

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680040160.2

[51] Int. Cl.

A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 29 日

[11] 公开号 CN 101296731A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 311/62 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)

[22] 申请日 2006.8.30

[21] 申请号 200680040160.2

[30] 优先权

[32] 2005.9.1 [33] US [31] 60/713,550

[86] 国际申请 PCT/US2006/033871 2006.8.30

[87] 国际公布 WO2007/027780 英 2007.3.8

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.28

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 X·张 X·李 Z·隋

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬范赤

权利要求书 7 页 说明书 127 页

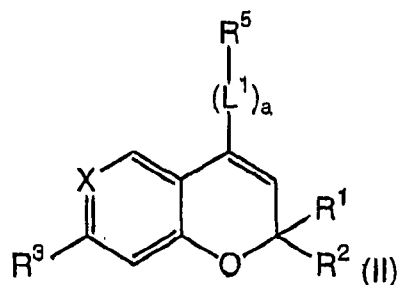
[54] 发明名称

作为钾通道开启剂的苯并吡喃和吡喃并吡啉
衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的苯并吡喃衍生物、包含它们的
药物组合物及其用于治疗与钾通道相关的疾病的用
途。

1. 一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐



其中,

R^1 和 R^2 分别独立选自 C_{1-4} 烷基;

或者 R^1 和 R^2 与它们结合的碳原子一起形成 5-7 元环烷基或 5-7 元杂环烷基环结构;

其中杂环烷基环结构为饱和或部分不饱和, 并且其中杂环烷基环包含 1-2 个独立选自 O、S 和 NR^A 的杂原子; 其中 NR^A 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

其中 5-7 元环烷基或 5-7 元杂环烷基环结构任选用一个或多个独立选自卤素、羟基、氧代、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代;

R^3 选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}$ -芳基、 $-S(O)_{0-2}-NR^C R^D$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)-NR^C R^D$ 、 $-NR^B-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^B-SO_2$ -芳基;

其中芳基任选用一个或多个独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代; 并且其中 R^B 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

X 选自 CR^4 和 N;

R^4 选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -芳基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{NR}^{\text{E}}-\text{SO}_2$ -芳基;

其中芳基任选用一个或多个独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代;

其中 R^{C} 和 R^{D} 分别独立选自氢和 C_{1-4} 烷基; 或者 R^{C} 和 R^{D} 与它们结合的氮原子一起形成 5-7 元杂芳基或 5-7 元杂环烷基环结构;

其中 R^{E} 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

a 为 0 至 1 的整数;

L^1 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{H}})-$ 和 $-\text{NR}^{\text{G}}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{H}})-$;

其中 R^{G} 选自氢和 C_{1-4} 烷基; 并且其中 R^{H} 选自 C_{1-4} 烷基和苯基;

R^5 选自苯基、包含至少一个 N 原子的 5-6 元杂环基和包含至少一个 N 原子的 9-10 元杂环基;

其中 5-6 元杂环基任选用一个或多个独立选自卤素、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NR}^{\text{J}}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基或苯基的取代基取代;

其中 9-10 元杂环基任选用一个或多个独立选自卤素、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NR}^{\text{J}}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基或苯基的取代基取代;

其中 R^{J} 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

其中无论是单独或作为取代基的部分, 苯基均任选用一个或多个独立选自卤素、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代;

其条件为当 L^1 为 $-NR^G-C(O)-$ 时, R^1 和 R^2 与它们结合的碳原子一起形成环结构;

进一步条件为当 R^5 为苯基时, L^1 为 $-O-P(O)(R^H)-$ 或 $-NR^G-P(O)(R^H)-$;

进一步条件为当 R^1 为甲基, R^2 为甲基, X 为 CR^4 , R^3 为硝基且 R^4 为氨基或 R^3 为氨基且 R^4 为硝基, a 为 0 时, R^5 不为 1-吡咯烷-2-酮。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^1 和 R^2 分别独立选自 C_{1-2} 烷基;

或者 R^1 和 R^2 与它们结合的碳原子一起形成 5-6 元环烷基或 5-6 元杂环烷基环结构;

其中杂环烷基环结构饱和, 并且其中杂环烷基环包含 1-2 个独立选自 O、S 和 NR^A 的杂原子; 其中 NR^A 选自氢或 C_{1-2} 烷基;

其中 5-6 元环烷基或 5-6 元杂环烷基环结构任选用 1-3 个独立选自卤素、羟基、氧代、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代;

R^3 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}$ -苯基、 $-NR^B-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^B-SO_2$ -苯基;

其中苯基任选用 1-2 个独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代; 并且其中 R^B 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

X 选自 CR^4 和 N;

R^4 选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}$ -苯基、 $-S(O)_{0-2}-NR^C R^D$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)$ -苯基、 $-C(O)-NR^C R^D$ 、 $-NR^E-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^E-SO_2$ -苯基;

其中苯基任选用 1-2 个独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代;

其中 R^C 和 R^D 分别独立选自氢和 C_{1-4} 烷基; 或者 R^C 和 R^D 与它们结合的氮原子一起形成 5-6 元杂芳基或 5-6 元饱和的杂环烷基环结构;

其中 R^E 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

a 为 0 至 1 的整数;

L^1 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^G-$ 、 $-NR^G-C(O)-$ 、 $-NR^G-SO_2-$ 、 $-O-P(O)(R^H)-$ 和 $-NR^G-P(O)(R^H)-$;

其中 R^G 选自氢和 C_{1-4} 烷基; 并且其中 R^H 选自 C_{1-4} 烷基和苯基;

R^5 选自苯基、包含至少一个 N 原子的 5-6 元杂环基和包含至少一个 N 原子的 9-10 元杂环基;

其中 5-6 元杂环基任选用 1-3 个独立选自卤素、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基或苯基的取代基取代;

其中 9-10 元杂环基任选用 1-3 个独立选自卤素、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代;

其中无论是单独或作为取代基的部分, 苯基均任选用 1-2 个独立选自卤素、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代;

其条件为当 L^1 为 $-NR^G-C(O)-$ 时, R^1 和 R^2 与它们结合的碳原子一起形成环结构;

进一步条件为当 R^5 为苯基时, L^1 为 $-O-P(O)(R^H)-$ 或 $-NR^G-P(O)(R^H)-$ 。

3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^1 和 R^2 分别独立选自 C_{1-2} 烷基;

R^3 为氢;

R^4 为氰基;

a 为 0 至 1 的整数;

L^1 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-N(CH_3)-$;

R^5 选自苯基取代的包含至少一个 N 原子的 5-6 元杂芳基和包含至少一个 N 原子的 9-10 元杂芳基;

其中 5-6 元杂芳基上的苯基任选用卤素取代;

其中杂芳基任选用 1-2 个独立选自氧代、硝基、氨基、 C_{1-2} 烷基氨基或二(C_{1-2} 烷基)氨基的取代基取代。

4. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^1 和 R^2 分别为甲基;

R^3 为氢;

R^4 为氰基;

a 为 0 至 1 的整数;

L^1 选自 $-O-$ 和 $-NH-$;

R^5 选自 1-(2-氨基-5-氯-苯并咪唑基)、1-(2-(4-氯苯基)-咪唑基)、1-(3-苯基-咪唑基)、1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)、2-(1H-喹唑啉-4-酮)、3-(6-苯基-哒嗪基)、1-(3-(4-氯苯基)-哒嗪-6-酮)和 3-(6-硝基-苯并噻唑基)。

5. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^1 和 R^2 分别为甲基;

R^3 为氢;

X 为 CR^4 ;

R^4 为氰基;

a 为 0 至 1 的整数;

L¹ 为 -O-;

R⁵ 选自 1-(2-(4-氯苯基)-咪唑基)、1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)和 3-(6-苯基-哒嗪基)。

6. 一种药物组合物, 所述组合物包含药学上可接受的载体和权利要求 1 的化合物。

7. 一种药物组合物, 所述组合物通过混合权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体制备。

8. 一种制备药物组合物的方法, 所述方法包括混合权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

9. 一种治疗与离子通道相关的疾病的方法, 所述方法包括给予需要的受试者治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

10. 权利要求 9 的方法, 其中所述离子通道为钾离子通道。

11. 权利要求 9 的方法, 其中所述离子通道为 ATP-敏感性钾离子通道。

12. 权利要求 9 的方法, 其中所述与离子通道相关的疾病选自尿失禁、膀胱活动过度症、高血压、勃起功能障碍、女性性功能障碍、痛经、过敏性肠综合征、呼吸道过度反应、癫痫病、中风、阿尔茨海默病、帕金森病、心肌损伤、冠心病、脱发和秃发。

13. 权利要求 11 的方法, 其中所述与离子通道相关的疾病选自尿失禁和膀胱活动过度症。

14. 一种治疗疾病的方法, 所述疾病选自尿失禁、膀胱活动过度症、高血压、勃起功能障碍、女性性功能障碍、痛经、过敏性肠综合征、呼吸道过度反应、癫痫病、中风、阿尔茨海默病、帕金森病、心肌损伤、冠心病、脱发和秃发, 所述方法包括给予需要的受试者治疗有效量的权利要求 6 的组合物。

15. 权利要求 1 的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于为需要的受试者治疗(a)尿失禁、(b)膀胱活动过度症、(c)高血压、(d)勃起功能障碍、(e)女性性功能障碍、(f)痛经、(g)过敏性肠综合征、(h)

呼吸道过度反应、(i)癫痫、(j)中风、(k)阿尔茨海默病、(l)帕金森病、
(m)心肌损伤、(n)冠心病、(o)脱发或(p)秃发。

作为钾通道开启剂的苯并吡喃和吡喃并吡啶衍生物

发明领域

本发明涉及新的苯并吡喃衍生物、包含它们的药物组合物及其用于治疗钾通道相关性疾病的用途。因此，本发明的化合物可用于治疗多种疾病。这些疾病包括但不限于尿失禁、膀胱活动过度症、高血压、勃起功能障碍、女性性功能障碍、痛经、过敏性肠综合征、呼吸道过度反应(airway hyperactivity)、癫痫病、中风、阿尔茨海默病和帕金森病、心肌损伤、冠心病以及脱发和秃发。

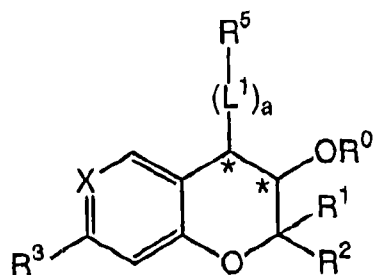
发明背景

离子通道通过调节离子跨膜移动在细胞功能的内环境稳定(homeostasis)中担当主要角色。细胞活性可能受离子通道活性改变的影响。这导致膜电位差的变化。钾通道是离子通道的多样、普遍存在的种类。它们主要调节细胞的静止膜电位，并且减弱细胞的兴奋水平。功能性 K_{ATP} 通道是由四种内向整流型钾通道亚单元(Kir6.2)和四种磺酰脲受体(SUR)亚单元装配的杂八聚体。有两种 SUR 基因，SUR1 和 SUR2。SUR1/Kir6.2 通道发现于胰和脑。两种主要剪接变体产生于只在 C 末端 42 位氨基酸不同的 SUR2 基因，SUR2A 和 SUR2B。SUR2A/Kir6.2 通道发现于心脏和骨骼组织，而 SUR2B/Kir6.2 通道发现于很多组织(包括膀胱)的平滑肌中(Aguilar-Bryan, 1998)。很多疾病或病症可用钾通道开启剂治疗。这些疾病包括膀胱活动过度症、尿失禁、男性勃起功能障碍、女性性功能障碍、早产、良性前列腺增生(BPH)、痛经、神经变性、中风、疼痛、冠心病、心绞痛、局部缺血、摄食障碍、过敏性肠综合征、脱发。

尿失禁(UI)是一种能够影响患者整体生活质量的疾病。膀胱活动过度症(OAB)是 UI 的最流行形式,报道的流行率占全部诊断 UI 病例的 40-70%(Wein, 2000)。OAB 的特点是尿频率增加、尿急和无意排尿。OAB 的主要病因是过度敏感的膀胱意外和无意收缩。理想的药剂应抑制这种无意收缩,同时使正常排泄收缩不受损。ATP-敏感性钾通道开启剂(KCO)可作为这种药剂。ATP-敏感性钾通道(K_{ATP})在膀胱平滑肌中表达,并且在这些细胞中作为静止膜电位的关键调节剂。选择性开启这些通道的化合物使细胞过极化并降低细胞的兴奋性,从而抑制无意膀胱收缩,同时保持正常尿路不受损。

发明概述

本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐:



R^0 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基和 $-C(O)-$ 苯基; 其中苯基任选用一个或多个独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基或二(C_{1-4} 烷基)氨基的取代基取代;

R^1 和 R^2 分别独立选自 C_{1-4} 烷基; 或者

R^1 和 R^2 与它们结合的碳原子一起形成 5-7 元环烷基或 5-7 元杂环烷基环结构;

其中杂环烷基环结构为饱和或部分不饱和, 并且其中杂环烷基环包含 1-2 个独立选自 O、S 和 NR^A 的杂原子; 其中 NR^A 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

其中 5-7 元环烷基或 5-7 元杂环烷基环结构任选用一个或多个独立选自卤素、羟基、氧代、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、

氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代；

R^3 选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}$ -芳基、 $-S(O)_{0-2}-NR^C R^D$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)-NR^C R^D$ 、 $-NR^B-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^B-SO_2$ -芳基；

其中芳基任选用一个或多个独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代；

其中 R^B 选自氢和 C_{1-4} 烷基；

X选自 CR^4 和N；

R^4 选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}$ -芳基、 $-S(O)_{0-2}-NR^C R^D$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)-NR^C R^D$ 、 $-NR^E-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^E-SO_2$ -芳基；

其中芳基任选用一个或多个独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代；

其中 R^C 和 R^D 分别独立选自氢和 C_{1-4} 烷基；或者 R^C 和 R^D 与它们结合的氮原子一起形成5-7元杂芳基或5-7元杂环烷基环结构；

其中 R^E 选自氢和 C_{1-4} 烷基；

a为0至1的整数，

L^1 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^G-$ 、 $-NR^G-C(O)-$ 、 $-NR^G-SO_2-$ 、 $-O-P(O)(R^H)-$ 和 $-NR^G-P(O)(R^H)-$ ；

其中 R^G 选自氢和 C_{1-4} 烷基；并且其中 R^H 选自 C_{1-4} 烷基和苯基；

R^5 选自苯基、包含至少一个 N 原子的 5-6 元杂环基和包含至少一个 N 原子的 9-10 元杂环基;

其中 5-6 元杂环基任选用一个或多个独立选自卤素、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^J-SO_2-C_{1-4}$ 烷基或苯基的取代基取代;

其中 9-10 元杂环基任选用一个或多个独立选自卤素、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^J-SO_2-C_{1-4}$ 烷基或苯基的取代基取代;

其中 R^J 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

其中无论是单独或作为取代基的部分, 苯基均任选用一个或多个独立选自卤素、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代;

其条件为 $-(L^1)_a-R^5$ 取代基和 $-OR^0$ 取代基为反式取向(相互);

进一步条件为当 L^1 为 $-NR^G-C(O)-$ 时, R^1 和 R^2 与它们结合的碳原子一起形成环结构;

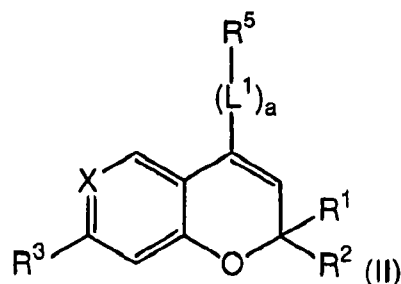
进一步条件为当 R^5 为苯基时, L^1 为 $-O-P(O)(R^H)-$ 或 $-NR^G-P(O)(R^H)-$;

进一步条件为当 R^0 为氢或甲基, R^1 为甲基, R^2 为甲基, R^3 为甲氧基, X 为 CR^4 , R^4 为甲氧基, a 为 1, L^1 为 $-NH-$ 时, R^5 不为嘌呤基;

进一步条件为当 R^0 为氢, R^1 和 R^2 分别为甲基或分别为乙基, X 为 CR^4 , a 为 0 时, R^5 不为 1-吡咯烷基、1-吡咯烷-2-酮、1-(5-甲基-吡咯烷-2-酮)、1-哌啶基、1-哌啶-2-酮、1-(2-氧代-吡啶基)或 1-(4-甲基-1,2,3,5-四唑基);

进一步条件为当 R^0 为氢或乙酰基, R^1 和 R^2 分别为甲基, X 为 CR^4 , R^3 和 R^4 分别为甲氧基, a 为 0 时, R^5 不为 4-吗啉基。

本发明还涉及式(II)的化合物及其药学上可接受的盐:



其中

R^1 和 R^2 分别独立选自 C_{1-4} 烷基; 或者

R^1 和 R^2 与它们结合的碳原子一起形成 5-7 元环烷基或 5-7 元杂环烷基环结构;

其中杂环烷基环结构为饱和或部分不饱和, 并且其中杂环烷基环包含 1-2 个独立选自 O、S 和 NR^A 的杂原子; 其中 NR^A 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

其中 5-7 元环烷基或 5-7 元杂环烷基环结构任选用一个或多个独立选自卤素、羟基、氧代、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代;

R^3 选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}$ -芳基、 $-S(O)_{0-2}-NR^C R^D$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)-NR^C R^D$ 、 $-NR^B-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^B-SO_2$ -芳基;

其中芳基任选用一个或多个独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代; 并且其中 R^B 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

X 选自 CR^4 和 N;

R^4 选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}$ -芳基、 $-S(O)_{0-2}-NR^C R^D$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)-NR^C R^D$ 、 $-NR^E-SO_2-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^E-SO_2$ -芳基;

其中芳基任选用一个或多个独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代;

其中 R^C 和 R^D 分别独立选自氢和 C_{1-4} 烷基; 或者 R^C 和 R^D 与它们结合的氮原子一起形成 5-7 元杂芳基或 5-7 元杂环烷基环结构;

其中 R^E 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

a 为 0 至 1 的整数,

L^1 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^G-$ 、 $-NR^G-C(O)-$ 、 $-NR^G-SO_2-$ 、 $-O-P(O)(R^H)-$ 和 $-NR^G-P(O)(R^H)-$;

其中 R^G 选自氢和 C_{1-4} 烷基; 并且其中 R^H 选自 C_{1-4} 烷基和苯基;

R^5 选自苯基、包含至少一个 N 原子的 5-6 元杂环基和包含至少一个 N 原子的 9-10 元杂环基;

其中 5-6 元杂环基任选用一个或多个独立选自卤素、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^J-SO_2-C_{1-4}$ 烷基或苯基的取代基取代;

其中 9-10 元杂环基任选用一个或多个独立选自卤素、氧代、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^J-SO_2-C_{1-4}$ 烷基或苯基的取代基取代;

其中 R^J 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

其中无论是单独或作为取代基的部分, 苯基均任选用一个或多个独立选自卤素、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、

C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基或卤素取代的C₁₋₄烷氧基的取代基取代;

其条件为当 L¹ 为 -NR^G-C(O)- 时, R¹ 和 R² 与它们结合的碳原子一起形成环结构;

进一步条件为当 R⁵ 为苯基时, L¹ 为 -O-P(O)(R^H)- 或 -NR^G-P(O)(R^H)-;

进一步条件为当 R¹ 为甲基, R² 为甲基, X 为 CR⁴, R³ 为硝基且 R⁴ 为氨基或 R³ 为氨基且 R⁴ 为硝基, a 为 0 时, R⁵ 不为 1-吡咯烷-2-酮。

本发明的示例为包含药学上可接受的载体和任何上述化合物的药物组合物。本发明的一个示例为通过混合任何上述化合物和药学上可接受的载体制备的药物组合物。本发明的一个示例为一种制备药物组合物的方法, 所述方法包括混合任何上述化合物和药学上可接受的载体。

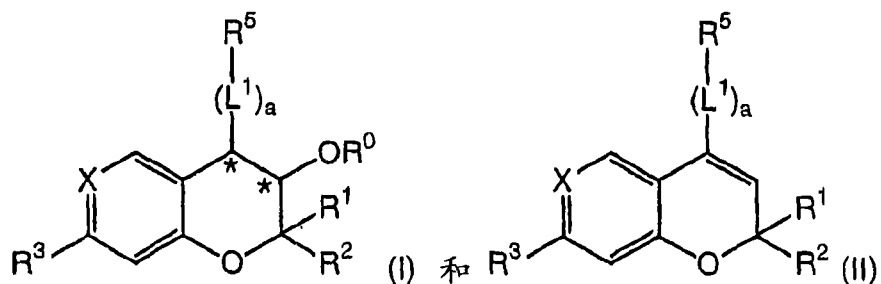
本发明的一个示例为治疗与离子通道(优选钾离子通道, 更优选 ATP-敏感性钾离子通道)相关的疾病的方法, 所述方法包括给予需要的受试者治疗有效量的任何上述化合物或药物组合物。

本发明的一个实例为治疗选自尿失禁、膀胱活动过度症、高血压、勃起功能障碍、女性性功能障碍、痛经、过敏性肠综合征、呼吸道过度反应、癫痫病、中风、阿尔茨海默病、帕金森病、心肌损伤、冠心病、脱发和秃发的疾病(优选尿失禁)的方法, 所述方法包括给予需要的受试者有效量的任何上述化合物或药物组合物。

本发明的另一个实例为本发明所述的任何化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于为需要的受试者治疗(a)尿失禁、(b)膀胱活动过度症、(c)高血压、(d)勃起功能障碍、(e)女性性功能障碍、(f)痛经、(g)过敏性肠综合征、(h)呼吸道过度反应、(i)癫痫病、(j)中风、(k)阿尔茨海默病、(l)帕金森病、(m)心肌损伤、(n)冠心病、(o)脱发或(p)秃发。

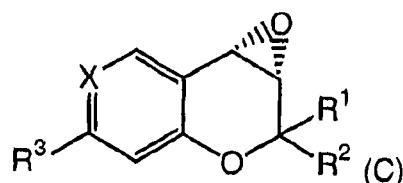
发明详述

本发明涉及式(I)的化合物和式(II)的化合物:



其中 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 b 、 L^1 和 R^5 如本文所限定。本发明的化合物为钾通道开启剂。因此,本发明的化合物用于治疗多种疾病,包括但不限于尿失禁、膀胱活动过度症、高血压、勃起功能障碍、女性性功能障碍、痛经、过敏性肠综合征、呼吸道过度反应、癫痫病、中风、阿尔茨海默病和帕金森病、心肌损伤、冠心病以及脱发和秃发。本发明的化合物优选用于治疗尿失禁或膀胱活动过度症。

式(C)的化合物



在合成式(I)的化合物和式(II)的化合物中用作中间体,其中 X 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如本文所限定。

本文所用“卤素”应指氯、溴、氟和碘。卤素优选为氯、溴或氟,更优选为氯或氟。

本文所用术语“烷基”无论单独或作为取代基的部分使用均包括直链和支链。例如,烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。类似术语“ C_{1-4} 烷基”无论单独或作为取代基的部分使用均包括含4个碳原子的直链和支链。例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

除非另外指明,本文所用“烷氧基”无论单独或作为取代基的部分使用均应表示上述直链或支链烷基的氧醚基。例如,甲氧基、乙氧基、

本文所用术语“杂环烷基”应表示包含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子，任选包含 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的其他杂原子的任何 5-7 元单环、饱和或部分不饱和环结构；或包含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子，任选包含 1-4 个独立选自 O、N 和 S 的其他杂原子的 9-10 元饱和、部分不饱和、部分芳族双环或螺稠合环系统。杂环烷基可在环的任何杂原子或碳原子连接，使得结果为稳定结构。

适合的杂环烷基的实例包括但不限于吡咯啉基、吡咯烷基、二氧戊环基(dioxalanyl)、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、二氧杂环己烷基、吗啉基、二噻烷基、硫吗啉基、哌嗪基、三噻烷基、二氢吲哚基、苯并吡喃基、3,4-亚甲二氧基苯基、2,3-二氢苯并呋喃基、2-氮杂-螺[4.5]癸基等。

除非另外指明，本文所用术语“杂环基”应指以上限定的杂芳基或杂环基。优选杂环基包含至少一个氮原子。更优选杂环基包含 1-3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。仍然更优选杂环基包含 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。优选杂环基包含 1 个 N 原子，并且进一步包含独立选自 O、S 和 N 的 1 个其他杂原子。杂环基优选为饱和、芳族或部分芳族，更优选杂环基为芳族或苯并稠合。

优选杂环基选自 4,5-二氢噁唑基、哌啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、吡唑啉基、哒嗪基、二氢吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吡咯并[3,4-c]吡啶基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹啉基和异喹啉基。

本文所用符号“*”应表示存在立构中心。

在特定基团被“取代”时(例如，芳基、杂环烷基、杂芳基)，此基团可具有独立选自取代基清单的一个或多个取代基，优选 1-5 个取代基，更优选 1-3 个取代基，最优选 1-2 个取代基。

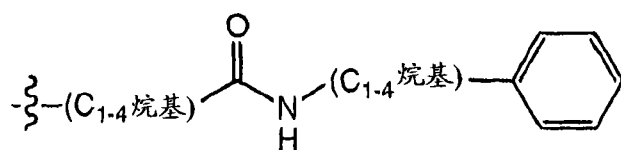
关于取代基，术语“独立”是指当可能存在多于 1 个此类取代基时，此类取代基可彼此相同或不同。

为了更简要地说明, 本文所给的一些定量表达不用术语“约”修饰。但应了解, 无论术语“约”明确使用与否, 本文所给的每个量是指实际所给值, 也指本领域的技术人员合理推断的所给值的近似值, 包括由于试验和/或测量条件对此所给值的近似值。

除非另外指明, 本文所用术语“离去基团”应指在取代或置换反应期间离开的带电荷或不带电荷的原子或基团。适合实例包括但不限于 Br、Cl、I、甲磺酸根、甲苯磺酸根等。

除非另外指明, 本文所用术语“氮保护基团”应指可结合到氮原子以保护所述氮原子不参与反应并且可容易地在反应后除去的基团。适合的氮保护基团包括但不限于, 氨基甲酸酯-式-C(O)O-R 的基团, 其中 R 为例如甲基、乙基、叔丁基、苄基、苯基乙基、CH₂=CH-CH₂-等; 酰胺-式-C(O)-R'的基团, 其中 R'为例如甲基、苯基、三氟甲基等; N-磺酰基衍生物-式-SO₂-R"的基团, 其中 R"为例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯等。其他适合的氮保护基团可发现于文献中, 如 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991。

在全文使用的标准命名下, 首先描述指定侧链的末端部分, 随后是向着结合点的相邻官能团。因此, 例如“苯基-C₁₋₄烷基-氨基-羰基-C₁₋₄烷基-”取代基指下式的基团:



在本说明书(尤其是方案和实施例)中使用以下缩略语:

BuLi 或 n-BuLi	=	正丁基锂
Bu ₄ NI	=	碘化四正丁基铵
DBU	=	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	=	二氯甲烷
DEA	=	二乙胺

DIPEA	=	二乙基异丙基胺
DMAC	=	二甲基乙酰胺
DMF	=	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	=	二甲亚砷
Et	=	乙基(即-CH ₂ CH ₃)
EtI	=	乙基碘
EtOAc	=	乙酸乙酯
EtOH	=	乙醇
HPLC	=	高压液相色谱
HRT	=	激素替代疗法
mCPBA	=	3-氯过氧苯甲酸
Me	=	甲基(即-CH ₃)
MeI	=	甲基碘
MeO	=	甲氧基
MeOH	=	甲醇
NaBH ₄	=	硼氢化钠
NaOAc	=	乙酸钠
OXONE	=	单过硫酸钾三聚盐
PBS	=	磷酸盐缓冲液
PTSA	=	对甲苯磺酸
TEA 或 Et ₃ N	=	三乙胺
Tf	=	三氟甲磺酸盐(即, -O-SO ₂ -CF ₃)
THF	=	四氢呋喃

本文所用术语“受试者”是指作为治疗、观察或试验的对象动物，优选为哺乳动物，最优选为人。

本文所用术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医生或其他临床医师寻求引起组织系统、动物或人的生物或药物反应(包括减轻所治疗疾病或病的症状)的活性化合物或药剂的量。

本文所用术语“组合物”旨在包括包含指定量指定成分的产物以及直接或间接产生于指定量指定成分的组合的任何产物。

在本发明的化合物具有至少一个手性中心时，它们可因此作为对映异构体存在。在化合物具有两个或多个手性中心时，它们可另外作为非对映异构体存在。应了解，所有此类异构体及其混合物均包含在本发明的范围内。此外，化合物的一些晶形可作为多晶型物存在，因此旨在包含于本发明中。此外，一些化合物可与水(即水化物)或普通有机溶剂形成溶剂化物，这些溶剂化物也旨在包含在本发明的范围内。

本发明在其范围内包括本发明的化合物的“前药”。通常，此类前药为可容易地在体内转化成所需化合物的所述化合物的官能衍生物。因此，在本发明的治疗方法中，术语“给药”应包括用明确表达的化合物或用可能未明确表达但在对患者给药后在体内转化成指定化合物的化合物治疗各种所述疾病。选择和制备适合前药衍生物的常规方法描述于例如“Design of Prodrugs”，ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

本发明在其范围内包括本发明化合物的“药学上可接受的盐”。对于药物应用，本发明化合物的盐是指非毒性药学上可接受的盐。然而其他盐也可用于制备本发明的化合物或其药学上可接受的盐。化合物的适合药学上可接受的盐包括可例如通过混合化合物的溶液与药学上可接受的酸的溶液生成的酸加成盐，药学上可接受的酸如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。此外，在本发明的化合物携带酸性部分时，其适合药学上可接受的盐可包括碱金属盐，例如钠或钾盐；碱土金属盐，例如钙或镁盐；以及用适合有机配体形成的盐，例如季铵盐。因此，代表性药学上可接受的盐包括以下盐：

乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐(edisylate)、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐(esylate)、富马酸

盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基阿散酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明盐(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代羟酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴、硝酸甲酯(methylnitrate)、硫酸甲酯盐(methylsulfate)、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、双羟基萘酸盐(扑酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘(triethiodide)和戊酸盐。

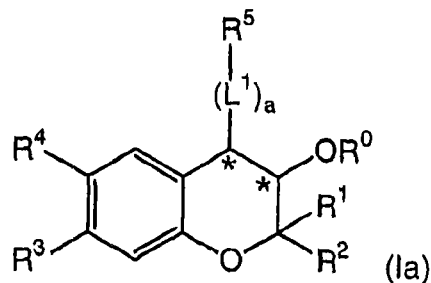
可用于制备药学上可接受的盐的代表性酸和碱包括以下化合物:

酸, 包括乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、2,5-二羟基苯甲酸、葡庚糖酸、D-葡糖酸、D-葡糖醛酸(D-glucuronic acid)、L-谷氨酸、 α -氧代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸(hipuric acid)、氢溴酸、氢氯酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖醛酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸(nicotinic acid)、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸(palmitric acid)、双羟基萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸(sebaic acid)、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸和十一碳烯酸; 和

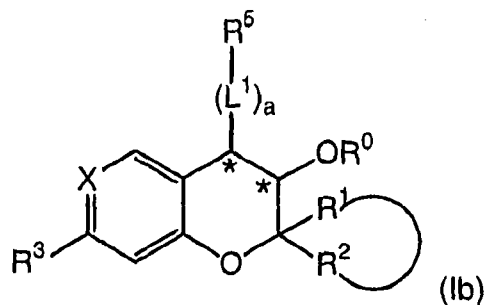
碱, 包括氨、L-精氨酸、苯乙苄胺、苄星、氢氧化钙、胆碱、二甲氨基乙醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、海巴明、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-

羟基乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟基乙基)-吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、三羟甲基氨基甲烷(tromethamine)和氢氧化锌。

在一个实施方案中，本发明涉及式(Ia)的化合物



在另一个实施方案中，本发明涉及式(Ib)的化合物



在本发明的一个实施方案中，X为N。在本发明的另一个实施方案中，X为CR⁴。

在本发明的一个实施方案中，R⁰选自氢、-C(O)-C₁₋₄烷基和-C(O)-苯基；其中苯基任选用1-2个独立选自卤素、C₁₋₄烷基、卤素取代的C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基氨基或二(C₁₋₄烷基)氨基的取代基取代。

在本发明的另一个实施方案中，R⁰选自氢和-C(O)-苯基；其中苯基任选用卤素取代。

在本发明的另一个实施方案中，R⁰选自氢和3-氯苯基-羰基-。

在本发明的另一个实施方案中，R⁰为氢。

在本发明的一个实施方案中，R¹和R²分别独立选自C₁₋₂烷基。

在本发明的另一个实施方案中，R¹和R²分别为甲基。

在本发明的一个实施方案中，R¹和R²与它们结合的碳原子一起形成5-6元环烷基或5-6元杂环烷基环结构；其中杂环烷基环结构饱

和, 并且其中杂环烷基环包含 1-2 个独立选自 O、S 和 NR^A 的杂原子; 其中 NR^A 选自氢或 C_{1-2} 烷基; 其中 5-6 元环烷基或 5-6 元杂环烷基环结构任选用 1-3 个独立选自卤素、羟基、氧代、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代。

在本发明的另一个实施方案中, R^1 和 R^2 与它们结合的碳原子一起形成 5-6 元杂环烷基环结构; 其中杂环烷基环饱和, 并且其中杂环烷基环包含 1-2 个独立选自 O、S 和 NR^A 的杂原子; 其中 NR^A 选自氢或 C_{1-2} 烷基; 其中 5-6 元杂环烷基环结构任选用 1-2 个氧代基团取代。

在本发明的另一个实施方案中, R^1 和 R^2 与它们结合的碳原子一起形成 4-(四氢噻喃-1,1-二氧)。

在本发明的一个实施方案中, R^3 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -苯基、 $-\text{NR}^B-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{NR}^B-\text{SO}_2$ -苯基; 其中苯基任选用 1-2 个独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代; 并且其中 R^B 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

在本发明的另一个实施方案中, R^3 选自氢和卤素。

在本发明的另一个实施方案中, R^3 选自氢和氯。

在本发明的另一个实施方案中, R^3 为氢。

在本发明的一个实施方案中, R^4 选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -苯基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -苯基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^E-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{NR}^E-\text{SO}_2$ -苯基; 其中苯基任选用 1-2 个独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代; 其中 R^C 和 R^D 分别独立选

自氢和 C_{1-4} 烷基；或者 R^C 和 R^D 与它们结合的氮原子一起形成 5-6 元杂芳基或 5-6 元饱和的杂环烷基环结构；其中 R^E 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

在本发明的另一个实施方案中， R^4 选自氰基、卤素、 $-C(O)-$ 苯基、 $-C(O)-NR^C R^D$ 、 $-S(O)_2-$ 苯基和 $-S(O)_2-NR^C R^D$ ；其中苯基任选用选自卤素或 C_{1-2} 烷氧基的取代基取代；其中 R^C 和 R^D 分别独立选自氢和 C_{1-2} 烷基；或者 R^C 和 R^D 与它们结合的氮原子一起形成 5-6 元饱和的杂环烷基。

在本发明的另一个实施方案中， R^4 选自氰基、氯、苯磺酰基-、4-甲氧基苯基-磺酰基-、3-氟苯基-磺酰基-、4-氯苯基-磺酰基-、二乙基氨基-磺酰基-、1-哌啶基-磺酰基-、苯基-羰基-和二乙基氨基-羰基-。

在本发明的另一个实施方案中， R^4 选自氰基、苯基-羰基-、苯基-磺酰基-、1-哌啶基-磺酰基-、3-氟苯基-磺酰基-、4-氯苯基磺酰基-和 4-甲氧基苯基-磺酰基-。

在本发明的另一个实施方案中， R^4 选自氰基、苯基-磺酰基-、1-哌啶基-磺酰基和 3-氟苯基-磺酰基-。

在本发明的另一个实施方案中， R^4 为氰基。

在本发明的一个实施方案中， a 为 0(即， L^1 不存在)。在本发明的另一个实施方案中， a 为 1。

在本发明的一个实施方案中， $(L^1)_a$ 不为 $-O-P(O)(R^H)-$ 和 $-NR^G-P(O)(R^H)-$ 。在本发明的另一个实施方案中， $(L^1)_a$ 选自 $-O-P(O)(R^H)-$ 和 $-NR^G-P(O)(R^H)-$ 。

在本发明的一个实施方案中， R^G 选自氢和甲基，优选为氢。在本发明的一个实施方案中， R^H 选自甲基和苯基。

在本发明的一个实施方案中， L^1 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^G-$ 、 $-O-P(O)(R^H)-$ 和 $-NR^G-P(O)(R^H)-$ 。在本发明的另一个实施方案中， L^1 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^G-$ 、 $-NR^G-SO_2-$ 、 $-O-P(O)(R^H)-$ 和 $-NR^G-P(O)(R^H)-$ 。在本发明的另一个实施方案中， L^1 选自 $-NR^G-C(O)-$ 和 $-NR^G-SO_2-$ 。

在本发明的另一个实施方案中, L^1 选自 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^G-、-NR^G-C(O)-、-NR^G-SO₂-、-O-P(O)(R^H)-和-NR^G-P(O)(R^H)-; 其中 R^G 选自氢和 C₁₋₄ 烷基; 并且其中 R^H 选自 C₁₋₄ 烷基和苯基。

在本发明的另一个实施方案中, L^1 选自 -O-、-S-、-SO₂-、-NR^G-、-NR^G-C(O)-、-NR^G-SO₂-、-O-P(O)(R^H)-和-NR^G-P(O)(R^H)-; 其中 R^G 选自氢和 C₁₋₂ 烷基; 并且其中 R^H 选自 C₁₋₂ 烷基和苯基。

在本发明的另一个实施方案中, L^1 选自 -O-、-S-、-SO₂-、-NH-、-NH-C(O)-、-NH-SO₂-、-O-P(O)(苯基)-、-NH-P(O)(甲基)-和-NH-P(O)(苯基)-。

在本发明的另一个实施方案中, L^1 选自 -O-、-S-、-SO₂-、-NH-和-NH-SO₂-。

在本发明的另一个实施方案中, L^1 选自 -O-、-S-、-NH-和-NH-SO₂-。

在本发明的另一个实施方案中, L^1 选自 -O-、-NH-和-N(CH₃)-。

在本发明的另一个实施方案中, L^1 选自 -NH-和-N(CH₃)-。

在本发明的另一个实施方案中, L^1 选自 -O-和-NH-。在本发明的另一个实施方案中, L^1 为 -O-。在本发明的另一个实施方案中, L^1 为 -NH-。

在本发明的一个实施方案中, R⁵ 选自苯基、包含至少一个 N 原子的 5-6 元杂环基和包含至少一个 N 原子的 9-10 元杂环基; 其中 5-6 元杂环基任选用 1-3 个独立选自卤素、氧代、硝基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷氧基或苯基的取代基取代; 其中 9-10 元杂环基任选用 1-3 个独立选自卤素、氧代、硝基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基或卤素取代的 C₁₋₄ 烷氧基的取代基取代; 其中无论是单独或作为取代基的部分, 苯基均任选用 1-2 个独立选自卤素、硝基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基或卤素取代的 C₁₋₄ 烷氧基的取代基取代。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 选自苯基、包含至少一个N原子的5-6元杂环基和包含至少一个N原子的9-10元杂环基；其中5-6元杂环基任选用1-3个独立选自氧代、 C_{1-2} 烷基和卤素取代的 C_{1-2} 烷基或苯基的取代基取代；其中9-10元杂环基用1-3个独立选自氧代、卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-2} 烷基、卤素取代的 C_{1-2} 烷氧基、硝基、氨基、 C_{1-2} 烷基氨基或二(C_{1-2} 烷基)氨基的取代基取代；其中无论是单独或作为取代基的部分，苯基均任选用选自卤素或硝基的取代基取代。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 选自苯基、3-氯苯基、2-(2-氮杂-螺[4.5]癸-3-酮)、2-咪唑基、3-(1-苯基-咪唑基)、1-(2-苯基-咪唑基)、1-(2-苯基-4-甲基-咪唑基)、1-(2-(4-氯苯基)-咪唑基)、1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)、1-(5-(4-氯苯基)-吡唑基)、3-(1-(4-氯苯基)-吡唑基)、2-(1-苯基-2-吡唑啉-3-酮)、3-(1-苯基-4,5-二氢-吡唑基)、2-(1-(4-氯苯基)-1,2-二氢-吡唑-3-酮)、1-(2-苯基-2,5-二氢-吡唑-5-酮)、3-(6-苯基-哒嗪基)、3-(6-(4-氯苯基)-哒嗪基)、1-(3-(4-氯苯基)-哒嗪-6-酮)、2-(4-三氟甲基-嘧啶基)、2-(4,5-二氢-噁唑基)、1-(4-(4-氯苯基)-哌啶基)、1-(4-(4-氯苯基)-哌啶基)、1-(4-(4-硝基苯基)-哌啶基)、2-(吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3-二酮)、4-喹唑啉基、4-(2-氨基-喹啉基)、1-(3,4-二氢-异喹啉基)、2-(6-氯-3H-喹唑啉-4-酮)、2-(喹唑啉-4-酮)、1-(5-氯-二氢吲哚-2,3-二酮)、2-(5-氯-1,3-二氧代-异吲哚基)、1-(3-氨基吲唑基)、1-(3-氨基-4-氟-吲唑基)、1-(3-氨基-5-溴-吲唑基)、2-(3-氨基-5-氯-吲唑基)、2-(5-氯-苯并噻唑基)、2-(5-氟-苯并噻唑基)、2-(5-乙氧基-苯并噻唑基)、2-(5-硝基-苯并噻唑基)、3-(6-硝基-苯并噻唑基)、3-(苯并异噻唑基)、2-(苯并[d]异噻唑-3-酮)、2-(5-氯-苯并噁唑基)、3-苯并异噁唑基、3-(5-氯-苯并异噁唑基)、3-(6-氯苯并异噁唑基)、3-(7-氯-苯并异噁唑基)、3-(5-氟-苯并异噁唑基)、3-(5-甲氧基-苯并异噁唑基)、2-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)、2-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)、2-(7-甲基-苯并[d]异噁唑-3-酮)、2-(5-氯

-5,7a-二氢-苯并咪唑基)、2-(5-氯-6-氟-5,7a-二氢-苯并咪唑基)和 2-(5-二氟甲氧基-5,7a-二氢-苯并咪唑基)。

在本发明的另一个实施方案中, R^5 选自 3-氯苯基、1-(4-(4-氟苯基)-哌啶基)、2-咪唑基、3-(1-苯基-咪唑基)、1-(2-(4-氯苯基)-咪唑基)、1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)、1-(2-苯基-吡嗪基)、3-(6-苯基-吡嗪基)、3-(1-(4-氯苯基)-吡唑基)、2-(1-(4-氯苯基)-1,2-二氢-吡唑-3-酮)、2-(3-氨基-5-氯-吡唑基)、1-(3-氨基-5-溴-吡唑基)、2-(5-氯-1,3-二氧化-异吡啶基)、1-(5-氯-二氢吡啶-2,3-二酮)、2-(吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3-二酮)、2-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)、2-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)、2-(5-氯-5,7a-二氢-苯并咪唑基)、2-(5-乙氧基-苯并噻唑基)、2-(5-氟-苯并噻唑基)、2-(5-硝基-苯并噻唑基)、3-(6-硝基-苯并噻唑基)、2-(5-氯-苯并噁唑基)、3-苯并异噁唑基、3-(6-氯-苯并异噁唑基)、3-(5-氯-苯并异噁唑基)、4-喹唑啉基、2-(喹唑啉-4-酮)、2-(6-氯-喹唑啉-4-酮)、4-(2-氨基-喹唑啉基)和 2-(4,5-二氢-噁唑基)。

在本发明的另一个实施方案中, R^5 选自 3-氯苯基、2-咪唑基、1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)、2-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)、2-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)、3-(6-氯-苯并异噁唑基)、3-(5-氯-苯并异噁唑基)和 4-喹唑啉基。

在本发明的另一个实施方案中, R^5 选自苯基取代的包含至少一个 N 原子的 5-6 元杂芳基和包含至少一个 N 原子的 9-10 元杂环烷基; 其中 5-6 元杂芳基上的苯基任选用卤素取代; 其中 5-6 元杂芳基或 9-10 元杂环烷基任选用 1-2 个独立选自卤素或氧代的取代基取代。

在本发明的另一个实施方案中, R^5 选自 1-(2-苯基-咪唑基)、2-(5-氯-苯并噻唑基)、2-(5-氯-苯并噁唑基)、1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)、3-(1-(4-氯苯基)-咪唑基)、2-(1-(4-氯-苯基)-1,2-二氢-吡唑-3-酮)、1-(2-(4-氯苯基)-咪唑基)、2-(6-(4-氯苯基)-3-氧代-吡嗪基)和 1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)。

在本发明的一个实施方案中， R^5 选自包含至少一个N原子的5-6元杂环基和包含至少一个N原子的9-10元杂环基；其中包含至少一个N原子的5-6元杂环基和包含至少一个N原子的9-10元杂环基任选如本文限定取代。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 为苯基或取代的苯基，其中苯上的取代基为一个或多个独立选自卤素、硝基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基。优选 R^5 为苯基或氯苯基。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 选自苯基取代的包含至少一个N原子的5-6元杂芳基和包含至少一个N原子的9-10元杂芳基；其中5-6元杂芳基上的苯基任选用卤素取代；其中杂芳基任选用1-2个独立选自氧代、硝基、氨基、 C_{1-2} 烷基氨基或二(C_{1-2} 烷基)氨基的取代基取代。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 选自1-(2-氨基-5-氯-苯并咪唑基)、1-(2-(4-氯苯基)-咪唑基)、1-(3-苯基-咪唑基)、1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)、2-(1H-喹唑啉-4-酮)、3-(6-苯基-哒嗪基)、1-(3-(4-氯苯基)-哒嗪-6-酮)和3-(6-硝基-苯并噻唑基)。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 选自1-(2-(4-氯苯基)-咪唑基)、1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)和3-(6-苯基-哒嗪基)。

在本发明的一个实施方案中， R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 和 R^J 分别独立选自氢和 C_{1-2} 烷基。在本发明的另一个实施方案中， R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 和 R^J 分别独立选自氢和甲基。

在本发明的一个实施方案中， $-(L^1)_a-R^5$ 键为R构型，而 $-OR^0$ 键为S构型。

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)和/或式(II)的化合物，其中X为 CR^4 ，并且 R^5 不为6-嘌呤基或1-(2-氧代-吡啶基)。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)和/或式(II)的化合物，其中X为 CR^4 ，并且 R^5 不为1-吡咯烷基、1-吡咯烷-2-酮、1-(5-甲基-吡咯烷-2-酮)、1-哌啶基、

1-哌啶-2-酮或 4-吗啉基。在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)和/或式(II)的化合物, 其中 X 为 CR^4 , 并且 R^5 不为 1-(1,2,3,5-四唑基)或 1-(4-甲基-1,2,3,5-四唑基)。

在一个实施方案中, 本发明涉及式(I)和/或式(II)的化合物, 其中 X 为 CR^4 , 并且 $-(L^1)_a-R^5$ 不为 1-吡咯烷-2-酮或 1-哌啶-2-酮。在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)和/或式(II)的化合物, 其中 X 为 CR^4 , 并且 $-(L^1)_a-R^5$ 不为 1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-(2-羟基-吡咯烷基)或 1-(2-羟基-哌啶基)。

本发明的其他实施方案包括这样一些实施方案, 其中对一个或多个本文限定变量(即 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、a、 L^1 和 R^5) 选择的取代基被独立选择为选自本文完全列举的任何单独取代基或任何取代基子集。

本发明的代表性化合物如以下表 1-6 所列。对于其中 a 为 1 的化合物(存在 L^1), L^1 取代基结合到所示的分子中。例如, 其中 L^1 为 $-NH-SO_2-$, 则 $-NH$ 部分的氮结合到核上, 而 SO_2 -部分的硫结合到 R^5 基团上。对于标有星号的键, 这种立体取向列于相应的列中。例如, 在表 1 中, 标有 “ $*R^5$ ” 的列表示 R^5 键的取向。此外, 符号 “Rac” 旨在表示化合物被制备成在标有星号的键的立体构型的混合物, 其限制为标有星号的键总是相互处于反式取向。符号 R 和 S 旨在表示以在标有星号的键中心一种立体构型过量制备所述化合物。

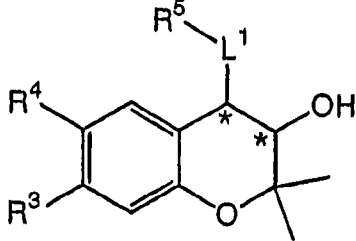
表 1: 式(I)的化合物

ID No	R^3	R^4	$*R^5$	R^5	$*OH$
9	H	氰基	Rac	1-(2-苯基-4-甲基-咪唑基)	Rac
10	H	氰基	R	1-(5-(4-氯苯基)-吡唑基)	S

12	H	氟基	Rac	1-(2-(4-氟苯基)-咪唑基)	Rac
13	H	氯	Rac	2-(1-苯基-吡唑啉-3-酮)	Rac
14	H	氟基	Rac	1-(3-(4-氟苯基)-哒嗪-6-酮)	Rac
15	H	氟基	Rac	2-(1-(4-氟苯基)-1,2-二氢-吡唑-3-酮)	Rac
18	H	氟基	Rac	1-(5-(4-氟苯基)-咪唑基)	Rac
24	H	氟基	R	1-(5-氯-二氢吡唑-2,3-二酮)	S
26	H	氟基	R	2-(吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3-二酮)	S
30	H	氟基	R	2-(苯并[d]异噻唑-3-酮)	S
32	H	氟基	R	2-(7-甲基-苯并[d]异噻唑-3-酮)	S
33	H	氟基	R	2-(3-氨基-5-氯-吡唑基)	S
34	H	氟基	R	2-(2-氮杂-螺[4.5]癸-3-酮)	S
35	H	氟基	R	1-(3-氨基-5-溴-吡唑基)	S
36	H	氟基	R	1-(3-氨基-4-氯-吡唑基)	S
37	H	氟基	R	1-(3-氨基-吡唑基)	S
47	H	氟基	Rac	1-(2-苯基-咪唑基)	Rac
48	H	氟基	Rac	1-(4-(4-氟苯基)-哌啶基)	Rac
49	H	氯	Rac	1-(2-苯基-咪唑基)	Rac
50	H	氟基	Rac	1-(4-(4-氟苯基)-哌啶基)	Rac
51	H	氟基	Rac	1-(4-(4-硝基苯基)-哌啶基)	Rac
62	H	氟基	Rac	1-(2-苯基-2,5-二氢-吡唑-5-酮)	Rac
76	H	苯基-磺酰基-	R	2-(5-氯-苯并[d]异噻唑-3-酮)	S
78	H	苯基-磺酰基-	R	2-(6-氯-苯并[d]异噻唑-3-酮)	S
84	H	1-哌啶基-磺酰基-	R	2-(6-氯-苯并[d]异噻唑-3-酮)	S

86	H	二乙基-氨基-磺酰基-	R	2-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)	S
94	氯	氯	R	2-(6-氯-苯并异噁唑-3-酮)	S
96	H	苯基-羰基-	R	2-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)	S
98	H	4-甲氧基-苯基-磺酰基-	R	2-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)	S
100	H	3-氟-苯基-磺酰基-	R	2-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)	S
102	H	4-氯-苯基-磺酰基-	R	2-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)	S
115	H	氟基	R	2-(5-氯-1,3-二氧代-异吲哚基)	S
117	H	氟基	R	2-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮)	S

表 2: 式(I)的化合物

						
ID No	R ³	R ⁴	*L ¹ -R ⁵	L ¹	R ⁵	*OH
1	H	氟基	Rac	NH	2-(5-氯-苯并噻唑基)	Rac
2	H	氟基	Rac	NH	2-(5-氯-苯并噁唑基)	Rac
3	H	氯	Rac	OC(O)	3-氯苯基	Rac
4	H	氟基	Rac	NH	2-(5-乙氧基-苯并噻唑基)	Rac
5	H	氟基	Rac	NH	2-(5-氟-苯并噻唑基)	Rac
6	H	氟基	Rac	NH	2-(5-硝基-苯并噻唑基)	Rac
7	H	氟基	Rac	NH	2-(6-氯-1H-喹唑啉-4-酮)	Rac
8	H	氟基	Rac	O	4-(2-氨基-喹啉基)	Rac
16	H	氟基	Rac	S	2-(5-二氟甲氧基-5,7a-二氢-苯并咪唑基)	Rac

17	H	氟基	Rac	SO ₂	2-(5-氯-苯并噁唑基)	Rac
19	H	氟基	Rac	SO ₂	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	Rac
20	H	氟基	Rac	O	3-(苯并异噻唑基)	Rac
22	H	氟基	R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
23	H	氟基	R	O	3-苯并异噁唑基	S
25	H	氟基	R	S	2-咪唑基	S
27	H	氟基	R	O-P(O)-(苯基)	苯基	S
28	H	氟基	R	NH-P(O)-(甲基)	苯基	S
29	H	氟基	R	S	2-(5-氯-5,7a-二氢-苯并咪唑基)	S
38	H	氟基	R	O	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
39	H	氟基	R	NH	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
40	H	氟基	R	O	4-喹唑啉基	S
41	H	氟基	R	O	3-(6-硝基-苯并噻唑基)	S
42	H	氟基	R	S	1-(3,4-二氢-异喹啉基)	S
43	H	氟基	R	S	2-(4-三氟甲基-嘧啶基)	S
44	H	氟基	R	O	3-(5-甲氧基-苯并异噁唑基)	S
52	H	氟基	Rac	O	3-(6-苯基-哒嗪基)	Rac
55	H	氟基	Rac	O	3-(1-(4-氯苯基)-吡唑基)	Rac
56	H	氟基	Rac	O	3-(6-(4-氯苯基)-哒嗪基)	Rac
58	H	氟基	Rac	O	3-(1-苯基-咪唑基)	Rac
59	H	氯	Rac	O	3-(1-苯基-4,5-二氢-吡唑基)	Rac
60	H	氯	Rac	O	3-(1-苯基-咪唑基)	Rac
64	H	氟基	R	NH	2-(6-氯-3H-喹唑啉-4-酮)	S

65	H	氟基	R	NH-P(O)-(苯基)	苯基	S
66	H	氟基	R	NH-SO ₂	3-氯苯基	S
67	H	氟基	R	NH	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
68	H	氟基	R	S	2-(4,5-二氢-噁唑基)	S
70	H	氟基	R	O	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
71	H	氟基	R	SO ₂	2-咪唑基	S
72	H	氟基	R	SO ₂	2-(5-氯-6-氟-5,7a-二氢-苯并咪唑基)	S
73	H	苯基-磺酰基-	R	NH	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
74	H	苯基-磺酰基-	R	NH	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
75	H	苯基-磺酰基-	R	O	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
77	H	苯基-磺酰基-	R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
79	H	二乙基-氨基-磺酰基- -	R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
80	H	二乙基-氨基-磺酰基- -	Rac	NH	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	Rac
81	H	二乙基-氨基-磺酰基- -	R	NH	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
82	H	二乙基-氨基-磺酰基- -	R	NH	3-(7-氯-苯并异噁唑基(benzioxazolyl))	S
83	H	1-哌啶基-磺酰基-	R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基(benzioxazolyl))	S
85	H	二乙基-氨基-磺酰基- -	R	O	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
87	H	苯基-磺酰基-	R	NH	3-(7-氯-苯并异噁唑基(benzioxazolyl))	S
88	H	1-哌啶基-磺酰基-	R	NH	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
89	H	二乙基-氨基-羰基-	R	NH	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
90	H	二乙基-氨基-羰基-	R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
91	氯	氯	R	NH	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S

92	H	苯基-羰基-	R	NH	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
93	氯	氯	R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
95	H	苯基-羰基-	R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
97	H	4-甲氧基-苯基-磺酰基-	R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
99	H	3-氯-苯基-磺酰基-	R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
101	H	4-氯-苯基-磺酰基-	R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
103	H	3-氯-苯基-磺酰基-	R	NH	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
104	H	4-甲氧基-苯基-磺酰基-	R	NH	3-(5-氯-苯并异噁唑基)	S
118	H	氨基	Rac	NH	2-喹唑啉-4-酮	Rac

表 3: 式(I)的化合物

ID No	R ⁰	R ¹ +R ² 一起	*L ¹ -R ⁵	L ¹	R ⁵	*OH
200	H		R	O	3-(6-氯-苯并异噁唑基)	S
201	H		R	NH-C(O)	3-氯苯基	S
202	3-氯-苯基-羰基-		R	NH-C(O)	3-氯苯基	S

表 4: 式(II)的化合物

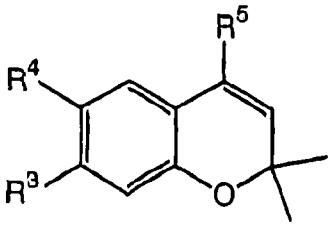
				
ID No	R ³	R ⁴	R ⁵	
45	H	氟基	1-(2-氨基-5-氯-苯并咪唑基)	
54	H	氟基	1-(2-(4-氯-苯基)-咪唑基)	
57	H	氟基	1-(3-(4-氯苯基)-哒嗪-6-酮)	
61	H	氟基	1-(3-苯基-咪唑基)	
63	H	氟基	1-(5-(4-氯-苯基)-咪唑基)	

表 5: 式(II)的化合物

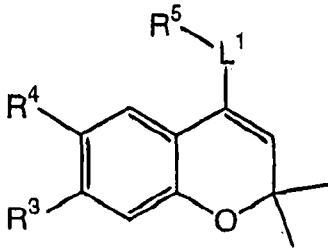
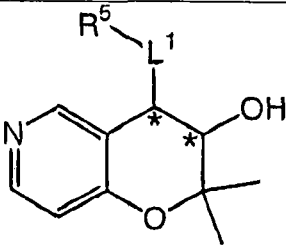
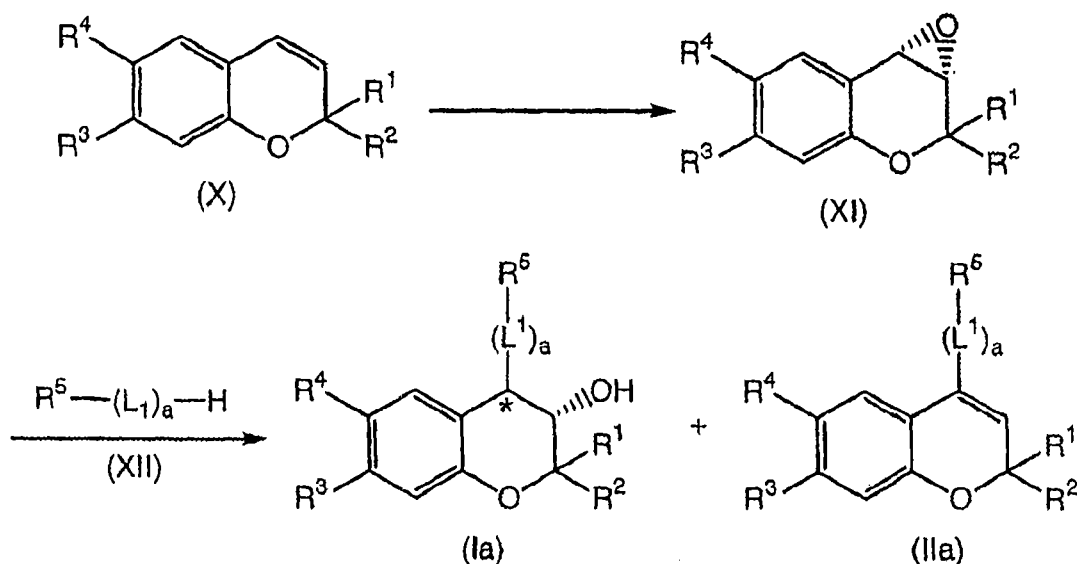
				
ID No	R ³	R ⁴	L ¹	R ⁵
46	H	氟基	NH	2-(1H-喹唑啉-4-酮)
53	H	氟基	O	3-(6-苯基-哒嗪基)
69	H	氟基	NH	3-(6-硝基-苯并噻唑基)

表 6: 式(I)的化合物

				
ID No	*L ¹ -R ⁵	(*L ¹) _a	R ⁵	*OH
105	Rac	a=0	1-(2-苯基-咪唑基)	Rac
106	Rac	NH	2-(5-氯-苯并噻唑基)	Rac

107	Rac	NH	2-(5-氯-苯并噁唑基)	Rac
108	Rac	a=0	1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)	Rac
109	Rac	O	3-(1-(4-氯苯基)-咪唑基)	Rac
110	Rac	a=0	2-(1-(4-氯苯基)-1,2-二氢-吡唑-3-酮)	Rac
111	Rac	a=0	1-(2-(4-氯苯基)-咪唑基)	Rac
112	Rac	a=0	2-(6-(4-氯苯基)-3-氧代-哒嗪基)	Rac
113	Rac	a=0	1-(5-(4-氯苯基)-咪唑基)	Rac

可根据方案 1 概括的方法制备其中 X 为 CR^4 的式(I)和(II)的化合物。



方案 1

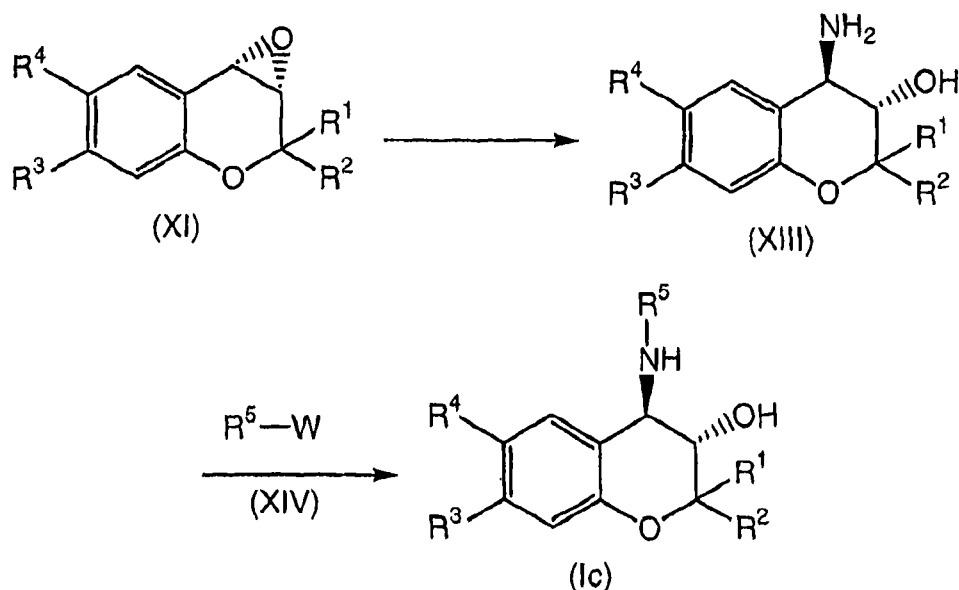
因此, 优选在约 0 至约 25℃ 的温度, 更优选在约 0℃ 温度, 在氯化(S,S)-(-)-N,N'-双(3,5-二-叔丁基亚水杨基)-1,2-二氨基环己基合锰(III) 催化剂(后文称为(S,S)-Jacobasen 催化剂)或氯化(R,R)-(-)-N,N'-双(3,5-二-叔丁基亚水杨基)-1,2-二氨基环己基合锰(III)(后文称为(R,R)-Jacobsen 催化剂)存在下, 使式(X)的适当取代的化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)与适当选择的氧化剂(如 NaClO、mCPBA 等)反应, 得到相应的式(XI)的化合物。

在约 50℃ 至约 100℃ 的温度, 在碱存在下, 如吡啶、 K_2CO_3 、NaH 等, 在有机溶剂中, 如 DMF、DMAC、EtOH 等, 使式(XI)的化合物

与适当取代的式(XII)的化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 得到式(Ia)和式(IIa)的相应化合物的混合物。

优选根据已知方法分离并且任选纯化式(Ia)和式(IIa)的化合物。例如, 式(Ia)和式(IIa)的化合物可由柱层析等方法分离, 并且任选由重结晶等方法纯化。

或者, 可根据方案2概括的方法制备其中X为 CR^4 且 $-(L^1)_a-R^5$ 为 $-NH-R^5$ 的式(I)的化合物。

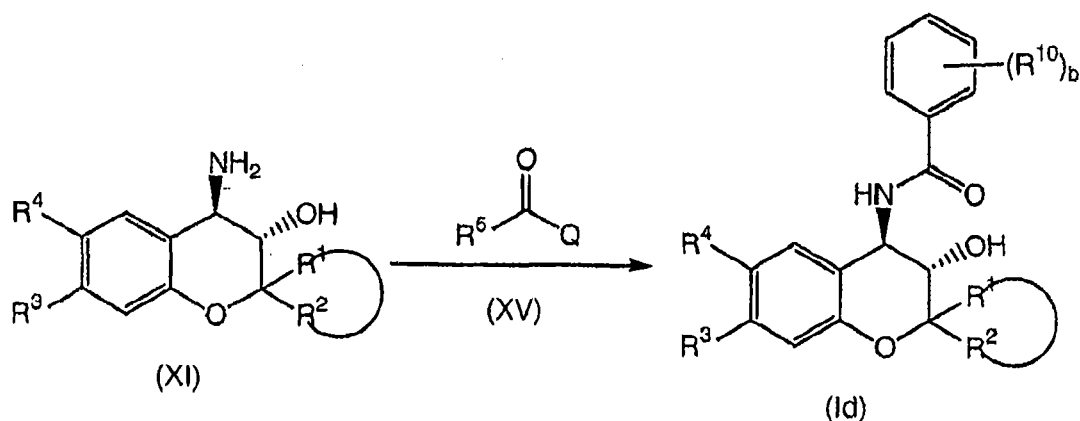


方案 2

因此, 优选在约 25℃ 至约 80℃ 的温度, 在有机溶剂中, 如甲醇、DMF 等, 使式(XI)的适当取代的化合物与氨源(如 NH_4OH 、 NH_3 等)反应, 得到式(XIII)的相应化合物。

在约 -10℃ 至约 25℃ 的温度, 在碱存在下, 如 TEA、DIPEA、吡啶等, 在有机溶剂中, 如 DCM、THF 等, 使式(XIII)的化合物与其中 W 为适合离去基团的适当取代的式(XIV)的化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 得到式(Ic)的相应化合物。

其中 X 为 CR^4 且 $-(L^1)_a$ -为 $-NH-C(O)-$ 的式(I)的化合物可根据方案3概括的方法制备。

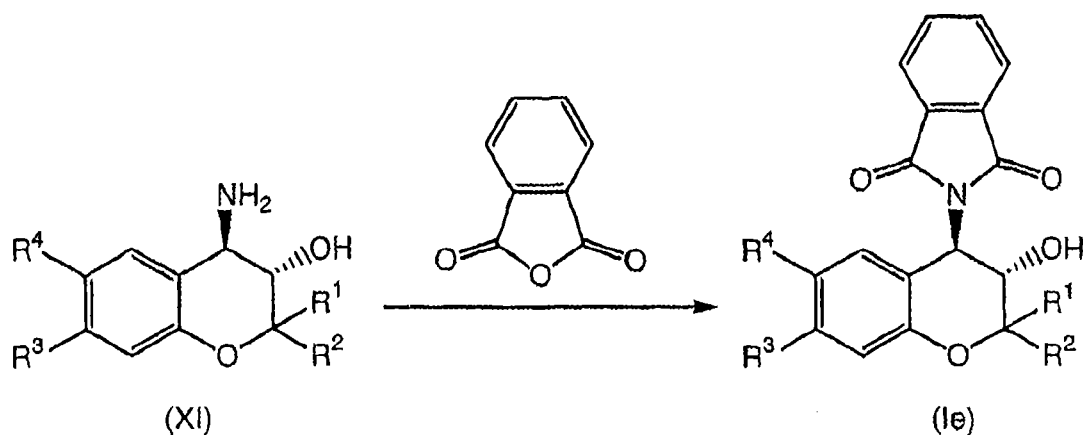


方案 3

因此, 在约-10℃至约 25℃的温度, 在碱存在下, 如 TEA、DIPEA、吡啶等, 在有机溶剂中, 如 DCM、THF 等, 使式(XI)的适当取代的化合物与其中 Q 为适合离去基团的适当取代的式(XV)的化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 得到式(Id)的相应化合物。

本领域的技术人员应认识到, 可任选根据已知方法(例如烷基化反应)使式(Id)的化合物进一步反应, 以得到式(I)的相应化合物, 其中 $-(L^1)_a$ -为 $-NR^E-C(O)-$, 并且 R^E 不为氢。

或者, 可通过环化反应制备式(I)的化合物, 其中 X 为 CR^4 , a 为 0 (L^1 不存在), 并且 R^5 为通过氮原子结合的杂环基。作为实例, 在方案 4 中概括制备其中 R^5 为异吲哚-1,3-二酮的式(I)的化合物。

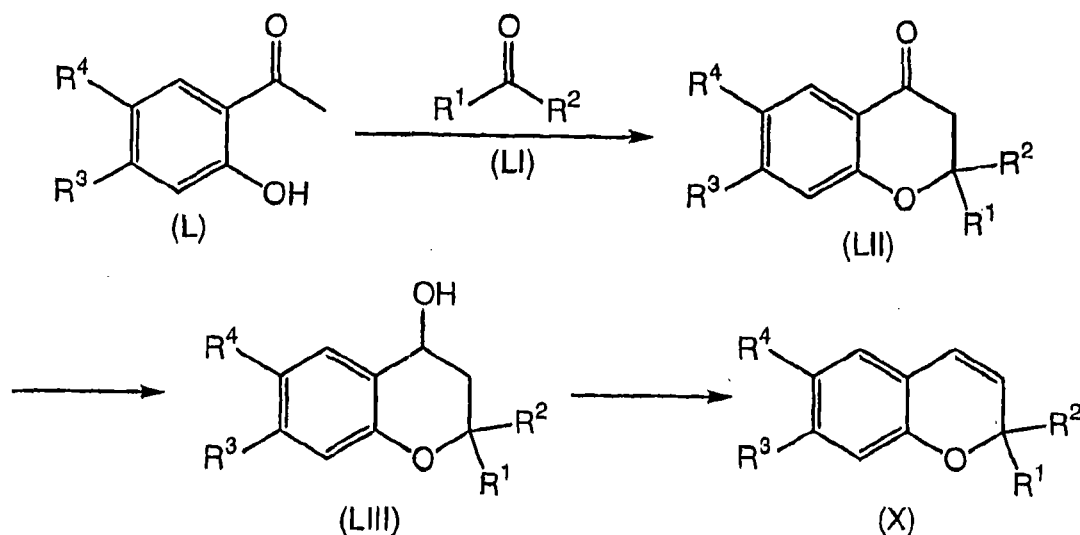


方案 4

因此,在约 150℃至约 200℃的温度,使式(XII)的适当取代的化合物与异苯并呋喃-1,3-二酮(已知的化合物)简洁地在密封的管中反应,得到式(Ie)的相应化合物。

本领域的技术人员应认识到,或者可根据已知方法,通过脱水反应,例如使式(I)的化合物与酸(如 PTSA、CSA 等)反应,或者与试剂(如 Burgess 试剂)反应,由式(I)的相应化合物制备式(II)的化合物。本领域的技术人员还应认识到,在反应前可能需要保护式(I)化合物上的反应性基团,随后根据已知方法去保护。

式(X)的化合物为已知化合物或可根据已知方法制备的化合物。例如,可根据方案 5 概括的方法制备式(X)的化合物。



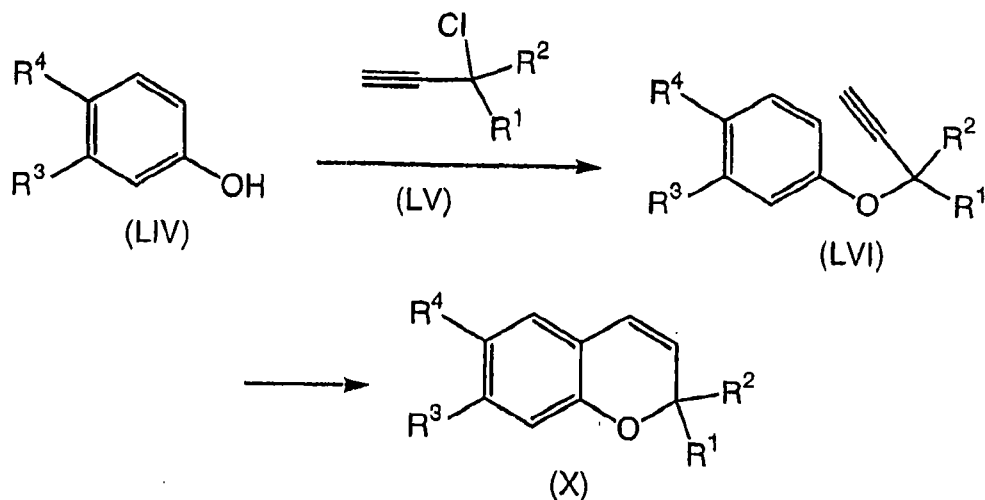
方案 5

因此,优选在高于约室温的温度,更优选在约回流温度,在碱存在下,如吡咯烷、哌啶等,使式(L)的适当取代的化合物(已知化合物或根据已知方法制备的化合物)与式(LI)的适当取代的化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应,以得到式(LII)的相应化合物。

在约-20℃至约 5℃的温度,在有机溶剂中,如甲醇、乙醇等,使式(LII)的化合物与适当选择的还原剂(如 NaBH₄、LAH 等)反应,得到式(LIII)的相应化合物。

在约 80℃ 至约 110℃ 的温度, 在有机溶剂中, 如苯、甲苯等, 使式(LIII)的化合物与酸(如 PTSA、CSA 等)反应, 得到式(X)的相应化合物。

或者, 可根据方案 6 概括的方法制备式(X)的化合物。

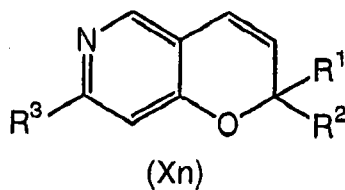


方案 6

因此, 优选在约 50℃ 至约 80℃ 的温度, 在碱存在下, 如 K₂CO₃、NaH 等, 在催化剂存在下, 如 KI、Bu₄NI、CuI 等, 在有机溶剂中, 如丙酮、THF、二氧杂环己烷等, 使式(LIV)的适当取代的化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)与式(LV)的适当取代的化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应, 以得到式(LVI)的相应化合物。

优选在约 100℃ 至约 180℃ 的温度, 优选约 120℃ 至约 150℃, 在有机溶剂(如二甲苯、甲苯、二氧杂环己烷等)中加热式(LVI)的化合物优选约 120 至约 130 小时, 得到式(X)的相应化合物。

本领域的技术人员应认识到, 可类似地根据以上方案所述的方法, 通过选择和代替适当取代的原料制备其中 X 为 N 的式(I)的化合物和式(II)的化合物。例如可通过在方案 1 中用式(X_n)的化合物



代替式(X)的化合物并完成所述反应来制备其中 X 为 N 的式(I)和(II)的化合物。适用于方案 2-6 的类似替代对本领域的技术人员显而易见。

在根据本发明制备化合物的方法产生立体异构体的混合物时, 这些异构体可通过常规技术分离, 如制备色谱。化合物可以外消旋形式制备, 或者通过对映专一性合成法或通过拆分制备单独的对映异构体。例如, 可通过标准技术, 如通过与光学活性的酸(如(-)-二-对-甲苯酰-D-酒石酸和/或(+)-二-对-甲苯酰-L-酒石酸)形成盐, 随后分级结晶和游离碱再生形成非对映异构体对, 从而将化合物拆分成其对映异构体组分。也可形成非对映异构酯或酰胺, 随后进行色谱分离并除去手性助剂, 从而将化合物拆分。或者可用手性 HPLC 柱将化合物拆分。

在制备本发明化合物的任何过程期间, 可能有必要和/或合乎需要保护任何相关分子上的敏感性或反应性基团。这可利用常规的保护基团达到, 如 *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 所述。可用本领域已知的方法在随后方便的阶段除去保护基。

本领域的技术人员应认识到, 本发明的反应步骤可在多种溶剂或溶剂系统中进行。所述反应步骤也可在适合溶剂或溶剂系统的混合物中进行。

本发明还包括包含一种或多种式(I)的化合物与药学上可接受的载体的药物组合物。包含一种或多种本文所述本发明的化合物作为活性成分的药物组合物可根据常规药物混合技术通过紧密混合所述化合物与药物载体来制备。载体可根据所需给药途径(例如口服、胃肠外)采取多种形式。因此, 对于液体口服制剂, 如混悬剂、酏剂和溶液, 适合的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、增香剂、防腐剂、稳定

剂、着色剂等；对于固体口服制剂，如散剂、胶囊和片剂，适合的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。固体口服制剂也可用一些物质(如糖)包衣，或包肠溶衣，以调节主要吸收部位。对于胃肠外给药，载体通常由无菌水组成，并且可加入其他成分以增加溶解度或防腐性。也可用水性载体与适合添加剂一起制备可注射的混悬剂或溶液。

为了制备本发明的药物组合物，可根据常规药物混合技术将选择为活性成分的一种或多种本发明的化合物与药物载体紧密混合，载体可根据给药(例如，口服或胃肠外，如肌肉注射)所需的剂型采取多种形式。在以口服剂型制备组合物时，可利用任何常用药物介质。因此，对于液体口服制剂，如混悬剂、酏剂和溶液，适合的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、增香剂、防腐剂、着色剂等；对于固体口服制剂，如散剂、胶囊、胶囊形片剂、软胶囊和片剂，适合的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于给药容易，片剂和胶囊代表最有利的口服单位剂型，在此情况下，可明显利用固体药物载体。如果需要，片剂可由标准技术包糖衣或包肠溶衣。对于胃肠外给药，载体通常包括无菌水，为了多种目的可包括其他成分，例如为了帮助溶解或防腐。也可以制备可注射混悬剂，在此情况下可利用适合的液体载体、悬浮剂等。对于每剂量单位，例如片剂、胶囊、散剂、注射剂、茶匙等，本发明的药物组合物包含输送上述有效剂量所需的一定量活性成分。对于每单位剂量，例如片剂、胶囊、散剂、注射剂、栓剂、茶匙等，本发明的药物组合物包含约50-100mg，并且可以约0.01至约10.0mg/kg/日，优选约0.05至约5.0mg/kg/日，更优选约0.1至约2.0mg/kg/日的剂量给药。然而，剂量可根据患者的要求、所治疗病症严重性和所用的化合物变化。可利用每日给药或后定期给药。

优选这些组合物作为例如片剂、丸剂、胶囊、散剂、颗粒剂、无菌胃肠外溶液或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、

自动注射器装置或栓剂的单位剂型用于口服、胃肠外、鼻内、舌下或直肠给药或由吸入或吹入给药。或者，组合物可以显示为适用于每周一次或每月一次给药的形式；例如，可用活性化合物的不溶盐(如癸酸盐)提供用于肌肉注射的贮库制剂。为了制备固体组合物，如片剂，将主要活性成分与药物载体(例如常规压片成分，如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或胶)和其他药物稀释剂(例如水)混合，以形成包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。在这些预制剂组合物作为均匀提到时，均匀是指活性成分均匀分散于整体组合物，以便可以将组合物容易地再分成等效剂型，如片剂、丸剂和胶囊。然后将这种固体预制剂组合物再分成包含 0.1 至约 500mg 的本发明活性成分的上述类型的单位剂型。可将新的组合物的片剂或丸剂包衣或另外复合，以提供给予延长作用优点的剂型。例如，所述片剂或丸剂可包括内剂量组分和外剂量组分，后者为在前者上的包裹形式。两种组分可由肠衣层分隔，肠衣层用于阻止在胃内崩解，并允许内部组分原样进入十二指肠或延迟释药。可将多种物质用于此肠衣层或包衣，这些物质包括一些聚合物酸与诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的物质。

其中可加入本发明的新组合物的用于口服或注射给药的液体剂型包括水溶液、适味的糖浆、含水或油混悬剂、利用食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳剂以及酞剂和类似药物媒介物。适于含水混悬剂的分散剂或悬浮剂包括合成和天然胶，如黄芪胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖苷、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

本发明所述的治疗与离子通道(例如钾离子通道)相关的疾病的方法也可用包含任何本文限定化合物及药学上可接受载体的药物组合物进行。药物组合物可包含约 0.01mg 至 1000mg，优选约 1 至 500mg，更优选 10 至 100mg 的化合物，并且可组成适用于所选择给药方式的任何剂型。载体包括必需且为惰性的药物赋形剂，包括但不限于粘合

剂、悬浮剂、润滑剂、调味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣料。适用于口服给药的组合物包括固体剂型，如丸剂、片剂、胶囊形片剂、胶囊(分别包括即时释药、定时释药和缓释制剂)、颗粒和散剂，也包括液体剂型，如溶液、糖浆、酏剂、乳剂和混悬剂。用于胃肠外给药的剂型包括无菌溶液、乳剂和混悬剂。

本发明的化合物可有利地以每日单一剂量给药，或者将每日全部剂量以每日二次、三次或四次的分开剂量给药。此外，本发明的化合物可通过适合鼻用媒介物局部用药以鼻内剂型或者通过本领域的技术人员熟知的透皮皮肤贴剂给药。为了以透皮递药系统形式给药，剂量给药当然应在整个剂量方案内连续给药，而不是间断给药。

例如，为了以片剂或胶囊形式口服给药，可将活性药物组分与口服、非毒性的药学上可接受的惰性载体混合，载体如乙醇、甘油、水等。此外，在需要或必要时，也可向混合物中加入适合的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。适合的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成胶如阿拉伯胶、黄芪胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

适当调味的混悬剂或分散剂如合成和天然胶，例如黄芪胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等中形成液体。对于胃肠外给药，则需要无菌混悬液和溶液。在需要静脉注射给药时，利用一般包含适合防腐剂的等渗制剂。

本发明的化合物也可以脂质体递药系统形式给药，如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可由多种磷脂形成，如胆甾醇、硬脂基胺或磷脂酰胆碱。

本发明的化合物也可用化合物分子偶合的单克隆抗体作为单独载体递送。本发明的化合物也可与可溶性聚合物作为可命中目标的药物载体偶合。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羧丙基甲基丙烯酰胺苯酚、聚羧基-乙基天冬酰胺苯酚或用棕榈酰基残基

取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外，本发明的化合物可偶合到用于实现药物控释的一类可降解聚合物，例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羧基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

在需要治疗与离子通道(例如钾离子通道)相关的疾病时，就可将本发明的化合物以任何前述组合物并根据本领域建立的剂量方案给药。

产物的每日剂量可为0.01-1,000mg/成人/日。为了针对所治疗患者对症调节剂量，对于口服给药，组合物优选以含0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250、500和1000mg活性成分的片剂形式提供。一般以约0.01至约10mg/kg体重/日的剂量提供有效量药物。优选范围是约0.1至约5.0mg/kg体重/日，最优选约0.5至约2.0mg/kg体重/日。化合物可以1-4次/日的方案给药。

给药的最佳剂量可很容易地由本领域的技术人员确定，并且随所用特定化合物、给药方式、制剂浓度、给药方式和病症发展变化。此外，与所治疗特定患者相关的因素，包括患者年龄、体重、饮食和给药时间，也会导致需要调节剂量。

本领域的技术人员应认识到，在体内和体外试验中，使用适合、已知和一般接受细胞和/或动物模型可预示试验化合物治疗或预防特定疾病的能力。本领域的技术人员还应认识到，对健康患者和/或患有特定疾病的那些患者的人的临床试验，包括人首次试验、剂量范围试验和功效试验，可根据临床和医疗领域熟知的方法完成。

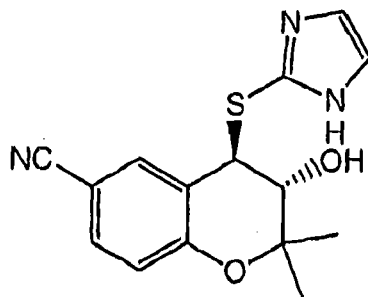
以下阐述的实施例可帮助理解本发明，并且不应解释为以任何方式限制在以下权利要求书中阐明的本发明。

在以下实施例中，列出的一些合成产物已被分离为残余物。本领域的技术人员应了解，术语“残余物”并不限制物理状态，其中产物被分离，并且可包括例如固体、油、泡沫、胶、浆等。

在以下实施例中，外消旋化合物同样在名称中标出。为方便起见，所绘外消旋化合物以外消旋体的对映异构体之一的反式构型显示。

实施例 1

(3S,4R)-3-羟基-4-(2H-咪唑-2-基硫基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#25)



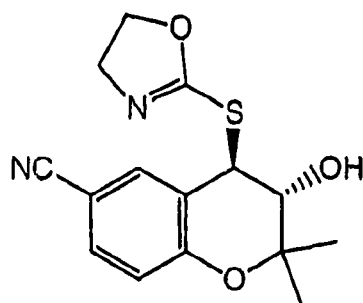
将 DMF(5mL)中的(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈(1mmol)、1,3-二氢-咪唑-2-硫酮(1mmol)和无水 K_2CO_3 (1.5mmol)在 100℃加热 4~6 小时。将固体过滤，使反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用饱和 NH_4Cl 、盐水洗涤，然后经无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩得到黄色油。硅胶层析分离得到标题化合物，为一种白色固体。

1H NMR: ($CDCl_3$) δ 9.90 (br, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 302.

实施例 2

4-(4,5-二氢-噁唑-2-基硫基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#68)



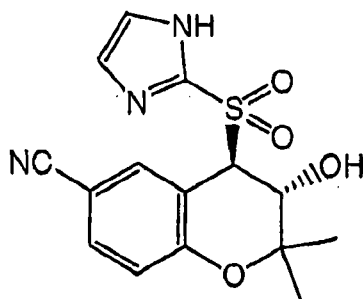
按照实施例 1 所述方法, 利用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 3H-咪唑-2-硫酮作为原料, 制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.50 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.85-3.50 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 396.

实施例 3

(3S,4R)-3-羟基-4-(1H-咪唑-2-磺酰基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#71)



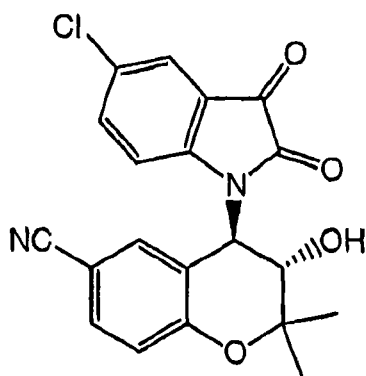
在室温用 MeOH(2mL)和水(2mL)中的 OXONE(2mmol)处理 (3S,4R)-3-羟基-4-(2H-咪唑-2-基硫基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(0.8mmol)。4 小时后, 过滤固体, 并除去溶剂。使残余物在乙酸乙酯和水之间分配。水层用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 过滤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗物质, 通过硅胶层析纯化, 得到标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 8.00 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 334

实施例 4

(3S,4R)-4-(5-氯-2,3-二氧代-2,3-二氢-吲哚-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#24)



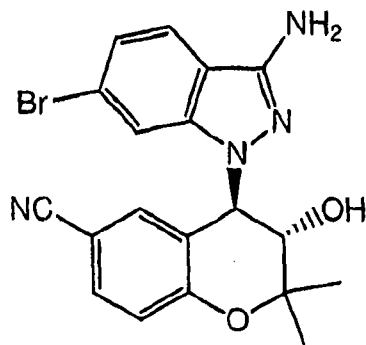
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氯-1H-吲哚-2,3-二酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.10(m, 1H), 6.94 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

MS (m/z): $\text{MH}_2\text{O}^+ + \text{Na}^+$ 423.

实施例 5

4R-(3-氨基-6-溴-吲唑-1-基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#35)



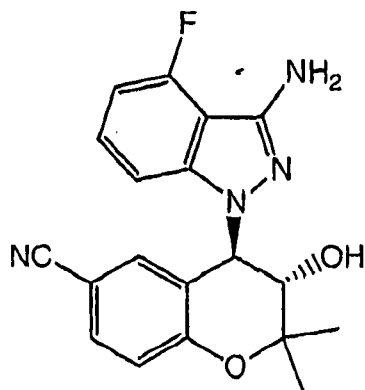
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 6-溴-1H-吲唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.55 (m 3H), 6.95 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 414.

实施例 6

4R-(3-氨基-4-氟-吲唑-1-基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#36)



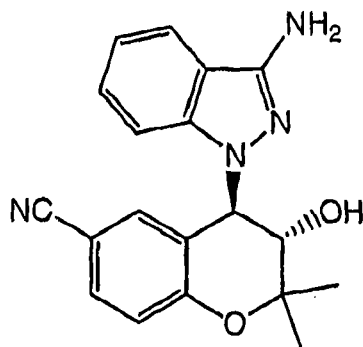
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 4-氟-1H-吲唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.65 (m, 1H), 7.40 (m 1H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (br, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 353.

实施例 7

4R-(3-氨基-吡唑-1-基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈
(化合物#37)



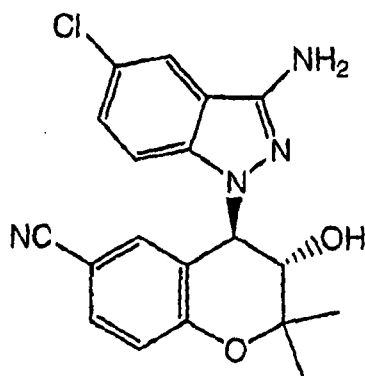
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 1H-吡唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (m 1H), 7.40 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (br, 2H), 3.75 (br, 2H), 3.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 335.

实施例 8

4R-(3-氨基-5-氯-吡唑-1-基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#33)



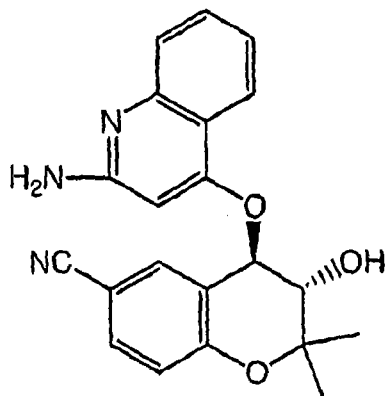
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氯-1H-吡唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.50 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 351

实施例 9

4-(2-氨基-喹啉-4-基氧基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#8)



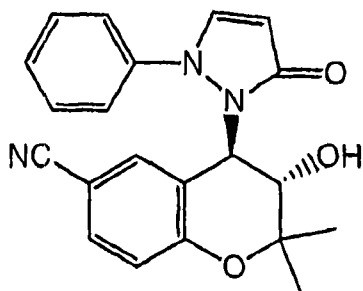
按照实施例 1 所述方法, 用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 2-氨基-喹啉-4-酚作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.05 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.85 (br, s, 2H), 4.15 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.49 (s, 3H)

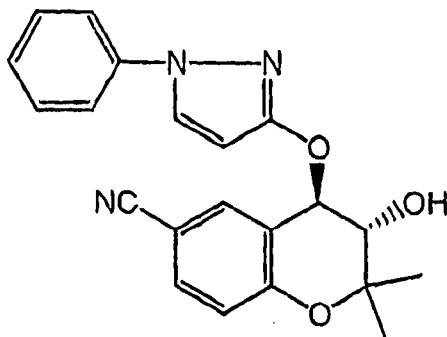
MS (m/z): MH^+ 362.

实施例 10

3-羟基-2,2-二甲基-4-(5-氧代-2-苯基-2,5-二氢-吡唑-1-基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#62)



和 3-羟基-2,2-二甲基-4-(1-苯基-1H-吡唑-3-基氧基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#58)



按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 1-苯基-1,2-二氢-吡唑-3-酮作为原料制备标题化合物,为白色固体。

化合物#62:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.65 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 362.

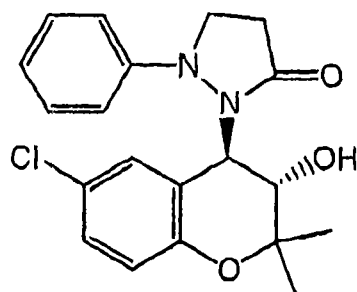
化合物#58:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.55 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

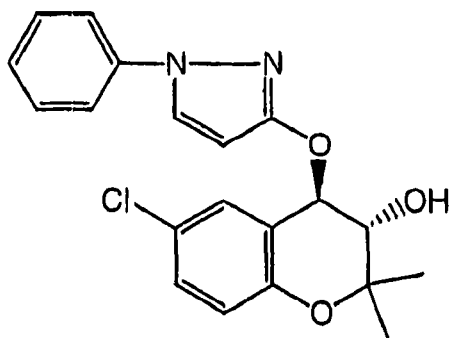
MS (m/z): MH^+ 342.

实施例 11

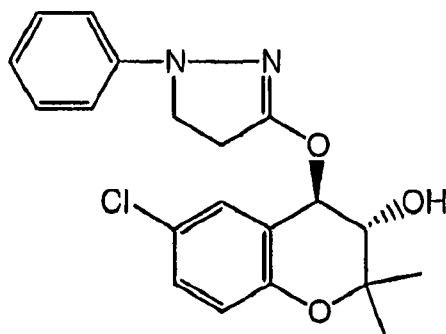
2-(6-氯-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基)-1-苯基-吡唑烷-3-酮(化合物#13)



和 6-氯-2,2-二甲基-4-(1-苯基-1H-吡唑-3-基氧基)-苯并二氢吡喃-3-醇(化合物#60)



及 6-氯-2,2-二甲基-4-(1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基氧基)-苯并二氢吡喃-3-醇(化合物#59)



按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-氯和 1-苯基-吡唑烷-3-酮作为原料制备标题化合物,为白色固体。

化合物#13:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.32 ~ 7.05 (m, 7H), 6.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.80 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 374.

化合物#60:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 372.

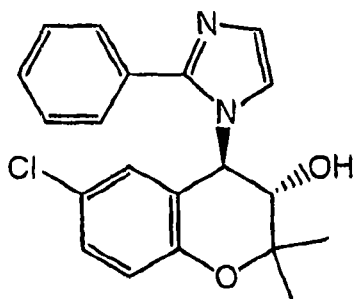
化合物#59:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 374.

实施例 12

6-氯-2,2-二甲基-4-(2-苯基-咪唑-1-基)-苯并二氢吡喃-3-醇(化合物#49)



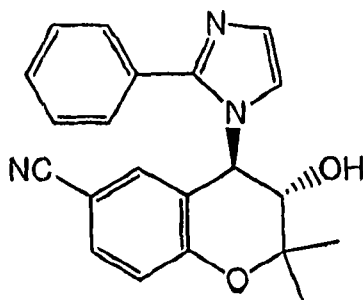
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-氯(已知文献)和 2-苯基-1H-咪唑作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)

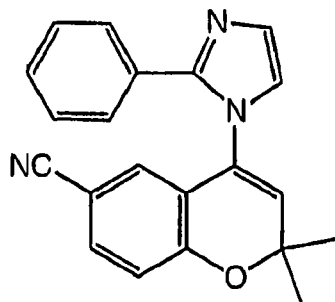
MS (m/z): MH^+ 355.

实施例 13

3-羟基-2,2-二甲基-4-(2-苯基-咪唑-1-基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#47)



和 2,2-二甲基-4-(2-苯基-咪唑-1-基)-2H-苯并吡喃-6-甲腈(化合物#61)



按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 2-苯基-1H-咪唑作为原料制备标题化合物,为白色固体。

化合物#47:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 346.

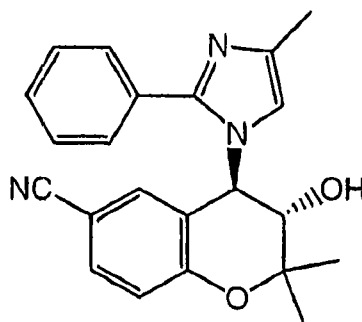
化合物#61:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 1.55 (br s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 328.

实施例 14

3-羟基-2,2-二甲基-4-(4-甲基-2-苯基-咪唑-1-基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#9)



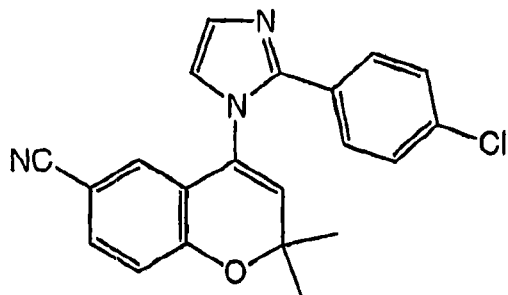
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 4-甲基-2-苯基-1H-咪唑作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.72 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)

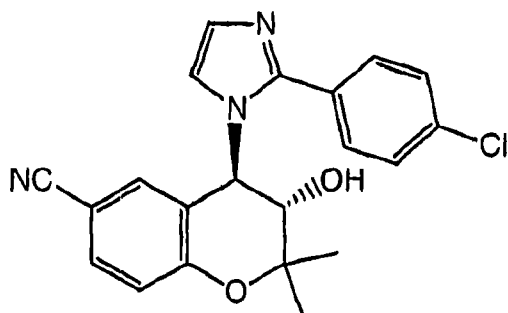
MS (m/z): MH^+ 360.

实施例 15

4-[2-(4-氯-苯基)-咪唑-1-基]-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-甲腈(化合物#54)



和 4-[2-(4-氯-苯基)-咪唑-1-基]-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#12)



按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 2-(4-氯-苯基)-1H-咪唑作为原料制备标题化合物,为白色固体。

化合物#54:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.50 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.00(m, 4H), 5.60 (s, 1H), 1.50 (m, 6H)

MS (m/z): MH^+ 363

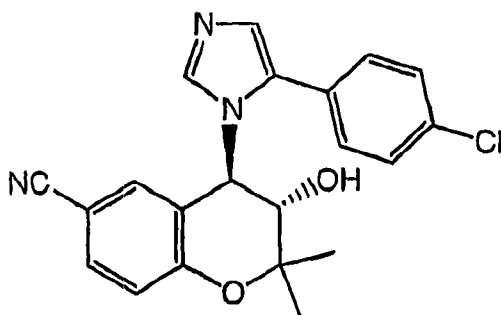
化合物#12:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.72 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 4H), 6.85(m, 2H), 5.90 (br, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)

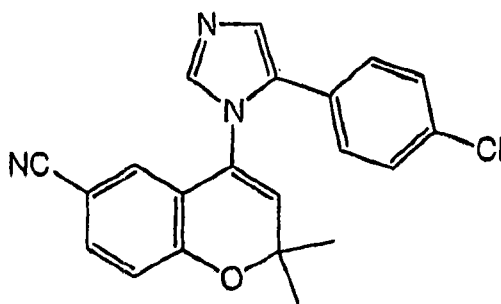
MS (m/z): MH^+ 381

实施例 16

4-[5-(4-氯-苯基)-咪唑-1-基]-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#18)



和 4-[5-(4-氯-苯基)-咪唑-1-基]-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-甲腈(化合物#63)



按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-(4-氯-苯基)-1H-咪唑作为原料制备标题化合物,为白色固体。

化合物#18:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.70 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 380.

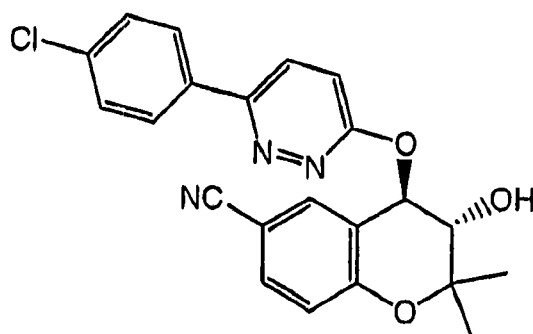
化合物#63:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 1.50 (s, 6H)

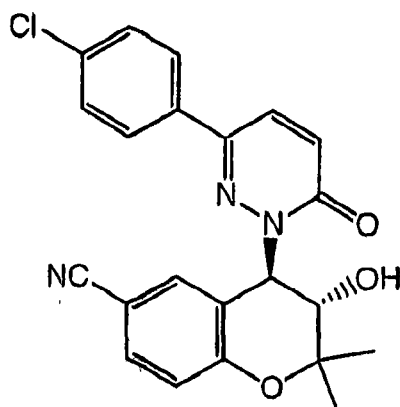
MS (m/z): MH^+ 380.

实施例 17

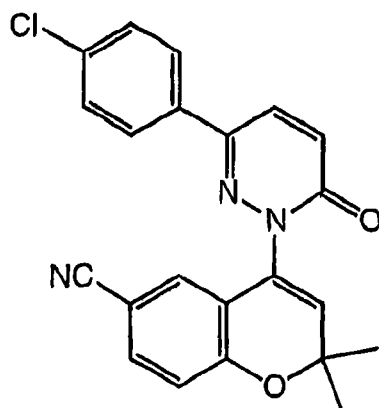
4-[6-(4-氯-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#56)



和 4-[3-(4-氯-苯基)-6-氧代-6H-哒嗪-1-基]-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#14)



及 4-[3-(4-氯-苯基)-6-氧代-6H-哒嗪-1-基]-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-甲腈(化合物#57)



按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 6-(4-氯-苯基)-2H-吡嗪-3-酮作为原料制备标题化合物,为白色固体。

化合物#56:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 7.5$ z, 1H), 5.30 (br, s, 1H), 4.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 409.

化合物#14:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 409.

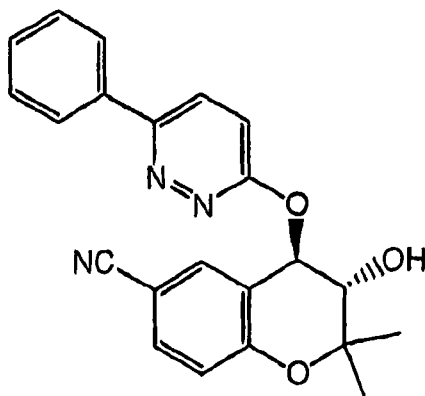
化合物#57:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 1.60 (s, 6H)

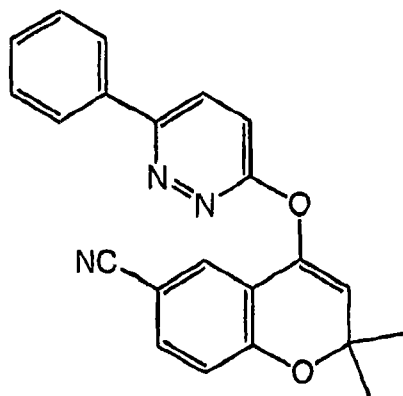
MS (m/z): MH^+ 391.

实施例 18

3-羟基-2,2-二甲基-4-(6-苯基-哒嗪-3-基氧基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#52)



和 2,2-二甲基-4-(6-苯基-哒嗪-3-基氧基)-2H-苯并吡喃-6-甲腈(化合物#53)



按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 6-苯基-2H-哒嗪-3-酮作为原料制备标题化合物,为白色固体。

化合物#52:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 374.

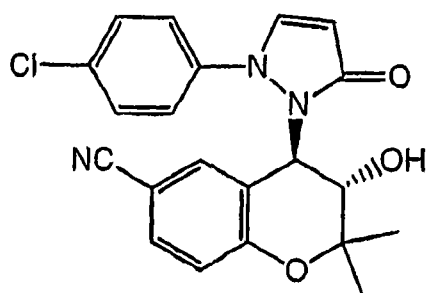
化合物#53:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.52 (m 4H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 1.65 (s, 9H)

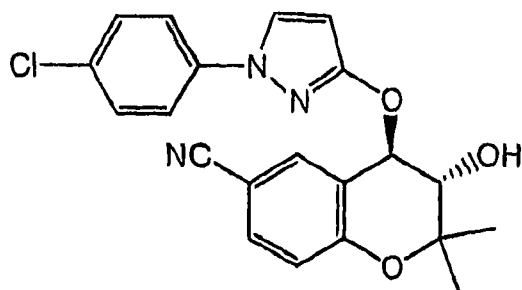
MS (m/z): MH^+ 356.

实施例 19

4-[2-(4-氯-苯基)-5-氧代-2,5-二氢吡唑-1-基]-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#15)



和 4-[1-(4-氯-苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#55)



按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 1-(4-氯苯基)-1,2-二氢-吡唑-3-酮作为原料制备标题化合物,为白色固体。

化合物#15:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 5.5$ Hz), 4.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 397.

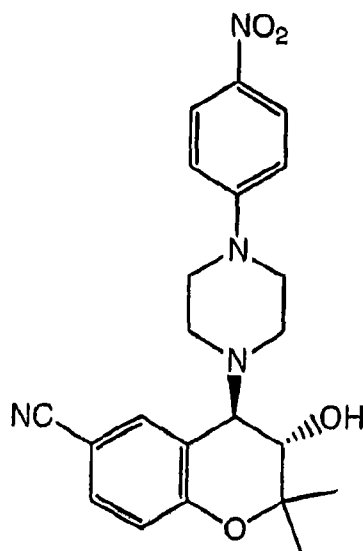
化合物#55:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.11$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 397.

实施例 20

3-羟基-2,2-二甲基-4-[4-(4-硝基苯基)-哌嗪-1-基]-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#51)



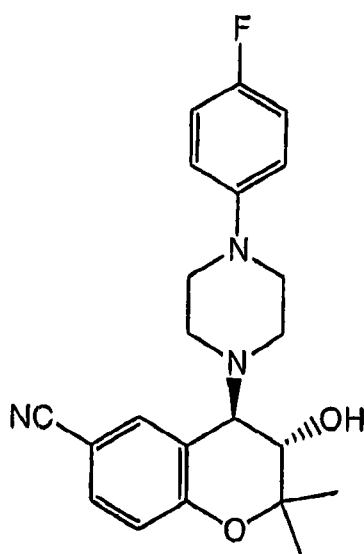
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 1-(4-硝基苯基)-哌嗪作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 409.

实施例 21

4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#48)



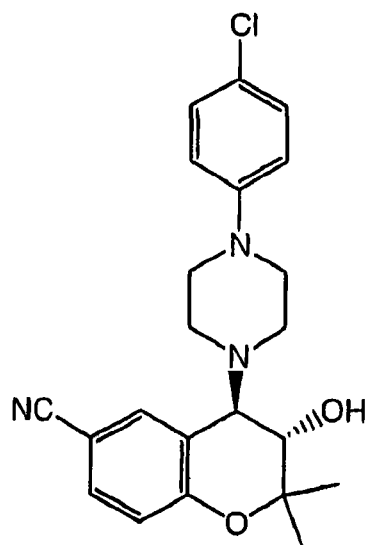
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 1-(4-氟苯基)-哌嗪作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.90 (m, 5H), 3.75 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 382.

实施例 22

4-[4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#50)



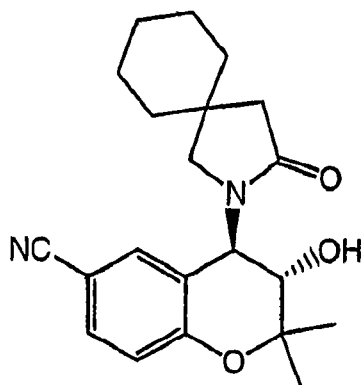
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 1-(4-氯苯基)-哌嗪作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (m, 3H), 3.75 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 399.

实施例 23

3S-羟基-2,2-二甲基-4R-(3-氧代-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#34)



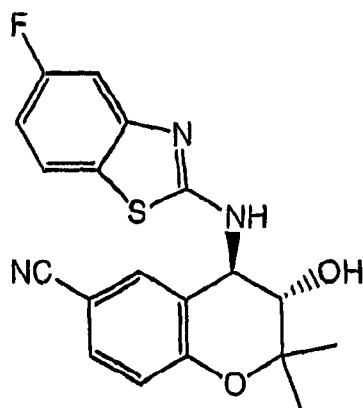
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 2-氮杂螺[4.5]癸-3-酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 90$ Hz, 5.0 Hz, 2H), 2.40 (dd, $J = 35$ Hz, 15.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (m, 10H), 1.20 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 355

实施例 24

4-(5-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#5)



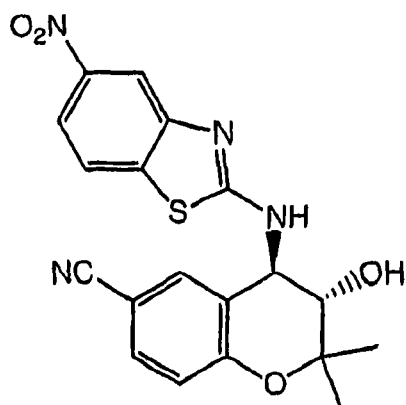
按照实施例 1 所述方法, 用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氟-苯并噻唑-2-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.95 (br, 1H), 5.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 370

实施例 25

3-羟基-2,2-二甲基-4-(5-硝基-苯并噻唑-2-基氨基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#6)



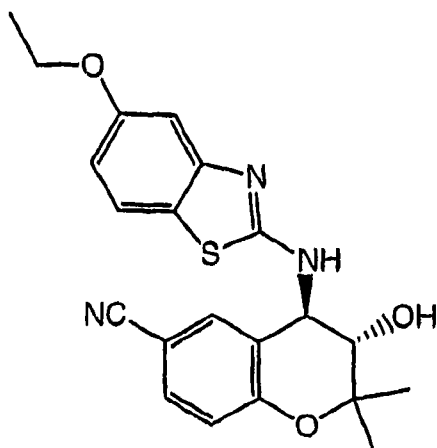
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-硝基-苯并噻唑-2-基胺作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 397

实施例 26

4-(5-乙氧基-苯并噻唑-2-基氨基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#4)



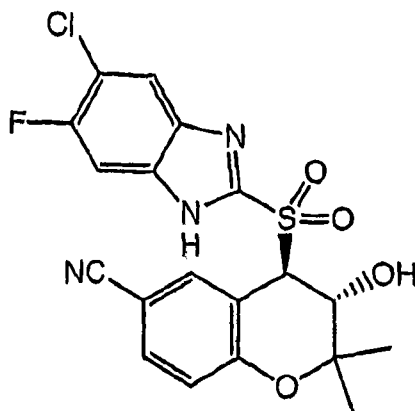
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-乙氧基-苯并噻唑-2-基胺作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 396

实施例 27

4R-(5-氯-6-氟-1H-苯并咪唑-2-磺酰基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#72)



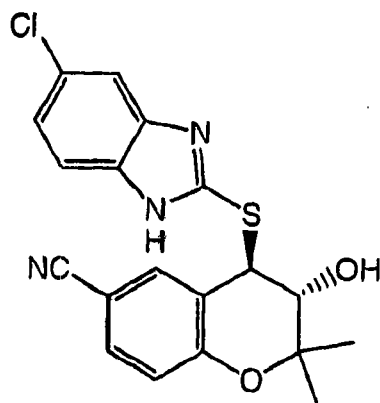
按照实施例 1 所述方法,用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氯-6-氟-1H-苯并咪唑-2-磺酰基作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 10.40 (br, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 1.60 (s, 6H)

MS (m/z): MH^+ 396

实施例 28

(3S,4R)-4-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基磺基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#29)



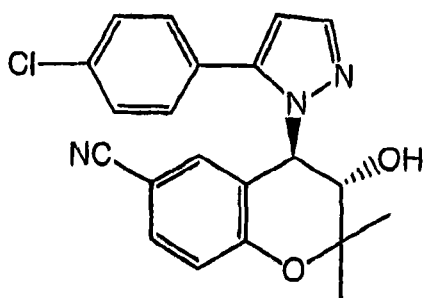
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氯-1H-苯并咪唑-2-硫酚作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 10.50 (br, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 1.60 (s, 6H)

MS (m/z): MH^+ 396

实施例 29

4R-[5-(4-氯-苯基)-吡唑-1-基]-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#10)



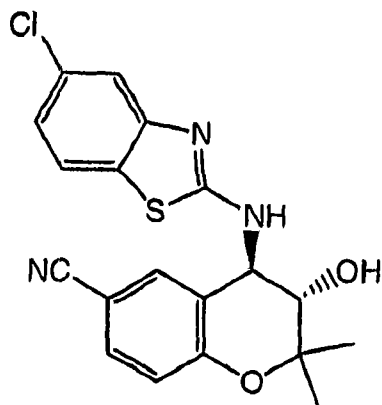
按照实施例 1 所述方法, 用(3S,4R)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-(4-氯苯基)-1H-吡唑作为原料制备标题化合物, 为一种浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 380

实施例 30

4-(5-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#1)



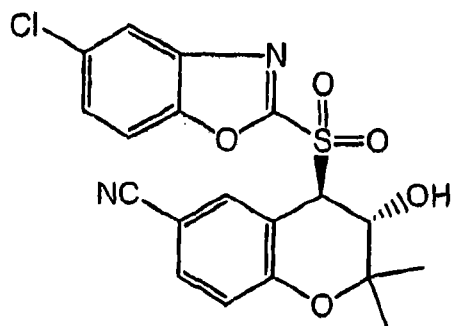
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氯-苯并噻唑-2-基胺作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.75 (br, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 386.

实施例 31

4-(5-氯-苯并噻唑-2-磺酰基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#17)



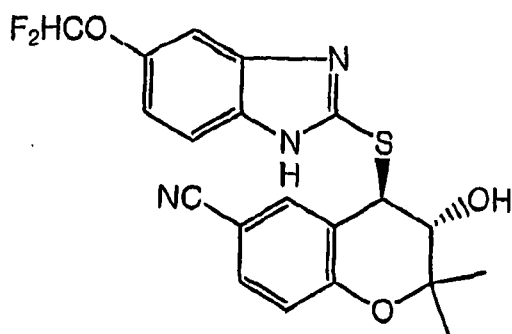
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氯-苯并咪唑-2-硫酚作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 420.

实施例 32

4-(5-二氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基硫基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#16)



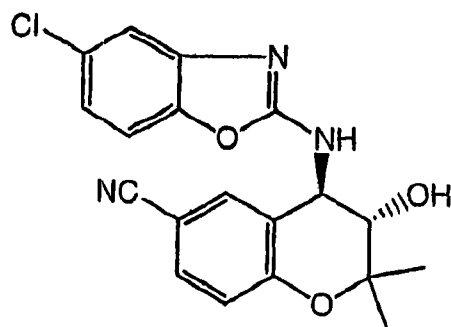
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-二氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-硫酚作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 11.1 (br, s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (br, s, 2H), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 418.

实施例 33

4-(5-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#2)



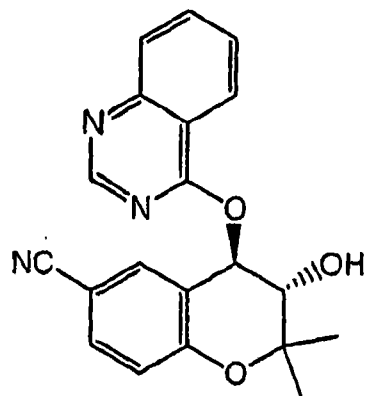
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氯-苯并噁唑-2-基胺作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 372.

实施例 34

(3S,4R)-3-羟基-2,2-二甲基-4-(喹唑啉-4-基氧基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#40)



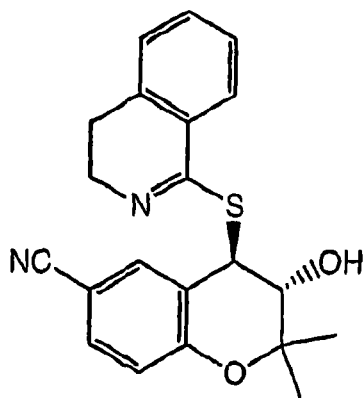
按照实施例 1 所述方法,用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和喹唑啉-4-酚作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.98 ~ 7.45 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 348.

实施例 35

4R-(3,4-二氢-异喹啉-1-基硫基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#42)



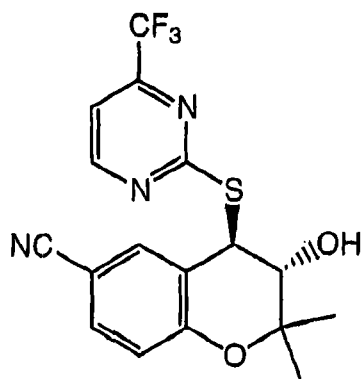
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 3,4-二氢-2H-异喹啉-1-硫酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 ~ 7.15 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 365.

实施例 36

3S-羟基-2,2-二甲基-4R-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基硫基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#43)



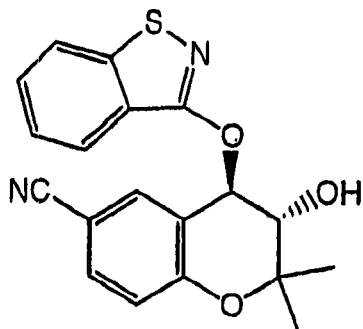
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 4-三氟甲基-嘧啶-2-硫酚作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 382.

实施例 37

4-(苯并[d]异噻唑-3-基氧基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#20)



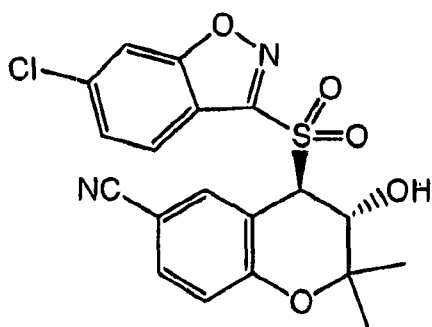
按照实施例 1 所述方法, 用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和苯并[d]异噻唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 353.

实施例 38

4-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-磺酰基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#19)



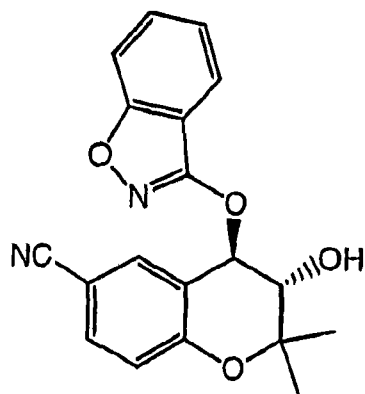
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-磺酮作为原料制备标题化合物,为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 420.

实施例 39

(3S,4R)-4-(苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#23)



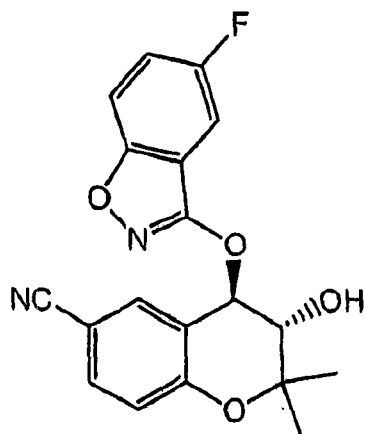
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 337

实施例 40

(3S,4R)-4-(5-氟苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#70)



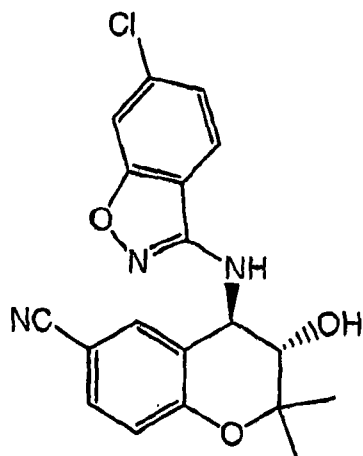
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氟苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.10 (br, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 379.

实施例 41

(3S,4R)-4-(6-氯苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#67)



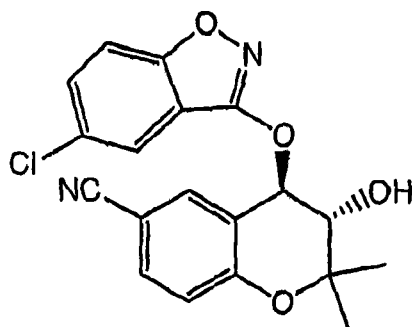
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 6-氯苯并[d]异噁唑-3-基胺(用文献已知方法制备)作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 370

实施例 42

(3S,4R)-4-(5-氯苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#38)



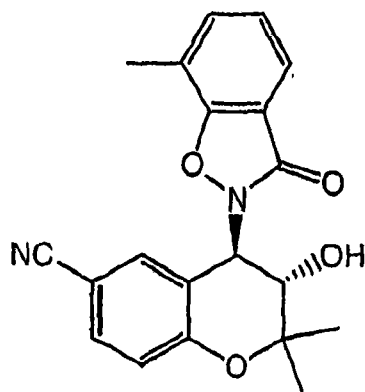
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氯苯并[d]异噁唑-3-酮(用文献已知方法制备)作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MNa^+ 393

实施例 43

3S-羟基-2,2-二甲基-4R-(7-甲基-3-氧代-3H-苯并[d]异噁唑-2-基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#32)



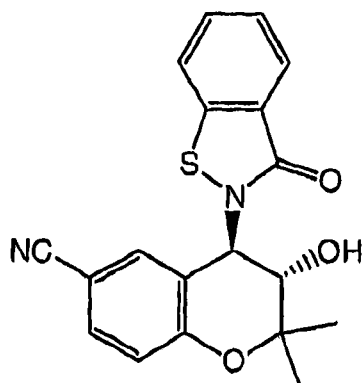
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 7-甲基-苯并[d]异噁唑-3-酮(用文献已知方法制备)作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.75 (m, 1H), 7.55-7.45 (m 2H), 7.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 351

实施例 44

2-(6-氯-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4R-基)-苯并[d]异噻唑-3S-酮(化合物#30)



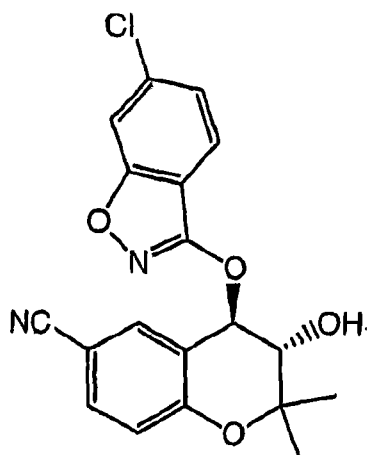
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和苯并[d]异噻唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.90 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

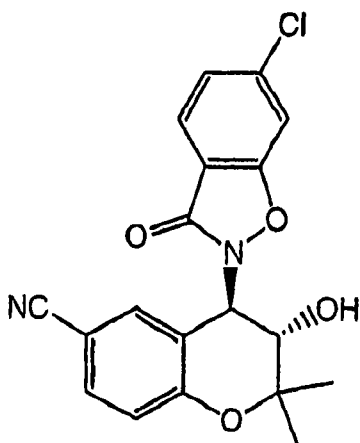
MS (m/z): MH^+ 351

实施例 45

4R-(6-氯-苯并[d]异噻唑-3-基氧基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#22)



和 4R-(6-氯-3-氧代-3H-苯并[d]异噁唑-2-基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#117)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮(用文献已知方法制备)作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#33:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 371.

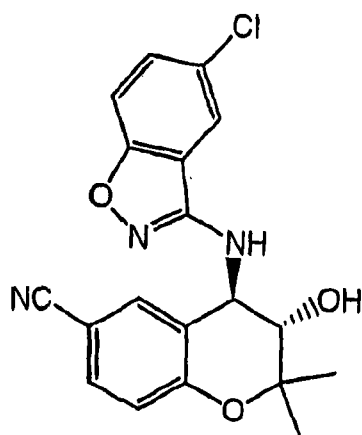
化合物#117:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.20 (br, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 371.

实施例 46

(3S,4R)-4-(5-氯苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#39)



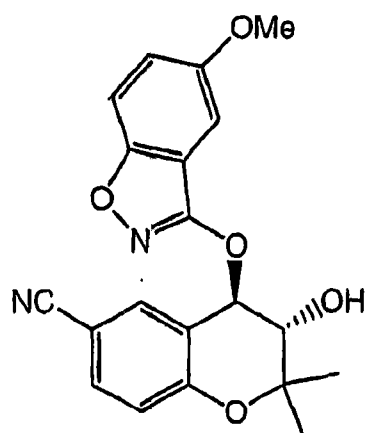
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-氯苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 370

实施例 47

(3S,4R)-3-羟基-4-(5-甲氧基-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#44)



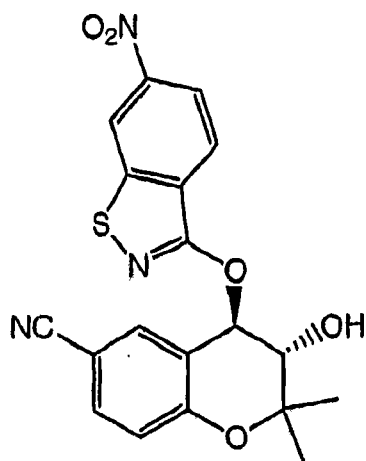
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 5-甲氧基-苯并[d]异噻唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

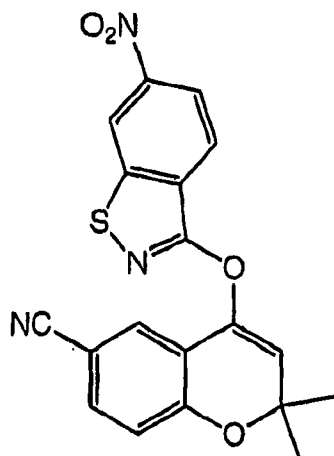
MS (m/z): MH^+ 385

实施例 48

3S-羟基-2,2-二甲基-4R-(6-硝基-苯并[d]异噻唑-3-基氧基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#41)



和(3S,4R)-2,2-二甲基-R-(6-硝基-苯并[d]异噻唑-3-基氧基)-2H-苯并吡喃-6-甲腈(化合物#69)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 6-硝基-苯并[d]异噻唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#41:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 9.95 (br, s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 398.

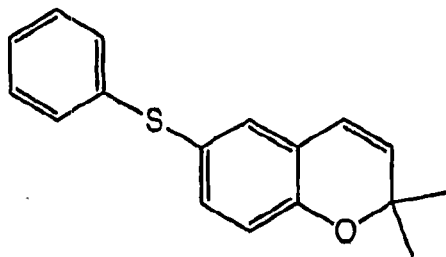
化合物#69:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.56 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 380.

实施例 49

2,2-二甲基-6-苯基硫基-2H-苯并吡喃



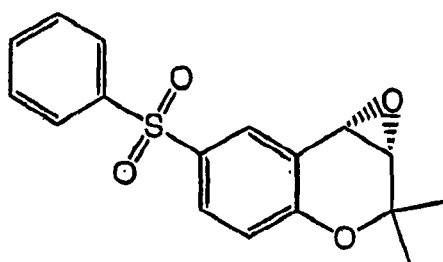
在-78℃用滴加正丁基锂(15mmol)处理 THF(20mL)中的 6-溴-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃(10mmol)。在-78℃搅拌所得溶液 30 分钟。随后经约 15 分钟将 THF(10mL)中的二硫化苯(benzene disulfide)(10mmol)滴加到反应中。将反应混合物保持在-78℃, 并经 2 小时缓慢温热至室温。除去溶剂, 使残余物在乙醚和水之间分配。将合并的有机层用盐水洗涤, 过滤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗物质, 通过硅胶层析纯化, 得到标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (m, 3H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 317

实施例 50

(S,S)-6-苯磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘



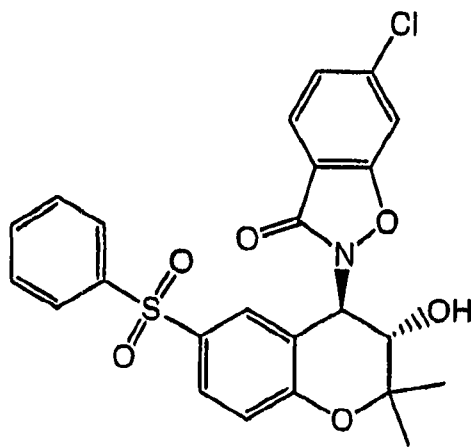
通过在 0℃漂白(pH=11-12, 用 $\text{NaOH}/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 调节)加入二氯甲烷(5ml)中的 2,2-二甲基-6-苯基硫基-2H-苯并吡喃(如实施例 49 制备)(2.0g, 7.5mmol)和 Jacobson 催化剂"S.S"。将反应混合物保持在 0℃经历 4 小时, 然后用饱和 NH_4Cl 猝灭反应。水层用二氯甲烷萃取两次。将有机层合并, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到粗产物。粗产物通

过硅胶(己烷:乙酸乙酯: 1:2, $R_f=0.5$)纯化, 得到标题化合物, 为一种无色固体。

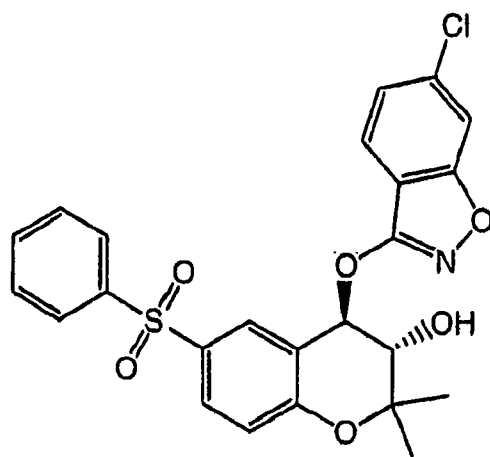
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

实施例 51

2-(6-苯磺酰基-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基)-6-氯-4R-苯并[d]异噁唑-3-酮(化合物#78)



和 6-苯磺酰基-4R-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#77)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-苯磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#78:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.75 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 5.60 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 485.

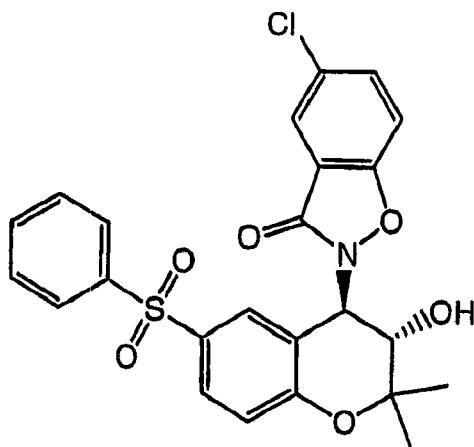
化合物#77:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1H), 7.55-7.40 (m, 5H), 7.35 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 5.85 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

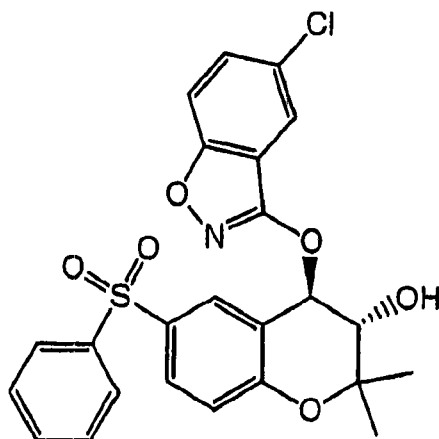
MS (m/z): MH^+ 486.

实施例 52

2-(6-苯磺酰基-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基)-5-氯-4R-苯并[d]异噁唑-3-酮(化合物#76)



和(3S,4R)-6-苯磺酰基-4R-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#75)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-苯磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 5-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#76:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.75 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 5.65 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 485.

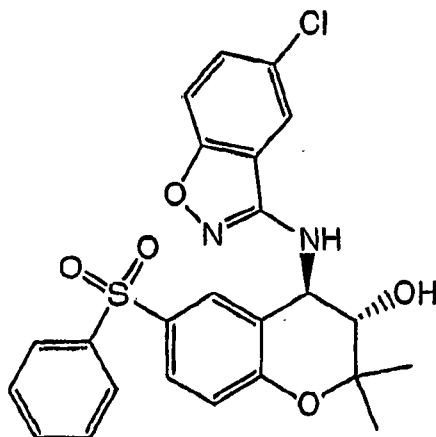
化合物#75:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.55-7.40 (m, 6H), 6.96 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 5.85 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 486.

实施例 53

6-苯磺酰基-4R-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#74)



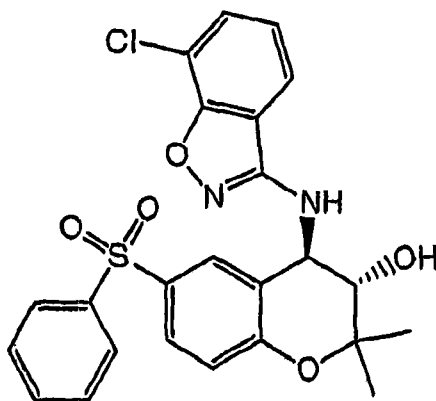
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-苯磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.30 (m, 5H), 7.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 485.

实施例 54

(3S,4R)-6-苯磺酰基-4R-(7-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#87)



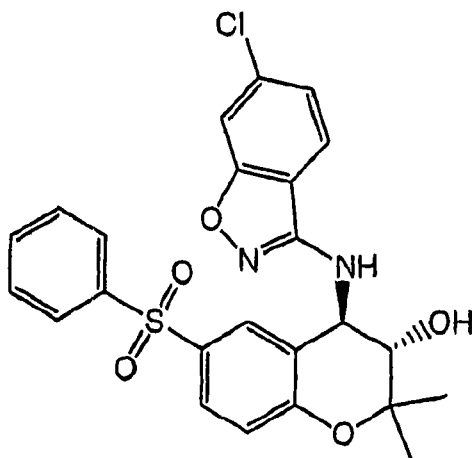
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-苯磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 7-氯-苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 485.

实施例 55

(3S,4R)-6-苯磺酰基-4R-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#73)



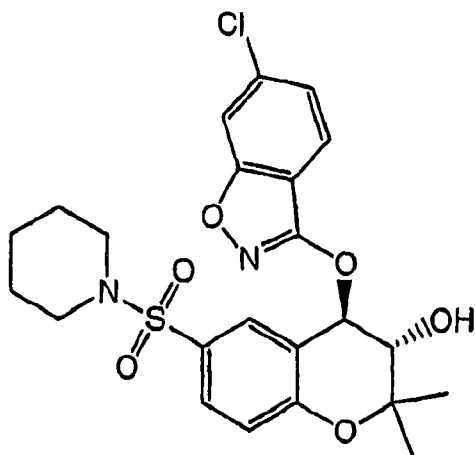
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-苯磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.60-7.40 (m, 5H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

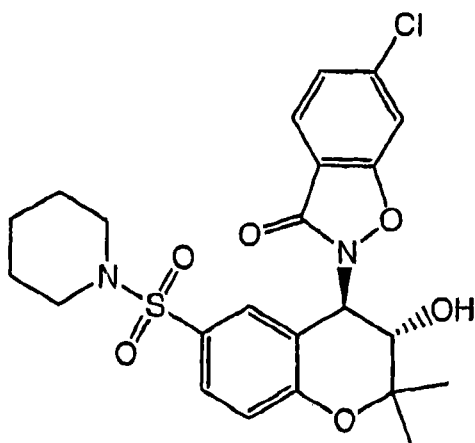
MS (m/z): MH^+ 485.

实施例 56

4R-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-2,2-二甲基-6-(哌啶-1-磺酰基)-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#83)



和 6-氯-2-[3S-羟基-2,2-二甲基-6-(哌啶-1-磺酰基)-苯并二氢吡喃-4-基]-R-苯并[d]异噁唑-3-酮(化合物#84)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-哌啶基磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘(文献已知的化合物)和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#83:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.90 (t, $J = 2.5$ Hz, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MNa^+ 515.

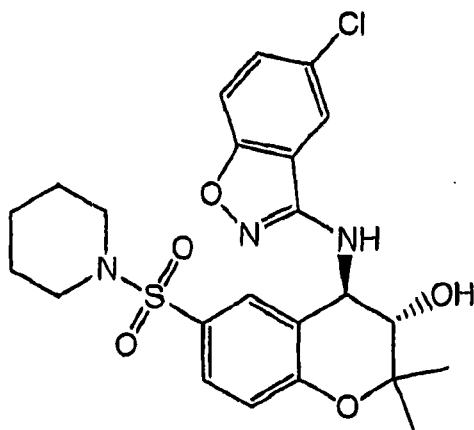
化合物#84:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J = 1.5$ Hz, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MNa^+ 515.

实施例 57

4R-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-2,2-二甲基-6-(哌啶-1-磺酰基)-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#88)



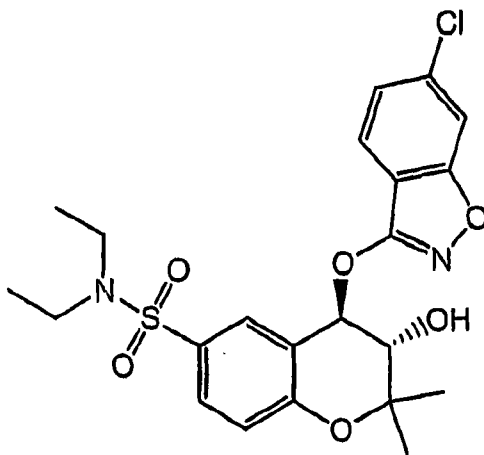
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-哌啶基磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.80 (t, $J = 1.5$ Hz, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (m, 6H)

MS (m/z): MH^+ 492

实施例 58

4R-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-磺酸二乙基酰胺(化合物#79)



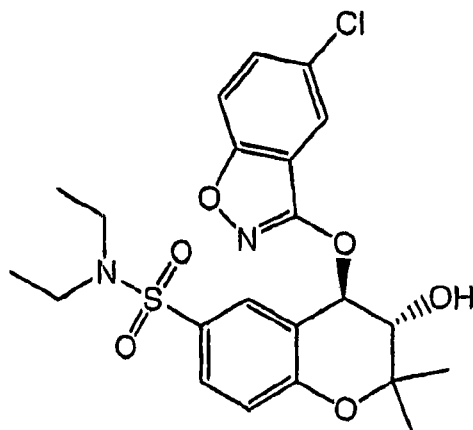
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-二乙基磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘(文献已知的化合物)和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 4.5$ Hz, 6H)

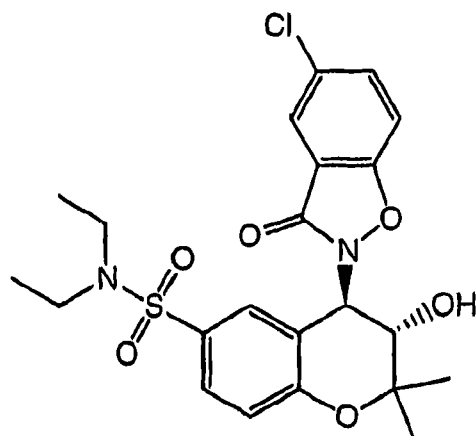
MS (m/z): MH^+ 481.

实施例 59

4R-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-磺酸二乙基酰胺(化合物#85)



和 4R-(5-氯-3-氧代-3H-苯并[d]异噁唑-2-基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-磺酸二乙基酰胺(化合物#86)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-二乙基磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 5-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#85:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 4.5$ Hz, 6H)

MS (m/z): MH^+ 481.

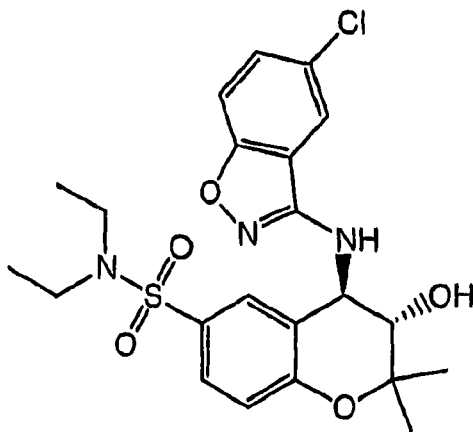
化合物#86:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.65 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 4.5$ Hz, 6H)

MS (m/z): MH^+ 481.

实施例 60

4R-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-磺酸二乙基酰胺(化合物#80)



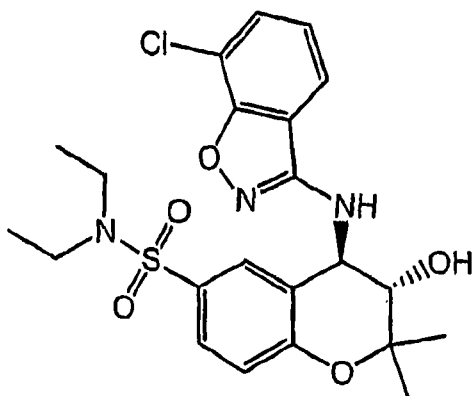
按照实施例 1 所述方法, 用 6-二乙基磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.10 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 4.5$ Hz, 6H)

MS (m/z): MH^+ 480

实施例 61

4R-(7-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-磺酸二乙基酰胺(化合物#82)



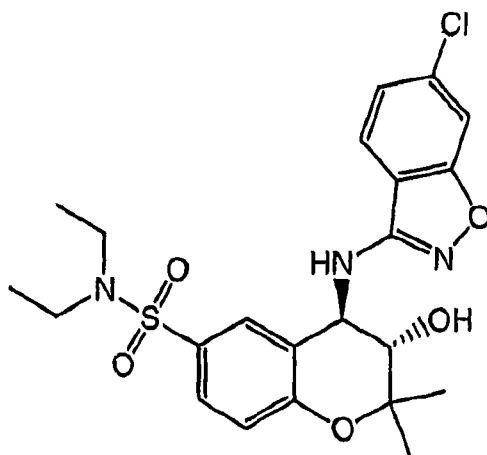
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-二乙基磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 7-氯-苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.60 (br, 1H), 3.05 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 4.5$ Hz, 6H)

MS (m/z): MH^+ 480

实施例 62

4R-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-磺酸二乙基酰胺(化合物#81)



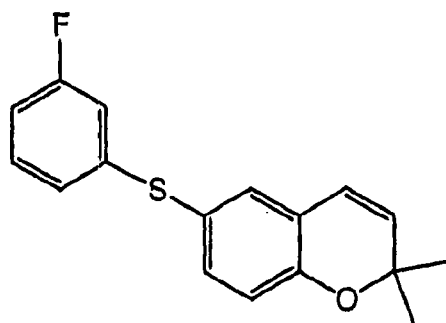
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-二乙基磺酰基-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 6-氯苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.10 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 4.5$ Hz, 6H)

MS (m/z): MH^+ 480

实施例 63

6-(3-氯-苯基硫基)-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃



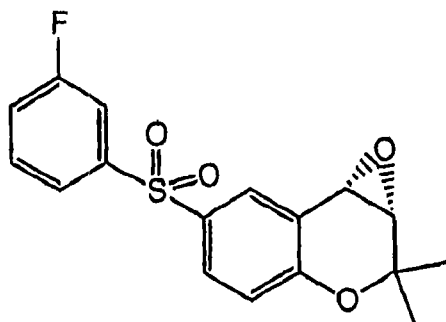
按照实施例 49 所述方法, 用二(3-氟苯)硫醚作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 335

实施例 64

(S,S)-6-(3-氟苯磺酰基)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘



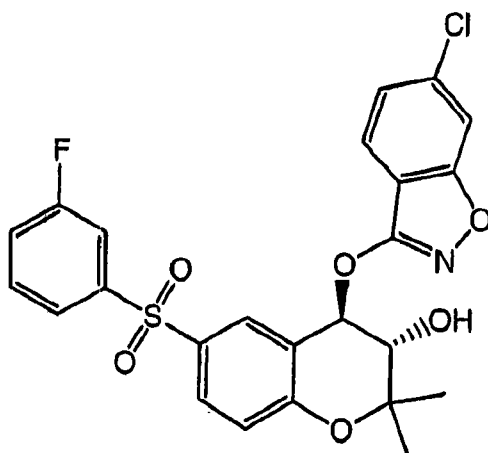
按照实施例 50 所述方法, 用 6-(3-氟苯基硫基)-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃(如实施例 64 制备)作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

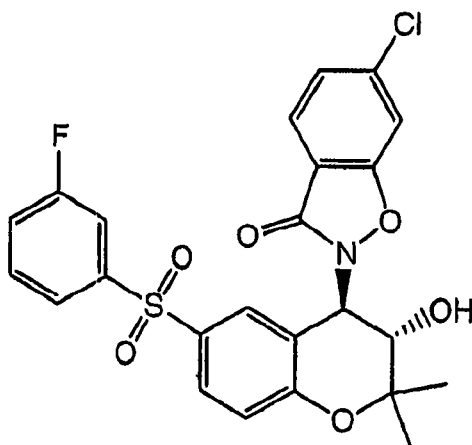
MS (m/z): MH^+ 335.

实施例 65

4R-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-6-(3-氟苯磺酰基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#99)



和 4R-6-氯-2-[6-(3-氟苯磺酰基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基]-R-苯并[d]异噁唑-3-酮(化合物#100)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-(间-氟苯磺酰基)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#99:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 504.

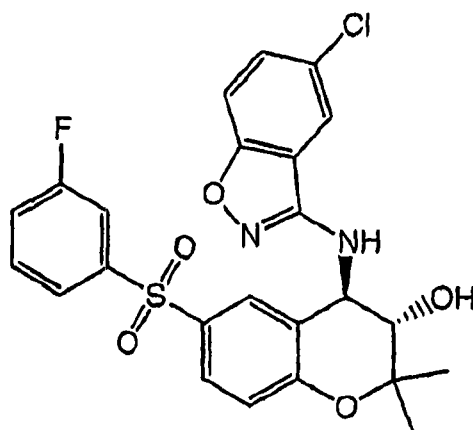
化合物#100:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 504.

实施例 66

4R-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-6-(3-氟苯磺酰基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#103)



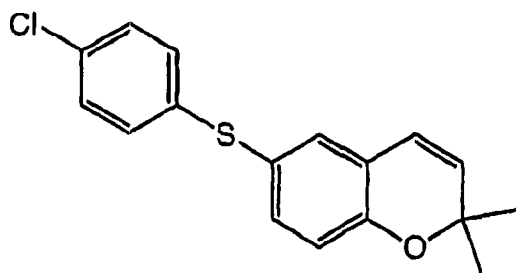
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-(间-氟苯磺酰基)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 4-(2-氯-丙烯基)-异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.60-7.20 (m, 9H), 6.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.20 (br, 1H), 3.90 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 503.

实施例 67

6-(4-氯-苯基磺基)-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃

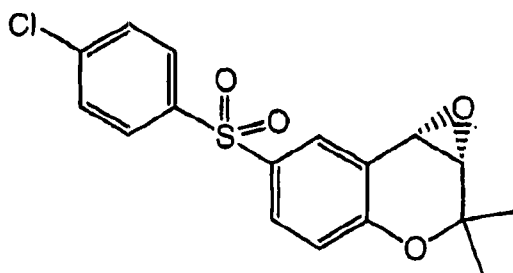


按照实施例 49 所述方法, 用二(4-氯苯基)硫醚作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

MS (m/z): MH^+ 304.

实施例 68

(S,S)-6-(4-氯苯磺酰基)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘



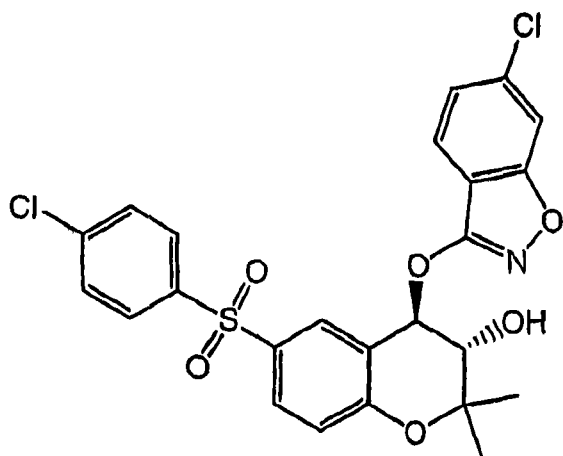
按照实施例 50 所述方法, 用 6-(4-氯苯基磺基)-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

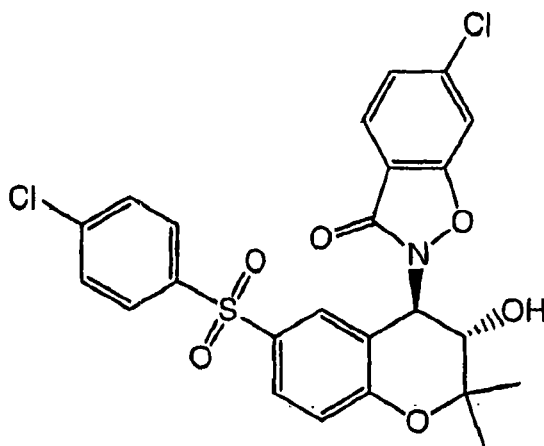
MS (m/z): MH^+ 351

实施例 69

6-(4-氯苯磺酰基)-4R-(6-氯-苯并[d]异噻唑-3-基氧基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#101)



和 6-氯-2-[6-(4-氯-苯磺酰基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基]-R-苯并[d]异噁唑-3-酮(化合物#102)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-(对氯苯磺酰基)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#101:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 521.

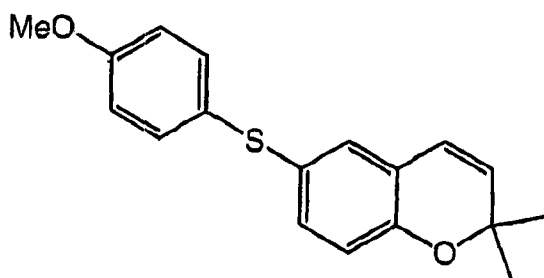
化合物#102:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.70 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 504.

实施例 70

6-(4-甲氧基-苯基硫基)-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃

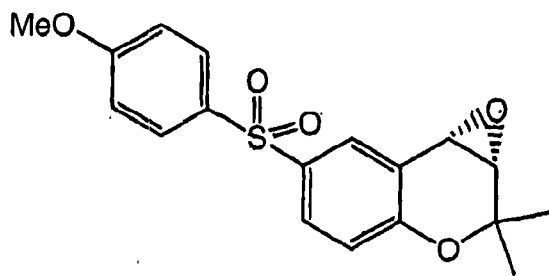


按照实施例 49 所述方法, 用二(4-甲氧基苯基)硫醚作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

MS(m/z): MH^+ 299.

实施例 71

(S,S)-6-(4-甲氧基苯磺酰基)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘



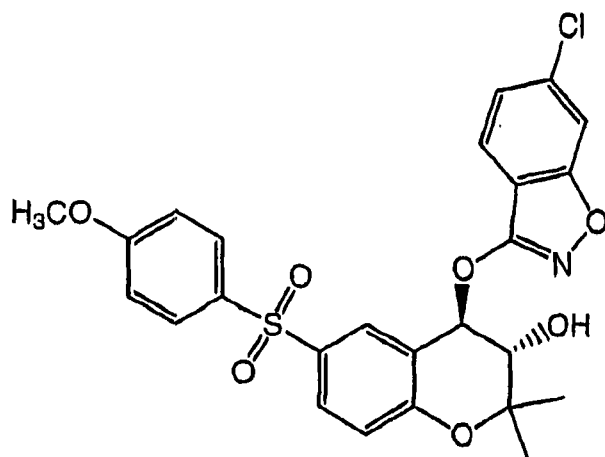
按照实施例 50 所述方法, 用 6-(4-甲氧基苯基硫基)-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

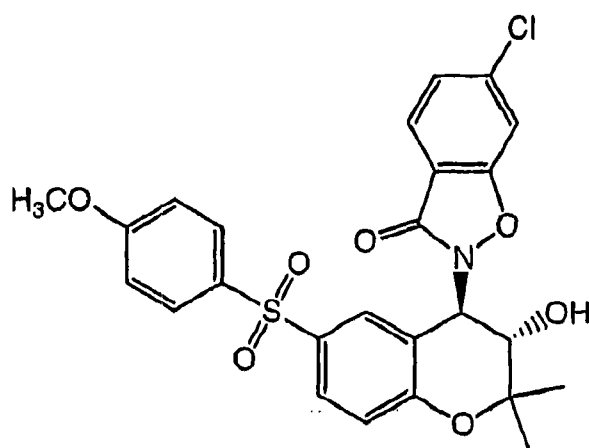
MS (m/z): MH^+ 347

实施例 72

4R-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-6-(4-甲氧基-苯磺酰基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#97)



和 6-氯-2-[3S-羟基-6-(4-甲氧基-苯磺酰基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基]-4R-苯并[d]异噁唑-3-酮(化合物#98)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-(对甲氧基苯磺酰基)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#97:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.90 (m, 3H), 5.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 516.

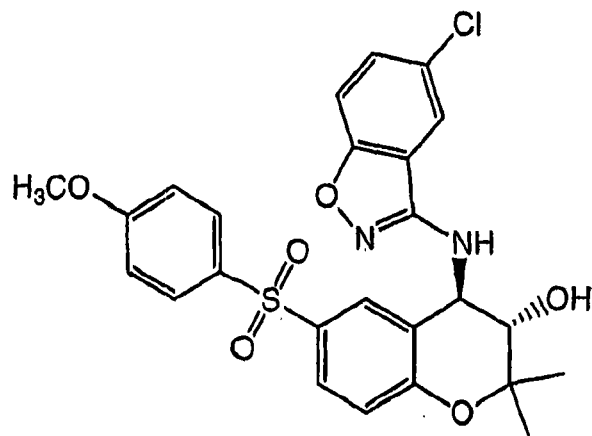
化合物#98:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.70 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 5.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 516.

实施例 73

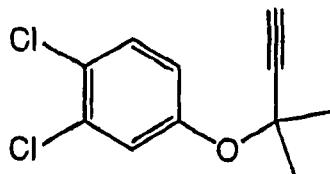
4R-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-6-(4-甲氧基-苯磺酰基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#104)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-6-(对氯苯磺酰基)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

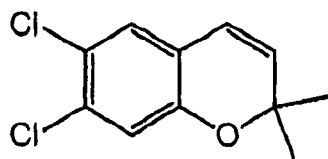
^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 515.

实施例 74**1,2-二氯-4-(1,1-二甲基-丙-2-炔基氧基)苯**

在 0℃用 DBU(20mmol)和三氟乙酸酐(20mmol)处理乙腈(10ml)中的 2-甲基-丁-3-炔-2-醇(1.68g, 20mmol)。在 0℃搅拌所得混合物 20 分钟,然后在相同温度经约 10 分钟将混合物转移到具有 DBU(22mmol)和 $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10mg)的在乙腈(15ml)中的 3,4-二氯苯酚的溶液。将反应混合物搅拌 2 小时,然后用 H_2O 猝灭反应。加入乙酸乙酯,将产物萃取两次。将有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩得到标题化合物,为一种无色液体。

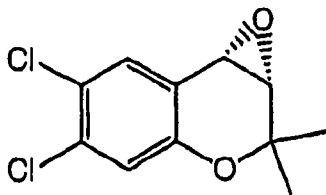
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 1.62(s, 6H).

实施例 75**6,7-二氯-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃**

将 N,N-二乙基苯胺(DEA, 30ml)中的 6,7-二氯-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃(4.0g, 17.5mmol)加热到 180℃经历 2 小时。将反应混合物冷却到室温,然后用 H_2O 猝灭反应。加入乙酸乙酯,将产物萃取两次。有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩得到标题化合物,为一种无色液体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 1.62(s, 6H).

实施例 76

(S,S)-5,6-二氯-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘

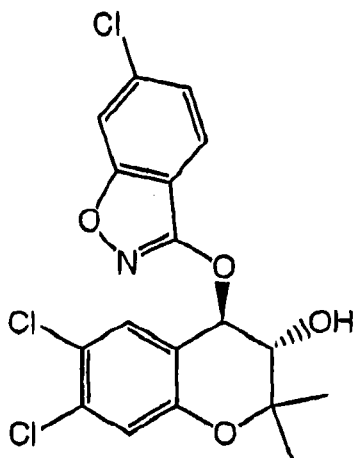
按照实施例 50 所述方法, 用 6,7-二氯-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

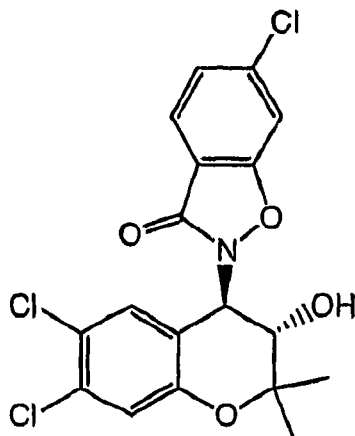
MS (m/z): MH^+ 244.

实施例 77

6,7-二氯-4R-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#93)



和 6-氯-2-(6,7-二氯-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基)-R-苯并[d]异噁唑-3-酮(化合物#94)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-5,6-二氯-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料得到标题化合物, 为白色固体。

化合物#94:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.80 (br, 1H), 4.20 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 414.

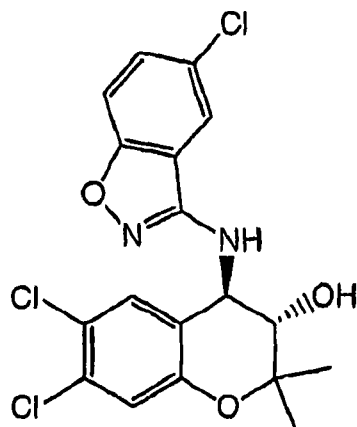
化合物#93:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 6H)

MS (m/z): MH^+ 414.

实施例 78

6,7-二氯-4R-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-3S-醇(化合物#91)



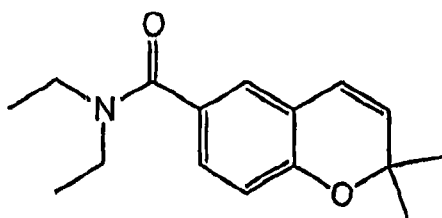
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-5,6-二氯-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘和 5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MNa^+ 435.

实施例 79

2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-甲酸二乙基酰胺



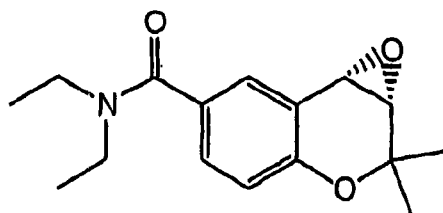
按照实施例 49 所述方法, 用 6-溴-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.15 (m, 6H)

MS (m/z): MH^+ 260

实施例 80

(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲酸二乙基酰胺



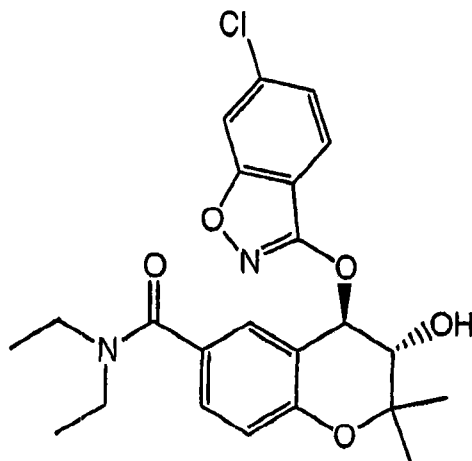
按照实施例 50 所述方法, 用 2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-甲酸二乙基酰胺(实施例 79)作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (m, 6H)

MS (m/z): MH_2O^+ 294

实施例 81

4R-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲酸二乙基酰胺(化合物#90)



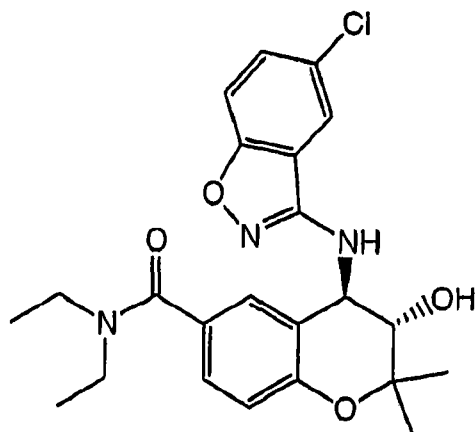
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲酸二乙基酰胺和 6-氯苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.55 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (m, 6H)

MS (m/z): MH^+ 446.

实施例 82

4R-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲酸二乙基酰胺(化合物#89)



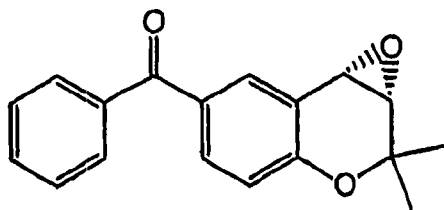
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲酸二乙基酰胺和 5-氯苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.60-3.30 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (m, 6H)

MS (m/z): MH^+ 444.

实施例 83

(S,S)-(2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-基)-苯基-甲酮



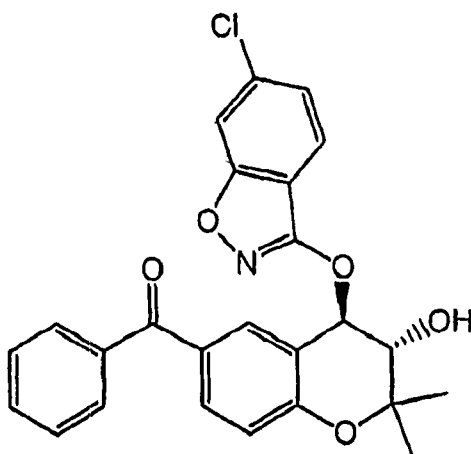
按照实施例 50 所述方法, 用(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-苯基-甲酮作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.60 (m, 6H)

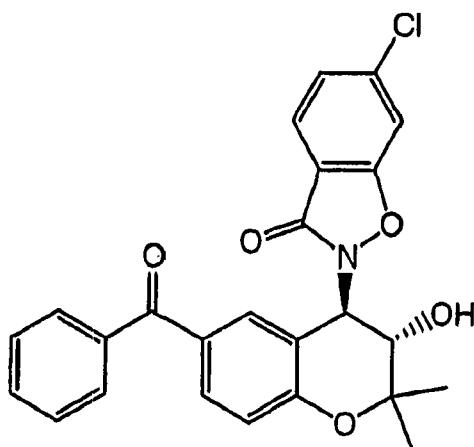
MS (m/z): MH^+ 299

实施例 84

4R-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-基]-苯基-甲酮(化合物#95)



和 2-(6-苯甲酰基-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基)-6-氯-4R-苯并[d]异噁唑-3-酮(化合物#96)



按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-(2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-基)-苯基-甲酮和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#95:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.60-7.40 (m, 5H), 7.30 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 450.

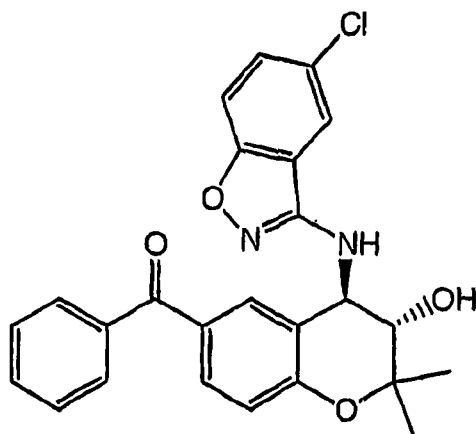
化合物#96:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.80 (br, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 450.

实施例 85

[4R-(5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氨基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-基]-苯基-甲酮(化合物#92)



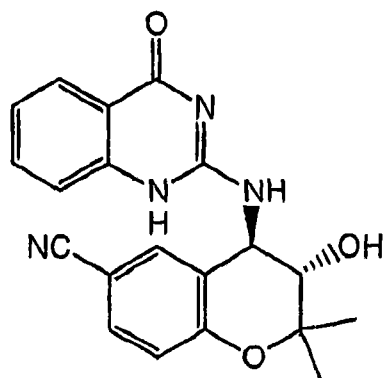
按照实施例 1 所述方法, 用(S,S)-(2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-基)-苯基-甲酮和 5-氯-苯并[d]异噁唑-3-基胺作为原料制备标题化合物, 为一种白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.30 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.20 (br, 1H), 3.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

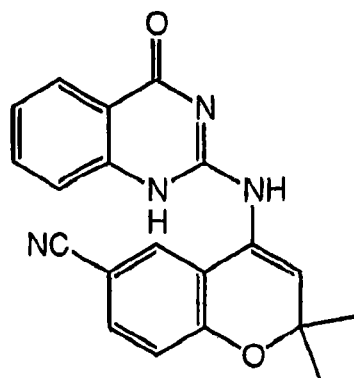
MS (m/z): MH^+ 449.

实施例 86

3-羟基-2,2-二甲基-4-(4-氧代-1,4-二氢-喹唑啉-2-基氨基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#118)



和 2,2-二甲基-4-(4-氧代-1,4-二氢-喹唑啉-2-基氨基)-2H-苯并吡喃-6-甲腈(化合物#46)



按照实施例 1 所述方法, 用 2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 2-氨基-1H-喹唑啉-4-酮作为原料制备标题化合物, 为白色固体。

化合物#118:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 6.95 ~ 7.85 (m, 7H), 5.20 (s, br, 1H), 5.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)

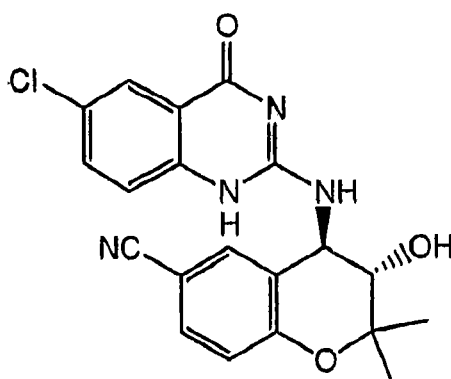
MS (m/z): MH^+ 363.

化合物#46:

MS (m/z): MH^+ 345.

实施例 87

4-(6-氯-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-2-基氨基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#7)



将密封管内甲苯(15mL)中的 4-氨基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(5mmol)和 6-氯-2-甲氧基-1H-喹唑啉-4-酮(5mmol)在 150

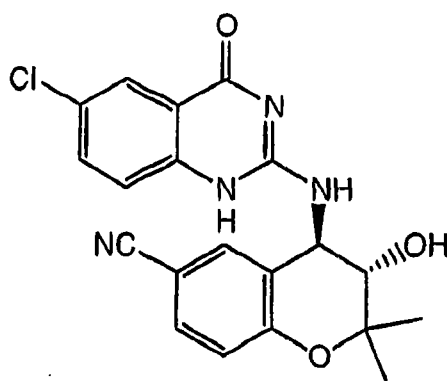
℃加热 4 小时。除去溶剂，残余物利用己烷和乙酸乙酯通过硅胶层析纯化，得到标题化合物，为白色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 398.

实施例 88

(3S,4R)-4-(6-氯-4-氧代-1,4-二氢-喹唑啉-2-基氨基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#64)

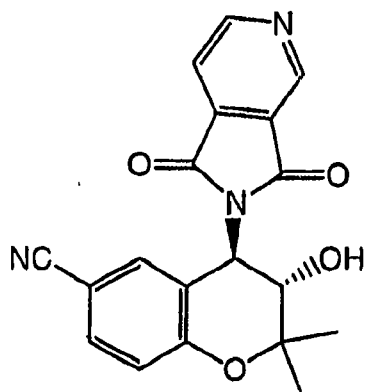


按照实施例 8 所述方法，用(3S,4R)-4-氨基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈作为原料制备标题化合物，为一种固体。

产物的 ^1H NMR 与实施例 87 相同。

实施例 89

4R-(1,3-二氧代-1,3-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-3S-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#26)



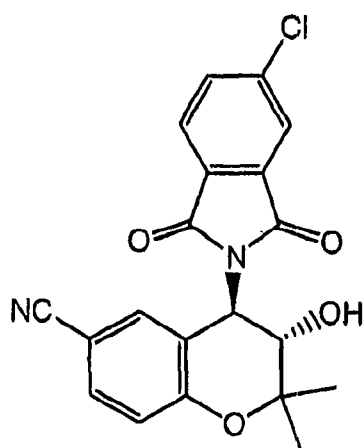
将密封管内甲苯(5mL)中的(3S,4R)-4-氨基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(1mmol)和咪唑并[3,4-c]吡啶-1,3-二酮(1mmol)在120℃加热 10 小时。使反应混合物冷却并除去溶剂。残余物利用 1:1 己烷:乙酸乙酯通过硅胶层析纯化,得到标题化合物,为一种黄色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 9.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 9.00 ~ 9.10 (br, s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 350.

实施例 90

4-(5-氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#115)



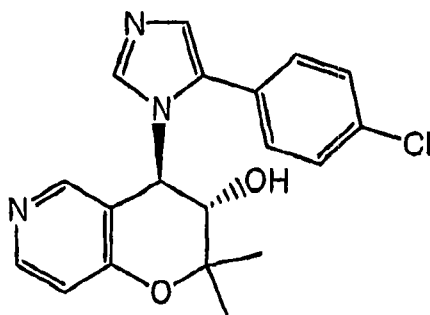
按照实施例 89 所述方法, 用(3S,4R)-4-氨基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈和 5-氯-异苯并呋喃-1,3-二酮作为原料制备标题化合物, 为一种浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.80-7.70 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 351

实施例 91

4-[5-(4-氯-苯基)-咪唑-1-基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-c]吡啶-3-酚(化合物#113)



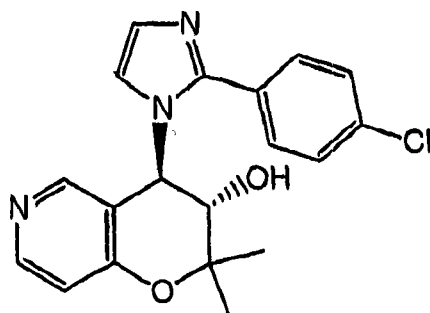
按照实施例 1 所述方法, 用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-6-氮杂-环丙并[a]萘(文献已知的化合物)和 5-(4-氯-苯基)-1H-咪唑作为原料制备标题化合物, 为浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$: (MeOD) δ 8.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 356

实施例 92

4-[2-(4-氯-苯基)-咪唑-1-基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-c]吡啶-3-酚(化合物#111)



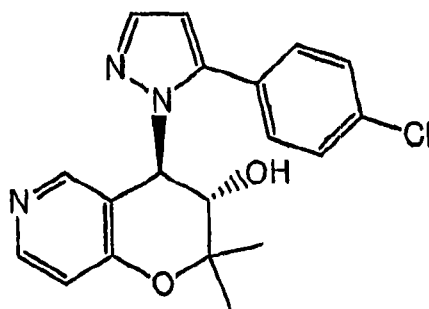
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-6-氮杂-环丙并[a]萘和 2-(4-氯-苯基)-1H-咪唑作为原料制备标题化合物,为一种浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 8.20 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 356

实施例 93

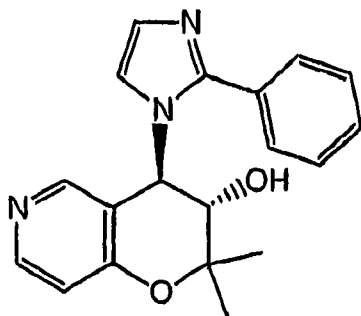
4-[5-(4-氯-苯基)-吡唑-1-基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-c]吡啶-3-酚(化合物#108)



按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-6-氮杂-环丙并[a]萘和 5-(4-氯-苯基)-1H-吡唑作为原料制备标题化合物,为一种浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 8.20 (m, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 5.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

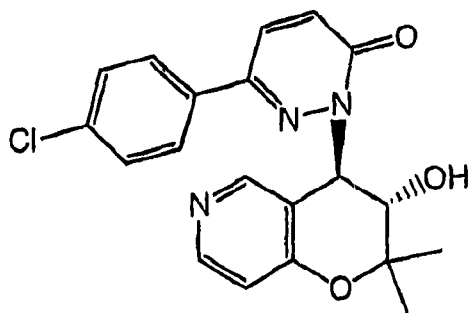
MS (m/z): MH^+ 356

实施例 94**2,2-二甲基-4-(2-苯基-咪唑-1-基)-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-c]吡啶-3-酚(化合物#105)**

按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-6-氮杂环丙并[a]萘和 2-苯基-1H-咪唑作为原料制备标题化合物,为一种浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 8.20 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.75 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 356

实施例 95**6-(4-氯-苯基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-2H-哒嗪-3-酮(化合物#112)**

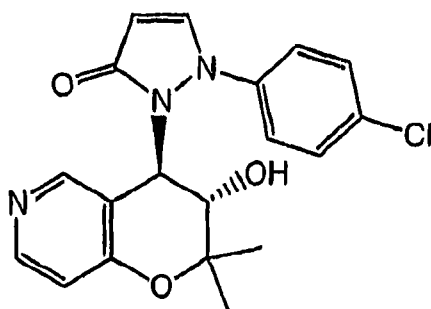
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-6-氮杂-环丙并[a]萘和 6-(4-氯-苯基)-2H-哒嗪-3-酮作为原料制备标题化合物,为一种浅黄色固体。

^1H NMR (MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

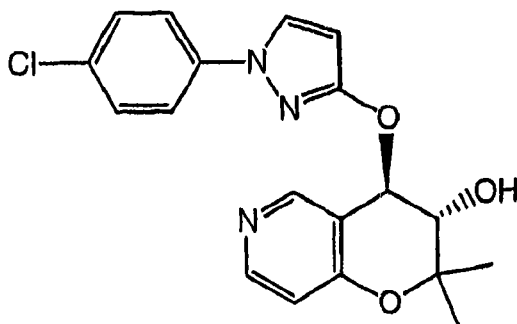
MS (m/z): MH^+ 384

实施例 96

1-(4-氯-苯基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-1,2-二氢-吡唑-3-酮(化合物#110)



和 4-[1-(4-氯-苯基)-1H-吡唑-3-基氧基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-c]吡啶-3-酚(化合物#109)



按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-6-氮杂-环丙并[a]萘和 1-(4-氯-苯基)-1,2-二氢-吡唑-3-酮作为原料制备标题化合物,为浅黄色固体。

化合物#110:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

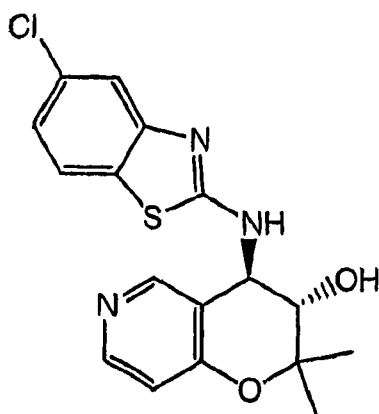
MS (m/z): MH^+ 356.

化合物#109:

MS (m/z): MH^+ 356.

实施例 97

4-(5-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-c]吡啶-3-酚(化合物#106)



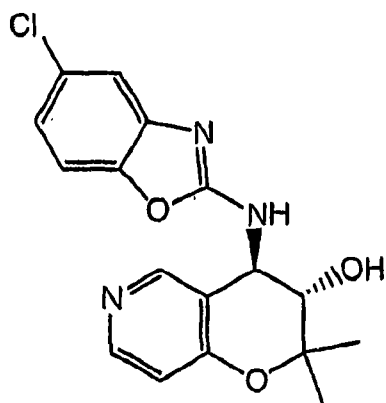
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-6-氮杂-环丙并[a]萘和 5-氯-苯并噻唑-2-基胺作为原料制备标题化合物,为一种浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.50 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.05 (br, 1H), 1.60 (s, 6H)

MS (m/z): MH^+ 362

实施例 98

4-(5-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-c]吡啶-3-酚(化合物#107)



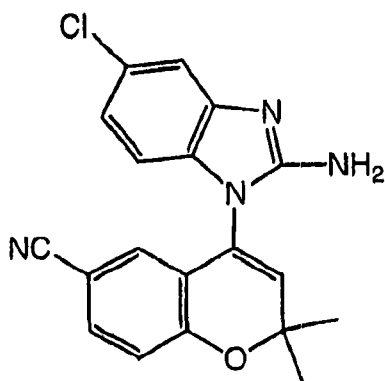
按照实施例 1 所述方法,用(±)-2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-6-氮杂-环丙并[a]萘和 5-氯-苯并咪唑-2-基胺作为原料制备标题化合物,为一种浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.65 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 346.

实施例 99

4-(2-氨基-5-氯-苯并咪唑-1-基)-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-甲腈
(化合物#45)

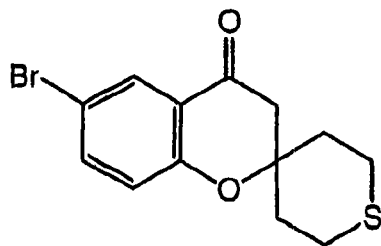


按照实施例 1 所述方法,用(2,2-二甲基-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-基)-苯基-甲腈和 5-氯-1H-苯并咪唑-2-基胺作为原料制备标题化合物,为白色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.00 (br, 2H), 1.65 (s, 6H)
 MS (m/z): MH^+ 351.

实施例 100

2,2-(四氢-4-噻喃基)-4-氧代-6-溴-苯并二氢吡喃

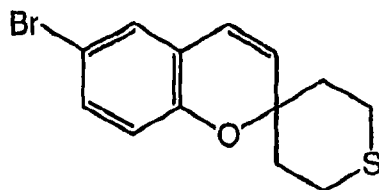


在 Dean-Stark 烧瓶中, 利用甲苯(100mL)中的吡咯烷(13mmol), 使 1-(5-溴-2-羟基-苯基)-乙酮(43mmol)和四氢噻喃-4-酮(43mmol)回流过夜。除去水后, 将反应混合物用 1N HCl、水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩得到标题化合物, 为一种无色油。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H).

实施例 101

6-溴-2,2-(四氢-4-噻喃基)-2H-苯并吡喃



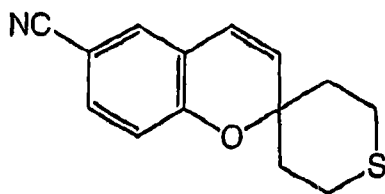
在 -10°C 经 30 分钟用 MeOH (10mL)中的 NaBH_4 处理如实施例 93 制备的 2,2-(四氢-4-噻喃基)-4-氧代-6-溴-苯并二氢吡喃(5mmol)。将反应混合物倒入冰中, 然后除去溶剂。残余物用 DCM 萃取三次。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩得到固体残余物。不再进一步纯化, 用催化量的 pTSA(~50mg)使固体在甲苯(20mL)中回流 4

小时。然后将反应混合物用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩得到粗产物。粗产物用己烷和乙酸乙酯通过硅胶层析纯化，得到标题化合物，为一种无色油。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 7.8$ z, 1H), 6.28 (d, $J = 8.5$ z, 1H), 5.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H).

实施例 102

6-氰基-2,2-(四氢-4-噻喃基)-2H-苯并吡喃

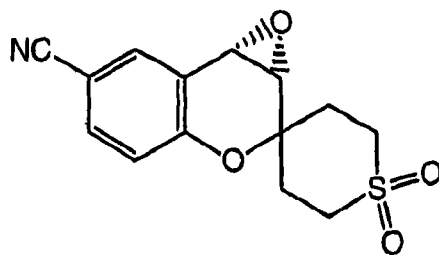


在 100°C 经 6 小时用 DMF(50mL) 中的 CuCN (28mmol) 处理如实施例 94 制备的 6-溴-2,2-(四氢-4-噻喃基)-2H-苯并吡喃(14mmol)。通过 Celite 垫过滤经冷却的反应混合物，使残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩得到粗产物。粗产物用己烷和乙酸乙酯通过硅胶层析纯化，得到标题化合物，为一种无色油。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ z, 1H), 6.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.10 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.85 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H).

实施例 103

(S,S)-2,2-(四氢-4-磺酰基吡喃基)-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈



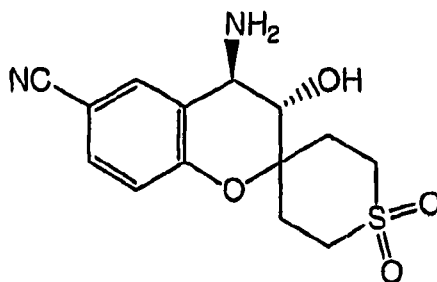
按照实施例 50 所述方法, 用 6-氰基-2,2-(四氢-4-噻喃基)-2H-苯并吡喃作为原料制备标题化合物, 为一种浅黄色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.2 ~ 2.10 (m, 8H)

MS (m/z): MNa^+ 314

实施例 104

(3S,4R)-4-氨基-3-羟基-2,2-(四氢-4-磺酰基吡喃基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈



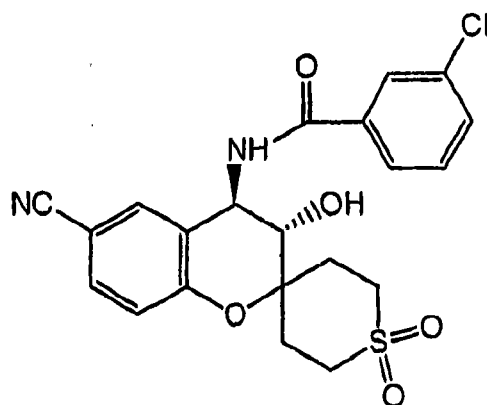
在室温经 3 天用在 MeOH (20mL) 中的 7N NH_3 处理如实施例 103 制备的 (S,S)-2,2-(四氢-4-磺酰基吡喃基)-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈 (10mmol)。除去溶剂, 将残余物干燥, 得到标题化合物, 为一种浅黄色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.60 ~ 2.10 (m, 8H)

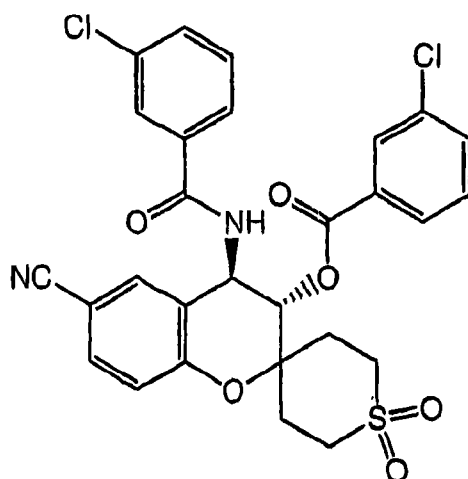
MS (m/z): MH^+ 314.

实施例 105

(3S,4R)-3-氯-N-[6-氰基-3-羟基-2,2-(四氢-4-磺酰基吡喃基)-苯并二氢吡喃-4-基]-苯甲酰胺(化合物#201)



和(3S,4R)-3-氯-苯甲酸 4-(3-氯-苯甲酰基氨基)-6-氰基-2,2-(四氢-4-磺酰基吡喃基)-苯并二氢吡喃-3-基酯(化合物#202)



在 0℃ 经 2 小时在 DCM(10mL) 中用 Et₃N(5mmol), 随后用间氯苯甲酰氯(4mmol) 处理如实施例 97 制备的(3S,4R)-4-氨基-3-羟基-2,2-(四氢-4-磺酰基吡喃基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(2mmol)。用饱和 NaHCO₃ 使反应混合物反应猝灭。有机层用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物。然后用己烷和乙酸乙酯通过硅胶层析纯化粗产物, 得到标题化合物, 为白色固体。

化合物#201:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.25 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.25 ~ 2.65 (m, 5H), 2.15 (m, 2H)

MS (m/z): MH^+ 445.

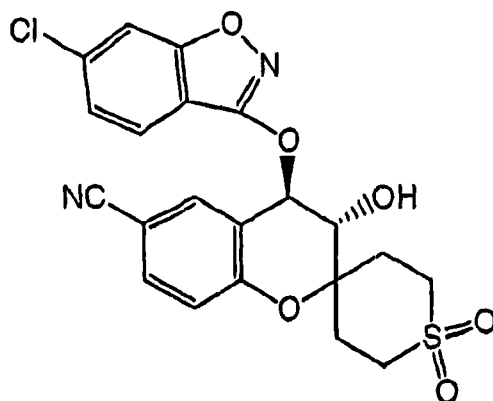
化合物#202:

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 ~ 7.43 (m, 6H), 7.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.75 ~ 2.00 (m, 5H)

MS (m/z): MH^+ 583.

实施例 106

(3S,4R)-4-(6-氯-苯并[d]异噁唑-3-基氧基)-2,2-(四氢-4-磺酰基吡喃基)-3-羟基-苯并二氢吡喃-6-甲腈(化合物#200)



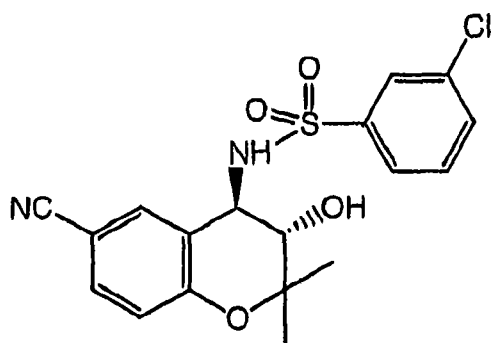
按照实施例 1 所述方法,用如实施例 103 制备的(S,S)-2,2-(四氢-4-磺酰基吡喃基)-1a,7b-二氢-2H-1,3-二氧杂-环丙并[a]萘-6-甲腈和 6-氯-苯并[d]异噁唑-3-酮作为原料制备标题化合物,为一种浅黄色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.51 ~ 3.30 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.75 ~ 2.45 (m, 4H)

MS (m/z): MH^+ 461.

实施例 107

(3S,4R)-3-氯-N-(6-氰基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基)-苯磺酰胺(化合物#66)



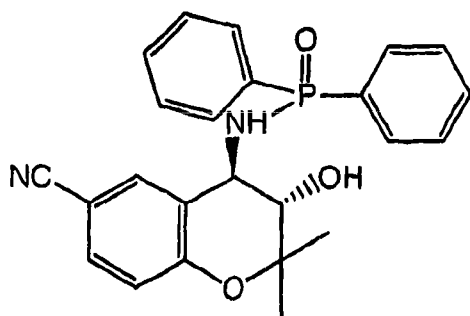
按照实施例 105 所述方法, 用(3S,4R)-4-氨基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈和 3-氯-苯磺酰氯作为原料制备标题化合物, 为一种浅黄色固体。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

MS (m/z): MH^+ 394.

实施例 108

(3S,4R)-3-氯-N-(6-氰基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基)-二苯基次膦酰胺(化合物#65)



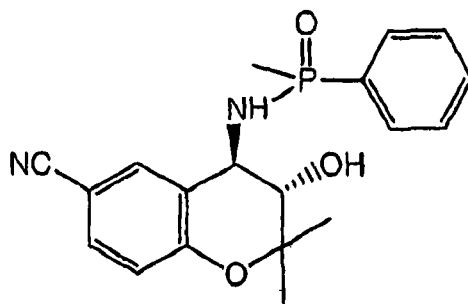
按照实施例 105 所述方法, 用(3S,4R)-4-氨基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈和二苯基次膦酰氯作为原料制备标题化合物, 为一种浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 8.05 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 ~ 7.45 (m, 8H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)

MS (m/z): MH^+ 419.

实施例 109

(3S,4R)-3-氯-N-(6-氰基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基)-甲基苯基次膦酰胺(化合物#28)

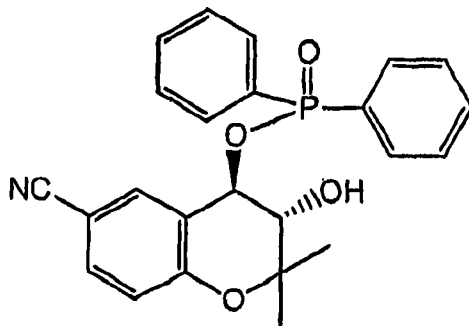


按照实施例 105 所述方法, 用(3S,4R)-4-氨基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈和甲基苯基次膦酰氯作为原料制备标题化合物, 为一种浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 8.15 ~ 7.52 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.55 ~ 1.42 (m, 9H).

实施例 110

(3S,4R)-3-氯-N-(6-氰基-3-羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-4-基)-二苯基次膦酸酯(化合物#27)



按照实施例 105 所述方法, 用(3S,4R)-二羟基-2,2-二甲基-苯并二氢吡喃-6-甲腈和二苯基次膦酰氯作为原料制备标题化合物, 为一种浅黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (m, 4H), 7.85 (m, 8H), 6.85 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)

MS (m/z): MNa^+ 442

实施例 111: 钾通道试验

TE671 人成神经管细胞瘤细胞从 ATCC 获得, 并且在 Dulbecco 改进型 Eagle 培养基(DMEM)中生长, 培养基补加 10%胎牛血清、100U/ml 青霉素和 100U/ml 链霉素。

在试验前一天, 以 50K/孔将细胞接种在黑色的 96 孔板中。试验这天, 除去培养基, 然后向各孔加入 100 μl FLIPR 缓冲液(20mM HEPES、120mM NaCl、2mM KCl、2mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、5mM 葡萄糖)和溶于 FLIPR 缓冲液的 100 μl 膜电位试验染料(Molecular Devices)。将细胞在室温培育 15-30 分钟。

在荧光成像板读数器(FLIPR, Molecular Devices)上在室温评价试验化合物对 KATP 通道的影响。在基线周期后, 加入 50 μl 在 FLIPR 缓冲液中制备的试验化合物的 5X 储备液, 并经 3 分钟监测荧光变化。在读数后, 将格列本脲(KATP 通道阻断剂)加至 5 μM 最终浓度, 以检

验试验化合物作为 KATP 通道开启剂的特异性。由 KATP 通道开启产生的过极化被观察为荧光强度的降低。

本发明的代表性化合物根据上述方法试验,结果列于以下表 7 中。

表 7

ID No	EC ₅₀ (μM)
1	14.6
2	16.5
3	26.3
4	2.60
5	8.44
6	3.09
7	2.29
8	3.71
9	> 30
10	1.50
12	5.70
13	3.16
14	> 30
15	5.93
16	> 30
17	6.77
18	7.45
19	15.4
20	16.1
22	0.26
23	6.94
24	3.64

25	0.84
26	6.04
27	> 30
28	18.6
29	6.18
30	14.1
32	22.6
33	6.85
34	21.4
35	4.40
36	16.2
37	20.0
38	7.07
39	0.61
40	1.94
41	4.10
42	> 30
43	> 30
44	12.3
45	> 30
46	28.3
47	> 30
48	6.34
49	> 30
50	> 30
51	> 30
52	3.90
53	9.91
54	1.84
55	8.82
56	> 30
57	19.9
58	2.62
59	16.6
60	> 30
61	> 30
62	13.5
63	7.90
64	9.12
65	> 30
66	1.54
67	6.18
68	3.45
69	> 30
70	19.3

71	> 30
72	20.2
73	5.19
74	1.37
75	> 30
76	0.40
77	> 30
78	0.10
79	> 30
80	> 30
81	13.6
82	26.6
83	> 30
84	1.08
85	> 30
86	> 30
87	> 30
88	> 30
89	> 30
90	> 30
91	24.8
92	20.4
93	20.5
94	10.3
95	20.7
96	6.45
97	> 30
98	7.33
99	21.5
100	1.95
101	> 30
102	7.99
103	7.77
104	25.7
105	> 30
106	19.5
107	> 30
108	4.33
109	26.4
110	> 30
111	> 30
112	29.8
113	13.8
115	3.16
117	> 30

118	7.8
200	29.7
201	> 30
202	> 30
203	14.1

实施例 112

作为口服组合物的具体实施方案，将 100mg 如实施例 51 制备的化合物#78 与足够精细分散的乳糖配制以提供 580- 590mg 总量来填充 O 号硬胶囊。

尽管前面说明书利用出于说明目的提供的实施例教授了本发明的原理，但应了解，本发明包括在以下权利要求及其相当范围内的所有一般变化、适应性变动和/或改进。