

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 12 月 3 日 (03.12.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/239073 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/093279

(22) 国际申请日: 2020 年 5 月 29 日 (29.05.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910462455.8 2019年5月30日 (30.05.2019) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。上海特化医药科技有限公司(TOPHARMAN SHANGHAI CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江高科技园区伽利略路388弄1号楼, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 沈敬山(SHEN, Jingshan); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。何洋(HE, Yang); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。吴春晖(WU, Chunhui); 中国上海市浦东张江高科技园区

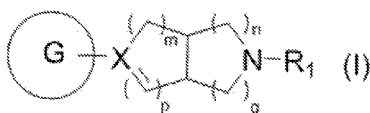
伽利略路388弄1号楼, Shanghai 201203 (CN)。杨飞瀑(YANG, Feipu); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。王震(WANG, Zhen); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。张骏驰(ZHANG, Junchi); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。朱富强(ZHU, Fuqiang); 中国上海市浦东张江高科技园区伽利略路388弄1号楼, Shanghai 201203 (CN)。覃鸿渐(QIN, Hongjian); 中国上海市浦东张江高科技园区伽利略路388弄1号楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司(KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路116号嘉豪国际中心B座11层, Beijing 100097 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: FUSED RING COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种并环化合物、其制备方法和用途



(57) Abstract: The present invention relates to a fused ring compound represented by general formula (I), a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition and use thereof. The compound provided in the present invention is useful for treating, preventing and/or controlling various nervous system disorders. The compound provided in the present invention modulates one or more monoamine transporters, inhibits the reuptake of endogenous monoamines such as dopamine, 5-hydroxytryptamine and norepinephrine (e.g., from the synaptic cleft), and/or modulates the 5-HT3 receptor.

(57) 摘要: 本发明涉及一种由通式(I)表示的并环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其制备方法、药物组合物及其用途。本发明提供的化合物用于治疗、预防和/或控制各种神经系统障碍。本发明提供的化合物调节一种或多种单胺转运蛋白, 抑制内源性单胺例如多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取(例如从突触间隙), 和/或调节5-HT3受体。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

一种并环化合物、其制备方法和用途

技术领域

本发明属于药物化学领域。具体而言，本发明涉及一种通式(I)所示的并环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其制备方法，包含其的药物组合物及其在制备治疗中

5 中枢神经系统疾病的药物中的应用。

背景技术

抑郁症是一种广泛的、持续发作的慢性疾病，全球范围内，其终身患病率约为 16%。在二十世纪五十年代，临床上偶然发现异烟肼和丙米嗪具有抗抑郁效果，它们成为了治疗抑郁症的第一代药物。随后，药理学研究中提出了单胺假说，该假说认为脑内 5-羟色胺

10 (5-HT) 能神经、多巴胺 (DA) 能神经和去甲肾上腺素 (NA) 能神经的功能低下是抑郁症产生的原因，能够改善上述神经功能的药物具有抗抑郁作用。目前临床上使用的一线治疗药物，如选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs) 和 5-HT 及 NA 再摄取抑制剂 (SNRIs) 等都是基于单胺假说的药物。尽管抗抑郁药的发展已取得了很大进展，在临床上仍存在许多需求，如药物的快速起效、防止复发、改善抑郁症患者的认知损伤等。尽管在重度抑郁

15 领域有不少药物上市，但是仅约有 30-40% 的患者对一线治疗应答。这些药物仍对超过 30% 的患者没有疗效或疗效低下。因此，仍有必要寻找具有疗效好、副作用低、治疗谱宽的新型抗抑郁药。

发明内容

发明目的

20 本发明的一个目的是提供一种通式(I)所示的并环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

本发明的另一个目的是提供一种上述通式(I)所示的并环化合物的制备方法。

本发明的再一个目的是提供包含治疗有效量的一种或多种上述通式(I)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的药物组合物。

25 本发明的又一个目的是提供通式(I)所示并环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或者上述药物组合物在制备预防和/或治疗中枢神经系统疾病的药物中的用途。

本发明的又一个目的是提供一种预防和/或治疗中枢神经系统疾病的方法，其特征在于，向受试者施用治疗有效量的一种或多种上述通式(I)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或者上述药物组合物。

30 根据本发明的一个方面，提供了一种由通式(I)表示的并环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



(I)

其中：

R_1 为氢或 C1~C20 烷基；优选氢或 C1~C10 烷基；更优选为氢或 C1~C6 烷基；

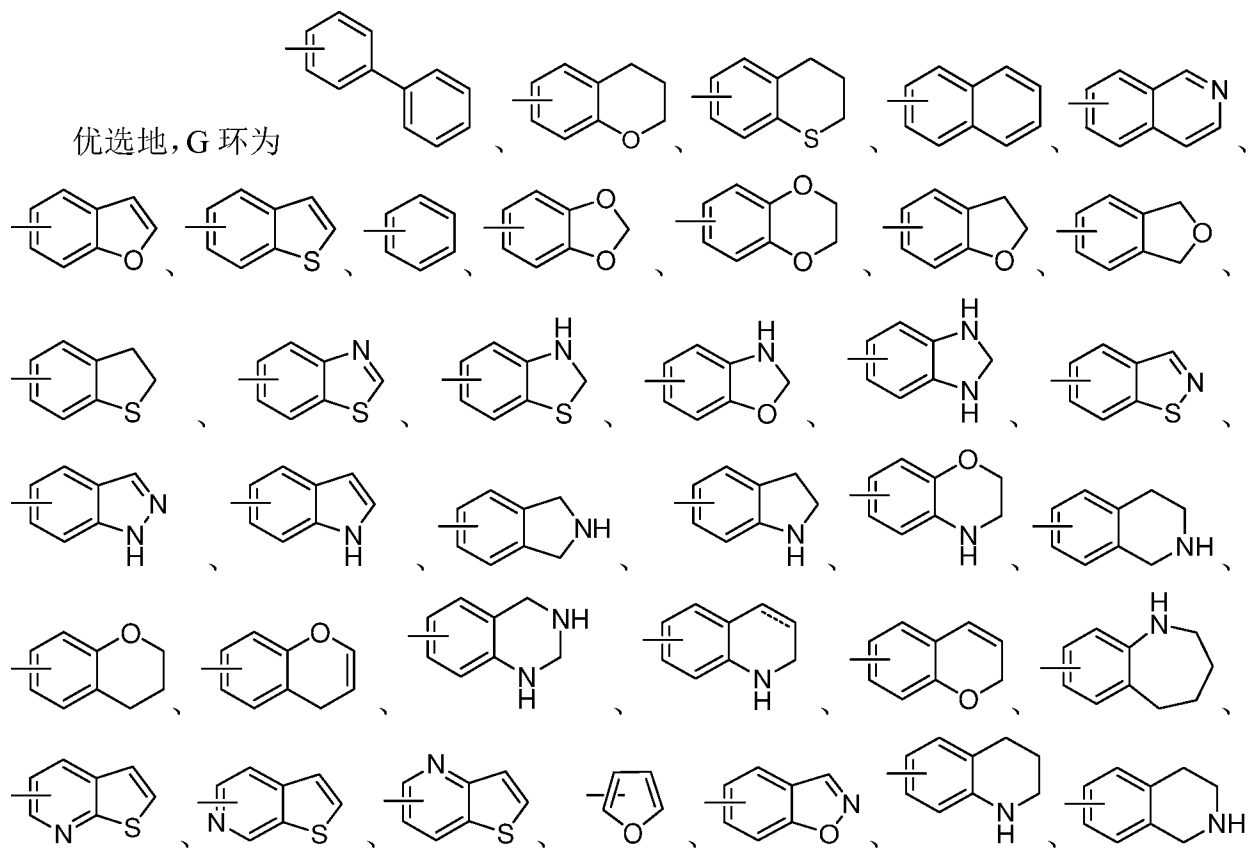
m, n, p, q 各自独立地为 0 或 1 或 2 或 3；优选地， m, n, p, q 各自独立地为 1 或 2；条件是 $m+p$ 为 1、2、3 或 4， $n+q$ 为 1、2、3 或 4 且 $m+p+n+q$ 为 3、4、5、6、或 7；

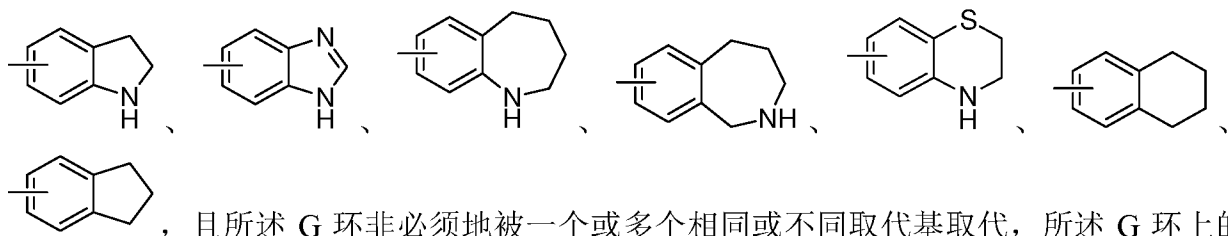
X 为 CR_2 ，N 或 C；当 X 为 CR_2 或 N 时，与 X 相连的 --- 表示单键， R_2 为氢、羟基或 C1~C6 烷氧基；当 X 为 C 时，与 X 相连的 --- 表示双键；

G 环为苯基、联苯基、萘基、四氢萘基、二氢茚基、单环杂环基或苯并杂环基；

并且，G 环非必须地被一个或多个相同或不同取代基取代；所述 G 环上的取代基为卤素、氧代(=O)、羟基、卤代 C1~C6 烷基、C1~C6 烷酰基、被 C1~C6 烷氧基取代的 C1~C6 烷基、C1~C6 烷基或 C1~C6 烷氧基，优选地，所述 G 环上的取代基为卤素、氧代(=O)、羟基、卤代 C1~C4 烷基、C1~C4 烷酰基、被 C1~C6 烷氧基取代的 C1~C4 烷基、C1~C4 烷基或 C1~C4 烷氧基，更优选地，所述 G 环上的取代基为卤素、氧代(=O)、羟基、乙酰基、三氟甲基、甲氧基甲基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

优选地，G 环为





，且所述 G 环非必须地被一个或多个相同或不同取代基取代，所述 G 环上的取代基的定义与前述相同。

G 环更优选为 ；且所述 G 环非必须地被一个或多个相同或不同取代基取代，所述 G 环上的取代基的定义与前述相同。

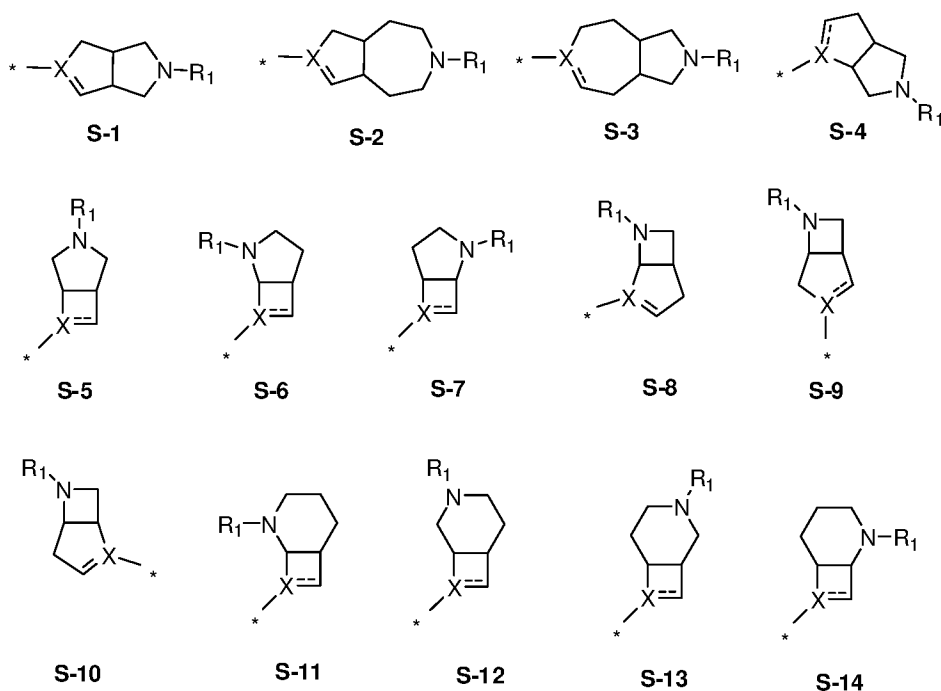
其中，上述取代基的连接位置可以是在环上的任何可以连接的位置，例如，

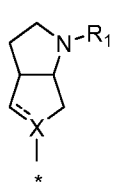
取代基可以表示 ，其中，“”表示连接位置。

在优选实施方式中，本发明所述通式(I)表示的并环化合物中：

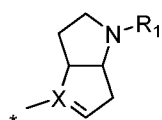


为选自式 S-1 至 S-41 的基团：

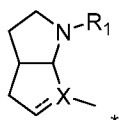




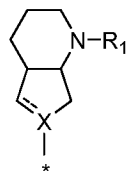
S-15



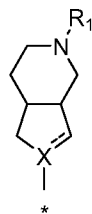
S-16



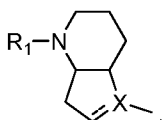
S-17



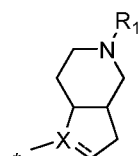
S-18



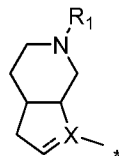
S-19



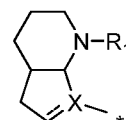
S-20



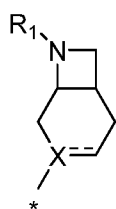
S-21



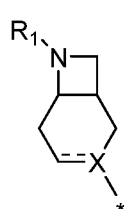
S-22



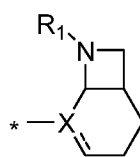
S-23



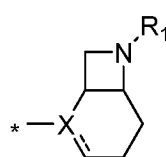
S-24



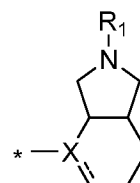
S-25



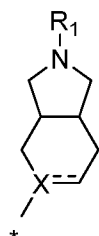
S-26



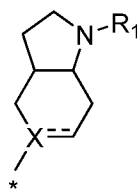
S-27



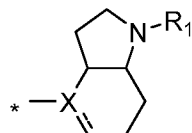
S-28



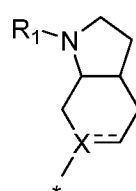
S-29



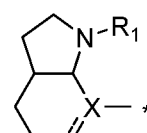
S-30



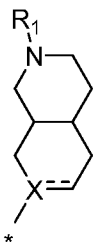
S-31



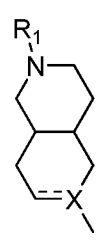
S-32



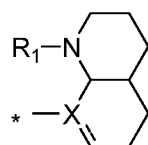
S-33



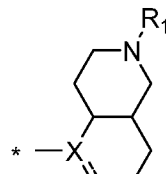
S-34



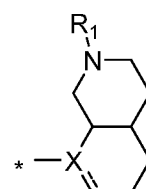
S-35



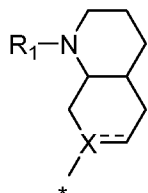
S-36



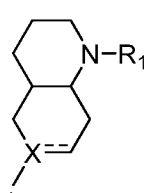
S-37



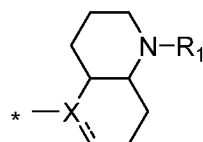
S-38



S-39



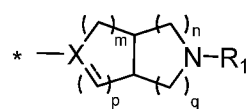
S-39



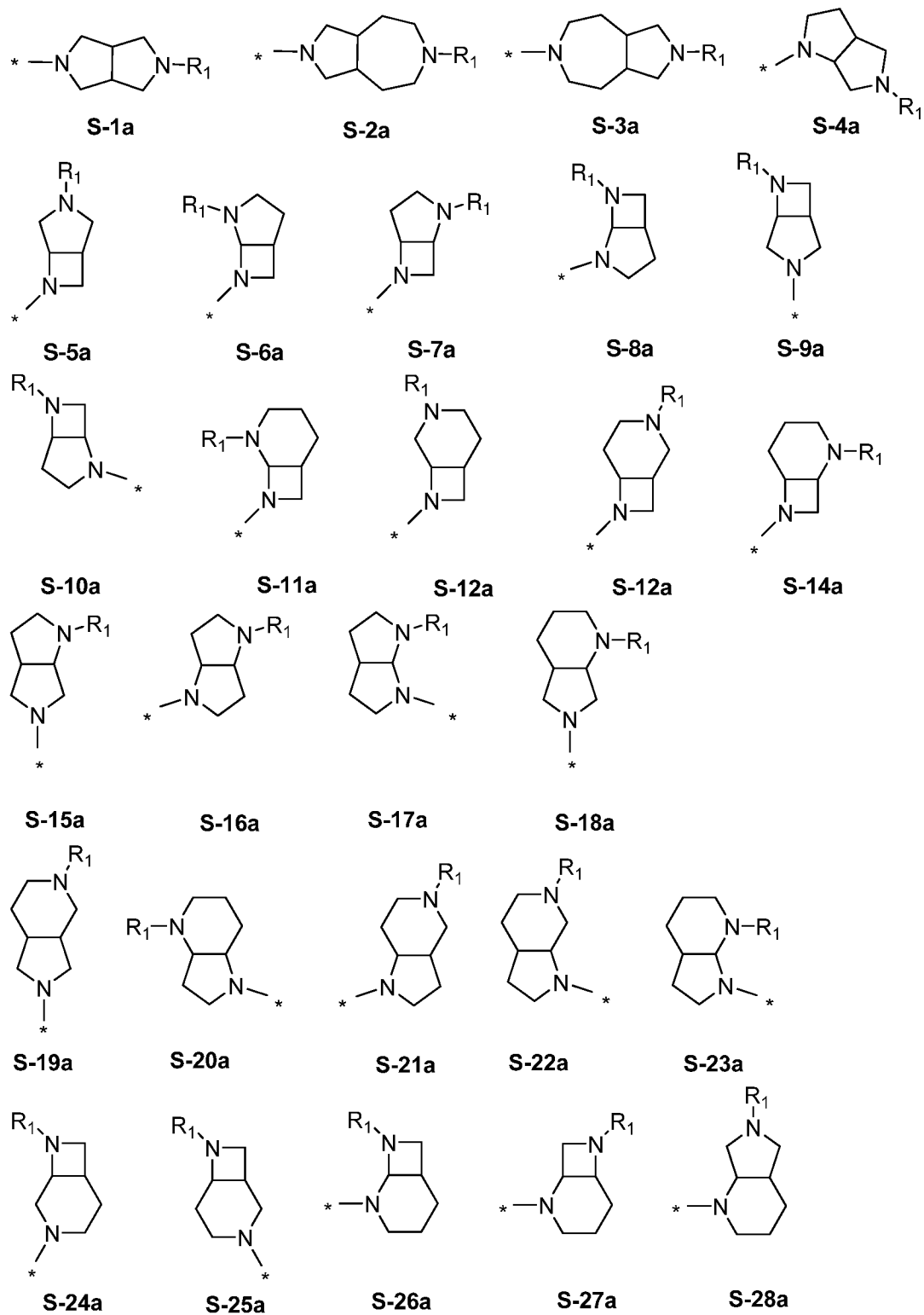
S-41

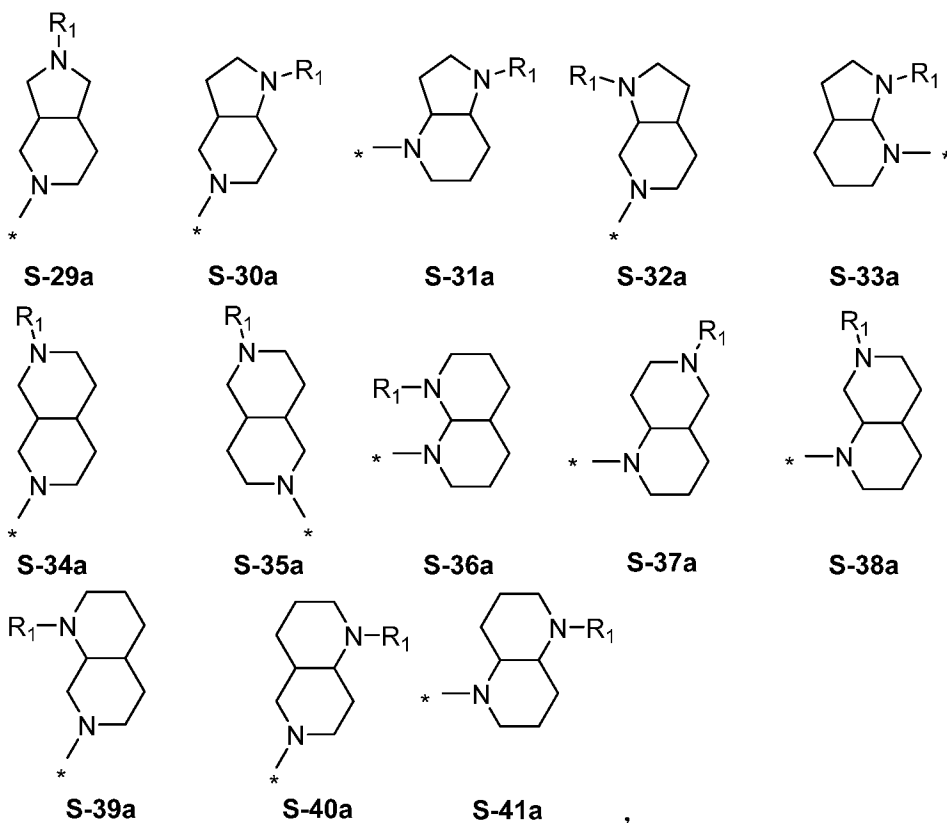
其中, X 和 R_1 的定义如上所述。

在优选实施方式中, 本发明所述通式(I)表示的并环化合物中:



为选自式 S-1a 至 S-41a 的基团:

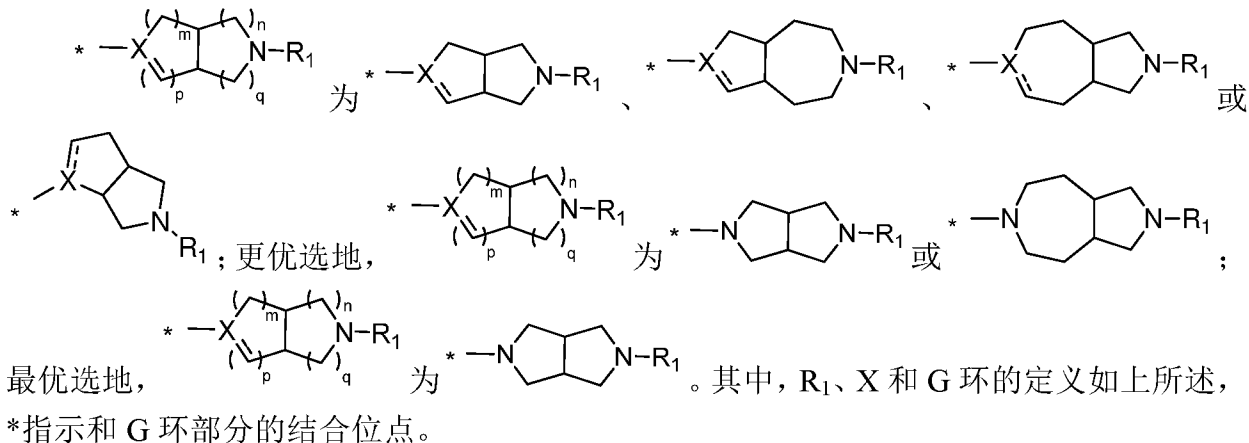




其中， R_1 的定义如上所述。

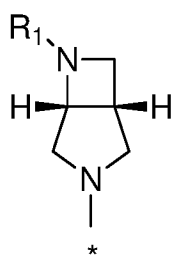
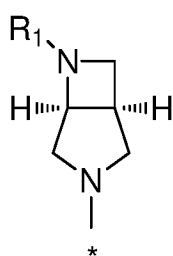
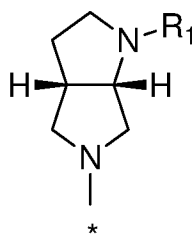
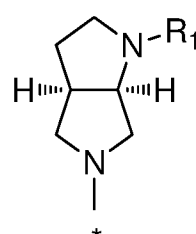
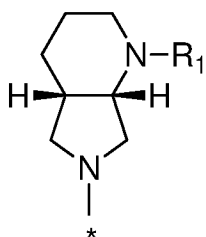
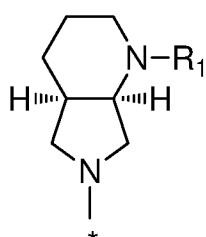
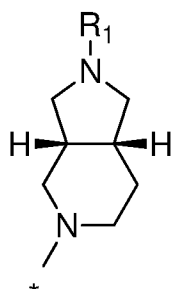
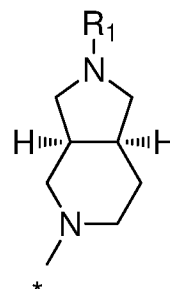
5

在优选实施方式中，本发明所述通式(I)表示的并环化合物中：



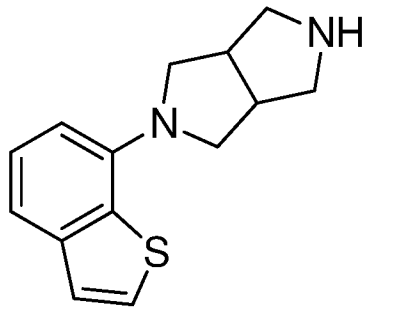
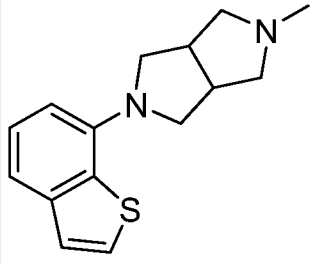
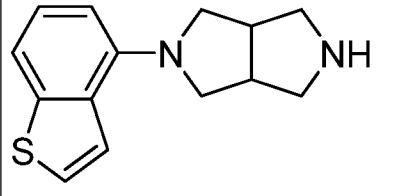
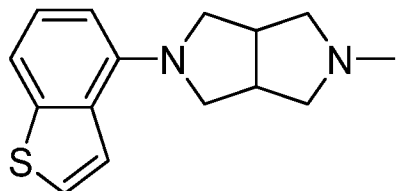
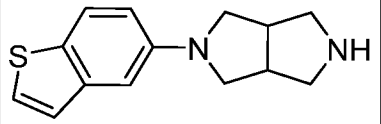
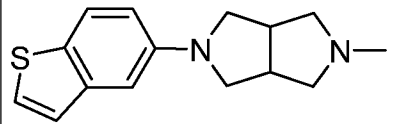
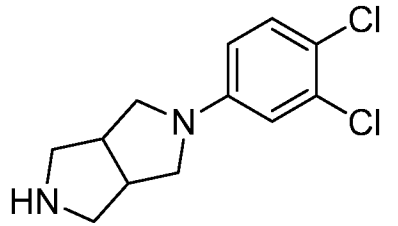
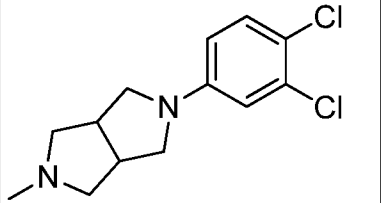
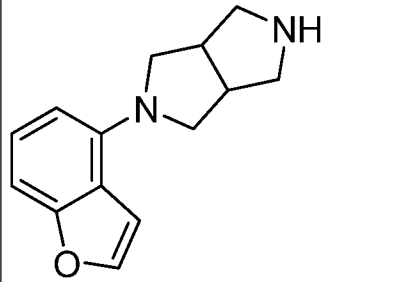
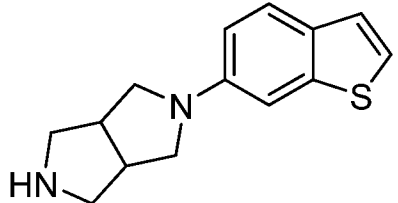
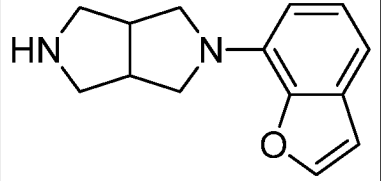
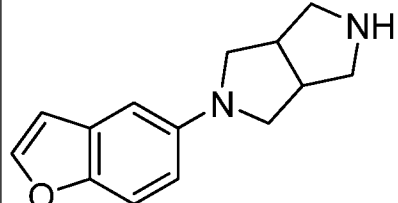
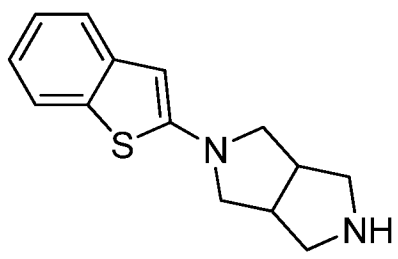
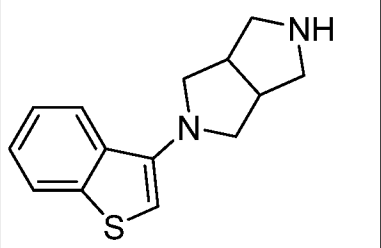
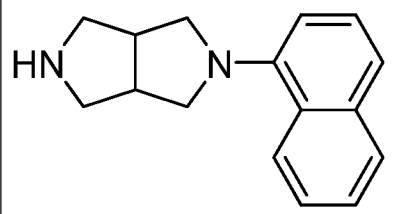
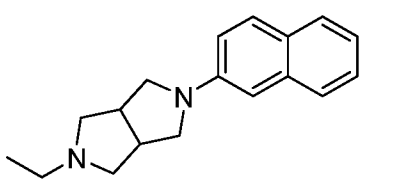
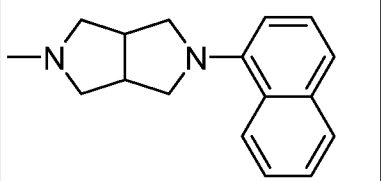
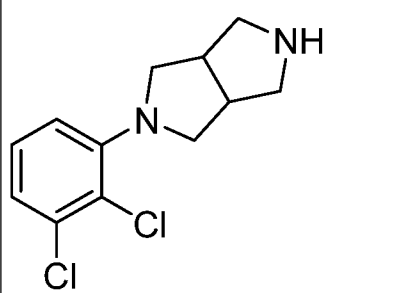
10

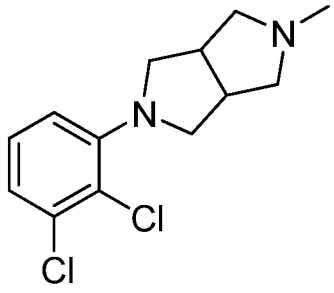
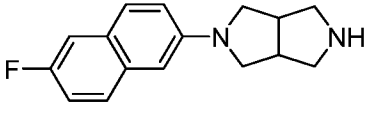
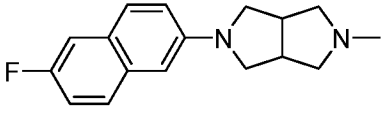
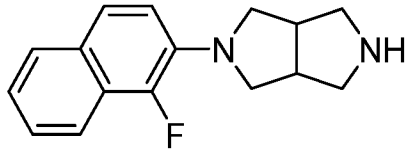
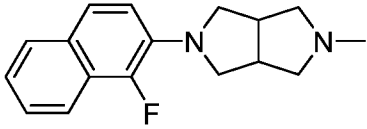
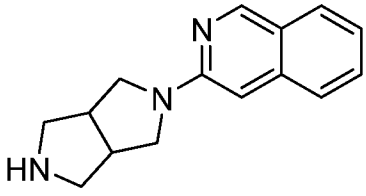
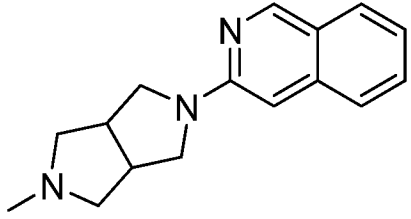
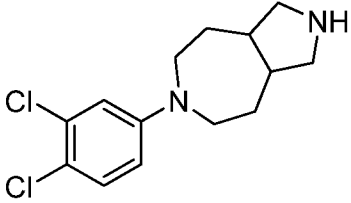
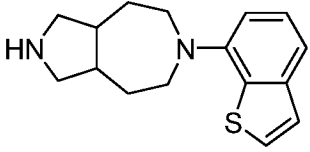
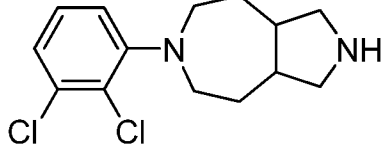
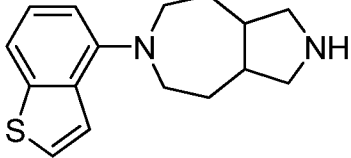
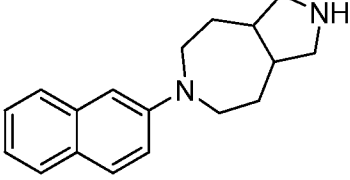
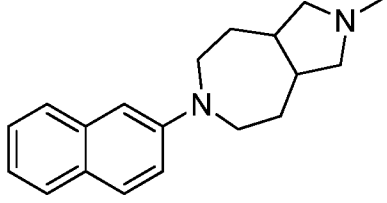
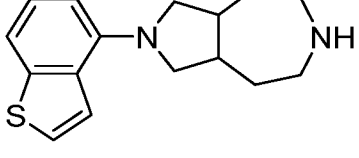
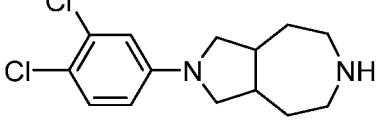
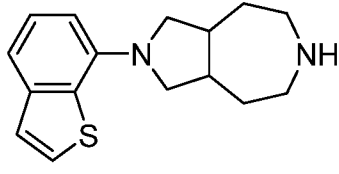
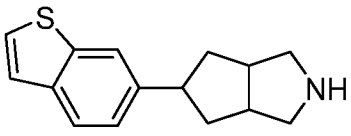
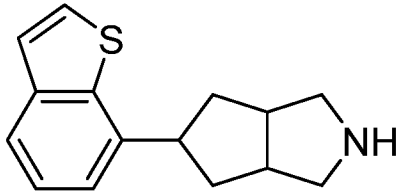
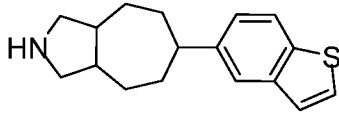
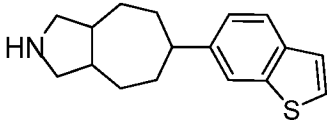
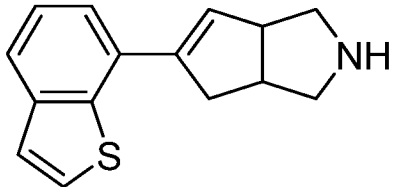
中，桥接碳原子可产生对手性中心。本发明涉及 $* - X - \text{[bicyclic system]} - N - R_1$ 为
 对映异构体的混合物的化合物以及其中 $* - X - \text{[bicyclic system]} - N - R_1$ 为对映异构体富含的或对映异构体纯的化合物。例如，下文显示出基团 S-9a、S-15a、S-18a 和 S-29a 的可能的对映异构体：

**S-9a'****S-9a''****S-15a'****S-15a''****S-18a'****S-18a''****S-29a'****S-29a''**

在通式(I)表示的并环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐中,最优选如下化合物或其药学上可接受的盐:

1	2	3
4	5	6
7	8	9

10 	11 	12 
13 	14 	15 
16 	17 	18 
19 	20 	21 
22 	23 	24 
25 	26 	27 

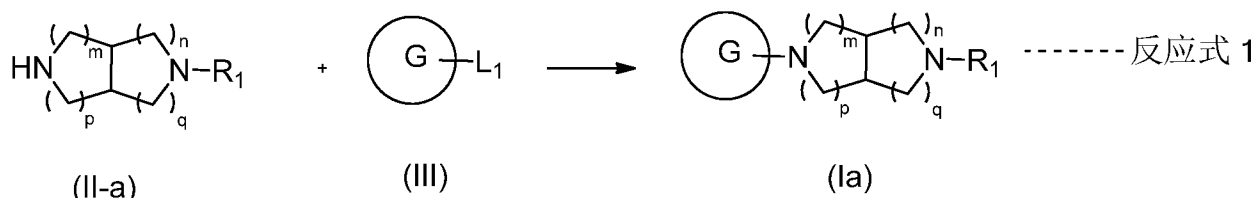
28 	29 	30 
31 	32 	33 
34 	35 	36 
37 	38 	39 
40 	41 	42 
43 	44 	45 
46 	47 	48 

49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	

73	74	75
76	77	78
79	80	81
82	83	84
85	86	87
88	90	91
92	93	

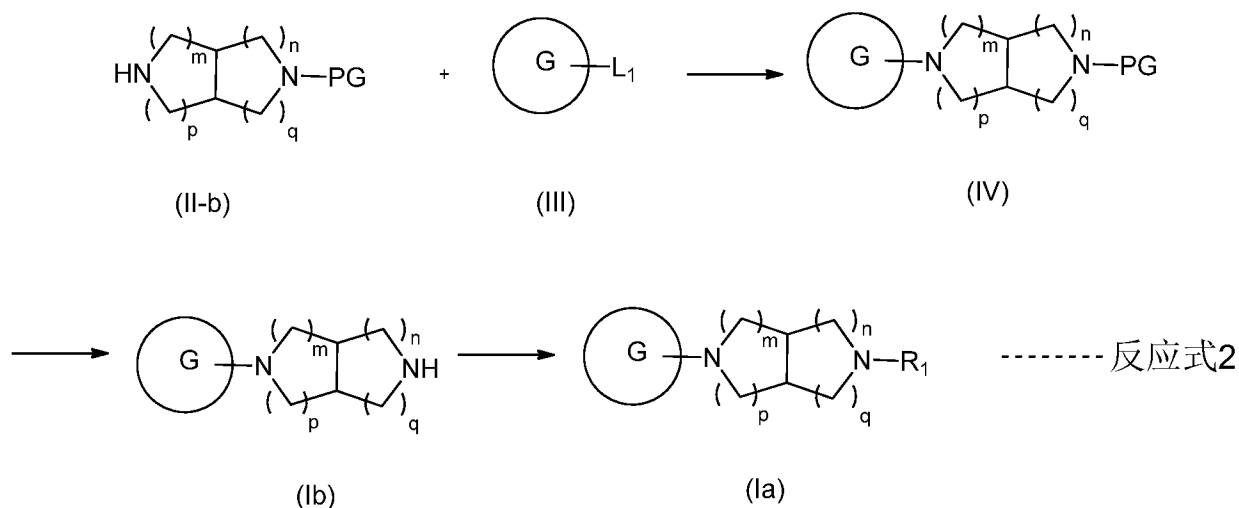
根据本发明的另一个实施方式，其提供了一种通式(I)所示的并环化合物的制备方法，所述制备方法通过如下方法 1-7 之一进行，

方法 1: 式(II-a)所示的化合物与式(III)所示的化合物进行偶联反应得到式(Ia)所示的化合物，如反应式 1 所示：



其中，G 环、m、n、p、q、R₁ 同上文定义相同；L₁ 代表卤素、C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基或萘磺酰氧基，上述 C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C6 烷酰基的基团进一步取代；L₁ 优选为卤素、C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基，上述 C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C4 烷基、C1~C4 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C4 烷酰基进一步取代；L₁ 最优选为氯、溴、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基、甲基苯磺酰氧基、硝基苯磺酰氧基、氨基苯磺酰氧基、氯苯磺酰氧基、溴苯磺酰氧基或甲氧基苯磺酰氧基；

方法 2: 式(II-b)所示的化合物与式(III)所示的化合物进行偶联反应得到式(IV)所示的化合物, 然后脱除氨基保护基得到式(Ib)化合物, 非必须地进行烷基化反应或还原胺化反应得到式(Ia)所示的化合物, 如反应式 2 所示:

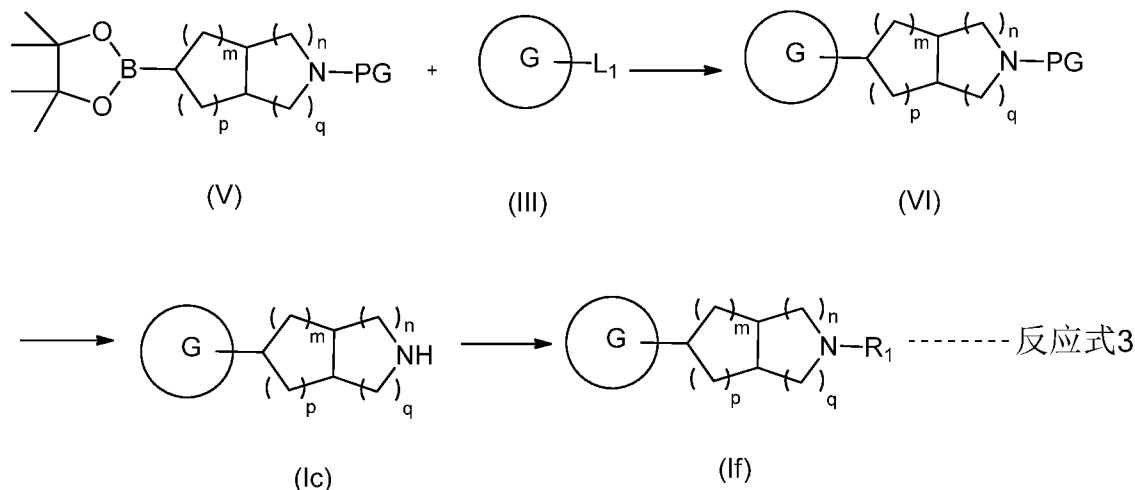


其中，G 环、m、n、p、q 同上文定义相同；R₁ 为 C1~C20 烷基，L₁ 代表卤素、C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基或萘磺酰氧基，上述 C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C6 烷酰基的基团进一步取代；L₁ 优选为卤素、C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基，上述 C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C4 烷基、C1~C4 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C4 烷酰基进一步取代；L₁ 最优选为氯、溴、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基、甲基苯磺酰氧基、硝基苯磺酰氧基、氨基苯磺酰氧基、氯苯磺酰氧基、溴苯磺酰氧基或甲氧基苯磺酰氧基；

PG 为取代或未取代的苄基、酰基类氨基保护基或烷氧羰基类氨基保护基，所述苄基上的取代基独立地选自卤素、三氟甲基、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基和硝基中的一种或多种，优选所述酰基类氨基保护基为甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、卤代乙酰基、邻苯二甲酰基，且所述烷氧羰基类氨基保护基为叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基，

5

方法 3： 式(V)所示的化合物与式(III)所示的化合物进行偶联反应得到式(VI)化合物，然后脱除氨基保护基得到式(Ic)化合物，非必须地进行烷基化反应或还原胺化反应得到式(IIf)所示的化合物，如反应式 3 所示：



10

其中，G 环、m、n、p、q 同上文定义相同；R₁ 为 C1~C20 烷基，L₁ 代表卤素、C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基或萘磺酰氧基，上述 C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C6 烷酰基的基团进一步取代；L₁ 优选为卤素、C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基，上述 C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C4 烷基、C1~C4 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C4 烷酰基进一步取代；L₁ 最优选为氯、溴、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基、甲基苯磺酰氧基、硝基苯磺酰氧基、氨基苯磺酰氧基、氯苯磺酰氧基、溴苯磺酰氧基或甲氧基苯磺酰氧基；

15

20

PG 为取代或未取代的苄基、酰基类氨基保护基或烷氧羰基类氨基保护基，所述苄基上的取代基独立地选自卤素、三氟甲基、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基和硝基中的一种或多种，优选所述酰基类氨基保护基为甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、卤代乙酰基、邻苯二甲酰基，且所述烷氧羰基类氨基保护基为叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基，在上述方法 2 和方法 3 中，

25

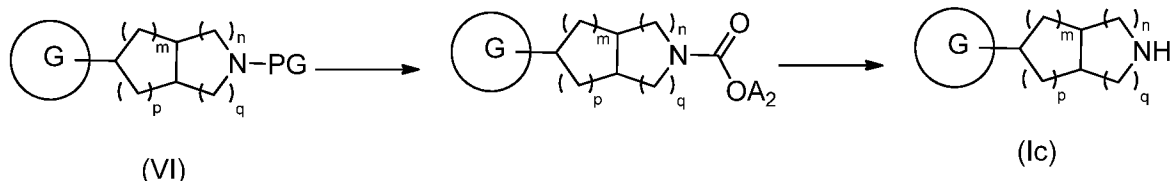
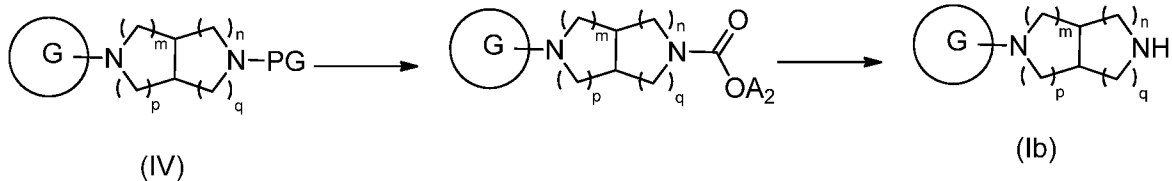
所述脱氨基保护基的反应在酸或酸性硅胶存在下进行；

所述酸选自盐酸、氯化氢气体、硫酸、磷酸、硝酸、醋酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、三氯乙酸和三氟乙酸中的一种或多种；

所述脱氨基保护基的反应在有或无溶剂存在下进行，所述溶剂选自水、二氧六环、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯中的一种或多种；

30

特别地, 当 PG 为取代或未取代的苄基时, 所述脱氨基保护基的反应为:

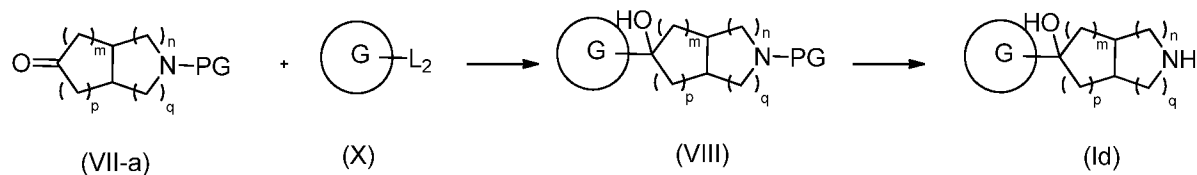


将化合物 (IV) 或 (VI) 或其盐溶解在溶剂中, 与氯甲酸酯 A_2OOCCL 发生反应脱除苄基, 产物在溶剂中发生水解反应脱除酰基得到式 (Ib) 或 (Ic),

A_2 为被卤代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基, 所述取代的苯基或苄基上的取代基选自氟、氯、溴、碘、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基中的一个或多个取代基; 优选的, 所述 A_2 为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基, 所述取代的苯基或苄基上的取代基选自氟、氯、溴、碘或硝基中的一个或多个取代基; 更优选的, 所述 A_2 为甲基、乙基、苯基或苄基,

所述脱氨基保护基的反应温度为 $0^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$, 优选 $30^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$; 反应时间为 0.5~24 小时, 优选 1~12 小时;

方法 4: 式(VII-a)所示的化合物与式(X)所示的化合物进行羰基加成反应得到式(VIII)所示的化合物, 然后脱除氨基保护基得到式(Id)化合物, 如反应式 4 所示:



----- 反应式4

其中, G 环、m、n、p、q 同上文定义相同; L_2 代表 Li、MgBr、MgCl、MgI、ZnBr、ZnCl 或 ZnI;

PG 为酰基类氨基保护基或烷氧羰基类氨基保护基, 优选所述酰基类氨基保护基为乙酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、卤代乙酰基、邻苯二甲酰基, 且所述烷氧羰基类氨基保护基为叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基,

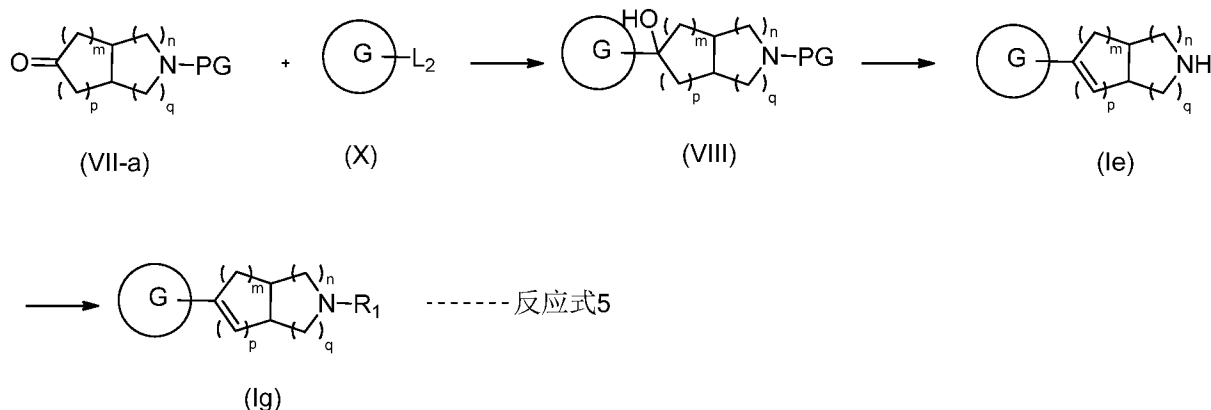
所述脱氨基保护基的反应在酸或酸性硅胶存在下进行;

所述酸选自盐酸、氯化氢气体、硫酸、磷酸、硝酸、醋酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、三氯乙酸和三氟乙酸中的一种或多种;

所述脱氨基保护基的反应在有或无溶剂存在下进行, 所述溶剂选自水、二氧六环、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯中的一种或多种;

所述脱氨基保护基的反应温度为 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ ，优选 $30^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ ；反应时间为 0.5～24 小时，优选 1～12 小时；

方法 5： 式(VII-a)所示的化合物与式(X)所示的化合物进行羰基加成反应得到式(VIII)所示的化合物，然后同时脱水脱氨基保护基得到式(Ie)所示的化合物，非必须地进行烷基化反应或还原胺化反应得到式(Ig)所示的化合物，如反应式 5 所示：

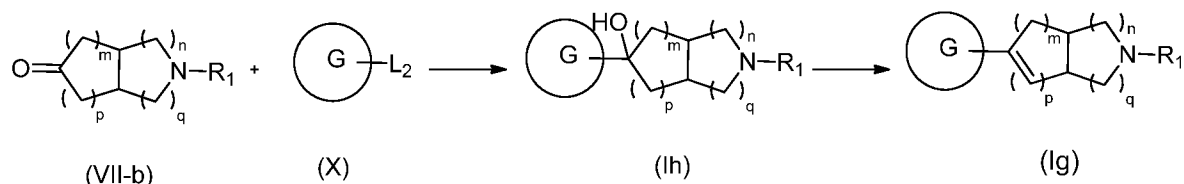


其中，G 环、m、n、p、q 同上文定义相同； R_1 为 C1～C20 烷基； L_2 代表 Li、MgBr、MgCl、MgI、ZnBr、ZnCl 或 ZnI；

PG 为酰基类氨基保护基或烷氧羰基类氨基保护基，优选所述酰基类氨基保护基为甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、卤代乙酰基、邻苯二甲酰基，且所述烷氧羰基类氨基保护基为叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基，

所述同时脱水脱氨基保护基反应在酸存在下进行；优选地，所述酸选自盐酸、氯化氢气体、硫酸、磷酸、硝酸、醋酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、三氯乙酸和三氟乙酸中的一种或多种；所述同时脱水脱氨基保护基的反应在有或无溶剂存在下进行，所述溶剂选自水、二氧六环、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯中的一种或多种；

方法 6： 式(VII-b)所示的化合物与式(X)所示的化合物进行羰基加成反应得到式(Ih)所示的化合物，然后经脱水反应得到式(Ig)所示的化合物，如反应式 6 所示：



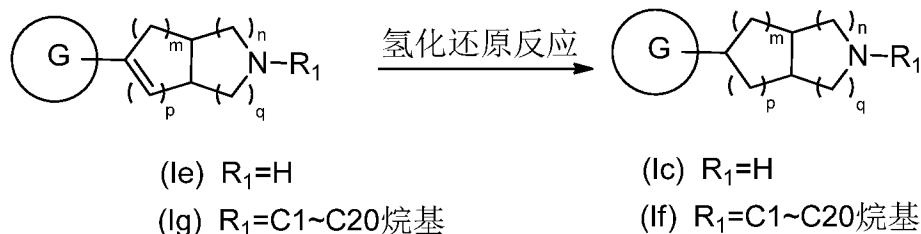
----- 反应式6

其中，G 环、m、n、p、q 同上文定义相同； R_1 为 C1～C20 烷基； L_2 代表 Li、MgBr、MgCl、MgI、ZnBr、ZnCl 或 ZnI；

所述脱水反应在酸存在下进行；优选地，所述酸选自盐酸、氯化氢气体、硫酸、磷酸、硝酸、醋酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、三氯乙酸和三氟乙酸中的一种或多种；所述脱水反应在有或无溶剂存在下进行，所述溶剂选自水、二氧六环、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙

醇、叔丁醇、乙醚、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯中的一种或多种；

方法 7: 式(Ie)或(Ig)所示的化合物经氢化还原反应分别得到式(Ic)或式(If)所示的化合物:



其中, G 环、m、n、p、q 同上文定义的相同。

所述氢化还原反应在还原剂存在下进行, 所述还原剂包括但不限于: 氢气/钯炭、氢气/雷尼镍、氢气/氢氧化钯等。

在上述方法 1 至方法 3 中, 所述偶联反应在钯催化剂和碱存在下进行,

所述钯催化剂为醋酸钯($Pd(OAc)_2$)、二(三苯基膦)二氯化钯($(Ph_3P)_2PdCl_2$)、双(苯甲腈)氯化钯($(PhCN)_2PdCl_2$)、四(三苯基膦)钯($Pd(PPh_3)_4$)、双(三苯基膦)醋酸钯($(Ph_3P)_2Pd(OAc)_2$)、1,2-二(二苯基膦)乙烷二氯化钯($(PdCl_2(dppe)_2)$)、双(1,2-双(二苯基膦)乙烷)钯($Pd(dppe)_2$)、双(二亚苄基丙酮)钯($Pd(dba)_2$)、三(二亚苄基丙酮)二钯($Pd_2(dba)_3$)、[1,3-双(二苯基膦)丙烷]二氯化钯($PdCl_2(dippf)$)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯($Pd(dppf)Cl_2$);

所述碱为双(三甲硅基)氨基钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、碳酸铯、磷酸钾、磷酸钠、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钾、氢氧化钠、氟化钾、氟化钠、氟化四丁基铵(TBAF)、醋酸钠、醋酸钾、碳酸铯、碳酸钾和碳酸钠中的一种或多种,

优选地, 该反应使用的溶剂包括水、二氧六环、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、叔丁醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、乙腈, 或上述溶剂的混合物;

优选地, 该反应还非必须地加入配体作为反应促进剂, 所述配体为 2,2'-二苯基膦-1,1'-联萘(BINAP)、三叔丁基($P(t-Bu)_3$)、1,1'-二-(二苯基膦)二茂铁(dppf)、2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯(x-phos)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)、三叔丁基膦四氟硼酸盐或三(2-甲基苯基)膦($P(o-tolyl)_3$)。

在上述方法 4 至方法 6 中, 所述羰基加成反应的溶剂选自四氢呋喃、乙醚、正己烷、正戊烷、二氧六环、甲苯中的一种或多种, 所述羰基加成反应的反应温度为 $-80^{\circ}C\sim 100^{\circ}C$, 优选 $-80^{\circ}C\sim 30^{\circ}C$;

在上述方法 2、方法 3 和方法 5 中:

所述烷基化反应在烷基化试剂存在下进行, 所述烷基化试剂包括但不限于: 碘甲烷、三氟甲磺酸乙酯、碘乙烷、溴乙烷等。

所述还原胺化反应在相应的醛/酮、还原剂存在下进行, 所述还原剂包括但不限于: 硼氢化钠、硼氢化钾、三乙酰氧基硼氢化钠($NaBH(OAc)_3$)、四甲基三乙酰氧硼氢化铵和氰基硼氢化钠等。

式(II-a)、式(II-b)、式(III)、式(V)、式(X)、式(VII-a)、式(VII-b)化合物是商业上可得

到的化合物或者是按照技术上已知的方法制备或按照相似化合物的合成方法制备。

所述式(I)化合物的立体异构体包括其任何对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋混合物、对映体富集的混合物和对映纯形式，外消旋形式可以通过已知的方法分解为旋光对映体，例如，使用旋光活性酸分离非对映体盐，用碱处理释放旋光活性的胺化合物，另外的解析外消旋物成为旋光对映体的方法基于旋光活性基质上的层析法，本发明外消旋化合物还可以通过 d 或 l-(酒石酸，苦杏仁酸或樟脑磺酸)盐分级结晶被分解为它们的旋光对映体。本发明化合物也可以通过形成非对映体衍生物分解。

上述各反应式中使用的起始化合物可以是适合的盐，所述合适的盐包括碱金属盐和碱土金属盐，如钠盐、钾盐、钙盐、镁盐等；有机碱盐如吡啶盐、三乙胺盐等；无机酸盐如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐如甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、羟乙酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苦味酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐和苯磺酸盐等；

此外，上述各反应式中使用的起始化合物可以包括溶剂合物形式，如水合物、醇合物等。

本发明通式(I)所示的并环化合物及其立体异构体也同样包括其溶剂合物形式，如水合物、醇合物等，并且所述的溶剂合物包括在本发明的范围内。

本发明通式(I)所示的并环化合物及其立体异构体的药学上可接受的盐是指通式(I)所示的并环化合物或其立体异构体用适当的酸处理，把它们转化成治疗活性的非毒性的盐形式。所述的盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐或酸式磷酸盐、高氯酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、丙酮酸盐、羟乙酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、戊二酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苦味酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐、樟脑酸盐或樟脑磺酸盐等。相反，也可以用碱处理把盐形式转化成游离碱形式。

上述所用的术语“药学上可接受的盐”也包括它们的溶剂合物，并且所述的溶剂合物包括在本发明的范围内。溶剂合物的例子有，例如，水合物、醇合物等。

由各反应式获得的各目标化合物可以通过以下方法将其从反应混合物中分离和纯化，例如：反应混合物在冷却后经过如过滤、萃取或浓缩等方法分离出粗产物，接着通过常规的如柱层析法、打浆法或重结晶法来进行纯化。

本发明还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的上述通式(I)所示的并环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐和任选的可药用载体。所述药物组合物可用于治疗或者预防中枢神经系统疾病。

本发明还提供一种制备药物组合物的方法，包括将上述通式(I)所示的并环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐与可药用载体混合。例如：使活性成分与普通辅助剂和/或稀释剂混合，随后在常规的压片机中压缩该混合物可以制备片剂。

在本发明的药物组合物中，根据治疗目的可以选择多种药物制剂形式，一般包括：片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、混悬液、溶液、霜剂、软膏、粉剂、栓剂、气雾剂和注射剂等。方便地，本发明化合物以单位剂型给药，其中包含约 0.01 到 100 毫克量的该化合物。

总日剂量通常约为 0.05 到 500 毫克，最优选约 0.1 到 50 毫克本发明活性化合物。

本发明还提供根据本发明的通式(I)所示并环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或者上述药物组合物在制备预防和/或治疗中枢神经系统疾病的药物中的用途。

本发明还提供一种用于治疗 and/或预防中枢神经系统疾病的方法，这种方法包括向人或动物施用上述本发明的通式(I)表示的并环化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或者上述药物组合物。

上述中枢神经系统疾病选自：情感紊乱；精神紊乱；情绪紊乱；抑郁症；内因性抑郁症；重性抑郁症；难控制的抑郁症；情绪恶劣性障碍；循环情感性障碍；恐慌发作；惊恐性障碍；社交恐惧症；强迫性观念与行为病症；冲动性病症；创伤后精神紧张性障碍；焦虑症；急性应激障碍；瘧病；神经性厌食症；睡眠障碍；适应性障碍；自闭症；神经性头痛；狂躁症；多动症；纤维肌痛；神经性疼痛；注意力缺乏/亢进类疾病和抽动症等。优选地，所述睡眠障碍是睡眠呼吸暂停、失眠、发作性睡病、猝倒；优选地，所述中枢神经系统疾病选自：抑郁症；焦虑症；强迫性观念与行为病症。

所述神经性疼痛包括但不限于疱疹后神经痛、反射交感性营养不良/灼痛或神经创伤、假肢痛和周围神经病。优选地，所述疱疹是带状疱疹；所述周围神经病是糖尿病性神经病变或长期服用酒精引起的神经病。

在通式(I)中的各基团的定义如下：

术语卤素通常是指氟、氯、溴及碘；优选为氟、氯或溴；更优选为氟或氯；

C1~C20 烷基指含有 1-20 个碳原子的直链或支链的饱和烃基，C1~C10 和 C1~C6 烷基的含义以此类推，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1-乙基丙基、异戊基、新戊基、异己基、3-甲基戊基或正己基等，优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基；

C1~C20 烷氧基指含有 1-20 个碳原子的直链或支链烷氧基，C1~C10 和 C1~C6 烷氧基的含义以此类推，例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、异己氧基、3-甲基戊氧基或正己氧基等，优选为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

本发明化合物具有以下有益效果：

1) 本发明化合物具有 5-HT₃ 受体高亲和力，因此能够治疗与 5-HT₃ 受体相关或受 5-HT₃ 受体影响的中枢神经系统疾病。

2) 本发明化合物具有 5-HT 转运体高亲和力，因此能够治疗与 5-HT 转运体相关或受 5-HT 转运体影响的中枢神经系统疾病。

3) 本发明化合物具有多靶点作用的特性，同时作用于单胺转运体/5-羟色胺受体等，即，同时对 5-HT 转运体、多巴胺转运体、去甲肾上腺素转运体、5-HT₃ 受体等至少两个靶点具有高活性；由药理实验结果可见，大部分化合物同时具有 5-HT 转运体/5-HT₃ 受体作用。该多靶点作用的特性有利于调节脑内神经递质平衡，对中枢神经系统类疾病具有较好疗效。

4) 由于本发明化合物具有多靶点作用的特性，可以通过多靶点的协同作用快速起效并减少药物引起的副作用。

5) 本发明化合物不仅活性强，而且口服有效，具有药效剂量低、毒副作用小等特点，对中枢神经系统领域的疾病具有疗效，尤其对重度抑郁症(MDD)、焦虑症、强迫症等疾病

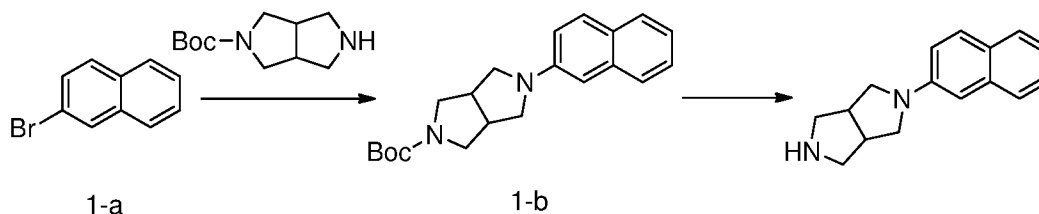
疗效好。

总之，本发明化合物与现有抗抑郁药物相比，具有多靶点作用、更低的药效剂量、更少的毒副作用、更好的安全性和耐受性等优点，具有良好的临床应用前景。

具体实施方式

下列制备例、实施例和药理活性测试实施例进一步阐明本发明，但并不限制本发明的范围。

实施例 1：2-萘-2-基八氢吡咯[3,4-c]吡咯



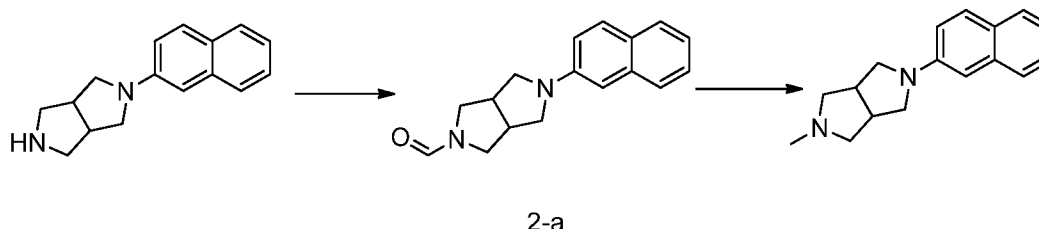
步骤 1:

2-溴代萘 1-a (10.7g, 52mmol, 1.1eq), 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (10g, 47mmol, 1eq) 加入 150mL 甲苯, 甲苯溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.16g, 2.36mmol, 0.05eq), BINAP (2.35g, 3.78mmol, 0.08eq), 叔丁醇钾 (7.9g, 70.8mmol, 1.5eq), 反应 N_2 保护, 外温 105 度加热 10h。150ml 乙酸乙酯稀释反应液, 过滤, 少量乙酸乙酯洗涤滤渣, 滤液加入 300ml 饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到褐色油状物 16g, 油状物加入 100ml 乙醇打浆, 大量固体析出, 室温搅拌 2h 固体分散均匀, 过滤, 滤饼 50 度烘 3h, 得到 1-b, 灰色固体 15.2g, 收率 95.3%。

步骤 2:

化合物 1-b (15.2g) 加入 100ml 甲醇中, 加入 80ml 浓盐酸, 室温搅拌 2h。反应液加 500ml 水稀释, 400ml 甲基叔丁基醚萃取除去小极性杂质, 水相使用 200ml 5M NaOH 溶液调 pH 至 9, 加入 600ml 二氯甲烷萃取, 有机相加入 300ml 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到黄色固体 10.8g。ESI-MS (m/z): 239.17 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC >95%。

实施例 2：2-甲基-5-(萘-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯



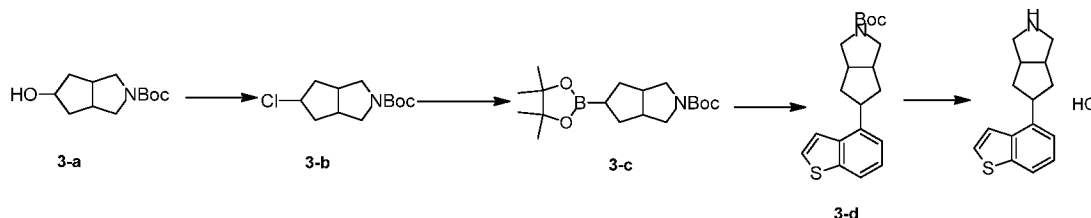
步骤 1:

实施例 1 的产物 (7.5g, 31.6mmol) 加入 120ml 甲酸乙酯中, 加入三乙胺 (17.6ml, 126.6 mmol, 4eq), 体系外温 60 度加热 3h。100ml 乙酸乙酯稀释, 有机相使用 200ml 饱和氯化铵溶液洗涤, 接着使用 200ml 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到化合物 2-a, 淡黄色固体 8.4g, 收率 99.8%。

步骤 2:

化合物 2-a (8.4g, 31.6mmol) 加入 120ml 干燥四氢呋喃中, 加入 1M 硼烷四氢呋喃溶液 (63.2ml, 63.2mmol, 2eq), 反应液逐渐溶清, N₂ 保护下外温 68 度 2h。反应液冰浴, 7.9ml 盐酸 (3eq) 溶于 100ml 甲醇, 滴加到反应液中, 产生大量气泡, 反应液外温 68 度加热 10h。旋干反应液, 残液加水 80ml, 水相用 20ml 5M NaOH 溶液调 pH 至 9, 加入 200ml DCM 萃取, 有机相加入 200ml 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到固体 8g。ESI-MS (m/z): 253.35 [M + H]⁺。HPLC>95%。

实施例 3: 5-(苯并[b]噻吩-4-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



步骤 1:

0℃下向 3-a (2.27 g, 10 mmol) 及三乙胺 (1.01 g, 10mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液滴加二氯亚砷 (1.2 g, 10mmol), 滴加完毕后升到 20℃反应 5 小时。加入水淬灭反应, 分液, 有机层浓缩并柱层析(EA:PE=1:15 至 1:5)得到化合物 3-b (1.25 g, 收率 60%)。

步骤 2:

0℃下向双联硼酸频哪醇酯 (2.54 g, 10 mmol)、氯化亚铜 (25 mg, 0.25mmol) 及配体 xantphos (145 mg, 0.25 mmol) 的 THF (30 mL) 溶液加叔丁醇钾 (1.12 g, 10mmol), 氮气保护, 加完毕后升到 20℃反应 30min 后滴加 3-b (1.23 g, 5 mmol) 的 THF(2mL)溶液; 室温反应过夜。反应液直接加硅胶拌样过柱(EA:PE=1:15 至 1:5)得到化合物 3-c (800 mg, 收率 48%)。

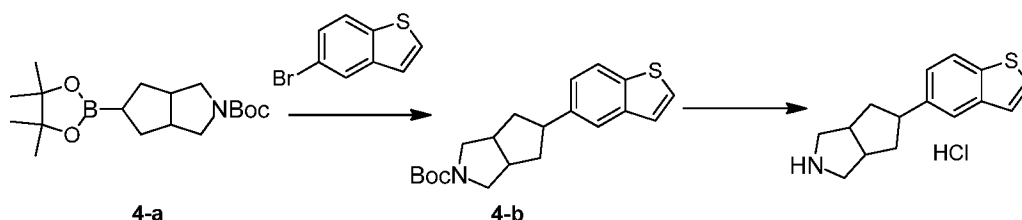
步骤 3:

化合物 3-c (340 mg, 1 mmol)、4-溴苯并噻吩 (213mg, 1mmol)、碳酸铯 (326 mg, 1mmol) 及 dppfPdCl₂ (73.2 mg, 0.1 mmol) 的二氧六环 (10 mL) 溶液在氮气保护下 80℃反应过夜。反应液直接加硅胶拌样过柱 (EA:PE=1:15 至 1:5) 得到化合物 3-d (40 mg, 收率 12%)。

步骤 4:

化合物 3-d (66mg, 0.2 mmol) 溶于甲醇 (1 mL), 加入 4N HCl 甲醇溶液 (1 mL), 室温反应 1h。反应液浓缩干加入甲基叔丁基醚打浆得到标题化合物, 类白色固体 40 mg。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)。ESI-MS (m/z): 244.20 [M + H]⁺。

实施例 4: 5-(苯并噻吩-5-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



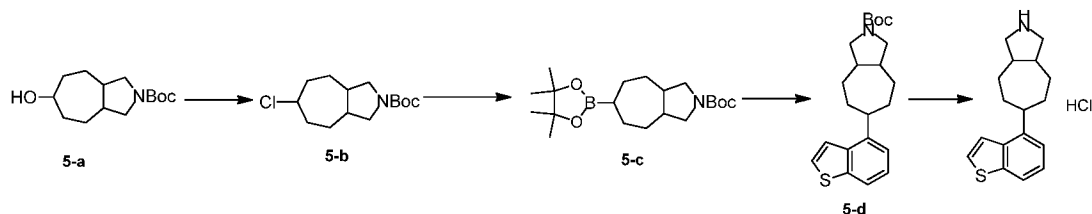
步骤 1:

化合物 4-a (340 mg, 1 mmol)、5-溴苯并噻吩 (213mg, 1mmol)、碳酸铯 (326 mg, 1mmol) 及 dppfPdCl₂ (73.2 mg, 0.1 mmol) 加入二氧六环 (10 mL) 中, 氮气保护 80°C 反应过夜。反应液直接加硅胶拌样过柱 (EA:PE=1:15 至 1:5) 得到化合物 4-b (43 mg, 收率 14%)。

步骤 2:

将化合物 4-b (66mg, 0.2 mmol) 溶于甲醇 (1 mL), 加入 4N 盐酸甲醇溶液 (1 mL), 室温反应 1h。反应液浓缩干加入甲叔醚打浆得到标题化合物, 类白色固体 38 mg。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.37 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 244.20 [M + H]⁺.

实施例 5: 6-(苯并[b]噻吩-4-基)十氢环庚烷[c]吡咯盐酸盐



步骤 1:

0°C 下向化合物 5-a (2.55 g, 10 mmol) 及三乙胺 (1.01 g, 10mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液滴加二氯亚砷 (1.2 g, 10mmol), 滴加完毕后升到 20°C 反应 5 小时。加入水淬灭反应, 分液, 有机层浓缩并柱层析 (EA:PE=1:15 至 1:5) 得到化合物 5-b (1.5 g, 收率 55%)。

步骤 2:

0°C 下向双联硼酸频哪醇酯 (2.54 g, 10 mmol)、氯化亚铜 (25 mg, 0.25mmol) 及配体 xantphos (145 mg, 0.25 mmol) 的 THF (30 mL) 溶液加叔丁醇钾 (1.12 g, 10mmol), 氮气保护, 加完后升到 20°C 反应 30min 后滴加化合物 5-b (1.37 g, 5 mmol) 的 THF (2mL) 溶液; 室温反应过夜。反应液直接加硅胶拌样过柱 (EA:PE=1:15 至 1:5) 得到化合物 5-c (900 mg, 收率 50%)。

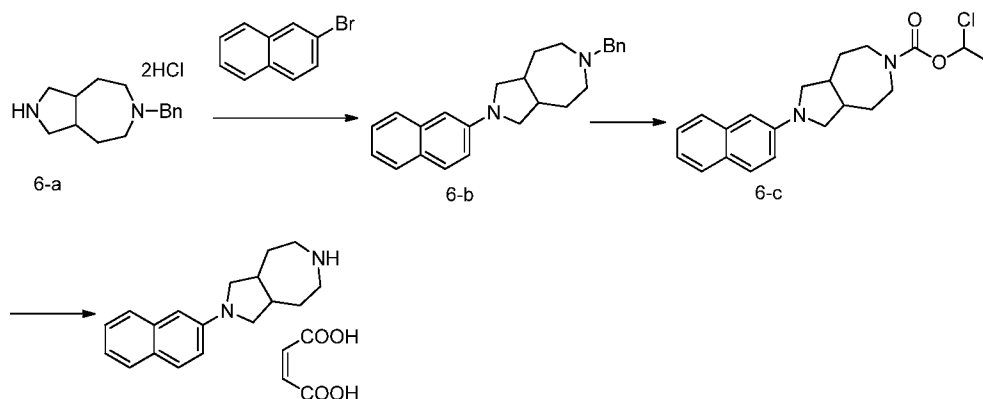
步骤 3:

化合物 5-c (360 mg, 1 mmol)、4-溴苯并噻吩 (213mg, 1mmol)、碳酸铯 (326 mg, 1mmol) 及 dppfPdCl₂ (73.2 mg, 0.1 mmol) 的二氧六环 (10 mL) 溶液在氮气保护下 80°C 反应过夜。反应液直接加硅胶拌样过柱 (EA:PE=1:15 至 1:5) 得到化合物 5-d (45 mg, 收率 13%)。

步骤 4:

化合物 5-d (74mg, 0.2 mmol) 溶于甲醇 (1 mL), 加入 4N 盐酸甲醇溶液 (1 mL), 室温反应 1h。反应液浓缩干加入甲基叔丁基醚打浆得到标题化合物, 类白色固体 48 mg。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 3.52 (m, 3H), 2.87 (dd, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.89 (m, 6H), 1.56 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 272.28 [M + H]⁺.

实施例 6: 2-(萘-2-基)十氢吡咯[3,4-d]吡啶庚因马来酸盐



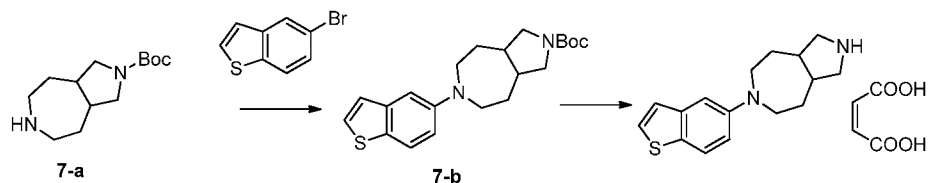
步骤 1:

化合物 6-a (200mg, 0.66mmol, 1eq), 2-溴代萘 (137mg, 0.66mmol, 1eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg, 0.033mmol, 0.05eq), BINAP (33mg, 0.053mmol, 0.08eq), 叔丁醇钾 (222mg, 1.98mmol, 3eq) 加入 5ml 二氧六环中, 氮气保护, 外温 105 度加热 8h。过滤, 乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液水洗, 饱和氯化钠洗, 干燥, 旋干, 硅胶柱层析得到化合物 6-b 粗品, 油状物 153mg。

步骤 2 及步骤 3:

化合物 6-b (153mg, 0.43mmol, 1eq) 溶于氯仿, 加入 1-氯乙基氯甲酸乙酯 (93 μl , 0.86mmol, 2eq), 外温 70 度加热 4h。旋干反应液, 加入甲醇, 70 度加热回流 1h。加水, 加入 1ml 浓盐酸, 甲叔醚除杂, 水相调 pH 至 9, DCM 萃取, 有机相饱和食盐水洗, 干燥, 旋干, 柱层析, 得到固体 95mg, THF 中成马来酸盐, 烘干得到标题化合物, 白色固体 98mg。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (br, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.70 (dd, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.70 (br, 2H), 2.00-1.79 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 267.37 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例 7: 6-(苯并噻吩-5-基)十氢吡咯[3,4-d]吡庚因马来酸盐

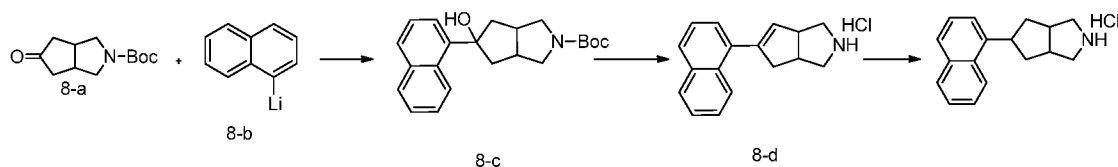


步骤 1:

将 820 mg 原料 7-a、1.1 eq 原料 5-溴苯并噻吩、0.05 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.08 eq BINAP 混合于甲苯中, 室温下搅拌 5 min, 再加入 2 eq 叔丁醇钾, 氮气置换三次, 80 $^\circ\text{C}$ 反应过夜。滤除不溶物, 滤渣用乙酸乙酯洗, 合并滤液, 食盐水洗, 干燥、浓缩后硅胶柱层析得产物 870 mg, 用少量二氯甲烷打浆得到化合物 7-b, 白色固体 780 mg。

步骤 2:

将化合物 7-b 溶于甲醇中, 加入盐酸, 室温下搅拌 1 h, 反应毕, 加水, 加 MTBE, 弃去有机相, 水相分出调 pH 至弱碱性, 再加 DCM 萃取, 有机相再用食盐水洗一次, 干燥浓缩得油状物, 于 THF 中成马来酸盐, 烘干得标题化合物, 淡黄色固体 920 mg。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.83 (dd, 2H), 3.35 (brs, 2H), 3.18 (ddd, 2H), 2.77 (d, 2H), 2.56 (q, 2H), 1.66-1.85 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 273.28 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例 8: 5-(萘-1-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐**步骤 1:**

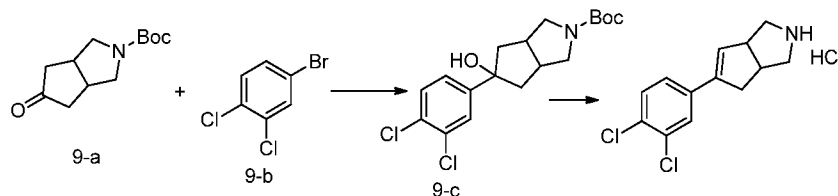
取 500 mg 1-溴代萘溶解到 5 mL THF, 氮气保护, 外温-80 度冷却, 控制内温小于-70 度将 1.05eq. *n*-BuLi (2.5M) 滴加至 1-溴代萘的 THF 溶液中, -70 度搅拌 1h 以形成 8-b, 控制内温小于-70 度将 0.8eq. 原料 8-a (溶解于 3 mL THF)滴加至反应中, 缓慢升温至-40 度搅拌 12h。氯化铵水溶液淬灭后, 乙酸乙酯/水分层, 浓缩乙酸乙酯相得粗品 8-c。

步骤 2:

粗品 8-c 溶解到 5 mL 甲醇中, 加入 2 mL 浓盐酸, 65 度回流 1h。降温至室温, 丙酮浓缩置换两次, 再用丙酮打浆, 过滤烘干后得到 140 mg 8-d。

步骤 3:

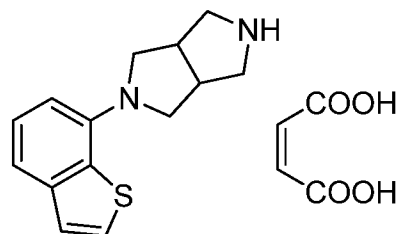
取 90mg 化合物 8-d 溶解到 5mL 醋酸溶液中, 加入 20mg 10% Pd/C, 氢气置换后 25 度反应 24h。过滤反应液, 用 5ml 20%NaOH 碱化醋酸相, 10mL DCM 分层, 浓缩有机相。冰水浴, 加入 3mL HCl-二氧六环成盐, 过滤固体, 5mL 石油醚打浆, 过滤烘干后得到 26mg 标题化合物, 白色固体。ESI-MS m/z 238.32 $[M+H]^+$ 。

实施例 9: 5-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐**步骤 1:**

500mg 3,4-二氯溴苯 9-b(1eq)加入到 5ml 新蒸的 THF 中, 氮气保护下降温至-80 度。滴加丁基锂溶液 (2.5M, 1.1eq), 体系溶清。在此温度下加入含 300mg 9-a 的 2ml THF 溶液 (0.6eq) 中, 然后自然升温至室温反应。用氯化铵淬灭反应体系, 乙酸乙酯和水萃取, 干燥、浓缩柱层析得到 90mg 中间体 9-c。

步骤 2:

将中间体 9-c 加入到 2ml 甲醇中, 加入 1ml 浓盐酸, 加热回流 3 小时。浓缩体系至干, 加入丙酮打浆得到 42mg 标题化合物, 白色片状晶体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.66 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.17 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.57-3.26 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.74 (m, 1H)。

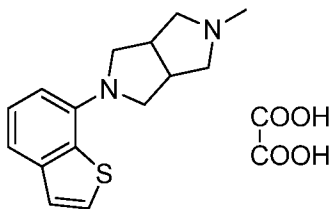
实施例 10: 2-(苯并[b]噻吩-7-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐

除了以 7-溴代苯并[b]噻吩代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备 2-(苯并[b]噻吩-7-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。

将碱式产物用甲醇溶解, 1.05eq 马来酸溶于四氢呋喃中, 滴加入碱式产物的甲醇溶液中, 室温搅拌 5min, 浓缩, 加入四氢呋喃打浆, 室温搅拌 3h, 过滤, 滤饼 50 度烘 3h, 得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.47–3.60 (m, 4H), 3.27–3.37 (m, 2H), 3.03–3.15 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 245.22 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例 11: 2-(苯并[b]噻吩-7-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯草酸盐

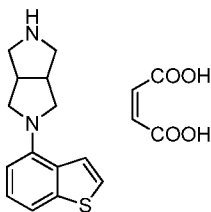


除了以实施例 10 的碱式产物代替实施例 1 的产物以外, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(苯并[b]噻吩-7-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。

将碱式产物用甲醇溶解, 1.05eq 草酸溶于四氢呋喃中, 滴加入碱式产物的甲醇溶液中, 室温搅拌 5min, 浓缩, 加入四氢呋喃打浆, 室温搅拌 3h, 过滤, 滤饼 50 度烘 3h, 得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (brs, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.64 (dd, 2H), 3.52 (dd, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.80 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 259.27 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

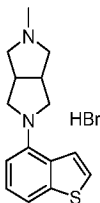
实施例 12: 2-(苯并[b]噻吩-4-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 4-溴代苯并[b]噻吩代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备碱式产物, 参照实施例 10 成马来酸盐, 得到 2-(苯并[b]噻吩-4-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.43 (dd, 2H), 3.23 (dd, 2H), 3.04–3.20 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 245.21 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例 13: 2-(苯并[b]噻吩-4-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯氢溴酸盐

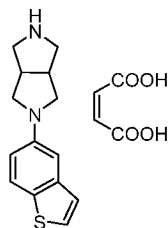


除了以实施例 12 的碱式产物代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(苯

并[b]噻吩-4-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 采用 40%氢溴酸水溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液, 参照实施例 10 成氢溴酸盐, 得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.80 (d, 1H), 7.56–7.72 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 6.82 (dd, 1H), 3.89 (td, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.20–3.55 (m, 5H), 2.92–3.11 (m, 3H), 2.87 (dd, 3H). ESI-MS (m/z): 259.30 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

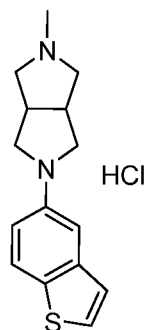
实施例 14: 2-(苯并[b]噻吩-5-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 5-溴代苯并[b]噻吩代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备碱式产物, 参照实施例 10 成马来酸盐, 得到 2-(苯并[b]噻吩-5-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.44–3.52 (m, 2H), 3.39 (dd, 2H), 3.26–3.30 (m, 2H), 3.07–3.17 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 245.18 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

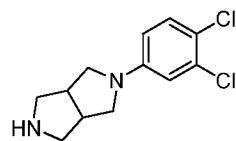
实施例 15: 2-(苯并[b]噻吩-5-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯盐酸盐



除了以实施例 14 的碱式产物代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(苯并[b]噻吩-5-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液, 参照实施例 10 成盐酸盐, 得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (m, 3H), 7.73 (t, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.85 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65–3.46 (m, 3H), 3.43 (dd, 1H), 3.01 (d, 3H). ESI-MS (m/z): 259.23 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

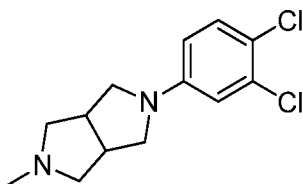
实施例 16: 2-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯



除了以 1-溴-3,4-二氯苯代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备 2-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.29 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.27–3.18 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 257.29 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

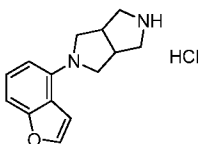
实施例 17: 2-(3,4-二氯苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯



除了以实施例 16 的产物代替实施例 1 的产物，以与实施例 2 相同的方式制备 2-(3,4-二氯苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 3.37 (t, 2H), 3.14 (dd, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.46 (dd, 2H), 2.33 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 271.24 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

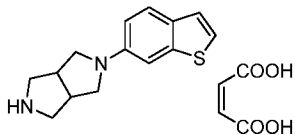
实施例 18: 2-(苯并呋喃-4-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯盐酸盐



除了以 4-溴苯并呋喃代替 2-溴代萘，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(苯并呋喃-4-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

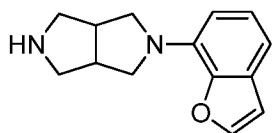
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.46 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.40–3.60 (m, 6H), 3.06–3.15 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 229.19 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例 19: 2-(苯并[b]噻吩-6-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 6-溴苯并[b]噻吩代替 2-溴代萘以外，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(苯并呋喃-4-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，参照实施例 10 成马来酸盐得到标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.40 (dd, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.05–3.17 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 245.39 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

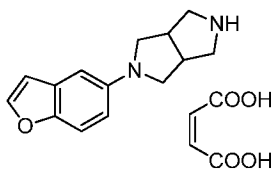
实施例 20: 2-(苯并呋喃-7-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯



除了以 7-溴苯并呋喃代替 2-溴代萘以外，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(苯并呋喃-7-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (d, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.24 (dd, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.62 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 229.34 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

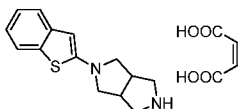
实施例 21: 2-(苯并呋喃-5-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 5-溴苯并呋喃代替 2-溴代萘以外，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(苯并呋喃-7-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，参照实施例 10 成马来酸盐，得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.05–3.15 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 229.27 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

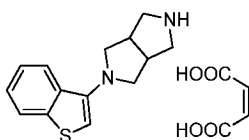
实施例 22: 2-(苯并[b]噻吩-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 2-溴苯并[b]噻吩代替 2-溴代萘以外，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(苯并[b]噻吩-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，参照实施例 10 成马来酸盐，得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.21 (td, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.37–3.49 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.09–3.20 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 245.18 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

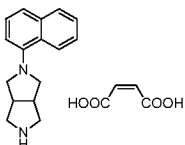
实施例 23: 2-(苯并[b]噻吩-3-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 3-溴苯并[b]噻吩代替 2-溴代萘以外，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(苯并[b]噻吩-3-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，参照实施例 10 成马来酸盐，得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.26–3.46 (m, 2H), 3.17 (d, 2H), 3.01–3.11 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 245.18 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

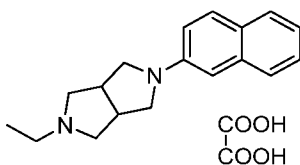
实施例 24: 2-(萘-1-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 1-溴代萘代替 2-溴代萘以外，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(萘-1-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，参照实施例 10 成马来酸盐，得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 2H), 8.15 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.28 (d, 2H), 3.19 (dd, 2H), 3.09 (d, 4H). ESI-MS m/z 239.27 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例 25: 2-乙基-5-(萘-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯草酸盐

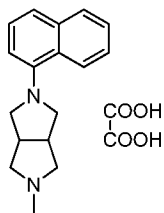


除了以乙酸乙酯代替甲酸乙酯，以与实施例 2 相同的方式制备 2-乙基-5-(萘-2-基)八

氢吡咯并[3,4-c]吡咯，参照实施例 11 成草酸盐，得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 3.59 (br, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.13 (m, 6H), 1.2 (t, 3H). ESI-MS m/z 267.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

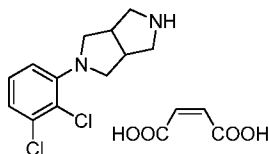
实施例 26: 2-甲基-5-(萘-1-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯草酸盐



除了以实施例 24 的碱式产物代替实施例 1 的产物，以与实施例 2 相同的方式制备 2-甲基-5-(萘-1-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，参照实施例 11 成草酸盐，得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.62 (br, 2H), 3.28 (d, 2H), 3.08 (m, 6H), 2.86 (s, 3H). ESI-MS m/z 253.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

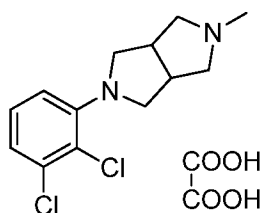
实施例 27: 2-(2,3-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 1-溴-2,3-二氯苯代替 2-溴代萘以外，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(2,3-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，参照实施例 10 成马来酸盐，得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.00 (m, 6H). ESI-MS m/z 257.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

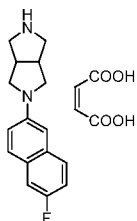
实施例 28: 2-(2,3-二氯苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯草酸盐



除了以实施例 27 的碱式产物代替实施例 1 的产物，以与实施例 2 相同的方式制备 2-(2,3-二氯苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，参照实施例 11 成草酸盐，得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.00 (m, 6H), 2.77 (s, 3H). ESI-MS m/z 271.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 29: 2-(6-氟萘-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐

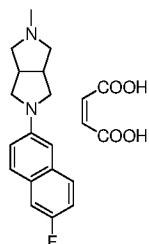


除了以 2-溴-6-氟萘代替 2-溴代萘以外，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(6-氟萘-2-

基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 10 成马来酸盐, 得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.28 (td, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.43 (m, 6H), 3.12 (m, 4H). ESI-MS m/z 257.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

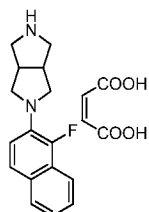
实施例 30: 2-(6-氟萘-2-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以实施例 29 的碱式产物代替实施例 1 的产物以外, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(6-氟萘-2-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 10 成马来酸盐, 得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (dt, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.24 (m, 6H), 2.84 (s, 3H). ESI-MS m/z 271.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

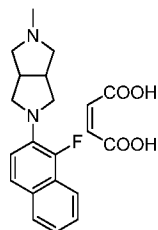
实施例 31: 2-(1-氟萘-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 2-溴-1-氟萘代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备 2-(1-氟萘-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 10 成马来酸盐, 得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.83 (s, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.49 (m, 6H), 3.10 (m, 4H). ESI-MS m/z 257.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

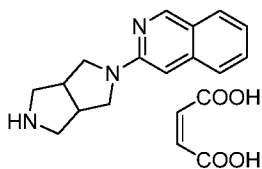
实施例 32: 2-(1-氟萘-2-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以实施例 31 的碱式产物代替实施例 1 的产物以外, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(1-氟萘-2-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 10 成马来酸盐, 得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.31 (br, 6H), 3.13 (br, 2H), 2.85 (s, 3H). ESI-MS m/z 271.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

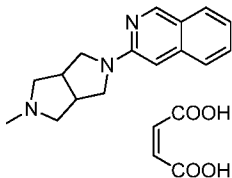
实施例 33: 3-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)异喹啉马来酸盐



除了以 3-溴-异喹啉代替 2-溴代萘以外，以与实施例 1 相同的方式制备 3-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)异喹啉，参照实施例 10 成马来酸盐，得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.96 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.52 (m, 6H), 3.14 (m, 4H). ESI-MS m/z 240.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

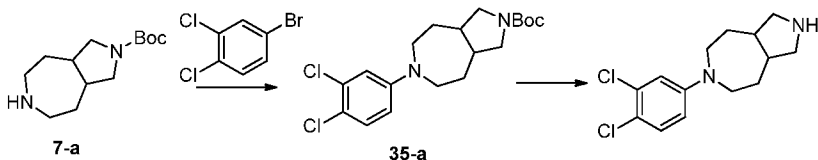
实施例 34: 3-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)异喹啉马来酸盐



除了以实施例 33 的碱式产物代替实施例 1 的产物以外，以与实施例 2 相同的方式制备 3-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)异喹啉，参照实施例 10 成马来酸盐，得到标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.48 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.50 (m, 2H). ESI-MS m/z 254.41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 35: 6-(3,4-二氯苯基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶



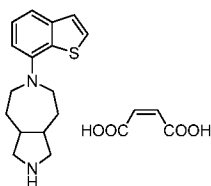
步骤 1:

将 800 mg 原料 **7-a**、1.1 eq 原料 3,4-二氯溴苯、0.05 eq $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，0.08 eq BINAP 混合于甲苯中，室温下搅拌 5 min，再加入 2 eq 叔丁醇钾，氮气置换三次，80 °C 反应过夜。滤除不溶物，滤渣用乙酸乙酯洗，合并滤液，食盐水洗，干燥、浓缩后硅胶柱层析得产物 **35-a** 850 mg。

步骤 2:

将化合物 **35-a** 溶于甲醇中，加入盐酸，室温下搅拌 1 h，反应毕，加水，加 MTBE，弃去有机相，水相分出调 pH 至弱碱性，加 DCM 萃取，有机相再用食盐水洗一次，干燥浓缩、柱层析得标题化合物，白色固体。ESI-MS (m/z): 285.22 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

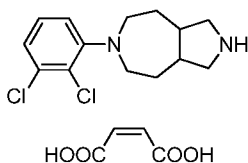
实施例 36: 6-(苯并[b]噻吩-7-基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶马来酸盐



除了以 7-溴-苯并[b]噻吩代替 5-溴苯并噻吩以外，以与实施例 7 相同的方式制备 6-(苯并[b]噻吩-7-基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶马来酸盐。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.90 (m, 4H). ESI-MS m/z 273.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

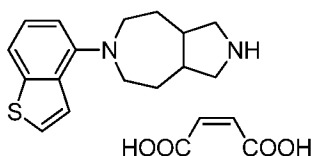
实施例 37: 6-(2,3-二氯苯基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶庚因马来酸盐



除了以 1-溴-2,3-二氯苯代替 5-溴苯并噻吩以外, 以与实施例 7 相同的方式制备 6-(2,3-二氯苯基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶庚因马来酸盐。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.86 (m, 4H). ESI-MS m/z 285.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

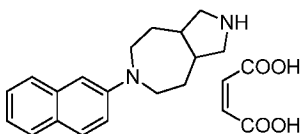
实施例 38: 6-(苯并[b]噻吩-4-基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶庚因马来酸盐



除了以 4-溴-苯并[b]噻吩代替 5-溴苯并噻吩以外, 以与实施例 7 相同的方式制备 6-(苯并[b]噻吩-4-基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶庚因马来酸盐。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.93 (m, 4H). ESI-MS m/z 273.47 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

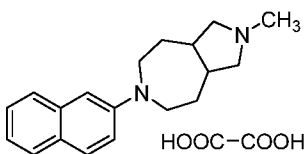
实施例 39: 6-(萘-2-基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶庚因马来酸盐



除了以 2-溴代萘代替 5-溴苯并噻吩以外, 以与实施例 7 相同的方式制备 6-(萘-2-基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶庚因马来酸盐。

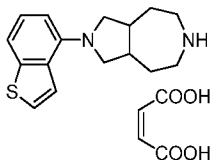
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.76 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 267.27 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例 40: 2-甲基-6-(萘-2-基)十氢吡咯并[3,4-d] 吡庚因草酸盐



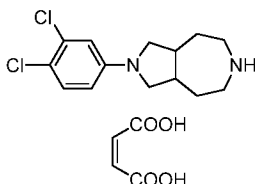
除了以实施例 39 的碱式产物代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-甲基-6-(萘-2-基)十氢吡咯并[3,4-d] 吡庚因, 参照实施例 11 成草酸盐, 得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.72 (m, 7H), 1.78 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 281.36 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例 41: 2-(苯并[b]噻吩-4-基)十氢吡咯并[3,4-d]呋庚因马来酸盐

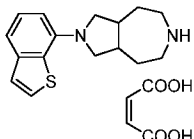
除了以 4-溴-苯并[b]噻吩代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 6 相同的方式制备 2-(苯并[b]噻吩-4-基)十氢吡咯并[3,4-d]呋庚因马来酸盐。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 1.90 (m, 4H). ESI-MS m/z 273.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 42: 2-(3,4-二氯苯基)十氢吡咯并[3,4-d]呋庚因马来酸盐

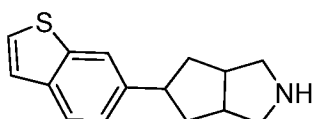
除了以 1-溴-3,4-二氯苯代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 6 相同的方式制备 2-(3,4-二氯苯基)十氢吡咯并[3,4-d]呋庚因马来酸盐。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (br, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 1.85 (m, 4H). ESI-MS m/z 285.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 43: 2-(苯并[b]噻吩-7-基)十氢吡咯并[3,4-d]呋庚因马来酸盐

除了以 7-溴-苯并[b]噻吩代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 6 相同的方式制备 2-(苯并[b]噻吩-7-基)十氢吡咯并[3,4-d]呋庚因马来酸盐。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 1.89 (m, 4H). ESI-MS m/z 273.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

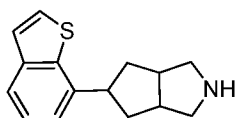
实施例 44: 5-(苯并[b]噻吩-6-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐

HCl

除了以 6-溴苯并噻吩代替 4-溴苯并噻吩以外, 以与实施例 3 相同的方式制备 5-(苯并[b]噻吩-6-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.37 (m, 2H). ESI-MS m/z 244.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 45: 5-(苯并[b]噻吩-7-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐

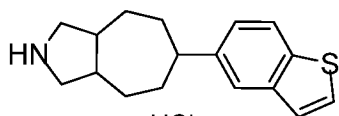


HCl

除了以 7-溴苯并噻吩代替 4-溴苯并噻吩以外, 以与实施例 3 相同的方式制备 5-(苯并[b]噻吩-7-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.37 (m, 2H). ESI-MS m/z 244.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 46: 6-(苯并[b]噻吩-5-基)十氢环庚烷[c]吡咯盐酸盐

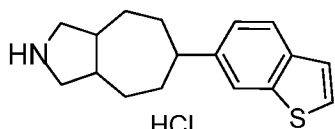


HCl

除了以 5-溴苯并噻吩代替 4-溴苯并噻吩以外, 以与实施例 5 相同的方式制备 6-(苯并[b]噻吩-5-基)十氢环庚烷[c]吡咯盐酸盐。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.52 (m, 3H), 2.87 (dd, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.89 (m, 6H), 1.56 (m, 2H). ESI-MS m/z 272.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 47: 6-(苯并[b]噻吩-6-基)十氢环庚烷[c]吡咯盐酸盐

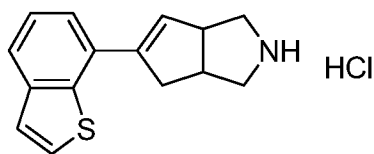


HCl

除了以 6-溴苯并噻吩代替 4-溴苯并噻吩以外, 以与实施例 5 相同的方式制备 6-(苯并[b]噻吩-6-基)十氢环庚烷[c]吡咯盐酸盐。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 3.53 (m, 3H), 2.87 (dd, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.89 (m, 6H), 1.56 (m, 2H). ESI-MS m/z 272.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 48: 5-(苯并噻吩-7-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



HCl

除了以 7-溴苯并噻吩代替 3,4-二氯溴苯以外, 以与实施例 9 相同的方式制备 5-(苯并噻吩-7-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐。

ESI-MS m/z 242.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 49: 5-(苯并[b]噻吩-2-基)八氢环戊烷[c]吡咯-5-醇



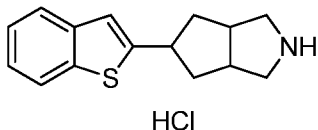
49-a

除了以 2-溴苯并噻吩代替 3,4-二氯溴苯以外, 以与实施例 9 中的化合物 9-c 的相同的制备方法制备中间体 49-a。

取该中间体 110mg 加入到 3ml 甲苯中, 加入 550mg 酸性硅胶, 加热回流过夜。浓缩溶剂, 柱层析得产物 50mg。用石油醚打浆得到 26mg 标题化合物, 类白色固体。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.97-2.82 (m, 4H), 2.49 (dd, 2H), 2.07 (d, 2H). ESI-MS m/z 260.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

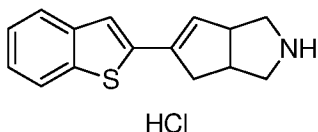
实施例 50: 5-(苯并噻吩-2-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



除了以 2-溴苯并噻吩代替 4-溴苯并噻吩以外, 以与实施例 3 相同的方式制备 5-(苯并噻吩-2-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.40-3.24 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.69 (m, 2H). ESI-MS m/z 244.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

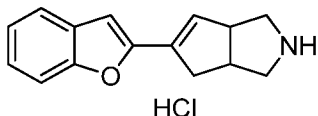
实施例 51: 5-(苯并噻吩-2-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



除了以 2-溴苯并噻吩代替 3,4-二氯溴苯以外, 以与实施例 9 相同的方式制备 5-(苯并噻吩-2-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.62 (br, 1H), 9.15 (br, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 5.99 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.43-3.24 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.77 (m, 1H). ESI-MS m/z 242.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

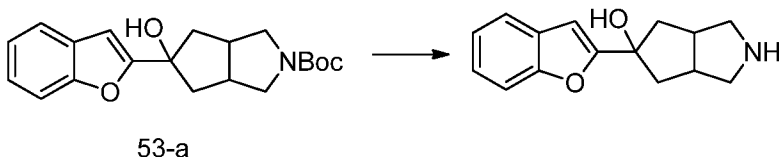
实施例 52: 5-(苯并呋喃-2-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



除了以 2-溴苯并呋喃代替 3,4-二氯溴苯以外, 以与实施例 9 相同的方式制备 5-(苯并呋喃-2-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (br, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.69 (m, 1H). ESI-MS m/z 226.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 53: 5-(苯并呋喃-2-基)八氢环戊烷[c]吡咯-5-醇



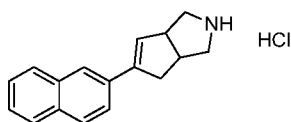
除了以 2-溴苯并呋喃代替 3,4-二氯溴苯以外, 以与实施例 9 中的化合物 9-c 的相同的制备方法制备中间体 53-a。

取该中间体 120mg 和 600mg 酸性硅胶溶解到 3.5mL 甲苯中, 升温至 90 度反应 1h, 过柱得到纯品并用石油醚 50 度热打浆, 过滤烘干后得到 15mg 标题化合物, 淡黄色固体。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.23

(d, 2H), 3.01 (d, 4H), 2.57 (dd, 2H), 2.03 (d, 2H). ESI-MS m/z 244.14 $[M+H]^+$.

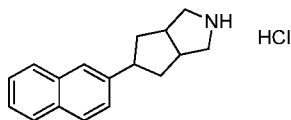
实施例 54: 5-(萘-2-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



除了以 2-溴代萘代替 3,4-二氯溴苯以外, 以与实施例 9 相同的方式制备 5-(萘-2-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐。

1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.85 (m, 4H), 7.76 (dd, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.60-3.24 (m, 5H), 3.20 (dd, 1H), 2.91 (d, 1H).

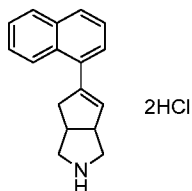
实施例 55: 5-(萘-2-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



除了以 2-溴代萘代替 4-溴苯并噻吩以外, 以与实施例 3 相同的方式制备 5-(萘-2-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐。

1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.33 (br, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.59 (dd, 1H), 7.47 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). ESI-MS m/z 238.23 $[M+H]^+$.

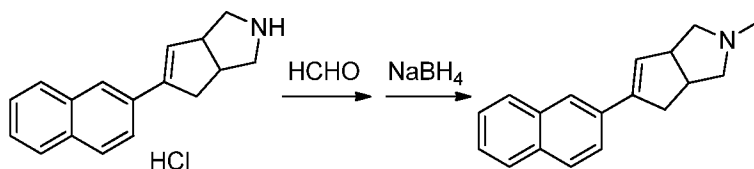
实施例 56: 5-(萘-1-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯二盐酸盐



除了以 1-溴代萘代替 3,4-二氯溴苯以外, 以与实施例 9 相同的方式制备 5-(萘-1-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯二盐酸盐。

1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.31 (br, 2H), 7.95-7.83 (m, 4H), 7.77 (dd, 1H), 7.50 (m, 2H), 6.28 (d, 1H), 3.70 (br, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.23-3.05 (m, 3H), 2.99 (dd, 1H), 2.81 (d, 1H). ESI-MS m/z 236.32 $[M+H]^+$.

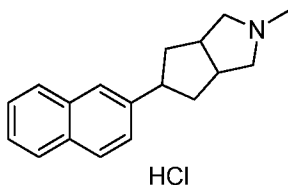
实施例 57: 2-甲基-5-(萘-2-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯



取实施例 54 (60 mg) 溶解到 1 mL 甲醛溶液 (40%) 中, 75 度搅拌 4h。冰水浴加入 2 当量 $NaBH_4$, 恢复至室温反应 10h, 二氯甲烷/水分层, 浓缩有机相, 石油醚打浆, 烘干后得到 45mg 标题化合物, 白色固体。

ESI-MS m/z 250.39 $[M+H]^+$.

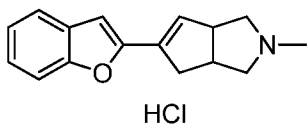
实施例 58: 2-甲基-5-(萘-2-基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



取实施例 57 (30 mg) 溶解到 5mL 醋酸溶液中, 加入 5mg 10% Pd/C, 氢气置换后 25 度反应 24h, 质谱显示原料反应完。过滤反应液, 并用 5ml 20%NaOH 碱化醋酸相, 10mL DCM 分层, 浓缩有机层。冰水浴, 3mL HCl-二氧六环成盐, 过滤固体, 5mL 石油醚打浆, 过滤烘干后得到 8mg 标题化合物, 白色固体。

ESI-MS m/z 252.43 $[M+H]^+$.

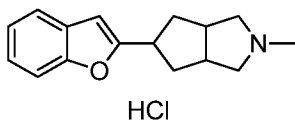
实施例 59: 5-(苯并呋喃-2-基)-2-甲基-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



除了以实施例 52 的产物代替实施例 54 的产物以外, 以与实施例 57 相同的方式制备 5-(苯并呋喃-2-基)-2-甲基-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯, 然后采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

ESI-MS m/z 240.39 $[M+H]^+$.

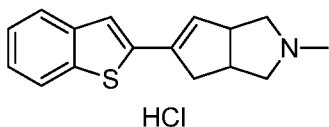
实施例 60: 5-(苯并呋喃-2-基)-2-甲基八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



取实施例 59 (50mg) 溶解到 5mL 醋酸溶液中, 加入 5mg 10% Pd/C, 氢气置换后 25 度反应 24h, 质谱显示原料反应完。过滤反应液, 并用 5ml 20%NaOH 碱化醋酸相, 10mL DCM 分层, 浓缩有机层。冰水浴, 3mL HCl-二氧六环成盐, 过滤固体, 5mL 石油醚打浆, 过滤烘干后得到 10mg 标题化合物, 白色固体。

ESI-MS m/z 242.36 $[M+H]^+$.

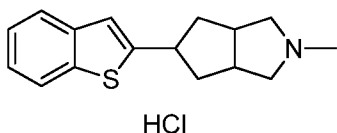
实施例 61: 5-(苯并噻吩-2-基)-2-甲基-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



除了以实施例 51 的产物代替实施例 54 的产物以外, 以与实施例 57 相同的方式制备 5-(苯并噻吩-2-基)-2-甲基-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯, 采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

ESI-MS m/z 256.23 $[M+H]^+$.

实施例 62: 5-(苯并噻吩-2-基)-2-甲基八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐

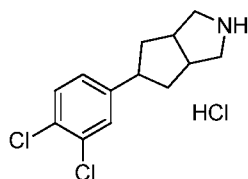


取实施例 61 (45mg) 溶解到 5mL 醋酸溶液中, 加入 20mg 10% Pd/C, 氢气置换后 25 度反应 24h, 质谱显示原料反应完。过滤反应液, 并用 5ml 20%NaOH 碱化醋酸相, 10mL

DCM 分层, 浓缩有机层。冰水浴, 3mL HCl-二氧六环成盐, 过滤固体, 5mL 石油醚打浆, 过滤烘干后得到 5mg 标题化合物, 白色固体。

ESI-MS m/z 258.31 $[M+H]^+$.

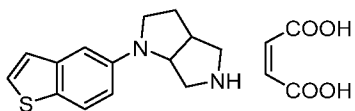
实施例 63: 5-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐



除了以 1-溴-3,4-二氯苯代替 4-溴苯并噻吩以外, 以与实施例 3 相同的方式制备 5-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.82 (m, 2H). ESI-MS m/z 256.27 $[M+H]^+$.

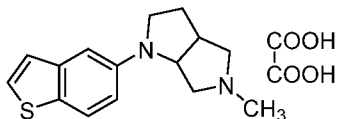
实施例 64: 1-(苯并噻吩-5-基)八氢吡咯[3,4-b]吡咯马来酸盐



除了以 5-溴苯丙噻吩代替 2-溴代萘, 并以六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-甲酸叔丁酯代替六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯以外, 以与实施例 1 相同的方式制备 1-(苯并噻吩-5-基)八氢吡咯[3,4-b]吡咯, 参照实施例 10 成马来酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.88 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.29 (t, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 1.94 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 245.21 $[M+H]^+$.

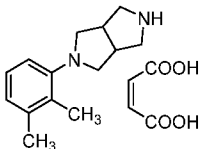
实施例 65: 1-(苯并噻吩-5-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-b]吡咯草酸盐



除了以实施例 64 的碱式产物代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 1-(苯并噻吩-5-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-b]吡咯, 参照实施例 11 成草酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (brs, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.24 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 259.22 $[M+H]^+$.

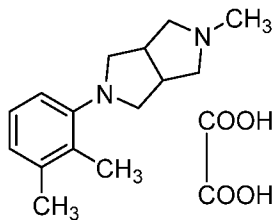
实施例 66: 2-(2,3-二甲基苯基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 1-溴-2,3-二甲基苯代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备 2-(2,3-二甲基苯基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯, 参照实施例 10 成马来酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (s, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.98 (m, 6H), 2.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 217.23 $[M+H]^+$.

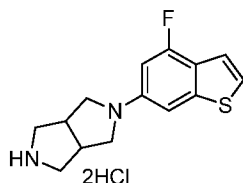
实施例 67: 2-(2,3-二甲基苯基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯草酸盐



除了以实施例 66 的碱式产物代替实施例 1 的产物，以与实施例 2 相同的方式制备 2-(2,3-二甲基苯基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯，参照实施例 11 成草酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.02 (t, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.82–3.06 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 231.30 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

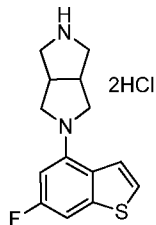
实施例 68: 2-(4-氟苯并[b]噻吩-6-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯二盐酸盐



除了以 6-溴-4-氟苯并[b]噻吩代替 2-溴代萘，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(4-氟苯并[b]噻吩-6-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯，采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (brs, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.65 (dd, 1H), 3.34–3.50 (m, 6H), 2.98–3.18 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 263.18 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

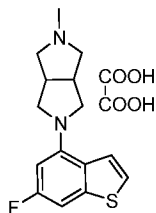
实施例 69: 2-(6-氟苯并噻吩-4-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯二盐酸盐



除了以 4-溴-6-氟苯并噻吩代替 2-溴代萘，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(6-氟苯并噻吩-4-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯，采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

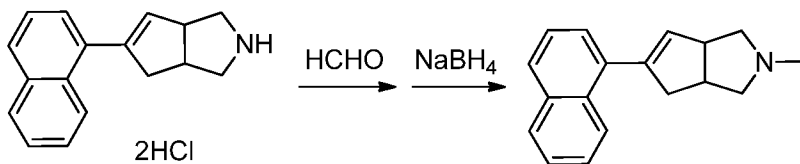
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.18–3.36 (m, 6H). ESI-MS (m/z): 263.13 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例 70: 2-(6-氟苯并噻吩-4-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯草酸盐



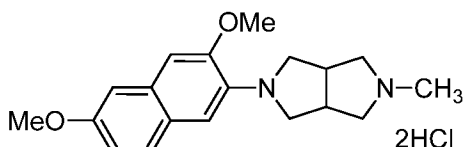
除了以实施例 69 的碱式产物代替实施例 1 的产物，以与实施例 2 相同的方式制备 2-(6-氟苯并噻吩-4-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯，参照实施例 11 成草酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.81 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 277.24 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例 71: 2-甲基-5-(萘-1-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊烷[c]吡咯

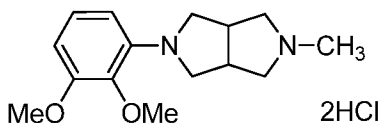
取实施例 56 (50 mg) 溶解到 1 mL 甲醛溶液 (40%) 中, 75 度搅拌 4h。冰水浴加入 2 当量 NaBH_4 , 恢复至室温反应 10h, 二氯甲烷/水分层, 浓缩有机相, 石油醚打浆, 烘干后得到 40mg 标题化合物, 白色固体。

ESI-MS m/z 250.44 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 72: 2-(3,6-二甲氧基萘-2-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯二盐酸盐

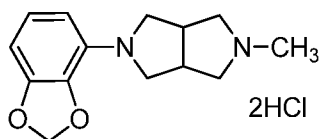
除了以 2-溴-3,6-二甲氧基萘代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备中间体 2-(3,6-二甲氧基萘-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯。然后以该中间体代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(3,6-二甲氧基萘-2-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯, 采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (br, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.15–3.96 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.65–3.38 (m, 4H), 3.02 (m, 3H). ESI-MS (m/z): 313.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 73: 2-(2,3-二甲氧基苯)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯二盐酸盐

除了以 1-溴-2,3-二甲氧基苯代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备中间体 2-(2,3-二甲氧基苯)八氢吡咯[3,4-c]吡咯。然后以该中间体代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(2,3-二甲氧基苯)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯, 采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.05–3.81 (m, 10H), 3.76 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.99 (m, 3H). ESI-MS (m/z): 263.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

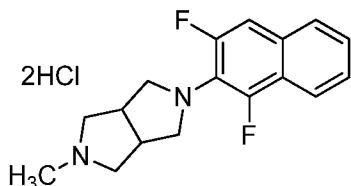
实施例 74: 2-(苯并[d][1,3]二恶英-4-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯二盐酸盐

除了以 4-溴-苯并[d][1,3]二恶英代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备中间体 2-(苯并[d][1,3]二恶英-4-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯。然后以该中间体代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(苯并[d][1,3]二恶英-4-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯,

采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.83 (m, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.97 (d, 2H), 3.95 (dd, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.69 (d, 1H), 3.50–3.35 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 3H). ESI-MS (m/z): 247.31 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

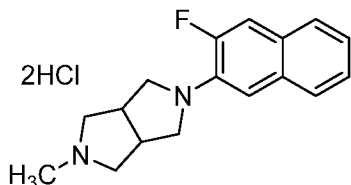
实施例 75: 2-(1,3-二氟萘基-2-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯二盐酸盐



除了以 2-溴-1,3-二氟萘代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备中间体 2-(1,3-二氟萘基-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯。然后以该中间体代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(1,3-二氟萘基-2-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯, 采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.63–3.39 (m, 6H), 3.30 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.95 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 289.32 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

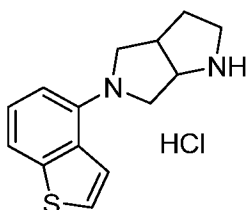
实施例 76: 2-(3-氟萘基-2-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯二盐酸盐



除了以 2-溴-3-氟萘代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备中间体 2-(3-氟萘基-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯。然后以该中间体代替实施例 1 的产物, 并以盐酸代替马来酸, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(3-氟萘基-2-基)-5-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯, 采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.64 (m, 3H), 3.44 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 3.00–2.90 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 271.32 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例 77: 5-(苯并[b]噻吩-4-基)八氢吡咯并[3,4-b]吡咯盐酸盐

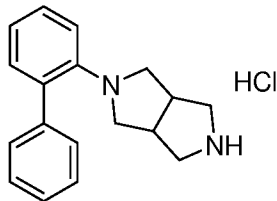


除了以 4-溴苯丙噻吩代替 2-溴代萘, 以六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸叔丁酯代替六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯, 以与实施例 1 相同的方式制备 5-(苯并[b]噻吩-4-基)八氢吡咯并[3,4-b]吡咯, 采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃

溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.79 (brs, 1H), 9.39 (brs, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.03 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 245.17 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

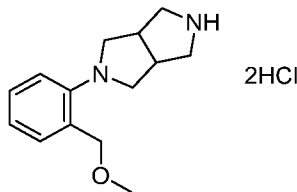
实施例 78: 2-([1,1'-联苯]-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯盐酸盐



除了以 2-溴-1,1'-联苯代替 2-溴代萘，以与实施例 1 相同的方式制备 2-([1,1'-联苯]-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (brs, 1H), 9.09 (brs, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.04 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.61 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 265.26 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

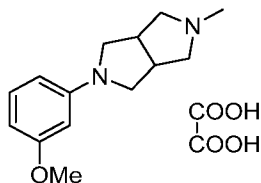
实施例 79: 2-(2-(甲氧基甲基)苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯二盐酸盐



除了以 1-溴-2-(甲氧基甲基)苯代替 2-溴代萘，以与实施例 1 相同的方式制备 2-(2-(甲氧基甲基)苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，采用氯化氢甲醇溶液代替实施例 10 中的马来酸的四氢呋喃溶液、参照实施例 10 成盐酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.23 (brs, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.96 (m, 6H). ESI-MS (m/z): 233.29 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

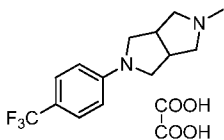
实施例 80: 2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯草酸盐



除了以 1-溴-3-甲氧基苯代替 2-溴代萘以外，以与实施例 1 相同的方式制备中间体 2-(3-甲氧基苯基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯。然后以该中间体代替实施例 1 的产物，以与实施例 2 相同的方式制备 2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，参照实施例 11 成草酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.08 (t, 1H), 6.29 (td, 2H), 6.20 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 233.30 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

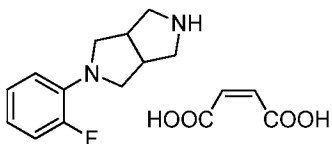
实施例 81: 2-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯草酸盐



除了以 1-溴-4-(三氟甲基)苯代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备中间体 2-(4-(三氟甲基)苯基) 八氢吡咯[3,4-c]吡咯 (ESI-MS (m/z): 257.32 $[M + H]^+$)。然后以该中间体代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 11 成草酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.76 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 271.21 $[M + H]^+$.

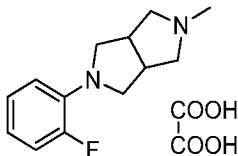
实施例 82: 2-(2-氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 1-溴-2-氟苯代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备 2-(2-氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 10 成马来酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.02 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 207.18 $[M + H]^+$.

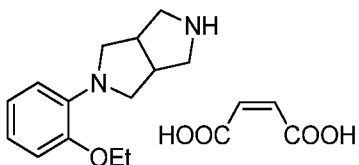
实施例 83: 2-(2-氟苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯草酸盐



除了以实施例 82 的碱式产物代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(2-氟苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 11 成草酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.09 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.36 (d, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.77 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 221.28 $[M + H]^+$.

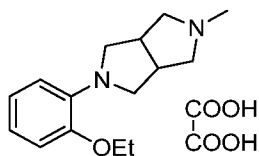
实施例 84: 2-(2-乙氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 1-溴-2-乙氧基苯代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备 2-(2-乙氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 10 成马来酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (s, 2H), 6.88 (m, 3H), 6.77 (dd, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.36 (d, 2H), 2.94 (m, 6H), 1.37 (t, 3H). ESI-MS (m/z): 233.26 $[M + H]^+$.

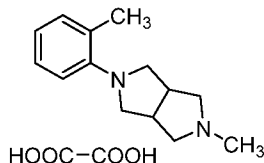
实施例 85: 2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯草酸盐



除了以实施例 84 的碱式产物代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 11 成草酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.89 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 1.38 (t, 3H). ESI-MS (m/z): 247.30 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

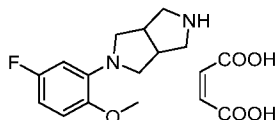
实施例 86: 2-甲基-5-(邻甲苯基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯草酸盐



除了以邻溴甲苯代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备中间体 2-甲基-5-(邻甲基苯基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯 (ESI-MS (m/z): 203.34 $[\text{M} + \text{H}]^+$)。然后以该中间体代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-甲基-5-(邻甲苯基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯, 参照实施例 11 成草酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (brs, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 217.31 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

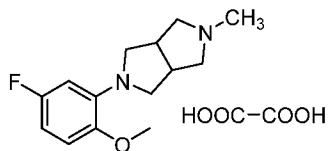
实施例 87: 2-(5-氟-2-甲氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯马来酸盐



除了以 1-溴-2-甲氧基-5-氟苯代替 2-溴代萘以外, 以与实施例 1 相同的方式制备 2-(5-氟-2-甲氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 10 成马来酸盐得到标题化合物。

ESI-MS (m/z): 237.20 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

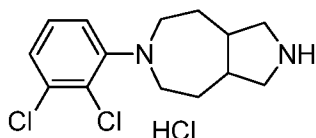
实施例 88: 2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯草酸盐



除了以实施例 87 的碱式产物代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯, 参照实施例 11 成草酸盐得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71 (brs, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.66 (ddd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.38 (d, 2H), 2.97 (m, 6H), 2.77 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 251.31 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

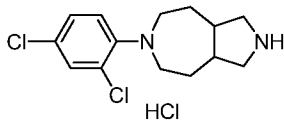
实施例 89: 6-(2,3-二氯苯基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶盐酸盐



除了以 2,3-二氯溴苯代替 2-溴代苯以外, 以与实施例 6 相同的方式制备 6-(2,3-二氯苯基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶, 参照实施例 3 成盐酸盐, 得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4): δ 7.66 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.95 (m, 2H). ESI-MS(m/z): 285.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$

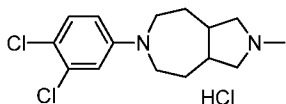
实施例 90: 6-(2,4-二氯苯基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶盐酸盐



除了以 2,4-二氯溴苯代替 2-溴代苯以外, 以与实施例 6 相同的方式制备 6-(2,4-二氯苯基)十氢吡咯并[3,4-d]吡啶, 参照实施例 3 成盐酸盐, 得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4): δ 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.13 – 2.95 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.12 – 1.91 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 285.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

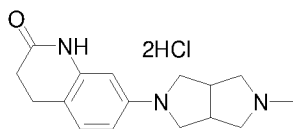
实施例 91: 6-(3,4-二氯苯基)-2-甲基十氢吡咯并[3,4-d]吡啶盐酸盐



除了以实施例 35 代替实施例 1 的产物, 以与实施例 2 相同的方式制备 6-(3,4-二氯苯基)-2-甲基十氢吡咯并[3,4-d]吡啶, 参照实施例 3 成盐酸盐, 得到标题化合物。

ESI-MS (m/z): 299.30 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC: 95.99%.

实施例 92 7-(5-甲基六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮二盐酸盐

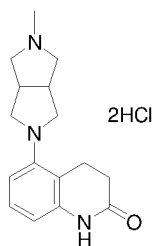


以 5-溴-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮和 2-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯为原料, 参照实施例 1 步骤的方法制备 7-(5-甲基六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮, 参照实施例 3 成盐酸盐, 得到标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4): δ 7.06 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.70–3.30 (m, 8H), 3.03–2.89 (m, 5H), 2.56 (m, 2H).

ESI-MS (m/z): 272.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 93 5-(5-甲基六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮二盐酸盐

盐



以 2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基三氟甲烷磺酸酯和 2-甲基八氢吡咯[3,4-c]吡咯为原料, 参照实施例 1 步骤的方法制备 5-(5-甲基六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮, 参照实施例 3 成盐酸盐, 得到标题化合物。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄): δ 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.73 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.70–3.34 (m, 8H), 2.97 (d, 3H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H). ESI-MS (m/z): 272.33 [M+H]⁺.

药理实验

1. 5-HTT 再摄取活性测试

根据文献 (Journal of Neuroscience Methods, 2008, 169(1):168-176) 的记载, 采用基于荧光的非放射性高通量筛选体系进行化合物的 5-HTT 再摄取活性测试。该测试按照 Molecular Devices 公司关于他们的神经递质转运蛋白摄取测定试剂盒 (Neurotransmitter transporter uptake assay kit) 的说明书进行。

具体操作如下:

- 1) 第一天将每孔 20 μl 含有 20000 个 HEK293-hSERT 细胞种到 384 孔板中, 37℃ 孵育过夜。
- 2) 第二天, 阳性对照化合物和测试化合物用 0.1%BSA 缓冲液稀释。
- 3) 将细胞板从孵育箱中取出, 从孔中吸取细胞培养介质, 每个孔加入 25 μl 测试溶液。阴性对照孔中加入 25 μl 含有 BSA 的缓冲溶液, 阳性对照孔中加入 25 μl 阳性溶液。
- 4) 37℃ 孵育 30min, 然后每孔加入 25 μl 染液, 37℃ 孵育 30min。
- 5) Flexstation 3 读板后利用 Prism 软件处理数据, 结果见表 1。

表 1:

化合物	IC ₅₀
1	< 10nM
2	< 10nM
6	< 200nM
7	< 10nM
8	< 200nM
9	< 200nM
10	< 50nM
11	< 50nM

12	< 50nM
13	< 50nM
14	< 10nM
15	< 10nM
16	< 10nM
17	< 10nM
19	< 10nM
21	< 50nM
22	< 50nM
23	< 200nM
26	< 200nM
27	< 50nM
28	< 200nM
29	< 10nM
30	< 10nM
31	< 10nM
32	< 10nM
35	< 10nM
36	< 10nM
37	< 10nM
38	< 10nM
39	< 10nM
41	< 10nM
42	< 10nM
43	< 50nM
48	< 50nM
50	< 200nM
51	< 50nM
52	< 200nM
54	< 50nM
55	< 10nM
56	< 50nM
57	< 50nM
59	< 50nM
61	< 50nM
62	< 50nM
64	< 50nM
65	< 50nM
66	< 50nM
67	< 200nM
68	< 200nM
69	< 200nM

70	< 50nM
71	< 50nM
75	< 100nM
76	< 50nM
81	< 50nM
89	< 10nM
90	< 50nM
93	< 200nM
阳性对照西酞普兰	6.45nM

在以上测定中，优选的本发明化合物显示低于 200 nM(IC₅₀)血清素再摄取抑制浓度。更优选的化合物显示低于 100 nM 的抑制浓度，最优选的化合物显示低于 50 nM 的抑制浓度，特别令人感兴趣的化合物显示低于 10 nM 的血清素再摄取抑制浓度。

2. 5-HT₃受体亲和力活性测试

细胞膜由表达了人重组 5-HT₃受体的 HEK293 细胞制备，膜浓度每孔 2.2 μg，同位素配体 3H-BRL 43694 的浓度为 0.5 nM，非特异性结合化合物 MDL 72222 的浓度为 10 μM。

1) 将 1 μl 的待测化合物转移到分析板中，以及 1 μl 连续稀释的阳性对照 MDL 72222 和 1 μl 的 DMSO 阴性对照。

2) 铺板，将 100 μl 膜储备液加入到测试板中。

3) 加入 100 μl 同位素标记的配体 3H-BRL 43694。

4) 密封测试板，在常温下孵育 1 小时。

5) 将 50 μl 洗涤剂 0.3% 聚乙烯亚胺加入到每个孔中，在室温下浸泡 Unifilter-96 GF/C 过滤板至少 30min。

6) 当结合实验结束后，用 GF/C 过滤板过滤反应液混合物，然后用冷缓冲液洗 4 次。

7) 在 50℃ 条件下干燥过滤板。

8) 干燥后，用密封胶带封闭过滤板底部，加入 50 μl 闪烁液 (Perkin Elmer Microscint 20 cocktail)。用密封膜封闭过滤板顶部。

9) 用 Perkin Elmer MicroBeta2 读数仪计数过滤板上捕获的 3H，用 GraphPad Prism 5 软件分析数据，结果见表 2。

表 2:

化合物	1 μM 抑制率 (%)
1	106%
2	97%
7	101%
10	86%
11	86%
12	101%
13	70%
14	99%
15	70%
16	96%

17	93%
26	76%
27	104%
28	82%
31	101%
32	103%
35	98%
36	89%
37	80%
38	103%
39	92%
41	86%
42	103%
50	83%
55	75%
阳性对照 MDL72222	93% (IC ₅₀ =9.28 nM)

根据表 2 可以看出, 本发明化合物具有 5-HT₃ 受体高亲和力, 可用于治疗 5-HT₃ 受体相关的中枢神经系统类疾病。5-HT₃ 受体位于突触后膜, 调节不同脑区抑制性 GABA 中间神经元从而调节各种神经递质的释放。血清素作用于 5-HT₃ 受体能降低各种神经递质的释放, 因此, 拮抗 5-HT₃ 受体引起去抑制, 从而增加神经递质的释放。5-HT₃ 拮抗剂能够增强 SSRI 类抗抑郁药的效果。动物试验表明, 将 5-HT₃ 拮抗剂昂丹司琼和帕罗西汀合用能够增强帕罗西汀的抗抑郁效果。昂丹司琼能够部分阻止帕罗西汀对中缝背核 5-HT 神经元放电的抑制作用, 并增强帕罗西汀诱导的海马细胞外 5-HT 释放 (*Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **2015**, 131, 136-142.)。

抑郁症患者常伴有慢性疼痛。慢性躯体疼痛与抑郁症紧密关联, 而且其严重程度与抑郁症严重程度呈正相关。纤维肌痛是一个以广泛疼痛为特征的慢性疼痛疾病。临床证据表明, 5-HT₃R 拮抗剂格拉司琼、昂丹司琼和托烷司琼可显著减少纤维肌痛 (*Arthritis Res Ther*, **2006**, 8(4), 212.), 因此预期具有 5-HT₃R 拮抗作用的抗抑郁药物能够缓解抑郁症患者的疼痛病症。

大量研究证据表明 5-HT 能系统和其他神经递质系统如胆碱能、多巴胺能、谷氨酸能系统在控制学习和记忆方面存在相互作用。大脑皮质和背侧海马都是与记忆有关的重要结构。5-HT 能神经元的兴奋可刺激胆碱能神经元释放乙酰胆碱。5-HT₃R 拮抗剂可以在不影响乙酰胆碱稳态释放的前提下, 抑制 5-HT 的调节释放乙酰胆碱, 阻止认知损伤。将老鼠的 5-HT₃R 过度表达已被证明可增强学习记忆和注意力。有文献报道昂丹司琼能改善患者记忆力, 降低认知功能损害 (*Pharmacology & therapeutics*, **2010**, 128(1): 146-169.)。

根据以上实施例可以看出, 根据本发明的部分化合物具有 5-HTT/5-HT₃ 受体多靶点作用, 有利于调节脑内神经递质平衡, 对中枢神经系统类疾病具有较好疗效。因此, 可以通过多靶点的协同作用快速起效并减少药物引起的副作用。

3. 体内药效试验（小鼠强迫游泳模型）

实验动物：C57BL/6 小鼠（上海西普尔-必凯实验动物有限公司），雄性，6 周，体重 15-20g。ICR 小鼠（上海西普尔-必凯实验动物有限公司），雄性，6 周，体重 20-25g。所有订购小鼠在标准环境下饲养 2-3 周后再进行实验。

5 强迫游泳实验(Forced swimming test, FST):强迫游泳设备中水位为 45cm, 水温 25°C, 实验开始前将小鼠置于实验房间适应环境 1h。实验开始时将小鼠置于设备中, 时长 6min, 整个过程用摄像头记录, 分析数据时只统计最后 4min 小鼠的不动时间, 其结果用 mean±SD 表示。

10 悬尾实验(Tail suspension test, TST): 用医用胶布将小鼠尾部固定在设备上, 时长 6min, 整个过程用摄像头记录, 分析数据时只统计最后 4min 小鼠的不动时间。

结果采用单因素方差分析进行统计。受试化合物在以下剂量(表 3)均可显著降低小鼠不动时间, 与空白组相比具有显著性差异。po:口服给药; ip:腹腔给药。FST:强迫游泳实验; TST:悬尾实验。

表 3:

测试化合物	有效剂量 (mg/kg)
实施例 1 的化合物	5 (po); FST
实施例 2 的化合物	5 (po); FST
实施例 7 的化合物	10 (ip); TST
实施例 10 的化合物	10 (ip); FST
实施例 11 的化合物	10 (ip); FST
实施例 12 的化合物	3 (ip); FST
实施例 13 的化合物	5 (ip); FST
实施例 14 的化合物	3 (ip); FST
实施例 15 的化合物	2.5 (po); FST
实施例 16 的化合物	3 (ip); FST
实施例 17 的化合物	5 (po); FST
实施例 19 的化合物	10 (ip); FST
实施例 21 的化合物	3 (ip); FST
实施例 22 的化合物	10 (ip); TST
实施例 25 的化合物	10 (ip); TST
实施例 28 的化合物	10 (ip); TST
实施例 29 的化合物	5 (po); FST
实施例 30 的化合物	20 (po); FST
实施例 31 的化合物	20 (po); FST

实施例 32 的化合物	20 (po); FST
实施例 35 的化合物	20 (po); FST
实施例 36 的化合物	10 (ip); TST
实施例 37 的化合物	10 (ip); FST
实施例 38 的化合物	10 (ip); TST
实施例 39 的化合物	10 (ip); TST
实施例 41 的化合物	10 (ip); TST
实施例 50 的化合物	10 (ip); FST
实施例 55 的化合物	5 (po); FST
实施例 69 的化合物	10 (ip); FST
实施例 81 的化合物	10 (ip); FST
度洛西汀	20 (po); FST
西酞普兰	20 (po); FST

本发明化合物不仅活性强，而且口服有效，具有药效剂量低、毒副作用小等特点，对中枢神经系统领域的疾病具有疗效，尤其对重度抑郁症(MDD)、焦虑症、强迫症等疾病疗效好。

5

10

15

20

25

权利要求

1、一种由通式(I)表示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



()

其中:

5 R₁ 为氢或 C1~C20 烷基; 优选氢或 C1~C10 烷基; 更优选为氢或 C1~C6 烷基;

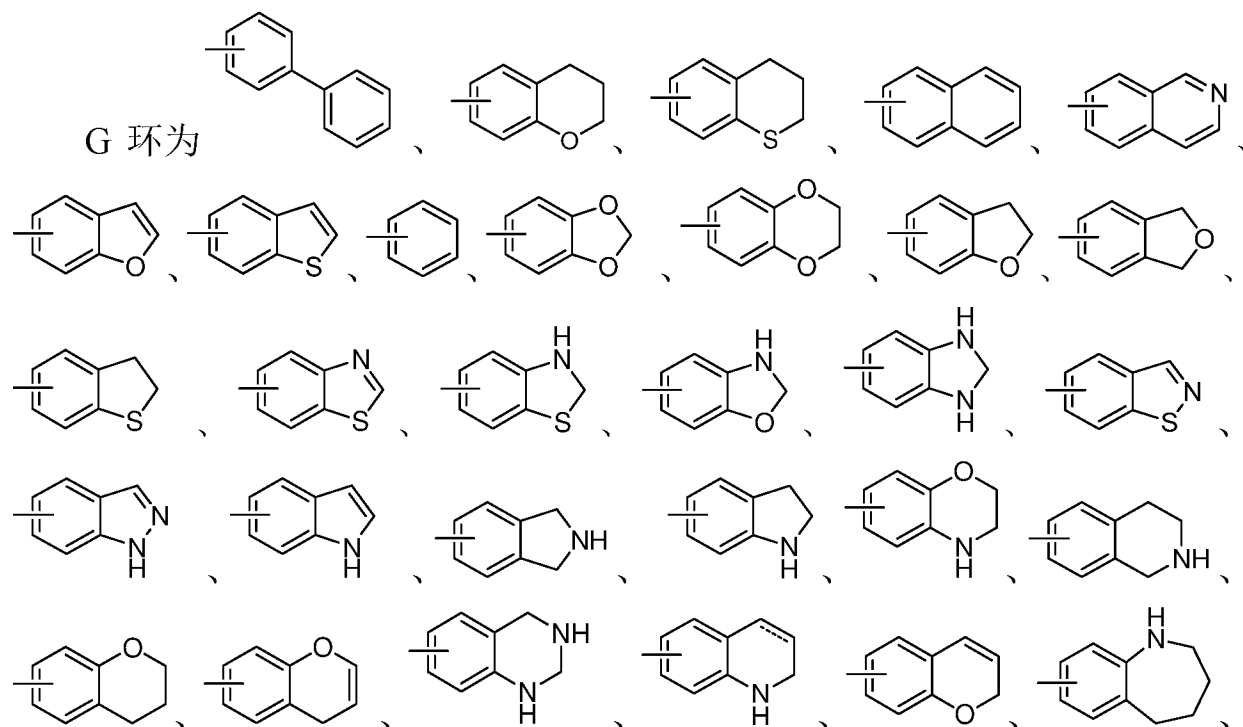
m, n, p, q 各自独立地为 0 或 1 或 2 或 3; 优选地, m, n, p, q 各自独立地为 1 或 2; 条件是 m+p 为 1、2、3 或 4, n+q 为 1、2、3 或 4 且 m+p+n+q 为 3、4、5、6、或 7;

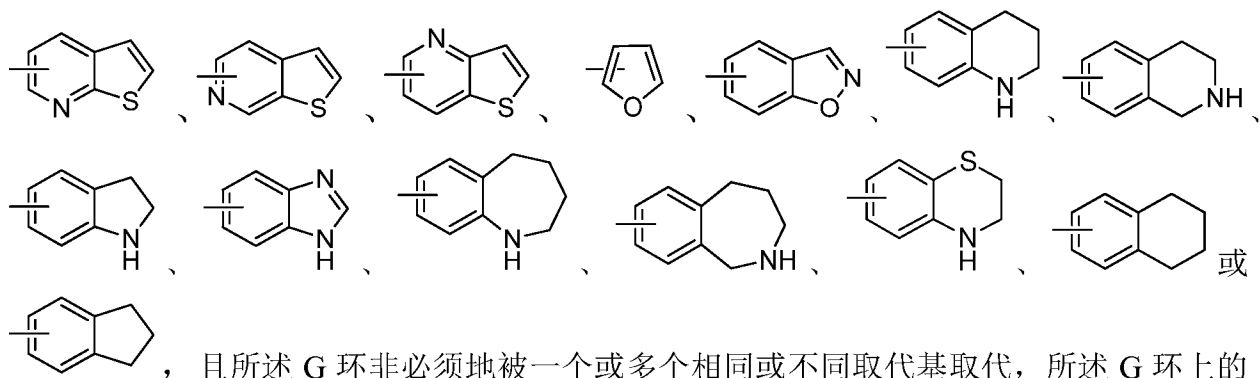
X 为 CR₂, N 或 C; 当 X 为 CR₂ 或 N 时, 与 X 相连的== 表示单键, R₂ 为氢、羟基或 C1~C6 烷基; 当 X 为 C 时, 与 X 相连的== 表示双键;

10 G 环为苯基、联苯基、萘基、四氢萘基、二氢茛基、单环杂环基或苯并杂环基；

并且, G 环非必须地被一个或多个相同或不同取代基取代; 所述 G 环上的取代基为卤素、氧代(=O)、羟基、卤代 C1~C6 烷基、C1~C6 烷酰基、被 C1~C6 烷氧基取代的 C1~C6 烷基、C1~C6 烷基或 C1~C6 烷氧基, 优选地, 所述 G 环上的取代基为卤素、氧代(=O)、羟基、卤代 C1~C4 烷基、C1~C4 烷酰基、被 C1~C6 烷氧基取代的 C1~C4 烷基、C1~C4 烷基或 C1~C4 烷氧基, 更优选地, 所述 G 环上的取代基为卤素、氧代(=O)、羟基、乙酰基、三氟甲基、甲氧基甲基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

2、根据权利要求1所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，



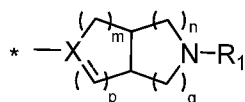


，且所述 G 环非必须地被一个或多个相同或不同取代基取代，所述 G 环上的取代基的定义与权利要求 1 中相同。

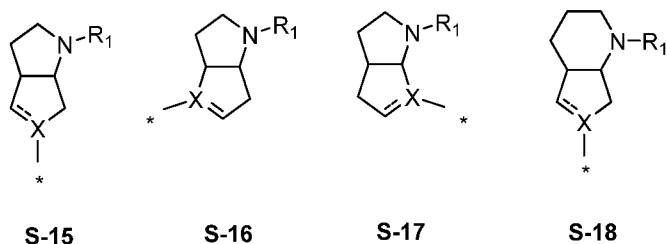
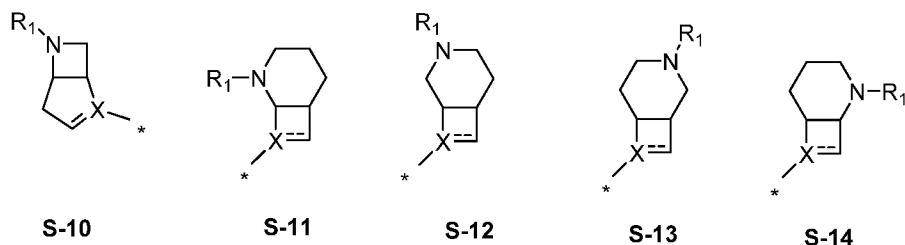
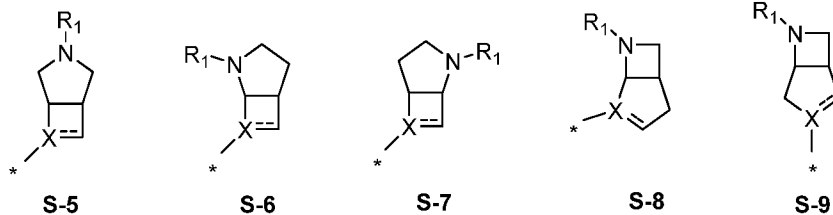
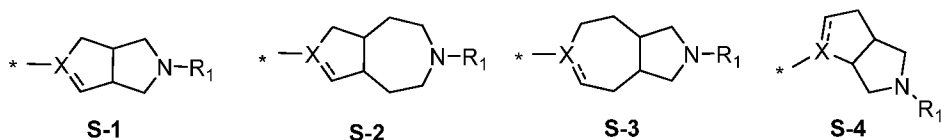
5 3、根据权利要求1所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，

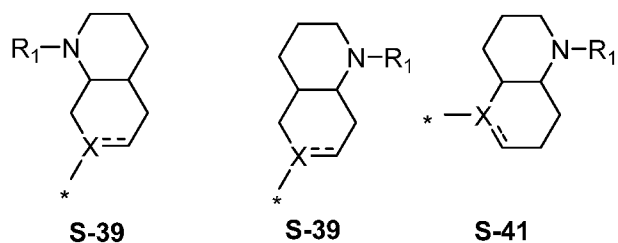
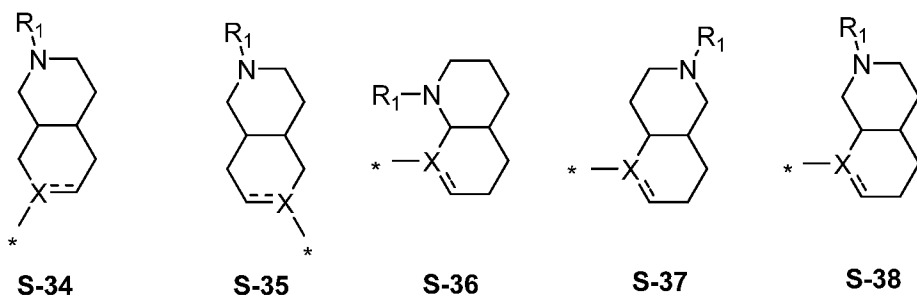
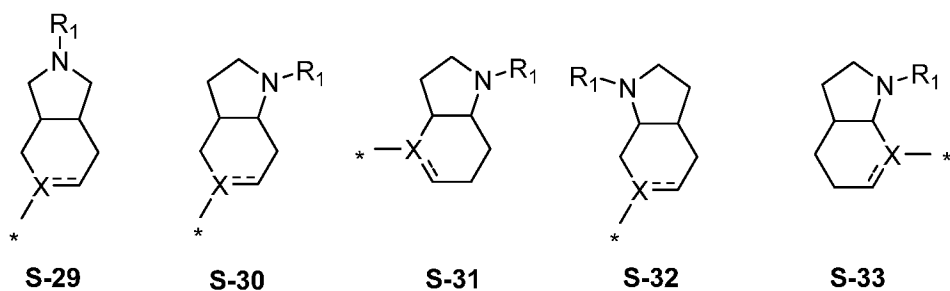
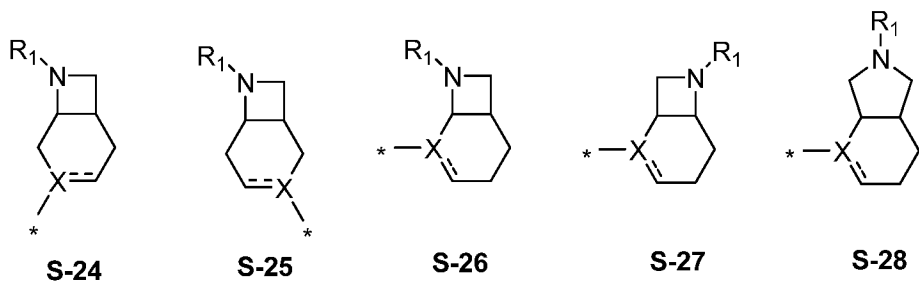
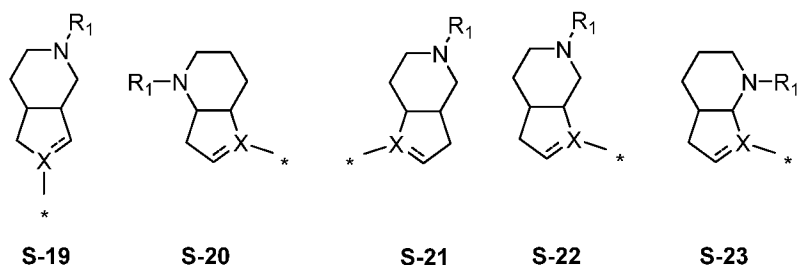
所述 G 环为 、、 或 ，且所述 G 环非必须地被一个或多个相同或不同取代基取代，所述 G 环上的取代基的定义与权利要求 1 中相同。

4、根据权利要求1所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，



为选自式 S-1 至 S-41 的基团:



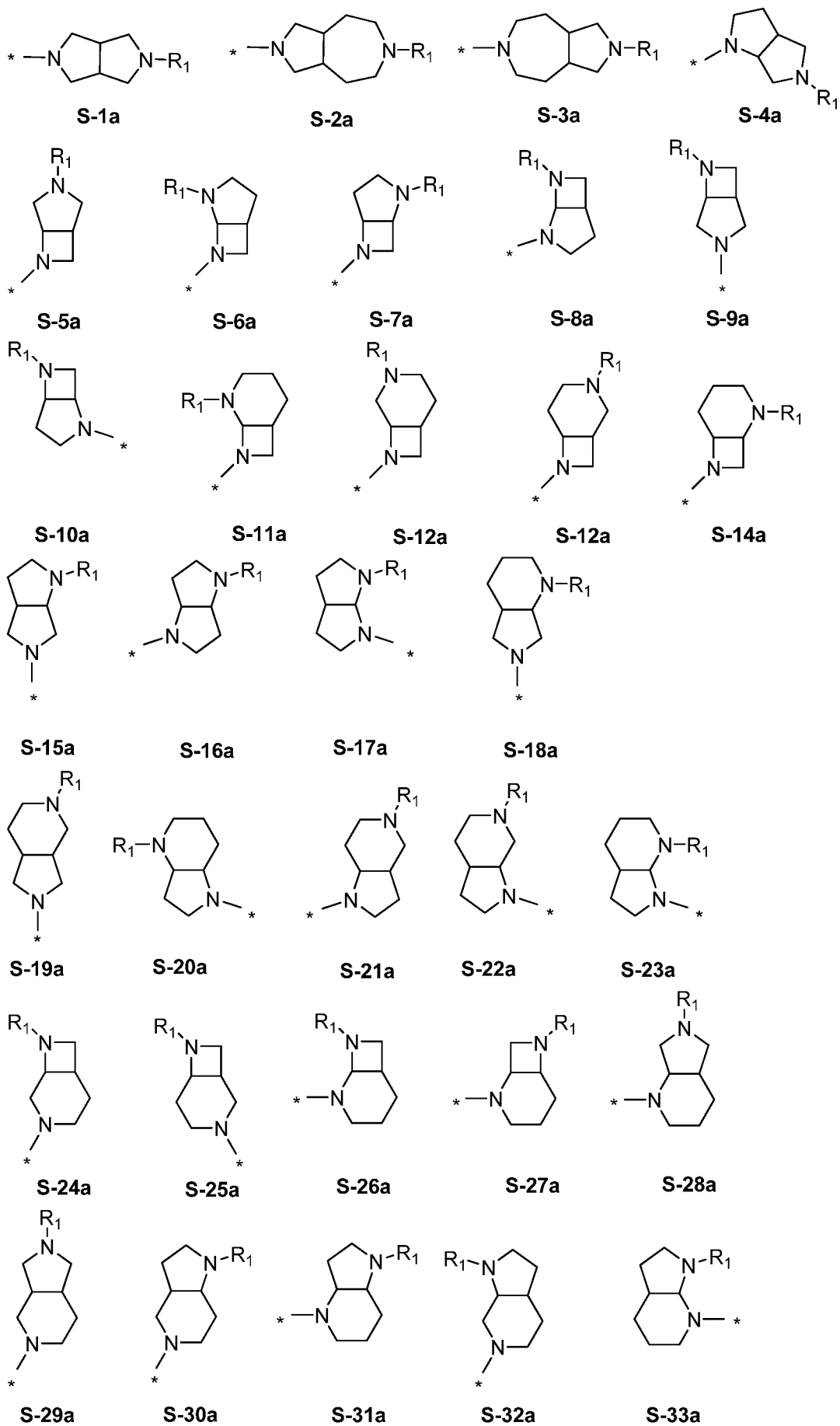


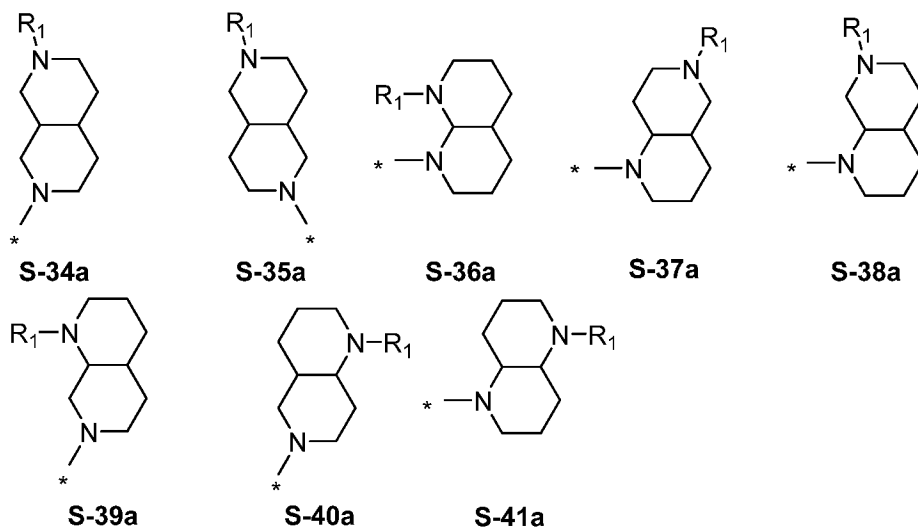
5 ,

其中, X 和 R₁ 的定义与权利要求 1 中相同。

5、根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中,

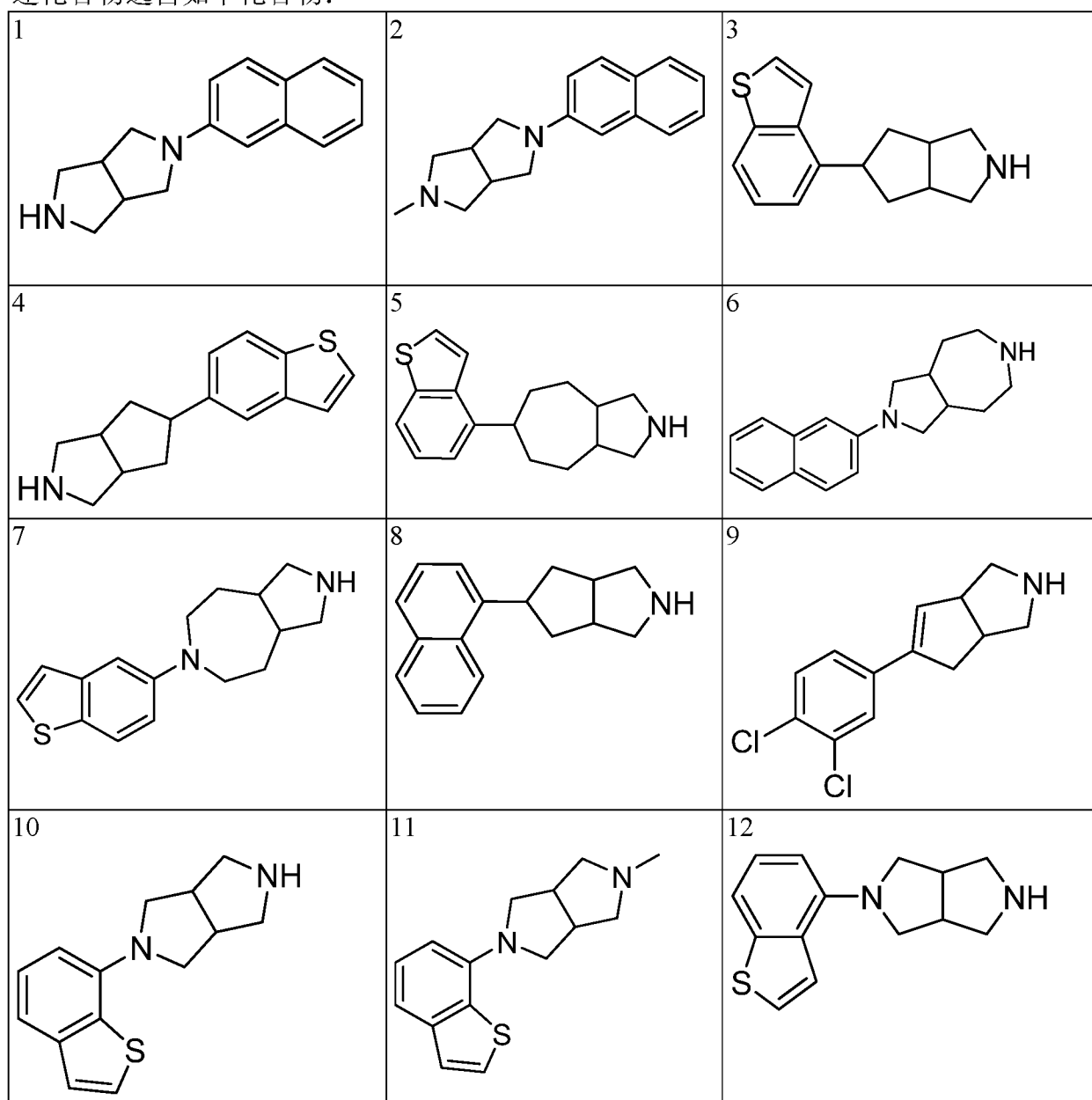


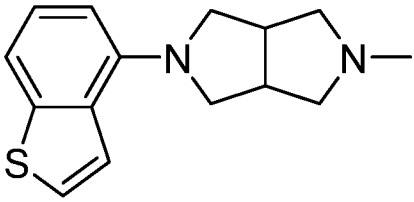
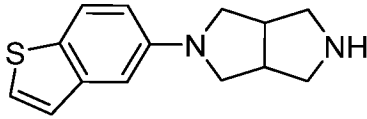
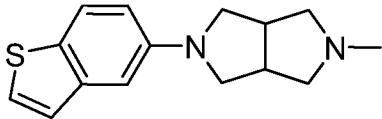
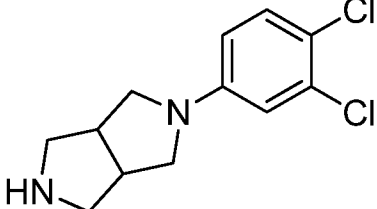
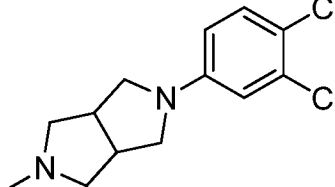
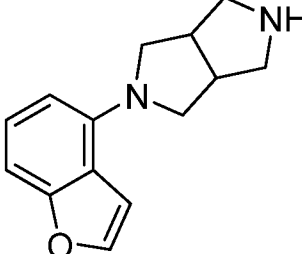
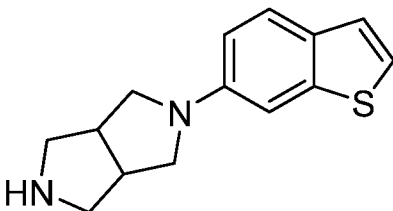
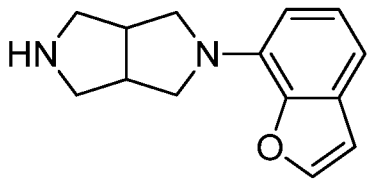
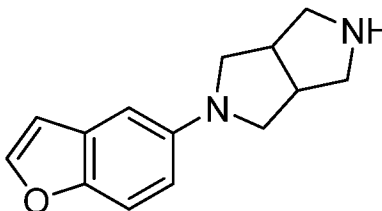
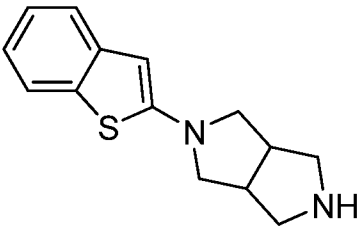
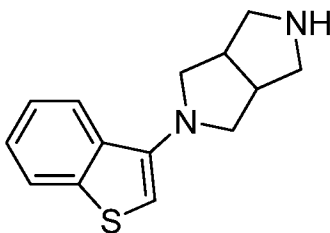
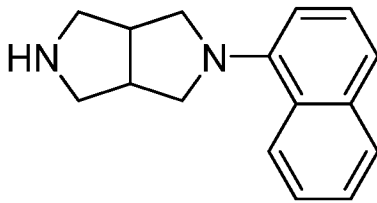
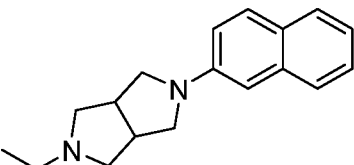
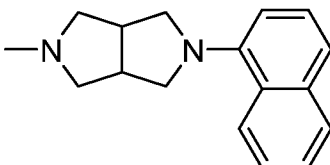
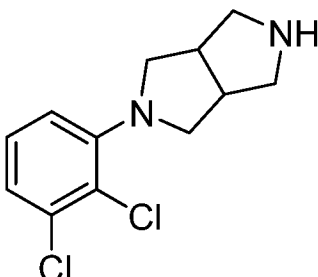
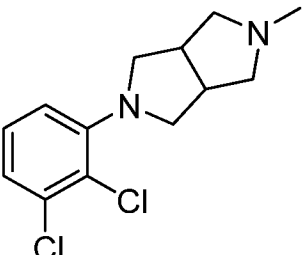
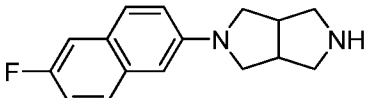
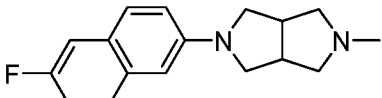


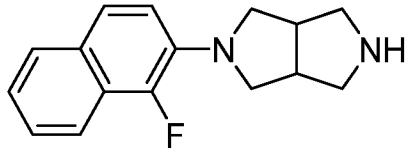
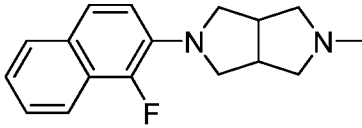
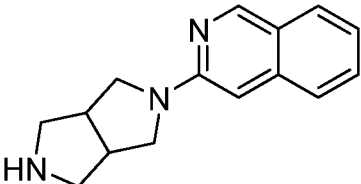
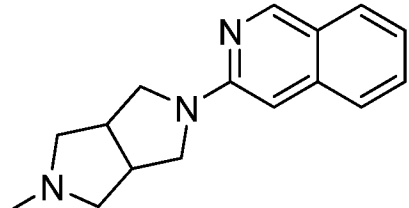
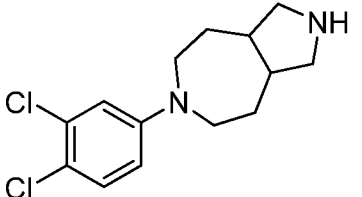
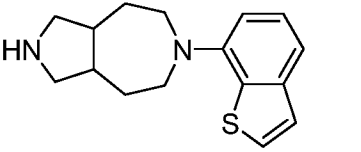
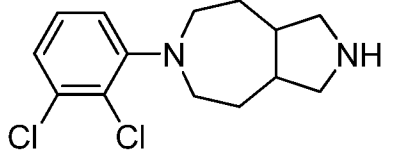
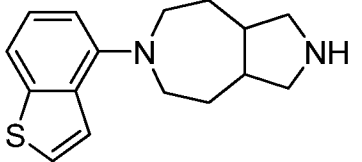
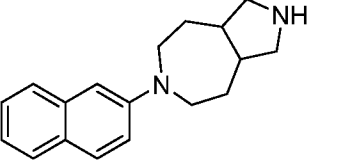
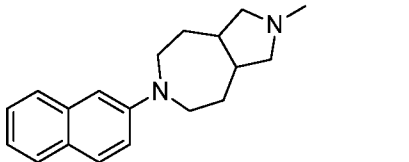
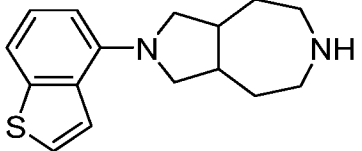
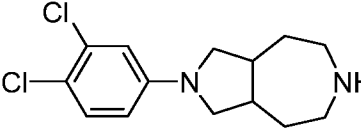
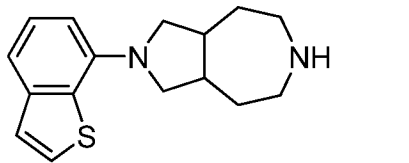
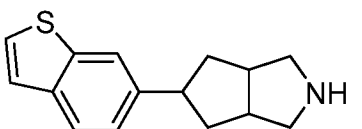
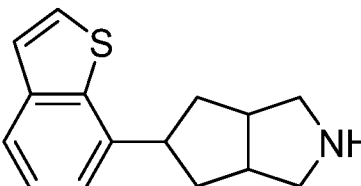
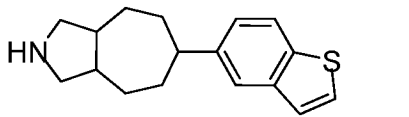
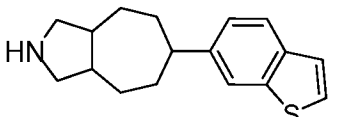
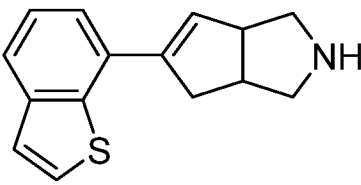
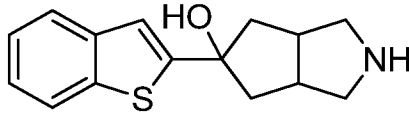
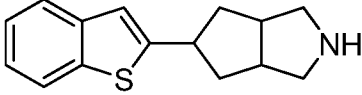
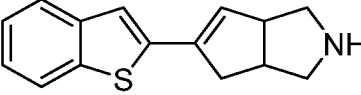
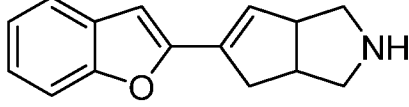
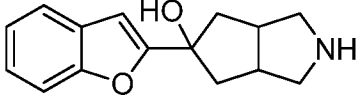
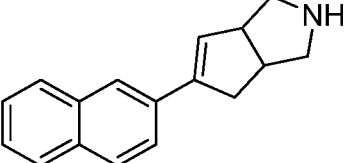


其中， R_1 的定义与权利要求 1 中相同。

6、根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自如下化合物：



13 	14 	15 
16 	17 	18 
19 	20 	21 
22 	23 	24 
25 	26 	27 
28 	29 	30 

31 	32 	33 
34 	35 	36 
37 	38 	39 
40 	41 	42 
43 	44 	45 
46 	47 	48 
49 	50 	51 
52 	53 	54 

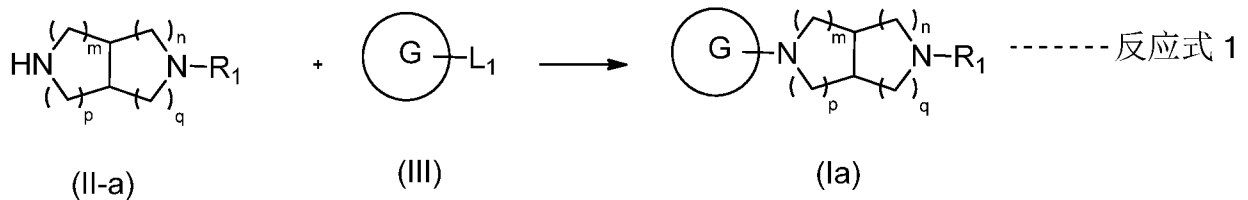
55	56	57
58	59	60
61	62	63
64	65	66
67	68	69
70	71	72
73	74	75

76	77	78
79	80	81
82	83	84
85	86	87
88	90	91
92	93	

。

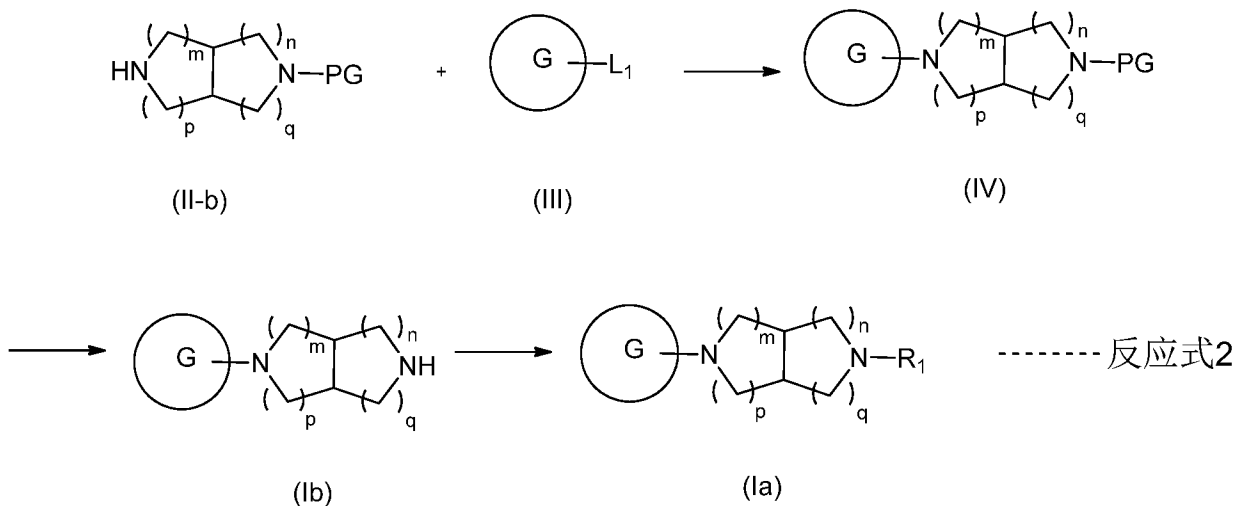
7、一种并环化合物的制备方法，所述制备方法通过如下方法 1-7 之一进行，

方法 1：式(II-a)所示的化合物与式(III)所示的化合物进行偶联反应得到式(Ia)所示的化合物，如反应式 1 所示：



其中，G 环、m、n、p、q、R₁ 与权利要求 1 中定义的相同；L₁ 代表卤素、C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基或萘磺酰氧基，上述 C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C6 烷酰基的基团进一步取代；L₁ 优选为卤素、C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基，上述 C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C4 烷基、C1~C4 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C4 烷酰基进一步取代；L₁ 最优选为氯、溴、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基、甲基苯磺酰氧基、硝基苯磺酰氧基、氨基苯磺酰氧基、氯苯磺酰氧基、溴苯磺酰氧基或甲氧基苯磺酰氧基；

方法 2：式(II-b)所示的化合物与式(III)所示的化合物进行偶联反应得到式(IV)所示的化合物，然后脱除氨基保护基得到式(Ib)化合物，非必须地进行烷基化反应或还原胺化反应得到式(Ia)所示的化合物，如反应式 2 所示：

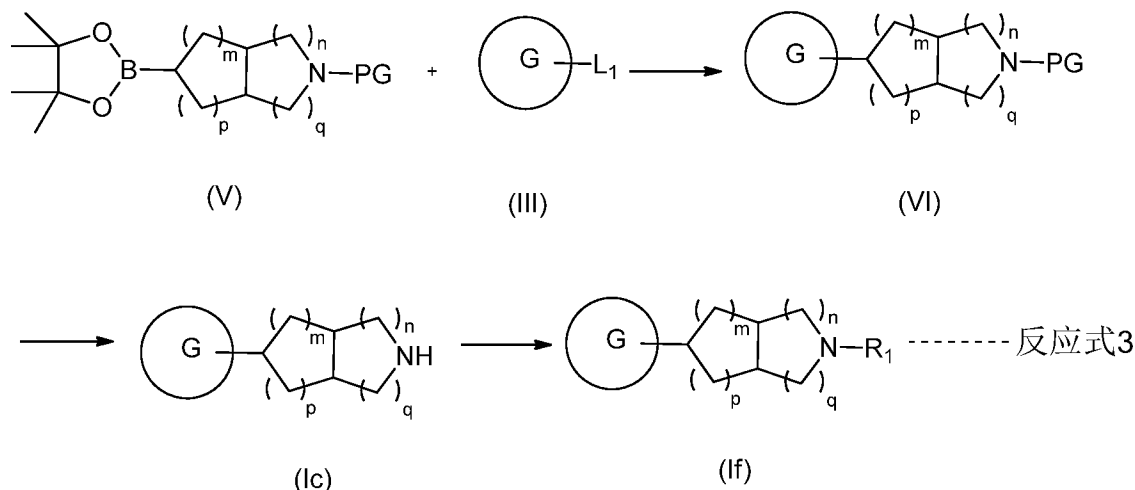


其中，G 环、m、n、p、q 与权利要求 1 中定义相同；R₁ 为 C1~C20 烷基，L₁ 代表卤素、C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基或萘磺酰氧基，上述 C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C6 烷酰基的基团进一步取代；L₁ 优选为卤素、C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基，上述 C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C4 烷基、C1~C4 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C4 烷酰基进一步取代；L₁ 最优选为氯、溴、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基、甲基苯磺酰氧基、硝基苯磺酰氧基、氨基苯磺酰氧基、氯苯磺酰氧基、溴苯磺酰氧基或甲氧基苯磺酰氧基；

PG 为取代或未取代的苄基、酰基类氨基保护基或烷氧羰基类氨基保护基，所述苄基上的取代基独立地选自卤素、三氟甲基、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基和硝基中的一种或

多种, 优选所述酰基类氨基保护基为甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、卤代乙酰基、邻苯二甲酰基, 且所述烷氧羰基类氨基保护基为叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基,

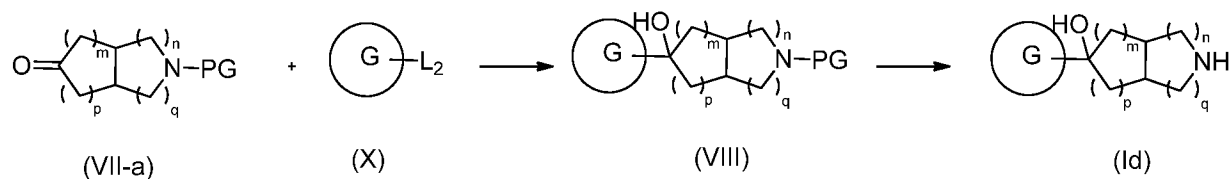
方法 3: 式(V)所示的化合物与式(III)所示的化合物进行偶联反应, 然后脱除氨基保护基得到式(Ic)化合物, 非必须地进行烷基化反应或还原胺化反应得到式(If)所示的化合物, 如反应式 3 所示:



其中, G 环、m、n、p、q 与权利要求 1 中定义相同; R₁ 为 C1~C20 烷基, L₁ 代表卤素、C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基或萘磺酰氧基, 上述 C1~C6 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C6 烷酰基的基团进一步取代; L₁ 优选为卤素、C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基, 上述 C1~C4 烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基可非必须地被一个或多个选自卤素、C1~C4 烷基、C1~C4 烷氧基、硝基、羟基、氨基和 C1~C4 烷酰基进一步取代; L₁ 最优选为氯、溴、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、萘磺酰氧基、甲基苯磺酰氧基、硝基苯磺酰氧基、氨基苯磺酰氧基、氯苯磺酰氧基、溴苯磺酰氧基或甲氧基苯磺酰氧基;

PG 为取代或未取代的苄基、酰基类氨基保护基或烷氧羰基类氨基保护基, 所述苄基上的取代基独立地选自卤素、三氟甲基、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基和硝基中的一种或多种, 优选所述酰基类氨基保护基为甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、卤代乙酰基、邻苯二甲酰基, 且所述烷氧羰基类氨基保护基为叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基,

方法 4: 式(VII-a)所示的化合物与式(X)所示的化合物进行羰基加成反应得到式(VIII)所示的化合物, 然后脱除氨基保护基得到式(Id)化合物, 如反应式 4 所示:



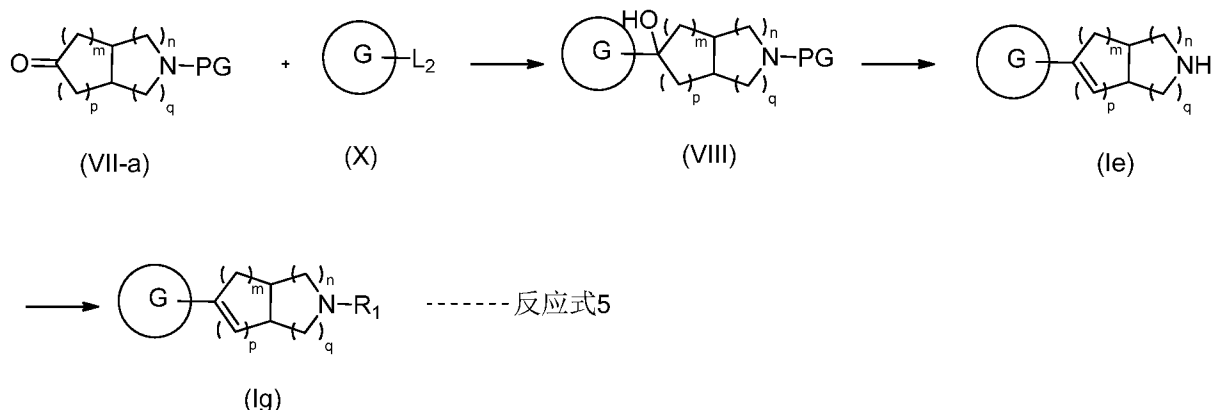
----- 反应式 4

其中, G 环、m、n、p、q 与权利要求 1 中定义相同; L₂ 代表 Li、MgBr、MgCl、MgI、ZnBr、ZnCl 或 ZnI;

PG 为酰基类氨基保护基或烷氧羰基类氨基保护基, 优选所述酰基类氨基保护基为甲

酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、卤代乙酰基、邻苯二甲酰基，且所述烷氧羰基类氨基保护基为叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基，

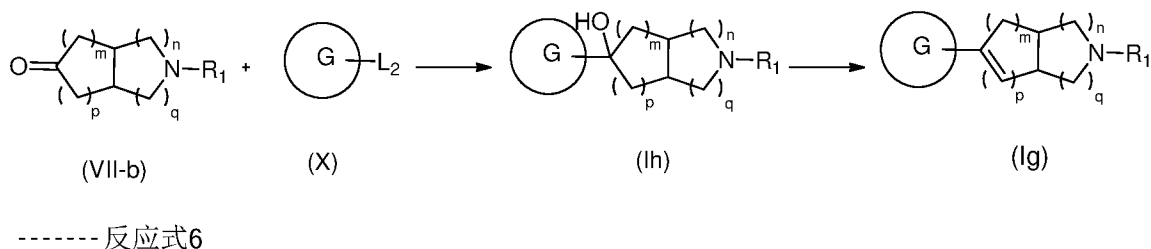
方法 5: 式(VII-a)所示的化合物与式(X)所示的化合物进行羰基加成反应得到式(VIII)所示的化合物，然后同时脱水脱氨基保护基得到式(Ie)所示的化合物，非必须地进行烷基化反应或还原胺化反应得到式(Ig)所示的化合物，如反应式 5 所示：



其中，G 环、m、n、p、q 同上文定义相同；R₁ 为 C1~C20 烷基，L₂ 代表 Li、MgBr、MgCl、MgI、ZnBr、ZnCl 或 ZnI；

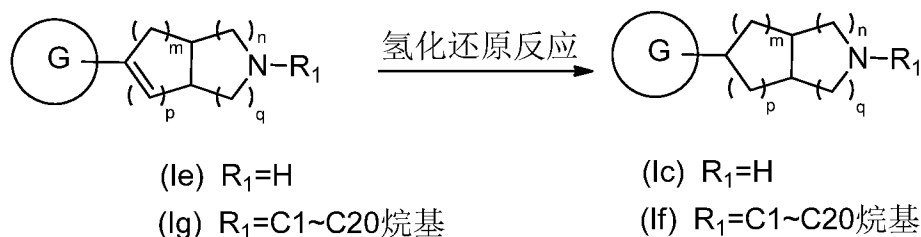
PG 为酰基类氨基保护基或烷氧羰基类氨基保护基，优选所述酰基类氨基保护基为甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、卤代乙酰基、邻苯二甲酰基，且所述烷氧羰基类氨基保护基为叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基，

方法 6: 式(VII-b)所示的化合物与式(X)所示的化合物进行羰基加成反应得到式(Ih)所示的化合物，然后经脱水反应得到式(Ig)所示的化合物，如反应式 6 所示：



其中，G 环、m、n、p、q 同上文定义相同；R₁ 为 C1~C20 烷基；L₂ 代表 Li、MgBr、MgCl、MgI、ZnBr、ZnCl 或 ZnI；

方法 7: 式(Ie)或(Ig)所示的化合物经氢化还原反应分别得到式(Ic)或式(If)所示的化合物：



其中，G 环、m、n、p、q 同上文定义的相同。

8、一种药物组合物，其包含治疗有效量的上述通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐和任意的可药用载体。

9、权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或者权利要求

8 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗中枢神经系统疾病的药物中的用途。

10、根据权利要求 9 所述的用途，其中，所述中枢神经系统疾病选自：情感紊乱；精神紊乱；情绪紊乱；抑郁症；内因性抑郁症；重性抑郁症；难控制的抑郁症；情绪恶劣性障碍；循环情感性障碍；恐慌发作；惊恐性障碍；社交恐惧症；强迫性观念与行为病症；
5 冲动性病症；创伤后精神紧张性障碍；焦虑症；急性应激障碍；癔病；神经性厌食症；睡眠障碍；适应性障碍；自闭症；神经性头痛；狂躁症；多动症；纤维肌痛；神经性疼痛；注意力缺乏/亢进类疾病和抽动症等，优选地，所述睡眠障碍是睡眠呼吸暂停、失眠、发作性睡病、猝倒；优选地，所述中枢神经系统疾病选自：抑郁症；焦虑症；强迫性观念与行为病症，优选地所述神经性疼痛包括但不限于疱疹后神经痛、反射交感性营养不良/灼
10 痛或神经创伤、假肢痛和周围神经病，优选地，所述疱疹是带状疱疹；所述周围神经病是糖尿病性神经病变或长期服用酒精引起的神经病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/093279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; C07D 409/04(2006.01)i; C07D 209/52(2006.01)i; C07D 405/04(2006.01)i; A61K 31/407(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/403(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487/-; C07D409/-; C07D209/-; C07D405/-; A61K31/-; A61P25/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, VEN, DWPI, CNABS, CNTXT, STN(REG, CAPLUS, CASREACT): 稠环, 并环, 吡咯, 吡咯并, 吡啶, 中枢神经, 疼痛, 疱疹, 上海药物研究所, 特化医药, 沈敬山, 何洋, 吴春晖, 杨飞瀑, 王震, 张骏驰, 朱富强, 覃鸿渐, fused w ring, condensed w ring, pyrrol?, azepin?, nervous w centralis, pain, ache, bleb, herpes.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004152724 A1 (DART MICHAEL J et al.) 05 August 2004 (2004-08-05) abstract, claims 1-81, description pages 49-51, embodiments 1-51	1-10
X	WO 2004016604 A2 (ABBOTT LAB) 26 February 2004 (2004-02-26) claims 1-81, description pages 112-118, embodiments 1-53	1-10
A	US 2005234031 A1 (SCHRIMPF MICHAEL R et al.) 20 October 2005 (2005-10-20) entire document	1-10
A	CN 1520414 A (NEUROSEARCH A/S) 11 August 2004 (2004-08-11) entire document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 2020

Date of mailing of the international search report

10 August 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/093279

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2004152724	A1	05 August 2004	US	2006287290	A1	21 December 2006
				US	7135484	B2	14 November 2006
WO	2004016604	A2	26 February 2004	JP	4629576	B2	09 February 2011
				JP	2006513256	A	20 April 2006
				CA	2495589	A1	26 February 2004
				MX	PA05001726	A	27 May 2005
				WO	2004016604	A3	08 April 2004
US	2005234031	A1	20 October 2005	US	7365193	B2	29 April 2008
				US	7951791	B2	31 May 2011
				US	2008161281	A1	03 July 2008
CN	1520414	A	11 August 2004	US	7314870	B2	01 January 2008
				JP	2004532899	A	28 October 2004
				EP	1406900	A1	14 April 2004
				DE	60215172	T2	30 August 2007
				AU	2002320958	B2	28 February 2008
				CN	1229375	C	30 November 2005
				US	2004180877	A1	16 September 2004
				HK	1068628	A1	10 March 2006
				DK	1406900	T3	29 January 2007
				WO	03004493	A8	10 April 2003
				EP	1406900	B1	04 October 2006
				AT	341548	T	15 October 2006
				MX	PA04000012	A	21 May 2004
				DE	60215172	D1	16 November 2006
				CA	2448913	A1	16 January 2003
				NZ	529880	A	30 September 2005
				WO	03004493	A1	16 January 2003

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/093279

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; C07D 409/04(2006.01)i; C07D 209/52(2006.01)i; C07D 405/04(2006.01)i;
A61K 31/407(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/403(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P
25/04(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D487/-; C07D409/-; C07D209/-; C07D405/-; A61K31/-; A61P25/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI, VEN, DWPI, CNABS, CNTXT, STN(Reg, CAPLUS, CASREACT): 稠环, 并环, 吡咯, 吡咯并, 吡啶, 中枢神经, 疼痛, 疱疹, 上海药物研究所, 特化医药, 沈敬山, 何洋, 吴春晖, 杨飞瀑, 王震, 张骏驰, 朱富强, 覃鸿渐, fused w ring, condensed w ring, pyrrol?, azepin?, nervous w centralis, pain, ache, bleb, herpes.

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US 2004152724 A1 (DART MICHAEL J等) 2004年 8月 5日 (2004 - 08 - 05) 摘要, 权利要求1-81, 说明书第49-51页, 实施例1-51	1-10
X	WO 2004016604 A2 (ABBOTT LAB) 2004年 2月 26日 (2004 - 02 - 26) 权利要求1-81, 说明书第112-118页, 实施例1-53	1-10
A	US 2005234031 A1 (SCHRIMPF MICHAEL R等) 2005年 10月 20日 (2005 - 10 - 20) 全文	1-10
A	CN 1520414 A (神经研究公司) 2004年 8月 11日 (2004 - 08 - 11) 全文	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 7月 28日

国际检索报告邮寄日期

2020年 8月 10日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

马良晓

电话号码 (86-10)62086312

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/093279

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
US	2004152724	A1	2004年 8月 5日	US	2006287290	A1	2006年 12月 21日		
				US	7135484	B2	2006年 11月 14日		
WO	2004016604	A2	2004年 2月 26日	JP	4629576	B2	2011年 2月 9日		
				JP	2006513256	A	2006年 4月 20日		
				CA	2495589	A1	2004年 2月 26日		
				MX	PA05001726	A	2005年 5月 27日		
				WO	2004016604	A3	2004年 4月 8日		
US	2005234031	A1	2005年 10月 20日	US	7365193	B2	2008年 4月 29日		
				US	7951791	B2	2011年 5月 31日		
				US	2008161281	A1	2008年 7月 3日		
CN	1520414	A	2004年 8月 11日	US	7314870	B2	2008年 1月 1日		
				JP	2004532899	A	2004年 10月 28日		
				EP	1406900	A1	2004年 4月 14日		
				DE	60215172	T2	2007年 8月 30日		
				AU	2002320958	B2	2008年 2月 28日		
				CN	1229375	C	2005年 11月 30日		
				US	2004180877	A1	2004年 9月 16日		
				HK	1068628	A1	2006年 3月 10日		
				DK	1406900	T3	2007年 1月 29日		
				WO	03004493	A8	2003年 4月 10日		
				EP	1406900	B1	2006年 10月 4日		
				AT	341548	T	2006年 10月 15日		
				MX	PA04000012	A	2004年 5月 21日		
				DE	60215172	D1	2006年 11月 16日		
				CA	2448913	A1	2003年 1月 16日		
				NZ	529880	A	2005年 9月 30日		
				WO	03004493	A1	2003年 1月 16日		