



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I746644 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：106132670

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/407 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

C07B59/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/09/23 英國

1616201.8

2017/08/29 英國

1713779.5

(71)申請人：葡萄牙商比亞爾 波特拉公司 (葡萄牙) BIAL-PORTELA & CA, S. A. (PT)
葡萄牙

(72)發明人：蘇亞雷斯達席爾瓦 帕特里西奧 SOARES DA SILVA, PATRICIO (PT)；羅西 蒂諾 ROSSI, TINO (IT)；齊思 拉斯洛 KISS, LASZLO ERNO (HU)；別列亞夫 亞歷山大 BELIAEV, ALEXANDER (RU)；萊爾帕爾馬 佩德羅 LEAL PALMA, PEDRO NUNO (PT)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2004/033447A1

WO 2008/136695A1

審查人員：陳璦如

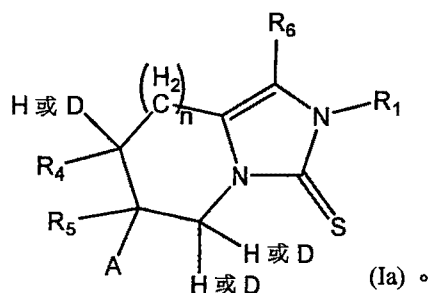
申請專利範圍項數：項 圖式數： 共頁

(54)名稱

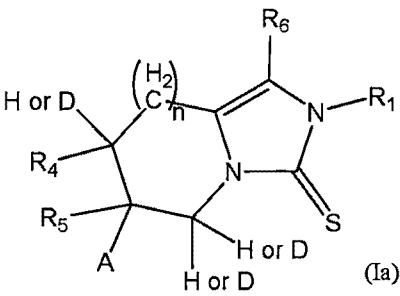
多巴胺-β-羥化酶抑制劑

(57)摘要

本發明涉及：(a)可用作多巴胺-β-羥化酶抑制劑的式 Ia 化合物(其中 R₁、R₄、R₅、R₆、n 和 A 如本文所定義)和其藥學上可接受的鹽或溶劑合物；(b)包含所述化合物、鹽或溶劑合物的藥物組合物；(c)所述化合物、鹽或溶劑合物在療法中的用途；(d)使用所述化合物、鹽或溶劑合物治療的治療性方法；和(e)可用於合成所述化合物的方法和中間體

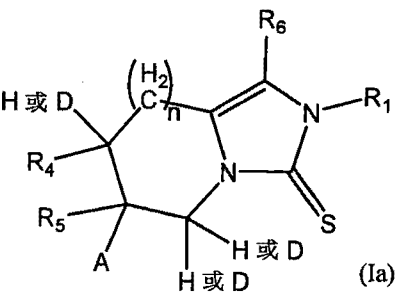


This invention relates to: (a) compounds of formula Ia (with R₁, R₄, R₅, R₆, n and A as defined herein) and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof that are useful as dopamine-β-hydroxylase inhibitors; (b) pharmaceutical compositions comprising such compounds, salts or solvates; (c) the use of such compounds, salts or solvates in therapy; (d) therapeutic methods of treatment using such compounds, salts or solvates; and (e) processes and intermediates useful for the synthesis of such compounds.



特徵化學式：

式 (Ia)



I746644

【發明摘要】

【中文發明名稱】

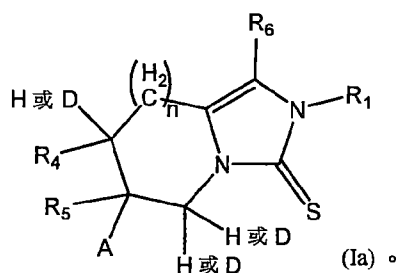
多巴胺- β -羥化酶抑制劑

【英文發明名稱】

Dopamine- β -hydroxylase inhibitors

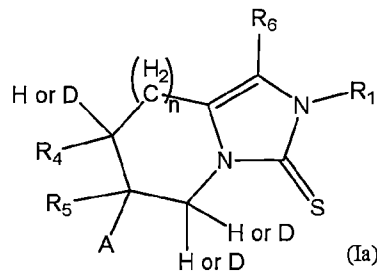
【中文】

本發明涉及：(a) 可用作多巴胺- β -羥化酶抑制劑的式 Ia 化合物(其中 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 n 和 A 如本文所定義)和其藥學上可接受的鹽或溶劑合物；(b) 包含所述化合物、鹽或溶劑合物的藥物組合物；(c) 所述化合物、鹽或溶劑合物在療法中的用途；(d) 使用所述化合物、鹽或溶劑合物治療的治療性方法；和(e) 可用於合成所述化合物的方法和中間體



【 英文 】

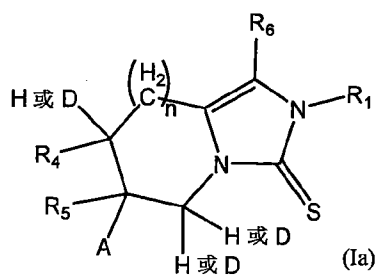
This invention relates to: (a) compounds of formula Ia (with R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , n and A as defined herein) and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof that are useful as dopamine- β -hydroxylase inhibitors; (b) pharmaceutical compositions comprising such compounds, salts or solvates; (c) the use of such compounds, salts or solvates in therapy; (d) therapeutic methods of treatment using such compounds, salts or solvates; and (e) processes and intermediates useful for the synthesis of such compounds.



【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式(Ia)



【發明說明書】

【中文發明名稱】

多巴胺- β -羥化酶抑制劑

【英文發明名稱】

Dopamine- β -hydroxylase inhibitors

【技術領域】

本發明涉及：(a) 可用作多巴胺- β -羥化酶抑制劑的化合物和其藥學上可接受的鹽或溶劑合物；(b) 包含所述化合物、鹽或溶劑合物的藥物組合物；(c) 所述化合物、鹽或溶劑合物在療法中的用途；(d) 使用所述化合物、鹽或溶劑合物治療的治療性方法；和(e) 可用於合成所述化合物的方法和中間體。

【先前技術】

酶多巴胺- β -羥化酶(D β H)(也稱為多巴胺 β -單氧合酶)在外周和中樞神經系統(CNS)中均表達。D β H催化多巴胺(DA)的特異性羥基化以產生去甲腎上腺素(norepinephrine)，也稱為降腎上腺素(noradrenaline, NA)。因此，D β H抑制劑可以抑制NA的生物合成，從而限制其濃度並增加DA水準。

通常，研發D β H抑制劑的興趣集中在以下假設：這種酶的抑制可以在患有心血管病症(例如高血壓或慢性心力衰

竭)的患者中提供顯著的臨床改善。使用D β H抑制劑的原理是基於它們抑制NA的生物合成的能力，其通過DA的酶促羥基化實現。通過抑制D β H來減少NA的生物合成可以直接抑制交感神經功能，其活化是充血性心力衰竭的主要臨床表現(Parmley, W.W., Clin.Cardiol., 18:440-445, 1995)。因此，外周D β H抑制劑減少交感神經驅動。充血性心力衰竭患者具有升高濃度的血漿降腎上腺素(Levine, T.B.等, Am. J. Cardiol., 49:1659-1666, 1982)、增加的中樞交感神經流出(Leimbach, W.N.等, Circulation, 73: 913-919, 1986)和增強的心腎降腎上腺素溢出(Hasking, G.J.等, Circulation, 73:615-621, 1966)。心肌膜長期且過量暴露於降腎上腺素中可導致心臟 β_1 -腎上腺受體下調，從而重塑左心室、心率失常和壞死，此均可減小心臟的功能完整性。具有高血漿濃度的降腎上腺素的充血性心力衰竭患者還具有最不利的長期預後(Cohn, J.N.等, N. Engl. J. Med., 311:819-823, 1984)。更重要的是觀察到，血漿降腎上腺素濃度已經在無明顯心力衰竭的無症狀患者中升高並且可預測接著發生的死亡率和發病率(Benedict, C.R.等, Circulation, 94:690-697, 1996)。因此，啟動的交感神經驅動並非僅是充血性心力衰竭的臨床標記，也可促進疾病的進行性惡化。

發現D β H抑制劑也可用於CNS病症，包括藥物成癮、精神障礙、認知降低或癡呆。例如，可卡因主要通過抑制突觸前多巴胺(DA)運輸蛋白以及血清素和去甲腎上腺素運

輸蛋白來起作用。可卡因施用後突觸DA水準增加，且因此DA受體結合是可卡因加強的關鍵機制。可卡因還調節類鴉片體系，特別是 μ -類鴉片受體(MOR)、 κ -類鴉片受體(KOR)和前強啡肽原。儘管多巴胺路徑的刺激可能足以引起可卡因的加強作用，但DA運輸蛋白基因缺失研究已經顯示，這種路徑對於可卡因自施用的研發來說不是必需的。然而，MOR的選擇性基因破壞將阻止可卡因自施用的研發。

雙硫侖(Disulfiram)(安塔布司(Antabuse))抑制醛脫氫酶(ALDH)且已用於治療酒精中毒超過50年(Fuller, R.K.等, J. Amer. Med. Assoc., 256:1449-55, 1986)，發現其減少共依賴性患者群體中的酒精和可卡因攝取(Carroll, K.M.等, Arch. Gen. Psychiatry, 61:264-72, 2000；Carroll, K.M.等, Addiction, 93:713-27, 1998；Carroll, K.M.等, J. Stud. Alcohol, 54:199-208, 1993)。令人驚訝的是，進一步的研究表明，雙硫侖至少與治療不消耗酒精的可卡因成癮者一樣有效，甚至可能更有效(Carroll, K.M.等, Arch. Gen. Psychiatry, 61:264-72, 2004；George, T.P.等, Biol Psychiatry, 47:1080-6, 2000；Petrakis, I.L.等, Addiction, 95:219-28, 2000)。因此，不依賴ALDH的機制必須負責雙硫侖促進可卡因節要的能力(Gaval-Cruz, M.等, Mol.Interv., 9:175-87, 2009；Weinshenker, D.等, Neuropsychopharmacology, 32:1433-51, 2007)。隨後，Schroeder等測試了在大鼠中雙硫侖對可卡因和食物自施用

行為的作用，以及尋求可卡因的藥物引發的恢復 (Schroeder, J.P.等，*Neuropsychopharmacology*, 35:2440-9, 2010)。其結果表明，雙硫侖在治療可卡因成癮方面的效能與DβH的抑制和干擾環境刺激以觸發復發的能力相關 (Schroeder, J.P.等，*Neuropsychopharmacology*, 35:2440-9, 2010)。

此外，去甲腎上腺素能體系在許多認知領域中起作用，包括工作記憶、注意力和記憶鞏固 (Coull, J.T.等，*NeuroImage*, 10:705-15, 1999；McGaugh, J.L.等，*Psychopharmacology*, 202:3-14, 2009；Sara, S.J., *Neuroscience*, 10:211-23, 2009)。然而，過量的去甲腎上腺素能體系活性可能會損害認知。動物研究已經顯示過量去甲腎上腺素能活性與注意力和工作記憶損害之間的相關性 (Arnsten, A.F., *Nat. Rev. Neurosci.*, 10:410-22, 2009；Sara, S.J., *Neuroscience*, 10:211-23, 2009)。其它研究顯示處在壓力條件下的人的認知性能降低，表明過量的去甲腎上腺素能活性也影響人類認知 (Campbell, H.L.等，*Pharmacol. Biochem. Behav.*, 88:222-9, 2008；Hermans, E.J.等，*Science*, 334:1151-3, 2011)。鑒於認知性能與去甲腎上腺素能體系活性之間的這種相關性，仍然存在一個問題，即基礎程度的活性差異是否與認知性能差異有關，以及這種關係是否也受年齡的影響。在外周和CNS中，去甲腎上腺素能體系活性在年長者中比在較年輕成人中高 (Featherstone, J.A.等，*J. Gerontol.*, 42, 271-6, 1987；

Lawlor, B.A. 等, Biol.Psychiatry, 38:185-8, 1995 ; Supiano, M.A.等, Am. J. Physiol., 259:E422-31, 1990)。
 先前已經展現，腦脊髓液NA的濃度在年長者中比在較年輕成人中高，但不清楚去甲腎上腺素能體系年齡差異可能是認知差異的因素。許多研究將過量去甲腎上腺素能活性與認知損害聯繫起來。因此，發現D β H抑制劑可用於增強認知，尤其在患有癡呆(包括額顳葉癡呆(FTD)、帕金森氏病和阿茲海默氏病(AD)或輕度認知損害(MCI))的患者中。

迄今為止，文獻中已經報導了幾種D β H抑制劑。發現早期的第一代和第二代實例(例如雙硫侖(Goldstein, M.等, Life Sci., 3:763, 1964)和二乙基二硫代氨基甲酸酯(Lippmann, W.等, Biochem. Pharmacol., 18:2507, 1969)或鐮刀菌酸(Hidaka, H. Nature, 231, 1971)和芳香族或烷基硫脲(Johnson, G.A.等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 171:80, 1970))具有低功效，展現對D β H的選擇性差，並引起毒副作用。然而，發現第三代D β H抑制劑具有更大的功效，例如內匹司他(nepicastat) (RS-25560-197, IC₅₀ 9nM)(Stanley, W.C., 等, Br. J. Pharmacol., 121:1803-1809, 1997)，其被研發用於早期臨床試驗。雖然其最初是為外周適應症(高血壓和充血性心力衰竭)而研發，但重要的發現是發現內匹司他穿過血腦屏障(BBB)，從而能夠引起中樞以及外周作用。

內匹司他和其類似物在WO95/29165中公開。此外，WO 2004/033447和WO 2008/136695公開了具有高功效和

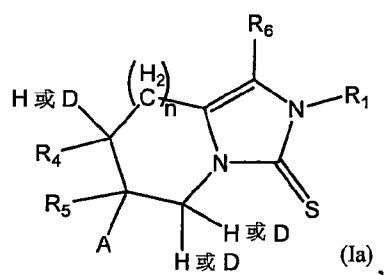
因此，對於強效無毒的外周選擇性D β H抑制劑仍存在未滿足的臨床要求，所述抑制劑可用於治療某些心血管病症，例如高血壓、慢性心力衰竭和肺動脈高壓(PAH)。具有與內匹司他相似或甚至更高功效但沒有CNS作用(也就是不能有效地穿過BBB)、但在外周中顯示長滯留時間以提供長時間的D β H抑制的D β H抑制劑將提供對現有技術中迄今為止描述的所有D β H抑制劑化合物的顯著改善。另外，這些化合物將優選地可口服生物利用，高度可溶並且合成起來更容易且更便宜。

885769

劑化合物的顯著改善。另外，這些化合物將優選地可口服生物利用並且合成起來更容易且更便宜。

【發明內容】

本發明提供式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物：



其中：

R₁是氫、C₁-C₆烷基、部分或完全氘代C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₆氰基烷基、C₁-C₆巰基烷基或氨基；

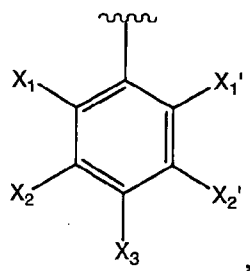
R₄是氫或C₁-C₃烷基；

R₅是氫或C₁-C₂烷基；

或**R₄**和**R₅**與其所連接的碳原子一起組合以形成環丙基環，其中**CH₂**部分任選地經兩個氘(**D**)原子取代；

R₆是C₁-C₆烷基或部分或完全氘代C₁-C₆烷基；

A是C₅-C₇環烷基、呋喃基、噻吩基、甲基噻吩基或



其中：

X_1 是氫、鹵基或甲基；

X_1' 是氫或鹵基；

X_2 是氫、鹵基或甲基；

X_2' 是氫或鹵基；

X_3 是氫或氟；

n 是0或1，且在 n 是0時，單鍵接合在 n 是1時 CH_2 部分將連接的碳原子。

本發明還涉及如上文所定義的式**Ia**化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，其用於療法中。

本發明還涉及如上文所定義的式**Ia**化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療通過抑制CNS內的D β H得以改善的病況。

本發明還涉及如上文所定義的式**Ia**化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，其用於製造用於治療通過抑制CNS內的D β H得以改善的病況的藥劑。

本發明還涉及治療或預防通過抑制CNS內的D β H得以改善的病況的方法，其包括向有需要的患者施用治療有效量的如上文所定義的式**Ia**化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物。

本發明還涉及藥物組合物，其包含(i) 治療有效量的如上文所定義的式**Ia**化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物；和(ii) 藥學上可接受的賦形劑。

【實施方式】

A. 定義

“C₁-C₆烷基”意指具有1至6個碳原子的單價未經取代的飽和直鏈或具支鏈烴基團。“C₁-C₂烷基”、“C₁-C₃烷基”、“C₁-C₄烷基”和“C₁-C₅烷基”具有類似含義。

“部分或完全氘代C₁-C₆烷基”意指C₁-C₆烷基，其中一些或全部氫原子分別由氘選擇性替代。

“C₃-C₆環烷基”意指具有3至6個碳原子的單價未經取代的飽和環狀烴基團。“C₅-C₇環烷基”具有類似含義。

“C₂-C₆氰基烷基”意指具有2至6個碳原子的單價氰基取代的飽和直鏈或具支鏈烴基團，包括形成氰基的那些。

“C₁-C₆巯基烷基”意指具有1至6個碳原子的單價硫醇取代的飽和直鏈或具支鏈烴基團。

“鹵基”意指氟(其可繪示為-F)、氯(其可繪示為-Cl)、溴(其可繪示為-Br)或碘(其可繪示為-I)基團。

“氨基”意指-NH₂。

“藥學上可接受的鹽”意指例如關於鹽形成的標準文本中所述的鹽等鹽，參見(例如)P. Stahl等，*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (VCHA/Wiley-VCH, 2002)，或 S.M. Berge 等，*“Pharmaceutical Salts”* (1977) *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**, 1-19。

“藥學上可接受的溶劑合物”意指包含本發明化合物和一種或多種藥學上可接受的溶劑分子(例如水或乙醇)的分

子複合物。在所述溶劑是水時，可採用術語“水合物”。藥學上可接受的溶劑合物包括水合物和其他溶劑合物，其中結晶的溶劑可經同位素取代，例如， D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

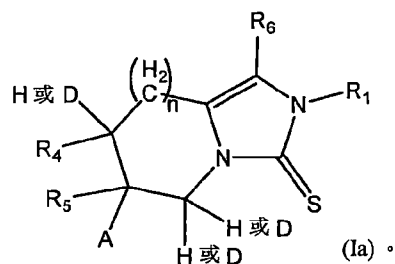
“藥學上可接受的賦形劑”意指除本發明化合物外的藥物組合物的任何成份或其他已知藥理學活性組分。賦形劑的選擇在很大程度上取決於諸如特定施用模式、賦形劑對溶解度和穩定性的作用以及劑型的性質等因素。

“療法”(“Therapy”)、“治療”(“treatment”和“treating”)包括病況、疾病或病症的預防性和治癒性治療。其還包括減緩、中斷、控制或停止病況、疾病或病症的進展。其還包括預防、治癒、減緩、中斷、控制或停止病況、疾病或病症的症狀。

所公開的實施方案的其他變化可以由實踐所主張發明的所屬領域技術人員從本公開和隨附請求項的研究中理解並實現。在請求項書中，詞語“包含”並不排除其他要素或步驟，並且不定冠詞“一”(“a”或“an”)不排除複數個。在相互不同的從屬請求項中記載某些措施的事實並不表示這些措施的組合不能有利地使用。

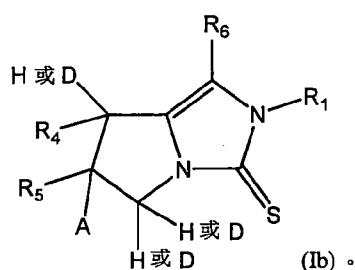
B. 化合物

本發明提供如上文所定義的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物：

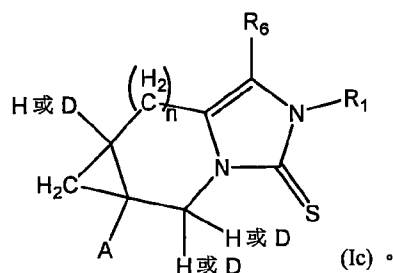


B0. 核心結構

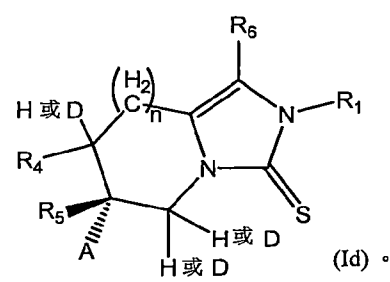
在式 **Ia** 的一些實施例方案中，**n** 是 0 且單鍵接合在 **n** 是 1 時 CH_2 部分將連接的碳原子，以形成式 **Ib** 的結構



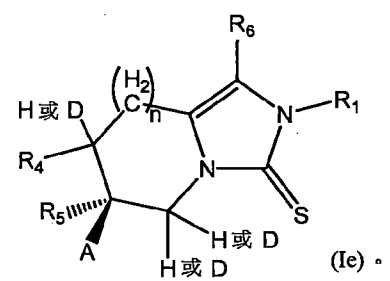
在式 **Ia** 的一些實施方案中，**R4** 和 **R5** 與其所連接的碳原子一起組合以形成具有環丙基環的式 **Ic** 的結構，其中 CH_2 部分任選地經兩個氘原子取代：



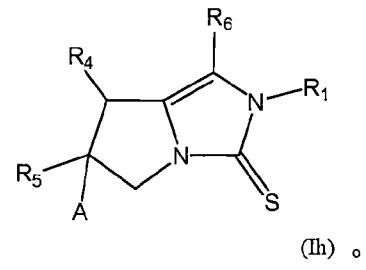
在一些實施方案中，式 **Ia** 化合物的超過 50%、優選地超過 90%、更優選地超過 95% 且甚至更優選地超過 99% 的取代基 **R5** 和 **A** 具有式 **Id** 的立體化學構型



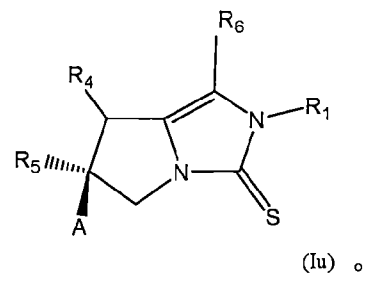
在一些實施方案中，式**Ia**化合物的超過50%、優選地超過90%、更優選地超過95%且甚至更優選地超過99%的取代基**R₅**和**A**具有式**Ie**的立體化學構型



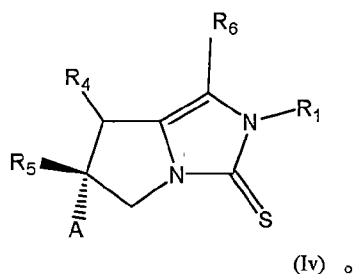
式**Ia**的優選的實施方案包括式**Ih**化合物



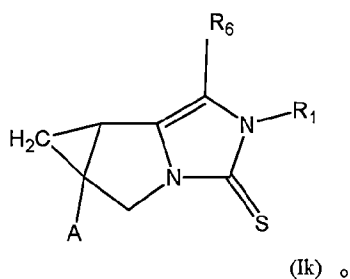
在式**Ih**的一些特別優選的實施方案中，式**Ih**化合物的超過50%、優選地超過90%、更優選地超過95%且甚至更優選地超過99%的取代基**R₅**和**A**具有式**Iu**的立體化學構型



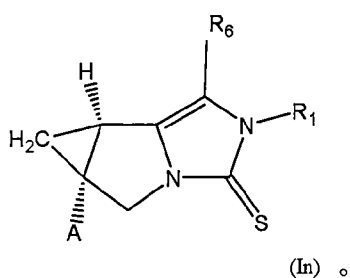
在式 **Ih** 的其他特別優選的實施方案中，式 **Ih** 化合物的超過 50%、優選地超過 90%、更優選地超過 95% 且甚至更優選地超過 99% 的取代基 **R₅** 和 **A** 具有式 **Iv** 的立體化學構型



式 **Ia** 的其他優選的實施方案包括式 **Ik** 化合物



在式 **Ik** 的一些特別優選實施方案中，超過 50%、優選地超過 90%、更優選地超過 95% 且甚至更優選地超過 99% 具有式 **In** 的立體化學構型。



B1. 取代基 **R₁**

R₁ 選自由以下各項組成的組：氫、**C₁-C₆** 烷基、部分或完全氘代 **C₁-C₆** 烷基、**C₃-C₆** 環烷基、**C₂-C₆** 氰基烷基、**C₁-**

C₆巰基烷基和氨基。

R₁優選地選自由以下各項組成的組:氫和C₁-C₆烷基。

在一些實施方案中，**R₁**是氫。

在一些實施方案中，**R₁**是C₁-C₆烷基。

在一些實施方案中，**R₁**是部分氘代C₁-C₆烷基。

在一些實施方案中，**R₁**是完全氘代C₁-C₆烷基。

在一些實施方案中，**R₁**是C₃-C₆環烷基。

在一些實施方案中，**R₁**是C₂-C₆氰基烷基。

在一些實施方案中，**R₁**是C₁-C₆巰基烷基。

在一些實施方案中，**R₁**是氨基。

R₁優選地選自由以下各項組成的組:氫、甲基、*d3*-甲基、丙基、環丙基、氰基甲基、巰基乙基和氨基。

R₁更優選地選自由以下各項組成的組:氫和甲基。

在一些實施方案中，**R₁**優選地是氫。

在一些實施方案中，**R₁**優選地是甲基。

在一些實施方案中，**R₁**優選地是*d3*-甲基。

在一些實施方案中，**R₁**優選地是丙基。

在一些實施方案中，**R₁**優選地是環丙基。

在一些實施方案中，**R₁**優選地是氰基甲基。

在一些實施方案中，**R₁**優選地是巰基乙基。

在一些實施方案中，**R₁**優選地是氨基。

R₁最優選地是氫。

B2. 取代基 R₄(在未與 R₅組合時)

R₄選自由以下各項組成的組:氫和C₁-C₃烷基。

在一些實施方案中，**R₄**是氫。

在一些實施方案中，**R₄**是C₁-C₃烷基。

R₄優選地選自由以下各項組成的組:氫和甲基。

在一些實施方案中，**R₄**優選地是氫。

在一些實施方案中，**R₄**優選地是甲基。

R₄最優選地是氫。

B3. 取代基 R₅(在未與 R₄組合時)

R₅選自由以下各項組成的組:氫和C₁-C₂烷基。

在一些實施方案中，**R₅**是氫。

在一些實施方案中，**R₅**是C₁-C₂烷基。

R₅優選地選自由以下各項組成的組:氫和甲基。

在一些實施方案中，**R₅**優選地是氫。

在一些實施方案中，**R₅**優選地是甲基。

R₅最優選地是氫。

B4. 取代基 R₆

R₆選自由以下各項組成的組:C₁-C₆烷基和部分或完全氘代C₁-C₆烷基。

R₆優選地是C₁-C₆烷基。

在一些實施方案中，**R₆**是部分氘代C₁-C₆烷基。

在一些實施方案中，**R₆**是完全氘代C₁-C₆烷基。

R₆優選地選自由以下各項組成的組:甲基、正丁基和

d_3 -甲基。

在一些實施方案中， R_6 優選地是甲基。

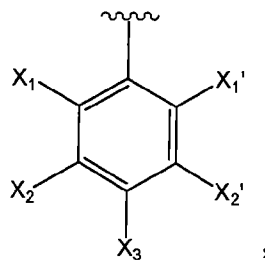
在一些實施方案中， R_6 優選地是正丁基。

在一些實施方案中， R_6 優選地是 d_3 -甲基。

R_6 最優選地是甲基。

B5. 取代基 A

A選自由以下各項組成的組： C_5 - C_7 環烷基、呋喃基、噻吩基、甲基噻吩基和



其中：

X_1 是氫、鹵基或甲基；

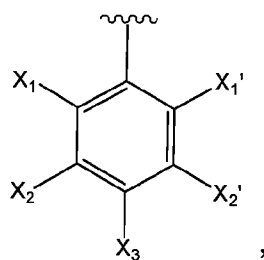
X_1' 是氫或鹵基；

X_2 是氫、鹵基或甲基；

X_2' 是氫或鹵基；並且

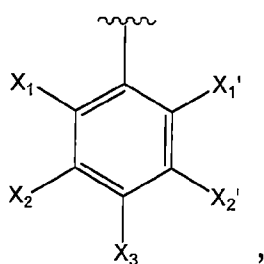
X_3 是氫或氟。

優選地，A是



其中 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 和 X_3 如上文所定義。

更優選地，**A** 是



其中：

X_1 是氫、氟、氯或甲基；

X_1' 是氫、氟或氯；

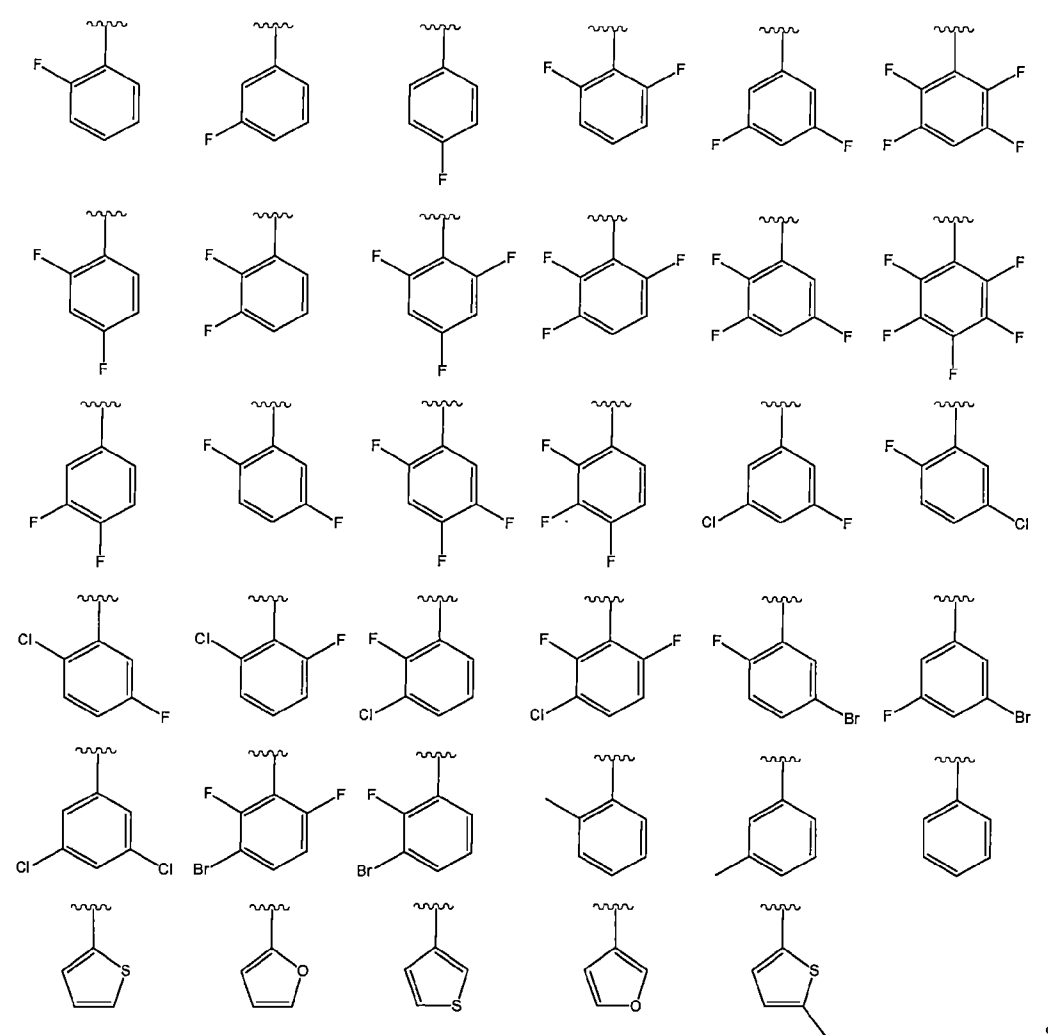
X_2 是氫、氟、氯、溴或甲基；

X_2' 是氫、氟、氯或溴；且

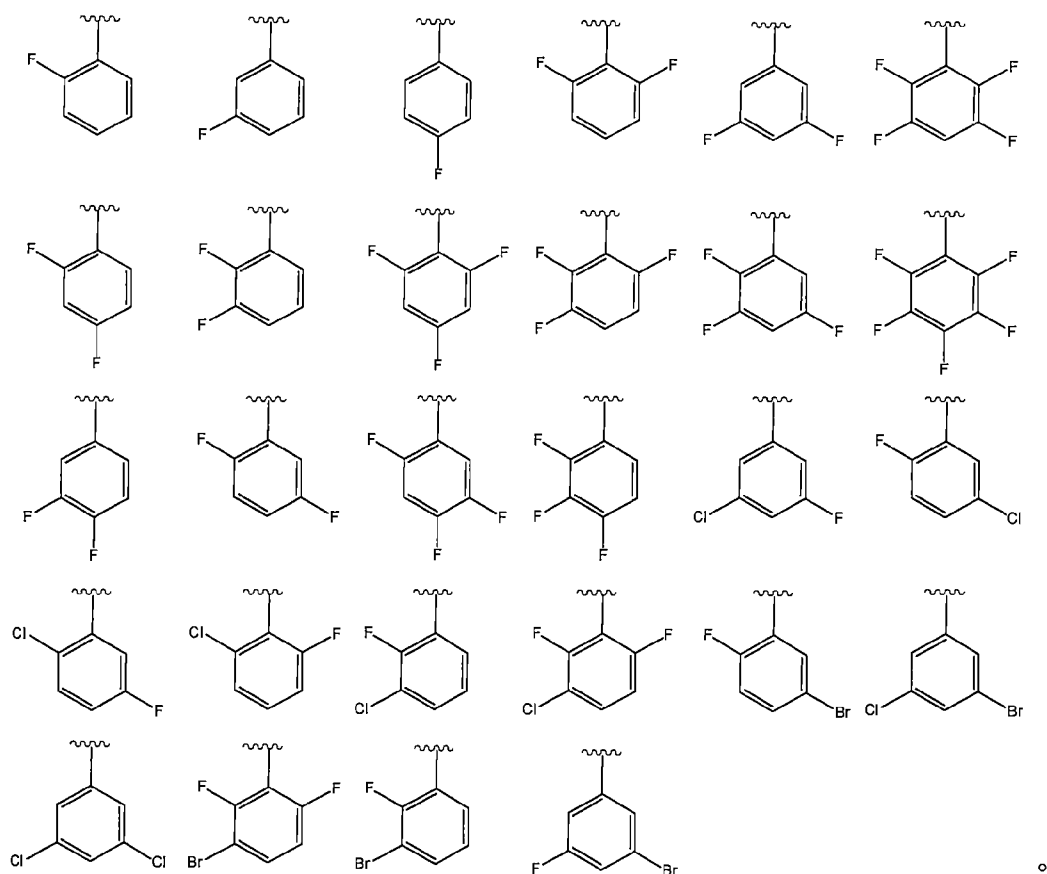
X_3 是氫或氟。

在一個優選實施方案中， X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 和 X_3 並非全部是氫。

優選地，**A** 選自由以下各項組成的組：



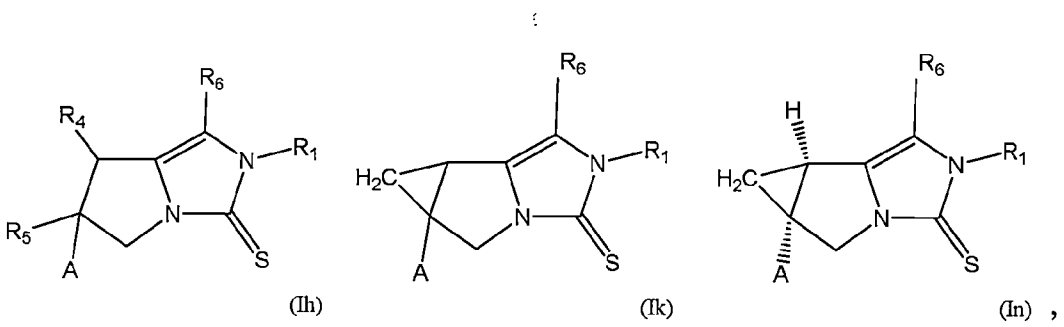
最優選地，A選自由以下各項組成的組：



B6. 式I化合物的具體實施方案

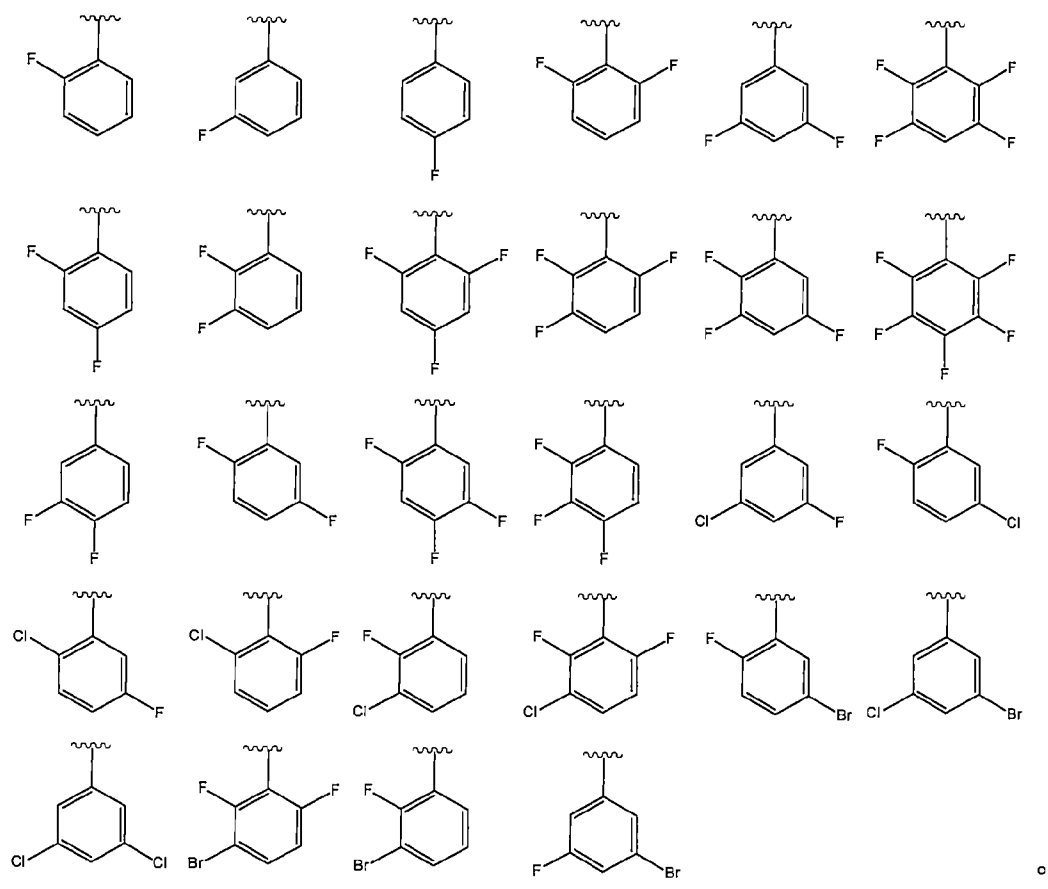
取代基 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A 、 X 、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 和 X_3 的各個實施方案已經在上述 **B1** 至 **B5** 中加以論述。所述“取代基”實施方案可與上述 **B0** 中論述的任何“核心結構”實施方案組合，以形成式 **Ia** 化合物的其他實施方案。通過組合上文論述的“取代基”實施方案和“核心結構”實施方案形成的式 **Ia** 化合物的所有實施方案均在申請者的發明範圍內，並且下文提供式 **I** 化合物的一些優選其他實施方案。

在式 **Ia** 的一些實施方案中，式 **Ih**、**Ik** 和 **In** (具體來說式 **Ih**) 的結構高度優選

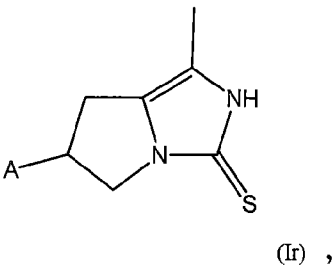


其中：

- R₁**選自由以下各項組成的組:氫和甲基；
- R₄**(如果存在)選自由以下各項組成的組:氫和甲基；
- R₅**(如果存在)選自由以下各項組成的組:氫和甲基；
- R₆**是甲基；且
- A**選自由以下各項組成的組：

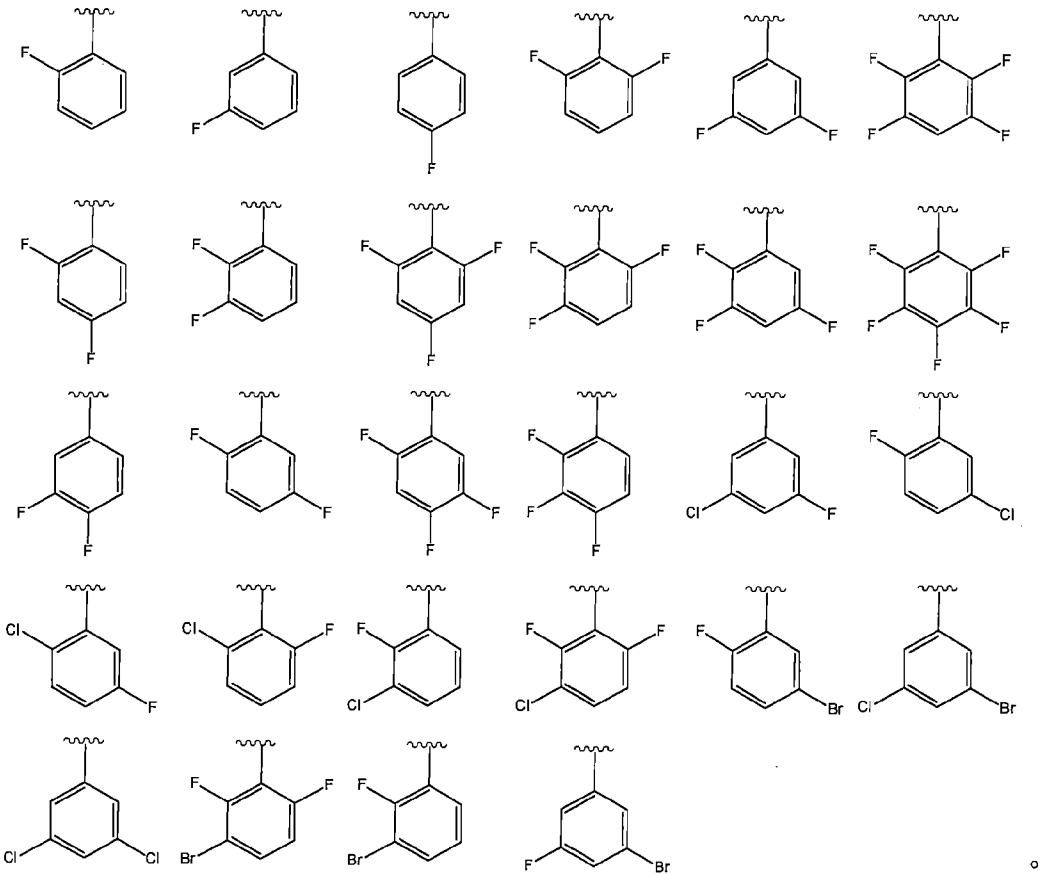


在式 **Ia** 的一些實施例方案中，式 **Ir** 的結構甚至更高度
優選



其中：

A選自由以下各項組成的組：



以下化合物代表本發明的具體實施方案：

(5a*S*,6a*R*)-5a-(2,5-二氟苯基)-1-甲基-5,5a,6,6a-四氫環

丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮；

(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮；

(*S*)-1-丁基-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-2*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(5*H*)-硫酮；

(*S*)-6-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；

(*R*)-1-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；

(*S*)-1-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；

(*S*)-6-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；

(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-氯-2-氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮；

(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-氯-2-氟苯基)-1-(甲基-*d*₃)-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮；

(*R*)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；

(*S*)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；

(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮；

(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫

環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮；

(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮；

(*R*)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；

(*S*)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；

(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-氯-5-氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮；

(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-溴-2-氟苯基)-1-(甲基-*d*₃)-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮；

(*S*)-6-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮

(*R*)-1-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-2*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(5*H*)-硫酮

(*R*)-6-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；

(*R*)-6-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；

(*R*)-6-(5-氯-2-氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮；和

(*S*)-6-(5-氯-2-氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮。

C. 組合物

打算用於醫藥用途的本發明化合物可以單獨施用或與本發明的一種或多種其他化合物組合或與一種或多種其他藥物組合(或作為其任一組合)。通常，其將與一種或多種藥學上可接受的賦形劑結合以調配物形式投與。因此，本發明還涉及藥物組合物，其包含(i) 治療有效量的如上文所定義的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物；和(ii) 藥學上可接受的賦形劑。

適於遞送本發明化合物的藥物組合物和其製備方法將為所屬領域技術人員容易地明瞭。所述組合物和其製備方法可參見(例如) “Remington’s Pharmaceutical Sciences”，第19版(Mack Publishing Company, 1995)。

D. 使用方法

本發明還涉及如上文所定義的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，其用於療法中，具體來說用於治療通過抑制D β H得以改善的病況。

本發明還涉及如上文所定義的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物的用途，其用於製造用於治療通過抑制D β H得以改善的病況的藥劑。

本發明還涉及治療通過抑制多巴胺- β -羥化酶得以改善的病況的方法，其包括向有需要的患者施用治療有效量的如上文所定義的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物。

通過抑制CNS外的DβH得以改善的病況可包括(但不限於):心血管病症,例如高血壓、慢性心力衰竭和肺動脈高壓(PAH)。

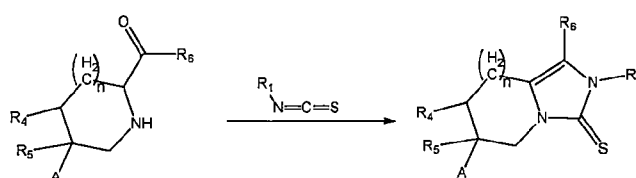
通過抑制CNS內的DβH得以改善的病況可包括(但不限於):可卡因成癮、酒精成癮、附加劑類鴉片成癮、FTD認知下降、MCI認知下降、AD認知下降、ADHD、PTSD和單相抑鬱症。

E. 一般合成方法

由以下方案闡釋用於合成本發明化合物的方法。用於製備這些化合物的起始材料和試劑可從商業供應商獲得,或可通過所屬領域技術人員顯而易見的方法製備。為了使方案更容易閱讀,未顯示在特定位置納入氘的選項。具體地說,氘代產物可以使用特定的氘代起始材料(包括但不限於下文實施例中所用的那些)製備。

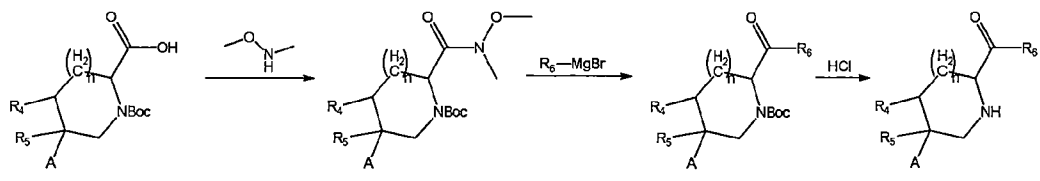
式**1a**化合物通常可通過方案1中概述的方法來合成:

方案 1



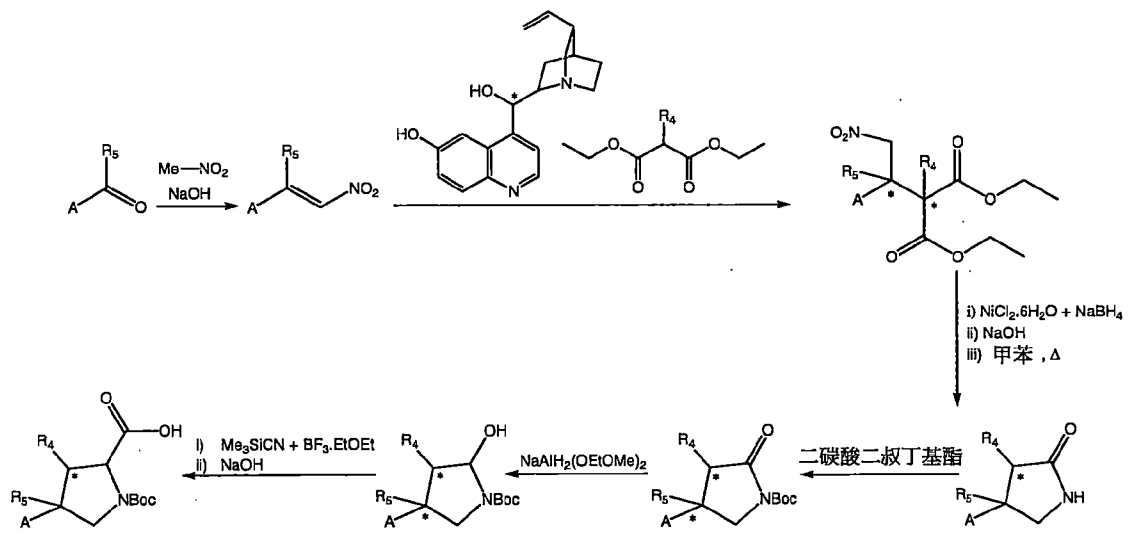
方案1中的起始材料通常可通過方案2中概述的方法來合成:

方案2



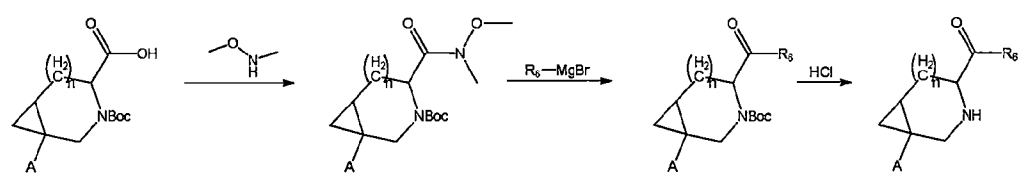
方案2的起始材料(在 $n=0$ 時)通常可通過方案3中概述的方法以富含對映異構體或外消旋物形式來合成：

方案3



在 R_4 和 R_5 組合以形成環丙基時，方案1中的起始材料通常可通過方案4中概述的方法來合成：

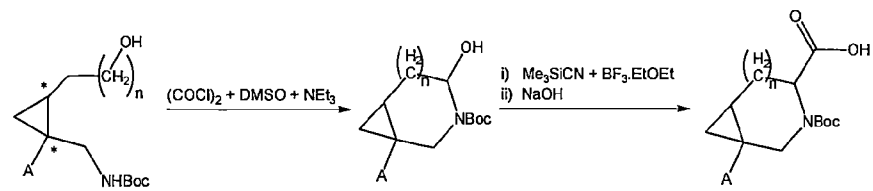
方案4



方案4的起始材料通常可通過方案5中概述的方法來合

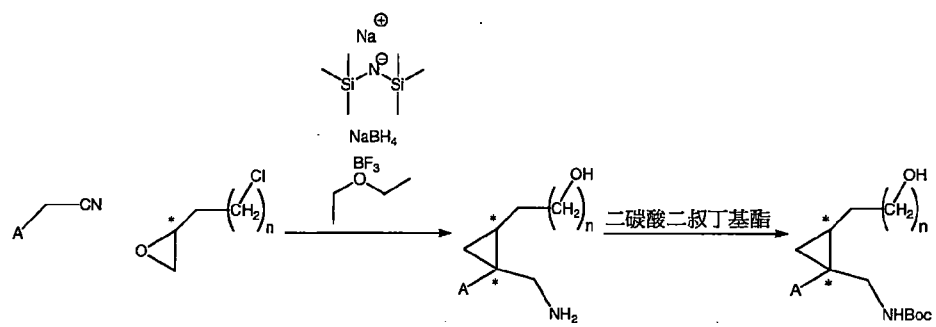
成：

方案 5

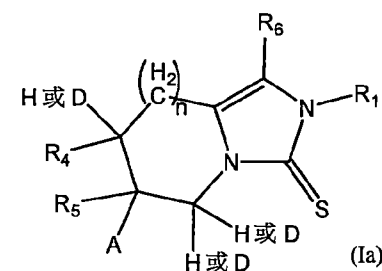


反過來，方案5的起始材料通常可以通過方案6中概述的方法合成為富含的對映異構體或外消旋物並且包括具體氙代：

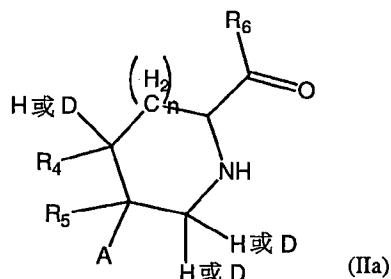
方案 6



根據所述合成方法，本發明提供式 **Ia** 化合物的製備方法



所述方法包含使式 **IIa** 化合物，其中 **n**、**R₄**、**R₅**、**R₆** 和 **A** 如針對上式 **Ia** 所定義



與式 $R^1-N=C=S$ 化合物反應。

因此，式 **IIa** 化合物(其中 **n**、**R₄**、**R₅**、**R₆** 和 **A** 如針對上式 **Ia** 所定義)是代表本發明的其他實施方案的有用的中間體。

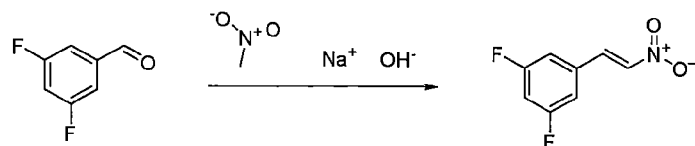
F. 實施例

所有化合物和中間體均通過 NMR 來表徵。在 Bruker Avance III 600 MHz 光譜儀上利用溶劑作為內標物記錄譜。¹³C 譜是在 150 MHz 記錄並且 ¹H 譜是在 600 MHz 記錄。資料是以如下次序報告:近似化學位移(ppm)，質子數，多重性(br，寬峰；d，雙重峰；m，多重峰；s，單峰；t，三重峰)和偶合常數(Hz)。

以下方案中的室溫意指介於 20℃ 到 25℃ 範圍內的溫度。

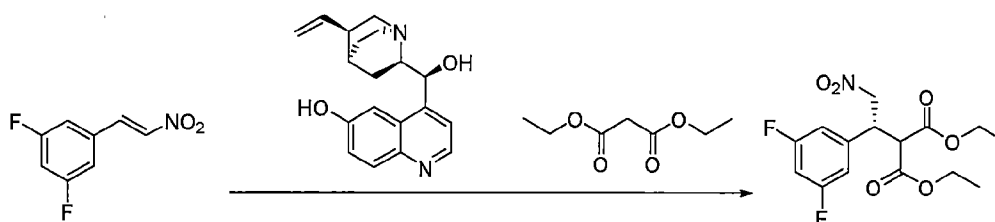
製備實施例 1

步驟 1: (E)-1,3-二氟-5-(2-硝基乙烯基)苯



於5℃下經30 min向甲醇(72 mL)、水(36 mL)和2.5 M 氫氧化鈉(32.4 mL, 81 mmol)的溶液中滴加3,5-二氟苯甲醛(10 g, 70.4 mmol)和硝基甲烷(4.36 mL, 81 mmol)於甲醇(12.00 mL)中的溶液，同時在外部冷卻下將內部溫度維持在5℃與10℃之間。然後將反應在冷卻下再攪動0.5 h，然後於0-10℃下在攪拌下一次性添加濃HCl(11.73 mL, 141 mmol)於水(36 mL)中的溶液。收集所得晶體，用水洗滌並乾燥，以產生淺黃色粉末狀產物。(產率:7.0 g, 54%)。

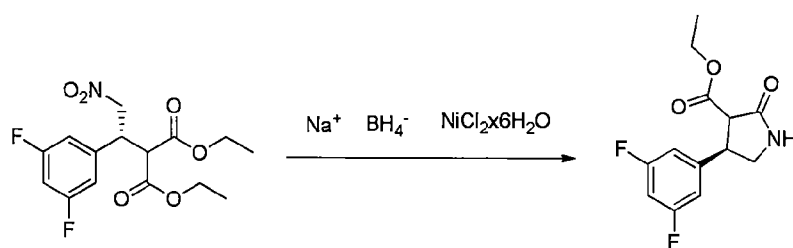
步驟2: (R)-2-(1-(3,5-二氟苯基)-2-硝基乙基)丙二酸二乙基酯



於室溫下在攪拌下向(E)-1,3-二氟-5-(2-硝基乙烯基)苯(7.4 g, 40.0 mmol)於無水四氫呋喃(75 mL)中的攪拌溶液中添加4-((S)-羥基((1S,2R,4S,5R)-5-乙基奎寧-2-基)甲基)喹啉-6-醇(CAS編號70877-75-7)(0.620 g, 1.999 mmol)，之後添加丙二酸二乙基酯(8.65 mL, 56.7 mmol)。將混合物在惰性氣氛下冷卻到-5℃到-7℃並在冷卻下攪拌20 h。立刻將混合物在真空下蒸發至乾燥並將殘餘物吸收

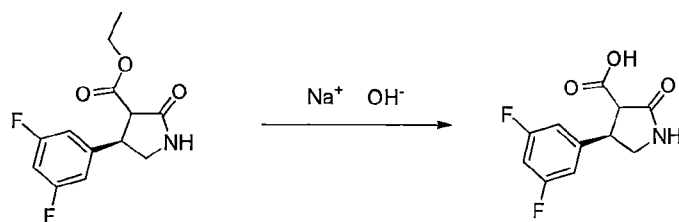
於二氯甲烷(100 mL)中，用1 M HCl、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並在二氧化矽墊上過濾。將濾液濃縮到20 mL，並在用石油醚(約50 mL)稀釋後將殘餘物結晶。將混合物進一步用石油醚(120 mL)稀釋，並於5-10℃下老化。收集所得固體，用石油醚洗滌，並乾燥，以產生灰白色粉末狀產物。(產率:9.1 g, 70%)。

步驟3: (4*R*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯



向(*R*)-2-(1-(3,5-二氟苯基)-2-硝基乙基)丙二酸二乙基酯(9 g, 26.1 mmol)於甲醇(150 mL)中的懸浮液中添加氯化鎳(II)六水合物(6.20 g, 26.1 mmol)，之後在冰冷卻下逐份添加硼氫化鈉(7.89 g, 209 mmol)。將混合物於室溫下攪拌6 h，然後用氯化銨溶液(250 mL)淬滅，用二氯甲烷(150 mL)稀釋，用6 M HCl酸化到pH=2，並攪拌16 h。立刻將混合物用二氯甲烷萃取，將有機相經MgSO₄乾燥並蒸發至乾燥，以產生米色粉末狀產物。(產率:6.87 g, 98%)。

步驟4: (4*R*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸



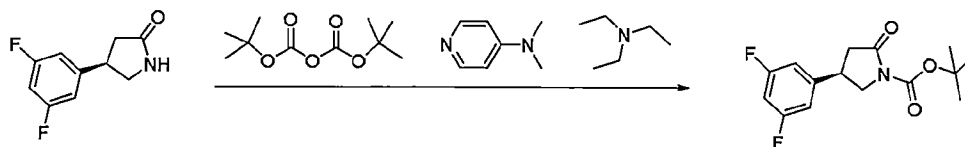
向(4*R*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(6.85 g, 25.4 mmol)於乙醇(100 mL)中的攪拌溶液中添加1 M氫氧化鈉(30.5 mL, 30.5 mmol)。將所得懸浮液攪拌1 h，然後在真空下去除有機物，並將殘餘物溶解於水(250 mL)中。在用6 M HCl酸化後使產物結晶。收集所得晶體，用冷水洗滌並在真空下於50℃下乾燥，以產生米色粉末狀產物，產率:5.2 g, 21, 85%。

步驟5:(*R*)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-酮



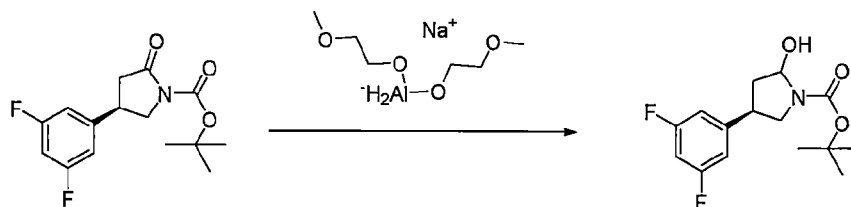
將(4*R*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(5.2 g, 21.56 mmol)於甲苯(300 mL)中的溶液在回流下攪拌3 h，其後將混合物蒸發至乾燥，從石油醚結晶，得到米色粉末。產率:4.06 g, 96%。

步驟6:(*R*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



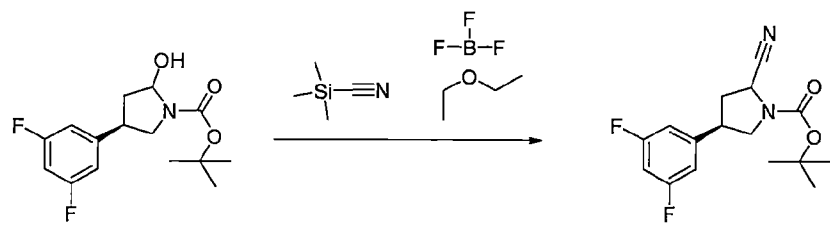
於室溫下向(*R*)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(4.05 g, 20.54 mmol)於無水二氯甲烷(15 mL)中的攪拌溶液中添加二碳酸二叔丁基酯(6.72 g, 30.8 mmol)，之後添加*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(2.509 g, 20.54 mmol)和三乙胺(2.86 mL, 20.54 mmol)。然後將混合物於室溫下攪拌3 h，然後在真空下濃縮。色譜(石油醚-乙酸乙酯；4:1)，產生油，將其從石油醚(60 mL)結晶，產物分離為白色粉末。產率:6.24 g, 88 %。

步驟7: (4*R*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-羥基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



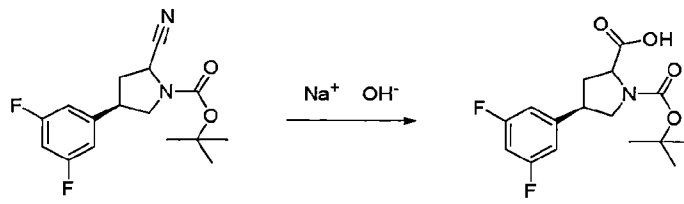
於0-5℃下在氮下向(*R*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(2 g, 6.73 mmol)於無水二乙醚(30 mL)中的攪拌溶液中滴加於甲苯中的65% RED-Al(雙(2-甲氧基乙氧基)鋁(III)鈉氫化物)(1.212 mL, 4.04 mmol)並將混合物在冷卻下攪拌30 min。立刻將混合物用碳酸氫鈉溶液淬滅並攪拌30 min。將有機相經MgSO₄乾燥，並蒸發至乾燥，以產生無色油狀產物。(產率:2.07 g, 93%)。

步驟8: (4*R*)-2-氰基-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



向 (4*R*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-羥基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (2 g, 6.68 mmol) 於無水二氯甲烷 (50 mL) 中的攪拌溶液中添加三甲基矽烷甲腈 (1.792 mL, 13.36 mmol)，之後於 -70℃ 下添加三氟化硼合醚合物 (1.863 mL, 14.70 mmol)。將混和物在冷卻下攪拌 4 h，用碳酸氫鈉溶液淬滅，然後在攪拌下升溫到室溫。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾並在真空下蒸發至乾燥。色譜 (石油醚-乙酸乙酯；9:1)，得到無色油狀化合物。(產率: 1.36 g, 66%)。

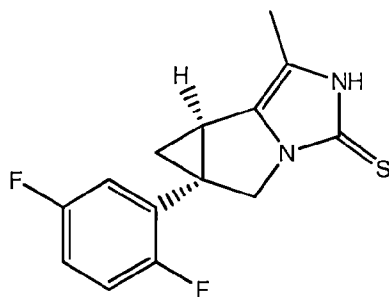
步驟9: (4*R*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸



向 (4*R*)-2-氰基-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (1.35 g, 4.38 mmol) 於乙醇 (15 mL) 中的攪拌溶液中添加 3 M 氫氧化鈉 (7.30 mL, 21.89 mmol) 並將溶液溫和回流 (80℃ 下的油浴) 3 h。立刻在真空下去除乙醇並將殘餘物用水

(10 mL)稀釋，然後於10-15℃下用2 M HCl酸化到pH=2。將混合物用二氯甲烷(40 mL)萃取，過濾出兩相中的不溶性物質，其後將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並蒸發至乾燥，以產生0.89 g黃色油。(產率:62%)。

實施例 1:(5a*S*,6a*R*)-5a-(2,5-二氟苯基)-1-甲基-5,5a,6,6a-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮

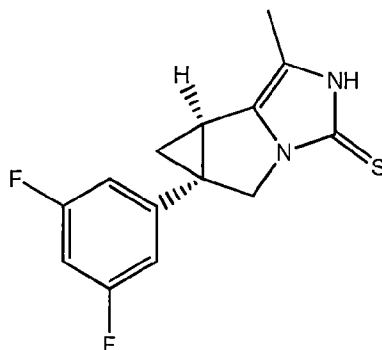


化合物是以與實施例3類似的方式從(5*S*)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-2-甲酸和甲基碘化鎂製備，且分離為黃色固體。

¹H NMR(DMSO-*d*₆): 11.66(1 H, br s), 7.28(2 H, m), 7.20(1 H, m), 4.06(1 H, d, *J*=12.0 Hz), 3.78(1 H, d, *J*=12.0 Hz), 2.86(1 H, dd, *J*=8.2, 4.3 Hz), 2.09(1 H, m), 2.04(3 H, s), 1.63(1 H, dd, *J*=8.1, 5.4 Hz), 1.13(1 H, t, *J*=4.8 Hz)。

¹³C NMR(DMSO-*d*₆): 158.8, 158.7, 157.2, 157.1, 155.7, 130.3, 128.8, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 117.2, 117.1, 117.0, 116.9, 116.8, 115.9, 115.8, 115.7, 115.7, 114.8, 51.5, 32.5, 22.4, 20.3, 9.4。

實施例 2:(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮



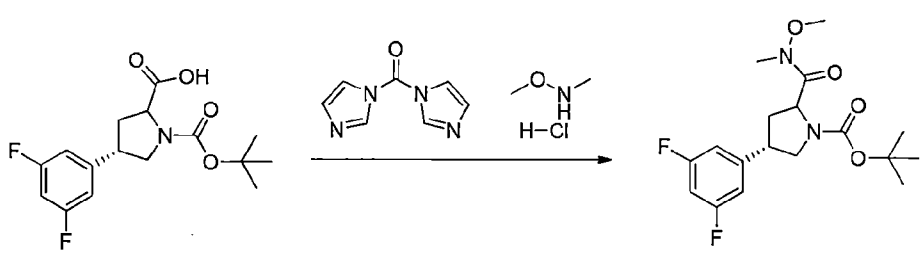
化合物是以與實施例3類似的方式從(5*S*)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-2-甲酸和甲基碘化鎂製備，且分離為黃色固體。

¹H NMR(DMSO-*d*₆): 1.63(1 H, br s), 7.10(3 H, m), 4.17(1 H, d, *J*=12.0 Hz), 4.00(1 H, d, *J*=12.2 Hz), 2.97(1 H, dd, *J*=8.3, 4.3 Hz), 2.03(3 H, s), 1.65(1 H, dd, *J*=8.2, 5.1 Hz), 1.15(1 H, m)。

¹³C NMR(DMSO-*d*₆): 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156, 145, 130.2, 114.5, 110, 110, 109.9, 109.9, 102.1, 50.7, 36.1, 25.4, 22.4, 9.4。

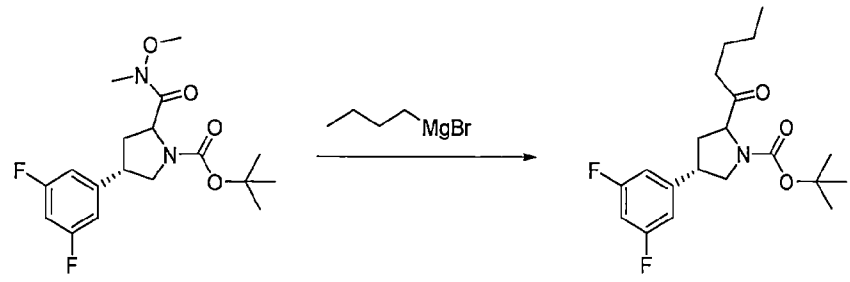
實施例 3:(*S*)-1-丁基-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-2*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(5*H*)-硫酮

步驟1:(4*S*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(甲氧基(甲基)氨甲醯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



於室溫下向(4*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(以類似於製備實施例1的步驟9的方式製備)(0.982 g, 3 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中的溶液中逐份添加二(1*H*-咪唑-1-基)甲酮(0.584 g, 3.60 mmol)並將混合物攪拌 30 min。立刻添加 *N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.351 g, 3.60 mmol)並於室溫下繼續攪拌 40 h。然後將反應用水洗滌，將有機相經 MgSO_4 乾燥並在真空下濃縮。色譜(石油醚-乙酸乙酯；2:1)，得到灰白色固體狀產物。(產率:0.92 g, 83%)。

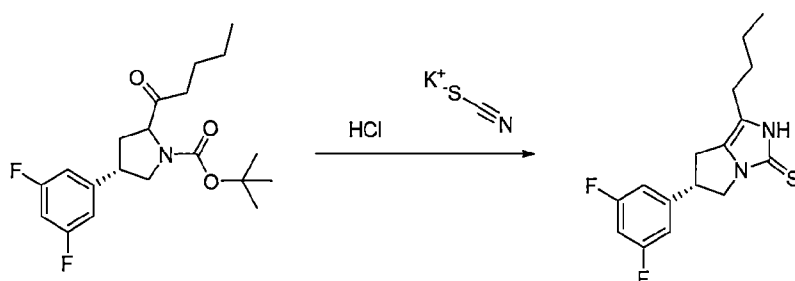
步驟2:(4*S*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-戊醯基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



於 0-5 °C 下在氮下向(4*S*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(甲氧基(甲基)氨甲醯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.40 g, 1.08 mmol)於無水四氫呋喃(2 mL)中的溶液中添加 2 M 丁基溴化鎂(1.62 mL, 3.24 mmol)。將混合物升溫到室溫並攪拌 3

h。立刻將混合物傾倒於1 M HCl上，然後用二乙醚萃取。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，並蒸發至乾燥。色譜(石油醚-乙酸乙酯；9:1)，得到無色油狀產物。(產率:0.2 g, 50%)。

步驟3: (S)-1-苄基-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-2H-吡咯並[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮



將(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-戊醯基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.19 g, 0.517 mmol)和4 M HCl(2.59 mL, 10.34 mmol)於二噁烷中的混合物於室溫下攪拌過夜。然後將混合物冷卻到室溫並蒸發至乾燥。將由此獲得的油狀殘餘物溶解於乙醇(2 mL)和水(2 mL)的混合物中，之後添加硫氰酸鉀(0.055 g, 0.569 mmol)和6 M HCl(0.043 mL, 0.259 mmol)。將混合物在回流下攪拌1 h，然後於室溫下攪拌30 min。通過過濾收集獲得的固體，用乙醇水(1:1)混合物洗滌並在真空下於50℃下乾燥，以產生淺米色粉末狀產物。(產率:0.12 g, 75%)。

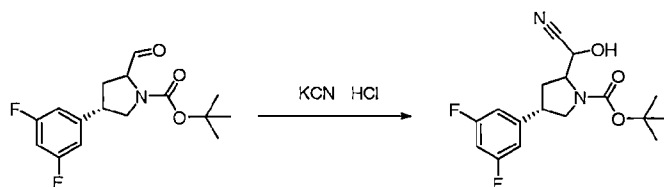
¹H NMR(DMSO-*d*₆): 11.71(1 H, s), 7.13(3 H, m), 4.14(1 H, dd, J=11.2, 7.9 Hz), 4.07(1 H, quin, J=8.1 Hz),

3.67(1 H, dd, J=11.1, 8.3 Hz), 3.20(1 H, dd, J=15.0, 7.8 Hz), 2.84(1 H, dd, J=15.1, 8.8 Hz), 2.35(2 H, t, J=7.5 Hz), 1.50(2 H, m), 1.26(2 H, m), 0.86(3 H, t, J=7.4 Hz)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*₆): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 155.1, 145.8, 145.7, 145.6, 127.6, 120, 110.8, 110.7, 110.6, 110.6, 102.6, 102.5, 102.3, 49.9, 46.5, 30.4, 29.8, 23.6, 21.5, 13.6。

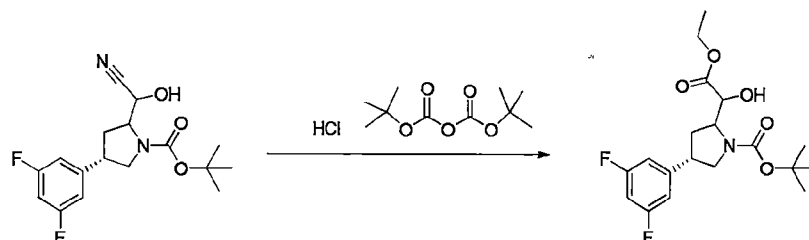
實施例 4:(*S*)-6-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮

步驟 1:((4*S*)-2-(氰基(羥基)甲基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



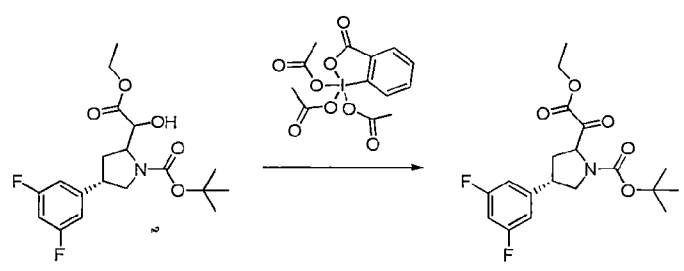
向(4*S*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-甲醯基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(1.2 g, 3.85 mmol)於四氫呋喃(10 mL)和水(5 mL)的混合物中的攪拌溶液中添加氰化鉀(0.301 g, 4.63 mmol)，之後添加濃HCl(0.319 mL, 3.85 mmol)。將混合物攪拌8 h，然後用二氯甲烷萃取。將有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並蒸發至乾燥，以產生黃色油狀(4*S*)-2-(氰基(羥基)甲基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。(產率:1.44 g, 99%)。

步驟 2: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-1-羥基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



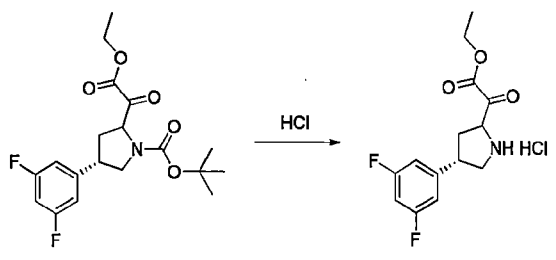
將 (4S)-2-(氰基(羥基)甲基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (1.43 g, 3.80 mmol) 和 2 M HCl (28.5 mL, 57.1 mmol) 的混合物在回流下攪拌 16 h。冷卻到室溫後，將混合物通過矽藻土塞過濾以去除不溶性有色沉澱，然後將濾液在真空下蒸發至乾燥。將殘餘物與無水乙醇共沸兩次並將殘餘物吸收於無水乙醇 (20 mL) 中。將由此獲得的溶液用二噁烷中的 4 M HCl (9.51 mL, 38.0 mmol) 處理並在回流下攪拌 2 h。將混合物蒸發至乾燥，然後與無水乙醇共沸。將所得半固體吸收於無水乙醇 (30 mL) 中，通過添加三乙胺中和到 pH=6-7，然後添加第二批三乙胺 (0.530 mL, 3.80 mmol)，之後添加二碳酸二叔丁基酯 (0.830 g, 3.80 mmol)。將反應於室溫下攪拌 2 h，然後於 40°C 下蒸發至乾燥。將殘餘物分配在二氯甲烷與水之間，將有機相經 MgSO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。色譜 (石油醚-乙酸乙酯；9:1，然後 4:1) 產生黃色油狀產物。(產率: 1.16 g, 79%)。

步驟 3: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



於室溫下向(4*S*)- 4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-1-羥基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(1.15 g, 2.98 mmol)於無水二氯甲烷(25 mL)中的攪拌溶液中一次性添加戴斯-馬丁過碘烷(三乙酸 3-氧代-1λ⁵-苯並[d][1,2]碘氧雜戊環-1,1,1(3*H*)-三基酯)(1.266 g, 2.98 mmol)並將混合物攪拌2 h。將反應混合物在真空下濃縮，其後通過色譜(石油醚-乙酸乙酯；4:1)純化殘餘物。產物分離為黃色油。(1.08 g, 94%產率)。

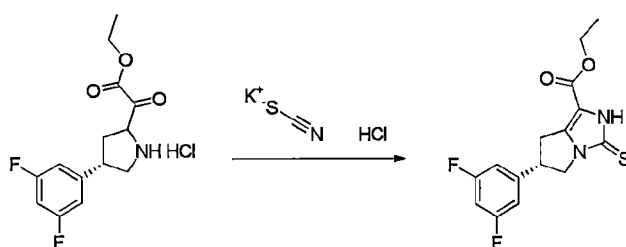
步驟4:2-((4*S*)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸乙酯鹽酸鹽



將(4*S*)- 4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.4 g, 1.043 mmol)於二噁烷中的4 M HCl(5.22 mL, 20.87 mmol)中的攪拌溶液於室溫下攪拌4 h。將反應混合物用二乙醚(20 mL)和石油醚(5 mL)的混合物稀釋並攪拌30 min，立刻收集所得沉澱，用二乙醚、石

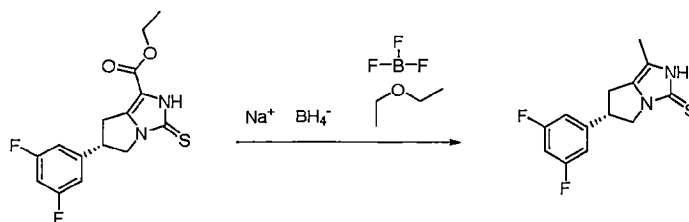
油醚洗滌並在真空下於50℃下乾燥，以產生白色粉末狀2-((4*S*)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸乙酯鹽酸鹽。(產率:0.34 g, 92%)。

步驟5: (*S*)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮-3,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-1-甲酸乙酯



將2-((4*S*)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸乙酯鹽酸鹽(0.33 g, 1.032 mmol)、6 M HCl(0.086 mL, 0.516 mmol)和硫氰酸鉀(0.110 g, 1.135 mmol)於乙醇(5 mL)和水(5 mL)的混合物中的溶液在回流下攪拌30 min。然後將反應冷卻到室溫，並收集所得固體，用乙醇和水(1:1)混合物洗滌，並在真空下於50℃下乾燥，以產生白色固體狀(*S*)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮-3,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-1-甲酸乙酯。(產率:0.28 g, 84%)。

步驟6: (*S*)-6-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-6,7-二氫-2*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(5*H*)-硫酮



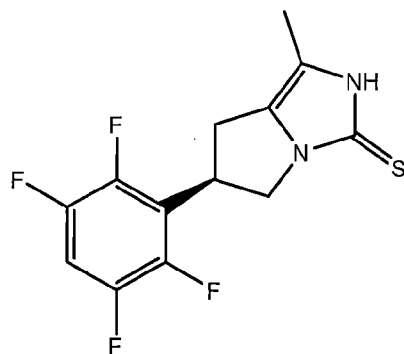
向 (*S*)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮-3,5,6,7-四氫-2*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-1-甲酸乙酯 (0.1 g, 0.308 mmol) 於無水四氫呋喃 (2 mL) 中的溶液中添加硼氫化鈉 (0.058 g, 1.542 mmol)，之後在冰水浴冷卻下添加三氟化硼醚合物 (0.195 mL, 1.542 mmol)。將混合物升溫到室溫並攪拌 16 h。立刻將混合物再次冷卻到 0-5°C，並用 2 M HCl (1.233 mL, 2.467 mmol) 淬滅。在真空下去除有機溶劑，然後將殘餘物用乙酸乙酯萃取。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾燥。色譜 (石油醚-乙酸乙酯；1:1) 產生白色粉末狀 (*S*)-6-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-6,7-二氫-2*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(5*H*)-硫酮 (0.021 g, 0.079 mmol, 25.6% 產率)。

^1H NMR (DMSO-*d*₆): 11.69 (1 H, br s), 7.13 (3 H, m), 5.76 (1 H, s), 4.15 (1 H, dd, $J=11.2, 7.9$ Hz), 4.07 (1 H, quin, $J=7.8$ Hz), 3.66 (1 H, dd, $J=11.2, 8.4$ Hz), 3.18 (1 H, m), 2.82 (1 H, ddd, $J=15.0, 8.9, 1.3$ Hz), 1.98 (3 H, s)。

^{13}C NMR (DMSO-*d*₆): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 155.1, 145.7, 145.7, 145.6, 127.8, 115.4, 110.8, 110.7, 110.6, 110.6, 102.6, 102.5, 102.3, 50.0, 46.5, 30.0, 9.4。

實施例 5: (*R*)-1-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四

氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮

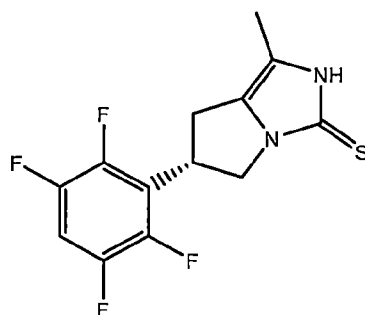


化合物是以與實施例3類似的方式從(4*R*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸和甲基碘化鎂製備且分離為灰白色粉末。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.74(1 H, br s), 7.85(1 H, m), 4.49(1 H, quin, $J=8.5$ Hz), 4.42(1 H, m), 4.15(1 H, dd, $J=11.6, 9.2$ Hz), 3.76(1 H, dd, $J=11.7, 7.8$ Hz), 3.27(1 H, dd, $J=15.6, 9.2$ Hz), 2.89(1 H, dd, $J=15.4, 7.9$ Hz), 1.97(3 H, s)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 155.0, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 127.5, 120.5, 120.4, 120.3, 115.3, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 35.9, 28.6, 9.3。

實施例 6:(*S*)-1-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮

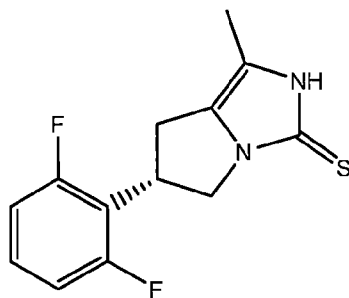


化合物是以與實施例3類似的方式從(4*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸和甲基碘化鎂製備且分離為淺米色粉末。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.74(1 H, br s), 7.85(1 H, m), 4.49(1 H, quin, $J=8.5$ Hz), 4.15(1 H, dd, $J=11.6$, 9.2 Hz), 3.76(1 H, dd, $J=11.7$, 7.8 Hz), 3.27(1 H, dd, $J=15.6$, 9.2 Hz), 2.89(1 H, dd, $J=15.4$, 7.9 Hz), 1.97(3 H, s)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 155, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 127.5, 120.5, 120.4, 120.3, 115.3, 105.9, 105.7, 105.6, 48.7, 48.4, 35.9, 28.6, 9.3。

實施例 7:(*S*)-6-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮



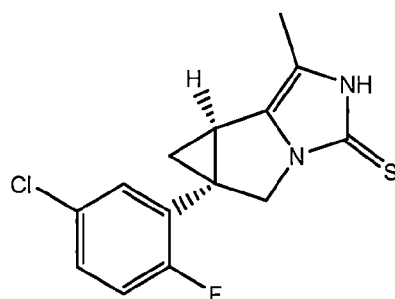
化合物是以與實施例3類似的方式從(4*S*)-1-(叔丁氧基

羰基)-4-(2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸和甲基碘化鎂製備且分離為淺米色粉末。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.72(1 H, br s), 7.40(1 H, m), 7.13(2 H, m), 4.41(1 H, quin, $J=8.7$ Hz), 4.12(1 H, br t, $J=10.1$ Hz), 3.70(1 H, dd, $J=8.8, 10.8$ Hz), 3.21(1 H, br dd, $J=15.3, 9.2$ Hz), 2.84(1 H, br dd, $J=15.2, 8.6$ Hz), 1.97(3 H, s)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 161.6, 161.6, 160.0, 159.9, 155.0, 129.8, 129.7, 129.7, 127.8, 116.6, 116.5, 116.4, 115.2, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 48.6, 35.4, 28.8, 9.3。

實施例 8:(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-氯-2-氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮



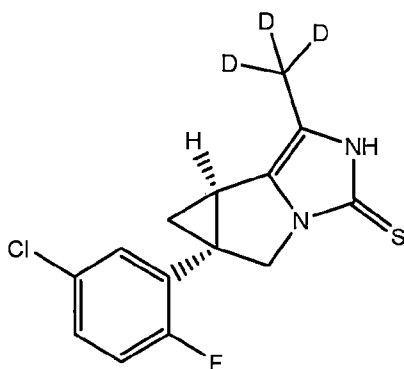
化合物是以與實施例3類似的方式從(1*S*,5*R*)-1-(5-氯-2-氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯和甲基碘化鎂製備。產物分離為米色固體。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.65(1 H, br s), 7.47(1 H, dd, $J=6.5, 2.6$ Hz), 7.42(1 H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7$ Hz), 7.29(1

H, dd, $J=10.0, 8.9$ Hz), 4.06(1 H, d, $J=11.7$ Hz), 3.77(1 H, d, $J=12.0$ Hz), 2.87(1 H, dd, $J=8.2, 4.3$ Hz), 2.04(3 H, m), 1.64(1 H, dd, $J=8.1, 5.4$ Hz), 1.12(1 H, t, $J=4.8$ Hz)。

^{13}C NMR(DMSO- d_6): 161.3, 159.7, 155.7, 130.3, 130.1, 130.1, 129.3, 129.3, 129.0, 128.9, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 114.8, 51.5, 51.5, 32.3, 22.3, 20.2, 9.4。

實施例 9: (5a*S*, 6a*R*)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(甲基- d_3)-5,5a,6,6a-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮

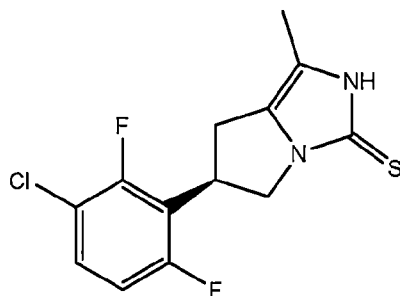


化合物是以與實施例 3 類似的方式從 (1*S*, 5*R*)-1-(5-氯-2-氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氮甲醯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯和甲基- d_3 -碘化鎂製備。產物分離為淺橙色固體。

^1H NMR(DMSO- d_6): 11.65(1 H, s), 7.47(1 H, dd, $J=6.6, 2.8$ Hz), 7.42(1 H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7$ Hz), 7.29(1 H, m), 4.06(1 H, d, $J=11.9$ Hz), 3.77(1 H, d, $J=12.0$ Hz), 2.87(1 H, dd, $J=8.3, 4.3$ Hz), 1.64(1 H, dd, $J=8.3, 5.4$ Hz), 1.12(1 H, t, $J=4.8$ Hz)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*₆): 161.3, 159.7, 155.7, 155.6, 130.3, 130.1, 130.1, 129.3, 129.3, 129.0, 128.9, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 114.7, 114.6, 51.5, 51.5, 32.3, 22.3, 20.2。

實施例 10:(*R*)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮

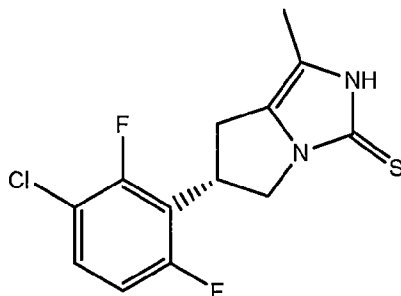


化合物是以與實施例3類似的方式從(4*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸和甲基碘化鎂製備且分離為灰白色粉末。

^1H NMR(DMSO-*d*₆): 11.73(1 H, br s), 7.61(1 H, td, *J*=8.8, 5.6 Hz), 7.21(1 H, t, *J*=9.5 Hz), 4.44(1 H, quin, *J*=8.6 Hz), 4.13(1 H, dd, *J*=11.4, 9.2 Hz), 3.72(1 H, dd, *J*=11.6, 7.9 Hz), 3.23(1 H, m), 2.84(1 H, dd, *J*=15.5, 8.1 Hz), 1.97(3 H, s)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*₆): 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 127.7, 118.9, 118.7, 118.6, 116.1, 116.1, 116.0, 116.0, 115.2, 113.3, 113.3, 113.1, 113.1, 48.5, 35.8, 28.7, 9.4。

實施例 11:(*S*)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮

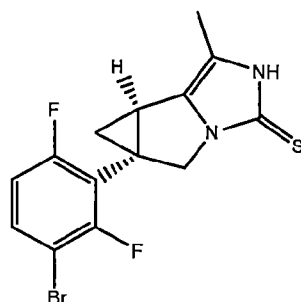


化合物是以與實施例3類似的方式從(4*R*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸和甲基碘化鎂製備且分離為淺米色粉末。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.73(1 H, br s), 7.61(1 H, td, $J=8.8, 5.6$ Hz), 7.21(1 H, t, $J=9.5$ Hz), 4.44(1 H, quin, $J=8.6$ Hz), 4.13(1 H, dd, $J=11.4, 9.2$ Hz), 3.72(1 H, dd, $J=11.6, 7.9$ Hz), 3.23(1 H, m), 2.84(1 H, dd, $J=15.5, 8.1$ Hz), 1.97(3 H, s)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 127.7, 118.9, 118.7, 118.6, 116.1, 116.1, 116.0, 115.9, 115.2, 113.3, 113.3, 113.1, 113.1, 48.5, 35.7, 28.7, 9.4。

實施例 12:(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮

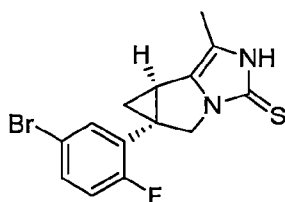


化合物是以與實施例3類似的方式從2-(5-溴-2,6-二氟苯基)乙腈和(*R*)-2-(氯甲基)環氧乙烷製備且分離為白色固體。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.68(1 H, br s), 7.74(1 H, td, $J=8.4, 5.9$ Hz), 7.15(1 H, td, $J=9.2, 1.2$ Hz), 4.01(1 H, d, $J=12.3$ Hz), 3.71(1 H, d, $J=12.0$ Hz), 2.72(1 H, dd, $J=8.3, 4.5$ Hz), 2.05(3 H, s), 1.65(1 H, dd, $J=8.2, 5.6$ Hz), 1.25(1 H, t, $J=5.0$ Hz)。

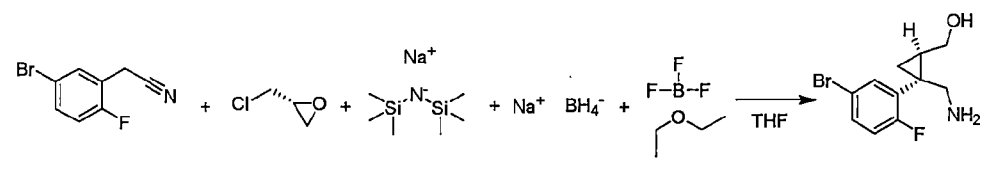
^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 161.9, 161.9, 160.3, 160.2, 158.8, 158.8, 157.2, 157.1, 155.7, 133.0, 133.0, 130.0, 117.2, 117.1, 115.1, 113.5, 113.3, 103.7, 103.7, 103.6, 51.4, 26.5, 21.8, 20.9, 9.4。

實施例 13:(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮



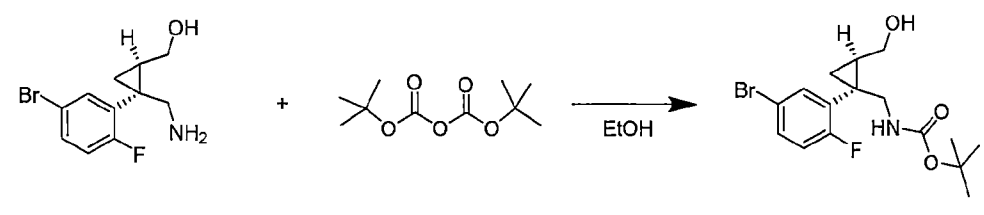
步驟 1:((1*R*,2*S*)-2-(氨基甲基)-2-(5-溴-2-氟苯基)環丙

基) 甲醇



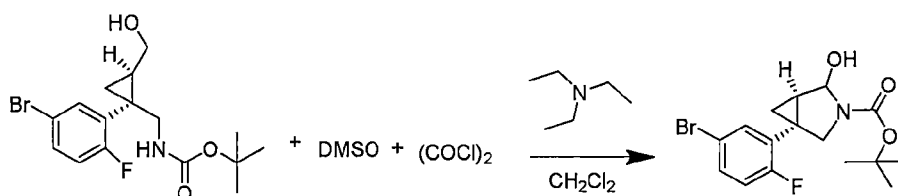
於室溫下在惰性氣氛下向2-(5-溴-2-氟苯基)乙腈(10 g, 46.7 mmol)於無水四氫呋喃(100 mL)中的攪拌溶液中天及(R)-2-(氯甲基)環氧乙烷(4.38 mL, 56.1 mmol)。然後將反應冷卻到0℃並滴加於四氫呋喃中的2 M雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉(40.9 mL, 82 mmol)，將溫度保持在0-5℃之間。立刻使獲得的紅色混合物升溫到室溫並攪拌3 h。將反應用無水四氫呋喃(100 mL)稀釋，冷卻到0℃並添加硼氫化鈉(7.07 g, 187 mmol)，之後滴加三氟化硼合二乙醚(23.68 mL, 187 mmol)。將混合物自然升溫到室溫並攪拌過夜。然後將獲得的淺黃色懸浮液冷卻到0℃並小心地用2 M HCl(140 ml, 280 mmol)淬滅。在真空下蒸除四氫呋喃，將水相用二乙醚(棄去)洗滌，然後鹼化到pH=10(3 M NaOH)並用二氯甲烷萃取。將有機相經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發，以留下黃色油。產率:11.75 g, 73 %。

步驟2:(((1S,2R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2-(羥基甲基)環丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯



向((1*R*,2*S*)-2-(氨基甲基)-2-(5-溴-2-氟苯基)環丙基)甲醇(11.75 g, 42.9 mmol)於乙醇(145 mL)中的冰冷卻的溶液中添加二碳酸二叔丁基酯(9.35 g, 42.9 mmol)。將溶液於室溫下攪拌4 h。然後蒸發溶劑並在管柱上分離殘餘物。標題化合物分離為黃色泡沫。產率:10.1 g, 56 %。

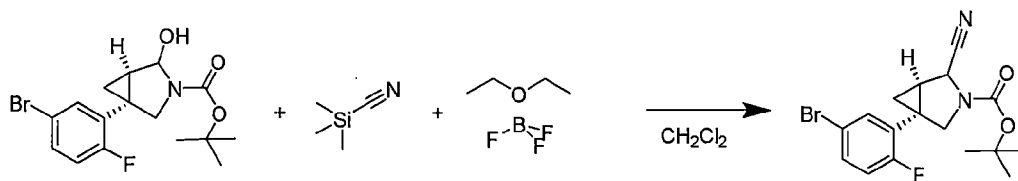
步驟3:(1*S*,5*R*)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-羥基-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



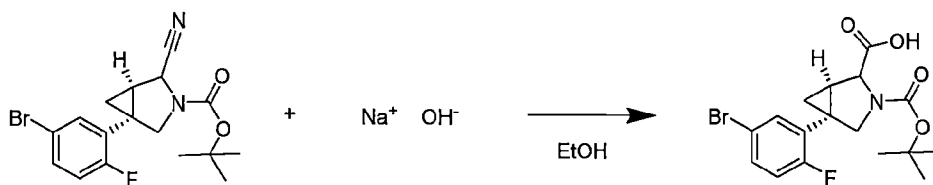
於-78℃下經30 min向乙二醯氯(2.60 mL, 29.7 mmol)於無水二氯甲烷(62.8 mL)中的攪拌溶液中滴加DMSO(4.21 mL, 59.4 mmol)於無水二氯甲烷(12.5 mL)中的溶液。將反應混合物在冷卻下攪拌5 min, 然後經30 min滴加(((1*S*,2*R*)-1-(5-溴-2-氟苯基)-2-(羥基甲基)環丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(10.1 g, 27.0 mmol)於無水二氯甲烷(25 mL)中的溶液。將混合物於-78℃下攪拌1 h, 然後添加三乙胺(18.8 mL, 135 mmol)。將反應逐漸升溫到室溫並攪拌2 h。立刻將混合物用水洗滌三次, 經MgSO₄乾燥, 過濾並蒸發, 以產生黃色油。產率:10.1 g, 85 %。

步驟4:(1*S*,5*R*)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-氰基-3-氮雜二環

[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



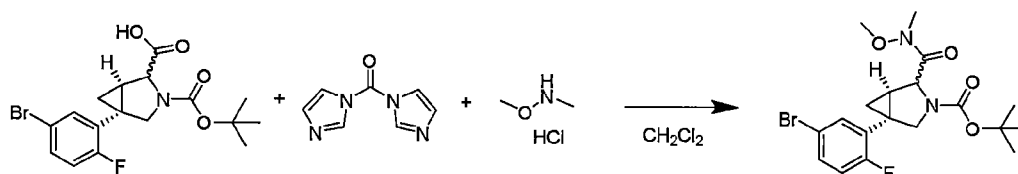
於室溫下在惰性氣氛下向(1*S*,5*R*)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-羥基-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(10.1 g, 27.1 mmol)於無水二氯甲烷(133 mL)中的攪拌溶液中添加三甲基矽烷甲腈(9.71 mL, 72.4 mmol)。然後，將溶液冷卻到-78℃並滴加三氟化硼合二乙醚(10.08 mL, 80.0 mmol)。將反應混合物於-78℃下攪拌4 h，然後添加NaHCO₃的飽和溶液並將混合物升溫到室溫。分離有機相並用二氯甲烷萃取水相。將合併的有機相經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發，以產生10.3 g黃色油。產率:85 %。

步驟5:(1*R*,5*S*)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-2-甲酸

於室溫下向(1*S*,5*R*)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-羥基-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(10.3 g, 27.0 mmol)於乙醇(93 mL)中的攪拌溶液中添加3 M NaOH溶液(45 mL, 135 mmol)。將溶液於80℃下加熱3 h。然後將反應冷卻到室溫，蒸發乙醇並用2N HCl溶液酸化水相，過濾出所得固

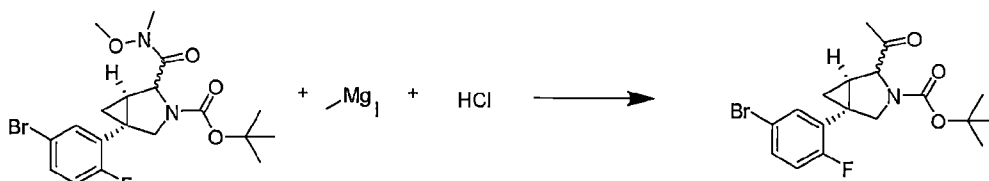
體，溶解於二氯甲烷-異丙醇(7:3)混合物中。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發，以產生黃色半固體狀標題化合物。產率:10.5 g, 78 %。

步驟6: (1*S*,5*R*)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氮甲醯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



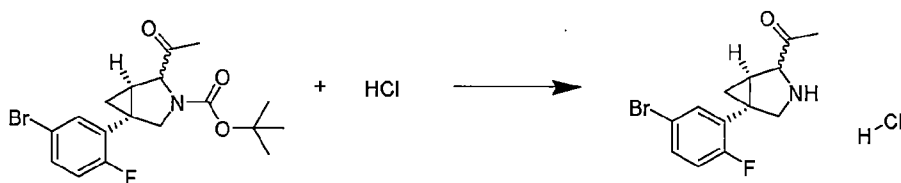
在氮下向((1*R*,5*S*)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-2-甲酸(2.5 g, 6.25 mmol)於無水二氯甲烷(36 mL)中的攪拌溶液中逐份添加二(1*H*-咪唑-1-基)甲酮(1.215 g, 7.50 mmol)並將反應攪拌30 min。立刻添加*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.731 g, 7.50 mmol)並將混合物攪拌過夜。然後將反應混合物用二氯甲烷稀釋(約到60 mL)並用水洗滌。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發，以產生黃色油狀標題化合物。產率:1.57 g, 45 %。

步驟7: (1*S*,5*R*)-4-乙醯基-1-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



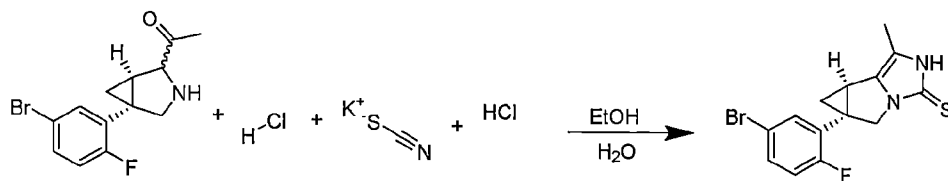
於 0℃ 下向 (1*S*,5*R*)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氨甲醯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (1.57 g, 3.54 mmol) 於無水四氫呋喃 (15 mL) 中的攪拌溶液中滴加甲基碘化鎂 (3.54 mL, 10.62 mmol)。將反應混合物在冷卻下攪拌 1 h，然後通過添加 1 M HCl (14.17 mL, 14.17 mmol) 淬滅。將混合物用乙酸乙酯-石油醚 (1:1) 混合物萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並蒸發，以產生 1.34 g 黃色油。產率: 86 %。

步驟 8: 1-((1*R*,5*S*)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-2-基)乙-1-酮鹽酸鹽



向 (1*S*,5*R*)-4-乙醯基-1-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (1.33 g, 3.34 mmol) 中的攪拌溶液中添加於二噁烷中的 4 M HCl (6.68 mL, 26.7 mmol)，然後將混合物於室溫下攪拌 2 h。立刻添加二乙醚並將混合物蒸發至乾燥，以產生橙色油。產率: 1.2 g, 91 %。

步驟 9: (5*aS*,6*aR*)-5*a*-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮

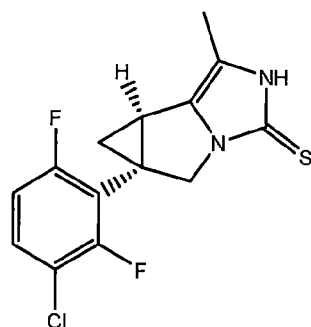


向 1-((1*R*,5*S*)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-2-基)乙酮鹽酸鹽(1.1 g, 3.29 mmol)於乙醇(13.5 mL)和水(13.5 mL)混合物中的攪拌溶液中添加硫氰酸鉀(0.351 g, 3.62 mmol)，之後添加濃HCl(0.135 mL, 1.644 mmol)。將溶液回流加熱 1 h。將反應冷卻到室溫，然後去除乙醇。將水相用二氯甲烷萃取，將有機相經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。在二氯甲烷-甲醇混合物進行色譜，得到米色泡沫狀標題化合物。產率:0.9 g, 77 %。

¹H NMR(DMSO-*d*₆): 11.65(1 H, s), 7.59(1 H, dd, *J*=6.7, 2.5 Hz), 7.55(1 H, ddd, *J*=8.7, 4.5, 2.6 Hz), 7.24(1 H, dd, *J*=10.1, 8.7 Hz), 4.05(1 H, d, *J*=12.0 Hz), 3.76(1 H, d, *J*=12.0 Hz), 2.87(1 H, dd, *J*=8.3, 4.3 Hz), 2.04(3 H, s), 1.64(1 H, dd, *J*=8.2, 5.3 Hz), 1.12(1 H, t, *J*=4.8 Hz)。

¹³C NMR(DMSO-*d*₆): 161.8, 160.2, 155.7, 132.9, 132.9, 132.3, 132.2, 130.2, 129.4, 129.3, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 114.8, 51.5, 51.5, 32.2, 22.2, 20.2, 9.3。

實施例 14:(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮

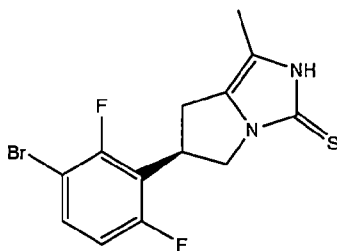


化合物是以與實施例13類似的方式從2-(3-氯-2,6-二氟苯基)乙腈製備。產物分離為米色固體。

^1H NMR(DMSO-*d*₆): 11.68(1 H, s), 7.63(1 H, td, $J=8.6, 5.8$ Hz), 7.21(1 H, t, $J=8.6$ Hz), 4.01(1 H, d, $J=12.2$ Hz), 3.72(1 H, d, $J=12.2$ Hz), 2.73(1 H, dd, $J=8.2, 4.4$ Hz), 2.05(3 H, s), 1.65(1 H, dd, $J=8.2, 5.6$ Hz), 1.25(1 H, t, $J=5.0$ Hz)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*₆): 161.2, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.2, 156.1, 155.7, 130.3, 130.2, 129.9, 117.2, 117.1, 117, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 115.1, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 51.4, 26.4, 21.7, 20.8, 9.4。

實施例15:(*R*)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮



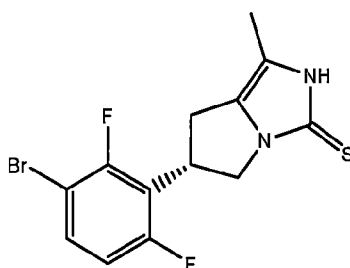
化合物是以與實施例20類似的方式從3-溴-2,6-二氟苯

甲醛製備且分離為米色粉末。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.73(1 H, br s), 7.72(1 H, ddd, $J=8.9, 8.1, 5.8$ Hz), 7.16(1 H, m), 4.44(1 H, quin, $J=8.6$ Hz), 4.13(1 H, dd, $J=11.5, 9.2$ Hz), 3.71(1 H, dd, $J=11.6, 7.9$ Hz), 3.23(1 H, dd, $J=15.5, 9.3$ Hz), 2.84(1 H, dd, $J=15.4, 8.1$ Hz), 1.97(3 H, s)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155, 132.4, 132.4, 127.7, 118.8, 118.7, 118.6, 115.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 35.8, 28.7, 9.3。

實施例 16:(*S*)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮



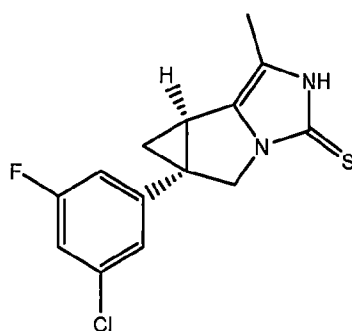
化合物是以與實施例20類似的方式從3-溴-2,6-二氟苯甲醛使用4-((*R*)-羥基((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-乙炔基奎寧-2-基)甲基)喹啉-6-醇作為催化劑(CAS編號524-63-0)製備且分離為米色粉末。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.72(1 H, br s), 7.72(1 H, ddd, $J=8.9, 8.1, 5.8$ Hz), 7.16(1 H, m), 4.44(1 H, t, $J=8.7$ Hz), 4.13(1 H, dd, $J=11.5, 9.2$ Hz), 3.71(1 H, dd, $J=11.6, 7.9$

Hz), 3.23(1 H, dd, J=15.5, 9.3 Hz), 2.84(1 H, dd, J=15.5, 8.1 Hz), 1.97(3 H, s)。

¹³C NMR(DMSO-*d*₆): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155, 132.4, 132.4, 127.7, 118.8, 118.7, 118.6, 115.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 35.8, 28.7, 9.3。

實施例 17:(5*aS*,6*aR*)-5*a*-(3-氯-5-氟苯基)-1-甲基-5,5*a*,6,6*a*-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮

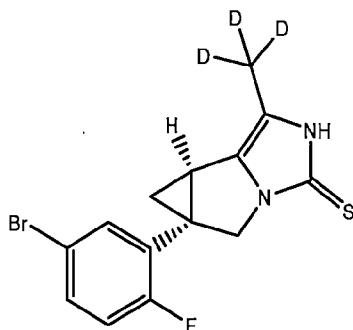


化合物是以與實施例 13 類似的方式從 2-(3-氯-5-氟苯基)乙腈製備。產物分離為米色固體。

¹H NMR(DMSO-*d*₆): 11.64(1 H, s), 7.30(1 H, dt, J=8.7, 2.1 Hz), 7.28(1 H, t, J=1.6 Hz), 7.23(1 H, dt, J=10.0, 1.8 Hz), 4.19(1 H, d, J=12.2 Hz), 3.99(1 H, d, J=12.0 Hz), 3.00(1 H, dd, J=8.3, 4.3 Hz), 2.03(3 H, s), 1.64(1 H, dd, J=8.3, 5.2 Hz), 1.14(1 H, t, J=4.8 Hz)。

¹³C NMR(DMSO-*d*₆): 163.1, 161.4, 156, 145, 144.9, 134.1, 134.1, 130.2, 123, 123, 114.5, 114.3, 114.1, 112.9, 112.8, 50.8, 36, 36, 25.2, 22.2, 9.3。

實施例 18:(5a*S*,6a*R*)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(甲基-*d*₃)-5,5a,6,6a-四氫環丙烷[3,4]吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮

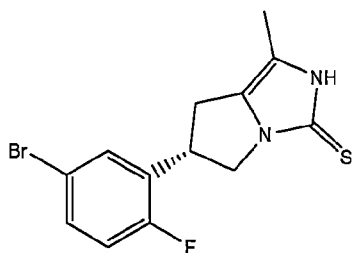


化合物是以與實施例 13 類似的方式從 2-(5-溴-2-氟苯基)乙腈製備。產物分離為米色固體。

¹H NMR(DMSO-*d*₆): 11.65(1 H, s), 7.59(1 H, dd, *J*=6.7, 2.6 Hz), 7.55(1 H, ddd, *J*=8.7, 4.5, 2.6 Hz), 7.23(1 H, dd, *J*=10.1, 8.7 Hz), 4.05(1 H, d, *J*=12.0 Hz), 3.76(1 H, d, *J*=12.0 Hz), 2.87(1 H, dd, *J*=8.2, 4.3 Hz), 1.64(1 H, dd, *J*=8.3, 5.4 Hz), 1.12(1 H, t, *J*=4.8 Hz)。

¹³C NMR(DMSO-*d*₆): 161.8, 160.2, 155.7, 132.9, 132.9, 132.3, 132.2, 130.3, 129.4, 129.3, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 114.7, 51.5, 51.5, 32.3, 22.2, 20.2。

實施例 19:(*S*)-6-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮

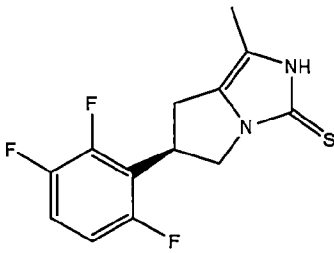


化合物是以與實施例20類似的方式從5-溴-2-氟苯甲醛使用4-((*R*)-羥基((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-乙烯基奎寧-2-基)甲基)喹啉-6-醇作為催化劑(CAS編號524-63-0)製備且分離為灰白色固體。

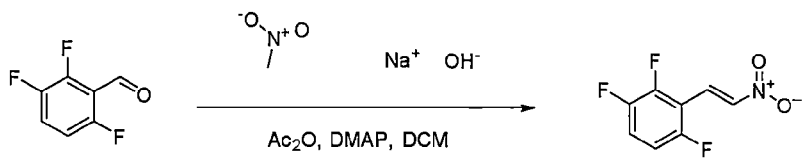
¹H NMR(DMSO-*d*6): 11.70(1 H, br s), 7.58(1 H, dd, *J*=6.7, 2.5 Hz), 7.53(1 H, ddd, *J*=8.7, 4.5, 2.5 Hz), 7.23(1 H, dd, *J*=10.3, 8.8 Hz), 4.20(1 H, quin, *J*=8.1 Hz), 4.11(1 H, dd, *J*=10.9, 8.1 Hz), 3.71(1 H, dd, *J*=11.3, 7.9 Hz), 3.18(1 H, dd, *J*=15.2, 8.1 Hz), 2.85(1 H, ddd, *J*=15.2, 8.3, 1.2 Hz), 1.98(3 H, s)。

¹³C NMR(DMSO-*d*6): 160.3, 158.7, 155.1, 131.8, 131.8, 131.4, 131.4, 130.6, 130.5, 127.5, 118, 117.9, 116.5, 116.4, 115.4, 49, 40.5, 29, 9.3。

實施例 20:(*R*)-1-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-2*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3(5*H*)-硫酮



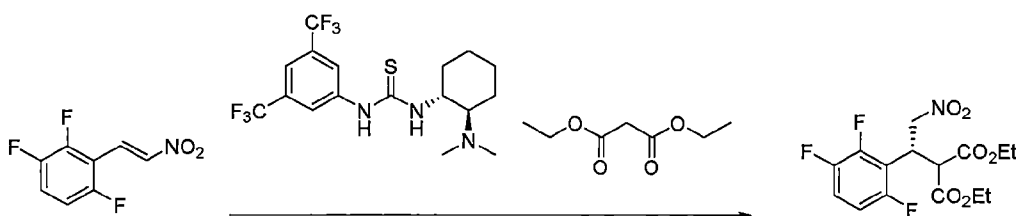
步驟1: (*E*)-1,2,4-三氟-3-(2-硝基乙烯基)苯



於5℃下經40 min向甲醇(90 mL)和1.5 M氫氧化鈉(131

mL, 197 mmol)中的溶液中滴加2,3,6-三氟苯甲醛(30 g, 187 mmol)和硝基甲烷(16 mL, 299 mmol)於甲醇(60 mL)中的溶液，同時在外部冷卻下將內部溫度維持在5℃與10℃之間。然後將反應在冷卻下攪動30 min，然後於0-10℃下在攪拌下一次性添加乙酸溶液(16 mL, 281 mmol)。將所得混合物用二氯甲烷(約200 mL)萃取，將有機相用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，以產生二氯甲烷中的1-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-硝基乙醇溶液。立刻，將上述溶液(約270 mL)用*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(2.289 g, 18.74 mmol)處理，之後添加乙酸酐(21.26 ml, 225 mmol)並將混合物於室溫下攪拌過夜。然後將反應混合物分別用水和碳酸氫鈉溶液洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。從異丙醇和水的混合物結晶粗產物，以產生淺褐色固體。產率:38.1 g, 88 %。

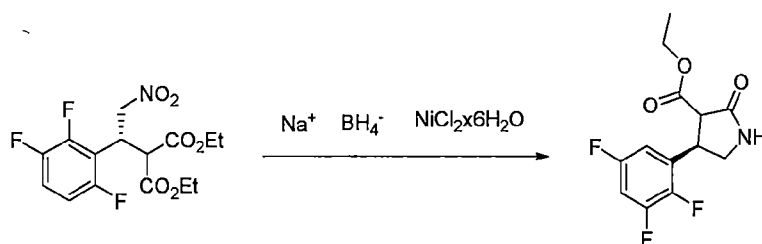
步驟2: (R)-2-(2-(2-硝基-1-(2,3,6-三氟苯基)乙基)丙二酸二乙基酯



向(*E*)-1,2,4-三氟-3-(2-硝基乙烯基)苯(5 g, 24.62 mmol)和1-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-3-((1*R*,2*R*)-2-(二甲基氨基)環己基)硫脲(CAS編號620960-26-1)(0.305 g, 0.738

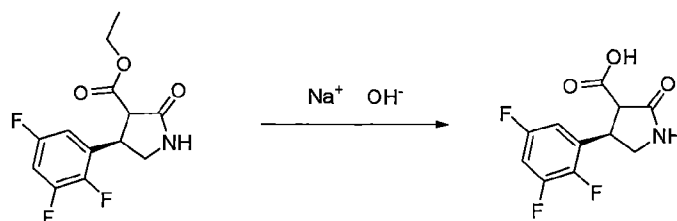
mmol)於無水甲苯(40 ml)中的冷溶液中添加丙二酸二乙基酯(4.88 mL, 32.0 mmol)並將溶液於-20℃下(在冰箱中)保持16 h, 然後將反應升溫到室溫, 用30 mL 1 M HCl溶液洗滌, 經MgSO₄乾燥, 通過矽膠墊過濾並蒸發至乾燥, 以產生黃色油狀(*R*)-2-(2-硝基-1-(2,3,6-三氟苯基)乙基)丙二酸二乙基酯。產率:10.3 g, 98 %。

步驟3:(4*R*)-2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酸乙酯



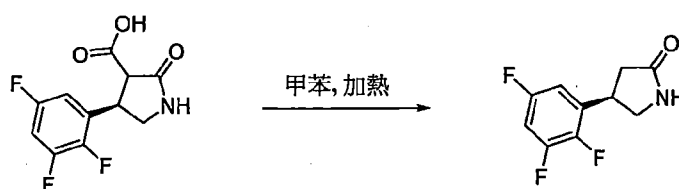
向(*R*)-2-(2-硝基-1-(2,3,6-三氟苯基)乙基)丙二酸二乙基酯(10.3 g, 22.68 mmol)於甲醇(115 mL)中的懸浮液中添加氯化鎳(II)六水合物(5.39 g, 22.68 mmol), 之後在冰冷卻下經30 min逐份添加硼氫化鈉(6.86 g, 181 mmol)。將混合物於室溫下攪拌5 h, 然後用2 M HCl溶液(60 mL)淬滅, 之後添加濃氨(5 mL)。然後將混合物用二氯甲烷(150 mL)稀釋, 用6 M HCl酸化到pH=2, 並攪拌16 h, 以產生澄清溶液。立刻將混合物用二氯甲烷萃取, 將有機相經MgSO₄乾燥, 過濾並蒸發至乾燥。從石油醚結晶, 產生淺米色粉末狀標題化合物。(產率:6.19 g, 95 %)。

步驟4: (4R)-2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酸



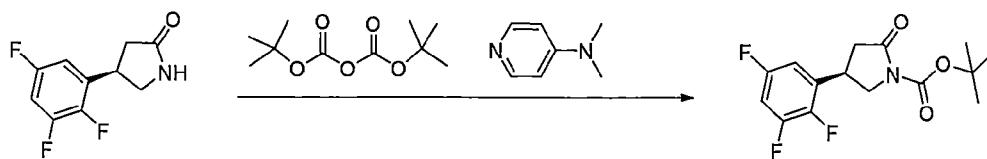
向(4R)-2-氧代-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酸乙酯(6 g, 20.89 mmol)於乙醇(90 mL)中的攪拌溶液添加1 M氫氧化鈉(25.1 mL, 25.1 mmol)。將所得懸浮液於室溫下攪拌2 h，然後在真空下去除有機物，並將殘餘物溶解於水(50 mL)中。在用6 M HCl酸化後使產物結晶。收集所得晶體，用冷水洗滌並在真空下於50℃下乾燥，以產生米色粉末狀產物。產率:4.75 g, 88 %。

步驟5: (R)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮



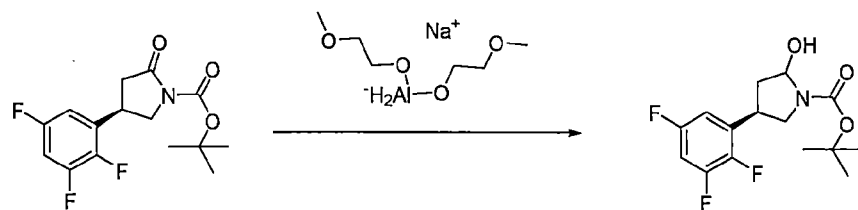
將(4R)-2-氧代-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酸(4.64 g, 17.90 mmol)於甲苯(150 mL)中的溶液在回流下攪拌3 h，立刻將混合物蒸發到30 mL，之後添加石油醚，得到米色粉末狀標題化合物。產率:3.45 g, 90 %。

步驟6: (R)-2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



於室溫下向 (*R*)-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-2-酮 (3.35 g, 15.57 mmol) 於無水二氯甲烷 (14 mL) 中的攪拌溶液中添加二碳酸二叔丁基酯 (5.10 g, 23.35 mmol)，之後添加 *N,N*-二甲基吡啶-4-胺 (1.902 g, 15.57 mmol)。然後將混合物於室溫下攪拌 24 h，然後用二氯甲烷稀釋到 80 mL，用 10 % 檸檬酸 (80 mL) 洗滌。將有機相乾燥 (MgSO_4)，通過矽膠墊過濾，然後將濾液蒸發至乾燥。從石油醚結晶，得到灰白色粉末狀 (*R*)-2-氧代-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。產率: 4.15 g, 85 %。

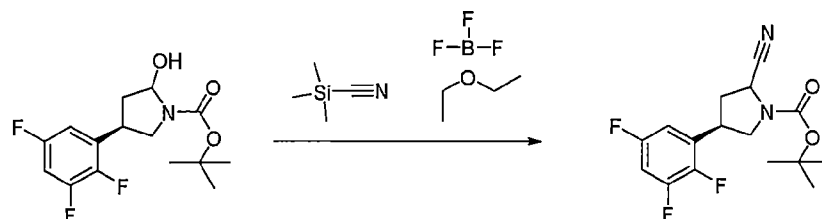
步驟 7: (4*R*)-2-羥基-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



於 5-7 °C 下在氮下向 (*R*)-2-氧代-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (4 g, 12.69 mmol) 於無水二乙醚 (39 mL) 和四氫呋喃 (13 mL) 的混合物中的攪拌溶液中滴加甲苯中的 65 % RED-Al(雙(2-甲氧基乙氧基)鋁(III)鈉氫化物) (2.67 mL, 8.88 mmol) 並將混合物在冷卻下攪拌 1 h。立刻將混合物用碳酸氫鈉溶液 (約 40 mL) 淬滅並攪拌 30

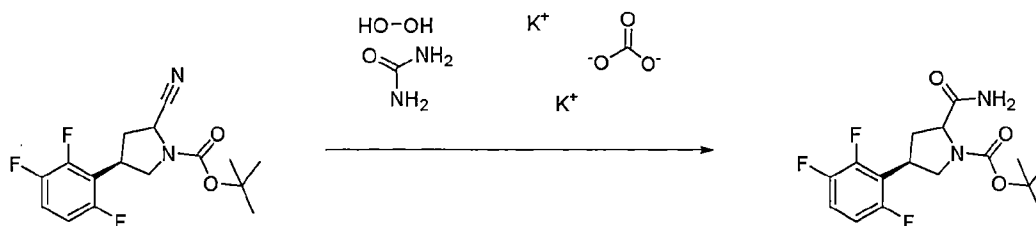
min。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾燥，以產生黃色油狀產物。(產率:4.55 g, 96 %)。

步驟8:(4*R*)-2-氰基-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



向(4*R*)-2-甲氧基-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(4.33 g, 11.76 mmol)於無水二氯甲烷(90 mL)中的攪拌溶液中添加三甲基矽烷甲腈(3.15 mL, 23.52 mmol)，之後於 -70°C 下添加三氟化硼合二乙醚(3.28 mL, 25.9 mmol)。將混合物在冷卻下攪拌4 h，用碳酸氫鈉溶液淬滅，然後在攪拌下升溫到室溫。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾並在真空下蒸發至乾燥，以產生黃色油狀標題化合物。(產率:4.41 g, 98 %)。

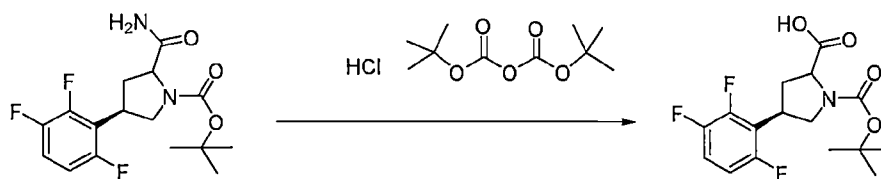
步驟9:(4*R*)-2-氨甲醯基-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



向(4*R*)-2-氰基-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁

基酯(4.4 g, 11.46 mmol)於丙酮(54 mL)和水(18 mL)的混合物中的攪拌溶液中添加脲過氧化氫複合物(5.39 g, 57.3 mmol)，之後添加碳酸鉀(0.317 g, 2.292 mmol)，並將反應於室溫下攪拌16 h。然後在真空下部分去除丙酮直至油分離為止。將混合物用水和石油醚稀釋，於5-7℃下在攪拌下老化1 h(發生結晶)。收集固體，用水、石油醚洗滌並乾燥，以產生(4*R*)-2-氨甲醯基-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。產率:3.46 g, 88 %。

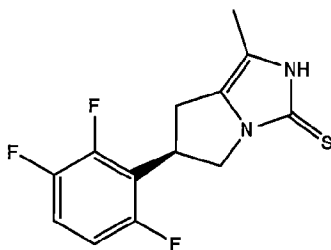
步驟10:(4*R*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-2-甲酸



將(4*R*)-2-氨甲醯基-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(3.36 g, 9.76 mmol)於2 M HCl(73 mL, 146 mmol)中的攪拌懸浮液回流3 h，以產生具有最少量的深色不溶性物質的澄清溶液。冷卻到室溫後，過濾出固體並在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於水(約50 mL)中，通過添加1 M NaOH(19.52 mL, 19.52 mmol)將pH調節到7。然後將溶液濃縮到約50 mL並添加甲醇(55 mL)，之後添加二碳酸二叔丁基酯(2.343 g, 10.73 mmol)並將混合物攪拌45 min。然後在真空下去除甲醇，將殘餘物用水(25 mL)稀釋並用石油醚洗滌。通過添加2 M HCl將水相酸化到pH=1-2，然後

用DCM(50 ml)萃取。將有機相經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥，以產生淺米色粉末狀(4*R*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-2-甲酸。產率:2.8 g, 83 %。

步驟11-14:(*R*)-1-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮

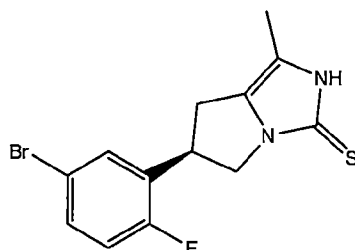


化合物是以與實施例13(步驟6-9)類似的方式從(4*R*)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-2-甲酸製備且分離為灰白色粉末。

¹H NMR(DMSO-*d*₆): 11.72(1 H, br s), 7.47(1 H, qd, *J*=9.4, 5.0 Hz), 7.17(1 H, tdd, *J*=9.6, 9.6, 3.7, 1.9 Hz), 4.43(1 H, quin, *J*=8.7 Hz), 4.14(1 H, dd, *J*=11.3, 9.2 Hz), 3.73(1 H, dd, *J*=11.5, 8.1 Hz), 3.24(1 H, dd, *J*=15.6, 9.2 Hz), 2.86(1 H, dd, *J*=15.4, 8.4 Hz), 1.97(3 H, s)。

¹³C NMR(DMSO-*d*₆): 156.9, 156.9, 156.9, 156.9, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 155, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 127.6, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.3, 116.3, 115.2, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.7, 48.4, 35.7, 28.6, 9.3。

實施例 21: (*R*)-6-(5-溴-2-氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮

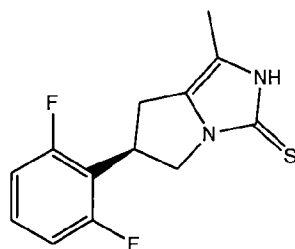


化合物是以與實施例 20 類似的方式從 5-溴-2-氟苯甲醛製備且分離為灰白色固體。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.70(1 H, br s), 7.58(1 H, dd, $J=6.6, 2.5$ Hz), 7.53(1 H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.5$ Hz), 7.23(1 H, dd, $J=10.3, 8.7$ Hz), 4.20(1 H, quin, $J=8.1$ Hz), 4.11(1 H, dd, $J=10.9, 8.2$ Hz), 3.71(1 H, dd, $J=11.3, 7.9$ Hz), 3.18(1 H, dd, $J=15.2, 8.1$ Hz), 2.85(1 H, ddd, $J=15.2, 8.4, 1.1$ Hz), 1.98(3 H, s)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 160.3, 158.7, 155.1, 131.8, 131.8, 131.4, 131.4, 130.6, 130.5, 127.6, 118, 117.9, 116.5, 116.4, 115.4, 49, 40.5, 29, 9.3。

實施例 22: (*R*)-6-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮

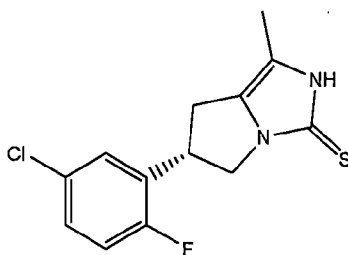


化合物是以與實施例20類似的方式從2,6-二氟苯甲醛製備且分離為灰白色固體。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.72(1 H, br s), 7.40(1 H, tt, $J=8.4, 6.6$ Hz), 7.13(2 H, m), 4.41(1 H, quin, $J=8.8$ Hz), 4.12(1 H, m), 3.70(1 H, dd, $J=11.4, 8.4$ Hz), 3.21(1 H, dd, $J=15.2, 9.2$ Hz), 2.84(1 H, dd, $J=15.4, 8.7$ Hz), 1.97(3 H, s)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 161.6, 161.6, 160, 159.9, 155, 129.8, 129.7, 129.7, 127.8, 116.6, 116.5, 116.4, 115.2, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 48.6, 35.4, 28.8, 9.3。

實施例 23:(*S*)-6-(5-氯-2-氟苯基)-1-甲基-2,5,6,7-四氫-3*H*-吡咯並[1,2-*c*]咪唑-3-硫酮



化合物是以與實施例20類似的方式從5-氯-2-氟苯甲醛使用4-((*R*)-羥基((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-乙烯基奎寧-2-基)甲基)喹啉-6-醇作為催化劑(CAS編號524-63-0)製備且分離為米

色固體。

^1H NMR(DMSO-*d*6): 11.70(1 H, br s), 7.46(1 H, dd, $J=6.5, 2.7$ Hz), 7.40(1 H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.6$ Hz), 7.29(1 H, dd, $J=10.1, 8.8$ Hz), 4.20(1 H, quin, $J=8.1$ Hz), 4.11(1 H, dd, $J=10.8, 8.1$ Hz), 3.72(1 H, dd, $J=11.3, 7.9$ Hz), 3.18(1 H, dd, $J=15.1, 8.1$ Hz), 2.85(1 H, ddd, $J=15.2, 8.3, 1.2$ Hz), 1.98(3 H, s)。

^{13}C NMR(DMSO-*d*6): 159.8, 158.2, 155.1, 130.2, 130.1, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 127.6, 117.6, 117.4, 115.5, 49.1, 49.1, 40.5, 29, 9.3。

G. 多巴胺- β -羥化酶抑制測定

化合物抑制D β H活性的能力可以使用以下細胞測定來評估。對於本發明的目的，如果化合物在所述細胞測定中在10 μm 下展現在 $\leq 20\%$ 的“對照%”內的活性，則認為其是“D β H抑制劑”。本發明優選的化合物(包括上述特定實施例的大部分)在所述細胞測定中在1.0 μm 下展現 $\leq 50\%$ 的“對照%”內的活性。本發明更優選的化合物在所述細胞測定中在1.0 μm 下展現 $\leq 20\%$ 的“對照%”內的活性。本發明特別優選的化合物在所述測定中在100 nm下展現 $\leq 50\%$ 的“對照%”內的活性。

將獲自LGC Standards(Teddington, UK)的SK-N-SH細胞(ATCC HTB-11)在補充有25 mM Hepes、100 U/mL青黴素G、0.25 $\mu\text{g/mL}$ 兩性黴素B、100 $\mu\text{g/mL}$ 鏈黴素和10%

Gibco®胎牛血清的鷹氏最小必需培養基中培養。將細胞在37°C下在5% CO₂-95%空氣的濕潤氣氛中在T162 cm燒瓶(Corning, NY)中生長。在收集前，從細胞中移出胎牛血清4小時。

為了製備細胞勻漿，移出培養基，並用50 mM Tris-HCl(pH7.4)洗滌細胞單層。隨後將細胞從燒瓶中廢棄並重新懸浮於50 mM Tris(pH 7.4)中。將細胞懸浮液用SilentCrusher M(Heidolph)短暫勻漿，並將得到的勻漿物等分並在-80°C下冷凍保存。

使用BSA(50-250 µg/mL)的標準曲線，用BioRad蛋白測定(BioRad)在細胞勻漿中定量總蛋白。

通過修改Nagatsu和Udenfriend的方法(Nagatsu, T.和S. Udenfriend: "Photometric assay of dopamine-hydroxylase activity in human blood." *Clin. Chem.* 18(9): 980-3, 1972)測量DβH活性，所述方法是基於將酪胺酶促羥基化成奧克巴胺。形成的奧克巴胺隨後被氧化成對羥基苯甲醛，並通過分光光度法測量。簡言之，反應混合物(總體積為500 µl)含有：細胞勻漿(75 µg總蛋白)、乙酸鈉pH 5.0(200 mM)、NEM(30 mM)、CuSO₄(5 µM)、過氧化氫酶水溶液(0.5 mg/mL)、優降寧-HCl(1 mM)、富馬酸鈉(10 mM)、抗壞血酸(10 mM)、抑制劑或賦形劑和酪胺(25 mM)。在37°C下預溫育10 min後，通過添加酪胺起始反應。反應在37°C下進行45 min，然後用50 µl PCA(2 M)終止。將樣品以16100 g離心3 min，並將上清液進行固相萃取。使用先前

用MilliQ水平衡的SPE柱ISOLUTE SCX-3(100 mg, 1 mL)或SPE 2 mL固定96孔板ISOLUTE SCX-3(100mg)進行固相萃取。將管柱/板以150 g離心2 min。棄去洗脫液，並用1 mL MilliQ水洗滌基質，然後用2× 0.25 mL氫氧化銨(4M)洗脫奧克巴胺。用100 µl高碘酸鈉(2%)將奧克巴胺氧化成對羥基苯甲醛6 min，並用100 µl偏亞硫酸氫鈉(10%)停止。在Spectramax微板讀數器(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)上在330 nm處測量吸光度。所有酶促反應均一式兩份進行。結果在下表中報告為在測試的抑制劑濃度下的活性(以對照%表示)。

此外，可以使用以下測定在人類血漿中評估化合物抑制DβH活性的能力。對於本發明的目的，如果化合物在所述測定中在10 µm下展現在≤20%的“對照%”內的活性，則認為其是“DβH抑制劑”。本發明優選的化合物(包括上述特定實施例的大部分)在所述細胞測定中在1.0 µm下展現在≤50%的“對照%”內的活性。本發明更優選的化合物在所述細胞測定中在1.0 µm下展現在≤20%的“對照%”內的活性。本發明特別優選的化合物在所述測定中在100 nm下展現在≤50%的“對照%”內的活性。

通過先前研發的方法(Nagatsu, T.和Udenfriend, S. Photometric assay of dopamine-β-hydroxylase activity in human blood. *Clin. Chem.* 18(9) 980-983, 1972)進行輕微修改測量人類血漿中的多巴胺β羥化酶活性。過氧化氫酶、N-乙基馬來醯亞胺、酪胺、富馬酸二鈉、優降寧、乙酸

鈉、抗壞血酸、硫酸銅和奧克巴胺得自Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. 63178。人類血漿樣品得自健康供體 (Instituto Português do Sangue Transplantação, Centro Sangue Transplantação, Porto, Portugal)。從收集之日起，血漿保存在 -80°C 下直到使用。測試化合物最初以10 mM濃度的二甲基亞砷製備，並在二甲基亞砷中稀釋到所需濃度。將測試化合物在超純水中進一步稀釋到濃度為待測試最終濃度的20倍。測試化合物的最終濃度為10 nM, 100 nM和1000 nM。將用於構成溫育緩衝液的各種試劑預混合，並由以下組分組成：乙酸鈉緩衝液(1 M, pH 5.0, 18 ml)、富馬酸鈉(0.2 M, 4.5 ml)、抗壞血酸(0.2M, 4.5 ml, 新鮮製備)、優降寧(20 mM, 新鮮製備, 4.5 ml)、N-乙基馬來醯亞胺(0.2 M, 4.5 ml)、過氧化氫酶(10 000 U/ml, 9 ml)、硫酸銅(20 μM , 4.5 ml)和4.5超純水。標準溫育混合物(總體積, 950 μl)含有:50 μL 化合物或媒介物(二甲基亞砷2%); 700 μL 溫育緩衝液; 125 μl 血漿(或用於空白反應或標準曲線的鹽水); 75 μl 鹽水。將反應混合物置於水浴中，在 37°C 下振盪並預溫育10分鐘。添加酪胺(0.5 M)並溫育45分鐘。將反應物質暴露於空氣中。使用在預溫育期結束時添加2 M高氯酸的酶製劑(具有125 μl 血漿)的樣品作為空白。使用每種測試化合物的空白。對於奧克巴胺標準曲線，將2 M高氯酸替代為在2 M高氯酸中製備的增大濃度的奧克巴胺(0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20 $\mu\text{g/ml}$, 最終濃度)。通過添加200 μl 2 M摩爾高氯酸停止溫育，並將

混合物以9000 g離心5 min。將上清液流體(800 μ L)轉移到管柱(SPE柱 ISOLUTE SCX-3, 100 mg)並以150 g離心2 min。通過以150 g離心2 min，用0.5 ml超純水將管柱洗滌兩次。通過以150 g離心2 min，用0.3 ml 4 M氫氧化銨洗脫兩次吸附的奧克巴胺。然後通過添加200 μ l高碘酸鈉(2%)並溫育6 min將洗脫液中的奧克巴胺轉化為對羥基苯甲醛。通過添加200 μ l偏亞硫酸氫鈉(10%)，過量的高碘酸鹽更減少。利用SpectraMAX plus 384(Molecular Devices)與軟體SOFTmax® PRO軟體5.3分光光度計在96孔板中測量330 nm的吸光度。吸光度與0.5 μ g/ml到20 μ g/ml的奧克巴胺濃度呈線性關係。多巴胺 β 羥化酶活性測定為nmol所形成的奧克巴胺/ml血漿/小時，且化合物的效應以對照%表示。

結果在下表(括弧內)報告為在測試的抑制劑濃度下的活性(以對照%表示)。

H. 生物資料

體外實驗：

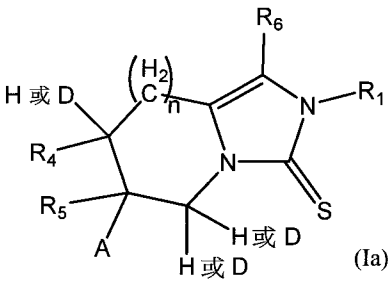
實施例	DβH活性(以對照 %表示) (0.1μM)	DβH活性(以對照 %表示) (1μM)
1		10.9
2		13.0
3		56.7
4		28.9
5	32.0(57.3)*	15.0
6	41.9(74.1)*	7.9
7		39.9
8	31.6(38.3)*	1
9	0	0
10	47.5	6.0
11	17.4	0
12	5.2	0
13	(9.8)*	
14	(4.7)*	
15	(23.8)*	
16	(12.1)*	
17	(49.9)*	
18	(10.0)*	
19	(39.1)*	
20	(27.7)*	
21	(88.8)*	
22	(0.5)*	
23	(67.0)*	

*括弧中的數字表示人類血漿測定中的活性(以對照%)表示

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中：

R₁是氫、C₁-C₆烷基、部分或完全氘代C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₆氰基烷基、C₁-C₆巰基烷基或氨基；

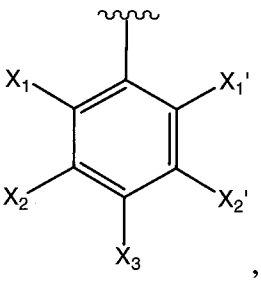
R₄是氫或C₁-C₃烷基；

R₅是氫或C₁-C₂烷基；

或**R₄**和**R₅**與其所連接的碳原子一起組合以形成環丙基環，其中所述**CH₂**部分任選地經兩個氘原子取代；

R₆是C₁-C₆烷基或部分或完全氘代C₁-C₆烷基；

A是C₅-C₇環烷基、呋喃基、噻吩基、甲基噻吩基或



其中：

X₁是氫、鹵基或甲基；

X_1 是氫或鹵基；

X_2 是氫、鹵基或甲基；

X_2' 是氫或鹵基；

X₃是氫或氟；

n是 0 或 1，且在 **n** 是 0 時，單鍵接合在 **n** 是 1 時 CH₂ 部分將連接的碳原子。

【第2項】

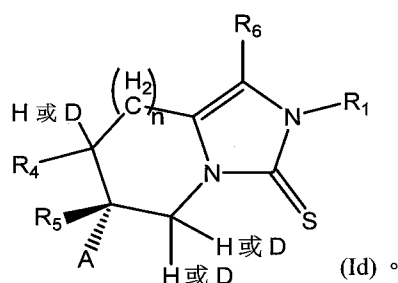
如請求項1所述的式**Ia**化合物或其藥學上可接受的鹽，其中n是0。

【第3項】

如請求項1所述的式**Ia**化合物或其藥學上可接受的鹽，其中**R₄**和**R₅**與其所連接的碳原子一起組合以形成環丙基環，其中所述**CH₂**部分任選地經兩個氬原子取代。

【第4項】

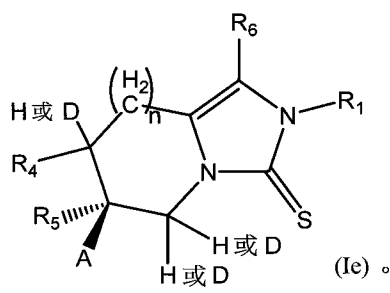
如請求項1至3中任一項所述的式**Ia**化合物或其藥學上可接受的鹽，其中超過50%的取代基**R₅**和**A**具有式**Id**的立體化學構型



【第5項】

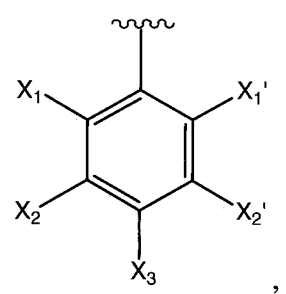
如請求項1至3中任一項所述的式**Ia**化合物或其藥學上

可接受的鹽，其中超過 50% 的取代基 **R₅** 和 **A** 具有式 **Ie** 的立體化學構型



【第 6 項】

如請求項 1 至 3 中任一項所述的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 **A** 是



其中 **X₁**、**X₁'**、**X₂**、**X₂'** 和 **X₃** 如請求項 1 中所定義。

【第 7 項】

如請求項 1 至 3 中任一項所述的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 **R₁** 是氫、甲基、*d3*-甲基、丙基、環丙基、氰基甲基、巰基乙基或氨基。

【第 8 項】

如請求項 1 至 2 中任一項所述的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 **R₄** 是氫或甲基。

【第 9 項】

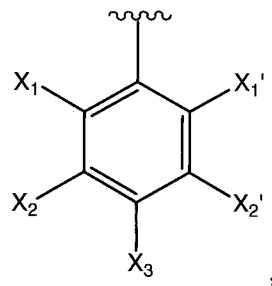
如請求項 1 至 2 中任一項所述的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 **R₅** 是氫或甲基。

【第 10 項】

如請求項 1 至 3 中任一項所述的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 **R₆** 是甲基、正丁基或 *d*₃-甲基。

【第 11 項】

如請求項 1 至 3 中任一項所述的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 **A** 是



其中：

X₁ 是氫、氟、氯或甲基；

X₁' 是氫、氟或氯；

X₂ 是氫、氟、氯、溴或甲基；

X₂' 是氫、氟、氯或溴；

X₃ 是氫或氟。

【第 12 項】

如請求項 1 至 3 中任一項所述的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽，其用於療法中。

【第 13 項】

如請求項 1 至 3 中任一項所述的式 **Ia** 化合物或其藥學上

可接受的鹽，其用於治療通過抑制多巴胺- β -羥化酶得以改善的病況。

【第 14 項】

一種如請求項 1 至 11 中任一項所述的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽的用途，其用於製造用於治療通過抑制多巴胺- β -羥化酶得以改善的病況的藥劑。

【第 15 項】

一種藥物組合物，其包含 (i) 治療有效量的如請求項 1 至 11 中任一項所述的式 **Ia** 化合物或其藥學上可接受的鹽；和 (ii) 藥學上可接受的賦形劑。