



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103443105 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201280013365. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 02. 16

C07D 493/10 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 493/20 (2006. 01)

61/444, 250 2011. 02. 18 US

C07D 495/10 (2006. 01)

61/540, 121 2011. 09. 28 US

C07D 498/08 (2006. 01)

A61K 31/435 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 29/00 (2006. 01)

2013. 09. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2012/025374 2012. 02. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02012/112743 EN 2012. 08. 23

(71) 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 S · S · 哈迪达 – 鲁阿 M · T · 米勒

E · A · 卡莱尔 B · R · 比尔

V · 阿鲁姆盖姆 M · P · 丹尼诺

周竞兰 J · 尤伊 B · A · 弗里曼

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

权利要求书31页 说明书144页

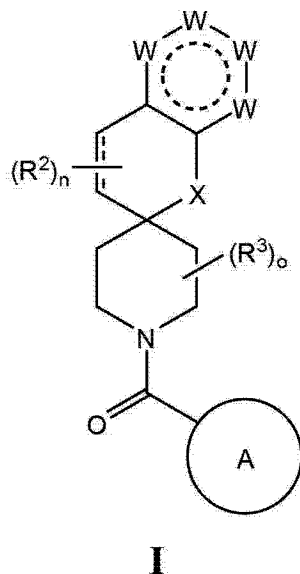
(54) 发明名称

作为离子通道调节剂的苯并二氢吡喃 – 螺环
哌啶酰胺

(57) 摘要

本发明涉及用作离子通道抑制剂的苯并二氢
吡喃 – 螺环哌啶酰胺化合物。本发明还提供包括
本发明的化合物的可药用组合物及使用该组合物
治疗各种病症的方法。

1. 式 I 的化合物：



或其可药用盐，

其中，每次出现时独立地：

W 为 N 或 CR¹，或者 1 个 W 为键且其余 W 为 N、NR¹ 或 CR¹，其中至多 2 个 W 为 N 或 NR¹；

虚线或圆圈表示不饱和现象；

R¹ 为 H、C1-C6 烷基、或任选取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

R¹ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、卤素、CN、NR⁷SO₂R⁷、SO₂R⁷、SR⁷、SOR⁷、NR⁷COR⁷、NR⁷CO₂R⁷、CON(R⁷)₂、SO₂N(R⁷)₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、任选取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸，其中至多两个 CH₂ 单元可以被 O、CO、S、SO、SO₂、CF₂ 或 NR⁷ 替代；

R² 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、OR⁷、N(R⁷)₂、NR⁷SO₂R⁷、SO₂R⁷、SR⁷、SOR⁷、CO₂R⁷、NR⁷COR⁷、NR⁷CO₂R⁷、CON(R⁷)₂、SO₂N(R⁷)₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CH₂OCHF₂、CH₂OCH₂CHF₂、任选取代的芳基、杂芳基、C3-C8 环烷基或杂环烷基、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸，其中至多两个 CH₂ 单元可以被 O、CO、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代；

R³ 为 C1-C6 烷基或 C3-C8 环烷基，其中至多两个 CH₂ 单元可以被 O、NR⁸、S、SO、SO₂ 替代，或者 2 次出现的 R³ 结合在一起形成 C3-C8 环烷基；

R⁷ 为 H、C1-C6 烷基或氟烷基、或 C3-C8 环烷基，或 2 个 R⁷ 与其连接的原子结合在一起形成环；

R⁸ 为 H、CF₃、CO₂R⁷、OH、任选取代的芳基、杂芳基、C3-C8 环烷基、或杂环烷基、N(R⁷)₂、NR⁷COR⁷、CON(R⁷)₂、CN 或 SO₂R⁷；

A 为芳基、杂芳基或杂环；

X 为 O、S、SO 或 SO₂；

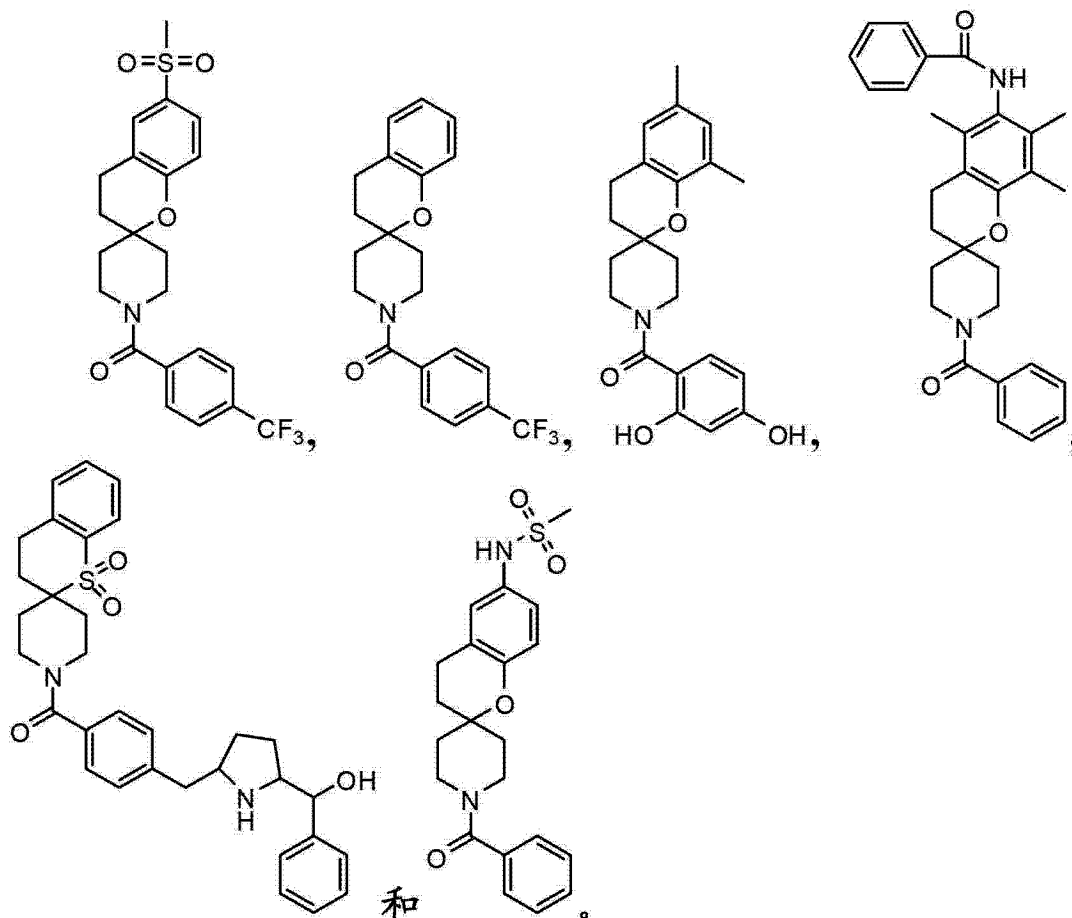
n 为 0 至 4 的整数，包括端值；并且

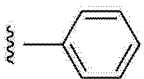
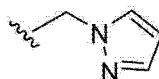
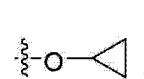
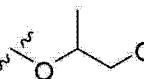
o 为 0 至 4 的整数，包括端值；

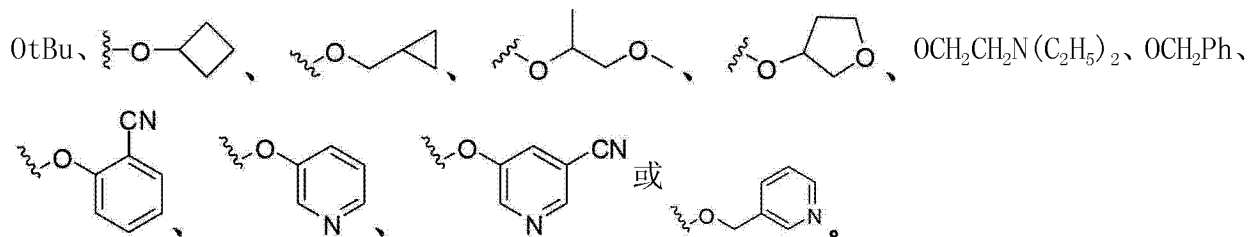
条件是：

a) 当 R² 为 OH 时，另一个 R² 不为 C1-C6 烷基；

b) 排除下述化合物：



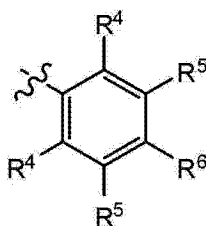
2. 权利要求 1 的化合物, 其中所有的 W 都为 CR¹。
3. 权利要求 1 的化合物, 其中所有的 W 都为 CH。
4. 权利要求 1 的化合物, 其中一个 W 为 N。
5. 权利要求 1 的化合物, 其中至少一个 W 为 NR'。
6. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为 O。
7. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为 SO₂。
8. 权利要求 5 的化合物, 其中 R' 为 C1-C6 烷基。
9. 权利要求 5 的化合物, 其中 R' 为 CH₃ 或 tBu。
10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 为 C1-C6 烷基、卤素、CN、CON(R⁷)₂、R⁸、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多两个 CH₂ 单元可以被 O、CO、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代。
11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 为 F、CN 或 tBu。
12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R² 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、OH、OR⁷、N(R⁷)₂、杂环烷氧基、芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多两个 CH₂ 单元可以被 O、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代。
13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R² 为 OCH₃、OCH₂CH=CH₂、CH₂OCH(CH₃)₂、CH₂OCHF₂、CH₂OCH₃、OCH₂CH₃、OH、CH₃、CH(CH₃)₂、OCH(CH₃)₂、CH₂OCH₂CH₃、CH(CH₃)OCH₃、CH₂SCH₃、、、、、OCH₂CH₂SO₂CH₃、NHCH(CH₃)₂、



14. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 为 0。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中 o 为 0。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 为



其中：

R₄ 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、OR⁷、N(R⁷)₂、NR⁷SO₂R⁷、SO₂R⁷、SOR⁷、SR⁷、CO₂R⁷、NR⁷COR⁷、NR⁷CO₂R⁷、CON(R⁷)₂、SO₂N(R⁷)₂、CHF₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、R⁸、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多 3 个 CH₂ 单元可以被 O、CO、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代；

R⁵ 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、卤素、CN、OH、OR⁷、N(R⁷)₂、NR⁷SO₂R⁷、SO₂R⁷、SOR⁷、SR⁷、CO₂R⁷、NR⁷COR⁷、NR⁷CO₂R⁷、CON(R⁷)₂、SO₂N(R⁷)₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、R⁸、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多 3 个 CH₂ 单元可以被 O、CO、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代；

R⁶ 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、OR⁷、N(R⁷)₂、NR⁷SO₂R⁷、SO₂R⁷、SOR⁷、SR⁷、CO₂R⁷、NR⁷COR⁷、NR⁷CO₂R⁷、CON(R⁷)₂、SO₂N(R⁷)₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、R⁸、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多 3 个 CH₂ 单元可以被 O、CO、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代；或

两次出现的 R⁴ 与 R⁵ 或者是 R⁵ 与 R⁶ 与它们连接的碳一起形成包含至多 2 个杂原子的任选取代的环。

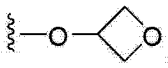
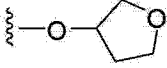
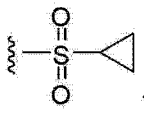
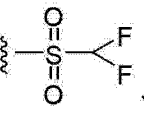
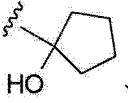
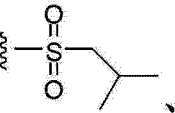
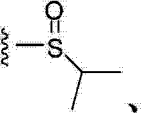
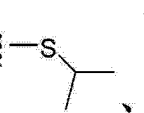
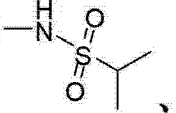
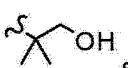
17. 权利要求 16 的化合物, 其中 R⁴ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、CHF₂、CF₃、OCHF₂、OCF₃、R⁸、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多 3 个 CH₂ 单元可以被 O、CO、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代。

18. 权利要求 16 的化合物, 其中 R⁴ 为 H、OCH₃、OCHF₂、OCF₃、F、CH₃ 或 CH₂OCH₃。

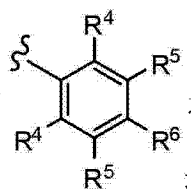
19. 权利要求 16 的化合物, 其中 R⁵ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、CN、R⁸ 或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多 3 个 CH₂ 单元可以被 O、CO、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代。

20. 权利要求 16 的化合物, 其中 R⁵ 为 H、F、CH₃、OCH₃、CH₂OH、OH、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂ 或 CN。

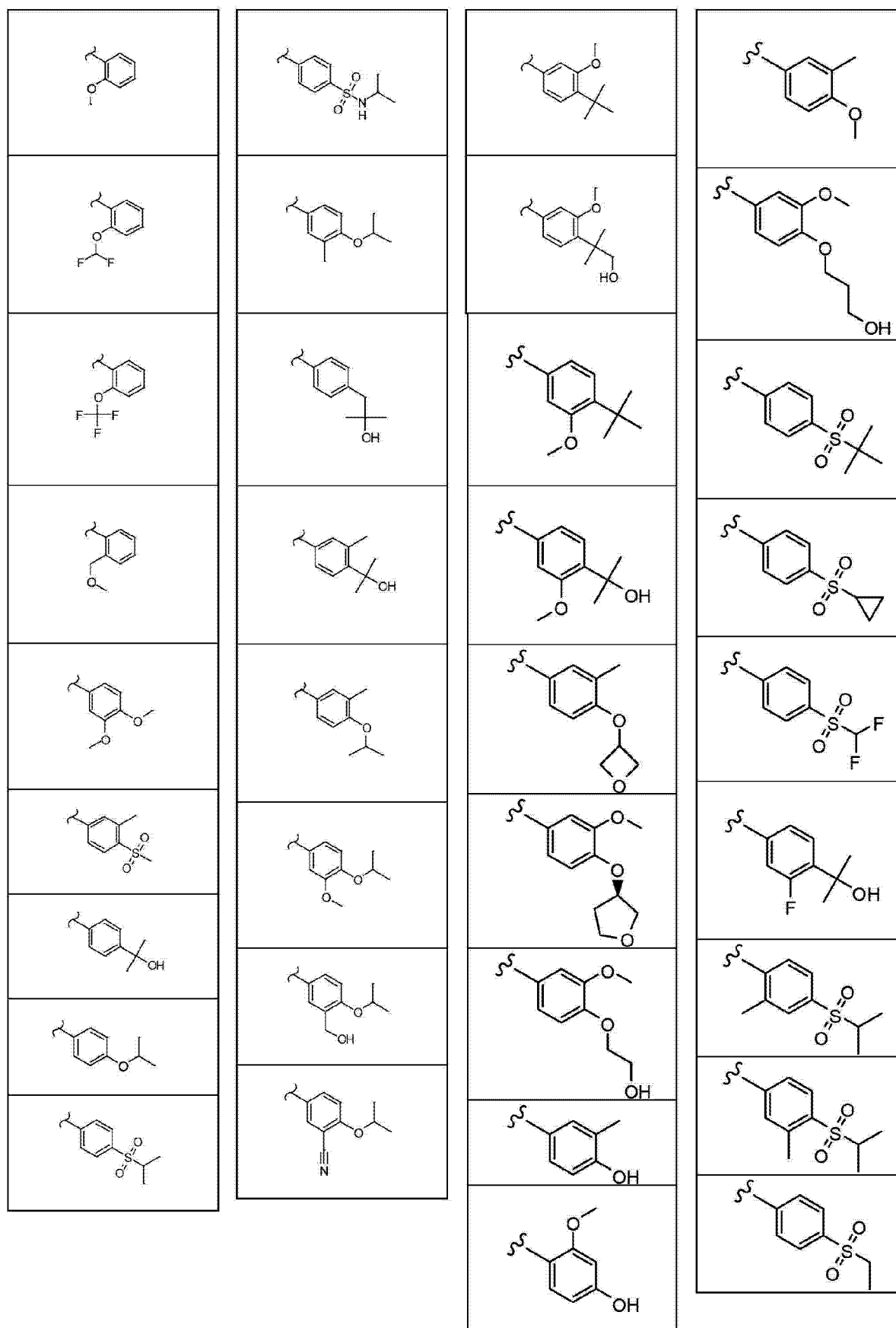
21. 权利要求 16 的化合物, 其中 R⁶ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、SO₂R⁷、SO₂N(R⁷)₂、R⁸、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多 3 个 CH₂ 单元可以被 O、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代。

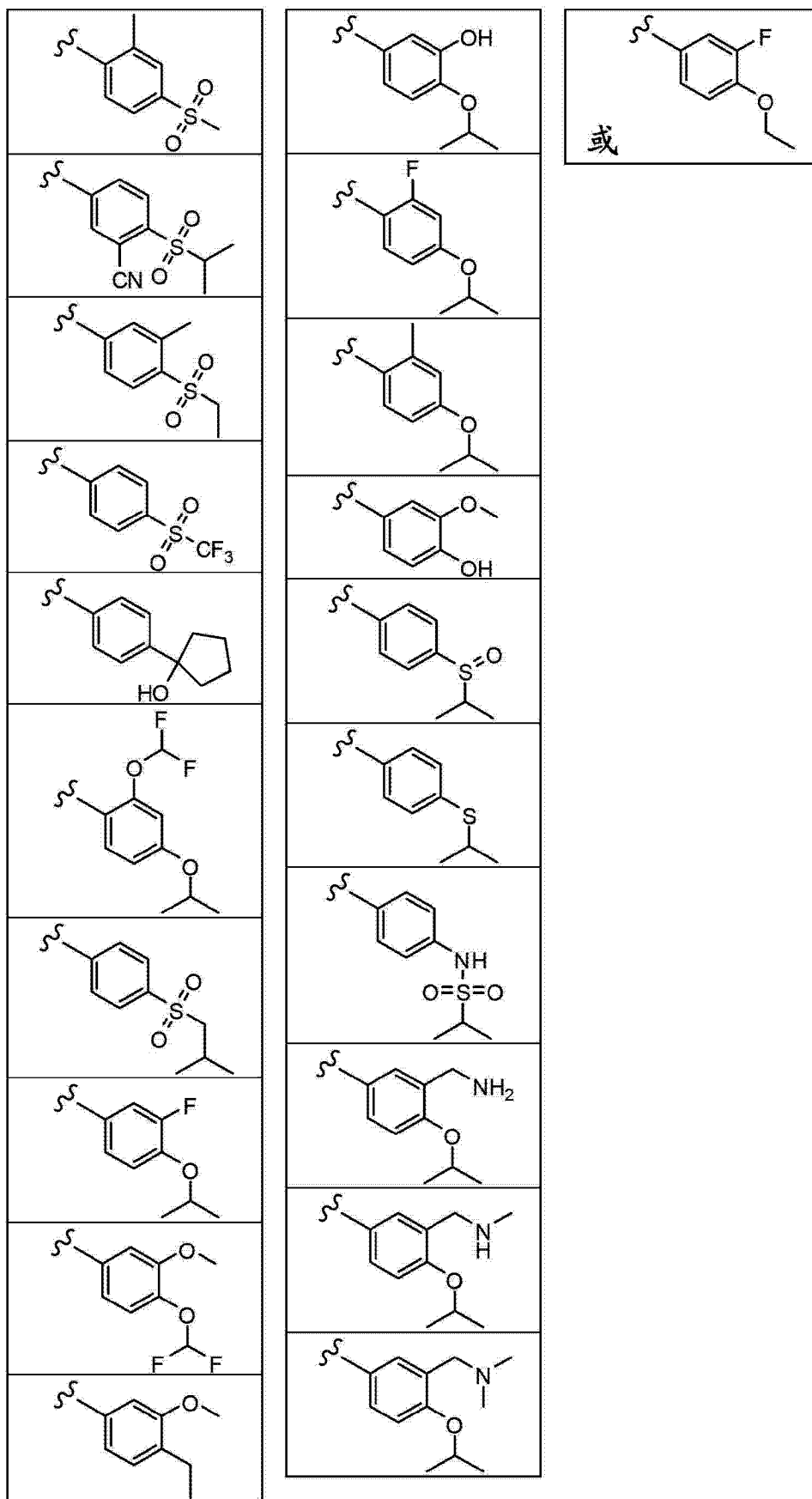
22. 权利要求 16 的化合物, 其中 R^6 为 H、 OCH_3 、OH、 $OCH(CH_3)_2$ 、、 $C(CH_3)_2OH$ 、、、 SO_2CH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2CH_2OH$ 、 SO_2CH_3 、 $SO_2CH_2CH_3$ 、 SO_2CF_3 、 $SO_2CH(CH_3)_2$ 、 SO_2tBu 、、、、 $SO_2NHCH(CH_3)_2$ 、tBu、 $OCHF_2$ 、 CH_2CH_3 、 OCH_2CH_3 、、、、、或 。

23. 权利要求 16 的化合物, 其中



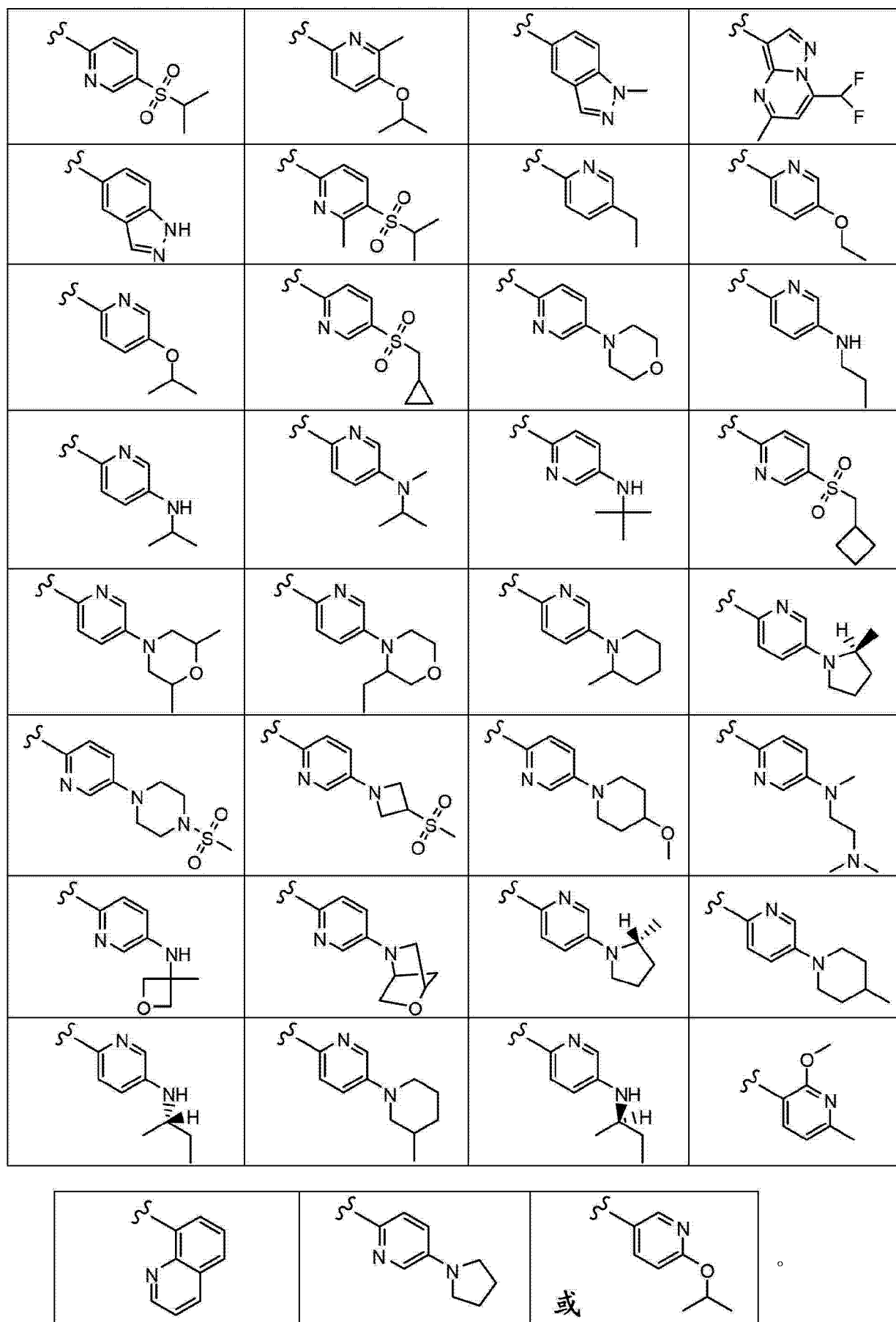
选自：



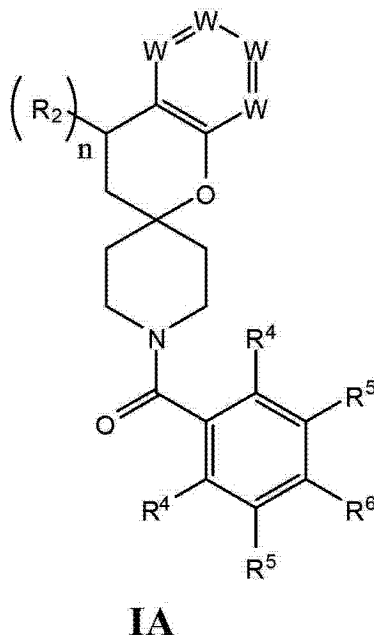


24. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 为杂芳基或杂环。

25. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 选自:



26. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物具有式 IA :



或其可药用盐,

其中,每次出现时独立地:

R^4 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SOR^7 、 SR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 R^8 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 , 其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代;

R^5 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SOR^7 、 SR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 , 其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、 SO_2 或 NR^7 替代;

R^6 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SOR^7 、 SR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 , 其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代;或

两次出现的 R^4 与 R^5 或者是 R^5 和 R^6 与它们连接的碳一起形成包含至多 2 个杂原子的任选取代的环;并且

n 为 1 或 2。

27. 权利要求 26 的化合物,其中一个 W 为 CR^1 。

28. 权利要求 26 的化合物,其中一个 W 为 N。

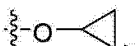
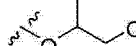
29. 权利要求 26 的化合物,其中 R^1 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、 $CON(R^7)_2$ 、 OR^7 、 R^8 、或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 , 其中至多两个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。

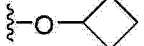
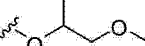
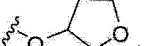
30. 权利要求 26 的化合物,其中 R^1 为 F、CN、 CH_3 或 tBu。

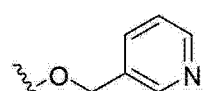
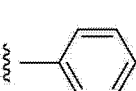
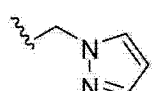
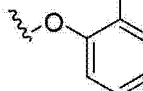
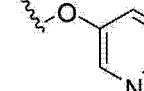
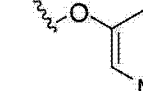
31. 权利要求 26 的化合物,其中 R^2 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、OH、 $N(R^7)_2$ 、芳基、或直

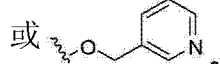
链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多两个 CH₂ 单元可以被 O、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代。

32. 权利要求 26 的化合物, 其中 R² 为 OCH₃、CH₂OCH₃、OCH₂CH₃、OH、OCH₂CH=CH₂、CH₃、CH(CH₃)₂、OCH(CH₃)₂、CH₂OCH(CH₃)₂、CH₂OCHF₂、CH₂OCH₂CH₃、

CH(CH₃)OCH₃、、、CH₂SCH₃、OCH₂CH₂SO₂CH₃、NHCH(CH₃)₂、OtBu、

、、、、OCH₂CH₂N(C₂H₅)₂、OCH₂Ph、

、、、、、

或 .

33. 权利要求 26 的化合物, 其中 R⁴ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、OR⁷、CHF₂、CF₃、OCHF₂、OCF₃、R⁸、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多 3 个 CH₂ 单元可以被 O、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代。

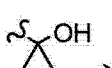
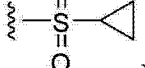
34. 权利要求 26 的化合物, 其中 R⁴ 为 H、OCH₃、OCHF₂、OCF₃、F、CH₃ 或 CH₃。

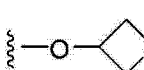
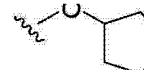
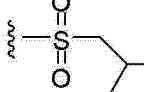
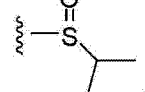
35. 权利要求 26 的化合物, 其中 R⁵ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、CN、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多 3 个 CH₂ 单元可以被 O、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代。

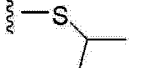
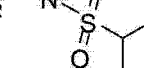
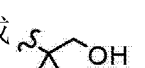
36. 权利要求 26 的化合物, 其中 R⁵ 为 H、CH₃、OCH₃、CH₂OH、F、OH、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂ 或 CN。

37. 权利要求 26 的化合物, 其中 R⁶ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、SO₂R⁷、SO₂N(R⁷)₂、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多 3 个 CH₂ 单元可以被 O、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代。

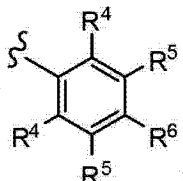
38. 权利要求 26 的化合物, 其中 R⁶ 为 H、OH、OCH₃、OCH(CH₃)₂、OCH₂CH₂OH、OCH₂CH₂CH₂OH、

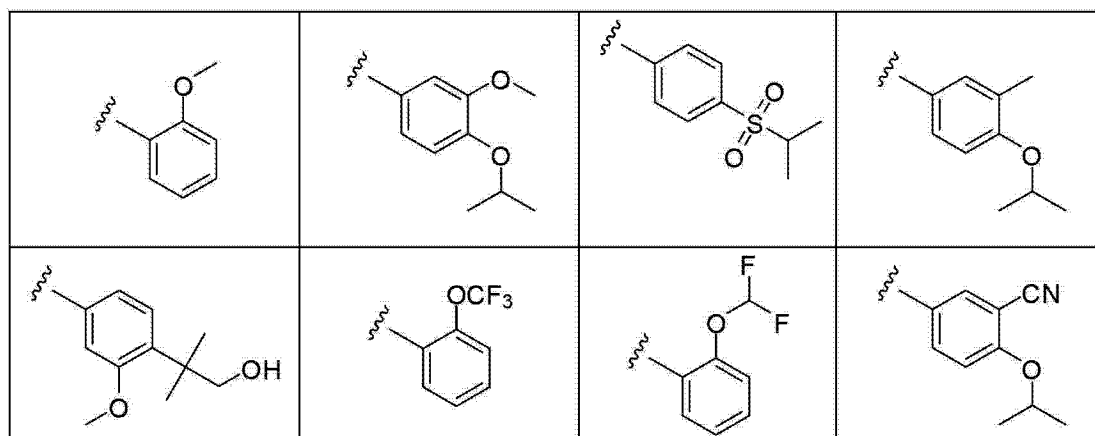
、SO₂CH₃、SO₂CH₂CH₃、SO₂CF₃、SO₂CH(CH₃)₂、SO₂tBu、SO₂CHF₂、tBu、、

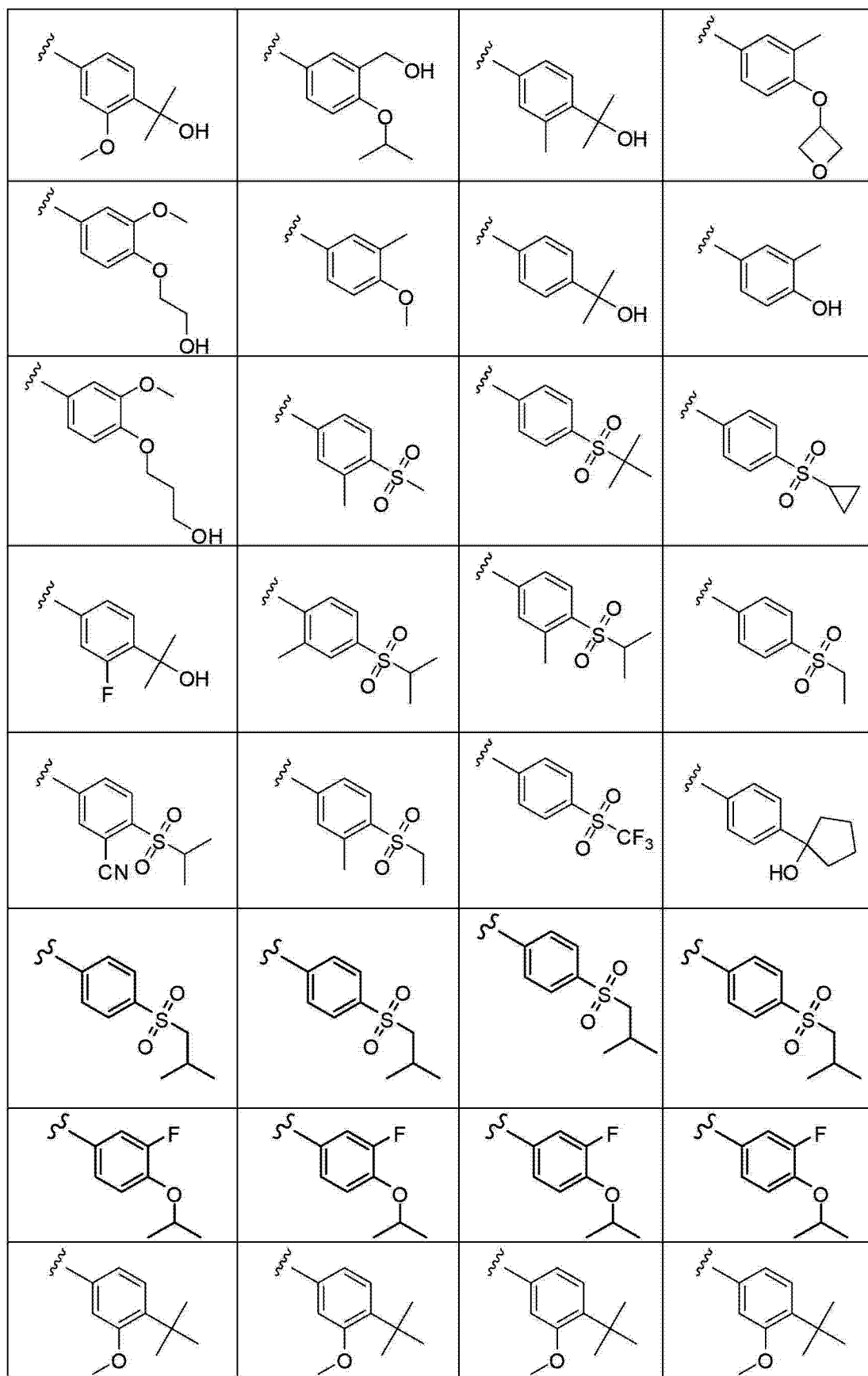
、、OCHF₂、CH₂CH₃、OCH₂CH₃、、

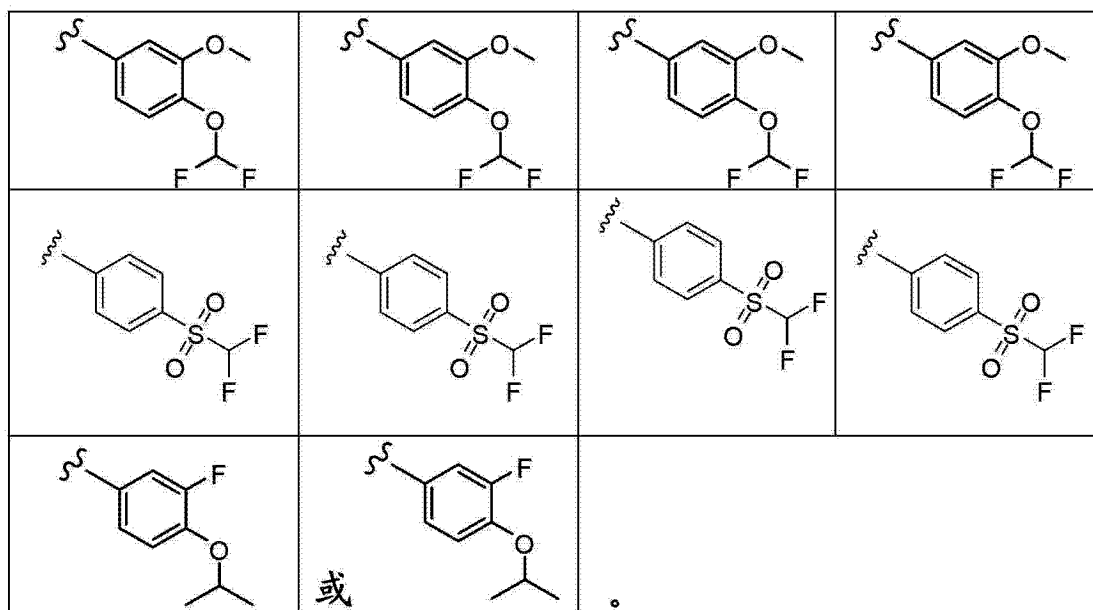
、或 .

39. 权利要求 26 的化合物, 其中 n 为 1。

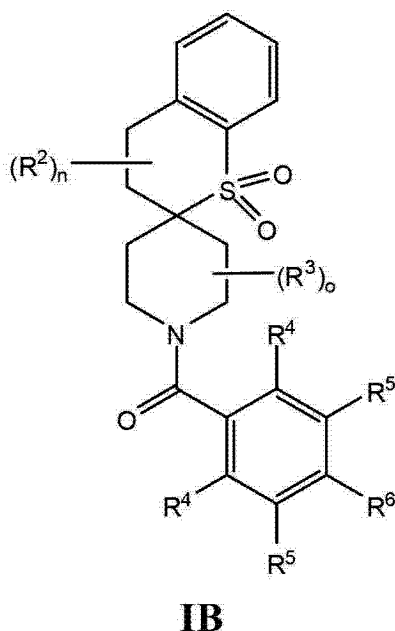
40. 权利要求 26 的化合物, 其中  选自:







41. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有式 IB :



或其可药用盐,

其中, 每次出现时独立地 :

R^4 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SR^7 、 SOR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 , 其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代 ;

R^5 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SR^7 、 SOR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 , 其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代 ;

R^6 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、

SO_2R^7 、 SOR^7 、 SR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 $(\text{C}1-\text{C}8)-\text{R}^8$ ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代；或

两次出现的 R^4 与 R^5 或者是 R^5 与 R^6 与它们连接的碳一起形成包含至多 2 个杂原子的任选取代的环。

42. 权利要求 41 的化合物，其中 R^2 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基。

43. 权利要求 41 的化合物，其中 R^2 为 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

44. 权利要求 41 的化合物，其中 R^4 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基。

45. 权利要求 41 的化合物，其中 R^4 为 H 或 OCHF_2 。

46. 权利要求 41 的化合物，其中 R^5 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基或直链、支链或环状 $(\text{C}1-\text{C}8)-\text{R}^8$ ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。

47. 权利要求 41 的化合物，其中 R^5 为 H、 CH_3 或 OCH_3 。

48. 权利要求 41 的化合物，其中 R^6 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基或直链、支链或环状 $(\text{C}1-\text{C}8)-\text{R}^8$ ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。

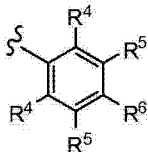
49. 权利要求 41 的化合物，其中 R^6 为 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

50. 权利要求 41 的化合物，其中 n 为 0 或 1。

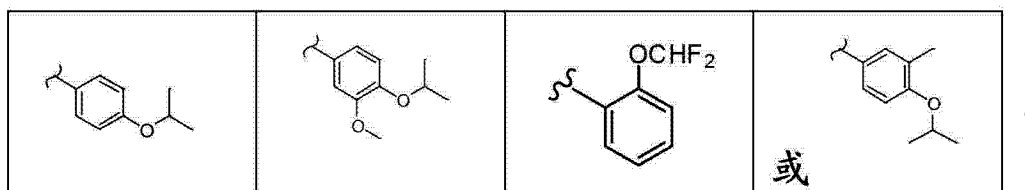
51. 权利要求 41 的化合物，其中 n 为 1。

52. 权利要求 41 的化合物，其中 o 为 0。

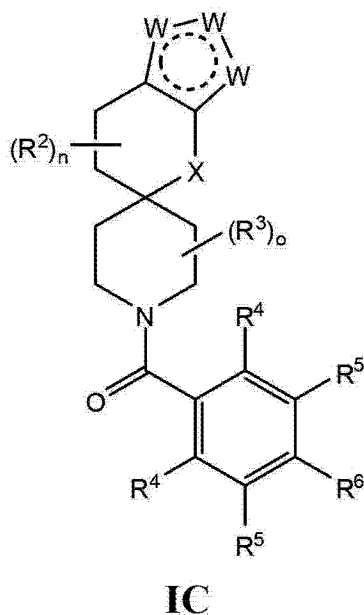
53. 权利要求 41 的化合物，其中



选自：



54. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物具有式 IC：



或其可药用盐，

其中，每次出现时独立地：

R^4 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SR^7 、 SOR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代；

R^5 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SR^7 、 SOR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代；

R^6 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SOR^7 、 SR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代；或

两次出现的 R^4 与 R^5 或者是 R^5 与 R^6 与它们连接的碳一起形成包含至多 2 个杂原子的任选取代的环。

55. 权利要求 54 的化合物，其中至少一个 W 为 NR^7 。

56. 权利要求 54 的化合物，其中 R^7 为 C1-C6 烷基。

57. 权利要求 54 的化合物，其中 R^7 为 CH_3 或 tBu。

58. 权利要求 54 的化合物，其中 R^1 为 C1-C6 烷基。

59. 权利要求 54 的化合物，其中 R^1 为 CH_3 或 tBu。

60. 权利要求 54 的化合物，其中 R^2 为 H 或 C1-C6 烷氧基。

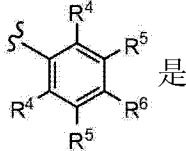
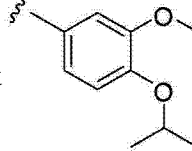
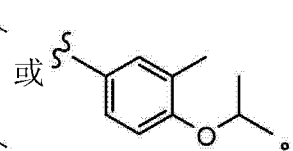
61. 权利要求 54 的化合物，其中 R^2 为 $OCH(CH_3)_2$ 。

62. 权利要求 54 的化合物，其中 R^4 为 H。

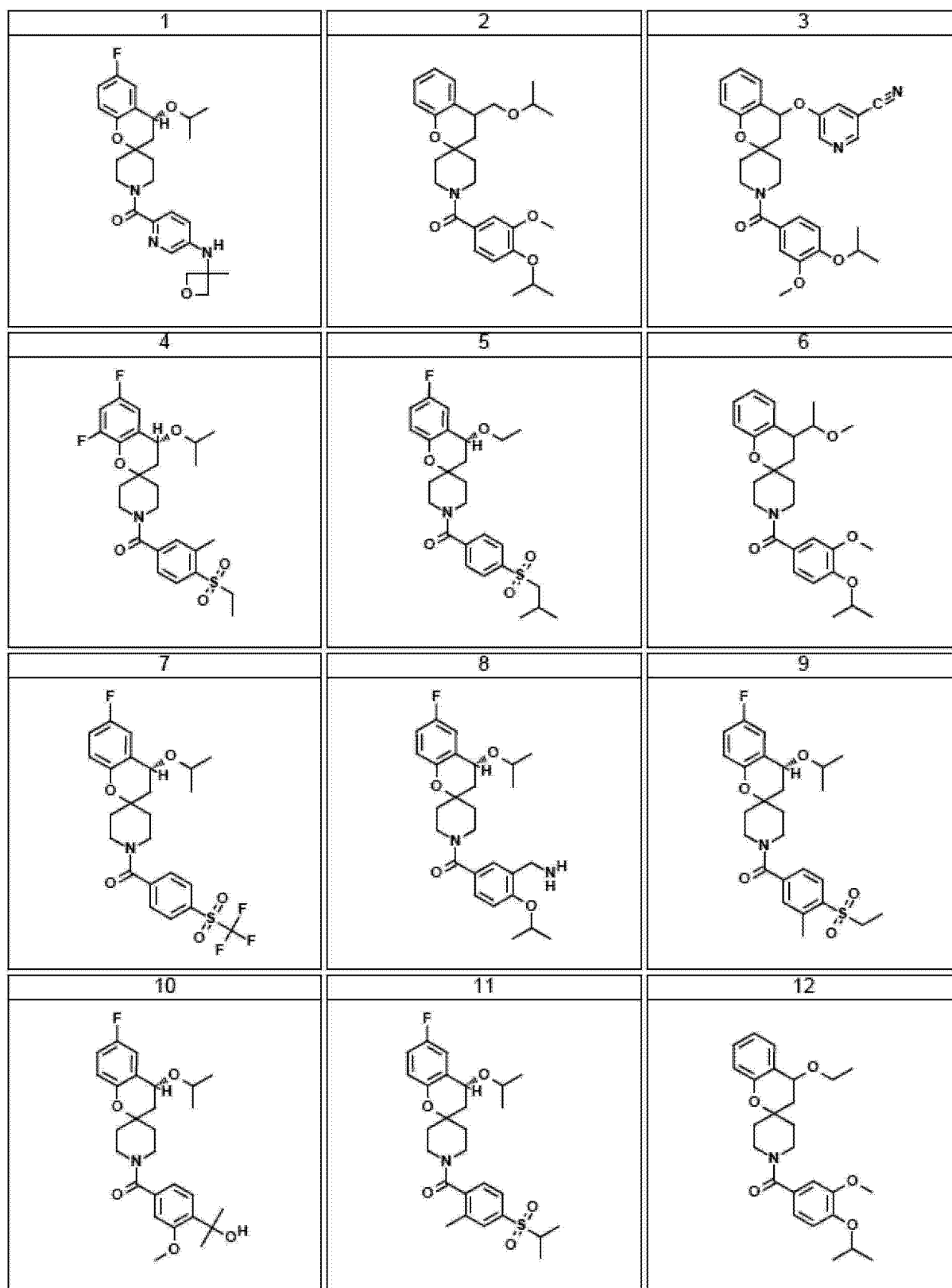
63. 权利要求 54 的化合物，其中 R^5 为 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基。

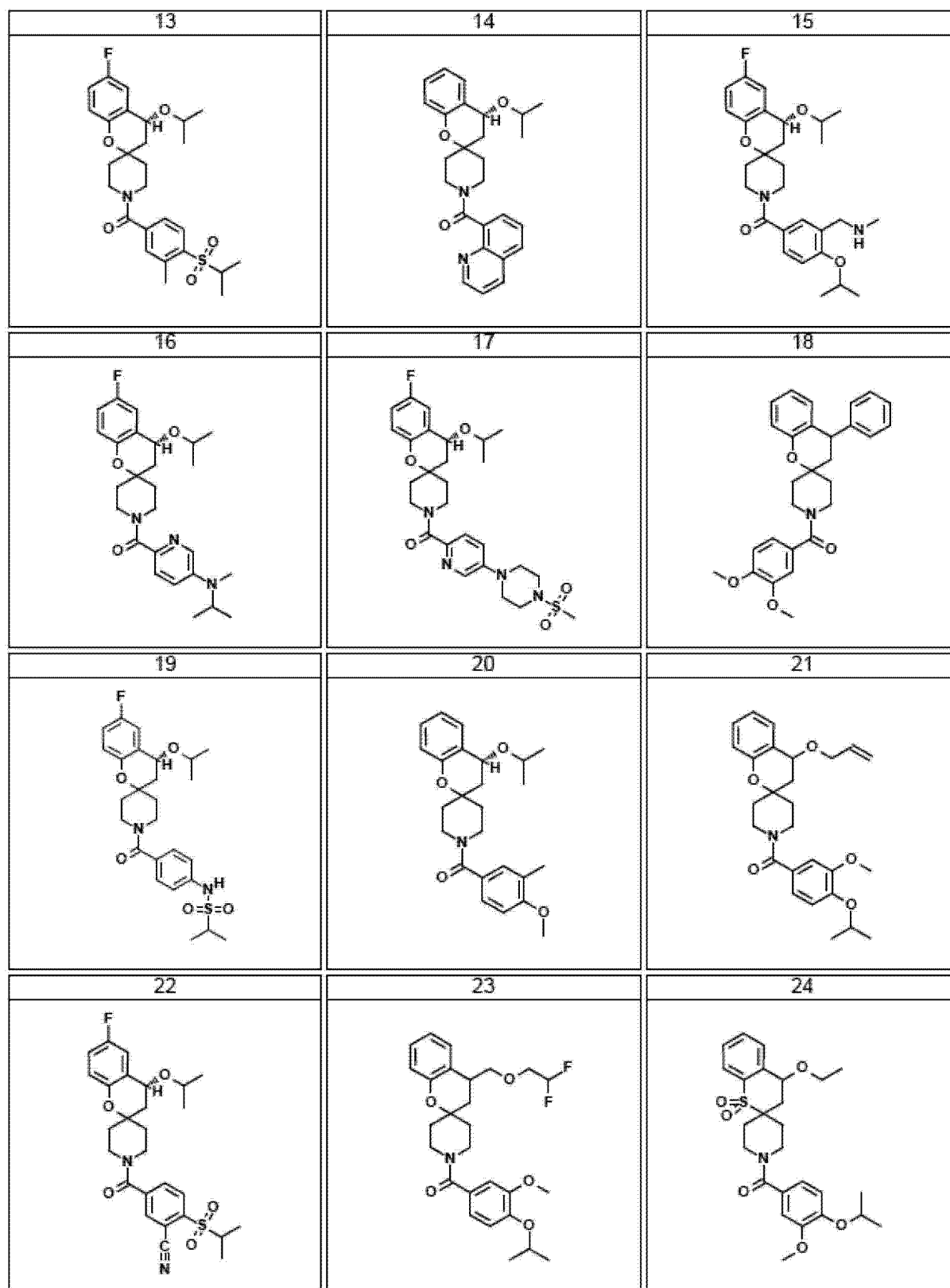
64. 权利要求 54 的化合物，其中 R^5 为 CH_3 或 OCH_3 。

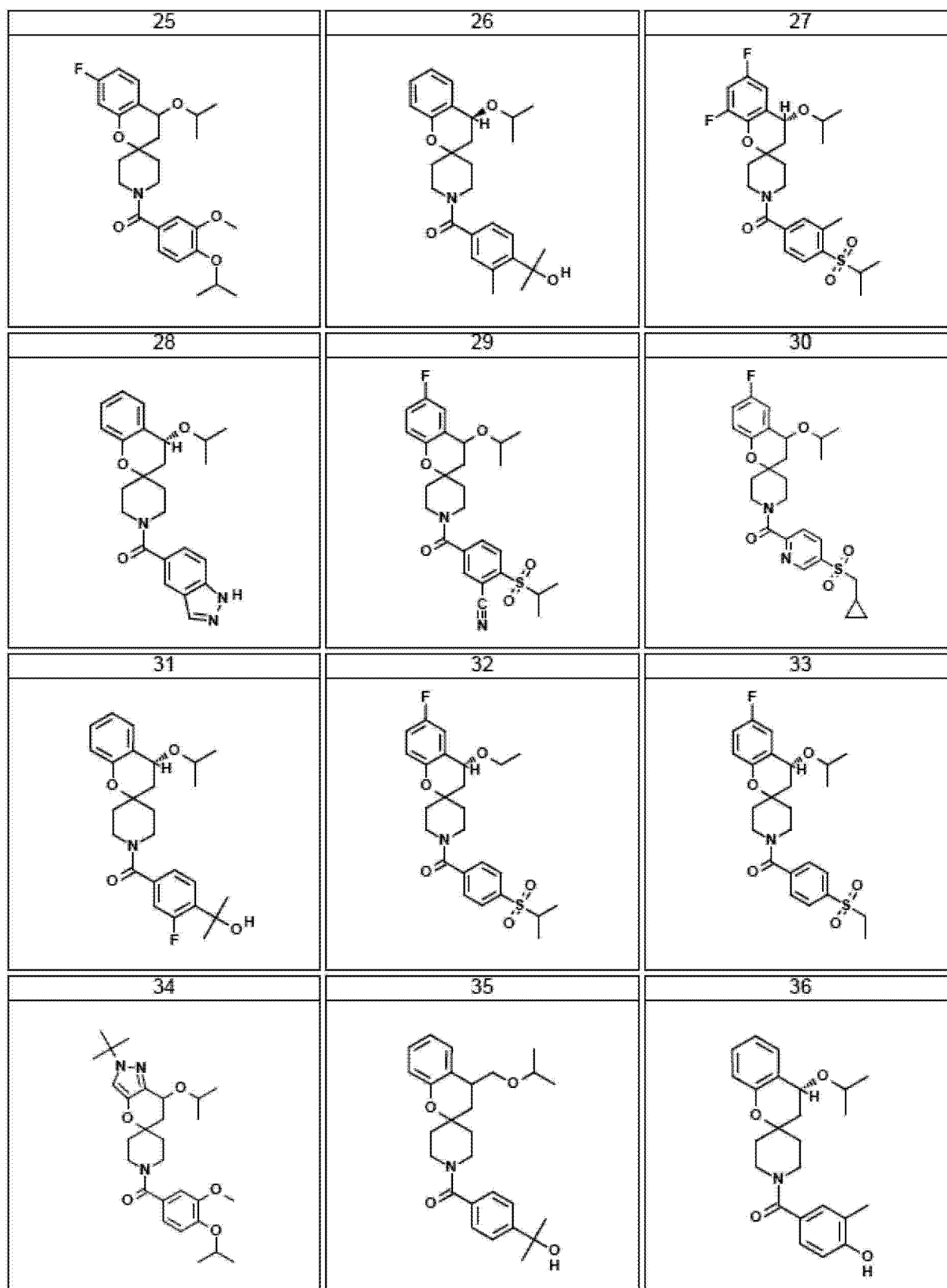
65. 权利要求 54 的化合物, 其中 R^6 为 H 或 C1-C6 烷氧基。
 66. 权利要求 54 的化合物, 其中 R^6 为 $OCH(CH_3)_2$ 。
 67. 权利要求 54 的化合物, 其中 n 为 0 或 1。
 68. 权利要求 54 的化合物, 其中 n 为 1。
 69. 权利要求 54 的化合物, 其中 o 为 0。

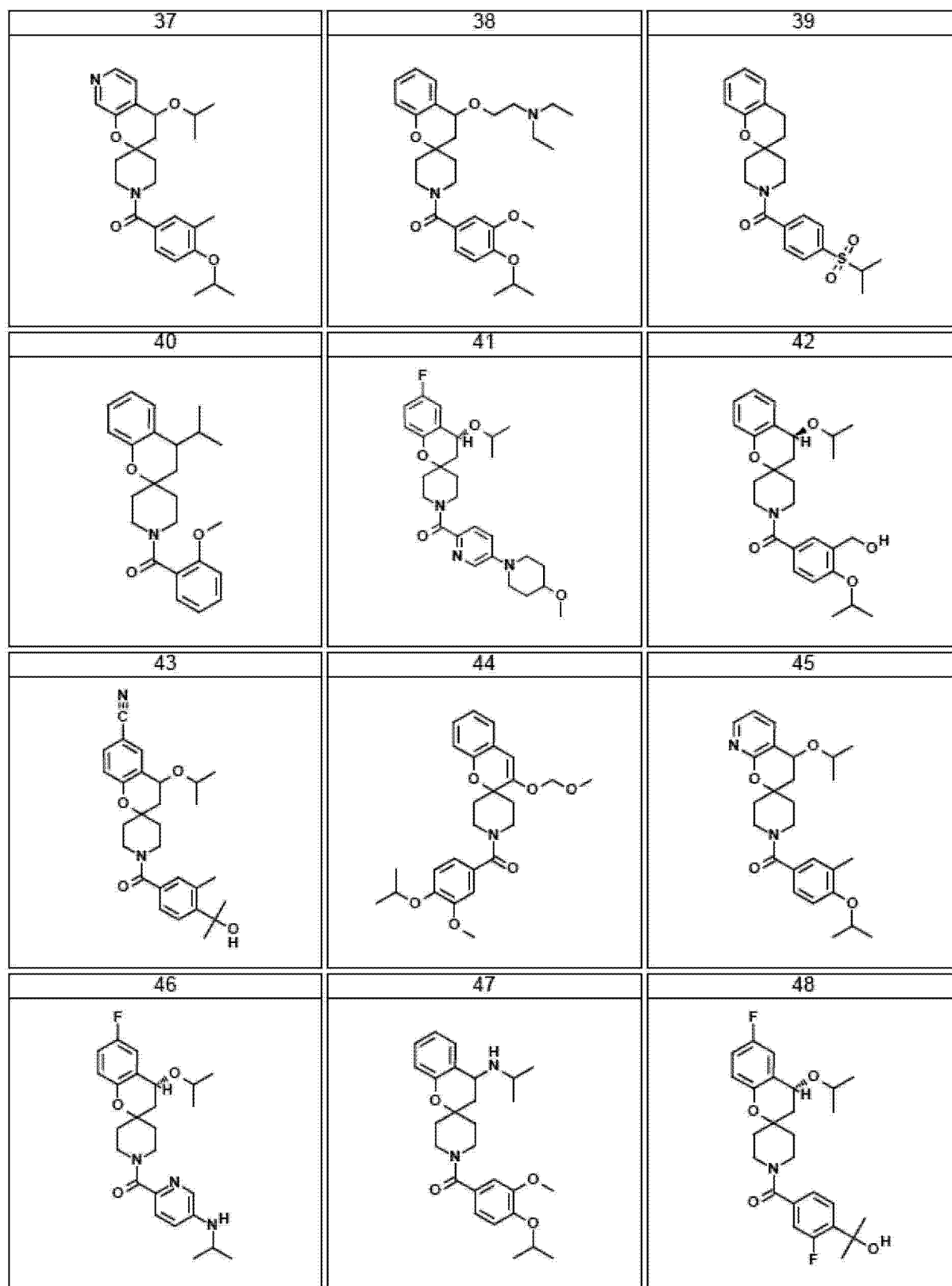
70. 权利要求 54 的化合物, 其中
- 
- 是
- 
- 或
- 

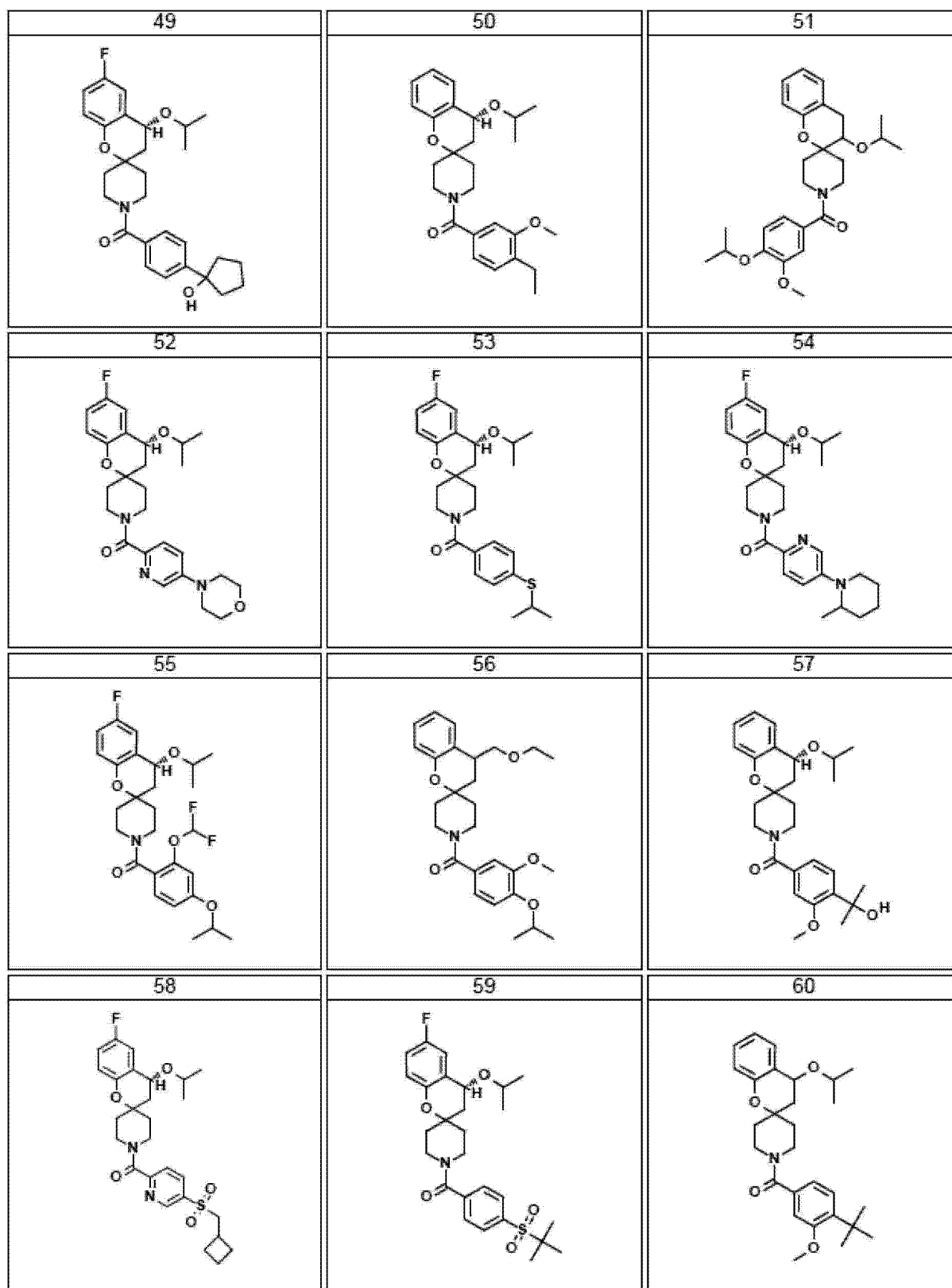
71. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自下表:

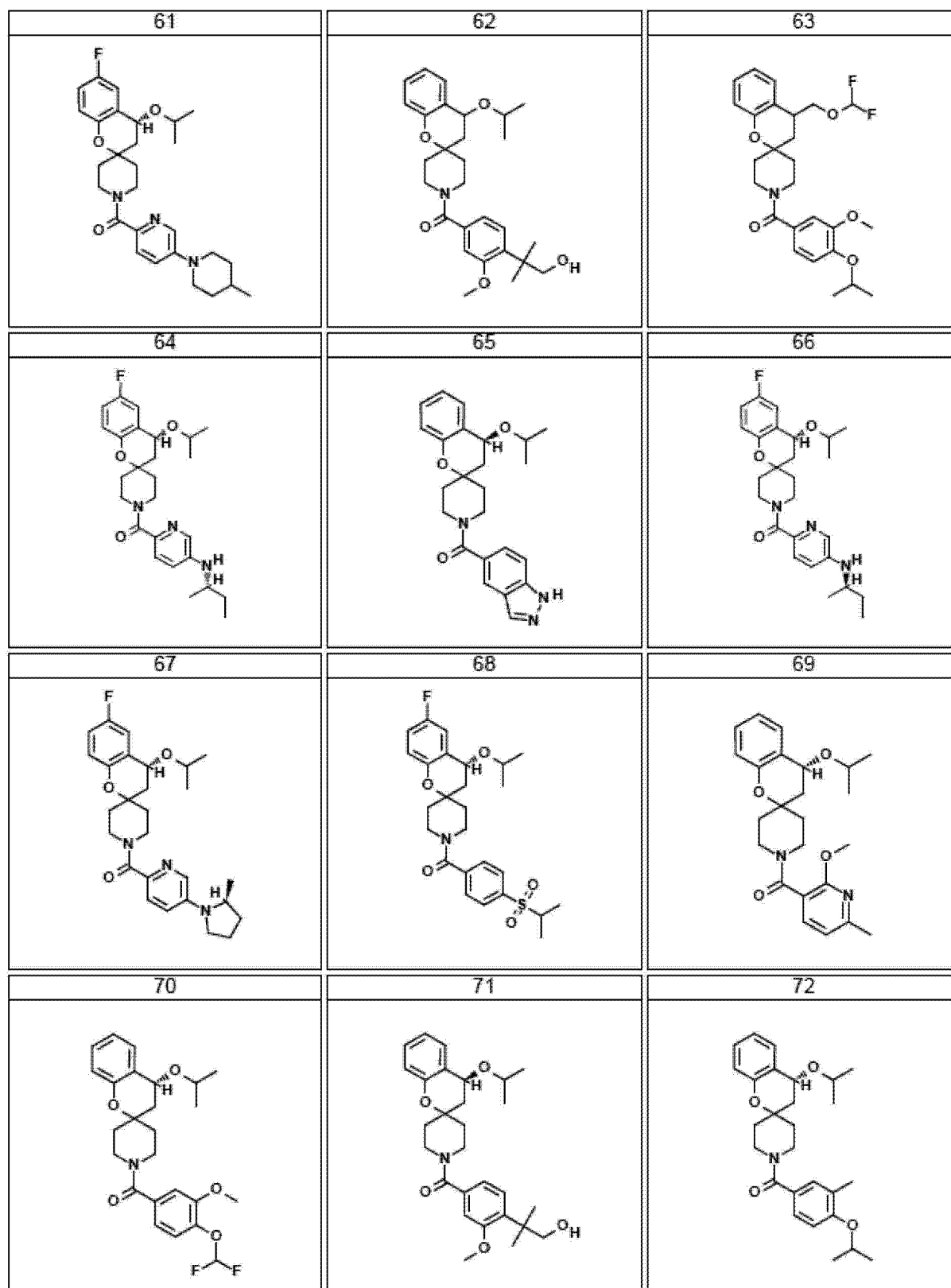


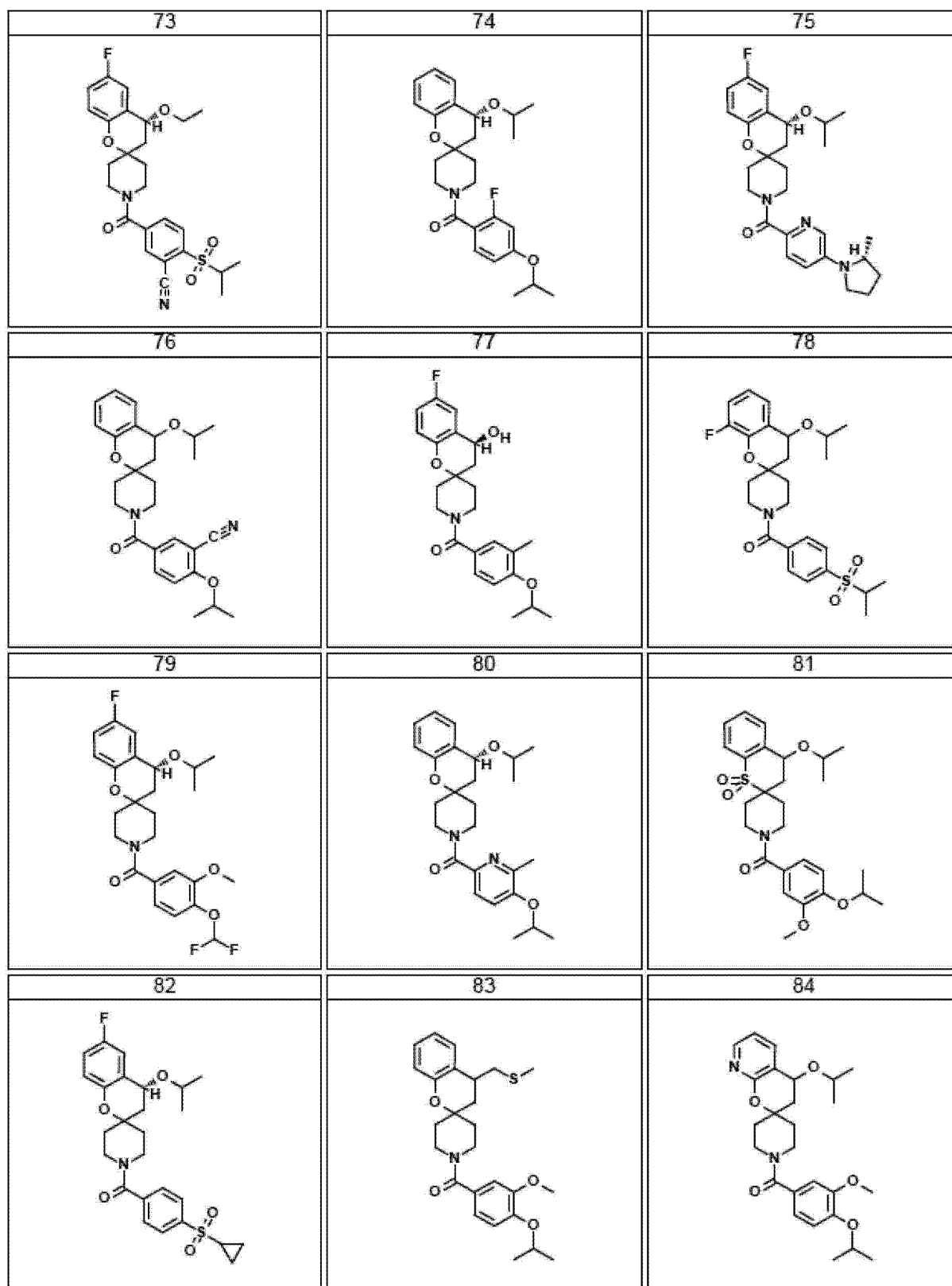


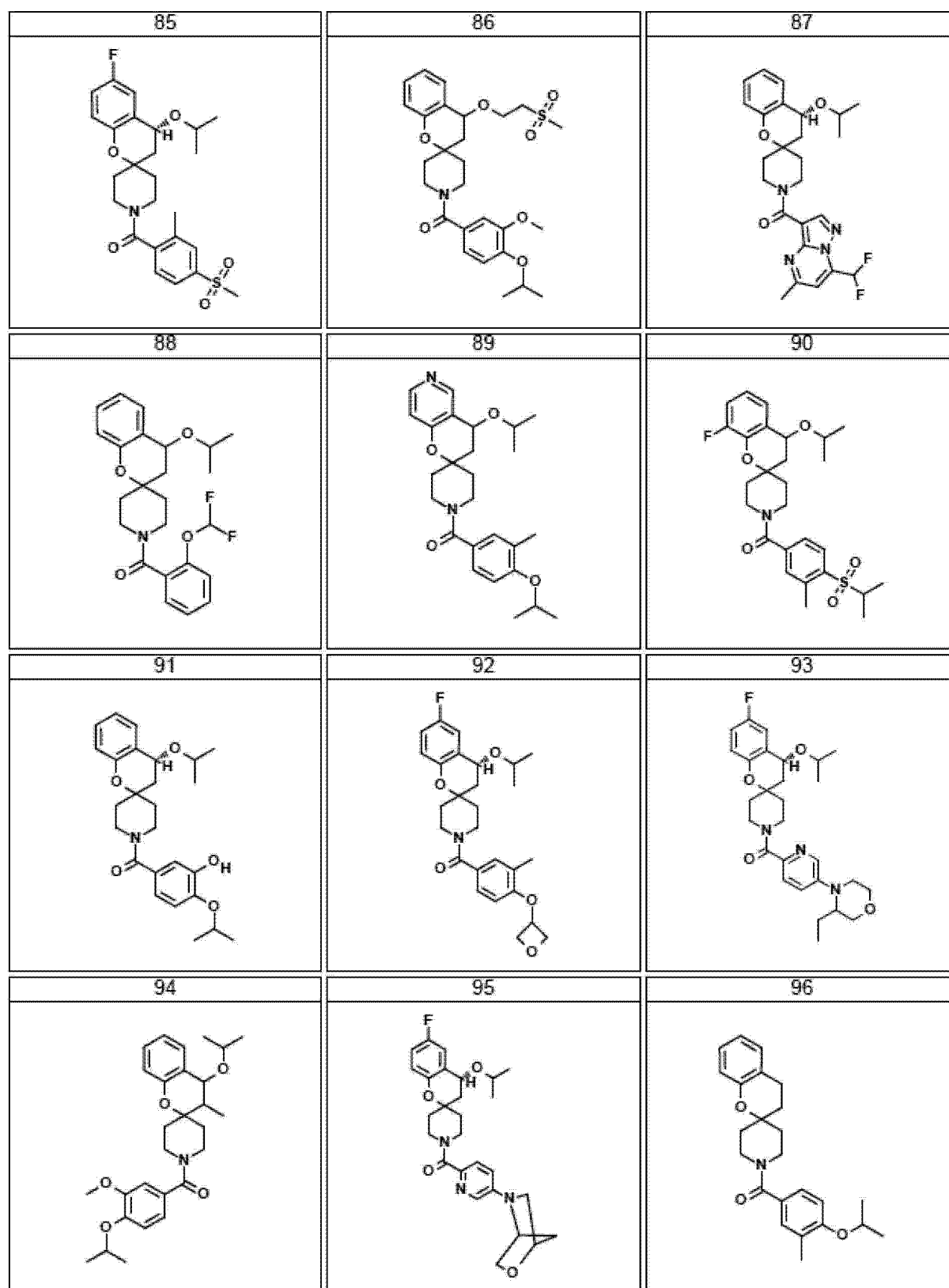


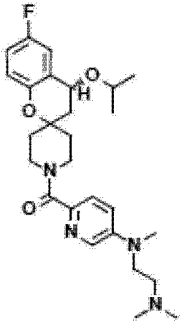
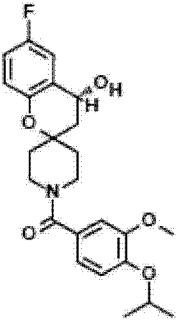
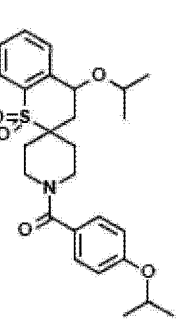
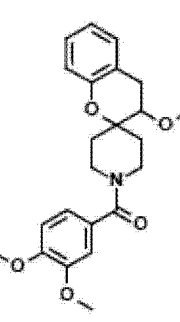
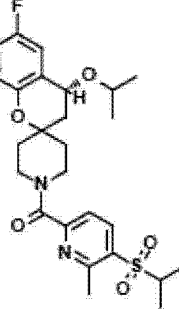
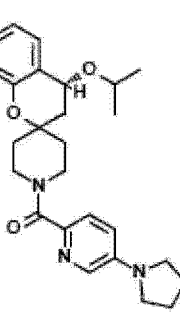
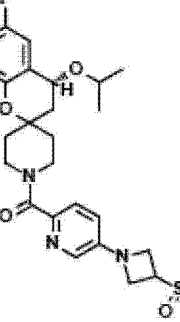
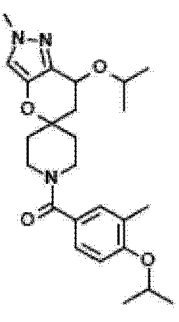
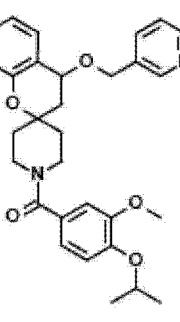
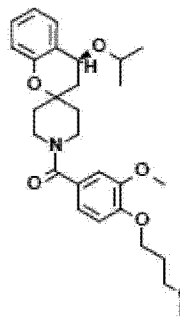
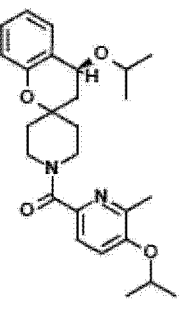
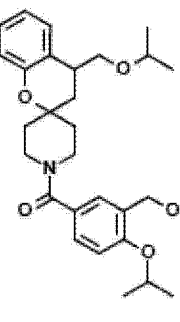


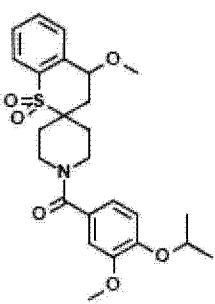
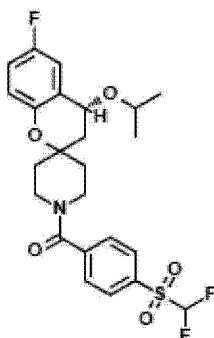
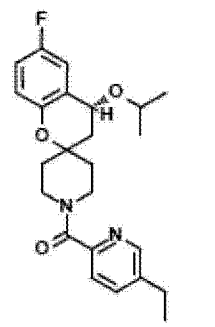
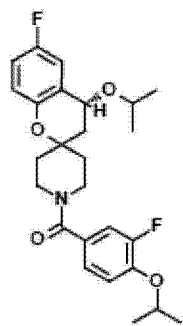
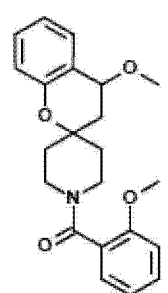
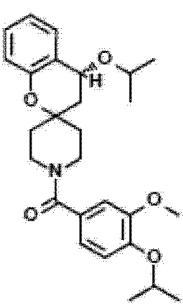
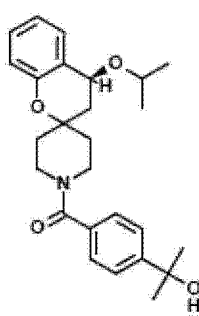
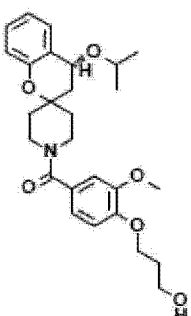
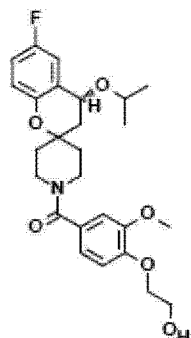
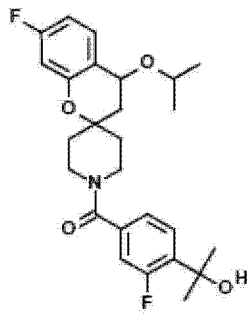
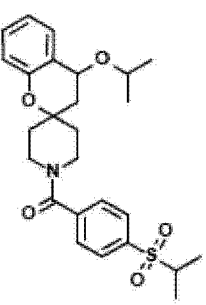
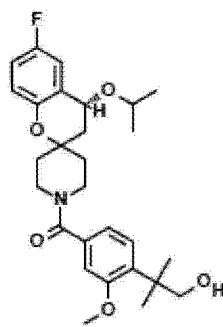


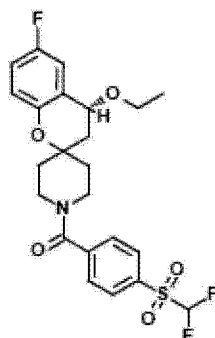
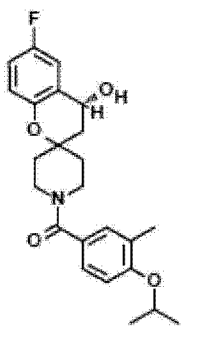
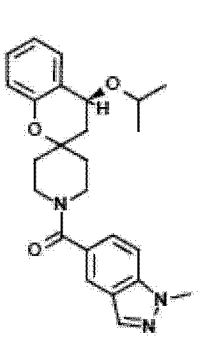
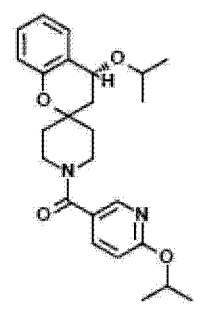
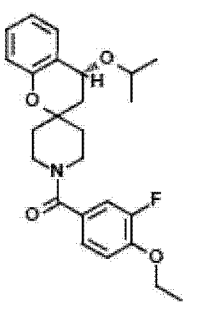
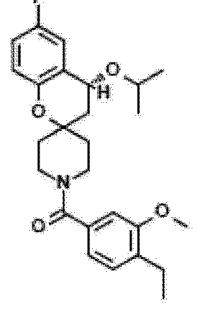
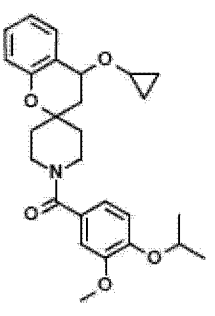
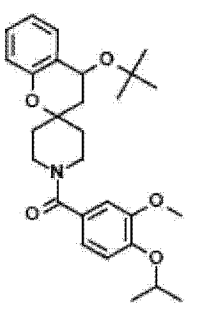
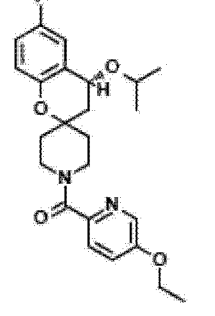
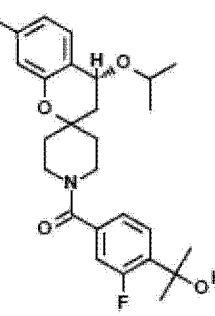
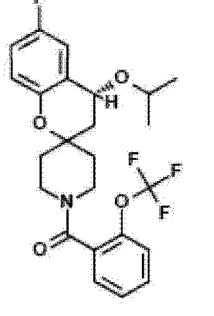
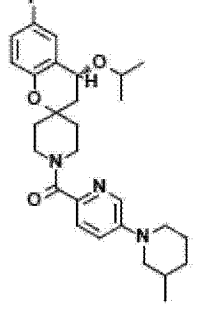


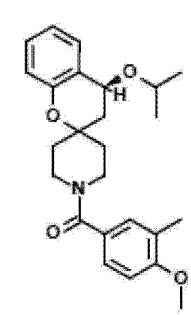
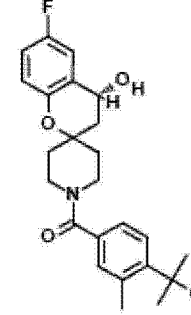
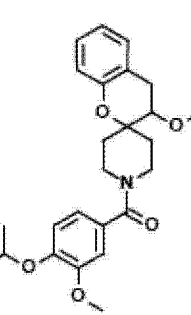
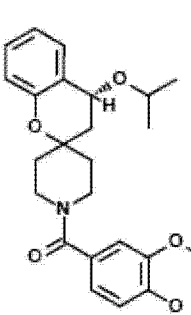
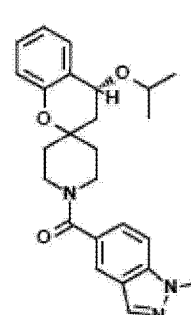
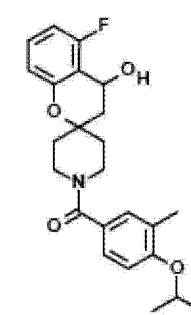
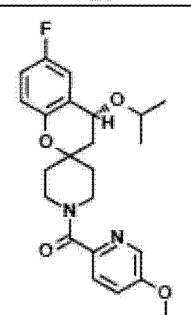
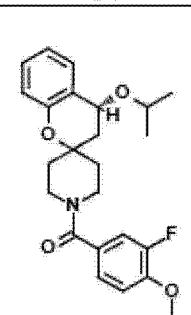
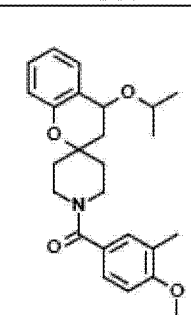
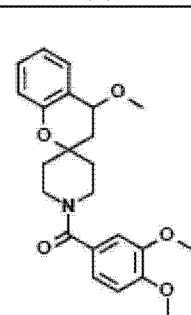
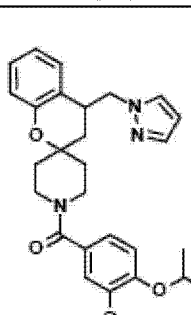
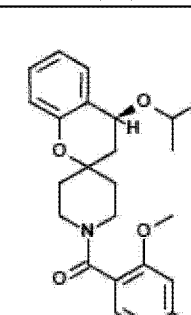


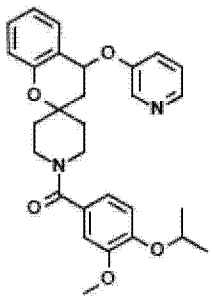
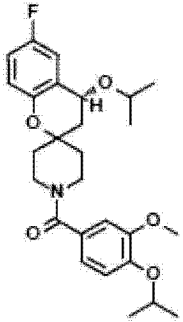
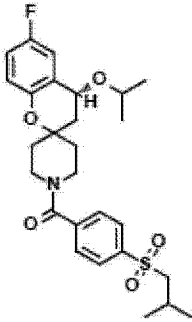
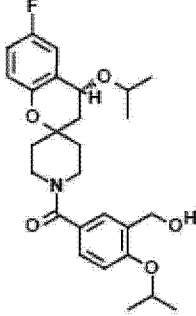
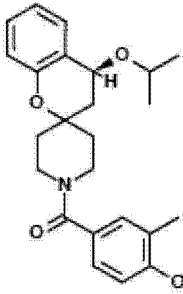
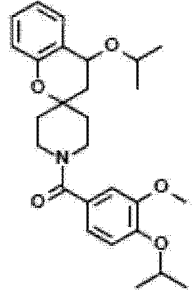
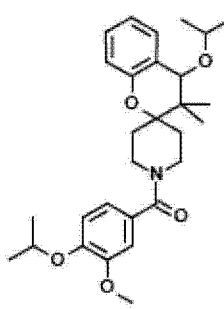
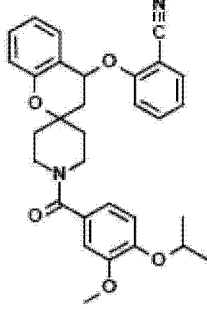
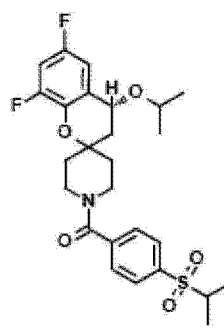
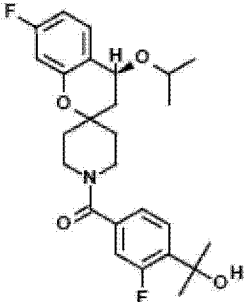
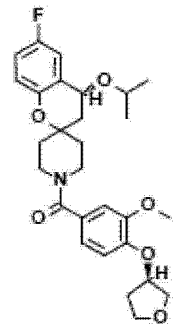
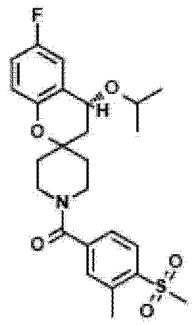


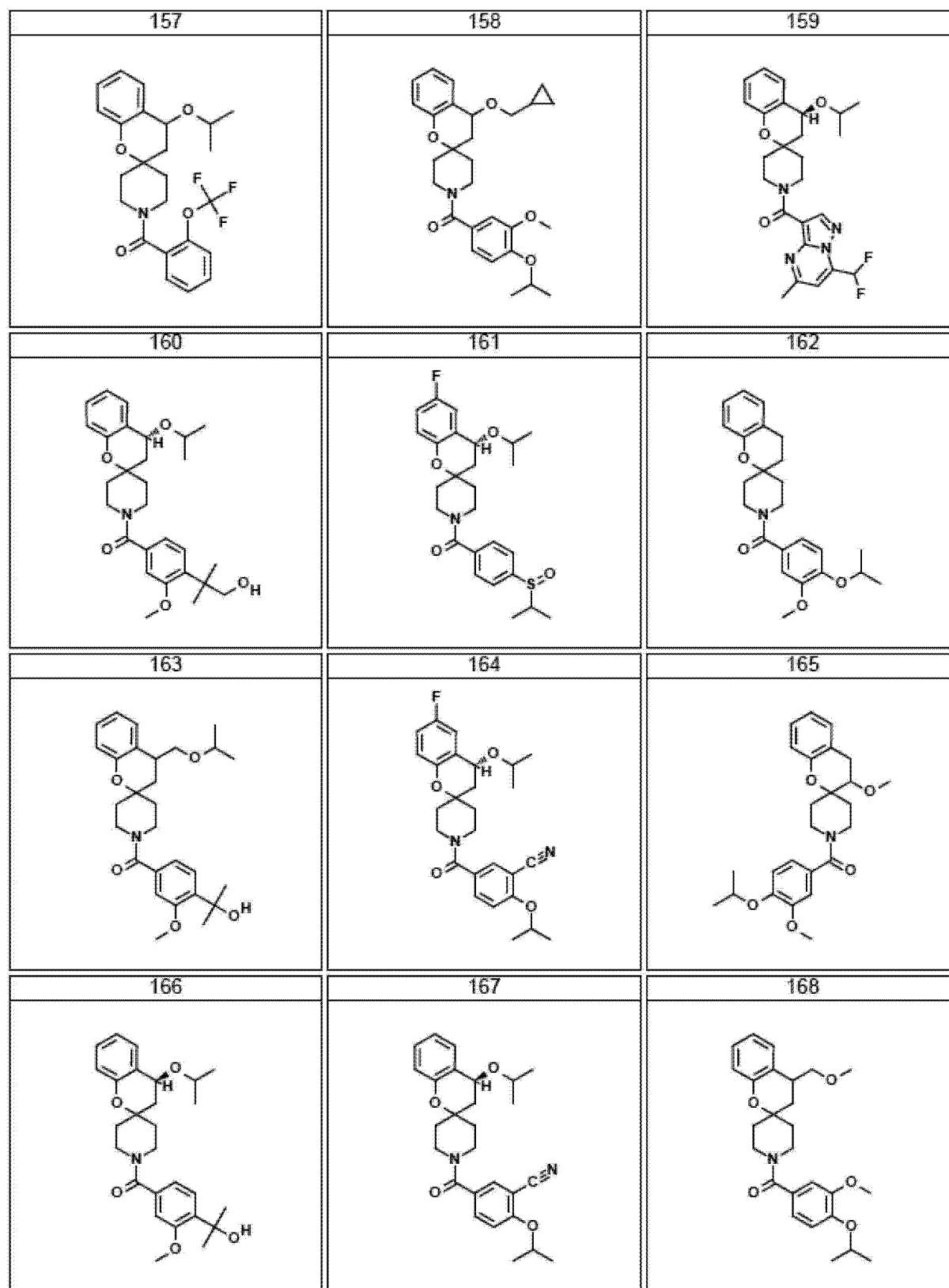
97 	98 	99 
100 	101 	102 
103 	104 	105 
106 	107 	108 

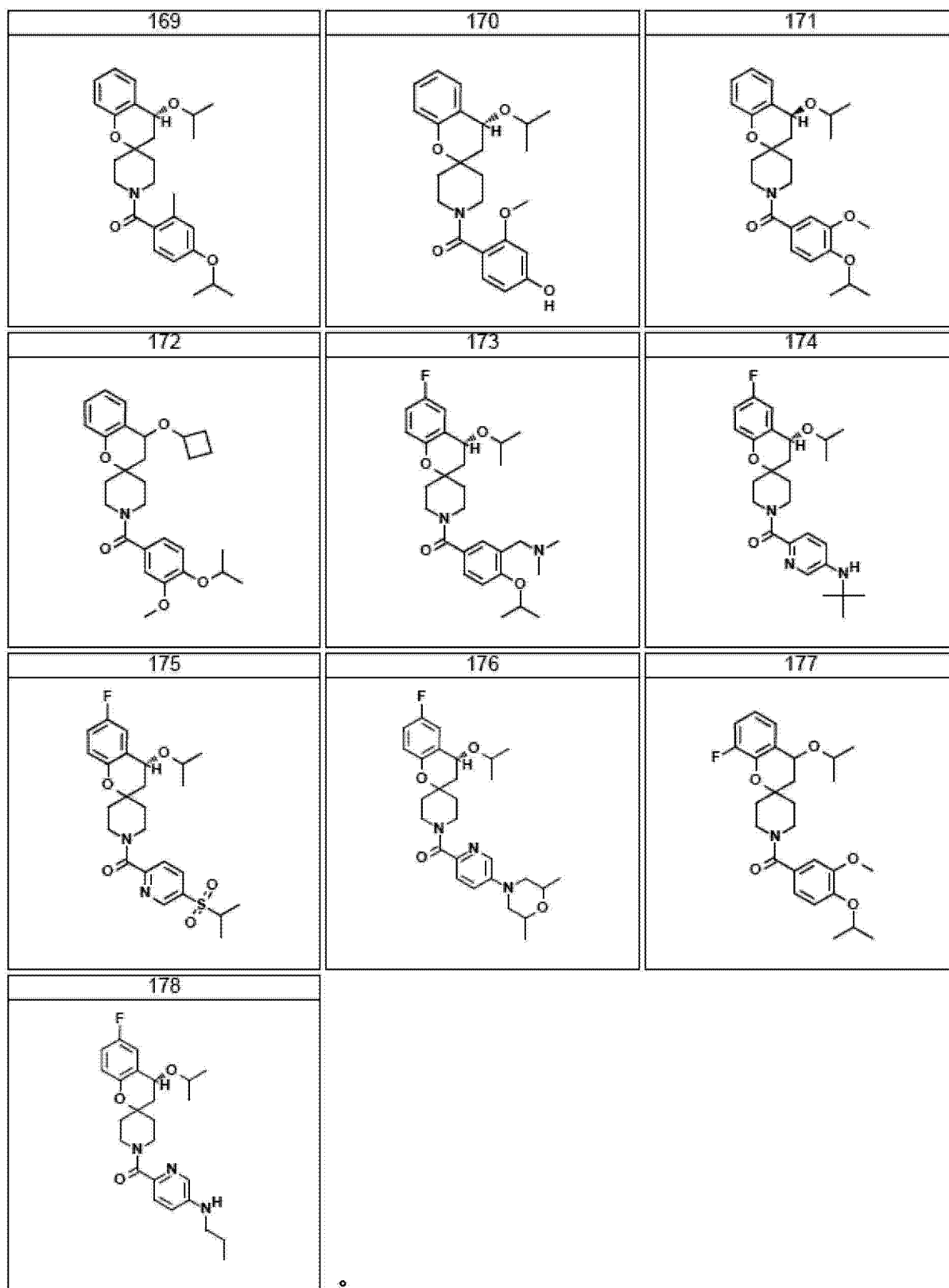
109 	110 	111 
112 	113 	114 
115 	116 	117 
118 	119 	120 

121 	122 	123 
124 	125 	126 
127 	128 	129 
130 	131 	132 

133 	134 	135 
136 	137 	138 
139 	140 	141 
142 	143 	144 

145 	146 	147 
148 	149 	150 
151 	152 	153 
154 	155 	156 





72. 药物组合物,其包含权利要求 1 的化合物和可药用载体。

73. 抑制下述中的电压门控钠离子通道的方法:

患者 ;或

生物样品 ;

其包括向患者给予权利要求 1 的化合物,或使该生物样品接触权利要求 1 的化合物。

74. 权利要求 73 的方法,其中所述电压门控钠离子通道为 NaV1.7。

75. 治疗患有下述疾病的受试者中的疼痛或减轻其严重程度的方法:急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症、焦虑、抑郁症、双相障碍、肌强直、心律异常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、爆发性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化、压力或运动诱发的绞痛、心悸、高血压、偏头痛或异常胃肠蠕动,所述方法包括给予有效量的权利要求 1 的化合物。

76. 权利要求 75 的方法,其中所述方法用于治疗患有下述疾病的受试者中的疼痛或减轻其严重程度:股骨癌痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;椎管狭窄;神经性下腰痛;神经性下腰痛;肌筋膜痛综合征;纤维肌痛;颞下颌关节疼痛;慢性内脏痛、腹痛;胰腺;IBS 疼痛;慢性和急性头痛;偏头痛;紧张性头痛,丛集性头痛;慢性和急性神经性疼痛,疱疹后神经痛;糖尿病性神经病变;HIV- 相关神经病;三叉神经痛;Charcot-Marie Tooth 神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛神经瘤;异位近侧和远侧放电;神经根病;化疗诱发的神经性疼痛;放疗诱发的神经性疼痛;乳房切除术后疼痛;中枢性疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑性疼痛;复杂性区域疼痛综合征;幻肢痛;难治性疼痛;急性疼痛、急性术后痛;急性肌骨胳疼痛;关节痛;机械性下腰痛;颈痛;腱炎;损伤/运动疼痛;急性内脏痛,腹痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠梗阻;疝气;胸痛,心痛;骨盆痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、产痛;剖腹产术疼痛;急性炎症,烧伤和创伤疼痛;急性间歇痛,子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰状细胞贫血;急性胰腺炎;爆发性疼痛;口面部疼痛,鼻窦炎疼痛、牙痛;多发性硬化症 (MS) 疼痛;抑郁症疼痛;麻风病疼痛;白塞氏病疼痛;痛性肥胖症;静脉炎疼痛;Guillain-Barre 疼痛;大腿和活动脚趾所致疼痛;Haglund 综合征;红斑性肢痛病;法布里氏疾病疼痛;膀胱和泌尿生殖器疾病、尿失禁;膀胱机能亢进;疼痛膀胱综合征;间质性膀胱炎 (IC);前列腺炎;复杂性区域疼痛综合征 (CRPS), I 型和 II 型;广泛性疼痛、阵发性剧痛症、搔痒症、耳鸣或绞痛诱发的疼痛。

作为离子通道调节剂的苯并二氢吡喃 - 螺环哌啶酰胺

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2011 年 2 月 18 日提交的美国临时专利申请序号 61/444, 250、和 2011 年 9 月 28 日提交的美国临时专利申请序号 61/540, 121 的优先权, 将所有申请的全部内容并入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及用作离子通道抑制剂的化合物。本发明还提供包含本发明化合物的可药用组合物, 及使用该组合物治疗多种病症的方法。

背景技术

[0004] 疼痛是一种保护机制, 其使得健康动物避免组织损伤和防止受伤组织的进一步损伤。但是, 在许多情况中, 疼痛持续至不再有用, 或者患者将受益于疼痛抑制。据认为电压 - 门控钠通道在疼痛信号传导中起关键作用。该信念是基于这些通道在正常生理学中的已知作用, 由钠通道基因突变所引起的病理状态, 在疾病动物模型中的临床前作用, 以及已知钠通道调节剂的临床有用性 (Cummins, T. R., Sheets, P. L., and Waxman, S. G., The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. *Pain* 131(3), 243 (2007); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin Investig Drugs* 17(12), 1849 (2008); Krafte, D. S. 和 Bannion, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol* 8(1), 50 (2008))。

[0005] 电压 - 门控钠通道 (NaV) 是电信号传导的关键生物学介质。NaV 是许多可兴奋细胞类型 (例如神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞) 的动作电位的快速上升行程的主要介质, 且因此是那些细胞中信号传导起始的关键 (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001))。由于 NaV 在神经元信号传导的起始和传播中所起的作用, 因此降低 NaV 电流的拮抗剂可以防止或减少神经信号传导。因此, NaV 通道很可能被认为病理状况的靶点, 其中预测降低兴奋性可减轻临床症状, 比如疼痛、癫痫和一些心律失常 (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 7(2), 144 (2008))。

[0006] NaV 形成电压门控离子通道超家族的子家族, 且包含 9 种同工型, 称为 NaV1.1-NaV1.9。该 9 种同工型的组织定位极大地不同。NaV1.4 是骨骼肌的主要钠通道, 且 NaV1.5 是心肌细胞的主要钠通道。NaV1.7、1.8 和 1.9 主要位于周围神经系统, 而 NaV1.1、1.2、1.3 和 1.6 是在中枢神经细胞和周围神经系统中所见到的神经元通道。九种同工型的功能行为相似, 但是其电压依赖性和动力学行为的特异性不同 (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., *International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and*

structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 57(4), 397 (2005))。

[0007] NaV 通道已经被确定为一些临床有用的减轻疼痛的药剂的主要靶标 (Cummins, T. R., Sheets, P. L., and Waxman, S. G., The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. *Pain* 131(3), 243 (2007))。局部麻醉药物比如利多卡因通过抑制 NaV 通道阻断疼痛。这些化合物提供良好的局部疼痛减轻,但具有消除正常急性疼痛和感觉输入的缺点。全身给予这些化合物引起剂量限制性副作用,其一般归因于 CNS 中神经通道的阻断 (恶心、镇静、意识错乱、共济失调)。也可以发生心脏副作用,并且实际上这些化合物也用作 1 类抗心律失常药,推测可能是由于心脏中 NaV1.5 通道受到阻断。已经证实有效减轻疼痛的其它化合物也表明通过钠通道阻断起作用,包括卡马西平、拉莫三嗪和三环抗抑郁药 (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 6 Suppl A, 3 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 222(2), 79 (2008))。这些化合物同样类似于使用局部麻醉剂所看到的副作用而剂量受限。预期仅仅特异性阻断对于伤害感受很重要的同工型的拮抗剂具有增加的功效,因为由阻断脱靶 (off-target) 通道引起的副作用的减少应该能够实现较高剂量给药,并且因此更完全地阻断靶通道同工型。

[0008] 已经特别地指出四种 NaV 同工型, NaV1.3、1.7、1.8 和 1.9 是可能的疼痛靶点。在人类和啮齿类动物中, NaV1.3 通常仅仅存在于在发育早期的背根神经节 (DRG) 的疼痛感觉神经元中,并且在出生后不久丧失。然而,已经发现损坏神经的损伤导致 NaV1.3 通道返回 DRG 神经元中,并且这可有助于由于神经损伤 (神经性疼痛) 引起的各种慢性疼痛病症的异常疼痛信号传导。这些数据已提示 NaV1.3 的药物阻断可能是神经性疼痛的有效治疗。与该观点相反,在神经性疼痛的小鼠模型中,对小鼠中 NaV1.3 的全面基因剔除不会阻止异常性疼痛的发展 (Nassar, M. A. et al., Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in NaV1.3 null mutant mice. *Mol Pain* 2, 33 (2006))。其它通道的补偿变化是否允许 NaV1.3 剔除小鼠的正常神经性疼痛仍然未知,但是已经报道了 NaV1.1 的剔除会导致 NaV1.3 的急剧上调。NaV1.3 剔除的反作用可以解释这些结果。

[0009] NaV1.7、1.8 和 1.9 在 DRG 神经元中高度表达,包括轴突构成 C-纤维和 A δ 神经纤维的神经元,所述 C-纤维和 A δ 神经纤维被认为载有来自伤害感受末端至中枢神经的大部分疼痛信号。类似于 NaV1.3,在神经损伤之后 NaV1.7 的表达增加,并且可造成神经性疼痛状况。NaV1.7、1.8 和 1.9 在伤害感受器中的定位导致减少穿过这些通道的钠电流可能减轻疼痛的假设。实际上,减少这些通道的水平的特定介入已在疼痛动物模型中证实有效。

[0010] 通过多种不同技术特定地减少啮齿类动物中 NaV1.7 会导致模型动物中可观察疼痛的行为减少。注射病毒反义 NaV1.7 cDNA 构建体可极大的减少由炎症或机械性损伤引起的正常疼痛反应 (Yeomans, D. C. et al., Decrease in inflammatory hyperalgesia by herpes vector-mediated knockdown of NaV1.7 sodium channels in primary afferents. *Hum Gene Ther* 16(2), 271 (2005))。同样,在小鼠模型中,对伤害感受器神经元子群中 NaV1.7 的基因剔除可减少急性和炎性疼痛 (Nassar, M. A. et al., Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for NaV1.7 (PN1) in acute and inflammatory

pain.Proc Natl Acad Sci U S A101(34),12706(2004))。对小鼠中NaV1.7的全面剔除导致动物在出生后第一天死亡。这些小鼠无法进食且这是推测的死亡原因。

[0011] 在啮齿类动物模型中特定地减少NaV1.8通道的治疗有效地降低疼痛敏感性。通过鞘内注射反义寡聚脱氧核苷酸来阻断大鼠中NaV1.8可减少神经性疼痛行为,而使得急性疼痛感觉完好(Lai,J.et al.,Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel,NaV1.8.Pain95(1-2),143(2002);Porreca,F.et al.,A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels,PN3/SNS and NaN/SNS2,in rat models of chronic pain.Proc Natl Acad Sci U S A96(14),7640(1999))。小鼠中NaV1.8的全面基因剔除或表达神经元的NaV1.8的特定破坏极大地减少急性机械性、发炎性和内脏疼痛的感觉(Akopian,A.N.et al.,The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways.Nat Neurosci2(6),541(1999));Abrahamsen,B.et al.,The cell and molecular basis of mechanical,cold,and inflammatory pain.Science321(5889),702(2008);Laird,J.M.,Souslova,V.,Wood,J.N.,and Cervero,F.,Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV1.8(SNS/PN3)-null mice.J Neurosci22(19),8352(2002))。与在大鼠中进行的反义试验相比,基因剔除小鼠似乎通常在神经损伤之后产生神经性疼痛行为(Lai,J.et al.,Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel,NaV1.8.Pain95(1-2),143(2002);Akopian,A.N.et al.,The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways.Nat Neurosci2(6),541(1999);Abrahamsen,B.et al.,The cell and molecular basis of mechanical,cold,and inflammatory pain.Science321(5889),702(2008);Laird,J.M.,Souslova,V.,Wood,J.N.,and Cervero,F.,Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV1.8(SNS/PN3)-null mice.J Neurosci22(19),8352(2002))。

[0012] NaV1.9全面基因剔除小鼠对炎症诱导的疼痛的敏感性降低,但是仍然存在正常急性和神经性疼痛行为(Amaya,F.et al.,The voltage-gated sodium channel Na(v)1.9is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity.J Neurosci26(50),12852(2006);Priest,B.T.et al.,Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel NaV1.9to sensory transmission and nociceptive behavior.Proc Natl Acad Sci U S A102(26),9382(2005))。脊椎阻断NaV1.9对大鼠的疼痛行为没有明显的作用(Porreca,F.et al.,A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels,PN3/SNS and NaN/SNS2,in rat models of chronic pain.Proc Natl Acad Sci U S A96(14),7640(1999))。

[0013] 对NaV通道在人体生理学和病理学中作用的了解已通过发现和分析天然存在的人类突变而极大地发展。NaV1.1和NaV1.2突变引起各种形式的癫痫(Fujiwara,T.,Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene:severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies.Epilepsy Res70增刊1,S223(2006);George,A.L.,Jr.,Inherited disorders of voltage-gated sodium

channels. *J Clin Invest*115(8), 1990(2005); Misra, S. N., Kahlig, K. M., and George, A. L., Jr., Impaired Nav1.2 function and reduced cell surface expression in benign familial neonatal-infantile seizures. *Epilepsia*49(9), 1535(2008)). Nav1.4 的突变引起类似先天性肌强直症的肌肉病症 (Vicart, S., Sternberg, D., Fontaine, B., and Meola, G., Human skeletal muscle sodium channelopathies. *Neurol Sci*26(4), 194(2005)). Nav1.5 突变导致类似 Brugada 综合征和长 QT 综合征的心脏异常 (Bennett, P. B., Yazawa, K., Makita, N., and George, A. L., Jr., Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature*376(6542), 683(1995); Darbar, D. et al., Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation*117(15), 1927(2008); Wang, Q. et al., SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*80(5), 805(1995)).

[0014] 最新发现已证实编码 Nav1.7 通道的基因 (SCN9A) 的突变可引起疼痛增强和疼痛减少综合征。Waxman 小组和其他人的研究已鉴别出至少 15 种突变, 其导致穿过 Nav1.7 的电流增强且与主要先天性疼痛综合征有关。降低 Nav1.7 活化的阈值的突变引起遗传性红斑性肢痛病 (IEM)。IEM 患者表现出其手足异常灼痛。干扰 Nav1.7 的正常不活化性质的突变导致长时间钠电流, 并且引起阵发性剧痛症 (PEPD)。PEPD 患者表现为眼周、下颌周 (perimandibular) 和直肠疼痛症状, 该症状在整个生命过程中发展 (Drenth, J. P. et al., SCN9A mutations define primary erythromelgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. *J Invest Dermatol*124(6), 1333(2005)); Estacion, M. et al., Nav1.7 gain-of-function mutations as a continuum: A1632E displays physiological changes associated with erythromelgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. *J Neurosci*28(43), 11079(2008))。

[0015] 最近, 一些小组描述了在人类患者中 Nav1.7 无效突变 (Ahmad, S. et al., A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. *Hum Mol Genet*16(17), 2114(2007); Cox, J. J. et al., An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*444(7121), 894(2006); Goldberg, Y. P. et al., Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet*71(4), 311(2007))。在所有的情况下, 患者均显示出对疼痛的先天性淡漠。这些患者报告在任何情况下都没有疼痛。这些患者中许多会在童年早期遭受可怕的损伤, 因为其并不会具有有助于预防组织损伤且产生合适的保护行为的保护性正常疼痛。除了痛觉显著丧失和嗅觉减少或不存在之外 (Goldberg, Y. P. et al., Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet*71(4), 311(2007)), 这些患者似乎完全正常。尽管 Nav1.7 通常在交感神经元 (Toledo-Aral, J. J. et al., Identification of PNI, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*94(4), 1527(1997)) 和肾上腺嗜铬细胞 (Klugbauer, N., Lacinova, L., Flockerzi, V., and Hofmann, F., Structure and functional expression of a new member of the

tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells.EMBO J14(6),1084(1995)) 中高表达,这些NaV1.7无效患者没有显示出神经内分泌或交感神经功能异常的迹象。

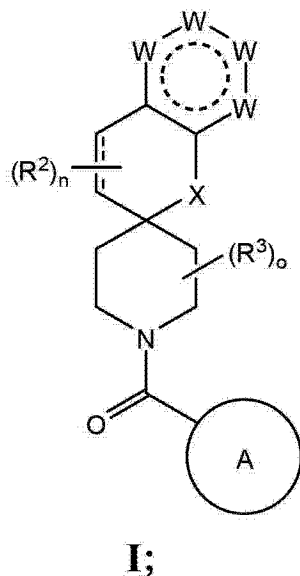
[0016] 引起疼痛的NaV1.7功能突变的获得与消除疼痛的NaV1.7功能突变的损失的结合提供了NaV1.7在人疼痛信号传导中其重要作用的强有力证据。NaV1.7-无效患者的相对良好健康状况指示NaV1.7的切除在这些患者中耐受性良好。

[0017] 令人遗憾的是,目前使用的钠通道阻断剂对于上述疾病状况的功效在很大程度上受许多副作用的限制。这些副作用包括各种CNS紊乱,比如视力模糊、眩晕、恶心和镇静,以及更潜在地威胁生命的心律失常和心力衰竭。因此,仍然需要开发其他Na通道拮抗剂,优选具有较高功效和较少副作用的拮抗剂。

发明内容

[0018] 现已发现本发明的本发明及其可药用组合物用作电压门控钠通道抑制剂。这些化合物具有通式I:

[0019]



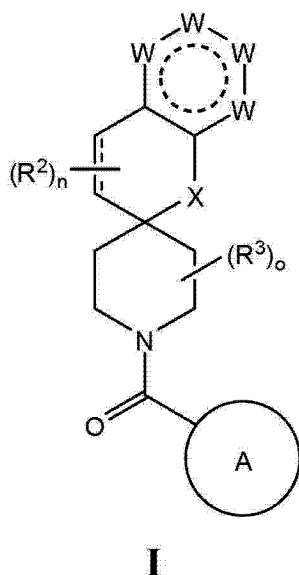
[0020] 或其可药用盐。

[0021] 这些化合物和可药用组合物用于治疗如下各种疾病、紊乱或病症或减轻其严重程度:包括,但不限于急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性疾病、精神病学病症比如焦虑和抑郁症、肌强直、心律异常、运动障碍、神经内分泌病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、爆发性疼痛、手术后疼痛或癌症疼痛。

[0022] 发明详述

[0023] 在一个方面,本发明提供式I的化合物:

[0024]



[0025] 或其可药用盐,

[0026] 其中,每次出现时独立地为:

[0027] W 为 N 或 CR¹,或者 1 个 W 为键且其余 W 为 N, NR¹ 或 CR¹,其中至多 2 个 W 为 N 或 NR¹;

[0028] 虚线或圆圈表示不饱和现象;

[0029] R¹ 为 H、C1-C6 烷基、或任选取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基;

[0030] R¹ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、卤素、CN、NR⁷SO₂R⁷、SO₂R⁷、SR⁷、SOR⁷、NR⁷COR⁷、NR⁷CO₂R⁷、CON(R⁷)₂、SO₂N(R⁷)₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、任选取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸,其中至多两个 CH₂ 单元可以被 O、CO、S、SO、SO₂、CF₂ 或 NR⁷ 替代;

[0031] R² 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、OR⁷、N(R⁷)₂、NR⁷SO₂R⁷、SO₂R⁷、SR⁷、SOR⁷、CO₂R⁷、NR⁷COR⁷、NR⁷CO₂R⁷、CON(R⁷)₂、SO₂N(R⁷)₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CH₂OCHF₂、CH₂OCH₂CHF₂、任选取代的芳基、杂芳基、C3-C8 环烷基或杂环烷基、或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸,其中至多两个 CH₂ 单元可以被 O、CO、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代;

[0032] R³ 为 C1-C6 烷基或 C3-C8 环烷基,其中至多两个 CH₂ 单元可以被 O、NR⁸、S、SO、SO₂ 替代,或者 2 个 R³ 结合在一起形成 C3-C8 环烷基;

[0033] R⁷ 为 H、C1-C6 烷基或氟烷基、C3-C8 环烷基或者 2 个 R⁷ 与其连接的原子结合在一起形成环;

[0034] R⁸ 为 H、CF₃、CO₂R⁷、OH、任选取代的芳基、杂芳基、C3-C8 环烷基或杂环烷基、N(R⁷)₂、NR⁷COR⁷、CON(R⁷)₂、CN 或 SO₂R⁷;

[0035] A 为芳基、杂芳基或杂环;

[0036] X 为 O、S、SO 或 SO₂;

[0037] n 为 0 至 4 的整数,包括端值;并且

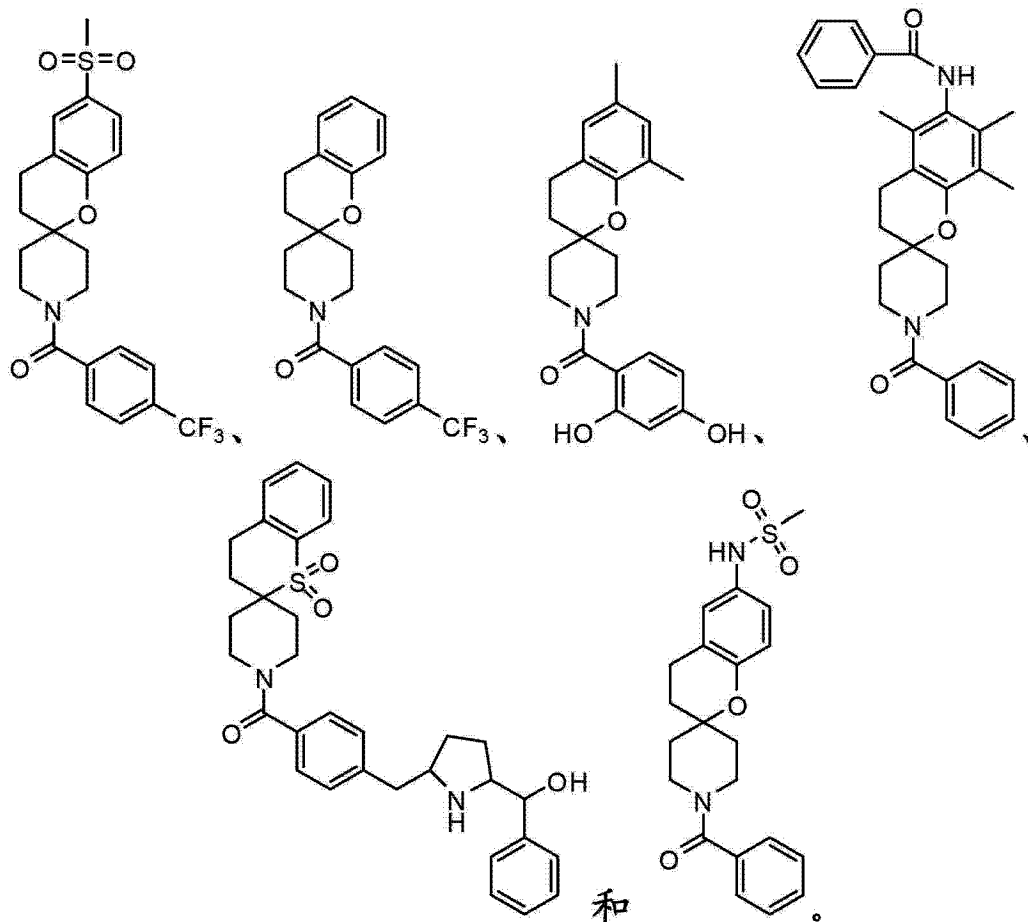
[0038] o 为 0 至 4 的整数,包括端值;

[0039] 条件是:

[0040] a) 当 R² 为 OH 时,另一个 R² 不为 C1-C6 烷基;

[0041] b) 排除下述化合物:

[0042]



[0043] 对于本发明来说,根据化学和物理手册 (Handbook of Chemistry and Physics) 第 75 版的元素周期表 (Periodic Table of the Elements)CAS 版鉴定化学元素。另外,有机化学的一般原理描述在 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito :1999, and "March' s Advanced Organic Chemistry", 第 5 版, 编辑: Smith, M. B. and March, J., John Wiley&Sons, New York :2001 中,将其全部内容并入本文作为参考。

[0044] 如本文描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基取代,比如上述一般性阐述的或者如通过本发明的特定类别、亚类和种类示例的取代基。短语“任选取代的”与短语“取代的或未取代的”可互换地使用。如本文描述的,在式 I 中的变量 R^1 - R^8 涵盖特定基团,比如例如烷基和芳基。除非另有说明,否则变量 R^1 - R^8 的特定基团可以任选地被一个或多个下述取代基取代:卤素、氰基、氧代烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基。例如,烷基可以任选地被一个或多个下述基团取代:卤素、氰基、氧代烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基。作为另外的实例,芳基基团可以任选地被一个或多个下述基团取代:卤素、氰基、烷氧基、羟基、硝基、卤代烷基和烷基。如本领域普通技术人员应当认识到,本发明所预想的取代基的组合为引起形成稳定的或化学上可行的化合物的那些组合。如本文使用的术语“稳定的”指当化合物经受允许其制备、检测和优选地其回收、纯化和用于本文公开的一个或多个目的的条件时基本上不会改变的化合物。在某些实施方案中,稳定化合物或化学上可行的化合物为当在水分或其它化学反应性条件不存在下,保持

在 40℃ 以下的温度下至少一周基本上不改变的化合物。当两个烷氧基结合同一原子或相邻原子时,两个烷氧基可以与它们结合的原子一起形成环。

[0045] 通常,术语“取代的”无论之前是否有术语“任选的”,均指用指定取代基的基团置换给定结构中的氢基。特定取代基在上文定义和下文化合物及其实例的描述中描述。除非另有说明,否则任选取代的基团可以在该基团的每个可取代位置具有取代基,并且当任何给定结构的超过一个位置可以被超过一个选自指定基团的取代基取代,取代基在每个位置可以相同或不同。环取代基比如杂环烷基可以结合另一个环,比如环烷基,以形成螺-双环系统,例如两个环共用一个共同原子。如本领域普通技术人员应当认识到,本发明所预想的取代基的组合为引起形成稳定的或化学上可行的化合物的那些组合。

[0046] 如本文使用的短语“至多”指零或等于或小于该短语之后数字的任何整数。例如,“至多 3”意指 0、1、2 和 3 中任一个。

[0047] 如本文使用的术语“脂肪族”、“脂肪族基”或“烃基”指完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元的直链(即,无支链的)或支链、取代的或未取代的烃链。除非另有说明,否则脂肪族基包含 1-20 个脂肪族碳原子。在某些实施方案中,脂肪族基包含 1-10 个脂肪族碳原子。其它实施方案中,脂肪族基包含 1-8 个脂肪族碳原子。在仍然其它的实施方案中,脂肪族基包含 1-6 个脂肪族碳原子,并且在仍然其它实施方案中,脂肪族基包含 1-4 个脂肪族碳原子。合适的脂肪族基包括,但不限于直链或支链的、取代的或未取代的烷基、链烯基、炔基。术语“环脂族”或“环烷基”指完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元、但不是芳香族且具有连接分子其余部分的单一连接点的单环烃、二环烃或三环烃。在某些实施方案中,“环脂族”指完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元、但不是芳香族且具有连接分子其余部分的单一连接点的单环 C₃-C₈ 烃或二环的 C₈-C₁₂ 烃,其中所述双环系统的任何单独环具有 3-7 个成员。

[0048] 如本文使用的术语“吸电子基团”指相对于氢为负电性的原子或基团。参见,例如“Advanced Organic Chemistry :Reactions, Mechanisms, and Structure,”Jerry March, 4th Ed., John Wiley&Sons(1992) 例如,第 14-16、18-19 页等。示例性的这种取代基包括卤素,比如 Cl、Br 或 F、CN、COOH、CF₃ 等。

[0049] 除非另有说明,否则如本文使用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂肪族基”、“杂环烷基”或“杂环”指其中一个或多个环成员的一个或多个环原子独立地为所选杂原子的非芳香族、单环、二环或三环环系统。杂环的环可以是饱和的,或可以包含一个或多个不饱和键。在某些实施方案中,“杂环”、“杂环基”、“杂环脂肪族基”、“杂环烷基”或“杂环”基团具有三至十四个环成员,其中一个或多个环成员为独立地选自氧、硫、氮或磷的杂原子,并且环系统中每个环包含 3 至 7 个环成员。

[0050] 术语“杂原子”指氧、硫、氮、磷或硅(包括,氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式,或;杂环的环的可取代的氮,例如 N(如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR⁺(如在 N-取代的吡咯烷基中))。

[0051] 如本文使用的术语“不饱和的”指具有一个或多个不饱和单元但不是芳香族的部分。

[0052] 如本文使用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”指通过氧(“烷氧基”)或硫(“硫代烷基”)原子连接到主碳链的如之前定义的烷基。

[0053] 单独或在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中作为较大部分的一部分使用的术语“芳基”指总共有五至十四个环碳原子的单环、二环和三环环系统,其中该系统中至少一个环为芳香族,并且其中该系统中的每个环包含 3 至 7 个环碳原子。术语“芳基”可与术语“芳基环”可互换地使用。

[0054] 单独或在“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”中作为较大部分的一部分使用的术语“杂芳基”指总共有五至十四个环碳原子的单环、二环和三环环系统,其中该系统中至少一个环为芳香族,该系统中的至少一个环包含一个或多个杂原子,并且其中该系统中的每个环包含 3 至 7 个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳香族”可互换地使用。

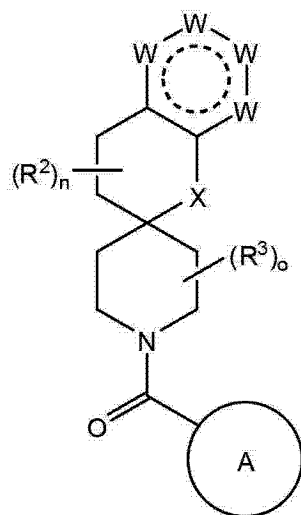
[0055] 术语“亚烷基链”指可以是完全饱和的或具有一个或多个不饱和单元且具有连接到分子其余部分的两个连接点的直链或支链碳链。

[0056] 除非另有说明,否则本文描述的结构也意味着包括该结构的所有同分异构(例如对映异构、非对映异构、和几何学(或构象))形式;例如,每个不对称中心的 R 和 S 构型,(Z) 和 (E) 双键异构体,及 (Z) 和 (E) 构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何学(或构象)混合物都在本发明的范围之内。除非另有说明,否则本发明化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围之内。因此,式 I 的化合物的互变异构体包括在本发明的范围之内。

[0057] 另外,除非另有说明,本文描述的结构也意味着包括其不同仅仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,其中一个或多个氢原子被氘或氚替代或一个或多个碳原子被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳替代的式 I 的化合物在本发明的范围之内。这样的化合物用作例如分析工具、生物测定中的探针或改善治疗特性的钠通道阻断剂。

[0058] 在各式和附图中,横切环且键合至 R 基团的线,比如在下式中

[0059]



[0060] 意味着当化合价允许时,该 R 基团可以键合该环的任何碳,或(如果可应用的话)杂原子比如 N。

[0061] 例如,在如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 的术语定义之内,当 CH_2 单元或(可互换的)亚甲基单元可以被 O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代时,其意味着包括任何 CH_2 单元,包括在末端甲基中的 CH_2 。例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 在 C_1 - C_6 烷基的定义之内,其中至多两个 CH_2 单元可以被

S 替代,因为末端甲基的 CH_2 单元已经被 S 替代。在另一个实例中, $-\text{O}-\text{Ph}$ 在 $(\text{C}1-\text{C}8)-\text{R}^8$ 的定义之内,其中至多两个 CH_2 单元可以被 O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代,因为是 $-\text{CH}_2-\text{Ph}$,其中 $-\text{CH}_2-$ 单元已经被 O 替代,且 R^8 可以为芳基。

[0062] 式 I 的虚线圆圈表示芳香性,因此通过 W 的定义,该部分为稠合的芳香环或杂芳香环。

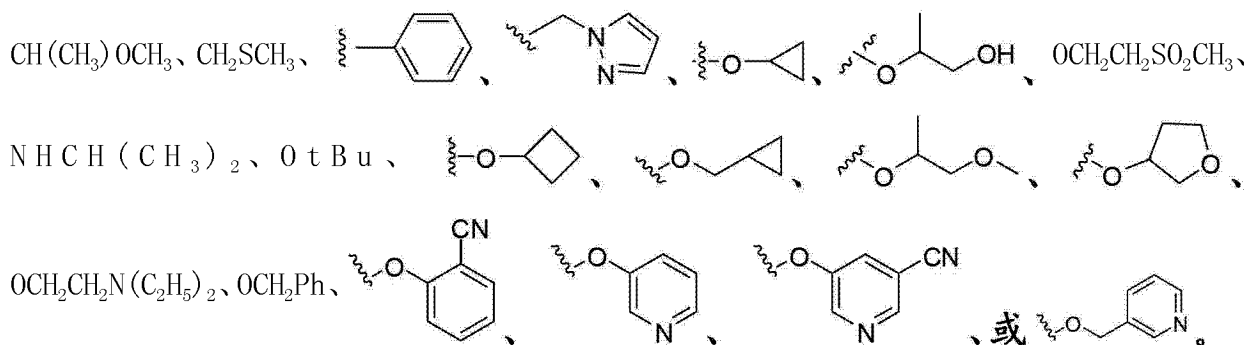
[0063] 在另一个实施方案中,本发明表征式 I 的化合物及所附定义,其中所有的 W 为 CR^1 。在另一个实施方案中,所有的 W 为 CH。在另一个实施方案中,一个 W 为 N。

[0064] 在另一个实施方案中, W 为 NR' 。在另一个实施方案中, R' 为 C1-C6 烷基。在另一个实施方案中, R' 为 CH_3 或 tBu。

[0065] 在另一个实施方案中,本发明表征式 I 的化合物及所附定义,其中 X 为 O。在另一个实施方案中, X 为 SO_2 。

[0066] 在另一个实施方案中,本发明表征式 I 的化合物及所附定义,其中 R^1 为 C1-C6 烷基、卤素、CN、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 R^8 、或直链、支链或环状 $(\text{C}1-\text{C}8)-\text{R}^8$,其中至多两个 CH_2 单元可以被 O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在另一个实施方案中, R^1 为 F 或 CN。

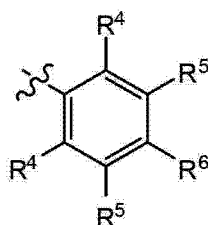
[0067] 在另一个实施方案中,本发明表征式 I 的化合物及所附定义,其中 R^2 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、OH、 OR^7 、 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、杂环烷氧基、芳基或直链、支链或环状 $(\text{C}1-\text{C}8)-\text{R}^8$,其中至多两个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在另一个实施方案中, R^2 为 OCH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OCHF_2 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_3 、OH、 CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、



[0068] 在另一个实施方案中,本发明表征式 I 的化合物及所附定义,其中 n 为 0。在另一个实施方案中, o 为 0。

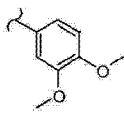
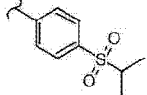
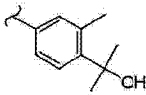
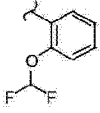
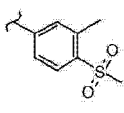
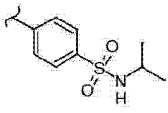
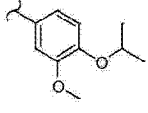
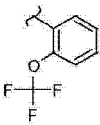
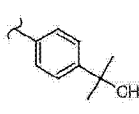
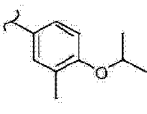
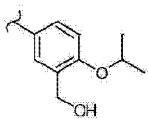
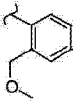
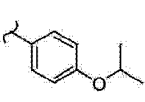
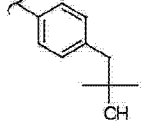
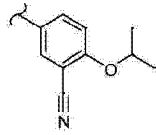
[0069] 在另一个实施方案中,本发明表征式 I 的化合物及所附定义,其中 A 为

[0070]

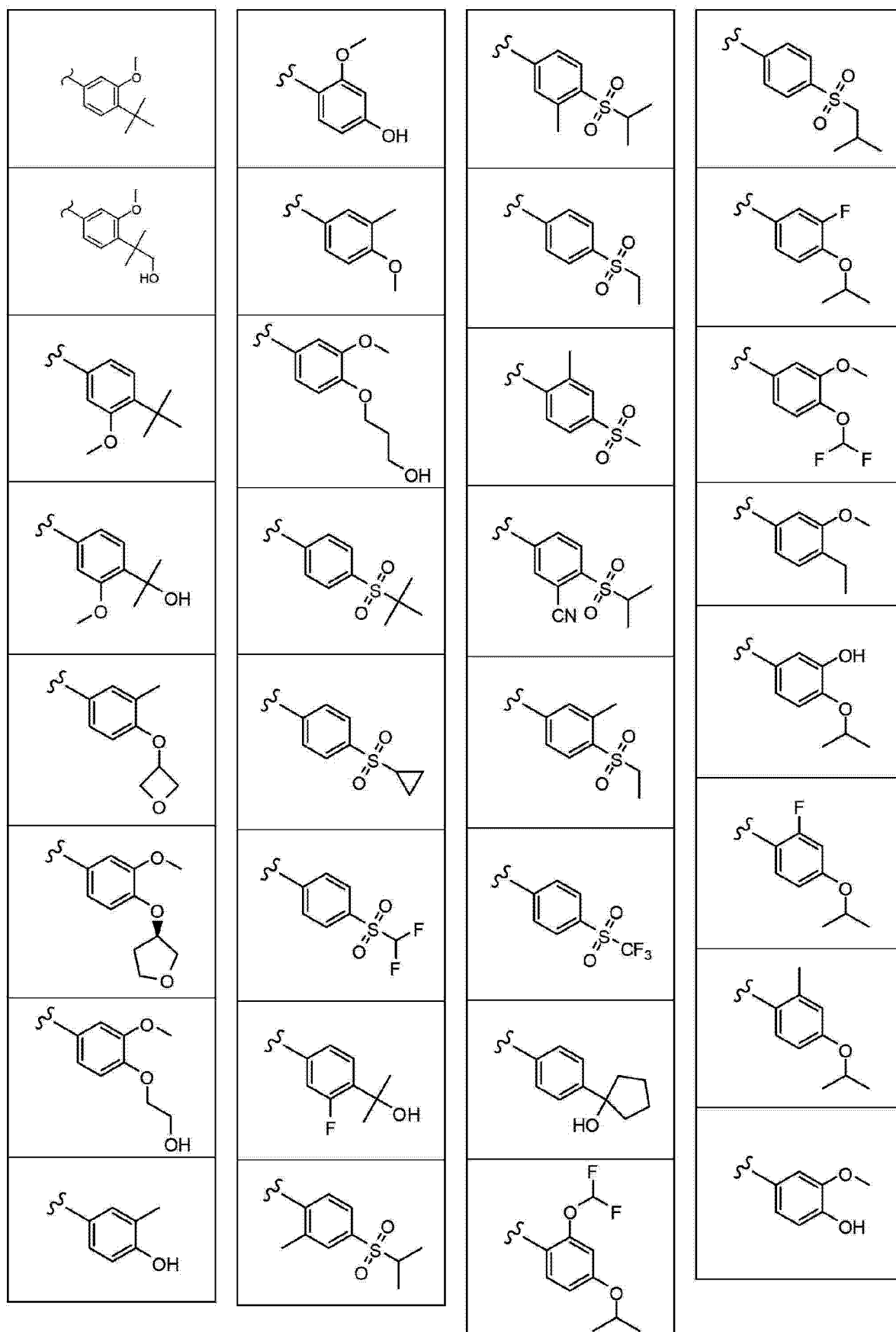


[0071] 其中：

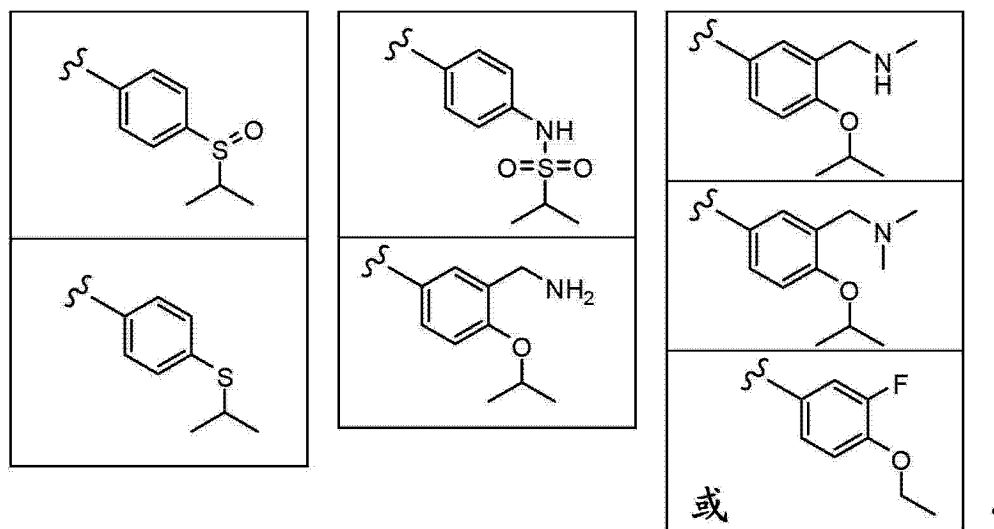
[0072] R^4 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SO_2R^7 、 SOR^7 、 SR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 R^8 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基、或直链、支链或环状 $(\text{C}1-\text{C}8)-\text{R}^8$,其中至多 3 个 CH_2 单元可

[0081]

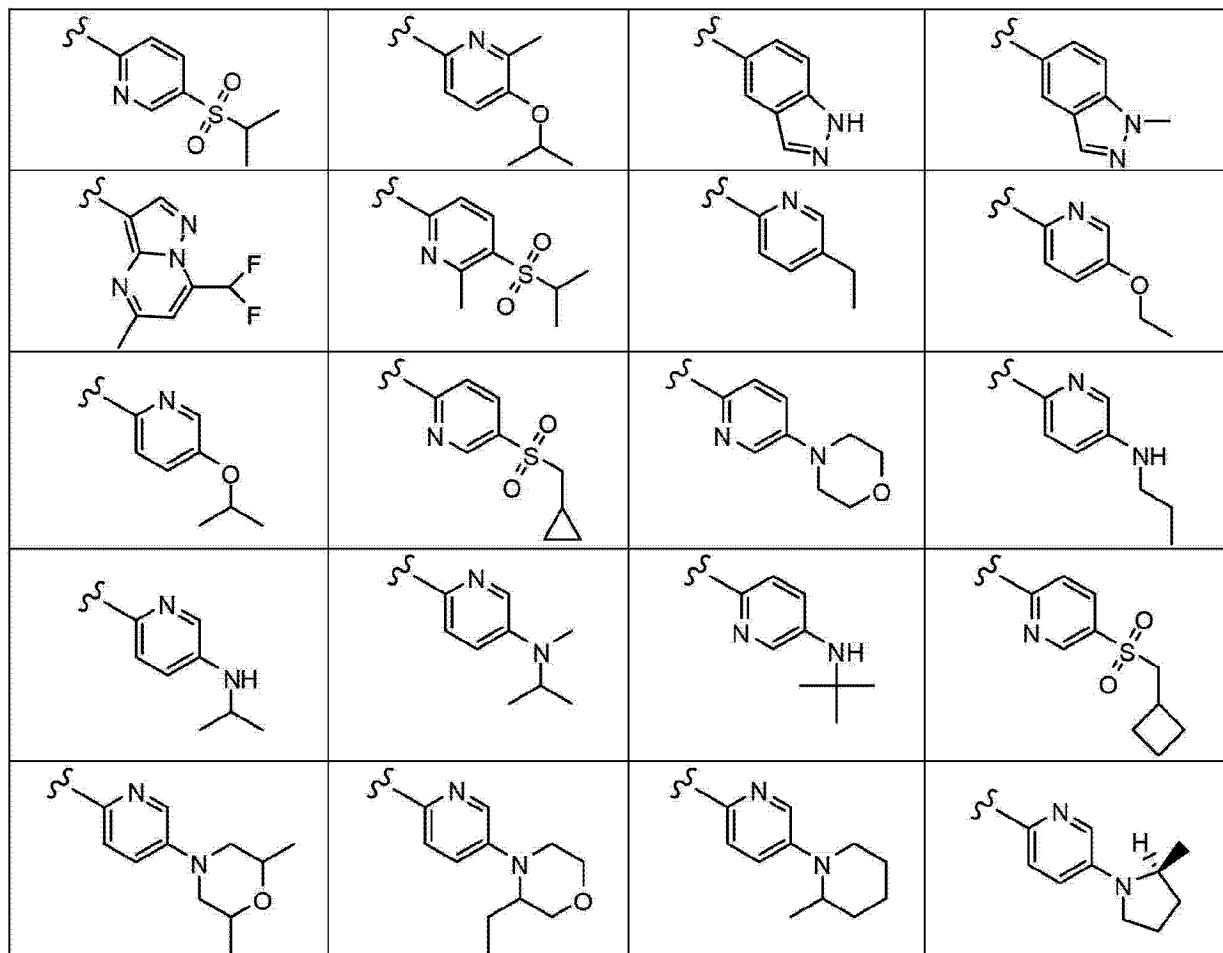


[0082]

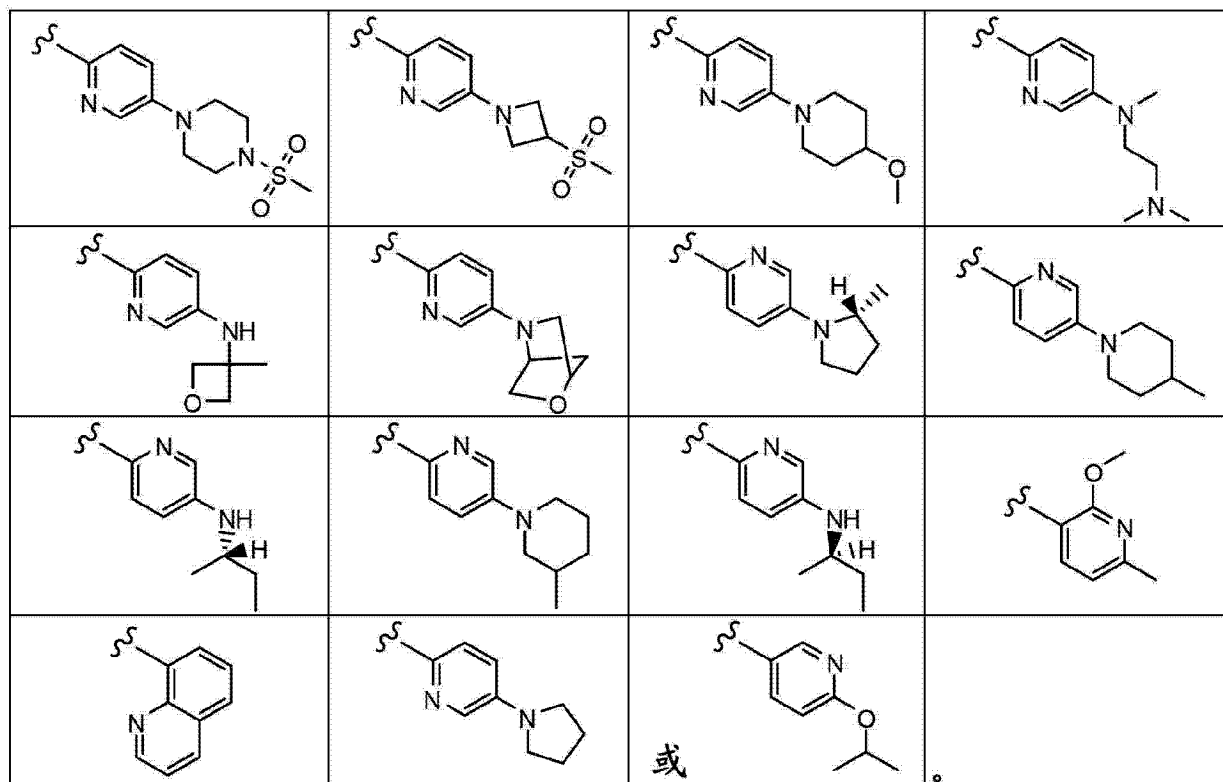


[0083] 在另一个实施方案中,本发明表征式 I 的化合物及所附定义,其中 A 为杂芳基或杂环。在另一个实施方案中,A 选自:

[0084]

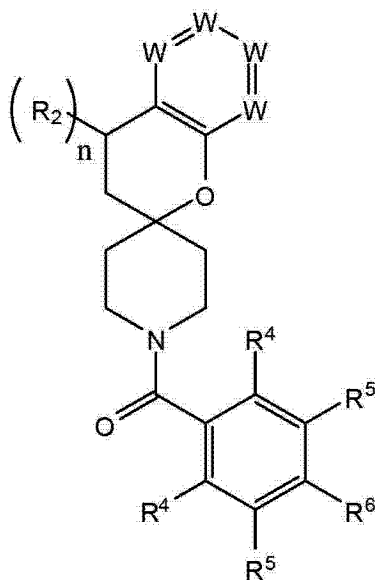


[0085]



[0086] 在另一个实施方案中,本发明表征式 I 的化合物及所附定义,其中所述化合物具有式 IA:

[0087]



IA

[0088] 或其可药用盐,

[0089] 其中,每次出现时独立地:

[0090] R^4 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、OR⁷、N(R⁷)₂、NR⁷SO₂R⁷、SO₂R⁷、SOR⁷、SR⁷、CO₂R⁷、NR⁷COR⁷、NR⁷CO₂R⁷、CON(R⁷)₂、SO₂N(R⁷)₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、R⁸、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)-R⁸, 其中至多 3 个 CH₂ 单元可以被 O、S、SO、SO₂ 或 NR⁷ 替代;

[0091] R^5 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SOR^7 、 SR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、 SO_2 或 NR^7 替代；

[0092] R^6 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SOR^7 、 SR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代；或

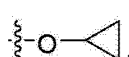
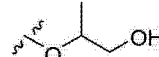
[0093] R^4 与 R^5 或者是 R^5 与 R^6 在两次出现时与它们连接的碳一起形成任选取代的包含至多 2 个杂原子的环；并且

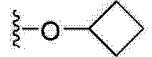
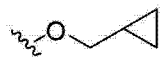
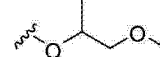
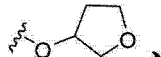
[0094] n 为 1 或 2。

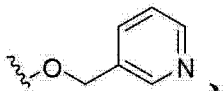
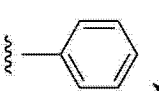
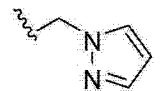
[0095] 在另一个实施方案中，一个 W 为 CR^1 。在另一个实施方案中，一个 W 为 N。

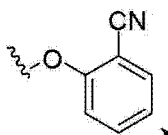
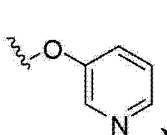
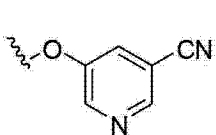
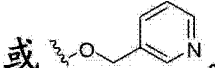
[0096] 在另一个实施方案中， R^1 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、 $CON(R^7)_2$ 、 OR^7 、 R^8 、或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多两个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在另一个实施方案中， R^1 为 F 或 CN。

[0097] 在另一个实施方案中， R^2 为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、OH、 $N(R^7)_2$ 、芳基、或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多两个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在另一个实施方案中， R^2 为 OCH_3 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_3 、OH、 $OCH_2CH=CH_2$ 、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、

$CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCHF_2 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)OCH_3$ 、、、 CH_2SCH_3 、

$OCH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $NHCH(CH_3)_2$ 、OtBu、、、、、

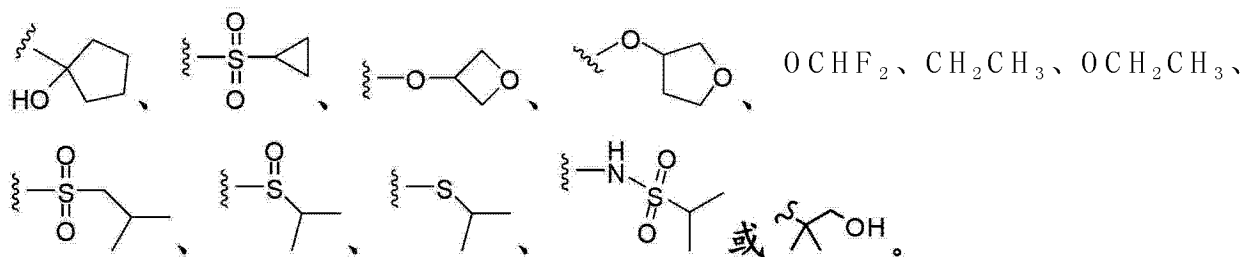
$OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ 、 OCH_2Ph 、、、、

、、 或 。

[0098] 在另一个实施方案中， R^4 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 CHF_2 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 R^8 、或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 、或 NR^7 替代。在另一个实施方案中， R^4 为 H、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、F、 CH_3 、或 CH_3 。

[0099] 在另一个实施方案中， R^5 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、CN、或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在另一个实施方案中， R^5 为 H、 CH_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、F、OH、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 或 CN。

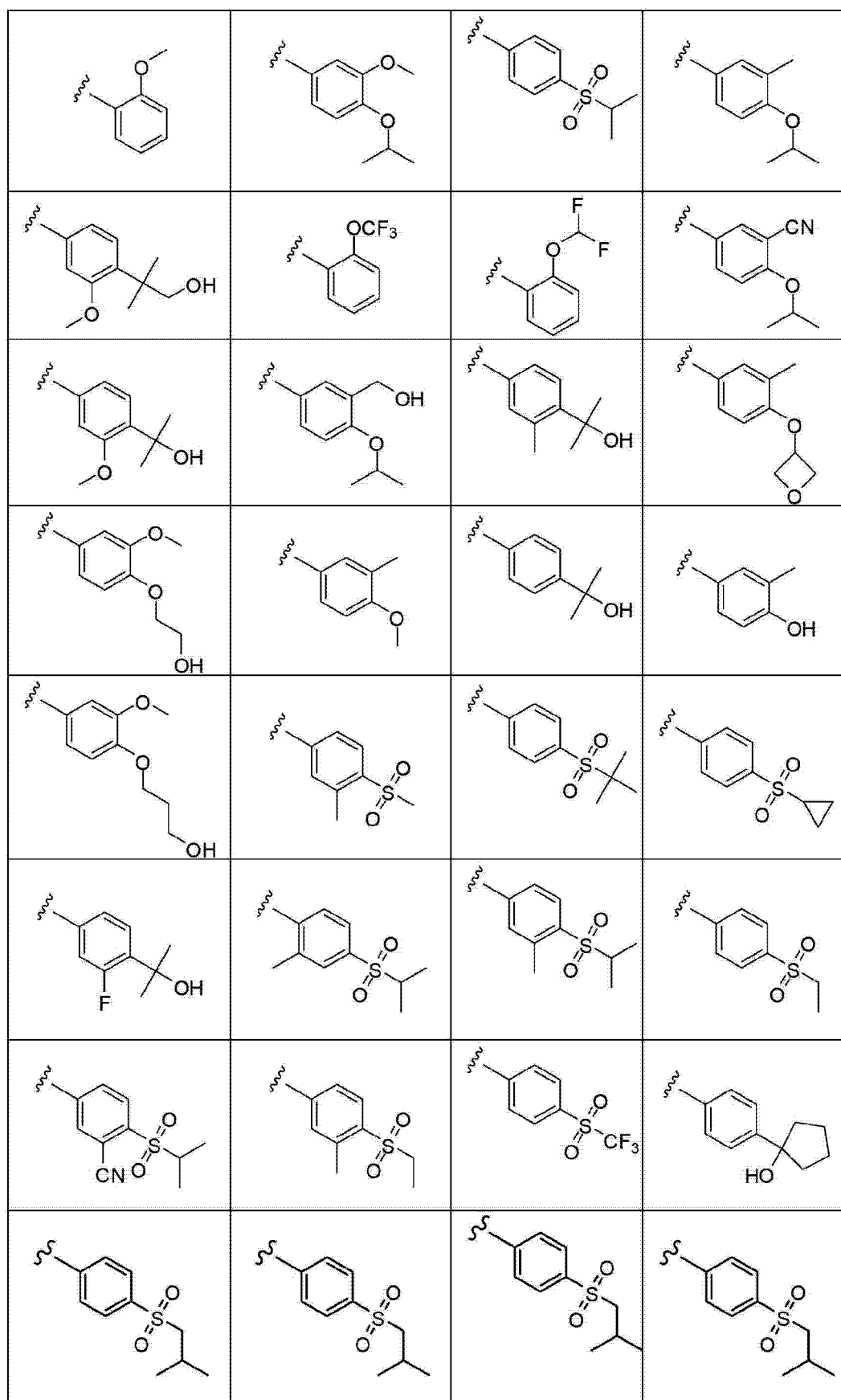
[0100] 在另一个实施方案中， R^6 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、 SO_2R^7 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在另一个实施方案中， R^6 为 H、OH、 OCH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2CH_2OH$ 、、 SO_2CH_3 、 $SO_2CH_2CH_3$ 、 SO_2CF_3 、 $SO_2CH(CH_3)_2$ 、 SO_2tBu 、 SO_2CHF_2 、tBu、



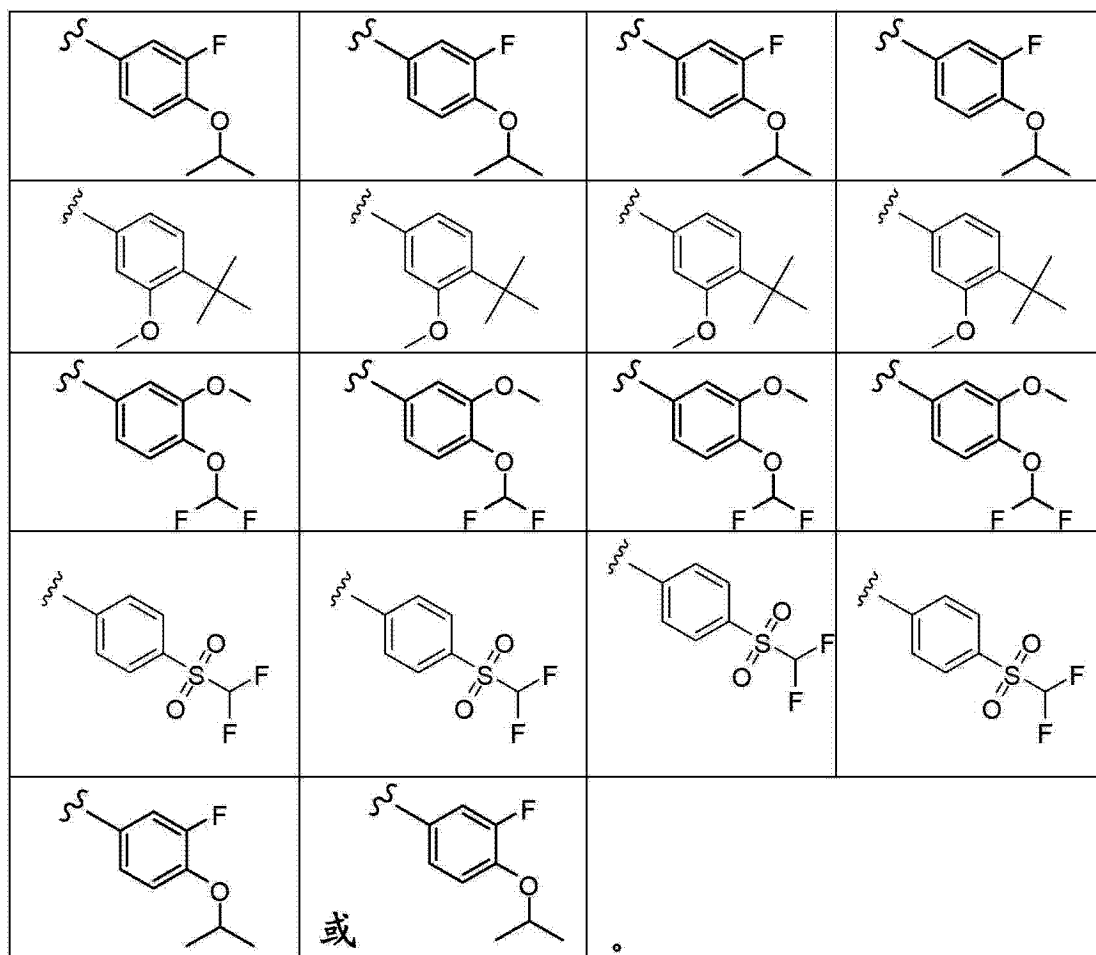
[0101] 在另一个实施方案中, n 为 1。

[0102] 在另一个实施方案中, 选自：

[0103]

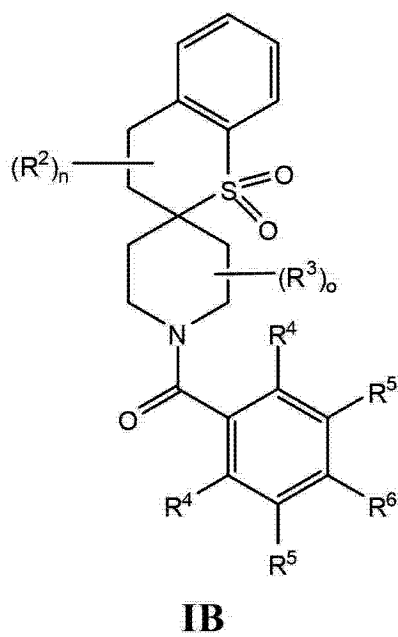


[0104]



[0105] 在另一个实施方案中,本发明表征式 I 的化合物及所附定义,其中所述化合物具有式 IB:

[0106]



[0107] 或其可药用盐,

[0108] 其中,每次出现时独立地:

[0109] R^4 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SR^7 、 SOR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代；

[0110] R^5 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SR^7 、 SOR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代；

[0111] R^6 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SOR^7 、 SR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代；或

[0112] R^4 与 R^5 或者是 R^5 与 R^6 在两次出现时与它们连接的碳一起形成包含至多 2 个杂原子的任选取代的环。

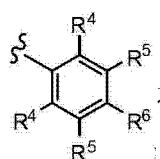
[0113] 在另一个实施方案中， R^2 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基。在另一个实施方案中， R^2 为 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $OCH(CH_3)_2$ 。

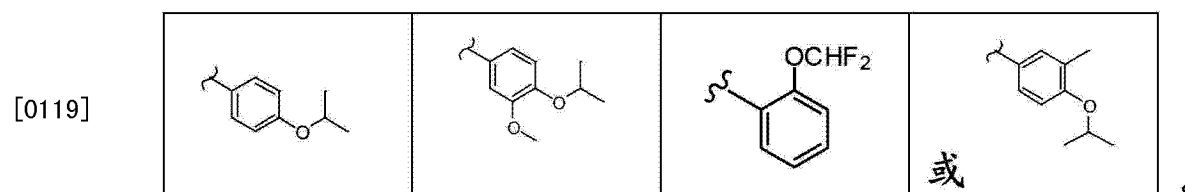
[0114] 在另一个实施方案中， R^4 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基。在另一个实施方案中， R^4 为 H 或 $OCHF_2$ 。

[0115] 在另一个实施方案中， R^5 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在另一个实施方案中， R^5 为 H、 CH_3 或 OCH_3 。

[0116] 在另一个实施方案中， R^6 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 ，其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在另一个实施方案中， R^6 为 $OCH(CH_3)_2$ 。

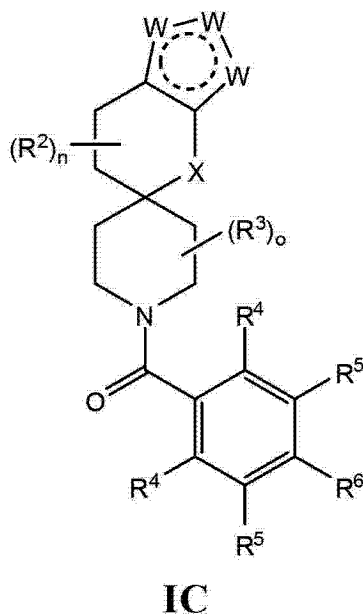
[0117] 在另一个实施方案中，n 为 0 或 1。在另一个实施方案中，n 为 1。在另一个实施方案中，o 为 0。

[0118] 在另一个实施方案中， 选自：



[0120] 在另一个实施方案中，本发明表征式 I 的化合物及所附定义，其中所述化合物具有式 IC：

[0121]



[0122] 或其可药用盐,

[0123] 其中,每次出现时独立地:

[0124] R^4 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SR^7 、 SOR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 , 其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 、或 NR^7 替代;

[0125] R^5 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SR^7 、 SOR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 , 其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代;

[0126] R^6 为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷氧基、卤素、CN、OH、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $NR^7SO_2R^7$ 、 SO_2R^7 、 SOR^7 、 SR^7 、 CO_2R^7 、 NR^7COR^7 、 $NR^7CO_2R^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂芳基或直链、支链或环状 (C1-C8)- R^8 , 其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O、S、SO、 SO_2 、或 NR^7 替代;或

[0127] R^4 与 R^5 或者是 R^5 与 R^6 在两次出现时与它们连接的碳一起形成包含至多 2 个杂原子的任选取代的环。

[0128] 在另一个实施方案中, W 为 N 或 NR' 。在另一个实施方案中, R' 为 C1-C6 烷基。在另一个实施方案中, R' 为 CH_3 或 tBu。

[0129] 在另一个实施方案中, R^2 为 H 或 C1-C6 烷氧基。在另一个实施方案中, R^2 为 $OCH(CH_3)_2$ 。

[0130] 在另一个实施方案中, R^4 为 H。

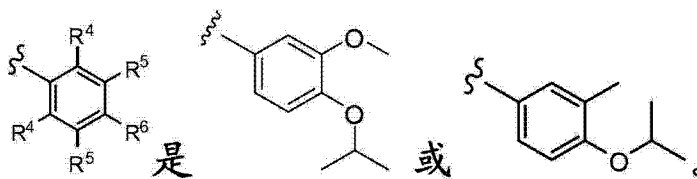
[0131] 在另一个实施方案中, R^5 为 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基。在另一个实施方案中, R^5 为 CH_3 或 OCH_3 。

[0132] 在另一个实施方案中, R^6 为 H 或 C1-C6 烷氧基。在另一个实施方案中, R^6 为 $OCH(CH_3)_2$ 。

[0133] 在另一个实施方案中, n 为 0 或 1。在另一个实施方案中, n 为 1。在另一个实施方

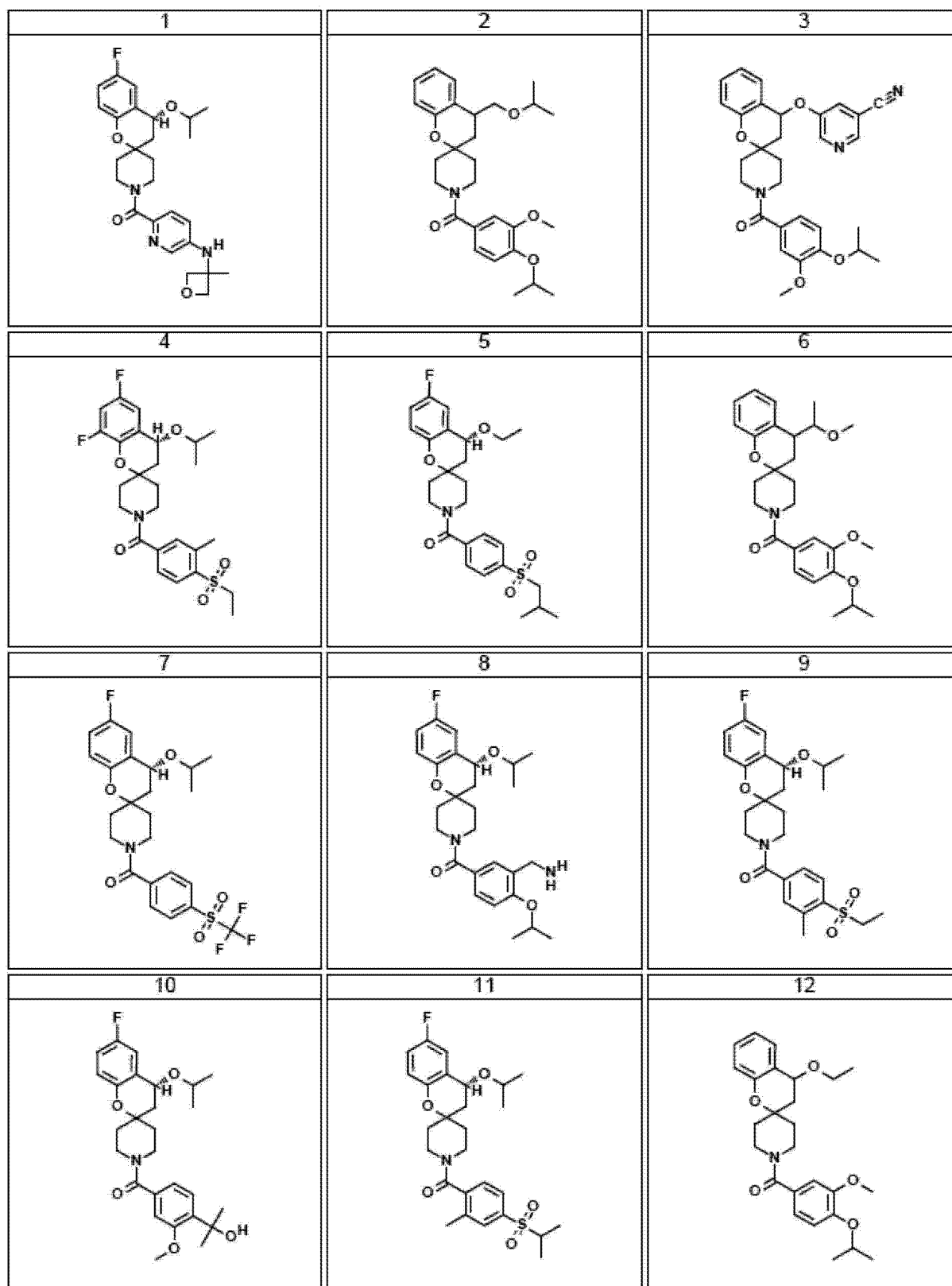
案中, o 为 0。

[0134] 在另一个实施方案中,

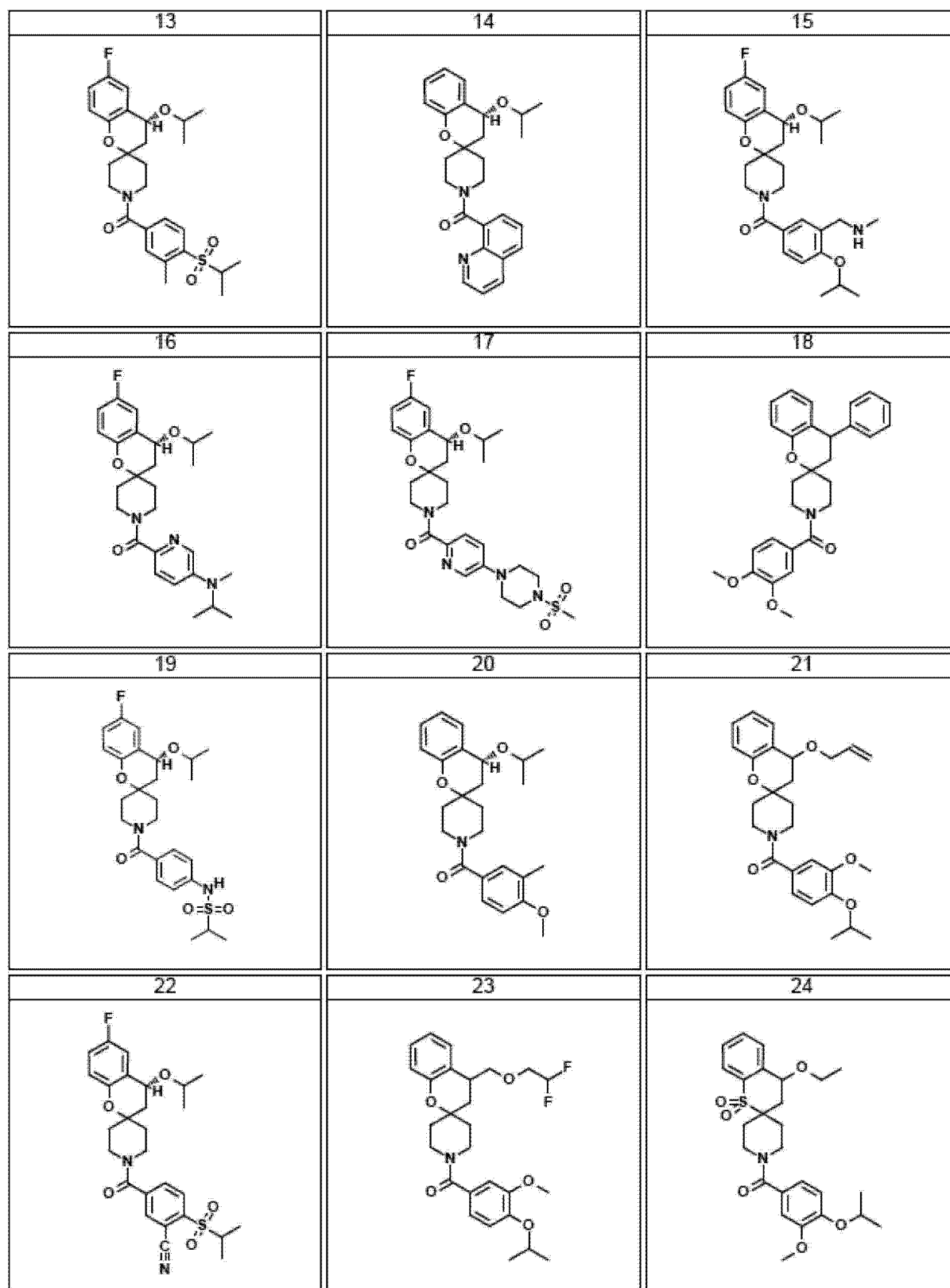


[0135] 在另一个实施方案中, 本发明表征式 I 的化合物及所附定义, 其中所述化合物选自下表:

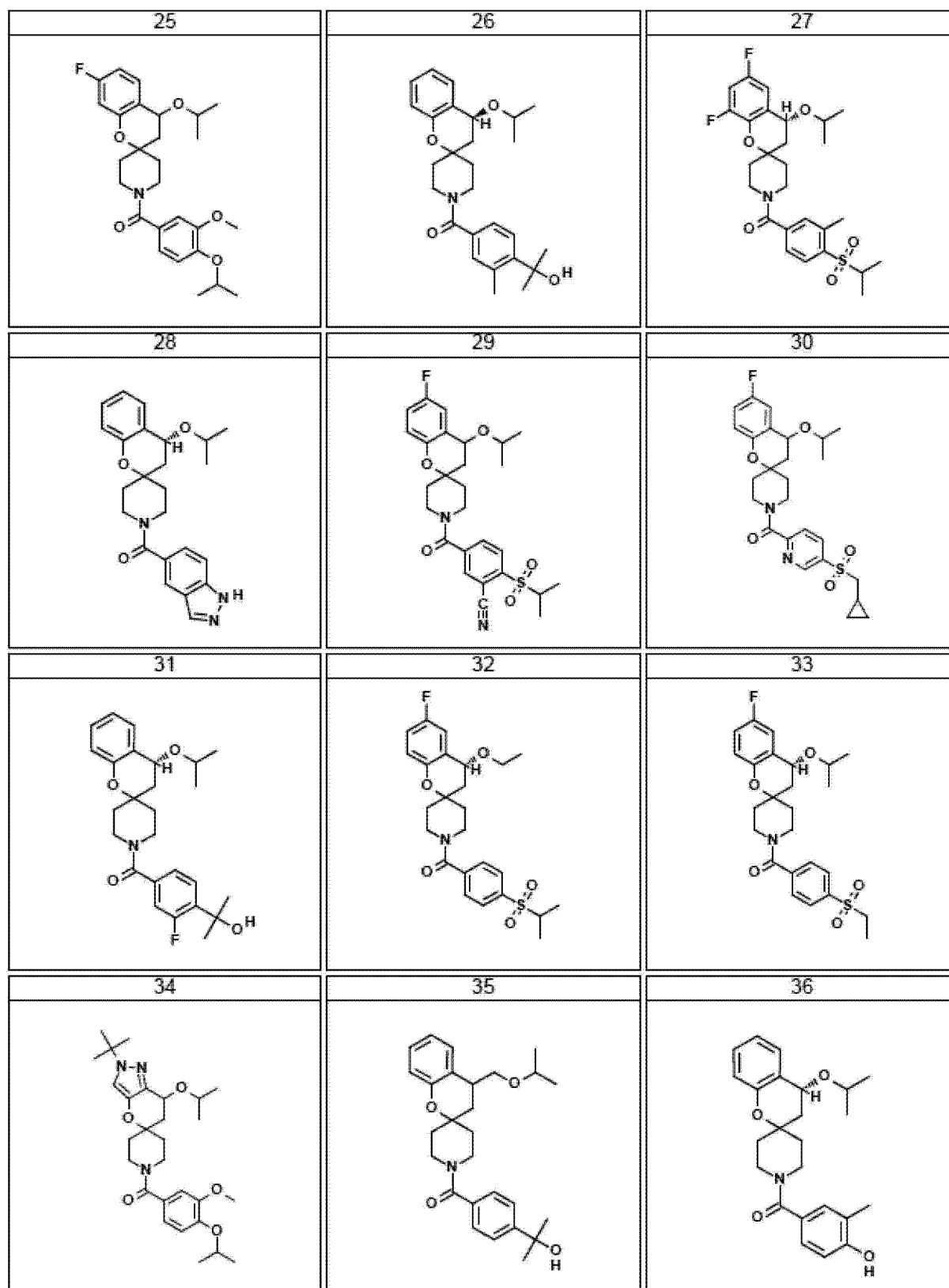
[0136]



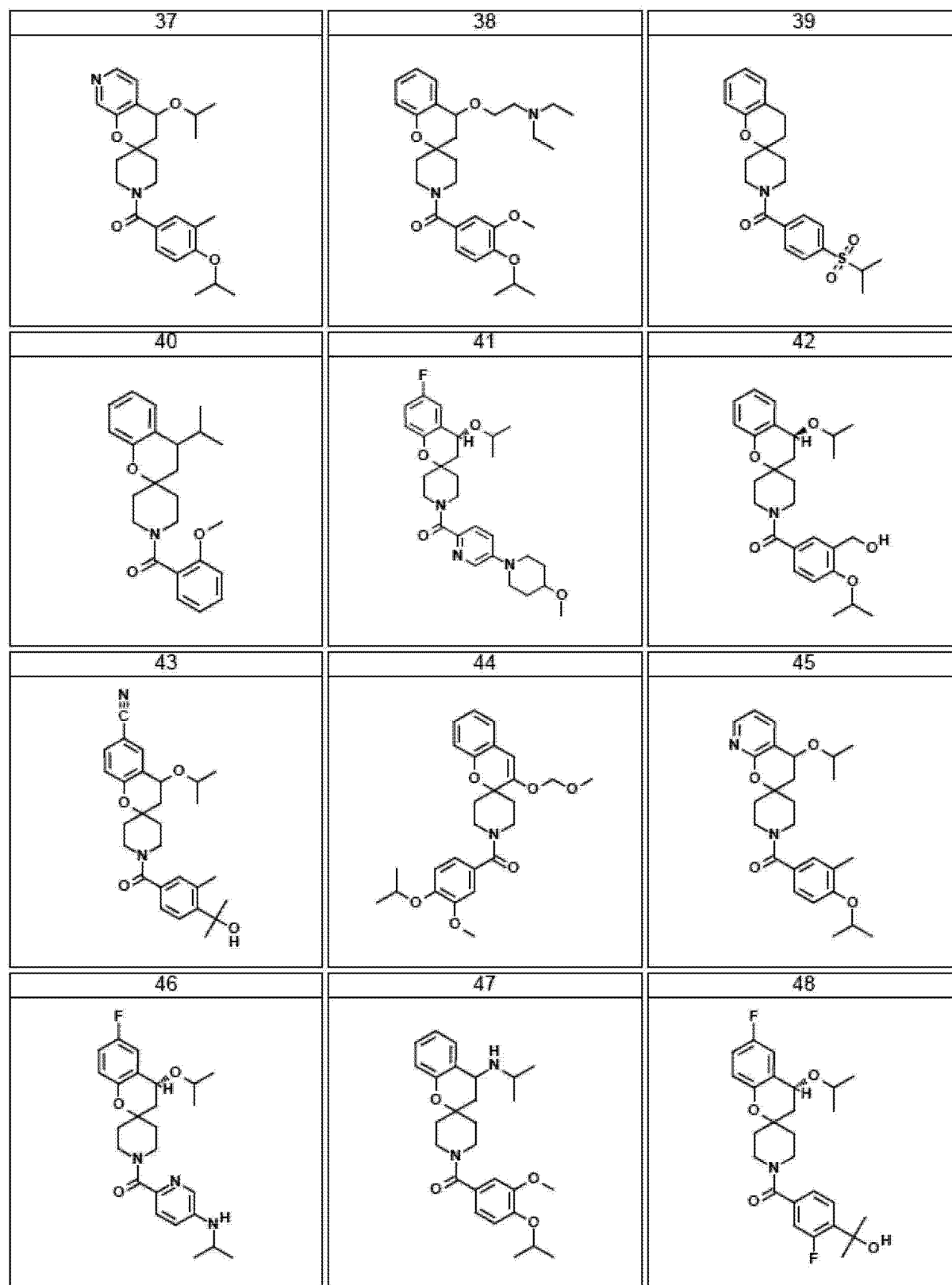
[0137]



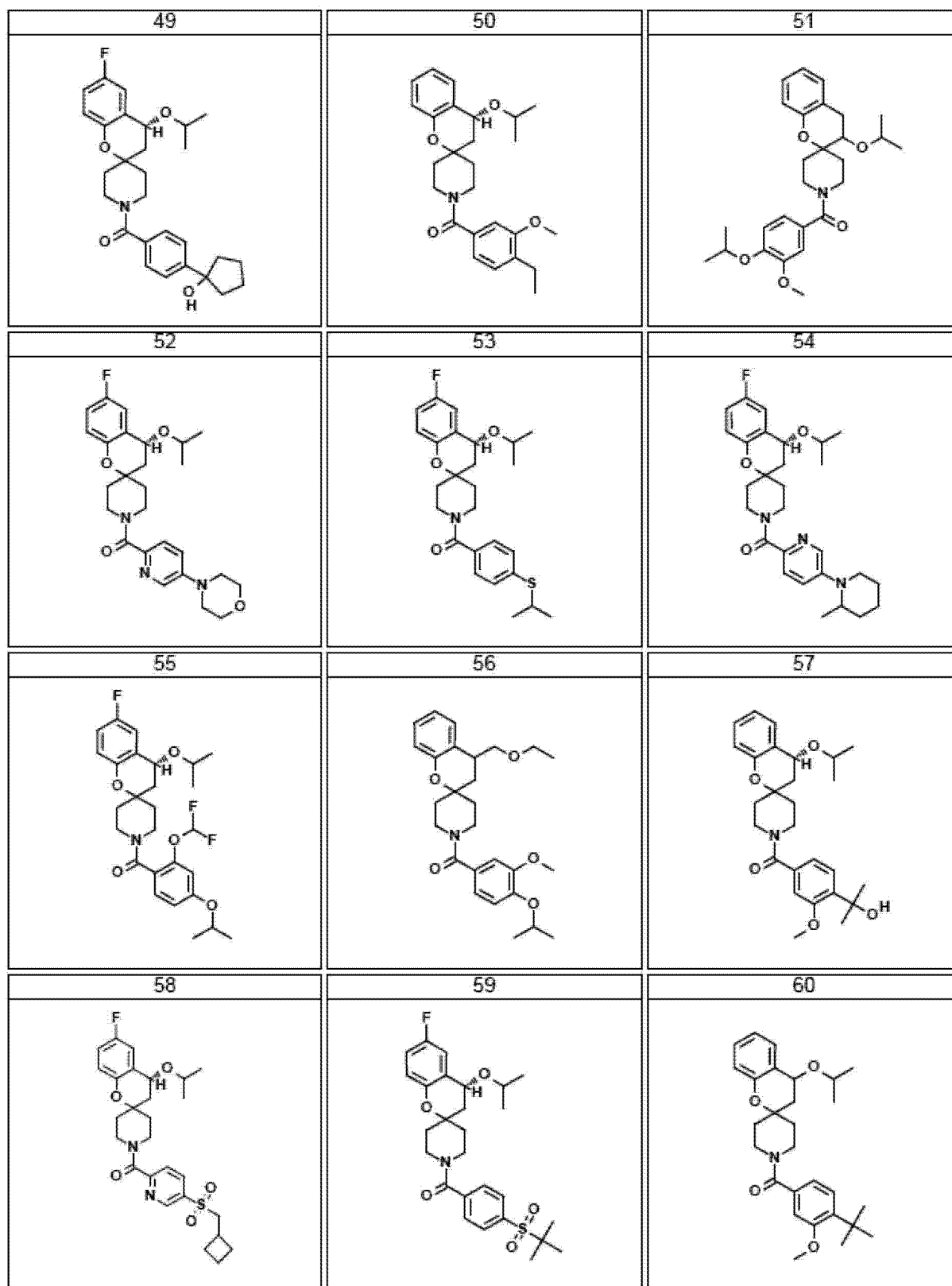
[0138]



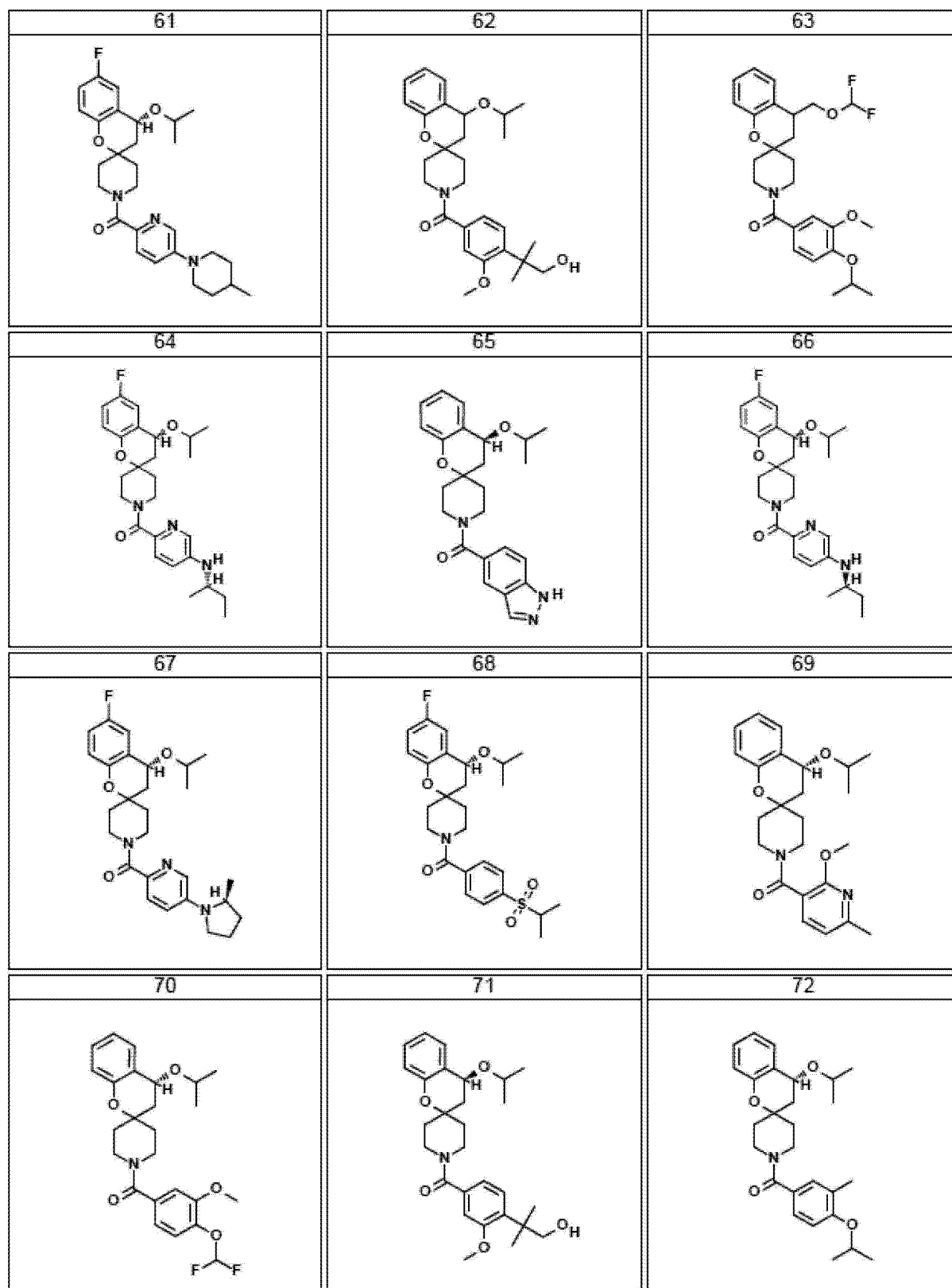
[0139]



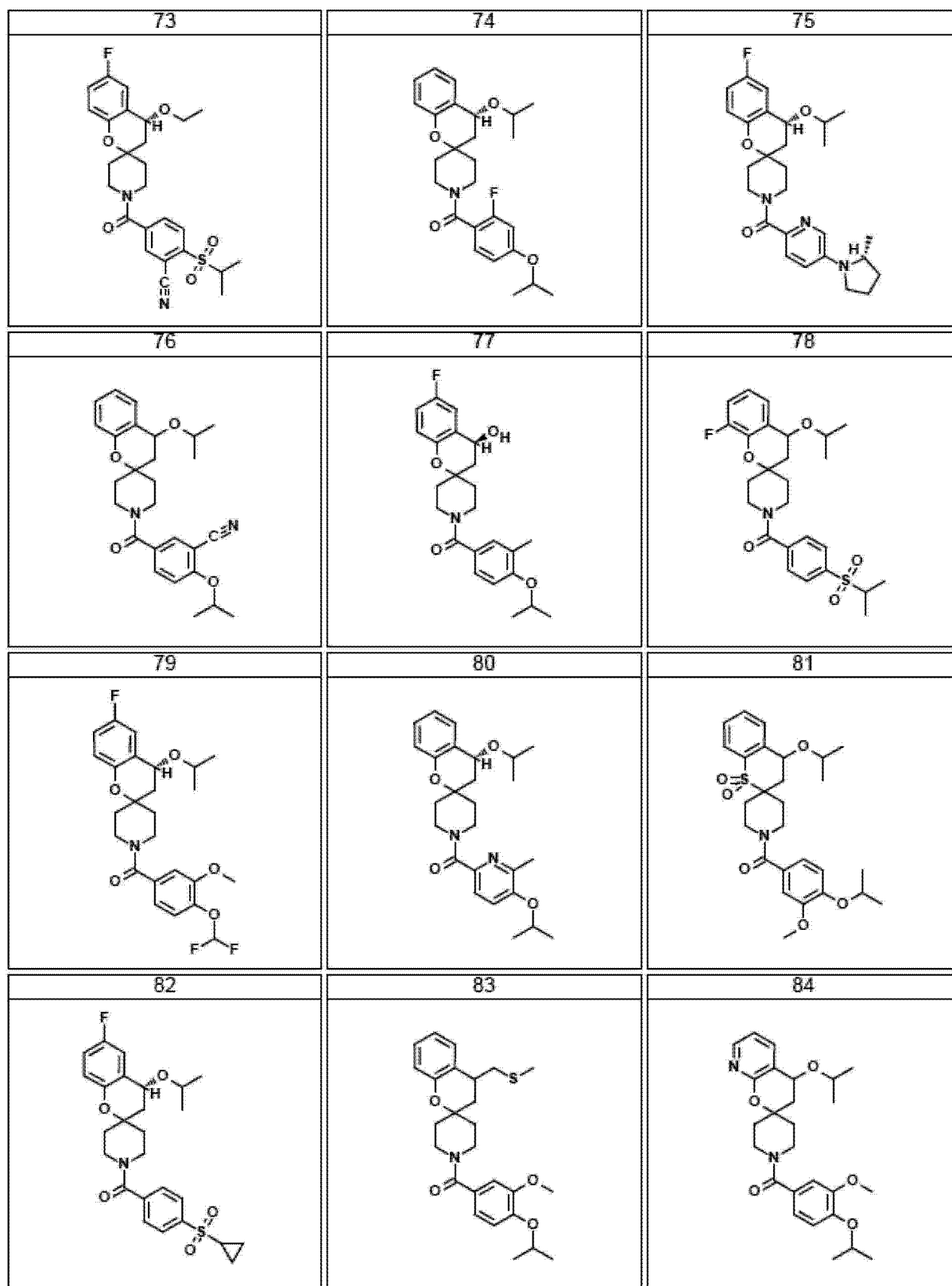
[0140]



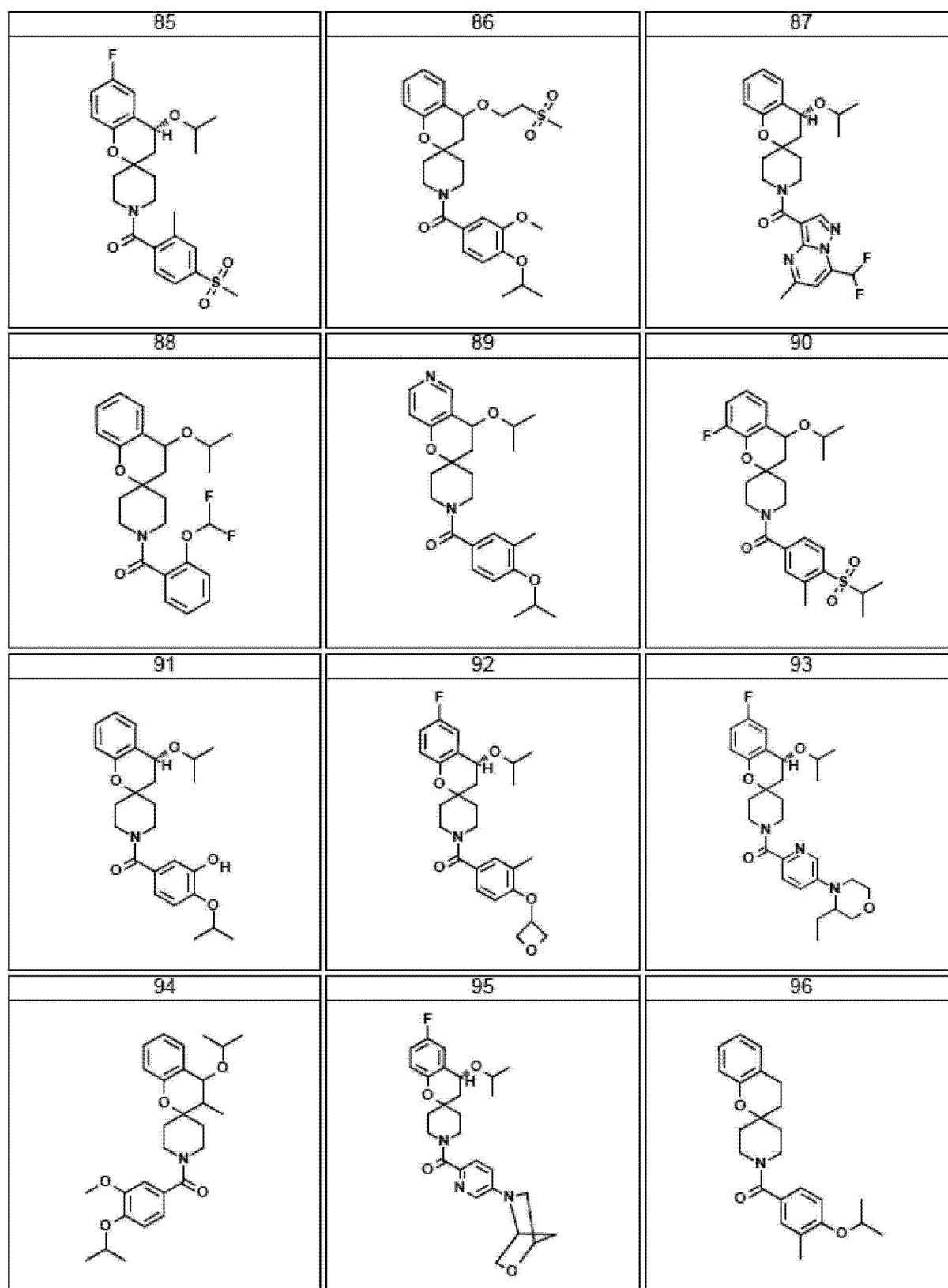
[0141]



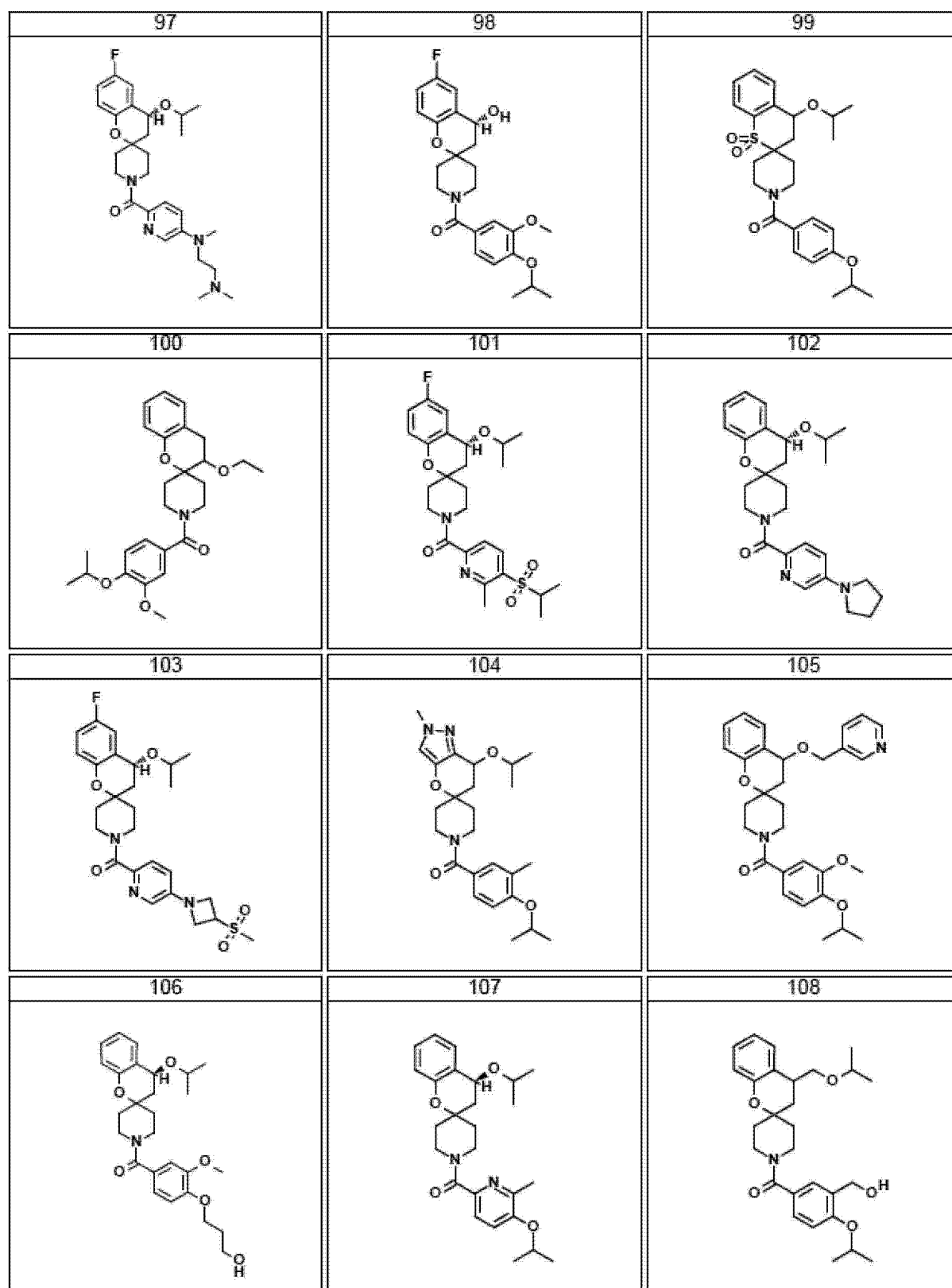
[0142]



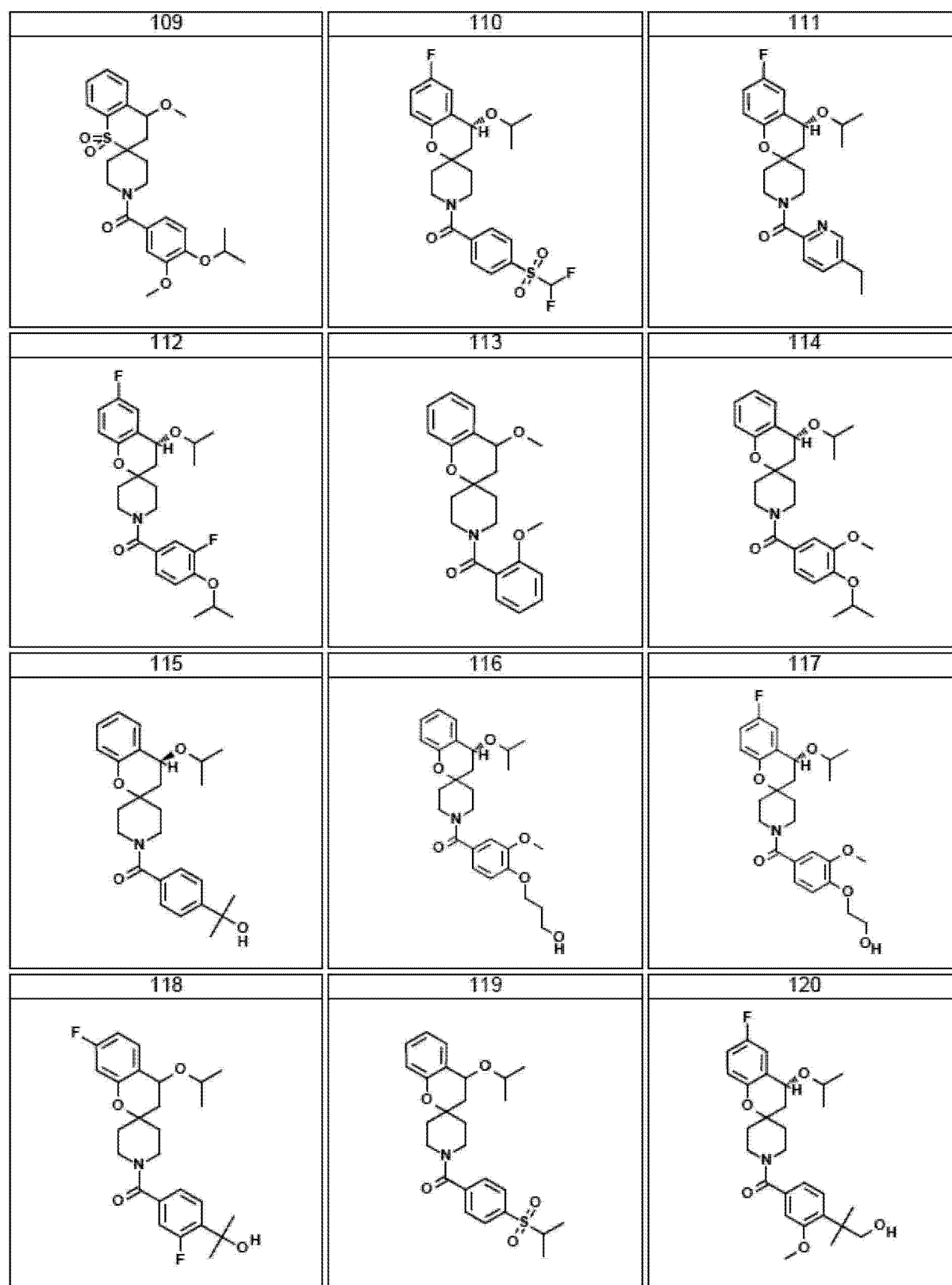
[0143]



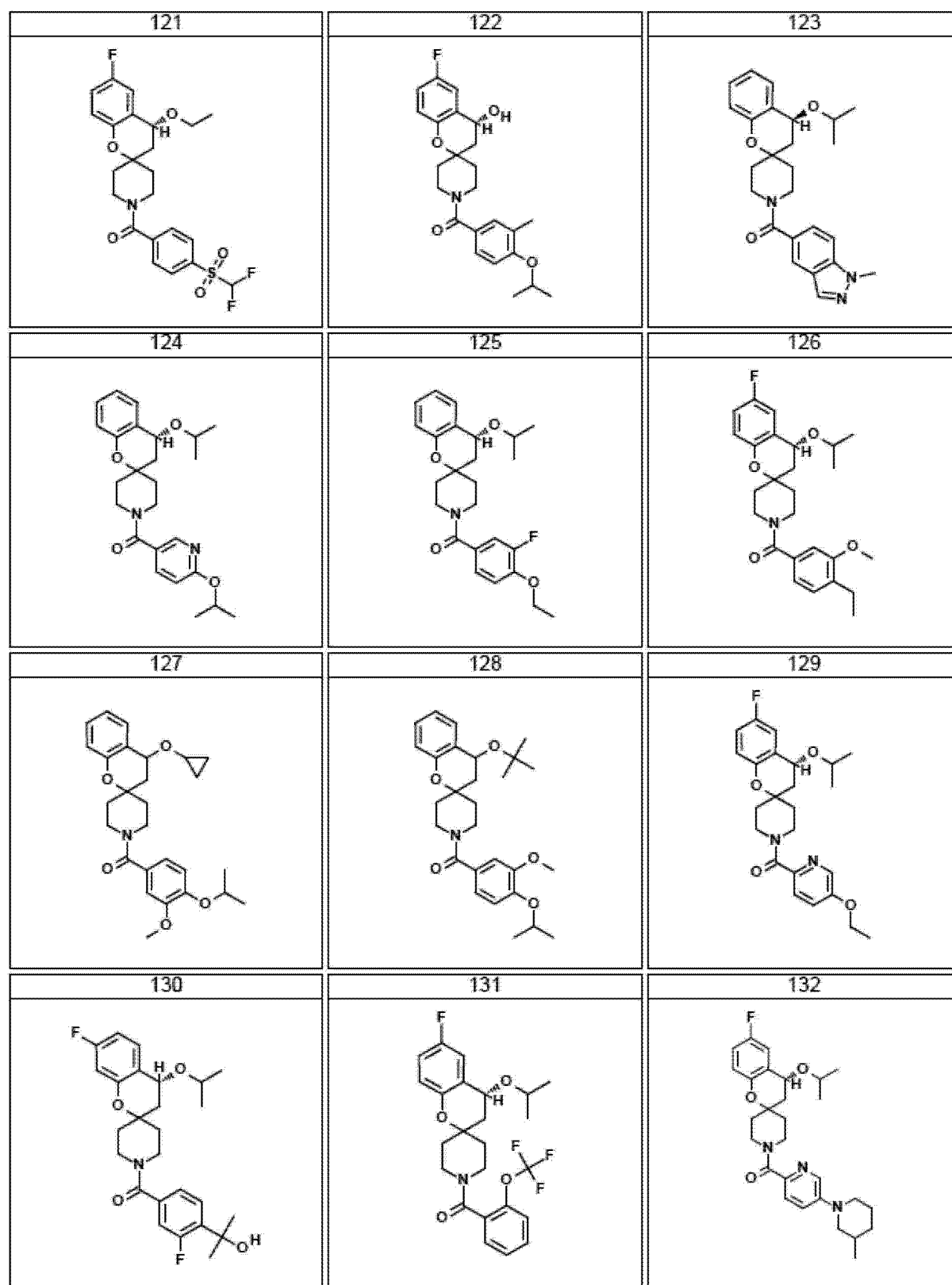
[0144]



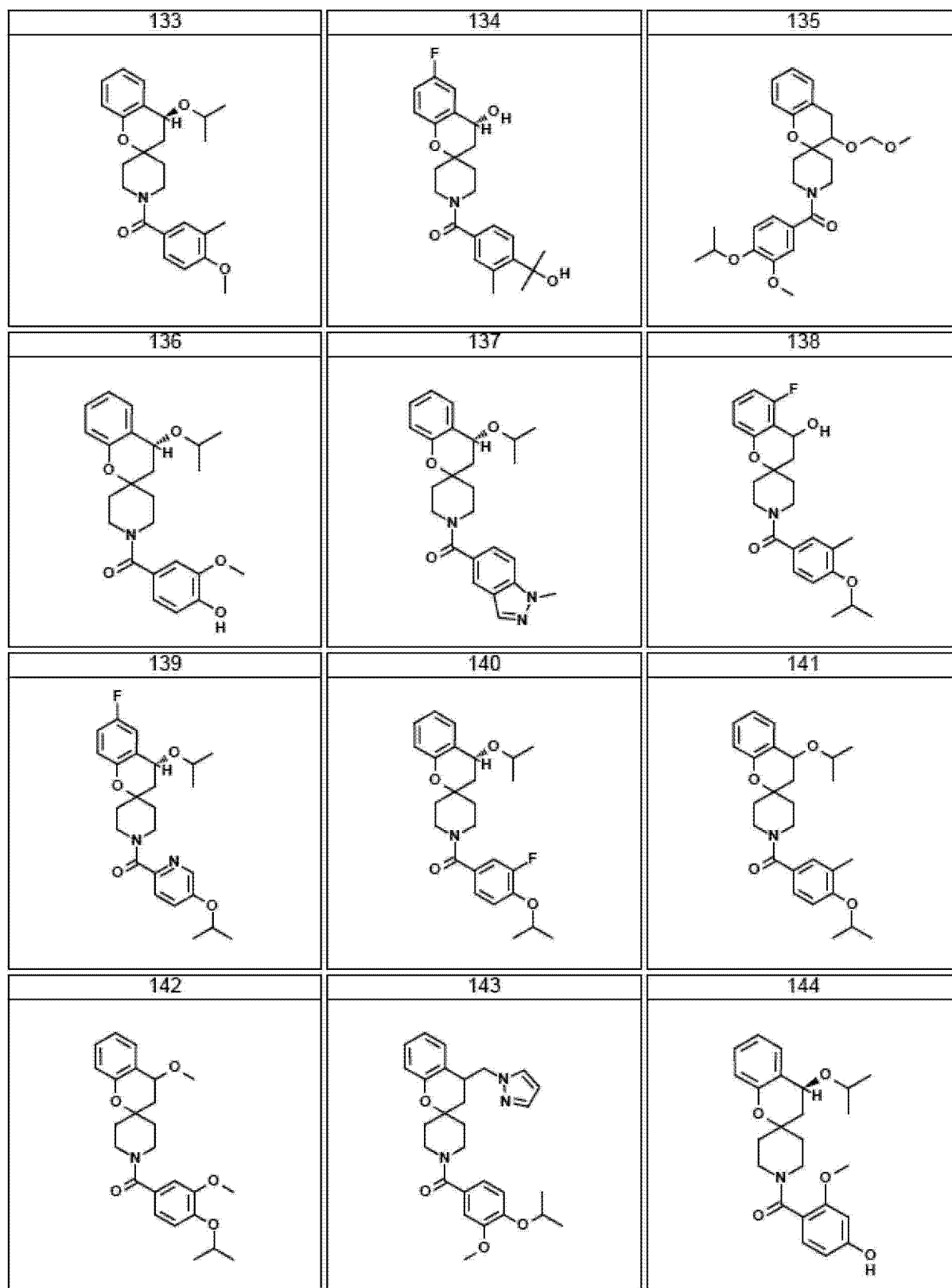
[0145]



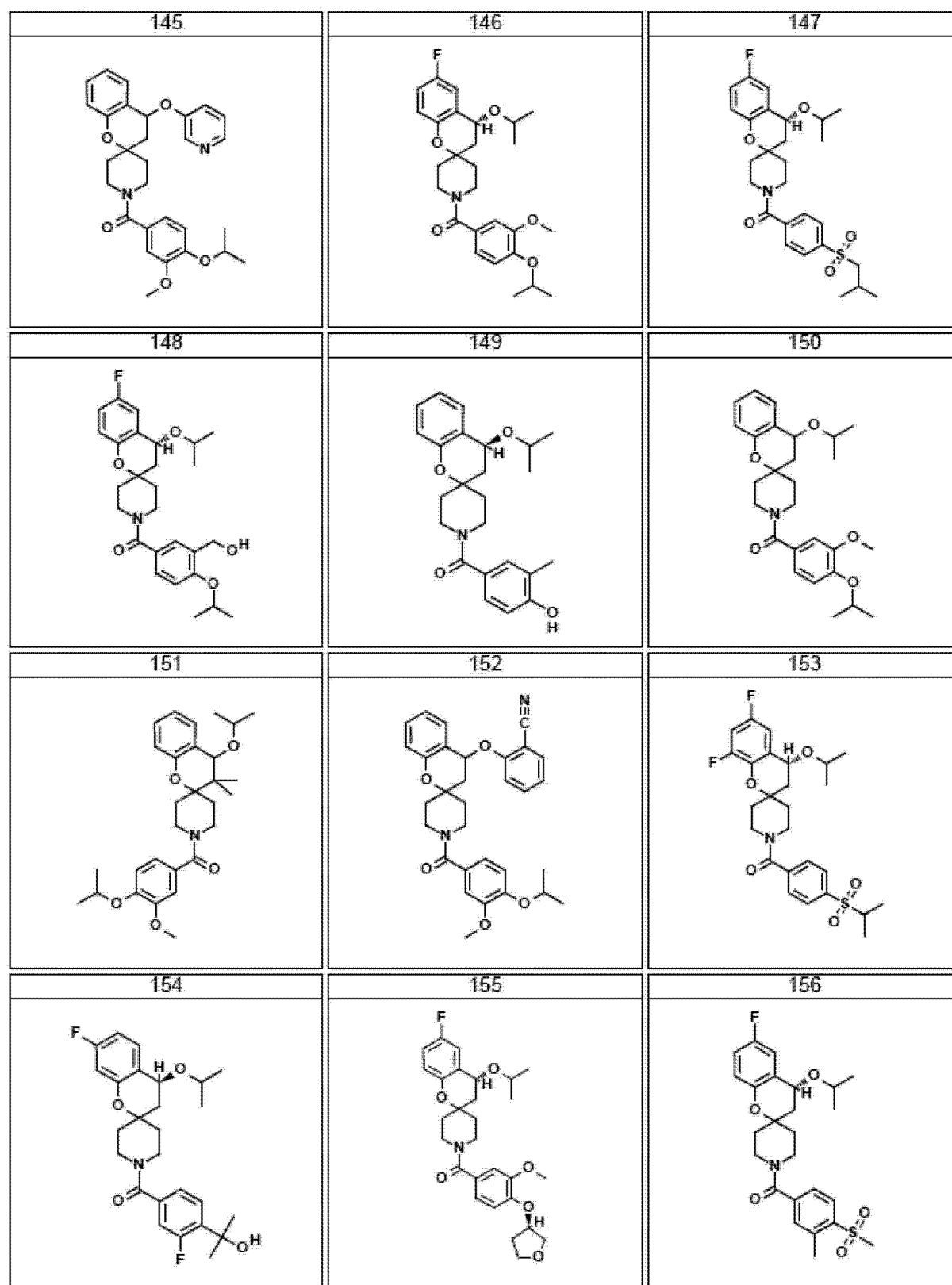
[0146]



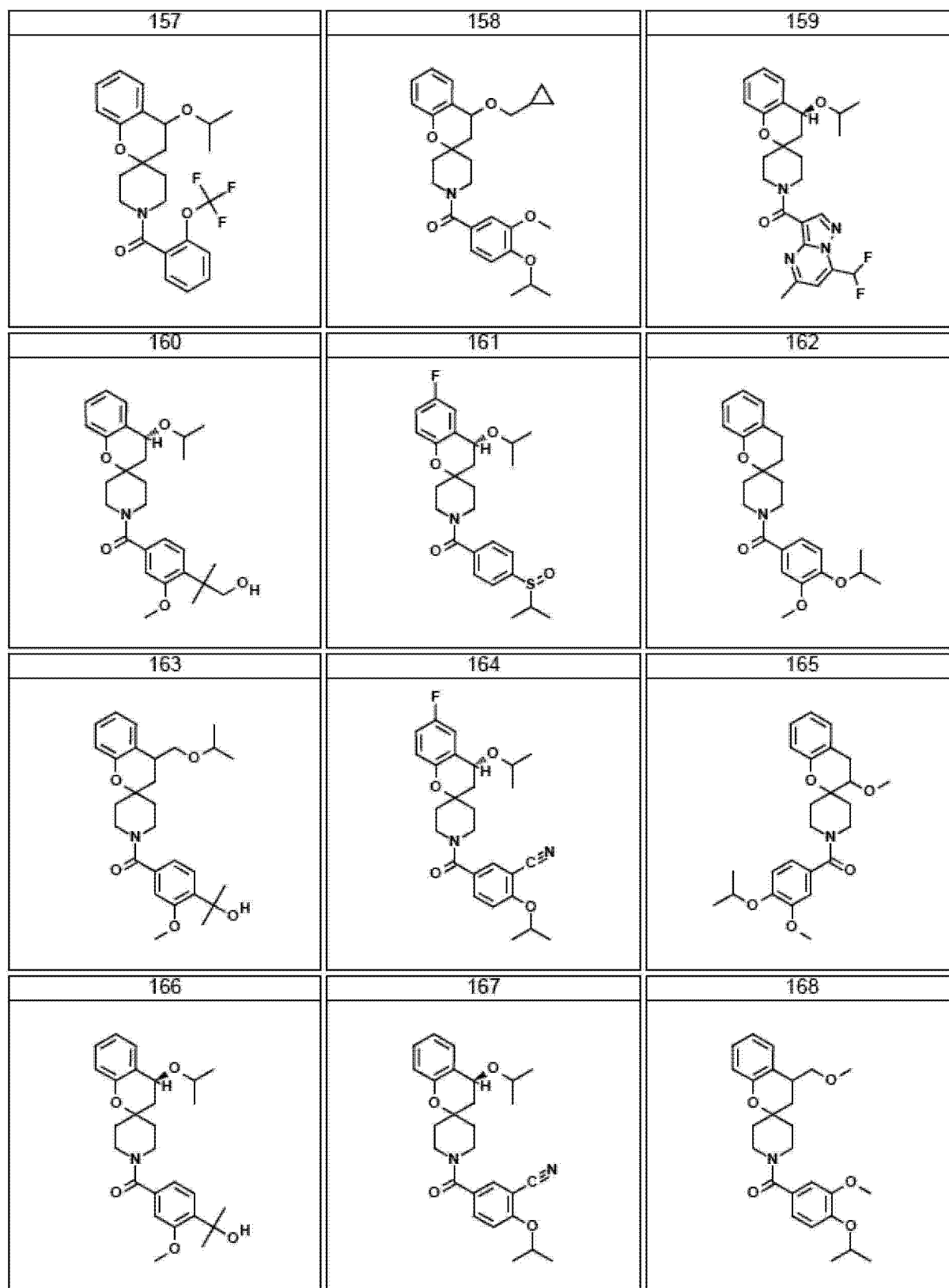
[0147]



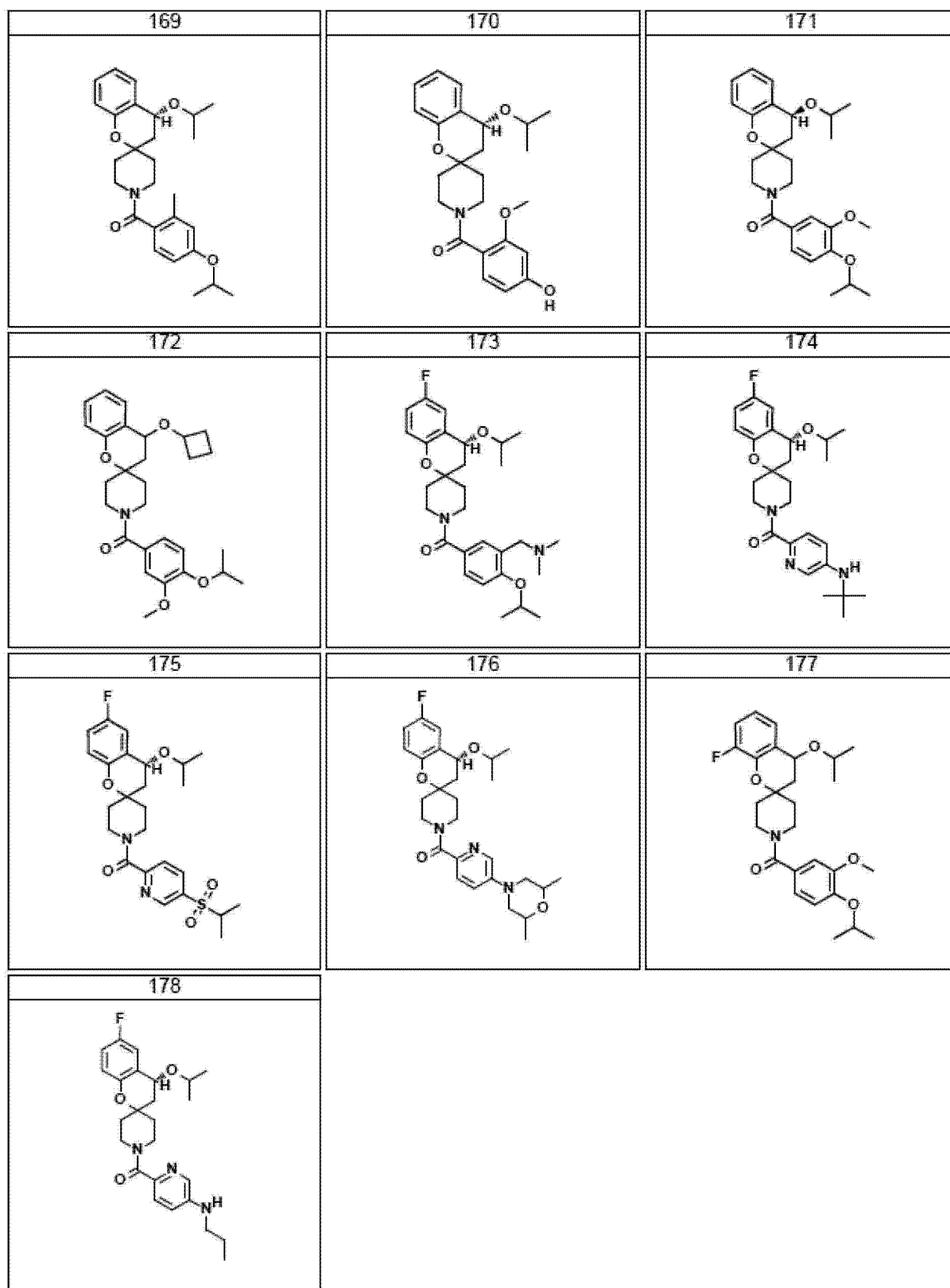
[0148]



[0149]



[0150]



[0151] 在另一个方面,本发明表征包括本发明的化合物和可药用载体的药物组合物。

[0152] 在另一个方面,本发明表征一种抑制下述中的电压门控钠离子通道的方法:

[0153] 患者;或

[0154] 生物样品;

[0155] 其包括向患者施用本发明的化合物或组合物,或使该生物样品接触本发明的化合

物或组合物。在另一个实施方案中,所述电压门控钠离子通道为 NaV1.7。

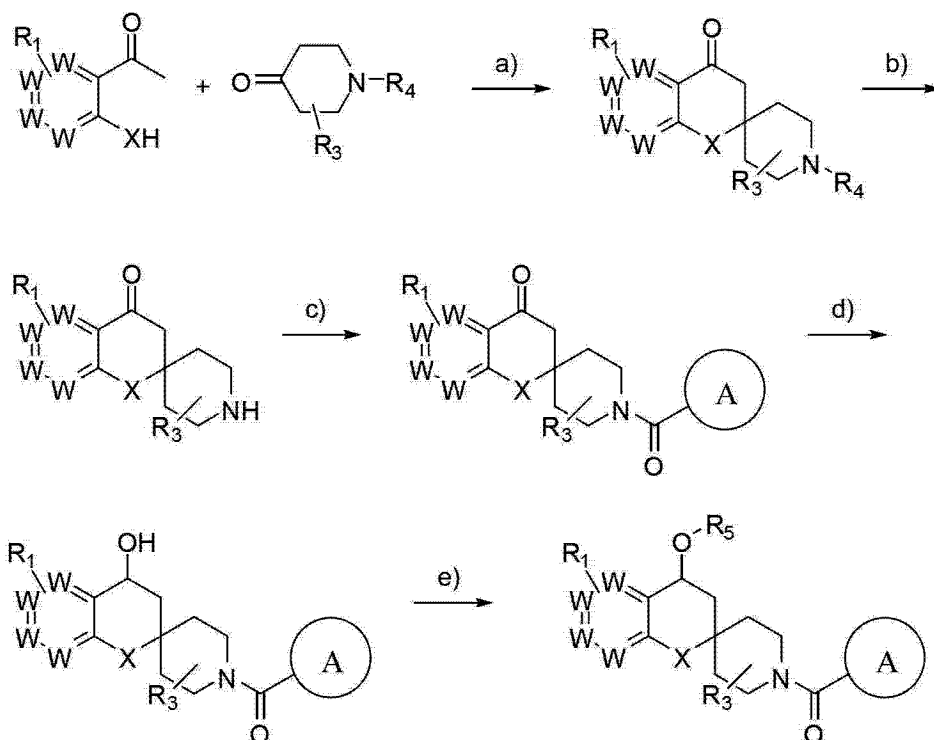
[0156] 在另一个方面,本发明表征一种治疗患有下述疾病的受试者中的疼痛或减轻其严重程度:急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症、焦虑、抑郁症、双相障碍 (dipolar disorder)、肌强直、心律异常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、爆发性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化、压力或运动诱发的绞痛、心悸、高血压、偏头痛或异常胃肠蠕动,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物或组合物。

[0157] 在另一个实施方案中,所述方法用于治疗患有下述疾病的受试者中的疼痛或减轻其严重程度:股骨癌痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;椎管狭窄;神经性下腰痛;神经性下腰痛;肌筋膜痛综合征;纤维肌痛;颞下颌关节疼痛;慢性内脏痛、腹痛;胰腺;IBS 疼痛;慢性和急性头痛;偏头痛;紧张性头痛,丛集性头痛;慢性和急性神经性疼痛,疱疹后神经痛;糖尿病性神经病变;HIV- 相关神经病;三叉神经痛;Charcot-Marie Tooth 神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛神经瘤;异位近侧和远侧放电 (ectopic proximal and distal discharges);神经根病;化疗诱发的神经性疼痛;放疗诱发的神经性疼痛;乳房切除术后疼痛;中枢性疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑性疼痛;复杂性区域疼痛综合征;幻肢痛;难治性疼痛;急性疼痛、急性术后痛;急性肌骨胳疼痛;关节痛;机械性下腰痛;颈痛;腱炎;损伤/运动疼痛;急性内脏痛,腹痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠梗阻;疝气;胸痛,心痛;骨盆痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、产痛;剖腹产术疼痛;急性炎症,烧伤和创伤疼痛;急性间歇痛,子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰状细胞贫血;急性肺炎;爆发性疼痛;口面部疼痛,包括鼻窦炎疼痛、牙痛;多发性硬化症 (MS) 疼痛;抑郁症疼痛;麻风病疼痛;白塞氏病疼痛;痛性肥胖症;静脉炎疼痛;Guillain-Barre 疼痛;大腿和活动脚趾所致疼痛 (painful legs and moving toes);Haglund 综合征;红斑性肢痛病;法布里氏疾病疼痛;膀胱和泌尿生殖器疾病,包括尿失禁;膀胱机能亢进;疼痛膀胱综合征;间质性膀胱炎 (IC);前列腺炎;复杂性区域疼痛综合征 (CRPS), I 型和 II 型;广泛性疼痛、阵发性剧痛症、搔痒症、耳鸣或绞痛诱发的疼痛。

[0158] 本发明的化合物可以容易地使用以下方法来制备。下述方案 1 至方案 6 中阐述了制备本发明的化合物的方法。

[0159] 方案 1

[0160]

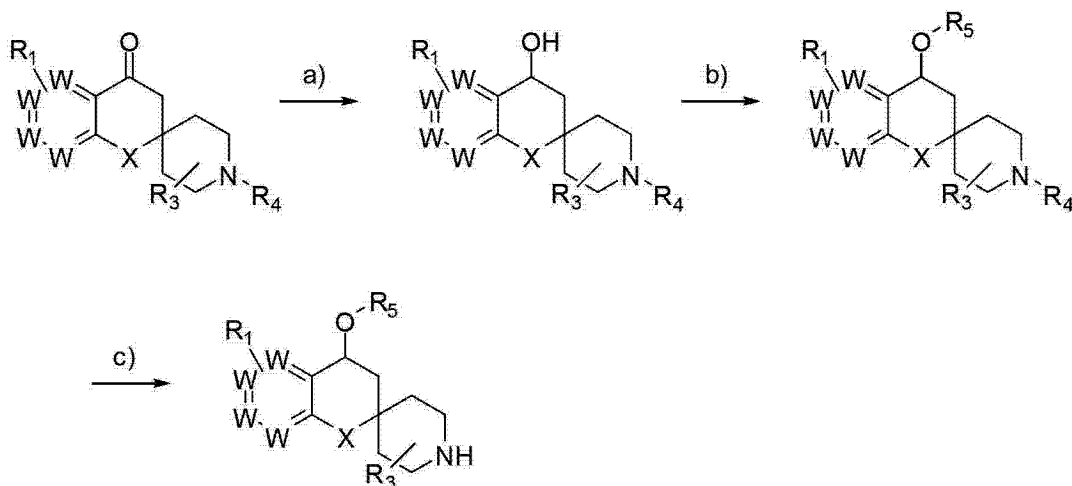


[0161] R₄ = 苄基、CO₂Bn、BOC、COAryl ; LG = 离去基团 (即, Cl、Br、I、OMs、OTs)。

[0162] a) 吡咯烷、MeOH ; b) R₄ = BOC : 酸 (即, HCl), 溶剂 (即, 二噁烷、iPrOH、EtOH、CH₃CN) ; R₄ = CO₂Bn : 催化剂 (即, Pd/C)、H₂, 溶剂 (即, iPrOH、EtOH) ; c) A-CO₂H, 偶联剂 (即, HATU、EDCI、HBTU), 碱 (即, Et₃N、Et₂NiPr), 溶剂 (即, DMF、CH₂Cl₂、CH₃CN) 或 A-C(O)Cl, 碱 (即, Et₃N、Et₂NiPr), 溶剂 (即, CH₂Cl₂) ; d) 还原剂 (即, NaBH₄), 溶剂 (即, MeOH、EtOH) ; e) R₅-LG, 碱 (即, NaH、Et₃N), 溶剂 (即, DMF、THF) 或 R₅-OH、酸 (即, HCl), 溶剂 (即, 二噁烷)。

[0163] 方案 2

[0164]

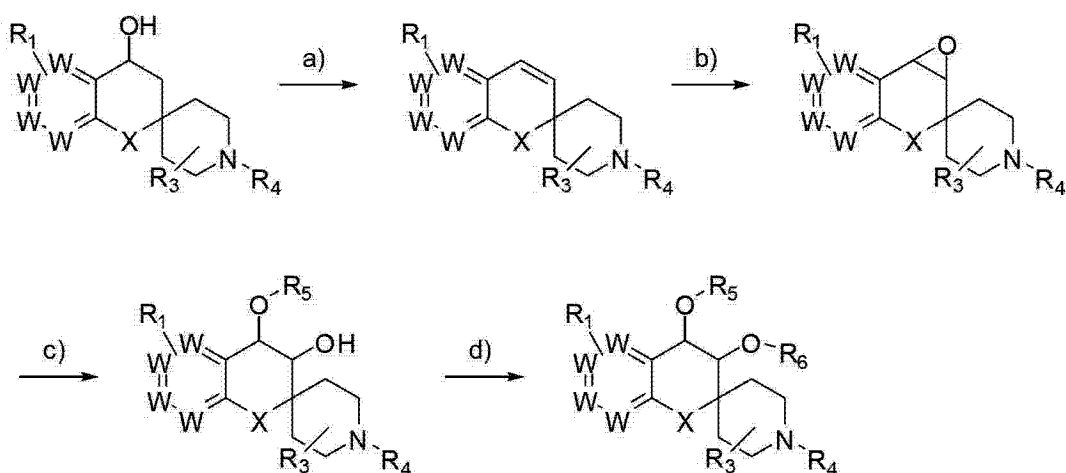


[0165] R₄ = 苄基、CO₂Bn、BOC ; LG = 离去基团 (即, Cl、Br、I、OMs、OTs)。

[0166] a) 还原剂 (即, NaBH₄)、溶剂 (即, MeOH、EtOH) ; b) R₅-LG、碱 (即, NaH、Et₃N)、溶剂 (即, DMF、THF) 或 R₅-OH、酸 (即, HCl), 溶剂 (即, 二噁烷) 或催化剂 (即, KAuCl₄)、R₅-OH ; c) R₄ = BOC : 酸 (即, HCl), 溶剂 (即, 二噁烷、iPrOH、EtOH、CH₃CN) 或 R₄ = CO₂Bn : 催化剂 (即, Pd/C), H₂, 溶剂 (即, iPrOH、EtOH)。

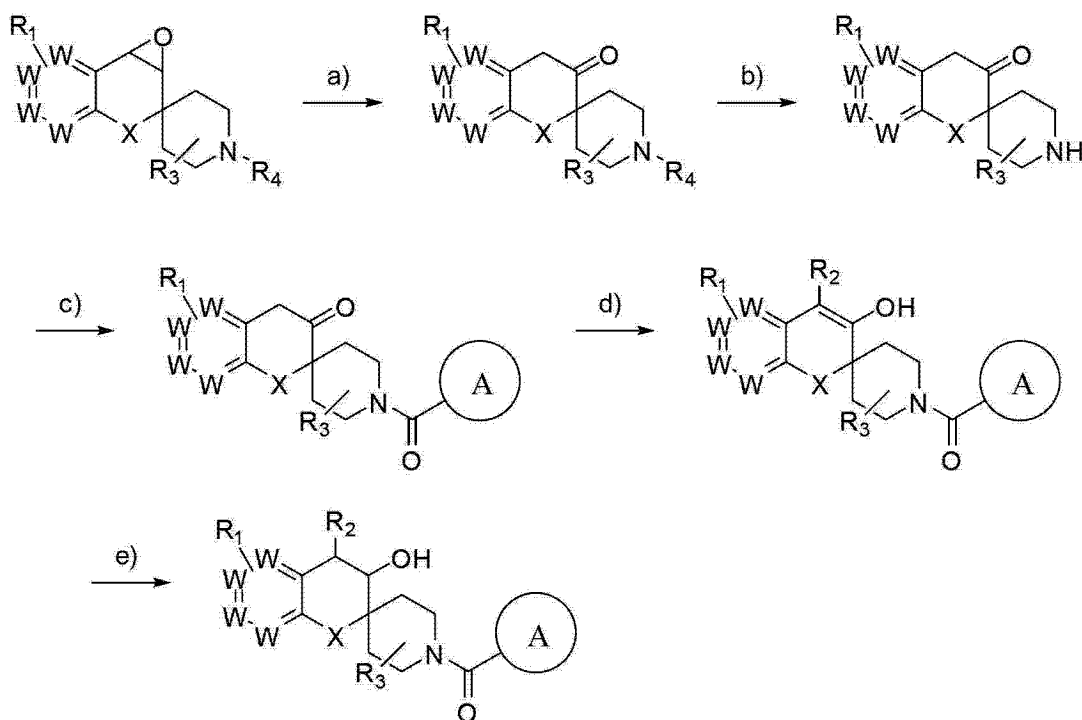
[0167] 方案 3

[0168]

[0169] R_4 = 苄基、 CO_2Bn 、 BOC 、 CO 芳基 ;LG= 离去基团 (即, Cl 、 Br 、 I 、 OMs 、 OTs)。[0170] a) 酸 (即, pTsOH)、溶剂 (即, 二噁烷); b) 环氧化剂 (即, mCPBA 、 $\text{MeReO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ /吡啶)、溶剂 (即, CH_2Cl_2); c) 酸或路易氏酸催化剂 (即, InCl_3)、 $\text{R}_5\text{-OH}$; d) $\text{R}_6\text{-LG}$, 碱 (即 NaH)、溶剂 (即, DMF 、 THF)。

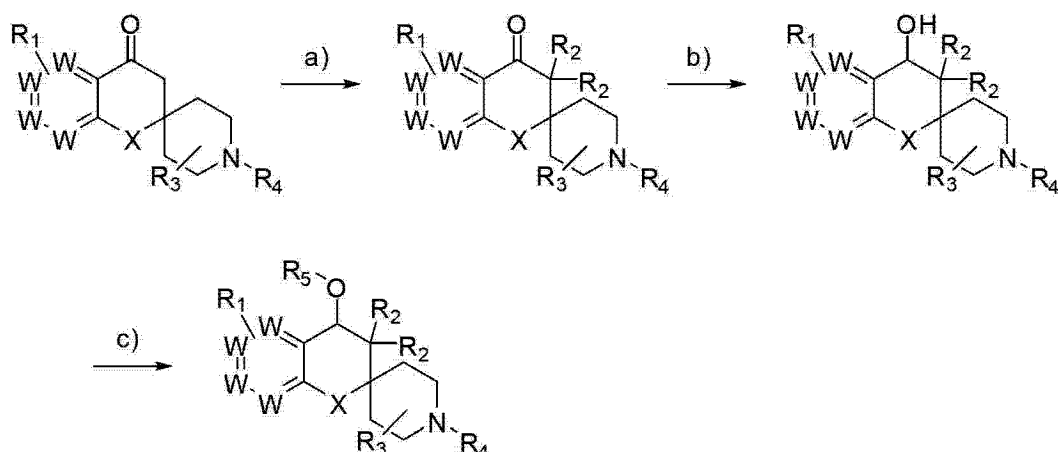
[0171] 方案 4

[0172]

[0173] R_4 = 苄基、 CO_2Bn 、 BOC 、 CO 芳基 ;LG= 离去基团 (即, Cl 、 Br 、 I 、 OMs 、 OTs)。[0174] a) 催化剂 (即, ZnI)、溶剂 (即, 苯); b) $\text{R}_4=\text{BOC}$: 酸 (即, HCl)、溶剂 (即, 二噁烷、 EtOH 、 iPrOH 、 CH_3CN); $\text{R}_4=\text{CO}_2\text{Bn}$: 催化剂 (即, Pd/C)、 H_2 、溶剂 (即, iPrOH 、 EtOH); c) $\text{A-CO}_2\text{H}$, 偶联剂 (即, HATU 、 EDCI 、 HBTU)、碱 (即, Et_3N 、 Et_2NiPr)、溶剂 (即, DMF 、 CH_2Cl_2 、 CH_3CN) 或 A-C(O)Cl , 碱 (即, Et_3N 、 Et_2NiPr)、溶剂 (即, CH_2Cl_2); d) 碱 (即, NaH 、 LiHMDS)、 $\text{R}_2\text{-LG}$ 、溶剂 (即, DMF 、 THF); e) 催化剂 (即, Pd/C)、 H_2 、溶剂 (即, MeOH 、 EtOH 、 iPrOH)。

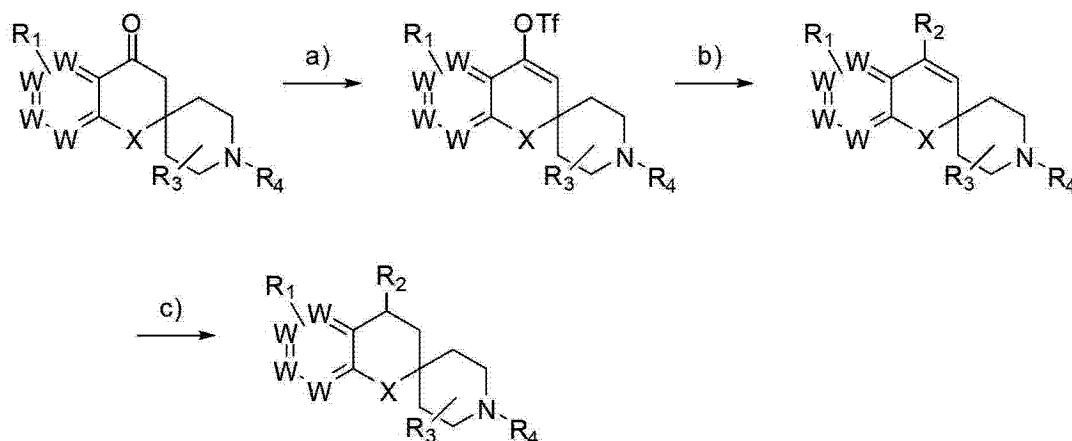
[0175] 方案 5

[0176]

[0177] R₄ = 苄基、CO₂Bn、BOC、COAr ; LG = 离去基团 (即, Cl、Br、I、OMs、OTs)。[0178] a) 碱 (即, LiHMDS), R₂-LG, 溶剂 (即, THF, DMF) ; b) 还原剂 (即, NaBH₄)、溶剂 (即, MeOH、EtOH) ; c) 酸 (即, HCl)、R₅-OH。

[0179] 方案 6

[0180]

[0181] R₄ = 苄基、CO₂Bn、BOC、COAr。[0182] a) 碱 (即, LiHMDS)、溶剂 (即, THF)、PhNTf₂ ; b) 催化剂 (即, Pd(OAc)₂、Pd(c-hex₂PhP)(tBu₃P)Cl₂)、碱 (即, Cs₂CO₃、K₂CO₃)、溶剂 (即, 二噁烷、水、DMF), R₂-B(OR)₂ 或 R₂-BF₃K ; c) 催化剂 (即, Pd/C), H₂, 溶剂 (即, AcOH、MeOH、EtOH、iPrOH)。[0183] 用途、制剂和给药

[0184] 可药用组合物

[0185] 如上讨论的, 本发明提供作为电压门控钠离子通道抑制剂的化合物, 且因此本发明的化合物用于治疗包括, 但不限于下述的疾病、紊乱和病症: 急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症比如焦虑和抑郁症、肌强直、心律异常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征和失禁。因此, 在本发明的另一个方面, 提供可药用组合物, 其中这些组合物包括任一种如本文描述的化合物, 且任选地包括可药用载体、辅料或赋形剂。在某些实施方案中, 这些组合物任选地进一步包括一种或多种另

外的治疗剂。

[0186] 也应当理解某些本发明的化合物可以以用于治疗的游离形式存在,或者当合适时,呈其可药用衍生物形式存在。根据本发明,可药用衍生物包括,但不限于可药用盐、酯、这样的酯的盐或任何其它加合物或衍生物,其在向需要的受试者给药时能够直接地或间接地提供如本文另外描述的化合物、或其代谢物或残余物。

[0187] 如本文使用的术语“可药用盐”指在合理医学判断 (sound medical judgment) 范围内的那些盐,其适用于接触人和低等动物的组织,而没有异常毒性、刺激、变态反应等,且具有合理的利益/风险比例。“可药用盐”指本发明的化合物的任何无毒的盐或其酯的盐,其在给药至接受者时,能够直接地或间接地提供本发明的化合物或其抑制活性代谢物或残余物。如本文使用的术语“抑制活性代谢物或其残余物”指其代谢物或残余物也是电压门控钠离子通道的抑制剂。

[0188] 可药用盐是本领域熟知的。例如, S. M. Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了可药用盐,将其并入本文作为参考。本发明的化合物的可药用盐包括衍生自合适的无机酸和有机酸及无机碱和有机碱的那些。可药用、非毒性酸加成盐的实例是与无机酸比如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸比如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或通过使用本领域使用的其它方法比如离子交换形成的氨基盐。其它可药用盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐 (pamoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自合适的碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。本发明还预期本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。可以通过这样的季铵化获得水溶性或油溶性或水可分散性或油可分散性产物。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其它可药用盐包括(当合适时)无毒性铵、季铵、和使用抗衡离子形成的铵阳离子,所述抗衡离子比如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0189] 如上所述,本发明的可药用组合物另外包括可药用载体、辅料或赋形剂,其如本文使用的包括任何和所有的溶剂、稀释剂或其它液体载体、助分散剂或助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,其适合所需的特定剂型。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第十六版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制可药用组合物的各种载体及其制备的已知技术。除非任何常规载体介质与本发明的化合物不相容,比如产生任何不期望生物作用或另外以有害方式与可药用组合物的任何其它组分相互作用,否则预期其用途在本发明的范围之内。可以充当可药用载体的物质的一些实例包括,但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白比如人血清白蛋白、缓冲物质比如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾、饱和的植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质比如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢

钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂、糖比如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉比如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，比如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉末西黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石粉；赋形剂比如可可脂和栓剂蜡；油，比如花生油、棉籽油；红花油；芝麻油；橄榄油；玉米油和大豆油；二醇；比如丙二醇或聚乙二醇；酯，比如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，比如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇和磷酸盐缓冲液，以及其它无毒相容性润滑剂，比如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、释放剂、涂层剂、甜味剂、调味剂和芳香剂，根据调配师的判断，防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0190] 化合物及可药用组合物的用途

[0191] 在仍然另一个方面，提供一种治疗下述疾病或减轻其严重程度的方法：急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症比如焦虑和抑郁症、双相障碍、肌强直、心律异常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、爆发性疼痛、手术后疼痛、或癌症疼痛，其包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或包含化合物的可药用组合物。

[0192] 在某些实施方案中，提供一种治疗下述疾病或减轻其严重程度的方法：中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩侧索硬化、压力或运动诱发的绞痛、心悸、高血压、偏头痛或异常胃肠蠕动，其包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或包含化合物的可药用组合物。

[0193] 在某些实施方案中，提供一种用于治疗急性、慢性、神经性或炎性疼痛或减轻其严重程度的方法，其包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或可药用组合物。在某些其它实施方案中，提供一种用于治疗神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛的方法，其包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或可药用组合物。在仍然其它实施方案中，提供一种用于治疗严重的或难治性疼痛、急性疼痛、手术后疼痛、背痛、耳鸣或癌症疼痛或减轻其严重程度的方法，其包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或可药用组合物。

[0194] 在某些实施方案中，一种用于治疗下述疾病或减轻其严重程度的方法：股骨癌痛；非恶性慢性骨痛；类风湿性关节炎；骨关节炎；椎管狭窄；神经性下腰痛；神经性下腰痛；肌筋膜痛综合征；纤维肌痛；颞下颌关节疼痛；慢性内脏痛，包括腹痛；胰腺；IBS 疼痛；慢性和急性头痛；偏头痛；紧张性头痛，包括丛集性头痛；慢性和急性神经性疼痛，包括疱疹后神经痛；糖尿病性神经病变；HIV- 相关神经病；三叉神经痛；Charcot-Marie Tooth 神经病；遗传性感觉神经病；周围神经损伤；疼痛神经瘤；异位近侧和远侧放电 (ectopic proximal and distal discharges)；神经根病；化疗诱发的神经性疼痛；放疗诱发的神经性疼痛；乳房切除术后疼痛；中枢性疼痛；脊髓损伤疼痛；中风后疼痛；丘脑性疼痛；复杂性区域疼痛综合征；幻肢痛；难治性疼痛；急性疼痛、急性术后痛；急性肌骨痛疼痛；关节痛；机械性下腰痛；颈痛；腱炎；损伤 / 运动疼痛；急性内脏痛，包括腹痛；肾盂肾炎；阑尾炎；胆囊炎；肠梗阻；疝气；等；胸痛，包括心痛；骨盆痛、肾绞痛；急性分娩疼痛，包括产痛；剖腹产术疼痛；急性炎症；烧伤和创伤疼痛；急性间歇痛，包括子宫内膜异位；急性带状疱疹疼痛；镰状细胞贫血；急性肺炎；爆发性疼痛；口面部疼痛，包括鼻窦炎疼痛、牙痛；多

发性硬化症 (MS) 疼痛 ; 抑郁症疼痛 ; 麻风病疼痛 ; 白塞氏病疼痛 ; 痛性肥胖症 ; 静脉炎疼痛 ; Guillain-Barre 疼痛 ; 大腿和活动脚趾所致疼痛 (painful legs and moving toes) ; Haglund 综合征 ; 红斑性肢痛病 ; 法布里氏疾病疼痛 ; 膀胱和泌尿生殖器疾病, 包括尿失禁 ; 膀胱机能亢进 ; 疼痛膀胱综合征 ; 间质性膀胱炎 (IC) ; 或前列腺炎 ; 复杂性区域疼痛综合征 (CRPS), I 型和 II 型 ; 绞痛诱发的疼痛, 其包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或可药用组合物。

[0195] 在本发明的某些实施方案中, 化合物或可药用组合物的“有效量”为有效地治疗下述疾病中一种或多种或减轻其严重程度的一量 : 急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症比如焦虑和抑郁症、肌强直、心律异常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、爆发性疼痛、手术后疼痛、耳鸣或癌症疼痛。

[0196] 根据本发明的方法, 化合物和组合物可以使用有效地治疗下述疾病中一种或多种或减轻其严重程度的任何量和任何给药途径来给药 : 急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症比如焦虑和抑郁症、肌强直、心律异常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、爆发性疼痛、手术后疼痛、耳鸣或癌症疼痛。需要的精确量将随受试者不同而变化, 取决于受试者的种类、年龄和一般状况、感染的严重性、使用的特定试剂、其给药方式等。本发明的化合物优选地配制成为易于给药和剂量均匀的剂量单元形式。如本文使用的表述“剂量单元形式”指适于待治疗受试者的试剂的物理分散单元。然而, 应当理解, 本发明的化合物和组合物的总每日用量应当由主治医师在合理的医学判断范畴内确定。用于任何特定受试者或生物体的具体有效剂量水平将取决于各种因素, 包括待治疗的病症和病症的严重程度 ; 施用的具体活性剂的活性 ; 施用的具体组合物 ; 受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食 ; 施用的具体活性剂的给药时间、给药途径和排泄速率 ; 治疗的持续时间 ; 与施用的具体化合物组合或同时使用的药物, 以及医学领域中熟知的其它因素。如如本文使用的术语“受试者”或“患者”指动物, 优选哺乳动物, 且最优选人类。

[0197] 本发明的可药用组合物可以通过口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部 (如通过粉剂、软膏剂或滴剂)、经颊或作为口服或鼻腔喷雾剂等对人类及其它动物给药, 这取决于待治疗病患的严重程度。在某些实施方案中, 本发明的化合物可以以每日约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg 且优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 受试者体重 / 天的剂量水平经口服或胃肠外给药, 每日一次或多次, 以获得期望的治疗效果。

[0198] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于可药用乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆和酞剂。除了活性化合物之外, 该液体剂型还可以包含本领域常用的惰性稀释剂, 例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂, 比如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苜甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油 (特别是, 棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀

释剂,该口服组合物也可以包含辅料,比如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0199] 可以根据已知的技术,使用适合的分散剂或湿润剂和助悬剂配制可注射制剂,例如无菌注射用水或油性混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒性的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、混悬液或乳剂,例如在 1, 3- 丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体或溶剂是水、林格氏溶液, U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油一般也用作溶剂或助悬介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸比如油酸可以用于注射制剂中。

[0200] 注射制剂可以通过例如细菌截留性过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,其中所述无菌固体组合物可以在临用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0201] 为了延长本发明化合物的效果,经常需要放缓从皮下或肌肉注射的化合物的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬液来实现。那么,化合物的吸收速度将取决于其溶出速度,溶出速度又可能取决于晶体大小和结晶形式。可替代地,延迟胃肠外给药的化合物形式的吸收通过将该化合物溶解或混悬于油性载体中来实现。通过在生物可降解的聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物的微囊基质来制备可注射的储库型剂型。根据化合物与聚合物的比例和所使用的具体聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其它生物可降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型注射制剂也可以通过将化合物包埋在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0202] 直肠或阴道给药用组合物优选是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡)混合来制备,其中所述赋形剂或载体在环境温度下是固体,但在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放出活性化合物。

[0203] 口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的、可药用赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体例如为柠檬酸钠或磷酸二钙、和 / 或 a) 填充剂或增充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸, b) 粘合剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 保湿剂,例如甘油, d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶解阻滞剂,例如石蜡, f) 吸收促进剂,例如季铵类化合物, g) 湿润剂,例如十六醇和单硬脂酸甘油酯, h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土,和 i) 润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型也可以包含缓冲剂。

[0204] 相似类型的固体组合物也可以在软和硬的填充性明胶胶囊中用作填充剂,胶囊使用例如乳糖或奶糖、以及高分子聚乙二醇等赋形剂。可以用包衣和壳例如肠溶衣和药物制剂领域公知的其它包衣材料来制备片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型。它们可以任选地包含遮光剂,也可以是这样一种组合物:它们只在或优选在肠道的某一部分(任选地以延迟方式)释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。相似类型的固体组合物也可以在软和硬的填充性明胶胶囊中用作填充剂,胶囊所用赋形剂例如为乳糖或奶糖,以及高分子量聚乙二醇等。

[0205] 活性化合物也可以存在于具有一种或多种上述赋形剂的微囊化剂型中。可以用包衣和壳(例如肠溶衣、控释包衣和药物配制领域公知的其它包衣材料)来制备片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒等固体剂型。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。这些剂型也可以例如,如一般实践,包含除惰性稀释剂以外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片辅料,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况中,该剂型也可以包含缓冲剂。它们可以任选包含遮光剂,也可以是这样一种组合物:它们只在或优选在肠道的某一部分任选地以延迟方式释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0206] 本发明化合物的局部或经皮给药的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与可药用载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也涵盖在本发明的范围内。此外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,它们具有的附加优点在于向机体可控地递送化合物。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散于适合的介质中来制备。也可以使用吸收增强剂来增加化合物通过皮肤的流量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0207] 如上文大致所述,本发明的化合物适用作电压门控钠离子通道抑制剂。在一个实施方案中,本发明的化合物和组合物为 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 中一个或多个的抑制剂,并且因此,不希望受任何特定理论的限制,该化合物和组合物特别地用于治疗如下疾病、病症或紊乱或减轻其严重程度:其中 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 中一个或多个的活化或机能亢进与疾病、病症或紊乱有关。当 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 的活化或机能亢进与特定疾病、病症或紊乱相关时,该疾病、病症或紊乱也可称为“NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9-介导的疾病、病症或紊乱”。因此,在另一个方面,本发明提供一种治疗如下疾病、病症或紊乱或减轻其严重程度的方法:其中 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 中一个或多个的活化或机能亢进与疾病状况有关。

[0208] 在本发明中用作 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 的抑制剂的化合物的活性可以根据本文实施例中一般性描述的方法,或根据本领域普通技术人员可用的方法来测定。

[0209] 在某些示例性的实施方案中,本发明的化合物用作 NaV1.7 和 / 或 NaV1.8 的抑制剂。

[0210] 还应当理解,本发明的化合物和可药用组合物可以用于组合疗法中,即该化合物和可药用组合物可以与一种或多种其它期望的治疗剂或医学程序同时、在其之前或在其之后给药。用于组合方案的特定疗法(治疗剂或程序)的组合应当考虑所需治疗剂和 / 或程序的相容性和期望实现的治疗效果。还应当理解,所用疗法可以对相同疾病获得预期效果(例如,本发明的化合物可以与用于治疗相同病症的其它药剂同时给药),或者其可以获得不同效果(例如,控制任何副作用)。如本文使用的,通常用于治疗或预防特定疾病或病症的另外的治疗剂称为“适合于所治疗的疾病或病症”。例如,示例性的另外的治疗剂包括但不限于:非阿片止痛剂(吲哚,比如依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁;萘基烷酮,比

如萘丁美酮；昔康类，比如吡罗昔康；对氨基苯酚衍生物，比如扑热息痛；丙酸，比如非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、萘普生钠、奥沙普秦；水杨酸盐，比如阿司匹林、三水杨酸胆碱镁、二氟尼柳；芬那酸类，比如甲氯灭酸、甲芬那酸；和吡唑类，比如保泰松）；或阿片类（麻醉药）激动剂（比如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、氧吗啡酮、右丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡和喷他佐辛）。另外，非药物止痛方法可以与给药一种或多种本发明的化合物联合使用。例如，也可以使用麻醉学（脊柱内输注，神经阻滞）、神经外科（CNS 途径的神经松解术）、神经刺激（经皮电神经刺激、脊柱刺激）、理疗学（物理疗法、矫形装置、透热疗法）或心理学（认知方法－催眠术、生物反馈、或行为方法）方法。其它合适的治疗剂或方法一般描述在 The Merck Manual, 第 17 版, Mark H. Beers 和 Robert Berkow 编, Merck Research Laboratories, 1999, 及食品和药物管理局 (Food and Drug Administration) 网站 www.fda.gov, 将其全部内容并入本文作为参考。

[0211] 在另一个实施方案中, 其它合适的治疗剂选自下述:

[0212] (1) 阿片类止痛剂, 例如吗啡、海洛英、氢吗啡酮、氧吗啡酮、左啡诺、左洛啡烷、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可卡因、可待因、二氢可待因、羟考酮、氢可酮、右丙氧芬、纳美芬、纳洛芬、纳洛酮、纳屈酮、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡或喷他佐辛;

[0213] (2) 非甾体抗炎药 (NSAID), 例如阿司匹林、双氯芬酸、地夫西纳 (diflusalinal)、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯沙酸、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯灭酸、甲芬那酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、硝基氟吡洛芬、奥沙拉嗪、奥沙普秦、保泰松、吡罗昔康、柳氮磺吡啶、舒林酸、托美丁或佐美酸;

[0214] (3) 巴比妥酸盐镇静剂, 例如异戊巴比妥、阿普比妥、仲丁巴比妥、布他比妥、甲苯比妥、美沙比妥、美索比妥、戊巴比妥、酚巴比妥 (phenobarbital)、司可巴比妥、他布比妥、塞米乐 (theamylal) 或硫巴比妥 (thiopental);

[0215] (4) 具有镇静作用苯二氮^革, 例如氯氮^革、氯拉^革酸、地西泮、氟西泮、劳拉西泮、奥沙西泮、替马西泮或三唑仑;

[0216] (5) 具有镇静作用的 H₁ 拮抗剂, 例如苯海拉明、吡拉明、异丙嗪、氯苯那敏或氯环嗪;

[0217] (6) 镇静剂, 比如格鲁米特、甲丙氨酯、甲喹酮或氯醛比林;

[0218] (7) 骨骼肌松弛药, 例如巴氯芬、卡立普多、氯唑沙宗、环苯扎林、美索巴莫或 orphrenadine;

[0219] (8) NMDA 受体拮抗剂, 例如右甲吗喃 ((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃) 或其代谢物、右羟吗喃 ((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)、氯胺酮、美金刚、吡咯并喹啉奎宁、顺-4-(膦酰基甲基)-2-哌啶羧酸、布地品 (budipine)、EN-3231 (MorphiDex (R)), 吗啡和右甲吗喃的组合剂型)、托吡酯、neramexane 或派辛夫特 (perzinfotel) (包括 NR2B 拮抗剂), 例如艾芬地尔、曲索罗地 (traxoprodil) 或 (-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-羟乙基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮};

[0220] (9) α-肾上腺素能药, 例如多沙唑嗪 (doxazosin)、坦洛新 (tamsulosin)、可乐定、胍法新、dexmetatomidine、莫达非尼或 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-亚磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基) 喹唑啉;

- [0221] (10) 三环抗抑郁药,例如地昔帕明、丙米嗪、阿米替林或去甲替林;
- [0222] (11) 抗惊厥药,例如卡马西平、拉莫三嗪、topiramate 或丙戊酸盐;
- [0223] (12) 速激肽 (NK) 拮抗剂,特别是 NK-3、NK-2 或 NK-1 拮抗剂,例如 ([α] R, 9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苯甲基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-二氮杂萘-6-13-二酮 (TAK-637)、5-[[(2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (MK-869)、阿瑞匹坦 (aprepitant)、拉奈匹坦、达匹坦或 3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲氨基]-2-苯基哌啶 (2S, 3S);
- [0224] (13) 毒蕈碱拮抗剂,例如奥昔布宁、托特罗定、丙哌维林、曲司氯铵 (tropium chloride)、达非那新、索利那新 (solifenacin)、替米维林和异丙托铵;
- [0225] (14) COX-2 选择性抑制剂,例如塞来考昔、罗非考昔、帕瑞考昔、伐地考昔、地拉考昔、艾托考昔或罗米考昔 (lumiracoxib);
- [0226] (15) 煤焦油止痛剂,特别是扑热息痛;
- [0227] (16) 精神抑制药,比如氟哌利多、氯丙嗪、氟哌啶醇、奋乃静、硫利达嗪、美索达嗪、三氟拉嗪、氟奋乃静、氯氮平、奥氮平、利培酮、齐拉西酮、喹硫平、舍吩哌、阿立哌唑、索奈哌唑、布南色林、伊潘立酮、哌罗匹隆、雷氯必利、佐替平、比氟诺西 (bifeprunox)、阿森那平 (asenapine)、鲁拉西酮 (lurasidone)、氨磺必利、balaperidone、palindore、依利色林、奥沙奈坦、利莫那班、meclizine、Miraxion (R) 或沙立佐坦;
- [0228] (17) 辣椒素受体激动剂 (例如 resiniferatoxin) 或拮抗剂 (例如 capsazepine);
- [0229] (18) β -肾上腺素能药,比如普萘洛尔;
- [0230] (19) 局部麻醉剂,比如美西律;
- [0231] (20) 皮质类固醇,比如地塞米松;
- [0232] (21) 5-HT 受体激动剂或拮抗剂,特别是 5-HT_{1B/1D} 激动剂比如依来曲普坦、舒马普坦、那拉曲坦、佐米曲坦或利扎曲普坦;
- [0233] (22) 5-HT_{2A} 受体拮抗剂,比如 R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇 (MDL-100907);
- [0234] (23) 胆碱能 (烟碱) 止痛剂,比如异丙克兰 (ispronicline) (TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺 (RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁烷基甲氧基)-2-氯吡啶 (ABT-594) 或烟碱;
- [0235] (24) 曲马朵 Tramadol [®];
- [0236] (25) PDEV 抑制剂,比如 5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并 [4,3-d] 嘧啶-7-酮 (西地那非)、(6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲二氧基苯基)-吡嗪并 [2',1':6,1]-吡啶并 [3,4-b] 呋喃-1,4-二酮 (IC-351 或他达拉非)、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并 [5,1-f] [1,2,4] 三嗪-4-酮 (伐地那非)、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并 [4,3-d] 嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并 [4,3-d] 嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲

氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲酰胺、3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺；

[0237] α -2- δ 配体,比如加巴喷丁、普瑞巴林、3-甲基加巴喷丁、(1[α],3[α],5[α])(3-氨基甲基二环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)二环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基壬酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基庚酸和(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基辛酸；

[0238] (26) 大麻素；

[0239] (27) 代谢型谷氨酸盐亚型 1 受体 (mGluR1) 拮抗剂；

[0240] (28) 血清素重吸收抑制剂,比如舍曲林、舍曲林代谢物去甲基舍曲林、氟西汀、诺氟西汀(氟西汀去甲代谢物)、氟伏沙明、帕罗西汀、西酞普兰、西酞普兰代谢物去甲基西酞普兰、依他普仑、d,1-氟苯丙胺、非莫西汀、伊福西汀、cyanodothiepin、利托西汀、达泊西汀、萘法唑酮、西文氯胺和曲唑酮；

[0241] (29) 去甲肾上腺素(降肾上腺素)重吸收抑制剂,比如马普替林、洛非帕明、米氮平、羟丙替林、非唑拉明、托莫西汀、米安舍林、丁氨苯丙酮、丁氨苯丙酮代谢物羟基丁氨苯丙酮、诺米芬辛和维洛沙秦(Vivalan(R)),特别是选择性去甲肾上腺素重吸收抑制剂比如瑞波西汀,特别是(S,S)-瑞波西汀；

[0242] (30) 双重血清素-去甲肾上腺素重吸收抑制剂,比如文拉法辛、文拉法辛代谢物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明、度洛西汀、米那普仑和丙米嗪；

[0243] (31) 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂,比如S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-L-高半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)-氨基]乙基]-4,4-二氧代-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-S-氯-S-吡啶腈;2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-4-氯苯甲腈;(2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3-吡啶腈、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-5-氯苯甲腈;N-[4-[2-(3-氯苯甲基氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒或胍基乙基二硫化物；

[0244] (32) 乙酰胆碱酯酶抑制剂,比如多奈哌齐；

[0245] (33) 前列腺素E2亚型4(EP4)拮抗剂,比如7V-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基)氨基)-羰基]-4-甲基苯磺酰胺或4-[(15)-1-((5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基)羰基)氨基)乙基]苯甲酸；

[0246] (34) 白细胞三烯 B4 拮抗剂；比如 1-(3-联苯基-4-基甲基-4-羟基-色满-7-基)-环戊烷羧酸 (CP-105696)、5-[2-(2-羧乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]-氧基苯氧基]-戊酸 (ONO-4057) 或 DPC-11870,

[0247] (35) 5-脂氧合酶抑制剂, 比如齐留通、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮 (ZD-2138) 或 2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌 (CV-6504) ;

[0248] (36) 钠通道阻断剂, 比如利多卡因 ;

[0249] (37) 5-HT₃ 拮抗剂, 比如昂丹司琼 ; 及其可药用盐和溶剂化物。

[0250] 存在于本发明组合中的另外的治疗剂的含量将不超过通常将在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合中给药的量。优选地, 在本发明组合中另外的治疗剂的量将在通常存在于包括该试剂作为唯一治疗活性剂的组合中的量的约 50% 至 100% 范围内。

[0251] 本发明的化合物或其可药用组合也可以并入组合中以涂布可植入医疗装置, 比如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管。因此, 在另一个方面, 本发明包括用于涂布可植入装置的组合, 其包含如上及本文的类别和亚类中一般性描述的本发明的化合物和适用于涂布所述可植入装置的载体。在仍然另一个方面, 本发明包括一种可植入装置, 其涂有如上及本文的类别和亚类中一般性描述的本发明的化合物和适用于涂布所述可植入装置的载体。涂布可植入装置的合适的涂层和一般制备描述在美国专利 6,099,562 ; 5,886,026 ; 和 5,304,121 中。涂层通常为生物相容性聚合材料, 比如水凝胶、聚甲基二硅氧烷、聚己酸内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯共聚物、及其混合物。涂层可以任选地进一步被氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的合适的外涂层覆盖以赋予组合控制释放特征。

[0252] 本发明的另一个方面涉及抑制生物样品或受试者中 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 中一个或多个活性, 该方法包括向该受试者给予式 I 的化合物或包含所述化合物的组合, 或使所述生物样品接触式 I 的化合物或包含所述化合物的组合。如本文使用的术语“生物样品”包括, 不限于细胞培养物或其提取物 ; 从哺乳动物获得的活组织检查材料或其提取物 ; 和血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。

[0253] 抑制生物样品中 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 中一个或多个的活性适用于本领域技术人员已知的各种目的。这样的目的的实例包括, 但不限于研究生物和病理现象中的钠离子通道 ; 并且比较评价新的钠离子通道抑制剂。

具体实施方式

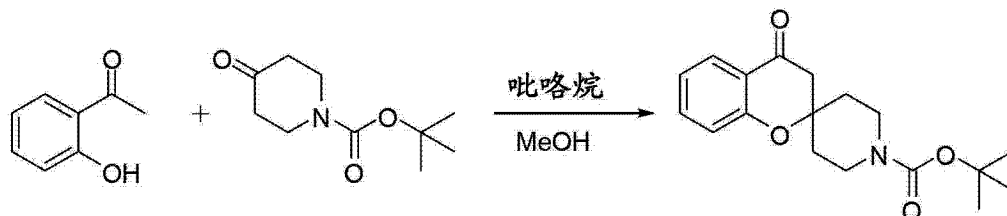
[0254] 通用方法。¹H NMR(400MHz) 和 ¹³C NMR(100MHz) 光谱是在氘化乙腈 (CD₃CN)、氯仿-d(CDCl₃) 或二甲亚砜-d₆(DMSO) 中的溶液中获得。质谱 (MS) 是使用装有 Phenomenex 50×4.60mm luna-5 μ C18 柱的 Applied Biosystems API EX LC/MS 系统获得的。LC/MS 洗脱系统为含有 0.035%v/v 三氟乙酸或 5mM HCl 的 10-99% 乙腈的 H₂O 溶液, 使用 3、4、5、6 或 15 分钟线性梯度和 4.0mL/分钟的流速。使用粒径为 230-400 目的硅胶-60 进行硅胶色谱。吡啶、二氯甲烷 (CH₂Cl₂)、四氢呋喃 (THF)、二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈 (ACN)、

甲醇 (MeOH) 和 1,4-二噁烷都来自保持在干燥氮气下的 Aldrich Sure-Seal 瓶。除非另有说明,否则磁性搅拌所有的反应。

[0255] 螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮氢氯化物

[0256] 步骤 1:4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0257]



[0258] 向 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (93.67g, 470.1mmol) 在吡咯烷 (56.2mL, 673.3mmol) 和无水 MeOH (112mL) 中的溶液中加入 1-(2-羟基苯基)乙酮 (56.36mL, 468.2mmol)。在 80℃ 下, 搅拌反应混合物 2.5 小时。在减压下除去甲醇。将得到的残余物溶于 EtOAc (150mL) 中, 用 1N HCl (150mL) 和盐水 (2×100mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到黄色油状物。将油状物用己烷 (400mL) 稀释, 并且在 60℃ 下加热混合物直到溶解。一旦溶解, 使溶液冷却至环境温度。经由真空过滤收集晶体, 并且用己烷洗涤, 得到呈浅黄色固体的 4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (105g, 70%)。ESI-MS m/z 理论值: 317.2, 实测值: 318.2 ($M+1$)⁺; 保留时间: 2.54 分钟 (运行 4 分钟)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.87 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 3.88 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.03 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

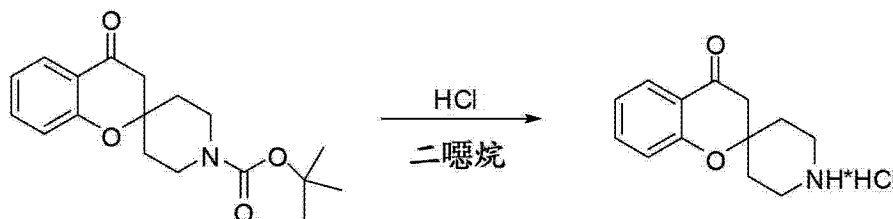
[0259] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0260]

酮	产物
1-(2-氟-6-羟基苯基)乙酮	5-氟-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯
1-(5-溴-2-羟基苯基)乙酮	6-溴-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0261] 步骤 2:螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮氢氯化物

[0262]



[0263] 向 1L 烧瓶中加入 4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (30.0g, 94.5mmol) 和 1,4-二噁烷 (200mL)。加入在二噁烷中的 HCl (118mL, 4.0M, 472mmol),

并且在环境温度下使该混合物搅拌过夜。将混合物浓缩,得到螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮氢氯化物(23.9g, 99%)。ESI-MS m/z 理论值:217.1,实测值:218.2(M+1)⁺;保留时间:0.42分钟(运行3分钟)。

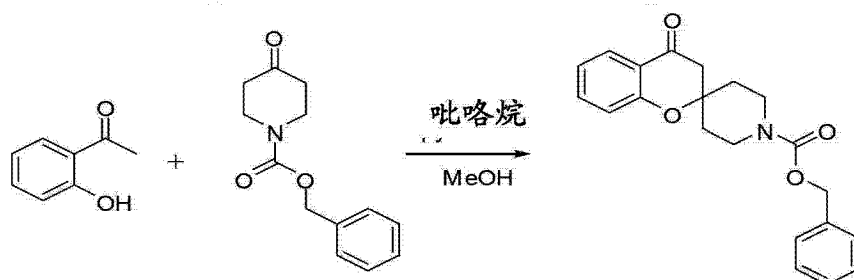
[0264] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0265] 6-溴螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮。

[0266] 螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0267] 步骤1:4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯

[0268]



[0269] 给烧瓶装入1-(2-羟基苯基)乙酮(100g, 735mmol)、4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯(145mL, 735mmol)、吡咯烷(123mL, 1.47mol)和甲醇(24mL),得到琥珀色溶液。在80℃下,加热混合物20小时。将深色溶液冷却至25℃,用乙酸乙酯(1000mL)稀释,并且用1M HCl(800mL)分配。排出水层,并且用1M HCl(2×800mL)、水(800mL)、饱和的氯化钠溶液(800mL)洗涤残余有机层,经硫酸镁干燥且过滤。在减压下浓缩滤液,得到琥珀色油状物。通过硅胶色谱纯化残余物,用在己烷中的0%至30%乙酸乙酯梯度洗脱。合并期望的产物级分,并且在减压下蒸发,得到4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(207g, 80%)。ESI-MS m/z 理论值:351.2,实测值:352.3(M+1)⁺;保留时间:2.41分钟(运行3分钟)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.86(d, J=7.8Hz, 1H), 7.49(dd, J=11.3, 4.2Hz, 1H), 7.40-7.27(m, 5H), 7.00(dd, J=15.4, 7.8Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 3.98(s, 2H), 3.29(s, 2H), 2.71(s, 2H), 2.12-1.96(m, 2H), 1.68-1.54(m, 2H)。

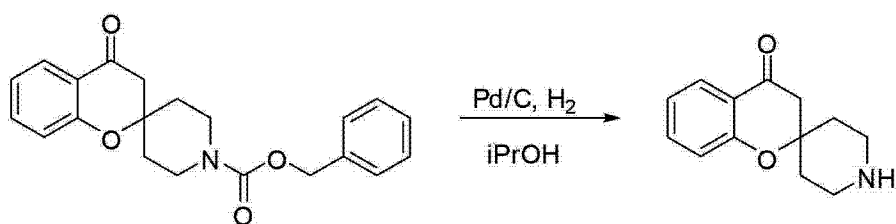
[0270] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0271]

酮	产物
1-(5-氟-2-羟基苯基)乙酮	6-氟-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
1-(3,5-二氟-2-羟基苯基)乙酮	6,8-二氟-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
1-(3-氟-2-羟基苯基)乙酮	8-氟-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯
1-(4-氟-2-羟基苯基)乙酮	7-氟-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯

[0272] 步骤 2: 螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0273]



[0274] 向 4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯 (3.50g, 9.96mmol) 中加入 i-PrOH (39mL) 和 10%Pd/C (530mg, 0.498mmol)。连接氢气球, 并且在 25℃ 下使反应搅拌过夜。过滤混合物并蒸发滤液, 得到螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮 (2.11g, 98%)。ESI-MS m/z 理论值: 217.1, 实测值: 218.2 (M+1)⁺; 保留时间: 0.41 分钟 (运行 3 分钟)。

[0275] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0276] 6-氟螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮;

[0277] 6,8-二氟螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮;

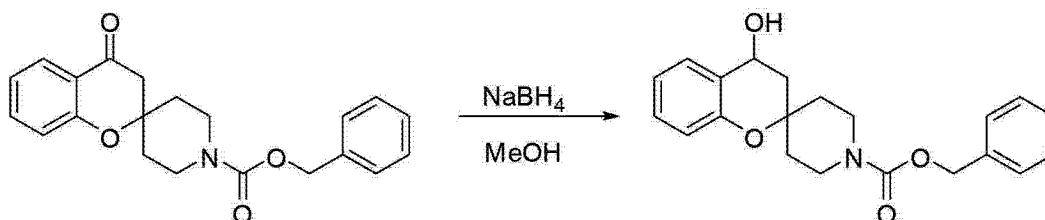
[0278] 8-氟螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮;

[0279] 7-氟螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮。

[0280] 4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]

[0281] 步骤 1: 4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯

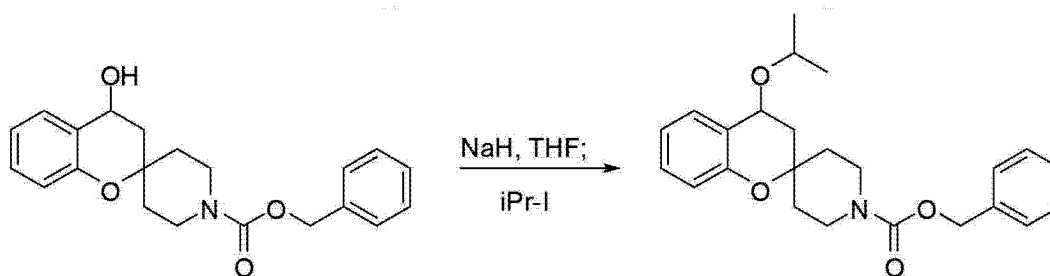
[0282]



[0283] 将 4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯 (2.00g, 5.69mmol) 和 MeOH (25mL) 的混合物冷却至 0℃, 之后分批加入 NaBH₄ (646mg, 17.1mmol)。使反应混合物搅拌 30 分钟, 之后用 1M HCl 淬灭。用 CH₂Cl₂ (3x) 萃取混合物。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发, 得到 4-羟基螺-[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯 (1.97g, 98%)。ESI-MS m/z 理论值: 353.2, 实测值: 354.2 (M+1)⁺; 保留时间: 2.94 分钟 (运行 5 分钟)。

[0284] 步骤 2: 4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸酯

[0285]

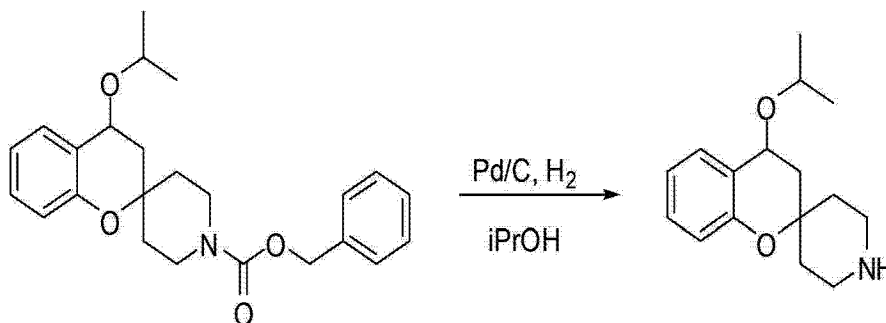


[0286] 将 4-羟基螺-[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯 (160mg, 0.453mmol) 和 THF (1.5mL) 的混合物骤冷至过 0℃。分批加入 NaH (22mg, 0.54mmol), 并且使混合物搅拌

20 分钟。加入 2-碘丙烷 (90 μ l, 0.91mmol), 使反应混合物在 25℃ 下搅拌过夜。浓缩反应混合物, 并且通过硅胶色谱 (在己烷中的 3%-70% 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到 4-异丙氧基螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶] -1' - 羧酸酯 (135mg, 75%)。ESI-MS m/z 理论值 : 395. 2, 实测值 : 396. (M+1)⁺; 保留时间 : 2. 13 分钟 (运行 3 分钟)。

[0287] 步骤 3 : 4-异丙氧基螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶]

[0288]



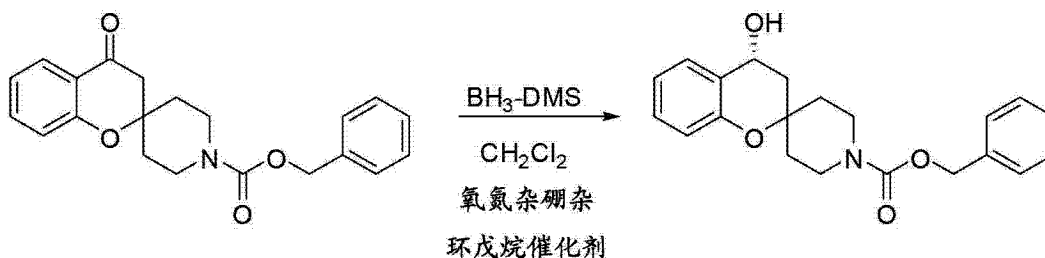
[0289] 向 4-异丙氧基螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶] -1' - 羧酸苄酯 (247mg, 0.6245mmol) 中加入 Pd/C (66mg, 0.062mmol) 和异丙醇 (3mL)。给反应烧瓶装备隔板, 并且连接氢气球。使反应物在 25℃ 下搅拌过夜, 之后将其过滤。除去溶剂, 得到 4-异丙氧基螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶] (134mg, 82%)。ESI-MS m/z 理论值 : 261. 2, 实测值 : 262. 3 (M+1)⁺; 保留时间 : 1. 18 分钟 (运行 3 分钟)。

[0290] 使用上述报道的方法制备下述化合物 :

[0291] 4(R)-4-乙氧基-6-氟-螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶]。

[0292] 4-羟基螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶] -1' - 羧酸 (R)-苯甲基酯

[0293]



[0294] 向无水 250mL 圆底烧瓶中加入 4-氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶] -1' - 羧酸苯甲酯 (6. 0g, 17. 1mmol) 和二氯甲烷 (24mL)。用氮气吹扫烧瓶, 并且骤冷至 -20℃。加入异丙醇 (1. 03g, 1. 31mL, 17. 1mmol), 接着加入硼烷 -DMS 复合物 (3. 2g, 3. 8mL, 42. 7mmol), 使反应物在 -30℃ 下搅拌 30 分钟。通过 LCMS 观察到酮没有还原。加入 (3 α S)-1-甲基-3, 3-二苯基-3a, 4, 5, 6-四氢吡咯并 [1, 2-c] [1, 3, 2] 氧氮杂硼杂环戊烯 (oxazaborole) (3. 4mL, 在 THF 中的 1M 溶液, 3. 4mmol), 使反应保持在 -30℃ 30 分钟, 然后经 45 分钟使其慢慢地温热至 15℃。通过 LCMS 测定完全转化为醇。在 15℃ 下用甲醇淬灭反应。然后, 蒸发反应烧瓶以除去溶剂和挥发性物质。通过柱色谱 (DCM:EtOAc 0-20% EtOAc 的二氯甲烷溶液) 纯化粗反应物, 并且分离白色泡沫。通过手性 HPLC (柱 : ChiralPak AD-H (250 $\times$ 4. 6mm), 5 μ m; 流动相 : 40% MeOH w 0. 1% DEA, 60% CO₂; 流速 : 3. 0mL/min) 测定产物具有的 ee 为 96. 3。ESI-MS m/z 理论值 : 353. 2, 实测值 : 354. 2 (M+1)⁺; 保留时间 : 2. 94 分钟 (运行 5 分钟)。

[0295] 使用上述报道的方法,使用合适的催化剂对映异构体制备下述化合物:

[0296]

酮	产物
4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯	(4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸(S)-苄酯
6-氟-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯	4-羟基螺[6-氟-苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸(R)-苄酯
6,8-二氟-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯	4-羟基螺[6,8-二氟-苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸(R)-苄酯

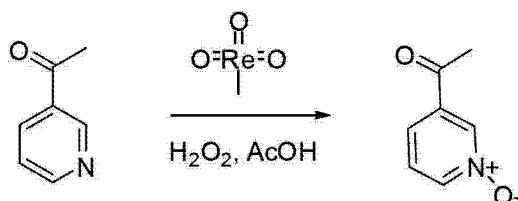
[0297]

6-氟-1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	(R)-(6-氟-4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮
6-氟-1'-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	(R)-(6-氟-4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮
6-氟-1'-(4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	(R)-(6-氟-4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯基)甲酮
6-氟-1'-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	(S)-(6-氟-4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮

[0298] 螺[3H-吡喃[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-4-酮氢氯化物

[0299] 步骤1:1-(1-氧化吡啶(oxidopyridin)-1-鎓-3-基)乙酮

[0300]

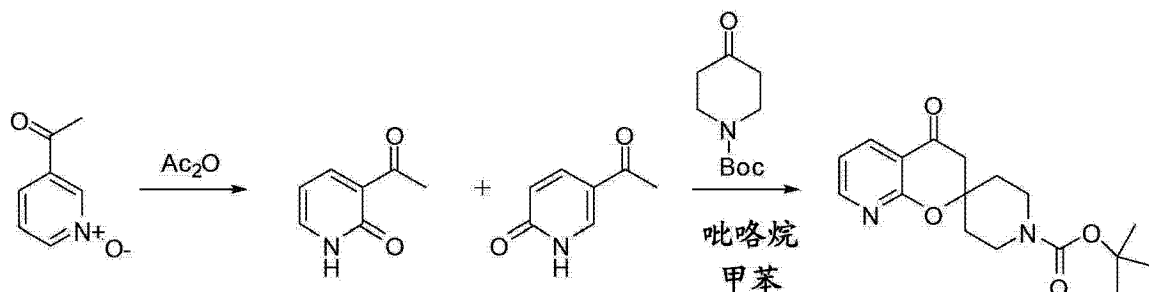


[0301] 向1-(3-吡啶基)乙酮(9.54g, 78.8mmol)在冰醋酸(97mL)中的溶液中加入甲基(三氧代)铈(982mg, 3.94mmol)。慢慢地加入过氧化氢(16.4mL, 30%w/w, 161mmol),并且在室温下搅拌混合物16小时。浓缩混合物,用饱和的碳酸氢钠水溶液中和乙酸,并且用二

氯甲烷 (3×150mL) 萃取该混合物。将合并的有机物经硫酸钠干燥, 过滤且在减压下蒸发溶剂, 得到 1-(1-氧化吡啶-1-鎓-3-基) 乙酮 (6.00g, 56%)。ESI-MS m/z 理论值: 137.1, 实测值: 138.1 ($M+1$)⁺; 保留时间: 0.23 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65–7.48 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。

[0302] 步骤 2: 3-乙酰基-1H-吡啶-2-酮和 5-乙酰基-1H-吡啶-2-酮

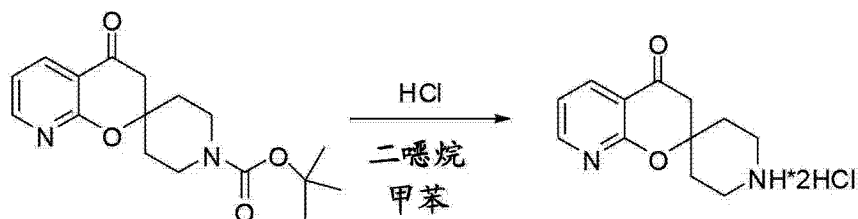
[0303]



[0304] 将 1-(1-氧化吡啶-1-鎓-3-基) 乙酮 (1.93g, 14.0mmol) 在乙酸酐 (21.6mL, 229mmol) 中的悬浮液加热回流 64 小时。在减压下蒸发溶剂, 并且将粗残余物溶于乙酸乙酯中。加入硅胶, 并且搅拌浆液。使用乙酸乙酯过滤浆液, 并且在减压下蒸发滤液, 得到 3-乙酰基吡啶-2(1H)-酮和 5-乙酰基吡啶-2(1H)-酮。向该混合物中加入 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.78g, 14.0mmol)、吡咯烷 (2.57mL, 30.7mmol) 和甲苯 (19mL)。加入分子筛 (1g), 并且将混合物在 110℃ 下加热 17 小时。使混合物冷却至室温, 并且使用乙酸乙酯过滤。用水 (2×50mL) 洗涤滤液。将合并的有机物经硫酸钠干燥, 过滤且在减压下蒸发溶剂。在硅胶上, 使用在己烷中的 0–100% 乙酸乙酯的梯度纯化粗残余物, 得到 4-氧代螺 [3H-吡喃 [2,3-b] 吡啶-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (614mg, 14%)。ESI-MS m/z 理论值: 318.2, 实测值: 319.5 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.32 分钟 (运行 3 分钟)。

[0305] 步骤 3: 螺 [3H-吡喃 [2,3-b] 吡啶-2,4'-哌啶]-4-酮二盐酸化物

[0306]

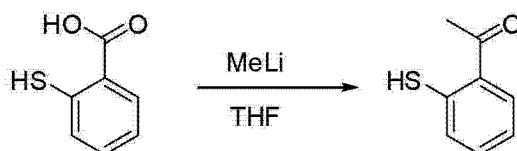


[0307] 将 4-氧代螺 [3H-吡喃 [2,3-b] 吡啶-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (614mg, 1.93mmol) 溶于甲苯 (4.6mL) 中。加入在二噁烷中的 HCl (2.4mL, 4.0M, 9.6mmol), 并且在室温下搅拌反应混合物 40 分钟。在减压下蒸发溶剂, 得到螺 [3H-吡喃 [2,3-b] 吡啶-2,4'-哌啶]-4-酮二盐酸化物。ESI-MS m/z 理论值: 218.1, 实测值: 219.5 ($M+1$)⁺; 保留时间: 0.20 分钟 (运行 3 分钟)。

[0308] 螺 [哌啶-4,2'-硫代苯并二氢吡喃]-4'-酮

[0309] 步骤 1: 1-(2-硫烷基 (sulfanyl) 苯基) 乙酮

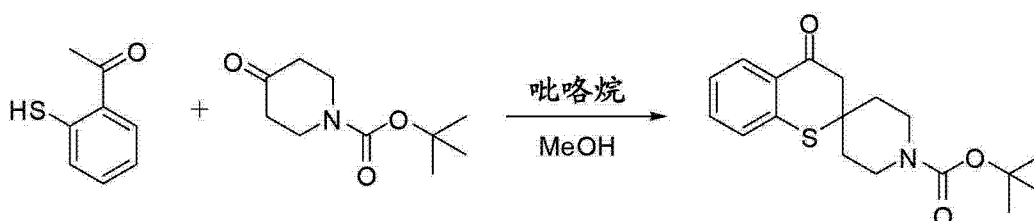
[0310]



[0311] 在 0℃ 下, 经 1 小时向 2- 巯烷基苯甲酸 (25.0g, 162mmol) 在 THF (810mL) 中的溶液中加入甲基锂 (334mL, 1.6M, 535mmol)。在环境温度下, 搅拌混合物过夜, 之后用水和饱和的 NH₄Cl 水溶液淬灭。加入 1N HCl 使混合物呈酸性 (pH ~ 2)。分离相, 并且用乙酸乙酯 (3x) 萃取水相。将合并的有机物经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。通过柱色谱 (0-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残余物, 得到呈橙色油状物的 1-(2- 巯烷基苯基) 乙酮 (23.6g, 91%)。ESI-MS *m/z* 理论值 : 152.0, 实测值 : 153.1 (M+1)⁺; 保留时间 : 1.10 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (d, J=3.8Hz, 2H), 7.25-7.12 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.63 (s, 3H)。

[0312] 步骤 2 : 4' - 氧代螺 [哌啶 -4, 2' - 硫代苯并二氢吡喃]-1- 羧酸叔丁酯

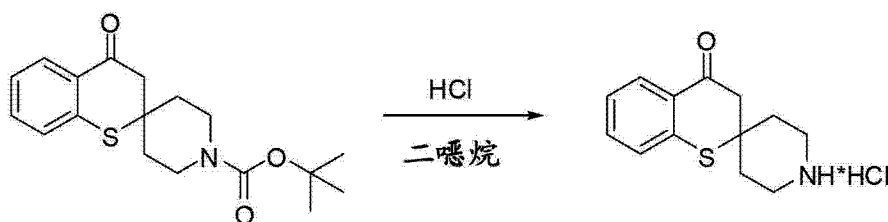
[0313]



[0314] 向 4- 氧代哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 (342mg, 1.72mmol) 在吡咯烷 (285 μl, 3.42mmol) 和无水 MeOH (460 μl) 中的溶液中加入 1-(2- 巯烷基苯基) 乙酮 (260mg, 1.71mmol)。在 80℃ 下, 搅拌反应混合物 2.5 小时。在减压下除去甲醇。将得到的残余物溶于乙酸乙酯 (25mL) 中, 用 1N HCl (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到黄色油状物。将油状物用己烷 (25mL) 稀释, 并且在 60℃ 下加热混合物直到溶解。一旦溶解, 过滤溶液, 并使其冷却至环境温度。经由真空过滤收集晶体, 并且用己烷洗涤, 得到呈黄褐色固体的 4' - 氧代螺 [哌啶 -4, 2' - 硫代苯并二氢吡喃]-1- 羧酸叔丁基酯 (350mg, 61%)。ESI-MS *m/z* 理论值 : 333.1, 实测值 : 334.2 (M+1)⁺; 保留时间 : 1.87 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.23 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.92 (d, J=13.6Hz, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0315] 步骤 3 : 螺 [哌啶 -4, 2' - 硫代苯并二氢吡喃]-4' - 酮盐酸化物

[0316]



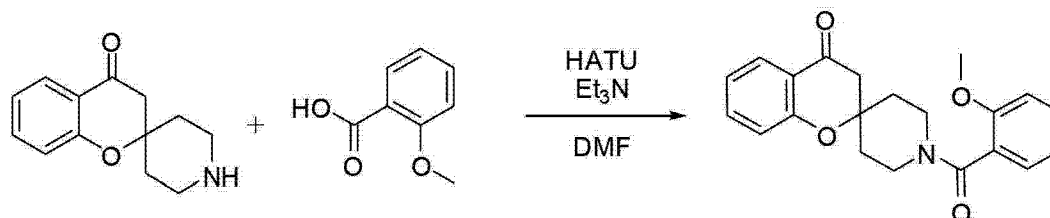
[0317] 在 50℃ 下, 使 4' - 氧代螺 [哌啶 -4, 2' - 硫代苯并二氢吡喃]-1- 羧酸叔丁酯 (7.98g, 23.9mmol) 和 HCl 在二噁烷 (18mL, 4.0M, 72mmol) 在 iPrOH (120mL) 中的混合物搅拌 30 分钟。在真空中浓缩混合物, 得到呈淡褐色固体的螺 [哌啶 -4, 2' - 硫代苯并二氢吡喃]-4' - 酮盐酸化物。

喃]-4'-酮盐酸盐 (6.4g, 99%)。ESI-MS m/z 理论值: 233.1, 实测值: 234.2 ($M+1$)⁺; 保留时间: 0.74 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 2.94 (m, 4H), 2.00 (dd, J=9.0, 4.2Hz, 4H)。

[0318] (2-甲氧基苯基)-(4-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0319] 步骤 1: 1'-(2-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0320]



[0321] 在室温下, 搅拌 2-甲氧基苯甲酸 (609mg, 4.00mmol)、HATU (1.67g, 4.40mmol)、DMF (4mL) 和 Et₃N (1.67mL, 12.0mmol) 的混合物 10 分钟。加入螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮 (869mg, 4.00mmol), 并且使该混合物搅拌 3 小时。用盐水淬灭反应, 并且用乙酸乙酯 (3x) 萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥, 并且蒸发溶剂。通过硅胶色谱 (3%-70% 的乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到呈白色固体的 1'-(2-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮。ESI-MS m/z 理论值: 351.2, 实测值: 352.5 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.49 分钟 (运行 3 分钟)。

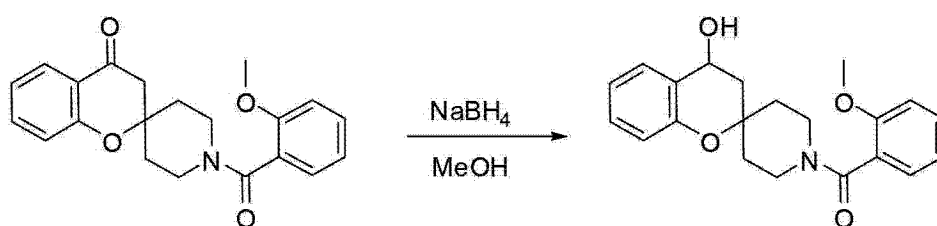
[0322] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0323]

产物	胺	羧酸
1'-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	2-(三氟甲氧基)苯甲酸
1'-(2-(二氟甲氧基)苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	2-(二氟甲氧基)苯甲酸
2-异丙氧基-5-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基羰基)苯甲腈	螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	3-氟基-4-异丙氧基苯甲酸
1'-(4-叔丁基-3-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	4-叔丁基-3-甲氧基苯甲酸
1'-(4-溴-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	4-溴-3-甲氧基-苯甲酸
6-溴-1'-(4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	6-溴螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯甲酸

[0324] 步骤 2: (4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(2-甲氧基苯基)甲酮

[0325]



[0326] 将 1'-(2-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮 (351mg, 1.00mmol) 在 MeOH(4mL) 中的混合物冷却至 0℃。分批加入硼氢化钠 (75mg, 2.0mmol), 并且使混合物升温至室温。浓缩反应物, 用饱和的 NH_4Cl 淬灭, 并且用乙酸乙酯 (3x) 萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥, 并且蒸发溶剂。将残余物溶于 DMF 中, 并且通过制备 HPLC (1-99%MeOH:H₂O) 纯化, 得到 (4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(2-甲氧基苯基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 353.2, 实测值: 354.3 ($\text{M}+1$)⁺; 保留时间: 1.37 分钟 (运行 3 分钟)。

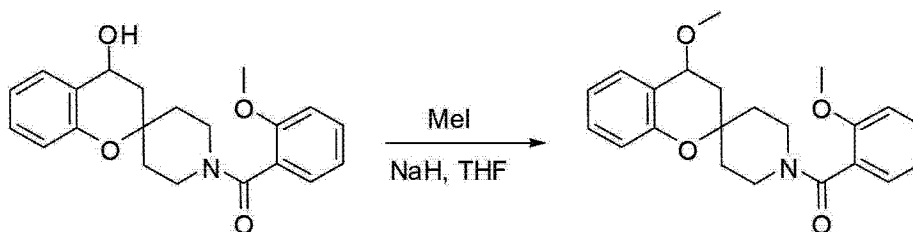
[0327] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0328]

酮	醇
1'-(4-叔丁基-3-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	(4-叔丁基-3-甲氧基苯基)(4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮
1'-(4-溴-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	(4-溴-3-甲氧基苯基)(4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮
5-氟-1'-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	(5-氟-4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮

[0329] 步骤3: (2-甲氧基苯基)-(4-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

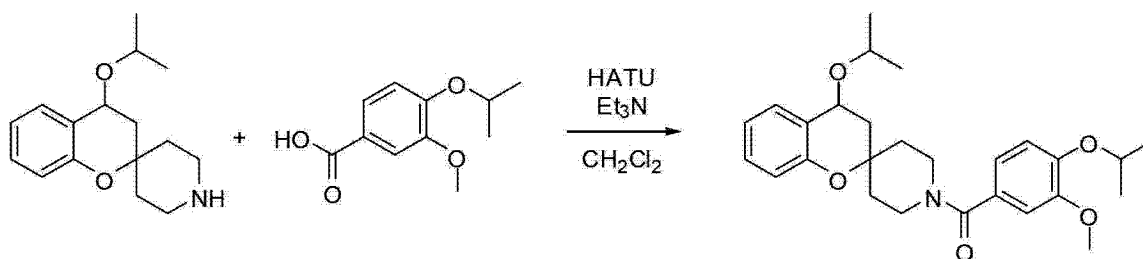
[0330]



[0331] 向 (4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(2-甲氧基苯基)-甲酮 (35mg, 0.10mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液中加入 NaH (6mg, 0.15mmol, 60%)。加入 MeI (7.5 μ L, 0.12mmol), 并且在室温下搅拌混合物过夜, 之后将其过滤并通过制备 HPLC (1-99% MeOH:H₂O) 纯化, 得到 (2-甲氧基苯基)-(4-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 367.2, 实测值: 368.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.65 分钟 (运行 3 分钟)。

[0332] (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0333]



[0334] 在室温下, 使 4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酸 (21mg, 0.10mmol)、HATU (42mg, 0.11mmol)、DMF (0.7mL) 和 Et₃N (42 μ L, 0.30mmol) 的混合物搅拌 10 分钟。加入

4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶](26mg, 0.10mmol), 并且使混合物搅拌3小时。用盐水淬灭反应, 用乙酸乙酯(3x)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 并且蒸发溶剂。通过硅胶色谱(3%-70%的乙酸乙酯己烷)纯化残余物, 得到呈白色固体的(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 453.3, 实测值: 454.7 $(M+1)^+$; 保留时间: 2.00 分钟(运行3分钟)。

[0335] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0336]

产物	胺	羧酸
(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙基磺酰基苯基)甲酮	4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙基磺酰基苯甲酸
(S)-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酸
(R)-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酸
(4-异丙氧基-3-甲基苯基)(4-异	4-异丙氧基螺[苯并二	4-异丙氧基-3-甲基

[0337]

产物	胺	羧酸
丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	氢吡喃-2,4'-哌啶]	苯甲酸
(R)-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酸
(R)-(3-(羟基甲基)-4-异丙氧基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-(羟基甲基)-4-异丙氧基苯甲酸
(R)-4-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基羧基)-N-异丙基苯磺酰胺	(R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(N-异丙基氨基磺酰基)-苯甲酸
(R)-(4-异丙氧基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙氧基苯甲酸
(R)-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(2-羟基-2-甲基丙基)苯甲酸
(R)-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(2-(甲氧基甲基)苯基)甲酮	(R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	2-(甲氧基甲基)苯甲酸
(R)-2-异丙氧基-5-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基羧基)苯甲腈	(R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氰基-4-异丙氧基苯甲酸
(R)-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(3-甲基-4-(甲基磺酰基)苯基)甲酮	(R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-甲基-4-(甲基磺酰基)苯甲酸
(R)-(4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯甲酸

[0338]

产物	胺	羧酸
喃-2,4'-吡啶]-1'-基)甲酮		
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]-(5-异丙基磺酰基-2-吡啶基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	5-异丙基磺酰基吡啶-2-羧酸
[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸
[3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯基]-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯甲酸
[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基]-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸
2-异丙氧基-5-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-羧基]苯甲腈	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	3-氟基-4-异丙氧基-苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]-[3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]-[3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)]	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酸

[0339]

产物	胺	羧酸
苯基]甲酮		
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氧基-苯基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氧基-苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(2-羟基乙氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(2-羟基乙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸
(4-羟基-3-甲基-苯基)-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-羟基-3-甲基-苯甲酸
[7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸
(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-羟基-2-甲氧基-苯甲酸
[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[4-甲氧基-3-甲基-苯基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酸

[0340]

产物	胺	羧酸
氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮		
(4-羟基-3-甲基-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	4-羟基-3-甲基-苯甲酸
[7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	7-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸
(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	4-羟基-2-甲氧基-苯甲酸
[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸
[4-(3-羟基丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	4-(3-羟基丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸
[4-(3-羟基丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	4-(3-羟基丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸
(5-异丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羧酸
(5-异丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羧酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]-(3-	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-	3-甲基-4-甲基磺酰基-苯甲酸

[0341]

产物	胺	羧酸
甲基-4-甲基磺酰基-苯基)甲酮	哌啶]	
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙基磺酰基苯基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙基磺酰基苯甲酸
1H-吡唑-5-基-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	1H-吡唑-5-羧酸
[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(1-甲基吡唑-5-基)甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	1-甲基吡唑-5-羧酸
[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(1-甲基吡唑-5-基)甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	1-甲基吡唑-5-羧酸
1H-吡唑-5-基-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	1H-吡唑-5-羧酸
(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-(4-异丙氧基螺[1,4,5,7-四氢吡唑-6,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	4-异丙氧基螺[1,4,5,7-四氢吡唑-6,4'-哌啶]	4-异丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-(5-异丙氧基螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	5-异丙氧基螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,4'-哌啶]	4-异丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-(4-异丙氧基-1-甲基-螺[5,7-二氢-4H-吡唑-6,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	4-异丙氧基-1-甲基-螺[5,7-二氢-4H-吡唑-6,4'-哌啶]	4-异丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(4-四氢磺酰基苯基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-四氢磺酰基苯甲酸

[0342]

产物	胺	羧酸
(4-环丙基磺酰基苯基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-环丙基磺酰基苯甲酸
[4-(二氟-甲基磺酰基)苯基]-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(二氟甲基-磺酰基)苯甲酸
(7-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮	7-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸
[3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-(7-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	7-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙基磺酰基-2-甲基-苯基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙基磺酰基-2-甲基-苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙基磺酰基-3-甲基-苯基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙基磺酰基-3-甲基-苯甲酸
(4-乙基磺酰基苯基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-乙基磺酰基苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(2-甲基-4-甲基磺酰基-苯基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	2-甲基-4-甲基磺酰基-苯甲酸
5-(6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二	6-氟-4-异丙氧基-螺[苯	3-氟基-4-异丙基磺

[0343]

产物	胺	羧酸
氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧基)-2-异丙基磺酰基-苯甲腈	并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	酰基-苯甲酸
(4-乙基磺酰基-3-甲基-苯基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-乙基磺酰基-3-甲基-苯甲酸
5-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧基]-2-异丙基磺酰基-苯甲腈	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氟基-4-异丙基磺酰基-苯甲酸
[(4R)-6,8-二氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙基磺酰基苯基)甲酮	(4R)-6,8-二氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙基磺酰基苯甲酸
[(4R)-6,8-二氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-乙基磺酰基-3-甲基-苯基)甲酮	(4R)-6,8-二氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-乙基磺酰基-3-甲基-苯甲酸
[(4R)-6,8-二氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙基磺酰基-3-甲基-苯基)甲酮	(4R)-6,8-二氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙基磺酰基-3-甲基-苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(三氟-甲基磺酰基)苯基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(三氟甲基-磺酰基)苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(1-羟基环戊基)苯基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(1-羟基环戊基)苯甲酸
[2-(二氟甲氧基)-4-异丙氧基-苯基]	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-	2-(二氟甲氧基)-4-异

[0344]

产物	胺	羧酸
基]-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	丙氧基-苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-异丙基磺酰基-2-吡啶基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	5-异丙基磺酰基吡啶-2-羧酸
[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸
[3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯基]-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯甲酸
[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基]-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸
[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸
2-异丙氧基-5-[(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧基]苯甲腈	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氟基-4-异丙氧基-苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯甲酸
(R)-2-(4-(4-异丙氧基螺[苯并二	(4R)-4-异丙氧基螺[苯	3-甲氧基-4-(2-甲基

[0345]

产物	胺	羧酸
氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基羰基)-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙醛	并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	-1-氧代丙-2-基)苯甲酸
(S)-2-(4-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基羰基)-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙醛	(4S)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-(2-甲基-1-氧代丙-2-基)苯甲酸
(R)-(6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-甲氧基-4-(2-甲基-1-氧代丙-2-基)苯甲酸
(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酸
(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)(4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酸
(4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲氧基苯基)(4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲酸
(3-(羟基甲基)-4-异丙氧基苯基)(4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-(羟基甲基)-4-异丙氧基苯甲酸
(8-氟-4-(三氟代甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯基)甲酮	8-氟-4-(三氟代甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯甲酸
(8-氟-4-(三氟代甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)甲酮	8-氟-4-(三氟代甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酸

[0346]

产物	胺	羧酸
(8-氟-4-(甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	8-氟-4-(三氘代甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酸
[3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-[(4R)-7-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-7-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酸
[3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-[(4S)-7-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4S)-7-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-异丙基磺酰基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	5-异丙基磺酰基-6-甲基-吡啶-2-羧酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丁基磺酰基苯基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丁基磺酰基苯甲酸
[(4R)-4-乙氧基-6-氟-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙基磺酰基苯基)甲酮	(4R)-4-乙氧基-6-氟-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙基磺酰基苯甲酸
5-[(4R)-4-乙氧基-6-氟-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-2-异丙基磺酰基-苯甲腈	(4R)-4-乙氧基-6-氟-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氟基-4-异丙基磺酰基-苯甲酸

[0347]

产物	胺	羧酸
[(4R)-4-乙氧基-6-氟-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丁基磺酰基苯基)甲酮	(4R)-4-乙氧基-6-氟-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丁基磺酰基苯甲酸
[4-(二氟-甲基磺酰基)苯基]-[(4R)-4-乙氧基-6-氟-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-乙氧基-6-氟-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-(二氟甲基-磺酰基)苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[2-(三氟甲氧基)苯基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	2-(三氟甲氧基)苯甲酸
(3-氟-4-异丙氧基-苯基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氟-4-异丙氧基-苯甲酸
[3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酸
(5-乙基-2-吡啶基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	5-乙基吡啶-2-羧酸
(5-乙氧基-2-吡啶基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	5-乙氧基吡啶-2-羧酸
[5-(环丙基-甲基磺酰基)-2-吡啶基]-(6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	5-(环丙基甲基-磺酰基)吡啶-2-羧酸
[4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基-苯基]	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-	4-(二氟甲氧基)-3-甲

[0348]

产物	胺	羧酸
基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	氧基-苯甲酸
(4-乙基-3-甲氧基-苯基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	4-乙基-3-甲氧基-苯甲酸
[5-(环丁基-甲基磺酰基)-2-吡啶基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	5-(环丁基甲基-磺酰基)吡啶-2-羧酸
(3-羟基-4-异丙氧基-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	3-羟基-4-异丙氧基-苯甲酸
[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]-(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	2-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-羧酸
[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]-(8-喹啉基)甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	喹啉-8-羧酸
(6-异丙氧基-3-吡啶基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	6-异丙氧基吡啶-3-羧酸
[4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基-苯甲酸
[3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]	3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酸

[0349]

产物	胺	羧酸
(3-氟-4-异丙氧基-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氟-4-异丙氧基-苯甲酸
(2-氟-4-异丙氧基-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	2-氟-4-异丙氧基-苯甲酸
(4-乙基-3-甲氧基-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-乙基-3-甲氧基-苯甲酸
(4-异丙氧基-2-甲基-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙氧基-2-甲基-苯甲酸
(4-乙氧基-3-氟-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-乙氧基-3-氟-苯甲酸
(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙氧基-3-甲基-苯甲酸
(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮	(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-羟基-3-甲氧基-苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙基亚磺酰基苯基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙基亚磺酰基苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙基硫烷基苯基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	4-异丙基硫烷基苯甲酸
N-[4-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-	4-(异丙基磺酰基-氨

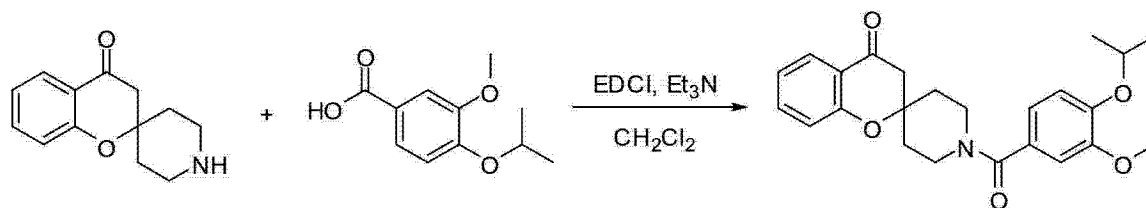
[0350]

产物	胺	羧酸
[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧基[苯基]丙烷-2-磺酰胺	螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	基)苯甲酸
5-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧基]-2-异丙氧基-苯甲腈	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	3-氟基-4-异丙氧基-苯甲酸
[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-羟基-2-吡啶基)甲酮	(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]	5-羟基吡啶-2-羧酸

[0351] (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0352] 步骤1: 1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

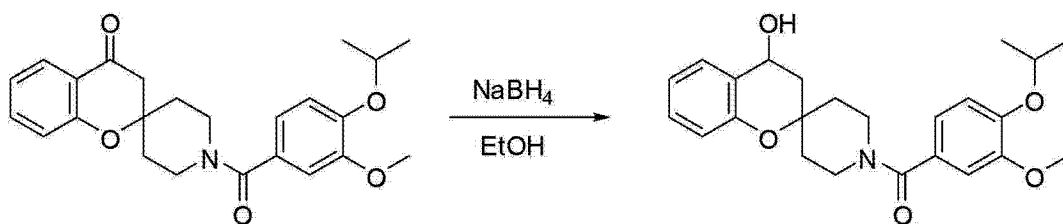
[0353]



[0354] 将螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮 (3.26g, 12.9mmol)、4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸 (2.97g, 14.1mmol)、Et₃N (6.50mL, 46.6mmol) 和 EDCI (2.71g, 14.1mmol) 在 CH₂Cl₂ (35mL) 中混合。在室温下搅拌反应混合物 16 小时。用 1M 的盐酸溶液洗涤反应混合物 3 次,接着用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次,之后用饱和的氯化钠水溶液洗涤 3 次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤且蒸干,得到呈浅黄色固体的 1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮 (5.14g, 97%)。ESI-MS m/z 理论值:409.2, 实测值:410.5(M+1)⁺; 保留时间:1.61 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.73 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 7.14 - 6.88 (m, 5H), 4.59 (hept, J=6.0Hz, 1H), 4.38 - 3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.06 - 1.62 (m, 4H), 1.26 (d, J=6.0Hz, 6H)。

[0355] 步骤2: (4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮

[0356]



[0357] 将 1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮 (1.74g, 4.24mmol) 溶于 EtOH(10mL) 中。加入 NaBH₄(80mg, 2.1mmol), 并且在室温下使反应混合物搅拌 6 小时。然后, 将反应混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。分离各层, 并且用饱和的氯化钠水溶液洗涤有机层。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸干, 得到呈白色固体的 (4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基) 甲酮 (1.45g, 83%)。ESI-MS *m/z* 理论值: 411.2, 实测值: 412.5(M+1)⁺; 保留时间: 1.47 分钟 (运行 3 分钟)。

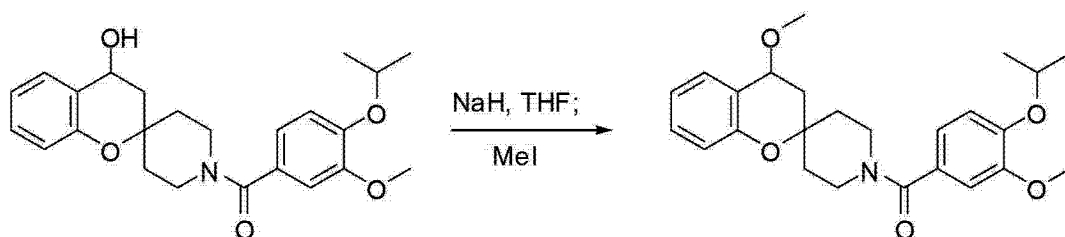
[0358] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0359]

酮	醇
1'-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	(4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(2-(三氟甲氧基)苯基) 甲酮
1'-(2-(二氟甲氧基)苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮	(2-(二氟甲氧基)苯基)(4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基) 甲酮
2-异丙氧基-5-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基羰基)苯甲腈	5-(4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基羰基)-2-异丙氧基苯甲腈

[0360] 步骤 3: (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基) 甲酮

[0361]



[0362] 向小瓶中加入 (4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基) 甲酮 (50mg, 0.12mmol) 和 THF(1mL)。将小瓶冷却至 0℃, 之后加入

NaH(7.3mg, 0.18mmol, 60%)。使混合物搅拌 10 分钟, 之后加入 MeI (51mg, 0.36mmol)。使混合物搅拌过夜, 之后将其过滤并浓缩。将残余物溶于 DMF 中, 并且通过制备 HPLC (20%-99% MeOH:H₂O) 纯化, 得到 (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 425.2, 实测值: 426.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.81 分钟 (运行 3 分钟)。

[0363] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0364]

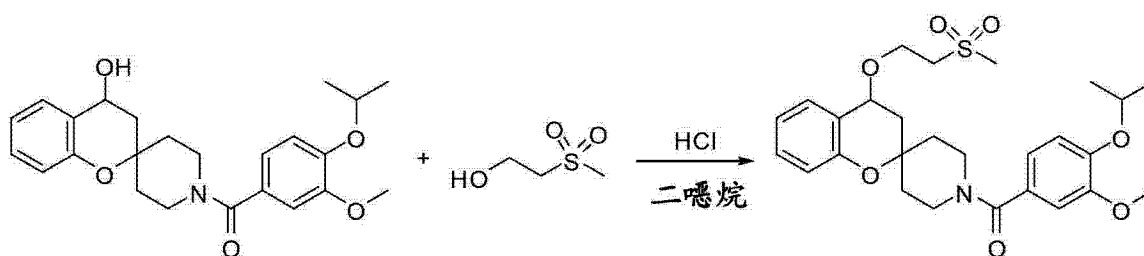
产物	烷基卤
(4-乙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	碘乙烷
(4-(环丙基甲氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	(碘甲基)环丙烷
(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-(吡啶-3-基甲氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	3-(溴甲基)吡啶氢溴化物
(4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	2-溴-N,N-二乙基乙胺氢溴化物
(4-环丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	溴代环丙烷
(R)-(6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	2-溴丙烷
(4-(allyl 氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	烯丙基溴
(4'-异丙氧基-3',4'-二氢螺[哌啶-4,2'-吡喃[3,2-c]吡	2-溴丙烷

[0365]

产物	烷基卤
吡啶-1-基)-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮	
(4'-异丙氧基-3',4'-二氢螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-c]吡啶]-1-基)-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮	2-溴丙烷
2-(1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-基氧基)苯甲腈	2-氟苯甲腈
(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)-(4-(吡啶-3-基氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	3-氟吡啶
5-(1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-基氧基)烟腈	5-氟烟腈

[0366] (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[4-(2-甲基磺酰基乙氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮

[0367]



[0368] 向小瓶中加入 (4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (21mg, 0.050mmol)、2-(2-甲基磺酰基)乙醇 (19mg, 0.15mmol)、二噁烷 (0.5mL) 和 HCl (38 μ L, 0.15mmol, 在二噁烷中 4.0M)。在 65°C 下加热混合物 6 小时, 之后将其过滤, 并且通过制备 HPLC (20%-99% MeOH:H₂O) 纯化, 得到 (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[4-(2-甲基磺酰基乙氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 517.2, 实测值: 518.1 (M+1)⁺; 保留时间: 1.63 分钟 (运行 3 分钟)。

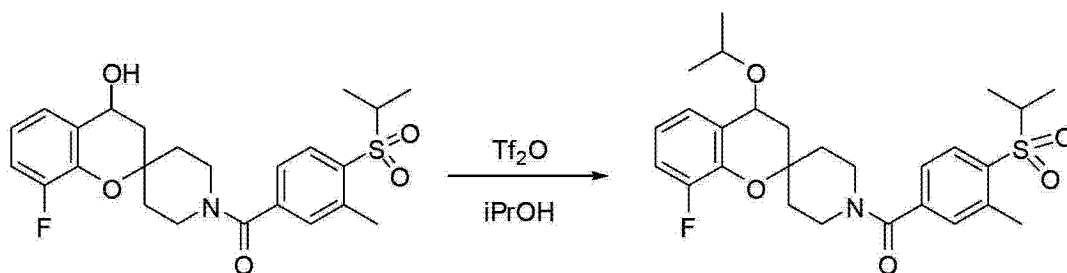
[0369] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0370]

产品	醇
(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-((S)-1-甲氧基丙-2-基氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(S)-1-甲氧基丙-2-醇
(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(R)-四氢呋喃-3-醇
(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-((R)-1-甲氧基丙-2-基氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(R)-1-甲氧基丙-2-醇
(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	(S)-四氢呋喃-3-醇
(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(2-(三氟甲氧基)苯基)甲酮	丙-2-醇
(2-(二氟甲氧基)苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	丙-2-醇
2-异丙氧基-5-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基羰基)苯甲腈	丙-2-醇
(4-环丁氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	环丁醇
(4-叔丁基-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	丙-2-醇
(4-溴-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	丙-2-醇
2-(1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-基氧基)丙酸 (2S)-甲基酯	(S)-甲基 2-羟基丙酸酯

[0371] (8-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙基磺酰基-3-甲基-苯基)甲酮

[0372]



[0373] 向(8-氟-4-羟基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙基磺酰基-3-甲基-苯基)甲酮(134mg, 0.29mmol)在iPrOH(0.5mL)中的溶液中加入三氟甲基磺酰基三氟甲磺酸酯(8.2mg, 4.9 μ L, 0.029mmol)。在110℃下,在微波照射下加热溶液30分钟。在使其静置1小时之后,过滤反应混合物以收集结晶的白色固体。将其溶于DMF中,并且通过UV-触发的HPLC纯化,得到呈无色固体的(8-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙基磺酰基-3-甲基-苯基)甲酮。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.02(d, J=8.6Hz, 1H), 7.38(d, J=7.4Hz, 2H), 7.10(d, J=7.8Hz, 1H), 7.03-6.95(m, 1H), 6.86(td, J=7.9, 4.9Hz, 1H), 4.53(t, J=14.2Hz, 2H), 3.91-3.80(m, 1H), 3.67-3.20(m, 4H), 2.71(s, 3H), 2.32(d, J=13.4Hz, 1H), 2.18-1.94(m, 3H), 1.79(dd, J=25.7, 10.1Hz, 2H), 1.57(d, J=10.4Hz, 2H), 1.31(d, J=6.8Hz, 6H), 1.28(d, J=5.9Hz, 3H), 1.22(s, 3H)。ESI-MS m/z 理论值:503.21417, 实测值:504.4(M+1)⁺;保留时间:1.88分钟。

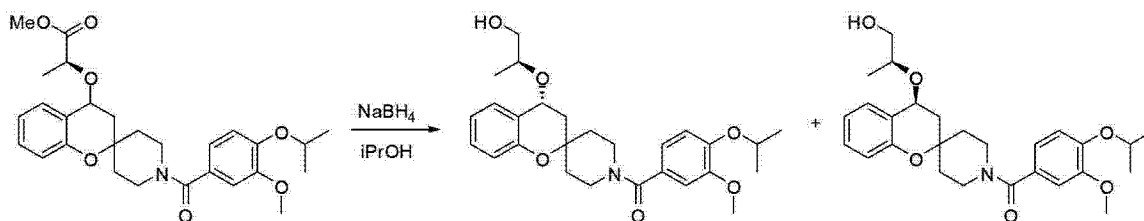
[0374] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0375] (8-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮;

[0376] (8-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-(异丙基磺酰基)苯基)甲酮

[0377] ((R)-4-((S)-1-羟基丙-2-基氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮和((S)-4-((S)-1-羟基丙-2-基氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

[0378]

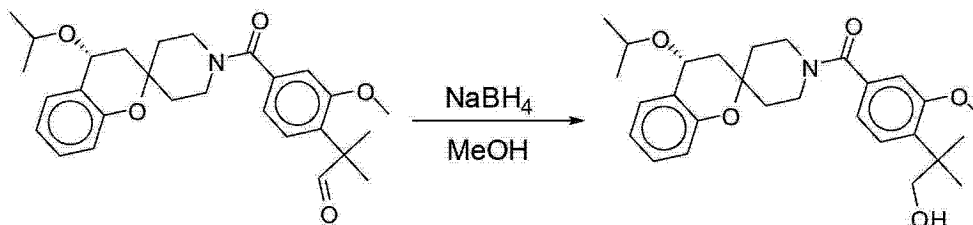


[0379] 向包含(2S)-2-[1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-基]氧基丙酸甲酯(20mg, 0.040mmol)的小瓶中加入iPrOH(2mL)和NaBH₄(4.6mg, 0.12mmol)。在环境温度下,使混合物搅拌3小时。过滤混合物,并且通过制备HPLC(20%-99%MeOH:H₂O)纯化,得到((R)-4-((S)-1-羟基丙-2-基氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮[ESI-MS m/z 理论值:469.3, 实测值:470.5(M+1)⁺;保留时间:1.64分钟(运行3分钟)]和((S)-4-((S)-1-羟基丙-2-基氧基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基

苯基) 甲酮 [ESI-MS m/z 理论值 :469.3, 实测值 :470.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 :1.58 分钟 (运行 3 分钟)]。

[0380] (R)-(4-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0381]



[0382] 在室温下, 将硼氢化钠 (26.8mg, 0.7mmol) 加入到 (R)-2-(4-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基)-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙醛 (110mg, 0.24mmol) 在甲醇中的溶液中。在 30 分钟之后, 过滤该混合物并浓缩, 并且通过质量触发的 HPLC ((10%-99%) ACN:H₂O, 不含修饰剂) 纯化。ESI-MS m/z 理论值 :467.4, 实测值 :468.6 ($M+1$)⁺; 保留时间 :5.85 分钟 (运行 15 分钟)。

[0383] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

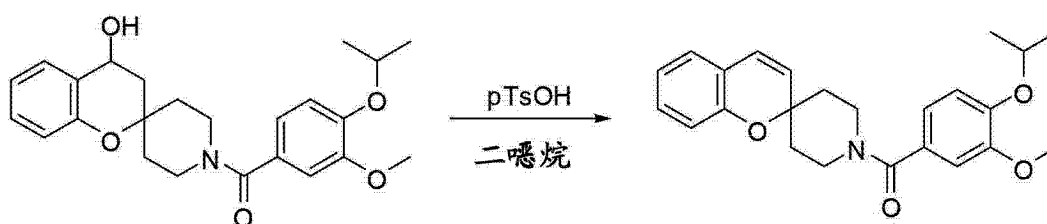
[0384] (S)-(4-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮;

[0385] (R)-(6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-甲氧基苯基)甲酮。

[0386] (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)(4-异丙氧基-3-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0387] 步骤 1: (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基-甲酮

[0388]

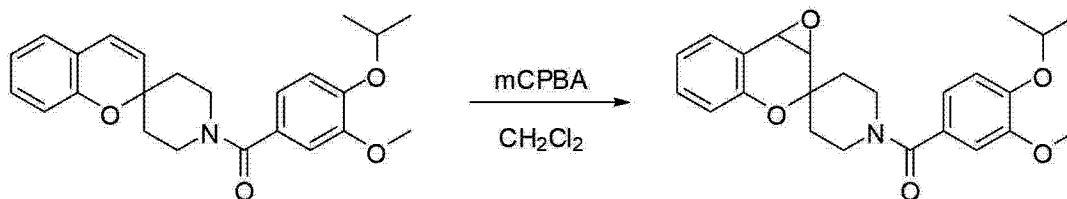


[0389] 将 (4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基) 甲酮 (1.45g, 3.52mmol) 溶于二噁烷 (10mL) 中。加入 4-甲基苯磺酸水合物 (771mg, 4.05mmol), 并且在 90°C 下加热反应混合物搅拌 2 小时。然后, 将反应混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。分离各层, 并且用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤有机层, 用饱和的氯化钠水溶液洗涤一次, 经硫酸钠干燥, 过滤且蒸干, 得到呈浅黄色油状物的 (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基-甲酮 (1.40g, 99%)。ESI-MS m/z 理论值 :393.2, 实测值 :394.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 :1.85 分钟 (运行 3 分钟)。

[0390] 步骤 2: (1a, 7b-二氢螺[环氧乙烷(oxireno)[2,3-c]苯并吡喃-2,4'-哌

啉]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

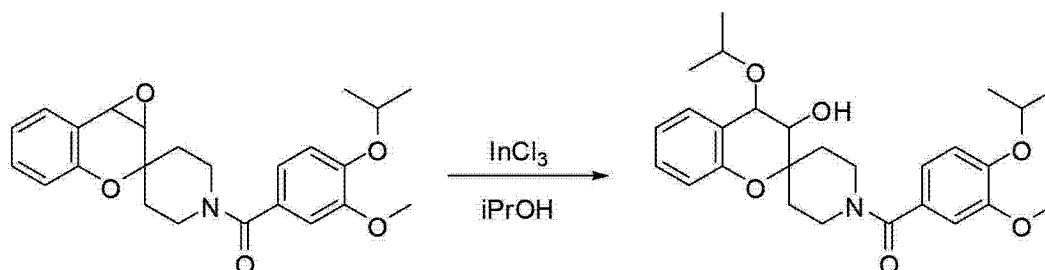
[0391]



[0392] 向(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基-甲酮(180mg, 0.458mmol)和CH₂Cl₂(4mL)中加入mCPBA(154mg, 0.686mmol),并且使混合物在25℃下搅拌2小时。用亚硫酸钠水溶液淬灭反应混合物,并且使其搅拌30分钟。用CH₂Cl₂(2X)萃取该混合物。经硫酸钠干燥合并的有机物并蒸发。通过硅胶色谱(10-70%的乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到呈无色油状物的(1a,7b-二氢螺[环氧乙烷(oxireno)[2,3-c]苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮。

[0393] 步骤3:(3-羟基-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

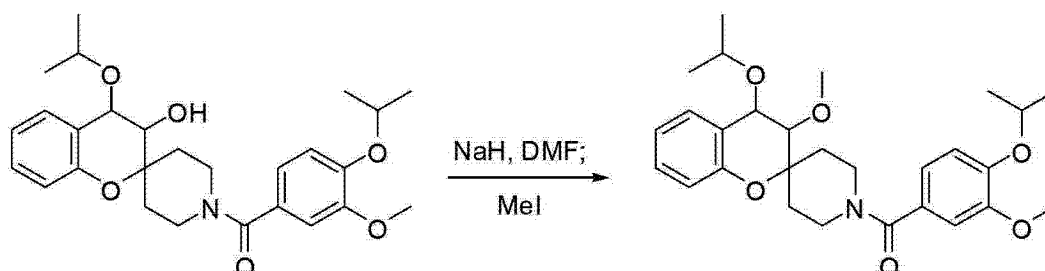
[0394]



[0395] 向(1a,7b-二氢螺[环氧乙烷(oxireno)[2,3-c]苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮(27mg, 0.066mmol)中加入iPrOH(720 μL, 9.40mmol),接着加入InCl₃(10.1mg, 0.0459mmol)。使混合物搅拌2小时,之后将其过滤且通过制备HPLC(20%-99%的MeOH:H₂O)纯化,得到呈白色固体的(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[(3S,4R)-4-异丙氧基-3-甲氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮(33mg, 14%)。ESI-MS m/z 理论值:469.3,实测值:470.5(M+1)⁺;保留时间:1.71分钟(运行3分钟)。

[0396] 步骤4:(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基-3-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0397]



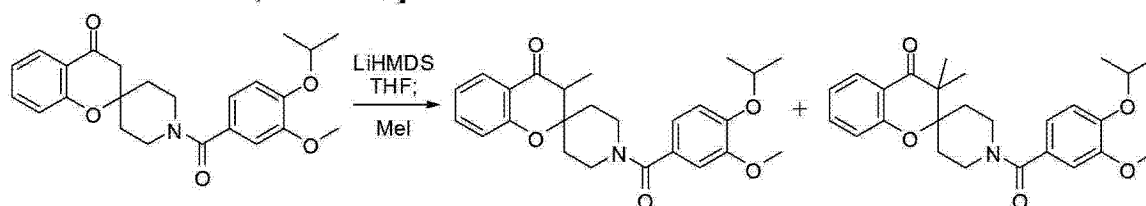
[0398] 向(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[(3S,4R)-4-异丙氧基-3-甲氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮(33mg, 0.07mmol)中加入DMF(1mL)、

NaH(20mg, 0.50mmol) 和 MeI(31 μ L, 0.50mmol)。在环境温度下,使混合物搅拌 30 分钟,之后将其过滤并通过制备 HPLC(20%-99% 的 MeOH:H₂O) 纯化,得到 (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基-3-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值:483.3,实测值:484.5(M+1)⁺;保留时间:1.92 分钟(运行 3 分钟)。

[0399] (4-羟基-3-甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮和 (4-羟基-3,3-二甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

[0400] 步骤 1:1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)-3-甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮和 1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)-3,3-二甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

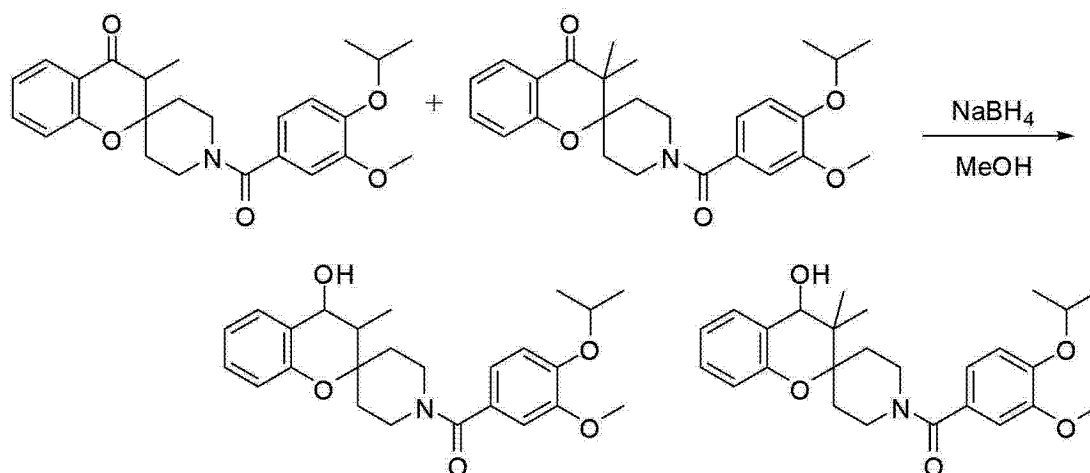
[0401]



[0402] 将 1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮(265mg, 0.647mmol) 和 THF(3.0mL) 的混合物冷却至 -78°C,并且使其搅拌 10 分钟。滴加 LiHMDS(650 μ L, 1.0M in THF, 0.65mmol),并且在 -78°C 下使混合物搅拌 30 分钟。在 -78°C 下,加入溶于 0.5mL 的 THF 中的 MeI(41 μ L, 0.65mmol),并且使反应混合物升温至室温过夜。用饱和的 NH₄Cl 淬灭反应混合物,用 EtOAc(3x) 萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层并蒸发,得到 1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)-3-甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮和 1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)-3,3-二甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮的混合物。

[0403] 步骤 2:(4-羟基-3-甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮和 (4-羟基-3,3-二甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

[0404]

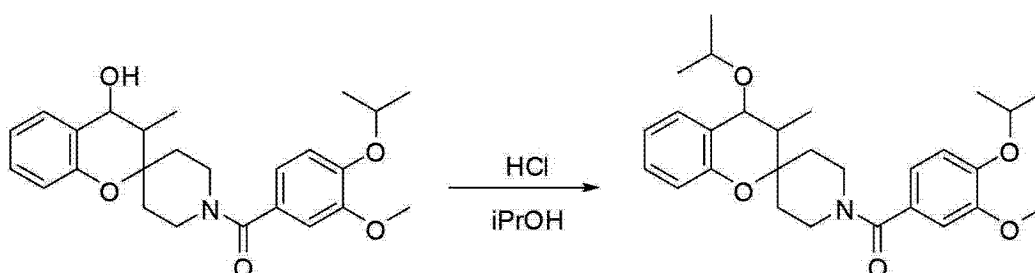


[0405] 向冷却至 0°C 的 1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)-3-甲基螺[苯并二氢吡

喃-2,4'-吡啶]-4-酮和1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)-3,3-二甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-4-酮在MeOH(5mL)中的混合物中加入NaBH₄(50mg, 1.3mmol)。经30分钟,使反应混合物升温至室温。蒸发溶剂,并且用饱和的NH₄Cl淬灭残余物。用乙酸乙酯(3x)萃取混合物。经硫酸钠干燥合并的有机层并蒸发。通过制备HPLC(20%-99%的MeOH:H₂O)纯化残余物,得到(4-羟基-3-甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮,ESI-MS m/z 理论值:425.2,实测值:426.3(M+1)⁺;保留时间:1.56分钟(运行3分钟)和(4-羟基-3,3-二甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮,ESI-MS m/z 理论值:439.2,实测值:440.3(M+1)⁺;保留时间:1.63分钟(运行3分钟)。

[0406] (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基-3-甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基)甲酮

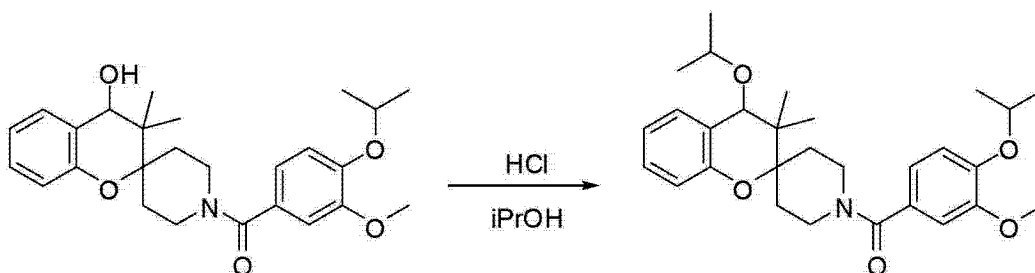
[0407]



[0408] 向(4-羟基-3-甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮(265mg, 0.647mmol)和iPrOH(495 μL, 6.47mmol)中加入加入HCl(16 μL, 在二噁烷中 4.0M, 0.064mmol)。在65℃下加热反应混合物5小时。过滤混合物并通过制备HPLC(20%-99%的MeOH:H₂O)纯化,得到呈白色固体的(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-异丙氧基-3-甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值:467.3,实测值:468.5(M+1)⁺;保留时间:2.06分钟(运行3分钟)。

[0409] (4-异丙氧基-3,3-二甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

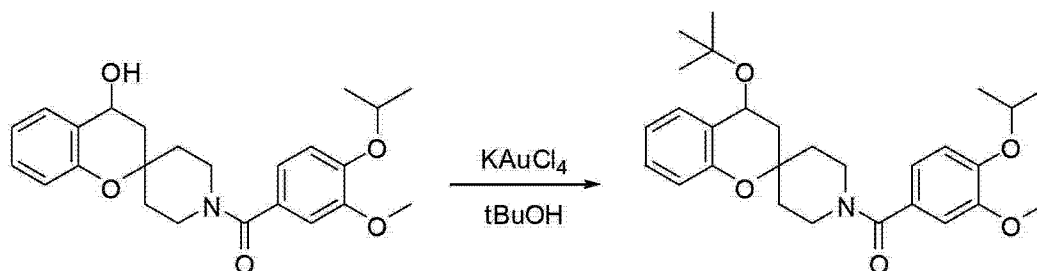
[0410]



[0411] 向(4-羟基-3,3-二甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮(265mg, 0.647mmol)和iPrOH(495 μL, 6.47mmol)中加入HCl(16 μL, 在二噁烷中 4.0M, 0.064mmol)。在65℃下加热反应混合物5小时。过滤混合物且通过制备HPLC(20%-99%的MeOH:H₂O)纯化,得到呈白色固体的(4-异丙氧基-3,3-二甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-吡啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值:481.3,实测值:482.5(M+1)⁺;保留时间:2.13分钟(运行3分钟)。

[0412] (4-叔-丁氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮

[0413]

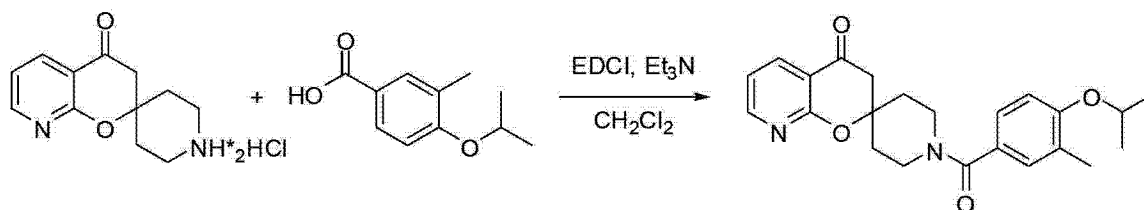


[0414] 向在 tBuOH(630 μ L) 中的 (4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-甲酮 (65mg, 0.16mmol) 中加入 KAuCl_4 (1.6mg, 0.0079mmol)。将混合物密封且在 70℃ 下加热 48 小时。过滤混合物, 并且进行制备 HPLC (20%–99% 的 MeOH:H₂O) 得到 (4-叔-丁氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 467.3, 实测值: 468.3 ($M+1$)⁺; 保留时间: 2.13 分钟 (运行 3 分钟)。

[0415] (4'-异丙氧基-3',4'-二氢螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-b]吡啶]-1-基)-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮

[0416] 步骤 1: 1-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-b]吡啶]-4'-(3'-H)-酮

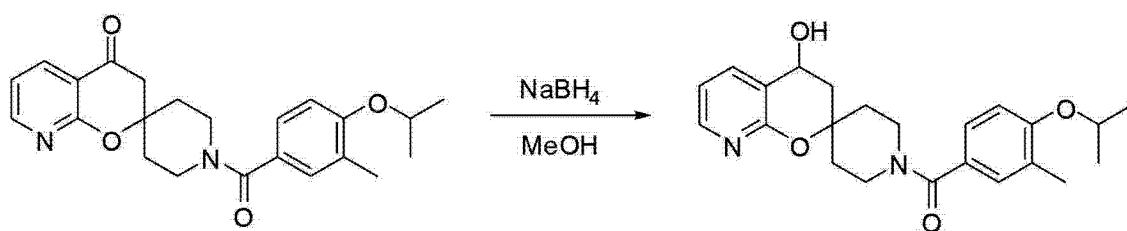
[0417]



[0418] 在室温下, 搅拌螺[3H-吡喃[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-4-酮二盐酸化物 (264mg, 0.900mmol)、 CH_2Cl_2 (7mL) 和 Et_3N (505 μ L, 3.62mmol) 的混合物 10 分钟。加入 4-异丙氧基-3-甲基苯甲酸 (176mg, 0.900mmol), 并且搅拌该混合物 5 分钟。加入 EDCI (191mg, 1.00mmol), 并且在室温下搅拌反应混合物 14 小时。用 1M 盐酸溶液 (3×3mL) 洗涤该反应混合物三次, 接着用饱和的碳酸氢钠水溶液 (3×3mL) 洗涤三次, 之后用饱和的氯化钠水溶液 (3×3mL) 洗涤三次。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并蒸干。在硅胶上使用在己烷中 0–100% 乙酸乙酯的梯度纯化粗产物, 得到呈黄色粘性固体的 1-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-b]吡啶]-4'-(3'-H)-酮。ESI-MS m/z 理论值: 394.2, 实测值: 395.3 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.51 分钟 (运行 3 分钟)。

[0419] 步骤 2: (4'-羟基-3',4'-二氢螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-b]吡啶]-1-基)-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮

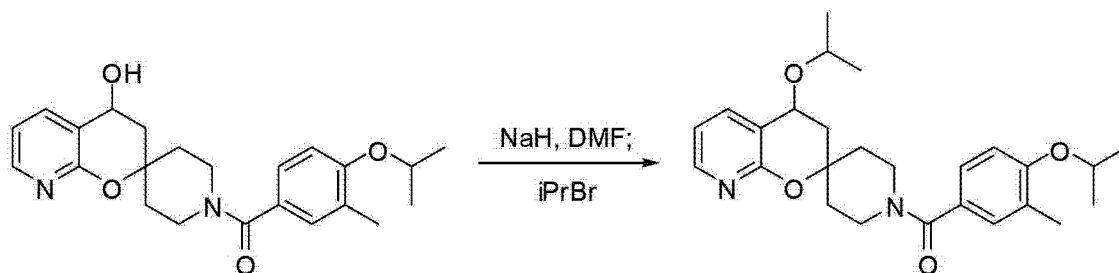
[0420]



[0421] 向在 MeOH (5.8 mL) 中的 1-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-b]吡啶]-4'-(3'-H)-酮 (302 mg, 0.760 mmol) 中加入 NaBH_4 (51.4 mg, 1.36 mmol), 并且使混合物在室温下搅拌 35 分钟。用饱和的 NH_4Cl 水溶液 (3 mL) 淬灭反应混合物。向该混合物中加入水 (3 mL), 并且用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并在减压下蒸发溶剂, 得到 (4'-羟基-3',4'-二氢螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-b]吡啶]-1-基)(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 396.2, 实测值: 397.3 ($\text{M}+1$)⁺; 保留时间: 1.17 分钟 (运行 3 分钟)。

[0422] 步骤 3: (4'-异丙氧基-3',4'-二氢螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-b]吡啶]-1-基)(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮

[0423]



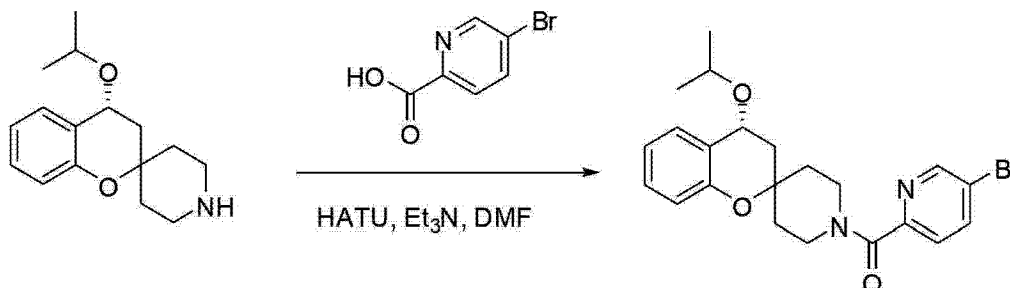
[0424] 在 N_2 气氛下, 向 (4'-羟基-3',4'-二氢螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-b]吡啶]-1-基)(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮 (280 mg, 0.71 mmol) 和 DMF (2 mL) 的混合物中加入 NaH (85 mg, 2.13 mmol), 并且在室温下搅拌该混合物 10 分钟。加入 2-溴丙烷 (638 μL , 6.79 mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.14 mmol), 并且在 35°C 下搅拌该混合物。给反应物中再装入 6 次 NaH 和 2-溴丙烷。将 MeOH 加入到反应中并过滤混合物。在减压下蒸发溶剂, 并且将残余物溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 之后用水 (5 mL)、饱和的碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 和饱和的氯化钠水溶液 (5 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并在减压下蒸干溶剂, 得到混合物, 将其在硅胶上使用在己烷中 0-100% 乙酸乙酯的梯度纯化, 得到呈黄色固体的 (4'-异丙氧基-3',4'-二氢螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-b]吡啶]-1-基)(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮 (75 mg, 23%)。ESI-MS m/z 理论值: 438.3, 实测值: 439.5 ($\text{M}+1$)⁺; 保留时间: 4.01 分钟 (运行 15 分钟)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 - 8.03 (m, 1H), 7.70 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.07 - 6.90 (m, 2H), 4.71 - 4.56 (m, 2H), 4.35 - 3.18 (m, 5H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.99 - 1.65 (m, 5H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.22 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

[0425] (4'-异丙氧基-3',4'-二氢螺[哌啶-4,2'-吡喃[2,3-b]吡啶]-1-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮按照如上所述类似的方法制备。在硅胶上利用在己烷中 0-100% 乙酸乙酯的梯度纯化粗产物, 得到黄色固体 (67 mg, 7%)。ESI-MS m/z 理论值: 454.3, 实测值: 455.7 ($\text{M}+1$)⁺; 保留时间: 3.05 分钟 (运行 15 分钟)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 -

8.04 (m, 1H), 7.70 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.06 – 6.89 (m, 4H), 4.67 – 4.50 (m, 2H), 4.34 – 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67 – 3.21 (m, 3H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.04 – 1.67 (m, 5H), 1.26 (d, J=6.0Hz, 6H), 1.22 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.1Hz, 3H)。

[0426] (R)-(5-溴吡啶-2-基)(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

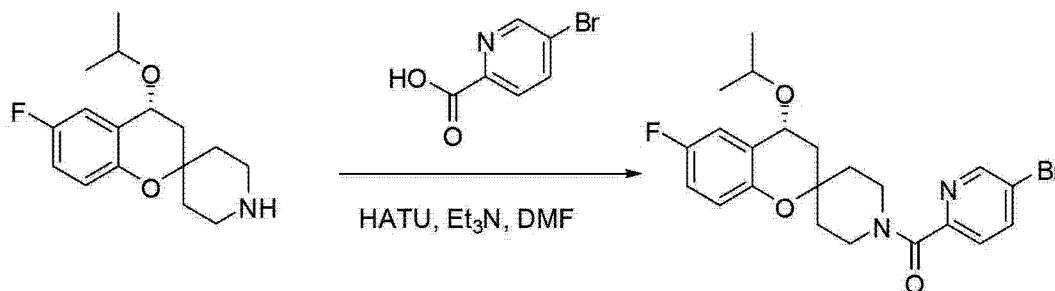
[0427]



[0428] 向 250mL 的 rbf 中加入 5-溴吡啶-2-羧酸 (2.1g, 10.2mmol)、HATU (3.9g, 10.2mmol)、DMF (30mL) 和三乙胺 (4.1mL, 29.1mmol)。使反应物搅拌 10 分钟。加入 (4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶] (2.5g, 9.7mmol) (溶于 10mL 的 DMF 中), 并且在室温下使反应物搅拌 1 小时。通过 1cms 发现反应完全, 并且用盐水淬灭反应。用 EtOAc 萃取混合物 3 次, 并且经硫酸钠干燥有机层并蒸发。经由柱色谱 (在二氯甲烷中的 (0-30%) 的 EtOAc) 纯化粗反应混合物。分离呈稠的黄色油状物的 (5-溴-2-吡啶基)-[(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮 (3.3g, 77%), 其是以在二氯甲烷中 12% 的 EtOAc 从柱上洗脱的。ESI-MS m/z 理论值: 444.1, 实测值: 445.1 (M+1)⁺; 保留时间: 1.92 分钟 (运行 3 分钟)。

[0429] (R)-(5-溴吡啶-2-基)(6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0430]

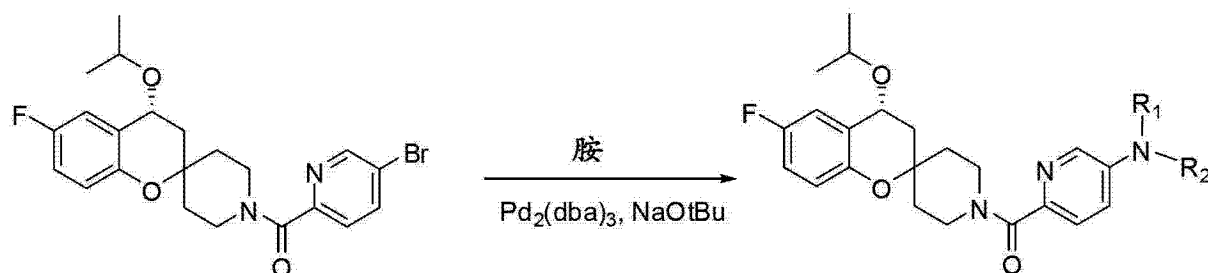


[0431] 向 100mL 的 rbf 中加入 5-溴吡啶-2-羧酸 (721mg, 3.6mmol)、HATU (1.4g, 3.6mmol)、DMF (10mL) 和三乙胺 (1.0g, 1.4mL, 10.2mmol)。使反应物搅拌 10 分钟, 然后加入 (4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶] (949mg, 3.4mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液, 并且在室温下使反应搅拌 3 小时。通过 1cms 发现反应完全, 用盐水淬灭反应。用 EtOAc 萃取反应物 3 次, 经硫酸钠干燥有机层并蒸发。经由硅胶色谱 (在二氯甲烷中 (0%-60%) EtOAc) 纯化粗反应混合物。以在二氯甲烷中的 25%EtOAc 洗脱产物。分离呈粉红色油状物的 (5-溴-2-吡啶基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮 (920mg, 58%)。ESI-MS m/z 理论值: 462.1, 实测值:

465.0 (M+1)⁺; 保留时间: 1.95 分钟 (运行 3 分钟)。

[0432] Buchwald 偶联方法

[0433]



[0434] 向装有搅拌棒的 2mL 微波小瓶中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.6mg, 0.004mmol)、Xantphos (6.9mg, 0.12mmol) 和叔丁氧化钠 (19.2mg, 0.2mmol)。将反应小瓶封口且用氮气吹扫。加入 (R)-(5-溴吡啶-2-基)-(6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮 (46.3mg, 0.1mmol) 在 THF (0.5mL) 中的溶液, 接着加入胺 (0.2mmol)。将反应物放入预热的 80℃ 油浴中, 并且使其搅拌过夜。从油浴移出反应物, 使其冷却至室温。用 DMF (0.5mL) 稀释反应物, 并且通过玻璃料过滤。经由 HPLC ((10%-99%) ACN:H₂O, 用 0.1% HCl 修饰剂) 纯化粗反应混合物。

[0435] 通过上述一般方法, 使用合适的溴化物和胺, 制备下述化合物。

[0436] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-吗啉基(morpholino)-2-吡啶基)甲酮;

[0437] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-(丙基氨基)-2-吡啶基)甲酮;

[0438] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-(异丙基氨基)-2-吡啶基)甲酮;

[0439] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-[异丙基(甲基)氨基]-2-吡啶基)甲酮;

[0440] [5-(叔丁基氨基)-2-吡啶基]-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮;

[0441] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-基]-2-吡啶基)甲酮;

[0442] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)-2-吡啶基)甲酮;

[0443] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)-2-吡啶基)甲酮;

[0444] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-(4-甲氧基-1-哌啶基)-2-吡啶基)甲酮;

[0445] [5-[2-二甲基氨基乙基(甲基)氨基]-2-吡啶基]-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮;

[0446] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-吡啶基)甲酮;

[0447] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[5-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-2-吡啶基]甲酮;

[0448] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[5-(4-甲基-1-哌啶基)-2-吡啶基]甲酮;

[0449] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[5-[[1S]-1-甲基丙基]氨基]-2-吡啶基]甲酮;

[0450] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[5-[[1R]-1-甲基丙基]氨基]-2-吡啶基]甲酮;

[0451] [(4R)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-吡咯烷-1-基-2-吡啶基)甲酮;

[0452] (5-(2,6-二甲基吗啉基)吡啶-2-基)((4R)-6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮;

[0453] (5-(3-乙基吗啉基)吡啶-2-基)((4R)-6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮;

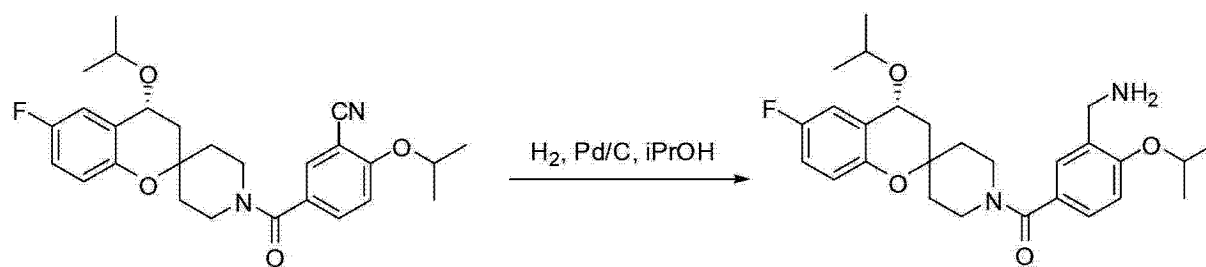
[0454] ((4R)-6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(5-(2-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲酮;

[0455] (5-(2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)吡啶-2-基)((4R)-6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮;

[0456] ((4R)-6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(5-(3-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲酮。

[0457] (4R)-(3-(氨基甲基)-4-异丙氧基苯基)(6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

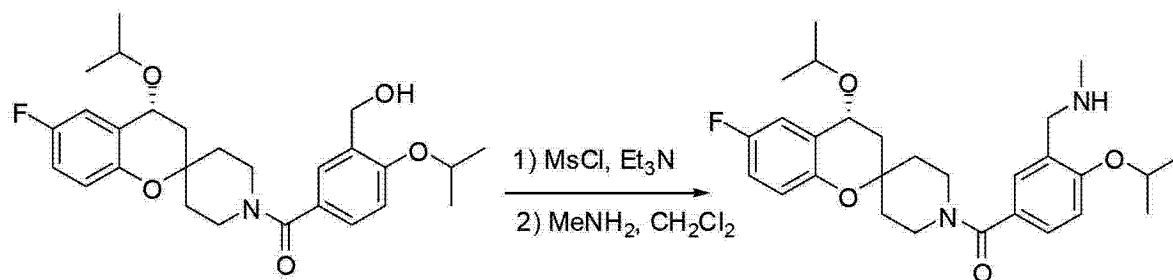
[0458]



[0459] 向 100mL 烧瓶中加入 5-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-2-异丙氧基-苯甲腈 (450mg, 0.97mmol)、Pd/C (湿 Degussa) (127mg) 和异丙醇 (10mL)。用氮气吹扫反应, 并且连接氢气球。在 40℃ 下加热反应过夜, 并通过 1cms 显示产物。过滤反应物并蒸发溶剂。经由 HPLC ((10%-99%) ACN:H₂O, 不含调节剂) 纯化粗反应混合物。ESI-MS *m/z* 理论值: 470.2, 实测值: 471.2 (M+1)⁺; 保留时间: 1.6 分钟 (运行 3 分钟)。

[0460] (R)-(6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-((甲基氨基)甲基)苯基)甲酮

[0461]

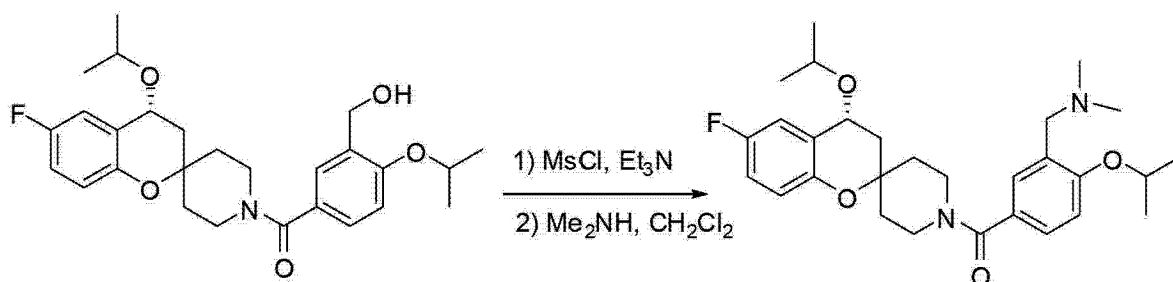


[0462] 向 25mL 的 rbf 中加入 [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯基]甲酮 (200mg, 0.42mmol) 和二氯甲烷 (2mL), 并且使反应骤冷至 0℃。加入三乙胺 (177 μL, 1.3mmol), 接着加入甲烷磺酰氯 (36 μL, 0.47mmol), 并且使反应搅拌 1 小时, 同时升温至 25℃。

[0463] 向 10mL 的 rbf 中加入 1mL 的上述反应混合物, 并且加入甲胺。在室温下使反应搅拌 1 小时, 通过 1cms 发现反应完全。过滤反应物并经由 HPLC (10%-99%) (ACN:H₂O) 纯化。ESI-MS m/z 理论值: 484.27374, 实测值: 485.6 (M+1)⁺; 保留时间: 1.64 分钟 (运行 3 分钟)。

[0464] (R)-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-异丙氧基苯基)(6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0465]



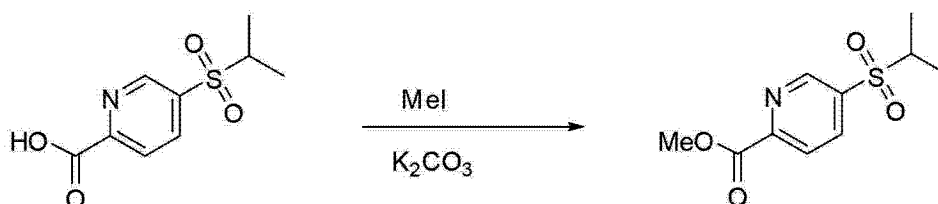
[0466] 向 25mL 的 rbf 中加入 [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-[3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯基]甲酮 (200mg, 0.42mmol) 和二氯甲烷 (2mL), 并且使反应骤冷至 0℃。加入三乙胺 (177 μL, 1.27mmol), 接着加入甲烷磺酰氯 (36 μL, 0.47mmol), 并且使反应搅拌 1 小时, 同时升温至 25℃。

[0467] 向 10mL 的 rbf 中加入 1mL 的上述反应混合物, 并且加入二甲胺 (318 μL, 在 THF 中的 2M 溶液, 0.64mmol)。在室温下使反应搅拌 1。过滤反应物, 并且经由 HPLC (10%-99%) (ACN:H₂O) 纯化。ESI-MS m/z 理论值: 498.3, 实测值: 499.5 (M+1)⁺; 保留时间: 1.63 分钟 (运行 3 分钟)。

[0468] (R)-(6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(5-(异丙基磺酰基)-6-甲基吡啶-2-基)甲酮

[0469] 步骤 1: 5-异丙基磺酰基吡啶-2-羧酸甲酯

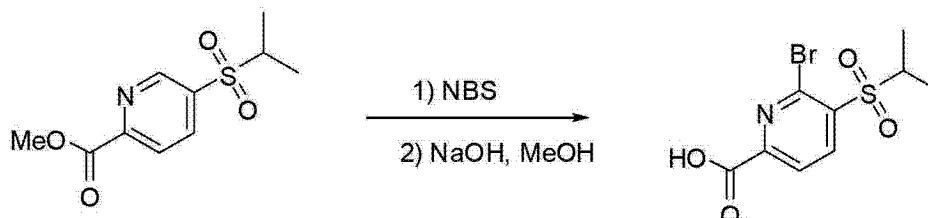
[0470]



[0471] 向 100mL 的 rbf 中加入 5-异丙基磺酰基吡啶-2-羧酸 (300mg, 1.3mmol), 碳酸钾 (360mg, 2.6mmol) 和 DMF (6mL), 并且使反应搅拌 10 分钟。加入碘甲烷 (89 μ L, 1.4mmol), 并且在室温下使反应搅拌 1 小时。用盐水淬灭反应。用 EtOAc 萃取反应物 3 次, 并且经硫酸钠干燥有机层并蒸发。分离 5-异丙基磺酰基吡啶-2-羧酸甲酯 (310mg), 用于下一步中而无需纯化。

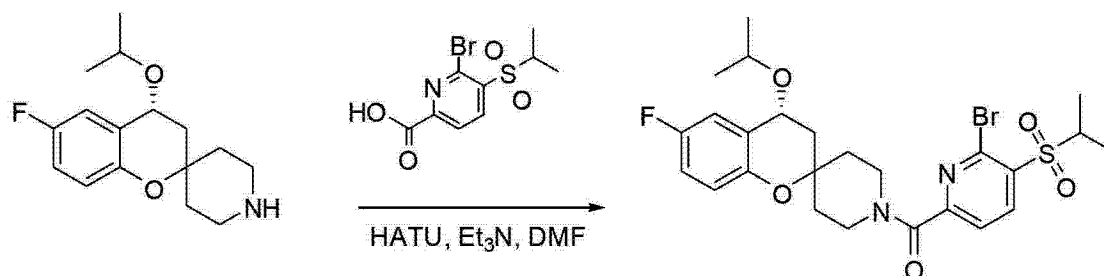
[0472] 步骤 2: 6-溴-5-异丙基磺酰基-吡啶-2-羧酸甲酯

[0473]



[0474] 向 20mL 的微波小瓶中加入 5-异丙基磺酰基吡啶-2-羧酸甲酯 (310mg)、N-溴琥珀酰亚胺 (2.3g, 13mmol)、氯仿 (6mL) 和甲醇 (1.5mL), 并且密封反应容器。在 80℃ 下加热反应 24 小时, 反应显示出仅部分转化物和起始原料。停止反应, 并且使其升温至 25℃。过滤反应, 并且通过 HPLC ((1%-99%) ACN:H₂O, 含 0.1%TFA) 纯化。分离呈黄白色固体的 6-溴-5-异丙基磺酰基-吡啶-2-羧酸甲酯 (131mg, 31%)。

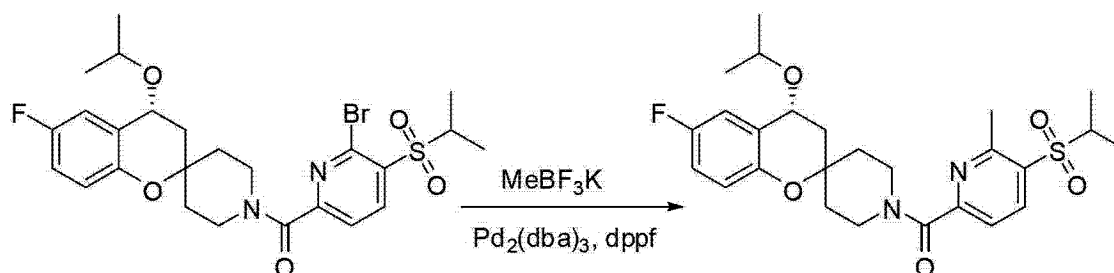
[0475]



[0476] 步骤 3: (R)-(6-溴-5-(异丙基磺酰基)吡啶-2-基)-(6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0477] 向 rbf 中加入 6-溴-5-(异丙基磺酰基)吡啶甲酸 (48mg, 0.16mmol)、HATU (60mg, 0.16mmol)、DMF (1mL) 和三乙胺 (62 μ L, 0.45mmol), 并且在室温下使反应搅拌 10 分钟。加入 (R)-6-氟-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶] (42mg, 0.15mmol), 并且在室温下使反应搅拌 1 小时。过滤反应物并通过 HPLC ((10%-99%) 的 ACN:H₂O, 不含调节剂) 纯化粗反应混合物。ESI-MS m/z 理论值: 569.4, 实测值: 571.2 (M+1)⁺; 保留时间: 1.96 分钟 (运行 3 分钟)。

[0478]

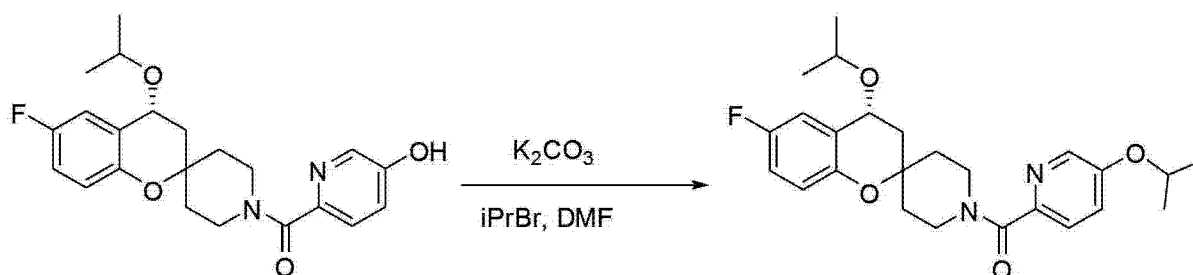


[0479] 步骤4:[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-异丙基磺酰基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮

[0480] 向微波小瓶中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.4mg, 0.007mmol)、dppf (7.7mg, 0.014mmol)、三氟(甲基)boranuide 钾 (25mg, 0.21mmol) 和 THF (3mL), 并且用氮气吹扫反应。加入溶于 THF (0.3mL) 中的 (6-溴-5-异丙基磺酰基-2-吡啶基)-[(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]甲酮 (40mg, 0.07024mmol), 接着加入碳酸钾 (210 μL , 3M, 0.63mmol)。在 80°C 下加热反应过夜。通过 LCMS 显示反应生成产物。过滤反应物并蒸发。通过 HPLC ((10%-99%) ACN:H₂O, 不含调节剂) 纯化粗反应混合物。ESI-MS m/z 理论值: 504.2, 实测值: 505.2 (M+1)⁺; 保留时间: 1.84 分钟 (运行 3 分钟)。

[0481] [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-异丙氧基-2-吡啶基)甲酮

[0482]

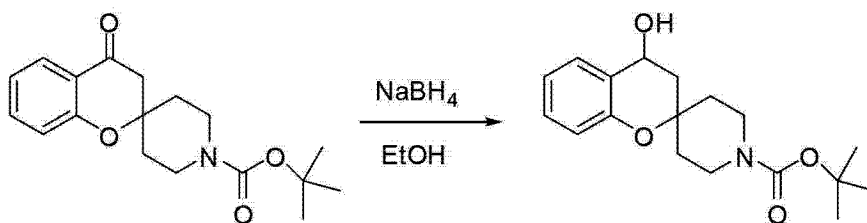


[0483] 向包含 [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-羟基-2-吡啶基)甲酮 (41mg, 0.10mmol) 的小瓶中加入 DMF (1mL), 接着加入碳酸钾 (42mg, 0.31mmol)。使反应搅拌 10 分钟, 然后加入 2-溴丙烷 (28 μL , 0.31mmol)。使反应搅拌过夜。过滤反应物并经由 hplc ((10%-99%) ACN:H₂O, 不含调节剂) 纯化。分离呈黄色油状物的 [(4R)-6-氟-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(5-异丙氧基-2-吡啶基)甲酮 (24mg, 52%)。ESI-MS m/z 理论值: 442.2, 实测值: 443.4 (M+1)⁺; 保留时间: 1.96 分钟 (运行 3 分钟)。

[0484] 1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-3-酮

[0485] 步骤1:4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0486]

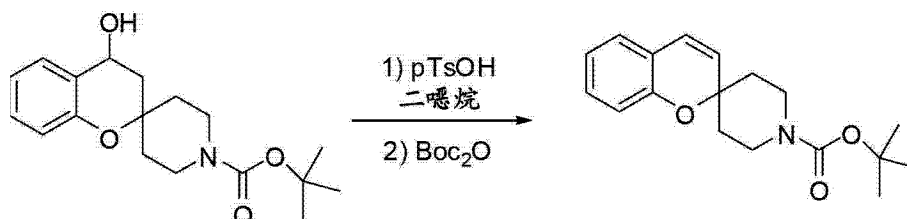


[0487] 经 45 分钟时期, 将 4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯 (5.00g, 15.8mmol) 在 EtOH (25mL) 中的溶液慢慢地加入到 NaBH_4 (435mg, 11.5mmol) 在 EtOH (7.4mL) 中的悬浮液中。然后, 在 75°C 下加热反应混合物 2 小时。将反应混合物蒸干, 并且将残余物在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液之间分配。分离各层, 并且用饱和的氯化钠水溶液洗涤有机层。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并蒸干, 得到呈白色固体的 4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯。ESI-MS m/z 理论值: 319.2, 实测值:

320.5(M+1)⁺;保留时间:1.63分钟(运行3分钟)。

[0488] 步骤2:螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

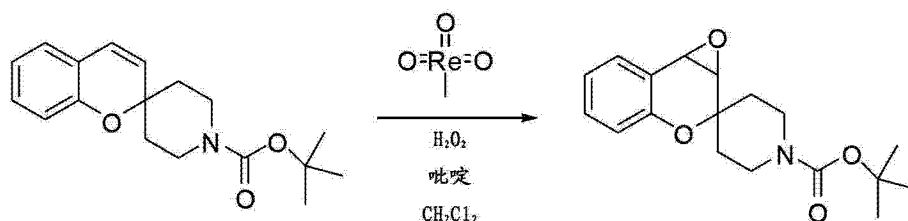
[0489]



[0490] 将4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(5.00g,15.8mmol)溶于二噁烷(30mL)。加入4-甲基水合物(3.34g,17.6mmol),并且在60℃下加热反应混合物1小时。加入另一等分试样的4-甲基苯磺酸水合物(3.34g,17.6mmol),并且在90℃下加热反应混合物1小时。将反应混合物蒸干,并且将残余物分配在乙酸乙酯和1M盐酸水溶液之间。分离各层,并且用1M盐酸水溶液洗涤有机层三次。用6M氢氧化钠水溶液使合并的水层呈碱性。然后,用乙酸乙酯萃取该溶液两次。经硫酸钠干燥合并的乙酸乙酯层,过滤并蒸干,得到红色油状物。接着,将该油状物溶于包含三乙胺(4.40mL,31.5mmol)和Boc₂O(3.80mL,16.5mmol)的二氯甲烷(30mL)中,并且在室温下使反应混合物搅拌10分钟。用1M盐酸溶液洗涤反应混合物三次,接着用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤三次,之后用饱和的氯化钠水溶液洗涤三次。经硫酸钠干燥有机层,过滤并蒸干。在硅胶上利用在己烷中的0-25%乙酸乙酯的梯度纯化粗物质,得到呈无色油状物的螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(3.73g,78%)。ESI-MS m/z 理论值:301.2,实测值:302.5(M+1)⁺;保留时间:2.14分钟(运行3分钟)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.12(td,J=7.9,1.4Hz,1H),7.07(dd,J=7.5,1.5Hz,1H),6.91-6.79(m,2H),6.48(d,J=9.8Hz,1H),5.76(d,J=9.8Hz,1H),3.75-3.63(m,2H),3.30-3.11(m,2H),1.86-1.76(m,2H),1.68-1.53(m,2H),1.41(s,9H)。

[0491] 步骤3:1a,7b-二氢螺[环氧乙烷(oxireno)[2,3-c]苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0492]

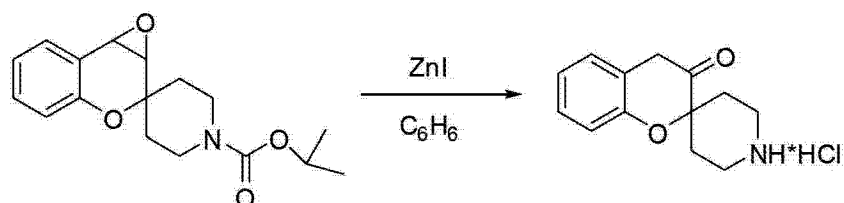


[0493] 在二氯甲烷(34mL)中混合螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(3.73g,12.4mmol)和甲基(三氧代)铼(61.7mg,0.250mmol)。在氮气氛围下,将反应混合物冷却至0℃,并且向该混合物中慢慢地加入吡啶(250μL,3.1mmol)。接着,以滴加方法加入过氧化氢(3.5mL,30%w/v,31mmol),并且在0℃下使得到的混合物搅拌10分钟。之后,在室温下使反应混合物搅拌16小时。加入次氯酸钠(2.50mL,6.15%w/v,2.07mmol)(商标Chlorox,市售漂白剂),并且使反应混合物搅拌10分钟。然后,将反应混合物倾倒入冰中,并且用二氯甲烷萃取三次。用饱和的氯化钠水溶液洗涤合并的有机层,经硫

酸钠干燥有机层,过滤并蒸干,得到呈白色固体的螺[1a,7b-二氢环氧乙烷(oxireno)[2,3-c]苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(4.07g,99%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.46(dd, J=7.4, 1.3Hz, 1H), 7.27(td, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 6.96(t, J=7.4Hz, 1H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 4.04(d, J=4.4Hz, 1H), 3.94-3.84(m, 1H), 3.82-3.69(m, 1H), 3.72(d, J=4.5Hz, 1H), 3.29-3.12(m, 1H), 3.11-2.88(m, 1H), 1.87-1.80(m, 2H), 1.68-1.55(m, 1H), 1.41(s, 9H), 1.38-1.28(m, 1H)。

[0494] 步骤4:螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-3-酮盐酸盐

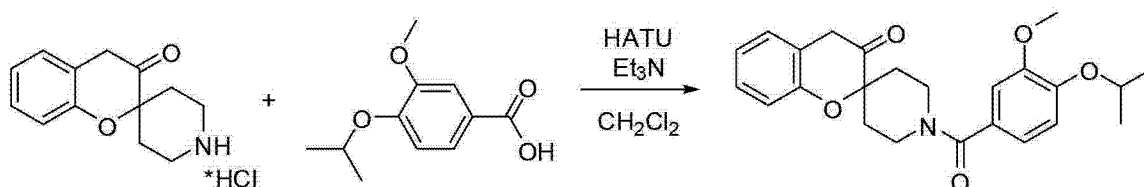
[0495]



[0496] 将螺[1a,7b-二氢环氧乙烷(oxireno)[2,3-c]苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(650mg,2.05mmol)溶于无水苯(6.5mL)中。加入碘化锌(275mg,0.860mmol),使反应混合物蔽光,并且在室温下搅拌25小时。然后,过滤反应混合物,蒸干,并且用在二噁烷中的HCl(3.0mL,4.0M,12mmol)处理残余物。使反应混合物静置5分钟,之后将其浓缩,得到螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-3-酮盐酸盐。ESI-MS m/z 理论值:217.1,实测值:218.5(M+1)⁺;保留时间:0.83分钟(运行3分钟)。

[0497] 步骤5:1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-3-酮

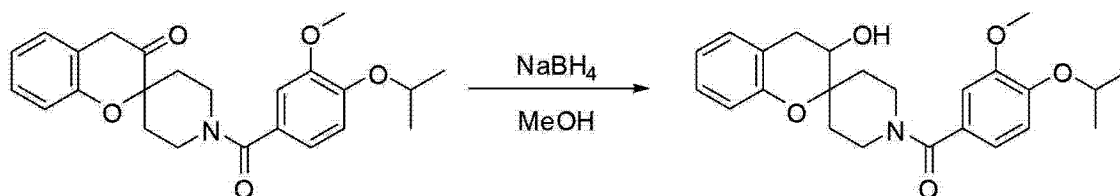
[0498]



[0499] 在二氯甲烷(5mL)中混合粗螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-3-酮盐酸盐(520mg,2.05mmol)、4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸(431mg,2.05mmol)、Et₃N(856 μ L,6.14mmol)和HATU(779mg,2.05mmol)。在室温下,搅拌反应混合物1小时,然后蒸干。在硅胶上利用在己烷中的0-50%乙酸乙酯的梯度纯化粗物质。将半纯化的1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-3-酮(462mg,55%)用于下一步而无需进一步纯化。ESI-MS m/z 理论值:409.2,实测值:410.5(M+1)⁺;保留时间:1.79分钟(运行3分钟)。

[0500] 步骤1:(3-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

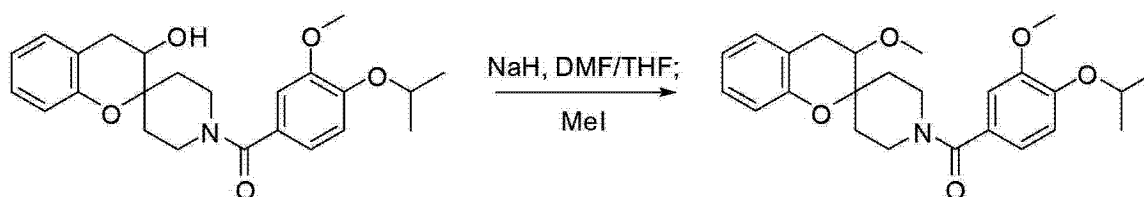
[0501]



[0502] 将 1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-3-酮 (224mg, 0.550mmol) 溶于甲醇 (5mL) 中。加入 NaBH_4 (10.3mg, 0.27mmol), 并且在室温下使反应混合物搅拌 5 分钟。将反应混合物蒸干, 并通过硅胶色谱利用在己烷中的 10-100% 乙酸乙酯的梯度纯化残余物, 得到 (3-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (122mg, 54%)。ESI-MS m/z 理论值: 411.2, 实测值: 412.5 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.54 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.12 - 7.04 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 5.19 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.59 (sept., 1H), 4.51 - 4.10 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.54 - 2.98 (m, 3H), 2.92 (dd, $J=17.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.63 (dd, $J=16.8, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.92 - 1.42 (m, 4H), 1.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H)。

[0503] 步骤 2: (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)-(3-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0504]



[0505] 将 (3-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (122mg, 0.30mmol) 溶于 THF (0.1mL) 和 DMF (0.9mL) 的混合物中。加入 NaH (12mg, 0.30mmol), 并且使反应混合物搅拌 3 分钟。加入碘甲烷 (18 μL , 0.30mmol), 然后使反应混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物蒸干。通过硅胶色谱, 利用在己烷中的 0-100% 乙酸乙酯的梯度纯化粗物质, 得到呈白色固体的 (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(3-甲氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮 (101mg, 78%)。ESI-MS m/z 理论值: 425.2, 实测值: 426.5 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.82 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 4.59 (hept, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.47 - 4.07 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.38 - 3.05 (m, 3H), 2.98 (dd, $J=17.1, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.78 (dd, $J=17.2, 5.3\text{Hz}$, 1H), 1.96 - 1.48 (m, 4H), 1.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H)。

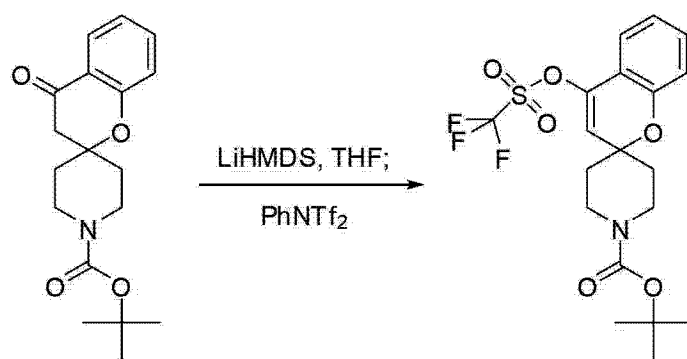
[0506] 使用如上报道的类似方法制备 (3-乙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮和 (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)-(3-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。

[0507] (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)-(4-(甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0508] 步骤 1: 4-(三氟甲基磺酰基氧基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁

酯

[0509]



[0510] 在 -78°C 下, 向 4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (4.00g, 11.5mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入二(三甲基甲硅烷基)azanide 锂 (14mL, 1.0M, 14mmol), 并且在 -78°C 下使反应混合物搅拌 1 小时。滴加 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟-甲基磺酰基)甲磺酰胺 (4.95g, 13.9mmol) 溶于 THF (7mL) 中的溶液。将反应混合物慢慢地升温至 25°C 并搅拌过夜。用冰水淬灭反应, 并且用乙酸乙酯萃取 3 次。分离有机层, 经硫酸钠干燥并蒸发。通过柱色谱使用 0 至 20% 乙酸乙酯: 己烷的梯度纯化残余物, 得到呈浅黄色固体的叔丁基 4-(三氟甲基磺酰基氧基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸酯。ESI-MS m/z 理论值: 449.4, 实测值: 450.2 ($M+1$)⁺; 保留时间: 2.37 分钟 (运行 3 分钟)。

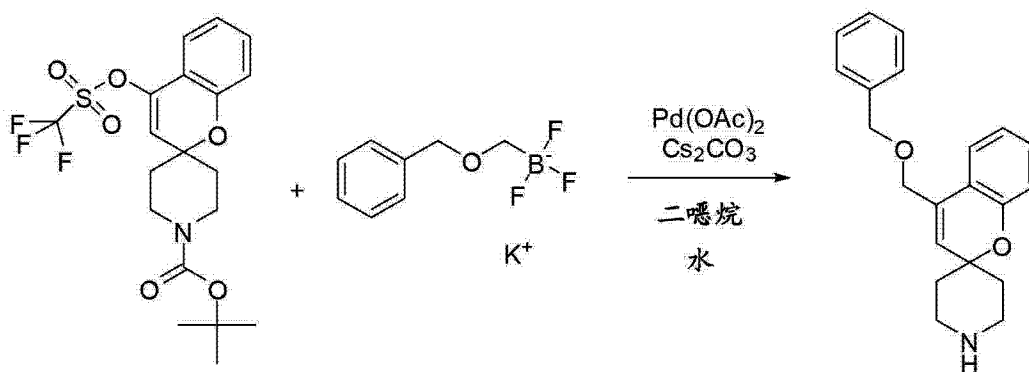
[0511] 通过上述方法制备下述化合物:

[0512] 4-(三氟甲基磺酰基氧基)-7-氟-螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯;

[0513] 4-(三氟甲基磺酰基氧基)-8-氟-螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯。

[0514] 步骤 2: 4-(苄氧基甲基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]盐酸盐

[0515]

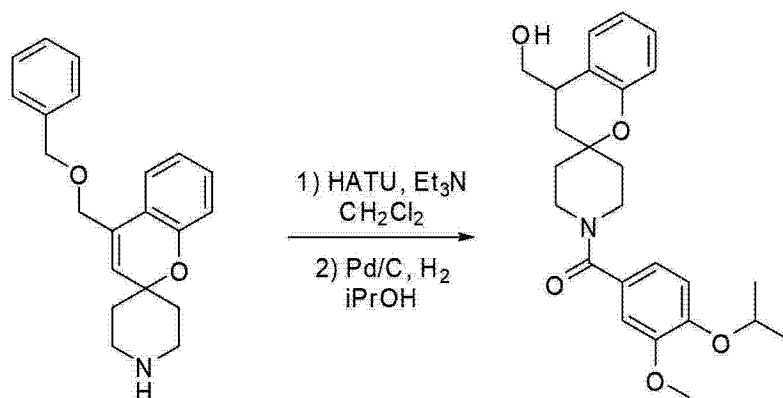


[0516] 向微波小瓶中加入碳酸铯 (3.37g, 10.4mmol)、(苄氧基甲基)三氟硼酸钾 (1.18g, 5.17mmol)、乙酸钯 (II) (116mg, 0.520mmol) 和二环己基-[2-(2,6-二异丙氧基苯基)苯基]-磷烷 (483mg, 1.03mmol)。给小瓶加盖, 并且用氮气吹扫 10 分钟。加入溶于二噁烷 (12.4mL) 中的 4-(三氟甲基磺酰基氧基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (1.55g, 3.45mmol), 接着加入水 (1.38mL)。将反应混合物放入预热 100°C 的油浴中过

夜。用盐水淬灭反应,并且用乙酸乙酯 (3x) 萃取。分离有机层,经硫酸钠干燥并蒸发。经由柱色谱 (5%-40% 的乙酸乙酯-己烷) 纯化残余物,得到呈透明油状物的 BOC-保护的中间体。然后,将 Boc 保护的胺溶于二氯甲烷 (5mL) 中,并且用 HCl (4.3mL, 4.0M, 17mmol) 处理。使该混合物搅拌 3 小时。蒸发溶剂,得到 4-(苄氧基甲基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]盐酸盐。ESI-MS m/z 理论值:321.2,实测值:322.5(M+1)⁺;保留时间:1.41 分钟(运行 3 分钟)。

[0517] 步骤 3:(4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

[0518]

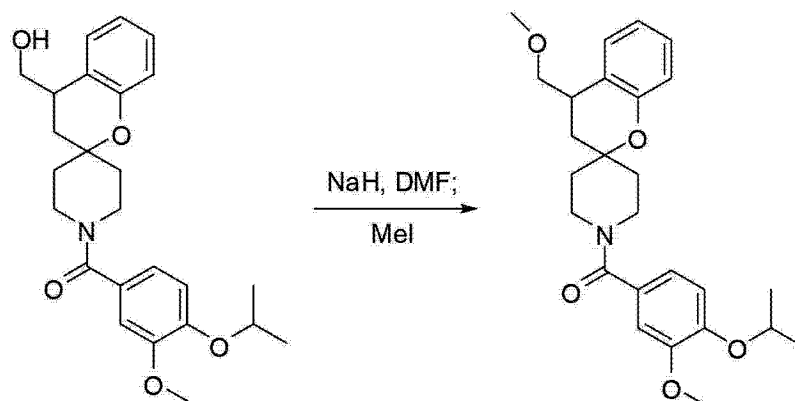


[0519] 向 250mL 的圆底烧瓶中加入 4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸 (517mg, 2.46mmol)、HATU (935mg, 2.45mmol)、DMF (5mL) 和 Et₃N (1.56mL, 11.2mmol)。使反应混合物搅拌 10 分钟。将溶于 DMF (15mL) 中的 4-(苄氧基甲基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶] (800mg, 2.23mmol) 加入到反应烧瓶中,并且使混合物搅拌 4 小时。用盐水淬灭反应混合物,用乙酸乙酯萃取 3 次,并且经硫酸钠干燥有机层并蒸发。通过硅胶色谱(在己烷中 3%-70% 的乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈浅色油状物的 (4-(苄氧基甲基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮 (1.30g, 99%)。

[0520] 向包含 [4-(苄氧基甲基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基](4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮的 250mL 圆底烧瓶中加入在木炭上的 Pd (0.13g, 0.12mmol),并且用氮气吹扫反应烧瓶 10 分钟。加入异丙醇 (15mL),并且搅拌反应混合物 5 分钟。将装满氢的气球置于烧瓶顶部,并且使该混合物搅拌过夜。过滤反应混合物,并且用异丙醇洗涤滤饼。蒸发溶剂,得到 (4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮 (547mg, 99%)。ESI-MS m/z 理论值:425.5,实测值:426.2(M+1)⁺;保留时间:1.51 分钟(运行 3 分钟)。

[0521] 步骤 4:(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-(甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

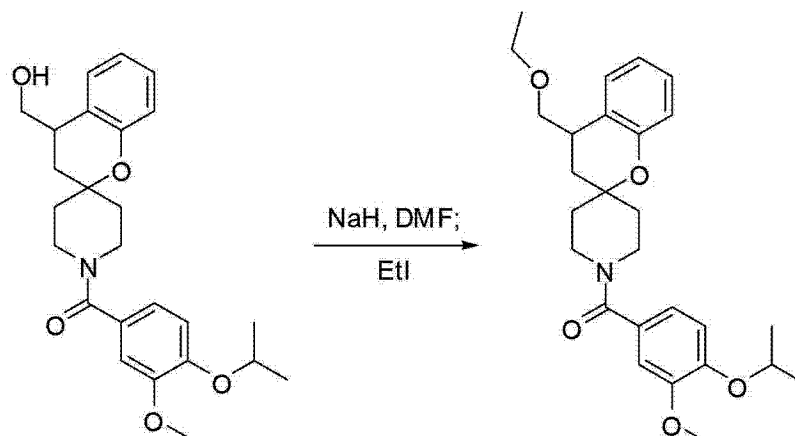
[0522]



[0523] 向包含 [4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (13mg, 0.020mmol) 中的小瓶中加入 DMF (0.5mL) 和 NaH (1.8mg, 0.040mmol)。使反应混合物搅拌 5 分钟。加入碘甲烷 (2.6 μ L, 0.030mmol), 并且使反应混合物搅拌 10 分钟。过滤反应混合物, 并且通过制备 HPLC (20%-99%MeOH:H₂O, 不含调节剂) 纯化, 得到呈白色固体的 (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-(甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 439.5, 实测值: 440.5 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.86 分钟 (运行 3 分钟)。

[0524] (4-(乙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

[0525]



[0526] 向包含 [4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (13mg, 0.020mmol) 中的小瓶中加入 DMF (0.5mL) 和 NaH (1.8mg, 0.040mmol)。使反应混合物搅拌 5 分钟。加入碘乙烷 (2.6 μ L, 0.030mmol), 并且使反应混合物搅拌 10 分钟。过滤反应混合物, 并且通过制备 HPLC (20%-99%MeOH:H₂O, 不含调节剂) 纯化, 得到呈白色固体的 (4-(乙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 453.6, 实测值: 454.3 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.96 分钟 (运行 3 分钟)。

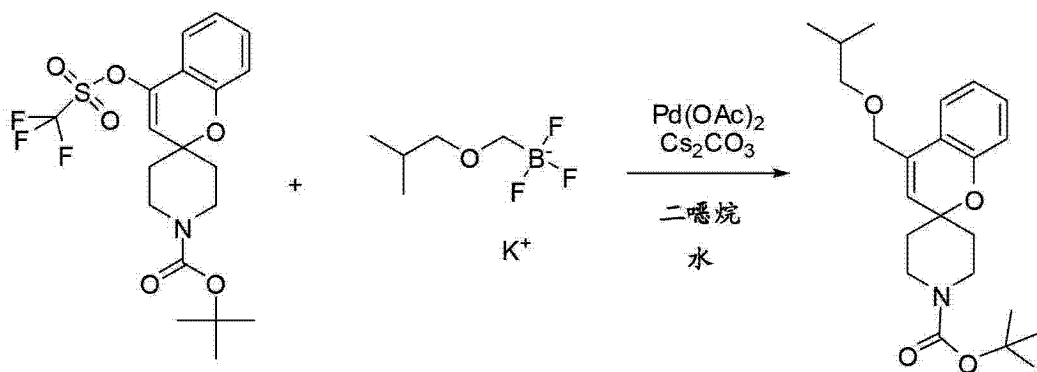
[0527] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0528]

产物	亲电试剂
(4-((2,2-二氟乙氧基)甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	2,2-二氟乙基甲磺酸酯
(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-(三氟代甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮	三氟代甲基碘化物
(7-氟-4-(三氟代甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)甲酮	三氟代甲基碘化物
(7-氟-4-(三氟代甲氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮	三氟代甲基碘化物

[0529] 4-(异丙氧基甲基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

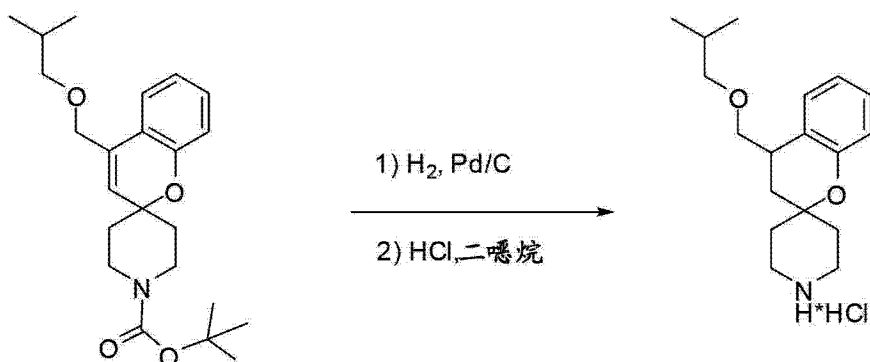
[0530]



[0531] 向 20mL 的微波小瓶中加入碳酸铯 (4.431g, 13.60mmol)、(异丙氧基甲基)三氟硼酸钾 (1.06g, 5.9mmol)、乙酸钯 (II) (152mg, 0.68mmol) 和 RUPHOS (634mg, 1.36mmol)。给反应容器加盖, 并且用氮气吹扫 10 分钟。加入二噁烷 (10mL), 并且搅拌反应 5 分钟。加入 4-(三氟甲基磺酰基氧基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (2.04g, 4.53mmol) (溶于 6mL 的二噁烷中), 接着加入水 (1.6mL)。将反应容器放入预热 100℃ 的油浴中, 并且使其搅拌过夜。用盐水淬灭反应, 并且用 EtOAc 萃取 (3 次)。分离有机层, 经硫酸钠干燥并除去溶剂。经由柱色谱 (在己烷中 (2%-30%) 的 EtOAc) 纯化粗反应混合物。以在己烷中的 12%EtOAc 洗脱且分离呈稠的黄色油状物的 4-(异丙氧基甲基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (640mg, 1.714mmol, 38%)。ESI-MS m/z 理论值: 373.4, 实测值: 374.4 ($M+1$)⁺; 保留时间: 2.3 分钟 (运行 3 分钟)。

[0532] 4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]盐酸盐

[0533]



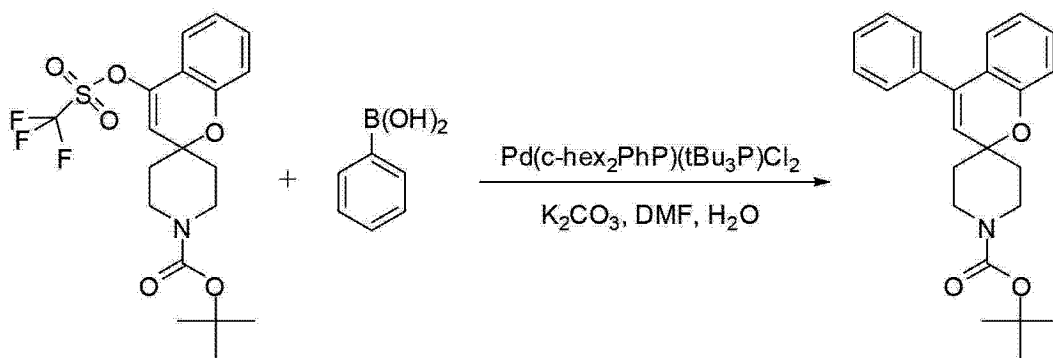
[0534] 向包含 4-(异丙氧基甲基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (640mg, 1.7mmol) 的 100mL 烧瓶中加入异丙醇 (5mL) 和 Pd/C((湿 Degussa) (547mg, 0.51mmol)。用氮气吹扫反应。加入氢气球, 并且使反应物搅拌过夜。立即通过硅藻土玻璃料过滤反应物, 并且用异丙醇洗涤。蒸发溶剂, 得到 4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯。ESI-MS m/z 理论值 :375.2, 实测值 :376.4(M+1)⁺; 保留时间 :2.37 分钟 (运行 3 分钟)。

[0535] 向包含 4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (640mg, 1.7mmol) 的 100mL 烧瓶中加入二氯甲烷 (3mL) 和在二噁烷中的 HCl (1.28mL, 4M, 5.14mmol)。在 25℃ 下, 使反应物搅拌 1 小时。蒸发反应, 分离呈粘性黄褐色固体的 4-(异丙氧基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]盐酸盐。ESI-MS m/z 理论值 :275.2, 实测值 :276.2(M+1)⁺; 保留时间 :1.01 分钟 (运行 3 分钟)。

[0536] (3,4-二甲氧基苯基)-(4-苯基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0537] 步骤 1 :4-苯基螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

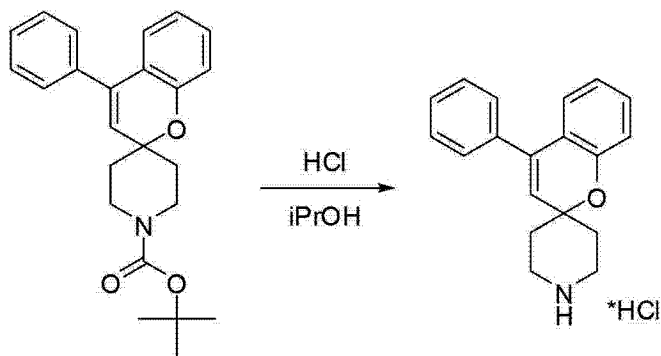
[0538]



[0539] 在闪烁瓶中混合 4-(三氟甲基磺酰基氧基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (300mg, 0.613mmol)、苯基硼酸 (150mg, 1.24mmol)、二氯[二环己基(苯基)膦鎓(phosphaniumyl)]-三叔-丁基 phosphaniumyl-钡 (20mg, 0.031mmol)、K₂CO₃ 水溶液 (770 μ L, 2.0M, 1.5mmol) 和 DMF (3mL)。在 80℃ 下, 加热该混合物过夜, 之后将其冷却至 25℃。在减压下除去 DMF, 并且将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 4-苯基螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯。ESI-MS m/z 理论值 :377.2, 实测值 :378.2(M+1)⁺; 保留时间 :2.20 分钟 (运行 3 分钟)。

[0540] 步骤 2 :4-苯基螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]盐酸盐

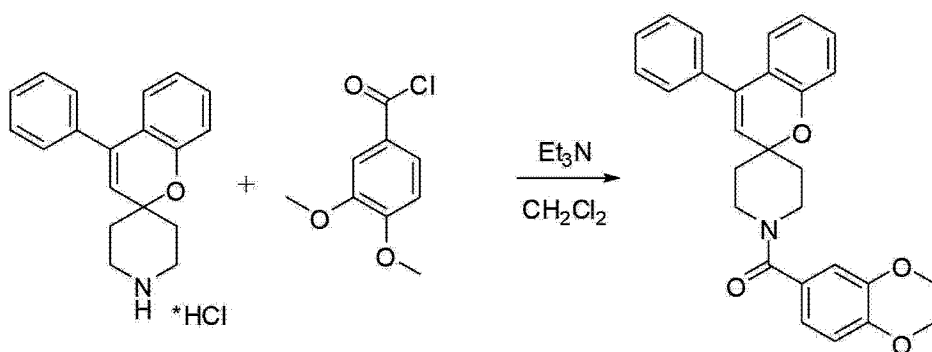
[0541]



[0542] 在 50 °C 下, 使 4- 苯基螺 [苯并吡喃 -2,4' - 哌啶]-1' - 羧酸叔丁酯 (300mg, 0.795mmol) 和在二噁烷中的 HCl (600 μ L, 4.0M, 2.4mmol) 在 iPrOH (4.5mL) 中的混合物搅拌 30 分钟。在真空中浓缩该混合物, 得到呈白色固体的 4- 苯基螺 [苯并吡喃 -2,4' - 哌啶] 盐酸盐 (240mg, 96%)。ESI-MS m/z 理论值 :277.2, 实测值 :278.2 (M+1)⁺; 保留时间 :1.11 分钟 (运行 3 分钟)。

[0543] 步骤 3: (3,4-二甲氧基苯基)-(4-苯基螺 [苯并吡喃 -2,4' - 哌啶]-1' - 基) 甲酮

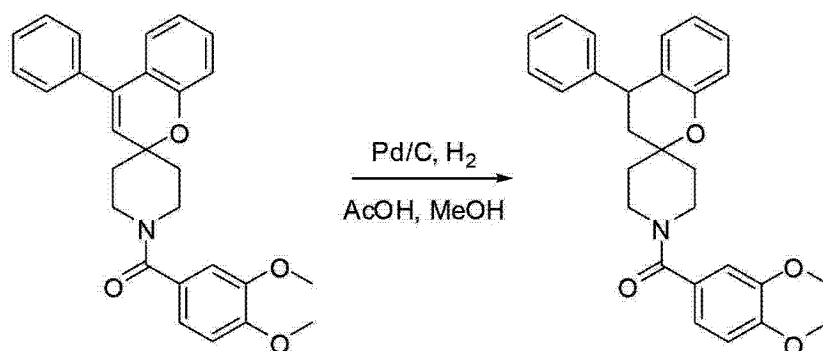
[0544]



[0545] 在室温下, 将 3,4-二甲氧基苯甲酰氯 (307mg, 1.53mmol) 加入到 4- 苯基螺 [苯并吡喃 -2,4' - 哌啶] 盐酸盐 (240mg, 0.765mmol)、Et₃N (533 μ L, 3.82mmol) 和 CH₂Cl₂ (5mL) 的混合物中。在室温下, 使该混合物搅拌过夜, 之后将其用 CH₂Cl₂ (100mL) 稀释, 用 1N HCl、水洗涤, 然后用盐水洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 并且在减压下浓缩。对残余物进行柱色谱 (10-50% 的乙酸乙酯 / 己烷), 得到 (3,4-二甲氧基苯基)-(4-苯基螺 [苯并吡喃 -2,4' - 哌啶]-1' - 基) 甲酮 (259mg, 75%)。ESI-MS m/z 理论值 :441.2, 实测值 :442.2 (M+1)⁺; 保留时间 :1.11 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.47-7.39 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.22 (dd, J=1.6, 15.2Hz, 1H), 7.00-6.87 (m, 6H), 5.82 (s, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.79 (d, J=1.8Hz, 6H), 3.54-3.40 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H)。

[0546] 步骤 4: (3,4-二甲氧基苯基)-(4-苯基螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-1' - 基) 甲酮

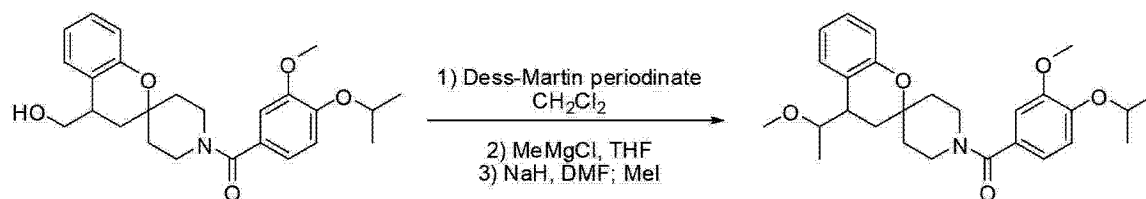
[0547]



[0548] 向 (3,4-二甲氧基苯基)-(4-苯基螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮 (30mg, 0.066mmol) 在 MeOH(2mL) 和 AcOH(0.2mL) 中的悬浮液中加入 Pd/C(10%, 7.1mg, 0.066mmol)。在室温下,在氢气球下加热该混合物 1 小时。过滤混合物,并且浓缩滤液。将残余物收集在乙酸乙酯中,用饱和的 NaHCO_3 水溶液洗涤该溶液,然后用盐水洗涤。经硫酸钠干燥有机层,并真空浓缩,得到呈白色固体的 (3,4-二甲氧基苯基)-(4-苯基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值:443.2,实测值:444.2($M+1$)⁺;保留时间:2.83 分钟(运行 3 分钟)。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.16(m, 2H), 7.12-7.04(m, 4H), 6.94-6.92(m, 2H), 6.81(dd, $J=8.3, 19.2\text{Hz}$, 2H), 6.70(dd, $J=7.6, 14.3\text{Hz}$, 2H), 4.42-4.30(m, 1H), 4.05(q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65-3.54(m, 2H), 2.00-1.96(m, 2H), 1.80(dd, $J=6.8, 13.9\text{Hz}$, 1H), 1.70-1.52(m, 2H) 和 1.24-1.14(m, 2H)。

[0549] (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-(1-甲氧基乙基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0550]



[0551] 向 25mL 的圆底烧瓶中加入 [4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (160mg, 0.37mmol), 接着加入二氯甲烷(1mL) 和 Dess-Martin periodinate(氧化剂)(2.50mL, 在 CH_2Cl_2 中 0.3M, 0.75mmol)。使反应混合物搅拌 3 小时。通过硅藻土填料过滤反应物,并浓缩滤液。将粗残余物溶于 THF(2mL) 中,并且将该混合物冷却至 0℃。加入氯化甲基镁 (150 μL , 3.0M, 0.45mmol), 使反应混合物升温至 25℃, 并且搅拌 1 小时。过滤反应物,并浓缩滤液。通过反相制备 HPLC(20%-99% 的 $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}$) 纯化残余物,得到呈白色固体的 [4-(1-羟基乙基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (40mg, 24%)。ESI-MS m/z 理论值:439.5,实测值:440.5($M+1$)⁺;保留时间:1.57 分钟(运行 3 分钟)。

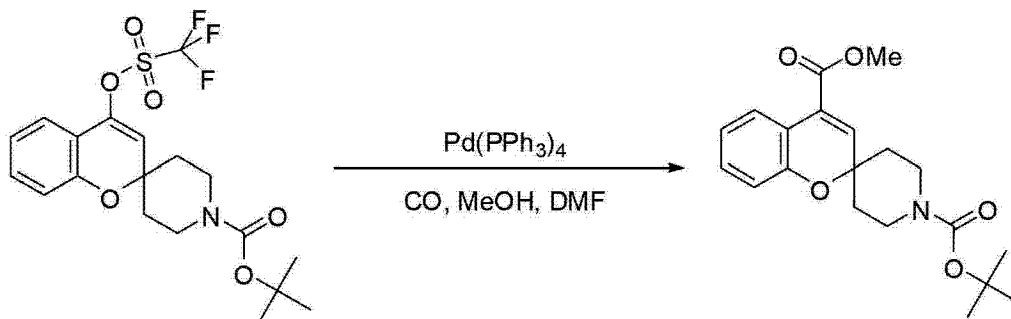
[0552] 将 [4-(1-羟基乙基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (30mg, 0.070mmol) 加入到小瓶中,加入 DMF(1mL), 接着加入 NaH(14mg, 0.56mmol)。加入碘甲烷 (30 μL , 0.49mmol), 并且使反应混合物搅拌 30 分钟。过滤反应物,通过反相制备 HPLC 使用 $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}$ (20%-99%) 的梯度纯化,得到 (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-(1-甲氧基乙基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲

酮。ESI-MS m/z 理论值:453.6, 实测值:454.5 ($M+1$)⁺; 保留时间:1.88 分钟(运行 3 分钟)。

[0553] (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-(甲基硫代甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0554] 步骤 1:4-甲基螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1',4-二羧酸 1'-叔丁酯

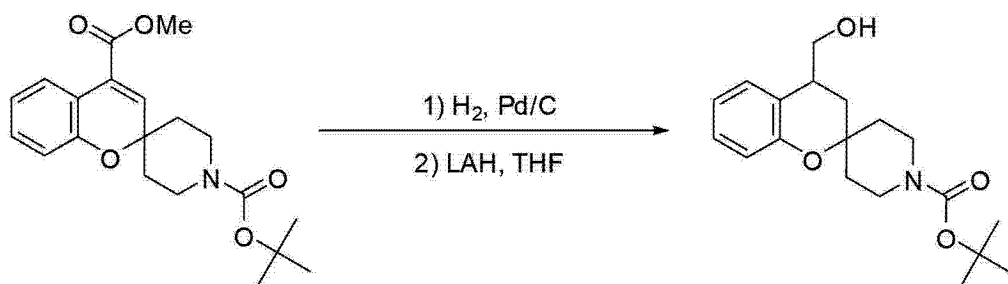
[0555]



[0556] 使 4-(三氟甲基磺酰基氧基)螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (13g, 28.92mmol) 在 MeOH (58mL) 和 DMF (115mL) 中的溶液脱气, 将其放入 N_2 气氛下。用二异丙基乙胺 (17.6mL, 101.2mmol) 和四(三苯基膦)钯 (2.0g, 1.7mmol) 处理该混合物。将混合物放在一氧化碳气氛 (1atm, 气球) 下, 并且升温至 50°C 20 小时。将反应物冷却, 并用饱和的 NaCl 水溶液淬灭。在减压下除去甲醇, 并且用 DCM ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取该混合物。将合并的有机物用饱和的 NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩。用 EtOAc 洗粗产物, 并且通过真空过滤收集形成的固体产物。在重复该步骤两次以上之后, 通过在硅胶上快速柱色谱 (1-30% 的 EtOAc /己烷) 纯化剩余滤液, 得到呈黄色固体的 4-甲基螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1',4-二羧酸 1'-叔丁酯 (9.8g, 94%)。ESI-MS m/z 理论值:359.4, 实测值:360.5 ($M+1$)⁺; 保留时间:2.2 分钟(运行 3 分钟)。

[0557] 步骤 2:4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0558]



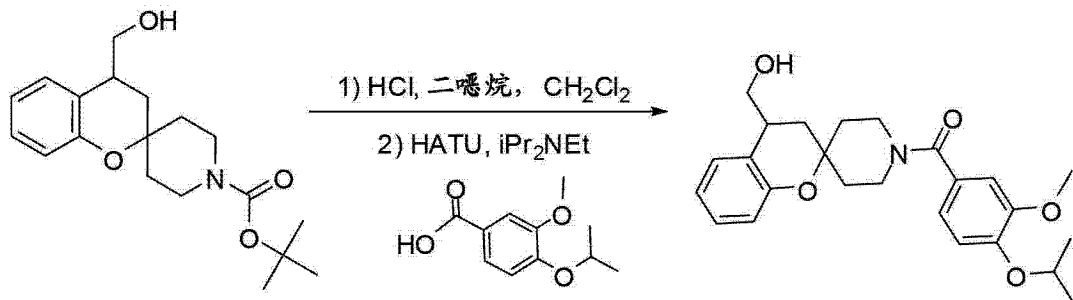
[0559] 用氮气吹扫 4-甲基螺[苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1',4-二羧酸 1'-叔丁酯 (3.77g, 10.49mmol) 和 iPrOH (260mL) 10 分钟。将混合物用 Pd (在碳上 10%) (3.5g, 3.25mmol) 处理, 并且放在 H_2 气氛 (气球) 下。搅拌反应混合物 48 小时, 并通过硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液, 并通过快速柱色谱 (SiO_2 , 1-30% 的 EtOAc /己烷) 纯化, 得到 4-甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1',4-二羧酸 1'-叔丁酯 (3.49g, 92%)。

[0560] 将 4-甲基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1',4-二羧酸 1'-叔丁酯 (10g, 27.67mmol) 在 THF (265mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 并且用在 THF 中的 LiAlH_4 (15.22mL, 2M, 30.44mmol) 处理。将混合物升温至 0°C , 搅拌 1 小时, 并且通过加入 H_2O (0.7mL)、15% NaOH 水溶液 (0.7mL) 和 H_2O (2.1mL) 淬灭。搅拌该混合物 1 小时, 通过硅藻

土过滤,并且用 H_2O 稀释。用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取混合物,用饱和的 NaCl 水溶液洗涤合并的有机层,干燥,过滤 (Na_2SO_4) 并在减压下浓缩。通过快速柱色谱 (SiO_2 , 1-70% EtOAc -己烷, ELSD 检测) 纯化,得到呈无色泡沫状物的 4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (6.1g, 66%)。ESI-MS m/z 理论值:333.4,实测值:334.7($\text{M}+1$)⁺;保留时间:1.85 分钟(运行 3 分钟)。

[0561] 步骤 3:螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-基甲醇

[0562]

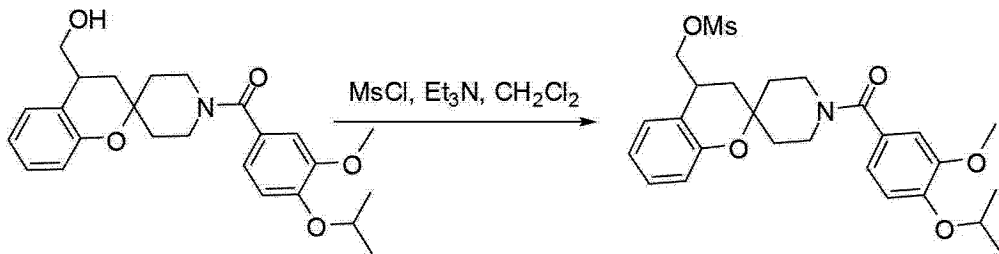


[0563] 用氢氯化物(在二噁烷中 4M) (15mL, 4M, 60mmol) 处理 4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (5g, 15mmol) 在 DCM (37mL) 中的溶液。搅拌反应混合物 1 小时,并且在减压下浓缩,得到螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-基甲醇氢氯化物 (3.33g, 95%),使用其而无需进一步纯化。

[0564] 用 Et_3N (910mg, 1.25mL, 9.0mmol) 处理 4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸 (693mg, 3.3mmol) 和 HATU (1.7g, 4.5mmol) 在 DMF (15mL) 中的溶液,并且搅拌 10 分钟。用螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-基甲醇氢氯化物 (0.7g, 3.0mmol) 处理反应混合物,并且在 25℃下搅拌 1 小时。用 H_2O (60mL) 稀释反应物,并且用 EtOAc ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取。将合并的有机物用饱和的 NaCl 水溶液洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱(二氧化硅, 30-100%的 EtOAc -己烷)纯化,得到呈无色泡沫状物的 [4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (1.25g, 97%)。ESI-MS m/z 理论值:425.2,实测值:426.3($\text{M}+1$)⁺;保留时间:1.73 分钟(运行 3 分钟)。

[0565] 步骤 4:[1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-基]甲基甲磺酸酯

[0566]

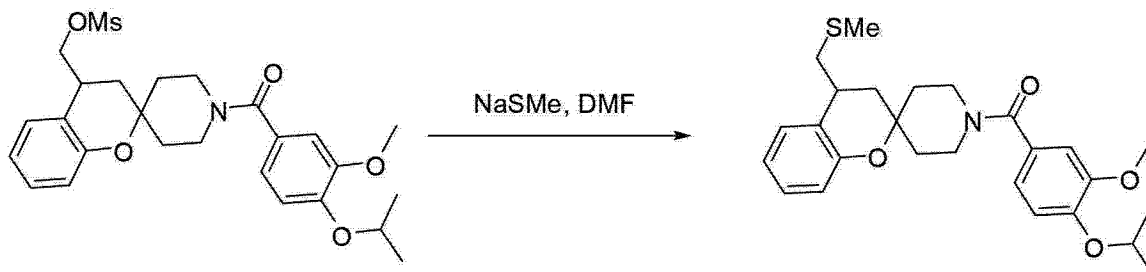


[0567] 将 [4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (750mg, 1.76mmol) 和 TEA (214mg, 295 μL , 2.1mmol) 在 DCM (35mL) 中的溶液冷却至 0℃,并且滴加 MsCl (222mg, 150 μL , 1.9mmol) 处理。使反应混合物升温至 25℃,搅拌 2 小时,倾倒入 H_2O 中。用 DCM ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取混合物。将合并的有机物干燥 (Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,得到 [1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)

螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-基]甲基甲磺酸酯(762mg, mmol, 86%), 使用其而无需进一步纯化。ESI-MS m/z 理论值: 503, 实测值: 504(M+1)⁺; 保留时间: 1.89 分钟(运行 3 分钟)。

[0568] 步骤 5: (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-(甲基硫代甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0569]



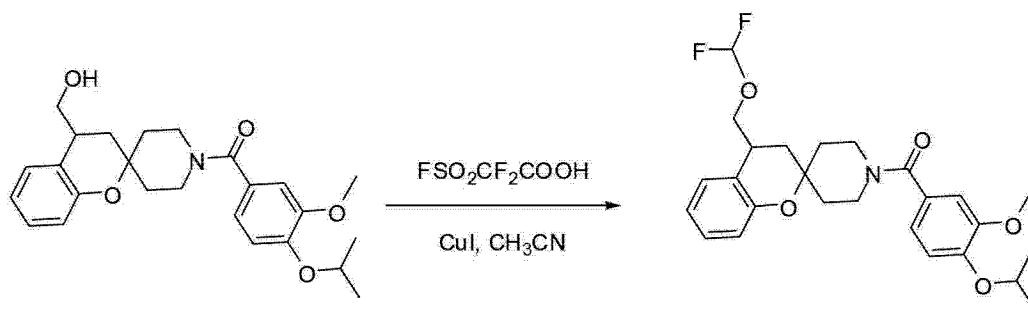
[0570] 用 MeSNa (88.6mg, 0.54mmol) 处理 [1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-基]甲基甲磺酸酯(225mg, 0.45mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液。将反应混合物加热至 50℃ 12 小时, 冷却, 并且倾倒入冷水中。用 EtOAc (3×20mL) 萃取混合物, 将合并的有机物用饱和的 NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并在减压下浓缩。通过反相 HPLC (1-100%ACN/H₂O, 无调节剂) 纯化粗残余物, 得到呈无色泡沫状物的 (4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(4-(甲基硫代甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 455.2, 实测值: 456.5(M+1)⁺; 保留时间: 0.84 分钟(运行 3 分钟)。

[0571] 使用上述报道的方法制备下述化合物:

[0572] (4-((1H-吡唑-1-基)甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮。

[0573] (4-((二氟甲氧基)甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

[0574]



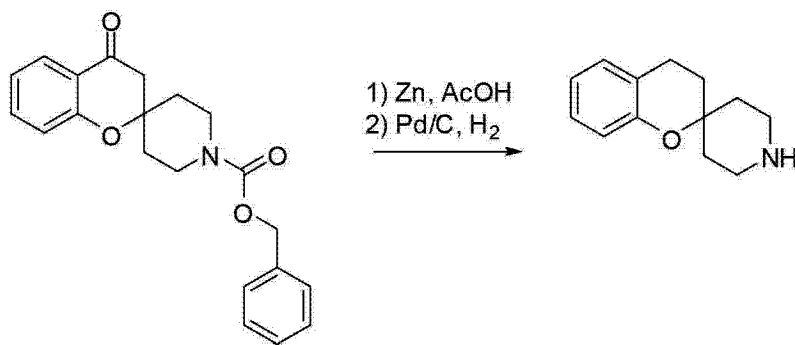
[0575] 用碘化铜(I) (11mg, 0.058mmol) 处理 [4-(羟基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (123mg, 0.29mmol) 在乙腈 (1.5mL) 中的脱气溶液。向反应混合物中滴加 2,2-二氟-2-氟磺酰基-乙酸 (51.5mg, 29 μL, 0.29mmol)。在 45℃ 下搅拌反应物 4 小时。在真空下除去溶剂, 并且加入乙酸乙酯 (30mL)。用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤有机物, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空下除去溶剂。通过反相 HPLC (1-100% 的 ACN/H₂O; 无调节剂) 纯化, 得到期望的产物 [4-(二氟甲氧基

基甲基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值:475.2,实测值:476.3($M+1$)⁺;保留时间:2.11分钟(运行3分钟)。

[0576] (4-异丙氧基-3-甲基苯基)(螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0577] 步骤1:螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯

[0578]

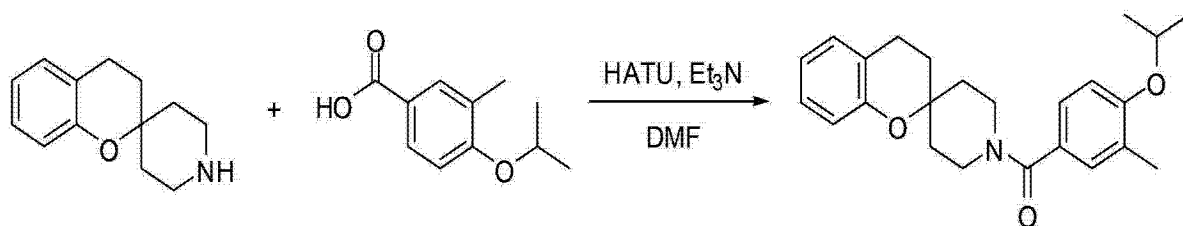


[0579] 在100℃下加热4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(511mg, 1.45mmol)和Zn(951mg, 14.5mmol)在乙酸(10mL)中的混合物3小时。将反应混合物蒸干,并且将残余物在二氯甲烷和1N NaOH之间分配。分离有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯。ESI-MS m/z 理论值:337.4,实测值:338.5($M+1$)⁺;保留时间:2.11分钟(运行3分钟)。

[0580] 在氢气球下,在甲醇(5mL)中搅拌螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯(490mg, 1.45mmol)和Pd/C(154mg, 0.145mmol)16小时。过滤反应物,并且蒸发滤液,得到螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶](287mg, 97%)。ESI-MS m/z 理论值:203.3,实测值:204.3($M+1$)⁺;保留时间:0.79分钟(运行3分钟)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.07-6.98(m, 2H), 6.82-6.72(m, 2H), 3.08-2.94(m, 2H), 2.91-2.71(m, 4H), 1.84-1.73(m, 4H), 1.65-1.52(m, 2H)。

[0581] 步骤2:(4-异丙氧基-3-甲基苯基)(螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0582]



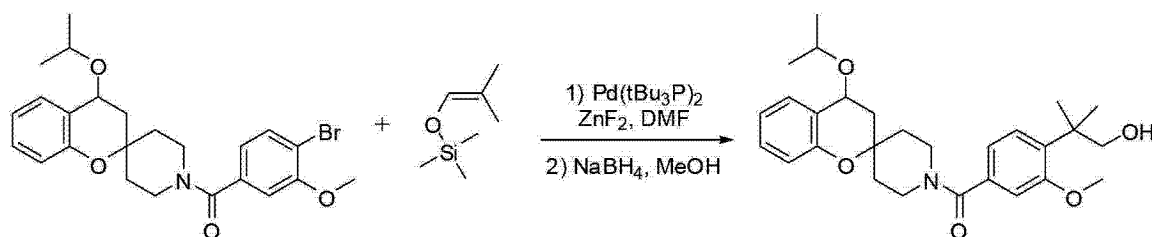
[0583] 将螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶](20mg, 0.1mmol)、4-异丙氧基-3-甲基苯甲酸(19mg, 0.1mmol)、HATU(38mg, 0.1mmol)和三乙胺(28 μ L, 0.2mmol)在DMF(1mL)中的混合物搅拌2小时。过滤反应混合物,并且通过反相制备-HPLC纯化,得到(4-异丙氧基-3-甲基苯基)(螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值:379.5,实测值:380.5($M+1$)⁺;保留时间:2.16分钟(运行3分钟)。

[0584] 使用如上报道的类似方法制备(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)(螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮和(4-(异丙基磺酰基)苯基)(螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。

喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。

[0585] [4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0586]

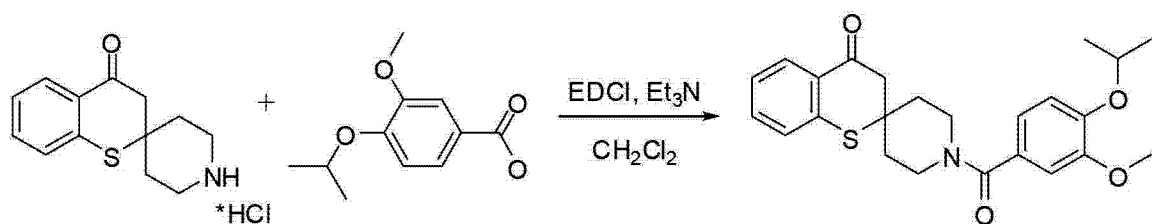


[0587] 向 100mL 烧瓶中加入 Pd(t-Bu₃P)₂ (103mg, 0.202mmol)、ZnF₂ (174mg, 1.69mmol) 和 DMF (1.5mL)。用氮气吹扫该混合物, 并且使其搅拌 10 分钟。加入在 DMF (1mL) 中的 (4-溴-3-甲氧基-苯基)-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮 (320mg, 0.675mmol), 接着加入三甲基(2-甲基丙-1-烯氧基)硅烷 (487mg, 620 μL, 3.37mmol)。在 80℃ 下加热混合物 3 小时。用盐水淬灭混合物, 并且用乙酸乙酯 (3x) 萃取。分离合并的有机物, 并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 并且通过硅胶色谱 (3%-70% 的乙酸乙酯/己烷) 纯化粗产物, 得到呈白色固体的 2-(4-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)羰基)-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙醛。在 0℃ 下, 向固体中加入 MeOH (1mL), 接着加入 NaBH₄ (51mg, 1.3mmol)。在 30 分钟之后, 浓缩混合物, 并且通过制备-HPLC (20-99% 的 MeOH:H₂O, 不含调节剂) 纯化残余物, 得到呈黄白色固体的 [4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-(4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 467.3, 实测值: 468.7 (M+1)⁺; 保留时间: 1.89 分钟 (运行 3 分钟)。

[0588] (4-异丙氧基-1,1-二氧化代-螺[3,4-二氢硫代苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮

[0589] 步骤 1: 1-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[哌啶-4,2'-硫代苯并二氢吡喃]-4'-酮

[0590]

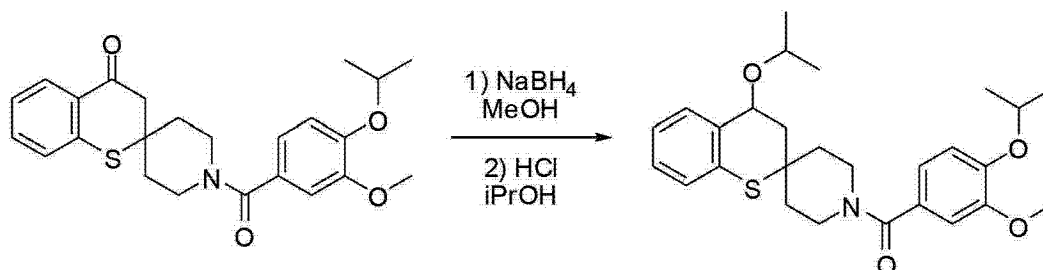


[0591] 在室温下, 将 Et₃N (4.13mL, 29.7mmol) 加入到螺[哌啶-4,2'-硫代苯并二氢吡喃]-4'-酮 (2.00g, 7.41mmol)、4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸 (1.56g, 7.41mmol)、EDCI (1.42g, 7.41mmol) 和 CH₂Cl₂ (50mL) 的混合物中。在室温下, 使混合物搅拌过夜, 之后用 1N HCl 和盐水洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并浓缩。对残余物进行柱色谱 (0-100% 的乙酸乙酯/己烷), 得到 1-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[哌啶-4,2'-硫代苯并二氢吡喃]-4'-酮 (2.31g, 73%)。ESI-MS m/z 理论值: 425.2, 实测值: 426.1 (M+1)⁺; 保留时间: 1.72 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.43

(t, J=7.6Hz, 1H), 7.28(d, J=8.1Hz, 1H), 7.20(t, J=7.6Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.95-6.90(m, 1H), 6.86(d, J=8.2Hz, 1H), 4.56(dt, J=12.2, 6.1Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.42(s, 2H), 2.97(s, 2H), 2.01(s, J=26.0Hz, 2H), 1.75(s, 2H), 1.61(s, 2H), 1.37(d, J=6.1Hz, 6H)。

[0592] 步骤2: (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4'-异丙氧基螺[哌啶-4, 2'-硫代苯并二氢吡喃]-1-基)甲酮

[0593]

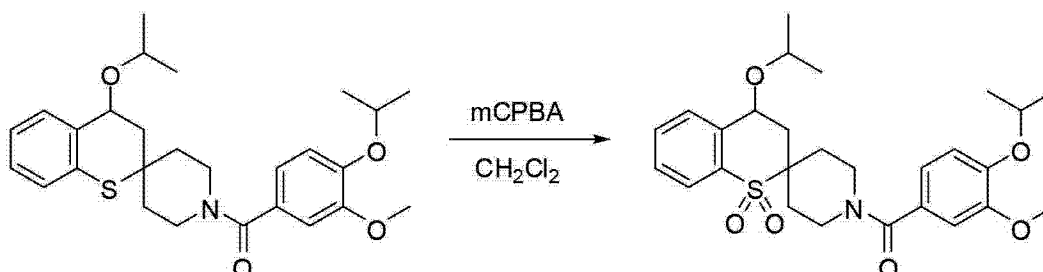


[0594] 向 1-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[哌啶-4, 2'-硫代苯并二氢吡喃]-4'-酮 (750mg, 1.76mmol) 和 MeOH(15mL) 中加入 NaBH₄(133mg, 3.52mmol)。使该混合物搅拌 10 分钟,之后用饱和的 NH₄Cl 淬灭。将混合物的 pH 用 1N HCl 调节至~7,并且用乙酸乙酯 (3x) 萃取该混合物。经硫酸钠干燥合并的有机物,过滤并浓缩,得到 (4'-羟基螺[哌啶-4, 2'-硫代苯并二氢吡喃]-1-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值:427.2,实测值:428.3(M+1)⁺;保留时间:1.60 分钟(运行 3 分钟)。

[0595] 向 (4'-羟基螺[哌啶-4, 2'-硫代苯并二氢吡喃]-1-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮中加入 iPrOH(13.5mL, 176mmol),接着加入 HCl(88 μL, 在二噁烷中 4.0M, 0.35mmol) 和二噁烷 (15mL)。在 60℃下,加热混合物 5 小时。将该混合物冷却至室温,并且用饱和的 NaHCO₃ 水溶液处理。用乙酸乙酯 (3x) 萃取混合物。经硫酸钠干燥合并的有机物,过滤并浓缩,得到被 1-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[哌啶-4, 2'-硫代苯并二氢吡喃]-4'-酮污染的 (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4'-异丙氧基螺[哌啶-4, 2'-硫代苯并二氢吡喃]-1-基)甲酮 (170mg, 20%) [ESI-MS m/z 理论值:469.2,实测值:470.2(M+1)⁺;保留时间:2.02 分钟(运行 3 分钟)] 和消除产物。使用该混合物而无需进一步处理。

[0596] 步骤3: (4-异丙氧基-1,1-二氧化-螺[3,4-二氢硫代苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮

[0597]



[0598] 在室温下,使 (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4'-异丙氧基螺[哌啶-4, 2'-硫代苯并二氢吡喃]-1-基)甲酮 (150mg, 0.319mmol)、mCPBA(251mg, 1.12mmol) 和 CH₂Cl₂(3mL) 的混合物搅拌 1 小时。浓缩混合物,并且通过柱色谱 (0-100% 的乙酸乙

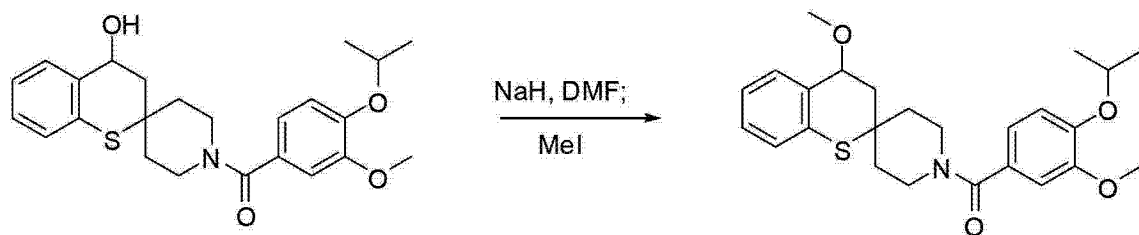
酯/己烷)纯化残余物,然后通过制备-HPLC(0-99%的ACN/水;无调节剂)纯化,得到呈白色固体的(4-异丙氧基-1,1-二氧化-螺[3,4-二氢硫代苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮(45mg,28%)。ESI-MS m/z 理论值:501.2,实测值:502.2($M+1$)⁺;保留时间:1.68分钟(运行3分钟)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.94(dd, $J=7.1, 4.1$ Hz, 1H), 7.69-7.55(m, 2H), 7.51(dd, $J=10.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.05-6.93(m, 2H), 6.87(dd, $J=8.2, 4.1$ Hz, 1H), 4.89-4.76(m, 1H), 4.65-4.50(m, 1H), 3.92(dd, $J=11.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.87(d, $J=4.1$ Hz, 3H), 3.40(dd, $J=13.7, 9.9$ Hz, 2H), 2.67-2.54(m, 1H), 2.53-2.40(m, 1H), 2.40-2.16(m, $J=39.2$ Hz, 2H), 1.90(s, 1H), 1.70(s, 1H), 1.58(d, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.38(dd, $J=6.0, 4.1$ Hz, 6H), 1.35-1.22(m, 6H)。

[0599] 使用上述方法制备(4-异丙氧基-1,1-二氧化-螺[3,4-二氢硫代苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮和[(4S)-4-异丙氧基-1,1-二氧化-螺[3,4-二氢硫代苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮。

[0600] (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4-甲氧基-1,1-二氧化-螺[3,4-二氢硫代苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0601] 步骤1:(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4'-甲氧基螺[哌啶-4,2'-硫代苯并二氢吡喃]-1-基)甲酮

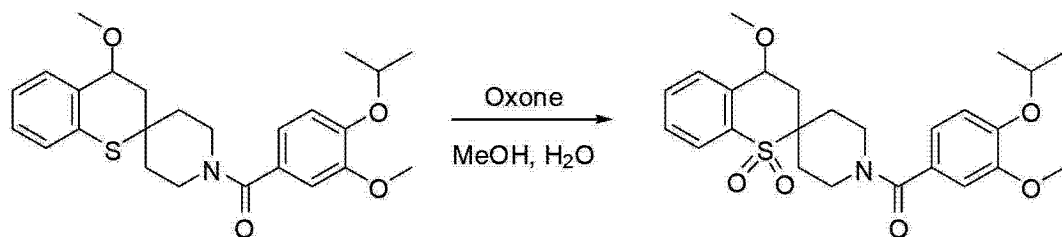
[0602]



[0603] 向(4'-羟基螺[哌啶-4,2'-硫代苯并二氢吡喃]-1-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮(190mg, 0.444mmol)和DMF(1mL)的混合物中加入NaH(53mg, 1.3mmol)。在室温下,使混合物搅拌10分钟,之后加入MeI(111 μ L, 1.78mmol)。在室温下,搅拌反应混合物14小时。将甲醇加入到反应物中并过滤。在减压下蒸发滤液,将残余物溶于乙酸乙酯(5mL)中,并且用水(3mL)、1M盐酸(3mL)、饱和的碳酸氢钠水溶液(3mL)和饱和的氯化钠水溶液(3mL)洗涤。经硫酸钠干燥有机层,过滤并在减压下蒸发溶剂,得到(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4'-甲氧基螺[哌啶-4,2'-硫代苯并二氢吡喃]-1-基)甲酮(157mg, 80%)。ESI-MS m/z 理论值:441.2,实测值:442.5($M+1$)⁺;保留时间:1.86分钟(运行3分钟)。

[0604] 步骤2:(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4-甲氧基-1,1-二氧化-螺[3,4-二氢硫代苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮

[0605]



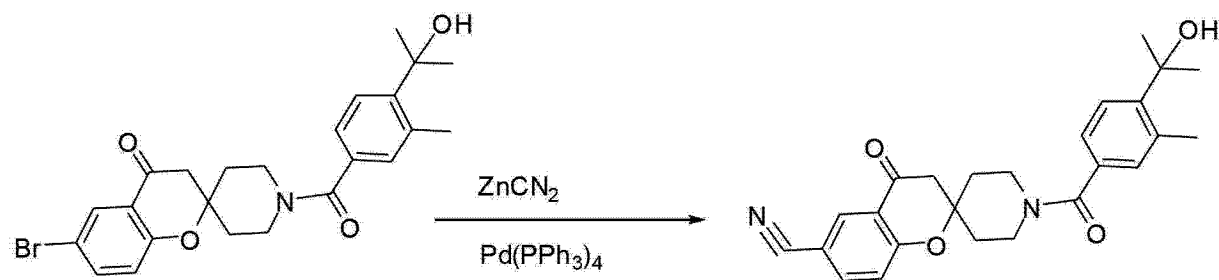
[0606] 将 (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4'-甲氧基螺[哌啶-4,2'-硫代苯并二氢吡喃]-1-基)甲酮 (157mg, 0.355mmol) 溶于 MeOH (3.9mL) 中, 接着加入水 (388 μ L) 和 Oxone (437mg, 0.711mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 4 小时。过滤混合物, 并且用二氯甲烷 (5mL) 稀释滤液。用水 (2 $\times$ 5mL) 和饱和的氯化钠水溶液 (5mL) 洗涤溶液。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱 (0-100% 的乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到呈白色固体的 (4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-(4'-甲氧基-1,1-二氧化-螺[3,4-二氢硫代苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)甲酮。ESI-MS m/z 理论值: 473.2, 实测值: 474.3 ($M+1$)⁺; 保留时间: 3.90 分钟 (运行 15 分钟)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.84 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.07 - 6.91 (m, 3H), 4.73 - 4.51 (m, 2H), 4.27 - 3.64 (m, 5H), 3.56 - 3.37 (m, 5H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.13 - 1.68 (m, 4H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 6H)。

[0607] 也使用上述方法制备 (4-乙氧基-1,1-二氧化-螺[3,4-二氢硫代苯并吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮。

[0608] 1'- (4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯甲酰基)-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-甲腈

[0609] 步骤 1: 1'- (4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯甲酰基)-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-甲腈

[0610]

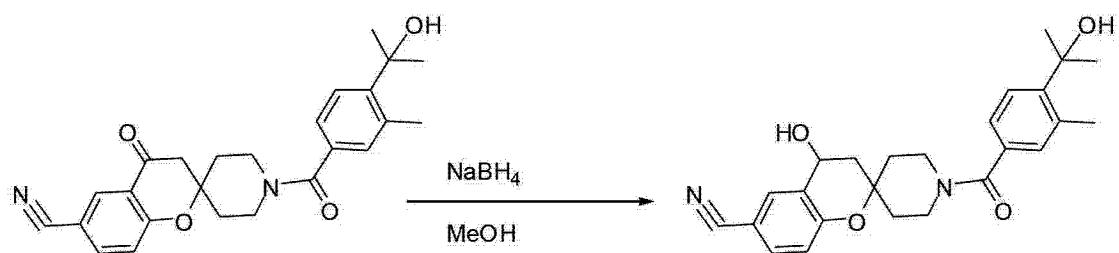


[0611] 用二氰基锌 (88mg, 47 μ L, 0.75mmol) 和四(三苯基膦)钯 (86mg, 0.075mmol) 处理 6-溴-1'-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酰基]螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮 (353mg, 0.75mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的溶液。将反应混合物升温至 90 $^{\circ}$ C 90 分钟, 冷却, 并且用 DCM 和水稀释。用 DCM (3 $\times$ 15mL) 萃取混合物, 将合并的有机物干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱 (硅胶, 1-100% 的 EtOAc/己烷) 纯化, 得到呈无色油状物的 1'-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-甲腈 (303mg, 97%)。ESI-MS m/z 理论值: 418.2, 实测值: 419.5 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.61 分钟 (运行 3 分钟)。

[0612] 步骤 2: 4-羟基-1'- (4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯甲酰基)螺[苯并二氢

吡喃-2,4'-哌啶]-6-甲腈

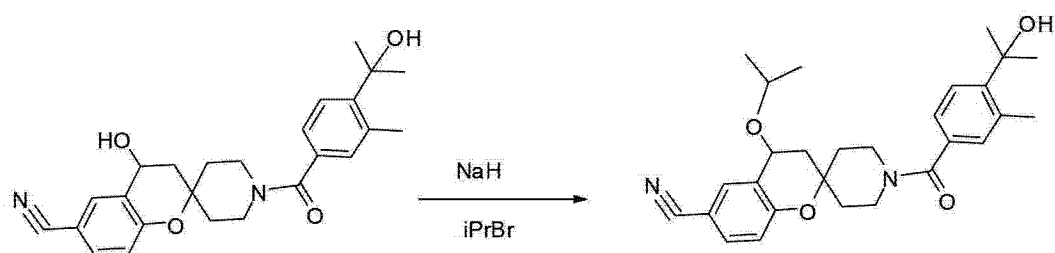
[0613]



[0614] 用 NaBH_4 (52mg, 1.38mmol) 处理 1'-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-甲腈 (289mg, 0.69mmol) 在 MeOH (3.5mL) 中的溶液。搅拌反应混合物 1 小时, 通过加入饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭。在减压下除去甲醇, 并且用 DCM ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取混合物。将合并的有机物干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩, 得到 4-羟基-1'-[4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯甲酰基]螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-甲腈 (270mg, 93%), 使用其而无需进一步纯化。ESI-MS m/z 理论值: 420.2, 实测值: 421.5 ($\text{M}+1$)⁺; 保留时间: 1.52 分钟 (运行 3 分钟)。

[0615] 步骤 3: 1'-[4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基苯甲酰基]-4-异丙氧基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-甲腈

[0616]

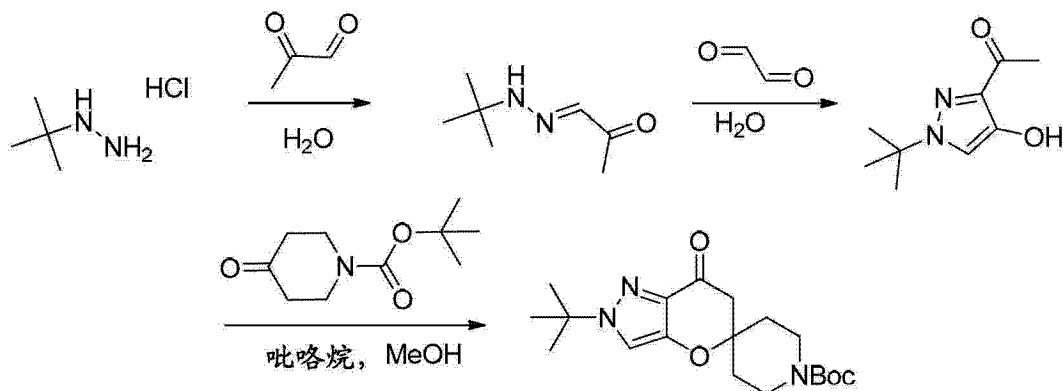


[0617] 将 4-羟基-1'-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酰基]螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-甲腈 (313mg, 0.74mmol) 在 DMF (4.5mL) 中的溶液冷却至 0℃, 并且加入氢化钠 (65mg, 1.63mmol)。在 5 分钟之后, 加入 2-溴丙烷 (109mg, 84 μL , 0.89mmol), 使反应物升温至 25℃, 并且搅拌 20 分钟。过滤反应物并通过反相 hplc (10-99%, 无调节剂) $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}$ 纯化, 得到呈无色油状物的 1'-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酰基]-4-异丙氧基-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-甲腈。ESI-MS m/z 理论值: 462.2, 实测值: 463.5 ($\text{M}+1$)⁺; 保留时间: 1.92 分钟 (运行 3 分钟)。

[0618] (2'-(叔丁基)-7'-异丙氧基-6',7'-二氢-2'H-螺[哌啶-4,5'-吡喃[3,2-c]吡啶]-1-基)(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

[0619] 步骤 1: 2-叔丁基-7-氧代-螺[6H-吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0620]



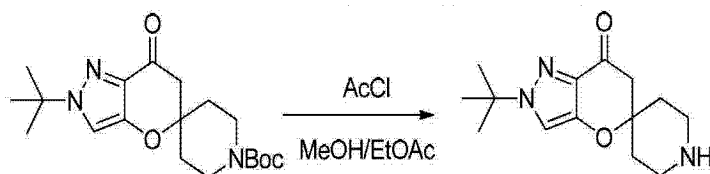
[0621] 向 250mL 烧瓶中加入在 H_2O (55mL) 中的叔丁基肼盐酸盐 (6.7g, 54mmol), 并且在 $25^\circ C$ 下搅拌该溶液直到 15 分钟所有固体溶解。加入 2-氧代丙醛 (7.5g, 42mmol), 搅拌该混合物 4 小时, 期间其颜色变成亮黄色 (形成两层)。用 MTBE ($2 \times 40mL$) 萃取混合物, 用 1N NaOH ($2 \times 50mL$)、 H_2O 洗涤合并的有机物并浓缩。用 H_2O (55mL) 稀释粗物质, 并且用乙二醛 (13.9g, 11.0mL 的 40%w/w, 96mmol) 处理。将反应混合物升温至 $95^\circ C$ 1 小时, 冷却至 $25^\circ C$, 并且用 MTBE ($2 \times 50mL$) 萃取。用 1N NaOH ($2 \times 50mL$) 洗涤合并的有机物, 将合并的水层冷却至 $5^\circ C$, 用 HCl 33-40wt/wt% 水溶液酸化至 pH3, 然后用 MTBE ($3 \times 100mL$) 萃取。用 H_2O 洗涤合并的有机层并在减压下浓缩。向该浓缩物中加入 MeOH (83mL)、4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (8.46g, 42.5mmol) 和吡咯烷 (592mg, 695 μL , 8.3mmol)。将反应混合物加热至 $68^\circ C$ 24 小时, 冷却至 $25^\circ C$, 并且用 1N HCl 中和。浓缩该混合物, 并且用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。用 EtOAc ($3 \times 150mL$) 萃取混合物, 将合并的有机物用饱和的 NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱 (SiO_2 , 1-50% 的 EtOAc-己烷) 纯化, 得到呈黄色固体的 2-叔丁基-7-氧代-螺 [6H-吡喃 [3, 2-c] 吡啶-5, 4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯 (9g, 59%)。ESI-MS m/z 理论值: 363.5, 实测值: 364.5 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.83 分钟 (运行 3 分钟)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.16 (t, $J=11.2Hz$, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 11H), 1.45 (s, 9H)。

[0622] 通过上述方法制备下述化合物:

[0623] 2'-甲基-7'-氧代-6', 7'-二氢-2'-H-螺 [哌啶-4, 5'-吡喃 [3, 2-c] 吡啶]-1'-羧酸叔丁酯。

[0624] 步骤 2: 2-叔丁基螺 [6H-吡喃 [3, 2-c] 吡啶-5, 4'-哌啶]-7-酮

[0625]



[0626] 将 2-叔丁基-7-氧代-螺 [6H-吡喃 [3, 2-c] 吡啶-5, 4'-哌啶]-1'-羧酸酯 (1.2g, 3.30mmol) 在 MeOH (3.5mL) 和 EtOAc (13mL) 中的溶液冷却至 $0^\circ C$, 并且经 30 分钟滴加乙酰氯 (1.8g, 1.6mL, 22.5mmol) 处理。使反应混合物升温至 $25^\circ C$, 并且搅拌 4 小时。在减压下浓缩反应混合物, 并用 DCM 稀释。用 1N NaOH 碱化混合物, 并且用 DCM ($3 \times 100mL$) 萃取。将合并的有机物干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩, 得到呈黄色固体的 2-叔丁基

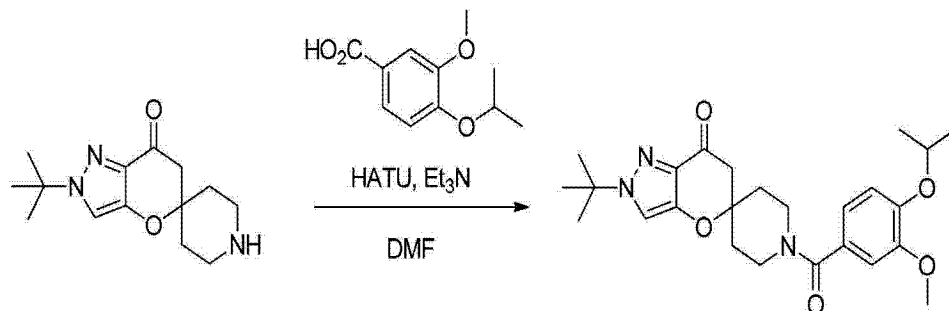
螺[6H-吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌啶]-7-酮(508mg, 58%), 使用其而无需进一步纯化。ESI-MS m/z 理论值: 263.3, 实测值: 264.3($M+1$)⁺; 保留时间: 0.75 分钟(运行 3 分钟)。

[0627] 通过上述方法制备下述化合物:

[0628] 2'-甲基-2'-H-螺[哌啶-4,5'-吡喃[3,2-c]吡啶]-7'(6'-H)-酮。

[0629] 步骤 3: 2-叔丁基-1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[6H-吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌啶]-7-酮

[0630]



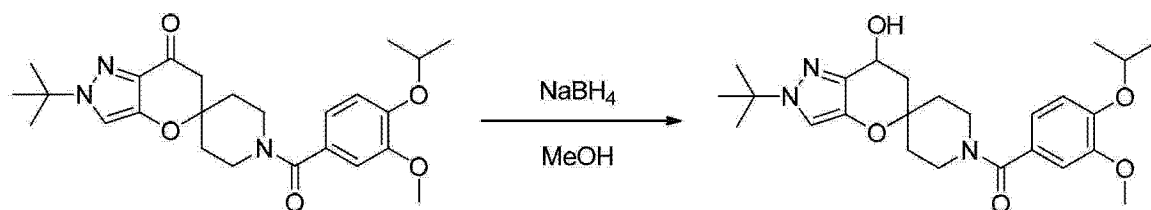
[0631] 用 Et_3N (480 μL , 3.4mmol) 处理 4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酸 (263mg, 1.25mmol) 和 HATU (650mg, 1.7mmol) 在 DMF (6.4mL) 中的溶液, 并搅拌 10 分钟。用 2-叔丁基螺[6H-吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌啶]-7-酮 (300mg, 1.14mmol) 处理反应混合物, 并且在 25°C 下搅拌 1 小时。用 H_2O (60mL) 稀释反应混合物, 并且用 EtOAc ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取。将合并的有机物用饱和的 NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (SiO_2 , 30-100% 的 EtOAc -己烷) 纯化, 得到呈无色泡沫状物的 2-叔丁基-1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[6H-吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌啶]-7-酮 (498mg, 96%)。ESI-MS m/z 理论值: 455.2, 实测值: 456.1($M+1$)⁺; 保留时间: 1.71 分钟(运行 3 分钟)。

[0632] 通过上述方法制备下述化合物:

[0633] 1-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)-2'-甲基-2'-H-螺[哌啶-4,5'-吡喃[3,2-c]吡啶]-7'(6'-H)-酮。

[0634] 步骤 4: (2-叔丁基-7-羟基-螺[6,7-二氢吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮

[0635]



[0636] 用 NaBH_4 (86mg, 2.27mmol) 处理 2-叔丁基-1'-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯甲酰基)螺[6H-吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌啶]-7-酮 (518mg, 1.14mmol) 在 MeOH (6.2mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌 1 小时, 并且通过加入饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭。在减压下除去甲醇, 并且用 CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取该混合物。将合并的有机物干燥 (Na_2SO_4)。过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱 (SiO_2 , 24g, 1-100% 的 EtOAc -己烷) 纯化, 得到 (2-叔丁基-7-羟基-螺[6,7-二氢吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮 (487mg, 94%)。ESI-MS m/z 理论值: 457.3, 实测值: 458.5($M+1$)⁺; 保留时

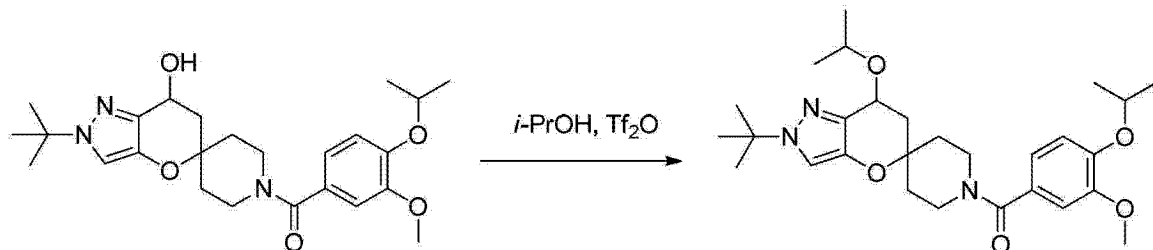
间:1.64 分钟(运行 3 分钟)。

[0637] 通过上述方法制备下述化合物:

[0638] (7'-羟基-2'-甲基-6',7'-二氢-2'-H-螺[哌啶-4,5'-吡喃[3,2-c]吡啶]-1-基)-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮。

[0639] 步骤 5:(2'-(叔丁基)-7'-异丙氧基-6',7'-二氢-2'-H-螺[哌啶-4,5'-吡喃[3,2-c]吡啶]-1-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮

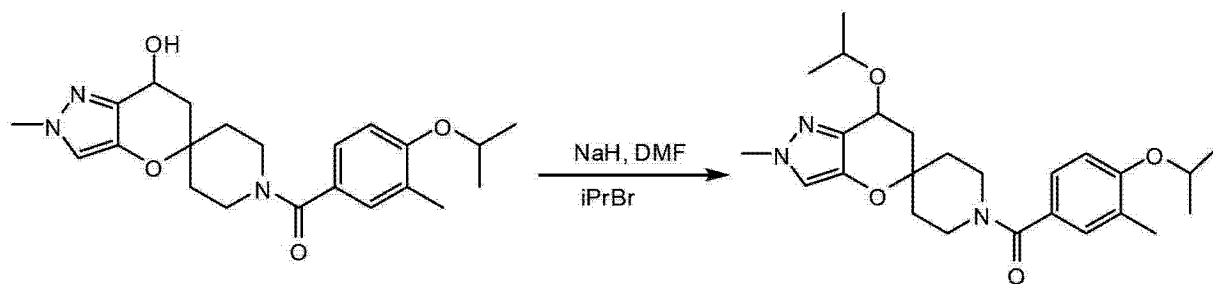
[0640]



[0641] 将(2-叔丁基-7-羟基-螺[6,7-二氢吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮(103mg, 0.23mmol)在异丙醇(0.86mL, 11.3mmol)中的溶液冷却至 0℃,并且用三氟甲烷磺酸酐(8μL, 0.05mmol)处理。使反应混合物升温至 25℃,并搅拌 12 小时。将反应混合物倾倒入饱和的 NaHCO₃ 水溶液中,并且用 EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩。通过反相 HPLC(1-100% 的 ACN/H₂O, 无调节剂)纯化粗产物,得到呈无色泡沫状物的(2'-(叔丁基)-7'-异丙氧基-6',7'-二氢-2'-H-螺[哌啶-4,5'-吡喃[3,2-c]吡啶]-1-基)-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)甲酮(40mg, 36%)。ESI-MS m/z 理论值:499.3, 实测值:500.3(M+1)⁺;保留时间:2.07 分钟(运行 3 分钟)。

[0642] (7'-异丙氧基-2'-甲基-6',7'-二氢-2'-H-螺[哌啶-4,5'-吡喃[3,2-c]吡啶]-1-基)-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)甲酮

[0643]

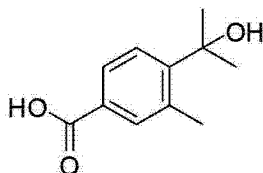


[0644] 在环境温度下,将氢化钠(54mg, 1.4mmol)加入到(7-羟基-2-甲基-螺[6,7-二氢吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮(380mg, 0.94mmol)、DMAP(11.5mg, 0.094mmol)和 DMF(7.5mL)的混合物中,之后加入 2-溴丙烷(1.16g, 884μL, 9.4mmol)。在 35℃下,搅拌混合物 8 小时,之后经 48 小时的期间重复该过程(加入 Na 小时,然后加入 2-溴丙烷)7 次。在 0℃用 MeOH 淬灭混合物。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离各层,并且用乙酸乙酯(2X)萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机物,过滤并浓缩。通过柱色谱(0-100% 的乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-(7-异丙氧基-2-甲基-螺[6,7-二氢吡喃[3,2-c]吡啶-5,4'-哌

啉]-1'-基)甲酮(90mg,21%)。ESI-MS m/z 理论值:441.3,实测值:442.2(M+1)+;保留时间:1.72分钟(运行3分钟)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.17(m, 2H), 6.94(s, 1H), 6.81(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.64(t, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.55(dt, $J=12.1, 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.38(s, 1H), 4.04(dt, $J=12.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 3.82(s, 3H), 3.65(s, 1H), 3.37(s, 2H), 2.20(s, 3H), 2.01(qd, $J=14.5, 4.6\text{Hz}$, 2H), 1.82(s, 1H), 1.70(s, 3H), 1.34(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.21(t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)。

[0645] 4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸

[0646]

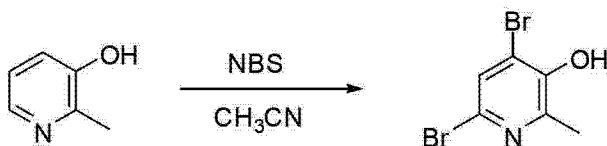


[0647] 将4-溴-3-甲基-苯甲酸(3.96g, 18.4mmol)溶于四氢呋喃(100mL)中,并将溶液冷却至 -78°C 。经20分钟滴加在己烷中的正丁基锂(16.2mL, 2.5M, 41mmol)。在 -78°C 下,使反应混合物搅拌30分钟,然后以滴加方式加入丙酮(1.35mL, 18.4mmol)。在 -78°C 下,使反应混合物搅拌30分钟,然后使其升温至室温。之后,用100mL的1M氢氧化钠水溶液稀释反应混合物。弃去有机层,然后用4M盐酸水溶液使水层呈酸性。之后,用乙酸乙酯萃取水层3次。经硫酸钠干燥合并的萃取物,然后蒸干。在硅胶上使用在二氯甲烷中0-10%甲醇的梯度进一步纯化粗物质,得到4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸(1.51g, 42%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.74(s, 1H), 7.68(dd, $J=3.9, 2.5\text{Hz}$, 2H), 7.55(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.06(s, 1H), 2.56(s, 3H), 1.51(s, 6H)。

[0648] 5-异丙氧基-6-甲基吡啶甲酸

[0649] 步骤1:4,6-二溴-2-甲基吡啶-3-醇

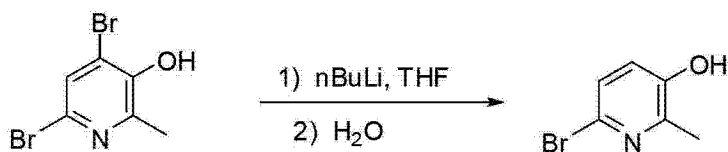
[0650]



[0651] 将2-甲基-3-吡啶酚(8.3g, 76.1mmol)悬浮在乙腈(125mL)中。经1小时,向该悬浮液中滴加NBS(27.7g, 155.6mmol, 2.05equiv)在乙腈(275mL)中的溶液。加热回流该混合物1.5小时。浓缩混合物,并且通过柱色谱(DCM)纯化残余物,得到呈黄色固体的4,6-二溴-2-甲基吡啶-3-醇(15.8g, 78%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.41(s, 3H), 7.70(s, 1H), 9.98(s, 1H)。

[0652] 步骤2:6-溴-2-甲基吡啶-3-醇

[0653]

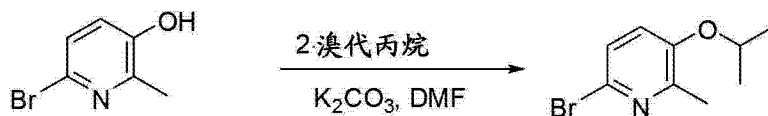


[0654] 将4,6-二溴-2-甲基吡啶-3-醇(15.8g, 59.4mmol)溶于THF(200mL)中。将该溶液冷却至 -78°C ,滴加n-BuLi(50mL, 125mmol, 在己烷中2.5M),同时保持温度在 -78°C 。

在该温度使混合物搅拌 2 小时。用水 (50mL) 淬灭混合物, 并且用 2N HCl 中和。用二氯甲烷 (2X) 萃取该水性混合物。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到呈黄色油状物的 6-溴-2-甲基吡啶-3-醇 (10.5, 95%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) 2.29 (s, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 10.08 (s, 1H)。

[0655] 步骤 3: 6-溴-3-异丙氧基-2-甲基吡啶

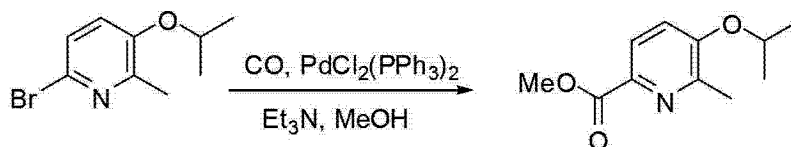
[0656]



[0657] 将 6-溴-2-甲基吡啶-3-醇 (10.5g, 55.9mmol) 溶于 DMF (100mL) 中。向溶液中加入 K_2CO_3 (19.3g, 139.6mmol) 和 2-溴丙烷 (13.1mL, 139.6mmol), 并且在 100°C 下加热该混合物过夜。将混合物倾倒入水和 EtOAc (200mL) 的混合物中。分离各层, 用 EtOAc (2x) 萃取水层。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。通过柱色谱 (0-20% 的乙酸乙酯 / 庚烷) 纯化粗油状物, 得到呈黄色油状物的 6-溴-3-异丙氧基-2-甲基吡啶 (10.9g, 85%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.42 (d, 6H), 2.48 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 8.04 (d, 1H)。

[0658] 步骤 4: 5-异丙氧基-6-甲基吡啶甲酸甲酯

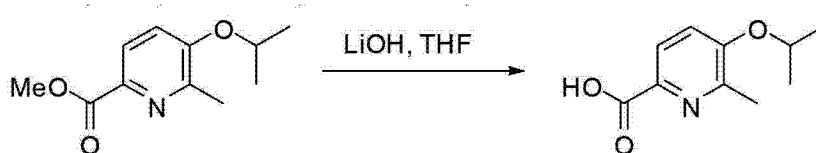
[0659]



[0660] 在 Berghoff 反应器中, 将 6-溴-3-异丙氧基-2-甲基吡啶 (2.00g, 8.70mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.18g, 0.26mmol) 和 Et_3N (1.8mL, 13.04mmol) 加入到 MeOH (5.2mL) 和乙腈 (20mL) 中。给反应器装入 10bar CO(g) , 并且在 60°C 下加热过夜。浓缩混合物, 将残余物在 DCM 和水之间分配。分离各层, 用盐水洗涤有机层并干燥 (Na_2SO_4)。浓缩混合物, 并且通过柱色谱纯化, 得到呈黄色油状物的 5-异丙氧基-6-甲基吡啶甲酸甲酯 (1.3g, 71%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.40 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.98 (d, 1H)。

[0661] 步骤 5: 5-异丙氧基-6-甲基吡啶甲酸

[0662]



[0663] 将 5-异丙氧基-6-甲基吡啶甲酸甲酯 (1.3g, 6.22mmol) 溶于 THF / 水 2:1 (9mL) 中。加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.26g, 6.22mmol), 在室温下搅拌混合物过夜。将该混合物倾倒入水和 EtOAc 的混合物中, 并且分离各层, 用 2N HCl 酸化水层至 pH4, 并且用 EtOAc (2x) 萃取。将合并的有机物干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到呈米色固体的 5-异丙氧基-6-甲基吡啶甲酸 (860mg, 74%)。

[0664] 4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲酸

[0665]

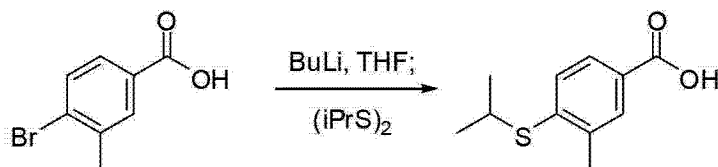


[0666] 将 4-溴-3-甲氧基-苯甲酸 (2.00g, 8.67mmol) 溶于 THF (50mL) 中, 并且将溶液冷却至 -78°C 。经 15 分钟滴加在己烷中的 $n\text{-BuLi}$ (7.6mL, 2.5M, 19mmol)。在 -78°C 下, 使反应混合物搅拌 30 分钟, 然后以滴加方式加入丙酮 (640 μL , 8.9mmol)。在 -78°C 下, 使反应混合物搅拌 30 分钟, 接着使其温至室温。然后, 用 100mL 的 1M 氢氧化钠水溶液稀释反应混合物。弃去有机层, 用 4M 盐酸水溶液使水层呈酸性。然后, 用乙酸乙酯萃取水层 3 次。将合并的萃取物经硫酸钠干燥, 之后蒸干。通过柱色谱利用在二氯甲烷中 0-5% 甲醇的梯度纯化粗物质, 得到 4-(2-羟基丙-2-基)-3-甲氧基苯甲酸 (618mg, 34%)。ESI-MS m/z 理论值: 210.1, 实测值: 209.1 ($\text{M}-1$)⁻; 保留时间: 0.68 分钟 (运行 3 分钟)。

[0667] 4-(异丙基磺酰基)-3-甲基苯甲酸

[0668] 步骤 1: 4-(异丙基硫代)-3-甲基苯甲酸

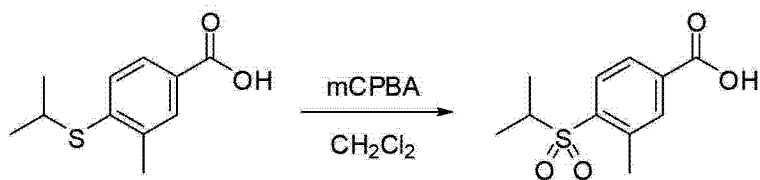
[0669]



[0670] 在 -78°C 下, 将丁基锂 (16mL, 1.6M, 26mmol) 滴加到 4-溴-3-甲基-苯甲酸 (2.5g, 12mmol) 和 THF (63mL) 的混合物中。在 -78°C 下, 使该混合物搅拌 30 分钟, 之后滴加 2-异丙基二硫烷基丙烷 (1.7g, 12mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液。在 -78°C 下, 使混合物搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 30 分钟。接着, 用 100mL 的 1M 氢氧化钠水溶液稀释反应混合物。弃去有机层, 并且用 4M 盐酸水溶液使水层呈酸性。然后, 用乙酸乙酯萃取水层 3 次。经硫酸钠合并萃取物, 然后蒸干。通过柱色谱在二氯甲烷中 0-5% MeOH 的梯度纯化粗物质, 得到 4-(异丙基硫代)-3-甲基苯甲酸 (870mg, 18%)。MS m/z 理论值: 210.3, 实测值: 211.2 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间: 2.32 分钟 (运行 3 分钟)。

[0671] 步骤 2: 4-(异丙基磺酰基)-3-甲基苯甲酸

[0672]



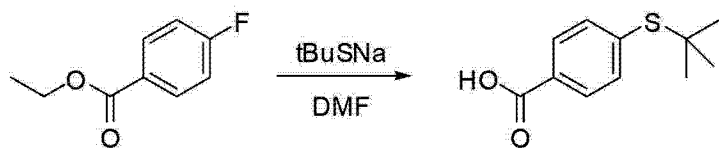
[0673] 在 25°C 下, 将 3-氯苯碳过氧酸 (Chlorobenzenecarboxoperoxoic acid) (930mg, 4.2mmol) 加入到 4-(异丙基硫代)-3-甲基苯甲酸 (250mg, 1.2mmol) 和二氯甲烷 (5.0mL) 的混合物中。在 25°C 下, 使混合物搅拌 2 小时, 之后将其在真空中浓缩。将白色固体物质收集在二氯甲烷中, 并且接受柱色谱 (0-2% 的 MeOH/二氯甲烷), 得到呈白色固体的 4-异丙基磺酰基-3-甲基-苯甲酸 (90mg, 31%)。ESI-MS m/z 理论值: 242.3, 实测值: 243.2 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间: 1.57 分钟 (运行 3 分钟)。¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 13.50 (s, 1H), 8.50-7.66 (m

, 3H), 3.50-3.47 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.19 (d, J=1.16Hz, 6H)。

[0674] 4-(叔丁基磺酰基)苯甲酸

[0675] 步骤1:4-(叔丁基硫代)苯甲酸

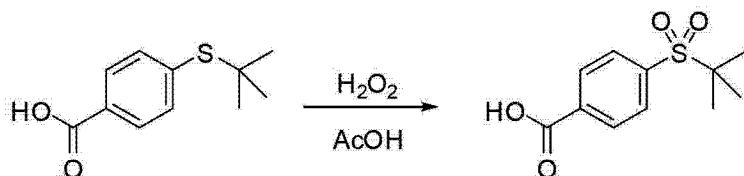
[0676]



[0677] 在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中混合4-氟苯甲酸乙酯(1.5g, 8.9mmol)和叔丁基硫烷基钠(2.00g, 17.8mmol)。在80℃下,加热反应混合物2小时。形成大量的沉淀物,加入另外15mL的N,N-二甲基甲酰胺,并且在80℃下再搅拌反应混合物20小时。将反应混合物在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)之间分配。弃去有机层,并且用4M盐酸使水层呈酸性。用乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸干,得到呈无色油状物的4-(叔丁基硫代)苯甲酸。ESI-MS m/z 理论值:210.3,实测值:211.1(M+1)⁺。保留时间:1.74分钟(运行3分钟)。

[0678] 步骤2:4-(叔丁基磺酰基)苯甲酸

[0679]



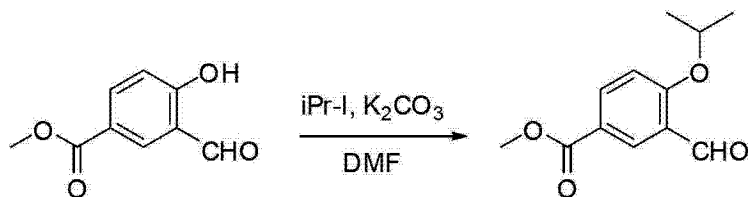
[0680] 将4-(叔丁基硫代)苯甲酸(来自步骤1)溶于AcOH(10mL)中,并且向反应混合物中加入AcOH(10mL)过氧化氢(5.0mL, 30%w/w, 52mmol)。在80℃下,加热得到的混合物2小时。然后,使反应混合物冷却到室温,并且用50mL的水和100mL的乙酸乙酯稀释。分离各层,并用乙酸乙酯萃取水层。将合并的乙酸乙酯萃取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸干,得到白色固体。然后,将该白色固体溶于二氯甲烷中并蒸干。接着,在真空下干燥固体16小时,得到呈白色固体的4-四氢磺酰基苯甲酸(2.2g, 92%)。ESI-MS m/z 理论值:242.1,实测值:243.1(M+1)⁺。保留时间:1.15分钟(运行3分钟)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.18(d, J=8.0Hz, 2H), 7.94(d, J=7.6Hz, 2H), 1.25(s, 9H)。

[0681] 也使用上述方法合成4-(乙基磺酰基)苯甲酸和4-(2-丙基磺酰基)苯甲酸。

[0682] 3-甲酰基-4-异丙氧基苯甲酸

[0683] 步骤1:3-甲酰基-4-异丙氧基苯甲酸甲酯

[0684]

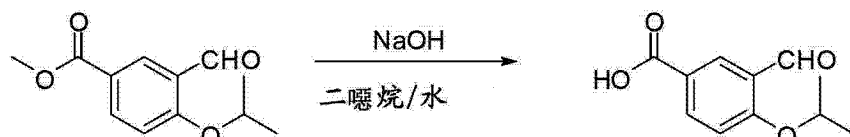


[0685] 向3-甲酰基-4-羟基-苯甲酸甲酯(10.0g, 55.5mmol)、碳酸钾(30.7g, 222mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(63mL)中加入2-碘丙烷(11.1mL, 111mmol)。在60℃下,加热混合物

18 小时。使用乙酸乙酯 (200mL) 过滤该混合物, 并且在减压下蒸发溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯 (150mL) 中, 并且用水 (3×75mL) 和饱和的氯化钠水溶液 (1×75mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下蒸发溶剂, 得到呈黄色粘性液体的 3- 甲酰基 -4- 异丙氧基 - 苯甲酸甲酯 (98%)。ESI-MS m/z 理论值 :222. 2, 实测值 :223. 3 (M+1)⁺; 保留时间 :1. 51 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10. 35 (s, 1H), 8. 23 (d, J=2. 3Hz, 1H), 8. 17 (d, J=8. 8, 2. 3Hz, 1H), 7. 39 (d, J=8. 9Hz, 1H), 4. 98 - 4. 83 (m, 1H), 3. 85 (s, 3H), 1. 38 (d, J=6. 0 Hz, 6H)。

[0686] 步骤 2 :3- 甲酰基 -4- 异丙氧基苯甲酸

[0687]

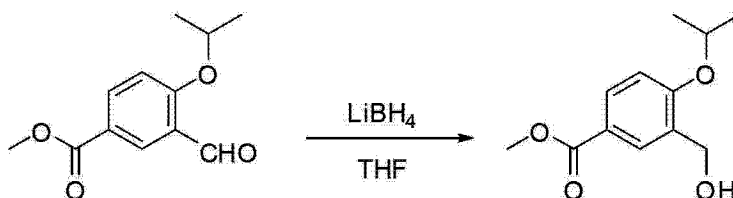


[0688] 向酯 (来自之前步骤) 在二噁烷 (4mL) 中的溶液中加入 2mL 的氢氧化钠溶液 (5N)。在 65℃ 下, 加热反应混合物 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 并且用 20mL 的水稀释。用 20mL 份的乙酸乙酯 (2x) 萃取水层。弃去有机萃取物, 并且用 1M HCl 使水层呈酸性。然后, 将得到的产物萃取到乙酸乙酯中, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸干, 得到呈白色固体的 3- 甲酰基 -4- 异丙氧基 - 苯甲酸 (320mg, 2 个步骤 55%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10. 36 (s, 1H), 8. 23 (d, J=2. 5Hz, 1H), 8. 15 (dd, J=2. 5, 8. 9Hz, 1H), 7. 37 (d, J=8. 9Hz, 1H), 4. 96-4. 87 (m, 1H), 1. 37 (d, J=5. 6Hz, 6H)。

[0689] 3-(羟基甲基)-4- 异丙氧基 - 苯甲酸

[0690] 步骤 1 :3- 甲酰基 -4- 异丙氧基 - 苯甲酸甲酯

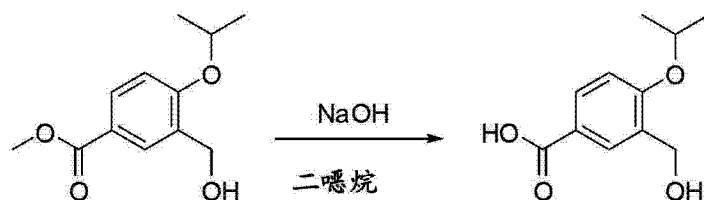
[0691]



[0692] 将 3- 甲酰基 -4- 异丙氧基 - 苯甲酸甲酯 (180mg, 0. 81mmol) 溶于四氢呋喃 (4. 8mL) 中, 并且加入 $LiBH_4$ (35mg, 1. 6mmol)。在室温下, 搅拌反应 30 分钟, 之后用甲醇 (3mL) 淬灭反应。通过加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (3mL) 中和反应物, 然后用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取。用饱和的氯化钠水溶液 (1×10mL) 洗涤合并的有机物, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下蒸发溶剂, 得到呈粘性液体的 3-(羟基甲基)-4- 异丙氧基 - 苯甲酸甲酯 (99%)。ESI-MS m/z 理论值 :224. 3, 实测值 :225. 3 (M+1)⁺; 保留时间 :1. 26 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 09 (s, 1H), 7. 89 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 13 (d, J=8. 6Hz, 1H), 5. 25 (t, J=5. 6Hz, 1H), 4. 86 - 4. 68 (m, 1H), 4. 54 (d, J=5. 6Hz, 2H), 3. 87 (s, 3H), 1. 35 (d, J=6. 0Hz, 6H)。

[0693] 步骤 2 :3-(羟基甲基)-4- 异丙氧基 - 苯甲酸

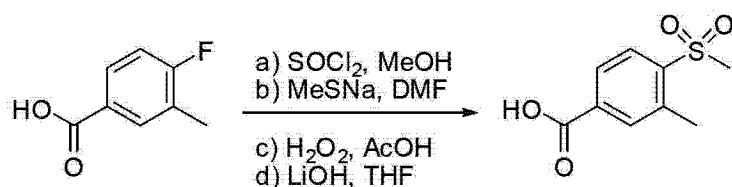
[0694]



[0695] 向 3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯甲酸甲酯 (180mg, 0.80mmol) 和 1,4-二噁烷 (1.895mL) 中加入氢氧化钠 (2.1mL, 1.0M, 2.1mmol), 并且在 80℃ 下加热该混合物 50 分钟。在减压下蒸发溶剂。将粗混合物溶于水 (10mL) 中, 并且用乙酸乙酯 (3×10mL) 洗涤 (将其弃去)。用盐酸酸化水层。用乙酸乙酯萃取水层 (3×10mL)。将合并的有机物经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到呈白色固体的 3-(羟基甲基)-4-异丙氧基-苯甲酸 (89%)。ESI-MS m/z 理论值: 210.2, 实测值: 211.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.01 分钟 (运行 3 分钟)。

[0696] 3-甲基-4-甲基磺酰基-苯甲酸

[0697]

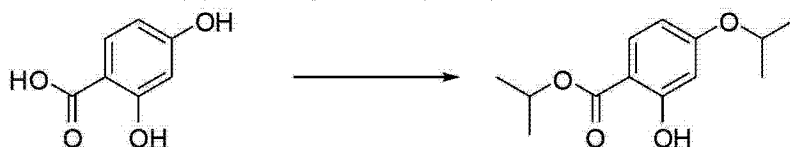


[0698] 在 0℃ 下, 将亚硫酸氯 (3.55mL, 48.7mmol) 滴加到 4-氟-3-甲基-苯甲酸 (2.50g, 16.2mmol) 在甲醇 (102mL) 中的溶液中。在 50℃ 下, 搅拌混合物 2 小时。将反应混合物蒸干, 然后, 将粗酯溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 加入甲硫醇钠 (2.50g, 35.7mmol), 并且在 80℃ 下加热反应混合物 15 小时。然后, 将反应混合物在 1M 盐酸和乙酸乙酯之间分配。分离各层, 并且用 1M 盐酸洗涤有机层。然后, 将乙酸乙酯层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸干。将得到的酸和酯混合物悬浮在乙酸 (20mL) 中。加入过氧化氢 (5.0mL, 30%w/w), 并且在 80℃ 下加热反应混合物 2 小时。用水 (20mL) 稀释反应混合物。并且用 50mL 份的乙酸乙酯萃取得到的混合物三次。将合并的有机物蒸干, 并且将残余物溶于四氢呋喃 (10mL) 中。然后, 加入水 (10mL) 和氢氧化锂 (1.17g, 48.7mmol), 并且在 65℃ 下加热反应混合物 4 小时。用水 (20mL) 稀释反应混合物, 并且用 20mL 份的乙酸乙酯萃取得到的混合物三次。然后, 用 6M 盐酸水溶液使水层呈酸性, 并且用 50mL 份的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的乙酸乙酯萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并蒸干, 得到呈白色固体的 3-甲基-4-甲基磺酰基-苯甲酸 (2.25g, 72%)。ESI-MS m/z 理论值: 214.0, 实测值: 215.0 (M+1)⁺; 保留时间: 0.97 分钟 (运行 3 分钟)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.48 (s, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

[0699] 2-(二氟甲氧基)-4-异丙氧基-苯甲酸

[0700] 步骤 1: 2-羟基-4-异丙氧基-苯甲酸异丙酯

[0701]

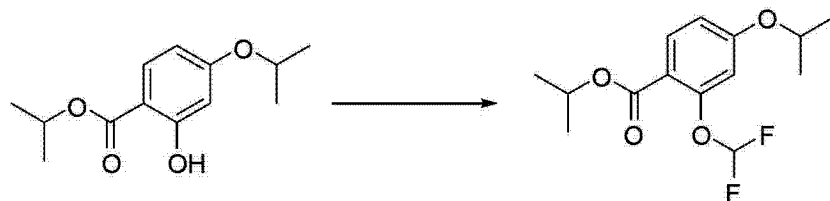


[0702] 向 2,4-二羟基苯甲酸 (5.0g, 32.4mmol) 在 DMF (50mL) 中的溶液中加入 2-溴丙烷 (7.98g, 64.9mmol), 接着加入细磨的碳酸钾 (8.97g, 64.9mmol)。观察到大量起泡。

使反应混合物在 60℃ 下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩成褐色固体。将其收集在 EtOAc (75mL) 和水 (75mL) 的混合物中。充分混合各层,并且用饱和的碳酸氢钠 (1×75mL) 和盐水 (1×75mL) 洗涤有机层。经硫酸钠干燥有机层,过滤并在减压下浓缩,得到 4.73 克的褐色油状物。将其通过硅胶柱色谱纯化:80 克硅胶柱,经 25 分钟 0-20% 的 EtOAc/ 己烷梯度。合并纯级分并浓缩,得到呈透明无色油状物的 2-羟基-4-异丙氧基-苯甲酸异丙酯 (3.1g, 40%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.44-6.36 (m, 2H), 5.26 (dq, J=12.5, 6.2Hz, 1H), 4.58 (dt, J=12.1, 6.1Hz, 1H), 1.36 (dd, J=7.7, 6.2Hz, 12H)。ESI-MS m/z 理论值:238.12051, 实测值:239.2 (M+1)⁺;保留时间:2.05 分钟。

[0703] 步骤 2:2-(二氟甲氧基)-4-异丙氧基-苯甲酸异丙酯

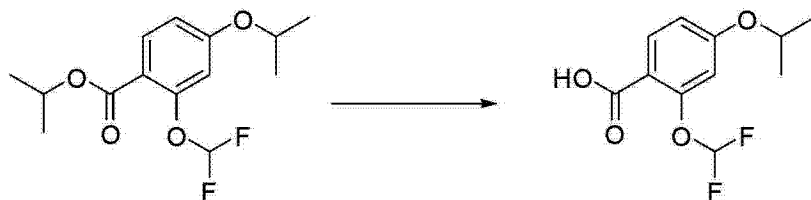
[0704]



[0705] 向 2-氯-2,2-二氟-乙酸钠 (2.4g, 15.7mmol) 在水 (2.25mL) 和 DMF (7.5mL) 中的溶液中加入 2-羟基-4-异丙氧基-苯甲酸异丙酯 (1.5g, 6.29mmol)。在 100℃ 下,使反应混合物搅拌 2 天。用 EtOAc (75mL) 稀释反应混合物,并且用水 (1×75mL) 和盐水 (1×75mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱纯化得到的油状物:24 克硅胶柱,经 15 分钟 0-5% 的 EtOAc/ 己烷梯度;洗脱 5% 的产物。合并纯级分并浓缩,得到呈透明无色油状物的 2-(二氟甲氧基)-4-异丙氧基-苯甲酸异丙酯 (148mg, 8%)。ESI-MS m/z 理论值:288.1173, 实测值:289.1 (M+1)⁺;保留时间:1.84 分钟。

[0706] 步骤 3:2-(二氟甲氧基)-4-异丙氧基-苯甲酸

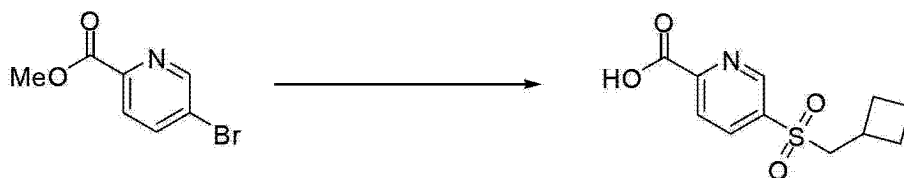
[0707]



[0708] 向 2-(二氟甲氧基)-4-异丙氧基-苯甲酸异丙酯 (148mg, 0.51mmol) 在甲醇 (2.5mL) 中的溶液中加入氢氧化钠的水溶液 (2.6mL, 1M, 2.6mmol)。在 70℃ 下,使反应混合物搅拌 2 小时。然后,用 EtOAc (75mL) 稀释混合物,并且用 1N HCl (2×75mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层,过滤并在减压下浓缩。通过 UV- 触发的 HPLC (1-99% 的 ACN/ 水的梯度,不含调节剂) 纯化得到的透明油状物,得到呈白色固体的 2-(二氟甲氧基)-4-异丙氧基-苯甲酸 (26mg, 21%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.93-6.72 (m, 2H), 6.51 (d, J=74.5Hz, 1H), 4.64 (dd, J=12.0, 6.0Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.1Hz, 6H)。ESI-MS m/z 理论值:246.1, 实测值:247.5 (M+1)⁺;保留时间:1.3 分钟。

[0709] 5-(环丁基-甲基磺酰基)吡啶-2-羧酸

[0710]



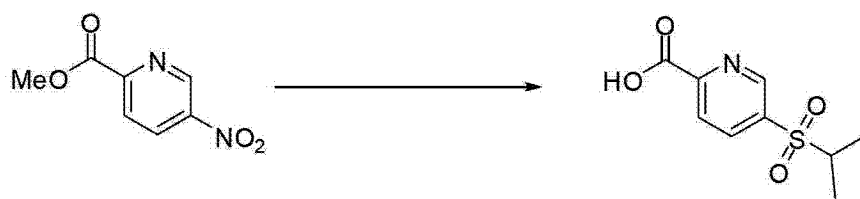
[0711] 向 100mL 的圆底烧瓶中加入 5- 溴吡啶 -2- 羧酸甲酯 (0.5g, 2.3mmol), 接着加入 DMF (5mL) 和 sodium sulfanide (259mg, 4.6mmol)。在 65℃ 下加热反应物过夜, 通过 lcms 发现其包含产物。加入溴甲基环丁烷 (260 μ L, 2.3mmol), 并且使反应搅拌 30 分钟, 同时冷却至室温。通过 lcms 显示出反应生成硫醚产物。然后, 用盐水淬灭反应, 并且用 EtOAc 萃取 3 次。合并有机层, 经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。然后, 用 50mL 的 clorox[®] 漂白剂处理粗反应混合物, 并搅拌 30 分钟。加入 LiOH (5mL, 3M), 并使反应搅拌 1 小时。用乙酸乙酯萃取反应物, 并且弃去有机层。将水层酸化至 pH2, 用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层, 并且经硫酸钠干燥。经由 HPLC ((1-99%) 的 ACN:H₂O, 含 0.1%TFA 调节剂) 纯化粗产物。分离呈白色固体的 5-(环丁基 - 甲基磺酰基) 吡啶 -2- 羧酸 (39mg)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.11 (dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 8.47 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 8.35 (dd, J=8.2, 0.8Hz, 1H), 3.47 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.75 (m, 4H)。

[0712] 按照上述方法制备下述化合物:

[0713] 5-(环丙基 - 甲基磺酰基) 吡啶 -2- 羧酸。

[0714] 5- 异丙基磺酰基吡啶 -2- 羧酸

[0715]

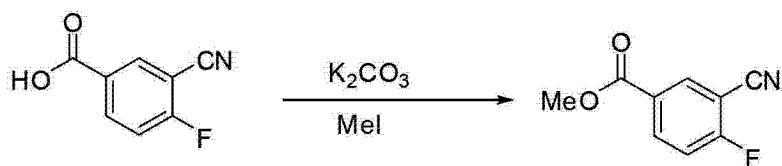


[0716] 向 250mL 的圆底烧瓶中加入 5- 硝基吡啶 -2- 羧酸酯 (2.37g, 13.0mmol) 和 DMF (20mL), 接着加入异丙基硫烷基钠 (3.2g, 32.5mmol), 并且在 55℃ 下加热反应过夜。通过 lcms 发现反应完全。从油浴中移出反应物, 并且用盐水淬灭。加入乙酸乙酯, 萃取反应混合物, 并且保留水层。然后, 用漂白剂 (100mL) 处理水层, 并且使反应搅拌 10 分钟。接着, 加入 1N HCl 直到溶液为 pH1。之后, 用 EtOAc 萃取反应物, 用盐水进一步洗涤有机层 3 次。然后, 经硫酸钠干燥有机层并除去溶剂。分离呈白色固体的 5- 异丙基磺酰基吡啶 -2- 羧酸 (1.53g, 51%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 3.31 (dt, J=13.7, 6.8Hz, 1H), 1.36 (t, J=19.0Hz, 6H)。ESI-MS m/z 理论值 : 229.0, 实测值 : 230.2 (M+1)⁺; 保留时间 : 0.87 分钟 (运行 3 分钟)。

[0717] 3- 氰基 -4- 异丙基磺酰基 - 苯甲酸

[0718] 步骤 1 : 3- 氰基 -4- 氟 - 苯甲酸甲酯

[0719]



[0720] 向 100mL 圆底烧瓶中加入 3- 氰基 -4- 氟 - 苯甲酸 (2.6g, 15.9mmol)、碳酸钾 (6.6g, 47.6mmol) 和 DMF (30mL), 并且使反应搅拌 10 分钟。滴加碘甲烷 (1.1mL, 17.5mmol), 使反应搅拌 1 小时。通过 1cms 发现反应完全。用盐水淬灭反应, 并且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层 3 次, 经硫酸钠干燥有机层并蒸发。分离呈白色固体的 3- 氰基 -4- 氟 - 苯甲酸甲酯 (2.5g, 62%)。ESI-MS m/z 理论值 :179.0, 实测值 :180.0 ($M+1$)⁺; 保留时间 :1.15 分钟 (运行 3 分钟)。

[0721] 步骤 2 :3- 氰基 -4- 异丙基磺酰基 - 苯甲酸

[0722]



[0723] 向 100mL 圆底烧瓶中加入 3- 氰基 -4- 氟 - 苯甲酸甲酯 (2.5g, 14.0mmol), 接着加入 DMF (20mL)。加入异丙基硫烷基钠 (3.8g, 39.7mmol), 将反应物置于预热 65°C 的油浴中, 并且使其搅拌过夜。用盐水淬灭反应, 并用 EtOAc 萃取 3 次。然后, 用漂白剂 (100mL) 处理水层, 并且使反应搅拌 10 分钟。接着, 加入 1N HCl 直到溶液为 pH1。之后, 用 EtOAc 萃取反应物, 用盐水进一步洗涤有机层 3 次。然后, 经硫酸钠干燥有机层并除去溶剂。分离呈白色固体的 3- 氰基 -4- 异丙基磺酰基 - 苯甲酸 (2.24g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.47 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 1.39 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0724] 下表 2 列举了表 1 化合物的分析数据。

[0725] 表 2.

[0726]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
1	470.11	2.73	
2	468.60	2.14	
3	514.40	1.92	
4	508.40	5.72	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.08-8.00 (m, 1H), 7.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 11.0, 8.4, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.84 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz,

[0727]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
			1H), 3.67-3.38 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 32.6, 13.1 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.31-1.49 (m, 7H), 1.36-1.25 (m, 6H), 1.23 (s, 3H).
5	490.20	1.92	
6	454.50	1.88	
7	516.20	2.16	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.67-4.55 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.61-3.45 (m, 1H), 3.36 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.05-1.67 (m, 5H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H).
8	471.20	1.60	
9	490.20	5.62	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 6H).
10	472.20	1.93	
11	504.20	5.71	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 7.59-7.42 (m, 1H), 7.02 (dt, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.54-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (ddd, J = 14.0, 8.4, 5.7 Hz, 2H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.88-1.55 (m, 3H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 12H).

[0728]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
12	440.50	1.92	
13	504.20	5.90	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 20.4, 14.8, 10.6 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.13 (t, J = 17.4 Hz, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 1.29-1.20 (m, 12H).
14	417.13	2.88	
15	485.60	1.64	
16	456.60	1.65	
17	547.10	2.97	
18	444.10	2.83	¹ H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.27-7.16 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 4H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.3, 19.2 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 7.6, 14.3 Hz, 2H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 6.8, 13.9 Hz, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 2H).
19	505.10	2.04	
20	410.29	2.07	
21	452.20	2.04	
22	515.40	5.87	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 23.2, 11.4 Hz, 2H), 2.24-2.05 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.81 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[0729]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
23	490.50	2.13	
24	488.50	4.40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.06-6.88 (m, 3H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.68-4.51 (m, 1H), 4.34-3.59 (m, 7H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.07-1.71 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.20 (t, J = 13.1, 6.2 Hz, 3H).
25	472.20	2.05	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.31-7.25 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.65 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.26-2.06 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.39 (dd, J = 11.7, 6.1 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
26	438.40	1.89	
27	522.40	6.06	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 11.0, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 3.63-3.21 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.16-1.92 (m, 3H), 1.76 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H).
28	406.21	1.59	
29	515.40	5.83	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.93 (dq, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.57-3.33 (m, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.81 (d,

[0730]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
			J = 22.7 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H).
30	503.20	1.85	
31	442.40	1.83	
32	476.20	1.79	
33	476.40	5.18	
34	500.30	2.07	
35	438.40	1.88	
36	396.29	1.83	
37	439.40	1.41	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 13.9, 6.0 Hz, 3H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.58-4.38 (m, 2H), 3.80 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 44.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-1.83 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.30 (t, J = 12.9 Hz, 7H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 4H).
38	511.70	1.43	
39	414.50	1.71	
40	380.40	3.10	
41	498.14	2.98	
42	454.80	1.92	
43	463.50	1.90	
44	454.50	2.08	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.05-6.83 (m, 7H), 5.81 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.59 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 4.45-4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53-3.04 (m, 6H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
45	439.50	4.01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14-8.03 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.07-6.90 (m, 2H), 4.71-4.56 (m,

[0731]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
			2H), 4.35-3.18 (m, 5H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.99-1.65 (m, 5H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
46	442.40	1.57	
47	453.50	1.23	
48	460.40	1.88	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.93 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 25.9 Hz, 2H), 3.30 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 2.20-1.82 (m, 4H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.58 (d, J = 0.7 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
49	468.60	1.95	
50	424.20	2.18	
51	454.50	1.99	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.13-7.05 (m, 2H), 7.02-6.90 (m, 3H), 6.88-6.77 (m, 2H), 4.59 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.52-4.07 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.51-3.04 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 16.6, 3.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 17.0, 5.6 Hz, 1H), 1.95-1.38 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.13-1.03 (m, 6H).
52	470.40	1.58	
53	458.20	2.28	
54	482.15	3.08	
55	508.40	7.18	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37-7.21 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.98-6.76 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.62 (dtd, J = 18.1, 12.1, 6.1 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.53-3.22 (m, 8H), 2.10 (s, 2H),

[0732]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
			1.92 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 47.5 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.21 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 3H).
56	454.30	1.97	
57	454.50	1.80	
58	517.20	1.98	
59	504.20	1.98	
60	452.50	2.37	
61	482.15	3.53	
62	468.70	1.90	
63	476.30	2.09	
64	456.15	3.13	
65	406.21	1.58	
66	456.15	3.12	
67	468.12	3.12	
68	490.20	5.68	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.60-3.42 (m, 2H), 3.37 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 2H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.92 (d, J = 26.3 Hz, 2H), 1.88-1.66 (m, 2H), 1.27 (t, J = 6.6 Hz, 9H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
69	411.18	3.53	
70	462.20	2.00	
71	468.70	5.81	
72	438.40	2.25	
73	501.00	1.86	

[0733]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
74	442.40	2.16	
75	468.15	3.12	
76	449.50	1.98	
77	414.40	1.86	
78	490.20	1.80	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04-6.92 (m, 1H), 6.86 (td, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.68-3.26 (m, 3H), 3.21 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.19-1.93 (m, 3H), 1.91-1.65 (m, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.38-1.17 (m, 13H).
79	480.20	2.05	
80	439.50	1.91	
81	502.20	1.68	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.94 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 1H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 4.89-4.76 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 3.40 (dd, J = 13.7, 9.9 Hz, 2H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.40-2.16 (m, J = 39.2 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.58 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.38 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 6H), 1.35-1.22 (m, 6H).
82	488.20	1.86	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.43 (d, J = 40.6 Hz, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.24 (dd, J = 10.8, 5.1 Hz, 4H), 1.08 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 2H).
83	456.50	0.84	

[0734]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
84	455.70	3.05	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15-8.04 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06-6.89 (m, 4H), 4.67-4.50 (m, 2H), 4.34-3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67-3.21 (m, 3H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.04-1.67 (m, 5H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
85	476.20	5.08	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.57-7.40 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 16.2, 6.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.53-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.13 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.42 (d, J = 27.9 Hz, 3H), 2.21-2.02 (m, 2H), 1.94 (dt, J = 13.7, 6.7 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 36.7 Hz, 2H), 1.28 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 3H).
86	518.10	1.63	
87	471.30	1.88	
88	432.50	1.92	
89	439.40	1.41	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 18.3, 6.0 Hz, 2H), 3.88 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.54-3.20 (m, 2H), 2.20 (s, 4H), 2.04 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 3H), 1.92-1.56 (m, 4H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 7H), 1.31-1.18 (m, 7H).
90	504.40	1.88	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.86 (td, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.67-3.20 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.18-1.94 (m, 3H), 1.79 (dd, J = 25.7, 10.1 Hz,

[0735]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
			2H), 1.57 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H).
91	440.00	1.89	
92	470.40	2.01	
93	498.14	3.15	
94	468.50	2.06	
95	482.08	2.72	
96	380.50	2.17	
97	485.16	2.32	
98	430.50	1.60	
99	472.20	1.76	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.50-3.31 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 14.7, 5.9 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 14.6, 7.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.29 (dd, J = 18.1, 6.0 Hz, 6H).
100	440.50	1.95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.13-7.05 (m, 2H), 7.02-6.91 (m, 3H), 6.88-6.77 (m, 2H), 4.59 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.44-4.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.53 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.38-3.03 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 17.1, 4.5 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 17.1, 5.3 Hz, 1H), 1.94-1.49 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
101	505.20	1.84	
102	436.17	2.77	
103	518.05	2.80	

[0736]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
104	442.20	1.72	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.25-7.17 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.55 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.04 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (qd, J = 14.5, 4.6 Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
105	503.50	1.44	
106	470.33	1.61	
107	439.40	1.91	
108	468.60	2.01	
109	474.30	3.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.07-6.91 (m, 3H), 4.73-4.51 (m, 2H), 4.27-3.64 (m, 5H), 3.56-3.37 (m, 5H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.13-1.68 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.
110	498.00	2.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.07-6.91 (m, 3H), 4.73-4.51 (m, 2H), 4.27-3.64 (m, 5H), 3.56-3.37 (m, 5H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.13-1.68 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
111	413.40	1.82	
112	460.20	2.15	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.11 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.67 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.93 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.75-3.37 (m, 2H), 3.31 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 2.14 (dd, J = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 1.95-1.68 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.28 (d, J =

[0737]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
			6.0 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 8.3 Hz, 3H).
113	368.30	1.65	
114	454.50	1.96	
115	424.33	1.73	
116	470.32	1.70	
117	474.40	1.68	
118	460.40	1.88	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.9, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 32.4 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.54 (d, J = 69.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.98 (dd, J = 35.9, 14.3 Hz, 3H), 1.87-1.66 (m, 2H), 1.63 (s, 7H), 1.27 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 1.22 (t, J = 5.9 Hz, 3H).
119	472.40	2.60	
120	486.40	6.13	
121	484.40	1.90	
122	414.40	1.86	
123	420.21	1.75	
124	425.14	3.75	
125	428.20	2.03	
126	442.40	2.23	
127	452.50	1.95	
128	468.30	1.99	
129	429.40	1.86	
130	460.40	1.73	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.9 Hz,

[0738]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
			1H), 6.66 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.31 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.69 (s, 2H), 1.65 (s, 7H), 1.61-1.34 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.25-1.17 (m, 4H).
131	468.20	2.15	
132	482.15	3.53	
133	410.29	2.07	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30-7.20 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.90 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
134	414.40	1.43	
135	456.70	1.90	
136	412.40	4.49	
137	420.21	1.72	
138	414.60	1.86	
139	443.40	1.96	
140	442.40	2.11	
141	438.50	2.24	
142	426.30	1.81	
143	476.50	1.92	
144	412.25	1.73	
145	489.40	1.38	
146	472.70	2.08	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.06-6.98 (m, 4H), 6.91 (td, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.67-4.54 (m, 2H), 3.94 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.34 (m,

[0739]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
			3H), 2.15 (dd, J = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.93 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
147	504.40	2.01	
148	472.40	1.98	
149	396.29	1.81	
150	454.70	2.00	
151	482.50	2.14	
152	513.40	2.01	
153	508.20	5.71	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98-7.92 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 11.0, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.66-3.26 (m, 3H), 3.21 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.16-1.94 (m, 3H), 1.88-1.67 (m, 2H), 1.51 (d, J = 25.1 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H).
154	460.20	1.73	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.66 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 28.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.03 (d, J = 19.5 Hz, 4H), 1.65 (s, 8H), 1.55 (s, 2H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
155	500.40	1.88	
156	476.40	5.38	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.69-4.52 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.94 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.6,

[0740]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
			7.9 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.25-1.18 (m, 3H).
157	450.30	2.03	
158	466.30	2.02	
159	471.33	1.87	
160	468.60	5.85	
161	474.20	1.77	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.94 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.01 (dq, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.90 (d, J = 33.6 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.33-1.26 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
162	396.50	1.91	
163	468.60	1.98	
164	467.50	2.06	
165	426.50	1.82	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.12-7.06 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 3H), 6.87-6.78 (m, 2H), 4.59 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47-4.07 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.38-3.05 (m, 3H), 2.98 (dd, J = 17.1, 4.4 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 17.2, 5.3 Hz, 1H), 1.96-1.48 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
166	454.60	1.88	
167	449.40	2.11	
168	440.50	1.86	
169	438.40	2.16	
170	412.28	1.73	

[0741]

化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT Min	NMR
171	454.50	1.96	
172	466.30	2.05	
173	499.50	1.63	
174	456.60	1.57	
175	491.20	1.83	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.03 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 2.03-1.76 (m, 5H), 1.29 (dd, J = 9.8, 4.1 Hz, 9H), 1.25-1.18 (m, 3H).
176	498.14	3.25	
177	472.20	1.98	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 10.1, 6.9, 1.9 Hz, 3H), 6.90-6.82 (m, 2H), 4.56 (dt, J = 6.2, 5.0 Hz, 2H), 3.91-3.81 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.13 (d, J = 25.3 Hz, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.56 (s, 5H), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
178	442.40	1.62	

[0742] 用于检测和测量化合物的 NaV 抑制性质的测定法

[0743] 使用电刺激的 E-VIPR 光学膜电位测定法

[0744] 钠通道为可以通过施加电场诱发膜电压变化活化的电压依赖性蛋白质。电刺激仪器及其使用方法描述在并入本文作为参考的 Ion Channel Assay Methods PCT/US01/21652 中,且称为 E-VIPR。该仪器包括微量滴定板处理器、用于激发香豆素染料同时记录香豆素和氧鎓醇类 (oxonol) 发射的光学系统、波形发生器、电流或电压控制的放大器和将电极插入孔中的装置。在整合计算机控制下,该仪器将使用者 - 程序化的电刺激方案传送至微量滴定板的孔内的细胞。

[0745] 在 E-VIPR 上测定之前 24 小时,将表达人 NaV 亚型 (如 NaV1.7) 的 HEK 细胞以 15,000-20,000 个细胞 / 孔接种在涂有聚赖氨酸的 384- 孔板上。在表达感兴趣的 NaV

的细胞系中以相似模式进行其它亚型。使 HEK 细胞在补充有 10%FBS(胎牛血清,合格; GibcoBRL#16140-071) 和 1%Pen-Strep(青霉素-链霉素; GibcoBRL#15140-122) 的培养基(精确组成对于各细胞类型和 NaV 亚型是特定的)中生长。使细胞在通风的加盖烧瓶中、在 90% 湿度和 10%CO₂ 下生长至 100% 融合。通常通过胰蛋白酶消化 1:10 或 1:20 将其分裂,取决于时程需要,并且生长 2-3 天,之后再次分裂。

[0746] 试剂和溶液:

[0747] 100mg/mL 普流尼克 (Pluronic)F-127(Sigma#P2443),在无水 DMSO 中

[0748] 化合物板: 384-孔圆底板,例如 Corning384-孔聚丙烯圆底 #3656

[0749] 细胞板: 384-孔组织培养处理板,例如 Greiner#781091-1B

[0750] 10mM DiSBAC₆(3) (Aurora#00-100-010),在无水 DMSO 中

[0751] 10mM CC2-DMPE(Aurora#00-100-008),在无水 DMSO 中

[0752] 200mM ABSCl,在 H₂O 中

[0753] Bath1 缓冲液。葡萄糖 10mM(1.8g/L)、氯化镁(无水)1mM(0.095g/L)、氯化钙 2mM(0.222g/L)、HEPES10mM(2.38g/L)、氯化钾 4.5mM(0.335g/L)、氯化钠 160mM(9.35g/L)。

[0754] 己基染料溶液: Bath1 缓冲液 +0.5%β-环糊精(在使用前制备, Sigma#C4767)、8 μM CC2-DMPE+2.5 μM DiSBAC₆(3)。为了制备该溶液,加入体积等于 CC2-DMPE+DiSBAC₆(3) 体积的 10% 普流尼克 F127 储液。制备顺序为首先混合普流尼克和 CC2-DMPE,然后加入 DiSBAC₆(3) 同时进行涡旋,接着加入 Bath1+β-环糊精。

[0755] 测定方案:

[0756] 1) 将化合物(在纯 DMSO 中)预点样到化合物板中,将赋形剂对照(纯 DMSO)、阳性对照(20mM 丁卡因的 DMSO 储液,在测定中最终为 125 μM)和试验化合物以在纯 DMSO 中 160x 所需最终浓度加入到各孔中。最终化合物板体积将为 80 μL(来自 1 μL DMSO 点样的 80-倍中间稀释液;转移到细胞板之后为 160-倍最终稀释液)。测定中所有孔的最终 DMSO 浓度为 0.625%。

[0757] 2) 制备己基染料溶液。

[0758] 3) 制备细胞板。在测定当天,抽吸出培养基且用 100 μL 的 Bath1 溶液洗涤细胞三次,保持各孔 25 μL 残余体积。

[0759] 4) 将每孔 25 μL 的己基染料溶液分配到细胞板中。在室温或环境条件下培养 20-35 分钟。

[0760] 5) 将每孔 80 μL 的 Bath1 分配到化合物板中。加入酸性黄-17(1mM),并且氯化钾可以从 4.5 改变为 20mM,取决于 NaV 亚型和测定敏感度。

[0761] 6) 用每孔 100 μL 的 Bath1 洗涤细胞板三次,留下 25 μL 的残余体积。接着,将来自化合物板的每孔 25 μL 转移到细胞板。在室温/环境条件下培养 20-35 分钟。

[0762] 7) 在 E-VIPR 上读取板。使用电流控制放大器来传递刺激波脉冲,通常为 9 秒,扫描率为 400Hz。进行预刺激记录 0.5 秒,以获得未刺激的强度基准。施加刺激波形 9 秒,接着进行刺激后记录 0.5 秒以检查松弛至静止状态。对于各细胞类型,电刺激的刺激波形是特异性的,并且可以改变施加电流的量值、持续时间和频率以提供最佳测定信号。

[0763] 数据分析

[0764] 分析数据且以 460nm 和 580nm 通道中测量的发射强度减去背景值后的归一化比值

进行记录。接着,从各测定通道减去背景强度。背景强度是通过在相同时间内测量来自不存在细胞的同样处理的测定孔的发射强度获得的。接着,使用下式获得的比率报道以时间为函数的反应:

[0765] (强度_{460nm} - 背景_{460nm})

[0766] $R(t) = \frac{\text{强度}_{460nm} - \text{背景}_{460nm}}{\text{强度}_{580nm} - \text{背景}_{580nm}}$

[0767] (强度_{580nm} - 背景_{580nm})

[0768] 通过计算初始 (R_i) 和最终 (R_f) 比率来进一步简化数据。这些比率为部分或全部预刺激期间和在刺激期取样点期间的平均比率值。然后,计算对刺激的反应 $R = R_f/R_i$, 并且以时间函数报告。

[0769] 通过在具有所需性质的化合物(阳性对照)比如丁卡因存在下,以及在药理学试剂(阴性对照)不存在下进行测定来获得对照反应。如上计算阴性(N)和阳性(P)对照的反应。化合物拮抗剂活性 A 定义为:

[0770] $A = \frac{R - P}{N - P} * 100$. 其中 R 为测试化合物的比率反应。

[0771] 测试化合物的 NaV 活性和抑制作用的电生理学测定

[0772] 使用膜片钳电生理学评价钠通道阻断剂在背根神经节神经元中的功效和选择性。从背根神经节分离大鼠神经元,并且维持在 NGF (50ng/mL) 存在下的培养基(培养基由补充有 B27、谷氨酰胺和抗生素的 NeurobasalA 组成)中 2 至 10 天。已目测鉴别出小直径神经元(伤害感受器,直径为 8-12 μ m),并且采用连接到放大器(Axon Instruments)的微小尖端玻璃电极进行探测。将细胞保持在 -60mV 下,使用“电压钳”模式评价化合物的 IC₅₀。此外,已经使用“电流钳”模式测试化合物正在阻断因电流注射产生的动作电位的功效。这些实验的结果有助于定义化合物的功效特征。

[0773] IonWorks 测定

[0774] 使用自动膜片钳系统 IonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.) 记录钠电流。从组织培养物收集表达 Nav 亚型的细胞且以每 mL Bath 150 万 - 4 百万细胞置于悬浮液中。IonWorks 仪器测量响应施加类似于传统膜片钳测定(区别在于用 384-孔形式)的电压钳而产生钠电流变化。使用 IonWorks,通过在加入测试化合物之前和之后,使细胞从实验特定保持电位去极化至约 0mV 的测试电位,以电压钳模式测定剂量反应关系。在测试电位下测量化合物对电流的影响。

[0775]

1-苯并氮革-2-酮结合测定

[0776] 本发明化合物的钠通道抑制性质也可以通过在 Williams, B. S. et al., "Characterization of a New Class of Potent Inhibitors of the Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.7," *Biochemistry*, 2007, 46, 14693-14703 中描述册测定法来确定,将其全部内容并入本文作为参考。

[0777] 如使用上文描述的测定所测量的,本文表 1 所示例的化合物对一种或多种钠通道具有活性,如呈现在表 3 中。

[0778] 表 3.

[0779]

IC50: +++ ≤ 2.0 μM < ++ ≤ 5.0 μM < +	
化合物编号	Binned 活性数据
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	+++

IC50: +++ ≤ 2.0 μM < ++ ≤ 5.0 μM < +	
化合物编号	Binned 活性数据
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	+++

[0780]

IC50: +++ <= 2.0 μ M < ++ <= 5.0 μ M < +	
化合物编号	Binned 活性数据
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	+++

IC50: +++ <= 2.0 μ M < ++ <= 5.0 μ M < +	
化合物编号	Binned 活性数据
77	+++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+++
85	++
86	+
87	+++
88	+++
89	++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+
98	+++
99	+++
100	+++
101	+
102	+

[0781]

IC50: +++ ≤ 2.0 μM < ++ ≤ 5.0 μM < +	
化合物编号	Binned 活性数据
103	+
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+
110	+++
111	+
112	+++
113	+++
114	+++
115	++
116	++
117	+++
118	+++
119	+++
120	+++
121	+
122	+++
123	++
124	+
125	+++
126	+++
127	+++
128	+++

IC50: +++ ≤ 2.0 μM < ++ ≤ 5.0 μM < +	
化合物编号	Binned 活性数据
129	++
130	++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	++
154	+++

[0782]

IC50: +++ ≤ 2.0 μM < ++ ≤ 5.0 μM < +	
化合物编号	Binned 活性数据
155	+++
156	+++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+++
161	+++
162	++
163	+++
164	+++
165	+++
166	+++
167	+++

IC50: +++ ≤ 2.0 μM < ++ ≤ 5.0 μM < +	
化合物编号	Binned 活性数据
168	+++
169	+++
170	+++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	+++
176	+++
177	+++
178	+++

[0783] 如对本领域技术人员显而易见的,可以在不背离范围的情况下对本文描述的实施方案进行许多修饰和变化。提供本文描述的特定实施方案仅作为举例。