



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110267966 A

(43)申请公布日 2019.09.20

(21)申请号 201780077719.7

(22)申请日 2017.10.18

(30)优先权数据

62/409,761 2016.10.18 US

62/409,772 2016.10.18 US

62/409,767 2016.10.18 US

62/409,764 2016.10.18 US

62/409,774 2016.10.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.06.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/057277 2017.10.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/075699 EN 2018.04.26

(71)申请人 萨奇治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 F.G.萨利图罗 A.J.罗比乔德

G.马蒂内兹博特拉 B.L.哈里森

A.格里芬 D.拉

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.

C07J 9/00(2006.01)

A61K 31/575(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

权利要求书22页 说明书295页

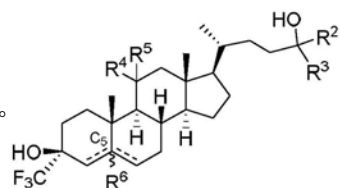
(54)发明名称

氧甾醇及其使用方法

(57)摘要

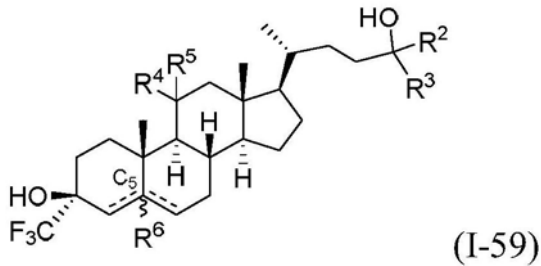
提供了根据式(I)的化合物,及其药学上可接受的盐和药物组合物;其中R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶如本文所定义。预期本发明的化合物可用于预防和

治疗多种病症。



(I)

1. 式 (I-59) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

R^2 和 R^3 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的碳环基、或取代或未取代的杂环基, 或

R^2 和 R^3 , 与它们连接的碳原子一起形成取代或未取代的3-8元环;

R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素或 $-OR^C$, 其中 R^C 为氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基, 或

R^4 和 R^5 , 与它们连接的碳原子一起形成氧代基;

R^6 不存在或为氢; 且

=====表示单键或双键, 其中当=====之一为双键时, 另一个=====为单键; 当两个=====都为单键时, 则 R^6 为氢; 且当=====之一为双键时, R^6 不存在;

条件是不包括以下化合物:



2. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。

3. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为 C_1 - C_6 卤代烷基。

4. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 和 R^3 各自独立地为取代的 C_1 - C_6 烷基或氢。

5. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 和 R^3 各自独立地为未取代的 C_1 - C_6 烷基或氢。

6. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 和 R^3 各自独立地为 C_1 - C_6 卤代烷基或氢。

7. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、碳环基或杂环基。

8. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 和 R^3 各自独立地为 C_2 - C_6 烷基或氢。

9. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 和 R^3 各自独立地为异丙基或叔丁基或氢。

10. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 和 R^3 至少之一为 C_3 - C_6 烷基、碳环基或杂环基; 或 R^2 和 R^3 , 与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。

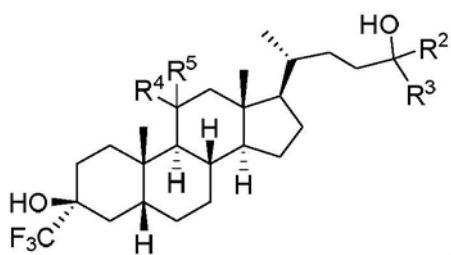
11. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为异丙基或叔丁基且 R^3 为甲基或氢。

12. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为取代的异丙基或取代的叔丁基且 R^3 为未取代的甲基或氢。

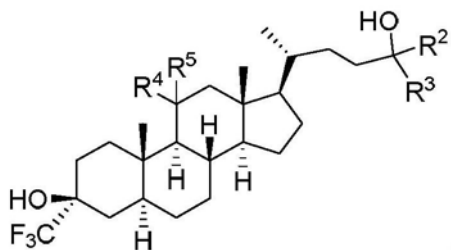
13. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为未取代的异丙基或未取代的叔丁基且 R^3 为未取代的甲基或氢。

14. 权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为叔丁基且 R^3 为氢。

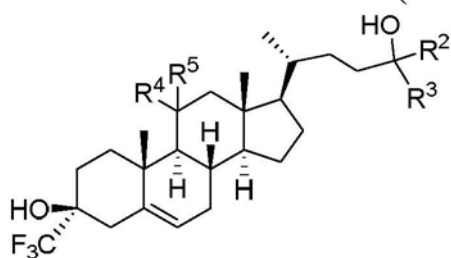
15. 权利要求1所述的化合物,其中R²为取代的叔丁基且R³为氢。
16. 权利要求1所述的化合物,其中R²为未取代的叔丁基且R³为氢。
17. 权利要求1所述的化合物,其中R²为三氟甲基且R³为氢。
18. 权利要求1所述的化合物,其中R²为三氟甲基且R³为甲基。
19. 权利要求1所述的化合物,其中R²为三氟甲基且R³为取代的甲基。
20. 权利要求1所述的化合物,其中R²为三氟甲基且R³为未取代的甲基。
21. 权利要求1所述的化合物,其中R²为甲基且R³为氢。
22. 权利要求1所述的化合物,其中R²为取代的甲基且R³为氢。
23. 权利要求1所述的化合物,其中R²为未取代的甲基且R³为氢。
24. 权利要求1所述的化合物,其中R⁴为-OH或卤代。
25. 权利要求1所述的化合物,其中R⁴和R⁵,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。
26. 权利要求1所述的化合物,其中R⁴为氢且R⁵为卤代。
27. 权利要求1所述的化合物,其中R⁴和R⁵为卤代。
28. 权利要求1所述的化合物,其中R⁴和R⁵为氢。
29. 权利要求1所述的化合物,其中R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成5-元环。
30. 权利要求1所述的化合物,其中R²为C₂-C₆烷基且R³为C₁-C₆烷基。
31. 权利要求1所述的化合物,其中R²为未取代的C₂-C₆烷基且R³为未取代的C₁-C₆烷基。
32. 权利要求1所述的化合物,其中R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成6-元环。
33. 权利要求1所述的化合物,其中R²为碳环基或杂环基且R³为氢。
34. 权利要求1所述的化合物,其中R²和R³为氢。
35. 权利要求1所述的化合物,其中R²为异丙基且R³为氢。
36. 权利要求1所述的化合物,其中R²为取代的异丙基且R³为氢。
37. 权利要求1所述的化合物,其中R²为取代的异丙基且R³为氢。
38. 权利要求1所述的化合物,其中R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成3-8元碳环或杂环。
39. 权利要求33所述的化合物,其中所述碳环或杂环取代有1或2个卤素或烷基基团。
40. 权利要求1所述的化合物,其中R²为环丁基且R³为氢。
41. 权利要求1所述的化合物,其中R²为四氢吡喃基且R³为氢。
42. 权利要求1所述的化合物,其中R²为取代的环丁基且R³为氢。
43. 权利要求1所述的化合物,其中R²为取代的四氢吡喃基且R³为氢。
44. 权利要求1所述的化合物,其中R²为未取代的环丁基且R³为氢。
45. 权利要求1所述的化合物,其中R²为未取代的四氢吡喃基且R³为氢。
46. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I-59)的化合物选自式(I-A59)、(I-B59)或(I-C59)的化合物:



(I-A59),

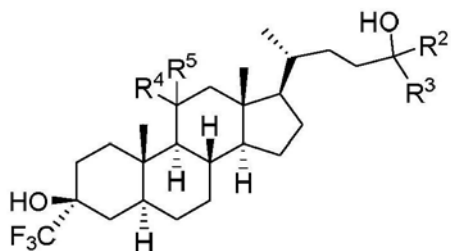


(I-B59), 或



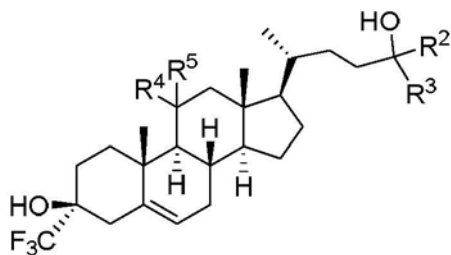
(I-C59)。

47. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I-59)的化合物选自式(I-B59)的化合物:



(I-B59)。

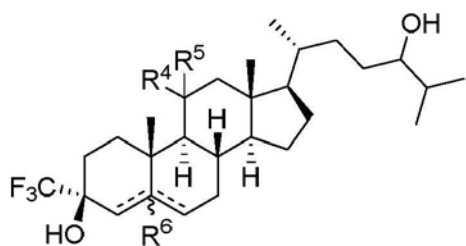
48. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I-59)的化合物选自式(I-C59)的化合物:



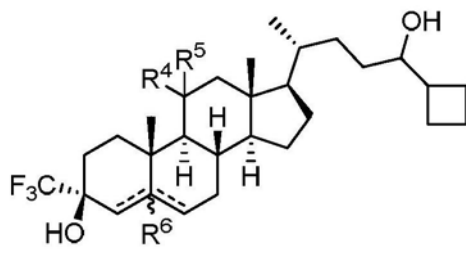
(I-C59)。

49. 权利要求1所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中至少一个为氢、 C_1 - C_6 烷基、碳环基或杂环基;或 R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。

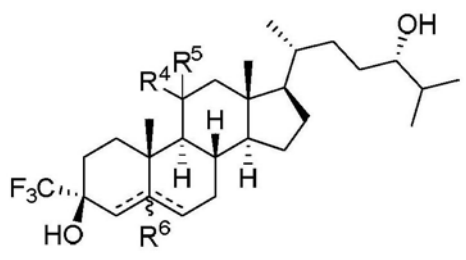
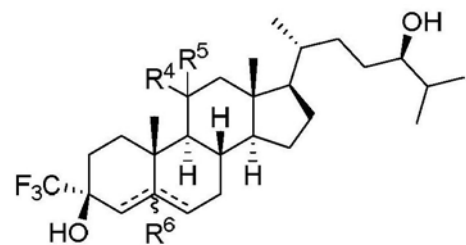
50. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)的化合物选自式(I-D59)的化合物:



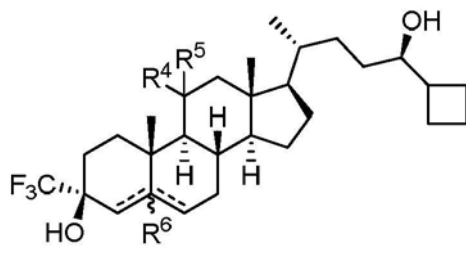
51. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I-59)的化合物选自式(I-E59)的化合物:

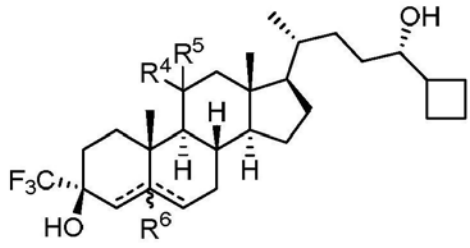


52. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I-59)的化合物选自式(I-D-i59)或(I-D-ii59)的化合物:

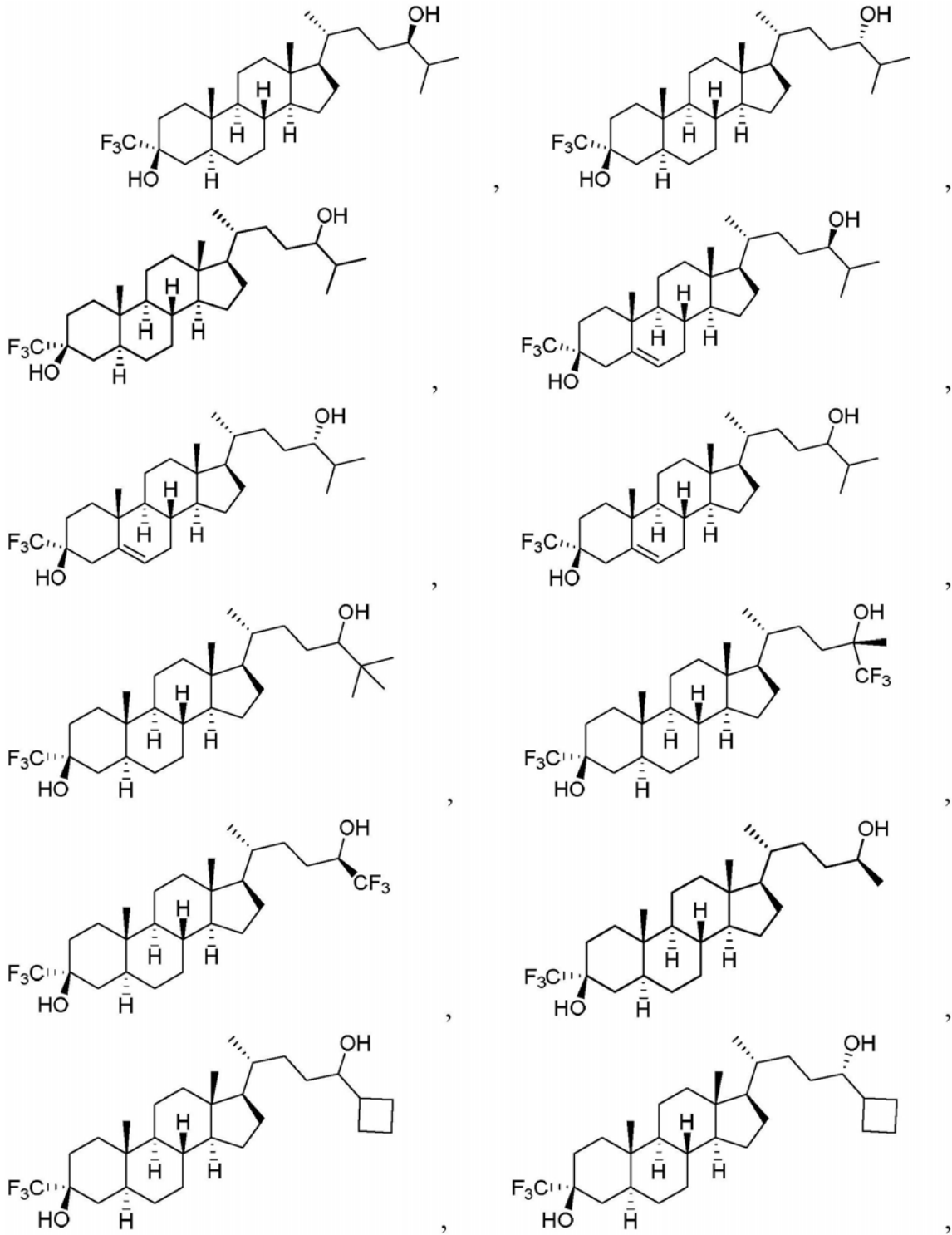


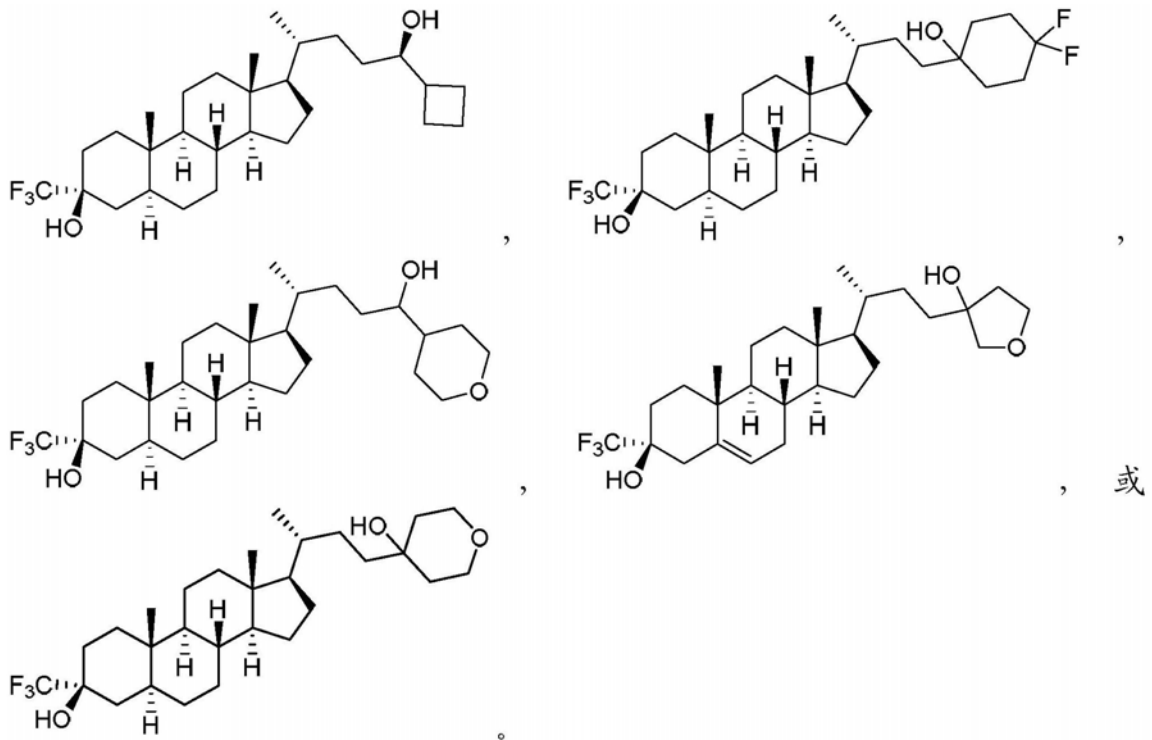
53. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I-59)的化合物选自式(I-E-i59)或(I-E-ii59)的化合物:





54. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:





55. 药物组合物,其包含权利要求1的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

56. 治疗或预防本文所述的疾病的方法,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求1的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

57. 根据权利要求56的方法,其中所述疾病为胃肠(GI)障碍、便秘、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、影响胃肠道的结构性障碍、肛门障碍、痔疮、内痔、外痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘、结肠息肉、癌症或结肠炎。

58. 根据权利要求56的方法,其中所述疾病为炎性肠病。

59. 根据权利要求56的方法,其中所述疾病为癌症、糖尿病或甾醇合成障碍。

60. 根据权利要求56的方法,其中所述疾病为代谢疾病。

61. 根据权利要求56的方法,其中所述疾病为自身免疫性疾病。

62. 根据权利要求56的方法,其中所述疾病为类风湿性关节炎、青少年特发性关节炎、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎和斑块状银屑病。

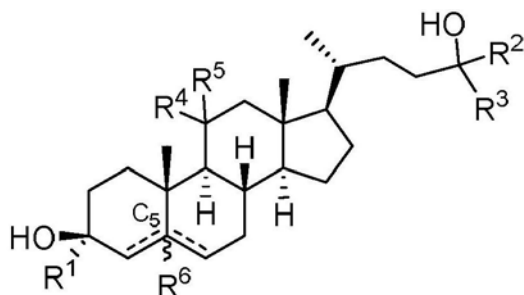
63. 治疗或预防CNS-相关的病症的方法,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求1的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

64. 根据权利要求63的方法,其中所述CNS-相关的病症为适应障碍、焦虑障碍(包括强迫性障碍、创伤后应激性疾病和社交恐惧症)、认知障碍(包括阿尔茨海默病和其它形式的痴呆)、分离性障碍、进食障碍、心境障碍(包括抑郁症(例如,产后抑郁症)、双相性精神障碍、心境恶劣障碍、自杀倾向)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感性障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、物质-相关的障碍、人格障碍(包括强迫型人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括与Shank家族蛋白(包括Shank3)的突变相关的那些障碍)、神经发育障碍(包括雷特综合征、复合型结节性硬化病)、多发性硬化、甾醇合成障碍、疼痛(包括急性和慢性疼痛)、继发于医学病症的脑病(包括肝性脑病和抗NMDA受体脑炎)、癫痫症(包括癫痫持续状态和

单基因形式的癫痫症,如Dravet病)、中风、外伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿病和帕金森病)、视力障碍、听力损失、或耳鸣。

65. 根据权利要求63的方法,其中所述疾病为甾醇合成障碍。

66. 式(I-66)的化合物:



(I-66)

或其药学上可接受的盐,其中:

R¹为取代或未取代的C₁-C₆烷基;

R²为取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

R³为氢、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、芳基、或取代或未取代的杂芳基;

R⁴和R⁵各自独立地为氢、卤素或-OR^C,其中R^C为氢或未取代或取代的C₁-C₃烷基,或

R⁴和R⁵,与它们连接的碳原子一起形成氧代基;

R⁶不存在或为氢;且

-----表示单键或双键,其中当-----之一为双键时,另一个-----为单键;当两个-----都为单键时,则R⁶为氢;且当-----之一为双键时,R⁶不存在。

67. 权利要求66所述的化合物,其中R¹为取代的C₁-C₆烷基。

68. 权利要求66所述的化合物,其中R¹为未取代的C₁-C₆烷基。

69. 权利要求66所述的化合物,其中R¹为-CH₃、-CF₃或-CH₂CH₃。

70. 权利要求66所述的化合物,其中R¹为-CH₂OR^A,其中R^A为取代或未取代的C₁-C₆烷基。

71. 权利要求66所述的化合物,其中R²为取代或未取代的芳基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的吡啶基、或取代或未取代的芳烷基。

72. 权利要求66所述的化合物,其中R²为取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、或取代或未取代的苄基。

73. 权利要求66所述的化合物,其中R³为氢或C₁-C₆烷基。

74. 权利要求66所述的化合物,其中R³为氢、未取代的C₁-C₆烷基或卤代烷基。

75. 权利要求66所述的化合物,其中R⁴为-OH或卤代。

76. 权利要求66所述的化合物,其中R⁴和R⁵,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。

77. 权利要求66所述的化合物,其中R⁴为氢且R⁵为卤代。

78. 权利要求66所述的化合物,其中R⁴和R⁵为卤代。

79. 权利要求66所述的化合物,其中R⁴和R⁵为氢。

80. 权利要求66所述的化合物,其中R²为取代或未取代的芳基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的苄

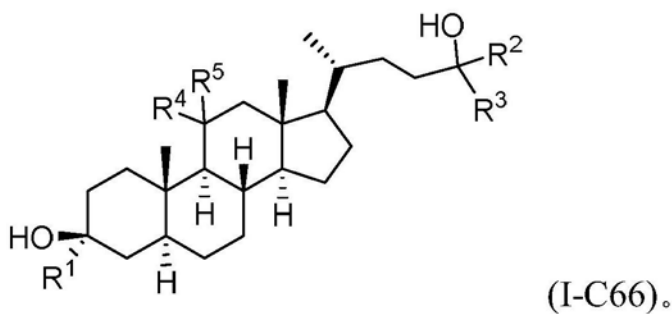
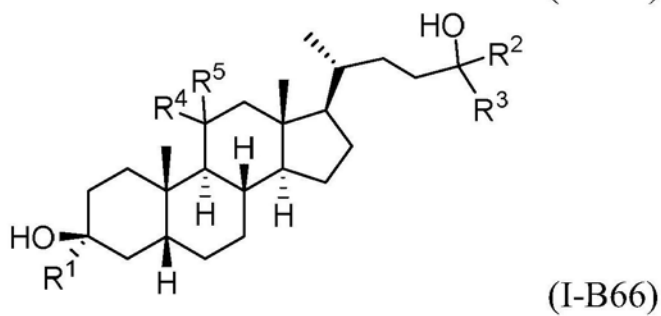
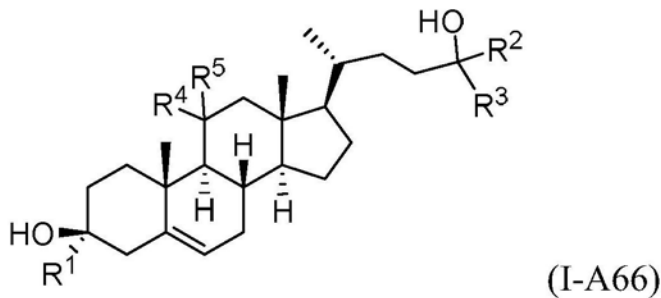
基、或杂芳烷基且R³为氢或未取代的C₁-C₆烷基、或C₁-C₆卤代烷基。

81. 权利要求66所述的化合物,其中R²为取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的苄基、或杂芳烷基且R³为氢、-CH₃或-CF₃。

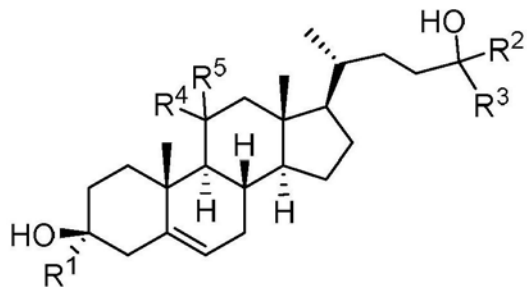
82. 权利要求66所述的化合物,其中R¹为C₁-C₆烷基、R²为取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的苄基、或杂芳烷基,且R³为氢、-CH₃或-CF₃。

83. 权利要求66所述的化合物,其中R¹为-CH₃或-CH₂CH₃,R²为未取代的苯基、未取代的吡啶基、或未取代的苄基,且R³为氢、-CH₃或-CF₃。

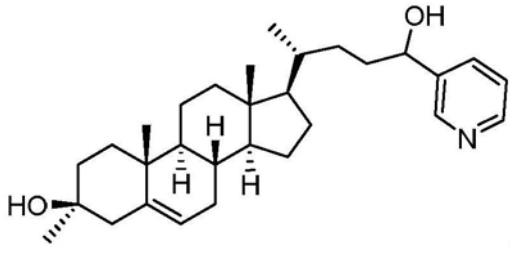
84. 权利要求66所述的化合物,其中所述式(I-66)的化合物选自式(I-A66)、(I-B66)或(I-C66)的化合物:

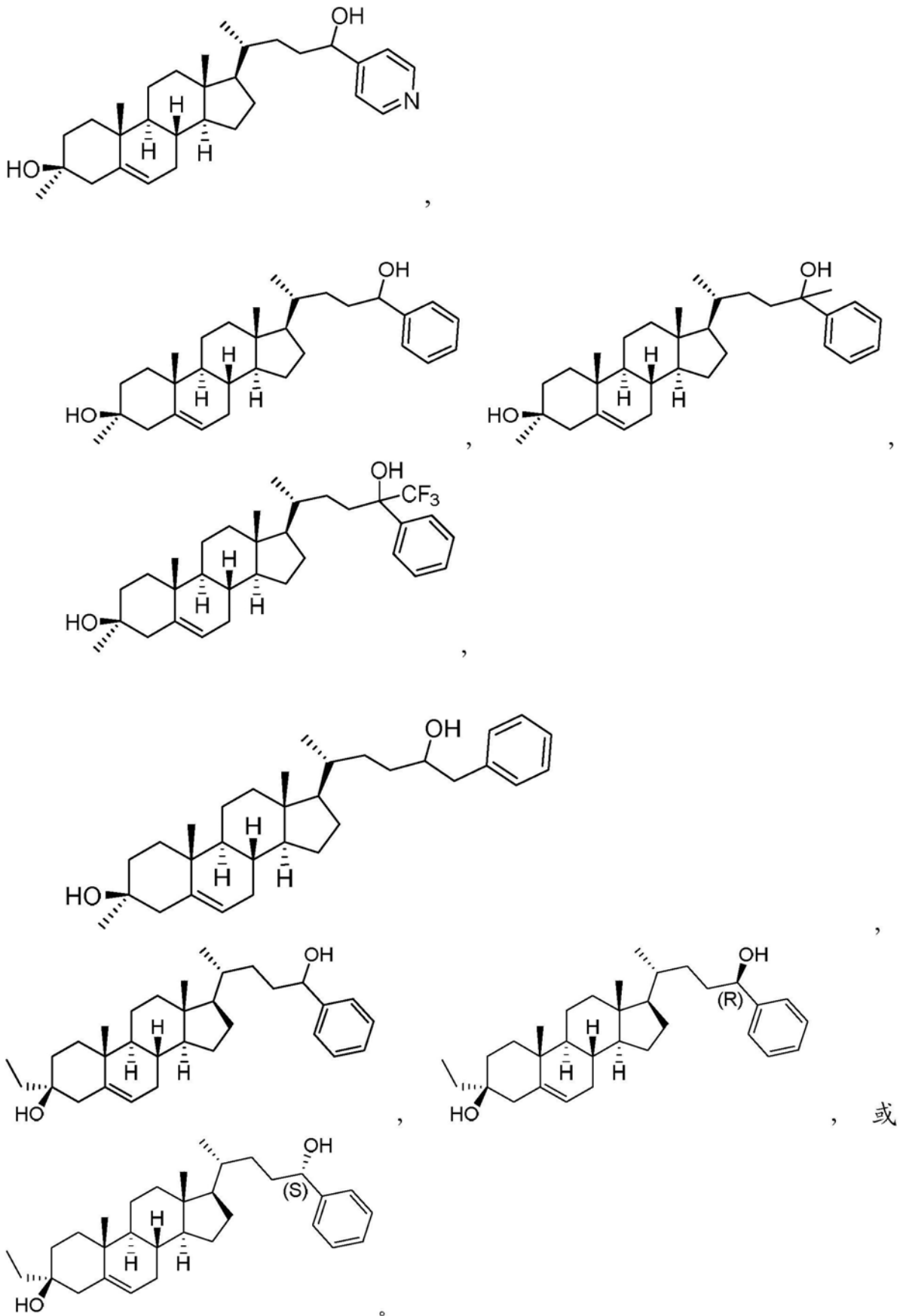


85. 权利要求66所述的化合物,其中所述式(I-66)的化合物选自式(I-A66)的化合物:



86. 权利要求66所述的化合物,其中所述化合物为:





87. 药物组合物,其包含权利要求66的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

88. 治疗或预防本文所述的疾病的方法, 包括向需要的受试者给药有效量的权利要求66的化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其药物组合物。

89. 根据权利要求88的方法, 其中所述疾病为胃肠 (GI) 障碍、便秘、肠易激综合征 (IBS)、炎性肠病 (IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、影响胃肠道的结构性障碍、肛门障碍、痔疮、内痔、外痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘、结肠息肉、癌症或结肠炎。

90. 根据权利要求88的方法, 其中所述疾病为炎性肠病。

91. 根据权利要求88的方法, 其中所述疾病为癌症、糖尿病或甾醇合成障碍。

92. 根据权利要求88的方法, 其中所述疾病为代谢疾病。

93. 根据权利要求88的方法, 其中所述疾病为自身免疫性疾病。

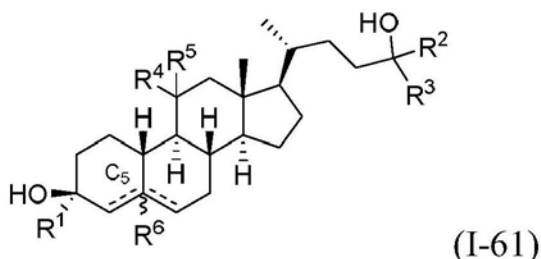
93. 根据权利要求88的方法, 其中所述疾病为类风湿性关节炎、青少年特发性关节炎、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎和斑块状银屑病。

94. 治疗或预防CNS-相关的病症的方法, 包括向需要的受试者给药有效量的权利要求66的化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其药物组合物。

95. 根据权利要求94的方法, 其中所述CNS-相关的病症为适应障碍、焦虑障碍 (包括强迫性障碍、创伤后应激性疾病和社交恐惧症)、认知障碍 (包括阿尔茨海默病和其它形式的痴呆)、分离性障碍、进食障碍、心境障碍 (包括抑郁症 (例如, 产后抑郁症)、双相性精神障碍、心境恶劣障碍、自杀倾向)、精神分裂症或其它精神病性障碍 (包括分裂情感性障碍)、睡眠障碍 (包括失眠)、物质-相关的障碍、人格障碍 (包括强迫型人格障碍)、自闭症谱系障碍 (包括与Shank家族蛋白 (包括Shank3) 的突变相关的那些障碍)、神经发育障碍 (包括雷特综合征、复合型结节性硬化病)、多发性硬化、甾醇合成障碍、疼痛 (包括急性和慢性疼痛)、继发于医学病症的脑病 (包括肝性脑病和抗NMDA受体脑炎)、癫痫症 (包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫症, 如Dravet病)、中风、外伤性脑损伤、运动障碍 (包括亨廷顿病和帕金森病)、视力障碍、听力损失、或耳鸣。

96. 根据权利要求88的方法, 其中所述疾病为甾醇合成障碍。

97. 式 (I-61) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 为氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基;

R^2 和 R^3 各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的碳环基、或取代或未取代的杂环基, 或

R^2 和 R^3 , 与它们连接的碳原子一起形成取代或未取代的 3-8 元环;

R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素或 $-OR^C$, 其中 R^C 为氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基, 或

R^4 和 R^5 , 与它们连接的碳原子一起形成氧代基;

R^6 不存在或为氢; 且

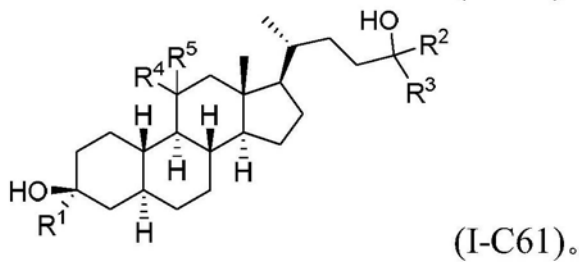
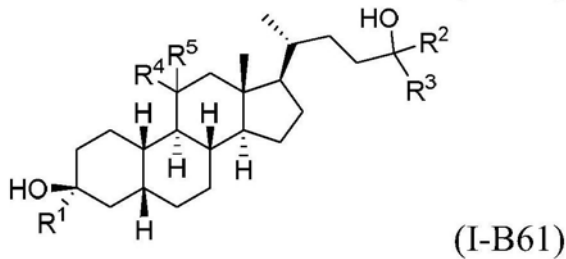
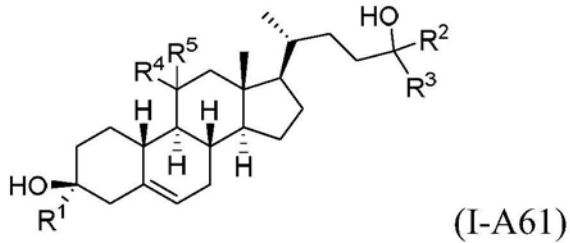
98. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为C₁-C₆烷基或氢。
99. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为C₂-C₆烷基或氢。
100. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的C₃-C₆烷基或氢。
101. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的甲基或取代或未取代的乙基。
102. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的甲基或取代或未取代的乙基。
103. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为三氟甲基。
104. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为-CH₂OR^A,其中R^A为C₁-C₆烷基。
105. 权利要求97所述的化合物,其中R²为氢或C₂-C₆烷基。
106. 权利要求97所述的化合物,其中R²为氢或取代或未取代的C₁-C₆烷基。
107. 权利要求97所述的化合物,其中R²为氢。
108. 权利要求97所述的化合物,其中R²为取代或未取代的异丙基。
109. 权利要求97所述的化合物,其中R²为取代或未取代的异丙基。
110. 权利要求97所述的化合物,其中R²为C₁-C₆卤代烷基。
111. 权利要求97所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为C₁-C₆烷基或氢。
112. 权利要求97所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基或氢。
113. 权利要求97所述的化合物,其中R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。
114. 权利要求97所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为氢或C₁-C₆烷基。
115. 权利要求97所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为氢或取代或未取代的C₁-C₆烷基。
116. 权利要求97所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为氢、C₃-C₆烷基或异丙基。
117. 权利要求97所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为氢、取代或未取代的C₃-C₆烷基、或取代或未取代的异丙基。
118. 权利要求97所述的化合物,其中R⁴为-OH或卤代。
119. 权利要求97所述的化合物,其中R⁴和R⁵,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。
120. 权利要求97所述的化合物,其中R⁴为氢且R⁵为卤代。
121. 权利要求97所述的化合物,其中R⁴和R⁵为卤代。
122. 权利要求97所述的化合物,其中R⁴和R⁵为氟。
123. 权利要求97所述的化合物,其中R⁴和R⁵为氢。
124. 权利要求97所述的化合物,其中R²和R³为氢。
125. 权利要求97所述的化合物,其中R²为C₁-C₆烷基且R³为C₂-C₆烷基。
126. 权利要求97所述的化合物,其中R²为取代或未取代的C₁-C₆烷基且R³为取代或未取代的C₂-C₆烷基。
127. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的乙基且R²和R³为取代或未取代的甲基。
128. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的乙基且R²和R³为取代或未取代的甲基。
129. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为乙基,R²为异丙基,且R³为氢。
130. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的乙基,R²为取代或未取代的异

丙基,且R³为氢。

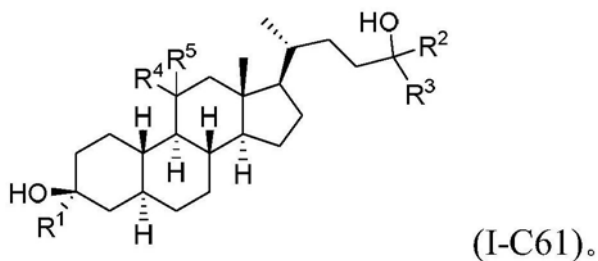
131. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为乙基,R²为异丙基,且R³为甲基。

132. 权利要求97所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的乙基,R²为取代或未取代的异丙基,且R³为取代或未取代的甲基。

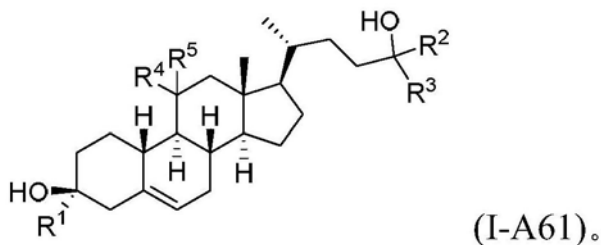
133. 权利要求97所述的化合物,其中所述式(I-61)的化合物为式(I-A61)、(I-B61)或(I-C61)的化合物:



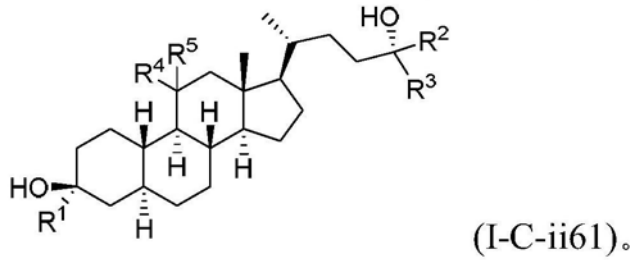
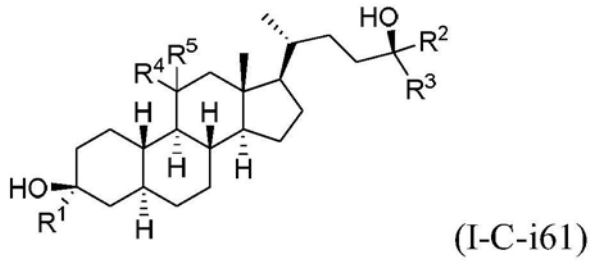
134. 权利要求97所述的化合物,其中所述式(I-61)的化合物选自式(I-C61)的化合物:



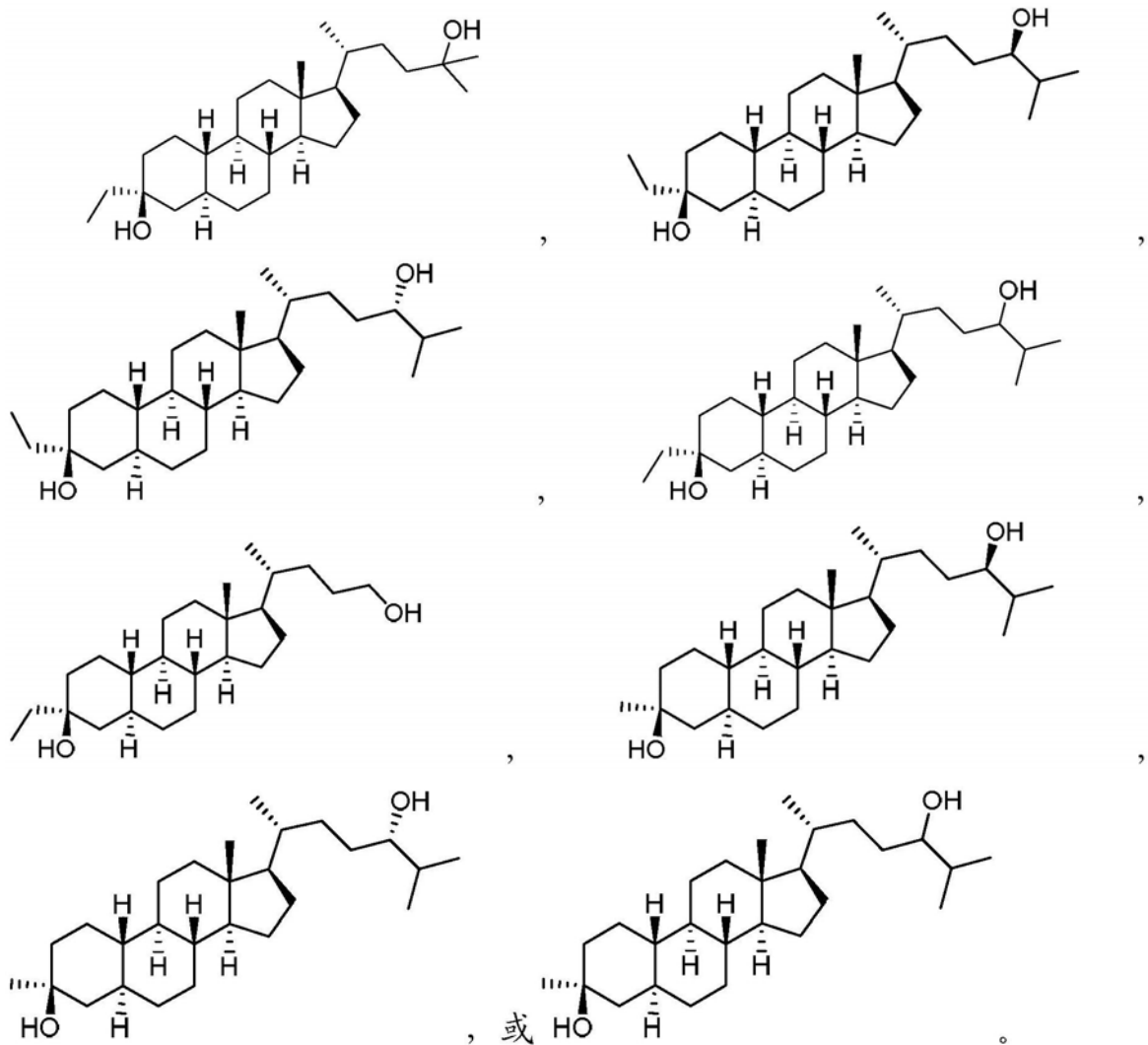
135. 权利要求97所述的化合物,其中所述式(I-61)的化合物选自式(I-A61)的化合物:



136. 权利要求97所述的化合物,其中所述式(I-61)的化合物选自式(I-C-i61)或(I-C-ii61)的化合物:



137. 权利要求97所述的化合物,其中所述化合物为:



138. 药物组合物,其包含权利要求97的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

139. 治疗或预防本文所述的疾病的方法,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求97的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

140. 根据权利要求139的方法,其中所述疾病为胃肠(GI)障碍、便秘、肠易激综合征(IBS)、炎症肠病(IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、影响胃肠道的结构性障碍、肛门障碍、痔疮、内痔、外痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘、结肠息肉、癌症或结肠炎。

141. 根据权利要求139的方法,其中所述疾病为炎症肠病。

142. 根据权利要求139的方法,其中所述疾病为癌症、糖尿病或甾醇合成障碍。

143. 根据权利要求139的方法,其中所述疾病为代谢疾病。

144. 根据权利要求139的方法,其中所述疾病为自身免疫性疾病。

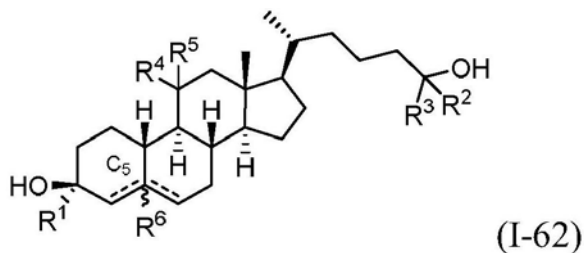
145. 根据权利要求139的方法,其中所述疾病为类风湿性关节炎、青少年特发性关节炎、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎和斑块状银屑病。

146. 治疗或预防CNS-相关的病症的方法,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求97的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

147. 根据权利要求139的方法,其中所述CNS-相关的病症为适应障碍、焦虑障碍(包括强迫性障碍、创伤后应激性疾病和社交恐惧症)、认知障碍(包括阿尔茨海默病和其它形式的痴呆)、分离性障碍、进食障碍、心境障碍(包括抑郁症(例如,产后抑郁症)、双相性精神障碍、心境恶劣障碍、自杀倾向)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感性障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、物质-相关的障碍、人格障碍(包括强迫型人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括与Shank家族蛋白(包括Shank3)的突变相关的那些障碍)、神经发育障碍(包括雷特综合征、复合型结节性硬化病)、多发性硬化、甾醇合成障碍、疼痛(包括急性和慢性疼痛)、继发于医学病症的脑病(包括肝性脑病和抗NMDA受体脑炎)、癫痫症(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫症,如Dravet病)、中风、外伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿病和帕金森病)、视力障碍、听力损失、或耳鸣。

148. 根据权利要求139的方法,其中所述疾病为甾醇合成障碍。

149. 式(I-62)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R¹为氢或取代或未取代的C₁-C₆烷基;

R²和R³各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、或取代或未取代的杂环基,或

R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成取代或未取代的3-8元环;

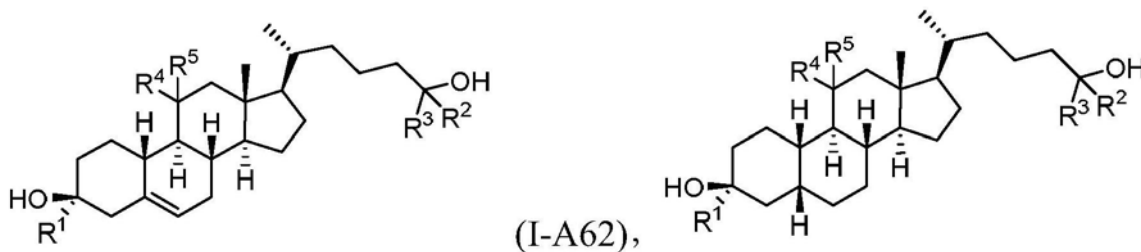
R⁴和R⁵各自独立地为氢、卤素或-OR^C,其中R^C为氢或取代或未取代的C₁-C₆烷基,或

R⁴和R⁵,与它们连接的碳原子一起形成氧代基;

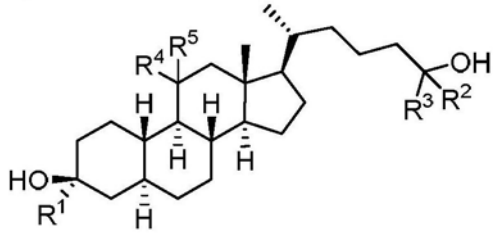
R⁶不存在或为氢;且

====表示单键或双键,其中当====之一为双键时,另一个====为单键;当两个====都为单键时,则R⁶为氢;且当====之一为双键时,R⁶不存在。

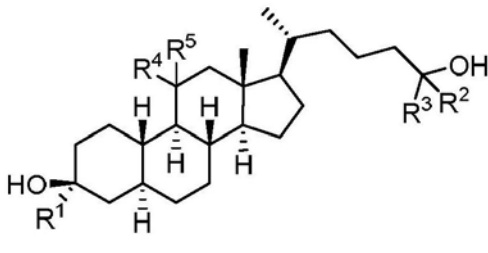
150. 权利要求149所述的化合物,其中R¹为C₁-C₆烷基。
151. 权利要求149所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的C₂-C₆烷基。
152. 权利要求149所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的甲基或取代或未取代的乙基。
153. 权利要求149所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的甲基或取代或未取代的乙基。
154. 权利要求149所述的化合物,其中R¹为三氟甲基。
155. 权利要求149所述的化合物,其中R¹为-CH₂OR^A,其中R^A为C₁-C₆烷基。
156. 权利要求149所述的化合物,其中R²为氢或C₁-C₆烷基。
157. 权利要求149所述的化合物,其中R²为氢或取代或未取代的C₁-C₆烷基。
158. 权利要求149所述的化合物,其中R²为C₁-C₆卤代烷基。
159. 权利要求149所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为氢或C₁-C₆烷基。
160. 权利要求149所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为氢或取代或未取代的C₁-C₆烷基。
161. 权利要求149所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为C₁-C₆烷基或氢。
162. 权利要求149所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基或氢。
163. 权利要求149所述的化合物,其中R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。
164. 权利要求149所述的化合物,其中R⁴为-OH或卤代。
165. 权利要求149所述的化合物,其中R⁴和R⁵,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。
166. 权利要求149所述的化合物,其中R⁴为氢且R⁵为卤代。
167. 权利要求149所述的化合物,其中R⁴和R⁵为卤代。
168. 权利要求149所述的化合物,其中R⁴和R⁵为氢。
169. 权利要求149所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的乙基且R²和R³为取代或未取代的甲基。
170. 权利要求149所述的化合物,其中R¹为取代或未取代的乙基且R²和R³为取代或未取代的甲基。
171. 权利要求149所述的化合物,其中所述式(I-62)的化合物为式(I-A62)、(I-B62)或(I-C62)的化合物:



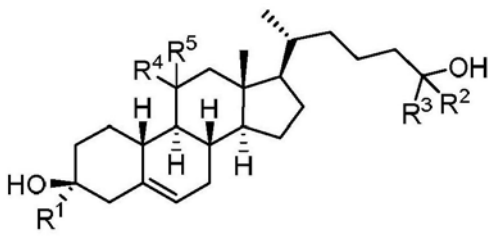
(I-B62), 或



172. 权利要求149所述的化合物, 其中所述式 (I-62) 的化合物选自式 (I-C62) 的化合物:



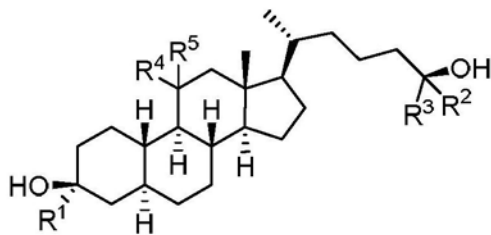
173. 权利要求149所述的化合物, 其中所述式 (I-62) 的化合物选自式 (I-A62) 的化合物:



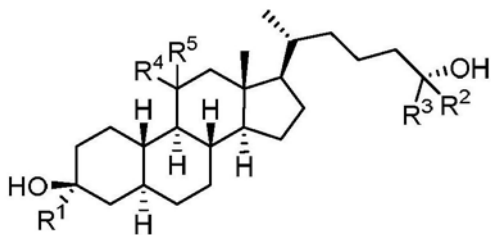
174. 权利要求149所述的化合物, 其中 R^1 为取代或未取代的乙基且 R^2 和 R^3 为取代或未取代的甲基。

175. 权利要求149所述的化合物, 其中 R^1 为取代或未取代的乙基且 R^2 和 R^3 为取代或未取代的甲基。

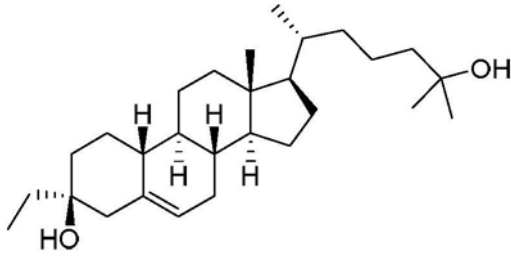
176. 权利要求149所述的化合物, 其中所述式 (I-62) 的化合物选自式 (I-C-i62) 或 (I-C-ii62) 的化合物:



或



177. 权利要求149所述的化合物,其中所述化合物为



178. 药物组合物,其包含权利要求149的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

179. 治疗或预防本文所述的疾病的方法,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求149的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

180. 根据权利要求179的方法,其中所述疾病为胃肠(GI)障碍、便秘、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、影响胃肠道的结构性障碍、肛门障碍、痔疮、内痔、外痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘、结肠息肉、癌症或结肠炎。

181. 根据权利要求179的方法,其中所述疾病为炎性肠病。

182. 根据权利要求179的方法,其中所述疾病为癌症、糖尿病或甾醇合成障碍。

183. 根据权利要求179的方法,其中所述疾病为代谢疾病。

184. 根据权利要求179的方法,其中所述疾病为自身免疫性疾病。

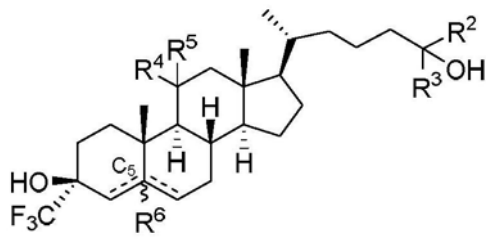
185. 根据权利要求179的方法,其中所述疾病为类风湿性关节炎、青少年特发性关节炎、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎和斑块状银屑病。

186. 治疗或预防CNS-相关的病症的方法,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求149的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

187. 根据权利要求186的方法,其中所述CNS-相关的病症为适应障碍、焦虑障碍(包括强迫性障碍、创伤后应激性疾病和社交恐惧症)、认知障碍(包括阿尔茨海默病和其它形式的痴呆)、分离性障碍、进食障碍、心境障碍(包括抑郁症和产后抑郁症)、双相性精神障碍、心境恶劣障碍、自杀倾向)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感性障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、物质-相关的障碍、人格障碍(包括强迫型人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括与Shank家族蛋白(包括Shank3)的突变相关的那些障碍)、神经发育障碍(包括雷特综合征、复合型结节性硬化病)、多发性硬化、甾醇合成障碍、疼痛(包括急性和慢性疼痛)、继发于医学病症的脑病(包括肝性脑病和抗NMDA受体脑炎)、癫痫症(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫症,如Dravet病)、中风、外伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿病和帕金森病)、视力障碍、听力损失、或耳鸣。

188. 根据权利要求179的方法,其中所述疾病为甾醇合成障碍。

189. 式(I-60)的化合物:



(I-60)

或其药学上可接受的盐,其中:

R²和R³各自独立地为氢、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基,或

R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成取代或未取代的3-8元环;

R⁴和R⁵各自独立地为氢、卤素或-OR^C,其中R^C为氢或取代或未取代的C₁-C₆烷基,或

R⁴和R⁵,与它们连接的碳原子一起形成氧代基;

R⁶不存在或为氢;且

-----表示单键或双键,其中当-----之一为双键时,另一个-----为单键;当两个-----都为单键时,则R⁶为氢;且当-----之一为双键时,R⁶不存在。

190. 权利要求189所述的化合物,其中R²为C₁-C₆烷基或氢。

191. 权利要求189所述的化合物,其中R²为C₁-C₆卤代烷基。

192. 权利要求189所述的化合物,其中R²为取代或未取代的C₁-C₆烷基或氢。

193. 权利要求189所述的化合物,其中R²为芳基或杂芳基。

194. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为C₁-C₆烷基或氢。

195. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基或氢。

196. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为未取代的C₁-C₆烷基)或氢。

197. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为C₁-C₆卤代烷基或氢。

198. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³各自独立地为芳基或杂芳基。

199. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成3-元环。

200. 权利要求199所述的化合物,其中R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成环丙烷。

201. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成3-8元碳环或杂环。

202. 权利要求189所述的化合物,其中R²为碳环基或杂环基且R³为氢。

203. 权利要求189所述的化合物,其中R²为三氟甲基且R³为氢。

204. 权利要求189所述的化合物,其中R²为芳基或杂芳基且R³为氢。

205. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³为取代或未取代的甲基。

206. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³为取代的甲基。

207. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³为未取代的甲基。

208. 权利要求189所述的化合物,其中R⁴为-OH或卤素。

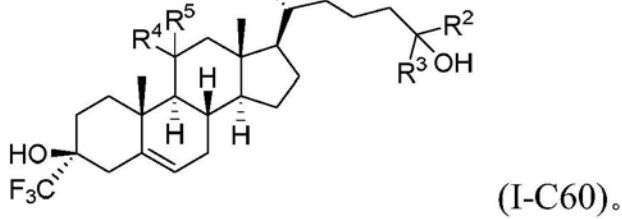
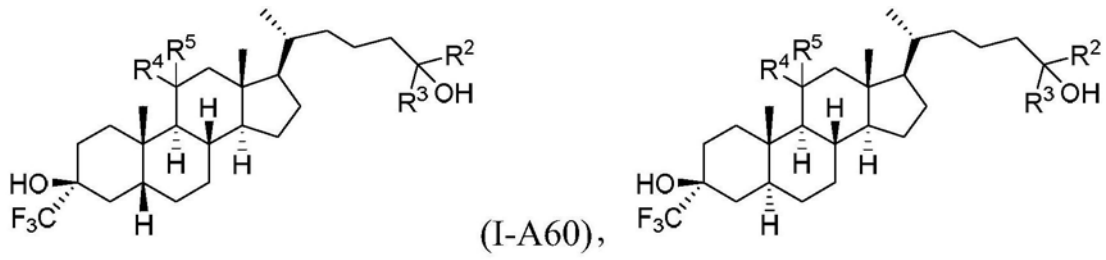
209. 权利要求189所述的化合物,其中R⁴和R⁵,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。

210. 权利要求189所述的化合物,其中R⁴为氢且R⁵为卤代。

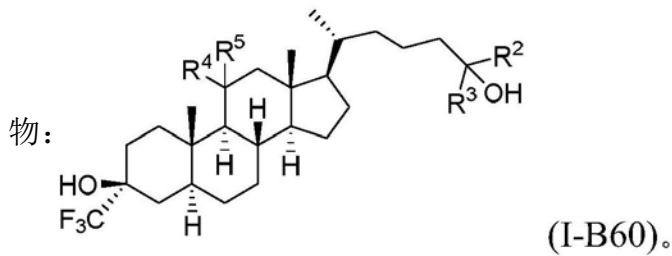
211. 权利要求189所述的化合物,其中R⁴和R⁵为卤代。

212. 权利要求189所述的化合物,其中R⁴和R⁵为氢。

213. 权利要求189所述的化合物,其中所述式(I-60)的化合物选自式(I-A60)、(I-B60)或(I-C60)的化合物:



214. 权利要求189所述的化合物,其中所述式(I-60)的化合物选自式(I-B60)的化合



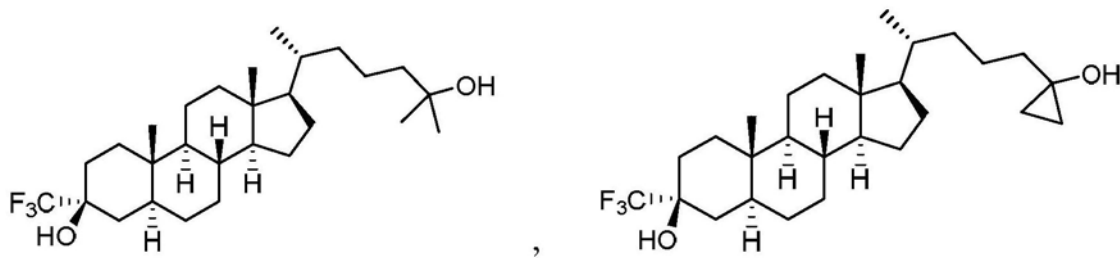
215. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³至少之一为C₁-C₆烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。

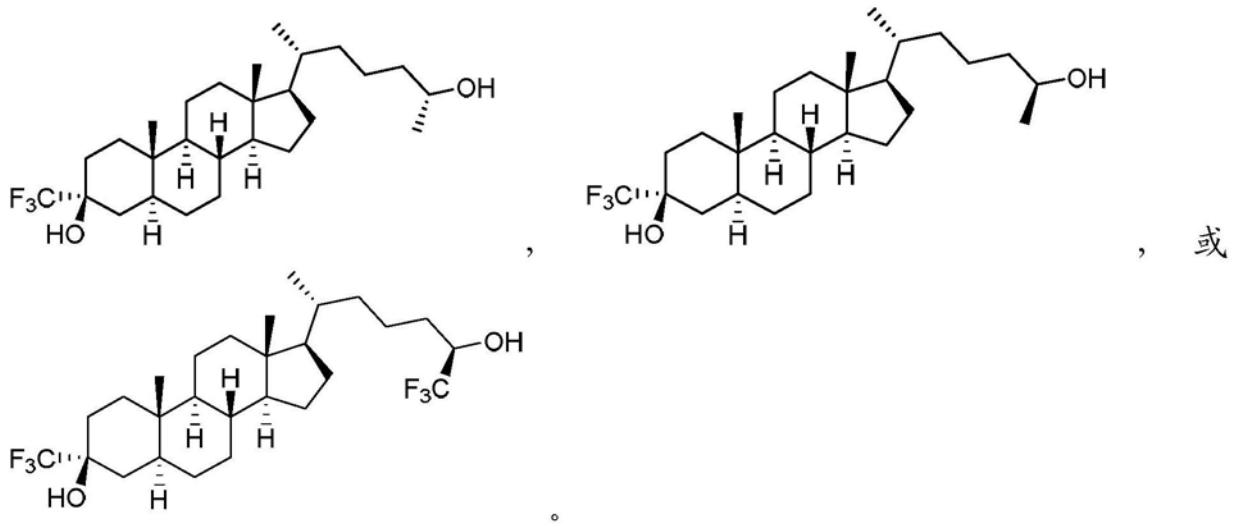
216. 权利要求189所述的化合物,其中R²为甲基且R³为氢。

217. 权利要求189所述的化合物,其中R²为未取代的甲基且R³为氢。

218. 权利要求189所述的化合物,其中R²和R³为氢。

219. 权利要求189所述的化合物,其中所述化合物为:





220. 药物组合物,其包含权利要求189的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

221. 治疗或预防本文所述的疾病的方法,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求189的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

222. 根据权利要求221的方法,其中所述疾病为胃肠(GI)障碍,例如,便秘、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、影响胃肠道的结构性障碍、肛门障碍、痔疮、内痔、外痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘、结肠息肉、癌症或结肠炎。

223. 根据权利要求221的方法,其中所述疾病为炎性肠病。

224. 根据权利要求221的方法,其中所述疾病为癌症、糖尿病或甾醇合成障碍。

225. 根据权利要求221的方法,其中所述疾病为代谢疾病。

226. 根据权利要求221的方法,其中所述疾病为自身免疫性疾病。

227. 根据权利要求221的方法,其中所述疾病为类风湿性关节炎、青少年特发性关节炎、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎和斑块状银屑病。

228. 治疗或预防CNS-相关的病症的方法,包括向需要的受试者给药有效量的权利要求189的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

229. 根据权利要求228的方法,其中所述CNS-相关的病症为适应障碍、焦虑障碍(包括强迫性障碍、创伤后应激性疾病和社交恐惧症)、认知障碍(包括阿尔茨海默病和其它形式的痴呆)、分离性障碍、进食障碍、心境障碍(包括抑郁症和产后抑郁症)、双相性精神障碍、心境恶劣障碍、自杀倾向)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感性障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、物质-相关的障碍、人格障碍(包括强迫型人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括与Shank家族蛋白(包括Shank3)的突变相关的那些障碍)、神经发育障碍(包括雷特综合征、复合型结节性硬化病)、多发性硬化、甾醇合成障碍、疼痛(包括急性和慢性疼痛)、继发于医学病症的脑病(包括肝性脑病和抗NMDA受体脑炎)、癫痫症(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫症,如Dravet病)、中风、外伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿病和帕金森病)、视力障碍、听力损失、或耳鸣。

230. 根据权利要求221的方法,其中所述疾病为甾醇合成障碍。

氧甾醇及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年10月18日提交的美国临时申请号62/409,761,2016年10月18日提交的美国临时申请号62/409,767,2016年10月18日提交的美国临时申请号62/409,772,2016年10月18日提交的美国临时申请号62/409,774,和2016年10月18日提交的美国临时申请号62/409,764的优先权,其各自通过引用整体并入本文。

背景技术

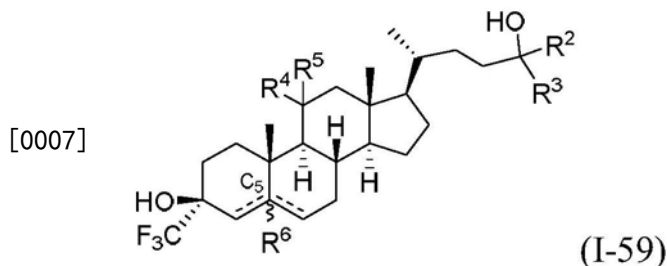
[0003] NMDA受体是异聚复合物,其由NR1、NR2和/或NR3亚单元组成,并具有针对外源性和内源性配体的不同的识别位点。这些识别位点包括针对甘氨酸的结合位点以及针对谷氨酸激动剂和调节剂的结合位点。NMDA受体在外周组织和CNS中表达,它们在此处参与兴奋性突触传递。激活这些受体在一些情况下有助于突触可塑性,并且在其他情况下导致兴奋性中毒。这些受体是配体门控的离子通道,其在结合谷氨酸和甘氨酸后允许Ca²⁺通过,并且对兴奋性神经传递和正常的CNS功能来说是重要的。正调节剂可有效用作治疗剂,其具有作为认知增强剂和治疗其中谷氨酸能传递减少或有缺陷的精神疾病的潜在临床用途(例如参见Horak等人,J.of Neuroscience,2004,24(46),10318-10325)。相反,负调节剂可用作治疗剂,其具有治疗其中谷氨酸能传递被病理性增加的精神疾病(例如治疗顽固性抑郁)的潜在临床用途。

[0004] 氧甾醇(Oxysterol)是胆固醇类似物,其是NMDA受体功能的调节剂。需要新的氧甾醇,其调节NMDA受体以预防和治疗与NMDA表达和功能相关的病症。本文所述的化合物、组合物以及方法都用于实现这些目的。

发明内容

[0005] 本文提供了用于预防和/或治疗多种疾病(包括但不限于NMDA介导的疾病)的取代的氧甾醇。还提供了包含本发明化合物的药物组合物,及其使用 and 治疗方法。

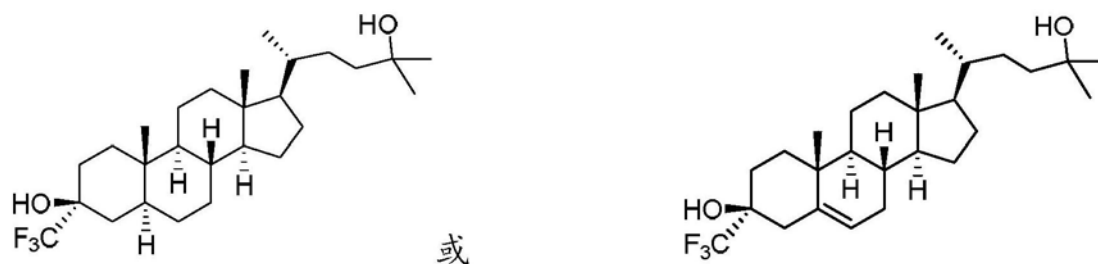
[0006] 在一方面,本文提供根据式(I-59)的化合物:



[0008] 或其药学上可接受的盐,其中: R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基(例如,C₁-C₆烷基)、碳环基或杂环基,或 R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环; R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素或-OR^C,其中R^C为氢或烷基(例如,C₁-C₆烷基),或 R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基; R^6 不存在或为氢;且-----表示单键或双键,其中当-----之一为双键时,另一个-----为单键;当两个-----都为单键时,则R⁶为氢;且当-----之一为双键时,R⁶不存在;条

件是不包括以下化合物：

[0009]



[0010] 在一些实施方案中， R^2 为氢或烷基（例如， C_1 - C_6 烷基）。在一些实施方案中， R^2 为卤代烷基（例如， C_1 - C_6 卤代烷基）。

[0011] 在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为烷基（例如，取代的 C_1 - C_6 烷基）或氢。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为未取代的烷基（例如，未取代的 C_1 - C_6 烷基）或氢。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为 C_1 - C_6 卤代烷基（例如，三氟甲基）或氢。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为氢、碳环基或杂环基。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为 C_2 - C_6 烷基（例如，异丙基或叔丁基）或氢。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为氢或 C_3 - C_6 烷基（例如，异丙基或叔丁基）。

[0012] 在一些实施方案中， R^2 和 R^3 至少之一为 C_3 - C_6 烷基（例如，异丙基或叔丁基）、碳环基或杂环基；或 R^2 和 R^3 ，与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。在一些实施方案中， R^2 为异丙基或叔丁基且 R^3 为甲基或氢。在一些实施方案中， R^2 为取代的异丙基或取代的叔丁基且 R^3 为未取代的甲基或氢。在一些实施方案中， R^2 为未取代的异丙基或未取代的叔丁基且 R^3 为未取代的甲基或氢。在一些实施方案中， R^2 为叔丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 为取代的叔丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 为未取代的叔丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 为三氟甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 为三氟甲基且 R^3 为甲基。在一些实施方案中， R^2 为三氟甲基且 R^3 为取代的甲基。在一些实施方案中， R^2 为三氟甲基且 R^3 为未取代的甲基。在一些实施方案中， R^2 为甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 为取代的甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 为未取代的甲基且 R^3 为氢。

[0013] 在一些实施方案中，所述3-8元环为非均质或均质的。在一些其它实施方案中，该非均质或均质的3-8元环取代有烷基、卤代烷基、3-6元环、取代或未取代的烷氧基、或OH。

[0014] 在一些实施方案中， R^4 为-OH或卤素（例如，-F）。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 ，与它们连接的碳原子一起形成氧代基。在一些实施方案中， R^4 为氢且 R^5 为卤素（例如，-F）。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 为卤素（例如，-F）。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 为氢。

[0015] 在一些实施方案中， R^2 和 R^3 ，与它们连接的碳原子一起形成5-元环。在一些实施方案中， R^2 为 C_2 - C_6 烷基（例如，取代或未取代的异丙基或取代或未取代的叔丁基）且 R^3 为 C_1 - C_6 烷基（例如，取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基）。在一些实施方案中， R^2 为未取代的 C_2 - C_6 烷基（例如，未取代的异丙基或未取代的叔丁基）且 R^3 为未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 ，与它们连接的碳原子一起形成6-元环。

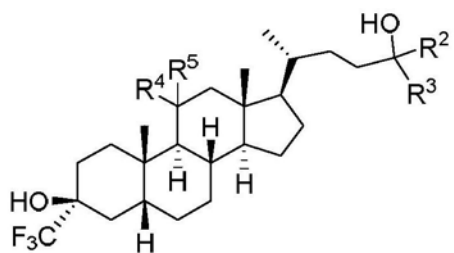
[0016] 在一些实施方案中， R^2 为碳环基或杂环基且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 为异丙基且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 为取代的异丙基且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 为取代的异丙基且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 ，与它们连

接的碳原子一起形成3-8元碳环的(例如,环己基)或杂环的(例如,四氢呋喃基或四氢吡喃基)环。在一些实施方案中,所述碳环的或杂环为取代的(例如,取代有1或2个卤素或烷基基团的环)。在一些实施方案中, R^2 为环丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为四氢吡喃基且 R^3 为氢。

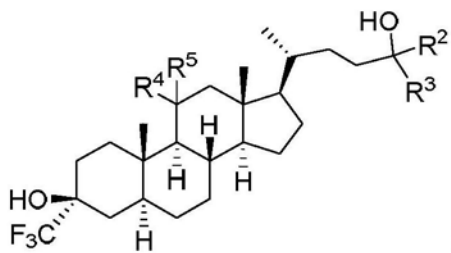
[0017] 在一些实施方案中, R^2 为取代的环丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为取代的四氢吡喃基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为未取代的环丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为未取代的四氢吡喃基且 R^3 为氢。

[0018] 在一些实施方案中,式(I-59)的化合物选自式(I-A59)、(I-B59)或(I-C59)的化合物:

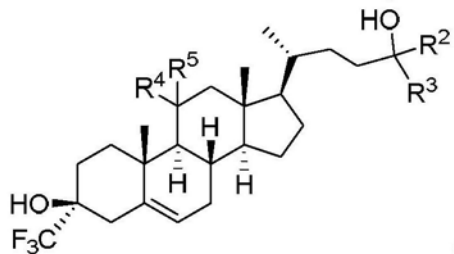
[0019]



(I-A59)



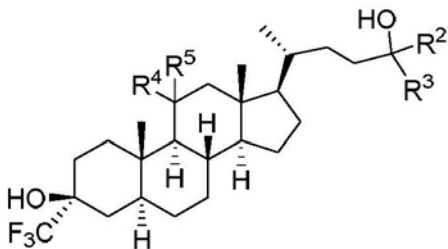
(I-B59), 或



(I-C59)。

[0020] 在一些实施方案中,式(I-59)的化合物选自式(I-B59)的化合物:

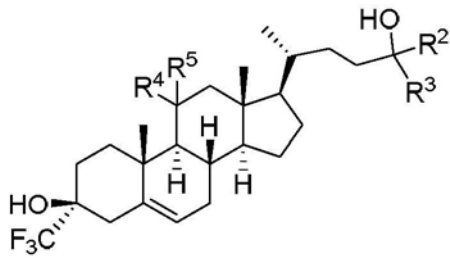
[0021]



(I-B59)。

[0022] 在一些实施方案中,式(I-59)的化合物选自式(I-C59)的化合物:

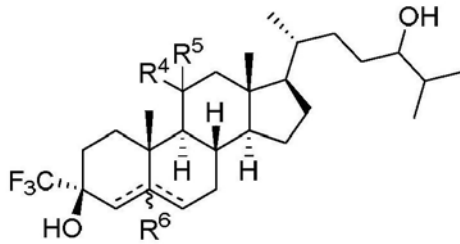
[0023]



(I-C59)。

[0024] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 中至少一个为氢、 C_1 - C_6 烷基、碳环基或杂环基;或 R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。在一些实施方案中,式(I-59)的化合物选自式(I-D59)的化合物:

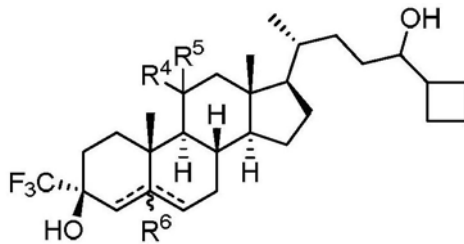
[0025]



(I-D59)。

[0026] 在一些实施方案中,式(I-59)的化合物选自式(I-E59)的化合物:

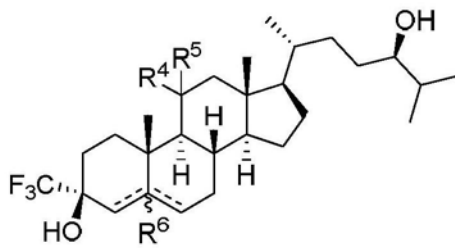
[0027]



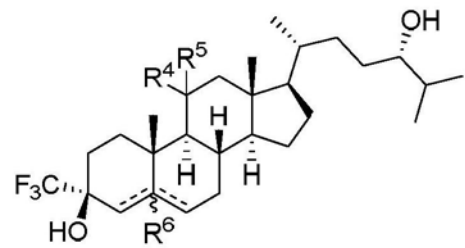
(I-E59)。

[0028] 在一些实施方案中,式(I-59)的化合物选自式(I-D-i59)或(I-D-ii59)的化合物:

[0029]



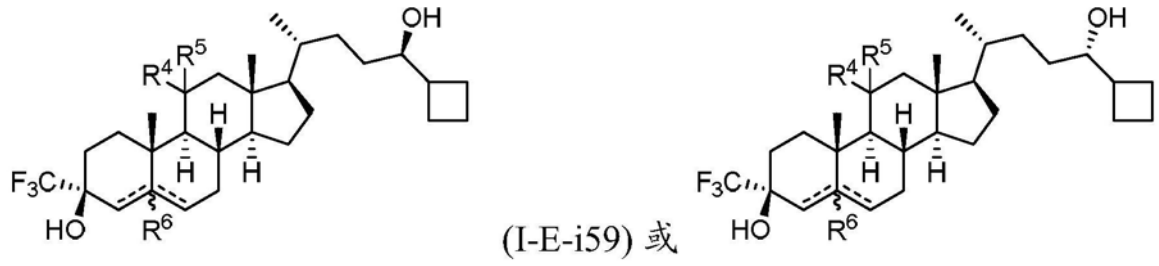
(I-D-i59) 或



(I-D-ii59)。

[0030] 在一些实施方案中,式(I-59)的化合物选自式(I-E-i59)或(I-E-ii59)的化合物:

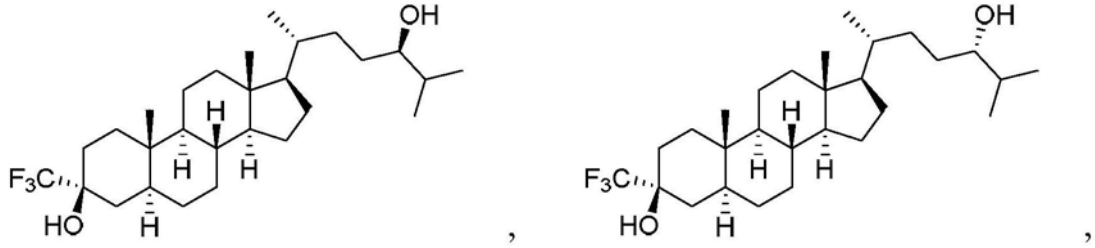
[0031]



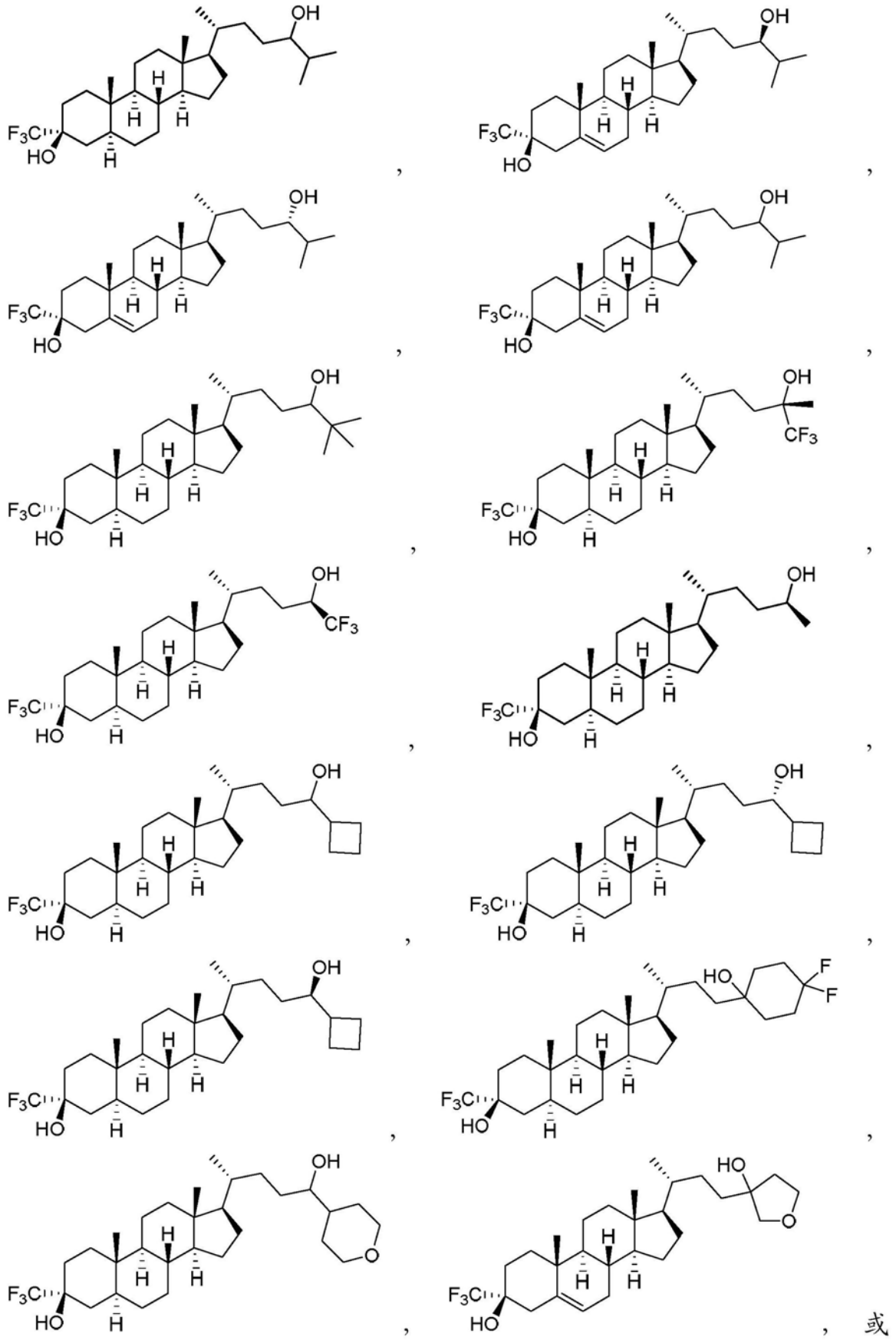
(I-E-ii59)。

[0032] 在一些实施方案中,所述化合物为:

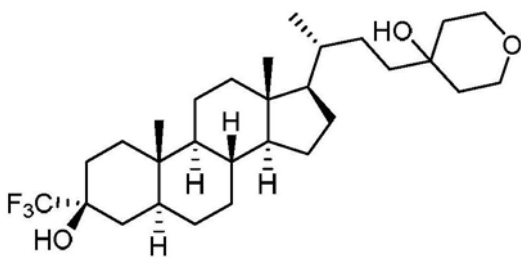
[0033]



[0034]

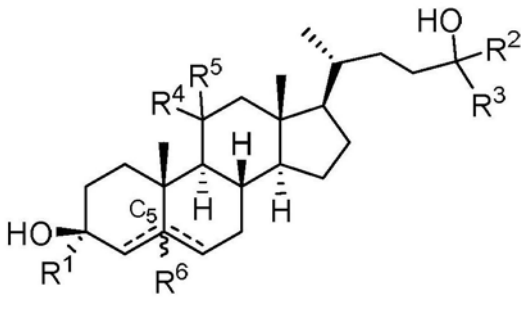


[0035]



[0036] 在一方面,本文提供根据式(I-66)的化合物:

[0037]



(I-66)

[0038] 或其药学上可接受的盐,其中: R^1 为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基); R^2 为芳烷基、杂芳烷基、芳基或杂芳基; R^3 为氢、烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基; R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素或 $-OR^C$,其中 R^C 为氢或 C_1 - C_3 烷基(例如,未取代或取代的 C_1 - C_3 烷基),或 R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基; R^6 不存在或为氢;且 ----- 表示单键或双键,其中当 ----- 之一为双键时,另一个 ----- 为单键;当两个 ----- 都为单键时,则 R^6 为氢;且当 ----- 之一为双键时, R^6 不存在。

[0039] 在一些实施方案中, R^1 为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^1 为 C_1 - C_6 烷基(例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$)。在一些实施方案中, R^1 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中, R^1 为 $-\text{CH}_2\text{OR}^A$,其中 R^A 为 C_1 - C_6 烷基(例如, C_1 - C_3 烷基)。

[0040] 应理解 C_1 - C_6 烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基或杂芳基可为取代或未取代的,例如取代有氰基、卤素、OH、或烷氧基。

[0041] 在一些实施方案中, R^2 为芳基(例如,取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基),杂芳基(例如,取代或未取代的杂芳基,例如,取代或未取代的吡啶基),或芳烷基(例如,取代或未取代的苄基)。在一些实施方案中, R^2 为苯基(例如,取代或未取代的苯基),吡啶基(例如,取代或未取代的吡啶基),或苄基(例如,取代或未取代的苄基)。

[0042] 在一些实施方案中, R^3 为氢或烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^3 为氢、未取代的烷基(例如,未取代的 C_1 - C_6 烷基),或卤代烷基(例如, $-\text{CF}_3$)。

[0043] 在一些实施方案中, R^4 为 $-\text{OH}$ 或卤素(例如, $-\text{F}$)。

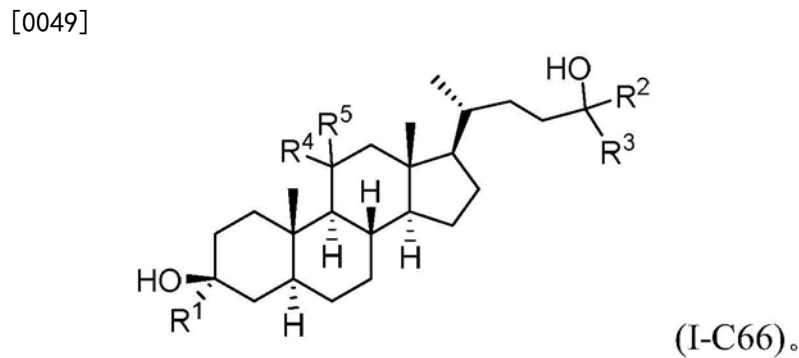
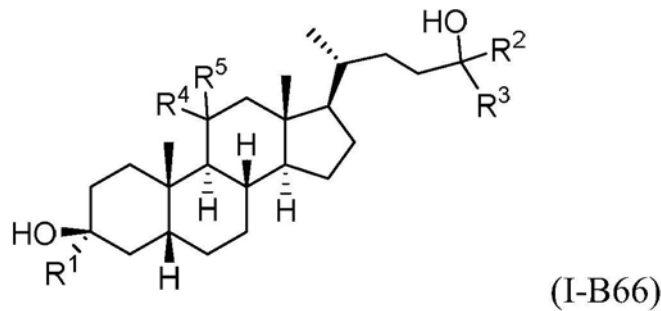
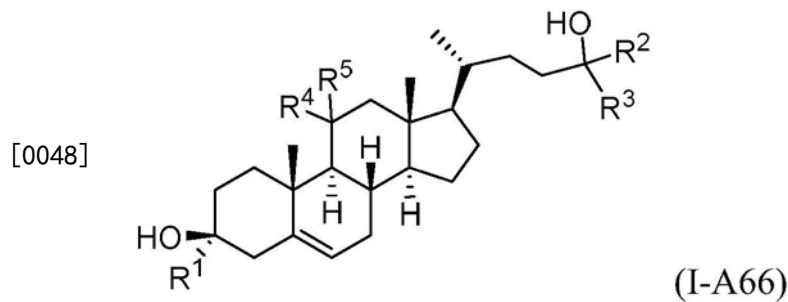
[0044] 在一些实施方案中, R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。在一些实施方案中, R^4 为氢且 R^5 为卤素(例如, $-\text{F}$)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 为卤素(例如, $-\text{F}$)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 为氢。

[0045] 在一些实施方案中, R^2 为芳基(例如,取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基),杂芳基(例如,取代或未取代的杂芳基,例如,取代或未取代的吡啶基),芳烷基(例如,取代或未取代的芳烷基,例如,取代或未取代的苄基),或杂芳烷基且 R^3 为氢或烷基(例如,未取代的 C_1 - C_6 烷基,例如, C_1 - C_6 卤代烷基)。在一些实施方案中, R^2 为芳基(例如,取代或

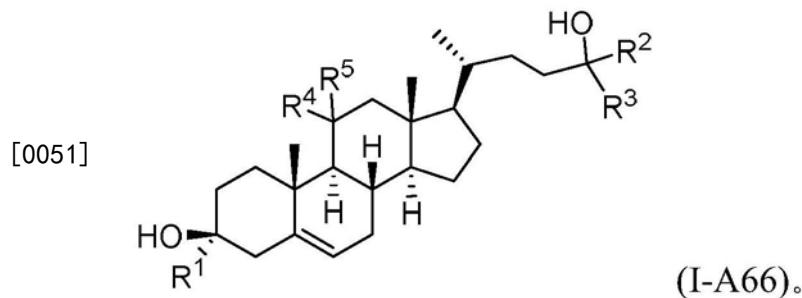
未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基),杂芳基(例如,取代或未取代的杂芳基,例如,取代或未取代的吡啶基),芳烷基(例如,取代或未取代的芳烷基,例如,取代或未取代的苄基),或杂芳烷基且 R^3 为氢、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。

[0046] 在一些实施方案中, R^1 为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基), R^2 为芳基(例如,取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基),杂芳基(例如,取代或未取代的杂芳基,例如,取代或未取代的吡啶基),芳烷基(例如,取代或未取代的芳烷基,例如,取代或未取代的苄基),或杂芳烷基,且 R^3 为氢、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^1 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$, R^2 为未取代的苯基、未取代的吡啶基、或未取代的苄基,且 R^3 为氢、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。

[0047] 在一些实施方案中,式(I-66)的化合物选自式(I-A66)、(I-B66)或(I-C66)的化合物:

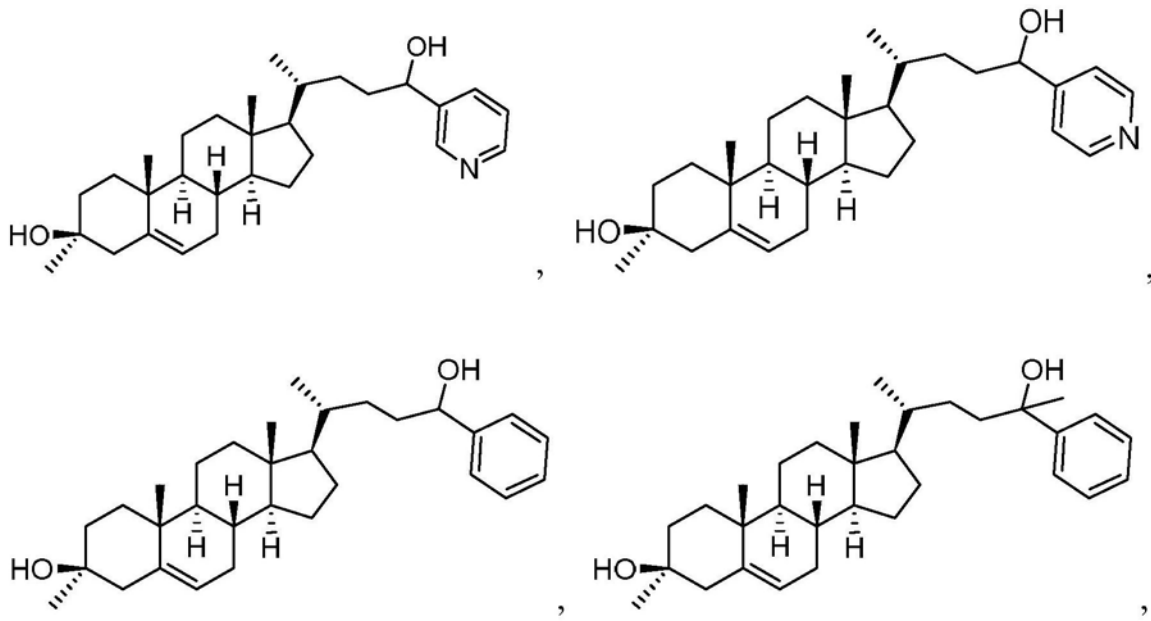


[0050] 在一些实施方案中,式(I-66)的化合物选自式(I-A66)的化合物:

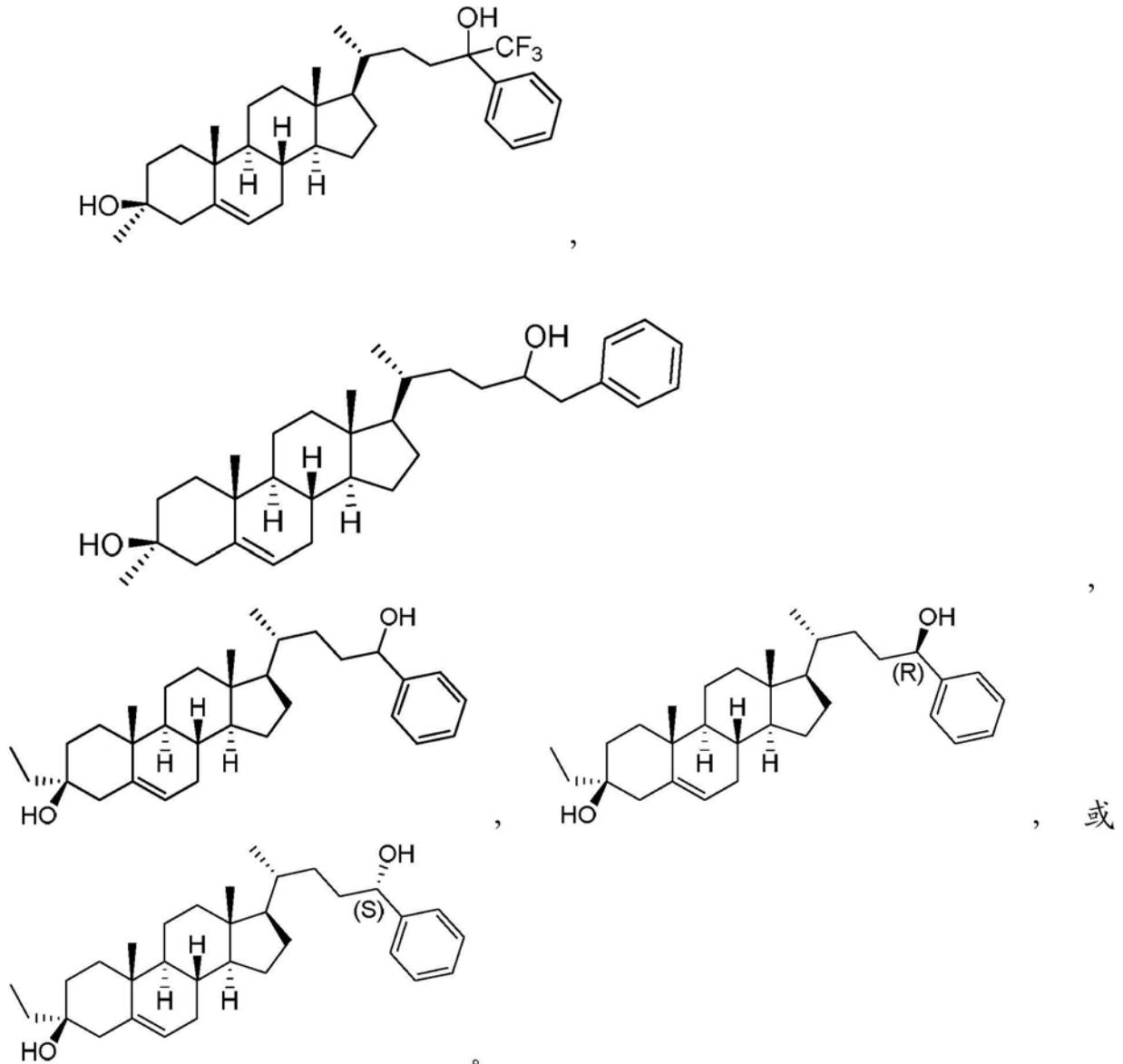


[0052] 在一些实施方案中,所述化合物为:

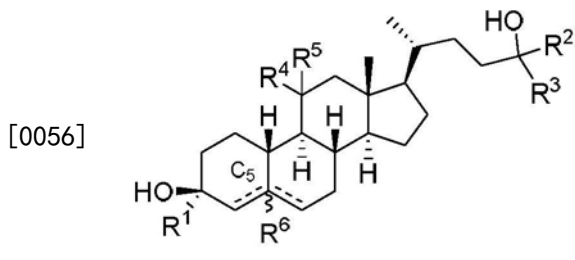
[0053]



[0054]



[0055] 在一方面, 本文提供根据式 (I-61) 的化合物:

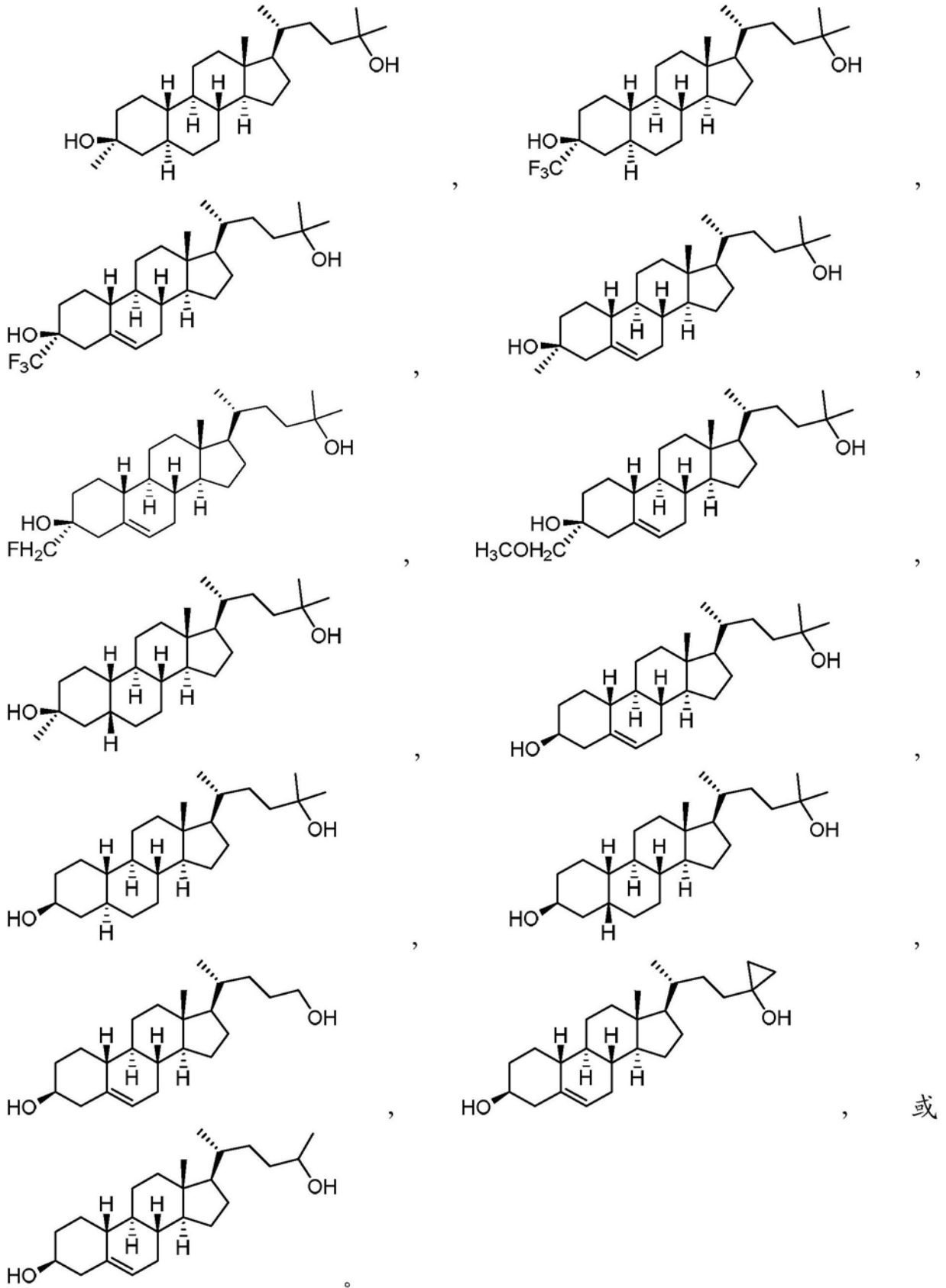


[0056]

(I-61)

[0057] 或其药学上可接受的盐, 其中: R^1 为氢或烷基 (例如, C_1 - C_6 烷基); R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基或 R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起形成 3-8 元环; R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素或 $-OR^C$, 其中 R^C 为氢或烷基 (例如, C_1 - C_6 烷基), 或 R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成氧代基; R^6 不存在或为氢; 且 ----- 表示单键或双键, 其中当 ----- 之一为双键时, 另一个 ----- 为单键; 当两个 ----- 都为单键时, 则 R^6 为氢; 且当 ----- 之一为双键时, R^6 不存在; 条件是不包括以下化合物:

[0058]



[0059] 在一些实施方案中, R^1 为烷基 (例如, C_1 - C_6 烷基) 或氢。在一些实施方案中, R^1 为 C_2 - C_6 烷基 (例如, C_3 - C_6 烷基) 或氢。在一些实施方案中, R^1 为取代或未取代的 C_2 - C_6 烷基 (例如, 取

代或未取代的C₃-C₆烷基)或氢。在一些实施方案中,R¹为甲基或乙基(例如,取代或未取代的甲基或取代或未取代的乙基)。在一些实施方案中,R¹为取代或未取代的甲基或取代或未取代的乙基。在一些实施方案中,R¹为三氟甲基。在一些实施方案中,R¹为-CH₂OR^A,其中R^A为C₁-C₆烷基(例如,C₁-C₃烷基)。

[0060] 在一些实施方案中,R²为氢或C₁-C₆烷基,(例如,C₂-C₆烷基)。在一些实施方案中,R²为氢或取代或未取代的C₁-C₆烷基(例如,取代或未取代的C₂-C₆烷基)。在一些实施方案中,R²为氢。在一些实施方案中,R²为异丙基(例如,取代或未取代的异丙基)。在一些实施方案中,R²为取代或未取代的异丙基。在一些实施方案中,R²为卤代烷基(例如,C₁-C₆卤代烷基)。

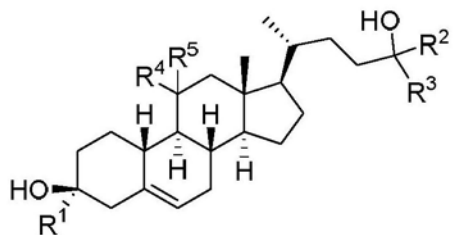
[0061] 在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为烷基(例如,C₁-C₆烷基)或氢。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C₁-C₆烷基)或氢。在一些实施方案中,R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为氢或C₁-C₆烷基(例如C₂-C₆烷基)。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为氢或取代或未取代的C₁-C₆烷基,(例如取代或未取代的C₂-C₆烷基)。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为氢或C₃-C₆烷基(例如,异丙基)。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为氢或取代或未取代的C₃-C₆烷基(例如,取代或未取代的异丙基)。

[0062] 在一些实施方案中,R⁴为-OH或卤素(例如,-F)。在一些实施方案中,R⁴和R⁵,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。在一些实施方案中,R⁴为氢且R⁵为卤素(例如,-F)。在一些实施方案中,R⁴和R⁵为卤素(例如,-F)。在一些实施方案中,R⁴和R⁵为氢。

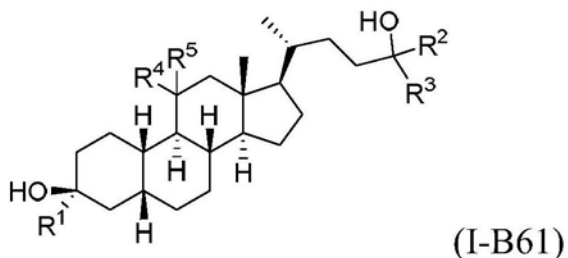
[0063] 在一些实施方案中,R²和R³为氢。在一些实施方案中,R²为C₁-C₆烷基且R³为C₂-C₆烷基(例如,C₃-C₆烷基)。在一些实施方案中,R²为取代或未取代的C₁-C₆烷基且R³为取代或未取代的C₂-C₆烷基(例如,取代或未取代的C₃-C₆烷基)。在一些实施方案中,R¹为乙基(例如,取代或未取代的乙基)且R²和R³为甲基(例如,取代或未取代的甲基)。在一些实施方案中,R¹为取代或未取代的乙基且R²和R³为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中,R¹为乙基,R²为异丙基,且R³为氢。在一些实施方案中,R¹为取代或未取代的乙基,R²为取代或未取代的异丙基,且R³为氢。在一些实施方案中,R¹为乙基,R²为异丙基,且R³为甲基。在一些实施方案中,R¹为取代或未取代的乙基,R²为取代或未取代的异丙基,且R³为取代或未取代的甲基。

[0064] 在一些实施方案中,式(I-61)的化合物为式(I-A61)、(I-B61)或(I-C61)的化合物:

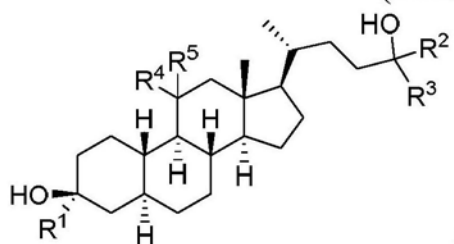
[0065]



(I-A61)



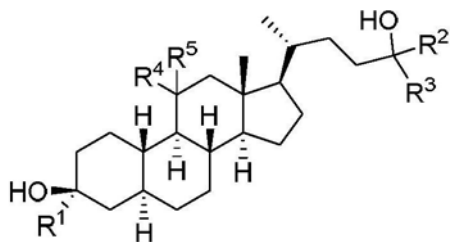
(I-B61)



(I-C61)。

[0066] 在一些实施方案中,式(I-61)的化合物选自式(I-C61)的化合物:

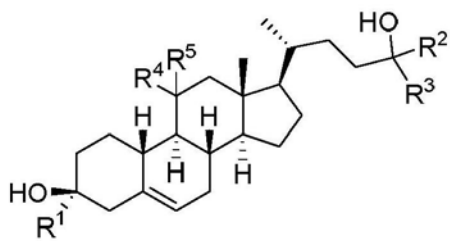
[0067]



(I-C61)。

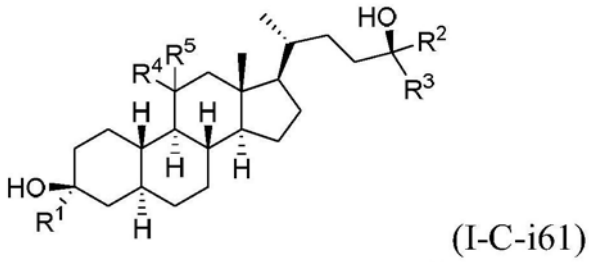
[0068] 在一些实施方案中,式(I-61)的化合物选自式(I-A61)的化合物:

[0069]

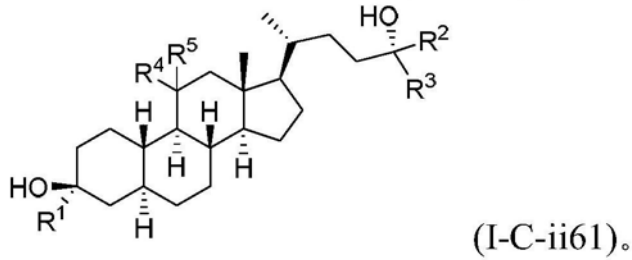


(I-A61)。

[0070] 在一些实施方案中,式(I-61)的化合物选自式(I-C-i61)或(I-C-ii61)的化合物:

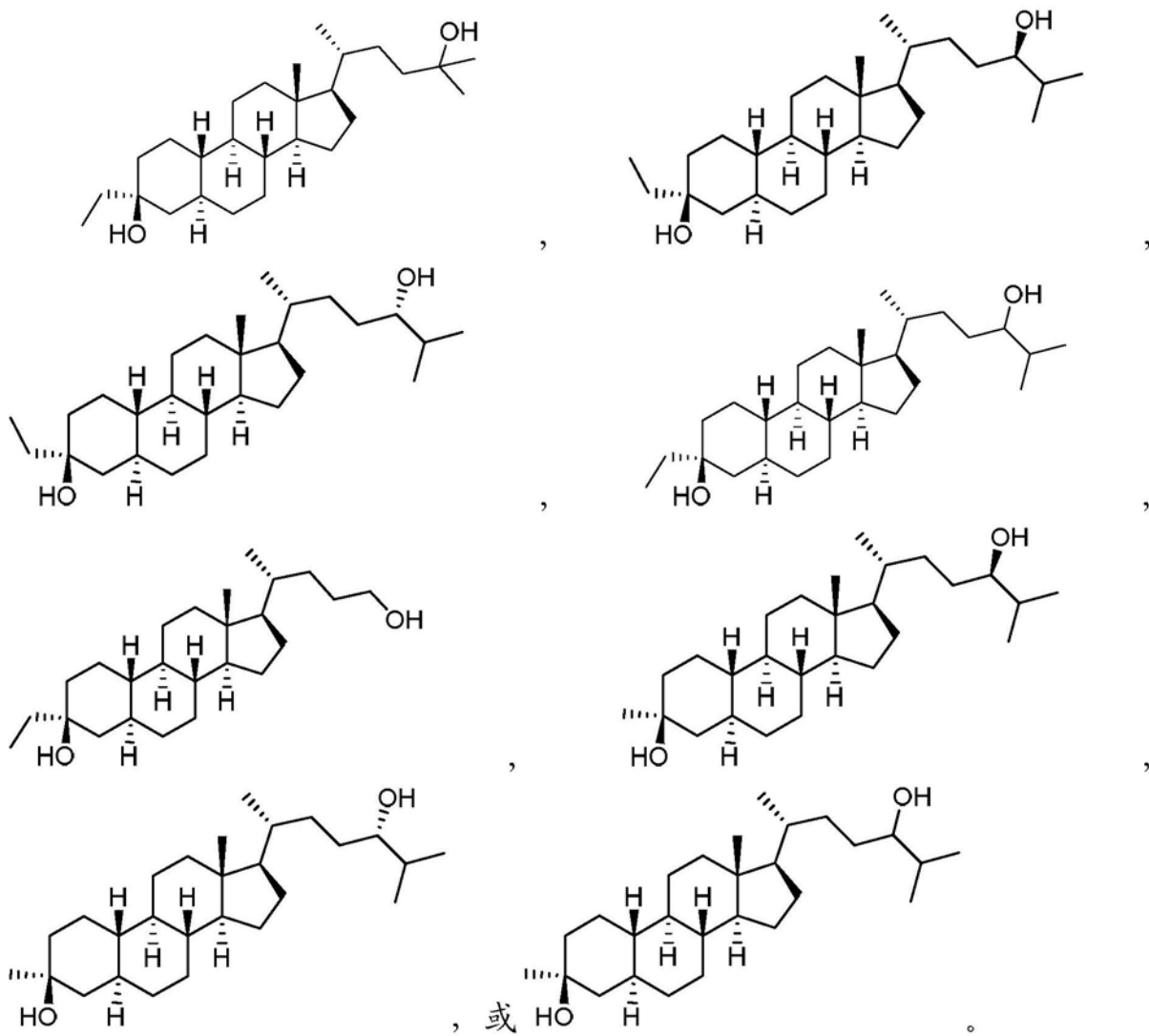


[0071]



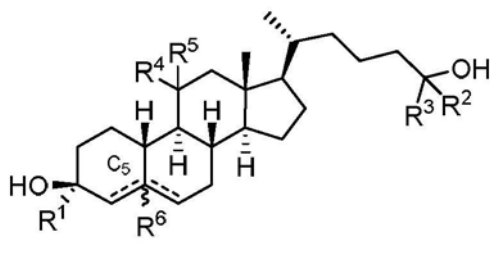
[0072] 在一些实施方案中,所述化合物为:

[0073]



[0074] 在一方面,本发明涉及式 (I-62) 的化合物:

[0075]



(I-62)

[0076] 或其药学上可接受的盐,其中: R^1 为氢或烷基(例如, C_1 - C_6 烷基); R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、碳环基或杂环基或 R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环; R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素或 $-OR^C$,其中 R^C 为氢或烷基(例如, C_1 - C_6 烷基),或 R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基; R^6 不存在或为氢;且-----表示单键或双键,其中当-----之一为双键时,另一个-----为单键;当两个-----都为单键时,则 R^6 为氢;且当-----之一为双键时, R^6 不存在。

[0077] 在一些实施方案中, R^1 为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^1 为取代或未取代的 C_2 - C_6 烷基(例如,取代或未取代的 C_3 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^1 为甲基或乙基(例如,取代或未取代的甲基或取代或未取代的乙基)。在一些实施方案中, R^1 为取代或未取代的甲基或取代或未取代的乙基。在一些实施方案中, R^1 为三氟甲基。在一些实施方案中, R^1 为 $-CH_2OR^A$,其中 R^A 为 C_1 - C_6 烷基(例如, C_1 - C_3 烷基)。

[0078] 在一些实施方案中, R^2 为氢或 C_1 - C_6 烷基, (例如, C_2 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^2 为氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,取代或未取代的 C_2 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^2 为卤代烷基, (例如, C_1 - C_6 卤代烷基)。

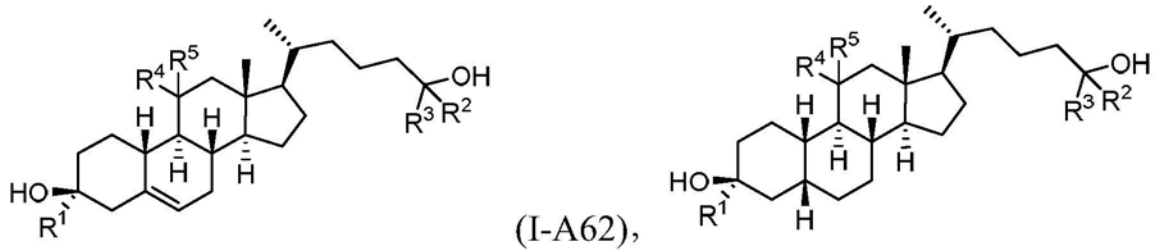
[0079] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基(例如 C_2 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基(例如取代或未取代的 C_2 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)或氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基)或氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。

[0080] 在一些实施方案中, R^4 为 $-OH$ 或卤素(例如, $-F$)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。在一些实施方案中, R^4 为氢且 R^5 为卤素(例如, $-F$)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 为卤素(例如, $-F$)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 为氢。

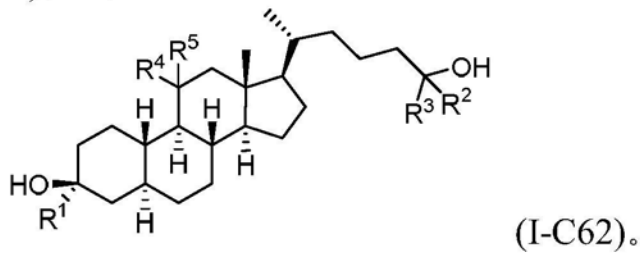
[0081] 在一些实施方案中, R^1 为乙基(例如,取代或未取代的乙基)且 R^2 和 R^3 为甲基(例如,取代或未取代的甲基)。在一些实施方案中, R^1 为取代或未取代的乙基且 R^2 和 R^3 为取代或未取代的甲基。

[0082] 在一些实施方案中,式(I-62)的化合物为式(I-A62)、(I-B62)或(I-C62)的化合物:

[0083]

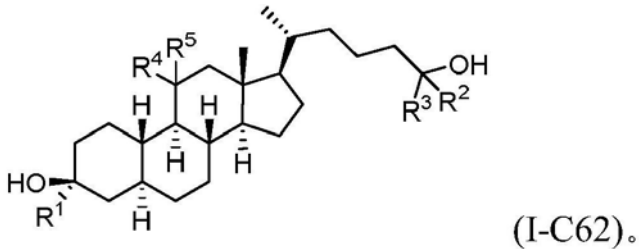


(I-B62), 或



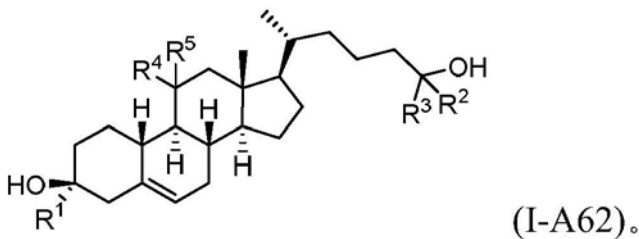
[0084] 在一些实施方案中,式 (I-62) 的化合物选自式 (I-C62) 的化合物:

[0085]



[0086] 在一些实施方案中,式 (I-62) 的化合物选自式 (I-A62) 的化合物:

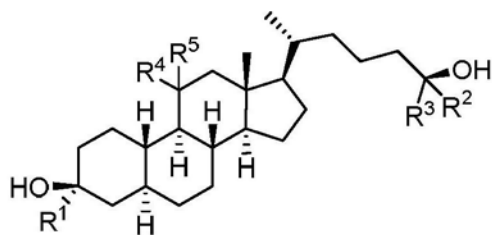
[0087]



[0088] 在一些实施方案中, R^1 为乙基 (例如, 取代或未取代的乙基) 且 R^2 和 R^3 为甲基 (例如, 取代或未取代的甲基)。在一些实施方案中, R^1 为取代或未取代的乙基且 R^2 和 R^3 为取代或未取代的甲基。

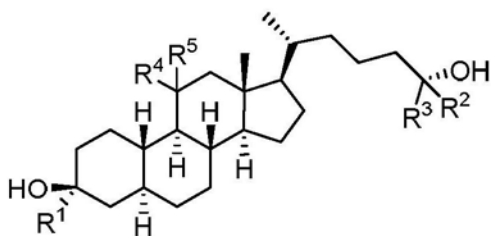
[0089] 在一些实施方案中,式 (I-62) 的化合物选自式 (I-C-i62) 或 (I-C-ii62) 的化合物:

[0090]



(I-C-i62)

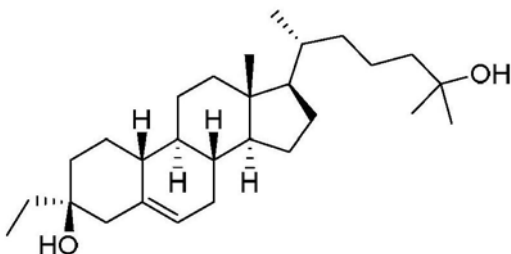
或



(I-C-ii62)。

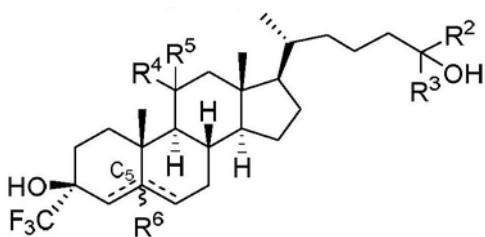
[0091] 在一些实施方案中,所述化合物为

[0092]



[0093] 在一方面,本文提供根据式 (I-60) 的化合物:

[0094]



(I-60)

[0095] 或其药学上可接受的盐,其中: R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,或 R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环; R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素或 $-OR^C$,其中 R^C 为氢或烷基(例如, C_1 - C_6 烷基),或 R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基; R^6 不存在或为氢;且-----表示单键或双键,其中当-----之一为双键时,另一个-----为单键;当两个-----都为单键时,则 R^6 为氢;且当-----之一为双键时, R^6 不存在。

[0096] 在一些实施方案中, R^2 为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)或氢。在一些实施方案中, R^2 为卤代烷基(例如, C_1 - C_6 卤代烷基)。在一些实施方案中, R^2 为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基)或氢。在一些实施方案中, R^2 为芳基或杂芳基。

[0097] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)或氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基)或氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为未取代的烷基(例如,未取代的 C_1 - C_6 烷基)或氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为 C_1 - C_6 卤代烷基(例如,三氟甲基)或氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子

一起形成3-元环。

[0098] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成环丙烷。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元碳环或杂环。

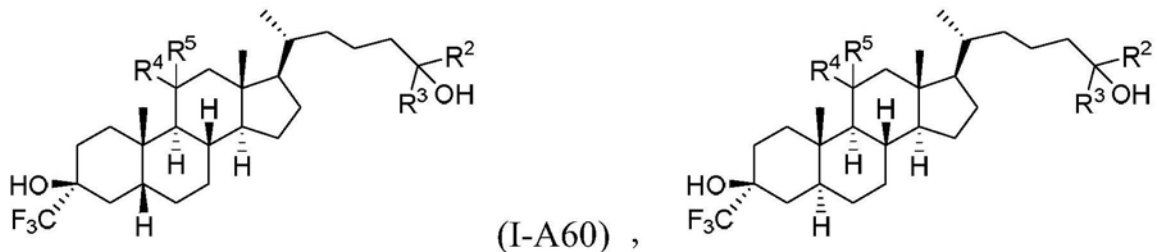
[0099] 在一些实施方案中, R^2 为碳环基或杂环基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为三氟甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为芳基或杂芳基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 为甲基(例如,取代或未取代的甲基)。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 为取代的甲基。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 为未取代的甲基。

[0100] 在一些实施方案中, R^4 为-OH或卤素(例如, -F)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。

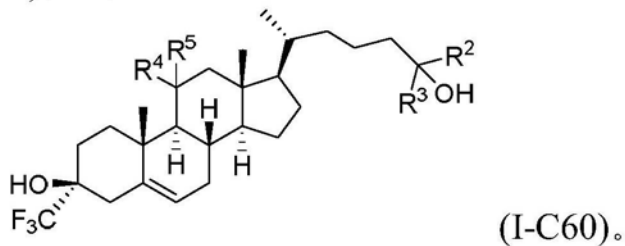
[0101] 在一些实施方案中, R^4 为氢且 R^5 为卤素(例如, -F)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 为卤素(例如, -F)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 为氢。

[0102] 在一些实施方案中,式(I-60)的化合物选自式(I-A60)、(I-B60)或(I-C60)的化合物:

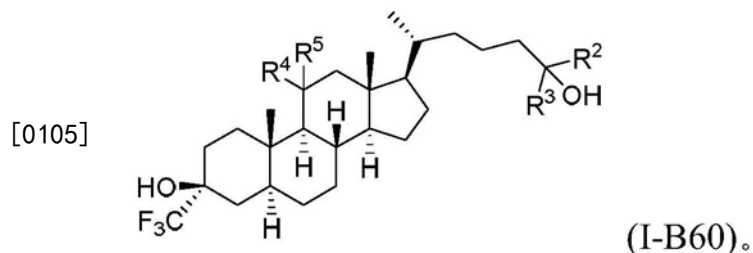
[0103]



(I-B60), 或



[0104] 在一些实施方案中,式(I-60)的化合物选自式(I-B60)的化合物:

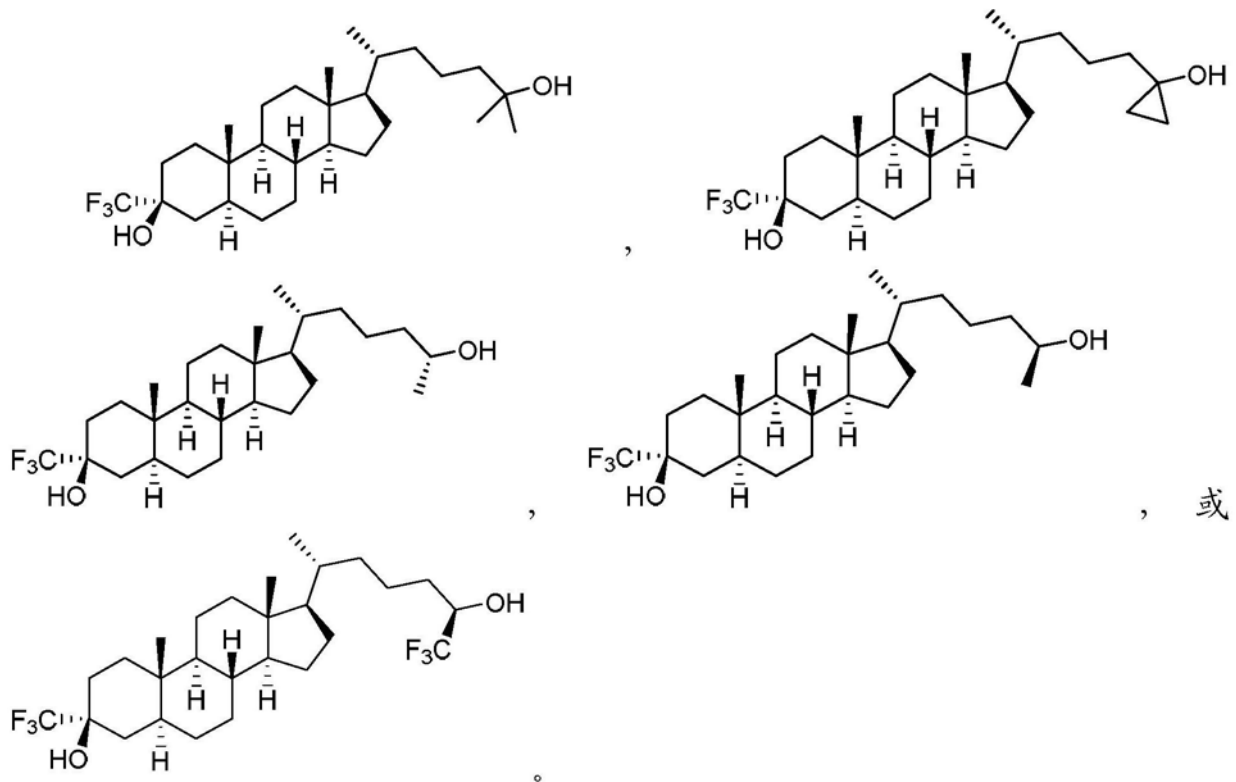


[0106] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 至少之一为 C_1 - C_6 烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。

[0107] 在一些实施方案中, R^2 为甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为未取代的甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 为氢。

[0108] 在一些实施方案中,所述化合物为:

[0109]



[0110] 在一个方面,本文提供药物组合物,其包含本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[0111] 在一个方面,本文提供诱导镇静或麻醉的方法,包括向受试者给予有效量的本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[0112] 在一个方面,本文提供治疗或预防本文所述的疾病的方法,包括向需要的受试者给药有效量的本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[0113] 在一些实施方案中,所述疾病为代谢疾病。

[0114] 在一些实施方案中,所述疾病为自身免疫性疾病。

[0115] 在一些实施方案中,所述疾病为类风湿性关节炎、青少年特发性关节炎、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎和斑块状银屑病。

[0116] 在一些实施方案中,所述疾病为胃肠(GI)障碍例如,便秘、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩病)、影响胃肠道的结构性障碍、肛门障碍(例如,痔疮、内痔、外痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘)、结肠息肉、癌症或结肠炎。

[0117] 在一些实施方案中,所述疾病为炎性肠病。

[0118] 在一些实施方案中,所述疾病为癌症、糖尿病或甾醇合成障碍。

[0119] 在一些实施方案中,所述疾病为神经精神性狼疮、抑郁症、OCD、亨廷顿病、ALS、阿尔茨海默症、痴呆、帕金森病、MS、急性肝衰竭、甘氨酸脑病、耳鸣、神经性疼痛、偏头痛、遗传癫痫、癫痫发作、共济失调、左旋多巴-诱导的运动障碍、脆性X、雷特综合征、自闭症谱系障碍、妥瑞氏症、精神分裂症和外伤性脑损伤。

[0120] 在一个方面,本文提供治疗或预防CNS-相关的病症的方法,包括向需要的受试者给药有效量的本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。在一些实施方

案中,所述CNS-相关的病症为适应障碍、焦虑障碍(包括强迫性障碍、创伤后应激性障碍和社交恐惧症)、认知障碍(包括阿尔茨海默病和其它形式的痴呆(例如,额颞痴呆)、分离性障碍、进食障碍、心境障碍(包括抑郁症(例如,产后抑郁症)、双相性精神障碍、心境恶劣障碍、自杀倾向)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感性障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、物质-相关的障碍、人格障碍(包括强迫型人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括与Shank家族蛋白(包括Shank3)的突变相关的那些障碍)、神经发育障碍(包括雷特综合征、复合型结节性硬化病)、多发性硬化、甾醇合成障碍、疼痛(包括急性和慢性疼痛;头痛、例如,偏头痛)、继发于医学病症的脑病(包括肝性脑病和抗NMDA受体脑炎)、癫痫症(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫症,如Dravet病)、中风、外伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿病和帕金森病)、视力障碍、听力损失、或耳鸣。

[0121] 在一些实施方案中,所述疾病为亨廷顿病。在一些实施方案中,所述疾病为帕金森病。在一些实施方案中,所述疾病为炎性疾病(例如,狼疮)。

[0122] 在一些实施方案中,所述疾病为甾醇合成障碍。

[0123] 在一些实施方案中,所述疾病为Smith-Lemli-Opitz综合征(SLOS)。在一些实施方案中,所述疾病为链甾醇病。在一些实施方案中,所述疾病为谷固醇血症。在一些实施方案中,所述疾病为脑腱黄瘤病(CTX)。在一些实施方案中,所述疾病为甲羟戊酸激酶缺乏(MKD)。在一些实施方案中,所述疾病为SC4MOL基因突变(SMO Deficiency)。在一些实施方案中,所述疾病为Niemann-Pick疾病。在一些实施方案中,所述疾病为自闭症谱系障碍(ASD)。在一些实施方案中,所述疾病与苯丙酮尿相关。

[0124] 考虑到随后的发明详述、实施例和权利要求,本领域技术人员将明白其它目的和优点。

[0125] 定义

[0126] 化学定义

[0127] 以下更具体地描述具体官能团和化学术语的定义。化学元素是根据Handbook of Chemistry and physics,75版内页的CAS版本元素周期表所定义,且总体来说具体官能团也根据其中所述而定义。此外,在Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCHpublishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,3rd Edition,Cambridge Universitypress,Cambridge,1987中描述了有机化学的一般原则以及具体官能团和反应性。

[0128] 本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,因此可以不同异构体形式存在,例如,对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文所述的化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或可为立体异构体混合物的形式,包括外消旋混合物和富集一种或多种立体异构体的混合物。可通过本领域技术人员已知的方法将异构体从混合物中分离,包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者可通过不对称合成制备优选的异构体。例如参见:Jacques等人,Enantiomers,Racemates andResolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilens等人,Tetrahedron33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);以及

Wilensky, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 第268页 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame press, Notre Dame, IN 1972)。本发明还包括本文所述的作为单个异构体的化合物,其基本不含其它异构体,或者包括作为不同异构体混合物的化合物。

[0129] 本文所用组合物的“对映体过量”(“e.e.”)或“%对映体过量”(“%e.e.”)是指相对于组合物中存在的另一种对映体过量的一种对映体。例如,组合物可含有90%的一种对映体,例如S对映体,和10%的另一种对映体,即R对映体。

[0130] $e.e. = (90-10)/100 = 80\%$ 。

[0131] 因此,含有90%的一种对映异构体和10%的另一种对映异构体的组合物称为具有80%的对映体过量。

[0132] 本文所用组合物的“非对映异构体过量”(“d.e.”)或“%非对映异构体过量”(“%d.e.”)是指相对于组合物中存在的一种或多种不同的非对映异构体过量的一种非对映异构体。例如,组合物可含有90%的一种非对映异构体和10%的一种或多种不同的非对映异构体。

[0133] $d.e. = (90-10)/100 = 80\%$ 。

[0134] 因此,含有90%的一种非对映异构体和10%的一种或多种不同非对映异构体的组合物称为具有80%的非对映体过量。

[0135] 在一个备选实施方案中,本文所述的化合物也可包含一个或多个同位素取代。例如,氢可为 ^2H (D或氘)或 ^3H (T或氚);碳可为,例如, ^{13}C 或 ^{14}C ;氧可为,例如, ^{18}O ;氮可为,例如, ^{15}N ,等。在其它实施方案中,具体同位素(例如, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O ,或 ^{15}N)可代表占据化合物特定位点的元素的总同位素丰度的至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或至少99.9%。

[0136] 当列出一个数值范围时,其旨在涵盖在该范围内的所有数值和亚范围。例如,“ C_{1-6} 烷基”旨在涵盖 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-5} 、 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_{3-6} 、 C_{3-5} 、 C_{3-4} 、 C_{4-6} 、 C_{4-5} 和 C_{5-6} 烷基。

[0137] 以下术语旨在具有以下随其所示的含义,并有助于理解本发明的说明书以及期望的范围。当描述本发明(其可包括化合物、包含该化合物的药物组合物和使用该化合物和组合物的方法)时,除非另外说明,以下术语(如果存在)具有以下含义。还应理解当在本文描述时,以下所定义的任何部分都可被多种取代基所取代,且各定义旨在将这些被取代的部分包括在其以下所限定的范围内。除非另外说明,术语“取代的”如下所定义。应进一步理解术语“基团”和“原子团”当在本文使用时可被认为是可互换的。冠词“一个(a)”和“一种(an)”可在本文用来指该冠词的一个语法对象或超过一个(即至少一个)语法对象。例如,“一个类似物”是指一个或超过一个类似物。

[0138] “脂族基团”是指如本文所定义的烷基、烯基、炔基或碳环基基团。

[0139] “碳环基烷基”是指烷基基团,其中的烷基被环烷基基团取代。常见的碳环基烷基包括但不限于环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基、环辛基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环己基乙基、环庚基乙基和环辛基乙基等。

[0140] “杂环基烷基”是指烷基基团,其中烷基被杂环基基团取代。常见的杂环基烷基基团包括但不限于吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基甲基、吡咯烷基乙基、哌啶

基乙基、哌嗪基乙基、吗啉基乙基等。

[0141] “芳烷基”为本文定义的烷基和芳基的子集,且是指被任选取代的芳基取代的任选取代的烷基。

[0142] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基基团(“C₁₋₂₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至12个碳原子(“C₁₋₁₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至10个碳原子(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至6个碳原子的(“C₁₋₆烷基”,本文也称为“低级烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基基团的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基基团的其它实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另作说明,烷基基团在每种情况下独立为任选取代的,即未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基(例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)取代的(“取代的烷基”)。在一些实施方案中,该烷基基团为未取代的C₁₋₁₀烷基(如-CH₃)。在一些实施方案中,该烷基基团为取代的C₁₋₁₀烷基。常用的烷基缩写包括Me(-CH₃)、Et(-CH₂CH₃)、iPr(-CH(CH₃)₂)、nPr(-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃)或i-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂)。

[0143] “亚烷基”是指烷基基团,其中两个氢被除去以提供二价基团,且可为取代或未取代的。未取代的亚烷基基团包括但不限于,亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。示例性的取代的亚烷基基团,如被一个或多个烷基(甲基)取代,包括但不限于取代的亚甲基(-CH(CH₃)-)、(-C(CH₃)₂-)、取代的亚乙基(-CH(CH₃)CH₂-)、-CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂-)、取代的亚丙基(-CH(CH₃)CH₂CH₂-)、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂C(CH₃)₂-)等。当针对具体的亚烷基基团给出碳的范围或数值时,应当理解该范围或数值是指在直链碳二价链上的碳的范围或数值。亚烷基可被一个或多个本文所述的取代基取代或可为未取代的。

[0144] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(如1、2、3或4个碳-碳双键)和任选地一个或多个碳-碳叁键(如1、2、3或4个碳-碳叁键)的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基不包含任何叁键。在一些实施方案中,烯基基团具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2个碳原子(“C₂烯基”)。所述一个或

多个碳-碳双键可为内部的(如在2-丁烯基中)或末端的(如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基基团的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基基团的实例包括前述C₂₋₄烯基基团以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的其它实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另作说明,各烯基基团独立为任选取代的,即未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基(如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)取代(“取代的烯基”)。在一些实施方案中,该烯基基团为未取代的C₂₋₁₀烯基。在一些实施方案中,该烯基基团为取代的C₂₋₁₀烯基。

[0145] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳叁键(如1、2、3或4个碳-碳叁键)和任选地一个或多个碳-碳双键(如1、2、3或4个碳-碳双键)的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基不包含任何双键。在一些实施方案中,炔基基团具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2个碳原子(“C₂炔基”)。所述一个或多个碳-碳叁键可为内部的(如在2-丁炔基中)或末端的(如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基基团的实例包括但不限于:乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基基团的实例包括前述C₂₋₄炔基基团以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的其它实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另作说明,各炔基基团独立为任选取代的,即未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基(如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)取代(“取代的炔基”)。在一些实施方案中,该炔基基团为未取代的C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中,该炔基基团为取代的C₂₋₁₀炔基。

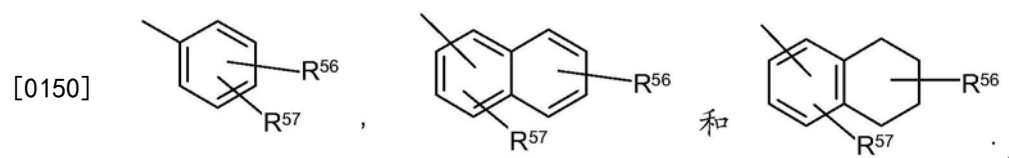
[0146] 如本文所用术语“杂烷基”,是指如本文所定义的烷基基团,其在母链中进一步包含一个或多个(如1、2、3或4个)杂原子(如氧、硫、氮、硼、硅、磷),其中所述一个或多个杂原子被插入在母碳链中相邻的碳原子之间,和/或一个或多个杂原子被插入在碳原子和母分子之间,即在连接点之间。在一些实施方案中,杂烷基基团是指具有1至10个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至9个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至8个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至7个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至6个碳原子和1、2或3个杂原子的基团(“杂C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₂₋₆烷基”)。除非另作说明,杂烷基基团各自独立地为未取代的(“未取代的杂烷

基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烷基”)。在一些实施方案中,所述杂烷基基团为未取代的杂 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中,所述杂烷基基团为取代的杂 C_{1-10} 烷基。

[0147] “芳基”是指单环或多环(如二环或三环)的 $4n+2$ 芳香环系统(如具有6、10或14个在环形排列中共享的 π 电子)并在该芳香环系统中具有6-14个环碳原子和0个杂原子的基团(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团具有六个环碳原子(“ C_6 芳基”;如苯基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;如萘基如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十四个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;如蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中连接基团或连接点位于芳基环上,且在该情况下,碳原子的数目继续被指定为芳基环系统中的碳原子数目。典型的芳基基团包括但不限于衍生自以下的基团:醋蒽烯(aceanthrylene)、茈烯、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、蒽、苯、蒽(chrysene)、六苯并苯(coronene)、荧蒽、茈、并六苯(hexacene)、己芬(hexaphene)、己搭烯(hexalene)、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、茈满、茈、萘、奥克塔辛(octacene)、并八苯(octaphene)、奥克塔兰(octalene)、间二嵌四并苯(ovalene)、戊-2,4-二烯、并五苯(pentacene)、并环戊二烯(pentalene)、二苯并菲(pentaphene)、二萘嵌苯(perylene)、非那烯(phenalene)、菲、苝(picene)、七曜烯(pleiadene)、苝、吡蒽(pyranthrene)、玉红省、苯并菲(triphenylene)和三萘(trinaphthalene)。具体的芳基基团包括苯基、萘基、茈基和四氢萘基。除非另作说明,各芳基基团独立为任选取代的,即未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团为未取代的 C_{6-14} 芳基。在一些实施方案中,芳基基团为取代的 C_{6-14} 芳基。

[0148] 在一些实施方案中,芳基基团被一个或多个选自卤素、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤代烷基、氰基、羟基、 C_1-C_8 烷氧基和氨基的基团取代。

[0149] 取代的芳基的代表性实例包括下列:



[0151] 其中 R^{56} 和 R^{57} 之一可为氢和 R^{56} 和 R^{57} 中至少一个各自独立地选自 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤代烷基、4-10元杂环基、烷酰基、 C_1-C_8 烷氧基、杂芳氧基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 COO 烷基、 COO 芳基、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、 S -烷基、 SO 烷基、 SO_2 烷基、 S 芳基、 SO 芳基、 SO_2 芳基;或者 R^{56} 和 R^{57} 可结合以形成5至8个原子的环状环(饱和或不饱和的),任选地包含一个或多个选自 N 、 O 或 S 的杂原子。 R^{60} 和 R^{61} 独立地为氢、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、4至10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、取代的 C_6-C_{10} 芳基、5至10元杂芳基或取代的5至10元杂芳基。

[0152] “稠合芳基”是指芳基,其环碳原子中的两个碳与第二芳基或杂芳基环共享或与碳环基或杂环基环共享。

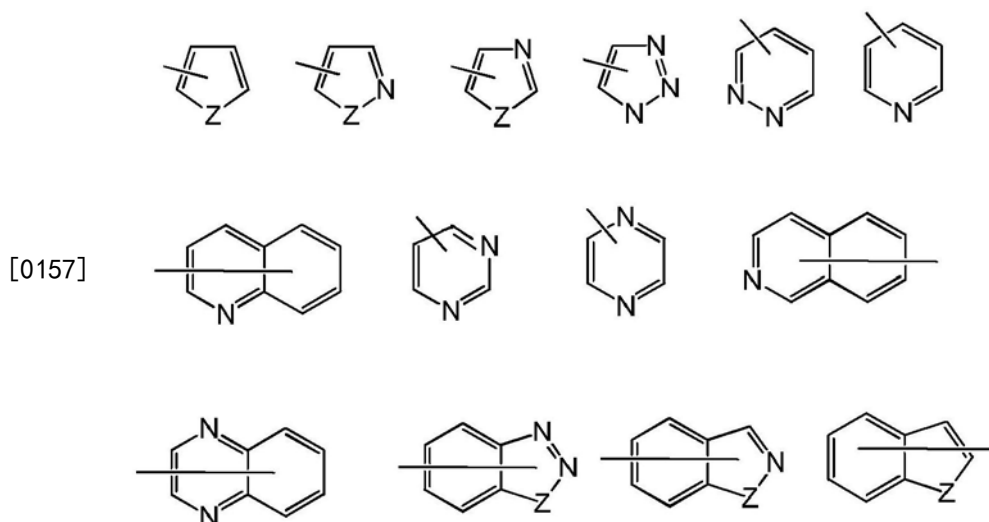
[0153] “杂芳基”是指在芳香环系统中具有环碳原子和1至4个环杂原子的5至10元单环或二环 $4n+2$ 芳香环系统(如具有6或10个在环形排列中共享的 π 电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基基团中,只

要原子价允许,连接点可为碳或氮原子。杂芳基二环系统可在一个或两个环内包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括这样的环系统,其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中连接点位于杂芳基环上,且在该情况下,环成员的数目继续被指定为杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括这样的环系统,其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基基团稠合,其中连接点位于芳基或杂芳基环上,且在该情况下,环成员的数目被指定为稠合(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数目。一个环不含有杂原子的二环杂芳基基团(如吡啶基、喹啉基、咪唑基等),连接点可位于两环之一上,即位于具有杂原子的环(如2-吡啶基)上或位于不含有杂原子的环(如5-吡啶基)上。

[0154] 在一些实施方案中,杂芳基基团为5至10元芳香环系统,其在芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基基团为5至8元芳香环系统,其在芳香环系统内具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基基团为5至6元芳香环系统,其在芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至6元杂芳基”)。在一些实施方案中,该5至6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,该5至6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,该5至6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另作说明,各杂芳基基团独立为任选取代的,即未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在一些实施方案中,该杂芳基基团为未取代的5至14元杂芳基。在一些实施方案中,该杂芳基基团为取代的5至14元杂芳基。

[0155] 示例性的包含一个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的包含两个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的包含三个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的包含四个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于四唑基。示例性的包含一个杂原子的6元杂芳基基团包括但不限于吡啶基。示例性的包含两个杂原子的6元杂芳基基团包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的包含三个或四个杂原子的6元杂芳基基团分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。示例性的包含一个杂原子的7元杂芳基基团包括但不限于氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-二环杂芳基基团包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-二环杂芳基基团包括但不限于二氮杂萘基(naphthyridinyl)、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0156] 代表性杂芳基的实例包括以下:



[0158] 其中每个Z选自羰基、N、NR⁶⁵、O和S；且R⁶⁵独立地为氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5至10元杂芳基。

[0159] “碳环基”或“碳环”是指非芳香环系统中具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)和0个杂原子的非芳族环状烃基的基团。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至7个环碳原子(“C₃₋₇碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基基团包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈碳环基基团包括但不限于前述C₃₋₆碳环基基团以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀碳环基基团包括但不限于前述C₃₋₈碳环基基团以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸烷基(C₁₀)等。如此前实例所述,在一些实施方案中,碳环基基团为单环(“单环碳环基”)或包含稠合、桥联或螺环系统(如二环系统(“二环碳环基”)),并且可为饱和的或可为部分不饱和的。“碳环基”也包括环系统,其中如上所述的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中连接点位于碳环基环上,且在该情况下,碳的数目继续被指定为碳环环系统中的碳数目。除非另作说明,各碳环基基团独立为任选取代的,即未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团是未取代的C₃₋₁₀碳环基。在一些实施方案中,碳环基基团为取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0160] 在一些实施方案中,“碳环基”为具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基基团(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基基团的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基基团的实例包括前述C₅₋₆环烷基基团以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基基团的实例包括前述C₃₋₆环烷基基团以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另作说明,各环烷基基团独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在一

些实施方案中,该环烷基基团为未取代的C₃₋₁₀环烷基。在一些实施方案中,该环烷基基团为取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0161] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳香环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3至10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基基团中,只要原子价允许,连接点可为碳或氮原子。杂环基基团可为单环(“单环杂环基”)或稠合、桥联或螺环系统(如二环系统(“二环杂环基”)),且可为饱和的或可为部分不饱和的。杂环基二环系统可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括环系统,其中如上所定义的杂环基环与一个或多个碳环基基团稠合,其中连接点位于碳环基上或杂环基环上,或者包括这样的环系统,其中如上所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中连接点位于杂环基环上,且在该情况下,环成员的数目继续被指定为杂环基环系统中的环成员数目。除非另作说明,每种情况下的杂环基独立为任选取代的,即未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团为未取代的3至10元杂环基。在一些实施方案中,杂环基基团为取代的3至10元杂环基。

[0162] 在一些实施方案中,杂环基基团为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至10元非芳香环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5至10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至8元非芳香环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至6元非芳香环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至6元杂环基”)。在一些实施方案中,该5至6元杂环基具有1-3个环杂原子,其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,该5至6元杂环基具有1-2个环杂原子,其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,该5至6元杂环基具有一个环杂原子,其选自氮、氧和硫。

[0163] 示例性的包含一个杂原子的3元杂环基基团包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基。示例性的包含一个杂原子的4元杂环基基团包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的包含一个杂原子的5元杂环基基团包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的5元杂环基基团包括但不限于二氧杂环戊烷基、氧杂硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的5元杂环基基团包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基基团包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基基团包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基、二氧杂环己烷基。示例性的包含三个杂原子的6元杂环基基团包括但不限于三氮杂环己烷基(triazinanyl)。示例性的包含一个杂原子的7元杂环基基团包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的包含一个杂原子的8元杂环基基团包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与C₆芳基环稠合的5元杂环基基团(本文也称为5,6-二环杂环)包括但不限于二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基(benzoxazolinonyl)等。示例性的与芳基环稠合的6元杂环基基团(本文也称为6,6-二环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0164] “含氮杂环基”是指含有至少一个氮原子的4-至7-元非芳香环状基团,例如但不限

于吗啉、哌啶(例如,2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如,2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、氮杂环丁烷、吡咯酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪例如N-甲基哌嗪。具体的实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0165] 当用于描述化合物或化合物上存在的基团时,“杂”是指化合物或基团中的一个或多个碳原子被氮、氧或硫杂原子代替。杂可用于描述上述任何烃基,如烷基(如杂烷基)、环烷基(如杂环基)、芳基(如杂芳基)、环烯基(如环杂烯基)等,其具有1至5个、尤其是1至3个杂原子。

[0166] “酰基”是指 $-C(O)R^{20}$ 基团,其中 R^{20} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基,如本文中所定义。“烷酰基”为酰基基团,其中 R^{20} 为除了氢以外的基团。代表性的酰基包括但不限于甲酰基($-CHO$)、乙酰基($-C(=O)CH_3$)、环己基羰基、环己基甲基羰基、苄酰基($-C(=O)Ph$)、苄基羰基($-C(=O)CH_2Ph$)、 $-C(O)-C_1-C_8$ 烷基、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-C(O)-(CH_2)_t$ (5至10元杂芳基)、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 环烷基)和 $-C(O)-(CH_2)_t$ (4至10元杂环基),其中 t 为0至4的整数。在一些实施方案中, R^{21} 为被卤素或羟基取代的 C_1-C_8 烷基;或 C_3-C_{10} 环烷基、4至10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、芳基烷基、5至10元杂芳基或杂芳基烷基,其中每个都被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代。

[0167] “烷氧基”是指基团 $-OR^{29}$,其中 R^{29} 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。具体的烷氧基基团为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。具体的烷氧基基团为低级烷氧基,即具有1至6个碳原子。进一步具体的烷氧基具有1至4个碳原子。

[0168] 在一些实施方案中, R^{29} 为具有一个或多个取代基的基团,例如1至5个取代基,且具体地1至3个取代基,尤其是1个取代基,其选自氨基、取代的氨基、 C_6-C_{10} 芳基、芳氧基、羧基、氰基、 C_3-C_{10} 环烷基、4至10元杂环基、卤素、5至10元杂芳基、羟基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、巯基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-和芳基-S(O)₂-。示例性的‘取代的烷氧基’包括但不限于, $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-O-(CH_2)_t$ (5至10元杂芳基)、 $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 环烷基)和 $-O-(CH_2)_t$ (4至10元杂环基),其中 t 为0至4的整数,且任何存在的芳基、杂芳基、环烷基或杂环基基团自身都可被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代。具体示例性的‘取代的烷氧基’为 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-OCH_2$ -环丙基、 $-OCH_2CH_2OH$ 和 $-OCH_2CH_2NMe_2$ 。

[0169] “氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0170] “氧代基”是指 $-C(=O)-$ 。

[0171] “取代的氨基”是指式 $-N(R^{38})_2$ 的氨基,其中 R^{38} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或氨基保护基团,其中至少一个 R^{38} 不为氢。在一些实施方案中,每个 R^{38} 独立地选自氢、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 烯基、 C_3-C_8 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至10元杂环基或 C_3-C_{10} 环烷基;或者 C_1-C_8 烷基,其被卤素或羟基取代; C_3-C_8 烯基,其被卤素或羟基取代; C_3-C_8 炔基,其被卤素或羟基取代;或 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t$ (5

至10元杂芳基)、 $-(\text{CH}_2)_t$ (C_3 - C_{10} 环烷基) 或 $-(\text{CH}_2)_t$ (4至10元杂环基), 其中 t 为0至8的整数, 其中每个都被未取代的 C_1 - C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、未取代的 C_1 - C_4 卤代烷基、未取代的 C_1 - C_4 羟基烷基或未取代的 C_1 - C_4 卤代烷氧基或羟基取代; 或者两个 R^{38} 基团结合以形成亚烷基。

[0172] 示例性的“取代的氨基”包括但不限于 $-\text{NR}^{39}-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{NR}^{39}-\text{CH}_2)_t$ (C_6 - C_{10} 芳基)、 $-\text{NR}^{39}-\text{CH}_2)_t$ (5至10元杂芳基)、 $-\text{NR}^{39}-\text{CH}_2)_t$ (C_3 - C_{10} 环烷基) 和 $-\text{NR}^{39}-\text{CH}_2)_t$ (4至10元杂环基), 其中 t 为0至4的整数, 例如1或2, 每个 R^{39} 独立地表示H或 C_1 - C_8 烷基; 且任何存在的烷基基团自身可被卤素、取代或未取代的氨基或羟基取代; 且任何存在的芳基、杂芳基、环烷基或杂环基基团自身可被未取代的 C_1 - C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、未取代的 C_1 - C_4 卤代烷基、未取代的 C_1 - C_4 羟基烷基或未取代的 C_1 - C_4 卤代烷氧基或羟基取代。为了避免疑问, 术语“取代的氨基”包括: 如以下所定义的烷基氨基、取代的烷基氨基、烷基芳基氨基、取代的烷基芳基氨基、芳基氨基、取代的芳基氨基、二烷基氨基和取代的二烷基氨基。取代的氨基包括单取代的氨基和二取代的氨基基团。

[0173] “羧基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 基团。

[0174] “氰基”是指 $-\text{CN}$ 基团。

[0175] “卤代”或“卤素”是指氟代(F)、氯代(Cl)、溴代(Br)和碘代(I)。在一些实施方案中, 卤代基团为氟或氯。

[0176] “卤代烷基”是指其中烷基取代有一个或多个卤素的烷基。典型卤代烷基包括, 但不限于, 三氟甲基($-\text{CF}_3$)、二氟甲基($-\text{CHF}_2$)、氟甲基($-\text{CH}_2\text{F}$)、氯甲基($-\text{CH}_2\text{Cl}$)、二氯甲基($-\text{CHCl}_2$)、三溴甲基($-\text{CH}_2\text{Br}$), 等。

[0177] “羟基”是指基团 $-\text{OH}$ 。

[0178] “硝基”是指基团 $-\text{NO}_2$ 。

[0179] “硫酮(Thioketo)”是指基团 $=\text{S}$ 。

[0180] 如本文所定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基基团为任选取代的(如“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基基团)。通常, 术语“取代的”, 不管其前面是否有术语“任选地”, 是指基团(如碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可允许的取代基代替, 如其取代产生稳定化合物(例如不自发地如通过重排、环化、消除或其它反应进行转化的化合物)的取代基。除非另外说明, “取代的”基团在该基团的一个或多个可取代的位置具有取代基, 且当在任何给定结构中的多于一个位置被取代时, 每个位置上的取代基相同或不同。术语“取代的”被认为包括被有机化合物所有可允许的取代基取代, 任何本文所述的取代基都导致形成稳定的化合物。本发明考虑到任何以及所有的该组合以获得稳定化合物。为了本文的目的, 例如氮的杂原子可具有氢取代基和/或如本文所述的任何合适的取代基, 其满足杂原子的原子价并导致形成稳定部分。

[0181] 示例性的碳原子取代基包括但不限于: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}$

(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5至14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

[0182] 或者碳原子上的两个孪位的氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}代替；

[0183] R^{aa}每次出现时独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5至14元杂芳基，或者两个R^{aa}结合以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

[0184] R^{bb}每次出现时独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5至14元杂芳基，或者两个R^{bb}基团结合以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

[0185] R^{cc}每次出现时独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5至14元杂芳基，或者两个R^{cc}基团结合以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

[0186] R^{dd}每次出现时独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3至10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代，或者两个孪位的R^{dd}取代基可结合以形成=O或=S；

[0187] R^{ee}每次出现时独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3至10元杂环基和3至10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代；

[0188] R^{ff} 每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3至10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5至10元杂芳基,或者两个 R^{ff} 基团结合以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{ss} 基团取代;且

[0189] R^{ss} 每次出现时独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-ON(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}烷基)^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(OH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}烷基$ 、 $-SS(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OCO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6}烷基$ 、 $-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SO_2OC_{1-6}烷基$ 、 $-OSO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SOC_{1-6}烷基$ 、 $-Si(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-OSi(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $C(=S)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=S)SC_{1-6}烷基$ 、 $-SC(=S)SC_{1-6}烷基$ 、 $-P(=O)_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-P(=O)(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)_2$ 、 $C_{1-6}烷基$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3至10元杂环基、5至10元杂芳基;或者两个孪位的 R^{ss} 取代基可结合以形成 $=O$ 或 $=S$;其中 X^- 为抗衡离子。

[0190] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”为与阳离子季氨基相缔合以保持电中性的带负电荷的基团。示例性的抗衡离子包括卤素离子(如 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、 SO_4^{2-} 、磺酸根离子(如甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)和羧酸根离子(如醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、羟乙酸根等)。

[0191] 只要原子价允许,氮原子可为取代或未取代的,且包括伯氮、仲氮、叔氮和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3至14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5至14元杂芳基,或者两个连接到氮原子的 R^{cc} 基团结合以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上所述。

[0192] 在发明详述、实施例和权利要求中更详细地描述了这些以及其它示例性的取代基。不旨在以任何方式将本发明限制为以上列出的示例性取代基。

[0193] 其它定义

[0194] 术语“药学上可接受的盐”是指那些在健康医学判断的范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而不产生毒性、刺激性、过敏反应等的盐,与合理的益处/风险比相称。药学上可接受的盐为本领域已知。例如,Berge等人在J.pharmaceutical Sciences(1977) 66: 1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括那些衍生自

合适的无机酸和有机酸以及无机碱和有机碱的盐。药学上可接受的、无毒酸加成盐的实例为氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐或通过使用本领域其它方法(如离子交换)而形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自合适的碱的药学上可接受的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。当合适时,药学上可接受的盐还包括使用抗衡离子(如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根)形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐。

[0195] 意欲施用的“受试者”包括但不限于人(即任何年龄组的男性或女性,如儿童受试者(如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(如青年人、中年人或老年人))和/或非人类动物,如哺乳动物(如灵长类动物(如短尾猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿类动物、猫和/或狗)。在一些实施方案中,受试者为人类。在一些实施方案中,受试者为非人类动物。术语“人类”、“患者”和“受试者”在本文可互换使用。

[0196] 疾病、障碍和病症在本文可互换使用。

[0197] 如本文所用且除非另作说明,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”表示当受试者患有具体疾病、障碍或病症时采取的措施,其降低了疾病、障碍或病症的严重性,或延缓或阻碍了疾病、障碍或病症的进展(“治疗性治疗”),也表示在受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前的行动(“预防性治疗”)。

[0198] 通常,化合物的“有效量”是指足以引发所需生物响应的量。本领域技术人员将能够理解,本发明化合物的有效量可根据以下因素改变:期望的生物终点、化合物的药代动力学、治疗的疾病、给药方式以及受试者的年龄、健康和病症。有效量涵盖治疗性和预防性治疗。

[0199] 如本文所用且除非另作说明,化合物的“治疗有效量”为在疾病、障碍或病症的治疗中足以提供治疗效果或足以延缓或最小化与疾病、障碍或病症相关的一个或多个症状的量。化合物的治疗有效量是指当治疗剂单独使用或与其它疗法结合使用时,在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗效果的量。术语“治疗有效量”可包括总体改善了治疗、减少或避免疾病或病症的症状或起因、或者增加了另一治疗剂的疗效的量。

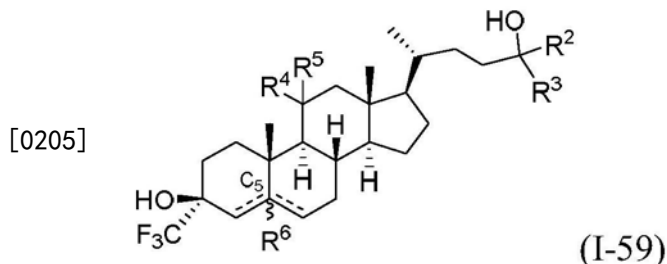
[0200] 如本文所用和除非另作说明,化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症或与疾病、障碍或病症相关的一个或多个症状或避免其复发的量。化合物的预防有效量是指当治疗剂单独使用或与其它试剂结合使用时,在疾病、障碍或病症的预防中提供预防效果的量。术语“预防有效量”可包括总体改善了预防或者增加了另一预防剂的预防效果的量。

[0201] 本发明一些实施方案的详述

[0202] 如本文一般描述的,本发明提供了用于预防和/或治疗多种疾病,包括但不限于 NMDA 介导的疾病的取代的氧甾醇。

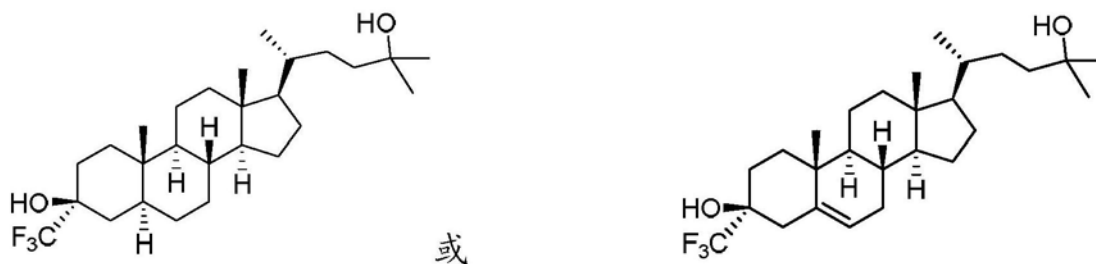
[0203] 化合物

[0204] 在一方面,本文提供根据式 (I-59) 的化合物:



[0206] 或其药学上可接受的盐,其中: R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)、碳环基或杂环基,或 R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环; R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素或 $-OR^C$,其中 R^C 为氢或烷基(例如, C_1 - C_6 烷基),或 R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基; R^6 不存在或为氢;且-----表示单键或双键,其中当-----之一为双键时,另一个-----为单键;当两个-----都为单键时,则 R^6 为氢;且当-----之一为双键时, R^6 不存在;条件是不包括以下化合物:

[0207]



[0208] 在一些实施方案中, R^2 为氢或烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^2 为卤代烷基(例如, C_1 - C_6 卤代烷基)。

[0209] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为烷基(例如,取代的 C_1 - C_6 烷基)或氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为未取代的烷基(例如,未取代的 C_1 - C_6 烷基)或氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为 C_1 - C_6 卤代烷基(例如,三氟甲基)或氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为氢、碳环基或杂环基。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为 C_2 - C_6 烷基(例如,异丙基或叔丁基)或氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地为氢或 C_3 - C_6 烷基(例如,异丙基或叔丁基)。

[0210] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 至少之一为 C_3 - C_6 烷基(例如,异丙基或叔丁基)、碳环基或杂环基;或 R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。在一些实施方案中, R^2 为异丙基或叔丁基且 R^3 为甲基或氢。在一些实施方案中, R^2 为取代的异丙基或取代的叔丁基且 R^3 为未取代的甲基或氢。在一些实施方案中, R^2 为未取代的异丙基或未取代的叔丁基且 R^3 为未取代的甲基或氢。在一些实施方案中, R^2 为叔丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为取代的叔丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为未取代的叔丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为三氟甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为三氟甲基且 R^3 为甲基。在一些实施方案中, R^2 为

三氟甲基且 R^3 为取代的甲基。在一些实施方案中, R^2 为三氟甲基且 R^3 为未取代的甲基。在一些实施方案中, R^2 为甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为取代的甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为未取代的甲基且 R^3 为氢。

[0211] 在一些实施方案中, R^4 为-OH或卤素(例如,-F)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。在一些实施方案中, R^4 为氢且 R^5 为卤素(例如,-F)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 为卤素(例如,-F)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 为氢。

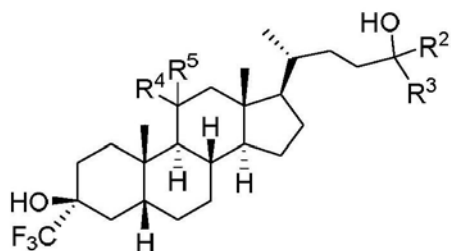
[0212] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成5-元环。在一些实施方案中, R^2 为 C_2 - C_6 烷基(例如,取代或未取代的异丙基或取代或未取代的叔丁基)且 R^3 为 C_1 - C_6 烷基(例如,取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^2 为未取代的 C_2 - C_6 烷基(例如,未取代的异丙基或未取代的叔丁基)且 R^3 为未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成6-元环。

[0213] 在一些实施方案中, R^2 为碳环基或杂环基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为异丙基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为取代的异丙基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为取代的异丙基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元碳环的(例如,环己基)或杂环的(例如,四氢呋喃基或四氢吡喃基)环。在一些实施方案中,所述碳环或杂环为取代的(例如,取代有1或2个卤素或烷基基团的环)。在一些实施方案中, R^2 为环丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为四氢吡喃基且 R^3 为氢。

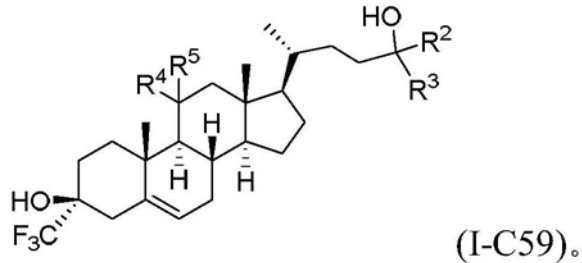
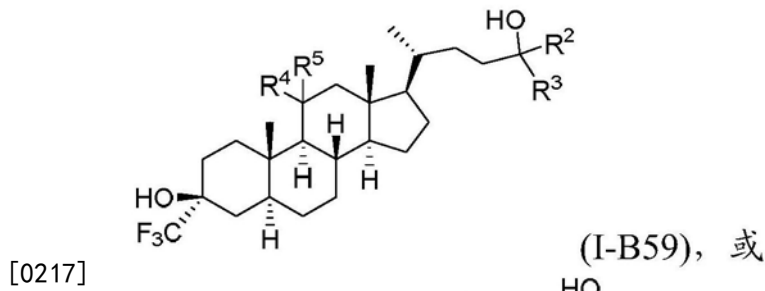
[0214] 在一些实施方案中, R^2 为取代的环丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为取代的四氢吡喃基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为未取代的环丁基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为未取代的四氢吡喃基且 R^3 为氢。

[0215] 在一些实施方案中,式(I-59)的化合物选自式(I-A59)、(I-B59)或(I-C59)的化合物:

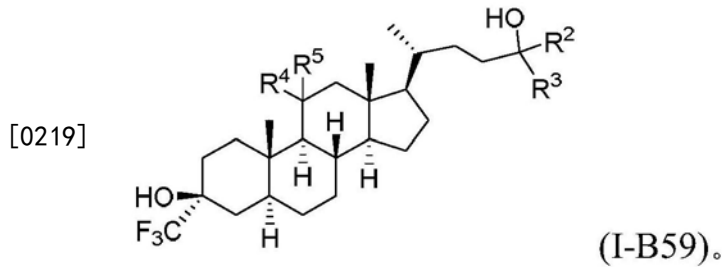
[0216]



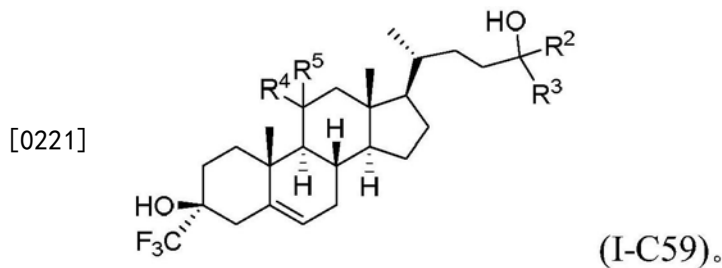
(I-A59)



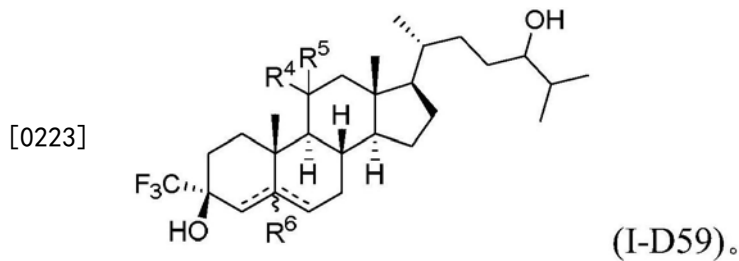
[0218] 在一些实施方案中,式 (I-59) 的化合物选自式 (I-B59) 的化合物:



[0220] 在一些实施方案中,式 (I-59) 的化合物选自式 (I-C59) 的化合物:

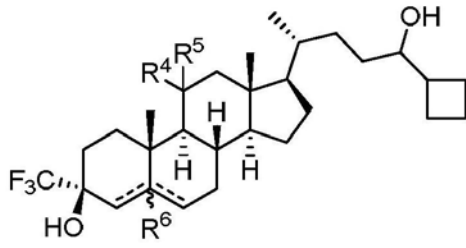


[0222] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 中至少一个为氢、 C_1 - C_6 烷基、碳环基或杂环基;或 R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。在一些实施方案中,式 (I-59) 的化合物选自式 (I-D59) 的化合物:



[0224] 在一些实施方案中,式 (I-59) 的化合物选自式 (I-E59) 的化合物:

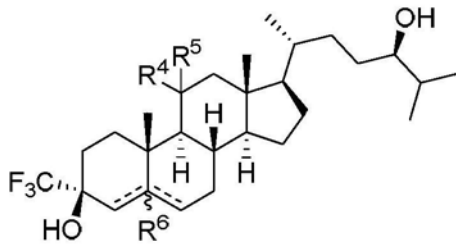
[0225]



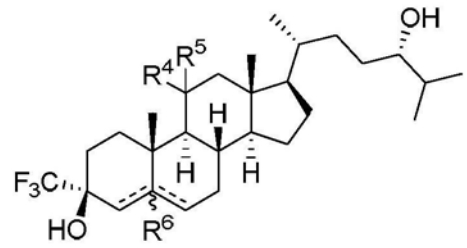
(I-E59)。

[0226] 在一些实施方案中,式 (I-59) 的化合物选自式 (I-D-i59) 或 (I-D-ii59) 的化合物:

[0227]



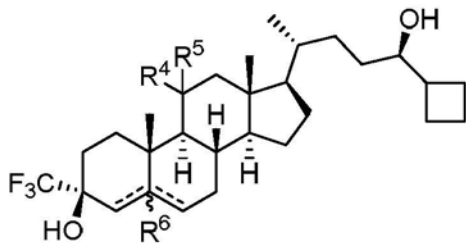
(I-D-i59) 或



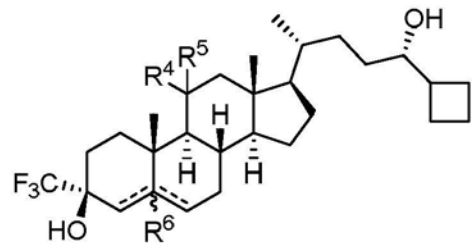
(I-D-ii59)。

[0228] 在一些实施方案中,式 (I-59) 的化合物选自式 (I-E-i59) 或 (I-E-ii59) 的化合物:

[0229]



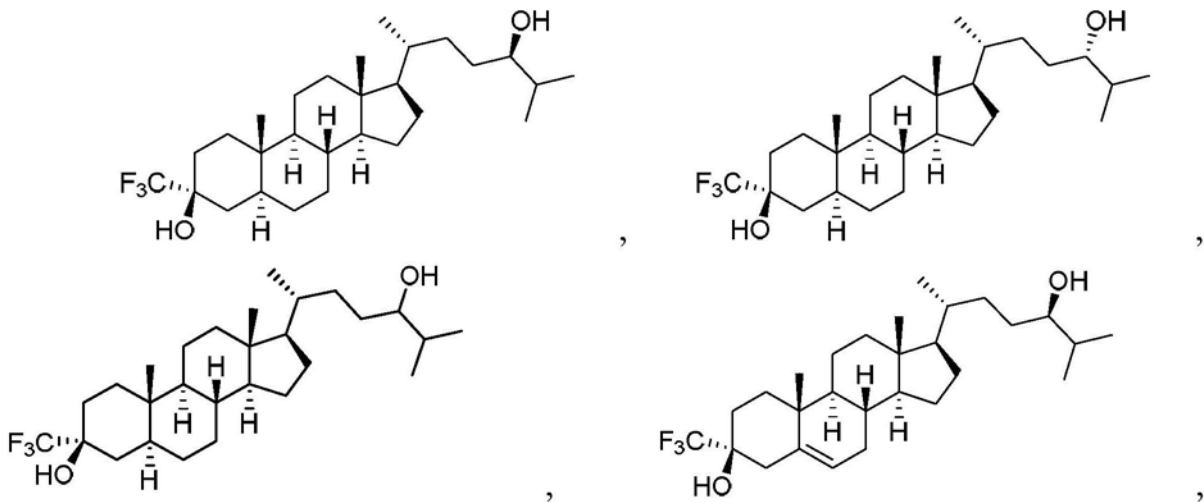
(I-E-i59) 或



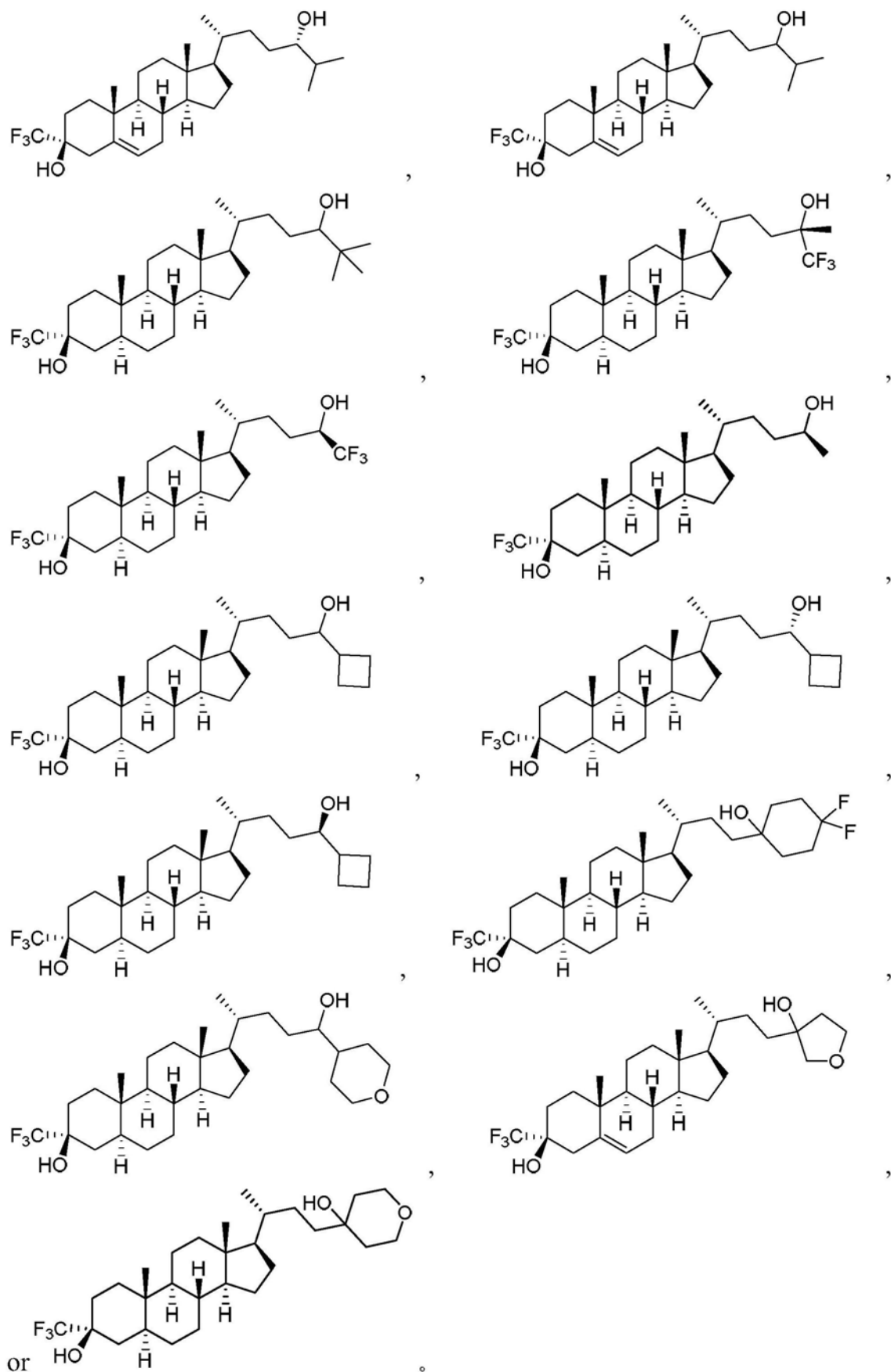
(I-E-ii59)。

[0230] 在一些实施方案中,所述化合物为:

[0231]

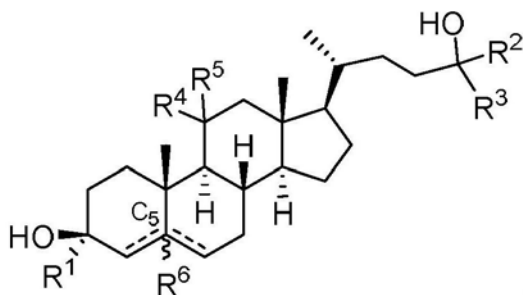


[0232]



[0233] 在一方面,本文提供根据式(I-66)的化合物:

[0234]



(I-66)

[0235] 或其药学上可接受的盐,其中: R^1 为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基); R^2 为芳烷基、杂芳烷基、芳基或杂芳基; R^3 为氢、烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基; R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素或 $-OR^C$,其中 R^C 为氢或 C_1 - C_3 烷基(例如,未取代或取代的 C_1 - C_3 烷基),或 R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基; R^6 不存在或为氢;且 ----- 表示单键或双键,其中当 ----- 之一为双键时,另一个 ----- 为单键;当两个 ----- 都为单键时,则 R^6 为氢;且当 ----- 之一为双键时, R^6 不存在。

[0236] 在一些实施方案中, R^1 为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^1 为 C_1 - C_6 烷基(例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$)。在一些实施方案中, R^1 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中, R^1 为 $-\text{CH}_2\text{OR}^A$,其中 R^A 为 C_1 - C_6 烷基(例如, C_1 - C_3 烷基)。

[0237] 在一些实施方案中, R^2 为芳基(例如,取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基),杂芳基(例如,取代或未取代的杂芳基,例如,取代或未取代的吡啶基),或芳烷基(例如,取代或未取代的苄基)。在一些实施方案中, R^2 为苯基(例如,取代或未取代的苯基),吡啶基(例如,取代或未取代的吡啶基),或苄基(例如,取代或未取代的苄基)。

[0238] 在一些实施方案中, R^3 为氢或烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^3 为氢、未取代的烷基(例如,未取代的 C_1 - C_6 烷基),或卤代烷基(例如, $-\text{CF}_3$)。

[0239] 在一些实施方案中, R^4 为 $-\text{OH}$ 或卤素(例如, $-\text{F}$)。

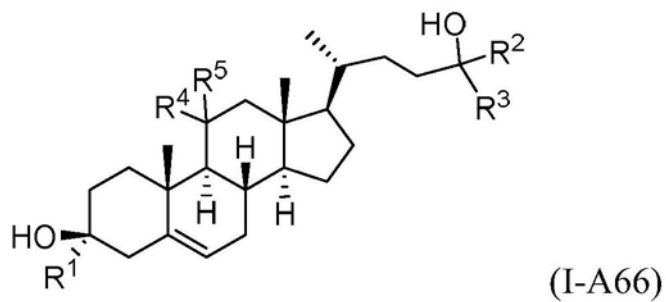
[0240] 在一些实施方案中, R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。在一些实施方案中, R^4 为氢且 R^5 为卤素(例如, $-\text{F}$)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 为卤素(例如, $-\text{F}$)。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 为氢。

[0241] 在一些实施方案中, R^2 为芳基(例如,取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基),杂芳基(例如,取代或未取代的杂芳基,例如,取代或未取代的吡啶基),芳烷基(例如,取代或未取代的芳烷基,例如,取代或未取代的苄基),或杂芳烷基且 R^3 为氢或烷基(例如,未取代的 C_1 - C_6 烷基,例如, C_1 - C_6 卤代烷基)。在一些实施方案中, R^2 为芳基(例如,取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基),杂芳基(例如,取代或未取代的杂芳基,例如,取代或未取代的吡啶基),芳烷基(例如,取代或未取代的芳烷基,例如,取代或未取代的苄基),或杂芳烷基且 R^3 为氢、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

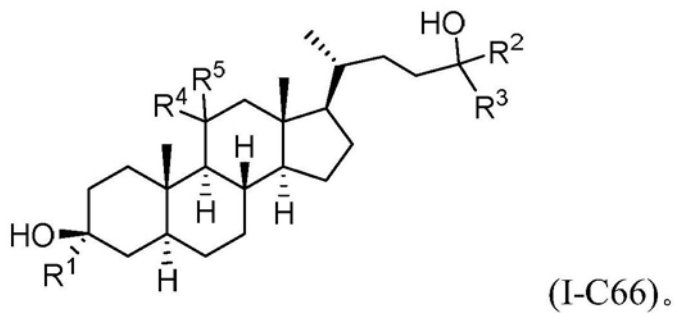
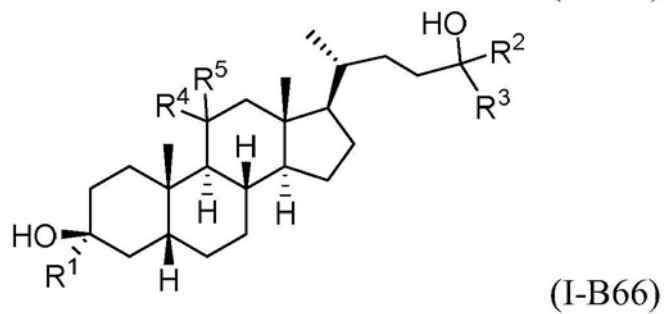
[0242] 在一些实施方案中, R^1 为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基), R^2 为芳基(例如,取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基),杂芳基(例如,取代或未取代的杂芳基,例如,取代或未取代的吡啶基),芳烷基(例如,取代或未取代的芳烷基,例如,取代或未取代的苄基),或杂芳烷基,且 R^3 为氢、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中, R^1 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^2 为未取代的苯基、未取代的吡啶基、或未取代的苄基,且 R^3 为氢、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

[0243] 在一些实施方案中,式(I-66)的化合物选自式(I-A66)、(I-B66)或(I-C66)的化合

物:

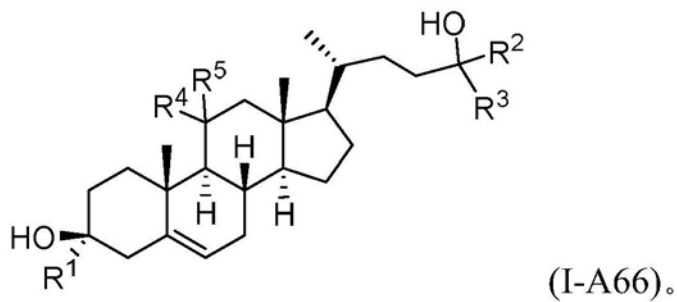


[0244]



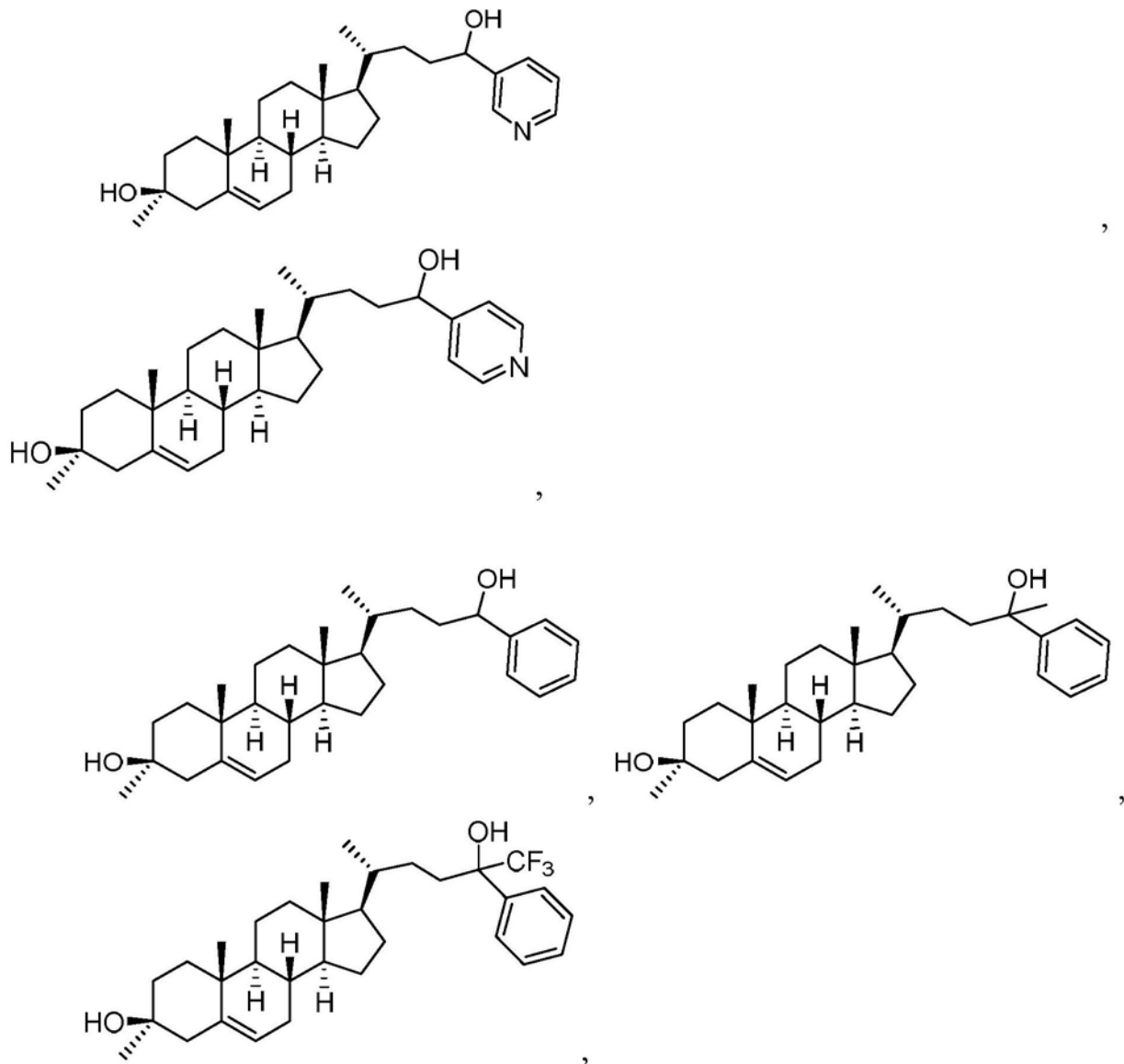
[0245] 在一些实施方案中,式(I-66)的化合物选自式(I-A66)的化合物:

[0246]

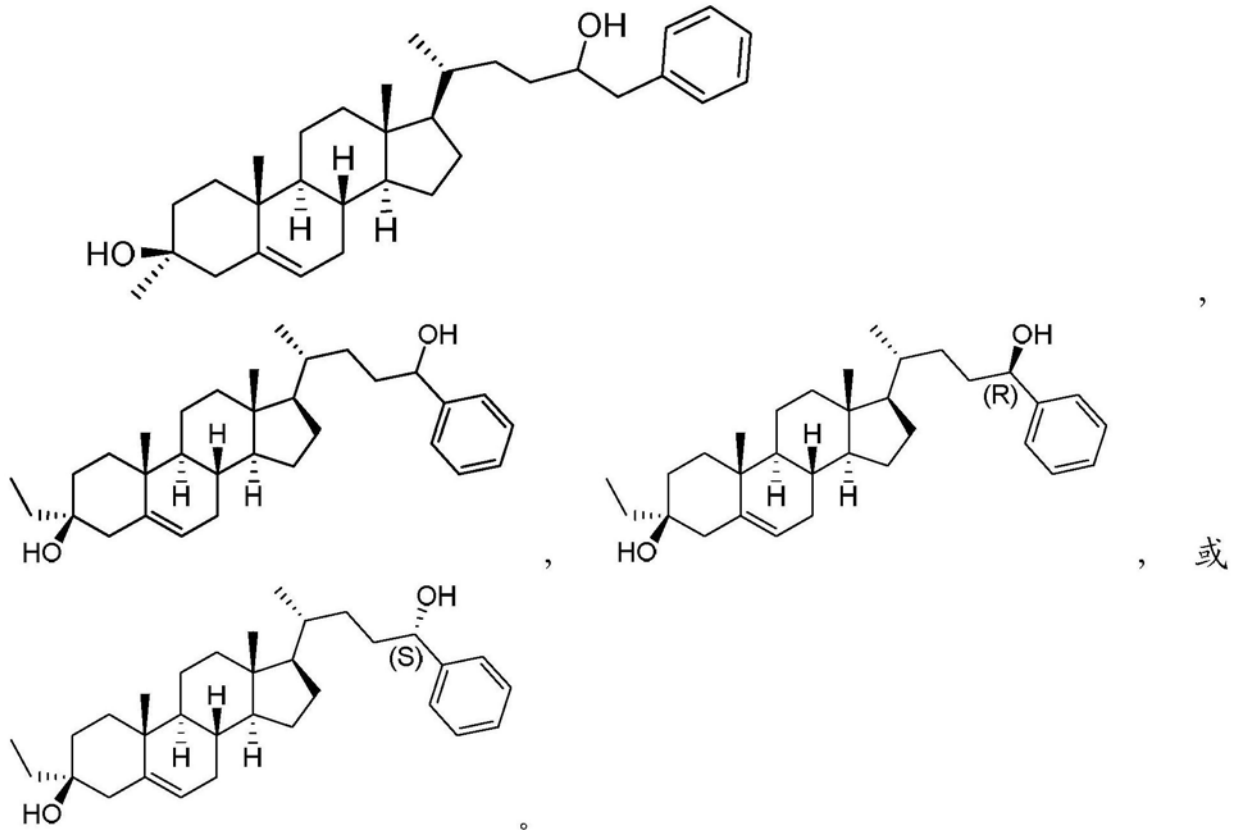


[0247] 在一些实施方案中,所述化合物为:

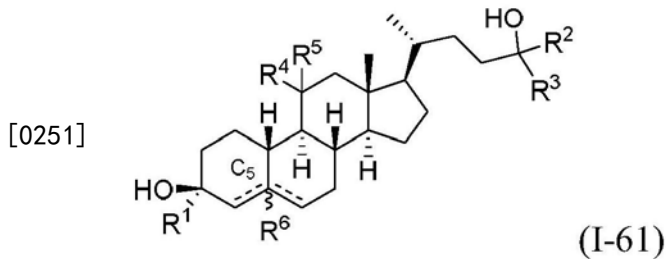
[0248]



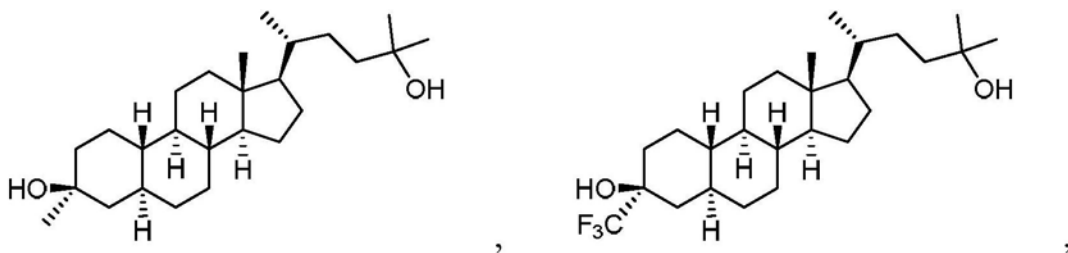
[0249]



[0250] 在一方面, 本文提供根据式 (I-61) 的化合物:



[0252] 或其药学上可接受的盐, 其中: R¹为氢或烷基 (例如, C₁-C₆烷基); R²和R³各自独立地为氢、烷基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基或R²和R³, 与它们连接的碳原子一起形成3-8元环; R⁴和R⁵各自独立地为氢、卤素或-OR^C, 其中R^C为氢或烷基 (例如, C₁-C₆烷基), 或R⁴和R⁵, 与它们连接的碳原子一起形成氧代基; R⁶不存在或为氢; 且 ----- 表示单键或双键, 其中当 ----- 之一为双键时, 另一个 ----- 为单键; 当两个 ----- 都为单键时, 则R⁶为氢; 且当 ----- 之一为双键时, R⁶不存在; 条件是不包括以下化合物:



为氢。在一些实施方案中， R^2 为异丙基（例如，取代或未取代的异丙基）。在一些实施方案中， R^2 为取代或未取代的异丙基。在一些实施方案中， R^2 为卤代烷基（例如， C_1 - C_6 卤代烷基）。

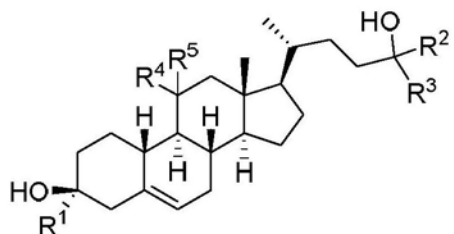
[0256] 在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为烷基（例如， C_1 - C_6 烷基）或氢。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为取代或未取代的烷基（例如，取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基）或氢。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 ，与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基（例如 C_2 - C_6 烷基）。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基，（例如取代或未取代的 C_2 - C_6 烷基）。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为氢或 C_3 - C_6 烷基（例如，异丙基）。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为氢或取代或未取代的 C_3 - C_6 烷基（例如，取代或未取代的异丙基）。

[0257] 在一些实施方案中， R^4 为-OH或卤素（例如，-F）。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 ，与它们连接的碳原子一起形成氧代基。在一些实施方案中， R^4 为氢且 R^5 为卤素（例如，-F）。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 为卤素（例如，-F）。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 为氢。

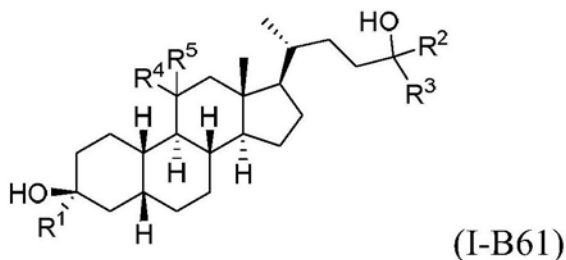
[0258] 在一些实施方案中， R^2 和 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^2 为 C_1 - C_6 烷基且 R^3 为 C_2 - C_6 烷基（例如， C_3 - C_6 烷基）。在一些实施方案中， R^2 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基且 R^3 为取代或未取代的 C_2 - C_6 烷基（例如，取代或未取代的 C_3 - C_6 烷基）。在一些实施方案中， R^1 为乙基（例如，取代或未取代的乙基）且 R^2 和 R^3 为甲基（例如，取代或未取代的甲基）。在一些实施方案中， R^1 为取代或未取代的乙基且 R^2 和 R^3 为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中， R^1 为乙基， R^2 为异丙基，且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^1 为取代或未取代的乙基， R^2 为取代或未取代的异丙基，且 R^3 为氢。在一些实施方案中， R^1 为乙基， R^2 为异丙基，且 R^3 为甲基。在一些实施方案中， R^1 为取代或未取代的乙基， R^2 为取代或未取代的异丙基，且 R^3 为取代或未取代的甲基。

[0259] 在一些实施方案中，式(I-61)的化合物为式(I-A61)、(I-B61)或(I-C61)的化合物：

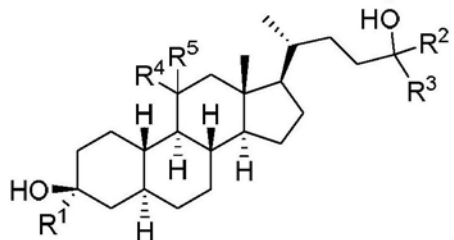
[0260]



(I-A61)



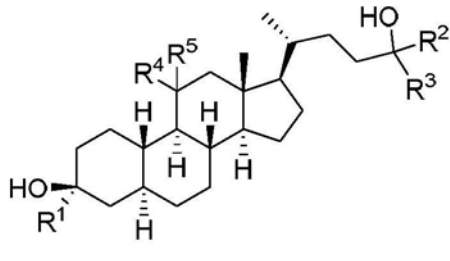
(I-B61)



(I-C61).

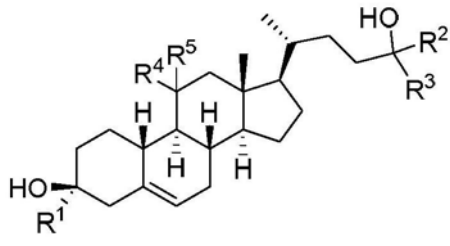
[0261] 在一些实施方案中,式(I-61)的化合物选自式(I-C61)的化合物:

[0262]



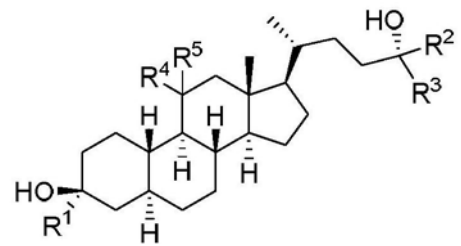
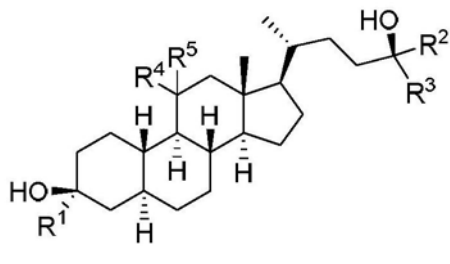
[0263] 在一些实施方案中,式(I-61)的化合物选自式(I-A61)的化合物:

[0264]

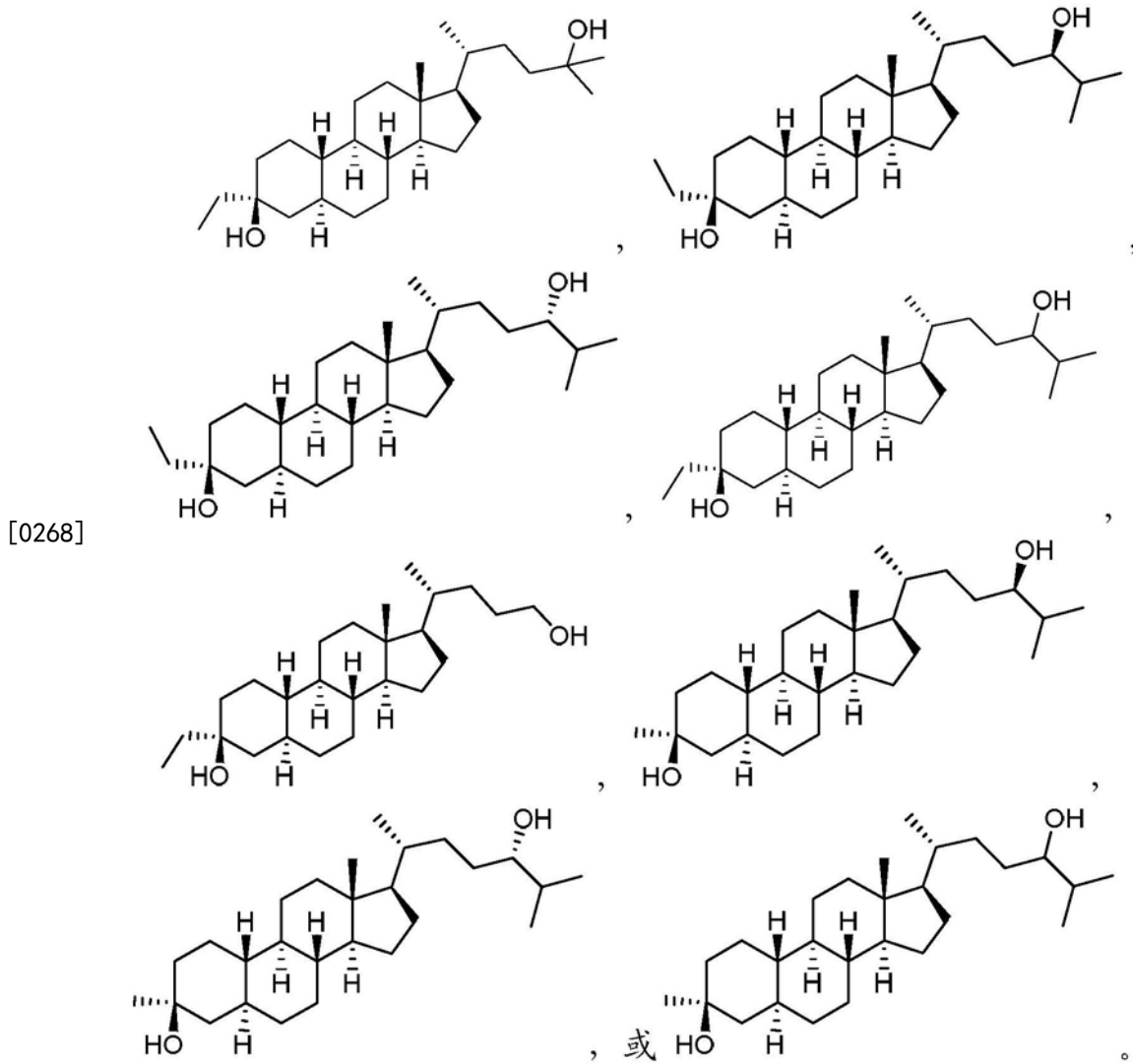


[0265] 在一些实施方案中,式(I-61)的化合物选自式(I-C-i61)或(I-C-ii61)的化合物:

[0266]



[0267] 在一些实施方案中,所述化合物为:



[0271] 或其药学上可接受的盐,其中: R^1 为氢或烷基(例如, C_1 - C_6 烷基); R^2 和 R^3 各自独立地为氢、烷基、碳环基或杂环基或 R^2 和 R^3 ,与它们连接的碳原子一起形成3-8元环; R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素或 $-OR^C$,其中 R^C 为氢或烷基(例如, C_1 - C_6 烷基),或 R^4 和 R^5 ,与它们连接的碳原子一起形成氧代基; R^6 不存在或为氢;且 ----- 表示单键或双键,其中当 ----- 之一为双键时,另一个 ----- 为单键;当两个 ----- 都为单键时,则 R^6 为氢;且当 ----- 之一为双键时, R^6 不存在。

[0272] 在一些实施方案中, R^1 为烷基(例如, C_1 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^1 为取代或未取代的 C_2 - C_6 烷基(例如,取代或未取代的 C_3 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^1 为甲基或乙基(例如,取代或未取代的甲基或取代或未取代的乙基)。在一些实施方案中, R^1 为取代或未取

代的甲基或取代或未取代的乙基。在一些实施方案中， R^1 为三氟甲基。在一些实施方案中， R^1 为 $-\text{CH}_2\text{OR}^A$ ，其中 R^A 为 C_1 - C_6 烷基（例如， C_1 - C_3 烷基）。

[0273] 在一些实施方案中， R^2 为氢或 C_1 - C_6 烷基，（例如， C_2 - C_6 烷基）。在一些实施方案中， R^2 为氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基（例如，取代或未取代的 C_2 - C_6 烷基）。在一些实施方案中， R^2 为卤代烷基，（例如， C_1 - C_6 卤代烷基）。

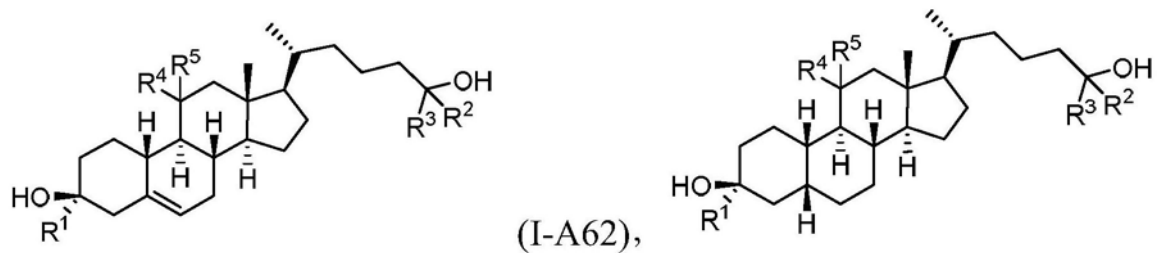
[0274] 在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基（例如 C_2 - C_6 烷基）。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基（例如取代或未取代的 C_2 - C_6 烷基）。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为烷基（例如， C_1 - C_6 烷基）或氢。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地为取代或未取代的烷基（例如，取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基）或氢。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 ，与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。

[0275] 在一些实施方案中， R^4 为 $-\text{OH}$ 或卤素（例如， $-\text{F}$ ）。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 ，与它们连接的碳原子一起形成氧代基。在一些实施方案中， R^4 为氢且 R^5 为卤素（例如， $-\text{F}$ ）。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 为卤素（例如， $-\text{F}$ ）。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 为氢。

[0276] 在一些实施方案中， R^1 为乙基（例如，取代或未取代的乙基）且 R^2 和 R^3 为甲基（例如，取代或未取代的甲基）。在一些实施方案中， R^1 为取代或未取代的乙基且 R^2 和 R^3 为取代或未取代的甲基。

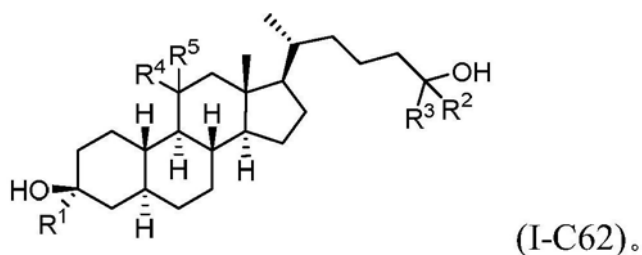
[0277] 在一些实施方案中，式(I-62)的化合物为式(I-A62)、(I-B62)或(I-C62)的化合物：

[0278]



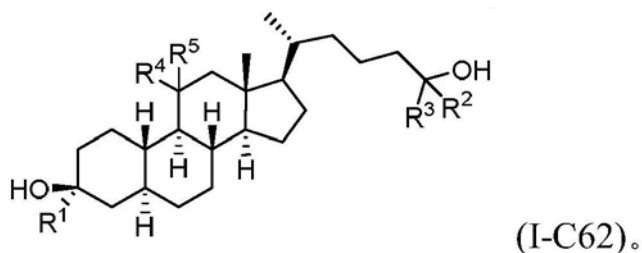
(I-B62), 或

[0279]



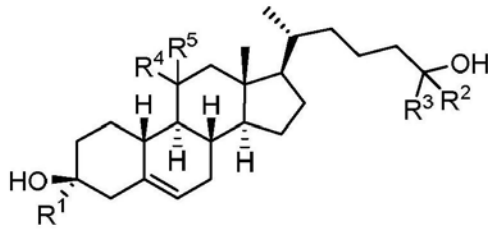
[0280] 在一些实施方案中，式(I-62)的化合物选自式(I-C62)的化合物：

[0281]



[0282] 在一些实施方案中，式(I-62)的化合物选自式(I-A62)的化合物：

[0283]

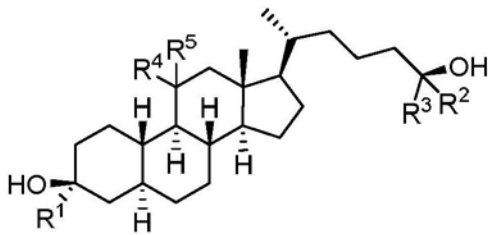


(I-A62)。

[0284] 在一些实施方案中, R¹为乙基(例如, 取代或未取代的乙基)且R²和R³为甲基(例如, 取代或未取代的甲基)。在一些实施方案中, R¹为取代或未取代的乙基且R²和R³为取代或未取代的甲基。

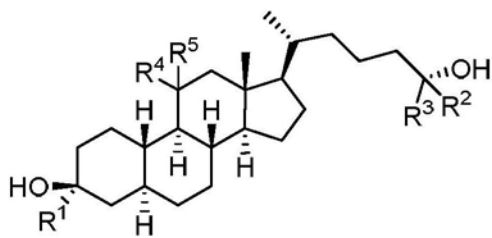
[0285] 在一些实施方案中, 式 (I-62) 的化合物选自式 (I-C-i62) 或 (I-C-ii62) 的化合物:

[0286]



(I-C-i62)

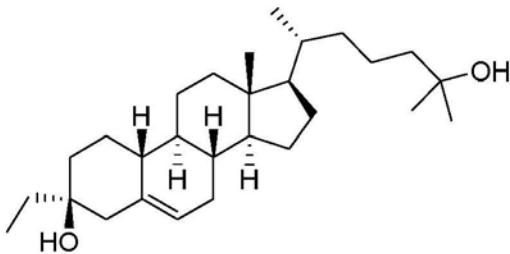
或



(I-C-ii62)。

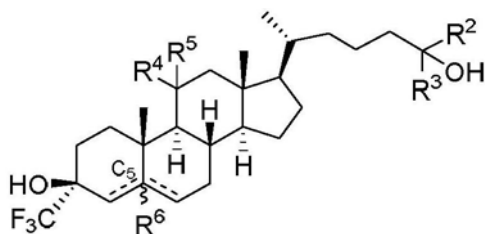
[0287] 在一些实施方案中, 所述化合物为

[0288]



[0289] 在一方面, 本文提供根据式 (I-60) 的化合物:

[0290]



(I-60)

[0291] 或其药学上可接受的盐, 其中: R²和R³各自独立地为氢、烷基(例如, C₁-C₆烷基)、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基, 或R²和R³, 与它们连接的碳原子一起形成3-8元环; R⁴和R⁵各自独立地为氢、卤素或-OR^C, 其中R^C为氢或烷基(例如, C₁-C₆烷基), 或R⁴和R⁵, 与它们连接的碳原子一起形成氧代基; R⁶不存在或为氢; 且 ----- 表示单键或双键, 其中当 ----- 之一为双

键时,另一个-----为单键;当两个-----都为单键时,则R⁶为氢;且当-----之一为双键时,R⁶不存在。

[0292] 在一些实施方案中,R²为烷基(例如,C₁-C₆烷基)或氢。在一些实施方案中,R²为卤代烷基(例如,C₁-C₆卤代烷基)。在一些实施方案中,R²为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C₁-C₆烷基)或氢。在一些实施方案中,R²为芳基或杂芳基。

[0293] 在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为烷基(例如,C₁-C₆烷基)或氢。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C₁-C₆烷基)或氢。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为未取代的烷基(例如,未取代的C₁-C₆烷基)或氢。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为C₁-C₆卤代烷基(例如,三氟甲基)或氢。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地为芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成3-元环。

[0294] 在一些实施方案中,R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成环丙烷。在一些实施方案中,R²和R³,与它们连接的碳原子一起形成3-8元碳环或杂环。

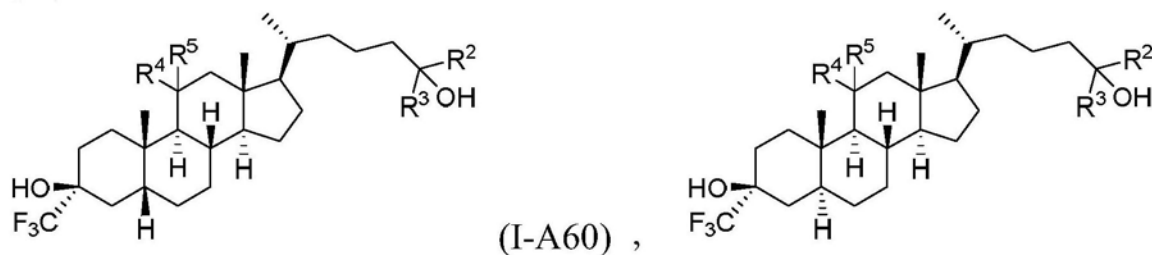
[0295] 在一些实施方案中,R²为碳环基或杂环基且R³为氢。在一些实施方案中,R²为三氟甲基且R³为氢。在一些实施方案中,R²为芳基或杂芳基且R³为氢。在一些实施方案中,R²和R³为甲基(例如,取代或未取代的甲基)。在一些实施方案中,R²和R³为取代的甲基。在一些实施方案中,R²和R³为未取代的甲基。

[0296] 在一些实施方案中,R⁴为-OH或卤素(例如,-F)。在一些实施方案中,R⁴和R⁵,与它们连接的碳原子一起形成氧代基。

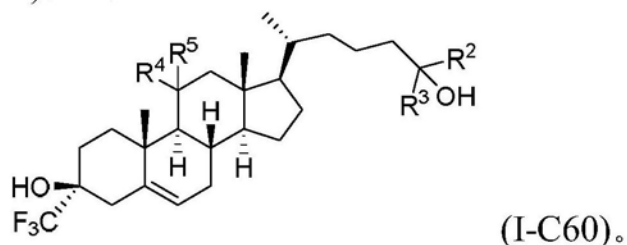
[0297] 在一些实施方案中,R⁴为氢且R⁵为卤素(例如,-F)。在一些实施方案中,R⁴和R⁵为卤素(例如,-F)。在一些实施方案中,R⁴和R⁵为氢。

[0298] 在一些实施方案中,式(I-60)的化合物选自式(I-A60)、(I-B60)或(I-C60)的化合物:

[0299]

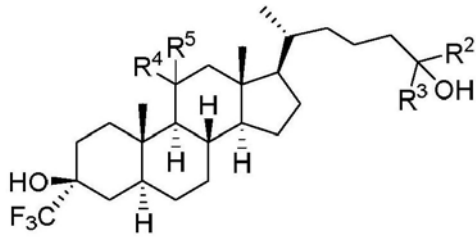


(I-B60), 或



[0300] 在一些实施方案中,式(I-60)的化合物选自式(I-B60)的化合物:

[0301]

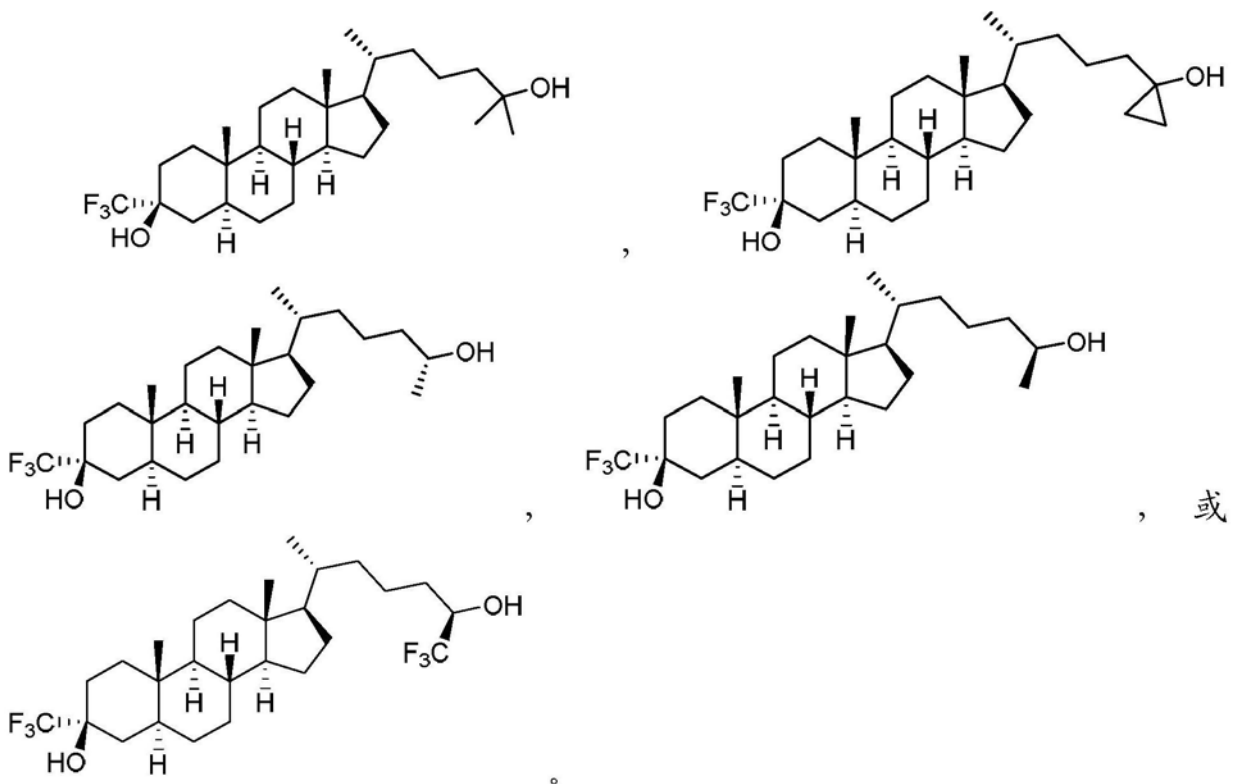


[0302] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 至少之一为 C_1 - C_6 烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基; 或 R^2 和 R^3 , 与它们连接的碳原子一起形成3-8元环。

[0303] 在一些实施方案中, R^2 为甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 为未取代的甲基且 R^3 为氢。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 为氢。

[0304] 在一些实施方案中, 所述化合物为:

[0305]



[0306] 备选实施方案

[0307] 在一个备选实施方案中, 本文所述的化合物也可包含一个或多个同位素取代。例如, 氢可为 ^2H (D或氘) 或 ^3H (T或氚); 碳可为, 例如, ^{13}C 或 ^{14}C ; 氧可为, 例如, ^{18}O ; 氮可为, 例如, ^{15}N , 等。在其它实施方案中, 具体同位素 (例如, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , 或 ^{15}N) 可代表占据化合物特定位点的元素的总同位素丰度的至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或至少99.9%。

[0308] 药物组合物

[0309] 在另一方面, 本发明提供药物组合物, 其包含药学上可接受的载体和有效量的式 I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物。

[0310] 当作为药物使用时, 本文提供的化合物通常以药物组合物的形式施用。该组合物

可以制药领域公知的方式制备,且包含至少一种活性化合物。

[0311] 在一个实施方案中,关于药物组合物,该载体为肠胃外载体、口服或局部载体。

[0312] 本发明还涉及式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药物组合物,其运作药物或药品。

[0313] 通常,本文提供的化合物以治疗有效量施用。通常由医师根据相关情况(包括所治疗的病症、所选择的给药途径、实际施用的化合物、各患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度等)来决定实际施用的化合物的量。

[0314] 本文提供的药物组合物可通过各种途径施用,包括口服、经直肠、透皮、皮下、静脉内、肌内和鼻内。根据希望的递送途径,本文提供的化合物优选被配制为可注射组合物或口服组合物,或者被配制为用于透皮施用的盐水、洗剂或贴剂。

[0315] 用于口服施用的组合物可采取散装液体溶液或混悬液或散装粉剂的形式。然而,更常见的,该组合物以单位剂型存在以帮助精确给药。术语“单位剂型”是指适用于人类受试者和其它哺乳动物的单一剂量的物理上分散的单元,各单元包含预定量的活性物质以及合适的药物赋形剂,其中活性物质的量经计算产生所需的治疗效果。典型的单位剂型包括预装填、预测量的液体组合物的安瓿或注射器,或固体组合物情况下的丸剂、片剂、或胶囊等。在该组合物中,该化合物通常为少量组分(约0.1至50重量%或优选约1至约40重量%),剩余的为各种媒介物或载体,以及有助于形成所需剂型的加工助剂。

[0316] 适合口服施用的液体形式可包括合适的水性或非水性媒介物,以及缓冲剂、助悬剂和分散剂、着色剂、调味剂等。固体形式可包括,例如,任何以下具有相似性质的成分或化合物:粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,如淀粉或乳糖;崩解剂,如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁;助流剂,如胶体二氧化硅;甜味剂,如蔗糖或糖精;或调味剂,如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0317] 可注射的组合物通常是基于可注射的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或其它本领域已知的可注射载体。与前述相同,在该组合物中的活性化合物通常为少数组分,通常为约0.05至10重量%,剩余为可注射的载体等。

[0318] 透皮组合物通常被配制为局部软膏或乳膏,其含有活性成分,该活性成份的量通常为约0.01至约20重量%,优选约0.1至约20重量%,优选约0.1至约10重量%,且更优选约0.5至约15重量%。当配制为软膏时,活性成分通常与石蜡或可与水混溶的软膏基质结合。或者,活性成分可与例如水包油型乳膏基质一起被配制为乳膏。该透皮制剂为本领域已知,且通常包含其它成分以增加活性成分或制剂的透皮渗透稳定性。所有这些已知的透皮制剂和成分都包括在本文所述的范围内。

[0319] 本文提供的化合物也可通过透皮装置施用。因此,可通过使用储库型或多孔膜型的贴剂或使用固体基质种类来完成透皮施用。

[0320] 上述用于可口服施用、可注射或可局部施用的组合物的成分仅为代表性的。在Remington's pharmaceutical Sciences,17版,1985,Mackpublishing Company,Easton,Pennsylvania的第8部分中列出了其它材料以及加工技术等,将该文献通过引用合并于此。

[0321] 上述用于可口服施用、可注射或可局部施用的组合物的成分仅为代表性的。在Remington's The Science and Practice of Pharmacy,21版,2005,出版商:Lippincott Williams&Wilkins的第8部分中列出了其它材料以及加工技术等,将该文献通过引用合并

于此。

[0322] 本发明的化合物可以持续释放的形式施用,或通过持续释放的药物递送系统施用。可在Remington's pharmaceutical Sciences中找到对代表性的持续释放材料的描述。

[0323] 本发明还涉及式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中,该制剂包含水。在另一个实施方案中,该制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为 α -、 β -和 γ -环糊精,其分别由6、7和8个 α -1,4-相连的葡萄糖单元组成,任选地在连接的糖部分上包含一个或多个取代基,所述取代基包括但不限于,甲基化、羟基烷基化、酰化和磺基烷基醚取代基。在一些实施方案中,环糊精为磺基烷基醚 β -环糊精,如例如,磺基丁基醚 β -环糊精,也被称为**Captisol®**。例如参见U.S. 5,376,645。在一些实施方案中,该制剂包含六丙基- β -环糊精。在更具体的实施方案中,该制剂包含六丙基- β -环糊精(10-50%的水溶液)。

[0324] 本发明还涉及式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物的药学上可接受的酸加成盐。可用于制备药学上可接受的盐的酸为那些形成无毒酸加成盐的酸,所述盐即为含有药学上可接受的阴离子的盐,如盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、醋酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐等。

[0325] 以下制剂实例说明了可根据本发明制备的代表性的药物组合物。然而本发明不限于以下药物组合物。

[0326] 示例性的制剂1-片剂:式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药学上可接受的盐可作为干燥粉末与干燥的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。可加入少量的硬脂酸镁作为润滑剂。在压片机中使混合物形成240至270mg的片剂(每片具有80至90mg的活性化合物)。

[0327] 示例性的制剂2-胶囊:式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药学上可接受的盐可作为干燥粉末与淀粉稀释剂以约1:1的重量比混合。将混合物填入250mg胶囊中(每个胶囊中具有125mg的活性化合物)。

[0328] 示例性的制剂3-液体:式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药学上可接受的盐(125mg)可与蔗糖(1.75g)和黄原胶(4mg)混合,且所得混合物可被共混、用10目US筛子过筛,然后与此前制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(11:89,50mg)的水溶液混合。将苯甲酸钠(10mg)、调味剂和着色剂用水稀释,并在搅拌下加入。然后可加入足够的水以产生5mL的总体积。

[0329] 示例性的制剂4-片剂:式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药学上可接受的盐可作为干燥粉末与干燥的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。可加入少量的硬脂酸镁作为润滑剂。在压片机中使混合物形成450至900mg的片剂(150至300mg的活性化合物)。

[0330] 示例性的制剂5-注射剂:式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药学上可接受的盐可溶于缓冲的无菌盐水可注射的水性介质中,或悬浮于缓冲的无菌盐水可注射的水性介质中,其浓度为约5mg/mL。

[0331] 示例性的制剂6-片剂:式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药学上可接受的盐可作为干燥粉末与干燥的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。可加入少量的硬脂酸镁作为润滑剂。在压片机中使混合物形成90至150mg的片剂(每片30至50mg的活性化合物)。

[0332] 示例性的制剂7-片剂:式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药学上可接受的盐可作为干燥粉末与干燥的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。可加入少量的硬脂酸镁作为润滑剂。在压片机中使混合物形成30至90mg的片剂(每片10至30mg的活性化合物)。

[0333] 示例性的制剂8-片剂:式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药学上可接受的盐可作为干燥粉末与干燥的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。可加入少量的硬脂酸镁作为润滑剂。在压片机中使混合物形成0.3至30mg的片剂(每片0.1至10mg的活性化合物)。

[0334] 示例性的制剂9-片剂:式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药学上可接受的盐可作为干燥粉末与干燥的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。可加入少量的硬脂酸镁作为润滑剂。在压片机中使混合物形成150至240mg的片剂(每片50至80mg的活性化合物)。

[0335] 示例性的制剂10-片剂:式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物或其药学上可接受的盐可作为干燥粉末与干燥的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。可加入少量的硬脂酸镁作为润滑剂。在压片机中使混合物形成270至450mg的片剂(每片90至150mg的活性化合物)。

[0336] 在约1小时至120小时的时间内,尤其是在24至96小时内,注射剂量水平都在约0.1mg/kg/小时至至少10mg/kg/小时的范围内。也可施加约0.1mg/kg至约10mg/kg或更大剂量的预负载推注以实现足够稳态的水平。对于40至80kg的人类患者,总的最大剂量期望不超过约2g/天。

[0337] 为了预防和/或治疗长期病症,治疗方案通常延长至很多个月或很多年,因此考虑到患者的方便和耐受度,优选口服给药。对于口服给药,每天1至5次、尤其是每天2至4次以及典型地每天3次口服剂量是代表性的方案。使用这些给药方案,每剂量提供约0.01至约20mg/kg的本发明化合物,优选剂量各提供约0.1至约10mg/kg,以及尤其是约1至约5mg/kg。

[0338] 通常选择透皮剂量以提供与使用注射剂量相比类似或更低的血液水平。

[0339] 当用于避免发生CNS障碍时,向具有发展该病症的风险的受试者给药上述剂量水平的本文提供的化合物,通常是在医师的建议和监督下进行。具有发展出具体病症的风险的受试者通常包括那些具有该病症的家族病史或那些通过遗传测试或筛选被确定为尤其易发展出该病症的受试者。

[0340] 治疗和使用方法

[0341] 本发明的化合物,例如,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物,及其药学上可接受的盐,如本文所述,可用于在需要的受试者中实现PMDA受体的正向变构调节的方法中,包括向受试者给药在需要的受试者中实现NMDA受体的负向变构调节的化合物,包括向受试者给药通式的化合物。

[0342] 本发明化合物,例如,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物的化合物,及其药学上可接受的盐,如本文所述,通常设计为调节NMDA功能,因此作为氧甾醇以在受试者中治疗和预防例如CNS-相关病症。在一些实施方案中,本文所述的化合物,例如,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物的化合物,及其药学上可接受的盐,如本文所述,通常设计为穿透血脑屏障(例如,设计为运输穿过血脑屏障)。调节,如本文所述,是指例如NMDA受体功能的抑制或增强。在某些实施方案中,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物,或其药学上

可接受的盐,作为NMDA的负向变构调节剂(NAM)起作用,且抑制NMDA受体功能。在某些实施方案中,本文所述的化合物,例如,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物的化合物,或其药学上可接受的盐,作为NMDA的正向变构调节剂(PAM)起作用,且增强NMDA受体功能。在某些实施方案中,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物的化合物,或其药学上可接受的盐,通过天然存在的底物阻断或减少NMDA受体功能的增强或抑制。这种化合物不作为NMDA的负向变构调节剂(NAMs)或正向变构调节剂(PAMs)起作用。在一些实施方案中,所述疾病为癌症。在一些实施方案中,所述疾病为糖尿病。在一些实施方案中,所述疾病为甾醇合成障碍。在一些实施方案中,所述疾病为胃肠(GI)障碍,例如,便秘、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩病)、影响胃肠道的结构性障碍、肛门障碍(例如,痔疮、内痔、外痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘)、结肠息肉、癌症、或结肠炎。在一些实施方案中,所述疾病为炎性肠病。

[0343] 与NMDA-调节相关的示例性病症包括,但不限于,胃肠(GI)障碍,例如,便秘、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩病)、影响胃肠道的结构性障碍、肛门障碍(例如,痔疮、内痔、外痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘)、结肠息肉、癌症、结肠炎和CNS病症,例如,本文所述的障碍。

[0344] 与NMDA-调节相关的示例性病症(例如,CNS病症)包括,但不限于,适应障碍、焦虑障碍(包括强迫性障碍、创伤后应激性疾病、社交恐惧症、广泛性焦虑障碍)、认知障碍(包括阿尔茨海默病和其它形式的痴呆包括皮质基底痴呆-进行性核上性麻痹、额颞痴呆、原发性进行性失语症、帕金森病痴呆和路易体痴呆)、分离性障碍、进食障碍、心境障碍(包括抑郁症(例如,产后抑郁症)、双相性精神障碍、心境恶劣障碍、自杀倾向)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感性障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、物质滥用-相关的障碍、人格障碍(包括强迫型人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括与Shank家族蛋白(包括Shank3)的突变相关的那些障碍)、神经发育障碍(包括雷特综合征)、多发性硬化、甾醇合成障碍、Smith-Lemli-Opitz综合征、疼痛(包括急性疼痛、慢性疼痛、和神经性疼痛)、癫痫症(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫症,如Dravet病、复合型结节性硬化病(TSC)、和婴儿痉挛)、中风、蛛网膜下出血、脑内出血、脑局部缺血、外伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿病和帕金森病)注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍、代谢脑病(包括苯丙酮尿症)、产后精神病、与抗NMDA受体抗体的高效价相关的综合征(包括抗NMDA受体脑炎)、神经退行性疾病、神经炎症、神经精神性狼疮、Niemann-Pick C障碍、和耳鸣。

[0345] 在某些实施方案中,本发明的化合物,例如,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物,或其药学上可接受的盐,可用于诱导镇静或麻醉。

[0346] 在某些实施方案中,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物,或其药学上可接受的盐,可用于治疗或预防适应障碍、焦虑障碍(包括强迫性障碍、创伤后应激性疾病、社交恐惧症、广泛性焦虑障碍)、认知障碍(包括阿尔茨海默病和其它形式的痴呆包括皮质基底痴呆-进行性核上性麻痹、额颞痴呆、原发性进行性失语症、帕金森病痴呆和路易体痴呆)、分离性障碍、进食障碍、心境障碍(包括抑郁症(例如,产后抑郁症)、双相性精神障碍、心境恶劣障碍、自杀倾向)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感性障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、物质滥用-相关的障碍、人格障碍(包括强迫型人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括与Shank家族蛋白(包括Shank3)的突变相关的那些障碍)、神经发育障碍(包括雷特综合

征)、多发性硬化、甾醇合成障碍、Smith-Lemli-Opitz综合征、疼痛(包括急性疼痛、慢性疼痛、和神经性疼痛)、癫痫症(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫症,如Dravet病、复合型结节性硬化病(TSC)、和婴儿痉挛)、中风、蛛网膜下出血、脑内出血、脑局部缺血、外伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿病和帕金森病)注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍、代谢脑病(包括苯丙酮尿症)、产后精神病、与抗NMDA受体抗体的高效价相关的综合征(包括抗NMDA受体脑炎)、神经退行性疾病、神经炎症、神经精神性狼疮、Niemann-Pick C障碍、和耳鸣。

[0347] 在某些实施方案中,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物,或其药学上可接受的盐,可用于治疗或预防适应障碍、焦虑障碍(包括强迫性障碍、创伤后应激性疾病、社交恐惧症、广泛性焦虑障碍)、认知障碍(包括阿尔茨海默病和其它形式的痴呆包括皮质基底痴呆-进行性核上性麻痹、额颞痴呆、原发性进行性失语症、帕金森病痴呆、和路易体痴呆)、物质滥用-相关的障碍、分离性障碍、进食障碍心境障碍(包括抑郁症(例如,产后抑郁症)、双相性精神障碍、心境恶劣障碍、自杀倾向)、精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感性障碍)、人格障碍(包括强迫型人格障碍)、自闭症谱系障碍(包括与Shank家族蛋白(包括Shank3)的突变相关的那些障碍)、或产后精神病。

[0348] 在某些实施方案中,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物,或其药学上可接受的盐,可用于治疗或预防神经发育障碍(包括雷特综合征)、多发性硬化、甾醇合成障碍、Smith-Lemli-Opitz综合征、疼痛(包括急性疼痛、慢性疼痛、和神经性疼痛)、癫痫症(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫症,如Dravet病、复合型结节性硬化病(TSC)、和婴儿痉挛)、中风、蛛网膜下出血、脑内出血、脑局部缺血、外伤性脑损伤、运动障碍(包括亨廷顿病和帕金森病)注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍、代谢脑病(包括苯丙酮尿症)、与抗NMDA受体抗体的高效价相关的综合征(包括抗NMDA受体脑炎)、神经退行性疾病、神经炎症、神经精神性狼疮、Niemann-Pick C障碍、或耳鸣。

[0349] 在一些实施方案中,本发明的化合物,例如,作为NMDA受体功能的PAM的式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物可用于治疗或预防病症(例如,CNS-相关的病症),包括精神分裂症或其它精神病性障碍(包括分裂情感性障碍)、睡眠障碍(包括失眠)、自闭症谱系障碍(包括与Shank家族蛋白(包括Shank3)的突变相关的那些障碍)、多发性硬化、运动障碍(包括亨廷顿病和帕金森疾病)、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍、代谢脑病(包括苯丙酮尿症)、产后精神病、和与抗NMDA受体抗体的高效价相关的综合征(包括抗NMDA受体脑炎)。

[0350] 在一些实施方案中,本发明的化合物,例如,作为NMDA受体功能的NAM的式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物可用于治疗或预防病症(例如,CNS-相关的病症),包括焦虑障碍(包括强迫性障碍、创伤后应激性疾病、社交恐惧症、广泛性焦虑障碍)、心境障碍(包括抑郁症(例如,产后抑郁症)、双相性精神障碍、心境恶劣障碍、自杀倾向)、人格障碍(包括强迫型人格障碍)、神经发育障碍(包括雷特综合征)、疼痛(包括急性和慢性疼痛)、癫痫症(包括癫痫持续状态和单基因形式的癫痫症,如Dravet病、和复合型结节性硬化病(TSC))、中风、外伤性脑损伤、适应障碍、神经精神性狼疮和耳鸣。

[0351] 在一些实施方案中,本发明的化合物,例如,作为NMDA受体功能的PAM或NAM的式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物,可用于治疗或预防病症(例如,CNS-相关的病症),包

括认知障碍(包括阿尔茨海默病和其它形式的痴呆包括皮质基底痴呆-进行性核上性麻痹、额颞痴呆、原发性进行性失语症、帕金森病痴呆、和路易体痴呆)、甾醇合成障碍和进食障碍。

[0352] 在另一个方面,提供了治疗或预防易患或患有与脑兴奋性相关的病症的受试者的脑兴奋性的方法,包括向受试者给药有效量的本发明的化合物,例如,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0353] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物,例如,式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60的化合物,或其药学上可接受的盐,与另一药理学活性剂的组合。本文提供的化合物可以作为唯一的活性剂施用,或者它们可以与其他试剂组合施用。组合给药可以通过本领域技术人员显而易见的任何技术进行,包括例如分开、顺序、同时和交替给药。

[0354] 运动障碍

[0355] 本文还描述了用于治疗运动障碍的方法。如本发明所用的“运动障碍”是指各种与多动性运动障碍及相关肌肉控制异常相关的疾病及障碍。示例性运动障碍包括(但不限于)帕金森病及帕金森症(具体定义为运动徐缓)、张力失常、舞蹈症及亨廷顿病、共济失调、震颤(例如特发性震颤)、肌阵挛及惊吓、抽搐及Tourette综合征、多动腿综合征、僵人综合征及步态障碍。

[0356] 震颤是一种无意识的,有时有节奏的肌肉收缩和放松,其可涉及一个或多个身体部位(例如,手、手臂、眼睛、面部、头部、声带、躯干、腿)的振荡或抽搐。震颤包括遗传性、变性及特发性障碍,分别例如肝豆状核变性(Wilson's disease)、帕金森病及特发性震颤;代谢疾病(例如甲状腺-副甲状腺疾病、肝病及低血糖症);外周神经病变(与夏马杜三氏(Charcot-Marie-Tooth)病、罗-雷二氏(Roussy-Levy)病、糖尿病、复杂性区域疼痛综合征相关);毒素(尼古丁、汞、铅、CO、锰、砷、甲苯);药物诱发的障碍(发作性睡眠药、三环抗抑郁剂、锂、可卡因、酒精、肾上腺素、支气管扩张剂、茶碱、咖啡因、类固醇、丙戊酸盐、胺碘达隆(amiodarone)、甲状腺激素、长春新碱(vincristine));以及心理性障碍。临床震颤可分类成生理震颤、增强性生理震颤、特发性震颤综合征(包括经典特发性震颤、原发性直立性震颤及任务及位置特异性震颤)、张力失常性震颤、帕金森病震颤、小脑震颤、霍姆斯震颤(Holmes' tremor,即红核性震颤)、腭震颤、神经病性震颤、毒性或药物诱发的震颤及心理性震颤。其它形式的震颤包括小脑震颤或意向性震颤,张力失常性震颤,特发性震颤,直立性震颤,帕金森震颤,生理震颤,心因性震颤,或红核震颤。

[0357] 小脑震颤或意向性震颤是在目的性运动后发生的缓慢、宽广的四肢震颤。小脑震颤是由源自例如肿瘤、中风、疾病(例如多发性硬化、遗传性变性障碍)的小脑中的病灶或损害引起。

[0358] 张力失常性震颤发生在受张力失常侵袭的受试者中,张力失常是持续不随意肌肉收缩引起扭转及反复性动作和/或疼痛及异常的姿势或位置的运动障碍。张力失常性震颤可侵袭身体的任一肌肉。张力失常性震颤会不规则地发生且通常可经由全体来减轻。

[0359] 特发性震颤或良性特发性震颤是震颤的最常见类型。特发性震颤中的一些可为轻度及非进行性的,且可为缓慢进行性的,在身体的一侧开始但在3年内侵袭两侧。手最通常受侵袭,但也可涉及头部、声音、舌、腿及躯干。震颤频率可随人的年龄而减小,但严重程度可增加。高度激动的情绪、压力、发热、身体耗竭或低血糖可触发震颤和/或增加其严重程

度。症状通常随时间演化且可在发作后可见并存续。

[0360] 直立性震颤的特征在于站立后立即发生的腿及躯干的快速(例如大于12Hz)节律性肌肉收缩。在大腿及腿中感觉到痉挛且患者在要求在一地点站立时可不受控地抖动。直立性震颤可发生在患有特发性震颤的患者中。

[0361] 帕金森病震颤是由脑内控制运动的结构损害引起。帕金森病震颤通常为帕金森病的前体且通常视为手的“滚丸”动作,其也可侵袭下巴、唇、腿及躯干。帕金森病震颤的发作通常在60岁后开始。运动在一肢或身体一侧开始且可进展至包括另一侧。

[0362] 生理性震颤可发生在正常受试者中且不具临床显著性。其可见于所有随意肌群中。生理性震颤可由一些药物、酒精戒断或医学病症(包括过度活动性甲状腺及低血糖症)引起。震颤通常具有约10Hz的频率。

[0363] 心理性震颤或癔病性震颤可发生在休息时或姿势性或动力学运动期间。患有心理性震颤的患者可患有转化症或另一精神疾病。

[0364] 红核性震颤的特征在于粗大缓慢震颤,其可在休息时、在某姿势下及故意地出现。震颤与侵袭中脑经典不寻常中风的红核的病症相关。

[0365] 帕金森病侵袭脑中产生多巴胺的神经细胞。症状包括肌肉僵硬、震颤及言语及步态改变。帕金森症的特征在于震颤、运动徐缓、僵硬及姿势不稳定。帕金森症共有帕金森病中所发现的症状,但是为症状复合体而非进行性神经变性疾病。

[0366] 张力失常是特征在于引起异常、通常反复性运动或姿势的持续或间歇性肌肉收缩的运动障碍。张力失常性运动可为模式化、扭转的,且可为震颤的。张力失常通常由随意动作起始或加剧且与溢流型肌肉活化相关。

[0367] 舞蹈症是通常侵袭肩、臀及面部的特征在于急剧不随意运动的神经障碍。

[0368] 亨廷顿病是使脑中的神经细胞日渐衰弱的遗传性疾病。症状包括不受控运动、笨拙及平衡问题。亨廷顿病可妨碍行走、讲话及吞咽。

[0369] 共济失调是指身体运动的完全控制的损失,且可侵袭指、手、臂、腿、肉体、言语及眼睛运动。

[0370] 肌阵挛及惊吓是对突然及意外刺激的反应,其可为听觉的、触觉的、视觉的或前庭的。

[0371] 抽搐是通常发作突然、短暂、反复性、但非节律性的不随意运动,其通常模仿正常行为且通常发生在正常活动的背景外。抽搐可分类为动作抽搐或发音抽搐,动作抽搐与运动相关,而发音抽搐与声音相关。抽搐可表征为单纯性或复杂性。例如,单纯性动作抽搐仅涉及限于特定身体部分的几块肌肉。

[0372] Tourette综合征是在儿童期发作的遗传性神经精神障碍,其特征在于多类型动作抽搐及至少一种发音抽搐。

[0373] 不宁腿综合征是特征在于在休息时不可遏止地移动腿的神经感觉动作障碍。

[0374] 僵体综合征是特征在于不随意痛性痉挛及肌肉僵硬、通常涉及腰部及腿的进行性运动障碍。通常引起具有腰椎过凸的直腿步态。通常观察到EMG记录及椎旁轴性肌肉的连续动作单元活动的特征性异常。变体包括产生局灶性僵硬、通常侵袭远程腿及足的“僵肢综合征”。

[0375] 步态障碍是指行走方式或风格的异常,其源自神经肌肉、关节炎或其他身体变化。

步态是根据负责异常移行的系统进行分类,且包括偏瘫性步态、双瘫性步态、神经病性步态、肌病步态、帕金森病步态、舞蹈病状步态、共济失调步态及感觉步态。

[0376] 情绪障碍

[0377] 本发明也提供用于治疗情绪障碍的方法,该情绪障碍是例如临床抑郁症、产后抑郁症或产后抑郁症、围产期抑郁症、非典型抑郁症、抑郁型抑郁症、精神病性重度抑郁症、紧张性抑郁症、季节性情感障碍、精神抑郁症、双重抑郁症、抑郁性人格障碍、复发性短暂抑郁症、轻度抑郁障碍、双相型障碍或躁郁症、由慢性医学病症引起的抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、自杀倾向、自杀意念或自杀行为。

[0378] 临床抑郁症也称为重度抑郁症、严重抑郁障碍 (MDD)、严重抑郁症、单相抑郁症、单相障碍及复发性抑郁症,且是指特征在于严重且持久的情绪低落且伴有低自尊及对平常喜欢的活动丧失兴趣或无法体会到快乐的心智障碍。一些患有临床抑郁症的个人具有难以睡眠、体重下降,且通常感觉到激动且易怒。临床抑郁症影响受试者的感觉、思想及行为且可导致多种情绪及身体问题。患有临床抑郁症的受试者可具有进行日常活动的苦恼且使受试者感觉到如同生无可恋一般。

[0379] 产后抑郁症 (PND) 也称为产后抑郁症 (PPD),且是指侵袭分娩后女性的临床抑郁症类型。症状可包括悲伤、疲劳、睡眠及饮食习惯改变、性欲减退、哭泣发作、焦虑及易怒。在一些实施方案中,PND是难治性抑郁症(例如本发明所述的难治性抑郁症)。在一些实施方案中,PND是顽固性抑郁症(例如本发明所述的顽固性抑郁症)。

[0380] 在一些实施方案中,患有PND的受试者也在妊娠期间经历抑郁症或抑郁症的症状。此抑郁症在本发明中称为围产期抑郁症。在实施方案中,经历围产期抑郁症的受试者具有增加的经历PND的风险。

[0381] 非典型抑郁症 (AD) 的特征在于情绪反应性(例如反常兴趣缺失)及积极性、显著增重或食欲增加。患有AD的患者也可因对所感知到的人际排斥过度敏感而具有过度睡眠或嗜睡症(睡眠过度)、肢沉重感及显著社交缺损。

[0382] 抑郁型抑郁症的特征在于在大多数或所有活动中失去快乐(兴趣缺失)、对令人快乐的刺激无反应、抑郁情绪比悲痛或损失更显著、过度体重损失或过度内疚。

[0383] 精神病性重度抑郁症 (PMD) 或精神病性抑郁症是指具体而言具有抑郁性质的重度抑郁发作,其中受试者经历诸如幻想及幻觉等精神病性症状。

[0384] 紧张性抑郁症是指涉及动作行为障碍及其他症状的重度抑郁症。受试者可变得缄默及木僵,且为不动的或展现无目的或奇特的运动。

[0385] 季节性情感障碍 (SAD) 是指一种类型的季节性抑郁症,其中受试者具有在秋季或冬季到来的季节性抑郁发作模式。

[0386] 精神抑郁症是指与单相抑郁症相关的病症,其中相同的身体及认知问题是明显的。其与重度抑郁症不同且往往持续较长时间(例如至少2年)。

[0387] 双重抑郁症是指持续至少2年且由重度抑郁症的各个时段间隔开的相当抑郁情绪(精神抑郁症)。

[0388] 抑郁性人格障碍 (DPD) 是指具有抑郁特征的人格障碍。

[0389] 复发性短暂抑郁症 (RBD) 是指受试者约每月一次患抑郁发作、每一发作持续2周或更短时间且通常小于2-3天的病症。

[0390] 轻度抑郁障碍或轻度抑郁症是指至少2种症状存在达2周的抑郁症。

[0391] 双相型障碍或躁郁症引起包括情绪高点(狂躁或轻狂躁)及低点(抑郁症)的极端情绪波动。在狂躁的各个时段,受试者可感觉到或表现出异常开心、有活力或易怒。其通常会做出不计后果的决定。对睡眠的需求通常会减少。在抑郁症的各个时段期间,可存在哭泣、较差与人对视及消极的人生观。20年来患有该障碍的那些自杀的风险高达6%以上,而30%-40%发生过自残。诸如焦虑症及物质使用障碍等其他心理健康问题通常与双相型障碍相关。

[0392] 由慢性医学病症引起的抑郁症是指由诸如癌症或慢性疼痛、化学疗法、慢性压力等慢性医学病症引起的抑郁症。

[0393] 难治性抑郁症是指受试者已因抑郁症而经治疗、但症状未改善的病症。例如,抗抑郁剂或心理咨询(精神疗法)无法减轻患有难治性抑郁症的受试者的抑郁症症状。在一些情形下,患有难治性抑郁症的受试者症状得到改善,但会重现。顽固性抑郁症发生在患有抑郁症的患者中,所述患者对标准药理学治疗(包括三环抗抑郁剂、MAOI、SSRI及双重及三重摄取抑制剂和/或抗焦虑药物)以及非药理学治疗(例如精神疗法、电惊厥疗法、迷走神经刺激和/或经颅磁力刺激)有抗性。

[0394] 自杀倾向、自杀意念、自杀行为是指受试者犯自杀的倾向。自杀意念与自杀想法或不寻常自杀偏见相关。自杀意念的范围自例如瞬间想法至广泛想法、详细计划、角色扮演、不完全尝试极大地变化。症状包括谈及自杀、获得犯自杀的方法、与世隔绝、被死亡预先占据、对境遇感觉到被困或绝望、酒精或药物的使用渐增、做有风险或自毁的事情、与人告别如同永别一般。

[0395] 抑郁症的症状包括持久的焦虑或悲伤感、无助感、绝望、悲观、无价值、低活力、不宁、睡眠困难、失眠、易怒、疲劳、运动挑战、对令人快乐的活动或爱好失去兴趣、集中力缺失、失去活力、低自尊、缺少积极想法或计划、过度睡眠、过食、食欲不振、失眠、自残、自杀想法及自杀企图。症状的存在、严重程度、频率及持续时间可基于个例而变化。抑郁症的症状及其缓解可由医生或心理学家(例如经由心智状态检查)来确定。

[0396] 焦虑症

[0397] 本文提供治疗焦虑症的方法。焦虑症是一总称,包括若干不同形式的异常和病态恐惧以及焦虑。现行的精神病学诊断标准能够辨别多种焦虑症。

[0398] 广泛性焦虑症是常见的慢性病症,其特征为:焦虑状态持久,不能集中于任何一个目标或情况。患有广泛性焦虑症的患者感受到非特定性的持久性恐惧和烦恼,并且变得过度地关心日常事物。广泛性焦虑症是最常见的焦虑症,影响年长的成人。

[0399] 在恐慌病症中,遭受强烈恐怖和顾虑的暂时性发病的人,通常显现发抖、晃动、意识模糊、眩晕、恶心、呼吸困难。APA将这些恐慌发作定义为突然出现的恐惧或不适,在十分钟以内达到最高峰,可以持续几个小时,并且可以通过紧张、恐惧或甚至锻炼而引发;不过,具体病因并不总是很明显。除了复发性的意外恐慌发作之外,恐慌病症的诊断还要求所述发病具有长期结果:对发病的可能性烦恼、对将来的发病持久恐惧或与发病相关的行为出现显著变化。相应地,遭受恐慌病症的人感受到的症状甚至超出特定恐慌急性发作的范围。通常,恐慌患者注意到心跳的正常变化,使得他们认为他们的的心脏有毛病,或他们即将出现另一次恐慌发作。在一些情况下,在恐慌发作期间,人体机能的意识增高(警觉过度),其中,

任何可察觉的生理变化被认为是可能危及生命的疾病(即,极端臆想症)。

[0400] 强迫性的强迫性障碍是焦虑症的一种类型,主要以重复性的强迫观念(痛苦、持久和侵入的想法或想象)和强迫症(迫切进行具体行动或习惯)为特征。可以在某种程度上把OCD思维模式比作迷信,它涉及一种相信事实上不存在的因果关系。通常,过程完全不合逻辑;例如,可能采用特定行走模式的强迫症,以减轻威胁伤害的强迫观念。在很多情况下,强迫症完全莫名其妙,简单地强迫完成神经所引发的习惯。在少数情况下,OCD患者可能只有强迫观念感受,没有明显的强迫症;更少数的患者只有感受到强迫症。

[0401] 焦虑症的单一最大类型是恐惧症,它包括具体刺激或情况所引发的恐惧和焦虑的所有病例。患者从遇到他们恐惧的目标开始,典型地预测恐怖结果,所述目标可以从动物到位置到体液的任何东西。

[0402] 创伤后精神紧张性障碍或PTSD是起因于外伤性经历的焦虑症。外伤后的应激可以起因于极端情况,例如,格斗、强奸、挟为人质或甚至严重事故。它还可以起因于长期接触严重的紧张性刺激,例如,能够忍受单一作战但不能应付连续作战的士兵。共同症状包括幻觉重现、逃避行为和压抑。

[0403] 癫痫

[0404] 癫痫是以随着时间的推移而重复的癫痫发作为特征的脑病。类型的癫痫可以包括但不局限于:普遍性癫痫,例如,儿童癫痫小发作、少年肌肉阵挛性癫痫、觉醒时的癫痫大发作、West综合征、肌阵挛性起立不能小发作、部分性癫痫,例如,精神运动性癫痫、额叶癫痫、儿童期的良性局灶性癫痫。

[0405] 癫痫发生

[0406] 癫痫发生是一个渐进的过程,通过这个过程,正常的大脑会发生癫痫(癫痫发作的慢性病症)。癫痫发生是由最初的损伤(例如,癫痫持续状态)积累的神经元损伤引起的。

[0407] 癫痫持续状态(SE)

[0408] 癫痫持续状态(SE)可以包括,例如,惊厥性癫痫持续状态,例如,早期癫痫持续状态、完全的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态;非抽搐性癫痫持续状态,例如,全身性持续状态、复杂的部分癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;以及周期性一侧(性)癫痫样放电。惊厥性癫痫持续状态的特点在于:存在惊厥性癫痫持续状态的癫痫发作,并且可以包括早期癫痫持续状态、确定的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态。可用一线疗法来治疗早期癫痫持续状态。完全的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态发作,虽然用一线疗法和二线疗法治疗,但还持续发作。难治疗的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态发作,虽然用一线疗法和二线疗法治疗,但还持续发作,并且通常进行全身麻醉。超难治疗的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态发作,虽然用一线疗法、二线疗法和全身麻醉进行治疗,但还持续发作24小时或更长时间。

[0409] 非惊厥性癫痫持续状态可以包括,例如,局灶性非惊厥性癫痫持续状态,例如,复杂的部分非惊厥性癫痫持续状态、简单的部分非惊厥性癫痫持续状态、轻度非惊厥性癫痫持续状态、全身性非惊厥性癫痫持续状态,例如,迟发性失神性非惊厥性癫痫持续状态、非典型失神性非惊厥性癫痫持续状态或典型失神性非惊厥性癫痫持续状态。

[0410] 癫痫发作

[0411] 癫痫发作是在脑中的异常电活性的发作之后出现的物理发现或行为变化。术语“癫痫发作”通常可与“惊厥”互换使用。当人的身体快速并且不能控制地晃动时，是惊厥。在惊厥期间，人的肌肉反复地收缩和松弛。

[0412] 基于行为和大脑活动的类型，癫痫发作被分成两个大类：全身性和部分性（还称为局部或局灶性）癫痫发作。癫痫发作类型的分类，能够帮助医生诊断患者是否患有癫痫。

[0413] 电脉冲遍及整个脑部，引起全身性癫痫发作，而电脉冲在脑的相对小部分中，则引起部分性发作（至少在初始的时候）。产生癫痫发作的脑的部分有时称为病灶。

[0414] 全身性癫痫发作有六个类型。最常见的和突出的，并因此是最众所周知的，是全身性惊厥，还称为大发作。在这类癫痫发作中，患者丧失意识，并且通常崩溃。意识丧失之后，持续全身性身体变硬（称为癫痫发作的“强直”阶段）30至60秒，然后强烈痉挛（“阵挛”阶段）30至60秒，而后患者深度睡眠（“发作后”或癫痫发作之后的阶段）。在大发作期间，可能出现损伤和意外，例如，咬舌和尿失禁。

[0415] 失神性发作导致短时意识丧失（只有几秒），同时几乎没有症状。患者（通常大部分是儿童）典型地中止活动，并且发呆。这些发作突然地开始和结束，并且一天可以出现若干次。患者通常没有意识到他们出现发作，只不过他们可以意识到“失去时间”。

[0416] 肌肉阵挛性发作包括偶发性痉挛，通常在身体的两侧。患者有时将痉挛描述为暂时性电震。当发作强烈时，这些发作可以导致跌倒，或无意地投掷物体。

[0417] 阵挛性发作是重复的、有节奏的痉挛，它同时涉及身体的两侧。

[0418] 强直性发作的特点在于肌肉变硬。

[0419] 无张力性癫痫发作包括肌张力的突然和全身性丧失，尤其是臂和腿，通常导致跌倒。

[0420] 本文描述的发作可以包括：癫痫性发作；急性的重复发作；集群性发作；连续发作；不间断的发作；长期发作；复发性发作；癫痫持续状态，例如，难治疗的惊厥性癫痫持续状态、非惊厥性癫痫持续状态；难治疗的发作；肌肉阵挛性发作；强直性发作；强直-阵挛性发作；简单的部分性发作；复杂的部分性发作；继发性全身性癫痫发作；非典型性的失神性发作；失神性发作；无张力性癫痫发作；良性罗兰多性发作；热性发作；情感性发作；局灶性发作；痴笑性发作；全身性癫痫发作；婴幼儿痉挛；病灶性癫痫发作；大规模的双向肌阵挛性发作；多灶性发作；初生儿癫痫发作；夜间癫痫发作；枕叶癫痫发作；外伤后的癫痫发作；微小发作；Sylvan发作；视反射性发作；或撤药痉挛。在一些实施方案中，所述癫痫发作为与Dravet综合征，Lennox-Gastaut综合征，结节性硬化复合症，雷特综合征或PCDH19 Female Pediatric癫痫相关的泛发性癫痫发作。

[0421] 缩写

[0422] PCC:吡啶鎓氯铬酸盐；t-BuOK:叔丁醇钾；9-BBN:9-硼杂双环[3.3.1]壬烷；Pd(t-Bu₃P)₂:二(三叔丁基膦)钯(0)；AcCl:乙酰氯；i-PrMgCl:异丙基氯化镁；TBSCl:叔丁基(氯)二甲基硅烷；(i-PrO)₄Ti:四异丙醇钛；BHT:2,6-二-叔丁基-4-甲基酚盐；Me:甲基；i-Pr:异丙基；t-Bu:叔丁基；Ph:苯基；Et:乙基；Bz:苯甲酰基；BzCl:苯甲酰氯；CsF:氟化铯；DCC:二环己基碳化二亚胺；DCM:二氯甲烷；DMAP:4-二甲基氨基吡啶；DMP:Dess-Martin高碘烷；EtMgBr:乙基溴化镁；EtOAc:乙酸乙酯；TEA:三乙胺；AlaOH:丙氨酸；Boc:叔丁氧基羰基。Py:吡啶；TBAF:四正丁基氟化铵；THF:四氢呋喃；TBS:叔丁基二甲基甲硅烷基；TMS:三甲基甲硅

烷基;TMSCF₃: (三氟甲基) 三甲基硅烷;Ts:对甲苯磺酰基;Bu:丁基;

[0423] Ti(OiPr)₄:四异丙氧基钛;LAH:氢化铝锂;LDA:二异丙基酰胺锂;LiOH·H₂O:氢氧化锂水合物;MAD:甲基铝二(2,6-二-叔丁基-4-甲基酚盐);MeCN:乙腈;NBS:N-溴代琥珀酰亚胺;Na₂SO₄:硫酸钠;Na₂S₂O₃:硫代硫酸钠;PE:石油醚;MeCN:乙腈;MeOH:甲醇;Boc:叔丁氧基羰基;MTBE:甲基叔丁基醚;DMSO:二甲基亚砷;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;9-BBN:9-硼杂双环[3.3.1]壬烷;MePPh₃Br:溴代(甲基)三苯基正膦;MeMgBr:甲基溴化镁;MeLi:甲基锂;NaHCO₃:碳酸氢钠.

实施例

[0424] 为了使本文所述的发明被完全理解,阐述了以下实施例。在本文中所述的合成实施例和生物实施例用于说明本文所提供的化合物、药物组合物和方法,且并不应被理解为以任何形式限制它们的范围。

[0425] 除非另有所述,本文中指定的立体化学(例如,将“R”或“S”指定给类固醇的C24位置)可以试验性(例如,随机)指定。例如,当绝对构型为“S”时,可以在“R”构型中绘制C24位置。当绝对构型为“R”时,也可以在“S”构型中绘制C24位置。

[0426] 可以使用本领域技术人员已知的方法确定不对称中心的绝对构型。在一些实施方案中,化合物中不对称中心的绝对构型可以从化合物的X射线单晶结构中阐明。在一些实施方案中,由化合物的X射线晶体结构阐明的不对称中心的绝对构型可用于推断从相同或类似的合成方法获得的另一化合物中相应的不对称中心的绝对构型。在一些实施方案中,通过化合物的X射线晶体结构阐明的不对称中心的绝对构型可用于与光谱技术(例如NMR光谱学,例如,¹H NMR光谱学或¹⁹F NMR光谱学)结合推断另一化合物中的相应不对称中心的绝对构型。

[0427] 材料和方法

[0428] 本文提供的化合物可使用以下的一般方法和操作由易得的起始材料制备。应理解,当给出典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)时,除非另外说明,也可使用其它加工条件。最佳的反应条件可根据所用的具体反应物或溶剂变化,但该条件可由本领域技术人员通过常规优化而确定。

[0429] 此外,将对本领域技术人员来说显而易见的是,可能需要常规的保护基团以避免具体官能团发生不期望的反应。针对具体官能团的合适保护基团的选择以及用于保护和去保护的合适条件在本领域是已知的。例如,在T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley, New York, 1991中描述了多种保护基团以及它们的引入和去除,将该文献引入本文作为参考。

[0430] 本文提供的化合物可通过已知标准操作进行分离和纯化。该操作包括(但不限于)重结晶、柱色谱、HPLC或超临界流体色谱(SFC)。提供以下方案,其详细描述了本文列出的代表性甾醇的制备。本文提供的化合物可由有机合成领域的技术人员由已知或可商购的起始材料和试剂制备。示例性的可用于分离/纯化本文提供的对映异构体/非对映异构体的手性柱包括但不限于, CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® 0B、CHIRALCEL® 0B-H、CHIRALCEL® 0D、CHIRALCEL® 0D-H、CHIRALCEL® 0F、CHIRALCEL® 0G、CHIRALCEL® 0J和CHIRALCEL® 0K。

[0431] 应理解本文报告的¹H-NMR (例如,对于约0.5至约4ppm的 δ (ppm) 区域) 为化合物的NMR光谱的示例性解释 (例如, 示例性峰积分)。用于制备性HPLC的示例性一般方法: 柱: Waters Rbridge prep 10 μ m C18, 19*250mm。流动相: 乙腈, 水 (NH₄HCO₃) (30L水, 24g NH₄HCO₃, 30mL NH₃.H₂O)。流速: 25mL/min

[0432] 用于分析性HPLC的示例性一般方法: 流动相: A: 水 (10mM NH₄HCO₃) , B: 乙腈, 梯度: 5%-95%B历时1.6或2min; 流速: 1.8或2mL/min; 柱: XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5 μ m@45C。

[0433] SFC的示例性一般方法: 柱: **CHIRALPAK® AD CSP** (250mm*30mm, 10 μ m) , 梯度: 45%B, A=NH₃H₂O, B=MeOH, 流速: 60mL/min。例如, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML将指示: "柱: Chiralpak AD-3 150 \times 4.6mm I.D., 3 μ m流动相: A: CO₂B: 乙醇 (0.05% DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟, 然后5%B保持2.5分钟, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 35°C"。

[0434] 实施例1: NMDA增强作用

[0435] NMDA增强作用

[0436] 哺乳动物细胞的全细胞膜片钳 (Ionworks Barracuda (IWB))

[0437] 使用全细胞膜片钳技术来研究化合物对在哺乳动物细胞中表达的GluN1/GluN2A谷氨酸受体的作用。

[0438] 将HEK293细胞用腺病毒5DNA转化并用编码人GRIN1/GRIN2A基因的cDNA转染。使用结合到表达质粒中的G418和抗Zeocin基因选择稳定的转染子, 并且在所述介质中用G418和Zeocin维持选择压。将细胞在杜氏改进的Eagle培养基/营养素混合物 (D-MEM/F-12) 中培养, 所述混合物补充有10%胎牛血清、100 μ g/ml青霉素G钠、100 μ g/ml硫酸链霉素、100 μ g/ml Zeocin、5 μ g/ml杀稻瘟素和500 μ g/ml G418。

[0439] 以8-点浓度-应答模式评估测试制品效果 (4对重复的孔/浓度)。所有测试和对照溶液含有0.3%DMSO和0.01% **Kolliphor® EL** (C5135, Sigma)。将测试制品配制物负载在384-孔化合物板中, 使用自动液体处理系统 (SciClone ALH3000, Caliper LifeSciences)。使用Ion Works Barracuda平台按照以下操作进行测量:

[0440] 电生理操作:

[0441] a) 细胞内溶液 (mM): 50mM CsCl, 90mM CsF, 2mM MgCl₂, 5mM EGTA, 10mM HEPES。用CsOH调整至pH 7.2。

[0442] b) 细胞外溶液, HB-PS (组成, 单位为mM): NaCl, 137; KCl, 1.0; CaCl₂, 5; HEPES, 10; 葡萄糖, 10; 用NaOH调整至pH 7.4 (使用前冷藏)。

[0443] c) 保持电位: -70mV, 激动剂/PAM应用过程中的电位: -40mV。

[0444] 记录操作:

[0445] a) 细胞外缓冲液被负载在PPC板的孔中 (每孔11 μ L)。将细胞悬浮液滴定到PPC平面电极的所述孔中 (每孔9 μ L)。

[0446] b) 经由膜片穿孔建立全细胞记录图, 其中通过机载 (on-board) 膜片钳放大器记录膜电流。

[0447] c) 进行两次记录 (扫描)。第一次, 在预先应用单独测试制品的过程中 (预先应用的持续时间-5min), 第二次, 在共同应用测试制品和激动剂 (EC₂₀L-谷氨酸和30 μ M甘氨酸) 的过程中, 从而检测所述测试制品的正性调节效果。

[0448] 给予测试制品: 第一次预先应用由添加20 μ L的2X浓度的测试制品溶液组成, 第二

次由添加20 μ L的1X浓度的测试制品和10 μ L/s的激动剂组成(总应用时间为2秒)。

[0449] 实施例2:NAM和PAM

[0450] 哺乳动物细胞的全细胞膜片钳(Ionworks Barracuda (IWB))

[0451] 使用全细胞膜片钳技术来研究测试化合物对在哺乳动物细胞中表达的GluN1/GluN2A和GluN2B谷氨酸受体的正向变构调节活性。

[0452] 将HEK293细胞用腺病毒5DNA转化并用编码人GRIN1/GRIN2A基因的cDNA转染。使用结合到表达质粒中的G418和抗Zeocin基因选择稳定的转染子,并且在所述介质中用G418和Zeocin维持选择压。将细胞在杜氏改进的Eagle培养基/营养素混合物(D-MEM/F-12)中培养,所述混合物补充有10%胎牛血清、100 μ g/ml青霉素G钠、100 μ g/ml硫酸链霉素、100 μ g/ml Zeocin、5 μ g/ml杀稻瘟素和500 μ g/ml G418。

[0453] 以8-点浓度-应答模式评估测试制品效果(4对重复的孔/浓度)。所有测试和对照溶液含有0.3%DMSO和0.01% Kolliphor®EL (C5135, Sigma)。将测试制品配制物负载在384-孔化合物板中,使用自动液体处理系统(SciClone ALH3000, Caliper LifeSciences)。使用Ion Works Barracuda平台按照以下操作进行测量:

[0454] 电生理操作:

[0455] a) 细胞内溶液(mM):50mM CsCl, 90mM CsF, 2mM MgCl₂, 5mM EGTA, 10mM HEPES。用CsOH调整至pH 7.2。

[0456] b) 细胞外溶液, HB-PS (组成, 单位为mM): NaCl, 137; KCl, 1.0; CaCl₂, 5; HEPES, 10; 葡萄糖, 10; 用NaOH调整至pH 7.4(使用前冷藏)。

[0457] c) 保持电位:-70mV, 激动剂/PAM应用过程中的电位:-40mV。

[0458] 记录操作:

[0459] a) 细胞外缓冲液被负载在PPC板的孔中(每孔11 μ L)。将细胞悬浮液滴定到PPC平面电极的所述孔中(每孔9 μ L)。

[0460] b) 经由膜片穿孔建立全细胞记录图,其中通过机载(on-board)膜片钳放大器记录膜电流。

[0461] c) 进行两次记录(扫描)。第一次,在预先应用单独测试制品的过程中(预先应用的持续时间-5min),第二次,在共同应用测试制品和激动剂(EC₂₀L-谷氨酸和30 μ M甘氨酸)的过程中,从而检测所述测试制品的正性调节效果。

[0462] 给予测试制品:第一次预先应用由添加20 μ L的2X浓度的测试制品溶液组成,第二次由添加20 μ L的1X浓度的测试制品和10 μ L/s的激动剂组成(总应用时间为2秒)。

[0463] 正向变构调节剂(PAM)对通道的增强作用

[0464] 正向变构调节剂(PAM)对通道的增强作用将被计算为

[0465] %激活 = $(I_{PAM}/I_{EC_{10-30}}) \times 100\% - 100\%$

[0466] 其中 I_{PAM} 将是L-谷氨酸EC₁₀₋₃₀-在各种浓度的测试物品存在下引发的电流, $I_{EC_{20}}$ 将是用L-谷氨酸EC₂₀引发的平均电流。

[0467] PAM浓度-响应数据将符合以下形式的等式:

[0468] %激活 = %L-谷氨酸EC₂₀ + { (%MAX - %L-谷氨酸EC₂₀) / [1 + ([测试]/EC₅₀)^N] },

[0469] 其中[测试]将是PAM(测试物品)的浓度,EC₅₀将是产生半最大活化的PAM的浓度,N将是希尔系数,%L-谷氨酸EC₂₀将是L-谷氨酸EC₂₀引发的电流的百分比,%MAX是用L-谷氨

酸EC₂₀共同认可 (co-admitted) 的最高剂量PAM激活的电流的百分比,%激活将是在每个PAM浓度下用L-谷氨酸EC₁₀₋₃₀引发的电流的百分比。

[0470] 测量诱发电流的最大幅度并将其定义为峰值电流幅度 (PCA)。

[0471] 自动膜片钳系统 (QPatch HTX) :

[0472] 在本研究中,用谷氨酸激活的GRIN1/2A亚型通道稳定转染的HEK 293细胞将与次最大NMDA浓度 (300 μ M NMDA,与8 μ M甘氨酸共同应用) 一起使用,以研究测试化合物的负变构调节。

[0473] 细胞培养

[0474] 通常,细胞将以约80%至约90%的融合传代。对于电生理学测量,将从含有培养完全培养基的无菌培养瓶中以约80%至90%的融合收获细胞。将细胞作为PBS中的悬浮液转移至QPatch 16X或QPatch HTX系统以直接转移至离心机/洗涤器。

[0475] 标准实验室条件:将细胞在37 $^{\circ}$ C、含5%CO₂的湿润气氛 (相对湿度约95%) 中培养。

[0476] 培养基:细胞将在含有Dulbecco改良的伊格尔培养基和营养混合物F-12 (D-MEM/F-12 1x,液体,含L-谷氨酰胺) 的1:1混合物且补充10%胎牛血清、1%青霉素/链霉素溶液和50 μ M AP-5阻断剂的无菌培养瓶中连续维持和传代。

[0477] 抗生素:如上所述的完全培养基补充有100 μ g/mL潮霉素、15 μ g/mL杀稻瘟菌素和1 μ g/mL嘌呤霉素。

[0478] 表达的诱导:在实验开始前24小时添加2.5 μ g/mL四环素。

[0479] 剂量制剂

[0480] 剂量水平是依据所提供的测试化合物。加入载体以达到10mM的储备浓度 (在-10 $^{\circ}$ C至30 $^{\circ}$ C下储存)。在DMSO中制备1.0mM的另一种储备溶液。原始数据中将记录储液使用 (解冻,剂量配方) 的详细信息。储液使用的时间段将在报告中详细说明。

[0481] 测试化合物浓度

[0482] 剂量水平是依据所提供的测试化合物。加入载体以达到10mM的储备浓度 (在-10 $^{\circ}$ C至30 $^{\circ}$ C下储存)。在DMSO中制备1.0mM的另一种储备溶液。原始数据中将记录储液使用 (解冻,剂量配方) 的详细信息。储液使用的时间段将在报告中详细说明。

[0483] 将测试一个1.0 μ M的测试浓度。

[0484] 所有测试溶液将通过在电生理实验前不久用单独的无Mg浴液或含有NMDA (300 μ M) 和甘氨酸 (8.0 μ M) 的无镁浴液稀释储备溶液制备并在使用时保持在室温 (19 $^{\circ}$ C至30 $^{\circ}$ C)。将0.1%DMSO用作载体。

[0485] 制备频率:对于每种测试浓度,每天将制备新的测试化合物溶液。

[0486] 剂量制剂的稳定性:所有准备时间将记录在原始数据中。有关测试化合物不稳定性的任何观察结果将在原始数据中提及。

[0487] 剂量制剂的储存:在实验当天,剂量制剂在使用时将保持在室温 (19 $^{\circ}$ C至30 $^{\circ}$ C)。

[0488] 浴液

[0489] 为了准备实验和形成吉欧封接,将使用以下标准浴液:

[0490] 氯化钠:137mM;氯化钾:4mM;氯化钙:1.8mM;氯化镁:1mM;HEPES:10mM;D-葡萄糖:10mM;克列莫佛:0.02%;pH (NaOH):7.4

[0491] 通过至少每7天用水稀释不含葡萄糖的10x浴液和100x葡萄糖溶液来制备1x浴液。

两种储备溶液均在本研究的实验开始之前制备,并储存在1℃至9℃(10x浴溶液)或-10℃至-30℃(100x葡萄糖溶液)中。实验中使用的溶液的批号将记录在原始数据中。使用时,1x浴液将保持在室温(19℃至30℃)。不使用时,1x浴液将在1℃至9℃下储存。

[0492] 形成吉欧封接后,将使用以下无镁浴液:

[0493] 氯化钠:137mM;氯化钾:4mM;氯化钙:2.8mM;HEPES:10mM;D-葡萄糖:10mM;克列莫佛:0.02%;pH(NaOH):7.4

[0494] 将该无Mg浴液制备成1x溶液并在1℃至9℃下储存。它将至少每10天新鲜制备一次。

[0495] 细胞内溶液

[0496] 将1x细胞内溶液每天从冷冻的1x细胞内溶液解冻,该1x细胞内溶液已在本研究的实验开始之前制备,等分并在-10℃至-30℃下储存。使用时,1x细胞内溶液将保持在室温(19℃至30℃)。剩余的1x细胞内溶液将储存在冰箱中(1℃至9℃)。1x细胞内溶液将包括下面列出的组分:

[0497] 氯化钾:130mM;氯化镁:1mM;Mg-ATP:5mM;HEPES:10mM;EGTA:5mM;pH(KOH):7.2

[0498] 细胞处理

[0499] 对于该研究,将用NMDA/甘氨酸、测试化合物或测试化合物/NMDA/甘氨酸连续灌注细胞。

[0500] 在每种情况下,在应用之间进行至少30秒的用测试化合物的预洗步骤。有关详细信息,请参见下表A。

[0501] 将在至少n=3种分离的细胞中分析每种实验类型。将在本研究的实验开始之前制备NMDA和甘氨酸储备溶液,冷冻(-10℃至-30℃)储存直至实验当天。在电生理学实验之前不久,将冷冻储备溶液解冻并稀释。

[0502] 对照:每隔一周在三种细胞中测量载体(0.1%DMSO)和D-(-)-2-氨基-5-磷酸基戊酸(AP-5)(100μM)的效果,以确保NMDA受体的成功表达。

[0503] 在本研究的实验开始之前制备了50mM的AP-5储备溶液,等分并冷冻储存(-10℃至-30℃)直至实验当天。在电生理学实验之前不久,将冷冻的储备溶液解冻,然后在含有NMDA(300μM)和甘氨酸(8.0μM)的无Mg浴液中稀释,得到100μM的最终灌注浓度。

[0504] 实验步骤

[0505] 将细胞作为悬浮液在无血清培养基中转移至QPatch HTX系统,并在实验期间保持在细胞储存罐/搅拌器中。施加于细胞的所有溶液(包括细胞内溶液)将保持在室温(19℃至30℃)。

[0506] 在密封过程中,将使用上述标准浴液。施加于细胞的所有溶液(包括移液管溶液)将保持在室温(19℃至30℃)。在膜片电极和转染的单独HEK293细胞之间形成Gigaohm密封后,将仅灌注无Mg浴液并且细胞膜将破裂以确保电进入细胞内部(全细胞膜片构型)。在将300μM NMDA(和8.0μM甘氨酸)应用于膜片钳细胞5秒后测量内向电流。在整个实验过程中,细胞将被电压钳保持在-80mV的保持电位。

[0507] 为了分析测试化合物,将通过300μM NMDA和8.0μM甘氨酸以及下文描述的测试化合物组合来刺激NMDA受体。使用测试化合物的第三十二次预洗步骤将在两次施加之间进行。

[0508] 表A:施加方案;测试化合物的使用依赖性

[0509]

施加#	持续时间(s)	施加
1	4	NMDA / 甘氨酸
2	30	浴
3	4	NMDA / 甘氨酸
2 次重复		
4	30	1 μ M 测试化合物
5	4	1 μ M 测试化合物+ NMDA / 甘氨酸
6 次重复		
6	30	Bath
7	4	NMDA / 甘氨酸
2 次重复		

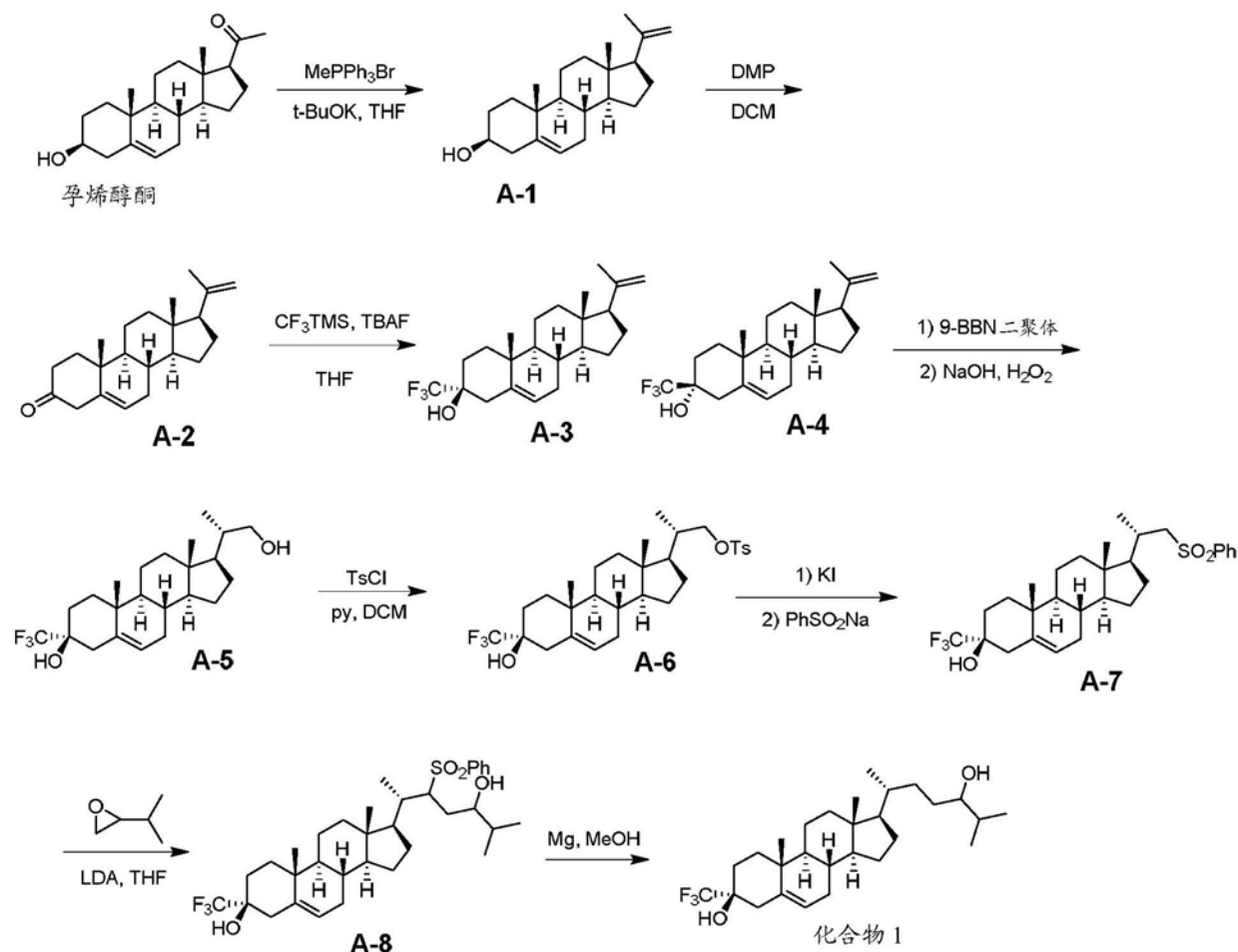
[0510] 表B:施加方案;对照实验

[0511]

施加#	持续时间(s)	施加
1	4	NMDA / 甘氨酸
2	30	浴
3	4	NMDA / 甘氨酸
2 次重复		
4	30	浴
5	4	NMDA / 甘氨酸
6 次重复		
6	30	Bath
7	4	NMDA / 甘氨酸 + 100 μ M AP-5
2 次重复		

[0512] 实施例3.合成化合物1.

[0513]



[0514] 步骤1. 在15℃在N₂下向MePPh₃Br (1.28kg, 3.6mol) 在THF (4.5L) 中的混合物中添加 t-BuOK (404g, 3.6mol)。所得混合物在50℃搅拌30mins。在低于65℃分批添加孕烯醇酮 (950g, 2.9mol)。将反应混合物在50℃搅拌1小时。合并的混合物在15℃用饱和NH₄Cl水溶液 (1L) 淬灭。分离THF层。水层用EtOAc (2x 2L) 萃取。合并的有机相真空浓缩以得到固体。将固体进一步通过用MeOH/H₂O (1:1, 15L) 在回流下研磨而纯化以得到A-1 (940g, 99%)，其为固体。

[0515] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.40–5.32 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.58–3.46 (m, 1H), 2.36–2.16 (m, 2H), 2.08–1.94 (m, 2H), 1.92–1.62 (m, 9H), 1.61–1.39 (m, 6H), 1.29–1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99–0.91 (m, 1H), 0.59 (s, 3H)。

[0516] 步骤2. 在35℃向A-1 (800g, 2.54mol) 在DCM (8L) 中的溶液中分批添加DMP (2.14kg, 5.08mol)。将反应混合物在35℃搅拌20分钟。将反应混合物过滤。滤饼用DCM (3x1L) 洗涤。合并的有机相用饱和Na₂S₂O₃/饱和NaHCO₃水溶液 (3:1, 2x 1.5L)、盐水 (1.5L) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到A-2 (794g, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[0517] 步骤3. 向TBAF (3.04mL, 1M在THF中, 3.04mmol, Aldrich) 在THF (100mL) 中的溶液中添加TMSCF₃ (25.8g, 182mmol), 然后在0℃滴加A-2 (19g, 60.8mmol) 在THF (100mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30mins。在0℃向该混合物添加TBAF (200mL, 1M在THF中, 200mmol)。将混合物在0℃再搅拌30mins。向该混合物添加饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 且将混合物真空浓缩。向残余物添加PE/EtOAc (400mL, 1:1), 分离有机层, 将其与其他两批合并 (2x 10g of A-2)。

合并的有机层用水(300mL)、盐水(300mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到油状物。将残余物溶于DCM(150mL)且用PE(750mL)稀释。将溶液倒入硅胶柱(500g,100~200mesh)且用PE:DCM:EtOAc=5:1:0.05至5:1:0.1洗脱以得到A-4(12g,17%产率)油状物和不纯的A-3。不纯的A-3从MeCN(250mL)重结晶以得到纯化A-3(6.5g),其为固体。将从MeCN滤液回收的A-3进行硅胶色谱法(PE:DCM:EtOAc=50:1:1至20:1:1)以得到粗产物,将其从MeCN(20mL)重结晶以得到纯化的A-3(1g,16%总产率),其为固体。

[0518] 注:A-3和A-4从 ^3JH , CF_3 (FDCS)鉴定。(J.Org.Chem.2015,80,1754.)。

[0519] A-3: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 5.43-5.33(m,1H),4.85(s,1H),4.71(s,1H);2.49(s,2H);2.11-1.97(m,4H),1.95-1.32(m,14H),1.30-0.98(m,7H),0.59(s,3H)。

[0520] A-4: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 5.54-5.41(m,1H),4.86(s,1H),4.72(s,1H);2.78-2.65(m,1H);2.18-1.97(m,3H),1.95-1.35(m,16H),1.32-0.98(m,7H),0.59(s,3H)。

[0521] 步骤4.向A-3(8g,20.9mmol)在THF(80mL)中的溶液中添加9-BBN二聚体(5.85g,24mmol)。将混合物在40℃搅拌1h。将混合物冷却至0℃。向该混合物滴加EtOH(12mL)、NaOH(41.8mL,5M,aq.)和 H_2O_2 (20.9mL,10M,aq.)。将混合物在50℃搅拌1h,然后冷却。向该混合物添加 Na_2SO_3 (100mL,25%,aq.)。将混合物用EtOAc(300mL)萃取。分离有机层,通过硅胶柱纯化(PE:EtOAc=10:1至5:1)以得到A-5(7.1g,85%),其为固体。

[0522] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 5.42-5.32(m,1H),3.64(dd, $J=3.2,10.4\text{Hz}$,1H),3.37(dd, $J=6.8,10.4\text{Hz}$,1H),2.49(s,2H),2.32-1.92(m,4H),1.92-1.70(m,4H),1.70-1.29(m,8H),1.29-0.91(m,11H),0.71(s,3H)。

[0523] 步骤5.向A-5(7.1g,17.7mmol)在DCM(30mL)和吡啶(21mL)中的溶液中添加TsCl(6.74g,35.4mmol)。将混合物在15℃搅拌2小时。向该混合物添加水(5mL)且将混合物在15℃搅拌2小时。将混合物真空浓缩。向残余物添加水(100mL)和EtOAc(200mL)。分离有机层,用HCl(100mL,0.1M)、水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到A-6(9.8g,100%),其为固体。

[0524] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.78(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),7.34(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),5.48-5.29(m,1H),3.97(dd, $J=2.4,9.2\text{Hz}$,1H),3.77(dd, $J=6.4,9.2\text{Hz}$,1H),2.48(s,2H),2.45(s,3H),2.10-1.88(m,5H),1.82-1.35(m,9H),1.30-0.82(m,12H),0.64(s,3H)。

[0525] 步骤6.向A-6(1.05g,1.89mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加KI(1.25g,7.56mmol)。将混合物在50℃搅拌1h。向该混合物添加 PhSO_2Na (0.93g,5.67mmol)。将混合物在50℃搅拌2小时。向该混合物添加水(10mL)和DCM(30mL)。分离有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩且从PE/DCM(10mL,5:1)研磨以得到A-7(600mg,61%),其为固体。

[0526] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.87(m,2H),7.70-7.52(m,3H),5.39-5.31(m,1H),3.14(d, $J=14.0\text{Hz}$,1H),2.85(dd, $J=9.6,14.0\text{Hz}$,1H),2.48(s,2H),2.20-1.88(m,5H),1.88-1.68(m,4H),1.60-1.33(m,5H),1.30-0.82(m,12H),0.66(s,3H)。

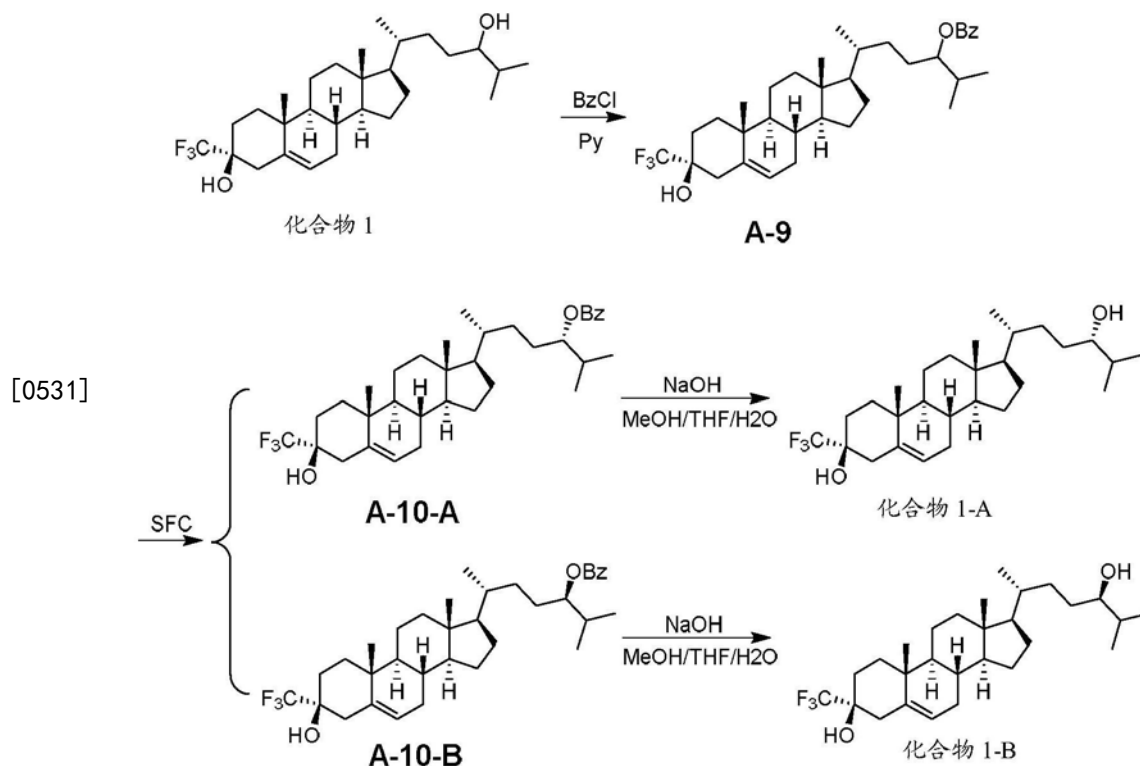
[0527] 步骤7.在-70℃向 $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (576mg,5.70mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ (1.9mL,2.5M在己烷中,4.75mmol)。将混合物温热至0℃。在-70℃添加A-7(1g,1.9mmol)在THF(8mL)中的溶液。将混合物在-70℃搅拌1h。在-70℃向该混合物添加2-异丙基氧杂环丙烷(245mg,2.85mmol)在THF(2mL)中的溶液。将混合物在-70℃搅拌1h,温热至10℃且在10℃搅拌16小时。向该混合物添加 NH_4Cl (5mL,饱和水溶液)。将混合物用EtOAc(50mL)萃取。有机

层用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到A-8(1.2g粗物质),其为油状物。

[0528] 步骤8.向A-8(1.2g,1.96mmol)在MeOH(60mL)中的溶液中添加 NiBr_2 (5mg,0.023mmol)且在30min内在 60°C 分批添加Mg粉(3.79g,156mmol)。将混合物在 60°C 搅拌10mins。将混合物倒入HCl(160mL,2M)中且用PE/EtOAc(2x 200mL,1:1)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩且通过硅胶柱纯化(100~200目,PE:EtOAc=50:1至10:1)两次以得到粗产物,其通过硅胶柱纯化(200~300目,PE:DCM:丙酮=1:1:0.01)两次,从MeCN/水(3:1,5mL)重结晶以得到化合物1(50mg,5%),其为固体。

[0529] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 5.41-5.32(m,1H),3.39-3.28(m,1H),2.49(s,2H),2.10-1.92(m,4H),1.90-1.60(m,5H),1.55-1.33(m,8H),1.31-1.10(m,6H),1.09-0.90(m,15H),0.68(s,3H)。LCMS $R_t=1.278$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值453,实测值453。

[0530] 实施例4.合成化合物1-A和1-B。



[0532] 步骤1.在 25°C 向化合物1(100mg,0.212mmol)在吡啶(3mL)中的溶液中添加苯甲酰氯(59.7mg,0.425mmol)。将反应在 25°C 搅拌16小时。反应通过水(10mL)淬灭且用EtOAc(2x 10mL)萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=10/1)以得到所需产物A-9(150mg,粗物质),其为固体。

[0533] LCMS $R_t=1.544$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,MS ESI $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{F}_3\text{O}_3[\text{M}+\text{Na}]^+$ 的计算值597,实测值597。

[0534] 步骤2. A-9(580mg,1.00mmol)通过SFC分离纯化(柱:AD(250mm*30mm,5 μm),梯度:45%B(A= $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$,B=MeOH),流速:60mL/min)以得到A-10-A(200mg,34%,95.5% d.e.通过SFC(柱:Chiralpak AD-3100 \times 4.6mm I.D.,3 μm ,流动相:A: CO_2 B:异丙醇(0.05%DEA))。

[0535] 梯度:5%至40%B在4.5min内且在40%保持2.5分钟,然后5%B保持1min。流速:2.8mL/min,柱温: 40°C),其为固体,和A-10-B(215mg,37%,99.5% d.e.通过SFC(柱:

Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m, 流动相:A:CO₂B:异丙醇(0.05%DEA)。

[0536] 梯度:5%至40%B在4.5min内且在40%保持2.5分钟,然后5%B保持1min.流速:2.8mL/min,柱温:40℃),其为固体。

[0537] A-10-A:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.07-8.02 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 5.37-5.35 (m, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.82-1.65 (m, 5H), 1.51-1.35 (m, 7H), 1.27-1.08 (m, 4H), 1.05 (s, 4H), 1.02-0.92 (m, 13H), 0.64 (s, 3H)。

[0538] A-10-B:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.07-8.02 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 5.37-5.35 (m, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 5H), 1.83-1.66 (m, 3H), 1.83-1.66 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 8H), 1.23-1.11 (m, 3H), 1.05-1.00 (m, 5H), 0.99-0.90 (m, 12H), 0.66 (s, 3H)。

[0539] 步骤2a. 在25℃向A-10-A (215mg, 0.374mmol) 在THF (2mL) 和MeOH (2mL) 中的溶液中添加NaOH (400mg, 10mmol) 和H₂O (2mL)。溶液在50℃搅拌48小时。反应溶液用EtOAc (2x 10mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 将其用MeCN (2x 5mL) 研磨以得到所需产物化合物1-A (148mg, 84%), 其为固体。

[0540] 化合物1-A:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.38-5.36 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.89-1.61 (m, 5H), 1.52-1.37 (m, 5H), 1.32-1.09 (m, 7H), 1.06-0.96 (m, 7H), 0.96-0.87 (m, 10H), 0.68 (s, 3H)。LCMS Rt=1.497分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, MS ESI C₂₈H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺的计算值453, 实测值453。

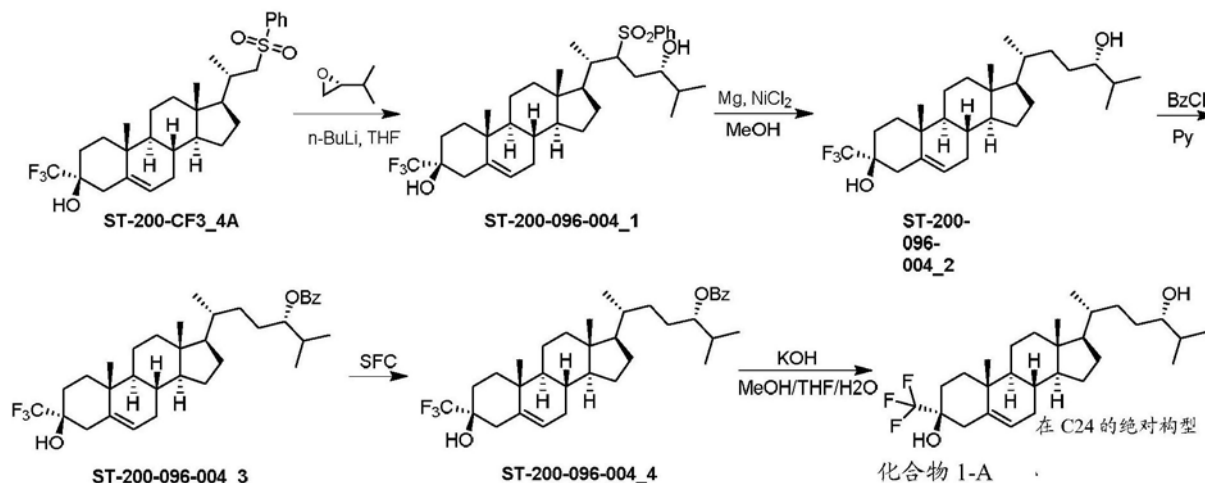
[0541] 步骤2b. 在25℃向A-10-B (200mg, 0.348mmol) 在THF (2mL) 和MeOH (2mL) 中的溶液中添加NaOH (400mg, 10mmol) 和H₂O (2mL)。溶液在50℃搅拌48小时。反应溶液用EtOAc (2x 10mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 将其用MeCN (2x 5mL) 研磨以得到所需产物化合物1-B (139mg, 85%), 其为固体。

[0542] 化合物1-B:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.38-5.36 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.12-1.92 (m, 5H), 1.89-1.40 (m, 12H), 1.29-1.11 (m, 5H), 1.09-0.98 (m, 6H), 0.95-0.89 (m, 10H), 0.69 (s, 3H)

[0543] LCMS Rt=1.500分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, MS ESI C₂₈H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺的计算值453, 实测值453。

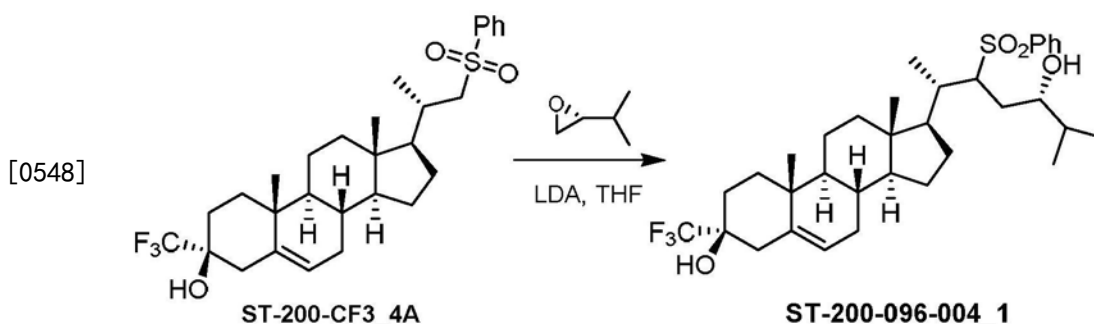
[0544] 合成化合物1-A-绝对立体化学

[0545]



[0546] 中间体ST-200-CF3_4A或A-7的实验步骤可参见实施例3。

[0547] 合成ST-200-096-004_1

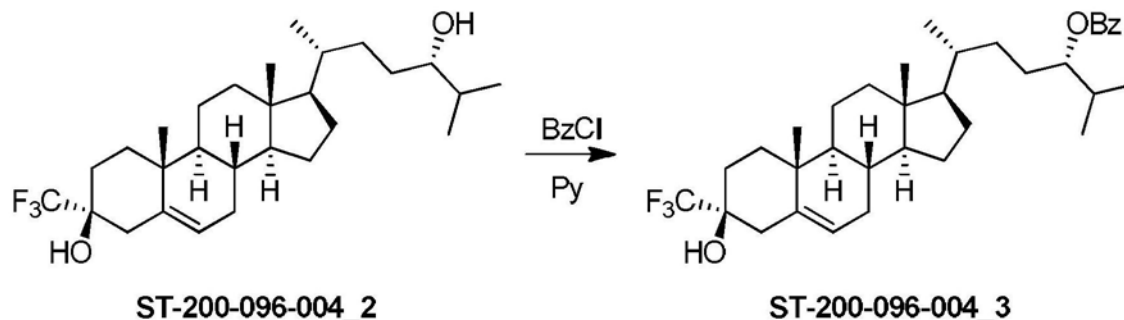


[0549] 在 N_2 下在 65°C 向ST-200-096-004_1 (450mg, 0.736mmol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液中添加Mg粉 (883mg, 36.8mmol)。反应混合物用HCl (50mL) 逐滴淬灭直到溶液变澄清。反应溶液用EtOAc (3x 30mL) 萃取。合并的有机层用饱和 NaHCO_3 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0~12% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-096-004_2 (150mg, 43%), 其为固体。

[0550] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.40-5.34 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 6H), 1.34-0.97 (m, 12H), 0.96-0.86 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

[0551] 合成ST-200-096-004_3

[0552]

[0553] 在 0°C 向ST-200-096-004_2 (150mg, 0.318mmol) 在吡啶 (3mL) 中的溶液中添加BzCl

(134mg, 0.954mmol) 且将反应在25℃搅拌2h。反应混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(2x 40mL)萃取。有机层用盐水(5x 50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。粗物质通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=10/1至4/1)以得到ST-200-096-004_3(120mg, 66%),其为固体。

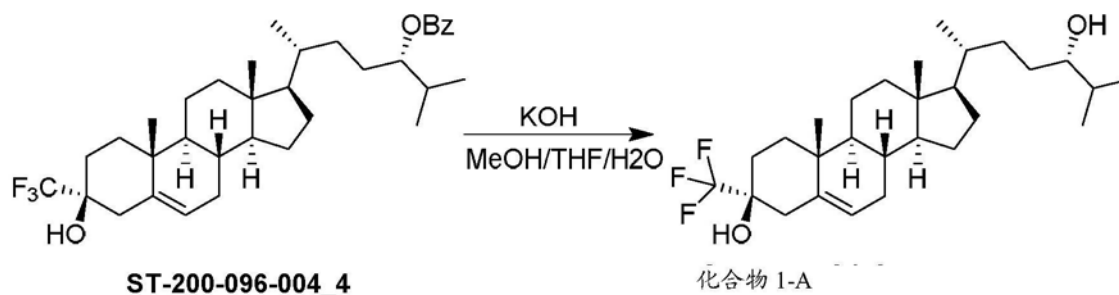
[0554] ST-200-096-004_3(120mg, 0.208mmol)通过SFC分离(柱:AD(250mm*30mm, 5um)), 梯度:25-25%B(0.1%NH₃H₂O IPA)以得到ST-200-096-004_4(100mg, 84%),其为固体。

[0555] ¹HNMR(400MHz, CDC13) δ8.05(d, J=8Hz, 2H), 7.55(t, J=8Hz, 1H), 7.44(t, J=8Hz, 2H), 5.38-5.34(m, 1H), 4.98-4.91(m, 1H), 2.48(s, 2H), 2.09-1.89(m, 4H), 1.86-1.67(m, 4H), 1.53-1.34(m, 10H), 1.17-1.00(m, 7H), 0.99-0.91(m, 12H), 0.64(s, 3H)。

[0556] SFC Rt=3.473分钟,以10分钟色谱法,AD_IPA(DEA)_5_40_2, 8ML_8MIN, 100%de.

[0557] 合成化合物1-A

[0558]



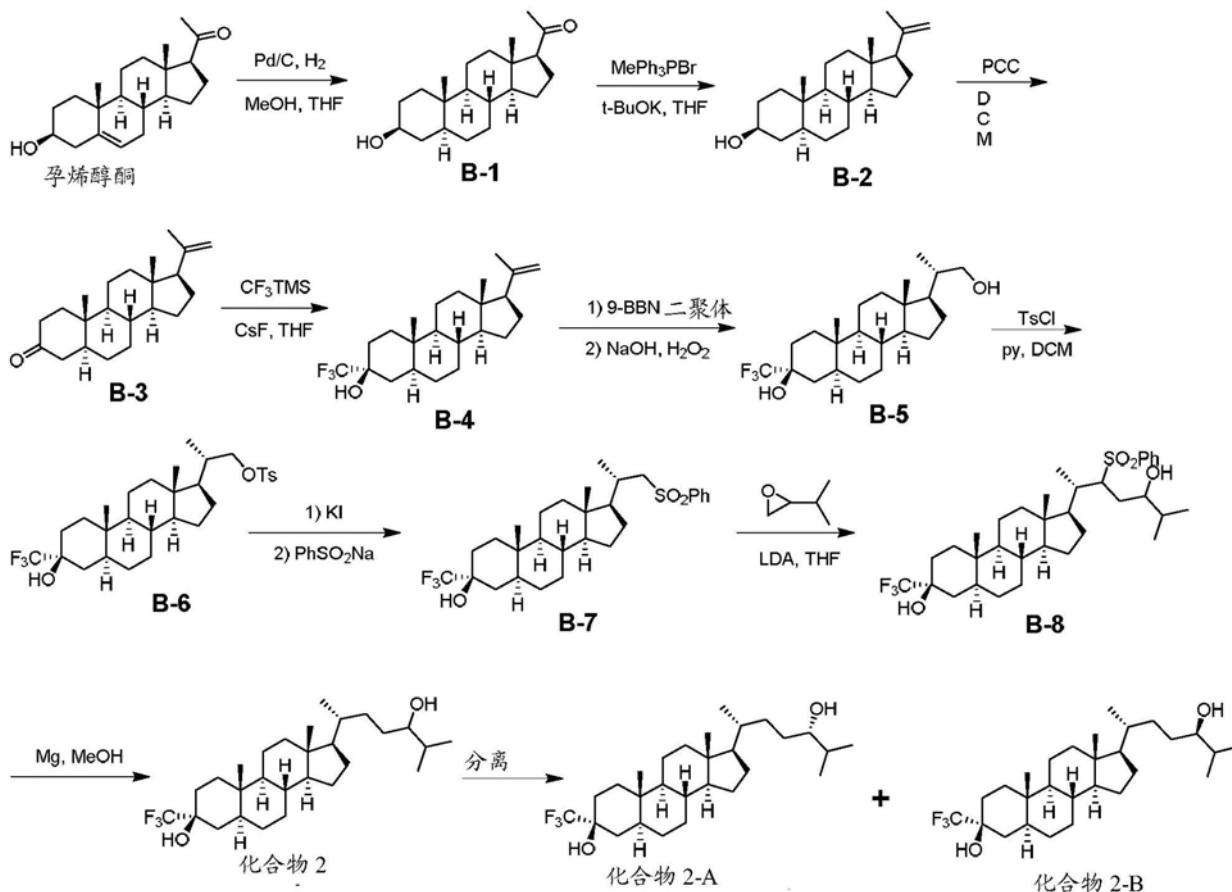
[0559] 向ST-200-096-004_4(100mg, 0.173mmol)在THF(2mL)和MeOH(1mL)和水(1mL)中的溶液中添加KOH(48.5mg, 0.865mmol)。将混合物在60℃搅拌16小时。将混合物倒入水(20mL)中且用EtOAc(2x 40mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(PE/EtOAc=5/1至3/1)以得到化合物1-A(48mg, 59%),其为固体。

[0560] ¹HNMR(400MHz, CDC13) δ5.40-5.35(m, 1H), 3.35-3.28(m, 1H), 2.49(m, 2H), 2.09-1.93(m, 4H), 1.89-1.59(m, 6H), 1.54-1.22(m, 10H), 1.20-0.97(m, 9H), 0.95-0.89(m, 9H), 0.68(s, 3H)。

[0561] LCMS Rt=1.265分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₂₈H₄₄F₃O的计算值[M-H₂O+H]=453,实测值453。

[0562] 实施例5。合成化合物2、2-A和2-B。

[0563]



[0564] 步骤1. 向孕烯醇酮 (50g, 157mmol) 在THF (750mL) 和MeOH (500mL) 中的溶液中添加Pd/C (20g, 10%, 干燥)。将混合物在H₂ (25psi) 下在25℃搅拌72小时。将混合物过滤。将滤液真空浓缩以得到B-1 (47g, 94%), 其为固体。

[0565] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.69–3.51 (m, 1H), 2.51 (t, J=8.8Hz, 1H), 2.21–2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05–1.98 (m, 1H), 1.88–1.77 (m, 1H), 1.77–1.53 (m, 6H), 1.48–1.08 (m, 11H), 1.05–0.85 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.73–0.63 (m, 1H), 0.60 (s, 3H)。

[0566] 步骤2. 向MePPh₃Br (78.5g, 220mmol) 在THF (250mL) 中的悬浮液中添加t-BuOK (24.6g, 220mmol)。将混合物在50℃搅拌1h。向该混合物添加B-1 (47g, 147mmol)。将混合物在50℃搅拌1h。向该混合物添加水 (100mL) 和EA (500mL)。分离有机层, 真空浓缩以得到粗产物, 在50℃将其从MeOH/水 (1000mL, 1:1) 研磨。冷却后将混合物过滤且固体用MeOH/水 (2x 500mL, 1:1) 洗涤, 真空干燥以得到B-2 (45g, 97%), 其为固体。

[0567] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.69–3.51 (m, 1H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.88–1.62 (m, 10H), 1.61–1.50 (m, 2H), 1.48–0.85 (m, 13H), 0.81 (s, 3H), 0.70–0.60 (m, 1H), 0.56 (s, 3H)。

[0568] 步骤3. 向B-2 (45g, 142mmol) 在DCM (500mL) 中的溶液中添加硅胶 (90g) 和PCC (45.7g, 213mmol)。将混合物在20℃搅拌3小时。向该混合物添加PE (500mL)。将混合物通过硅胶垫过滤且固体用PE/DCM (1:1, 2L) 洗涤。合并的将滤液浓缩以得到B-3 (44g, 98%), 其为固体。

[0569] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.48–2.20 (m, 3H), 2.12–1.98

(m, 3H), 1.90–1.49 (m, 10H), 1.47–1.08 (m, 8H), 1.01 (s, 3H), 0.99–0.71 (m, 2H), 0.58 (s, 3H)。

[0570] 步骤4. 向B-3 (20g, 63.5mmol) 在THF (300mL) 中的溶液中添加CsF (19.2g, 127mmol)。在10℃向该混合物滴加TMSCF₃ (18.0g, 127mmol)。将混合物在10℃搅拌2小时。在10℃向该混合物添加TBAF (127mL, 1M在THF中, 127mmol)。将混合物在20℃搅拌3小时。向该混合物添加水 (200mL)。将混合物真空浓缩以去除THF。向残余物添加EtOAc (300mL)。分离有机层, 用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩, 从PE:DCM (500mL, 20:1) 研磨, 从MeCN (200mL) 重结晶以得到B-4 (7.1g), 其为固体。将研磨和重结晶的滤液合并, 真空浓缩, 通过硅胶柱纯化 (PE:EtOAc = 30:1至10:1) 两次以得到不纯的B-4, 将其从MeCN (200mL) 重结晶以得到B-4 (7.6g, 总产率60%), 其为固体。

[0571] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.11–1.98 (m, 3H), 1.88–1.47 (m, 13H), 1.45–1.05 (m, 9H), 1.00–0.89 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.78–0.68 (m, 1H), 0.56 (s, 3H)。

[0572] 步骤5. 向B-4 (14.7g, 38.2mmol) 在THF (150mL) 中的溶液中添加9-BBN二聚体 (10.7g, 43.9mmol)。将混合物在40℃搅拌1h。将混合物冷却至0℃。向该混合物滴加EtOH (21.8mL)、NaOH (76.3mL, 5M, aq.) 和H₂O₂ (38.1mL, 10M, aq.)。将混合物在50℃搅拌1h。冷却后向该混合物添加Na₂SO₃ (200mL, 25%, aq.)。将混合物用EtOAc (500mL) 萃取。分离有机层, 真空浓缩且从水 (400mL) 研磨以得到B-5 (15g, 98%), 其为固体。

[0573] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.68–3.58 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 2.11–1.91 (m, 2H), 1.89–1.72 (m, 2H), 1.70–1.45 (m, 8H), 1.42–1.06 (m, 11H), 1.03 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.00–0.88 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.75–0.68 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。

[0574] 步骤6. 向B-5 (15g, 17.7mmol) 在DCM (60mL) 和吡啶 (42mL) 中的溶液中添加TsCl (14.1g, 74.4mmol)。将混合物在15℃搅拌2小时。向该混合物添加水 (2mL) 且将混合物在15℃搅拌16小时。向该混合物添加水 (100mL)。将混合物用PE/EtOAc (2:1, 300mL) 萃取。分离有机层, 用HCl (200mL, 1M)、水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到B-6 (23g, 粗物质), 其为固体。

[0575] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.78 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 3.2, 9.2Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 6.8, 9.2Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10–1.98 (m, 1H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.71–1.30 (m, 11H), 1.30–0.88 (m, 13H), 0.83 (s, 3H), 0.72–0.62 (m, 1H), 0.61 (s, 3H)。

[0576] 步骤7. 向B-6 (23g, 41.3mmol) 在DMF (100mL) 中的溶液中添加KI (27.3g, 165mmol)。将混合物在50℃搅拌1h。向该混合物添加PhSO₂Na (20.1g, 123mmol)。将混合物在50℃搅拌16小时。在搅拌下向该混合物添加DCM (200mL)、水 (400mL) 和PE (2:1, 400mL)。分离有机层, 用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩至150mL以形成固体。将混合物过滤, 用PE (100mL) 洗涤, 真空干燥以得到B-7 (12g, 55%), 其为固体。

[0577] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.95–7.88 (m, 2H), 7.70–7.61 (m, 1H), 7.60–7.51 (m, 2H), 3.13 (d, J = 13.2Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 9.2, 14.0Hz, 1H), 2.20–1.89 (m, 4H), 1.88–1.44 (m, 8H), 1.43–0.88 (m, 15H), 0.83 (s, 3H), 0.72–0.65 (m, 1H), 0.63 (s, 3H)。

[0578] 步骤8. 在-70℃向*i*-Pr₂NH (573mg, 5.67mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加BuLi

(1.88mL, 2.5M在己烷中, 4.72mmol)。将混合物温热至0℃。在-70℃添加B-7 (1g, 1.89mmol) 在THF (8mL) 中的溶液。将混合物在-70℃搅拌1h。在-70℃向该混合物添加2-异丙基氧杂环丙烷 (243mg, 2.83mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。将混合物在-70℃搅拌1h, 在10℃搅拌16hrs 和在50℃搅拌2小时。向该混合物添加NH₄Cl (5mL, 饱和水溶液)。将混合物用EtOAc (50mL) 萃取。有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩且通过硅胶柱纯化 (PE:EtOAc=12:1至8:1) 以得到B-8 (0.5g, 43%), 其为固体。

[0579] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.95-7.85 (m, 2H), 7.70-7.52 (m, 3H), 3.63-3.46 (m, 1H), 3.44-3.31 (m, 1H), 2.18-1.61 (m, 8H), 1.55-1.11 (m, 13H), 1.11-0.78 (m, 18H), 0.72-0.60 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 3H)。

[0580] 步骤9. 向B-8 (0.5g, 0.815mmol) 在MeOH (50mL) 中的溶液中添加NiBr₂ (2mg, 0.009mmol)。然后在60℃在30min内分批添加镁粉 (2.22g, 91.4mmol)。将混合物在60℃搅拌1h。将混合物倒入柠檬酸 (200mL, 10% aq.) 且用PE/EtOAc (2x 200mL, 1:1) 萃取。合并的有机层用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩, 通过硅胶柱纯化 (PE:EtOAc=20:1至10:1) 以得到化合物2 (290mg, 67%), 其为固体。

[0581] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.37-3.28 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.96-0.88 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.67-0.64 (m, 3H)。LCMS Rt=1.340分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 无MS信号。HRMS ESI C₂₈H₄₆F₃O [M+H-H₂O]⁺的计算值455.3495, 实测值455.3489。

[0582] 步骤10. 化合物2 (264mg) 通过硅胶柱分离两次 (300~400目, 30*250mm, PE:EtOAc=30:1至15:1) 以得到化合物2-A (56mg, 21%) 和化合物2-B (101mg, 38%), 都为固体。

[0583] 2-A和2-B的非对映体比例通过醇向苯甲酸酯的转化评估: 向化合物2-B (8mg, 0.017mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液中添加吡啶 (132mg, 1.68mmol) 和BzCl (23.7mg, 0.169mmol)。将混合物在25℃搅拌20mins。向该混合物添加PE (5mL)。将混合物用NaHCO₃ (2mL, 饱和水溶液)、HCl (2mL, 1M, aq.)、NaHCO₃ (2mL, 饱和水溶液) 洗涤, 通过prep-TLC纯化 (PE:DCM=1:1) 以得到2-B-Bz用于SFC分析 (98.7% de (柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um流动相: A:CO₂B: 异丙醇 (0.05% DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟, 然后5%B保持2.5分钟, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 35℃))。

[0584] 向化合物2-A (3mg, 0.006mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液中添加吡啶 (50mg, 0.633mmol) 和BzCl (8.9mg, 0.063mmol)。将混合物在25℃搅拌20mins。向该混合物添加PE (5mL)。将混合物用NaHCO₃ (2mL, 饱和水溶液)、HCl (2mL, 1M, aq.)、NaHCO₃ (2mL, 饱和水溶液) 洗涤, 通过prep-TLC纯化 (PE:DCM=1:1) 以得到2-A-Bz用于SFC分析 (95.0% d.e. (柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um流动相: A:CO₂B: 异丙醇 (0.05% DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟, 然后5%B保持2.5分钟, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 35℃))。

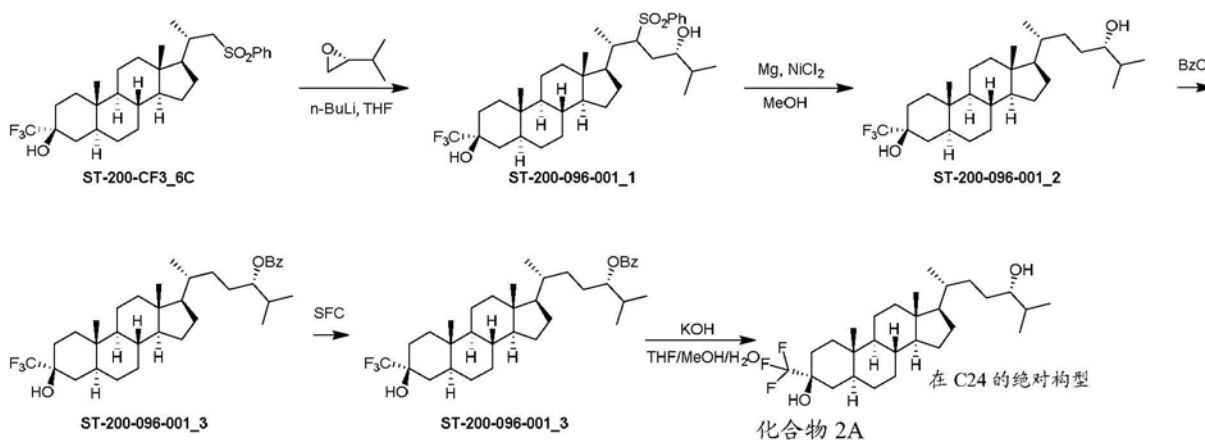
[0585] 化合物2-A: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.37-3.28 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.96-0.88 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。LCMS Rt=1.329分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI C₂₈H₄₆F₃O [M+H-H₂O]⁺的计算值455, 实测值455。

[0586] 化合物2-B: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.37-3.28 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 10H), 1.30-1.00 (m, 10H),

0.96-0.88 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.66 (s, 3H)。LCMS $R_t = 1.333$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI $C_{28}H_{46}F_3O [M+H-H_2O]^+$ 的计算值455, 实测值455。

[0587] 合成化合物2-A-绝对立体化学

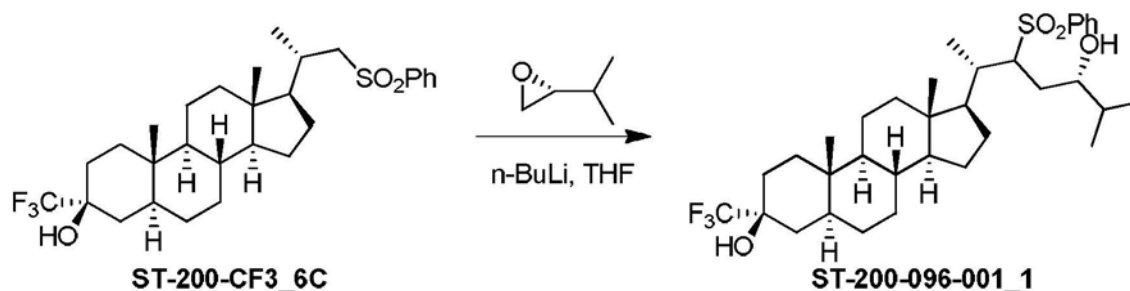
[0588]



[0589] 中间体ST-200-CF3_6C的实验步骤可参见实施例5。

[0590] 合成ST-200-096-001_1

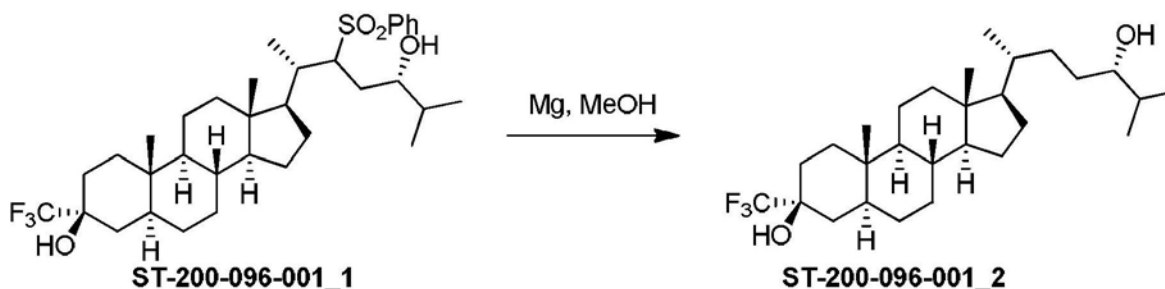
[0591]



[0592] 向THF (1mL) 添加n-BuLi (0.948mL, 2.5M在己烷中, 2.37mmol), 然后在-70°C添加ST-200-CF3_6C (500mg, 0.949mmol) 在THF (4mL) 中的溶液。在-70°C搅拌30mins后, 在-70°C添加(2R)-2-(丙-2-基)氧杂环丙烷 (122mg, 1.42mmol)。将混合物逐渐温热至25°C且在25°C搅拌16小时。将混合物用饱和NH₄Cl (15mL) 淬灭且用EtOAc (3x 10mL) 萃取。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到ST-200-096-001_1 (560mg, 粗物质), 其为油状物, 其直接用于下一步。

[0593] 合成ST-200-096-001_2

[0594]



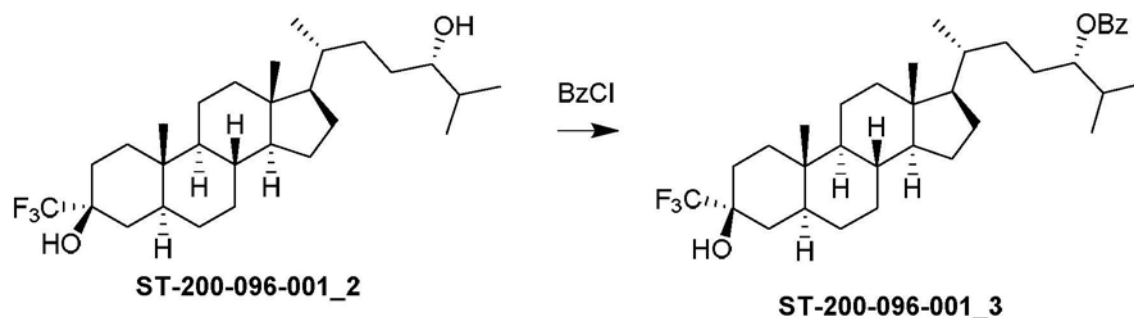
[0595] 在N₂下在65°C向ST-200-096-001_1 (560mg, 0.913mmol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液中添加Mg粉 (1.09g, 45.6mmol)。反应混合物用HCl (60mL) 逐滴淬灭直到溶液变澄清。反应溶液

用EtOAc (3x 30mL) 萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃ (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0~12%EtOAc在PE中) 以得到ST-200-096-001_2 (150mg,46%),其为固体。

[0596] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ3.35-3.26 (m,1H),2.10-1.91 (m,3H),1.88-1.76 (m,2H),1.71-1.62 (m,4H),1.52-1.35 (m,6H),1.32-1.20 (m,7H),1.17-0.98 (m,6H),0.95-0.87 (m,10H),0.86-0.80 (m,4H),0.72-0.61 (m,4H)。

[0597] 合成ST-200-096-001_3

[0598]



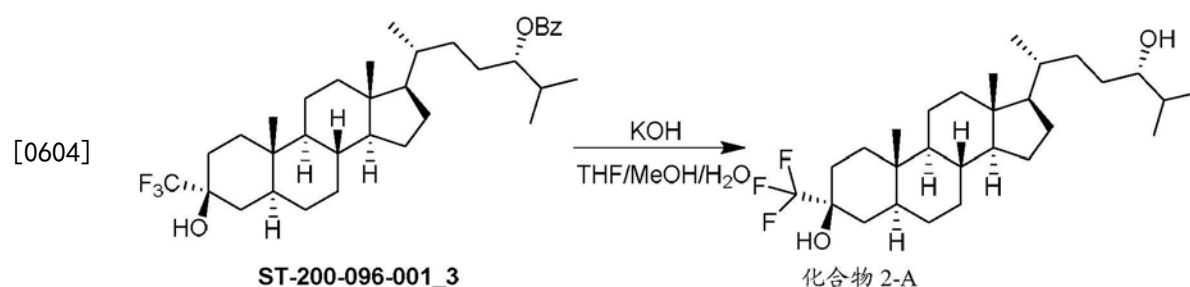
[0599] 在0℃向ST-200-096-001_2 (200mg,0.423mmol) 在吡啶 (3mL) 中的溶液中添加BzCl (177mg,1.26mmol) 且将反应在25℃搅拌2h。反应混合物用水 (50mL) 稀释,用EtOAc (2x 40mL) 萃取。有机层用盐水 (5x 50mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。粗物质通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=10/1至4/1) 以得到ST-200-096-001_3 (150mg,62%),其为油状物。

[0600] 将ST-200-096-001_3 (150mg,0.26mmol) 通过SFC分离 (柱:AD (250mm*30mm,5um)), 梯度:30-30%B (A=0.1%NH₃H₂O IPA) 以得到ST-200-096-001_3 (120mg,81%),其为固体。

[0601] ¹HNMR (400MHz,CDCl₃) δ8.05 (d,J=8Hz,2H),7.55 (t,J=8Hz,1H),7.44 (t,J=8Hz,2H),4.98-4.91 (m,1H),2.09-1.89 (m,4H),1.86-1.61 (m,6H),1.53-1.34 (m,8H),1.27-1.03 (m,8H),0.99-0.95 (m,8H),0.92-0.83 (m,7H),0.71-0.61 (m,4H)。

[0602] SFC Rt=4.117分钟,以10分钟色谱法,AD_3_IPA_EtOH_5_40_25ML,99%de。

[0603] 合成化合物2-A

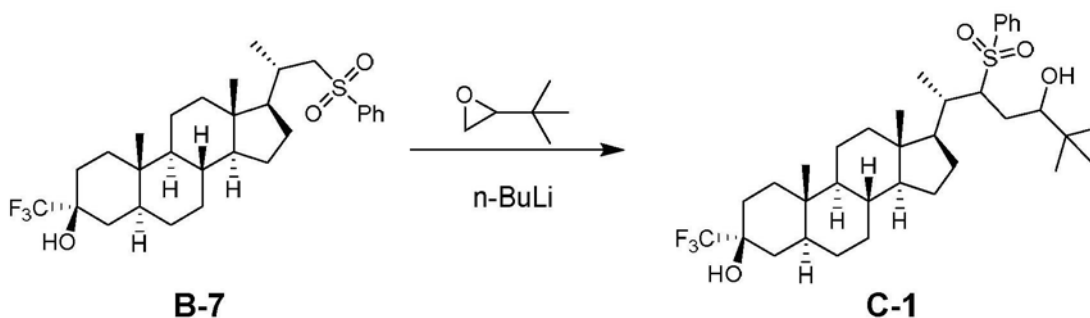


[0605] 向ST-200-096-001_3 (120mg,0.208mmol) 在THF (2mL) 和MeOH (1mL) 和水 (1mL) 中的溶液中添加KOH (57.7mg,1.03mmol)。将混合物在60℃搅拌16hrs,倒入水 (20mL) 中且用EtOAc (2x 40mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (PE/EtOAc=5/1至3/1) 以得到化合物2-A (82mg,83%),其为固体。

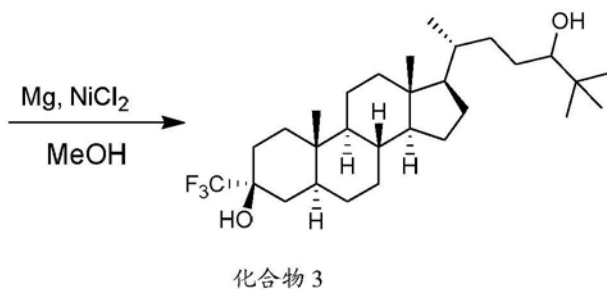
[0606] ¹HNMR (400MHz,CDCl₃) δ3.34-3.28 (m,1H),2.10-1.92 (m,3H),1.88-1.75 (m,2H),1.71-1.60 (m,5H),1.54-1.34 (m,7H),1.32-0.98 (m,12H),0.93-0.87 (m,10H),0.85 (s,3H),0.74-0.68 (m,1H),0.65 (s,3H)。

[0607] MS MS ESI $C_{28}H_{47}F_3O_2Na$ $[M+Na^+]$ 的计算值=495, 实测值495.

[0608] 实施例6. 合成化合物3.



[0609]



[0610] 步骤1. 在 $-65^{\circ}C$ 在 N_2 下向n-BuLi (568 μ L, 2.5M在己烷中, 1.42mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中滴加B-7 (300mg, 0.5695mmol) 在THF (2.5mL) 中的悬浮液。将混合物在 $-65^{\circ}C$ 搅拌30分钟。在 $-65^{\circ}C$ 滴加2-(叔丁基)氧杂环丙烷 (68.4mg, 0.6834mmol)。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至 $25^{\circ}C$ 且在 $25^{\circ}C$ 搅拌16小时。反应混合物通过饱和 NH_4Cl 水溶液 (30mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到C-1 (380mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

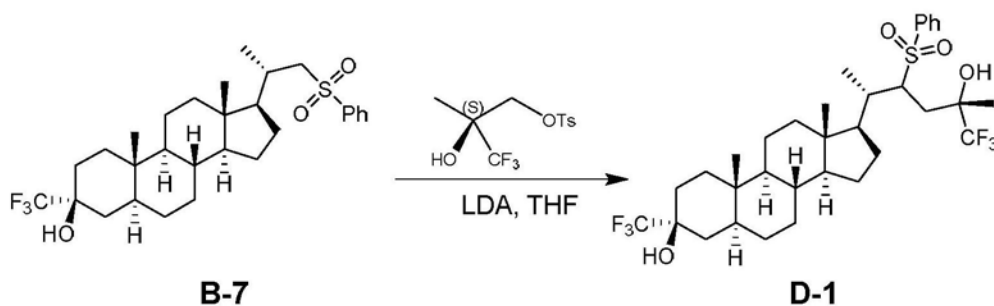
[0611] 步骤2. 在 N_2 下在搅拌下在 $50^{\circ}C$ 向C-1 (380mg, 0.6062mmol) 和 $NiCl_2$ (7.81mg, 0.06062mmol) 在无水甲醇 (20mL) 中的溶液中分4份添加Mg粉 (580mg, 24.2mmol)。将反应混合物在 $60^{\circ}C$ 搅拌1小时。将反应混合物冷却且倒入乙酸乙酯 (150mL) 中。将混合物用1M HCl (3x 200mL)、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到固体, 其通过硅胶色谱法纯化 (PE:EtOAc=8:1) 以得到不纯的化合物3 (310mg), 其为固体, 其通过在在PE/DCM (15mL/1mL) 中研磨而纯化以得到化合物3 (46mg, 15%), 其为固体。

[0612] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.16-3.05 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.52-1.33 (m, 8H), 1.32-0.93 (m, 12H), 0.93-0.87 (m, 12H), 0.85 (s, 4H), 0.73-0.61 (m, 4H)。

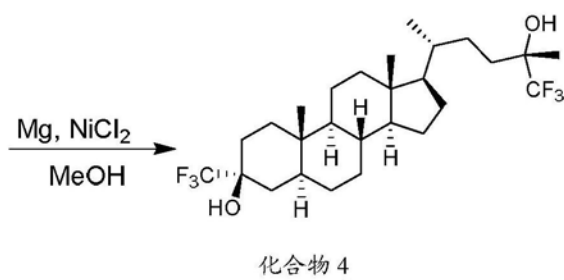
[0613] ^{19}F NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 78.66.

[0614] LCMS R_t =1.354分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, MS ESI $C_{29}H_{48}F_3O$ $[M-H_2O+H]^+$ 的计算值469, 实测值469.

[0615] 实施例7. 合成化合物4.



[0616]



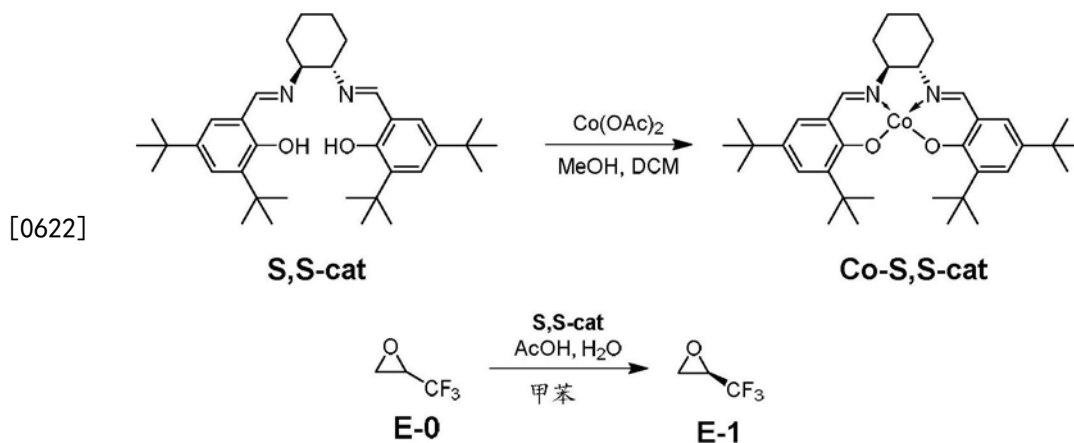
[0617] 步骤1. 在 -70°C 向二异丙基胺(0.2mL)在THF(0.2mL)中的溶液中添加丁基锂(0.57mL, 2.5M在正己烷中)。将混合物温热至 25°C 且在 25°C 搅拌30分钟。将混合物冷却至 -70°C 且添加B-7(250mg, 16.5mmol)在THF(3mL)中的溶液。在 -70°C 搅拌1h后, 在 -70°C 添加4-甲基苯磺酸(S)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基酯, 参见实施例30(169mg, 0.57mmol)。将混合物温热至 25°C 且在该温度搅拌16小时。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液(5mL)淬灭。将混合物用EtOAc(2x 8mL)萃取, 用盐水(2x 20mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗产物D-1(300mg, 粗物质), 其为油状物, 将其直接用于下一步。

[0618] 步骤2. 在 60°C 向D-1(300mg, 粗物质)在MeOH(15mL)中的溶液中添加Mg粉(549mg, 22.9mmol)和 NiCl_2 (5mg)。将混合物在 60°C 搅拌1h。添加EtOAc(20mL)和HCl水溶液(30mL)。将混合物用EtOAc(2x 30mL)萃取。合并的有机层用水(3x 50mL)、饱和 NaHCO_3 (2x 50mL)、盐水(2x 50mL)洗涤以得到粗产物, 其通过快速柱纯化(0-30%EtOAc在PE中)以得到化合物4(100mg, 不纯的), 将其在 25°C 用 CH_3CN (5mL)研磨以得到化合物4(50mg, 50%), 其为固体。

[0619] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.10-1.90(m, 3H), 1.85-1.75(m, 3H), 1.70-1.60(m, 5H), 1.50-1.30(m, 6H), 1.25-1.00(m, 14H), 0.90-0.80(m, 7H), 0.70-0.55(m, 4H)。

[0620] LCMS $R_t=1.264$ 分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_6\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值495, 实测值495。

[0621] 实施例8. 合成化合物E-1.



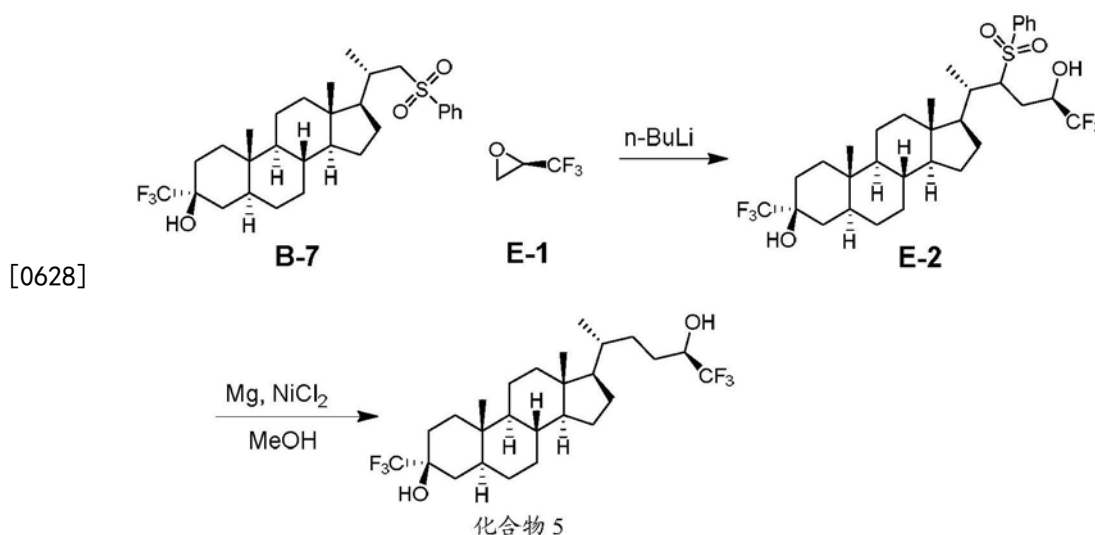
[0623] 步骤1.在氮气下在20℃向S,S-cat (2g, 3.65mmol) 在无水DCM (30mL) 中的溶液中添加乙酸钴(II) (775mg, 4.38mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液。在20℃将混合物搅拌30mins且在0℃搅拌1h。将沉淀的固体过滤,用冷MeOH (2x 30mL) 洗涤且真空干燥以得到Co-S,S-cat (1.6g, 73%), 其为固体。

[0624] 步骤2.向Co-S,S-cat (1.07g, 1.78mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中添加AcOH (1.12g, 18.7mmol)。将混合物在20℃搅拌30mins。将溶液真空浓缩以得到固体。在20℃将所得催化剂残余物溶于纯的E-0 (100g, 892mmol), 将反应混合物冷却至0℃, 且滴加水 (8.82g, 490mmol)。将混合物温热至20℃且搅拌48小时。E-1 (44g) 通过从反应混合物蒸馏分离

[0625] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 3.96 (s, 1H), 3.11–2.98 (m, 2H)。

[0626] E-1的e.e.通过用苄基胺打开环氧化物测定。将E-1 (200mg, 1.78mmol) 添加至干燥的苄基胺 (190mg, 1.78mmol), 且将混合物在20℃搅拌2小时。固体沉淀, 将其至从石油醚研磨以得到产物 (260mg, 67%), 其为固体。该产物的e.e.通过手性HPLC测定为100% (柱: CD-PH 250*4.6mm I.D., 5μm; 流动相: A中10%至80%B (A: 水具有0.069% TFA B: 乙腈); 流速: 0.8mL/min; 柱温: 30℃)。

[0627] 实施例9. 合成化合物5。



[0629] 步骤1.在-65℃在N₂下向n-BuLi (0.704mL, 2.5M在己烷中, 1.76mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中滴加B-7 (310mg, 0.588mmol) 在THF (2.5mL) 中的悬浮液且将反应在-65℃搅拌30分钟。在-65℃滴加E-1 (78.9mg, 0.705mmol) 的溶液。将混合物再搅拌30分钟, 然后

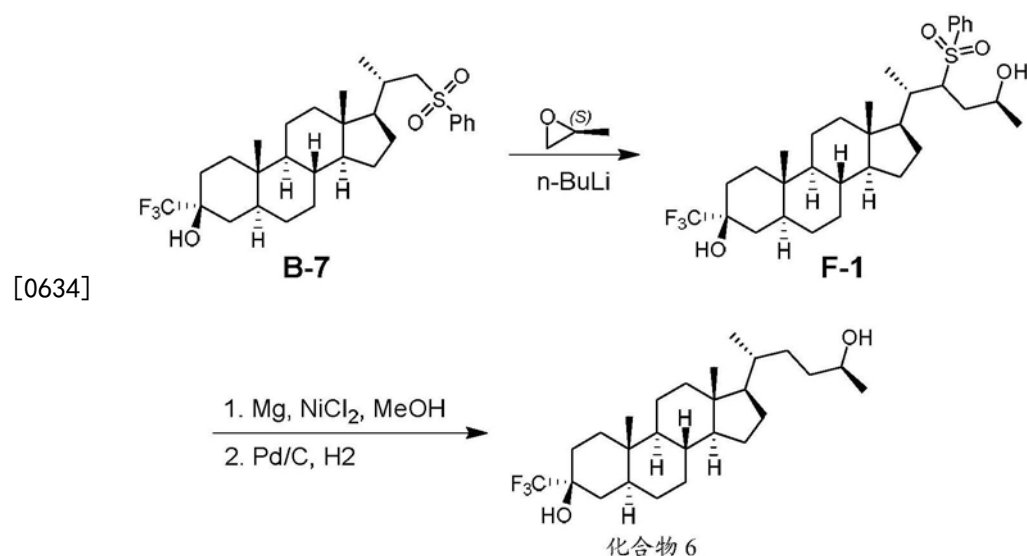
逐渐温热至25℃且在25℃搅拌16小时。反应混合物通过饱和NH₄Cl水溶液(30mL)淬灭,用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到E-2(300mg,粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

[0630] 步骤2.在N₂下在搅拌下在50℃向E-2(300mg,0.469mmol)和氯化镍(II)(15.1mg,0.117mmol)在无水甲醇(20mL)中的溶液中添加镁粉(454mg,18.7mmol)以引发连续氢生成。将反应混合物在60℃搅拌1小时。反应混合物在10℃通过2M HCl(100mL)逐滴淬灭直到固体溶解。用EtOAc(2x 150mL)萃取后,合并的有机层用饱和NaHCO₃aq.(300mL)、盐水(300mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到固体,其通过硅胶色谱法纯化(PE:THF=12:1)以得到产物。残余物从MeCN(10mL)重结晶以得到化合物5(41mg,18%),其为固体。

[0631] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ3.75-3.65(m,1H),2.10-1.95(m,3H),1.90-1.75(m,2H),1.73-1.66(m,5H),1.56-1.30(m,14H),1.29-1.01(m,5H),1.00-0.85(m,3H),0.84(s,3H),0.67-0.60(m,4H)。

[0632] LCMS Rt=1.226分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB。

[0633] 实施例10.合成化合物6。



[0635] 步骤1.在-65℃在N₂下向n-BuLi(0.568mL,2.5M在己烷中,1.42mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中滴加B-7(250mg,0.474mmol)在THF(2.5mL)中的悬浮液。在-65℃搅拌30分钟后,在-65℃滴加(2S)-2-甲基氧杂环丙烷(32.9mg,0.568mmol)的溶液。将混合物再搅拌30分钟,然后逐渐温热至25℃且在25℃搅拌16小时。反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(30mL)淬灭,且用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到F-1(250mg,粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

[0636] 步骤2.在N₂下在搅拌下在50℃向F-1(250mg,0.427mmol)和氯化镍(II)(13.7mg,0.106mmol)在无水甲醇(20mL)中的溶液中添加镁粉(413mg,17.0mmol)以引发连续氢生成。将反应混合物在60℃搅拌1小时。反应混合物通过在10℃滴加的2M HCl(100mL)淬灭直到固体溶解。用EtOAc(2x 150mL)萃取后,合并的有机层用饱和NaHCO₃aq.(300mL)、盐水(300mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到固体,其通过硅胶色谱法纯化(PE/THF=12/1)以得到不纯的化合物6(100mg,通过NMR测定包含12%22,23-烯炔),其为固体。在N₂下,向不纯的化合物6(100mg,0.224mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液中添加Pd/C(26.5mg,0.224mmol)

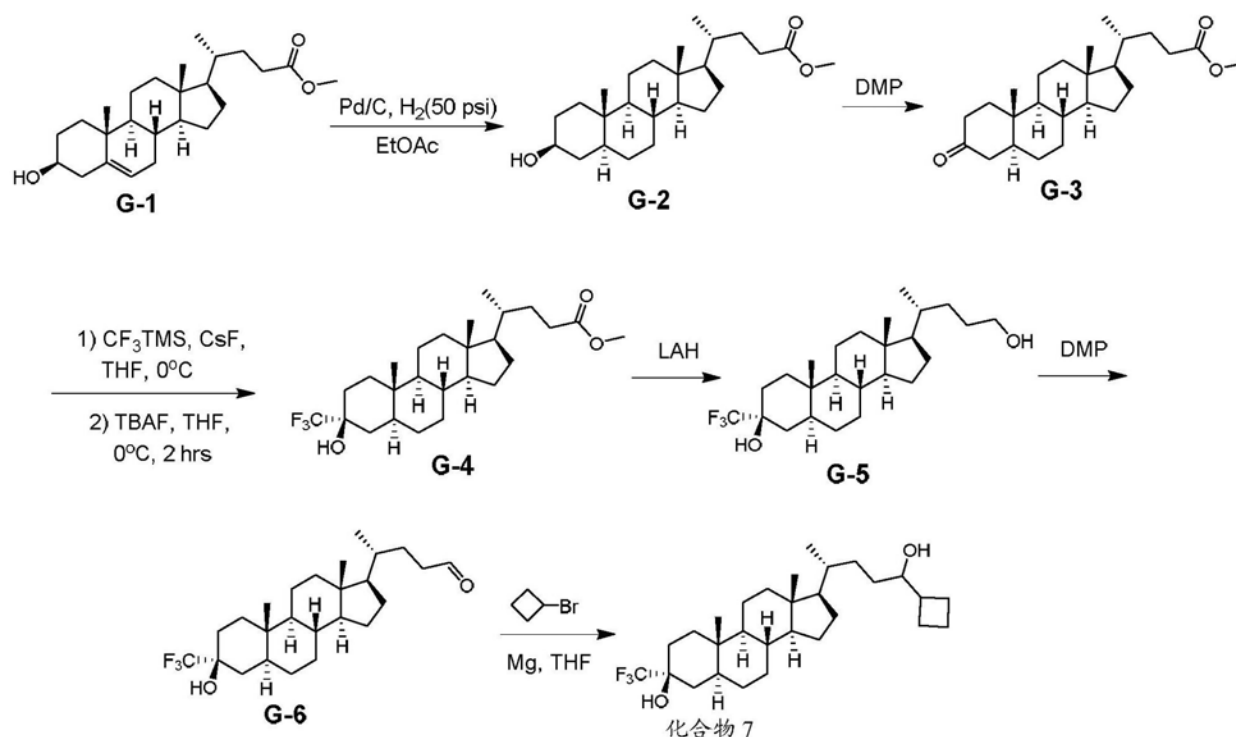
以去除不需要的烯烃。将混合物真空脱气且用H₂吹洗几次。将混合物在25℃在H₂下搅拌2hrs。将混合物过滤且将滤液真空浓缩以得到残余物。残余物通过从MeCN (10mL) 重结晶纯化以得到化合物6 (35mg, 19%), 其为固体。

[0637] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.75-3.65 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 4H), 1.56-1.30 (m, 8H), 1.29-1.01 (m, 14H), 1.00-0.85 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.67-0.60 (m, 4H)。

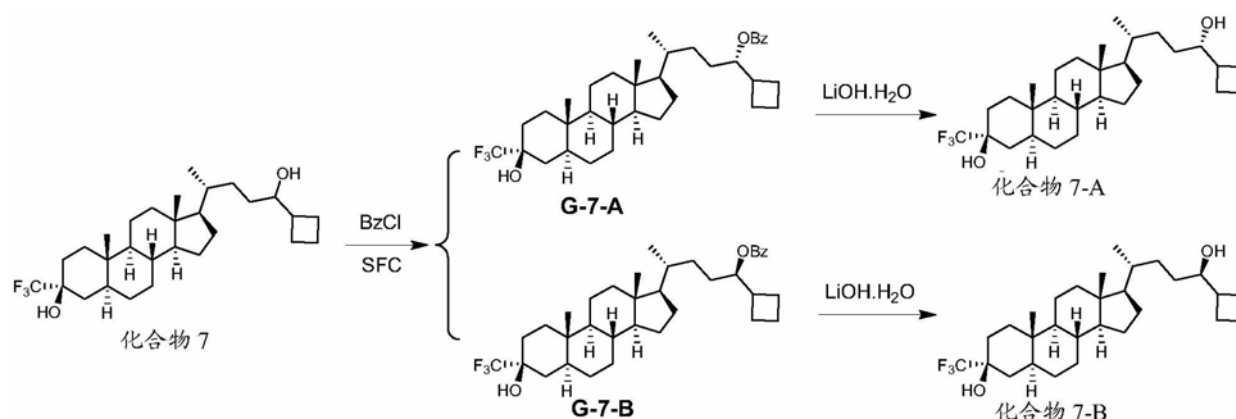
[0638] LCMS Rt=1.222分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI C₂₈H₄₂F₃O [M+H-H₂O]⁻的计算值427, 实测值427。

[0639] 实施例11. 合成化合物7、7-A和7-B。

[0640]



[0641]



[0642] 化合物7的X-射线数据证实化合物7-A和化合物7-B的立体化学。

[0643] 步骤1. 向化合物G-1 (5.0g, 12.8mmol) 在EtOAc (150mL) 中的溶液中添加Pd/C (1.0g), 然后将混合物在氢 (50psi) 下在50℃搅拌过夜。将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤

液在减压下蒸发。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化(洗脱液:石油醚:乙酸乙酯=15:1)以得到纯的产物G-2(3.7g,74%)。

[0644] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.66(s, 3H), 3.53-3.62(m, 1H), 2.40-2.30(m, 1H), 2.26-2.18(m, 1H), 1.97-1.62(m, 6H), 1.60-1.20(m, 13H), 1.18-0.93(m, 6H), 0.92(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.90-0.82(m, 1H), 0.79(s, 3H), 0.64-0.59(m, 4H)。

[0645] 步骤2. 在25℃向G-2(10g, 25.6mmol)在DCM(200mL)中的溶液中添加DMP(19.5g, 46mmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。添加水(80mL), 然后添加 NaHCO_3 (20g)且将混合物过滤。滤液用DCM(100mL)萃取, 用 Na_2SO_3 (2x 300mL)和盐水(2x 300mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗产物G-3(9g), 其为固体, 将其用于下一步而不用进一步纯化。

[0646] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.66(s, 3H), 2.41-2.29(m, 1H), 2.27-2.16(m, 1H), 2.10-1.91(m, 3H), 1.88-1.62(m, 6H), 1.52-0.98(m, 16H), 0.97-0.87(m, 4H), 0.84(s, 3H), 0.73-0.63(m, 4H)。

[0647] 步骤3. 在0℃向G-3(7g, 18.0mmol)和 CsF (5.46g, 36.0mmol)在THF(70mL)中的混合物中滴加 TMSCF_3 (5.11g, 36.0mmol)。将混合物搅拌且保持低于10℃达10分钟。在10℃添加TBAF(45.0mL, 1M在THF中, 45.0mmol)且将混合物搅拌且保持低于10℃达10分钟。然后, 混合物用水(200mL)处理且用EtOAc(2x 200mL)萃取。合并的有机层用盐水(500mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(PE/EtOAc=5/1)以得到G-4(5.55g, 67%), 4H), 0.84(s, 3H), 0.73-0.63(m, 4H)。

[0648] 步骤4. 在 N_2 下在0℃向 LiAlH_4 (1.03g, 27.4mmol)在THF(80mL)中的悬浮液中滴加G-4(6.3g, 13.7mmol)在THF(20mL)中的溶液。将反应在25℃搅拌2h。该反应用水/THF(1/10, 40mL)淬灭, 然后在0℃添加2M HCl(100mL)。将混合物用EtOAc(2x 100mL)萃取。合并的有机相用盐水(300mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩以得到G-5(5g, 粗物质), 其为固体。

[0649] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.61(s, 2H), 2.11-1.92(m, 4H), 1.90-1.77(m, 2H), 1.73-1.60(m, 5H), 1.52-0.98(m, 17H), 0.96-0.87(m, 4H), 0.85(s, 3H), 0.73-0.64(m, 4H)。

[0650] 步骤5. 在20℃向G-5(3g, 6.96mmol)在DCM(30mL)中的溶液中添加DMP(5.89g, 13.9mmol)。将反应混合物在20℃搅拌20分钟且在20℃用饱和 NaHCO_3 水溶液(30mL)淬灭。将混合物过滤。分离DCM层且水相用DCM(30mL)萃取。合并的有机相用饱和 Na_2SO_3 水溶液(3x 50mL)、盐水(50mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩, 残余物在20℃从 CH_3CN (5mL)研磨以得到G-6(1.3g, 44%), 其为固体。

[0651] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.78-9.75(t, $J=2.00\text{Hz}$, 1H), 2.51-2.20(m, 2H), 2.11-1.74(m, 6H), 1.74-0.97(m, 19H), 0.96-0.87(m, 4H), 0.85(s, 3H), 0.73-0.67(m, 1H), 0.65(s, 3H)。

[0652] 步骤6. 在60℃向Mg(2g, 82.2mmol)和 I_2 (10mg)在THF(2mL)中的悬浮液中滴加溴代环丁烷(5g, 37.0mmol)在THF(8mL)中的溶液。将混合物在60℃搅拌1h。将混合物用THF(10mL)稀释且直接使用。在0℃将Grignard试剂添加至G-6(0.6g, 1.40mmol)在THF(5mL)中的溶液中。将混合物在0℃搅拌1h且用 NH_4Cl (10mL, 饱和水溶液)淬灭。将混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取。分离有机层, 真空浓缩, 通过硅胶纯化(PE/EtOAc=20/1至5/1)以得到粗产物, 将其从 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (5/2, 15mL)重结晶以得到化合物7(250mg, 37%), 其为固体。

[0653] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.49-3.38(m, 1H), 2.40-2.25(m, 1H), 2.10-1.90(m, 5H),

1.90-1.60 (m, 9H), 1.57-1.18 (m, 14H), 1.17-0.96 (m, 6H), 0.96-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.62 (m, 4H)。

[0654] HPLC Rt=6.10分钟,以8.0分钟色谱法,50-100AB.

[0655] MS ESI $C_{29}H_{46}F_3O$ [M+H-H₂O]⁺的计算值467,实测值467.

[0656] 步骤7.向化合物7 (200mg, 0.412mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加吡啶 (650mg, 8.23mmol) 和BzCl (347mg, 2.47mmol)。将混合物在25℃搅拌1h。混合物用H₂O (5mL) 处理且用HCl (10mL, 1M, aq.)、NaHCO₃ (10mL, 饱和水溶液) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩以得到粗产物,其通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc = 10/1) 以得到300mg不纯的产物。不纯的产物通过SFC分离 (柱:Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3μm); 条件:Base-IPA; 梯度:5-40%B; 流速:4mL/min) 以得到G-6-A (75mg, 31%, t_R=5.282分钟, 100% d.e. ("柱:Chiralpak AD-3 150 × 4.6mm I.D., 3μm 流动相:A:CO₂B:异丙醇 (0.05%DEA) 梯度:5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟,然后5%B保持2.5分钟,流速:2.5mL/min,柱温:35℃")) 和G-6-B (88mg, 36%, t_R=4.827分钟, 100% d.e. ("柱:Chiralpak AD-3 150 × 4.6mm I.D., 3μm 流动相:A:CO₂B:异丙醇 (0.05%DEA) 梯度:5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟,然后5%B保持2.5分钟,流速:2.5mL/min,柱温:35℃"))。

[0657] 步骤8a.向G-7-A (75mg, 0.127mmol) 在THF (5mL) 和MeOH (1mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (399mg, 9.52mmol) 在水 (1mL) 中的悬浮液。将混合物在60℃搅拌24h。真空去除有机溶剂后,混合物用H₂O (5mL) 处理且用EtOAc (3x 5mL) 萃取。有机层用盐水 (2x 15mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩。残余物在25℃从CH₃CN (2mL) 研磨以得到化合物7-A (43mg, 70%), 其为固体。

[0658] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.49-3.41 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 10H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.52-1.15 (m, 16H), 1.15-0.93 (m, 4H), 0.92-0.82 (m, 7H), 0.73-0.62 (m, 4H)。

[0659] HPLC Rt=6.78分钟,以8.0分钟色谱法,30-90AB.

[0660] MS ESI $C_{29}H_{46}F_3O$ [M+H-H₂O]⁺的计算值467,实测值467.

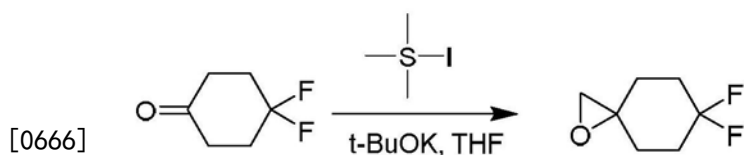
[0661] 步骤8b.向G-7-B (88mg, 0.149mmol) 在THF (5mL) 和MeOH (1mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (406mg, 9.68mmol) 在水 (1mL) 中的悬浮液。将混合物在60℃搅拌24h。真空去除有机溶剂后,混合物用H₂O (5mL) 处理且用EtOAc (3x 5mL) 萃取。有机层用盐水 (2x 15mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩。残余物在25℃从CH₃CN (2mL) 研磨以得到化合物7-B (52mg, 72%), 其为固体。

[0662] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.48-3.37 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.10-1.74 (m, 10H), 1.72-1.61 (m, 4H), 1.53-1.19 (m, 13H), 1.19-0.94 (m, 7H), 0.94-0.80 (m, 7H), 0.73-0.62 (m, 4H)。

[0663] HPLC Rt=6.78分钟,以8.0分钟色谱法,30-90AB

[0664] MS ESI $C_{29}H_{46}F_3O$ [M+H-H₂O]⁺的计算值467.3495,实测值467.3.

[0665] 实施例12.合成化合物H-1

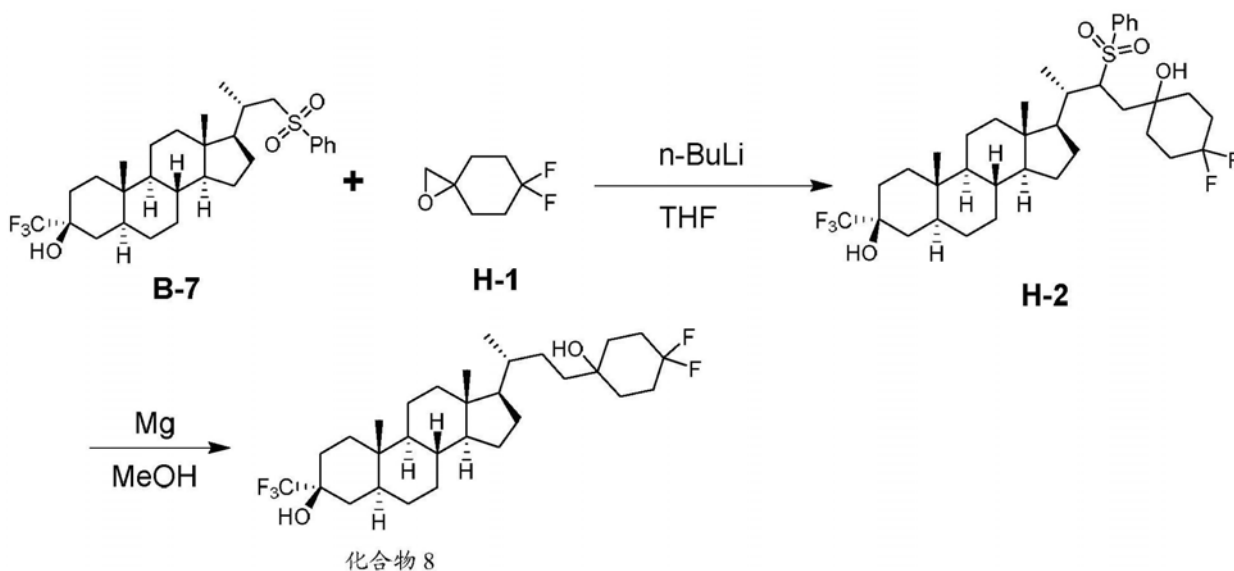
**H-0****H-1**

[0667] 在N₂下在15℃向Me₃SI (3.93g, 19.3mmol) 在THF (20mL) 中的悬浮液中添加t-BuOK (3.33g, 29.8mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。将悬浮液在15℃搅拌30mins。在15℃滴加H-0 (2g, 14.9mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将混合物在15℃搅拌16小时。将混合物用Sat. NH₄Cl (50mL) 淬灭且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩以得到H-1 (1.8g, 82%), 其为固体。

[0668] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.72 (s, 2H), 2.20–1.85 (m, 8H)。

[0669] 实施例13. 合成化合物8。

[0670]



[0671] 步骤1. 在-70℃向THF (5mL) 和BuLi (3.78mL, 2.5M在己烷中, 9.47mmol) 的溶液中添加B-7 (2g, 3.79mmol) 在THF (15mL) 中的溶液。在-70℃搅拌1h后, 在-70℃添加H-1 (1.68g, 5.68mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将混合物在-70℃再搅拌1h。将混合物温热至25℃且搅拌16hrs且通过添加NH₄Cl (50mL, 饱和水溶液) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 且通过combi-flash纯化 (0–10% EtOAc在PE中) 以得到H-2 (250mg, 10%), 其为固体, 以及1.8g起始材料, 将其回收。

[0672] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.00–7.92 (m, 2H), 7.73–7.65 (m, 1H), 7.63–7.52 (m, 2H), 3.62–3.55 (m, 1H), 2.37–2.28 (m, 1H), 2.15–1.94 (m, 4H), 1.94–1.85 (m, 6H), 1.85–1.55 (m, 5H), 1.55–1.43 (m, 6H), 1.43–1.10 (m, 10H), 1.10–0.90 (m, 3H), 0.90–0.70 (m, 6H), 0.70–0.57 (m, 1H), 0.55 (s, 3H)。

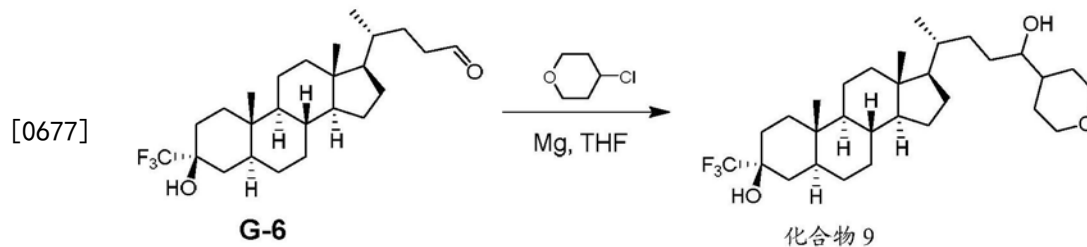
[0673] 步骤2. 在55℃向H-2 (250mg, 0.37mmol) 在MeOH (15mL) 中的溶液中添加Mg粉 (355mg, 14.8mmol)。将混合物在60℃搅拌16小时。将混合物用HCl (50mL, 1N) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化

(0-10%EtOAc在PE中)以得到化合物8 (55mg, 28%), 其为固体。

[0674] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.20-1.73 (m, 9H), 1.73-1.58 (m, 7H), 1.58-0.85 (m, 11H), 0.85-1.00 (m, 8H), 1.00-0.86 (m, 5H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 4H)。

[0675] LCMS $R_t=1.286$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{F}_5\text{O}[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的计算值517,实测值517。

[0676] 实施例14.合成化合物9.



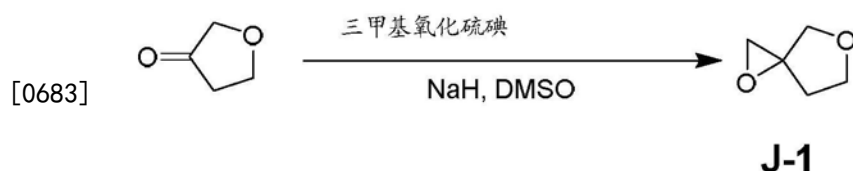
[0678] 在60℃向Mg (1.37g, 56.5mmol) 和 I_2 (10mg) 在THF (2mL) 中的悬浮液中滴加4-氯四氢-2H-吡喃 (2.72g, 22.6mmol) 在THF (8mL) 中的溶液。将混合物在60℃搅拌2h。将混合物用THF (10mL) 稀释且直接使用。在0℃将Grignard试剂添加至G-6 (0.55g, 1.28mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中。将混合物在0℃搅拌1h且用 NH_4Cl (10mL, 饱和水溶液) 处理。将混合物用EtOAc (3x 20mL) 萃取。分离有机层,真空浓缩,通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=20/1至5/1)以得到粗产物,将其从 CH_3CN (10mL) 重结晶以得到化合物9 (180mg, 27%), 其为固体。

[0679] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.05-3.97 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 3H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.88-1.57 (m, 7H), 1.55-1.33 (m, 11H), 1.33-0.96 (m, 12H), 0.96-0.86 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.63 (m, 4H)。

[0680] HPLC $R_t=4.73$ 分钟,以8.0分钟色谱法,50-100AB。

[0681] MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{O}_2[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值497,实测值497。

[0682] 实施例15.合成化合物J-1.

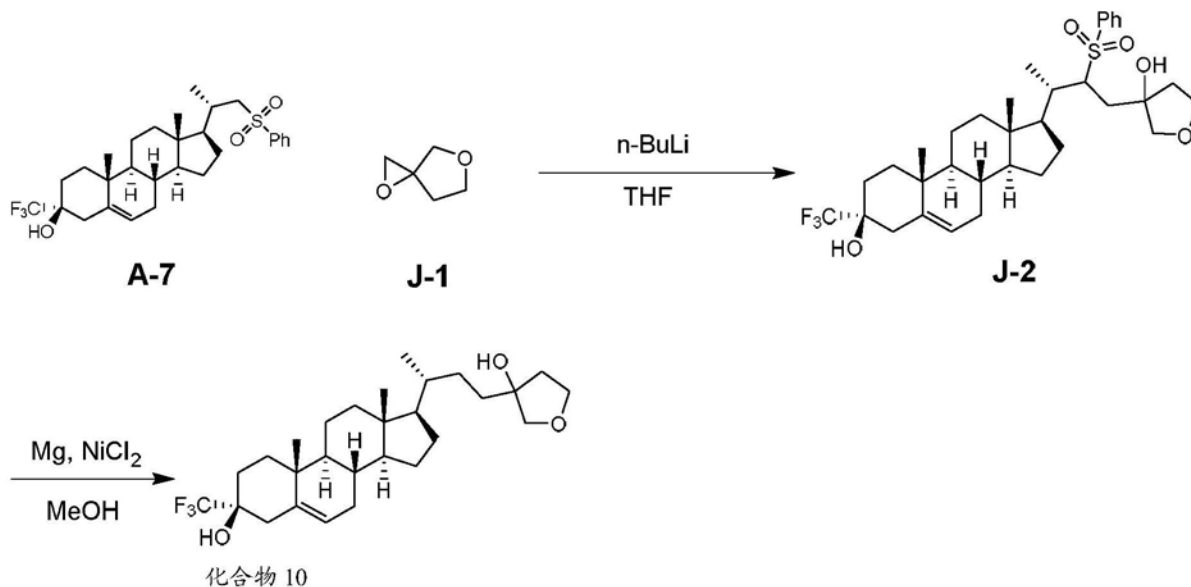


[0684] 在0℃在 N_2 下向三甲基氧化硫碘 (30.6g, 150mmol) 在THF (100mL) 中的混合物中分批添加NaH (5.98g, 60%在矿物油中, 150mmol)。将混合物在0℃搅拌30mins。在0℃滴加二氢呋喃-3(2H)-酮 (10g, 116mmol) 在DMSO (100mL)。将反应混合物在0℃搅拌2小时。将混合物分批倒入冰-水 (500mL) 中,用DCM (2x 500mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (500mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且在30℃浓缩。残余物通过Combi-flash纯化(EtOAc在PE中,0%~40%)以得到J-1 (1.5g, 13%), 其为油状物。

[0685] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.11-3.90 (m, 3H), 3.66 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.03 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 2.94 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H)。

[0686] 实施例16.合成化合物10.

[0687]



[0688] 步骤1. 在 N_2 下在 $-70^\circ C$ 向 $n\text{-BuLi}$ (0.95mL, 2.38mmol, 2.5M) 在THF (2mL) 中的溶液中滴加A-7 (参见实施例3) (500mg, 0.95mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在 $-70^\circ C$ 搅拌30分钟后, 添加J-1 (238mg, 2.38mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。然后将反应在 $-70^\circ C$ 搅拌10分钟且在 $20^\circ C$ 搅拌16小时。该反应用sat. NH_4Cl (20mL) 淬灭, 用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以得到粗产物J-2 (500mg), 其为固体, 将其直接用于下一步。

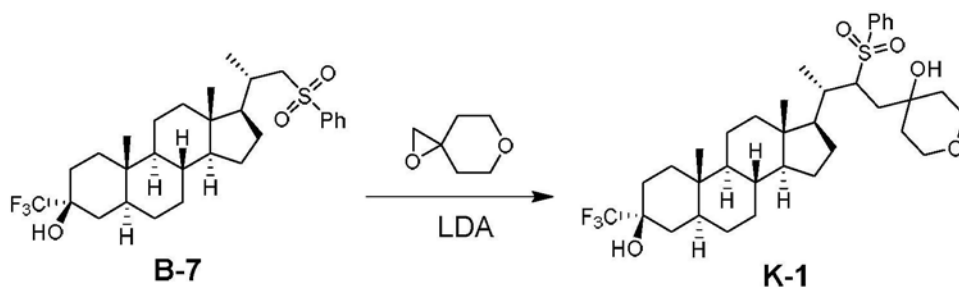
[0689] LCMS $R_t=0.925$ 分钟, 以1.5分钟色谱法, 5-95AB, MS ESI $C_{34}H_{47}F_3O_5SNa [M+Na]^+$ 的计算值647, 实测值647。

[0690] 步骤2. 在 N_2 下在搅拌下在 $55^\circ C$ 向J-2 (300mg, 0.48mmol) 在20mL无水甲醇中的溶液中添加镁屑 (466mg, 19.2mmol) (用0.5% HCl 水溶液、水、无水乙醇和MTBE活化) 和 $NiCl_2$ (12.4mg, 0.96mmol) 以引发连续氢生成。添加另外两批466mg镁屑后, 大多数起始材料被消耗。反应混合物通过在 $10^\circ C$ 滴加的2M HCl (100mL) 淬灭直到固体溶解。用DCM (3x 80mL) 萃取后, 合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过Combi-flash纯化 (0%~50% EtOAc在PE中) 以得到化合物10 (46mg, 20%), 其为固体。

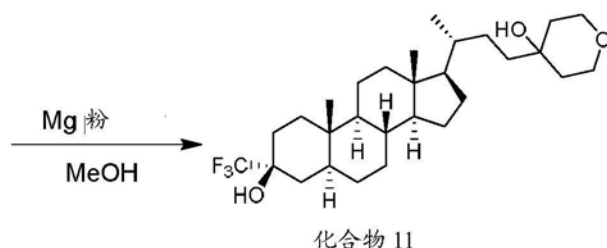
[0691] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.43-5.32 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.11-1.87 (m, 6H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 7H), 1.33-1.12 (m, 6H), 1.08-0.92 (m, 9H), 0.79-0.61 (m, 4H)。

[0692] LCMS $R_t=1.121$ 分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, MS ESI $C_{30}H_{46}F_3O_3NNa [M+MeCN+Na]^+$ 的计算值548, 实测值548。

[0693] 实施例17. 合成化合物11.



[0694]



[0695] 步骤1. 在 -65°C 在 N_2 下向 $n\text{-BuLi}$ ($452\mu\text{L}$, 2.5M 在己烷中, 1.13mmol) 在 THF (0.5mL) 中的溶液中滴加B-7 (200mg , 0.3797mmol) 在 THF (2.5mL) 中的悬浮液且在 -65°C 搅拌30分钟。然后, 在 -65°C 添加二异丙基胺 (114mg , 1.13mmol), 然后在 -65°C 滴加1,6-二氧杂螺[2.5]辛烷 (65.0mg , 0.5695mmol)。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至 25°C 且在 25°C 搅拌16小时。反应混合物通过饱和 NH_4Cl 水溶液 (30mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到K-1 (380mg , 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

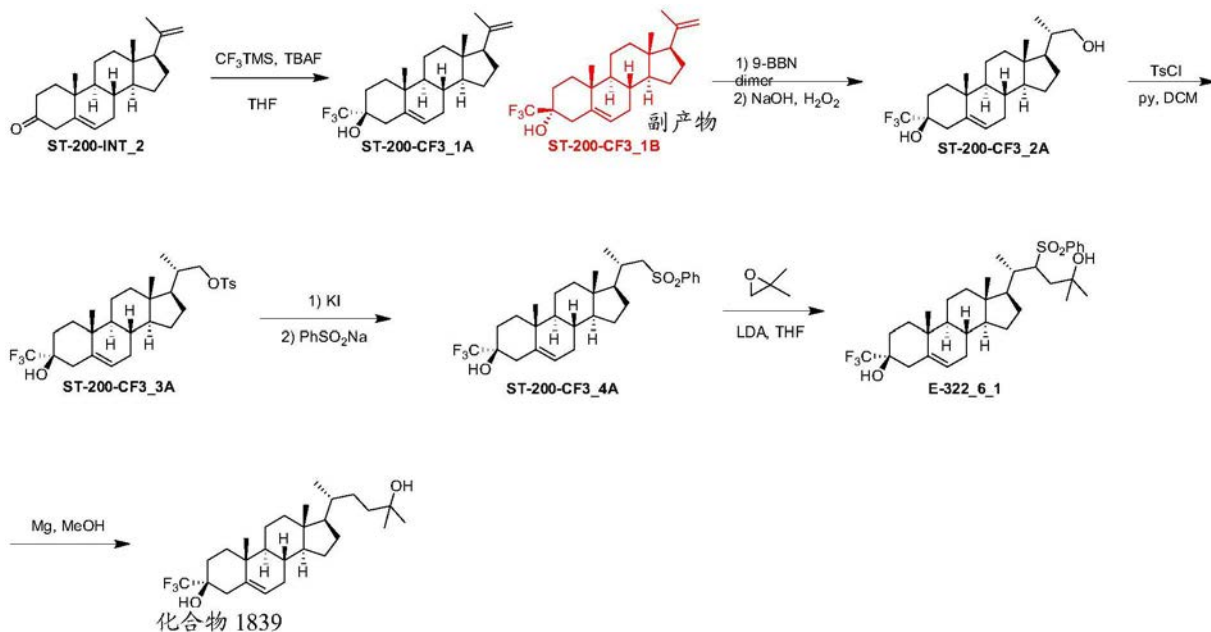
[0696] 步骤2. 在 60°C 向K-1 (0.348g , 0.543mmol) 在 MeOH (20mL) 中的溶液中添加 Mg (0.520g , 21.7mmol) 和 NiCl_2 (3.51mg , 0.0271mmol)。将混合物在 60°C 搅拌1小时。将反应混合物冷却至 25°C 。将混合物添加至 HCl (20mL , 1M 在水中) 中。将混合物用 EtOAc ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取, 用 NaHCO_3 ($2 \times 40\text{mL}$) 和盐水 ($2 \times 40\text{mL}$) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗残余物通过硅胶柱纯化 ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 10/1$ 至 $2/1$) 以得到 66mg 不纯的化合物11, 其为固体, 将其在 25°C 从 CH_3CN (5mL) 研磨以得到化合物11 (30mg , 11%), 其为固体。

[0697] $^1\text{H NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ 3.84-3.64 (m, 4H), 2.11-1.90 (m, 3H), 1.87-1.61 (m, 6H), 1.51-1.20 (m, 16H), 1.18-0.96 (m, 7H), 0.94-0.80 (m, 7H), 0.74-0.61 (m, 4H)。

[0698] LCMS $R_t = 1.170$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$ 的计算值483, 实测值483。

[0699] 实施例18: 合成化合物1839

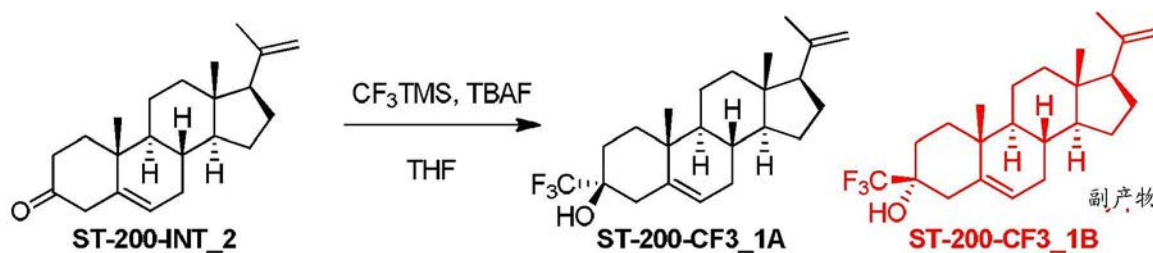
[0700]



[0701] 中间体ST-200-INT_2或A2的实验步骤,可参见实施例3。

[0702] 合成ST-200-CF3_1A

[0703]



[0704] 在0℃将ST-200-INT_2 (9.5g, 30.4mmol) 和TMSCF₃ (12.9g, 91.2mmol) 在THF (50mL) 中的溶液在30min内滴加至CsF (462mg, 3.04mmol) 在THF (100mL) 中的悬浮液中。将混合物在10℃搅拌16小时。TLC显示起始材料剩余。将混合物冷却至0℃。在0℃将TBAF (3mL, 1M在THF中, 3mmol, Aldrich) 添加至混合物。将混合物在10℃搅拌1h。将TBAF (91.2mL, 1M在THF中, 91.2mmol) 添加至混合物。将混合物在10℃再搅拌1h。将混合物真空浓缩。将残余物溶于EtOAc (100mL), 用水 (3x 100mL) 洗涤且真空浓缩以得到粗产物, 将其与另一批次的9.5g ST-200-INT_2合并, 通过硅胶柱分四份纯化 (PE:EtOAc=30:1至20:1) 以得到ST-200-CF3_1B (2.3g, 纯度83%, 产率8%) 和ST-200-CF3_1A (6.2g, 纯度32%, 产率8%)。3.0g不纯的ST-200-CF3_1A直接用于下一步, 且另外3.2g通过硅胶柱纯化 (PE:EtOAc=30:1至20:1) 和从MeCN (10mL) 重结晶以得到ST-200-CF3_1A (0.5g, 纯度94%)。

[0705] 注: ST-200-CF3_1A和ST-200-CF3_1B从³JH, CF₃ (FDCS) 鉴定。(J. Org. Chem. 2015, 80, 1754)

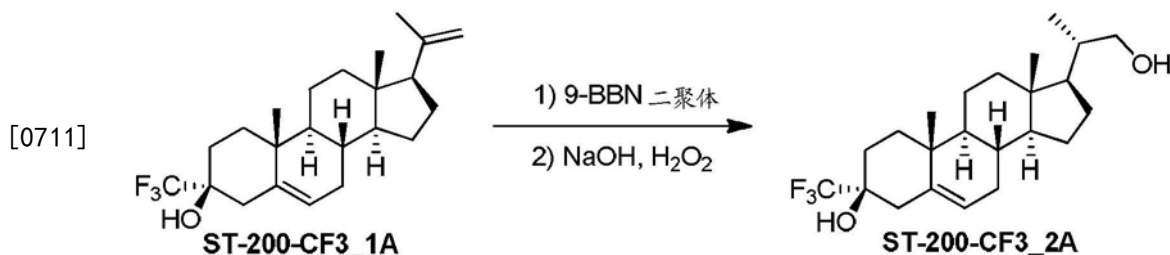
[0706] ST-200-CF3_1A:

[0707] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.43–5.33 (m, 1H), 4.85 (s, 1H); 4.71 (s, 1H); 2.49 (s, 2H); 2.11–1.97 (m, 4H), 1.95–1.32 (m, 14H), 1.30–0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H)。

[0708] ST-200-CF3_1B:

[0709] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.54–5.41 (m, 1H), 4.86 (s, 1H); 4.72 (s, 1H); 2.78–2.65 (m, 1H); 2.18–1.97 (m, 3H), 1.95–1.35 (m, 16H), 1.32–0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H)。

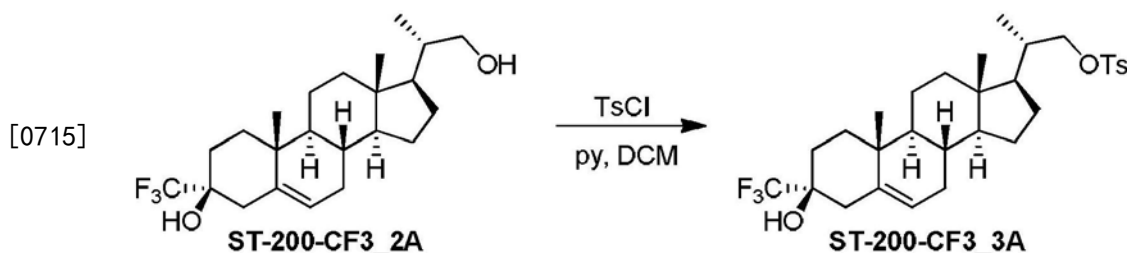
[0710] 合成ST-200-CF3_2A



[0712] 将9-BBN二聚体 (2.19g, 9.01mmol) 添加至ST-200-CF3_1A (3g, 不纯的) 在THF (35mL) 中的溶液中。将混合物在40℃搅拌1h。然后, 滴加EtOH (4.5mL)、NaOH (15.6mL, 5M, aq.) 和 H_2O_2 (7.83mL, 10M, aq.) 且将混合物冷却至0℃。将混合物在50℃搅拌1h。冷却后将 Na_2SO_3 (100mL, 10%, aq.) 添加至混合物。将混合物用EtOAc (100mL) 萃取。分离有机层, 通过硅胶柱纯化 (PE:EtOAc=10:1至7:1) 以得到ST-200-CF3_2A (1.2g, 纯度79%, 产率30%), 其为固体。

[0713] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.42–5.32 (m, 1H), 3.64 (dd, $J=2.8, 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.36 (dd, $J=6.8, 10.4\text{Hz}$, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.32–1.92 (m, 4H), 1.92–1.70 (m, 4H), 1.70–1.29 (m, 8H), 1.29–0.91 (m, 11H), 0.71 (s, 3H)。

[0714] 合成ST-200-CF3_3A

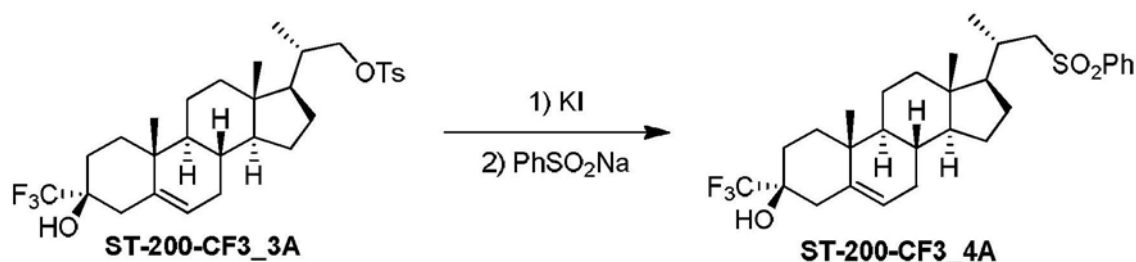


[0716] 将TsCl (1.14g, 5.98mmol) 添加至ST-200-CF3_2A (1.2g, 2.99mmol) 在DCM (5mL) 和py (3.5mL) 中的溶液中。将混合物在15℃搅拌2小时。将PE (10mL) 添加至混合物。将混合物用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩且通过硅胶柱纯化 (PE:DCM:EtOAc=5:1:0.3至5:1:0.4) 以得到ST-200-CF3_3A (1.05g, 64%), 其为固体。

[0717] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.40–5.33 (m, 1H), 3.97 (dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.77 (dd, $J=6.4, 9.2\text{Hz}$, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10–1.88 (m, 5H), 1.82–1.35 (m, 9H), 1.30–0.82 (m, 12H), 0.64 (s, 3H)。

[0718] 合成ST-200-CF3_4A

[0719]

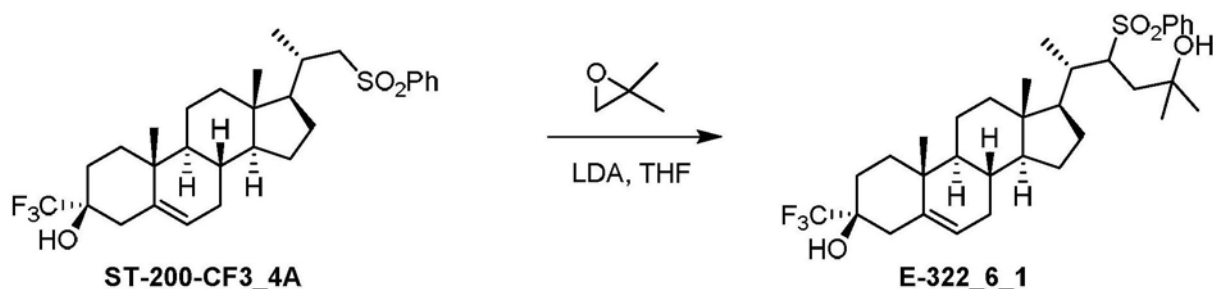


[0720] 将KI (1.25g, 7.56mmol) 添加至ST-200-CF3_3A (1.05g, 1.89mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中。将混合物在50℃搅拌1h。向该混合物添加PhSO₂Na (0.93g, 5.67mmol) 。将混合物在50℃搅拌2小时。将水 (10mL) 和DCM (30mL) 添加至混合物。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩且从PE/DCM (10mL, 5:1) 研磨以得到ST-200-CF3_4A (600mg, 61%) , 其为固体。

[0721] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.98-7.87 (m, 2H) , 7.70-7.52 (m, 3H) , 5.39-5.31 (m, 1H) , 3.14 (d, J=14.4Hz, 1H) , 2.85 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) , 2.48 (s, 2H) , 2.20-1.88 (m, 5H) , 1.88-1.68 (m, 4H) , 1.60-1.33 (m, 5H) , 1.30-0.82 (m, 12H) , 0.64 (s, 3H) 。

[0722] 合成E-322_6_1

[0723]



[0724] 在N₂下在-70℃将二异丙基胺 (3.76mmol, 380mg) 添加至THF (2mL) , 然后添加n-BuLi (3.42mmol, 1.36mL, 己烷中2.5M 3.0eq) 。将反应温热至15℃, 然后再冷却至-70℃。滴加ST-200-CF3_4A (1.14mmol, 600mg) 在THF (5mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后, 经5分钟添加2,2-二甲基氧杂环丙烷 (2.28mmol, 218mg, 2.0eq.) 在THF (1mL) 中的溶液 (稍微放热, 保持内部T<-70℃) 。然后反应在15℃搅拌12小时。该反应用饱和NH₄Cl (30mL) 淬灭且用EtOAc (3x 10mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到ST-200-CF3_5A (600mg, 粗物质) , 其为泡沫体。

[0725] 合成1839

[0726]



[0727] 在55℃将Mg粉 (960mg, 40mmol) 添加至E-322_6_1 (600mg, 1mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中。将反应混合物在60℃在N₂下搅拌2小时。将混合物用HCl (100mL, 2M) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用饱和NaHCO₃ (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过combi-flash纯化 (0-10%EtOAc在PE中) 以得到170mg不纯的产物, 将其再通过prep-HPLC纯化 (柱:DuraShell 150*25mm*5um) , 梯度:75-100% B (A=0.05% HCl/H₂O, B=MeCN) , 流速:30mL/min) 以得到1839 (66mg, 14%) , 其为固体。

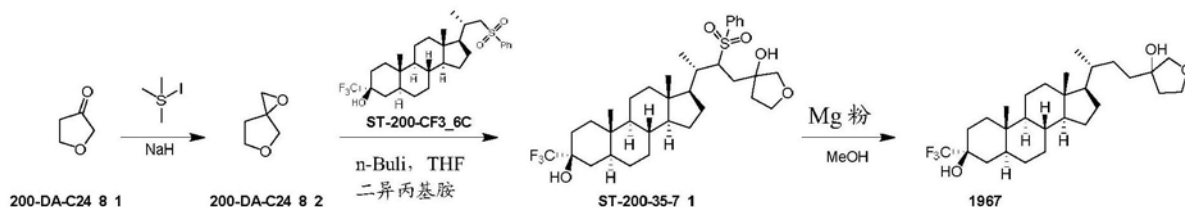
[0728] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.37-5.36 (m, 1H) , 2.48 (s, 2H) , 2.10-1.92 (m, 4H) , 1.90-1.70 (m, 3H) , 1.62-1.58 (m, 2H) , 1.56-1.35 (m, 7H) , 1.34-1.22 (m, 3H) , 1.21-1.07 (m, 10H) ,

1.06 (s, 3H), 1.05–0.98 (m, 2H), 0.93 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[0729] LCMS Rt=1.277分钟,以2.0分钟色谱法,30–90AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值439,实测值439。

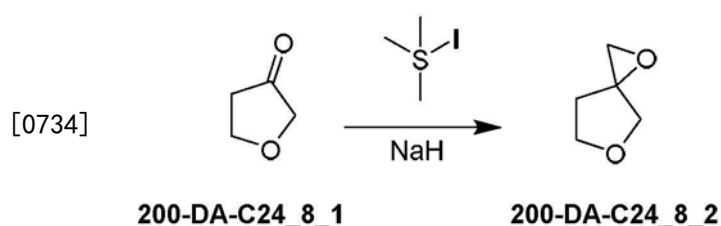
[0730] 实施例19:合成1967

[0731]



[0732] ST-200-CF3_6C或B7的合成可参见实施例5。

[0733] 合成200-DA-C24_8_2

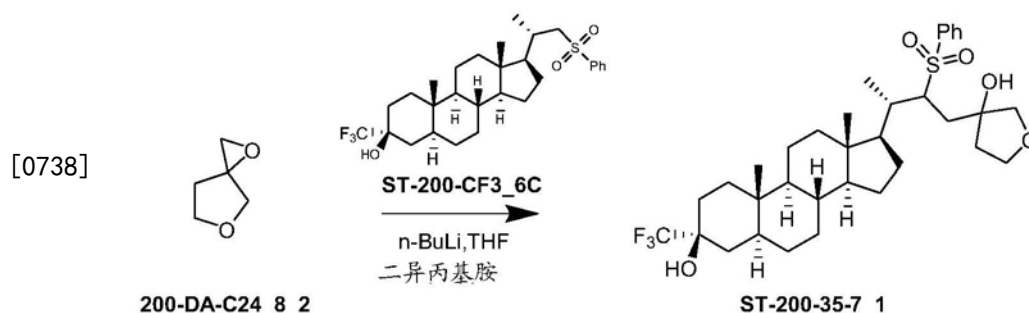


[0734]

[0735] 在 0°C 在 N_2 下将氢化钠(18.0g, 60%在矿物油中, 452mmol)分批添加至三甲基氧化硫碘(92.2g, 452mmol)在THF(300mL)中的混合物中。将混合物在 0°C 搅拌30分钟。在 0°C 滴加二氢呋喃-3(2H)-酮(30g, 348mmol)在DMSO(300mL)中的溶液。将反应混合物在 25°C 搅拌16小时。将混合物分批倒入冰-水(500mL)中,用DCM(2x 500mL)萃取。合并的有机相用盐水(500mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且在 30°C 浓缩以得到200-DA-C24_8_2(32g, 粗物质),其为油状物。将源自残余物的3g通过柱纯化(Al_2O_3 , PE)以得到200-DA-C24_8_2(0.6g),其为油状物。

[0736] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.09–3.90 (m, 4H), 3.03 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 2.93 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 2.28 (td, $J=8.0, 13.6\text{Hz}$, 1H), 1.93 (m, 1H)。

[0737] 合成ST-200-35-7_1

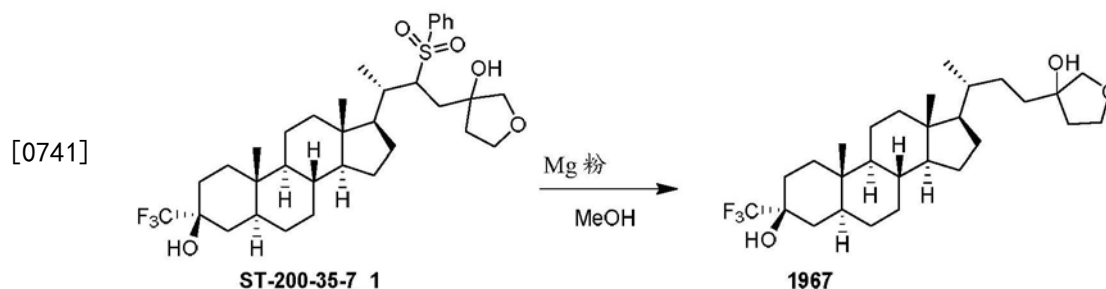


[0738]

[0739] 在 -65°C 在 N_2 下将ST-200-CF3_6C(500mg, 0.9493mmol)在THF(2.5mL)中的悬浮液滴加至n-BuLi(1.13mL, 2.5M在己烷中, 2.84mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中。将混合物在 -65°C 搅拌30分钟。在 -65°C 添加二异丙基胺(286mg, 2.84mmol)。然后,在 -65°C 滴加200-DA-C24_8_2(95.0mg, 0.9493mmol)。将混合物再搅拌30分钟,然后逐渐温热至 25°C 。将反应混合物在 25°C 搅拌16小时,通过饱和 NH_4Cl 水溶液(30mL)淬灭且用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。合

并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-35-7_1 (900mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[0740] 合成1967



[0742] 将Mg (686mg, 28.6mmol) 添加至粗ST-200-35-7_1 (900mg) 在MeOH (10mL) 中的溶液中。然后, 将反应混合物在 N_2 下在 60°C 搅拌2h。 HCl 水溶液 (10mL, 4M) 添加至反应混合物, 然后用EtOAc (3x 10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc = 30/1至10/1) 以得到不纯的1967 (460mg), 其为固体。

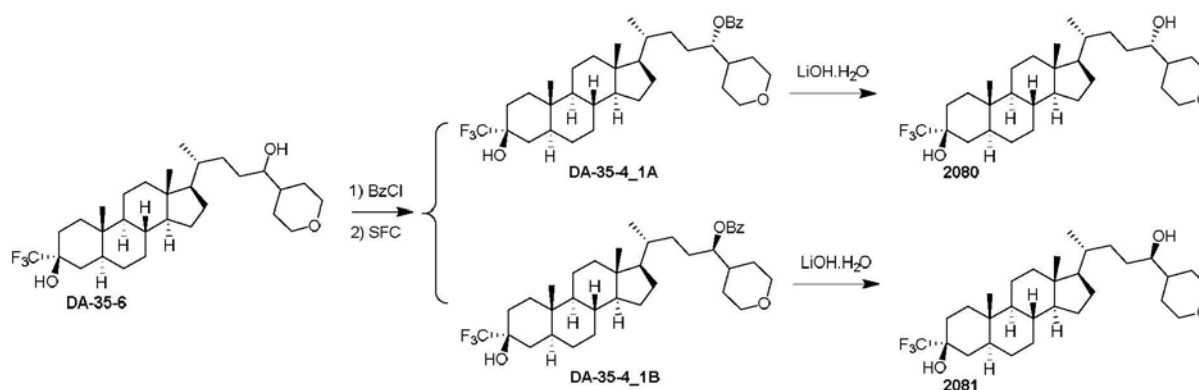
[0743] 不纯的1967 (460mg) 通过从MeCN (2mL) 重结晶而纯化以得到1967 (175mg), 其为固体。将母液真空浓缩以得到不纯的ST-200-35-7 (220mg), 其为固体。

[0744] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.10-4.00 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 7H), 1.20-1.00 (m, 5H), 1.00-0.88 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.66 (s, 3H)。

[0745] LCMS $R_t = 1.148$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$ [M+MeCN+Na] $^+$ 的计算值550, 实测值550。

[0746] 实施例20: 合成2080和2081

[0747]

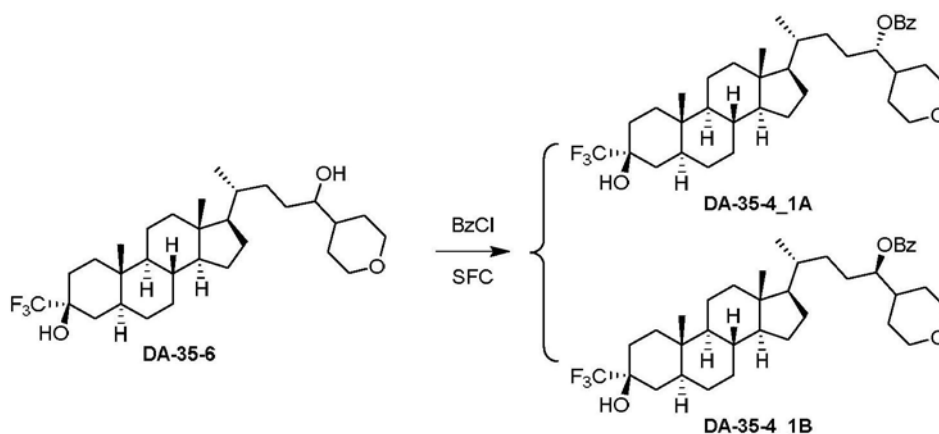


[0748] 立体化学通过X射线数据证实。

[0749] 中间体DA-35-6的实验步骤可参见实施例14。

[0750] 合成DA-35-4_1A&DA-35-4_1B

[0751]



[0752] 将Py (498mg, 6.30mmol) 和BzCl (531mg, 3.78mmol) 添加至DA-35-6 (130mg, 0.252mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中。将混合物在25℃搅拌6h且通过添加H₂O (5mL) 淬灭。将混合物用HCl (10mL, 1M, aq.)、NaHCO₃ (10mL, 饱和水溶液) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱纯化 (PE:EtOAc=20:1至10:1) 以得到DA-35-4_1 (170mg, 不纯的)。不纯的DA-35-4_1 (170mg) 通过SFC分离 (柱:Chiralpak AD-350*4.6mm I.D., 3μm); 条件:Base-IPA; 梯度:5-40%B; 流速:4mL/min) 以得到DA-35-4_1A (56mg, 36%, Rt=4.889分钟, 100%de) 和DA-35-4_1B (80mg, 51%, Rt=5.283分钟, 100%de)。

[0753] DA-35-4_1A:

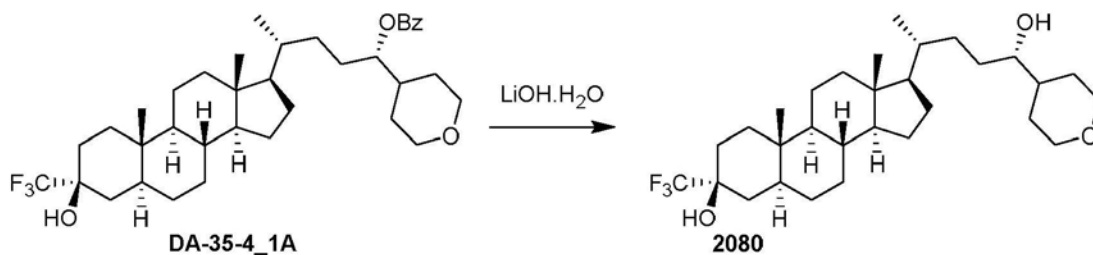
[0754] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.56 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.0Hz, 2H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.10-1.84 (m, 4H), 1.84-1.58 (m, 8H), 1.53-1.23 (m, 12H), 1.22-0.94 (m, 8H), 0.94-0.80 (m, 7H), 0.72-0.57 (m, 4H)。

[0755] DA-35-4_1B:

[0756] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.56 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.0Hz, 2H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 2H), 2.10-1.59 (m, 12H), 1.53-1.23 (m, 12H), 1.22-0.94 (m, 8H), 0.93-0.81 (m, 7H), 0.72-0.60 (m, 4H)。

[0757] 合成2080

[0758]



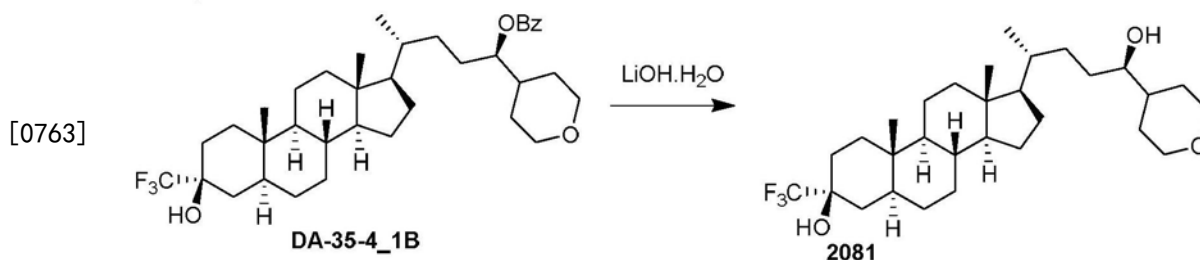
[0759] 将LiOH.H₂O (284mg, 6.78mmol) 在水 (1mL) 中的溶液添加至DA-35-4_1A (56mg, 0.090mmol) 在THF (5mL) 和MeOH (1mL) 中的溶液中。将混合物在50℃搅拌20h。将混合物真空浓缩且用H₂O (5mL) 处理。将混合物用EtOAc (3x 5mL) 萃取。有机层用盐水 (2x 15mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且真空浓缩。残余物在25℃从MeCN (2mL) 研磨以得到2080 (12mg, 26%), 其为固体。

[0760] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.05-3.95 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.75-1.25 (m, 17H), 1.24-0.90 (m, 16H), 0.89-0.75 (m, 3H), 0.65-0.60

(m, 4H)。

[0761] LCMS Rt=1.205分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI $C_{30}H_{48}F_3O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ 的计算值497,实测值497。

[0762] 合成2081



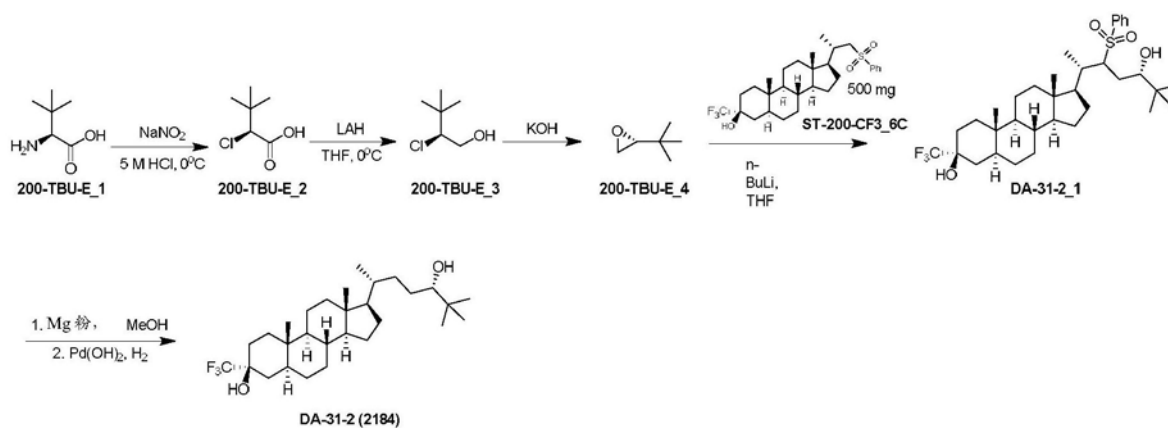
[0764] 将LiOH·H₂O (405mg, 9.67mmol) 在水 (1mL) 中的悬浮液添加至DA-35-4_1B (80mg, 0.129mmol) 在THF (5mL) 和MeOH (1mL) 中的溶液中。将混合物在50℃搅拌20h。将混合物真空浓缩且用H₂O (5mL) 处理。将混合物用EtOAc (3x 5mL) 萃取。有机层用盐水 (2x 15mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,且真空浓缩。残余物在25℃从MeCN (2mL) 研磨以得到2081 (32mg, 48%), 其为固体。

[0765] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.05-3.95 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.89-1.60 (m, 8H), 1.59-1.35 (m, 10H), 1.34-0.95 (m, 11H), 0.94-0.75 (m, 7H), 0.65-0.60 (m, 4H)。

[0766] LCMS Rt=1.205分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI $C_{30}H_{48}F_3O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ 的计算值497,实测值497。

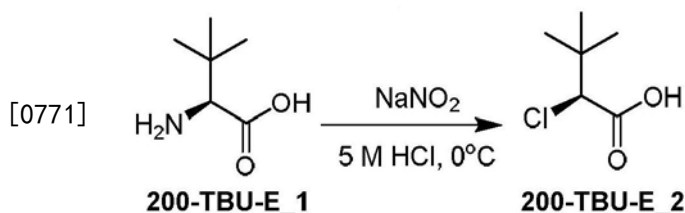
[0767] 实施例21:合成2184

[0768]



[0769] ST-200-CF₃_6C或B7的合成可参见实施例5。

[0770] 合成200-TBU-E₂

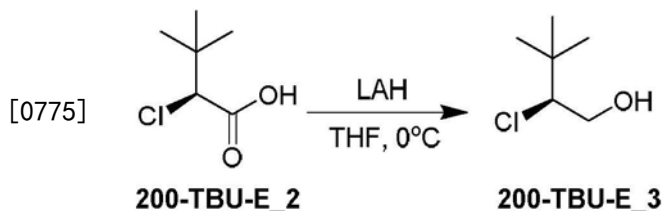


[0772] 将200-TBU-E₁ (131g, 998mmol) 溶于1690mL 5N盐酸。将混合物冷却至0℃且滴加

亚硝酸钠 (109g, 1.59mol) 在400mL水中的预冷却溶液, 然后反应混合物保持低于5℃。5小时后, 将混合物在25℃搅拌12小时。固体碳酸钠 (100g) 以小份小心添加。反应混合物用异丙基醚 (500mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (500mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩。残余物通过蒸馏分离以得到200-TBU-E_2 (48g, 32%), 其为固体。

[0773] ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ4.12 (s, 1H), 1.13 (s, 9H)。

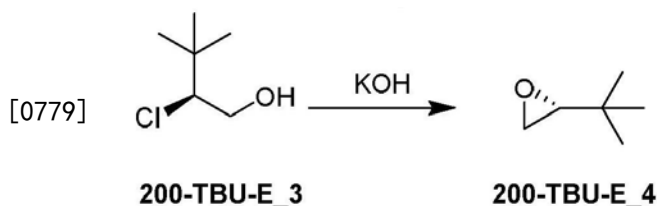
[0774] 合成200-TBU-E_2



[0776] 在0℃将LiAlH₄ (14.4g, 381mmol) 添加至200-TBU-E_2 (48g, 318mmol) 在THF (500mL) 中的溶液中。将混合物温热至25℃且在25℃搅拌30mins。添加水/THF (100mL, 1/1) 且用HCl (1mol/L) 将pH调节至2~3。将混合物用EA (2x 500mL) 萃取, 用盐水 (2x 200mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且真空浓缩以得到200-TBU-E_3 (36g, 粗物质), 其为固体。该产物用于下一步而不用进一步纯化。

[0777] ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ3.92-3.86 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)。

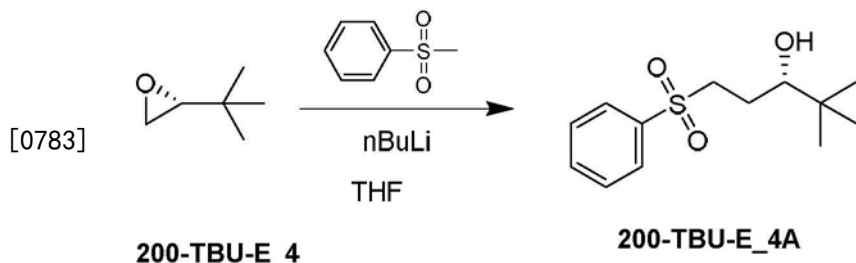
[0778] 合成200-TBU-E_4



[0780] 在0℃将200-TBU-E_3 (16g, 117mmol) 添加至氢氧化钾 (13.1g, 234mmol) 在水 (13ml) 中的溶液中。冰浴替换为20℃的水浴。随着进行环化反应, 形成氯化钾沉淀。10分钟后, 浴温度缓慢升高至50℃。产物通过蒸馏分离以得到200-TBU-E_4 (6g, 51.2%), 其为油状物。用UV基团保护后100% ee。

[0781] ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ2.73-2.71 (m, 1H), 2.64-2.63 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。

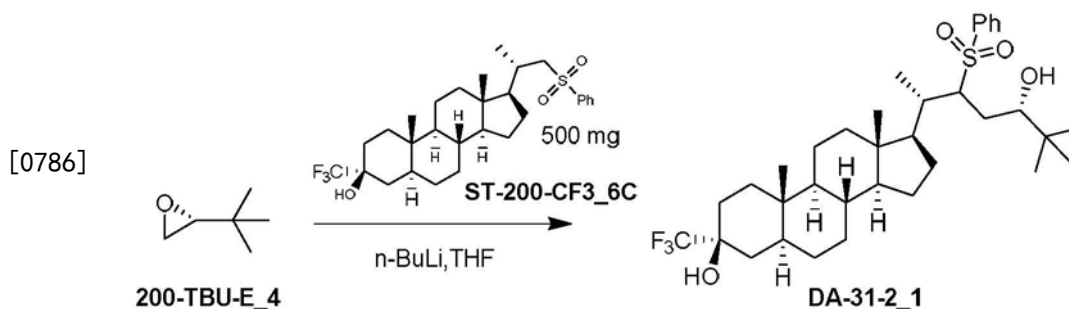
[0782] ee检查手性环氧化物的方法



[0784] 在N₂下在-70℃将n-BuLi (2.5M, 1.99mmol, 0.8mL) 滴加至(甲基磺酰基)苯 (342mg, 2.19mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中。在-70℃搅拌30分钟后, 添加200-TBU-E_4 (100mg, 0.998mmol) 的溶液。然后反应在25℃搅拌12小时。将混合物倒入冰-水 (100mL) 且用EA (2X 50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥过滤且真空浓缩。残余物通过硅

胶色谱法纯化(PE/EA=5/1)以得到200-TBU-E_4A(80mg,31.3%),其为油状物。产物的ee%通过手性HPLC测定为100%。

[0785] 合成DA-31-2_1

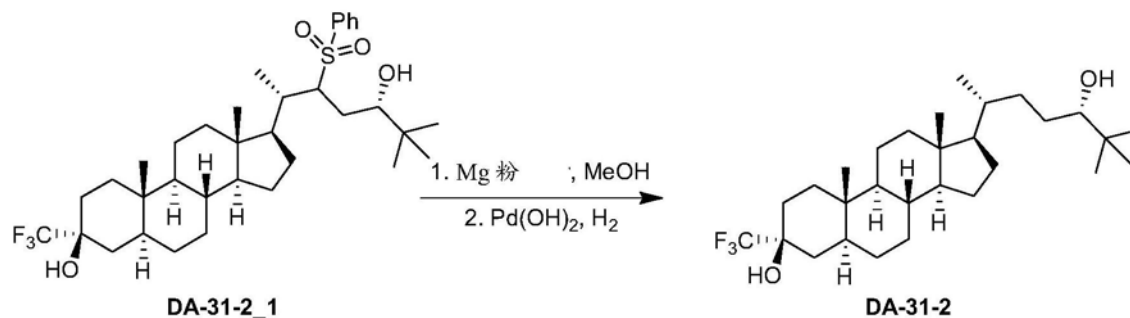


[0787] 在N₂下在-70℃将n-BuLi(0.416mL,2.5M,1.03mmol)添加至二异丙基胺(110mg,1.09mmol)在THF(1mL)中的溶液中。所得混合物在0℃搅拌30分钟。将混合物再冷却至-70℃。在-70℃向该混合物添加ST-200-CF3_6C(250mg,0.474mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物在-70℃搅拌1小时。在-70℃添加(R)-2-(叔丁基)氧杂环丙烷(56.8mg,0.568mmol)在THF(1mL)中的溶液。将反应混合物缓慢温热至15℃且在15℃搅拌16h。反应混合物在0℃用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)淬灭。将混合物用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到粗DA-31-2_1(300mg),其为固体。

[0788] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.95-7.85(m,2H),7.68-7.63(m,1H),7.60-7.50(m,2H),3.45-3.35(m,2H),3.25-3.15(m,1H),2.60-2.55(m,1H),2.10-1.60(m,6H),1.55-1.20(m,11H),1.20-1.00(m,7H),0.93(s,9H),0.90-0.80(m,5H),0.70-0.50(m,3H),0.45(s,3H)。

[0789] 合成DA-31-2

[0790]



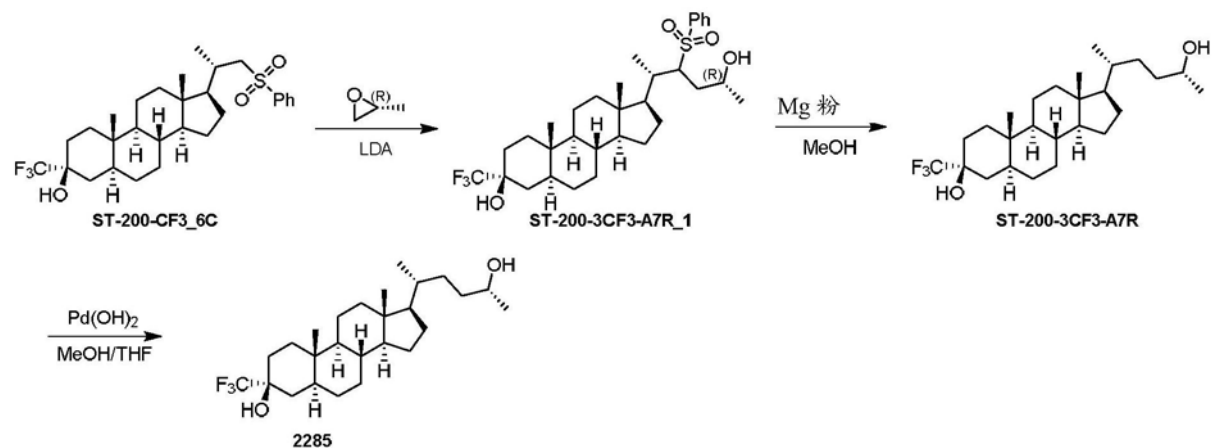
[0791] 将Mg(229mg,9.55mmol)添加至DA-31-2_1(300mg,0.478mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中。然后,在N₂下将反应在60℃搅拌2h。HCl水溶液(10mL,4M)添加至反应混合物,然后用EtOAc(3x 10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=30/1至10/1)以得到不纯的DA-31-2(100mg,不纯的),其为固体。将干Pd(OH)₂/C(50mg)添加至DA-31-2(100mg,不纯的,0.205mol)在MeOH/THF=1/1(4mL)中的溶液中。然后,将反应混合物在H₂和50Psi下在50℃搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤且用THF(3x 5mL)洗涤。合并的有机层真空浓缩以得到粗物质DA-31-2(85mg),其为固体,将其通过从MeCN(2mL)重结晶而纯化以得到DA-31-2(60mg,71%),其为固体。

[0792] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.20–3.05 (m, 1H), 2.10–1.90 (m, 3H), 1.90–1.60 (m, 7H), 1.55–1.40 (m, 5H), 1.40–1.10 (m, 14H), 1.10–1.00 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.75–0.66 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

[0793] LCMS $R_t=1.356$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30–90AB,纯度99%,MS ESI的计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{O} [\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 469,实测值469。

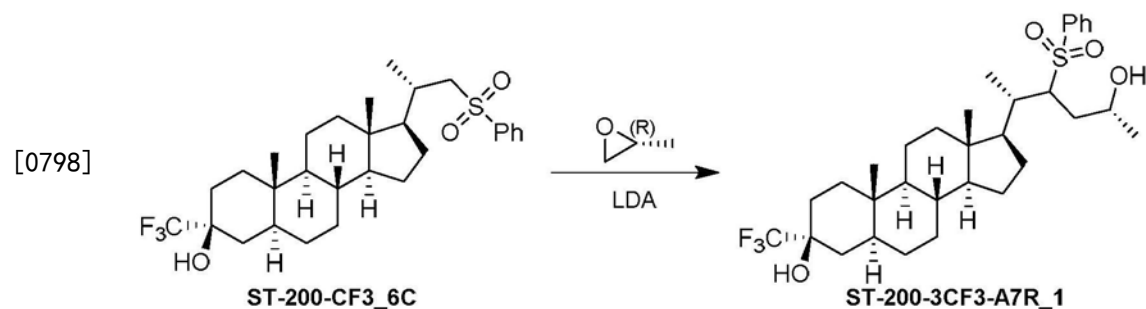
[0794] 实施例22:合成2285

[0795]



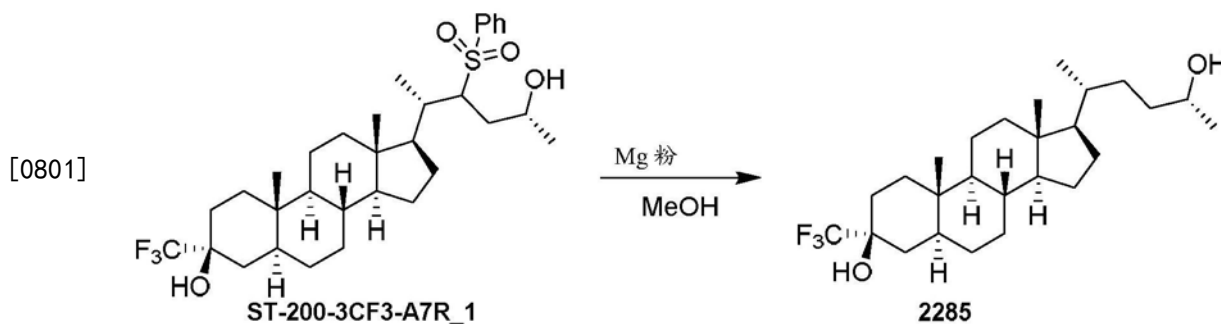
[0796] ST-200-CF3_6C或B7的合成可参见实施例5。

[0797] 合成ST-200-3CF3-A7R_1



[0799] 在 -78°C 在 N_2 下将ST-200-CF3_6C (250mg, 0.475mmol) 在THF (2.5mL) 中的悬浮液滴加至n-BuLi (568 μL , 2.5M在己烷中, 1.42mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中。将混合物在 -78°C 搅拌30分钟。在 -78°C 滴加2-(甲基)氧杂环丙烷 (41.3mg, 0.712mmol) 的溶液。将混合物再搅拌30分钟,然后逐渐温热至 25°C 。将反应混合物在 25°C 搅拌16小时。反应混合物通过饱和 NH_4Cl 水溶液 (30mL) 淬灭,用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到ST-200-3CF3-A7R_1 (340mg, 粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

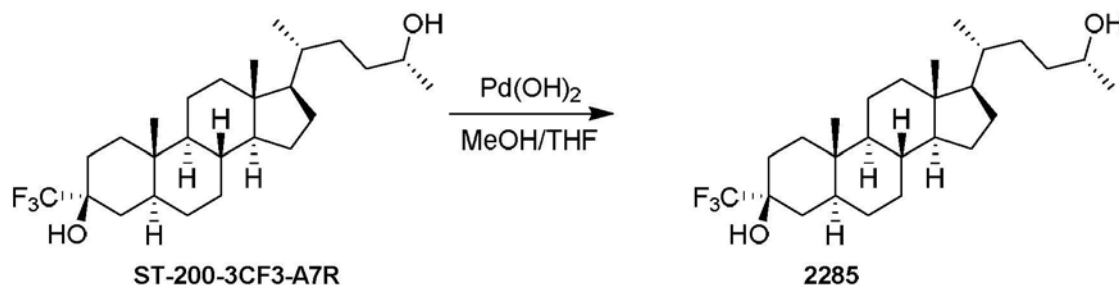
[0800] 合成2285



[0802] 在N₂下在60℃将Mg粉(556mg, 23.2mmol)添加至ST-200-3CF3-A7R₁(340mg, 0.581mmol)在无水甲醇(30mL)中的溶液中。反应混合物通过在10℃滴加的2M HCl(50mL)淬灭直到固体溶解。用EtOAc(2x 50mL)萃取后,有机层用饱和NaHCO₃(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化,用PE/EtOAc=20/1至5/1洗脱,以得到2285(80mg, 不纯的, 包含一些22-23烯烃), 其为固体, 将其用于下一步而不用进一步纯化。

[0803] 合成ST-200-3CF3-A7R

[0804]



[0805] 在Ar下将Pd(OH)₂(20%, 126mg, 0.180mmol)添加至2285(80mg, 0.180mmol)在MeOH/THF(10mL/10mL)中的溶液中。用N₂和H₂脱气三次后,在50℃在H₂气氛下(50psi)将反应混合物搅拌16h。生成所需产物,催化剂通过抽吸去除,且将滤液浓缩以得到2285(50mg, 不纯的), 其为固体, 将其在25℃用MeCN(3mL)研磨以得到2285(36mg, 45%), 其为固体。

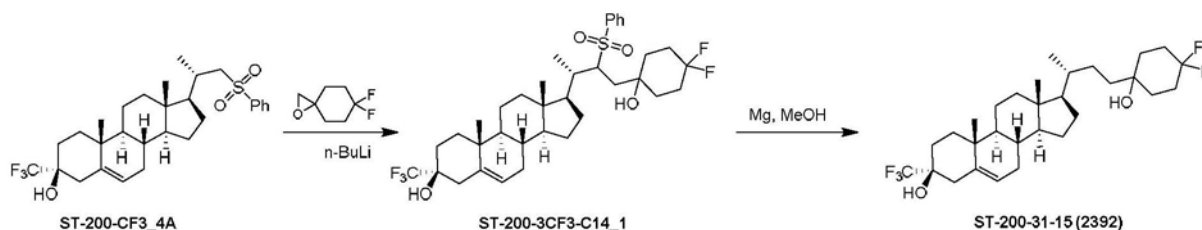
[0806] 2285

[0807] ¹H NMR(400MHz, CDC13) δ3.74-3.72(m, 1H), 2.08-2.06(m, 1H), 2.00-1.91(m, 2H), 1.88-1.75(m, 2H), 1.74-1.59(m, 3H), 1.52-1.22(m, 13H), 1.21-0.96(m, 10H), 0.95-0.86(m, 4H), 0.85(s, 3H), 0.73-0.62(m, 4H)

[0808] LCMS Rt=1.199分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₂₆H₄₂F₃O[M+H-H₂O]⁺的计算值427,实测值427。

[0809] 实施例23:合成2392

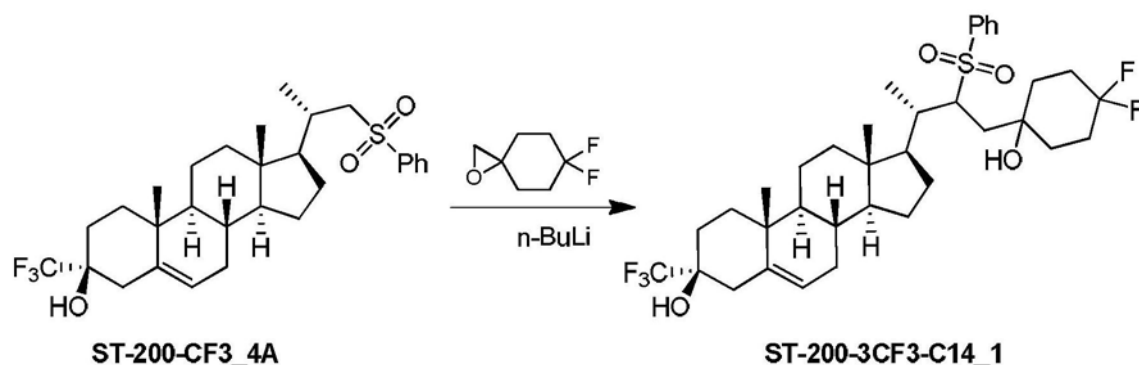
[0810]



[0811] 中间体ST-200-CF3_4A或A7的实验步骤可参见实施例3。

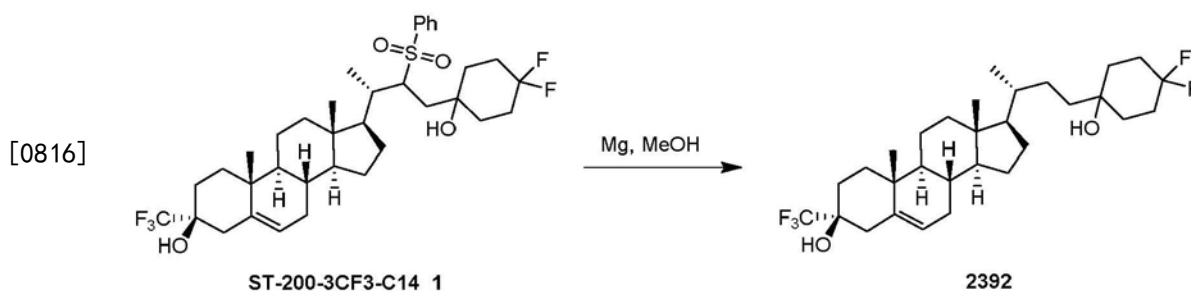
[0812] 合成ST-200-3CF3-C14_1

[0813]



[0814] 将BuLi (0.476mL, 2.5M在己烷中, 1.19mmol) 添加至THF (0.5mL)。在-70℃添加ST-200-CF3_4A (250mg, 0.476mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。将混合物在-70℃搅拌1h。在-70℃添加6,6-二氟-1-氧杂螺[2.5]辛烷 (210mg, 1.42mmol)。将混合物在-70℃再搅拌1h。将混合物温热至25℃且搅拌16小时。将NH₄Cl (50mL, 饱和水溶液) 添加至混合物, 然后将混合物用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩以得到ST-200-3CF3-C14_1 (300mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[0815] 合成2392

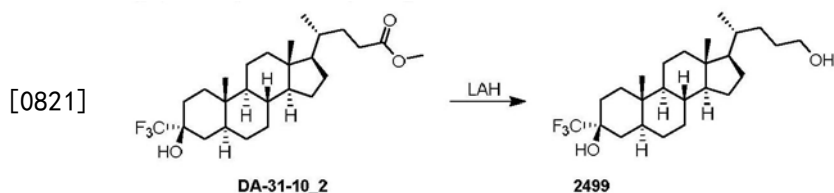


[0817] 将ST-200-31-15_1 (300mg, 0.445mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液在55℃加热。在55℃一次性添加Mg粉 (427mg, 17.8mmol)。将混合物在65℃回流1h。将混合物用HCl (50mL, 1N) 淬灭直到反应变澄清, 然后用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化 (0-10% EtOAc在PE中) 以得到不纯的产物 (110mg), 将其再次通过SFC纯化 (柱: AD (250mm*30mm, 5μm), 梯度: 35-35%B (A=0.1% NH₃/H₂O, B=MeOH), 流速: 60mL/min) 以得到2392 (72mg, 30%), 其为固体。

[0818] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.38-5.35 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.20-1.81 (m, 9H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 5H), 1.56-1.36 (m, 7H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.04-0.92 (m, 6H), 0.68 (s, 3H)。

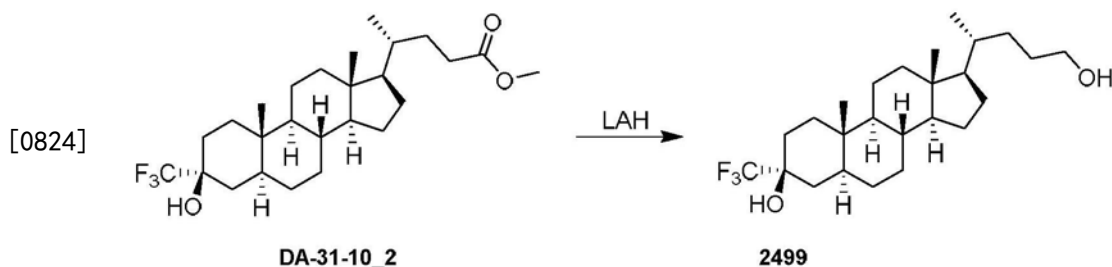
[0819] LCMS Rt=1.248分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C₃₀H₄₄F₅O [M+H-H₂O]⁺的计算值515, 实测值515。

[0820] 实施例24: 合成2499



[0822] DA-31-10_2的合成可参见实施例11。

[0823] 合成2499



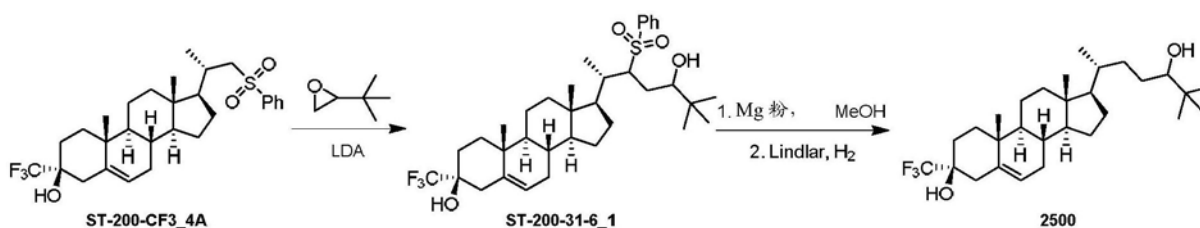
[0825] 在N₂下在0℃向LiAlH₄ (1.03g, 27.4mmol) 在THF (80mL) 中的悬浮液中滴加DA-31-10_2 (6.3g, 13.7mmol) 在THF (20mL) 中的溶液。将反应在25℃搅拌2h。该反应用水/THF (1/10, 40mL) 淬灭。在0℃向该混合物添加2M HCl (100mL) 且用EtOAc (2x 100mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (300mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到2499 (5g, 粗物质), 其为固体。100mg不纯的DA-31-10_3在25℃用CH₃CN (5mL) 研磨3小时以得到2499 (52mg, 52%), 其为固体。

[0826] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.70-3.50 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 14H), 1.15-0.80 (m, 12H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

[0827] LCMS Rt=1.179分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_E, 纯度100%, MS ESI C₂₅H₄₀F₃O [M+H-H₂O]⁺的计算值413, 实测值413。

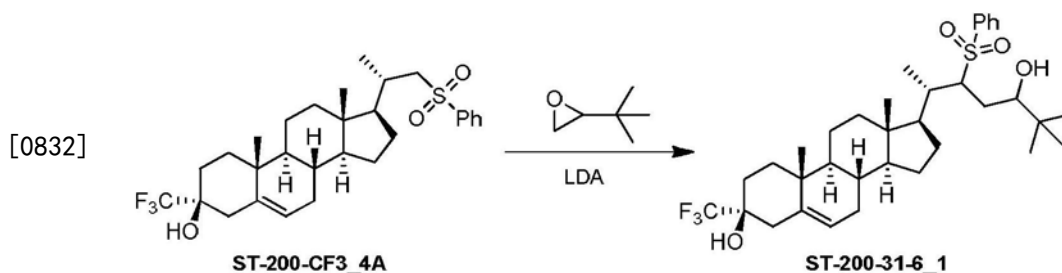
[0828] 实施例25: 合成2500

[0829]



[0830] 中间体ST-200-CF3_4A的实验步骤可参见实施例3。

[0831] 合成ST-200-31-6_1

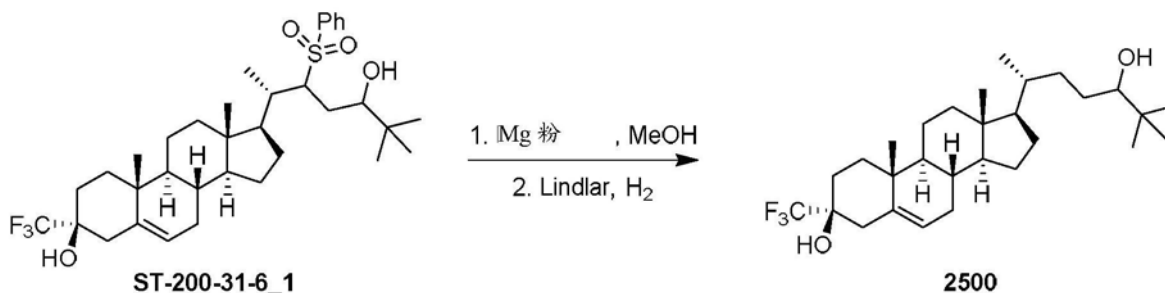


[0833] 在-78℃在N₂下将n-BuLi (568μL, 2.5M在己烷中, 1.42mmol) 添加至二异丙基胺 (143mg, 1.42mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中。滴加ST-200-CF3_4A (250mg, 0.476mmol) 在

THF (2.5mL) 中的悬浮液。在-78℃将混合物搅拌30分钟。在-78℃滴加2-(叔丁基)氧杂环丙烷(71.5mg, 0.715mmol) 中的溶液。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至25℃。将反应混合物在25℃搅拌16小时。反应混合物通过饱和NH₄Cl水溶液(30mL)淬灭, 用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-31-6_1 (350mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[0834] 合成2500

[0835]



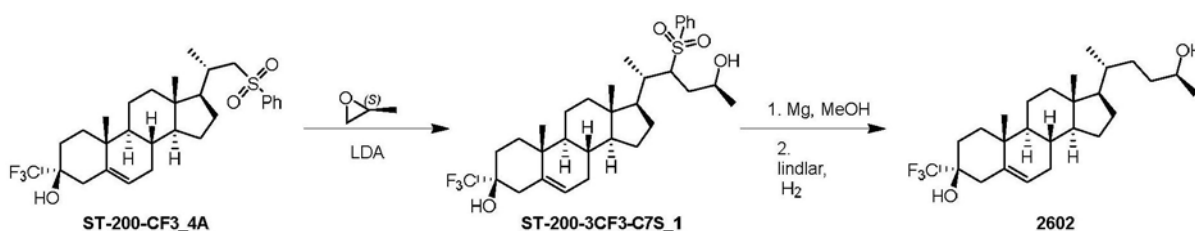
[0836] 将ST-200-31-6_1 (350mg, 0.6081mmol) 在MeOH (25mL) 中的溶液在60℃加热。在60℃分四份添加Mg粉(584mg, 24.3mmol)。将混合物在60℃搅拌1h。将混合物用HCl (50mL, 2M) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 50mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化(0-10% EtOAc在PE中) 以得到112mg不纯的产物, 其为固体, 将其在25℃用MeCN (3mL) 研磨以得到70mg, 其为固体。将70mg产物溶于THF (8mL) 且在N₂下用Lindlar (100mg) 处理。将混合物真空脱气且用H₂吹洗(15psi) 几次。将混合物在25℃在H₂ (15psi) 下搅拌2hrs。将混合物过滤且滤液真空浓缩。残余物通过快速柱纯化(0-20% EtOAc在PE中) 以得到纯的2500 (20mg), 其为固体

[0837] ¹H NMR (CDC13, 400MHz) δ 5.40-5.30 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.50-2.45 (s, 2H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.96-1.33 (m, 13H), 1.33-1.20 (m, 7H), 1.20-0.80 (m, 16H), 0.68 (s, 3H)。

[0838] LCMS Rt=1.404分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C₂₈H₄₆F₃O [M-H₂O+H]⁺的计算值467, 实测值467。

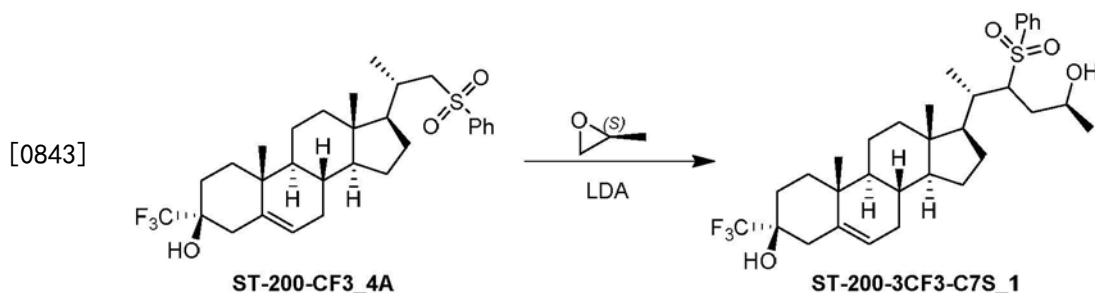
[0839] 实施例26: 合成2602

[0840]



[0841] 中间体ST-200-CF3_4A或A7的实验步骤可参见实施例3。

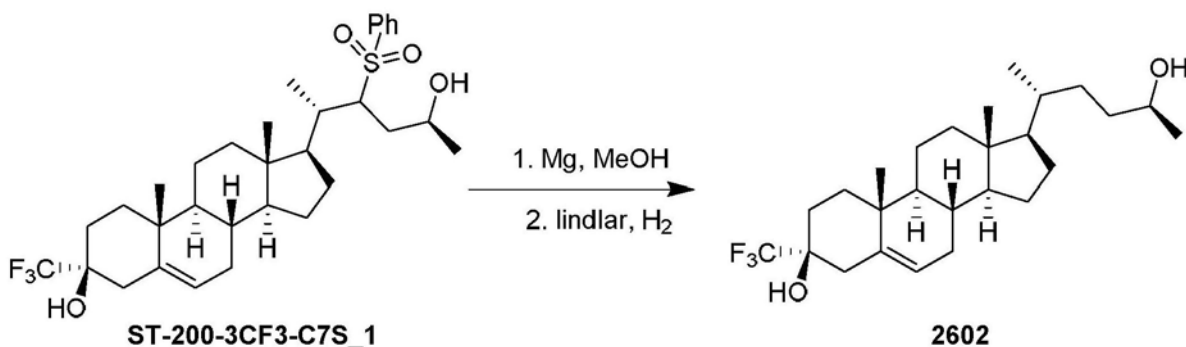
[0842] 合成ST-200-3CF3_C7S_1



[0844] 在 -65°C 在 N_2 下将ST-200-CF3_4A (250mg, 0.476mmol) 在THF (2.5mL) 中的悬浮液滴加至n-BuLi (0.568mL, 2.5M在己烷中, 1.42mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中。在 -65°C 向混合物添加二异丙基胺 (143mg, 1.42mmol) 且搅拌30分钟。在 -65°C 滴加(S)-2-甲基氧杂环丙烷 (33.1mg, 0.571mmol) 的溶液。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至 25°C 。将反应混合物在 25°C 搅拌16小时。反应混合物通过饱和 NH_4Cl 水溶液 (30mL) 淬灭且用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-3CF3-C7S_1 (250mg, 粗物质), 其为固体, 其直接用于下一步。

[0845] 合成2602

[0846]



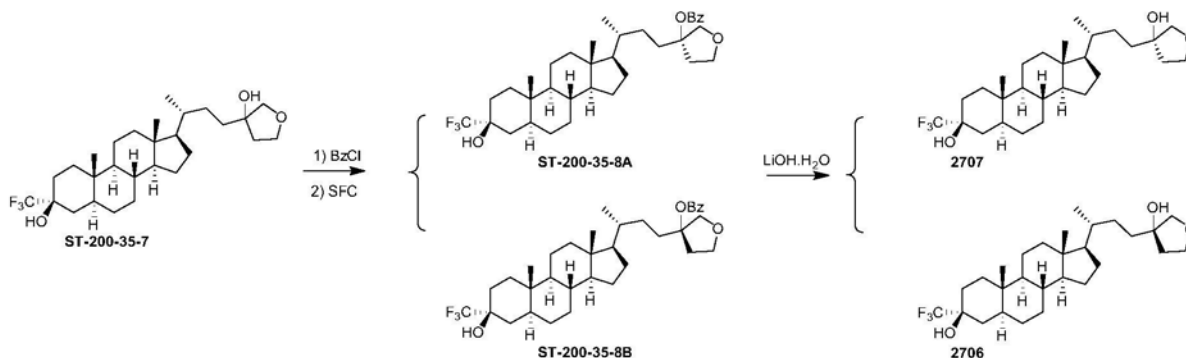
[0847] 在 N_2 下将Mg粉 (415mg, 17.1mmol) 添加至ST-200-3CF3-C7S_1 (250mg, 0.428mmol) 和氯化镍(II) (13.8mg, 0.107mmol) 在无水甲醇 (20mL) 中的溶液中且将混合物在 50°C 搅拌以引发连续氢生成。将反应混合物在 60°C 搅拌1小时。然后, 反应混合物通过在 10°C 滴加的2M HCl (100mL) 淬灭直到固体溶解。用EtOAc (2x 150mL) 萃取后, 合并的有机层用饱和 $\text{NaHCO}_3\text{aq.}$ (300mL)、盐水 (300mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到固体, 其通过硅胶色谱法纯化 (PE:EtOAc=4:1) 以得到100mg固体 (残余物包含13% 22, 23烯烃)。将不纯的残余物溶于THF (20mL) 且在 N_2 下添加Lindlar (15.9mg, 0.225mmol)。混合物真空脱气且用 H_2 吹洗几次。在 25°C 在 H_2 下将混合物搅拌2hrs。将混合物过滤且滤液真空浓缩。残余物通过SFC纯化 (柱:C2 250mm*30mm, 10um), 梯度: 35-35%B (A=0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, B=EtOH), 流速: 50mL/min) 以得到2602 (16mg, 54%), 其为固体。

[0848] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.40-35 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 7H), 1.69-1.50 (m, 6H), 1.49-1.20 (m, 10H), 1.19-0.90 (m, 11H), 0.68 (s, 3H)。

[0849] LCMS $R_t=1.202$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值425, 实测值425。

[0850] 实施例27: 合成2706和2707

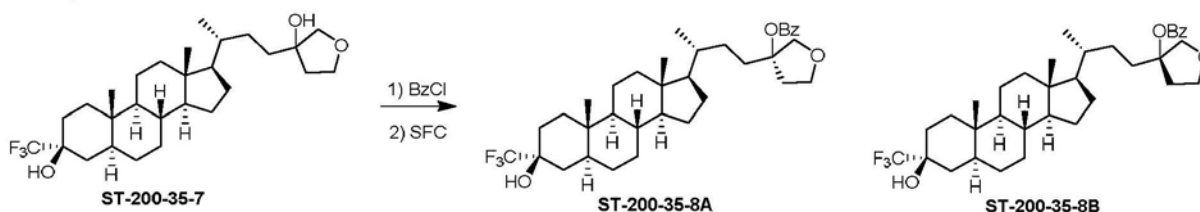
[0851]



[0852] 中间体ST-200-CF3_4A的实验步骤可参见实施例3。ST-200-35-7可参见实施例19。2707的立体化学通过X-射线证实。

[0853] 合成ST-200-35-8A/8B

[0854]



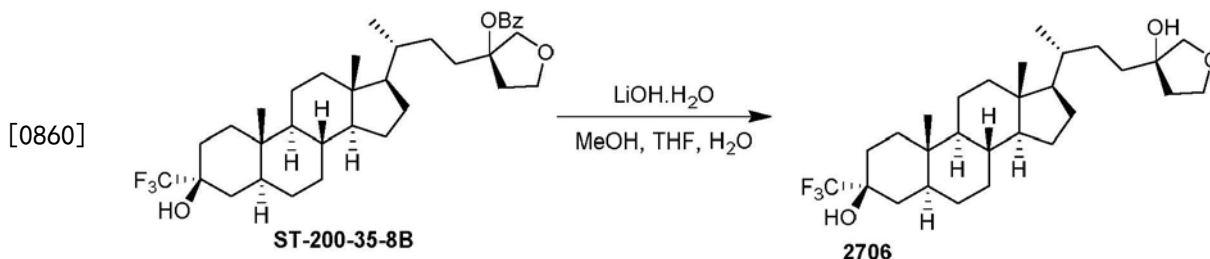
[0855] 在0℃将BzCl (258mg, 1.84mmol) 添加至ST-200-35-7 (300mg, 0.616mmol) 在吡啶 (5mL) 中的溶液中。在0℃将混合物搅拌1h。在0℃向该混合物添加水 (10mL) 且用DCM (3x 10mL) 萃取。有机层用1M HCl (10mL)、饱和Na₂CO₃ (10mL) 和盐水洗涤。将混合物用无水Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩以得到残余物。残余物通过prep-TLC纯化 (PE/EA=5/1) 以得到混合物。混合物通过SFC分离两次 (仪器: MG-II; 方法: 柱: AD (250mm*30mm, 5um); 条件: 0.1% NH₃H₂O EtOH; 开始B: 40%; 结束B: 40%; 流速 (ml/min): 60; 注入: 90) 以得到峰1 (Rt=5.134min), 其为ST-200-35-8B (44mg, 12%) 和峰2 (Rt=5.766min) ST-200-35-8A (38mg, 10%), 都为固体。

[0856] ST-200-35-8B:

[0857] SFC Rt=5.134分钟, 以10.0分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100% de.

[0858] ST-200-35-8A:

[0859] 合成2706



[0861] 将MeOH (0.2mL)、水 (0.2mL) 和LiOH.H₂O (31.2mg, 0.744mmol) 添加至ST-200-35-8B (44mg, 0.0744mmol) 在THF (0.4mL) 中的溶液中。将混合物在50℃搅拌16h。将EtOAc (5mL) 和水 (2mL) 添加至混合物。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩且从MeCN (1mL) 研磨以得到2706 (24mg, 66%), 其为固体。

[0862] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.02 (q, J=8.0Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.69 (d, J=

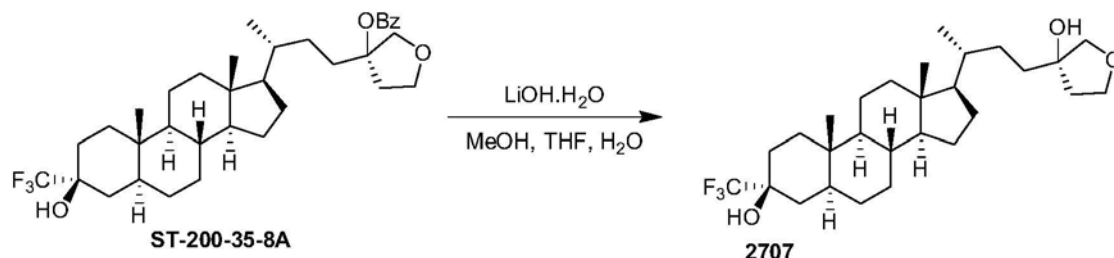
9.2Hz, 1H), 3.55 (d, J=9.2Hz, 1H), 2.10-1.79 (m, 7H), 1.75-1.59 (m, 5H), 1.55-0.99 (m, 18H), 0.98-0.88 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.60 (m, 4H)。

[0863] HPLC Rt=3.97分钟,以8.0分钟色谱法,50-100_AB_E,纯度100%。

[0864] MS MS ESI $C_{28}H_{44}F_3O_2$ [M+H-H₂O]⁺的计算值469.3288,实测值469.3244。

[0865] 合成2707

[0866]



[0867] 将MeOH (0.2mL)、水 (0.2mL) 和LiOH.H₂O (26.9mg, 0.642mmol) 添加至ST-200-35-8A (38mg, 0.0643mmol) 在THF (0.4mL) 中的溶液中。将混合物在50℃搅拌16h。EtOAc (5mL) 和水 (2mL) 添加至混合物。分离有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩且从MeCN (1mL) 研磨以得到2707 (21mg, 67%), 其为固体。

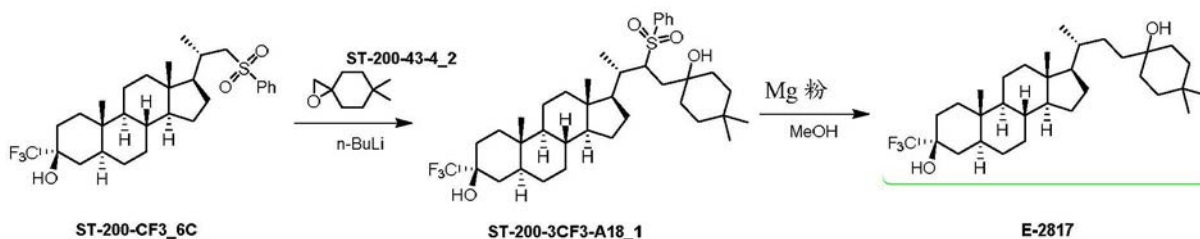
[0868] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.02 (q, J=8.0Hz, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.69 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.54 (d, J=9.2Hz, 1H), 2.10-1.59 (m, 13H), 1.55-0.99 (m, 17H), 0.98-0.88 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.62 (m, 4H)。

[0869] HPLC Rt=3.93分钟,以8.0分钟色谱法,50-100_AB_E,纯度100%。

[0870] MS MS ESI $C_{28}H_{44}F_3O_2$ [M+H-H₂O]⁺的计算值469.3288,实测值469.3244。

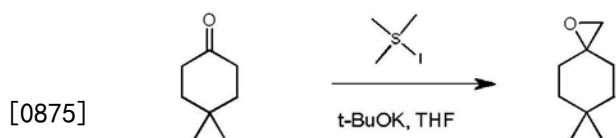
[0871] 实施例28:合成E-2817

[0872]



[0873] ST-200-CF3_6C的合成可参见实施例5。

[0874] 合成ST-200-43-4_2。



[0875]

ST-200-43-4_1

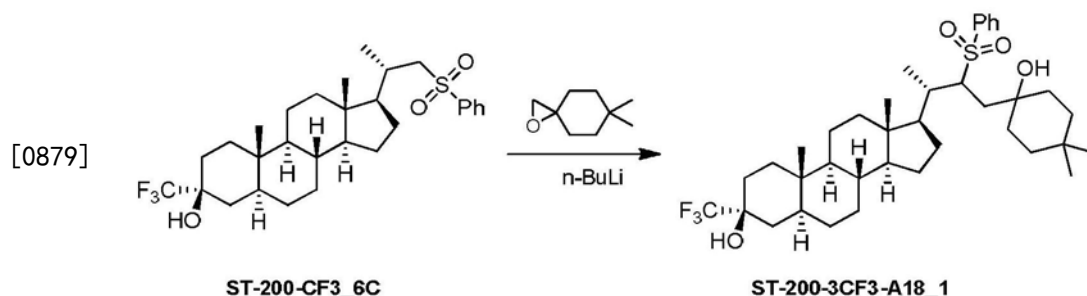
ST-200-43-4_2

[0876] 在N₂下在15℃向t-BuOK (3.53g, 31.6mmol) 在THF (30mL) 中的悬浮液中添加Me₃SI (4.18g, 20.5mmol)。将悬浮液在15℃搅拌30分钟。在15℃向该混合物滴加200-DA-E31_1A (2g, 15.8mmol) 在10ml THF中的溶液。将混合物在15℃搅拌16小时。将混合物用sat.NH₄Cl (100mL) 淬灭且用EtOAc (3x 150mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,且真空浓缩以

得到200-DA-E31_1 (1.8g, 81%), 其为液体。

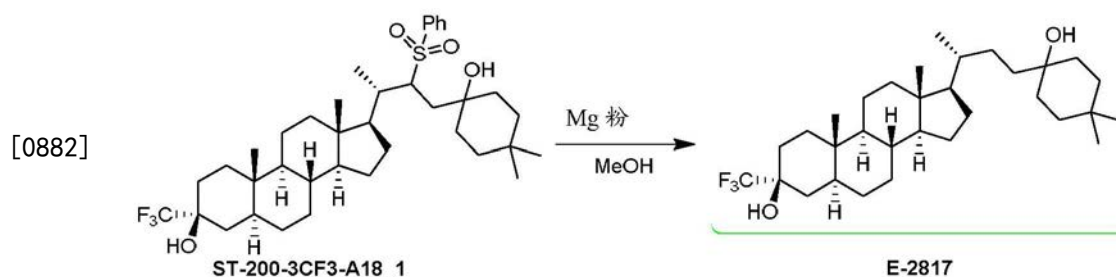
[0877] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.58 (s, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 6H)。

[0878] 合成ST-200-3CF3-A18_1



[0880] 首先, 将n-BuLi (0.5mL, 2.5M在己烷中, 1.25mmol) 添加至THF (0.5mL)。在-70℃添加ST-200-CF3_6C (250mg, 0.4746mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。将混合物在-70℃搅拌1h。在-70℃添加ST-200-43-4_2 (133mg, 0.9492mmol)。将混合物在-70℃再搅拌1h。将混合物温热至25℃且搅拌16小时。反应混合物通过添加 NH_4Cl (50mL, 饱和水溶液) 淬灭且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且浓缩以得到ST-200-3CF3-A18_1 (390mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[0881] 合成E-2817



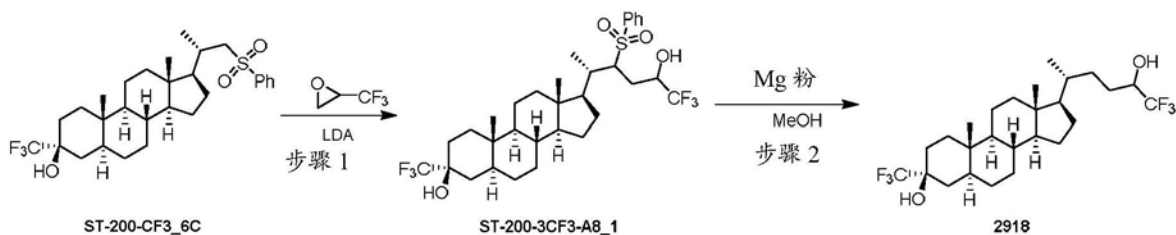
[0883] 将ST-200-3CF3-A18_1 (390mg, 0.5847mmol) 在MeOH (25mL) 中的溶液在60℃加热。在60℃分四份添加Mg粉 (500mg, 20.8mmol)。将混合物在60℃搅拌1h。将混合物用HCl (50mL, 2M) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 50mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化 (0-10% EtOAc在PE中) 以得到135mg固体。不纯的产物通过快速柱纯化 (0-20% EtOAc在PE中) 以得到E-2817 (101mg, 75%), 其为固体。

[0884] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.08-2.03 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.45-1.27 (m, 7H), 1.27-1.19 (m, 9H), 1.19-1.00 (m, 6H), 0.93-0.84 (m, 9H), 0.75-0.64 (s, 4H)。

[0885] LCMS Rt=1.463分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{F}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值509, 实测值509。

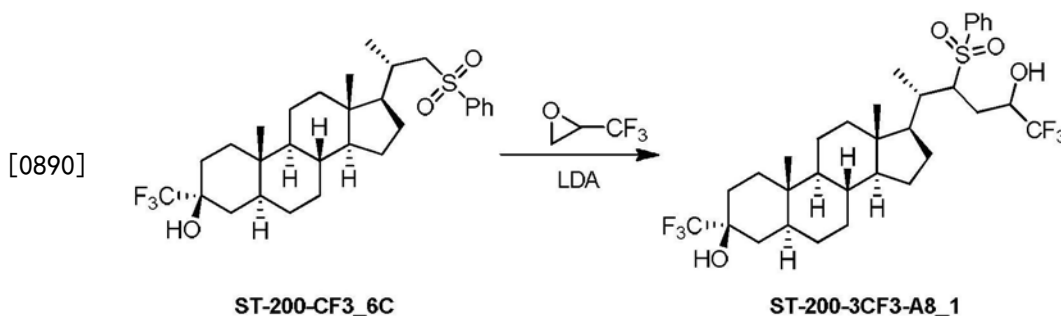
[0886] 实施例29: 合成2918

[0887]



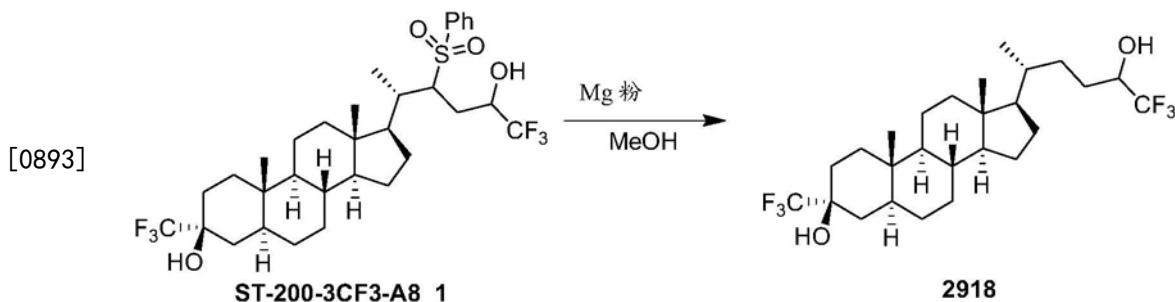
[0888] ST-200-CF3_6C的合成可参见实施例5。

[0889] 合成ST-200-3CF3-A8_1



[0891] 在 -78°C 在 N_2 下将ST-200-CF3_6C (250mg, 0.475mmol) 在THF (2.5mL) 中的悬浮液滴加至n-BuLi (568 μL , 2.5M在己烷中, 1.42mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中。将混合物在 -78°C 搅拌30分钟。在 -78°C 滴加2-(三氟甲基)氧杂环丙烷 (79.7mg, 0.712mmol) 的溶液。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至 25°C 。将反应混合物在 25°C 搅拌16小时。反应混合物通过饱和 NH_4Cl 水溶液 (30mL) 淬灭且用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-3CF3-A8_1 (340mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[0892] 合成2918



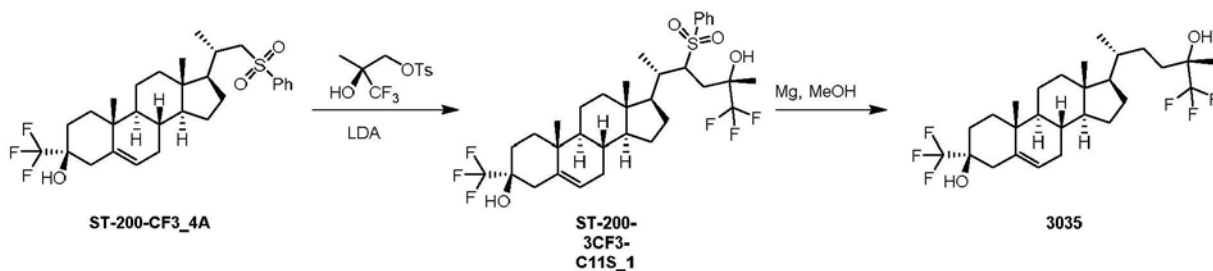
[0894] 将ST-200-3CF3-A8_1 (340mg, 0.5322mmol) 在MeOH (25mL) 中的溶液在 60°C 加热。在 60°C 分四份添加Mg粉 (508mg, 21.2mmol)。将混合物在 60°C 搅拌1h。将混合物用HCl (50mL, 1N) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化 (0-10% EtOAc在PE中) 以得到63mg固体, 将其从DCM和己烷研磨以得到2918 (5mg, 2%)。

[0895] ^1H NMR (CDC13, 400MHz) δ 3.90-3.80 (m, 1H), 2.20-1.70 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 7H), 1.50-1.25 (m, 5H), 1.25-1.10 (m, 5H), 1.10-0.80 (m, 12H), 0.70-0.65 (m, 4H)。

[0896] LCMS Rt=1.219分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%。

[0897] 实施例30: 合成3035

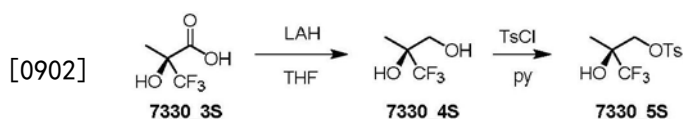
[0898]



[0899] 中间体ST-200-CF3_4A的实验步骤可参见实施例3。

[0900] 甲苯磺酸酯的合成:

[0901] 甲苯磺酸酯的合成:



[0903] 在0℃向LiAlH₄ (45.3g, 1.26mol) 在THF (1L) 中的悬浮液滴加7330_3S (100g, 632mmol) 在THF (500mL) 中的溶液且内部温度升高至约50℃。添加后, 将混合物在70℃搅拌16小时。将混合物用HCl (1L, 3M aq.) 淬灭至pH=2且用MTBE (3x 500mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤且减压浓缩 (<40℃) 以得到7330_4S (92g, 粗物质), 其为油状物。

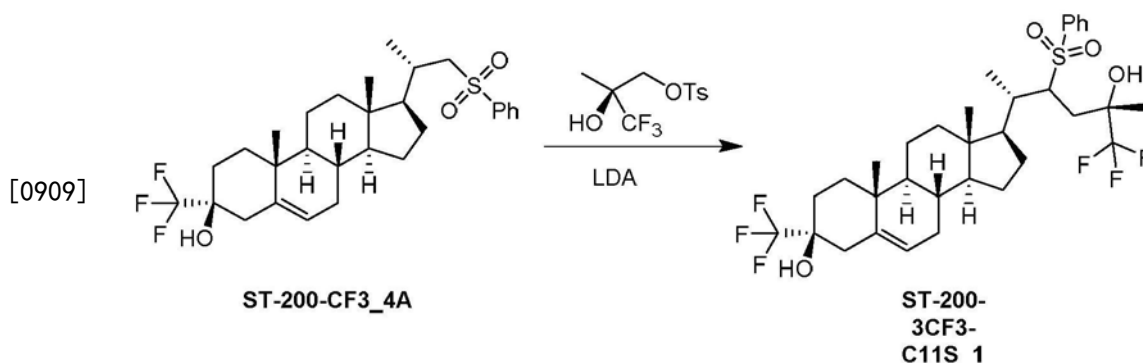
[0904] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.96-3.92 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.38 (s, 3H)。

[0905] 在5分钟内在0℃向7330_4S (50g, 346mmol) 在吡啶 (300mL) 中的溶液中分批添加4-甲基苯-1-磺酰氯 (98.9g, 519mmol)。反应溶液在20℃搅拌16小时。反应混合物在0℃用2N HCl (400mL) 淬灭至pH=1-2。内部温度保持低于30℃且将混合物用MTBE (3x 200mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过柱纯化 (0~10% EtOAc在PE中) 以得到7330_5S (93g, 90%, 99.42% ee), 其为油状物。

[0906] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.79 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H),

[0907] LCMS Rt=1.103分钟, 以2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, 未检测MS。

[0908] 合成ST-200-3CF3-C11S_1

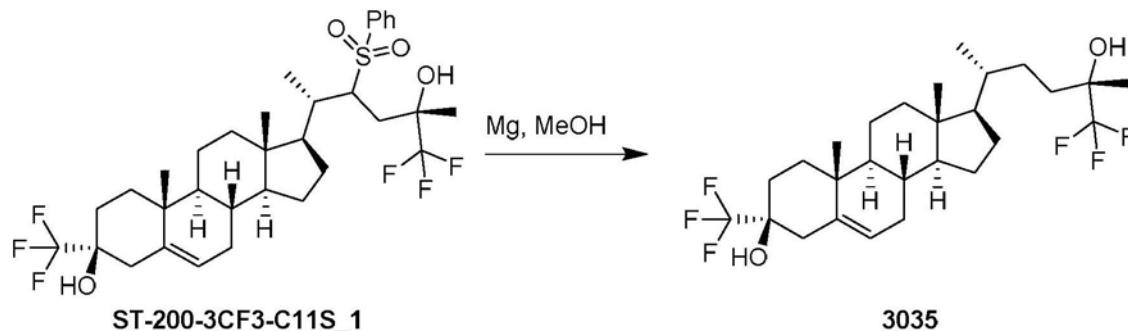


[0910] 在-70℃在N₂下将ST-200-CF3_4A (250mg, 0.48mmol) 在THF (4mL) 中的悬浮液滴加至n-BuLi (0.48mL, 2.5M在己烷中, 1.19mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中。在-70℃搅拌30分钟后, 在-70℃滴加二异丙基胺 (120mg, 1.19mmol), 然后在-70℃滴加4-甲基苯磺酸 (S)-3,3,

3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基酯 (212mg, 0.71mmol)。将混合物再搅拌30分钟,然后逐渐温热至25℃。将反应混合物在25℃搅拌24小时。反应混合物通过饱和NH₄Cl水溶液 (5mL) 淬灭,用EtOAc (3x 10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到ST-200-3CF3-C11S_1 (480mg,粗物质) 其直接使用。

[0911] 合成3035

[0912]



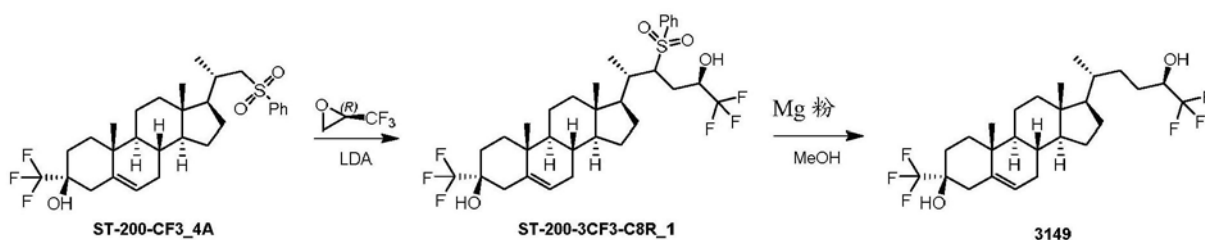
[0913] 在N₂下在60℃将Mg粉 (705mg, 29.4mmol) 和NiCl₂ (1mg, 0.007mmol) 在搅拌下添加至ST-200-3CF3-C11S_1 (480mg, 0.74mmol) 在50mL无水MeOH中的溶液中。反应混合物通过2M HCl (10mL) 淬灭直到固体溶解。将混合物用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃ (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0~20% EtOAc在PE中) 以得到粗产物,其进一步通过在85℃从MeCN (10mL) 重结晶而纯化以得到3035 (53mg, 21%), 其为固体。

[0914] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.41-5.34 (m, 1H), 2.53-2.46 (s, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.91-1.58 (m, 7H), 1.54-1.35 (m, 7H), 1.33-1.30 (s, 3H), 1.29-1.08 (m, 5H), 1.07-1.05 (s, 3H), 1.05-0.91 (m, 5), 0.73-0.63 (s, 3)。

[0915] LCMS R_t=1.213分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度99%。

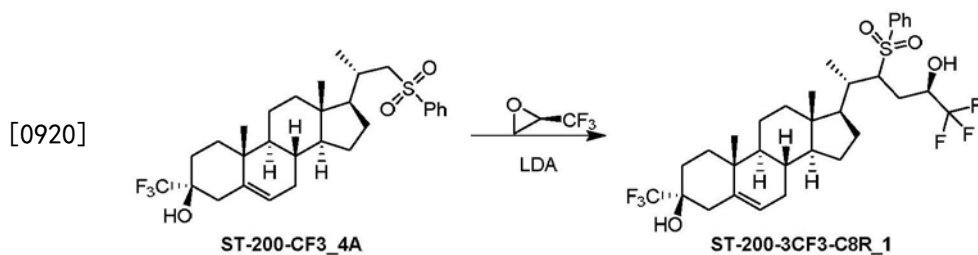
[0916] 实施例31:合成3149

[0917]



[0918] 中间体ST-200-CF3_4A的实验步骤可参见实施例3。

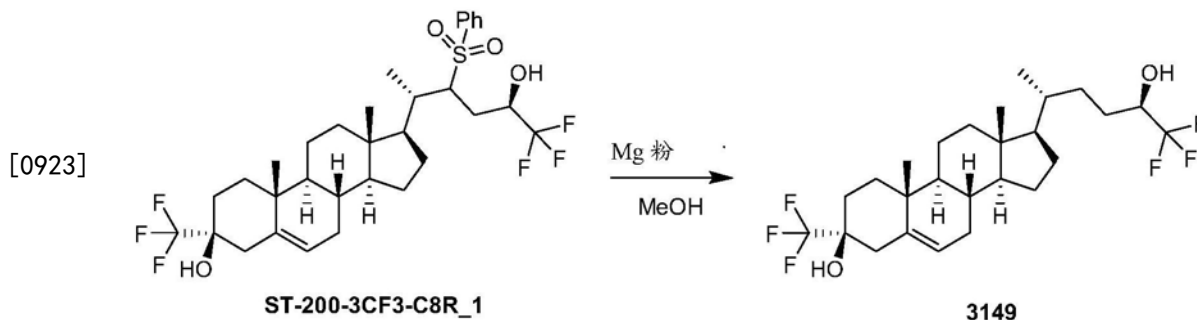
[0919] 合成ST-200-3CF3_C8R_1



[0921] 在-65℃在N₂下将ST-200-CF3_4A (250mg, 0.476mmol) 在THF (2.5mL) 中的悬浮液滴

加至n-BuLi (0.568mL, 2.5M在己烷中, 1.42mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中。添加二异丙胺 (143mg, 1.42mmol) 且在-65℃搅拌30分钟后, 在-65℃滴加(R)-2-(三氟甲基)氧杂环丙烷 (63.9mg, 0.571mmol) 的溶液。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至25℃。将反应混合物在25℃搅拌16小时。反应混合物通过饱和NH₄Cl水溶液 (30mL) 淬灭且用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-3CF3-C8R_1 (250mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[0922] 合成3149



[0924] 在N₂下在50℃将Mg粉 (379mg, 15.6mmol) 添加至ST-200-3CF3-C8R_1 (250mg, 0.392mmol) 和氯化镍(II) (12.7mg, 0.098mmol) 在无水甲醇 (50mL) 中的溶液中。在添加Mg时, 将混合物搅拌以引发连续氢生成。然后, 将反应混合物在60℃搅拌1小时。反应混合物通过在10℃滴加的2M HCl (100mL) 淬灭直到固体溶解。用EtOAc (2x 150mL) 萃取后, 合并的有机层用饱和NaHCO₃aq. (300mL)、盐水 (300mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到固体, 其通过硅胶色谱法纯化 (PE/THF=4/1) 以得到粗产物, 将其从MeCN (10mL) 重结晶以得到不纯的产物 (30mg, 15%)。不纯的产物 (30mg, 0.068mmol) 通过SFC纯化 (柱: AD 250mm*30mm, 10um), 梯度: 20-20%B (A=0.1%NH₃/H₂O, B=EtOH), 流速: 60mL/min) 以得到3149 (12mg, 40%), 其为固体。

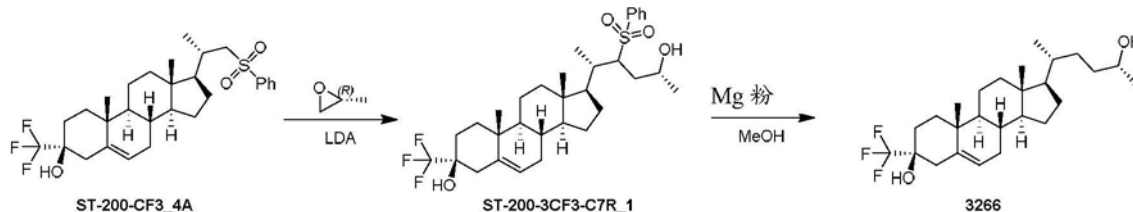
[0925] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 11H), 1.69-1.50 (m, 10H), 1.49-0.90 (m, 10H), 0.69 (s, 3H)。

[0926] HPLC Rt=6.25分钟, 以1.2分钟色谱法, 30-90AB, 纯度98%。

[0927] HRMS ESI C₂₆H₃₉F₆O₂ [M+H]⁺的计算值497.2849, 实测值497.2842。

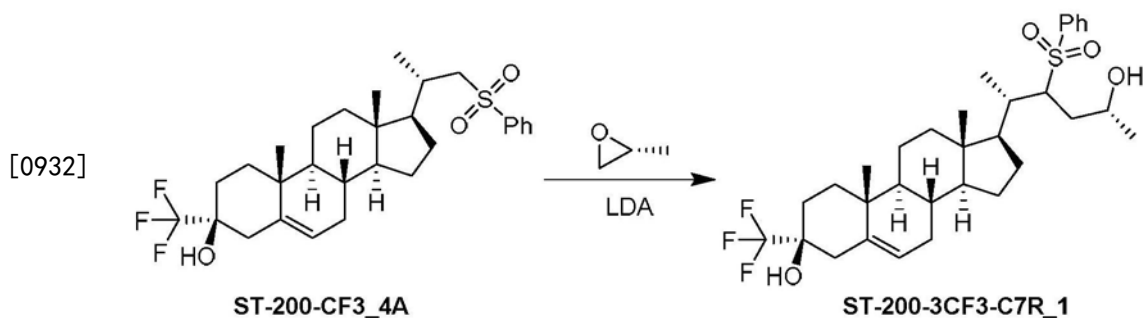
[0928] 实施例32: 合成3266

[0929]



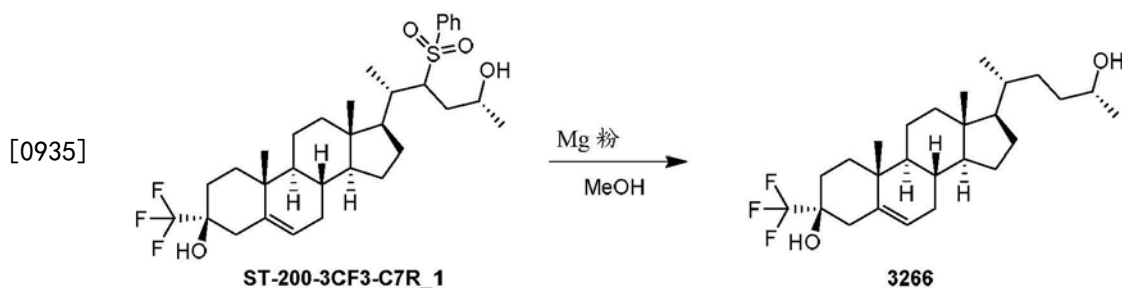
[0930] 中间体ST-200-CF3_4A的实验步骤可参见实施例3。

[0931] 合成ST-200-3CF3-C7R_1



[0933] 在 -65°C 在 N_2 下将ST-200-CF3_4A (250mg, 0.476mmol) 在THF (4mL) 中的悬浮液滴加至n-BuLi (568mL, 2.5M在己烷中, 1.42mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中。在 -65°C 搅拌30分钟后, 在 -65°C 添加二异丙基胺 (143mg, 1.42mmol)。然后, 在 -65°C 滴加(R)-2-甲基氧杂环丙烷 (82.4mg, 1.42mmol)。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至 25°C 。将反应混合物在 25°C 搅拌16小时。该反应用饱和 NH_4Cl aq. (50mL) 淬灭, 用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩以得到粗产物, 其为固体, 将其直接用于下一步。

[0934] 合成3266



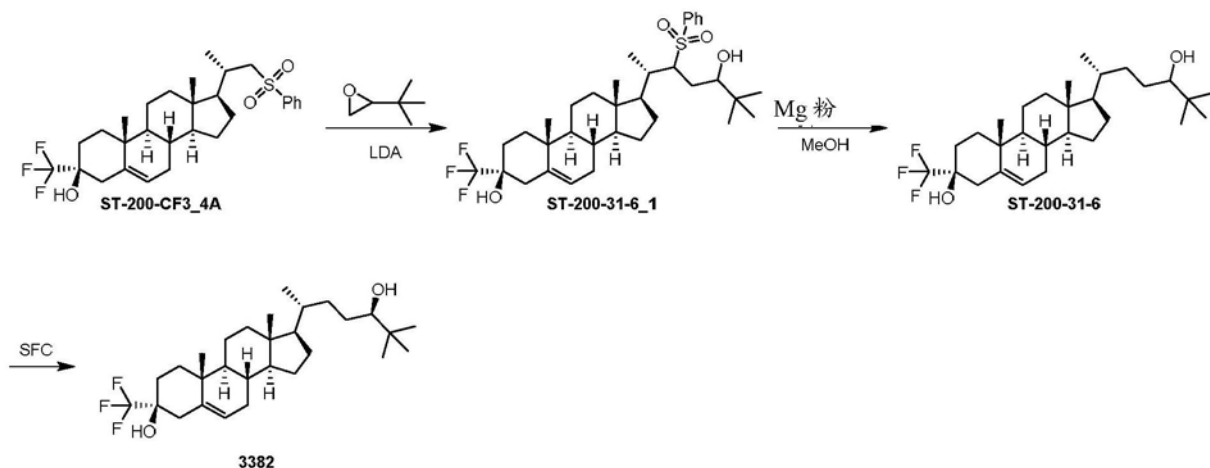
[0936] 在 N_2 下在 50°C 在搅拌下将Mg粉 (410mg, 17.1mmol) 分四份添加至ST-200-3CF3_C7R_1 (250mg, 0.428mmol) 和 NiCl_2 (5.52mg, 0.043mmol) 在无水甲醇 (20mL) 中的溶液中。在 60°C 搅拌1小时后, 将混合物用HCl (50mL, 1N) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (3x 30mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0-15% EtOAc在PE中) 以得到不纯的产物 (100mg, 0.225mmol, 不纯的, 包含13% 22, 23烯炔)。在 N_2 下将Lindlar催化剂 (200mg, 0.225mmol) 添加至不纯的产物在THF (20mL) 中的溶液中。将混合物真空脱气且用 H_2 吹洗几次。在 25°C 将混合物搅拌2小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤且用THF (3x 10mL) 洗涤。将滤液浓缩以得到不纯的产物, 将其在 68°C 从正己烷 (10mL) 研磨2小时以得到不纯的产物, 其为固体。不纯的产物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=0至5/1) 以得到3266 (48mg, 不纯的), 其为固体, 其通过SFC纯化 (柱: AD (150x4.6mm, 3 μm), 梯度: 5%-40%B (A: CO_2 B: 乙醇) 流速: 2.5mL/min) 以得到3266 (10mg), 其为固体。

[0937] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.40-5.33. (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.08-1.65 (m, 7H), 1.58-1.32 (m, 7H), 1.32-1.23 (m, 4H), 1.23-0.75 (m, 16H), 0.68 (s, 3H)。

[0938] LCMS Rt=1.149分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$ 的计算值425, 实测值425。

[0939] 实施例33: 合成3382

[0940]

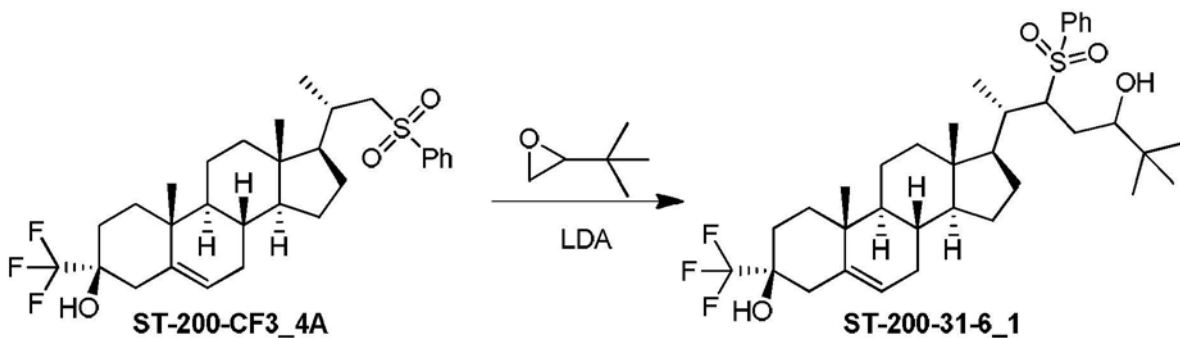


[0941] 立体化学基于用手性环氧化物的合成指定,其合成参见实施例35。

[0942] 中间体ST-200-CF₃_4A的实验步骤可参见实施例3。

[0943] 合成ST-200-31-6_1

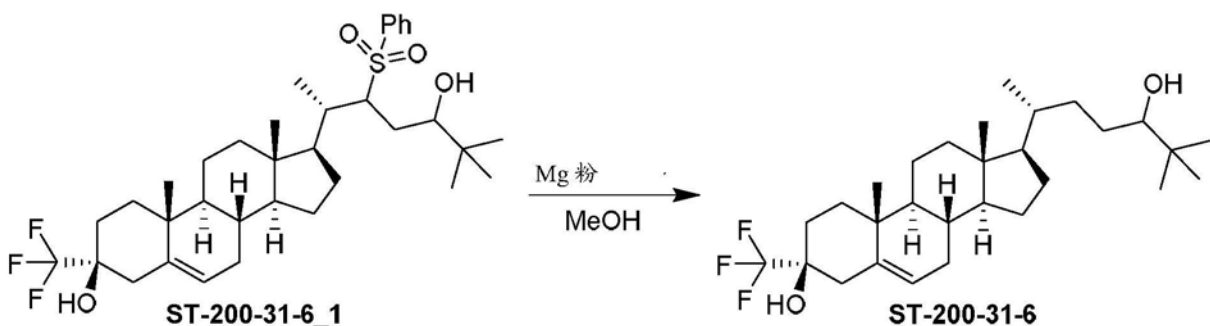
[0944]



[0945] 在-70℃在N₂下将ST-200-CF₃-4A (500mg, 0.95mmol) 在THF (4mL) 中的悬浮液滴加至n-BuLi (0.95mL, 2.5M在己烷中, 2.38mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中。在-70℃搅拌30分钟后,在-70℃滴加二异丙基胺 (240mg, 2.38mmol) 的溶液,然后在-70℃滴加2-(叔丁基)氧杂环丙烷 (142mg, 1.42mmol) 的溶液。将混合物在-70℃再搅拌30分钟,然后逐渐温热至25℃。在25℃搅拌24小时后,反应混合物通过饱和NH₄Cl水溶液 (5mL) 淬灭,用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (40mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到ST-200-31-6_1 (650mg, 粗物质),其直接使用。

[0946] 合成ST-200-31-6

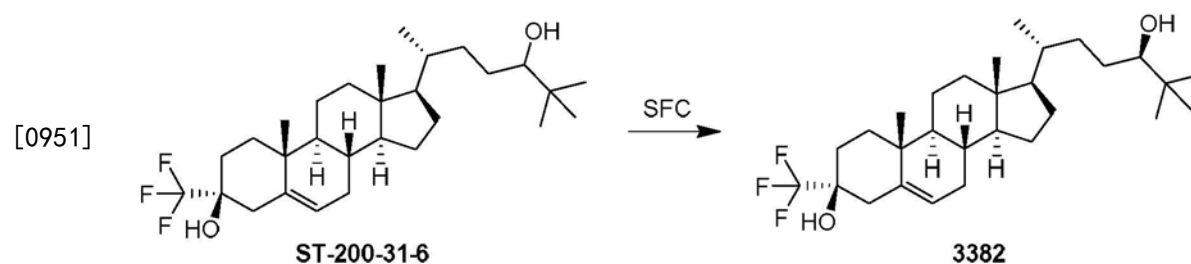
[0947]



[0948] 在N₂下在60℃将Mg粉(998mg, 41.6mmol)和NiCl₂(5mg, 0.05mmol)在搅拌下添加至ST-200-31-6(650mg, 1.04mmol)在100mL无水MeOH中的溶液中。反应混合物通过2M HCl(50mL)淬灭直到固体溶解。将混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃(150mL)、盐水(150mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(0~15% EtOAc在PE中)以得到不纯的ST-200-31-6,其为固体。在N₂下将Lindlar催化剂(200mg)添加至ST-200-31-6在EtOAc(10mL)中的溶液中。将悬浮液真空脱气且用H₂吹洗三次。然后溶液在15psi氢气下在25℃氢化4h。将混合物通过硅藻土垫过滤且用EtOAc(3x 10mL)洗涤。将滤液浓缩且浓缩以得到ST-200-31-6(210mg, 43%),其为固体。

[0949] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.39-5.34(m, 1H), 3.18-3.06(m, 1H), 2.49(s, 2H), 2.17(s, 1H), 2.02-1.58(m, 7H), 1.53-1.29(m, 9H), 1.22-0.97(m, 10H), 0.95-0.84(m, 13H), 0.72-0.65(m, 3H)。

[0950] 合成3382



[0952] 将ST-200-31-6(210mg, 0.43mmol)通过SFC纯化(柱:AD(250mm*30mm, 10um)), 梯度:20-20%B(A=0.1%NH₃/H₂O, B=EtOH), 流速:50mL/min)以得到3382(90mg, 43%),其为固体。

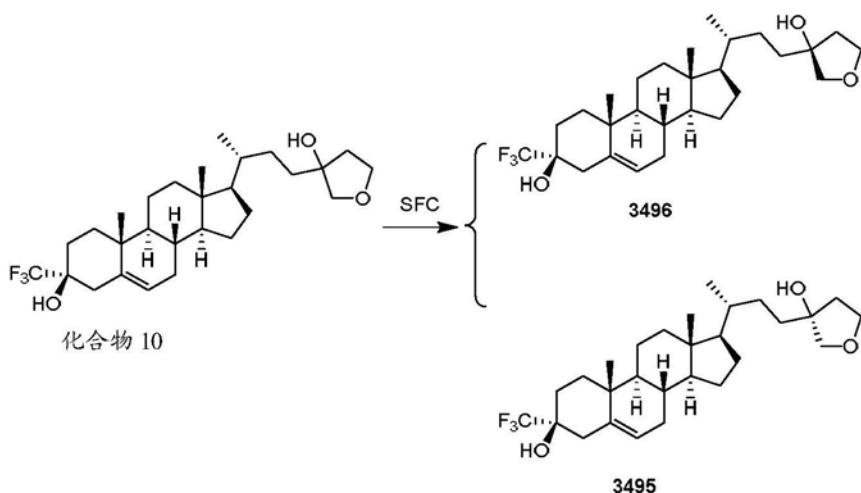
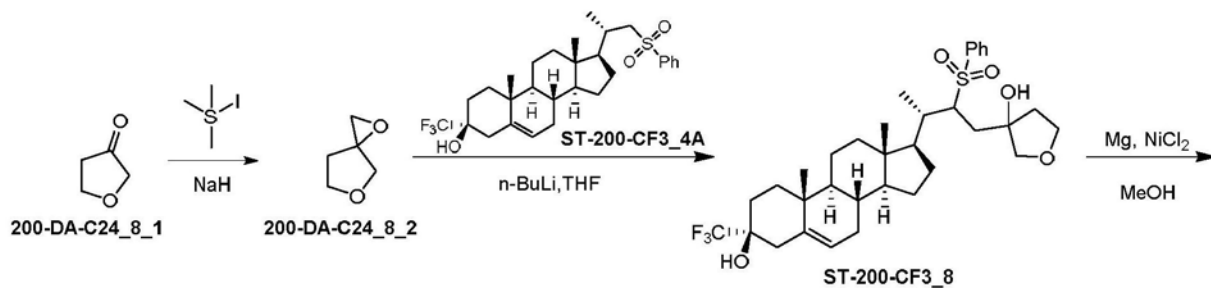
[0953] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.42-5.34(m, 1H), 3.19-3.12(m, 1H), 2.48(s, 2H), 2.09-1.67(m, 8H), 1.53-1.23(m, 12H), 1.22-0.98(m, 8H), 0.95-0.84(m, 12H), 0.69(s, 3H)。

[0954] LCMS Rt=1.440分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI C₂₉H₄₆F₃O[M+H-H₂O]⁺的计算值467,实测值467。

[0955] SFC_E1Rt=4.337分钟,以10分钟色谱法,AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML,纯度:100%。

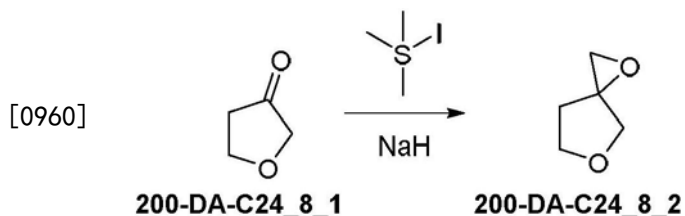
[0956] 实施例34:合成3495和3496

[0957]



[0958] 3496的立体化学通过X-射线数据测定。中间体ST-200-CF3_4A的实验步骤可参见实施例3。

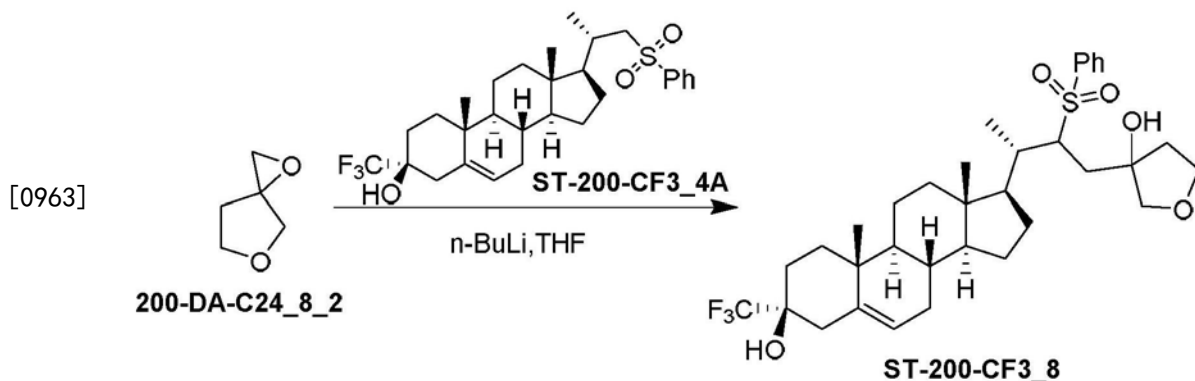
[0959] 合成200-DA-C24_8_2



[0960]

[0961] 在0℃在N₂下将氢化钠(5.98g, 60%在矿物油中, 150mmol)分批添加至三甲基碘化铊(30.6g, 150mmol)在THF(100mL)中的混合物中。将混合物在0℃搅拌30分钟。在0℃滴加二氢呋喃-3(2H)-酮(10g, 116mmol)在DMSO(100mL)中的溶液。将反应混合物在0℃搅拌2小时。将混合物分批倒入冰-水(500mL)中且用DCM(2x 500mL)萃取。合并的有机相用盐水(500mL)洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到200-DA-C24_8_2(4g, 粗物质, 34%), 其为在18℃油状物, 将其直接用于下一步。

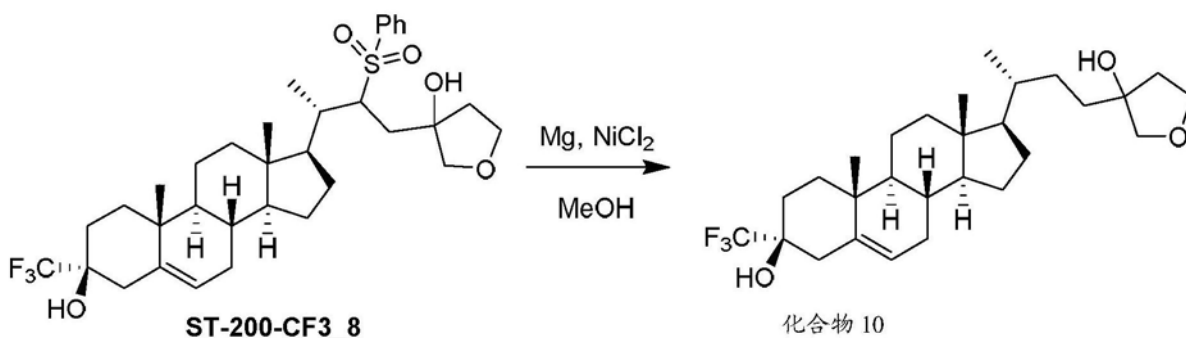
[0962] 合成ST-200-CF3_8



[0964] 在 -70°C 将丁基锂(2.71mL, 2.5M在正己烷中, 6.79mmol)添加至二异丙基胺(714mg, 7.33mmol)在THF(3mL)中的溶液中。将混合物温热至 0°C 且在 0°C 搅拌30分钟。将混合物冷却至 -70°C 且添加200-DA-C24_8_2(300mg, 2.99mmol)在THF(2mL)中的溶液。将混合物在 -70°C 搅拌1h。在 -70°C 添加ST-200-CF3_4A(1.42g, 2.71mmol)在THF(2mL)中的溶液。将混合物温热至 25°C 且在该温度搅拌16小时。将混合物用Sat NH_4Cl (10mL)淬灭。将混合物用EtOAc(2x 10mL)萃取。有机相用盐水(2x 10mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物通过快速柱纯化(0~50%EtOAc在PE中)以得到ST-200-CF3_8(280mg, 17%), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[0965] 合成化合物10

[0966]

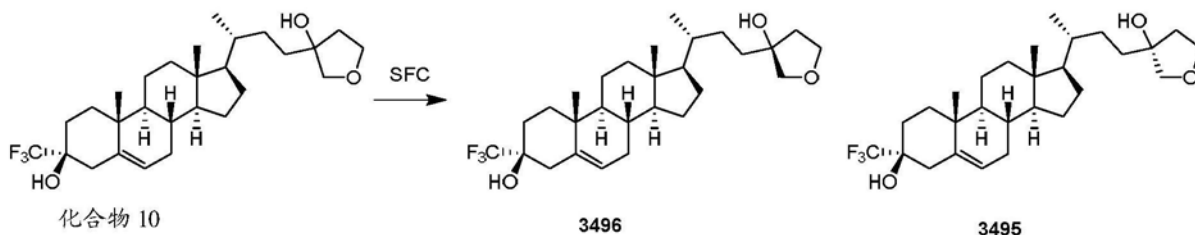


[0967] 在 N_2 下在 60°C 将氯化镍(II)(580 μg , 4.48 μmol)和Mg粉(435mg, 17.9mmol)分四份添加至ST-200-CF3_8(280mg, 0.448mmol)在50mL无水甲醇中的溶液中。反应混合物通过滴加的1M HCl (150mL)淬灭直到固体溶解。用EtOAc(3x 50mL)萃取后, 有机层用饱和 NaHCO_3 (50mL)、盐水(50mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(0~20%EtOAc在PE中)以得到化合物10(210mg, 97%), 其为固体。

[0968] ^1H NMR CDCl_3 400MHz δ 5.39-5.35 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.60-1.39 (m, 7H), 1.39-1.12 (m, 6H), 1.12-0.91 (m, 9H), 0.69 (s, 3H)。

[0969] 合成3495和3496

[0970]



[0971] 10 (280mg, 0.577mmol) 通过SFC纯化(柱:AS (250mm*30mm, 5um), 梯度:20-20%B (A=0.1%NH₃/H₂O, B=EtOH), 流速:60mL/min) 以得到固体3495 (20mg, 7%) 和固体3496 (32mg, 11%)。

[0972] 3495

[0973] ¹H NMR CDCl₃ 400MHz δ5.39-5.35 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.05-1.72 (m, 9H), 1.55-1.40 (m, 7H), 1.72-1.40 (m, 7H), 1.40-0.90 (m, 9H), 0.69 (s, 3H)。

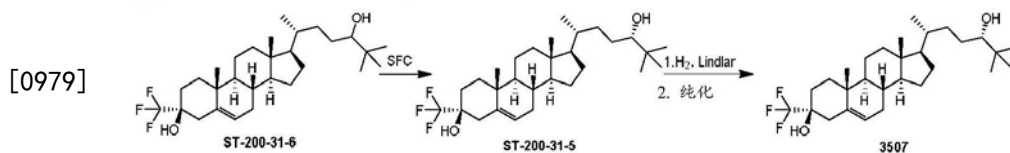
[0974] LCMS Rt=1.081分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_2MIN_E.M, 纯度100%, MS ESI C₂₈H₄₂F₃O₂[M+H-H₂O]⁺的计算值467, 实测值467。

[0975] 3496

[0976] ¹H NMR CDCl₃ 400MHz δ5.39-5.35 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.05-1.72 (m, 10H), 1.68-1.1.60 (m, 2H), 1.52-1.25 (m, 8H), 1.25-0.92 (m, 13H), 0.69 (s, 3H)。

[0977] LCMS Rt=1.095分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_2MIN_E.M, 纯度100%, MS ESI C₂₈H₄₂F₃O₂[M+H-H₂O]⁺的计算值467, 实测值467。

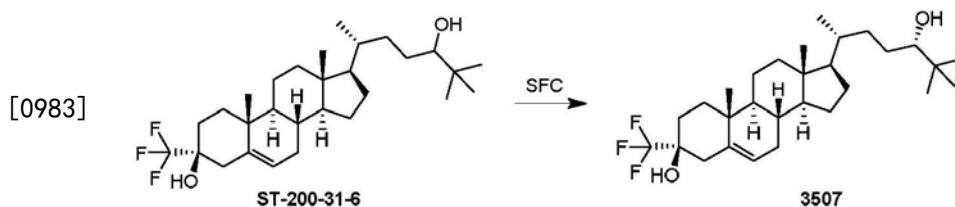
[0978] 实施例35: 合成3507



[0980] 立体化学基于用手性环氧化物的合成指定。

[0981] 中间体ST-200-31-6的实验步骤可参见实施例33。

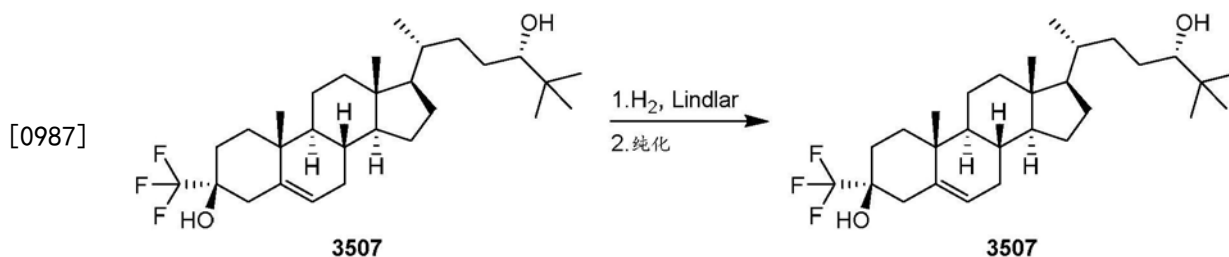
[0982] 合成ST-200-31-5



[0984] ST-200-31-6 (210mg, 0.43mmol) 通过SFC纯化(柱:AD (250mm*30mm, 10um)), 梯度:20-20%B (A=0.1%NH₃/H₂O, B=EtOH), 流速:50mL/min以得到不纯的3507 (100mg, 45%), 其为固体。

[0985] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.42-5.33 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.89-1.57 (m, 6H), 1.53-1.23 (m, 8H), 1.21-0.97 (m, 10H), 0.96-0.83 (m, 12H), 0.68 (s, 3H)。

[0986] 合成3507



[0988] 在N₂下将Lindlar催化剂(100mg)添加至不纯的样品(100mg, 0.21mmol, 包含22, 23-烯炔)在EtOAc (5mL) 中的溶液中。将悬浮液真空脱气且用H₂吹洗三次。然后溶液在15psi氢气下在25℃氢化4h。将混合物通过硅藻土垫过滤且用EtOAc (3x 10mL) 洗涤。将滤液浓缩以得到固体。¹H NMR显示仍然存在包含的12.5% 22, 23-烯炔。将不纯的3507溶于THF/MeOH (3/3mL) 且在N₂下用Lindlar (100mg) 处理。将悬浮液真空脱气且用H₂吹洗三次。然后溶液在15psi氢气下在25℃氢化4h。将混合物通过硅藻土垫过滤且用THF (3x 10mL) 洗涤。将滤液浓缩且从PE (5mL) 研磨以得到3507, 其为固体, 将其在正己烷 (5mL) 中在25℃研磨以得到3507 (40mg, 40%), 其为固体。

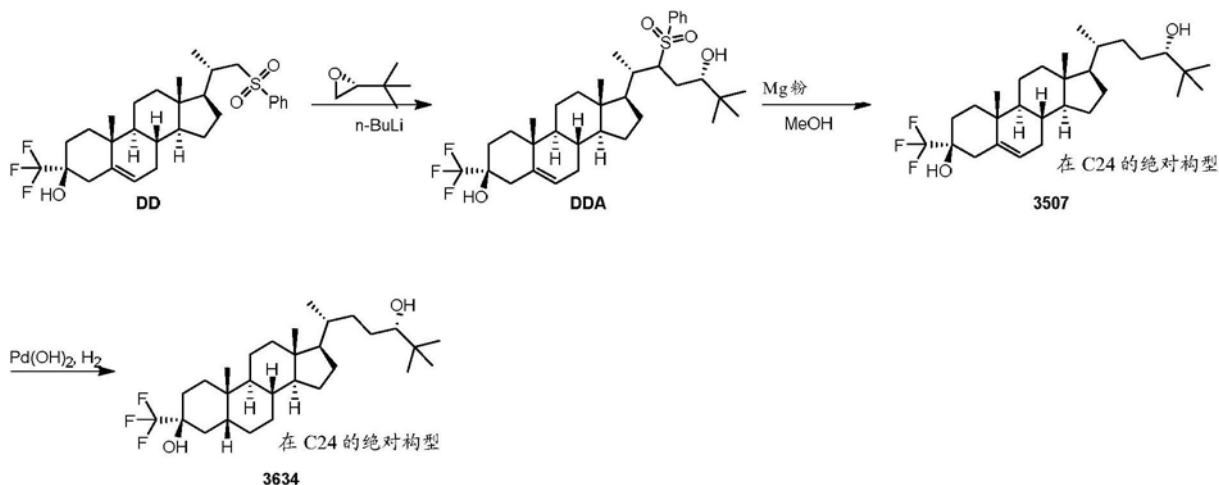
[0989] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.42-5.34 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.89-1.57 (m, 6H), 1.54-1.34 (m, 6H), 1.32-1.08 (m, 5H), 1.07-0.97 (m, 7H), 0.94 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.68 (s, 3H)。

[0990] LCMS Rt=1.298分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度100%, MS ESI C₂₉H₄₆F₃O [M+H-H₂O]⁺的计算值467, 实测值467。

[0991] SFC_E1Rt=3.887分钟, 以10分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100% de。

[0992] 证实3507和3634的立体化学的合成

[0993]



[0994] 向THF溶液 (0.5mL) 添加n-BuLi (0.8mL, 2.5M在己烷中, 2mmol), 在-70℃添加DD (420mg, 0.8mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。在-70℃搅拌1h后, 在-70℃添加(R)-2-(叔丁基)氧杂环丙烷 (120mg, 1.2mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液。将混合物在-70℃再搅拌1h且温热至25℃且搅拌16小时。反应混合物用饱和NH₄Cl (10mL) 淬灭且用EtOAc (2x 5mL) 萃取。分离有机层, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。残余物 (400mg) 直接用于下一步。

[0995] 在25℃向DDA (400mg, 粗物质) 在MeOH (30mL) 中的混合物中添加NiCl₂ (8.29mg,

0.64mmol)。然后将混合物温热至60℃,分三批添加Mg粉(671mg,25.5mmol)。该反应用HCl(1M,10mL)淬灭,将混合物用EtOAc(2x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过flash-combi纯化(0~30%EtOAc在PE中)以得到3507(110mg,不纯的),其为固体,其进一步通过SFC纯化(柱:AD(250mm*30mm,10um),梯度:30-30%B(A=0.1%NH₃/H₂O IPA,B=EtOH),流速:50mL/min)以得到3507(100mg),其为固体。

[0996] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.40-5.34(m,1H),3.14-3.02(m,1H),2.48(s,2H),2.10-1.91(m,3H),1.90-1.69(m,4H),1.69-1.51(m,6H),1.51-1.27(m,7H),1.22-0.98(m,8H),0.98-0.92(m,3H),0.89(s,9H),0.68(s,3H)。LCMS Rt=1.322分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI C₂₉H₄₆F₃O[M+H-H₂O]⁺的计算值467,实测值467。

[0997] SFC Rt=3.804分钟,以10分钟色谱法,AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML,100%de。

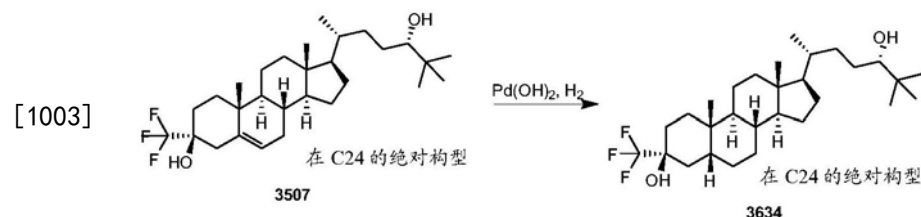
[0998] 向3507(70mg)在THF(10mL)中的溶液中添加Pd(OH)₂/C(20%,干燥,100mg)。将混合物在H₂(50psi)下在50℃搅拌18h。将混合物过滤且真空浓缩。残余物通过flash-combi纯化(0~15%EtOAc在PE中)以得到3634(13mg,19%),其为固体。

[0999] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.17-2.98(m,1H),2.14-1.78(m,4H),1.78-1.60(m,6H),1.57-1.34(m,7H),1.34-1.00(m,13H),0.98(s,3H),0.92(m,3H),0.89(s,9H),0.65(s,3H)。

[1000] LCMS Rt=1.349分钟,以2.0分钟色谱法,30-90_AB_E,纯度100%,无MS信号。

[1001] MS MS ESI C₂₉H₄₈F₃O[M+H-H₂O]⁺的计算值469,实测值469。

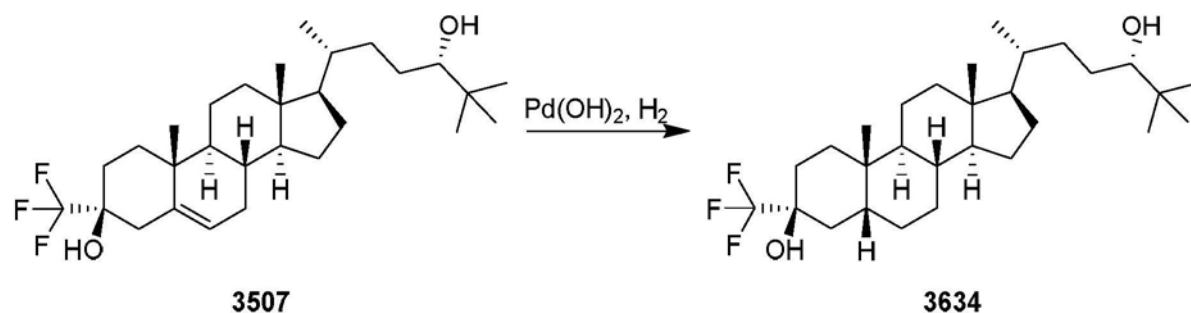
[1002] 实施例36:合成3634



[1004] 中间体3507的实验步骤可参见实施例3。

[1005] 合成3634

[1006]



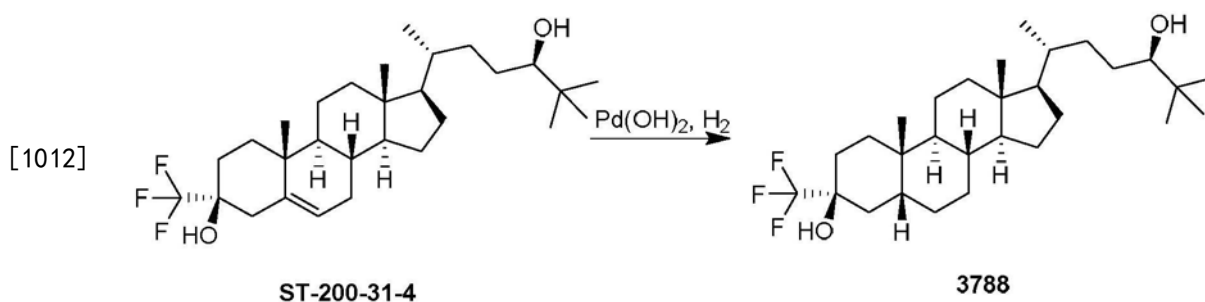
[1007] 向3507(70mg)在THF(10mL)中的溶液中添加Pd(OH)₂/C(20%,干燥,100mg)。将混合物在H₂(50psi)下在50℃搅拌18h。将混合物过滤且真空浓缩。残余物通过flash-combi纯化(0~15%EtOAc在PE中)以得到3634(13mg,19%),其为固体。

[1008] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.17-2.98(m,1H),2.14-1.78(m,4H),1.78-1.60(m,6H),1.57-1.34(m,7H),1.34-1.00(m,13H),0.98(s,3H),0.92(m,3H),0.89(s,9H),0.65(s,3H)。

[1009] LCMS Rt=1.349分钟,以2.0分钟色谱法,30-90_AB_E,纯度100%,无MS信号。

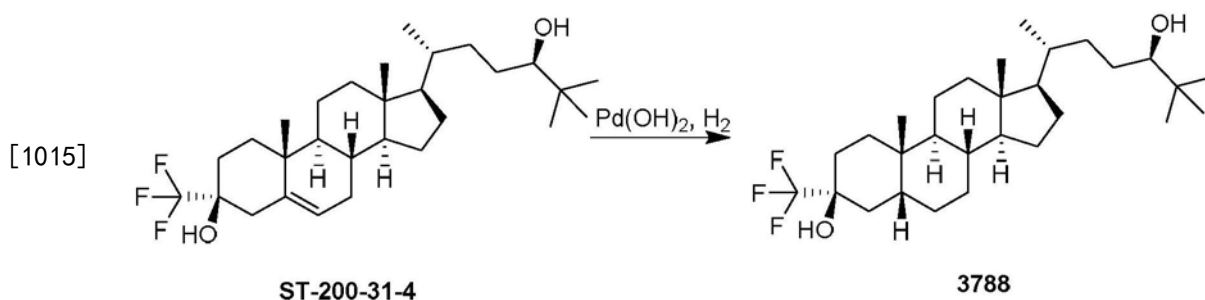
[1010] MS MS ESI $C_{29}H_{48}F_3O[M+H-H_2O]^+$ 的计算值469,实测值469.

[1011] 实施例37:合成3788



[1013] 中间体ST-200-31-4的实验步骤可参见实施例33。

[1014] 合成3788



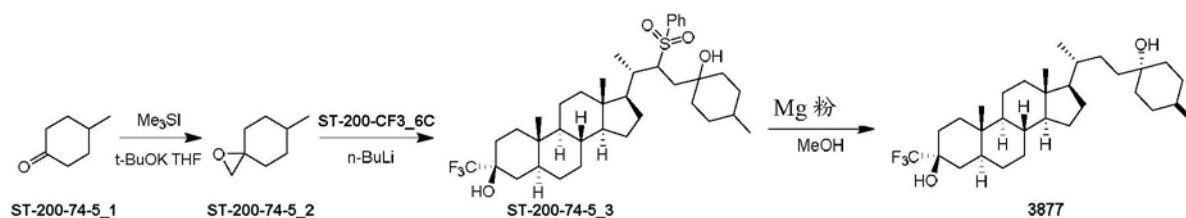
[1016] 将Pd(OH)₂/C(100mg)添加至ST-200-31-4(60mg,0.12mmol)在THF/MeOH(5mL/5mL)中的溶液中且将混合物脱气且用H₂反填充三次。然后,将反应在50℃在50psi H₂下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液浓缩以得到不纯的ST-200-31-3B,其为固体。向不纯的ST-200-31-4在THF/MeOH(3mL/3mL)中的溶液中添加Pd(OH)₂/C(50mg)且将混合物脱气且用H₂反填充3次。然后,将反应在50℃在50psi H₂下搅拌72h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液浓缩以得到40mg粗产物,将其在正己烷(2x 3mL)中研磨以得到3788(7mg,17%),其为固体。

[1017] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ3.19-3.08(m,1H),2.13-1.81(m,4H),1.77-1.58(m,4H),1.54-1.35(m,9H),1.34-1.01(m,13H),1.01-0.96(m,3H),0.94-0.86(m,12H),0.66(s,3H)。

[1018] LCMS Rt=1.313分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_2MIN_E,纯度98%,MS ESI $C_{29}H_{48}F_3O[M+H-H_2O]^+$ 的计算值469,实测值469。

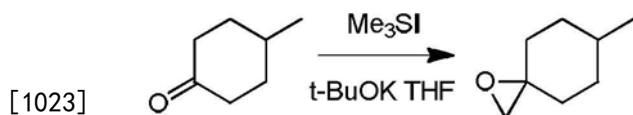
[1019] 实施例38:合成3877和3886

[1020]



[1021] 3877的立体化学示于以下;通过NMR指定。

[1022] 合成ST-200-74-5_1

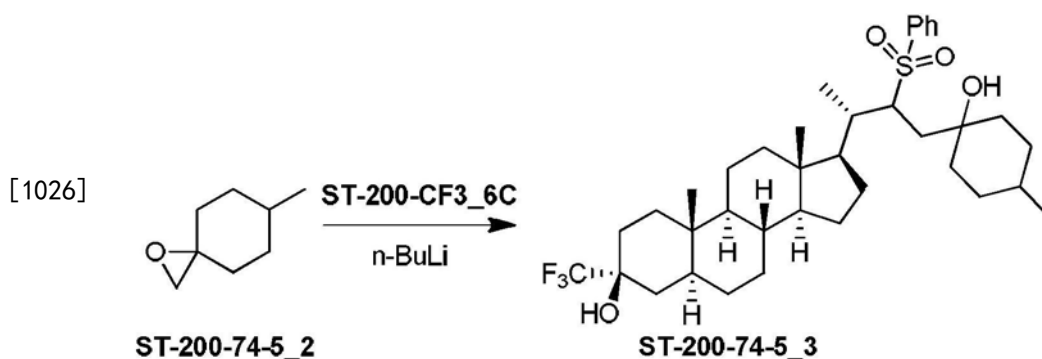


ST-200-74-5_1

ST-200-74-5_2

[1024] 在N₂下在35℃将Me₃SI (4.71g, 23.1mmol) 添加至t-BuOK (3.98g, 35.6mmol) 在THF (40mL) 中的悬浮液中。在35℃搅拌30mins后, 在35℃滴加ST-200-74-5_1 (2g, 17.8mmol) 的溶液。将混合物在35℃搅拌16hrs, 用sat. NH₄Cl (50mL) 淬灭且用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-74-5_2 (1.8g, 粗物质), 其为液体, 将其直接用于下一步。

[1025] 合成ST-200-74-5_3



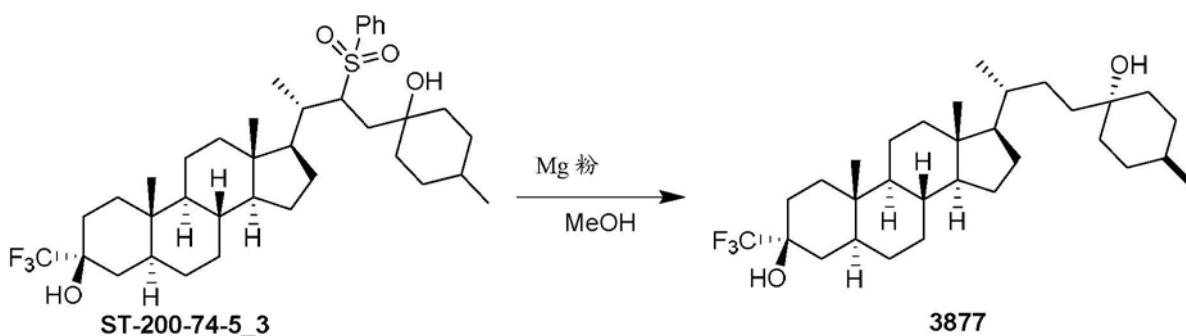
ST-200-74-5_2

ST-200-74-5_3

[1027] 将n-BuLi (0.948mL, 2.5M在己烷中, 2.37mmol) 添加至THF (5mL)。在-70℃添加ST-200-CF3_6C (500mg, 0.949mmol) 在THF (15mL) 中的溶液。在-70℃搅拌1h后, 在-70℃添加6-甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷 (358mg, 2.84mmol)。将混合物在-70℃再搅拌1小时, 然后温热至15℃且搅拌16小时。用NH₄Cl (50mL) 淬灭后, 将混合物用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 且通过combi-flash纯化 (0-20% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-74-5_3 (350mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[1028] 合成3877

[1029]



ST-200-74-5_3

3877

[1030] 将ST-200-74-5_3 (350mg, 0.536mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液在65℃加热。在65℃一次性添加Mg粉 (513mg, 21.4mmol)。将混合物在65℃回流1h。将混合物用HCl (40mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶色谱法纯化 (0-12% EtOAc在PE中) 以得到3877 (12mg, 4%), 其为固体。

[1031] 3877:

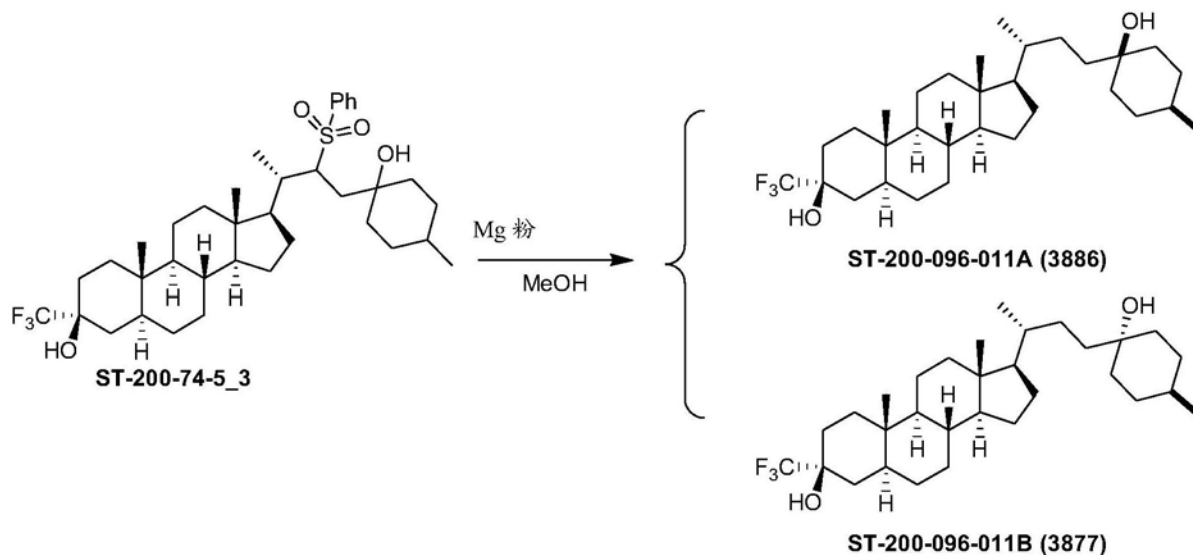
[1032] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.11-1.90 (m, 3H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 5H),

1.53-1.43 (m, 6H), 1.42-1.19 (m, 14H), 1.18-0.96 (m, 7H), 0.96-0.80 (m, 10H), 0.74-0.60 (m, 4H)。

[1033] LCMS Rt=1.728分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%。

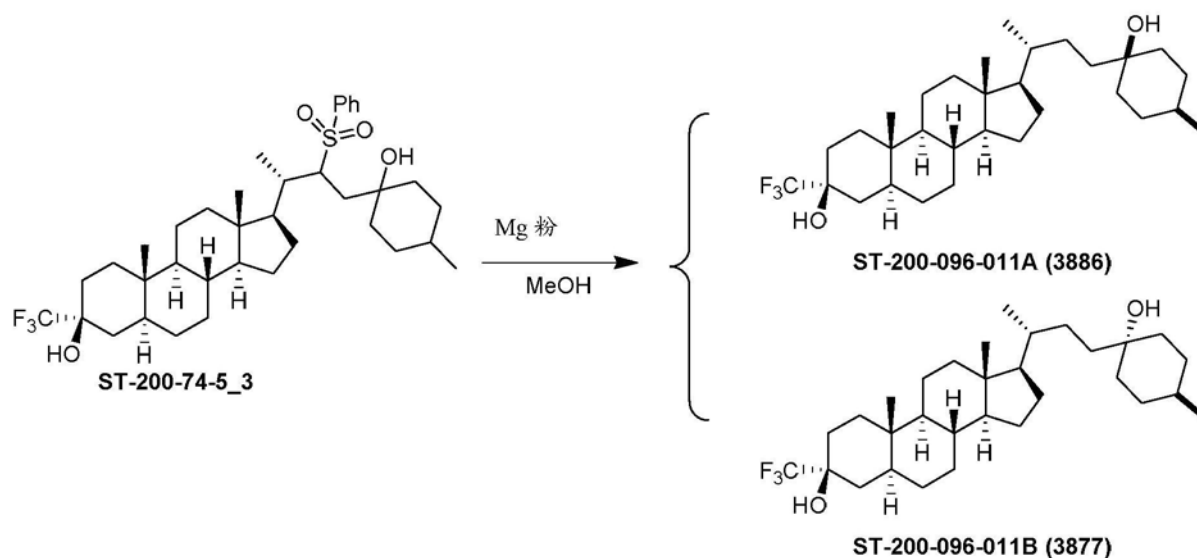
[1034] MS ESI扫描(2.939-3.092分钟,10次扫描)Frag=50.0V,80-100_1_4min.m,MS ESI $C_{31}H_{51}F_3O_2Na [M+Na]^+$ 的计算值535,实测值535。

[1035]



[1036] 合成ST-200-096-011A/B

[1037]



[1038] 在65℃向ST-200-74-5_3 (700mg, 1.07mmol) 在MeOH (40mL) 中的溶液中一次性添加NiCl₂ (27.6mg, 0.214mmol) 和Mg粉 (1.02g, 41.8mmol)。将混合物在65℃搅拌10分钟。一次性添加额外Mg粉 (513mg, 22.3mmol)。在65℃搅拌10分钟后,将混合物用HCl (200mL, 1N) 淬灭且用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过combi-flash纯化 (0-15% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-096-011A (63mg, 11%, 峰1) 和ST-200-096-011B (114mg, 20%, 峰2), 其为固体。

[1039] 3877

[1040] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.09–1.93 (m, 3H), 1.90–1.76 (m, 2H), 1.73–1.57 (m, 8H), 1.51–1.34 (m, 8H), 1.33–1.18 (m, 6H), 1.17–0.98 (m, 8H), 0.97–0.87 (m, 7H), 0.84 (s, 3H), 0.73–0.63 (m, 4H)。

[1041] LCMS Rt=1.391分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%。

[1042] MS ESI扫描(1.955–2.16分钟,8次扫描)Frag=50.0V,80-100_1_4min.m,MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}$ 的计算值 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 535,实测值535。

[1043] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.09–2.00 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 1H),

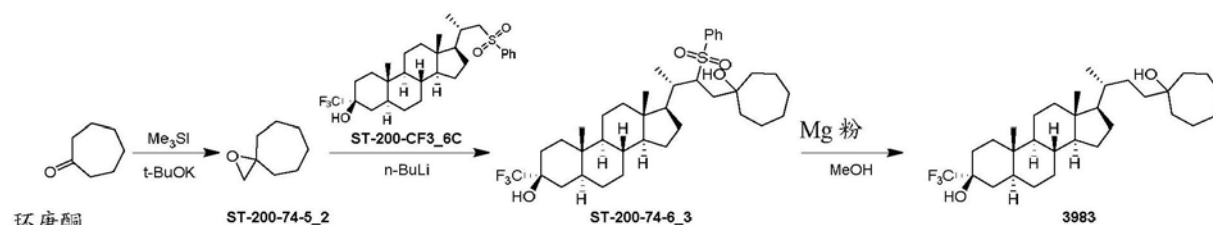
[1044] 1.87–1.76 (m, 2H), 1.71–1.61 (m, 3H), 1.55–0.42 (m, 10H), 1.41–1.19 (m, 13H), 1.14–0.96 (m, 6H), 0.95–0.86 (m, 7H), 0.84 (s, 3H), 0.72–0.62 (m, 4H)。

[1045] LCMS Rt=1.450分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%。

[1046] MS ESI扫描(1.938–2.617分钟,9次扫描)Frag=50.0V,80-100_1_4min.m,MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 的计算值535,实测值535。

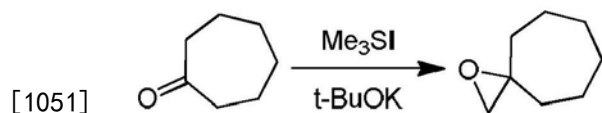
[1047] 实施例39:合成3983

[1048]



[1049] ST-200-CF3_6C的合成参见实施例5。

[1050] 合成ST-310-15-2_2

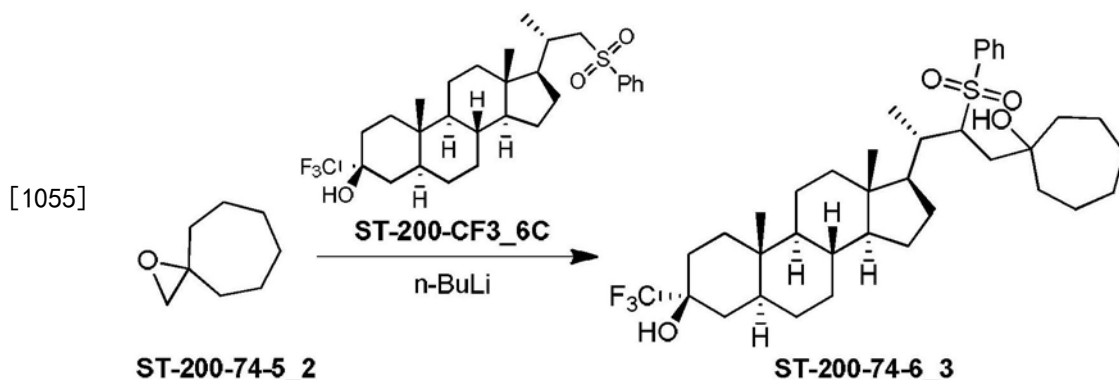


[1051]

[1052] 将 Me_3Si (13.6g, 66.7mmol) 和 t-BuOK (17.8mL, 5M在THF中, 89.0mmol) 在DMSO (100mL) 中的溶液搅拌且在 25°C 在 N_2 下加热30分钟。将环庚酮 (5g, 44.5mmol) 添加至反应混合物且在 25°C 搅拌3小时。反应用水 (300mL) 处理,用EtOAc (2x 100mL) 萃取。合并的有机相用水 (2x 300mL)、盐水 (2x 300mL) 洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到ST-200-74-5_2 (4g, 71%), 其为液体。

[1053] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.59 (s, 2H), 1.72–1.50 (m, 12H)。

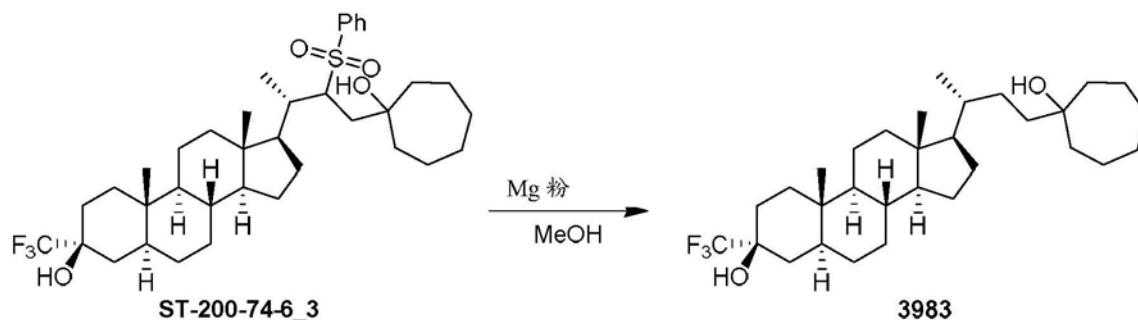
[1054] 合成ST-310-15-2_3



[1056] 在 -70°C 在 N_2 下将 $n\text{-BuLi}$ (0.568mL, 1.42mmol, 2.5M在己烷中)添加至ST-200-CF₃-6C (300mg, 0.569mmol)在THF (3mL)中的溶液中。冷却至 -70°C 后,添加1-氧杂螺[2.6]壬烷 (107mg, 0.853mmol)。将反应温热至 25°C 且在 25°C 搅拌12小时。该反应用 NH_4Cl (10mL, 饱和水溶液)、水 (50mL)淬灭且用EtOAc (3x 10mL)萃取。将合并的有机相浓缩以得到残余物,其通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=10/1~5/1)以得到化合物ST-200-74-6_3 (200mg, 不纯的),其为油状物。将粗混合物直接用于下一步。

[1057] 合成3983

[1058]



[1059] 将ST-200-74-6_3 (200mg, 306 μmol)在MeOH (50mL)中的溶液加热至 60°C 。在 60°C 分四份添加Mg粉 (371mg, 15.3mmol)。在 60°C 搅拌1h后,将混合物用HCl (50mL, 2M)淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (2x 50mL)萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩且通过快速柱纯化 (0-40%EtOAc在PE中)以得到3983 (15mg, 12%),其为固体。

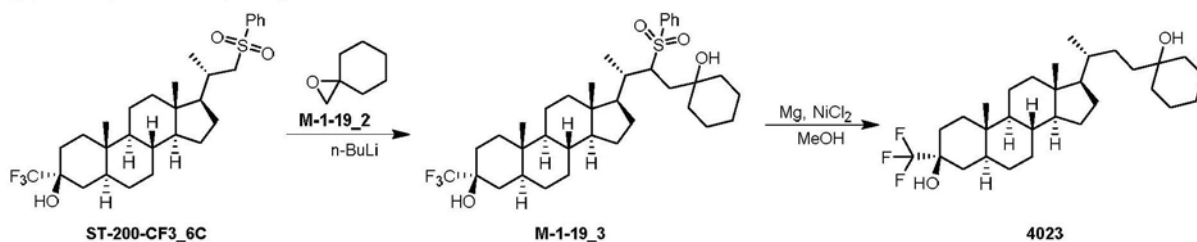
[1060] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.12-2.00 (s, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 10H), 1.57-1.52 (m, 6H), 1.41-1.17 (m, 13H), 1.16-0.95 (m, 7H), 0.94-0.82 (m, 6H), 0.72-0.63 (m, 4H)。

[1061] LCMS R_t =0.690分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%。

[1062] HRMS MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值495,实测值495。

[1063] 实施例40:合成4023

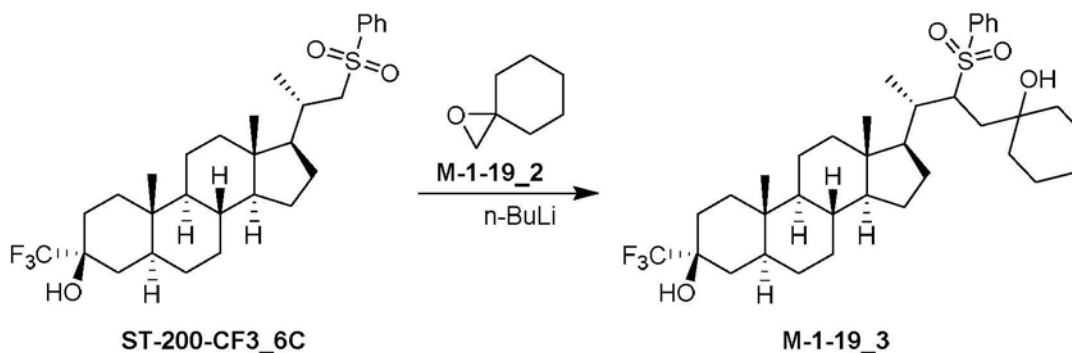
[1064]



[1065] ST-200-CF3_6C的合成可参见实施例5。

[1066] 合成M-1-19_3

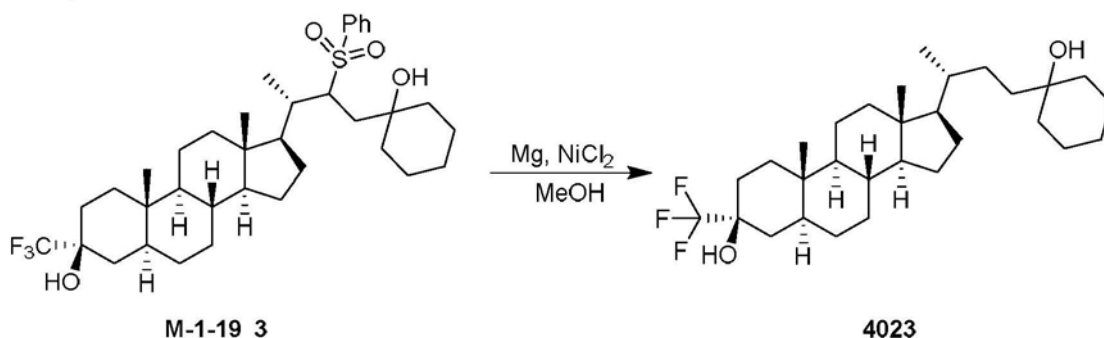
[1067]



[1068] 在 N_2 下在 -70°C 将 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 1.42mmol, 0.568mL) 添加至THF (2mL)。然后,滴加ST-200-CF3_6C (300mg, 0.569mmol) 在THF (2mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在 -70°C 搅拌30分钟后,添加1-氧杂螺[2.5]辛烷 (126mg, 1.13mmol) 的溶液。将反应在搅拌在 25°C 搅拌16小时。将混合物倒入冰-水 (20mL) 中且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到M-1-19_3 (280mg, 粗物质), 其为固体,将其直接用于下一步。

[1069] 合成4023

[1070]



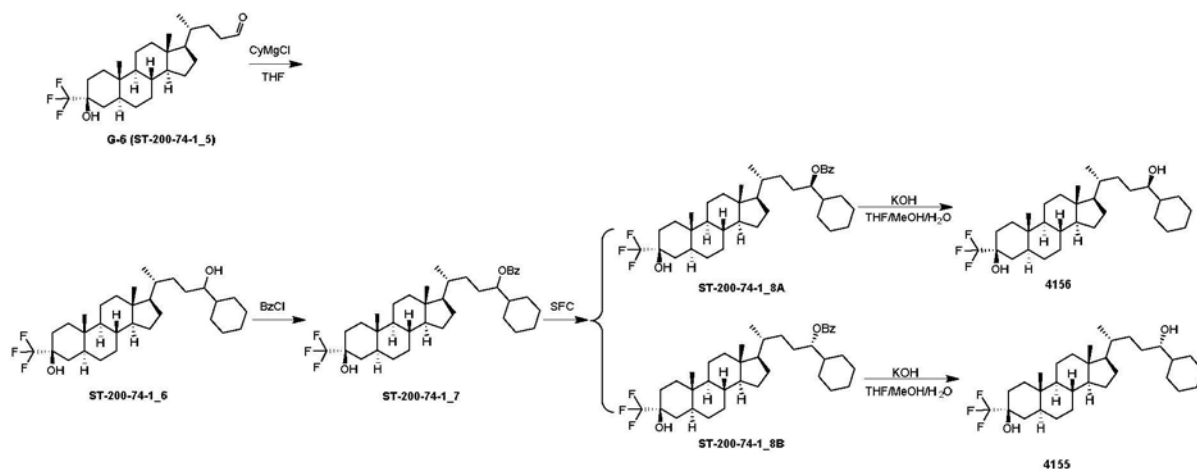
[1071] 在 25°C , 将Mg (212mg, 8.75mmol) 和 NiCl_2 (11.3mg, 0.088mmol) 添加至M-1-19_3 (280mg, 0.438mmol) 在20mL无水甲醇中的溶液中。将混合物在 50°C 搅拌1h。混合物在 10°C 通过2M HCl (50mL) 淬灭直到固体溶解。将混合物用EtOAc (50mL) 萃取。有机层用sat. NaHCO_3 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶柱纯化用PE/EtOAc = 10/1洗脱以得到4023 (38mg, 14%), 其为固体。

[1072] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.08-2.02 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.53-1.32 (m, 13H), 1.30-1.05 (m, 13H), 1.03-0.83 (m, 9H), 0.72-0.85 (m, 4H)。

[1073] MS MS ESI $C_{30}H_{48}F_3O[M+H-H_2O]^+$ 的计算值481, 实测值481.

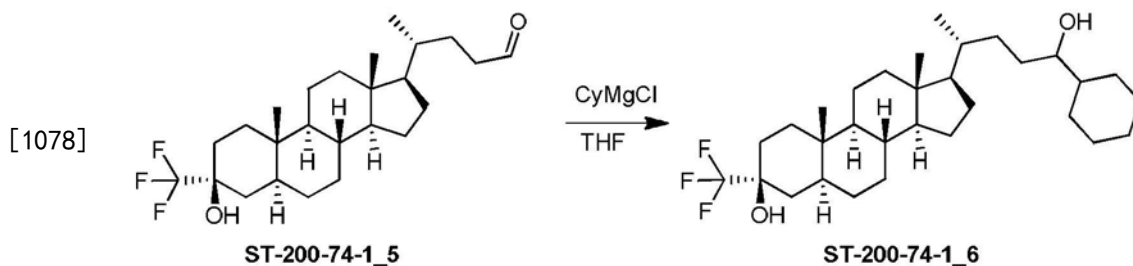
[1074] 实施例41: 合成4155和4156

[1075]



[1076] ST-200-74-1_5的合成参见实施例11。

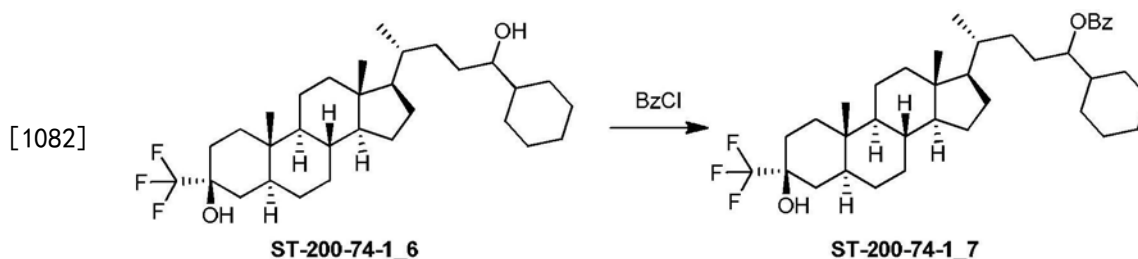
[1077] 合成ST-200-74-1_6



[1079] 在0℃将环己基氯化镁(2.55mL, 5.1mmol, 2M在THF中)滴加至ST-200-74-1_5(440mg, 1.02mmol)在THF(10mL)中的溶液中。将混合物在25℃搅拌1h。反应混合物用水(20mL)淬灭且用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶柱纯化用(PE/EtOAc=5/1)洗脱以得到ST-200-74-1_6(400mg, 77%), 其为固体。

[1080] 1H NMR(400MHz, CDC13) δ 3.32-3.28(m, 1H), 2.28-2.23(m, 1H), 2.08-2.02(m, 1H), 1.98-1.79(m, 6H), 1.58-1.34(m, 15H), 1.30-1.00(m, 15H), 0.95-0.83(m, 8H), 0.72-0.65(m, 4H)。

[1081] 合成ST-200-74-1_7

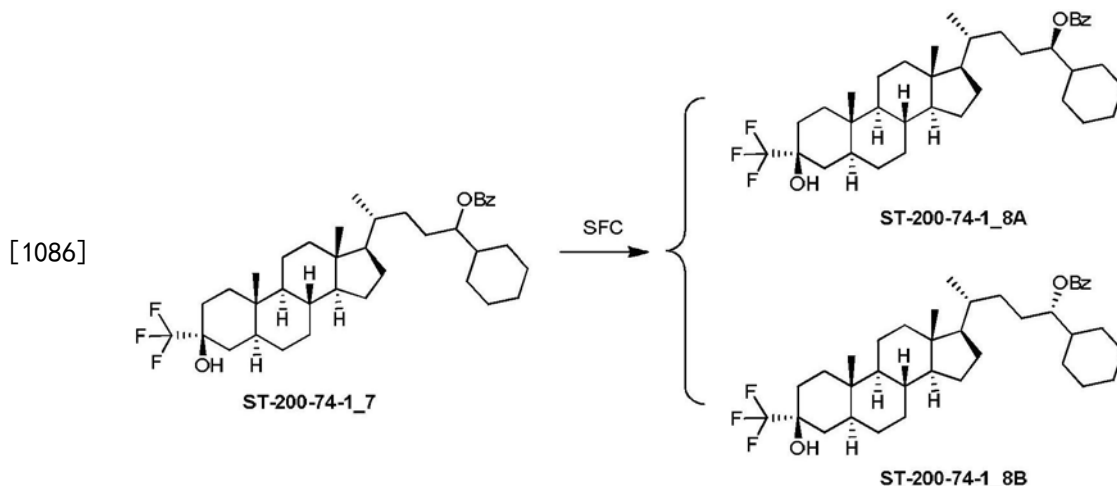


[1083] 在25℃, 将苯甲酰氯(164mg, 1.17mmol)添加至ST-200-74-1_6(400mg, 0.78mmol)在吡啶(4mL)中的溶液中。将混合物在25℃搅拌12小时。将混合物倒入水(50mL)且用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩。残余

物通过硅胶柱纯化用(PE/EtOAc=10/1)洗脱以得到ST-200-74-1_7 (315mg, 65%), 其为油状物。

[1084] ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.06-8.04 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 10H), 1.54-1.30 (m, 10H), 1.28-1.05 (m, 13H), 0.99-0.93 (m, 10H), 0.67-0.61 (m, 4H)。

[1085] 合成ST-200-74-1_8A, 8B



[1087] ST-200-74-1_7 (315mg) 通过SFC纯化(柱:AD (250mm*30mm, 5um), 条件:0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, IPA, 梯度:从40%至40%, 流速(ml/min):60mL/min, 25°C)以得到ST-200-74-1_8A (115mg, 37%) 和ST-200-74-1_8B (108mg, 35%), 其为固体。

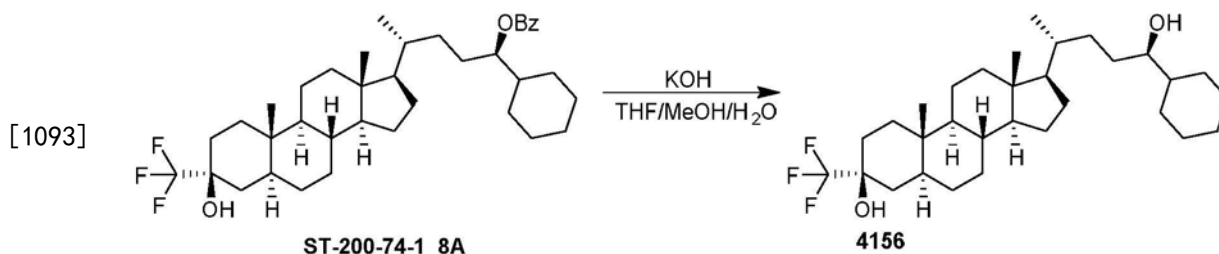
[1088] ST-200-74-1_8A

[1089] ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.06-8.03 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 12H), 1.53-1.24 (m, 11H), 1.22-0.96 (m, 12H), 0.94-0.83 (m, 7H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.61 (s, 3H)。

[1090] ST-200-74-1_8B

[1091] ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.06-8.03 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.84-1.69 (m, 7H), 1.67-1.48 (m, 9H), 1.43-1.32 (m, 4H), 1.30-1.02 (m, 13H), 1.01-0.84 (m, 9H), 0.7-0.62 (m, 4H)。

[1092] 合成4156

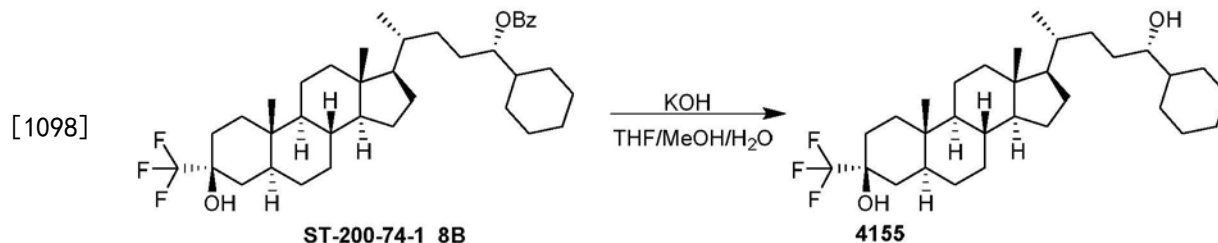


[1094] 将KOH (52.1mg, 0.93mmol) 添加至ST-200-74-1_8A (115mg, 0.186mmol) 在THF (2mL)、MeOH (1mL) 和水 (1mL) 中的溶液中。将混合物在60°C搅拌16小时。将混合物倒入水 (20mL) 中且用EtOAc (2x 40mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(PE/EtOAc=5/1至3/1)以得到4156 (56mg, 59%), 其为固体。

[1095] ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ 3.31–3.27 (m, 1H), 2.08–2.02 (m, 1H), 1.98–1.93 (m, 2H), 1.84–1.72 (m, 5H), 1.70–1.60 (m, 7H), 1.51–1.46 (m, 2H), 1.42–1.36 (m, 3H), 1.34–1.11 (m, 13H), 1.06–0.85 (m, 13H), 0.72–0.65 (m, 4H)。

[1096] MSMS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值495, 实测值495。

[1097] 合成4155



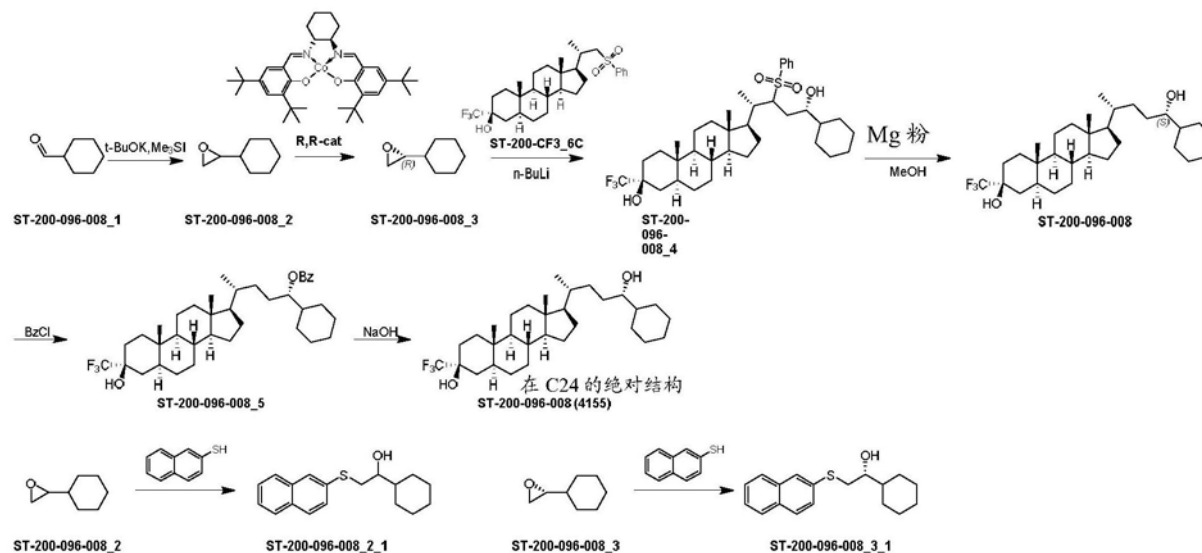
[1099] 将KOH (49mg, 0.875mmol) 添加至ST-200-74-1_8B (108mg, 0.175mmol) 在THF (2mL)、MeOH (1mL) 和水 (1mL) 中的溶液中。将混合物在60℃搅拌16小时。将混合物倒入水 (20mL) 中且用EtOAc (2x 40mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (PE/EtOAc = 5/1至3/1) 以得到4155 (56mg, 62%), 其为固体。

[1100] ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ 3.31–3.27 (m, 1H), 2.08–2.02 (m, 1H), 1.98–1.93 (m, 2H), 1.84–1.72 (m, 5H), 1.70–1.60 (m, 6H), 1.51–1.34 (m, 9H), 1.31–0.97 (m, 17H), 0.95–0.85 (m, 6H), 0.72–0.65 (m, 4H)。

[1101] MS MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 的计算值535, 实测值535。

[1102] 证实4155的立体化学的合成

[1103]



[1104] 在 N_2 下在30℃向 $\text{C}_3\text{H}_9\text{IS}$ (117g, 578mmol) 在THF (300mL) 中的悬浮液中缓慢添加t-BuOK (99.6g, 890mmol) 在THF (400mL) 中的溶液。将悬浮液在30℃搅拌30分钟。然后在0℃将ST-200-096-008_1 (50g, 445mmol) 在100mL THF中的溶液滴加至混合物。在30℃搅拌16hrs后, 将混合物倒入sat. NH_4Cl (600mL) 中且用EtOAc (2x 200mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (400mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且在40℃在减压下浓缩以得到ST-200-096-008_2 (55g, 粗物质), 其为液体。

[1105] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.75–2.65 (m, 2H), 2.55–2.50 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.78–1.58 (m, 4H), 1.30–1.00 (m, 6H)

[1106] 在 N_2 下在 30°C 向 $\text{C}_3\text{H}_9\text{IS}$ (117g, 578mmol) 在THF (300mL) 中的悬浮液中缓慢添加 $t\text{-BuOK}$ (99.6g, 890mmol) 在THF (400mL) 中的溶液。将悬浮液在 30°C 搅拌30分钟。然后在 0°C 将ST-200-096-008_1 (50g, 445mmol) 在100mL THF中的溶液滴加至混合物。在 30°C 搅拌16hrs后, 将混合物倒入sat. NH_4Cl (600mL) 且用EtOAc (2x 200mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (400mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且在 40°C 在减压下浓缩以得到ST-200-096-008_2 (55g, 粗物质), 其为液体。

[1107] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.75–2.65 (m, 2H), 2.55–2.50 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.78–1.58 (m, 4H), 1.30–1.00 (m, 6H)

[1108] 向R, R-cat (190mg, 0.316mmol) 在甲苯 (3mL) 中的溶液中添加AcOH (189mg, 3.16mmol)。将混合物在 25°C 在空气中搅拌30分钟且真空浓缩以剩下粗的棕色固体。将所得催化剂残余物在 25°C 溶于2-环己基氧杂环丙烷 (10g, 79.2mmol)。将反应烧瓶冷却至 0°C , 且经5分钟滴加 H_2O (783g, 43.5mmol)。在 25°C 搅拌24hrs后, ((2R)-2-环己基氧杂环丙烷 (2g, 15.8mmol, 20.0%) 通过从反应混合物蒸馏分离。在 25°C 向ST-200-096-008_3 (50mg, 0.396mmol) 和TEA (39.9mg, 0.396mmol) 在MeOH (3mL) 中的溶液中添加萘-2-硫醇 (63.4mg, 0.396mmol)。在 25°C 搅拌2hrs后, (2R)-2-环己基氧杂环丙烷的ee%通过手性HPLC测定为82.7%。

[1109] SFC峰1: R_t = 2.033分钟, 以10分钟色谱法, Chiralpak AD-3 $100 \times 4.6\text{mm}$ I.D., $3\mu\text{m}$, 82.7% ee.

[1110] 向THF (1mL) 添加BuLi (1.12mL, 2.5M在己烷中, 2.82mmol)。在 -70°C 添加ST-200-CF3_6C (600mg, 1.13mmol) 在THF (6mL) 中的溶液。将混合物在 -70°C 搅拌1h。在 -70°C 添加(2R)-2-环己基氧杂环丙烷 (213mg, 1.69mmol)。在 30°C 搅拌且搅拌16hrs后, 反应混合物用sat. NH_4Cl (50mL) 淬灭且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用 NH_4Cl (50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩以得到粗产物 (700mg), 其为泡沫固体, 将其直接用于下一步。

[1111] 在 65°C 向ST-200-096-008_4 (700mg, 1.07mmol) 在MeOH (60mL) 中的溶液中一次性添加 NiCl_2 (27.6mg, 0.214mmol) 和Mg粉 (1.02g, 42.8mmol)。将混合物在 65°C 搅拌10分钟。一次性添加额外Mg粉 (513g, 21.4mmol)。在 65°C 搅拌10分钟后, 将混合物用HCl (120mL, 1N) 淬灭且用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩且通过combi-flash纯化 (0–15% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-096-008 (300mg, 55%), 其为固体。

[1112] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.35–3.25 (m, 1H), 2.10–2.01 (m, 1H), 2.00–1.91 (m, 1H), 1.78–1.72 (m, 5H), 1.71–1.58 (m, 9H), 1.56–1.10 (m, 19H), 1.09–0.98 (m, 4H), 0.97–0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72–0.60 (m, 4H)

[1113] 在 25°C 向ST-200-096-008 (300mg, 0.585mmol) 在吡啶 (5mL) 中的溶液中添加苯甲酰氯 (164mg, 1.17mmol)。在 25°C 搅拌12小时后, 将混合物倒入水 (50mL) 中且用乙酸乙酯 (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶柱纯化用 (PE/EtOAc = 10/1) 洗脱以得到ST-200-096-008_5 (300mg), 其为固体, 其通过SFC分离 (柱: AD (250mm*30mm, 5 μm), 梯度: 35–35%B (A = 0.05% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, B = MeOH), 流速: n/a mL/min) 以得到100% de产物 (190mg, 52% 产率, 2步), 其为固体。

[1114] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.08-8.01 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.83-1.58 (m, 12H), 1.56-1.35 (m, 8H), 1.34-0.95 (m, 15H), 0.94-0.89 (m, 3H), 0.88-0.79 (m, 4H), 0.70-0.59 (m, 4H)。

[1115] SFC峰1: $R_t=5.105$ 分钟和峰2 $R_t=5.644$ 分钟,以10分钟色谱法,AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML(“柱:Chiralpak AD-3 150 \times 4.6mm I.D.,3 μm 流动相:A:CO₂B:异丙醇(0.05% DEA)梯度:5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟,然后5%B保持2.5分钟,流速:2.5mL/min,柱温:35 $^\circ\text{C}$ ”)。

[1116] SFC峰1: $R_t=5.313$ 分钟,以10分钟色谱法,AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML,100.0% de.

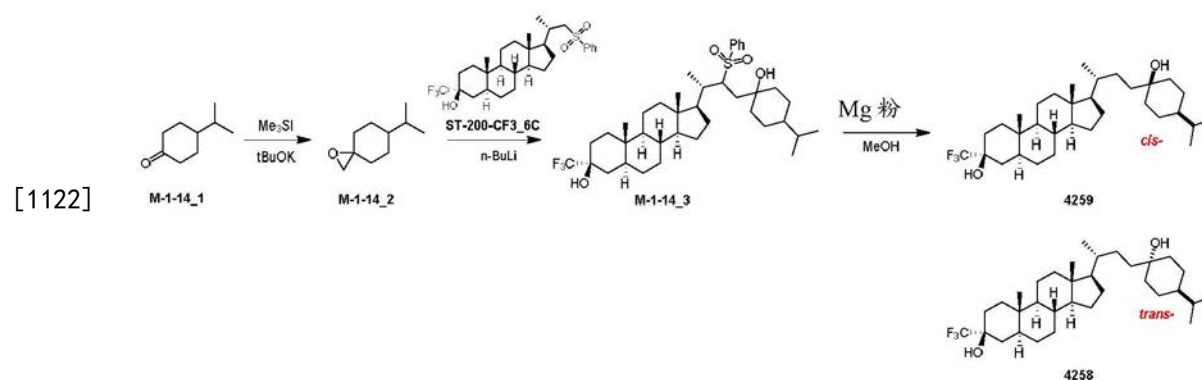
[1117] 向ST-200-096-008_5 (190mg, 0.308mmol) 在THF (2mL) 和MeOH (4mL) 和水 (1mL) 中的溶液中添加NaOH (246mg, 6.16mmol)。在50 $^\circ\text{C}$ 搅拌16hrs后,将混合物倒入水 (20mL) 中且用EtOAc (2x 20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(PE/EtOAc=5/1至3/1)以得到ST-200-096-008 (126mg, 80%), 其为固体。

[1118] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.35-3.25 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 5H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.56-1.50 (m, 5H), 1.49-1.18 (m, 13H), 1.17-0.95 (m, 8H), 0.94-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.70-0.61 (m, 4H)。

[1119] LCMS $R_t=1.389$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%。

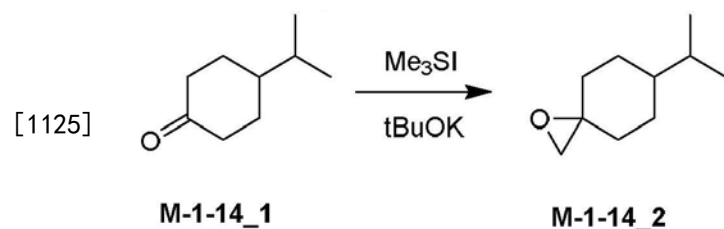
[1120] MS ESI扫描(1.981-2.144分钟,11次扫描)Frag=50.0V,80-100_1_4min.m,MS ESI C₃₁H₅₁F₃O₂Na[M+Na]⁺的计算值535,实测值535。

[1121] 实施例42:合成4258和4259



[1123] 4259的立体化学通过X射线数据证实。ST-200-CF₃_6C的合成可参见实施例5。

[1124] 合成M-1-14_2

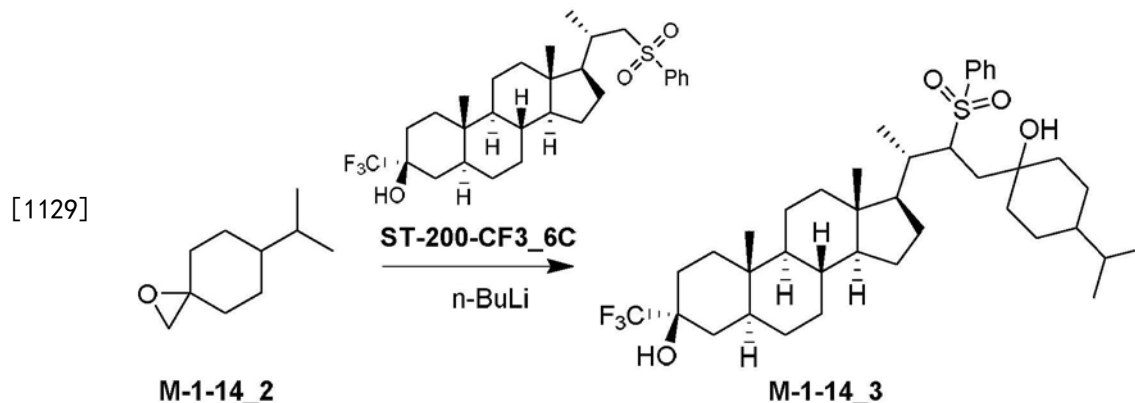


[1126] 在N₂下在15 $^\circ\text{C}$ 向Me₃SI (1.88g, 9.26mmol) 在THF (10mL) 中的悬浮液中缓慢添加t-BuOK (1.59g, 14.2mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将悬浮液在15 $^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟。然后在0 $^\circ\text{C}$ 将M-1-14_1 (1g, 7.13mmol) 在5ml THF中的溶液滴加至混合物。添加后,将混合物在15 $^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。该反应用sat.NH₄Cl (60mL) 淬灭且用MTBE (3x 30mL) 萃取。合并的有机相用盐水

(100mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且在 40°C 在减压下浓缩以得到M-1-14_2 (1g, 粗物质), 其为液体。

[1127] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.65–2.55 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 3H), 1.74–1.66 (m, 1H), 1.60–1.46 (m, 1H), 1.42–1.22 (m, 2H), 1.21–1.10 (m, 3H), 0.92–0.80 (m, 6H)。

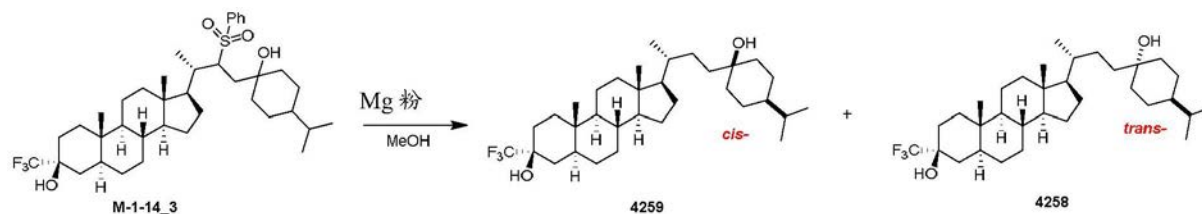
[1128] 合成M-1-14_3



[1130] 在 -70°C 向THF (0.5mL) 添加n-BuLi (0.568mL, 2.5M在己烷中, 1.42mmol)。在 -70°C 滴加ST-200-CF3_6C (300mg, 0.569mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液。在 -70°C 搅拌1h后, 添加6-异丙基-1-氧杂螺[2.5]辛烷 (131mg, 0.853mmol)。将混合物在 -70°C 再搅拌1h。然后将反应混合物温热至 15°C 且搅拌16小时。将混合物用 NH_4Cl (50mL, 饱和水溶液) 淬灭且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且浓缩以得到M-1-14_3 (350mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[1131] 合成4259和4258

[1132]



[1133] 在 65°C 向M-1-14_3 (350mg, 0.513mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中一次性添加 NiCl_2 (13.2mg, 0.102mmol) 和Mg粉 (492mg, 20.5mmol)。在 65°C 搅拌10分钟后, 一次性添加额外Mg粉 (244mg, 10.2mmol)。将混合物在 65°C 再搅拌10分钟。将混合物用HCl (50mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用饱和 NH_4Cl (50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶色谱法纯化 (0–15% EtOAc在PE中) 以得到4258 (24mg, 8.6%, 4258) 和4259 (50mg, 18%, 4259), 其为固体。

[1134] 4258

[1135] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.10–2.01 (m, 1H), 2.00–1.92 (m, 2H), 1.89–1.56 (m, 12H), 1.51–1.33 (m, 8H), 1.32–1.18 (m, 6H), 1.17–0.98 (m, 9H), 0.98–0.89 (m, 4H), 0.88–0.83 (m, 9H), 0.74–0.63 (m, 4H)。

[1136] HPLC $R_t = 7.214$ 分钟, 以10.0分钟色谱法, 50–100AB_E, 纯度98.8%。

[1137] MS 80–100_1_4min.m, MS ESI $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{F}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值523, 实测值523。

[1138] 4259

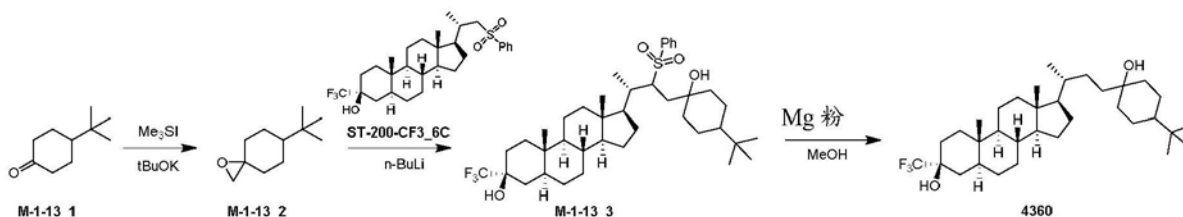
[1139] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.10-2.01 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.73-1.569 (m, 6H), 1.55-1.33 (m, 11H), 1.32-1.14 (m, 10H), 1.13-0.92 (m, 7H), 0.91-0.83 (m, 12H), 0.73-0.62 (m, 4H)。

[1140] LCMS Rt=1.816分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_E,纯度100%。

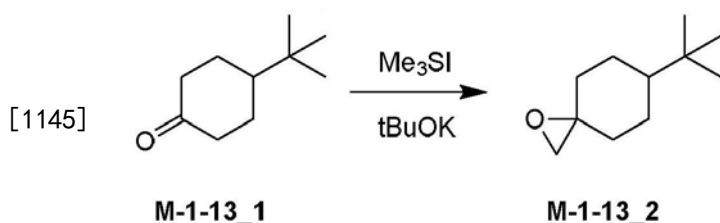
[1141] MS 80-100DB_1_4min.m,MS ESI C33H54F3O[M+H-H2O]⁺的计算值523,实测值523.

[1142] 实施例43:合成4360

[1143]



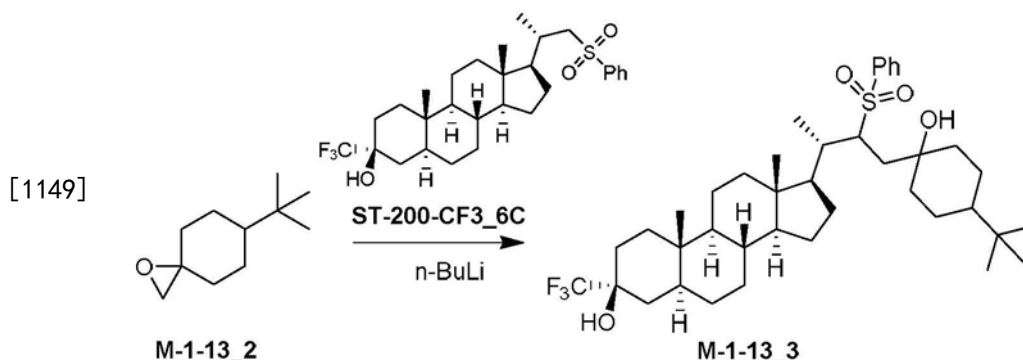
[1144] 合成M-1-13_2



[1146] 在 N_2 下在 15°C 向 $\text{C}_3\text{H}_9\text{IS}$ (17.1g, 84.2mmol) 在THF (100mL) 中的悬浮液中缓慢添加t-BuOK (14.4g, 129mmol) 在THF (50mL) 中的溶液。将悬浮液在 15°C 搅拌30分钟。然后在 0°C 将M-1-13_1 (10g, 64.8mmol) 在50mL THF滴加至混合物。添加后,将混合物在 15°C 搅拌16小时。将混合物倒入sat. NH_4Cl (300mL) 中且用EtOAc (3x 100mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (300mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,且在 40°C 在减压下浓缩以得到M-1-13_2 (9g, 粗物质),其为液体。

[1147] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.65-2.55 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 3H), 1.21-1.01 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。

[1148] 合成M-1-14_3

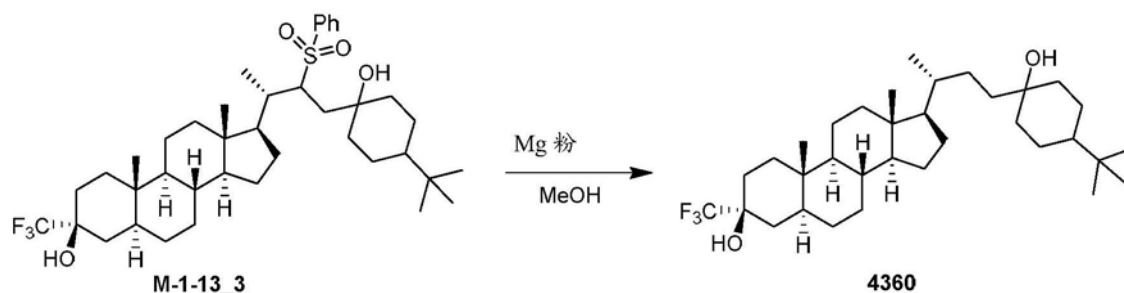


[1150] 向THF (0.5mL) 添加n-BuLi (0.568mL, 2.5M在己烷中, 1.42mmol)。在 -70°C 添加ST-200-CF3_6C (300mg, 0.569mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液。在 -70°C 搅拌1h后,在 -70°C 添加6-(叔丁基)-1-氧杂螺[2.5]辛烷 (143mg, 0.853mmol)。将混合物在 -70°C 再搅拌1h,然后温热至 15°C 且搅拌16小时。该反应用sat. NH_4Cl (50mL) 淬灭且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机

层,用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩以得到M-1-13_3 (350mg,粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

[1151] 合成4360

[1152]



[1153] 在65℃向M-1-13_3 (350mg, 0.503mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中一次性添加NiCl₂ (12.8mg, 0.100mmol) 和Mg粉 (482mg, 20.1mmol)。将混合物在65℃搅拌10分钟。然后在65℃一次性添加另一批次的Mg粉 (240mg, 10.0mmol)。将混合物在65℃再搅拌10分钟。该反应用HCl (50mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用饱和NH₄Cl (50mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过硅胶色谱法纯化 (0-15% EtOAc在PE中) 以得到4360 (30mg, 11%), 其为固体。

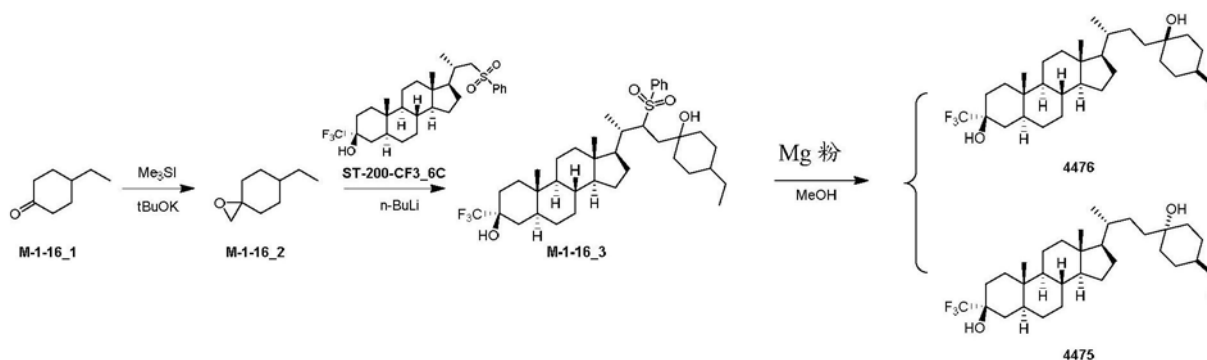
[1154] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.10-2.02 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 7H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.42-1.19 (m, 13H), 1.19-0.97 (m, 7H), 0.96-0.88 (m, 5H), 0.88-0.82 (m, 12H), 0.72-0.64 (m, 4H)。

[1155] HPLC Rt=7.685分钟,以10.0分钟色谱法,50-100AB_E,纯度98.3%。

[1156] MS 80-100_1_4min.m, MS ESI C₃₄H₅₆F₃O [M+H-H₂O]⁺的计算值537,实测值537。

[1157] 实施例44:合成4475和4476

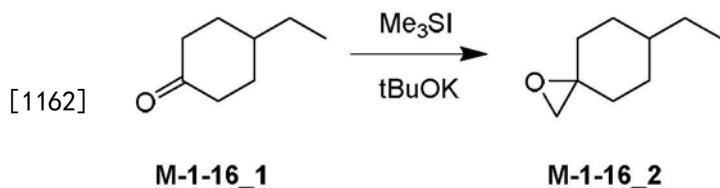
[1158]



[1159] 4476的立体化学通过X-射线数据证实。

[1160] ST-200-CF₃_6C的合成可参见实施例5。

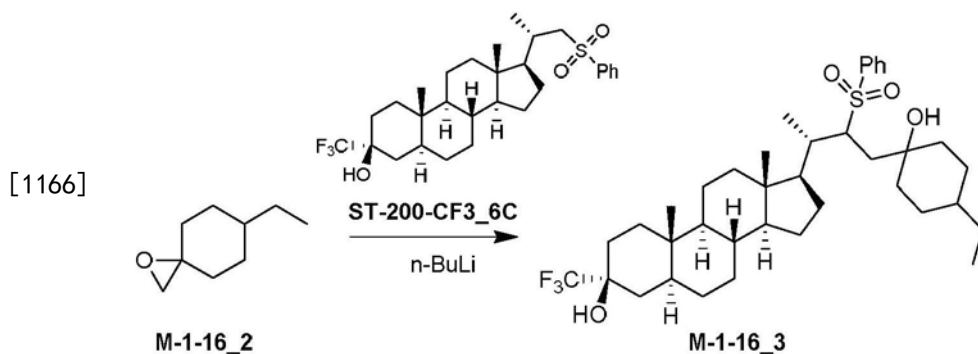
[1161] 合成M-1-16_2



[1163] 在N₂下在15℃向Me₃SI (2.08g, 10.2mmol) 在THF (10mL) 中的悬浮液中缓慢添加t-

BuOK (1.76g, 15.8mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将悬浮液在15℃搅拌30mins。然后在0℃将M-1-16_1 (1g, 7.13mmol) 在THF (5ml) 滴加至混合物。添加后, 将混合物在15℃搅拌16小时。将混合物倒入sat. NH₄Cl (60mL) 中, 用EtOAc (3x 30mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且在40℃在减压下浓缩以得到M-1-16_2 (800mg, 粗物质), 其为液体。
[1164] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.67-2.53 (m, 2H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.64-1.00 (m, 8H), 0.97-0.83 (m, 3H)。

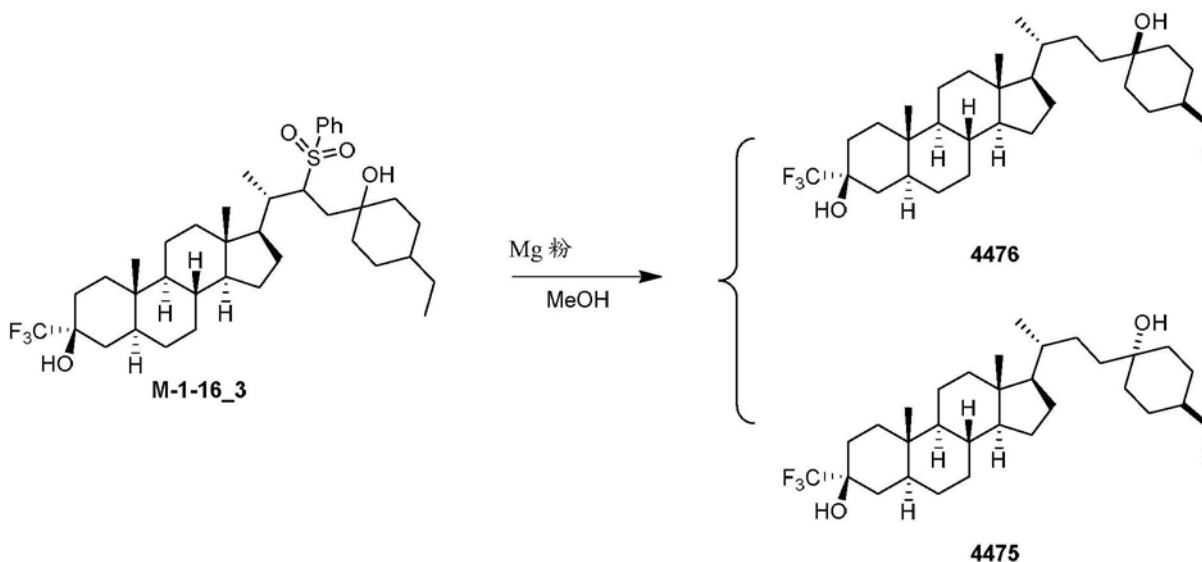
[1165] 合成M-1-16_3



[1167] 将n-BuLi (0.756mL, 2.5M在己烷中, 1.89mmol) 用THF (0.5mL) 稀释。在-70℃滴加ST-200-CF₃_6C (400mg, 0.759mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液。将混合物在-70℃搅拌1h。在-70℃添加6-甲氧基-1-氧杂螺[2.5]辛烷 (158mg, 1.13mmol)。将混合物在-70℃再搅拌1h。将混合物温热至15℃且搅拌16小时。向该混合物添加NH₄Cl (15mL.)。将混合物用EtOAc (3x 15mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到M-1-12_3 (350mg, 粗物质), 其为油状物, 其直接用于下一步。

[1168] 合成4476和4475

[1169]



[1170] 在65℃向M-1-16_3 (350mg, 0.524mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中一次性添加NiCl₂ (20mg, 0.157mmol) 和Mg粉 (626mg, 26.1mmol)。将混合物在65℃搅拌1小时。将混合物用HCl (30mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用饱和NH₄Cl (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶色谱法纯化 (0-15% EtOAc在PE中)

以得到固体的34mg,12.3%,4476,以及固体的57mg,21%,4475。

[1171] 4476

[1172] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.11-2.02 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 7H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 3H), 1.42-1.19 (m, 13H), 1.17-0.96 (m, 9H), 0.94-0.90 (m, 3H), 0.89-0.83 (m, 6H), 0.74-0.62 (m, 4H)。

[1173] LCMS R_t =1.591分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,无MS信号。

[1174] MS:MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{F}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值509,实测值509。

[1175] 4475

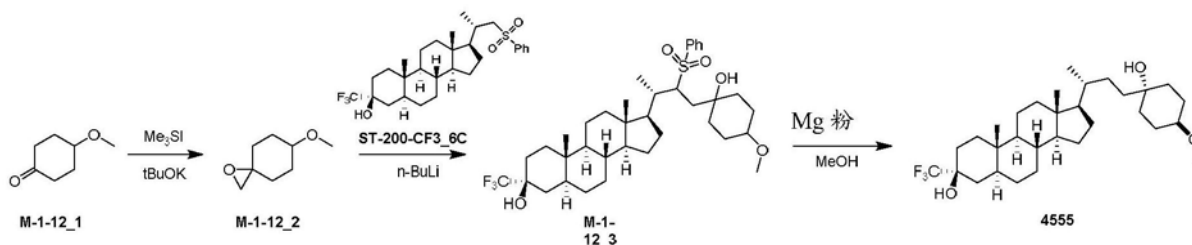
[1176] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.11-2.02 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.73-1.52 (m, 10H), 1.51-1.33 (m, 7H), 1.32-1.18 (m, 10H), 1.17-0.96 (m, 7H), 0.95-0.81 (m, 10H), 0.73-0.62 (m, 4H)。

[1177] LCMS R_t =1.679分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,无MS信号。

[1178] MS:MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{F}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值509,实测值509。

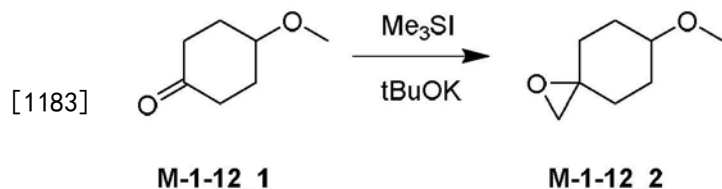
[1179] 实施例45:合成4555和4585

[1180]



[1181] ST-200-CF3_6C的合成可参见实施例5。

[1182] 合成M-1-12_2

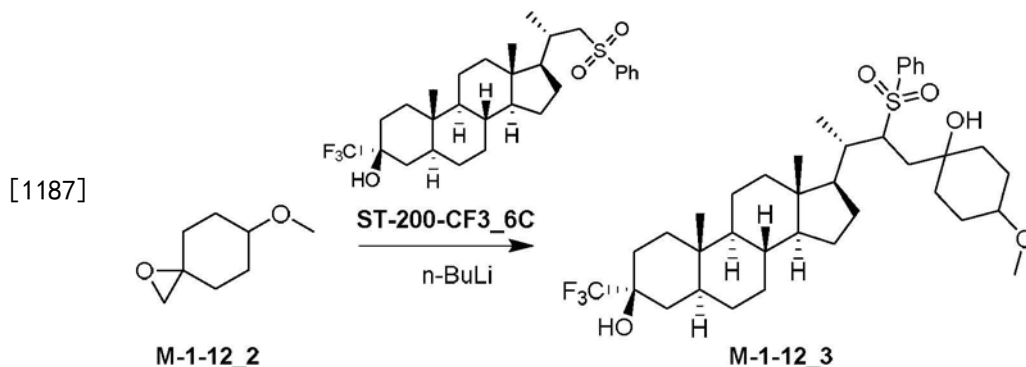


[1183]

[1184] 在 N_2 下在 15°C 将 $t\text{-BuOK}$ (1.74g, 15.6mmol) 在THF (5mL) 中的溶液缓慢添加至 $\text{C}_3\text{H}_9\text{IS}$ (2.06g, 10.1mmol) 在THF (10mL) 中的悬浮液中。将悬浮液在 15°C 搅拌30分钟。然后在 0°C 将M-1-12_1 (1g, 7.80mmol) 在5ml THF中的溶液滴加至混合物。在 15°C 搅拌16小时后,将混合物倒入饱和 NH_4Cl (60mL) 中且用EtOAc (3x 30mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,且在 40°C 在减压下浓缩以得到M-1-12_2 (1g,粗物质),其为液体。

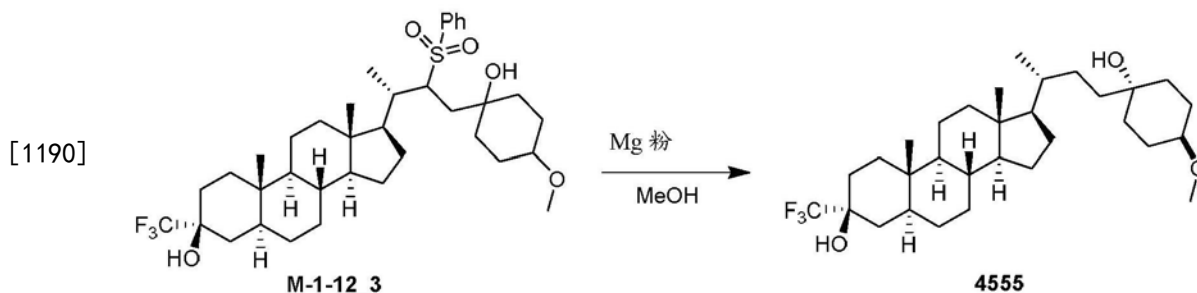
[1185] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.48-3.25 (m, 4H), 2.68-2.26 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 1H)。

[1186] 合成A-1-12_3



[1188] 将n-BuLi (0.568mL, 2.5M在己烷中, 1.42mmol) 添加至THF (0.5mL)。在-70℃, 添加ST-200-CF3_6C (300mg, 0.569mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液。在-70℃搅拌1h后, 在-70℃添加6-甲氧基-1-氧杂螺[2.5]辛烷 (121mg, 0.853mmol)。将混合物在-70℃再搅拌1h。将混合物温热至15℃且搅拌16小时。反应混合物用NH₄Cl (50mL, 饱和水溶液) 淬灭且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩以得到M-1-12_3 (350mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[1189] 合成4555

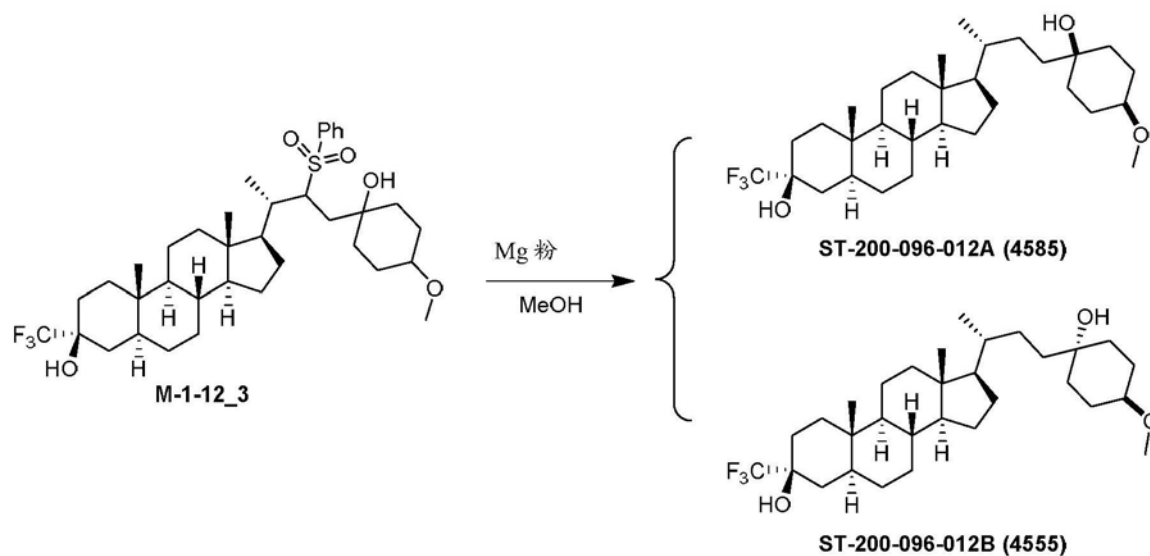


[1191] 在65℃将NiCl₂ (13.4mg, 0.104mmol) 和Mg粉 (501mg, 20.9mmol) 一次性添加至M-1-12_3 (350mg, 0.523mmol) 在MeOH (40mL) 中的溶液中。将混合物在65℃搅拌10分钟。添加另一部分的Mg粉 (250mg, 10.4mmol)。在65℃搅拌10分钟后, 将混合物用HCl (60mL, 1N) 淬灭且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过combi-flash纯化 (不纯的固体M-12 (100mg) 中的0-15% EtOAc, 将其氢化 (无水Pd (OH)₂ (40mg), MeOH (10mL), 50℃, 50psi 保持48hrs)。将悬浮液过滤且将滤液浓缩且通过combi-flash纯化 (0-30% EtOAc在PE中) 以得到纯的4555 (6mg, 15%, 4555), 其为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.34 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.71-1.57 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 5H), 1.31-1.18 (m, 7H), 1.17-1.06 (m, 5H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.95-0.87 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 4H)。

[1192] LCMS Rt=1.321分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%。

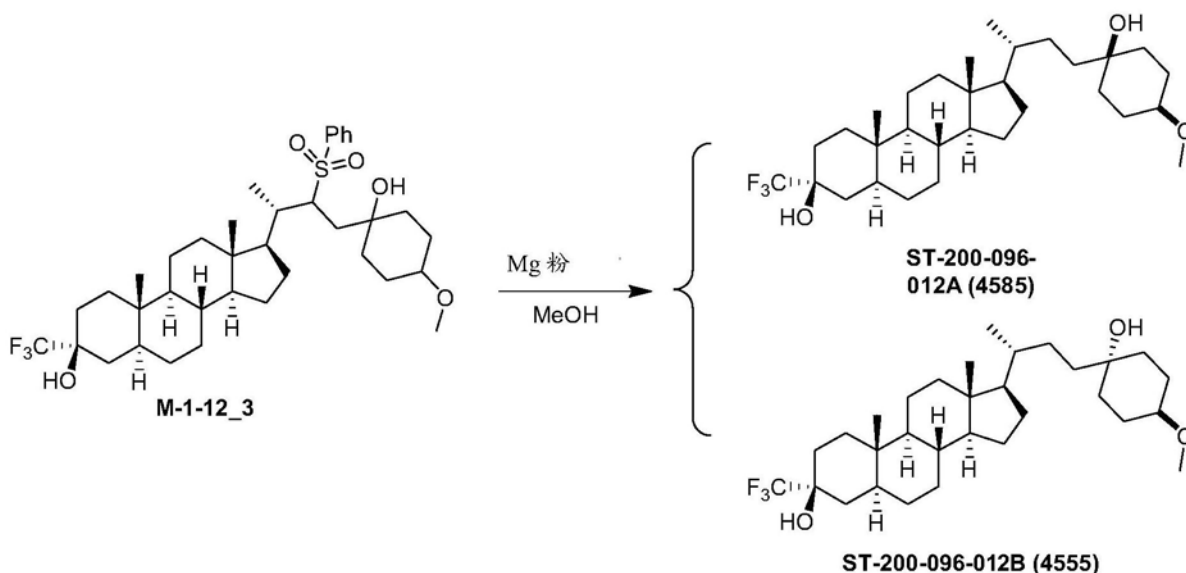
[1193] MS 50-100_1_4min.m, MS ESI C₃₁H₅₁F₃O₃Na [M+Na]⁺的计算值551, 实测值551。

[1194]



[1195] 合成ST-200-096-012A/B

[1196]



[1197] 在65℃向M-1-12_3 (500mg, 0.747mmol) 在MeOH (40mL) 中的溶液中一次性添加NiCl₂ (19.2mg, 0.149mmol) 和Mg粉 (715mg, 29.8mmol)。将混合物在65℃搅拌10分钟。一次性添加额外Mg粉 (355mg, 14.9mmol)。将混合物在65℃再次搅拌10分钟, 用HCl (200mL, 1N) 淬灭且用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过combi-flash纯化 (0-15% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-096-012A (57mg, 14%, 峰1) 和ST-200-096-012B (26mg, 6.6%, 峰2), 其为固体。

[1198] 4555

[1199] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.34 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 5H), 1.56-1.44 (m, 6H), 1.43-1.19 (m, 11H), 1.17-0.95 (m, 7H), 0.95-0.85 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.61 (m, 4H)。

[1200] LCMS Rt=1.269分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%。

[1201] MS 50-100_1_4min.m, MS ESI C₃₁H₅₁F₃O₃Na [M+Na]⁺的计算值551, 实测值551。

[1202] 4585

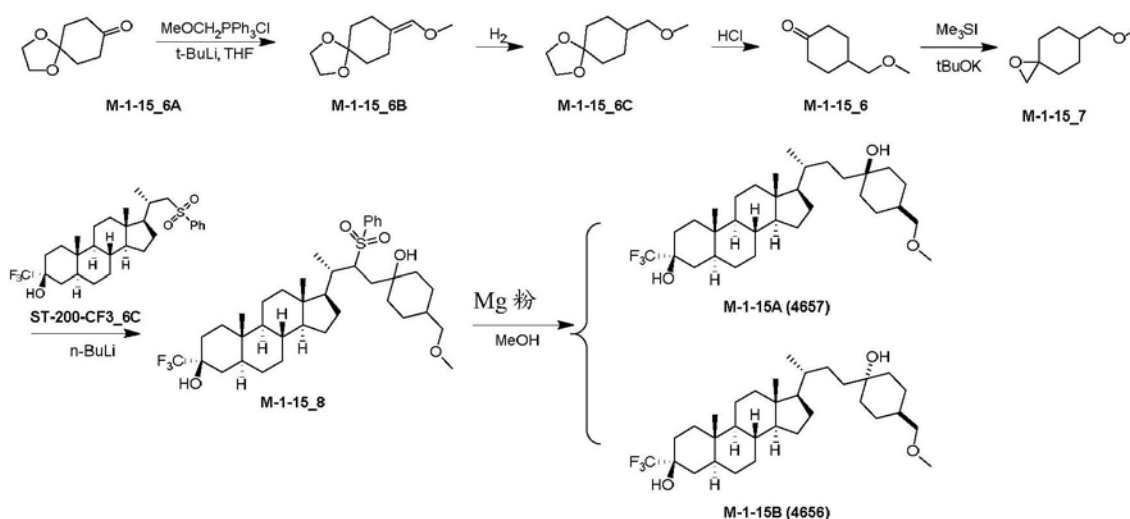
[1203] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.39–3.34 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.11–2.02 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 4H), 1.73–1.60 (m, 6H), 1.56–1.33 (m, 10H), 1.32–1.05 (m, 10H), 1.04–0.93 (m, 3H), 0.93–0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72–0.63 (m, 4H)。

[1204] LCMS Rt=1.257分钟,以2.0分钟色谱法,30–90AB_E,纯度100%。

[1205] MS 50–100_1_4min.m, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 的计算值551,实测值551。

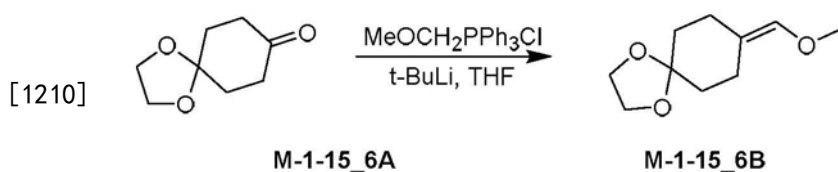
[1206] 实施例46:合成4656和4657

[1207]



[1208] ST-200-CF3_6C的合成可参见实施例5。

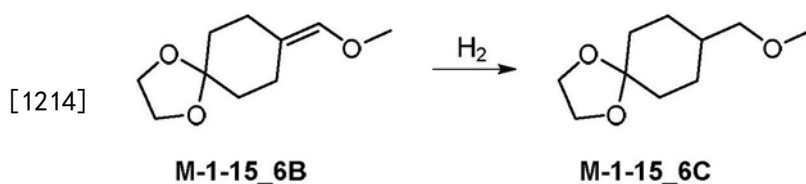
[1209] 合成M-1-15_6B



[1211] 在0℃将叔丁基锂(44.3mL, 12.9mmol, 1.3M在正己烷中)添加至氯(甲氧基甲基)三苯基正磷(21.9g, 64mmol)在THF(100mL)中的溶液中。在0℃搅拌1小时后,在0℃添加M-1-15_6A(5g, 32.0mmol)在THF(30mL)中的溶液且将反应混合物在15℃搅拌12小时。反应混合物用水(60mL)淬灭且用EtOAc(3x 150mL)萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩以得到粗物质。将粗物质通过柱色谱用PE/EA=20/1–3/1纯化以得到M-1-15_6B(5.55g, 94%),其为油状物。

[1212] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.78 (s, 1H), 3.97–3.91 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.31 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.1–2.06 (m, 2H), 1.68–1.59 (m, 4H)。

[1213] 合成M-1-15_6C

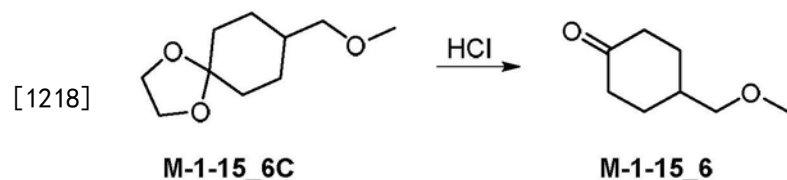


[1215] 将Pd/C(1g)在 N_2 下在10℃添加至M-1-15_6B(5.55g, 30.1mmol)在甲醇(60mL)中的

溶液中。将悬浮液真空脱气且用H₂吹洗三次。将混合物在H₂ (50psi) 下在25℃搅拌16小时以得到悬浮液。将反应混合物通过硅藻土垫过滤(2cm) 且滤饼用甲醇(3x 20mL) 洗涤。将滤液浓缩以得到M-1-15_6C (4.95g, 88%), 其为油状物。

[1216] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ=3.97-3.88 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.75 (br d, J=9.3Hz, 4H), 1.68-1.47 (m, 3H), 1.31-1.17 (m, 2H)。

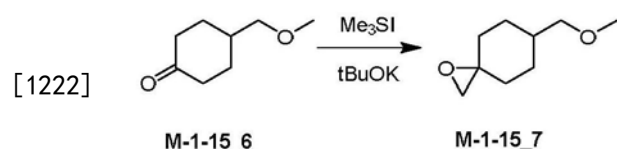
[1217] 合成M-1-15_6



[1219] 将HCl (13.0mL, 5M) 添加至M-1-15_6C (2g, 10.7mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中。将反应混合物在10℃搅拌48小时, 然后在25℃搅拌2小时。将反应混合物浓缩以得到残余物, 将其用NaOH (2M) 碱化至pH~10且用EtOAc (2x 20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到M-1-15_6 (1.25g, 82%), 其为液体。

[1220] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ3.35 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H)。

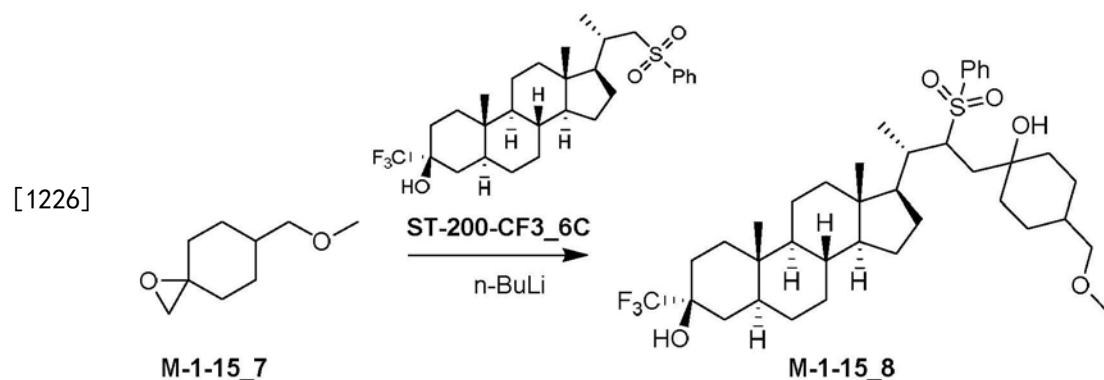
[1221] 合成M-1-15_7



[1223] 在N₂下在15℃将t-BuOK (787mg, 7.02mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液缓慢添加至Me₃IS (930mg, 4.56mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液中。在15℃搅拌30分钟后, 然后在0℃将M-1-15_6 (0.5g, 3.51mmol) 在2.5mL THF中的溶液滴加至混合物。添加后, 将混合物在15℃搅拌16小时, 用饱和NH₄Cl (10mL) 淬灭且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到M-1-15_7 (410mg, 粗物质), 其为液体。

[1224] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ3.34 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 4H)。

[1225] 合成M-1-15_8

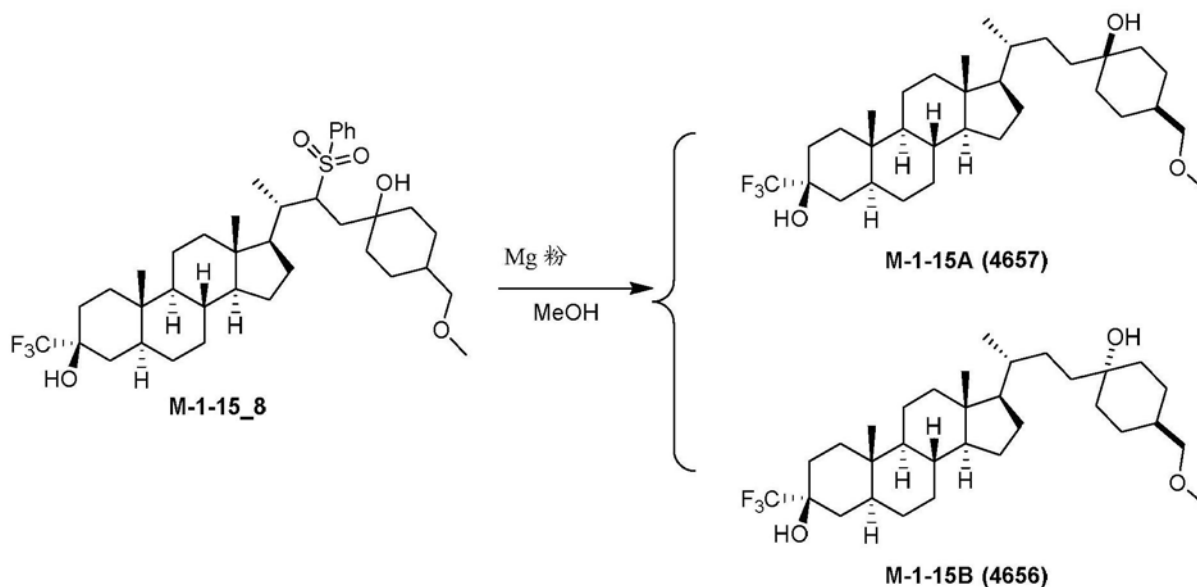


[1227] 将n-BuLi溶液 (0.472mL, 2.5M在己烷中, 1.18mmol) 添加至THF (0.5mL)。在-70℃将ST-200-CF₃_6C (250mg, 0.474mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液添加至混合物。将混合物在-70

℃搅拌1小时。在-70℃添加M-1-15_7 (111mg, 0.711mmol)。在-70℃搅拌另外1小时后,将混合物温热至15℃且搅拌16小时。反应混合物用NH₄Cl (50mL, 饱和aq) 淬灭且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩以得到M-1-15_8 (250mg, 粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

[1228] 合成M-1-15A&M-1-15B

[1229]



[1230] 在65℃将NiCl₂ (9.48mg, 0.0732mmol) 和Mg粉 (350mg, 14.6mmol) 一次性添加至M-1-15_8 (350mg, 0.513mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中。将混合物在65℃搅拌10分钟。然后在65℃添加另一部分的Mg粉 (175mg, 7.32mmol)。在65℃搅拌另外10分钟后,将混合物用HCl (50mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用饱和NH₄Cl (50mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过硅胶色谱法纯化 (0-15% EtOAc在PE中) 以得到M-1-15A (22mg, 11%, 4656,) 和M-1-15B (54mg, 27%, 4657), 其为固体。

[1231] NMA-1-15A (4656)

[1232] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.27 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 10H), 1.52-1.34 (m, 8H), 1.32-1.21 (m, 5H), 1.19-0.98 (m, 9H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 4H)。

[1233] LCMS Rt=1.327分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_E,纯度100%。

[1234] MS 50-100_1_4min.m, MS ESI C₃₂H₅₂F₃O₂ [M+H-H₂O]⁺的计算值525,实测值525。

[1235] NMA-1-15B (4657)

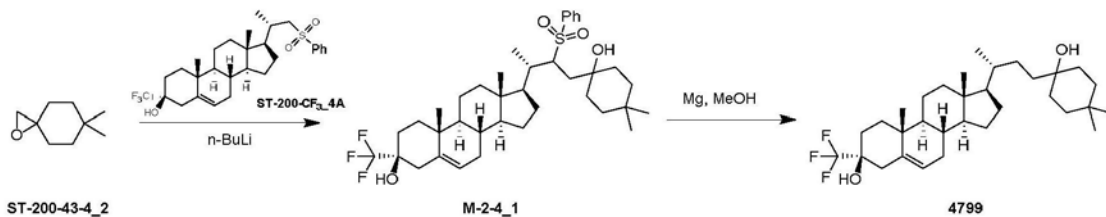
[1236] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.33 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 8H), 1.53-1.43 (m, 5H), 1.41-1.20 (m, 12H), 1.19-1.07 (m, 4H), 1.06-0.96 (m, 3H), 0.96-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 4H)。

[1237] LCMS Rt=1.377分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_E,纯度100%。

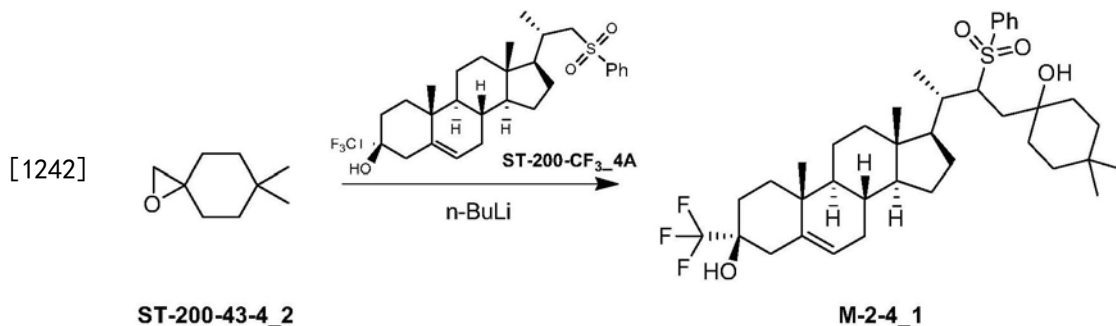
[1238] MS 50-100_1_4min.m, MS ESI C₃₂H₅₂F₃O₂ [M+H-H₂O]⁺的计算值525,实测值525。

[1239] 实施例47:合成4799

[1240]



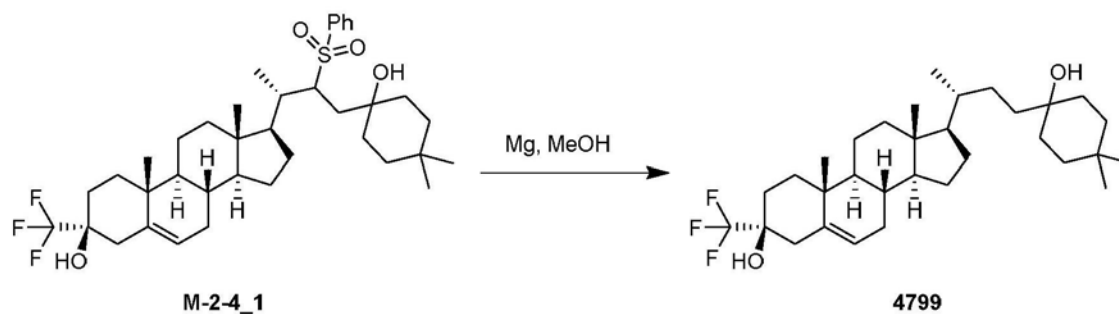
[1241] 合成M-2-4_1



[1243] 将 $n\text{-BuLi}$ 溶液(0.476mL, 2.5M在己烷中, 1.19mmol)添加至THF(0.5mL)。在 -70°C 添加ST-200-CF₃_4A(250mg, 0.476mmol)在THF(2.5mL)中的溶液。在 -70°C 搅拌1小时后, 在 -70°C 将ST-200-43-4_2(100mg, 0.714mmol)添加至混合物。将混合物在 -70°C 再搅拌1小时。将混合物温热至 15°C , 搅拌16hrs, 用 NH_4Cl (50mL, 饱和aq)淬灭且用EtOAc(2x 30mL)萃取。分离有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且浓缩以得到M-2-4_1(250mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[1244] 合成4799

[1245]



[1246] 在 65°C 将 NiCl_2 (9.71mg, 0.075mmol)和Mg粉(360mg, 15.0mmol)一次性添加至M-2-4_1(250mg, 0.375mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中。将混合物在 65°C 搅拌10分钟。然后在 65°C 添加另一部分的Mg粉(180mg, 7.5mmol)。在 65°C 搅拌另外10分钟后, 将混合物用HCl(50mL, 2N)淬灭直到反应变澄清且用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用饱和 NH_4Cl (50mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶色谱法纯化(0-15%EtOAc在PE中)以得到4799(56mg, 28%), 其为固体。

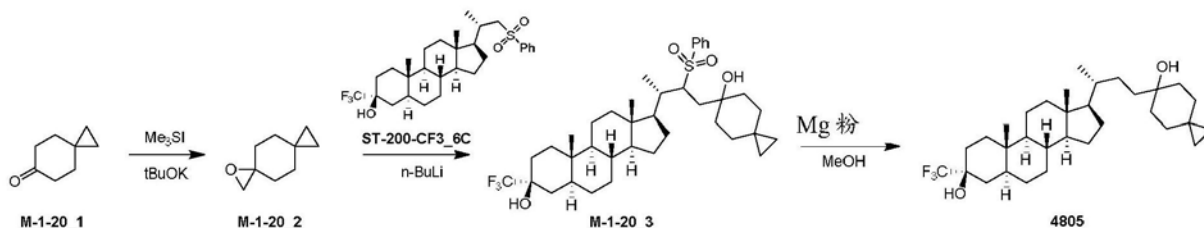
[1247] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.40-5.33(m, 1H), 2.48(s, 2H), 2.08-1.92(m, 4H), 1.91-1.69(m, 3H), 1.62-1.56(m, 2H), 1.53-1.45(m, 9H), 1.44-1.35(m, 4H), 1.34-1.23(m, 2H), 1.22-1.04(m, 10H), 1.04-0.97(m, 2H), 0.96-0.90(m, 6H), 0.87(s, 3H), 0.68(s, 3H)。

[1248] LCMS Rt=1.439分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{O}$

[M+H-H₂O]⁺的计算值507,实测值507.

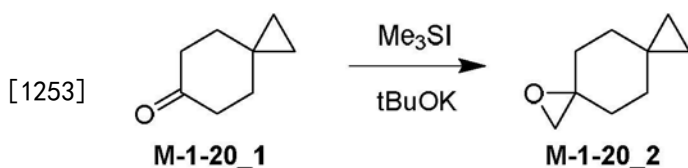
[1249] 实施例48:合成4805

[1250]



[1251] ST-200-CF₃_6C的合成可参见实施例5。

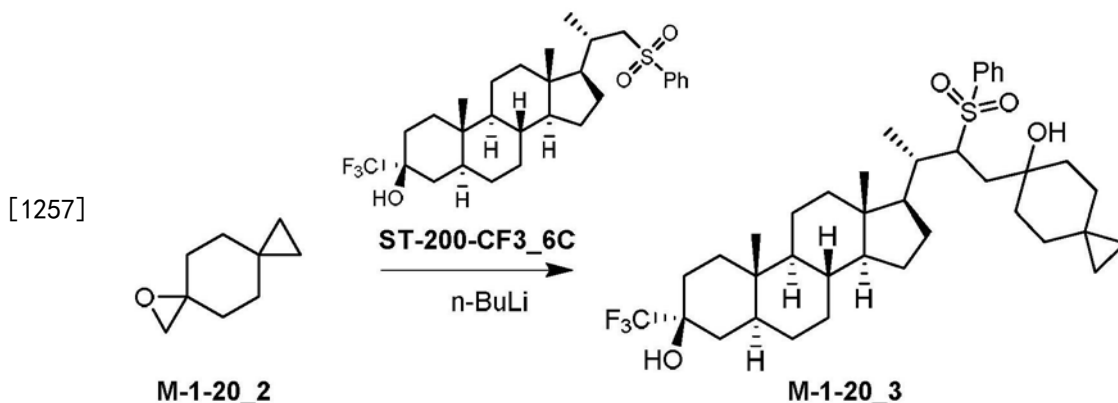
[1252] 合成M-1-20_2



[1254] 在N₂下在15℃将t-BuOK (902mg, 8.04mmol) 在THF (4mL) 中的溶液缓慢添加至C₃H₉IS (1.06g, 5.22mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液中。在20℃搅拌30分钟后,在0℃将M-1-20_1 (500mg, 4.02mmol) 在1mL THF中的溶液滴加至混合物。添加后,将混合物在20℃搅拌16小时,用饱和NH₄Cl (40mL) 淬灭且用MTBE (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 60mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且在40℃在减压下浓缩以得到M-1-20_2 (390mg, 粗物质),其为液体。

[1255] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.63 (s, 2H), 1.74-1.53 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 2H), 0.37-0.26 (m, 4H)。

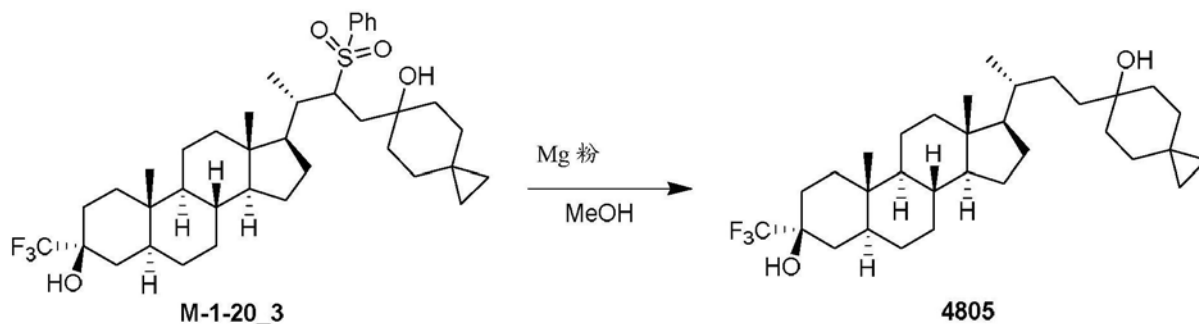
[1256] 合成M-1-20_3



[1258] 将n-BuLi溶液 (0.472mL, 2.5M在己烷中, 1.18mmol) 添加至THF (0.5mL)。在-70℃添加ST-200-CF₃_6C (250mg, 0.474mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液。在-70℃搅拌1h后,在-70℃添加M-1-20_2 (98.2mg, 0.711mmol)。将混合物在-70℃再搅拌1h,温热至15℃保持16小时,用NH₄Cl (50mL, 饱和aq) 淬灭且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩以得到M-1-20_3 (250mg, 粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

[1259] 合成4805

[1260]



[1261] 在65℃将NiCl₂ (9.71mg, 0.075mmol) 和Mg粉 (360mg, 15.0mmol) 一次性添加至M-1-20_3 (250mg, 0.375mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中。将混合物在65℃搅拌10分钟。然后在65℃添加另一部分的Mg粉 (180mg, 7.5mmol)。在65℃搅拌另外10分钟后, 将混合物用HCl (50mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用饱和NH₄Cl (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶色谱法纯化 (0-15% EtOAc在PE中) 以得到4805 (150mg, 76%), 其为固体。

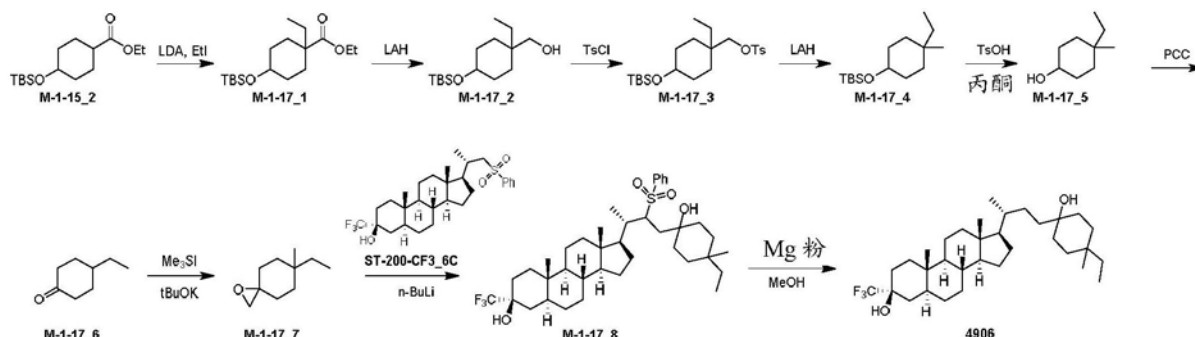
[1262] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.11-1.94 (m, 3H), 1.89-1.60 (m, 9H), 1.54-1.35 (m, 9H), 1.34-1.19 (m, 6H), 1.18-1.06 (m, 5H), 1.05-0.88 (m, 8H), 0.85 (s, 3H), 0.74-0.62 (m, 4H), 0.33-0.15 (m, 4H)。

[1263] LCMS Rt=1.414分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%。

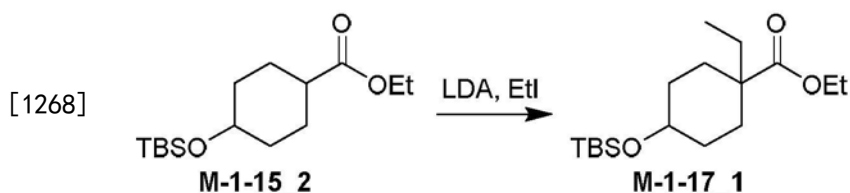
[1264] MS 80-100_1_4min.m, MS ESI C₃₂H₅₁F₃O₂Na [M+Na]⁺的计算值547, 实测值547。

[1265] 实施例49: 合成4906

[1266]



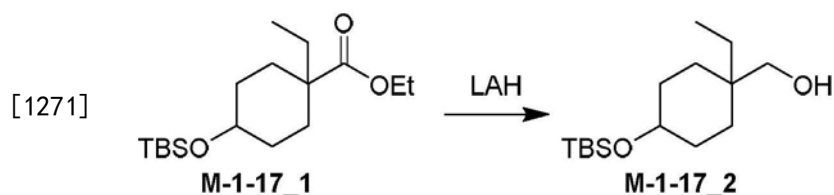
[1267] 合成M-1-17_1



[1269] 在-70℃将正丁基锂溶液 (64mL, 160mmol, 2.5M在己烷中) 添加至二异丙基胺 (17.6g, 174mmol) 在THF (30mL) 中的溶液中。将混合物温热至0℃且在0℃搅拌30分钟。将混合物冷却至-70℃且添加M-1-15_2 (20g, 69.8mmol) 在THF (20mL)。将混合物在-70℃搅拌1h。添加乙基碘 (43.5g, 279mmol)。将混合物温热至15℃且在15℃搅拌5小时。将混合物用饱和NH₄Cl (30mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 20mL) 洗涤,

用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到粗物质M-1-17_1 (21,粗物质),其为油状物。

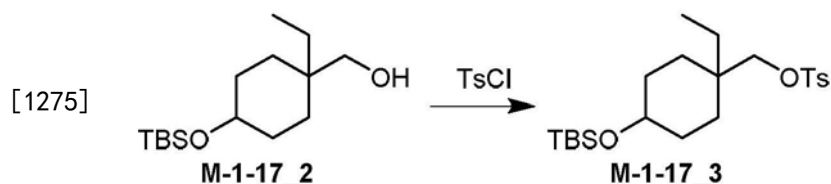
[1270] 合成M-1-17_2



[1272] 在0℃在N₂下将LiAlH₄ (5.05g, 133mmol) 分五份添加至M-1-17_1 (21g, 66.7mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中。将混合物在20℃搅拌4小时。在0℃向混合物添加水 (20mL)。添加HCl (100mL, 1mol/L)。水相用EtOAc (50mL x 2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 30mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0~20%EtOAc在PE中) 以得到M-1-17_2 (16.5g, 91%), 其为油状物。

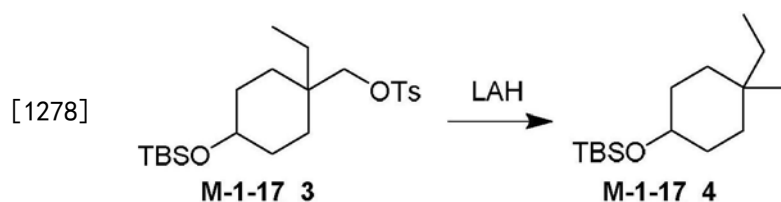
[1273] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.70-3.55 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 5H), 1.55-1.10 (m, 9H), 0.95-0.88 (m, 9H), 0.041 (s, 6H)。

[1274] 合成M-1-17_3



[1276] 在15℃将1-甲基-1H-咪唑 (7.44g, 90.7mmol) 和TEA (12.2g, 121mmol) 添加至M-1-17_2 (16.5g, 60.5mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液中。将TsCl (23.0g, 121mmol) 添加至溶液。将反应混合物在15℃搅拌2小时。将混合物用水 (2x 100mL)、盐水 (150mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到M-1-17_3 (24g, 粗物质), 其为油状物。

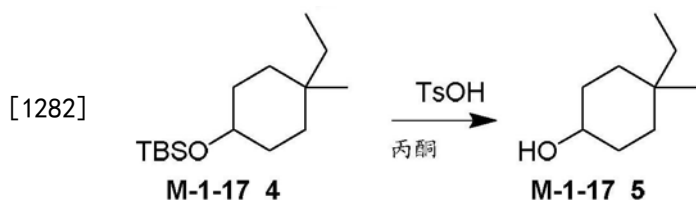
[1277] 合成M-1-17_4



[1279] 在0℃在N₂下将LiAlH₄ (5.32g, 140mmol) 分五份添加至M-1-17_3 (24g, 56.2mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中。将混合物在20℃搅拌4小时。在0℃将水 (20mL) 添加至混合物。添加HCl (100mL, 1mol/L)。水相用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 30mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩以得到M-1-17_4 (13g, 粗物质), 其为油状物。

[1280] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.60-3.50 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 3H), 1.70-1.01 (m, 12H), 1.01-0.68 (m, 10H), 0.043 (s, 6H)。

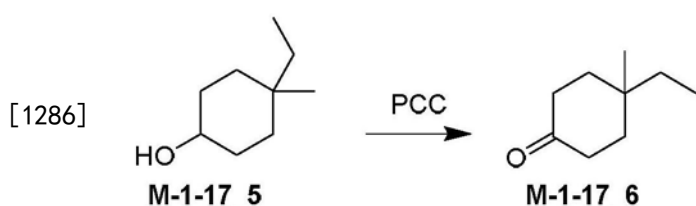
[1281] 合成M-1-17_5



[1283] 将p-TsOH (7.23g, 38.9mmol) 添加至M-1-17_4 (10g, 38.9mmol) 在丙酮 (50mL) 中的溶液中。将反应混合物在15℃搅拌2h。添加水且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机物用NaHCO₃ (20mL, 10%) 和盐水 (30mL) 洗涤且用Na₂SO₄干燥。在减压下去除溶剂。残余物通过快速柱纯化 (0~20% EtOAc在PE中) 以得到M-1-17_5 (6g, 粗物质), 其为油状物。

[1284] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.70-3.50 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 5H), 1.40-1.01 (m, 4H), 0.91-0.75 (m, 4H)。

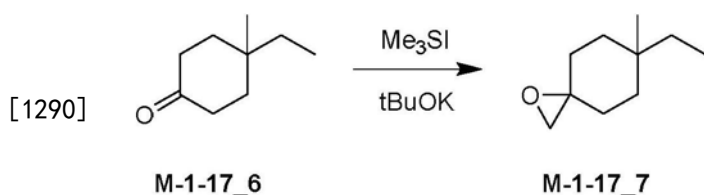
[1285] 合成M-1-17_6



[1287] 将DMP (17.8g, 42mmol) 添加至M-1-17_5 (3g, 21mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中。然后, 将H₂O (7.55mg, 0.42mmol) 添加至溶液。将反应在15℃搅拌30min。将饱和NaHCO₃水溶液 (10mL)、饱和Na₂S₂O₃水溶液 (10mL) 添加至反应混合物。将混合物用DCM (2x 20mL) 萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (2x 20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩且通过快速柱纯化 (0~10% EtOAc在PE中) 以得到M-1-17_6 (2.5g, 85%), 其为油状物。

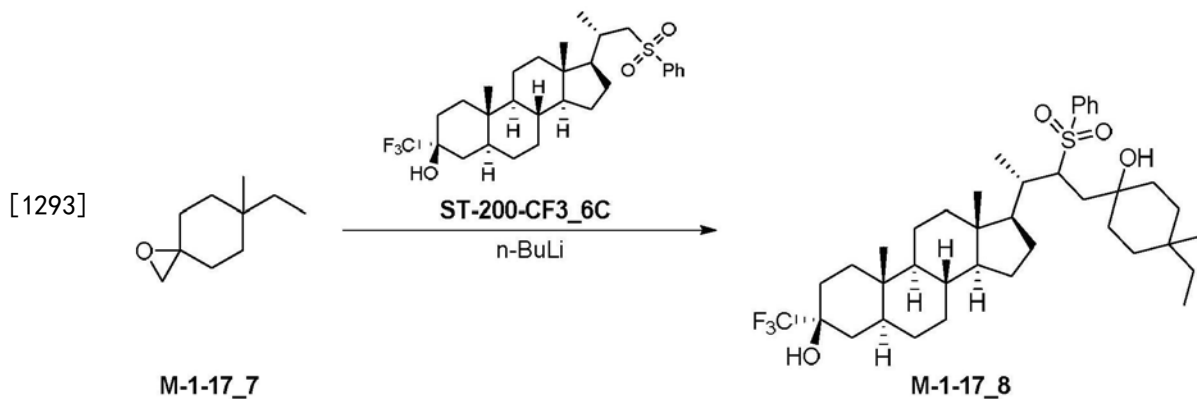
[1288] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.40-2.28 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.92-0.85 (m, 3H)。

[1289] 合成M-1-17_7



[1291] 在0℃将M-1-17_6 (1g, 7.13mmol) 添加至三甲基氧化硫碘 (3.12g, 14.2mmol) 和t-BuOK (1.75g, 15.6mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在10℃搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和NH₄Cl水溶液 (15mL) 中。所得混合物用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到M-1-17_7 (360mg, 粗物质), 其为油状物。

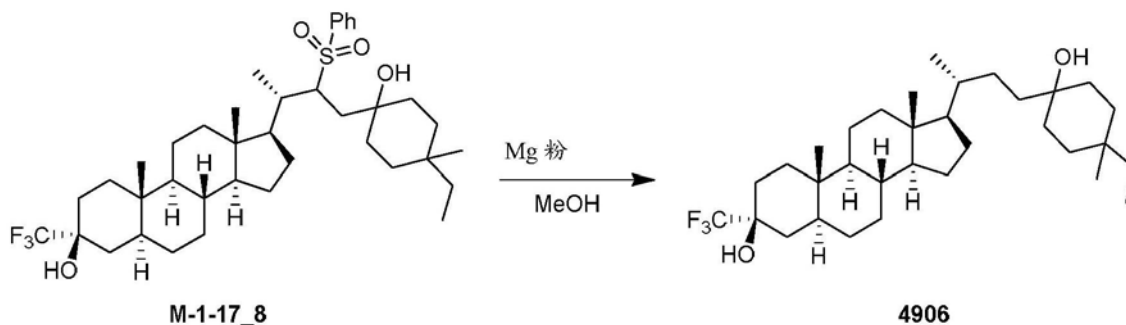
[1292] 合成M-1-17_8



[1294] 将n-BuLi溶液(0.568mL, 2.5M在己烷中, 1.42mmol)添加至THF(0.5mL)。在-70℃添加ST-200-CF3_6C(300mg, 0.474mmol)在THF(2.5mL)中的溶液。在-70℃搅拌1h后, 在-70℃添加M-1-17_7(131mg, 0.853mmol)。将混合物在-70℃再搅拌1h, 温热至15℃且搅拌16小时。反应混合物用NH₄Cl(10mL, 饱和aq)淬灭且用EtOAc(2x 20mL)萃取。分离有机层, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到M-1-15_8(387mg, 粗物质), 其为油状物, 其直接用于下一步。

[1295] 合成4906

[1296]



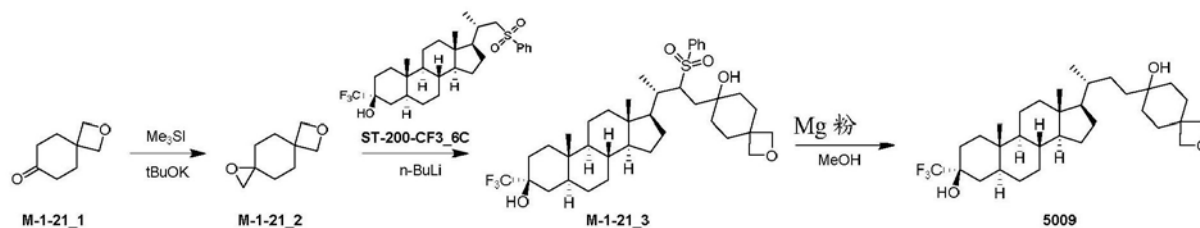
[1297] 在65℃将NiCl₂(14.6mg, 0.113mmol)和Mg粉(550mg, 22.9mmol)一次性添加至M-1-17_8(387mg, 568μmol)在MeOH(40mL)中的溶液中。在65℃搅拌10分钟后, 在65℃一次性添加另一批次的Mg粉(266mg, 11.1mmol)。将混合物在65℃再搅拌10分钟。将反应混合物冷却至20℃且通过HCl(30mL, 2M)淬灭。所得混合物用EtOAc(3x 70mL)萃取。合并的有机层用饱和NH₄Cl水溶液(70mL)、盐水(70mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到粗物质。将粗物质通过柱色谱用PE/EtOAc=0/1-5/1纯化。去除溶剂以得到4906(56mg, 18%), 其为固体。

[1298] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ2.12-2.00(m, 1H), 2.00-1.93(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 1.78-1.60(m, 2H), 1.59-1.50(m, 7H), 1.49-1.33(m, 12H), 1.32-1.15(m, 9H), 1.14-1.0(m, 7H), 0.99-0.90(m, 3H), 0.89-0.80(m, 8H), 0.75-0.70(m, 1H), 0.70-0.60(s, 3H)。

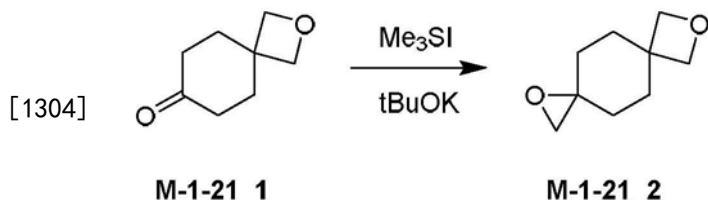
[1299] LCMS R_t=1.550分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%; 特殊MS ESI C₃₃H₅₆F₃O₂[M+H]⁺的计算值541, 实测值541。

[1300] 实施例50: 合成5009

[1301]

[1302] ST-200-CF₃_6C的合成可参见实施例5。

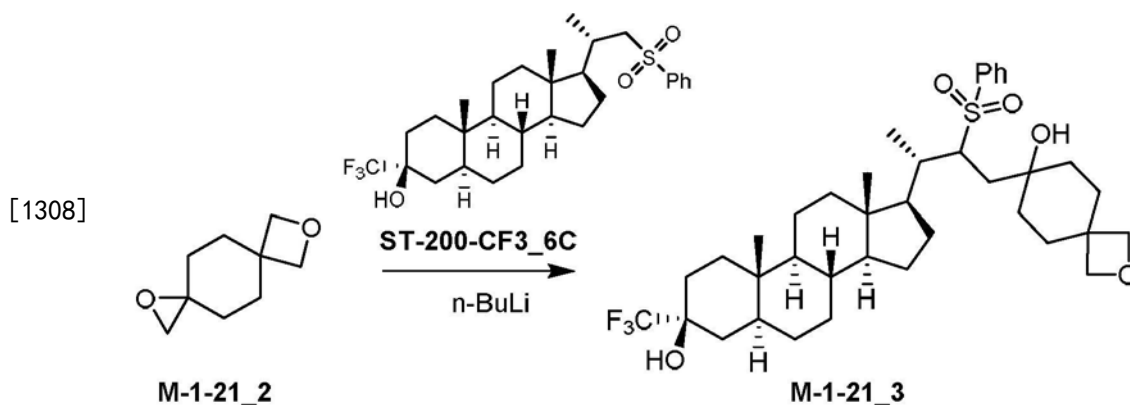
[1303] 合成M-1-21_2



[1305] 在N₂下在15℃将t-BuOK (797mg, 7.12mmol) 在THF (3mL) 中的溶液在搅拌下缓慢添加至C₃H₉IS (942mg, 4.62mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液中。在20℃搅拌30分钟后,在0℃将M-1-21_1 (500mg, 3.56mmol) 在2mL THF中的溶液滴加至混合物。添加后,将混合物在20℃搅拌16hrs,用饱和NH₄Cl (40mL) 淬灭而不用监测且用MTBE (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 60mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,且在40℃在减压下浓缩以得到M-1-21_2 (360mg, 粗物质),其为液体。

[1306] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.47-4.42 (m, 4H), 2.61 (s, 2H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H)。

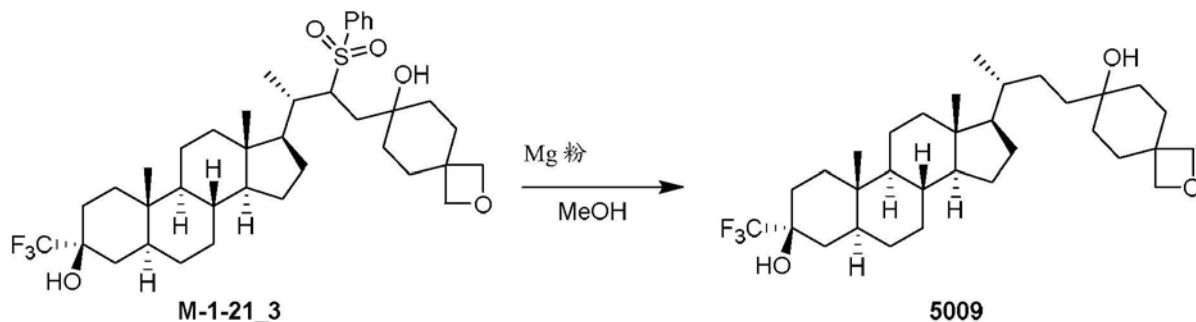
[1307] 合成M-1-21_3



[1309] 将n-BuLi溶液 (0.472mL, 2.5M在己烷中, 1.18mmol) 添加至THF (0.5mL)。在-70℃添加ST-200-CF₃_6C (250mg, 0.474mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液。在-70℃搅拌1h后,在-70℃添加M-1-21_2 (109mg, 0.711mmol)。将混合物在-70℃再搅拌1h,然后温热至15℃持续16小时。反应混合物用NH₄Cl (50mL, 饱和aq) 淬灭且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩以得到M-1-21_3 (250mg, 粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

[1310] 合成5009

[1311]



[1312] 在65℃将NiCl₂ (9.49mg, 0.0733mmol) 和Mg粉 (350mg, 14.6mmol) 一次性添加至M-1-21_3 (250mg, 0.367mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中。将混合物在65℃搅拌10分钟。然后在65℃一次性添加额外Mg粉 (178mg, 7.34mmol)。在65℃搅拌另外10分钟后, 将混合物用HCl (50mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用饱和NH₄Cl (50mL)、NaHCO₃ (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶色谱法纯化 (0-15% EtOAc 在PE中) 以得到不纯的5009 (200mg,) , 其进一步通过combi-flash纯化 (0-10% 丙酮在DCM中) 然后重结晶以得到120mg仍然不纯的产物。将DMAP (13.4mg, 0.11mmol) 和BzCl (77.3mg, 0.550mmol) 添加至不纯的5009 (60mg, 0.110mmol) 在Py (5mL) 中的溶液中。将反应混合物在20℃搅拌2小时。该反应用饱和NH₄Cl (30mL) 淬灭且用MTBE (2x 15mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (40mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 且通过prep-TLC纯化 (PE:EtOAc=5:1) 以得到所需产物 (40mg, 56%) , 其为固体。向上述物质 (40mg, 0.062mmol) 在MeOH (3mL)、THF (1mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中添加NaOH (49.5mg, 1.24mmol)。在50℃搅拌1h后, 反应混合物用水 (5mL) 淬灭且用EtOAc (2x 3mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过combi-flash纯化 (0-30% EtOAc 在PE中) 以得到5009 (17mg, 50%) , 其为固体。

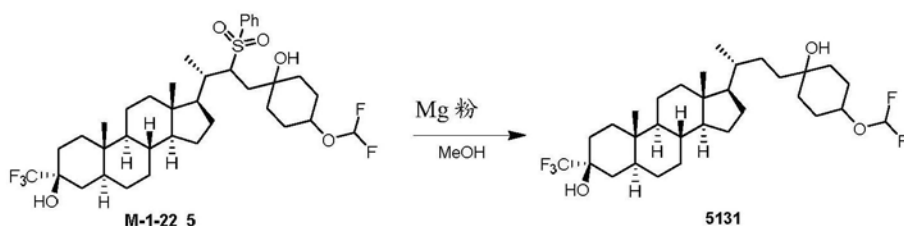
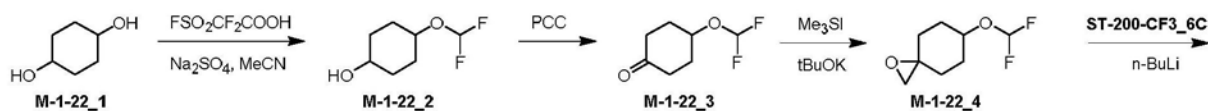
[1313] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.73 (s, 2H) , 3.31 (s, 2H) , 2.10-1.90 (m, 3H) , 1.88-1.72 (m, 4H) , 1.71-1.58 (m, 5H) , 1.56-1.41 (m, 7H) , 1.40-1.31 (m, 5H) , 1.30-1.15 (m, 7H) , 1.14-0.93 (m, 5H) , 0.92-0.86 (m, 4H) , 0.85 (s, 3H) , 0.70-0.60 (m, 4H) 。

[1314] LCMS Rt=1.282分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%。

[1315] MS 50-100_1_4min.m, MS ESI C₃₂H₅₀F₃O₂ [M+H-H₂O]⁺的计算值523, 实测值523。

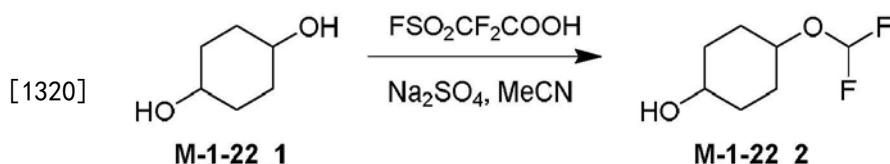
[1316] 实施例51: 合成5131

[1317]



[1318] ST-200-CF3_6C的合成可参见实施例5。

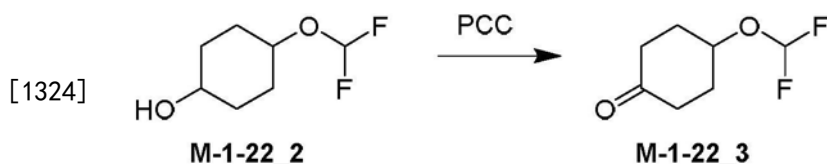
[1319] 合成M-1-22_2



[1321] 在40至45℃将FSO₂CF₂COOH (18.3g, 103mmol) 在CH₃CN (30mL) 中的溶液经1小时滴加至M-1-22_1 (10g, 86mmol) 和Na₂SO₄ (6.1g, 43mmol) 在CH₃CN (120mL) 中的混合物中。添加后, 将溶液倒入水 (200mL) 中。水相用DCM (3x 100mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 200mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化 (0~100%EtOAc在PE中) 以得到M-1-22_2 (6g, 粗物质), 其为油状物。

[1322] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.42-6.02 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 2.20-1.30 (m, 8H)。

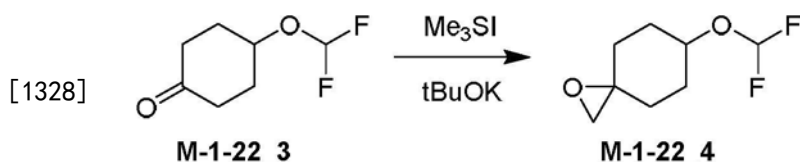
[1323] 合成M-1-22_3



[1325] 在20℃将硅胶 (5g) 和PCC (15.5g, 72.2mmol) 添加至M-1-22_2 (6g, 36.1mmol) 在DCM (100mL) 中的悬浮液中。在20℃搅拌2小时后, 将混合物过滤且滤饼用DCM (100mL) 洗涤。合并的滤液真空浓缩且通过快速柱纯化 (0~100%EtOAc在PE中) 以得到粗产物M-1-22_3 (3.5g, 59%), 其为油状物。

[1326] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.52-6.10 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H)。

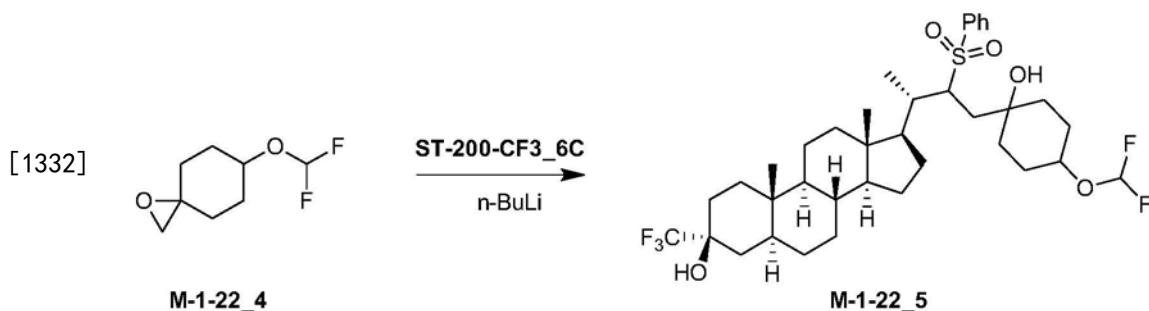
[1327] 合成M-1-22_4



[1329] 在0℃将M-1-22_3 (3.1g, 18.8mmol) 添加至三甲基氧化硫碘 (4.97g, 24.4mmol) 和 t-BuOK (4.21g, 37.6mmol) 在THF (60mL) 中的搅拌溶液中。在20℃搅拌16小时后, 将反应混合物倒入饱和NH₄Cl水溶液 (90mL) 中且用EtOAc (3x 120mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (120mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到M-1-22_4 (1.9g, 粗物质), 其为油状物, 其通过Combi-flash纯化 (0-10%EtOAc在PE中) 以得到纯的M-1-22_4 (300mg, 23%), 其为油状物。

[1330] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.50-6.02 (m, 1H), 4.46-4.35 (m, 0.6H), 4.33-4.23 (m, 0.4H), 2.65 (s, 2H), 2.07-1.86 (m, 5H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 1H)。

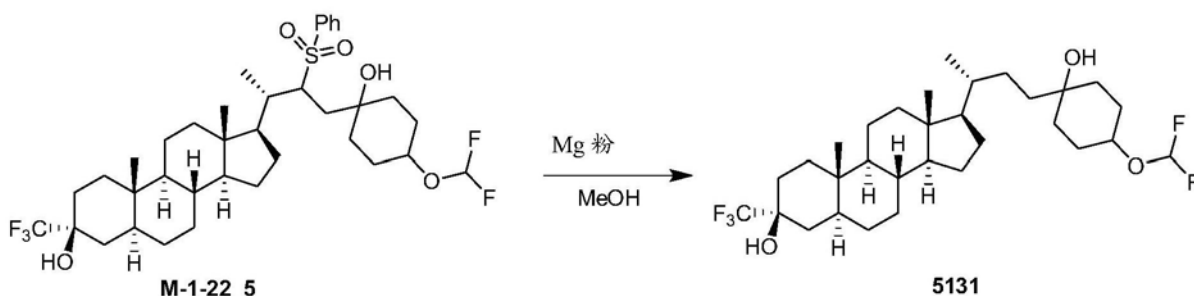
[1331] 合成M-1-22_5



[1333] 将n-BuLi溶液(378 μ L, 2.5M在己烷中, 0.947mmol)添加至THF(0.5mL)。在-70 $^{\circ}$ C添加ST-200-CF3_6C(200mg, 0.379mmol)在THF(2mL)中的溶液。将混合物在-70 $^{\circ}$ C搅拌1h。添加M-1-22_4(101mg, 0.568 μ mol)。在-70 $^{\circ}$ C搅拌1h且在15 $^{\circ}$ C搅拌16小时后, 反应混合物用sat.NH₄Cl(10mL)淬灭且用EtOAc(2x 5mL)萃取。分离有机层, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到M-1-22_5(200mg, 粗物质), 其为固体, 其直接用于下一步。

[1334] 合成5131

[1335]



[1336] 在65 $^{\circ}$ C将NiCl₂(7.13mg, 0.0566mmol)和Mg粉(270mg, 11.3mmol)一次性添加至M-1-22_5(200mg, 0.283mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中。在65 $^{\circ}$ C搅拌10分钟后, 在65 $^{\circ}$ C一次性添加另一批次Mg粉(135mg, 5.66mmol)。将混合物在65 $^{\circ}$ C再搅拌10分钟, 冷却至20 $^{\circ}$ C, 通过HCl(20mL, 2M)淬灭且用EtOAc(3x 15mL)萃取。合并的有机层用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)、盐水(50mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到粗物质, 其通过Combi-flash纯化(0-15%EtOAc在PE中)以得到5131(2mg, 1.25%, 5131), 其为固体。

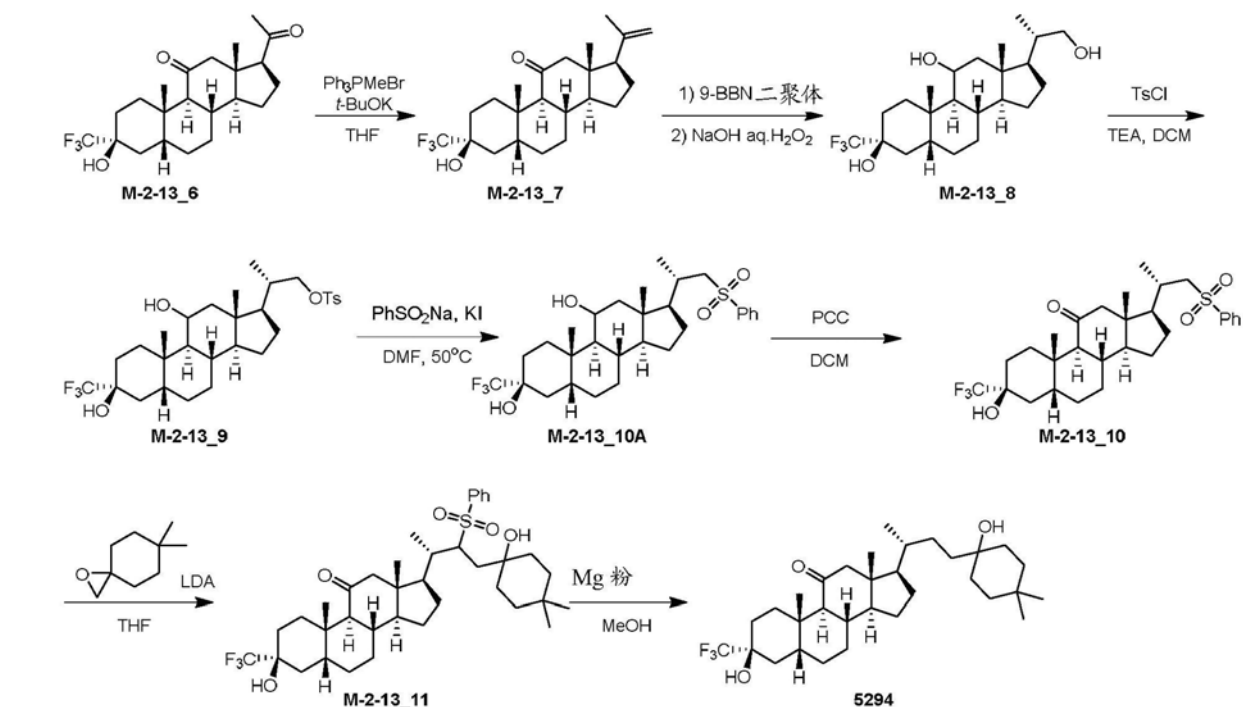
[1337] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6.45-6.02(m, 1H), 4.12-4.00(m, 1H), 2.11-2.02(m, 1H), 1.97-1.92(m, 2H), 1.85-1.77(m, 6H), 1.71-1.62(m, 5H), 1.51-1.43(m, 4H), 1.41-1.34(m, 5H), 1.33-1.25(m, 4H), 1.24-1.19(m, 2H), 1.16-0.99(m, 7H), 0.93-0.87(m, 4H), 0.84(s, 3H), 0.68-0.63(m, 4H)。

[1338] LCMS Rt=5.826分钟, 以10.0分钟色谱法, 50-100AB_E, 纯度96.3%。

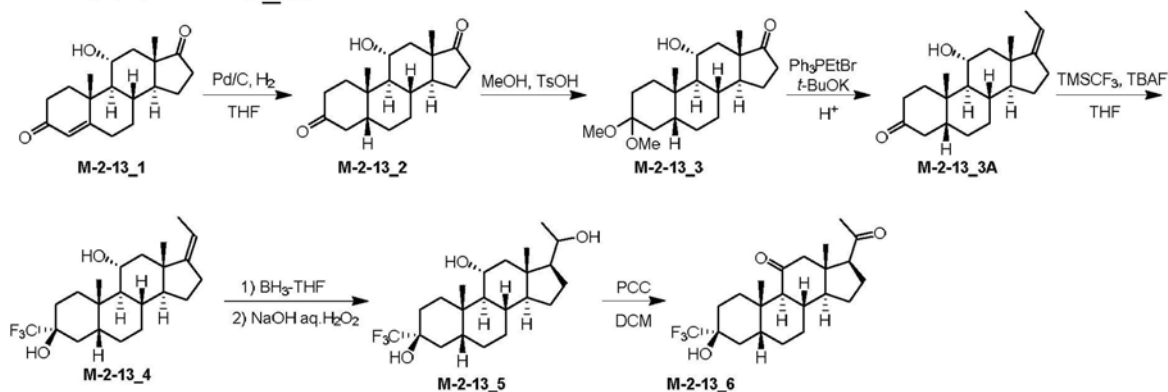
[1339] MS 50-100_1_4min.m, MS ESI C₃₁H₄₈F₅O₂[M+H-H₂O]⁺的计算值547, 实测值547。

[1340] 实施例52: 合成5294

[1341]



合成M-2-13_6:



[1342] 向M-2-13_1 (50g, 165mmol) 在THF (500mL) 中的溶液中添加Pd/C (5g, 10%) 和吡啶 (2.5mL)。然后溶液在H₂气囊下在25℃氢化16小时。将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤液浓缩。将残余物溶于CH₂Cl₂ (500mL), 用aq. HCl (100mL, 1M)、盐水 (300mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到M-2-13_2 (63g, 粗物质), 其为油状物。

[1343] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.08-3.95 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.52-2.31 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 4H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.58-1.45 (m, 3H), 1.43-1.22 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

[1344] 在25℃在N₂下向M-2-13_2 (43g, 141mmol) 在MeOH (200mL) 中的悬浮液中添加4-甲基苯磺酸 (2.42g, 14.1mmol)。将混合物在60℃搅拌16小时。反应混合物用TEA (2mL) 淬灭且真空浓缩以得到M-2-13_3 (50g, 粗物质), 其为油状物, 将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1345] 在25℃在N₂下向EtPPh₃Br (158g, 426mmol) 在THF (300mL) 中的悬浮液中添加t-BuOK (47.8g, 426mmol)。将混合物在60℃搅拌30mins。在60℃向该混合物添加M-2-13_3 (50g,

142mmol) 在THF (300mL) 中的溶液。将混合物在60℃搅拌16小时。向混合物添加sat. NH₄Cl溶液 (200mL) 且用EtOAc (2x 200mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物 (200g), 将其直接用于下一步而不用进一步纯化。在25℃向200g粗产物在THF (500mL) 中的溶液中添加HCl (137.0mL, 2M在THF中)。将反应在25℃搅拌1h。该反应用 sat. NaHCO₃溶液 (200mL) 淬灭且用EtOAc (2x 200mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物 (220g)。粗产物通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc = 10/1-6/1) 以得到M-2-13_3A (43g, 不纯的), 将其用 (PE/EtOAc = 1/1) 研磨以得到M-2-13_3A (18g, 纯的, 42%), 其为固体。

[1346] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.19-5.08 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 2.80-2.57 (m, 4H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.44-1.19 (m, 5H), 1.14 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.90 (s, 3H)。

[1347] 在N₂下在10℃向M-2-13_3A (8.7g, 27.4mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中添加TBAF (2.05mL, 2.05mmol, 1M在THF中) 和TMSCF₃ (7.79g, 54.8mmol)。将混合物在10℃搅拌1h。向该混合物添加TBAF溶液 (82.1mL, 82.1mmol, 1M在THF中)。将混合物在25℃再搅拌1h。将混合物真空浓缩。将残余物溶于EtOAc (100mL), 用水 (2x 100mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗产物 (10g), 将其与6.9g粗产物批次 (由5.8g M-2-13_3A制备) 合并且通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc = 8/1-3/1) 以得到M-2-13_4 (1.1g, 6%), 其为无色油状物, 以及M-2-13_4A (9.3g, 53%), 其为固体

[1348] M-2-13_4:

[1349] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.17-5.08 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.55-1.25 (m, 6H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.87 (s, 3H)。

[1350] M-2-13_4A:

[1351] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.18-5.07 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 11.8Hz, J = 5.0Hz, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.99-1.73 (m, 5H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.55-1.26 (m, 8H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.4Hz, 1H), 0.87 (s, 3H)。

[1352] 在25℃在N₂下向M-2-13_4 (1.1g, 2.84mmol) 在THF (30mL) 中的溶液中添加硼烷-四氢吡喃复合物 (11.3mL, 11.3mmol, 1M在THF中)。溶液在25℃搅拌1h。冷却至0℃后, 非常缓慢添加EtOH (30mL) 和NaOH (5.67mL, 5M在H₂O中, 28.4mmol) 的溶液。添加后, 缓慢添加H₂O₂ (2.84mL, 28.4mmol, 30%在水中) 且内部温度保持低于10℃。将混合物在25℃在N₂下搅拌1h。将水 (100mL) 添加至溶液且用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机层用饱和Na₂S₂O₃溶液 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到M-2-13_5 (1g, 粗物质), 其为无色油状物, 将其直接用于下一步。

[1353] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.95-3.78 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 5H), 1.50-1.27 (m, 10H), 1.21-1.14 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。

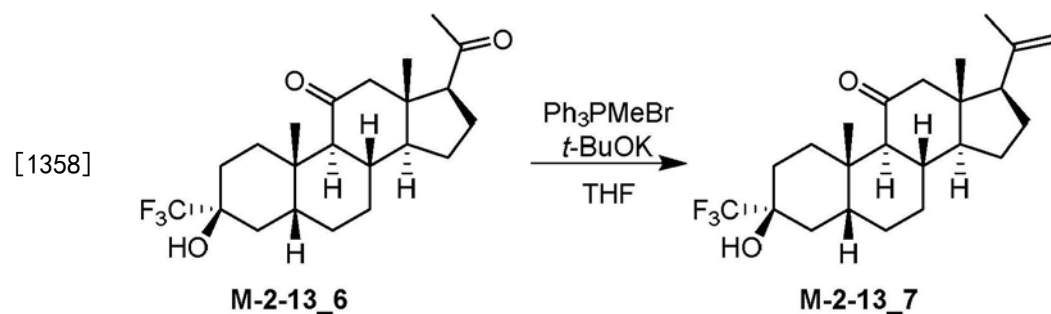
[1354] 在25℃向M-2-13_5 (1g, 2.47mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液中添加硅胶 (3g) 和PCC

(2.65g, 12.3mmol)。将反应在25℃搅拌16小时。将反应混合物过滤且将滤液真空浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=5/1)以得到M-2-13_6(720mg, 73%),其为固体。将固体用MeCN(10mL)研磨以得到M-2-13_6(12mg),其为固体,且有机层真空浓缩以得到M-2-13_6(700mg, 99%),其为固体,将其直接用于下一步。

[1355] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.75 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 2.63-2.43 (m, 3H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.02-1.75 (m, 6H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.53-1.22 (m, 7H), 1.21 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)。

[1356] LCMS $R_t=0.911$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值401,实测值401。

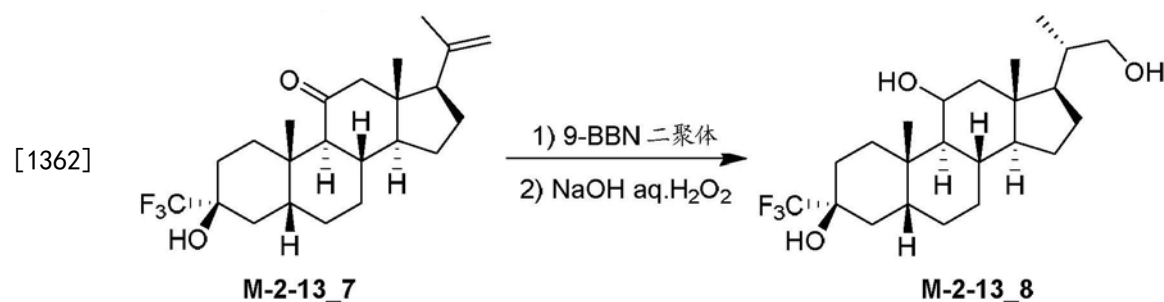
[1357] 合成M-2-13_7



[1359] 在25℃在 N_2 下将 $t\text{-BuOK}$ (835mg, 7.45mmol)添加至 MePPh_3Br (2.66g, 7.45mmol)在THF (30mL)中的悬浮液中。在50℃搅拌30mins后,在25℃将混合物添加至M-2-13_6 (600mg, 1.49mmol)在THF (30mL)中的溶液中。将混合物在25℃搅拌16小时。将混合物用sat. NH_4Cl 溶液(100mL)淬灭且用EtOAc (2x 100mL)萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到M-2-13_7 (4g, 粗物质),其为油状物,其通过Combi-flash纯化(EtOAc在PE中, 10%)以得到M-2-13_7 (540mg, 12%),其为固体。

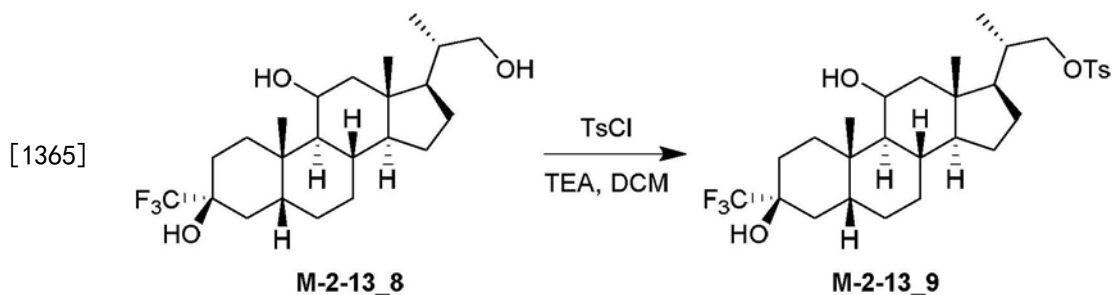
[1360] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.89 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.53-2.20 (m, 6H), 2.02-1.73 (m, 7H), 1.72-1.60 (m, 5H), 1.56-1.23 (m, 7H), 1.21 (s, 3H), 0.53 (s, 3H)。

[1361] 合成M-2-13_8



[1363] 在0℃在 N_2 下将9-BBN二聚体(988mg, 4.05mmol)添加至M-2-13_7 (540mg, 1.35mmol)在THF (20mL)中的溶液中。溶液在25℃搅拌16小时。冷却至0℃后,非常缓慢添加EtOH (10mL)和NaOH (2.70mL, 5M在 H_2O 中, 13.5mmol)的溶液。添加后,缓慢添加 H_2O_2 (1.35mL, 13.5mmol, 30%在水中)且内部温度保持低于10℃。将混合物在50℃在 N_2 下搅拌1h。将混合物冷却至30℃,用水(30mL)稀释且用EtOAc (2x 50mL)萃取。合并的有机层用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到M-2-13_8 (2g, 粗物质),其为油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

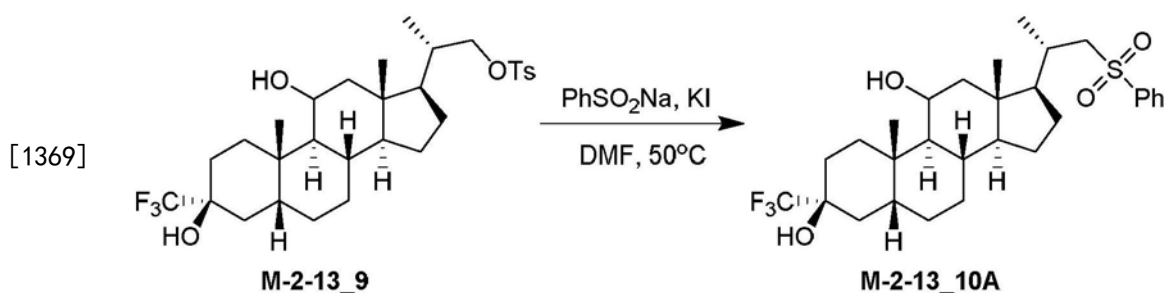
[1364] 合成M-2-13_9



[1366] 在25℃将TsCl (4.55g, 23.9mmol) 添加至M-2-13_8 (2g, 粗物质) 在DCM/TEA (16mL/2.3mL) 中的溶液中。将混合物在40℃搅拌2小时。该反应用水 (20mL) 淬灭且用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x 50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到粗产物, 其通过combi-flash纯化柱 (EtOAc在PE中, 12%~15%) 以得到M-2-13_9 (580mg, 21%), 其为油状物。

[1367] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.85-1.63 (m, 8H), 1.53-1.29 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.19-1.02 (m, 6H), 0.99 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.85 (s, 3H)。

[1368] 合成M-2-13_10A



[1370] 在25℃在N₂下将KI (838mg, 5.05mmol) 添加至M-2-13_9 (580mg, 1.01mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液中。在50℃在N₂下搅拌2小时后, 反应混合物用PhSO₂Na (820mg, 5.00mmol) 处理且在50℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至25℃且用水 (50mL) 处理。水相用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 100mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=8/1~5/1) 以得到M-2-13_10A (460mg, 85%), 其为固体。

[1371] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.93-7.88 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.83-1.64 (m, 6H), 1.47-1.27 (m, 5H), 1.23-1.18 (m, 7H), 1.18-0.95 (m, 7H), 0.87 (s, 3H)。

[1372] 合成M-2-13_10

酮=40/1)以得到5294(18mg,不纯的),其为油状物。不纯的5294(18mg,不纯的)通过prep.HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um,梯度:90-100%B(A=0.1%TFA-ACN,B=乙腈),流速:30mL/min)以得到5294(1.9mg,11%),其为固体。

[1382] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.59-2.43 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.76-1.65 (m, 3H), 1.51-1.38 (m, 14H), 1.26-1.20 (m, 14H), 0.93 (s, 3H), 0.91-0.86 (m, 7H), 0.63 (s, 3H)。

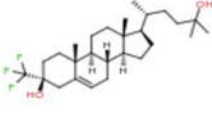
[1383] LCMS R_t =1.284分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值523,实测值523。

[1384] 实施例53.生物数据。

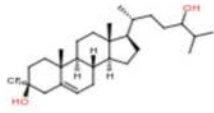
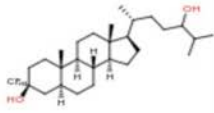
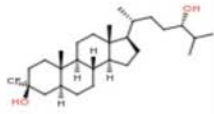
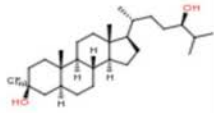
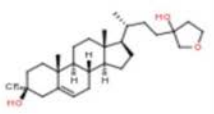
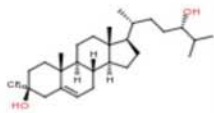
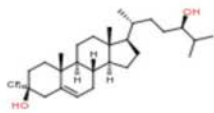
[1385] 实验如实施例2所述进行。结果示于表2-59。

[1386] 表2-59。

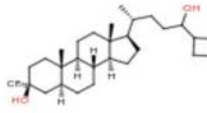
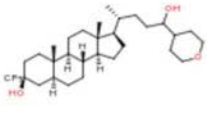
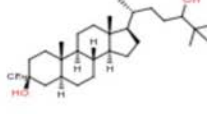
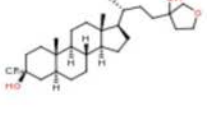
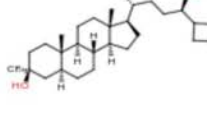
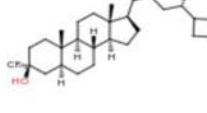
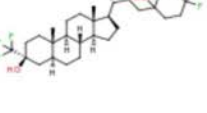
[1387]

	化合物	平均 EC50 2A (nM)	平均 Emax 2A (%)	平均 EC50 2B (nM)	平均 Emax 2B (%)
	1839	295.4	493.3	148.2	568.5

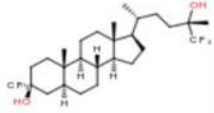
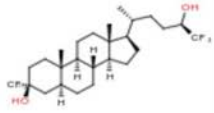
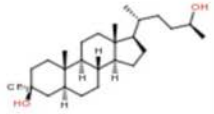
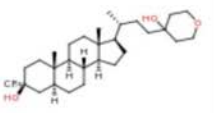
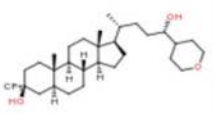
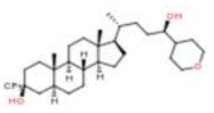
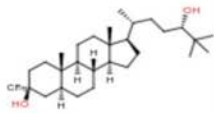
[1388]

	1	144.9	887.0	70.9	441.9
	2	162.7	708.9	147.1	605.2
	2A	157.9	652.6	339.1	1239.9
	2B	130.7	624.6	142.8	965.3
	10	125.4	631.7	101.6	362.3
	1-A	109.4	274.6	81.2	250.1
	1-B	31.6	262.5	33.6	284.6

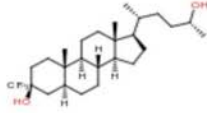
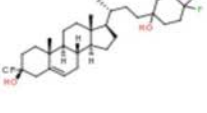
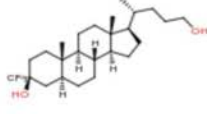
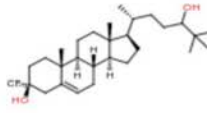
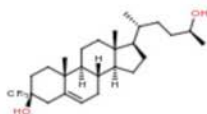
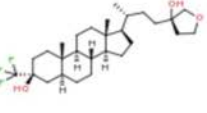
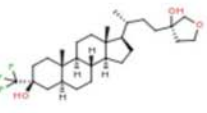
[1389]

	7	299.5	516.3	286.9	483.6
	9	316.6	180.6	234.0	271.4
	3	185.2	555.6	338.0	531.8
	1967	170.8	347.4	113.3	373.9
	7-B	346.8	355.7	305.8	352.1
	7-A	247.5	544.2	187.3	431.0
	8	446.1	401.7	372.4	321.7

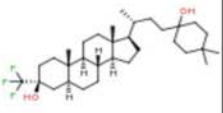
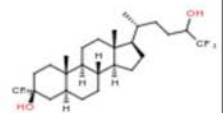
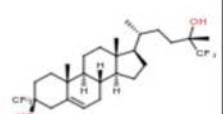
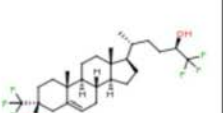
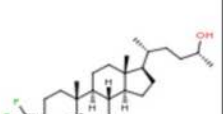
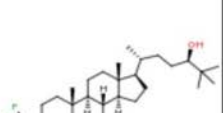
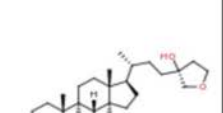
[1390]

	4	201.2	663.0	212.5	462.9
	5	181.8	619.0	260.4	454.8
	6	247.7	136.6	733.2	162.7
	11	116.9	151.2	104.3	157.4
	2080	165.1	77.2	186.9	146.9
	2081	128.8	125.8	174.7	214.9
	2184	65.8	233.7	80.0	257.5

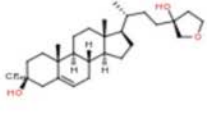
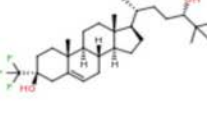
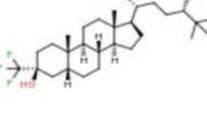
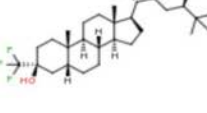
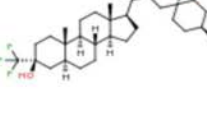
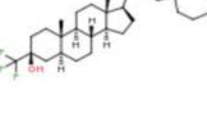
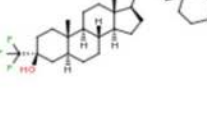
[1391]

	2285	763.6	204.7	494.3	219.6
	2392	104.4	230.1	47.5	166.2
	2499	768.1	179.8	750.7	237.6
	2500	63.3	302.6	91.1	300.1
	2602	288.6	162.6	279.0	366.6
	2706	>10000	96.8	124.0	139.3
	2707	119.0	112.8	102.7	259.0

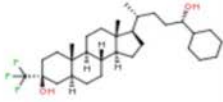
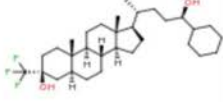
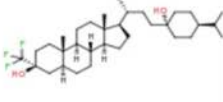
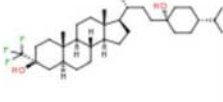
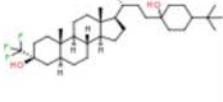
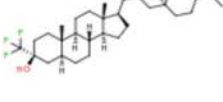
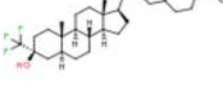
[1392]

	E-2817	5065.7	29.9	5373.5	20.4
	2918	298.0	532.0	338.9	506.1
	3035	61.0	323.4	75.7	611.3
	3149	69.7	292.1	60.7	471.7
	3266	147.5	82.6	377.4	134.7
	3382	67.6	309.2	125.8	460.6
	3495	96.7	107.2	168.4	145.9

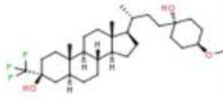
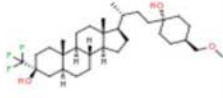
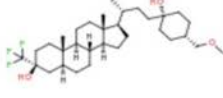
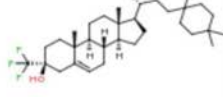
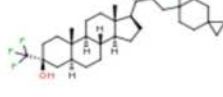
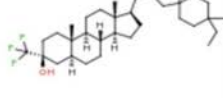
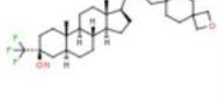
[1393]

	3496	35.11	319.0	47.6	369.3
	3507	165.0	165.5	190.7	241.1
	3634	422.6	220.6	404.5	378.7
	3788	1317.9	229.4	1121.4	410.2
	3877	>10000	42.4	512.1	71.1
	3983	88.1	175.9	248.0	300.4
	4023	515.9	322.1	405.7	418.3

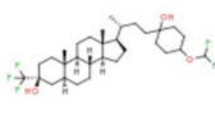
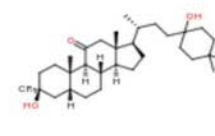
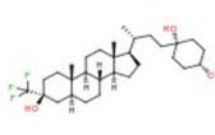
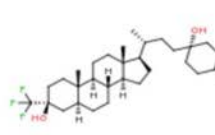
[1394]

	4155	441.7	163.5	611.9	198.1
	4156	>10000	10.6	>10000	20.1
	4258	1025.3	183.9	640.5	241.7
	4259	>10000	-13.3	>10000	24.3
	4360	>10000	38.1	>10000	14.6
	4475	461.3	363.5	265.7	354.6
	4476	>10000	-3.3	>10000	10.4

[1395]

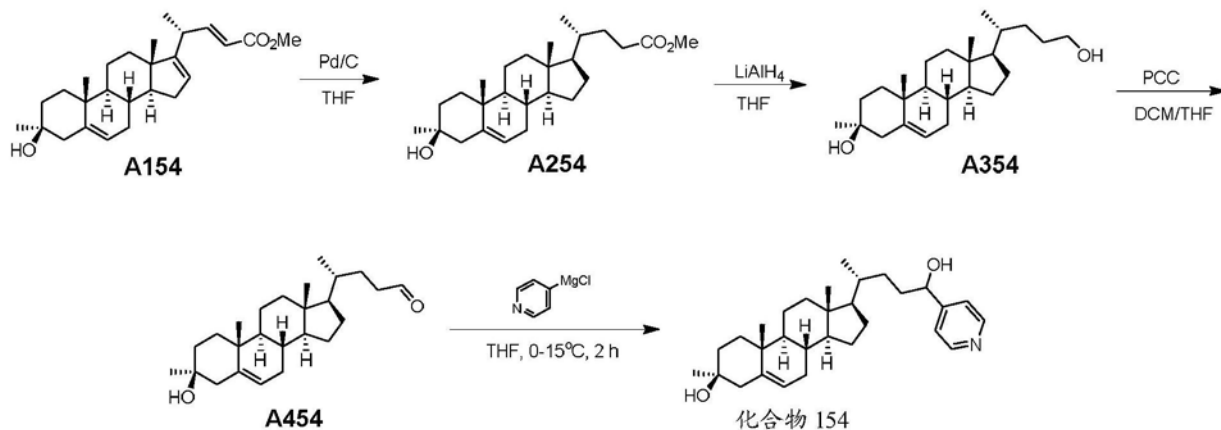
	4555	>10000	22.8	>10000	31.9
	4656	1601.0	134.4	2164.5	122.0
	4657	422.2	74.0	129.5	62.9
	4799	>10000	36.1	760.2	32.8
	4805	356.1	175.3	362.3	129.4
	4906	>10000	8.8	>10000	14.8
	5009	>10000	27.5	>10000	14.5

[1396]

	5131	33.6	52.9	>10000	39.0
	5294	>10000	32.4	>10000	13.9
	4585	214.6	72.2	166.3	123.0
	3886	53.4	106.0	50.1	164.1

[1397] 实施例54:合成化合物154

[1398]



[1399] 步骤1:将A154 (2g, 5.01mmol) (合成参见W02014/160480) 和Pd/C (200mg, 10%) 在THF (30mL) 中的溶液在15psi氢气下在25°C氢化3h。将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩以得到粗A254 (1.8g), 其为固体。

[1400] 步骤2:在低于15°C向A254 (1.8g, 4.47mmol) 在THF (25mL) 中的溶液中添加LiAlH₄ (339mg, 8.94mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。溶液在15°C搅拌2h。反应在0°C通过添加饱和NH₄Cl水溶液 (20mL) 淬灭。所得混合物用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x 30mL) 洗涤且真空浓缩以得到粗A354 (1.6g), 其为固体。

[1401] 步骤3:在25℃向A354 (1.6g, 4.27mmol) 在DCM (10mL) 和THF (10mL) 中的混合物添加PCC (2.27g, 10.6mmol)。将反应在25℃搅拌3小时。将溶液过滤且滤饼用DCM (25mL) 洗涤。合并的滤液真空浓缩。残余物通过硅胶纯化柱,用PE/EtOAc=8/1洗脱以得到A454 (0.9g, 54%), 其为固体。

[1402] 步骤4

[1403] 步骤4a:4-吡啶基氯化镁溶液的产生

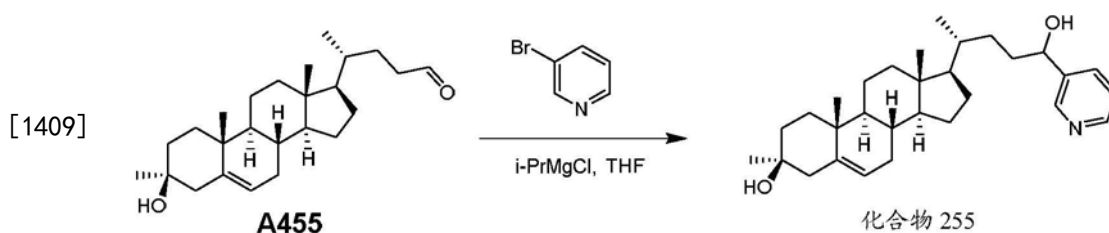
[1404] 在0℃向4-溴吡啶盐酸盐 (1g, 5.14mmol) 在THF (4mL) 中的悬浮液中添加异丙基氯化镁 (5.1mL, 2M在THF中, 10.2mmol)。将混合物在15℃搅拌1h。4-吡啶基氯化镁溶液 (ca. 0.5M在THF中) 直接使用。

[1405] 步骤4b:在0℃向A454 (100mg, 0.268mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中添加新制备的4-吡啶基氯化镁 (5.36mL, ca. 0.5M在THF中, 2.68mmol)。将混合物在15℃搅拌1h。向该混合物添加NH₄Cl (2mL, 10% aq.)。将混合物用EtOAc (10mL) 萃取。分离有机层, 通过prep-TLC纯化 (DCM:MeOH=15:1), 从MeCN (2mL) 重结晶且真空干燥以得到化合物154 (31mg, 26%), 其为固体。

[1406] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.57 (d, J=4.4Hz, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.85-1.61 (m, 5H), 1.56-1.46 (m, 8H), 1.39-1.04 (m, 9H), 1.04-0.85 (m, 9H), 0.70-0.62 (m, 3H)。

[1407] LCMS Rt=0.806分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI C₃₀H₄₆NO₂ [M+H]⁺的计算值452, 实测值452。

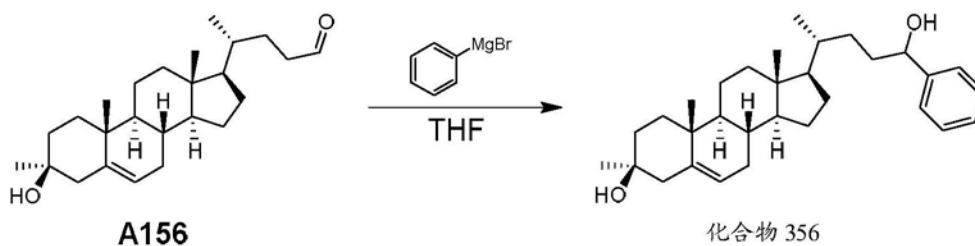
[1408] 实施例55. 合成化合物255.



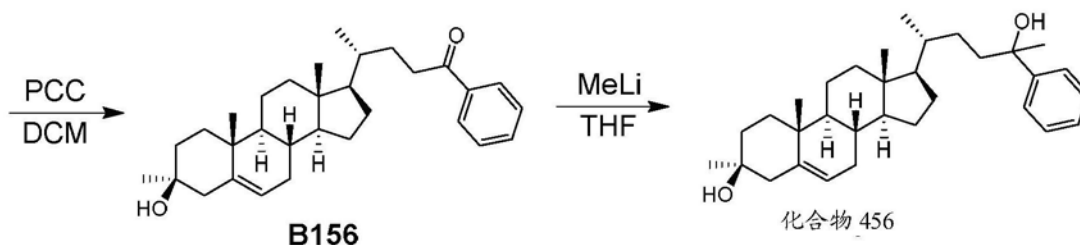
[1410] 在15℃向3-溴吡啶 (423mg, 2.68mmol) 在THF (10mL) 在N₂下中的溶液中滴加i-PrMgCl (1.34mL, 2.68mmol, 2M)。将反应在15℃搅拌30分钟。添加A455 (100mg, 0.268mmol) 的溶液。将反应在15℃搅拌2h。该反应用饱和NH₄Cl (20mL) 淬灭, 用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (MeOH in DCM梯度, 0%-10%) 以得到粗产物 (50mg), 其然后从MeCN (15mL) 重结晶以得到化合物255 (8mg, 7%产率), 其为固体。

[1411] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.60-8.55 (m, 1H), 8.55-8.51 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.01-1.65 (m, 9H), 1.56-1.33 (m, 9H), 1.28-1.04 (m, 8H), 1.03-0.86 (m, 9H), 0.66 (s, 3H)。

[1412] 实施例56. 合成化合物356和456.



[1413]



[1414] 步骤1:在 -60°C 向A456 (300mg, 0.8mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中滴加苯基溴化镁 (2.01mL, 1M在醚中, 2.01mmol)。将混合物在 25°C 搅拌1h。将混合物倒入水 (50mL) 中且用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩以得到化合物356 (315mg, 粗物质), 其为固体。115mg化合物356通过prep-HPLC分离纯化 (柱: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um, 梯度: 95%B (水 (0.05% HCl) -ACN), 流速: 25mL/min) 以得到化合物356 (31mg), 其为固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.31-5.30 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.95-1.78 (m, 5H), 1.60-1.52 (m, 9H), 1.20-0.72 (m, 18H), 0.72-0.71 (m, 3H)。

[1415] LCMS $R_t=1.248$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{43} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值415, 实测值415。

[1416] 步骤2: 在 25°C 向化合物356 (200mg, 0.44mmol) 在DCM (3mL) 中的混合物中添加PCC (190mg, 0.89mmol) 达1h。将溶液过滤且滤饼用DCM (2x 10mL) 洗涤。合并的滤液真空浓缩。残余物通过硅胶柱纯化用 (PE/EtOAc=10/1) 洗脱以得到B156 (150mg, 72%), 其为固体。

[1417] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 5.32-5.30 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.41-2.40 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 7H), 1.52-1.48 (m, 9H), 1.17-0.94 (m, 16H), 0.70 (s, 3H)。

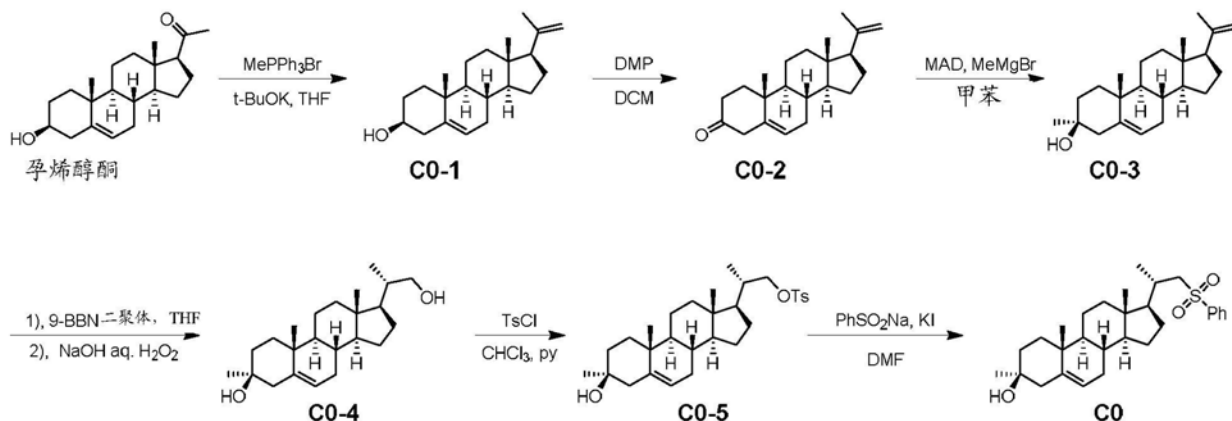
[1418] 步骤3: 在 -60°C 向B156 (80mg, 0.18mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中滴加MeLi (0.28mL, 1.6M在醚中, 0.4mmol)。将混合物在 25°C 搅拌1h。将混合物倒入水 (50mL) 中且用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过prep-HPLC分离纯化 (柱: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um, 梯度: 65-95%B (水 (0.05% HCl) -ACN), 流速: 25mL/min) 以得到化合物456 (24mg, 29%), 其为固体。

[1419] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 5.29-5.28 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 16H), 1.48-0.88 (m, 18H), 0.67-0.65 (m, 3H)。

[1420] LCMS $R_t=1.289$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{45} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值429, 实测值429。

[1421] 实施例57. 合成化合物C0

[1422]



[1423] 步骤1:在15℃在N₂下向MePPh₃Br (1.28kg, 3.6mol) 在THF (4.5L) 中的混合物中添加t-BuOK (404g, 3.6mol)。所得混合物在50℃搅拌30分钟。在低于65℃分批添加孕烯醇酮 (950g, 2.9mol)。将反应混合物在50℃搅拌1小时。合并的混合物用在15℃饱和NH₄Cl水溶液 (1L) 淬灭且分离THF层。水层用EtOAc (2x 2L) 萃取。合并的有机相真空浓缩以得到固体。将固体进一步通过用MeOH/H₂O (1:1, 15L) 在回流研磨纯化以得到C0-1 (940g, 99%), 其为固体。

[1424] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.40–5.32 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.58–3.46 (m, 1H), 2.36–2.16 (m, 2H), 2.08–1.94 (m, 2H), 1.92–1.62 (m, 9H), 1.61–1.39 (m, 6H), 1.29–1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99–0.91 (m, 1H), 0.59 (s, 3H)。

[1425] 步骤2:在35℃向C0-1 (800g, 2.54mol) 在DCM (8L) 中的溶液中分批添加DMP (2.14kg, 5.08mol)。将反应混合物在35℃搅拌20分钟。将反应混合物过滤。滤饼用DCM (3x1L) 洗涤。合并的有机相用饱和Na₂S₂O₃/饱和NaHCO₃水溶液 (3:1, 2x 1.5L)、盐水 (1.5L) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到C0-2 (794g, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[1426] 步骤3:在低于25℃在N₂气氛下向BHT (1.97kg, 8.94mol) 在甲苯 (1L) 中的溶液中滴加AlMe₃ (2.14L, 2.0M在甲苯中, 4.28mol)。所得混合物在25℃搅拌1小时。在-70℃添加C0-2 (794g, 2.16mol) 在DCM (3L) 中的溶液。将混合物在-70℃搅拌1小时。在-70℃添加MeMgBr (862mL, 3.0M在乙醚中, 2.59mol)。将反应混合物在-70℃搅拌10分钟。混合物通过饱和柠檬酸 (3L) 淬灭, 用EtOAc (2x 2L) 萃取。合并的有机相用盐水 (2L) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到残余物, 将其在25℃从MeCN (3L) 研磨以得到C0-3 (340g, 43%), 其为固体。

[1427] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.34–5.26 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.07–1.94 (m, 3H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.83–1.63 (m, 8H), 1.58–1.33 (m, 6H), 1.27–1.13 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10–1.05 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.00–0.92 (m, 1H), 0.58 (s, 3H)。

[1428] 步骤4:在15℃在N₂下向C0-3 (149g, 453mmol) 和9-BBN二聚体 (127g, 520mmol) 的混合物中添加THF (1L)。将反应混合物在60℃搅拌1小时。将混合物冷却至15℃。在15℃添加EtOH (208g, 4.53mol)。在15℃滴加NaOH水溶液 (906mL, 5M, 4.53mol)。在15℃滴加H₂O₂ (514g, 30%, 4.53mol)。所得混合物在60℃搅拌1小时。产生固体。将固体用乙醇 (200mL) 洗涤以得到固体, 将其用EtOH (2.3L) 在回流和水 (2.5L) 在80℃连续研磨以得到C0-4 (131g, 84%), 其为固体。

[1429] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.35–5.24 (m, 1H), 3.67–3.61 (m, 1H), 3.42–3.33 (m, 1H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.07–1.92 (m, 3H), 1.88–1.65 (m, 3H), 1.60–1.38 (m, 9H), 1.37–1.26 (m, 1H), 1.26–1.12 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 1H), 1.05 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00–0.91 (m, 1H), 0.70 (s, 3H)。

[1430] 步骤5: 在15°C向C0-4 (131g, 378mmol) 在 CHCl_3 (600mL) 和吡啶 (420mL) 中的溶液中添加TsCl (187g, 982mmol)。将混合物在15°C搅拌2小时。反应混合物真空浓缩以去除大多数 CHCl_3 。添加水 (3L)。产生固体且过滤。将固体用水洗涤 (6x 4L) 且溶于DCM (3.5L), 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到C0-5 (177g, 94%), 其为固体。

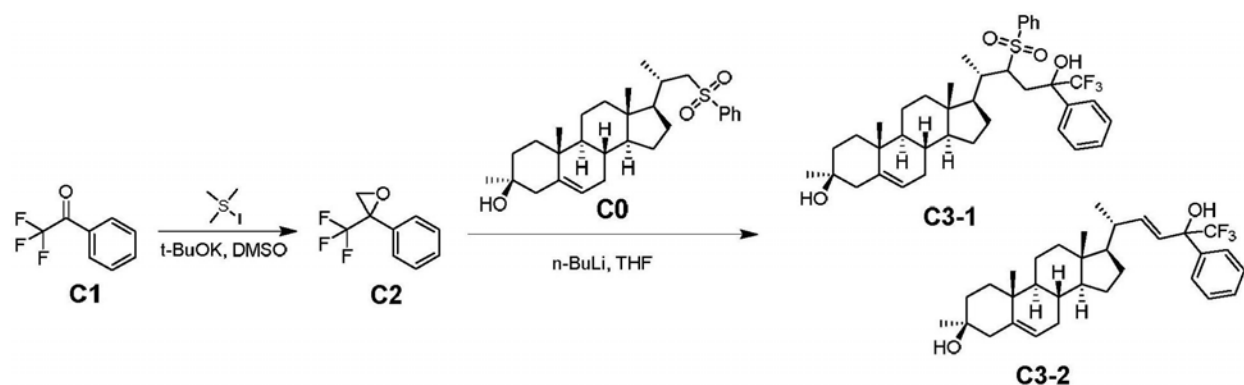
[1431] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.34–5.25 (m, 1H), 3.96 (dd, $J=3.2, 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J=6.4, 9.2\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.02–1.88 (m, 3H), 1.81–1.61 (m, 4H), 1.58–1.33 (m, 8H), 1.24–1.12 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.09–1.01 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98–0.86 (m, 3H), 0.64 (s, 3H)。

[1432] 步骤6: 在15°C向C0-5 (177g, 353mmol) 在DMF (1.8L) 中的溶液中添加KI (281g, 1694mmol)。将混合物在60°C搅拌1h。向DMF混合物添加 PhSO_2Na (211g, 1.06mol)。将混合物在60°C搅拌2小时。将反应混合物冷却至25°C。将混合物倒入水 (20L) 中且生成一些固体。将混合物过滤。滤饼用水洗涤 (3x 2L) 且溶于DCM (5L)。溶液用水 (2x 1L)、盐水 (2x 1L) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗产物, 其为固体, 将其从甲苯 (2.5L) 重结晶以得到C0 (121g, 73%), 其为固体。将重结晶的滤液真空浓缩以得到粗物质C0 (20g), 其为固体。

[1433] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.69–7.61 (m, 1H), 7.61–7.53 (m, 2H), 5.31–5.24 (m, 1H), 3.14 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 2.85 (dd, $J=9.2, 14.0\text{Hz}$, 1H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.16–2.03 (m, 1H), 2.01–1.88 (m, 3H), 1.80–1.64 (m, 3H), 1.56–1.34 (m, 7H), 1.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17–1.11 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08–1.01 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98–0.87 (m, 2H), 0.65 (s, 3H)。

[1434] 实施例58. 合成化合物C3-1和C3-2。

[1435]



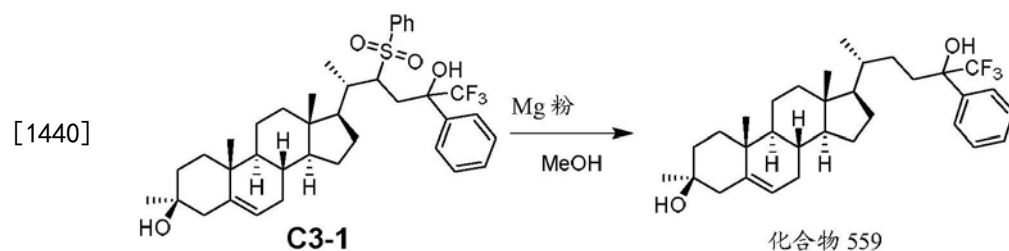
[1436] 步骤1: 在20°C在 N_2 下向t-BuOK (3.22g, 28.7mmol) 在DMSO (30mL) 中的溶液中添加三甲基碘化硅 (6.42g, 31.5mmol) 且搅拌30分钟。添加C1 (5g, 28.7mmol) 在DMSO (8mL) 中的溶液且在20°C搅拌16h。反应混合物用EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 稀释。水层用EtOAc (50mL) 反萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶柱纯化 ($\text{PE}/\text{EtOAc}=3/1$) 以得到C2 (1.9g, 35%), 其为油状物。

[1437] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55–7.52 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 3H), 3.43–3.40 (m, 1H),

2.95-2.92 (m, 1H)。

[1438] 步骤2: 在N₂下在-70℃向THF (2mL) 添加n-BuLi (1.7mL, 4.24mmol)。然后, 滴加C0 (500mg, 1.06mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后, 添加C2 (398mg, 2.12mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。然后反应在-70℃搅拌10分钟, 然后在20℃搅拌16小时。反应混合物用水 (10mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=10/1) 以得到固体C3-1 (320mg, 46%) 和C3-2 (50mg, 不纯的)。C3-1直接用于下一步。C3-2通过HPLC分离纯化 (柱: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um, 梯度: 82-95%B (A=0.05% HCl-ACN, B=乙腈), 流速: 25mL/min) 以得到化合物C3-1 (25mg, 5%), 其为固体。

[1439] 实施例59. 合成化合物559.



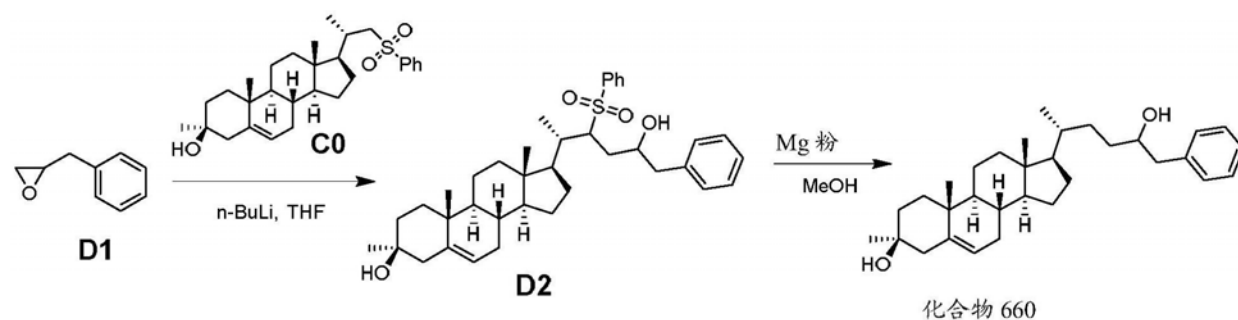
[1441] 在60℃向C3-1 (320mg, 0.486mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中添加Mg粉 (349mg, 14.5mmol)。将混合物在60℃搅拌2h。然后添加另一部分的Mg粉 (349mg, 14.5mmol)。最终反应在60℃搅拌16小时。将混合物用HCl (100mL, 1M) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=10/1至8/1) 以得到化合物559 (20mg, 6%), 其为固体。

[1442] ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 3H), 5.29-5.28 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.29-2.28 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 7H), 1.52-1.21 (m, 8H), 1.19-0.94 (m, 14H), 0.93-0.91 (m, 5H), 0.63 (d, J=10.8Hz, 3H)。

[1443] LCMS Rt=1.465分钟, 以2分钟色谱层析, 10-80AB, MS ESI C₃₂H₄₄F₃O [M-H₂O+H]⁺的计算值501, 实测值501。

[1444] 实施例60. 合成化合物660, 6051和6052。

[1445]



[1446] 步骤1: 在N₂下在-70℃向THF (2mL) 添加n-BuLi (1.7mL, 4.24mmol)。然后, 滴加C0 (500mg, 1.06mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后, 添加D1 (284mg, 2.12mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。然后反应在-70℃搅拌10分钟, 然后在20℃搅拌16小时。反应混合物用水 (10mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用盐水

(100mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=10/1) 以得到D2 (60mg, 9%), 其为固体。

[1447] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.81 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.88-2.65 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 1H), 2.04-1.61 (m, 9H), 1.53-1.30 (m, 9H), 1.19-0.93 (m, 11H), 0.93-0.60 (m, 4H), 0.43 (s, 2H)。

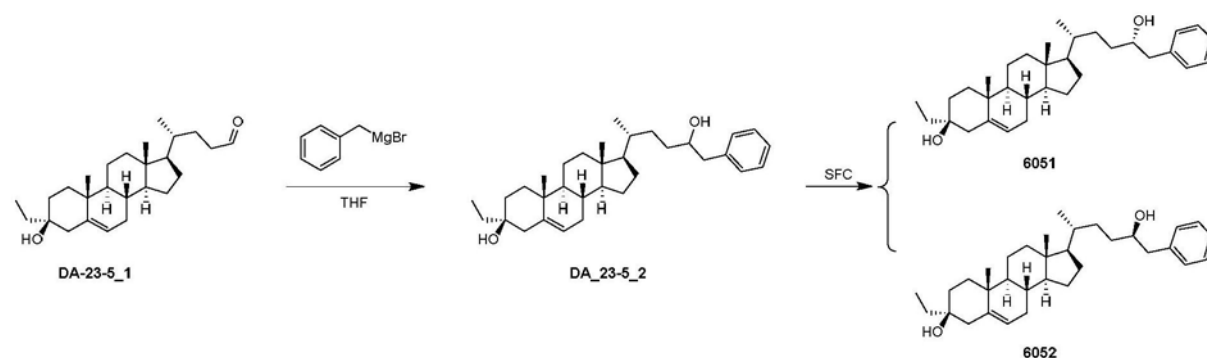
[1448] 步骤2: 在 60°C 向D2 (118mg, 0.195mmol) 在MeOH (3mL) 中的溶液中添加Mg粉 (280mg, 11.7mmol)。最终反应在 60°C 搅拌16小时。将混合物用HCl (100mL, 1M) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=10/1至8/1) 以得到化合物660 (32mg, 35%), 其为固体。

[1449] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 5.31-5.29 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.91-1.60 (m, 5H), 1.58-1.21 (m, 12H), 1.20-0.88 (m, 15H), 0.68 (s, 3H)。

[1450] LCMS $R_t=1.466$ 分钟, 以2分钟色谱层析, 10-80AB, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{O}[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的计算值447, 实测值447。

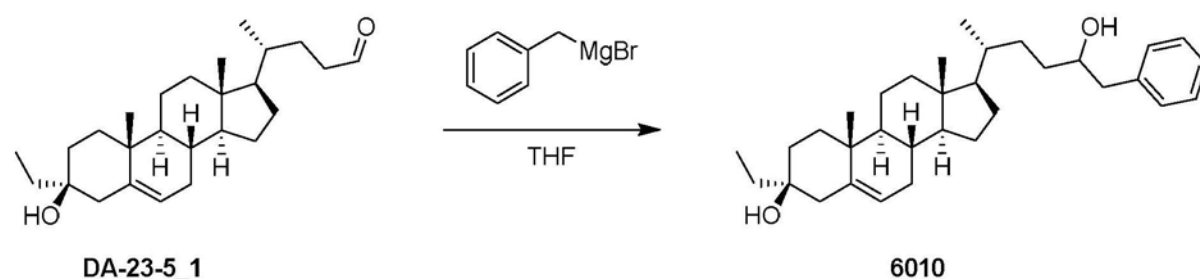
[1451] 合成6010、6051和6052

[1452]



[1453] 合成6010

[1454]



[1455] 在 -70°C 在 N_2 下向DA-23-5_1 (400mg, 1.03mmol) 在THF (6mL) 中的溶液中添加苯基溴化镁 (10.3mL, 10.3mmol, 1M在THF中)。然后将混合物在 25°C 搅拌1h。反应用饱和 NH_4Cl (10mL)、EtOAc (10mL) 和 H_2O (5mL) 处理。将混合物用EtOAc (3x 10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3x 30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。残余物通过快速柱纯化 (PE/EA=100/1至12/1) 以得到DA-23-5_2 (6010) (222mg, 45%), 其为固体。

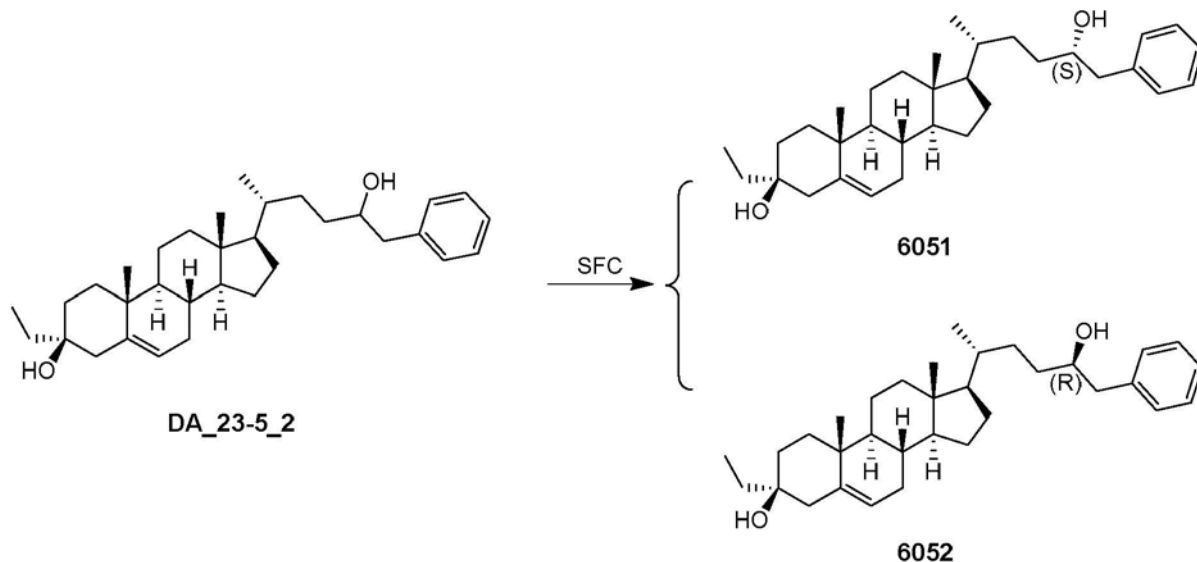
[1456] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.30-5.20 (m, 1H),

3.80-3.70 (m, 1H), 2.90-2.30 (m, 3H), 2.05-1.60 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-0.90 (m, 16H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[1457] LCMS Rt=1.356分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_E,纯度100%,MS ESI $C_{33}H_{49}O$ $[M+H-H_2O]^+$ 的计算值461,实测值461。

[1458] 合成6051和6052

[1459]



[1460] DA-23-5_2 (180mg) 通过SFC纯化(柱:AD (250mm*30mm, 10um); 条件:0.1% NH_3H_2O $EtOH$, 40%B; 流速(ml/min):60) 以得到不纯的6051 (75mg, 42%) 和不纯的6052 (80mg, 45%)。在25℃将不纯的6051 (75mg, 0.156mmol) 从 $MeCN$ (5mL) 研磨以得到6051 (40mg, 54%), 其为固体。在25℃将不纯的6052 (80mg) 从 $MeCN$ (5mL) 研磨以得到6052 (48mg, 60%), 其为固体。

[1461] 6051

[1462] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.30-5.20 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.90-2.30 (m, 3H), 2.05-1.60 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-0.90 (m, 16H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[1463] LCMS Rt=1.444分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_E,纯度100%,MS ESI $C_{33}H_{49}O$ $[M+H-H_2O]^+$ 的计算值461,实测值461。

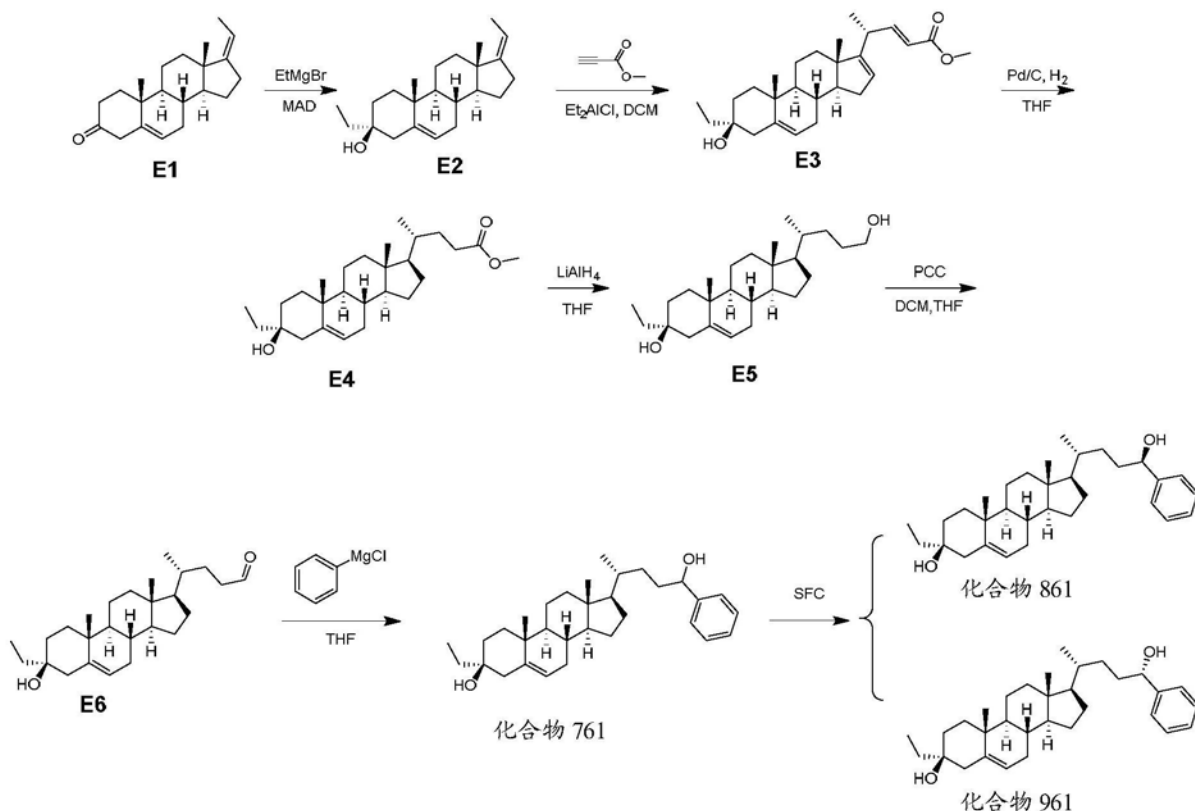
[1464] 6052

[1465] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.30-5.20 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.90-2.30 (m, 3H), 2.05-1.60 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-0.90 (m, 16H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[1466] LCMS Rt=1.446分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_E,纯度100%,MS ESI $C_{33}H_{49}O$ $[M+H-H_2O]^+$ 的计算值461,实测值461。

[1467] 实施例61. 合成化合物761、861和961。

[1468]



[1469] 步骤1:在低于25℃向2,6-二-叔丁基-4-甲酚(220g,1.0mol)在甲苯(250mL)中的溶液中滴加AlMe₃(250mL,501mmol,2M在甲苯中)。溶液在25℃搅拌1h。然后在-78℃滴加E1,其合成可参见W02017007840(50g,167mmol)在DCM(400mL)中的溶液。在-78℃搅拌1h后,在-78℃滴加EtMgBr(167mL,501mmol,3M在乙醚中)。所得溶液在-78℃至-50℃搅拌3h。该反应在-78℃用饱和柠檬酸(100mL)淬灭。在25℃搅拌30分钟后,所得混合物过滤且滤液用DCM(3x 100mL)萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。将粗产物合并且通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=5/1)以得到38g粗产物,其为固体,将其从PE重结晶以得到E2,其为固体(13.5g,13%)。

[1470] ¹H NMR(CDCl₃) 400MHz δ5.33-5.26(m,1H),5.23-5.10(m,1H),2.45-1.90(m,6H),1.78-0.70(m,28H)。

[1471] 步骤2:在N₂下在0℃向E2(13g,39.5mmol)和丙炔酸甲酯(8.29g,98.7mmol)在无水DCM(100mL)中的溶液中滴加二乙基氯化铝(1M在己烷中,158mL,158mmol)。将混合物在20℃搅拌16小时。将反应混合物倒入冰-水中,用DCM(3x 300mL)萃取。萃取物用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化(PE/EtOAc=5/1)以得到E3(14g,86%),其为固体。

[1472] ¹H NMR(CDCl₃) 400MHz δ6.93(dd,J=15.6Hz,8.0Hz,1H),5.81(d,J=8.0Hz,1H),5.42-5.38(m,1H),5.33-5.24(m,1H),3.73(s,3H),3.05-2.95(m,1H),2.40-2.30(m,1H),2.10-1.95(m,3H),1.90-1.65(m,4H),1.60-1.25(m,9H),1.88(d,J=7.2Hz,3H),1.15-0.95(m,6H),0.84(t,J=7.6Hz,3H),0.78(s,3H)。

[1473] 步骤3:在15℃向E3(9g,21.8mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加Pd/C(2g,湿10%)。脱气且用H₂反填充三次后,在15℃在H₂气囊下将反应混合物搅拌16h。将混合物通过

硅藻土垫过滤。将滤液真空浓缩以得到粗E4 (8.7g, 粗物质), 其为固体。

[1474] ^1H NMR (CDCl_3) 400MHz δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.40-2.15 (m, 4H), 2.10-1.40 (m, 17H), 2.15-0.80 (m, 16H), 0.70 (s, 3H)。

[1475] 步骤4: 在0℃向E4 (5g, 12.0mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中添加氢化铝锂 (1.13g, 30.0mmol)。然后将反应在25℃搅拌5分钟。然后反应通过 NH_4Cl 水溶液 (50mL) 和柠檬酸水溶液 (30mL) 淬灭至pH=4-5。然后反应溶液用EtOAc (3x 100mL) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物E5 (4g, 80%), 其为固体。

[1476] ^1H NMR (CDCl_3) 400MHz δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 18H), 1.80-0.80 (m, 19H), 0.68 (s, 3H)。

[1477] 步骤5: 向E5 (1g, 2.57mmol) 在DCM (15mL) 和THF (15mL) 中的溶液中添加PCC (1.10g, 5.14mmol)。所得反应混合物在25℃搅拌2小时。将合并的有机相干燥, 浓缩且通过快速色谱法纯化 (0-15% EtOAc 在PE中) 以得到E6 (700mg, 70%), 其为固体。

[1478] ^1H NMR (CDCl_3) 400MHz δ 9.77 (s, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.04-1.57 (m, 12H), 1.50-0.83 (m, 23H), 0.68 (m, 3H)。

[1479] 步骤6: 在-70℃在 N_2 下向E6 (400mg, 1.03mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加苯基氯化镁 (3.5mL, 1.5mmol, 3M 在乙醚中)。然后将混合物在20℃搅拌20分钟。反应用饱和 NH_4Cl (4mL)、EtOAc (5mL) 和 H_2O (3mL) 处理。将混合物用EtOAc (3x 6mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x 15mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 通过柱色谱法在硅胶上纯化 (PE/EA=30/1 至10/1) 以得到化合物761 (300mg, 62%), 其为固体。

[1480] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 3H), 1.86-1.15 (m, 24H), 1.12-1.00 (m, 3H), 1.00-0.78 (m, 7H), 0.66 (s, 3H)。

[1481] LCMS R_t =1.303分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{45}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值429, 实测值429。

[1482] 步骤7: 化合物761 (300mg) 通过SFC纯化 (柱: OD (250mm*30mm, 10 μm); 条件: 0.1% NH_3 - H_2O EtOH, 40%B; 流速 (ml/min): 60) 以得到固体化合物861 (40mg, 22%) 和固体化合物10 (59mg, 33%)。

[1483] 化合物861: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.86-1.15 (m, 24H), 1.12-1.00 (m, 3H), 1.00-0.80 (m, 7H), 0.66 (s, 3H)。

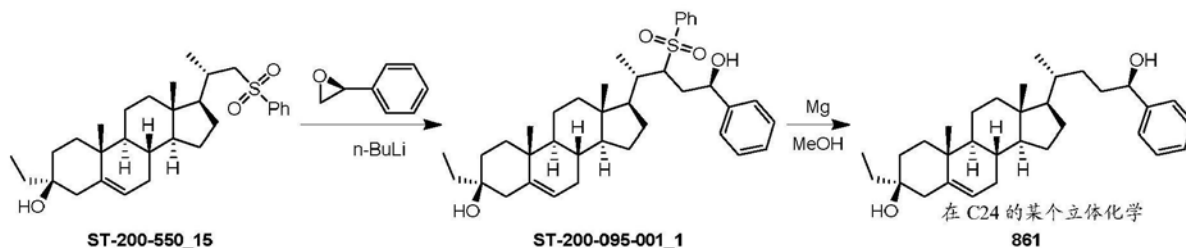
[1484] LCMS R_t =1.413分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{45}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值429, 实测值429。

[1485] 化合物961: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.86-1.35 (m, 17H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.20-0.80 (m, 13H), 0.66 (s, 3H)。

[1486] LCMS R_t =1.425分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{45}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值429, 实测值429。

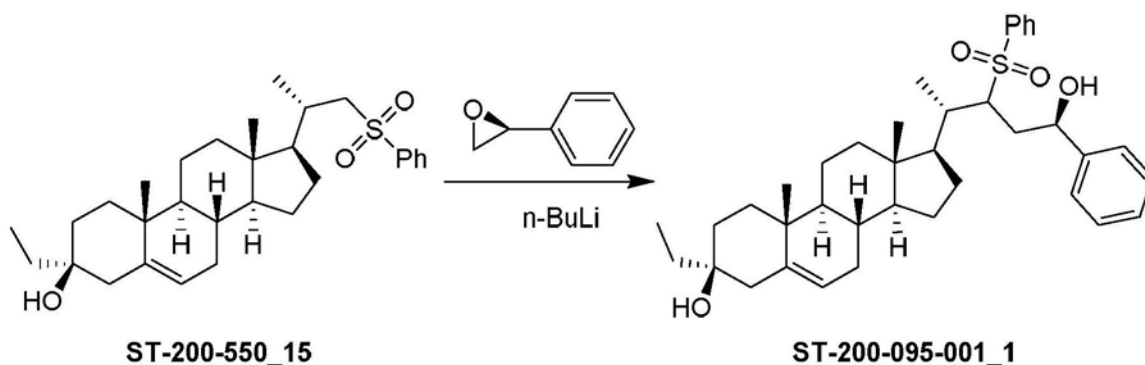
[1487] 合成861以测定立体化学

[1488]



[1489] 合成ST-200-095-001_1

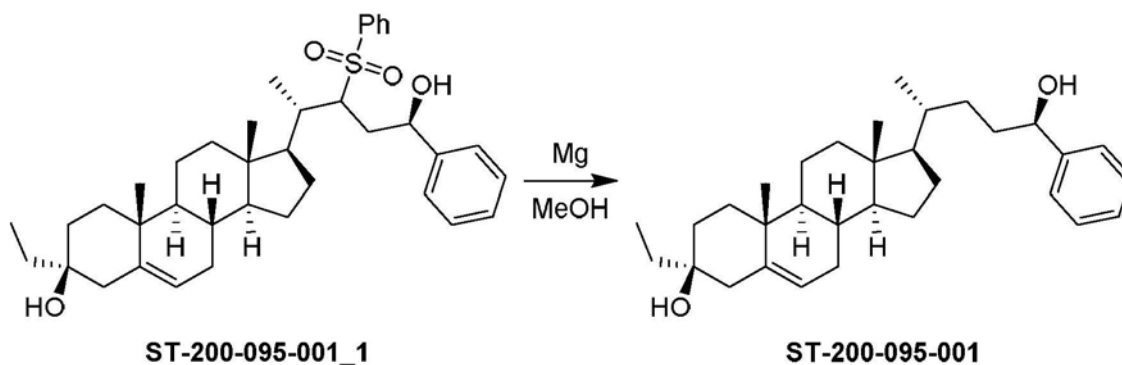
[1490]



[1491] 在 -70°C 向新鲜蒸馏的无水THF (1mL) 滴加n-BuLi (2.47mL 6.18mmol, 2.5M在正己烷中)。然后滴加ST-200-550_15 (1g, 2.06mmol) 在无水THF (10mL) 中的溶液。在 -70°C 搅拌1h后, 在 -70°C 添加(2S)-2-苯基氧杂环丙烷(371mg, 3.09mmol) 且将反应再搅拌1h。将反应混合物在 25°C (室温) 搅拌12h。反应通过饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}\cdot\text{aq}$ (100mL) 淬灭。水相用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-095-001_1 (1.1g, 粗物质), 其为油状物, 将其直接用于下一步。

[1492] 合成ST-200-095-001

[1493]



[1494] 在 25°C 在 N_2 下向ST-200-095-001_1 (1.1g, 粗物质) 在MeOH (100mL) 中的溶液中添加Mg粉 (2.17g, 90.5mmol) 和 NiCl_2 (40mg)。在 60°C 搅拌1h在 N_2 下后, 反应混合物用HCl (300mL, 1M) 淬灭直到反应变澄清。水相用EtOAc (3x 100mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 100mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc = 8/1至5/1) 以得到ST-200-095-001 (0.65g, 77%, 不纯的), 其为固体。

[1495] 将ST-200-095-001 (650mg, 1.39mmol) 从MeCN (40mL) 重结晶以得到ST-200-095-001 (580mg, 69%, 不纯的), 其为固体。

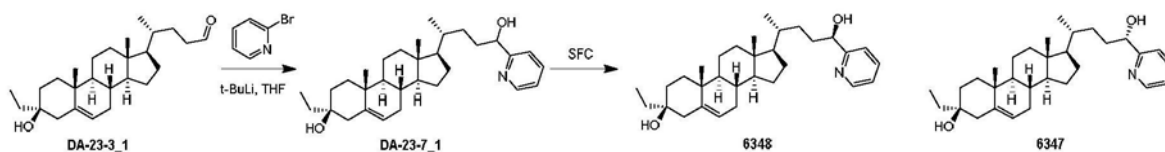
[1496] ST-200-095-001 (300mg, 0.6455mmol) 通过SFC纯化 (仪器:SFC-16, 柱:OD (250mm*30mm, 5um), 条件:0.1%NH₃H₂O ETOH, 开始B:45%, 结束B:45%, 流速(ml/min):60, 注入:70) 以得到ST-200-095-001 (256mg, 59%), 其为固体。

[1497] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.88-7.81 (m, 4H), 7.80-7.23 (m, 3H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.88-1.64 (m, 5H), 1.51-1.05 (m, 15H), 1.04-0.79 (m, 12H), 0.66 (s, 3H)。

[1498] LCMS Rt=1.287分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度100%, MS ESI C₃₂H₄₅ [M+H-2H₂O]⁺的计算值429, 实测值429。

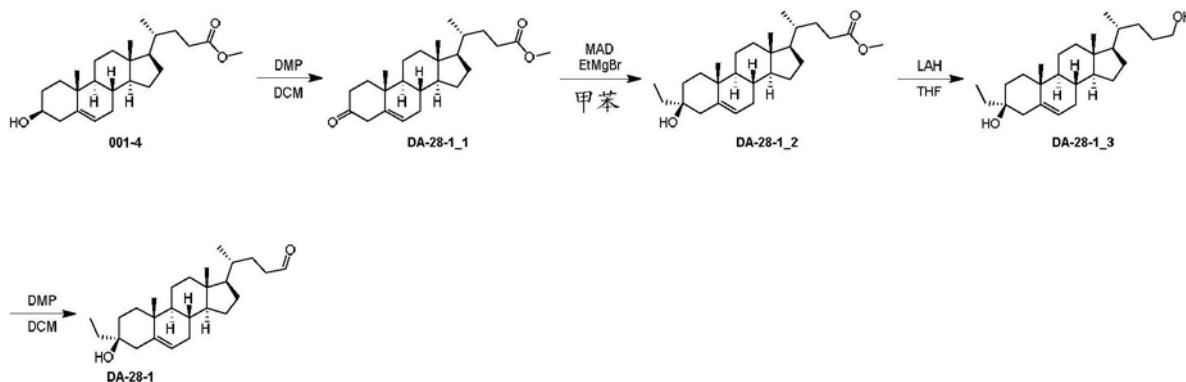
[1499] 实施例63: 合成6347和6348

[1500]



[1501] 合成DA-23-3_1 (aka DA-28-1)。

[1502]



[1503] 在30℃向001-4 (50g, 128mmol) 在DCM (800mL) 中的溶液中添加DMP (108g, 256mmol)。将反应混合物在30℃搅拌10分钟。且滴加H₂O (2.3g, 128mmol)。反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (500mL) 淬灭直到水层的pH变为约9。将混合物过滤。分离DCM层且水相用DCM (100mL) 萃取。合并的有机相用饱和Na₂S₂O₃水溶液 (600mL)、盐水 (500mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到DA-28-1_1 (108g, 粗物质), 其为油状物。反应平行进行2次。

[1504] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.30-5.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.44-1.19 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15-0.97 (m, 5H), 0.96-0.88 (m, 3H), 0.70 (s, 3H)。

[1505] 在氮气下在0℃向BHT (367g, 1.67mmol) 在甲苯 (1000mL) 中的溶液中滴加三甲基铝 (2M在甲苯中, 418mL, 837mmol)。将混合物在0℃搅拌30分钟且直接用作MAD (0.59M在甲苯中) 的溶液而不用进一步纯化。在氮气下在-78℃向MAD (0.59M在甲苯中, 1410mL, 837mmol) 的溶液中滴加DA-28-1_1 (108g, 279mmol) 在甲苯 (500mL) 中的溶液。将混合物在-78℃搅拌30分钟。滴加EtMgBr (3M在乙醚中, 278mL, 837mmol, 3M在乙醚中)。所得混合物在-78℃搅拌1小时。反应混合物倒入冰冷冷却的柠檬酸水溶液 (1000mL), 用EtOAc (2x 500mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (500mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上

纯化(0-20%EtOAc在PE中)以得到DA-28-1_2(95g,不纯的),其为油状物。反应平行进行2次。

[1506] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.48-2.18 (m, 4H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 5H), 1.47-1.22 (m, 5H), 1.17 (s, 1H), 1.16-1.02 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 4H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.67 (s, 3H)。

[1507] 在 N_2 下在 0°C 向DA-28-1_2(60g, 144mmol)在THF(1200mL)中的溶液中分批添加 LiAlH_4 (8.19g, 216mmol)。将反应在 20°C 搅拌30min。该反应在 0°C 用2M HCl(600mL)淬灭直到水相的pH为约2。将混合物过滤。收集固体且水层用EtOAc(2x 400mL)萃取。合并的有机相用sat. NaHCO_3 (600mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩以得到粗产物,其固体通过用MeCN(800mL)研磨纯化而以得到DA-28-1_3(45g, 81%),其为固体。

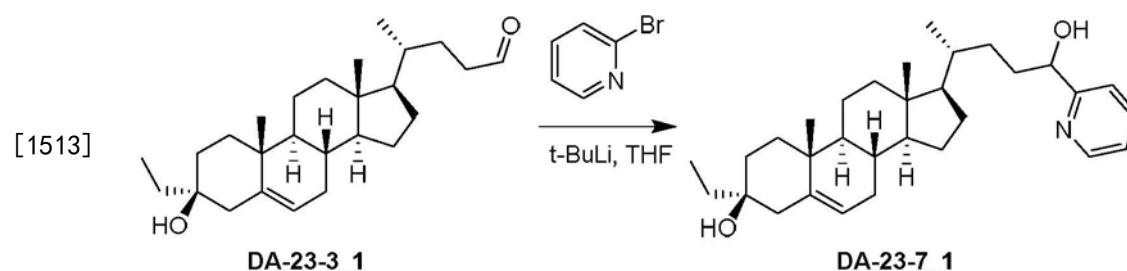
[1508] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.89-1.58 (m, 5H), 1.56-1.31 (m, 10H), 1.30-1.19 (m, 3H), 1.18-1.03 (m, 8H), 1.02-0.88 (m, 5H), 0.87-0.78 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[1509] 在 20°C 向DA-28-1_3(45g, 115mmol)在DCM(800mL)中的溶液中添加DMP(97.5g, 230mmol)。将反应混合物在 20°C 搅拌10分钟。反应混合物在 20°C 用饱和 NaHCO_3 水溶液(500mL)淬灭。将混合物过滤。分离DCM层且水相用DCM(200mL)萃取。合并的有机相用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(3x 500mL)、sat. NaHCO_3 (500mL)、水(500mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。与源自25g DA-28-1_3的另一批次合并,粗产物用MeCN(500mL)研磨以得到DA-028-1(48g),其为固体。500mg不纯的DA-28-1通过快速柱纯化(0-15%EtOAc在PE中)以得到DA-28-1(194mg, 39%),其为固体。

[1510] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.93-1.67 (m, 3H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.56-1.22 (m, 10H), 1.20-1.04 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.90 (m, 5H), 0.89-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[1511] LCMS $R_t=1.229$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值369,实测值369。

[1512] 合成DA-23-7_1



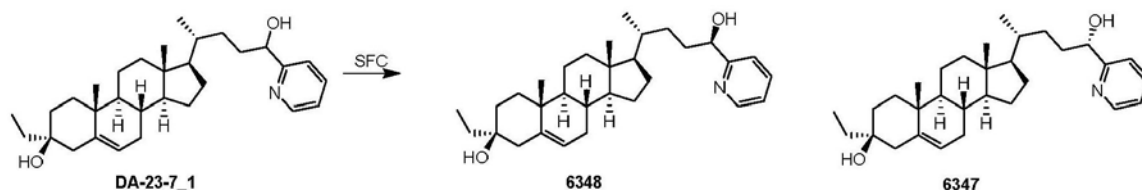
[1514] 在 -70°C 将吡啶-2-基锂(437mg, 5.15mmol)添加至DA-23-3_1(400mg, 1.03mmol)在THF(3mL)中的溶液中。将混合物在 25°C 搅拌1小时。将混合物用饱和 NH_4Cl (20mL)淬灭,用EtOAc(3x 15mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩以得到粗产物,其通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=30/1至6/1)以得到DA-23-7_1(200mg, 42%),其为固体。

[1515] ^1H NMR CDCl_3 Bruker_P_400MHz δ 8.59-8.55 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.25-7.16

(m, 2H), 5.32–5.24 (m, 1H), 4.75–4.62 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.07–1.30 (m, 16H), 1.30–0.80 (m, 20H), 0.65 (s, 3H)。

[1516] 合成6347和6348

[1517]



[1518] (立体化学随机指定)。

[1519] 化合物DA-23-7_1 (510mg, 1.08mmol) 通过SFC纯化(柱:Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3μm流动相:A:CO₂B:乙醇(0.05%DEA) 梯度:5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟,然后5%B保持2.5min流速:2.5mL/min,柱温:35℃)以得到固体6348 (60mg, 30%) 和固体6347 (60mg, 30%)。

[1520] 6348

[1521] ¹H NMR CDCl₃Bruker_P_400MHz δ8.59–8.51 (m, 1H), 7.72–7.64 (m, 1H), 7.25–7.17 (m, 2H), 5.32–5.24 (m, 1H), 4.73–4.62 (m, 1H), 4.05–4.01 (m, 1H), 2.40–2.31 (m, 1H), 2.07–1.67 (m, 6H), 1.66–1.57 (m, 3H), 1.50–1.29 (m, 9H), 1.28–1.19 (m, 2H), 1.18–1.03 (m, 5H), 1.03–1.00 (m, 3H), 1.00–0.94 (m, 1H), 0.94–0.88 (m, 4H), 0.88–0.82 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[1522] LCMS Rt=0.839分钟,以2分钟色谱层析,30–90AB,纯度99%,MS ESI C₂₁H₄₈NO₂[M+H]⁺的计算值466,实测值466。

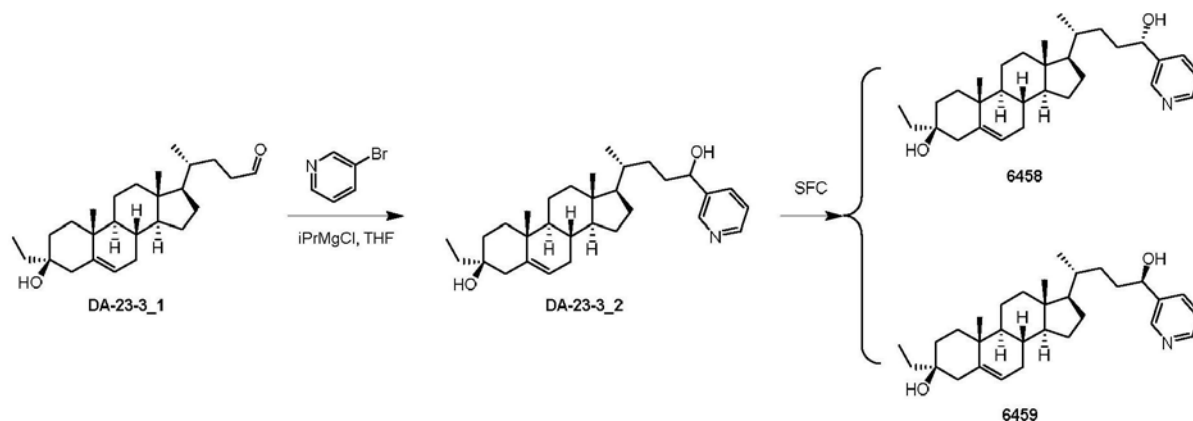
[1523] 6347

[1524] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.57–8.51 (m, 1H), 7.71–7.65 (m, 1H), 7.25–7.17 (m, 2H), 5.35–5.23 (m, 1H), 4.75–4.67 (m, 1H), 4.12–4.06 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.08–1.91 (m, 3H), 1.88–1.67 (m, 4H), 1.67–1.58 (m, 1H), 1.50–1.32 (m, 6H), 1.31–1.14 (m, 4H), 1.13–1.03 (m, 4H), 1.03–1.01 (m, 2H), 1.01–0.93 (m, 2H), 0.93–0.89 (m, 4H), 0.89–0.81 (m, 4H) 0.68 (s, 3H)。

[1525] LCMS Rt=0.825分钟,以2分钟色谱层析,30–90AB,纯度99%,MS ESI C₂₁H₄₈NO₂[M+H]⁺的计算值466,实测值466。

[1526] 实施例64:合成6457、6458和6459

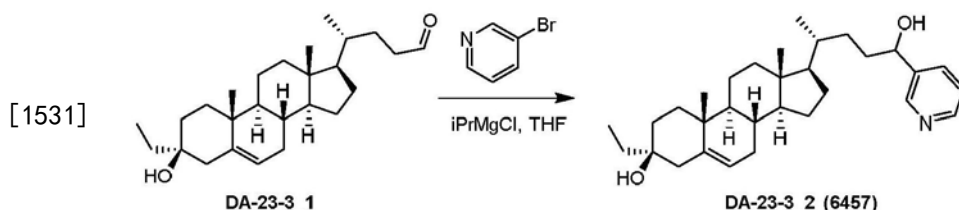
[1527]



[1528] 立体化学基于NMR数据指定。

[1529] 中间体DA-23-3_1的实验步骤可参见实施例63。

[1530] 合成DA-23-3_2 (6457)

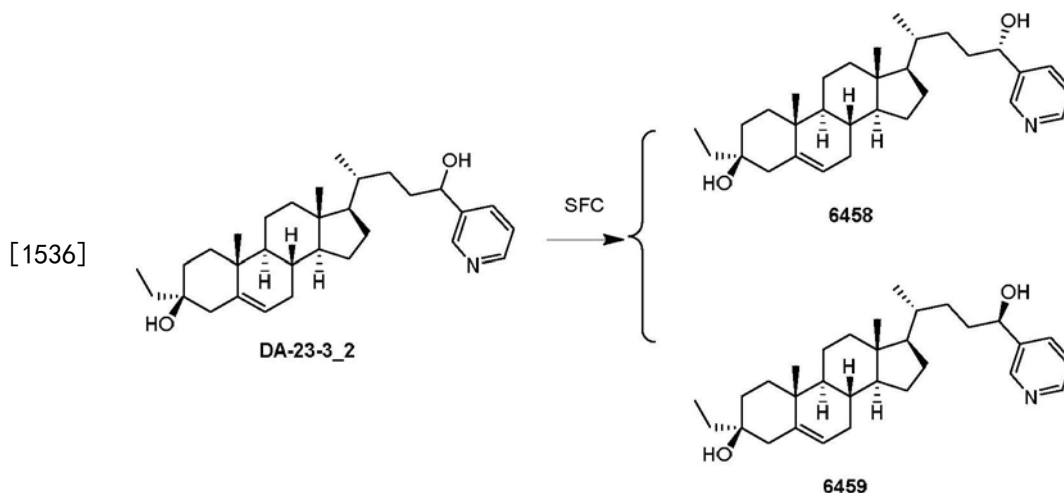


[1532] 在0℃将异丙基氯化镁(20.6mL, 41.2mmol, 2M在THF中)添加至3-溴吡啶(6.50g, 41.2mmol)在THF(10mL)中的悬浮液中。将混合物在25℃搅拌1h。冷却至0℃后,添加DA-23-3_1(800mg, 2.06mmol)在THF(10mL)中的溶液。将混合物在25℃搅拌2h。向该混合物添加NH₄Cl(50mL, 10% aq.)。与源自100mg DA-23-3_1的另一批次合并,将混合物用EtOAc(2x50mL)萃取。分离有机层。合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。残余物通过快速柱纯化(0~100%EtOAc在PE中)以得到不纯的DA-23-3_2(560mg, 58%),其为固体。不纯的DA-23-3_2(560mg, 1.20mmol)从MeCN(20mL)在25℃研磨以得到DA-23-3_2(406mg, 73%),其为固体。

[1533] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.60-8.50(m, 2H), 7.72-7.68(m, 1H), 7.28-7.17(m, 1H), 5.32-5.25(m, 1H), 4.22-4.10(m, 1H), 2.40-2.30(m, 1H), 2.10-1.92(m, 4H), 1.92-1.68(m, 4H), 1.68-1.53(m, 6H), 1.53-1.35(m, 4H), 1.35-1.01(m, 10H), 1.01-0.80(m, 9H), 0.66(s, 3H)。

[1534] LCMS Rt=0.921分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_E,纯度100%,MS ESI C₃₁H₄₈N₂ [M+H]⁺的计算值466,实测值466。

[1535] 合成6458和6459



[1537] DA-23-3_2(378mg, 0.811mmol)通过SFC纯化(柱:

[1538] AD(250mm*30mm, 10um), 梯度:40-40%B(A=0.1%NH₃H₂O IPA), 流速:60mL/min)以得到固体DA-23-9(110mg, 29%)和固体DA-23-10(120

[1539] mg, 31.8%)。

[1540] 6458

[1541] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55–8.45 (m, 2H), 7.70–7.60 (m, 1H), 7.25–7.18 (m, 1H), 5.25–5.18 (m, 1H), 4.15–4.05 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.10–1.85 (m, 4H), 1.90–1.62 (m, 5H), 1.52–1.28 (m, 10H), 1.28–0.95 (m, 9H), 0.95–0.80 (m, 6H), 0.80–0.75 (m, 3H), 0.59 (s, 3H)。

[1542] LCMS $R_t=0.926$ 分钟,以2分钟色谱层析,30–90AB_E,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值466,实测值466。

[1543] SFC_E1 $R_t=1.603$ 分钟,以10分钟色谱法,AD_3_IPA_DEA_40_25ML,100%de。

[1544] 6459

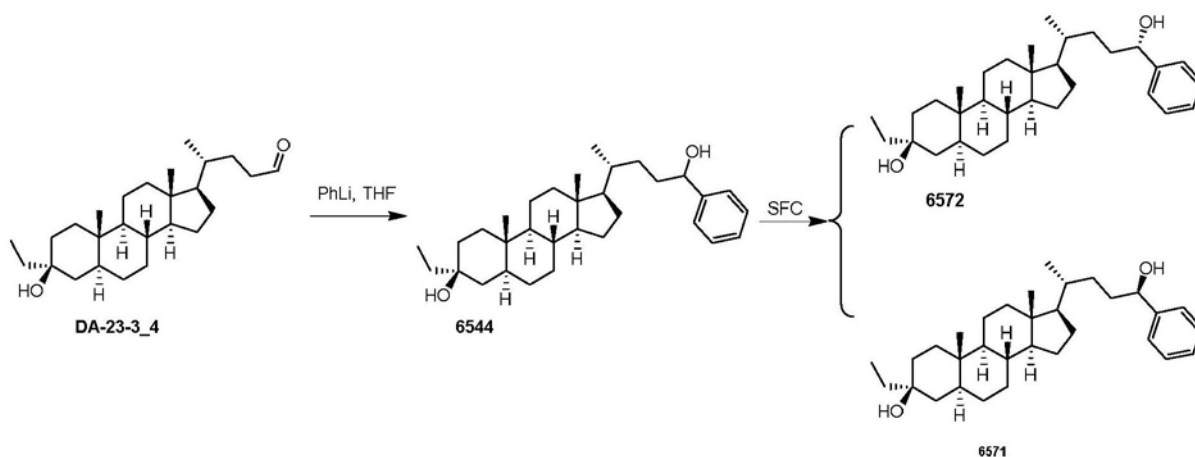
[1545] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55–8.45 (m, 2H), 7.70–7.60 (m, 1H), 7.25–7.18 (m, 1H), 5.25–5.18 (m, 1H), 4.15–4.05 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.01–1.65 (m, 7H), 1.61–1.53 (m, 3H), 1.53–1.29 (m, 8H), 1.25–1.12 (m, 4H), 1.12–0.88 (m, 12H), 0.88–0.75 (m, 3H), 0.59 (s, 3H)。

[1546] LCMS $R_t=0.928$ 分钟,以2分钟色谱层析,30–90AB_E,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值466,实测值466。

[1547] SFC_E1 $R_t=2.037$ 分钟,以10分钟色谱法,AD_3_IPA_DEA_40_25ML,98%de。

[1548] 实施例65:合成6544、6571和6572

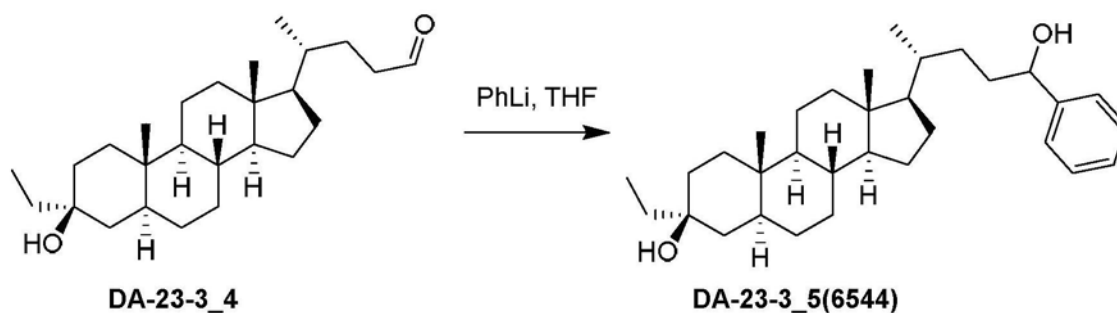
[1549]



[1550] 中间体DA-23-3_4的实验步骤可参见实施例67。

[1551] 合成DA-23-3_5

[1552]



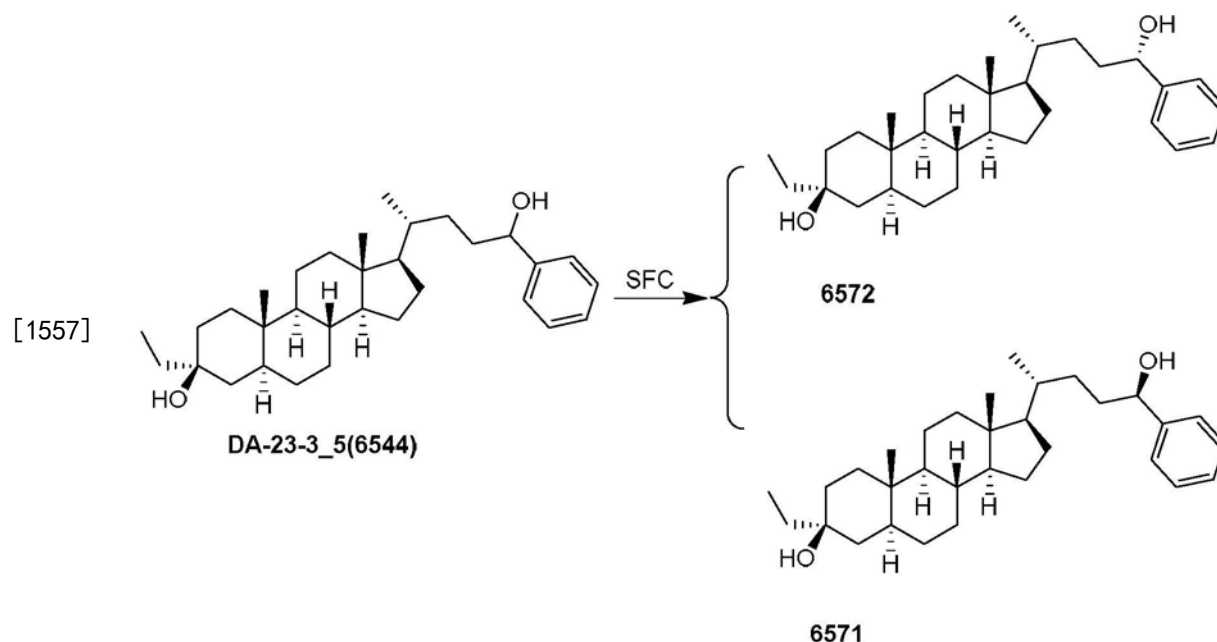
[1553] 将PhLi (1.71mL, 1.5M在醚中, 2.57mmol) 添加至DA-23-3_4 (200mg, 0.514mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中。将混合物在25℃搅拌4h。冷却后,混合物用 NH_4Cl (10mL, sat.) 处理。

将混合物用EtOAc (20mL) 萃取。分离有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到油状物。混合物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=0至4/1) 以得到DA-23-3_5 (110mg, 46.0%), 其为固体。DA-23-3_5 (20mg) 用于递送。

[1554] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.61 (brs, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 8H), 1.50-1.15 (m, 13H), 1.15-0.83 (m, 15H), 0.82 (s, 3H), 0.68-0.55 (m, 4H)。

[1555] LCMS Rt=1.286分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₃₂H₄₇[M+H-2H₂O]⁺的计算值431,实测值431。

[1556] 合成6571和6572



[1558] DA-23-3_5 (90mg, 192umol) 通过SFC纯化 (柱:AD (150×4.6mm, 3um), 梯度:5%-40%B (A:CO₂B:乙醇) 流速:2.5mL/min) 以得到固体DA-23-13 (6mg, 7%) 和固体DA-23-14 (8mg, 9%)。

[1559] 6571

[1560] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.62 (brs, 1H), 2.00-1.75 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-1.05 (m, 10H), 1.05-0.83 (m, 10H), 0.82 (s, 3H), 0.68-0.55 (m, 4H)。

[1561] LCMS Rt=1.262分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₃₂H₄₇[M+H-2H₂O]⁺的计算值431,实测值431。

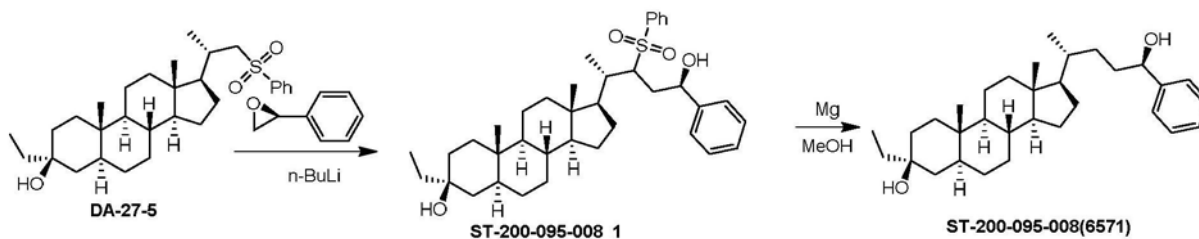
[1562] 6572

[1563] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.62 (brs, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 9H), 1.50-1.15 (m, 13H), 1.15-0.83 (m, 14H), 0.81 (s, 3H), 0.68-0.55 (m, 4H)。

[1564] LCMS Rt=1.258分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₃₂H₄₇[M+H-2H₂O]⁺的计算值431,实测值431。

[1565] 合成6571以证实在C24的立体化学。

[1566]



[1567] 在 -70°C 在 N_2 下向DA-27-5 (400mg, 0.8217mmol) 在无水THF (3mL) 中的溶液中滴加n-BuLi (0.984mL, 2.46mmol, 2.5M在正己烷中)。在 -70°C 搅拌30分钟后, 在 -70°C 滴加(2S)-2-苯基氧杂环丙烷 (147mg, 1.23mmol) 在无水THF (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在 -70°C 再搅拌1h, 然后在 25°C (室温) 搅拌12h。反应通过饱和 NH_4Cl .aq (50mL) 淬灭。水相用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-095-008_1 (0.5g, 粗物质), 其为油状物。粗残余物直接用于下一步。

[1568] 在 25°C 在 N_2 下向ST-200-095-008_1 (0.5g, 粗物质) 在MeOH (50mL) 中的溶液中添加Mg粉 (0.986g, 41.1mmol) 和 NiCl_2 (20mg)。在 60°C 搅拌1h后, 反应混合物用HCl (100mL, 1M) 淬灭直到反应变澄清。水相用EtOAc (2x 100mL) 萃取。合并的有机相用饱和 NaHCO_3 .aq (2x 50mL) 洗涤且用盐水 (2x 100mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=8/1至5/1) 以得到ST-200-095-008 (250mg, 不纯的), 其为固体, 将其在 82°C 回流下从MeCN (20mL) 重结晶30mins。将搅拌的混合物冷却至 25°C (室温)。将悬浮液真空过滤以得到ST-200-095-008 (200mg, 不纯的), 其为固体。ST-200-095-008 (200mg, 0.428mmol) 通过SFC纯化 (仪器: SFC-16, 柱: OD (250mm*30mm, 5 μm), 条件: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH, 开始B: 45%, 结束B: 45%, 流速 (ml/min): 60, 注入: 70) 以得到ST-200-095-008 (148mg, 38%), 其为固体。

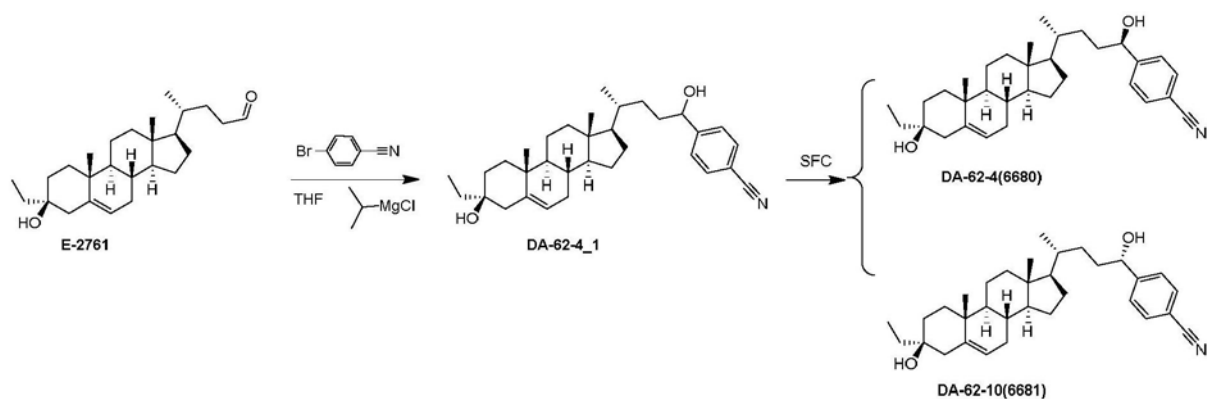
[1569] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 1.96-1.73 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.54-1.14 (m, 15H), 1.13-0.86 (m, 13H), 0.84-0.80 (m, 3H), 0.68-0.59 (m, 4H)。

[1570] LCMS $R_t=1.306$ 分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{47}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值431, 实测值431。

[1571] SFC $R_t=5.523$ 分钟, 以10分钟色谱法, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML ("柱: Chiralcel OD-3 150 \times 4.6mm I.D., 3 μm 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.05%DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟, 然后5%B保持2.5分钟, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 35°C "), 100%de。

[1572] 实施例66: 合成6680和6681

[1573]

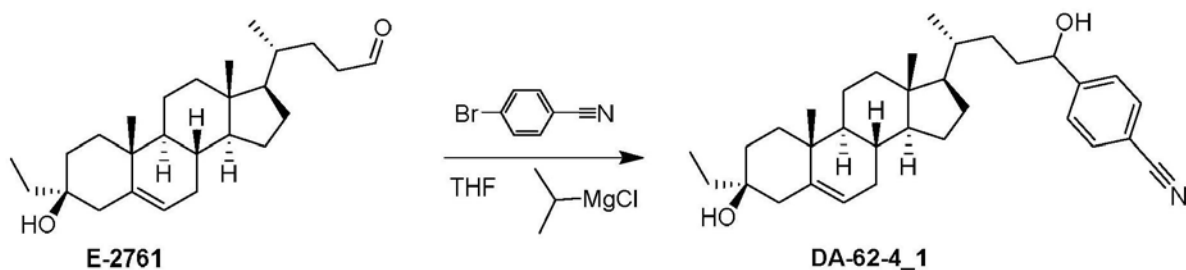


[1574] C24的立体化学随机指定。

[1575] 中间体E-2761的实验步骤可参见实施例63或实施例60。

[1576] 合成DA-62-4_1

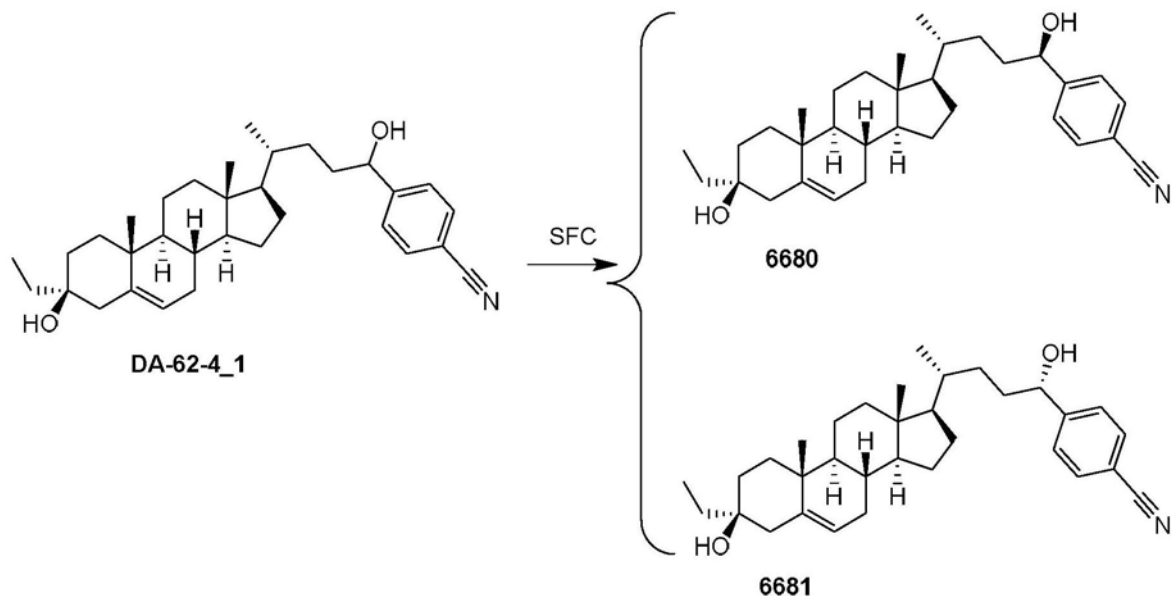
[1577]



[1578] 在0℃在N₂下将异丙基氯化镁(2M, 2.59mL)滴加至1-溴代-4-氰基苯(940mg, 5.19mmol)在THF(10mL)中的溶液中。在0℃搅拌2h后,在0℃在N₂下添加E-2761(200mg, 0.517mmol)在THF(10mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌2h且用饱和NH₄Cl水溶液(30mL)处理。水相用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x 200mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩以得到为油状物,其通过快速柱纯化(0~20%EtOAc在PE中)以得到DA-62-4_1(140mg, 55%),其为固体。

[1579] 合成6680和6681

[1580]



[1581] DA-62-4_1 (140mg, 0.285mmol) 通过SFC纯化 (柱: AD (150×4.6mm, 3um), 梯度: 5%–40%B (A: CO₂B: 乙醇) 流速: 2.5mL/min) 以得到固体DA-62-4 (32.0mg, 23%) 和固体DA-62-10 (33.0mg, 24%)。C24的手性中心随机指定。

[1582] 6680:

[1583] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.68–7.60 (m, 2H), 7.50–7.40 (m, 2H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.72–4.62 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.08–1.85 (m, 4H), 1.80–1.55 (m, 6H), 1.50–1.32 (m, 8H), 1.25–1.00 (m, 10H), 1.00–0.75 (m, 9H), 0.66 (s, 3H)。

[1584] LCMS Rt=1.170分钟, 以2.0分钟色谱法, 30–90AB, 纯度98%, MS ESI C₃₃H₄₆NO [M+H-H₂O]⁺的计算值472, 实测值472。

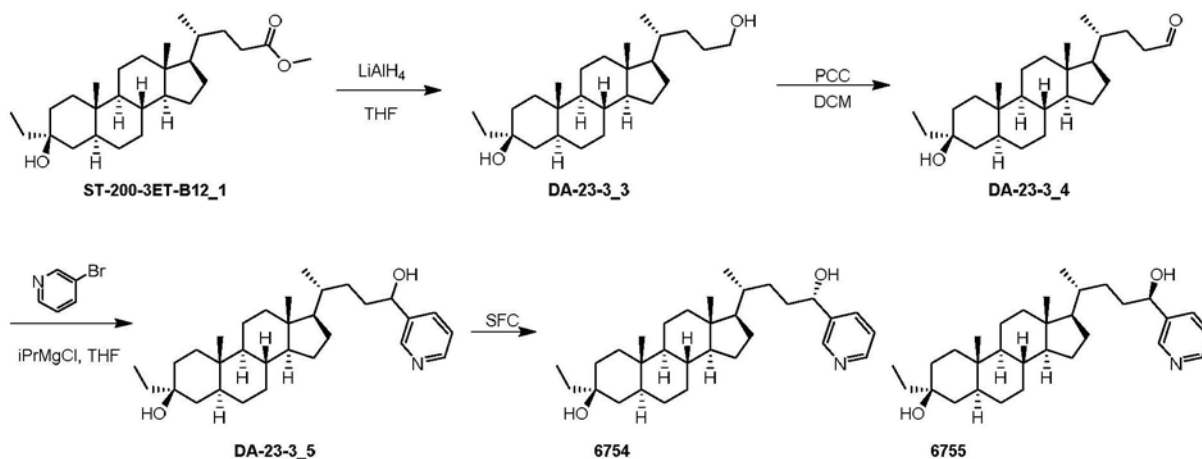
[1585] 6681

[1586] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.68–7.60 (m, 2H), 7.50–7.40 (m, 2H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.72–4.62 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.08–1.85 (m, 4H), 1.80–1.55 (m, 6H), 1.50–1.32 (m, 8H), 1.25–1.00 (m, 10H), 1.00–0.75 (m, 9H), 0.66 (s, 3H)。

[1587] LCMS Rt=1.174分钟, 以2.0分钟色谱法, 30–90AB, 纯度100%, MS ESI C₃₃H₄₆NO [M+H-H₂O]⁺的计算值472, 实测值472。

[1588] 实施例67: 合成6754和6755

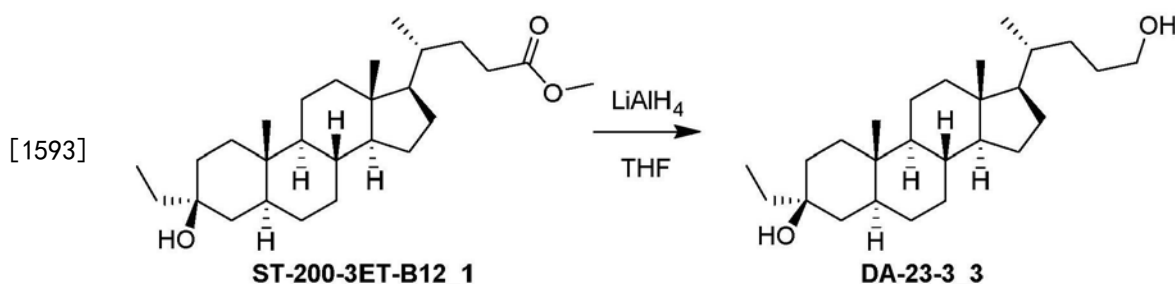
[1589]



[1590] 6754和6755的立体化学基于NMR数据指定。

[1591] ST-200-3ET-B12_1的合成可参见实施例125.

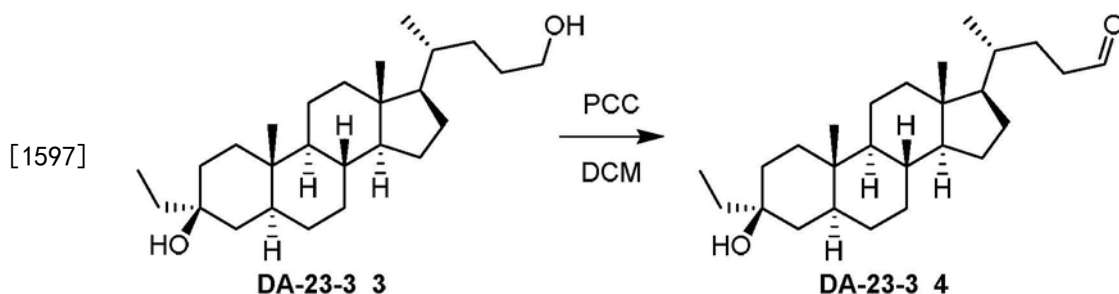
[1592] 合成DA-23-3_3



[1594] 在0℃在N₂下将LiAlH₄ (198mg, 2.54mmol) 分三份添加至ST-200-3ET-B12_1 (1.1g, 2.62mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中。在20℃搅拌1小时后, 将混合物在0℃用水 (10mL) 淬灭, 然后添加HCl (10mL, 1mol/L)。水相用EtOAc (2x 10mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 10mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0~50% EtOAc在PE中) 以得到DA-23-3_3 (1g, 98%), 其为固体。

[1595] ¹H NMR CDCl₃ 400MHz δ 3.65-3.55 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 13H), 1.40-1.19 (m, 7H), 1.19-0.98 (m, 7H), 0.98-0.80 (m, 11H), 0.66-0.61 (m, 4H)。

[1596] 合成DA-23-3_4

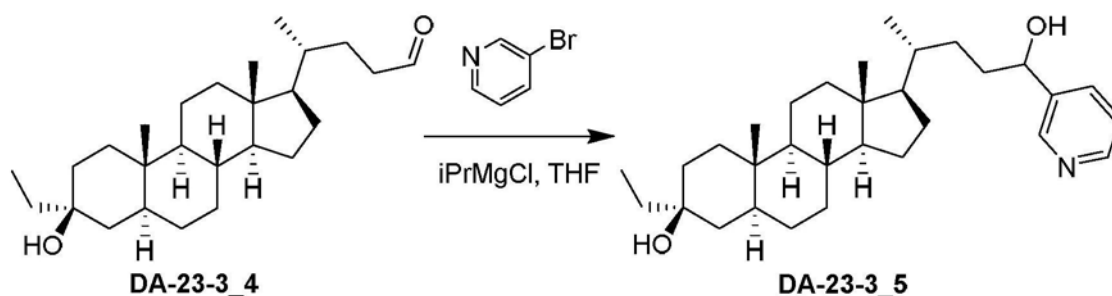


[1598] 向DA-23-3_3 (1g, 2.55mmol) 在无水DCM (30mL) 中的溶液中添加硅胶 (1g) 和PCC (1.09g, 5.10mmol)。在20℃搅拌1小时后, 将反应混合物过滤且将滤液浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化 (PE/EA=50/1至10/1) 以得到DA-23-3_4 (600mg, 60%), 其为固体。

[1599] $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 400MHz δ 9.98–9.97 (m, 1H), 2.50–2.20 (m, 2H), 2.05–1.50 (m, 3H), 1.50–1.19 (m, 15H), 1.19–0.99 (m, 7H), 0.99–0.82 (m, 12H), 0.70–0.55 (m, 4H)。

[1600] 合成DA-23-3_5

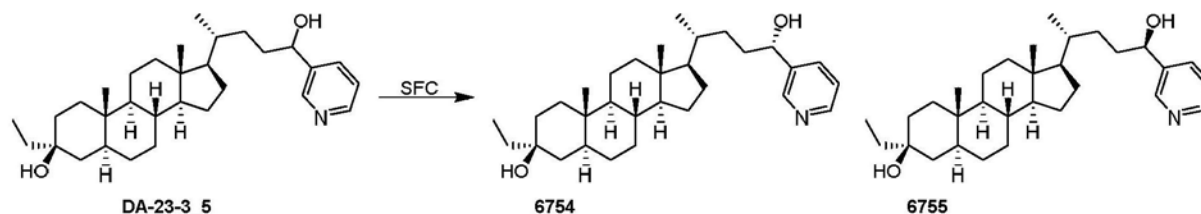
[1601]



[1602] 在0℃将异丙基氯化镁(7.70mL, 15.4mmol, 2M在THF中)添加至3-溴吡啶(2.43g, 15.4mmol)在THF(10mL)中的悬浮液中。将混合物在25℃搅拌1小时。在0℃向新制备的吡啶-3-基氯化镁(2.12g, 15.4mmol)添加DA-23-3_4(300mg, 0.771mmol)在THF(10mL)中的溶液。将混合物在25℃搅拌2小时且用 NH_4Cl (20mL, 10%aq.)淬灭。将混合物用EtOAc(2x 20mL)萃取。分离有机层。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩以得到DA-23-3_5(280mg, 粗物质), 其为固体。

[1603] 合成6754和6755

[1604]



[1605] 将190mg DA-23-3_5用SFC分离(柱:AD(250mm*30mm, 10 μm); 条件:0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA, 40%B; 流速(ml/min):60;)以得到6754(34mg, 不纯的)和6755(35mg, 不纯的), 其为固体。

[1606] 34mg不纯的6754在70℃从MeCN(5mL)重结晶以得到6754(14mg), 其为固体。

[1607] 35mg不纯的6755在70℃从MeCN(5mL)重结晶以得到6755(19mg), 其为固体。

[1608] 6457:

[1609] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.65–8.50 (m, 2H), 7.75–7.60 (m, 1H), 7.35–7.27 (m, 1H), 4.75–4.60 (m, 1H), 2.00–1.60 (m, 8H), 1.55–1.15 (m, 14H), 1.10–0.75 (m, 18H), 0.70–0.50 (m, 4H)。

[1610] LCMS R_t =0.846分钟, 以2分钟色谱层析, 30–90AB_E, 纯度99.8%, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值468, 实测值468。

[1611] 6755

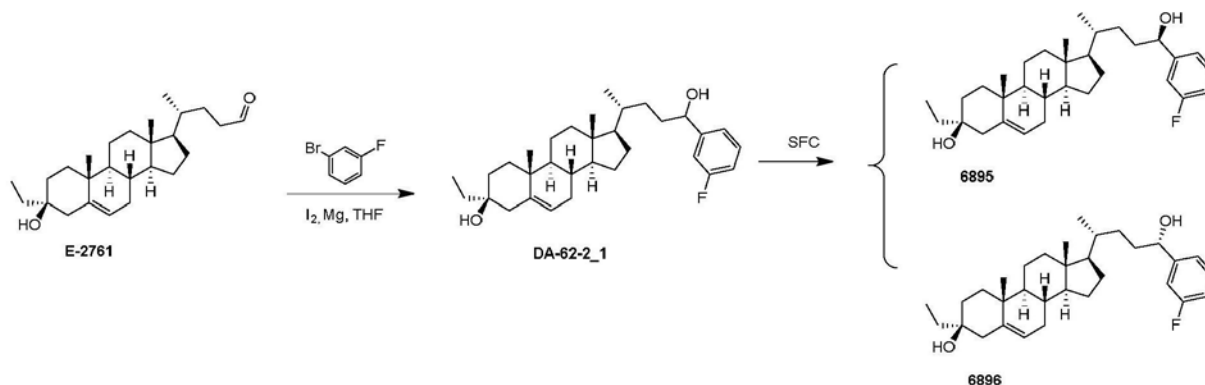
[1612] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.65–8.50 (m, 2H), 7.75–7.60 (m, 1H), 7.35–7.27 (m, 1H), 4.75–4.60 (m, 1H), 2.00–1.60 (m, 8H), 1.55–1.15 (m, 15H), 1.10–0.75 (m, 17H), 0.70–0.50 (m, 4H)。

[1613] LCMS R_t =0.836分钟, 以2分钟色谱层析, 30–90AB_E, 纯度98.3%, MS ESI

$C_{31}H_{50}NO_2$ $[M+H]^+$ 的计算值468, 实测值468.

[1614] 实施例68: 合成6895和6896

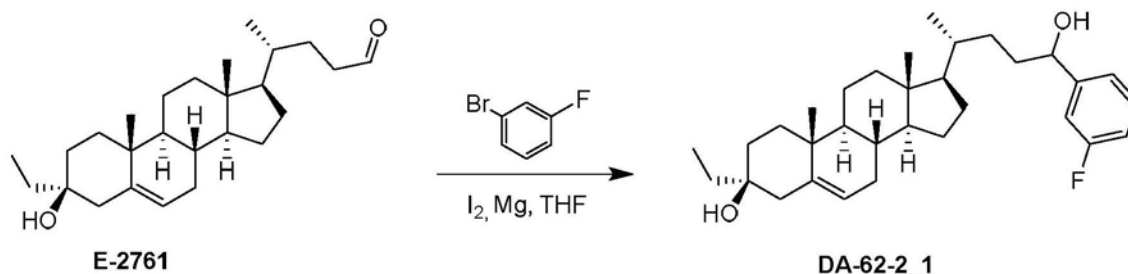
[1615]



[1616] 中间体E-2761的实验步骤可参见实施例63。

[1617] 合成DA-62-2_1

[1618]

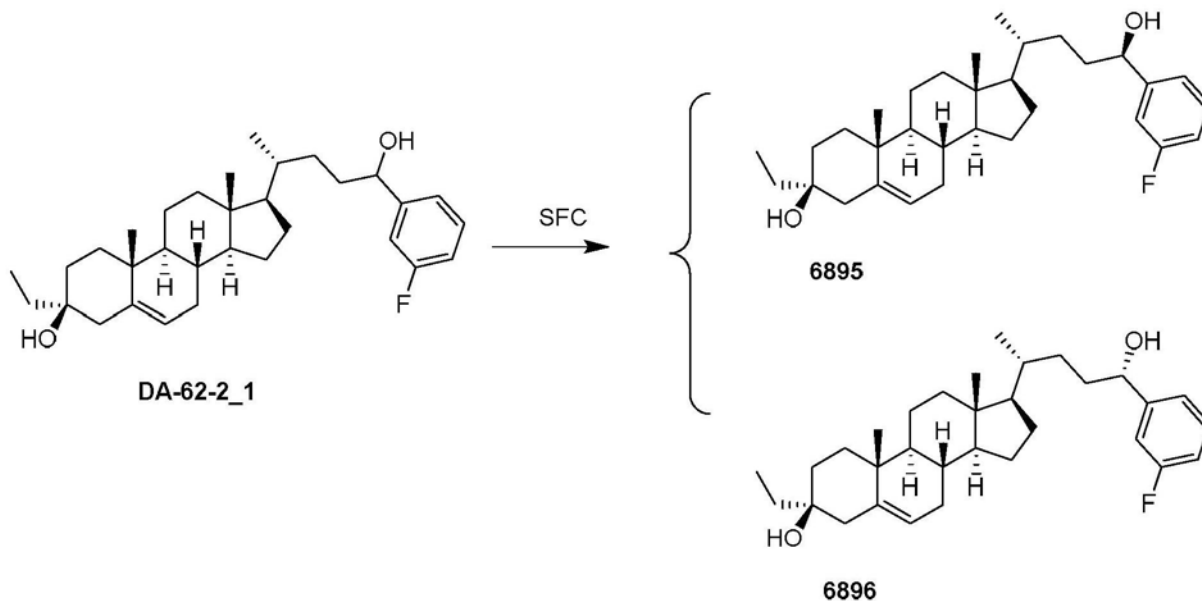


[1619] 将1-溴代-3-氟苯(900mg, 5.14mmol)添加至镁(124mg, 5.14mmol)和少量碘(130mg, 0.514mmol)在四氢呋喃(3mL)中的悬浮液中。在50℃搅拌2h后,在15℃在N₂下添加E-2761(200mg, 0.517mmol)在THF(10mL)中的溶液。将混合物在15℃搅拌2h且用饱和NH₄Cl水溶液(30mL)淬灭。水相用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x 20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩以得到油状物。混合物通过快速柱纯化(0~20%EtOAc在PE中)以得到DA-62-2_1(120mg, 48%),其为固体。

[1620] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.35-7.25(m, 1H), 7.10-7.02(m, 2H), 7.00-6.90(m, 1H), 5.30-5.25(m, 1H), 4.68-4.55(m, 1H), 2.40-2.30(m, 1H), 2.05-1.90(m, 3H), 1.90-1.50(m, 7H), 1.50-1.30(m, 8H), 1.30-1.15(m, 3H), 1.15-0.86(m, 13H), 0.86-0.80(m, 3H), 0.66(s, 3H)。

[1621] 合成6895和6896

[1622]



[1623] DA-62-2_1 (120mg, 0.248mmol) 通过SFC纯化 (柱:AD (150×4.6mm, 3um), 梯度:5%–40%B (A:CO₂B:乙醇) 流速:2.5mL/min) 以得到固体6895 (32.0mg, 27%) 和固体6896 (40.0mg, 34%)。

[1624] 6895:

[1625] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.35–7.25 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 2H), 7.00–6.90 (m, 1H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.68–4.55 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 3H), 1.90–1.50 (m, 7H), 1.50–1.30 (m, 8H), 1.30–1.13 (m, 4H), 1.13–0.86 (m, 12H), 0.86–0.78 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

[1626] LCMS Rt=1.263分钟, 以2.0分钟色谱法, 30–90AB, 纯度100%, MS ESI C₃₂H₄₄F [M+H–2H₂O]⁺的计算值447, 实测值447。

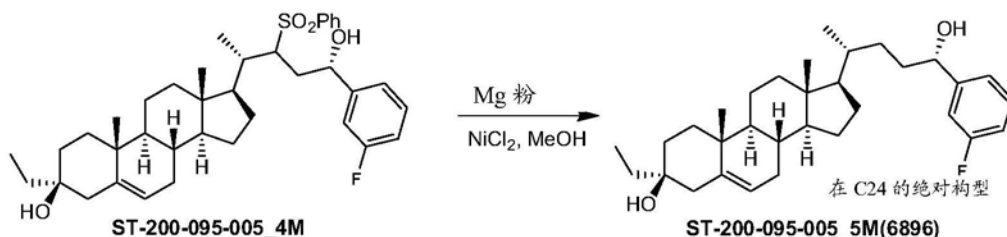
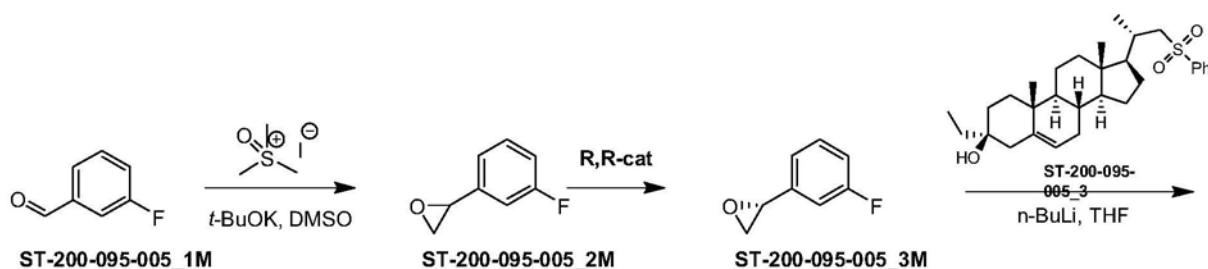
[1627] 6896:

[1628] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.35–7.25 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 2H), 7.00–6.90 (m, 1H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.65–4.53 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 3H), 1.90–1.50 (m, 7H), 1.50–1.30 (m, 8H), 1.30–0.86 (m, 16H), 0.86–0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

[1629] LCMS Rt=1.261分钟, 以2.0分钟色谱法, 30–90AB, 纯度100%, MS ESI C₃₂H₄₄F [M+H–2H₂O]⁺的计算值447, 实测值447。

[1630] 合成6896以证实立体化学。

[1631]



[1632] 向三甲基氧化硫碘(106g,482mmol)在DMSO(200mL)和THF(150mL)中的混合物中添加t-BuOK(53.9g,482mmol)。将混合物在40℃搅拌1小时。然后将溶液冷却至0℃且在0℃添加ST-200-095-005_1M(30g,241mmol)在THF(50mL)中的溶液。将反应混合物搅拌30分钟且倒入H₂O(300mL)中。所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。合并的有机层用H₂O(2x 100mL)、盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(0~1%EtOAc在PE中)以得到产物ST-200-095-005_2M(32g,96%),其为油状物。

[1633] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.35-7.25(m,1H),7.10-7.01(m,1H),7.01-6.80(m,2H),3.80-3.78(m,1H),3.20-3.10(m,1H),2.75-2.70(m,1H)。

[1634] 向R,R-cat(86.9mg,0.144mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中添加AcOH(88.8mg,1.48mmol)。将混合物在25℃在空气中搅拌30分钟且真空浓缩以剩下粗的固体。所得催化剂残余物在25℃溶于ST-200-095-005_2M(5g,36.1mmol)。将反应烧瓶冷却至0℃,且经5分钟滴加H₂O(356mg,19.8mmol)。反应温热至25℃且搅拌16小时。反应混合物直接通过硅胶色谱法纯化(PE%=100%)以得到ST-200-095-005_3M(2g,40%),其为油状物。ee%为100%。

[1635] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.35-7.25(m,1H),7.10-7.01(m,1H),7.01-6.80(m,2H),3.80-3.78(m,1H),3.20-3.10(m,1H),2.75-2.70(m,1H)。

[1636] 在N₂下在-70℃向THF(1mL)添加n-BuLi(2.5M,3.09mmol,1.23mL)。然后,滴加ST-200-095-005_3(300mg,0.618mmol)在THF(2mL)中的溶液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后,添加ST-200-095-005_3M(341mg,2.47mmol)在THF(2mL)中的溶液。然后反应在搅拌在25℃搅拌16小时。将混合物倒入冰-水(20mL)中且用EtOAc(2x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到ST-200-095-005_4M(500mg,粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

[1637] 在65℃向ST-200-095-005_4M(500mg,0.802mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中分四份添加NiCl₂(5mg)和Mg粉(768mg,32.0mmol)。将反应混合物冷却至25℃且通过饱和NH₄Cl水溶液(100mL)淬灭。将混合物搅拌1小时。所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(0~10%

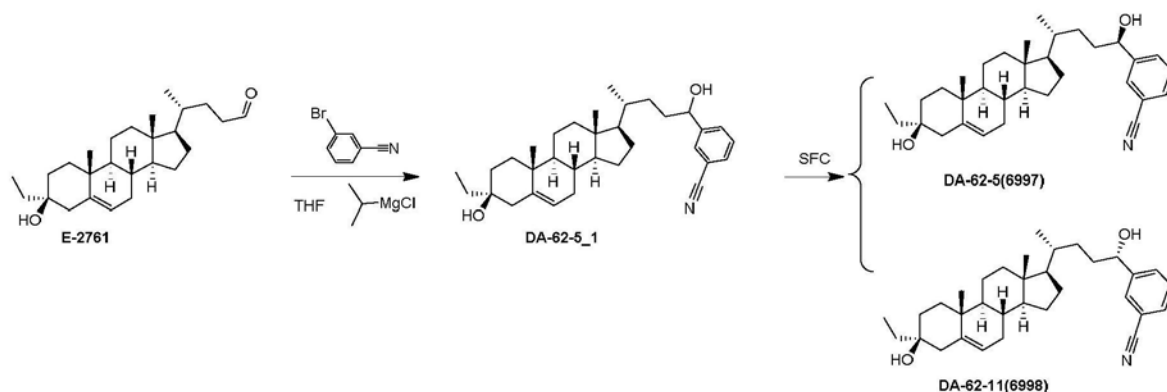
EtOAc在PE中)且在25℃从DCM/正己烷(0.5mL/10mL)重结晶以得到ST-200-095-005_5M(20mg,29%),其为固体。

[1638] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 1H), 7.01-6.80 (m, 2H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 7H), 1.65-1.25 (m, 7H), 1.25-1.01 (m, 10H), 0.66 (s, 3H)。

[1639] LCMS $R_t=1.287$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{FO}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值447,实测值447。

[1640] 实施例69:合成6997和6998

[1641]

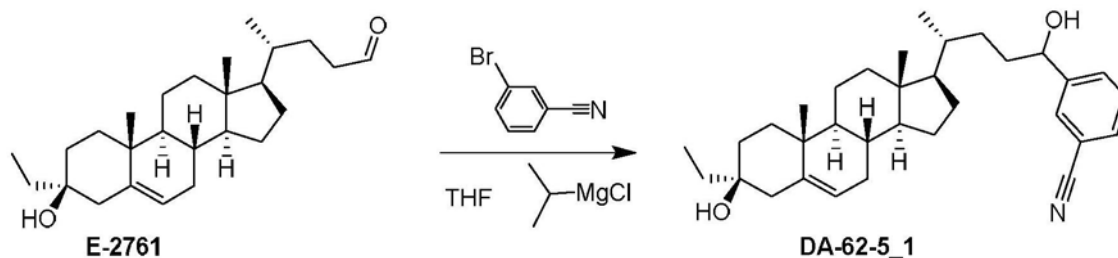


[1642] C24的立体化学基于NMR数据指定。

[1643] 中间体E-2761的实验步骤可参见实施例63。

[1644] 合成DA-62-5_1

[1645]

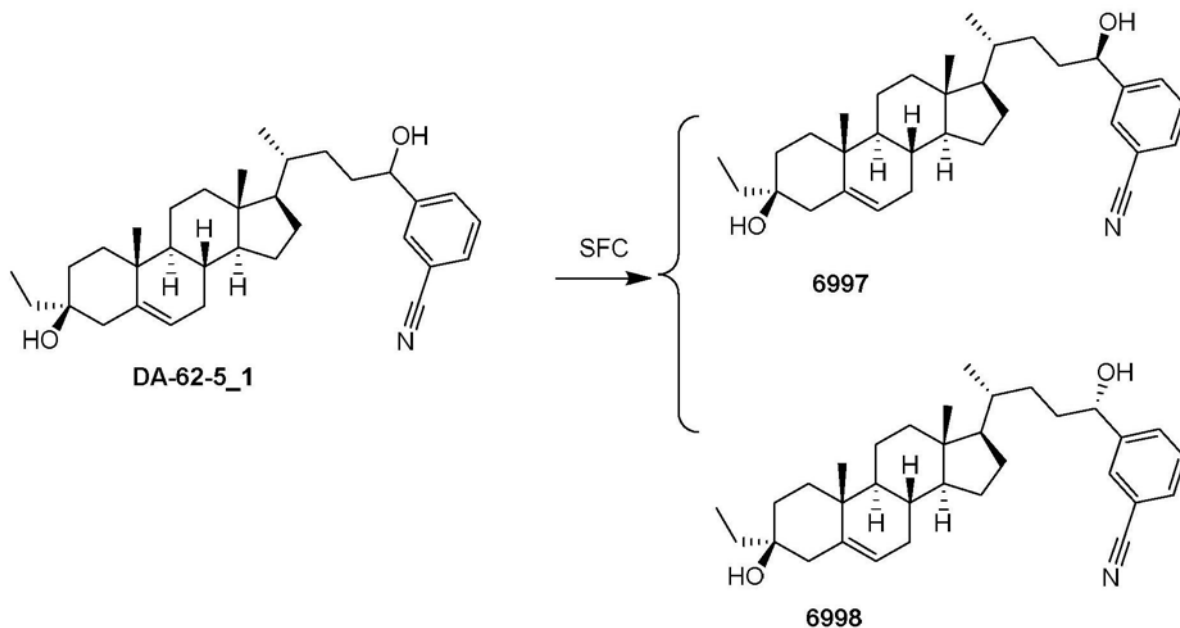


[1646] 在0℃在 N_2 下将异丙基氯化镁(2M,2.58mL)滴加至1-溴代-3-氰基苯(936mg,5.17mmol)在THF(10mL)中的溶液中。在0℃搅拌2h后,在0℃在 N_2 下添加E-2761(200mg,0.517mmol)在THF(10mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌2h且用饱和 NH_4Cl 水溶液(30mL)淬灭。水相用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x 20mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩以得到油状物。混合物通过快速柱纯化(0~20%EtOAc在PE中)以得到DA-62-5_1(140mg,55%),其为固体。

[1647] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.72-4.52 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 5H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.15-0.88 (m, 15H), 0.88-0.78 (m, 4H), 0.66 (s, 3H)。

[1648] 合成6997和6998

[1649]



[1650] DA-62-5_1 (140mg, 0.285mmol) 通过SFC纯化 (柱: AD (150×4.6mm, 3um), 梯度: 5%–40%B (A: CO₂B: 乙醇) 流速: 2.5mL/min) 以得到固体DA-62-5 (30.0mg, 22%) 和固体DA-62-11 (38.0mg, 27%)。

[1651] 6997:

[1652] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.25 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 2H), 7.00–6.90 (m, 1H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.68–4.55 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 3H), 1.90–1.50 (m, 7H), 1.50–1.30 (m, 8H), 1.30–0.86 (m, 16H), 0.86–0.76 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

[1653] LCMS Rt=1.202分钟, 以2.0分钟色谱法, 30–90AB, 纯度99%, MS ESI C₃₃H₄₆NO [M+H-H₂O]⁺的计算值472, 实测值472。

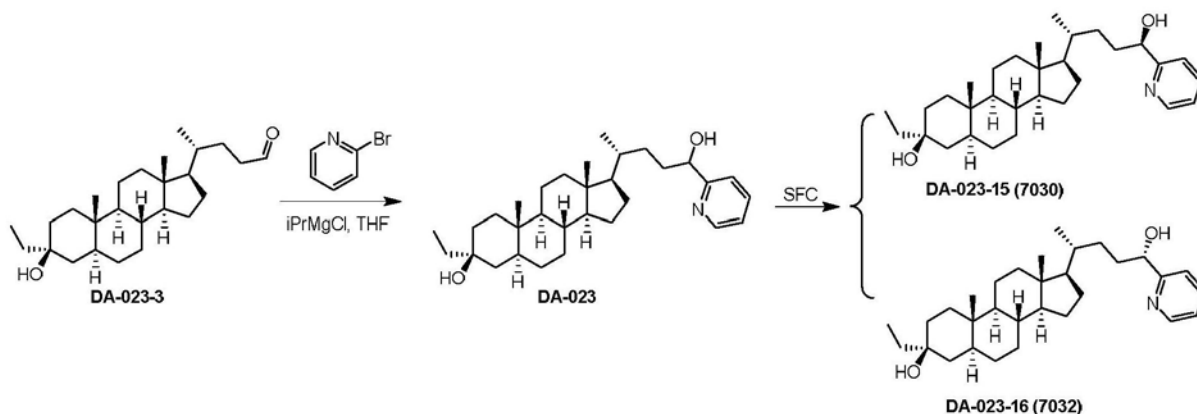
[1654] 6998:

[1655] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.25 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 2H), 7.00–6.90 (m, 1H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.65–4.53 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 4H), 1.90–1.50 (m, 7H), 1.50–1.30 (m, 7H), 1.30–0.86 (m, 16H), 0.86–0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

[1656] LCMS Rt=1.194分钟, 以2.0分钟色谱法, 30–90AB, 纯度100%, MS ESI C₃₃H₄₆NO [M+H-H₂O]⁺的计算值472, 实测值472。

[1657] 实施例70: 合成7030和7032

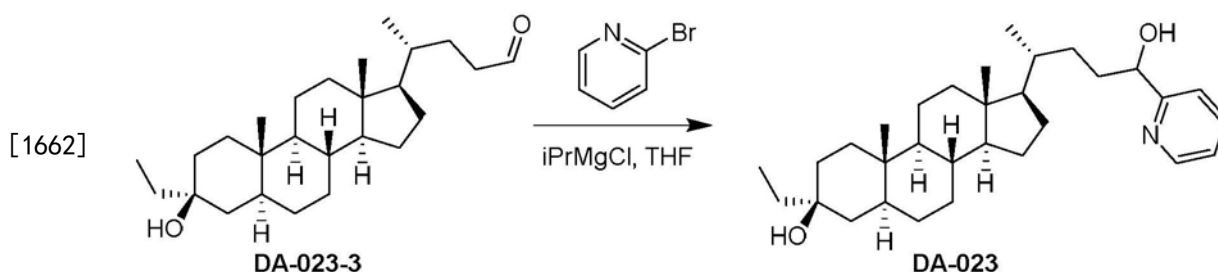
[1658]



[1659] 立体化学基于NMR数据指定。

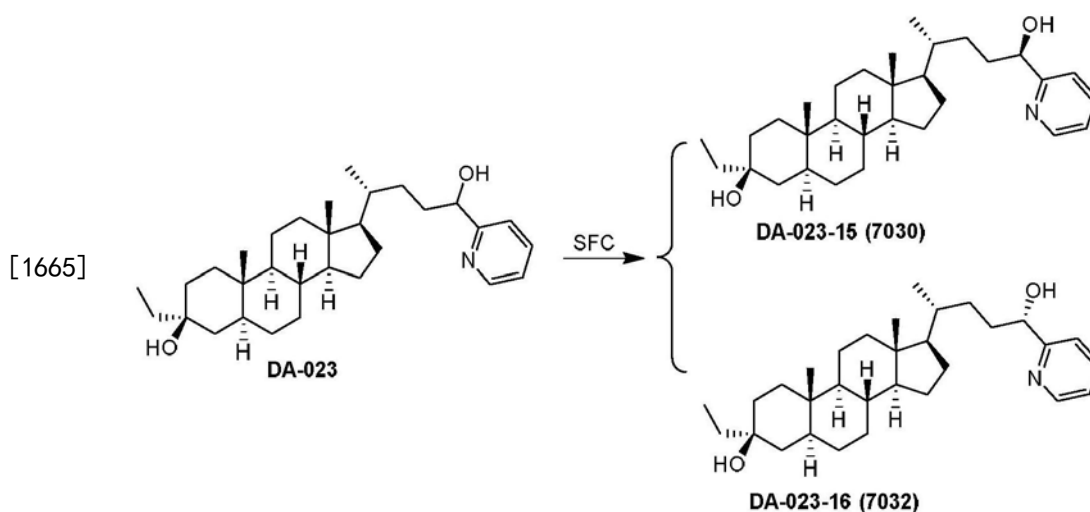
[1660] 中间体DA-023-3的实验步骤可参见实施例126。

[1661] 合成DA-023



[1663] 在0℃将异丙基氯化镁(1.29mL, 2M在THF中, 2.58mmol)添加至2-溴吡啶(407mg, 2.58mmol)在THF(4mL)中的悬浮液中。将混合物在25℃搅拌2h。在0℃将5.35mL新制备的吡啶-2-基溴化镁(5.35mL, ca. 0.48M在THF中, 2.57mmol)添加至DA-023-3(200mg, 514μmol)在THF(5mL)中的溶液中。将混合物在25℃搅拌16小时。将混合物倒入水(20mL)中且用EtOAc(2x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(PE/EtOAc=5/1至3/1)以得到DA-023(150mg, 63%), 其为固体。

[1664] 合成DA-023-15, 16



[1666] DA-023(150mg)通过SFC纯化(柱:AS(250mm*30mm, 5μm), 条件:0.1%NH₃H₂O IPA, 梯度:从25%至25%, 流速(ml/min):50mL/min, 25℃)以得到DA-023-15(31mg, 21%)和DA-

023-16 (55mg, 37%), 其为固体。

[1667] 7030:

[1668] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.84-1.51 (m, 12H), 1.47-1.13 (m, 11H), 1.12-0.81 (m, 16H), 0.63-0.58 (m, 4H)。

[1669] LCMS $R_t=0.923$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值468, 实测值468。

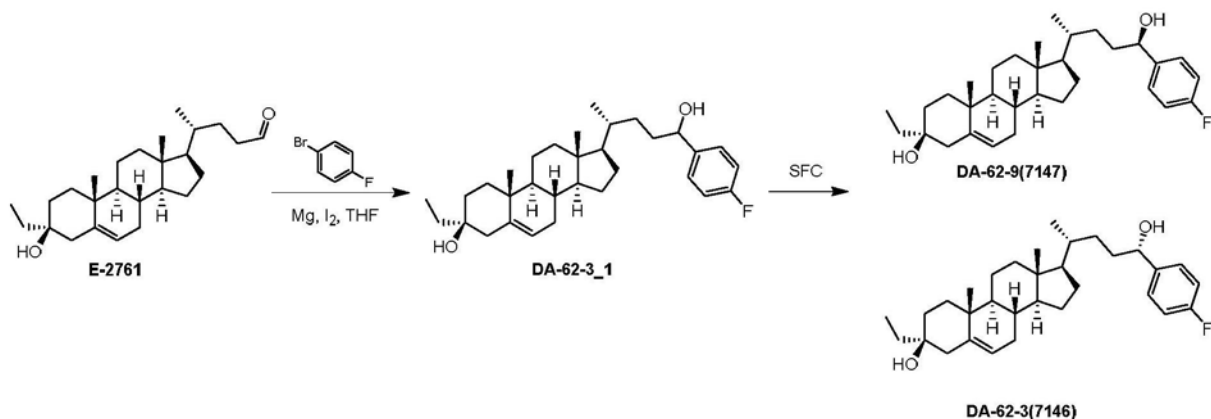
[1670] 7032:

[1671] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.81-1.31 (m, 16H), 1.28-1.03 (m, 9H), 1.00-0.81 (m, 13H), 0.63-0.58 (m, 4H)。

[1672] LCMS $R_t=0.914$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度99.5%, MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值468, 实测值468。

[1673] 实施例71: 合成7147和7146

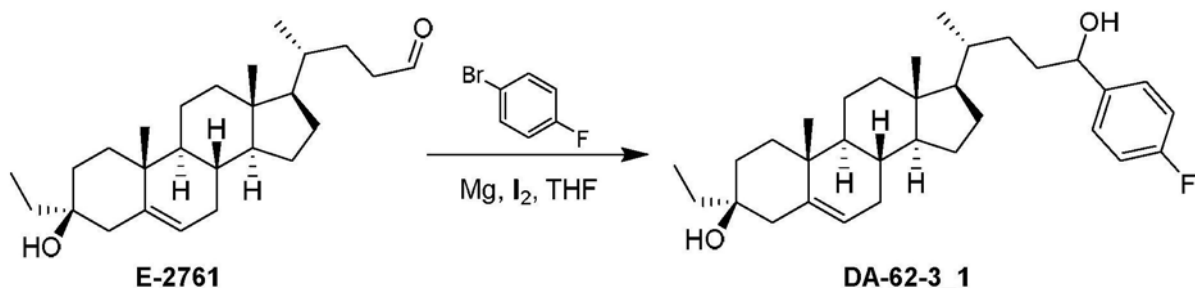
[1674]



[1675] 中间体E-02761的实验步骤可参见实施例63。

[1676] 合成DA-62-3_1

[1677]



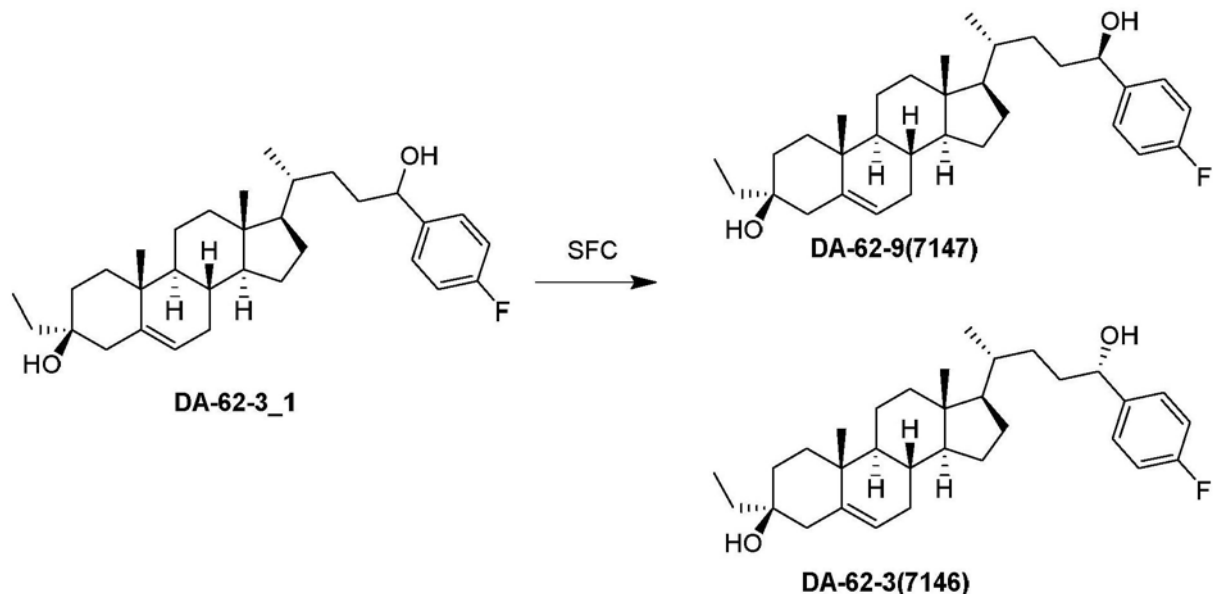
[1678] 将1-溴代-4-氟苯 (900mg, 5.14mmol) 添加至镁 (124mg, 5.14mmol) 和少量碘 (130mg, 0.514mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的悬浮液中。在50℃将混合物搅拌2h。在15℃在N₂下将E-2761 (200mg, 0.517mmol) 在THF (10mL) 中的溶液添加至Grignard混合物。将混合物在15℃搅拌2h且用饱和NH₄Cl水溶液 (30mL) 淬灭。水相用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到为油状物, 其通过快速柱纯化 (0~20%EtOAc在PE中) 以得到DA-62-3_1 (120mg, 48%), 其为固体。

[1679] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.25 (m, 2H), 7.08–6.95 (m, 2H), 5.28 (brs, 1H), 4.63–4.53 (m, 1H), 2.38–2.30 (m, 1H), 2.00–1.50 (m, 10H), 1.50–1.28 (m, 8H), 1.28–1.00 (m, 10H), 1.00–0.80 (m, 9H), 0.66 (s, 3H)。

[1680] LCMS $R_t=1.453$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30–90AB,纯度84%,MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{F}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值447,实测值447。

[1681] 合成7146和7147

[1682]



[1683] DA-62-3_1 (120mg, 248 μmol) 通过SFC纯化(柱:AD (150 \times 4.6mm, 3 μm), 梯度:5%–40%B (A: CO_2 B:乙醇) 流速:2.5mL/min) 以得到固体7146 (30mg, 25%) 和固体7147 (27mg, 23%)。

[1684] 7146

[1685] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.25 (m, 2H), 7.08–6.95 (m, 2H), 5.28 (brs, 1H), 4.63–4.53 (m, 1H), 2.38–2.30 (m, 1H), 2.05–1.85 (m, 3H), 1.75–1.50 (m, 7H), 1.50–1.28 (m, 7H), 1.28–0.86 (m, 15H), 0.85–0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

[1686] LCMS $R_t=1.434$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30–90AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{F}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值447,实测值447。

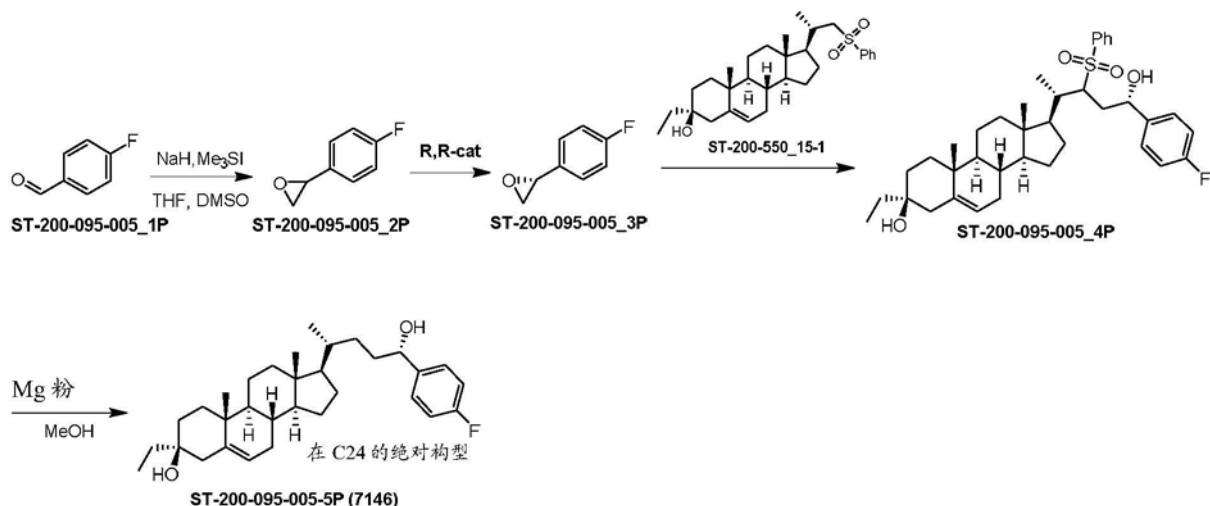
[1687] 7147

[1688] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.25 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 2H), 7.00–6.90 (m, 1H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.65–4.53 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 3H), 1.90–1.50 (m, 7H), 1.50–1.28 (m, 8H), 1.28–0.86 (m, 16H), 0.86–0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

[1689] LCMS $R_t=1.437$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30–90AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{F}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值447,实测值447。

[1690] 合成7146以测定立体化学

[1691]



[1692] 在25℃向Me₃SI (32.8g, 161mmol) 在DMSO (100mL) 和THF (50mL) 中的溶液中添加NaH (6.43g, 60%, 161mmol)。在25℃将反应混合物搅拌20mins, 然后冷却至0℃且添加4-氟苯甲醛 (10g, 80.5mmol) 在THF (50mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌1h, 用水 (200mL) 处理且用EtOAc (2x 200mL) 萃取。有机相用水 (2x 200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到粗产物, 且通过combi flash纯化 (EtOAc/PE=0-5%) 以得到ST-200-095-005_2P (5.5g, 不纯的), 其为无色油状物, 且通过combi flash纯化 (EtOAc/PE=0-1%) 以得到ST-200-095-005_2P (4.0g, 73%), 其为油状物。LCMS Rt=1.192分钟, 以7分钟色谱法, 30-90CD_7MIN_E, 纯度99%, 计算的MS ESI。

[1693] SFC峰1: Rt=2.209分钟和峰2Rt=2.407分钟, 以10分钟色谱法, 01_EtOH_DEA_5_40_25ML ("柱: (S,S) WHELK-01 250*4.6mm, 5um, 流动相: A:CO₂B: 乙醇 (0.05%DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟, 然后5%B保持2.5分钟, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 35℃")。

[1694] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.20-7.16 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H)。

[1695] 向R,R-cat (69.4mg, 0.115mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液中添加AcOH (70.8mg, 1.18mmol)。将混合物在25℃在空气中搅拌30分钟且真空浓缩以剩下粗的固体。所得催化剂残余物在25℃溶于ST-200-095-005_2P (4g, 28.9mmol)。将反应烧瓶冷却至0℃, 然后经5分钟滴加H₂O (284mg, 15.8mmol)。反应温热至25℃且搅拌16小时。反应混合物直接通过硅胶色谱法纯化 (PE%=100%) 以得到ST-200-095-005_3P (460mg, 11%), 其为油状物。Ee%为97%。

[1696] LCMS Rt=1.605分钟, 以2分钟色谱层析, 10-80CD_3MIN_E, 纯度94%, DAD1A, Sig=220。

[1697] SFC峰1: Rt=2.202分钟和峰2Rt=2.398分钟, 以10分钟色谱法, 01_EtOH_DEA_5_40_25ML ("柱: (S,S) WHELK-01 250*4.6mm, 5um, 流动相: A:CO₂B: 乙醇 (0.05%DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟, 然后5%B保持2.5分钟, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 35℃")。

[1698] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.20-7.16 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H),

3.08-3.05 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H)。

[1699] 在N₂下在-70℃向THF (5mL) 添加n-BuLi (2.5M, 4.12mmol, 1.64mL)。然后, 滴加ST-200-550_15-1 (800mg, 1.65mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后, 添加ST-200-095-005_3P (455mg, 3.30mmol) 的溶液。然后反应在搅拌下在25℃搅拌16小时。将混合物倒入冰-水 (20mL) 中且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-095-005_4P (1g, 粗物质), 其为油状物, 将其直接用于下一步。

[1700] 在65℃向ST-200-095-005_4P (1g, 粗物质) 在MeOH (50mL) 中的溶液中分四份添加NiCl₂ (5mg) 和Mg粉 (1.533g, 64.0mmol)。将反应混合物冷却至20℃且通过HCl (1M, 100mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (3x 100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到粗物质, 其通过快速柱纯化 (0~5% EtOAc 在PE中) 以得到ST-200-095-005_5P (41mg, 5%), 其为固体。

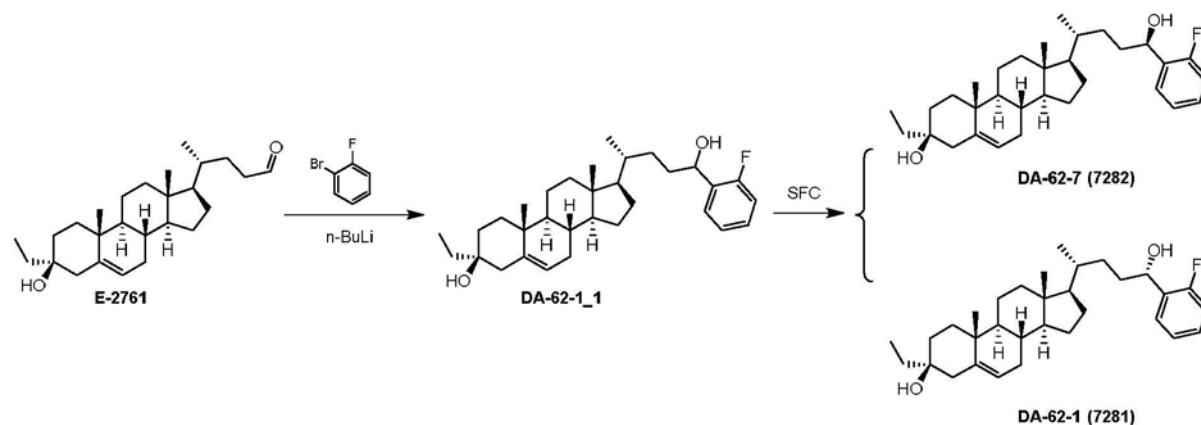
[1701] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.27 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.75-1.58 (m, 8H), 1.52-1.05 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.76 (m, 8H), 0.66 (s, 3H)。

[1702] LCMS Rt=1.272分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度100%, MS ESI C₃₂H₄₄F [M+H-2H₂O]⁺的计算值447, 实测值447。

[1703] SFC峰1: Rt=2.124分钟, 以10分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_40_25ML ("柱: (S,S) Whelk-01 250*4.6mm, 5um, 流动相: A: CO₂B: 乙醇 (0.05% DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟, 然后5%B保持2.5分钟, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 35℃")。

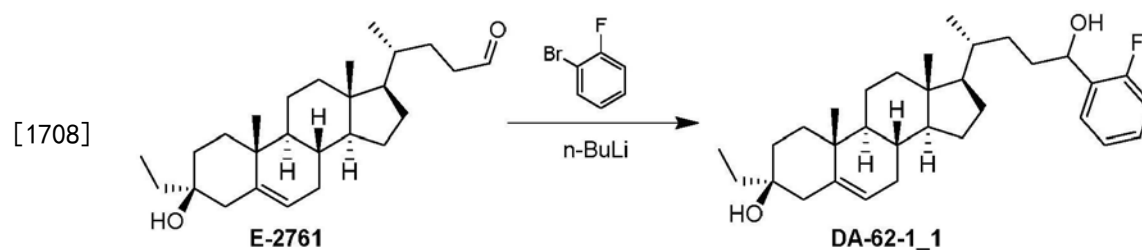
[1704] 实施例72: 合成7281和7282

[1705]



[1706] 中间体E-2761的实验步骤可参见实施例63。

[1707] 合成DA-62-1_1

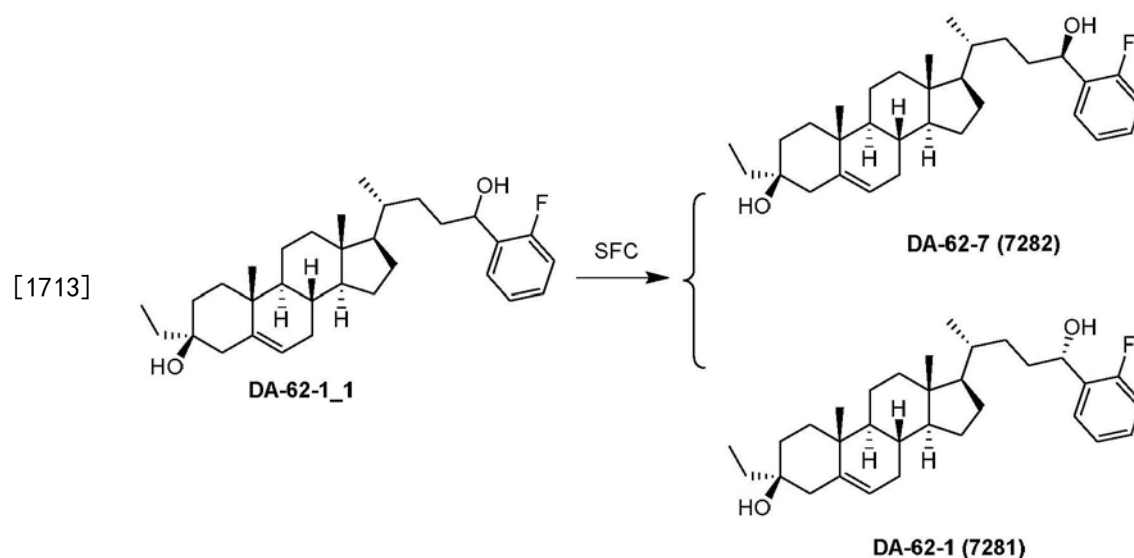


[1709] 在-78℃在N₂下将n-BuLi (2.5M, 2.05mL) 滴加至1-溴代-2-氟苯(900mg, 5.14mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中。在-78℃搅拌30分钟后, 在-78℃在N₂下添加E-2761 (200mg, 0.517mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。将混合物在-78℃搅拌30分钟且用饱和NH₄Cl水溶液 (30mL) 淬灭。水相用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到为油状物, 其通过快速柱纯化 (0~20%EtOAc在PE中) 以得到DA-62-1_1 (110mg, 44%), 其为固体。

[1710] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.50-7.42 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.10-6.96 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 9H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.32-1.18 (m, 3H), 1.18-0.75 (m, 17H), 0.66 (s, 3H)。

[1711] LCMS Rt=1.380分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C₃₂H₄₄F [M+H-2H₂O]⁺的计算值447, 实测值447。

[1712] 合成7281和7282



[1714] DA-62-1_1 (110mg, 227umol) 通过SFC纯化 (柱: AD (150×4.6mm, 3um), 梯度: 5%-40%B (A:CO₂B:乙醇) 流速: 2.5mL/min) 以得到固体DA-62-1 (12mg, 11%) 和固体DA-62-7 (30mg, 不纯的)。不纯的DA-62-7 (30mg, 不纯的) 通过SFC纯化 (柱: AD (150×4.6mm, 3um), 梯度: 5%-40%B (A:CO₂B:乙醇) 流速: 2.5mL/min) 以得到DA-62-7 (6mg, 6%), 其为固体。

[1715] 7281

[1716] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.48-7.42 (m, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 11H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.18-0.75 (m, 17H), 0.66 (s, 3H)。

[1717] LCMS Rt=1.362分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C₃₂H₄₄F [M+H-2H₂O]⁺的计算值447, 实测值447。

[1718] 7282

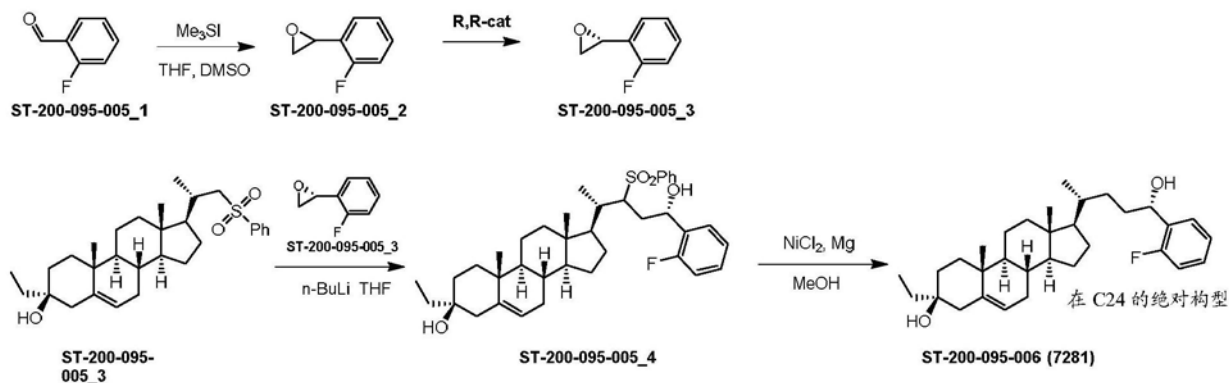
[1719] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.48-7.42 (m, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 10H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.32-0.86 (m, 16H), 0.86-0.78 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

[1720] HPLC Rt=5.32分钟, 以7分钟色谱法, 50-100AB, 纯度98%,

[1721] MS MS ESI $C_{32}H_{44}F[M+H-2H_2O]^+$ 的计算值447,实测值447.

[1722] 合成以测定立体化学.

[1723]



[1724] 在25℃向 Me_3SiO (123g, 562mmol) 在DMSO (150mL) 和THF (75mL) 中的溶液中分批添加 $t-BuOK$ (63g, 562mmol)。将混合物在40℃搅拌30分钟。然后在0℃将ST-200-095-005_1 (35g, 281mmol) 在75mL THF中的溶液滴加至混合物。在25℃搅拌1h后,将混合物倒入冰-水 (100mL) 中且用EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。残余物通过硅胶柱纯化用(PE/EtOAc=20/1)洗脱以得到ST-200-095-005_2 (24g, 62%), 其为油状物。

[1725] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.16 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.07 (t, $J=4$ Hz, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.71-2.70 (m, 1H)。

[1726] 向R,R-cat (86.9mg, 0.144mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液中添加AcOH (86.4mg, 1.44mmol)。将混合物在25℃搅拌30mins。将溶液真空浓缩以得到粗固体。所得催化剂残余物在25℃溶于ST-200-095-005_2 (5g, 36.1mmol), 将反应混合物冷却至0℃, 且滴加水 (356mg, 19.8mmol)。将混合物温热至25℃且搅拌16小时。产物通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=12/1至8/1)以得到ST-200-095-005_3 (1g, 20%), 其为油状物。

[1727] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.16 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.07 (t, $J=4$ Hz, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.71-2.70 (m, 1H)。

[1728] SFC峰1: $R_t=2.015$ 分钟, 以10分钟色谱法, SS Whelk 01_EtOH_DEA_5_40_25ML ("柱: (S,S) Whelk-01 250*4.6mm, 5 μ m, 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.05% DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟, 然后5%B保持2.5分钟, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 35℃"), 97.1% ee。

[1729] 在 N_2 下在-70℃向THF (2mL) 添加 $n-BuLi$ (2.5M, 1.54mmol, 0.616mL)。

[1730] 然后, 滴加ST-200-095-005_3 (300mg, 0.618mmol) 在THF (2mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后, 添加(2R)-2-(2-氟苯基)氧杂环丙烷 (127mg, 0.926mmol) 的溶液。将反应在搅拌在25℃搅拌16小时。将混合物倒入冰-水 (20mL) 中且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-095-005_4 (350mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[1731] 在25℃向ST-200-095-005_4 (350mg, 0.561mmol) 和氯化镍(II) (7mg, 0.056mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中添加Mg (294mg, 11.2mmol)。将混合物在50℃搅拌1h。冷却后, 将混合物用HCl (100mL, 2M) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机相用

Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=10/1至3/1)以得到ST-200-095-006 (150mg,56%),其为固体。

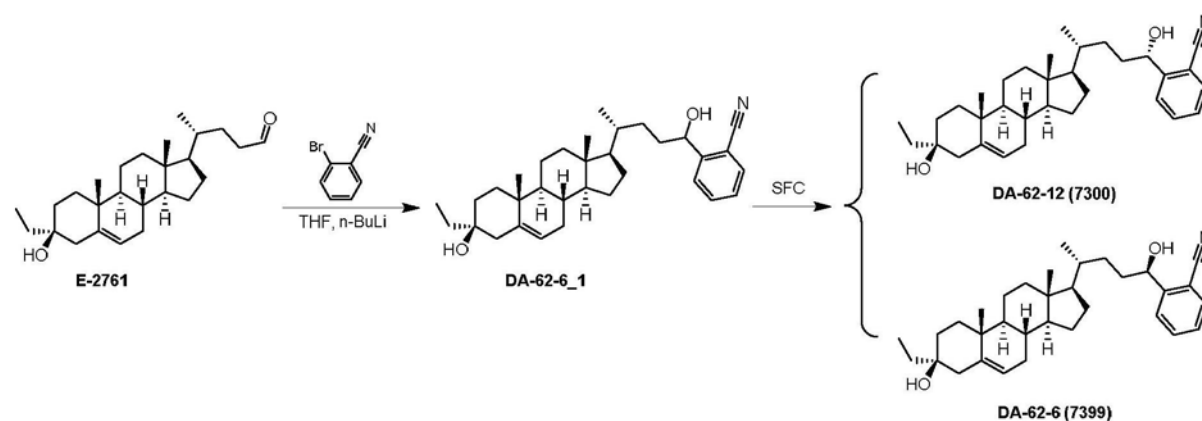
[1732] ¹HNMR (400MHz, CDC1₃) 7.44 (t, J=8Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.15 (t, J=8Hz, 1H), 7.02 (t, J=8Hz, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.84-1.60 (m, 7H), 1.55-1.32 (m, 9H), 1.29-0.99 (m, 10H), 0.96-0.90 (m, 4H), 0.84 (t, J=8Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。

[1733] LCMS Rt=1.290分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₃₂H₄₄F的计算值[M-2H₂O+H⁺]=447,实测值447。

[1734] SFC Rt=5.494分钟,以10分钟色谱法,AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML(“柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um流动相:A:C02B:乙醇(0.05%DEA)梯度:5分钟内5%至40%B且在40%保持2.5分钟,然后5%B保持2.5分钟,流速:2.5mL/min,柱温:35°C”), 98.86%de。

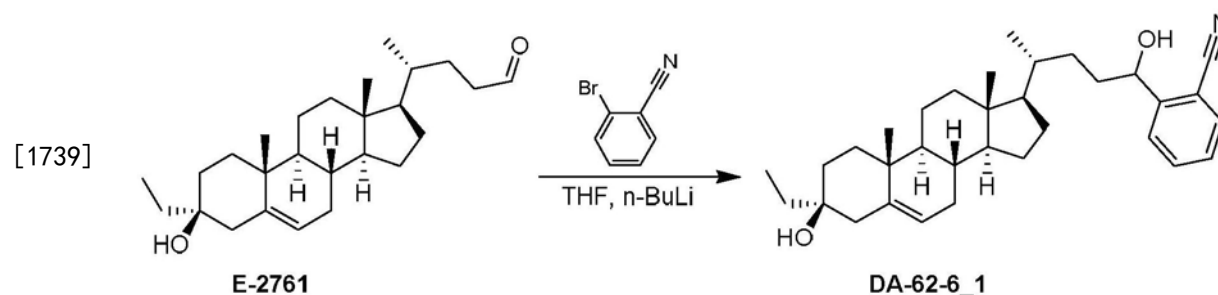
[1735] 实施例73:合成7300和7399

[1736]



[1737] 立体化学随机指定。中间体E-2761的实验步骤可参见实施例63。

[1738] 合成DA-62-6_1

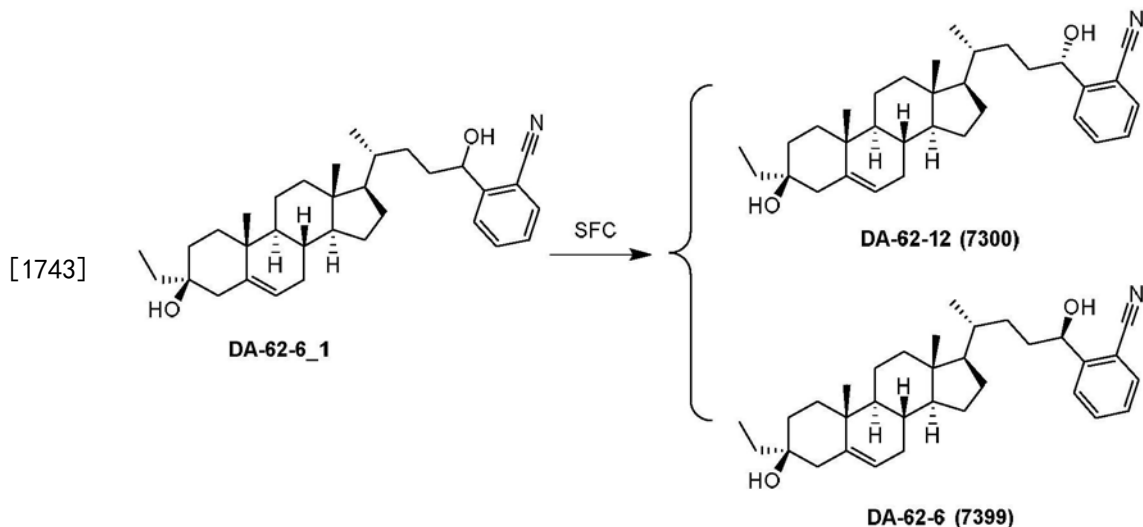


[1740] 在-78°C在N₂下将n-BuLi (2.5M, 3.09mL)滴加至2-溴代苄腈 (1.41g, 7.75mmol)在THF (10mL)中的溶液中。将混合物在-78°C搅拌30分钟。在-78°C在N₂下添加E-2761 (600mg, 1.55mmol)在THF (10mL)中的溶液。将混合物在-78°C搅拌30分钟且用NH₄Cl水溶液 (30mL)淬灭。水相用EtOAc (3x 50mL)萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩以得到为油状物,其通过快速柱纯化(0~20%EtOAc在PE中)以得到DA-62-6_1 (300mg,不纯的),其为固体。

[1741] ¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ7.90-7.80 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 1H),

5.50-5.40 (m, 1H), 5.30 (brs, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 9H), 1.60-1.30 (m, 4H), 1.30-0.90 (m, 20H), 0.90-0.75 (m, 4H), 0.66 (s, 3H)。

[1742] 合成7399和7300



[1744] 将DA-62-6_1 (300mg, 0.612mmol) 通过SFC纯化(柱:AD (150×4.6mm, 3um), 梯度:5%-40%B (A:CO₂B:乙醇) 流速:2.5mL/min) 以得到固体DA-62-6 (30.0mg, 不纯的) 和固体DA-62-12 (80mg, 不纯的)。不纯的DA-62-6 (30mg, 0.0612mmol) 通过SFC纯化(柱:AS (250mm*30mm, 5um), 梯度:25%-25%B (A:CO₂B:0.1%NH₃H₂O ETOH) 流速:60mL/min) 以得到DA-62-6 (4mg, 13%), 其为固体。不纯的DA-62-12 (80mg, 0.163) 通过SFC纯化(柱:AS (250mm*30mm, 5um), 梯度:25%-25%B (A:CO₂B:0.1%NH₃H₂O ETOH) 流速:60mL/min) 以得到不纯的固体, 将其在90℃从H₂O (10mL) 研磨以得到DA-62-12 (3mg, 4%), 其为固体。

[1745] 7399:

[1746] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.88-7.80 (m, 1H), 7.58-7.42 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.85-1.50 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 5H), 1.30-1.88 (m, 17H), 0.86-0.76 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

[1747] LCMS Rt=0.908分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度95%, MS ESI C₃₃H₄₈NO₂ [M+H]⁺的计算值490, 实测值490。

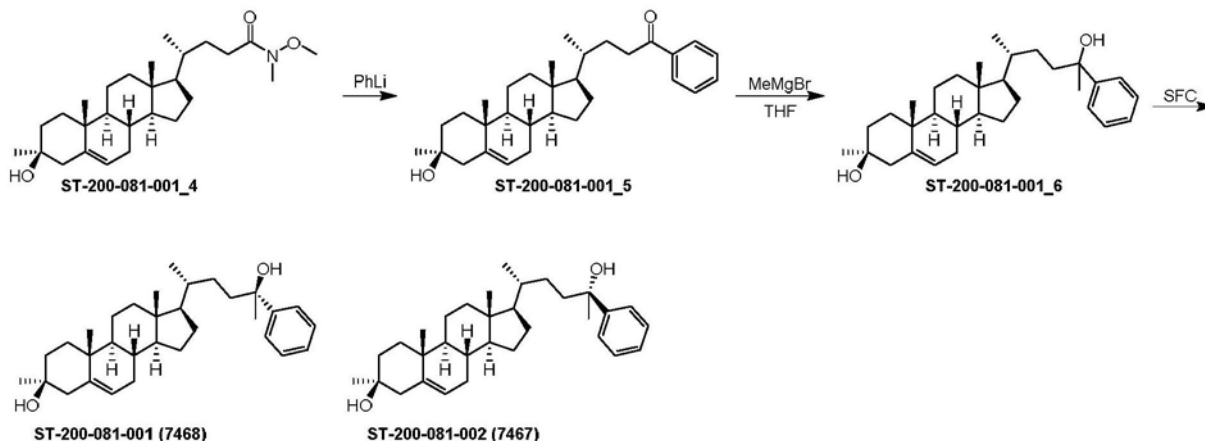
[1748] 7300:

[1749] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.88-7.75 (m, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 13H), 1.50-1.10 (m, 14H), 1.10-0.76 (m, 10H), 0.66 (s, 3H)。

[1750] LCMS Rt=0.923分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度94%, MS ESI C₃₃H₄₈NO₂ [M+H]⁺的计算值490, 实测值490。

[1751] 实施例74: 合成7467和7468

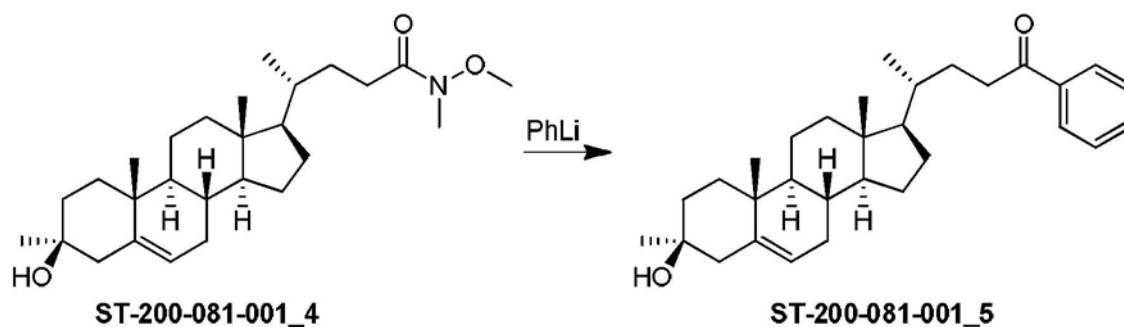
[1752]



[1753] 立体化学随机指定。中间体ST-200-081-001_4的实验步骤可参见实施例127。

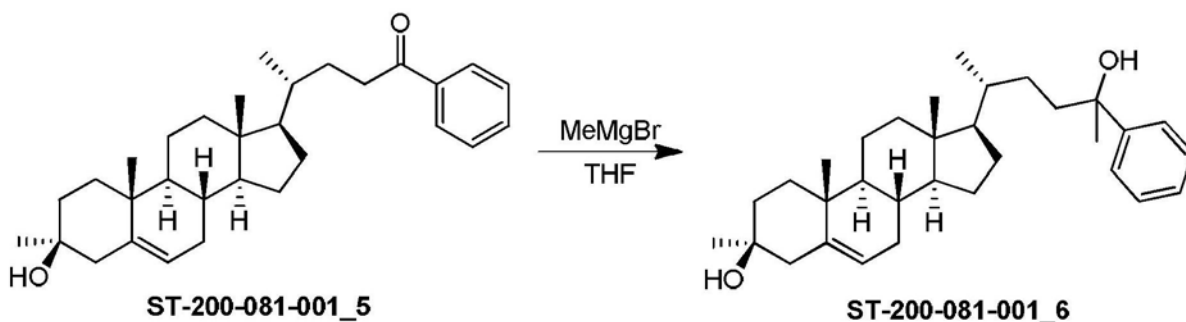
[1754] 合成ST-200-081-001_5

[1755]

[1756] 在0℃在N₂下向ST-200-081-001_4 (1.3g, 3.01mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加PhLi (7.5mL, 2M在醚中, 15mmol) 且将混合物在25℃搅拌30分钟。用饱和NH₄Cl (40mL) 淬灭后, 将混合物用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩以得到ST-200-081-001_5 (1.6g, 粗物质), 其为固体, 其直接使用而不用进一步纯化。[1757] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.93 (m, 2H), 7.63-7.29 (m, 7H), 5.34-5.27 (m, 1H), 3.08-2.83 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.01-1.67 (m, 7H), 1.52-1.14 (m, 11H), 1.11 (s, 3H), 1.03-0.97 (m, 7H), 0.69 (s, 3H)。

[1758] 合成ST-200-081-001_6

[1759]

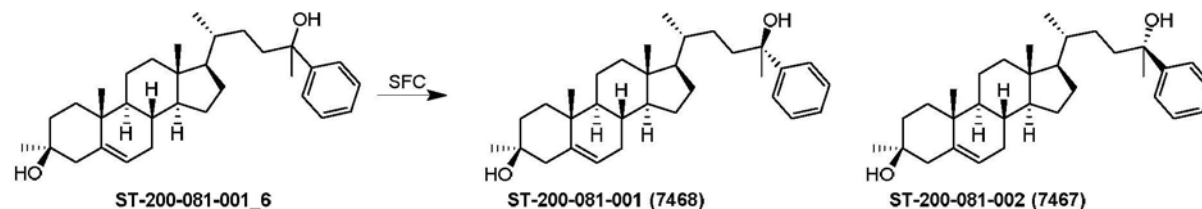
[1760] 在0℃在N₂下向ST-200-081-001_5 (1.6g, 3.56mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加MeLi (11.1mL, 2M在醚中, 17.8mmol) 且将混合物在25℃搅拌30分钟。反应混合物通过饱和

NH_4Cl (10mL) 淬灭且用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取。有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥且过滤, 真空浓缩且通过快速柱纯化 (0~30% EtOAc 在 PE 中) 以得到 ST-200-081-001_6 (1g, 57%), 其为固体。

[1761] LCMS $R_t=1.374$ 分钟, 以 2 分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度 100%, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{45}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值 429, 实测值 429。

[1762] 合成 7467 和 7468

[1763]



[1764] ST-200-081-001_6 (1g, 2.15mmol) 通过 SFC 纯化 (柱: AD (250mm*30mm, 5 μm)), 梯度: 40-40%B (A=0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, B=EtOH), 流速: 60mL/min) 以得到不纯的 ST-200-081-001 (峰 1, 390mg, 39%) 和不纯的 ST-200-081-002 (峰 2, 220mg, 22%), 其为固体。向不纯的 ST-200-081-001 (390mg) 在 THF (15mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (湿的, 300mg) 且将混合物脱气且用 H_2 反填充 3 次。然后, 将反应在 15 $^\circ\text{C}$ 在 15psi H_2 下搅拌 4h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 用 THF (100mL) 洗涤。将滤液浓缩且通过 SFC 纯化 (柱: AD (250mm*30mm, 5 μm)), 梯度: 40-40%B (A=0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, B=EtOH), 流速: 60mL/min) 以得到 ST-200-081-001 (270mg, 71%), 其为固体。不纯的 ST-200-081-002 在沸腾 MeCN (200mL) 中研磨, 真空浓缩以得到 ST-200-081-002 (208mg, 94%), 其为固体。

[1765] ST-200-081-001 (7468):

[1766] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.39 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.01-1.64 (m, 9H), 1.56-1.53 (m, 5H), 1.52-1.12 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97-0.86 (m, 5H), 0.62 (s, 3H)。

[1767] LCMS $R_t=1.359$ 分钟, 以 2 分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度 100%, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{45}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值 429, 实测值 429。

[1768] SFC $R_t=5.916$ 分钟, 以 10 分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100% de.

[1769] ST-200-081-002 (6467):

[1770] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.01-1.57 (m, 10H), 1.55-1.31 (m, 12H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.98-0.85 (m, 6H), 0.63 (s, 3H)。

[1771] LCMS $R_t=1.367$ 分钟, 以 2 分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度 100%, MS ESI $\text{C}_{32}\text{H}_{45}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值 429, 实测值 429。

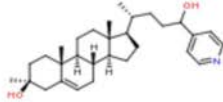
[1772] SFC $R_t=6.397$ 分钟, 以 10 分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 97.26% de.

[1773] 实施例 74B. 生物数据

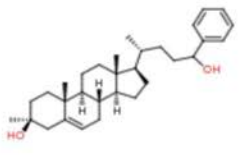
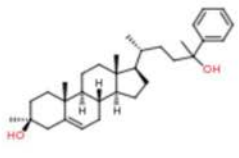
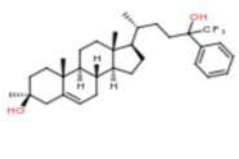
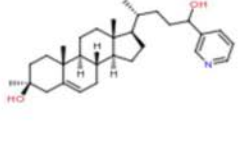
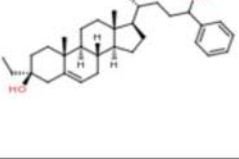
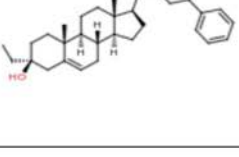
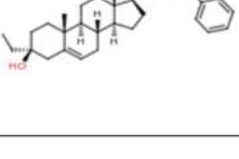
[1774] 实验如实施例 2 所述进行且结果报告在表 2-66。

[1775] 表 2-66

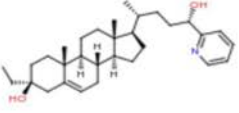
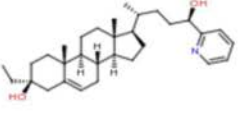
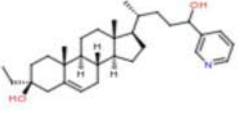
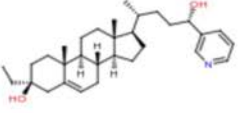
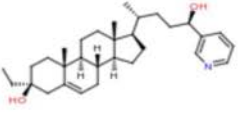
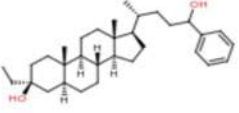
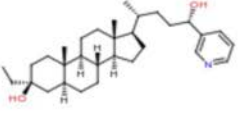
[1776]

	化合物	平均 EC50 2A (nM)	平均 Emax 2A (%)	平均 EC50 2B (nM)	平均 Emax 2B (%)
	154	>10000	18.2	>10000	56.8

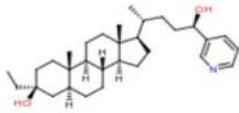
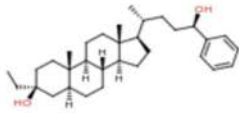
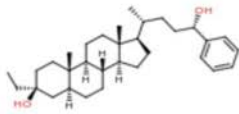
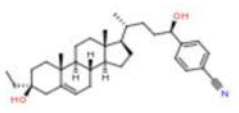
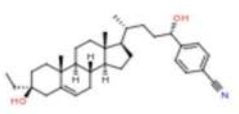
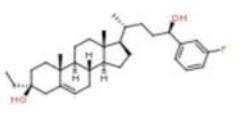
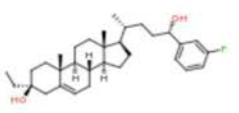
[1777]

	356	414.6	59.6	923.4	156.3
	456	6710.0	53.4	6746.8	74.8
	559	1571.3	204.3	1564.3	373.2
	255	646.4	159.4	153.0	131.8
	761	475.9	301.6	249.1	197.3
	861	199.6	183.1	246.9	389.8
	961	616.7	138.5	179.8	97.4

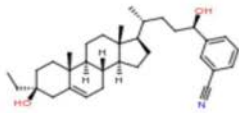
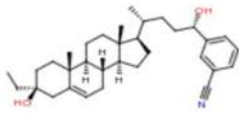
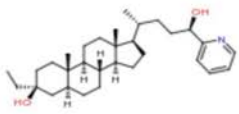
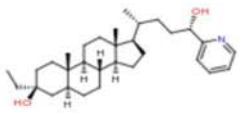
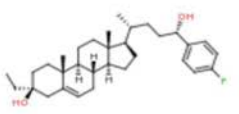
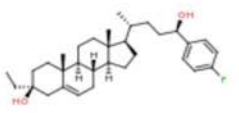
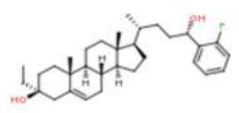
[1778]

	6347	268.3	64.7	310.7	131.9
	6348	259.61	79.65	663.21	132.91
	6457	731.9	198.3	523.6	168.1
	6458	>10000	30.9	928.9	79.4
	6459	1327.1	156.2	909.0	184.2
	6544	558.8	253.2	497.7	414.6
	6754	>10000	22.3	>10000	38.8

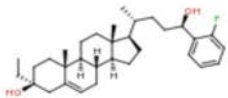
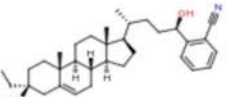
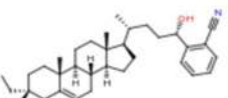
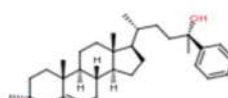
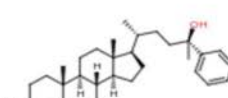
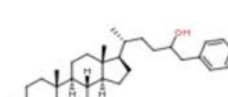
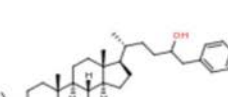
[1779]

	6755	>10000	22.8	>10000	44.2
	6571	189.8	157.5	266.6	241.0
	6572	378.5	128.9	1341.5	250.6
	6680	1370.7	175.4	464.4	123.4
	6681	365.3	171.6	359.9	165.3
	6895	174.1	240.9	328.8	354.3
	6896	518.9	215.9	1676.0	402.2

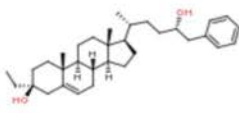
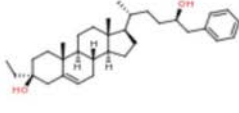
[1780]

	6997	373.4	327.2	414.3	314.7
	6998	357.6	337.9	304.3	303.4
	7030	>10000	28.3	>10000	74.7
	7032	>10000	28.3	874.3	63.8
	7146	119.8	103.7	215.9	167.4
	7147	147.0	200.5	91.7	241.5
	7281	248.37	98.1	302.7	125.7

[1781]

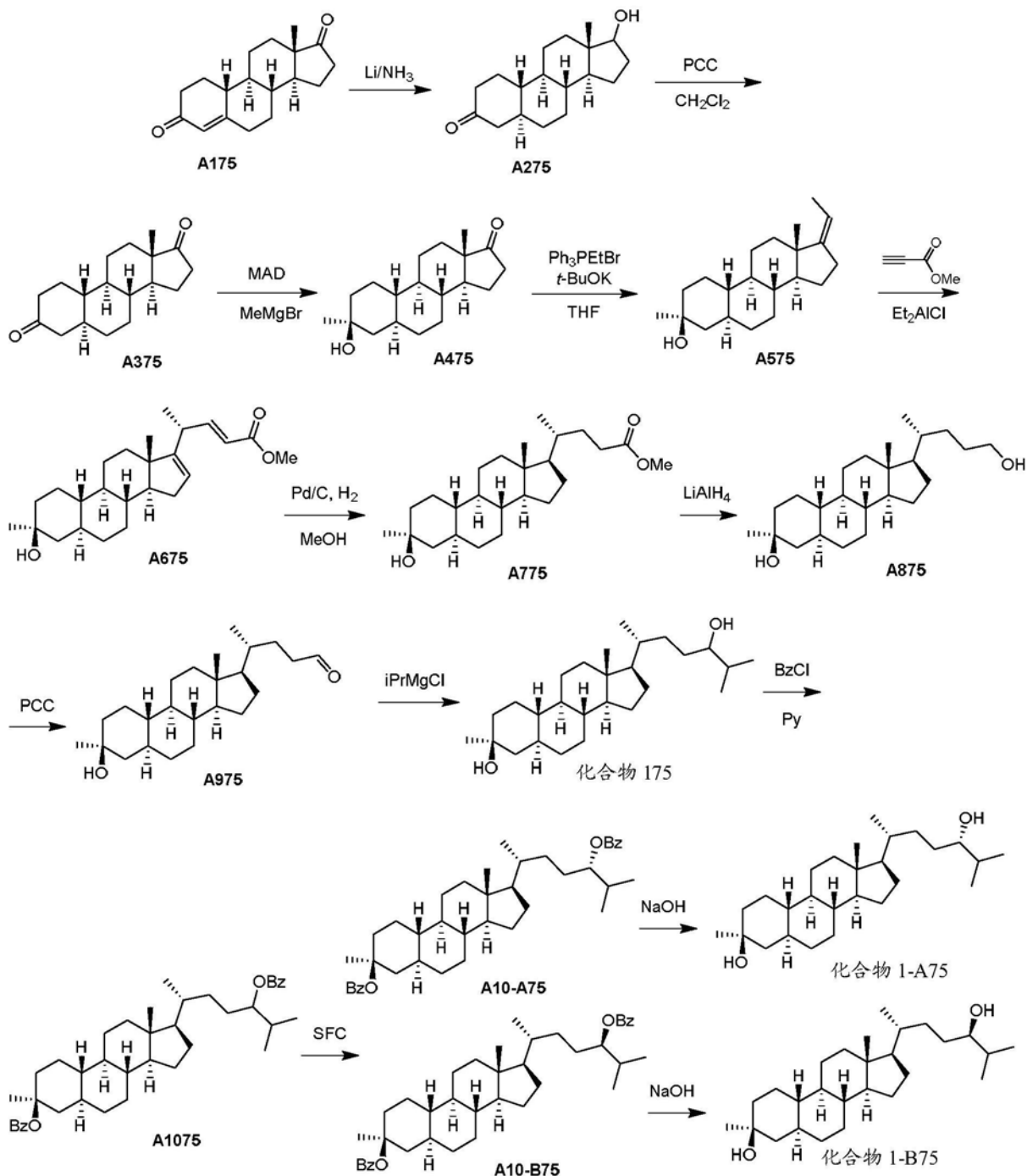
	7282	95.9	208.3	173.7	289.7
	7399	696.1	150.1	1581.2	179.5
	7300	>10000	37.5	>10000	46.9
 Chiral	7467	>10000	20.5	>10000	8.8
 Chiral	7468	61.4	273.4	54.2	317.4
	660	700.6	195.2	516.8	281.1
	6010	1104.9	238.7	1573.5	184.0

[1782]

	6051	500.2	292.7	1262.1	292.4
	6052	425.9	101.8	232.3	92.2

[1783] 实施例75:合成化合物175、1A75和1B75.

[1784]



[1785] 步骤1. 在 -70°C 向新制备的液体氨(1.0L)分批添加锂(12.7g, 1.82mol)。混合物变为深蓝。在 -70°C 搅拌1h后, 在强烈搅拌下将A175(50g, 183mmol)和叔丁醇(26.9g, 364mmol)在无水THF(600mL)中的溶液添加至该混合物, 且温度保持低于 -60°C 。所得混合物在 -70°C 搅拌2小时。氯化铵(150g)添加至反应混合物。将混合物温热至 25°C 且搅拌16小时。反应混合物用HCl水溶液(2.5M, 1000mL)中和且过滤。滤液用EtOAc(1Lx2)萃取, 用盐水(1L)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩以得到A2(45g, 粗物质), 其为固体。

[1786] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.65–3.57(m, 1H), 2.06–1.66(m, 5H), 1.43–0.75(m, 16H), 0.74(s, 3H), 0.73–0.59(m, 3H)。

[1787] 步骤2. 在25℃向A275 (43g, 155mmol) 在CH₂Cl₂ (600mL) 中的溶液中添加硅胶 (75g, w/w=1/1.5) 和吡啶鎓氯铬酸盐 (52.3g, 243mmol)。将混合物在25℃搅拌2小时。将混合物过滤且将滤液真空浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化 (PE/EtOAc=20/1至5/1) 以得到A375 (22.0g, 50%), 其为固体。

[1788] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.52-2.38 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.65 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 6H), 1.15-0.92 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.89-0.80 (m, 1H), 0.80-0.65 (m, 1H)。

[1789] 步骤3. 在0℃向BHT (48g, 218mmol) 在甲苯 (120mL) 中的溶液中添加AlMe₃ (2M在甲苯中, 120mL, 218mmol) 且在10℃搅拌1h。在-78℃向MAD溶液 (109mmol在120mL甲苯中) 添加A375 (10g, 36.4mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液。在-78℃搅拌1h后, 在-78℃添加MeMgBr (36.3mL, 109mmol)。将混合物在-78℃搅拌20mins。反应混合物用饱和柠檬酸 (50mL) 处理。分离有机相且水相用EtOAc (80mL) 萃取。有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩以得到粗产物, 其通过快速柱纯化 (0~30%EtOAc在PE中) 以得到A476 (6g, 57%), 其为固体。

[1790] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.50-2.45 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.45-0.95 (m, 13H), 0.95-0.83 (m, 4H), 0.80-0.65 (m, 2H)。

[1791] 步骤4. 在20℃向PPh₃EtBr (22.9g, 61.8mmol) 在THF (30mL) 中的悬浮液中添加t-BuOK (6.93g, 61.8mmol)。在40℃搅拌30分钟后, 在40℃添加A475 (6g, 20.6mmol) 在THF (20mL) 中的溶液且将反应混合物在40℃搅拌1h。将反应混合物倒入50g碎冰中且搅拌15分钟。分离有机层且水相用EtOAc (30mL) 萃取。合并的有机相真空浓缩以得到稠油。在60℃将残余物溶于90mL MeOH, 然后用90mL水处理。形成沉淀。在60℃搅拌1h后, 沉淀通过过滤收集且用MeOH/水 (15mL/15mL) 溶液洗涤且真空干燥以得到产物A575, 其为固体。

[1792] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.18-5.06 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.84-1.46 (m, 10H), 1.46-1.25 (m, 2H), 1.25-1.05 (m, 10H), 1.05-0.80 (m, 5H), 0.75-0.60 (m, 2H)。

[1793] 步骤5. 在N₂下在0℃向A575 (4.8g, 3.30mmol) 和丙炔酸甲酯 (4.21mL, 47.4mmol) 在无水二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中滴加二乙基氯化铝 (1.0M在甲苯中, 63.2mL, 63.2mmol)。将混合物在20℃搅拌16小时。反应混合物在0℃用柠檬酸水溶液 (100mL) 小心淬灭, 且内部温度保持低于10℃。所得混合物通过硅藻土垫过滤且用DCM (2x 200mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以得到粗A675, 其为固体。与另一批次合并, 粗产物通过快速柱纯化 (0~30%EtOAc在PE中) 以得到6g不纯的产物, 其为固体。将固体从DCM/PE (20mL/80mL) 重结晶以得到3.1g纯的产物, 其为固体。将母液浓缩以得到2.8g产物, 其为固体。总共得到5.9g产物 (79%产率)。

[1794] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.96 (dd, J=8.0, 15.6Hz, 1H), 5.83 (dd, J=0.8, 15.6Hz, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 9H), 1.45-0.85 (m, 18H), 0.80-0.60 (m, 3H)。

[1795] 步骤6. 向A675 (3g, 7.76mmol) 在EtOAc (100mL) 中的溶液中添加Pd/C (100mg, 10%, 湿的) 且将混合物脱气且用H₂反填充3次。将反应在15℃在15psi H₂下搅拌16小时。将反应混

合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc (20mL) 洗涤。将滤液浓缩以得到3g A775,其为油状物,将其直接用于下一步。

[1796] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.66 (s, 3H), 2.43–2.30 (m, 1H), 2.30–2.15 (m, 1H), 1.95–1.50 (m, 10H), 1.50–0.96 (m, 17H), 0.96–0.80 (m, 5H), 0.75–0.50 (m, 5H)。

[1797] 步骤7. 在0°C在 N_2 下向A775 (3g, 7.68mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中添加 LiAlH_4 (580mg, 15.3mmol)。在该温度搅拌1h后,反应混合物用水 (2mL) 处理,然后pH用饱和柠檬酸调节至1–2。水相用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x 100mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩以得到2.5g粗A875,将其直接用于下一步。

[1798] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.70–3.50 (m, 2H), 2.00–1.78 (m, 3H), 1.78–1.52 (m, 8H), 1.52–1.30 (m, 4H), 1.30–0.98 (m, 15H), 0.98–0.80 (m, 5H), 0.75–0.55 (m, 5H)。

[1799] 步骤8. 向A875 (2.5g, 6.89mmol) 在DCM (200mL) 中的溶液中添加PCC (2.94g, 13.7mmol) 和硅胶 (5g)。在20°C搅拌2h后,将反应通过硅藻土垫过滤,用DCM (2x 20mL) 洗涤。将滤液浓缩以得到3g粗混合物,其通过快速柱纯化 (0~30%EtOAc在PE中) 以得到1.5g产物,其为固体。

[1800] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.76 (t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 2.53–2.28 (m, 2H), 2.00–1.50 (m, 12H), 1.50–0.98 (m, 13H), 0.98–0.80 (m, 6H), 0.75–0.55 (m, 6H)。

[1801] 步骤9. 在0°C向A975 (1.5g, 4.16mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中添加 $i\text{PrMgCl}$ (6.20mL, 12.4mmol)。将反应在该温度搅拌1h且通过添加水 (50mL) 和饱和柠檬酸溶液 (100mL) 淬灭。然后将混合物用EtOAc (2x 100mL) 萃取。合并有机层且用盐水 (100mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩。粗残余物通过快速柱纯化 (0~20%EtOAc在DCM中) 至1.4g产物,其为固体。化合物175 (1.3g) 在80°C用MeCN (50mL) 研磨以得到175 (350mg), 其为固体。

[1802] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.38–3.25 (m, 1H), 1.98–1.92 (m, 1H), 1.92–1.76 (m, 2H), 1.76–1.50 (m, 9H), 1.50–1.40 (m, 4H), 1.40–0.97 (m, 14H), 0.97–0.80 (m, 12H), 0.73–0.53 (m, 5H)。LCMS $R_t=1.309$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30–90AB,MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值369,实测值369。

[1803] 步骤10. 在0°C向175 (700mg, 1.72mmol) 在吡啶 (5mL) 中的溶液中添加 BzCl (723mg, 5.15mmol) 且将反应在20°C搅拌18h以得到溶液。反应混合物用水 (20mL) 稀释,用EtOAc (2x 20mL) 萃取。有机层用盐水 (5x 100mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩。粗残余物通过快速柱纯化 (0~10%EtOAc在PE中) 以得到920mg油状物。粗产物通过SFC分离 (AD (250mm*30mm, 5 μm), 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ -EtOH) 以得到280mg作为A10-A75的峰1,其为固体,和285mg作为A10-B75的峰2,其为固体。

[1804] A10-A75: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.58–7.48 (m, 2H), 7.48–7.36 (m, 4H), 5.00–4.90 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.00–1.85 (m, 3H), 1.80–1.30 (m, 13H), 1.30–0.88 (m, 22H), 0.88–0.70 (m, 1H), 0.70–0.50 (m, 4H)。

[1805] A10-B75: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.58–7.48 (m, 2H), 7.48–7.36 (m, 4H), 5.00–4.92 (m, 1H), 2.47–2.28 (m, 1H), 2.28–2.20 (m, 1H), 2.00–1.85 (m, 3H), 1.80–1.45 (m, 13H), 1.30–0.85 (m, 22H), 0.85–0.70 (m, 1H), 0.70–0.50 (m, 4H)。

[1806] 步骤11. 在25℃向A10-A (280mg, 0.46mmol) 在THF (5mL) 和MeOH (5mL) 中的溶液中添加NaOH (200mg, 5.00mmol) 和H₂O (2mL)。然后溶液在50℃搅拌16h。反应溶液用EtOAc (2x 10mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=3:1) 以得到固体, 其然后在热MeCN (5mL) 中研磨以得到所需产物化合物1-A75 (102mg, 55%), 其为固体。

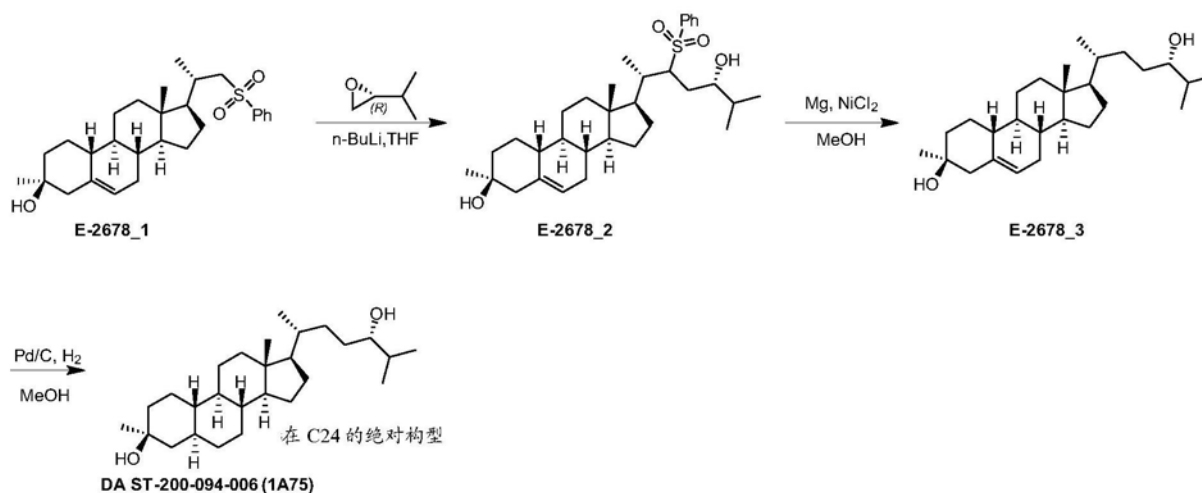
[1807] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.38-3.25 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.40-0.97 (m, 17H), 0.97-0.80 (m, 11H), 0.73-0.55 (m, 5H)。LCMS Rt=1.323分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI C₂₇H₄₅ [M+H-2H₂O]⁺的计算值369, 实测值369。

[1808] 步骤12. 在25℃向A10-B75 (285mg, 0.47mmol) 在THF (5mL) 和MeOH (5mL) 中的溶液中添加NaOH (200mg, 5.00mmol) 和H₂O (2mL)。然后溶液在50℃搅拌16h。反应溶液用EtOAc (2x 10mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=3:1) 以得到固体, 其然后在热MeCN (2x 1mL) 中研磨以得到所需产物化合物1-B75 (18mg, 10%), 其为固体。

[1809] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.38-3.25 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.30-0.97 (m, 17H), 0.97-0.80 (m, 12H), 0.73-0.55 (m, 5H)。LCMS Rt=1.320分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI C₂₇H₄₅ [M+H-2H₂O]⁺的计算值369, 实测值369。

[1810] 合成1A75以证实立体化学。

[1811]



[1812] 在N₂下在-70℃向THF (0.5mL) 添加n-BuLi (2.5M, 2.18mmol, 0.872mL)。然后, 滴加E-2678_1 (400mg, 0.875mmol) 在THF (3mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后, 添加(2R)-2-(丙-2-基)氧杂环丙烷(112mg, 1.31mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液。然后反应在搅拌在25℃搅拌16小时。将混合物倒入冰-水 (20mL) 中且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到E-2678_2 (380mg, 粗物质), 其为固体, 其直接用于下一步。

[1813] 在25℃向E-2678_2 (380mg, 0.7mmol) 和氯化镍(II) (4.53mg, 0.035mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中添加Mg粉 (336mg, 14mmol)。将混合物在50℃搅拌1h。冷却后, 将混合物用

HCl (100mL, 2M) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=10/1至3/1) 以得到E-2678_3 (140mg, 50%), 其为固体。

[1814] 将E-2678_3 (140mg, 0.347mmol) 通过SFC分离 (柱: AD (250mm*30mm, 5um)), 梯度: 40-40%B (A=0.1%NH₃H₂O ETOH), 流速: 50mL/min) 以得到E-2678_3 (95mg, 34%), 其为固体。

[1815] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 5.42-5.38 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 4H), 1.87-1.59 (m, 6H), 1.54-1.16 (m, 12H), 1.13-0.97 (m, 7H), 0.95-0.75 (m, 11H), 0.68 (s, 3H)。

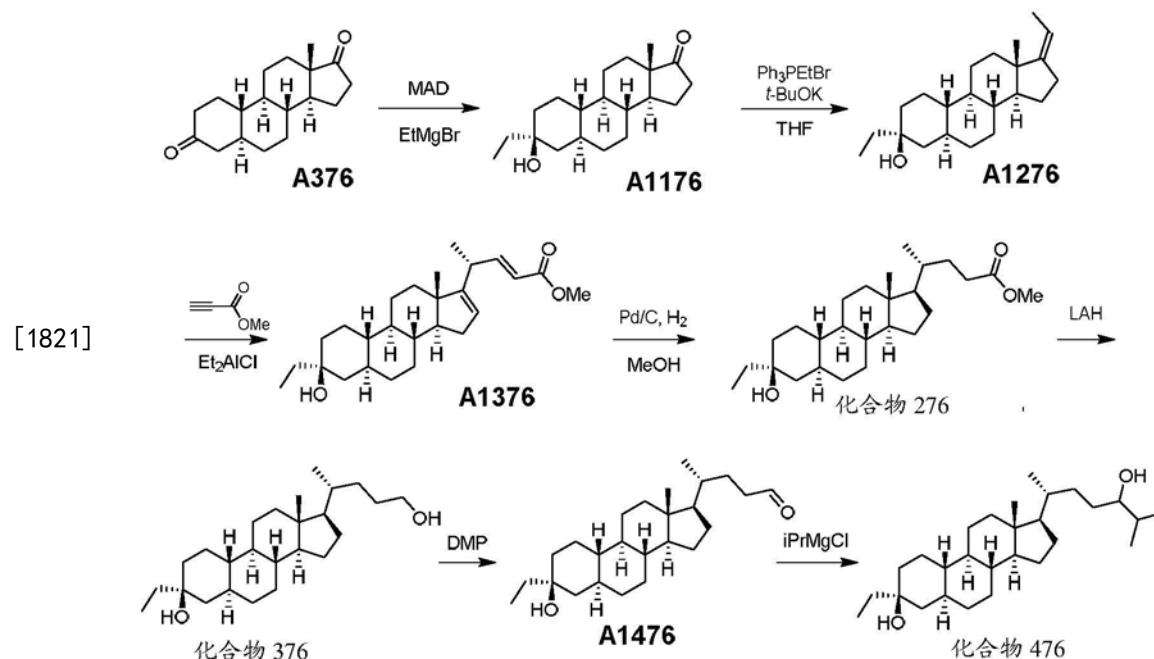
[1816] SFC Rt=5.305分钟, 以10分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 98.5% de.

[1817] 向E-2678_3 (95mg, 0.235mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中添加Pd/C (0.1g, <1% 水)。然后溶液在50psi氢气下在50℃氢化16小时。将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩。残余物通过Combi-flash纯化 (0-15%EtOAc在PE中) 以得到DA ST-200-094-006 (23mg, 24%), 其为固体。

[1818] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.35-3.28 (m, 1H), 1.99-1.62 (m, 7H), 1.55-1.33 (m, 7H), 1.31-1.20 (m, 7H), 1.17-0.97 (m, 10H), 0.93-0.75 (m, 11H), 0.73-0.65 (m, 5H)。

[1819] LCMS Rt=1.269分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C₂₇H₄₅[M-2H₂O+H]的计算值=369, 实测值369。

[1820] 实施例76. 合成化合物276、376和476。



[1822] 步骤1. 在N₂下在0℃向BHT (41.9g, 190.58mmol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液中滴加AlMe₃ (47.6mL, 2M在甲苯中, 95.2mmol)。将混合物在25℃搅拌1h。在-78℃向该混合物添加A376 (9.21g, 33.6mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液。在-78℃搅拌1h后, 在-78℃添加EtMgBr (33.3mL, 100mmol)。将混合物在-78℃搅拌1.5h。反应混合物用饱和柠檬酸 (50mL) 处理。分离有机相, 用EtOAc (80mL) 萃取。有机相用盐水 (2x 100mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩以得到A1176 (5.2g, 51%), 其为固体。

[1823] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.47-2.40 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 6H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 3H), 1.38-1.20 (m, 6H), 1.56-0.97 (m, 5H), 0.90-0.87 (m, 6H), 0.80-0.64 (m, 2H)。

[1824] 步骤2. 在20℃向 PPh_3EtBr (18.2g, 49.1mmol) 在THF (20mL) 中的悬浮液中添加 $t\text{-BuOK}$ (5.50g, 49.1mmol)。在40℃搅拌30mins后, 在40℃添加A1176 (5g, 16.4mmol) 在THF (20mL) 中的溶液且将反应混合物在40℃搅拌1h。将反应混合物倒入50g碎冰中且搅拌15分钟。分离有机层且水相用EtOAc (30mL) 萃取。合并的有机相真空浓缩以得到稠油。在60℃将残余物溶于90mL MeOH, 然后用90mL水处理且出现大量沉淀。在60℃搅拌1h后, 沉淀通过过滤收集且用MeOH/水 (15mL/15mL) 的溶液洗涤, 真空干燥以得到A1276 (5.0g, 96%), 其为固体。

[1825] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.14-5.09 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 5H), 1.58-1.54 (m, 5H), 1.34-1.25 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 7H), 0.90-0.84 (m, 8H), 0.73-0.64 (m, 2H)。

[1826] 步骤3. 在 N_2 下在0℃向A1276 (4.5g, 14.2mmol) 和丙炔酸甲酯 (3.78mL, 42.6mmol) 在无水二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中滴加 Et_2AlCl (1.0M在甲苯中, 56.8mL, 56.8mmol)。将混合物在20℃搅拌16小时。反应混合物在0℃用饱和柠檬酸水溶液 (100mL) 小心淬灭, 且内部温度保持低于10℃。所得混合物通过硅藻土垫过滤且用DCM (2x 200mL) 洗涤。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以得到不纯的A1376, 其为固体。将粗产物与源自0.5g A1276的另一批次不纯的产物合并, 通过快速柱纯化 (0~30%EtOAc在PE中) 以得到A1376 (6g, 95%), 其为固体。

[1827] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.93 (dd, $J=8.0, 15.6\text{Hz}$, 1H), 5.80 (dd, $J=1.2, 15.2\text{Hz}$, 1H), 5.39-5.39 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.85-1.52 (m, 8H), 1.35-0.96 (m, 10H), 0.90-0.84 (m, 8H), 0.76-0.66 (m, 6H)。

[1828] 步骤4. 向A1376 (6g, 14.9mmol) 在EtOAc (100mL) 中的溶液中添加Pd/C (1g, 10%, 湿的) 且混合物用 H_2 脱气3次。然后, 将反应在15℃在15psi H_2 下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤且用EtOAc (30mL) 洗涤。将滤液浓缩以得到化合物276 (5.8g, 96%), 其为固体。

[1829] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.66 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.68-1.61 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 5H), 1.42-1.40 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 3H), 1.15-1.02 (m, 8H), 0.92-0.82 (m, 8H), 0.81-0.79 (m, 1H), 0.72-0.59 (m, 4H)。LCMS $R_t=1.334$ 分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$ 的计算值387, 实测值387。

[1830] 步骤5. 在0℃在 N_2 下向化合物276 (也为实施例75中的175) (200mg, 0.494mmol) 在THF (40mL) 中的溶液中添加LAH (56.1mg, 1.48mmol)。在该温度搅拌1h后, 反应混合物用水 (2mL) 处理, 用饱和柠檬酸调节至 $\text{pH}=1-2$ 。水相用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x 30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩以得到化合物376 (120mg, 65%), 其为固体。

[1831] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.63-3.60 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 10H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 4H), 1.13-1.07 (m, 9H), 0.93-0.83 (m, 8H), 0.73-0.59 (m, 4H)。

[1832] LCMS $R_t=3.826$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,MS ESI $C_{25}H_{43}O[M+H-H_2O]^+$ 的计算值359,实测值359.

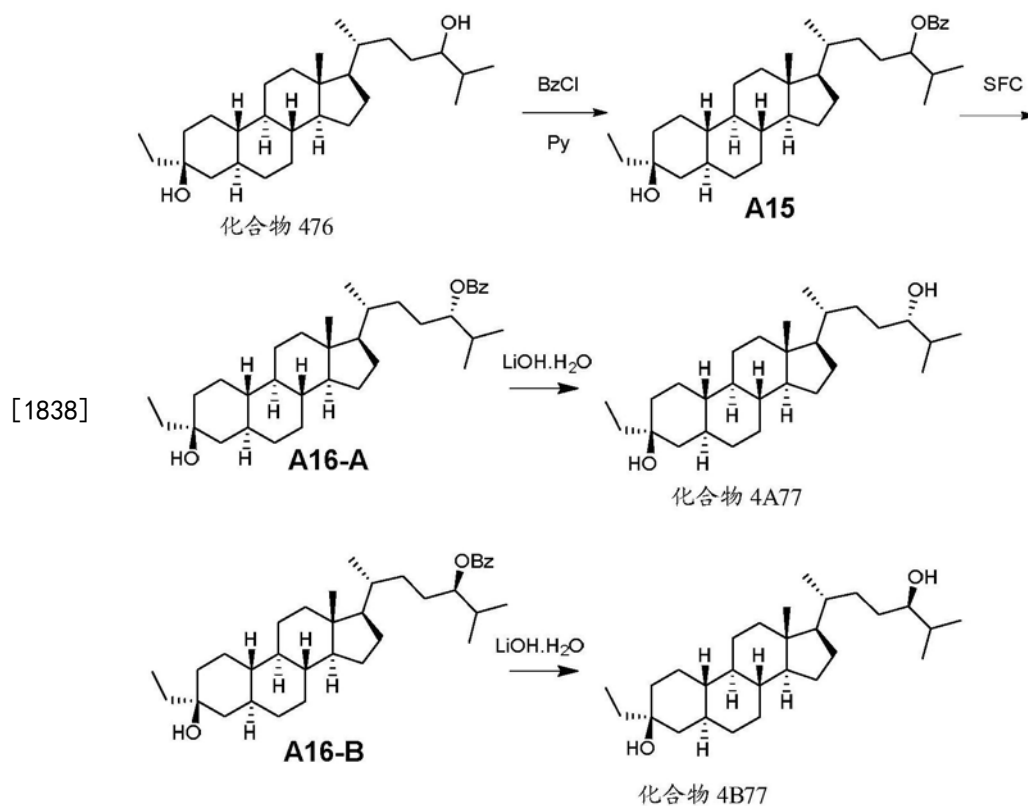
[1833] 步骤6.在20℃向DMP (2.24g, 5.30mmol) 在DCM(18mL) 中的悬浮液中添加化合物376 (1g, 2.65mmol) 在DCM(10mL) 中的溶液。将反应在20℃搅拌1h。在20℃将混合物用饱和NaHCO₃水溶液(20mL) 淬灭。将混合物过滤且分离有机层且水层用DCM(2x 20mL) 萃取。合并的相用饱和Na₂S₂O₃水溶液(50mL)、盐水(40mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物,其通过快速柱纯化(0~30%EtOAc在PE中)以得到A1476(920mg, 93%),其为固体。

[1834] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.76(s, 1H), 2.47-2.41(m, 1H), 2.40-2.32(m, 1H), 1.97-1.92(m, 1H), 1.86-1.78(m, 3H), 1.68-1.52(m, 6H), 1.44-1.41(m, 1H), 1.35-1.22(m, 6H), 1.12-1.03(m, 8H), 0.92-0.79(m, 10H), 0.78-0.57(m, 4H)。

[1835] 步骤7.在0℃向A1476(910mg, 2.42mmol) 在THF(60mL) 中的溶液中添加iPrMgCl(12.1mL, 24.2mmol)。将反应在该温度搅拌1h。反应通过添加水(30mL) 和饱和柠檬酸溶液(30mL) 淬灭。将混合物用EtOAc(2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水(30mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩以得到为油状物,其通过硅胶柱纯化(PE:EtOAc=50:1至4:1)以得到化合物476(900mg, 89%),其为固体。

[1836] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.32-3.30(m, 1H), 1.96-1.93(m, 1H), 1.85-1.78(m, 3H), 1.68-1.52(m, 12H), 1.43-1.02(m, 16H), 0.93-0.83(m, 13H), 0.70-0.61(m, 4H)。LCMS $R_t=1.371$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,MS ESI $C_{28}H_{47}[M+H-2H_2O]^+$ 的计算值383,实测值383.

[1837] 实施例77.合成化合物4A77和4B77.



[1839] 步骤1.在0℃向化合物476(800mg, 1.91mmol) 在吡啶(20mL) 中的溶液中添加BzCl(402mg, 2.86mmol) 且将反应在20℃搅拌18h。反应混合物用水(50mL) 稀释,用EtOAc(2x

40mL) 萃取。有机层用盐水 (5x 50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。粗物质通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=50/1至4/1) 以得到A15 (600mg, 60%), 其为油状物。

[1840] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.55 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.05-1.20 (m, 13H), 1.20-0.75 (m, 30H), 0.75-0.50 (m, 5H)。

[1841] A15通过SFC纯化 (柱: AD (250mm*30mm, 5 μm)), 梯度: 40-40%B (A= $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, B=MeOH), 流速: 60mL/min) 以得到A16-A (116mg, 19.4%) 和不纯的A16-B (230mg)。

[1842] A16-A: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.55 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 2H), 1.83-1.20 (m, 11H) 1.20-0.75 (m, 30H), 0.75-0.50 (m, 5H)。

[1843] A16-B: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.55 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.05-1.42 (m, 15H), 1.40-1.15 (m, 4H) 1.14-0.75 (m, 24H), 0.73-0.50 (m, 5H)。

[1844] 步骤2. 在25 $^\circ\text{C}$ 向A16-A (116mg, 221 μmol) 在THF (2mL) 和MeOH (2mL) 中的溶液中添加LiOH (52.6mg, 2.20mmol) 和 H_2O (1mL)。然后溶液在50 $^\circ\text{C}$ 搅拌24h。反应溶液用EtOAc (2x 10mL) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物 (91mg), 其通过快速柱纯化 (DCM中0~5%丙酮, 25 $^\circ\text{C}$) 以得到化合物4A77 (45mg, 50%), 其为固体。

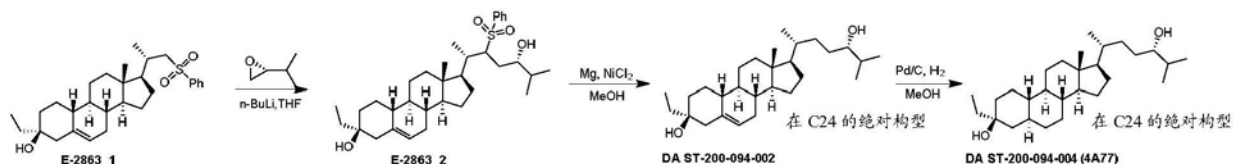
[1845] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.33-3.31 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 3H), 1.68-1.62 (m, 5H), 1.56-1.52 (m, 5H), 1.44-1.33 (m, 4H), 1.31-1.17 (m, 5H), 1.14-0.99 (m, 8H), 0.92-0.79 (m, 13H), 0.73-0.56 (m, 5H)。LCMS $R_t=1.347$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{47}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值383, 实测值383。

[1846] 步骤3. 在25 $^\circ\text{C}$ 向A16-B (130mg, 248 μmol) 在THF (2mL) 和MeOH (2mL) 和 H_2O (1mL) 中的溶液中添加氢氧化锂水合物 (104mg, 2.48mmol)。然后溶液在50 $^\circ\text{C}$ 搅拌16h。反应用水 (10mL) 稀释且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化 (PE/EtOAc=10/1) 以得到化合物4B77 (59mg, 57%), 其为固体。

[1847] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.33-3.31 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.55-1.52 (m, 5H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 6H), 1.14-0.99 (m, 9H), 0.94-0.79 (m, 12H), 0.85-0.78 (m, 1H), 0.73-0.56 (m, 5H)。LCMS $R_t=1.357$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{46}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值383, 实测值383。

[1848] 合成以证实立体化学

[1849]



[1850] 在 N_2 下在-70 $^\circ\text{C}$ 向THF (0.5mL) 添加n-BuLi (2.5M, 2.12mmol, 0.848mL)。然后, 滴加E-2863_1 (400mg, 0.849mmol) 在THF (3mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在-70 $^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟后, 添加(2R)-2-(丙-2-基)氧杂环丙烷 (86.9mg, 1.01mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液。将反应

在搅拌在25℃搅拌16小时。将混合物倒入冰-水(20mL)中且用EA(2x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到E-2863_2(430mg,粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

[1851] 在25℃向E-2863_2(430mg,0.772mmol)和氯化镍(II)(5mg,0.0386mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加Mg粉(369mg,15.4mmol)。将混合物在50℃搅拌1h。冷却后,将混合物用HCl(100mL,2M)淬灭直到反应变澄清且用EtOAc(2x 50mL)萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=10/1至3/1)以得到DA ST-200-094-002(160mg,50%),其为固体,其通过SFC分离(柱:AD(250mm*30mm,5um),梯度:40-40%B(A=0.1%NH₃H₂O ETOH),流速:50mL/min)以得到DA ST-200-094-002(85mg,53%,50mg用于递送),其为固体。

[1852] ¹HNMR(400MHz,CDC13) δ5.42-5.38(m,1H),3.35-3.26(m,1H),2.25-2.21(m,1H),2.07-1.77(m,7H),1.70-1.59(m,3H),1.54-1.36(m,7H),1.32-0.99(m,11H),0.96-0.75(m,14H),0.68(s,3H)。

[1853] LCMS Rt=1.291分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₂₈H₄₇O[M-H₂O+H]的计算值=399,实测值399。

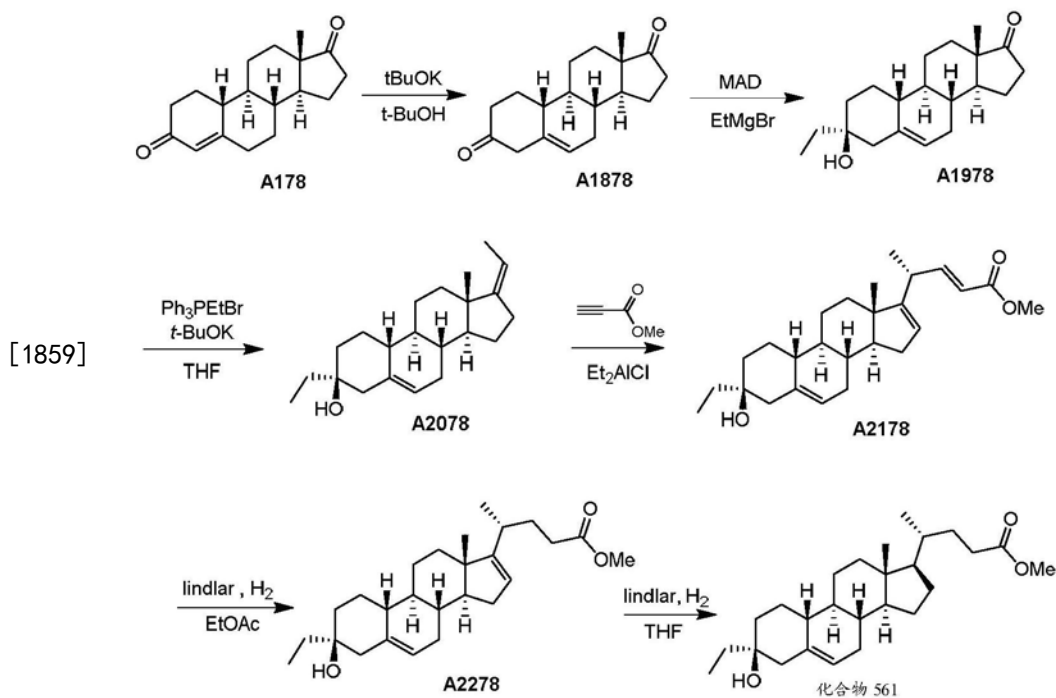
[1854] SFC Rt=5.654分钟,以10分钟色谱法,AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML,96.8%de

[1855] 向DA ST-200-094-002(35mg,0.0839mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中添加Pd/C(0.1g,<1%水)。然后悬浮液在50psi氢气下在50℃氢化16小时。将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩。残余物通过快速柱纯化(PE/EtOAc=10/1至5/1)以得到DA ST-200-094-004(7mg,20%),其为固体。

[1856] ¹HNMR(400MHz,CDC13) δ3.35-3.28(m,1H),2.00-1.91(m,1H),1.87-1.74(m,3H),1.71-1.56(m,6H),1.54-1.35(m,8H),1.32-1.17(m,5H),1.14-0.94(m,9H),0.93-0.76(m,13H),0.73-0.62(m,4H)。

[1857] LCMS Rt=1.350分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₂₈H₄₇[M-2H₂O+H]的计算值=383,实测值383。

[1858] 实施例78.合成化合物561.



[1860] 步骤1. 在氮气下在35℃将t-BuOH (300mL) 添加至三颈圆底烧瓶且在氮气下鼓泡搅拌10mins。将t-BuOK (45.2g, 403mmol) 添加至混合物且在氮气下鼓泡搅拌15mins。将A178 (10g, 36.7mmol) 添加至上述混合物且在氮气下在35℃鼓泡搅拌1.5小时。反应混合物倒入10%乙酸水溶液 (500mL) 中且搅拌15mins。将水 (200mL) 添加至水溶液且搅拌30mins。将混合物的pH用碳酸氢钠 (60g) 调节至7~8。将混合物搅拌30分钟。将混合物用PE (3x 400mL) 萃取。分离有机层, 用盐水 (500mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在低于40℃浓缩以得到A1878 (11g, 粗物质), 其为油状物。

[1861] ^1H NMR CDCl_3 (400MHz, CDCl_3) δ 5.55-5.47 (m, 1H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.52-2.33 (m, 4H), 2.19-1.93 (m, 6H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 4H)。

[1862] 步骤2. 在 N_2 下在0℃向BHT (52.3g, 238mmol) 在无水甲苯 (150mL) 中的溶液中滴加三甲基铝 (2M在甲苯中, 55.0mL, 110mmol)。将混合物在15℃搅拌1小时且冷却至-70℃。然后在低于-60℃添加A1878 (10g, 36.7mmol) 在甲苯 (50mL) 中的溶液。所得混合物在-70℃搅拌1小时。在低于-60℃滴加乙基溴化镁 (36.6mL, 3.0M在乙醚中, 110mmol)。将反应混合物在-70℃再搅拌1小时。反应混合物在-70℃用饱和柠檬酸 (400mL) 淬灭。将混合物缓慢温热至15℃且用乙酸乙酯 (3x 400mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (500mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过Combi-flash纯化 (0%~30%EtOAc在PE中) 以得到A1978 (7.6g, 69%), 其为固体。

[1863] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.39-5.32 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 5H), 1.26-1.13 (m, 4H), 0.85-0.76 (m, 8H)。

[1864] 步骤3. 在40℃在 N_2 下向 PPh_3EtBr (38.9g, 105mmol) 在THF (200mL) 中的悬浮液中添加t-BuOK (11.7g, 105mmol)。在20℃搅拌10分钟后, 添加A19 (8g, 26.4mmol)。将反应混合物在40℃搅拌1h。该反应在0℃用 NH_4Cl 水溶液 (250mL) 淬灭且用EtOAc (3x 200mL) 萃取。合并

的有机相用盐水 (500mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过Combi-flash纯化 (0%~30%EtOAc在PE中) 以得到A2078 (7.2g, 87%), 其为固体。

[1865] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.36-5.29 (m, 1H), 5.12-5.01 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 3H), 2.00-1.73 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 7H), 1.43-1.32 (m, 3H), 1.28-1.06 (m, 5H), 0.86-0.73 (m, 8H)。

[1866] 步骤4. 在 0°C 在 N_2 下向A2078 (7g, 22.2mmol) 和丙炔酸甲酯 (4.66g, 55.5mmol) 在DCM (200mL) 中的溶液中滴加二乙基氯化铝 (88.8mL, 88.8mmol, 1M在己烷中)。将反应混合物在 25°C 搅拌16h。反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (100mL) 淬灭, 用饱和柠檬酸水溶液酸化至 $\text{pH}=5$, 用DCM (2x 200mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=4/1) 以得到A2178 (6.20g, 70%), 其为固体。

[1867] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.00-6.90 (m, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 9H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 9H), 0.95-0.80 (m, 5H), 0.78 (s, 3H)。

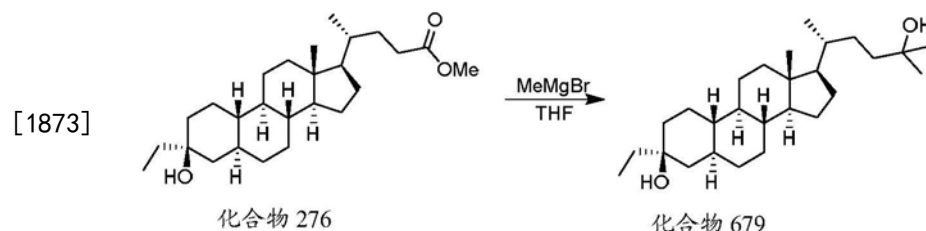
[1868] 步骤5. 向A2178 (800mg, 2.00mmol) 在EtOAc (50mL) 中的溶液中添加lindlar催化剂 (500mg) 且将反应混合物在 20°C 在 H_2 下搅拌4h。将反应混合物用滤纸过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=10/1) 以得到A2278 (650mg, 粗物质)。

[1869] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.45-5.35 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.95-1.75 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 7H), 1.40-1.25 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 4H), 1.00-0.85 (m, 4H), 0.85-0.80 (m, 1H), 0.75 (s, 3H)。

[1870] 步骤6. 向A22 (300mg, 0.748mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加lindlar催化剂 (500mg) 且将反应混合物在 20°C 在 H_2 下搅拌4h。将反应混合物用滤纸过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=10/1) 以得到不纯的产物。不纯的产物通过prep-HPLC纯化 (0.1% TFA作为添加剂)。浓缩去除大多数MeCN且剩余的溶剂通过冻干去除以得到561 (27mg, 9%), 其为固体。

[1871] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 5H), 1.20-1.00 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 3H), 0.90-0.75 (m, 4H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.299$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值385, 实测值385。

[1872] 实施例79. 合成化合物679.

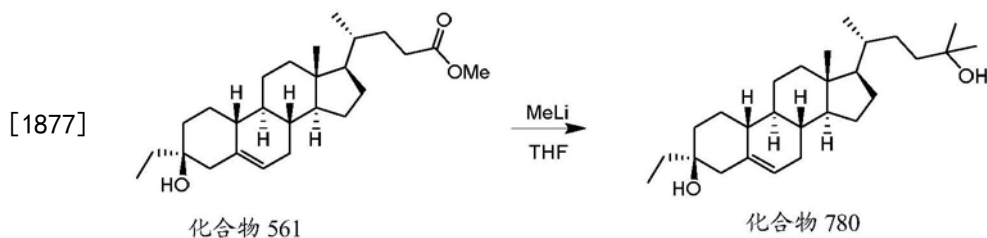


[1874] 在 0°C 在 N_2 下向276 (150mg, 0.37mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中滴加MeMgBr (616 μL , 3M在乙醚中)。然后, 将反应混合物在 20°C 搅拌1h。反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (15mL) 淬灭, 用EtOAc (2x 20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓

缩以得到粗产物。粗产物从MeCN (10mL) 重结晶以得到679 (32mg, 21%), 其为固体。

[1875] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.05-1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 8H), 1.25-1.15 (m, 8H), 1.15-1.00 (m, 10H), 0.95-0.80 (m, 8H), 0.75-0.55 (m, 5H)。LCMS $R_t=1.282$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值369, 实测值369。

[1876] 实施例80. 合成化合物780



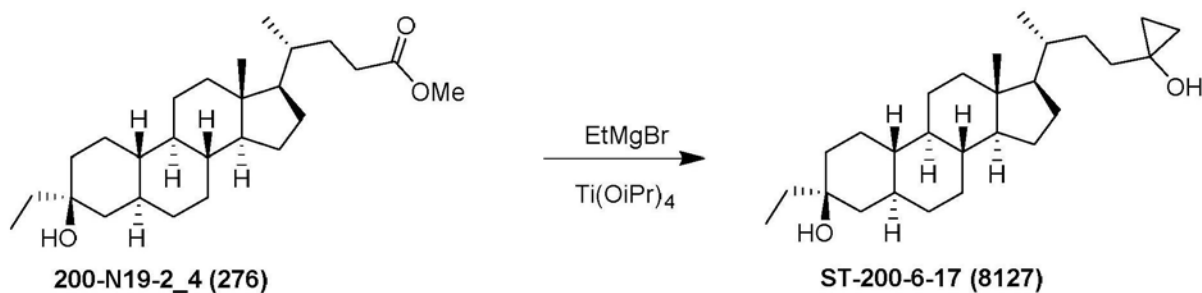
[1878] 向561 (300mg, 不纯的, 0.745mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加MeLi (2.32mL, 3.72mmol, 1.6M在THF中)。将混合物在25℃搅拌30分钟。将混合物用sat. NH_4Cl (30mL) 淬灭且用EtOAc (3x 15mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化(0-15%EtOAc在PE中)以得到780 (37mg, 12%), 其为固体。

[1879] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 7H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H), 1.36-1.24 (m, 4H), 1.23-1.17 (m, 8H), 1.16-0.99 (m, 5H), 0.96-0.90 (m, 3H), 0.89-0.76 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

[1880] LCMS $R_t=1.222$ 分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{43}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值367, 实测值367。

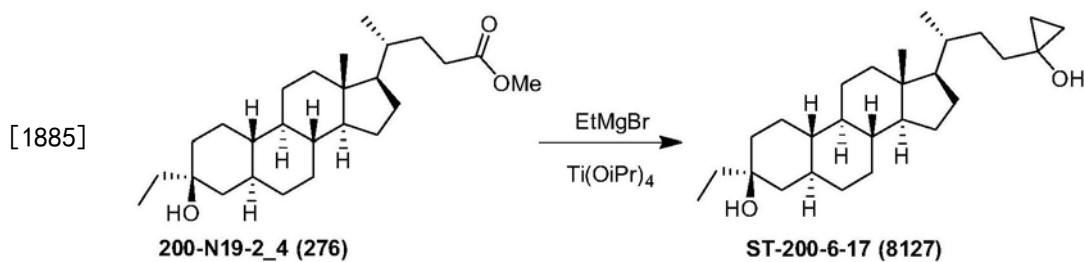
[1881] 实施例81: 合成8127

[1882]



[1883] 中间体200-N19-2_4或276的实验步骤可参见实施例76。

[1884] 合成8127



[1886] 在25℃将 $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (140mg, 0.5mmol) 和EtMgBr (0.6mL, 3M在 Et_2O 中, 1.72mmol) 添加至200-N19-2_4 (200mg, 0.5mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中。然后, 将反应混合物在25℃在

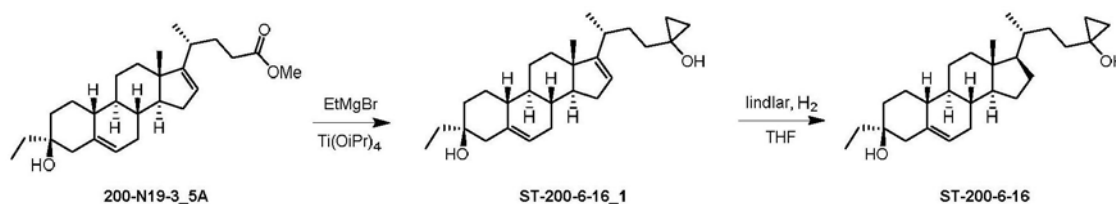
N_2 下搅拌15分钟。反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液(10mL)淬灭且用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱纯化(EtOAc/PE=5/1)以得到不纯的产物,将其在25℃从正己烷(5mL)研磨以得到8127(58mg,46%)。

[1887] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.99-1.91(m, 1H), 1.88-1.59(m, 10H), 1.48-1.21(m, 6H), 1.18-0.97(m, 10H), 0.94-0.81(m, 9H), 0.79-0.56(m, 8H), 0.47-0.38(m, 2H)。

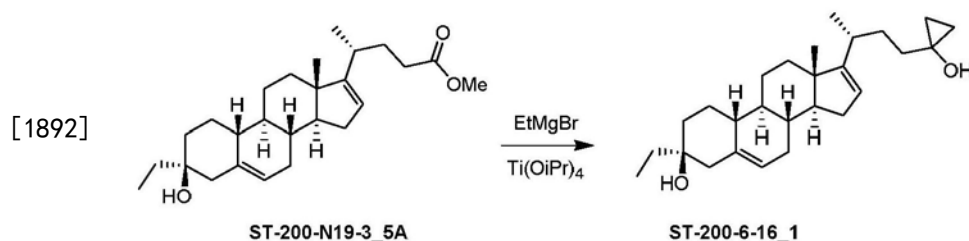
[1888] LCMS $R_t=1.356$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI $C_{27}H_{43}[M+H-2H_2O]^+$ 的计算值367,实测值367。

[1889] 实施例82:合成8245

[1890]



[1891] 合成ST-200-6-16_1

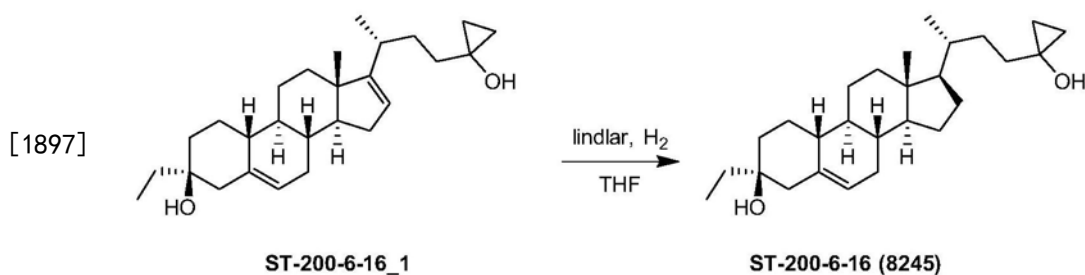


[1893] ST-200-N19-3_5A的合成可参见实施例78。将 $Ti(i-PrO)_4$ (212mg, 0.75mmol)添加至200-N19-3_5A(300mg, 0.75mmol)在THF(2.5mL)中的溶液中,然后在25℃添加EtMgBr(0.9mL, 3M在Et $_2$ O中, 2.6mmol)。然后,将反应混合物在25℃在 N_2 下搅拌15分钟。反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液(10mL)淬灭且用EtOAc(20mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱纯化(EtOAc/PE=5/1)以得到粗产物,其为固体,其通过从MeCN(5mL)重结晶在85℃纯化以得到不纯的产物,其为固体。不纯的样品进一步通过SFC纯化(柱:OD(250mm*30mm, 10 μ m)),梯度:25-25%B(0.1% NH_3H_2O EtOH),流速:60mL/min)以得到ST-200-6-16_1(110mg, 44%)。

[1894] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 5.44-5.38(m, 1H), 5.33-5.28(m, 1H), 2.29-2.21(m, 1H), 2.15-1.94(m, 5H), 1.93-1.79(m, 3H), 1.78-1.57(m, 6H), 1.52-1.21(m, 10H), 1.06-0.98(m, 3H), 0.92-0.82(m, 5H), 0.77(s, 3H), 0.75-0.69(m, 2H), 0.47-0.39(m, 2H)。

[1895] LCMS $R_t=1.219$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI $C_{27}H_{41}O[M+H-H_2O]^+$ 的计算值381,实测值381。

[1896] 合成8245



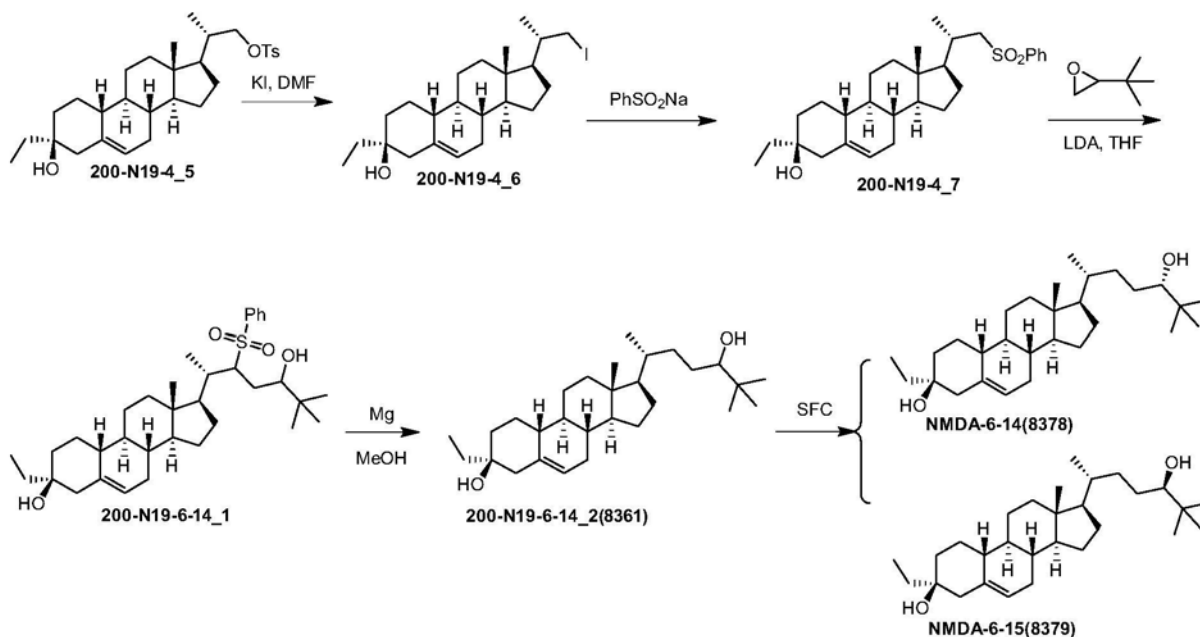
[1898] 将Lindlar催化剂(100mg)添加至ST-200-6-16_1(78mg, 0.2mmol)在THF(5mL)中的溶液中且将混合物脱气且用H₂反填充3次。然后,将反应混合物在25℃在H₂下搅拌4h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用THF(100mL)洗涤且真空浓缩以得到粗产物,将其在85℃从MeCN(5mL)重结晶以得到ST-200-6-16(32mg, 41%)。

[1899] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.43-5.34(m, 1H), 2.27-2.19(m, 1H), 2.07-1.72(m, 8H), 1.67-1.59(m, 3H), 1.55-1.37(m, 7H), 1.34-0.96(m, 10H), 0.94-0.91(m, 3H), 0.89-0.82(m, 4H), 0.76-0.70(m, 2H), 0.68(s, 3H), 0.48-0.37(m, 2H)。

[1900] LCMS Rt=1.186分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI C₂₇H₄₃O[M+H-H₂O]⁺的计算值383,实测值383。

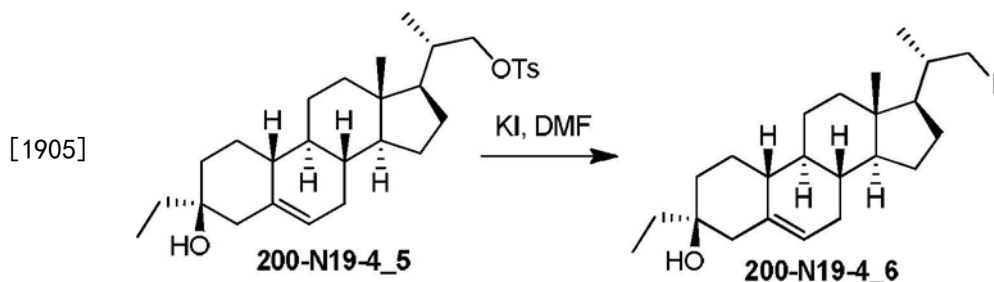
[1901] 实施例83:合成8361、8378和8379

[1902]



[1903] 200-N19-4_5的合成可参见实施例94。

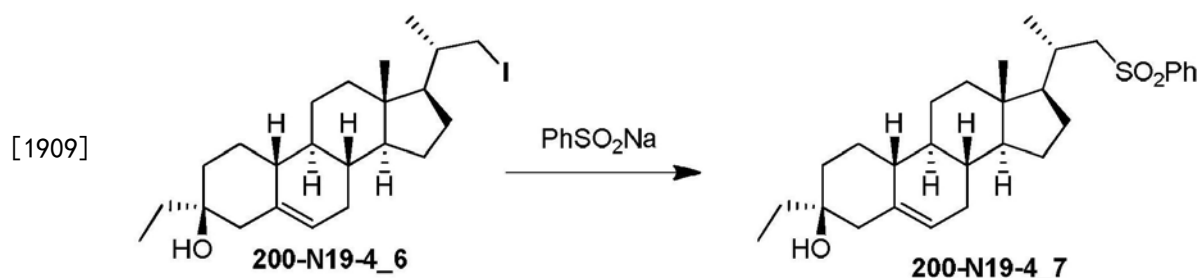
[1904] 合成200-N19-4_6



[1906] 在25℃将KI (28.0g, 169mmol) 添加至200-N19-4_5 (17g, 33.9mmol) 在DMF (200mL) 中的溶液中。将混合物在50℃搅拌2小时。将一半反应混合物倒入水 (500mL) 中。悬浮液用PE (700mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 500mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到200-N19-4_6 (8.5g, 粗物质), 其为油状物。另一半反应混合物直接用于下一步。

[1907] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.40-5.35 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.76 (m, 8H), 1.69-1.34 (m, 9H), 1.30-1.13 (m, 7H), 0.92-0.75 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)。

[1908] 合成200-N19-4_7

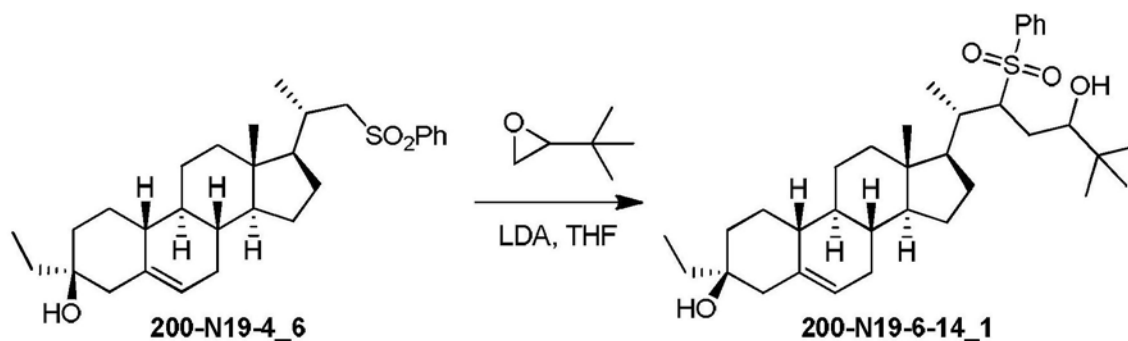


[1910] 在25℃将PhSO₂Na (9.15g, 55.8mmol) 添加至上一步中的反应混合物。将混合物在50℃搅拌3小时。将反应混合物倒入水 (500ml) 中且产生一些固体。将混合物过滤。滤饼用水洗涤 (2x 500ml)。所得滤饼溶于DCM (500mL), 用水 (2x 500mL) 洗涤。合并的有机相用饱和盐水 (2x 500mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到200-N19-4_7 (8.5g, 粗物质), 其为固体, 将其从MeCN (50mL) 在回流 (82℃) 重结晶。冷却至25℃后, 将混合物过滤且真空浓缩以得到200-N19-4_7 (5g, 59%), 其为固体。将母液过滤且浓缩以得到另外2g固体。

[1911] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.92-7.88 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 5.38-5.33 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 9H), 1.59-1.35 (m, 5H), 1.29-1.05 (m, 11H), 0.88-0.77 (m, 5H), 0.65 (s, 3H)。

[1912] 合成200-N19-6-14_1

[1913]

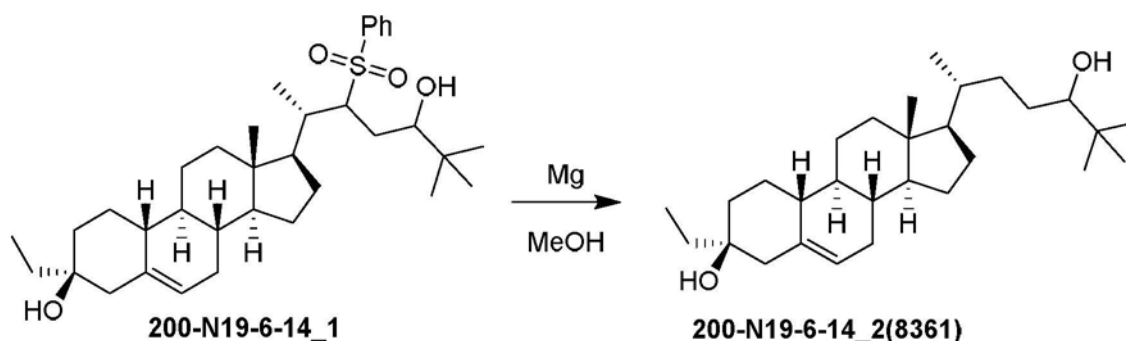


[1914] 在N₂下在-70℃将n-BuLi (2mL, 2.5M, 5.08mmol) 添加至二异丙基胺 (0.73mL, 5.08mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中。所得混合物温热至25℃且在25℃搅拌30分钟。再冷却至-70℃后, 在-70℃添加200-N19-4_6 (0.6g, 1.27mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。将反应混合物在-70℃搅拌1小时。在-70℃添加2-(叔丁基)氧杂环丙烷 (152mg, 1.52mmol)。将反应混合物温热至25℃且在25℃搅拌18小时。反应混合物在0℃用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 淬灭, 用EtOAc (2x 10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 10mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 其通过快速柱纯化 (0~30%PE在EtOAc中, 50mins) 以得到200-N19-6-14_1

(550mg), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[1915] 合成200-N19-6-14_2 (8361)

[1916]



[1917] 在65℃将Mg (1.16g, 粉末) 添加至200-N19-6-14_1 (550mg, 粗物质) 在MeOH (40mL) 中的溶液中。将混合物在65℃搅拌3小时且通过添加HCl (50mL, 2M在水中) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x 50mL) 萃取。有机层用水 (2x100mL)、饱和NaHCO₃ (2x 100mL)、盐水 (2x 80mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到粗产物, 其通过快速柱纯化 (0~20%PE在EtOAc中, 60mins) 以得到200-N19-6-14_2 (190mg), 其为固体。

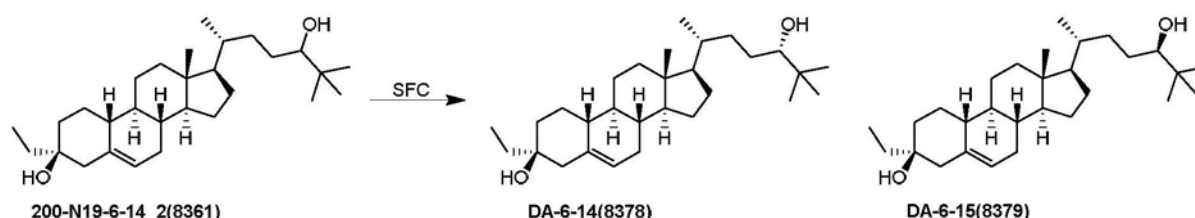
[1918] 200-N19-6-14_2 (45mg) 在70℃从MeCN重结晶以得到200-N19-6-14_2 (35mg), 其为固体。

[1919] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.45-5.30 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 9H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.25-1.00 (m, 11H), 0.95-0.75 (m, 18H), 0.68 (s, 3H)。

[1920] LCMS Rt=1.338分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_E, 纯度98%, MS ESI C₂₉H₄₉O [M+H-H₂O]⁺的计算值413。

[1921] 合成8378和8379

[1922]



[1923] 200-N19-6-14_2 (145mg) 通过SFC分离 (柱: AD (250mm*30mm, 10um); 条件: 0.1% NH₃H₂O ETOH, 40%B; 流速 (ml/min): 60) 以得到不纯的DA-6-14 (70mg) 和不纯的DA-6-15 (60mg), 都为固体。不纯的DA-6-15 (60mg) 用MeCN (5mL) 在25℃研磨以得到DA-6-15 (27mg, 纯的), 其为固体。不纯的DA-6-14 (70mg) 在25℃用MeCN (5mL) 研磨以得到DA-6-14 (27mg, 纯的), 其为固体。

[1924] 8378:

[1925] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.45-5.30 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 10H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.25-1.00 (m, 11H), 0.95-0.75 (m, 18H), 0.68 (s, 3H)。

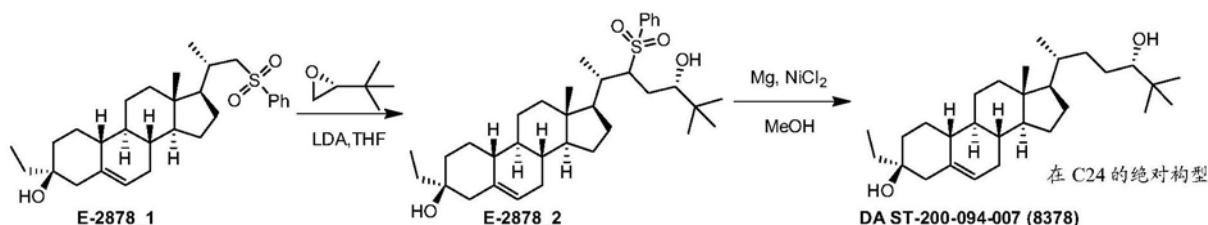
[1926] LCMS Rt=1.334分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_E, 纯度100%, MS ESI C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺的计算值395。

[1927] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.45–5.30 (m, 1H), 3.40–3.25 (m, 1H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.05–1.75 (m, 7H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.50–1.30 (m, 8H), 1.20–1.05 (m, 11H), 1.00–0.75 (m, 16H), 0.68 (s, 3H)。

[1928] LCMS R_t = 1.327分钟, 以2分钟色谱层析, 30–90AB_E, 纯度99%, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{47} [\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值395。

[1929] 合成8378以测定立体化学

[1930]



[1931] 在 N_2 下在 -78°C 向二异丙基胺 (0.262mL, 1.82mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ (0.676mL, 2.5M, 1.69mmol)。所得混合物温热至 0°C 且在 0°C 搅拌10mins。再冷却至 -78°C 后, 在 -78°C 添加E-2878_1 (200mg, 0.425mmol) 在THF (1.5mL) 中的溶液。将反应混合物在 -78°C 搅拌1小时。在 -78°C 添加(R)-2-(叔丁基)氧杂环丙烷 (51.0mg, 0.510mmol)。将反应混合物温热至 25°C 且在 25°C 搅拌16小时。反应混合物在 0°C 用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 淬灭, 用EtOAc (2x 10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 10mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到E-2878_2 (250mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[1932] 在 60°C 向E-2878_2 (250mg, 粗物质) 在MeOH (30mL) 中的溶液中添加Mg粉 (840mg, 35.0mmol) 和 NiCl_2 (20mg)。将混合物在 60°C 搅拌5小时。反应通过HCl (50mL, 2M在水中) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x 50mL) 萃取。有机层用水 (2x 100mL)、饱和 NaHCO_3 (2x 100mL)、盐水 (2x 80mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩以得到粗产物, 其通过快速柱纯化 (0~20% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-094-007 (100mg, 53%, 不纯的, 96% de), 其为固体。不纯的产物通过SFC分离再纯化 (柱: AD (250mm*30mm, 5 μm), 条件: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH, 开始B: 40%, 结束B: 40%) 以得到ST-200-094-007 (70mg, 100% de, 不纯的), 其为固体。ST-200-094-007 (70mg) 通过重结晶纯化 ($n\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O} = 4/1$) 以得到固体ST-200-094-007 (9mg, 纯的) 和固体ST-200-094-007 (60mg, 不纯的)。

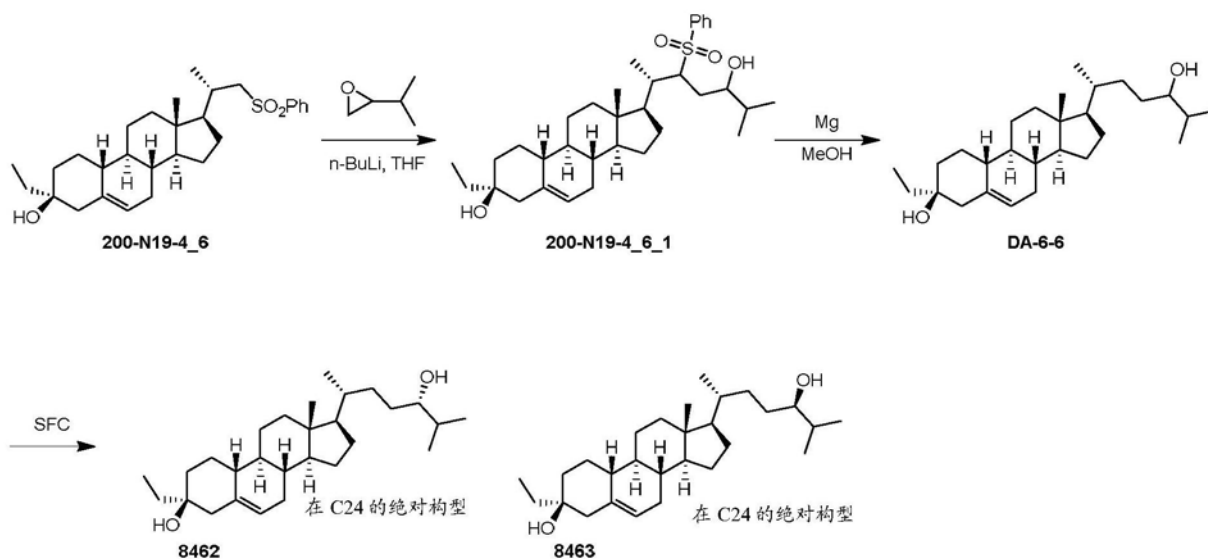
[1933] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.45–5.30 (m, 1H), 3.40–3.00 (m, 1H), 2.30–2.15 (m, 1H), 2.10–1.60 (m, 10H), 1.55–1.40 (m, 5H), 1.25–1.00 (m, 11H), 0.95–0.92 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.88–0.82 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

[1934] LCMS R_t = 1.334分钟, 以2分钟色谱层析, 30–90AB_2MIN_E, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{47} [\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值395, 实测值395。

[1935] SFC R_t = 5.182分钟, 以10分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100% de。

[1936] 实施例84: 合成8462和8463

[1937]

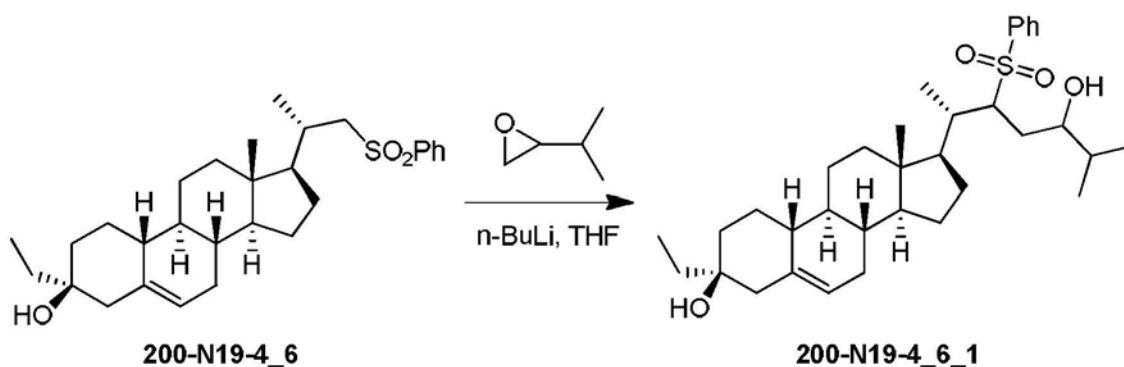


[1938] 200-N19-4_6的合成可参见实施例83。

[1939] 在从手性环氧化物合成8462的过程中,8462在C24证实为S-构型且8463在C24证实为R-构型。参见以下。

[1940] 合成200-N19-4_6_1

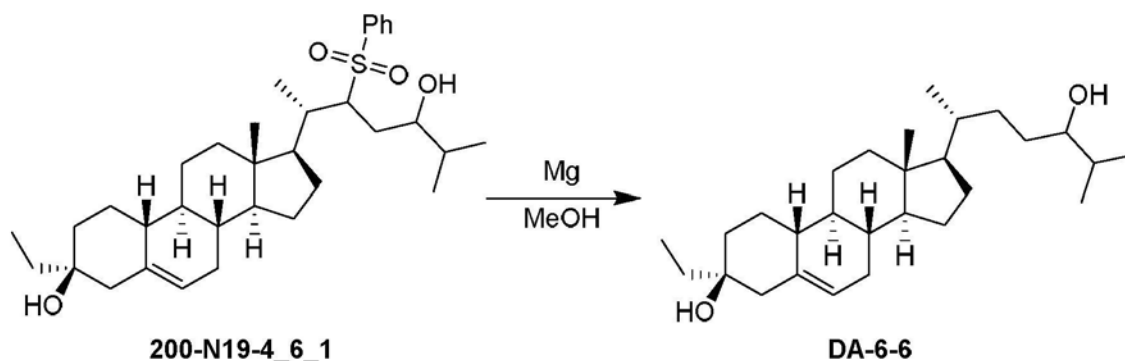
[1941]



[1942] 在 N_2 下在 $-70^\circ C$ 向THF (5mL) 添加n-BuLi (4.23mL, 2.5M在正己烷中, 10.6mmol)。在 $-70^\circ C$ 向混合物滴加ST-200-N19-4_6 (2g, 4.24mmol) 在THF (15mL) 中的溶液。将反应混合物在 $-70^\circ C$ 搅拌1小时。在 $-70^\circ C$ 添加2-异丙基氧杂环丙烷 (437mg, 5.08mmol)。将反应混合物缓慢温热至 $25^\circ C$ 且在 $25^\circ C$ 搅拌16小时。反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (50mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到st-200-N19-4_6_1 (2g, 粗物质), 其为油状物, 其直接用于下一步。

[1943] 合成DA-6-6

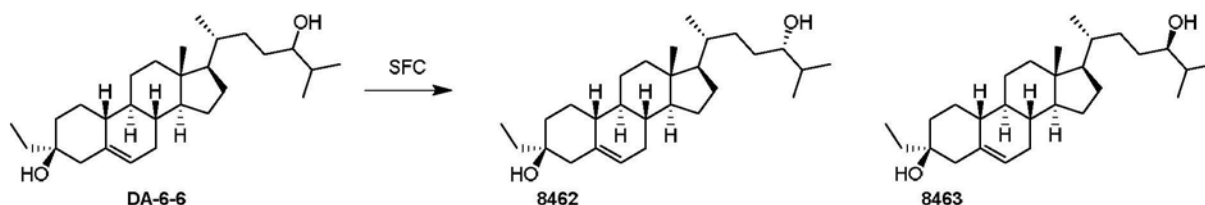
[1944]



[1945] 在65℃向200-N19-4_6_1 (2g, 3.59mmol) 在MeOH (100mL) 中的溶液中添加Mg (4.35g, 179mmol)。将混合物在65℃搅拌1h。添加HCl水溶液 (70mL, 2M在水中)。将混合物用EtOAc (3x 50mL) 萃取, 用饱和NaHCO₃ (2x 150mL)、盐水 (2x 100mL) 洗涤以得到粗产物, 其通过快速柱纯化 (0-10%EtOAc在PE中, 60mins) 以得到DA-6-6 (600mg, 40%), 其为固体。

[1946] 合成8462和8463

[1947]



[1948] DA-6-6 (600mg) 通过SFC分离 (柱: AD (250mm*30mm, 10μm); 条件: 0.1% NH₃H₂O ETOH, 40%B; 流速 (ml/min): 60) 以得到8462 (152mg, 25%) 和8463 (137mg, 23%), 其为固体。

[1949] 8462

[1950] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.42-5.35 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.34-1.17 (m, 7H), 1.16-0.97 (m, 5H), 0.97-0.90 (m, 8H), 0.89-0.82 (m, 5H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

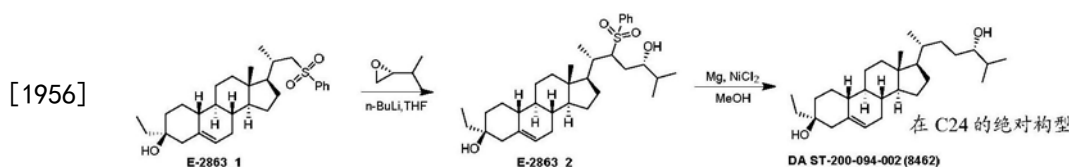
[1951] LCMS Rt=1.285分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%, MS ESI C₂₈H₄₇O [M+H-H₂O]⁺的计算值399, 实测值399。

[1952] 8463

[1953] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.41-5.35 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.63-1.50 (m, 5H), 1.48-1.34 (m, 7H), 1.33-1.15 (m, 7H), 1.14-0.98 (m, 3H), 0.98-0.89 (m, 9H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

[1954] LCMS Rt=1.278分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%, MS ESI C₂₈H₄₇O [M+H-H₂O]⁺的计算值399, 实测值399。

[1955] 合成以证实立体化学



[1957] 在N₂下在-70℃向THF (0.5mL) 添加n-BuLi (2.5M, 2.12mmol, 0.848mL)。然后,滴加E-2863_1 (400mg, 0.849mmol) 在THF (3mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后,添加(2R)-2-(丙-2-基)氧杂环丙烷 (86.9mg, 1.01mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液。将反应在搅拌在25℃搅拌16小时。将混合物倒入冰-水 (20mL) 中且用EA (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到E-2863_2 (430mg, 粗物质), 其为固体,将其直接用于下一步。

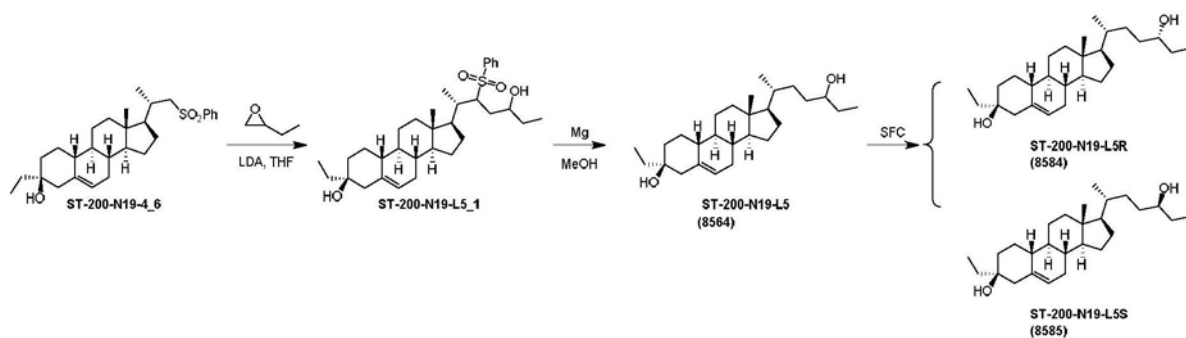
[1958] 在25℃向E-2863_2 (430mg, 0.772mmol) 和氯化镍 (II) (5mg, 0.0386mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中添加Mg粉 (369mg, 15.4mmol)。将混合物在50℃搅拌1h。冷却后,将混合物用HCl (100mL, 2M) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc = 10/1 至 3/1) 以得到DA ST-200-094-002 (160mg, 50%), 其为固体,其通过SFC分离 (柱:AD (250mm*30mm, 5μm), 梯度:40-40%B (A = 0.1% NH₃H₂O ETOH), 流速:50mL/min) 以得到DA ST-200-094-002 (85mg, 53%, 50mg用于递送), 其为固体。

[1959] ¹HNMR (400MHz, CDC13) δ 5.42-5.38 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.07-1.77 (m, 7H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.54-1.36 (m, 7H), 1.32-0.99 (m, 11H), 0.96-0.75 (m, 14H), 0.68 (s, 3H)。

[1960] LCMS Rt = 1.291分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%, MS ESI C₂₈H₄₇O [M-H₂O+H] 的计算值 = 399, 实测值399。

[1961] 实施例85:合成8564、8584和8585

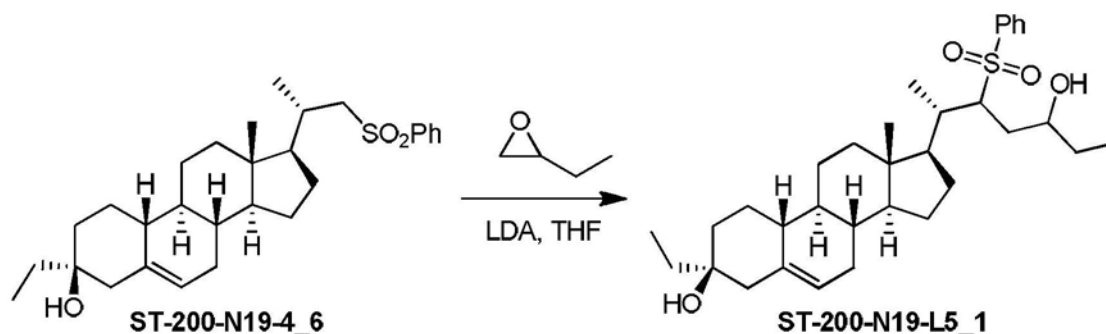
[1962]



[1963] 中间体ST-200-N19-4_6的实验步骤可参见实施例83。

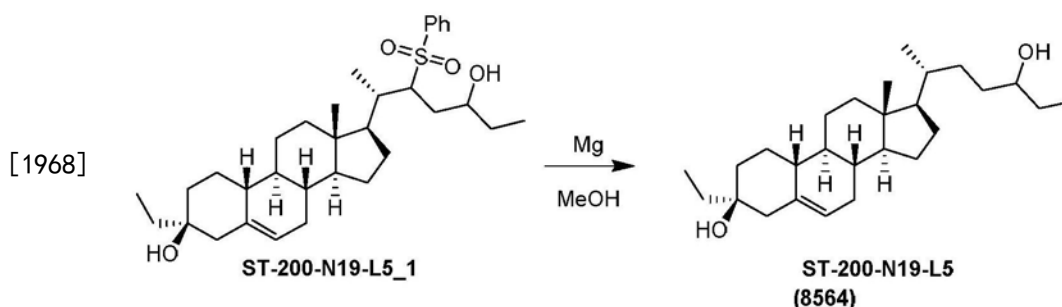
[1964] 合成ST-200-N19-L5_1

[1965]



[1966] 在 -70°C 在 N_2 下将ST-200-N19-4_6 (500mg, 1.06mmol) 在THF (4mL) 中的悬浮液滴加至 $n\text{-BuLi}$ (1.05mL, 2.5M在己烷中, 2.65mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中。在 -70°C 搅拌30分钟后, 在 -70°C 滴加二异丙基胺 (267mg, 2.65mmol) 的溶液, 然后添加在 -70°C 滴加2-乙基氧杂环丙烷 (114mg, 1.59mmol) 的溶液。将混合物在 -70°C 再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至 25°C 。将反应混合物在 25°C 搅拌24小时, 通过饱和 NH_4Cl 水溶液 (5mL) 淬灭, 用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-N19-L5_1 (610mg, 粗物质), 其为固体其直接使用。

[1967] 合成ST-200-N19-L5

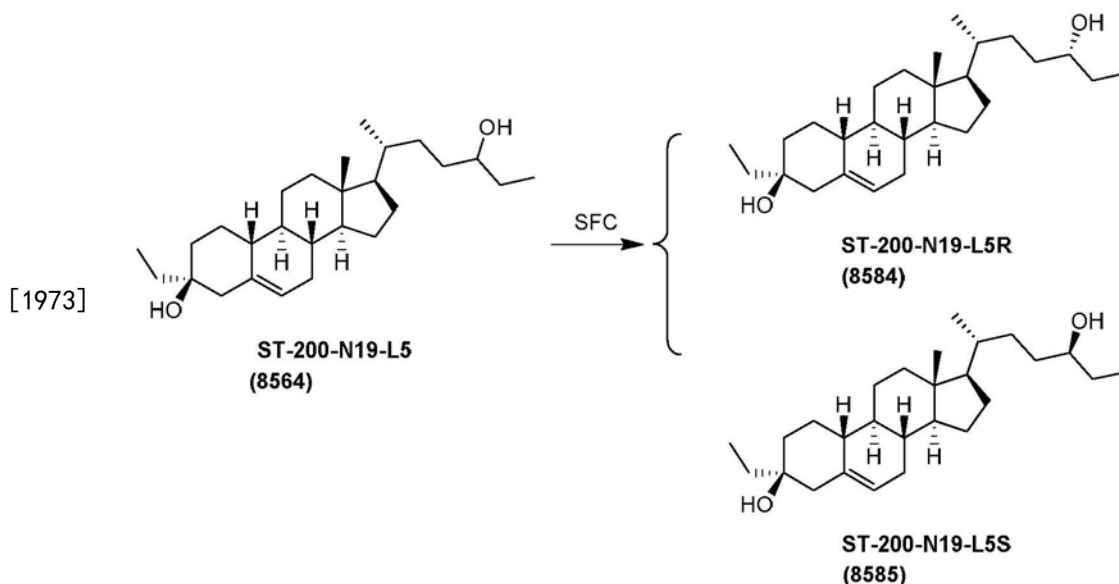


[1969] 将Mg粉 (1.07g, 44.8mmol) 和 NiCl_2 (5mg, 0.05mmol) 添加至ST-200-N19-L5_1 (610mg, 1.1mmol) 在100mL无水MeOH中的溶液中且在 N_2 下在 60°C 搅拌。反应混合物通过2M HCl (50mL) 淬灭直到固体溶解。将混合物用EtOAc (3x 100mL) 萃取。合并的有机层用饱和 NaHCO_3 (150mL)、盐水 (150mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0~15% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-N19-L5 (240mg, 53%), 其为固体。

[1970] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.42-5.34 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.08-1.61 (m, 8H), 1.55-1.36 (m, 10H), 1.34-0.98 (m, 11H), 0.97-0.73 (m, 11H), 0.71-0.63 (m, 3H)。

[1971] LCMS Rt=1.349分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_2MIN_E, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值385, 实测值385。

[1972] 合成ST-200-N19-L5R&ST-200-N19-L5S



[1974] ST-200-N19-L5 (208mg, 0.52mmol) 通过SFC纯化 (柱:AD (250mm*30mm, 10um) , 梯度:40-40%B (A=0.1%NH₃/H₂O, B=EtOH) , 流速:60mL/min) 以得到ST-200-N19-L5R (80mg, 38%) 和ST-200-N19-L5S (70mg, 33%) , 其为固体。

[1975] 8584

[1976] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.42-5.36 (m, 1H) , 3.52-3.41 (m, 1H) , 2.27-2.19 (m, 1H) , 2.07-1.77 (m, 7H) , 1.67-1.56 (m, 2H) , 1.54-1.38 (m, 8H) , 1.33-0.98 (m, 12H) , 0.97-0.90 (m, 6H) , 0.88-0.79 (m, 5H) , 0.68 (s, 3H) 。

[1977] LCMS Rt=1.353分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度100% , MS ESI C₂₇H₄₅O [M+H-H₂O]⁺的计算值385, 实测值385.

[1978] SFC Rt=5.762分钟, 以10分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 纯度:100% .

[1979] 8585

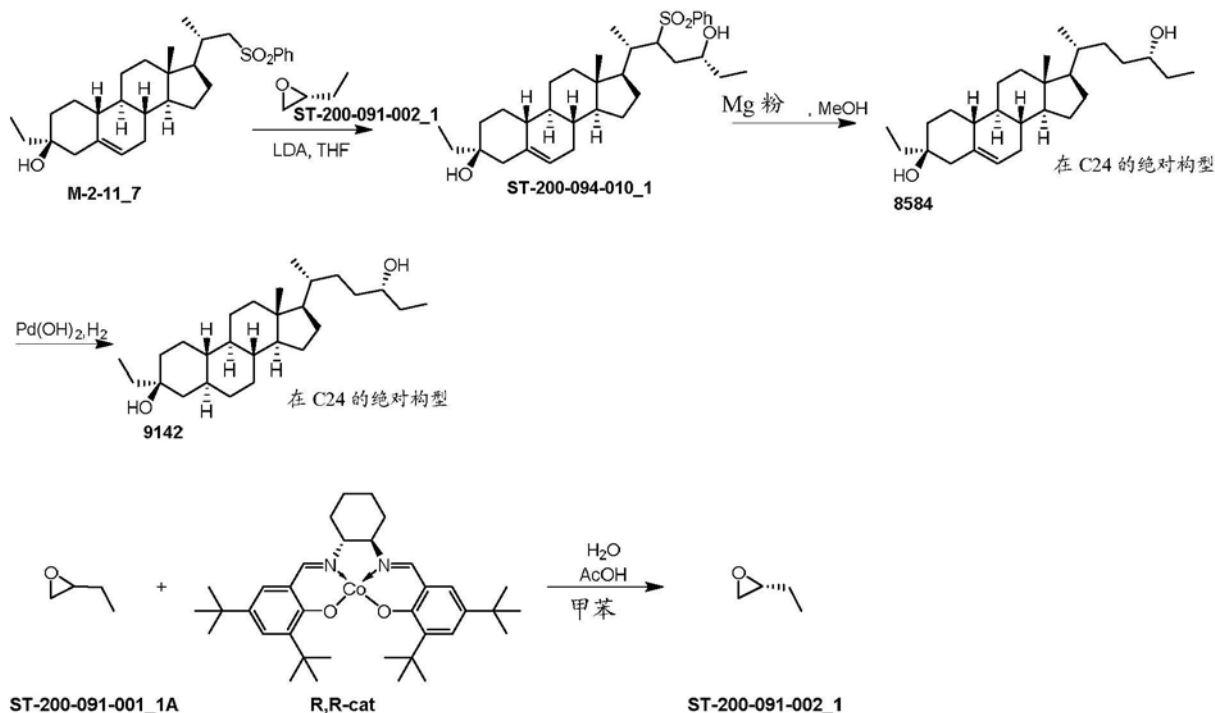
[1980] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.42-5.36 (m, 1H) , 3.53-3.43 (m, 1H) , 2.27-2.19 (m, 1H) , 2.08-1.77 (m, 7H) , 1.68-1.56 (m, 2H) , 1.54-1.32 (m, 10H) , 1.29-0.97 (m, 10H) , 0.97-0.89 (m, 6H) , 0.88-0.74 (m, 5H) , 0.68 (s, 3H) 。

[1981] LCMS Rt=1.353分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度100% , MS ESI C₂₇H₄₅O [M+H-H₂O]⁺的计算值385, 实测值385.

[1982] SFC Rt=6.041分钟, 以10分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 纯度:95% .

[1983] 合成以测定立体化学 (8584和9142) 。

[1984]



[1985] 在 -70°C 在 N_2 下向M-2-11_7 (400mg, 0.849mmol) 在无水THF (3mL) 中的溶液中滴加n-BuLi (1.01mL, 2.54mmol, 2.5M在正己烷中)。在 -70°C 搅拌30mins后,在 -70°C 滴加(R)-2-乙基氧杂环丙烷(91.5mg, 1.27mmol)在无水THF (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在 -70°C 再搅拌1h,然后在 25°C (室温) 搅拌12h。在 60°C 加热2h后,反应通过饱和 NH_4Cl 水溶液 (50mL) 淬灭。水相用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 50mL) 洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤且真空浓缩以得到ST-200-94-10_1 (0.4g, 粗物质), 其为油状物, 其直接用于下一步。

[1986] 在 25°C 在 N_2 下向ST-200-094-010_1 (0.4g, 粗物质) 在MeOH (50mL) 中的溶液中添加Mg粉 (883mg, 36.8mmol) 和 NiCl_2 (20mg)。在 60°C 搅拌1h后,反应混合物用HCl (100mL, 1M) 淬灭直到反应变澄清。水相用EtOAc (3x 80mL) 萃取。合并的有机相用饱和 $\text{NaHCO}_3 \cdot \text{aq}$ (2x 50mL) 洗涤,用饱和盐水 (2x 50mL) 洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=10/1至8/1)以得到8584 (180mg, 61%), 其为固体。

[1987] ST-200-094-010 (180mg, 0.447mmol) 通过SFC纯化(柱:AD (250mm*30mm, 5 μm), 条件:0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA, 开始B:40%, 结束B:40%) 以得到8584 (120mg, 67%), 其为固体。

[1988] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.40–5.37 (m, 1H), 3.48–3.46 (m, 1H), 2.25–2.21 (m, 1H), 2.05–1.74 (m, 7H), 1.65–1.40 (m, 13H), 1.38–1.07 (m, 11H), 1.06–0.96 (m, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[1989] LCMS=1.277分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值385,实测值385。

[1990] SFC $R_t=5.736$ 分钟,以10分钟色谱法,AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML,99.5%de。

[1991] 将8584 (88mg, 0.2185mmol) 和 Pd(OH)_2 (80mg) 在MeOH (10mL) 中的溶液在50psi氢气下在 50°C 氢化12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤且滤饼用THF (3x 100mL) 洗涤。滤液真空浓缩。残余物通过快速柱纯化(10~25%EtOAc在PE中)以得到9142 (27mg, 31%), 其为

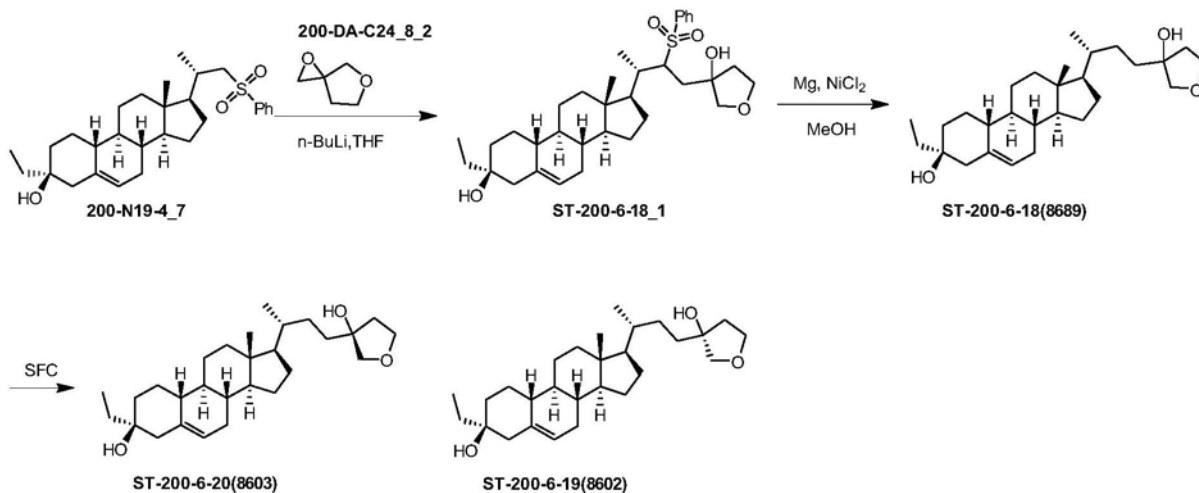
固体。

[1992] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.50-3.41 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.53-1.19 (m, 12H), 1.18-0.97 (m, 11H), 0.96-0.78 (m, 12H), 0.75-0.54 (m, 5H)。

[1993] LCMS Rt=1.292分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{45}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值369,实测值369。

[1994] 实施例86:合成8689、8602和8603

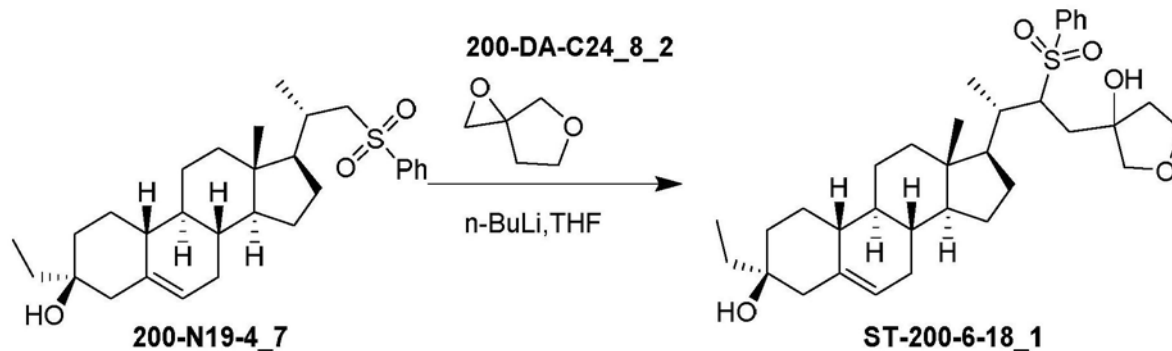
[1995]



[1996] 中间体200-DA-C24_8_2的实验步骤可参见实施例15且200-N19-4_7的合成可参见实施例83。

[1997] 合成ST-200-6-18_1

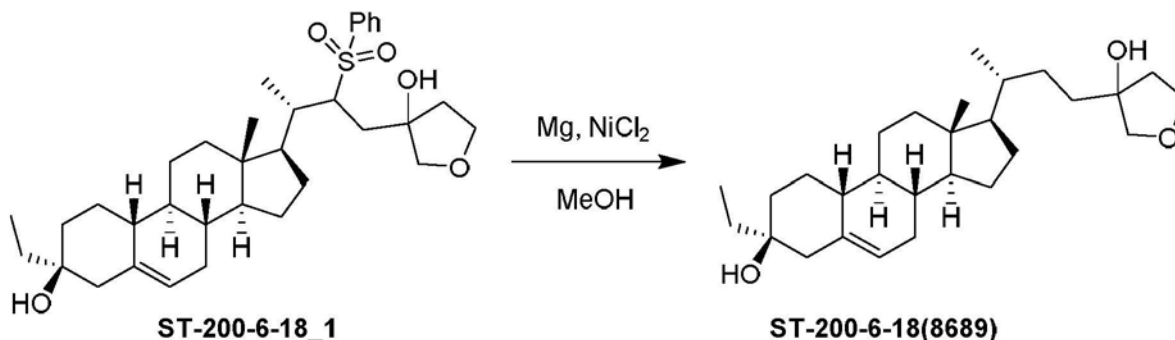
[1998]



[1999] 在 -65°C 在 N_2 下将200-N19-4_7 (600mg, 1.29mmol) 在THF (8mL) 中的悬浮液滴加至 n-BuLi (1.54mL, 2.5M在己烷中, 3.87mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中。在 -65°C 将混合物搅拌30分钟。然后,在 -65°C 添加二异丙基胺 (390mg, 3.87mmol), 然后在 -65°C 滴加200-DA-C24_8_2 (387mg, 3.87mmol)。将混合物再搅拌30分钟,然后逐渐温热至 25°C 且在 25°C 搅拌16小时。该反应用饱和 NH_4Cl aq. (50mL) 淬灭,用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,浓缩以得到ST-200-6-18_1 (610mg, 粗物质), 其为油状物, 将其直接用于下一步。

[2000] 合成ST-200-6-18

[2001]



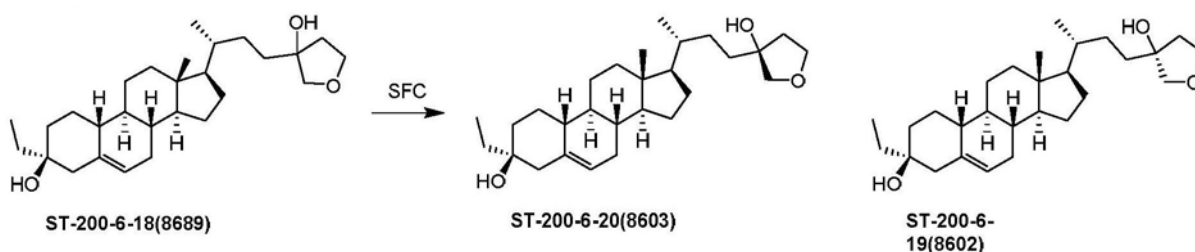
[2002] 在N₂下在50℃将Mg粉(1.01g,42.9mmol)在搅拌下分4份添加至ST-200-6-18₁(610mg,1.06mmol)和NiCl₂(13.6mg,0.106mmol)在无水甲醇(100mL)中的溶液中。将反应混合物在60℃搅拌1小时。将混合物用HCl(100mL,1N)淬灭直到反应变澄清且用EtOAc(3x50mL)萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。残余物通过快速柱纯化(0-30%EtOAc在PE中)以得到140mg固体产物和100mg不纯的固体产物。140mg产物(0.325mmol)在82℃从MeCN(10mL)重结晶研磨以得到ST-200-6-18(80mg),其为固体。

[2003] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.40-5.35(m,1H),4.05-3.95(m,1H),3.95-3.83(m,1H),3.72-3.62(m,1H),3.55-3.45(m,1H),2.50-2.40(m,1H),2.05-1.55(m,13H),1.50-1.32(m,7H),1.32-1.03(m,9H),1.03-0.75(m,8H),0.68(s,3H)。

[2004] LCMS Rt=1.086分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₂₈H₄₅O₂[M+H-H₂O]⁺的计算值413,实测值413。

[2005] 合成ST-200-6-19&ST-200-6-20

[2006]



[2007] 立体化学通过8603的X射线数据证实。

[2008] 100mg ST-200-6-18(0.232mmol)通过SFC纯化(柱:AD(150×4.6mm,3μm),梯度:5%-40%B(A:CO₂B:乙醇)流速:2.5mL/min)以得到固体ST-200-6-19(16.0mg,16%) and 固体ST-200-6-20(17.0mg,17%)。

[2009] 8602

[2010] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.40-5.35(m,1H),4.05-3.95(m,1H),3.95-3.83(m,1H),3.72-3.62(m,1H),3.55-3.48(m,1H),2.30-2.15(m,1H),2.05-1.55(m,12H),1.50-1.32(m,7H),1.32-1.03(m,10H),1.03-0.70(m,8H),0.68(s,3H)。

[2011] LCMS Rt=1.088分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₂₈H₄₅O₂[M+H-H₂O]⁺的计算值413,实测值413。

[2012] 8603

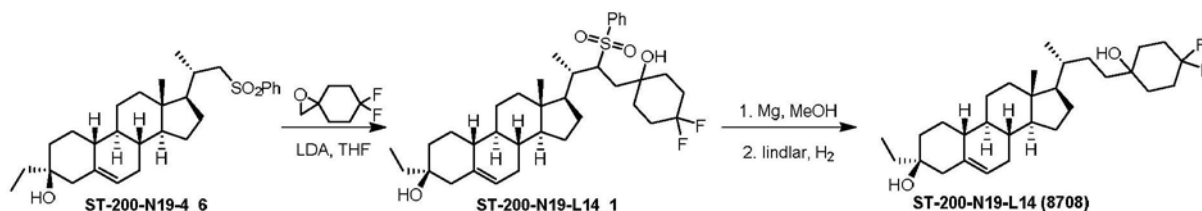
[2013] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.40-5.35(m,1H),4.05-3.95(m,1H),3.95-3.83(m,1H),

3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.05-1.55 (m, 13H), 1.50-1.32 (m, 6H), 1.32-1.03 (m, 10H), 1.00-0.75 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

[2014] LCMS Rt=1.084分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI $C_{28}H_{45}O_2 [M+H-H_2O]^+$ 的计算值413,实测值413。

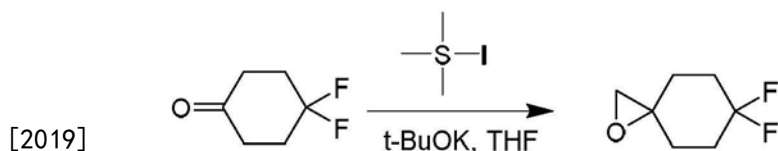
[2015] 实施例87:合成8708

[2016]



[2017] 中间体ST-200-N19-4_6的实验步骤可参见实施例83。

[2018] 环氧化物的合成:



[2019]

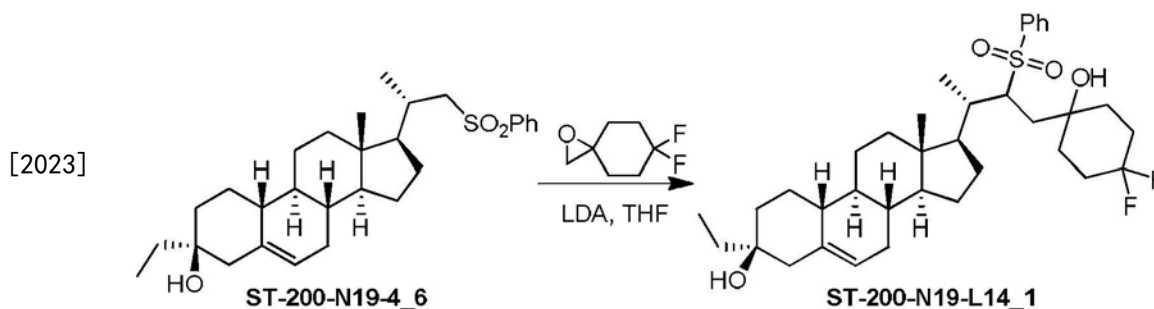
200-DA-E31_1

200-DA-E31_2

[2020] 在 N_2 下在 $15^\circ C$ 向 Me_3SI (3.93g, 19.3mmol) 在THF (20mL) 中的悬浮液中添加t-BuOK (3.33g, 29.8mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。将悬浮液在 $15^\circ C$ 搅拌30mins。在 $15^\circ C$ 滴加200-DA-E31_1 (2g, 14.9mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将混合物在 $15^\circ C$ 搅拌16小时。将混合物用Sat. NH_4Cl (50mL) 淬灭且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,且浓缩以得到200-DA-E31_2 (1.8g, 82%), 其为固体。

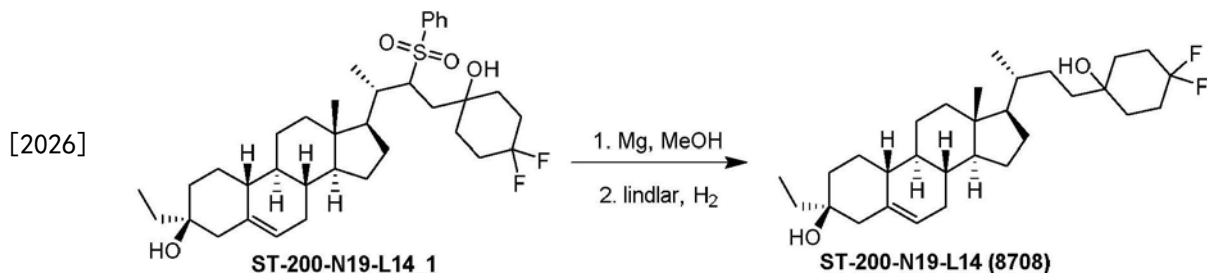
[2021] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.72 (s, 2H), 2.20-1.85 (m, 8H)。

[2022] 合成ST-200-N19-L14_1



[2024] 在 $-70^\circ C$ 在 N_2 下将ST-200-N19-4_6 (200mg, 0.42mmol) 在THF (4mL) 中的悬浮液滴加至n-BuLi (0.4mL, 2.5M在己烷中, 1.06mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中。将混合物搅拌30分钟在 $-70^\circ C$ 。在 $-70^\circ C$ 滴加二异丙基胺 (107mg, 1.06mmol) 的溶液, 然后在 $-70^\circ C$ 滴加6,6-二氟-1-氧杂螺[2.5]辛烷 (94.4mg, 0.64mmol) 的溶液。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至 $25^\circ C$ 。将反应混合物在 $25^\circ C$ 搅拌24小时。反应混合物通过饱和 NH_4Cl 水溶液 (5mL) 淬灭, 用EtOAc (3x 10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-N19-L14_1 (290mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[2025] 合成ST-200-N19-L14

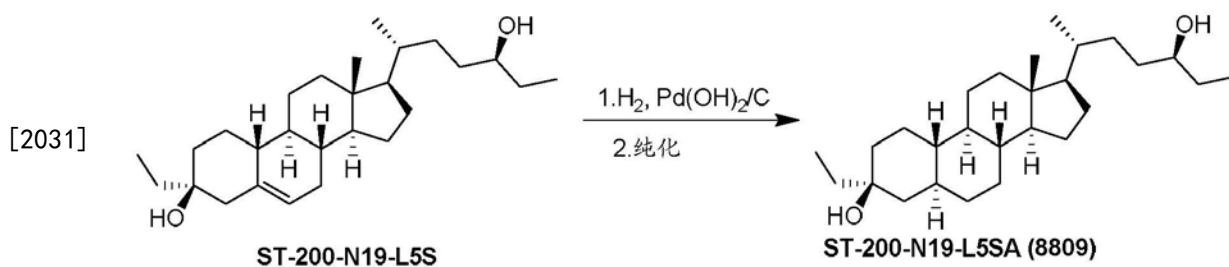


[2027] 在N₂下在60℃在搅拌下将Mg粉(448mg, 18.7mmol)和NiCl₂(5mg, 0.05mmol)添加至ST-200-N19-L14_1(290mg, 0.47mmol)在50mL无水MeOH中的溶液中。反应混合物通过2M HCl(50mL)淬灭直到固体溶解。将混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃(150mL)、盐水(150mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(0~15% EtOAc在PE中)以得到固体(¹HNMR显示产物包含10% 22,23-烯炔)。在N₂下向ST-200-N19-L14在EtOAc(5mL)中的溶液中添加Lindlar催化剂(100mg)。将悬浮液真空脱气且用H₂吹洗三次。然后溶液在15psi氢气下在25℃氢化4h。将混合物通过硅藻土垫过滤且用EtOAc(3x 10mL)洗涤。将滤液浓缩且浓缩以得到不纯的ST-200-N19-L14,其为固体(¹HNMR显示产物包含8% 22,23-烯炔)。在N₂下将Lindlar催化剂(100mg)添加至ST-200-N19-L14在THF/MeOH(3/3mL)中的溶液中。将悬浮液真空脱气且用H₂吹洗三次。然后溶液在15psi氢气下在25℃氢化4h。将混合物通过硅藻土垫过滤且用THF(3x 10mL)洗涤。将滤液浓缩且在25℃从PE(5mL)和正己烷(5mL)研磨以得到ST-200-N19-L14(19mg, 31%),其为固体。

[2028] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.42-5.35(m, 1H), 2.27-2.19(m, 1H), 2.17-1.76(m, 11H), 1.69-1.57(m, 6H), 1.52-1.21(m, 11H), 1.19-0.98(m, 6H), 0.97-0.91(m, 4H), 0.88-0.74(m, 5H), 0.68(s, 3H)。

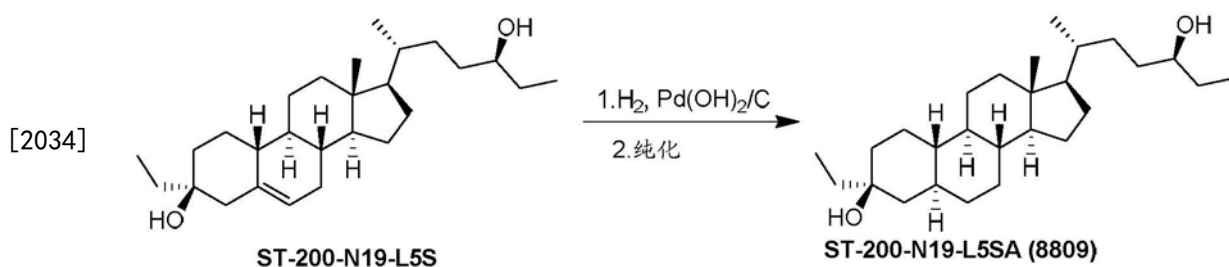
[2029] LCMS Rt=1.252分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI C₃₀H₄₇F₂O[M+H-H₂O]⁺的计算值461,实测值461。

[2030] 实施例88:合成8809



[2032] 中间体ST-200-N19-L5S的实验步骤可参见实施例85。

[2033] 合成ST-200-N19-L5SA



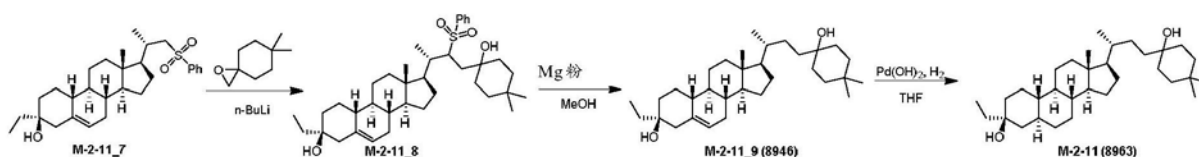
[2035] 将Pd(OH)₂/C(100mg)添加至ST-200-N19-L5S(45mg,0.11mmol)在THF/MeOH(5mL/5mL)中的溶液中。将混合物脱气且用H₂反填充3次。然后,将反应在50℃在50psi H₂下搅拌72h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用THF(100mL)洗涤。将滤液浓缩以得到ST-200-N19-L5SA,其为固体,将其进一步在正己烷(3mL)中研磨以得到ST-200-N19-L5SA(5mg,11%),其为固体。

[2036] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.53-3.43(m,1H),2.07-1.61(m,13H),1.59-1.21(m,13H),1.20-0.99(m,8H),0.98-0.75(m,9H),0.74-0.53(m,4H)。

[2037] LCMS Rt=1.267分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI C₂₇H₄₅[M+H-2H₂O]⁺的计算值369,实测值369。

[2038] 实施例89:合成8946和8963

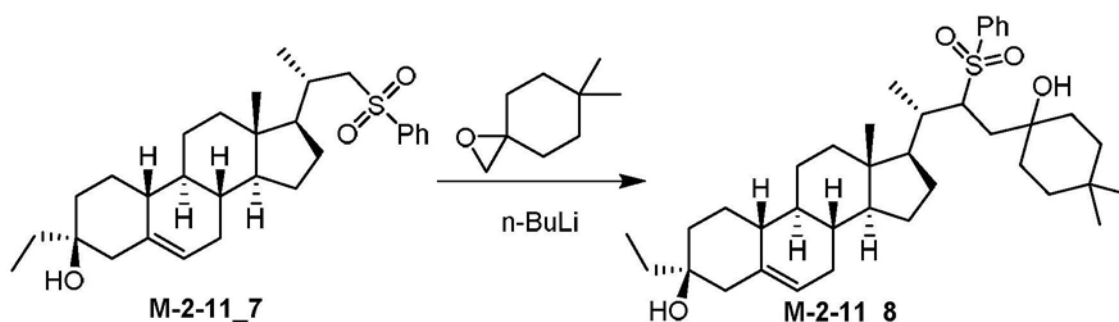
[2039]



[2040] M-2-11_7的合成可参见实施例83。环氧化物的合成可参见实施例28。

[2041] 合成M-2-11_8

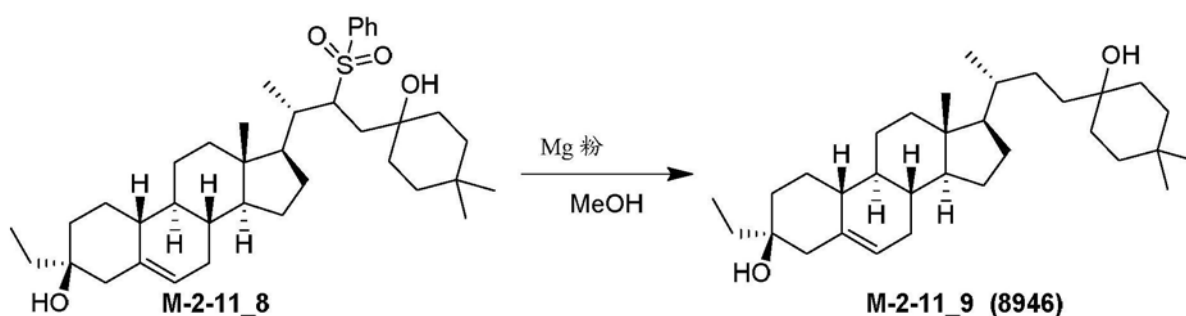
[2042]



[2043] 在-70℃在N₂下将n-BuLi(1.01mL,2.54mmol,2.5M在己烷中)添加至M-2-11_7(400mg,0.849mmol)在THF(5mL)中的溶液中。在-70℃搅拌1hrs后,在-70℃添加6,6-二甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷(236mg,1.69mmol)。将反应调节至25℃且在25℃搅拌12小时,用NH₄Cl(10mL,饱和aq)和水(30mL)淬灭且用EtOAc(3x 10mL)萃取。将有机层真空浓缩以得到M-2-11_8(400mg,粗物质),其为油状物,将其直接用于下一步。

[2044] 合成M-2-11_9

[2045]



[2046] 在50℃将Mg粉(792mg,32.6mmol)添加至M-2-11_8(400mg,粗物质)在MeOH(80mL)

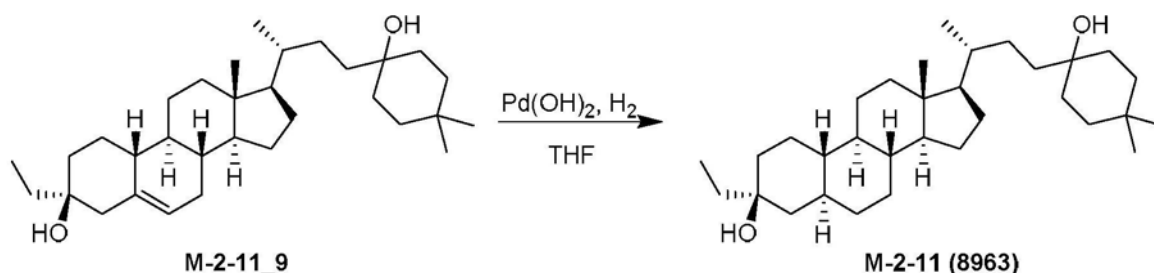
中的溶液中。将混合物在50℃搅拌1h。冷却至0℃后,将混合物用HCl (50mL, 2M) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过快速柱纯化(0-40%EtOAc在PE中)以得到150mg不纯的固体,将其在25℃从MeCN (3mL) 研磨以得到M-2-11_9 (120mg, 40%), 其为固体。

[2047] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.39-5.38 (s, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.05-1.77 (m, 7H), 1.68-1.38 (m, 16H), 1.33-1.00 (m, 14H), 0.96-0.90 (m, 6H), 0.89-0.81 (m, 7H), 0.68 (s, 3H)。

[2048] LCMS Rt=1.651分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₃₂H₅₁[M+H-2H₂O]⁺的计算值435,实测值435。

[2049] 合成M-2-11

[2050]



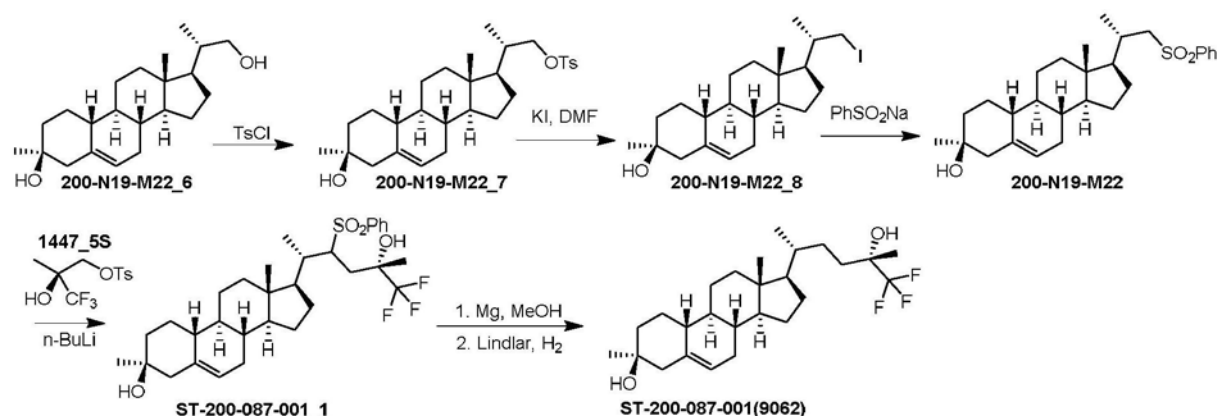
[2051] 在N₂下将无水Pd(OH)₂ (118mg, 0.845mmol) 添加至M-2-11_9 (80mg, 0.169mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中。将悬浮液真空脱气且用H₂吹洗3次。将混合物在H₂ (50psi) 下在50℃搅拌12小时以得到黑色悬浮液。将反应混合物通过硅藻土垫过滤且用THF (3x 30mL) 洗涤。将滤液真空浓缩以得到M-2-11 (20mg, 25%), 其为固体。

[2052] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.97-1.91 (s, 1H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.59-1.46 (m, 15H), 1.31-1.06 (m, 14H), 0.94-0.86 (m, 15H), 0.69-0.63 (m, 4H)。

[2053] LCMS Rt=1.718分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₃₂H₅₂[M+H-2H₂O]⁺的计算值437,实测值437。

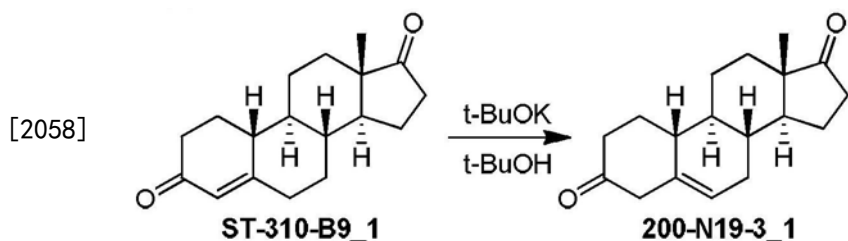
[2054] 实施例90:合成9062

[2055]



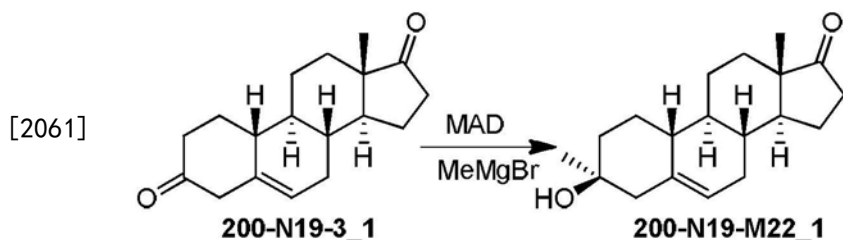
[2056] 中间体200-N19-M22_6 (或M-4-14-2) 的合成实验步骤:

[2057] 合成200-N19-3_1



[2059] 在 N_2 下在 $35^\circ C$ 将 $t\text{-BuOH}$ (1.7L) 添加至三颈圆底烧瓶且搅拌10mins。将 $t\text{-BuOK}$ (292g, 2.61mol) 添加至混合物且搅拌直到反应变澄清。然后,在 $35^\circ C$ 在 N_2 下将ST-310-B9_1 (65g, 238mmol) 添加至上述混合物且搅拌1.5h。将反应混合物倒入10%乙酸水溶液(2L) 且搅拌30mins,在此期间温度保持低于 $10^\circ C$ 。然后混合物用水(1.5L) 处理且用 $NaHCO_3$ 将pH调节至7~8且搅拌30mins。水相用MTBE(3L) 萃取。分离有机层,用盐水(3x 1L) 洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在低于 $35^\circ C$ 浓缩以得到ST-200-N19-3_1 (65g, 粗物质), 其为油状物。粗残余物直接用于下一步。

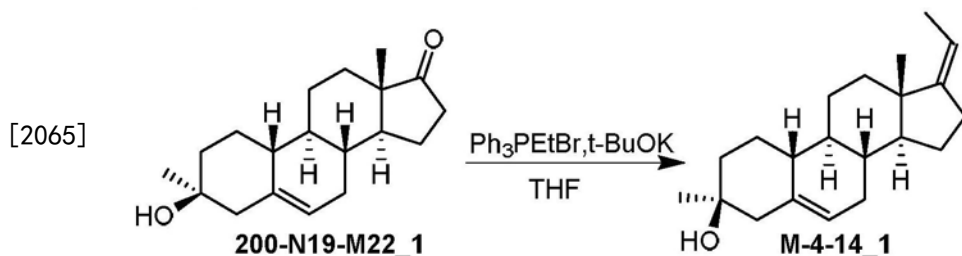
[2060] 合成200-N19-M22_1



[2062] 在 $0^\circ C$ 向2,6-二-叔丁基-4-甲酚(340g, 1.54mol) 在甲苯(700mL) 中的溶液中滴加 $AlMe_3$ (385mL, 770mmol, 2M在甲苯中)。将混合物在 $25^\circ C$ 搅拌1h且直接用作MAD溶液。在 $-70^\circ C$ 在 N_2 下经30mins将200-N19-3_1 (60g, 220mmol) 在无水甲苯(200mL) 和无水DCM(200mL) 中的溶液添加至MAD溶液。反应混合物在 $-70^\circ C$ 搅拌1h。然后在 $-70^\circ C$ 滴加 $MeMgBr$ (220mL, 660mmol, 3M在乙醚中) 且搅拌1h。在 $0^\circ C$ 将反应倒入饱和柠檬酸水溶液(2L) 中且搅拌30分钟,用 $EtOAc$ (2x 1L) 萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x 1L) 洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/ $EtOAc$ =10/1至5/1) 以得到200-N19-M22_1 (33g, 52%), 其为固体。

[2063] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.46-5.42 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.21-1.60 (m, 13H), 1.35-1.21 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.98-0.83 (m, 6H)。

[2064] 合成M-4-14_1

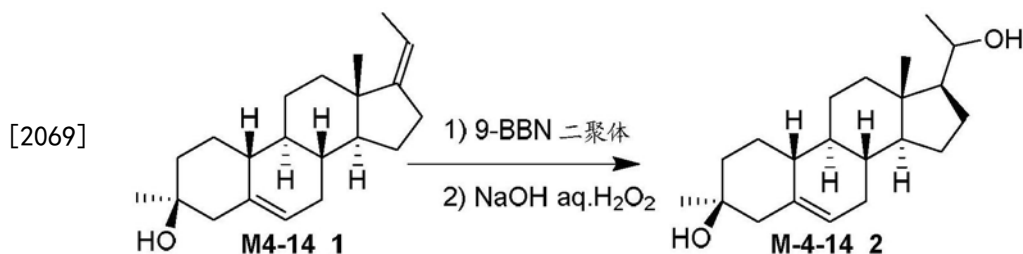


[2066] 在 $25^\circ C$ 在 N_2 下向 Ph_3PEtBr (102g, 277mmol) 在无水THF(500mL) 中的悬浮液中一次性添加 $t\text{-BuOK}$ (31.0g, 277mmol)。反应混合物变为暗红色。在 $25^\circ C$ 搅拌30分钟后,添加200-N19-M22_1 (20g, 69.3mmol) 且在 $25^\circ C$ 搅拌2h。该反应在 $0^\circ C$ 用aq. NH_4Cl (800mL) 淬灭,用

EtOAc (2x 500mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 500mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=10/1至5/1) 以得到M-4-14_1 (15g, 72%), 其为固体。

[2067] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.43-5.40 (m, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.28-1.86 (m, 8H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 11H), 1.41-1.10 (m, 6H), 0.94-0.81 (s, 3H)。

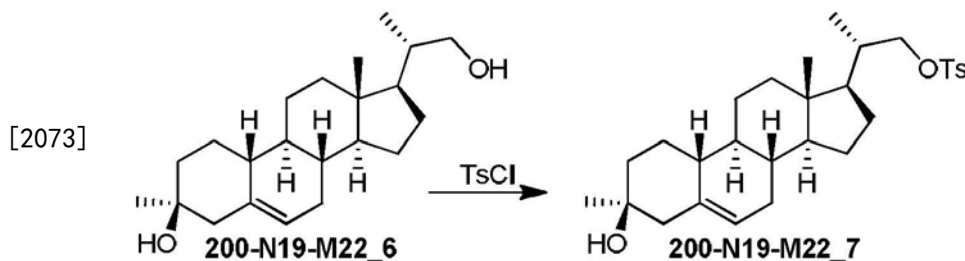
[2068] 合成M-4-14_2



[2070] 在0℃在N₂下向M-4-14_1 (30g, 99.8mmol) 在无水THF (500mL) 中的溶液中添加9-BBN二聚体 (66.9g, 299mmol) 且搅拌30mins。将反应混合物温热至50℃且搅拌1h。冷却至0℃后添加EtOH (100mL)。非常缓慢添加NaOH水溶液 (99.8mL, 5M, 499mmol)。缓慢添加H₂O₂ (53.0g, 499mmol, 30%在水中) 且内部温度保持低于30℃。将混合物温热至50℃且搅拌1h。将反应混合物冷却且添加冰-水 (1L) 且搅拌30分钟。过滤且真空浓缩以得到M-4-11_2 (30g, 粗物质), 其为固体。粗物质直接用于下一步。

[2071] 甲苯磺酸酯的合成可参见实施例30。

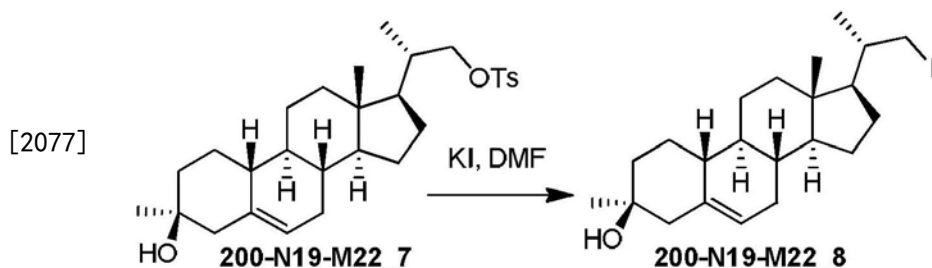
[2072] 合成200-N19-M22_7



[2074] 在25℃将TEA (21mL) 和TsCl (16.0g, 84.0mmol) 添加至200-N19-M22_6 (7g, 21.0mmol) 在DCM (150mL) 中的溶液中。将混合物在40℃搅拌12h。向该反应添加水 (200mL)。水相用DCM (2x 200mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 200mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=10/1至8/1) 以得到200-N19-M22_7 (10g, 98%), 其为油状物。

[2075] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.76 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 5.38-5.29 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.74-3.73 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.92-1.44 (m, 14H), 1.29-1.08 (m, 6H), 1.05-0.88 (m, 5H), 0.63 (s, 3H)。

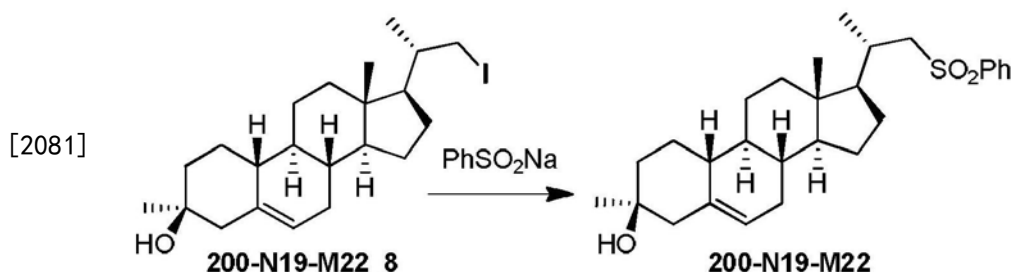
[2076] 合成200-N19-M22_8



[2078] 在25℃在N₂下将KI (16.9g, 102mmol) 添加至200-N19-M22_7 (10g, 20.5mmol) 在DMF (100mL) 中的溶液中。在N₂下将混合物在50℃搅拌12h。残余物倒入冰-水 (300mL) 中且搅拌20分钟。水相用EtOAc (2x 200mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 200mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到200-N19-M22_8 (8g, 88%), 其为固体。

[2079] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.41-5.39 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.10-1.71 (m, 9H), 1.63-1.34 (m, 7H), 1.16-0.98 (m, 10H), 0.96-0.77 (m, 2H), 0.72 (s, 3H)。

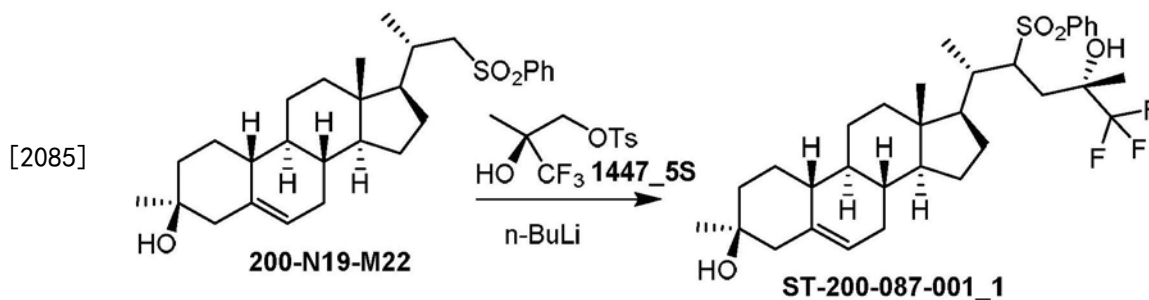
[2080] 合成200-N19-M22



[2082] 将PhSO₂Na (9.27g, 56.5mmol) 添加至200-N19-M22_8 (5g, 11.3mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液中且在50℃搅拌6h。将反应混合物冷却至25℃且添加水 (200mL)。水相用EtOAc (2x 100mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 100mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。残余物通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc=8/1~5/1) 以得到200-N19-M22 (4.0g), 其为固体。在82℃回流下将200-N19-M22 (4.0g, 8.75mmol) 从MeCN (50mL) 重结晶1小时。将搅拌的混合物冷却至25℃ (室温)。将悬浮液真空过滤以得到200-N19-M22 (3.5g, 68%), 其为固体。

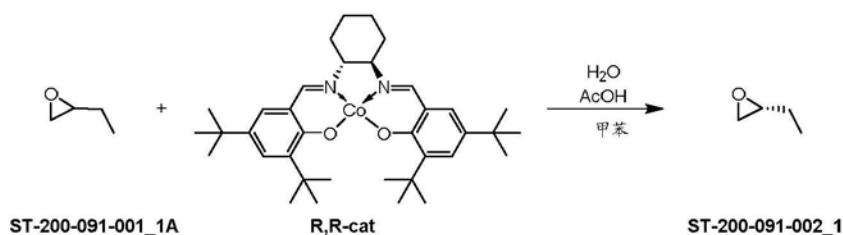
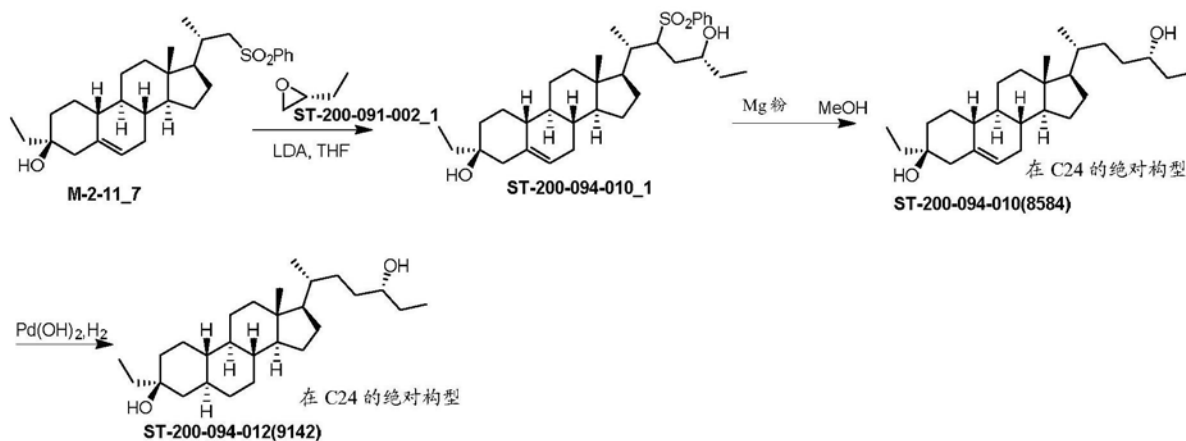
[2083] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.94-7.88 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 3H), 5.39-5.37 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.11-1.47 (m, 15H), 1.28-1.08 (m, 8H), 1.07-0.74 (m, 5H), 0.65 (s, 3H)。

[2084] 合成ST-200-087-001_1



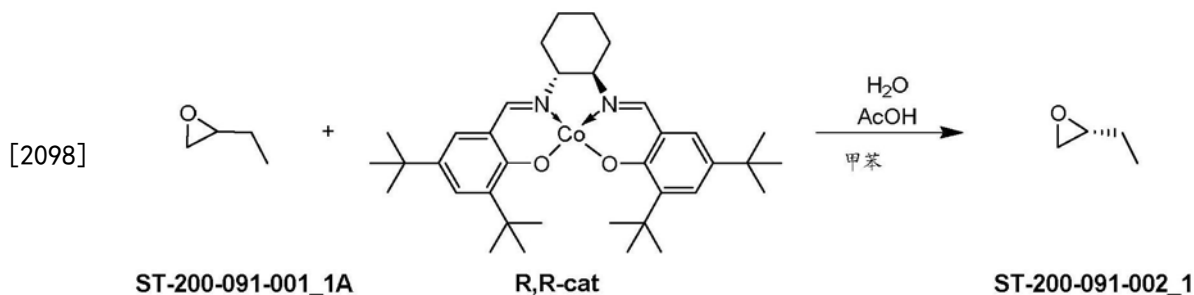
[2086] 在-70℃在N₂下将n-BuLi (1.22mL, 3.06mmol, 2.5M在正己烷中) 滴加至200-N19-M22 (400mg, 0.876mmol) 在无水THF (3.5mL) 中的溶液中。在-70℃搅拌30mins后, 在-70℃滴

[2094]



[2095] 中间体M-2-11_7的实验步骤可参见实施例83。

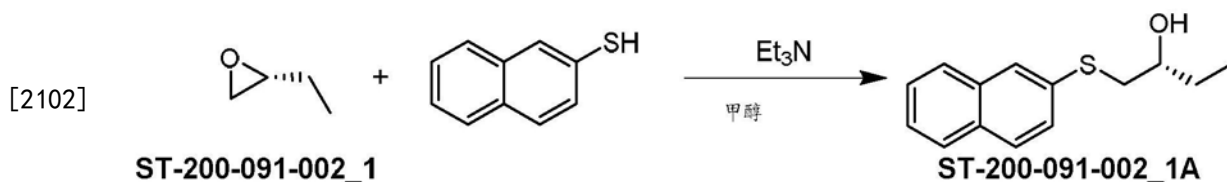
[2096] 立体化学合成参见实施例85。

[2097] 合成 ST-200-091-002_1 

[2099] 向 R,R-cat (166mg, 0.276mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液中添加 AcOH (173mg, 2.89mmol)。将混合物在 25°C 在空气中搅拌30分钟且真空浓缩以剩下粗的固体。所得催化剂残余物在 25°C 溶于2-乙基氧杂环丙烷 (10g, 138mmol)。将反应烧瓶冷却至 0°C 且经5分钟用 H_2O (1.36g, 75.9mmol) 逐滴处理。反应温热至 25°C 且搅拌24hrs且将反应混合物蒸馏以得到(R)-2-乙基氧杂环丙烷 (4.4g, 61.0mmol)。

[2100] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.91-2.88 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 3H)。

[2101] 环氧化物的ee值如下测定



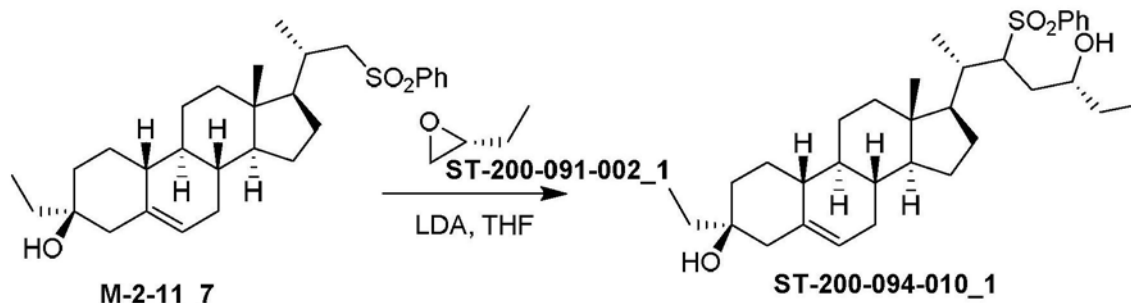
[2103] 向(R)-2-乙基氧杂环丙烷 (100mg, 1.38mmol) 和萘-2-硫醇 (221mg, 1.38mmol) 在

甲醇(10mL)中的溶液中添加三乙胺(139mg, 1.38mmol)。将混合物在30℃搅拌16小时。反应混合物直接使用以测定ee%而不用任何处理。ee%测定为93.6%。

[2104] SFC Rt=5.287分钟,以10分钟色谱法,AD-3_IPA (DEA) _5_40_2.5ML,93.6% ee.

[2105] 合成ST-200-094-010_1

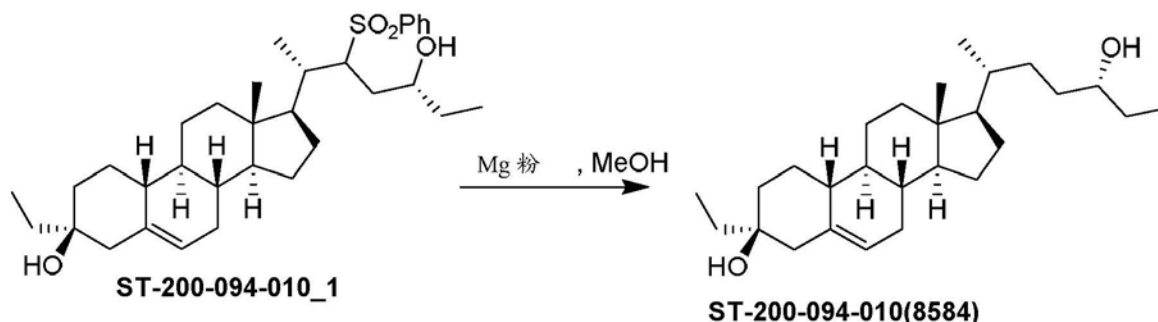
[2106]



[2107] 在-70℃在N₂下向M-2-11_7 (400mg, 0.849mmol) 在无水THF (3mL) 中的溶液中滴加 n-BuLi (1.01mL, 2.54mmol, 2.5M在正己烷中)。在-70℃搅拌30mins后,在-70℃滴加(R)-2-乙基氧杂环丙烷(91.5mg, 1.27mmol) 在无水THF (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在-70℃再搅拌1h,然后在25℃(室温)搅拌12h。在60℃加热2h后,反应通过饱和NH₄Cl水溶液(50mL)淬灭。水相用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x 50mL) 洗涤。用无水Na₂SO₄干燥。过滤且真空浓缩以得到ST-200-94-10_1 (0.4g, 粗物质), 其为油状物, 其直接用于下一步。

[2108] 合成ST-200-094-010

[2109]



[2110] 在25℃在N₂下向ST-200-094-010_1 (0.4g, 粗物质) 在MeOH (50mL) 中的溶液中添加Mg粉(883mg, 36.8mmol) 和NiCl₂ (20mg)。在60℃搅拌1h后,反应混合物用HCl (100mL, 1M) 淬灭直到反应变澄清。水相用EtOAc (3x 80mL) 萃取。合并的有机相用饱和NaHCO₃.aq (2x 50mL)、饱和盐水(2x 50mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=10/1至8/1) 以得到ST-200-094-010 (180mg, 61%), 其为固体。

[2111] ST-200-094-010 (180mg, 0.447mmol) 通过SFC纯化(柱:AD (250mm*30mm, 5um), 条件:0.1%NH₃H₂O IPA, 开始B:40%, 结束B:40%) 以得到ST-200-094-010 (120mg, 67%), 其为固体。

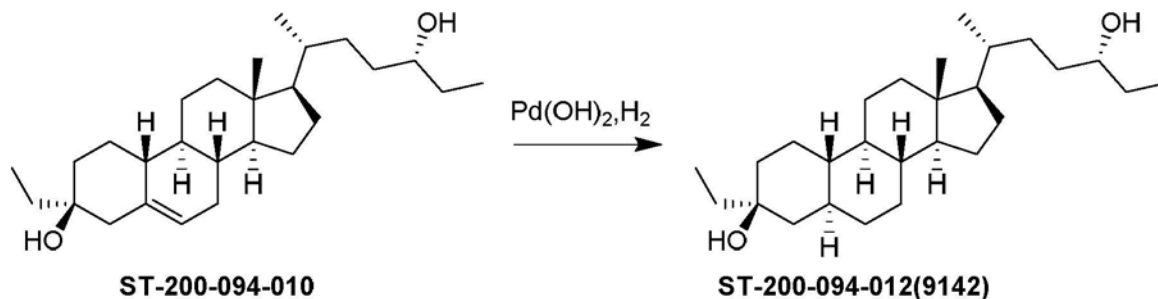
[2112] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 5.40-5.37 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 7H), 1.65-1.40 (m, 13H), 1.38-1.07 (m, 11H), 1.06-0.96 (m, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[2113] LCMS=1.277分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI $C_{27}H_{45}O[M+H-2H_2O]^+$ 的计算值385,实测值385.

[2114] SFC $R_t=5.736$ 分钟,以10分钟色谱法,AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML,99.5%de.

[2115] 合成ST-200-094-012

[2116]



[2117] 将ST-200-094-010 (88mg, 0.2185mmol) 和Pd(OH)₂ (80mg) 在MeOH (10mL) 中的溶液在50psi氢气下在50℃氢化12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤且滤饼用THF (3x 100mL) 洗涤。滤液真空浓缩。残余物通过快速柱纯化 (10~25% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-094-012 (27mg, 31%), 其为固体。

[2118] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.50-3.41 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.53-1.19 (m, 12H), 1.18-0.97 (m, 11H), 0.96-0.78 (m, 12H), 0.75-0.54 (m, 5H)。

[2119] LCMS $R_t=1.292$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI $C_{27}H_{45}[M+H-2H_2O]^+$ 的计算值369,实测值369.

[2120] 实施例93.生物数据

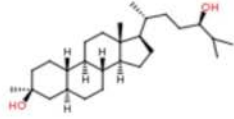
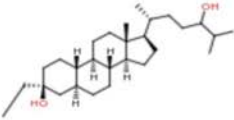
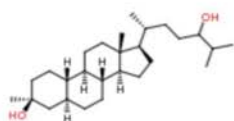
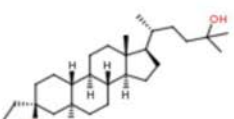
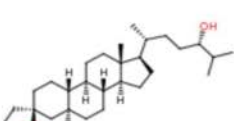
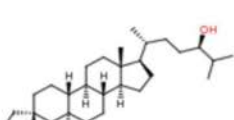
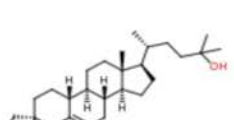
[2121] 实验如实施例2所述进行且结果在表2-61中提供。

[2122] 表2-61.

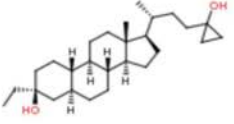
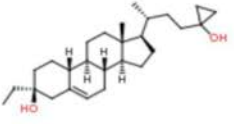
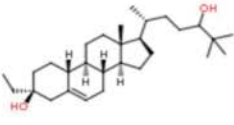
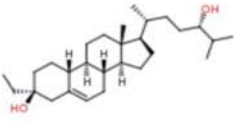
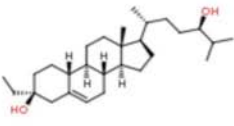
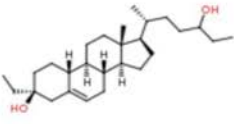
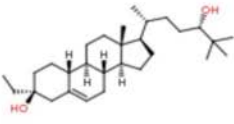
[2123]

	化合物	平均 EC50 2A (nM)	平均 Emax 2A (%)	平均 EC50 2B (nM)	平均 Emax 2B (%)
	376	>10000	49.9	>10000	59.8
	1A75	671.1	457.2	439.6	308.0

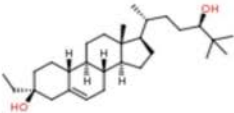
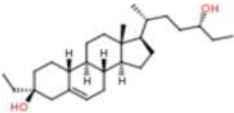
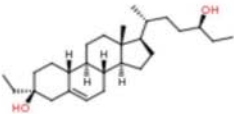
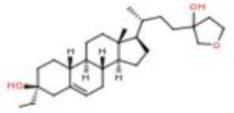
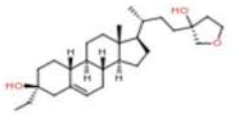
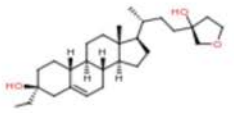
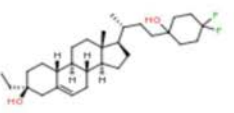
[2124]

	1B75	164.9	278.8	183.4	233.1
	476	406.0	811.2	189.5	399.2
	175	574.1	366.7	287.5	279.0
	679	5113.4	104.9	280.0	171.5
	4A77	427.2	382.5	285.2	253.7
	4B77	466.8	466.6	298.2	320.5
	780	340.9	132.1	263.2	169.7

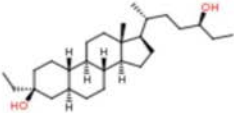
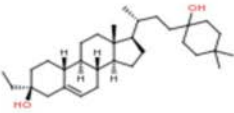
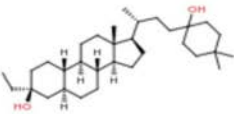
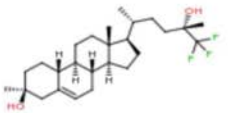
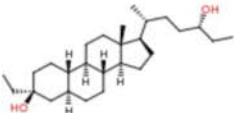
[2125]

	8127	543.0	135.7	571.2	210.7
	8245	524.5	73.0	267.6	119.5
	8361	87.0	252.0	136.3	308.8
	8462	170.0	273.2	96.2	281.0
	8463	102.5	291.3	85.1	324.2
	8564	468.8	252.5	489.5	310.5
	8378	123.9	195.0	208.3	258.6

[2126]

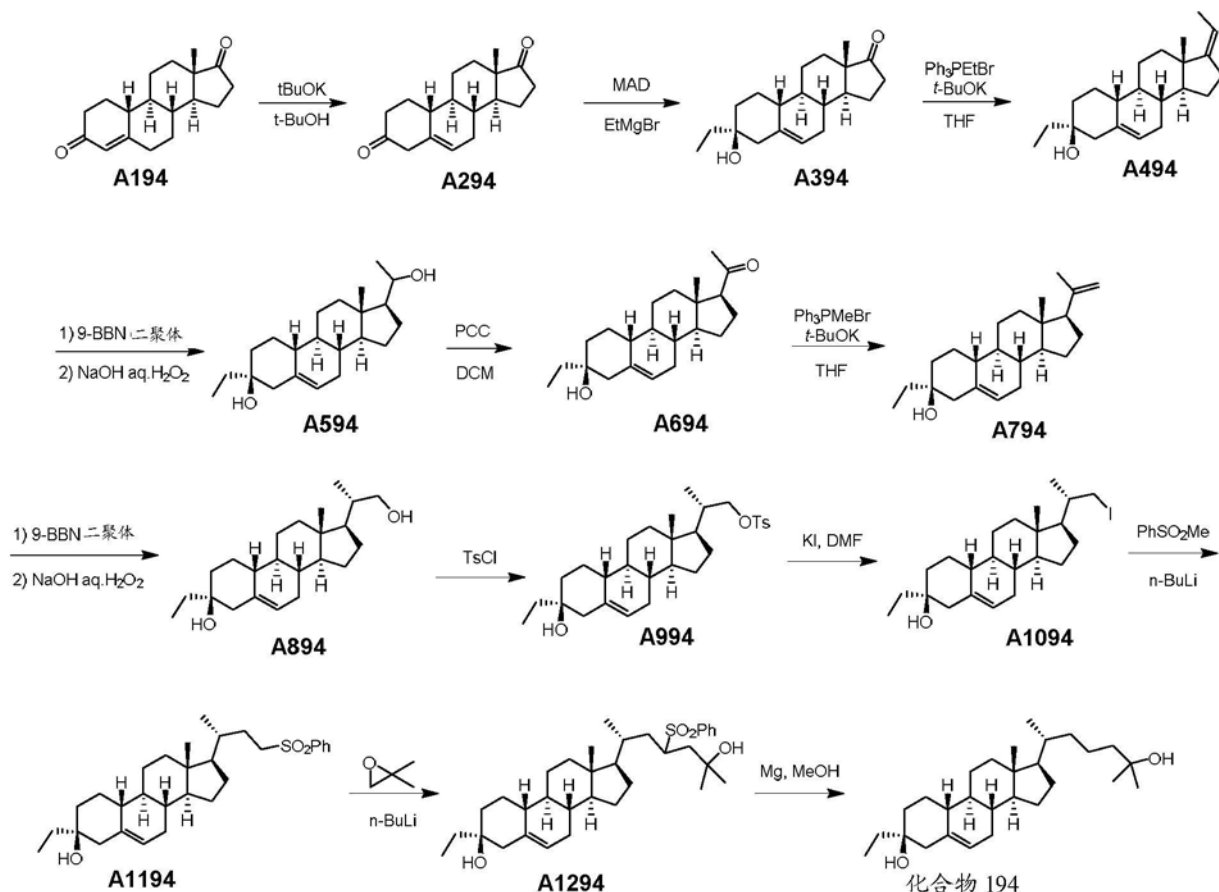
	8379	73.4	251.8	78.1	358.6
	8584	332.2	284.3	244.5	363.1
	8585	286.2	194.4	236.7	232.9
	8689	168.6	319.6	174.8	438.6
	8602	1047.1	271.7	433.7	262.3
	8603	134.9	293.5	75.1	270.6
	8708	697.2	117.4	552.7	243.2

[2127]

	8809	532.9	73.6	160.4	78.2
	8946	1596.2	262.8	1352.5	231.4
	8963	>10000	8.4	>10000	55.9
	9062	34.5	66.5	179.0	52.2
	9142	>10000	41.6	70.4	44.8

[2128] 实施例94。合成化合物194。

[2129]



[2130] 步骤1:在氮气下在 35°C 将 $t\text{-BuOH}$ (350mL)添加至三颈圆底烧瓶且在氮气下鼓泡搅拌10mins。将 $t\text{-BuOK}$ (90.5g, 807mmol)添加至混合物且在氮气下鼓泡搅拌15mins。将A194 (20g, 73.4mmol)添加至上述混合物且在氮气下在 35°C 鼓泡搅拌1.5小时。将反应混合物倒入10%乙酸水溶液 (500mL)中且在低于 35°C 搅拌15mins。将水 (500mL)添加至反应且搅拌30mins。将混合物的pH用碳酸氢钠 (500ml)调节至7-8。将混合物搅拌30分钟。将混合物用PE (2x 500mL)萃取。分离有机层,用盐水 (500mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在低于 35°C 浓缩以得到A294 (17g,粗物质),其为油状物。粗残余物直接用于下一步。

[2131] 步骤2:在 0°C 向2,6-二-叔丁基-4-甲酚 (100g, 453mmol)在甲苯 (300ml)中的溶液中滴加 AlMe_3 (113mL, 226mmol, 2M在甲苯中)。将混合物在 25°C 搅拌1h。在 -70°C 滴加A294 (10g, 36.7mmol)在甲苯 (50mL)中的溶液且在 -70°C 搅拌1h后,在 -70°C 滴加 EtMgBr (36.6ml, 110mmol, 3M在乙醚中)。所得溶液在 -70°C 搅拌1小时。反应混合物在 -70°C 通过饱和柠檬酸 (400ml)淬灭。在 25°C 搅拌10分钟后,所得混合物过滤且用 EtOAc (2x 200ml)洗涤。将合并的有机层分离,用盐水 (2x 200ml)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/ EtOAc =10/1至5/1)以得到A394 (7.6g,不纯的),其为固体。

[2132] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.45-5.40 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.49-2.21 (m, 1H), 2.14-1.88 (m, 5H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.73-1.38 (m, 8H), 1.34-1.22 (m, 4H), 0.95-0.81 (m, 8H)。

[2133] 步骤3:在 40°C 向 PPh_3EtBr (37.1g, 100mmol)在 THF (200mL)在 N_2 下中的悬浮液中添加 $t\text{-BuOK}$ (11.2g, 100mmol)。在 20°C 搅拌10分钟后,添加A394 (7.6g, 25.1mmol)。将反应混合

物在40℃搅拌1h。该反应在0℃用饱和NH₄Cl水溶液(200mL)淬灭且用EtOAc(3x 200mL)萃取。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(0%~30%EtOAc在PE中)以得到A494(5g,63%),其为固体。

[2134] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.45-5.35(m,1H),5.20-5.00(m,1H),2.41-2.30(m,1H),2.29-2.12(m,3H),2.09-1.76(m,6H),1.69-1.38(m,15H),1.35-0.94(m,7H)。

[2135] 步骤4:在0℃在N₂下向A494(2g,6.35mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加9-BBN二聚体(3.09g,12.7mmol)。溶液在60℃搅拌1h。冷却至0℃后,非常缓慢添加EtOH(20ml)和NaOH(12.7ml,5M,63.5mmol)的溶液。添加后,缓慢添加H₂O₂(2.15mg,6.35mmol,30%在水中)且内部温度保持低于10℃。将混合物在60℃在N₂下搅拌1小时。将混合物再冷却至30℃,将水(100mL)添加至溶液且用EtOAc(100mL)萃取。有机层用盐水(2x 100mL)洗涤,然后合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,且通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=2/1)以得到不纯的A594(1.6g),其为固体。

[2136] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.45-5.35(m,1H),3.75-3.62(m,1H),2.28-2.19(m,1H),2.10-1.75(m,7H),1.71-0.97(m,19H),0.92-0.75(m,4H),0.68(s,3H)。

[2137] 步骤5:向A594(1.6g,4.81mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加硅胶(2g)和PCC(2.07g,9.62mmol)。将混合物在25℃搅拌3小时。向该混合物添加PE(50mL)且将混合物通过硅胶垫过滤且固体用PE/DCM(30mL/30mL)洗涤。将混合物过滤且滤液真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=10/1至5/1)以得到不纯的A094(1.2g),其为固体,在回流(82℃)将其从MeCN(10mL)重结晶以得到A694(1.0g,84%),其为固体。

[2138] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.40-5.35(m,1H),2.61-2.45(m,1H),2.30-2.10(m,5H),2.00-1.75(m,6H),1.70-1.10(m,14H),0.90-0.75(m,4H);0.633(s,3H)。

[2139] LCMS Rt=1.058分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,MS ESI C₂₂H₃₃O[M+H-H₂O]⁺的计算值313,实测值313。

[2140] 步骤6:在40℃向Ph₃PMeBr(11.1g,31.4mmol)在THF(50mL)在N₂下中的悬浮液中添加t-BuOK(3.51g,31.4mmol)。在25℃搅拌10分钟后,添加A6(2.6g,7.86mmol)。将反应混合物在40℃搅拌1h。该反应在0℃用aq.NH₄Cl(100mL)淬灭,用EtOAc(2x 100mL)萃取。合并的有机相用盐水(2x 100mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(0%~30%,EtOAc在PE中)以得到A794(2.4g,93%),其为固体。

[2141] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.45-5.35(m,1H),4.86-4.83(m,1H),8.70-4.65(m,1H),2.27-2.20(m,1H),2.10-1.90(m,4H),1.89-1.50(m,11H),1.49-1.30(m,3H),1.28-1.00(m,6H),0.80-0.60(m,5H),0.59(s,3H)。

[2142] 步骤7:在0℃在N₂下向A794(2.4g,7.30mmol)在THF(40mL)中的溶液中添加9-BBN二聚体(4.44g,18.2mmol)。溶液在60℃搅拌1h。冷却至0℃后,非常缓慢添加EtOH(30ml)和NaOH(14.5mL,5M,73.0mmol)的溶液。添加后,缓慢添加H₂O₂(7.29mL,73.0mmol,30%在水中)且内部温度保持低于10℃。将混合物在60℃在N₂下搅拌1小时。将混合物再冷却至30℃且将水(100mL)添加至具有EtOH(50mL)的溶液。沉淀形成,其通过过滤收集且真空浓缩以得到A894(1.8g,71%),其为固体。

[2143] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.45-5.35(m,1H),3.69-3.60(m,1H),3.40-3.30(m,1H),2.25-2.00(m,1H),2.08-1.75(m,7H),1.68-1.60(m,2H),1.55-1.38(m,5H),1.36-1.09(m,

8H), 1.08–0.93 (m, 4H), 0.89–0.76 (m, 5H), 0.70 (s, 3H)。

[2144] 步骤8: 在25℃向A894 (1g, 2.88mmol) 在氯仿 (5.5mL) 和吡啶 (3.5mL) 中的溶液中添加TsCl (1.42g, 7.48mmol)。将混合物在25℃搅拌2小时。反应混合物真空浓缩以去除大多数氯仿。向所得吡啶混合物添加水 (50mL)。生成固体, 其通过过滤收集且用水洗涤 (5x 50mL)。将固体溶于DCM (50mL), 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到A994 (1.2g, 粗物质), 其为油状物, 将其直接用于下一步。

[2145] 步骤9: 在25℃向A994 (800mg, 1.55mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液中添加KI (1.23g, 7.44mmol)。将混合物在50℃搅拌1小时。将反应混合物倒入具有PE (30mL) 的水 (50mL) 中。有机相用盐水 (2x 30mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到A1094 (700mg, 96%), 其为油状物。

[2146] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.45–5.35 (m, 1H), 3.36–3.30 (m, 1H), 3.20–3.10 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.07–1.70 (m, 7H), 1.68–1.60 (m, 2H), 1.32–1.14 (m, 8H), 1.13–0.94 (m, 6H), 0.93–0.74 (m, 7H), 0.72 (s, 3H)。

[2147] 步骤10: 在-70℃在N₂下向PhSO₂Me (449mg, 2.88mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加n-BuLi (1.04mL, 2.62mmol, 2.5M在己烷中)。将混合物温热至0℃。在0℃滴加A1094 (600mg, 1.31mmol) 在THF (10mL) 中的悬浮液。添加后, 将反应调节至25℃。将反应混合物在25℃搅拌1小时。该反应用饱和NH₄Cl水溶液 (30mL) 淬灭。向该悬浮液添加水 (100mL) 且用EtOAc (3x 50mL) 萃取。将合并的有机相浓缩以得到残余物, 其通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=6/1) 以得到化合物A1194 (1.5g, 不纯的, 包含PhSO₂Me), 其为油状物。油状物进一步通过硅胶色谱法纯化 (DCM/丙酮=50/1) 以得到A1194 (400mg, 63%), 其为油状物。

[2148] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.69–7.62 (m, 1H), 7.60–7.51 (m, 2H), 5.40–5.35 (m, 1H), 3.17–3.07 (m, 1H), 3.04–2.93 (m, 1H), 2.22 (dd, J=2.4, 12.8Hz, 1H), 2.10–1.64 (m, 9H), 1.57–1.35 (m, 7H), 1.31–1.11 (m, 5H), 1.10–0.92 (m, 3H), 0.90–0.82 (m, 7H), 0.81–0.71 (m, 1H), 0.64 (s, 3H)。

[2149] 步骤11: 在-65℃在N₂下向n-BuLi (0.468mL, 2.5M在己烷中, 1.17mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中滴加A1194 (200mg, 0.39mmol) 在THF (2.5mL) 中的悬浮液。将混合物在-65℃搅拌30分钟。然后在-65℃滴加2,2-二甲基氧杂环丙烷 (42.1mg, 0.585mmol)。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至25℃。将反应混合物在25℃搅拌16小时。反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (30mL) 淬灭且用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到A1294 (210mg), 其为油状物, 将其直接用于下一步。

[2150] 步骤12: 在N₂下在搅拌下在50℃向A1294 (210mg, 0.3771mmol) 和氯化镍 (II) (5.02mg, 0.03875mmol) 在无水甲醇 (100mL) 中的溶液中分3份添加镁粉 (372mg, 15.5mol) 以引发连续氢生成。将反应混合物在60℃搅拌1小时。反应混合物用在10℃滴加的2M HCl (30mL) 淬灭直到固体溶解。用EtOAc (2x 50mL) 萃取后, 合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 然后用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到固体, 其通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=10/1) 以得到100mg不纯的产物, 将其从MeCN (5mL) 研磨以得到固体化合物194 (16.5mg, 11%) 以及80mg不纯的产物。

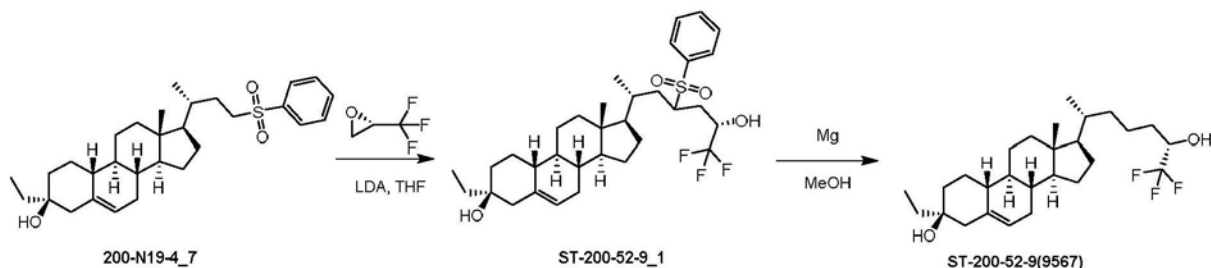
[2151] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.40–5.36 (m, 1H), 2.23 (dd, J=2.8, 13.2Hz, 1H), 2.08–1.89 (m, 4H), 1.85–1.76 (m, 3H), 1.67–1.58 (m, 2H), 1.53–1.32 (m, 9H), 1.32–1.23 (m, 4H),

1.21 (s, 6H), 1.20-1.15 (m, 3H), 1.15-0.97 (m, 4H), 0.93 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.86 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 0.83-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

[2152] LCMS $R_t=1.355$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度94.6% (ELSD),MS ESI $C_{28}H_{47}O[M+H-H_2O]^+$ 的计算值399,实测值399。

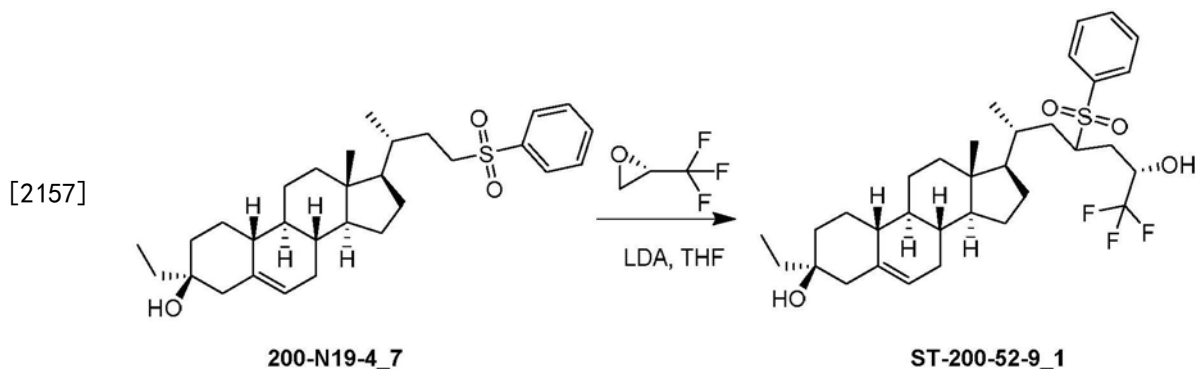
[2153] 实施例95:合成9567

[2154]



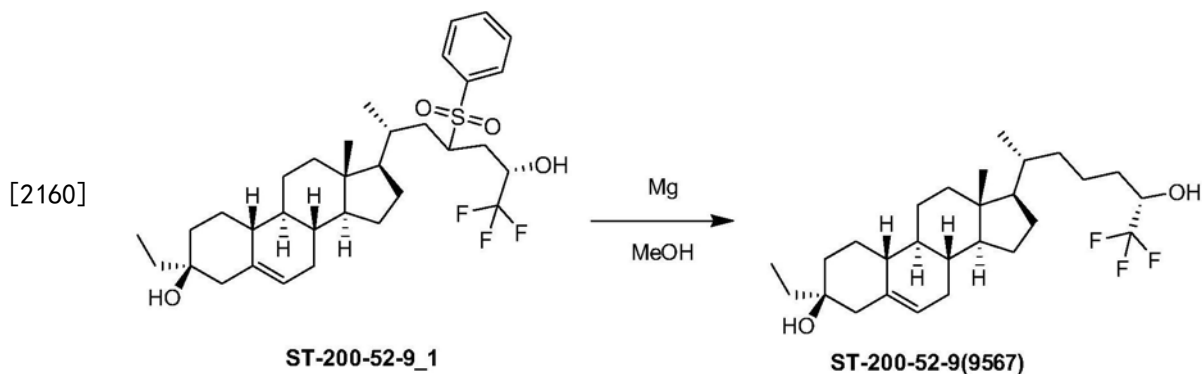
[2155] 200-N19-4_7的合成可参见实施例94。

[2156] 合成ST-200-52-9_1



[2158] 在 N_2 下在 -70°C 将 $n\text{-BuLi}$ (0.99mL, 2.5M, 2.47mmol)添加至二异丙基胺 (0.38mL, 2.66mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中。所得混合物温热至 25°C 且在 25°C 搅拌30分钟。再冷却至 -70°C 后,在 -70°C 添加200-N19-4_7 (0.3g, 0.62mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。在 -70°C 搅拌1小时后,在 -70°C 添加(S)-2-(三氟甲基)氧杂环丙烷 (69.3mg, 0.62mmol)。将反应混合物温热至 25°C 且在 25°C 搅拌18小时。反应混合物在 0°C 用饱和 NH_4Cl 水溶液 (6mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x 8mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 10mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物,将其直接用于下一步。

[2159] 合成ST-200-52-9



[2161] 在 N_2 下在搅拌下在 50°C 将Mg粉 (513mg, 21.4mmol) 分4份添加至ST-200-52-9_1

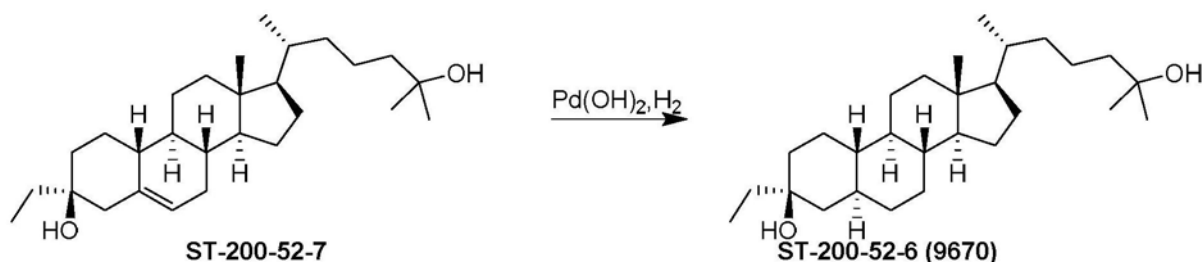
(320mg, 0.536mmol) 和 NiCl_2 (6.91mg, 0.054mmol) 在无水甲醇 (50mL) 中的溶液中。在 60°C 搅拌 1 小时后, 将混合物用 HCl (50mL, 1N) 淬灭直到反应变澄清且用 EtOAc (3x 30mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0-15% EtOAc 在 PE 中) 以得到 ST-200-52-9 (11mg, 5%), 其为固体。

[2162] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.42-5.35 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 5H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.30-0.98 (m, 11H), 0.94 (s, 3H), 0.90-0.72 (m, 6H), 0.68 (s, 3H)。

[2163] LCMS $R_t=1.253$ 分钟, 以 2.0 分钟色谱法, 30-90AB_2MIN_E, 100% 纯度, MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值 439, 实测值 439。

[2164] 实施例 96: 合成 9670

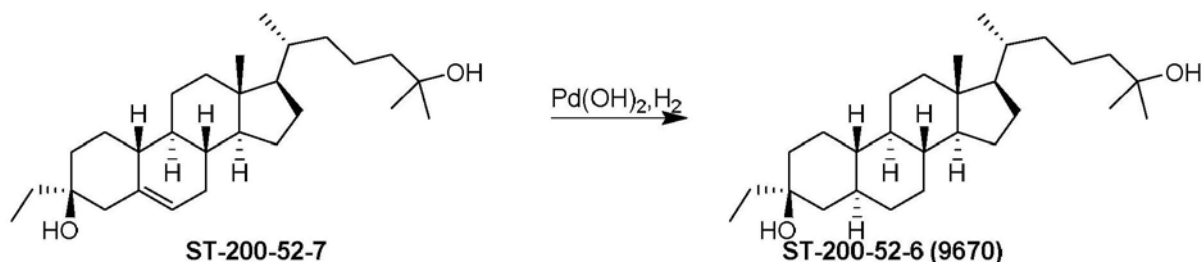
[2165]



[2166] ST-200-52-7 的合成可参见实施例 94。

[2167] 合成 ST-200-52-6

[2168]



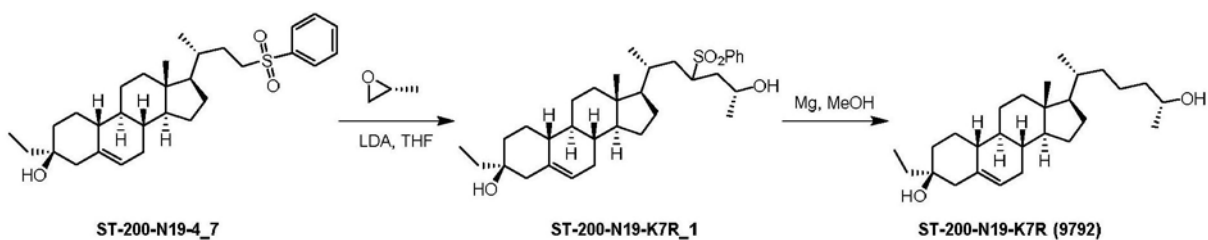
[2169] 将 $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (无水, 200mg) 添加至 ST-200-52-7 (200mg, 0.479mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中。将混合物在 50psi 在 50°C 氢化 48 小时。将混合物过滤, 浓缩且通过 combi-flash 纯化 (0-10% EtOAc 在 PE 中) 以得到 ST-200-52-6 (33mg, 16%), 其为固体。

[2170] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.99-1.90 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 4H), 1.48-1.32 (m, 5H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 9H), 1.13-0.99 (m, 9H), 0.95-0.78 (m, 8H), 0.74-0.53 (m, 5H)。

[2171] LCMS $R_t=1.299$ 分钟, 以 2.0 分钟色谱法, 30-90AB, 纯度 100%, MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{47}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值 383, 实测值 383。

[2172] 实施例 97: 合成 9792

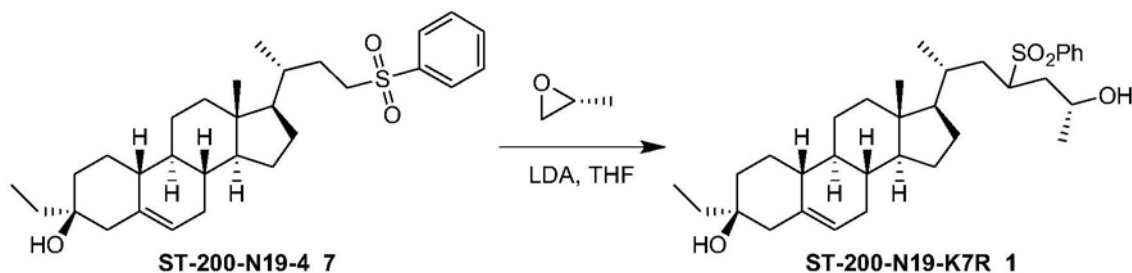
[2173]



[2174] ST-200-N19-4_7的合成可参见实施例94。

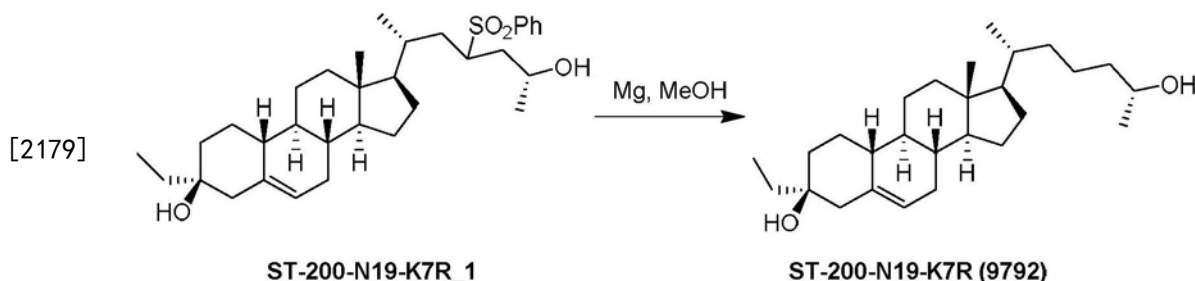
[2175] 合成ST-200-N19-K7R_1

[2176]



[2177] 在 N_2 下在 $-70^\circ C$ 将 $n-BuLi$ (0.408mL, 2.5M, 1.02mmol, 2.5eq) 添加至THF (0.5mL)。然后, 滴加ST-200-N19-4_7 (200mg, 0.412mmol, 1.0eq.) 在THF (1.5mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在 $-70^\circ C$ 搅拌30分钟后, 滴加(R)-2-甲基氧杂环丙烷 (35.8mg, 0.618mmol, 1.5eq.)。然后反应在 $25^\circ C$ 搅拌12小时。该反应用sat. NH_4Cl (30mL) 淬灭, 用EtOAc (3x 15mL) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩以得到粗产物 (250mg), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[2178] 合成ST-200-N19-K7R



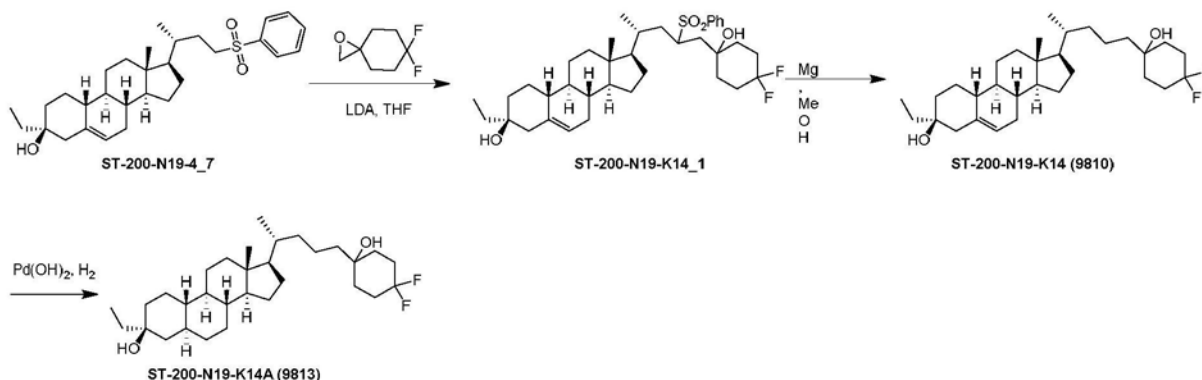
[2180] 在 $65^\circ C$ 将Mg粉 (441mg, 18.4mmol) 一次性添加至ST-200-N19-K7R_1 (250mg, 0.46mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中。将混合物在 $65^\circ C$ 搅拌1h。将混合物用HCl (50mL, 2M) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (3x 15mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化 (0-10% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-N19-K7R (27mg, 14%), 其为固体。

[2181] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.36 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.53-1.34 (m, 9H), 1.31-1.22 (m, 5H), 1.21-1.11 (m, 7H), 1.10-0.98 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 3H), 0.88-0.83 (m, 4H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。

[2182] LCMS R_t = 1.246分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%, MS ESI $C_{27}H_{45}O$ $[M+H-H_2O]^+$ 的计算值385, 实测值385。

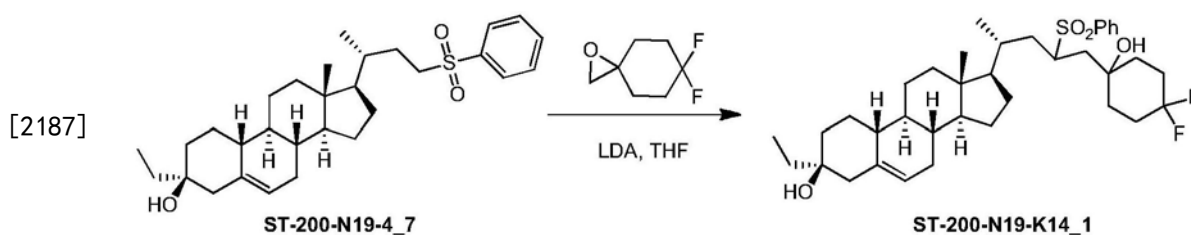
[2183] 实施例98: 合成9810和9813

[2184]



[2185] ST-200-N19-4_7的合成可参见实施例94.6,6-二氟-1-氧杂螺[2.5]辛烷的合成可参见实施例87。

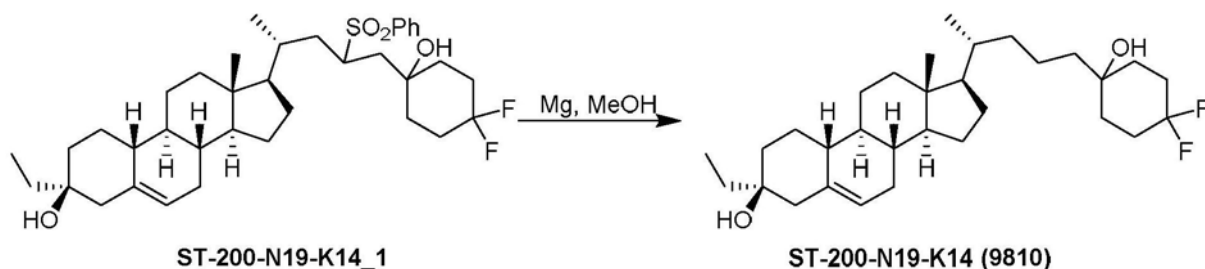
[2186] 合成ST-200-N19-K14_1



[2188] 在N₂下在-70℃将n-BuLi (0.656mL, 2.5M在己烷中, 1.64mmol) 添加至二异丙基胺 (179mg, 0.442mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中。将混合物温热至25℃。再冷却至-70℃后, 在N₂下滴加ST-200-N19-4_7 (200mg, 0.412mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后, 在-70℃添加6,6-二氟-1-氧杂螺[2.5]辛烷 (91.5mg, 0.618mmol)。将反应混合物缓慢温热至25℃且在25℃搅拌16小时。反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (15mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x 15mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 20mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-N19-K14_1 (200mg, 粗物质), 其为油状物, 将其直接用于下一步。

[2189] 合成ST-200-N19-K14

[2190]



[2191] 将ST-200-N19-K14_1 (200mg, 0.316umol) 在MeOH (30mL) 中的溶液在65℃加热。在65℃一次性添加Mg粉 (302mg, 12.6mmol) 和NiCl₂ (12.1mg, 0.0948umol)。混合物在65℃回流1h且用HCl (50mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清。将混合物用DCM (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶色谱法纯化 (0-15% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-N19-K14 (100mg, 64%), 其为固体。

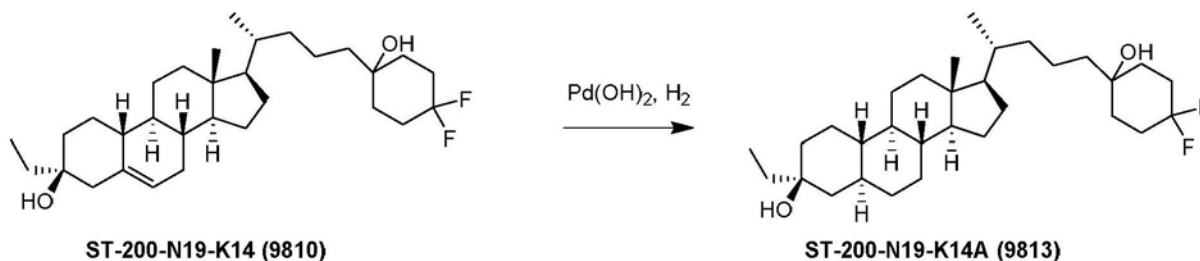
[2192] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.41-5.36 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 5H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.54-1.33 (m, 10H), 1.32-1.15 (m,

6H), 1.14-1.00 (m, 4H), 0.99-0.97 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 3H), 0.88-0.74 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

[2193] LCMS Rt=1.322分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_E,纯度100%,MS ESI $C_{31}H_{47}F_2$ $[M+H-2H_2O]^+$ 的计算值457,实测值457。

[2194] 合成ST-200-N19-K14A

[2195]



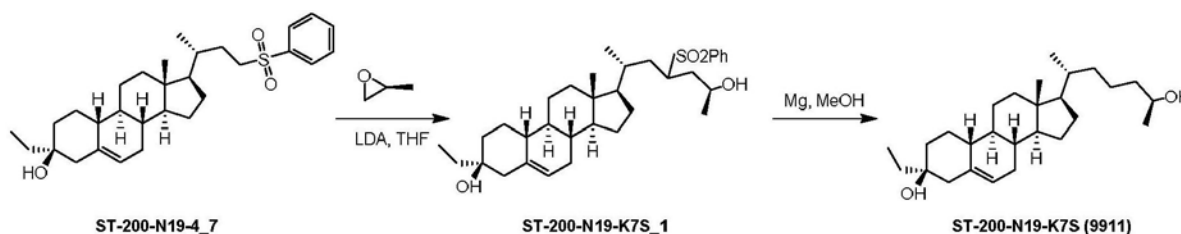
[2196] 将Pd(OH)₂ (70mg, 无水) 添加至ST-200-N19-K14 (70mg, 0.142mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中。混合物在50℃ (50Psi) 氢化48小时。将混合物过滤, 浓缩且通过combi-flash纯化 (0-10% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-N19-K14A (20mg, 28%), 其为固体。

[2197] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.24-1.99 (m, 2H), 1.97-1.73 (m, 6H), 1.71-1.57 (m, 8H), 1.55-1.32 (m, 8H), 1.30-1.16 (m, 4H), 1.13-0.97 (m, 11H), 0.94-0.78 (m, 8H), 0.74-0.55 (m, 5H)。

[2198] LCMS Rt=1.344分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_E,纯度100%,MS ESI $C_{31}H_{49}F_2$ $[M+H-2H_2O]^+$ 的计算值459,实测值459。

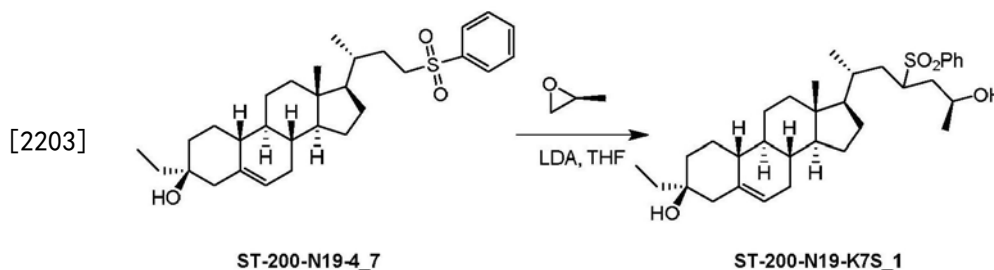
[2199] 实施例99: 合成9911

[2200]



[2201] 中间体ST-200-N19-4_7的实验步骤可参见实施例94。

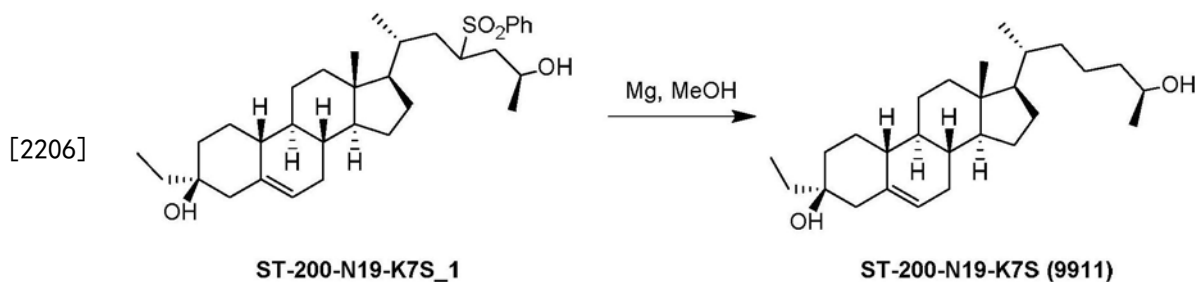
[2202] 合成ST-200-N19-K7S_1



[2204] 在N₂下在-70℃将n-BuLi (0.408mL, 2.5M, 1.02mmol) 添加至THF (0.5mL)。然后, 滴加ST-200-N19-4_7 (200mg, 0.412mmol, 1.0eq.) 在THF (1.5mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后, 滴加(S)-2-甲基氧杂环丙烷 (35.8mg, 0.618mmol)。然后反应在25℃搅拌12小时。该反应用sat. NH₄Cl (30mL) 淬灭, 用EtOAc (3x 15mL) 萃取。合并的有机层用

Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩以得到粗产物(250mg),其为固体,将其直接用于下一步。

[2205] 合成ST-200-N19-K7S



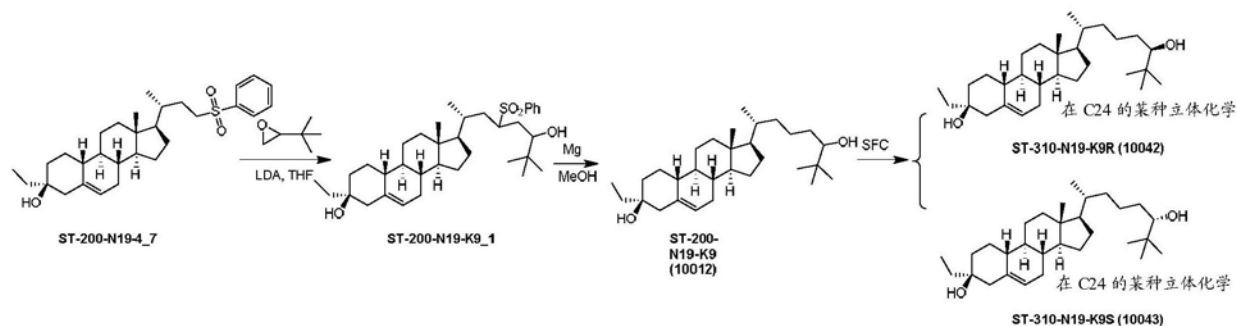
[2207] 在N₂下将Mg粉(357mg, 14.7mmol)添加至ST-200-N19-K7S_1(200mg, 0.368mmol)和氯化镍(II)(9.53mg, 0.074mmol)在无水甲醇(50mL)中的溶液中且所得混合物在50℃搅拌以引发连续氢生成。将反应混合物在60℃搅拌1小时。反应混合物通过在10℃滴加的2M HCl(100mL)淬灭直到固体溶解。用EtOAc(2x 150mL)萃取后,合并的有机层用饱和NaHCO₃aq.(300mL)、盐水(300mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到固体,其通过硅胶色谱法纯化(PE/THF=4/1)以得到粗残余物,其通过从MeCN(10mL)重结晶纯化以得到ST-200-N19-K7S(52mg, 35%),其为固体。

[2208] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.40-5.35(m, 1H), 3.80-3.70(m, 1H), 2.25-2.20(m, 1H), 2.05-1.75(m, 7H), 1.69-1.15(m, 20H), 1.14-0.70(m, 13H), 0.67(s, 3H)。

[2209] LCMS Rt=1.241分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₂₇H₄₅O[M+H-H₂O]⁻的计算值385,实测值385。

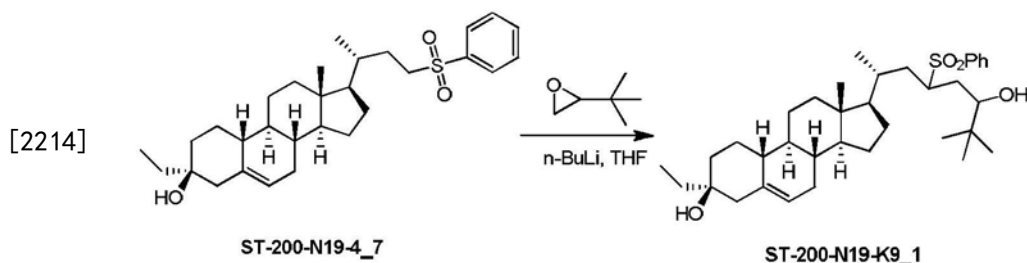
[2210] 实施例100:合成10012、10042和10043

[2211]



[2212] 中间体ST-200-N19-4_7的实验步骤可参见实施例94。

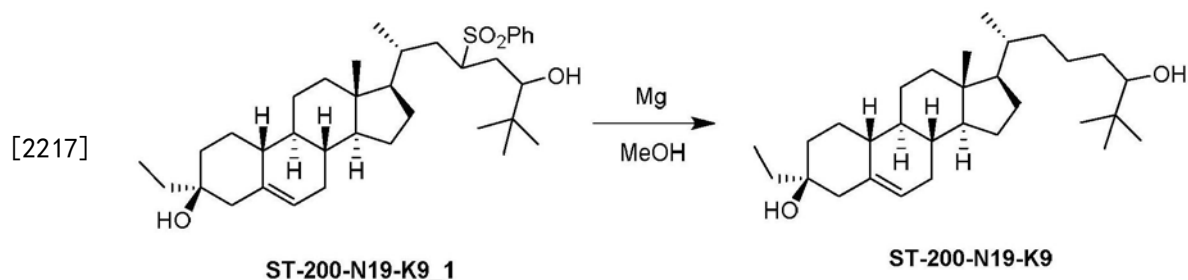
[2213] 合成ST-200-N19-K9_1



[2215] 在N₂下在-70℃将n-BuLi(0.824mL, 2.5M, 2.06mmol)添加至THF(0.5mL)。然后,滴加ST-200-N19-4_7(400mg, 0.825mmol)在THF(3.5mL)中的悬浮液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后,滴加2-(叔丁基)氧杂环丙烷(123mg, 1.23mmol)。然后反应在25℃搅拌12hrs且

用sat.NH₄Cl (30mL) 淬灭,用EtOAc (3x 15mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩以得到粗产物 (500mg),其为固体,将其直接用于下一步。

[2216] 合成ST-200-N19-K9 (10012)

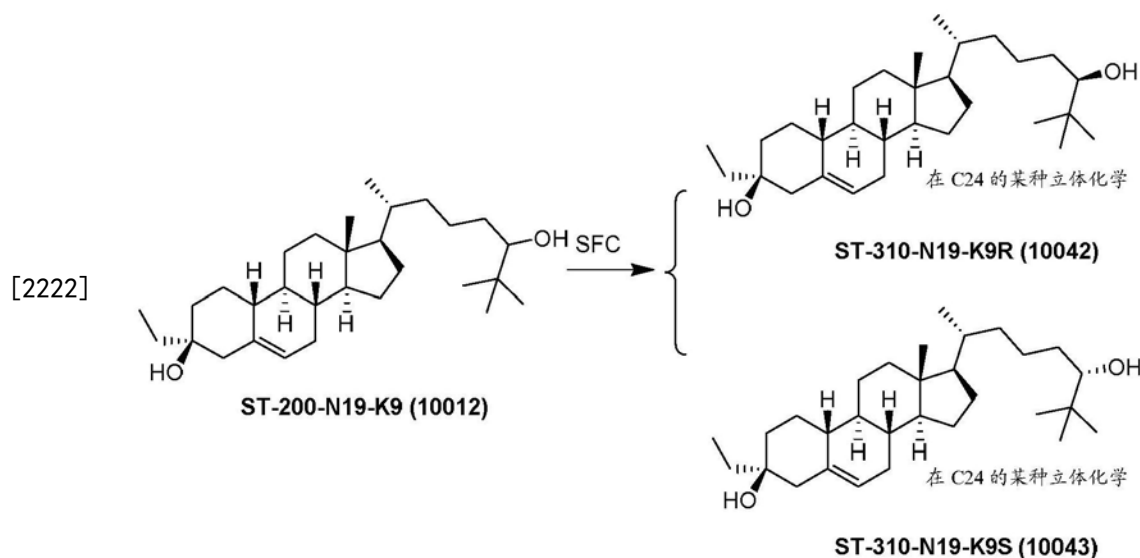


[2218] 在N₂下将Mg粉 (663mg, 27.3mmol) 添加至ST-200-N19-K9_1 (400mg, 0.683mmol) 和氯化镍 (II) (17.6mg, 0.136mmol) 在无水甲醇 (50mL) 中的溶液中且所得混合物在50℃搅拌以引发连续氢生成。将反应混合物在60℃搅拌1小时。反应混合物通过在10℃滴加的2M HCl (100mL) 淬灭直到固体溶解。用EtOAc (2x 150mL) 萃取后,合并的有机层用饱和NaHCO₃aq. (300mL)、盐水 (300mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到固体,其通过硅胶色谱法纯化 (PE/THF = 4/1) 以得到粗产物,将其从MeCN (10mL) 重结晶以得到ST-200-N19-K9 (160mg, 53%),其为固体。

[2219] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 9H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.90-0.75 (m, 18H), 0.67 (s, 3H)。

[2220] LCMS Rt=1.412分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度100%,MS ESI C₃₀H₅₁O [M+H-H₂O]⁺的计算值427,实测值427。

[2221] 合成10042和10043



[2223] ST-200-N19-K9 (120mg, 0.269mmol) 通过SFC纯化 (AD (250mm*30mm, 10um), 梯度: 40-40%B (A=0.1%NH₃/H₂O IPA, B=MeOH), 流速: 60mL/min) 以得到ST-200-N19-K9R (峰1, 44mg, 37%) 和ST-200-N19-K9S (峰2, 45mg, 38%),其为固体。

[2224] 10042和10043的C25的立体化学通过从手性环氧化物不对称合成10042和10043证实。

[2225] ST-200-N19-K9R (10042):

[2226] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.40–5.35 (m, 1H), 3.25–3.15 (m, 1H), 2.25–2.20 (m, 1H), 2.10–1.55 (m, 9H), 1.50–1.30 (m, 8H), 1.29–1.00 (m, 11H), 0.95–0.75 (m, 18H), 0.67 (s, 3H).

[2227] LCMS R_t = 1.402分钟, 以2.0分钟色谱法, 30–90AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值427, 实测值427.

[2228] SFC R_t = 6.347分钟, 以10分钟色谱法, AD_3_IPA_DEA_5_40_25ML, 100% de.

[2229] ST-200-N19-K9S (10043):

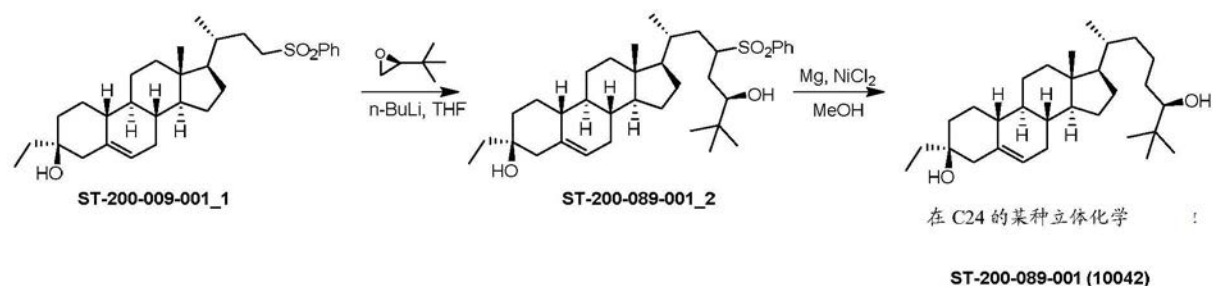
[2230] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.40–5.35 (m, 1H), 3.25–3.15 (m, 1H), 2.25–2.20 (m, 1H), 2.10–1.75 (m, 7H), 1.74–1.35 (m, 7H), 1.34–1.00 (m, 13H), 0.99–0.75 (m, 19H), 0.67 (s, 3H).

[2231] LCMS R_t = 1.402分钟, 以2.0分钟色谱法, 30–90AB, 纯度99.2%, MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值427, 实测值427.

[2232] SFC R_t = 6.940分钟, 以10分钟色谱法, AD_3_IPA_DEA_5_40_25ML, 99.5% de.

[2233] 合成以证实立体化学

[2234]



[2235] 在 -70°C 将ST-200-009-001_1 (300mg, 0.618mmol) 在THF (2mL, 无水) 中的溶液添加至n-BuLi (0.616mL, 2.5M在己烷中) 在THF (0.5mL, 无水) 中的溶液中。在 -70°C 搅拌0.5h后, 滴加(S)-2-(叔丁基)氧杂环丙烷 (92.7mg, 0.926mmol) 在THF (0.5mL, 无水) 中的溶液。在 25°C 再搅拌16hrs后, 将混合物用饱和 NH_4Cl (5mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x 10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩以得到ST-200-089-001_2 (360mg, 粗物质), 其为固体, 其直接用于下一步。

[2236] 在 25°C 将 NiCl_2 (8.85mg, 0.683mmol) 添加至ST-200-089-001_2 (360mg, 粗物质) 在MeOH (20mL) 中的混合物中。然后将混合物在 60°C 搅拌且分三批添加Mg粉 (828mg, 34.1mmol) 达2小时。该反应用HCl (1M, 10mL) 淬灭, 将混合物用EtOAc (2x 15mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过flash-combi纯化 (0~30%EtOAc在PE中) 以得到ST-200-089-001 (115mg, 不纯的), 其为固体, 其进一步通过SFC纯化 (AD (250mm*30mm, 10um), 梯度: 40–40%B (A=0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ IPA, B=MeOH), 流速: 50mL/min) 以得到ST-200-089-001 (77mg, 28%产率, 2步), 其为固体。

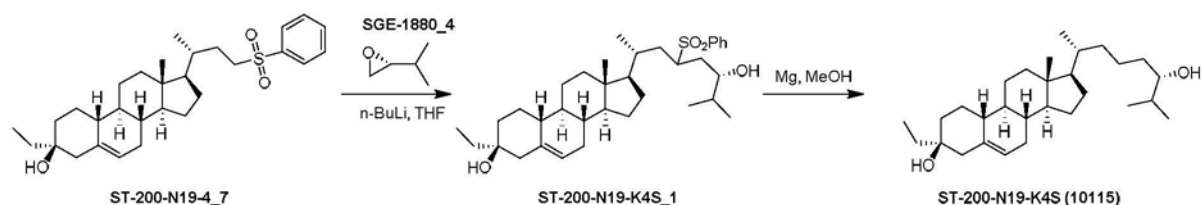
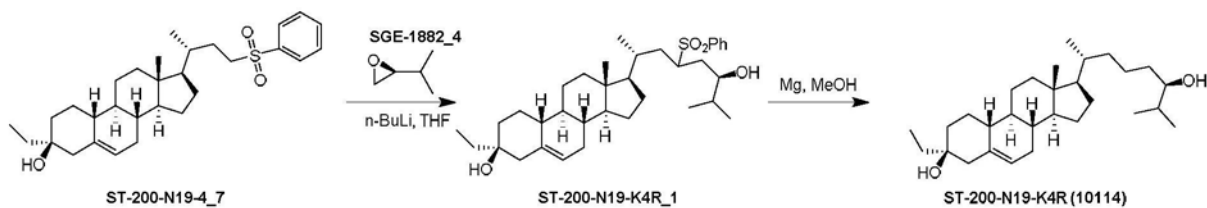
[2237] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.41–5.35 (m, 1H), 3.25–3.15 (m, 1H), 2.25–2.20 (m, 1H), 2.10–1.90 (m, 4H), 1.90–1.75 (m, 3H), 1.69–1.50 (m, 3H), 1.50–1.33 (m, 8H), 1.33–1.13 (m, 7H), 1.13–0.98 (m, 4H), 0.98–0.90 (m, 3H), 0.90–0.78 (m, 14H), 0.67 (s, 3H).

[2238] LCMS R_t = 1.467分钟, 以2分钟色谱层析, 30–90AB_2MIN_E, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值427, 实测值427.

[2239] SFC R_t = 6.135分钟, 以10分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100% de.

[2240] 实施例101: 合成10114和10115

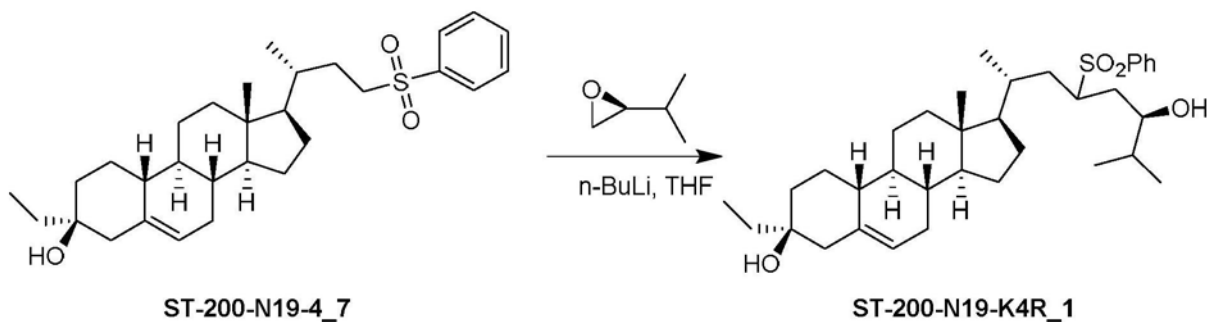
[2241]



[2242] ST-200-N19-4_7的合成可参见实施例94。

[2243] 合成ST-200-N19-K4R_1

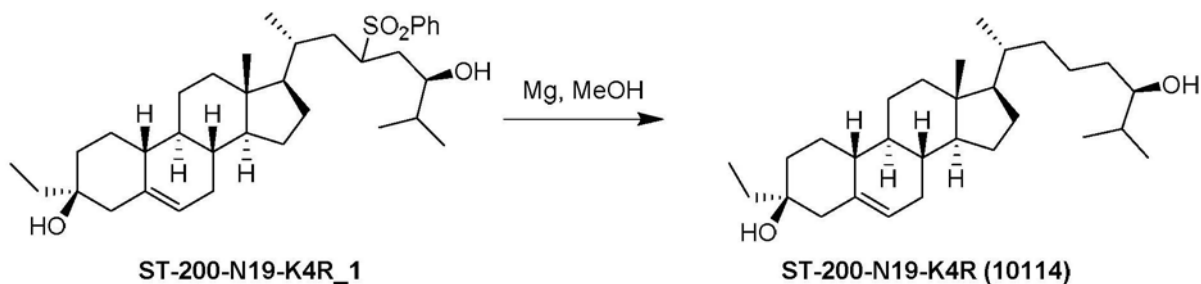
[2244]



[2245] 在 N_2 下在 -70°C 将 $n\text{-BuLi}$ (0.408mL, 2.5M, 1.02mmol, 2.5eq) 添加至THF (0.5mL)。然后,滴加ST-200-N19-4_7 (200mg, 0.412mmol, 1.0eq.) 在THF (1.5mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在 -70°C 搅拌30分钟后,滴加(S)-2-异丙基氧杂环丙烷 (53.2mg, 0.618mmol, 1.5eq.)。然后反应在 25°C 搅拌12小时。该反应用sat. NH_4Cl (30mL) 淬灭,用EtOAc (3x 15mL) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩以得到粗产物 (250mg), 其为固体,将其直接用于下一步。

[2246] 合成ST-200-N19-K4R

[2247]



[2248] 在 65°C 将 NiCl_2 (11.3mg, 0.0874mmol) 和Mg粉 (417mg, 17.4mmol) 一次性添加至ST-200-N19-K4R_1 (250mg, 0.437mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中。将混合物在 65°C 搅拌1h。将混合物用HCl (50mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用

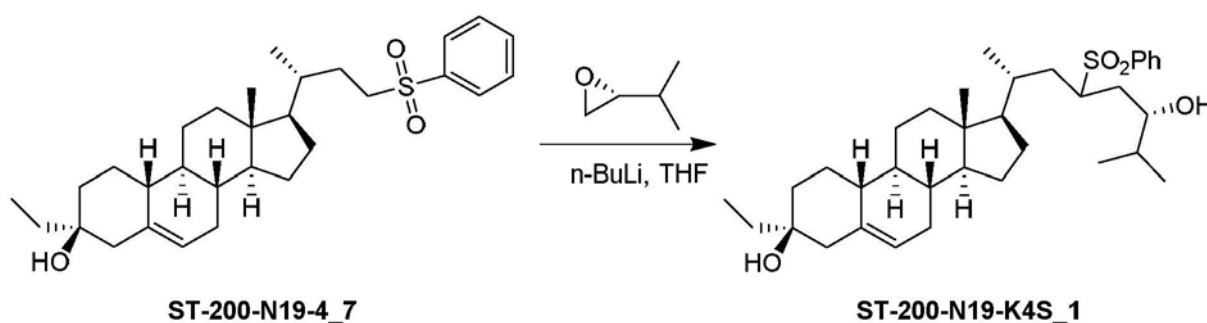
Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过快速柱纯化(0-10%EtOAc在PE中)以得到ST-200-N19-K4R(38mg,20%),其为固体。

[2249] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.41-5.36 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.54-1.33 (m, 10H), 1.30-1.16 (m, 6H), 1.15-0.97 (m, 4H), 0.95-0.88 (m, 9H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

[2250] LCMS Rt=1.362分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_E,纯度100%,MS ESI C₂₉H₄₉O [M+H-H₂O]⁺的计算值413,实测值413。

[2251] 合成ST-200-N19-K4S_1

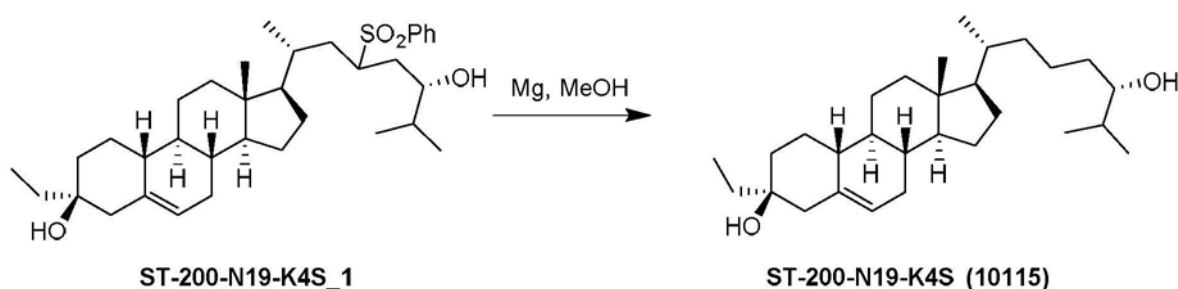
[2252]



[2253] 在N₂下在-70℃将n-BuLi (0.408mL, 2.5M, 1.02mmol, 2.5eq)添加至THF (0.5mL)。然后,滴加ST-200-N19-4_7 (200mg, 0.412mmol, 1.0eq.)在THF (1.5mL)中的悬浮液以得到悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后,滴加(R)-2-异丙基氧杂环丙烷(53.2mg, 0.618mmol, 1.5eq.)。然后反应在25℃搅拌12小时。该反应用sat.NH₄Cl (30mL)淬灭,用EtOAc (3x 15mL)萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩以得到粗产物(250mg),其为固体,将其直接用于下一步。

[2254] 合成ST-200-N19-K4S

[2255]



[2256] 在65℃将NiCl₂ (11.3mg, 0.0874mmol)和Mg粉(417mg, 17.4mmol)一次性添加至ST-200-N19-K4S_1 (250mg, 0.437mmol)在MeOH (30mL)中的溶液中。将混合物在65℃搅拌1h。将混合物用HCl (50mL, 2N)淬灭直到反应变澄清且用DCM (3x 20mL)萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩且通过快速柱纯化(0-10%EtOAc在PE中)以得到ST-200-N19-K4S (36mg, 19%),其为固体。

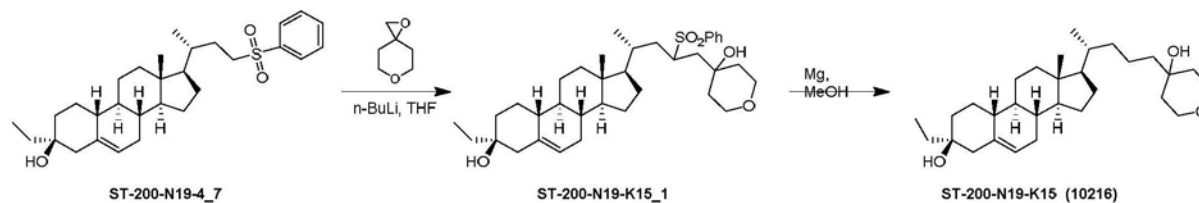
[2257] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.41-5.36 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.71-1.57 (m, 3H), 1.55-1.35 (m, 9H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.22-0.99 (m, 7H), 0.95-0.89 (m, 9H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

3H)。

[2258] LCMS Rt=1.356分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_E,纯度100%,MS ESI $C_{29}H_{49}O$ $[M+H-H_2O]^+$ 的计算值413,实测值413。

[2259] 实施例102:合成10216

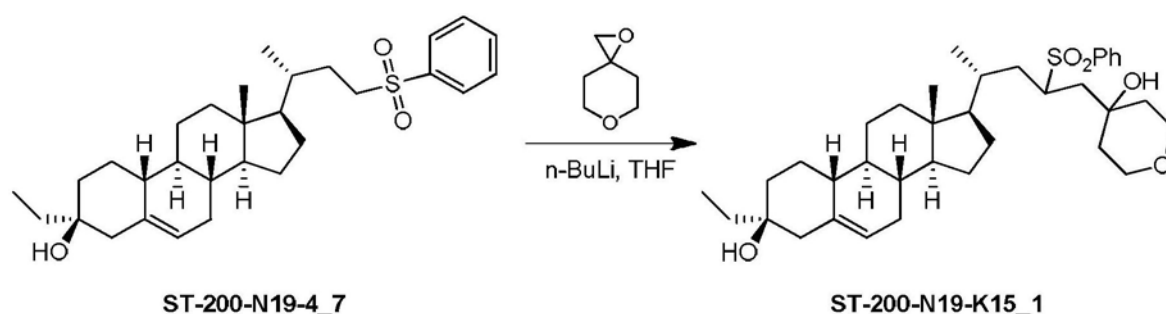
[2260]



[2261] ST-200-N19-4_7的合成可参见实施例94。

[2262] 合成ST-200-N19-K15_1

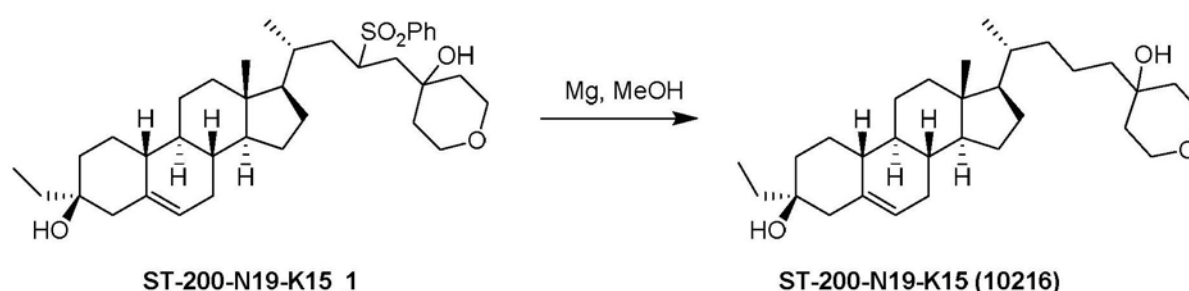
[2263]



[2264] 在 N_2 下在 $-70^\circ C$ 将n-BuLi (0.408mL, 2.5M, 1.02mmol, 2.5eq)添加至THF (0.5mL)。然后,滴加ST-200-N19-4_7 (200mg, 0.412mmol, 1.0eq.)在THF (1.5mL)中的悬浮液以得到悬浮液。在 $-70^\circ C$ 搅拌30分钟后,滴加1,6-二氧杂螺[2.5]辛烷 (70.5mg, 0.618mmol, 1.5eq.)。然后反应在 $25^\circ C$ 搅拌12小时。该反应用sat. NH_4Cl (30mL)淬灭,用EtOAc (3x 15mL)萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩以得到粗产物 (250mg),其为固体,将其直接用于下一步。

[2265] 合成ST-200-N19-K15

[2266]



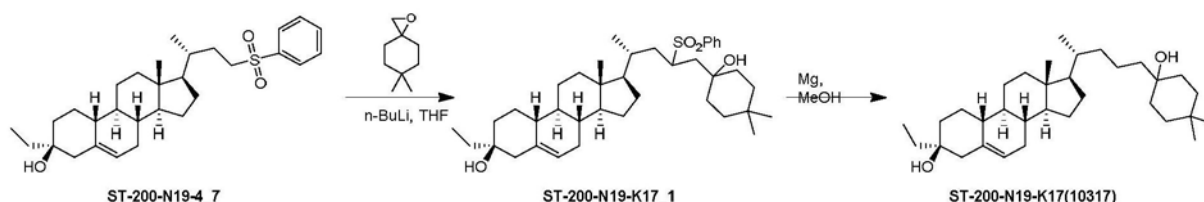
[2267] 在 $65^\circ C$ 将 $NiCl_2$ (10.8mg, 0.0834mmol)和Mg粉 (398mg, 16.6mmol)一次性添加至ST-200-N19-K15_1 (250mg, 0.417mmol)在MeOH (30mL)中的溶液中。将混合物在 $65^\circ C$ 搅拌1h。将混合物用HCl (50mL, 2N)淬灭直到反应变澄清且用DCM (3x 20mL)萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩且通过快速柱纯化 (0-10% EtOAc在PE中)以得到ST-200-N19-K15 (43mg, 22%),其为固体。

[2268] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.44–5.33 (m, 1H), 3.81–3.69 (m, 4H), 2.27–2.19 (m, 1H), 2.07–1.88 (m, 4H), 1.87–1.76 (m, 3H), 1.71–1.58 (m, 3H), 1.53–1.32 (m, 11H), 1.31–1.13 (m, 7H), 1.12–1.07 (m, 2H), 1.06–0.95 (m, 3H), 0.94–0.89 (m, 3H), 0.88–0.82 (m, 4H), 0.82–0.75 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

[2269] LCMS Rt=1.200分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB_E,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值423,实测值423。

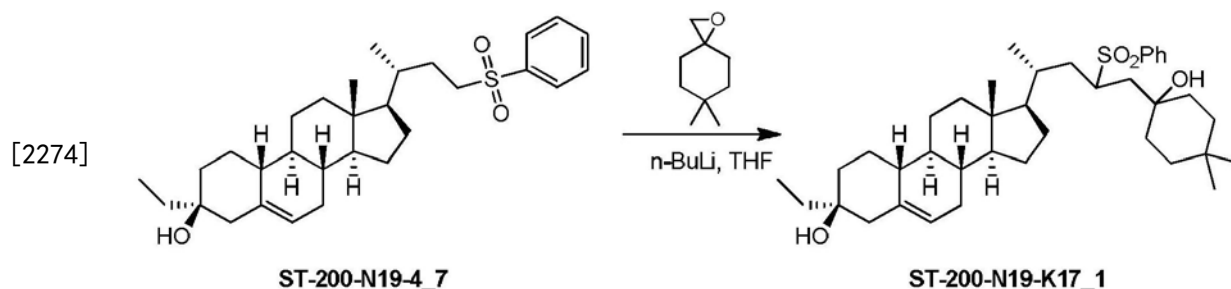
[2270] 实施例103:合成10317

[2271]



[2272] ST-200-N19-4_7的合成可参见实施例94。环氧化物的合成可参见实施例28。

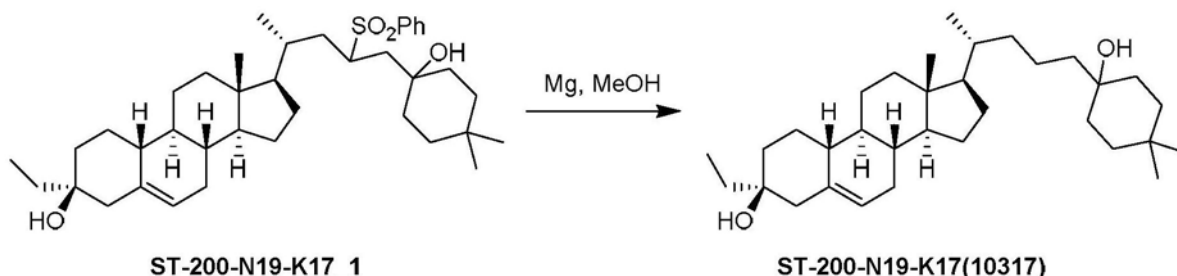
[2273] 合成ST-200-N19-K17_1



[2275] 在 N_2 下在 -70°C 将n-BuLi (0.408mL, 2.5M, 1.02mmol, 2.5eq) 添加至THF (0.5mL)。然后,滴加ST-200-N19-4_7 (200mg, 0.412mmol, 1.0eq.) 在THF (1.5mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在 -70°C 搅拌30分钟后,滴加6,6-二甲基-1-氧杂螺[2.5]辛烷 (86.6mg, 0.618mmol, 1.5eq.)。然后反应在 25°C 搅拌12小时。该反应用sat. NH_4Cl (30mL) 淬灭,用EtOAc (3x 15mL) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩以得到粗产物 (250mg), 其为固体,将其直接用于下一步。

[2276] 合成ST-200-N19-K17

[2277]



[2278] 在 65°C 将 NiCl_2 (10.3mg, 0.08mmol) 和Mg粉 (384mg, 16.0mmol) 一次性添加至ST-200-N19-K17_1 (250mg, 0.4mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中。将混合物在 65°C 搅拌1h。将混合物用HCl (50mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩且通过快速柱纯化 (0-10% EtOAc 在PE中) 以得到不纯的ST-200-N19-K17

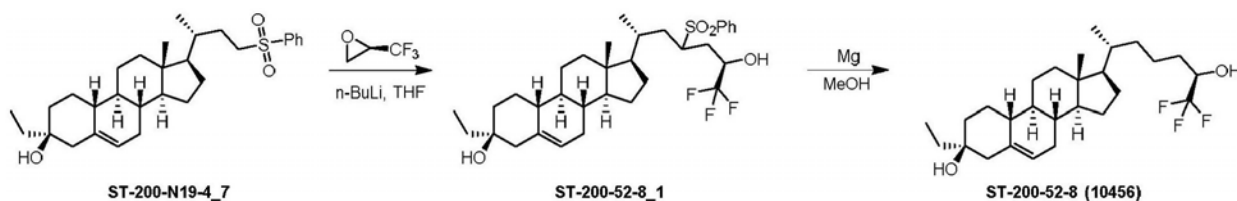
(58mg, 30%), 其为固体, 将其用己烷 (3mL) 研磨。将混合物过滤以得到纯的ST-200-N19-K17 (33mg, 其为固体)。

[2279] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.44–5.33 (m, 1H), 2.27–2.2 (m, 1H), 2.07–1.88 (m, 4H), 1.87–1.75 (m, 3H), 1.68–1.57 (m, 2H), 1.52–1.45 (m, 7H), 1.44–1.32 (m, 7H), 1.28–1.15 (m, 8H), 1.14–0.95 (m, 6H), 0.94–0.89 (m, 6H), 0.89–0.82 (m, 7H), 0.82–0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

[2280] LCMS R_t = 1.516分钟, 以2.0分钟色谱法, 30–90AB_E, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{33}\text{H}_{53}[\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^+$ 的计算值449, 实测值449。

[2281] 实施例104: 合成10456

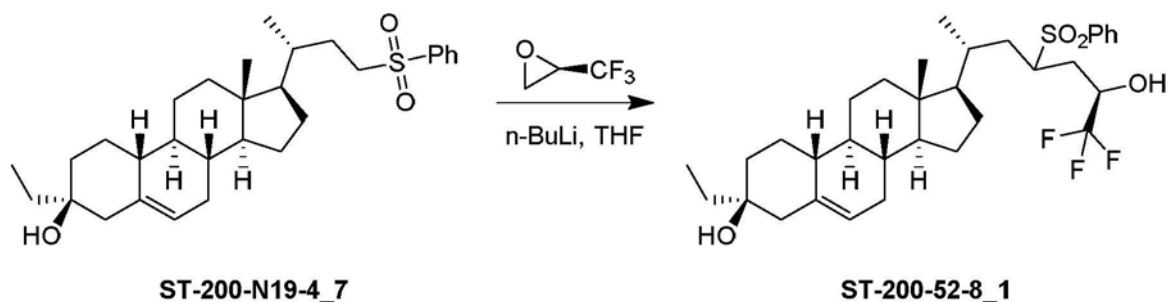
[2282]



[2283] ST-200-N19-4_7的合成可参见实施例94。

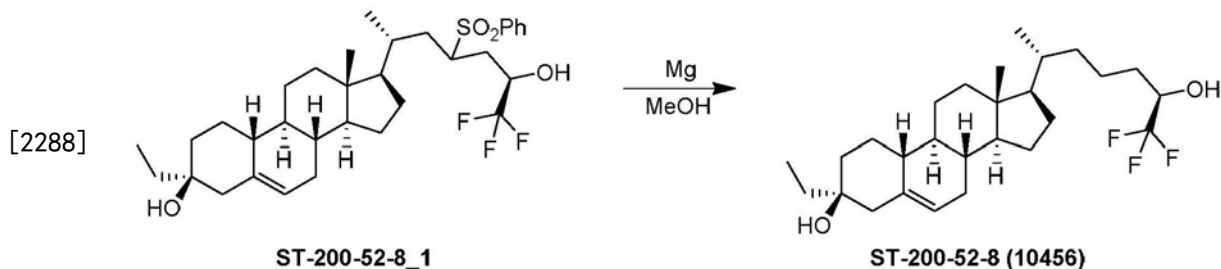
[2284] 合成ST-200-52-8_1

[2285]



[2286] 在 N_2 下在 -70°C 将n-BuLi (0.246mL, 2.5M, 0.617mmol) 添加至THF (0.3mL)。在 -70°C 添加ST-200-N19-4_7 (0.12g, 0.247mmol) 在THF (1mL) 中的溶液。在 -70°C 搅拌1小时后, 在 -70°C 添加(R)-2-(三氟甲基)氧杂环丙烷 (41.4mg, 0.37mmol)。将反应混合物温热至 15°C 且在 15°C 搅拌18小时。反应混合物在 0°C 用饱和 NH_4Cl 水溶液 (6mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x 8mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 10mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物ST-200-52-8_1 (150mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[2287] 合成ST-200-52-8



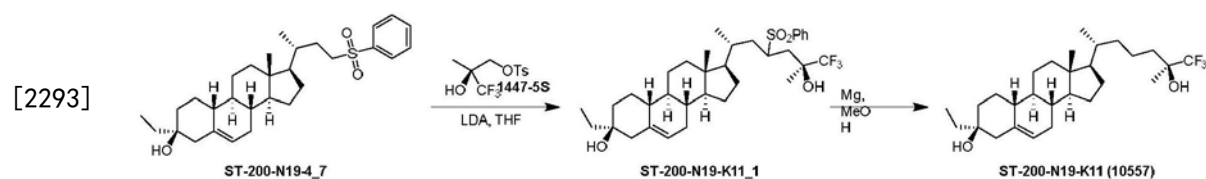
[2289] 在 65°C 将 NiCl_2 (6.5mg, 0.0502mmol) 和Mg粉 (240mg, 10.0mmol) 一次性添加至ST-200-52-8_1 (150mg, 0.251mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中。将混合物在 65°C 搅拌1h。将混合

物用HCl (50mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (3x 20mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化 (0-10% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-52-8 (20mg, 17%), 其为固体。

[2290] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.43-5.34 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 5H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.29-1.15 (m, 5H), 1.13-0.98 (m, 4H), 0.95-0.89 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 4H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

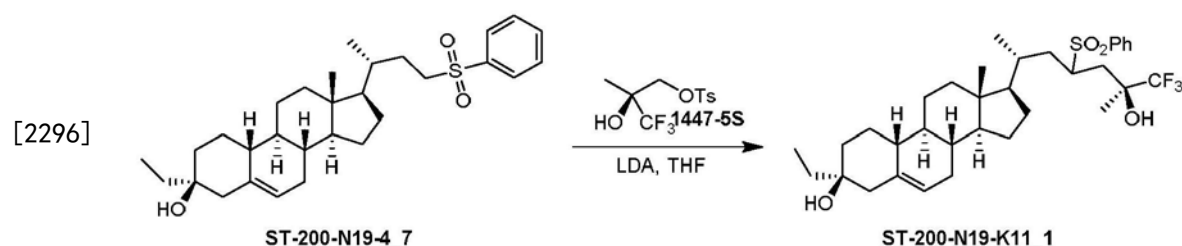
[2291] LCMS Rt=1.255分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%, MS ESI C₂₇H₄₂F₃O [M+H-H₂O]⁺的计算值439, 实测值439。

[2292] 实施例105: 合成10557



[2294] ST-200-N19-4_7的合成可参见实施例94。甲苯磺酸酯的合成可参见实施例30。

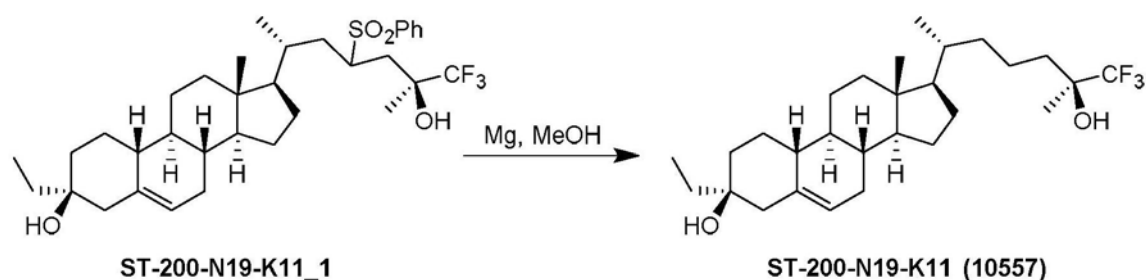
[2295] 合成ST-200-N19-K11_1



[2297] 在N₂下在-70℃将n-BuLi (0.656mL, 2.5M在己烷中, 1.64mmol) 添加至二异丙基胺 (179mg, 1.77mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中。将混合物温热至25℃。再冷却至-70℃后, 在N₂下在-70℃滴加ST-200-N19-4_7 (200mg, 0.412mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液。在-70℃搅拌30分钟后, 添加4-甲基苯磺酸(S)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基酯 (184mg, 0.618mmol)。将反应混合物缓慢温热至25℃且在25℃搅拌16hrs。反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (15mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x 15mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x 20mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-N19-K11_11 (200mg, 粗物质), 其为油状物, 其直接用于下一步。

[2298] 合成ST-200-N19-K11

[2299]



[2300] 将ST-200-N19-K11_1 (200mg, 0.327mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液在65℃加热。在65℃一次性添加Mg粉 (312mg, 13.0mmol) 和NiCl₂ (12.5mg, 0.0981mmol)。将混合物在65℃回

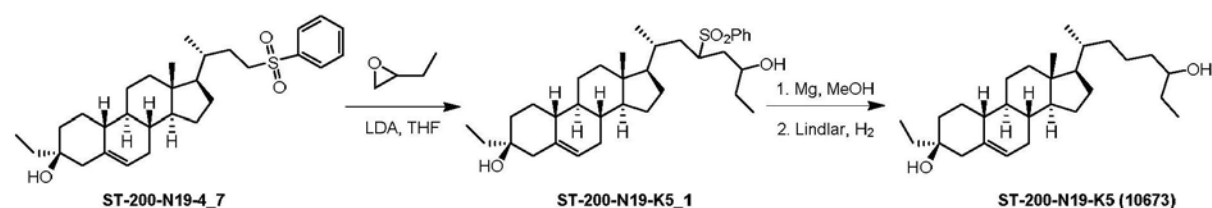
流1h。将混合物用HCl (50mL, 2N) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶色谱法纯化 (0-15% EtOAc在PE中) 以得到不纯的ST-200-N19-K11 (26mg, 17%), 其为固体, 将其用己烷 (3mL) 研磨以得到ST-200-N19-K11 (13mg, 50%), 其为固体。

[2301] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.41-5.36 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.93-1.75 (m, 5H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.55-1.37 (m, 7H), 1.34 (s, 3H), 1.30-1.15 (m, 6H), 1.14-0.97 (m, 4H), 0.96-0.89 (m, 3H), 0.88-0.74 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

[2302] LCMS Rt=1.261分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB_E, 纯度100%, MS ESI C₂₈H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺的计算值453, 实测值453。

[2303] 实施例106: 合成10673

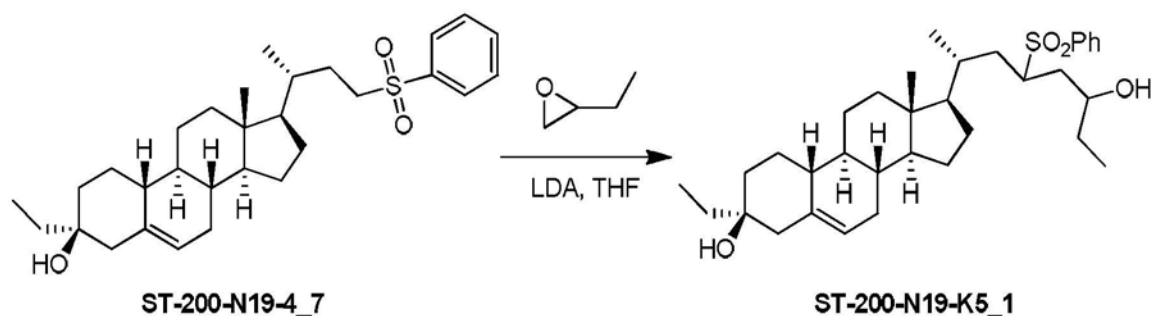
[2304]



[2305] 200-N19-4_7的合成可参见实施例94。

[2306] 合成ST-200-N19-K5_1

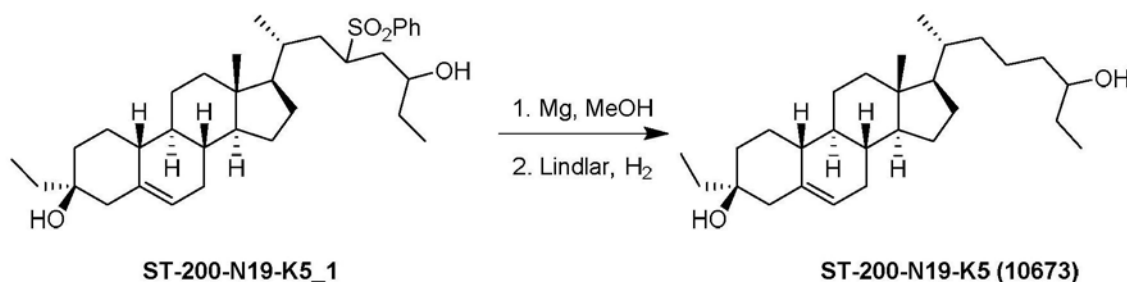
[2307]



[2308] 在封闭管 (10mL) 内在-70°C在N₂下将ST-200-N19-4_7 (400mg, 0.8251mmol) 在THF (4mL) 中的悬浮液滴加至n-BuLi (5.0mL, 2.5M在己烷中, 6.5mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中。在-70°C将混合物搅拌30分钟。在-70°C滴加二异丙基胺 (274mg, 2.7mmol) 的溶液, 然后在-70°C滴加2-乙基氧杂环丙烷 (178mg, 2.47mmol) 的溶液。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至25°C。将反应混合物在25°C搅拌15小时。反应混合物通过饱和NH₄Cl水溶液 (30mL) 淬灭, 用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-N19-K5_1 (450mg, 粗物质), 将其直接用于下一步。

[2309] 合成ST-200-N19-K5

[2310]



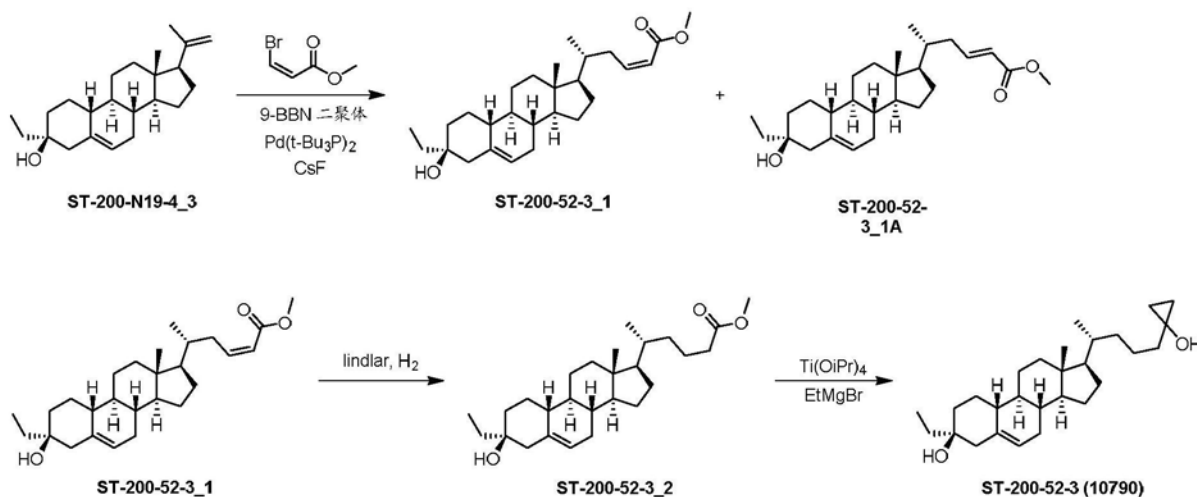
[2311] 将ST-310-N19-K5_1 (0.45g, 0.808mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液在60℃加热。Mg粉 (775mg, 32.3mmol) 在60℃分四份添加。将混合物在60℃搅拌1h。将混合物用HCl (30mL, 2M) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化 (0-30% EtOAc在PE中) 以得到330mg不纯的产物, 其通过快速柱纯化 (0-20% EtOAc在PE中) 以得到纯的150mg固体。向固体 (150mg, 0.873mmol) 在THF (5mL) 中的溶液添加lindlar催化剂 (100mg)。将混合物在25℃在H₂下 (15Psi) 搅拌16小时。将混合物过滤且浓缩以得到ST-200-N19-K5 (100mg, 粗物质), 其为固体。残余物在20℃从正己烷 (2mL) 研磨以得到ST-200-N19-K5 (50mg), 其为固体

[2312] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.39-5.37 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.05-1.70 (m, 7H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.50-1.25 (m, 10H), 1.25-1.15 (m, 6H), 1.14-1.10 (m, 4H), 0.94-0.91 (m, 6H), 0.88-0.83 (m, 5H), 0.67 (s, 3H)。

[2313] LCMS Rt=1.269分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度99%, MS ESI C₂₈H₄₇O⁺ [M+H-H₂O]⁺的计算值399, 实测值399。

[2314] 实施例107: 合成10790

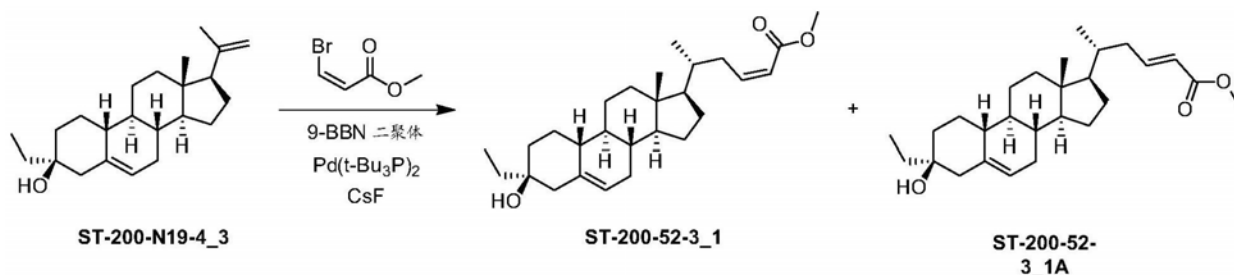
[2315]



[2316] 中间体ST-200-N19-4_3的实验步骤可参见实施例94。

[2317] 合成ST-200-52-3_1, ST-200-52-3_1A

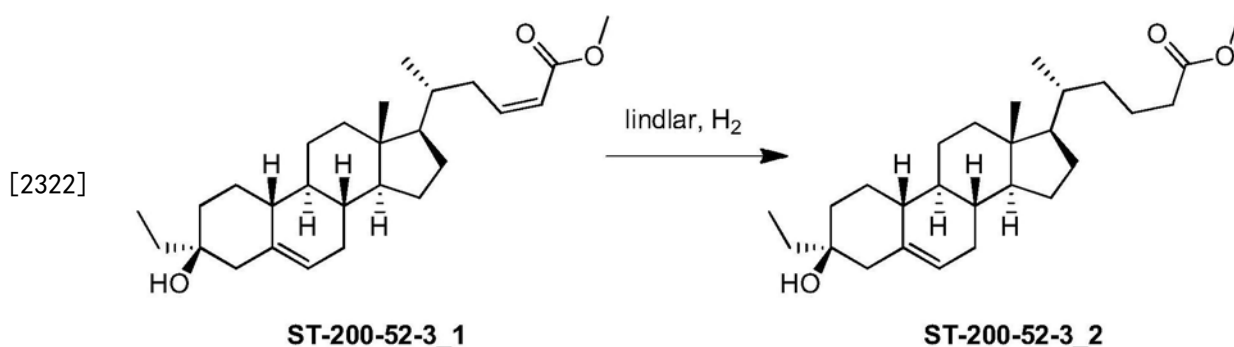
[2318]



[2319] 在氮气氛下在30℃将9-BBN二聚体(2.22g, 9.12mmol)添加至200-N19-4_3(2g, 6.08mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中。将混合物在65℃搅拌3小时。将反应混合物冷却至30℃,且将(Z)-3-溴丙烯酸甲酯(1.20g, 7.29mmol)、CsF(1.83g, 12.1mmol)和Pd(t-Bu₃P)₂(310mg, 0.608mmol)添加至混合物。所得混合物在65℃搅拌16小时。将反应冷却,用水(300mL)淬灭,用EtOAc(3x 300mL)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩以得到残余物,其通过Combi-flash纯化(5%~15%EtOAc在PE中)以得到固体ST-200-52-3_1(400mg, 16%)、固体ST-200-52-3_1A(340mg, 13%)、和ST-200-52-3_1和ST-200-52-3_1A的混合物(340mg),其为固体。

[2320] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.29~6.23(m, 1H), 5.82(d, J=12.0Hz, 1H), 5.39~5.34(m, 1H), 3.70(s, 3H), 2.65~2.55(m, 2H), 2.23(dd, J=3.2, 13.2Hz, 1H), 2.08~1.78(m, 8H), 1.72~1.58(m, 5H), 1.53~1.38(m, 6H), 1.37~0.99(m, 5H), 0.95(d, J=6.4Hz, 3H), 0.86(t, J=7.2Hz, 3H), 0.70(s, 3H)。

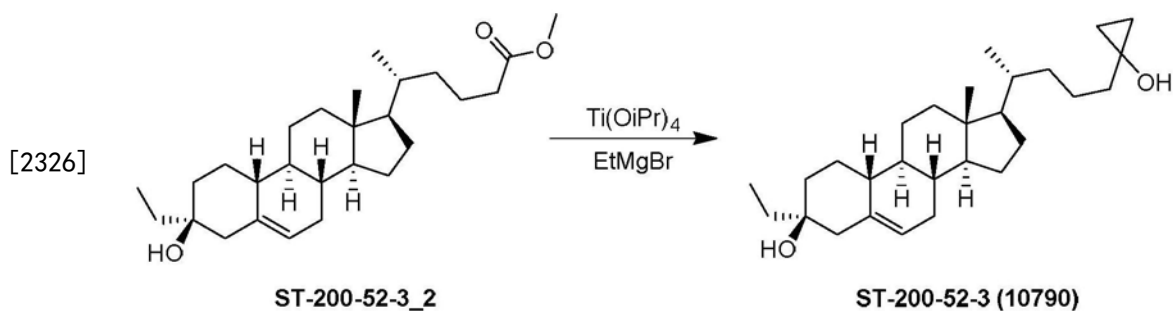
[2321] 合成ST-200-52-3_2



[2323] 将ST-200-52-3_1(340mg, 0.8200mmol)在THF/MeOH(8mL/8mL)中的溶液和Lindlar(600mg)在20℃在H₂下(15psi)搅拌16小时。将反应混合物过滤且滤饼用DCM(2x 10mL)、MeOH(2x 10mL)、THF(2x 10mL)洗涤。将滤液真空浓缩以得到ST-200-52-3_2(300mg, 粗物质),其为油状物,将其在MeOH/H₂O(5mL/5mL)中研磨以得到ST-200-52-3_2,其为油状物。将粗油状物进一步通过快速柱纯化(0~10%EtOAc在PE中)以得到ST-200-52-3_2(240mg, 80%),其为固体。

[2324] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.44~5.35(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.38~2.17(m, 3H), 2.02~1.76(m, 7H), 1.61~1.37(m, 10H), 1.28~0.99(m, 9H), 0.96~0.76(m, 8H), 0.74~0.65(m, 3H)。

[2325] 合成10790



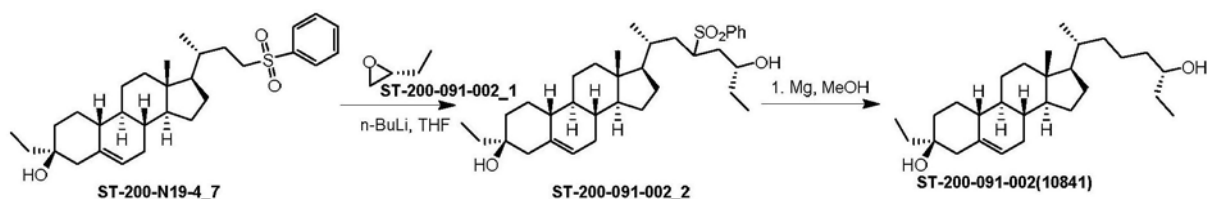
[2327] 在25℃将Ti(i-PrO)₄(163mg, 0.58mmol)和EtMgBr(0.7mL, 3M在Et₂O中, 2mmol)添加至ST-200-52-3_2(240mg, 0.58mmol)在THF(2mL)中的溶液中。将反应混合物在25℃在N₂下搅拌15分钟。反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)溶液淬灭且用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 其通过快速柱纯化(0~15%EtOAc在PE中)以得到粗物质固体。将固体进一步从MeCN(5mL)研磨且通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=10/1)以得到ST-200-52-3(15mg, 6%), 其为固体。

[2328] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.44-5.35(m, 1H), 2.27-2.19(m, 1H), 2.07-1.61(m, 10H), 1.51-1.34(m, 8H), 1.31-0.98(m, 11H), 0.97-0.92(m, 3H), 0.89-0.82(m, 5H), 0.76-0.71(m, 2H), 0.68(s, 3H), 0.48-0.39(m, 2H)。

[2329] LCMS Rt=1.226分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB_2MIN_E, 纯度100%, MS ESI C₂₈H₄₅O[M+H-H₂O]⁺的计算值397, 实测值397。

[2330] 实施例108: 合成10841

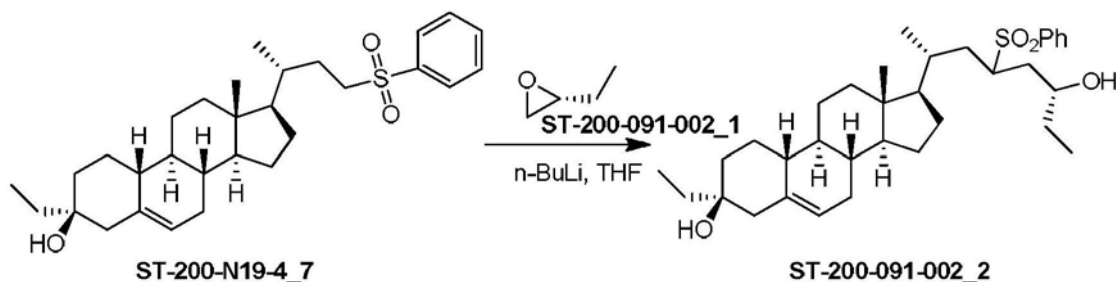
[2331]



[2332] 中间体ST-200-N19-4_7的实验步骤可参见实施例94。

[2333] 合成ST-200-091-002_2

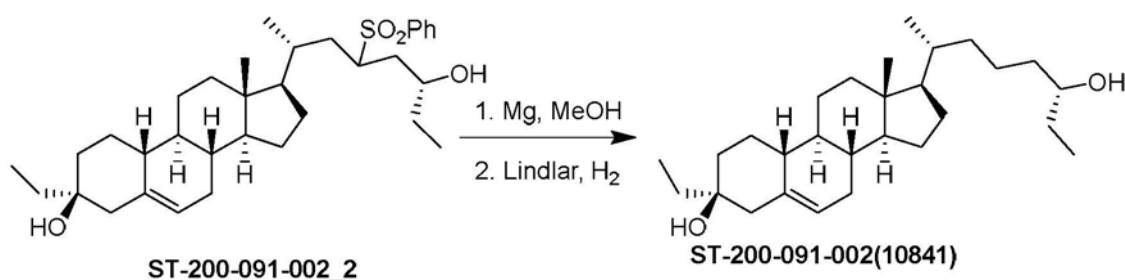
[2334]



[2335] 在-70℃在N₂下向ST-200-N19-4_7(500mg, 1.03mmol)在无水THF(3mL)中的溶液中滴加n-BuLi(1.23mL, 3.09mmol, 2.5M在正己烷中)。将反应混合物在-70℃搅拌30mins。在-70℃向该混合物滴加(R)-2-乙基氧杂环丙烷(111mg, 1.54mmol)在无水THF(0.5mL)中的溶液且再搅拌1h。然后将反应混合物在25℃搅拌12h。该反应用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)淬灭。水相用EtOAc(3x 50mL)萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x 50mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-091-002_2(0.5g, 粗物质), 其为油状物。

[2336] 合成ST-200-091-002

[2337]



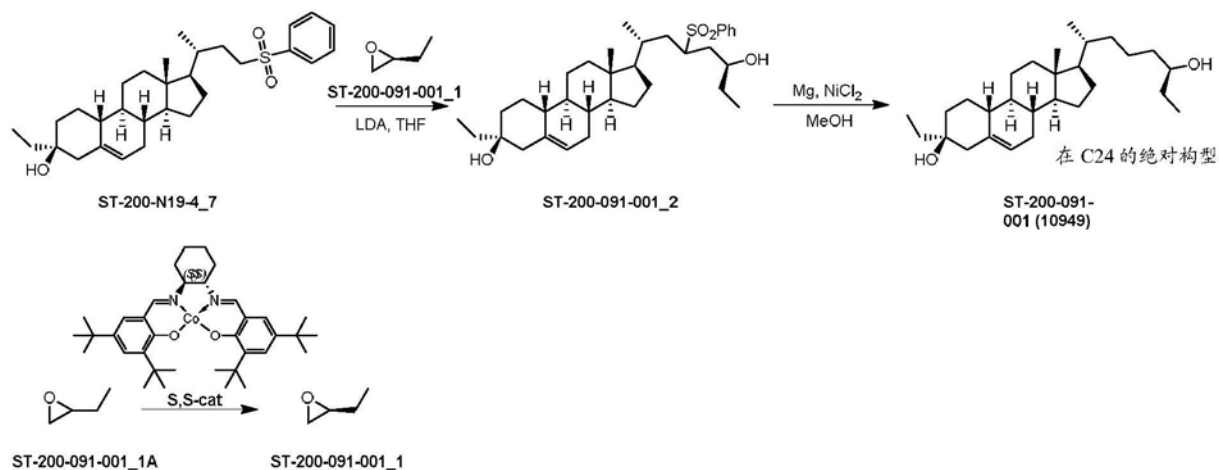
[2338] 在25℃在N₂下向ST-200-091-002_2 (0.5g,粗物质) 在MeOH (50mL) 中的溶液中添加Mg粉 (1.07g, 44.8mmol) 和NiCl₂ (20mg)。在50℃搅拌1h后,反应混合物用HCl (100mL, 1M) 淬灭直到反应变澄清。水相用EtOAc (3x 80mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 50mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=10/1至8/1) 以得到ST-200-091-002 (120mg, 32%), 其为固体,其通过SFC纯化 (柱:AD (250mm*30mm, 5um), 条件:0.1%NH₃H₂O ETOH, 开始B:40%, 结束B:40%) 以得到ST-200-091-002 (50mg, 42.0%), 其为固体。

[2339] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.38-5.36 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 7H), 1.65-1.31 (m, 13H), 1.30-1.15 (m, 7H), 1.14-0.76 (m, 15H), 0.68 (s, 3H)。

[2340] LCMS Rt=1.326分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%, MS ESI C₂₈H₄₇O[M+H-H₂O]⁺的计算值399,实测值399。

[2341] 实施例109:合成10949

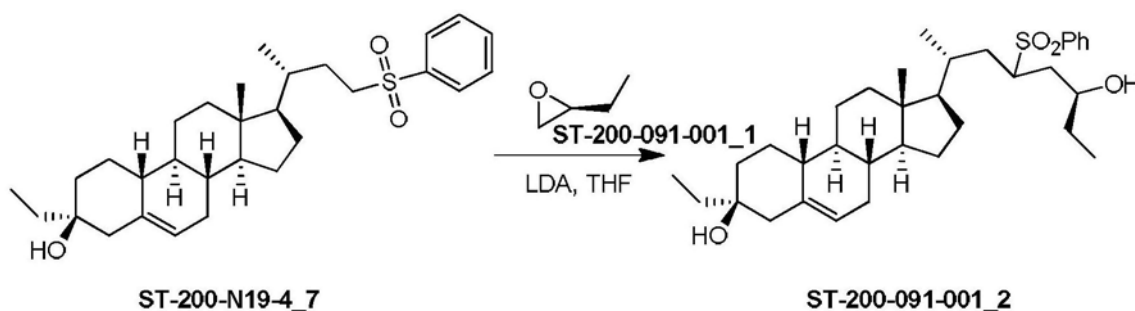
[2342]



[2343] 中间体ST-200-N19-4_7的实验步骤可参见实施例94。

[2344] 合成ST-200-091-001_2

[2345]

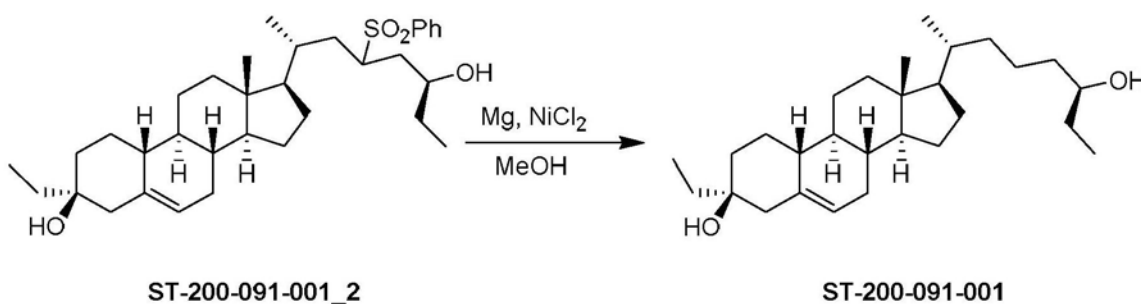


[2346] 在 N_2 下在 $-70^\circ C$ 向THF (0.5mL) 添加n-BuLi (2.5M, 2.57mmol, 1.02mL)。

[2347] 然后, 滴加ST-200-N19-4_7 (500mg, 1.03mmol) 在THF (3mL) 中的悬浮液以得到悬浮液。在 $-70^\circ C$ 搅拌30分钟后, 添加(S)-2-乙基氧杂环丙烷 (88.6mg, 1.23mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液。然后反应在搅拌在 $25^\circ C$ 搅拌16小时。将混合物倒入冰-水 (20mL) 中且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-091-001_2 (580mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[2348] 合成ST-200-091-001

[2349]



[2350] 在 $25^\circ C$ 向ST-200-091-001_2 (580mg, 4.41mmol) 和氯化镍 (II) (6.73mg, 0.052mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中添加Mg粉 (499mg, 20.8mmol)。将混合物在 $50^\circ C$ 搅拌1h。冷却后, 将混合物用HCl (100mL, 2M) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc = 10/1至3/1) 以得到ST-200-091-001 (120mg, 28%), 其为固体。

[2351] ST-200-091-001 (120mg, 0.287mmol) 通过SFC分离 (柱: AD (250mm*30mm, 5um)), 梯度: 50-50%B (A = 0.1% NH_3H_2O EtOH), 流速: 60mL/min) 以得到ST-200-091-001 (58mg, 14%), 其为固体。

[2352] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.38 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.52-1.31 (m, 12H), 1.29-0.98 (m, 10H), 0.96-0.75 (m, 11H), 0.68 (s, 3H)。

[2353] LCMS R_t = 1.318分钟, 以2.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI $C_{28}H_{47}O$ [$M-H_2O+H$] $^+$ 的计算值399, 实测值399。

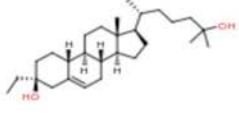
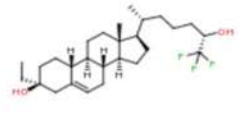
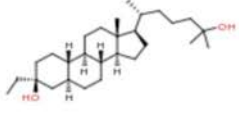
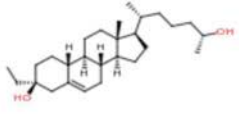
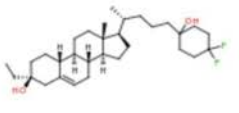
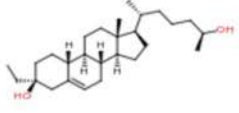
[2354] SFC R_t = 6.962分钟, 以10分钟色谱法, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 99.4% de

[2355] 实施例110. 生物数据

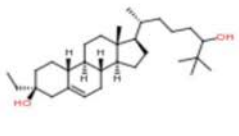
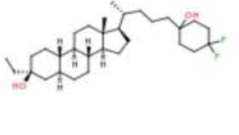
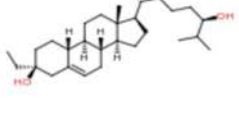
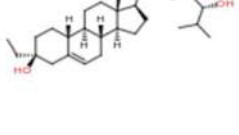
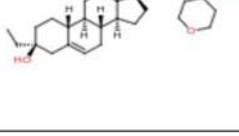
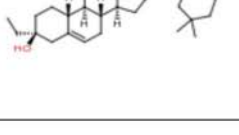
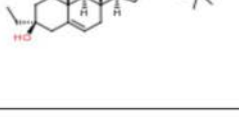
[2356] 实验如实施例2所述进行且结果在表2-62中报告。

[2357] 表2-62

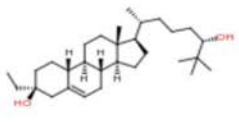
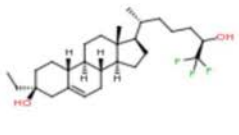
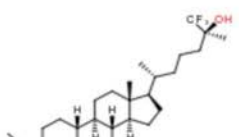
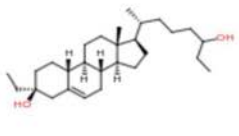
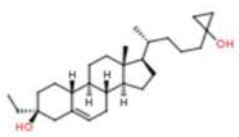
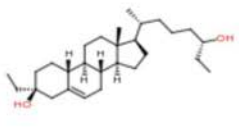
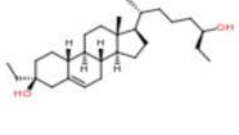
[2358]

	化合物	平均 EC50 2A (nM)	平均 Emax 2A (%)	平均 EC50 2B (nM)	平均 Emax 2B (%)
	194 	200.3	161.8	143.5	192.5
	9567 	327.5	104.0	378.1	124.3
	9670 	366.1	153.8	219.9	213.2
	9792 	334.2	64.5	284.9	58.2
	9810 	124.0	87.1	151.2	91.6
	9911 	252.6	233.7	287.6	326

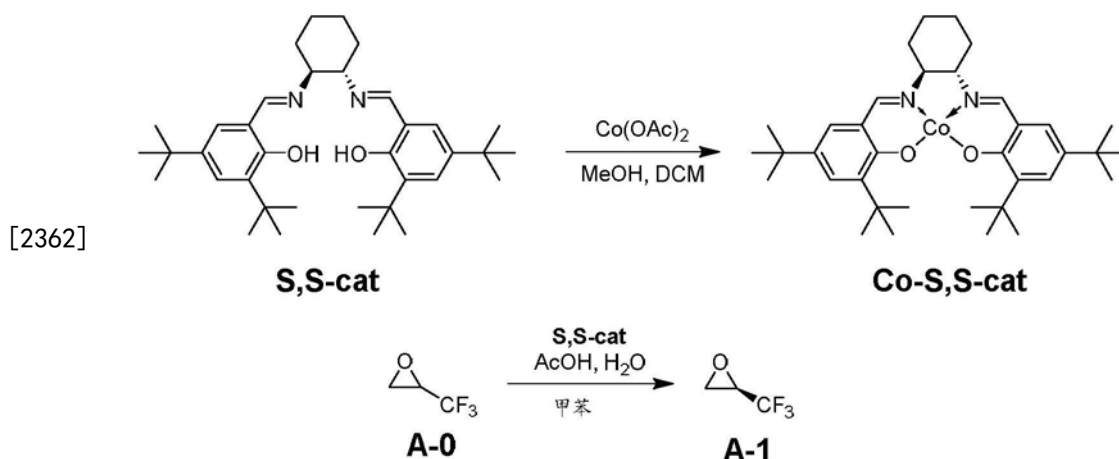
[2359]

	10012	790.0	154.1	909.6	167.6
	9813	469.2	68.7	267.7	99.9
	10114	320.8	146.3	505.6	179.1
	10115	555.9	191.6	458.2	225.6
	10216	1196.8	79.3	445.6	120.7
	10317	>10000	56.7	>10000	59.9
	10042	>10000	65.9	1877.4	112.8

[2360]

	10043	897.3	145.7	1067.0	210.6
	10456	239.6	230.6	208.6	265.7
	10557	286.8	189.7	191.7	202.5
	10673	253.6	215.5	180.1	213.5
	10790	203.8	159.8	270.5	245.8
	10841	>10000	15.6	>10000	30.1
	10949	66.4	97.4	138.1	147.4

[2361] 实施例111.合成化合物A-1



[2363] 步骤1. 在氮气下在20℃向S,S-cat (2g, 3.65mmol) 在无水DCM (30mL) 中的溶液中添加乙酸钴(II) (775mg, 4.38mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液。将混合物在20℃搅拌30mins且在0℃搅拌1h。将沉淀的固体过滤, 用冷MeOH (2x 30mL) 洗涤且真空干燥以得到Co-S,S-cat (1.6g, 73%), 其为固体。

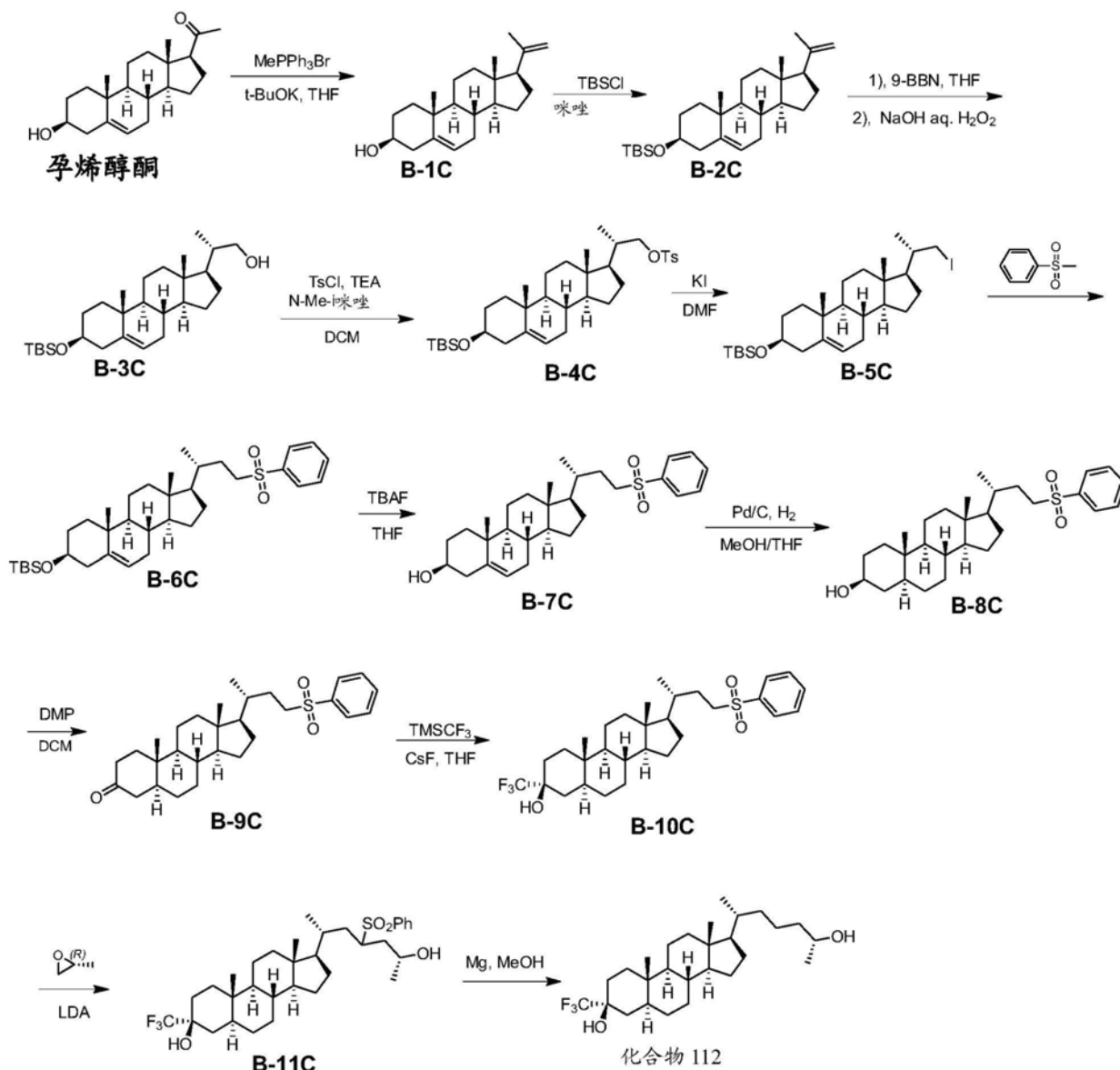
[2364] 步骤2. 向Co-S,S-cat (1.07g, 1.78mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中添加AcOH (1.12g, 18.7mmol)。将混合物在20℃搅拌30mins。溶液真空浓缩以得到粗物质固体。所得催化剂残余物在20℃溶于纯的A-0 (100g, 892mmol), 将反应混合物冷却至0℃, 且滴加水 (8.82g, 490mmol)。将混合物温热至20℃且搅拌48小时。A-1 (44g) 通过从反应混合物蒸馏分离

[2365] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.96 (s, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H)。

[2366] A-1的e.e. 通过用苄基胺打开环氧化物测定。将A-1 (200mg, 1.78mmol) 添加至无水苄基胺 (190mg, 1.78mmol), 且将混合物在20℃搅拌2小时。固体沉淀, 将其从石油醚研磨以得到产物 (260mg, 67%), 其为固体。该产物的e.e. 通过手性HPLC测定为100%。(柱: CD-PH 250*4.6mm I.D., 5μm; 流动相: A中10%至80%B (A: 水具有0.069% TFA B: 乙腈); 流速: 0.8mL/min; 柱温: 30℃)。

[2367] 实施例112. 合成化合物112.

[2368]



[2369] 步骤1. 在15°C在N₂下向MePPh₃Br (1.28kg, 3.6mol) 在THF (4.5L) 中的混合物中添加 t-BuOK (404g, 3.6mol)。所得混合物在50°C搅拌30分钟。在低于65°C分批添加孕烯醇酮 (950g, 2.9mol)。将反应混合物在50°C搅拌1小时。合并的混合物在15°C用饱和NH₄Cl水溶液 (1L) 淬灭。分离THF层。水层用EtOAc (2x 2L) 萃取。合并的有机相真空浓缩以得到固体。将固体进一步通过用MeOH/H₂O (1:1, 15L) 在回流研磨而纯化以得到B-1C (940g, 99%)，其为固体。

[2370] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.40–5.32 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.58–3.46 (m, 1H), 2.36–2.16 (m, 2H), 2.08–1.94 (m, 2H), 1.92–1.62 (m, 9H), 1.61–1.39 (m, 6H), 1.29–1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99–0.91 (m, 1H), 0.59 (s, 3H)。

[2371] 步骤2. 在25°C向B-1C (4kg, 12.7mol) 在DCM (30L) 中的溶液中添加咪唑 (1.72kg, 25.4mol) 和TBSCl (2.86kg, 19.0mol)。将反应混合物在25°C搅拌16小时。反应混合物用水 (10L) 处理。将有机相浓缩以得到粗产物，将其在MeOH (15L) 中在回流研磨以得到B-2C (5.02kg, 92%)，其为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.38–5.28 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s,

1H), 3.57-3.41 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 8H), 1.60-1.38 (m, 6H), 1.28-1.03 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.58 (s, 3H), 0.06 (s, 6H)。

[2372] 步骤3. 向B-2C (1.69kg, 3.94mol) 在THF (8L) 中的溶液中添加9-BBN二聚体 (671g, 2.75mol) 且将反应在25°C在N₂下搅拌1h且形成固体。向反应混合物添加乙醇 (2.26L, 39.4mol) 和NaOH (3.94L, 5M, 19.7mol) 且混合物变澄清。然后在25°C滴加H₂O₂ (3.94L, 10M, 39.4mol) 且内部温度升高至回流。将混合物冷却且搅拌16hrs且形成固体。然后在25°C向其添加Na₂SO₃ (2.5L, 20%aq.) 和水 (5L)。将混合物搅拌1h。关闭搅拌器后, 形成澄清的下层和另一上层悬浮液层。将澄清的下层丢弃。上层悬浮液层用水 (20L) 处理。将混合物搅拌15mins。将混合物过滤。将固体用水洗涤直到pH<9以得到湿产物。将湿产物B-3C溶于DCM (100L)。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩至20L。残余物直接用于下一步。

[2373] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.40-5.23 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.65-1.39 (m, 7H), 1.38-1.08 (m, 6H), 1.05 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.05 (s, 6H)。

[2374] 步骤4. 在25°C向B-3C (理论质量: 5.2kg, 11.6mol) 在DCM (15L) 中的溶液中添加N-甲基-咪唑 (1.37L, 17.4mol) 和TEA (3.2L, 23.2mol)。然后将TsCl (2.53kg, 13.3mol) 分批添加至溶液以保持内部温度在25至30°C。将反应混合物在25°C搅拌1h。向该混合物添加水 (10L)、柠檬酸 (20%, 1L)。添加HCl (1M) 直到pH=3。分离有机层, 用水 (2x 10L)、NaHCO₃ (饱和aq. 5L) 和盐水 (5L) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩以得到B-4C (6.63kg, 95%, 2步), 其为固体。

[2375] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.37-5.25 (m, 1H), 3.96 (dd, J=2.8, 9.2Hz, 1H), 3.79 (dd, J=6.4, 9.2Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 4H), 1.56-1.31 (m, 6H), 1.23-1.02 (m, 5H), 1.02-0.95 (m, 7H), 0.93-0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.63 (s, 3H), 0.05 (s, 6H)。

[2376] 步骤5. 向B-4C (10g, 16.6mmol) 在DMF (300mL) 中的溶液中添加KI (6.88g, 41.5mmol)。将悬浮液在50°C搅拌2小时。将混合物用水 (500mL) 淬灭且用PE (3x 150mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。残余物用EtOAc (50mL) 研磨且过滤以得到B-5C (7g, 76%), 其为固体。

[2377] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.32-5.28 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.32-2.10 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.35 (m, 13H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.15-0.96 (m, 6H), 0.96-0.80 (m, 10H), 0.71 (s, 3H), 0.06 (s, 6H)。

[2378] 步骤6. 在-70°C在N₂下向(甲基磺酰基)苯 (24.5g, 157mmol) 在THF (200mL) 中的溶液中添加n-BuLi (57.2mL, 143mmol)。将混合物在-70°C搅拌30分钟。在25°C滴加B-5C (40g, 71.8mmol) 在THF (200mL) 中的溶液。添加后, 将反应在25°C搅拌3h。该反应用sat. NH₄Cl (50mL) 淬灭且用EtOAc (2x 20mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩以得到B-6C (40g, 95%)。

[2379] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.90-7.86 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H),

5.33-5.29 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.31-2.11 (m, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 5H), 1.51-1.40 (m, 7H); 1.24-0.82 (m, 27H); 0.68-0.58 (m, 3H)。

[2380] 步骤7. 向B-6C (31.0g, 54.7mmol) 在THF (100mL) 中的悬浮液中添加TBAF (21.4kg, 82.0mmol)。将混合物在65℃搅拌1h。混合物变澄清。向该混合物添加水 (300mL) 且在80℃搅拌2h。冷却后将混合物过滤。将固体用水洗涤 (300ml), 风干以得到B-7C (17g, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[2381] 步骤8. 向B-7C (10.5g, 22.3mmol) 在MeOH (100mL) 和THF (100mL) 中的溶液中添加Pd/C (2g, <1%水)。然后溶液在30psi氢气下在25℃氢化48h。反应平行进行两次。将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩。产物通过MeCN (100mL) 研磨以得到B-8C (15g, 71%), 其为固体。

[2382] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.53-1.20 (m, 12H), 1.15-0.89 (m, 7H), 0.86 (m, 4H), 0.78 (s, 3H), 0.63-0.56 (m, 4H)

[2383] 步骤9. 在25℃向B-8C (5.0g, 10.5mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液中添加DMP (8.90g, 21.0mmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。该反应用饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 淬灭且将pH调节至7~8。然后将饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100mL) 添加至溶液且用DCM (100mL) 萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩以得到B-9C (4.6g, 粗物质), 其为固体, 将其用于下一步而不用进一步纯化。

[2384] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.86 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 3.17-3.04 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.42-2.15 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 5H), 1.24-1.15 (m, 1H); 1.14-1.03 (m, 2H); 0.99 (s, 3H); 0.90-0.84 (m, 4H); 0.74-0.65 (m, 1H); 0.63 (s, 3H)。

[2385] 步骤10. 在0℃向B-9C (4.6g, 9.77mmol) 和 CsF (2.96g, 19.5mmol) 在THF (50mL) 中的溶液中滴加 TMSCF_3 (2.77g, 19.5mmol)。将混合物搅拌且在低于10℃保持30mins。在10℃向该混合物添加TBAF (24.4mL, 1M在THF中, 24.4mmol)。将混合物搅拌且在低于10℃保持30mins。向该混合物添加水 (20mL) 且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤且用 Na_2SO_4 干燥, 残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc = 10/1) 以得到B-10C (2.4g, 不纯的), 其为固体。不纯的B-10C (2.4g) 通过制备型HPLC纯化 (柱: Phenomena Luna C18 250*50mm*10um, 梯度: 20-100%B (A=水 (0.05% HCl)-ACN, B=乙腈), 流速: 100mL/min, 25℃) 以得到B-10C (1.6g, 30%), 其为泡沫体。

[2386] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.53-1.01 (m, 13H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.87-0.85 (m, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.68-0.63 (m, 1H), 0.61 (m, 3H)。

[2387] 步骤11. 在-65℃在 N_2 下向n-BuLi (440 μL , 2.5M在己烷中, 1.10mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中滴加B-10C (200mg, 0.3698mmol) 在THF (2.5mL) 中的悬浮液。将混合物在-65℃搅拌30分钟。在-65℃添加二异丙基胺 (111mg, 1.10mmol)。然后, 在-65℃滴加(R)-2-甲基氧杂环丙烷 (32.2mg, 0.5547mmol)。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至25℃且在25℃搅拌

16小时。反应混合物通过饱和NH₄Cl水溶液(30mL)淬灭,用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到B-11C(250mg,粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

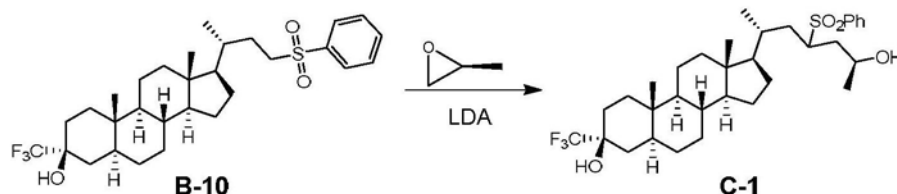
[2388] 步骤12. 在60℃向B-11C(250mg,0.417mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加Mg粉(398mg,16.6mmol)且添加NiCl₂(100mg,0.771mmol)。将混合物在60℃搅拌3小时。冷却后,将混合物用HCl(50mL,1M)和冰-水(50mL)淬灭直到反应变澄清且用EtOAc(2x 50mL)萃取。有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。残余物通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=10/1)以得到化合物112(33mg),其为固体。

[2389] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.80-3.76(m,1H),2.08-1.93(m,3H),1.86-1.77(m,2H),1.70-1.62(m,3H),1.54-1.44(m,4H),1.42-1.32(m,6H),1.31-1.22(m,5H),1.20-1.18(m,4H),1.14-0.96(m,6H),0.94-0.86(m,4H),0.85(s,3H),0.70-0.66(m,1H),0.65(s,3H)。

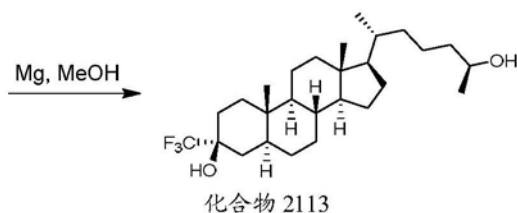
[2390] LCMS Rt=1.265分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB

[2391] MS MS ESI C₂₇H₄₄F₃O[M+H-H₂O]⁺的计算值441,实测值441

[2392] 实施例113.合成化合物2113.



[2393]



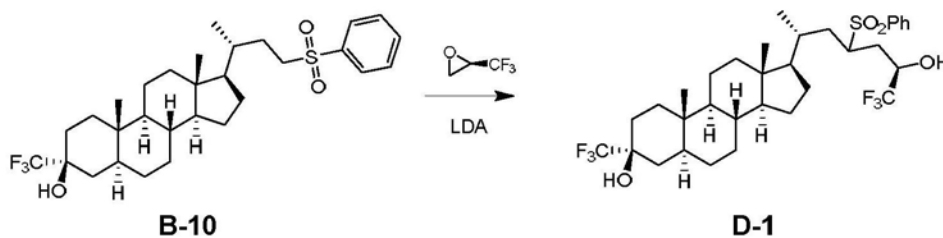
[2394] 步骤1. 在-65℃在氮气下向n-BuLi(440μL,2.5M在己烷中,1.10mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中滴加B-10(200mg,0.3698mmol)在THF(2.5mL)中的悬浮液。在-65℃将混合物搅拌30分钟,然后添加二异丙基胺(111mg,1.10mmol)。然后,在-65℃滴加(S)-2-甲基氧杂环丙烷(32.2mg,0.5547mmol)。将混合物再搅拌30分钟,然后逐渐温热至25℃且在25℃搅拌16小时。反应混合物通过饱和NH₄Cl水溶液(30mL)淬灭,用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到C-1(250mg,粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

[2395] 步骤2. 在氮气下向C-1(250mg,粗物质)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Mg(202mg,8.34mmol)。然后,将反应混合物在60℃在N₂下搅拌1h。添加HCl水溶液(1M,10mL)。将混合物用EtOAc(2x 10mL)萃取。有机层用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱纯化(EtOAc/PE=1/10至1/5)以得到不纯的化合物2113(100mg),其为固体,将其在25℃从DCM/乙腈(5mL,2/3)重结晶以得到化合物2113(52mg,52%),其为固体。

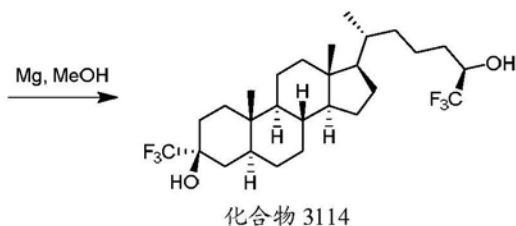
[2396] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.79(s,1H),2.08-1.94(m,3H),1.82-1.79(m,2H),1.66-1.01(m,28H),0.91-0.90(m,4H),0.85(s,3H),0.71-0.65(m,4H)。

[2397] LCMS $R_t=1.267$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,MS ESI $C_{27}H_{44}F_3O[M+H-H_2O]^+$ 的计算值441,实测值441.

[2398] 实施例114.合成化合物3114.



[2399]



[2400] 步骤1.在 N_2 下在 $-70^\circ C$ 向二异丙基胺(156mg,1.55mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中添加n-BuLi(0.552mL,1.38mmol,2.5M在己烷中)。然后缓慢添加B-10(300mg,0.554mmol)在THF(3mL)中的溶液。将混合物在 $-70^\circ C$ 搅拌30分钟,然后添加(R)-2-(三氟甲基)氧杂环丙烷(A-1)(93.2mg,0.831mmol)且将反应在 $25^\circ C$ 搅拌16小时。将混合物用饱和 NH_4Cl (30mL)淬灭且用EtOAc(3x 10mL)萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩以得到粗D-1(350mg),其为固体,其直接用于下一步。

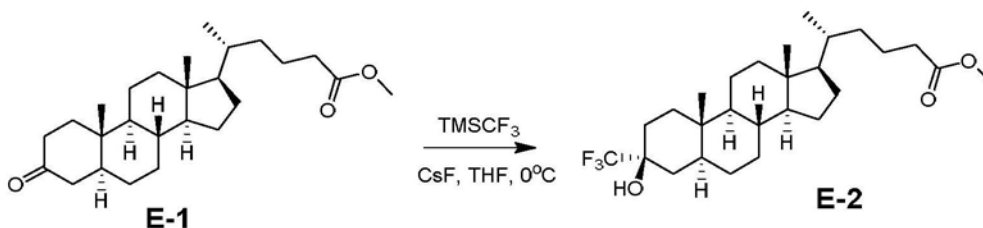
[2401] 步骤2.在 $55^\circ C$ 向D-1(350mg,0.536mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加Mg粉(520mg,21.4mmol)。将混合物在 $60^\circ C$ 在 N_2 下搅拌30分钟。将混合物用HCl(50mL,1N)淬灭直到反应变澄清且用DCM(2x 30mL)萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩且通过快速柱纯化(0-10%EtOAc在PE中)以得到化合物3114(65mg,24%),其为固体。

[2402] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 3.93-3.88(m,1H),2.08-2.01(m,1H),2.00-1.92(m,3H),1.85-1.75(m,2H),1.70-1.58(m,5H),1.50-1.32(m,8H),1.31-1.13(m,6H),1.12-0.96(m,5H),0.95-0.92(m,4H),0.90(s,3H),0.70-0.60(m,4H)。

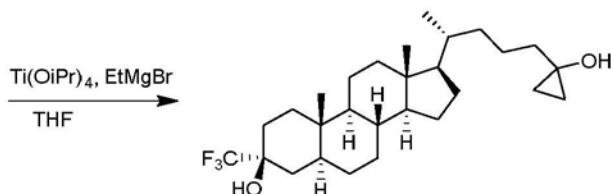
[2403] LCMS $R_t=1.280$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB

[2404] MS ESI $C_{27}H_{41}F_6O[M+H-H_2O]^+$ 的计算值495,实测值495.

[2405] 实施例115.合成化合物4115.



[2406]



化合物 4115

[2407] 步骤1. 在0℃向E-1 (200mg, mmol, 制备描述于W09827106和US5856535) 和CsF (141mg, 0.99mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中滴加TMSCF₃ (150mg, 0.99mmol)。将混合物搅拌且保持低于10℃达10mins。然后在10℃添加TBAF (2.5mL, 1M在THF中, 2.5mmol) 且将混合物搅拌且保持低于10℃达10mins。反应混合物通过添加水 (20mL) 淬灭且用EtOAc (2x 30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化 (PE/EtOAc=5/1) 以得到E-2 (146mg, 59%), 其为固体。

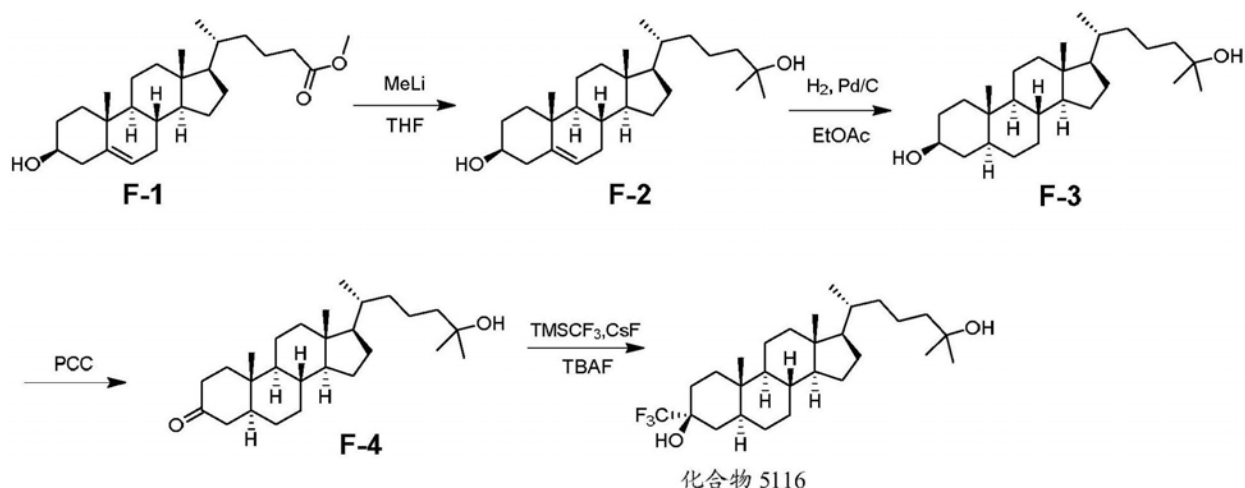
[2408] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 2.31–2.21 (m, 2H), 2.08–1.92 (m, 2H), 1.82–1.77 (m, 2H), 1.71–1.65 (m, 4H), 1.50–1.20 (m, 14H), 1.10–0.99 (m, 5H), 0.92–0.84 (m, 7H), 0.71–0.67 (m, 1H), 0.64 (s, 3H)。

[2409] 步骤2. 在25℃向E-2 (146mg, 0.31mmol) 在THF (1.5mL) 中的溶液中添加Ti (i-PrO)₄ (87.5mg, 0.31mmol), 然后滴加EtMgBr (0.36mL, 3M在Et₂O中, 1.07mmol)。然后, 将反应混合物在25℃在N₂下搅拌15分钟。反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (20mL) 淬灭且用EtOAc (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 其通过硅胶柱纯化 (EtOAc/PE=5/1) 以得到化合物4115 (45mg, 31%), 其为固体。

[2410] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.10–2.03 (m, 1H), 2.01–1.92 (m, 2H), 1.87–1.77 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.72–1.60 (m, 3H), 1.54–1.35 (m, 10H), 1.31–0.98 (m, 12H), 0.92 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.74–0.72 (m, 2H), 0.70–0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H), 0.45–0.43 (m, 2H)。MS ESI C₂₈H₄₆F₃O₂ [M+H]⁺的计算值471, 实测值471。

[2411] 实施例116. 合成化合物5116。

[2412]



[2413] 步骤1. 在0℃在N₂下向F-1 (其合成参见W0 2017007836) (7g, 17.3mmol) 在THF (70mL) 中的溶液中添加MeLi (54.0mL, 86.4mmol, 1.6M在乙醚中)。将反应温热至25℃且在25℃搅拌1h。该反应用冰水(200mL)淬灭, 过滤且用EtOAc (2x 200mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到F-2 (8g, 粗物质), 其为固体。

[2414] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.4-5.3 (m, 1H), 3.6-3.45 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.05-1.9 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.54-1.26 (m, 15H) 1.24-1.15 (m, 6H), 1.15-1.1 (m, 6H), 1.01-0.95 (m, 3H), 0.93-0.91 (m, 4H), 0.7-0.6 (m, 3H)。

[2415] 步骤2. 向F-2 (2g, 4.96mmol) 在MeOH/THF (40mL/10mL) 中的溶液中添加Pd/C (无水, 10%, 0.8g)。脱气且用H₂反填充三次后, 将反应混合物在50℃在H₂气氛 (50psi) 搅拌48h。将混合物过滤且真空浓缩以得到F-3 (2g, 粗物质), 其为固体。

[2416] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.65-3.50 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 5H), 1.55-1.50 (m, 8H), 1.49-1.3 (m, 6H) 1.29-1.15 (m, 6H), 1.15-0.95 (m, 9H), 0.94-0.8 (m, 3H), 0.79-0.75 (m, 3H), 0.7-0.5 (m, 4H)。

[2417] 步骤3. 在25℃向F-3 (2.06g, 5.10mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中添加PCC (2.21g, 10.2mmol), 将反应在25℃搅拌2h, 将混合物真空浓缩以得到粗F-4 (1.6g), 其通过柱色谱在硅胶上纯化 (0-20%EtOAc在PE中) 以得到F-4 (1.2g), 其为固体。

[2418] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.45-2.25 (m, 3H), 2.20-1.9 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.73-1.6 (m, 1H), 1.57-1.25 (m, 14H), 1.24-1.1 (m, 14H) 1.09-0.95 (m, 3H), 0.94-0.79 (m, 3H), 0.77-0.6 (m, 4H)。

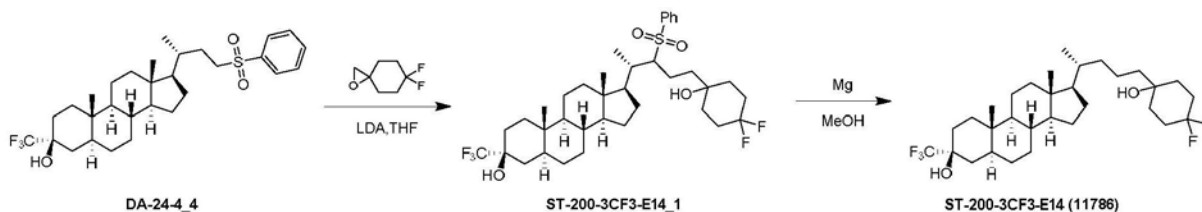
[2419] 步骤4. 向F-4 (100mg, 248μmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加TMSCF₃ (176mg, 1.24mmol) 和TBAF (0.5mL, 1M在THF中, 0.5mmol)。将混合物在10℃搅拌1h。向该混合物添加TBAF (2.48mL, 1M在THF中, 2.48mmol)。将混合物在30℃再搅拌2h。将混合物真空浓缩。将残余物溶于EtOAc (50mL), 用水 (2x 50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗化合物5116 (80mg), 其为固体。50mg粗化合物5116在50℃用乙腈 (10mL) 研磨。然后沉淀通过过滤收集且真空浓缩以得到化合物5116 (20mg)。

[2420] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.13-1.97 (m, 2H), 1.96-1.8 (m, 1H), 1.79-1.7 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.60-1.25 (m, 15H), 1.24-1.15 (m, 6H), 1.14-0.92 (m, 7H), 0.9-0.8 (m, 3H), 0.79-0.76 (m, 3H), 0.75-0.55 (m, 4H)。LCMS Rt=1.305分钟, 以2分钟色谱层析, 30-

90AB,MS ESI $C_{28}H_{46}F_3O$ [M+H-H₂O]⁺的计算值455,实测值455.

[2421] 实施例117:合成11786

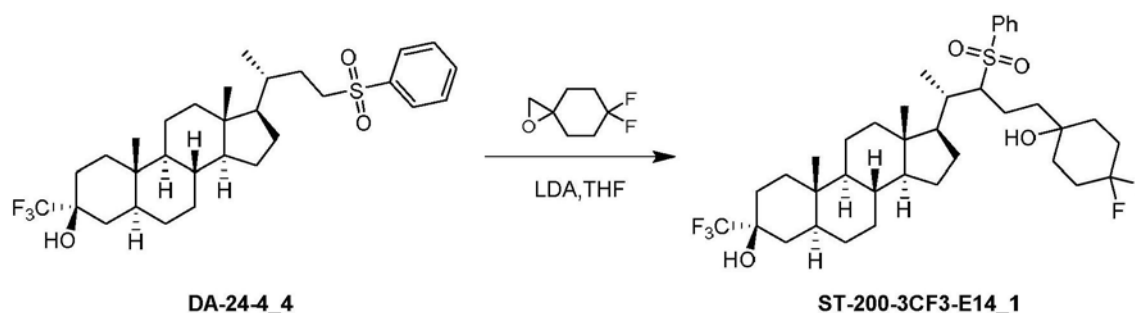
[2422]



[2423] DA-24-4_4的合成可参见实施例112。环氧化物的合成可参见实施例87。

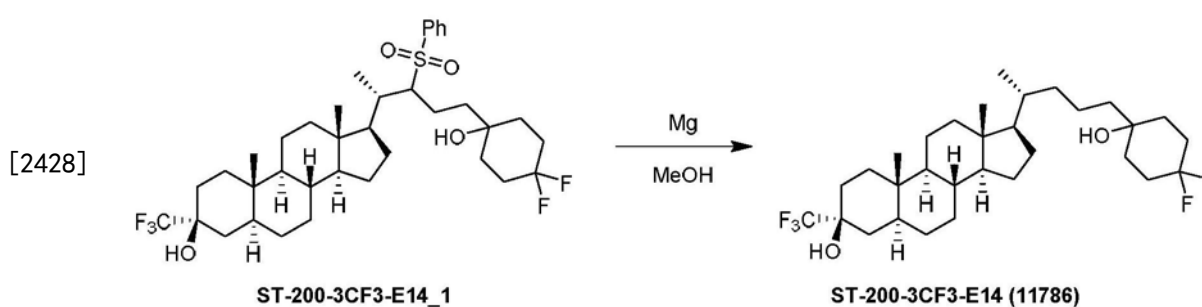
[2424] 合成ST-200-3CF3-E14_1

[2425]



[2426] 向THF (0.5mL) 添加BuLi (0.368mL, 2.5M在己烷中, 0.922mmol)。在-70℃添加DA-24-4_4 (200mg, 0.369mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。将混合物在-70℃搅拌1h且添加*i*Pr₂NH (104mg, 1.03mmol)。10分钟后, 在-70℃添加6,6-二氟-1-氧杂螺[2.5]辛烷 (163mg, 0.553mmol, 50%纯度) 的溶液。将混合物在-70℃再搅拌1h。将混合物温热至25℃且搅拌16小时。向该混合物添加NH₄Cl (50mL, 饱和水溶液)。将混合物用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩以得到ST-200-3CF3-E14_1 (250mg, 粗物质), 其为固体, 其直接用于下一步。

[2427] 合成ST-200-3CF3-E14



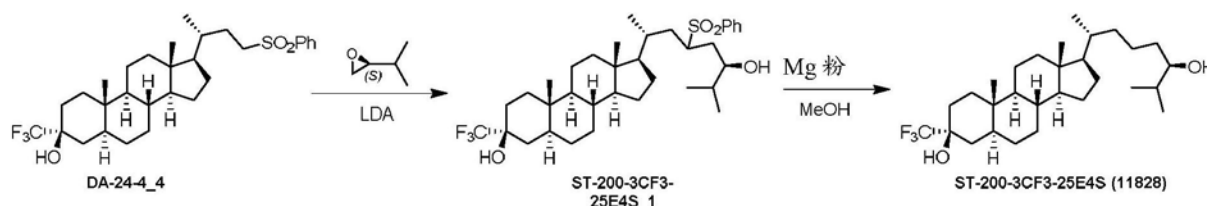
[2429] 在55℃向ST-200-3CF3-E14_1 (250mg, 0.362mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中添加Mg粉 (349mg, 14.4mmol)。将混合物在60℃搅拌16小时。将混合物用HCl (50mL, 1N) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化 (0-10% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-3CF3-E14 (22mg, 11%), 其为固体。

[2430] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.10-2.01 (m, 3H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 7H), 1.56-1.32 (m, 10H), 1.31-1.13 (m, 7H), 1.11-0.97 (m, 6H), 0.95-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

[2431] LCMS Rt=1.329分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度98.9%,通过不同方法MS未显示分子离子。

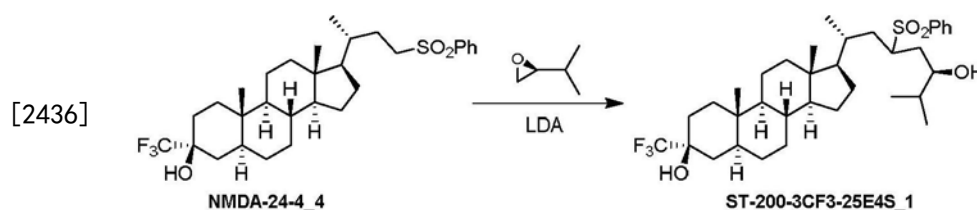
[2432] 实施例118:合成11828

[2433]



[2434] DA-24-4_4的合成可参见实施例112。

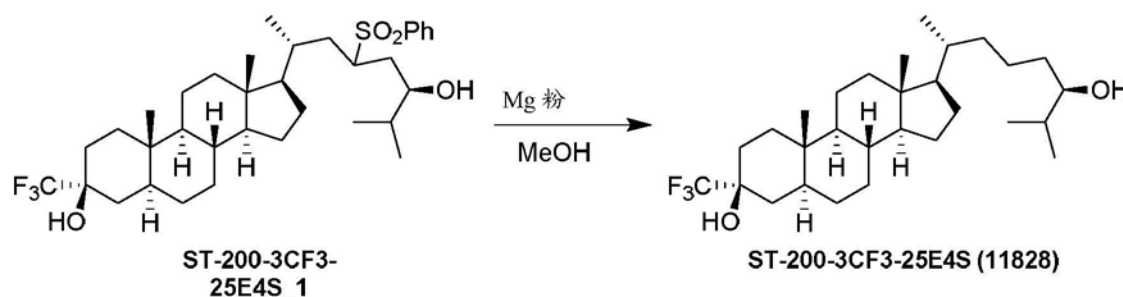
[2435] 合成ST-200-3CF3-25E4S_1



[2437] 在-70℃在N₂下向n-BuLi (0.46mL, 2.5M在己烷中, 1.15mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中滴加DA-24-4_4 (250mg, 0.46mmol) 在THF (4mL) 中的悬浮液。将混合物在-70℃搅拌30分钟。在-70℃滴加二异丙基胺 (116mg, 1.15mmol) 的溶液, 然后在-70℃滴加 (S)-2-异丙基氧杂环丙烷 (59.6mg, 0.69mmol) 的溶液。将混合物再搅拌30分钟, 然后逐渐温热至25℃。将反应混合物在25℃搅拌24小时。反应混合物通过饱和NH₄Cl水溶液 (5mL) 淬灭, 用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且真空浓缩以得到ST-200-3CF3-25E4S_1 (500mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[2438] 合成ST-200-3CF3-25E4S

[2439]



[2440] 在搅拌下在N₂下在60℃向ST-200-3CF3-25E4S_1 (500mg, 0.8mmol) 在50mL无水MeOH中的溶液中添加Mg粉 (763mg, 31.8mmol) 和NiCl₂ (1mg, 0.008mmol)。反应混合物通过2M HCl (50mL) 淬灭直到固体溶解。将混合物用EtOAc (3x 50mL) 萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃ (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0~10% EtOAc在PE中) 以得到以得到固体, 将其在25℃从正己烷 (5mL) 研磨以得到ST-200-3CF3-25E4S (102mg, 68%), 其为固体。

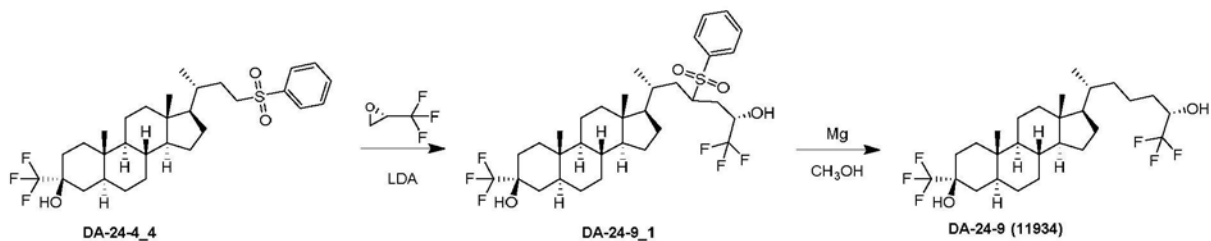
[2441] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.44-3.29 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.87-1.60 (m, 6H), 1.52-1.32 (m, 10H), 1.31-0.97 (m, 12H), 0.95-0.88 (m, 10H), 0.86-0.81 (m, 3H), 0.73-0.61

(m, 4H)。

[2442] LCMS $R_t=1.503$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB_2MIN_E,纯度100%,MS ESI $C_{29}H_{48}F_3O[M+H-H_2O]^+$ 的计算值469,实测值469.

[2443] 实施例119:合成11934

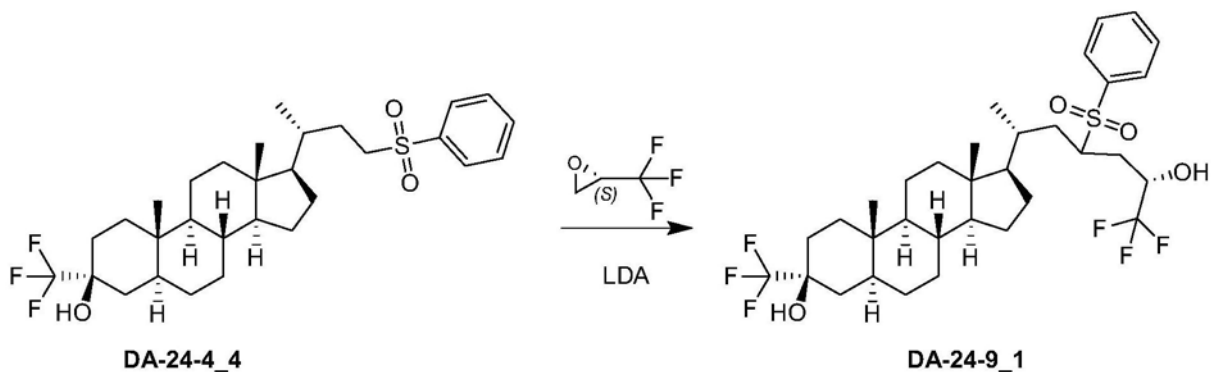
[2444]



[2445] DA-24-4_4的合成可参见实施例112.

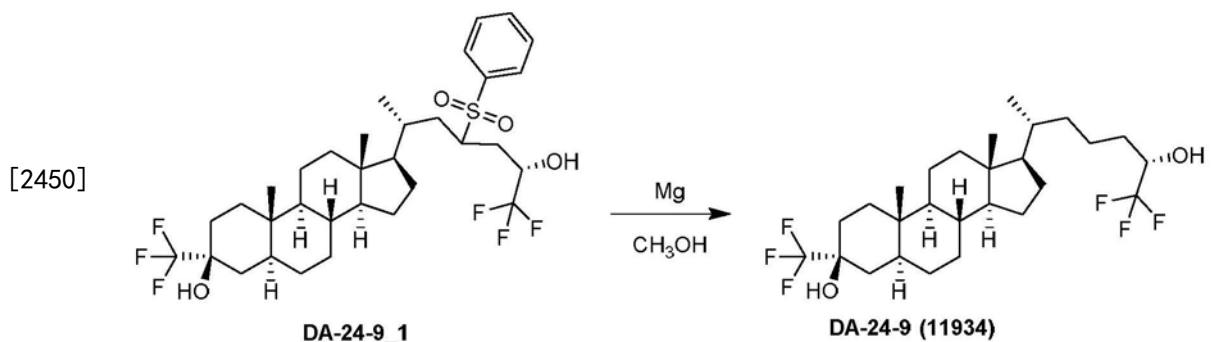
[2446] 合成DA-24-9_1

[2447]



[2448] 在 -65°C 在 N_2 下向 $n\text{-BuLi}$ ($552\mu\text{L}$, 2.5M 在己烷中, 1.38mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中滴加DA-24-4_4 (250mg , 0.462mmol) 在THF (4mL) 中的悬浮液。将混合物在 -65°C 搅拌30分钟。在 -65°C 添加二异丙基胺 (139mg , 1.38mmol)。在 -65°C 滴加(S)-2-(三氟甲基)氧杂环丙烷 (154mg , 1.38mmol)。将混合物再搅拌30分钟,然后逐渐温热至 25°C 。将反应混合物在 25°C 搅拌16小时且用饱和 NH_4Cl aq. (50mL) 淬灭,用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩以得到DA-24-9_1 (250mg , 粗物质),其为固体,将其直接用于下一步。

[2449] 合成DA-24-9



[2451] 在 N_2 下在搅拌下在 50°C 向DA-24-9_1 (250mg , 0.382mmol) 和 NiCl_2 (4.92mg , 0.038mmol) 在无水甲醇 (50mL) 中的溶液中分4份添加Mg粉 (364mg , 15.2mmol)。将反应混合

物在60℃搅拌1小时。将混合物用HCl (50mL, 1N) 淬灭直到反应变澄清且用EtOAc (3x 30mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0-15% EtOAc在PE中) 以得到不纯的DA-24-9 (65mg), 其为固体, 将其在68℃从正己烷 (10mL) 研磨2h以得到DA-24-9 (23mg, 12%), 其为固体。

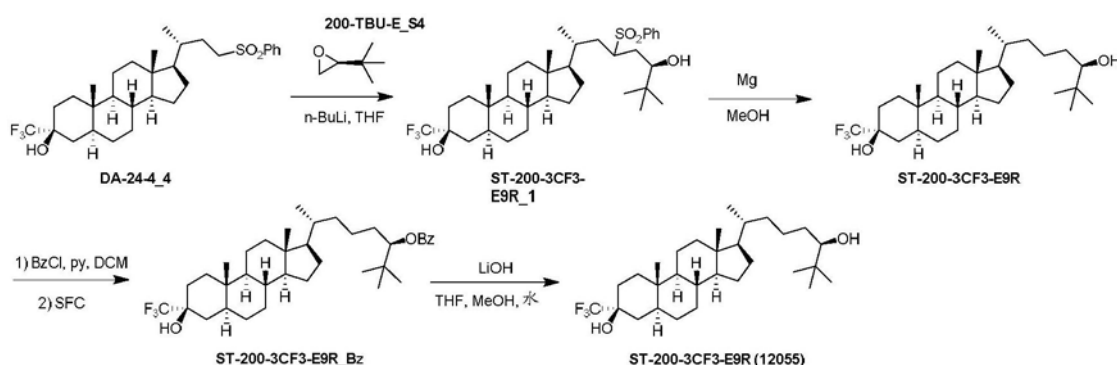
[2452] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.95-3.85 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 7H), 1.50-1.13 (m, 14H), 1.13-0.98 (m, 5H), 0.98-0.85 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

[2453] HPLC Rt=3.15分钟, 以8.0分钟色谱法, 50-100_AB_1.2ml_E, 纯度100%。

[2454] HRMS MS ESI C₂₇H₄₁F₆[M+H-H₂O]⁺的计算值495.3056, 实测值495.3050。

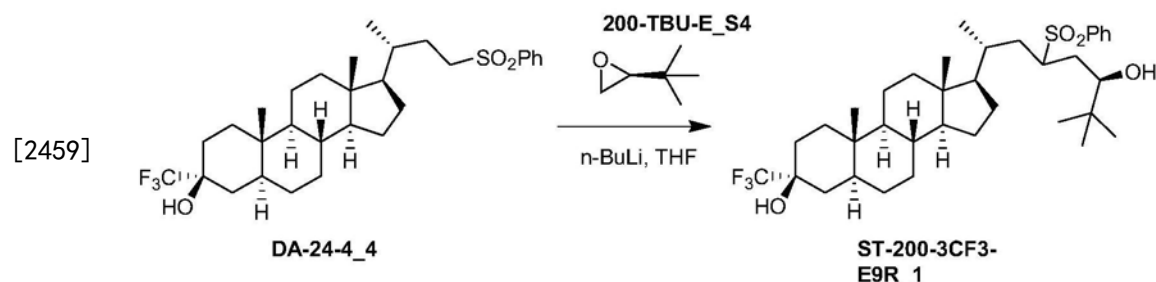
[2455] 实施例120: 合成12055

[2456]



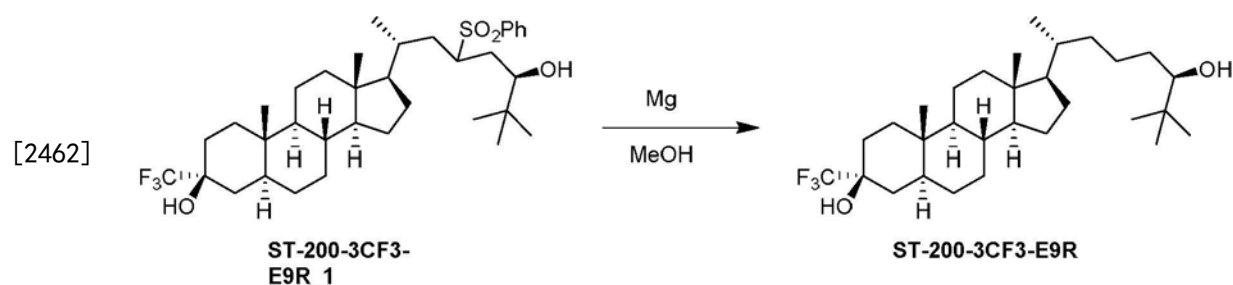
[2457] DA-24-4_4的合成可参见实施例112。

[2458] 合成ST-200-3CF3-E9R_1



[2460] 向THF (0.5mL) 添加BuLi (0.46mL, 2.5M在己烷中, 1.15mmol)。在-70℃添加DA-24-4_4 (250mg, 0.462mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。在-70℃搅拌1h后, 添加二异丙基胺 (130mg, 1.29mmol)。10分钟后, 在-70℃添加(S)-2-(叔丁基)氧杂环丙烷 (69.4mg, 0.693mmol)。将混合物在-70℃再搅拌1h。将混合物温热至25℃且搅拌16小时。向该混合物添加NH₄Cl (50mL, 饱和水溶液)。将混合物用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩以得到ST-200-3CF3-E9R_1 (250mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

[2461] 合成ST-200-3CF3-E9R

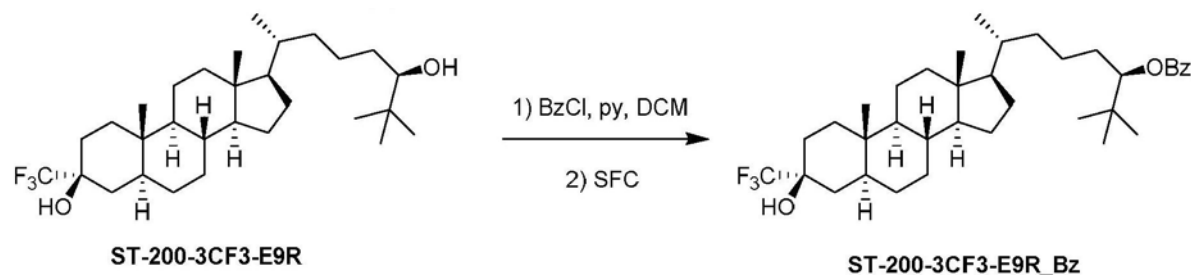


[2463] 在55℃向ST-200-3CF3-E9R_1 (250mg, 0.390mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中添加Mg粉 (374mg, 15.6mmol)。将混合物在60℃搅拌16小时。将混合物用HCl (50mL, 1M) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0-10% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-3CF3-E9R (150mg, 77%), 其为固体。将该材料转化为苯甲酸酯以促进化合物的纯化, 如以下步骤所示。

[2464] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.22-3.15 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.58-0.97 (m, 23H), 0.97-0.80 (m, 15H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

[2465] 合成ST-200-3CF3-E9R_Bz

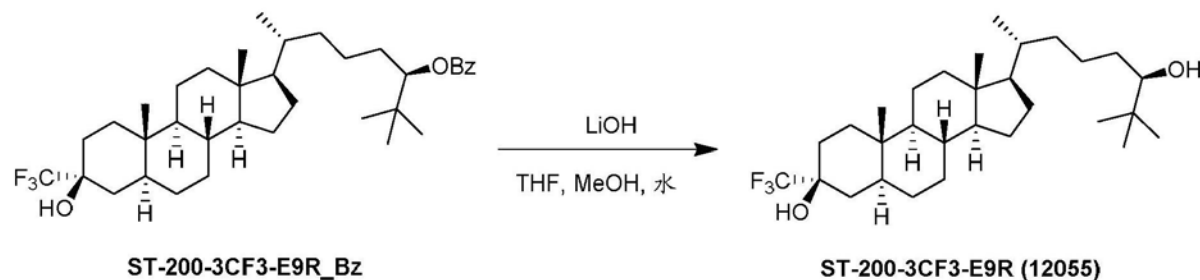
[2466]



[2467] 向ST-200-3CF3_E9R (180mg, 0.359mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中添加py (567mg, 7.18mmol) 和BzCl (251mg, 1.79mmol)。将混合物在25℃搅拌2h。将混合物用NaHCO₃ (5mL, 10% aq)、HCl (5mL, 2M) 洗涤, 通过prep-TLC纯化 (PE:EtOAc = 50:1) 以得到ST-200-3CF3-E9R_Bz (150mg), 其为固体。将粗ST-200-3CF3-E9R_Bz (150mg) 通过SFC纯化 (仪器: SFC-14; 柱: AD (250mm*30mm, 10um); 条件: 0.1% NH₃H₂O EtOH; 开始B: 30%; 结束B: 30%; 流速 (ml/min): 60ML/MIN; 注入: 180) 以得到纯的ST-200-3CF3-E9R_Bz (100mg), 其为油状物。

[2468] 合成ST-200-3CF3-E9R

[2469]



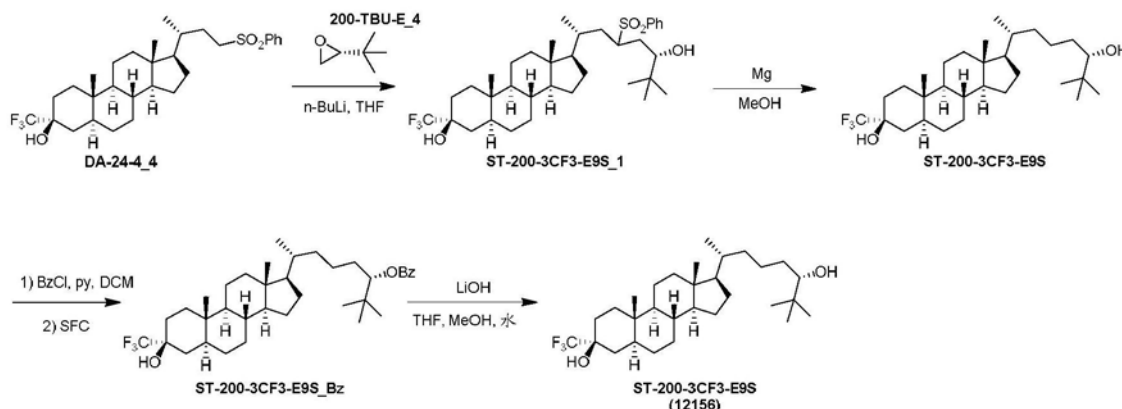
[2470] 向ST-200-3CF3-E9R_Bz (100mg, 0.165mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中添加MeOH (0.5mL)、水 (0.5mL) 和LiOH·H₂O (69.2mg, 1.65mmol), 将混合物在50℃搅拌72h。向该混合物添加水 (2mL)。将混合物用EtOAc (5mL) 萃取。分离有机层, 真空浓缩, 通过硅胶柱纯化 (PE/DCM/EtOAc = 40/1/1至20/1/1) 以得到ST-200-3CF3-E9R (60mg, 73%), 其为固体。将不纯物从MeCN (0.5mL) 重结晶以得到ST-200-3CF3-E9R (22mg), 其为固体。

[2471] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.18 (dd, J = 5.2, 10.0Hz, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.55-1.28 (m, 12H), 1.28-0.95 (m, 10H), 0.91 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

[2472] HPLC Rt = 6.63分钟, 以8.0分钟色谱法, 50-100_AB_E, 纯度97.3%。

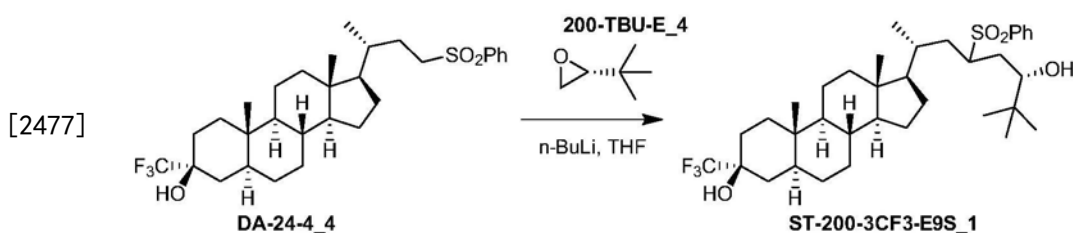
[2473] 实施例121: 合成12156

[2474]



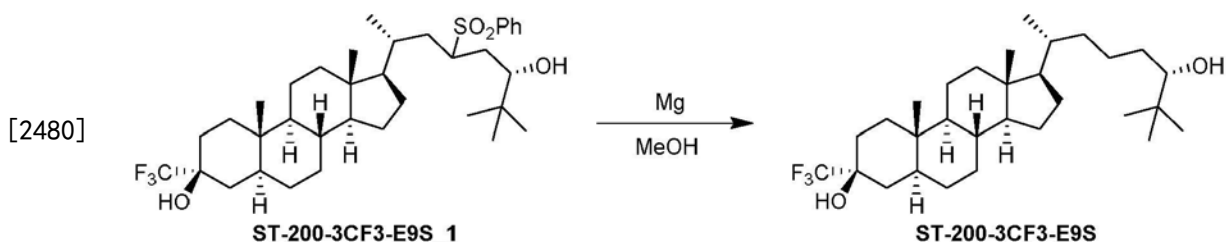
[2475] DA-24-4_4的合成可参见实施例112.

[2476] 合成ST-200-3CF3-E9S_1



[2478] 向THF (0.5mL) 添加BuLi (0.46mL, 2.5M在己烷中, 1.15mmol)。在-70℃添加DA-24-4_4 (250mg, 0.462mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。在-70℃搅拌1h后, 添加二异丙基胺 (130mg, 1.29mmol)。10分钟后。在-70℃添加(R)-2-(叔丁基)氧杂环丙烷 (69.4mg, 0.693mmol)。将混合物在-70℃再搅拌1h。将混合物温热至25℃且搅拌16小时。向该混合物添加NH₄Cl (50mL, 饱和水溶液)。将混合物用EtOAc (2x 30mL) 萃取。分离有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩以得到ST-200-3CF3-E9S_1 (250mg, 粗物质), 其为固体, 将其直接用于下一步。

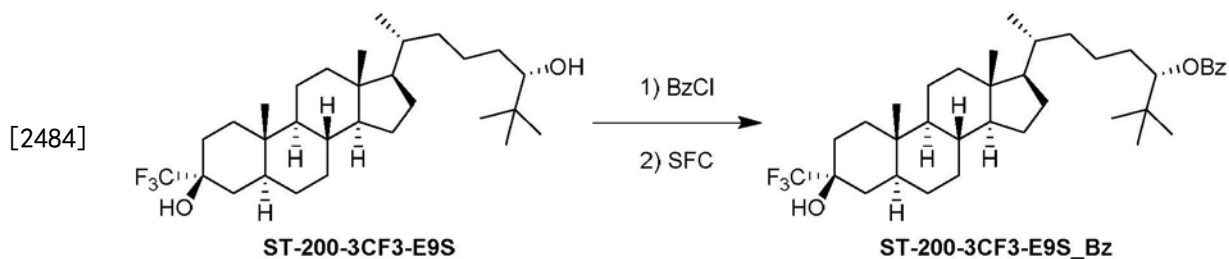
[2479] 合成ST-200-3CF3-E9S



[2481] 在N₂下在搅拌下在50℃向ST-200-3CF3-E9S_1 (250mg, 0.390mmol) 和NiCl₂ (5.03mg, 0.039mmol) 在无水甲醇 (20mL) 中的溶液中分4份添加Mg粉 (374mg, 15.6mmol)。将反应混合物在60℃搅拌1小时。将混合物用HCl (50mL, 1M) 淬灭直到反应变澄清且用DCM (2x 30mL) 萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过快速柱纯化 (0-10% EtOAc在PE中) 以得到ST-200-3CF3-E9S (120mg, 61%), 其为固体

[2482] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.22-3.12 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.58-1.32 (m, 7H), 1.32-0.94 (m, 18H), 0.94-0.88 (m, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.65 (m, 4H)。

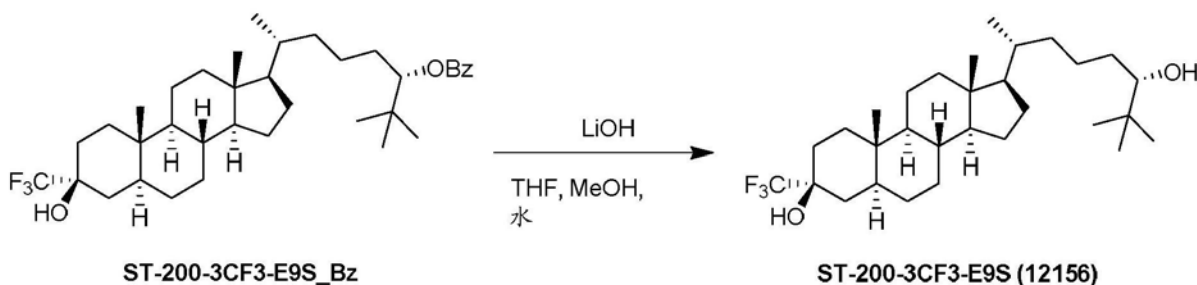
[2483] 合成ST-200-3CF3-E9S_Bz



[2485] 向ST-200-3CF3_E9S (120mg, 0.239mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中添加py (377mg, 4.77mmol) 和BzCl (167mg, 1.19mmol)。将混合物在25℃搅拌2h。将混合物用NaHCO₃ (5mL, 10%aq)、HCl (5mL, 2M) 洗涤, 通过prep-TLC纯化 (PE:EtOAc = 50:1) 以得到ST-200-3CF3-E9R_Bz (140mg), 其为固体。将粗ST-200-3CF3-E9S_Bz (140mg) 通过SFC纯化 (仪器: SFC-14; 柱: AD (250mm*30mm, 10um); 条件: 0.1%NH₃H₂O EtOH; 开始B: 30%; 结束B: 30%; 流速 (ml/min): 60ML/MIN; 注入: 60) 以得到纯的ST-200-3CF3-E9S_Bz (100mg), 其为油状物。

[2486] 合成ST-200-3CF3-E9S

[2487]



[2488] 向ST-200-3CF3-E9S_Bz (100mg, 0.165mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中添加MeOH (0.5mL)、水 (0.5mL) 和LiOH·H₂O (69.2mg, 1.65mmol), 将混合物在50℃搅拌72h。向该混合物添加水 (2mL)。将混合物用EtOAc (5mL) 萃取。分离有机层, 真空浓缩, 通过硅胶柱纯化 (PE/DCM/EtOAc = 40/1/1至20/1/1) 以得到ST-200-3CF3-E9S (60mg, 73%), 其为固体。将不纯物从MeCN (1mL) 重结晶以得到ST-200-3CF3-E9S (35mg), 其为固体。

[2489] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.22-3.12 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 5H), 1.55-1.28 (m, 10H), 1.28-0.93 (m, 11H), 0.91 (d, J = 6.4Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

[2490] HPLC Rt = 6.61分钟, 以8.0分钟色谱法, 50-100_AB_E, 纯度100%。

[2491] 实施例123: 生物数据

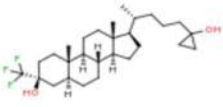
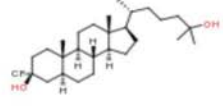
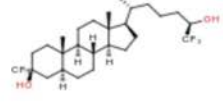
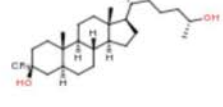
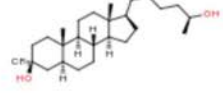
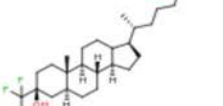
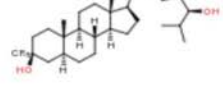
[2492] 实验如实施例2所述进行且结果示于表2-60。

[2493] 表2-60

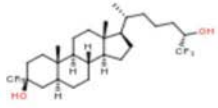
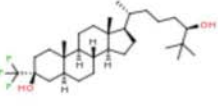
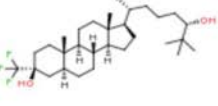
[2494]

化合物	平均 EC50 2A (nM)	平均 Emax 2A (%)	平均 EC50 2B (nM)	平均 Emax 2B (%)

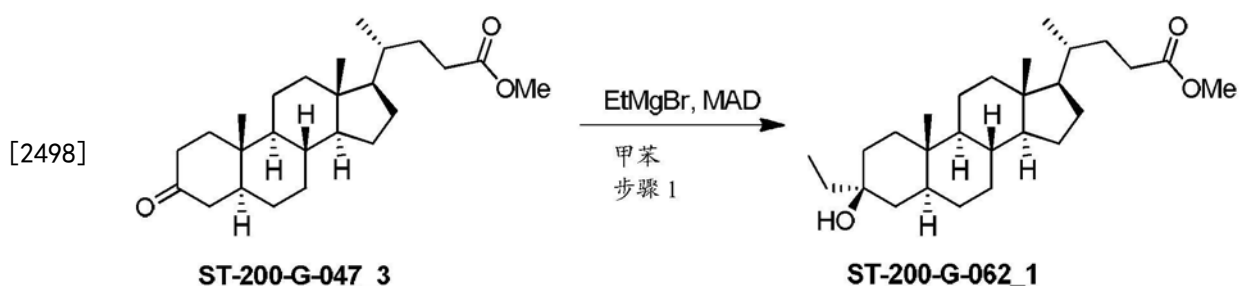
[2495]

	4115	91.9	186.5	113.6	195.2
	5116	101.7	185.1	130.4	213.8
	3114	382.1	318.0	243.5	293.6
	112	480.1	92.6	478.0	150.8
	2113	380.4	402.7	412.8	285.0
	11786	583.9	152.0	1008.7	151.0
	11828	146.6	142.3	76.9	114.5

[2496]

	11934	729.2	113.4	469.7	70.0
	12055	506.2	113.8	1134.5	184.7
	12156	153.9	43.2	2456.4	111.2

[2497] 实施例125:合成



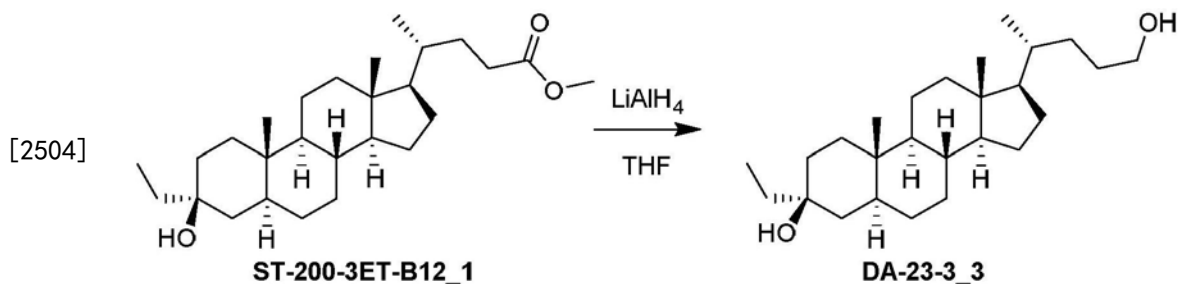
[2499] 在10℃向2,6-二-叔丁基-4-甲酚(17g,77.1mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中添加三甲基铝(19.2mL,2M在甲苯中)。将混合物在20℃搅拌1h。该MAD溶液直接用于下一步而不用分析。

[2500] 在-70℃在N₂下向MAD(77.1mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中滴加(R)-4-((5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-3-氧代十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)戊酸甲酯(5g,12.8mmol)在甲苯(20mL)中的溶液。将混合物在-70℃搅拌1小时。在-70℃滴加EtMgBr(12.7mL,3M)的溶液。将混合物在-70℃再搅拌3小时。当TLC显示大多数起始材料消耗且产生新的点时,反应混合物用柠檬酸(150mL,饱和水溶液)淬灭。将反应温热至25℃。分离有机物且真空浓缩。将粗通过柱色谱在硅胶上纯化(EA:PE=200:1至10:1)以得到(R)-4-((3S,5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-乙基-3-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)戊酸甲酯(3.8g),其为固体。

[2501] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.66(s,3H),2.41-2.30(m,1H),2.26-2.15(m,1H),1.94(td,J=3.3,12.5Hz,1H),1.90-1.73(m,2H),1.69-1.58(m,3H),1.56-0.84(m,28H),0.82(s,3H),0.64(s,4H)。

[2502] 实施例126:

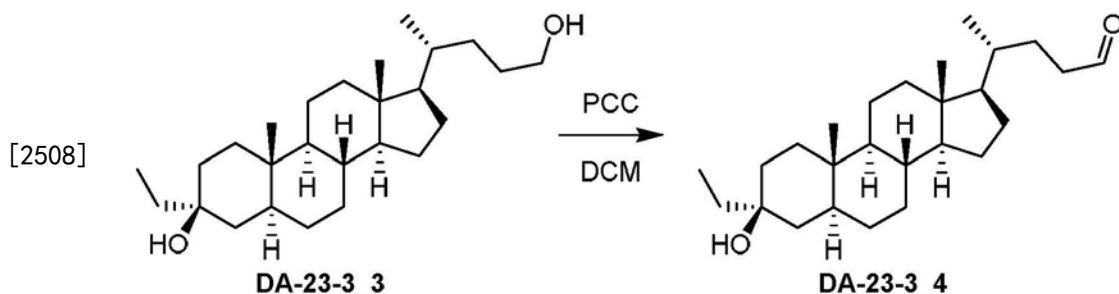
[2503] 合成DA-23-3_3



[2505] 在0℃在N₂下将LiAlH₄ (198mg, 2.54mmol) 分三份添加至ST-200-3ET-B12_1 (1.1g, 2.62mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中。在20℃搅拌1小时后,在0℃将混合物用水 (10mL) 淬灭,然后添加HCl (10mL, 1mol/L)。水相用EtOAc (2x 10mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x 10mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (0~50% EtOAc在PE中) 以得到DA-23-3_3 (1g, 98%), 其为固体。

[2506] ¹H NMR CDCl₃ 400MHz δ3.65-3.55 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 13H), 1.40-1.19 (m, 7H), 1.19-0.98 (m, 7H), 0.98-0.80 (m, 11H), 0.66-0.61 (m, 4H)。

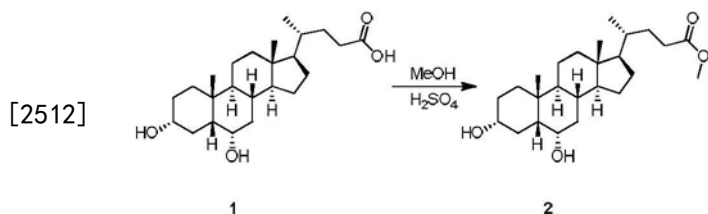
[2507] 合成DA-23-3_4



[2509] 向DA-23-3_3 (1g, 2.55mmol) 在无水DCM (30mL) 中的溶液中添加硅胶 (1g) 和PCC (1.09g, 5.10mmol)。在20℃搅拌1小时后,将反应混合物过滤且将滤液浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化 (PE/EA=50/1至10/1) 以得到DA-23-3_4 (600mg, 60%), 其为固体。

[2510] ¹H NMR CDCl₃ 400MHz δ9.98-9.97 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 2H), 2.05-1.50 (m, 3H), 1.50-1.19 (m, 15H), 1.19-0.99 (m, 7H), 0.99-0.82 (m, 12H), 0.70-0.55 (m, 4H)。

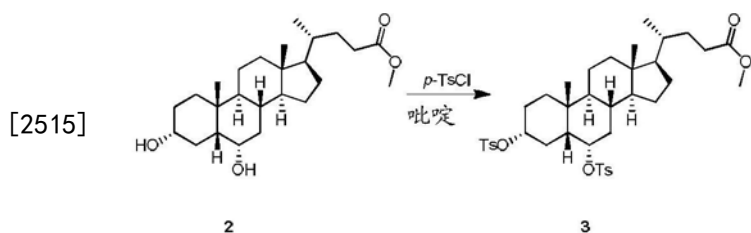
[2511] 实施例127:



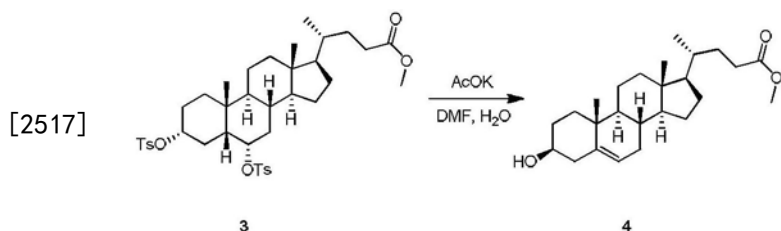
[2513] 向化合物1 (100g, 255mmol, 1.0eq) 在无水MeOH (500mL) 中的溶液中添加浓H₂SO₄ (14mL)。将混合物加热至回流过夜,然后冷却至室温。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (0.5L) 淬灭,然后蒸发以去除MeOH。残余物混合物用EtOAc (300mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥且蒸发以得到产物 (100g粗物质, 96%), 其为粉末。

[2514] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ4.09-4.02 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63-3.58 (m, 1H),

2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.91-1.55 (m, 10H), 1.52-1.02 (m, 14H), 0.95-0.88 (m, 6H), 0.62 (s, 3H)。

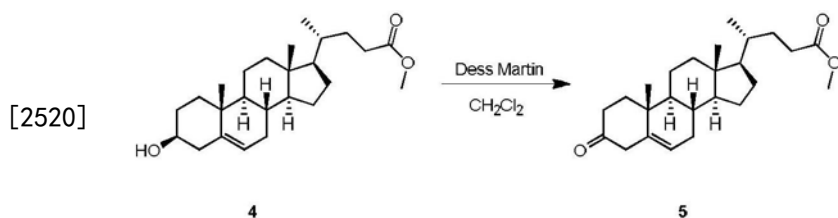


[2516] 向化合物2 (250g, 615mmol, 1.0eq) 在无水吡啶 (0.8L) 中的溶液中添加TsCl (352g, 1844mmol, 3.0eq) 在无水吡啶 (200mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌18h。将冰屑逐渐添加至混合物, 且将沉淀的固体过滤, 用10% HCl水溶液 (400mL x 3) 和水 (400mL x 2) 洗涤, 然后蒸发至干以得到粗产物 (500g, 粗物质), 其为粉末, 将其直接用于下一步。

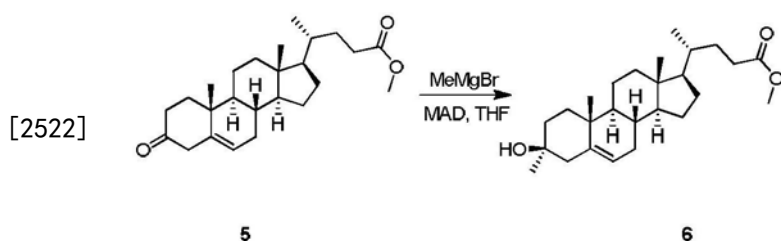


[2518] 将化合物3 (250g粗物质)、CH₃COOK (24g, 245mmol, 0.77eq)、水 (150mL) 和DMF (900mL) 的混合物在回流加热24h。将溶液冷却至室温, 逐渐添加冰屑。将沉淀的固体过滤掉且用水 (100mL x 2) 洗涤。将粗固体在硅胶上纯化柱 (PE/EtOAc = 8/1) 以得到化合物4 (40g, 产率34.3%, 2步), 其为固体。

[2519] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.38 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 1H), 2.16-2.41 (m, 4H), 1.93-2.04 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 4H), 1.30-1.59 (m, 9H), 0.90-1.19 (m, 12H), 0.68 (s, 3H)

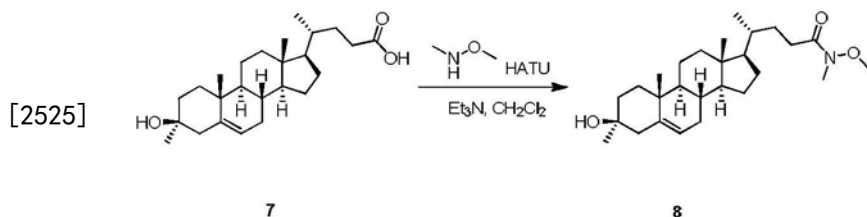


[2521] 在0℃向化合物4 (33g, 85mmol, 1.0eq) 在无水CH₂Cl₂ (700mL) 中的溶液中分批添加Dess-Martin试剂 (72g, 170mmol, 2.0eq)。然后将反应混合物在室温搅拌1h。TLC (PE:EA = 3:1) 显示起始材料完全消耗。反应混合物用NaHCO₃/Na₂S₂O₃ = 1:3 (250mL) 的饱和水溶液淬灭。有机相用盐水 (200mL x 2) 洗涤且用Na₂SO₄干燥, 且蒸发溶剂以得到所需产物 (35g, 粗物质), 将其用于下一步而不用进一步纯化。



[2523] 在-78℃在氮气下向MAD(0.42mol, 3.0eq)在甲苯中的溶液(通过将Me₃Al(210mL, 0.42mmol, 2M在己烷中)的溶液添加至2,6-二-叔丁基-4-甲酚(185g, 0.84mol)在甲苯(200mL)中的搅拌溶液,然后在室温搅拌1h而新鲜制备),滴加化合物5(54g, 0.14mol, 1.0eq)在甲苯(200mL)中的溶液。然后将反应混合物搅拌30分钟,在-78℃滴加MeMgBr(140mL, 0.42mol, 3.0eq, 3M在乙醚中)的溶液。将反应混合物温热至-40℃且在该温度搅拌3h。TLC(PE:EA=3:1)显示起始材料完全消耗。将混合物倒入饱和NH₄Cl水溶液(100mL)中且用EtOAc(300mL x 2)萃取。合并的有机相用Na₂SO₄干燥,且蒸发溶剂以得到粗产物。粗产物在硅胶上纯化色谱法用PE:EA=10:1洗脱以得到纯的目标物(30g, 53%),其为粉末。

[2524] ¹H NMR: (400MHz, CDC13) δ5.31-5.29 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 3H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.59-1.40 (m, 8H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 11H), 0.93-0.91 (m, 4H), 0.67 (s, 3H)。



[2526] 在室温将化合物7(32.0g, 82.35mmol)、N,O-二甲基羟胺(16.07g, 164.70mmol)、HATU(37.57g, 98.82mmol)和Et₃N(46.0mL, 329.40mmol)在500mL无水CH₂Cl₂中的混合物搅拌18h。TLC显示反应完成。然后将CH₂Cl₂添加至混合物且所得溶液用水、1N HCl水溶液、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,通过硅胶纯化(PE:EtOAc=10:1至3:1)以得到目标化合物8(17.0g, 产率:47.8%),其为固体。

[2527] ¹H NMR: (400MHz, CDC13) δ5.31-5.29 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.04-1.68 (m, 7H), 1.60-1.43 (m, 7H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 6H), 1.03-0.91 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

[2528] 其它实施方案

[2529] 在权利要求项目中,除非指明表示相反意思或由上下文可明显得出,否则如“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”可指一个或多个。除非指明表示相反意思或由上下文可明显得出,如果组成员的一个、多于一个或所有成员都存在于、用于或与给定产品或方法相关,则在一组的一个或多个成员之间包括“或者”的权利要求或说明书被认为是满足条件的。本发明包括这样的实施方案,其中一组中恰恰一个成员存在于、用于或与给定的产品或方法相关。本发明包括这样的实施方案,其中一组中超过一个成员或所有成员都存在于、用于或与给定的产品或方法相关。

[2530] 此外,本发明涵盖所有变化、组合和排列,其中一个或多个所列权利要求中的一个或多个限制、元素、条款和说明术语被引入另一权利要求中。例如,任何独立于其它权利要求的权利要求可被修改为包括在引用了相同的基础权利要求的任何其它权利要求中的一个或多个限制。当元素根据所列形式呈现时,例如以马库什形式,该元素的每个亚组也被公开,并且可从该组中去除任何元素。应理解,一般来说,当本发明或本发明的多个方面被指出包含具体的元素和/或特征时,本发明的一些实施方案或本发明多个方面由这些元素和/或特征组成,或基本上由它们组成。为了简洁的目的,这里没有用同样语言具体描述这些实

施方案。还应注意术语“包含”和“含有”旨在为开放式的,并允许包括其它元素或步骤。当给出范围时,包括端点。此外,除非另外提及或从上下文以及本领域技术人员的理解中显而易见,否则以范围表达的数值在本发明的不同实施方案中可假定任何在所述范围内的具体数值或亚范围,至该范围下限值单位的十分之一,除非上下文中明确表示相反意思。

[2531] 本文提到各种授权的专利、公开的专利申请、期刊文章和其它出版物,所有均通过引用合并于此。如果在所引用的文献与本说明书之间存在矛盾,应以本说明书为准。此外,可从任何一个或多个权利要求中明确排除任何落入现有技术范围内的本发明的具体实施方案。由于该实施方案被认为对本领域技术人员已知,即使本文没有明确表示被排除,它们也可被排除出去。本发明的任何具体实施方案都可从任何权利要求中以任何理由被排除,无论是否涉及现有技术存在。

[2532] 只是通过使用常规的实验,本领域技术人员就会认识到或能够确定本文所述的具体实施方案的多种变体。本文所述的本实施方案的范围并不旨在被限制为上述说明书,而是应以所附权利要求为准。本领域技术人员能够理解,在不背离本发明的精神或范围的基础上,可根据权利要求的定义对说明书进行各种改变和修改。