



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104394862 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 04

(21) 申请号 201380028374. 8

代理人 张建 黄革生

(22) 申请日 2013. 05. 29

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/352(2006. 01)

61/653, 321 2012. 05. 30 US

C07D 263/52(2006. 01)

61/782, 038 2013. 03. 14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/043016 2013. 05. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/181202 EN 2013. 12. 05

(71) 申请人 科门蒂斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 宗像亮介 井上诚 富永博章

山崎真五 椎名康裕 三水清宽

滨口寿雄 洪林

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

权利要求书3页 说明书146页

序列表2页 附图3页

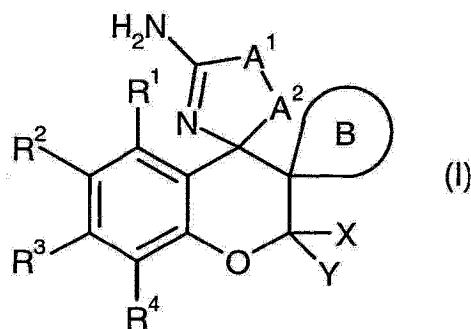
(54) 发明名称

色满化合物

(57) 摘要

本发明提供一种可用作药物组合物的活性成分的化合物,特别地,用于预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和 / 或 β -淀粉样蛋白累积有关和 / 或介导的疾病或病症的药物组合物,包括用于预防或治疗包括但不限于青光眼、MCI(轻度认知障碍)或阿尔茨海默病、尤其是阿尔茨海默病的疾病的药物组合物。

1. 式 (I) 的化合物,或其盐:



其中

A^1 为 O;

A^2 为 $-C(R^{A21}R^{A22})-$; 且

R^{A21} 和 R^{A22} 为 H;

B 为

一种含氧的单环饱和杂环基或环烷基,其中该环烷基是未取代的或被卤素取代;

X 为低级烷基;

Y 为低级烷基;

R^1 和 R^4 为 H;

R^3 为 H 或卤素; 且

R^2 为 $-N(H)-C(O)-$ (杂环基),其中该杂环基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代:

卤素,

未取代或被卤素取代的低级烷基,

$-CN$, 和

$-O-$ (低级烷基)。

2. 权利要求 1 的化合物或其盐,其中

R^2 选自:

$-N(H)-C(O)-$ (吡啶基),其中所述的吡啶基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代:

卤素,

低级烷基, 和

$-CN$,

$-N(H)-C(O)-$ (吡嗪基),其中所述的吡嗪基是未取代的或被 $-O-$ (低级烷基) 或未取代或被卤素取代的低级烷基取代, 和

$-N(H)-C(O)-$ (嘧啶基),其中所述的嘧啶基是未取代的或被卤素取代。

3. 权利要求 2 的化合物或其盐,其中 B 是一种含氧的单环饱和杂环基。

4. 权利要求 3 的化合物或其盐,其中

B 为氧杂环丁烷基;

X 为甲基; 且

Y 为甲基。

5. 权利要求 4 的化合物或其盐, 其中

R^3 为 H; 且

R^2 为 $-N(H)-C(O)-$ (吡啶基), 其中所述的吡啶基未被取代或被卤素取代。

6. 权利要求 2 的化合物或其盐, 其中

B 为环烷基, 其中所述的环烷基未被取代或被卤素取代。

7. 权利要求 6 的化合物或其盐, 其中

B 为环丙基;

X 为甲基; 且

Y 为甲基。

8. 权利要求 7 的化合物或其盐, 其中

R^3 为 H; 且

R^2 为 $-N(H)-C(O)-$ (吡嗪基), 其中所述的吡嗪基是未取代的或被 $-O-$ (低级烷基) 或未被取代或被卤素取代的低级烷基取代。

9. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其选自:

N-(2-氨基-2', 2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-6'-基)-5-氯吡啶-2-甲酰胺,

N-(2-氨基-2', 2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-6'-基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺,

N-(2-氨基-2', 2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-6'-基)-5-氯-3-氟吡啶-2-甲酰胺,

N-(2-氨基-2', 2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-6'-基)-5-溴嘧啶-2-甲酰胺,

N-(2-氨基-2', 2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-6'-基)-5-氯-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,

N-(2-氨基-2', 2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-6'-基)-5-氰基吡啶-2-甲酰胺,

N-(2-氨基-2', 2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-6'-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺,

N-[(4S)-2-氨基-2', 2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲酰胺,

N-[(4' R)-2''-氨基-2', 2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4', 4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺,

N-[(4' R)-2''-氨基-2', 2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4', 4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺,

N-[(4S)-2-氨基-2', 2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺,

N-[(4S)-2-氨基-2', 2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-溴吡啶-2-甲酰胺,

N-[(4' R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲酰胺,和

N-[(4' R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺。

10. 权利要求 1 的化合物或其盐,其选自:

N-[(4S)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲酰胺,

N-[(4' R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺,和

N-[(4' R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺。

11. N-[(4S)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲酰胺的水合物。

12. 药物组合物,其包含根据权利要求 1 的化合物或其盐和药学可接受的载体。

13. 用于预防或治疗 MCI(轻度认知障碍)或阿尔茨海默病的药物组合物,其包含根据权利要求 1 的化合物或其盐。

14. 根据权利要求 1 的化合物或其盐用于制备预防或治疗 MCI(轻度认知障碍)或阿尔茨海默病的药物组合物的用途。

15. 根据权利要求 1 的化合物或其盐用于预防或治疗 MCI(轻度认知障碍)或阿尔茨海默病的用途。

16. 用于预防或治疗 MCI(轻度认知障碍)或阿尔茨海默病的方法,其包括将有效量的根据权利要求 1 的化合物或其盐施用于需要其的个体。

17. 根据权利要求 1 的化合物或其盐,其用于 MCI(轻度认知障碍)或阿尔茨海默病的预防或治疗。

色满化合物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2012 年 5 月 30 日申请的美国临时专利申请第 61/653,321 号和 2013 年 3 月 14 日申请的美国临时专利申请第 61/782,038 号的优先权权益,将该申请公开的内容全文并入本文作为参考。

[0003] 参照并入

[0004] 下列以 ASCII 文本文件 (ST. 25 文本格式) 提交的内容全文并入本文作为参考:序列列表的计算机可读形式 (CRF) (文件名为“322732001040_序列_Listing.txt”;记录日期:2013 年 5 月 9 日;且该 ASCII 文本文件的大小以字节表示为 4,096 字节)。

技术领域

[0005] 本发明涉及一种可用作药物组合物的活性成分的色满化合物,特别地,一种用于预防或治疗与 β -分泌酶活性、淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的药物组合物,包括一种用于预防或治疗包括但不限于青光眼、MCI(轻度认知障碍)或阿尔茨海默病、尤其是阿尔茨海默病的疾病的药物组合物。

[0006] 发明背景

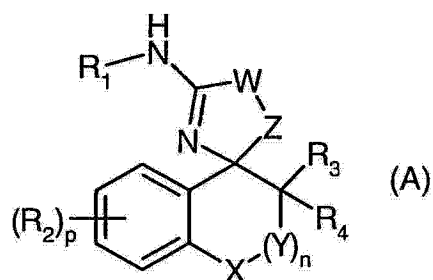
[0007] 阿尔茨海默病为一种人类进行性精神衰退,尤其会导致记忆丧失、混淆及定向力障碍。阿尔茨海默病占老年痴呆症中的大多数且为成人主要死亡原因(非专利文件 1)。在组织学上,罹患阿尔茨海默病的人的脑部特征为细胞内神经原纤维的变形且存在由具有淀粉样蛋白核心的粒状或丝状嗜银块构成的老年斑,其主要是由于 β -淀粉样蛋白(A β) 在脑中累积。A β 累积在该疾病的发病机制及进展中发挥作用(非专利文件 2) 且为淀粉样前体蛋白(APP) 的蛋白水解片段。APP 最初被 β -分泌酶裂解,随后被 γ -分泌酶裂解而产生 A β (非专利文件 3 和 4)。

[0008] 已知 BACE 抑制在防中风恢复后的痴呆方面可具有治疗效果(非专利文件 5)。据悉 BACE1(贝他-分泌酶 1) 的抑制在唐氏症方面可具有治疗效果(非专利文件 6)。亦报导 BACE1 mRNA 含量和帕金森症(PD) 及雷维体失智(DLB) 之间的关系(非专利文件 7 和 8)。

[0009] 在专利文件 1 中,描述了化合物(A),其为 BACE 抑制剂且在以患者的 β -淀粉样蛋白沉积或 β -淀粉样蛋白含量提高为特征的疾病或病症的治疗、预防及改善中可用作治疗剂。

[0010] [式 1]

[0011]

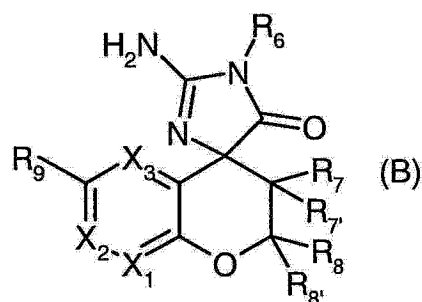


[0012] (关于式中的符号, 请参考该专利公开)。

[0013] 在专利文件 2 中, 描述了化合物 (B), 其可用于抑制 β -分泌酶酶催化活性和用于治疗 and / 或预防与其相关的神经退化性疾病, 特别是阿尔茨海默病。

[0014] [式 2]

[0015]

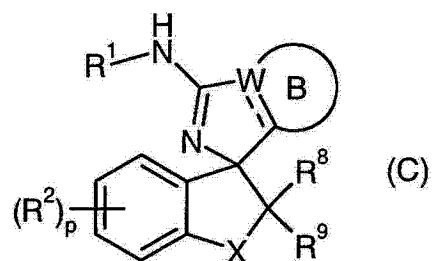


[0016] (关于式中的符号, 请参考该专利公开)。

[0017] 在专利文件 3 中, 描述了化合物 (C), 其为 BACE 抑制剂且在以患者的 β -淀粉样蛋白沉积或 β -淀粉样蛋白含量提高为特征的疾病或病症的治疗、预防及改善中可用作治疗剂。

[0018] [式 3]

[0019]

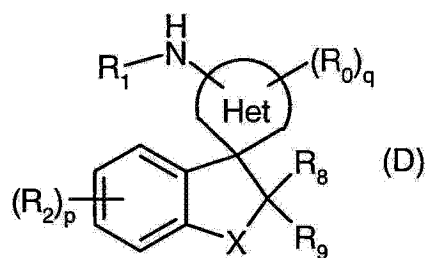


[0020] (关于式中的符号, 请参考该专利公开)。

[0021] 在专利文件 4 中, 描述了化合物 (D), 其为 BACE 抑制剂且在以患者的 β -淀粉样蛋白沉积或 β -淀粉样蛋白含量提高为特征的疾病或病症的治疗、预防及改善中可用作治疗剂。

[0022] [式 4]

[0023]

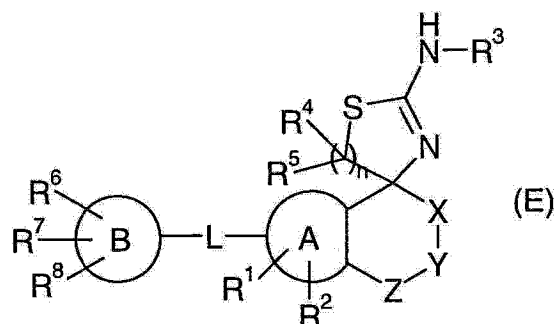


[0024] (关于式中的符号, 请参考该专利公开)。

[0025] 在专利文件 5 和 6 中, 描述了化合物 (E), 其具有 BACE1 抑制活性且可用作由 A β 引起并以阿兹海默型痴呆为代表的神经退化性疾病的预防或治疗剂, 及其药物用途。

[0026] [式 5]

[0027]

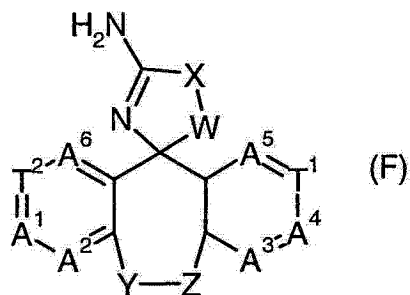


[0028] (关于式中的符号, 请参考该专利公开)。

[0029] 在专利文件 7 中, 描述了化合物 (F), 其可用于调节贝他 - 分泌酶活性且可用于治疗阿尔茨海默病和贝他 - 分泌酶和 / 或斑块介导的障碍。

[0030] [式 6]

[0031]

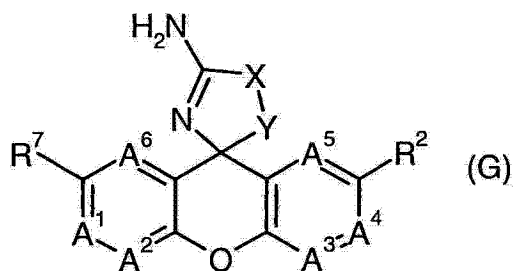


[0032] (关于式中的符号, 请参考该专利公开)。

[0033] 在专利文件 8 中, 描述了化合物 (G), 其可用于调节贝他 - 分泌酶活性且可用于治疗阿尔茨海默病和贝他 - 分泌酶和 / 或斑块介导的障碍。

[0034] [式 7]

[0035]

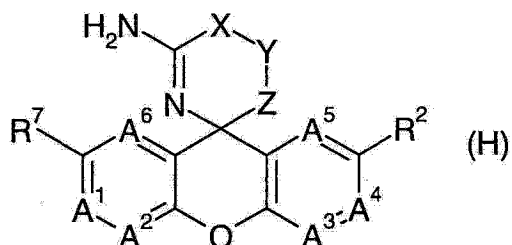


[0036] (关于式中的符号,请参考该专利公开)。

[0037] 在专利文件 9 中,描述了化合物 (H),其可用于调节贝他-分泌酶活性且可用于治疗阿尔茨海默病和贝他-分泌酶和/或斑块介导的障碍。

[0038] [式 8]

[0039]

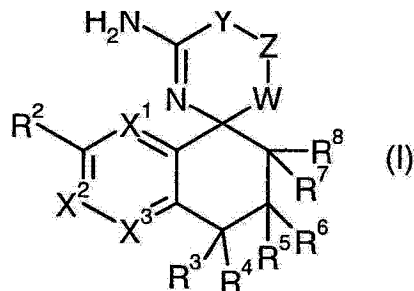


[0040] (关于式中的符号,请参考该专利公开)。

[0041] 在专利文件 10 中,描述了化合物 (I),其可用于抑制 β -分泌酶酶催化活性和治疗和/或预防与其相关的神经退化性疾病,诸如阿尔茨海默病。

[0042] [式 9]

[0043]

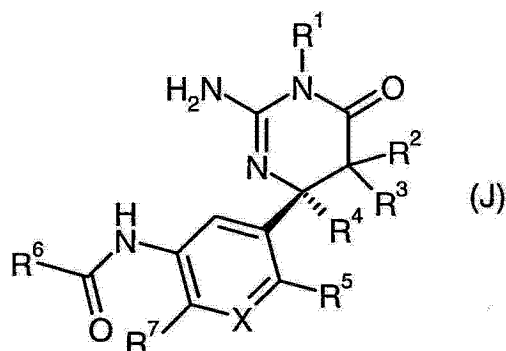


[0044] (关于式中的符号,请参考该专利公开)。

[0045] 在专利文件 11 中,描述了化合物 (J),其为贝他-分泌酶-2 (BACE2) 的抑制剂且该化合物因此可用于治疗第 2 型糖尿病和其他代谢障碍。

[0046] [式 10]

[0047]

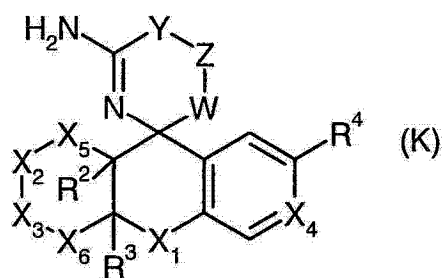


[0048] (关于式中的符号,请参考该专利公开)。

[0049] 在专利文件 12 中,描述了化合物 (K),其可用于抑制 β -分泌酶酶催化活性和治疗和/或预防与其相关的神经退化性疾病,诸如阿尔茨海默病。

[0050] [式 11]

[0051]

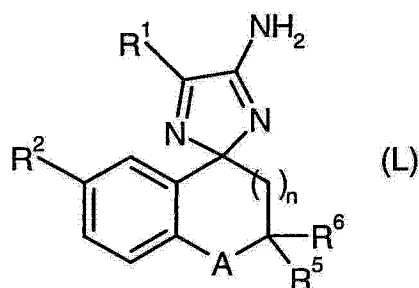


[0052] (关于式中的符号,请参考该专利公开)。

[0053] 在专利文件 13 中,描述了化合物 (L),其为 β -分泌酶的抑制剂且因此抑制淀粉样蛋白 β ($A\beta$) 肽类的形成且可用于治疗和 / 或预防 $A\beta$ -相关病理诸如阿尔茨海默病等。

[0054] [式 12]

[0055]



[0056] (关于式中的符号,请参考该专利公开)。

[0057] 在这些专利文件中任何之一中,没有具体公开本发明化合物。

[0058] 参考文献

[0059] 专利文件 1:国际公开 W0 2010/021680 的小册子。

[0060] 专利文件 2:国际公开 W0 2011/072064 的小册子。

[0061] 专利文件 3:国际公开 W0 2011/106414 的小册子。

[0062] 专利文件 4:国际公开 W0 2010/105179 的小册子。

[0063] 专利文件 5:国际公开 W0 2010/013302 的小册子。

[0064] 专利文件 6:国际公开 W0 2010/013794 的小册子。

[0065] 专利文件 7:国际公开 W0 2010/030954 的小册子。

[0066] 专利文件 8:国际公开 W0 2011/115938 的小册子。

[0067] 专利文件 9:国际公开 W0 2011/115928 的小册子。

[0068] 专利文件 10:国际公开 W02011/123674 的小册子。

[0069] 专利文件 11:国际公开 W02010/128058 的小册子。

[0070] 专利文件 12:国际公开 W02012/071458 的小册子。

[0071] 专利文件 13:国际公开 W02012/087237 的小册子。

[0072] 非专利文件 1:Anderson, R. N., 等人, Natl. Vital Stat. Rep. 49 :1-87 (2001)。

[0073] 非专利文件 2:Selkoe, D. J., Nature 399 :23-31 (1999)。

[0074] 非专利文件 3:Lin, X., 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97 :1456-1460 (2000)。

[0075] 非专利文件 4:De Stropper, B., 等人, Nature 391 :387-390 (1998)。

[0076] 非专利文件 5:Wen Y., 等人, Brain Res. 1009 (1-2) :1-8 (2004)。

[0077] 非专利文件 6:Miners J. S., 等人, J. Alzheimer's Dis. 23 (1) :101-108 (2011)。

[0078] 非专利文件 7 :Coulson DT., 等人, J. Alzheimer's Dis. 22(4) :1111-1122(2010)。

[0079] 非专利文件 8 :Halliday GM., 等人, J. Neural Transm. 118(5) :713-719(2011)。

[0080] 附图简述

[0081] 图 1 的图显示了实施例 228b 化合物的 VCD 光谱。

[0082] 图 2 的图显示了实施例 229b 化合物的 VCD 光谱。

[0083] 图 3 的图显示了参比例 225a 化合物的 VCD 光谱。

[0084] 发明概述

[0085] 本发明提供了一种可用作药物组合物的活性成分的化合物,特别地,一种用于预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的药物组合物,包括一种用于预防或治疗包括但不限于青光眼、MCI(轻度认知障碍)或阿尔茨海默病、尤其是阿尔茨海默病的疾病的药物组合物。

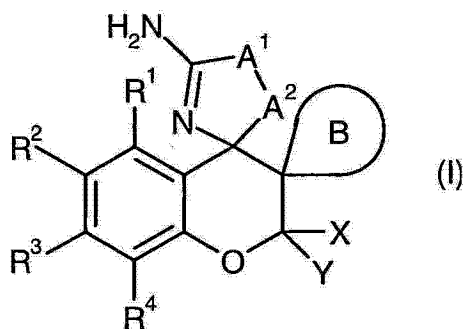
[0086] 解决问题的手段

[0087] 本发明人已广泛地研究具有贝他-分泌酶抑制活性的化合物,作为结果,他们发现:本发明化合物的色满化合物具有极好的贝他-分泌酶抑制活性,且因此可作用于预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的药物,包括一种用于预防或治疗包括但不限于青光眼、MCI(轻度认知障碍)或阿尔茨海默病、尤其是阿尔茨海默病的疾病的药物组合物。

[0088] 本发明涉及式(I)化合物或其盐:

[0089] [式 13]

[0090]



[0091] 其中

[0092] A^1 为 O、S、 $-C(R^{A11}R^{A12})-T-$ 、或 $-T-C(R^{A11}R^{A12})-$;

[0093] A^2 为 $-C(R^{A21}R^{A22})-$;

[0094] T 为单键、O、或 S;

[0095] R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 独立地为 H 或卤素;或

[0096] R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 彼此结合而形成芳基基团,其是未取代或取代的;

[0097] B 为未取代或取代的杂环基、或未取代或取代的环烷基;

[0098] X 和 Y 独立地选自:

[0099] H、未取代或取代的低级烷基,和未取代或取代的环烷基;或

[0100] X 和 Y 彼此结合形成环烷基,其是未取代或取代的;且

[0101] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自：

[0102] H、卤素、未取代或取代的低级烷基、未取代或取代的低级链烯基、 $-N(H)-(杂环基)$ ，其中该杂环基是未取代或取代的、 $-N(H)-C(O)-(杂环基)$ ，其中该杂环基是未取代或取代的、未取代或取代的环烯基、未取代或取代的芳基、和未取代或取代的杂环基。

[0103] 另外，除非另有具体描述，否则在本发明说明书中任一式中的符号也使用于其他式中的情形下，相同的符号表示相同的含义。

[0104] 再者，本发明涉及药物组合物，其包含如本文中所述的式 (I) 化合物或其盐，及药学可接受的载体。而且，本发明涉及用于预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的药物组合物，其包括式 (I) 化合物或其盐，其为用于预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的药物，其包括式 (I) 化合物或其盐。

[0105] 再者，本发明涉及如本文中所述的式 (I) 化合物或其盐用于制备用于预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的药物组合物（例如，药物）的用途、式 (I) 化合物或其盐用于预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的用途、和用于预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的方法，其包括将有效量的式 (I) 化合物或其盐施用于需要其的个体。

[0106] 本发明也涉及与预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的用途的如本文中所述的式 (I) 化合物或其盐、用于预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的式 (I) 化合物或其盐。本发明也涉及一种预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症的方法，其包括将有效量的式 (I) 化合物或其盐施用于需要其的个体。

[0107] 本发明的效果

[0108] 式 (I) 化合物或其盐具有贝他-分泌酶抑制活性，且因此可用作一种预防或治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症（包括但不限于诸如青光眼、MCI（轻度认知障碍）或阿尔茨海默病、尤其是阿尔茨海默病或类似的疾病）的药物。在一些实施方案中，式 (I) 化合物或其盐可用作一种用于预防或治疗包括但不限于中风、脑血管性痴呆症、唐氏症、帕金森症 (PD) 和雷维体失智 (DLB) 的疾病或病症的药物。

[0109] 发明详述

[0110] 本发明将更详细解释于下文中。另外“式 (I) 化合物或其盐”在下述一些情况下可指定为“本发明的化合物 (I)”或“化合物 (I)”。

[0111] 在本说明书中，术语“低级烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子（以下简称为 C_{1-6} ）的直链（直线）或支链烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、

正戊基、正己基等。在另一实施方案中,其为 C_{1-4} 烷基,且在另外的实施方案中, C_{1-3} 烷基。

[0112] 术语“低级链烯基”是指直链(直线)或支链 C_{2-6} 链烯基,例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-甲基乙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基等。在另一实施方案中,其为 C_{2-4} 链烯基,且在又一实施方案中, C_{2-3} 链烯基。

[0113] 术语“低级炔基”是指直链或支链 C_{2-6} 炔基,例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、1-甲基-2-丙炔基、1,3-丁二炔基、1,3-戊二炔基等。在另一实施方案中,其为 C_{2-4} 炔基。

[0114] 术语“环烷基”是指 C_{3-10} 饱和烃环基,其可具有一桥。其为(例如)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基等,在另一实施方案中,其为 C_{3-8} 环烷基,且在另外的实施方案中, C_{3-6} 环烷基。

[0115] 术语“环烯基”是指环中具有至少一个双键的 C_{4-15} 烃环基(但芳族烃环基除外),其可具有一桥,且包括在双键侧与苯环稠合(例如,缩合)的环基团。其为(例如)环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、1-四氢萘基、1-茚基、9-芴基等。在另一实施方案中,其为 C_{5-10} 环烯基,在另外的实施方案中, C_{5-8} 环烯基,且在另外的实施方案中, C_{5-7} 环烯基。

[0116] 术语“芳基”是指 C_{6-14} 单环至三环芳香烃环基且包括在其双键侧与 C_{5-8} 环烯稠合的环基团。其为(例如)苯基、萘基、5-四氢萘基、4-茚基、1-芴基等等。且术语“芳基”不包括含有杂原子(诸如 S、N、O)的芳基环。

[0117] 术语“杂环”表示含有下列的环基团:i) 含有 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的单环 3-至 8-元杂环,且在另一实施方案中,含有 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5-至 7-元杂环,和 ii) 含有 1 至 5 个选自氧、硫和氮的杂原子的双环或三环杂环(其中双环或三环杂环可包括螺环),由单环杂环与一或二个选自单环杂环、苯环、 C_{5-8} 环烷,和 C_{5-8} 环烯的环的缩合或环稠合形成。环原子硫和氮可被氧化以形成氧化物或二氧化物。

[0118] “杂环”基团的实例包括下列实施方案:

[0119] (1) 单环饱和杂环基,其表示含有 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的单环 3-至 8-元饱和环,且在另一实施方案中,含有 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5-至 7-元杂环。

[0120] (a) 含有 1 至 4 个氮原子的那些,例如,吡啶烷基、二吡啶烷基、氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌啶烷基(piperazolidinyl)、哌嗪基、偶氮啉基(azocanyl)、六亚甲基亚胺基、高哌嗪基等;

[0121] (b) 含有 1 至 3 个氮原子和 1 至 2 个硫原子和/或 1 至 2 个氧原子的那些,例如,硫代吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、吗啉基等;

[0122] (c) 含有 1 至 2 个硫原子的那些,例如,四氢噻喃基等;

[0123] (d) 含有 1 至 2 个硫原子和 1 至 2 个氧原子的那些,例如,氧硫杂环戊基(oxathiolanyl)等;和

[0124] (e) 含有 1 至 2 个氧原子的那些,例如,环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、二氧杂环戊基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二噁烷基等;

[0125] (2) 单环不饱和杂环基,其表示含有 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的单环 3-至 8-元不饱和环,且在另一实施方案中,含有 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5-至 7-元杂环。

[0126] (a) 含有 1 至 4 个氮原子的那些,例如,吡咯基、2-吡咯啉基、咪唑基、2-咪唑啉基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、四唑基、三嗪基、二氢三嗪基、吡庚因基等;

[0127] (b) 含有 1 至 3 个氮原子和 1 至 2 个硫原子和 / 或 1 至 2 个氧原子的那些,例如,噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二氢噻嗪基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁嗪基等;

[0128] (c) 含有 1 至 2 个硫原子的那些,例如,噻吩基、噻庚英基、二氢二噻喃基、二氢二亚硫酰基(dihydrodithionyl)、2H-噻喃基等;

[0129] (d) 含有 1 至 2 个硫原子和 1 至 2 个氧原子的那些,例如,二羟噻喃基等;和

[0130] (e) 含有 1 至 2 个氧原子的那些,例如,呋喃基、二氢呋喃基、吡喃基、2H-吡喃基、噁庚英基、间二氧杂环戊烯基等;

[0131] (3) 稠合多环饱和杂环基,其表示含有 1 至 5 个选自氧、硫和氮的杂原子的双环或三环饱和杂环(其中双环或三环杂环可包括螺环),由单环饱和杂环与一或二个选自单环饱和杂环及 C₅₋₈ 环烷的环的缩合或环稠合形成。

[0132] (a) 含有 1 至 5 个氮原子的那些,例如,奎宁环基、7-氮杂双环[2.2.1]庚基、3-氮杂双环[3.2.2]壬基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、2,3,6,8-四氮杂螺[4.5]癸-8-基等;

[0133] (b) 含有 1 至 4 个氮原子和 1 至 3 个硫原子,和 / 或 1 至 3 个氧原子的那些,例如,三硫杂二氮杂茛基、二噁唑并咪唑烷基、6-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、6-硫杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基等;和

[0134] (c) 含有 1 至 3 个氮原子和 / 或 1 至 3 个氧原子的那些,例如,2,6-二氧杂双[3.2.2]辛-7-基、2-氧杂-6-硫杂螺[4.5]癸-8-基等;

[0135] (4) 稠合多环不饱和杂环基,其表示含有 1 至 5 个选自氧、硫和氮的杂原子的双环或三环不饱和杂环(其中双环或三环杂环可包括螺环),由单环杂环与一或二个选自单环杂环、苯环、C₅₋₈ 环烷,及 C₅₋₈ 环烯的环的缩合或环稠合形成。

[0136] (a) 含有 1 至 5 个氮原子的那些,例如,吲哚基、异吲哚基、吲哚啉基、吲嗪基、苯并咪唑基、二氢苯并咪唑基、四氢苯并咪唑基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、吲唑基、咪唑并吡啶基、苯并三唑基、四唑并哒嗪基、呋唑基、吡啶基、喹噁啉基、二氢喹噁啉基、四氢喹噁啉基、酞嗪基、二氢吲唑基、苯并嘧啶基、萘啶基、喹唑啉基、噌啉基、吡啶并吡咯烷基、三唑并哌啶基、9,10-二氢吡啶基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-烯-8-基、2,3,6,8-四氮杂螺[4.5]癸-1-烯-8-基等;

[0137] (b) 含有 1 至 4 个氮原子的那些,和 1 至 3 个硫原子和 / 或 1 至 3 个氧原子的那些,例如苯并噻唑基、二氢苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并噻唑基、咪唑并噻二唑基、苯并噁唑基、二氢苯并噁唑基、二氢苯并噁嗪基、苯并噁二唑基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、噻唑并哌啶基、10H-吩噻嗪基、6-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-烯-8-基、6-硫杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-烯-8-基等;

[0138] (c) 含有 1 至 3 个硫原子的那些,例如,苯并噻吩基、苯并二噻喃基、二苯并[b, d]噻吩基等;

[0139] (d) 含有 1 至 3 个硫原子和 1 至 3 个氧原子的那些,例如,苯并噁噻喃基、2-氧杂-6-硫杂螺[4.5]癸-3-烯-8-基等;和

[0140] (e) 含有 1 至 3 个氧原子的那些,例如,苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、异苯并呋喃基、色满基、色烯基、异色烯基、二苯并 [b, d] 呋喃基、亚甲基二氧基苯基、亚乙基二氧基苯基、咕吨基等。

[0141] 另外,如上所述的术语“芳基”、“环烷基”及“杂环”基团表示单价基团,在一些情况中亦可为二价或更高的基团。例如,当 R^2 中的芳基被取代时,该芳基以单价基团描述,但该芳基表示二价或更高的基团。

[0142] 术语“含氮杂环”基团是指含有至少一个氮原子的基团,包括但不限于诸如在上述“杂环”基团当中的 (1) (a)、(1) (b)、(2) (a)、(2) (b)、(3) (a)、(3) (b)、(4) (a) 及 (4) (b) 中的基团。

[0143] 术语“含氧单环饱和杂环”基团是指含有至少一个氧原子的基团,包括但不限于诸如上述“(1) 单环饱和杂环基”当中的在 (1) (b) 中的含有至少一个氧原子的基团或诸如在 (1) (d) 及 (1) (e) 中的基团。

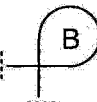
[0144] 术语“环醚”基团是指只含有至少一个氧原子杂原子的基团,包括但不限于诸如在上述“含氧单环饱和杂环”基团当中的 (1) (e) 中的基团。

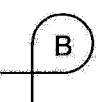
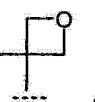
[0145] 术语“含氮单环杂环”基团是指含有至少一个氮原子的基团,包括但不限于诸如“单环饱和杂环基”和“单环不饱和杂环基”当中的在 (1) (a)、(1) (b)、(2) (a) 及 (2) (b) 中的基团。

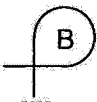
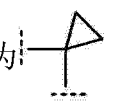
[0146] 术语“卤素”表示 F、Cl、Br、或 I。

[0147] 在本说明书中,术语“取代的”表示被 1 至 5 个取代基取代。在一些实施方案中,术语“取代的”表示被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代。另外,若包括多个取代基,则取代基可彼此相同或不同。

[0148] 在一些实施方案中,术语“被一个或多个取代基取代”表示被 1 至 5 个取代基取代。在一些实施方案中,术语“被一个或多个取代基取代”表示被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代。

[0149] 在本说明书中,B 和  都表示与其所连接的色满环共享碳原子的基团,如式

(I) 中所示。例如,当 B 为氧杂环丁烷基时,此表示  为  或 , 且当 B 为

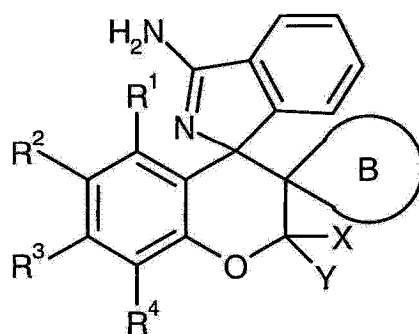
环丙基时,此表示  为 。在一些实施方案中,该 B 基团可在一个或多个可用位置被取代,如本文中所述。

[0150] “ R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 彼此结合而形成芳基基团”表示 R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 与它们所键合的各碳原子结合而形成 C_{6-14} 单环至三环芳族烃环基,且包括于其双键位置与 C_{5-8} 环烯稠合的环基团。其为(例如)苯基、萘基、5-四氢萘基、4-茚基、1-芴基等。

[0151] 例如,当 R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 彼此结合而形成苯基时,式 (I) 化合物的结构如下。

[0152] [式 14]

[0153]

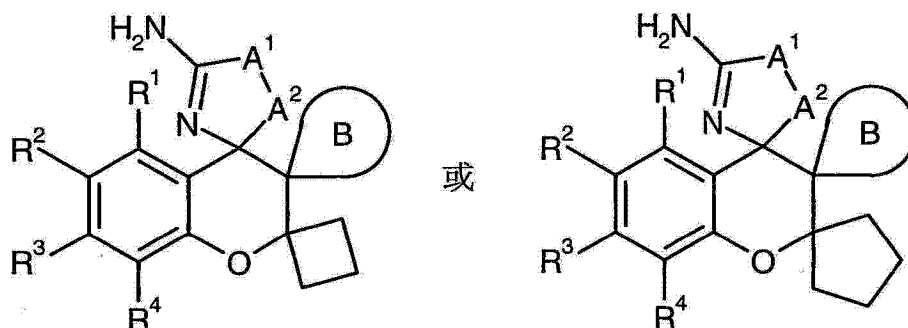


[0154] “X 和 Y 彼此结合形成环烷基基团”表示：X 和 Y 与它们所键合的碳原子结合而形成 C_{3-10} 饱和烃环基，其可具有一桥。其例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基等，在另一实施方案中， C_{3-8} 环烷基，且在另外的实施方案中， C_{3-6} 环烷基。

[0155] 例如，当 X 和 Y 彼此结合而形成环丁基或环戊基时，式 (I) 化合物的结构如下。

[0156] [式 15]

[0157]



[0158] “淀粉样蛋白前体蛋白”或“APP”，如使用于本文中，是指一种包含 β -分泌酶裂解点位的淀粉样蛋白前体多肽。

[0159] “ β -分泌酶裂解点位”为被活性 memapsin 2 (也称为贝他-分泌酶 1 或 BACE-1) 或其活性片段裂解的氨基酸序列，诸如在美国专利第 6,545,127 号中所述)。特定 β -分泌酶裂解点位先前也已被描述且详细讨论于美国申请第 20040121947 号及国际申请第 PCT/US02/34324 号 (公开号 W0 03/039454) 中，该申请为了所有目而以其全文引用的方式并入本文中，且包括瑞典突变序列，和原生淀粉样蛋白前体蛋白裂解序列。因此， β -分泌酶抑制剂可测试它们减少底物 (诸如淀粉样蛋白前体蛋白、淀粉样蛋白前体蛋白的化合物或淀粉样蛋白前体蛋白的片段) 的 β -分泌酶的裂解点位的水解的能力。

[0160] “贝他-分泌酶抑制剂” (即 β -分泌酶抑制剂) 是指：一种相对于没有抑制剂存在下的活性，能够降低 memapsin-2 的蛋白水解活性的化合物。

[0161] “Memapsin-2”，如使用于本文中，是指由国家生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information (“NCBI”) 寄存编号 NP_036236 识别的蛋白质 (有时称为“ β -点位 APP 裂解酶 1”或“BACE1”或一般称为“ β -分泌酶”或“贝他-分泌酶”)，包括其保留蛋白水解活性的同源物、同工型及亚结构域。活性 memapsin 2 蛋白质及其蛋白质片段 (及其核酸编码序列) 的序列一致性先前已公开且讨论于美国申请公开第 20040121947 号及国际申请第 PCT/US02/34324 号 (公开 W0 03/039454 号、国际公开 W0 01/00663 号、美国专利第 6,545,127 号) 中，该申请为了所有目而以其全文引用的方式并入本文中。

[0162] “淀粉样蛋白贝他 (A β 或 A 贝他)”是指 36-43 氨基酸的肽。虽然众所周知与阿尔茨海默病有关的淀粉样蛋白斑块的成分,但 A β 同样为患有阿尔茨海默病的患者的大脑中发现的某些沉积物的主要成分。不同 A β 同工型(例如, A β 40、A β 42 等)是指经由 β -分泌酶路径的跨膜 APP 的裂解产物。通过 β -分泌酶 (BACE1) 的裂解释放 A β N 端,与 sAPP β 一起和 C 端片段 C99。C99 随后被 γ -分泌酶裂解而产生 A β 。

[0163] “与 β -分泌酶活性、淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和 / 或 β -淀粉样蛋白累积有关和 / 或介导的疾病或病症”如使用于本文中包括但不限于诸如青光眼、MCI (轻度认知障碍) 或阿尔茨海默病的疾病。在另一实施方案中,该术语包括但不限于 MCI (轻度认知障碍) 或阿尔茨海默病。在另一实施方案中,术语包括但不限于阿尔茨海默病。在另一实施方案中,该术语包括但不限于 MCI (轻度认知障碍)。在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其盐可用作用于预防或治疗包括但不限于中风、脑血管性痴呆症、唐氏症、帕金森症 (PD) 及雷维体失智 (DLB) 的疾病或病症的药物。

[0164] 如使用于本文中和所附申请专利范围中,除非于上下文中另有清楚地表示,否则该单数形式“一 (a) ”、“一 (an) ”、及“该 (the) ”包括复数的表示。

[0165] 术语“有效量”和该术语的同源字,如使用于本文中,是指对指定病症(例如,疾病、障碍等)或其一或多种症状产生所需药理和 / 或生理作用和 / 或完全或部分预防该病症或其症状发生和 / 或就部分或完全治愈该病症和 / 或可归因于该病症的副作用而言可具有治疗性的量。关于由 memapsin 2 (β -分泌酶) 介导的病症或与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的 β -分泌酶点位的水解、和 / 或 β -淀粉样蛋白累积有关和 / 或介导的疾病或病症,药学或治疗有效量包含足以引起(除其他外) memapsin 2 (β -分泌酶) 的拮抗或抑制的量。关于青光眼,药学或治疗有效量包含足以(除其他外)降低眼内压;和 / 或停止、逆转和 / 或减少视网膜神经节细胞 (RGC) 的损失的量。在某些实施方案中,药学有效量足以预防病症,如预防性施用于个体。

[0166] “有效量”将视所施用的组合物、待治疗 / 预防的病症、待治疗 / 预防的病症的严重程度、个体的年龄及相对健康状况、施用途径及形式、主治医学或兽医学执业医师的判断及由技术人员根据本文所提供的教导而了解的其他因素而变化。

[0167] “个体”表示需要其治疗或预防的动物或需要其治疗或预防的人类,在一些实施方案中,“个体”表示需要其预防或治疗的人类。

[0168] 当关于治疗 / 预防方法及本文中所述的化合物及其组合物的用途而使用时,“需要其的”个体可为已诊断患有待治疗的病症或先前已治疗该病症的个体。关于预防,需要其的个体也可为处于患病风险(例如该病症的家族史、表示具有患该病症风险的生活方式因素等)中的个体。

[0169] 在一些变体中,个体已鉴别为患有本文中所述的一或多种病症。在一些实施方案中,个体已鉴别为易患如本文中所述的一或多种病症。个体的易感性可根据技术人员所了解的多种风险因素和 / 或诊断方法中的任一种或多种,包括但不限于遗传特征、家族史、病史(例如出现相关病症)、生活方式或习惯。

[0170] 在“R^{A11}、R^{A12}、R^{A21} 和 R^{A22} 彼此结合而形成取代的芳基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于例如卤素。

[0171] 在 B 中的“取代的杂环基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于例

如卤素。

[0172] 在 B 中的“取代的杂环基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于例如卤素。

[0173] 在 X 和 Y 中的“取代的低级烷基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于下述 i) 至 iii) 中所示的基团。

[0174] i) 卤素,

[0175] ii、) 环烷基,或

[0176] iii) 芳基。

[0177] 在 X 和 Y 中的“取代的环烷基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于下述 i) 至 iii) 中所示的基团。

[0178] i) 卤素,

[0179] ii) 环烷基,或

[0180] iii) 芳基。

[0181] “X 和 Y 彼此结合形成取代的环烷基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于下述 i) 至 iii) 中所示的基团。

[0182] i) 卤素,

[0183] ii) 环烷基,或

[0184] iii) 芳基。

[0185] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“取代的杂环基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于下述 i) 至 vi) 中所示的基团。

[0186] i) 卤素,

[0187] ii) 低级烷基,其是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素和 -O-(低级烷基),

[0188] iii) 低级炔基,其是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代: -O-(低级烷基) 和环烷基,

[0189] iv) -O-(低级烷基), 其中该低级烷基是未取代的或被卤素取代,

[0190] v) 环烷基,或

[0191] vi) -CN。

[0192] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“取代的低级烷基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于 -O-(低级烷基)、或芳基,其中该芳基是未取代的或被低级烷基取代。

[0193] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“取代的低级链烯基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于 -O-(低级烷基)。

[0194] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“N(H)-(杂环基), 其中该杂环基是取代的”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于卤素或 -O-(低级烷基)。

[0195] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“-N(H)-C(O)-(杂环基), 其中该杂环基是取代的”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于下述中 i) 至 vii) 所示的基团。

[0196] i) 卤素,

[0197] ii) 低级烷基,其是未取代或被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、-O-(低级烷基) 及杂环基,

- [0198] iii) -CN,
- [0199] iv) -O-(低级烷基), 其中该低级烷基是未取代的或被卤素取代,
- [0200] v) 环烷基,
- [0201] vi) 芳基, 或
- [0202] vii) 杂环基。
- [0203] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“-N(H)-C(O)-(杂环基)”, 其中该杂环基是取代的”中可接受的取代基的其他实施方案的实例包括但不限于下述 i) 至 vii) 中所示的基团。
- [0204] i) 卤素,
- [0205] ii) 低级烷基, 其是未取代或被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、-O-(低级烷基), 和含氮单环杂环基,
- [0206] iii) -CN,
- [0207] iv) -O-(低级烷基), 其中该低级烷基是未取代的或被卤素取代,
- [0208] v) 环烷基,
- [0209] vi) 芳基, 或
- [0210] vii) 含氮单环杂环基。
- [0211] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“-N(H)-C(O)-(杂环基)”, 其中该杂环基是取代的”中可接受的取代基的其他实施方案的实例包括但不限于下述 i) 至 iv) 中所示的基团。
- [0212] i) 卤素,
- [0213] ii) 低级烷基,
- [0214] iii) -CN, 或
- [0215] iv) -O-(低级烷基)。
- [0216] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“取代的环烯基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于低级烷基。
- [0217] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“取代的芳基”中可接受的取代基的实施方案的实例包括但不限于下述 i) 至 ix) 中所示的基团。
- [0218] i) -OH,
- [0219] ii) 卤素,
- [0220] iii) 未取代或被卤素取代的低级烷基,
- [0221] iv) -O-(低级烷基), 其中该低级烷基是未取代的或被卤素取代,
- [0222] v) -S-(低级烷基),
- [0223] vi) 环烷基,
- [0224] vii) -CN,
- [0225] viii) 低级链烯基, 其是未取代的或被 -CN 取代, 或
- [0226] ix) -C(O)-N(H)-(低级烷基)。
- [0227] 本发明的式 (I) 化合物的基团的实施方案的实例如下所述。
- [0228] (1)
- [0229] (1-1)
- [0230] A^1 为 O 或 S;
- [0231] A^2 为 $-C(R^{A21}R^{A22})-$; 且

- [0232] R^{A21} 和 R^{A22} 为 H。
- [0233] (1-2)
- [0234] (1-2-1)
- [0235] A^1 为 0；
- [0236] A^2 为 $-C(R^{A21}R^{A22})-$ ；且
- [0237] R^{A21} 和 R^{A22} 为 H。
- [0238] (2)
- [0239] (2-1)
- [0240] (2-1-1)
- [0241] B 为杂环基，其中该杂环基是未取代的或被卤素取代，或环烷基，其中该环烷基是未取代的或被卤素取代。
- [0242] (2-1-2)
- [0243] B 为杂环基或环烷基，其中该环烷基是未取代的或被卤素取代。
- [0244] (2-1-3)
- [0245] B 为含氧单环饱和杂环基或环烷基，其中该环烷基是未取代的或被卤素取代。
- [0246] (2-1-4)
- [0247] B 为含氧单环饱和杂环基或 C_{3-6} 环烷基，其中该 C_{3-6} 环烷基是未取代的或被卤素取代。
- [0248] (2-1-5)
- [0249] B 为含氧单环饱和杂环基或 C_{3-6} 环烷基，其中该 C_{3-6} 环烷基是未取代的或被 F 取代。
- [0250] (2-1-6)
- [0251] B 为环状醚基或环烷基，其中该环烷基是未取代的或被卤素取代。
- [0252] (2-1-7)
- [0253] B 为环状醚基或 C_{3-6} 环烷基，其中该 C_{3-6} 环烷基是未取代的或被卤素取代。
- [0254] (2-1-8)
- [0255] B 为环状醚基或 C_{3-6} 环烷基，其中该 C_{3-6} 环烷基是未取代的或被 F 取代。
- [0256] (2-1-9)
- [0257] B 为氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、环丙基、环丁基、或 3,3-二氟环丁-1-基。
- [0258] (2-1-10)
- [0259] B 为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、或 3,3-二氟环丁-1-基。
- [0260] (2-2)
- [0261] (2-2-1)
- [0262] B 为杂环基。
- [0263] (2-2-2)
- [0264] B 为含氧单环饱和杂环基。
- [0265] (2-2-3)
- [0266] B 为环状醚基。
- [0267] (2-2-4)
- [0268] B 为氧杂环丁烷基或四氢吡喃基。

- [0269] (2-2-5)
- [0270] B 为氧杂环丁烷基。
- [0271] (2-2-6)
- [0272] B 为氧杂环丁烷基或四氢呋喃基。
- [0273] (2-3)
- [0274] (2-3-1)
- [0275] B 为环烷基, 其中该环烷基是未取代的或被卤素取代。
- [0276] (2-3-2)
- [0277] B 为 C_{3-6} 环烷基, 其中该 C_{3-6} 环烷基是未取代的或被卤素取代。
- [0278] (2-3-3)
- [0279] B 为 C_{3-6} 环烷基, 其中该 C_{3-6} 环烷基是未取代的或被 F 取代。
- [0280] (2-3-4)
- [0281] B 为环丙基、环丁基、或 3,3- 二氟环丁 -1- 基。
- [0282] (2-3-5)
- [0283] B 为环丙基。
- [0284] (3)
- [0285] (3-1)
- [0286] X 为低级烷基 ; 且
- [0287] Y 为低级烷基。
- [0288] (3-2)
- [0289] X 为甲基 ; 且
- [0290] Y 为甲基。
- [0291] (4)
- [0292] (4-1)
- [0293] (4-1-1)
- [0294] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自 :
- [0295] H,
- [0296] 卤素, 和
- [0297] $-N(H)-C(O)-(杂环基)$, 其中该杂环基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代 :
- [0298] 卤素,
- [0299] 未取代或被卤素取代的低级烷基,
- [0300] $-CN$, 和
- [0301] $-O-(低级烷基)$ 。
- [0302] (4-1-2)
- [0303] R^1 和 R^4 为 H ;
- [0304] R^3 为 H 或卤素 ; 且
- [0305] R^2 为 $-N(H)-C(O)-(杂环基)$, 其中该杂环基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代 :

- [0306] 卤素，
[0307] 未取代或被卤素取代的低级烷基，
[0308] -CN, 和
[0309] -O-(低级烷基)。
[0310] (4-1-3)
[0311] R^1 和 R^4 为 H；
[0312] R^3 为 H 或卤素；且
[0313] R^2 为 -N(H)-C(O)-(含氮单环杂环基)，其中该含氮单环杂环基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代：
- [0314] 卤素，
[0315] 未取代或被卤素取代的低级烷基，
[0316] -CN, 和
[0317] -O-(低级烷基)。
[0318] (4-1-4)
[0319] R^1 和 R^4 为 H；
[0320] R^3 为 H 或卤素；且
[0321] R^2 选自：
- [0322] -N(H)-C(O)-(吡啶基)，其中该吡啶基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代：
- [0323] 卤素，
[0324] 未取代或被卤素取代的低级烷基，
[0325] -CN, 和
[0326] -O-(低级烷基)，
[0327] -N(H)-C(O)-(吡嗪基)，其中该吡嗪基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代：
- [0328] 卤素，
[0329] 未取代或被卤素取代的低级烷基，
[0330] -CN, 和
[0331] -O-(低级烷基)，和
[0332] -N(H)-C(O)-(嘧啶基)，其中该嘧啶基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代：
- [0333] 卤素，
[0334] 未取代或被卤素取代的低级烷基，
[0335] -CN, 和
[0336] -O-(低级烷基)。
[0337] (4-1-5)
[0338] R^1 和 R^4 为 H；
[0339] R^3 为 H 或卤素；且
[0340] R^2 选自：

[0341] $-N(H)-C(O)-$ (吡啶基), 其中该吡啶基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代:

[0342] 卤素,

[0343] 低级烷基, 和

[0344] $-CN$,

[0345] $-N(H)-C(O)-$ (吡嗪基), 其中该吡嗪基是未取代的或被下列取代:

[0346] $-O-$ (低级烷基) 或

[0347] 未取代或被卤素取代的低级烷基, 和

[0348] $-N(H)-C(O)-$ (嘧啶基), 其中该嘧啶基是未取代的或被卤素取代。

[0349] (4-1-6)

[0350] R^1 和 R^4 为 H;

[0351] R^3 为 H 或卤素; 且

[0352] R^2 为 $-N(H)-C(O)-$ (吡啶基), 其中该吡啶基是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代:

[0353] 卤素,

[0354] 低级烷基, 和

[0355] $-CN$ 。

[0356] (4-1-6-1)

[0357] R^1 和 R^4 为 H;

[0358] R^3 为 H 或卤素; 且

[0359] R^2 为 $-N(H)-C(O)-$ (吡啶基), 其中该吡啶基是未取代的或被卤素取代。(4-1-7)

[0360] R^1 和 R^4 为 H;

[0361] R^3 为 H 或卤素; 且

[0362] R^2 为 $-N(H)-C(O)-$ (吡嗪基), 其中该吡嗪基是未取代的或被下列取代:

[0363] $-O-$ (低级烷基) 或

[0364] 未取代或被卤素取代的低级烷基。

[0365] (4-1-8)

[0366] R^1 和 R^4 为 H;

[0367] R^3 为 H 或卤素; 且

[0368] R^2 为 $-N(H)-C(O)-$ (嘧啶基), 其中该嘧啶基是未取代的或被卤素取代。(4-2)

[0369] (4-1) 中任意一种的基团,

[0370] 其中 R^3 为 H。

[0371] 再者, 本发明的式 (I) 化合物的又一其他实施方案包括该包括上述 (1) 至 (4) 中所述的基团的二种或多种的组合的化合物, 特别是, 下列化合物。

[0372] (5) 式 (I) 的化合物, 其中 B 如 (2) 中所述。

[0373] (6) 如 (5) 中所述的化合物, 其中 X 和 Y 如 (3) 中所述。

[0374] (7) 如 (5) 或 (6) 中所述的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4) 中所述。

[0375] (8) 如 (5)、(6) 或 (7) 中所述的化合物, 其中 A^1 和 A^2 如 (1) 中所述。

[0376] 再者, 本发明的式 (I) 化合物的又一其他实施方案包括该包括上述 (1) 至 (4) 中

所述的基团的二种或多种的组合物,特别是,下列化合物。

[0377] (9) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-1-3) 中所述, X 和 Y 如 (3-1) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-2) 中所述。

[0378] (10) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-1-3) 中所述, X 和 Y 如 (3-1) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-5) 中所述。

[0379] (11) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-2) 中所述, X 和 Y 如 (3-1) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-5) 中所述。

[0380] (12) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-1) 中所述, X 和 Y 如 (3-1) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-5) 中所述。

[0381] (13) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-1) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-5) 中所述。

[0382] (14) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-5) 中所述。

[0383] (15) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-6) 中所述。

[0384] (16) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-6-1) 中所述。

[0385] (17) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-7) 中所述。

[0386] (18) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-8) 中所述。

[0387] (19) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-6) 中所述,其中 R^3 为 H 。

[0388] (20) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-6-1) 中所述,其中 R^3 为 H 。

[0389] (21) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-7) 中所述,其中 R^3 为 H 。

[0390] (22) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-2-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-8) 中所述,其中 R^3 为 H 。

[0391] (23) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-1) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-5) 中所述。

[0392] (24) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-5) 中所述。

[0393] (25) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-6) 中所述。

[0394] (26) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-6-1) 中所述。

[0395] (27) 式 (I) 的化合物,其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-7) 中所述。

[0396] (28) 式 (I) 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-8) 中所述。

[0397] (29) 式 (I) 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-6) 中所述, 其中 R^3 为 H。

[0398] (30) 式 (I) 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-6-1) 中所述, 其中 R^3 为 H。

[0399] (31) 式 (I) 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-7) 中所述, 其中 R^3 为 H。

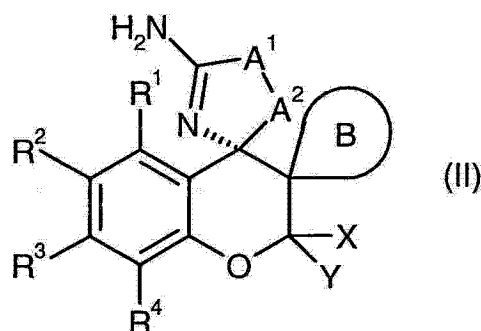
[0400] (32) 式 (I) 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-3-5) 中所述, X 和 Y 如 (3-2) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-8) 中所述, 其中 R^3 为 H。

[0401] (33) 式 (I) 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-1-3) 中所述, X 和 Y 如 (3-1) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-3) 中所述。

[0402] (34) 式 (I) 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 如 (1-2-1) 中所述, B 如 (2-1-3) 中所述, X 和 Y 如 (3-1) 中所述且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如 (4-1-4) 中所述。

[0403] (35) 如 (5) 至 (34) 中所述的化合物, 其中式 (I) 的化合物为如下所述的式 (II) 化合物。

[0404]



[0405] 本发明所包含的具体化合物的实例包括下列化合物。本文所述的一些化合物的命名可使用 IUPAC 或其他命名惯例, 包括可得自 Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada. 的 ACD/Name ver. 12.02 确定。

[0406] N-(2-氨基-2', 2' -二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4' -色烯-3', 3'' -氧杂环丁烷]-6' -基)-5-氯吡啶-2-甲酰胺,

[0407] N-(2-氨基-2', 2' -二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4' -色烯-3', 3'' -氧杂环丁烷]-6' -基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺,

[0408] N-(2-氨基-2', 2' -二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4' -色烯-3', 3'' -氧杂环丁烷]-6' -基)-5-氯-3-氟吡啶-2-甲酰胺,

[0409] N-(2-氨基-2', 2' -二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4' -色烯-3', 3'' -氧杂环丁烷]-6' -基)-5-溴嘧啶-2-甲酰胺,

[0410] N-(2-氨基-2', 2' -二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4' -色烯-3', 3'' -氧杂环丁烷]-6' -基)-5-氯-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,

[0411] N-(2-氨基-2', 2' -二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4' -色烯-3', 3'' -氧杂环丁烷]-6' -基)-5-氰基吡啶-2-甲酰胺,

[0412] N-(2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺,

[0413] N-[(4S)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲酰胺,

[0414] N-[(4'R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺,

[0415] N-[(4'R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺,

[0416] N-[(4S)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺,

[0417] N-[(4S)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-溴吡啶-2-甲酰胺,

[0418] N-[(4'R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲酰胺,和

[0419] N-[(4'R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-氟吡啶-2-甲酰胺。

[0420] 本发明所包含的其他具体化合物的实例包括下列化合物。本文所述的一些化合物的命名可使用 IUPAC 或其他命名惯例,包括可得自 Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada. 的 ACD/Name ver. 12.02 确定。

[0421] N-[(4S)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲酰胺,

[0422] N-[(4'R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺,和

[0423] N-[(4'R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺。

[0424] 本发明涉及一种化合物的水合物或盐,其中该化合物为

[0425] N-[(4S)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲酰胺。

[0426] 在一些实施方案中,

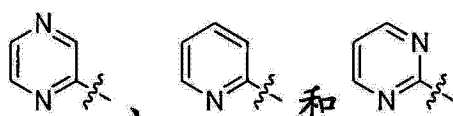
[0427] A¹ 为 0;

[0428] A² 为 CH₂;

[0429] B 为  或环丙基;

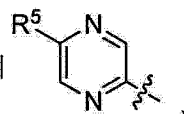
[0430] X 和 Y 都为甲基、或 X 和 Y 都为 H;

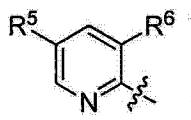
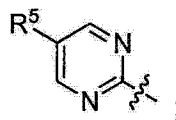
[0431] R¹、R³ 和 R⁴ 为 H; 且 R² 为 -N(H)-C(O)-(杂环基), 其中 R² 的杂环基选自

 它们各自被 1 或 2 个独立地选自下列的取代基取代:

卤素、氰基、未取代的 -O- 低级烷基、未取代的低级烷基、被一个或多个卤素取代的低级

烷基、被一个或多个卤素取代的 -O- 低级烷基、被 $-OCH_3$ 取代的低级烷基、未取代的低级炔基, 和未取代的环烷基。在一些实施方案中, B 为 , 且 X 和 Y 都为甲基。在

些实施方案中, B 为环丙基, 且 X 和 Y 都为 H。在一些实施方案中, R^2 选自 ,

 和 ; 且其中 R^5 和 R^6 独立地选自: 氢、氟、氯、溴、氰基、 $-OCH_3$ 、甲基、

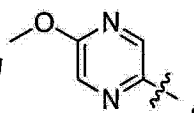
$-CHF_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C \equiv C-CH_3$ 和环丙基。在一些实施方案中, R^5 为氯或 $-OCH_3$, 且 R^6 为氢或氟。在一些实施方案中, R^5 为 $-CHF_2$ 或 $-OCHF_2$, 且 R^6 为氢。

[0432] 在一些实施方案中,

[0433] A^1 为 O;

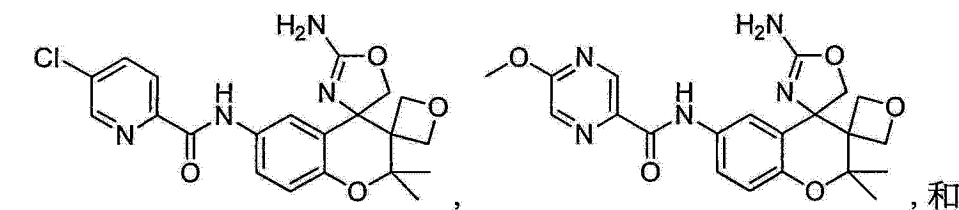
[0434] A^2 为 CH_2 ; 且

[0435] R^2 为 $-N(H)-C(O)-(杂环基)$, 其中该杂环基为



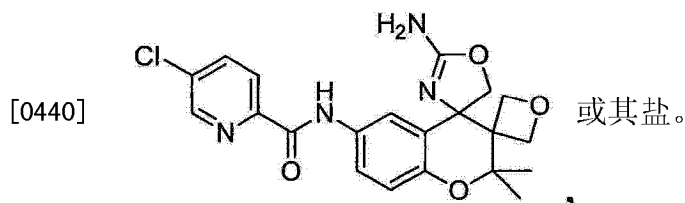
[0436] 在一些实施方案中, 该化合物选自:

[0437]



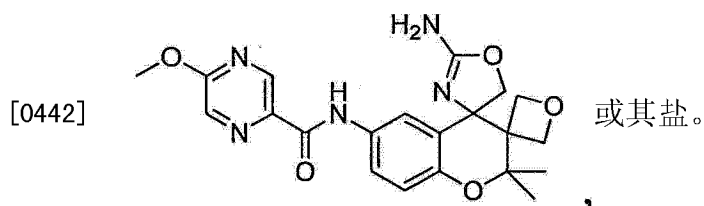
[0438] 或其盐。

[0439] 在一些实施方案中, 该化合物为



[0440] 或其盐。

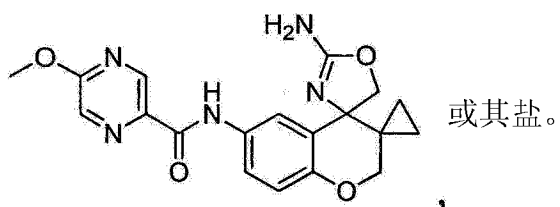
[0441] 在一些实施方案中, 该化合物为



[0442] 或其盐。

[0443] 在一些实施方案中, 该化合物为

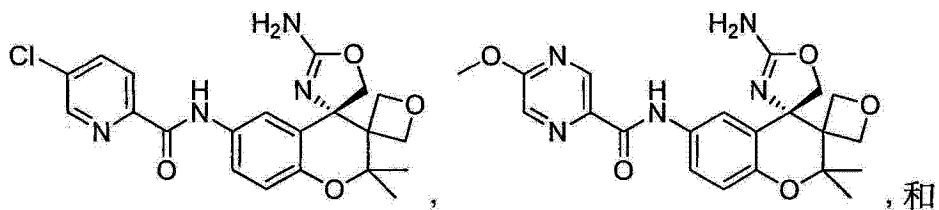
[0444]



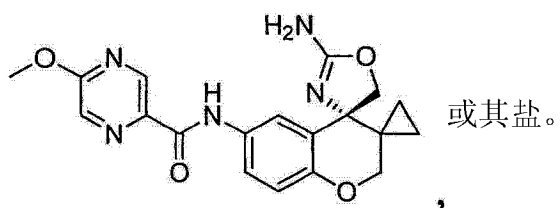
[0445]

在一些实施方案中,该化合物选自

[0446]

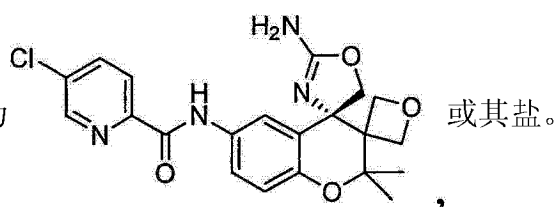


[0447]



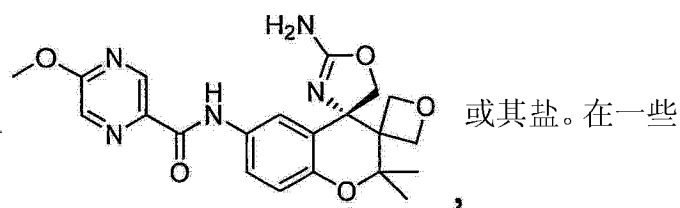
[0448]

在一些实施方案中,该化合物为

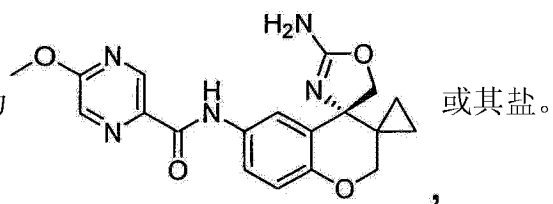


[0449]

在一些实施方案中,该化合物为



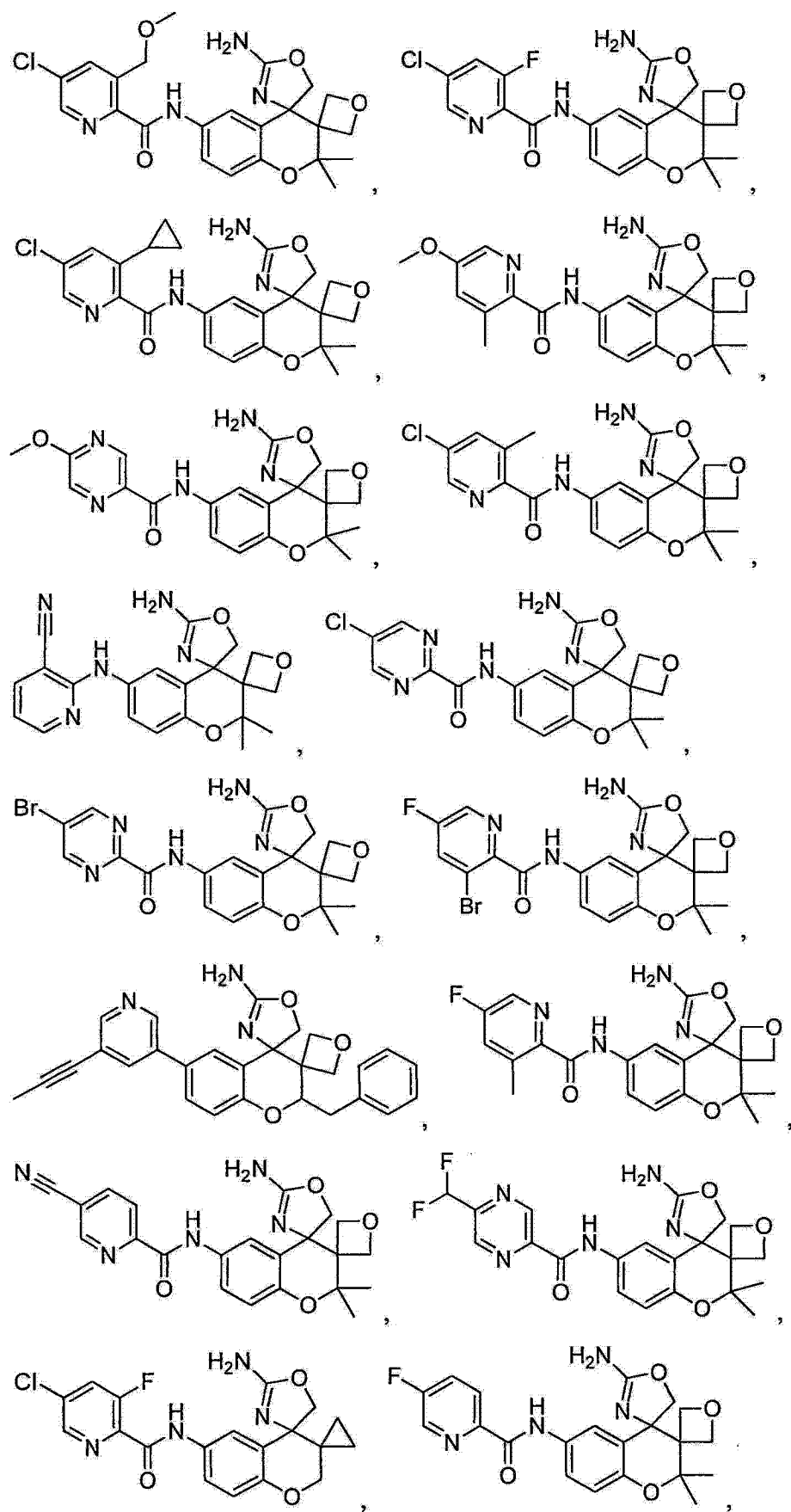
实施方案中,该化合物为



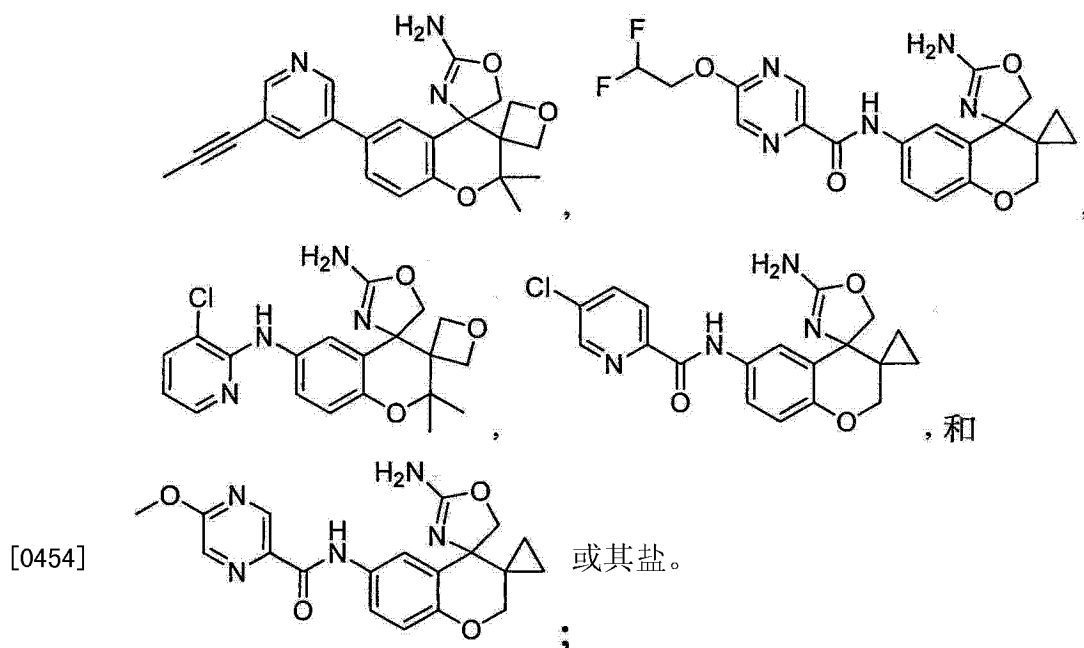
[0450]

在一些实施方案中,该化合物选自

[0451]



[0453]



[0455] 取决于取代基的类别,式(I)化合物可以互变异构体或几何异构体的形式存在。在本说明书中,式(I)化合物将只以一种异构体的形式描述,但本发明包括该类异构体、该异构体的分离形式、或其混合物。

[0456] 此外,在一些情况下,式(I)化合物可具有不对称碳原子或轴不对称性,且相应地,其可以光学异构体的形式存在。本发明包括式(I)化合物的分离光学异构体或其混合物。

[0457] 而且,本发明也包括式(I)化合物的药学上可接受的前药。药学上可接受的前药为一种具有透过溶剂分解或于生理状况下可转化成氨基、羟基、羧基等的基团的化合物。形成前药的基团的实例包括 Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) 和 Pharmaceutical Research and Development, Drug Design, Hirokawa Publishing Company, (1990), Vol. 7., 163-198 (其以其全文引用方式并入本文中) 中所述的基团。

[0458] 再者,式(I)化合物的盐为式(I)化合物的药学可接受的盐,且可取决于取代基的类别而形成酸加成盐或与碱形成的盐。其具体实例包括与下列无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸或磷酸等,或与有机酸诸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯甲酰基酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、天冬酸或谷氨酸等的酸加成盐;与无机碱诸如锂、钠、钾、镁、钙或铝等或有机碱诸如甲胺、乙胺、乙醇胺、赖氨酸、鸟氨酸等的盐,与各种氨基酸及氨基酸衍生物诸如乙酰基亮氨酸等的盐、铵盐等。

[0459] 此外,本发明也包括式(I)化合物及其盐的各种水合物或溶剂合物及多晶形物质。此外,本发明也包括以各种放射性同位素或非放射性同位素标记的化合物。

[0460] (制备方法)

[0461] 式(I)化合物或其盐可根据其基本结构或取代基的类型使用各种特性并通过应用各种已知的合成方法制备。在制备期间,在一些情况下取决于制备技术中的官能团的类型在从起始材料至中间体的阶段用适当保护基(可很容易地转化成官能团的基团)置换相关官能团可以是有效的。用于该官能团的保护基可包括例如在“Greene's Protective

Groups in Organic Synthesis(第4版,2006)”(P.G.M. Wuts 和 T.W. Greene) 中所描述的保护基,且这些保护基之一在必要时可依据反应条件选择及使用。在此种方法中,需要的化合物可通过引入保护基、通过进行该反应和必要时通过脱去保护基而获得。

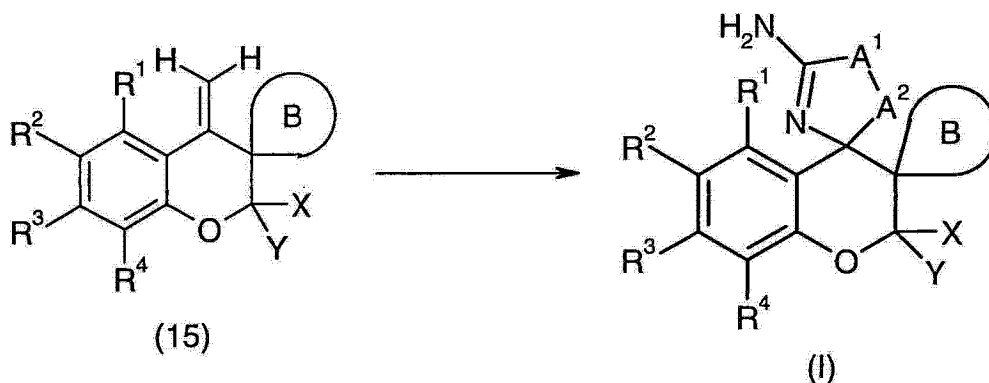
[0462] 此外,式(I)化合物的前药可通过引入特定基团或通过从起始材料至中间体的阶段使用所得式(I)化合物进行反应而制备,正如在上述保护基的情况下。反应可使用本领域技术人员已知的方法诸如通常的酯化、酰胺化及脱水等进行。

[0463] 下文中,将描述式(I)化合物的代表性制备方法。各种制备方法也可参考本说明中所附参考数据进行。除非另有指明,否则在前述方案的任意一种中, A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y及B如式(I)或其任何适宜的变体中所述。另外,式(I)化合物的制备方法并不限于如下所示的实例。

[0464] (制备方法1)

[0465] [式16]

[0466]



[0467] 化合物(I)可通过使化合物(15)进行加成和环化反应而获得。

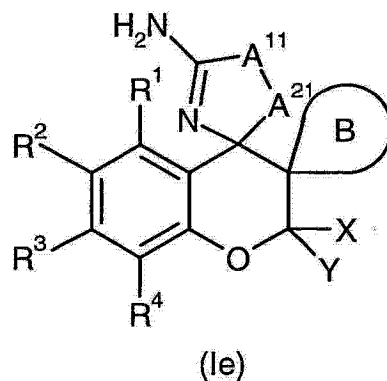
[0468] 在加成反应中,使用化合物(15)和等量或过量的碘和氰酸银或硫氰酸银,且将其混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下(优选在0℃至200℃,且更优选在20℃至120℃)搅拌,通常0.1小时至5天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括醇类(诸如甲醇、乙醇、叔丁醇等)、芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。

[0469] 在环化反应中,使用加成反应之后的粗品混合物和溶解在溶剂诸如H₂O或乙醇(EtOH)等中的等量或过量的NH₃,及将其混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热到回流的任何温度条件下(优选在0℃至200℃,且更优选在20℃至120℃)搅拌,通常0.1小时至5天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括醇类(诸如甲醇、乙醇、叔丁醇等)、芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈、水和其混合物。在一些情况下为了反应的顺利进行,在有机碱(诸如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等)、或无机碱(诸如叔丁醇钠、碳酸钾、双(三甲基硅烷基)酰胺化钠、碳酸钠、氢氧化钾等)存在下进行反应可以是有利的。

[0470] 在制备方法 1 的一些实施方案中,化合物 (I) 为式 (Ie) 的化合物:

[0471] [式 17]

[0472]

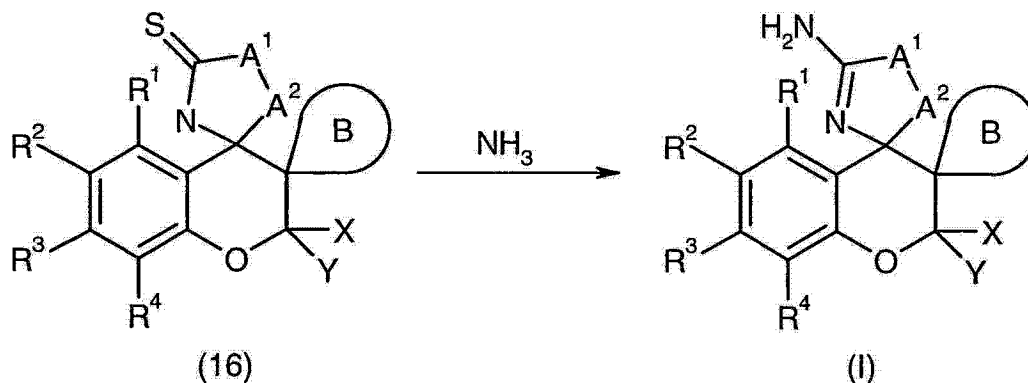


[0473] 其中 A¹¹ 表示 O 或 S, 且 A²¹ 表示 CH₂。

[0474] (制备方法 2)

[0475] [式 18]

[0476]



[0477] 化合物 (I) 可通过使化合物 (16) 和 NH₃ 进行取代反应而获得。

[0478] 在该反应中,使用该化合物 (16) 和溶解在溶剂诸如 H₂O 或 EtOH 等中的等量或过量的 NH₃, 并将其混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下, 于从冷却至加热和回流的任何温度条件下 (优选在 0℃ 至 200℃, 且更优选在 20℃ 至 120℃) 搅拌, 通常 0.1 小时至 5 天。在一些情况下为了反应的顺利进行, 在微波辐射下进行反应可能是有利的。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制, 但包括醇类 (诸如甲醇、乙醇、叔丁醇等)、芳香烃类 (诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类 (诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类 (诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情况下为了反应的顺利进行, 在氢过氧化叔丁基等存在下进行反应可以是有利的。

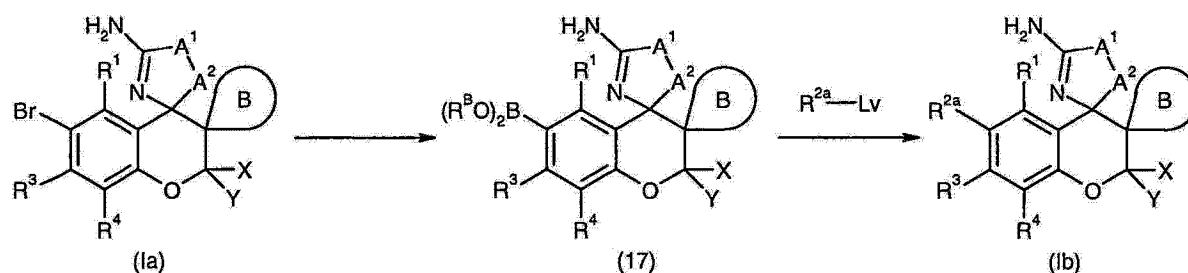
[0479] (其他制备方法)

[0480] 再者, 在式 (I) 中的几个取代基也可利用本领域技术人员显而易见的反应或其修改方法, 通过使用本发明化合物 (I) 作为起始材料而容易地转化成其他官能基团。反应可通过本领域技术人员通常可使用的方法 (诸如水解、烷化、卤化、氢化等) 的组合进行。其几个实例如下所示。

[0481] (制备方法 3)

[0482] [式 19]

[0483]



[0484] (其中 R^B 表示 H 或低级烷基、或二个 R^B 彼此结合而形成 C_{2-7} 亚烷基, L_v 表示离去基团, 且 R^{2a} 表示在 R^2 中的基团, 除了 R^{2a} 不可为 H 或卤素之外。在一些实施方案中, R^{2a} 表示在 R^2 中具有芳香性的芳基或杂环基。而且, 该芳基可被在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的“芳基”中可接受的取代基取代, 且该杂环基可被在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的“杂环基”中可接受的取代基取代)。

[0485] 首先, 化合物 (17) 可通过使化合物 (Ia) 与氧硼基化试剂进行交叉-偶合反应而获得。

[0486] 在该反应中, 化合物 (Ia) 和氧硼基化试剂的混合物于等量或于与其一过量在对反应为惰性的溶剂中, 于从冷却至加热的任何温度条件 (并优选 -20°C 至 60°C), 在有机金属化合物存在下搅拌, 通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制, 但其实例包括芳香烃类 (诸如苯、甲苯或二甲苯等)、卤代烃类 (诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、醚类 (诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、DMF、DMSO、EtOAc、乙腈、水及其混合物。氧硼基化试剂的实例包括双 (频哪醇合) 二硼等。在一些情况下为了反应的顺利进行, 在无机碱 (诸如乙酸钾或苯酚钾等) 存在下进行反应可以是有利的。有机金属化合物的实例包括钯催化剂, 诸如 $[1,1'-\text{双}(\text{二苯膦基})\text{二茂铁}]$ 二氯化钯 (II)。在一些情况下为了反应的顺利进行, 在保护化合物 (Ia) 的 $-\text{NH}_2$ 之后进行反应可以是有利的。

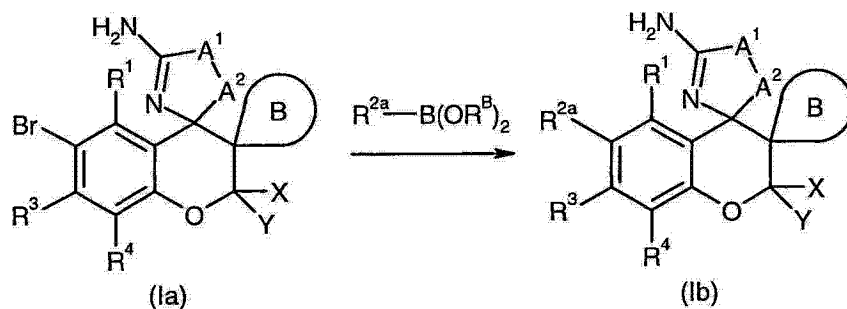
[0487] 而且, 化合物 (Ib) 可通过使化合物 (17) 和 $R^{2a}-L_v$ 进行偶合反应而获得。在此, 离去基团 L_v 的实例包括卤素、三氟甲磺酰氧基基团等。

[0488] 在该反应中, 通过使用用于 Suzuki-Miyaura 交叉-偶合反应的催化剂, 将化合物 (17) 和等量或过量的 $R^{2a}-L_v$ 的混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下, 于从冷却至加热和回流的任何温度条件下 (并优选在 0°C 至 80°C) 搅拌, 通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制, 但其实例包括芳香烃类 (诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类 (诸如甲醚、乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类 (诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。如本文中所使用的催化剂的实例没有特别限制, 但可使用四 (三苯膦) 钯 (0)、乙酸钯 (II)、二氯 $[1,1'-\text{双}(\text{二苯膦基})\text{二茂铁}]$ 钯 (II)、双 (三苯膦) 氯化钯 (II)、三 (二苯亚甲基丙酮) 二钯 (0)-2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯等。此外, 金属钯 (0) 也可用以进行偶合反应。在一些情况下为了反应的顺利进行, 在保护化合物 (17) 的 $-\text{NH}_2$ 之后进行反应可以是有利的。

[0489] (制备方法 4)

[0490] [式 20]

[0491]

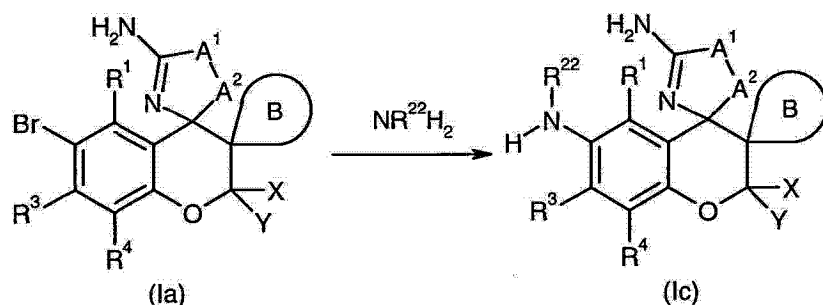


[0492] 化合物 (Ib) 可通过使化合物 (Ia) 和 $R^{2a}-B(OR^B)_2$ 进行偶合反应而获得。该反应可通过 (制备方法 3) 的该反应的相同条件下进行。在一些情况下为了反应的顺利进行,在保护化合物 (Ia) 的 $-NH_2$ 之后进行反应可以是有利的。

[0493] (制备方法 5)

[0494] [式 21]

[0495]



[0496] (其中 R^{22} 表示杂环基,其可被在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的“ $-N(H)-(杂环基)$ ”中可接受的取代基取代)。

[0497] 本发明化合物 (I) 中的化合物 (Ic) 可通过使化合物 (Ia) 和 $R^{22}H_2$ 进行取代反应而获得。

[0498] 在该反应中,使用化合物 (Ia) 和等量或过量的 $NR^{22}H_2$,并将其混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下(优选在 0°C 至 200°C ,且更优选在 20°C 至 120°C)搅拌,通常 0.1 小时至 5 天。在一些情况下为了反应的顺利进行,反应在微波辐射下进行反应可以是有利的。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括醇类(诸如甲醇、乙醇、叔丁醇等)、芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情况下为了反应的顺利进行,在有机碱(诸如三乙胺、N, N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等)、或无机碱(诸如叔丁醇钠、碳酸钾、碳酸铯、双(三甲基硅烷基)酰胺化钠、碳酸钠、氢氧化钾等)存在下进行反应可以是有利的。在一些情况下为了反应的顺利进行,在保护化合物 (Ia) 的 $-NH_2$ 之后进行反应可以是有利的。

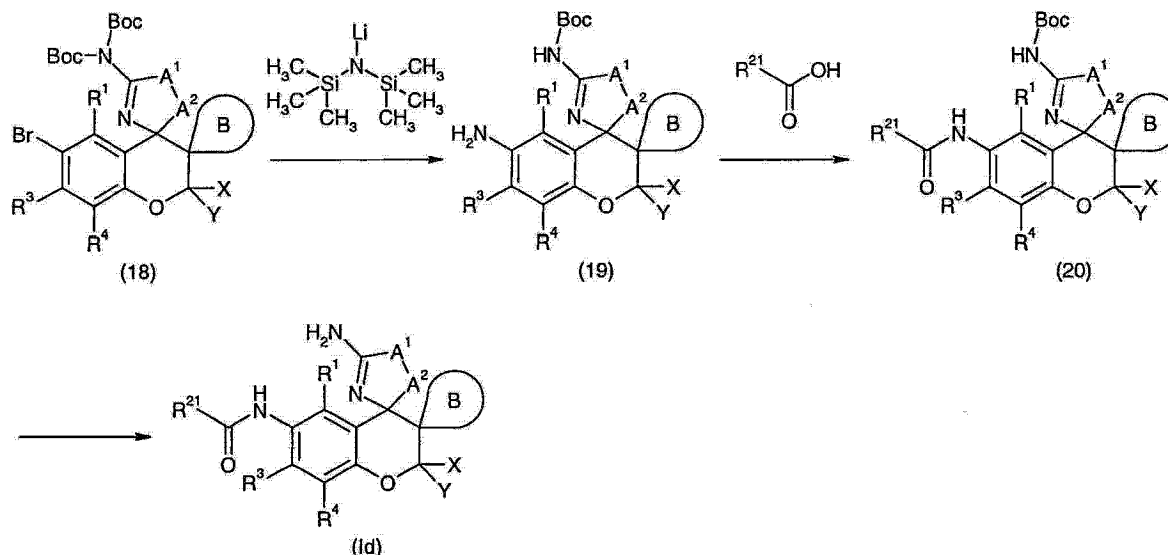
[0499] 而且,反应可使用的催化剂没有特别限制,但包括用于 Ullmann 反应、Buchwald-Hartwig 反应等的催化剂)进行。用于 Buchwald-Hartwig 反应的催化剂如使用于本文中没有特别限制,但可使用三(二苯亚甲基丙酮)钯(0)、四(三苯膦)钯(0)等与 4,5-双(二苯膦基)-9,9'-二甲基咕吨(Xantphos)、2'-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基

联苯 (SPhos)、2- 二环己基膦基 -2',4',6'- 三异丙基联苯 (XPhos) 等的适当组合。用于 Ullmann 反应的催化剂如使用于本文中没有特别限制,但可使用碘化铜 (I) 等与 (1R *, 2R *)-N, N' - 二甲基环己烷 -1,2- 二胺、1,10- 啡啉等的适当组合。

[0500] (制备方法 6)

[0501] [式 22]

[0502]



[0503] (其中 R²¹ 表示杂环基,其可被 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 的“-N(H)-C(O)-(杂环基)”中可接受的取代基取代, Boc 表示叔丁氧羰基基团)。

[0504] 化合物 (19) 可通过使通过 (Ia) 和双(三甲基硅烷基)酰胺化锂的制备反应获得的化合物 (18) 进行胺化反应而获得。

[0505] 在该反应中,使用化合物 (18) 和等量或过量的双(三甲基硅烷基)酰胺化锂,并将其混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下(优选在 0℃ 至 200℃,且更优选在 20℃ 至 120℃),在钯催化剂存在下搅拌,通常 0.1 小时至 5 天。该钯催化剂可原地从双(二苯亚甲基丙酮)钯 (0) 和三-叔丁基膦四氟硼酸盐制备。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砷及其混合物。

[0506] 化合物 (20) 可通过使化合物 (19) 进行胺化反应而获得。对于该反应,使用化合物 (19) 和等量或过量的 R²¹-C(=O)-OH,并将其混合物在对反应为惰性的溶剂中,于从冷却至加热的范围(优选在从 -20℃ 至 60℃ 的温度),在缩合剂存在下搅拌,通常约 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但其实例包括芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、DMF、DMSO、EtOAc、乙腈、或水及其混合物。缩合剂的实例包括但不限于 CDI、叠氮磷酸二苯酯、磷酰氯、WSC(水溶性碳二亚胺,商标,1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺等),和 DCC(二环己基碳二亚胺)。在一些情况下对反应优选使用添加剂例如,1-羟基苯并三唑。在一些情况下为了反应的顺利进行,在有机碱(诸如三乙胺、N, N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、DBU、DMAP 等)、或无机碱(诸如碳酸钾、碳酸钠、氢氧

化钾等)存在下进行反应可以是有利的。

[0507] 再者,也可能使用一种方法,其中使用 $R^{21}-C(=O)-OH$ 的反应衍生物,并与化合物(19)反应。羧酸的反应衍生物的实例包括可通过与卤化剂(诸如磷酰氯、亚硫酰氯等)反应而获得的酰卤、可通过与氯甲酸异丁酯等反应而获得的混合酸酐、可通过与 1-羟苯并三唑等缩合而获得的活性酯等。反应衍生物与化合物(19)的反应可在对反应为惰性的溶剂(诸如卤代烃类、芳香烃类、醚类等)中于从冷却至加热的范围(并优选从 $-20^{\circ}C$ 至 $60^{\circ}C$)进行。

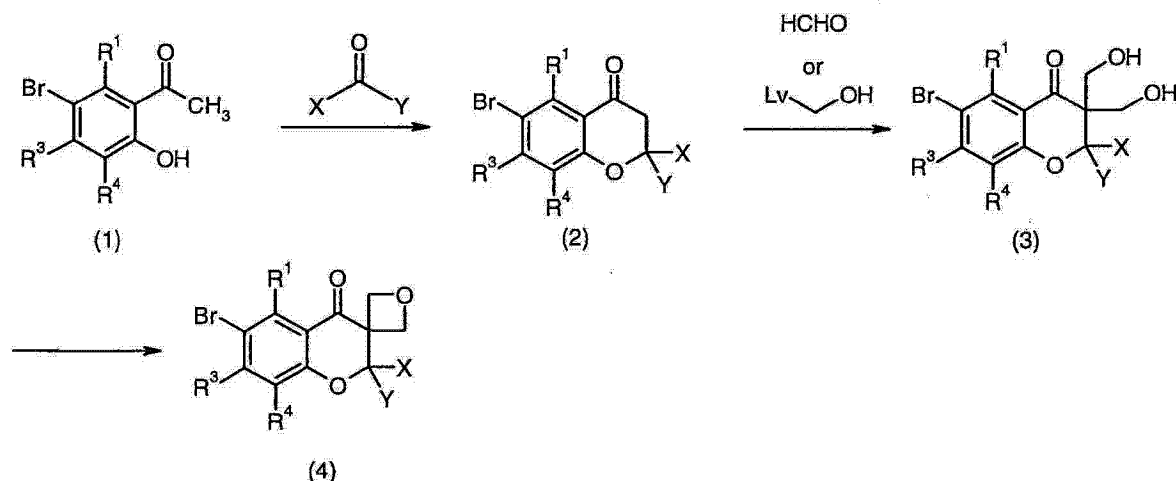
[0508] 化合物(Id)可通过使化合物(20)进行去保护反应而获得。去保护反应可参比例如“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版,2006)”(P.G.M. Wuts 和 T.W. Greene)来进行。

[0509] 而且,(制备方法6)中的各反应可使用以除了 Boc 基团以外的保护基保护的化合物进行,且各反应可使用非保护化合物进行。

[0510] (起始材料合成1)

[0511] [式23]

[0512]



[0513] 化合物(2)可通过使化合物(1)和 $X-(C=O)-Y$ 进行环化反应而获得。

[0514] 在该反应中,使用该化合物(1)和等量或过量的 $X-(C=O)-Y$ 及其混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下(优选在 $0^{\circ}C$ 至 $200^{\circ}C$,且更优选在 $20^{\circ}C$ 至 $120^{\circ}C$)搅拌,通常0.1小时至5天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括醇类(诸如甲醇、乙醇、叔丁醇等)、芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情况下为了反应的顺利进行,在有机酸或有机碱存在下进行反应可以是有利的。如本文中所使用的有机酸的实例没有特别限制,但包括乙酸、三氟乙酸等,且如本文中所使用的有机碱的实例没有特别限制,但包括吡咯烷、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等,或无机碱诸如叔丁醇钠、碳酸钾、双(三甲基硅烷基)酰胺化钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸铯等。

[0515] 化合物(3)可通过使化合物(2)和 $HCHO$ 或 $Lv-CH_2-OH$ 在碱存在下进行取代反应而获得。在此,离去基团 Lv 的实例包括苯并三唑基基团等。

[0516] 在该反应中,使用化合物(2)和等量或过量的 $HCHO$ 或 $Lv-CH_2-OH$,并将其混合物

在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下(优选在 0℃至 200℃,且更优选在 20℃至 120℃)搅拌,通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括醇类(诸如甲醇、乙醇、叔丁醇等)、芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈、水及其混合物。如本文中所使用的有机碱的实例没有特别限制,但包括吡咯烷、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等,或无机碱诸如叔丁醇钠、碳酸钾、双(三甲基硅烷基)酰胺锂、氢氧化钙、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸铯等。

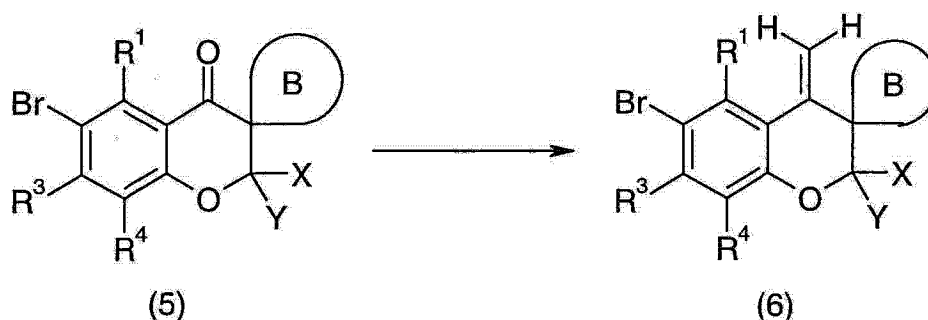
[0517] 化合物 (4) 可通过使化合物 (3) 进行如 Warren 等人 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 2983 中) 所述的修改 Mitsunobu 反应而获得。

[0518] 在该反应中,将化合物 (3) 在对反应为惰性的溶剂中,于从冷却至加热的任何温度条件下(且优选在 -20℃至 80℃),在双(二甲基二硫代氨基甲酸酯)锌、偶氮化合物和磷化合物存在下处理,通常 0.1 小时至 3 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃(类诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、及其混合物。作为偶氮化合物,可使用偶氮二羧酸的二酯类,诸如,偶氮二甲酸二乙酯或偶氮二甲酸二异丙酯,和作为磷化合物,例如,适合使用三苯膦。

[0519] (起始材料合成 2)

[0520] [式 24]

[0521]



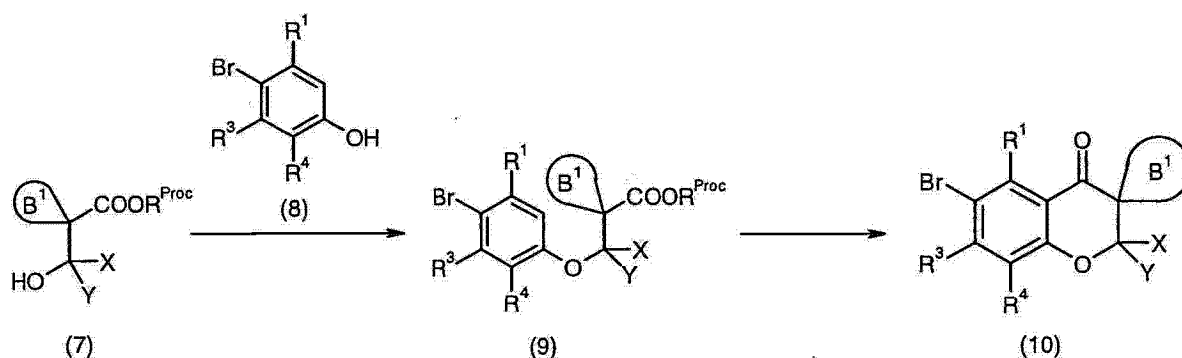
[0522] 化合物 (6) 可通过使化合物 (5) 进行 Wittig 反应而获得。

[0523] 在该反应中,将该化合物 (5) 在对反应为惰性的溶剂中,于从冷却至加热的任何温度条件下(且优选 -20℃至 80℃),在等量或过量的卤化甲基三苯基膦(诸如溴化甲基三苯基膦)存在下、在碱存在下处理,通常 0.1 小时至 3 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜及其混合物。如本文中所使用的碱的实例没有特别限制,但包括双(三甲基硅烷基)酰胺化钠、正丁基锂、叔丁醇钾、乙醇钠、甲醇钠、氢化钠等。

[0524] (起始材料合成 3)

[0525] [式 25]

[0526]



[0527] (其中 R^{Proc} 表示保护基, B¹ 表示可取代的环烷基)。

[0528] 化合物 (9) 可通过使化合物 (7) 和化合物 (8) 进行取代反应而获得。在此, 该反应是在化合物 (7) 的 -OH 基团转化成离去基团 (诸如甲磺酰氧基基团 (甲烷磺酰氧基基团)) 之后进行的。

[0529] 在该反应中, 使用化合物 (7) 的甲磺酸酯衍生物和等量或过量的化合物 (8), 并将其混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下, 于从冷却至加热和回流的任何温度条件下 (优选在 0℃ 至 200℃, 且更优选在 20℃ 至 120℃) 搅拌, 通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制, 但包括芳香烃类 (诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类 (诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类 (诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情况下为了反应的顺利进行, 在酸或碱存在下进行反应可以是有利的。如本文中所使用的有机酸的实例没有特别限制, 但包括乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等, 如本文中所使用的无机酸的实例没有特别限制, 但包括盐酸、硫酸、硫酸氢钾等, 且如本文中所使用的有机碱的实例没有特别限制, 但包括吡啶、2,6-二甲吡啶 (2,6-二甲基吡啶)、三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯等等, 如本文中所使用的无机碱的实例没有特别限制, 但包括碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、磷酸钾、碳酸铯等。

[0530] 化合物 (10) 可通过水解反应将化合物 (9) 的酯基团转化成甲酸基团, 且然后进行环化反应而获得。

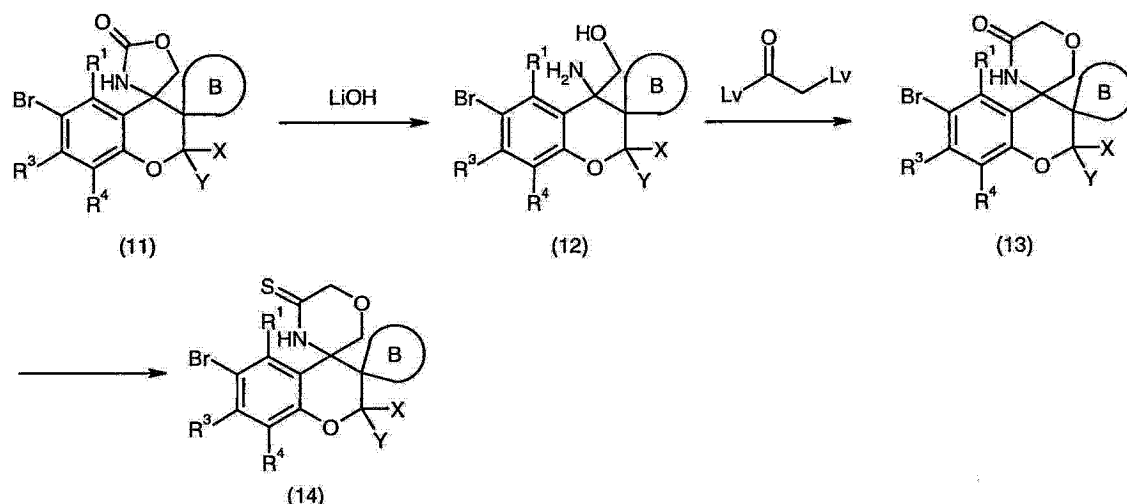
[0531] 首先, 水解反应可参比例如 “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis (第 4 版, 2006)”, P. G. M. Wuts 和 T. W. Greene 来进行。

[0532] 其次, 得自化合物 (9) 的水解产物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下, 于从冷却至加热和回流的任何温度条件下 (并优选在 0℃ 至 80℃) 搅拌, 通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制, 但包括芳香烃类 (诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类 (诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类 (诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情况下为了反应的顺利进行, 在酸条件进行该反应。酸如本文中所使用的实例没有特别限制, 但包括有机酸类诸如对甲苯磺酸、乙酸等, 和无机酸类诸如盐酸、硫酸等。

[0533] (起始材料合成 4)

[0534] [式 26]

[0535]



[0536] 化合物 (12) 可通过水解反应获得。

[0537] 在该反应中, 该化合物 (11) 在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下, 于从冷却至加热和回流的任何温度条件下 (并优选在 0°C 至 80°C), 在碱 (诸如氢氧化锂) 存在下搅拌, 通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制, 但包括芳香烃类 (诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类 (诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、醇类 (诸如甲醇、乙醇、叔丁醇等)、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、水和其混合物。

[0538] 化合物 (13) 可通过使化合物 (12) 和 $\text{Lv-C(=O)-CH}_2\text{-Lv}$ 进行取代反应和环化反应而获得。

[0539] 在取代反应中, 使用化合物 (12) 和等量或过量的 $\text{Lv-C(=O)-CH}_2\text{-Lv}$, 并将其混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下, 于从冷却至加热和回流的任何温度条件下 (优选在 0°C 至 200°C , 且更优选在 20°C 至 120°C) 搅拌, 通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制, 但包括芳香烃类 (诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类 (诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类 (诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情况下为了反应的顺利进行, 在酸或碱存在下进行反应可以是有利的。如本文中所使用的有机酸的实例没有特别限制, 但包括乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等, 如本文中所使用的无机酸的实例没有特别限制, 但包括盐酸、硫酸、硫酸氢钾等等, 且如本文中所使用的有机碱的实例没有特别限制, 但包括吡啶、2,6-二甲吡啶 (2,6-二甲基吡啶)、三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯等, 如本文中所使用的无机碱的实例没有特别限制, 但包括碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、磷酸钾、碳酸铯等。

[0540] 在环化反应中, 在化合物 (12) 的取代反应之后, 在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下, 将化合物于从冷却至加热和回流的任何温度条件下 (优选在 0°C 至 200°C , 且更优选在 20°C 至 120°C) 搅拌, 通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制, 但包括醇类 (诸如甲醇、乙醇、叔丁醇、2-甲基丁-2-醇等)、芳香烃类 (诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类 (诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类 (诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情况下为了反应的顺利进行, 在酸或碱存在下进行反应可能是有利的。如本文中所使用的有机酸的实例没有特别限制, 但包括乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等等, 如本文

中所使用的无机酸的实例没有特别限制,但包括盐酸、硫酸、硫酸氢钾等,且如本文中所使用的有机碱的实例没有特别限制,但包括吡啶、2,6-二甲吡啶(2,6-二甲基吡啶)、三乙胺、二异丙基乙胺、叔丁醇钾、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯等,如本文中所使用的无机碱的实例没有特别限制,但包括碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、磷酸钾、碳酸铯等。

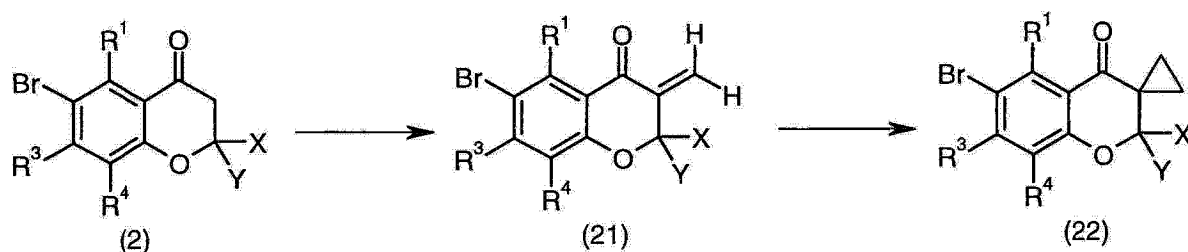
[0541] 化合物(14)可通过化合物(13)和劳森试剂(Lawesson's reagent)的反应获得。

[0542] 在该反应中,将化合物(13)在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下(并优选在0℃至80℃)搅拌,通常0.1小时至5天,在劳森试剂(2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二氮杂二磷杂环丁烷(dithiadiphosphetane)-2,4-二硫化物)存在下。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、二甲亚砜、乙腈及其混合物。

[0543] (起始材料合成5)

[0544] [式27]

[0545]



[0546] 化合物(21)可通过化合物(2)的Mannich反应和脱去反应获得。

[0547] 在该反应中,将化合物(2)、N,N,N',N'-四甲基甲烷二胺及乙酸的混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下(并优选在0℃至80℃)搅拌,通常0.1小时至5天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。随后,将乙酸酐加至混合物且将混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下(并优选在0℃至80℃)搅拌,通常0.1小时至5天。如本文中所使用的溶剂的实例如上所述。

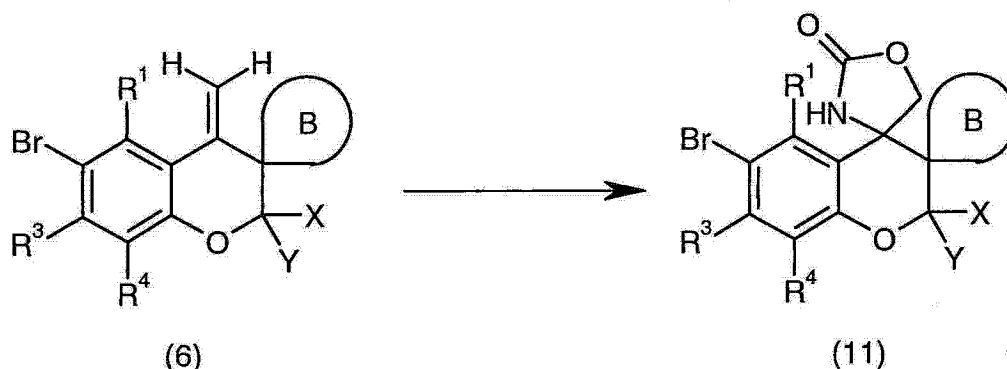
[0548] 化合物(22)可通过使化合物(21)进行Corey-Chaykovsky型反应而获得。

[0549] 在该反应中,使用该化合物(21)和等量或过量的碘化三甲基氧化铈,并将其混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下(优选在0℃至200℃,且更优选在20℃至120℃),在碱存在下搅拌,通常0.1小时至5天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括醇类(诸如甲醇、乙醇、叔丁醇等)、芳香烃类(诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情况下为了反应的顺利进行,使用碱和碘化三甲基氧化铈的预形成混合物并将混合物加至化合物(21)可以是有利的。如本文中所使用的无机碱的实例没有特别限制,但包括氢化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、磷酸钾、碳酸铯等。

[0550] (起始材料合成6)

[0551] [式 28]

[0552]

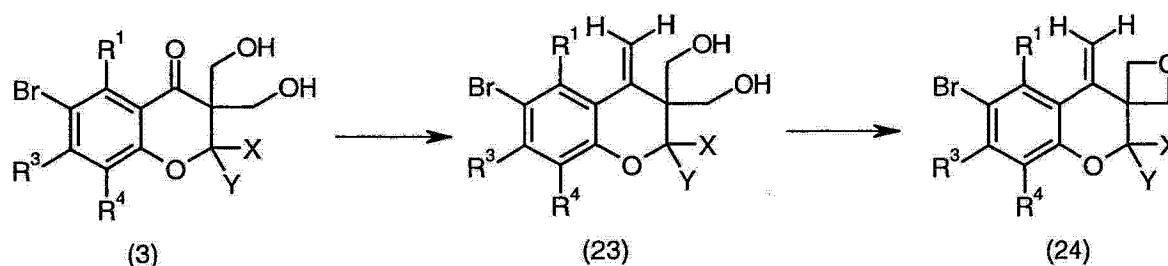


[0553] 化合物 (11) 可通过使化合物 (6) 进行与氰酸银的反应而获得。该反应可使用与 (制备方法 1) 中化合物 (15) 与氰酸银的反应相同的条件进行,除了在环化步骤中,在三乙胺存在下使用过量叔丁醇,替代过量 NH_3 之外。

[0554] (起始材料合成 7)

[0555] [式 29]

[0556]



[0557] 化合物 (23) 可通过使化合物 (3) 进行与亲核性甲基化试剂反应和脱水反应而获得。

[0558] 在该反应中,将化合物 (3) 和亲核性甲基化试剂的混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下 (并优选于 -78°C 至 80°C) 搅拌,通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括芳香烃类 (诸如苯、甲苯、二甲苯等)、醚类 (诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等) 和其混合物。如本文中所使用的亲核性甲基化试剂的实例没有特别限制,但包括溴化甲基镁、氯化甲基镁、碘化甲基镁、甲基锂等。

[0559] 甲基化步骤之后,将酸加至反应混合物。且,与反应混合物于从冷却至加热和回流的任何温度条件下 (并优选在 0°C 至 80°C) 搅拌,通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的有机酸的实例没有特别限制,但包括乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等,如本文中所使用的无机酸的实例没有特别限制,但包括盐酸、硫酸、硫酸氢钾等。

[0560] 化合物 (24) 可通过使化合物 (23) 进行环化反应而获得。

[0561] 首先,化合物 (23) 和磺酰卤的混合物在对反应为惰性的溶剂中或没有溶剂下,于从冷却至加热和回流的任何温度条件下 (并优选在 -18°C 至 50°C),在碱存在下搅拌,通常 0.1 小时至 5 天。如本文中所使用的磺酰卤的实例没有特别限制,但包括甲磺酰氯、甲苯磺酰氯等。如本文中所使用的溶剂的实例没有特别限制,但包括芳香烃类 (诸如苯、甲苯、二

甲苯等)、醚类(诸如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等)、卤代烃类(诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等)、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。如本文中所使用的有机碱的实例没有特别限制,但包括吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、甲基锂、正丁基锂等,或无机碱诸如碳酸钾、双(三甲基硅烷基)酰胺化钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢化钠等。在一些情况下为了反应的顺利进行,化合物(23)可在添加磺酰卤之前用碱预处理。

[0562] 磺酰化步骤之后,将碱加至应混合物。且,将反应混合物于从冷却至加热和回流的任何温度条件下(并优选在0℃至80℃)搅拌,通常经0.1小时至5天。如本文中所使用的有机碱的实例没有特别限制,但包括吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、甲基锂、正丁基锂等等、或无机碱诸如碳酸钾、双(三甲基硅烷基)酰胺化钾、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢化钠等。

[0563] 可将式(I)的化合物分离和纯化为它们的游离化合物、盐、水合物、溶剂合物、或其多晶形物质。式(I)化合物的盐类可通过进行常规盐形成反应制备。

[0564] 分离和纯化通过采用普通化学操作诸如萃取、分步结晶、各种类型的分步色谱法等进行。

[0565] 各种异构体可通过选择适当起始化合物而制备,或者利用异构体的物理化学性质的差异而分离。例如,光学异构体可利用消旋产物的光学解析之一般方法(例如用于诱发与光学活性碱或酸的非对映异构体盐的分步结晶、使用手性柱等的色谱法,及其他)而获得,且此外,异构体也可由适当光学活性起始化合物制备。

[0566] 式(I)化合物的药理活性可以如下所示的试验确认。

[0567] 试验例:贝他-分泌酶活性的抑制

[0568] 试验例1. 通过荧光共振能量转移(FRET)测量BACE1抑制

[0569] 通过测量化合物对于荧光底物的BACE1活性的抑制来测定受试化合物的效力。参考如Ermolieff等人(Biochemistry 39:12450-12456(2000),其教导以全文引用的方式并入本文中)所述的步骤进行实验。简单地说,如Lin等人(Proc. Nat. Acad. Sci. 97:1456-1460(2000))所述从呈包涵体的E. coli 表达制备、重折叠和纯化BACE1的重组蛋白酶单元。购买荧光底物,MCA-SEVNLDAEFK(DNP)-NH₂(SEQ ID NO:1)。(M-2485, Bachem Americas, Torrance, CA)。底物是衍生自人淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的10个氨基酸,于贝他-分泌酶裂解位置具有瑞典变型氨基酸。末端氨基酸自精氨酸修饰为赖氨酸以有助于用于通过自发荧光进行检测的官能团衍生。底物的“核心”肽的氨基酸序列为SEVNLDAEFK(SEQ ID NO:2)。用(7-甲氧基香豆素-4-基)乙酰基(MCA)衍生氨基末端,且用2,4-二硝基苯基(DNP)衍生末端残基(序列SEVNLDAEFK(SEQ ID NO:2)中的K)的赖氨酸侧链的ε-胺。在0.1M乙酸钠、pH 4.4、0.08% 3-[(3-胆酰胺基丙基)二甲胺基]-1-丙磺酸盐(CHAPS)、0.005% Tween80的缓冲液中进行分析。将BACE1酶(最终浓缩65nM)用受试化合物在室温下预培养15分钟。添加底物(最终浓度3μM)之后60分钟以Tecan Safire2™测量荧光强度。使用328nm的激发波长和393nm的发射波长。为了计算%抑制,没有化合物的荧光强度定义为0%抑制的值和没有酶的荧光强度定义为100%抑制的值。通过GraphPad Prism第5版计算IC₅₀的值。

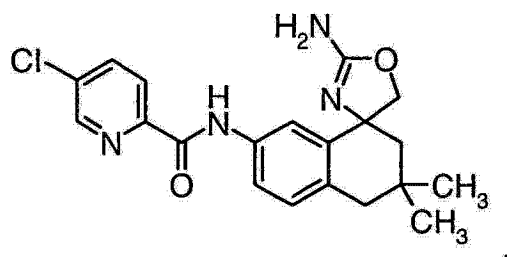
[0570] 而且,如Ermolieff等人(Biochemistry 39:12450-12456(2000))中所述测定抑

制常数 (K_i)。简单地说,具有固定酶但增加抑制剂浓度的一系列混合物的荧光底物的水解是以与试验例 1 的方法中所述相同的方式进行的。酶的定量是以使用紧结合抑制剂的活性位置滴定达成。抑制常数 (K_i) 是从根据在 Ermoloeff 等人中所述的方程式的活性对抑制剂浓度的作图 (Biochemistry 39 :12450-12456 (2000)) 测定的。

[0571] 代表性化合物结果显示于下 [表. 1] 中。

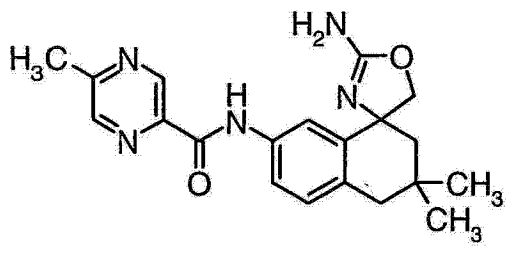
[0572] 测定国际公开 W02011/123674 的小册子中所描述的实施例 89 和实施例 98 化合物的抑制常数 K_i 。结果,实施例 89 化合物的 K_i 值为 $0.241 \mu\text{M}$, 且实施例 98 化合物的 K_i 值为 $4.087 \mu\text{M}$ 。

[0573] 在此,国际公开 W02011/123674 的小册子中所述的实施例 89 化合物的结构为
[0574]



[0575] 且此化合物为消旋混合物。

[0576] 国际公开 W02011/123674 的小册子中所述的实施例 98 化合物结构为
[0577]



[0578] 且此化合物为消旋混合物。

[0579] 代表性化合物的结果显示于下 [表. 1] 中。

[0580] 试验例 2. 通过时间解析荧光共振能量转移 (TR-FRET) 测量 BACE1 的抑制

[0581] 化合物的效力也可使用另一荧光底物 (TruPoint BACE1 底物 Eu-CEVNLDAEFK-QSY 7 (SEQ ID NO :3) (AD0258, PerkinElmer, Boston MA)) 测量。此底物于 β -分泌酶裂解点位亦具有瑞典变型氨基酸, 且经由赖氨酸将荧光铕 (Eu) 螯合物连接到一端和铕荧光 (QSY7) 的淬灭体连接到另一端。若样品含有 BACE1 活性, 则当底物被裂解时, 螯合物和淬灭体将被分离。添加底物之后 30 分钟, Eu- 信号增加且其可通过时间解析荧光测定法 (EnVision™) 测量 (终浓度 300nM)。

[0582] 实验基本上以类似于上述试验例 1 的方式进行。

[0583] 代表性化合物的结果显示于下 [表. 1] 中。

[0584] 试验例 3. 细胞中 $A\beta$ 产生抑制的测量

[0585] 在 $A\beta$ 产生的细胞分析中测定化合物针对 BACE1 活性的效力。将人 SK-N-BE (2) 神经母细胞瘤细胞 (ATCC 编号 CRL-2271) 在 RPMI1640 介质 /10% 胎牛血清 (FBS) / 青霉素 - 链霉素中以 96,000 细胞 / 孔 / $100 \mu\text{L}$ 涂于 (plated) 96-孔板中, 并在 37°C 、5% CO_2 下

培养 24 小时。将受试化合物溶解在二甲亚砜中并用二甲亚砜稀释并放进 RPMI 1640/5% FBS/青霉素-链霉素介质(最终二甲亚砜浓度为 0.5%)中。以 125 μ L/孔的含受试化合物的介质替换 96-孔板中的培养介质,将 30 μ L/孔的介质转移至新鲜 96 孔板中且用于根据制造商的方案通过酶结合免疫吸附分析(ELISA)试剂盒(#27718, Immuno-Biological Laboratories, 日本)进行 A β 40 分析。移出 30 μ L 介质供进行 A β 分析后,通过 CellTiter-Glo™ 发光细胞活力分析(#7571, Promega)测量细胞活力。将 CellTiter-Glo 底物溶解于 CellTiter-Glo 缓冲液中且以 95 μ L/孔添加至板中。振摇培养板 2 分钟后,将整个样品转移至白色 96 孔板中且测量发光以用于作为细胞活力的 ATP 定量。由对应细胞的活力正规化以 ELISA 测量的 A β 浓度。通过 GraphPad Prism 第 5 版计算 IC₅₀ 的值。

[0586] 代表性化合物的结果显示于下[表.1]中。

[0587] 试验例 4. 大鼠中大脑 A β 减少

[0588] 参考 W02012/054510 中所述的方法测定在大鼠中对大脑 A β 减少的效果。可以确认:一些式(I)的化合物呈现大鼠中大脑 A β 减少。具体而言,可以如下述方法进行试验。

[0589] 配制

[0590] 以 35% HP β CD 在 H₂O 中的溶剂制备受试化合物。在同一天将受试化合物配制成口服施用。剂量(参见[表.1])以游离碱当量为基础。需要时使用超声波处理,以促进配制。

[0591] 试验物种

[0592] 雄性 Sprague-Dawley 大鼠(150-300 克)得自 Charles River 日本(Atsugi, 日本)并给约 4 天的驯化。在整个研究过程中可自由采食食物和水。动物在纳入该研究组之前目视检查健康,并随机分配到治疗组和对照组,以达成类似的组别平均体重。使用啮齿动物灌胃针将给药溶液(剂量体积 5mL/kg)直接施至胃内。对照组动物口服接受等体积溶剂。

[0593] 取样方法

[0594] 在给药后的一段时间(例如,3 小时;参见[表.1]),用异氟烷(isoflurane)处死动物。使用 EDTA2K 冲洗过的注射器从下腔静脉收集血液样品并置于冰上。使用在 4℃ 以 15,000rpm(20,400xg)离心 5 分钟将血浆分离且随后储存在 -80℃。采血之后,在快速解剖而暴露寰枕膜后,使用 29 号针小心地自大池(cisterna magna)取出 CSF。将 CSF 样品以 15,000rpm(20,400xg)离心 5 分钟以证实无血液污染并储存于 -80℃。斩首之后,立即在冰上分离海马体,并迅速冷冻于液体氮中并储存于 -80℃。

[0595] 脑 A β 42 的萃取

[0596] 将海马体的片段进行称重,同时冷冻。添加 10 倍体积(w:v)的 TBS(Tris 缓冲的盐水),辅以完整迷你蛋白酶抑制剂片剂(目录编号:11836153001,罗氏诊断,In, USA)。使用超声波在冰上将海马体在离心管内进行均质化。将所得均质物在冷冻离心机中于 4℃ 以 100,000xg 下离心 1 小时。收集上清液作为可溶部分。

[0597] A β 42 的测定

[0598] 使用 ELISA(人/鼠 A β 42 ELISA, 目录编号 292-64501, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 日本)分析 A β 42 在海马体、血浆及 CSF 的萃取物中的浓度。将 A β 42 的各浓度除以溶剂治疗组的 A β 42 平均浓度,且将这些比例转化成百分比。

[0599] 代表性化合物的结果显示于下 [表 . 1] 中。

[0600] 试验例 5. hERG (人类 Ether-a-go-go 相关基因) 分析

[0601] hERG 抑制

[0602] 在 hERG- 稳定表达的中国仓鼠卵巢 K1 (CHO) 细胞中测量 hERG 钾电流。使用自动化平面膜片箝系统 QPatch HTX (Sophion Bioscience A/S) 进行实验。使用 QPatch 检测软件建立用于形成千兆封口和全细胞膜片箝 (Whole cell patch clamp) 配置的压力的应用。以电压箝模式进行膜片箝实验并记录全细胞电流。应用下列刺激方案以研究化合物对 hERG 钾通道的影响。

[0603] 将膜电位固定于 -80mV 并在脉冲到 -50mV 经 20 毫秒之后, 重复地 (每 15 秒) 去极化到 +20mV 4800 毫秒, 以定义基线, 接着至 -50mV 的再极化步骤 5000 毫秒以评估尾电流振幅。在室温下进行实验。

[0604] 从增加的 6 种浓度的累计应用测定化合物的效果和计算为阻断电流的百分比。数据点用 Hill 方程拟合以计算半最大抑制浓度 (IC_{50})。对于一些化合物, 在该分析中所测试的最大化合物浓度为 $10 \mu M$ 。若于 $10 \mu M$ 化合物浓度达成小于 50% 抑制, 则 IC_{50} 报告为 $> 10 \mu M$ 。

[0605] 试验溶液包括 :

[0606] 细胞外溶液 : 2mM 的 $CaCl_2$, 1mM 的 $MgCl_2$, 10mM 的 HEPES, 4mM 的 KCl, 145mM 的 NaCl, 和 10mM 的葡萄糖 ; 并将 pH 用 NaOH 调整至 7.4,

[0607] 细胞内溶液 : 5.374mM 的 $CaCl_2$, 1.75mM 的 $MgCl_2$, 10mM 的 HEPES, 10mM 的 EGTA, 120mM 的 KCl, 和 4mM 的 ATP, 并将 pH 用 KOH 调整至 7.2。

[0608] hERG 选择性

[0609] BACE1 抑制的选择性超过 hERG 抑制是通过将 hERG IC_{50} 除以 BACE1 K_i 计算的。代表性化合物的结果显示于下 [表 . 1] 中。如上文所述, 一些得自 hERG 分析的结果必须报导为 $> 10 \mu M$ 。使用这些选择性计算中之值必然导致选择性值被定性为 “>” 或 “大于” 计算比。

[0610] 测定国际公开 W02011/123674 的小册子中所描述的实施例 89 和实施例 98 化合物的 hERG IC_{50} 值。结果, 实施例 89 化合物的 IC_{50} 值为 $0.44 \mu M$, 且实施例 98 化合物的 IC_{50} 值为 $9.46 \mu M$ 。而且, 计算这些化合物的 BACE1 抑制超过 hERG 抑制的选择性值。结果实施例 89 化合物的选择性值 1.8, 且实施例 98 化合物的选择性值为 2.3。

[0611] 被认为理想的是 : 化合物显示它们的具有选择性超过 hERG 抑制的主要药理作用 (Jamieson 等人 J. Med. Chem. 2006, 49, 5029)。具有较低 hERG 选择性的化合物被认为具有导致 QTc 延长的较高风险, 其最终可导致药物诱导的心律不整和突然死亡。例如, hERG 选择性超过 hERG 抑制或小于 10- 倍被确认为具有所认为的 QTc 延长的高风险 (Kongsamut 等人 Eur. J. Pharmacol. 2002, 450, 37. 和 Minotti, Cardiotoxicity of Non-Cardiovascular Drugs, Wiley, 2010, p. 65), 而具有选择性约或大于 100- 倍的化合物被确认为更有利的 (Pajouhesh 等人 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 4153. ; Micheli 等人 J. Med. Chem. 2010, 53, 374)。

[0612] 代表性化合物的结果系显示于下 [表 . 1] 中。

[0613] 在 [表 . 1] 中, Ex 表示实施例编号, 且 “试验例 X” 是指上述用于取得数据的方案。

而且,数字前的 RP 前缀表示参比例化合物。

[0614] [表.1]

[0615]

实施例	试验实施 例 1 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 1 BACE1 MCA Ki (μ M)	试验实施 例 2 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 3 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 4 A β 42 减少(%)	试验实施例 5hERG IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 5 hERG 选 择性
RP 1a	73.3						
RP 1b	138						
RP 2	59.6						
RP 3	33.8						
RP 4	12.6			7.2		>10	
RP 5	1.56			0.59		>10	
RP 6	11.7			3.9		>10	
RP 7a	39.0						
RP 7b	39.7						
RP 9a	17.3					>10	
RP 9b	24.4					>10	
RP 8	61.3						
RP 10	7.21					>10	

[0616]

实施例	试验实施例 1 IC ₅₀ (μM)	试验实施例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	试验实施例 2 IC ₅₀ (μM)	试验实施例 3 IC ₅₀ (μM)	试验实施例 4 Aβ42 减少 (%)	试验实施例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	试验实施例 5 hERG 选择性
RP 11a	15.6						
RP 11b	17.4						
RP 12a	38.7						
RP 12b	81.3						
RP 13a	11.1						
RP 13b	19.3						
RP 14a	19.0						
RP 14b	44.2						
RP 15a	1.72			1.1		>10	
RP 15b	1.01			0.44		7.93	
RP 16a	9.54					>10	
RP 16b	4.57			4.8		>10	
RP 17	30.2					>10	
RP 18	41.3						
RP 19	2.31			0.43			
RP 20			2.71	0.58			
RP 21			1.35	0.41			
RP 22			2.60	2.9			
RP 23	0.519			0.90			
RP 24	37.9		32.9				
RP 25	36.9						
RP 26	3.75			0.069			
27	0.0822	0.0382		0.0094		>10	>262
28	0.154	0.117		0.019		>10	>86
RP 29	0.276	0.240		0.022		>10	>42
30	0.0975	0.0515		0.0023		>10	>194
RP 31	1.06	1.03		0.061		>10	>10
RP 32	0.418	0.378		0.022		2.17	6
RP 33	1.52			0.95			

[0617]

实施例	试验实施 例 1 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 1 BACE1 MCA Ki (μ M)	试验实施 例 2 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 3 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 4 A β 42 减少(%)	试验实施 例 5 hERG IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 5 hERG 选 择性
RP 34	1.24			0.26		>10	
RP 35	26.0						
RP 36	2.90			0.81			
RP 37			55.4				
RP 38	17.3						
RP 40	46.9						
RP 41	24.8			>30			
RP 42	16.1			5.9		>10	
RP 43	1.96			1.4		>10	
RP 44	0.602			0.098			
RP 45	1.04			0.057		>10	
RP 46	8.94			1.4		>10	
RP 47	2.33			1.4			
RP 48	1.13			0.69			
RP 51a	48.6					>10	
RP 51b	0.172	0.137		0.072		>10	
RP 52a	0.161			0.075		4.83	
RP 53b	0.157	0.123		0.099		>10	
RP 54	0.406			0.079		>10	
RP 56				0.74		>10	
RP 57	3.69			0.61		3.48	
RP 58	1.48			0.18		5.81	
RP 59	1.11			0.076		6.9	
RP 60	1.48			0.16		2.78	
RP 61				0.35		9.22	
RP 62			1.33	1.0		4.43	
RP 63	7.90			3.3		4.48	
RP 64	6.12			2.3		1.67	

[0618]

实施例	试验实施例 1 IC ₅₀ (μM)	试验实施例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	试验实施例 2 IC ₅₀ (μM)	试验实施例 3 IC ₅₀ (μM)	试验实施例 4 Aβ ₄₂ 减少(%)	试验实施例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	试验实施例 5 hERG 选择性
RP 65			0.388	0.049		9.77	
RP 66			135			>10	
RP 67			96.5			>10	
RP 68	0.345			0.50		6.05	
RP 69	0.397			0.040		>10	
RP 70	1.75			0.96		>10	
RP 71	1.08			0.11		>10	
RP 72	0.817			0.068		8.22	
RP 73	0.827			0.070			
RP 74	35.4						
RP 75	3.67			1.1		>10	
RP 76	13.4					>10	
RP 77	1.43			0.92		>10	
RP 78	2.05			1.3		>10	
RP 79	1.69			0.45		>10	
RP 80	1.91			0.71		>10	
RP 81	1.89			0.51		>10	
RP 82	0.348			0.036		>10	
RP 83	0.285	0.255		0.047		>10	
RP 84	0.735			0.41		>10	
RP 85	0.319			0.077		>10	
RP 86	0.143	0.107		0.058		7.94	
RP 87	1.55			0.43			
RP 88	2.51			1.4		>10	
RP 89	4.67					>10	
RP 90	0.901			0.50		>10	
RP 91	0.656			0.34		>10	
RP 92	0.124	0.0879		0.037		5.34	

[0619]

实施例	试验实施 例 1 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 1 BACE1 MCA Ki (μ M)	试验实施例 2 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 3 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 4 A β 42 减少(%)	试验实施例 5hERG IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 5 hERG 选 择性
RP 93	0.629			0.37		>10	
RP 94	0.862			0.38		>10	
RP 95	0.740			0.41		>10	
RP 96	0.126	0.868		0.022		>1	
RP 97	20.2			2.6		>10	
RP 98	64.1					>10	
RP 99	2.97			1.9		>10	
RP 100	2.62			0.25		>10	
RP 101	7.65					5.28	
RP 102	1.61			0.24		>10	
RP 103	2.19			0.45		>10	
RP 104			1.13	0.30		3.25	
RP 105	2.94			0.34		7.9	
RP 106	1.83			0.16		5.75	
RP 107	1.06			0.46		2.91	
RP 108	0.383	0.354	0.316	0.096		9.4	
RP 109	0.152	0.120		0.048		>1	
RP 110	0.137	0.0904		0.0092		>1	
RP 111	0.287	0.252		0.14		1.98	
RP 112	0.400			0.66		4.32	
RP 113	1.11			0.47			
RP 114	68.3						
RP 115	3.31			1.1		>10	
RP 116	1.27			0.70		>10	
RP 117	4.40			3.0		>10	
RP 118	1.81			0.99		>10	
RP 119	3.56						
RP 120	1.89			2.3			

[0620]

实施例	试验实施 例 1 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 1 BACE1 MCA Ki (μ M)	试验实施例 2 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 3 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 4 A β 42 减少(%)	试验实施例 5hERG IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 5 hERG 选 择性
RP 121	3.37						
RP 122	2.74			1.1			
RP 123	3.39						
RP 124	3.59						
RP 125	2.31			0.58			
RP 126	0.696			1.2			
RP 127	2.27			1.8			
RP 128	1.68			1.5			
RP 129	2.21			7.3			
RP 130	1.87			1.7			
RP 131	2.02			3.2			
RP 132	2.45			1.2			
RP 133	1.67			2.8			
RP 134	3.63						
RP 135	3.27			1.8			
RP 136	0.635			0.66			
RP 137	0.773			0.83			
RP 138	1.67			1.5			
RP 139	0.252	0.215		0.14			
RP 140	0.389			0.41			
RP 141	0.903			1.30			
RP 142	0.401			0.15		>1	
RP 143	1.26						
RP 144	0.879			0.46			
RP 145	0.933						
RP 146	0.226	0.188		0.21			
RP 147	0.621			0.17			
RP 148	0.614			0.48			

[0621]

实施例	试验实施 例 1 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 1 BACE1 MCA Ki (μ M)	试验实施例 2 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 3 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 4 A β 42 减少(%)	试验实施例 5hERG IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 5 hERG 选 择性
RP 149			1.593	1.1			
RP 150			0.759	0.45			
RP 151	1.36			0.28			
RP 152	0.688			0.11			
RP 153	1.13			0.13			
RP 154			0.313	0.032		>1	
RP 155			0.786	0.63			
RP 156	2.61			0.18			
RP 157	2.80			0.66			
RP 158	0.930			0.37			
RP 159	2.12						
RP 160	0.981						
RP 161	1.41						
RP 162	1.04						
RP 163			1.064				
RP 164			2.314				
RP 165	0.760						
RP 166	3.63						
RP 167	0.869						
RP 168			0.760	0.31			
RP 169	1.41		0.859	0.90			
RP 170	1.00		0.588	0.40			
RP 171	2.24		3.04	3.1			
RP 172	2.24		2.16				
RP 173	0.401		0.239	0.073			
RP 174	3.35		2.18	3.4			
RP 175	3.23		1.55				
RP 176			0.994	0.85			

[0622]

实施例	试验实施 例 1 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 1 BACE1 MCA Ki (μ M)	试验实施例 2 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 3 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 4 A β 42 减少(%)	试验实施例 5hERG IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 5 hERG 选 择性
RP 177			2.12	1.5			
RP 178	1.15		0.747	0.81			
RP 179	3.24		2.06	1.4			
RP 180	2.03		1.77	0.49			
RP 181	2.59		2.13	0.82			
RP 182			1.45	2.5			
RP 183	1.08		0.880				
RP 184	2.82		2.72				
RP 185	2.05		1.27	0.76			
RP 186			2.42				
RP 187	3.16		1.92				
RP 188	50.6					>10	
RP 189	0.661	0.623		0.043		>10	>16
190	0.125	0.0835		0.0041		>10	>120
RP 191	0.248	0.215		0.027		>10	>47
RP 192	0.318	0.280		0.030		>10	>36
RP 193	1.04			0.081		>10	>120
RP 194	0.349	0.313		0.028		4.91	16
195	0.109	0.0645		0.0032		>10	>155
RP 196	0.380	0.342		0.053		3.65	11
197	0.118	0.0720		0.0057		>10	>139
RP 198	14.9					>1	
RP 199	0.736			0.24		4.25	
RP 200	0.128	0.0921		0.026		>10	
RP 201	0.113	0.0711		0.0087			
RP 202	0.145	0.113		0.026		7.73	
RP 203	0.109	0.0676		0.0049			
RP 204	0.388			0.24		>10	
RP 205	0.126	0.0825		0.022		5.22	

[0623]

实施例	试验实施 例 1 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 1 BACE1 MCA Ki (μ M)	试验实施例 2 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 3 IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 4 A β 42 减少(%)	试验实施例 5hERG IC ₅₀ (μ M)	试验实施例 5 hERG 选 择性
RP 206	4.91			>30		>10	
RP 207	0.460			0.16		>10	
RP 208	7.76			6.1		>10	
RP 209	2.00			0.83		>10	
RP 210			4.95			3.7	
RP 211			19.4				
RP 212	17.6					>10	
RP 213			39.6	6.3		>10	
RP 214	40.3						
RP 215	1.21			0.24		>10	
RP 216	55.8						
218	0.0447	0.0103		0.00078	24% (3 mg/kg, 2.5 小时) 31% (10 mg/kg, 2.5 小时)	20.67	2007
219	0.0444	0.0102	0.0418	0.0022		>10	>980
220	0.0765	0.0429		0.0031	21% (3 mg/kg, 1.5 小时) 27% (10 mg/kg, 1.5 小时)	>10	>233
221	0.0818	0.0378		0.00016	24% (1 mg/kg, 3 小 时) 42% (3 mg/kg, 3 小 时)	3.25	86
222	0.138	0.0915		0.00062		>10	>109

[0624]

实施例	试验实施 例 1 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 1 BACE1 MCA Ki (μ M)	试验实施 例 2 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 3 IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 4 A β 42 减少(%)	试验实施 例 5hERG IC ₅₀ (μ M)	试验实施 例 5 hERG 选 择性
223	0.0991	0.0612		0.0031	19% (1 mg/kg, 3 小 时) 34% (3 mg/kg, 3 小 时)	20.77	339
224	0.0914	0.0527		0.00063	21% (1 mg/kg, 3 小 时) 35% (3 mg/kg, 3 小 时)	15.1	287
227	0.107	0.0792		0.0080		>10	>126
228a	30.3	30.2				>10	>0.3
229a	47.6 % 抑制在 30 微 M						

[0625] 如上所述,确认:式(I)的代表性化合物具有 β -分泌酶抑制活性、A β 产生抑制活性及A β 减少活性且因此可用于与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样蛋白前体蛋白的分泌酶点位的水解、和/或 β -淀粉样蛋白累积有关和/或介导的疾病或病症,诸如青光眼、MCI(轻度认知障碍)或阿尔茨海默病,尤其是阿尔茨海默病等。

[0626] 通过振动圆偏光二色性(VCD)光谱测定绝对立体化学

[0627] 测量

[0628] 红外和VCD光谱记录于Bio tools ChiralIR-2XTM振动圆偏光二色性(VCD)光谱仪。

[0629] 红外和VCD光谱于放在具有BaF₂窗的100m路径长度池中的CDCl₃溶液中于4cm⁻¹解析下测量且它们的数据收集进行5小时。

[0630] 计算

[0631] 构型检索使用CONFLEXTM第6版程序执行。

[0632] 理论红外和VCD光谱的几何优化和计算使用密度泛函理论以B3LYP泛函和6-31G(d)基础组在高斯09上实施。

[0633] 通过比较测量与计算光谱,指定实施例228a和228b、实施例229a和229b、实施例225a和225b化合物的绝对立体化学。根据实施例228b和实施例229b化合物的绝对立体化学,测定它们的前体、参比例226化合物的绝对立体化学。

[0634] 粉末X-射线衍射图

[0635] 粉末X-射线衍射图使用RIGAKU RINT-TTRII衍射计在下列条件下测量:管:Cu,管电流:300mA,管电压,50kV,取样宽度:0.02°,扫描速率:4°/分钟,波长:1.54056埃,及测量衍射角(2 θ):2.5至40°。

[0636] 再者,术语“约”在粉末X-射线衍射图的以于角2 θ 显示的特征峰中表示 $\pm 0.2^\circ$,

在另一实施方案中,表示 $\pm 0.1^\circ$ 。各晶体可以粉末 X-射线衍射图光谱表征,且使用粉末 X-射线衍射图,晶格间隔和整体模式对于利用数据的性质的晶体鉴别而言是重要的,且因为相对强度可视晶体成长方向、颗粒大小及测量条件略有改变,所以其不应该被严格解释。

[0637] 制剂

[0638] 含有一或多种以式 (I) 表示的化合物或其盐作为有效成分的药物组合物可使用该领域中通常使用的赋形剂,亦即药用赋形剂或药用载体等制备。

[0639] “药学可接受的载体”是指药物组合物中除活性成分之外的成分,其对个体无毒。药学可接受的载体包括但不限于缓冲剂、赋形剂、稳定剂、或防腐剂。

[0640] 施用可通过经由片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂、散剂、溶液等口服施用、或胃肠外施用(诸如关节内、静脉内、或肌肉注射等)、栓剂、眼用溶液、眼膏、经皮液体制剂、软膏、经皮贴片、经黏膜液体制剂、经黏膜贴片、或吸入剂等进行。

[0641] 根据本发明用于口服施用的固体组合物以片剂、散剂、颗粒剂等的形式使用。在该类固体组合物中,一种或多种有效成分与至少一种非活性赋形剂混合。根据常规方法,组合物可含有非活性添加剂,诸如润滑剂诸如硬脂酸镁、崩解剂诸如羧甲基淀粉钠等、稳定剂、或助溶剂。如果有必要,片剂或丸剂以糖或胃溶性或肠溶性包衣物质的薄膜包衣。

[0642] 口服施用的液体组合物含有药学可接受的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆等,且也含有一般使用的惰性稀释剂,例如纯水或乙醇。除惰性稀释剂之外,液体组合物也可含有辅剂诸如助溶剂、湿润剂及悬浮剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、及防腐剂。

[0643] 胃肠外施用的注射剂包括无菌的水性或非水性的溶液制剂、悬浮液和乳液。水性溶剂包括例如注射用蒸馏水或生理盐水。非水性溶剂的实例包括醇类诸如乙醇。该类组合物可进一步含有张力剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂、或助溶剂。它们例如通过细菌滞留过滤器过滤、通过混合杀菌剂,或辐射而灭菌。此外,它们也可通过制备无菌固体组合物,且在使用前溶解或悬浮于注射用无菌水或无菌溶剂中而使用。

[0644] 外用药物包括软膏、硬膏、乳霜、凝胶、膏药、喷雾剂、洗剂、滴眼剂、眼膏等。药物包含一般使用的软膏基质、洗剂基质、水性或非水性的液体制剂、悬浮液、乳液等。

[0645] 作为黏膜剂诸如吸入剂、经鼻剂等,使用固体、液体或半固体状态的形式,且可根据常规已知方法制备。例如,已知的赋形剂,以及 pH 调节剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂、增稠剂等可适当添加至其中。关于它们的施用,可使用适当吸入或吹入用装置。例如,使用常规装置或喷雾器诸如计量施用吸入装置等,化合物可单独施用或呈与药学可接受的载体的经配制的混合物粉末、或溶液或悬浮液组合施用。干粉吸入器等可单一使用或多重施用使用,且可使用含干粉或含粉末的胶囊。或者,这可以是使用适当抛射剂的加压气溶胶喷雾的形式,例如,适当气体诸如氯氟烷、氢氟烷、二氧化碳等,或其他形式。

[0646] 在口服施用中,每日剂量通常为每体重从约 0.001 至 100mg/kg,优选从 0.1 至 30mg/kg,且更优选为 0.1 至 10mg/kg,以一整部分或 2 至 4 分开部分施用。在静脉内施用的情况,每日剂量适当施用每体重约 0.0001 至 10mg/kg,一日一次或一天二次或更多次。此外,黏膜剂以每体重约 0.001 至 100mg/kg 的剂量施用,一日一次或一天二次或更多次。剂量通过考虑症状、年龄及性别等,而因应各自情况适当地决定。

[0647] 式 (I) 化合物可与用于如上所述的各种其中式 (I) 化合物视为有效的疾病的治疗剂或预防剂组合使用。组合制剂可同时施用或分开且连续地施用、或以所需时间间隔施用。

同时施用的制剂可为掺合物或个别地制备。

实施例

[0648] 后文中,将参考实施例更详细描述式(I)化合物的制备方法。另外,本发明不限于在如下所述的具体实施例、参比例和制备例中所述的制备方法,而是该式(I)化合物可通过该制备方法或本领域技术人员显而易知的方法的任何组合制备,特别是根据本文中所提供的详细教导。

[0649] 再者,下列符号使用于如下所述的实施例、参比例、制备例及表中。

[0650] Rf :制备例编号,

[0651] RP :参比例编号,

[0652] Ex :实施例编号,

[0653] No. :化合物编号,

[0654] 数据 :物理化学数据,

[0655] ESI+ :表示 ESI-MS(正离子)中的 m/z 值,且表示 $[M+H]^+$ 峰,除非另有指明,

[0656] APCI/ESI+ :APCI/ESI-MS(正离子)中的 m/z 值,且表示 $[M+H]^+$ 峰,除非另有指明,

[0657] EI :表示 EI-MS(正离子)中的 m/z 值,且表示 $[M]^+$ 峰,除非另有指明,

[0658] CI+ :表示在 CI-MS(正离子)中的 m/z 值,且表示 $[M+H]^+$ 峰,除非另有指明,

[0659] NMR-DMSO- d_6 :在 1H -NMR 中的在 DMSO- d_6 中的 δ (ppm),

[0660] NMR- $CDCl_3$:在 1H -NMR 中的在 $CDCl_3$ 中的 δ (ppm),

[0661] 结构 :结构式(在 HCl 被描述于结构式中的情形,以结构式表示的化合物与 HCl 形成盐。具有以交叉线描述的双键的化合物表示顺式-化合物和反式-化合物)的混合物,

[0662] rel- :表示相对构型,

[0663] Syn :制备方法(其中数字前的 E 前缀显示该化合物通过与具有实施例编号的化合物类似的方法制备,字前的 R 前缀显示该化合物通过与具有制备例编号的化合物类似的方法制备,且字前的 RP 前缀显示该化合物通过与具有参比例编号的化合物类似的方法制备),

[0664] Boc/BOC :叔-丁氧基羰基,

[0665] $CHCl_3$:氯仿,

[0666] CH_2Cl_2 :二氯甲烷,

[0667] CO_2 :二氧化碳,

[0668] Cs_2CO_3 :碳酸铯,

[0669] CuBr :溴化铜(I),

[0670] CuI :碘化铜(I),

[0671] DAST :N,N-二乙胺基三氟化硫,

[0672] DBU :1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯,

[0673] DIBAL-H :氢化二异丁基铝,

[0674] DMAP :N,N-二甲基-4-氨基吡啶,

[0675] DMF :N,N-二甲基甲酰胺,

[0676] DMSO :二甲亚砜,

- [0677] Et₃N :三乙胺,
- [0678] AcOEt/EtOAc :乙酸乙酯,
- [0679] EtOH :乙醇,
- [0680] Et₂O :乙醚,
- [0681] HCOOH :甲酸,
- [0682] HCl :氯化氢,
- [0683] H₂O :氧化氢,
- [0684] HPLC :高效液相色谱法,
- [0685] IPE, iPr₂O :二异丙醚,
- [0686] K₂CO₃ :碳酸钾,
- [0687] K₃PO₄ :磷酸钾,
- [0688] LiBH₄ :硼氢化锂,
- [0689] MeCN :乙腈,
- [0690] MsCl :甲磺酰氯,
- [0691] MeMgBr :溴化甲镁,
- [0692] MeOH :甲醇,
- [0693] MgSO₄ :无水硫酸镁,
- [0694] n-BuLi :正丁基锂,
- [0695] NMP :1- 甲基 -2- 吡咯烷酮,
- [0696] NaOH :氢氧化钠,
- [0697] NaHCO₃ :碳酸氢钠,
- [0698] Na₂CO₃ :碳酸钠,
- [0699] Na₂S₂O₃ :硫代硫酸钠,
- [0700] Na₂SO₄ :无水硫酸钠,
- [0701] Na₂SO₄ • 10H₂O :硫酸钠十水合物,
- [0702] NH₄Cl :氯化铵,
- [0703] PdCl₂(dppf) :[1,1' - 双 (二苯膦基) 二茂铁] 二氯化钯 (II),
- [0704] Pd(OAc)₂ :乙酸钯 (II),
- [0705] Pd(PPh₃)₄ :四 (三苯膦) 钯 (0),
- [0706] PdCl₂(PPh₃)₂ :双 (三苯膦) 氯化钯 (II),
- [0707] PPh₃ :三苯膦,
- [0708] PtO₂ :氧化铂 (IV),
- [0709] SiO₂ :二氧化硅,
- [0710] THF :四氢呋喃,
- [0711] TsOH. H₂O :对甲苯磺酸单水合物,
- [0712] TMSOTf :三氟甲磺酸三甲基硅烷基酯
- [0713] 制备例 1
- [0714] 将碘 (500mg, 1.97mmol) 和 EtOAc (5.3mL) 在冰 - 水浴中的混合物加至 6- 溴 -4- 亚甲基 -4H- 螺 [色烯 -3,3' - 氧杂环丁烷] (351mg, 1.31mmol)、氰酸银 (295mg, 1.97mmol)、

EtOAc(1.7mL) 和 MeCN(3.5mL) 的混合物中。在相同温度下 1.5 小时搅拌之后,将混合物在周围温度下搅拌 30 分钟。将混合物通过硅藻土垫(用 EtOAc 洗涤)过滤,并将滤液用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 饱和水溶液和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥并过滤。滤液在减压下浓缩之后,将叔-丁醇(4.4mL) 和三乙胺(0.183mL,1.31mmol) 加至残余物,并将混合物在回流下搅拌过夜。将反应混合物冷却至周围温度,在减压下浓缩以产生粗品 6'-溴-2H-二螺[1,3-噁唑烷-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-酮。

[0715] 制备例 2

[0716] 将[6'-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基]亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(34.7mg,0.067mmol) 和 10% 钯碳(7mg) 在 EtOH(1.4mL) 中的混合物在氢气氛下(4.5kgf/cm²) 搅拌 13 小时。过滤出混合物,并将滤液蒸发以产生粗品[6'-(3-甲氧基丙基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基]亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(34.7mg)。

[0717] 制备例 8

[0718] 将 4-二甲氨基吡啶(11mg,0.091mmol) 和二碳酸二-叔-丁酯(1.19g,5.46mmol) 加至 6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺(643mg,1.82mmol) 在 THF(12.9mL) 中的溶液中。将混合物在周围温度下搅拌过夜。在减压下蒸发掉反应混合物。用柱色谱法在硅胶上(己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 0 至 20%) 纯化残余物以产生(6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(890mg)。

[0719] 制备例 22

[0720] 将 6'-溴二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(1.1g,3.4mmol)、二碳酸二-叔-丁酯(2.2g,10mmol) 和 N,N-二甲基吡啶-4-胺(21mg,0.17mmol) 在 THF(21mL) 中的混合物在周围温度下搅拌 3 小时并在 50℃ 搅拌 5 小时。在真空中浓缩混合物。通过硅胶色谱法(己烷: EtOAc = 100 : 0-80 : 20) 纯化残余物以产生(6'-溴二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(1.5g)。

[0721] 制备例 23

[0722] 将 6'-溴二螺[环丁烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(185mg,0.57mmol)、二碳酸二-叔-丁酯(374mg,1.7mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(3.4mg,0.029mmol) 和 N,N-二乙基乙胺(173mg,1.7mmol) 在 THF(20mL) 中的混合物在周围温度下搅拌过夜。在真空中浓缩混合物,并通过硅胶色谱法(己烷: EtOAc = 100 : 0-80 : 20) 纯化残余物以产生(6'-溴二螺[环丁烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)氨基甲酸叔-丁酯(223mg)。

[0723] 制备例 24

[0724] 将二碳酸二-叔-丁酯(411mg,1.88mmol) 和 4-二甲氨基吡啶(3.8mg,0.031mmol) 加至 6'-溴二螺[氧杂环丁烷-3,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(214mg,0.627mmol) 在 THF(2.1mL) 中的溶液中。将混合物在周围温度下搅拌过夜,并将二碳酸二-叔-丁酯(68.4mg,0.314mmol) 加至反应混合物。在周围温度下搅拌 2 小时之后,将混合物分配在 EtOAc 和 10wt. % 柠檬酸水溶液之间。将有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 和硅

胶干燥并过滤。蒸发掉滤液,并用柱色谱法在硅胶上(己烷-EtOAc,EtOAc 的线性梯度从 0 至 50%)纯化残余物提供(6'-溴-2-螺[氧杂环丁烷-3,3'-色烯-4',4''-[1,3]噻唑]-2''-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(279mg)。

[0725] 制备例 26

[0726] 将 4-溴-2-碘酚(3.30g,11.04mmol)、1-溴-5-氯戊-2-酮(75%纯度,3.9g,14.66mmol)和 K_2CO_3 (2.3g,16.64mmol)在丙酮(66mL)中的混合物在周围温度下搅拌 48 小时。将不溶物质以过滤移除并用 EtOAc 洗涤。在真空中蒸发滤液。通过硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷,EtOAc 的线性梯度从 0 至 25%)纯化残余物提供 1-(4-溴-2-碘苯氧基)-5-氯戊-2-酮(2.12g)。

[0727] 制备例 27

[0728] 经过 10 分钟在干冰-丙酮浴中在氩气氛下将叔-丁醇钾(441mg,3-93mmol)在 THF(5mL)中的溶液加至 6-溴螺[色烯-2,1'-环丁]-4(3H)-酮(500mg,1.87mmol)和 1H-苯并三唑-1-甲醇(586mg,3.93mmol)在 THF(5mL)中的悬浮液。将混合物在冰浴中搅拌 0.5 小时,且然后用 EtOAc(10mL)稀释。搅拌 0.5 小时之后,过滤出混合物。滤液用 0.2M NaOH 水溶液(二次)、水和盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 和硅胶干燥,过滤。蒸发滤液以产生粗品 6-溴-3,3-双(羟甲基)螺[色烯-2,1'-环丁]-4(3H)-酮(641mg)。

[0729] 制备例 29

[0730] 将(6'-溴-2-螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(300mg,0.571mmol)、3-甲氧基吡啶-2-胺(354mg,2.86mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(105mg,0.114mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯膦)(198mg,0.343mmol)、 CS_2CO_3 (558mg,1.71mmol)和二噁烷(15mL)的混合物在 100℃ 搅拌 48 小时。将反应混合物冷却至周围温度,并用 $CHCl_3$ 和水分配。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,并过滤。在减压下浓缩滤液,以产生粗品{6'-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基}亚胺基二碳酸二-叔-丁酯,其使用于下一个反应而无需进一步纯化。

[0731] 制备例 30

[0732] 将氯乙酰氯(0.083mL,1.02mmol)和 CH_2Cl_2 (1mL)的混合物在周围温度下加至(4-氨基-6-溴-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷]-4-基)甲醇(280mg,0.933mmol)、 CH_2Cl_2 (10mL)和饱和水溶液 $NaHCO_3$ (10mL)的混合物中。在周围温度下搅拌 30 分钟之后,将氯乙酰氯(0.016mL,0.197mmol)加至反应混合物。将混合物在周围温度下搅拌 10 分钟,用 CH_2Cl_2 稀释并分离。将有机层用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液产生粗品 N-[6-溴-4-(羟甲基)-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷]-4-基]-2-氯乙酰胺,其使用于下一个反应而无需进一步纯化。

[0733] 制备例 31

[0734] 在周围温度下将叔-丁醇钾(356mg,3.17mmol)加至粗品 N-[6-溴-4-(羟甲基)-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷]-4-基]-2-氯乙酰胺(351mg,0.933mmol)和 2-甲基丁-2-醇(6.3mL)的混合物,并将混合物在相同温度下搅拌 1 小时。将 MeOH(3.2mL)加至反应混合物,并在减压下浓缩混合物。用柱色谱法在硅胶上(己烷-EtOAc,EtOAc 的线性梯度从 50 至 100%)纯化残余物提供 6'-溴-5H-二螺[1,4-噁嗪烷(oxazinane)-3,

4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-5-酮(277mg)。

[0735] 制备例 36

[0736] 在氩气氛下在干冰-丙酮浴中将正丁基锂(在正己烷中的 1.65M,13.5mL,22.3mmol)加至溴化甲基(三苯基)磷(8.13g,22.3mmol)在 THF(44mL)中的悬浮液。将混合物在冰浴中搅拌 60 分钟。在冰浴中将 6-溴-2,2-二甲基-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷]-4-酮(2.21g,7.44mmol)和 THF(11mL)的混合物加至该混合物。将混合物在周围温度下搅拌 1 小时。通过在冰-水浴中加水停止反应。将混合物分配在 EtOAc-己烷(1:2)和水之间。将有机层用盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤,并蒸发滤液。使用硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷,EtOAc 的线性梯度从 0 至 20%)的纯化提供 6-溴-2,2-二甲基-4-亚甲基-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷](2.02g)。

[0737] 制备例 48

[0738] 将甲醛(在水中的 37wt.%,2.95mL,39.2mmol)和 Na₂CO₃(831mg,7.84mmol)在室温下加至 6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮(1.00g,3.92mmol)和二噁烷(10mL)的混合物中。在相同温度下搅拌过夜之后,过滤反应混合物。用 CHCl₃ 稀释滤液,用 1M HCl 水溶液和水洗涤,用 MgSO₄ 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液,并用柱色谱法在硅胶上(己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 0 至 50%)纯化残余物以提供 6-溴-3,3-双(羟甲基)-2,2-二甲基-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮(1.07g)。

[0739] 制备例 58

[0740] 将乙烯基溴化镁(在 THF 中的 1M 溶液,4.3mL)在氩气氛下于 -78℃ 加至 1-(4-溴-2-碘苯氧基)-5-氯戊-2-酮(1.61g,3.86mmol)在 THF(35mL)中的溶液中。于 -78℃ 搅拌 1 小时之后,将混合物逐渐升温至 -30℃ 1 小时。通过添加 NH₄Cl 饱和水溶液停止反应并用 EtOAc 萃取。将合并有机层用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并蒸发滤液。通过硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷, EtOAc 的线性梯度从 0 至 20%)纯化残余物提供 3-[(4-溴-2-碘苯氧基)甲基]-6-氯己-1-烯-3-醇(1.35g)。

[0741] 制备例 59

[0742] 将 3-[(4-溴-2-碘苯氧基)甲基]-6-氯己-1-烯-3-醇(1.53g,3.43mmol)、Pd(OAc)₂(77mg,0.343mmol)、PPh₃(360mg,1.37mmol)和 K₂CO₃(2.84g,20.55mmol)在 MeCN(45mL)中的混合物在氩气氛下于 85℃ 加热 18 小时。添加 Pd(OAc)₂(23mg,0.102mmol)和 PPh₃(108mg,0.412mmol)之后,将混合物在 85℃ 加热 30 小时。将反应混合物冷却至室温,并通过过滤移除不溶物质并用 EtOAc 洗涤。在真空中蒸发滤液。通过硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷, EtOAc 的线性梯度从 0 至 15%)纯化残余物以提供 6-溴-4-亚甲基-4',5'-二氢-3'H,4H-螺[色烯-3,2'-呋喃]和反应中间体(598mg)的混合物。将 Pd(OAc)₂(23mg,0.102mmol)、PPh₃(108mg,0.412mmol)和 K₂CO₃(947mg,6.85mmol)加至溶解在 MeCN(30mL)中的混合物并将反应混合物在氩气氛下于 85℃ 加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温,并通过过滤移除不溶物质并用 AcOEt 洗涤。在真空中蒸发滤液。通过硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷, EtOAc 的线性梯度从 0 至 15%)纯化残余物以提供 6-溴-4-亚甲基-4',5'-二氢-3'H,4H-螺[色烯-3,2'-呋喃](460mg)。

[0743] 制备例 60

[0744] 在周围温度下将 2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷

(diphosphetane)2,4-二硫化物 (236mg, 0.566mmol) 加至 6'-溴-5H-二螺[1,4-噁嗪烷(oxazinane)-3,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-5-酮 (275mg, 0.808mmol) 和二噁烷 (11mL) 的混合物。在 80℃ 搅拌 2 小时之后, 将反应混合物冷却至周围温度并在减压下浓缩。用柱色谱法在硅胶上 (己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 0 至 50%) 纯化残余物以提供 6'-溴-5H-二螺[1,4-噁嗪烷(oxazinane)-3,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-5-硫酮 (259mg)。

[0745] 制备例 62

[0746] 将甲磺酰氯 (869mg, 7.6mmol) 加至 1-(羟甲基) 环丁烷甲酸乙酯 (1.0g, 6.3mmol) 和 N,N-二乙基乙胺 (1.5g, 8.2mmol) 在 CH₂Cl₂ (30ml) 中的溶液中。将混合物在周围温度下搅拌 6 小时。用 CHCl₃ 和 H₂O 稀释之后, 将有机层用 H₂O 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 且在真空中浓缩以产生 1-[(甲磺酰基) 氧基] 甲基} 环丁甲酸乙酯 (1.2g)。

[0747] 制备例 63

[0748] 将氢氧化锂单水合物 (2.68g, 60.7mmol) 加至 6'-溴-2H-二螺[1,3-噁唑烷-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-酮 (1.98g, 6.07mmol)、EtOH (9.9mL) 和水 (50mL) 的混合物, 并将混合物在 100℃ 搅拌过夜。将反应混合物冷却至周围温度并用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机层用水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液之后, 将残余物与己烷一起研磨, 通过过滤收集, 用 EtOAc-己烷 (1:3) 洗涤并在减压下干燥以提供 (4-氨基-6-溴-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷]-4-基) 甲醇 (1.40g)。

[0749] 制备例 64

[0750] 将乙酸钾 (112mg, 1.14mmol) 加至 (6'-溴二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基) 亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (300mg, 0.571mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼戊环 (174mg, 0.685mmol) 和 PdCl₂(dppf) (21mg, 0.029mmol) 在二噁烷 (6mL 中) 的溶液。将混合物在 110℃ 搅拌 3 小时。通过过滤移除所得沉淀并蒸发滤液。硅胶柱色谱法 (MeOH-CHCl₃, MeOH 的线性梯度从 3 至 10%) 提供 [6'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基) 二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基] 亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (305mg)。

[0751] 制备例 66

[0752] 将双(三甲基硅烷基) 酰胺化锂 (在甲苯中的 1M, 1.96mL, 1.96mmol) 在周围温度下加至 (6'-溴二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3] 噁唑]-2''-基) 亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (200mg, 0.393mmol)、双(二苯亚甲基丙酮) 钯 (0) (22.6mg, 0.039mmol) 和三-叔丁基~~磷~~四氟硼酸盐 (11.6mg, 0.039mmol) 的混合物中。在 100℃ 搅拌 1 小时之后, 将混合物冷却至周围温度。将 1M HCl 水溶液 (1.96mL) 和 MeOH (1.96mL) 在周围温度下加至混合物, 并将混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。用 CHCl₃ 萃取混合物, 并将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液并用柱色谱法在硅胶上 (己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 0 至 90%) 纯化以提供 (6'-氨基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3] 噁唑]-2''-基) 氨基甲酸叔-丁酯 (103mg)。

[0753] 制备例 67

[0754] 在氩气氛围下, 将双(三甲基硅烷基) 酰胺化锂 (1.0M 在甲苯中, 9.03mL, 9.03mmol) 在周围温度下加至 (6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色

烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(1.00g,1.81mmol)、双(二苯亚甲基丙酮)钼(0)(104mg,0.181mmol)和三-叔丁基磷四氟硼酸盐(53.5mg,0.181mmol)的混合物中。在100℃搅拌1小时之后,将反应混合物冷却至周围温度。将1.0M盐酸(9.0mL)和MeOH(9.0mL)加至混合物并将混合物在周围温度下搅拌30分钟。用CHCl₃萃取混合物之后,将有机层用Na₂SO₄干燥并过滤。在减压下浓缩滤液并通过柱色谱法在硅胶上(己烷-EtOAc,EtOAc的线性梯度从0至90%)纯化残余物以产生(6'-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)氨基甲酸叔-丁酯(616mg)。

[0755] 制备例 69

[0756] 在氩气氛围下,将4,6-二氯嘧啶(500mg,3.36mmol)、1-(三甲基硅烷基)-1-丙炔(0.497mL,3.36mmol)、氟化四丁铵(在THF中的1M,3.36mL,3.36mmol)、三乙胺(1.54mL,11.1mmol)、四(三苯膦)钯(0)(194mg,0.168mmol)、碘化铜(I)(192mg,1.01mmol)和甲苯(20mL)的混合物在60℃搅拌9小时。将混合物冷却至周围温度,并将水加至混合物。用CHCl₃萃取混合物,并将有机层用MgSO₄干燥并过滤。在减压下浓缩滤液,并用柱色谱法在硅胶上(己烷-EtOAc,EtOAc的线性梯度从0至20%)纯化残余物提供4-氯-6-(丙-1-炔-1-基)嘧啶(207mg)。

[0757] 制备例 70

[0758] 将(6'-氨基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)氨基甲酸叔-丁酯(115mg,0.333mmol)、5-氟吡啶-2-甲酸(62.3mg,0.433mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(83.0mg,0.433mmol)、1-羟苯并三唑(58.5mg,0.433mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.074mL,0.433mmol)和CH₂Cl₂(1.2mL)的混合物在周围温度下搅拌2.5天。用柱色谱法在硅胶上(己烷-EtOAc,EtOAc的线性梯度从10至90%)纯化反应混合物以提供(6'-[(5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基}二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)氨基甲酸叔-丁酯(136mg)。

[0759] 制备例 73

[0760] 将(6'-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)氨基甲酸叔-丁酯(878mg,2.25mmol)、5-氯-2-吡啶甲酸(476mg,2.93mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(562mg,2.93mmol)、1-羟苯并三唑(396mg,2.93mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.502mL,2.93mmol)和CH₂Cl₂(8.78mL)的混合物在周围温度下搅拌1.5小时。在减压下浓缩反应混合物之后,用柱色谱法在硅胶上(己烷-EtOAc,EtOAc的线性梯度从0至90%)纯化残余物以产生(6'-[(5-氯吡啶-2-基)羰基]氨基}-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)氨基甲酸叔-丁酯(976mg)。

[0761] 制备例 76

[0762] 用氩气冲洗(6'-溴二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(150mg,0.286mmol)和3-甲氧基丙-1-炔(0.072mL,0.86mmol)在Et₃N(1.5mL)中的混合物。将Pd(PPh₃)₄(13mg,0.011mmol)和CuBr(4.9mg,0.034mmol)加至混合物,并将混合物在氩气氛围下回流3小时。将混合物分配在CHCl₃和盐水之间,并通过硅藻土过滤。将滤液的有机层用MgSO₄干燥,过滤,并蒸发滤

液。硅胶柱色谱法 (EtOAc- 己烷, EtOAc 的线性梯度从 0 至 25%) 提供 [6' - (3- 甲氧基丙 -1- 炔 -1- 基) 二螺 [1,3- 噁唑 -4,4' - 色烯 -3', 3'' - 氧杂环丁烷]-2- 基] 亚胺基二碳酸二 - 叔 - 丁酯 (34.7mg)。

[0763] 制备例 78

[0764] 将 6- 溴 -4H- 螺 [色烯 -3,1' - 环丙烷]-4- 酮 (8.0g, 32mmol)、2- 甲基丙烷 -2- 亚磺酰胺 (12g, 99mmol), 和四乙醇酸钛 (IV) (22g, 95mmol) 在 THF (160ml) 中的混合物在 80℃ 搅拌 48 小时。将 H₂O (20ml) 加至混合物, 通过硅藻土过滤并用 EtOAc (50ml) 洗涤。在真空中浓缩滤液。通过硅胶色谱法 (己烷: EtOAc = 100 : 0-0 : 100) 纯化残余物以产生 N-(6- 溴 -4H- 螺 [色烯 -3,1' - 环丙烷]-4- 亚基)-2- 甲基丙烷 -2- 亚磺酰胺 (6.5g)。

[0765] 制备例 83

[0766] 将 (6' - 溴二螺 [1,3- 噁唑 -4,4' - 色烯 -3', 3'' - 氧杂环丁烷]-2- 基) 亚胺基二碳酸二 - 叔 - 丁酯 (300mg, 0.571mmol)、4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼戊环 -2- 基)-3,6- 二氢 -2H- 吡喃 (360mg, 1.71mmol)、双 (三苯膦) 二氯化钯 (II) (40.1mg, 0.057mmol) 和 Na₂CO₃ (182mg, 1.71mmol) 在二噁烷 (3.6mL) 和水 (0.9mL) 中的混合物在 100℃ 搅拌 1 小时。将混合物冷却至周围温度并分配在 EtOAc 和水之间。将有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 用己烷稀释, 并通过硅胶垫过滤 (用在己烷中的 50% EtOAc 洗脱)。在减压下浓缩滤液以产生粗品 [6' - (3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -4- 基) 二螺 [1,3- 噁唑 -4,4' - 色烯 -3', 3'' - 氧杂环丁烷]-2- 基] 亚胺基二碳酸二 - 叔 - 丁酯, 其使用于下一个反应而无需进一步纯化。

[0767] 制备例 85

[0768] 在氩气氛围下, 将 [6' - (4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼戊环 -2- 基) 二螺 [1,3- 噁唑 -4,4' - 色烯 -3', 3'' - 氧杂环丁烷]-2- 基] 亚胺基二碳酸二 - 叔 - 丁酯 (213mg, 0.372mmol)、3- 溴 -5-(3- 甲氧基丙 -1- 炔 -1- 基) 吡啶 (252mg, 1.12mmol)、Na₂CO₃ (158mg, 1.49mmol)、四 (三苯膦) 钯 (0) (21.5mg, 0.019mmol)、二噁烷 (3.4mL) 和水 (0.85mL) 的混合物在 110℃ 搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至周围温度, 并将水加至混合物。用 MeOH-CHCl₃ (1 : 9) 萃取混合物, 并在过滤之前将有机层用 Na₂SO₄ 干燥。在减压下浓缩滤液以产生粗品 {6' - [5-(3- 甲氧基丙 -1- 炔 -1- 基) 吡啶 -3- 基] 二螺 [1,3- 噁唑 -4,4' - 色烯 -3', 3'' - 氧杂环丁烷]-2- 基} 亚胺基二碳酸二 - 叔 - 丁酯, 其使用于下一个反应而无需进一步纯化。

[0769] 制备例 91

[0770] 将 [6' - (5- 溴吡啶 -3- 基) 二螺 [1,3- 噁唑 -4,4' - 色烯 -3', 3'' - 氧杂环丁烷]-2- 基] 亚胺基二碳酸二 - 叔 - 丁酯 (232mg, 0.385mmol)、乙炔基 (三甲基) 硅烷 (0.160mL, 1.16mmol)、双 (三苯膦) 二氯化钯 (II) (13.5mg, 0.019mmol)、碘化铜 (I) (7.3mg, 0.039mmol) 和三乙胺 (3.2mL) 的混合物在周围温度下搅拌过夜并在 50℃ 6 天。在周围温度下将乙炔基 (三异丙基) 硅烷 (0.257mL, 1.16mmol) 加至反应混合物, 并将混合物在 85℃ 下搅拌过夜。将混合物冷却至周围温度, 用 EtOAc 稀释并用 NH₄Cl 饱和水溶液洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。

[0771] 将氟化四丁铵 (在 THF 中的 1M, 1.54mL, 1.54mmol) 加至残余物和 THF (4.6mL) 的混合物, 并将混合物在周围温度下搅拌过夜。将混合物分配在 EtOAc 和饱和 NH₄Cl 水溶液

之间,并将有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液,并用柱色谱法在硅胶上(己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 0 至 50%)纯化残余物提供 [6'-(5-乙炔基吡啶-3-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基]亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(59.9mg)。

[0772] 制备例 92

[0773] 将 TMSOTf (12.5mL, 69.18mmol) 在周围温度下加至 6-溴-4H-色烯-4-酮(12g, 53mmol) 在 CH_2Cl_2 (24mL) 中的溶液。在搅拌 1 小时后,在周围温度下将 THF(210mL) 加至混合物并冷却至 -78°C 。将溴化正丙镁(在 THF 中的 1.05M 溶液, 66mL, 69mmol) 加至混合物。于 -78°C 搅拌 1 小时之后,将 1M NH_4Cl 水溶液加至混合物。将混合物加热至周围温度并搅拌过夜。分离有机和水层,并将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷, EtOAc 的线性梯度从 0 至 10%)纯化残余物以提供 6-溴-2-丙基-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮(11.42g)。

[0774] 制备例 94

[0775] 用氩气冲洗 4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑(145mg, 1.29mmol)、6'-(溴-4'-H-二螺[环丁烷-1,2'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-4'-酮(200mg, 0.647mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(74mg, 0.52mmol) 和 K_2CO_3 (268mg, 1.94mmol) 在 NMP(2mL) 中的混合物。将 CuI (49mg, 0.26mmol) 加至混合物,并将混合物密封并在 150°C 搅拌 1 小时且在微波照射下在 170°C 搅拌 0.5 小时。将混合物分配在 EtOAc 和饱和 NH_4Cl 水溶液之间。将有机层用水(二次)和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并蒸发滤液。硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷, EtOAc 的线性梯度从 0 至 45%)提供 6'-(4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-1-基)-4'-H-二螺[环丁烷-1,2'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-4'-酮(97mg)。

[0776] 制备例 96

[0777] 在冰-水浴中将偶氮二羧酸二异丙酯(在甲苯中的 1.9M 溶液, 16.9mL, 32.2mmol) 加至 6-溴-3,3-双(羟甲基)-2,2-二甲基-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮(6.76g, 21.4mmol)、双(二甲基二硫代氨基甲酸酯)锌(26.2g, 85.8mmol) 和三苯膦(8.44g, 32.2mmol) 在 THF(0.20L) 中的混合物。将混合物在周围温度下搅拌过夜。用甲苯(0.20L) 稀释混合物,并将混合物过滤出来。滤液用 1M NaOH 水溶液(三次)、水和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥并过滤。蒸发滤液以产生粗品产物。用柱色谱法在硅胶上(己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 0 至 20%)纯化粗品产物以提供 6-溴-2,2-二甲基-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷]-4-酮(2.22g)。

[0778] 制备例 106

[0779] 将 1M NaOH 水溶液(11mL, 11mmol) 加至 1-[(4-溴苯氧基)甲基]环丁烷甲酸乙酯(1.1g, 3.5mmol) 在 EtOH(11mL) 中的溶液中。将混合物在 60°C 搅拌 7 小时。在真空中浓缩混合物,并将 1M 的 HCl 水溶液加至溶液。

[0780] 通过过滤收集所产生的沉淀,用 H_2O 洗涤并在真空中干燥以产生粗品 1-[(4-溴苯氧基)甲基]环丁烷甲酸(0.91g)。

[0781] 制备例 108

[0782] 将 3-甲基丁醛(7.54mL, 69.8mmol) 和吡咯烷(5.77mL, 69.8mmol) 在周围温度下加至 1-(5-溴-2-羟苯基)乙酮(10.0g, 46.5mmol) 和 MeOH(0.20L) 的混合物中,并将混合

物在相同温度下搅拌 3 天。在减压下浓缩反应混合物之后,将残余物用 EtOAc 稀释,用 1M HCl 水溶液酸化至 pH3-4,并用 EtOAc 萃取。将有机层用水和盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,并过滤。在减压下浓缩滤液之后,用柱色谱法在硅胶上(EtOAc-己烷,EtOAc 的线性梯度从 0 至 10%)纯化残余物提供 6-溴-2-异丁基-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮(9.02g)。

[0783] 制备例 111

[0784] 将 1-(5-溴-2-羟苯基)乙酮(10g,46.50mmol)、丙醛(6.7mL,93mmol)、吡咯烷(3.9mL,47mmol)和乙酸(3.2mL,56mmol)在甲苯(20mL)中的混合物加热至 60℃ 18 小时。冷却至室温之后,在真空中浓缩混合物。用乙醚和 1M HCl 水溶液稀释混合物。分离各相。用 1M NaOH 水溶液,然后盐水洗涤有机相。将有机相用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,且在真空中浓缩。用硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷,EtOAc 的线性梯度从 1 至 10%)的纯化提供 6-溴-2-乙基-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮(3.92g)。

[0785] 制备例 112

[0786] 将 1-[(甲磺酰基)氧基]甲基]环丁烷甲酸乙酯(1.50g,6.3mmol)、4-溴酚(1.2g,7.0mmol)和碳酸铯(4.13g,7.0mmol)在 DMF(15ml)中的混合物在 135℃ 搅拌 6 小时。用 EtOAc 和 H₂O 稀释之后,将有机层用 H₂O 洗涤,用 MgSO₄ 干燥,且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(己烷:EtOAc = 100 : 0-70 : 30)纯化残余物以产生 1-[(4-溴苯氧基)甲基]环丁烷甲酸乙酯(919mg)。

[0787] 制备例 114

[0788] 将 1-[(4-溴苯氧基)甲基]环丁烷甲酸(1.9g,6.6mmol)于 0℃ 下在冰浴中加至硫酸(5mL)中。在室温下搅拌 1 小时之后,将冰分批加至混合物。将混合物用水稀释,并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(己烷:EtOAc = 100 : 0-70 : 30)纯化残余物以产生 6-溴-4H-螺[色烯-3,1'-环丁]-4-酮(649mg)。

[0789] 制备例 116

[0790] 将 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼戊环(93mg,0.364mmol)、乙酸钾(69mg,0.707mmol)和 PdCl₂(PPh₃)₂(50mg,0.071mmol)在室温下加至 3,5-二溴吡啶(251mg,1.061mmol)和(6'-溴三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-2''-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(200mg,0.354mmol)在二噁烷(1.6ml)中的搅拌的溶液中,并在起始分子被完全消耗之前,将混合物在 100℃ 搅拌 8 小时以产生对应硼酸酯中间体。将 Na₂CO₃(150mg,1.42mmol)和 H₂O(4001)加至此混合物并在硼酸酯中间体被完全消耗之前,将混合物在 100℃ 搅拌 6 小时。将混合物冷却至室温并蒸发以产生粗品,其用柱色谱法(EtOAc 在中己烷 = 0 至 50%)纯化以产生 [6'-(5-溴吡啶-3-基)三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-2''-基]亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(48mg)。

[0791] 制备例 117

[0792] 将 4-溴-1-[(3,3-二甲氧基-1-乙烯基环丁基)甲氧基]-2-碘苯(3.16g,6.98mmol)和 1M 的 HCl 水溶液(14mL)在 THF(31mL)中的混合物在周围温度下搅拌 1 小时。然后将混合物在 50℃ 搅拌 4 小时。将混合物冷却至室温并添加饱和 NaHCO₃ 水溶液并用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,且在减压下蒸发以

产生 3-[(4-溴-2-碘苯氧基)甲基]-3-乙烯基环丁酮 (2.91g)。

[0793] 制备例 119

[0794] 将 n-BuLi (2.69M 在己烷中, 7.7mL, 20.71mmol) 在氩气下于 -78℃ 加至二异丙胺 (3.2mL, 22.67mmol) 在 THF (45mL) 中的溶液中。将混合物在 0℃ 搅拌 10 分钟, 然后冷却至 -78℃ 并添加 3,3-二甲氧基环丁烷甲酸甲酯 (3.0g, 17.22mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中。将混合物于 -78℃ 搅拌 30 分钟, 然后添加乙醛 (1.9mL, 33.86mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液。将混合物于 -78℃ 搅拌 30 分钟, 并加水。用 EtOAc 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 且在减压下蒸发以产生 1-(1-羟乙基)-3,3-二甲氧基环丁烷甲酸甲酯 (3.33g)。

[0795] 制备例 128

[0796] 在冰冷却下, 将异硫氰酸苯甲酰酯 (1.16g, 7.10mmol) 加至 2-(4-氨基-6-溴-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-基)-2,2-二氟乙醇 (2.24g, 6.46mmol) 在丙酮 (45mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 2 小时并在 40℃ 搅拌 13 小时。浓缩之后, 通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷 = 1 : 99-30 : 70) 纯化残余物接着使用硅胶色谱法 (NH-硅胶, EtOH/CHCl₃ = 0 : 100-10 : 90) 纯化以产生 N-{[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羟乙基)-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-基]硫代氨基甲酰基 (carbamothioyl)} 苯甲酰胺 (684mg)。

[0797] 制备例 131

[0798] 将 DAST (0.20mL, 1.53mmol) 加至 6-溴-4-亚甲基-3'-H, 4H-螺[色烯-3,1'-环丁]-3'-酮 (148mg, 0.53mmol) 在 CH₂Cl₂ (4.4mL) 中的冰冷却溶液, 并将混合物在室温下搅拌 4.5 小时。将另一部分的 DAST (0.10mL, 0.76mmol) 加至该反应混合物并将混合物在室温下搅拌 19.5 小时。将混合物在 0℃ 下冷却并加至饱和 NaHCO₃ 水溶液且用 CHCl₃ 萃取所得混合物。将合并的有机萃取物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法 (己烷/EtOAc = 100 : 0-90 : 10) 纯化残余物以产生 6-溴-3', 3'-二氟-4-亚甲基-4H-螺[色烯-3,1'-环丁烷] (65mg)。

[0799] 制备例 132

[0800] 将甲胺 (9.8M MeOH 溶液, 698 μL, 6.84mmol) 加至 N-{[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羟乙基)-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-基]硫代氨基甲酰基 (carbamothioyl)} 苯甲酰胺 (340mg, 0.684mmol) 在 MeOH (1.7mL) 中的溶液中。将混合物在周围温度下搅拌 3 小时。将混合物与甲苯共沸浓缩 3 次以产生粗品 1-[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羟乙基)-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-基]硫脲 (268mg)。

[0801] 制备例 133

[0802] 在冰冷却下, 将 4M HCl/二噁烷 (13.1mL, 52.5mmol) 加至 N-[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羟乙基)-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.60g, 10.5mmol) 在 THF-EtOH 中的溶液 (50% v/v, 46mL) 中, 并将混合物在室温下搅拌 3 小时。在冰冷却下, 将饱和 NaHCO₃ 水溶液、H₂O 和盐水加至混合物, 然后用 EtOAc 萃取混合物。将有机层用 MgSO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷 = 50 : 50-100 : 0) 纯化残余物以产生 2-(4-氨基-6-溴-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-基)-2,2-二氟乙醇 (2.28g)。

[0803] 制备例 134

[0804] 将 DIBAL-H (在甲苯中的 1.04M, 29mL, 30.16mmol) 在氩气下于 0℃ 加至 3,3-二甲氧基-1-乙烯基环丁烷甲酸甲酯 (2.02g, 10.09mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中, 并将混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。将 MeOH (29mL) 和 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (29g) 小心加至混合物, 并将混合物搅拌过夜。将混合物过滤并在减压下蒸发。且残余物用己烷/EtOAc = 1 : 1 稀释并通过硅胶垫过滤且在真空中浓缩以产生 (3,3-二甲氧基-1-乙烯基环丁基) 甲醇 (1.42g)。

[0805] 制备例 137

[0806] 在冰冷却下, 将 {6-溴-4-[(叔丁基亚磺酰基)氨基]-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-基} (二氟) 乙酸乙酯 (5.05g, 10.5mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液加至 LiBH_4 (458mg, 21.0mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液中, 并将混合物在相同温度下搅拌 15 分钟并在室温下搅拌 2 小时。添加 H_2O 和盐水之后, 用 EtOAc 萃取混合物。将有机层用 MgSO_4 干燥并浓缩以获得粗品 N-[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羟乙基)-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-基]-2-甲基丙-2-亚磺酰胺。将所需化合物 (4.6g) 应用于下一步骤而没有进一步纯化。

[0807] 制备例 149

[0808] 经过 40 分钟将溴二氟乙酸乙酯 (8.00g, 39.4mmol) 和 N-(6-溴-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.68g, 13.1mmol) 在 Et_2O -THF (50% v/v, 80ml) 中的溶液慢慢加至在回流下的活性锌 (3.44g, 52.5mmol) 在 Et_2O -THF (50% v/v, 80ml) 中的悬浮液, 并将混合物在相同温度下搅拌 4 小时。冷却之后, 将混合物通过硅藻土垫过滤和用 EtOAc 洗涤。将饱和 NH_4Cl 水溶液和 EtOAc 加至滤液。分离之后, 用 EtOAc 萃取水层。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (EtOAc : 己烷 = 20 : 80-100 : 0) 纯化残余物以产生 {6-溴-4-[(叔丁基亚磺酰基)氨基]-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-基} (二氟) 乙酸乙酯 (6.08g)。

[0809] 制备例 151

[0810] 将三氟甲磺酸酐 (3.0mL, 17.86mmol) 于 -78℃ 下加至 1-(1-羟乙基)-3,3-二甲氧基环丁烷甲酸甲酯 (3.28g, 15.03mmol) 和吡啶 (2.4mL, 29.83mmol) 在 CH_2Cl_2 (65mL) 中的溶液中。将混合物搅拌 10 分钟, 然后加热至 0℃。在 0℃ 搅拌 15 分钟之后, 将 DBU (9.0mL, 60.18mmol) 加至反应混合物并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物在减压下部分蒸发并通过硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。滤液用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并蒸发。用己烷/EtOAc = 4 : 1 稀释残余物比方添加小量 CHCl_3 并通过硅藻土垫过滤以产生 3,3-二甲氧基-1-乙烯基环丁烷甲酸甲酯 (2.21g)。

[0811] 制备例 152

[0812] 在冰冷却下, 将 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (206mg, 1.54mmol) 加至 N-{[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羟乙基)-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-基]硫代氨基甲酰基 (carbamothioyl)} 苯甲酰胺 (340mg, 0.684mmol) 在 CH_2Cl_2 (9mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 17 小时。加冰并将混合物以 10% K_2CO_3 水溶液中和且用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用盐水洗涤并用 MgSO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷 = 1 : 99-40 : 60) 纯化残余物以提供 N-(6'-溴-5'',5''-二氟-5'',6''-二氢二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噻嗪]-2''-基) 苯甲酰胺 (198mg)。

[0813] 制备例 154

[0814] 将二碳酸二-叔-丁酯 (6.54g, 30.0mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (76mg, 0.62mmol)

加至 (4S)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺 (4.41g, 12.5mmol) 在 THF (44mL) 中的溶液中。在周围温度下搅拌 16 小时之后, 在减压下浓缩混合物。通过柱色谱法在硅胶上 (己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 10 至 30%) 纯化残余物以提供 [(4S)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基] 亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (6.95g)。

[0815] 制备例 155

[0816] 将二碳酸二-叔-丁酯 (2.49g, 11.4mmol) 和 N,N-二甲基吡啶-4-胺 (28mg, 0.23mmol) 加至 (4'R)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺 (1.54g, 4.57mmol) 在四氢呋喃 (21mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=3:1) 纯化残余物以提供 [(4'R)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基] 亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (1.99g)。

[0817] 制备例 156

[0818] 将 3-颈烧瓶加入二甲亚砜 (17mL) 和氢氧化钾 (0.84g, 15mmol)。然后添加碘化三甲基氧化锗 (3.3g, 15mmol) 并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。向该混合物添加 6-溴-2,2-二甲基-3-亚甲基-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮 (2.0g, 7.5mmol) 和二甲亚砜 (3mL)。将混合物在室温下搅拌 15 小时且然后加水 (30mL)。用己烷 (70mL) 和乙酸乙酯 (70mL) 的混合物萃取混合物。将有机层用水 (50mL) 洗涤二次和然后用盐水 (30mL) 洗涤、用无水硫酸镁干燥, 且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法 (NH-硅胶, 己烷/乙酸乙酯=100:1-20:1) 纯化残余物以提供 6-溴-2,2-二甲基-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-酮 (1.2g)。

[0819] 制备例 157

[0820] 将双(三甲基硅烷基)酰胺化锂 (在甲苯中的 1M 溶液, 31mL, 31mmol) 在氩气氛下于周围温度加至 [(4S)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基] 亚氨基二碳酸二-叔-丁酯 (3.40g, 6.14mmol)、双(二苯亚甲基丙酮) 钯 (0) (353mg, 0.614mmol), 和三-叔丁基~~磷~~四氟硼酸盐 (179mg, 0.617mmol) 的混合物。在 60°C 搅拌 1.5 小时之后, 在冰-水浴中冷却混合物并添加 1M HCl 水溶液 31mL)。在周围温度下搅拌 10 分钟之后, 将 CHCl₃ 加至混合物, 并通硅藻土垫过滤混合物。分离滤液并用 CHCl₃ 萃取水层。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。在周围温度下将 MeOH (34mL) 和硅胶 (中性; 17g) 加至残余物。在 40°C 搅拌 1 小时之后, 在减压下浓缩混合物。用柱色谱法在硅胶上 (己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 10 至 100%) 纯化残余物以提供 [(4S)-6'-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基] 氨基甲酸叔-丁酯 (2.38g)。

[0821] 制备例 158

[0822] 将双(三甲基硅烷基)酰胺化锂 (在甲苯中的 1M 溶液, 18mL, 18mmol) 在氩气氛下于室温加至 [(4'R)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基] 亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (1.98g, 3.68mmol)、双(二苯亚甲基丙酮) 钯 (0) (212mg, 0.369mmol), 和三-叔丁基~~磷~~四氟硼酸盐 (108mg, 0.371mmol) 的混合物中。将混合物在 60°C 搅拌 2 小时, 然后用饱和氯化铵水溶液停止反应。用氯仿萃取混合物。将有机层用无水硫酸镁干燥, 且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=

100 : 0-50 : 50-0 : 100) 纯化残余物以提供 [(4' R)-6' -氨基-2', 2' -二甲基二螺[环丙烷-1,3' -色烯-4', 4'' -[1,3] 噁唑]-2'' -基] 氨基甲酸叔-丁酯 (1.37g)。

[0823] 制备例 159

[0824] 将 N,N,N', N' -四甲基甲二胺 (4.8g, 47mmol) 加至 6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮 (3.0g, 12mmol) 和乙酸 (0.67mL, 12mmol) 在四氢呋喃 (43mL) 中的溶液中, 并将混合物在 70℃ 搅拌 24 小时。将乙酸酐 (4.4mL, 47mmol) 加至混合物, 并将混合物在 70℃ 搅拌 4 小时并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯 = 20 : 1) 直接纯化残余物以提供 6-溴-2,2-二甲基-3-亚甲基-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮 (2.8g)。

[0825] 制备例 160

[0826] 将正丁基锂 (在己烷中的 2.69M 溶液, 21.6mL, 58.2mmol) 在干冰-丙酮浴中冷却和氩气氛下加至溴化甲基 (二苯基) 磷 (20.8g, 58.2mmol) 在四氢呋喃 (168mL) 中的悬浮液。将混合物在 0℃ 搅拌 1 小时。将 6-溴-2,2-二甲基-4H-螺[色烯-3,1' -环丙烷]-4-酮 (8.18g, 29mmol) 加至混合物。将混合物在 0℃ 搅拌 1 小时。通过加水停止反应并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯 = 20 : 1-10 : 1) 纯化残余物以提供 6-溴-2,2-二甲基-4-亚甲基-4H-螺[色烯-3,1' -环丙烷] (7.69g)。

[0827] 制备例 161

[0828] 将 5-氯-2-吡啶甲酸 (526mg, 3.34mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N' -乙基碳二亚胺盐酸盐 (640mg, 3.34mmol)、1-羟苯并三唑 (451mg, 3.34mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.571mL, 3.34mmol) 在周围温度下加至 [(4S)-6' -氨基-2', 2' -二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4' -色烯-3', 3'' -氧杂环丁烷]-2-基] 氨基甲酸叔-丁酯 (1.00g, 2.57mmol) 和 CH₂Cl₂ (10mL) 的混合物。在相同温度下搅拌过夜之后, 用柱色谱法在硅胶上 (己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 0 至 90%) 并然后在 NH-硅胶上 (己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 0 至 90%) 纯化反应混合物以产生 [(4S)-6' -{[(5-氯吡啶-2-基) 羰基] 氨基}-2', 2' -二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4' -色烯-3', 3'' -氧杂环丁烷]-2-基] 氨基甲酸叔-丁酯 (1.02g)。

[0829] 制备例 165

[0830] 将 N-[3-(二甲氨基) 丙基]-N' -乙基碳二亚胺盐酸盐 (57mg, 0.30mmol) 加至 [(4' R)-6' -氨基-2', 2' -二甲基二螺[环丙烷-1,3' -色烯-4', 4'' -[1,3] 噁唑]-2'' -基] 氨基甲酸叔-丁酯 (100mg, 0.268mmol)、5-甲氧基吡嗪-2-甲酸 (45mg, 0.30mmol) 和 1H-苯并三唑-1-醇 (40mg, 0.29mmol) 在氯甲烷 (2mL) 中的混合物中。将混合物在室温下搅拌 3 小时并通过硅胶柱色谱法 (预柱: NH-硅胶, 主柱: 中性硅胶, 己烷 / 乙酸乙酯 = 2 : 1-1 : 1-0 : 1) 直接纯化以提供 [(4' R)-6' -{[(5-甲氧基吡嗪-2-基) 羰基] 氨基}-2', 2' -二甲基二螺[环丙烷-1,3' -色烯-4', 4'' -[1,3] 噁唑]-2'' -基] 氨基甲酸叔-丁酯 (108mg)。

[0831] 制备例 167

[0832] 将 N-[3-(二甲氨基) 丙基]-N' -乙基碳二亚胺盐酸盐 (244mg, 1.28mmol) 加至冰-水冷却的 [(4' R)-6' -氨基-2', 2' -二甲基二螺[环丙烷-1,3' -色烯-4', 4'' -[1,3] 噁唑]-2'' -基] 氨基甲酸叔-丁酯 (430mg, 1.15mmol)、5-(二氟甲基) 吡

嗪-2-甲酸(221mg, 1.27mmol)和1H-苯并三唑-1-醇(170mg, 1.26mmol)在氯仿(8.6ml)中的混合物中。将混合物在室温下搅拌过夜并通过硅胶柱色谱法(预柱:碱性硅胶,主柱:中性硅胶,己烷/乙酸乙酯=2:1-1:1-0:100)直接纯化以提供[(4'-R)-6'-({[5-(二氟甲基)吡嗪-2-基]羰基}氨基)-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]氨基甲酸叔-丁酯(373mg)。

[0833] 制备例 169

[0834] 将6-溴-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮(0.3g, 1.3mmol)、聚甲醛(0.48g)、L-脯氨酸(61mg, 0.53mmol)和0.2M氢氧化钠水溶液(6mL)的混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用CHCl₃萃取并在真空中浓缩。用硅胶柱色谱法(CHCl₃/MeOH = 100:0至90:10)纯化残余物以产生6-溴-3,3-双(羟甲基)-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮(0.33g)。

[0835] 制备例 171

[0836] 在冰-水浴冷却下将Tebbe试剂((C₅H₅)₂TiCH₂ClAl(CH₃)₂, μ-氯[二(环戊-2,4-二烯-1-基)]二甲基(μ-亚甲基)钛铝合金,在甲苯中的0.5M, 2mL)加至6-溴-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷]-4-酮(143mg, 0.531mmol)在THF(2mL)中的溶液中。将反应混合物在相同温度下搅拌2小时,且然后室温搅拌4小时之后,添加1M NaOH(1mL)水溶液。用水稀释和用硅藻土过滤之后,用CHCl₃洗涤不溶物质。用CHCl₃萃取水溶液相并在真空中浓缩合并的有机层。用硅胶柱色谱法纯化残余物以产生6-溴-4-亚甲基-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷](0.10g)。

[0837] 制备例 173

[0838] 在氮气下,通过在0-5℃下加入THF(8L)稀释MeMgBr溶液(在2-甲基四氢呋喃溶液中2.9M, 3.06L, 8.88mmol)。经由滴液漏斗将6-溴-3,3-双(羟甲基)-2,2-二甲基-2,3-二氢-4H-色烯-4-酮(700g, 2.22mmol)在THF(5L)中的溶液逐滴加至温度保持低于5℃的稀MeMgBr溶液。加完之后,使反应混合物加热至室温且搅拌30分钟。然后将反应混合物在回流下加热过夜。将混合物冷却至室温接着用冰-水浴冷却并经过30分钟经由滴液漏斗滴加6M盐酸(3.7L, 22.2mmol),温度保持低于10℃。加完之后,使混合物加热至室温并搅拌20分钟。用甲苯(5Lx2)萃取混合物并将合并的萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。用己烷/甲苯(5:1, 2L)的混合物处理残余物并将所得悬浮液搅拌30分钟。通过过滤收集沉淀,用己烷洗涤并在真空下干燥以产生(6-溴-2,2-二甲基-4-亚甲基-3,4-二氢-2H-色烯-3,3-二基)二甲醇(500g)。

[0839] 制备例 174

[0840] 在氮气下,经过45分钟将Et₃N(851g, 8.41mmol)加至(6-溴-2,2-二甲基-4-亚甲基-3,4-二氢-2H-色烯-3,3-二基)二甲醇(800g, 2.55mmol)和MsCl(877.9g, 7.66mmol)在THF(4.0L)中的溶液中,温度保持低于0-10℃。使反应混合物加热至室温并搅拌1小时。添加EtOH(8L)和NaOH(1021.8g, 25.55mmol)并将反应混合物在回流下加热16小时。加水(4L)且获得透明溶液。在减压下移除大部分溶剂并用乙酸乙酯萃取所得残余物(1.5Lx2)。将合并的萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物在60℃下溶解在MeOH(640mL)中并使所得溶液冷却至室温。过滤出所形成的沉淀。在减压下浓缩滤液并将残余物在60℃下再溶解于MeOH(500mL)中。使所得溶液冷却至室温且然后进一步冷却至0-5℃。将混合物在0-5℃搅拌过夜且通过过滤收集沉淀的黄色固体以产生6-溴-2,2-二

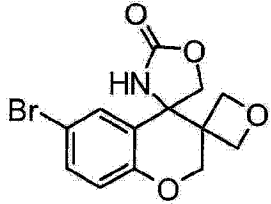
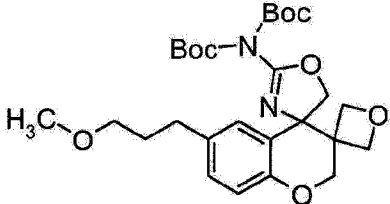
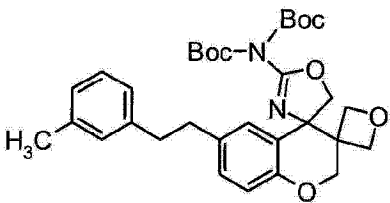
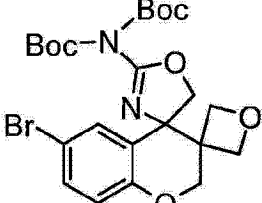
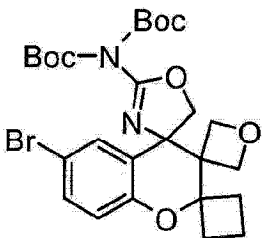
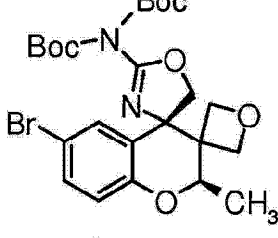
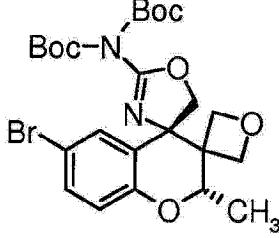
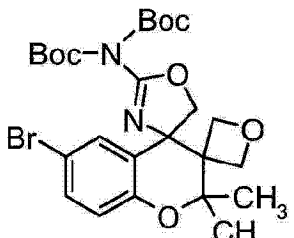
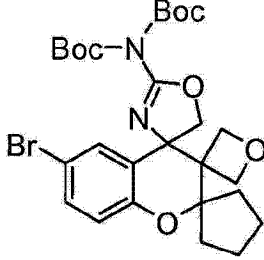
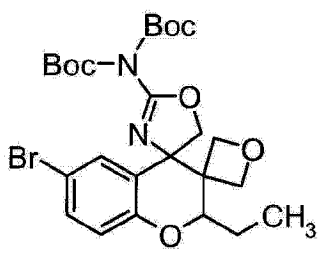
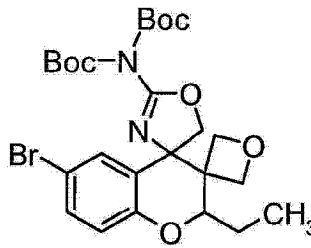
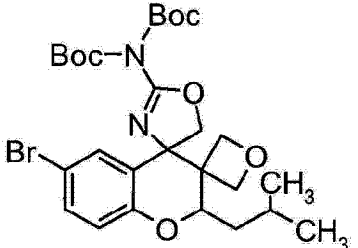
甲基 -4- 亚甲基 -4H- 螺 [色烯 -3,3' - 氧杂环丁烷] (197.2g)。在减压下浓缩滤液并通过柱色谱法在硅胶上 (石油醚 / 乙酸乙酯 = 50 : 1) 纯化残余物以产生另一批 6- 溴 -2, 2- 二甲基 -4- 亚甲基 -4H- 螺 [色烯 -3,3' - 氧杂环丁烷] (143.6g)。

[0841] 下表中所示制备例的化合物以与上述制备例的方法相同的方式使用各自相应的起始材料制备。结构和制备方法显示于下 [表 . 2] 中, 且制备例化合物的物理化学数据显

示于下 [表 . 3] 中。

[0842] [表 . 2]

[0843]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
1	R1		2	R2	
3	R2		4	R22	
5	R22		6	R22	 外消旋体
7	R22	 外消旋体	8	R8 或 R22	
9	R22		10	R22	
11	R22		12	R22	

[0844]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
13	R22		14	R22	
15	R22		16	R22	
17	R22		18	R22	
19	R22		20	R22	
21	R22		22	R22	
23	R23		24	R24	

[0845]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
25	R24		26	R26	
27	R27		28	R29	
29	R29		30	R30	
31	R31		32	R36	
33	R36		34	R36	
35	R36		36	R36	
37	R36		38	R36	

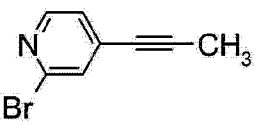
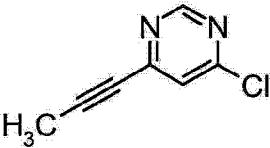
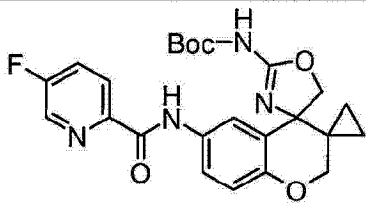
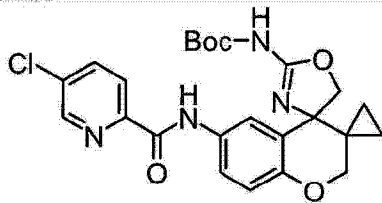
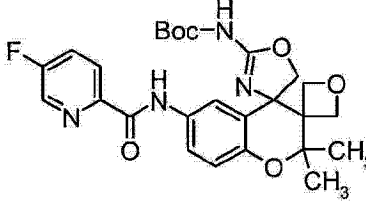
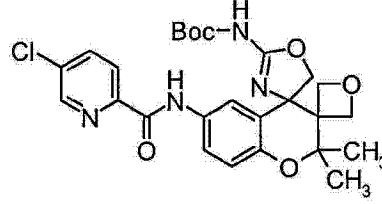
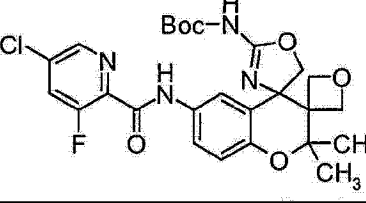
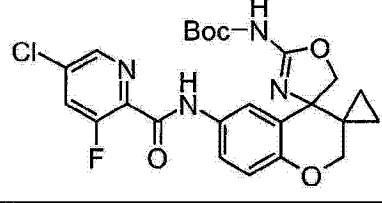
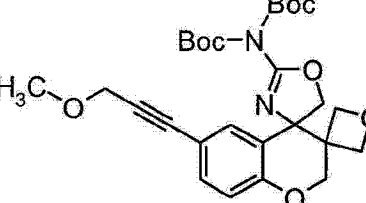
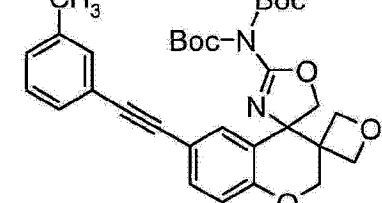
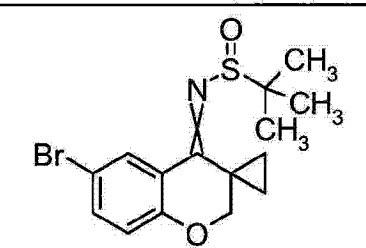
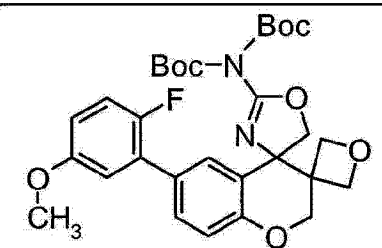
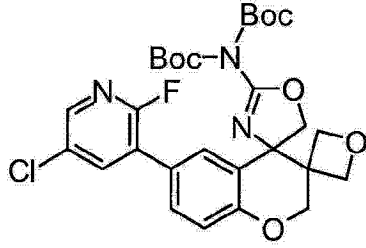
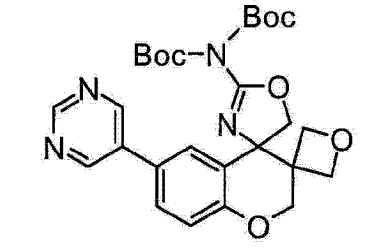
[0846]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
39	R36		40	R36	
41	R36		42	R36	
43	R36		44	R36	
45	R36		46	R36	
47	R36		48	R48	
49	R48		50	R48	
51	R48		52	R48	
53	R48		54	R48	

[0847]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
55	R48		56	R48	
57	R48		58	R58	
59	R59		60	R60	
61	R62		62	R62	
63	R63		64	R64	
65	R64		66	R66	
67	R66 or R67		68a	R69	

[0848]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
68b	R69		69	R69	
70	R70		71	R70	
72	R70		73	R70 or R73	
74	R70		75	R70	
76	R76		77	R76	
78	R78		79	R83	
80	R83		81	R83	

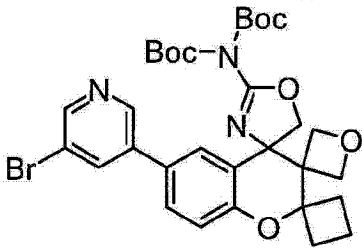
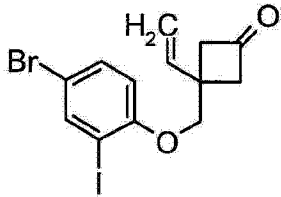
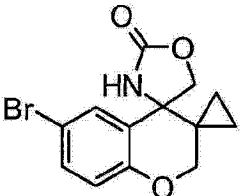
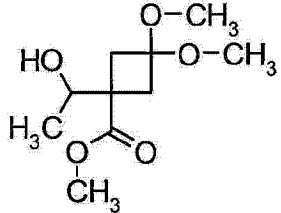
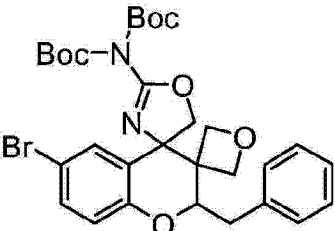
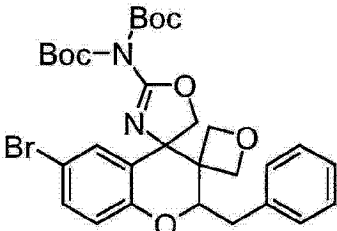
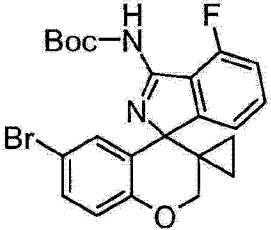
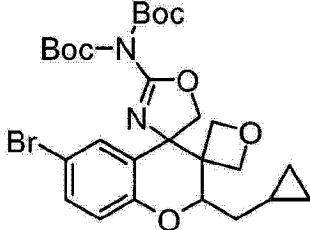
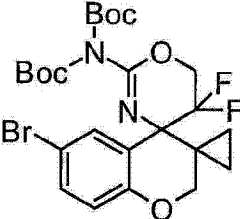
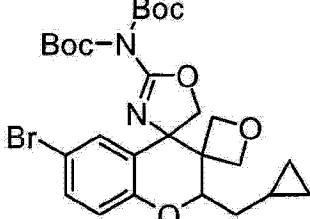
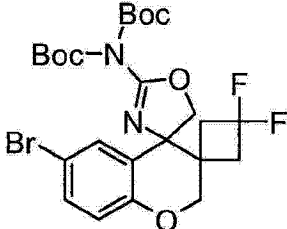
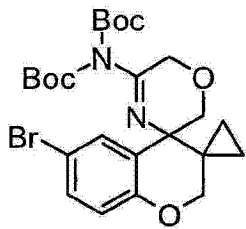
[0849]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
82	R83		83	R83	
84	R83		85	R85	
86	R85		87	R85	
88	R85		89	R85	
90	R83		91	R91	
92	R92		93	R92	
94	R94		95	R96	
96	R96		97	R96	

[0850]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
98	R96		99	R96	
100	R96		101	R96	
102	R96		103	R96	
104	R96		105	R96	
106	R106		107	R106	
108	R108		109	R108	
110	R108		111	R111	
112	R112		113	R112	
114	R114		115	R114	

[0851]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
116	R116		117	R117	
118	R1		119	R119	
120	R22		121	R22	
122	R22		123	R22	
124	R22		125	R22	
126	R22		127	R22	

[0852]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
128	R128		129	R30	
130	R31		131	R131	
132	R132		133	R133	
134	R134		135	R59	
136	R60		137	R137	
138	R62		139	R63	
140	R70		141	R70	

[0853]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
142	R70		143	R70	
144	R70		145	R70	
146	R70		147	R70	
148	R70		149	R149	
150	R83		151	R151	
152	R152		153	R112	

[0854]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
154	R154		155	R155	
156	R156		157	R157	
158	R158		159	R159	
160	R160		161	R161	
162	R161		163	R161	
164	R165		165	R165	

[0855]

Rf	Syn	结构	Rf	Syn	结构
166	R165		167	R167	
168	R161		169	R169	
170	R96		171	R171	
172	R64		173	R173	
174	R174		175	R64	
176	R85				

[0856] [表.3]

[0857]

Rf	数据
1	ESI+: 326, 328
2	ESI+: 519
3	ESI+: 565
4	ESI+: 525, 527
5	ESI+: 565, 567
6	ESI+: 539, 541
7	ESI+: 539, 541
8	ESI+: 553, 555
9	ESI+: 579, 581
10	ESI+: 553, 555; 从参比例 9a 制备的化合物
11	ESI+: 553, 555; 从参比例 9b 制备的化合物
12	ESI+: 581, 583; 从参比例 13a 制备的化合物
13	ESI+: 581, 583; 从参比例 13b 制备的化合物
14	ESI+: 565, 567; 从参比例 12a 制备的化合物
15	ESI+: 565, 567; 从参比例 12b 制备的化合物
16	ESI+: 567, 569; 从参比例 11a 制备的化合物
17	ESI+: 567, 569; 从参比例 11b 制备的化合物
18	ESI+: 621, 623; 从参比例 14a 制备的化合物
19	ESI+: 539, 541; 从参比例 1a 制备的化合物
20	ESI+: 539, 541; 从参比例 1b 制备的化合物
21	ESI+: 527, 529
22	ESI+: 509, 511
23	ESI+: 423, 425
24	ESI+: 541, 543
25	ESI+: 569, 571
26	ESI+: 439, 441 [M+Na] ⁺
27	APCI/ESI+: 327
28	ESI+: 539
29	
30	ESI+: 376, 378
31	ESI+: 340, 342
32	EI: 306, 308
33	APCI/ESI+: 339
34	APCI/ESI+: 307
35	EI: 280, 282

[0858]

Rf	数据
36	EI: 294, 296
37	EI: 264, 266
38	EI: 294, 296
39	ESI+: 321, 323
40	ESI+: 309, 311
41	ESI+: 307, 309
42	ESI+: 323, 325
43	EI: 362, 364
44	ESI+: 357, 359
45	EI: 268, 270
46	ESI+: 321, 323
47	EI: 250, 252
48	ESI+: 315, 317
49	ESI+: 301, 303
50	ESI+: 315, 317
51	ESI+: 341, 343
52	ESI+: 329, 331
53	ESI+: 327, 329
54	ESI+: 365, 367 [M+Na] ⁺
55	ESI+: 383, 385
56	ESI+: 377, 379
57	ESI+: 341, 343
58	EI: 444, 446
59	ESI+: 281, 283
60	APCI/ESI+: 356, 358
61	ESI+: 209
62	ESI+: 237
63	ESI+: 300, 302
64	
65	ESI+: 601
66	ESI+: 346
67	ESI+: 390
68a	ESI+: 196, 198
68b	ESI+: 196, 198
69	ESI+: 153, 155
70	ESI+: 469
71	ESI+: 485, 487
72	ESI+: 513

[0859]

Rf	数据
73	ESI+: 529, 531
74	ESI+: 547, 549
75	ESI+: 503, 505
76	ESI+: 515
77	ESI+: 561
78	ESI+: 356, 358
79	ESI+: 571
80	ESI+: 576
81	ESI+: 525
82	ESI+: 538
83	
84	APCI/ESI+: 309
85	
86	
87	
88	
89	ESI+: 602, 604
90	
91	ESI+: 548
92	EI: 268, 270
93	EI: 316, 318
94	APCI/ESI+: 341
95	ESI+: 331, 333 [M+Na] ⁺
96	EI: 296, 298
97	ESI+: 297, 299
98	ESI+: 345, 347 [M+Na] ⁺
99	ESI+: 311, 313
100	ESI+: 331, 333 [M+Na] ⁺
101	ESI+: 347, 349 [M+Na] ⁺
102	ESI+: 365, 367
103	ESI+: 359, 361
104	ESI+: 323, 325
105	EI: 282, 284
106	EI: 284, 286
107	EI: 288, 290
108	ESI+: 283, 285
109	EI: 322, 324
110	ESI+: 281, 283

[0860]

Rf	数据
111	EI: 254, 256
112	EI: 312, 314
113	EI: 302, 304
114	EI: 266, 268
115	EI: 270, 272
116	
117	EI: 406, 408
118	
119	ESI+: 241 [M+Na] ⁺
120	ESI+: 615, 617; 从参比例 15a 制备的化合物
121	ESI+: 615, 617; 从参比例 15b 制备的化合物
122	ESI+: 473, 475
123	ESI+: 579, 581; 从参比例 16a 制备的化合物
124	ESI+: 559, 561
125	ESI+: 579, 581; 从参比例 16b 制备的化合物
126	ESI+: 559, 561
127	ESI+: 523, 525
128	ESI+: 497, 499
129	ESI+: 360, 362
130	ESI+: 324, 326
131	EI: 300, 302
132	
133	
134	ESI+: 195 [M+Na] ⁺
135	EI: 278, 280
136	ESI+: 340, 342
137	
138	ESI+: 273 [M+Na] ⁺
139	ESI+: 284, 286
140	ESI+: 530, 532
141	ESI+: 574, 576
142	ESI+: 482
143	ESI+: 490
144	ESI+: 510, 512
145	ESI+: 499, 501
146	ESI+: 543, 545
147	ESI+: 476

[0861]

Rf	数据
148	ESI+: 520
149	ESI+: 480, 482
150	APCI/ESI+: 479
151	ESI+: 223 [M+Na]+
152	ESI+: 479, 481
153	EI: 452, 454
154	ESI+: 553, 555
155	ESI+: 559, 561 [M+Na]+
156	ESI+: 281, 283
157	ESI+: 390
158	ESI+: 374
159	CI+: 267, 269
160	ESI+: 279, 281
161	ESI+: 529, 531
162	ESI+: 573, 575
163	ESI+: 526
164	ESI+: 513
165	ESI+: 510
166	ESI+: 497
167	ESI+: 530
168	ESI+: 526
169	ESI+: 287, 289
170	EI: 268, 270
171	
172	ESI+: 613
173	NMR-CDCl ₃ : 1.33 (s, 6H), 2.32 (br s, 2H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.86 (s 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H)
174	NMR-CDCl ₃ : 1.46 (s, 6H), 4.55 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H),
175	ESI+: 557
176	ESI+: 554

[0862] 参比例 1a, b

[0863] 在氩气氛下在冰浴中将氰酸银 (397mg, 2.65mmol) 加至 6-溴-4-亚甲基-4', 5'-二氢-3'-H, 4H-螺[色烯-3, 2'-呋喃] (497mg, 1.77mmol) 在 EtOAc (2.5ml) 和 MeCN (2.5ml) 中的冰冷冻溶液。将碘 (673mg, 2.65mmol) 加至混合物。在冰浴中搅拌 30 分钟并在周围温度下搅拌 30 分钟之后。混合物用硅藻土过滤。用 Na₂S₂O₃ 饱和水溶液洗涤滤液。将有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并蒸发滤液以产生油。将油溶解在 THF (5mL)

中并在冰浴冷却下添加 NH_3 (4.5 mL, 9.0 mmol) 的 2M EtOH 溶液。将混合物在冰浴冷却下搅拌过夜并在 70°C 搅拌 1 小时。在真空中浓缩之后, 将残余物用 NaHCO_3 饱和水溶液稀释并用 CHCl_3 萃取。将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并蒸发掉滤液。通过硅胶色谱法 ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH} = 100 : 0-90 : 10$) 纯化残余物以产生 6'-溴-4,5-二氢-3H-二螺[呋喃-2,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺的极性较小的非对映异构体 (178mg) 和 6'-溴-4,5-二氢-3H-二螺[呋喃-2,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺的极性非对映异构体 (367mg)。

[0864] 参比例 6

[0865] 在氩气氛下, 经过 5 分钟在冰-水浴中将碘 (649mg, 2.56 mmol) 加至 6-溴-2,2-二甲基-4-亚甲基-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷] (504mg, 1.71 mmol)、氰酸银 (384mg, 2.56 mmol) 和 EtOAc-MeCN (1 : 1, 5.0 mL) 的混合物。在相同温度下搅拌 30 分钟之后, 混合物用硅藻土垫过滤。将滤液用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液之后, 将残余物溶解在 THF (5.0 mL) 中。将溶液加至在冰-水浴中的氨的 2M EtOH 溶液 (10.7 mL, 21.4 mmol)。将混合物在浴中搅拌 1 小时并在 70°C 搅拌 3 小时。冷却至周围温度之后, 将 NH_4 -硅胶加至反应混合物, 且在减压下浓缩混合物。用柱色谱法在硅胶上 ($\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$, EtOH 的线性梯度从 0 至 20%) 纯化残余物以提供 6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺 (483mg)。

[0866] 参比例 19

[0867] 将 {6'-[5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基} 亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (220mg, 0.372 mmol)、硅胶 (中性; 660mg) 和甲苯 (2.2 mL) 的混合物在 100°C 搅拌 3 小时。将混合物冷却至周围温度, 且在减压下浓缩。用柱色谱法在硅胶上 ($\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$, MeOH 的线性梯度从 0 至 10%) 纯化残余物提供 6'-[5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺 (92.4mg)。

[0868] 实施例 27

[0869] 将 (6'-{[(5-氯吡啶-2-基)羰基]氨基}-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基) 氨基甲酸叔-丁酯 (217mg, 0.410 mmol)、硅胶 (中性; 651mg) 和甲苯 (4mL) 的混合物在 120°C 搅拌 80 分钟。将反应混合物冷却至周围温度并在减压下浓缩。用柱色谱法在硅胶上 (用 $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ 至 $20/80$ 洗脱) 纯化残余物提供 N-(2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基)-5-氯吡啶-2-甲酰胺 (144mg)。

[0870] 参比例 31

[0871] 将三氟乙酸 (1.30 mL, 17.0 mmol) 在周围温度下加至 (6'-{[(5-氟吡啶-2-基)羰基]氨基}二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基) 氨基甲酸叔-丁酯 (135mg, 0.288 mmol) 和 CH_2Cl_2 (5.4 mL) 的混合物中。在相同温度下搅拌 2 小时之后, 在减压下浓缩混合物。将残余物分配在 CHCl_3 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间。将有机层用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液, 并用柱色谱法在硅胶上 ($\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$, EtOH 的线性梯度从 0 至 20%) 纯化残余物以提供 N-(2''-氨基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺 (43.6mg)。

[0872] 参比例 39

[0873] 将 [6'-(6-甲氧基吡啶-2-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基]亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(160mg,0.289mmol)和 TsOH·H₂O(275mg,1.45mmol)在 MeCN(3.2mL)中的混合物于 40℃ 搅拌 4 小时。用 CHCl₃ 稀释之后,将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(CHCl₃:MeOH=99:1-95:5)纯化残余物且然后用 EtOAc 洗涤残余物以提供 6'-(6-甲氧基吡啶-2-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺(40mg)。

[0874] 参比例 40

[0875] 将正丁基锂(在正己烷中的 2.64M 溶液,2.39mL,6.32mmol)逐滴加至 -78℃ 的 2-氟-6-碘苯腈(1560mg,6.32mmol)在 THF(16mL)中的溶液。将混合物于 -78℃ 搅拌 0.5 小时并将 N-(6-溴-4H-螺[色烯-3,1'-环丙烷]-4-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1500mg,4.21mmol)在 THF(5mL)中的溶液加至该溶液。将混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时并在室温下过夜。将 NH₄Cl 饱和水溶液加至混合物。用 EtOAc 萃取混合物并在真空中浓缩有机层。通过硅胶色谱法(己烷/AcOEt=100:0-0:100,然后 CHCl₃:MeOH=85:15)纯化残余物以产生 6'-溴-4''-氟二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',1''-异吲哚]-3''-胺(469mg)。

[0876] 参比例 41

[0877] 将 6-溴-4-亚甲基-4H-螺[色烯-3,3'-氧杂环丁烷](1.50g,5.62mmol)加至在冰-水浴中的硫氰酸银(3.73g,22.5mmol)、碘(2.85g,11.2mmol)和甲苯(15mL)的混合物。在周围温度下搅拌过夜之后,混合物用硅藻土垫过滤(用 EtOAc 洗涤)。将滤液用饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液和盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。将残余物和 THF(15mL)的混合物加至在冰-水浴中的氨(2.0M 在 EtOH 中,30mL)。在相同温度下搅拌 1 小时之后,将混合物在周围温度下搅拌 2.5 天。将混合物分配在 MeOH-CHCl₃(1:9)和水之间。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液,并用柱色谱法在硅胶上(CHCl₃-EtOH,EtOH 的线性梯度从 0 至 5%)纯化残余物提供 6'-溴二螺[氧杂环丁烷-3,3'-色烯-4',4''-[1,3]噻唑]-2''-胺(1.26g)。

[0878] 参比例 43

[0879] 将 (6'-溴二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(150mg,0.286mmol)、3-氯吡啶-2-胺(184mg,1.43mmol)、(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-钯(3:2)(52mg,0.057mmol)、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(97mg,0.23mmol)和 Cs₂CO₃(279mg,0.857mmol)在 1,4-二噁烷(7.5mL)中的混合物在 100℃ 搅拌 48 小时。将反应混合物冷却至周围温度,并分配在 CHCl₃ 和水之间。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥,并过滤。将残余物溶解在甲苯中,并添加至硅胶(中性)中,且在 130℃ 搅拌 3 小时。将混合物在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法(CHCl₃/MeOH=100:0-85:15)纯化以产生无定形物,其用 CHCl₃/己烷洗涤以产生 6'-(3-氯吡啶-2-基)氨基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺(28mg)。

[0880] 参比例 46

[0881] 将 (6'-溴三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-2''-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(100mg,0.177mmol),接着溴化异丁锌

(0.5MTHF 溶液, 1.1mL) 加至在氩气氛下的乙酸钯 (II) (7.9mg, 0.035mmol) 和联苯-2-基(二-叔丁基)膦 (5.3mg, 0.018mmol) 在 THF (5mL) 中的搅拌混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 17 小时, 然后用 H₂O 和盐水停止反应。用氯仿将所得混合物萃取 3 次。将合并的有机层用硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将粗品产物溶解在甲苯 (6mL) 中。将硅胶 (中性; 600mg) 加至溶液, 并将所得悬浮液在 100℃ 搅拌 1 小时。冷却和浓缩之后, 通过硅胶柱色谱法 (EtOH/CHCl₃ = 0 : 100-20 : 80) 接着柱色谱法 (NH-硅胶, EtOAc/己烷 = 20 : 80-100 : 0) 纯化残余物以提供 6'-异丁基三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4', 4''-[1,3] 噁唑-3', 3'''-氧杂环丁烷]-2''-胺 (20mg)。

[0882] 参比例 48

[0883] 将乙炔基环丙烷 (0.063mL, 0.75mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (10mg, 0.015mmol) 和 CuI (5.7mg, 0.030mmol) 在室温下加至 [6'-(5-溴吡啶-3-基)三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4', 4''-[1,3] 噁唑-3', 3'''-氧杂环丁烷]-2''-基]亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (48mg, 0.075mmol) 在 Et₃N (0.67mL) 中的搅拌溶液中并将混合物密封并在 150℃ 微波照射 1 小时。将活性炭 (约 100mg) 加至此混合物并将混合物搅拌 1 小时以移除钯残余物。将混合物通过硅藻土垫。蒸发滤液以产生残余物。将硅胶 (500mg) 加至残余物在甲苯 (3mL) 中的溶液并将混合物回流 2 小时。将混合物通过硅藻土垫并蒸发滤液以产生粗品产物, 其用柱色谱法 (MeOH 在 CHCl₃ 中 = 0 至 10%) 纯化以产生 6'-[5-(环丙基乙炔基)吡啶-3-基]三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4', 4''-[1,3] 噁唑-3', 3'''-氧杂环丁烷]-2''-胺 (5mg)。

[0884] 参比例 49

[0885] 将 6'-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4', 4''-[1,3] 噁唑-3', 3'''-氧杂环丁烷]-2''-胺 (66mg, 0.16mmol)、乙酸 (27 μL, 0.06mmol) 和 PtO₂ (13mg) 在 EtOH (3.3mL) 中的悬浮液在氢气氛下于 3atm 在室温下搅拌 8 小时。将乙酸 (63 μL) 加至混合物, 并将混合物在氢气氛下于 3atm 在室温下搅拌 38 小时。将混合物用硅藻土垫过滤。然后将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (28% NH₄OH/EtOH/CHCl₃ = 2 : 20 : 80) 纯化所得残余物, 接着在 iPr₂O 中研磨并过滤以产生 6'-(2-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4', 4''-[1,3] 噁唑-3', 3'''-氧杂环丁烷]-2''-胺 (56mg)。

[0886] 参比例 51a, b

[0887] 使用超临界 CO₂/[MeOH 与 0.1% 二乙胺] (70 : 30) 在 Chiralcel OD-H 柱 (Daicel, 10×250mm) 上以流速 10mL/分钟洗脱 (40℃ 柱温度) 使 2', 2'-二甲基-6'-(吡啶-5-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-2-胺 (489mg, 1.39mmol) 进行色谱法。第一个峰 (保留时间 = 3.44 分钟) 提供 2', 2'-二甲基-6'-(吡啶-5-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-2-胺的对映异构体 (220mg), 且第二个峰 (保留时间 = 6.92 分钟) 提供 2', 2'-二甲基-6'-(吡啶-5-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-2-胺的另一对映异构体 (215mg)。

[0888] 参比例 52a, b

[0889] 使用超临界 CO₂/[MeOH 与 0.1% 二乙胺] (65/35) 在 Chiralcel OZ-H 柱 (10×250mm) 上以流速 10mL/分钟洗脱 (40℃ 柱温度) 使 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4', 4''-[1,3] 噁唑]-2''-胺 (330mg, 0.96mmol)

进行色谱法。将第一个峰（保留时间 = 3.62 分钟）在真空中浓缩，并溶解在 EtOAc (3mL) 中且然后添加己烷 (20mL)。通过过滤收集所产生的沉淀，用己烷洗涤并在真空中干燥以产生 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噻唑]-2''-胺的对映异构体 (108mg)。将第二个峰（保留时间 = 6.27 分钟）在真空中浓缩，并溶解在 EtOAc (3mL) 中并添加己烷 (20mL)。通过过滤收集所产生的沉淀，用己烷洗涤并在真空中干燥以产生 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噻唑]-2''-胺的其他对映异构体 (80mg)。

[0890] 参比例 53a, b

[0891] 使用超临界 CO₂/[MeOH 与 0.1 % 二乙胺] (70 : 30) 在 Chiralcel AD-H 柱 (10×250mm) 上以流速 10mL/分钟洗脱 (40℃ 柱温度) 使 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噻唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺 (400mg, 1.39mmol) 进行色谱法。第一个峰（保留时间 = 5.81 分钟）提供 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噻唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺的对映异构体 (160mg)，且第二个峰（保留时间 = 9.25 分钟）提供 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噻唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺的其他对映异构体 (170mg)。

[0892] 参比例 54

[0893] 将 (6'-溴-2',2'-二甲基二螺[氧杂环丁烷-3,3'-色烯-4',4''-[1,3]噻唑]-2''-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (268mg, 0.471mmol)、嘧啶-5-基硼酸 (175mg, 1.41mmol)、双(三苯膦)二氯化钯 (II) (33.0mg, 0.047mmol) 和 Na₂CO₃ (150mg, 1.41mmol) 在二噁烷-水 (4 : 1, 5.4mL) 中的混合物在 100℃ 搅拌 1.5 小时。将四(三苯膦)钯 (0) (272mg, 0.235mmol) 加至混合物并将混合物在 100℃ 搅拌 1.5 小时。将木炭加至混合物并将混合物在 50℃ 搅拌 30 分钟。将混合物用硅藻土垫过滤 (用 EtOAc 洗脱) 并用水和盐水洗涤滤液。将有机层用 MgSO₄ 干燥并过滤，且在减压下浓缩滤液。将甲苯 (2.7mL) 和硅胶 (中性; 804mg) 加至残余物，并将混合物在 110℃ 搅拌 1 小时。反应混合物在减压下浓缩之后，用柱色谱法在硅胶上 (CHCl₃-EtOH, EtOH 的线性梯度从 0 至 20%) 纯化残余物，然后用柱色谱法在氨基硅胶上 (己烷-EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 0 至 90%) 再纯化。将纯化的产物溶解在二噁烷 (5.0mL) 中并添加 HCl (在二噁烷中的 4M, 0.049mL, 0.198mmol)。将混合物在周围温度下搅拌 2 小时。在减压下浓缩之后，将残余物与 IPE 一起研磨，通过过滤收集并用 IPE 洗涤。在减压下于 30℃ 干燥固体以提供 2',2'-二甲基-6'-[(嘧啶-5-基)二螺[氧杂环丁烷-3,3'-色烯-4',4''-[1,3]噻唑]-2''-胺]盐酸盐 (62.6mg)。

[0894] 参比例 55

[0895] 在氩气氛围下，将 1H-吡啶-4-基硼酸 (185mg, 1.14mmol)、K₂CO₃ (237mg, 1.71mmol) 和双(三苯膦)二氯化钯 (II) (40mg, 0.057mmol) 加至 (6'-溴二螺[1,3-噻唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (300mg, 0.571mmol)、二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.5mL) 的混合物，并将混合物在 100℃ 搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至周围温度，分配在 H₂O 和在 CHCl₃ 中的 10% MeOH 之间。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并过滤，且在减压下浓缩滤液。用二噁烷 (3.0mL) 溶解残余物，并将硅胶 (中性; 900mg) 加至混合物。在 110℃ 搅拌 2.5 小时之后，将反应混合物冷却至周围温度，且在减压下浓缩。用柱色

谱法在硅胶上(CHCl_3 -EtOH, EtOH 的线性梯度从 0 至 20%) 的纯化残余物提供 6'-(1H-吡啶-4-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺(142mg)。

[0896] 参比例 61

[0897] 将[6'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(140mg, 0.25mmol)、5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(87mg, 0.44mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58mg, 0.050mmol)和 Na_2CO_3 (80mg, 0.76mmol)在1,4-二噁烷- H_2O (2.8mL, 4:1)中的混合物在100℃搅拌7小时。用EtOAc和 H_2O 稀释之后,将有机层用 H_2O 洗涤,用 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(CHCl_3 : MeOH = 100:0-85:15)纯化残余物以产生白色固体。以二异丙醚洗涤该固体以产生6'-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(42mg)。

[0898] 参比例 65

[0899] 将[2',2'-二甲基-6'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基]亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(282mg, 0.470mmol)、2-溴-4-甲氧基吡啶(221mg, 1.17mmol)、四(三苯膦)钯(0)(271mg, 0.235mmol)和 Na_2CO_3 (149mg, 1.41mmol)在二噁烷-水(4:1, 5.6mL)中的混合物在100℃搅拌8小时。将混合物用MeOH- CHCl_3 (1:9)稀释并用水洗涤,然后将有机层用 MgSO_4 干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。将甲苯(2.8mL)和硅胶(中性;846mg)加至残余物,并将混合物在120℃下搅拌3小时。在减压下浓缩反应混合物之后,用柱色谱法在硅胶上(CHCl_3 -EtOH, EtOH 的线性梯度从 0 至 20%) 纯化残余物提供 6'-(4-甲氧基吡啶-2-基)-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺(146mg)。

[0900] 参比例 75

[0901] 将(6'-溴三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-2''-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(300mg, 0.531mmol)、5-甲基吡啶-3-硼酸(145mg, 1.06mmol)、双(三苯膦)二氯化钯(II)(37mg, 0.053mmol)和 Na_2CO_3 (169mg, 1.59mmol)在二噁烷- H_2O (4:1, 6.0mL)中的混合物在100℃搅拌1小时。将木炭加至混合物并将混合物在50℃搅拌10分钟。用硅藻土垫过滤混合物(用EtOAc洗脱)并用 H_2O 和盐水洗涤滤液。将有机层用 MgSO_4 干燥并过滤,并在减压下浓缩滤液。将甲苯(3.0mL)和硅胶(中性;900mg)加至残余物,并将混合物在120℃搅拌3小时。在减压下浓缩反应混合物之后反应,用柱色谱法在硅胶上(CHCl_3 -EtOH, EtOH 的线性梯度从 0 至 20%) 纯化残余物以提供 6'-(5-甲基吡啶-3-基)三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-2''-胺(151mg)。

[0902] 参比例 108

[0903] 将6'-溴二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺(650mg, 2.00mmol)、[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]硼酸(644mg, 4.00mmol)、(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-钯(3:2)(92mg, 0.10mmol)、二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)膦(164mg, 0.400mmol)和 K_3PO_4 (1.70g, 8.00mmol)在DMF(13mL)中的混合物在氩气氛下于110℃搅拌16小时。用硅藻土过滤移除所形成的沉淀并用 CHCl_3 洗涤。在真空中浓缩滤液。通过硅胶色谱法(CHCl_3 : MeOH = 99:1-95:5)纯化残余物以产生

6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺(310mg)。

[0904] 参比例 114

[0905] 将 6'-溴-5H-二螺[1,4-噁嗪烷(oxazinane)-3,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-5-硫酮(200mg,0.561mmol)和氨(在 EtOH 中的 2M,6.0mL)的混合物在周围温度下搅拌 1 周。在减压下浓缩反应混合物,并用柱色谱法在氨基硅胶上(CHCl_3 -EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 0 至 50%,然后 CHCl_3 -EtOH, EtOH 的线性梯度从 0 至 20%)纯化残余物以提供 6'-溴-6H-二螺[1,4-噁嗪-3,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-5-胺(123mg)。

[0906] 参比例 115

[0907] 将(6'-溴三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-2''-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(300mg,0.531mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼戊环(150mg,0.584mmol)、乙酸钾(91.1mg,0.928mmol)和双(三苯膦)二氯化钯(II)(37mg,0.053mmol)在二噁烷(2.4mL)中的混合物在 100℃搅拌 7 小时。将 3-溴-2-氰基吡啶(243mg,1.33mmol)、 Na_2CO_3 (225mg,2.12mmol)和水(0.60mL)加至混合物,并将混合物在 100℃搅拌 2 小时。将混合物用木炭处理,并过滤。将滤液分配在 EtOAc 和水之间。将有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并蒸发滤液以产生浅棕色油。将该油溶解在甲苯(3.0mL)中并将硅胶(中性;900mg)加至混合物。将混合物回流 1 小时。蒸发掉溶剂。硅胶柱色谱法(CHCl_3 -EtOH, EtOH 的线性梯度从 0 至 10%)提供固体。在 Et_2O 中研磨固体,通过过滤收集,用 Et_2O 洗涤并在减压下于 70℃干燥以产生 3-(2''-胺基三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-6'-基)吡啶-2-甲腈(141mg)。

[0908] 参比例 116

[0909] 将 3-溴-2-氟-5-甲基吡啶(202mg,1.06mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼戊环(300mg,1.17mmol)、乙酸钾(208mg,2.12mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (37mg,0.053mmol)在二噁烷(4mL)中的混合物在 100℃搅拌 3 小时。将(6'-溴三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-2''-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(300mg,0.531mmol)、碳酸钠(225mg,2.12mmol)和 H_2O (1mL)加至混合物,并将混合物在 100℃搅拌 1.5 小时。将混合物用木炭处理,并过滤。将滤液分配在 EtOAc 和水之间。将有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并蒸发滤液以产生浅棕色油。将该油溶解在甲苯(5mL)中并将硅胶(中性;600mg)加至混合物。将混合物回流 1 小时。蒸发掉溶剂。硅胶柱色谱法(CHCl_3 -EtOH, EtOH 的线性梯度从 0 至 20%)提供固体。将固体在 Et_2O 中研磨并通过过滤收集,用 Et_2O 洗涤并在真空中于 70℃干燥以产生 6'-(2-氟-5-甲基吡啶-3-基)三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-2''-胺(130mg)。

[0910] 参比例 136

[0911] 将(6'-溴三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-2''-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯(14.1mg)、2-氟-5-甲氧基苯基硼酸(12.7mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.3mg)和 1M Na_2CO_3 水溶液(0.1mL)在二噁烷(0.4mL)中的混合物在 100℃搅拌 2 小时。通过使用 Chem Elut 筒(Agilent Technologies)过滤混合物并用

CHCl₃ 洗涤。蒸发滤液以产生棕色油状物。将该油溶解在甲苯 (0.5mL) 中并将硅胶 (中性; 50mg) 加至混合物中。将混合物在 100℃ 搅拌 1 小时。过滤混合物并用 CHCl₃ 洗涤。蒸发滤液。用 HPLC (柱: Waters SunFire™ Prep C₁₈OBD™ 5 微米, 19×100mm; MeOH/0.1% HCOOH 水溶液 11/89 至 95/5 (v/v)) 纯化残余物并提供 6'-(2-氟-5-甲氧基苯基)三螺[环丁烷-1,2'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧杂环丁烷]-2''-胺 (1.5mg)。

[0912] 参比例 146

[0913] 将 (6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (13.8mg)、3-氯-5-氟苯基硼酸 (8.7mg)、Pd(PPh₃)₄ (2.9mg) 和 1M Na₂CO₃ 水溶液 (0.063mL) 在二噁烷 (0.25mL) 中的混合物在 100℃ 搅拌 12 小时。通过使用 Chem Elut 筒过滤混合物并用 CHCl₃ 洗涤。蒸发滤液。用 HPLC (柱: Waters SunFire™ Prep C₁₈OBD™ 5 微米, 19×100mm; MeOH/0.1% HCOOH 水溶液 11/89 至 95/5 (v/v)) 纯化残余物并提供 6'-(3-氯-5-氟苯基)-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺 (4.6mg)。

[0914] 参比例 174

[0915] 将 (6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-基)亚胺基二碳酸二-叔-丁酯 (13.8mg)、吡啶-5-硼酸 (8.1mg)、PdCl₂(dppf) (2.0mg) 和 1M K₂CO₃ (0.063mL) 水溶液在二噁烷 (0.25mL) 中的混合物在 100℃ 搅拌 12 小时。通过使用 Chem Elut 筒过滤混合物并用 CHCl₃ 洗涤。蒸发滤液。用 HPLC (柱: Waters SunFire™ Prep C₁₈OBD™ 5 微米, 19×100mm; MeOH/0.1% HCOOH 水溶液 11/89 至 95/5 (v/v)) 纯化残余物并提供 6'-(1H-吡啶-5-基)-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-2-胺 (4.5mg)。

[0916] 参比例 198

[0917] 将 N-羟甲胺盐酸盐 (133mg, 1.59mmol) 和吡啶 (126mg, 1.59mmol) 加至 N-[5'',5''-二氟-6'-(嘧啶-5-基)-5'',6''-二氢二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]苯甲酰胺 (76mg, 0.16mmol) 在乙醇 (4mL) 中的溶液, 并将混合物在 70℃ 搅拌 27 小时。冷却之后, 添加 H₂O 和盐水并用氯仿萃取混合物。将有机层用 MgSO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷 = 50 : 50-100 : 0 且然后 EtOH/CHCl₃ = 5 : 95) 纯化残余物并用 iPr₂O 洗涤所得固体以产生 5'',5''-二氟-6'-(嘧啶-5-基)-5'',6''-二氢二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺 (36mg)。

[0918] 参比例 214

[0919] 将 6'-溴-5''-H-二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',3''-[1,4]噁唑烷(oxazinane)]-5''-硫酮 (391mg, 1.15mmol) 在氨在乙醇中的 2M 溶液 (60mL, 120mmol) 中的悬浮液用氢过氧化叔丁基 (在癸烷中的 5.0-6.0M 溶液, 4.60mL) 处理。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 接着添加甲醇 (10mL)。在室温下搅拌 5 小时之后, 过滤出不溶物质。将滤液倒进碳酸氢钠饱和水溶液并用氯仿萃取。将有机层用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤三次, 用硫酸钠干燥, 并蒸发。通过硅胶色谱法 (NH-硅胶, 己烷:EtOAc = 100 : 0-0 : 100) 纯化残余物以产生 6'-溴-6''-H-二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',3''-[1,4]噁唑]-5''-胺 (247mg)。

[0920] 参比例 215

[0921] 以与如制备例 83 和参比例 31 中所述的方法相同的方式,使用 (6' - 溴 -6'' H-二螺 [环丙烷 -1,3' - 色烯 -4' ,3'' -[1,4] 噁嗪]-5'' - 基) 亚胺基二碳酸二 - 叔 - 丁酯作为起始材料制备 6' - (嘧啶 -5- 基) -6'' H-二螺 [环丙烷 -1,3' - 色烯 -4' ,3'' -[1,4] 噁嗪]-5'' - 胺基。

[0922] 参比例 216

[0923] 将碘甲烷 (967mg, 6.82mmol) 和 1M NaOH 水溶液 (0.68mL, 0.68mmol) 加至 1-[6- 溴 -4-(1,1- 二氟 -2- 羟乙基) -4H- 螺 [色烯 -3,1' - 环丙烷] -4- 基] 硫脲 (268mg, 0.682mmol) 在 MeOH (2.7mL) 中的溶液中。将混合物在 60℃ 搅拌 3 小时。冷却之后,将 H₂O 和盐水加至混合物。用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。将萃取物用 MgSO₄ 干燥并浓缩。

[0924] 使用硅胶柱色谱法 (EtOAc- 己烷, EtOAc 的线性梯度从 1 至 100%) 的纯化提供固体 (177mg)。将 1M NaOH 水溶液 (0.68mL, 0.68mmol) 加至固体在 MeOH (2.7mL) 中的溶液。将混合物在 60℃ 搅拌 5 小时。冷却之后,将 H₂O 和盐水加至混合物。用 EtOAc 萃取混合物。将萃取物用 MgSO₄ 干燥并浓缩。使用硅胶柱色谱法 (EtOAc- 己烷, EtOAc 的线性梯度从 1 至 100%) 的纯化提供 6' - 溴 -5'' ,5'' - 二氟 -5'' ,6'' - 二氢二螺 [环丙烷 -1,3' - 色烯 -4' ,4'' -[1,3] 噁嗪] -2'' - 胺 (145mg)。

[0925] 参比例 217

[0926] 将氰酸银 (5.4g, 36mmol) 在氩气氛下、用冰浴冷却下加至 6- 溴 -2,2- 二甲基 -4- 亚甲基 -4H- 螺 [色烯 -3,1' - 环丙烷] (6.72g, 24mmol) 在乙酸乙酯 (67.2ml) 和乙腈 (67.2ml) 中的溶液中。将碘 (9.17g, 36mmol) 加至混合物。将混合物在 0℃ 搅拌 2 小时并过滤。用乙酸乙酯洗涤滤饼并将滤液分配在乙酸乙酯和饱和硫代硫酸钠水溶液之间。将有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,且在真空中浓缩。

[0927] 将残余物溶解在四氢呋喃 (69mL) 中并将溶液加至在用冰浴冷却下的 2M 氨的乙醇溶液 (151mL, 302mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,且在真空中浓缩。

[0928] 将残余物溶解在 MeOH (30ml) 中并添加碳酸氢钠饱和水溶液。将混合物在室温下搅拌 1 小时并收集所得沉淀并在真空中干燥。将残余物与乙酸乙酯 / 二异丙醚的混合物一起研磨并过滤以提供 6' - 溴 -2' ,2' - 二甲基二螺 [环丙烷 -1,3' - 色烯 -4' ,4'' -[1,3] 噁唑] -2'' - 胺 (8.12g)。

[0929] 实施例 218

[0930] 将 [(4S) -6' -{[(5- 氯吡啶 -2- 基) 羰基] 氨基} -2' ,2' - 二甲基二螺 [1,3- 噁唑 -4,4' - 色烯 -3' ,3'' - 氧杂环丁烷] -2- 基] 氨基甲酸叔 - 丁酯 (1.02g, 1.93mmol)、硅胶 (中性; 3.06g) 和甲苯 (20.4mL) 的混合物在 120℃ 搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至周围温度并在减压下浓缩。用柱色谱法在硅胶上 (CHCl₃-EtOH, EtOH 的线性梯度从 0 至 15%) 和然后用 NH- 硅胶 (己烷 -EtOAc, EtOAc 的线性梯度从 50 至 100%) 纯化残余物。将纯化的产物从 EtOH/H₂O (1 : 1) 重结晶,并通过过滤收集该固体并在减压下干燥以产生晶体状的 N-[(4S) -2- 氨基 -2' ,2' - 二甲基二螺 [1,3- 噁唑 -4,4' - 色烯 -3' ,3'' - 氧杂环丁烷] -6' - 基] -5- 氯吡啶 -2- 甲酰胺的水合物 (547mg)。

[0931] 实施例 223

[0932] 将三氟乙酸 (1.8ml) 加至 [(4' R) -6' -{[(5- 甲氧基吡嗪 -2- 基) 羰基] 氨基} -2' ,2' - 二甲基二螺 [环丙烷 -1,3' - 色烯 -4' ,4'' -[1,3] 噁唑] -2'' - 基] 氨

基甲酸叔-丁酯 (392mg, 0.769mmol) 在氯仿 (3ml) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。在真空中浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (预柱: NH-硅胶, 主柱: 中性硅胶, 氯仿/甲醇 = 10 : 0-10 : 1) 纯化残余物。将己烷/乙酸乙酯 (4 : 1) 的混合物加至纯化的产物并将混合物在室温下搅拌过夜。收集沉淀, 用己烷/乙酸乙酯 (4 : 1) 的混合物洗涤, 且在真空中干燥以提供 N-[(4' R)-2''-氨基-2', 2'-二甲基二螺[环丙烷-1, 3'-色烯-4', 4''-[1, 3] 噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺 (246mg)。

[0933] 实施例 224

[0934] 将三氟乙酸 (2ml) 加至 [(4' R)-6'-({[5-(二氟甲基)吡嗪-2-基]羰基}氨基)-2', 2'-二甲基二螺[环丙烷-1, 3'-色烯-4', 4''-[1, 3] 噁唑]-2''-基]氨基甲酸叔-丁酯 (373mg, 0.704mmol) 在氯仿 (6ml) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 2 小时并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法 (预柱: NH-硅胶, 主柱: 中性硅胶, 氯仿/甲醇 = 100 : 0-10 : 1) 纯化残余物。将己烷和乙酸乙酯 (4 : 1) 的混合物加至纯化的产物, 并将混合物在室温下搅拌过夜。收集所得沉淀, 用己烷和乙酸乙酯 (4 : 1) 的混合物洗涤, 且在真空中干燥以提供 N-[(4' R)-2''-氨基-2', 2'-二甲基二螺[环丙烷-1, 3'-色烯-4', 4''-[1, 3] 噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺 (253mg)。

[0935] 参比例 225a, b

[0936] 将 (+)-二苯甲酰基-D-酒石酸单水合物 (4.1g, 11mmol) 加至 6'-溴-2', 2'-二甲基二螺[环丙烷-1, 3'-色烯-4', 4''-[1, 3] 噁唑]-2''-胺 (3.7g, 11mmol) 在甲醇 (50ml) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 5 分钟并在真空中浓缩, 将二噁烷 (25ml) 加至残余物。将混合物在回流下加热 5 分钟, 冷却至室温并在室温下搅拌过夜。收集所得沉淀, 用二噁烷洗涤, 且在真空中干燥。将所得粉末溶解在饱和碳酸氢钠水溶液和氯仿中。用氯仿萃取混合物, 并将有机层用无水硫酸镁干燥, 且在真空中浓缩以提供 (4' R)-6'-溴-2', 2'-二甲基二螺[环丙烷-1, 3'-色烯-4', 4''-[1, 3] 噁唑]-2''-胺 (1.5g)。将母液在真空中浓缩和以 NH-硅胶柱色谱法 (CHCl₃/MeOH = 20 : 1) 纯化。以如上所述相同的方式将纯化的材料用 (-)-二苯甲酰基-L-酒石酸单水合物 (2.0g, 5.4mmol) 处理, 其导致 (4' S)-6'-溴-2', 2'-二甲基二螺[环丙烷-1, 3'-色烯-4', 4''-[1, 3] 噁唑]-2''-胺 (1.2g) 的分离。

[0937] 参比例 226

[0938] 将消旋的 6'-溴-2', 2'-二甲基二螺[1, 3-噁唑-4, 4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-2-胺 (155g, 0.44mol) 和 L-樟脑磺酸 (102g, 0.44mol) 在乙醇 (2.7L) 和水 (340mL) 中的混合物在 50°C 加热直到形成透明溶液。使混合物冷却至室温并静置 48 小时。通过过滤收集沉淀, 用乙醇洗涤并在减压下干燥以提供与 L-樟脑磺酸的盐 (65.0g)。将该盐溶解在水 (500mL) 中并添加 10% Na₂CO₃ 水溶液 (400mL)。将混合物搅拌 1 小时并用二氯甲烷萃取二次。将合并的萃取物用盐水 (40mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并在减压下浓缩以提供 (4S)-6'-溴-2', 2'-二甲基二螺[1, 3-噁唑-4, 4'-色烯-3', 3''-氧杂环丁烷]-2-胺 (38.0g)。

[0939] 实施例 228a, b

[0940] 使用超临界 CO₂ (超临界 CO₂/[EtOH 与 0.1% 二乙胺] = 60 : 40) 在 Chiralcel OD-H 柱 (10×250mm) 上以流速 10mL/分钟洗脱 (40°C 柱温度) 使 N-(2-氨基-2', 2'-二

甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基)-5-氯吡啶-2-甲酰胺(352mg,0.821mmol)进行色谱法。所收集的第一个峰的级分(保留时间=5.23分钟)在减压下浓缩之后,用EtOH/水(1:1)重结晶残余物提供晶体状的N-[(4R)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲酰胺的水合物(153mg,44%)。所收集的第二个峰(保留时间=8.16分钟)的级分在减压下浓缩之后,用EtOH/水(1:1)重结晶残余物提供晶体状的N-[(4S)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲酰胺(152mg)的水合物。

[0941] 实施例 229a, b

[0942] 使用超临界CO₂(超临界CO₂/EtOH=60:40)在Chiralcel OD-H柱(10×250mm)上以流速10mL/分钟洗脱(40℃柱温度)使N-[2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺(100mg,0.235mmol)进行色谱法。所收集的第一个峰(保留时间=5.25分钟)的级分在减压下浓缩之后,残余物与EtOAc/己烷一起研磨提供N-[(4S)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺(35mg)。所收集的第二个峰(保留时间=8.08分钟)的级分在减压下浓缩之后,残余物与EtOAc/己烷一起研磨提供N-[(4R)-2-氨基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-色烯-3',3''-氧杂环丁烷]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺(35mg)。

[0943] 实施例 230

[0944] 在冰-水浴中将三氟乙酸(68ml)加至[(4'R)-6'-{[(5-甲氧基吡啶-2-基)羰基]氨基}-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]氨基甲酸叔-丁酯(13.75g,26.98mmol)在氯仿(140ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌3小时。在真空中浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法(预柱:NH-硅胶;主柱:中性硅胶,氯仿/甲醇=100:0-10:1)纯化残余物。将饱和碳酸氢钠水溶液加至纯化的产物并用氯仿萃取。用盐水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中蒸发滤液。通过硅胶柱色谱法(预柱:碱性硅胶;主柱:中性硅胶,氯仿/甲醇=100:0-10:1)纯化残余物。将纯化的产物与一起己烷/乙酸乙酯(4:1)(300mL)的混合物研磨,并将混合物在60℃搅拌1小时和室温搅拌4天。收集沉淀,用己烷/乙酸乙酯(4:1)的混合物(200mL)洗涤,且在真空中于50℃下干燥以提供晶体状的N-[(4'R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺(8.38g)。

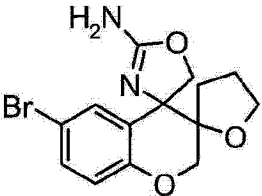
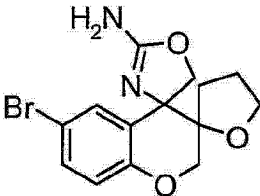
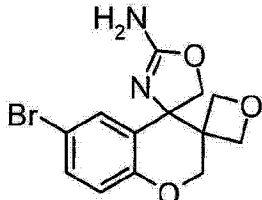
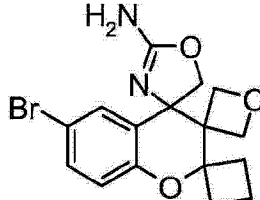
[0945] 实施例 231

[0946] 将氯化氢在乙酸乙酯中的4M溶液(0.5mL,2mmol)加至N-[(4'R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(800mg,1.86mmol)在MeOH(10mL)中的溶液并在真空中浓缩混合物。将残余物与EtOH(10mL)一起研磨,并将混合物回流30分钟并在室温下搅拌过夜。收集沉淀,用EtOH(2mL)洗涤,且在减压下于70℃干燥过夜以提供晶体状的N-[(4'R)-2''-氨基-2',2'-二甲基二螺[环丙烷-1,3'-色烯-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺盐酸盐(449mg)。

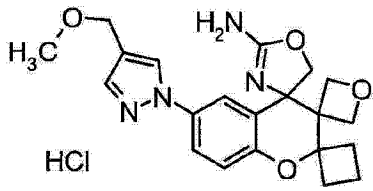
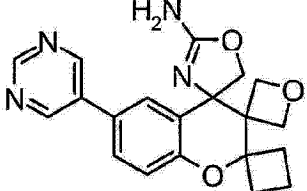
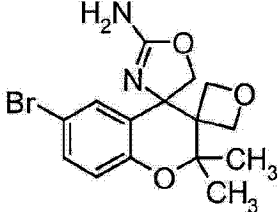
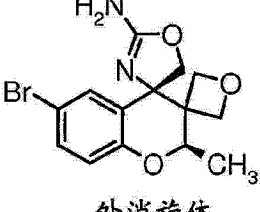
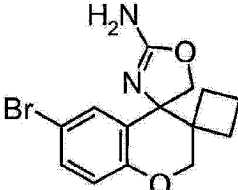
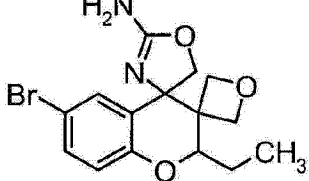
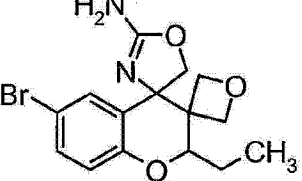
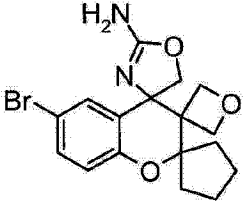
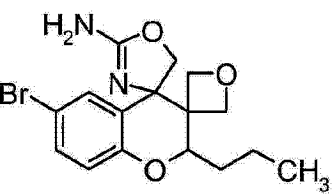
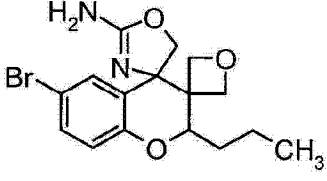
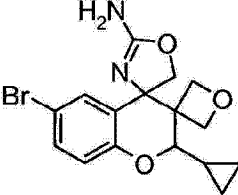
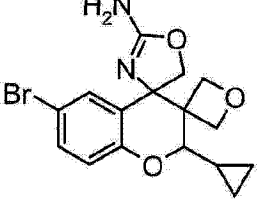
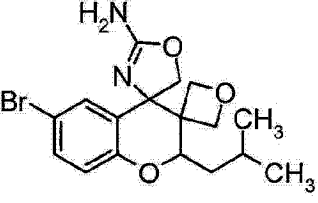
[0947] 下表中所示的实施例和参比例的化合物以与上述实施例或参比例的方法相同的方式使用个别对应起始材料制备。结构和制备方法显示于下[表.4]中,且实施例或参比例的化合物的物理化学数据显示于下[表.5]中。

[0948] [表.4]

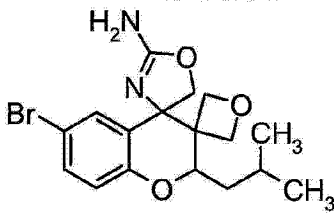
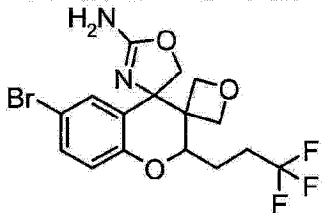
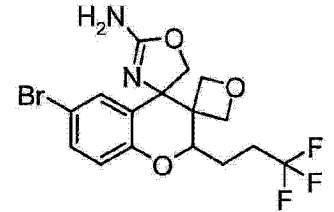
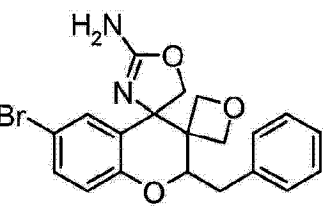
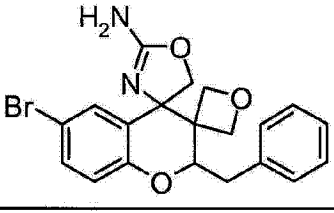
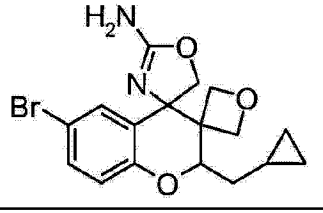
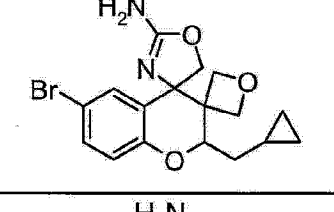
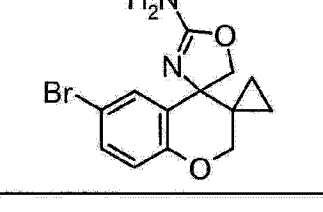
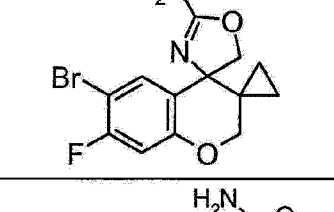
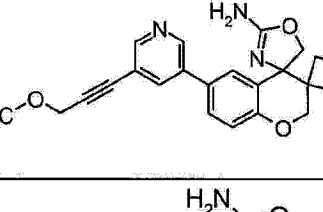
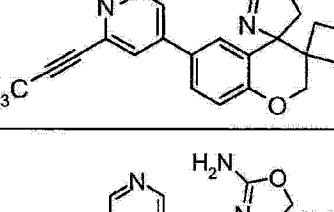
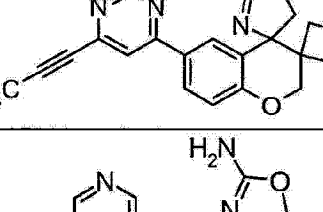
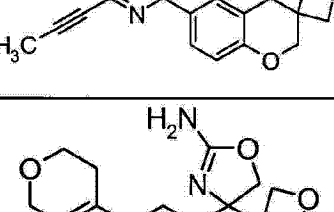
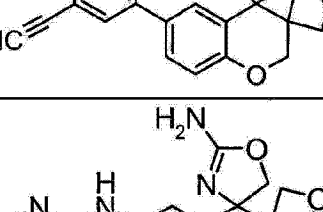
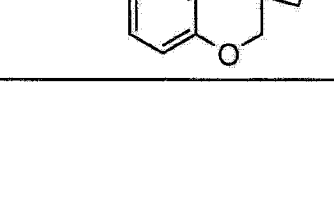
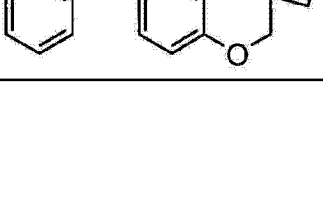
[0949]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 1a	RP 1a,b		RP 1b	RP 1a,b	
RP 2	RP6		RP 3	RP6	

[0950]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 4	RP6	 HCl	RP 5	RP6	
RP 6	RP6		RP 7a	RP 1a,b	 外消旋体
RP 7b	RP 1a,b	 外消旋体	RP 8	RP6	
RP 9a	RP 1a,b		RP 9b	RP 1a,b	
RP 10	RP6		RP 11a	RP 1a,b	
RP 11b	RP 1a,b		RP 12a	RP 1a,b	
RP 12b	RP 1a,b		RP 13a	RP 1a,b	

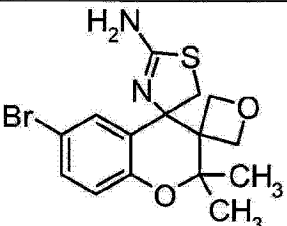
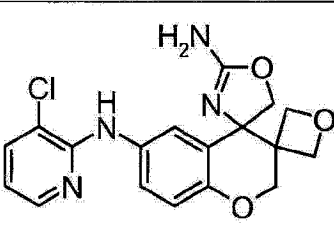
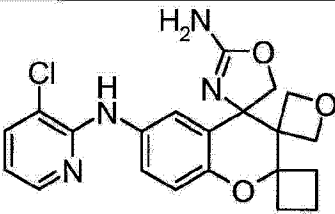
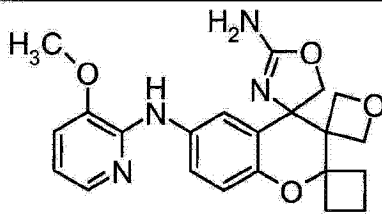
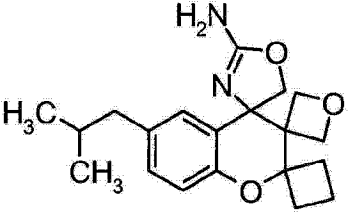
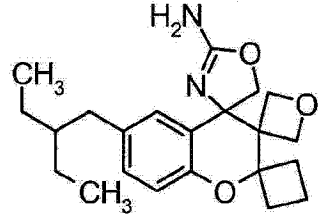
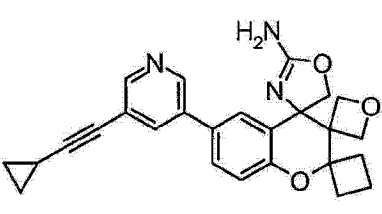
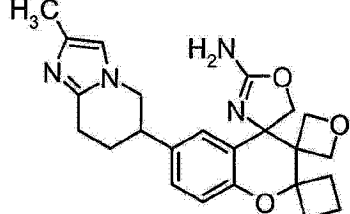
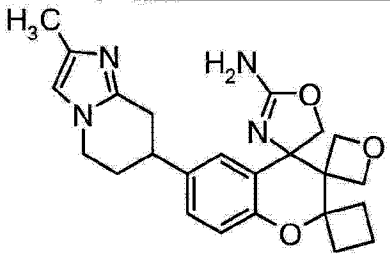
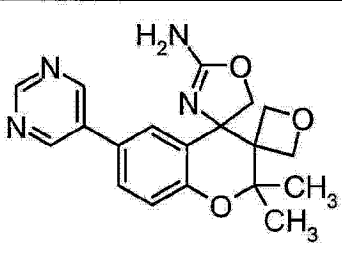
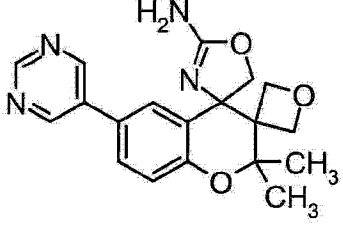
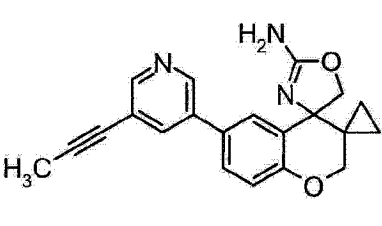
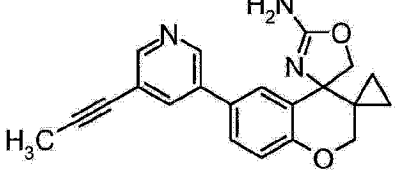
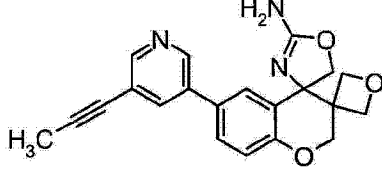
[0951]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 13b	RP 1a,b		RP 14a	RP 1a,b	
RP 14b	RP 1a,b		RP 15a	RP 1a,b	
RP 15b	RP 1a,b		RP 16a	RP 1a,b	
RP 16b	RP 1a,b		RP 17	RP6	
RP 18	RP6		RP 19	RP19	
RP 20	RP19		RP 21	RP19	
RP 22	RP19		RP 23	RP19	
RP 24	RP19		RP 25	RP19	

[0952]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 26	RP19		27	E27	
28	E27		RP 29	E27	
30	E27		RP 31	RP31	
RP 32	RP31		RP 33	RP39	
RP 34	RP39		RP 35	RP39	
RP 36	RP39		RP 37	RP39	
RP 38	RP39		RP 39	RP39	
RP 40	RP40		RP 41	RP41	

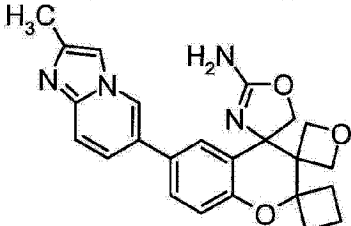
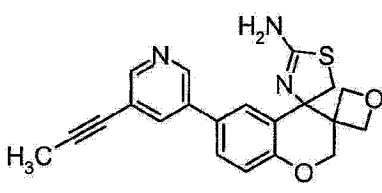
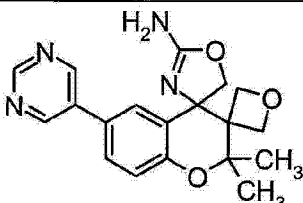
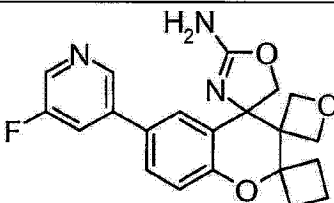
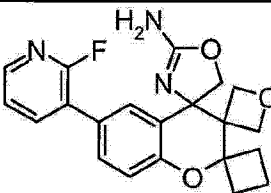
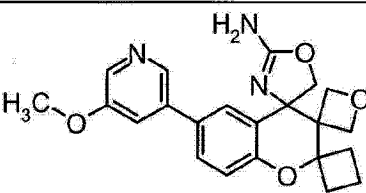
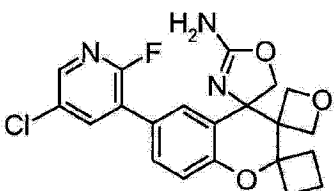
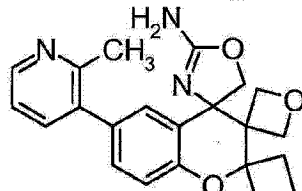
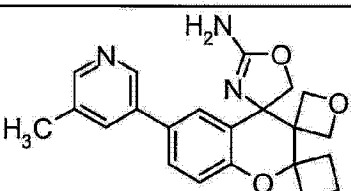
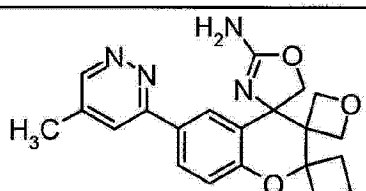
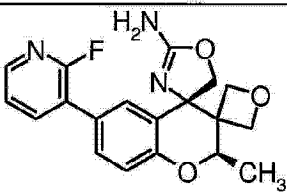
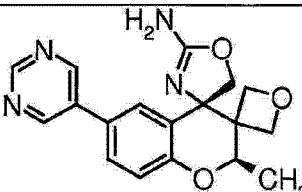
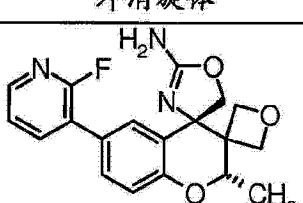
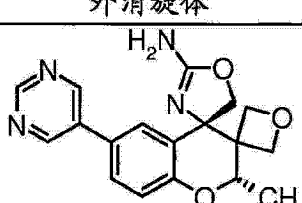
[0953]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 42	RP41		RP 43	RP43	
RP 44	RP43		RP 45	RP43	
RP 46	RP46		RP 47	RP46	
RP 48	RP48		RP 49	RP49	
RP 50	RP49		RP 51a	RP 51a,b	
RP 51b	RP 51a,b		RP 52a	RP 52a,b	
RP 52b	RP 52a,b		RP 53a	RP 53a,b	

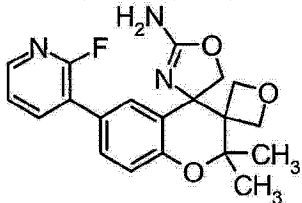
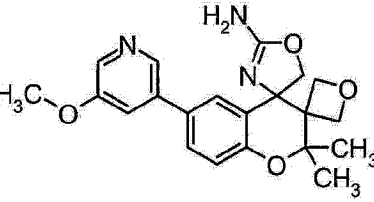
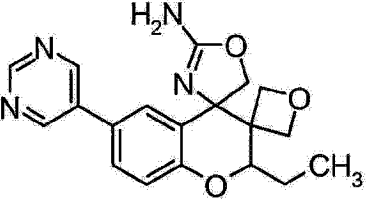
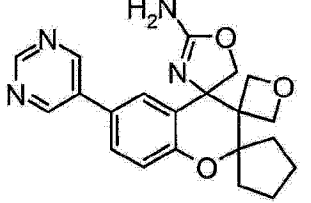
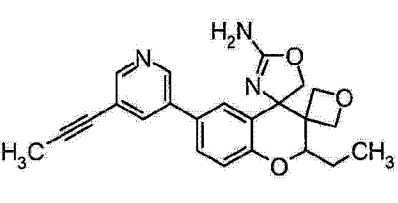
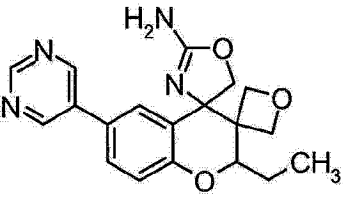
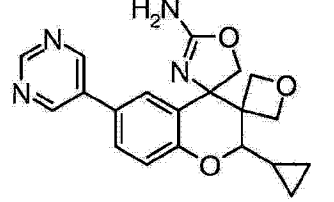
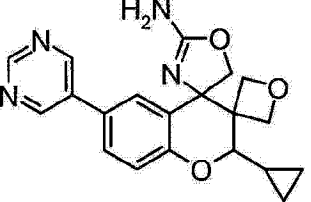
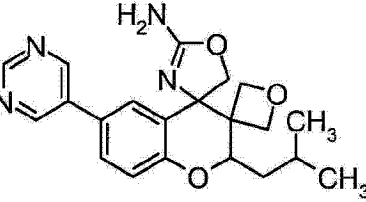
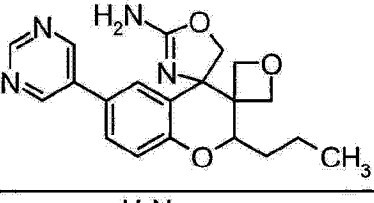
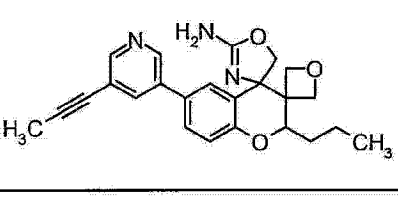
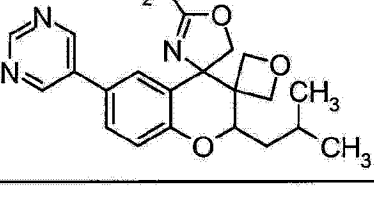
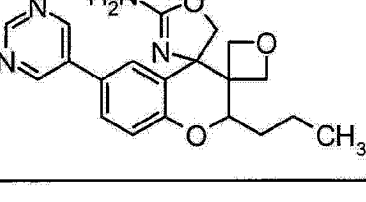
[0954]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 53b	RP 53a,b		RP 54	RP 54	
RP 55	RP 55		RP 56	RP 61	
RP 57	RP 61		RP 58	RP 61	
RP 59	RP 61		RP 60	RP 61	
RP 61	RP 61		RP 62	RP 61	
RP 63	RP 61		RP 64	RP 61	
RP 65	RP 65		RP 66	RP 65	

[0955]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 67	RP 65		RP 68	RP 19	
RP 69	RP75		RP 70	RP75	
RP 71	RP75		RP 72	RP75	
RP 73	RP75		RP 74	RP75	
RP 75	RP75		RP 76	RP75	
RP 77	RP75	 外消旋体	RP 78	RP75	 外消旋体
RP 79	RP75	 外消旋体	RP 80	RP75	 外消旋体

[0956]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 81	RP75	 外消旋体	RP 82	RP75	
RP 83	RP75		RP 84	RP75	
RP 85	RP75		RP 86	RP75	
RP 87	RP75		RP 88	RP75	
RP 89	RP75		RP 90	RP75	
RP 91	RP75		RP 92	RP75	
RP 93	RP75		RP 94	RP75	

[0957]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 95	RP75		RP 96	RP75	
RP 97	RP75		RP 98	RP75	
RP 99	RP75		RP 100	RP75	
RP 101	RP75		RP 102	RP75	
RP 103	RP75		RP 104	RP75	
RP 105	RP75		RP 106	RP75	
RP 107	RP75		RP 108	RP108	
RP 109	RP108		RP 110	RP108	

[0958]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 111	RP108		RP 112	RP108	
RP 113	RP108		RP 114	RP114	
RP 115	RP115		RP 116	RP116	
RP 117	RP116		RP 118	RP116	
RP 119	RP136		RP 120	RP136	
RP 121	RP136		RP 122	RP136	
RP 123	RP136		RP 124	RP136	

[0959]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 125	RP136		RP 126	RP136	
RP 127	RP136		RP 128	RP136	
RP 129	RP136		RP 130	RP136	
RP 131	RP136		RP 132	RP136	
RP 133	RP136		RP 134	RP136	
RP 135	RP136		RP 136	RP136	
RP 137	RP136		RP 138	RP136	

[0960]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 139	RP146		RP 140	RP146	
RP 141	RP146		RP 142	RP146	
RP 143	RP146		RP 144	RP146	
RP 145	RP146		RP 146	RP146	
RP 147	RP146		RP 148	RP146	
RP 149	RP146		RP 150	RP146	
RP 151	RP146		RP 152	RP146	

[0961]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 153	RP146		RP 154	RP146	
RP 155	RP146		RP 156	RP146	
RP 157	RP146		RP 158	RP146	
RP 159	RP146		RP 160	RP146	
RP 161	RP146		RP 162	RP146	
RP 163	RP146		RP 164	RP146	
RP 165	RP146		RP 166	RP146	

[0962]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 167	RP146		RP 168	RP146	
RP 169	RP174		RP 170	RP174	
RP 171	RP174		RP 172	RP174	
RP 173	RP174		RP 174	RP174	
RP 175	RP174		RP 176	RP174	
RP 177	RP174		RP 178	RP174	

[0963]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 179	RP174		RP 180	RP174	
RP 181	RP174		RP 182	RP174	
RP 183	RP174		RP 184	RP174	
RP 185	RP174		RP 186	RP174	
RP 187	RP174		RP 188	RP6	
RP 189	E27		190	E27	
RP 191	E27		RP 192	E27	

[0964]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 193	E27		RP 194	E27	
195	E27		RP 196	E27	
197	E27		RP 198	RP198	
RP 199	RP55		RP 200	RP75	
RP 201	RP75		RP 202	RP75	
RP 203	RP75		RP 204	RP75	
RP 205	RP75		RP 206	RP75	
RP 207	RP75		RP 208	RP75	

[0965]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 209	RP75		RP 210	RP75	
RP 211	RP75		RP 212	RP75	
RP 213	RP75		RP 214	RP214	
RP 215	RP215		RP 216	RP216	
RP 217	RP217		218	E218	
219	E218		220	E218	
221	E223		222	E223	
223	E223		224	E224	

[0966]

Ex	Syn	结构	Ex	Syn	结构
RP 225a	RP225 a,b		RP 225b	RP225 a,b	
RP 226	RP226		227	E218	
228a	E228a, b		228b	E228a, b	
229a	E229a, b		229b	E229a, b	
230	E230		231	E231	

[0967] [表. 5]

[0968]

Ex	数据
RP 1a	ESI+: 339, 341 极性较小的非对映异构体
RP 1b	ESI+: 339, 341 极性非对映异构体
RP2	ESI+: 325, 327
RP3	ESI+: 365, 367
RP4	ESI+: 397
RP5	ESI+: 365
RP6	ESI+: 353, 355
RP 7a	ESI+: 339, 341

[0969]

Ex	数据
RP 7b	ESI+: 339, 341
RP8	ESI+: 323, 325
RP 9a	ESI+: 353, 355 在 TLC 上具有较高 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 9b	ESI+: 353, 355 在 TLC 上具有较低 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 10	ESI+: 379, 381
RP 11a	ESI+: 367, 369 在 TLC 上具有较高 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 11b	ESI+: 367, 369 在 TLC 上具有较低 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 12a	ESI+: 365, 367 在 TLC 上具有较高 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 12b	ESI+: 365, 367 在 TLC 上具有较低 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 13a	ESI+: 381, 383 在 TLC 上具有较高 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 13b	ESI+: 381, 383 在 TLC 上具有较低 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 14a	ESI+: 421, 423 在 TLC 上具有较高 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 14b	ESI+: 421, 423 在 TLC 上具有较低 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 15a	ESI+: 415, 417 在 TLC 上具有较高 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 15b	ESI+: 415, 417 NMR-CDCl ₃ : 3.43 (1H, dd, J = 9.0, 14.7 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 3.1, 14.7 Hz), 3.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.10-4.18 (2H, m), 4.47-4.55 (4H, m), 4.64 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.81 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.25-7.41 (6H, m) 在 TLC 上具有较低 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 16a	ESI+: 379, 381 在 TLC 上具有较高 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 16b	ESI+: 379, 381 在 TLC 上具有较低 Rf 值的非对映异构体 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH 硅胶)
RP 17	ESI+: 309, 311
RP 18	ESI+: 327, 329

[0970]

Ex	数据
RP 19	ESI+: 392 NMR-DMSO-d ₆ : 3.37 (3H, s), 4.16-4.28 (5H, m), 4.37-4.39 (3H, m), 4.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.40 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.02-8.03 (1H, m), 8.60 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.3 Hz)
RP 20	ESI+: 362 NMR-DMSO-d ₆ : 2.10 (3H, s), 4.17 (2H, m), 4.23-4.28 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.73 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.44 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 5.3, 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 5.2 Hz)
RP 21	ESI+: 363 NMR-DMSO-d ₆ : 2.16 (3H, s), 4.10-4.17 (2H, m), 4.23-4.30 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.75 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97-8.00 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.09 (1H, d, J = 1.2 Hz)
RP 22	ESI+: 363
RP 23	ESI+: 348 NMR-DMSO-d ₆ : 4.16-4.28 (5H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.49 (1H, s), 4.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.40 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.04-8.05 (1H, m), 8.61 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.3 Hz)
RP 24	ESI+: 329
RP 25	ESI+: 339
RP 26	ESI+: 369 NMR-DMSO-d ₆ : 3.85 (3H, s), 4.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.13-4.16 (2H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.56-4.61 (2H, m), 6.31 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 7.8, 5.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.61-7.64 (2H, m), 7.97 (1H, s)
27	ESI+: 429, 431 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 0.7 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz), 10.52 (1H, s)
28	ESI+: 413 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.32 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.96 (1H, td, J = 8.7, 2.9 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.7, 4.6 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.46 (1H, s)

[0971]

Ex	数据
RP 29	ESI+: 403, 405 NMR-DMSO-d ₆ : 0.37-0.43 (3H, m), 0.82-0.85 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.34-4.38 (1H, m), 6.18 (2H, s), 6.73-6.75 (1H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 8.29 (1H, dd, J = 10.2, 1.9 Hz), 8.62-8.63 (1H, m), 10.47 (1H, s)
30	ESI+: 447, 449 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.18 (2H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.34 (2H, s), 6.65-6.68 (1H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 8.29 (1H, dd, J = 10.2, 2.0 Hz), 8.62-8.63 (1H, m), 10.51 (1H, s)
RP 31	ESI+: 369 NMR-DMSO-d ₆ : 0.36-0.43 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.30-4.37 (2H, m), 6.17 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.96 (1H, td, J = 8.7, 2.9 Hz), 8.18-8.21 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 2.9 Hz), 10.41 (1H, s)
RP 32	ESI+: 385, 387 NMR-DMSO-d ₆ : 0.36-0.44 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 11.5, 1.4 Hz), 6.17 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.4, 0.7 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 2.3, 0.7 Hz), 10.47 (1H, s)
RP 33	ESI+: 371
RP 34	ESI+: 376
RP 35	ESI+: 319
RP 36	ESI+: 325
RP 37	ESI+: 338
RP 38	ESI+: 365
RP 39	ESI+: 354
RP 40	ESI+: 373, 375
RP 41	ESI+: 341, 343
RP 42	ESI+: 369, 371
RP 43	ESI+: 373, 375 NMR-DMSO-d ₆ : 4.05-4.36 (6H, m), 4.57-4.65 (2H, m), 6.32 (2H, brs), 6.67-6.75 (2H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.97-7.99 (1H, m), 8.26 (1H, s)

[0972]

Ex	数据
RP 44	ESI+: 413, 415 NMR-DMSO-d ₆ : 1.82-1.88 (2H, m), 2.13-2.24 (2H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.16-4.21 (2H, m), 4.44-4.51 (2H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 6.29 (2H, brs), 6.71-6.74 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.70-7.71 (1H, m), 7.98-7.99 (1H, m), 8.25 (1H, s)
RP 45	ESI+: 409 NMR-DMSO-d ₆ : 1.80-1.88 (2H, m), 2.12-2.40 (3H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.76-3.94 (4H, m), 4.17-4.24 (2H, m), 4.49-4.64 (3H, m), 6.29 (2H, brs), 6.67-6.72 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57-7.70 (3H, m), 8.00 (1H, brs)
RP 46	ESI+: 343
RP 47	APCI/ESI+: 371
RP 48	ESI+: 428 NMR-DMSO-d ₆ : 0.77-0.82 (2H, m), 0.90-0.96 (2H, m), 1.57-1.64 (1H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 4.11-4.21 (3H, m), 4.49-4.53 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.39 (2H, brs), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.86-7.87 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.3 Hz)
RP 49	ESI+: 421
RP 50	APCI/ESI+: 421
RP 51a	ESI+: 353 保留时间 = 3.44 分钟
RP 51b	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.22 (3H, s), 1.77 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.29-4.34 (3H, m), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.97 (2H, s), 9.14 (1H, s) 保留时间 = 6.92 分钟
RP 52a	ESI+: 346 NMR-DMSO-d ₆ : 0.38-0.46 (3H, m), 0.81-0.88 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.41-4.45 (1H, m), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.91-7.92 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz); 保留时间 = 3.62 分钟
RP 52b	ESI+: 346 保留时间 = 6.27 分钟
RP 53a	ESI+: 362 保留时间 = 5.81 分钟

[0973]

Ex	数据
RP 53b	ESI+: 362 NMR-DMSO-d ₆ : 2.11 (3H, s), 4.15-4.21 (2H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.41 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.92-7.94 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.2 Hz); 保留时间 = 9.25 分钟
RP 54	ESI+: 369
RP 55	ESI+: 363
RP 56	ESI+: 362 NMR-DMSO-d ₆ : 2.12 (3H, s), 4.10-4.17 (2H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.59-4.61 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.43 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 5.0, 1.4 Hz), 7.756-7.762 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 5.1, 0.8 Hz)
RP 57	ESI+: 348 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42 (3H, brs), 0.82 (3H, brs), 1.02-1.07 (2H, m), 1.98-2.02 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.20-4.22 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 4.43 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.22 (2H, brs), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, brs), 7.46-7.50 (2H, m), 8.32 (1H, s), 8.50 (1H, s)
RP 58	ESI+: 406 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.46 (3H, m), 0.82-0.86 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.92-4.99 (2H, m), 6.21 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.64-7.66 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.43-8.46 (1H, m)
RP 59	ESI+: 388 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.46 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 3.66 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.20 (1H, d, J = 8.16 Hz), 4.33 (1H, d, J = 8.16 Hz), 4.42-4.54 (3H, m), 6.20 (2H, brs), 6.29-6.58 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40-7.41 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.57-7.58 (1H, m), 8.29-8.30 (1H, m), 8.40-8.41 (1H, m)
RP 60	ESI+: 374 NMR-DMSO-d ₆ : 0.40-0.45 (3H, m), 0.82-0.85 (1H, m), 3.66 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21-7.58 (3H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.9 Hz)
RP 61	ESI+: 347 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.46 (3H, m), 0.84-0.87 (1H, m), 3.62 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.42 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.20 (2H, brs), 6.48-6.50 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36-7.37 (1H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.48-7.49 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.6 (1H, brs)
RP 62	ESI+: 381, 383

[0974]

Ex	数据
RP 63	ESI+: 336
RP 64	ESI+: 438
RP 65	ESI+: 382
RP 66	ESI+: 417
RP 67	ESI+: 417
RP 68	ESI+: 378 NMR-DMSO-d ₆ : 2.11 (3H, s), 3.34-3.40 (2H, m), 4.23-4.28 (2H, m), 4.43 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.54 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.74 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.87 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.87 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.2 Hz)
RP 69	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.22 (3H, s), 1.77 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.29-4.35 (3H, m), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.97 (2H, s), 9.14 (1H, s)
RP 70	ESI+: 382
RP 71	ESI+: 382 NMR-DMSO-d ₆ : 1.82-1.94 (2H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.49-4.53 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.38 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25-7.26 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.18-8.20 (1H, m)
RP 72	ESI+: 394 NMR-DMSO-d ₆ : 1.81-1.94 (2H, m), 2.13-2.33 (2H, m), 2.38-2.51 (1H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.50-4.54 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.39 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.6, 2.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz)
RP 73	ESI+: 416
RP 74	ESI+: 378
RP 75	ESI+: 378
RP 76	ESI+: 379
RP 77	ESI+: 356

[0975]

Ex	数据
RP 78	ESI+: 339
RP 79	ESI+: 356
RP 80	ESI+: 339
RP 81	ESI+: 368
RP 82	ESI+: 370 NMR-DMSO-d ₆ : 1.22 (3H, s), 1.77 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.32-4.33 (2H, m), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27-7.28 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.44 (1H, ddd, J = 7.4, 4.9, 2.0 Hz), 7.99 (1H, ddd, J = 10.4, 7.5, 2.0 Hz), 8.18-8.20 (1H, m)
RP 83	ESI+: 382 NMR-DMSO-d ₆ : 1.21 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.28-4.33 (3H, m), 4.40 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.36 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.7, 1.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz)
RP 84	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.59-1.74 (1H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.38 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.42 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.45-4.52 (1H, m), 4.54-4.68 (3H, m), 6.22 (2H, bs), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 9.02 (2H, s), 9.13 (1H, s) 从实施例 9a 制备的化合物
RP 85	ESI+: 379 NMR-DMSO-d ₆ : 1.51-1.55 (1H, m), 1.60-1.77 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 4.19-4.24 (2H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.43 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.83 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.36 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.97 (2H, s), 9.14 (1H, s)
RP 86	ESI+: 390 NMR-DMSO-d ₆ : 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.57-1.72 (1H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.11 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.41 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.44-4.51 (1H, m), 4.52-4.66 (3H, m), 6.23 (2H, bs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.93-7.97 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.3 Hz) 从参比例 9a 制备的化合物
RP 87	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.21 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.02-2.30 (2H, m), 3.95-4.13 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.33-4.45 (2H, m), 4.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.44 (2H, bs), 6.9 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, bs), 7.51-7.61 (1H, m), 8.99 (2H, bs), 9.13 (1H, s) 从参比例 9b 制备的化合物

[0976]

Ex	数据
RP 88	ESI+: 365 NMR-DMSO-d ₆ : 0.39-0.51 (2H, m), 0.67-0.81 (2H, m), 1.36-1.46 (1H, m), 3.80 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.15 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.50 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.64-4.66 (2H, m), 4.81 (2H, s), 6.21 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 9.04 (2H, s), 9.13 (1H, s) 从参比例 12a 制备的化合物
RP 89	ESI+: 365 从参比例 12b 制备的化合物
RP 90	ESI+: 381 NMR-DMSO-d ₆ : 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.88-1.95 (1H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.11-4.14 (2H, m), 4.25 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.32 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.44 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.98 (2H, s), 9.13 (1H, s) 从参比例 13b 制备的化合物
RP 91	ESI+: 367 NMR-DMSO-d ₆ : 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42-1.58 (1H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 4.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.42 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.53-4.71 (4H, m), 6.23 (2H, bs), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 9.02 (2H, s), 9.13 (1H, s) 从参比例 11a 制备的化合物
RP 92	ESI+: 404 NMR-DMSO-d ₆ : 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43-1.58 (1H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 1.76-1.89 (1H, m), 2.11 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.32-4.47 (2H, m), 4.51-4.78 (4H, m), 6.24 (2H, bs), 6.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31-7.60 (2H, m), 7.97 (1H, bs), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.72 (1H, bs) 从参比例 11a 制备的化合物
RP 93	ESI+: 381 NMR-DMSO-d ₆ : 0.98 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.62-1.68 (1H, m), 1.74-1.81 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.63-4.72 (3H, m), 6.23 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 9.02 (2H, s), 9.14 (1H, s) 从参比例 13a 制备的化合物
RP 94	ESI+: 367 NMR-DMSO-d ₆ : 1.05 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.45-1.63 (1H, m), 1.73-1.89 (1H, m), 2.00-2.21 (2H, m), 3.94-4.15 (3H, m), 4.23 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.44 (2H, bs), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, bs), 7.55 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 8.99 (2H, bs), 9.13 (1H, s) 从参比例 11b 制备的化合物

[0977]

Ex	数据
RP 95	ESI+: 421 NMR-DMSO-d ₆ : 1.90-2.07 (1H, m), 2.16-2.20 (1H, m), 2.52-2.69 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.40 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.47 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.55 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.58-4.68 (1H, m), 4.73 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.21 (2H, bs), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 9.04 (2H, s), 9.14 (1H, s) 从参比例 14a 制备的化合物
RP 96	ESI+: 458 NMR-DMSO-d ₆ : 1.89-2.05 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.14-2.29 (1H, m), 2.50-2.69 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.46 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.58-4.65 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.74 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.22 (2H, bs), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.95-8.00 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.3 Hz) 从参比例 14a 制备的化合物
RP 97	ESI+: 339 从参比例 1a 制备的化合物
RP 98	ESI+: 339 从参比例 1b 制备的化合物
RP 99	ESI+: 432
RP 100	ESI+: 309 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.44 (3H, m), 0.81-0.83 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.91-6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, s), 7.55-7.58 (1H, m), 8.99 (2H, s), 9.12 (1H, s)
RP 101	ESI+: 323
RP 102	ESI+: 327 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.48 (3H, m), 0.81-0.86 (1H, m), 3.71 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 1.6, 11.7 Hz), 6.20 (2H, brs), 6.83 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.91 (2H, d, J = 1.4 Hz), 9.17 (1H, s)
RP 103	ESI+: 326 NMR-DMSO-d ₆ : 0.39-0.46 (3H, m), 0.83-0.85 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 10.9 Hz), 4.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.44 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.20 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33-7.34 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 8.17-8.18 (1H, m)
RP 104	ESI+: 360, 362 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.46 (3H, m), 0.81-0.83 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 11.7, 1.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37-7.38 (1H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 8.16-8.19 (1H, m), 8.24-8.25 (1H, m)

[0978]

Ex	数据
RP 105	ESI+: 338 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.45 (3H, m), 0.82-0.86 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.89 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.41-4.44 (1H, m), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.38 (1H, m), 7.44-7.45 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.9 Hz)
RP 106	ESI+: 352 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.44 (3H, m), 0.82-0.84 (1H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.15-4.20 (3H, m), 4.32-4.34 (1H, m), 4.41-4.44 (1H, m), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.48-7.50 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.2 Hz)
RP 107	ESI+: 342, 344 NMR-DMSO-d ₆ : 0.38-0.48 (3H, m), 0.81-0.84 (1H, m), 3.67 (2H, d, J = 11.9 Hz), 4.20-4.25 (1H, m), 4.32-4.37 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 11.9 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42-7.45 (1H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 8.55-8.56 (1H, m), 8.74 (1H, brs)
RP 108	ESI+: 362
RP 109	ESI+: 402
RP 110	ESI+: 390
RP 111	ESI+: 346 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.45 (3H, m), 0.81-0.86 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.65 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.43 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.91 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz)
RP 112	ESI+: 364 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.49 (3H, m), 0.81-0.88 (1H, m), 2.10 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.18-4.41 (2H, m), 4.48 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.22 (2H, brs), 6.79 (1H, d, J = 11.8 Hz), 7.26 (1H, brs), 7.86 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.59 (1H, s)
RP 113	ESI+: 360 NMR-DMSO-d ₆ : 1.57-1.62 (2H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.14-2.18 (1H, m), 3.97-4.10 (3H, m), 4.37-4.43 (1H, m), 6.26 (2H, brs), 6.83-6.86 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.48-7.50 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.50-8.51 (1H, m), 8.69 (1H, s)
RP 114	ESI+: 339, 341
RP 115	ESI+: 389 NMR-DMSO-d ₆ : 1.82-1.97 (2H, m), 2.15-2.34 (2H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.20 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.53 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.66 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.36 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.0, 4.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.72 (1H, dd, J = 4.7, 1.6 Hz)

[0979]

Ex	数据
RP 116	ESI+: 396
RP 117	ESI+: 379
RP 118	ESI+: 414
RP 119	ESI+: 382
RP 120	ESI+: 389
RP 121	ESI+: 400
RP 122	ESI+: 412
RP 123	ESI+: 363
RP 124	ESI+: 381
RP 125	ESI+: 381
RP 126	ESI+: 393
RP 127	ESI+: 377
RP 128	ESI+: 388
RP 129	ESI+: 475
RP 130	ESI+: 399
RP 131	ESI+: 407
RP 132	ESI+: 414
RP 133	ESI+: 425
RP 134	ESI+: 406
RP 135	ESI+: 367
RP 136	ESI+: 411

[0980]

Ex	数据
RP 137	ESI+: 411
RP 138	ESI+: 399
RP 139	ESI+: 385, 387
RP 140	ESI+: 391
RP 141	ESI+: 419
RP 142	ESI+: 381
RP 143	ESI+: 449
RP 144	ESI+: 395
RP 145	ESI+: 411
RP 146	ESI+: 403, 405
RP 147	ESI+: 387
RP 148	ESI+: 383
RP 149	ESI+: 370
RP 150	ESI+: 387, 389
RP 151	ESI+: 400, 402
RP 152	ESI+: 420, 422
RP 153	ESI+: 404, 406
RP 154	ESI+: 404, 406
RP 155	ESI+: 416, 418
RP 156	ESI+: 386, 388
RP 157	ESI+: 384

[0981]

Ex	数据
RP 158	ESI+: 404, 406
RP 159	ESI+: 420, 422
RP 160	ESI+: 377
RP 161	ESI+: 400
RP 162	ESI+: 416, 418
RP 163	ESI+: 386, 388
RP 164	ESI+: 382
RP 165	ESI+: 369
RP 166	ESI+: 369
RP 167	ESI+: 343
RP 168	ESI+: 391
RP 169	ESI+: 385
RP 170	ESI+: 394
RP 171	ESI+: 426
RP 172	ESI+: 383
RP 173	ESI+: 386, 388
RP 174	ESI+: 390
RP 175	ESI+: 390
RP 176	ESI+: 391
RP 177	ESI+: 391
RP 178	ESI+: 393

[0982]

Ex	数据
RP 179	ESI+: 402
RP 180	ESI+: 402
RP 181	ESI+: 345
RP 182	ESI+: 395
RP 183	ESI+: 435
RP 184	ESI+: 435
RP 185	ESI+: 405
RP 186	ESI+: 390
RP 187	ESI+: 417
RP 188	ESI+: 359, 361
RP 189	ESI+: 430, 432 NMR-DMSO-d ₆ : 0.32-0.46 (3H, m), 0.78-0.90 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 1.3, 11.6 Hz), 6.18 (2H, bs), 6.71-6.77 (1H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 9.19 (2H, s), 10.60 (1H, s)
190	ESI+: 474, 476 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.09-4.22 (2H, m), 4.25-4.42 (3H, m), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, bs), 6.63-6.71 (1H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 9.19 (2H, s), 10.64 (1H, s)
RP 191	ESI+: 390 NMR-DMSO-d ₆ : 0.34-0.45 (3H, m), 0.78-0.86 (1H, m), 2.52 (3H, s), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 1.5, 11.6 Hz), 6.18 (2H, bs), 6.71-6.76 (1H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 8.34-8.38 (1H, m), 8.92-8.97 (1H, m), 10.49 (1H, s)
RP 192	ESI+: 410, 412 NMR-DMSO-d ₆ : 0.35-0.45 (3H, m), 0.78-0.86 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 1.4, 11.6 Hz), 6.20 (2H, bs), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.07 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.64 (1H, s)
RP 193	ESI+: 382 NMR-DMSO-d ₆ : 0.35-0.44 (3H, m), 0.80-0.88 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.01 (3H, s), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, br.d, J = 11.6 Hz), 6.16 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.86 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.30 (1H, s)

[0983]

Ex	数据
RP 194	ESI+: 399, 401 NMR-DMSO-d ₆ : 0.37-0.43 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.57 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34-4.37 (1H, m), 6.18 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54-7.58 (2H, m), 7.98-7.99 (1H, m), 8.536-8.543 (1H, m), 10.34 (1H, s)
195	ESI+: 443, 445 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.13-4.18 (2H, m), 4.30 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.64-6.66 (1H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 2.4, 0.7 Hz), 8.54-8.55 (1H, m), 10.38 (1H, s)
RP 196	ESI+: 376 NMR-DMSO-d ₆ : 0.36-0.44 (3H, m), 0.82-0.85 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.30-4.37 (2H, m), 6.18 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 9.16 (1H, dd, J = 2.1, 0.9 Hz), 10.64 (1H, s)
197	ESI+: 420 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.37 (3H, m), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 9.16-9.17 (1H, m), 10.69 (1H, s)
RP 198	ESI+: 375
RP 199	ESI+: 373 NMR-DMSO-d ₆ : 0.18-0.22 (1H, m), 0.39-0.46 (2H, m), 0.61-0.63 (1H, m), 4.14 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.58 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.47 (2H, brs), 6.82 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.81 (2H, s), 9.05 (1H, s)
RP 200	ESI+: 415 NMR-DMSO-d ₆ : 2.89-2.95 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.45 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.60-4.72 (4H, m), 4.79-4.83 (1H, m), 6.28 (2H, brs), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.32-7.37 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 9.02 (2H, s), 9.14 (1H, s) 从参比例 15a 制备的化合物
RP 201	ESI+: 452 NMR-DMSO-d ₆ : 2.11 (3H, s), 2.87-2.94 (1H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.44 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.59-4.71 (4H, m), 4.79 (1H, dd, J = 1.9, 10.7 Hz), 6.29 (2H, brs), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.32-7.37 (4H, m), 7.44 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.95-7.96 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.3 Hz) 从参比例 15a 制备的化合物

[0984]

Ex	数据
RP 202	ESI+: 415 NMR-DMSO-d ₆ : 3.31-3.39 (1H, m), 3.57 (1H, brd, J = 13.5 Hz), 4.10-4.17 (2H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 4.48 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.53 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.46-7.53 (4H, m), 8.98 (2H, s), 9.13 (1H, s) 从参比例 15b 制备的化合物
RP 203	ESI+: 452 NMR-DMSO-d ₆ : 2.10 (3H, s), 3.31-3.38 (1H, m), 3.56 (1H, brd, J = 13.8 Hz), 4.10-4.15 (2H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.47 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.53 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.33-7.51 (6H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.3 Hz) 从参比例 15b 制备的化合物
RP 204	ESI+: 379 NMR-DMSO-d ₆ : 0.11-0.24 (2H, m), 0.43-0.58 (2H, m), 1.00-1.08 (1H, m), 1.48-1.54 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 4.19 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.34 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.54-4.70 (4H, m), 6.24 (2H, brs), 6.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 9.02 (2H, s), 9.14 (1H, s) 从参比例 16a 制备的化合物
RP 205	ESI+: 416 NMR-DMSO-d ₆ : 0.11-0.24 (2H, m), 0.43-0.58 (2H, m), 0.98-1.08 (1H, m), 1.46-1.52 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.11 (3H, s), 4.19 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.33 (1H, d, J = 6.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.51 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.58-4.63 (2H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 6.25 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.9, 2.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.2 Hz) 从参比例 16a 制备的化合物
RP 206	ESI+: 359
RP 207	ESI+: 379 NMR-DMSO-d ₆ : 0.24-0.33 (2H, m), 0.44-0.50 (1H, m), 0.56-0.62 (1H, m), 1.09-1.19 (1H, m), 1.69-1.75 (1H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 4.05-4.12 (2H, m), 4.15-4.18 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.30 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.43 (2H, brs), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 8.99 (2H, s), 9.13 (1H, s) 从参比例 16b 制备的化合物
RP 208	ESI+: 359
RP 209	ESI+: 364 NMR-DMSO-d ₆ : 1.80-1.95 (2H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.94-3.04 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 4.15-4.23 (2H, m), 4.47-4.54 (2H, m), 4.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.40 (2H, brs), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, s), 7.44-7.50 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.73 (1H, s)

[0985]

Ex	数据
RP 210	ESI+: 414
RP 211	ESI+: 414
RP 212	ESI+: 432
RP 213	ESI+: 361
RP 214	ESI+: 323, 325
RP 215	ESI+: 323 NMR-DMSO-d ₆ : 0.20-0.24 (1H, m), 0.42-0.54 (2H, m), 0.95-0.98 (1H, m), 3.51 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.73 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.84 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.97 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 1.8, 11.6 Hz), 5.69 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 8.99 (2H, s), 9.12 (1H, s)
RP 216	ESI+: 359, 361
RP 217	ESI+: 337, 339
218	ESI+: 429, 431 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 0.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 2.4, 0.7 Hz), 10.52 (1H, s) 熔点: 165 °C (差示扫描量热法开始温度, 加热速率: 10 °C/分钟, 在 50 mL/分钟的 N ₂ 流下) 具有于约 5.7, 9.6, 11.4, 12.3, 13.7, 15.7, 15.9 和 25.0 的 2θ 角(°)所显示的粉末 X 射线衍射图的特征峰的晶体。 这是与实施例 228b 相同的化合物。
219	ESI+: 473, 475 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.4, 0.3 Hz), 8.29-8.32 (1H, m), 8.82-8.85 (1H, m), 10.52 (1H, s)
220	ESI+: 426 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.28-4.33 (2H, m), 4.35 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.32 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.4 Hz), 10.35 (1H, s) 这是与实施例 229b 相同的化合物。

[0986]

Ex	数据
221	ESI+: 413 NMR-CDCl ₃ : 0.42-0.55 (2H, m), 0.74-0.82 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.23-1.30 (1H, m), 1.33 (3H, s), 4.45 (br s), 4.46 (1H, d, J=8.0Hz), 4.57 (1H, d, J=8.0Hz), 6.81 (1H, d, J=8.8Hz), 7.45 (1H, d, J=2.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.20-8.24 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m), 9.69 (1H, bs)
222	ESI+: 397 NMR-CDCl ₃ : 0.41-0.55 (2H, m), 0.73-0.82 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.23-1.30 (1H, m), 1.33 (3H, s), 4.45 (br s), 4.46 (1H, d, J = 8.0Hz), 4.57 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 7.52-7.63 (2H, m), 8.28-8.33 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 2.8Hz), 9.67 (1H, bs)
223	ESI+: 410 NMR-DMSO-d ₆ : 0.23-0.32 (1H, m), 0.49-0.57 (1H, m), 0.59-0.68 (1H, m), 1.07-1.16 (1H, m), 1.11 (3H, s), 1.27 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.26 (1H, d, J=8.0Hz), 4.37 (1H, d, J=8.0Hz), 6.09 (2H, bs), 6.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.53 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.61 (1H, d, J=2.6Hz), 8.38 (1H, d, J=1.3Hz), 8.86 (1H, d, J=1.3Hz), 10.29 (1H, s) 这是与实施例 230 相同的化合物。
224	ESI+: 430 NMR-DMSO-d ₆ : 0.24-0.32 (1H, m), 0.50-0.58 (1H, m), 0.60-0.68 (1H, m), 1.08-1.16 (1H, m), 1.12 (3H, s), 1.27 (3H, s), 4.27 (1H, d, J=8.0Hz), 4.38 (1H, d, J=8.0Hz), 6.11(2H, bs), 6.69 (1H, d, J=8.7Hz), 7.24 (1H, t, J=53.9 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.65 (1H, d, J=2.6Hz), 9.06 (1H, s), 9.34-9.37 (1H, m), 10.71(1H, s) 这是实施例 231 的游离形式。
RP 225a	ESI+: 337, 339 HPLC 保留时间: 4.5 分钟 (CHIRALCEL OD-RH, MeCN:20 mM KH ₂ PO ₄ 水溶液=80:20; 流速 1.0 ml/分钟, 通过 254nm 的 UV 吸收检测, 对映异构体对的第 2 个峰)
RP 225b	ESI+: 337, 339 HPLC 保留时间: 2.4 分钟 (CHIRALCEL OD-RH, MeCN:20mM KH ₂ PO ₄ 水溶液=80:20; 流速 1.0 ml/分钟, 通过 254nm 的 UV 吸收检测, 对映异构体对的第 1 个峰)
RP 226	ESI+: 353, 355
227	ESI+: 426
228a	ESI+: 429, 431 超临界流体色谱法保留时间: 5.23 分钟: (洗脱液: 超临界 CO ₂ / (具有 0.1%二乙胺的 EtOH) = 60:40; 柱: CHIRALCEL OD-H 柱(10 x 250 mm); 流速 10 mL/分钟; 柱温: 40 °C, 对映异构体对的第 1 个峰)
228b	ESI+: 429, 431 超临界流体色谱法保留时间: 8.16 分钟 (洗脱液: 超临界 CO ₂ / (具有 0.1%二乙胺的 EtOH) = 60:40; 柱: CHIRALCEL OD-H 柱(10 x 250 mm); 流速 10 mL/分钟; 柱温: 40 °C, 对映异构体对的第 2 个峰) 这是与实施例 218 相同的化合物。

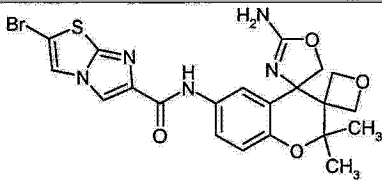
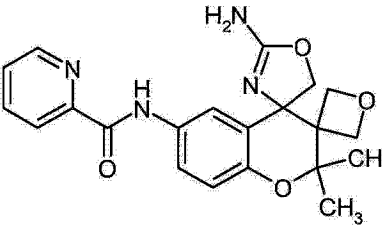
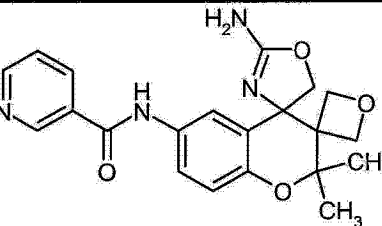
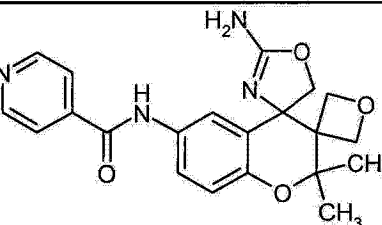
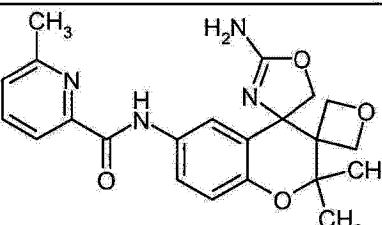
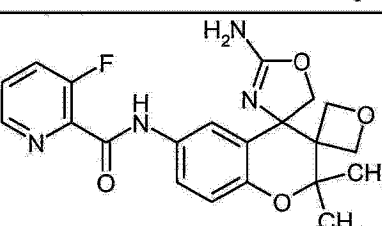
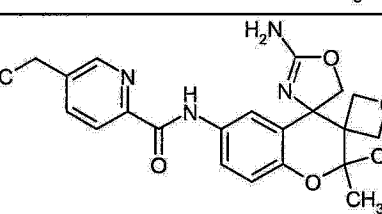
[0987]

Ex	数据
229a	ESI+: 426 超临界流体色谱法保留时间: 5.94 分钟 (洗脱液: 超临界 CO ₂ /EtOH = 60:40; 柱: CHIRALCEL OD-H 柱(4.6 x 250 mm); 流速 3 mL/分钟; 柱温: 40 °C, 对映异构体对的第 2 个峰)
229b	ESI+: 426 超临界流体色谱法保留时间: 3.58 分钟 (洗脱液: 超临界 CO ₂ /EtOH = 60:40; 柱: CHIRALCEL OD-H 柱(4.6 x 250 mm); 流速 3 mL/分钟; 柱温: 40 °C, 对映异构体对的第 1 个峰) 这是与实施例 220 相同的化合物。
230	ESI+: 410 NMR-DMSO-d ₆ : 0.23-0.32 (1H, m), 0.49-0.57 (1H, m), 0.59-0.68 (1H, m), 1.07-1.16 (1H, m), 1.11 (3H, s), 1.27 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.10 (2H, bs), 6.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.86 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.29 (1H, s) 熔点: 191 °C (差示扫描量热法开始温度, 加热速率: 10 °C/分钟, 在 50 mL/分钟的 N ₂ 流下) 具有于约 5.0, 7.9, 8.0, 8.8, 12.6, 15.2, 16.3, 17.7 和 20.2 的 2θ 角(°)所显示的粉末 X 射线衍射图的特征峰的晶体。 这是与实施例 223 相同的化合物。
231	ESI+: 430 NMR-DMSO-d ₆ : 0.54-0.66 (1H, m), 0.76-0.92 (2H, m), 0.94-1.05 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.30 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=8.9Hz), 7.26 (1H, t, J=53.9Hz), 7.90 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.98 (1H, d, J=2.4Hz), 9.02-9.21 (2H, m), 9.37-9.41 (1H, m), 9.57 (1H, bs), 10.55 (1H, s), 10.98 (1H, s) 熔点: 254 °C (差示扫描量热法开始温度, 加热速率: 10 °C/分钟, 在 50 mL/分钟的 N ₂ 流下) 具有于约 4.8, 6.5, 8.4, 12.8, 16.0, 17.4, 23.4, 26.6 和 27.6 的 2θ 角(°)所显示的粉末 X 射线衍射图的特征峰的晶体。 这是实施例 224 的盐酸盐。

[0988] 下表中所示的化合物可以与上述制备例 70 和参比例 19 或实施例 27 的方法相同的方式使用 (6' - 氨基二螺 [环丙烷 -1,3' - 色烯 -4' ,4'' -[1,3] 噁唑]-2'' - 基) 氨基甲酸叔 - 丁酯或 (6' - 氨基 -2' ,2' - 二甲基二螺 [1,3- 噁唑 -4,4' - 色烯 -3' ,3'' - 氧杂环丁烷]-2- 基) 氨基甲酸叔 - 丁酯作为起始材料制备。化合物的结构及制备方法显示于下 [表 .6] 中。

[0989] [表 .6]

[0990]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P1		R70	E27
P2		R70	E27
P3		R70	E27
P4		R70	E27
P5		R70	E27
P6		R70	E27
P7		R70	E27

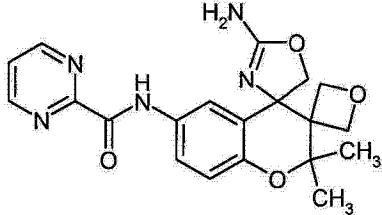
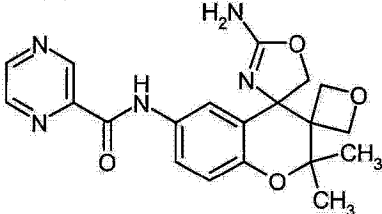
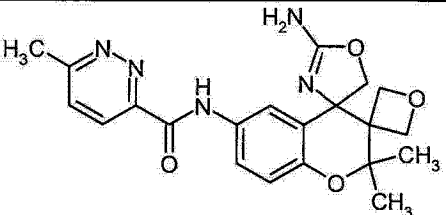
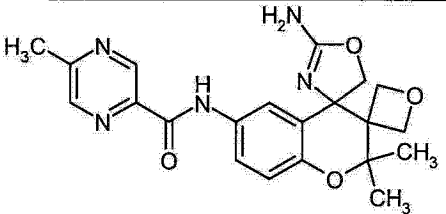
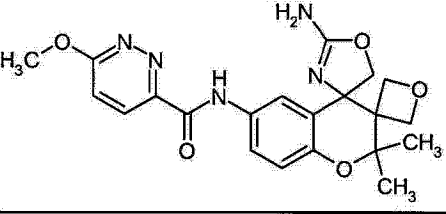
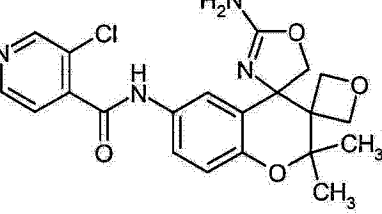
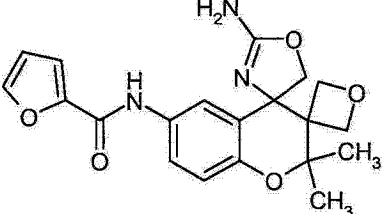
[0991]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P8		R70	E27
P9		R70	E27
P10		R70	E27
P11		R70	E27
P12		R70	E27
P13		R70	E27
P14		R70	E27
P15		R70	E27

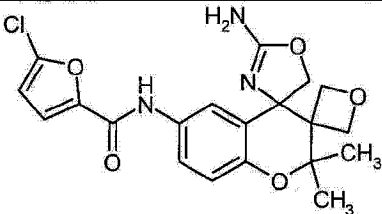
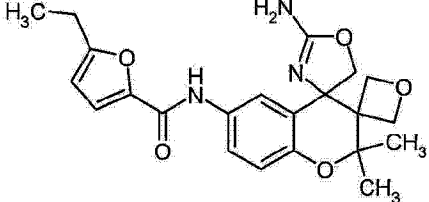
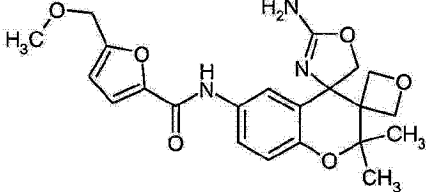
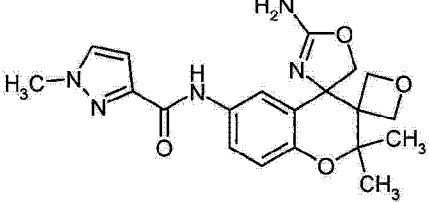
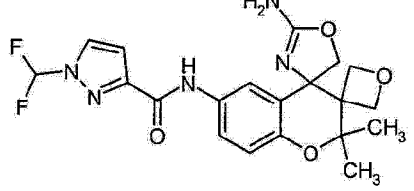
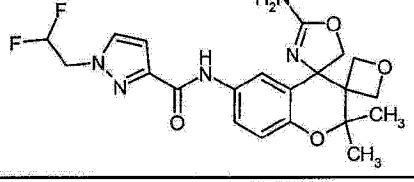
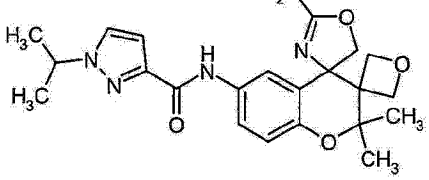
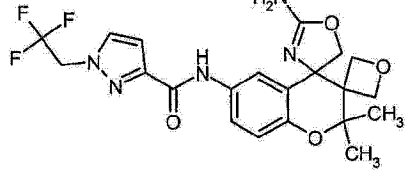
[0992]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P16		R70	E27
P17		R70	E27
P18		R70	E27
P19		R70	E27
P20		R70	E27
P21		R70	E27
P22		R70	E27
P23		R70	E27

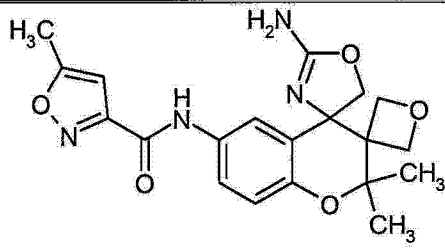
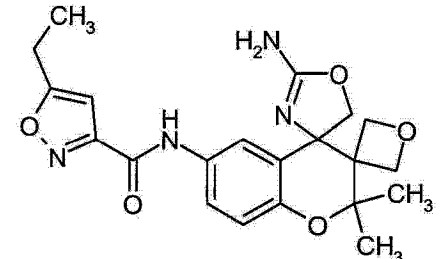
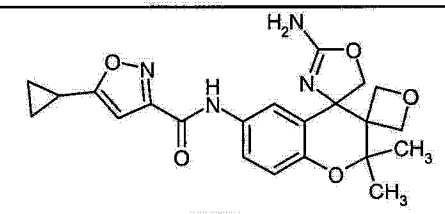
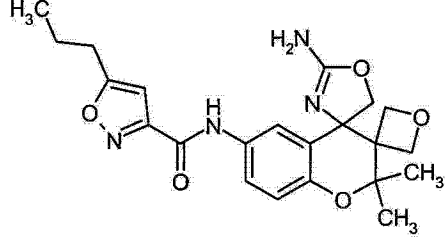
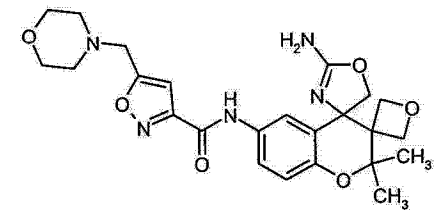
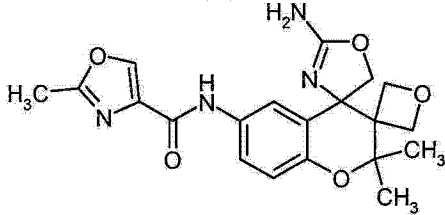
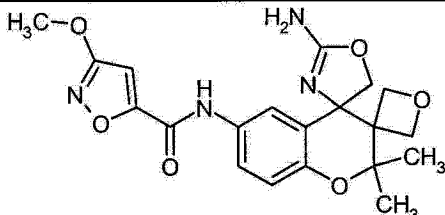
[0993]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P24		R70	E27
P25		R70	E27
P26		R70	E27
P27		R70	E27
P28		R70	E27
P29		R70	E27
P30		R70	E27

[0994]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P31		R70	E27
P32		R70	E27
P33		R70	E27
P34		R70	E27
P35		R70	E27
P36		R70	E27
P37		R70	E27
P38		R70	E27

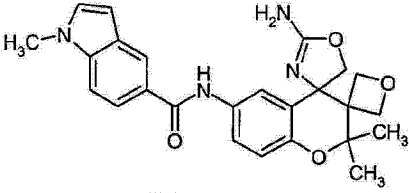
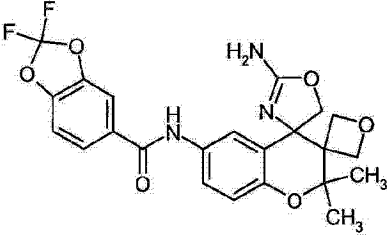
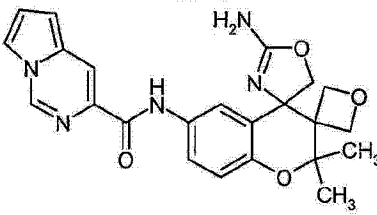
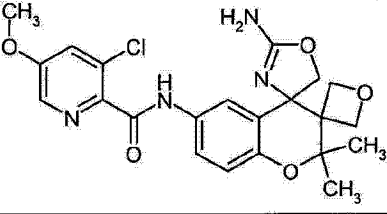
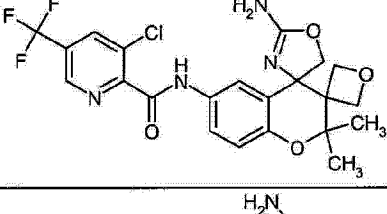
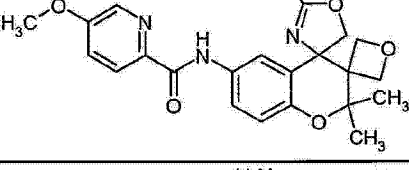
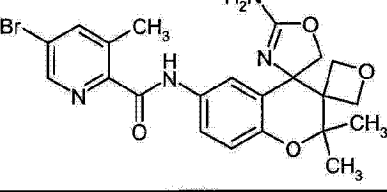
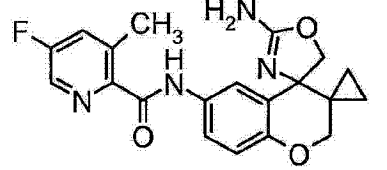
[0995]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P47		R70	E27
P48		R70	E27
P49		R70	E27
P50		R70	E27
P51		R70	E27
P52		R70	E27
P53		R70	E27

[0997]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P54		R70	E27
P55		R70	E27
P56		R70	E27
P57		R70	E27
P58		R70	E27
P59		R70	E27
P60		R70	E27

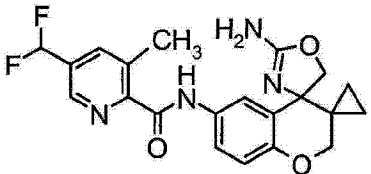
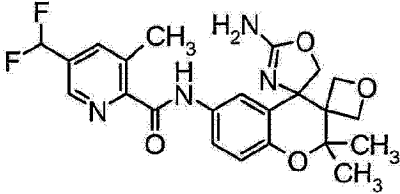
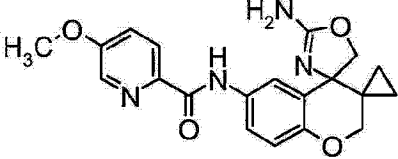
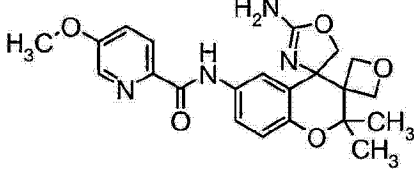
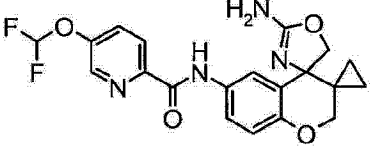
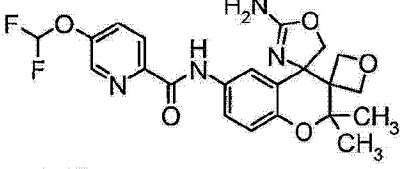
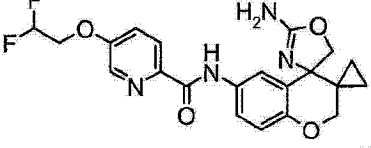
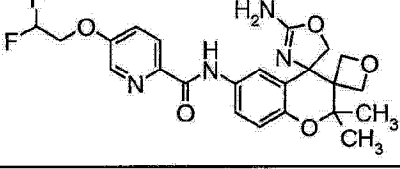
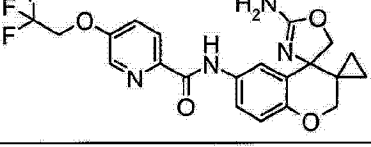
[0998]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P61		R70	E27
P62		R70	E27
P63		R70	E27
P64		R70	E27
P65		R70	E27
P66		R70	E27
P67		R70	E27
P68		R70	E27

[0999]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P69		R70	E27
P70		R70	E27
P71		R70	E27
P72		R70	E27
P73		R70	E27
P74		R70	E27
P75		R70	E27
P76		R70	E27
P77		R70	E27

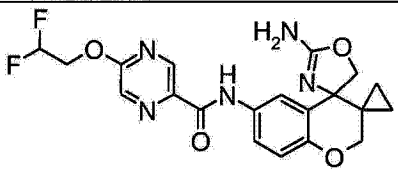
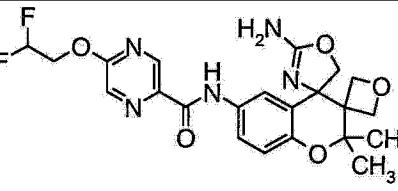
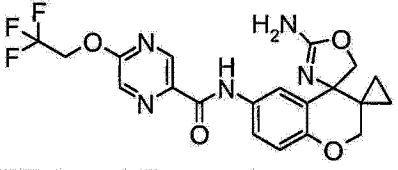
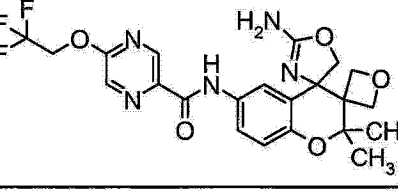
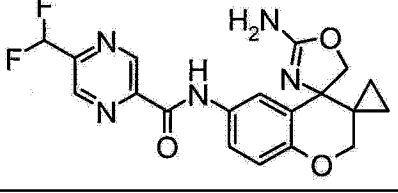
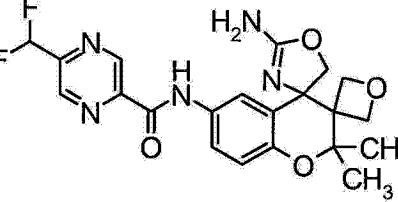
[1000]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P78		R70	E27
P79		R70	E27
P80		R70	E27
P81		R70	E27
P82		R70	E27
P83		R70	E27
P84		R70	E27
P85		R70	E27
P86		R70	E27

[1001]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P87		R70	E27
P88		R70	E27
P89		R70	E27
P90		R70	E27
P91		R70	E27
P92		R70	E27
P93		R70	E27
P94		R70	E27

[1002]

No.	结构	第 1 步骤	第 2 步骤
P95		R70	E27
P96		R70	E27
P97		R70	E27
P98		R70	E27
P99		R70	E27
P100		R70	E27

[1003] 本说明书中所引用的所有参考的教导以其全文引用的方式并入本文中。

[1004] 产业利用性

[1005] 式 (I) 的化合物或其盐具有贝他 - 分泌酶抑制活性, 且因此可用作供预防或治疗与 β - 分泌酶活性、 β - 淀粉样蛋白前体蛋白的 β - 分泌酶点位的水解、和 / 或 β - 淀粉样蛋白累积有关和 / 或介导的疾病或病症 (诸如青光眼、MCI (轻度认知障碍) 或阿尔茨海默病, 尤其是阿尔茨海默病) 等的药物。

[0001]

序列表

<110> 科门蒂斯公司

<120> 色满化合物

<130> 322732001001

<150> PCT/US2013/043016

<151> 2013-05-29

<150> US 61/653, 321

<151> 2012-05-30

<150> US 61/782, 038

<151> 2013-03-14

<160> 3

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 荧光底物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10).. (10)

<223> 2,4-二硝基苯基-L-赖氨酸

<220>

<221> 结合

<222> (1).. (1)

<223> 氨基末端用(7-甲氧基香豆素-4-基)乙酰基(MCA)衍生化

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> 酰胺化

[0002]

<400> 1

Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Lys
1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> SEQ ID NO:1 的肽部分

<400> 2

Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Lys
1 5 10

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TruPoint BACE1 底物

<220>

<221> 结合

<222> (1).. (1)

<223> 氨基末端与荧光销整合剂偶合

<220>

<221> 结合

<222> (10).. (10)

<223> 羧基末端与销荧光的淬灭剂(QSY7)偶合

<400> 3

Cys Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Lys
1 5 10

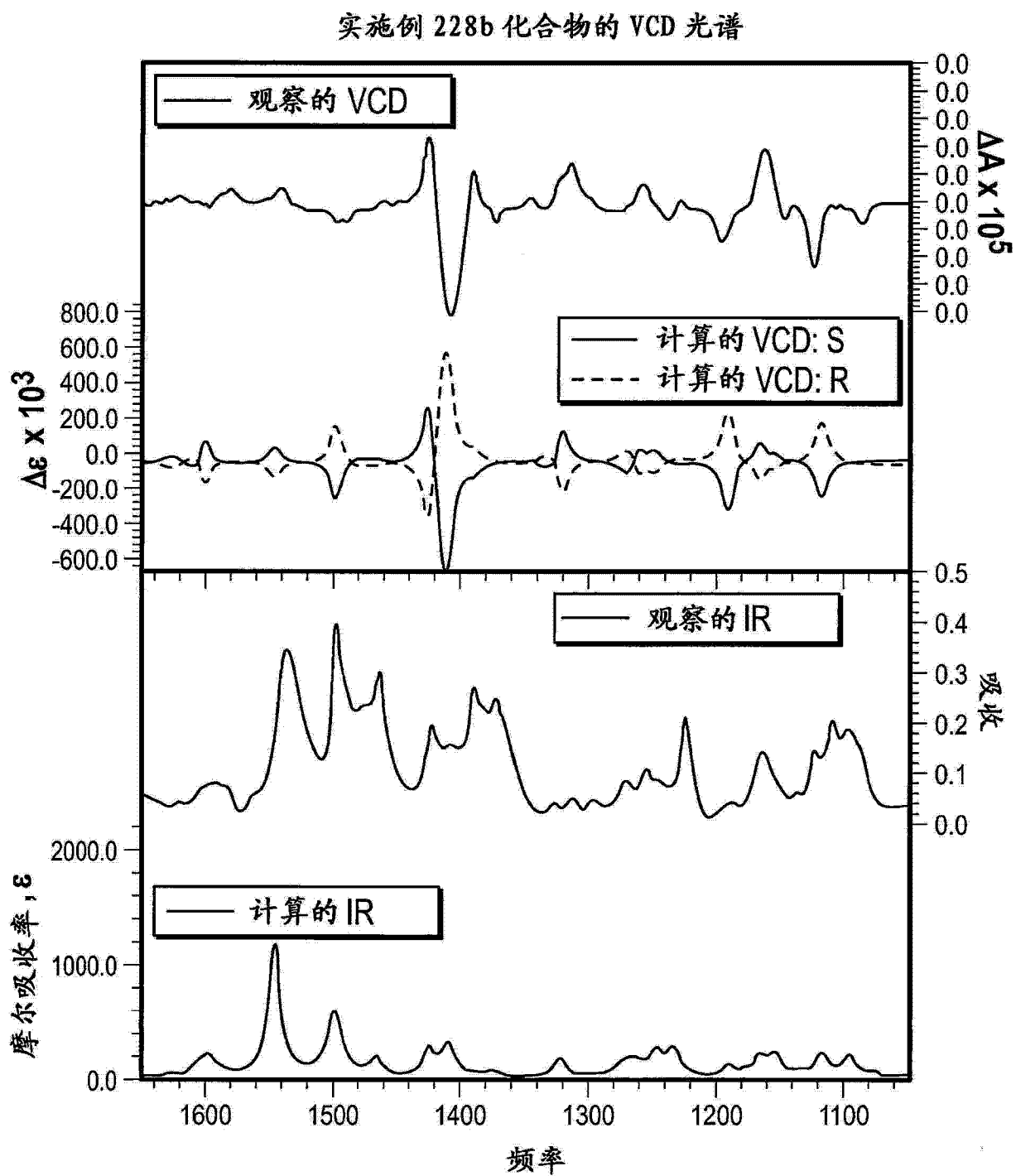


图 1

实施例 229b 化合物的 VCD 光谱

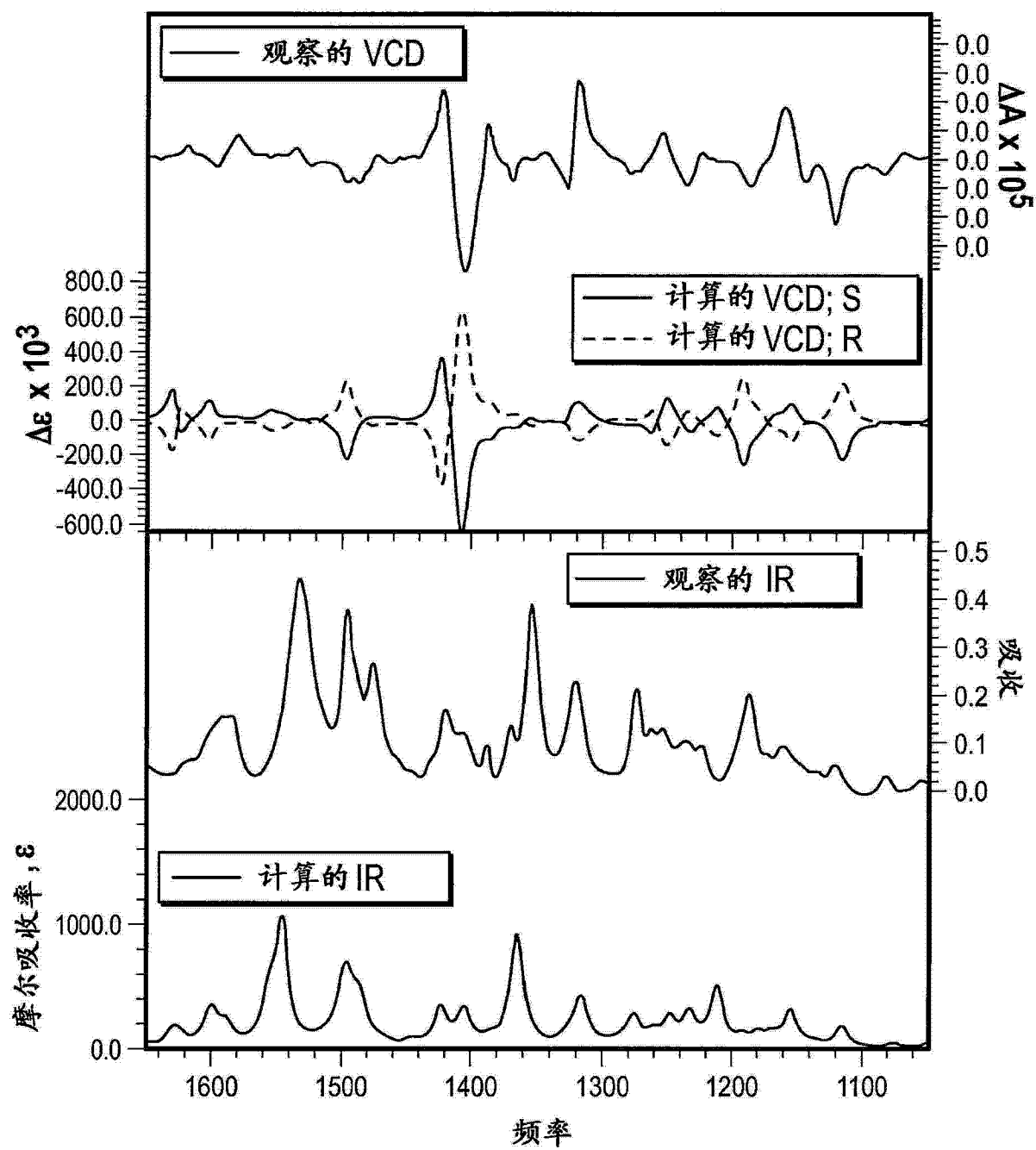


图 2

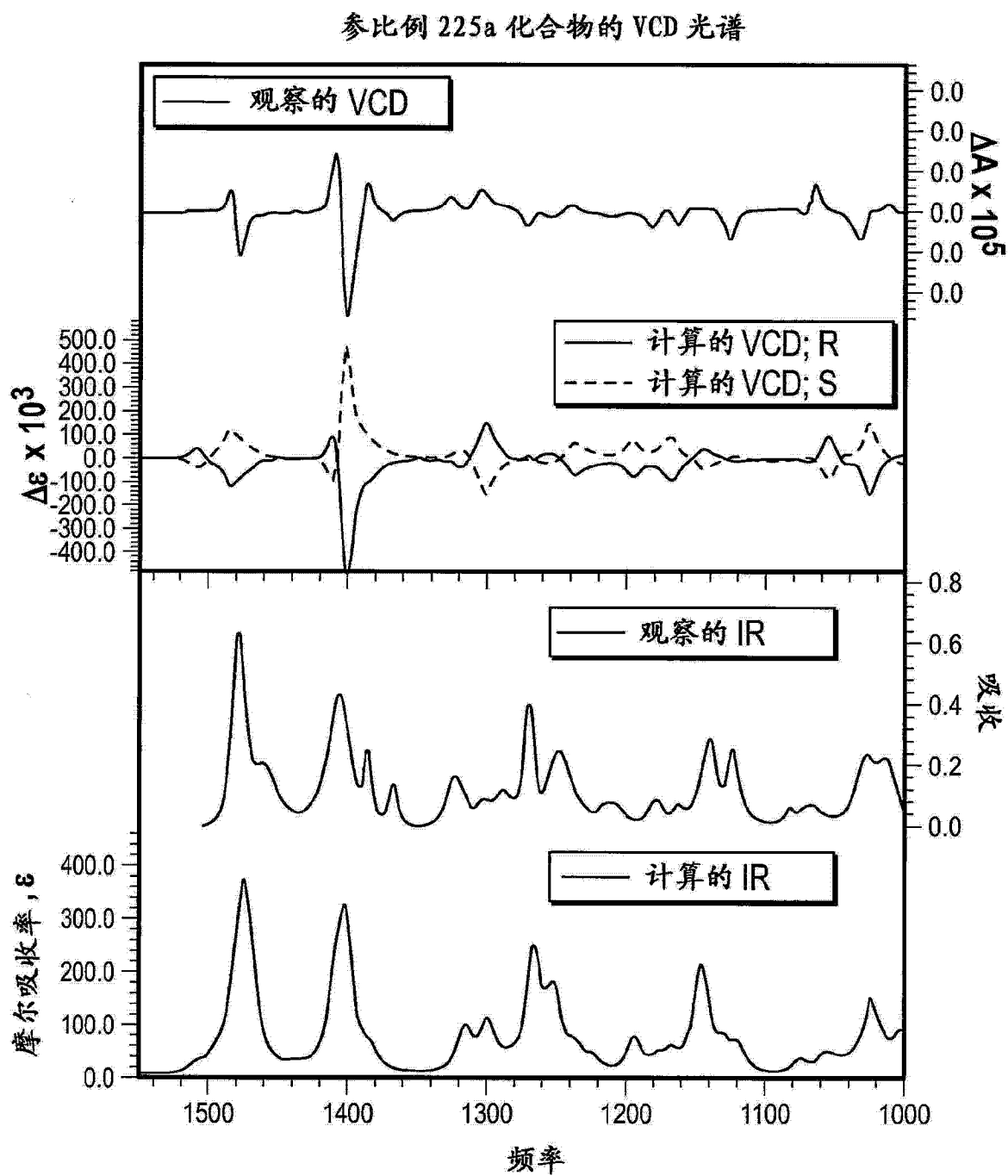


图 3