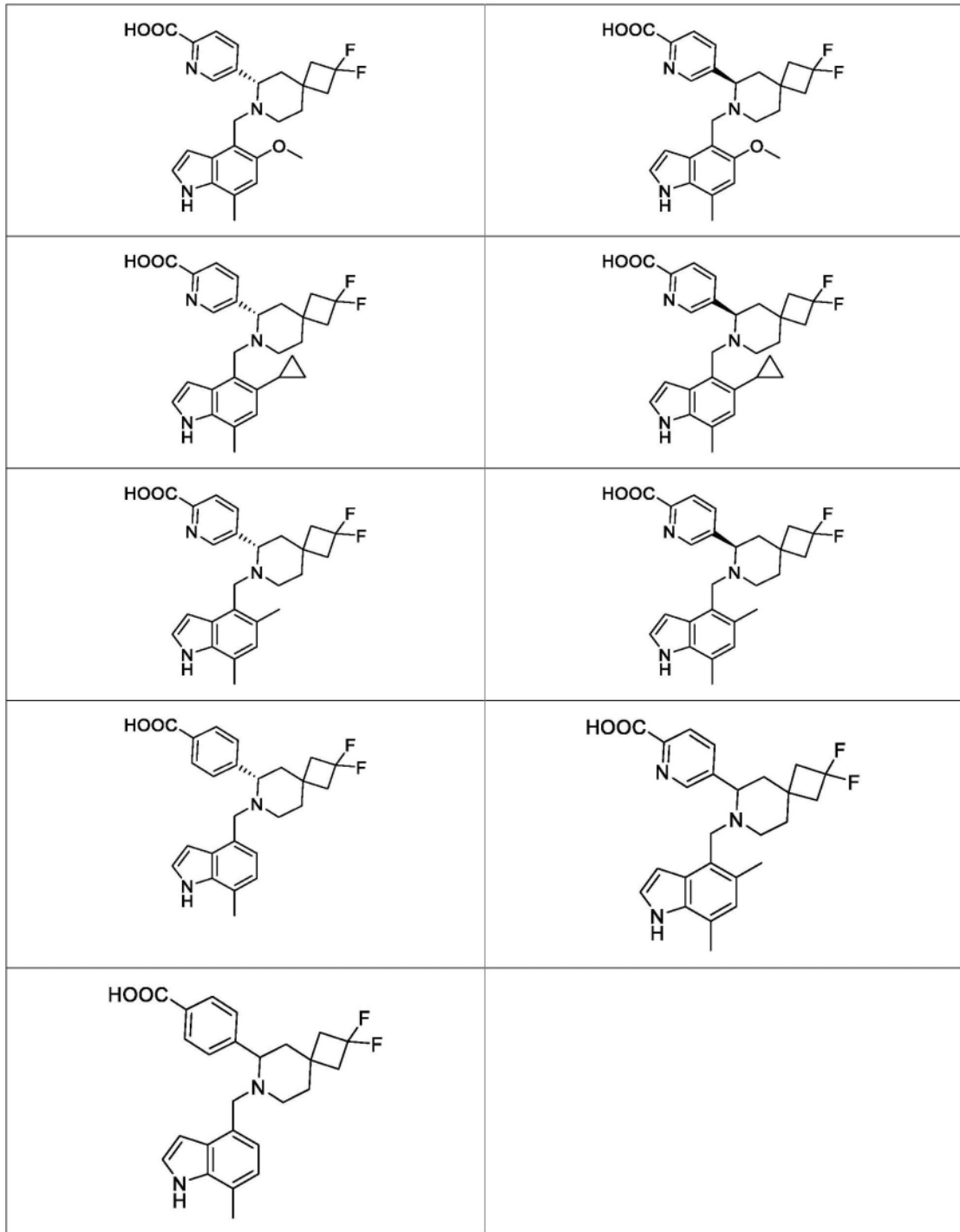
[0136]



[0137]



[0138]



[0139] 实施例26. 根据前述实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中该化合物以至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量或至少99%对映异构体过量存在。

[0140] 实施例27. 根据前述实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中该化合物以至少90%非对映异构体过量、至少95%非对映异构体过量或至少99%非对映异构体过量存在。

[0141] 实施例28. 一种药物组合物, 其包含治疗有效量的根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0142] 实施例29. 一种治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍的方法, 该方法包括向

该受试者施用治疗有效量的根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0143] 实施例30.一种调节受试者中补体旁路途径活性的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0144] 实施例31.一种治疗有需要的受试者中由补体激活介导的、特别是由补体旁路途径激活介导的疾病或障碍的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0145] 实施例32.一种治疗受补体旁路途径调节影响的疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0146] 实施例33.一种治疗与补体旁路途径失调相关的疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0147] 实施例34.一种抑制补体因子B的表达或活性的方法,该方法包括向受试者施用根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0148] 实施例35.根据实施例29和31至33中任一项所述的方法,其中该疾病或障碍选自年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良/家族性显性玻璃膜疣、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良、眼底黄色斑点症、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、亨廷顿病、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性;不适宜的或不希望的补体激活障碍,如血液透析并发症、超急性同种异体移植排斥、异种移植排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎症障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎(包括致密沉积物病和C3肾小球肾炎)、IgA肾病、膜性肾病(包括特发性膜性肾病)、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS(产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征)、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病(CHAPLE综合征)、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症;COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节病(包括银屑病性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫脉管炎(包括抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关血管炎)、其他血管炎(包括亨-舒血管炎、布格尔血管炎)、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动脉炎、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综

合征、肾小球肾炎和肥胖症；免疫性血小板减少症、冷凝集素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、腹主动脉瘤、和格雷夫斯病。

[0149] 实施例36.一种治疗年龄相关性黄斑变性的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

[0150] 实施例37.根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于作为药物使用。

[0151] 实施例38.根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于在有需要的受试者中抑制补体因子B的表达或活性中使用。

[0152] 实施例39.根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于在治疗与补体旁路途径失调相关的疾病或障碍中使用。

[0153] 实施例40.根据实施例39所述使用的化合物或其药学上可接受的盐,其中该疾病或障碍选自年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良/家族性显性玻璃膜疣、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良、眼底黄色斑点症、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、亨廷顿病、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性；不适宜的或不希望的补体激活障碍,如血液透析并发症、超急性同种异体移植物排斥、异种移植物排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎症障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎(包括致密沉积物病和C3肾小球肾炎)、IgA肾病、膜性肾病(包括特发性膜性肾病)、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS(产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征)、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病(CHAPLE综合征)、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症；COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节病(包括银屑病性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫球蛋白血症(包括抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关血管炎)、其他血管炎(包括亨-舒血管炎、布格尔血管炎)、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动脉炎、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症；免疫性血小板减少症、冷凝集素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、腹主动脉瘤、和格雷夫斯病。

[0154] 实施例41.根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗由补体激活或补体旁路途径激活介导的疾病或障碍的药物中的用途。

[0155] 实施例42. 根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自以下的疾病或障碍的药物中的用途: 年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良/家族性显性玻璃膜疣、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良、眼底黄色斑点症、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、亨廷顿病、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性; 不适宜的或不希望的补体激活障碍, 如血液透析并发症、超急性同种异体移植物排斥、异种移植物排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎症障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎(包括致密沉积物病和C3肾小球肾炎)、IgA肾病、膜性肾病(包括特发性膜性肾病)、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS(产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征)、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病(CHAPLE综合征)、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症; COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节病(包括银屑病性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫球蛋白A(ANCA)相关血管炎、其他血管炎(包括亨-舒血管炎、布格尔血管炎)、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动脉炎、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症; 免疫性血小板减少症、冷凝集素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、腹主动脉瘤、和格雷夫斯病。

[0156] 实施例43. 根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗由补体激活或补体旁路途径激活介导的疾病或障碍的用途。

[0157] 实施例44. 根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗受补体旁路途径调节影响的疾病或障碍的用途。

[0158] 实施例45. 根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗选自以下的疾病或障碍的用途: 年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良/家族性显性玻璃膜疣、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良、眼底黄色斑点症、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、肌

萎缩侧索硬化症 (ALS)、亨廷顿病、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性；不适宜的或不希望的补体激活障碍，如血液透析并发症、超急性同种异体移植排斥、异种移植排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎症障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎（包括致密沉积物病和C3肾小球肾炎）、IgA肾病、膜性肾病（包括特发性膜性肾病）、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS（产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征）、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病（CHAPLE综合征）、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症；COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节病（包括银屑病性关节炎）、系统性红斑狼疮（SLE）、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫脉管炎（包括抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）相关血管炎）、其他血管炎（包括亨-舒血管炎、布格尔血管炎）、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动脉炎、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症；免疫性血小板减少症、冷凝血素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血（wAIHA）、血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、腹主动脉瘤、和格雷夫斯病。

[0159] 实施例46. 根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗年龄相关性黄斑变性的用途。

[0160] 实施例47. 一种药物组合，其包含根据实施例1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及一种或多种另外的治疗剂。

[0161] 根据起始材料和程序的选择，化合物可以呈可能异构体中的一种的形式或作为其混合物（例如作为纯的光学异构体或作为异构体混合物，如外消旋体和非对映异构体混合物）存在，这取决于不对称中心的数目。本披露意在包括所有此类可能的异构体，包括外消旋混合物、对映异构体富集的混合物、非对映异构体混合物和光学纯的形式。光学活性（R）-和（S）-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术来拆分。如果化合物含有二取代或三取代的环烷基，则一个或多个环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。本披露包括取代的环烷基基团（例如，环丁基基团）的顺式构型和反式构型以及其混合物。所有互变异构形式也旨在包括在内。特别地，当含有作为环原子的N的杂芳基环是2-吡啶酮时，例如则包括其中羰基被描绘为羟基（例如，2-羟基吡啶）的互变异构体。

[0162] 顺式和反式异构体的分离可以根据本领域技术人员已知的方法如色谱法使用诸如HPLC（高效液相色谱法）、薄层色谱法、SFC（超临界流体色谱法）、GC（气相色谱法）或重结晶技术等工具来实现。

[0163] 药学上可接受的盐

[0164] 如本文所用，术语“盐（salt或salts）”是指本披露的化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别地包括“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指保留了本披露的化合物的生物有效性和特性，并且典型地不是生物学上或其他方面不希望的盐。由于氨基

和/或羧基或与其类似的基团的存在,本披露的化合物能够形成酸式盐和/或碱式盐。

[0165] 可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。可以衍生出盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸、甲酸、三氟乙酸等。在一个实施例中,具有式(I)的化合物呈HCl或甲酸盐形式。

[0166] 可以用无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。可以衍生出盐的无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表第I至XII列的金属。在某些实施例中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别合适的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0167] 可以衍生出盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺;取代的胺(包括天然存在的取代的胺);环胺;碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苜蓿、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0168] 在另一个方面,本披露提供了呈以下形式的化合物:乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯脲鎓酸盐(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羧乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羧萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三苯乙酸盐(trifenatate)、三氟乙酸盐或昔萘酸盐形式。

[0169] 在另一个方面,本披露提供了呈以下形式的化合物:钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌、铜、异丙胺、苜蓿、胆碱、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪或氨丁三醇盐形式。

[0170] 同位素标记的化合物

[0171] 本文给出的任何式也旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选择的原子质量或质量数的原子替代。可以结合到本披露化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、硫、氟、氯和碘的同位素,如分别是 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}O 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 。本披露包括如本文所定义的各种同位素标记的化合物,例如其中存在放射性同位素(如 ^3H 和 ^{14}C)的那些化合物,或其中存在非放射性同位素(如 ^2H 和 ^{13}C)的那些化合物。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(例如用 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术(如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定法),或用于患者的放射治疗。特别地, ^{18}F 化合物对于PET或SPECT研究可能是特别希望的。同位素标记的具有式(I)或其子式的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实例和通用方案中所述的那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替未标记的先前使用的试剂来制备。

[0172] 此外,用较重的同位素、特别是氘(即, ^2H 或D)进行的取代可以提供来源于更大的代谢稳定性(例如,体内半衰期增加或剂量需求减少或治疗指数改善)的某些治疗优点。应理解,在此上下文中的氘被认为是具有式(I)或其子式中的任一种的化合物的取代基。这种

较重的同位素(尤其是氘)的浓度可以由同位素富集因子来定义。如本文所用的术语“同位素富集因子”意指在同位素丰度与指定同位素的天然丰度之间的比率。如果本披露的化合物中的取代基指示氘,则这种化合物具有针对每个指定的氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个指定的氘原子上52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)、或至少6633.3(99.5%氘掺入)。

[0173] 根据本披露的药学上可接受的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以被同位素取代的那些,例如, D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

[0174] 本披露的化合物,即含有能够充当氢键供体和/或受体的基团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)的化合物,能够与合适的共晶形成剂形成共晶体。这些共晶体可以通过已知的共晶体形成程序由具有式(I)或其子式的化合物制备。此类程序包括在结晶条件下研磨、加热、共升华、共熔或使具有式(I)、(I-A)、(I-B)的化合物与共晶形成体在溶液中接触,并分离由此形成的共晶体。合适的共晶形成剂包括WO 2004/078163中描述的那些。

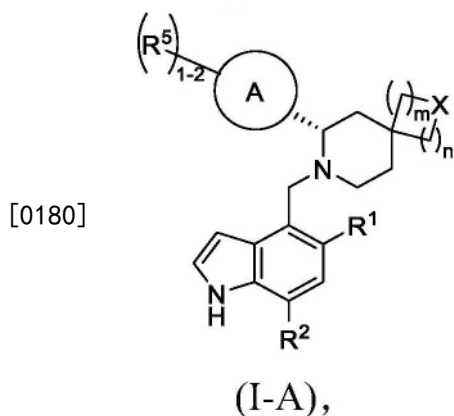
[0175] 除非本文中另外指示或另外与上下文明显相矛盾,否则本文所述的所有方法能以任何合适的顺序进行。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“如”)的应用仅旨在更好地说明本披露,而不对另外要求保护的本披露范围做出限制。

[0176] 本披露的一种或多种化合物的任何不对称中心(例如,碳等)能以外消旋或对映异构体富集的形式存在,例如,(R)-、(S)-或(R,S)-构型。在某些实施例中,例如作为对映异构体的混合物,每个不对称中心以至少10%对映异构体过量、至少20%对映异构体过量、至少30%对映异构体过量、至少40%对映异构体过量、至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量、或至少99%对映异构体过量存在。在某些实施例中,例如呈对映异构体富集形式,每个不对称中心以至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量、或至少99%对映异构体过量存在。因此,本披露的化合物可能以外消旋混合物或对映异构体富集形式或对映异构体形式存在,或作为非对映异构体的混合物。

[0177] 在一个实施例中,提供了以至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量或至少99%对映异构体过量存在的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

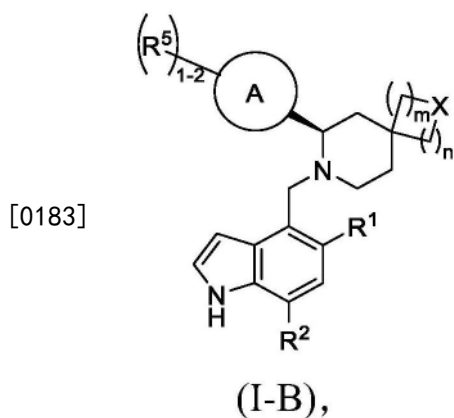
[0178] 在一个实施例中,提供了以至少90%非对映异构体过量、至少95%非对映异构体过量或至少99%非对映异构体过量存在的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0179] 在一个实施例中,具有式(I)的化合物是具有式(I-A)的化合物:



[0181] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、A、X、n和m根据实施例1定义。特别地, R^1 、 R^2 、 R^5 、A、X、n和m可以根据实施例1至25中任一项定义。

[0182] 在另一个实施例中,具有式(I)的化合物是具有式(I-B)的化合物:



[0184] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、A、X、n和m根据实施例1定义。特别地, R^1 、 R^2 、 R^5 、A、X、n和m可以根据实施例1至25中任一项定义。

[0185] 在本申请的式中,在C- sp^3 上的术语“ \blacktriangleright ”指示绝对的立体化学,(R)或(S)。在本申请的式中,在C- sp^3 上的术语“ \cdots ”指示绝对的立体化学,(R)或(S)。在本申请的式中,在C- sp^3 上的术语“ \diagup ”表示共价键,其中没有定义该键的立体化学。这意指,在C- sp^3 上的术语“ \diagup ”包括相应手性中心的(S)构型或(R)构型。此外,还可以存在混合物。因此,本披露涵盖立体异构体的混合物,例如对映异构体的混合物如外消旋体,和/或非对映异构体的混合物。

[0186] 为避免疑义,对于任何R基团,当描绘具有未明确的立体化学的化合物结构时,如用键(\diagup)表示,这意指不对称中心具有(R)-或(S)-构型,或作为其混合物存在并如此陈述。

[0187] 为避免疑义,在本申请的任何式中,当 R^5 基团显示为与环A连接时,这意味着一个或多个 R^5 基团可以通过碳原子或杂原子例如氮键合。

[0188] 为避免疑义,本文所示的化合物结构在适当时能以其两性离子形式存在。

[0189] 因此,如本文所用,本披露的化合物可以呈可能的立体异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物之一的形式,例如,呈基本上纯的几何(顺式或反式)立体异构体、非对映异构体、光学异构体、外消旋体或其混合物。

[0190] 可以基于成分的物理化学差异,例如通过色谱法和/或分级结晶法将任何所得立体异构体混合物分离成纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体。

[0191] 可以通过已知方法将任何所得的本披露的化合物或中间体的外消旋体拆分成光学异构体(对映异构体),例如通过将用光学活性酸或碱获得的其非对映异构体盐进行分离,并释放出光学活性的酸性或碱性化合物。特别地,因此可以采用碱性部分将本披露的化合物拆分成它们的光学对映异构体,例如通过分级结晶用光学活性酸,例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸形成的盐来拆分。本披露的外消旋化合物或外消旋中间体还可以通过手性色谱法(例如,使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC))拆分。

[0192] 此外,本披露的化合物(包括其盐)也能以其水合物的形式获得,或包括用于其结晶的其他溶剂。本披露的化合物可以固有地或通过设计与药学上可接受的溶剂(包括水)形成溶剂化物;因此,旨在将本披露包括溶剂化形式和非溶剂化形式两者。术语“溶剂化物”是指本披露的化合物(包括其药学上可接受的盐)与一种或多种溶剂分子的分子复合物。此类溶剂分子(例如,水、乙醇等)是制药领域常用的那些,已知它们对接受者是无害的。术语“水合物”是指溶剂分子为水的复合物。本领域技术人员可以使用工具如NMR来鉴定溶剂化物的存在。

[0193] 本披露的化合物(包括其盐、水合物和溶剂化物)可以固有地或通过设计形成多晶型物。

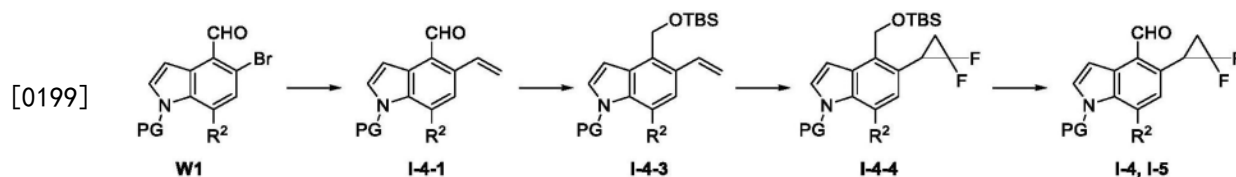
[0194] 制备方法

[0195] 本披露的化合物能以有机合成领域技术人员熟知的许多方法制备。举例来说,本披露的化合物可以使用下述方法,以及合成有机化学领域中已知的合成方法,或如本领域技术人员所理解的其变体来合成。

[0196] 通常,具有式(I)的化合物可以根据下文提供的方案制备。

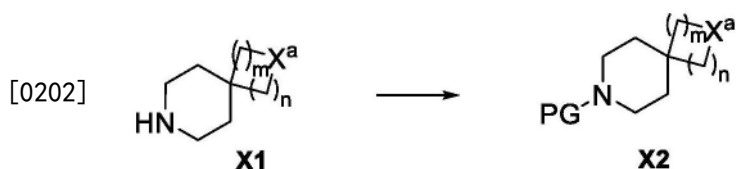
[0197] 本文提供的化合物可以根据以下实例制备。在以下方案中, R^1 、 R^2 、 R^5 、A、X、n和m根据列举的实施例1定义。在一个实施例中, R^1 、 R^2 、 R^5 、A、X、n和m根据列举的实施例1至25中任一项定义。PG是指保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的,并且相同或不同的保护基团可以用于任何方案中。以下通用方案中提供了适用的另外定义。

[0198] 通用方案1



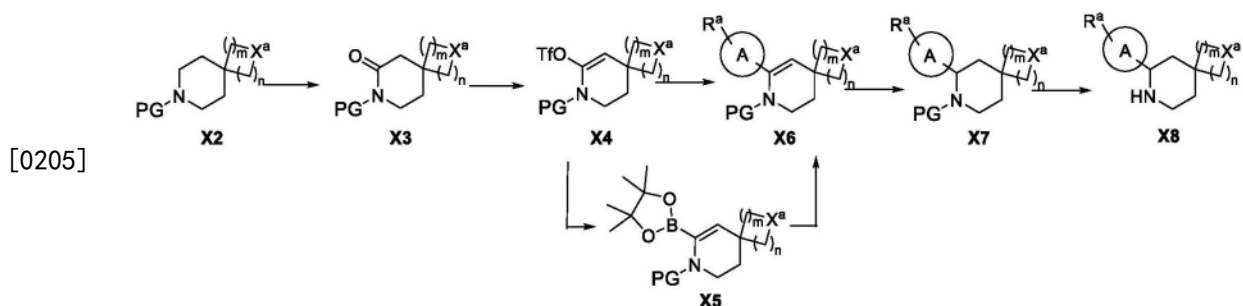
[0200] 中间体I-4和I-5可以如通用方案1中所概述制备。吲哚W1可以利用与硼酸乙烯酯的铃木偶联转化为I-4-1。在用硼氢化钠还原醛并通过用TBSCl和碱的亲电取代引入TBS保护基后,可以将I-4-1进一步转化为I-4-3。可以使I-4-3的烯烃与 Me_3SiCF_3 和碘化钾在升高的温度下反应,得到I-4-4。中间体I-4和I-5可以通过采用TBAF的醇脱保护,随后使用 MnO_2 的氧化而得到。

[0201] 通用方案2



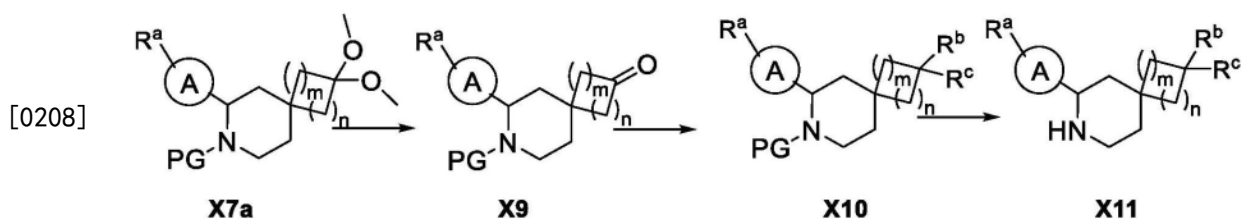
[0203] 受保护的胺X2可以如通用方案2中所概述制备。可商购的仲胺可以通过与适当的亲电子试剂(例如, Boc_2O) 反应而被保护。 X^a 选自X、C=O或缩酮(例如, X^a 是 $\text{C}(\text{OMe})_2$)。缩酮可以通过使酮(X^a 是C=O)与甲醇在酸性条件下反应而提供。

[0204] 通用方案3



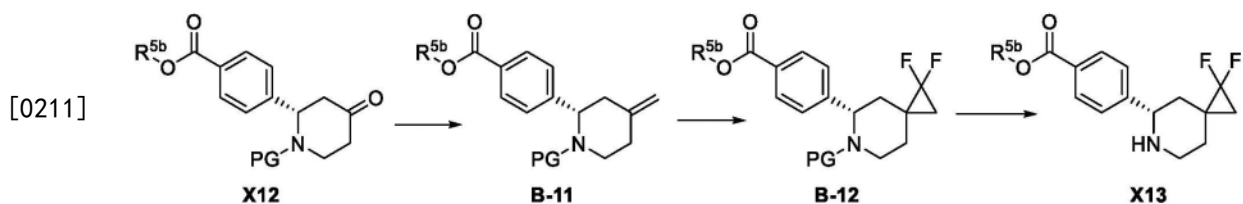
[0206] 胺如X8可以如通用方案3中所述得到。在通用方案3中, R^a 具有与 R^5 相同的定义, 不同之处在于当 R^5 是四唑时, R^a 是 $-\text{CN}$ 。 X^a 如通用方案2中所定义。将X2用三氯化钨和高碘酸钠氧化, 提供内酰胺X3。三氟甲磺酸乙酯X4可以通过在碱性条件下用N-苯基-双(三氟甲磺酰胺)处理而得到。X4可以通过与适当的硼酸酯的钯催化的铃木偶联转化为X6。可替代地, X4的美由奈硼化可以提供X5, 可以使其进一步与适当的芳基卤化物反应, 提供X6。X6的烯烃还原通过氢化实现。X7的脱保护可以提供X8。

[0207] 通用方案4



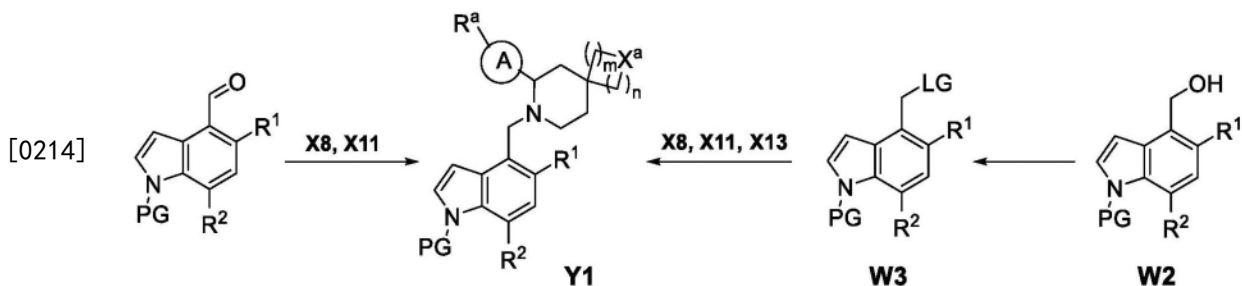
[0209] 胺X7a(其中 X^a 是 $\text{C}(\text{OMe})_2$)的官能化描述于通用方案4中。 R^a 如通用方案3中所定义。缩酮裂解通过在酸性条件下水解来实现。可以将酮进一步转化为X10, 其中醇通过用硼氢化钠还原形成($\text{R}^b=\text{H}$, $\text{R}^c=\text{OH}$)。可替代地, 有机金属试剂如甲基溴化镁的亲核加成可以产生叔醇($\text{R}^b=\text{CH}_3$, $\text{R}^c=\text{OH}$)。 $\text{R}^c=\text{OH}$ 至 $\text{R}^c=\text{F}$ 的转化可以使用亲电子氟化或醇至离去基团的转化, 随后亲核氟化来实现。如上所述, X10的脱保护可以提供X11。

[0210] 通用方案5



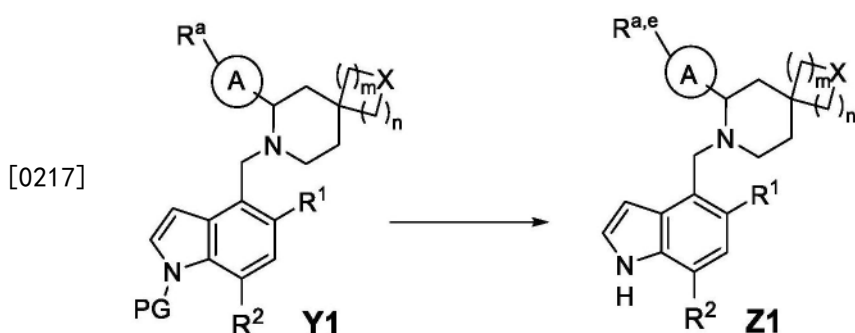
[0212] 胺X13的合成描述于通用方案5中。酮X12使用维蒂希试剂烯化。B-11的环丙烷化如上所述进行。最后, 进行B-12的脱保护。

[0213] 通用方案6



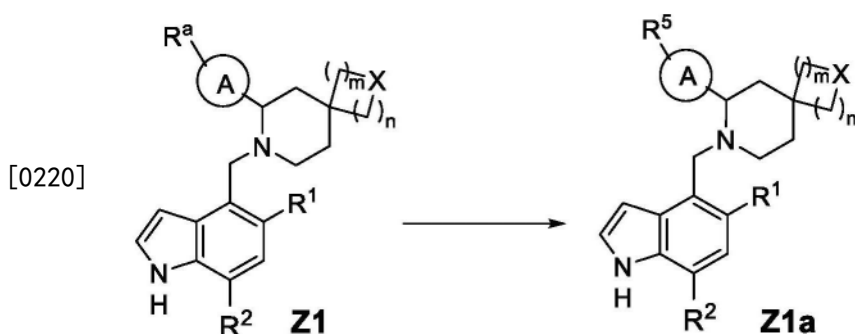
[0215] 可以将吲哚醛与上述环胺偶联,采用还原性烷基化条件,例如用在DCE中的三乙酰氧基硼氢化钠处理,提供Y1,如通用方案6中所述。 R^a 如通用方案3中所定义。可替代地,羟甲基吲哚W2中的羟基可以通过用氰尿酸氯处理转化为离去基团(LG,例如氯)W3。可以使W3在碱如DIPEA的存在下,在溶剂如DMF中,在范围从0°C至50°C的温度下与环胺反应,得到Y1。

[0216] 通用方案7



[0218] 化合物如Z1可以根据通用方案7来制备。 R^a 如通用方案3中所定义。 R^a 如通用方案3中所定义。化合物Y1中的PG(PG=Boc)脱保护至Z1可以通过用氢氧化物源如KOH或LiOH在合适的溶剂体系如THF/MeOH/水的混合物中在范围从RT至50°C的温度下处理来实现。从Y1(当 R^a =COOMe时)脱保护PG也可以导致-COOMe酯的伴随反应,提供Z1,其中 R^e =-COOH。另外,在溶剂如甲醇中在高达50°C的温度下用适当的碱如碳酸钾处理Y1(当PG=Boc时)可以提供Z1。

[0219] 通用方案8



[0221] 化合物如Z1a(其中 R^5 =四唑)可以根据通用方案8制备。Z1(当 R^a =CN)可以通过用含叠氮化物的试剂如叠氮化钠在催化剂如三乙胺盐酸盐的存在下在合适的溶剂中处理而转化为Z1a(其中 R^5 是四唑环)。

[0222] 在另外的方面,本披露提供了用于制备呈游离形式或呈药学上可接受盐形式的具有式(I)的化合物的方法,其包括如上所述的步骤。

[0223] 药物组合物

[0224] 在另一个方面,本披露提供了药物组合物,其包含一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0225] 在另外的实施例中,组合物包含至少两种药学上可接受的载体(如本文所述的那些)。出于本披露的目的,除非另有指定,否则溶剂化物和水合物通常被认为是组合物。

[0226] 本文所述的具有式(I)及其子式的化合物可以单独地或作为药物组合物的活性成分施用。因此,本文提供了药物组合物,其包含具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0227] 制备各种药物组合物的方法是本领域技术人员已知的,并且可以在例如美国药学会(American Pharmaceutical Association)的Handbook of Pharmaceutical Excipients[药物赋形剂手册](现行版);马塞尔德克尔公司(Marcel Dekker, Inc.)出版的Pharmaceutical Dosage Forms Tablets[药物剂型片剂](Lieberman、Lachman和Schwartz编辑)现行版;以及Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学](Arthur Osol编辑),1553-1593(现行版)中进行描述。

[0228] 可以将药物组合物配制成用于特定的施用途径,如口服施用、局部施用、肠胃外施用和直肠施用等。另外,本披露的药物组合物可以按固体形式(包括而限于胶囊、片剂、药丸、颗粒、粉末或栓剂)或液体形式(包括而限于溶液、凝胶、悬浮液或乳液)制成。可以对药物组合物进行常规的制药操作,如灭菌和/或可以含有常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂,以及辅助剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲液等。

[0229] 典型地,药物组合物是包含活性成分及以下中的一种或多种的片剂或明胶胶囊:

[0230] a) 稀释剂,例如,乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0231] b) 润滑剂,例如,二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;

[0232] c) 粘合剂,例如,硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;

[0233] d) 崩解剂,例如,淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐、或泡腾混合物;以及

[0234] e) 吸附剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0235] 在实施例中,药物组合物是仅包含活性成分的胶囊。

[0236] 片剂可以根据本领域已知的方法添加薄膜包衣或肠溶包衣。

[0237] 施用模式和药物组合物与对于给定的治疗应用而言所希望的且有效的化合物或组合物的治疗量密切相关。可以将本文提供的药物组合物配制成用于眼科、眼部、局部和透皮施用。在特定实施例中,本文提供的药物组合物适于眼部施用。为了制备药物组合物,可以根据常规的药物配混技术将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体混合。一种或多种载体可以呈多种形式,这取决于施用所希望的制剂形式。

[0238] 合适的用于口服施用的组合物包含有效量的呈片剂、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊、或糖浆或酞剂、溶液或固体分散体的本披露的化合物。旨在用于口服使用的组合物根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法来制备,并且此类组合物可以含有一种或多种选自由甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂组成的组的药剂,以便提供药学上精致和可口的制剂。片剂可以含有与适于制造片剂的非毒性药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂是例如惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷

酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂是未包衣的或通过已知技术进行包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在较长的时间段内提供持续作用。例如,可以采用时间延迟材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的配制品可以被呈现为其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如,碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合的硬明胶胶囊,或被呈现为其中活性成分与水或油性介质(例如,花生油、液体石蜡或橄榄油)混合的软明胶胶囊。

[0239] 某些可注射组合物是水性等渗溶液或悬浮液,并且栓剂有利地由脂肪乳液或悬浮液制备。所述组合物可以是灭菌的和/或含有辅助剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲液。另外,它们还可以含有其他有治疗价值的物质。所述组合物分别根据常规的混合、造粒或包衣方法来制备,并且含有约0.1%-75%、或含有约1%-50%的活性成分。

[0240] 用于透皮应用的合适组合物包含有效量的本披露的化合物和合适的载体。适于透皮递送的载体包括帮助通过宿主皮肤的可吸收的药理学上可接受的溶剂。例如,透皮装置呈绷带的形式,该绷带包括衬件、含有化合物并任选地含有载体的贮库、任选地在延长的时间段内以受控且预定的速率将化合物递送至宿主皮肤的控速屏障、以及将该装置固定至皮肤的器具。

[0241] 适于局部应用(例如,应用至皮肤和眼睛)的组合物包括水溶液、悬浮液、软膏剂、霜剂、凝胶或可喷雾配制品,例如,用于通过气溶胶等递送。此类局部递送体系将特别适用于真皮应用,例如,用于治疗皮肤癌,例如,用于防晒霜、洗剂、喷雾等中的预防用途。因此,它们特别适合局部使用,包括本领域中熟知的化妆品、配制品。此类体系可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0242] 如本文所用,局部应用还可以涉及吸入或鼻内应用。它们可以在使用或不使用合适推进剂的情况下,自干粉吸入器以干粉形式(单独的、作为混合物,例如与乳糖的干共混物,或混合的组分颗粒,例如与磷脂混合的组分颗粒)或自加压容器、泵、喷雾、喷雾器或雾化器以气溶胶喷雾形式便利地递送。

[0243] 在某些实施例中,将本文提供的药物组合物配制成溶液、悬浮液、凝胶、乳膏、软膏、脂质体、眼部插入物或其他适合在特定实施例中局部施用于眼表、角膜、眼睑、眼缘、睫毛和/或眼睑缘以将组合物递送至眼部的药物组合物。在一些实施例中,可以使用液体(水性或非水性)溶液。在某些实施例中,将药物组合物配制成滴眼剂,用于局部施用于眼表、角膜、眼睑、眼睑缘、睫毛和/或眼缘,以便将组合物递送至眼部。药物组合物的应用可以用涂抹器如受试者的手指、Weck-Cel®、Q-tip®,或其他能够将配制品递送至眼睑、睫毛和/或眼睑缘的装置来进行,以便将配制品递送至眼部。本文提供的药物组合物可以是粘稠的或半粘稠的;液体、固体或半固体;水性的或非水性的,这取决于应用部位、剂量、药物的溶解度以及本领域技术人员考虑的多种其他因素。

[0244] 多种载体中的任一种都可以用于本文提供的药物组合物中。在一个实施例中,药学上可接受的载体是粘度在从约50cps至约1000cps、约50cps至约500cps、约50cps至约200cps、或约60cps至约120cps范围内的非水性载体(例如,油或油混合物)。在某些实施例中,非水性载体包括油,例如植物油、硅油、矿物油或其任何组合。在一些实施例中,载体可

以是液体石蜡、白凡士林、纯化的羊毛脂、胶凝碳氢化合物、聚乙二醇、亲水性软膏基质、白色软膏基质、吸收性软膏基质、聚乙二醇 (Macrogol) 软膏基质、简单软膏基质等。在某些实施例中, 药物组合物可以包含单体多元醇, 如甘油、丙二醇和乙二醇; 聚合多元醇, 如聚乙二醇; 纤维素酯, 如羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素; 右旋糖酐, 如右旋糖酐70; 水溶性蛋白质, 如明胶; 聚合物, 如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和聚维酮; 卡波姆, 如卡波姆934P、卡波姆941、卡波姆940和卡波姆974P; 和树胶, 如HP-瓜尔胶。

[0245] 在本文提供的药物组合物中可以任选地包含另外的赋形剂。另外的赋形剂的实例包括例如张力增强剂、防腐剂、增溶剂、无毒赋形剂、缓和剂、螯合剂、pH调节剂、共溶剂、造粘剂、及其组合。

[0246] 本披露的药物组合物可以呈水性悬浮液或水溶液的形式。在一个实施例中, 本披露的水性药物组合物呈水性悬浮液的形式。

[0247] 根据本披露的水性药物组合物可以使用本领域技术人员熟悉的标准程序制备, 例如通过将各种组分适当地在环境温度和大气压下混合。在一个实施例中, 本披露的水性药物组合物适于眼部施用。

[0248] 在另外的实施例中, 本披露的药物组合物呈眼膏、眼凝胶、眼霜或滴眼剂的形式。

[0249] 在另外的实施例中, 本披露的药物组合物在眼中局部施用于受试者。

[0250] 呈游离形式或呈药学上可接受的盐形式的具有式 (I) 的化合物展现出有价值的药理学特性, 例如补体因子B调节特性, 例如, 如在实例中所提供的体外测试中所指示的, 并且因此指示用于疗法或用作研究化学品, 例如作为工具化合物。

[0251] 所披露的化合物的另外特性包括在本文描述的生物学测定法中具有良好的效力、有利的安全性, 并且具有有利的药代动力学特性。

[0252] 疾病和障碍以及使用方法

[0253] 在另外的方面, 本披露提供了具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其在疗法中使用。

[0254] 在另外的方面, 本披露提供了具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其在治疗补体因子B适用的疾病或障碍中使用。在一个实施例中, 该疾病或障碍受补体因子B活性抑制的影响。

[0255] 具有式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐具有补体因子B调节和/或抑制活性, 并且据信具有用于治疗或预防诸如以下的某些疾病或障碍的潜在用途: 年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良/家族性显性玻璃膜疣、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良、眼底黄色斑点症、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、亨廷顿病、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性; 不适宜的或不希望的补体激活障碍, 如血液透析并发症、超急性同种异体移植物排斥、异种移植物排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎性障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎 (包括致密沉积物病和C3肾小球肾

炎)、IgA肾病、膜性肾病(包括特发性膜性肾病)、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS(产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征)、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病(CHAPLE综合征)、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症;COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节病(包括银屑病性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫脉管炎(包括抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关血管炎)、其他血管炎(包括亨-舒血管炎、布格尔血管炎)、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动脉炎、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症;免疫性血小板减少症、冷凝集素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、腹主动脉瘤、和格雷夫斯病。

[0256] 考虑到它们作为补体因子B调节剂或抑制剂的活性,呈游离或药学上可接受的盐形式的具有式(I)及其子式的化合物可用于治疗可以通过抑制补体因子B活性来治疗的病症。在一个方面,本披露提供了治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0257] 在另一个方面,本披露提供了调节受试者中补体旁路途径活性的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0258] 在另一个方面,本披露提供了治疗有需要的受试者中由补体激活介导的、特别是由补体旁路途径激活介导的疾病或障碍的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0259] 在另一个方面,本披露提供了治疗受补体旁路途径调节影响的疾病或障碍的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0260] 在另一个方面,本披露提供了治疗与补体旁路途径失调相关的疾病或障碍的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0261] 在另一个方面,本披露提供了抑制补体因子B的表达或活性的方法,该方法包括向受试者施用具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0262] 在另一个方面,本披露提供了治疗选自以下的疾病或障碍的方法:年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、视网膜色素变性、黄斑水肿、白塞葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、福格特-小柳-原田综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、术后炎症、视网膜静脉阻塞、青光眼、多因蜂窝状视网膜营养不良/家族性显性玻璃膜疣、索斯比眼底营养不良、晚发性视网膜黄斑营养不良、北卡罗来纳州黄斑营养不良、眼底黄色斑点症、角膜炎性疾病、神经障碍如多发性硬化、中风、吉兰-巴雷综合征、脊髓损伤、创伤性脑损伤、帕

金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、亨廷顿病、多灶性运动神经病、孤独症谱系障碍、精神分裂症、药源性神经毒性；不适宜的或不希望的补体激活障碍，如血液透析并发症、超急性同种异体移植物排斥、异种移植物排斥、IL-2治疗期间白介素-2诱导的毒性、炎性障碍、阵发性夜间血红蛋白尿、C3肾小球肾炎 (包括致密沉积物病和C3肾小球肾炎)、IgA肾病、膜性肾病 (包括特发性膜性肾病)、糖尿病肾病、非典型溶血性尿毒症综合征、溶血性尿毒症综合征、STEC-HUS (产志贺毒素大肠杆菌溶血性尿毒症综合征)、牙周炎、伴随补体过度激活的CD55缺乏、血管病性血栓形成、蛋白质丢失性肠病 (CHAPLE综合征)、炎症或自身免疫疾病如克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗塞、球囊血管成形术、心肺旁路或肾旁路中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、急性肾损伤、腹主动脉重建后肠系膜动脉再灌注、感染性疾病或脓毒症；COVID-19、免疫复合物障碍和自身免疫疾病、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊柱关节病 (包括银屑病性关节炎)、系统性红斑狼疮 (SLE)、狼疮性肾炎、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、纤维形成性粉尘病、肺纤维化、哮喘、变态反应、支气管收缩、超敏性肺炎、寄生虫病、古德帕斯彻氏综合征、肺血管炎、微量免疫脉管炎 (包括抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 相关血管炎)、其他血管炎 (包括亨-舒血管炎、布格尔血管炎)、冷球蛋白血症、川崎病、高安氏动脉炎、免疫复合物相关性炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎和肥胖症；免疫性血小板减少症、冷凝集素病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血 (wAIHA)、血栓性血小板减少性紫癜 (TTP)、腹主动脉瘤、和格雷夫斯病。

[0263] 在某些方面，提供了用于治疗与补体途径中C3放大环路活性增加相关的疾病的方法。在某些实施例中，提供了治疗或预防补体介导的疾病的方法，其中补体激活由抗体-抗原相互作用、自身免疫疾病的组分、或缺血性损伤诱导。

[0264] 在特定实施例中，本披露提供了治疗或预防年龄相关性黄斑变性 (AMD) 的方法，其通过向有需要的受试者施用有效量的本披露的具有式 (I) 的化合物来进行。在某些实施例中，目前无症状但处于患上症状性黄斑变性有关障碍的风险中的患者适合施用本披露的化合物。治疗或预防AMD的方法包括但不限于治疗或预防AMD的选自以下的一种或多种症状或方面的方法：眼玻璃疣形成、眼或眼组织炎症、感光细胞丧失、视力丧失 (包括视敏度或视野丧失)、新血管形成 (包括CNV)、视网膜脱离、感光细胞变性、RPE变性、视网膜变性、脉络膜视网膜变性、视锥变性、视网膜功能障碍、光暴露反应性视网膜损伤、布鲁赫膜损伤、和/或RPE功能丧失。

[0265] 本披露的具有式 (I) 的化合物尤其可以用于预防AMD的发作，预防早期AMD进展为晚期形式的AMD (包括新生血管性AMD或地图样萎缩)，减缓和/或预防地图样萎缩的进展，治疗或预防AMD或其他病症 (如糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎或术后或非手术创伤) 引起的黄斑水肿，预防或减少AMD引起的视力丧失，以及改善先前存在的早期或晚期AMD引起的视力丧失。它还可以与抗VEGF疗法联合使用，用于治疗新生血管性AMD患者或用于预防新生血管性AMD。

[0266] 与治疗前述疾病的方法有关的所有前述实施例同样适用于：

[0267] 具有式 (I) 或其子式的化合物或其药学上可接受的盐，用于在治疗根据本披露的前述疾病中使用；

[0268] 具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗根据本披露的前述疾病的药物中的用途;

[0269] 具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗根据本披露的前述疾病的用途;以及

[0270] 包含具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物,用于在治疗根据本披露的前述疾病中使用。

[0271] 剂量

[0272] 本披露的药物组合物或组合针对约50-70kg的受试者可以是约1-1000mg的一种或多种活性成分的单位剂量。化合物、药物组合物、或其组合的治疗有效剂量取决于受试者的类型、体重、年龄和个体状况,所治疗的障碍或疾病或其严重程度。

[0273] 使用有利的哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、狗、猴)或其分离的器官、组织和制品在体外和体内测试中可证明上述剂量特性。本披露的化合物能以溶液(例如,水溶液)的形式体外应用,以及例如作为悬浮液或以水溶液的形式肠内、肠胃外(有利地,静脉内)体内应用。体外剂量可以在约 10^{-3} 摩尔和 10^{-9} 摩尔浓度之间的范围内。体内治疗有效量可以取决于施用途例如在约0.1-500mg/kg之间的范围内。

[0274] 化合物、药物组合物、或其组合的治疗有效剂量取决于受试者的类型、体重、年龄和个体状况,所治疗的障碍或疾病或其严重程度。

[0275] 可以通过实例中所述的体外方法对根据本披露的化合物的活性进行评估。

[0276] 组合疗法

[0277] 在另一个方面,本披露提供了药物组合,其包含在疗法中同时、分开或相继使用的具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种另外治疗剂。

[0278] 本披露的化合物可以与一种或多种其他治疗剂同时施用或在治疗剂之前或之后施用。本披露的化合物可以通过相同或不同的施用途分开施用,或在与其他药剂相同的药物组合物中一起施用。治疗剂是例如化学化合物、肽、抗体、抗体片段或核酸,该治疗剂当与本披露的化合物组合施用至患者时具有治疗活性或增强治疗活性。因此,在一个实施例中,本披露提供了组合,其包含治疗有效量的具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种治疗活性剂。

[0279] 在某些实施例中,具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐可以与另外的治疗剂一起施用。

[0280] 本披露的药物组合物(例如,包含具有式(I)的化合物的药物组合物)可以单独施用或与已知对视网膜附着或受损视网膜组织具有有益作用的其他分子组合施用,包括能够进行组织修复和再生和/或抑制炎症的分子。有用的辅因子的实例包括补体抑制剂(如因子D、C5a受体和抗体或针对C5、C3、备解素(properidin)、因子H等的Fab的抑制剂)、抗VEGF剂(如针对VEGF的抗体或FAB,例如诺适得或阿瓦斯丁(Avastin))、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、睫状神经营养因子(CNTF)、阿索开(axokine)(CNTF的突变蛋白)、白血病抑制因子(LIF)、神经营养因子3(NT-3)、神经营养因子-4(NT-4)、神经生长因子(NGF)、胰岛素样生长因子II、前列腺素E₂、30kD存活因子、牛磺酸、和维生素A。其他有用的辅因子包括缓解症状的辅因子,包括抗菌剂、抗生素、抗病毒和抗真菌药剂和镇痛剂以及麻醉剂。适合于与本披露的化合物组合治疗的药剂包括本领域已知的能够调节补体组分活性的药剂。

[0281] 在一些实施例中,本披露提供了用于预防和/或治疗AMD或另一种如上所述的补体相关眼部疾病的组合疗法,该组合疗法使用本披露的化合物,和抗血管生成剂,如抗VEGF剂(包括诺适得、阿瓦斯丁,和VEGF-R2抑制剂,包括帕唑帕尼(pazopanib)、舒尼替尼(sutent)、伊尼法尼(inifanib),和W02010/066684中披露的VEGF-R2抑制剂)或光动力疗法(如维替泊芬(verteporfin))。

[0282] 在一些实施例中,本披露提供了用于预防和/或治疗如上所述的自身免疫疾病的组合疗法,该组合疗法使用本披露的化合物和B细胞或T细胞调节剂(例如环孢菌素或其类似物、雷帕霉素、RAD001或其类似物等)。特别地,多发性硬化疗法可以包括本披露的化合物与选自芬戈莫德(fingolimod)、克拉屈滨(cladribine)、泰沙比(tysarbi)、拉喹莫德(laquinimod)、利比(rebif)、avonex等的第二MS药剂的组合。此类药剂的非限制性列表包括有效治疗下述疾病和病症的药剂,在这些疾病和病症中香草素受体的激活发挥作用或涉及到香草素受体的激活,包括环加氧酶-2(COX-2)抑制剂,如特异性COX-2抑制剂,例如,塞来考昔(celecoxib)和罗非考昔(rofecoxib);和非甾体抗炎药(NSAID),例如,乙酰水杨酸和丙酸衍生物;三环抗抑郁药,例如, **Anafranil®**、

Asendin®、**Aventyl®**、**Elavil®**、**Endep®**、**Norfranil®**、**Norpramin®**、**Pamelor®**、**Sinequan®**、**Surmontil®**、**Tipramine®**、**Tofranil®**、**Vivactil®**、

[0283] **Tofranil-PM®**;抗惊厥药,例如,卡马西平(carbamazepine)、奥卡西平(oxcarbazepine)和加巴喷丁(gabapentin);缓激肽B1或B2拮抗剂;以及GABA_B激动剂,例如L-巴氯芬。

[0284] 在某些实施例中,其他治疗剂可以包括例如可用于治疗眼部障碍的其他化合物和抗体。此类药剂的非限制性列表包括类视黄醇X受体激动剂,如维生素A、视黄酸、植烷酸、石胆酸、贝沙罗汀、二十二碳六烯酸、或氟贝沙罗汀。其他另外的治疗剂是眼科用类固醇,如地塞米松、氟轻松、氯替泼诺、二氟泼尼酯、氟甲龙、泼尼松龙、泼尼松、美德松、曲安西龙、倍他米松、利美素龙、或其药学上可接受的盐。另外,其他另外的治疗剂包括用于靶向眼表疾病障碍如干眼病的那些。此类另外的治疗剂的非限制性实例包括 **Xiidra®** (利非昔斯特)、**Restasis®** (环孢菌素)、米诺环素、强力霉素、或其他四环素抗生素。其他实例包括角质层分离剂,例如二硫化硒、水杨酸、乙醇酸等,或其药学上可接受的盐。

[0285] 在某些实施例中,其他治疗剂可以包括例如可用于治疗疼痛的其他化合物。在一个实施例中,具有式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐可以与另外的镇痛剂一起施用。此类镇痛剂可以是NSAID(例如,乙酰水杨酸和丙酸衍生物,例如 **Aleve®**)、阿片样物质或类固醇。

[0286] 化合物的制备

[0287] 应当理解,在以下描述中,仅当所描绘式的取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,此类组合才是被允许的。

[0288] 本领域技术人员还应理解,在下文所述的方法中,中间体化合物的官能团可能需要通过合适的保护基团保护。此类官能团包括羟基、酚、氨基和羧酸。用于羟基或酚的合适保护基团包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如,叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基、经取代的苄基、甲基等。用于氨

基、脞基和胍基的合适保护基团包括叔丁氧基羰基、苄基氧基羰基等。用于羧酸的合适保护基团包括烷基酯、芳基酯或芳基烷基酯。

[0289] 保护基团可以根据标准技术添加或去除,这些标准技术是本领域技术人员熟知的并且如本文所述。保护基团的用途详细地描述于J.F.W.McOmie,“Protective Groups in Organic Chemistry[有机化学中的保护基团]”,Plenum Press[Plenum出版社],伦敦和纽约1973;T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis[格林有机合成中的保护基团]”,第四版,Wiley[威利出版社],纽约2007;P.J.Kocienski,“Protecting Groups[保护基团]”,第三版,Georg Thieme Verlag[格奥尔格蒂梅出版社],斯图加特和纽约2005;以及在“Methoden der organischen Chemie”(Methods of Organic Chemistry)[有机化学方法],Houben Weyl,第4版,第15卷/I,Georg Thieme Verlag[格奥尔格蒂梅出版社],斯图加特1974。

[0290] 保护基团也可以是聚合物树脂,如王氏树脂(Wang resin)或2-氯三苯甲基-氯树脂。

[0291] 以下反应实例说明了制备本披露化合物的方法。应当理解,本领域技术人员将能够通过类似的方法或通过本领域技术人员已知的方法来制造这些化合物。一般来讲,起始组分和试剂可以从以下来源获得,如西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)、兰开斯特合成有限公司(Lancaster Synthesis, Inc.)、五月桥公司(Maybridge)、矩阵科学公司(Matrix Scientific)、TCI公司、美国氟化学公司(Fluorochem USA)、Strem公司、其他商业供应商,或可以根据本领域技术人员已知的来源合成,或根据本披露所述制备。

[0292] 分析方法、材料和仪器

[0293] 除非另有说明,否则使用从商业供应商处收到的试剂和溶剂。除非另有说明,否则在Bruker Avance、Avance III或Avance Neo光谱仪400MHz、Varian Oxford 400MHz或Varian Mercury 300MHz光谱仪上获得质子核磁共振(NMR)光谱。光谱以ppm(δ)给出,并且以赫兹报告偶联常数J。将四甲基硅烷(TMS)用作内标。相对于二甲基亚砜(δ 2.50)、甲醇(δ 3.31)、氯仿(δ 7.26)或NMR光谱数据中所示的其他溶剂,以ppm报告化学位移。将少量干燥样品(2-5mg)溶解于适当的氘代溶剂(1mL)中。化学名称使用来自剑桥软件(CambridgeSoft)的ChemBioDraw Ultra v19生成。

[0294] 使用Waters系统(Acquity UPLC和Micromass ZQ质谱仪)或Agilent-1260Infinity(6120四极杆)收集质谱(ESI-MS);除非另有说明,否则报告的所有质量均为质子化的母离子的m/z。将样品溶解于合适的溶剂如MeCN、DMSO或MeOH中,并且使用自动样品处理器将其直接注入柱中。

[0295] 缩写

[0296] ACN 乙腈

[0297] aq. 水性

[0298] Boc 叔丁基羧基

[0299] br 宽峰

[0300] c 浓度

[0301] CO₂ 二氧化碳

[0302] d 双重峰

- [0303] DAD 二极管阵列检测
- [0304] DBU 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
- [0305] DCE 1,2-二氯乙烷
- [0306] DCM 二氯甲烷
- [0307] dd 双重双重峰
- [0308] de 非对映异构体过量
- [0309] DEA 二乙醇胺
- [0310] DIPEA 二异丙基乙胺
- [0311] DMAP 4-N,N-二甲基氨基吡啶
- [0312] DMA N,N-二甲基乙酰胺
- [0313] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0314] DMSO 二甲基亚砷
- [0315] dppf 1,1'-二茂铁二基(二苯基膦)
- [0316] ds 非对映异构体
- [0317] ELSD 蒸发光散射检测器
- [0318] ee 对映异构体过量
- [0319] ent 对映异构体纯
- [0320] eq 当量
- [0321] EtOAc 乙酸乙酯
- [0322] EtOH 乙醇
- [0323] h 小时
- [0324] H₂ 氢气
- [0325] HCl 盐酸
- [0326] HMDS 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷
- [0327] HPLC 高效液相色谱法
- [0328] IPA 异丙醇
- [0329] K₂CO₃ 碳酸钾
- [0330] KI 碘化钾
- [0331] KOtBu 叔丁醇钾
- [0332] K₃PO₄ 磷酸三钾
- [0333] LC-MS 液相色谱法和质谱法
- [0334] m 多重峰
- [0335] m/z 质荷比
- [0336] MeOH 甲醇
- [0337] Me₃SiCF₃ 三甲基(三氟甲基)硅烷
- [0338] 2-MeTHF 2-甲基四氢呋喃
- [0339] MgSO₄ 硫酸镁
- [0340] min 分钟
- [0341] MnO₂ 二氧化锰

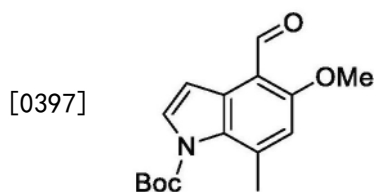
- [0342] MS 质谱法
- [0343] MTBE 甲基叔丁基醚
- [0344] n-BuLi 正丁基锂
- [0345] N₂ 氮气
- [0346] NaBH(OAc)₃ 三乙酰氧基硼氢化钠
- [0347] NaBH₄ 硼氢化钠
- [0348] Na₂CO₃ 碳酸钠
- [0349] NaHCO₃ 碳酸氢钠
- [0350] NaI 碘化钠
- [0351] NaIO₄ 高碘酸钠
- [0352] NaOH 氢氧化钠
- [0353] NaN₃ 叠氮化钠
- [0354] Na₂SO₄ 硫酸钠
- [0355] Na₂S₂O₃ 硫代硫酸钠
- [0356] NH₄Cl 氯化铵
- [0357] NH₄OH 氢氧化铵
- [0358] NH₄(CH₃CO₂) 乙酸铵
- [0359] NMR 核磁共振
- [0360] NP 正相
- [0361] org. 有机
- [0362] p.a. pro分析
- [0363] Pd/C 钯碳
- [0364] PdCl₂(PPh₃)₂ 双(三苯基膦)二氯化钯(II)
- [0365] PdCl₂(dtbpf) [1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0366] Pd₂(dba)₃ 双(二亚苄基丙酮)二钯
- [0367] Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0368] PE 石油醚
- [0369] ppm 百万分率
- [0370] rac 外消旋的
- [0371] RM 反应混合物
- [0372] RP 反相
- [0373] Rt 保留时间
- [0374] RT 室温
- [0375] RuCl₃ 三氯化钌
- [0376] s 单峰
- [0377] sat. 饱和的
- [0378] scCO₂ 超临界二氧化碳
- [0379] SFC 超临界流体色谱法
- [0380] SiO₂ 硅胶

- [0381] soln. 溶液
[0382] t 三重峰
[0383] TBAF 四正丁基氟化铵
[0384] TBS 叔丁基二甲基甲硅烷基
[0385] TBSCl 叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物
[0386] tert-Bu 叔丁基
[0387] TFA 三氟乙酸
[0388] THF 四氢呋喃
[0389] TLC 薄层色谱法
[0390] UPLC 超高效液相色谱法
[0391] wt% 重量百分比
[0392] $Zn(CN)_2$ 氰化锌
[0393] 吡啶环2-位的绝对构型(S)一致地和初步地指定为生物学活性更高的对映异构体。化合物的绝对构型进一步通过选择化合物的X射线晶体学证实。立体化学命名法使用ChemDraw指定。具有化学文摘登记号的化合物购自商业供应商或通过已知方法制备。

[0394] 中间体

[0395] 中间体I-1:

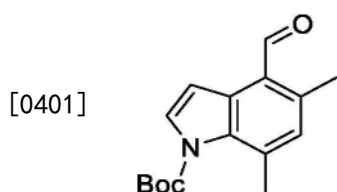
[0396] 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0398] CAS1481631-51-9

[0399] 中间体I-2:

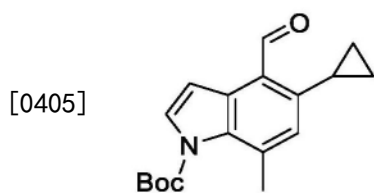
[0400] 4-甲酰基-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0402] CAS1644667-04-8

[0403] 中间体I-3:

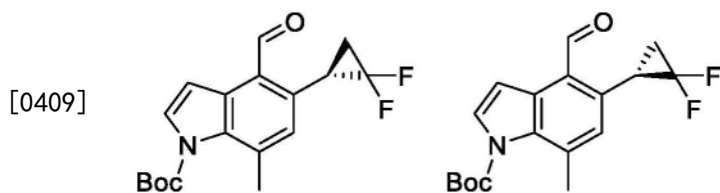
[0404] 5-环丙基-4-甲酰基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



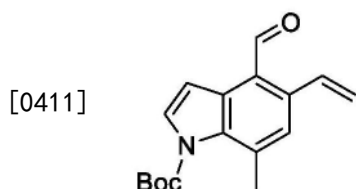
[0406] CAS1628640-27-6

[0407] 中间体I-4和中间体I-5:

[0408] (R)-5-(2,2-二氟环丙基)-4-甲酰基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和(S)-5-(2,2-二氟环丙基)-4-甲酰基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

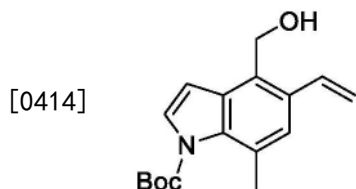


[0410] 步骤1:4-甲酰基-7-甲基-5-乙烯基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-1)



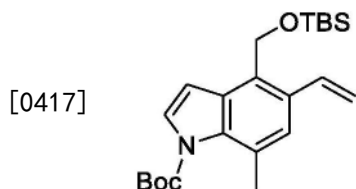
[0412] 向5-溴-4-甲酰基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(CAS 1628640-26-5, 2.0g, 5.913mmol)在IPA(20mL)中的脱气溶液中添加乙烯基四氟硼酸钾(1.58g, 11.82mmol)。将溶液用N₂鼓泡10min,并且然后在N₂气氛下添加TEA(1.5mL, 11.82mmol)。向该溶液中添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(0.24g, 0.295mmol)。将混合物用N₂鼓泡10min并加热至90℃持续16h。将RM浓缩,用水稀释,并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(NP, 6%至8% EtOAc/己烷)纯化。合并含产物的级分并在减压下浓缩,得到呈棕色固体的标题化合物(950mg)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ[ppm] 10.6(s, 1H), 7.65(d, J=4.0Hz, 1H), 7.49(d, J=11.0Hz, 1H), 7.52-7.42(m, 1H), 7.24(d, J=7.2Hz, 1H), 5.65(d, J=17.4Hz, 1H), 5.54(dd, J=11.0, 1.0Hz, 1H), 2.69(s, 3H), 1.64(s, 9H)。

[0413] 步骤2:4-(羟基甲基)-7-甲基-5-乙烯基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-2)



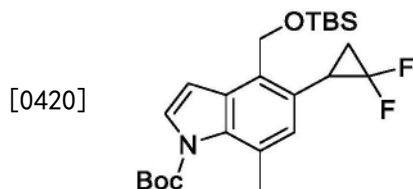
[0415] 在0℃下,向4-甲酰基-7-甲基-5-乙烯基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-1, 950mg, 3.329mmol)在MeOH(5.0mL)中的白色悬浮液中添加NaBH₄(252mg, 6.658mmol),并且将混合物在RT下搅拌1h。将混合物在减压下浓缩,并且将残余物用水稀释。将混合物用EtOAc(3x)萃取。将合并的萃取物在减压下浓缩,得到呈白色固体的标题化合物(920mg)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ[ppm] 7.54(d, J=4.0Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.18, (dd, J=17.4, 11.0Hz, 1H), 6.72(d, J=4.0Hz, 1H), 5.71(dd, J=17.4, 1.0Hz, 1H), 5.35(dd, J=11.0, 1.0Hz, 1H), 4.96(s, 2H), 2.63(s, 3H), 1.64(s, 9H)。

[0416] 步骤3:4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-甲基-5-乙烯基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-3)



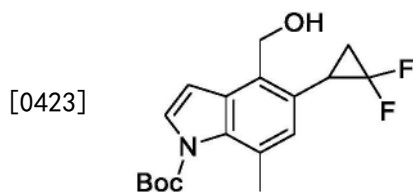
[0418] 向4-(羟基甲基)-7-甲基-5-乙烯基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-2, 900mg, 3.131mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(1.21mL, 9.395mmol)和DMAP(0.11g, 0.939mmol)。将混合物在RT下搅拌30min, 缓慢添加TBSCl(1.41g, 9.395mmol), 并且将混合物在RT下搅拌16h。将RM用水淬灭, 并将所得混合物用EtOAc萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将粗物质通过色谱法(NP, 0%至5% EtOAc/己烷)进行纯化, 得到呈黄色固体的标题产物(900mg)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ [ppm] 7.51(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.27(s, 1H), 7.17, (dd, $J=17.4, 11.0\text{Hz}$, 1H), 6.7(d, 4.0Hz, 1H), 5.63(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 5.30(m, 1H), 4.96(s, 2H), 2.62, (s, 3H), 1.63(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.05(s, 6H)。

[0419] 步骤4: 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(2,2-二氟环丙基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-4)



[0421] 在RT下, 向4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-甲基-5-乙烯基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-3, 900mg, 2.240mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加 Me_3SiCF_3 (4.77mg, 33.61mmol)和NaI(0.743g, 4.48mmol)。将RM在微波中在 120°C 下辐照1h。将混合物用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩, 得到呈淡棕色油状物的标题化合物(950mg)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ [ppm] 7.53(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.92(s, 1H), 6.71, (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 5.02(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.97(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.00-2.95(m, 1H), 2.59, (s, 3H), 1.86-1.80(m, 1H), 1.72-1.68(m, 1H), 1.66(s, 9H), 0.91(s, 9H), 0.10(s, 3H), 0.09(s, 3H)。

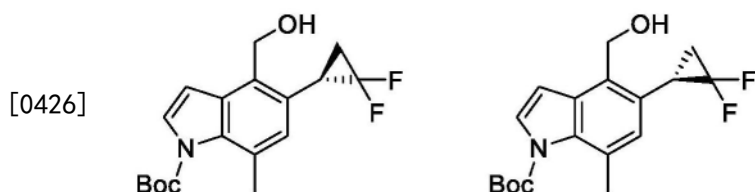
[0422] 步骤-5: 5-(2,2-二氟环丙基)-4-(羟基甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-5)



[0424] 在RT下, 向4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(2,2-二氟环丙基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-4, 950mg, 2.103mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加TBAF(1.0M, 在THF中)(10mL, 10.51mmol)。将RM在RT下搅拌16h。将混合物用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用水、盐水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到外消旋标题化合物。LC-MS方法A-1: $R_t=1.61\text{min}$; MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 335.9$ 。

[0425] 步骤-6: (S)-5-(2,2-二氟环丙基)-4-甲酰基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯和

(R)-5-(2,2-二氟环丙基)-4-甲酰基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-6和中间体I-4-7)



[0427] 对于中间体I-4-6和中间体I-4-7(1.03g)的手性分离:仪器:Agilent1200;柱:Chiralpak IG 250mm x 20mm x 5 μ m;流速:15mL/min;流动相:90% A=己烷,10% B=EtOH:MeOH(1:1)(等度)。

[0428] 峰1:中间体I-4-6。分离出:400mg。方法SFC-16:Rt=5.40/30min,ee 96%。

[0429] 峰2:中间体I-4-7。分离出:420mg。方法SFC-16:Rt=5.93/30min,ee 96%。

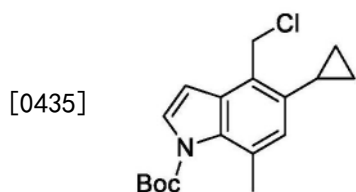
[0430] 步骤7:5-(2,2-二氟环丙基)-4-甲酰基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4)

[0431] 在RT下,向5-(2,2-二氟环丙基)-4-(羟基甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(中间体I-4-6,400mg,1.185mmol)在1,2DCE(10mL)中的溶液中添加MnO₂(4.12g,47.42mmol)。将RM在50 $^{\circ}$ C下搅拌2h,使其冷却至RT并且然后通过Celite[®]过滤并在减压下浓缩。将粗物质通过硅胶柱色谱法(2%至4% EtOAc/己烷)纯化。合并含产物的级分并在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物(313mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ [ppm]10.61(s,1H),7.78(d,J=4.0Hz,1H),7.42(d,J=4.0Hz,1H),7.15(s,1H),3.42-3.36(m,1H),2.66,(s,3H),2.08-2.01(m,1H),1.88-1.85(m,1H),1.66(s,9H)。LC-MS方法A-1:Rt=1.70min;MS m/z[M+H]⁺=336.1。

[0432] 使用中间体I-4-7作为起始材料,根据上文关于中间体I-4描述的方法制备中间体I-5。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ [ppm]10.61(s,1H),7.78(d,J=4.0Hz,1H),7.42(d,J=4.0Hz,1H),7.15(s,1H),3.42-3.34(m,1H),2.66,(s,3H),2.08-2.00(m,1H),1.88-1.85(m,1H),1.66(s,9H)。

[0433] 中间体I-6:

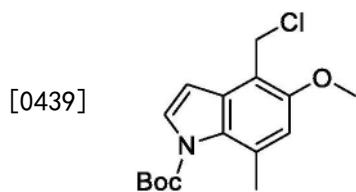
[0434] 4-(氯甲基)-5-环丙基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯



[0436] CAS1644667-08-2

[0437] 中间体I-7:

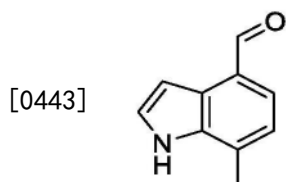
[0438] 4-(氯甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯



[0440] 将氰尿酸氯(189.8mg, 1.029mmol)添加到DCM(20mL)和DMSO(0.1mL)中,并将溶液搅拌10min。缓慢添加4-(羟基甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(CAS1644667-10-6, 500mg, 1.716mmol),并将RM在RT下搅拌2h。将反应用水淬灭,并用DCM萃取三次。将合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下去除溶剂,得到标题化合物(550mg)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ [ppm] 7.57(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.72(s, 1H), 6.62(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.92(s, 2H), 3.91(s, 3H), 2.63(s, 3), 1.62(s, 9H)。

[0441] 中间体I-8:

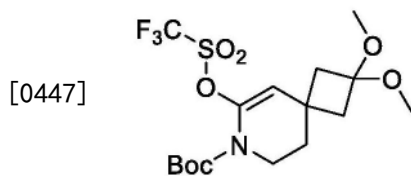
[0442] 7-甲基-1H-吡啶-4-甲醛



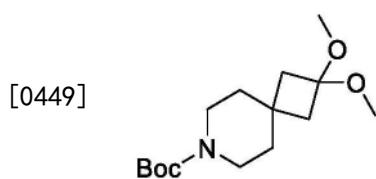
[0444] 将1H-吡啶-4-基-甲醇(CAS#1074-85-7, 100mg, 0.62mmol)和 MnO_2 (216mg, 2.48mmol)在EtOAc(3mL)中的混合物加热至 75°C 过夜。使RM冷却至RT,并且然后通过Celite®过滤,用DCM洗脱。将滤液在减压下浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法(NP, 0%至70% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(79mg)。LC-MS方法C-2: $R_t=0.75\text{min}$, MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=160.1$ 。

[0445] 中间体O-1:

[0446] 2,2-二甲氧基-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



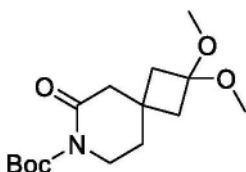
[0448] 步骤1: 2,2-二甲氧基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体O-1-1)



[0450] 将樟脑磺酸(970mg, 4.2mmol)添加到2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(20g, 84mmol)和原甲酸三甲酯(27g, 27mL, 0.25mol)在MeOH中的溶液中。将RM在RT下搅拌60min。添加 NaHCO_3 (7.0g, 84mmol),并在 50°C 下在减压下蒸发大部分MeOH。将残余物在MTBE与水之间分配。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,用活性炭处理,并经Celite®过滤。在 50°C 下在减压下去除滤液的挥发物,得到无色油状物,将其用己烷处理,再次在 50°C 下在减压下去除挥发物,得到呈无色油状物的标题化合物(23.58g)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 3.25-3.19(m, 4H), 3.02(s, 6H), 1.86(s, 4H), 1.46-1.41(m, 4H), 1.38(s, 9H)。

[0451] 步骤2: 2,2-二甲氧基-6-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体O-1-2)

[0452]



[0453] 将 NaIO_4 (38.83g, 181.5mmol) 溶解于水中,并在机械搅拌下添加 RuCl_3 (1.712g, 550 μL , 8.252mmol), 得到橙色溶液;分批添加 NaHCO_3 (6.933g, 82.52mmol) (气体产生)。在以逐滴方式添加2,2-二甲氧基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (23.55g, 82.52mmol) 在EtOAc中的溶液的同时,剧烈搅拌混合物。使用水浴将温度保持低于 31°C 。将RM在RT下剧烈搅拌3h 50min,继续搅拌过夜。将RM用EtOAc稀释并添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10wt%)。将混合物经**Celite®**过滤,并将黑色固体用EtOAc洗涤。将滤液层分离并用盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并在 50°C 下在减压下去除挥发物。

[0454] 将粗产物经硅胶 (220g) 纯化,纯化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne **ISCO®**; 流速150mL/min,洗脱液:在35min内庚烷+5%至35%EtOAc)。合并含产物的级分并在 50°C 下在减压下去除挥发物,得到呈微黄色油状物的标题化合物 (17.26g)。LC-MS方法B-2:Rt=0.87min;MS 300.3[M+H]⁺。

[0455] 步骤3:2,2-二甲氧基-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯 (中间体0-1)

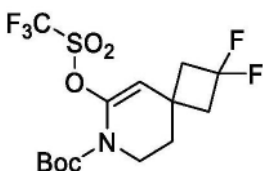
[0456] 将HMDS (12.10g, 15.7mL, 74.95mmol) 在300mL THF中的溶液抽空/用 N_2 回填两次。将溶液冷却到 -75°C ,并以逐滴方式添加n-BuLi (1.6M,在己烷中,46.84mL, 74.95mmol) (放热,不允许温度超过 -65°C)。然后使溶液再冷却至 -75°C 。以逐滴但连续的方式添加中间体0-1-2 (17.26g, 57.65mmol) 在THF (40mL) 中的溶液。将所得黄色溶液在 -75°C 下搅拌150min。然后,以逐滴方式添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (27.81g, 77.83mmol) 在THF (50mL) 中的溶液。去除冷却浴,并将RM搅拌40min。将RM倾倒入1M NaOH水溶液和MTBE的充分搅拌的乳液中。将各层分离并用1M NaOH水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 K_2CO_3 干燥,过滤,并在 50°C 下在减压下去除挥发物,得到微黄色油状物。

[0457] 将粗产物经硅胶 (330g) 纯化,纯化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne **ISCO®**; 在245nm收集+ELSD检测器 (流速200mL/min,洗脱液:庚烷/ Et_3N 99:1+10%至47.2% DCM/ Et_3N 99:1)。合并各级分并在 50°C 下在减压下去除挥发物,得到呈微黄色油状物的标题化合物 (22.37g)。LC-MS方法B-2:Rt=1.25min;MS m/z [M-tertBu+H]⁺=376.2。

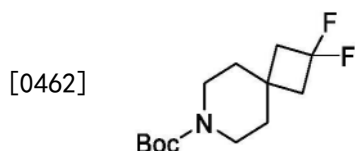
[0458] 中间体0-2:

[0459] 2,2-二氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯

[0460]

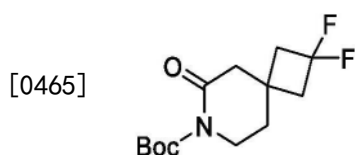


[0461] 步骤1:2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (中间体0-2-1)



[0463] 在0℃下,向2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(350g,1.46mol)在CH₂Cl₂(3.00L)中的溶液中添加DAST(471g,2.93mol,386mL)。将RM在25℃下搅拌48h。在0℃下,将混合物用MeOH(0.70L)稀释,并且然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=100/1至100/5)纯化,得到呈黄色液体的标题化合物(280g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ[ppm]3.39-3.24(m,4H),2.33(t,J=12.6Hz,4H),1.65-1.56(m,4H),1.44(s,9H)。

[0464] 步骤2:2,2-二氟-6-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体0-2-2)



[0466] 在0℃下,向NaIO₄(504g,2.36mol)在H₂O(1.40L)中的溶液中添加RuCl₃(22.2g,107mmol,7.15mL)。然后,在0℃下,将2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体0-2-1,280g,1.07mol)在EtOAc(1.40L)中的溶液滴加到上述混合物中。将混合物暴露于空气中,并在18℃下搅拌16h。将RM过滤并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用10% Na₂S₂O₃水溶液(3x)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得残余物用MTBE稀释并在0℃下搅拌1h。将沉淀的固体滤出并在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(90.0g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ[ppm]3.69-3.58(m,2H),2.64(s,2H),2.47(tt,J=12.2,2.0Hz,4H),1.96(t,J=6.0Hz,2H),1.52(s,9H)。

[0467] 2,2-二氟-6-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体0-2-2)的替代性制备:

[0468] 向NaIO₄(504g,2.36mol)在H₂O(14.7mL)中的溶液中添加RuCl₃(99mg,0.478mmol)。将含有深色固体物质的橙色溶液剧烈搅拌并通过水浴冷却,同时以逐滴方式添加2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体0-2-1,1.25g,4.78mmol)在EtOAc(14.7mL)中的溶液。将RM剧烈搅拌过夜,并且然后用EtOAc和10% Na₂S₂O₃水溶液稀释;将混合物经Celite®过滤并将固体用EtOAc洗涤。将滤液层分离并用盐水洗涤并用EtOAc萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下浓缩,得到呈白色固体的粗标题化合物(1.28g),其不经进一步纯化直接用于下一反应。LC-MS方法B-1:Rt=0.81min;MS m/z[M-tertBu+H]⁺=220.3。

[0469] 步骤3:2,2-二氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-2)

[0470] 在-78℃下在N₂气氛下,向HMDS(39.5g,245mmol,51.3mL)在THF(712mL)中的溶液中添加n-BuLi(2.5M,在己烷中,94.4mL)。然后,将2,2-二氟-6-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体0-2-2,50.0g,181mmol)在THF(142mL)中的溶液滴加到上述混合物中。在-78℃下搅拌2h后,滴加N-苯基-双(三氟甲磺酰胺)(87.6g,245mmol)在THF(258mL)中的溶液。去除冷却浴,并将混合物在25℃下另外搅拌8h。在0℃下,将RM倾倒入充分搅拌的1M NaOH水溶液(300mL)中,并且然后用EtOAc(3x 1.0L)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经

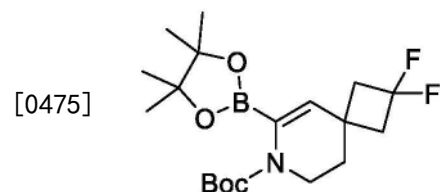
Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得残余物通过RP-HPLC (ACN/水, 0.1% FA条件) 纯化,得到呈黄色液体的标题化合物 (100g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ [ppm] 5.25 (s, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 1.93 (td, $J=2.8, 5.2\text{Hz}$, 2H), 1.50 (s, 9H)。

[0471] 注意:可替代地,2,2-二氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯的粗物质(中间体0-2)可以不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0472] 在 -78°C 下在 N_2 气氛下,向HMDS (83.1g, 514mmol, 107mL) 在2-MeTHF (0.60L) 中的溶液中添加n-BuLi (2.5M, 在己烷中, 79.2mmol, 198mL)。然后,将2,2-二氟-6-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体0-2-2, 105g, 381mmol) 在2-MeTHF (0.40L) 中的溶液滴加到上述溶液中。在 -78°C 下搅拌2h后,滴加N-苯基-双(三氟甲磺酰胺) (183g, 514mmol) 在2-MeTHF (0.40L) 中的溶液。去除冷却浴,并将混合物在 18°C 下另外搅拌18h。在 0°C 下,将RM倾倒入充分搅拌的1M NaOH水溶液中,并且然后用EtOAc (3x) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的粗标题化合物 (315g), 其不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0473] 中间体0-3:

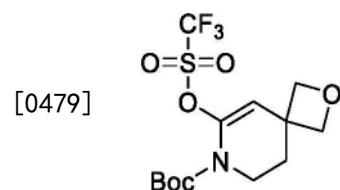
[0474] 2,2-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



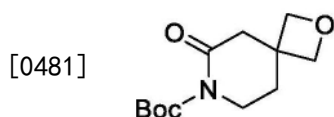
[0476] 将2,2-二氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-2, 7.970g, 19.57mmol)、三苯基膦 (307.9mg, 1.174mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (7.453g, 29.35mmol) 的溶液抽空并用 N_2 回填。添加 K_2CO_3 (325目, 4.056g, 29.35mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (412mg, 587 μmol)。将混合物再次抽空并用 N_2 回填,加热至 90°C ,并在 N_2 气氛下搅拌4h。将RM冷却至RT。将RM用MTBE稀释并将混合物过滤。将固体用MTBE洗涤。将水添加到滤液中并分离各层。将它们用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在 50°C 下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物。将粗物质在硅胶 (220g) 上使用庚烷/EtOAc纯化。合并各级分并在 50°C 下在减压下去除挥发物,得到呈灰白色固体的标题化合物 (5.40g, 含有双(频哪醇根合)二硼,由于NMR信号重叠,其未定量), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS方法B-1: $R_t=1.38\text{min}$; MS m/z [M-Boc+H] $^+=286.3$ 。

[0477] 中间体0-4:

[0478] 6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



[0480] 步骤1:6-氧代-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体0-4-1)



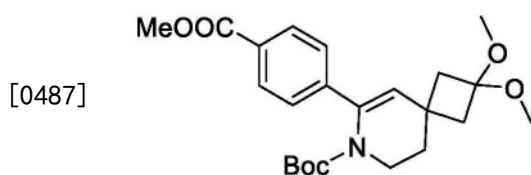
[0482] 将 NaIO_4 (5.18g, 24.2mmol) 溶解于水 (26mL) 中并添加 RuCl_3 (228mg, 1.1mmol)。将混合物剧烈搅拌并通过水浴冷却,同时以逐滴方式添加2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (2.50g, 11.0mmol) 在EtOAc (26mL) 中的溶液。将RM剧烈搅拌过夜,然后用EtOAc稀释并添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10wt%)。将混合物经**Celite®**过滤,并将黑色固体用EtOAc洗涤。将滤液层分离并用盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到灰白色固体,将其与己烷/MTBE 95/5一起研磨。将悬浮液用超声处理并过滤。将固体用己烷/MTBE 95/5洗涤,并在50°C下在减压下干燥,得到标题化合物 (1.86g)。LC-MS方法B-1:Rt=0.46min;MS m/z [M-tertBu+H]⁺=186.1。

[0483] 步骤2:6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-4)

[0484] 将HMDS (261mg, 1.616mmol) 在THF (2.6mL) 中的溶液抽空/用 N_2 回填两次,并冷却至-78°C。以逐滴方式添加n-BuLi (1.6M, 在己烷中, 104mL, 1.616mmol)。将所得澄清且无色的溶液在干冰浴中搅拌5至10min。然后将这种新鲜制备的LiHMDS溶液插管到6-氧代-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体0-4-1, 300mg, 1.243mmol) 在THF (3.7mL) 中的预冷却(-78°C)并脱气的溶液中。将RM搅拌120min。然后,滴加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(((三氟甲基)磺酰基)-甲磺酰胺 (600mg, 1.678mmol) 在THF (1.6mL) 中的溶液。去除冷却浴并将RM搅拌30min,然后在搅拌下倾倒在NaOH水溶液 (c=1.0mol/L) 和MTBE的混合物上。将各层分离并用0.5M NaOH水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 K_2CO_3 干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物,将其在硅胶 (12g) 上通过用含有1%Et₃N的庚烷/EtOAc (9/1至6/1) 洗脱进行纯化。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物,得到呈无色油状物的标题化合物 (464mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.15min;MS m/z [M-H]⁻=372.2。

[0485] 中间体0-5:

[0486] 2,2-二甲氧基-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



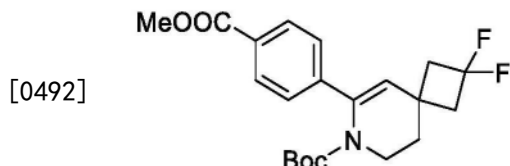
[0488] 将 K_3PO_4 (33.02g, 12.88mL, 155.6mmol) 在水中的溶液添加到2,2-二甲氧基-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-1, 22.37g, 51.85mmol) 和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸 (12.13g, 67.41mmol) 在二噁烷中的溶液中。将剧烈搅拌的乳液抽空/用 N_2 回填两次。添加 PdCl_2 (dtbpf) (1.690g, 2.593mmol), 并将加帽的小瓶在55°C (浴温) 下搅拌65min。继续搅拌另外30min,然后添加另外0.1eq (933mg) (4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸和0.01eq (338mg) PdCl_2 (dtbpf), 并继续搅拌另外30min。

[0489] 将RM在水与EtOAc之间分配。将各层分离并用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到琥珀色油状

物,将该油状物经硅胶(330g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在254/280nm收集+ELSD检测器;流速:200mL/min;洗脱液:在17.2min内庚烷:Et₃N 99:1+5%至22.2% EtOAc)。合并各级分并在50°C下在减压下去除挥发物,得到琥珀色油状物。将该物质溶解于己烷/MTBE 9/1中,并用活性炭处理。将混合物经 Celite® 过滤,并且将炭用己烷/MTBE 9/1 (3x) 洗涤。在50°C下在减压下去除挥发物,得到呈微琥珀色油状物的标题化合物(18.82g),其在静置时固化。LC-MS方法B-2;Rt=1.20min;MS m/z [M+H]⁺=418.4。

[0490] 中间体0-6:

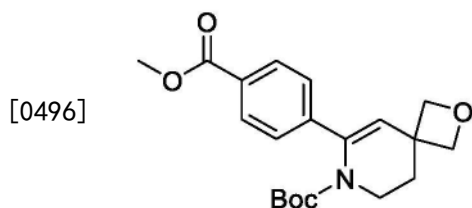
[0491] 2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



[0493] 向粗2,2-二氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-2,155g,380mmol,假定100%转化率)和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(82.1g,456mmol)在二噁烷(1.20L)中的溶液中添加K₃P₄(242g,1.14mol)在H₂O(0.30L)中的溶液 and PdCl₂(dtbpf)(12.4g,19.0mmol)。将混合物在减压下脱气并用N₂吹扫3次,然后在50°C下搅拌12h。将RM在减压下浓缩以去除二噁烷。将残余物用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=100/1至0/100)纯化。将粗产物通过RP-HPLC(ACN/水,0.1% FA条件)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(80.0g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ [ppm] 7.99(d,J=8.4Hz,2H),7.36(d,J=8.4Hz,2H),5.33(s,1H),3.93(s,3H),3.73(td,J=2.8,5.2Hz,2H),2.74-2.62(m,2H),2.56-2.46(m,2H),2.10-1.98(m,2H),1.07(s,9H)。

[0494] 中间体0-7:

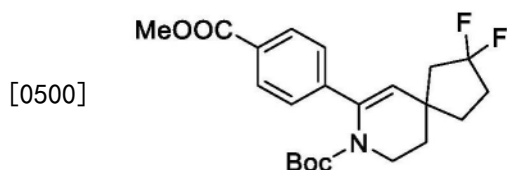
[0495] 6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



[0497] 将6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-4,315mg,0.844mmol)和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(197mg,1.097mmol)溶解于二噁烷(5.6mL)中。添加K₃P₄(537g,2.53mmol)在水(1.5mL)中的溶液。将混合物抽空/用N₂回填。添加PdCl₂(dtbpf)(27.5mg,0.042mg),并将混合物抽空/用N₂回填两次。然后将RM加热至50°C并剧烈搅拌80min。将RM在水与EtOAc之间分配。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到琥珀色油状物,该油状物经硅胶(24g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在280nm收集;洗脱液:在16.3min内添加庚烷+10%至26.3% EtOAc)。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物,得到呈无色油状物的标题化合物(242mg)。LC-MS方法B-1;Rt=1.04min;MS m/z [M-tertBu+H]⁺=304.3。

[0498] 中间体rac-0-8:

[0499] 2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-6-烯-8-甲酸叔丁酯



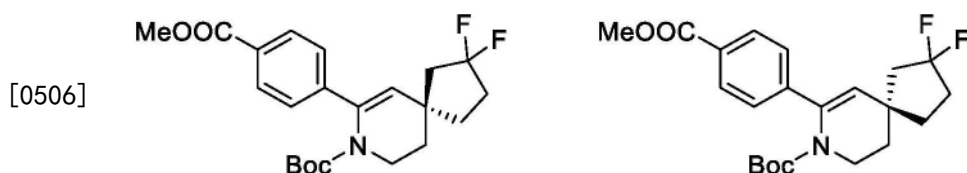
[0501] 使用2-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (CAS#1250994-14-9) 作为起始材料,根据上文关于中间体0-6描述的方法制备中间体rac-0-8。LC-MS方法C-2:Rt=3.09min; MS m/z[M-tertBu+H]⁺=352.1。

[0502] 中间体(+)-0-9:

[0503] (+)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-6-烯-8-甲酸叔丁酯

[0504] 和中间体(-)-0-10:

[0505] (-)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-6-烯-8-甲酸叔丁酯



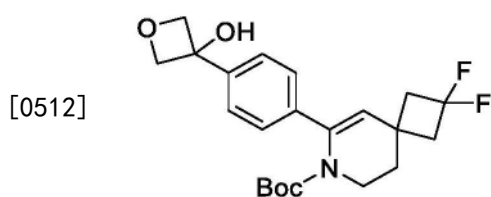
[0507] 对于中间体外rac-0-8 (2.5g) 的SFC手性纯化:仪器Thar 80制备型SFC;柱:Chiralpak IE 21x 250mm 5 μ m;流速:80g/min;共溶剂:在CO₂中的15%1:1MeOH:IPA;检测:300nm;背压设定点:125巴;进样量:17.04mg (在MeOH中14.2mg/mL)。

[0508] 峰1:中间体(+)-0-9,分离出:1.716g。方法SFC-1:Rt=1.14min/5.0min, ee > 99%。比旋光度方法OR1:[α]²⁵@589nm=+5.57° (10.53mg中间体(+)-0-9,在1mL DCM中)。

[0509] 峰2:中间体(-)-0-10,分离出:1.748g。方法SFC-1:Rt=1.36min/5.0min, ee 97%。比旋光度方法OR1:[α]²⁵@589nm=-1.10° (10.018mg中间体(-)-0-10,在1mL DCM中)。

[0510] 中间体0-11:

[0511] 2,2-二氟-6-(4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯

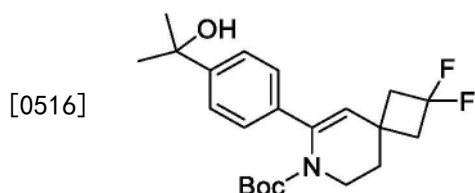


[0513] 将K₃PO₄ (945mg, 369 μ L, 4.454mmol) 在水 (2.63mL) 中的溶液添加到2,2-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯 (中间体0-3, 572mg, 1.485mmol) 和3-(4-溴苯基)氧杂环丁烷-3-醇 (510.2mg, 2.227mmol) 在二噁烷 (9.90mL) 中的溶液中。将充分搅拌的乳液抽空/用N₂回填两次。添加PdCl₂ (dtbpf) (48.4mg, 74.2 μ mol), 将混合物再一次抽空/用N₂回填, 并且然后在50°C下搅拌40min。将RM冷却至RT, 然后在水与EtOAc之间分配。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在50°C下在减压下去除挥发物。得到琥珀色固体。将粗产物吸收进DCM中并在超声浴中悬浮。过滤悬浮液, 并将滤液经硅胶 (24g) 纯化, 纯

化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne ISCO®); 在 257/275nm 收集; 流速: 35mL/min; 洗脱液: 在 18.1min 内庚烷+5% 至 26.4% (EtOAc:MeOH 95:5); 当洗脱出产物时暂停梯度)。合并各级分并在 50℃ 下在减压下去除挥发物, 得到呈琥珀色油状物的标题化合物 (480mg, 含有约 17wt% 频哪醇)。LC-MS 方法 B-1: Rt=1.10min; MS m/z [M+H]⁺=408.4。将产物无需进一步纯化而用于下一步骤。

[0514] 中间体 0-12:

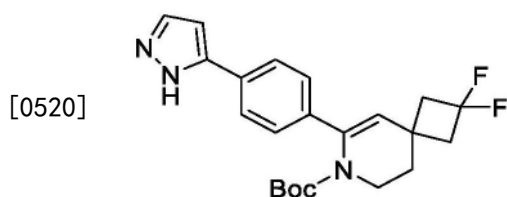
[0515] 2,2-二氟-6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



[0517] 将 K₃PO₄ (945.4mg, 368.7μL, 4.454mmol) 在水 (2.63mL) 中的溶液添加到 2,2-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯 (中间体 0-3, 572mg, 1.485mmol) 和 2-(4-溴苯基)丙-2-醇 (479mg, 2.227mmol) 在二噁烷 (9.90mL) 中的溶液中。将充分搅拌的乳液抽空/用 N₂ 回填两次。添加 PdCl₂ (dtbpf) (48.38mg, 74.24μmol), 将混合物再一次抽空/用 N₂ 回填, 并且然后在 50℃ 下搅拌 50min。将 RM 冷却至 RT, 然后在水与 EtOAc 之间分配。将各层分离并用饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水和 EtOAc 洗涤。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在 50℃ 下在减压下去除挥发物。得到琥珀色固体, 将该固体溶解于 DCM 中并经硅胶 (24g) 纯化, 纯化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne ISCO®); 在 255/270nm 收集; 流速: 35mL/min; 洗脱液: 在 16.1min 内庚烷+5% 至 20.5% EtOAc; 当洗脱出产物时暂停梯度)。合并最纯的级分并在 50℃ 下在减压下去除挥发物, 得到呈微琥珀色油状物的标题化合物 (344mg)。LC-MS 方法 B-1: Rt=1.25min; MS m/z [M-H₂O+H]⁺=376.3; MS m/z [M-tertBu-H₂O+H]⁺=320.2。

[0518] 中间体 0-13:

[0519] 8-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



[0521] 将 K₃PO₄ (826.4mg, 322.3μL, 3.893mmol) 在水 (2.30mL) 中的溶液添加到 2,2-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯 (中间体 0-3, 500mg, 1.298mmol) 和 5-(4-溴苯基)-1H-吡唑 (434.3mg, 1.947mmol) 在二噁烷 (8.65mL) 中的溶液中。将充分搅拌的乳液抽空/用 N₂ 回填两次。添加 PdCl₂ (dtbpf) (42.29mg, 64.89μmol), 将混合物再一次抽空/用 N₂ 回填, 并且然后在 50℃ 下搅拌 40min。将 RM 冷却至 RT, 然后在水与 MTBE 之间分配。将浆料经 Celite® 过滤, 并将滤液转移至分液漏斗。将各层分离并用饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水和 MTBE 洗涤。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在 50℃ 下在减压下去除挥发物。得到琥珀色固体, 将该固体经硅胶 (40g) 纯化, 纯化使

用自动纯化系统 (NP; Teledyne ISCO®; 在254/280nm收集; 流速: 40mL/min; 洗脱液: 在24.0min内庚烷+10%至40% EtOAc)。合并各级分并在50°C下在减压下去除挥发物, 得到呈微黄色油状物的标题化合物 (293mg, 含有约17wt% 频哪醇)。LC-MS方法B-1: Rt=1.25min; MS m/z [M-tertBu+H]⁺ = 346.2。

[0522] 中间体0-14:

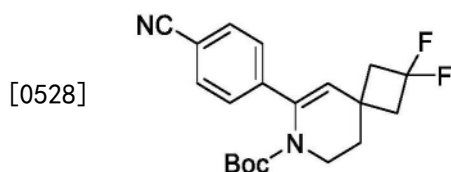
[0523] 6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



[0525] 将K₃PO₄ (661.1mg, 257.9μL, 3.115mmol) 在水 (1.84mL) 中的溶液添加到2,2-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯 (中间体0-3, 400mg, 1.038mmol) 和1-(4-溴苯基)-1H-吡唑 (347.4mg, 1.557mmol) 在二噁烷 (6.92mL) 中的溶液中。将充分搅拌的乳液抽空/用N₂回填两次。添加PdCl₂ (dtbpf) (33.83mg, 51.91μmol), 将混合物再一次抽空/用N₂回填, 并且然后在50°C下搅拌50min。将RM冷却至RT, 然后在水与MTBE之间分配。将浆料经Celite®过滤, 并将滤液转移至分液漏斗。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在50°C下在减压下去除挥发物。得到琥珀色固体, 将该固体溶解于DCM中并经硅胶 (24g) 纯化, 纯化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne ISCO®; 在278/254nm收集; 流速: 35mL/min; 洗脱液: 在15.4min内庚烷+5%至12.7% EtOAc)。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物, 得到呈微黄色油状物的标题化合物 (234mg)。LC-MS方法B-1: Rt=1.35min; MS m/z [M-tertBu+H]⁺ = 346.2。

[0526] 中间体0-15:

[0527] 6-(4-氰基苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯

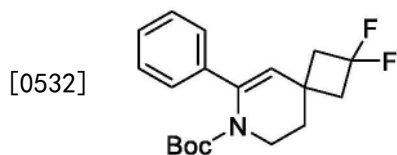


[0529] 将K₃PO₄ (1.157g, 451.2μL, 5.451mmol) 在水 (3.22mL) 中的溶液添加到2,2-二氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯 (中间体0-3, 700mg, 1.817mmol) 和4-溴苯甲腈 (496.1mg, 2.725mmol) 在二噁烷 (12.11mL) 中的溶液中。将充分搅拌的乳液抽空/用N₂回填两次。添加PdCl₂ (dtbpf) (59.21mg, 90.85μmol), 将混合物再一次抽空/用N₂回填, 并且然后在50°C下搅拌50min。将RM冷却至RT, 然后在水与MTBE之间分配。将浆料经Celite®过滤, 并将滤液转移至分液漏斗。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在50°C下在减压下去除挥发物。得到琥珀色固体。将该物质吸收进己烷中并过滤。在50°C下在减压下去除滤液的挥发物, 得到琥珀色油状物, 将该油状物经硅胶 (40g) 纯化, 纯化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne ISCO®; 在245/284nm收集; 流速: 40mL/min; 洗脱液: 在15.5min内庚烷+

5%至16.6% EtOAc)。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物,得到呈微黄色油状物的标题化合物(363mg),其在静置时固化。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.84-7.77 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.02 (s, 9H)。

[0530] 中间体0-16:

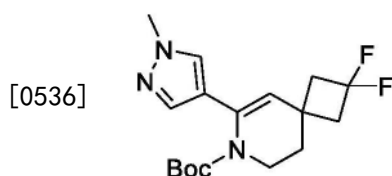
[0531] 2,2-二氟-6-苯基-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



[0533] 将K₃PO₄ (843mg, 328.8μL, 3.971mmol) 在水 (2.30mL) 中的溶液添加到中间体0-3 (510mg, 1.324mmol) 和溴苯 (353.3mg, 2.250mmol) 在二噁烷 (8.65mL) 中的溶液中。将充分搅拌的乳液抽空/用N₂回填两次。添加PdCl₂ (dtbpf) (43.14mg, 66.19μmol), 将混合物再一次抽空/用N₂回填, 并且然后在50°C下搅拌90min。将RM冷却至RT, 然后在水与MTBE之间分配。将浆料经Celite®过滤, 并将滤液转移至分液漏斗。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在50°C下在减压下去除挥发物。得到琥珀色油状物。将粗产物溶解于DCM中并经硅胶 (24g) 纯化, 纯化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne ISCO®; 在245/282nm收集; 流速: 35mL/min; 洗脱液: 在12.7min内庚烷+0%至6.4% EtOAc)。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物, 得到呈微黄色油状物的标题化合物 (274mg)。LC-MS方法B-1: Rt=1.47min; MS m/z [M-tertBu+H]⁺=280.1。

[0534] 中间体0-17:

[0535] 2,2-二氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯



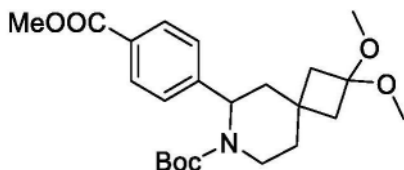
[0537] 将K₃PO₄ (763.6mg, 297.8μL, 3.598mmol) 在水 (2.13mL) 中的溶液添加到中间体0-3 (462mg, 1.199mmol) 和4-溴-1-苯基-1H-吡唑 (290mg, 1.799mmol) 在二噁烷 (7.99mL) 中的溶液中。将充分搅拌的乳液抽空/用N₂回填两次。添加PdCl₂ (dtbpf) (39.08mg, 59.96μmol), 将混合物再一次抽空/用N₂回填, 并且然后在50°C下搅拌90min。将RM冷却至RT, 然后在水与MTBE之间分配。将浆料经Celite®过滤, 并将滤液转移至分液漏斗。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在50°C下在减压下去除挥发物。得到琥珀色固体, 将该固体溶解于DCM/己烷中并经硅胶 (24g) 纯化, 纯化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne ISCO®; 在278/254nm收集; 流速: 35mL/min; 洗脱液: 在15.4min内庚烷+5%至12.7% EtOAc)。合并最纯的级分, 并在50°C下在减压下去除挥发物。将残余物与己烷和DCM一起研磨, 再次在50°C下在减压下去除挥发物, 得到呈琥珀色晶体的标题化合物 (138mg)。LC-MS方法B-1: Rt=1.06min; MS m/z [M+H]⁺=340.3。

[0538] 中间体rac-B-1:

[0539] (RS)-2,2-二甲氧基-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁

酯

[0540]

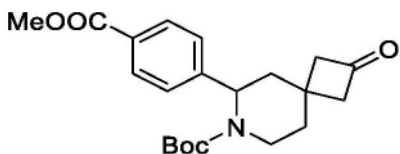


[0541] 将2,2-二甲氧基-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-5,18.8g,45.0mmol)在EtOH/THF中的溶液置于N₂气氛下。添加Pd/C(2.40g,10wt%,2.25mmol),并将RM在H₂气氛(气囊)下搅拌120min。将RM用N₂冲洗并用DCM洗涤。将悬浮液经Celite®过滤并用DCM(3x)漂洗。在50℃下在减压下去除滤液的挥发物,得到无色油状物,将该无色油状物经硅胶(330g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®);在240/254nm收集;流速:200mL/min;洗脱液:在19.6min内庚烷:Et₃N(99:1)+5%至16.8% EtOAc)。合并各级分并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈无色粘性油状物的标题化合物(15.68g)。LC-MS方法B-2;Rt=1.18min;MS m/z[M+H]⁺=420.4。

[0542] 中间体rac-B-2:

[0543] (RS)-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[0544]



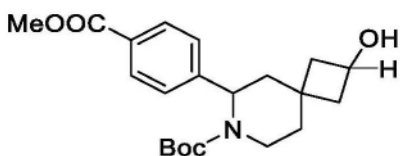
[0545] 将2M HCl水溶液(46.72mL,93.44mmol)添加到2,2-二甲氧基-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-1,15.68g,37.38mmol)在THF中的溶液中。将RM在RT下搅拌90min。继续搅拌3h。将RM用MTBE和盐水稀释。将分离的层用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈白色粘性发泡体的标题化合物(12.81g),将该发泡体不经进一步纯化而使用。LC-MS方法B-2;Rt=1.03min;MS m/z[M+H]⁺=374.3。

[0546] 中间体ds-rac-B-3:

[0547] 2-羟基-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[0548] (外消旋混合物;4种立体异构体)

[0549]

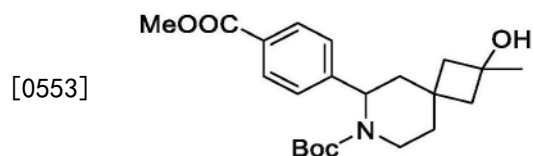


[0550] 将NaBH₄(243mg,6.43mmol)添加到6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-2,4.80g,12.9mmol)在MeOH中的0℃冷却的溶液中。将RM在RT下在冰浴中搅拌20min。将RM用1M HCl水溶液淬灭,添加EtOAc和另外的水,并且分离各层。将各层用1M HCl水溶液、盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到无色油状物,将该油状物经硅胶(120g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®);在246/254nm收集;流速:85mL/min;洗脱液:在20min内庚烷+10%至60% EtOAc)。合并纯级分并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(4.55mg,55:45非对映异构体混合物)。LC-MS方法B-1;Rt=

1.04min;MS m/z $[M-Boc+H]^+ = 276.3$ 。

[0551] 中间体ds-rac-B-4:

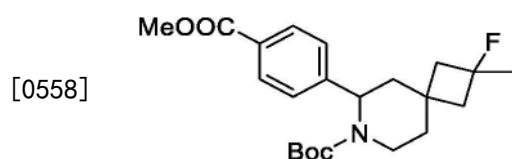
[0552] 2-羟基-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯
(外消旋混合物;4种立体异构体)



[0554] 将6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体 rac-B-2, 1.57g, 4.20mmol)在THF中的溶液置于 N_2 气氛下并冷却至 $-78^\circ C$ 。以逐滴方式添加甲基氯化镁(3M,在THF中,3.08mL,9.25mmol)。然后使RM达到 $-20^\circ C$,然后将RM倾倒入1M HCl水溶液和MTBE的充分搅拌的乳液中。然后,将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在 $50^\circ C$ 下在减压下去除挥发物,得到无色油状物。将粗产物经硅胶(40g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在243/254nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在20.2min内DCM+0%至32.2% MTBE)。合并纯级分并在 $50^\circ C$ 下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(1.54g,68:32非对映异构体混合物)。LC-MS方法B-3:Rt=5.19/5.29min(68%和32%面积);MS m/z $[M-tertBu+H]^+ = 334.2$ 。

[0555] 中间体ds-rac-B-5:

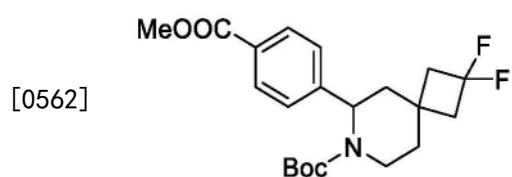
[0556] 2-氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯
[0557] (外消旋混合物;4种立体异构体)



[0559] 将2-羟基-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体ds-rac-B-4,402mg,1.03mmol)在DCM中的溶液冷却至 $-78^\circ C$ 。以逐滴方式添加DAST(266mg,218 μ L,1.65mmol)。使RM温热至 $0^\circ C$ 并将混合物搅拌30min。小心并分批将RM倾倒入充分搅拌的饱和 $NaHCO_3$ 溶液中;分离各层并用DCM(2x)洗涤水层。将合并的有机层经 K_2CO_3 干燥,过滤,并在 $50^\circ C$ 下在减压下去除挥发物,得到无色油状物。将粗产物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在246/254nm收集;流速:35mL/min;洗脱液:在15.6min内庚烷+1%至12% EtOAc)。合并纯级分并在 $50^\circ C$ 下在减压下去除挥发物,得到呈无色油状物的标题化合物(具有未知组成的非对映异构体混合物)(362g)。LC-MS方法B-1:Rt=1.30min,MS m/z $[M+H]^+ = 392.5$, $[M-tertBu+H]^+ = 336.5$ 。

[0560] 中间体rac-B-6:

[0561] (RS)-2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



[0563] 非手性氢化:

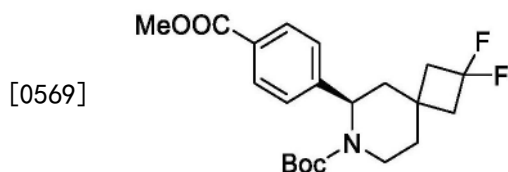
[0564] 在N₂气氛下,向化合物2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-6,26.6g,67.6mmol)在THF(130mL)和EtOH(130mL)中的溶液中添加Pd/C(2.70g,10wt%)。将悬浮液在减压下脱气并且用H₂吹扫几次。将混合物在25℃下在H₂(15psi)下搅拌1.5h。将RM过滤,并将滤液在减压下浓缩,得到呈白色固体的粗制标题化合物(26.3g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ [ppm] 8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.24(d,J=8.0Hz,2H),5.42(br d,J=5.2Hz,1H),4.24-4.15(m,1H),3.90(s,3H),3.07-2.97(m,1H),2.40-2.27(m,3H),2.10(dd,J=6.4,14.0Hz,1H),1.96-1.81(m,1H),1.77-1.68(m,3H),1.39(s,9H)。

[0565] 用(S,S)-iPr-DuPhos进行手性氢化:

[0566] 向在N₂气氛下在手套箱中的圆底烧瓶中装入Rh(COD)₂BF₄(331mg;4mol%,CAS 35138-22-8)和(S,S)-iPr-DuPhos(344mg;4mol%,CAS147253-69-8),随后装入六氟-IPA(8mL;CAS 920-66-1,用N₂脱气,经4Å分子筛干燥过夜)。将混合物在RT下搅拌1h,并且然后添加到在手套箱中在高压釜中的2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-6,8.0g,20.33mmol)中,随后添加六氟-IPA(32mL)。将RM用N₂脱气,并且然后在H₂气氛(15巴)下在60℃下氢化16-18h。将RM冷却至环境温度,得到粗制(S)-2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(70%和87% ee;两个不同的批次)的溶液。

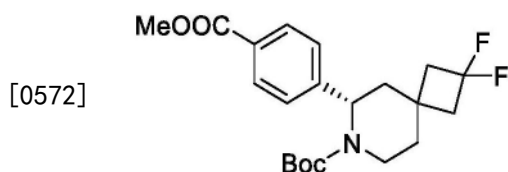
[0567] 中间体(+)-B-7:

[0568] (R)-2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



[0570] 和中间体(-)-B-8:

[0571] (S)-2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



[0573] 通过手性制备型SFC对粗制外消旋2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-6,32g)进行手性分离:

[0574] 制备型分离方法:

[0575] 仪器:Waters SFC prep 350;柱:REGIS(S,S)WHELK-01(250mm x 50mm,10μm);流动相:A为CO₂并且B为EtOH(0.1% NH₄OH);梯度:B 35%;流速:200mL/min;背压:100巴;柱温:35℃;波长:220nm;循环时间:约3.85min;样品制备:将化合物溶解于约300mL MeOH和DCM中;进样:18mL/进样。

[0576] 峰1:最初从柱中洗脱出中间体(+)-B-7。回收量12.5g。

[0577] 峰2:其次从柱中洗脱出中间体(-)-B-8。回收量13.1g。

[0578] 分析方法:

[0579] 仪器:Agilent-1260;柱:(S,S)Whelk-01 50x 4.6mm I.D.,3.5 μ m;流动相:相A为CO₂,并且相B为MeOH(0.05% DEA);梯度洗脱:在A中的B从5%至40%;流速:3mL/min;检测器:DAD;柱温:35 $^{\circ}$ C;背压:100巴

[0580] 峰1:中间体(+)-B-7Rt=0.887min;>99% ee。比旋光度方法OR2:[α]²⁵@589nm=+49.1 $^{\circ}$ (11.5mg中间体(+)-B-7,在1.1mL DCM中)。

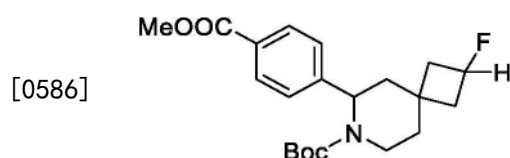
[0581] ¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄) δ [ppm]8.01(d,J=8.44Hz,2H),7.35(d,J=8.08Hz,2H),5.42(br d,J=4.52Hz,1H),4.17(dt,J=13.88,3.56Hz,1H),3.90(s,3H),3.12(ddd,J=14.00,10.44,5.36Hz,1H),2.48-2.27(m,3H),2.12(dd,J=14.04,6.48Hz,1H),2.02-1.91(m,1H),1.79-1.68(m,3H),1.40(s,9H)。

[0582] 峰2:中间体(-)-B-8Rt=1.205min;>99% ee。比旋光度方法OR2:[α]²⁵@589nm=-49.1 $^{\circ}$ (11.1mg中间体(-)-B-8,在1.1mL DCM中)。

[0583] ¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄) δ [ppm]8.01(d,J=8.44Hz,2H),7.34(d,J=8.20Hz,2H),5.42(br d,J=4.64Hz,1H),4.17(dt,J=13.92,3.56Hz,1H),3.90(s,3H),3.12(ddd,J=14.00,10.40,5.44Hz,1H),2.49-2.28(m,3H),2.12(dd,J=14.08,6.48Hz,1H),1.97(tdd,J=13.68,13.68,10.00,3.68Hz,1H),1.40(s,9H),1.78-1.67(m,3H)。

[0584] 中间体ds-rac-B-9:

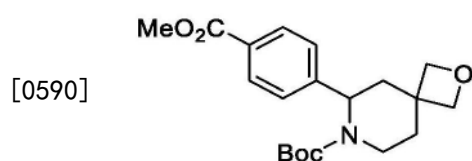
[0585] 2-氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(外消旋混合物;4种立体异构体)



[0587] 将2-羟基-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体ds-rac-B-3,556mg,1.48mmol)和2,6-二甲基吡啶(793mg,858 μ L,7.40mmol)在无水DCM(5.5mL)中的溶液冷却至-78 $^{\circ}$ C。以逐滴方式添加三氟甲磺酸酐(836mg,500 μ L,2.96mmol)。去除冷却浴,并将RM搅拌20min。将RM在MTBE与1M HCl水溶液之间分配;将各层分离并用1M HCl水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到橙色油状物。将该物质溶解于DCM(5mL)中,并且添加TBAF(2.96mL的1M在THF中的溶液,2.96mmol)。将RM在RT下搅拌60min。将RM在水与MTBE之间分配。将各层分离并用水(2x)、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物。将粗产物经硅胶(24g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO[®]);在241/254nm收集;流速:35mL/min,洗脱液:在21.4min内庚烷+1%至15% EtOAc)。合并纯级分并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到作为55:45非对映异构体混合物的标题化合物(284mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.30min;MS m/z[M+H]⁺=378.3。

[0588] 中间体rac-B-10:

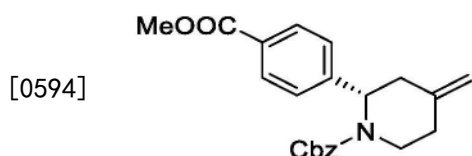
[0589] (RS)-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



[0591] 将6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-7, 236mg, 0.657mmol)在EtOH(4mL)/THF(0.5mL)中的溶液置于N₂气氛下。添加Pd/C(69.9mg, 10wt%, 0.066mmol), 并将RM在H₂气氛(气囊)下搅拌60min。将RM用N₂吹扫并经Celite®过滤。将催化剂用DCM(3x)洗涤。将滤液在50℃下在减压下蒸发至干燥, 得到呈无色油状物的标题化合物(228mg), 将在静置时固化。LC-MS方法B-1: Rt=1.02min; MS m/z [M+H]⁺=362.2。

[0592] 中间体B-11:

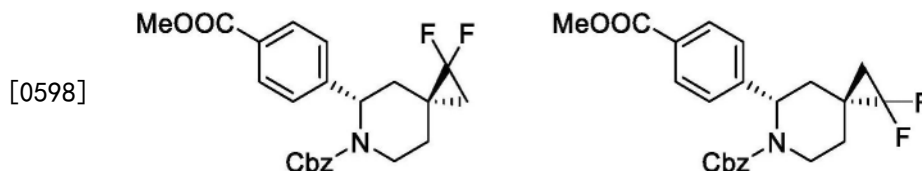
[0593] (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-亚甲基哌啶-1-甲酸苄酯



[0595] 在0℃下, 向甲基三苯基磷碘化物(990mg, 2.45mmol)在无水THF(5mL)中的搅拌着的白色悬浮液中添加KOtBu在THF中的1.0M溶液(2.45mL, 2.45mmol), 并将所得黄色混合物在0℃下搅拌30min。然后, 在0℃下, 将(S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(CAS2408761-20-4, 300mg, 0.816mmol)在THF(5mL)中的溶液添加到该混合物中。去除冰浴, 并将混合物在RT下搅拌2h。将混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(2x 25mL)萃取。将合并的有机相合并, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。将粗残余物经硅胶(12g)纯化, 纯化使用自动纯化系统(NP; 庚烷/EtOAc)。将含产物的级分合并, 并浓缩, 提供呈粘性黄色固体的标题化合物(130mg)。LC-MS方法A-1: Rt=1.65min; MS m/z [M+H]⁺=366.0。

[0596] 中间体B-12和中间体B-13:

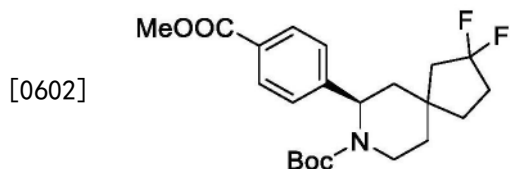
[0597] (3S, 5S)-1,1-二氟-5-(4-(甲氧基羰基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸苄酯和(3R, 5S)-1,1-二氟-5-(4-(甲氧基羰基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸苄酯



[0599] 向中间体B-11(130mg, 0.355mmol)在无水THF(1mL)中的搅拌溶液中添加三甲基(三氟甲基)硅烷(253mg, 1.778mmol)和NaI(27mg, 0.177mmol), 并将混合物在120℃下加热1h。将反应用水(10mL)淬灭并用EtOAc(2x 25mL)萃取。将有机相合并, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下去除溶剂。将非对映异构体的粗混合物经硅胶纯化, 纯化使用自动纯化系统(NP; 庚烷/EtOAc)。合并纯级分并在减压下去除挥发物, 得到作为约10:1混合物的标题化合物(105mg)。LC-MS方法A-1: Rt=1.64min; MS m/z=416.0[M+H]⁺。

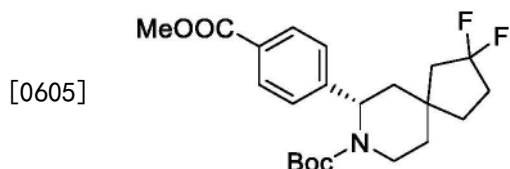
[0600] 中间体(+)-B-14(+):

[0601] (5S, 7R)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯或(5R, 7R)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[0603] 和中间体(-)-B-15(+):

[0604] (5S,7S)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯或(5R,7S)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[0606] (+)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-6-烯-8-甲酸叔丁酯(中间体(+)-0-9)的氢化提供中间体(+)-B-14(+)和中间体(-)-B-15(+):向在帕尔压力瓶中的中间体(+)-0-9(510mg,1.25mmol)在THF(10mL)和EtOH(15mL)中的溶液中添加Pd/C(湿形式50wt%,66.6mg,10wt%,0.0626mmol)。在H₂气氛下在45psi下进行氢化2至3h。滤出固体并用EtOH(含有约5%水)漂洗/洗涤。将滤液在减压下浓缩并在减压下干燥,得到呈白色固体的标题化合物的粗制非对映异构体混合物。LC-MS方法C-3:Rt=1.28min;MS m/z[M-tertBu+H]⁺=354.3。

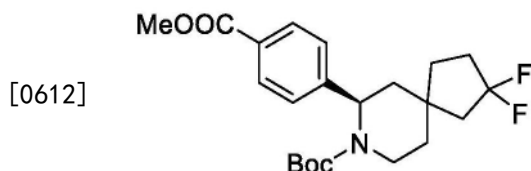
[0607] 使用SFC手性分离方法进行非对映异构体分离。仪器:Thar 80制备型SFC;柱:(S,S)Whelk-01 21x 250mm 5μm;流速:80g/min;共溶剂:在CO₂中的20%1:1MeOH:IPA;检测:270nm;背压设定:125巴;进样量:78mg(在9:1MeOH/DCM中15.6mg/mL)。

[0608] 峰1:中间体(+)-B-14(+),分离出:320mg。白色固体。方法SFC-2:Rt=1.32min,ee>99%。比旋光度方法OR-1:[α]²⁵_{589nm}=+49.1°(10.914mg中间体(+)-B-14(+),在1mL MeOH中)。

[0609] 峰2:中间体(-)-B-15(+),分离出:146mg。白色固体。方法SFC-2:Rt=1.71min,ee>99%。比旋光度方法OR-1:[α]²⁵_{589nm}=-44.2°(10.696mg中间体(-)-B-15(+),在1mL MeOH中)。

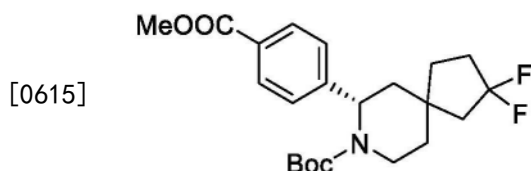
[0610] 中间体(+)-B-16(-):

[0611] (5S,7R)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯或(5R,7R)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[0613] 和中间体(-)-B-17(-):

[0614] (5S,7S)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯或(5R,7S)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯



[0616] 根据上文关于中间体 (+)-0-9 描述的方法, 进行 (-)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-6-烯-8-甲酸叔丁酯(中间体 (-)-0-10, 500mg, 1.23mmol) 的氢化, 得到中间体 (+)-B-16 (-) 和中间体 (-)-B-17 (-) 的混合物。LC-MS 方法 C-3: $R_t = 1.28\text{min}$; MS $m/z [M-\text{tertBu}+H]^+ = 354.3$ 。

[0617] 使用 SFC 手性分离方法进行非对映异构体分离。仪器: Thar 80 制备型 SFC; 柱: (S, S) Whelk-01 21x 250mm 5 μm ; 流速: 80g/min; 共溶剂: 在 CO_2 中的 25% 1:1 MeOH: IPA; 检测: 270nm; 背压设定: 125巴; 进样量: 88.2mg (在 9:1 MeOH/DCM 中 14.7mg/mL)。

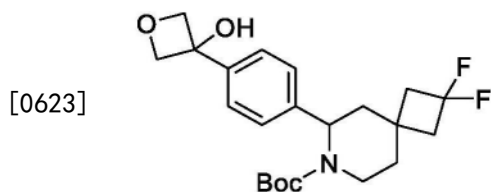
[0618] 峰 1: 中间体 (+)-B-16 (-), 分离出: 149mg。白色固体。方法 SFC-2: $R_t = 1.30\text{min}$, ee > 99%。比旋光度方法 OR-1: $[\alpha]^{25}_{589\text{nm}} = +44.5^\circ$ (8.550mg 中间体 (+)-B-16 (-), 在 1mL MeOH 中)。

[0619] 峰 2: 中间体 (-)-B-17 (-), 分离出: 330mg。白色固体。方法 SFC-2: $R_t = 1.73\text{min}/5.0\text{min}$, ee > 99%。比旋光度方法 OR-1: $[\alpha]^{25}_{589\text{nm}} = -51.3^\circ$ (10.230mg 中间体 (-)-Boc-P-17 (-), 在 1mL MeOH 中)。

[0620] 类似于 (S)-2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体 (-)-B-8), 在此将具有负旋光度的 Boc-哌啶衍生物初步指定为 (S)-构型的苄基-胺。将具有正旋光度的 Boc-哌啶衍生物指定为 (R)-构型的苄基-胺。

[0621] 中间体 rac-B-18:

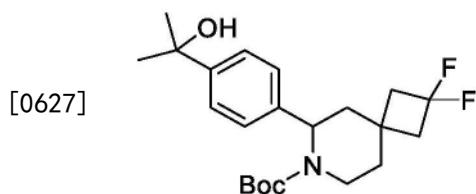
[0622] (RS)-2,2-二氟-6-(4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



[0624] 将 2,2-二氟-6-(4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体 0-11, 480mg, 83wt%, 978 μmol) 在 EtOH (10mL) 和 THF (0.5mL) 中的溶液置于 N_2 气氛下。添加 Pd/C (104.1mg, 10wt%, 97.78 μmol), 并且然后将 RM 在 H_2 气氛(气囊)下搅拌 60min。将 RM 用 N_2 吹扫并经 Celite® 过滤。将催化剂用 DCM (3x) 洗涤。在 50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除滤液的挥发物, 得到无色油状物。将粗产物经硅胶 (24g) 纯化, 纯化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne ISCO®; 在 238/221nm、稍后在 354nm 收集+使用 ELSD 检测器; 流速: 35mL/min; 洗脱液: 在 22.1min 内庚烷+5% 至 24% (EtOAc:MeOH 95:5)。合并各级分并在 50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除挥发物, 得到呈无色油状物的标题化合物 (370mg)。LC-MS 方法 B-1: $R_t = 1.12\text{min}$ 。MS $m/z [M+H]^+ = 410.4$, $[M-\text{tertBu}+H]^+ = 354.3$ 。

[0625] 中间体 rac-B-19:

[0626] (RS)-2,2-二氟-6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

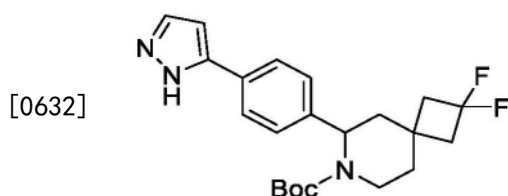


[0628] 将2,2-二氟-6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-12,344.0mg,874.3 μ mol)在EtOH(10.0mL)和THF(0.50mL)中的溶液置于N₂气氛下。添加Pd/C(93.04mg,10wt%,87.43 μ mol),并且然后将RM在H₂气氛(气囊)下搅拌60min。

[0629] 将RM用N₂吹扫并经**Celite®**过滤。将催化剂用DCM洗涤3x。在50°C下在减压下去除滤液的挥发物,得到无色油状物,将该油状物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne **ISCO®**);在235/256nm收集+使用ELSD检测器;流速:30mL/min;洗脱液:在17.9min内庚烷+2%至22.6% EtOAc)。合并最纯的级分并在50°C下在减压下去除挥发物,得到呈无色油状物的标题化合物(258mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.24min;MS m/z[M-tertBu-H₂O+H]⁺=322.3。

[0630] 中间体rac-B-20:

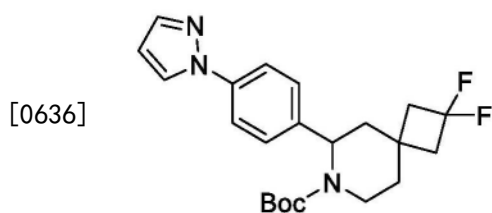
[0631] (RS)-6-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



[0633] 将6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-13,293.0mg,83wt%,605.8 μ mol)在EtOH(7.0mL)中的溶液置于N₂气氛下。添加Pd/C(64.47mg,10wt%,60.58 μ mol),并且然后将RM在H₂气氛(气囊)下搅拌75min,添加另外的Pd/C(65mg,10wt%)。继续搅拌另外4h。将RM用N₂吹扫并经**Celite®**过滤。将固体用DCM(3x)漂洗。在50°C下在减压下去除滤液的挥发物,得到无色油状物,将其用己烷处理。在50°C下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物。将粗产物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne **ISCO®**);在257/280nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在20.4min内庚烷+5%至34.7% EtOAc)。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物,得到呈无色油状物的标题化合物(249mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.24min;MS m/z[M+H]⁺=404.2,[M-tertBu+H]⁺=348.2。

[0634] 中间体rac-B-21:

[0635] (RS)-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

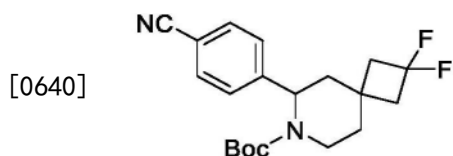


[0637] 将6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-14,233.0mg,580.4 μ mol)在EtOH(7.0mL)中的溶液置于N₂气氛下。添加Pd/C

(61.76mg, 10wt%, 58.04 μ mol), 并且然后将RM在H₂气氛(气囊)下搅拌75min。将RM用N₂吹扫并经**Celite**®过滤。将固体用DCM(3x)漂洗, 在50℃下在减压下去除滤液的挥发物, 将所得粗制油状物用己烷处理并再次去除溶剂, 得到呈白色固体的标题化合物(370mg)。LC-MS方法B-1: Rt=1.28min; MS m/z [M-tertBu+H]⁺=348.3。

[0638] 中间体rac-B-22:

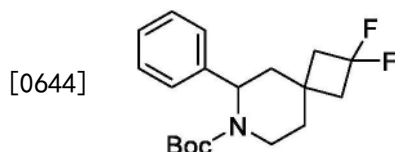
[0639] (RS)-6-(4-氰基苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



[0641] 将6-(4-氰基苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-15, 335.0mg, 929.5 μ mol)在EtOAc(15.0mL)中的溶液置于N₂气氛下。添加Pd/C(98.92mg, 10wt%, 92.95 μ mol), 并且然后将RM在H₂气氛(气囊)下搅拌60min。将RM用N₂吹扫, 经**Celite**®过滤, 将固体用DCM(3x)漂洗。在50℃下在减压下去除滤液的挥发物, 得到无色油状物, 将该油状物经硅胶(12g)纯化, 纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne **ISCO**®; 在245/254nm收集; 流速: 30mL/min; 洗脱液: 在11.2min内庚烷+5%至19% EtOAc)。合并纯级分并在50℃下在减压下去除挥发物, 得到呈无色油状物的标题化合物(259mg)。LC-MS方法B-1: Rt=1.24min; MS m/z [M-Boc+H]⁺=263.3。

[0642] 中间体rac-B-23:

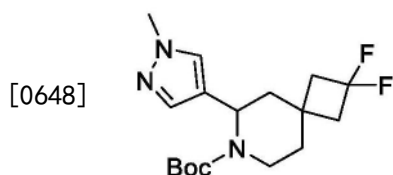
[0643] (RS)-2,2-二氟-6-苯基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



[0645] 将2,2-二氟-6-苯基-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯(中间体0-16, 274.0mg, 817.0 μ mol)在EtOH(7.0mL)中的溶液置于N₂气氛下。添加Pd/C(86.94mg, 10wt%, 81.70 μ mol), 并且然后将RM在H₂气氛(气囊)下搅拌90min。将RM用N₂吹扫并经**Celite**®过滤。将固体用DCM(3x)漂洗。在50℃下在减压下去除滤液的挥发物, 得到无色油状物, 将其与己烷一起研磨并干燥。将粗产物经硅胶(12g)纯化, 纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne **ISCO**®; 在254nm收集+ELSD检测器; 流速: 30mL/min; 洗脱液: 在12.3min内庚烷+0%至7.4% EtOAc)。合并纯级分并在50℃下在减压下去除挥发物, 得到呈无色油状物的标题化合物(242mg)。LC-MS方法B-1: Rt=1.44min; MS m/z [M+H]⁺=338.3。

[0646] 中间体rac-B-24:

[0647] (RS)-2,2-二氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

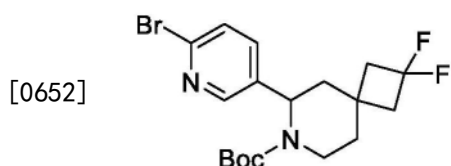


[0649] 将2,2-二氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-5-烯-7-甲酸叔丁酯

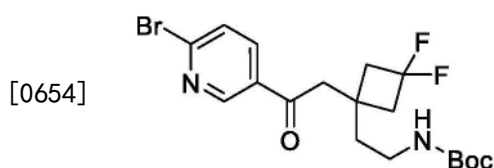
(中间体0-17, 137.0mg, 403.7 μ mol) 在EtOH (5.0mL) 中的溶液置于N₂气氛下。添加Pd/C (42.96mg, 10wt%, 40.37 μ mol), 并且然后将RM在H₂气氛(气囊)下搅拌过夜, 将RM用N₂吹扫并经**Celite**®过滤。将固体用EtOH(3x)漂洗。在50°C下在减压下去除滤液的挥发物, 得到灰色油状物。将残余物溶解于EtOH(4mL)中, 置于N₂气氛下并添加Pd/C(80mg, 10wt%)。然后将RM在H₂气氛(气囊)下搅拌24h。将RM用N₂吹扫并经**Celite**®过滤。将固体用DCM(3x)漂洗。在50°C下在减压下去除滤液的挥发物。将残余物用己烷处理, 并且在50°C下在减压下去除挥发物, 得到无色油状物, 该油状物经硅胶(12g)纯化, 纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne **ISCO**®; 在257/280nm收集; 流速: 30mL/min; 洗脱液: 在33.3min内庚烷+10%至90% EtOAc)。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物, 用己烷/DCM处理, 再次在50°C下去除溶剂, 得到呈无色油状物的标题化合物。LC-MS方法B-1: Rt=1.08min; MS m/z [M+H]⁺ = 342.4。

[0650] 中间体rac-B-25:

[0651] (RS)-6-(6-溴吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯



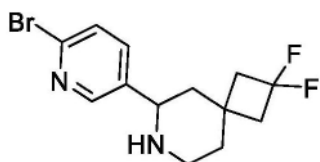
[0653] 步骤1: (2-(1-(2-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟-环丁基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体rac-B-25-1)



[0655] 将2-溴-5-碘吡啶(3.403g, 11.99mmol)在THF(30.0mL)中的溶液抽空/用N₂回填两次, 并冷却至-30°C。滴加异丙基氯化镁氯化锂复合物的THF溶液(1.30M, 9.40mL, 12.26mmol), 并且然后将RM在-30°C和-25°C之间搅拌90min。在单独的烧瓶中, 将2,2-二氟-6-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体0-2-2, 1.50g, 5.45mmol)溶解于THF(15.0mL)中, 抽空并用N₂回填两次, 并冷却至-78°C。通过套管使用N₂正压添加上述新鲜制备的格利雅溶液。将所得黄色溶液在-78°C下搅拌20min。使温度升至-25°C, 然后将RM倾倒入NH₄Cl水溶液(10wt%)和TBME的充分搅拌的混合物中。将各层分离并用盐水和TBME洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在50°C下在减压下去除挥发物。将残余物经硅胶(80g)纯化, 纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne **ISCO**®; 在245/275nm收集; 流速: 60mL/min; 洗脱液: 在27.4min内庚烷+5%至30% EtOAc)。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物, 得到呈黄色油状物的标题化合物(1.88g)。LC-MS方法B-6: Rt=1.23min; MS m/z [M-H]⁻ = 430.9/433.0。

[0656] 步骤2: 6-(6-溴吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷(中间体rac-B-25-2)

[0657]



[0658] 将TFA(9.0mL)添加到(2-(1-(2-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代乙基)-3,3-二氟-环丁基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体rac-B-25-1,1.880g,87.5wt%,3.797mmol)在DCM(27.0mL)中的溶液中。将RM在RT下搅拌1h。在50℃下在减压下去除挥发物。将残余物在DCM与饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将分离的水层用DCM洗涤两次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物。将残余物溶解于EtOH(15.0mL)中,并将所得溶液冷却至0℃-5℃。经10min的时间段分两部分添加NaBH₄(287.2mg,7.593mmol)。将RM在冰浴中搅拌另外50min。将RM小心地倾倒入EtOAc和水的充分搅拌的混合物中。将分离的层用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物。将残余物溶解于DCM中并经硅胶(40g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne ISCO®;在254/268nm收集;流速:40mL/min;洗脱液:在18.8min内庚烷+10%至77.5%{EtOAc/MeOH=95/5})。合并纯级分并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈白色晶体的标题化合物(1.02g)。LC-MS方法B-6;Rt=0.31min;MS m/z[M+H]⁺=317.0/318.9。

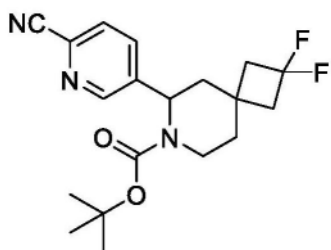
[0659] 步骤3:6-(6-溴吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-25)

[0660] 将三乙胺(493.1mg,679μL,4.873mmol)和二碳酸二叔丁酯(930.6mg,4.264mmol)添加到6-(6-溴吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷(中间体rac-B-25-2,966.0mg,3.046mmol)在DCM(10.0mL)中的溶液中,并将RM搅拌过夜。在50℃下在减压下去除挥发物。得到黄色油状物,将该油状物经硅胶(40g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne ISCO®;在254/272nm收集;流速:40mL/min;洗脱液:在18.3min内庚烷+3.0%至20.4% EtOAc)。合并纯级分并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈无色油状物的标题化合物(1.27g)。LC-MS方法B-6;Rt=1.30min;MS m/z[M+H]⁺=417.0/419.1。

[0661] 中间体rac-B-26:

[0662] (RS)-6-(6-氰基吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[0663]

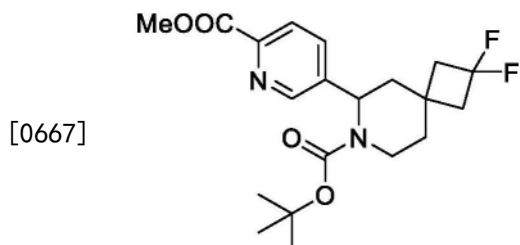


[0664] 将6-(6-溴吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-25,300mg,718.9μmol)、Zn(CN)₂(50.65mg,431.4μmol)、锌粉(5.640mg,1.231μmol,86.27μmol)和dppf(15.94mg,28.76μmol)在DMA(2.3mL)中的混合物置于小瓶中,并抽空/用N₂回填两次。添加Pd₂(dba)₃(12.99mg,14.38μmol),并将混合物再一次抽空/用N₂回填。将加帽的小瓶在105℃下搅拌70min。将RM冷却至RT并在TBME与水之间分配。将各层分离并用水、盐水和TBME洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物。将

残余物经硅胶 (24g) 纯化, 纯化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne ISCO®; 在245/270nm收集; 流速: 35mL/min; 洗脱液: 在17.8min内庚烷+5%至30% EtOAc)。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物, 得到呈无色油状物的标题化合物 (250mg)。LC-MS方法B-6: Rt = 1.10min; MS m/z $[M+H]^+ = 364.1$ 。

[0665] 中间体rac-B-27:

[0666] (RS)-2,2-二氟-6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

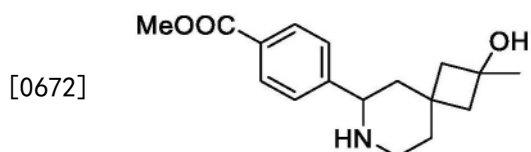


[0668] 将6-(6-溴吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体 rac-B-25, 504.0mg, 1.208mmol)、一氧化碳-钼(6:1; 318.9mg, 1.208mmol)和四氟硼酸三叔丁基磷(70.08mg, 241.6 μ mol)在ACN(4.90mL)和MeOH(1.23mL)中的混合物置于小瓶中, 并抽空/用N₂回填两次。添加反式-双(乙酰基)双[2-[双(2-甲基苯基)膦基]苄基]二钯(II) (56.62mg, 60.39 μ mol)和DBU(275.8mg, 273.1 μ L, 1.812mmol), 并将混合物再一次抽空/用N₂回填。将加帽的小瓶在75°C下加热21h, 然后在RT下继续搅拌约2天。将RM在TBME与水之间分配, 将各层分离并用水、盐水和TBME洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在50°C下在减压下去除挥发物。将残余物经硅胶(24g)纯化, 纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne ISCO®; 在245/270nm收集; 流速: 35mL/min; 洗脱液: 在21.7min内庚烷+10%至50% EtOAc)。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物, 得到呈灰白色固体的标题化合物(345.0mg)。LC-MS方法B-6: Rt = 1.08min; MS m/z $[M+H]^+ = 397.2$ 。

[0669] 中间体rac-P-1和中间体rac-P-2:

[0670] 4-(2-羟基-2-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯

[0671] (分离的外消旋非对映异构体; 各自2种立体异构体的2种混合物)



[0673] 将2-羟基-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体ds-rac-B-4, 400mg, 1.03mmol)溶解于在二噁烷中的4M HCl(5mL)中。将RM在RT下搅拌50min, 然后倾倒入4M NaOH水溶液(5.5mL)、冰和DCM的充分搅拌的混合物中。分离各层, 并用DCM(3x)洗涤水层。将合并的有机层经K₂CO₃干燥, 过滤, 并在50°C下在减压下去除挥发物。将粗产物经硅胶(24g)纯化, 纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne ISCO®; 在235/254nm收集; 流速: 35mL/min; 洗脱液: 在21.4min内DCM+0至7.6(MeOH: 水性NH₄OH 25% 9:1))。将分离的外消旋非对映异构体的纯级分合并, 并在50°C下在减压下去除挥发物, 得到标题化合物:

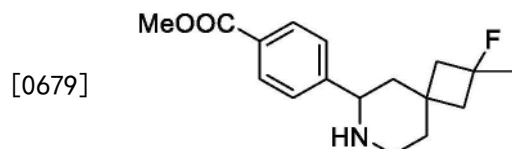
[0674] 中间体rac-P-1首先从柱上洗脱,为白色固体(62mg)。LC-MS方法B-4:Rt=0.59min;MS m/z[M+H]⁺=290.1。

[0675] 中间体rac-P-2其次从柱上洗脱,为白色固体(144mg)。LC-MS方法B-4:Rt=0.75min;MS m/z[M+H]⁺=290.1。

[0676] 中间体rac-P-3和中间体rac-P-4:

[0677] 4-(2-氟-2-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯

[0678] (分离的外消旋非对映异构体;各自2种立体异构体的2种混合物)



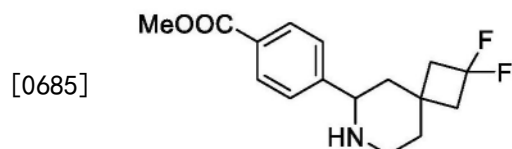
[0680] 将TFA(1.5mL)添加到2-氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体ds-rac-B-5,535mg,1.37mmol)在DCM(4.5mL)中的溶液中。将RM在RT下搅拌45min,用DCE稀释,并在50℃下在减压下去除挥发物。将残余物在DCM与Na₂CO₃水溶液(10wt%)之间分配,分离各层并用DCM(2x)洗涤水层。将合并的有机层经K₂CO₃干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物。将粗产物经硅胶(24g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在235/254nm收集;流速:35mL/min;洗脱液:在25min内庚烷+25%至80%(EtOAc:MeOH 95:5)。将分离的外消旋非对映异构体的纯级分合并,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到标题化合物:

[0681] 中间体rac-P-3首先从柱上洗脱,为微黄色油状物(119mg)。LC-MS方法B-4:Rt=0.82min;MS m/z[M+H]⁺=292.2。

[0682] 中间体rac-P-4其次从柱上洗脱,为白色固体(227mg)。LC-MS方法B-4:Rt=0.86min;MS m/z[M+H]⁺=292.2。

[0683] 中间体rac-P-5:

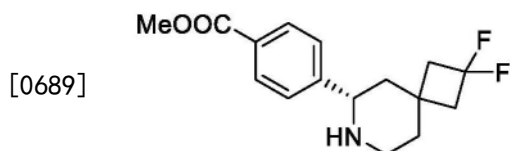
[0684] (RS)-4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯



[0686] 将TFA(3mL)添加到2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-6,917mg,2.32mmol)在DCM(9mL)中的溶液中。将RM在RT下搅拌30min,并且然后用DCE稀释。将挥发物在减压下去除。将残余物在DCM与饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将分离的水层用DCM(3x)萃取,并将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于己烷中,并在50℃下在减压下浓缩,得到呈无色固体的标题化合物(684mg),其不经进一步纯化直接使用。LC-MS方法B-1:Rt=0.47min;MS m/z[M+H]⁺=296.3。

[0687] 中间体P-6:

[0688] (S)-4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯



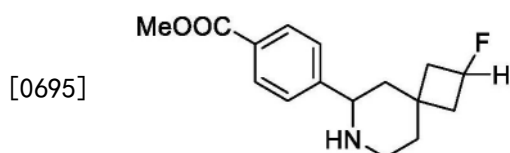
[0690] 将TFA(70.7mL)添加到(S)-2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体(-)-B-8,20.8g,52.6mmol)在DCM(212mL)中的溶液中。将RM在RT下搅拌60min。在50℃下在减压下去除挥发物。将残余物溶解于DCM中并将饱和NaHCO₃水溶液分批添加到充分搅拌的混合物中。

[0691] 分离各层并用DCM(3x)洗涤水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到粘性暗黄色固体,将该固体经硅胶(220g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;TeledyneISCO®;在234/254nm收集;流速:150mL/min;洗脱液:在33.7min内DCM+0%至8% MeOH)。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,与DCM/己烷一起研磨,并且再次在50℃下在减压下去除溶剂,得到呈浅黄色固体的标题化合物(12.79g)。LC-MS方法B-1;Rt=0.45min;MS m/z[M+H]⁺=296.3。

[0692] 中间体rac-P-7和中间体rac-P-8:

[0693] 4-(2-氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯

[0694] (分离的外消旋非对映异构体;各自2种立体异构体的2种混合物)



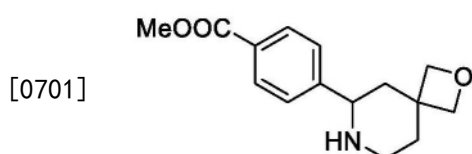
[0696] 将TFA(1mL)添加到2-氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺-[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体ds-rac-B-9,370mg,980μmol)在DCM(3mL)中的溶液中。将RM在RT下搅拌30min,用DCE稀释,并在50℃下在减压下去除挥发物。将残余物在DCM与Na₂CO₃水溶液(10wt%)之间分配。分离各层并用DCM(2x)洗涤水层。将合并的有机层经K₂CO₃干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物,将该油状物经硅胶(24g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;TeledyneISCO®;在235/254nm收集;流速:35mL/min;洗脱液:在22.6min内庚烷+25%至77.3%(EtOAc:MeOH/95:5)。将分离的外消旋非对映异构体的纯级分合并,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到标题化合物:

[0697] 中间体rac-P-7首先从柱上洗脱,为无色油状物(112mg)。LC-MS方法B-1;Rt=0.34min;MS m/z[M+H]⁺=278.2。

[0698] 中间体rac-P-8其次从柱上洗脱,为微黄色油状物(139mg)。LC-MS方法B-1;Rt=0.44min;MS m/z[M+H]⁺=278.3。

[0699] 中间体rac-P-9:

[0700] (RS)-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯

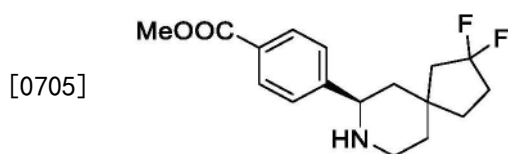


[0702] 将TFA(0.6mL)添加到6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-

甲酸叔丁酯(中间体rac-B-10, 226mg, 0.625mmol)在DCM(1.8mL)中的溶液中并将RM搅拌50min。将RM用DCE稀释并蒸发至干。将残余物在DCM与饱和NaHCO₃水溶液之间分配;分离各层并用DCM(3x)洗涤水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到琥珀色油状物,将该油状物溶解并通过制备型TLC(MERCK 1.05744.0001, PLC硅胶60F254, 0.5mm;洗脱液:DCM/(MeOH:NH₄OH 25%9:1)88/12进行纯化。将主带从板上刮下。将硅胶/化合物混合物悬浮于DCM/(MeOH:NH₄OH 25%9:1)85/15中,用超声进行处理并过滤。将残余物用DCM/(MeOH:NH₄OH 25%9:1)85/15洗涤。在50°C下在减压下去除滤液的挥发物,得到呈白色蓬松固体的标题化合物(153mg)。LC-MS方法B-5:Rt=0.47min;MS m/z[M+H]⁺=262.1。

[0703] 中间体P-10:

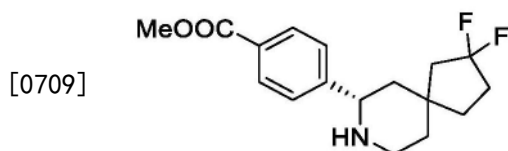
[0704] 4-((5S,7R)-2,2-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸甲酯或4-((5R,7R)-2,2-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸甲酯



[0706] 使用中间体(+)-B-14(+),根据下文关于中间体P-11描述的方法制备以其HCl盐形式的中间体P-10。LC-MS方法C-1:Rt=1.02min;MS m/z[M+H]⁺=310.1。

[0707] 中间体P-11:

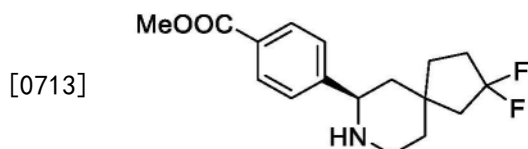
[0708] 4-((5S,7S)-2,2-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸甲酯或4-((5R,7S)-2,2-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸甲酯



[0710] 向在1,4-二噁烷(0.5mL)中的中间体(-)-B-15(+)(65mg,0.159mmol)中缓慢添加HCl溶液(4M,在1,4-二噁烷中,0.79mL,3.18mmol)。将混合物搅拌约2至3h,并且然后在减压下浓缩。将残余物保持在减压下过夜,得到呈白色固体的以其HCl盐形式的粗标题化合物,其不经进一步纯化直接用于下一步骤。LC-MS方法C-1:Rt=1.03min;MS m/z[M+H]⁺=310.1。

[0711] 中间体P-12:

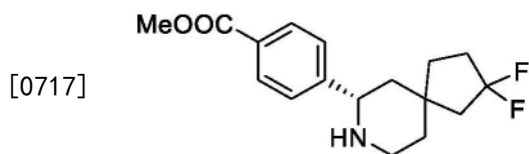
[0712] 4-((5S,7R)-2,2-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸甲酯或4-((5R,7R)-2,2-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸甲酯



[0714] 使用中间体(+)-B-16(-),根据上文关于中间体P-11描述的方法制备以其HCl盐形式的中间体P-12。LC-MS方法C-1:Rt=1.03min;MS m/z[M+H]⁺=310.1。

[0715] 中间体P-13:

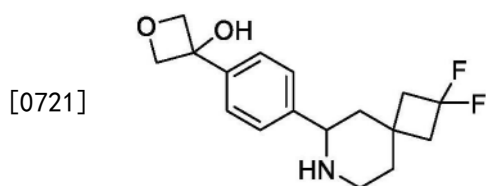
[0716] 4-((5S,7S)-2,2-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸甲酯或4-((5R,7S)-2,2-二氟-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸甲酯



[0718] 使用中间体(-)-B-17(-),根据上文关于中间体P-11描述的方法制备以其HCl盐形式的中间体P-13.LC-MS方法C-1:Rt=1.02min;MS m/z[M+H]⁺=310.1。

[0719] 中间体rac-P-14:

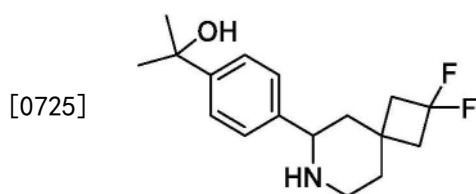
[0720] (RS)-3-(4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯基)氧杂环丁烷-3-醇



[0722] 将TFA(1.50mL)添加到2,2-二氟-6-(4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-18,370.0mg,903.6μmol)在DCM(6.0mL)中的溶液中。将RM在RT下搅拌15min。将RM倾倒入充分搅拌的Na₂CO₃水溶液(10wt%)中,分离各层,并用DCM(3x)洗涤水层。将合并的有机层经K₂CO₃干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到灰白色固体,将该固体经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在218/262nm收集+ELSD检测器;流速:30mL/min;洗脱液:在18.1min内DCM+0至9.1(EtOH:NH₄OH 25%9:1)。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈白色固体的标题化合物(235mg)。LC-MS方法B-1:Rt=0.21min;MS m/z[M+H]⁺=310.3。

[0723] 中间体rac-P-15:

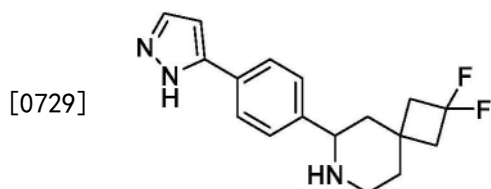
[0724] (RS)-2-(4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯基)丙-2-醇



[0726] 将2,2-二氟-6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-19,256.0mg,647.3μmol)溶解于在二噁烷中的4M HCl(3.0mL)中。将RM在RT下搅拌15min。将RM倾倒入水和DCM的充分搅拌的乳液中。随后,将混合物用固体Na₂CO₃小心地碱化并分离各层。用DCM(3x)洗涤水层。将合并的有机层经K₂CO₃干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物,将该油状物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在220/254nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在19.7min内DCM+0%至9.9%(EtOH:NH₄OH 25%9:1)。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈无色油状物的标题化合物(149mg)。LC-MS方法B-1:Rt=0.39min;MS m/z[M+H]⁺=296.2。

[0727] 中间体rac-P-16:

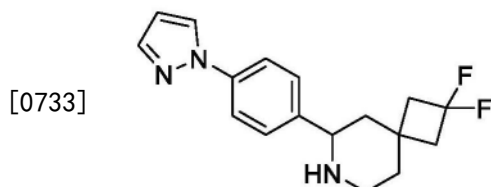
[0728] (RS)-6-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷



[0730] 将TFA (1.0mL) 添加到6-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-20, 249.0mg, 约95wt%, 586.3 μ mol) 在DCM(3.0mL) 中的溶液中。将RM在RT下搅拌15min, 并且然后倾倒入充分搅拌的Na₂CO₃水溶液(10wt%) 中。分离各层并用DCM(3x) 洗涤水层。将合并的有机层经K₂CO₃干燥, 过滤, 并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物, 得到无色油状物, 将该油状物经硅胶(12g) 纯化, 纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne ISCO[®]); 在254/280nm收集; 流速: 30mL/min; 洗脱液: 在17.3min内DCM+0%至12.3% (EtOH:NH₄OH 25%9:1)。合并纯级分, 并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物, 得到呈白色发泡体的标题化合物(163mg)。LC-MS方法B-1: Rt=0.42min; MS m/z [M+H]⁺=304.2。

[0731] 中间体rac-P-17:

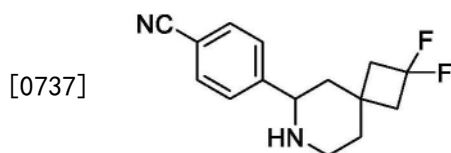
[0732] (RS)-6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷



[0734] 将TFA (1.0mL) 添加到6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-21, 226.0mg, 560.1 μ mol) 在DCM(3.0mL) 中的溶液中。将RM在RT下搅拌30min, 然后倾倒入充分搅拌的Na₂CO₃水溶液(10wt%) 中。分离各层并用DCM(3x) 洗涤水层。将合并的有机层经K₂CO₃干燥, 过滤, 并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物, 得到无色油状物, 将该油状物经硅胶(12g) 纯化, 纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne ISCO[®]); 在256/280nm收集; 流速: 30mL/min; 洗脱液: 在10min内DCM+0%至10% (EtOH:NH₄OH 25%9:1)。合并纯级分, 并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物, 得到呈白色固体的标题化合物(159mg)。LC-MS方法B-1: Rt=0.46min; MS m/z [M+H]⁺=304.3。

[0735] 中间体rac-P-18:

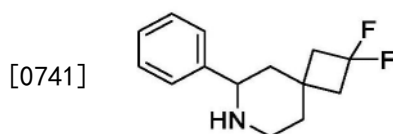
[0736] (RS)-4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲腈



[0738] 将TFA (1.0mL) 添加到6-(4-氰基苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-22, 276.0mg, 95wt%, 723.5 μ mol) 在DCM(3.0mL) 中的溶液中。将RM在RT下搅拌30min。将RM倾倒入充分搅拌的Na₂CO₃水溶液(10wt%) 中。随后, 分离各层并用DCM(3x) 洗涤水层。将合并的有机层经K₂CO₃干燥, 过滤, 并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物, 与DCM/己烷一起研磨, 再次在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除溶剂, 得到呈白色固体的标题化合物(188mg)。LC-MS方法B-1: Rt=0.27min; MS m/z [M+H]⁺=263.1。

[0739] 中间体rac-P-19:

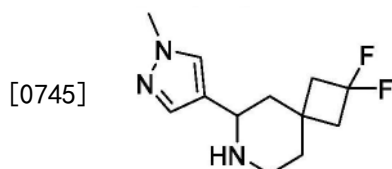
[0740] (RS)-2,2-二氟-6-苯基-7-氮杂螺[3.5]壬烷



[0742] 将TFA(0.75mL)添加到2,2-二氟-6-苯基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-23,242.0mg,95wt%,681.4 μ mol)在DCM(2.25mL)中的溶液中。将RM在RT下搅拌30min,然后倾倒入充分搅拌的Na₂CO₃水溶液(10wt%)中。随后,分离各层并用DCM(3x)洗涤水层。将合并的有机层经K₂CO₃干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到无色油状物,将该油状物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在215/254nm收集,但由于低UV活性收集所有级分;流速:30mL/min;洗脱液:在9.9min内DCM+0%至6.6%(EtOH:NH₄OH 25%9:1)。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,用己烷处理并再次在50℃下在减压下去除溶剂,得到呈浅黄色液体的标题化合物(137mg)。LC-MS方法B-1:Rt=0.28min;MS m/z[M+H]⁺=238.3。

[0743] 中间体rac-P-20:

[0744] (RS)-2,2-二氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷

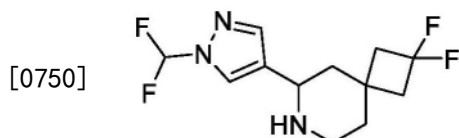


[0746] 将TFA(0.50mL)添加到2,2-二氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间体rac-B-24,127.0mg,372.0 μ mol)在DCM(1.5mL)中的溶液中。将RM在RT下搅拌40min。将RM倾倒入充分搅拌的Na₂CO₃水溶液(10wt%)中。随后,分离各层,并用DCM(3x)洗涤水层。将合并的有机层经K₂CO₃干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈浅黄色油状物的标题化合物(90mg),该油状物不经进一步纯化用于下一步骤。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ [ppm]7.51(s,1H),7.30(s,1H),3.76(s,3H),3.44(dd,J=11.4,2.5Hz,1H),2.88(m,1H),2.61-2.51(m,1H),2.48-2.36(m,2H),2.30(m,2H),2.12-2.02(br s,1H),1.78-1.72(m,1H),1.58-1.41(m,3H)。

[0747] 下列中间体rac-P 21至rac P-26由中间体0-3和适当的芳基溴化物合成,并通过使用以上关于中间体描述的进行类似方法进行偶联、催化氢化和Boc-脱保护的合成顺序。

[0748] 中间体rac-P-21:

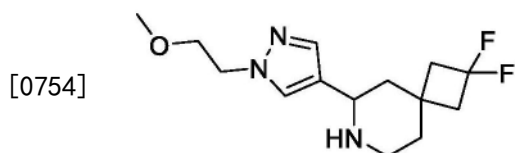
[0749] (RS)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷



[0751] LC-MS方法B-7:Rt=1.26min;MS m/z[M+H]⁺=278.1。

[0752] 中间体rac-P-22:

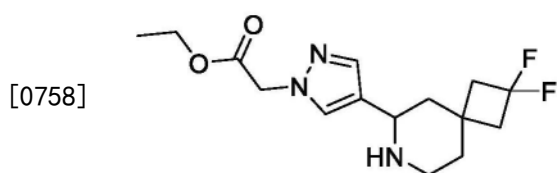
[0753] (RS)-2,2-二氟-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷



[0755] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.54 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.17 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.64 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.45 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.76 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 1.58-1.41 (m, 3H)。

[0756] 中间体rac-P-23:

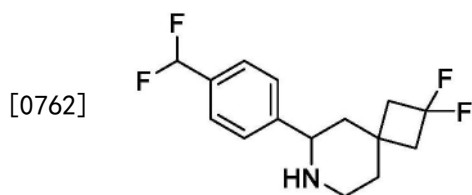
[0757] (RS) -2-(4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯



[0759] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.53 (dd, $J=11.4, 2.6\text{Hz}$, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.20 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 4H)。

[0760] 中间体rac-P-24:

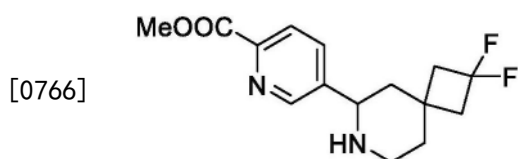
[0761] (RS) -6-(4-(二氟甲基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷



[0763] LC-MS方法B-1: $R_t=0.43\text{min}$; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=288.3$ 。

[0764] 中间体rac-P-25:

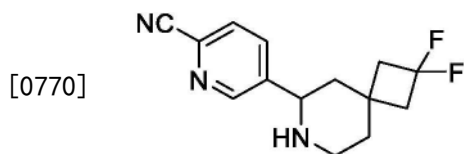
[0765] (RS) -5-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶甲酸甲酯



[0767] LC-MS方法B-6: $R_t=0.24\text{min}$; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=297.0$ 。

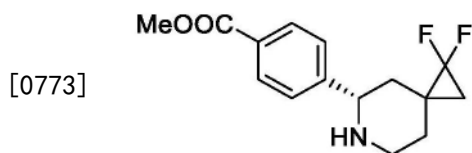
[0768] 中间体rac-P-26:

[0769] (RS) -5-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶腈



[0771] LC-MS方法B-6: $R_t=0.18\text{min}$; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=264.3$ 。

[0772] 中间体P-27:

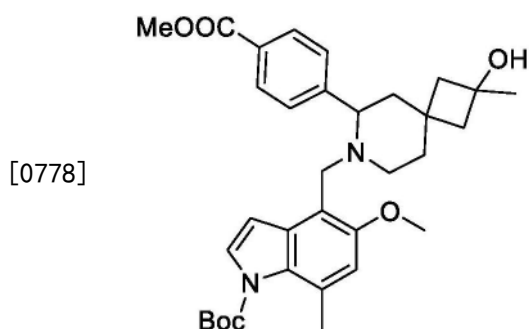


[0774] 在N₂气氛下,向(5S)-1,1-二氟-5-(4-(甲氧基羰基)苯基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸苄酯(中间体B-12/B-13,100mg,0.24mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中添加Pd/C(40mg,10wt%)。将溶液在H₂气氛(气囊)下搅拌3h。将RM用N₂吹扫,经Celite®垫过滤并用MeOH(20mL)漂洗。将滤液在减压下浓缩,得到标题化合物(70mg)。LC-MS方法A-1:Rt=0.31min;MS m/z[M+H]⁺=282.1。

[0775] 中间体rac-A-1、中间体rac-A-2和中间体A-15、中间体A-16:

[0776] 4-((2-羟基-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0777] (分离的外消旋非对映异构体;各自2种立体异构体的混合物,其中的一种分离成2种单一立体异构体)



[0779] 中间体rac-A-2:将中间体rac-P-2(142mg,491μmol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1,177mg,613μmol)溶解于3.5mL DCE中。在60min的时程内分2份添加NaBH(OAc)₃(182mg,859μmol)。将RM在RT下搅拌总共36h,每8-14h添加另外的2x 0.5eq(每次52mg)NaBH(OAc)₃,然后在EtOAc与饱和NaHCO₃水溶液之间分配;将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到无色油状物。将该油状物再溶解于1.5mL DCE中,并且然后再次用NaBH(OAc)₃(182mg,859μmol)处理该RM。7h后,添加0.5eq(52mg)NaBH(OAc)₃,并且将RM搅拌另外24h,用MTBE稀释并添加饱和NaHCO₃水溶液。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到无色油状物。将粗产物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在242/254nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在18.6min内庚烷+10%至35.9%EtOAc)。合并纯级分,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到呈无色油状物的标题化合物,静置后固化(171mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.03min;MS m/z[M+H]⁺=563.5。

[0780] 根据方法SFC-7,使用122mg外消旋中间体rac-A-2,随后在50°C下在减压下去除溶剂,与己烷一起研磨并干燥(在减压、50°C下)进行对映异构体分离和分析:

[0781] 峰1:(99.5%ee),中间体A-15,48mg,无色油状物。LC-MS方法B-1:Rt=0.98min。MS m/z[M+H]⁺=535.2。分析型手性HPLC(方法SFC-7):Rt=1.42min。

[0782] 峰2:(99.0%ee),中间体A-16,47mg,无色油状物。LC-MS方法B-1:Rt=0.95min。MS

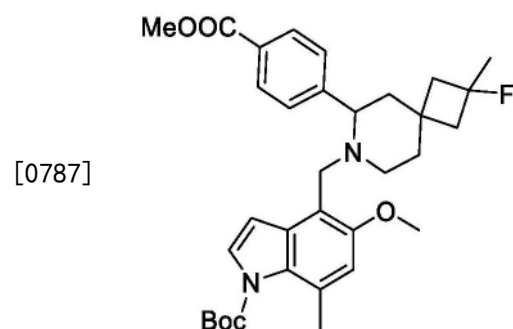
$m/z [M+H]^+ = 535.4$ 。分析型手性HPLC(方法SFC-7): $R_t = 2.01 \text{min}$ 。

[0783] 使用中间体rac-P-1 (60mg, 210 μmol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1, 75mg, 260 μmol),根据上文关于中间体rac-A-2描述的方法制备中间体rac-A-1,得到呈无色油状物的外消旋中间体rac-A-1 (62mg)。LC-MS方法B-1: $R_t = 0.90 \text{min}$; MS $m/z [M+H]^+ = 563.8$ 。外消旋体,未分离。

[0784] 中间体A-3、中间体A-4和中间体A-5、中间体A-6:

[0785] 4-((2-氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0786] (分离的外消旋非对映异构体,各自2种立体异构体的混合物,两者各自分离成两种对映异构体)



[0788] 将中间体rac-P-3 (105mg, 360 μmol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1, 130mg, 450 μmol)的混合物溶解于DCE中。在40min的时程内分2份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (134mg, 631 μmol)。将RM搅拌5天,随后添加4x 0.5eq(每次38mg) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。将RM用MTBE稀释并添加饱和 NaHCO_3 水溶液。将各层分离并用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除挥发物,得到微黄色油状物。为了去除未反应的醛,将粗产物溶解于3mL EtOH中,并添加 NaBH_4 (13.6mg, 360 μmol),并且将RM搅拌15min。将RM在MTBE、水和盐水之间分配。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除挥发物,得到无色油状物。

[0789] 将粗产物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP; Teledyne ISCO®; 在243/254nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在11.8min内庚烷+2%至11.7% EtOAc)。合并纯级分,并在50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(单一非对映异构体,外消旋) (167mg)。LC-MS方法B-1: $R_t = 1.12 \text{min}$; MS $m/z [M+H]^+ = 565.8$ 。

[0790] 根据方法SFC-3,随后在50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除溶剂,与己烷一起研磨并干燥(在减压、50 $^\circ\text{C}$ 下)进行对映异构体分离和分析:

[0791] 峰1: (99.5% ee), 中间体A-3, 52.7mg, 白色发泡体。LC-MS方法B-1: $R_t = 1.23 \text{min}$ 。MS $m/z [M+H]^+ = 565.4$ 。分析型手性HPLC(方法SFC-3): $R_t = 1.29 \text{min}$ 。

[0792] 峰2: (99.5% ee), 中间体A-4, 52.9mg, 白色发泡体。LC-MS方法B-1: $R_t = 1.12 \text{min}$ 。MS $m/z [M+H]^+ = 565.8$ 。分析型手性HPLC(方法SFC-3): $R_t = 1.29 \text{min}$ 。

[0793] 中间体A-5/中间体A-6根据如以上关于中间体A-3/中间体A-4描述的方法由中间体rac-P-4 (172mg, 590 μmol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1, 213mg, 738 μmol)制备,得到呈白色发泡体的标题化合物(295mg)。LC-MS方法B-1: $R_t = 1.16 \text{min}$; MS $m/z [M+H]^+ = 565.3$ 。

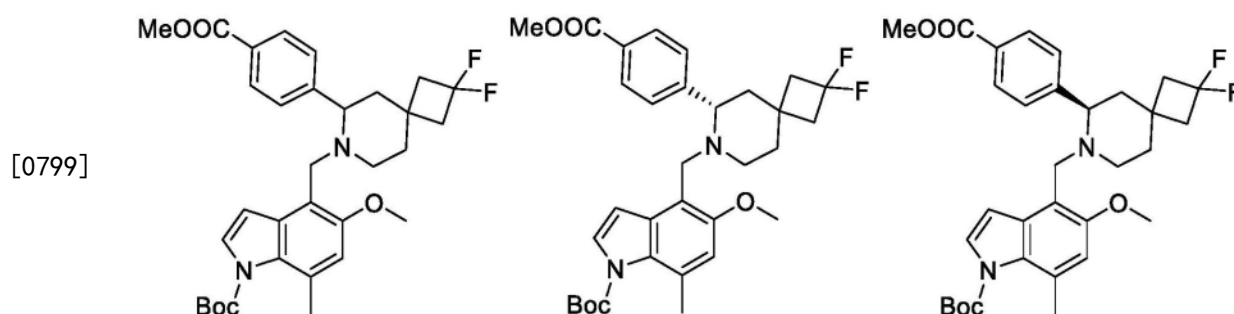
[0794] 根据方法SFC-4,随后在50℃下在减压下去除溶剂,与己烷一起研磨并干燥(在减压、50℃下)进行对映异构体分离和分析:

[0795] 峰1:(99.5% ee),中间体A-5,112mg,白色发泡体。LC-MS方法B-1:Rt=1.14min。MS m/z [M+H]⁺=565.5。分析型手性HPLC(方法SFC-4):Rt=1.46min。

[0796] 峰2:(99.5% ee),中间体A-6,116mg,白色发泡体。LC-MS方法B-1:Rt=1.18min。MS m/z [M+H]⁺=565.3。分析型手性HPLC(方法SFC-4):Rt=2.29min。

[0797] 中间体rac-A-78、中间体A-7和中间体A-8:

[0798] 4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯、(S)-4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和(R)-4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0800] 外消旋4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯根据下文关于中间体A-21描述的方法,由4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯(中间体rac-P-5,667mg,2.26mmol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1,817mg,2.82mmol)制备,得到呈白色发泡体的标题化合物的外消旋混合物(1.19g)。LC-MS方法B-1:Rt=1.18min;MS m/z [M+H]⁺=569.4。

[0801] 根据方法SFC-15,使用1.16g外消旋4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯,随后在50℃下在减压下去除溶剂,与己烷一起研磨并在减压(50℃)下干燥,进行对映异构体分离和分析:

[0802] 峰1:(+)-异构体,99.5% ee,中间体A-7,541mg,白色发泡体。LC-MS方法B-1:Rt=1.20min。MS m/z [M+H]⁺=569.6;分析型手性HPLC(方法SFC-15):Rt=1.19min。比旋光度方法OR2: $[\alpha]^{25}_{589\text{nm}}=+38.4^\circ$ (在己烷中)。

[0803] 峰2:(-)-异构体,99.5% ee,中间体A-8,554mg,白色发泡体。LC-MS方法B-1:Rt=1.21min。MS m/z [M+H]⁺=569.6。分析型手性HPLC(方法SFC-15):Rt=2.24min。比旋光度方法OR2: $[\alpha]^{25}_{589\text{nm}}=-41.2^\circ$ (在己烷中)。

[0804] (S)-4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体A-7)的替代性制备:

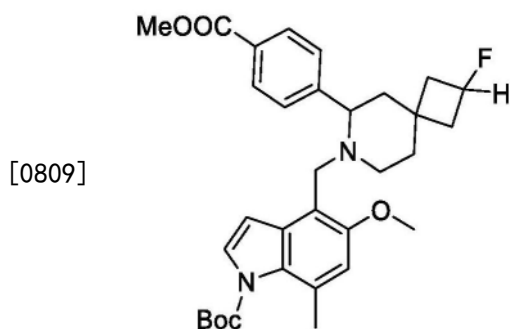
[0805] 将(S)-4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯(中间体P-6,4.85g,16.4mmol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1,5.94g,20.5mmol)溶解于DCE(73mL)中。在4小时的时程内分4份添加NaBH(OAc)₃(6.09g,

28.7mmol)。将RM搅拌1.5h,并且添加另外的NaBH(OAc)₃(870mg)。将RM搅拌过夜,但是由于反应仍然不完全,每2h添加另外的NaBH(OAc)₃(总量:5x 870mg)。将RM搅拌过夜。将RM小心地倾倒入充分搅拌的饱和NaHCO₃水溶液中;CO₂放出停止后,将混合物转移至分液漏斗中。分离各层并用DCM(2x)洗涤水层。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物。将该物质再溶解于73mL DCE中,并且每2h添加NaBH(OAc)₃(总量:4x 870mg)。最后将RM搅拌过夜。将RM小心地倾倒入剧烈搅拌的饱和NaHCO₃水溶液中;CO₂放出停止后,添加MTBE并分离各层。将各层用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到微黄色油状物,将该油状物溶解于EtOH(50mL)中,并且添加NaBH₄(311mg,8.21mmol)以减少剩余的醛。将RM在环境温度下搅拌20min,然后在MTBE、水和盐水之间分配。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到微琥珀色发泡体(含有纯粗品并少量酯交换成乙酯)。将粗品溶解于100mL MTBE中,并添加10g SiliaMetS硫醇(Silicycle公司的PN R51030B;40-63μm,1.40mmol/g)。将剧烈搅拌的混合物在50℃下搅拌4h。然后将RM冷却至RT并过滤。将净化剂用MTBE(2x)洗涤,并在50℃下在减压下去除滤液的挥发物,得到浅黄色发泡体。将粗产物经硅胶(330g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在254/275nm收集;流速:200mL/min;洗脱液:庚烷+2%至42.7% EtOAc,在28.3min内使用逐步梯度)。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(7.85g),其部分地被相应的乙酯污染。LC-MS方法B-1:Rt=1.23min;MS m/z [M+H]⁺=569.4。相应的乙酯:Rt=1.32min, [M+H]⁺583.4。

[0806] 中间体A-9、中间体A-10和中间体A-11、中间体A-12:

[0807] 4-((2-氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0808] (分离的外消旋非对映异构体,然后分离成单一立体异构体)



[0810] 将中间体rac-P-8(137mg,494μmol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1,179mg,617μmol)溶解于DCE中。在180min的时程内分3份添加NaBH(OAc)₃(183mg,864μmol)。将RM搅拌总共58h,每8至14h添加另外的4x 0.5eq(每次52mg) NaBH(OAc)₃。将RM用MTBE稀释并添加饱和NaHCO₃水溶液。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到微黄色油状物。为了去除过量的醛,将粗产物溶解于3mL EtOH中,并添加NaBH₄(18.7mg,494μmol)。将RM在RT下搅拌15min,然后将RM在MTBE、水和盐水之间分配。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到无色油状物。将粗产物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne

ISCO®;在240/254nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在12.5min内庚烷+2%至12.9% EtOAc)。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(217mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.08min;MS m/z [M+H]⁺=551.5。

[0811] 根据方法SFC-12,使用215mg外消旋混合物,随后在50℃下在减压下去除溶剂,与己烷一起研磨并干燥(在减压、50℃下)进行对映异构体分离和分析:

[0812] 峰1:(99.5% ee),中间体A-9,64mg,白色发泡体。LC-MS方法B-1:Rt=1.05min。MS m/z [M+H]⁺=551.4。分析型手性HPLC(方法SFC-12):Rt=1.65min。

[0813] 峰2:(99.5% ee),中间体A-10,64mg,白色发泡体。LC-MS方法B-1:Rt=1.10min。MS m/z [M+H]⁺=551.5。分析型手性HPLC(方法SFC-12):Rt=2.37min。

[0814] 将中间体rac-P-7(110mg,397μmol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1,143mg,496μmol)溶解于DCE中。在180min的时程内分3份添加NaBH(OAc)₃(147mg,694μmol)。将RM搅拌总共58h,每8至14h添加另外的4x 0.5eq(每次42mg) NaBH(OAc)₃。将RM用MTBE稀释并添加饱和NaHCO₃水溶液。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到微黄色固体。为了去除未反应的中间体I-1,将油状物溶解于2mL EtOH中,并添加NaBH₄(15.0mg,397μmol),并且将RM在RT下搅拌10min。将RM在MTBE、水和一些盐水之间分配。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到无色油状物。将粗产物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在240/254nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在13.2min内庚烷+1%至13.5% EtOAc)。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(172mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.14min;MS m/z [M+H]⁺=551.4。

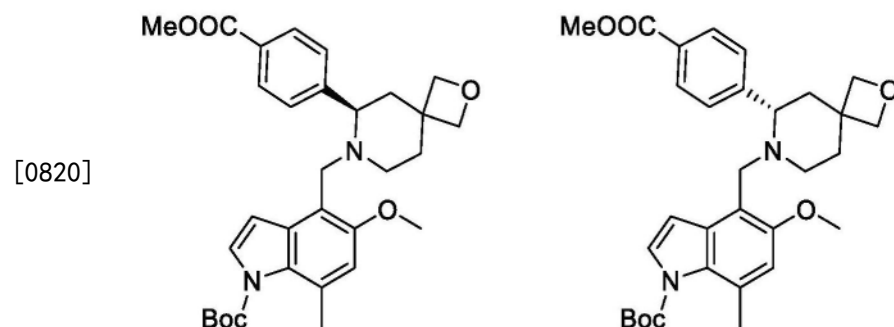
[0815] 根据方法SFC-5,使用170mg外消旋体,随后在50℃下在减压下去除溶剂,与己烷一起研磨并在减压下干燥(50℃)进行对映异构体分离和分析:

[0816] 峰1:(99.5% ee),中间体A-11,48mg,白色发泡体。LC-MS方法B-1:Rt=1.07min。MS m/z [M+H]⁺=551.8。分析型手性HPLC(方法SFC-5):Rt=2.24min。

[0817] 峰2:(99.5% ee),中间体A-12,48mg,白色发泡体。LC-MS方法B-1:Rt=1.08min。MS m/z [M+H]⁺=551.8。分析型手性HPLC(方法SFC-5):Rt=2.90min。

[0818] 中间体A-13和中间体A-14:

[0819] (R)-5-甲氧基-4-((6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和(S)-5-甲氧基-4-((6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0821] 将4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯(中间体rac-P-9,77mg,295μ

mol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1,102mg,354 μ mol)在DCE(2mL)中的溶液在RT下搅拌40min。添加NaBH(OAc)₃(109mg,516 μ mol),并将RM在RT下搅拌总共4天,每8-48h添加另外的3x 0.5eq(每次31mg)NaBH(OAc)₃。将RM在饱和NaHCO₃水溶液和MTBE之间分配。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物。将粗产物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在229/254nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在15.6min内庚烷+5%至20.6%(EtOAc:MeOH 95:5)。合并纯级分,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的外消旋5-甲氧基-4-((6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯化合物(125mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.00min;MS m/z[M+H]⁺=535.3。

[0822] 根据方法SFC-6,使用125mg外消旋混合物,随后在50°C下在减压下去除溶剂,与己烷一起研磨并干燥(在减压、50°C下)进行对映异构体分离和分析:

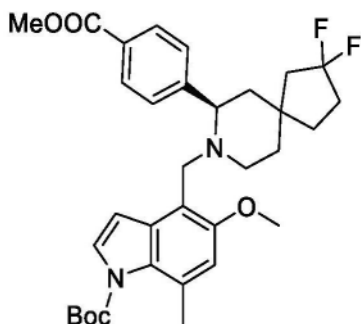
[0823] 峰1:(99.5% ee),中间体A-13,52mg,白色发泡体。LC-MS方法B-1:Rt=0.98min。MS m/z[M+H]⁺=535.2。分析型手性HPLC(方法SFC-6):Rt=1.87min。

[0824] 峰2:(99.5% ee),中间体A-14,51mg,白色发泡体。LC-MS方法B-1:Rt=0.95min。MS m/z[M+H]⁺=535.4。分析型手性HPLC(方法SFC-6):Rt=3.89min。

[0825] 中间体A-17:

[0826] 4-(((5S,7R)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯或4-(((5R,7R)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

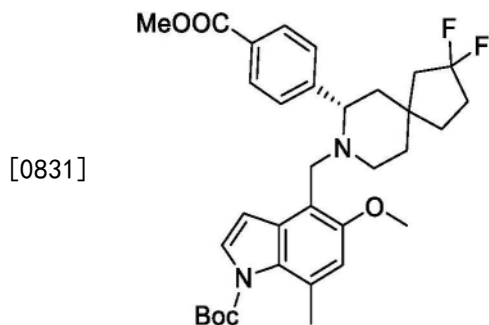
[0827]



[0828] 中间体A-17根据下文关于中间体A-18描述的方法使用中间体P-10制备。LC-MS方法C-1:Rt=1.58min;MS m/z[M-tertBu+Na+H]²⁺=274.1。

[0829] 中间体A-18:

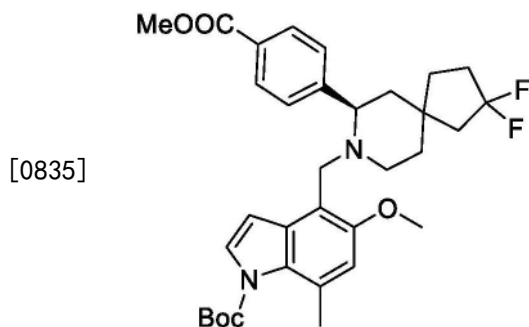
[0830] 4-(((5S,7S)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯或4-(((5R,7S)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0832] 在 N_2 气氛下,向4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1, 45.9mg, 0.159mmol)和粗制中间体P-11盐酸盐(0.159mmol)在DCM(1.58mL)中的溶液中添加三乙胺(24.1mg, 0.238mmol)。将混合物搅拌约15min并一次性添加 $NaBH(OAc)_3$ (50.5g, 0.238mmol)。继续搅拌约2天。将RM用DCM稀释并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤;将分离的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,滤出,并在减压下浓缩,得到粗标题化合物。将粗物质不经进一步纯化直接用于下一反应。LC-MS方法C-1:Rt=1.58min;MS m/z[M-tertBu+Na+H]²⁺=274.1。

[0833] 中间体A-19:

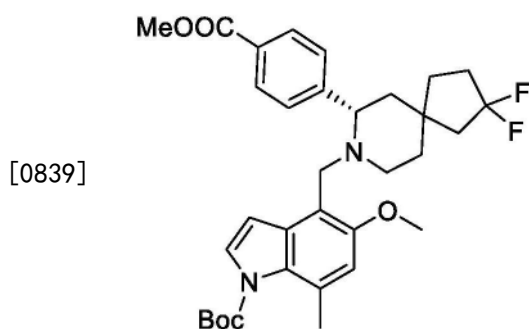
[0834] 4-(((5S,7R)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯或4-(((5R,7R)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯



[0836] 中间体A-19根据上文关于中间体A-18描述的方法使用中间体P-12制备。LC-MS方法C-1:Rt=1.58min;MS m/z[M-tertBu+Na+H]²⁺=274.1。

[0837] 中间体A-20:

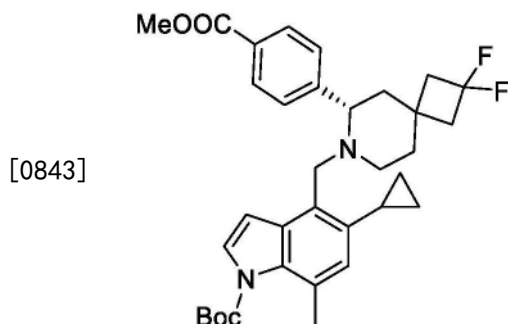
[0838] 4-(((5S,7S)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯或4-(((5R,7S)-2,2-二氟-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯



[0840] 中间体A-20根据上文关于中间体A-18描述的方法使用中间体P-13制备。LC-MS方法C-1:Rt=1.57min;MS m/z [M-tertBu+Na+H]²⁺=274.1。

[0841] 中间体A-21:

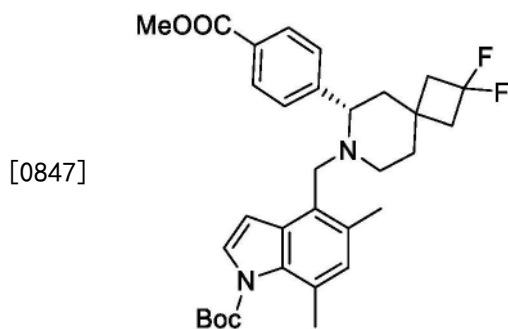
[0842] (S)-5-环丙基-4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0844] 将(S)-4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯(中间体P-6,519mg,1.76mmol)和5-环丙基-4-甲酰基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-3,631mg,2.11mmol)溶解于DCE中。在4h的时程内分4份添加NaBH(OAc)₃(652mg,3.08mmol)。将RM搅拌总共51h,其中4至14h后,添加4x 0.5eq(每次186mg)。将RM用MTBE稀释并添加饱和NaHCO₃水溶液。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到微黄色油状物,将其溶解于8.9mL DCE中,并与0.5eq(186mg) NaBH(OAc)₃反应另外50h,同时添加另外0.5eq(186mg) NaBH(OAc)₃。将RM用MTBE稀释并添加饱和NaHCO₃水溶液。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到微黄色油状物。为了去除未反应的醛,将RM溶解于EtOH(10mL)中并添加NaBH₄(33.2mg,879μmol)。将RM在RT下搅拌30min,用MTBE和水稀释,并添加盐水。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物。将粗产物经硅胶(40g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在246/254nm收集;流速:40mL/min;洗脱液:在23min内庚烷+1%至23% EtOAc)。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(767mg)。LC-MS方法B-3:Rt=8.34min;MS m/z [M+H]⁺=580.4,含有少量相应的乙酯,Rt=8.70min;MS m/z [M+H]⁺=593.5。

[0845] 中间体A-22:

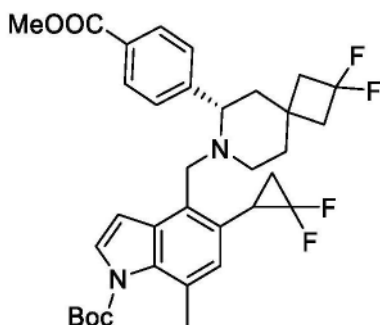
[0846] (S)-4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0848] 将(S)-4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯(中间体P-6,70mg,0.24mmol)和4-甲酰基-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-2,78mg,0.28mmol)溶解于DCE中。在60min的时程内分2份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (88mg,0.41mmol)。将RM搅拌总共64h,其中4至14h后,添加7x 0.5eq(每次25mg)三乙酰氧基硼氢化物。将RM用MTBE稀释并添加饱和 NaHCO_3 水溶液。将各层分离并用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到微黄色油状物。为了减少未反应的中间体I-2并促进分离,将RM溶解于1.5mL EtOH中,并添加 NaBH_4 (4.5mg,0.12mmol)。将RM在RT下搅拌10min,然后用MTBE、水和盐水稀释。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物,该油状物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在238/254nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在11.6min内庚烷+1%至8.5% EtOAc)。合并纯级分,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(93mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.69min;MS m/z[M+H]⁺=553.5。

[0849] 中间体A-23:

[0850] 4-(((S)-2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-((R)-2,2-二氟环丙基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯或4-(((S)-2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-((S)-2,2-二氟环丙基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0851]

[0852] 将(S)-4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯(中间体P-6,70.0mg,237.0 μmol)和中间体I-4(5.38mg,284.4 μmol)溶解于DCE中。在4小时的时程内分4份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (87.91mg,414.8 μmol)。将RM搅拌总共6天,其中4至48h后,添加7x 0.5eq(每次25mg) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。将RM用MTBE稀释并添加饱和 NaHCO_3 水溶液。将各层分离并用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到微黄色油状物。将粗产物溶解于EtOH(1.0mL)中,并且为了减少过量的醛,添加 NaBH_4 (6.73mg,177.8 μmol)。将RM搅拌15min,然后用MTBE、水和盐水稀释。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到无色油状物,将该油状物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在250/254nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在13.1min内庚烷+1%至10.2% EtOAc)。合并纯级分,并在50°C下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(95mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.73min;MS m/z[M+H]⁺=615.4。

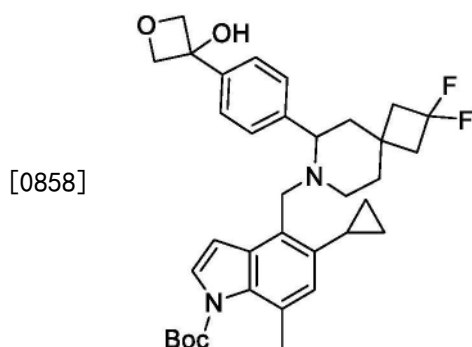
[0853] 中间体A-24:

[0854] 4-(((S)-2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-((R)-2,2-二氟环丙基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯或4-(((S)-2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-((S)-2,2-二氟环丙基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0855] 中间体A-24类似于如上所述的其非对映异构体中间体A-23,使用(S)-4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸甲酯(中间体P-6,70.0mg,237 μ mol)和中间体I-5(87.4mg,260.7 μ mol)制备,得到呈白色发泡体的中间体A-24(83mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.70min;MS m/z[M+H]⁺=615.5。

[0856] 中间体rac-A-25:

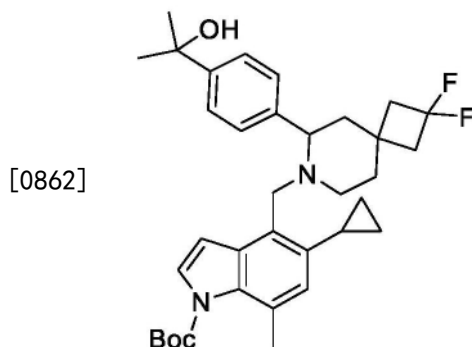
[0857] (RS)-5-环丙基-4-((2,2-二氟-6-(4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0859] 将3-(4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯基)氧杂环丁烷-3-醇(中间体rac-P-14,109.2mg,353.0 μ mol)、4-(氯甲基)-5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-6,129.8mg,405.9 μ mol)和DIPEA(91.3mg,123 μ L,706 μ mol)的溶液置于加帽的小瓶中,并将RM在50 $^{\circ}$ C下搅拌20h。将RM在水与MTBE之间分配。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物。将残余物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO[®]);在250/272nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在20min内庚烷+2%至32% EtOAc)。合并纯级分,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(199mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.21min;MS m/z[M+H]⁺=593.5。

[0860] 中间体rac-A-26:

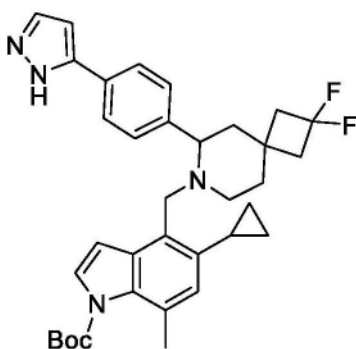
[0861] (RS)-5-环丙基-4-((2,2-二氟-6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0863] 将2-(4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯基)丙-2-醇(中间体rac-P-15, 112.0mg, 379.2 μ mol)、4-(氯甲基)-5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-6, 139.5mg, 436.1 μ mol)和DIPEA(98.02mg, 132 μ L, 758.4 μ mol)的溶液置于加帽的小瓶中,并将RM在50 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。将RM在水与MTBE之间分配。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到无色油状物,将该油状物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO[®]);在250/272nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在13.2min内庚烷+2%至20.5% EtOAc)。合并纯级分,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(218mg)。LC-MS方法B-1:Rt = 1.33min;MS m/z[M+H]⁺ = 579.5。

[0864] 中间体rac-A-27:

[0865] (RS)-4-((6-(4-(1H-吡啶-5-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

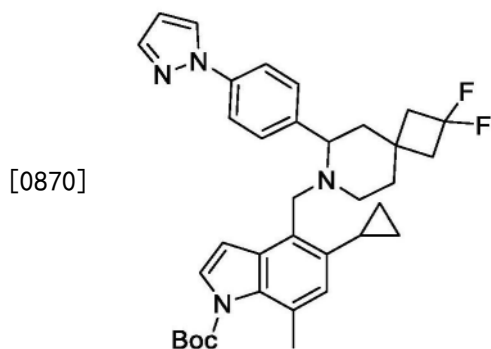


[0866]

[0867] 将6-(4-(1H-吡啶-5-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷(中间体rac-P-16, 110.0mg, 362.6 μ mol)、4-(氯甲基)-5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-6, 133.4mg, 417.0 μ mol)和DIPEA(93.73mg, 126 μ L, 725.2 μ mol)的溶液置于加帽的小瓶中,并将RM在50 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。将RM在水与MTBE之间分配。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到无色油状物。将粗产物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO[®]);在254/275nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在15.2min内庚烷+5%至39.3% EtOAc)。合并纯级分,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(190mg)。LC-MS方法B-1:Rt = 1.37min;MS m/z[M+H]⁺ = 587.4。

[0868] 中间体rac-A-28:

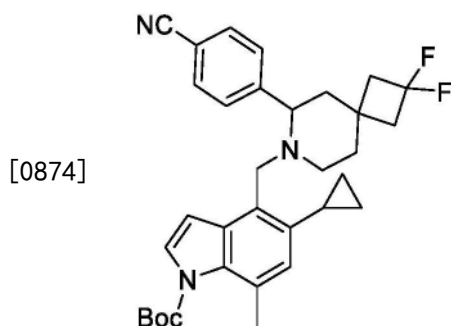
[0869] (RS)-4-((6-(4-(1H-吡啶-1-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0871] 将6-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷(中间体rac-P-17, 110.0mg, 362.6 μ mol)、4-(氯甲基)-5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-6, 133.4mg, 417.0 μ mol)和DIPEA(93.73mg, 126 μ L, 725.2 μ mol)的溶液置于加帽的小瓶中,并将RM在50 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。将RM用水和MTBE稀释。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到无色油状物。将粗产物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO[®]);在254/275nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在20.1min内庚烷+0%至7.8% EtOAc)。合并纯级分并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(209mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.53min;MS m/z [M+H]⁺=587.5。

[0872] 中间体rac-A-29:

[0873] (RS)-4-((6-(4-氰基苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



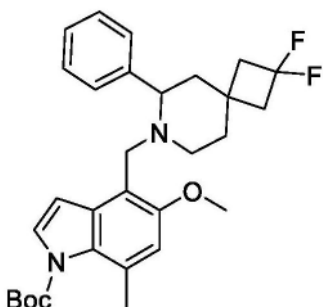
[0875] 将4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苄腈(中间体rac-P-18,137.0mg,522.3 μ mol)、4-(氯甲基)-5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-6,192.1mg,600.6 μ mol)和DIPEA(135.0mg,182 μ L,1.045mmol)的溶液置于加帽的小瓶中,并将RM在50 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。将RM在水与MTBE之间分配。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到无色油状物。

[0876] 将粗产物经硅胶(24g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO[®]);在254/275nm收集;流速:35mL/min;洗脱液:在17.7min内庚烷+0%至7.1% EtOAc)。合并最纯的级分,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(273mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.69min;MS m/z [M+H]⁺=546.3。

[0877] 中间体rac-A-30:

[0878] (RS)-4-((2,2-二氟-6-苯基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0879]

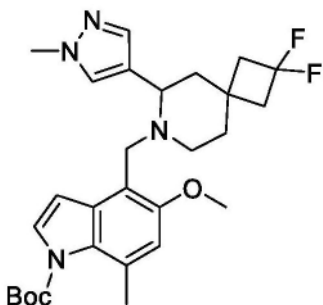


[0880] 将2,2-二氟-6-苯基-7-氮杂螺[3.5]壬烷(中间体rac-P-19,68.50mg,288.7 μ mol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1,108.6mg,375.3 μ mol)溶解于DCE中。在4h的时程内逐份添加NaBH(OAc)₃(107.1mg,505.2 μ mol)。将RM搅拌总共2.5天,其中2.5至14h后,添加7x 0.5eq NaBH(OAc)₃(每次31mg)。将RM用MTBE稀释并添加饱和NaHCO₃水溶液。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到微黄色油状物。为了减少过量的中间体I-1并促进分离,将粗物质溶解于EtOH(2.0mL)中并添加NaBH₄(10.92mg,288.7 μ mol)。将RM在RT下搅拌10min,并且然后在MTBE、水和盐水之间分配。将各层分离并用盐水和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到无色油状物,将该油状物经硅胶柱(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在245/275nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在12.3min内庚烷+1.0%至6.5% EtOAc)。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈白色发泡体的标题化合物(115mg)。LC-MS方法B-1:Rt=1.07min;MS m/z[M+H]⁺=511.3。

[0881] 中间体rac-A-31:

[0882] (RS)-4-((2,2-二氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0883]



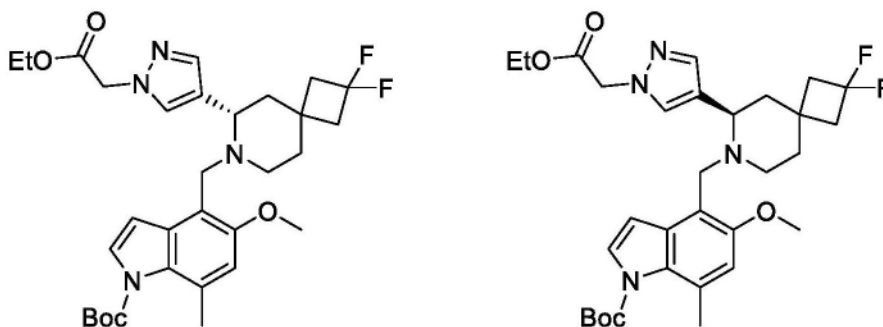
[0884] 将2,2-二氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷(中间体rac-P-20,89.50mg,370.9 μ mol)和4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体I-1,150.2mg,519.3 μ mol)溶解于DCE(1.50mL)中。在4h的时程内分四份添加NaBH(OAc)₃(137.6mg,649.1 μ mol)。添加另外的0.5eq(39mg)NaBH(OAc)₃,并且将RM搅拌总共34h,其中4至14h后添加另外的3x 0.5eq NaBH(OAc)₃(每次39mg)。将RM用DCE和饱和Na₂CO₃水溶液(10wt%)稀释。分离各层。将水层用DCE(2x)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物。将该物质再溶解于1.5mL DCE中,并且添加0.5eq(39mg)NaBH(OAc)₃。将RM搅拌总共21h,其中添加另外的2x 0.5eq NaBH(OAc)₃(每次39mg)。将RM用MTBE稀释并添加饱和NaHCO₃水溶液。将各层分离并用饱和NaHCO₃水溶液、盐水

和MTBE洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到黄色油状物。将粗产物经硅胶(12g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在250/275nm收集;流速:30mL/min;洗脱液:在14.5min内庚烷+5%至44.8%(EtOAc:MeOH 95:5))。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到呈白色晶体的标题化合物(167mg)。LC-MS方法B-1:Rt=0.87min;MS m/z[M+H]⁺=515.2。

[0885] 中间体A-32和中间体A-33:

[0886] (S)-4-((6-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和(R)-4-((6-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0887]



[0888] 类似于上文关于中间体rac-A-31描述的方法,使用中间体rac-P-23和中间体I-1,制备外消旋4-((6-(1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯。LC-MS方法B-6:Rt=0.88min;MS m/z[M+H]⁺=587.2

[0889] 根据方法SFC-22对外消旋混合物进行的对映异构体分离和分析提供:

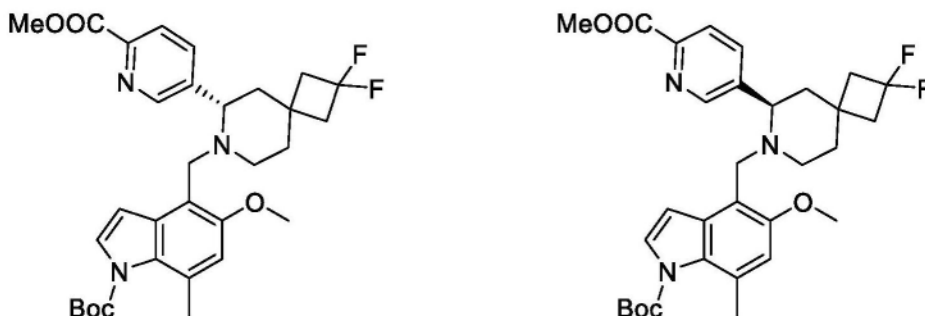
[0890] 峰1:(99.3% ee),中间体A-32,35.4mg,黄色油状物。LC-MS方法B-6:Rt=0.86min。MS m/z[M+H]⁺=587.4。分析型手性HPLC(方法SFC-22):Rt=1.59min。

[0891] 峰2:(99.3% ee),中间体A-33,34.0mg,黄色油状物。LC-MS方法B-6:Rt=0.87min。MS m/z[M+H]⁺=587.3。分析型手性HPLC(方法SFC-22):Rt=2.06min。

[0892] 中间体A-34和中间体A-35:

[0893] (S)-4-((2,2-二氟-6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和(R)-4-((2,2-二氟-6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0894]



[0895] 类似于上文关于中间体rac-A-78描述的方法,使用中间体rac-P-25和中间体I-1,制备外消旋4-((2,2-二氟-6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲

基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯。LC-MS方法B-6:Rt=1.19min;MS m/z[M+H]⁺=570.2

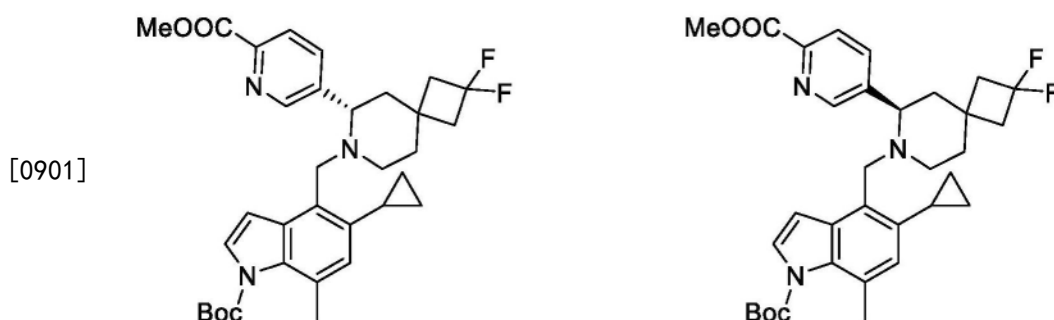
[0896] 根据方法SFC-26对外消旋混合物进行的对映异构体分离和分析提供:

[0897] 峰1:(99.5% ee),中间体A-34,80.4mg,白色。LC-MS方法B-6:Rt=1.19min。MS m/z[M+H]⁺=570.2。分析型手性HPLC(方法SFC-26):Rt=1.19min。

[0898] 峰2:(98.5% ee),中间体A-35,83.1mg,白色。LC-MS方法B-6:Rt=1.20min。MS m/z[M+H]⁺=570.2。分析型手性HPLC(方法SFC-26):Rt=1.79min。

[0899] 中间体A-36和中间体A-37:

[0900] (S)-5-环丙基-4-((2,2-二氟-6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和(R)-5-环丙基-4-((2,2-二氟-6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0902] 类似于上文关于中间体rac-A-78所述的方法,使用中间体rac-P-25和中间体I-3,制备外消旋5-环丙基-4-((2,2-二氟-6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯。LC-MS方法B-6:Rt=1.65min;MS m/z[M+H]⁺=580.3

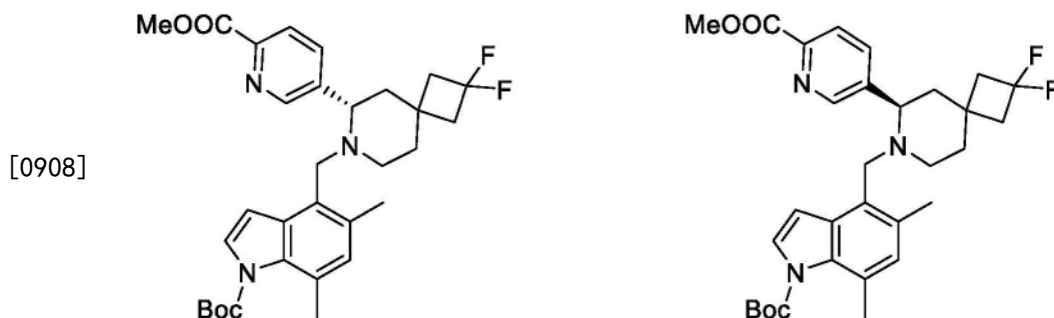
[0903] 根据方法SFC-27对外消旋混合物进行的对映异构体分离和分析提供:

[0904] 峰1:(99.5% ee),中间体A-36,60.7mg,白色固体。LC-MS方法B-6:Rt=1.64min。MS m/z[M+H]⁺=580.5。分析型手性HPLC(方法SFC-27):Rt=2.79min。

[0905] 峰2:(98.9% ee),中间体A-37,63.1mg,白色固体。LC-MS方法B-6:Rt=1.64min。MS m/z[M+H]⁺=580.3。分析型手性HPLC(方法SFC-27):Rt=3.87min。

[0906] 中间体A-38和中间体A-39:

[0907] (S)-4-((2,2-二氟-6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和(R)-4-((2,2-二氟-6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0909] 类似于上文关于中间体rac-A-78所述的方法,使用中间体rac-P-25和中间体I-2,

制备外消旋4-((2,2-二氟-6-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5,7-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯。LC-MS方法B-6:Rt=1.62min;MS m/z[M+H]⁺=554.2

[0910] 根据方法SFC-28对外消旋混合物进行的对映异构体分离和分析提供:

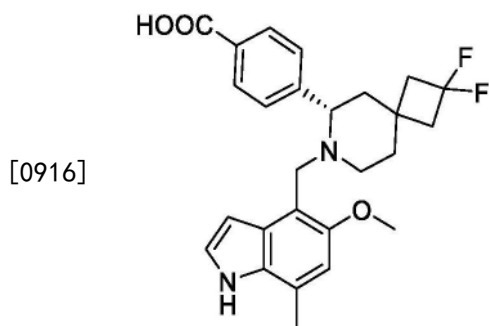
[0911] 峰1:(99.5% ee),中间体A-38,69.9mg,白色发泡体。LC-MS方法B-6:Rt=1.62min。MS m/z[M+H]⁺=554.1。分析型手性HPLC(方法SFC-28):Rt=1.99min。

[0912] 峰2:(99.5% ee),中间体A-39,68.9mg,白色发泡体。LC-MS方法B-6:Rt=1.62min。MS m/z[M+H]⁺=554.1。分析型手性HPLC(方法SFC-28):Rt=2.72min。

[0913] 化合物实例

[0914] 实例Ex-5:

[0915] (S)-4-(2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸

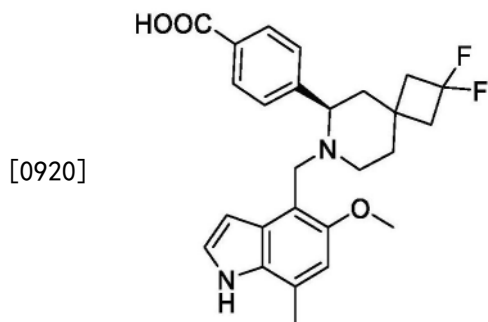


[0917] 将(S)-4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体A-7,7.85g,13.8mmol)在THF(60mL)和MeOH(148mL)中的溶液抽空/用N₂回填。添加4M NaOH水溶液(34.5mL,138mmol)。将混合物再一次抽空/用N₂回填。将充分搅拌的RM保持在N₂下并加热至50℃,得到均匀的溶液并搅拌21h。将RM冷却至RT并用4M HCl水溶液(5.03g,34.5mL,138mmol)淬灭。在50℃下在减压下去除约50%的挥发物(MeOH、THF)。添加EtOAc、一些水和盐水。将各层分离并用盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50℃下在减压下去除大部分挥发物,得到微琥珀色发泡体。在随后的纯化步骤中使用的所有溶剂都是p.a.品质的。将粗产物溶解于DCM和数滴MeOH中。将该溶液经硅胶(220g)纯化,纯化使用自动纯化系统(NP;Teledyne ISCO®;在230/282nm收集;流速:150mL/min;洗脱液:在29.2min内DCM+2%至17% MeOH,最后等度梯度)。合并纯级分,并在50℃下在减压下去除挥发物,得到微黄色发泡体,将其溶解于EtOAc和尽可能少的MeOH中。在50℃下在减压下去除挥发物。将所得半固体胶再溶解于EtOAc和尽可能少的MeOH中。再次在50℃下在减压下去除挥发物;重复该步骤2次,然后将残余物溶解于EtOAc中,并将混合物在50℃下在减压下浓缩至体积为约40mL。将混合物冷却至RT,并且通过滴液漏斗逐渐添加100mL己烷以沉淀产物。将所得白色悬浮液用超声处理并搅拌另外10min。随后,过滤悬浮液并将滤饼用冰冷的己烷/EtOAc 4/1洗涤。将滤饼在50℃下在减压下干燥,得到呈白色粉末的标题化合物(5.96g)。LC-MS方法B-3:Rt=2.34min;MS m/z[M+H]⁺=455.2。

[0918] 实例Ex-6:

[0919] (R)-4-(2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]

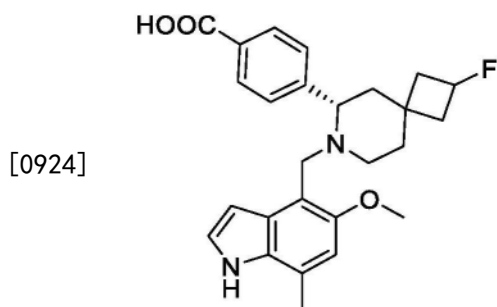
壬-6-基) 苯甲酸



[0921] 将4M NaOH水溶液(492 μ L)添加到(R)-4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(中间体A-8, 111mg, 195 μ mol)在MeOH/THF(2.0mL/1.0mL)中的溶液中。将RM在50 $^{\circ}$ C下搅拌3h 40min。将RM冷却至RT,用4M HCl水溶液(488 μ L)淬灭,添加EtOAc、一些水和几滴盐水。将各层分离并用盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,得到乳白色油状物。将混合物溶解于ACN/MeOH中,再次在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,并且将残余物在50 $^{\circ}$ C下在减压下干燥,得到呈灰色发泡体的标题化合物,将其在制备型TLC板(MERCK 1.05744.0001,PLC硅胶60F254,0.5mm;洗脱液:DCM/MeOH 88/12)上纯化。将主带(通过UV)从板上刮下。将硅胶/化合物混合物悬浮于DCM/MeOH 85/15中,用超声进行处理并过滤。将硅胶用DCM/MeOH 85/15漂洗。在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除滤液的挥发物,得到呈灰白色粉末的标题化合物(80mg)。LC-MS方法B-3:Rt=2.30min;MS m/z[M+H]⁺=455.4。

[0922] 实例Ex-9:

[0923] 4-(2-氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸(单一立体异构体3)



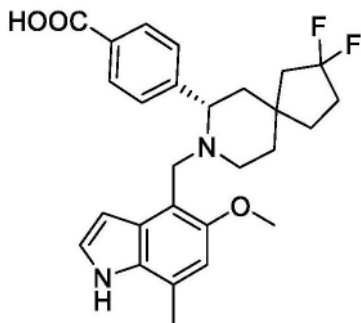
[0925] 将4M NaOH水溶液(179 μ L)添加到中间体A-11(49.2mg, 89.3 μ mol)在MeOH(1mL)和THF(0.2 μ L)中的溶液中。将RM在50 $^{\circ}$ C下搅拌过夜,冷却至RT,并用4M HCl水溶液(179 μ L)淬灭。将该溶液直接通过制备型HPLC(Waters Xbridge C18尺寸:30mm x 100mm 5 μ m;流速:50mL/min;洗脱液A=水+0.1% TFA;洗脱液B=ACN;梯度:在12min内15%至50% B)进行纯化。合并含产物的级分,在40 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物,并将剩余的水溶液冷冻干燥,得到呈灰白色固体的标题化合物(44.3mg)。LC-MS方法B-1:Rt=0.48min;MS m/z[M+H]⁺=437.4。

[0926] 实例Ex-18:

[0927] 4-((5S,7S)-2,2-二氟-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸或4-((5R,7S)-2,2-二氟-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲

基)-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸

[0928]

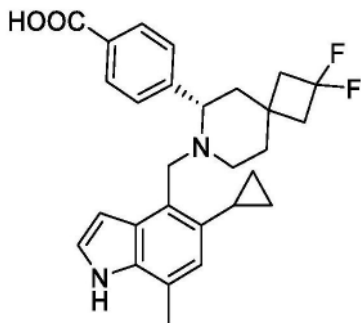


[0929] 向粗中间体A-18 (61.8mg, 0.106mmol) 在THF/MeOH (1.06mL/1.06mL) 中的混合物中添加2N NaOH水溶液 (1.06mL, 2.12mmol)。将混合物在RT下搅拌约15min, 并且然后在50°C下加热约3h。在减压下去除挥发性溶剂至原始体积的近似1/2。将残余物用水和ACN稀释, 并通过制备型HPLC (在XBridge C18 OBD柱 (30x 50mm, 5 μ m) 上, 用在NH₄OH (5mM) 中的15%至40% ACN洗脱) 进行纯化, 冷冻干燥后得到呈白色固体的标题化合物 (24mg)。LC-MS方法C-1: Rt = 0.74min; MS m/z [M+H]⁺ = 469.4。

[0930] 实例Ex-21:

[0931] (S)-4-(7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯甲酸

[0932]



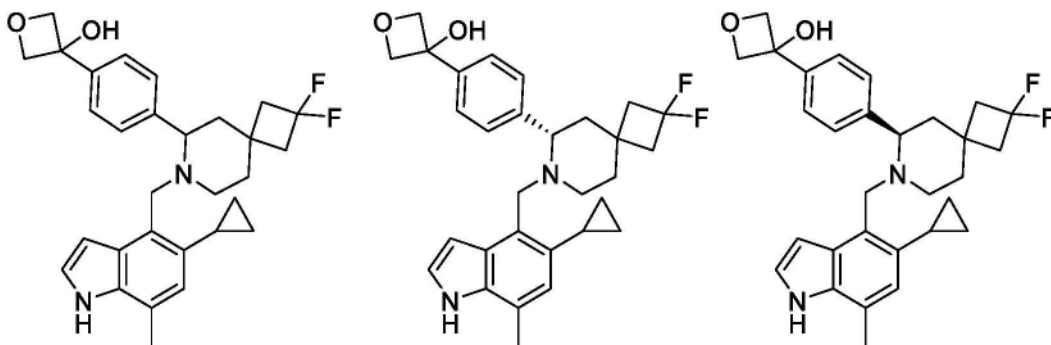
[0933] 将4M NaOH水溶液 (3.31mL, 13.3mmol) 添加到 (S)-5-环丙基-4-((2,2-二氟-6-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体A-21, 767mg, 1.33mmol) 在MeOH/THF (9mL, 5.3mL) 中的溶液中。将RM在50°C下搅拌过夜, 然后用4M HCl水溶液 (3.31mL, 13.3mmol) 淬灭。添加EtOAc、水和几滴盐水。将各层分离并用盐水和EtOAc洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在50°C下在减压下去除挥发物, 得到灰白色油状物。将粗产物经硅胶 (25g) 纯化, 纯化使用自动纯化系统 (NP; Teledyne ISCO®; 在234/285nm收集; 流速: 35mL/min; 洗脱液: 在18.5min内DCM+0.5%至13.9% MeOH)。合并纯级分并在50°C下在减压下去除挥发物, 吸收进ACN中, 再次在50°C下在减压下去除挥发物, 并将产物在50°C下在减压下进一步干燥, 得到呈灰白色粉末的标题化合物 (582mg)。LC-MS方法B-3: Rt = 3.27min; MS m/z 465.4。

[0934] 实例Ex-49、实例Ex-25和实例Ex-26:

[0935] 3-(4-(7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯基)氧杂环丁烷-3-醇、(S)-3-(4-(7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯基)氧杂环丁烷-3-醇和(R)-3-(4-(7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯基)氧杂环丁烷-3-

醇

[0936]



[0937] 将碳酸钾325目 (264.6mg, 1.915mmol) 添加到外消旋5-环丙基-4-((2,2-二氟-6-(4-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体rac-A-25, 227.0mg, 383.0 μ mol) 在MeOH(5.0mL) 中的溶液中。将RM在60 $^{\circ}$ C下搅拌约10h, 然后保持在不加热的情况下过夜。在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除MeOH。将所得残余物在水与DCM之间分配。分离各层, 并用DCM(2x) 洗涤水层。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物, 得到白色发泡体。将粗产物溶解于DCM中并均等地分配在两个TLC板(MERCK 1.05744.0001, PLC硅胶60F254, 0.5mm; 洗脱液: DCM/MeOH 92/8) 上。将主带(UV检测) 从板上刮下。将硅胶/化合物混合物悬浮于DCM/MeOH 85/15中, 用超声进行处理, 并过滤。将硅胶用DCM/MeOH 85/15漂洗。在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除滤液的挥发物, 吸收进DCM/己烷中, 再次在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除挥发物, 并将该物质进一步在50 $^{\circ}$ C下在减压下干燥, 得到呈灰白色固体的外消旋3-(4-(7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯基)氧杂环丁烷-3-醇(实例Ex-49)。LC-MS方法B-1: Rt=0.58min; MS m/z [M+H]⁺=493.4。

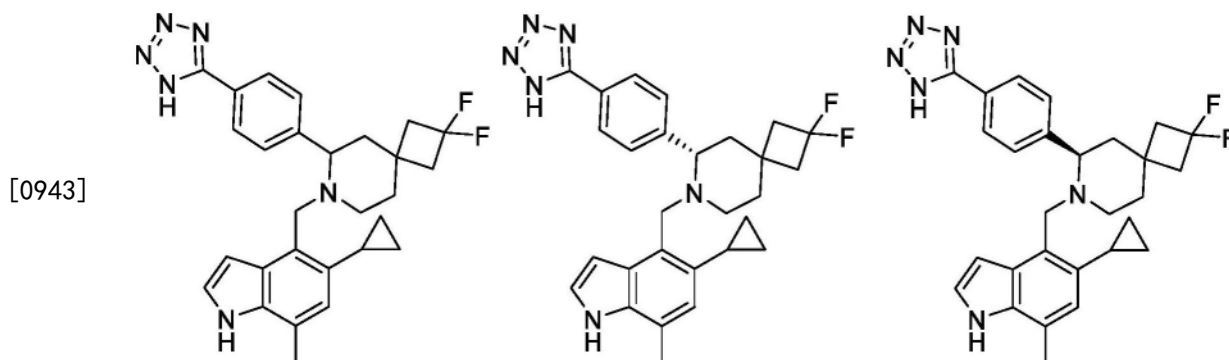
[0938] 根据方法SFC-8进行对映异构体分离和分析, 使用123mg外消旋3-(4-(7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-6-基)苯基)氧杂环丁烷-3-醇, 随后在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除溶剂, 与己烷+几滴DCM一起研磨, 随后在50 $^{\circ}$ C下在减压下去除溶剂(重复3x) 并在50 $^{\circ}$ C下在减压下干燥, 得到:

[0939] 峰1: (99.5% ee), 实例Ex-25, 54mg, 灰白色粉末。LC-MS方法B-1: Rt=0.60min。MS m/z [M+H]⁺=493.3。分析型手性HPLC(方法SFC-8): Rt=1.65min。

[0940] 峰2: (99.5% ee), 实例Ex-26, 52mg, 灰白色粉末。LC-MS方法B-1: Rt=0.62min。MS m/z [M+H]⁺=493.3。分析型手性HPLC(方法SFC-8): Rt=3.15min。

[0941] 实例Ex-57、实例Ex-33和实例Ex-34:

[0942] 6-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷、(S)-6-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷和(R)-6-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷



[0944] 将 NaN_3 (42.20mg, 649.1 μmol)和 NH_4Cl (32.24mg, 602.7 μmol)添加到4-((6-(4-氰基苯基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体rac-A-29, 253.0mg, 463.7 μmol)在DMF (2.50mL)中的溶液中。将加帽的小瓶在100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜,然后冷却至RT。将RM用MeOH (5.0mL)稀释并添加 K_2CO_3 (325目, 320.4mg, 2.318mmol)。将RM在60 $^\circ\text{C}$ 下搅拌8h,然后将RM保持在不加热的情况下过夜。为了淬灭碱,添加浓HCl (约12M, 193.2 μL)。在50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除MeOH。将所得悬浮液过滤,并将固体用MeOH洗涤。将滤液直接通过RP-HPLC (Waters Xbridge C18尺寸:30mm x 100mm 5 μm ;流速:50mL/min;洗脱液A=水+0.2% FA;洗脱液B=ACN;梯度:12min内15%至39.7% B;波长:229/250nm)运行三次进行纯化。合并最纯的级分,并在45 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除ACN。将水溶液冷冻干燥,得到呈微红色蓬松固体的外消旋6-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷(实例Ex-57, 107mg)。LC-MS方法B-1:Rt=0.66min;MS m/z=489.3[M+H]⁺。

[0945] 根据方法SFC-13进行对映异构体分离和分析,使用96mg外消旋6-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷,随后在50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除溶剂,与己烷/DCM (2x)一起研磨,随后在50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除溶剂,将样品溶解于ACN/MeOH中,随后在50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下去除溶剂并在50 $^\circ\text{C}$ 下在减压下干燥,得到:

[0946] 峰1: (99.5% ee), 实例Ex-33, 38mg, 灰色粉末。LC-MS方法B-1:Rt=0.68min。MS m/z[M+H]⁺=489.5。分析型手性HPLC(方法SFC-13):Rt=1.13min。

[0947] 峰2: (99.5% ee), 实例Ex-34, 40mg, 灰色, 微绿色粉末。LC-MS方法B-1:Rt=0.65min。MS m/z[M+H]⁺=489.3。分析型手性HPLC(方法SFC-13):Rt=2.08min。

[0948] 以下实例是通过应用上述实例中描述的类似方法由适当的起始材料合成的。

[0949] 实例Ex-37和实例Ex-38:

[0950] (S)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-6-苯基-7-氮杂螺[3.5]壬烷和(R)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-6-苯基-7-氮杂螺[3.5]壬烷

[0951] 根据方法SFC-18对外消旋混合物Ex-35进行的对映异构体分离和分析提供:

[0952] 峰1: (99.5% ee), 实例Ex-37, 19.4mg, 灰白色发泡体。LC-MS方法B-6:Rt=0.66min。MS m/z[M+H]⁺=411.3。分析型手性HPLC(方法SFC-18):Rt=1.35min。

[0953] 峰2: (99.5% ee), 实例Ex-38, 21.0mg, 灰白色发泡体。LC-MS方法B-6:Rt=0.66min。MS m/z[M+H]⁺=411.4。分析型手性HPLC(方法SFC-18):Rt=2.06min。

[0954] 实例Ex-39和实例Ex-40:

[0955] (S)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷和(R)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷

[0956] 根据方法SFC-19对外消旋混合物Ex-36进行的对映异构体分离和分析提供:

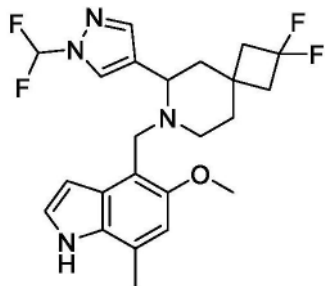
[0957] 峰1:(99.5% ee),实例Ex-39,35.2mg,灰白色发泡体。LC-MS方法B-6:Rt=0.49min。MS $m/z [M+H]^+ = 415.1$ 。分析型手性HPLC(方法SFC-19):Rt=1.31min。

[0958] 峰2:(99.5% ee),实例Ex-40,34.6mg,灰白色发泡体。LC-MS方法B-6:Rt=0.49min。MS $m/z [M+H]^+ = 415.1$ 。分析型手性HPLC(方法SFC-19):Rt=1.82min。

[0959] 实例Ex-41和实例Ex-42:

[0960] (S)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷和(R)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷

[0961] 中间体41-42:(RS)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷



[0962]

[0963] 使用中间体rac-P-21和中间体I-1,类似于上文关于中间体rac-A-31描述的方法制备外消旋(RS)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷。LC-MS方法B-6:Rt=0.48min;MS $m/z [M+H]^+ = 451.1$

[0964] 根据方法SFC-20对外消旋中间体41-42进行的对映异构体分离和分析提供:

[0965] 峰1:(99.5% ee),实例Ex-41,8.2mg,黄色油状物。LC-MS方法B-6:Rt=0.45min。MS $m/z [M+H]^+ = 451.4$ 。分析型手性HPLC(方法SFC-20):Rt=1.23min。

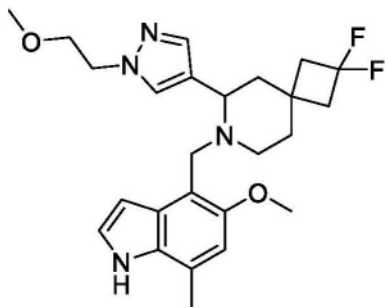
[0966] 峰2:(98.0% ee),实例Ex-42,13.0mg,黄色油状物。LC-MS方法B-6:Rt=0.44min。MS $m/z [M+H]^+ = 451.4$ 。分析型手性HPLC(方法SFC-20):Rt=1.48min。

[0967] 实例Ex-43和实例Ex-44:

[0968] (R)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷和(S)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷

[0969] 中间体43-44:(RS)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷

[0970]



[0971] 使用中间体rac-P-22和中间体I-1,类似于上文关于中间体rac-A-31描述的方法制备外消旋(RS)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷。LC-MS方法B-6:Rt=0.46min;MS m/z[M+H]⁺=459.4

[0972] 根据方法SFC-21对外消旋中间体43-44进行的对映异构体分离和分析提供:

[0973] 峰1:(99.5% ee),实例Ex-43,71.2mg,灰白色发泡体。LC-MS方法B-6:Rt=0.48min。MS m/z[M+H]⁺=459.5。分析型手性HPLC(方法SFC-21):Rt=1.05min。

[0974] 峰2:(99.4% ee),实例Ex-44,72.9mg,灰白色发泡体。LC-MS方法B-6:Rt=0.46min。MS m/z[M+H]⁺=459.2。分析型手性HPLC(方法SFC-21):Rt=1.59min。

[0975] 实例Ex-54、实例Ex-55和实例Ex-56:

[0976] (SR)-6-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷、(S)-6-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷和(R)-6-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷

[0977] 使用中间体rac-P-18和中间体I-1,类似于上文关于实例Ex-57描述的方法制备外消旋(SR)-6-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷。实例Ex-54:LC-MS方法B-6:Rt=0.49min;MS m/z[M-H]⁻=477.2

[0978] 根据方法SFC-23对外消旋混合物Ex-54进行的对映异构体分离和分析提供:

[0979] 峰1:(99.5% ee),实例Ex-55,61.9mg,灰白色固体。LC-MS方法B-6:Rt=0.52min。MS m/z[M+H]⁺=479.5。分析型手性HPLC(方法SFC-23):Rt=1.03min。

[0980] 峰2:(99.5% ee),实例Ex-56,63.6mg,灰白色固体。LC-MS方法B-6:Rt=0.55min。MS m/z[M+H]⁺=479.1。分析型手性HPLC(方法SFC-23):Rt=1.60min。

[0981] 实例Ex-58、实例Ex-59和实例Ex-60:

[0982] (SR)-6-(6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷、(S)-6-(6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷和(R)-6-(6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷

[0983] 使用中间体rac-P-26和中间体I-1,类似于上文关于实例Ex-57描述的方法制备外消旋(SR)-6-(6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-2,2-二氟-7-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷。实例Ex-58:LC-MS方法B-6:Rt=0.43min;MS m/z[M+H]⁺

=480.2

[0984] 根据方法SFC-24对外消旋混合物Ex-58进行的对映异构体分离和分析提供:

[0985] 峰1: (99.5% ee), 实例Ex-59, 57.8mg, 灰白色粉末。LC-MS方法B-6: Rt=0.46min。
MS m/z $[M+H]^+$ = 480.1。分析型手性HPLC(方法SFC-24): Rt=1.09min。

[0986] 峰2: (99.5% ee), 实例Ex-60, 55.0mg, 灰白色粉末。LC-MS方法B-6: Rt=0.43min。
MS m/z $[M+H]^+$ = 480.5。分析型手性HPLC(方法SFC-24): Rt=2.08min。

[0987] 实例Ex-61、实例Ex-62和实例Ex-63:

[0988] (SR)-6-(6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷、(S)-6-(6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷和(R)-6-(6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷

[0989] 使用中间体rac-P-26和中间体I-3, 类似于上文关于实例Ex-57所述的方法制备外消旋(SR)-6-(6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-7-((5-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷。实例Ex-61: LC-MS方法B-6: Rt=0.73min; MS m/z $[M+H]^+$ = 490.2

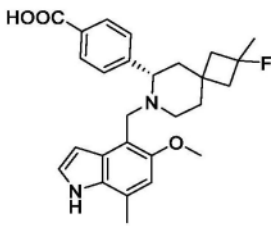
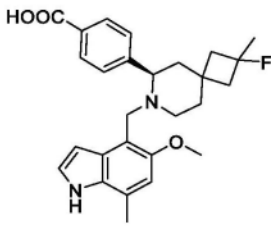
[0990] 根据方法SFC-25对外消旋混合物Ex-61进行的对映异构体分离和分析提供:

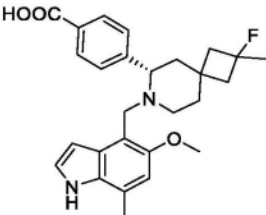
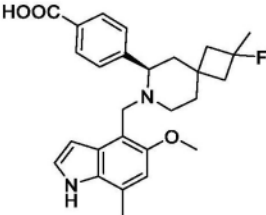
[0991] 峰1: (99.5% ee), 实例Ex-62, 58.3mg, 琥珀色固体。LC-MS方法B-6: Rt=0.73min。
MS m/z $[M+H]^+$ = 490.2。分析型手性HPLC(方法SFC-25): Rt=1.29min。

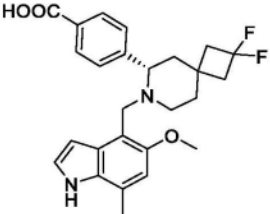
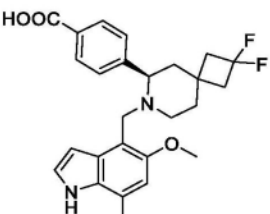
[0992] 峰2: (99.5% ee), 实例Ex-63, 57.3mg, 灰白色固体。LC-MS方法B-6: Rt=0.74min。
MS m/z $[M+H]^+$ = 490.3。分析型手性HPLC(方法SFC-25): Rt=3.35min。

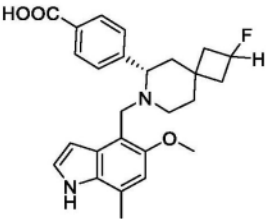
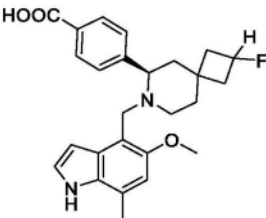
[0993] 示例化合物的代表性分析数据总结如下。所报告的偶联图是由MNova NMR软件所提供的明显偶联图。

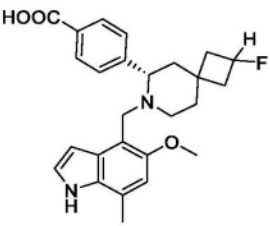
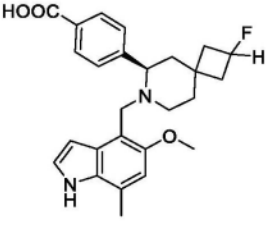
[0994]

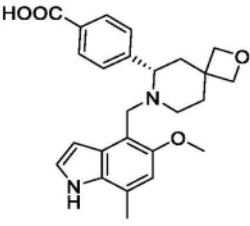
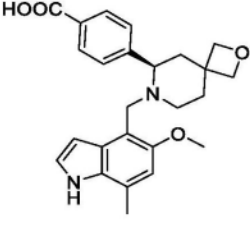
	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
Ex -1	中间体 A-3		¹ H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13.22 (s, 1H), 11.19 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.93 (q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.36 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.53 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 12.7, 8.6 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.44 – 3.28 (m, 1H), 3.22 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (ddd, <i>J</i> = 29.7, 13.6, 9.1 Hz, 2H), 2.05 (dq, <i>J</i> = 38.7, 13.8 Hz, 5H), 1.84 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 1.44 (d, <i>J</i> = 22.7 Hz, 3H) 32H 中的 32 报告	方法 B-1: Rt = 0.57 min; MS [M+H] ⁺ = 451.4	*) 单一立体异构体, (部分) 未知构型
Ex -2	中间体 A-6		¹ H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13.22 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.94 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.58 (t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 12.7, 8.6 Hz,	方法 B-1: Rt = 0.57 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 451.4	*)

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			<p>1H), 4.07 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36 – 3.23 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.25 – 2.08 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 22.8$ Hz, 3H)</p> <p>32H 中的 32 报告</p>		
[0995]	Ex -3 中间体 A-5		<p>¹H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm] 13.22 (s, 1H), 11.19 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.36 – 8.74 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.38 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.7, 8.6$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36 – 3.24 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.25 – 2.08 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 22.8$ Hz, 3H)</p> <p>32H 中的 32 报告</p>	方法 B-1: Rt = 0.60 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 451.2	*)
	Ex -4 中间体 A-4		<p>¹H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm] 13.19 (s, 1H), 11.19 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.26 – 9.02 (m, 1H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.76</p>	方法 B-1: Rt = 0.55 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 451.4	*)

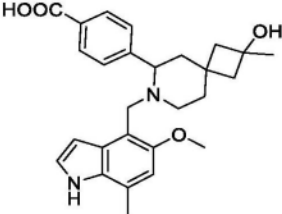
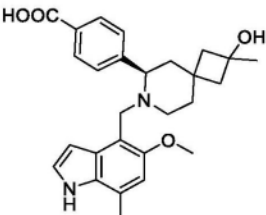
	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			(s, 1H), 6.37 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 4.21 (dd, $J = 12.7, 8.6$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.34 (q, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43 – 2.26 (m, 2H), 2.20 – 2.01 (m, 4H), 1.96 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 22.7$ Hz, 3H) 32H 中的 32 报告		
[0996]	Ex -5 中间体 A-7		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.83 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.42 – 2.37 (m, 3H), 2.29 (t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H) 28H 中的 28 报告	方法 B-3: $R_t = 2.34$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455.2$	
	Ex -6 中间体 A-8		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.86 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H),	方法 B-3: $R_t = 2.30$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455.4$	

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			3.21 (dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 2H) 28H 中的 28 报告		
[0997]	Ex -7 中间体 A-9		^1H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.23 (s, 1H), 11.19 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.03 – 8.84 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 5.28 – 4.96 (m, 1H), 4.55 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.7, 8.7$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.35 (q, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.71 – 2.56 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.29 – 2.13 (m, 3H), 2.09 – 1.84 (m, 3H), 1.71 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H) 30H 中的 30 报告	方法 B-1: $R_t = 0.48$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437.6$	*)
	Ex -8 中间体 A-12		^1H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.21 (s, 1H), 11.19 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.07 – 8.74 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.34 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.60 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.8, 8.6$	方法 B-1: $R_t = 0.44$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437.5$	*)

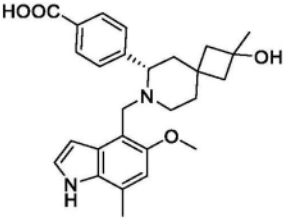
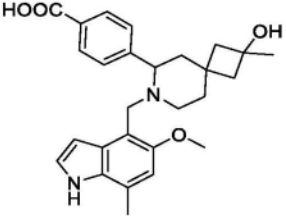
	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.30 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 1.91 (m, 5H), 1.77 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H) 30H 中的 30 报告		
[0998]	Ex -9 中间体 A-11		^1H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.22 (s, 1H), 11.19 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.07 – 8.79 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.41 – 6.27 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.60 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.8, 8.6$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.30 (q, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.17 – 1.89 (m, 5H), 1.77 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H) 30H 中的 30 报告	方法 B-1: Rt = 0.48 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437.4$	*)
	Ex -10 中间体 A-10		^1H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.22 (s, 1H), 11.19 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.13 – 8.84 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.54 – 6.32 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.55 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.7, 8.8$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 12.5$ Hz,	方法 B-1: Rt = 0.54 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437.4$	*)

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			1H), 3.69 (s, 3H), 3.36 – 3.27 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.76 – 2.58 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.29 – 2.13 (m, 3H), 2.11 – 1.84 (m, 3H), 1.71 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H) 30H 中的 30 报告		
Ex -11	中间体 A-14		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.86 (s, 1H), 10.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (dd, $J = 3.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.65 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.52 – 1.40 (m, 1H) 28H 中的 28 报告	方法 B-3: $R_t = 1.55$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.5$	
Ex -12	中间体 A-13		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.86 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.43 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 10.3$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (d, $J =$	方法 B-3: $R_t = 1.52$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.3$	

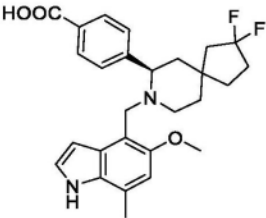
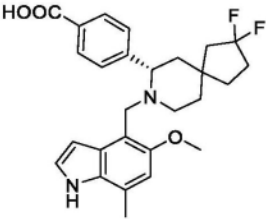
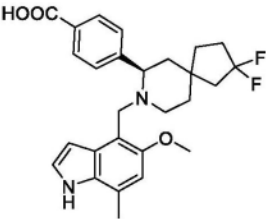
[0999]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			9.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.79 (m, 2H), 1.65 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.46 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H) 28H 中的 28 报告		
Ex -13	中间体 <i>rac</i> -A-1		^1H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.22 (s, 1H), 11.18 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.12 – 8.80 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.36 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.21 (dd, $J = 12.7, 8.7$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.32 – 3.14 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.20 – 1.99 (m, 4H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.74 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H) 33H 中的 33 报告	方法 B-1: $R_t = 0.66$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449.2$	外消旋体
Ex -14	中间体 A-15		^1H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.20 (s, 1H), 11.18 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.10 – 8.75 (m, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.36 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.49 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 12.7, 8.7$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36 – 3.25 (m, 1H), 3.20 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.04 (t, $J = 13.5$	方法 B-1: $R_t = 0.38$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449.4$	*)

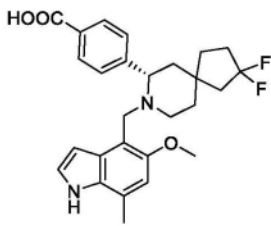
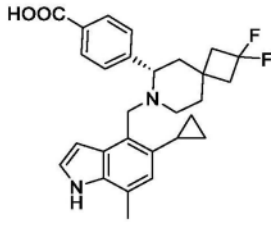
[1000]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			Hz, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 3H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.23 (s, 3H) 33H 中的 33 报告		
Ex -15	中间体 A-16		¹ H NMR (TFA 盐, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13.20 (s, 1H), 11.18 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 12.8, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36 – 3.24 (m, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.04 (t, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 3H), 1.85 – 1.80 (m, 2H), 1.23 (s, 3H) 33H 中的 33 报告	方法 B-1: Rt = 0.45 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 449.2	*)
Ex -16	中间体 <i>rac</i> -A-2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 12.83 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.76 – 7.56 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.22 – 3.01 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.47 (m, 3H), 1.47 – 1.30 (m, 1H), 1.20	方法 B-1: Rt = 0.45 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 449.4	外消旋体

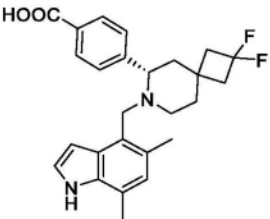
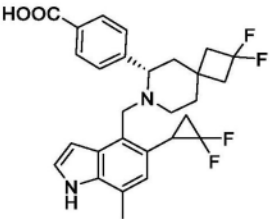
[1001]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			(s, 3H) 32H 中的 32 报告		
Ex -17	中间体 A-17		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 10.80 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H*在水峰下), 3.18 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 – 2.06 (m, 3H), 1.95 – 1.75 (m, 4H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H) 30H 中的 29 报告	方法 C-1: $R_t = 0.74$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.3$	*)
Ex -18	中间体 A-18		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 10.80 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 2H*部分地在水峰下), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 – 1.95 (m, 5H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.49 – 1.32 (m, 2H) 30H 中的 29 报告	方法 C-1: $R_t = 0.74$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.4$	*)
Ex -19	中间体 A-19		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 10.80 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.54 – 6.42 (m, 1H), 3.70 (s,	方法 C-1: $R_t = 0.76$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.3$	*)

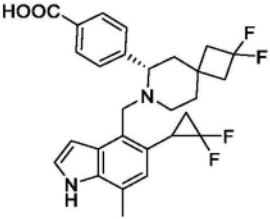
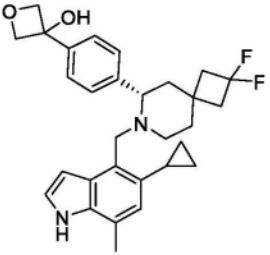
[1002]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			3H), 3.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.20 – 3.15 (m, 2H* 在水峰下), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 – 1.95 (m, 5H), 1.65 – 1.51 (m, 4H), 1.49 – 1.32 (m, 2H) 30H 中的 29 报告		
Ex -20	中间体 A-20		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 10.79 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 1H* 部分地在水/溶剂峰下), 3.17 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 – 2.03 (m, 3H), 1.96 – 1.74 (m, 4H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.49 – 1.40 (m, 2H) 30H 中的 29 报告	方法 C-1: $R_t = 0.75$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.3$	*)
Ex -21	中间体 A-21		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 12.87 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 1.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.83 (dd, $J = 11.5, 13.2$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 0.86	方法 B-3: $R_t = 3.27$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465.4$	

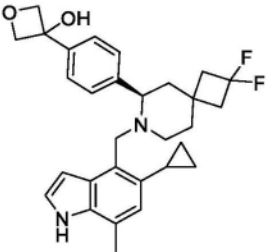
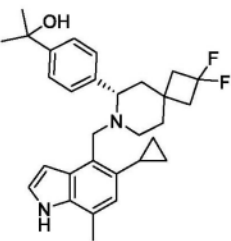
[1003]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			- 0.76 (m, 1H), 0.72 - 0.62 (m, 1H), 0.56 - 0.46 (m, 1H), 0.20 - 0.11 (m, 1H) 30H 中的 30 报告		
Ex -22	中间体 A-22		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 15.33 - 11.28 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 1.9, 2.9 Hz, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.21 (br dd, <i>J</i> = 2.4, 11.3 Hz, 1H), 3.12 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.45 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (t, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.81 (dd, <i>J</i> = 11.5, 12.6 Hz, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H) 28H 中的 28 报告	方法 B-1: Rt = 0.66 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 439.4	
Ex -23	中间体 A-24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13.47 - 12.45 (m, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> = 1.9, 3.0 Hz, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 - 2.18 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.84 (br t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.79 - 1.64 (m,	方法 B-1: Rt = 1.01 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 501.3	*)

[1004]

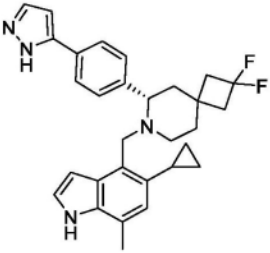
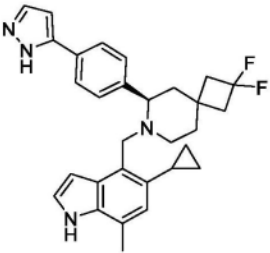
	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			2H), 1.59 (dt, $J = 3.1$, 12.6 Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H) 28H 中的 28 报告		
Ex -24	中间体 A-23		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 13.93 – 12.04 (m, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 1.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.27 – 3.22 (m, 3H), 2.68 – 2.51 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 4H), 2.31 (br t, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.99 – 1.84 (m, 3H), 1.80 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H) 28H 中的 28 报告	方法 B-1: $R_t = 0.88$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501.3$	*)
Ex -25	中间体 <i>rac</i> -A-25 (Ex-49)		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 10.81 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.68 (dd, $J = 6.3, 10.7$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 2.4, 11.4$ Hz, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (br t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 1.99 (dt, $J = 3.1, 11.8$ Hz, 1H), 1.85 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.68	方法 B-1: $R_t = 0.60$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493.3$	峰 1 (SF C-8) 分析型手性 HPLC: $R_t = 1.65$ min。99.5% ee。

[1005]

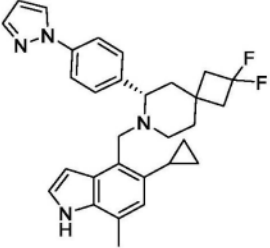
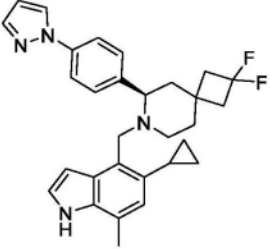
	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			(d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.62 – 1.46 (m, 2H), 0.84 – 0.75 (m, 1H), 0.72 – 0.62 (m, 1H), 0.53 (ddt, $J = 3.7, 5.6, 8.9$ Hz, 1H), 0.20 – 0.10 (m, 1H) 34H 中的 34 报告		
	Ex -26 中间体 <i>rac</i> -A-25 (Ex-49)		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.81 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.68 (dd, $J = 6.4, 10.6$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 2.3, 11.4$ Hz, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (br t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.99 (dt, $J = 3.2, 11.8$ Hz, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.69 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 0.83 – 0.77 (m, 1H), 0.72 – 0.61 (m, 1H), 0.58 – 0.48 (m, 1H), 0.19 – 0.11 (m, 1H) 34H 中的 34 报告	方法 B-1: Rt = 0.63 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493.3$	峰 2 (SF C-8) 分析型手性 HPL C: Rt = 3.15 min; 99.5% ee。
	Ex -27 中间体 <i>rac</i> -A-26 (Ex-48)		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.81 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 4H), 7.22 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.78 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.11 (dd, J	方法 B-1: Rt = 0.69 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.3$	峰 1 (SF C-9) 分析型手性 HPL

[1006]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			<p>= 2.5, 11.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 – 2.26 (m, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.98 (dt, $J = 3.2, 11.7$ Hz, 1H), 1.84 (dd, $J = 12.3, 12.8$ Hz, 1H), 1.67 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 6H), 0.82 – 0.74 (m, 1H), 0.70 – 0.63 (m, 1H), 0.56 – 0.45 (m, 1H), 0.15 – 0.08 (m, 1H)</p> <p>36H 中的 36 报告</p>		C: Rt = 1.23 min; 99.5 % ee。
[1007]	<p>Ex-28</p> <p>中间体 <i>rac</i>-A-26 (Ex-48)</p>		<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 10.81 (br s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 4H), 7.22 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.78 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 2.4, 11.4$ Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (br t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.98 (dt, $J = 3.0, 11.7$ Hz, 1H), 1.84 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.67 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.44 – 1.39 (m, 6H), 0.82 – 0.74 (m, 1H), 0.70 – 0.63 (m, 1H), 0.55 – 0.46 (m, 1H), 0.16 – 0.08 (m, 1H)</p> <p>36H 中的 36 报告</p>	<p>方法 B-1: Rt = 0.69 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.5$</p>	<p>峰 2 (SF C-9)</p> <p>分析型手性 HPL C: Rt = 1.99 min; 99.0 % ee。</p>

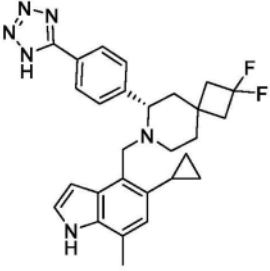
	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
	Ex-29 中间体 <i>rac</i> -A-27 (Ex-51)		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.84 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.79 (br d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 7.54 (br d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.82 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.16 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.00 (dt, $J = 3.0, 11.8$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 12.0, 12.8$ Hz, 1H), 1.72 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 2H), 0.84 – 0.77 (m, 1H), 0.71 – 0.62 (m, 1H), 0.60 – 0.51 (m, 1H), 0.20 – 0.12 (m, 1H) 32H 中的 32 报告	方法 B-1: Rt = 0.76 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487.5$	峰 1 (SF C-10) 分析型手性 HPLC: Rt = 1.20 min; 99.5% ee。
	Ex-30 中间体 <i>rac</i> -A-27 (Ex-51)		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.83 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.91 – 7.66 (m, 3H), 7.54 (br d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 2.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.82 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.16 (br d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.00 (dt, $J = 2.9, 11.8$ Hz, 1H), 1.87 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.72 (br d, $J = 13.0$	方法 B-1: Rt = 0.75 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487.3$	峰 2 (SF C-10) 分析型手性 HPLC: Rt = 1.22 min; 99.5% ee。

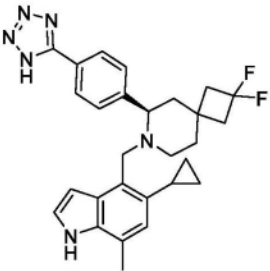
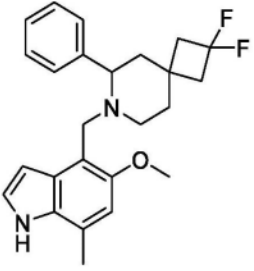
[1008]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			Hz, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 2H), 0.84 – 0.77 (m, 1H), 0.72 – 0.62 (m, 1H), 0.61 – 0.50 (m, 1H), 0.21 – 0.11 (m, 1H) 32H 中的 32 报告		
Ex -31	中间体 <i>rac</i> -A-28 (Ex-50)		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10.83 (br s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 1.9, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.29 – 3.26 (m, 1H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 2.3, 11.3 Hz, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.17 (tt, <i>J</i> = 5.5, 8.4 Hz, 1H), 2.01 (dt, <i>J</i> = 2.9, 11.8 Hz, 1H), 1.87 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.71 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.31 – 1.19 (m, 1H), 0.89 – 0.78 (m, 1H), 0.74 – 0.64 (m, 1H), 0.62 – 0.51 (m, 1H), 0.21 – 0.12 (m, 1H) 32H 中的 32 报告	方法 B-1: Rt = 0.85 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 487.5	峰 1 (SF C-11) 分析型手性 HPL C: Rt = 1.33 min; 99.5% ee。
Ex -32	中间体 <i>rac</i> -A-28 (Ex-50)		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10.82 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 2.0, 3.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 1.8, 2.4 Hz, 1H),	方法 B-1: Rt = 0.82 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 487.3	峰 2 (SF C-11) 分析型手性 HPL

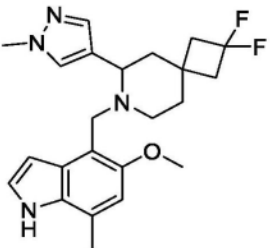
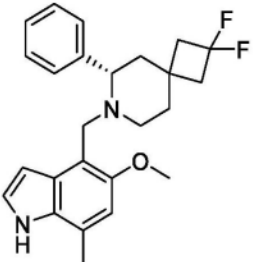
[1009]

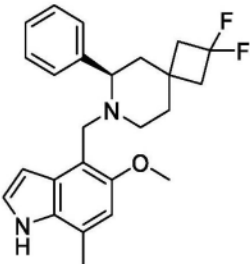
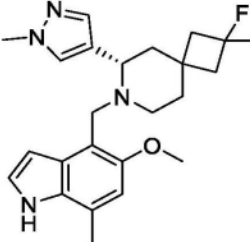
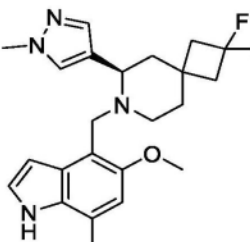
[1010]

起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
		6.45 (s, 1H), 3.81 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 2.4, 11.4$ Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 2.17 (tt, $J = 5.5, 8.4$ Hz, 1H), 2.01 (dt, $J = 3.0, 11.8$ Hz, 1H), 1.87 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.72 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.63 – 1.47 (m, 2H), 0.85 – 0.77 (m, 1H), 0.72 – 0.63 (m, 1H), 0.62 – 0.51 (m, 1H), 0.21 – 0.12 (m, 1H) 32H 中的 32 报告		C: Rt = 1.94 min; 99.5% ee。
Ex -33	Ex-57 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.90 (br s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.74 (br d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.27 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.74 – 3.55 (m, 2H), 2.78 – 2.52 (m, 3H), 2.43 – 2.28 (m, 6H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 1H), 1.79 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 2H), 0.88 – 0.77 (m, 1H), 0.70 (br dd, $J = 4.4, 9.0$ Hz, 1H), 0.48 (br s, 1H), 0.18 – 0.06 (m, 1H) 30H 中的 29 报告	方法 B-1: Rt = 0.68 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489.5$	峰 1 (SF C-13) 分析型手性 HPL C: Rt = 1.13 min; 99.5% ee。

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
Ex-34	Ex-57		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 10.90 (br s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.74 (br d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 1H), 3.49 (br s, 2H), 2.77 – 2.59 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 6H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 1H), 1.79 (br d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 0.87 – 0.75 (m, 1H), 0.74 – 0.59 (m, 1H), 0.48 (br s, 1H), 0.18 – 0.06 (m, 1H) 30H 中的 29 报告	方法 B-1: $R_t = 0.65$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489.3$	峰 2 (SF C-13) 分析型手性 HPL C: $R_t = 2.08$ min; 99.5% ee。
Ex-35	中间体 <i>rac</i> -A-30		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 10.79 (br s, 1H), 7.55 (br d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 3.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 4H), 2.29 (br t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H) 28H 中的 28 报告	方法 B-1: $R_t = 0.65$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411.4$	外消旋体

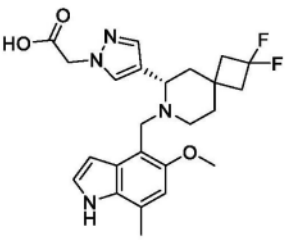
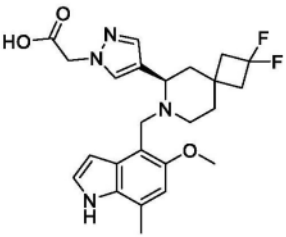
[1011]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
[1012]	Ex -36 中间体 <i>rac</i> -A-31		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10.76 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 1.9, 3.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.14 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 2.7, 11.3 Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 5H), 2.30 (dd, <i>J</i> = 12.0, 12.8 Hz, 2H), 1.90 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 2H) 28H 中的 28 报告	方法 B-3: Rt = 1.94 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 415.4	外消旋体
	Ex -37 Ex-35		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10.89 (br s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 4H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 2H) 28H 中的 28 报告	方法 B-6: Rt = 0.66 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 411.3	峰 1 (SF C-18)

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
Ex-38	Ex-35			方法 B-6: Rt = 0.66 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 411.4	峰 2 (SF C-18)
Ex-39	Ex-36		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10.76 (br s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.14 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 5H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.49 – 1.42 (m, 2H) 28H 中的 28 报告	方法 B-6: Rt = 0.49 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 415.1	峰 1 (SF C-19)
Ex-40	Ex-36			方法 B-6: Rt = 0.49 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 415.1	峰 2 (SF C-19)

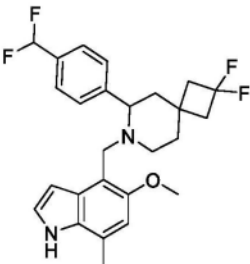
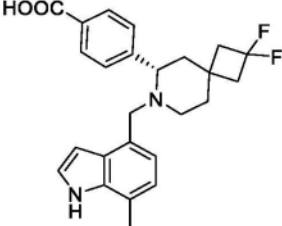
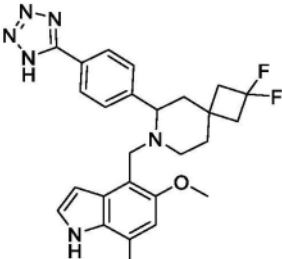
[1013]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
[1014]	Ex -41 中间体 41-42		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.80 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 – 7.62 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.36 (dd, $J = 3.1$, 1.9 Hz, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 4H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.54 – 2.47 (m, 1H*部分地在溶剂峰下), 2.47 – 2.36 (m, 4H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.54 – 1.44 (m, 2H) 26H 中的 26 报告	方法 B-6: Rt = 0.45 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451.4$	峰 1 (SF C-20)
	Ex -42 中间体 41-42			方法 B-6: Rt = 0.41 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451.4$	峰 2 (SF C-20)
	Ex -43 中间体 43-44			方法 B-6: Rt = 0.48 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.5$	峰 1 (SF C-21)
	Ex -44 中间体 43-44		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.75 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.37 (dd, $J = 3.1$, 1.9 Hz, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J =$	方法 B-6: Rt = 0.46 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.2$	峰 2 (SF C-21)

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			11.3, 2.8 Hz, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.35 (m, 5H*部分地在溶剂峰下), 2.35 – 2.22 (m, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.74 – 1.67 (m, 2H), 1.49 – 1.42 (m, 2H) 32H 中的 32 报告		
Ex -45	中间体 A-32		甲酸盐 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10.81 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.43 – 3.19 (m, 2H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 1H*部分地在溶剂峰下), 2.48 – 2.39 (m, 4H), 2.37 – 2.24 (m, 2H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.62 – 1.45 (m, 2H) 28H 中的 27 报告 (未观察到-COOH)	方法 B-6: Rt = 0.43 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 459.0	
Ex -46	中间体 A-33			方法 B-6: Rt = 0.43 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 459.0	

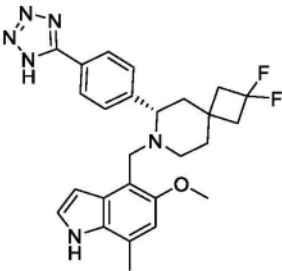
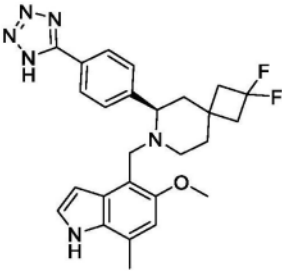
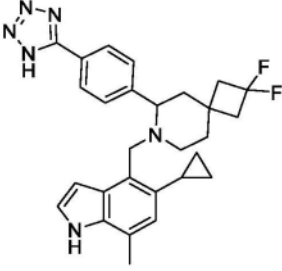
[1015]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
	Ex -47 中间体 <i>rac</i> -P-5			方法 B-1: Rt = 0.50 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 455.3	外消旋体
	Ex -48 中间体 <i>rac</i> -P-15			方法 B-1: Rt = 0.73 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 479.3	外消旋体
[1016]	Ex -49 中间体 <i>rac</i> -P-14			方法 B-1: Rt = 0.58 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 493.4	外消旋体
	Ex -50 中间体 <i>rac</i> -P-17			方法 B-1: Rt = 0.82 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 487.3	外消旋体
	Ex -51 中间体 <i>rac</i> -P-16			方法 B-1: Rt = 0.75 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 487.5	外消旋体

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
Ex -52	中间体 <i>rac</i> -P-24			方法 B-1: Rt = 0.75 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 461.3	外消旋体
Ex -53			¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 10.91 (br s, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, <i>J</i> = 8.2, 6.0 Hz, 2H), 2.95 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 2.69 (dt, <i>J</i> = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 2.53 (q, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 1.87 (td, <i>J</i> = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H) 26H 中的 25 报告 (未观察到-COOH)	方法 C-3: Rt = 1.43 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 425.3	
Ex -54			甲酸盐	方法 B-6: Rt = 0.49 min; MS m/z [M-H] ⁻ = 477.2	外消旋体

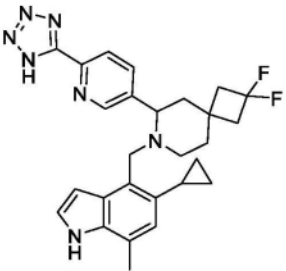
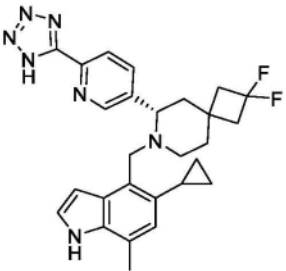
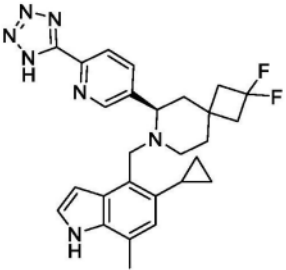
[1017]

[1018]

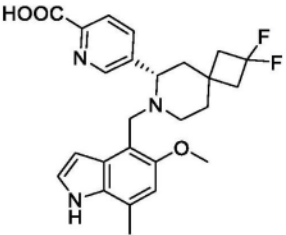
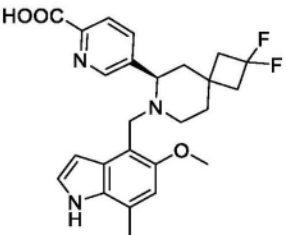
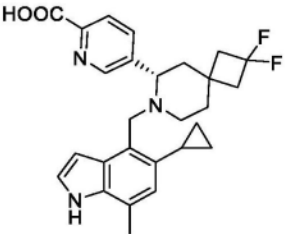
	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
Ex-55	Ex-54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 10.94 (br s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.49 – 6.38 (m, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 – 3.45 (m, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.75 – 2.61 (m, 1H), 2.61 – 2.47 (m, 1H*部分地在溶剂峰下), 2.43 (s, 3H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.05 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 1H) 28H 中的 27 报告 (未观察到四唑-N-H)	方法 B-6: $R_t = 0.52$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.5$	峰 1 (SF C-23)
Ex-56	Ex-54			方法 B-6: $R_t = 0.55$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.1$	峰 2 (SF C-23)
Ex-57			甲酸盐	方法 B-1: $R_t = 0.66$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489.3$	外消旋体

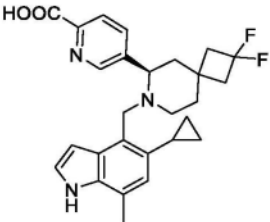
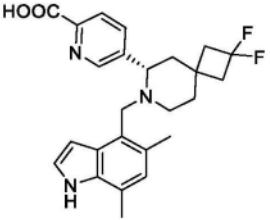
	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
Ex-58			甲酸盐	方法 B-6: Rt = 0.46 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 480.2	外消旋体
Ex-59	Ex-58		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10.89 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.29 – 8.16 (m, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.43 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 4H), 3.59 – 3.43 (m, 1H), 3.43 – 3.28 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 2.59 – 2.44 (m, 1H*部分地在溶剂峰下), 2.42 (s, 3H), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 1.92 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.53 (m, 2H) 27H 中的 26 报告 (未观察到四唑-N-H)	方法 B-6: Rt = 0.46 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 480.1	峰 1 (SF C-24)
Ex-60	Ex-58			方法 B-6: Rt = 0.43 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 480.5	峰 2 (SF C-24)

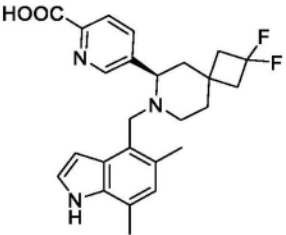
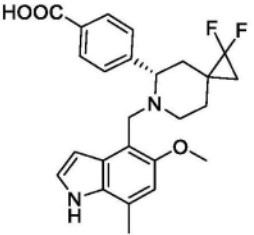
[1019]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
Ex -61				方法 B-6: Rt = 0.72 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 490.2	外消旋体
Ex -62	Ex-61		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10.87 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.27 – 8.15 (m, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.57 – 6.52 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 3.56 – 3.18 (m, 2H*部分地在水峰下), 2.77 – 2.61 (m, 2H), 2.57 – 2.44 (m, 1H*部分地在溶剂峰下), 2.40 – 2.28 (m, 5H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 2.01 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.52 (m, 2H), 0.87 – 0.76 (m, 1H), 0.73 – 0.63 (m, 1H), 0.55 – 0.40 (m, 1H), 0.19 – 0.08 (m, 1H) 29H 中的 28 报告 (未观察到四唑-N-H)	方法 B-6: Rt = 0.73 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 490.2	峰 1 (SF C-25)
Ex -63	Ex-61			方法 B-6: Rt = 0.74 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 490.3	峰 2 (SF C-25)

[1020]

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
[1021]	Ex -64 中间体 A-34		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), 用 1 滴 TFA 测量 δ [ppm] 11.20 (br s, 1H), 9.43 – 9.27 (m, 1H), 9.07 – 8.93 (m, 1H), 8.46 – 8.30 (m, 1H), 8.32 – 8.21 (m, 1H), 7.43 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 3.34 – 3.25 (m, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.76 – 2.62 (m, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 5H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 1H) 28H 中的 27 报告 (未观察到-COOH)	方法 B-7: $R_t = 1.84$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456.4$	
	Ex -65 中间体 A-35			方法 B-7: $R_t = 1.88$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456.2$	
	Ex -66 中间体 A-36		部分甲酸盐 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.11 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.86 – 8.78 (m, 1H), 8.12 – 8.01 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.56 – 6.51 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 2H* 部分地在水峰下), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.39 – 2.27	方法 B-6: $R_t = 0.81$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466.2$	

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
			(m, 5H*部分地在溶剂峰下), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.63 – 1.48 (m, 2H), 0.86 – 0.76 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H), 0.54 – 0.44 (m, 1H), 0.19 – 0.10 (m, 1H) 27H 中的 27 报告		
Ex -67	中间体 A-37			方法 B-6: Rt = 0.82 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 466.4	
[1022] Ex -68	中间体 A-38		部分甲酸盐 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13.08 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.91 – 8.81 (m, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.37 – 3.30 (m, 1H*部分地在水峰下), 3.20 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.53 – 2.41 (m, 1H*部分地在溶剂峰下), 2.39 – 2.27 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 1H), 1.61 – 1.47 (m, 2H) 27H 中的 27 报告	方法 B-6: Rt = 0.71 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 440.0	

	起始材料	化学结构	NMR	LC-MS 方法	立体化学信息
	中间体 A-39			方法 B-6: Rt = 0.69 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 440.4	
[1023]	中间体 P-27		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10.80 (s, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.82 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.44 – 2.38 (m, 3H), 2.06 – 1.88 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 1.30 – 1.13 (m, 2H) 26H 中的 25 报告	方法 A-1: Rt = 1.32 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 441.2	

[1024] 旋光度的测量

[1025] 方法OR1:Anton Paar MCP 200旋光计,序列号82006136,100-mm光程圆柱形玻璃池,在25°C下。所用光的波长是589纳米(钠D线)。减去作为基线的充满溶剂的相同池的旋光度。最终结果是十次测量的平均值。

[1026] 方法OR2:Perkin-Elmer 241旋光仪MC,序列号5126,100-mm光程圆柱形玻璃池。所用光的波长为589纳米(钠D线)。减去作为基线的充满溶剂的相同池的旋光度。最终结果是三次测量的平均值。

[1027] LC-MS方法

[1028] LC-MS方法A-1:

[1029] 柱:Synergi 2.5 μ (20x 4.0mm),MAX-RP 100A Mercury

[1030] 柱温:40°C

[1031] 洗脱液:A:水+FA(0.1%)

[1032] B:ACN

[1033] 流速:2.0mL/min

[1034] 梯度:时间/%B:0.1/5;0.5/5;1.0/95;1.5/95;2.0/5;3.0/5(3min方法)

[1035] LC-MS方法C-1:

- [1036] 柱:Acquity UPLC BEH C18, 130\AA $1.7\mu\text{m}$, $2.1\text{mm} \times 30\text{mm}$
- [1037] 柱温: 50°C
- [1038] 洗脱液:A:水+ NH_4OH (5mM)
- [1039] B:ACN+ NH_4OH (5mM)
- [1040] 流速: $1.0\text{mL}/\text{min}$
- [1041] 梯度:在 2.0min 内2%至98%B
- [1042] LC-MS方法C-2:
- [1043] 柱:Acquity UPLC BEH C18, 130\AA $1.7\mu\text{m}$, $2.1\text{mm} \times 50\text{mm}$
- [1044] 柱温: 50°C
- [1045] 洗脱液:A:水+ NH_4OH (5mM)
- [1046] B:ACN+ NH_4OH (5mM)
- [1047] 流速: $1.0\text{mL}/\text{min}$
- [1048] 梯度:在 5.2min 内2%至98%B
- [1049] LC-MS方法C-3:
- [1050] 柱:ACQUITY UPLC BEH C18, 130\AA , $1.7\mu\text{m}$, $2.1\text{mm} \times 30\text{mm}$
- [1051] 柱温: 50°C
- [1052] 洗脱液:A:水+FA (0.1%)
- [1053] B:ACN+FA (0.1%)
- [1054] 流速: $1.0\text{mL}/\text{min}$
- [1055] 梯度:在 2.0min 内2%至98%B
- [1056] LC-MS方法B-1:
- [1057] 柱:CORTECS C18+, $2.1 \times 50\text{mm}$ 柱, $2.7\mu\text{m}$
- [1058] 柱温: 80°C
- [1059] 洗脱液:A:水+4.76% IPA+0.05% FA+3.75mM $\text{NH}_4(\text{CH}_3\text{CO}_2)$
- [1060] B:IPA+0.05% FA
- [1061] 流速: $1.0\text{mL}/\text{min}$
- [1062] 梯度:初始1%B;在 1.4min 内1%至50%B,在 0.30min 内50%至98%B; 0.10min 98%B。
- [1063] LC-MS方法B-2:
- [1064] 柱:XBridge BEH, $2.1 \times 50\text{mm}$ 柱, $2.5\mu\text{m}$
- [1065] 柱温: 80°C
- [1066] 洗脱液:A:水+5mM NH_4OH
- [1067] B:ACN+5mM NH_4OH
- [1068] 流速: $1.0\text{mL}/\text{min}$
- [1069] 梯度:初始2%B;在 1.40min 内2%至98%B; 0.40min 98%B。
- [1070] LC-MS方法B-3:
- [1071] 柱:Acquity UPLC BEH C18, $2.1 \times 100\text{mm}$ 柱, $1.7\mu\text{m}$
- [1072] 柱温: 80°C

- [1073] 洗脱液:A:水+4.76%IPA+0.05%FA+3.75mM $\text{NH}_4(\text{CH}_3\text{CO}_2)$
- [1074] B:IPA+0.05%FA
- [1075] 流速:0.4mL/min
- [1076] 梯度:用1%B预运行0.50min;在8.4min内1%至60%B,在1.00min内60%至98%B;0.40min 98%B。
- [1077] LC-MS方法B-4:
- [1078] 柱:CORTECS C18+,2.1x 50mm柱,2.7 μm
- [1079] 柱温:80 $^\circ\text{C}$
- [1080] 洗脱液:A:水+0.05%FA+3.75mM $\text{NH}_4(\text{CH}_3\text{CO}_2)$
- [1081] B:IPA+0.05%FA
- [1082] 流速:1.0mL/min
- [1083] 梯度:初始1%B;在1.40min内从1%至98%B;0.40min 98%B。
- [1084] LC-MS方法B-5:
- [1085] 柱:ACQUITY UPLC BEH C18,2.1x 50mm柱,1.7 μm
- [1086] 柱温:80 $^\circ\text{C}$
- [1087] 洗脱液:A:水+0.01%TFA
- [1088] B:ACN
- [1089] 流速:1.0mL/min
- [1090] 梯度:初始5%B;在1.4min内从5%至98%B。
- [1091] LC-MS方法B-6:
- [1092] 柱:CORTECS C18+,2.1x 50mm柱,2.7 μm
- [1093] 柱温:80 $^\circ\text{C}$
- [1094] 洗脱液:A:水+0.05%FA+3.75mM $\text{NH}_4(\text{CH}_3\text{CO}_2)$
- [1095] B:IPA+0.05%FA
- [1096] 流速:1.0mL/min
- [1097] 梯度:初始5%B;在1.4min内5%至50%B,在0.30min内50%至98%B;0.10min 98%B。
- [1098] LC-MS方法B-7:
- [1099] 柱:Acquity UPLC BEH C18,2.1x 100mm柱,1.7 μm
- [1100] 柱温:80 $^\circ\text{C}$
- [1101] 洗脱液:A:水+0.05%FA+3.75mM乙酸铵
- [1102] B:IPA+0.05%FA
- [1103] 流速:0.4mL/min
- [1104] 梯度:用5%B预运行0.50min;在8.4min内5%至60%B,在1.00min内60%至98%B;0.40min 98%B。
- [1105] 非手性制备型HPLC方法
- [1106] 具有PDA(光电二极管阵列检测器)和具有ESI电离的单四极杆质量检测器的Waters AutoPurification系统。
- [1107] 仪器:

- [1108] 泵:Waters 2545
- [1109] 级分收集器:Waters 2767
- [1110] 调节泵Waters 515
- [1111] 检测器:Waters 2998
- [1112] 质谱:Waters SQD-2
- [1113] 柱:Waters XBridge BEH C18 OBD 5 μ m 30x 50mm
- [1114] 洗脱液:A:水
- [1115] B:ACN
- [1116] 流速:75mL/min
- [1117] 停止时间:6.5min
- [1118] 柱温:RT
- [1119] UV 210-400nm
- [1120] 手性HPLC方法
- [1121] 方法SFC-1:
- [1122] 仪器:Waters Acquity UPC2
- [1123] 柱:Chiralpak IE-3 (3 μ m) 3mm x 100mm
- [1124] 柱温:40 $^{\circ}$ C
- [1125] 洗脱液:A:在MeOH/IPA (1/1) 中的0.1%NH₃
- [1126] B:scCO₂
- [1127] 流速:2.5mL/min
- [1128] 梯度:在0.2min内5%B,在3.0min内5%至55%B
- [1129] 压力:1800psi
- [1130] 方法SFC-2:
- [1131] 仪器:Waters Acquity UPC2
- [1132] 柱:(S,S)Whelk-01 (3.5 μ m) 3mm x 100mm
- [1133] 柱温:40 $^{\circ}$ C
- [1134] 洗脱液:A:在MeOH/IPA (1/1) 中的0.1%NH₃
- [1135] B:scCO₂
- [1136] 流速:2.5mL/min
- [1137] 梯度:在0.2min内5%B,在3.0min内5%至55%B
- [1138] 压力:1800psi
- [1139] 方法SFC-3:
- [1140] 制备型手性HPLC
- [1141] 仪器:Sepiatec prep SFC-100
- [1142] 柱:Chiralpak AD,250mm x 30mm 5 μ m
- [1143] 洗脱液:A:在MeOH中的20%0.05%NH₃,B:80% scCO₂ (等度)
- [1144] 流速:90.0mL/min
- [1145] 检测:UV 234nm
- [1146] 进样体积:2.3mL

- [1147] 柱箱温度:40℃
[1148] 压力:130巴
[1149] 分析型手性HPLC
[1150] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
[1151] 进样:5μL
[1152] 流动相:A:在IPA中的20%0.1%NH₃,B:80%scCO₂(等度)
[1153] 流速:3mL/min
[1154] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5μm)
[1155] 检测UV:DAD
[1156] 柱箱温度:40℃
[1157] 压力:1800psi
[1158] 方法SFC-4:
[1159] 制备型手性HPLC
[1160] 仪器:Sepiatec prep SFC-100
[1161] 柱:Chiralpak AD,250mm x 30mm 5μm
[1162] 洗脱液:A:在MeOH中的22%0.05%NH₃,B:78%scCO₂(等度)
[1163] 流速:90.0mL/min
[1164] 检测:UV 234nm
[1165] 进样体积:2.5mL
[1166] 柱箱温度:40℃
[1167] 压力:130巴
[1168] 分析型手性HPLC
[1169] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
[1170] 进样:5μL
[1171] 流动相:A:在IPA中的20%0.1%NH₃,B:80%scCO₂(等度)
[1172] 流速:3mL/min
[1173] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5μm)
[1174] 检测UV:DAD
[1175] 柱箱温度:40℃
[1176] 压力:1800psi
[1177] 方法SFC-5:
[1178] 制备型手性HPLC
[1179] 仪器:Waters Prep SFC100 MS
[1180] 柱:Chiralpak AD,250mm x 30mm 5μm
[1181] 洗脱液:A:在IPA中的18%0.05%NH₃,B:82%scCO₂(等度)
[1182] 流速:80.0mL/min
[1183] 检测:DAD
[1184] 进样体积:2.0mL
[1185] 柱箱温度:40℃

- [1186] 压力:120巴
- [1187] 分析型手性HPLC
- [1188] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1189] 进样:5 μ L
- [1190] 流动相:A:在IPA中的18%0.1%NH₃,B:82%scCO₂(等度)
- [1191] 流速:3mL/min
- [1192] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5 μ m)
- [1193] 检测UV:DAD
- [1194] 柱箱温度:40°C
- [1195] 压力:1800psi
- [1196] 方法SFC-6:
- [1197] 制备型手性HPLC
- [1198] 仪器:Waters Prep SFC100 MS
- [1199] 柱:Chiralpak IG,250mm x 30mm 5 μ m
- [1200] 洗脱液:A:在MeOH中的50%0.05%NH₃,B:50%scCO₂(等度)
- [1201] 流速:80.0mL/min
- [1202] 检测:DAD
- [1203] 进样体积:3.5mL
- [1204] 柱箱温度:40°C
- [1205] 压力:120巴
- [1206] 分析型手性HPLC
- [1207] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1208] 进样:5 μ L
- [1209] 流动相:A:在MeOH中的50%0.05%NH₃,B:50%scCO₂(等度)
- [1210] 流速:3mL/min
- [1211] 柱:Chiralpak IG(4.6mm x 100mm 5 μ m)
- [1212] 检测UV:DAD
- [1213] 柱箱温度:40°C
- [1214] 压力:1800psi
- [1215] 方法SFC-7:
- [1216] 制备型手性HPLC
- [1217] 仪器:Sepiatec prep SFC-100
- [1218] 柱:Chiralpak IC,250mm x 30mm 5 μ m
- [1219] 洗脱液:A:在IPA中的30%0.05%NH₃,B:70%scCO₂(等度) 流速:80.0mL/min
- [1220] 检测:UV 237nm
- [1221] 进样体积:0.8mL
- [1222] 柱箱温度:36°C
- [1223] 压力:130巴
- [1224] 分析型手性HPLC

- [1225] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1226] 进样:5 μ L
- [1227] 流动相:A:在IPA中的30%0.05%NH₃,B:70%scCO₂(等度) 流速:3mL/min
- [1228] 柱:Chiralpak IC(4.6mm x 100mm 5 μ m)
- [1229] 检测UV:DAD
- [1230] 柱箱温度:40 $^{\circ}$ C
- [1231] 压力:1800psi
- [1232] 方法SFC-8:
- [1233] 制备型手性HPLC
- [1234] 仪器:Waters Prep SFC100 MS
- [1235] 柱:Amylose-1 250x 30mm 5 μ m
- [1236] 洗脱液:A:在MeOH中的22%0.05%NH₃,B:78%scCO₂(等度)
- [1237] 流速:80.0mL/min
- [1238] 检测:DAD
- [1239] 进样体积:2.0mL
- [1240] 柱箱温度:40 $^{\circ}$ C
- [1241] 压力:120巴
- [1242] 分析型手性HPLC
- [1243] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1244] 进样:5 μ L
- [1245] 流动相:A:在MeOH中的20%0.05%NH₃,B:80%scCO₂(等度)
- [1246] 流速:3mL/min
- [1247] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5 μ m)
- [1248] 检测UV:DAD
- [1249] 柱箱温度:40 $^{\circ}$ C
- [1250] 压力:1800psi
- [1251] 方法SFC-9:
- [1252] 制备型手性HPLC
- [1253] 仪器:Sepiatec SFC 100
- [1254] 柱:Chiralpak AD,250mm x 30mm 5 μ m
- [1255] 洗脱液:A:在MeOH中的18%0.05%NH₃,B:82%scCO₂(等度)
- [1256] 流速:80.0mL/min
- [1257] 检测:UV 220nm
- [1258] 进样体积:2.4mL
- [1259] 柱箱温度:40 $^{\circ}$ C
- [1260] 压力:130巴
- [1261] 分析型手性HPLC
- [1262] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1263] 进样:5 μ L

- [1264] 流动相:A:在MeOH中的18%0.05%NH₃,B:82%scCO₂(等度)
- [1265] 流速:3mL/min
- [1266] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5μm)
- [1267] 检测UV:DAD
- [1268] 柱箱温度:40℃
- [1269] 压力:1800psi
- [1270] 方法SFC-10:
- [1271] 制备型手性HPLC
- [1272] 仪器:Sepiatec SFC100
- [1273] 柱:Chiralpak IG,250mm x 30mm 5μm
- [1274] 洗脱液:A:在MeOH中的40%0.05%NH₃,B:60%scCO₂(等度)
- [1275] 流速:80.0mL/min
- [1276] 检测:UV 220nm
- [1277] 进样体积:2.2mL
- [1278] 柱箱温度:40℃
- [1279] 压力:130巴
- [1280] 分析型手性HPLC
- [1281] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1282] 进样:5μL
- [1283] 流动相:A:在MeOH中的40%0.05%NH₃,B:60%scCO₂(等度)
- [1284] 流速:3mL/min
- [1285] 柱:Chiralpak IG(4.6mm x 100mm 5μm)
- [1286] 检测UV:DAD
- [1287] 柱箱温度:40℃
- [1288] 压力:1800psi
- [1289] 方法SFC-11:
- [1290] 制备型手性HPLC
- [1291] 仪器:Sepiatec SFC100
- [1292] 柱:Chiralpak AD,250mm x 30mm 5μm
- [1293] 洗脱液:A:在MeOH中的35%0.05%NH₃,B:65%scCO₂(等度)
- [1294] 流速:80.0mL/min
- [1295] 检测:DAD
- [1296] 进样体积:2.8mL
- [1297] 柱箱温度:40℃
- [1298] 压力:130巴
- [1299] 分析型手性HPLC
- [1300] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1301] 进样:5μL
- [1302] 流动相:A:在MeOH中的30%0.05%NH₃,B:70%scCO₂(等度)

- [1303] 流速:3mL/min
- [1304] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5 μ m)
- [1305] 检测UV:DAD
- [1306] 柱箱温度:40 $^{\circ}$ C
- [1307] 压力:1800psi
- [1308] 方法SFC-12:
- [1309] 制备型手性HPLC
- [1310] 仪器:Waters Prep SFC100 MS
- [1311] 柱:Chiralpak IG,250mm x 30mm 5 μ m
- [1312] 洗脱液:A:在IPA中的20%0.05%NH₃,B:80%scCO₂(等度) 流速:80.0mL/min
- [1313] 检测:DAD
- [1314] 进样体积:4.0mL
- [1315] 柱箱温度:40 $^{\circ}$ C
- [1316] 压力:120巴
- [1317] 分析型手性HPLC
- [1318] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1319] 进样:5 μ L
- [1320] 流动相:A:在IPA中的20%0.05%NH₃,B:80%scCO₂(等度)
- [1321] 流速:3mL/min
- [1322] 柱:Chiralpak IG(4.6mm x 100mm 5 μ m)
- [1323] 检测UV:DAD
- [1324] 柱箱温度:40 $^{\circ}$ C
- [1325] 压力:1800psi
- [1326] 方法SFC-13:
- [1327] 制备型手性HPLC
- [1328] 仪器:Waters Prep SFC100 MS
- [1329] 柱:Chiralpak IG,250mm x 30mm 5 μ m
- [1330] 洗脱液:A:在IPA中的30%0.05%NH₃,B:70%scCO₂(等度)
- [1331] 流速:80.0mL/min
- [1332] 检测:DAD
- [1333] 进样体积:4mL
- [1334] 柱箱温度:40 $^{\circ}$ C
- [1335] 压力:120巴
- [1336] 分析型手性HPLC
- [1337] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1338] 进样:5 μ L
- [1339] 流动相:A:在IPA中的30%0.05%NH₃,B:70%scCO₂(等度)
- [1340] 流速:3mL/min
- [1341] 柱:Chiralpak IG(4.6mm x 100mm 5 μ m)

- [1342] 检测UV:DAD
- [1343] 柱箱温度:40℃
- [1344] 压力1800psi
- [1345] 方法SFC-14:
- [1346] 制备型手性HPLC
- [1347] 仪器:Sepiatec SFC100
- [1348] 柱:Chiralpak AD-H,250mm x 30mm 5 μ m
- [1349] 洗脱液:A:在MeOH中的23%0.05%NH₃,B:77% scCO₂ (等度)
- [1350] 流速:90.0mL/min;
- [1351] 检测:UV 234nm
- [1352] 进样体积:2.30mL
- [1353] 柱箱温度:36℃
- [1354] 压力:130巴
- [1355] 分析型手性HPLC
- [1356] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1357] 进样:5 μ L
- [1358] 流动相:A:在IPA中的20%0.05%NH₃,B:80% scCO₂ (等度)
- [1359] 流速:3mL/min
- [1360] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5 μ m)
- [1361] 检测UV:DAD
- [1362] 柱箱温度:40℃
- [1363] 压力:1800psi
- [1364] 方法SFC-15:
- [1365] 制备型手性HPLC
- [1366] 仪器:Sepiatec SFC100
- [1367] 柱:Chiralpak AD,250mm x 30mm 5 μ m
- [1368] 洗脱液:A:在IPA中的22%0.05%NH₃,B:78% scCO₂ (等度)
- [1369] 流速:85.0mL/min
- [1370] 检测:UV 234nm
- [1371] 进样体积:9mL
- [1372] 柱箱温度:40℃
- [1373] 压力:120巴
- [1374] 分析型手性HPLC
- [1375] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1376] 进样:5 μ L
- [1377] 流动相:A:在IPA中的20%0.05%NH₃,B:80% scCO₂ (等度)
- [1378] 流速:3mL/min
- [1379] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5 μ m)
- [1380] 检测UV:DAD

- [1381] 柱箱温度:40℃
[1382] 压力:1800psi
[1383] 方法SFC-16:
[1384] 仪器:Agilent 1260infinity II
[1385] 柱:Chiralpak IJ(5 μ m x 4.6mm x 150mm)
[1386] 柱温:25℃
[1387] 洗脱液:A:80%己烷,B:20%EtOH/MeOH(1:1)(等度)
[1388] 流速:1mL/min
[1389] 检测UV:DAD
[1390] 方法SFC-17:
[1391] 仪器:Agilent 1260infinity II
[1392] 柱:Chiralpak IG(5 μ m x 4.6mm x 150mm)
[1393] 柱温:25℃
[1394] 洗脱液:A:70%己烷,B:30%EtOH/MeOH(1:1)(等度)
[1395] 流速:1mL/min
[1396] 检测UV:DAD
[1397] 方法SFC-18:
[1398] 制备型手性HPLC
[1399] 仪器:Waters Prep SFC100 MS
[1400] 柱:Chiralpak AD,250mm x 30mm 5 μ m
[1401] 洗脱液:A:在IPA中的19%0.05%NH₃,B:81%scCO₂(等度)
[1402] 流速:80.0mL/min
[1403] 检测:DAD
[1404] 进样体积:3mL
[1405] 柱箱温度:40℃
[1406] 压力:120巴
[1407] 分析型手性HPLC
[1408] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
[1409] 进样:5 μ L
[1410] 流动相:A:在IPA中的20%0.05%NH₃,B:80%scCO₂(等度)
[1411] 流速:3mL/min
[1412] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5 μ m)
[1413] 检测UV:DAD
[1414] 柱箱温度:40℃
[1415] 压力1800psi
[1416] 方法SFC-19:
[1417] 制备型手性HPLC
[1418] 仪器:Sepiatec prep SFC 100
[1419] 柱:Lux Cellulose 2,250mm x 30mm 5 μ m(OZ样)

- [1420] 洗脱液:A:在IPA中的25%0.05%NH₃,B:75%scCO₂(等度)
- [1421] 流速:110.0mL/min
- [1422] 检测:UV 217nm
- [1423] 进样体积:27x 3mL
- [1424] 柱箱温度:40℃
- [1425] 压力:130巴
- [1426] 分析型手性HPLC
- [1427] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1428] 进样:5μL
- [1429] 流动相:A:在IPA中的30%0.05%NH₃,B:70%scCO₂(等度)
- [1430] 流速:3mL/min
- [1431] 柱:Chiralcel OZ(4.6mm x 100mm 5μm)
- [1432] 检测UV:DAD
- [1433] 柱箱温度:40℃
- [1434] 压力1800psi
- [1435] 方法SFC-20:
- [1436] 制备型手性HPLC
- [1437] 仪器:Sepiatec prep SFC 100
- [1438] 柱:Chiralpak AD-H,250mm x 30mm 5μm
- [1439] 洗脱液:A:在IPA中的15%0.05%NH₃,B:85%scCO₂(等度)
- [1440] 流速:80mL/min
- [1441] 检测:UV 220nm
- [1442] 进样体积:7x 1.60mL
- [1443] 柱箱温度:40℃
- [1444] 压力:90巴
- [1445] 分析型手性HPLC
- [1446] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1447] 进样:5μL
- [1448] 流动相:A:在IPA中的18%0.05%NH₃,B:82%scCO₂(等度)
- [1449] 流速:3mL/min
- [1450] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5μm)
- [1451] 检测UV:DAD
- [1452] 柱箱温度:40℃
- [1453] 压力1800psi
- [1454] 方法SFC-21:
- [1455] 制备型手性HPLC
- [1456] 仪器:Sepiatec prep SFC 100
- [1457] 柱:Chiralpak IG,250mm x 30mm 5μm
- [1458] 洗脱液:A:在IPA中的30%0.05%NH₃,B:70%scCO₂(等度)

- [1459] 流速:80mL/min
- [1460] 检测:UV 220nm
- [1461] 进样体积:21x 0.60mL
- [1462] 柱箱温度:40℃
- [1463] 压力:130巴
- [1464] 分析型手性HPLC
- [1465] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1466] 进样:5μL
- [1467] 流动相:A:在IPA中的30%0.05%NH₃,B:70%scCO₂(等度)
- [1468] 流速:3mL/min
- [1469] 柱:Chiralpak IG(4.6mm x 100mm 5μm)
- [1470] 检测UV:DAD
- [1471] 柱箱温度:40℃
- [1472] 压力1800psi
- [1473] 方法SFC-22:
- [1474] 制备型手性HPLC
- [1475] 仪器:Sepiatec prep SFC 100
- [1476] 柱:Chiralpak IG,250mm x 30mm 5μm
- [1477] 洗脱液:A:在IPA中的18%0.05%NH₃,B:82%scCO₂(等度)
- [1478] 流速:80mL/min
- [1479] 检测:UV 235nm
- [1480] 进样体积:16x 0.80mL
- [1481] 柱箱温度:40℃
- [1482] 压力:140巴
- [1483] 分析型手性HPLC
- [1484] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1485] 进样:5μL
- [1486] 流动相:A:在IPA中的20%0.05%NH₃,B:80%scCO₂(等度)
- [1487] 流速:3mL/min
- [1488] 柱:Chiralpak IG(4.6mm x 100mm 5μm)
- [1489] 检测UV:DAD
- [1490] 柱箱温度:40℃
- [1491] 压力1800psi
- [1492] 方法SFC-23:
- [1493] 制备型手性HPLC
- [1494] 仪器:Sepiatec prep SFC 100
- [1495] 柱:Chiralpak IG,250mm x 30mm 5μm
- [1496] 洗脱液:A:在IPA中的40%0.05%NH₃,B:60%scCO₂(等度)
- [1497] 流速:130mL/min

- [1498] 检测:UV 245nm
[1499] 进样体积:15x 3.00mL
[1500] 柱箱温度:40℃
[1501] 压力:130巴
[1502] 分析型手性HPLC
[1503] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
[1504] 进样:5μL
[1505] 流动相:A:在IPA中的35%0.05%NH₃,B:65% scCO₂ (等度)
[1506] 流速:3mL/min
[1507] 柱:Chiralpak IG(4.6mm x 100mm 5μm)
[1508] 检测UV:DAD
[1509] 柱箱温度:40℃
[1510] 压力1800psi
[1511] 方法SFC-24:
[1512] 制备型手性HPLC
[1513] 仪器:Sepiatec prep SFC 100
[1514] 柱:Chiralpak AD-H,250mm x 30mm 5μm
[1515] 洗脱液:A:在IPA中的35%0.05%NH₃,B:65% scCO₂ (等度)
[1516] 流速:80mL/min
[1517] 检测:UV 220nm
[1518] 进样体积:9x 1.50mL
[1519] 柱箱温度:40℃
[1520] 压力:130巴
[1521] 分析型手性HPLC
[1522] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
[1523] 进样:5μL
[1524] 流动相:A:在IPA中的35%0.05%NH₃,B:65% scCO₂ (等度)
[1525] 流速:3mL/min
[1526] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5μm)
[1527] 检测UV:DAD
[1528] 柱箱温度:40℃
[1529] 压力1800psi
[1530] 方法SFC-25:
[1531] 制备型手性HPLC
[1532] 仪器:Sepiatec prep SFC 100
[1533] 柱:Chiralpak AD-H,250mm x 30mm 5μm
[1534] 洗脱液:A:在IPA中的38%0.05%NH₃,B:62% scCO₂ (等度)
[1535] 流速:80mL/min
[1536] 检测:UV 220nm

- [1537] 进样体积:10x 2.00mL
[1538] 柱箱温度:40℃
[1539] 压力:130巴
[1540] 分析型手性HPLC
[1541] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
[1542] 进样:5μL
[1543] 流动相:A:在IPA中的30%0.05%NH₃,B:70% scCO₂ (等度)
[1544] 流速:3mL/min
[1545] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5μm)
[1546] 检测UV:DAD
[1547] 柱箱温度:40℃
[1548] 压力1800psi
[1549] 方法SFC-26:
[1550] 制备型手性HPLC
[1551] 仪器:Waters Prep SFC100 MS
[1552] 柱:Chiralpak IC,250mm x 30mm 5μm
[1553] 洗脱液:A:在MeOH中的28%0.1%NH₃,B:72% scCO₂ (等度)
[1554] 流速:80mL/min
[1555] 检测:DAD
[1556] 进样体积:1.0mL
[1557] 柱箱温度:40℃
[1558] 压力:120巴
[1559] 分析型手性HPLC
[1560] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
[1561] 进样:5μL
[1562] 流动相:A:在IPA中的20%0.05%NH₃,B:80% scCO₂ (等度)
[1563] 流速:3mL/min
[1564] 柱:Chiralpak AD(4.6mm x 100mm 5μm)
[1565] 检测UV:DAD
[1566] 柱箱温度:40℃
[1567] 压力1800psi
[1568] 方法SFC-27:
[1569] 制备型手性HPLC
[1570] 仪器:Sepiatec prep SFC 100
[1571] 柱:Chiralpak IG,250mm x 30mm 5μm
[1572] 洗脱液:A:在IPA中的27%0.05%NH₃,B:73% scCO₂ (等度)
[1573] 流速:80mL/min
[1574] 检测:UV 235nm
[1575] 进样体积:7x 1.00mL

- [1576] 柱箱温度:40℃
- [1577] 压力:110巴
- [1578] 分析型手性HPLC
- [1579] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1580] 进样:5μL
- [1581] 流动相:A:在IPA中的25%0.05%NH₃,B:75%scCO₂(等度)
- [1582] 流速:3mL/min
- [1583] 柱:Chiralpak IG(4.6mm x 100mm 5μm)
- [1584] 检测UV:DAD
- [1585] 柱箱温度:40℃
- [1586] 压力1800psi
- [1587] 方法SFC-28:
- [1588] 制备型手性HPLC
- [1589] 仪器:Sepiatec prep SFC 100
- [1590] 柱:Chiralpak IG,250mm x 30mm 5μm
- [1591] 洗脱液:A:在IPA中的25%0.05%NH₃,B:75%scCO₂(等度)
- [1592] 流速:80mL/min
- [1593] 检测:UV 230nm
- [1594] 进样体积:13x 1.00mL
- [1595] 柱箱温度:40℃
- [1596] 压力:130巴
- [1597] 分析型手性HPLC
- [1598] 仪器:分析型SFC-MS Waters UPC2
- [1599] 进样:5μL
- [1600] 流动相:A:在IPA中的25%0.05%NH₃,B:75%scCO₂(等度)
- [1601] 流速:3mL/min
- [1602] 柱:Chiralpak IG(4.6mm x 100mm 5μm)
- [1603] 检测UV:DAD
- [1604] 柱箱温度:40℃
- [1605] 压力1800psi
- [1606] 生物学分析
- [1607] 补体因子B抑制的测定
- [1608] 生物学实例1:人补体因子B ELISA测定法
- [1609] CVF-Bb复合物由纯化的眼镜蛇毒因子(1μM)、重组人补体因子B(在果蝇细胞中表达并使用标准方法纯化)和人补体因子D(在大肠杆菌中表达,使用标准方法重新折叠和纯化)制备。将3nM浓度的CVF-Bb复合物与不同浓度的测试化合物一起在RT下在含有10mMMgCl₂和0.05%(w/v)CHAPS的PBS pH 7.4中孵育1h。添加从血浆中纯化的人补体C3底物至终浓度为1μM。在RT下孵育1h后,通过添加浓缩的泛蛋白酶抑制剂混合物终止酶反应。反应产物C3a通过酶联免疫吸附测定法进行定量。IC₅₀值从作为测试化合物浓度的函数的

CVF-Bb活性的抑制百分比计算。

[1610] 生物学实例2:人补体因子B TR-FRET测定法

[1611] 将用生物素标记的重组人因子B(在果蝇细胞中表达并使用标准方法纯化)(10nM)、钕标记的链霉亲和素(5nM)和(+)或(-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((R)-3-氨基-3-苯基丙酰基)-1-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)哌嗪-2-基)苯氧基)乙基)氨基)-6-氧代己基)-3,3-二甲基-5-磺基吡啶-2-亚基)戊-1,3-二烯-1-基)-1-乙基-3,3-二甲基-5-磺基-3H-吡啶-1-鎓(如W02015/009616所述制备,当使用生物学实例1的测定法测试时针对因子B的240nM活性)(75nM)与不同浓度的测试化合物在RT下在20mM Tris/HCl(pH 7.4)、0.005%(v/v)Tween20中孵育长达2h。

[1612] 使用微孔板荧光分光光度计在337nm激发后70 μ s,在620nm和665nm均记录了与标记因子B配体和未标记因子B配体之间的竞争相关的荧光强度的时间门控降低。 IC_{50} 值从作为测试化合物浓度的函数的补体因子B-(+)或(-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((R)-3-氨基-3-苯基丙酰基)-1-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)哌嗪-2-基)苯氧基)乙基)氨基)-6-氧代己基)-3,3-二甲基-5-磺基吡啶-2-亚基)戊-1,3-二烯-1-基)-1-乙基-3,3-二甲基-5-磺基-3H-吡啶-1-鎓(生物学实例2.6,当使用生物学实例1的测定法测试时针对因子B的240nM活性)位移的抑制百分比计算。

[1613] 本披露的化合物对因子B有抑制作用。表1中的数据是使用生物学实例2的测定法收集的。

[1614] 表1:

[1615]

实例	h 因子-B TR-FRET 合格 $IC_{50}[\mu M]$
Ex-1	0.0005
Ex-2	6.8122
Ex-3	0.0407
Ex-4	0.4611
Ex-5	0.0005
Ex-6	0.7145
Ex-7	0.0008
Ex-8	0.2270

[1616]

实例	h 因子-B TR-FRET 合格 IC ₅₀ [μ M]
Ex-9	0.0021
Ex-10	0.2423
Ex-11	0.0058
Ex-12	5.3044
Ex-13	0.0294
Ex-14	9.9996
Ex-15	0.1054
Ex-16	0.4342
Ex-17	0.3197
Ex-18	0.0034
Ex-19	1.4580
Ex-20	0.0076
Ex-21	0.0014
Ex-22	0.0024
Ex-23	0.0089
Ex-24	0.0314
Ex-25	0.0040
Ex-26	>0.4*
Ex-27	0.0069
Ex-28	>0.4*
Ex-29	0.0051
Ex-30	>0.1*
Ex-31	0.0038
Ex-32	>0.4*
Ex-33	0.0016
Ex-34	0.1241
Ex-35	0.0173
Ex-36	0.0245
Ex-37	0.0112
Ex-38	5.5067
Ex-39	0.0103
Ex-40	0.8644
Ex-41	0.0096
Ex-42	0.8611
Ex-43	2.7883
Ex-44	0.0099

实例	h 因子-B TR-FRET 合格 IC ₅₀ [μ M]
Ex-45	0.0094
Ex-46	1.4650
Ex-47	0.0025
Ex-48	0.0089
Ex-49	0.0056
Ex-50	0.0070
Ex-51	0.0042
Ex-52	0.1722
Ex-53	0.0077
Ex-54	0.0022
Ex-55	0.0006
Ex-56	0.0586
Ex-57	0.0050
Ex-58	0.0038
Ex-59	0.0021
Ex-60	0.1521
Ex-61	0.0038
Ex-62	0.0019
Ex-63	0.4336
Ex-64	0.0021
Ex-65	0.2348
Ex-66	0.0021
Ex-67	0.3368
Ex-68	0.0045
Ex-69	1.2337
Ex-70	0.0147

[1617]

[1618] *在规定浓度和高于规定浓度的测定行为妨碍了确定IC₅₀的活性的测量。

[1619] 本披露的化合物以微摩尔IC₅₀值抑制补体因子B活性。因此,本披露的化合物可以用于治疗本文所述的疾病和/或障碍,例如由补体因子B介导的疾病/障碍。

[1620] 将本文引用的所有出版物和专利文件都通过援引并入本文,就好像每个这样的出版物或文件都被明确且单独地指出通过援引并入本文。已经详细地描述了本披露及其实施例。然而,本披露的范围不旨在限于本说明书中描述的任何工艺、制成品、物质组合物、化合物、手段、方法和/或步骤的特定实施例。可以在不脱离本披露的精神和/或本质特征的情况下对所披露的材料做出各种修改、替换和变化。因此,本领域的普通技术人员将容易地从本披露了解,可以根据本披露的此类相关实施例,利用与本文所述的实施例执行基本上相同

的功能或实现基本上相同结果的随后的修改、替换和/或变化。因此,以下权利要求旨在在其范围内涵盖对本文披露的工艺、制成品、物质组合物、化合物、手段、方法和/或步骤的修改、替换和变化。除非另有说明,否则不应当将权利要求理解为限于所描述的顺序或要素。应当理解,可以在不脱离所附权利要求的范围的情况下在形式和细节上进行各种改变。