



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104193761 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 10

(21) 申请号 201410333332. 1	A61K 31/4155 (2006. 01)
(22) 申请日 2010. 12. 03	A61K 31/427 (2006. 01)
(30) 优先权数据	A61K 31/438 (2006. 01)
61/266, 880 2009. 12. 04 US	A61K 31/4025 (2006. 01)
(62) 分案原申请数据	A61K 31/496 (2006. 01)
201080062822. 2 2010. 12. 03	A61K 31/4436 (2006. 01)
(71) 申请人 桑诺维恩药品公司	A61K 31/397 (2006. 01)
地址 美国马萨诸塞州	A61K 31/55 (2006. 01)
申请人 赛科基因股份有限公司	A61K 31/5377 (2006. 01)
(72) 发明人 邵黎明 约翰·埃默森·坎贝尔	A61P 25/18 (2006. 01)
迈克尔·查尔斯·赫维特	A61P 25/30 (2006. 01)
U·坎贝尔 泰琳·G·阿纳尼亚	A61P 25/28 (2006. 01)
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理	A61P 25/16 (2006. 01)
有限公司 11262	A61P 25/14 (2006. 01)
代理人 王思琪 郑霞	A61P 25/08 (2006. 01)
(51) Int. Cl.	A61P 25/22 (2006. 01)
C07D 495/04 (2006. 01)	A61P 25/24 (2006. 01)
C07D 495/20 (2006. 01)	A61P 25/04 (2006. 01)
C07D 333/54 (2006. 01)	A61P 29/00 (2006. 01)
C07D 333/78 (2006. 01)	A61P 25/06 (2006. 01)
C07D 333/50 (2006. 01)	A61P 25/20 (2006. 01)
C07D 277/60 (2006. 01)	A61P 15/08 (2006. 01)
A61K 31/381 (2006. 01)	A61P 9/12 (2006. 01)
A61K 31/407 (2006. 01)	A61P 1/08 (2006. 01)
A61K 31/428 (2006. 01)	
A61K 31/4535 (2006. 01)	
A61K 31/4178 (2006. 01)	

权利要求书17页 说明书186页

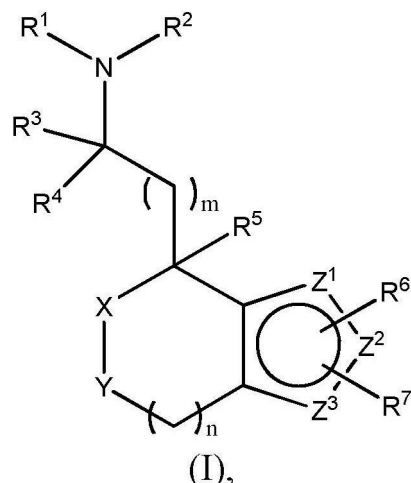
### (54) 发明名称

多环化合物及其使用方法

### (57) 摘要

本发明提供了多环化合物、其合成方法、包含该化合物的药物组合物及其使用方法。本文提供的化合物可用于治疗、预防和 / 或控制各种神经障碍, 包括, 但不限于, 例如精神病和精神分裂症。

## 1. 式 (I) 的化合物：



或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中

X 和 Y 之一是 O, 另一个是 CH<sub>2</sub>; 或者 X 和 Y 两者都是 CH<sub>2</sub>;

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 之一是 S; 且 (i) Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 中的两个是 C; 或 (ii) Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 之一是 C 且 Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 之一是 N;

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>8</sup>, 其中 R<sup>8</sup> 是 SO<sub>2</sub> 烷基或 SO<sub>2</sub> 芳基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii) R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与它们连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环基或杂芳基;

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>9</sup>, 其中 R<sup>9</sup> 是 CF<sub>3</sub>、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii) R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们连接的碳原子一起形成任选地取代的环烷基或杂环基; 或 (iv) R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基, 且 R<sup>4</sup> 是 (i) 或 (ii); 或 (v) R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 联合在一起形成双键并与 R<sup>1</sup> 和 / 或 R<sup>2</sup> 以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基;

R<sup>5</sup> 是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>10</sup>, 其中 R<sup>10</sup> 是 CF<sub>3</sub>、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii) R<sup>5</sup> 和 R<sup>1</sup> 与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基;

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立地是 (i) 氢、卤素、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>11</sup>, 其中 R<sup>11</sup> 是 CF<sub>3</sub>、CN、硝基、氨基、羟基、环烷氧基、杂芳基或杂环基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii) R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环; 其前提是当 Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 之一是 N 时, R<sup>7</sup> 不存在;

m 为 0、1 或 2;

n 为 0、1 或 2; 且

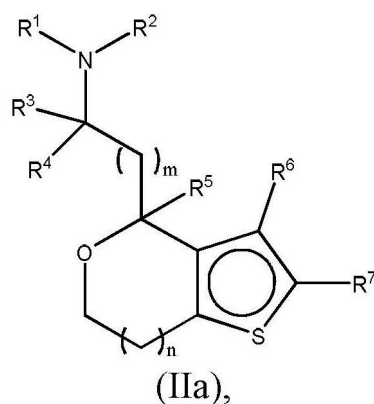
p 每次出现时独立地是 0、1 或 2。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 中的两个是 C, Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 中的一个



S。

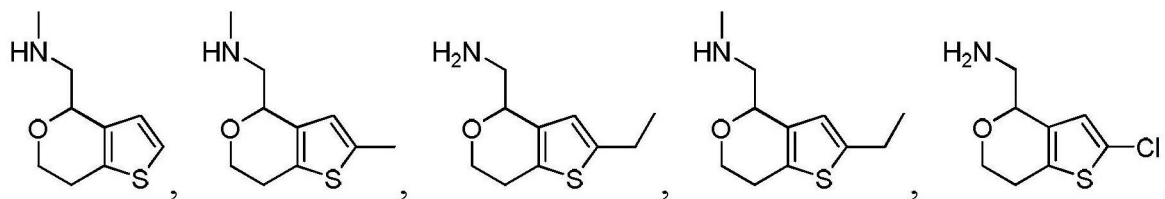
3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其中 m 是 0 或 1。
4. 如权利要求 1-3 任意一项所述的化合物,其中 n 是 0 或 1。
5. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有式 (IIa) :

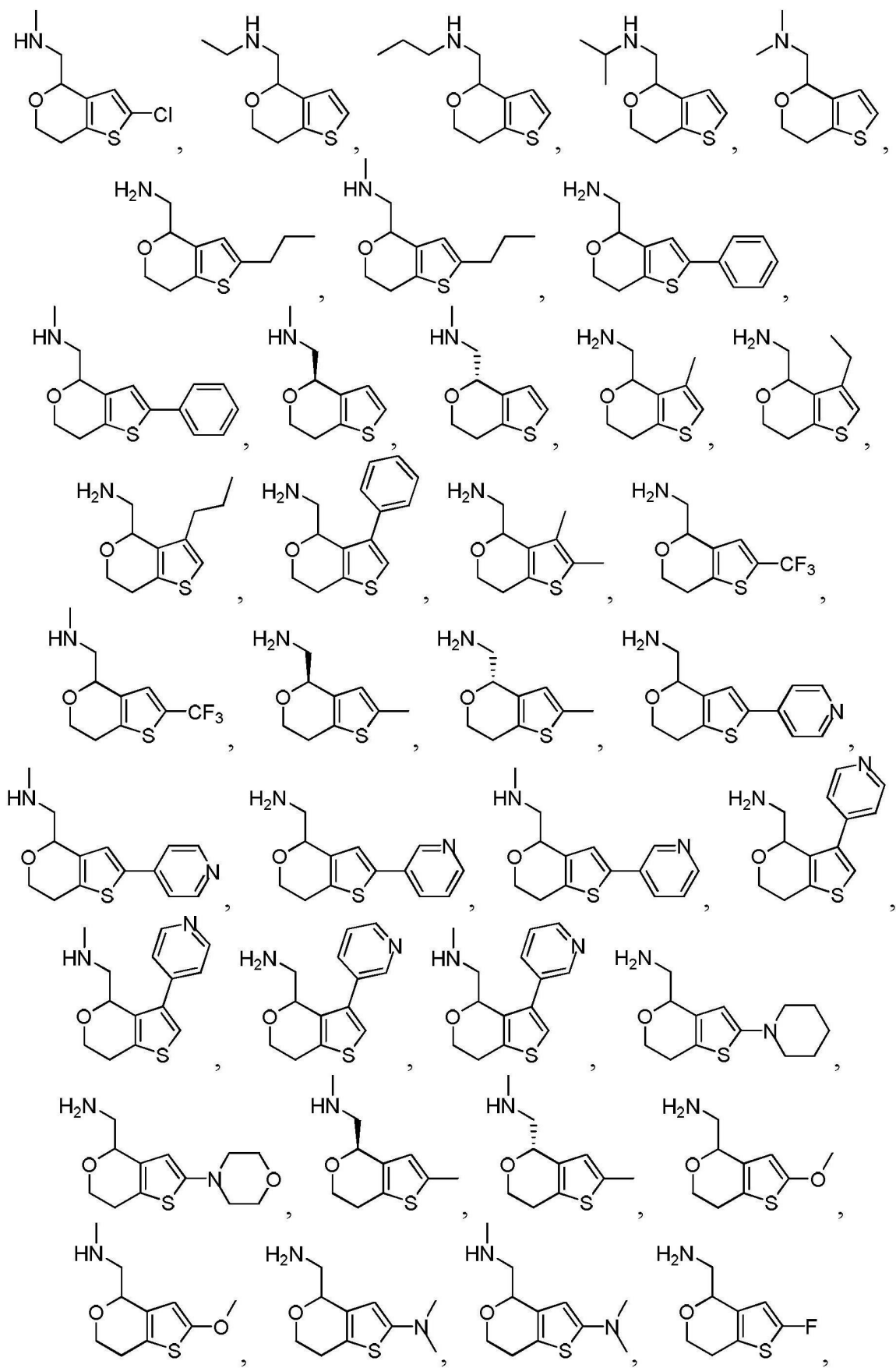


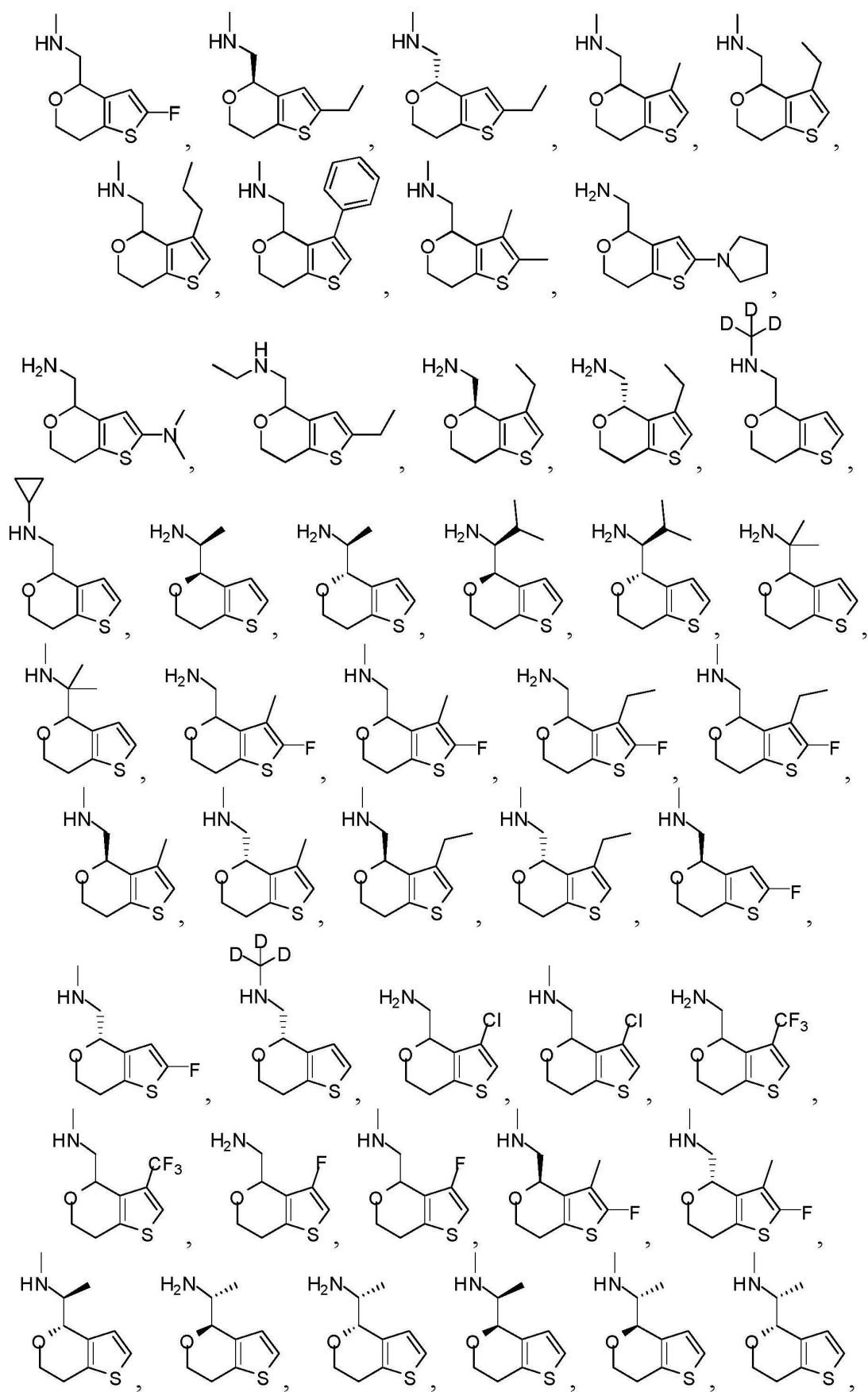
或其药学可接受的盐或立体异构体。

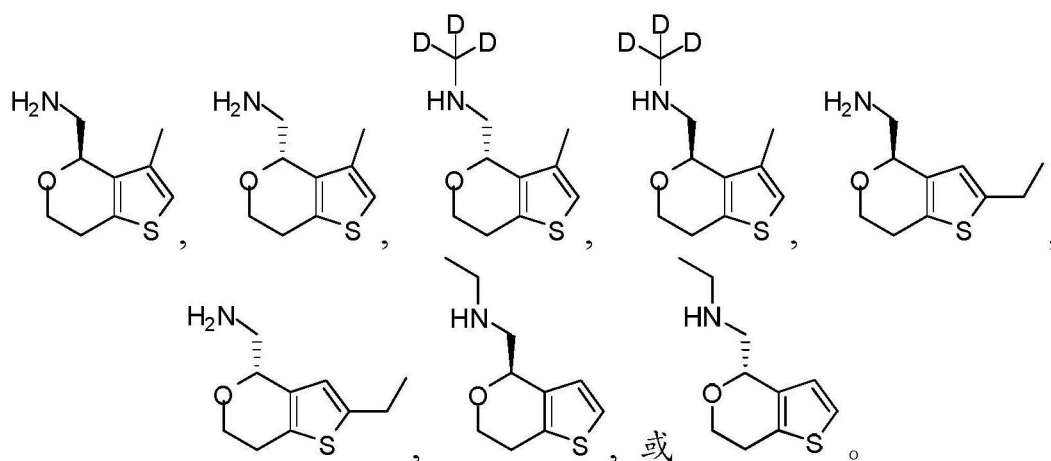
6. 如权利要求 5 所述的化合物,其中 m 是 0 ;n 是 1 ; $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢,任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基或任选地取代的  $C_3-C_6$  烷基 ; $R^3$  和  $R^4$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基 ; $R^5$  是氢 ;且  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、卤素、 $C_1-C_4$  烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基或氨基烷基,其每一个被任选地取代。

7. 如权利要求 6 所述的化合物,其中该化合物为 :



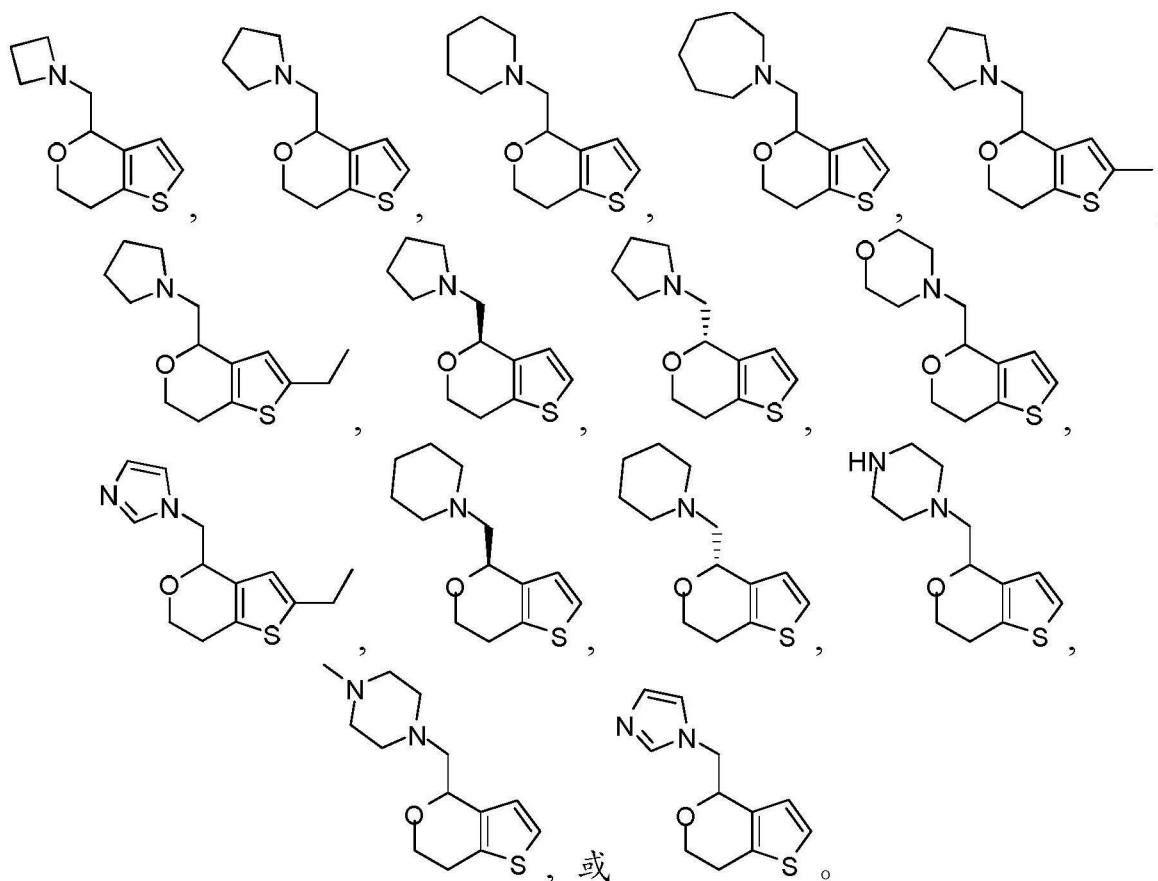






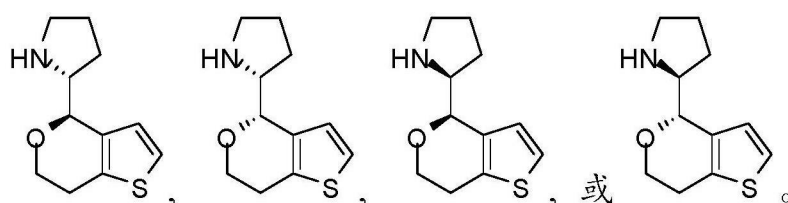
8. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基, 其每一个被任选地取代。

9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中该化合物为:



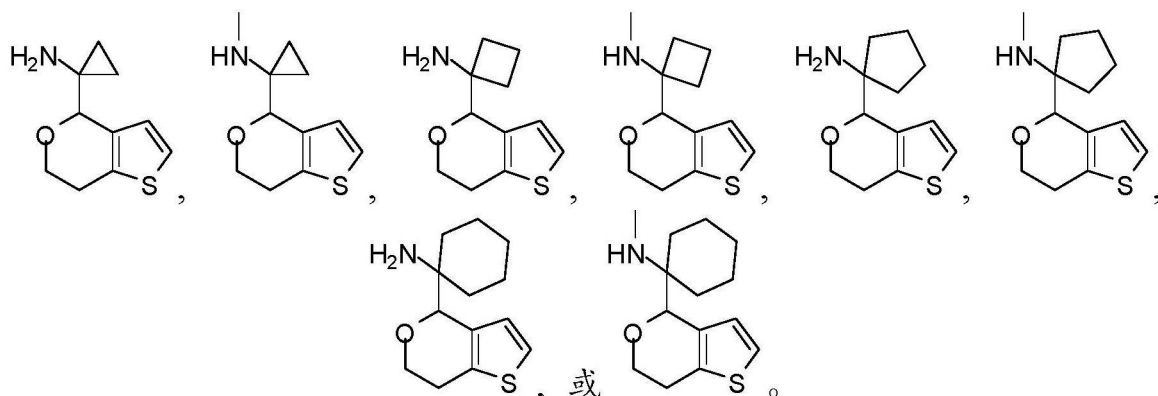
10. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^3$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基环。

11. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中该化合物为:



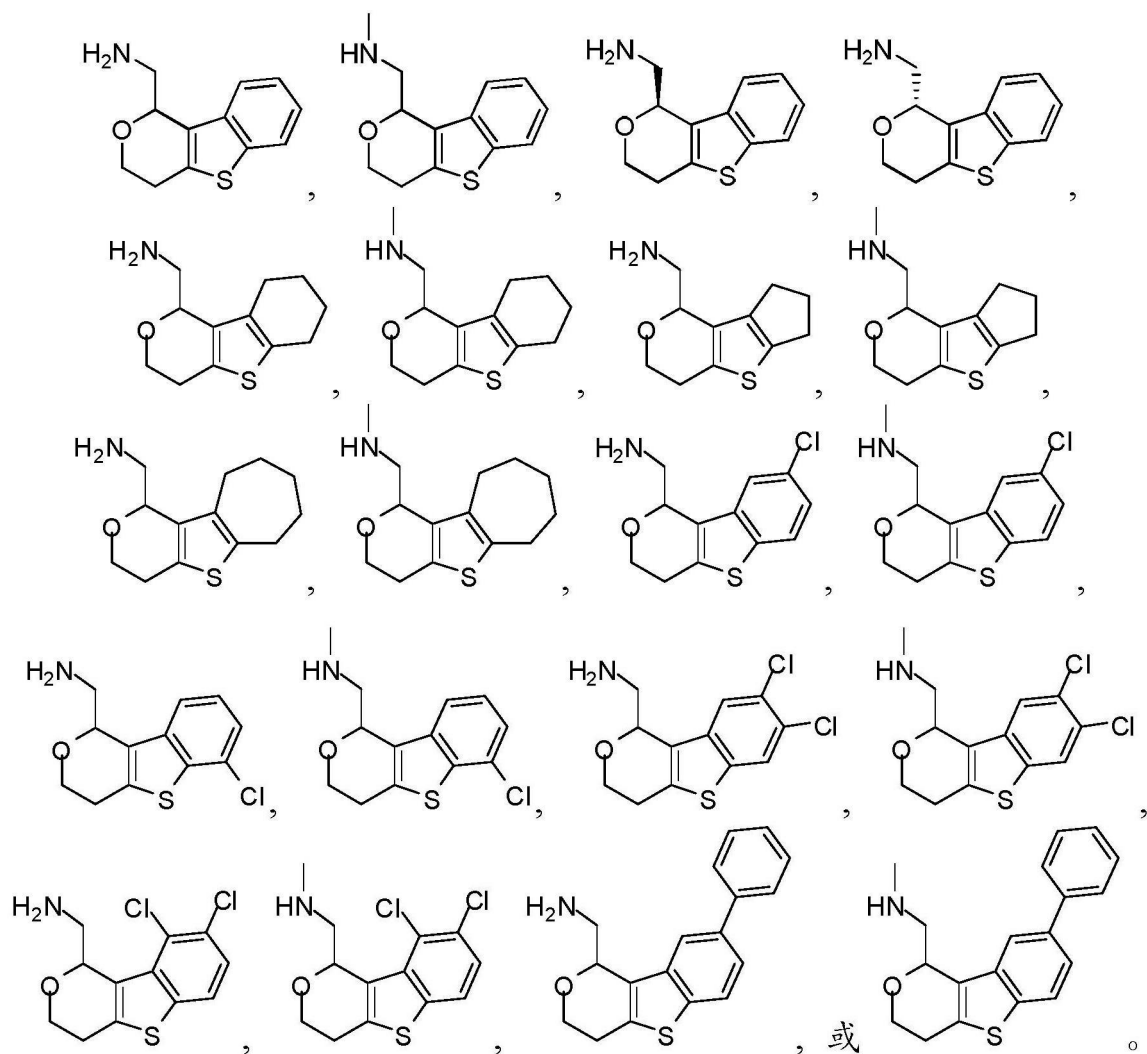
12. 如权利要求 5 所述的化合物,其中  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的原子一起形成环烷基或杂环基,其每一个被任选地取代。

13. 如权利要求 12 所述的化合物,其中该化合物为:



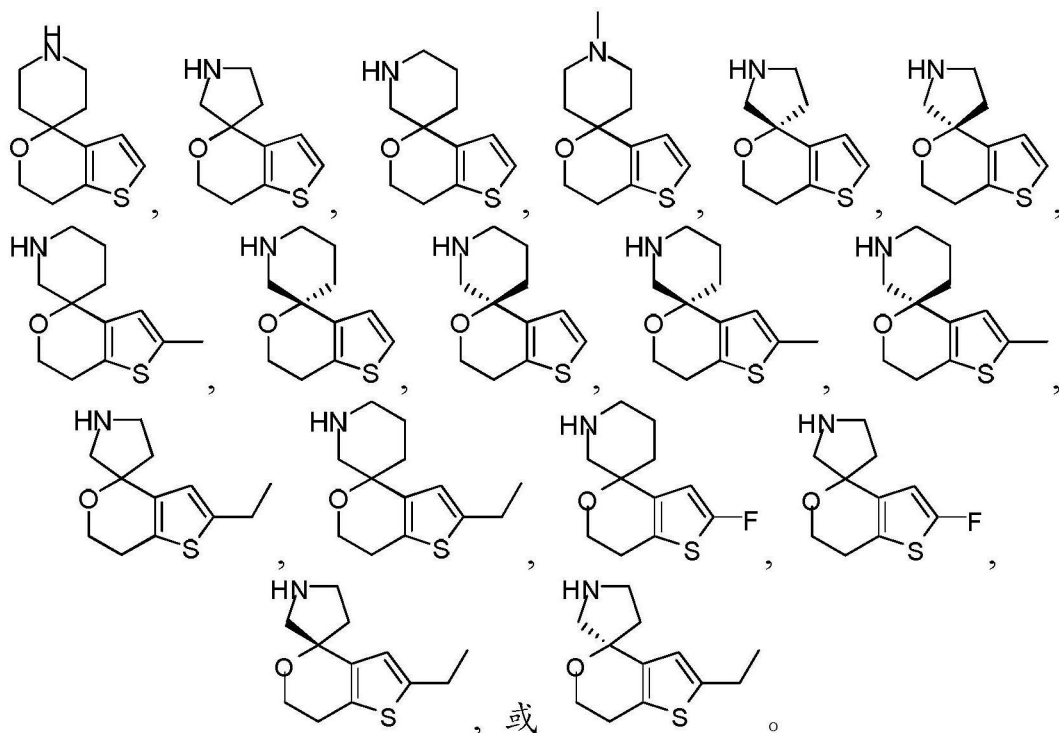
14. 如权利要求 5 所述的化合物,其中  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成芳基或环烷基,其每一个被任选地取代。

15. 如权利要求 14 所述的化合物,其中该化合物为:



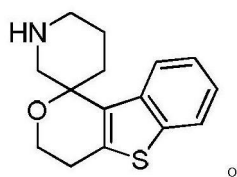
16. 如权利要求 5 所述的化合物,其中  $R^1$  和  $R^5$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基。

17. 如权利要求 16 所述的化合物,其中该化合物为:



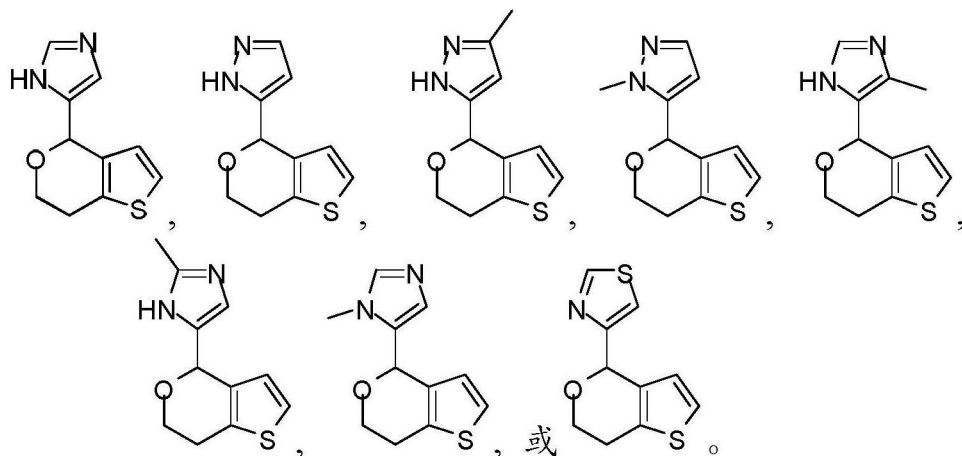
18. 如权利要求 5 所述的化合物,其中  $R^1$  和  $R^5$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基并且  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的氮原子一起形成任选地取代的芳基。

19. 如权利要求 18 所述的化合物,其中该化合物为:



20. 如权利要求 5 所述的化合物,其中  $m$  是 0,且  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键并与  $R^1$  和  $R^2$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基。

21. 如权利要求 20 所述的化合物,其中该化合物为:



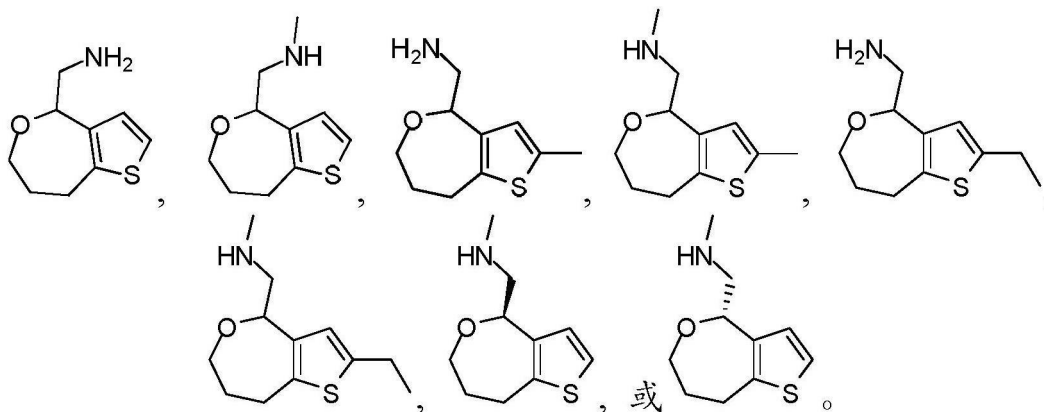
22. 如权利要求 5 所述的化合物,其中  $m$  为 1。

23. 如权利要求 22 所述的化合物,其中该化合物为:



24. 如权利要求 5 所述的化合物,其中  $n$  为 2。

25. 如权利要求 24 所述的化合物,其中该化合物为:

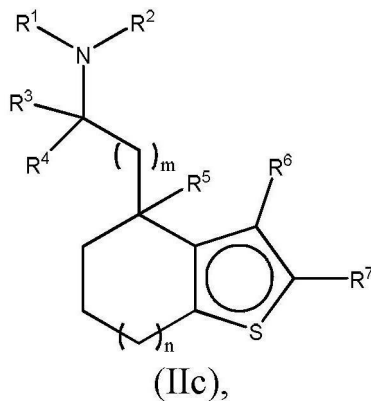


26. 如权利要求 5 所述的化合物,其中  $R^5$  为烷基。

27. 如权利要求 26 所述的化合物,其中该化合物为:



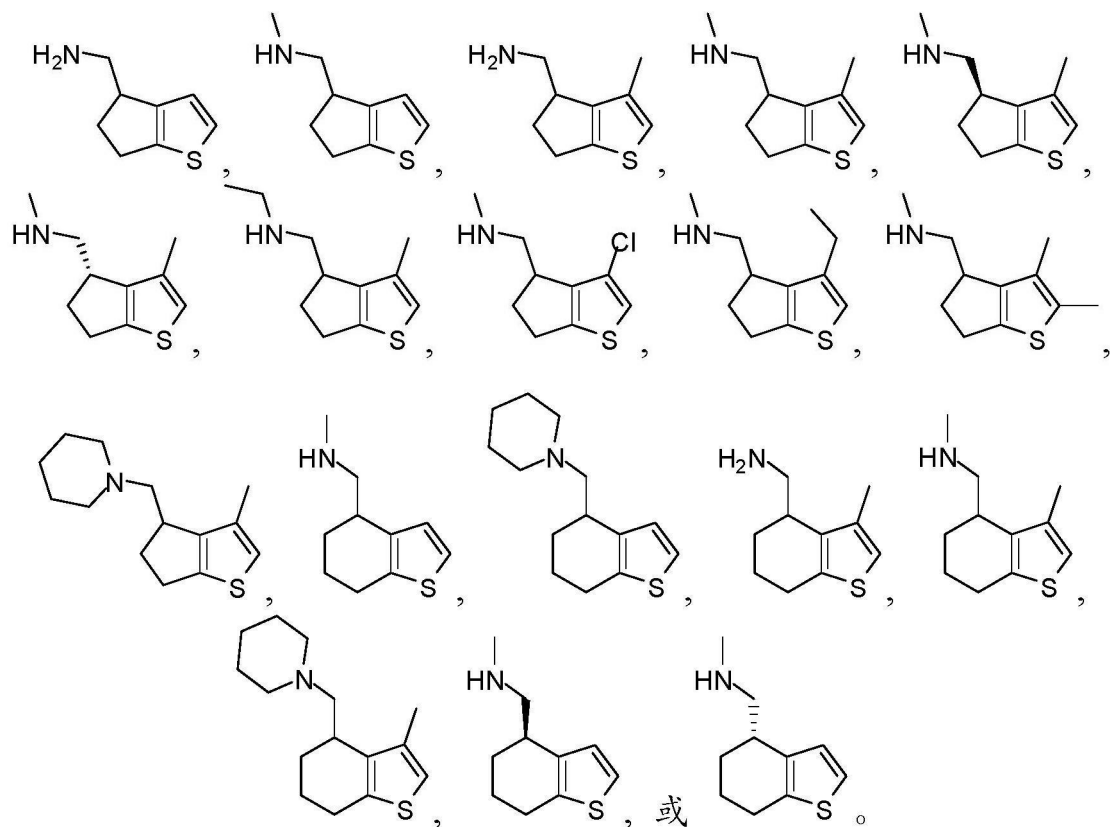
28. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有式 (IIc):



或其药学可接受的盐或立体异构体。

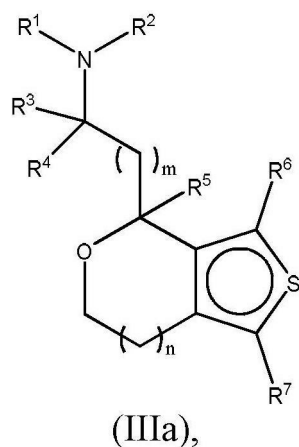
29. 如权利要求 28 所述的化合物,其中  $R^5$  为 H。

30. 如权利要求 29 所述的化合物,其中该化合物为:



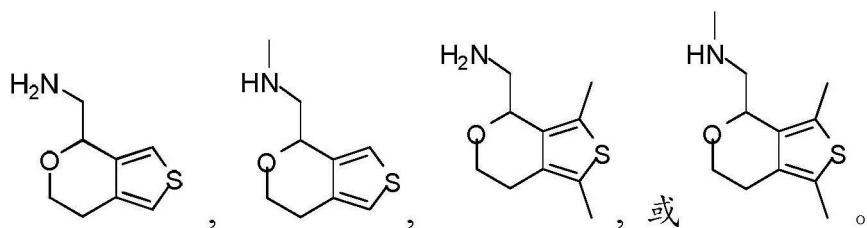
31. 如权利要求 28 所述的化合物, 其中 R<sup>5</sup> 为 OH。

32. 权利要求 1 的化合物, 其具有式 (IIIa) :



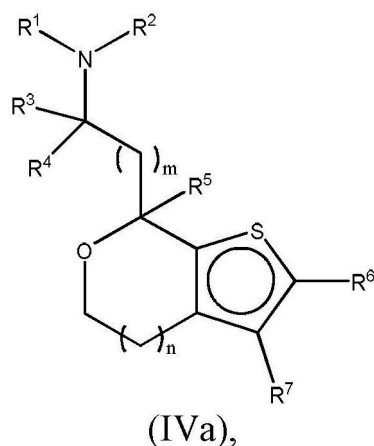
或其药学可接受的盐或立体异构体。

33. 如权利要求 32 所述的化合物, 其中该化合物为 :



34. 如权利要求 1 所述的化合物, 其具有式 (IVa) :

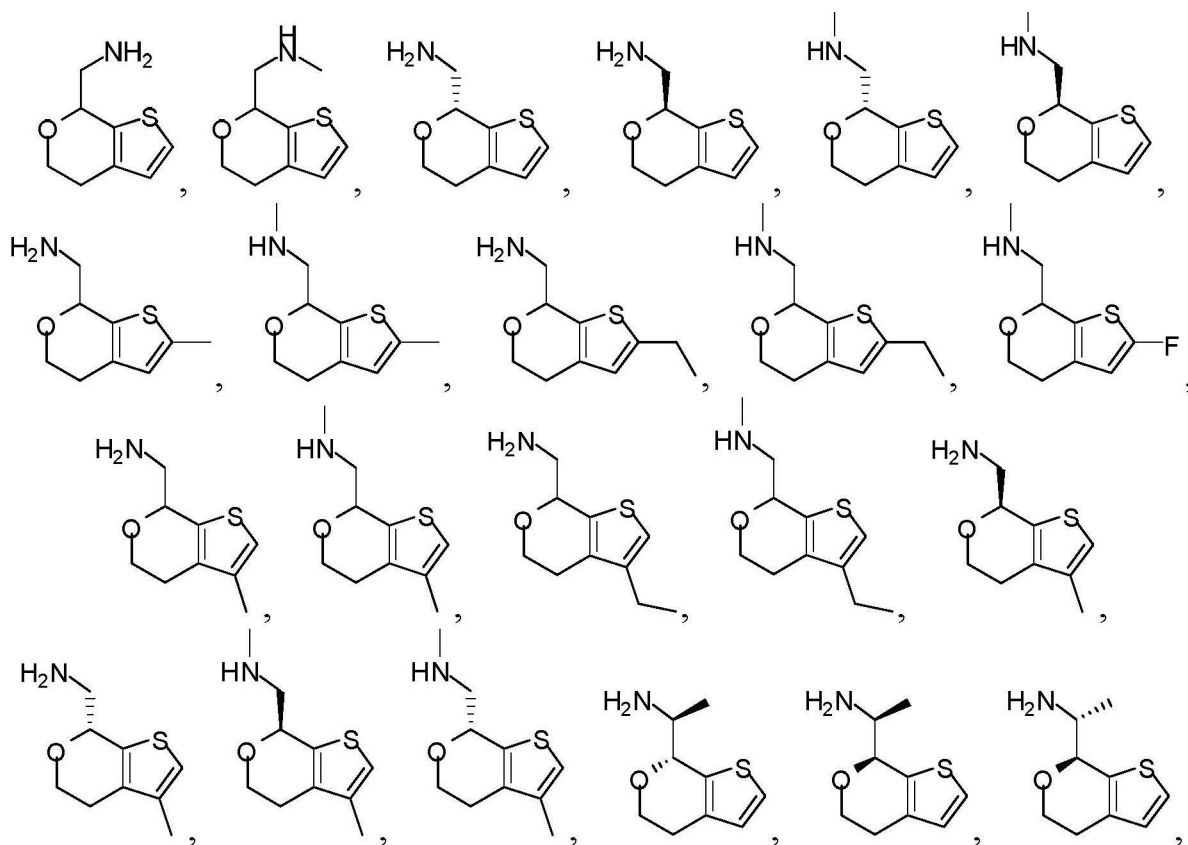


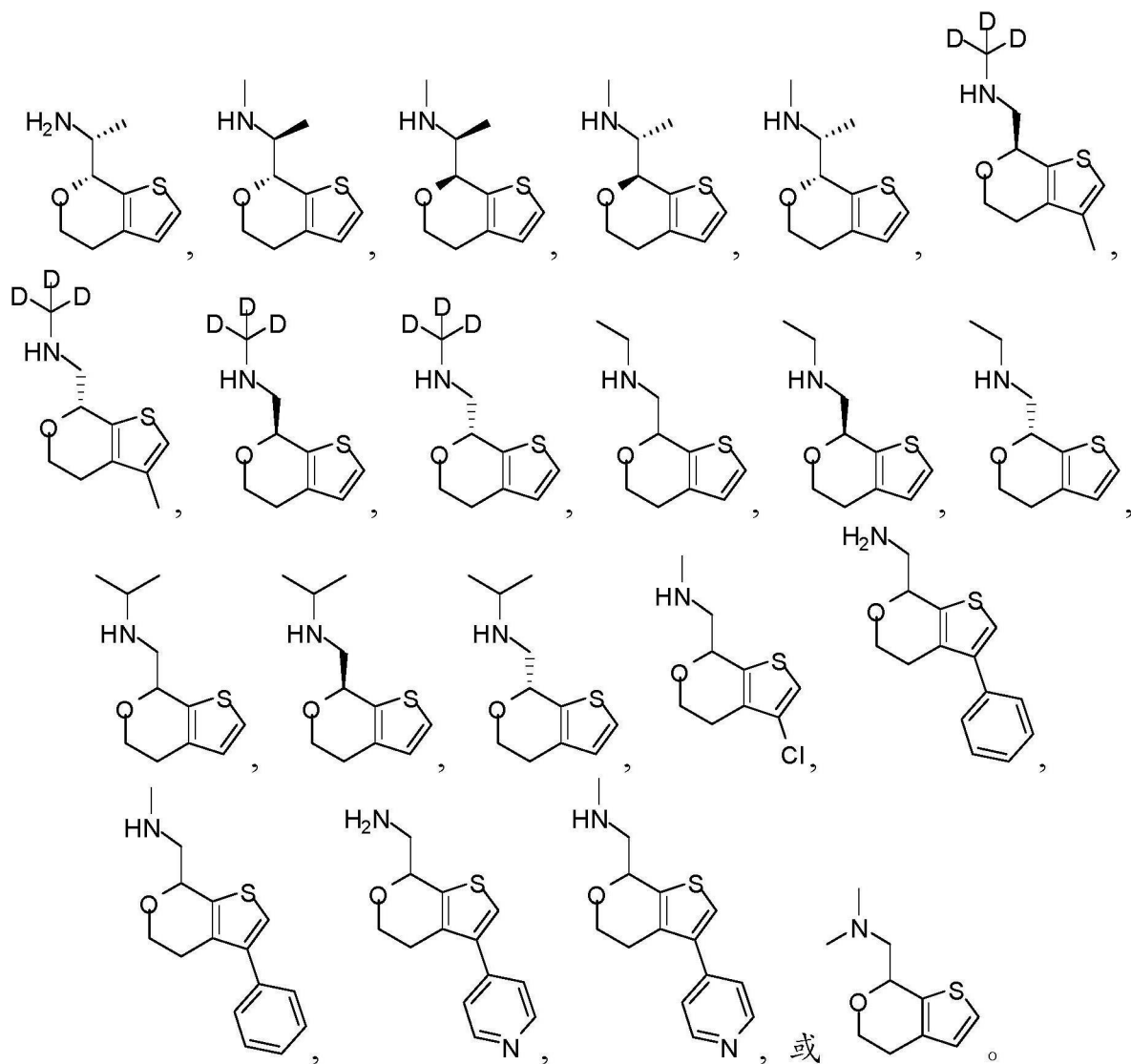


或其药学可接受的盐或立体异构体。

35. 如权利要求 34 所述的化合物,其中  $m$  是 0 ;  $n$  是 1 ;  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢、任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基或任选地取代的  $C_3$ - $C_6$  烷基 ;  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基 ;  $R^5$  是氢 ; 且  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基或氨基烷基,其每一个被任选地取代。

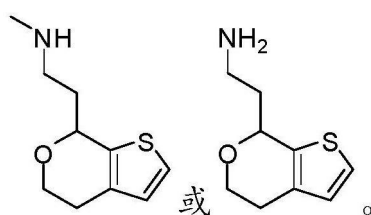
36. 如权利要求 35 所述的化合物,其中该化合物为 :





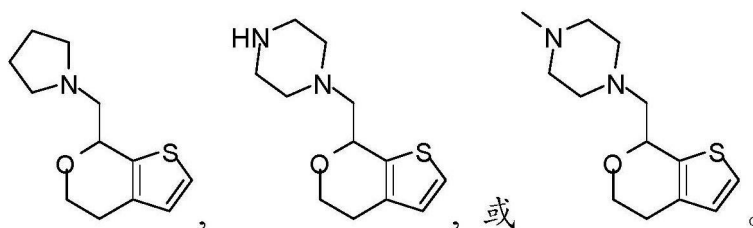
37. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中  $m$  为 1。

38. 如权利要求 37 所述的化合物, 其中该化合物为:



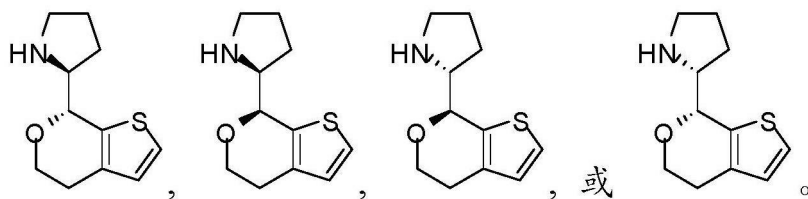
39. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基, 其每一个被任选地取代。

40. 如权利要求 39 所述的化合物, 其中该化合物为:



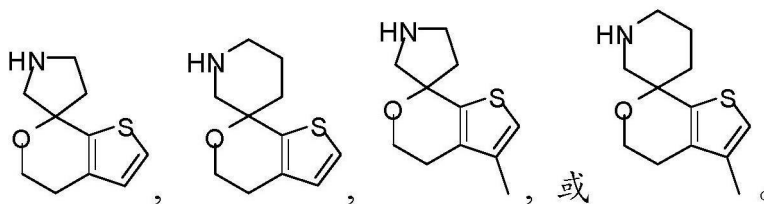
41. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^3$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基环。

42. 如权利要求 41 所述的化合物其中该化合物为:



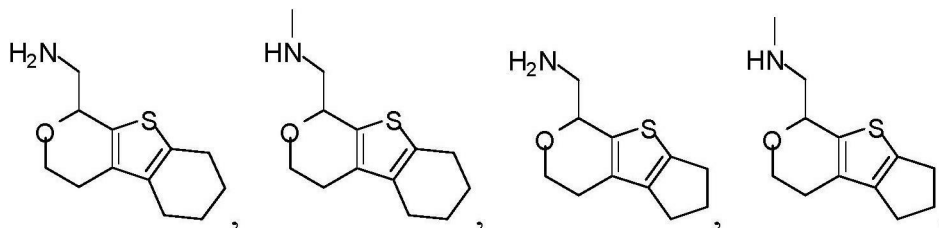
43. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^5$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基。

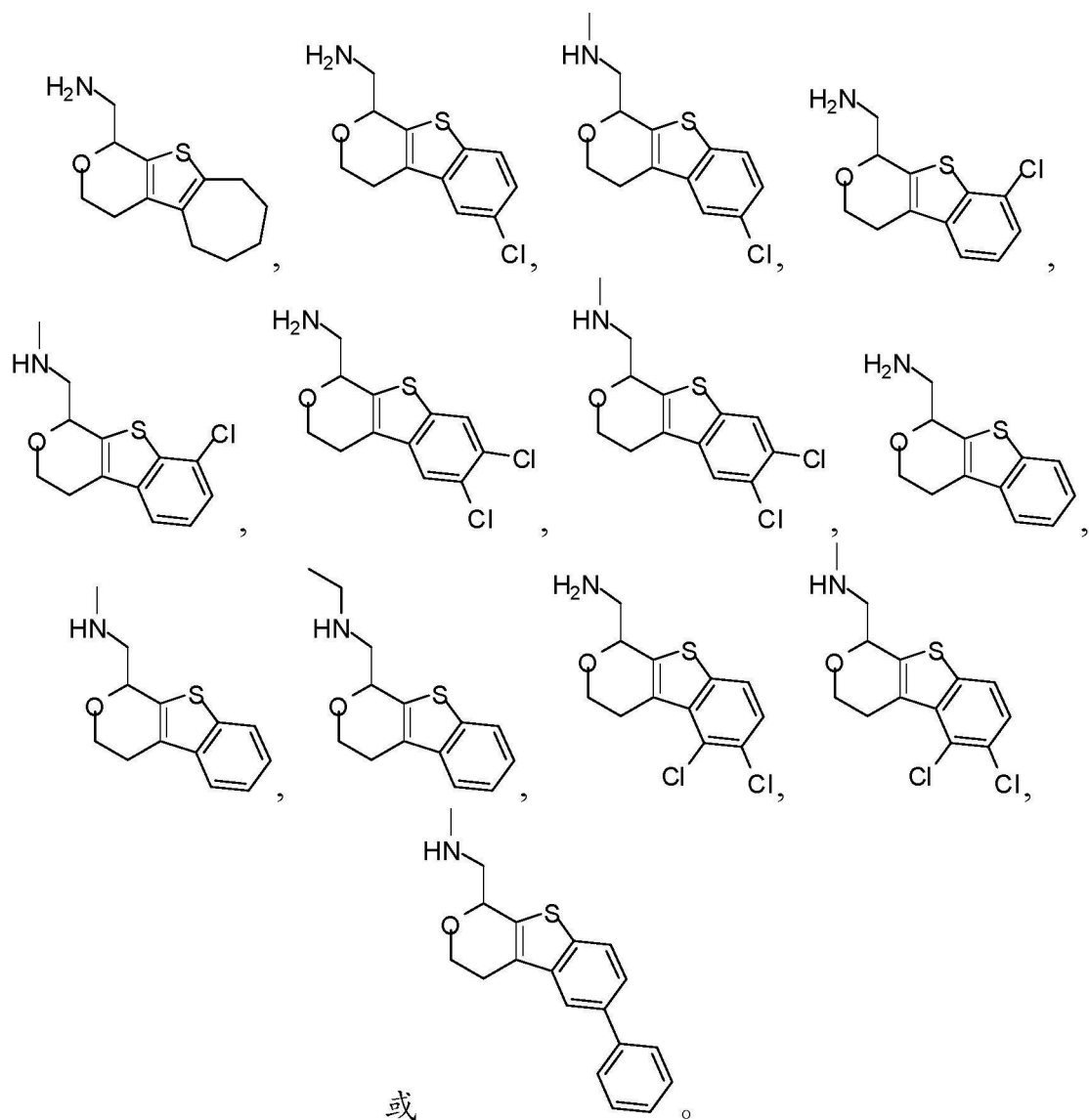
44. 如权利要求 43 所述的化合物, 其中该化合物为:



45. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成芳基或环烷基环, 其每一个被任选地取代。

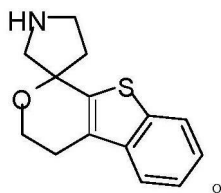
46. 如权利要求 45 所述的化合物, 其中该化合物为:





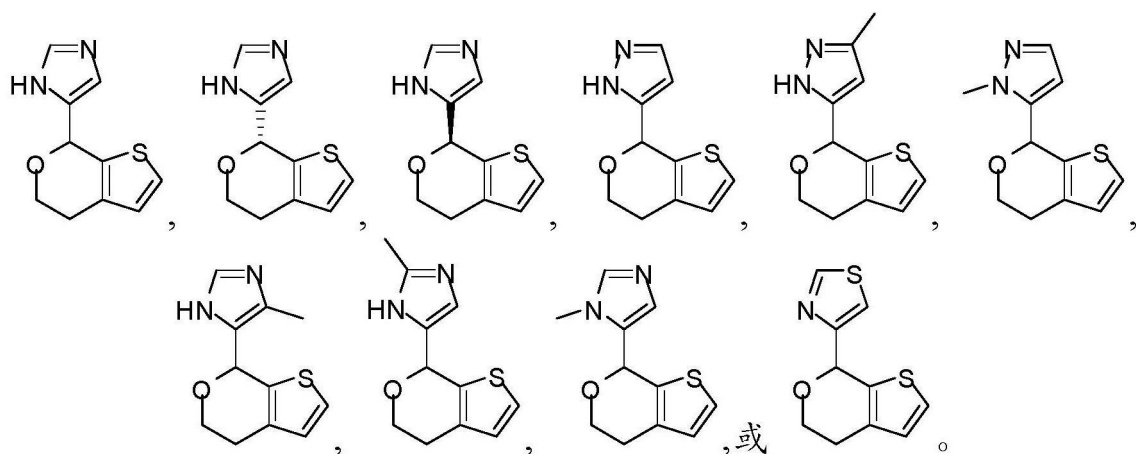
47. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^5$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基并且  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基。

48. 如权利要求 47 所述的化合物, 其中该化合物为:

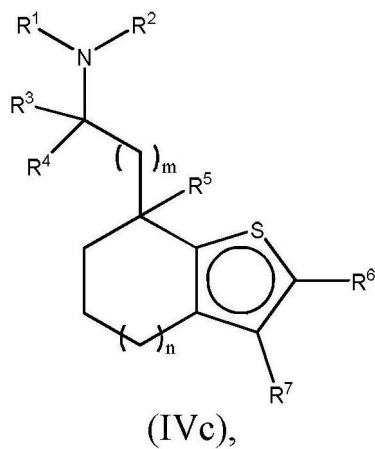


49. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中  $m$  是 0 且  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键并与  $R^1$  和 / 或  $R^2$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基。

50. 如权利要求 49 所述的化合物, 其中该化合物为:

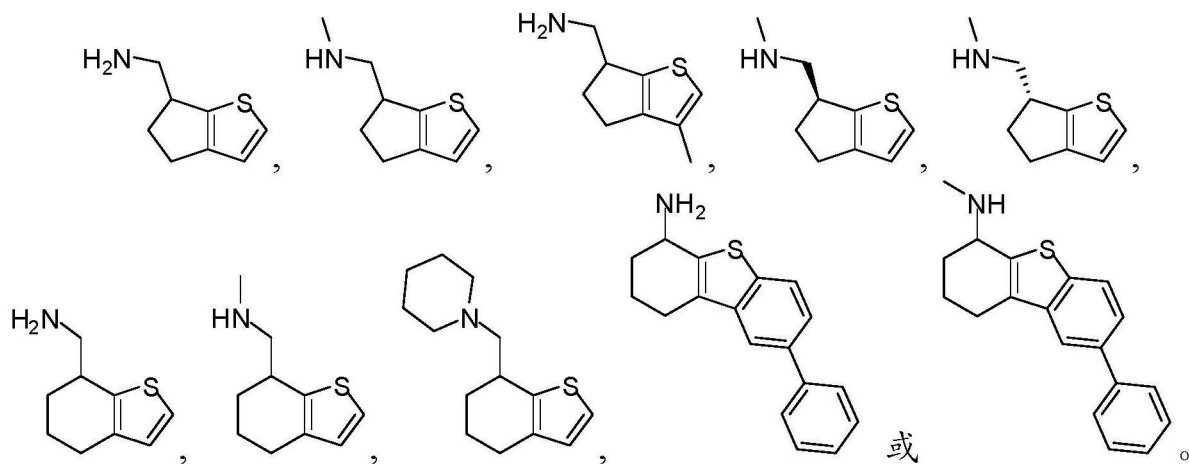


51. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有式 (IVc) :

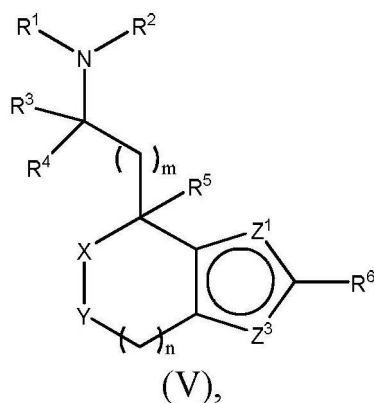


或其药学可接受的盐或立体异构体。

52. 如权利要求 51 所述的化合物,其中该化合物为 :

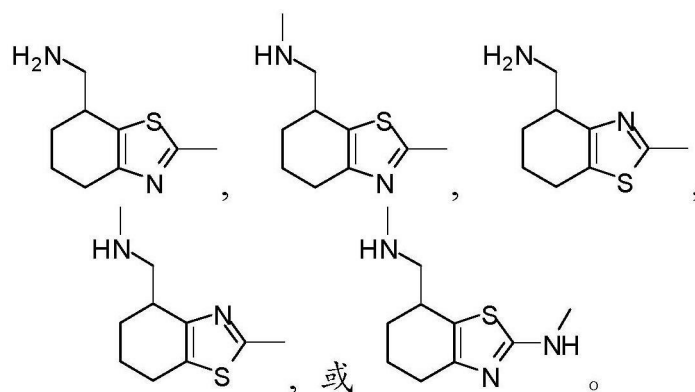


53. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有式 (V) :

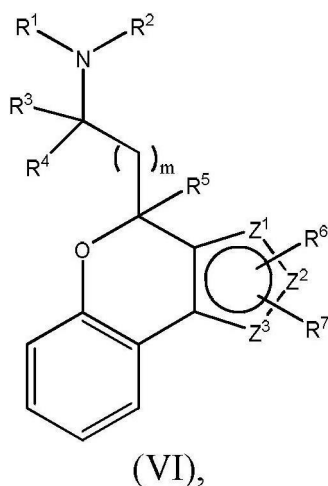


或其药学可接受的盐或立体异构体。

54. 如权利要求 53 所述的化合物, 其中该化合物为:



55. 式 (VI) 的化合物:



或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中

$Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  中的两个是 C, 且  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  中的一个为 S;

$R^1$  和  $R^2$  各自独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^8$ , 其中  $R^8$  是  $SO_2$  烷基或  $SO_2$  芳基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii)  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环基或杂芳基;

$R^3$  和  $R^4$  各自独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^9$ , 其中  $R^9$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟

基或环烷氧基,其每一个被任选地取代;或(iii) $R^3$ 和 $R^4$ 与它们连接的碳原子一起形成任选地取代的环烷基或杂环基;或(iv) $R^3$ 和 $R^1$ 与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基,且 $R^4$ 是(i)或(ii);或(v) $R^3$ 和 $R^4$ 联合在一起形成双键并与 $R^1$ 和/或 $R^2$ 以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基;

$R^5$ 是(i)氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基,其每一个被任选地取代;或

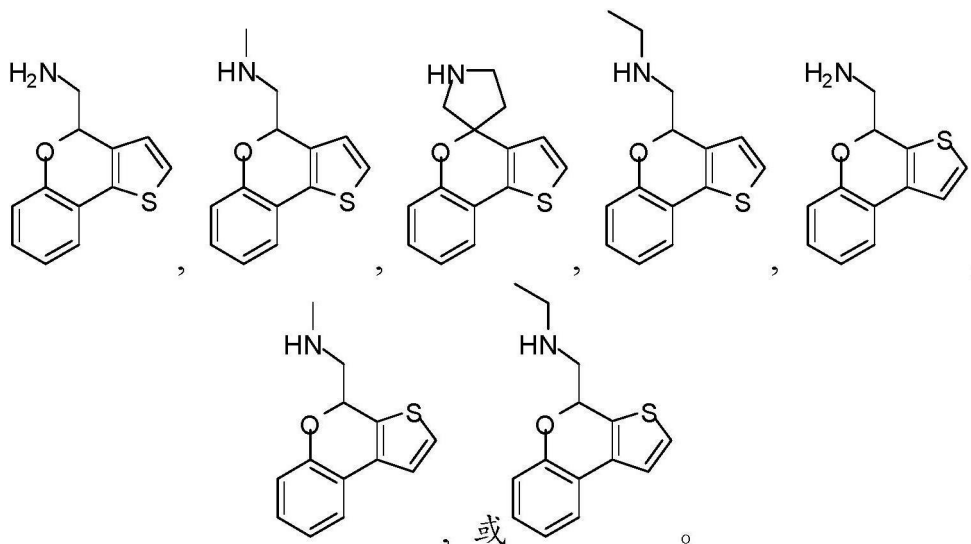
(ii) $-(CH_2)_p-R^{10}$ ,其中 $R^{10}$ 是 $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基,其每一个被任选地取代;或(iii) $R^5$ 和 $R^1$ 与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基;

$R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是(i)氢、卤素、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基,其每一个被任选地取代;或(ii) $-(CH_2)_p-R^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 是 $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基、环烷氧基、杂芳基或杂环基,其每一个被任选地取代;或(iii) $R^6$ 和 $R^7$ 与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环;且

m为0、1或2;

p每次出现时独立地是0、1或2。

56. 如权利要求55所述的化合物,其中该化合物为:



57. 包含如权利要求1-56任意一项所述化合物或其药学可接受的盐或立体异构体以及药学可接受的赋形剂或载体的药物组合物。

58. 权利要求57的药物组合物,其进一步包含一种或多种额外活性剂。

59. 治疗、预防或控制神经障碍的方法,该方法包括向对象施用治疗或预防有效量的如权利要求1-56任意一项的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体。

60. 如权利要求59所述的方法,其中所述对象是人。

61. 如权利要求59或60所述的方法,其中所述障碍是精神分裂症、精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症、精神分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性精神障碍、精神病、精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、躯体疾病所致精神障碍、药物诱发精神病、心理情感障碍、侵犯性、精神错乱、Parkinson精神病、刺激性精神病、Tourette综合症、器官或NOS精神病、癫痫发作、精神激动、创伤后精神紧张性障碍、行为错乱、神经变性疾病、Alzheimer病、Parkinson病、运动障碍、Huntington病、痴呆、情

感障碍、焦虑症、情感性精神病、抑郁症、严重抑郁性障碍、情绪不良、双相性精神障碍、躁狂症；季节性情感性精神病；注意力缺陷障碍、注意力不足过动症、强迫性神经失调、眩晕、癫痫、疼痛、神经性疼痛、神经性疼痛易感状态、炎性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、认知损伤、运动障碍、下肢不宁综合症、多发性硬化症、睡眠障碍、睡眠呼吸暂停、嗜眠发作、白天睡眠过多、时差反应、药物的嗜睡副作用、失眠、物质滥用依赖性、成瘾、进食障碍、性功能障碍、高血压、呕吐、Lesche-Nyhan 病、Wilson 病、自闭症、亨廷顿舞蹈病和经前焦虑。

62. 如权利要求 59 或 60 所述的方法，其中所述障碍是精神病或精神分裂症。



## 多环化合物及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为 2010 年 12 月 03 日、申请号为 201080062822.2、名称为“多环化合物及其使用方法”的发明申请的分案。

[0002] I. 与相关申请的交叉引用

[0003] 本申请主张于 2009 年 12 月 4 日提交的美国临时申请 61/266,880 的优先权,其全文在此引入作为参考。

### II. 技术领域

[0004] 本发明提供了用于治疗各种神经障碍(包括,但不限于,精神病和精神分裂症)的多环化合物、包含该化合物的组合物及其使用方法。

### III. 背景技术

[0005] 中枢神经系统的病症不同程度地影响着广大人群。一般而言,这类病症的主要特征包括认知或记忆的明显损伤,其表示了相对原先的功能水平的明显恶化。

[0006] 精神分裂症是一种来源不明的精神病理障碍,其通常在较早的成年阶段首次显现,其特征有,例如,精神病症状、阶段前进和发展或/或社会行为和专业能力上的退化。特征性的精神病症状是思想内容的病症(例如,重复的、片段化的、不连贯的、不真实的或妄想的内容,或者受虐的幻想)和智力病症(例如,关联能力、想象力的丧失,不连贯至无法理解),以及感觉力(例如,幻觉)、情绪(例如,表面或不充分的情绪)、自体知觉、意向、冲动和/或人际关系的病症,以及精神运动病症(例如,紧张症)。还有其它的症状与该病症相关。例如,参见 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Ed., American Psychiatric Association(1997) (DSM-IV™)。

[0007] 精神分裂症被分类为多个小类。偏执型(paranoid type)的特征在于妄想和幻觉且不存在思维障碍、分裂的行为以及情感冷淡。紊乱型(disorganized type),也被称为“青春型精神分裂症”,在该类型中同时存在思维障碍和情感贫乏。僵直型(cataconic type),其表现在于突出的精神运动失调,其症状包括紧张性木僵和蜡样屈曲。未分化型(undifferentiated type),其中存在精神病症状,但未达到偏执型、紊乱型或僵直型的标准。精神分裂症的症状通常体现为三个大类,即,阳性症状、阴性症状和认知症状。阳性症状是表现了“过量”正常体验的症状,例如,幻觉和妄想。阴性症状是那些患者缺失了正常体验的症状,例如,快感缺乏和社会相互作用的缺乏。认知症状与精神分裂症的认知损伤有关,例如,缺乏持续的注意力和决策力不足。目前的抗精神病药物可成功治疗阳性症状,但对于阴性和认知症状则远远不够理想。

[0008] 认识损伤包括认知功能或认知领域的衰退,例如,工作记忆、注意力和警觉性、语言学习和记忆、视觉学习和记忆、推理和解决问题(例如,执行功能、处理速度和/或社会认知)。具体而言,认知损伤可显示为注意力缺陷、思维紊乱、思维迟缓、理解困难、集中差、问题解决能力的损伤、记忆力差、思维表达困难和/或思维、感觉和行为结合困难或者无关思维难以消退。

[0009] 精神激动是一种众所周知的行为失常,其具有多种症状,包括敌意、极度兴奋、冲动控制力差、紧张和 / 或不合作。精神激动在年长人群中较为常见,且常常与痴呆相伴,例如由 Alzheimer 病、Parkinson 病和 Huntington 病引起以及由影响血管的疾病(例如中风或由脑部多次中风引起的多发梗塞性痴呆)引起的痴呆。65 岁及以上的人群中约 5% 受到痴呆的影响,而 80 岁及以上的人群中高达 20%;在这些患者中,接近一半显示了行为障碍,例如精神激动、精神错乱和猛烈爆发。激动行为也可在认知完整的老年人中显现,以及在患有除了痴呆的精神病的患者中显现。

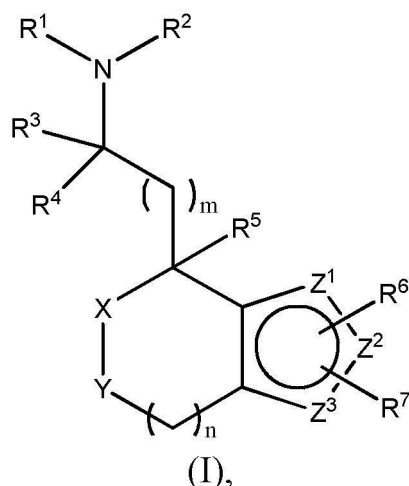
[0010] 痴呆的特征在于多种认知损伤,包括明显的记忆缺陷,其可单独存在,或者可以是各种疾病(包括,但不限于,Alzheimer 病、Parkinson 病、Huntington 病和多发性硬化症)的潜在特征。

[0011] 因此,对于各种神经障碍(包括,但不限于,精神病和精神分裂症)的有效治疗存在着巨大的需求。

[0012] IV. 发明综述

[0013] 本发明提供了式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或其立体异构体:

[0014]



[0015] 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、X、Y、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、m 和 n 在本文别处定义。该化合物可用于治疗各种病症,例如精神障碍,包括,但不限于,精神病和精神分裂症。

[0016] 本发明还提供了包含本发明提供的化合物以及一种或多种药学可接受的赋形剂的组合物和剂型。本发明提供的组合物或剂型还可包括一种或多种附加活性剂。

[0017] 本发明还提供了使用本发明提供的化合物和组合物治疗、预防和 / 或控制各种神经障碍(包括中枢神经系统(CNS)的神经障碍)的方法。在一个实施方式中,本发明提供了治疗或控制本文提供的神经障碍的一种或多种症状的方法。该种神经障碍包括,但不限于,精神分裂症、精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、精神分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性精神障碍、精神病、精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、躯体疾病所致精神障碍、药物(例如,可卡因、酒精、苯丙胺)诱发精神病、心理情感障碍、侵犯性、精神错乱、Parkinson 精神病、刺激性精神病、Tourette 综合症、器官或 NOS 精神病、癫痫发作、精神激动、创伤后精神紧张性障碍、行为错乱、神经变性疾病、Alzheimer 病、Parkinson 病、运动障碍、Huntington 病、痴呆、情感障碍、焦虑症、情感性精神障碍 s(例如,抑郁症,例如,严重抑郁性障碍和情绪不良;双相性精神障碍,例如,

双相抑郁症；躁狂症；季节性情感性精神病；以及注意力缺陷障碍（ADD）和注意力不足过动症（ADHD）、强迫性神经失调、眩晕、癫痫、疼痛（例如、神经性疼痛、神经性疼痛易感状态和炎性疼痛）、纤维肌痛、偏头痛、认知损伤、运动障碍、下肢不宁综合症（RLS）、多发性硬化症、睡眠障碍、睡眠呼吸暂停、嗜眠发作、白天睡眠过多、时差反应、药物的嗜睡副作用、失眠、物质（例如，尼古丁、可卡因）滥用依赖性、成瘾、进食障碍、性功能障碍、高血压、呕吐、Lesche-Nyhan 病、Wilson 病、自闭症、亨廷顿舞蹈病以及经前焦虑。

[0018] 在一个实施方式中，本发明提供了治疗、预防和 / 或控制精神病或精神分裂症的方法。在一个实施方式中，本发明提供了治疗或控制本文提供的神经障碍的一种或多种症状的方法。在一个实施方式中，本发明提供了治疗、预防和 / 或控制对象（例如，哺乳动物，如，人、啮齿动物（如小鼠和大鼠）、猫、狗、非人灵长动物等）的精神病或精神分裂症的方法。在一个实施方式中，该方法包括将本发明提供的化合物与中枢神经系统的一种或多种受体相接触。在一个实施方式中，该方法包括将细胞与本发明提供的化合物接触。在示范性的实施方式中，该细胞是脑细胞，例如，神经元细胞或神经胶质细胞。

#### [0019] V. 发明详述

[0020] 除非另行指明，此处所用的所有技术和科学术语通常与本领域普通技术人员的一般理解具有相同的含义。在特定的实施方式中，缩写如 J. Org. Chem. 2007, 72, 23A 中所定义。此处引用的所有出版物和专利在此全文引入作为参考。

#### [0021] A. 定义

[0022] 除非上下文另行知名，在本说明书和权利要求书中的不定冠词“一个”和“一种”以及定冠词“该”包括复数和单数形式。

[0023] 除非另行指明，此处所用的术语“烷基”指线性或带支链的饱和单价烃基，其中该烷基可任选地被一个或多个取代基取代。在特定的实施方式中，烷基是具有 1 至 20 ( $C_{1-20}$ )、1 至 15 ( $C_{1-15}$ )、1 至 12 ( $C_{1-12}$ )、1 至 10 ( $C_{1-10}$ ) 或 1 至 6 ( $C_{1-6}$ ) 个碳原子的线性饱和单价烃基，或者具有 3 至 20 ( $C_{3-20}$ )、3 至 15 ( $C_{3-15}$ )、3 至 12 ( $C_{3-12}$ )、3 至 10 ( $C_{3-10}$ ) 或 3 至 6 ( $C_{3-6}$ ) 个碳原子的带支链饱和单价烃基。此处所用的线性  $C_{1-6}$  和带支链  $C_{3-6}$  烷基基团也称为“低级烷基”。烷基基团的范例包括，但不限于，甲基、乙基、丙基（包括所有同分异构形式）、正丙基、异丙基、丁基（包括所有同分异构形式）、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基（包括所有同分异构形式）以及己基（包括所有同分异构形式）。例如， $C_{1-6}$  烷基指具有 1 至 6 个碳原子的线性饱和单价烃基或者具有 3 至 6 个碳原子的带支链饱和单价烃基。在一个实施方式中，该烷基是本文别处描述的任选地取代的烷基。

[0024] 除非另行指明，此处所用的术语“烯基”指线性或带支链的单价烃基，其具有一个或多个（在一个实施方式中具有一至五个）碳碳双键。烯基可任选地被一个或多个取代基所取代。本领域普通技术人员可以理解，术语“烯基”还可包括具有“顺式”和“反式”构型的基团，或者替代性地，“E”和“Z”构型的基团。除非另行指明，此处所用的术语“烯基”同时包括了线性和带支链的烯基。例如， $C_{2-6}$  烷基指具有 2 至 6 个碳原子的线性不饱和单价烃基或者具有 3 至 6 个碳原子的带支链不饱和单价烃基。在特定的实施方式中，烯基是具有 2 至 20 ( $C_{2-20}$ )、2 至 15 ( $C_{2-15}$ )、2 至 12 ( $C_{2-12}$ )、2 至 10 ( $C_{2-10}$ ) 或 2 至 6 ( $C_{1-6}$ ) 个碳原子的线性单价烃基，或者具有 3 至 20 ( $C_{3-20}$ )、3 至 15 ( $C_{3-15}$ )、3 至 12 ( $C_{3-12}$ )、3 至 10 ( $C_{3-10}$ ) 或 3 至 6 ( $C_{3-6}$ ) 个碳原子的带支链单价烃基。烯基基团的范例包括，但不限于，乙烯基、丙烯-1-基、

丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基和4-甲基丁烯基。在特定实施方式中,该烯基是本文别处描述的任选地取代的烯基。

[0025] 除非另行指明,此处所用的术语“炔基”指线性或带支链的单价烃基,其具有一个或多个(在一个实施方式中具有一至五个)碳碳三键。炔基可任选地被一个或多个取代基所取代。在特定的实施方式中,炔基是具有2至20( $C_{2-20}$ )、2至15( $C_{2-15}$ )、2至12( $C_{2-12}$ )、2至10( $C_{2-10}$ )或2至6( $C_{1-6}$ )个碳原子的线性单价烃基,或者具有3至20( $C_{3-20}$ )、3至15( $C_{3-15}$ )、3至12( $C_{3-12}$ )、3至10( $C_{3-10}$ )或3至6( $C_{3-6}$ )个碳原子的带支链单价烃基。炔基基团的范例包括,但不限于,乙炔基( $-C \equiv CH$ )和炔丙基( $-CH_2C \equiv CH$ )。例如, $C_{2-6}$ 炔基指具有2至6个碳原子的线性不饱和单价烃基或者具有3至6个碳原子的带支链不饱和单价烃基。在特定实施方式中,该炔基是本文别处描述的任选地取代的炔基。

[0026] 除非另行指明,此处所用的术语“环烷基”指环状完全或部分饱和的桥连和/或非桥连的烃基或环系统,其可任选地被一个或多个取代基取代。在特定的实施方式中,该环烷基具有3至20( $C_{3-20}$ )、3至15( $C_{3-15}$ )、3至12( $C_{3-12}$ )、3至10( $C_{3-10}$ )或3至7( $C_{3-7}$ )个碳原子。环烷基基团的范例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、十氢萘基和金刚烷基。在一个实施方式中,该环烷基是本文别处描述的任选地取代的环烷基。

[0027] 除非另行指明,此处所用的术语“杂烷基”指稳定的直链或支链,或者环状的烃基,或其组合,其由所示数量的碳原子和选自O、N、Si和S的一个或多个(在一个实施方式中为一至三个)杂原子组成,且其中氮和硫原子任选地被氧化,该氮杂原子可任选地被季铵化。在一个实施方式中,杂原子O、N和S可被放在杂烷基基团的任意内部位置。在一个实施方式中,杂原子Si可被放在杂烷基基团的任意位置(例如,内部或末端位置),包括烷基基团与分子的剩余部分连接的位置。范例包括,但不限于 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 和 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 。最多两个杂原子可以是连续的,例如, $-CH_2-NH-O-CH_3$ 和 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。在特定的实施方式中,该杂烷基是本文别处描述的任选地取代的杂烷基。

[0028] 除非另行指明,此处所用的术语“烷氧基”指稳定的直链或支链,或者环状的烃基,或其组合,其由所示数量的碳原子和一个或多个(在一个实施方式中为一至三个)O原子组成。烷氧基的范例包括,但不限于 $-O-CH_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH-(CH_3)_2$ 和 $-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 。在一个实施方式中,该烷氧基是本文别处描述的任选地取代的烷氧基。

[0029] 除非另行指明,此处所用的术语“氨基烷基”指稳定的直链或支链,或者环状的烃基,或其组合,其由所示数量的碳原子以及一个或多个(在一个实施方式中为一至三个)N原子组成。氨基烷基的范例包括,但不限于, $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-NH-CH-(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 和 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ 。在一个实施方式中,该氨基烷基是本文别处描述的任选地取代的氨基烷基。在部分实施方式中,该氨基烷基被一个或多个卤素任选地取代。

[0030] 除非另行指明,此处所用的术语“芳基”指任选地取代的单环和/或多环基团或环系统,其包含至少一个芳香族烃环。在特定的实施方式中,芳基具有6至20个、6至15个或者6至10个环原子。芳基基团包括,但不限于,苯基、萘基、茚基、甘菊环基、蒽基、菲基、芘

基、联苯基和三联苯基。在特定的实施方式中,芳基也指双环、三环或四环的碳环,其中一个环是芳香族环,而其它的环可以是饱和的、部分不饱和的或者芳香族的,例如,二氢萘基、茛基、茛满基或四氢萘基(萘满基)。在特定的实施方式中,芳基指双环、三环或四环的环系统,其中至少一个环是芳香族环,且一个或多个环是饱和的或部分不饱和的,其包含一个或多个独立的选自 O、S 和 N 的杂原子。在特定的实施方式中,该芳基被本文别处所属的一个或多个取代基任选地取代。

[0031] 除非另行指明,此处所用的术语“芳基烷基”或“芳烷基”指被芳基取代的单价烷基基团。芳烷基的范例包括,但不限于,苄基。在特定的实施方式中,烷基和芳基两者均可被本文别处所述的一个或多个取代基任选地取代。

[0032] 除非另行指明,此处所用的术语“环烷基烷基”指被环烷基取代的单价烷基基团。在特定的实施方式中,烷基和环烷基两者均可被本文别处所述的一个或多个取代基任选地取代。

[0033] 除非另行指明,此处所用的术语“杂芳基”指包含至少一个芳香族环的任选地取代的单环或多环基团或环系统,其中该芳香族环具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。在一个实施方式中,杂芳基基团的每个环可具有一个或两个 O 原子、一个或两个 S 原子和/或一至四个 N 原子,条件是每个环中杂原子的总数小于或等于四个,且每个环至少具有一个碳原子。在特定的实施方式中,杂芳基具有 5 至 20 个、5 至 15 个或者 5 至 10 个环原子。在特定的实施方式中,杂芳基指双环、三环或四环状环,其中一个环是具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的芳香族环,且其他的环可以是饱和的、部分不饱和的或者芳香族的环,且可以是碳环或包含一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。单环杂芳基的范例包括,但不限于,呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。二环杂芳基基团的范例包括,但不限于,苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、氟代吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪基、吡啶基、吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环杂芳基基团的范例包括,但不限于,吡啶基、苯并吡啶基、呋喃基、联苯并呋喃基、白啶基、菲咯啉基、菲啶基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和咕吨基。在特定的实施方式中,该杂芳基被本文别处所述的一个或多个取代基任选地取代。

[0034] 除非另行指明,此处所用的术语“杂环烷基”或“杂环基”指包含至少一个非芳香族环的任选地取代的单环或多环基团或环系统,其中该非芳香族环具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子,且剩余的环原子是碳原子。在特定的实施方式中,该杂环基或杂环烷基基团具有 3-20 个、3-15 个、3-10 个、3-8 个、4-7 个或 5-6 个环原子。在特定的实施方式中,该杂环基或杂环烷基为单环、二环、三环或四环的环系统,其可包括稠合或桥连环系统,其中该氮或硫原子可被任选地氧化,氮原子可被任选地季铵化,环碳原子可任选地被氧取代,且一些环可以是部分或完全饱和的或是芳香族的。该杂环烷基或杂环基可在任意杂原子或碳原子处连接至主结构,从而得到稳定化合物。范例包括,但不限于,氮杂卓基、苯并二噁烷基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氢

呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并硫代吡喃基、苯并噁嗪基、 $\beta$ -吡啶基、色满基、色酮基、噌啉基、香豆素基、十氢异喹啉基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噁嗪基、二氢呋喃基、二氢异吲哚基、二氢吡喃基、二氢吡啶基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑基、吲哚满基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异色满基、异香豆素基、异吲哚满基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、噁唑烷酮基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、噻吗啉基、噻唑烷基、四氢喹啉基和 1,3,5-三噻烷基。在特定的实施方式中,当该杂环基或杂环烷基环包含一个或多个 O 时,该杂环基或杂环烷基可被称为“环烷氧基”。在特定的实施方式中,该杂环基或杂环烷基可被本文别处所述的一个或多个取代基任选地取代。

[0035] 除非另行指明,此处所用的术语“卤素”、“卤化物”或“卤代”指氟、氯、溴和 / 或碘。

[0036] 除非另行指明,此处所用的术语“氢”包括质子 ( $^1\text{H}$ )、氘 ( $^2\text{H}$ )、氚 ( $^3\text{H}$ ) 和 / 或其混合物。在此处所述的化合物中,一个或多个被氢占据的位置可被氘和 / 或氚富集。该种同位素富集类似物可通过由商业来源获得的合适的同位素标记起始原料制备得到或者由已知的文献步骤制备得到。

[0037] 除非另行指明,此处所用的术语“任选地取代的”意在表示一个基团(例如烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基)可被例如一个或多个独立选自如下的取代基所取代:(a)  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基、 $\text{C}_{7-15}$  芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自任选地被一个或多个(在一个实施方案中,一个、两个、三个或四个)取代基  $\text{Q}^1$  取代;和 (b) 卤素、氰基 ( $-\text{CN}$ )、硝基 ( $-\text{NO}_2$ )、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ , 其中各个  $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  独立地是 (i) 氢;(ii)  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基、 $\text{C}_{7-15}$  芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个或多个(在一个实施方案中,一个、两个、三个或四个)取代基  $\text{Q}^1$  取代;或 (iii)  $\text{R}^b$  和  $\text{R}^c$  与它们相连的 N 原子一起形成杂芳基或杂环基,其任选地被一个或多个(在一个实施方案中,一个、两个、三个或四个)取代基  $\text{Q}^1$  取代。除非另行指明,此处使用的所有可被取代的基团都是“任选地取代的”。

[0038] 在一个实施方案中,各个  $\text{Q}^1$  独立地选自由以下组成的基团:(a) 氰基、卤素和硝基;和 (b)  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基、 $\text{C}_{7-15}$  芳烷基、杂芳基和杂环基;和 (c)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ; 其中各个  $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^g$  和  $\text{R}^h$  独立地是 (i) 氢;(ii)  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-7}$  环烷基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基、 $\text{C}_{7-15}$  芳烷基、杂芳基或杂环基;或 (iii)  $\text{R}^f$  和  $\text{R}^g$  与它们相连的 N 原子一起形成杂芳基或杂环基。

[0039] 除非另行指明,此处所用的术语“药学可接受的盐”指由药学可接受的无毒性酸

(包括无机酸和有机酸)制备的盐。适用的无毒性酸包括无机和有机酸,例如,但不限于,醋酸、褐藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲基磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸以及对甲苯磺酸。

[0040] 除非另行指明,此处所用的术语“溶剂化物”指进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂的此处提供的化合物或其盐。当该溶剂为水时,该溶剂化物是水合物。

[0041] 除非另行指明,此处所用的术语“立体异构体”包含了所有的对映异构 / 非对应异构 / 立体异构纯和对映异构 / 非对应异构 / 立体异构富集的本发明化合物。

[0042] 除非另行指明,此处所用的术语“立体异构纯”指一种包含某化合物的一种立体异构体而基本没有该化合物的另一立体异构体的组合物。例如,一种具有一个手性中心的化合物的立体异构纯组合物将基本没有该化合物的相对的对映异构体。一种具有两个手性中心的化合物的立体异构纯组合物将基本不含该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯化合物包含质量含量大于约 80% 的该化合物的一种立体异构体和质量含量少于约 20% 的该化合物另一立体异构体、质量含量大于约 90% 的该化合物的一种立体异构体和质量含量少于约 10% 的该化合物另一立体异构体、质量含量大于约 95% 的该化合物的一种立体异构体和质量含量少于约 5% 的该化合物另一立体异构体、质量含量大于约 97% 的该化合物的一种立体异构体和质量含量少于约 3% 的该化合物另一立体异构体或者质量含量大于约 99% 的该化合物的一种立体异构体和质量含量少于约 1% 的该化合物另一立体异构体。

[0043] 除非另行指明,此处所用的术语“立体异构富集”指包含了质量含量大于约 55%、质量含量大于约 60%、质量含量大于约 70% 或质量含量大于约 80% 的某化合物的一种立体异构体的组合物。

[0044] 除非另行指明,此处所用的术语“对映异构纯”指一种具有一个手性中心的化合物的立体异构纯组合物。类似地,术语“立体异构富集”指一种具有一个手性中心的化合物的立体异构富集组合物。

[0045] 在一个实施方式中,除非另行指明,此处所用的“光学活性”和“对映异构活性”指一个分子组合,其具有不少于约 50%、不少于约 70%、不少于约 80%、不少于约 90%、不少于约 91%、不少于约 92%、不少于约 93%、不少于约 94%、不少于约 95%、不少于约 96%、不少于约 97%、不少于约 98%、不少于约 99%、不少于约 99.5% 或不少于约 99.8% 的对映体过量或非对映体过量。在特定的实施方式中,该化合物包含了占外消旋物总重约 95% 或更多的所需对映体或非对映体和约 5% 或更少的次优选对映体或非对映体。

[0046] 在描述光学活性化合物时,前缀 R 和 S 被用于表示该分子相对于其手性中心的绝对构型。(+) 和 (-) 被用于表示该化合物的光学旋转,即,经该光学活性化合物旋转的偏振光的平面的方向。前缀 (-) 表示该化合物是左旋的,即,该化合物将偏振光的平面向左或逆时针旋转。前缀 (+) 表示该化合物是右旋的,即,该化合物将偏振光的平面向右或顺时针旋转。然而,光学旋转的符号 (+) 和 (-) 与分子的绝对构型 R 和 S 无关。

[0047] 除非另行指明,此处所用的术语“约”或“大约”表示本领域普通技术人员能够确定

的一个具体值的可接受的误差,该误差部分取决于该值是如何被测定或确定的。在特定的实施方式中,术语“约”或“大约”表示在 1、2、3 或 4 标准偏差之内。在特定的实施方式中,术语“约”或“大约”表示在给定值或范围的 50%、30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1% 或 0.05% 之内。

[0048] 除非另行指明,此处所用的术语“药学可接受的载体”、“药学可接受的赋形剂”、“生理可接受的载体”或“生理可接受的赋形剂”指药学可接受的材料、组合物或溶媒,例如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或胶囊化材料。在一个实施方式中,每种成分都是“药学可接受的”,即表示其与药物制剂中的其它成分相容,并适于与人和动物的组织或器官接触而没有过多毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或者其它问题或并发症,具有合理的利益/风险比例。参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe 等人, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 和 Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

[0049] 除非另行指明,此处所用的术语“活性成分”和“活性物质”指单独或与一种或多种药学可接受的赋形剂组合被施用至对象以治疗、预防或缓和病症、紊乱或疾病的一种或多种症状的化合物。此处所用的“活性成分”和“活性物质”可以是此处所述化合物的光学活性异构体。

[0050] 除非另行指明,此处所用的术语“药物”和“治疗剂”指被施用至以治疗、预防、控制或缓和病症、紊乱或疾病的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0051] 除非另行指明,此处所用的术语“治疗”指根除或改善疾病或病症,或者与该疾病或病症相关的一种或多种症状。在一个实施方式中,本领域技术人员已知该种症状与待治疗的疾病或病症相关。在特定的实施方式中,该术语指通过向患有该疾病或病症的对象施用一种或多种预防性或治疗性药剂而使疾病或病症的扩散或恶化最小化。在部分实施方式中,该术语指在特定疾病的症状发作后,联合或不联合其它附加活性剂施用本发明的化合物。

[0052] 除非另行指明,此处所用的术语“预防”指预防疾病或病症,或与该疾病或病症相关的一种或多种症状的发作、复发或扩散。在一个实施方式中,本领域技术人员已知该种症状与待预防的疾病或病症相关。在特定的实施方式中,该术语指针对具有罹患此处所述的疾病或障碍的风险的患者,在症状发作前联合或不联合其它附加活性剂施用此处提供的化合物。该术语包括了特定疾病的症状的抑制和减少。在特定的实施方式中,具有一种疾病的家族史的患者被特别作为候选者。此外,具有复发病史的患者也是潜在的预防候选者。就此而言,术语“预防”可与术语“预防性处理”互换使用。

[0053] 除非另行指明,此处所用的术语“控制”指预防或减缓疾病或病症,或与疾病或病症相关的一种或多种症状的进展、扩散或恶化。在一个实施方式中,本领域技术人员已知该种症状与待控制的疾病或病症相关。对象由预防性和/或治疗性药剂获得的有益效果通常不会导致该疾病或障碍的治愈。就此而言,术语“控制”包括为了试图防止或减少特定疾病



的复发而对已患有该疾病的患者进行治疗。

[0054] 除非另行指明,此处所用的化合物的“治疗有效量”指在疾病或紊乱的治疗或控制中足以提供治疗性效果、或者足以延缓或最小化与该疾病或紊乱相关的一种或多种症状的化合物的数量。化合物的治疗有效量指单用或联合其它疗法使用时可在疾病或紊乱的治疗或控制中提供治疗性效果的治疗性药剂的数量。术语“治疗有效量”可包括改善总体疗法、减少或避免疾病或紊乱的症状或起因、或者增强另一治疗性药剂的治疗效力的数量。

[0055] 除非另行指明,此处所用的化合物的“预防有效量”指足以预防疾病或紊乱,或者预防其复发的数量。化合物的预防有效量指单用或联合其它疗法使用时可在疾病的预防中提供预防性效果的预防性药剂的数量。术语“预防有效量”可包括改善总体预防方法或增强另一预防性药剂的预防效果的数量。

[0056] 除非另行指明,此处所用的术语“对象”在此定义为包括动物,如哺乳动物,包括但不限于,灵长动物(例如,人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在特定的实施方式中,该对象为人。

[0057] 除非另行指明,此处所用的术语“神经障碍”指哺乳动物中枢或外周神经系统的病症。术语“神经障碍”包括,但不限于,神经变性疾病(例如,Alzheimer 病、Parkinson 病和肌萎缩性(脊髓)侧索硬化)、神经精神疾病(例如,精神分裂症和焦虑,例如一般性焦虑症)以及情感性精神病(例如,抑郁症、双相性精神障碍、躁狂性精神障碍和注意力缺陷障碍)。示范性的神经障碍包括,但不限于,MLS(小脑共济失调)、Huntington 病、Down 综合症、多发梗塞性痴呆、癫痫持续状态、钝性损伤(例如,脊髓损伤和头部损伤)、病毒感染诱导的神经变性疾病、(例如,AIDS、脑病)、癫痫、良性健忘症、闭合性头部损伤、睡眠障碍、严重抑郁性障碍、情绪不良、季节性情感性精神病、痴呆、运动障碍、精神病、酗酒、创伤后精神紧张性障碍等。“神经障碍”还包括与该障碍相关的任意病症。例如,治疗神经变性病症的方法包括治疗与神经变性病症相关的记忆丧失和/或认知受损的方法。示范性的方法还包括治疗或预防神经变性病症的神经元功能特征丧失的方法。“神经障碍”还包括至少部分牵涉单胺(例如,去甲肾上腺素)信号转导途径的任何疾病或病症(例如,心血管疾病)。

[0058] 除非另行指明,此处所用的术语“精神病”、“精神分裂症”、“强迫性神经失调”、“物质滥用”、“焦虑症”、“进食障碍”、“偏头痛”以及本文别处所述的 CNS 或神经障碍具有被本领域接受的含义。参见,例如,Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Ed., American Psychiatric Association(1997) (DSM-IV™)。

[0059] 除非另行指明,此处所用的术语“癫痫发作”指一种神经障碍,其可与“惊厥”交换使用,尽管癫痫发作存在多种类型,部分类型具有不同于惊厥的细微或轻度的症状。在一个实施方式中,术语“癫痫发作”意在包括“惊厥”。在部分实施方式中,癫痫发作可由脑中的失调和突然的放电性所引起。在部分实施方式中,惊厥是一种快速和不受控的抖动,在该过程中肌肉重复收缩和放松。除非另行指明,此处所用的术语“惊厥”和“癫痫发作”具有 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Ed., American Psychiatric Association(1997) (DSM-IV™) 中所示含义。

[0060] 除非另行指明,此处所用的术语“情感性精神病”包括抑郁症、注意力缺陷障碍、注意力不集中过动症、双相性精神障碍和躁狂症等。

[0061] 除非另行指明,此处所用的术语“抑郁症”包括了所有形式的抑郁症,包括,但不限

于,严重的抑郁性障碍 (MDD)、单相抑郁性障碍、情绪不良、季节性情感性精神病 (SAD) 和双相抑郁症。“严重的抑郁性障碍”此处可与“单相抑郁症”、“单相抑郁性障碍”和“严重抑郁症”互换使用。“抑郁症”还可包括通常伴随抑郁症的任意病症,例如所有形式的疲劳(例如,慢性疲劳综合症)和认知缺陷。

[0062] 除非另行指明,此处所用的术语“双相性精神障碍”和“躁狂症”具有 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Ed., American Psychiatric Association(1997) (DSM-IV™) 中所示含义。

[0063] 除非另行指明,此处所用的术语“注意力缺陷障碍”(ADD)、“注意力不集中过动症(ADDH)”和“注意力不足过动症”具有 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Ed., American Psychiatric Association(1997) (DSM-IV™) 中所示含义。

[0064] 除非另行指明,此处所用的术语“疼痛”指一种不愉快的感官和情绪体验。除非另行指明,本文使用的术语“疼痛”指所有类别的疼痛,包括在刺激或神经应答中描述的疼痛,例如身体疼痛(对有害刺激物的正常神经应答)和神经性疼痛(对于受损或变化的感觉途径的异常应答,通常没有明显的有害输入);按时间分类的疼痛,例如,慢性疼痛和急性疼痛;根据严重性分类的疼痛,例如轻度、中度或重度;以及作为疾病状态或综合症的症状或结果的疼痛,例如,炎症性疼痛、癌症疼痛、AIDS 疼痛、关节病、偏头痛、三叉神经痛、心脏缺血和糖尿病周围神经性疼痛(参见,例如 Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98(Wilson 等人, eds., 12th ed. 1991);Williams 等人, J. of Med. Chem. A1:1481-1485(1999),在此全文引入作为参考)。“疼痛”还意在包括混合的病原学疼痛、双重机制疼痛、异常性疼痛、灼痛、中枢疼痛、感觉过敏、痛觉过敏、触物感痛和痛觉增敏。在一个实施方式中,术语“疼痛”包括由神经系统的机能障碍导致的疼痛:具有神经性疼痛的临床特征和可能的常见病理生理学机制,但并非由神经系统任意部分的可识别的病损所引发的器官疼痛状态。

[0065] 除非另行指明,此处所用的术语“身体疼痛”指对于损伤或疾病等有害刺激物(例如外伤、灼伤、感染、炎症或与癌症等疾病过程)的正常神经应答,且同时包括皮肤性疼痛(例如,皮肤、肌肉或关节疼痛)和内脏疼痛(例如,器官疼痛)。

[0066] 除非另行指明,此处所用的术语“神经性疼痛”指由神经系统损伤导致的神经病症的不同组合。该术语还指由外周和/或中枢感知途径的损伤或功能障碍和神经系统的功能障碍导致的疼痛,其中该疼痛通常在没有明显有害输入的情况下出现或存在。这包括了与外周神经病和中枢神经性疼痛相关的疼痛。外周神经系统疼痛的常见类型包括糖尿病性神经病变(也叫糖尿病性外周神经性疼痛或者 DN、DPN 或 DPNP)、后疱疹的神经痛(PHN)和三叉神经痛(TGN)。中枢神经性疼痛,包括对大脑或脊髓的损害,可以在中风、脊髓损伤后出现,也作为多发性硬化症的后果,它们也被包括在该术语中。意在包括在神经性疼痛的定义之内的其它类型的疼痛包括,但不限于,神经性癌症疼痛导致的疼痛、HIV/AIDS 诱导的疼痛、幻肢痛和复杂性区域疼痛综合症。除非另行指明,该术语还包括神经性疼痛的常见临床特征,包括但不限于,感觉丧失、痛觉异常(非有害刺激物造成的疼痛)、痛觉增敏和痛觉过敏(知觉延后、累加以及知觉作用之后的疼痛)。疼痛通常是伤害性和神经性类型(例如,机械性脊柱疼痛和神经根病或脊髓病)的综合。

[0067] 除非另行指明,此处所用的术语“急性疼痛”指对于有害化学品、通常与侵入过程

相伴的热或机械刺激、外伤和疾病的正常的可预测的生理应答。这种疼痛通常时间有限,并可被视作对于威胁和/或产生组织损伤的刺激的合适应答。该术语还指以短期或突然发作为特征的疼痛。

[0068] 除非另行指明,此处所用的术语“慢性疼痛”包括在各类病症(例如,外伤、恶性和慢性炎性疾病如类风湿性关节炎)中发生的疼痛。慢性疼痛可持续超过约六个月。此外,慢性疼痛的强度可与有害刺激物或经历的过程的强度不成正比。该术语还指与慢性病症相关的病痛,或者持续超过了经历的病症的解决或者损伤治愈的疼痛,且该种病痛通常超过了对于所经历过程预计的强度。它可反复发作。

[0069] 除非另行指明,此处所用的术语“炎性疼痛”指响应组织损伤或由炎症性过程导致的疼痛。炎性疼痛是适应性的,它可引发促进治愈的生理应答。然而,炎症还可影响神经功能。炎性介质,包括由 COX2 酶诱导的 PGE<sub>2</sub>、缓激肽和其它物质结合至疼痛传递神经元的受体并改变其功能,提高其应激性并从而提高疼痛感。许多慢性疼痛具有炎性成分。该术语还指作为炎症或免疫系统紊乱的症状或结果产生的疼痛。

[0070] 除非另行指明,此处所用的术语“内脏疼痛”指位于内脏的疼痛。

[0071] 除非另行指明,此处所用的术语“混合病原学疼痛”指同时包含炎症性和神经性成分的疼痛。

[0072] 除非另行指明,此处所用的术语“双重机制疼痛”指由外周和中枢敏化作用两者所放大和维持的疼痛。

[0073] 除非另行指明,此处所用的术语“灼痛”指在外伤性神经损伤后的持续灼烧、异常性疼痛和痛觉过敏综合症,其通常与血管收缩和催汗功能障碍和随后的营养变化相伴。除非另行指明,此处所用的术语“中枢疼痛”指由中枢神经系统的原发性损伤或功能障碍引发的疼痛。

[0074] 除非另行指明,此处所用的术语“感觉过敏”指对刺激的敏感性增加,特殊感觉除外。

[0075] 除非另行指明,此处所用的术语“痛觉过敏”指一种疼痛症状,其特征对于刺激(特别是反复刺激)的异常疼痛反应以及更高的阈值。它随着异常性疼痛、感觉过敏、痛觉增敏或触物感痛发生。

[0076] 除非另行指明,此处所用的术语“触物感痛”指一种自发或引发的不愉快的异常感觉。在特定的实施方式中,触物感痛包括痛觉增敏和异常性疼痛。

[0077] 除非另行指明,此处所用的术语“痛觉增敏”指对于通常导致疼痛的刺激更强的反应。它反映了对于阈上刺激的更强的疼痛。

[0078] 除非另行指明,此处所用的术语“异常性疼痛”指由通常不导致疼痛的刺激引起的疼痛。

[0079] 除非另行指明,此处所用的术语“糖尿病外周神经疼痛”(DPNP)(也称为糖尿病神经病变、DN 或糖尿病外周神经病),指由糖尿病伴随的神经病引起的慢性疼痛。DPNP 的典型表现是在足部的疼痛或刺痛,它不仅被描述为“灼痛”或“剧痛”,也可作为严重的酸痛型疼痛。较少的情况下,患者将该疼痛描述为瘙痒、扯痛或类似于牙痛。这种疼痛可伴随异常性疼痛和痛觉增敏,且没有麻木等症状。

[0080] 除非另行指明,此处所用的术语“疱疹后神经痛”也称为“带状疱疹神经痛”(PHN),

指影响神经纤维和皮肤的疼痛症状。不希望受到特定理论的限制,这是一种带状疱疹的并发症,是水痘-带状疱疹病毒(VZV)的第二次发作,其最初引起水痘。

[0081] 除非另行指明,此处所用的术语“神经性癌症疼痛”指由癌症导致的外周神经性疼痛,它可由肿瘤对神经的浸润或压迫所直接引起,或者由癌症治疗如放射性治疗或化学疗法(化疗诱导的神经病)所间接引起。

[0082] 除非另行指明,此处所用的术语“HIV/AIDS 外周神经病变”或“HIV/AIDS 相关的神经病变”指 HIV/AIDS 引起的外周神经病变,例如急性或慢性炎性脱髓鞘神经病变(分别为 AIDP 和 CIDP),以及作为用来治疗 HIV/AIDS 的药物的副作用而产生的外周神经病变。

[0083] 除非另行指明,此处所用的术语“幻肢痛”指似乎来自截断的肢体曾经所在之处的疼痛。幻肢痛也可以发生在瘫痪后(例如脊髓损伤后)的肢体中。“幻肢痛”通常本质上是慢性的。

[0084] 除非另行指明,此处所用的术语“三叉神经痛”(TN)指引起分布了神经分支的面部区域(唇部、眼部、鼻部、头皮、前额、上颌和下颌)的强烈、刺痛、类似电击的疼痛的第五脑神经(三叉神经)的紊乱。这也被称为“自杀疾病”。

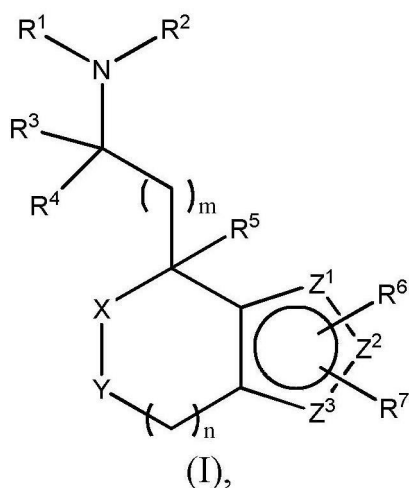
[0085] 除非另行指明,此处所用的术语“复杂性区域疼痛综合症”(CRPS)之前称为“反射交感性营养不良”(RSD),其指一种慢性疼痛病症,该病症的关键症状在于与损伤的严重性不成比例的连续、强烈疼痛,这种疼痛随时间推移会越来越差而非越来越好。该术语包括 1 型 CRPS(包括由非外周神经的组织损伤引起的症状)和 2 型 CRPS(由严重神经损伤引起的综合症),有时也称为灼痛。

[0086] 除非另行指明,此处所用的术语“纤维肌痛”指一种慢性病症,其特征不在于弥散性或特异性肌肉、关节或骨疼痛,伴随疲劳和各种其它症状。纤维肌痛之前曾有多种名称,例如纤维组织炎、慢性肌肉疼痛综合症、精神性风湿病和张力性肌痛。

[0087] B. 化合物

[0088] 在一个实施方式中,本发明提供了式(I)的化合物:

[0089]



[0090] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中

[0091] X 和 Y 之一是 O,另一个是 CH<sub>2</sub>;或 X 和 Y 两者都是 CH<sub>2</sub>;

[0092] Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 之一是 S;且 (i) Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 中的两个是 C;或 (ii) Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 之一是 C 且 Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 和 Z<sup>3</sup> 之一是 N;

[0093]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^8$ , 其中  $R^8$  是  $SO_2$  烷基或  $SO_2$  芳基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii)  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环基或杂芳基;

[0094]  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^9$ , 其中  $R^9$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii)  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的碳原子一起形成任选地取代的环烷基或杂环基; 或 (iv)  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基, 且  $R^4$  是 (i) 或 (ii); 或 (v)  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键并与  $R^1$  和 / 或  $R^2$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基 (例如, 咪唑基或噻唑基);

[0095]  $R^5$  是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或

[0096] (ii)  $-(CH_2)_p-R^{10}$ , 其中  $R^{10}$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii)  $R^5$  和  $R^1$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基;

[0097]  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是 (i) 氢、卤素、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^{11}$ , 其中  $R^{11}$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基、环烷氧基、杂芳基或杂环基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii)  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环; 其前提是当  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  之一是 N 时,  $R^7$  不存在;

[0098]  $m$  为 0、1 或 2;

[0099]  $n$  为 0、1 或 2; 且

[0100]  $p$  每次出现时独立地是 0、1 或 2。

[0101] 在一个实施方式中, 本发明提供了本文别处所述的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中:

[0102]  $X$  和  $Y$  之一是 O, 另一个是  $CH_2$ ; 或  $X$  和  $Y$  两者都是  $CH_2$ ;

[0103]  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  中的两个是 C, 且  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  中的一个 S;

[0104]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^8$ , 其中  $R^8$  是  $SO_2$  烷基或  $SO_2$  芳基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii)  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环基或杂芳基;

[0105]  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^9$ , 其中  $R^9$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii)  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的碳原子一起形成任选地取代的环烷基或杂环基; 或 (iv)  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基, 且  $R^4$  是 (i) 或 (ii); 或 (v)  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键并与  $R^1$  和 / 或  $R^2$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基 (例如, 咪唑基或噻唑基);

[0106]  $R^5$  是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或

[0107] (ii)  $-(CH_2)_p-R^{10}$ , 其中  $R^{10}$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基, 其每一个被任选

地取代；或 (iii)  $R^5$  和  $R^1$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基；

[0108]  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是 (i) 氢、卤素、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基，其每一个被任选地取代；或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^{11}$ ，其中  $R^{11}$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基、环烷氧基、杂芳基或杂环基，其每一个被任选地取代；或 (iii)  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环；

[0109]  $m$  为 0、1 或 2；

[0110]  $n$  为 0、1 或 2；且

[0111]  $p$  每次出现时独立地是 0、1 或 2。

[0112] 在一个实施方式中， $X$  为 0 而  $Y$  为  $CH_2$ 。在一个实施方式中， $X$  为  $CH_2$  而  $Y$  为 0。在一个实施方式中， $X$  和  $Y$  均为  $CH_2$ 。

[0113] 在一个实施方式中， $Z^1$  是 S。在一个实施方式中， $Z^2$  是 S。在一个实施方式中， $Z^3$  是 S。在一个实施方式中， $Z^1$  和  $Z^2$  是 C，且  $Z^3$  是 S。在一个实施方式中， $Z^1$  和  $Z^3$  是 C，且  $Z^2$  是 S。在一个实施方式中， $Z^2$  和  $Z^3$  是 C，且  $Z^1$  是 S。在一个实施方式中， $Z^1$  是 N， $Z^2$  是 C，且  $Z^3$  是 S。在一个实施方式中， $Z^1$  是 C， $Z^2$  是 N，且  $Z^3$  是 S。在一个实施方式中， $Z^1$  是 N， $Z^2$  是 S，且  $Z^3$  是 C。在一个实施方式中， $Z^1$  是 C， $Z^2$  是 S，且  $Z^3$  是 N。在一个实施方式中， $Z^1$  是 S， $Z^2$  是 N，且  $Z^3$  是 C。在一个实施方式中， $Z^1$  是 S， $Z^2$  是 C，且  $Z^3$  是 N。在一个实施方式中，当  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  之一是 N， $R^7$  不存在且  $R^6$  构成碳环原子。

[0114] 在一个实施方式中， $R^1$  是氢。在一个实施方式中， $R^1$  是任选地取代的烷基。在一个实施方式中， $R^1$  为烷基。在一个实施方式中， $R^1$  是任选地取代的烷氧基。在一个实施方式中， $R^1$  是烷氧基。在一个实施方式中， $R^1$  为任选地取代的氨基烷基。在一个实施方式中， $R^1$  为氨基烷基。在一个实施方式中， $R^1$  为任选地取代的烯基。在一个实施方式中， $R^1$  为烯基。在一个实施方式中， $R^1$  为任选地取代的炔基。在一个实施方式中， $R^1$  为炔基。在一个实施方式中， $R^1$  是任选地取代的环烷基。在一个实施方式中， $R^1$  是环烷基。在一个实施方式中， $R^1$  为任选地取代的环烷基烷基。在一个实施方式中， $R^1$  为环烷基烷基。在一个实施方式中， $R^1$  为任选地取代的芳基。在一个实施方式中， $R^1$  为芳基。在一个实施方式中， $R^1$  是任选地取代的芳烷基。在一个实施方式中， $R^1$  是芳烷基。在一个实施方式中， $R^1$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  烷基，其中该烷基被任选地取代。在一个实施方式中， $R^1$  为  $-(CH_2)_p-SO_2$  烷基。在一个实施方式中， $R^1$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  芳基，其中该芳基被任选地取代。在一个实施方式中， $R^1$  为  $-(CH_2)_p-SO_2$  芳基。在一个实施方式中， $R^1$  是被  $-SO_2$  烷基或  $-SO_2$  芳基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基，该  $-SO_2$  烷基和  $-SO_2$  芳基各自被进一步任选地取代。在一个实施方式中， $R^1$  是被  $-SO_2$  烷基或  $-SO_2$  芳基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基。在一个实施方式中，该烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基和环烷基被一个或多个卤素任选地取代。

[0115] 在一个实施方式中， $R^2$  是氢。在一个实施方式中， $R^2$  是任选地取代的烷基。在一个实施方式中， $R^2$  为烷基。在一个实施方式中， $R^2$  是任选地取代的烷氧基。在一个实施方式中， $R^2$  是烷氧基。在一个实施方式中， $R^2$  为任选地取代的氨基烷基。在一个实施方式中， $R^2$  为氨基烷基。在一个实施方式中， $R^2$  为任选地取代的烯基。在一个实施方式中， $R^2$  为烯基。在一个实施方式中， $R^2$  为任选地取代的炔基。在一个实施方式中， $R^2$  为炔基。在一个实施方式中， $R^2$  是任选地取代的环烷基。在一个实施方式中， $R^2$  是环烷基。在一个实施方式中， $R^2$  为任选地取代的环烷基烷基。在一个实施方式中， $R^2$  为环烷基烷基。在一个实施方式中， $R^2$

为任选地取代的芳基。在一个实施方式中,  $R^2$  为芳基。在一个实施方式中,  $R^2$  是任选地取代的芳烷基。在一个实施方式中,  $R^2$  是芳烷基。在一个实施方式中,  $R^2$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  烷基, 其中该烷基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^2$  为  $-(CH_2)_p-SO_2$  烷基。在一个实施方式中,  $R^2$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  芳基, 其中该芳基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^2$  为  $-(CH_2)_p-SO_2$  芳基。在一个实施方式中,  $R^2$  是被  $-SO_2$  烷基或  $-SO_2$  芳基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基, 该  $-SO_2$  烷基和  $-SO_2$  芳基各自被进一步任选地取代。在一个实施方式中,  $R^2$  是被  $-SO_2$  烷基或  $-SO_2$  芳基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基。在一个实施方式中, 该烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基和环烷基被一个或多个卤素任选地取代。

[0116] 在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环基。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成杂环基。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成任选地取代的杂芳基。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成杂芳基。

[0117] 在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^9$ , 其中  $R^9$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基, 其每一个被任选地取代; 或 (iii)  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的碳原子一起形成任选地取代的环烷基或杂环基; 或 (iv)  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基, 且  $R^4$  是 (i) 或 (ii); 或 (v)  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键并与  $R^1$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基 (例如, 咪唑基)。

[0118] 在一个实施方式中,  $R^3$  是氢。在一个实施方式中,  $R^3$  是任选地取代的烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  为烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  是任选地取代的烷氧基。在一个实施方式中,  $R^3$  是烷氧基。在一个实施方式中,  $R^3$  为任选地取代的氨基烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  为氨基烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  为任选地取代的烯基。在一个实施方式中,  $R^3$  为烯基。在一个实施方式中,  $R^3$  为任选地取代的炔基。在一个实施方式中,  $R^3$  为炔基。在一个实施方式中,  $R^3$  是任选地取代的环烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  是环烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  为任选地取代的环烷基烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  为环烷基烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  为任选地取代的芳基。在一个实施方式中,  $R^3$  为芳基。在一个实施方式中,  $R^3$  是任选地取代的芳烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  是芳烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  为  $-(CH_2)_p-CF_3$ 。在一个实施方式中,  $R^3$  为  $-(CH_2)_p-CN$ 。在一个实施方式中,  $R^3$  为  $-(CH_2)_p-$  硝基。在一个实施方式中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p-$  氨基, 其中该氨基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^3$  为  $-(CH_2)_p-$  氨基。在一个实施方式中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p-$  羟基, 其中该羟基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^3$  为  $-(CH_2)_p-$  羟基。在一个实施方式中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p-$  环烷氧基, 其中该环烷氧基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^3$  为  $-(CH_2)_p-$  环烷氧基。在一个实施方式中,  $R^3$  是被  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基, 上述取代基各自被进一步任选地取代。在一个实施方式中,  $R^3$  是被  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基。在一个实施方式中, 该烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基和环烷基被一个或多个卤素任选地取代。

[0119] 在一个实施方式中,  $R^4$  是氢。在一个实施方式中,  $R^4$  是任选地取代的烷基。在一个实施方式中,  $R^4$  为烷基。在一个实施方式中,  $R^4$  是任选地取代的烷氧基。在一个实施方式中,  $R^4$  是烷氧基。在一个实施方式中,  $R^4$  为任选地取代的氨基烷基。在一个实施方式中,  $R^4$

为氨基烷基。在一个实施方式中,  $R^4$  为任选地取代的烯基。在一个实施方式中,  $R^4$  为烯基。在一个实施方式中,  $R^4$  为任选地取代的炔基。在一个实施方式中,  $R^4$  为炔基。在一个实施方式中,  $R^4$  是任选地取代的环烷基。在一个实施方式中,  $R^4$  是环烷基。在一个实施方式中,  $R^4$  为任选地取代的环烷基烷基。在一个实施方式中,  $R^4$  为环烷基烷基。在一个实施方式中,  $R^4$  为任选地取代的芳基。在一个实施方式中,  $R^4$  为芳基。在一个实施方式中,  $R^4$  是任选地取代的芳烷基。在一个实施方式中,  $R^4$  是芳烷基。在一个实施方式中,  $R^4$  为  $-(CH_2)_p-CF_3$ 。在一个实施方式中,  $R^4$  为  $-(CH_2)_p-CN$ 。在一个实施方式中,  $R^4$  为  $-(CH_2)_p-$  硝基。在一个实施方式中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p-$  氨基, 其中该氨基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^4$  为  $-(CH_2)_p-$  氨基。在一个实施方式中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p-$  羟基, 其中该羟基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^4$  为  $-(CH_2)_p-$  羟基。在一个实施方式中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p-$  环烷氧基, 其中该环烷氧基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^4$  为  $-(CH_2)_p-$  环烷氧基。在一个实施方式中,  $R^4$  是被  $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基, 上述取代基各自被进一步任选地取代。在一个实施方式中,  $R^4$  是被  $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基。在一个实施方式中, 该烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基和环烷基被一个或多个卤素任选地取代。

[0120] 在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的碳原子一起形成任选地取代的环烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的碳原子一起形成环烷基。在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的碳原子一起形成任选地取代的杂环基。在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的碳原子一起形成杂环基。

[0121] 在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^1$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基,  $R^4$  是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^9$ , 其中  $R^9$  是  $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基, 其每一个被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^1$  与它们连接的原子一起形成杂环基,  $R^4$  是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^9$ , 其中  $R^9$  是  $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基。

[0122] 在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键且与  $R^1$  和它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基 (例如, 咪唑)。本领域技术人员将理解, 当  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键且与  $R^1$  和它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基, 该实施方式还可描述为:  $R^3$  和  $R^4$  之一不存在,  $R^3$  和  $R^4$  另一个与  $R^1$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基 (例如, 咪唑), 其被  $R^2$  取代 (例如, 在环氮原子上的取代基)。在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键且与  $R^1$  和它们连接的原子一起形成杂芳基。杂芳基的范例包括, 但不限于, 咪唑基、吡咯基、苯并咪唑基或吲唑基。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  也联合在一起形成双键并与  $R^3$  和  $R^4$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基 (例如, 噻唑)。本领域技术人员将理解, 当  $R^1$  和  $R^2$  也联合在一起形成双键并与  $R^3$  和  $R^4$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基时, 该实施方式也可被描述为:  $R^3$  和  $R^4$  之一不存在且  $R^1$  和  $R^2$  之一不存在,  $R^3$  和  $R^4$  另一个与  $R^1$  和  $R^2$  的另一个以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基 (例如, 噻唑)。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  也联合在一起形成双键并与  $R^3$  和  $R^4$  以及它们连接的原子一起形成杂芳基。杂芳基的范例包括, 但不限于, 噻唑基、异噻唑基、噻唑基、吡啶基或苯并噻唑基。在一个实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  联合与它们连接的原子一起形成任选



地取代的杂芳基（例如，咪唑或噻唑）。

[0123] 在一个实施方式中， $R^5$  是氢。在一个实施方式中， $R^5$  是任选地取代的烷基。在一个实施方式中， $R^5$  为烷基。在一个实施方式中， $R^5$  是任选地取代的烷氧基。在一个实施方式中， $R^5$  是烷氧基。在一个实施方式中， $R^5$  为任选地取代的氨基烷基。在一个实施方式中， $R^5$  为氨基烷基。在一个实施方式中， $R^5$  为任选地取代的烯基。在一个实施方式中， $R^5$  为烯基。在一个实施方式中， $R^5$  为任选地取代的炔基。在一个实施方式中， $R^5$  为炔基。在一个实施方式中， $R^5$  是任选地取代的环烷基。在一个实施方式中， $R^5$  是环烷基。在一个实施方式中， $R^5$  为任选地取代的环烷基烷基。在一个实施方式中， $R^5$  为环烷基烷基。在一个实施方式中， $R^5$  为任选地取代的芳基。在一个实施方式中， $R^5$  为芳基。在一个实施方式中， $R^5$  是任选地取代的芳烷基。在一个实施方式中， $R^5$  是芳烷基。在一个实施方式中， $R^5$  为  $-(CH_2)_p-CF_3$ 。在一个实施方式中， $R^5$  为  $-(CH_2)_p-CN$ 。在一个实施方式中， $R^5$  为  $-(CH_2)_p-$  硝基。在一个实施方式中， $R^5$  是  $-(CH_2)_p-$  氨基，其中该氨基被任选地取代。在一个实施方式中， $R^5$  为  $-(CH_2)_p-$  氨基。在一个实施方式中， $R^5$  是  $-(CH_2)_p-$  羟基，其中该羟基被任选地取代。在一个实施方式中， $R^5$  为  $-(CH_2)_p-$  羟基。在一个实施方式中， $R^5$  是  $-(CH_2)_p-$  环烷氧基，其中该环烷氧基被任选地取代。在一个实施方式中， $R^5$  为  $-(CH_2)_p-$  环烷氧基。在一个实施方式中， $R^5$  是被  $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基，上述取代基各自被进一步任选地取代。在一个实施方式中， $R^5$  是被  $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基。在一个实施方式中，该烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基和环烷基被一个或多个卤素任选地取代。

[0124] 在一个实施方式中， $R^5$  和  $R^1$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基。在一个实施方式中， $R^5$  和  $R^1$  与它们连接的原子一起形成杂环基。

[0125] 在一个实施方式中， $R^6$  是氢。在一个实施方式中， $R^6$  是卤素。在一个实施方式中， $R^6$  为任选地取代的烷基。在一个实施方式中， $R^6$  为烷基。在一个实施方式中， $R^6$  是任选地取代的烷氧基。在一个实施方式中， $R^6$  是烷氧基。在一个实施方式中， $R^6$  为任选地取代的氨基烷基。在一个实施方式中， $R^6$  为氨基烷基。在一个实施方式中， $R^6$  为任选地取代的烯基。在一个实施方式中， $R^6$  为烯基。在一个实施方式中， $R^6$  为任选地取代的炔基。在一个实施方式中， $R^6$  为炔基。在一个实施方式中， $R^6$  是任选地取代的环烷基。在一个实施方式中， $R^6$  是环烷基。在一个实施方式中， $R^6$  为任选地取代的环烷基烷基。在一个实施方式中， $R^6$  为环烷基烷基。在一个实施方式中， $R^6$  为任选地取代的芳基。在一个实施方式中， $R^6$  为芳基。在一个实施方式中， $R^6$  是任选地取代的芳烷基。在一个实施方式中， $R^6$  是芳烷基。在一个实施方式中， $R^6$  为  $-(CH_2)_p-CF_3$ 。在一个实施方式中， $R^6$  为  $-(CH_2)_p-CN$ 。在一个实施方式中， $R^6$  为  $-(CH_2)_p-$  硝基。在一个实施方式中， $R^6$  是  $-(CH_2)_p-$  氨基，其中该氨基被任选地取代。在一个实施方式中， $R^6$  为  $-(CH_2)_p-$  氨基。在一个实施方式中， $R^6$  是  $-(CH_2)_p-$  羟基，其中该羟基被任选地取代。在一个实施方式中， $R^6$  为  $-(CH_2)_p-$  羟基。在一个实施方式中， $R^6$  是  $-(CH_2)_p-$  环烷氧基，其中该环烷氧基被任选地取代。在一个实施方式中， $R^6$  为  $-(CH_2)_p-$  环烷氧基。在一个实施方式中， $R^6$  是  $-(CH_2)_p-$  杂芳基，其中该杂芳基被任选地取代。在一个实施方式中， $R^6$  为  $-(CH_2)_p-$  杂芳基。在一个实施方式中， $R^6$  是  $-(CH_2)_p-$  杂环基，其中该杂环基被任选地取代。在一个实施方式中， $R^6$  为  $-(CH_2)_p-$  杂环基。在一个实施方式中，该烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基和环烷基被一个或多个卤素任选地取代。

[0126] 在一个实施方式中,  $R^7$  是氢。在一个实施方式中,  $R^7$  是卤素。在一个实施方式中,  $R^7$  为任选地取代的烷基。在一个实施方式中,  $R^7$  为烷基。在一个实施方式中,  $R^7$  是任选地取代的烷氧基。在一个实施方式中,  $R^7$  是烷氧基。在一个实施方式中,  $R^7$  为任选地取代的氨基烷基。在一个实施方式中,  $R^7$  为氨基烷基。在一个实施方式中,  $R^7$  为任选地取代的烯基。在一个实施方式中,  $R^7$  为烯基。在一个实施方式中,  $R^7$  为任选地取代的炔基。在一个实施方式中,  $R^7$  为炔基。在一个实施方式中,  $R^7$  是任选地取代的环烷基。在一个实施方式中,  $R^7$  是环烷基。在一个实施方式中,  $R^7$  为任选地取代的环烷基烷基。在一个实施方式中,  $R^7$  为环烷基烷基。在一个实施方式中,  $R^7$  为任选地取代的芳基。在一个实施方式中,  $R^7$  为芳基。在一个实施方式中,  $R^7$  是任选地取代的芳烷基。在一个实施方式中,  $R^7$  是芳烷基。在一个实施方式中,  $R^7$  为  $-(CH_2)_p-CF_3$ 。在一个实施方式中,  $R^7$  为  $-(CH_2)_p-CN$ 。在一个实施方式中,  $R^7$  为  $-(CH_2)_p-$  硝基。在一个实施方式中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p-$  氨基, 其中该氨基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^7$  为  $-(CH_2)_p-$  氨基。在一个实施方式中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p-$  羟基, 其中该羟基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^7$  为  $-(CH_2)_p-$  羟基。在一个实施方式中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p-$  环烷氧基, 其中该环烷氧基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^7$  为  $-(CH_2)_p-$  环烷氧基。在一个实施方式中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p-$  杂芳基, 其中该杂芳基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^7$  为  $-(CH_2)_p-$  杂芳基。在一个实施方式中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p-$  杂环基, 其中该杂环基被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^7$  为  $-(CH_2)_p-$  杂环基。在一个实施方式中, 该烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基和环烷基被一个或多个卤素任选地取代。

[0127] 在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成芳基。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成杂芳基。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成部分饱和的任选地取代的环烷基。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成部分饱和的环烷基。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成杂环基。

[0128] 在一个实施方式中,  $m$  是 0。在一个实施方式中,  $m$  是 1。在一个实施方式中,  $m$  是 2。

[0129] 在一个实施方式中,  $n$  是 0。在一个实施方式中,  $n$  是 1。在一个实施方式中,  $n$  是 2。

[0130] 在一个实施方式中,  $p$  是 0。在一个实施方式中,  $p$  是 1。在一个实施方式中,  $p$  是 2。

[0131] 在一个实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  中至少一个不是氢。在一个实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  中至少一个不是氢 (例如, 当  $R^7$  不存在时)。在一个实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$  和  $R^7$  中至少一个不是氢。在一个实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^6$  中至少一个不是氢 (例如, 当  $R^7$  不存在时)。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  中至少一个不是氢。在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  中至少一个不是氢。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  中至少一个不是氢。在一个实施方式中, 当  $R^5$  不是氢时,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$  和  $R^7$  中至少一个不是氢。在一个实施方式中, 当  $R^5$  不是氢时,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^6$  中至少一个不是氢 (例如, 当  $R^7$  不存在时)。在一个实施方式中,  $R^5$  不是羟基。在一个实施方式中,  $R^5$  不是取代的羟基 (例如, 烷氧基)。在

一个实施方式中,  $R^5$  不是烷基。在一个实施方式中,  $R^5$  不是甲基。

[0132] 在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  不是任选地取代的酰基。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  不是任选地取代的酰胺。在一个实施方式中,  $R^{11}$  不是任选地取代的酰胺。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  不是任选地取代的酰基。在一个实施方式中,  $R^{11}$  不是任选地取代的酰基。

[0133] 在一个实施方式中, 当 X 和 Y 是  $CH_2$  时,  $R^3$  和  $R^4$  未联合在一起并与  $R^1$  或  $R^2$  以及它们连接的原子一起形成环 (例如, 咪唑或咪唑啉)。在一个实施方式中, 当 X 和 Y 是  $CH_2$  时,  $R^3$  和  $R^4$  未联合在一起并与  $R^1$  和  $R^2$  以及它们连接的原子一起形成环 (例如, 噻唑)。

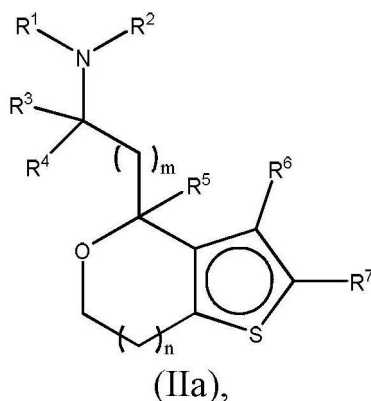
[0134] 在一个实施方式中, 当 X 和 Y 是  $CH_2$  时,  $R^1$  (或  $R^2$ ) 和  $R^5$  未联合在一起并与它们连接的原子一起形成环 (例如, 吡咯烷或吡丁啶)。

[0135] 在一个实施方式中, 当  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  或  $R^7$  任意一个是烷基或环烷基时, 该烷基或环烷基被一个或多个卤素任选地取代 (例如, 氟)。

[0136] X、Y、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、m、n 和 p 的任意组合包含在本披露内并在此特别提供。

[0137] 在一个实施方式中, 本发明提供了式 (IIa) 的化合物:

[0138]



[0139] 或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、m 和 n 如本文别处定义。

[0140] 在一个实施方式中, m 是 0 或 1。在一个实施方式中, n 是 1 或 2。在一个实施方式中, m 是 0 且 n 是 0。在一个实施方式中, n 是 0 或 1。在一个实施方式中, n 是 0。

[0141] 在一个实施方式中,  $R^5$  为氢。

[0142] 在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢、 $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基 (例如, 正丙基或异丙基)) 或  $C_3$ - $C_6$  环烷基 (例如, 环丙基)。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基 (例如, 正丙基或异丙基))。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是  $C_1$ - $C_4$  烷基, 其中该烷基中的一个或多个氢被氘取代 (例如,  $CD_3$ )。

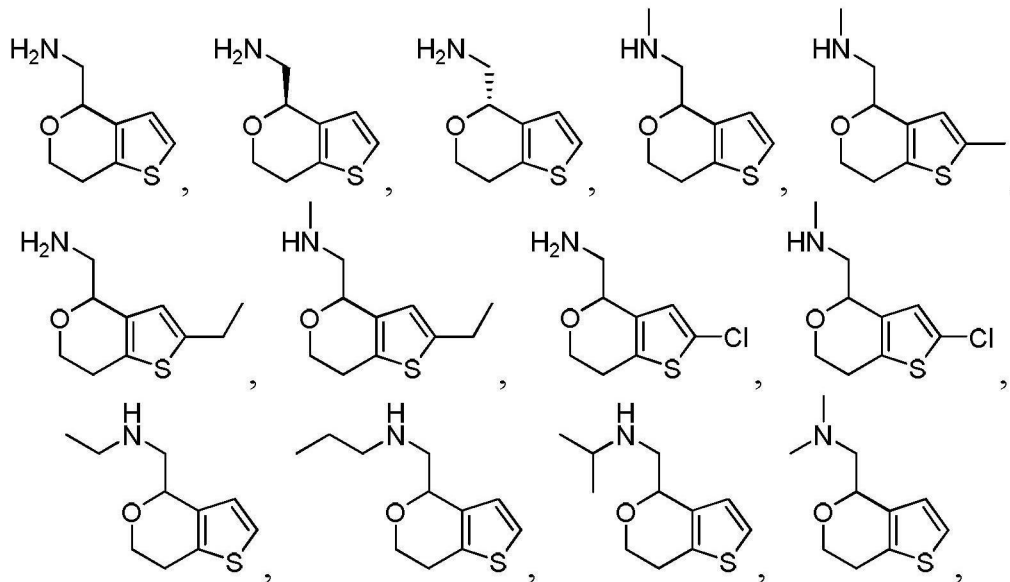
[0143] 在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基 (例如, 正丙基或异丙基))。在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  是氢。

[0144] 在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、卤素 (例如, F 或 Cl),  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基或  $CF_3$ )、芳基 (例如, 苯基)、杂芳基 (例如, 吡啶基)、杂环基 (例如, 吡咯烷基、哌啶基或吗啉基)、烷氧基 (例如, OMe) 或氨基烷基 (例如,  $NMe_2$ ), 其每一个被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、芳基、杂芳基、杂环

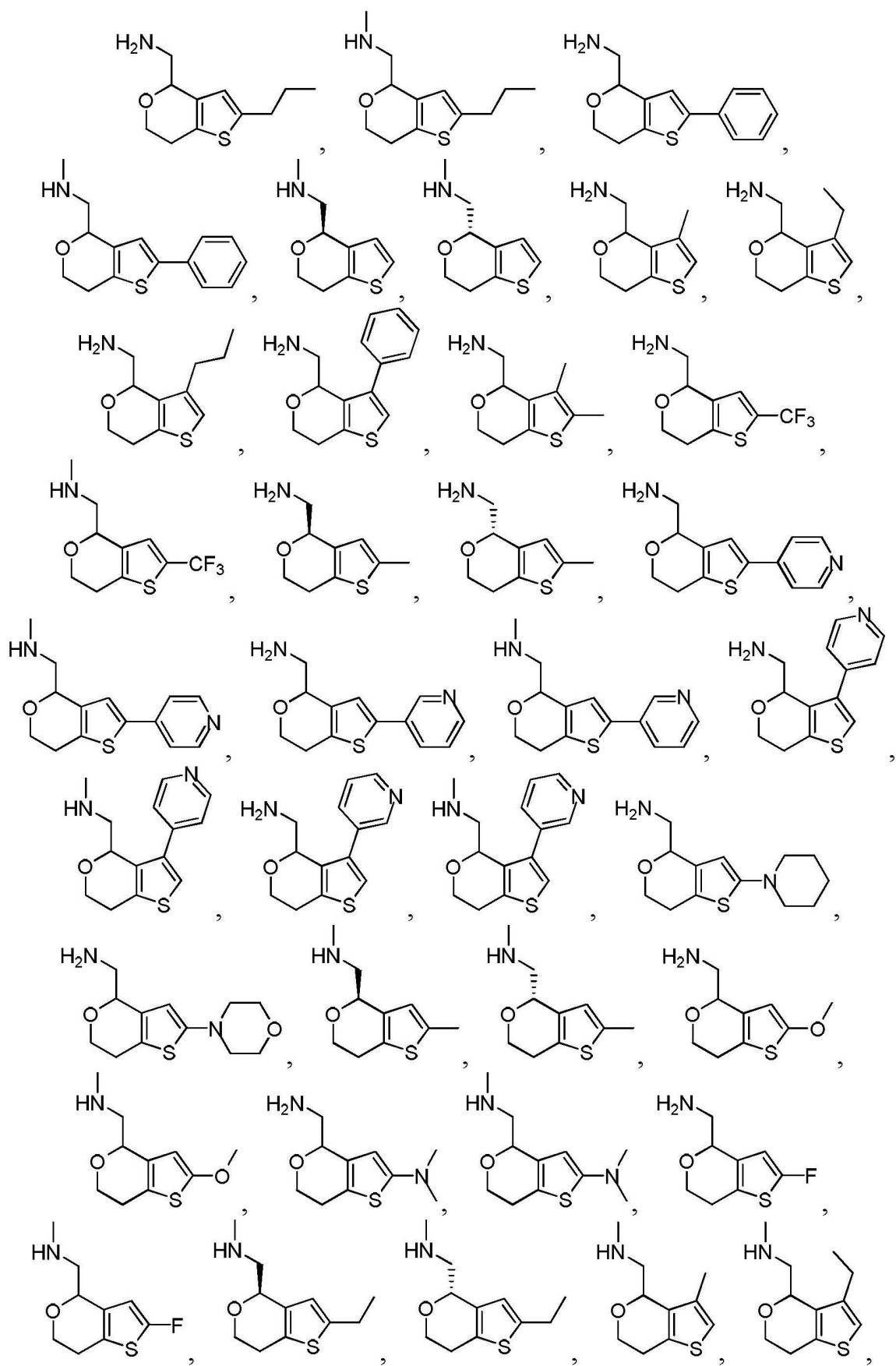
基、烷氧基或氨基烷基。在一个实施方式中,  $C_1-C_4$  烷基被一个或多个氟任选地取代。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、氟、氯、甲基、 $CF_3$ 、乙基、丙基、异丙基、苯基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、甲氧基或二甲基氨基。

[0145] 具体的范例包括,但不限于,如下化合物:

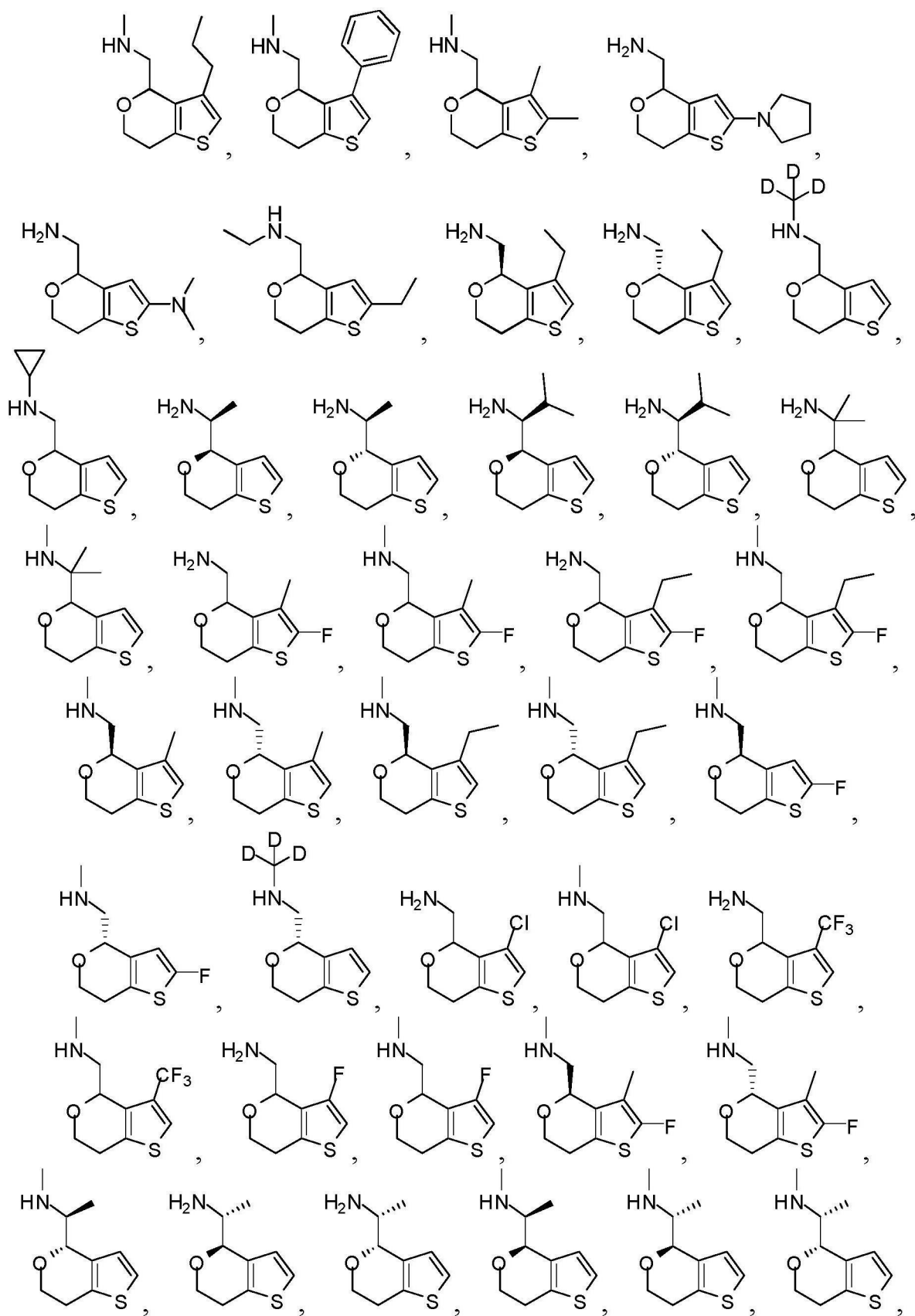
[0146]



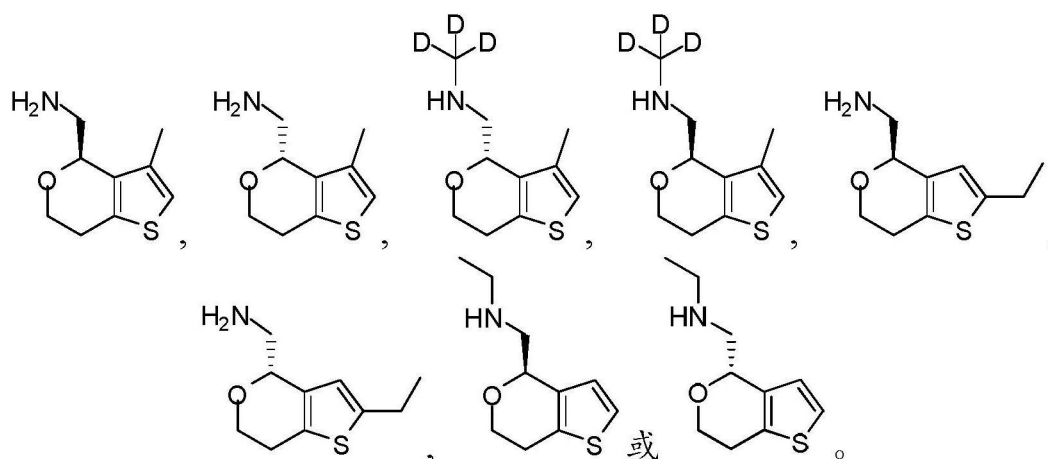
[0147]



[0148]

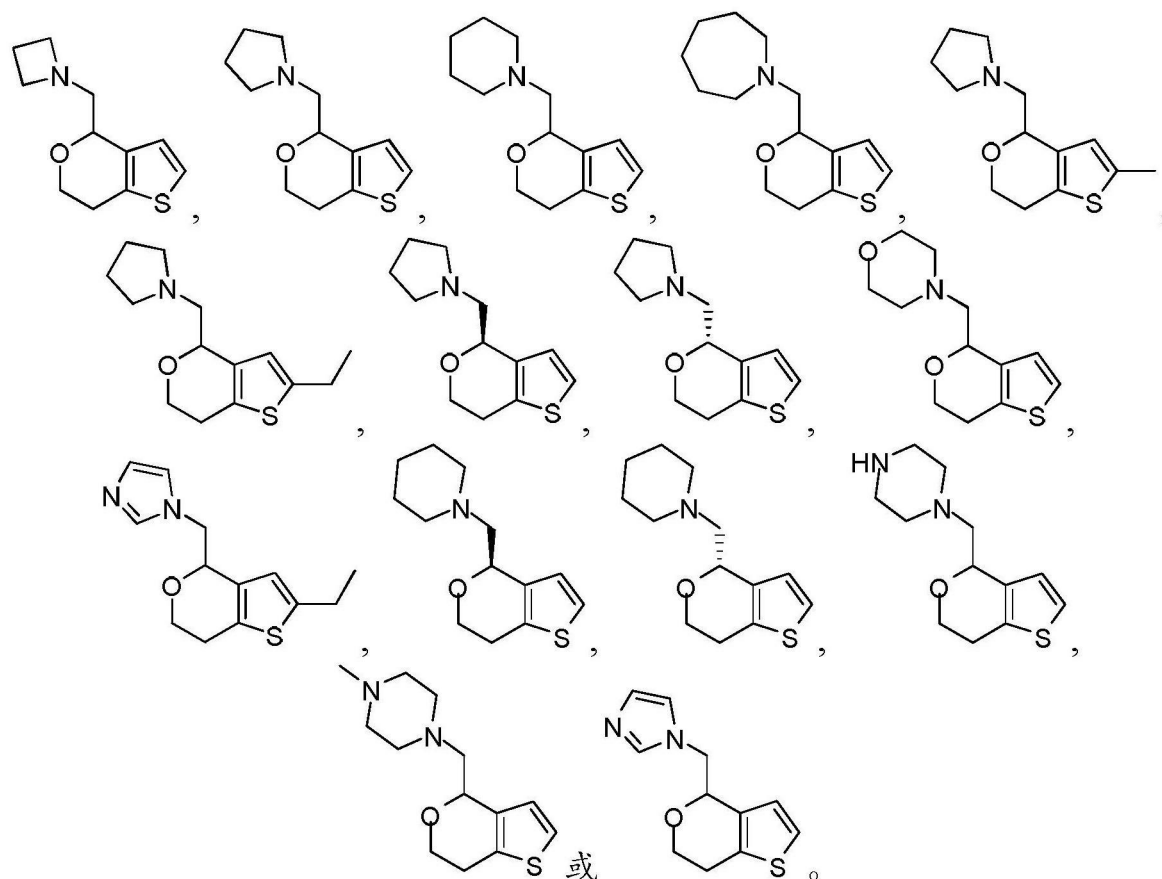


[0149]



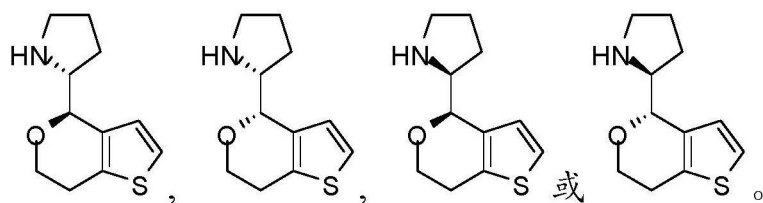
[0150] 在一个实施方式中, R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与它们连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基, 其每一个被任选地取代。在一个实施方式中, R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与它们连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环基。在一个实施方式中, R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与它们连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基。范例包括, 但不限于, 吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、吗啉基、咪唑基、哌嗪基以及 N- 甲基 - 哌嗪基。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0151]



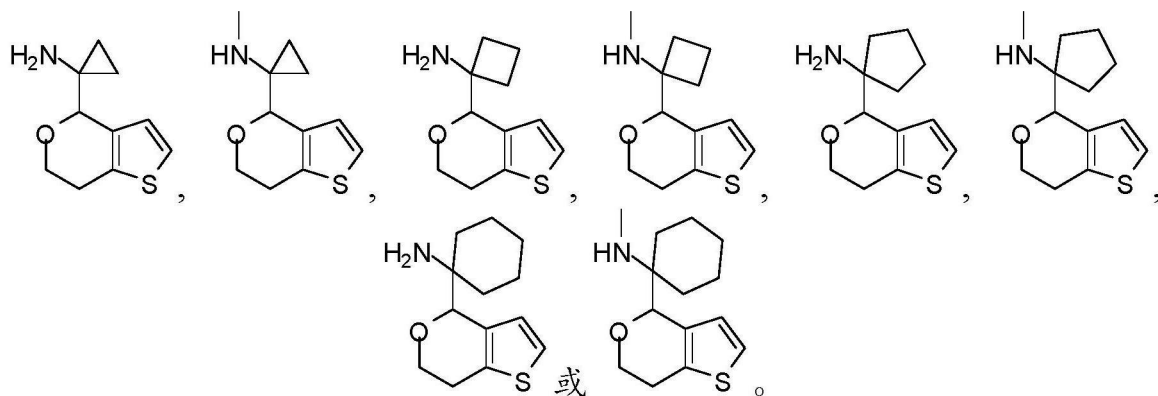
[0152] 在一个实施方式中, R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基环 (例如, 吡咯烷, 包括, 例如, 未取代的吡咯烷和 N- 甲基 - 吡咯烷)。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0153]



[0154] 在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的原子一起形成环烷基 (例如, 环丙基、环丁基、环戊基或环己基) 或杂环基 (例如, 四氢呋喃基) 环, 其每一个被任选地取代。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

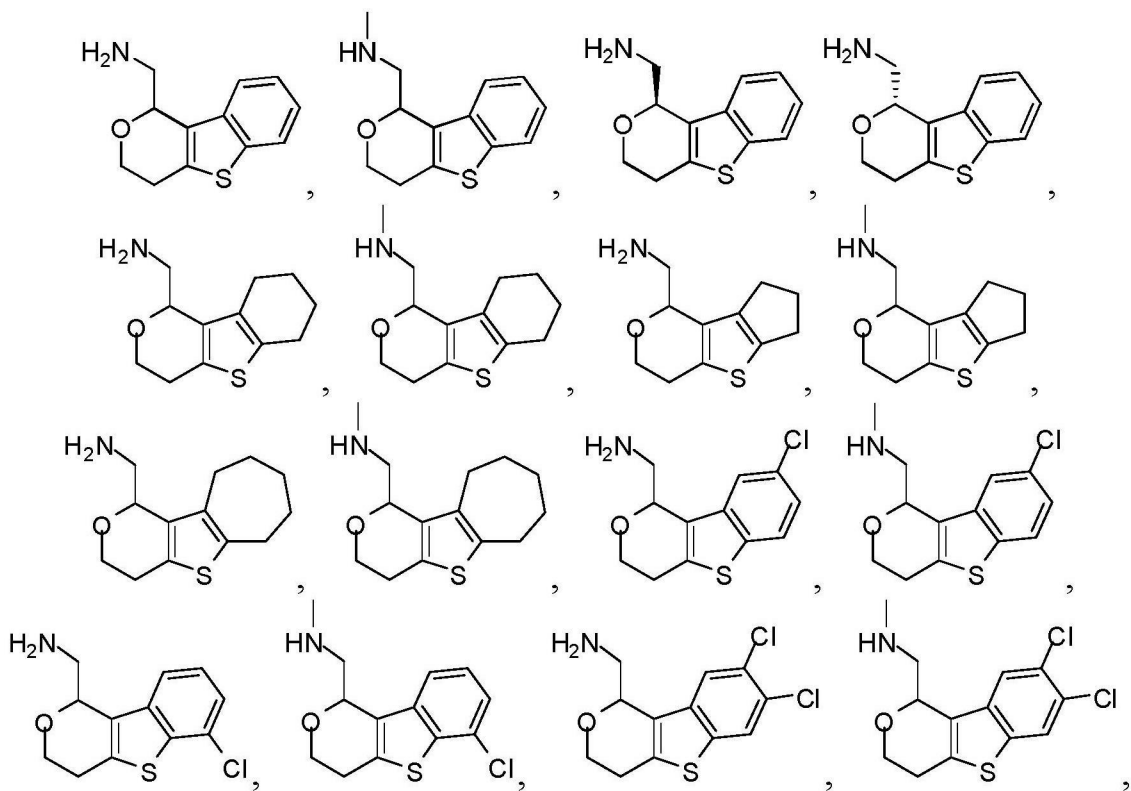
[0155]



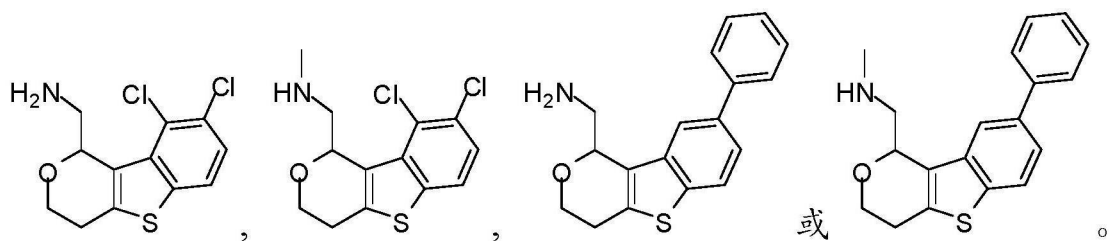
[0156] 在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成芳基 (例如, 苯基) 或环烷基 (例如, 5-、6- 或 7- 元) 环, 其每一个被任选地取代 (例如, 被一个或多个卤素或苯基取代)。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成芳基。范例包括, 但不限于, 苯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0157]



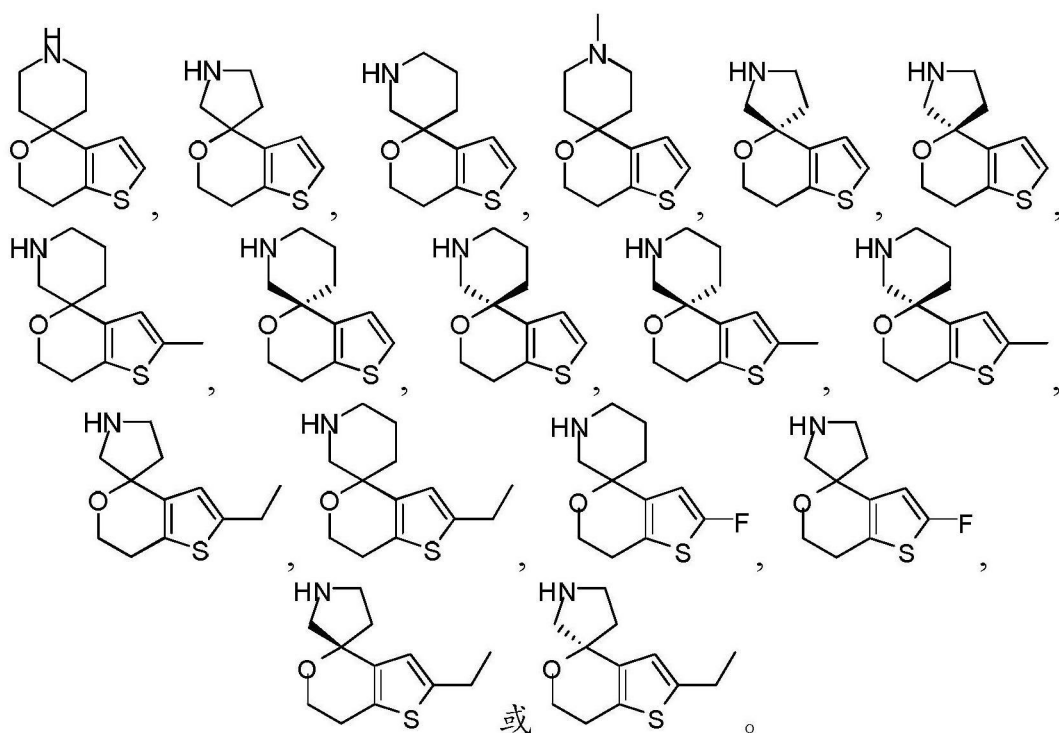


[0158]



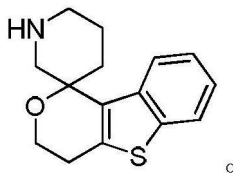
[0159] 在一个实施方式中, R<sup>1</sup> 和 R<sup>5</sup> 与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基。在一个实施方式中, R<sup>1</sup> 和 R<sup>5</sup> 与它们连接的原子一起形成杂环基。范例包括, 但不限于, 吡咯烷基和哌啶基。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0160]



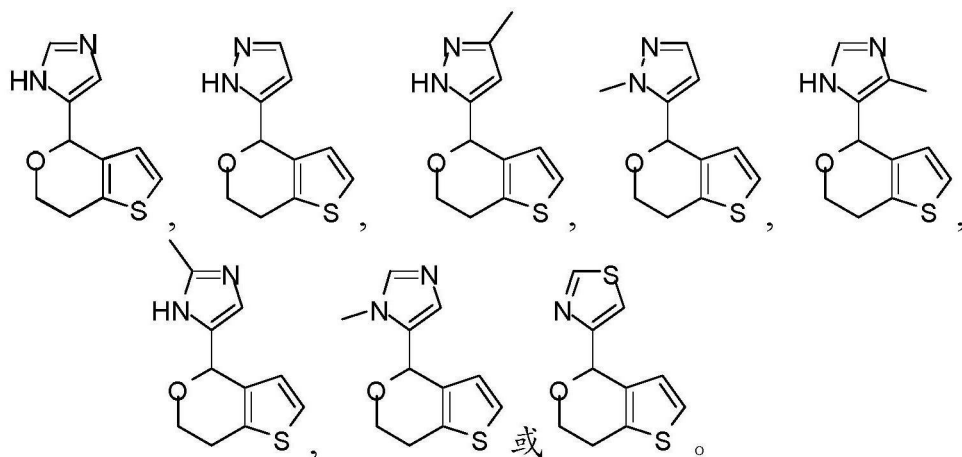
[0161] 在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^5$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基(例如, 哌啶基)且  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基(例如, 苯基)。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^5$  与它们连接的原子一起形成杂环基且  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成芳基。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0162]



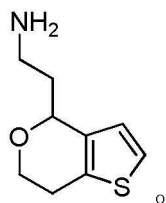
[0163] 在一个实施方式中,  $m$  是 0 且  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键并与  $R^1$  和 / 或  $R^2$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基。在一个实施方式中, 该杂芳基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子。范例包括, 但不限于, 咪唑基、吡唑基或噻唑基。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0164]



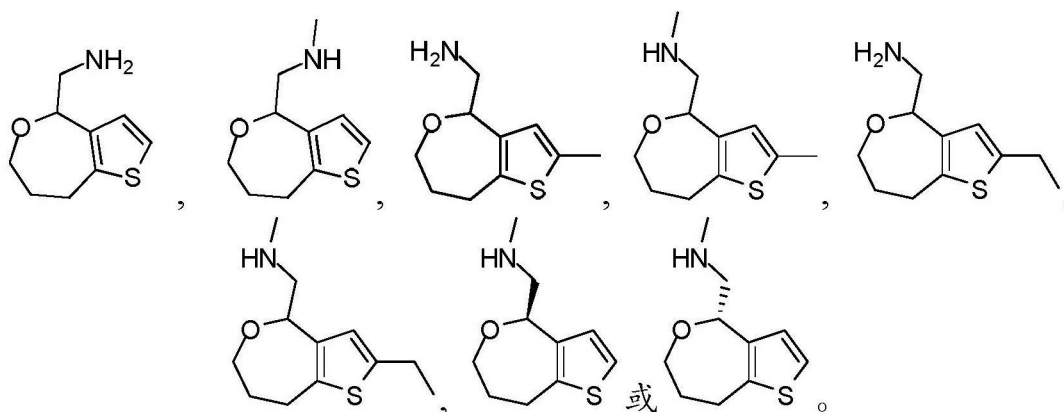
[0165] 在一个实施方式中, m 是 1。具体的范例包括,但不限于,如下化合物:

[0166]



[0167] 在一个实施方式中, n 是 2。在一个实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基或乙基)。具体的范例包括,但不限于,如下化合物:

[0168]



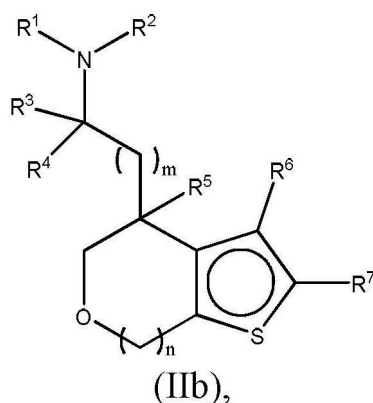
[0169] 在一个实施方式中,  $R^5$  为烷基。在一个实施方式中,  $R^5$  为  $C_1$ - $C_4$  烷基。在一个实施方式中,  $R^5$  为甲基。具体的范例包括,但不限于,如下化合物:

[0170]



[0171] 在一个实施方式中, 此处提供了式 (IIb) 的化合物:

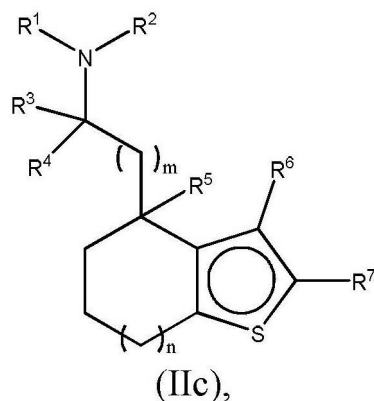
[0172]



[0173] 或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、m 和 n 如本文别处定义。

[0174] 在一个实施方式中, 此处提供了式 (IIc) 的化合物:

[0175]



[0176] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$  和  $n$  如本文别处定义。

[0177] 在一个实施方式中,  $R^5$  为 OH。具体的范例包括,但不限于,如下化合物:

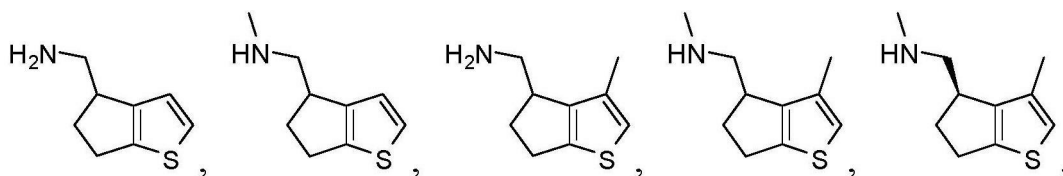
[0178]



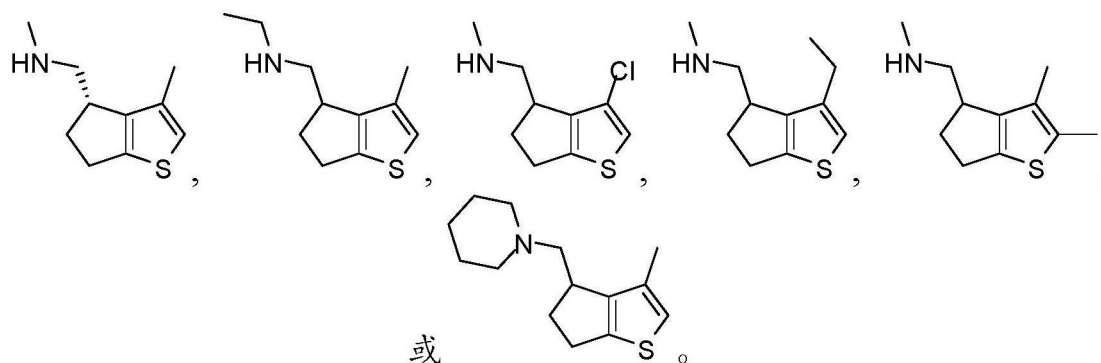
[0179] 在一个实施方式中,  $R^5$  为氢。

[0180] 在一个实施方式中,  $n$  是 0。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基或乙基)。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、卤素 (例如, F 或 Cl) 或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基或乙基)。具体的范例包括,但不限于,如下化合物:

[0181]



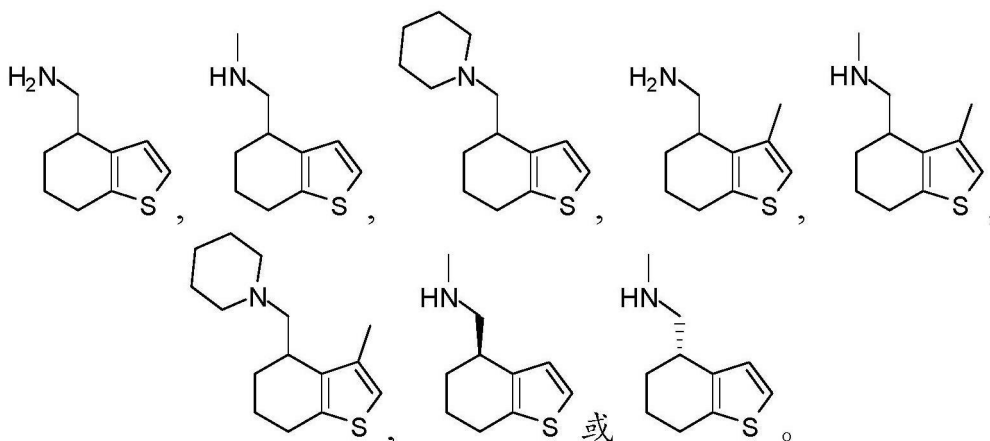
[0182]



[0183] 在一个实施方式中,  $n$  是 1。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基或乙基)。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基 (例如, 哌啶基)。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是

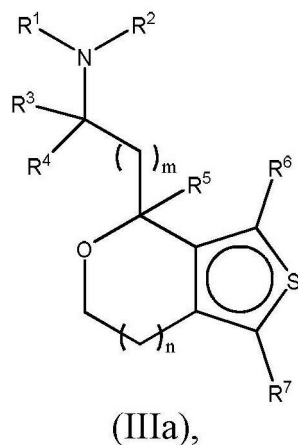
氢或任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基（例如，甲基或乙基）。具体的范例包括，但不限于，如下化合物：

[0184]



[0185] 在一个实施方式中，本文提供了式 (IIIa) 的化合物：

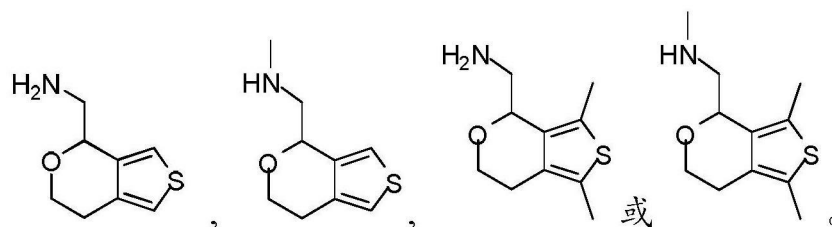
[0186]



[0187] 或其药学可接受的盐或立体异构体，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$  和  $n$  如本文别处定义。

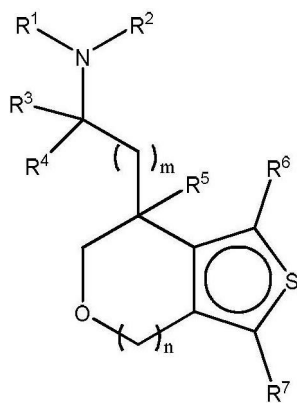
[0188] 在一个实施方式中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基（例如，甲基或乙基）。具体的范例包括，但不限于，如下化合物：

[0189]



[0190] 在一个实施方式中，本文提供了式 (IIIb) 的化合物：

[0191]

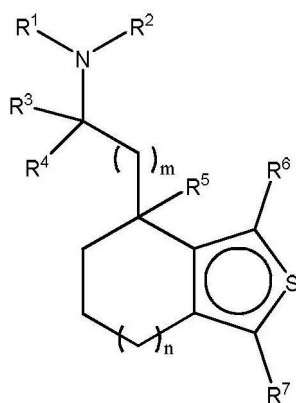


(IIIb),

[0192] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$  和  $n$  如本文别处定义。

[0193] 在一个实施方式中,本文提供了式 (IIIc) 的化合物:

[0194]

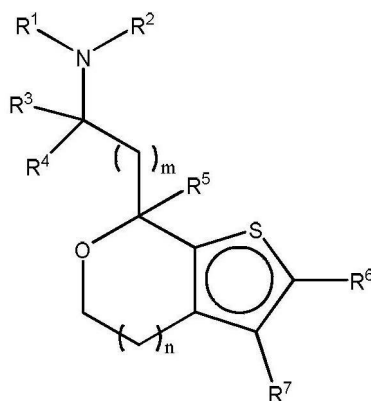


(IIIc),

[0195] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$  和  $n$  如本文别处定义。

[0196] 在一个实施方式中,此处提供了式 (IVa) 的化合物:

[0197]



[0198]

(IVa),

[0199] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$  和  $n$  如本文别

处定义。

[0200] 在一个实施方式中,  $m$  是 0 或 1。在一个实施方式中,  $n$  是 1 或 2。在一个实施方式中,  $m$  是 0 且  $n$  是 1。在一个实施方式中,  $n$  是 0 或 1。在一个实施方式中,  $n$  是 0。

[0201] 在一个实施方式中,  $R^5$  为氢。

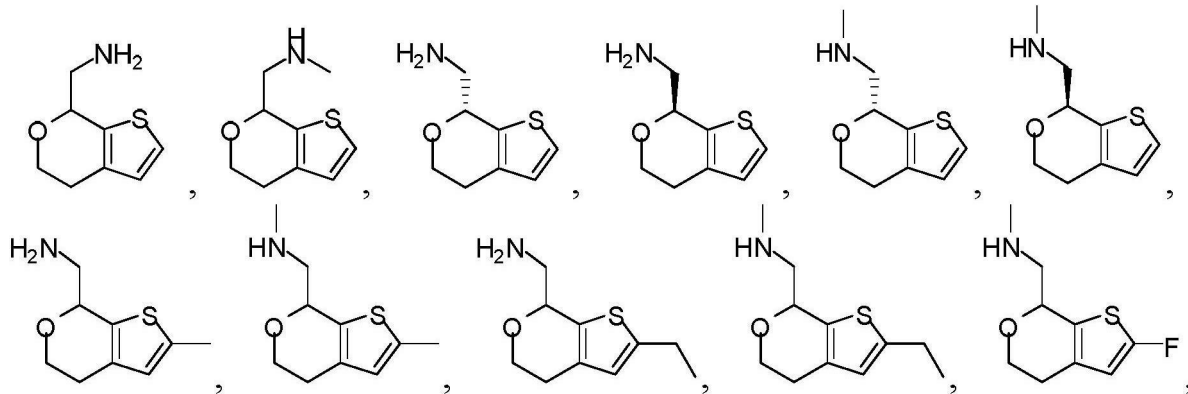
[0202] 在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢、 $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基 (例如, 正丙基或异丙基)) 或  $C_3$ - $C_6$  环烷基 (例如, 环丙基)。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基 (例如, 正丙基或异丙基))。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是  $C_1$ - $C_4$  烷基, 其中该烷基中的一个或多个氢被氘取代 (例如,  $CD_3$ )。

[0203] 在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基 (例如, 正丙基或异丙基))。在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  是氢。

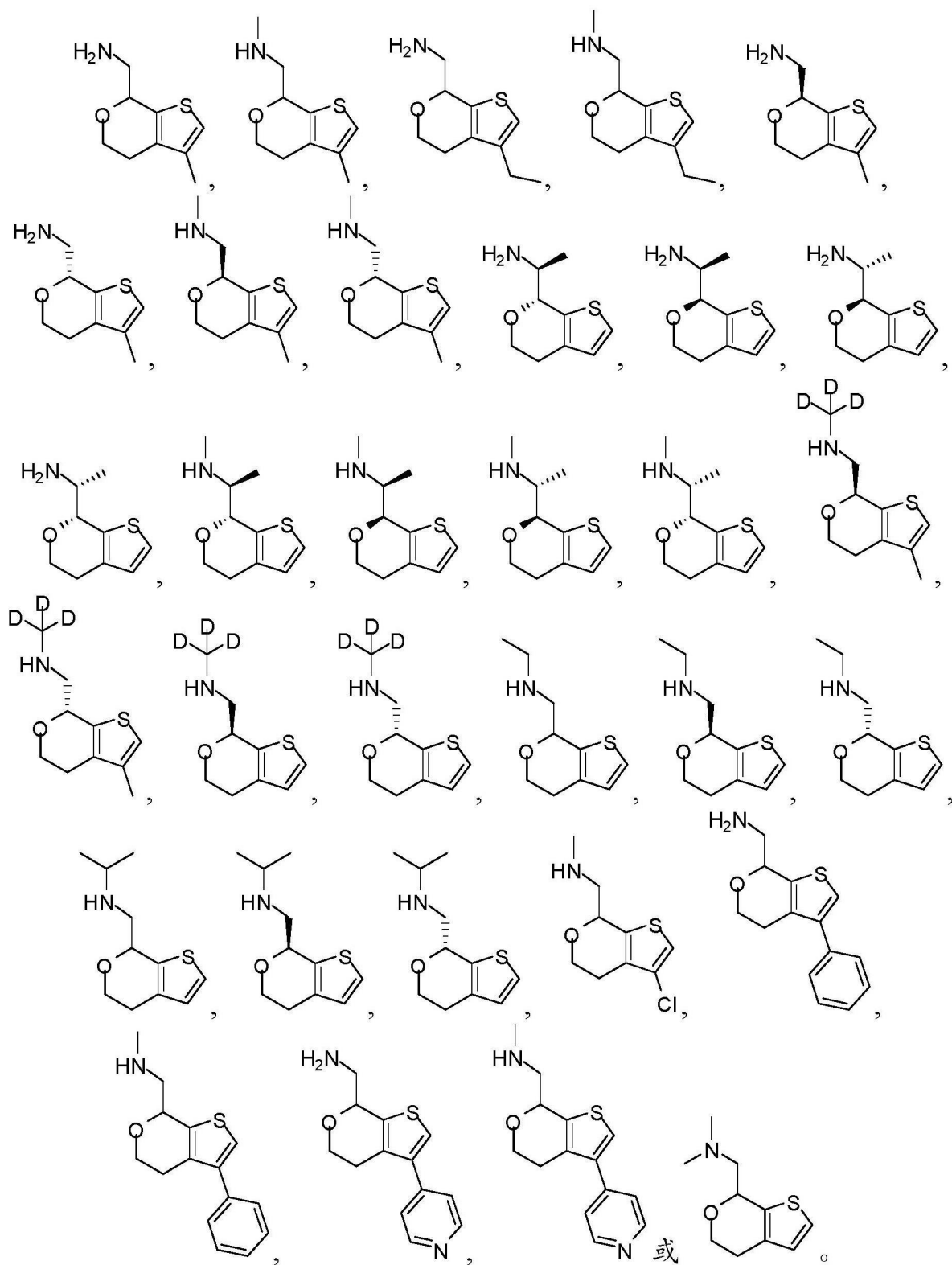
[0204] 在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、卤素 (例如, F 或 Cl),  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基或  $CF_3$ )、芳基 (例如, 苯基)、杂芳基 (例如, 吡啶基)、杂环基 (例如, 吡咯烷基, 哌啶基或吗啉基)、烷氧基 (例如, OMe) 或氨基烷基 (例如,  $NMe_2$ ), 其每一个被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基或氨基烷基。在一个实施方式中,  $C_1$ - $C_4$  烷基被一个或多个氟任选地取代。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、氟、氯、甲基、 $CF_3$ 、乙基、丙基、异丙基、苯基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、甲氧基或二甲基氨基。

[0205] 具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0206]



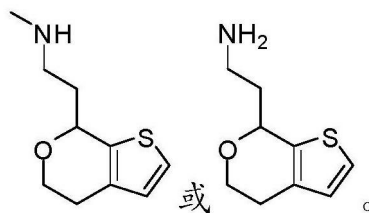
[0207]



[0208] 在一个实施方式中, m 是 1。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

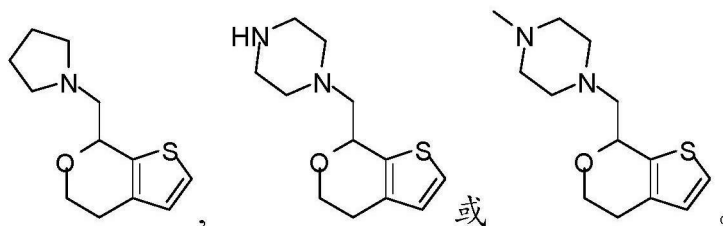
[0209]





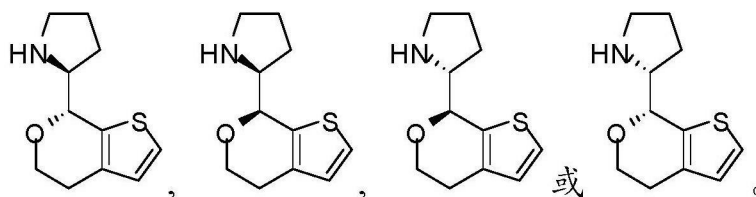
[0210] 在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基, 其每一个被任选地取代。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环基 (例如, 吡咯烷基或哌啶基)。范例包括, 但不限于, 吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、吗啉基、咪唑基、哌嗪基和 N-甲基-哌嗪基。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0211]



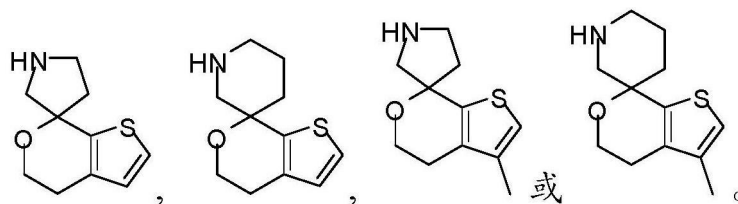
[0212] 在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^3$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基环 (例如, 吡咯烷, 包括, 例如, 未取代的吡咯烷和 N-甲基-吡咯烷)。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0213]



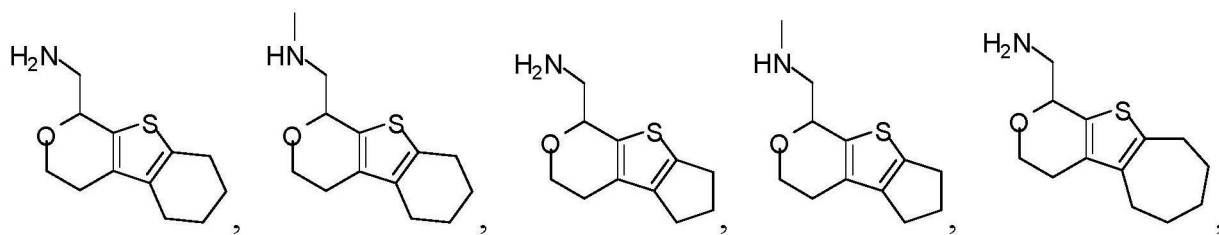
[0214] 在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^5$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基。范例包括, 但不限于, 吡咯烷基和哌啶基。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0215]

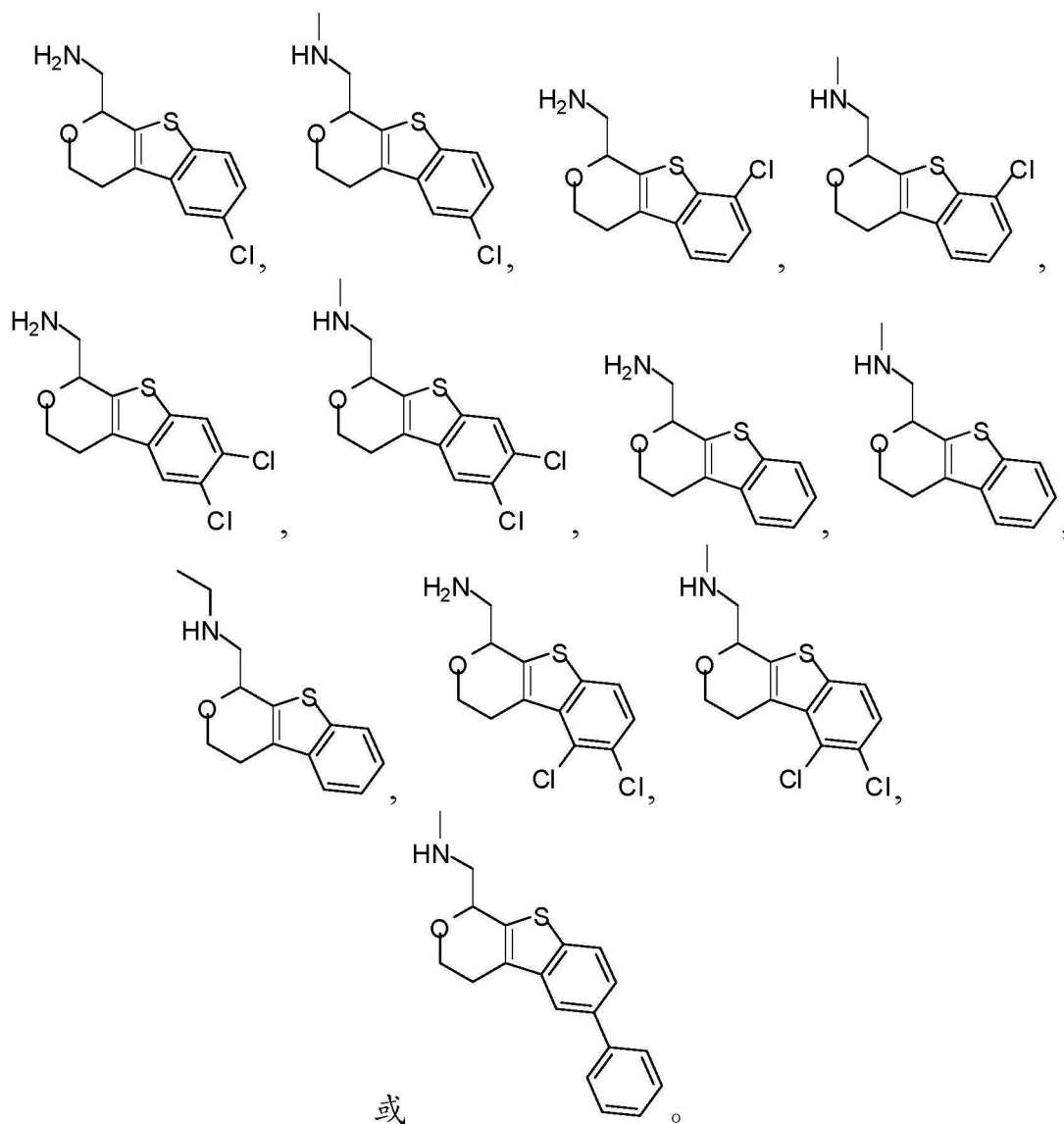


[0216] 在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成芳基 (例如, 苯基) 或环烷基 (例如, 5-、6- 或 7- 元) 环, 其每一个被任选地取代 (例如, 被一个或多个卤素或苯基取代)。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基。范例包括, 但不限于, 苯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0217]



[0218]



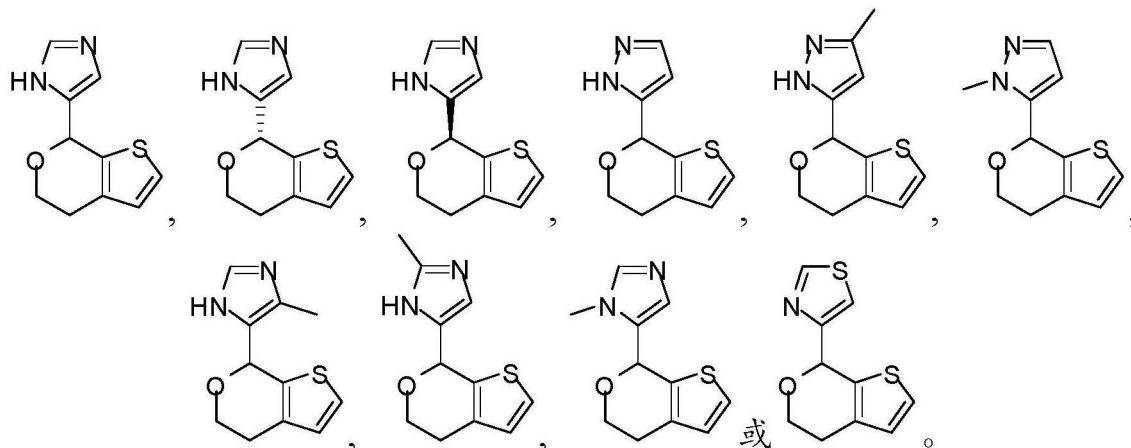
[0219] 在一个实施方式中,  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^5$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基 (例如, 吡咯烷基) 且  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基 (例如, 苯基)。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0220]



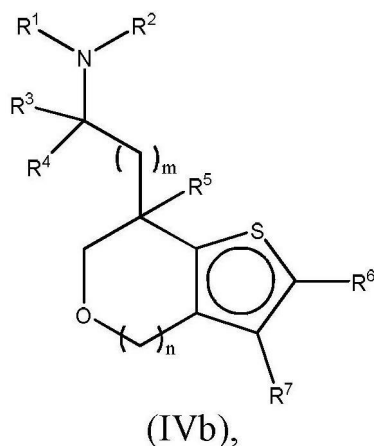
[0221] 在一个实施方式中,  $m$  是 0 且  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键并与  $R^1$  和 / 或  $R^2$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基。在一个实施方式中, 该杂芳基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子。范例包括, 但不限于, 咪唑基、吡唑基或噻唑基。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0222]



[0223] 在一个实施方式中, 此处提供了式 (IVb) 的化合物:

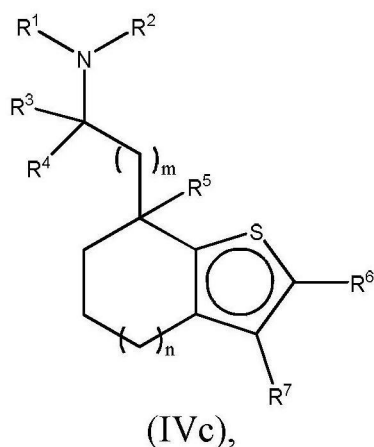
[0224]



[0225] 或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$  和  $n$  如本文别处定义。

[0226] 在一个实施方式中, 此处提供了式 (IVc) 的化合物:

[0227]



[0228] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$  和  $n$  如本文别处定义。

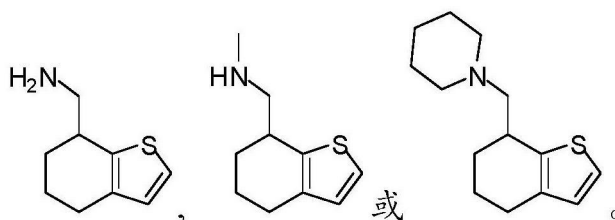
[0229] 在一个实施方式中, $n$  是 0。在一个实施方式中, $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基(例如,甲基或乙基)。在一个实施方式中, $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、卤素(例如, F 或 Cl)或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基(例如,甲基或乙基)。具体的范例包括,但不限于,如下化合物:

[0230]



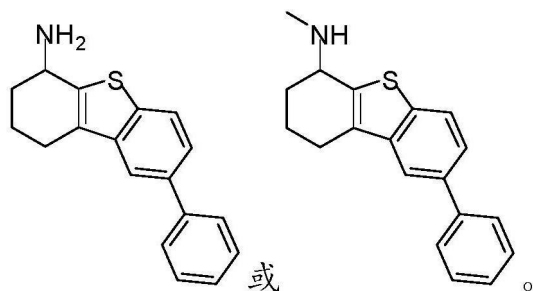
[0231] 在一个实施方式中, $n$  是 1。在一个实施方式中, $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基(例如,甲基或乙基)。在一个实施方式中, $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基(例如,哌啶基)。在一个实施方式中, $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基(例如,甲基或乙基)。具体的范例包括,但不限于,如下化合物:

[0232]



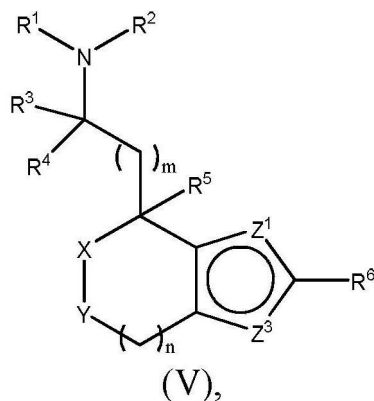
[0233] 在一个实施方式中, $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成芳基(例如,苯基)或环烷基(例如,5-、6- 或 7- 元)环,其每一个被任选地取代(例如,被一个或多个卤素或苯基取代)。在一个实施方式中, $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基。范例包括,但不限于,苯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。具体的范例包括,但不限于,如下化合物:

[0234]



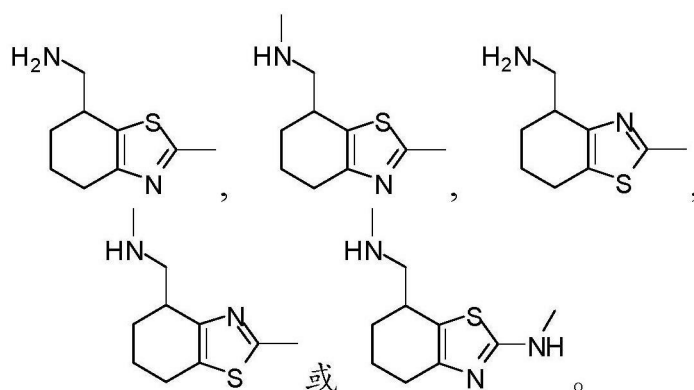
[0235] 在一个实施方式中, 此处提供了式 (V) 的化合物:

[0236]



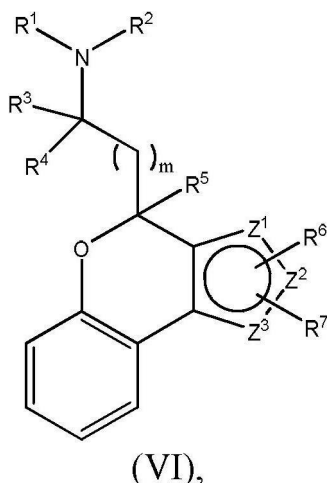
[0237] 或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Z^1$ 、 $Z^3$ 、 $m$  和  $n$  如本文别处定义。在一个实施方式中,  $Z^1$  是 N 且  $Z^3$  是 S。在一个实施方式中,  $Z^1$  是 S 且  $Z^3$  是 N。在一个实施方式中, X 和 Y 是  $CH_2$ 。在一个实施方式中,  $m$  是 0 且  $n$  是 1。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基或乙基)。在一个实施方式中,  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  是氢。在一个实施方式中,  $R^6$  是氢、卤素 (例如, F 或 Cl)、任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基或乙基) 或任选地取代的氨基 (例如, 氨基烷基, 如甲基氨基)。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物:

[0238]



[0239] 在一个实施方式中, 本文提供了式 (VI) 的化合物:

[0240]



[0241] 或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中

[0242]  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  中的两个是 C, 且  $Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  中的一个 S ;

[0243]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代 ; 或 (ii)  $-(CH_2)_p - R^8$ , 其中  $R^8$  是  $SO_2$  烷基或  $SO_2$  芳基, 其每一个被任选地取代 ; 或 (iii)  $R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环基或杂芳基 ;

[0244]  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代 ; 或 (ii)  $-(CH_2)_p - R^9$ , 其中  $R^9$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基, 其每一个被任选地取代 ; 或 (iii)  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的碳原子一起形成任选地取代的环烷基或杂环基 ; 或 (iv)  $R^3$  和  $R^4$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基, 且  $R^4$  是 (i) 或 (ii) ; 或 (v)  $R^3$  和  $R^4$  联合在一起形成双键并与  $R^1$  和 / 或  $R^2$  以及它们连接的原子一起形成任选地取代的杂芳基 ;

[0245]  $R^5$  是 (i) 氢、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代 ; 或

[0246] (ii)  $-(CH_2)_p - R^{10}$ , 其中  $R^{10}$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基或环烷氧基, 其每一个被任选地取代 ; 或 (iii)  $R^5$  和  $R^1$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基 ;

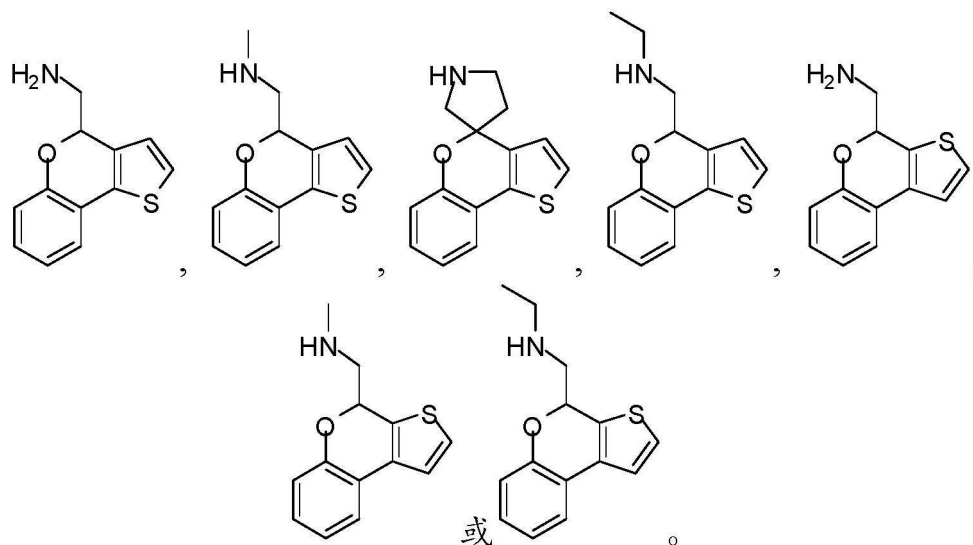
[0247]  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是 (i) 氢、卤素、烷基、烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基, 其每一个被任选地取代 ; 或 (ii)  $-(CH_2)_p - R^{11}$ , 其中  $R^{11}$  是  $CF_3$ 、CN、硝基、氨基、羟基、环烷氧基、杂芳基或杂环基, 其每一个被任选地取代 ; 或 (iii)  $R^6$  和  $R^7$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环 ; 且

[0248]  $m$  是 0、1 或 2 ;

[0249]  $p$  每次出现时独立地是 0、1 或 2。

[0250] 在一个实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  和  $m$  在本文别处定义。在一个实施方式中,  $Z^1$  和  $Z^2$  是 C, 且  $Z^3$  是 S。在一个实施方式中,  $Z^1$  是 S, 且  $Z^2$  和  $Z^3$  是 C。在一个实施方式中,  $m$  是 0。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地是氢或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基或乙基)。在一个实施方式中,  $R^3$  和  $R^4$  是氢。在一个实施方式中,  $R^5$  是氢。在一个实施方式中,  $R^1$  和  $R^5$  与它们连接的原子一起形成任选地取代的杂环基 (例如, 吡咯烷基)。在一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是氢、卤素 (例如, F 或 Cl) 或任选地取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基 (例如, 甲基或乙基)。具体的范例包括, 但不限于, 如下化合物 :

[0251]



[0252] 应当指出如果在所示结构和对该结构所给的化学名称之间存在差异,则应当侧重所示的结构。此外,如果一种结构或结构部分的立体化学未通过如粗线或虚线等线条指出,则该结构或结构部分应解释为包含了其所有的立体异构体或其混合物。当此处提供的化合物包含烯基或亚烯基基团时,该化合物可作为几何顺式反式(或 Z/E) 异构体的一种或混合物存在。当结构异构体不能相互转化时,该化合物可作为单种互变异构体或互变异构体混合物存在。这个在包含了例如亚氨基、酮基或脒基团的化合物中采用质子互变异构的形式;或者在包含,例如,芳香族部分的化合物中采用所谓的价键互变异构。此外,一种化合物可以存在一种以上的异构类型。

[0253] 此处提供的化合物可以是对映体纯或非对映体纯(例如单独的对映体或单独的非对映体)或是立体异构体混合物(例如对映体和/或非对映体的混合物,例如,两种对映体的外消旋体或对映体富集混合物;或两种或多种非对映体的混合物)。在部分实施方式中,本领域技术人员将认识到对于体内进行差向异构化的化合物,该化合物的(R)型的施用等同于(S)型化合物的施用,反之亦然。制备/分离单独对映体或非对映体的常规技术包括从合适的光学纯前体合成、从手性起始原料不对称合成或者从对映异构混合物拆分(例如,通过手性层析拆分)、重结晶、分解、形成非对映异构盐或者在分离后衍生为非对映异构加合物。

[0254] 当此处提供的化合物包含酸或碱部分时,它还可作为药学可接受的盐提供(例如,参见 Berge 等人, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; 和“Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,” Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002)。

[0255] 用于制备药学可接受的盐的合适的酸包括,但不限于,乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、硼酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、仙客来酸、环己氨磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基-乙烷磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 $\alpha$ -酮戊二酸、羟基乙酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-1-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、

(-)-1- 苹果酸、丙二酸、(±)-DL- 扁桃酸、甲烷磺酸、萘-2- 磺酸、萘-1, 5- 二磺酸、1- 羟基-2- 萘酸、烟酸、硝酸、油酸、乳酸、草酸、棕榈酸、扑酸、高氯酸、磷酸、L- 焦谷氨酸、糖二酸、水杨酸、4- 氨基- 水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-1- 酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0256] 用于制备药学可接受的盐的合适的碱包括,但不限于,无机碱,例如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠;有机碱,例如伯、仲、叔、季、脂肪族和芳香族胺,包括 L- 精氨酸、苄乙苄胺、苄星青霉素、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N- 甲基- 葡萄糖胺、海巴青霉素、1H- 咪唑、L- 赖氨酸、吗啉、4-(2- 羟基乙基)- 吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2- 羟基乙基)- 吡咯烷、吡啶、喹核碱、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N- 甲基-D- 葡萄糖胺、2- 氨基-2-(羟基甲基)-1, 3- 丙二醇和氨基丁三醇。

[0257] 除非另行指明,此处的术语“化合物”指,例如,式 (I)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(V) 或 (VI) 的化合物,其意在包括如下的一种或多种:化合物的游离碱或其盐、立体异构体或两种或多种立体异构体的混合物、固体形式(例如,晶体形式或无定形形式)或者两种或多种固体形式的混合物或溶剂化物(例如,水合物)。在特定的实施方式中,此处的术语“化合物”意在包括该化合物的药学可接受的形式,包括但不限于,游离碱、药学可接受的盐、立体异构体或者两种或多种立体异构体的混合物、固体形式(例如晶体形式或无定形形式)或是两种或多种固体形式的混合物、溶剂化物(例如,水合物)或共晶。在一个实施方式中,此处的术语“化合物”指,例如,式 (I)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(V) 或 (VI) 的化合物,其意在包括溶剂化物(例如水合物)。

[0258] 此处提供的化合物还可作为前药提供,前药是该化合物(例如,式 (I) 的化合物)的功能性衍生物,并可容易地在体内转化为亲代化合物。前药通常比较有用,这是因为在部分情况下,它们比亲代药物更易于施用。例如,它们可以通过口服施用生物相容,而亲代化合物则不能做到。前药还可在药物组合物中比亲代化合物具有更高的溶解度。前药可通过各种机制转化为亲代药物,包括酶催化过程和代谢水解。参见,Harper,Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294;Morozowich 等人 in “Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs,”Roche Ed.,APHA Acad.Pharm.Sci.1977;“Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design,Theory and Application,”Roche Ed.,APHA Acad.Pharm.Sci.1987;“Design of Prodrugs,”Bundgaard,Elsevier,1985;Wang 等人,Curr.Pharm.Design 1999, 5, 265-287;Pauletti 等人,Adv.Drug.Delivery Rev.1997, 27, 235-256;Mizen 等人,Pharm.Biotech.1998, 11, 345-365;Gagnault 等人,Pract.Med.Chem.1996, 671-696;Asgharnejad in “Transport Processes in Pharmaceutical Systems,”Amidon 等人,Ed.,Marcell Dekker,185-218,2000;Balant 等人,Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet.1990, 15, 143-53;Balimane and Sinko,Adv.Drug Delivery Rev.1999, 39, 183-209;Browne,Clin.Neuropharmacol.1997, 20, 1-12;Bundgaard,Arch.Pharm.Chem.1979, 86, 1-39;Bundgaard,Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96;Bundgaard,Adv.Drug Delivery Rev.1992, 8, 1-38;Fleisher 等人,Adv.Drug Delivery Rev.1996, 19, 115-130;Fleisher 等人,方



法 s Enzymol. 1985, 112, 360-381; Farquhar 等人, J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Freeman 等人, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwar 等人, Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Stella 等人, Drugs 1985, 29, 455-73; Tan 等人, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; 以及 Waller 等人, Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507。

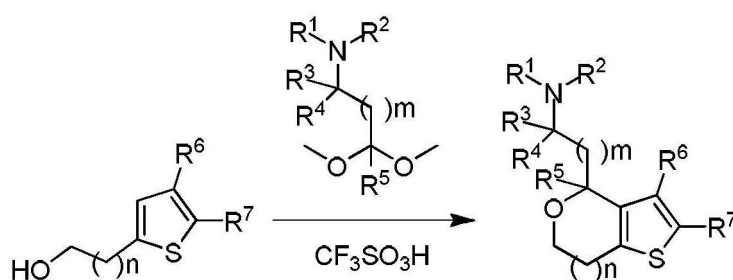
#### [0259] C. 合成方案

[0260] 以下的方案提供了制备此处提供的化合物的示范性合成方法。本领域普通技术人员将能理解, 可采用类似的方法制备此处提供的化合物。换言之, 本领域普通技术人员可以认识到, 可对试剂、保护基团、反应条件以及反应顺序进行适当调整以制备所需的实施方式。该反应可被放大或缩小以适于所需制备的材料量。

[0261] 在一个实施方式中, 式 (I) 的化合物可按照方案 1-3 并采用本领域已知的和 / 或可从商业来源获得的合适的起始原料制备得到。在一个实施方式中, 方案 1-3 的羟基烷基噻吩起始原料已知或者可从市售化合物通过已知的方法制备得到。在一个实施方式中, 方案 1-3 的氨基-醛二甲基乙缩醛起始原料已知或者可从市售化合物通过已知的方法制备得到。应理解, 其他乙缩醛, 例如二乙基乙缩醛, 可也用作方案 1-3 的反应的起始原料。在一个实施方式中, 该反应在醚溶剂 (例如, 1, 4- 二噁烷) 中进行。在一个实施方式中, 三氟甲基磺酸以外的其他酸可被用于促进反应。在一个实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  或  $R^7$  可在方案 1-3 的环形成步骤后采用本领域已知的方法被进一步转化为式 (I) 中所述的合适的官能团。该种转化的特定的和非限制性的范例描述与实施例中的通用步骤部分。

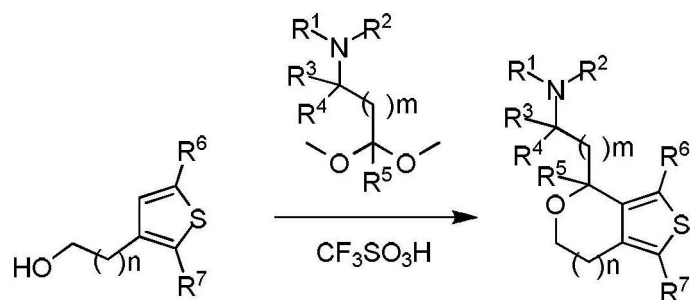
#### [0262] 方案 1

[0263]



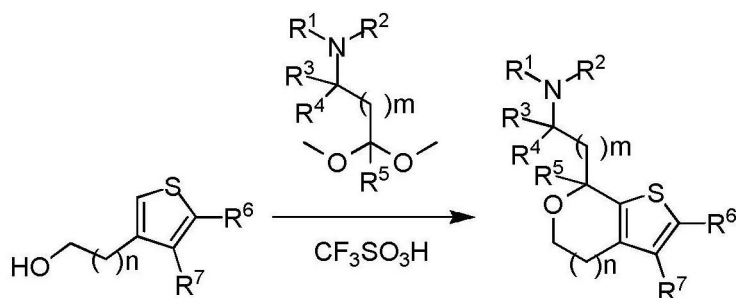
#### [0264] 方案 2

[0265]



[0266] 方案 3

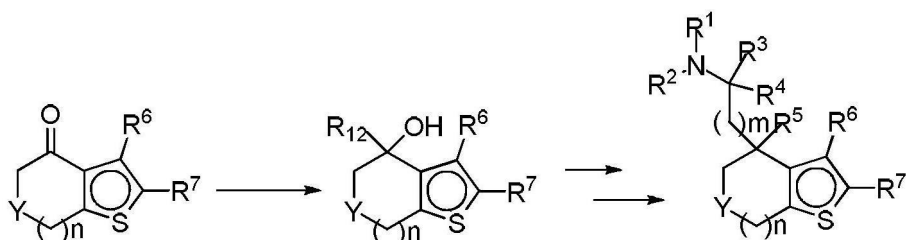
[0267]



[0268] 在一个实施方式中, 式 (I) 的化合物可按照方案 4-6 并采用本领域已知的和 / 或可从商业来源获得的合适的亲核起始原料制备得到。在一个实施方式中,  $R_{12}$  可以是氰基或合适的烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基等。在一个实施方式中, 方案 4-6 的噻吩酮起始原料已知或者可从市售化合物通过已知的方法制备得到。方案 4-6 的羟基化合物可通过本领域已知的方法转化为式 (I) 的化合物。在部分实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  或  $R^7$  可采用本领域已知的方法被进一步转化为式 (I) 中所述的合适的官能团。该种转化的特定的和非限制性的范例描述与实施例中的通用步骤部分。

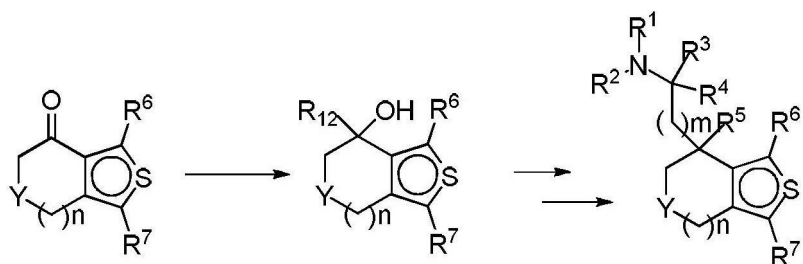
[0269] 方案 4

[0270]



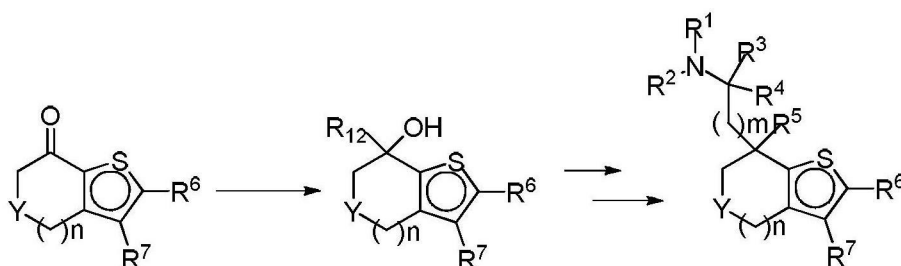
[0271] 方案 5

[0272]



[0273] 方案 6

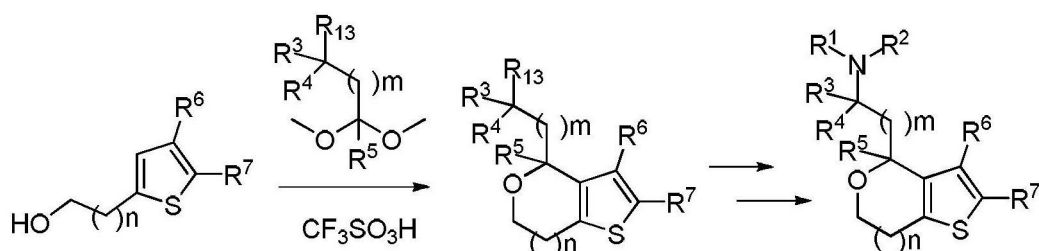
[0274]



[0275] 在一个实施方式中, 式 (I) 的化合物可按照方案 7-9 并采用本领域已知的和 / 或可从商业来源获得的合适的起始原料制备得到。在一个实施方式中, R<sub>13</sub> 是合适的离去基团, 例如卤素 (如氯), 或者是可被转化为离去基团 (例如, 甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根 (triflate)、甲磺酸根 (mesylate) 或间硝基苯磺酸根 (nosylate)) 的基团 (如羟基), 或者 R<sub>13</sub> 本身可以是该种羟基 - 衍生离去基团。在一个实施方式中, 方案 7-9 的羟基烷基噻吩起始原料已知或者可从市售化合物通过已知的方法制备得到。在一个实施方式中, 方案 7-9 的二甲基乙缩醛起始原料已知或者可从市售化合物通过已知的方法制备得到。应理解, 其他乙缩醛, 例如二乙基乙缩醛, 可也用作方案 7-9 的的反应的起始原料。在一个实施方式中, 该反应在醚溶剂 (例如, 1, 4- 二噁烷) 中进行。在一个实施方式中, 可采用三氟甲基磺酸以外的酸促进该反应。在一个实施方式中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 或 R<sup>7</sup> 可采用本领域已知的方法被进一步转化为式 (I) 中所述的合适的官能团。该种转化的特定的和非限制性的范例描述与实施例中的通用步骤部分。

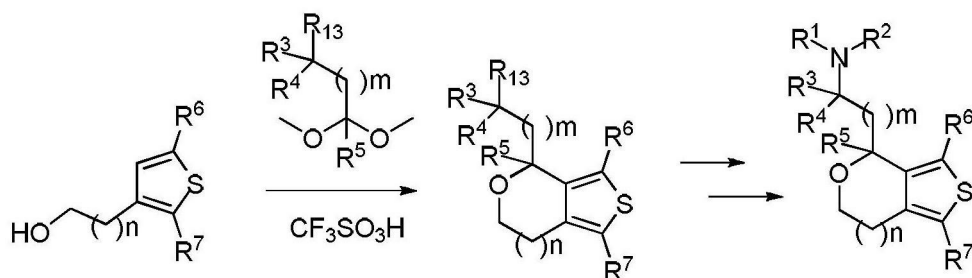
#### [0276] 方案 7

[0277]



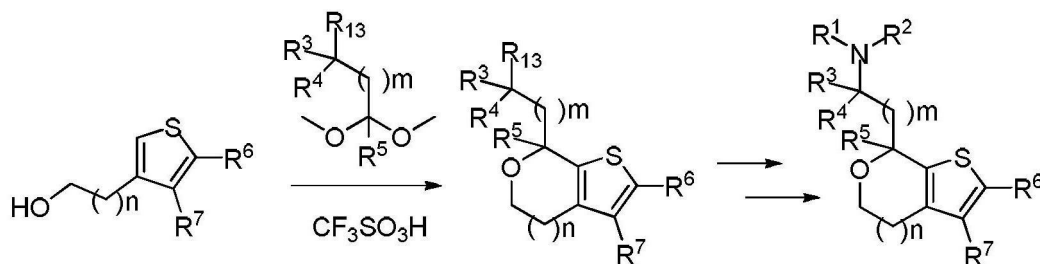
#### [0278] 方案 8

[0279]



#### [0280] 方案 9

[0281]



[0282] 在特定的实施方式中,式(I)的化合物被制备为两种或多种立体异构体或非对映异构体的混合物。在一个实施方式中,该立体异构体或非对映异构体采用本领域技术人员已知的技术制备,该技术包括但不限于,手性柱层析和通过与合适的手性平衡离子形成盐进行手性拆分。在特定的实施方式中,式(I)的化合物可通过一个或多个立体选择性反应制备。在部分实施方式中,式(I)的化合物被制备为基本纯的立体异构体。

#### [0283] D. 治疗、预防和/控制的方法

##### [0284] 1. 体内测定

[0285] 在一个实施方式中,此处提供了在本领域已知的疾病模型中施用本发明提供的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体的方法。在一个实施方式中,该疾病模型是动物模型。在一个实施方式中,此处提供了在能够预测对人体内特定疾病的治疗效力的动物模型中施用本发明提供的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体的方法。该方法包括在对象中施用本发明提供的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体。在一个实施方式中,该方法包括在对象中施用治疗有效量的本发明提供的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体。在一个实施方式中,该方法包括用本发明提供的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体治疗受试对象(例如,小鼠或大鼠)。在一个实施方式中,该方法包括在独立的动物组(例如,在对照组中施用对照化合物,并在受试组中施用本发明提供的化合物)或在相同的动物组(例如,作为联合疗法)中用本发明提供的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体以及对照化合物治疗受试对象(例如,小鼠或大鼠)。在一个实施方式中,本发明提供的化合物的体内活性是剂量依赖性的。

[0286] 在一个实施方式中,本发明提供的化合物在精神病动物模型(例如前脉冲抑制(PPI)和PCP-诱导快速移动)中具有活性。这两个模型曾被用于开发多种抗精神病药物,包括奥氮平(ZYPREXA)(Bakshi and Geyer, Psychopharmacology 1995, 122, 198-201)和喹硫平(SEROQUEL)(Swedlow 等人, J. Pharm. Exp. Ther., 1996, 279, 1290-99),并对于人类精神病患者中的效力具有预测性。在一个实施方式中,在精神病体内模型中具有活性的化合物被进一步优化以改善其在体内测定中的效力以及成药特性,例如溶解度和亲油性。由于对一些疾病(如精神分裂症)的确切分子基础所知甚少,这种方式能够允许采用具有预测性和得到充分验证的动物模型开发具有确切效力的化合物,而无需关注在临床中可能会或不会转化为人体效力的具体的分子靶标。

##### [0287] 2. 治疗、预防和/控制

[0288] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和/或控制各种病症(包括,但不限于,神经障碍)的方法。在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和/或控制神经障碍的一种或多种症状的方法。在一个实施方式中,该方法包括向对象(例如,人)施用治疗或预防有效量的此处提供的组合物或化合物或其药学可接受的盐或立体异构体。在一个实施

方式中,该对象为人。在一个实施方式中,该溶剂为动物。在一个实施方式中,本发明提供的化合物在对象中具有很高的脑穿透性。在特定的实施方式中,此处提供的化合物的有效浓度小于 10nM、小于 100nM、小于 1  $\mu$ M、小于 10  $\mu$ M、小于 100  $\mu$ M 或小于 1mM。在一个实施方式中,化合物的活性可通过本文别处描述或文献中已知的本领域认可的动物模型进行评估。

[0289] 在一个实施方式中,不希望受限于特定的理论,该治疗、预防和 / 或控制是通过施用本发明提供的化合物实现的,所述化合物在能预测人体内抗精神病活性的动物模型中显示了体内效力。这种开发抗精神病药物的表型方法 (phenotypic approach) 已被用于精神药理学,抗精神病药物氯丙嗪便是用这种方式开发的。这种表型方法相对于传统的基于体外的药物开发方法所开发的化合物具有一定优势,因为通过这种表型方法开发的化合物具有明确的药学特性和体内活性,而非是针对给定分子靶标的活性,后者在更晚的阶段 (例如,临床开发) 的预测性更低且会导致磨耗 (attrition)。

[0290] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制神经障碍,包括精神分裂症、精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、精神分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性精神障碍、精神病、精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、躯体疾病所致精神障碍、药物诱发精神病 (例如,可卡因、酒精、苯丙胺)、心理情感障碍、侵犯性、精神错乱、Parkinson 精神病、刺激性精神病、Tourette 综合症、器官或 NOS 精神病、癫痫发作、精神激动、创伤后精神紧张性障碍、行为错乱、神经变性疾病、Alzheimer 病、Parkinson 病、运动障碍、Huntington 病、痴呆、情感障碍、焦虑症、情感性精神病 (例如,抑郁症、例如,严重抑郁性障碍和情绪不良;双相性精神障碍,例如,双相抑郁性障碍;躁狂症;季节性情感性精神病;以及注意力缺陷障碍 (ADD) 和注意力不足过动症 (ADHD))、强迫性神经失调、眩晕、癫痫、疼痛 (例如,神经性疼痛、神经性疼痛易感状态和炎性疼痛)、纤维肌痛、偏头痛、认知损伤、运动障碍、下肢不宁综合症 (RLS)、多发性硬化症、睡眠障碍、睡眠呼吸暂停、嗜眠发作、白天睡眠过多、时差反应、药物的嗜睡副作用、失眠、物质滥用依赖性 (例如,尼古丁、可卡因)、成瘾、进食障碍、性功能障碍、高血压、呕吐、Lesche-Nyhan 病、Wilson 病、自闭症、亨廷顿舞蹈病和经前焦虑的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体。

[0291] 在另一实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制与精神病、精神分裂症、ADHD 和 / 或情感性精神病如抑郁症和 / 或焦虑相关的病症的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。例如,不受限于特定理论,本发明提供的化合物可改善前脉冲抑制 (PPI) 测试中所见的 DBA/2 小鼠的门控缺陷并逆转甲基安非他命诱导的高运动活性。不希望受限于特定的理论,本发明提供的化合物可以:1) 逆转苯丙胺-诱导的高运动活性;2) 可用作抗精神病药物和剂量节约 (dosed sparing);3) 改善注意力和调节冲动性;4) 改善 ADHD 中的学习参数;5) 在行为测试中增强学习能力并减少焦虑症;和 / 或 6) 具有抗抑郁作用。

[0292] 在另一实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制与认知损伤,如 Alzheimer 病、Parkinson 病、精神分裂症和注意力不足过动症 (ADHD) 等相关的病症的方法,其包括向对象施用有效量的此处提供的化合物。例如,不受限于特定的理论,本发明提供的化合物可具有促进认知的作用,例如被动回避、新对象识别、社会认知以及注意力定势

转移。此外,不受限于特定的理论,本发明提供的化合物可促进社会记忆、提高环境的获取并逆转莨菪碱诱导的缺陷。本发明提供的化合物还可在被动回避记忆测试中逆转莨菪碱诱导的缺陷。

[0293] 在另一实施方式中,此处提供了治疗、预防和/或控制与白天睡眠过多(如嗜眠发作)、Parkinson 病、多发性硬化症、倒班工人、时差反应、其它药物副作用的释放等有关病症的方法,其包括向对象施用有效量的此处提供的化合物。例如,不希望受限于特定的理论,本发明提供的化合物可具有促进醒觉的作用。

[0294] 在另一实施方式中,此处提供了治疗、预防和/或控制睡眠障碍(例如失眠)的方法,其包括向对象施用有效量的此处提供的化合物。例如,不希望受限于特定的理论,本发明提供的化合物可促进醒觉并改善睡眠模式,因此本发明提供的化合物可被用于治疗失眠。

[0295] 在另一实施方式中,此处提供了治疗、预防和/或控制物质滥用的方法,其包括向对象施用有效量的此处提供的化合物。例如,不希望受限于特定的理论,本发明提供的化合物可改变大鼠中的甲基苯丙胺的自我给药,因此本发明提供的化合物可改善对成瘾药物的渴求。

[0296] 在另一实施方式中,此处提供了采用此处提供的化合物作为精神刺激物的方法,其不具有其它类别精神刺激物伴随的滥用倾向。不受限于特定理论,本发明提供的化合物提高了组胺、多巴胺、去甲肾上腺素和乙酰胆碱在前额皮层区域的水平,这与它们在动物模型中见到的促进认知作用和促进醒觉作用一致。例如,本发明提供的化合物可提高额皮质而非纹状体中的多巴胺。本发明提供的化合物不能诱导更高的运动活性或与其它精神刺激物有关的敏化作用。

[0297] 在另一实施方式中,此处提供了治疗、预防和/或控制病症(如癫痫发作、癫痫、眩晕和疼痛)的方法,其包括向对象施用有效量的此处提供的化合物。例如,不受限于特定理论,本发明提供的化合物可相对于戊撑四唑(PTZ)和电诱导的癫痫发作具有保护性。本发明提供的化合物可提高人癫痫发作的阈值。本发明提供的化合物可降低内耳制备物中来自传入神经元的放电。此外,不受特定理论限制,本发明提供的化合物可提高神经性疼痛的阈值,这已在慢性压缩损伤(CCI)模型、疱疹病毒诱导模型和辣椒碱诱导异常性疼痛模型等模型中显示。因此,在部分实施方式中,此处提供的化合物因为其止痛作用被用于治疗、预防和/或控制涉及疼痛以及与许多神经性疼痛病症相伴的敏化作用的病症。

[0298] 在另一实施方式中,此处提供了治疗、预防和/或控制运动障碍如 Parkinson 病、下肢不宁综合症(RLS)和 Huntington 病的方法,其包括向对象施用有效量的此处提供的化合物。

[0299] 在部分实施方式中,此处提供的化合物在至少一种模型中具有活性,该模型可用于测量化合物的活性并预估其治疗神经障碍中的效力。例如,对于精神病模型(例如,PCP 多动模型或惊恐模型的前脉冲抑制),当化合物相对于溶媒以统计学显著的量减少小鼠中 PCP 诱导的多动性时或者当化合物逆转小鼠中 PCP 诱导的前脉冲抑制(PPI)的破坏时,该化合物具有活性。

[0300] 在其他实施方式中,此处提供了产生本文别处所述的治疗效果的方法。该方法包括向对象(例如,哺乳动物)施用治疗有效量的此处提供的化合物或组合物。具体的治疗效

果可通过本领域已知和此处描述的任意模型系统（例如那些涉及疾病的动物模型的系统）进行测量。

[0301] 在部分实施方式中,该神经障碍是:抑郁症（例如,严重抑郁性障碍或情绪不良）;双相性精神障碍,季节性情感性精神病;认知缺陷;纤维肌痛;疼痛（例如,神经性疼痛）;睡眠相关的障碍（例如,睡眠呼吸暂停、失眠、嗜眠发作、猝倒）,包括由精神病症产生的睡眠障碍;慢性疲劳综合症;注意力缺陷障碍（ADD）;注意力不足过动症（ADHD）;下肢不宁综合症;精神分裂症;焦虑（例如,一般性焦虑症、社会性焦虑症、急性焦虑症）;强迫性神经失调;创伤后精神紧张性障碍;季节性情感性精神病（SAD）;经前焦虑;绝经后血管舒缩综合症（例如,热潮红、盗汗）;神经变性疾病（例如,Parkinson 病、Alzheimer 病和肌萎缩性（脊髓）侧索硬化）;躁狂症;情绪恶劣性障碍;循环情感性障碍;肥胖;以及物质滥用依赖性（例如,可卡因成瘾、尼古丁成瘾）。在另一实施方式中,此处提供的化合物可用于治疗、预防和/或控制两种或多种并存的病症/紊乱,例如精神病和抑郁症。

[0302] 神经障碍包括脑功能障碍,包括但不限于,老年性痴呆、Alzheimer 型痴呆、知觉、记忆丧失、记忆缺失/健忘综合症、癫痫、意识障碍、昏迷、注意力下降、言语障碍、Lennox 综合症、自闭症和运动机能亢进综合症。

[0303] 神经性疼痛包括但不限于疱疹后（或带状疱疹后）神经痛、反射交感性营养不良/灼痛或神经外伤、幻肢痛;腕管综合症和外周神经病变（例如糖尿病神经病变或由长期使用酒精引起的神经病变）。

[0304] 其它可通过此处提供的方法、化合物和/或组合物治疗、预防和/或控制的示范性疾病和病症包括,但不限于:肥胖;偏头痛;男性或女性的性功能障碍,包括但不限于,由生理和/或心理因素导致的性功能障碍、勃起机能障碍、早泄、阴道干燥、缺乏性冲动、无法获得高潮以及精神性欲功能障碍,包括但不限于,性欲抑制、性兴奋抑制、女性性高潮抑制、男性性高潮抑制、功能性性交困难、功能性阴道痉挛以及非典型精神性性欲功能障碍。

[0305] 在一个实施方式中,该神经障碍是白天睡眠过多。在另一实施方式中,该神经障碍是认知损伤。在另一实施方式中,该神经障碍是情感障碍。在另一实施方式中,该神经障碍是情感性精神病。在另一实施方式中,该神经障碍是运动障碍。在另一实施方式中,该神经障碍是精神分裂症。在另一实施例中,该神经障碍是注意力障碍。在另一实施例中,该神经障碍是焦虑障碍。在另一实施方式中,该神经障碍是癫痫发作。在另一实施方式中,该神经障碍是精神病。在另一实施方式中,该神经障碍是癫痫。在另一实施方式中,该神经障碍是眩晕。在另一实施方式中,该神经障碍是疼痛。在另一实施方式中,该神经障碍是神经性疼痛。在另一实施方式中,该神经性疼痛是糖尿病性神经病。

[0306] 在一个实施方式中,该神经障碍是神经变性疾病。在一个实施方式中,该神经变性疾病是 Parkinson 病。在另一实施方式中,该神经退化病是 Alzheimer 病。

[0307] 在一个实施方式中,此处所述的化合物治疗、预防和/或控制中枢神经系统的神经障碍,但不引起对所述化合物的成瘾。

[0308] 任意合适的施用途径均可用于向患者提供活性成分的治疗或预防有效剂量。例如,可采用口服、粘膜（例如,鼻部、舌下、口腔、直肠、阴道）、肠胃外（例如,静脉内、肌肉内）、透皮或经皮途径。示范性的施用途径包括口服、透皮或粘膜。用于该种途径的合适剂型包括,但不限于,透皮贴剂、眼科溶液、喷雾剂和气雾剂。透皮组合物还可采用乳剂、涂剂

和 / 或乳液的形式,其可包含在合适的粘合剂中以应用在皮肤上或者可包含在本领域常规用于该目的的基质或贮库类型的透皮贴剂中。示范性的透皮剂型包括“贮库型”或“基质型”药膏,其可应用于皮肤并附着一定的时间以允许预期的活性成分数量的穿透。在需要时可用新鲜贴剂替换该贴剂,从而向患者恒定施用活性成分。

[0309] 向患者施用以治疗、预防和 / 或控制此处所述的病症的量将取决于多种因素,包括,所用的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用的特定化合物的排出或代谢、治疗周期、与所用的特定化合物联用的其它药物、化合物和 / 或物质,待治疗患者的年龄、性别、体重、状态、一般健康和先前的医疗史以及医疗领域公知的类似因素。

[0310] 具有本领域普通技术的医师或兽医可容易地确定并开出所需的有效量。例如,该医师或兽医可开始给用低于实现所需治疗效果的所需水平的化合物剂量,并逐渐提高该剂量直至所需的效果被实现。

[0311] 一般而言,此处提供的化合物的合适的每日剂量将是产生治疗或预防效果的最低剂量下化合物的量。该种有效剂量通常取决于上述因素。通常而言,此处提供的化合物的对于患者的口服、静脉、脑室内和皮下剂量在每天约 0.005mg/ 公斤至约 5mg/ 公斤体重范围内。在部分实施方式中,此处提供的化合物的口服剂量在每天约 10mg 至约 300mg 范围内。在另一实施方式中,此处提供的化合物的口服剂量在每天约 20mg 至约 250mg 范围内。在另一实施方式中,此处提供的化合物的口服剂量在每天约 100mg 至约 300mg 范围内。在另一实施方式中,此处提供的化合物的口服剂量在每天约 10mg 至约 100mg 范围内。在另一实施方式中,此处提供的化合物的口服剂量在每天约 25mg 至约 50mg 范围内。在另一实施方式中,此处提供的化合物的口服剂量在每天约 50mg 至约 200mg 范围内。上述引用的每个剂量范围都可配制为单一或多重单位剂量剂型。

[0312] 在部分实施方式中,此处披露的化合物可与一种或多种第二活性剂联用以治疗、预防和 / 或控制此处所述的病症。

### [0313] 3. 药物组合物和剂型

[0314] 药物组合物可用于制备个体、单独单位剂型。此处提供的药物组合物和剂型包含了此处提供的化合物,或其药学可接受的盐、立体异构体、笼形化物或前药。药物组合物或剂型可进一步包含一种或多种赋形剂。

[0315] 此处提供的药物组合物或剂型还可包括一种或多种附加活性剂。任选的第二或附加活性成分的范例也在本文进行了描述。

[0316] 此处提供的单一单位剂型适用于通过口服、粘膜 (例如,鼻部、舌下、阴道、口腔或直肠)、肠胃外 (例如,皮下、静脉内、弹丸注射、肌肉内或动脉内)、局部 (例如,眼部滴剂或其它眼药)、透皮或经皮向患者给药。剂型的非限制性范例包括但不限于:片剂;囊片;胶囊 (如软凝胶胶囊);扁囊剂;锭剂;糖锭;分散剂;栓剂;粉末;气溶胶 (例如,鼻腔喷雾剂或吸入器);凝胶;适于向患者进行口服或黏膜施用的液体剂型,包括悬浮剂 (例如,水或非水液体悬浮剂,水包油型乳剂,或油包水型乳剂),溶液和酞剂;适于肠胃外施用至患者的液体剂型;适于局部施用的滴眼液或其他眼科制剂;以及可以复原为可通过肠胃外施用至患者的液体剂型的无菌固体 (例如,结晶或非晶质固体)。

[0317] 剂型的组成、形状和类型通常取决于其用途。例如,用于短期治疗一种疾病的剂型可比用于长期治疗同种疾病的剂型包含了更大量的一种或多种活性成分。类似地,一



种肠胃外剂型可比用于治疗同种疾病的口服剂型包含更少量的一种或多种其所包含的活性成分。特定剂型的各种使用方式彼此不同,并对本领域的技术人员而言是显而易见的。例如,参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)。

[0318] 在一个实施方式中,药物组合物和剂型包含一种或多种赋形剂。适用的赋形剂已为制药领域技术人员所公知,且不限于此处提供的适用赋形剂的范例。一种特定赋形剂是否适合用于药物组合物或剂型取决于本领域公知的多种因素,其包括但不限于,该剂型向患者施用的途径。例如,如片剂等口服剂型可包含不适用于肠胃外剂型的赋形剂。特定赋形剂的适用性还取决于剂型中的特定活性成分。例如,某些活性成分可通过如乳糖等赋形剂或在暴露至水中时加速分解。包含伯胺或仲胺的活性成分特别容易产生该种加速分解。因此,此处提供了可包含极少量乳糖或其它单或双糖的药物组合物和剂型。此处所用的术语“无乳糖”指当存在乳糖时其数量不足以提高活性成分的降解速率。

[0319] 无乳糖组合物可包含本领域公知的以及如在美国药典 (USP) 25-NF20 (2002) 中列举的赋形剂。一般而言,无乳糖组合物包含药学相容且药学可接受量的活性成分、结合剂/填充剂以及润滑剂。在一个实施方式中,无乳糖剂型包含活性成分、微晶纤维素、预胶化淀粉和/或硬脂酸镁。

[0320] 由于水可以促进一些化合物的降解,此处还提供了包含活性成分的无水药物组合物和剂型。例如,水的添加(例如,5%)是制药领域广泛采用的一种模拟长期贮存以测定如保质期或制剂长期稳定性等特性的方法。例如,参见 Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80。实际上,水和热可加速一些化合物的分解。因此,水的作用对制剂可能具有非常重要的影响,因为在制剂的生产、处理、包装、贮存、运输以及使用中常遇到水分和/或湿气。

[0321] 无水药物组合物和剂型可采用无水或低含水量的成分并在低水分或低适度条件下制备。包含了乳糖和至少一种具有伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型在生产、包装和/或贮存过程中可能遇到水分和/或湿气时优选无水。

[0322] 无水药物组合物的制备和贮存应当保持其无水性质。相应的,在一个实施方式中,无水组合物使用本领域已知的防水材料进行包装从而可包含在适当的制剂试剂盒中。适当包装的范例包括,但不限于,密封箔、塑胶、单位剂量容器(例如,小药水瓶)、泡罩包装以及条状包装。

[0323] 此外提供了包含一种或多种能降低活性成分分解速率的化合物的药物组合物和剂型。该种在此成为“稳定剂”的化合物包括,但不限于,如抗坏血酸等抗氧化剂、pH 缓冲液或盐缓冲液。

[0324] 与赋形剂的数量和类型相似,一种剂型中活性成分的数量和特定类型可取决于多种因素,例如,但不限于,它向患者给用的途径。在一个实施方式中,剂型包含了约 0.10 至约 500mg 的此处提供的化合物。在其它实施方式中,剂型包含了约 0.1、1、2、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150、200、250、300、350、400、450 或 500mg 的此处提供的化合物。

[0325] 在其它实施方式中,典型剂型包含其数量约从 1 至约 1000mg、约从 5 至约 500mg、约从 10 至约 350mg、约从 50 至约 200mg 的第二活性成分。当然,该第二活性剂的具体数量

将取决于所用的特定药剂、被治疗或控制的疾病或紊乱以及同时向该患者施用的此处提供化合物以及选择性的附加活性剂的数量

[0326] (a) 口服剂型

[0327] 可进行口服给药的药物组合物可作为分散剂型提供,例如,但不限于,片剂(例如,咀嚼片)、囊片、胶囊和液体(例如,果露糖浆)。该种剂型包含了预定量的活性成分,并可通过本领域技术人员公知的方法制备。一般可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA(2005)。

[0328] 此处提供的口服剂型可通过将活性成分与至少一种赋形剂参照传统药物配制技术充分混合进行制备。赋形剂可根据待施用的制剂形式采取多种形式。例如,适用于口服液体或气雾剂剂型的赋形剂包括,但不限于,水、乙二醇、油、醇、增味剂以及着色剂。适用于固体口服剂型的赋形剂(例如,粉末、片剂、胶囊和囊片)的范例包括,但不限于,淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、结合剂以及崩解剂。

[0329] 在一个实施方式中,口服剂型是片剂或胶囊,其采用固体赋形剂。在另一实施方式中,片剂可通过标准的水性或非水性技术进行涂层。该种剂型可通过任何制药方法进行制备。一般而言,药物组合物和剂型可通过将活性成分与液体载体、细颗粒固体载体或两种载体均匀充分混合后根据需要将产物定形得到制备。

[0330] 例如,片剂可通过压制或成型进行制备。压制片可通过将活性成分以粉末或颗粒等自由流动形式(根据需要与赋形剂混合)在合适的机器中压制进行制备。成型片可通过将惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物在合适的机器中成型进行制备。

[0331] 可用于此处提供的口服剂型的赋形剂的范例包括,但不限于,结合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适用于药物组合物和剂型的结合剂包括,但不限于,玉米淀粉、马铃薯淀粉或其它淀粉、凝胶、阿拉伯树胶等天然和合成树胶、藻酸钠、海藻酸、其它藻酸盐、粉状黄芪胶、瓜儿胶、纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如, 2208, 2906, 2910), 细晶纤维素及其混合物。

[0332] 适用的微晶纤维素包括,但不限于,商品名为 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(可从 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA 购得)的材料及其混合物。一种特定结合剂为商品名为 AVICEL RC-581 的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。适用的无水或低水分赋形剂或添加剂包括 AVICEL-PH-103<sup>TM</sup> 和淀粉 1500LM。

[0333] 适用于此处披露的药物组合物和剂型的填充剂的范例包括,但不限于,滑石、碳酸钙(例如,颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末状纤维素、葡聚糖、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉及其混合物。在一个实施方式中,该药物组合物的结合剂或填充剂占该药物组合物或剂型的重量百分比的约 50 至约 99。

[0334] 该组合物中采用了崩解剂以提供在水环境中崩解的片剂。含有过多崩解剂的片剂可能在贮存时崩解,而包含过少崩解剂的片剂在目标条件下不能以目标速率崩解。因此,固体口服剂型中应采用既不过多也不多少的足量崩解剂以利于改变活性成分的释放。崩解剂的数量取决于制剂的类型且本领域的普通技术人员可简单确定。在一个实施方式中,药物组合物包含质量百分比为从约 0.5 至约 15 的崩解剂或质量百分比为从约 1 至约 5 的崩解

剂。

[0335] 可用于药物组合物和剂型的崩解剂包括,但不限于,琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、波拉克林钾、羟乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶化淀粉、其它淀粉、粘土、其它褐藻胶、其它纤维素、树胶及其混合物。

[0336] 可用于药物组合物和剂型的润滑剂包括,但不限于,硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻矿物油、丙三醇、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它乙二醇、硬脂酸、十二醇硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如,花生油、棉花籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂及其混合物。附加润滑剂包括,例如,syloid 硅胶(AEROSIL200,由 Baltimore, MD 的 W. R. Grace Co. 生产)、合成二氧化硅的凝结气雾剂(由 Piano, TX 的 Degussa Co. 销售)、CAB-O-SIL(由 Boston, MA 的 Cabot Co. 销售的一种焦化二氧化硅产品)及其混合物。在使用时,润滑剂在药物组合物或剂型中的用量以少于约 1 的重量百分比。

[0337] 在一个实施方式中,该固体口服剂型包含此处提供的化合物和任选的赋形剂如无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶状无水二氧化硅以及凝胶。

[0338] (b) 控释剂型

[0339] 此处提供的活性成分可通过本领域普通技术人员公知的缓释方式或给药装置进行给药。其范例包括,但不限于,披露于美国专利 3,845,770 ;3,916,899 ;3,536,809 ;3,598,123 ;以及 4,008,719,5,674,533,5,059,595,5,591,767,5,120,548,5,073,543,5,639,476,5,354,556 和 5,733,566 的内容,其内容在此引用作为参考。该剂型可通过使用如羟丙基甲基纤维素、其它聚合物、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微颗粒、脂质体、微球体或其组合以不同比例提供所需的释放曲线从而用于提供一种或多种活性成分的缓释或控释。本领域技术人员已知的适用控释剂型(包括此处所述的剂型)可简便的选用于此处提供的活性剂。在一个实施方式中,此处提供了适用于口服给药的单一单位剂型,例如,但不限于,采用控释的片剂、胶囊、粒状胶囊以及囊片。

[0340] 在一个实施方式中,控释药物产品相对于非控释的对应产品改善药物疗效。在另一实施方式中,控释制剂在药物治疗中的使用以通过最小量的药物治愈或在最短的时间内控制症状为特征。控释制剂的优点包括延长药物的活性、减少用药频率以及提高患者适应性。此外,控释制剂可用于影响作用发生的时间以及其它特征,例如药物的血液水平以及从而影响副(例如,不良)作用的发生。

[0341] 在另一实施方式中,该控释制剂通过设计在最初释放能够迅速产生所需的疗效的药物(活性成分)量,然后逐渐地并且持续地释放另一药物量以在更长的时间内维持该种治疗或预防效果的水平。在一个实施方式中,为在体内维持该种药物的恒定水平,该药物可从该剂型中以一定速率释放从而能够取代被代谢或从体内排泄的药物量。活性成分的控释可受到各种条件刺激,包括,但不限于,pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物。

[0342] (c) 肠胃外剂型

[0343] 肠胃外剂型可通过多种途径向患者给药,其包括,但不限于,皮下、静脉内(包括弹丸注射)、肌肉内以及动脉内。在部分实施方式中,肠胃外剂型的施用可绕开患者对污染物的天然防御,因而,在这些实施方式中,肠胃外剂型是无菌的或者能在向患者施用前灭菌。肠胃外剂型的范例包括,但不限于,便于注射的溶液、便于溶解或悬浮于供注射的药学

可接受载体中的干燥产品、便于注射的悬浮液以及乳状液。

[0344] 可用于提供肠胃外剂型的使用载体已为本领域技术人员公知。范例包括,但不限于,注射用水《美国药典》;水载体例如,但不限于,氯化钠注射液、林格注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液以及乳酸林格注射液;水溶性载体例如,但不限于,乙醇、聚乙二醇以及聚丙二醇;以及非水载体例如,但不限于,玉米油、棉花籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯以及苯甲酸苄酯。

[0345] 肠胃外剂型还可包含能够提高此处披露的一种或多种活性成分的溶解性的化合物。例如,环糊精及其衍生物可用于提高此处提供的化合物的溶解度。例如,参见,美国专利 5,134,127,其内容在此引用作为参考。

[0346] (d) 局部及粘膜剂型

[0347] 此处提供的局部和粘膜剂型包括,但不限于,喷雾剂、气雾剂、溶液、乳剂、悬浮剂、眼部滴剂或其它眼部制剂、或其它本领域技术人员已知的形式。例如,参见 Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams&Wilkins(2005);和 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea&Febiger, Philadelphia(1985)。适用于在口腔内治疗粘膜组织的剂型可制成漱剂或口服凝胶剂。

[0348] 可用于提供局部和粘膜剂型的使用赋形剂(例如,载体和稀释剂)以及其它原料已为制药领域技术人员所公知,并且取决于将采用给定药物组合物或剂型的特定组织。在一个实施方式中,赋形剂包括,但不限于,水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷基-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、异丙基棕榈酸酯、矿物油及其混合物,从而形成无毒和药学可接受的溶液、乳剂或凝胶。也可向药物组合物和剂型添加保湿剂或润湿剂。附加成分的范例已为本领域公知。例如,参见 Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams&Wilkins(2005)。

[0349] 也可对药物组合物或剂型的 pH 进行调整以提高一种或多种活性成分的传递。此外,可调整溶剂载体的剂型、其离子强度或渗透压以促进传递。也可通过向药物组合物或剂型添加如硬脂酸盐等化合物改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性以促进传递。在其它实施方式中,硬脂酸盐可用作制剂的脂质载体、用作乳化剂或表面活性剂以及用作传递增强或渗透增强剂。在其它实施方式中,活性成分的盐、溶剂化物、前药、笼形化合物或立体异构体也可用于进一步调整所得组合物的性质。

[0350] 4. 试剂盒

[0351] 在一个实施方式中,此处提供的活性成分不被同时施用至患者或以相同途径施用。在另一实施方式中,此处提供了能够简化合适量的活性成分的施用的试剂盒。

[0352] 在一个实施方式中,试剂盒包含此处提供的化合物的剂型。试剂盒可进一步包括此处所述的一种或多种第二活性成分或其药学可接受的活性变体或衍生物或其组合。

[0353] 在其它实施方式中,试剂盒可进一步包含用于使用活性成分的装置。该种装置的范例包括,但不限于,注射器、滴灌袋、斑贴和吸入器。

[0354] 试剂盒可进一步包括用于移植的细胞或血液以及用于施用一种或多种活性成分的药学可接受的溶媒。例如,如果活性成分提供为必须被复原以进行肠胃外施用的固体形式,该试剂盒可包含合适溶媒的密封容器,该活性成分可溶解在该溶媒中以形成适于肠胃

外施用的无颗粒无菌溶液。药学可接受的溶媒的范例包括,但不限于,注射用水《美国药典》;水载体例如,但不限于,氯化钠注射液、林格注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液以及乳酸林格注射液;水溶性载体例如,但不限于,乙醇、聚乙二醇以及聚丙二醇;以及非水载体例如,但不限于,玉米油、棉花籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯以及苯甲酸苄酯。

## VI. 实施例

[0355] 特定实施例通过以下非限制性范例得以阐述。

[0356] A. 化合物合成的通用步骤

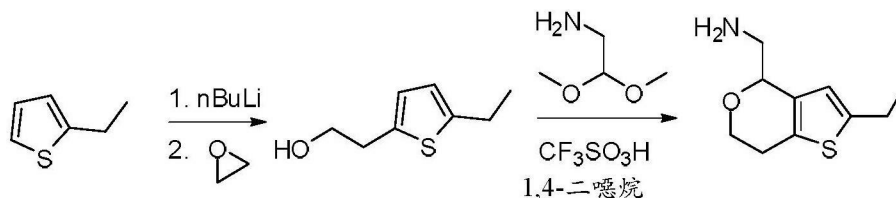
[0357] 在下文的实施例中,除非另行指明,所有的温度以摄氏度表示,所有的份数为重量百分比。试剂可从商业供应商(例如Sigma-Aldrich®化学品公司)够买,且若非另行指明可不经纯化直接使用。试剂也可通过本领域技术人员已知的标准文献步骤制备。溶剂可从Sigma-Aldrich®够得,其装于Sure-Seal®中,并直接使用。除非另行指明,所有的溶剂均可通过本领域技术人员已知的标准方法纯化。

[0358] 除非另行指明,下文所述的反应通常在室温下进行。除非另行指明,反应烧瓶配备了用于通过注射器引入底物和试剂的橡胶隔膜。分析薄层层析(TLC)在玻璃衬底的硅胶预涂布板上进行,并用合适的溶剂比例(v/v)稀释。通过TLC或LCMS分析反应,并通过原料的消耗来判断终点。通过UV光(254波长)或合适的TLC显像溶剂(例如通过加热活化的KMnO<sub>4</sub>碱性水溶液)使TLC板显像。采用硅胶60或各种MPLC系统(如Biotage®或ISCO®分离系统)进行快速柱层析(参见,例如Still等人,J. Org. Chem., 43:2923(1978))。

[0359] 下文实施例中的化合物的结构可通过如下一种或多种方法确认:核磁共振质子波谱、质谱、元素微量分析和熔点。采用在特定场强下操作的NMR光谱仪测定质子核磁共振(<sup>1</sup>H-NMR)光谱。化学位移表示为自内标(例如TMS)低磁场的百万分之一(ppm, δ)。替代性地,<sup>1</sup>H-NMR光谱指从如下氘化溶剂的残留质子的信号:CDCl<sub>3</sub> = 7.25ppm;DMSO-d<sub>6</sub> = 2.49ppm;C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 7.16ppm;CD<sub>3</sub>OD = 3.30ppm。峰多重性按如下表示:s,单峰;d,双峰;dd,双重的双峰;t,三重峰;dt,双重的三重峰;q,四重峰;br,宽峰;m,多重峰。偶联常数以赫兹(Hz)表示。质谱(MS)数据采用具有APCT或ESI离子化的质谱仪获得。

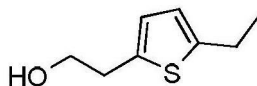
[0360] 1. 通用步骤 A

[0361]



[0362] (a) 2-(5-乙基噻吩-2-基)乙醇的合成

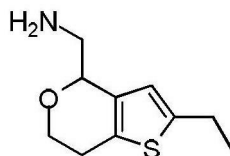
[0363]



[0364] 在 0℃ 下向含于无水二乙醚的 2-乙基噻吩 (2g, 17.85mmol, 1eq) 溶液历时 15 分钟添加 n-BuLi (8.6mL, 21.4mmol, 2.5M 含于己烷, 1.2eq)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。冷却至 0℃ 后, 添加含于无水醚中的环氧乙烷 (1.1mL, 21.4mmol, 1.2eq)。在 0℃ 下搅拌 3 小时后, 用水淬灭反应混合物, 并用二乙醚萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 浓缩得到粗制产物。通过柱层析纯化粗制产物。

[0365] (b) (2-乙基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲烷胺的合成

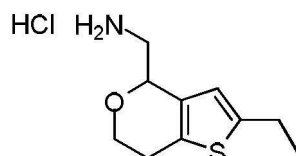
[0366]



[0367] 向 2-(5-乙基噻吩-2-基) 乙醇 (1g, 6.4mmol, 1.1eq) 和氨基乙醛二甲基乙缩醛 (612mg, 5.83mmol, 1eq) 的溶液在 0℃ 下逐滴添加 CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (2.7g, 17.5mmol, 3eq)。室温搅拌过夜后, 用水稀释反应混合物, 用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 调节 pH 至 ~ 8, 用 EtOAc 萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 并浓缩。通过柱层析纯化粗制产物。

[0368] (c) (2-乙基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲烷胺 HCl 盐的合成

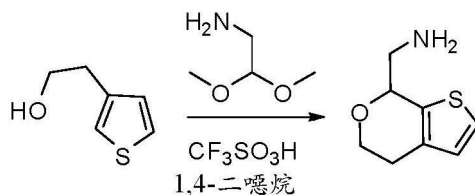
[0369]



[0370] 在 0℃ 下用气体 HCl 处理 (2-乙基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲烷胺的 MTBE 溶液 10 分钟。真空过滤收集沉淀产物, 并干燥得到所需产物。

[0371] 2. 通用步骤 B

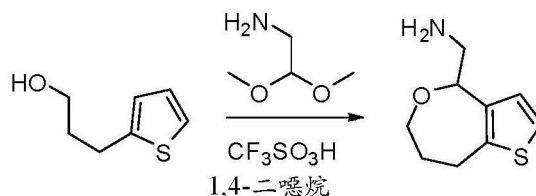
[0372]



[0373] 在 7.5mL 1,4-二噁烷 (无水) 中合并 2-(噻吩-3-基) 乙醇 (7.5mmol)、氨基乙缩醛 (11.25mmol) 和三氟甲磺酸 (1.70mL, 15mmol)。将黑色溶液室温搅拌 2 小时, 然后缓慢倒入饱和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中。用 EtOAc (3x50mL) 洗涤该溶液, 用盐水洗涤合并的 EtOAc 洗液, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。将粗制产物溶解于 MeOH, 添加含于二噁烷 (10mL) 的 4M HCl。将溶液浓缩至 ~ 4mL, 添加 MTBE (30mL)。声处理该溶液, 过滤黄褐色沉淀物, 用 MTBE 洗涤并真空干燥。

[0374] 3. 通用步骤 C

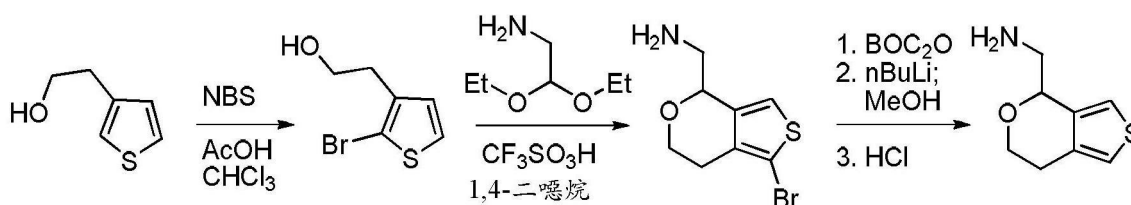
[0375]



[0376] 在微波管中向含于 1,4-二噁烷的 3-(噻吩-2-基)丙烷-1-醇 (1g, 7.0mmol) 和氨基乙缩醛 (0.84g, 7.0mmol) 添加  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (0.8mL, 7.0mmol)。密封反应容器, 在微波反应器中  $110^\circ\text{C}$  加热 15 分钟, 冷却混合物, 用 10%  $\text{KOH}$  (aq.) 碱化, 用  $\text{EtOAc}$  (3x50mL) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并真空去除溶剂以提供混合了未环化的副产物的粗制产物。通过标准的方法对合并的褐色溶液进行 Boc- 保护, 用快速柱层析 (0-50%  $\text{EtOAc}$ , 含于己烷) 纯化提供未环化和环化产物的混合物。通过 RP-HPLC (0.1% 含于乙腈的  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  水溶液) 分离所需的 7-元环化合物。

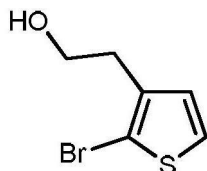
[0377] 4. 通用步骤 D

[0378]



[0379] (a) 2-(2-溴噻吩-3-基)乙醇的合成

[0380]



[0381] 在  $0^\circ\text{C}$  下将 NBS (0.58g, 3.3mmol) 添加至含于  $\text{CHCl}_3:\text{AcOH}$  (1:1v/v; 9mL) 的 2-(噻吩-3-基)乙醇 (0.4g, 3.1mmol), 在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌所得的混合物, 用  $\text{NaHCO}_3$  (饱和水溶液) 稀释所得的反应混合物, 用  $\text{EtOAc}$  (3x50mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机组分, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 真空去除溶剂。用快速柱层析 (0-50%  $\text{EtOAc}$ , 含于己烷) 纯化残留物以得到区域纯的溴噻吩。

[0382] (b) (1-溴-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,4-c]吡喃-4-基)甲烷胺的合成

[0383]



[0384] 将溴噻吩 (0.31g, 1.5mmol) 和氨基乙醛二乙基乙缩醛 (0.3g, 2.25mmol) 与 1,4-二噁烷 (2mL) 合并。添加  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (0.45g, 3.0mmol), 将反应混合物  $22^\circ\text{C}$  搅拌 2 小时, 用 10%  $\text{KOH}$  (aq.) 碱化, 用  $\text{EtOAc}$  (3x50mL) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干

干燥,过滤并真空去除溶剂以提供粗制胺产物。

[0385] 通过标准的方法进行 Boc- 保护。

[0386] (c) (6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 4-c] 吡喃 -4- 基) 甲烷胺的合成

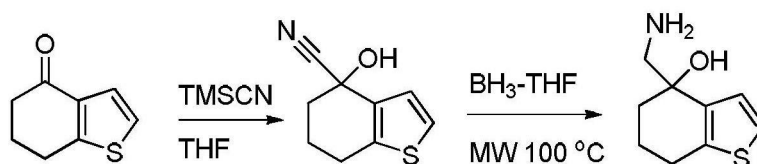
[0387]



[0388] 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下向含于 THF (16mL) 的纯化的 Boc- 保护的溴噻吩 (0.16g, 0.45mmol) 添加 *n*-BuLi (2.5M 含于己烷, 0.4mL, 1.0mmol), 将所得的混合物  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 2 小时, 添加 MeOH (2mL), 将反应物升温至约  $22^{\circ}\text{C}$ 。去除溶剂, 将残留物重新溶解于 MeOH, 以通过 RP-HPLC (0.1% 含于乙腈的  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  水溶液) 纯化。用 HCl (4.0M 含于 1, 4- 二噁烷, 5mL) 将 Boc- 保护的物质脱保护, 用 MTBE (50mL) 沉淀所得的 HCl 盐, 过滤并分离白色粉末。

[0389] 5. 通用步骤 E

[0390]



[0391] (a) 4- 羟基 -4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩 -4- 腈的合成

[0392]



[0393] 向含于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4mL) 的 6, 7- 二氢苯并 [b] 噻吩 -4(5H)- 酮 (0.5g, 3.3mmol) 和三甲基胺 N- 氧化物 (0.074g, 0.99mmol) 逐滴添加 TMSCN。将所得的混合物在  $22^{\circ}\text{C}$  下搅拌 16 小时, 将全部混合物加载在硅胶柱上。用快速柱层析 (0-50% EtOAc 含于己烷) 纯化得到所需的氰基醇化合物。

[0394] (b) 4- (氨基甲基) -4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩 -4- 醇的合成

[0395]



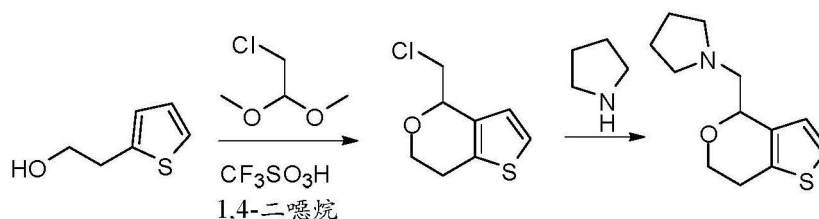
[0396] 在  $0^{\circ}\text{C}$  下向含于 THF (6.5mL) 的氰基醇化合物 (0.59g, 3.3mmol) 添加 LAH (1.0M THF, 6.5mL)。将所得的混合物在  $0^{\circ}\text{C}$  下搅拌 2 小时, 将反应混合物注入饱和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液, 并用 EtOAc (3x50mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 真空去除溶剂



得到所需的氨基醇,其通过 RP-HPLC (0.1% 含于乙腈的甲酸水溶液) 进一步纯化。真空去除溶剂得到甲酸盐。

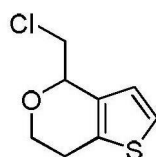
[0397] 6. 通用步骤 F

[0398]



[0399] (a) 4-(氯甲基)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃的合成

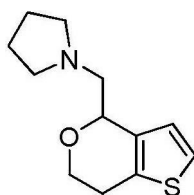
[0400]



[0401] 该标题化合物可根据通用步骤 A 由 2-(噻吩-2-基)乙醇和氯乙醛二乙基乙缩醛合成得到。

[0402] (b) 1-((6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)甲基)吡咯烷的合成

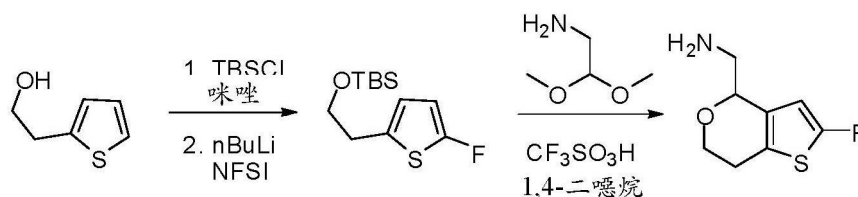
[0403]



[0404] 在密封管中将含于 DMF (50mL) 的 4-(氯甲基)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃 (1g, 5.305mmol, 1eq)、吡咯烷 (11.3g, 159.1mmol, 30eq) 和 NaI (50mg) 的混合物在 130℃ 下搅拌 6 小时。将反应混合物冷却并注入 H<sub>2</sub>O 中,用 2N HCl 将 pH 调节至~2。用 EtOAc 洗涤所得的溶液。然后将水层调节至 pH9-10,并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤 EtOAc 层,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤,并浓缩。通过制备 HPLC 纯化所得的粗制产物。去除收集的 HPLC 组分的有机挥发物后,用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液将剩余水相的调节至~8。将 EtOAc 萃取水溶液 3 次。用盐水洗涤合并的 EtOAc 萃取物,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,浓缩得到所需产物。

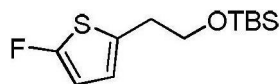
[0405] 7. 通用步骤 G

[0406]



[0407] (a) 叔丁基(2-(5-氟噻吩-2-基)乙氧基)二甲基硅烷的合成

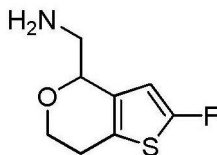
[0408]



[0409] 向含于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12mL) 的 2-噻吩-2-乙醇 (1.28g, 10mmol) 添加 TBSCl (1.66g, 11mmol), 然后添加咪唑 (1.36g, 20mmol), 并将所得的浊状混合物在 22℃ 下搅拌 1 小时。反应完全后, 用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (饱和水溶液) 稀释混合物, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取水相。用  $\text{NaHCO}_3$  (饱和水溶液) 洗涤合并的有机层, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 真空去除溶剂得到粗制的受保护的醇, 其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0410] (b) (2- 氟 -6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基 ) 甲烷胺的合成

[0411]

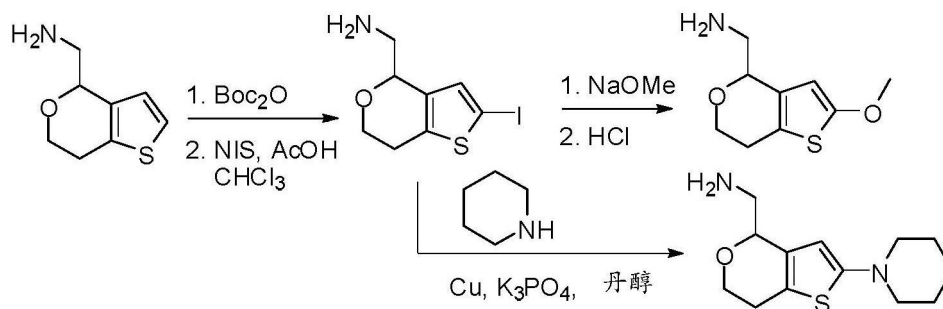


[0412] 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下向含于干  $\text{Et}_2\text{O}$  (20mL) 的甲硅烷基保护的 2-(噻吩-2-基)乙醇 (0.96g, 4.0mmol) 添加  $n\text{-BuLi}$  (2.5M 含于己烷, 2.38mL), 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下将所得的黄色溶液搅拌  $-78^{\circ}\text{C}$  小时, 添加 NFSI (2.5g, 7.9mmol), 历时 3 小时将所得的混合物升温至  $22^{\circ}\text{C}$ 。通过 GC-MS 监测产物形成。当无产物形成时, 用 MeOH 淬灭反应, 真空去除溶剂。通过快速柱层析 (0-50%  $\text{EtOAc}$  含于己烷) 纯化得到氟化和非氟化 TBS-保护的乙醇的混合物, 其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0413] 根据通用步骤 A 在  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  存在下进行环化。分离氨基吡喃的氟化和非氟化混合物后,在含于甲醇的 10%  $\text{NEt}_3$  的存在下用  $\text{Boc}_2\text{O}$  保护胺官能团。通过快速柱层析 (0-30%  $\text{EtOAc}$  含于己烷) 纯化得到氟化和未氟化的产物的混合物,通过 RP-HPLC (0.1% 含于乙腈的甲酸水溶液) 进一步纯化提供纯化的氟化类似物。通过标准步骤去除纯化的氟化类似物上的  $\text{Boc-}$  保护基团得到相应的胺。

[0414] 8. 通用步骤 H

[0415]



[0416] (a) 叔丁基 (6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲基氨基甲酸酯的合成

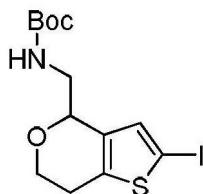
[0417]



[0418] 将含于 THF(50mL) 的 (6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 甲烷胺 (6. 3g, 37. 3mmol, 1eq)、Boc<sub>2</sub>O(8. 9g, 40. 8mmol, 1. 1eq) 和 DMAP(10mg) 的溶液在室温下搅拌 1 小时。浓缩混合物,通过柱层析纯化得到所需的产物。

[0419] (b) 叔丁基 (2- 碘 -6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 甲基氨基甲酸酯的合成

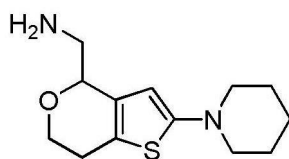
[0420]



[0421] 将含于 CHCl<sub>3</sub>(50mL) 的叔丁基 (6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 甲基氨基甲酸酯 (2. 9g, 1. 3mmol, 1eq)、NIS(5. 2g, 2. 2mmol, 2eq) 和 AcOH(3mL) 的溶液在室温下搅拌 7 小时。用三乙胺中和反应混合物,浓缩,并用水稀释。用正己烷萃取混合物。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机相,浓缩,通过柱层析纯化得到所需的产物 (3g)。

[0422] (c) (2-( 哌啶 -1- 基 )-6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 甲烷胺的合成

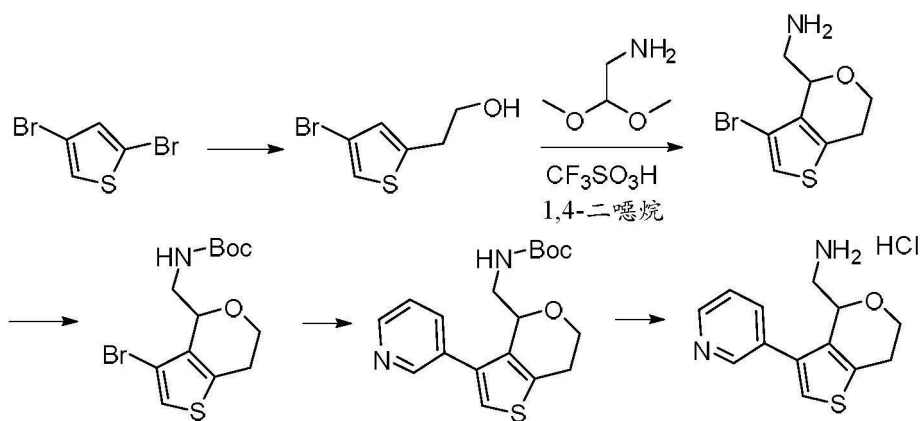
[0423]



[0424] 在密封管中于 85 °C 下搅拌含于 2- 二甲基氨基 - 乙醇 (单醇) (5mL) 的叔丁基 (2- 碘 -6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) - 甲基氨基甲酸酯 (400mg, 1. 0mmol, 1eq)、哌啶 (2mL)、Cu 金属 (6. 4mg, 1mmol, 0. 1eq) 和 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>O(539. 3mg, 2. 34mmol, 2. 3eq) 的混合物 28 小时。冷却至室温后,用水稀释反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,浓缩,并用 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 柱层析纯化。在标准条件下用 HCl 去除保护基团得到产物 (2-( 哌啶 -1- 基 )-6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 甲烷胺。

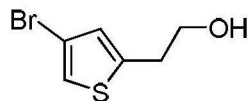
[0425] 9. 通用步骤 I

[0426]



[0427] (a) 2-(4- 溴噻吩 -2- 基) 乙醇的合成

[0428]



[0429] 向含于无水醚中的 2,4-二溴噻吩 (1g, 4.13mmol) 溶液在  $-78^{\circ}\text{C}$  下逐滴添加  $n\text{-BuLi}$  (1.66mL, 4.13mmol)。在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌小时 0.5 后, 向反应混合物中快速添加环氧乙烷 (0.32mL, 19.28mmol/mL 含于醚中)。在  $0^{\circ}\text{C}$  下搅拌 1.5 小时后, 用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液淬灭反应混合物, 用 EtOAc 萃取, 浓缩并纯化得到所需的产物。

[0430] (b) (3-溴-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲烷胺的合成

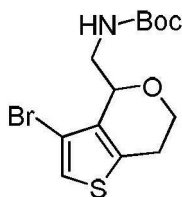
[0431]



[0432] 该标题化合物可根据通用步骤 A 由 2-(4-溴噻吩-2-基) 乙醇和氨基-乙醛二甲基乙缩醛合成得到。

[0433] (c) 叔丁基 (3-溴-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲基氨基甲酸酯的合成

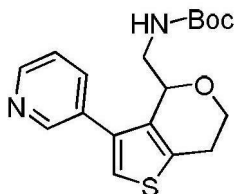
[0434]



[0435] 该标题化合物可根据通用步骤 H 由 (3-溴-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲烷胺合成得到。

[0436] (d) 叔丁基 (3-(吡啶-3-基)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲基氨基甲酸酯的合成

[0437]



[0438] 该标题化合物可根据通用步骤 J 由叔丁基 (3-溴-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲基氨基甲酸酯合成得到。

[0439] (e) (3-(吡啶-3-基)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲烷胺的 HCl 盐的合成

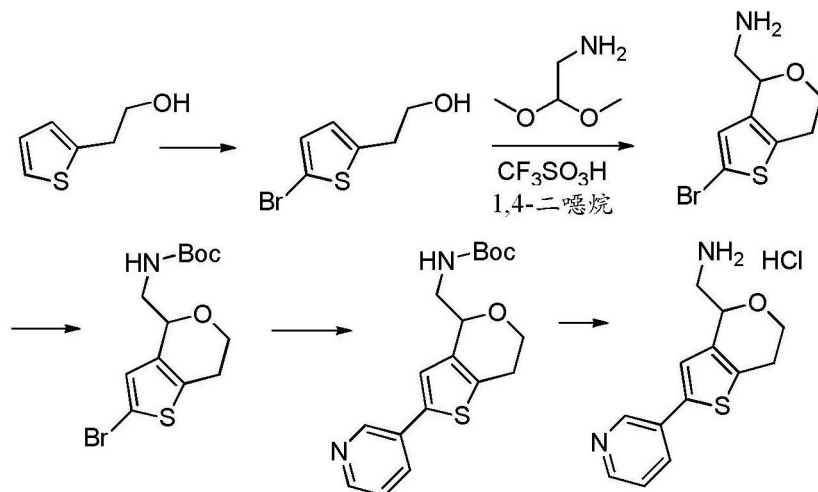
[0440]



[0441] 该标题化合物可根据通用步骤 J(e) 由叔丁基 (3-(吡啶-3-基)-6,7-二氢-4H-噻吩并 [3,2-c] 吡喃-4-基) 甲基氨基甲酸酯合成得到。

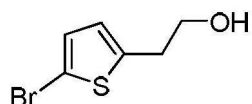
[0442] 10. 通用步骤 J

[0443]



[0444] (a) 2-(5-溴噻吩-2-基)乙醇的合成

[0445]



[0446] 向含于  $\text{CHCl}_3$  的 2-(噻吩-2-基)乙醇 (3g, 23.4mmol, 1eq) 和  $\text{HOAc}$  (5mL) 的溶液在室温下分批添加 NBS。室温搅拌过夜后, 将反应混合物注入水中, 用  $\text{CHCl}_3$  萃取两次。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机层, 浓缩, 通过柱层析纯化得到所需的产物。

[0447] (b) (2-溴-6,7-二氢-4H-噻吩并 [3,2-c] 吡喃-4-基) 甲烷胺的合成

[0448]



[0449] 该标题化合物可根据通用步骤 A 由 2-(5-溴噻吩-2-基)乙醇和氨基乙醛二甲基乙缩醛合成得到。

[0450] (c) 叔丁基 (2-溴-6,7-二氢-4H-噻吩并 [3,2-c] 吡喃-4-基) 甲基氨基甲酸酯的合成

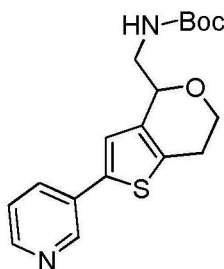
[0451]



[0452] 该标题化合物可根据通用步骤 H 由 (2- 溴 -6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 甲烷胺合成得到。

[0453] (d) 叔丁基 (2-( 吡啶 -3- 基 )-6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 甲基氨基甲酸酯的合成

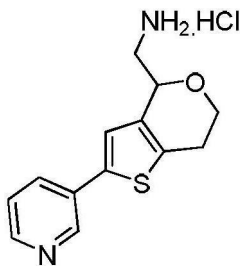
[0454]



[0455] 向含于 1, 4- 二噁烷的叔丁基 (2- 溴 -6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 甲基氨基甲酸酯 (500mg, 1.44mmol)、吡啶 -3- 硼酸 (351mg, 2.88mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (33mg)、PPh<sub>3</sub> (170mg, 0.65mmol) 混合物吹氮气。室温下搅拌 0.5hr 后, 添加含于 3mL H<sub>2</sub>O 的 457mg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 2 小时。冷却至室温后, 将反应混合物注入 100mL 水中, 并以 EtOAc 萃取两次。用盐水洗涤合并的有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 通过柱层析纯化得到所需的产物。

[0456] (e) (2-( 吡啶 -3- 基 )-6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 甲烷胺 HCl 盐的合成

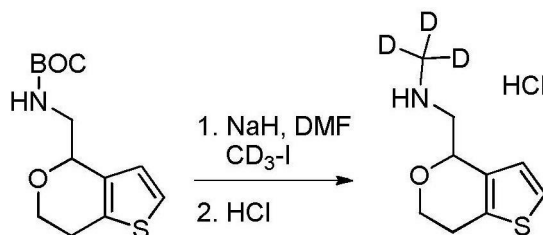
[0457]



[0458] 向含于 MeOH 的叔丁基 (2-( 吡啶 -3- 基 )-6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 甲基氨基甲酸酯溶液添加 HCl 溶液 (10mL, 5N, 含于 MeOH)。将混合物室温搅拌 0.5h, 沉淀固体。真空过滤收集固体, 用 EtOAc 洗涤得到所需的产物。

[0459] 11. 通用步骤 K

[0460]

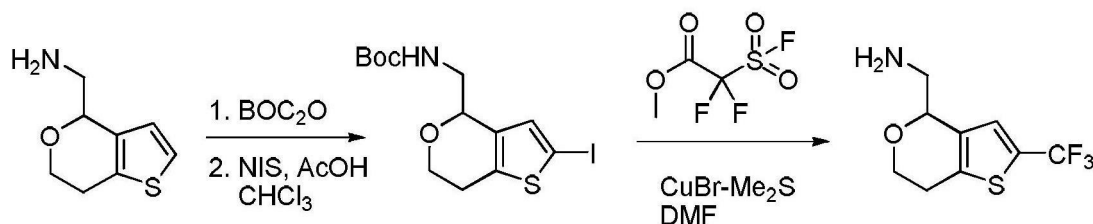


[0461] 将叔丁基 (6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基) 甲基氨基甲酸酯 (1.96mmol) 溶解于无水 DMF (20mL) 中并冷却至 0℃。一次添加 NaH (60% 分散于矿物油中, 86mg, 2.15mmol), 将所得的橙色悬浮液搅拌 30 分钟。添加氘化碘化钾基 (133 μL, 2.15mmol), 历时两至三天中搅拌所得的混合物。约 65 小时后, 将混合物注入 H<sub>2</sub>O (30mL), 用 Et<sub>2</sub>O (2x30mL) 洗涤。用 EtOAc (1x20mL) 萃取水相, 合并有机相, 用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。在 Biotage 系统上用快速柱层析 (用 0-50% 含于己烷的 EtOAc 梯度洗脱) 纯化粗制原料已得到所需的 Boc-保护的原料。

[0462] 将 Boc 保护的原料 (340mg, 1.04mmol) 溶解于 MTBE (10mL), 添加含于二噁烷的 HCl (4M, 1.5mL)。将所得的溶液搅拌 2 天, 注入饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (30mL), 用 EtOAc (3x40mL) 洗涤。用盐水洗涤合并的有机相, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 并浓缩。将粗制 N-含氧甲基化合物溶解于 MTBE (10mL), 添加含于二噁烷的 HCl (4M, 454 μL, 1.04eq)。过滤收集所得的米色沉淀物, 用 MTBE 洗涤, 然后真空干燥得到氘化产物的纯化的 HCl 盐。

[0463] 12. 通用步骤 L

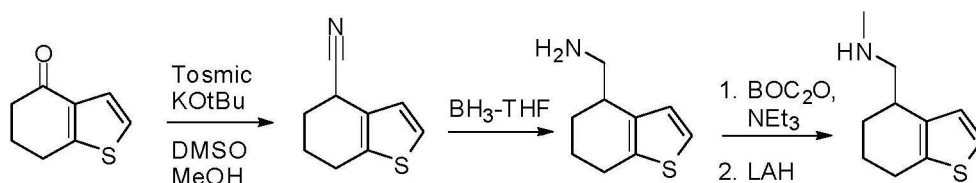
[0464]



[0465] 在密封的微波管中将上述碘噻吩基化合物 (0.22g, 0.55mmol, 采用通用步骤 H 制备), 甲基-2,2-二氟-2-(氟磺酰基) 乙酸酯 (0.21g, 1.1mmol) 和 CuBr • Me<sub>2</sub>S (0.023g, 0.11mmol) 与无水 DMF (5mL) 合并。将所得混合物在微波反应器中在 90℃ 下加热 10 分钟。通过 LC-MS 测定反应至 5% 完全。将反应混合物重新装入微波反应器中在 100℃ 下反应 40 分钟, 通过 LC-MS 测定反应至 95% 完全。用 Et<sub>2</sub>O (50mL) 稀释反应混合物, 用 NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液) 洗涤有机层, 然后用盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 真空浓缩得到粗制三氟甲基产物。通过快速柱层析 (0-50% EtOAc 含于己烷) 提供纯化三氟甲基产物, 然后用 HCl (4M 含于 1,4-二噁烷, 5mL) 脱保护, 用 MTBE (50mL) 沉淀所得的 HCl 盐, 过滤, 并分离白色粉末。

[0466] 13. 通用步骤 M

[0467]



[0468] (a) 4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩 -4- 腈的合成

[0469] 向含于 MeOH(330mL) 和 DMSO(10mL) 的上述环状酮 (1.0g, 6.6mmol) 的溶液添加 Tosmic(1.7g, 8.7mmol), 然后分小份添加 KOtBu(2.5g, 26.3mmol)。将所得的混合物在 25℃ 下搅拌 36 小时, 然后真空去除大部分挥发物。用 EtOAc 和 H<sub>2</sub>O 稀释反应混合物。用 NH<sub>4</sub>Cl(饱和水溶液)、盐水洗涤有机物, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩并通过柱层析 (0-30% EtOAc 含于己烷) 纯化得到所需的腈化合物。

[0470] (b) (4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩 -4- 基) 甲烷胺的合成

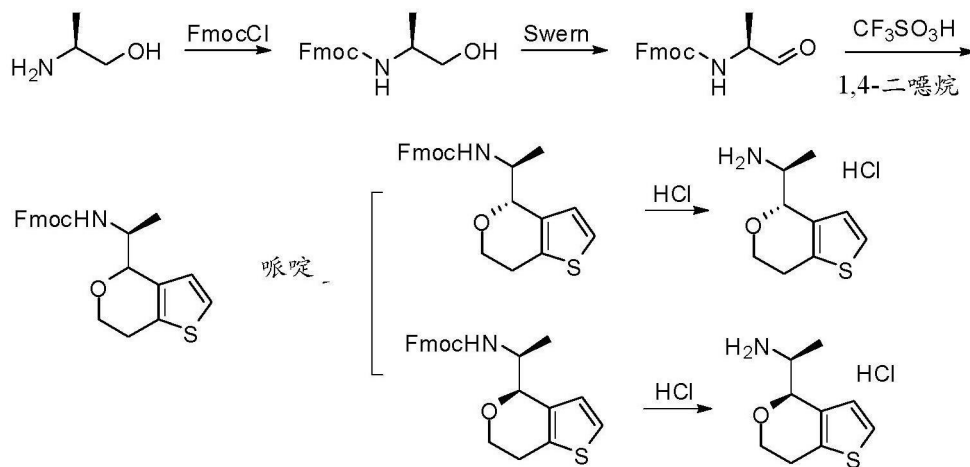
[0471] 用过量 BH<sub>3</sub>·THF(10mL, 10mmol) 将所得的腈 (0.3g, 1.8mmol) 还原为伯胺, 用 10mL 额外的 THF 稀释至 20mL。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时, 然后小心添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(饱和水溶液) 淬灭反应。添加 EtOAc, 用 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 并过滤。用 RP-HPLC 进一步纯化所得的黄色油得到伯胺化合物。

[0472] (c) N- 甲基 -1-(4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩 -4- 基) 甲烷胺的合成

[0473] 在含于 MeOH 的 10% NEt<sub>3</sub> 溶液中使用过量 BOC<sub>2</sub>O 保护伯胺。将混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时, 然后真空去除所有挥发物。将粗制原料投入 10mL THF 中。逐滴添加含于 THF 的 20mL 1M LAH, 将反应混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时, 然后小心添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(饱和水溶液) 淬灭反应。添加 EtOAc, 用 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤有机层, 用盐水干燥, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 并过滤。用 RP-HPLC 进一步纯化所得的黄色油得到仲胺化合物。

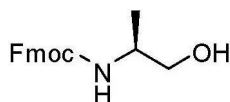
[0474] 14. 通用步骤 N

[0475]



[0476] (a) (S)-(9H- 芴 -9- 基) 甲基 1- 羟基 -3- 甲基丁烷 -2- 基 (甲基) 氨基甲酸酯的合成

[0477]

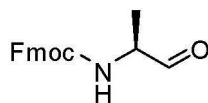


[0478] 在 0℃ 下向含于 1,4- 二噁烷和水 (25mL/25mL) 的 (S)-2- 氨基丙烷 -1- 醇 (2g, 26.6mmol) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.6g, 53.2mmol) 的混合物添加 FmocCl(10.2g, 39.9mmol), 然后将所得的混合物逐步升温至室温。通过 TLC 指示胺被完全消耗后, 添加水 (25mL)。用 DCM(3x50mL) 萃取混合物。用盐水 (50mL) 洗涤有机层, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (7.1g, 90%)。



[0479] (b) (S)-(9H-芴-9-基)甲基甲基(3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸酯的合成

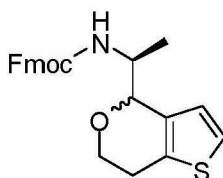
[0480]



[0481] 在  $-65^{\circ}\text{C}$  下向含于干 DCM(10mL) 的草酰氯 (1.89g, 15.0mmol) 溶液逐滴溶液添加含于干 DCM(10mL) 的 DMSO(1.2g, 15.0mmol)。搅拌 30 分钟后, 逐滴添加含于干 DCM(20mL) 的 N-Fmoc(S)-2-氨基丙烷-1-醇 (3.0g, 10.0mmol)。搅拌 2hr 后, 逐滴添加  $\text{Et}_3\text{N}$ (3.0g, 30mmol), 然后逐步将混合物升温至室温。用水处理反应混合物, 用 DCM( $3 \times 100\text{mL}$ ) 萃取。用盐水洗涤有机萃取物, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。过滤后, 减压去除溶剂得到标题化合物 (2.8g, 94.9%)。

[0482] (c) (S)-(9H-芴-9-基)甲基 1-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)-2-甲基丙基(甲基)氨基甲酸酯的合成

[0483]



[0484] 本标题化合物可参照通用步骤 A 由 (S)-(9H-芴-9-基)甲基甲基(3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸酯合成得到。在该阶段通过 RP-HPLC 分离非对映体产物。

[0485] (d) (S)-1-((S)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)乙胺的合成

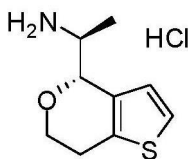
[0486]



[0487] 在  $0^{\circ}\text{C}$  下向含于  $\text{CH}_3\text{CN}$ (10mL) 的 (9H-芴-9-基)甲基 (S)-1-((S)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)乙基氨基甲酸酯 (885mg, 3.0mmol) 溶液逐滴添加哌啶 (382mg, 4.5mmol)。搅拌过夜后, 减压浓缩反应溶液, 通过柱层析纯化残留物得到标题化合物 (450mg, 82%)。

[0488] (e) (S)-1-((S)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)乙胺的 HCl 盐的合成

[0489]

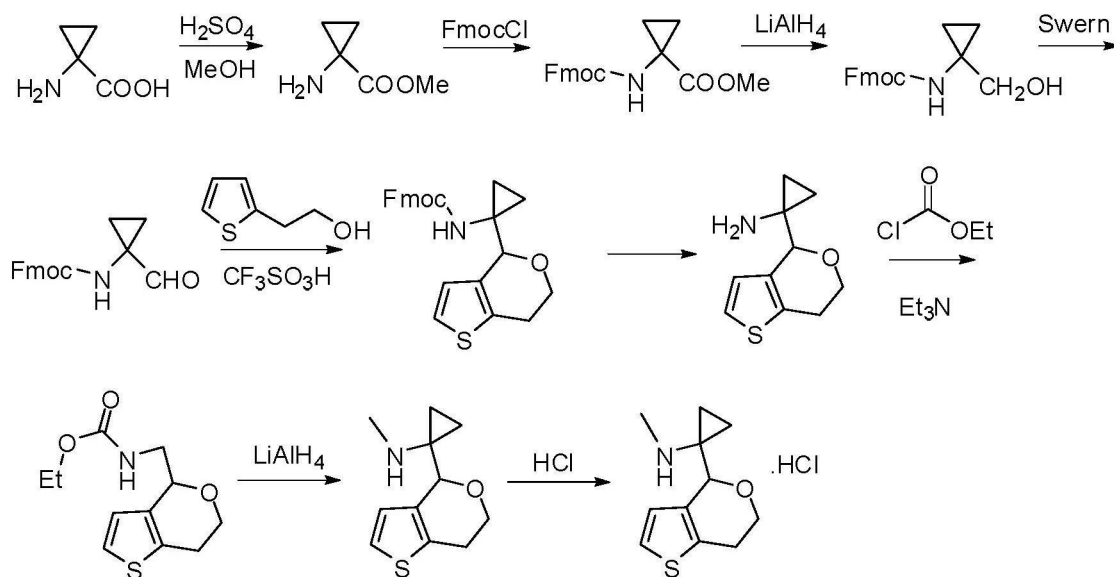


[0490] 在  $0^{\circ}\text{C}$  下用气体 HCl 处理含于醚中 (50mL) 的 (S)-1-((S)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)乙胺 (450mg, 2.5mmol) 溶液 10 分钟。真空过滤收集沉淀固体, 并干

干燥得到标题产物 (460mg, 84%)。

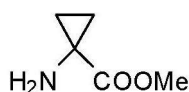
[0491] 15. 通用步骤 0

[0492]



[0493] (a) 甲基 1-氨基环己烷羧酸酯的合成

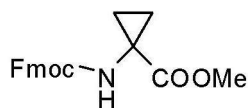
[0494]



[0495] 在 0℃, 下向 MeOH(50mL) 逐滴添加 SOCl<sub>2</sub>(8.8g, 75.1mmol), 然后一次添加 1-氨基环丙烷羧酸 (5.0g, 49.8mmol)。将所的混合物回流 1-3h 小时。减压浓缩反应溶液得到标题化合物的盐 (5.8g, 100%)。

[0496] (b) 甲基 1-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)环己烷羧酸酯的合成

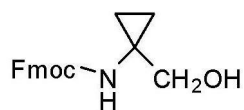
[0497]



[0498] 在 0℃下向含于 1,4-二噁烷 (50mL) 和水 (50mL) 的甲基 1-氨基环丙烷羧酸酯 (5.8g, 50.4mmol) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.0g, 74.6mmol) 的混合物添加 FmocCl (19.4g, 75.2mmol)。将所得混合物逐渐升温至室温。通过 TLC 指示胺被完全消耗后, 添加水 (50mL), 用 DCM (3×60mL) 萃取该混合物。用盐水洗涤 DCM 萃取物, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (15g, 88%)。

[0499] (9H-芴-9-基) 甲基 1-(羟基甲基)环己基氨基甲酸酯的合成

[0500]

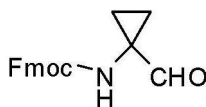


[0501] 在 -5℃下向含于 THF(100mL) 的 (9H-芴-9-基) 甲基 1-(甲氧基羰基)-环丙基氨基甲酸酯 (15g, 44.5mmol) 溶液分批添加 LiAlH<sub>4</sub>(1.0g, 26.3mmol)。在室温下搅拌 3 小时, 添加水 (10mL) 以淬灭反应。过滤混合物, 用 EtOAc (3×100mL) 萃取滤除液。用盐水洗

涤有机萃取物,用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。过滤并浓缩后,通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (12.3g, 90%)。

[0502] (c) (9H- 芴 -9- 基) 甲基 1- 甲酰基环己基氨基甲酸酯的合成

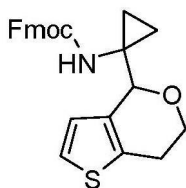
[0503]



[0504] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

[0505] (d) (9H- 芴 -9- 基) 甲基 1-(6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 环己基氨基甲酸酯的合成

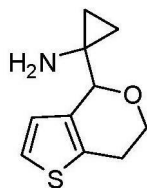
[0506]



[0507] 参照通用步骤 A(b) 合成该标题化合物。

[0508] (e) 1-(6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 环己胺的合成

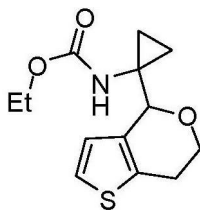
[0509]



[0510] 参照通用步骤 N(d) 合成该标题化合物。

[0511] (f) 乙基 1-(6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) 环己基氨基甲酸酯的合成

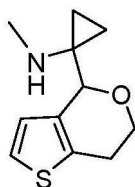
[0512]



[0513] 在 0 °C 下向含于干 DCM(20mL) 的 1-(6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基)-环丙烷胺 (1g, 5.1mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.8g, 7.5mmol) 的溶液逐滴添加乙基氯甲酸酯 (0.8g, 7.5mmol)。在 0 °C 下搅拌 4 小时, 添加水 (20mL) 以淬灭反应。用 DCM (3×50mL) 萃取混合物, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机萃取物。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (1.1g, 83%)。

[0514] (g) 1-(6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 2-c] 吡喃 -4- 基) -N- 甲基环己胺的合成

[0515]



[0516] 在 0℃ 和 N<sub>2</sub> 下向含于干 THF (20mL) 的乙基 1-(6, 7-二氢-4H-噻吩并[3, 2-c]吡喃-4-基) 环丙基氨基甲酸酯 (1.1g, 4.1mmol) 的溶液一次添加 LiAlH<sub>4</sub> (152mg, 4.0mmol)。将反应混合物回流 2h, 然后冷却至室温。添加水 (5mL) 淬灭反应。过滤反应混合物, 用 EtOAc (3×75mL) 萃取滤除液。用盐水洗涤合并萃取物, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (700mg, 84%)。

[0517] (h) 1-(6, 7-二氢-4H-噻吩并[3, 2-c]吡喃-4-基)-N-甲基环己胺的 HCl 盐的合成

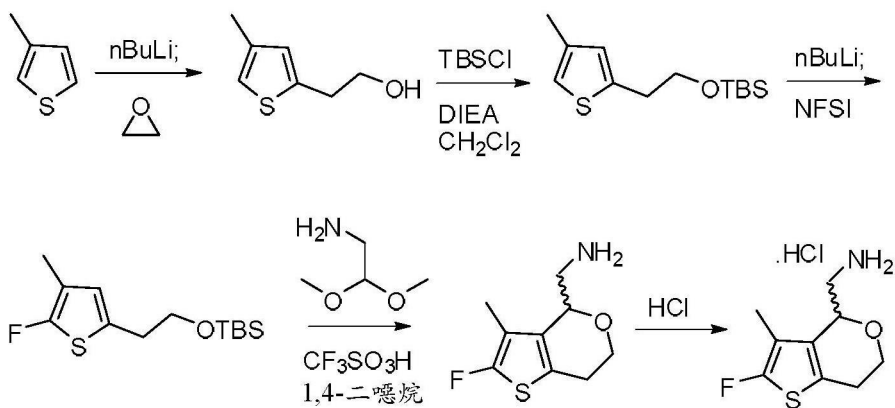
[0518]



[0519] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

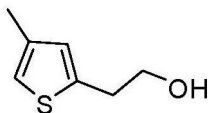
[0520] 16. 通用步骤 P

[0521]



[0522] (a) 2-(4-甲基噻吩-2-基)乙醇的合成

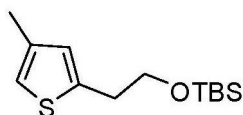
[0523]



[0524] 在 -65℃ 下向含于干醚 (250mL) 的 3-甲基噻吩 (5g, 51.0mmol) 溶液逐滴添加 n-BuLi (25mL, 2.5N 含于 THF)。搅拌 1h 后, 一次添加环氧乙烷 (2.7g, 61.3mmol)。将所得反应混合物升温至室温并搅拌过夜。然后用水淬灭反应。分层后, 用盐水洗涤有机层, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (6.2g, 86%)。

[0525] (b) 叔丁基二甲基 (2-(4-甲基噻吩-2-基)乙氧基) 硅烷的合成

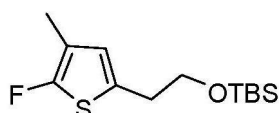
[0526]



[0527] 在 0℃下向含于干 DCM(50mL) 的 2-(4-甲基噻吩-2-基)乙醇 (3.0g, 21.1mmol) 和二异丙基乙胺 (4.1g, 31.7mmol) 的溶液逐滴添加含于干 DCM(20mL) 的 TBSCl (4.8g, 32.0mmol), 然后将该混合物逐渐升温至室温。待乙醇消耗完全后, 添加水 (10mL)。用 DCM(3×100mL) 萃取所得的混合物, 用盐水洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (5.1g, 94%)。

[0528] (c) 叔丁基 (2-(5-氟-4-甲基噻吩-2-基)乙氧基)二甲基硅烷的合成

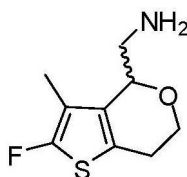
[0529]



[0530] 在 -5℃下向含于干 THF(30mL) 的 (2-(4-甲基噻吩-2-基)乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (5.1g, 19.9mmol) 溶液逐滴添加 LDA (20mL 含于 THF, 30mmol)。搅拌 1h 后, 逐滴添加含于干 THF(10mL) 的 NFSI (9.4g, 29.8mmol), 再将所得混合物搅拌 2h。用水 (15mL) 淬灭反应, 用 EtOAc (3×100mL) 萃取所得的混合物, 用盐水洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (3.7g, 68%)。

[0531] (d) (2-氟-3-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)甲烷胺的合成

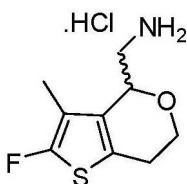
[0532]



[0533] 参照通用步骤 A 合成该标题化合物。

[0534] (e) (2-氟-3-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)甲烷胺的 HCl 盐的合成

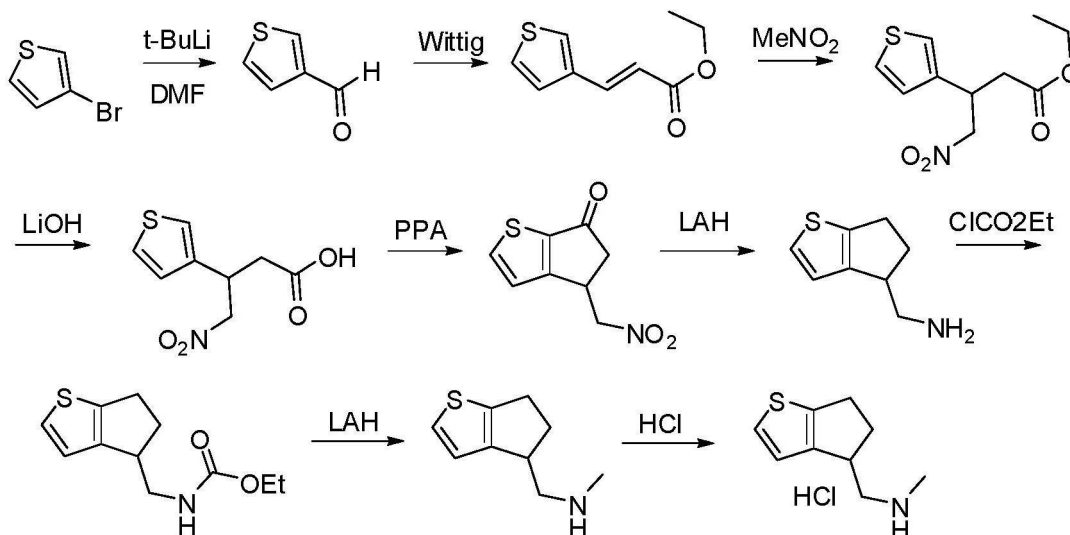
[0535]



[0536] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

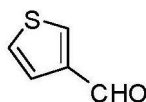
[0537] 17. 通用步骤 Q

[0538]



[0539] (a) 噻吩-3-羧醛的合成

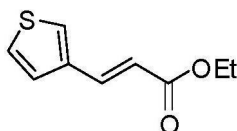
[0540]



[0541] 在 $-65^{\circ}\text{C}$ 下历时 15 分钟向含于无水 THF (20mL) 的 3-溴噻吩 (0.65g, 4.0mmol) 溶液添加  $t\text{-BuLi}$  (3.5mL, 8.8mmol, 2.5M 含于己烷)。 $-65^{\circ}\text{C}$  下搅拌 30 分钟后, 逐滴添加 DMF (0.32g, 4.4mmol), 并将反应物在 $-65^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2h。用水淬灭反应混合物, 并用二乙醚萃取该混合物。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机层, 浓缩得到粗制产物。通过柱层析纯化粗制产物提供标题化合物。

[0542] (b) 乙基 3-(噻吩-3-基)丙烯酸酯的合成

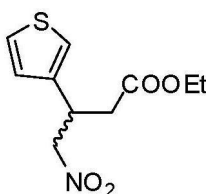
[0543]



[0544] 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向含于 THF (500mL) 的噻吩-3-醛 (10g, 89.3mmol) 溶液分批添加乙基 (三苯基亚正膦基) 乙酸酯 (35g, 100.5mmol)。搅拌过夜后, 浓缩反应混合物, 通过柱层析纯化得到标题化合物 (13.6g, 83%)。

[0545] (c) 乙基 4-硝基-3-(噻吩-3-基)丁酸酯的合成

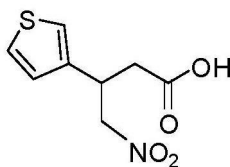
[0546]



[0547] 在  $\text{N}_2$  下向含于  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (20mL) 的乙基 3-(噻吩-3-基)丙烯酸酯 (5g, 27.5mmol) 溶液添加 Triton B (5mL), 将所得反应混合物回流过夜。浓缩反应混合物, 然后用水稀释。用 EtOAc 萃取混合物, 用盐水洗涤, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (4.3g, 65%)。

[0548] (d) 4-硝基-3-(噻吩-3-基)丁酸的合成

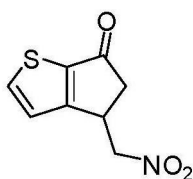
[0549]



[0550] 在 0 °C 下向含于 MeOH(40mL) 的乙基 4-硝基-3-(噻吩-3-基)丁酸酯 (4.3g, 18.2mmol) 溶液添加 3N NaOH 水溶液 (10mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后添加 2N HCl 以将 pH 调节至 3 ~ 4, 然后用 DCM 萃取。用盐水洗涤有机萃取物, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤后, 浓缩溶液得到标题化合物 (3.4g, 87%)。

[0551] (e) 4,5-二氢-4-(硝基甲基)环戊[b]噻吩-6-酮的合成

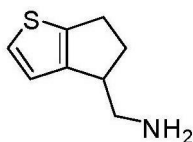
[0552]



[0553] 向含于 DCE (20mL) 的 4-硝基-3-(噻吩-3-基)丁酸 (3.4g, 15.9mmol) 溶液添加 PPA (20g), 将所得混合物回流过夜。浓缩后, 用固体 NaOH 处理反应混合物, 然后添加水。搅拌 30 分钟后, 用 DCM 萃取混合物。用盐水洗涤 DCM 萃取物, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (2.3g, 74%)。

[0554] (f) (5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-基)甲烷胺的合成

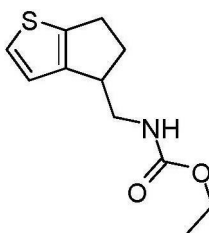
[0555]



[0556] 在 0°C 下向含于干 THF (30mL) 的 4,5-二氢-4-(硝基甲基)环戊[b]噻吩-6-酮 (2.3g, 11.7mmol) 溶液一次性添加 LiAlH<sub>4</sub> (0.5g, 13.1mmol)。然后将所得混合物回流 4h。冷却至室温后, 用水淬灭反应并过滤。用 EtOAc 萃取滤出液, 用盐水洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (1.3g, 72%)。

[0557] (g) 乙基 (5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-基)甲基氨基甲酸酯的合成

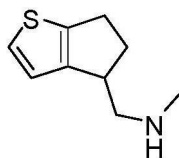
[0558]



[0559] 参照通用步骤 0(g) 合成该标题化合物。

[0560] (h) 1-(5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-基)-N-甲基甲烷胺的合成

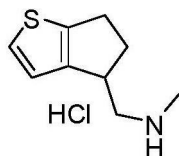
[0561]



[0562] 参照通用步骤 O(h) 合成该标题化合物。

[0563] (i) 1-(5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-基)-N-甲基甲烷胺的 HCl 盐的合成

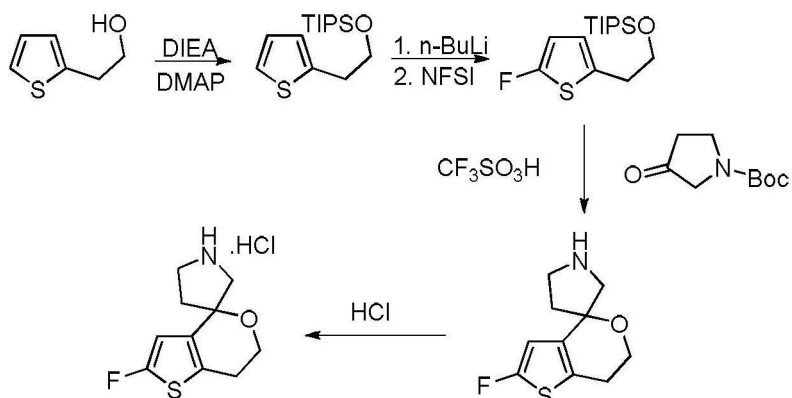
[0564]



[0565] 参照通用步骤 N(e) 合成该标题化合物。

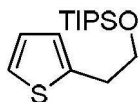
[0566] 18. 通用步骤 R

[0567]



[0568] (a) 三异丙基(2-(噻吩-2-基)乙氧基)硅烷的合成

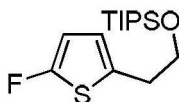
[0569]



[0570] 参照通用步骤 P 合成该标题化合物。

[0571] (b) (2-(5-氟噻吩-2-基)乙氧基)三异丙基硅烷的合成

[0572]



[0573] 参照通用步骤 P 合成该标题化合物。

[0574] (c) 2'-氟-6',7'-二氢螺环[吡咯烷-3,4'-噻吩并[3,2-c]吡喃]的合成

[0575]

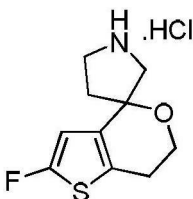




[0576] 参照通用步骤 A 合成该标题化合物。

[0577] (d) 2'-氟-6',7'-二氢螺环[吡咯烷-3,4'-噻吩并[3,2-c]吡喃]的HCl盐的合成

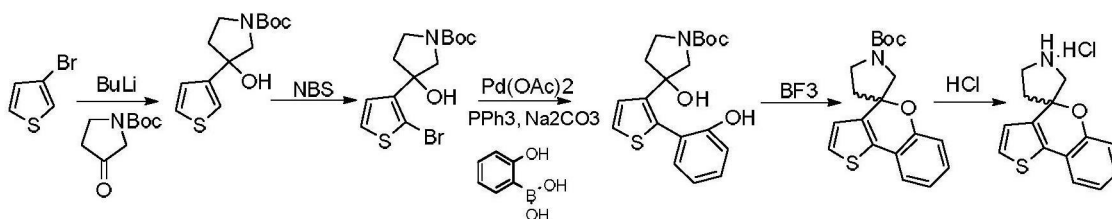
[0578]



[0579] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

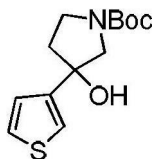
[0580] 19. 通用步骤 S

[0581]



[0582] (a) 叔丁基 3-羟基-3-(噻吩-3-基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

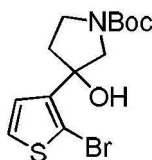
[0583]



[0584] 在  $-65^{\circ}\text{C}$  和  $\text{N}_2$  下向含于干醚 (200mL) 的 3-溴噻吩 (10g, 61.8mmol) 溶液逐滴添加  $n\text{-BuLi}$ 。  $-65^{\circ}\text{C}$  下搅拌 1h 后, 逐滴添加含于干醚 (80mL) 的叔丁基 3-氧代吡咯烷-1-羧酸酯 (13.7g, 74.2mmol)。 添加后, 反应混合物被升温至  $0^{\circ}\text{C}$ , 并搅拌 3h。 用水淬灭反应, 并用醚萃取。 用盐水洗涤合并的有机层, 并用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。 过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (9.8g, 59%)。

[0585] (b) 叔丁基 3-(2-溴噻吩-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸酯的合成

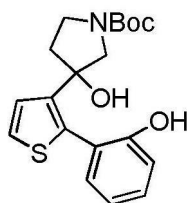
[0586]



[0587] 在  $0^{\circ}\text{C}$  下向含于  $\text{AcOH}$  (10mL) 和  $\text{CHCl}_3$  (10mL) 的叔丁基 3-羟基-3-(噻吩-3-基)吡咯烷-1-羧酸酯 (5g, 18.6mmol) 溶液分批添加 NBS (5.0g, 27.9mmol)。 搅拌 3h 后, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  和水处理反应混合物, 然后用  $\text{EtOAc}$  萃取。 用盐水洗涤合并的有机层, 并用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。 过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (5.4g, 84%)。

[0588] (c) 叔丁基 3-羟基-3-(2-(2-羟基苯基)噻吩-3-基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

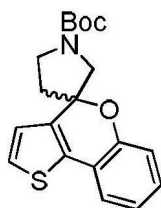
[0589]



[0590] 将含于二噁烷 (10mL) 和水 (10mL) 的叔丁基 3-(2- 溴噻吩 -3- 基)-3- 羟基吡咯烷-1- 羧酸酯 (5g, 13.8mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (31mg, 0.14mmol)、Ph<sub>3</sub>P (147mg, 0.42mmol)、2- 羟基苯基硼酸 (1.74g, 27.6mmol) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.9g, 27.6mmol) 的混合物在 N<sub>2</sub> 下回流 3h。反应冷却至室温后,用 EtOAc 萃取反应混合物多次。用盐水洗涤合并的有机相,并用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后,通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (4.4g, 88%)。

[0591] (d) 叔丁基螺环 [ 吡咯烷 -3, 4'- 噻吩并 [3, 2-c] 色原烯 ]-1- 羧酸酯的合成

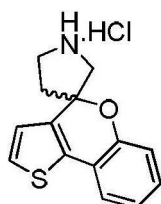
[0592]



[0593] 在 0℃ 下向含于 DCM (25mL) 的叔丁基 3- 羟基 -3-(2-(2- 羟基苯基) 噻吩 -3- 基) 吡咯烷-1- 羧酸酯 (4.4g, 12.1mmol) 溶液逐滴添加 BF<sub>3</sub> (1.6g, 24.2mmol)。搅拌过夜后,用水处理反应混合物,并用 EtOAc 萃取多次。用盐水洗涤合并的有机层,并用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后,通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (3.8g, 92%)。

[0594] (e) 叔丁基螺环 [ 吡咯烷 -3, 4'- 噻吩并 [3, 2-c] 色原烯 ]-1- 羧酸酯的 HCl 盐的合成

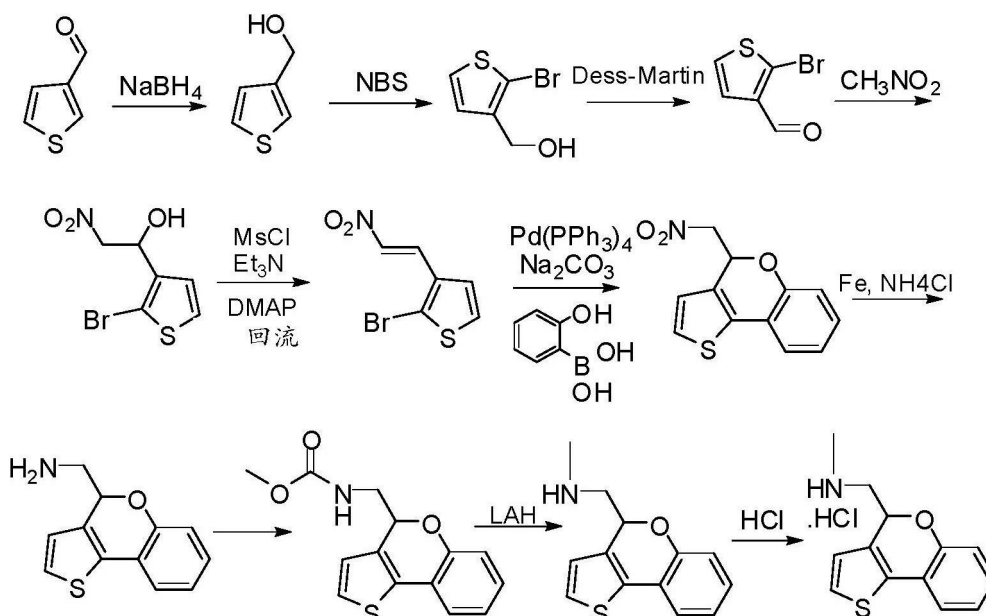
[0595]



[0596] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

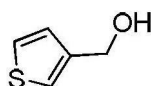
[0597] 20. 通用步骤 T

[0598]



[0599] (a) 噻吩-3-基甲醇的合成

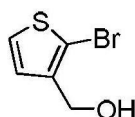
[0600]



[0601] 在 0℃ 下向含于 THF (200mL) 的噻吩-3-醛 (10g, 89.3mmol) 溶液分批添加  $\text{NaBH}_4$  (1.7g, 45.0mmol)。在 0℃ 下搅拌 3 小时后,用水淬灭该反应并以 EtOAc 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,并用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。过滤并浓缩后,通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (9.7g, 95%)。

[0602] (b) (2-溴噻吩-3-基) 甲醇的合成

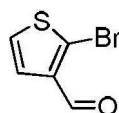
[0603]



[0604] 参照通用步骤 S 合成该标题化合物。

[0605] (c) 2-溴噻吩-3-醛的合成

[0606]



[0607] 在 0℃ 下向含于 THF (60mL) 的 (2-溴噻吩-3-基) 甲醇 (5g, 26.3mmol) 溶液分批添加 Dess-Martin 高碘烷 (13.4g, 31.6mmol)。0℃ 下搅拌 3h 后,添加水和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 。用 DCM 萃取混合物,用盐水洗涤合并的有机层,并用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。过滤并浓缩后,通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (4.1g, 83%)。

[0608] (d) 1-(2-溴噻吩-3-基)-2-硝基乙醇的合成

[0609]



[0610] 参照通用步骤 Q 合成该标题化合物。

[0611] (e) (E)-2-溴-3-(2-硝基乙烯基)噻吩的合成

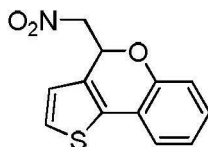
[0612]



[0613] 向含于 DCM(30mL) 的 1-(2-溴噻吩-3-基)-2-硝基乙醇 (3g, 12.0mmol)、DMAP(146mg, 1.2mmol) 和 Et<sub>3</sub>N(2.4g, 24.0mmol) 的溶液逐滴添加 MsCl(2.4g, 24.0mmol)。然后将所得混合物回流 3h。冷却后,用水稀释反应混合物,并用 DCM 萃取。用盐水洗涤合并的有机相,并用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后,通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (2.5g, 88%)。

[0614] (f) 4-(硝基甲基)-4H-噻吩并[3,2-c]色原烯的合成

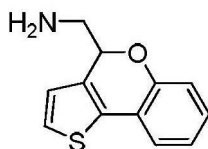
[0615]



[0616] 参照通用步骤 S(c) 合成该标题化合物。

[0617] (g) (4H-噻吩并[3,2-c]色原烯-4-基)甲烷胺的合成

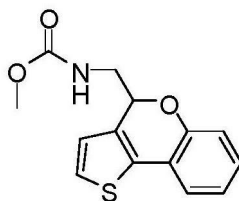
[0618]



[0619] 向含于 AcOH(20mL) 的 4-(硝基甲基)-4H-噻吩并[3,2-c]色原烯 (2.5g, 10.7mmol) 溶液添加 NH<sub>4</sub>Cl(5.4g, 100mmol) 和 Fe(2.8g, 50mmol)。搅拌过夜后,过滤反应混合物。减压浓缩滤出液,通过柱层析纯化残留物得到标题化合物 (2.2g, 96%)。

[0620] (h) 乙基(4H-噻吩并[3,2-c]色原烯-4-基)甲基氨基甲酸酯的合成

[0621]



[0622] 参照通用步骤 O 合成该标题化合物。

[0623] (i) N-甲基-1-(4H-噻吩并[3,2-c]色原烯-4-基)甲烷胺的合成

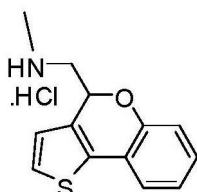
[0624]



[0625] 参照通用步骤 O 合成该标题化合物。

[0626] (j) N-甲基-1-(4H-噻吩并[3,2-c]色原烯-4-基)甲烷胺的 HCl 盐的合成

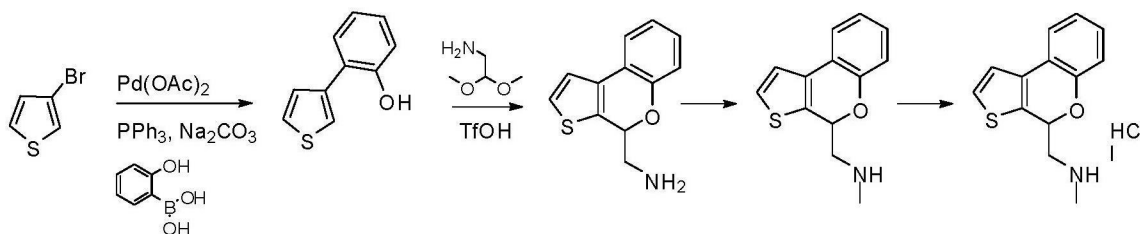
[0627]



[0628] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

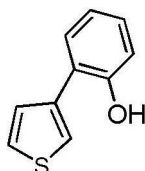
[0629] 21. 通用步骤 U

[0630]



[0631] (a) 2-(噻吩-3-基)苯酚的合成

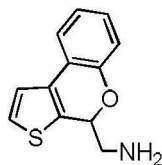
[0632]



[0633] 参照通用步骤 S(c) 合成该标题化合物。

[0634] (b) (4H-噻吩并[2,3-c]色原烯-4-基)甲烷胺的合成

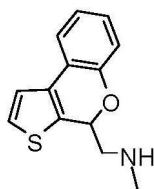
[0635]



[0636] 参照通用步骤 A 合成该标题化合物。

[0637] (c) N-甲基-1-(4H-噻吩并[2,3-c]色原烯-4-基)甲烷胺的合成

[0638]



[0639] 参照通用步骤 O 合成该标题化合物。

[0640] (d)N- 甲基 -1-(4H- 噻吩并 [2,3-c] 色原烯 -4- 基) 甲烷胺的 HCl 盐的合成

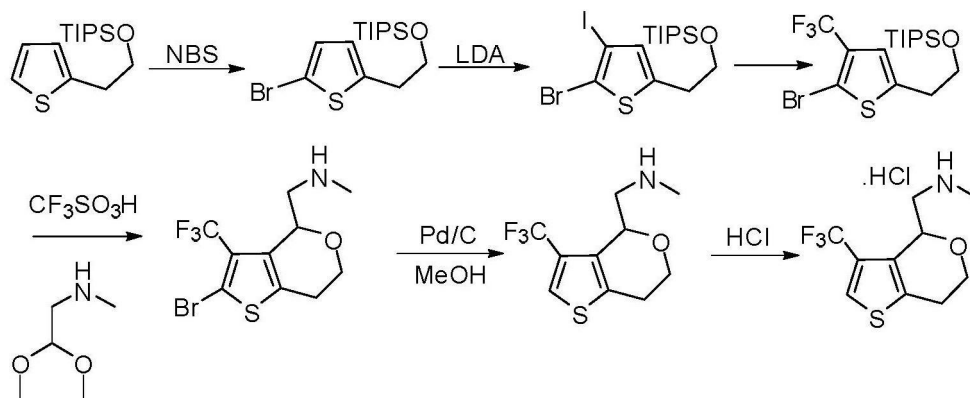
[0641]



[0642] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

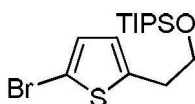
[0643] 22. 通用步骤 V

[0644]



[0645] (a) (2-(5- 溴噻吩 -2- 基) 乙氧基) 三异丙基硅烷的合成

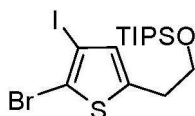
[0646]



[0647] 参照通用步骤 S 合成该标题化合物。

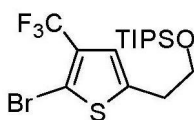
[0648] (b) (2-(5- 溴 -4- 碘噻吩 -2- 基) 乙氧基) 三异丙基硅烷的合成

[0649]



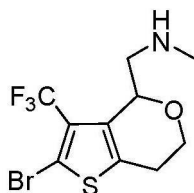
[0650] 在  $-5^{\circ}\text{C}$  下向含于干 THF (80mL) 的 (2-(5- 溴噻吩 -2- 基) 乙氧基) 三异丙基硅烷 (7.24g, 20mmol) 溶液逐滴添加 LDA (20mL 含于 THF, 30mmol)。搅拌 1h 后, 逐滴添加含于干 THF (20mL) 的 NIS (6.75g, 30mmol), 再将所得混合物搅拌 2h。用水 (30mL) 淬灭反应, 用 EtOAc ( $3 \times 150\text{mL}$ ) 萃取所得的混合物, 用盐水洗涤, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (5.9g, 61%)。

[0651] (c) (2-(5-溴-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙氧基)三异丙基硅烷的合成  
[0652]



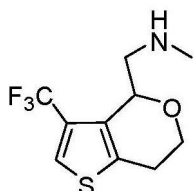
[0653] 在 80℃ 下将含于 DMF (10mL) 的 CuBr (20mg, 0.15mmol) 和 Me<sub>2</sub>S (10mg, 0.15mmol) 的溶液搅拌 0.5h。向反应混合物添加 (2-(5-溴-4-碘噻吩-2-基)乙氧基)三异丙基硅烷 (0.35g, 0.71mmol) 和甲基 3,3-二氟-3-(氟磺酰基)丙酸酯 (0.27g, 1.42mmol)。将反应混合物加热至 160℃ 达 4h。之后,冷却该混合物并用己烷 (3x20mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机相,并用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后,通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物。

[0654] (d) 1-(2-溴-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)-N-甲基甲烷胺的合成  
[0655]



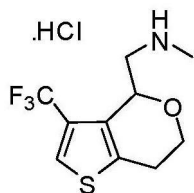
[0656] 参照通用步骤 P 合成该标题化合物。

[0657] (e) N-甲基-1-(3-(三氟甲基)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)甲烷胺的合成  
[0658]



[0659] 向含于 MeOH (5mL) 的 1-(2-溴-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)-N-甲基甲烷胺 (5mmol) 溶液添加催化量的 Pd/C。抽真空,向反应容器回冲氢气三次。在 H<sub>2</sub> 气氛下搅拌反应混合物。反应完全后,过滤反应混合物,并用甲醇洗涤滤饼。浓缩合并的滤出液,通过柱层析纯化得到所需的产物。

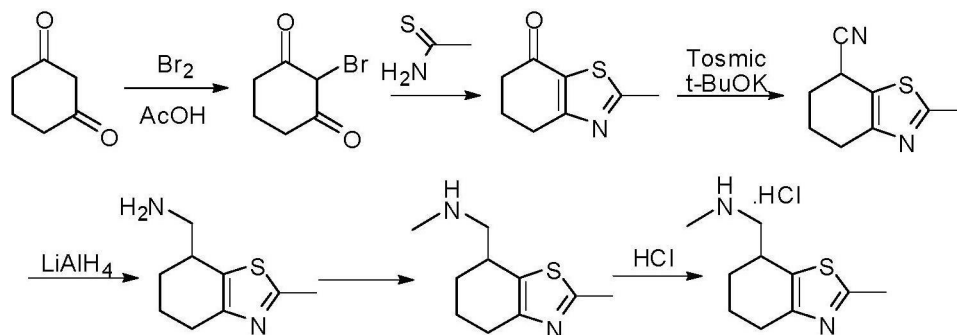
[0660] (f) N-甲基-1-(3-(三氟甲基)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)甲烷胺的 HCl 盐的合成  
[0661]



[0662] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

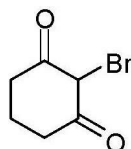
[0663] 23. 通用步骤 W

[0664]



[0665] (a) 2-溴环己烷-1,3-二酮的合成

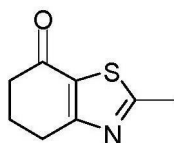
[0666]



[0667] 将环己烷-1,3-二酮 (11.2g, 0.1mol) 悬浮于冰水 (70mL) 中, 历时 5 分钟逐滴添加溴 (5.16mL, 0.1mol)。将所得悬浮液在室温下搅拌 3 小时。过滤悬浮液, 将固体在水 (200mL) 中搅拌 30 分钟。真空过滤收集固体, 用水清洗, 并干燥得到粗制产物。由乙醇重结晶该粗制产物得到标题化合物。

[0668] (b) 2-甲基-5,6-二氢苯并[d]噻唑-7(4H)-酮的合成

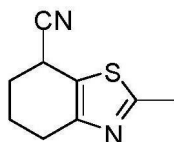
[0669]



[0670] 在室温下向含于乙醇 (20mL) 的乙基硫醇酰胺 (0.75g, 10mmol) 溶液分批添加 2-溴环己烷-1,3-二酮 (1.9g, 10mmol)。在搅拌下将反应混合物回流 2 小时。去除溶剂后, 用水稀释残留物, 并用二乙醚洗涤。用碳酸钠溶液碱化分离的水层。真空过滤采集所得固体并以水洗涤。将固体悬浮于甲醇, 然后蒸发至干燥, 得到标题化合物。

[0671] (c) 2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-7-腈的合成

[0672]

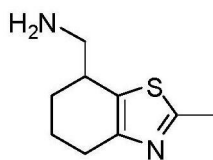


[0673] 向搅拌和冷却的含于 DME (25mL) 和无水乙醇 (25mL) 的混合物的 5,6-二氢-2-甲基苯并[d]噻唑-7(4H)-酮 (1.67g, 10mmol) 和 TOSMIC (2.5g, 13mmol) 的溶液分批添加固体 t-BuOK (2.8g, 24mmol), 同时将反应温度保持在 5 和 10℃ 之间。将所得的混合物室温搅拌 30 分钟, 并在 30-45℃ 下搅拌 30 分钟。将所得的悬浮液冷却至室温。过滤去除沉淀物 (TosK) 并用 DME 清洗。减压浓缩合并的 DME 溶液得到粗制产物, 柱层析纯化。

[0674] (d) (2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-7-基) 甲烷胺的合成

[0675]

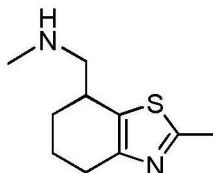




[0676] 参照通用步骤 0(h) 合成该标题化合物。

[0677] (e)N-甲基-1-(2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-7-基)甲胺的合成

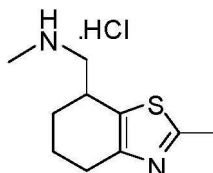
[0678]



[0679] 参照通用步骤 0 合成该标题化合物。

[0680] (f)N-甲基-1-(2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-7-基)甲胺的 HCl 盐的合成

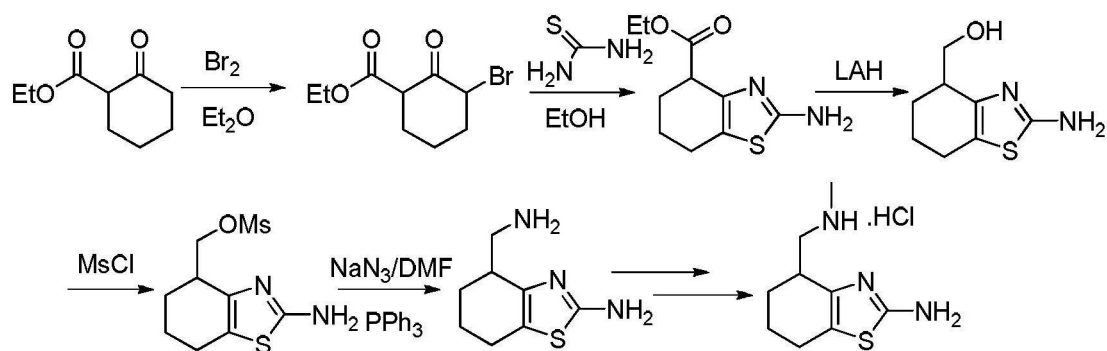
[0681]



[0682] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

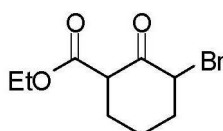
[0683] 24. 通用步骤 X

[0684]



[0685] (a) 乙基 3-溴-2-氧代环己烷羧酸酯的合成

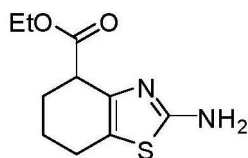
[0686]



[0687] 参照通用步骤 W 合成该标题化合物。

[0688] (b) 乙基 2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-4-羧酸酯的合成

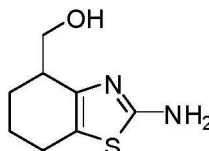
[0689]



[0690] 参照通用步骤 W 合成该标题化合物。

[0691] (c) (2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-4-基) 甲醇的合成

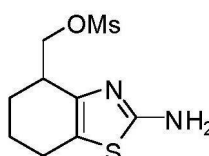
[0692]



[0693] 参照通用步骤 0(h) 合成该标题化合物。

[0694] (d) (2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-4-基) 甲基甲磺酸酯的合成

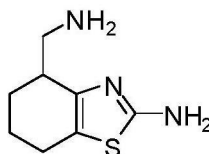
[0695]



[0696] 向含于 THF(10mL) 的 (2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-4-基) 甲醇 (3.3mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.4mL, 10mmol) 的溶液在室温下逐滴添加  $\text{MsCl}$  (0.3mL, 3.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。用水 (200mL) 稀释反应混合物, 过滤, 干燥得到粗制产物, 其可不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0697] (e) 4-(氨基甲基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺的合成

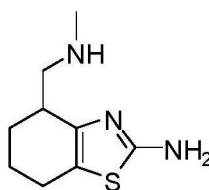
[0698]



[0699] 向含于 DMF (10mL) 的 (2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-4-基) 甲基甲磺酸酯 (3.3mmol) 溶液添加  $\text{NaN}_3$  (0.21g, 3.3mmol)。将所得混合物在 85℃ 下搅拌 30 分钟。将混合物注入水 (100mL), 并以  $\text{EtOAc}$  萃取。用无水硫酸钠干燥有机萃取物。过滤并浓缩后, 将粗制产物溶解于 THF (20mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 中, 添加  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.35g, 3.3mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (0.8g, 3mmol)。搅拌过夜后, 用水 (100mL) 稀释反应混合物, 然后过滤。用  $\text{EtOAc}$  萃取滤出液, 用盐水洗涤有机层, 并用无水硫酸钠干燥。过滤和浓缩后获得粗制产物, 其可不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0700] (f) N-甲基-4-((甲基氨基)甲基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺的合成

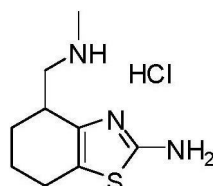
[0701]



[0702] 参照通用步骤 O 合成该标题化合物。

[0703] (g) N-甲基-4-((甲基氨基)甲基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺的 HCl 盐的合成

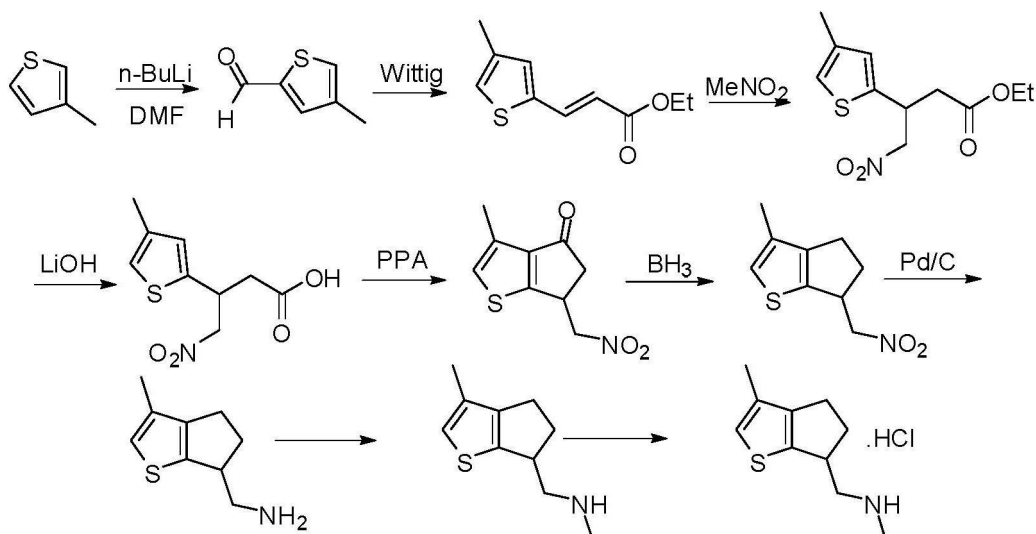
[0704]



[0705] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

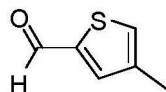
[0706] 25. 通用步骤 Y

[0707]



[0708] (a) 4-甲基噻吩-2-醛的合成

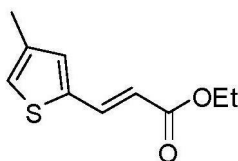
[0709]



[0710] 在  $-65^{\circ}\text{C}$  下向含于干 THF (10 mL) 的 3-甲基噻吩 (1.89 g, 15.0 mmol) 溶液逐滴添加  $n\text{-BuLi}$  (15.0 mmol)。搅拌 30 后, 逐滴添加含于干 THF (3 mL) 的 DMF (3.0 g, 10.0 mmol), 将反应混合物在  $-65^{\circ}\text{C}$  下搅拌 2 h。将反应升温至室温, 添加水。用 EtOAc (3x100 mL) 萃取所得的混合物。用盐水洗涤合并萃取物, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物 (7.1 g, 90%)。

[0711] (b) (E)-乙基 3-(4-甲基噻吩-2-基)丙烯酸酯的合成

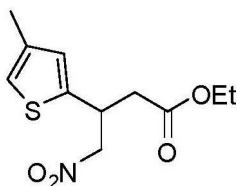
[0712]



[0713] 参照通用步骤 Q 合成该标题化合物。

[0714] (c) 乙基 3-(4-甲基噻吩-2-基)-4-硝基丁酸酯的合成

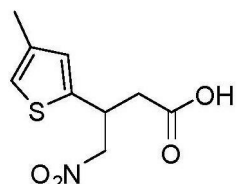
[0715]



[0716] 参照通用步骤 Q 合成该标题化合物。

[0717] (d) 3-(4-甲基噻吩-2-基)-4-硝基丁酸的合成

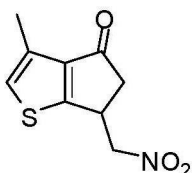
[0718]



[0719] 参照通用步骤 Q 合成该标题化合物。

[0720] (e) 3-甲基-6-(硝基甲基)-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-酮的合成

[0721]



[0722] 参照通用步骤 Q 合成该标题化合物。

[0723] (f) 3-甲基-6-(硝基甲基)-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩的合成

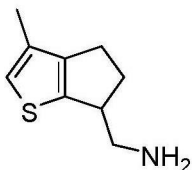
[0724]



[0725] 将含于  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (400mL) 的 3-甲基-6-(硝基甲基)-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-酮 (9.5g) 溶液室温搅拌过夜。TLC 分析显示起始原料的消耗。用 10% HCl 将反应混合物酸化至 pH2, 并搅拌 2h。用 EtOAc (100mL x3) 萃取该混合物。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机相, 并真空浓缩。通过快速层析纯化粗制产物得到 5g 标题化合物 (产率: 56.4%)。

[0726] (g) (3-甲基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-6-基) 甲烷胺的合成

[0727]



[0728] 向含于 MeOH (100mL) 的 3-甲基-6-(硝基甲基)-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩 (5g) 溶液添加 10% Pd/C, 用气球将反应置于氢气气氛下。将混合物在室温下搅拌过夜。TLC 分析指示起始原料的消耗, 通过 Celite 垫过滤反应混合物。真空浓缩滤出液。将残留物溶

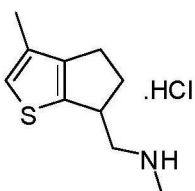
解于 Et<sub>2</sub>O, 用气体 HCl 在 0℃ 下处理 10 分钟。真空过滤收集沉淀产物并干燥得到 4.0g 标题化合物的 HCl 盐。

[0729] (h)N- 甲基 -1-(3- 甲基 -5,6- 二氢 -4H- 环戊 [b] 噻吩 -6- 基) 甲烷胺的合成  
[0730]



[0731] 参照通用步骤 O 合成该标题化合物。

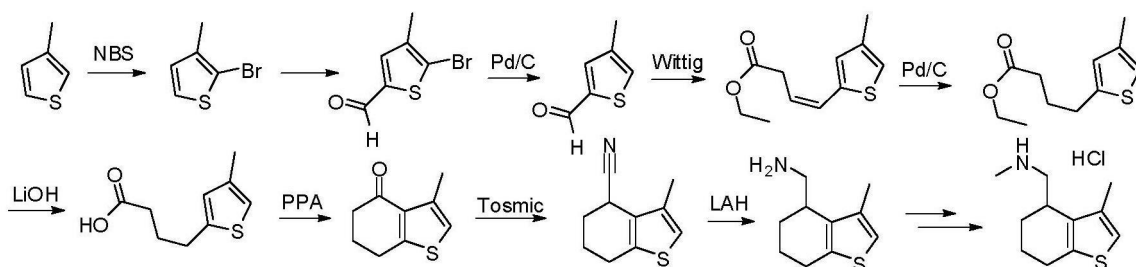
[0732] (i)N- 甲基 -1-(3- 甲基 -5,6- 二氢 -4H- 环戊 [b] 噻吩 -6- 基) 甲烷胺的 HCl 盐的合成  
[0733]



[0734] 参照通用步骤 N(e) 合成该标题化合物。

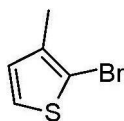
[0735] 26. 通用步骤 Z

[0736]



[0737] (a)2- 溴 -3- 甲基噻吩的合成

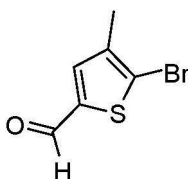
[0738]



[0739] 参照通用步骤 S 合成该标题化合物。

[0740] (b)5- 溴 -4- 甲基噻吩 -2- 醛的合成

[0741]

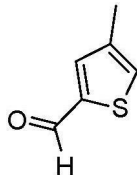


[0742] 在 -65℃ 下向含于干 THF (10mL) 的 2- 溴 -3- 甲基噻吩 (2.66g, 15.0mmol) 溶液逐滴添加 LDA 溶液 (15.0mmol)。搅拌 30 后, 逐滴添加含于干 THF (3mL) 的 DMF (3.0g, 10.0mmol),

将反应物在  $-65^{\circ}\text{C}$  下搅拌 2h。将反应升温至室温,添加水。用 EtOAc (3x100mL) 萃取被淬灭的混合物。用盐水洗涤合并萃取物,用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。过滤并浓缩后,通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物。

[0743] (c) 4- 甲基噻吩 -2- 醛的合成

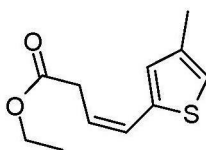
[0744]



[0745] 参照通用步骤 V(e) 合成该标题化合物。

[0746] (d) (Z)- 乙基 4-(4- 甲基噻吩 -2- 基) 丁 -3- 烯酸酯的合成

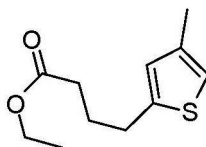
[0747]



[0748] 参照通用步骤 Q 合成该标题化合物。

[0749] (e) 乙基 4-(4- 甲基噻吩 -2- 基) 丁酸酯的合成

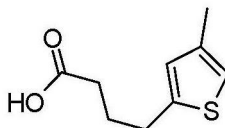
[0750]



[0751] 参照通用步骤 V(e) 合成该标题化合物。

[0752] (f) 4-(4- 甲基噻吩 -2- 基) 丁酸的合成

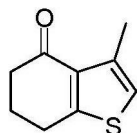
[0753]



[0754] 参照通用步骤 Q 合成该标题化合物。

[0755] (g) 3- 甲基 -6, 7- 二氢苯并 [b] 噻吩 -4(5H)- 酮的合成

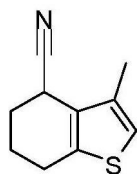
[0756]



[0757] 参照通用步骤 Q 合成该标题化合物。

[0758] (h) 3- 甲基 -4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩 -4- 腈的合成

[0759]



[0760] 参照通用步骤 W 合成该标题化合物。

[0761] (i) (3-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-4-基)甲胺的合成

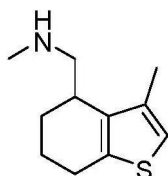
[0762]



[0763] 参照通用步骤 W 合成该标题化合物。

[0764] (j) N-甲基-1-(3-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-4-基)甲胺的合成

[0765]



[0766] 参照通用步骤 O 合成该标题化合物。

[0767] (k) N-甲基-1-(3-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-4-基)甲胺的 HCl 盐的合成

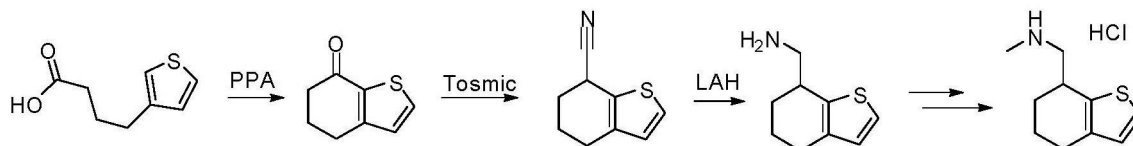
[0768]



[0769] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

[0770] 27. 通用步骤 AA

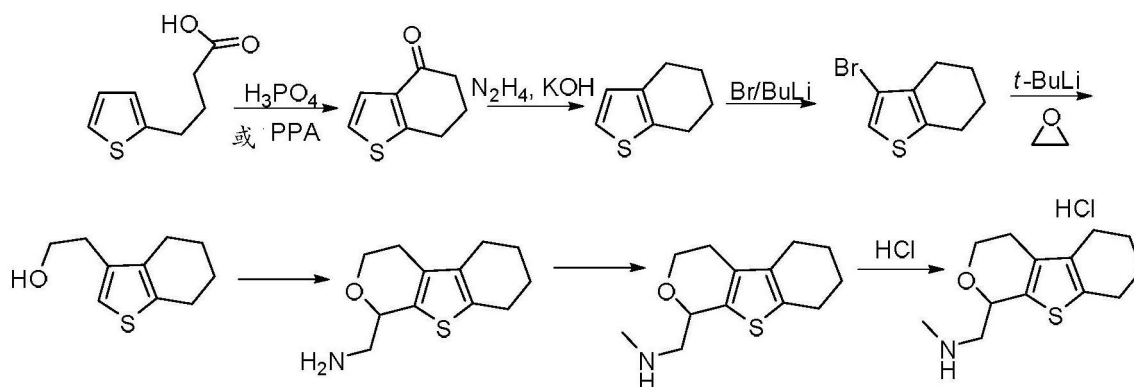
[0771]



[0772] 参照通用步骤 Z 合成上述化合物 4-(噻吩-3-基)丁酸、5,6-二氢苯并[b]噻吩-7(4H)-酮、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-7-腈、(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-7-基)甲胺和 N-甲基-1-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-7-基)甲胺。参照通用步骤 N 合成 N-甲基-1-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-7-基)甲胺的 HCl 盐。

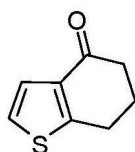
[0773] 28. 通用步骤 BB

[0774]



[0775] (a) 6, 7- 二氢苯并 [b] 噻吩 -4 (5H)- 酮的合成

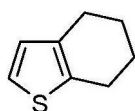
[0776]



[0777] 参照通用步骤 Q 和 Z 合成该标题化合物。

[0778] (b) 4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩的合成

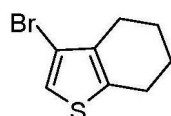
[0779]



[0780] 将起始原料 (4.93mmol)、乙二醇 (3.6mL)、88% KOH (0.55g, 9.8mol) 和 85% 水合肼 (0.62mL) 的混合物回流约一个半小时。移走冷凝器, 使得水性液体蒸发。使反应混合物的温度达到约 200°C。反应混合物回流过夜后, 使其冷却, 用水稀释并用醚萃取。减压浓缩合并的醚溶液得到粗制产物, 柱层析纯化。

[0781] (c) 3- 溴 -4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩的合成

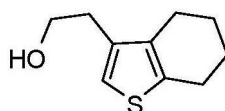
[0782]



[0783] 参照通用步骤 T 合成该标题化合物。

[0784] (d) 2-(4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩 -3- 基) 乙醇的合成

[0785]

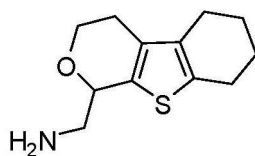


[0786] 参照通用步骤 P 合成该标题化合物。

[0787] (e) 4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩 [2, 3-c] 吡喃 -7- 基) 胺的合成

[0788]

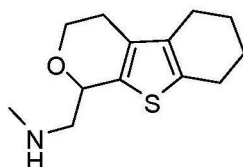




[0789] 参照通用步骤 B 合成该标题化合物。

[0790] (f) 4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩 [2, 3-c] 吡喃 -7- 基 ) 甲烷胺的合成

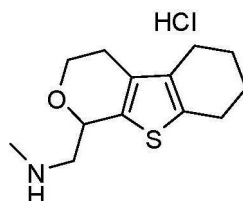
[0791]



[0792] 参照通用步骤 0(g, h) 合成该标题化合物。

[0793] (g) 4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [b] 噻吩 [2, 3-c] 吡喃 -7- 基 ) 甲烷胺的合成

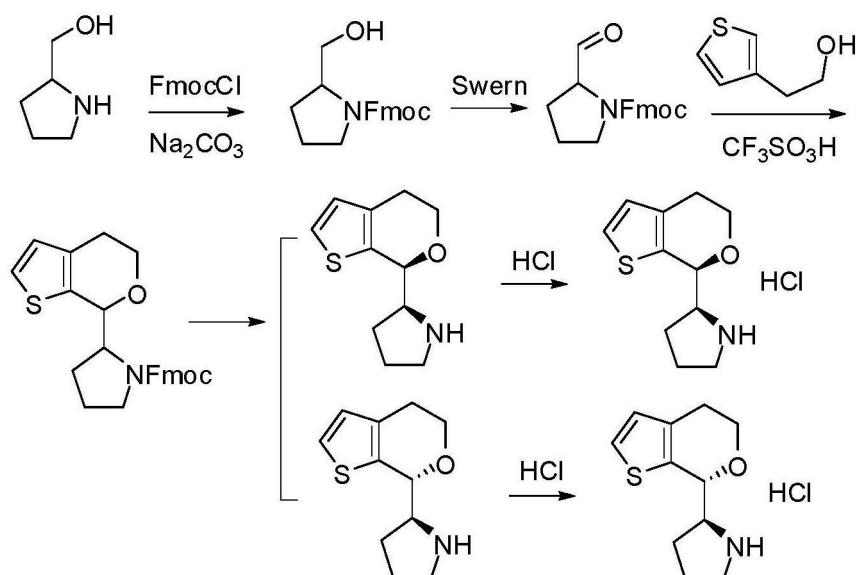
[0794]



[0795] 参照通用步骤 N(e) 合成该标题化合物。

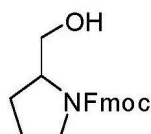
[0796] 29. 通用步骤 CC

[0797]



[0798] (a) (S)-(9H- 芴 -9- 基 ) 甲基 2-( 羟基甲基 ) 吡咯烷 -1- 羧酸酯的合成

[0799]



[0800] 参照通用步骤 0 并采用吡咯烷 -2- 基甲醇作为起始原料合成该标题化合物。

[0801] (b) (S)-(9H-芴-9-基)甲基 2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯的合成

[0802]



[0803] 参照通用步骤 O 合成该标题化合物。

[0804] (c) (S)-(9H-芴-9-基)甲基 2-((R)-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

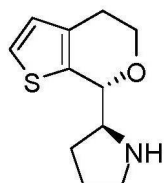
[0805]



[0806] 参照通用步骤 B 合成该标题化合物。在该阶段通过 RP-HPLC 分离非对映体产物。

[0807] (d) (S)-2-((R)-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)吡咯烷的合成

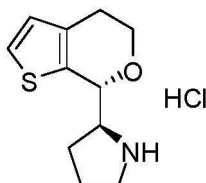
[0808]



[0809] 参照通用步骤 N(d) 合成该标题化合物。

[0810] (e) (S)-2-((R)-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)吡咯烷的 HCl 盐的合成

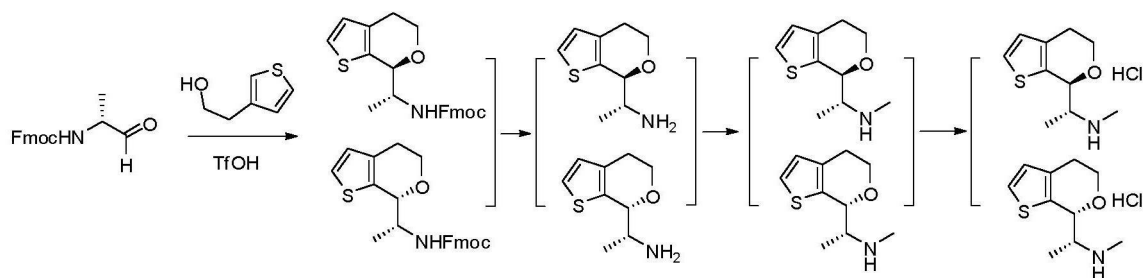
[0811]



[0812] 参照通用步骤 N(d) 合成该标题化合物。

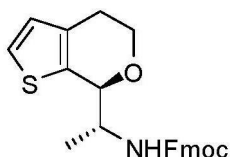
[0813] 30. 通用步骤 DD

[0814]



[0815] (a) (9H-芴-9-基)甲基 (R)-1-((S)-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)乙基氨基甲酸酯

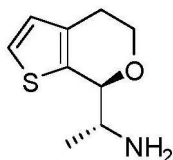
[0816]



[0817] 参照通用步骤 0 合成该标题化合物。

[0818] (b) (R)-1-((S)-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)乙胺

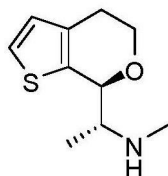
[0819]



[0820] 参照通用步骤 0 合成该标题化合物。

[0821] (c) (R)-1-((S)-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基乙胺的合成

[0822]



[0823] 参照通用步骤 0 合成该标题化合物。

[0824] (d) (R)-1-((S)-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基乙胺的 HCl 盐的合成

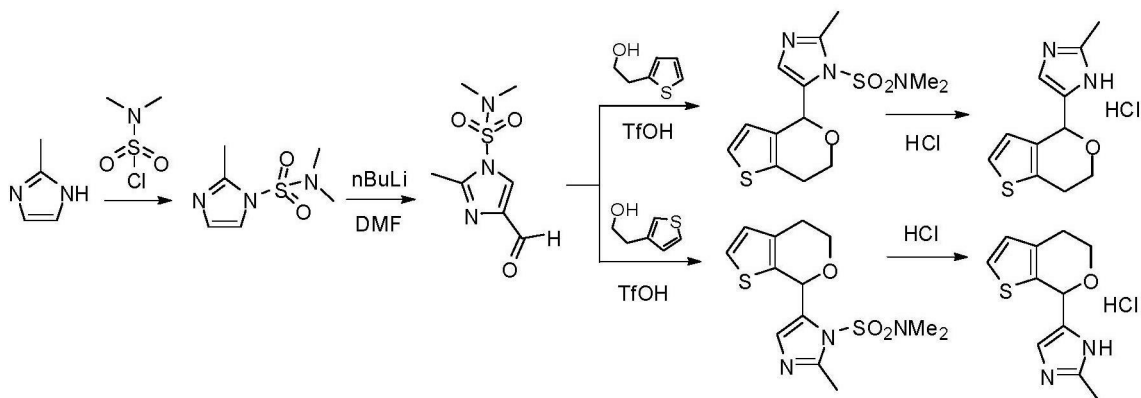
[0825]



[0826] 参照通用步骤 0 合成该标题化合物。

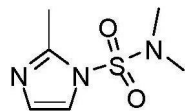
[0827] 31. 通用步骤 EE

[0828]



[0829] (a) N,N,2-三甲基-1H-咪唑-1-磺酰胺的合成

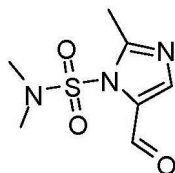
[0830]



[0831] 参照 J. Org. Chem. 1989, 54, 1256 合成该标题化合物。

[0832] (b) 5-甲酰基-N,N,2-三甲基-1H-咪唑-1-磺酰胺的合成

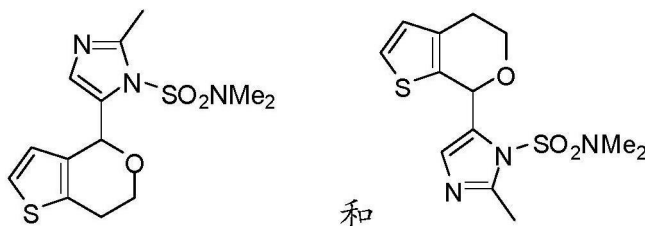
[0833]



[0834] 参照通用步骤 Y 合成该标题化合物。

[0835] (c) 5-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)-N,N,2-三甲基-1H-咪唑-1-磺酰胺和 5-(5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N,N,2-三甲基-1H-咪唑-1-磺酰胺的合成

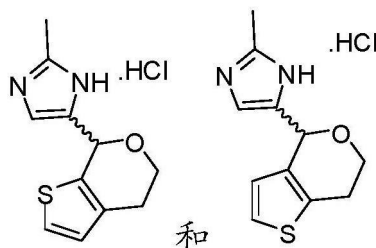
[0836]



[0837] 参照通用步骤 A 和 B 合成该标题化合物。

[0838] (d) 5-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-4-基)-N,N,2-三甲基-1H-咪唑-1-磺酰胺和 5-(5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N,N,2-三甲基-1H-咪唑-1-磺酰胺的 HCl 盐的合成

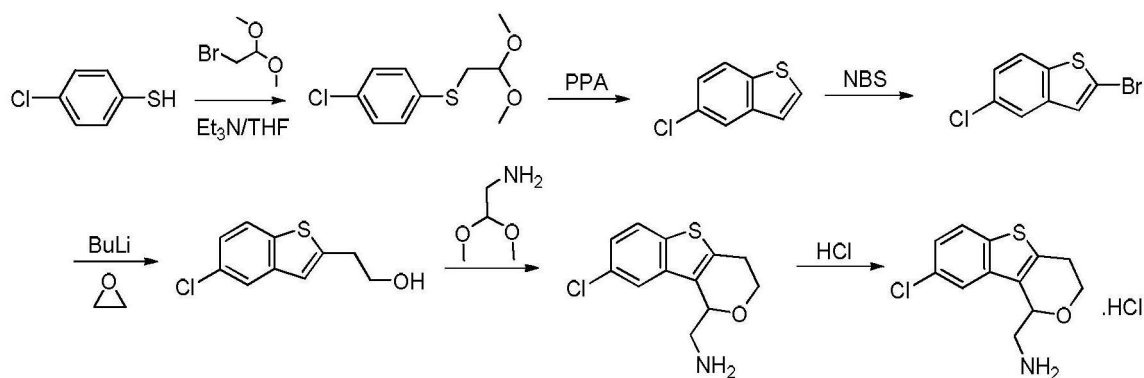
[0839]



[0840] 参照通用步骤 J(e) 合成该标题化合物。

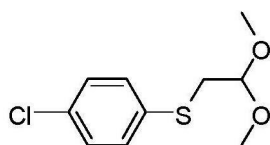
[0841] 32. 通用步骤 FF

[0842]



[0843] (a) (4-氯苯基)(2,2-二甲氧基乙基)硫烷的合成

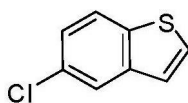
[0844]



[0845] 在室温下向含于 THF (25mL) 的 4-氯苯硫醇 (13mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.4g, 13mmol) 的溶液添加含于 THF (5mL) 的 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷 (2.36g, 13mmol)。室温搅拌 30 分钟后, 将反应混合物注入水 (200mL) 中, 并用二乙醚 (3x150mL) 萃取。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机层。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物。

[0846] (b) of 5-氯苯并 [b] 噻吩的合成

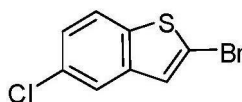
[0847]



[0848] 参照通用步骤 Q(e) 在 PPA 存在下合成该标题化合物。

[0849] (c) 2-溴-5-氯苯并 [b] 噻吩的合成

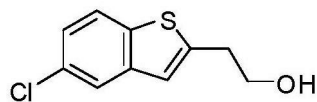
[0850]



[0851] 参照通用步骤 S 合成该标题化合物。

[0852] (d) 2-(5-氯苯并 [b] 噻吩-2-基) 乙醇的合成

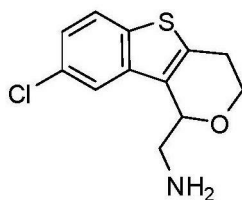
[0853]



[0854] 参照通用步骤 A(a) 合成该标题化合物。

[0855] (e) 2-(5-氯苯并 [b] 噻吩 [3,2-c] 吡喃-4-基) 甲烷胺的合成

[0856]



[0857] 参照通用步骤 A(b) 合成该标题化合物。

[0858] (f) 2-(5-氯苯并[b]噻吩[3,2-c]吡喃-4-基)甲胺的 HCl 盐的合成

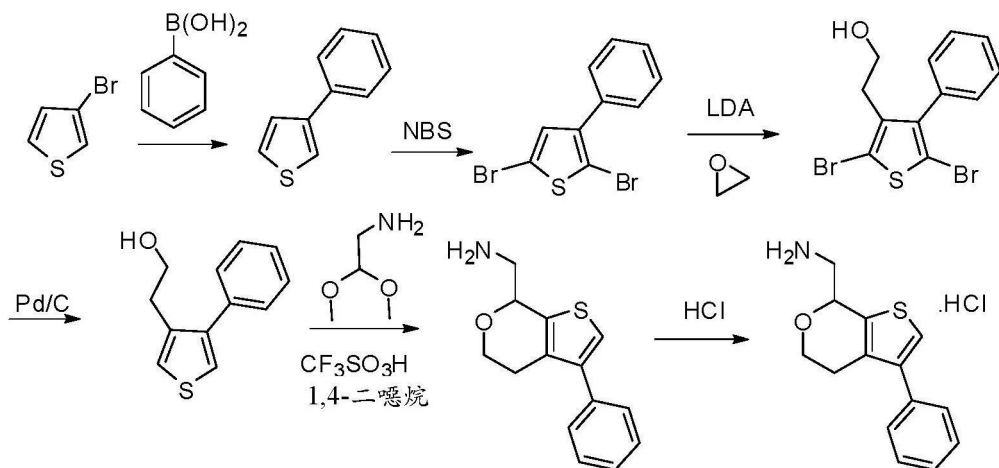
[0859]



[0860] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

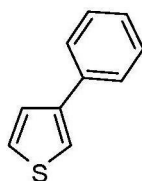
[0861] 33. 通用步骤 GG

[0862]



[0863] (a) 3-苯基噻吩的合成

[0864]



[0865] 参照通用步骤 U 合成该标题化合物。

[0866] (b) 2,5-二溴-3-苯基噻吩的合成

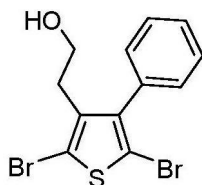
[0867]



[0868] 参照通用步骤 S 合成该标题化合物。

[0869] (c) 2, 5- 二溴 -3- 乙基 -4- 苯基噻吩的合成

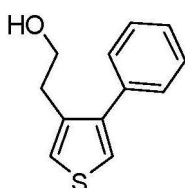
[0870]



[0871] 在 -65℃ 下向含于干 THF (30mL) 的 2, 5- 二溴 -3- 苯基噻吩 (2.54g, 8.0mmol) 溶液逐滴添加 LDA 溶液 (8.8mmol)。-65℃ 下搅拌 30 分钟后, 添加环氧乙烷 (20.0mmol), 并将反应物搅拌 2h。将反应升温至室温, 添加水。用 EtOAc (3×100mL) 萃取所得的混合物, 用盐水洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并浓缩后, 通过柱层析纯化粗制产物得到标题化合物。

[0872] (d) 2-(4- 苯基噻吩 -3- 基) 乙醇的合成

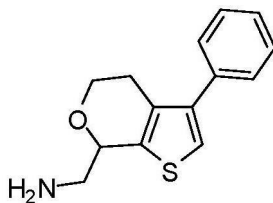
[0873]



[0874] 参照通用步骤 V 合成该标题化合物。

[0875] (e) N- 甲基 -1-(3- 苯基 -5, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [2, 3-c] 吡喃 -7- 基) 甲烷胺的合成

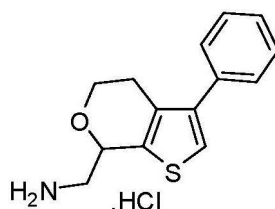
[0876]



[0877] 参照通用步骤 B 合成该标题化合物。

[0878] (f) N- 甲基 -1-(3- 苯基 -5, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [2, 3-c] 吡喃 -7- 基) 甲烷胺的 HCl 盐的合成

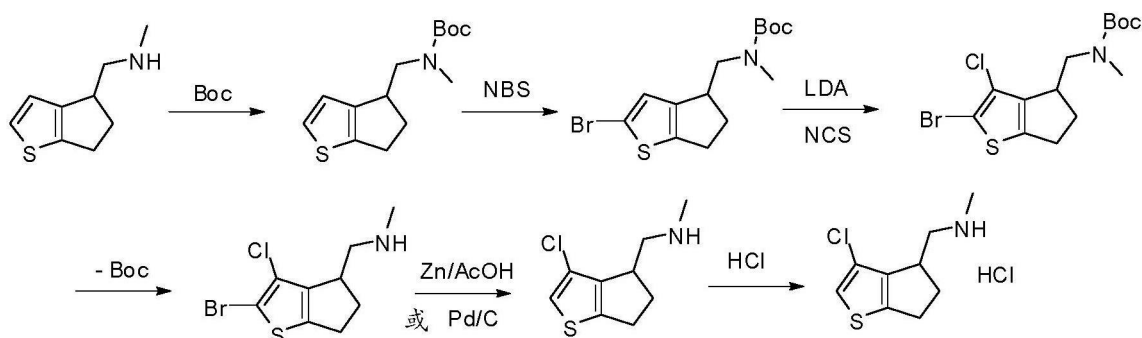
[0879]



[0880] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

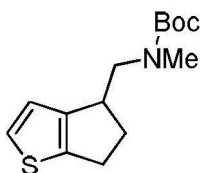
[0881] 34. 通用步骤 HH

[0882]



[0883] (a) 叔丁基 (5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-基) 甲基 (甲基) 氨基甲酸酯的合成

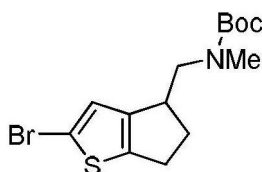
[0884]



[0885] 参照通用步骤 M 由合适的仲胺对标题化合物进行 Boc- 保护。

[0886] (b) 叔丁基 (2-溴-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-基) 甲基 (甲基) 氨基甲酸酯的合成

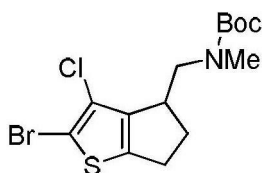
[0887]



[0888] 参照通用步骤 V 合成该标题化合物。

[0889] (c) 叔丁基 (2-溴-3-氯-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-基) 甲基 (甲基) 氨基甲酸酯的合成

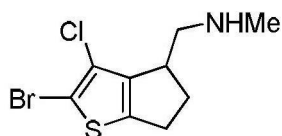
[0890]



[0891] 参照通用步骤 V 合成该标题化合物。

[0892] (d) 1-(2-溴-3-氯-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-基)-N-甲基甲烷胺的合成

[0893]

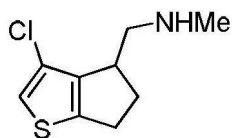


[0894] 参照通用步骤 J 合成该标题化合物。

[0895] (e) 1-(3-氯-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-基)-N-甲基甲烷胺的合成

[0896]

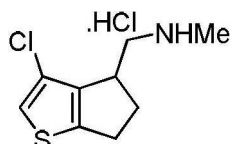




[0897] 参照通用步骤 V 合成该标题化合物。

[0898] (f) 1-(3-氯-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-4-基)-N-甲基甲烷胺的 HCl 盐的合成

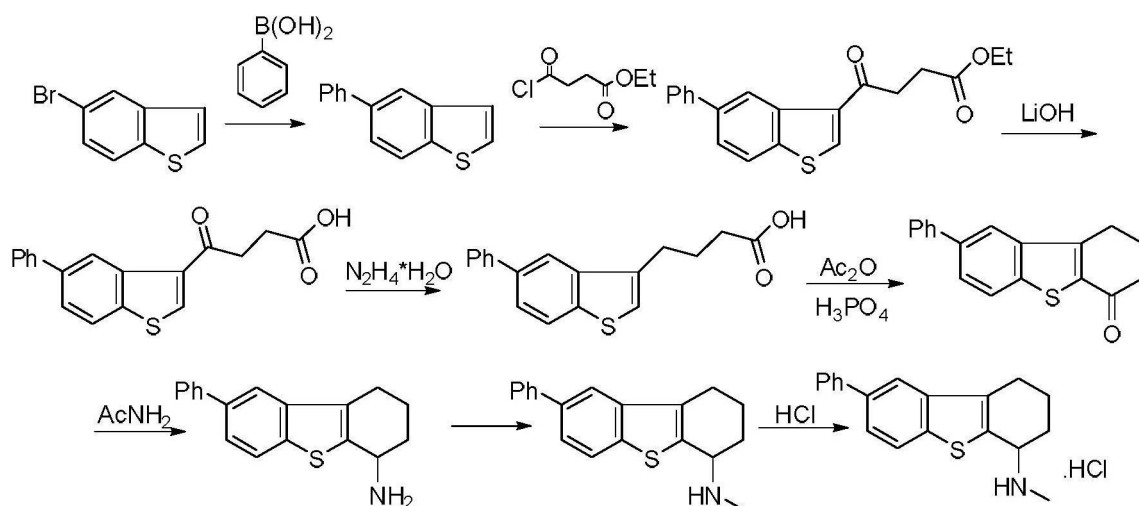
[0899]



[0900] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

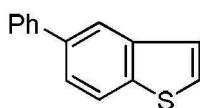
[0901] 35. 通用步骤 II

[0902]



[0903] (a) 5-苯基苯并[b]噻吩的合成

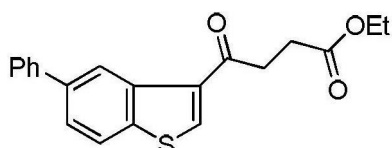
[0904]



[0905] 参照通用步骤 S(c) 合成该标题化合物。

[0906] (b) 乙基 4-氧代-4-(5-苯基苯并[b]噻吩-3-基)丁酸酯的合成

[0907]

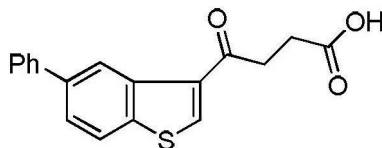


[0908] 在 0℃ 下向含于 DCM(100mL) 的 5-苯基苯并[b]噻吩 (1.05g, 5.0mmol, 1eq) 溶液添加乙基 4-氯-4-氧代丁酸酯 (0.9g, 21.4mmol)。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟。添加  $\text{SnCl}_4$  (2.3mL, 6.0mmol, 1.2eq), 并将混合物在室温下搅拌过夜。用 HCl 水溶液 (50mL, 3M) 淬灭反应混合物, 用二乙醚萃取。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机层。过滤并浓缩后, 通过柱层析

纯化粗制产物得到标题化合物。

[0909] (c) 4-氧代-4-(5-苯基苯并[b]噻吩-3-基)丁酸的合成

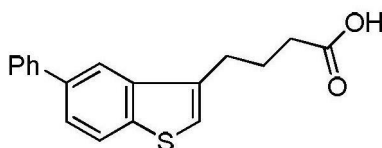
[0910]



[0911] 参照通用步骤 Q 合成该标题化合物。

[0912] (d) 4-(5-苯基苯并[b]噻吩-3-基)丁酸的合成

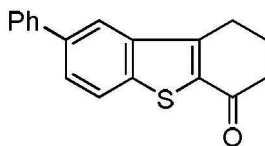
[0913]



[0914] 参照通用步骤 BB 合成该标题化合物。

[0915] (e) 8-苯基-2,3-二氢联苯并[b,d]噻吩-4(1H)-酮的合成

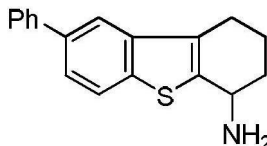
[0916]



[0917] 参照通用步骤 BB 合成该标题化合物。

[0918] (f) 8-苯基-1,2,3,4-四氢联苯并[b,d]噻吩-4-胺的合成

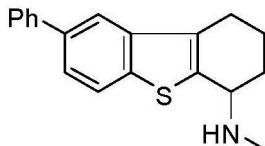
[0919]



[0920] 向含于 MeOH(20mL) 的 8-苯基-2,3-二氢联苯并[b,d]噻吩-4(1H)-酮 (0.28g, 1.0mmol, 1eq)、乙酸铵 (0.77g, 10eq) 溶液一次性添加 NaBH<sub>3</sub>CN(160mg, 2.5eq)。将反应混合物加热至 50℃, 搅拌 20h, 然后去除溶剂, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 稀释, 并用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层。过滤并浓缩后, 通过硅胶层析纯化残留物得到标题化合物 (64mg, 23%)。

[0921] (g) N-甲基-8-苯基-1,2,3,4-四氢联苯并[b,d]噻吩-4-胺的合成

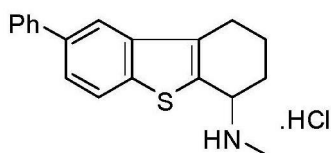
[0922]



[0923] 参照通用步骤 O 合成该标题化合物。

[0924] (h) N-甲基-8-苯基-1,2,3,4-四氢联苯并[b,d]噻吩-4-胺的 HCl 盐的合成

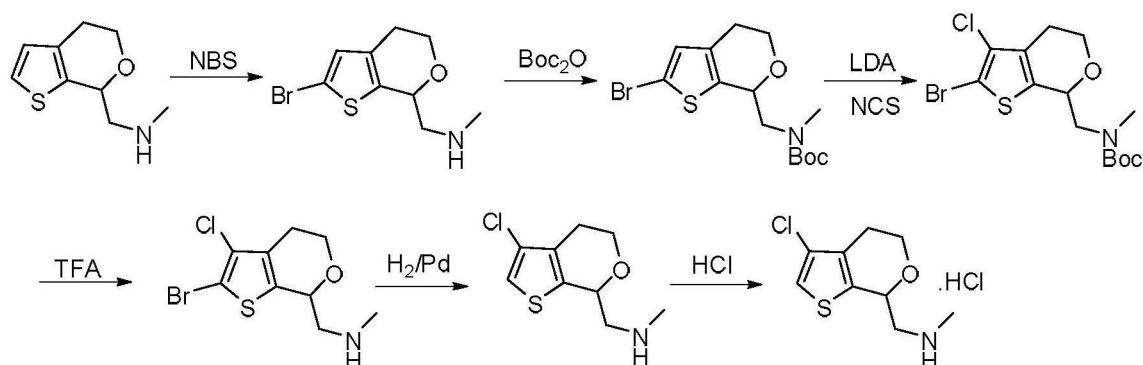
[0925]



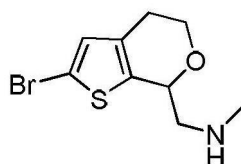
[0926] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

[0927] 36. 通用步骤 JJ

[0928]



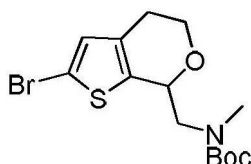
[0929] (a) 1-(2-溴-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺的合成  
[0930]



[0931] 参照通用步骤 S 合成该标题化合物。

[0932] (b) 叔丁基 (2-溴-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基) 甲基(甲基)氨基甲酸酯的合成

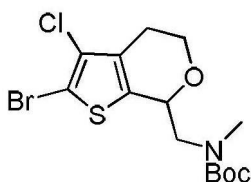
[0933]



[0934] 参照通用步骤 M 对该标题化合物 Boc 保护。

[0935] (c) 叔丁基 (2-溴-3-氯-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基) 甲基(甲基)氨基甲酸酯的合成

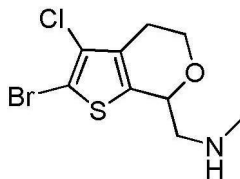
[0936]



[0937] 参照通用步骤 HH 合成该标题化合物。

[0938] (d) 1-(2-溴-3-氯-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺的合成

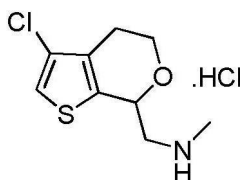
[0939]



[0940] 参照通用步骤 J(e) 合成该标题化合物。

[0941] (e) 1-(3-氯-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲烷胺的合成  
[0942]

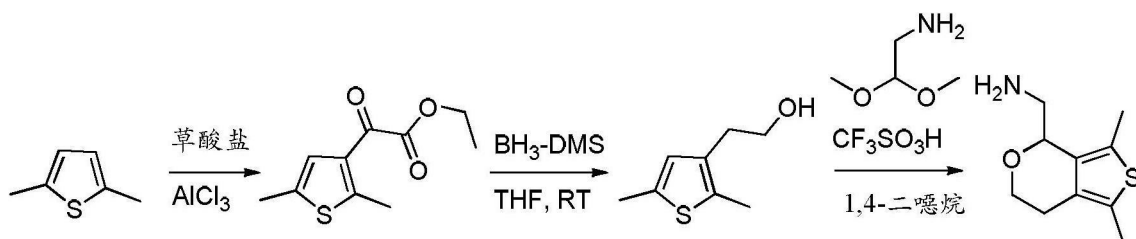
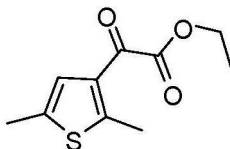
[0943] 参照通用步骤 V(e) 合成该标题化合物。

[0944] (f) 1-(3-氯-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲烷胺的 HCl 盐的合成  
[0945]

[0946] 参照通用步骤 N 合成该标题化合物。

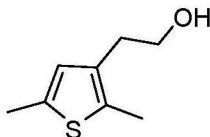
[0947] 37. 通用步骤 KK

[0948]

[0949] (a) 乙基 2-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-2-氧代乙酸酯的合成  
[0950][0951] 向含于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150mL) 的  $\text{AlCl}_3$  (29.5g, 221mmol) 溶液添加 2,5-二甲基噻吩 (6.2g, 55mmol), 然后添加乙基 2-氯-2-氧代乙酸酯 (15.1g, 110mmol)。将所得混合物室温搅拌 12h, 过滤反应混合物, 用  $\text{H}_2\text{O}$  小心稀释, 并用 EtOAc 萃取。去除挥发物获得基本纯的粗制原料, 其可不经进一步纯化用于下一步骤。

[0952] (b) 2-(2,5-二甲基噻吩-3-基)乙醇的合成

[0953]



[0954] 历时 18h 用过量的含于 THF 的  $\text{BH}_3$ -DMS 在室温下还原乙基 2-(2, 5- 二甲基噻吩 -3- 基 )-2- 氧代乙酸酯。通过标准处理方式并通过硅胶柱层析得到所需的乙醇产物。

[0955] (c) (1, 3- 二甲基 -6, 7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3, 4-c] 吡喃 -4- 基 ) 甲烷胺的合成

[0956]



[0957] 参照通用步骤 D 合成该标题化合物。

[0958] B. 通用步骤 CS( 手性分离 )

[0959] 采用 Chiral Technologies 的 AS、AD、OJ 和 OD 柱和指定的溶剂系统对本发明披露的外消旋化合物进行正相手性分离。

[0960] 以下缩写被采用：

[0961] IHD5 = 5% 异丙醇 /95% 己烷 /0.1% 二乙胺；

[0962] IHD10 = 10% 异丙醇 /90% 己烷 /0.1% 二乙胺；

[0963] MEHD5 = 2.5% 甲醇 /2.5% 乙醇 /95% 己烷 /0.1% 二乙胺；和

[0964] MEHD2.5 = 1.25% 乙醇 /1.25% 甲醇 /97.5% 己烷 /0.1% 二乙胺。



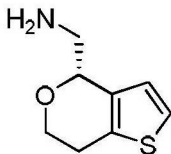
[0965] 快速移动对应异构体 (FME) 是较早洗脱的对应异构体，而慢速移动对应异构体 (SME) 是较晚洗脱的对应异构体。当本发明披露的游离的伯胺或仲胺未被柱层析分离时，它们可通过标准方法被 N-BOC 或 N-TROC 保护，然后通过柱层析分离，这种步骤通常可促进分离。被保护的胺分离后，通过标准方法去除保护基团（例如，对于 BOC 可用 HCl，对于 TROC 可用 Zn 粉 / $\text{NH}_4\text{Cl}$ ）。

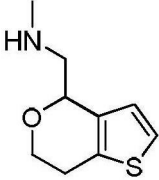
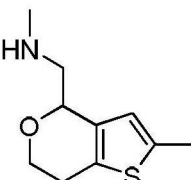
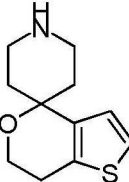

[0966] 采用指定的柱和共溶剂， $\text{CO}_2$  总流速介于 60-80g/ 分钟，进行 SFC( 超临界  $\text{CO}_2$  液体层析 ) 手性分离。

[0967] C. 化合物


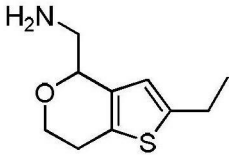
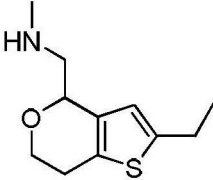
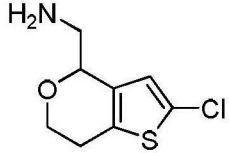
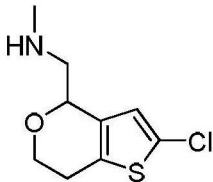
[0968] 如下化合物可采用上述通用步骤制备得到。

[0969]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
1		HCl	A	$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ : 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H).
2		HCl	CS; BOC 衍生的化合物 1 在用 OD 和 IHD5 时是 FME	$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ : 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H).
3		HCl	CS; BOC 衍生的化合物 1 在用 OD 和 IHD5 时是 SME	$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ : 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H).
[0970]				

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
4		HCl	A	LC-MS (6 min 方法): 0.24 分钟, $M^+$ 184 @ 0.26 min.; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.30 (d, $J = 5.50$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.50$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 2.57, 8.80$ Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
5		HCl	A	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.54 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.80 (td, $J = 3.5, 10.0$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 3.0, 13.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 8.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
6		HCl	A	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.22 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 5.50$ Hz, 2H), 3.40-3.25 (m, 4H), 2.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H).
7		HCl	A	LC-MS (3.0 min 方法): 0.98 分钟, $M^+$ 220 ; $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 13.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.00 (m, 2H).

[0971]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
8		HCl	A	LC-MS ( 3.0 min 方法): 1.00 分钟, $M^+$ 234 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 13.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).
9		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO}-d^6$ ): 8.22 (br s, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, $J = 8.01$ Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H).
10		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO}-d^6$ ): 9.07 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.94-4.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.46-3.42 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.87-2.68 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.24-1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
11		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO}-d^6 + \text{D}_2\text{O}$ ): 7.02 (s, 1H), 4.81-4.78 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.35-3.29 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 13.3$ Hz, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H).
12		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO}-d^6$ ): 9.26 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.98-4.94 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.47-3.36 (d, $J = 29.1$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

[0972]



化合物

结构

盐或  
FB\*

制备方法

分析数据

No.

13

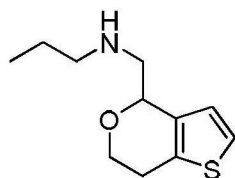


HCl

F

GC-MS  $m/z$  139 ( $M^+$ );  $^1H$  NMR (DMSO- $d^6$ ): 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d,  $J$  = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d,  $J$  = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d,  $J$  = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (d,  $J$  = 12.43 Hz, 1H), 3.13-2.72 (m, 5H), 1.25-1.20 (t,  $J$  = 7.26 Hz, 3H).

14

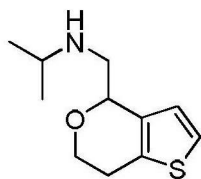


FB

F

GC-MS  $m/z$  211 ( $M^+$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 7.12-7.11 (d,  $J$  = 5.13 Hz, 1H), 6.79-6.78 (d,  $J$  = 5.13 Hz, 1H), 4.85-4.82 (dd,  $J_1$  = 2.04 Hz,  $J_2$  = 8.82 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 0.97-0.92 (t,  $J$  = 14.80 Hz, 3H).

15

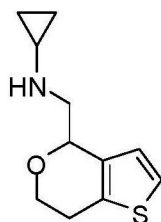


FB

F

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 7.12-7.10 (d,  $J$  = 5.16 Hz, 1H), 6.79-6.78 (d,  $J$  = 5.16 Hz, 1H), 4.82-4.79 (dd,  $J_1$  = 2.34 Hz,  $J_2$  = 9.18 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.87-2.73 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

16

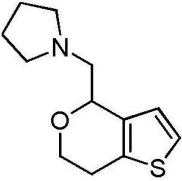
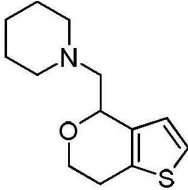
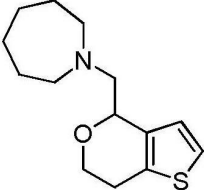
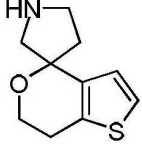
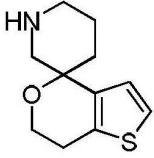
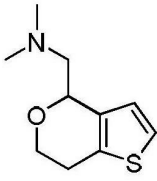


HCl

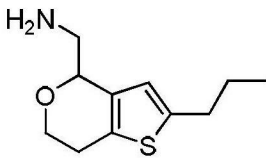
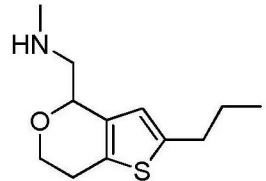
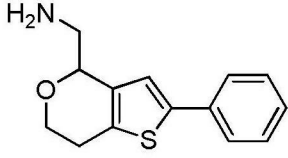
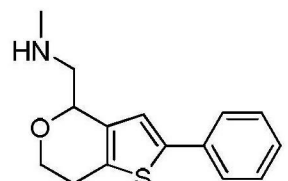
F

GC-MS  $m/z$  209 ( $M^+$ );  $^1H$  NMR (DMSO- $d^6$ ): 9.35 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.41-7.40 (d,  $J$  = 5.20 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d,  $J$  = 5.20 Hz, 1H), 5.08-5.05 (d,  $J$  = 8.49 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.62-3.58 (d,  $J$  = 12.82 Hz, 1H), 3.22-3.14 (t,  $J$  = 11.65 Hz, 1H), 2.96-2.72 (m, 3H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 2H).

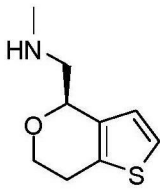
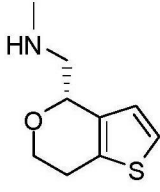

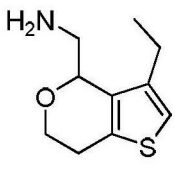
[0973]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
17		FB	F	GC-MS m/z 223 ( $M^+$ ); $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ): 7.10-7.08 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H), 6.86-6.84 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 4H), 1.89-1.76 (m, 4H).
18		FB	F	$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ): 7.10-7.09 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).
19		FB	F	GC-MS m/z 251 ( $M^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 7.28-7.27 (d, $J = 5.16$ Hz, 1H), 7.03-7.02 (d, $J = 5.16$ Hz, 1H), 4.68-4.64 (t, $J = 5.82$ Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 2.83-2.64 (m, 8H), 1.55 (s, 8H).
20		HCl	A	$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).
21		HCl	A	$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
22		甲酸酯	A	$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.14 (apd, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.85 (dr, $J = 11.0$ , 3.0 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.04-2.77 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).

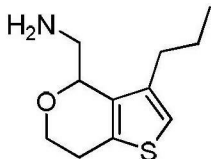

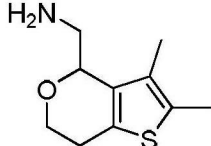
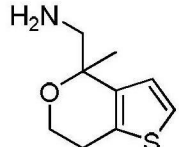
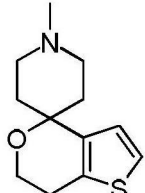
[0974]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
23		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d^6$ ): 8.18 (br s, 3H), 6.69 (s, 1H), 4.84-4.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.95-2.66 (m, 5H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.04-0.92 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H).
24		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d^6$ ): 9.11 (br s, 1H), 9.69 (br, s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.95-4.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 3H).
25		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d^6$ + $\text{D}_2\text{O}$ ): 7.59-7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.43-7.38 (t, 3H), 7.32-7.27 (t, 1H), 4.90-4.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.45-3.40 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 13.3$ Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H).
26		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d^6$ ): 9.01 (br s, 1H), 8.69 (br, s, 1H), 7.60-7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.33-7.28 (t, $J = 7.20$ Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.53-2.48 (t, $J = 5.31$ Hz, 3H).



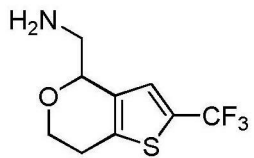
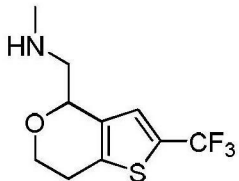
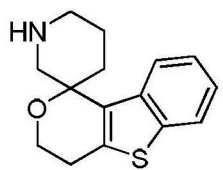
[0975]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
27		HCl	CS; BOC 保护的化合物 4 的 SFC 分离的 FME, 在 LUX-2 5 $\mu$ 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% [(1:1:2 MeOH:EtOH: 己烷 (1% 异丙基胺))], 流速 60 g/min	LC-MS (6 分钟方法, 在 lab 209 仪器上): 0.24 分钟, M <sup>+</sup> 184 @ 0.26 min.; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.30 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 2.57, 8.80 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
28		HCl	CS; BOC 保护的化合物 4 的 SFC 分离的 SME, 在 LUX-2 5 $\mu$ 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% [(1:1:2 MeOH:EtOH: 己烷 (1% 异丙基胺))], 流速 60 g/min	LC-MS (6 min 方法): 0.24 分钟, M <sup>+</sup> 184 @ 0.26 min.; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.30 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 2.57, 8.80 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
29		HCl	A	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.14 (br s, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.11-3.08 (t, J = 10.66 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 (d, J = 0.8 Hz, 3H).
30		HCl	A	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.06 (br s, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, J <sub>1</sub> = 3.5 Hz, J <sub>2</sub> = 9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, J = 7.41 Hz, 3H).

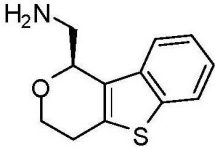



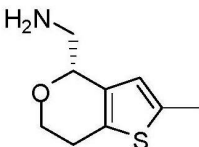
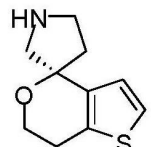
[0976]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
31		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.96 (br s, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.92-4.90 (d, $J = 6.75$ Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09-3.08 (d, $J = 3.96$ Hz, 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.43-2.38 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 1.70-1.54 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, $J = 7.31$ Hz, 3H).
32		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ): 7.46-7.35 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 5.27-5.24 (d, $J = 8.49$ Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.47-2.46 (d, $J = 2.85$ Hz, 1H).
33		HCl	A	GC-MS $m/z$ 197 ( $\text{M}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 4.95-4.91 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.30-3.28 (d, $J = 5.01$ Hz, 2H), 2.76-2.72 (t, $J = 5.33$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).
34		HCl	A	LC-MS (6 min 方法): 0.48 分钟, $\text{M}^+$ 184 @ 0.48 min.; $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.33-3.00 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H).
35		HCl	A	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.23 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.39 (brs, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.17-1.18 (m, 4H).

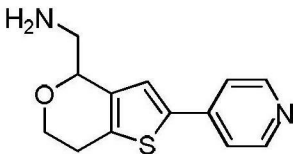
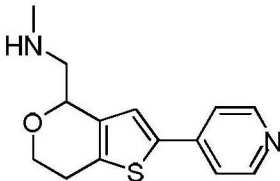
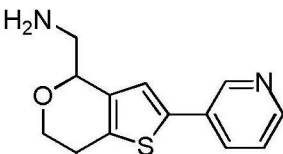
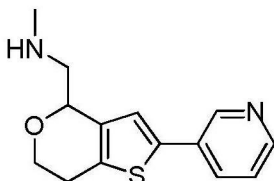
[0977]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
36		HCl	B	$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ : 7.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 4.77$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H).
37		甲酸 酯	E	$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ : 7.20 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 4H).
38		HCl	L	$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ : 7.44 (s, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.86 (dt, $J = 13.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H).
39		HCl	L	$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ : 7.42 (s, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 13.0$ , 1H), 3.57 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
40		HCl	A	$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ : 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 4.08 (dt, $J = 1.5, 5.5$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.00 (dt, $J = 1.5, 5.5$ Hz, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.27 (tq, $J = 4.0, 14.0$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 2.0, 14.0$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H).

[0978]


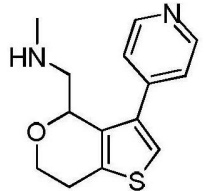


化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
41		HCl	CS: 化合物 7 的分离的 FME, 在 AD 上采用 IHD 10	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 1.5, 13.5 Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H).
42		HCl	CS: 化合物 7 的分离的 SME, 在 AD 上采用 IHD10	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 1.5, 13.5 Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H).
43		HCl	CS; FME of Compound 20 on AD with MEHD 5	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, J = -6.8 Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).
44		HCl	CS: N-Troc 衍 生物的 FME. 在 OD 上采用 IHD 5	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.53 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 2.93, 13.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 8.06, 13.2 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
45		HCl	CS: SME of N-Troc deriv. 在 OD 上采用 IHD 5	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.53 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 2.93, 13.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 8.06, 13.2 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
46		HCl	CS; 化合物 20 的 SME, 在 AD 上采用 MEHD 5	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, J = -6.8 Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).

[0979]

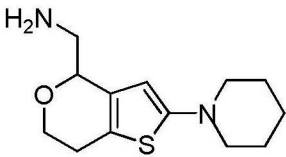
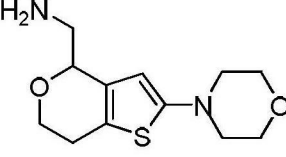

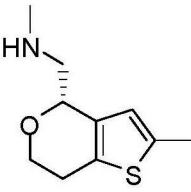
化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
47		HCl	J	LC-MS $m/z$ 247.2 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d^6$ ): 8.83-8.81 (d, $J = 6.78$ Hz, 2H), 8.38 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.17-8.14 (d, $J = 6.78$ Hz, 2H), 5.02-5.00 (d, $J = 7.65$ Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 1H), 3.11-2.90 (m, 3H).
48		HCl	J	LC-MS $m/z$ 261.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d^6$ ): 9.61 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.84-8.82 (d, $J = 6.75$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16-8.13 (d, $J = 6.75$ Hz, 1H), 5.16-5.13 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.61-2.58 (t, $J = 5.19$ Hz, 3H).
49		HCl	J	LC-MS $m/z$ 247.2 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d^6$ ): 9.11 (br s, 1H), 8.98-8.95 (d, $J = 4.83$ Hz, 1H), 8.51-8.48 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 8.35 (br s, 3H), 7.94-7.86 (m, 2H), 4.99-4.97 (d, $J = 7.74$ Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.08-2.89 (m, 3H).
50		HCl	J	LC-MS $m/z$ 261.2 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d^6$ ): 9.37 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, $J = 5.01$ Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, $J = 7.86$ Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 5.10-5.08 (d, $J = 7.98$ Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.61-2.58 (t, $J = 5.31$ Hz, 3H).

[0980]

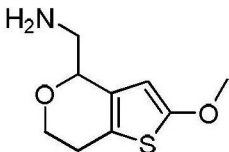
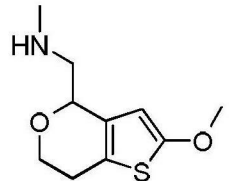
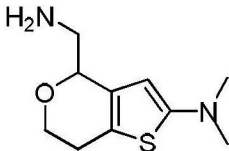
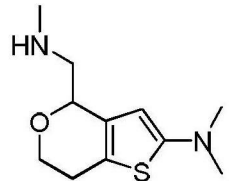
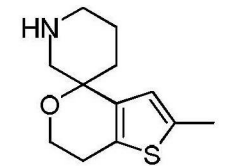


化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
51		HCl	I	LC-MS $m/z$ 247.2 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d^6$ ): 8.87-8.85 (d, $J = 6.69$ Hz, 2H), 8.22 (br s, 3H), 8.09-8.07 (d, $J = 6.69$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.62-5.60 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H).
52		HCl	I	LC-MS $m/z$ 261.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d^6$ ): 9.72 (br s, 1H), 8.88-8.86 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 8.69 (br s, 1H), 8.17-8.15 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 5.77-5.73 (d, $J = 9.24$ Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.42-2.41 (t, $J = 5.28$ Hz, 3H).
53		HCl	I	LC-MS $m/z$ 247.2 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d^6$ ): 8.97-8.96 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 8.84-8.83 (d, $J = 4.53$ Hz, 1H), 8.54-8.51 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 8.17 (s, 3H), 8.07-7.95 (dd, $J_1 = 5.49$ Hz, $J_2 = 8.01$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.50-5.47 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H).
54		HCl	I	LC-MS $m/z$ 261.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d^6$ ): 9.26 (br s, 1H), 8.90-8.89 (d, $J = 1.92$ Hz, 1H), 8.79-8.77 (dd, $J_1 = 1.22$ Hz, $J_2 = 5.27$ Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.39-8.36 (d, $J = 7.62$ Hz, 1H), 7.87-7.83 (dd, $J_1 = 5.43$ Hz, $J_2 = 7.83$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.59-5.56 (d, $J = 9.48$ Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.39-2.35 (t, $J = 5.28$ Hz, 3H).

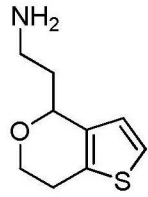
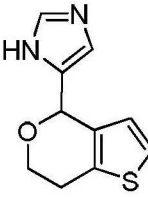
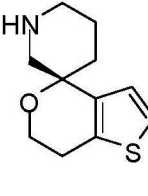
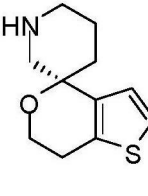

[0981]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
55		HCl	H	LC-MS m/z 253.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sup>6</sup> + D <sub>2</sub> O): 4.69-4.67 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.28-3.22 (dd, J <sub>1</sub> = 2.52 Hz, J <sub>2</sub> = 13.30 Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 4H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.56 (s, 5H), 1.47-1.46 (m, 2H).
56		HCl	H	LC-MS m/z 277.3 (M+ Na <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sup>6</sup> ): 8.01 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 4.74-4.72 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 5H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 5H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H).
57		HCl	CS; 化合物 5 SFC 分离的 FME, 在 ChiralPak AD-H 上采用 含 CO <sub>2</sub> 等度 25% [(75:25 MeOH:iPrOH (2% 异丙基 胺))], 流速 60 g/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.54 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.80 (td, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
58		HCl	CS; 化合物 5 SFC 分离的 SME, 在 ChiralPak AD-H 上采用 含 CO <sub>2</sub> 于等度 25% [(75:25 MeOH:iPrOH (2% 异丙基 胺))], 流速 60 g/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.54 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.80 (td, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).

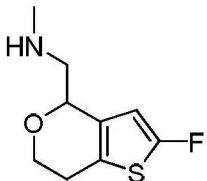
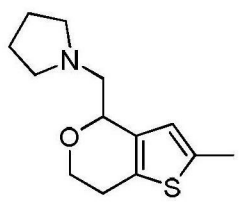
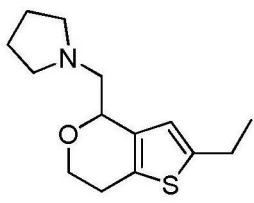

[0982]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
59		HCl	H	LC-MS $m/z$ 200.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 8.11 (s, 3H), 6.21 (s, 1H), 4.76-4.73 (d, $J = 7.14$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H).
60		HCl	H	LC-MS $m/z$ 214.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 9.09 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.87-4.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 4H).
61		HCl	H	LC-MS $m/z$ 213.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6 + D_2O$ ): 5.74 (s, 1H), 4.71-4.68 (d, $J = 7.03$ Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H).
62		HCl	H	LC-MS $m/z$ 227.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 9.11 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.87-4.83 (d, $J = 9.54$ Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 7H), 2.58-2.55 (m, 4H).
63		HCl	A	$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, $J = 3.0, 13.0$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H).

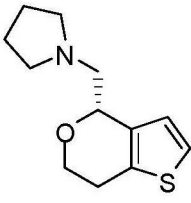
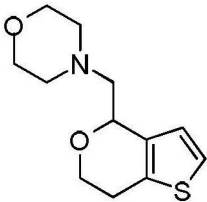
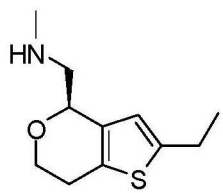
[0983]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
64		HCl	A	LC-MS m/z 184.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.04 (s, 3H), 7.36-7.34 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 6.85-6.84 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 4.76-4.74 (d, J = 7.38 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H).
65		HCl	A	LC-MS m/z 207.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 14.65 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.38 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 6.74-6.72 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 2H).
66		HCl	CS; 化合物 21 分离的 FME, 在 OJ 上采用 2.5% MEHD	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, J = 2.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
67		HCl	CS; 化合物 21 分离的 SME, 在 OJ 上采用 2.5% MEHD	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, J = 2.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
68		HCl	G	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 3.0, 5.5 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 8.0, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 2.0 16.0 Hz, 1H).

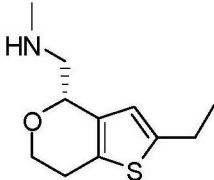
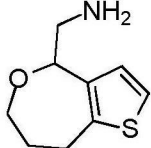
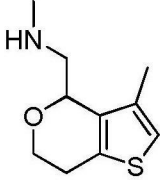
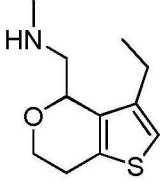
[0984]

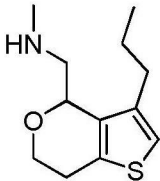

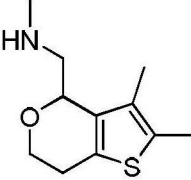
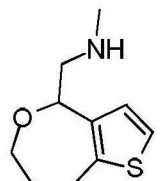
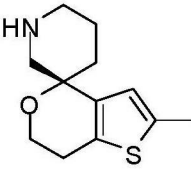
化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
69		HCl	G	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 2.5, 13.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 8.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz, 1H).
70		HCl	F	LC-MS $m/z$ 238.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.57 (s, 1H), 5.03-5.00 (d, $J = 9.62$ Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.89-3.55 (m, 4H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.75-2.70 (d, $J = 16.44$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.01 (m, 4H).
71		HCl	F	LC-MS $m/z$ 252.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.36 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.07-5.04 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.86-2.68 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.23-1.18 (t, $J = 7.49$ Hz, 3H).
72		HCl	CS: 化合物 17 分离的 FME, 在 OJ 上采用 IHD 5	LC-MS (6 min 方法): broad peak at 0.23-0.67 分钟, $\text{M}^+$ 224 @ 0.56 min.; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.28 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.90, 12.8$ Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 4H).

[0985]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
73		HCl	CS: 化合物 17 分离的 SME, 在 OJ 上采用 IHD 5	LC-MS (6 分钟方法 on lab 209 instrument): broad peak at 0.23-0.67 分钟, $M^+$ 224 @ 0.56 min.; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.28 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J =$ 5.13 Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.90, 12.8$ Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 4H).
74		HCl	F	LC-MS (6 min 方法): 2.24 分钟, $M^+$ 240 @ 2.25 min.; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.30 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 2.57, 10.3$ Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.75 (dd, $J = 2.93, 13.2$ Hz, 1H), 3.70-3.66 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J =$ 12.5 Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H).
75		HCl	CS; 化合物 10 SFC 分离的 FME, 在 RegisPack 5 $\mu$ 上采用含于 $CO_2$ 等度 18% [(25:75 MeOH:iPrOH (0.5% 异丙基 胺))], 流速 80 g/min	LC-MS (6 分钟方法): 1.6 min, $M^+$ 212 @ 1.71 min; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 6.59 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 2.93, 12.8$ Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.79 (q, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

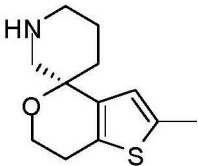

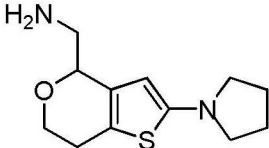
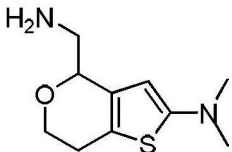
[0986]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
76		HCl	CS; 化合物 10 SFC 分离的 SME, 在 RegisPack 5 $\mu$ 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 18% [(25:75 MeOH:iPrOH (0.5% 异丙基 胺))], 流速 80 g/min	LC-MS (6 分钟方法): 1.6 min, M <sup>+</sup> 212 @ 1.71 min; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.59 (s, 1H), 4.91 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 2.93, 12.8 Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.79 (q, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).
77		HCl	C	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 5.0, 12.5 Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H).
78		HCl	A	LC-MS m/z 198.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.11 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, J = 6.63 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (d, J = 1.68 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).
79		HCl	A	LC-MS m/z 212.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.16 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, J = 7.40 Hz, 3H).
[0987]				

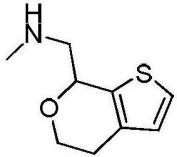

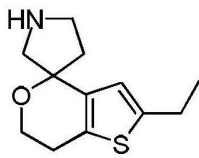
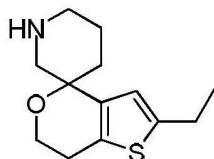

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
80		HCl	A	LC-MS $m/z$ 226.0 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 8.99 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.04-5.01 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46-2.40 (t, $J = 7.80$ Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, $J = 7.31$ Hz, 3H).
81		HCl	A	LC-MS $m/z$ 260.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.55-7.39 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.80-2.75 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 12.9$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).
82		HCl	A	LC-MS $m/z$ 212.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 9.10 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 4.98-4.95 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
83		HCl	C	$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.33 (dt, $J = 4.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 2.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).
84		HCl	CS; 化合物 63 分离的 FME, 在 AS 上采用 IHD 10	$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, $J = 3.0, 13.0$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H).

[0988]



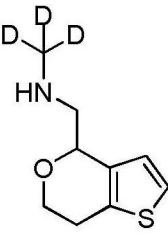



化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
85		HCl	CS; 化合物 63 分离的 SME, 在 AS 上采用 IHD 10	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, $J = 3.0, 13.0$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H).  LC-MS (6 分钟方法): 1.85 min, $\text{M}^+$ 221 @ 1.83 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 5.50$ Hz, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.80 (dd, $J = 2.57, 14.3$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 6.60, 14.3$ Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H).
86		HCl	F	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 4.64 (dd, $J = 3.0, 9.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 3.5, 11.5$ Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.87 (td, $J = 1.5, 12.0$ Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.68 (dd, $J = 2.5, 13.0$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 9.5, 13.0$ Hz, 1H), 3.30 (bs, 1H), 2.74 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 4H), 1.96-1.89 (td, $J = 5.0, 12.5$ Hz, 1H).  LC-MS (6 min 方法): 0.28 分钟, $\text{M}^+$ 213 @ 0.33 min.; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 4.61 (dd, $J = 3.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.86 (td, $J = 2.0, 12.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.13-2.97 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.92 (td, $J = 4.0, 13.0$ Hz, 1H).
87		HCl	H	
88		HCl	H	


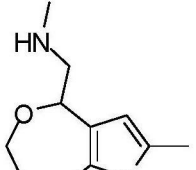
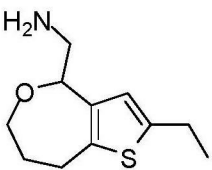
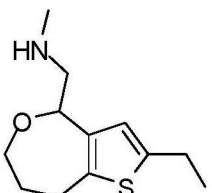
[0989]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
89		HCl	B	LC-MS (6 min 方法): 0.27-0.45 min, $M^+$ 184 @ 0.38 min; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.36 (d, $J = 4.76$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 8.06$ Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H).
90		HCl	F	LC-MS (6 min 方法): 1.37 min, $M^+$ 226 @ 1.44 min; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 6.60 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 2.2, 12.8$ Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 3H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.27 (t, 3H).
91		HCl	A	LC-MS $m/z$ 224.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6 + D_2O$ ): 6.75 (s, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, $J = 7.52$ Hz, 3H).
92		HCl	A	LC-MS $m/z$ 238.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 9.04 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.93-3.89 (t, $J = 5.10$ Hz, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 3H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.24-1.19 (t, $J = 7.52$ Hz, 3H).
93		HCl	D	$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.71 (td, $J = 4.0, 11.0$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 2.5, 13.0$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 7.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H).

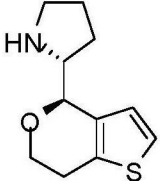
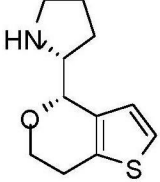

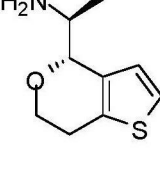
[0990]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
94		HCl	CS; 化合物 30 分离的 FME, 在 AD 柱上采 用 MEHD 5	LC-MS (6 min 方法): 0.49-1.01 min, $M^+$ 198 @ 0.73 min; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.06 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, $J_1$ = 3.5 Hz, $J_2$ =9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, $J$ = 7.41 Hz, 3H).
95		HCl	CS; 化合物 30 分离的 SM, 在 AD 柱上采 用 MEHD 5	LC-MS (6 min 方法): 0.49-1.01 min, $M^+$ 198 @ 0.73 min; $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.06 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, $J_1$ = 3.5 Hz, $J_2$ =9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, $J$ = 7.41 Hz, 3H).
96		HCl	K	LC-MS (6 min 方法): 0.37 min, $M^+$ 187 @ 0.35 min.; $^1H$ NMR (CD $_3$ OD): 7.27 (d, $J$ = 5.13 Hz, 1H), 6.87 (d, $J$ = 5.13 Hz, 1H), 4.98 (d, $J$ = 8.43 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.22 (dd, $J$ = 8.43, 12.8 Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.80 (d, $J$ = 16.1 Hz, 1H).
97		HCl	D	$^1H$ NMR (CD $_3$ OD): 7.20 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 4.96 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.70 (td, $J$ = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J$ = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, $J$ = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.936-2.86 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H).

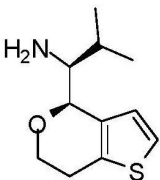
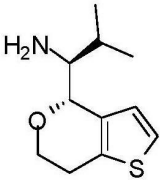

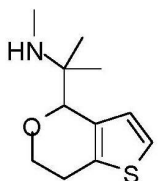

[0991]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
98		HCl	C	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.50 (s, 1H), 4.66 (dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz, 1H), 4.30 (dt, $J = 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.85 (ddd, $J = 3.0, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 3.0, 0.7$ Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 3.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J = 4.0, 2.0, 0.7$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J = 4.0, 2.0, 0.7$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H).
99		HCl	C	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.51 (s, 1H), 4.74 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.30 (dt, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.86 (ddd, $J = 3.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J = 4.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 4.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H).
100		HCl	C	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.53 (s, 1H), 4.66 (dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz, 1H), 4.30 (dt, $J = 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.85 (ddd, $J = 3.2, 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 3.2, 0.7$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 3.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J = 4.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.88 (ddd, $J = 4.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.74 (q, $J = 1.9$ Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 3\text{H}$ ).
101		HCl	C	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.54 (s, 1H), 4.75 (dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz, 1H), 4.31 (dt, $J = 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.86 (ddd, $J = 3.2, 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 3.0, 0.7$ Hz, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.02 (ddd, $J = 4.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.89 (ddd, $J = 4.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 1.9$ Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H).

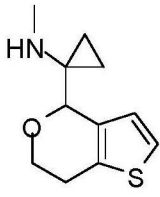

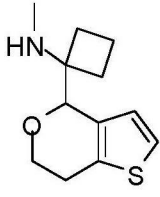

[0992]

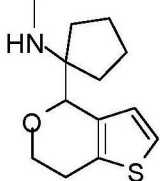
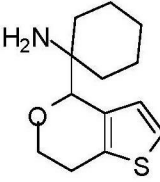
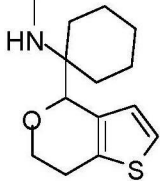
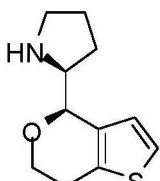
化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
102		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 5.06-5.05 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).
103		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 4.50 Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 4.89-4.88 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.14-1.84 (m, 4H).
104		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.39 (s, 3H), 7.40-7.38 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.99-4.98 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 4.27-4.22 (dd, J = 11.24 Hz, 5.12 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 0.91-0.89 (d, J = 6.69 Hz, 3H).
105		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.84 (s, 3H), 7.41-7.40 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 4.71-4.70 (d, J = 2.11 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 2H), 1.36-1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0993]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
106		HCl	N	LC-MS: m/z 212 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.59 (s, 3H), 7.43-7.41 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 7.01-6.99 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 6H).
107		HCl	N	LC-MS: m/z 212 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.33-7.31 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 6.93-6.91 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 6H).
108		HCl	O	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.16 (s, 3H), 7.41-7.40 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 6.98-6.97 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.58-3.50 (dd, J = 10.85 Hz, 3.20 Hz, 1H), 2.96-2.74 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).
109		HCl	O	LC-MS: m/z 212 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.34-7.32 (dd, J = 5.03 Hz, 5.03 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J = 5.34 Hz, 1H), 4.98-4.97 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, J = 11.13 Hz, 2.94 Hz, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).
110		HCl	O	LC-MS: m/z 196 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.25-8.21 (brs, 3H), 7.40-7.39 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.25-7.23 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H).

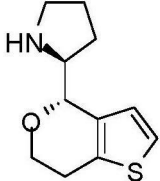
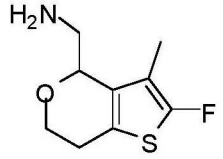
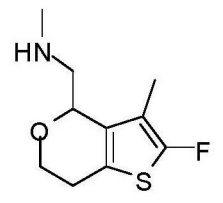
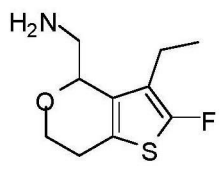
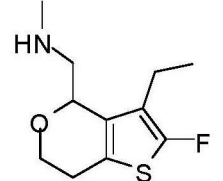
[0994]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
111		HCl	O	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.03 (s, 2H), 7.41-7.40 (d, J = 4.51 Hz, 1H), 7.22-7.20 (d, J = 3.92 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26-2.01 (m, 4H).
112		HCl	O	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.86 (s, 3H), 7.37-7.36 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.05-7.04 (d, J = 5.31 Hz, 1H), 4.10-4.05 (dd, J = 11.49 Hz, 4.71 Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H).
113		HCl	O	LC-MS: m/z 224 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.20(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.40-7.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.06-7.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 5H), 1.89-1.80 (m, 4H).
114		HCl	O	LC-MS: m/z 224 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.85 (s, 3H), 7.41-7.39 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 4.83 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.61-3.54 (t, J = 10.24 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 5H), 1.54 (s, 2H).
[0995]				

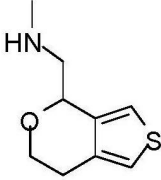



化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
115		HCl	O	LC-MS: m/z 238 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8.66 (s, 2H), 7.41-7.40 (d, <i>J</i> = 3.95 Hz, 1H), 7.00-9.99 (d, <i>J</i> = 3.96 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 2H).
116		HCl	O	LC-MS: m/z 238 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 7.73 (s, 3H), 7.43-7.41 (d, <i>J</i> = 4.84 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, <i>J</i> = 4.85 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.77-1.42 (m, 8H), 1.26 (s, 1H).
117		HCl	O	LC-MS: m/z 252 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.45-7.44 (d, <i>J</i> = 4.88 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, <i>J</i> = 1.86 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95-1.32 (m, 10H).
118		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.48-9.47 (d, <i>J</i> = 2.07 Hz, 1H), 8.40-8.39 (d, <i>J</i> = 3.54 Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, <i>J</i> = 3.54 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, <i>J</i> = 5.22 Hz, 1H), 4.89-4.87 (d, <i>J</i> = 5.31 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.97-2.75 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.13-1.84 (m, 4H).

[0996]

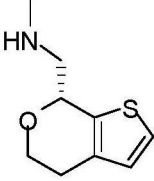
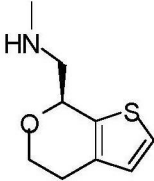
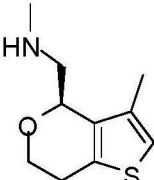


化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
119		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.94 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 5.05-5.04 (d, J = 2.07 Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.90-1.56 (m, 4H).
120		HCl	P	LC-MS: m/z 202 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.19 (s, 3H), 4.89-4.86 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.98-3.79 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 1.99-1.98 (d, J = 2.14 Hz, 3H).
121		HCl	P	LC-MS: m/z 216 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.01-2.00 (d, J = 2.10 Hz, 3H).
122		HCl	P	LC-MS: m/z 216 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 4.91-4.85 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 3H).
123		HCl	P	LC-MS: m/z 230 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 4.98-4.94 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 5H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 1.22-1.17 (t, J = 7.55 Hz, 3H).

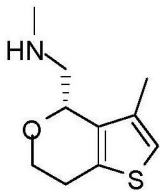
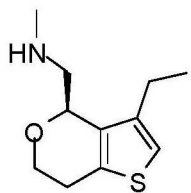
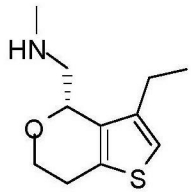
[0997]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
124		HCl	D	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.20 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 4.96 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.70 (td, $J$ = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J$ = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, $J$ = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H).
125		HCl	A	LC-MS (6 分钟方法): 1.17 min, $\text{M}^+$ 207 @ 1.1 min; $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}-d^4$ ): 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, $J$ = 4.76 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, $J$ = 5.13 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).
126		HCl	CS; 化合物 36 SFC 分离 的 FME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上 采用含于 $\text{CO}_2$ 等度 15% 甲 醇, 流速 4 mL/min	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.34 (d, $J$ = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, $J$ = 5.13 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.38 (d, $J$ = 13.2 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H).
127		HCl	CS; 化合物 36 SFC 分离 的 SME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上 采用含于 $\text{CO}_2$ 等度 15% 甲 醇, 流速 4 mL/min	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.34 (d, $J$ = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, $J$ = 5.13 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.38 (d, $J$ = 13.2 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H).


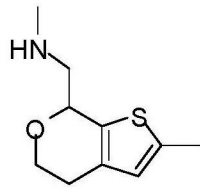
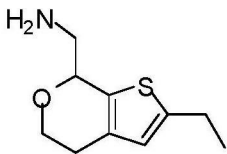
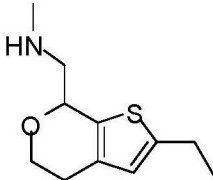
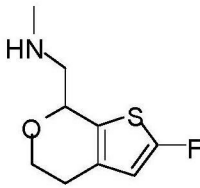
[0998]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
128		HCl	CS; Boc 保护的化合物 89 SFC 分离的 FME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 15% 异丙醇, 流速 80 g/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H).
129		HCl	CS; Boc 保护的化合物 89 SFC 分离的 SME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 15% 异丙醇, 流速 80 g/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H).
130		HCl	CS; Boc-保护的化合物 78 SFC 分离的 FME, 在 Regis 的 4.6 x 100 mm Whelk-O1 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 43% (己烷: 异丙醇 99:1), 流速 80 g/min	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.11 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, J = 6.63 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (d, J = 1.68 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).

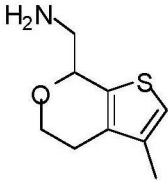


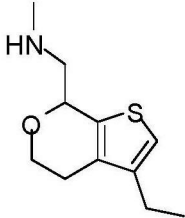

[0999]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
131		HCl	CS; Boc-保护的化合物 78 SFC 分离的 SME, 在 Regis 的 4.6 x 100 mm Whelk-O1 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 43% (己烷: 异丙醇 99:1), 流速 80 g/min	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.11 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, J = 6.63 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (d, J = 1.68 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).
132		HCl	CS; 化合物 79 SFC 分离的 FME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% 己烷: 异丙醇 (1:1), 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.16 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, J = 7.40 Hz, 3H).
133		HCl	CS; 化合物 79 SFC 分离的 SME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% 己烷: 异丙醇 (1:1), 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.16 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, J = 7.40 Hz, 3H).

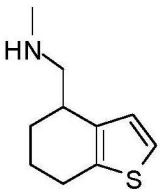
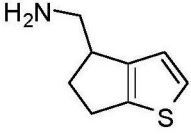
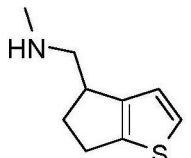
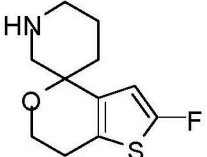
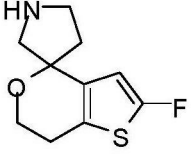
[1000]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
134		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.15 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 4.98-4.96 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.85-2.62 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).
135		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 6.62-6.61 (s, J = 0.95 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 5.09-5.06 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.69-2.52 (m, 5H), 2.40 (s, 3H).
136		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.23 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 7.85 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 1.23-1.18 (t, J = 7.50 Hz, 3H).
137		HCl	B	LC-MS: m/z 212 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O): 6.64 (s, 1H), 5.02-5.00 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 5H), 1.21-1.16 (t, J = 7.56 Hz, 3H).
138		HCl	B	LC-MS: m/z 202 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.31-9.29 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.06-5.03 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 5H).

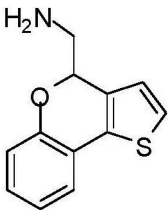

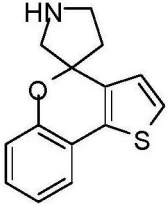

[1001]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
139		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
140		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.87 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.11-5.08 (d, J = 9.64 Hz, 1H), 4.02-4.13 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 5H), 2.09 (s, 3H).
141		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.21 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.15 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.68-2.60 (m, 3H), 2.45-2.43 (m, 1H), 1.18-1.14 (t, J = 7.59 Hz, 3H).
142		HCl	B	LC-MS: m/z 212 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O): 7.08 (s, 1H), 5.05 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.35-3.12 (m, 2H), 2.67-2.35 (m, 6H), 1.19-1.14 (t, J = 7.49 Hz, 3H).
143		HCl	Z	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 2.5, 3.0 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H).

[1002]

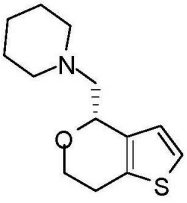
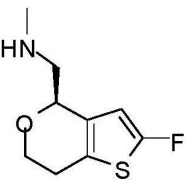
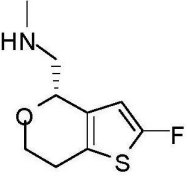
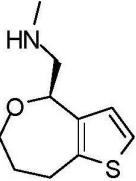
化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
144		HCl	Z	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 3.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.80 (apt, $J = 1.5$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).  LC-MS: $m/z$ 154 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.10-7.98 (d, $J = 9.68$ Hz, 2H), 7.39-7.38 (d, $J = 3.95$ Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H).
145		HCl	Q	LC-MS: $m/z$ 168 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.33-7.31 (d, $J = 4.20$ Hz, 1H), 6.91-6.90 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.11-2.80 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 1H).
146		HCl	Q	LC-MS: $m/z$ 228 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.56-9.53 (d, $J = 7.21$ Hz, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H), 6.76-6.75 (d, $J = 2.46$ Hz, 1H), 3.96-3.92 (t, $J = 5.45$ Hz, 2H), 3.33-3.13 (m, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H).
147		HCl	R	LC-MS: $m/z$ 214 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.90 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 6.80-6.79 (d, $J = 2.42$ Hz, 1H), 3.98-3.86 (t, $J = 5.51$ Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.30-3.21 (m, 2H), 2.71-2.67 (t, $J = 5.01$ Hz, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H).
148		HCl	R	

[1003]

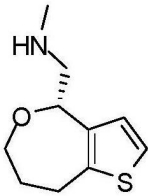
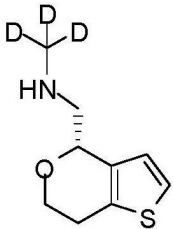
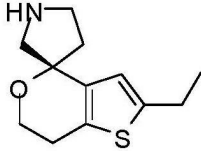
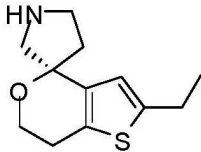
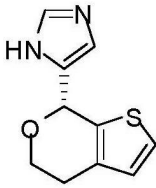
化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
149		HCl	T	LC-MS: m/z 218 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 7.35-7.30 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 5.65-5.63 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 3H).
150		HCl	T	LC-MS: m/z 232 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.70-7.62 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.12-7.33 (dd, J = 7.47 Hz, 1.50 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.13-7.10 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.85-5.81 (dd, J = 9.36 Hz, 2.75 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
151		HCl	S	LC-MS: m/z 244 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.16-10.14 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 3H), 2.44-2.33 (m, 2H).
152		HCl	CS; 化合物 18 SFC 分离 的 FME	LC-MS (6 分钟方法): 1.17 min, M <sup>+</sup> 238 @ 1.21 min; <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 7.10-7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).

[1004]

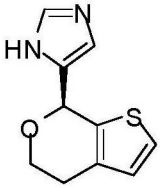


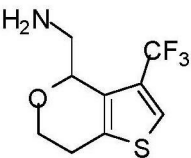
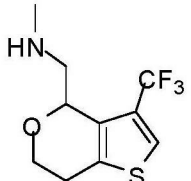


化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
153		HCl	CS; 化合物 18 SFC 分离 的 SME	LC-MS (6 分钟方法): 1.17 min, $M^+$ 238 @ 1.21 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.10-7.09 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).
154		HCl	CS; 化合物 69 SFC 分离 的 FME, 在 Chiral Technologies 的 4.6 x 100 mm ChiralPak AD-H 上采用 含于 $\text{CO}_2$ 等度 10% 甲醇, 流 速 4 mL/min	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.40 (d, $J =$ 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 2.5, 13.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 8.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz, 1H).
155		HCl	CS; 化合物 69 SFC 分离 的 SME, 在 Chiral Technologies 的 4.6 x 100 mm ChiralPak AD-H 上采用 含于 $\text{CO}_2$ 等度 10% 甲醇, 流 速 4 mL/min	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.40 (d, $J =$ 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 2.5, 13.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 8.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz, 1H).
156		HCl	CS; 化合物 83 SFC 分离 的 FME	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.10 (d, $J =$ 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.33 (dt, $J = 4.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 2.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).


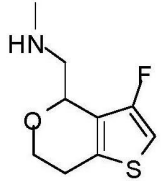
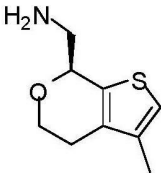
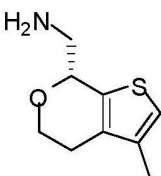

[1005]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
157		HCl	CS; 化合物 83 SFC 分离 的 SME	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.10 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, $J$ = 3.0, 10.5 Hz, 1H), 4.33 (dt, $J$ = 4.5, 12.5 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, $J$ = 2.5, 12.5 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).
158		HCl	K	LC-MS (6 分钟方法): 0.19 min, $\text{M}^+$ 187 @ 0.38 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.28 (d, $J$ = 5.13 Hz, 1H), 6.90 (d, $J$ = 5.13 Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.56 (dd, $J$ = 2.57, 12.8 Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H).
159		HCl	CS; 化合物 91 SFC 分离 的 FME	LC-MS (6 分钟方法): 2.03 min, $\text{M}^+$ 224 @ 2.13 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.65 (s, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.34 (d, $J$ = 12.1 Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.24 (t, $J$ = 7.70 Hz, 3H).
160		HCl	CS; 化合物 91 SFC 分离 的 SME	LC-MS (6 分钟方法): 2.03 min, $\text{M}^+$ 224 @ 2.13 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.65 (s, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.34 (d, $J$ = 12.1 Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.24 (t, $J$ = 7.70 Hz, 3H).
161		HCl	CS; 化合物 125 SFC 分离 的 FME	LC-MS (6 分钟方法): 1.42 min, $\text{M}^+$ 207 @ 1.41 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, $J$ = 4.76 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, $J$ = 5.13 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).

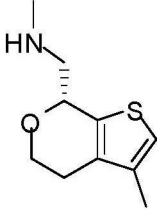
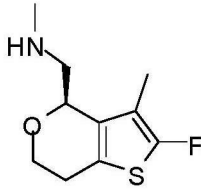
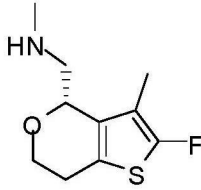
[1006]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
162		HCl	CS; 化合物 125 SFC 分离 的 SME	LC-MS (6 分钟方法): 1.42 min, $M^+$ 207 @ 1.41 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 4.76$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).
163		HCl	V	LC-MS: $m/z$ 204 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.06 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.82-4.80 (d, $J = 6.95$ Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 3H).
164		HCl	V	LC-MS: $m/z$ 218 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.84 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)
165		HCl	V	LC-MS: $m/z$ 238 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.45 (s, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.56-3.51 (dd, $J = 13.12$ Hz, 2.68 Hz, 1H), 3.23-3.02 (dd, $J = 13.10$ Hz, 18.16 Hz, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H).
166		HCl	V	LC-MS: $m/z$ 252 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 9.43 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 5.35-5.33 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.55-3.52 (d, $J$ $= 9.27$ Hz, 1H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (s, 1H).

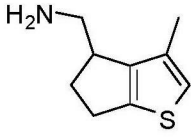

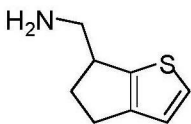
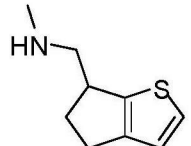
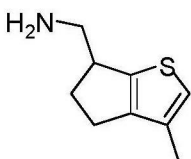
[1007]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
167		HCl	V	LC-MS: m/z 188 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 6.27-6.26 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 4.85-4.84 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.34-3.18 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H).
168		HCl	V	LC-MS: m/z 202 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.28 (brs, 1H), 8.73 (brs, 1H), 6.64-6.63 (d, J = 2.11 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 3H).
169		HCl	CS; 化合物 139 SFC 分离 的 FME	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
170		HCl	CS; 化合物 139 SFC 分离 的 SME	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
171		HCl	CS; 化合物 140 SFC 分离 的 FME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm Lux Cellulose-2 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% 甲 醇: 异丙醇 (1:1) w/0.1% 二乙胺, 流速 4 mL/min	LC-MS (6 分钟方法): 0.46 min, M <sup>+</sup> 198 @ 0.48 min; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.99 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 8.43, 12.83 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).

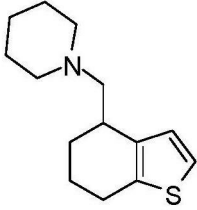

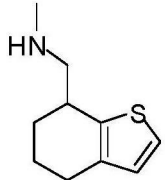
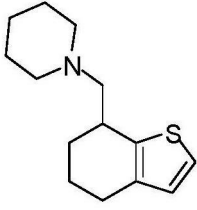

[1008]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
172		HCl	CS; 化合物 140 SFC 分离 的 SME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm Lux Cellulose-2 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% 甲 醇: 异丙醇 (1:1) w/0.1% 二乙胺, 流速 4 mL/min	LC-MS (6 分钟方法): 0.46 min, M <sup>+</sup> 198 @ 0.48 min; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.99 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 8.43, 12.83 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).
173		HCl	CS; 化合物 121 SFC 分离 的 FME, 在 Regis 的 4.6 x 100 mm (S,S) Whelk0-1 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 3% 己烷 :乙醇 (1:1), 流速 4 mL/min	LC-MS: m/z 216 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.01-2.00 (d, J = 2.10 Hz, 3H).
174		HCl	CS; 化合物 121 SFC 分离 的 SME, 在 Regis 的 4.6 x 100 mm (S,S) Whelk0-1 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 3% 己烷 :乙醇 (1:1), 流速 4 mL/min	LC-MS: m/z 216 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.01-2.00 (d, J = 2.10 Hz, 3H).

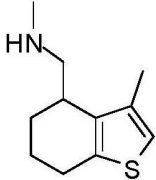
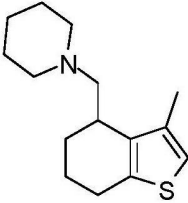
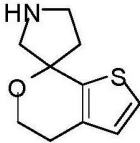
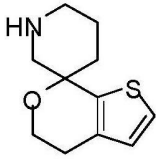
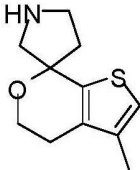
[1009]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
175		HCl	Q	LC-MS: m/z 168 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.11 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.13-2.13 (d, J = 0.84 Hz, 3H).
176		HCl	Q	LC-MS: m/z 182 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.89 (s, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 4H), 2.44-2.22 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).
177		HCl	Y	LC-MS: m/z 154 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.23 (s, 3H), 7.44-7.43 (d, J = 4.50 Hz, 1H), 6.87-6.86 (d, J = 4.85 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.79-2.56 (m, 4H), 2.35-2.24 (m, 1H).
178		HCl	Y	LC-MS: m/z 168 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.07-9.06 (m, 2H), 7.45-7.44 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 6.88-6.86 (d, J = 4.86 Hz, 1H), 3.60-3.58 (d, J = 3.39 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 3H), 2.43-2.31 (m, 1H).
179		HCl	Y	LC-MS: m/z 168 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.10 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.09-2.08 (d, J = 0.93 Hz, 3H).

[1010]

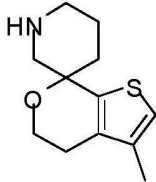
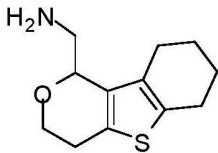
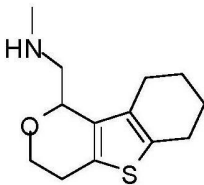


化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
180		HCl	Z	LC-MS: m/z 236 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.27-7.26 (d, J = 3.99 Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, J = 4.23 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.77-1.72 (m, 9H), 1.38 (s, 1H).
181		HCl	AA	LC-MS: m/z 168 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 7.11-7.10 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 6.80-6.78 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.05-1.71 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 1H), 1.44 (s, 2H).
182		HCl	AA	LC-MS: m/z 182 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.26-7.24 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 6.82-6.81 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.320-2.07 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 2H).
183		HCl	AA	LC-MS: m/z 236 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.15-7.14 (d, J = 5.15 Hz, 1H), 6.76-6.74 (d, J = 5.17 Hz, 1H), 4.09-4.05 (t, J = 12.90 Hz, 2H), 3.59-3.55 (t, J = 12.90 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.50-1.43 (m, 2H).
184		HCl	Z	LC-MS: m/z 182 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.84 (s, 1H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 4H).

[1011]

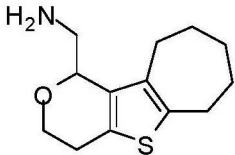
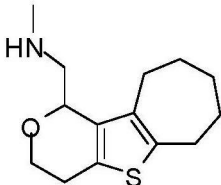



化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
185		HCl	Z	LC-MS: m/z 196 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.74 (s, 1H), 2.95 (d, <i>J</i> = 11.86 Hz, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.52-2.45 (dd, <i>J</i> = 12.55 Hz, 6.96 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.30-2.26 (d, <i>J</i> = 13.27 Hz, 1H), 2.21-2.20 (m, 1H), 2.182-2.179 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H).
186		HCl	Z	LC-MS: m/z 250 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.72 (s, 1H), 3.01-2.97 (d, <i>J</i> = 10.96 Hz, 1H), 2.82-2.62 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.72-1.49 (m, 8H).
187		HCl	B	LC-MS: m/z 195 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.42-7.40 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.90-6.89 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.71-3.70 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.39-2.84 (m, 1H).
188		HCl	B	LC-MS: m/z 209 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.26-9.23 (d, <i>J</i> = 8.75 Hz, 1H), 8.41-8.32 (m, 1H), 7.49-7.44 (dd, <i>J</i> = 8.75 Hz, 5.10 Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.71-1.67 (m, 1H).
189		HCl	B	LC-MS: m/z 209 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 6.94 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).

[1012]

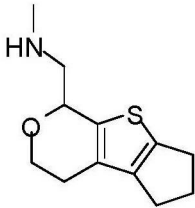
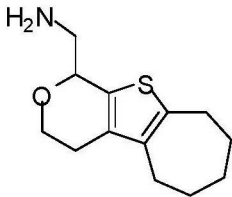
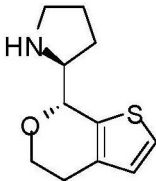



化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
190		HCl	B	LC-MS: m/z 223 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 6.89 (s, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.44-3.39 (d, J = 13.56 Hz, 1H), 3.24-3.20 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.07-3.03 (d, J = 13.44 Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.48-2.47 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H).
191		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.22-8.16 (d, J = 13.20 Hz, 3H), 4.90-4.86 (t, J = 12.15 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 2H).
192		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.39-9.36 (d, J = 11.15 Hz, 1H), 8.70-8.64 (m, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 7H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 2H).
193		HCl	BB	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.23 (s, 3H), 4.91-4.88 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 4H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H).
194		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.24-3.01 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 5H), 2.42-2.35 (m, 2H).

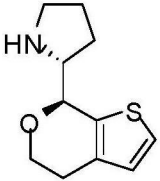
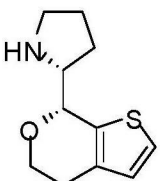
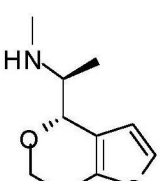

[1013]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
195		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.09 (s, 3H), 4.88-4.85 (d, J = 9.81 Hz, 1H), 3.97-3.78 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 4H).
196		HCl	BB	LC-MS: m/z 252 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 4.91-4.89 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 3.88-3.87 (d, J = 4.74 Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 7H), 2.33 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.43 (s, 4H).
197		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 5.02-5.00 (d, J = 5.72 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.65-2.42 (m, 3H), 2.36-1.68 (m, 3H), 1.66 (s, 4H).
198		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 5.06 (s, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 3H), 1.68 (m, 4H).
199		HCl	BB	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.14 (s, 3H), 4.98-4.95 (d, J = 8.71 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 4H), 2.42-2.33 (m, 2H).

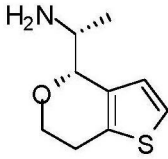
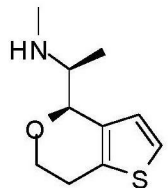
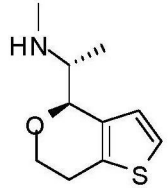
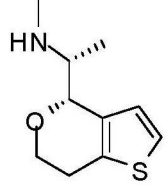
[1014]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
200		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.13 (s, 1H), 8.74-8.72 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 5.09-5.05 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 4H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.39-3.10 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.60-2.57 (t, J = 2.57 Hz, 4H), 2.42-2.33 (m, 2H).
201		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.30 (s, 3H), 4.96-4.93 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.67-1.47 (m, 4H).
202		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.82-9.80 (d, J = 4.11 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 6.96-6.74 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 7.17 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H).
203		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.19 (s, 1H), 8.90 (brs, 1H), 7.51-7.49 (dd, J = 5.01 Hz, 0.69 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 5.22-5.21 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.25-4.20 (dd, J = 11.34 Hz, 5.31 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.75-3.66 (td, J = 11.34 Hz, 3.60 Hz, 1H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 4H).

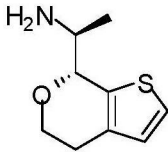

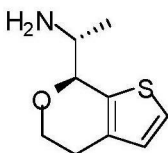
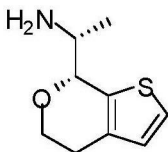
[1015]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
204		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.82 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 4.51-7.49 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 5.03-5.01 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H).
205		HCl	CC	LC-MS: m/z 210(MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, J = 5.78 Hz, 1H), 6.94-6.92 (s, J = 5.16 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.25-4.19 (dd, J = 11.24 Hz, 5.45 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.74-3.66 (td, J = 11.31 Hz, 3.57 Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 1.91-1.63 (m, 4H).
206		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.02-9.00 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 4.82-4.81 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 3H), 1.39-1.37 (d, J = 6.96 Hz, 3H).
207		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.90 (s, 3H), 7.41-7.39 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 5.25 Hz, 1H), 4.72-4.71 (d, J = 2.13 Hz, 1H), 4.70-4.12 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 1.36-1.34 (d, J = 6.72 Hz, 3H).

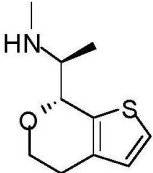
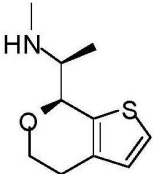
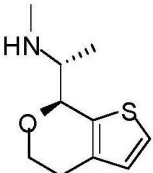
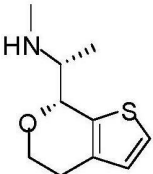
[1016]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
208		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.38 (s, 3H), 7.43-7.39 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.70-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.98(s, 1H), 4.97-4.22 (m, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, J = 11.13 Hz, J = 3.53 Hz, 1H), 2.97-2.50 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 0.91-0.88 (d, J = 6.72 Hz, 3H).
209		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.24-9.14 (m, 2H), 7.42-7.40 (d, J = 5.17 Hz, 1H), 6.94-6.92 (d, J = 5.42 Hz, 1H), 5.17-5.16 (d, J=1.80 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 0.93-0.91 (d, J = 6.62 Hz, 3H).
210		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.91 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.41-2.37 (t, J = 5.42 Hz, 3H), 1.39-1.37 (d, J = 6.75 Hz, 3H).
211		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.20-9.10 (m, 2H), 7.42-7.40 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 6.94-6.72 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.74-3.65 (td, J = 11.18 Hz, 3.42 Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 0.92-0.90 (d, J = 6.66 Hz, 3H).



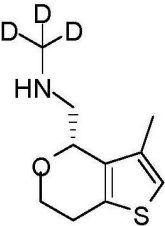
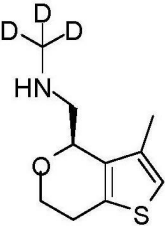
[1017]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
212		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.03 (s, 3H), 7.52-7.50 (dd, J = 0.58 Hz, J = 5.03 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 4.83-4.82 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.80-2.61 (m, 2H), 1.43-1.40 (d, J = 6.63 Hz, 3H).
213		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.42 (s, 3H), 7.51-7.49 (dd, J = 5.11 Hz, J = 0.62 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 5.14-5.13 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, J = 11.12 Hz, 3.64 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, J = 6.95 Hz, 3H).
214		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.87 (s, 3H), 7.53-7.51 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.82-4.80 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 1.40-1.38 (d, J = 6.57 Hz, 3H).
215		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.32 (s, 3H), 7.51-7.49 (dd, J = 5.01 Hz, J = 0.57 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 5.11-5.10 (d, J = 1.65 Hz, 1H), 4.25-4.20 (dd, J = 11.34 Hz, 4.98 Hz, 1H), 3.72-3.63 (td, J = 11.27 Hz, 3.51 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, J = 6.75 Hz, 3H).

[1018]

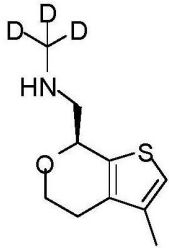
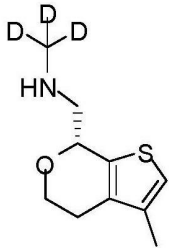
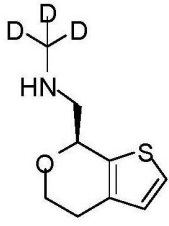
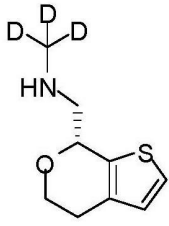
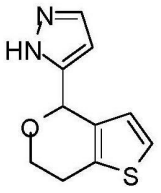
化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
216		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.09 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.53-7.52 (d, <i>J</i> = 5.12 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, <i>J</i> = 4.80 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 3H), 1.46-1.43 (d, <i>J</i> = 6.64 Hz, 3H).
217		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.42-9.17 (m, 2H), 7.50-7.49 (d, <i>J</i> = 4.85 Hz, 1H), 6.94-6.92 (d, <i>J</i> = 5.18 Hz, 1H), 5.33-5.33 (d, <i>J</i> = 1.27 Hz, 1H), 4.24-4.19 (dd, <i>J</i> = 11.28 Hz, 5.37 Hz, 1H), 3.73-3.64 (td, <i>J</i> = 11.31 Hz, 5.37 Hz, 1H), 3.53(s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.02-1.00 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
218		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.07-9.06 (d, <i>J</i> = 5.45 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.53-7.52 (d, <i>J</i> = 5.01 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, <i>J</i> = 5.04 Hz, 1H), 4.94-4.92 (s, <i>J</i> = 5.28 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 3H), 1.46-1.43 (d, <i>J</i> = 6.63 Hz, 3H).
219		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.39-9.38 (d, <i>J</i> = 1.17 Hz, 1H), 9.16-9.14 (d, <i>J</i> = 4.92 Hz, 1H), 7.51-7.49 (dd, <i>J</i> = 4.95 Hz, 0.42 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, <i>J</i> = 5.01 Hz, 1H), 5.33-5.32 (d, <i>J</i> = 1.49 Hz, 1H), 4.24-4.19 (dd, <i>J</i> = 11.33 Hz, 5.21 Hz, 1H), 3.73-3.64 (td, <i>J</i> = 11.31 Hz, 5.37 Hz, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 4H), 1.10-0.99 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 3H).

[1019]

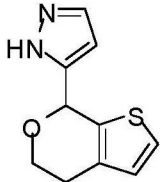
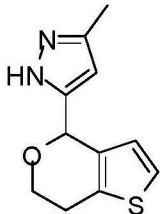
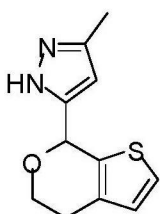
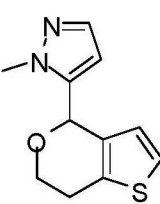
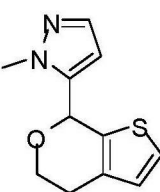
化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
220		HCl	CS; 化合物 29 SFC 分离 的 FME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% 己 烷 :乙醇 (1:1), 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> ): 8.14 (br s, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.11-3.08 (t, J = 10.66 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 (d, J = 0.8 Hz, 3H).
221		HCl	CS; 化合物 29 SFC 分离 的 SME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% 己 烷 :乙醇 (1:1), 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> ): 8.14 (br s, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.11-3.08 (t, J = 10.66 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 (d, J = 0.8 Hz, 3H).
222		HCl	K	LC-MS (6 分钟方法): 0.67 min, M <sup>+</sup> 201@ 0.63 min; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.90 (s, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).
223		HCl	K	LC-MS (6 分钟方法): 0.67 min, M <sup>+</sup> 201@ 0.63 min; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.90 (s, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).

[1020]

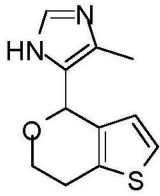
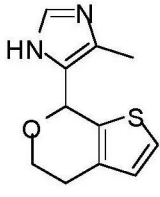
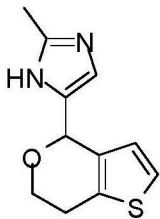
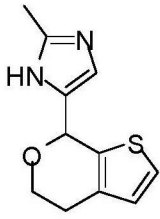
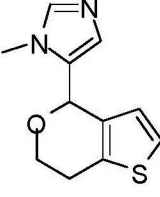


化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
224		HCl	K	LC-MS (6 分钟方法): 0.70 min, $M^+$ 201 @ 0.73 min; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 6.99 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).
225		HCl	K	LC-MS (6 分钟方法): 0.70 min, $M^+$ 201 @ 0.73 min; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 6.99 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).
226		HCl	K	LC-MS (6 分钟方法): 0.17-0.36 min, $M^+$ 187 @ 0.35 min; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.37 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H).
227		HCl	K	LC-MS (6 分钟方法): 0.17-0.36 min, $M^+$ 187 @ 0.35 min; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.37 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H).
228		HCl	EE	LC-MS: $m/z$ 207 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 8.20-8.19 (d, $J = 2.61$ Hz, 1H), 7.30-7.29 (d, $J = 5.25$ Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H).

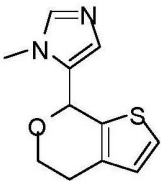
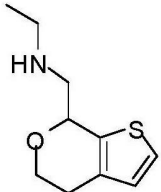
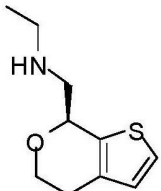
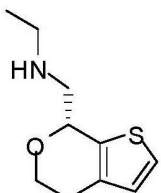
[1021]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
229		HCl	EE	LC-MS: m/z 207 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 7.73 (s, 1H), 7.23-7.22 (d, <i>J</i> = 3.72 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H).
230		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.31-7.29 (d, <i>J</i> = 5.19 Hz, 1H), 6.81-6.79 (d, <i>J</i> = 5.22 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).
231		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.41-7.39 (dd, <i>J</i> = 5.09 Hz, 0.71 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, <i>J</i> = 5.07 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.19 (s, 3H).
232		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.71-9.66 (d, <i>J</i> = 15.52 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.62-6.61 (d, <i>J</i> = 5.19 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.91-5.90 (d, <i>J</i> = 1.77 Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.86 (t, <i>J</i> = 5.27 Hz, 2H).
233		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 12.01 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.91-6.87 (d, <i>J</i> = 5.07 Hz, 1H), 6.50-6.49 (d, <i>J</i> = 2.34 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 2H).

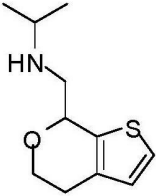
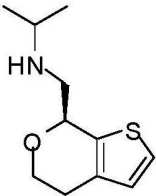
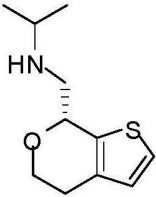

[1022]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
234		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.67 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, <i>J</i> = 5.25 Hz, 1H), 6.57-6.56 (d, <i>J</i> = 5.28 Hz, 1H), 5.97-5.96 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).
235		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.17 (s, 1H), 7.33-7.31 (dd, <i>J</i> = 5.07 Hz, 0.75 Hz, 1H), 6.92-6.70 (d, <i>J</i> = 5.07 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).
236		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.16-7.14 (d, <i>J</i> = 5.19 Hz, 1H), 6.68-6.67 (d, <i>J</i> = 0.48 Hz, 1H), 6.64-6.62 (d, <i>J</i> = 5.16 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).
237		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.27-7.25 (dd, <i>J</i> = 5.07 Hz, 0.75 Hz, 1H), 6.87-6.85 (d, <i>J</i> = 5.04 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).
238		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.95 (s, 1H), 7.35-7.33 (d, <i>J</i> = 5.25 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.75-6.73 (d, <i>J</i> = 5.25 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.00-2.97 (m, 2H).


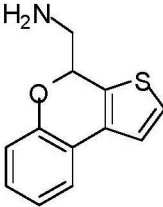
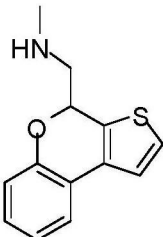

[1023]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
239		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.96 (s, 1H), 7.48-7.47 (d, J = 1.11 Hz, 1H), 7.45-7.44 (dd, J = 5.07 Hz, 0.69 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.09-3.92 (m, 2H), 3.88-3.87 (d, J = 0.45 Hz, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H).
240		HCl	B	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 1.7 Hz, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, J = 1.7 Hz, 3H).
241		HCl	CS; 化合物 240, SFC 分离的 FME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 8% 己烷:乙醇 (1:1), 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 1.7 Hz, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, J = 1.7 Hz, 3H).
242		HCl	CS; 化合物 240 SFC 分离的 SME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 8% 己烷:乙醇 (1:1), 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 1.7 Hz, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, J = 1.7 Hz, 3H).

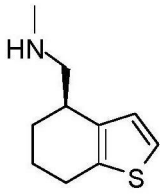
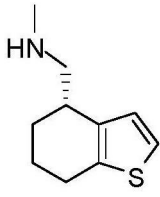
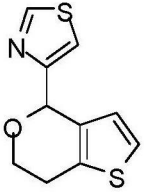
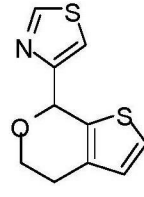
[1024]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
243		HCl	B	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.12 (apd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 3.0, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 6H).
244		HCl	CS; 化合物 243 SFC 分离 的 FME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上 采用含于 $\text{CO}_2$ 等度 8% 己烷 :乙醇 (1:1), 流速 4 mL/min	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.12 (apd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 3.0, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 6H).
245		HCl	CS; 化合物 243 SFC 分离 的 SME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上 采用含于 $\text{CO}_2$ 等度 8% 己烷 :乙醇 (1:1), 流速 4 mL/min	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.12 (apd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 3.0, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 6H).
246		HCl	B	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.24 (apd, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.85 (dt, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 3.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.31-3.12 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 4H).


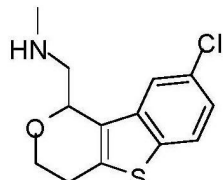
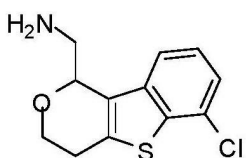
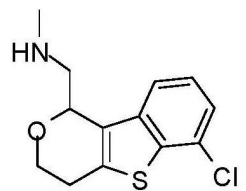
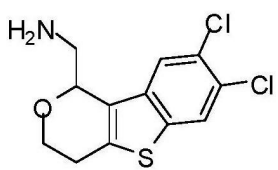
[1025]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
247		HCl	T	LC-MS: m/z 246 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.29 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.10-7.37 (dd, J = 7.47 Hz, 1.50 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.13-7.11 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.88-5.84 (dd, J = 9.36 Hz, 2.75 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 1.27-1.22 (t, J = 7.23 Hz, 3H).
248		HCl	U	LC-MS: m/z 218 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.40 (s, 3H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.87-5.82 (dd, J = 8.90 Hz, 3.23 Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H).
249		HCl	U	LC-MS: m/z 232 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.36 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.67-7.75 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.01-5.96 (dd, J = 8.18 Hz, J = 4.28 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).
250		HCl	U	LC-MS: m/z 246 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O): 7.69-7.62 (m, 2H), 7.56-7.55 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.93-5.88 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 1.24-1.19 (t, J = 7.22 Hz, 3H).

[1026]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
251		HCl	CS; 化合物 144 SFC 分离 的 FME, 在 Regis 的 4.6 x 100 mm RegisPack 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度含于甲醇 5% 异丙基胺 :己烷 (1:1) w/ 3% 异丙醇, 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).
252		HCl	CS; 化合物 144 SFC 分离 的 SME, 在 Regis 的 4.6 x 100 mm RegisPack 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度含于甲醇 5% 异丙基胺 :己烷 (1:1) w/ 3% 异丙醇, 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).
253		HCl	A	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 9.85 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.3, 1H), 6.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 2.99 (ddt, J = 11.0, 4.0, 1.5 Hz, 2H).
254		HCl	A	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 9.52 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.3, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.15 (dt, J = 2.5, 1.3 Hz, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H).

[1027]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
255		HCl	FF	LC-MS: m/z 254.4 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.89-7.86 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 1H), 7.76-7.76 (d, <i>J</i> = 1.89 Hz, 1H), 7.37-7.34 (dd, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1.97 Hz, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H).
256		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O): 7.89-7.85 (d, <i>J</i> = 8.58 Hz, 1H), 7.77-7.76 (d, <i>J</i> = 1.38 Hz, 1H), 7.37-7.34 (dd, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1.70 Hz, 1H), 5.34-5.31 (d, <i>J</i> = 7.77 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
257		HCl	FF	LC-MS: m/z 254 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.69-7.66 (dd, <i>J</i> = 6.95 Hz, 1.94 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.40-3.92 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.42-3.35 (dd, <i>J</i> = 13.42 Hz, 8.45 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H).
258		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.72-7.70 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.92-4.26 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
259		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.25-5.22 (d, <i>J</i> = 8.50, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 2H).

[1028]



化合物

结构

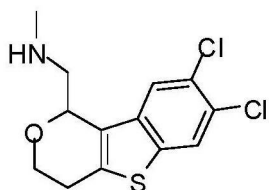
盐或  
FB\*

制备方法

分析数据

No.

260

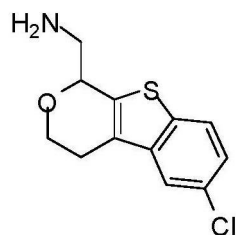


HCl

FF

LC-MS:  $m/z$  302 ( $MH^+$ );  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.48-3.41 (dd,  $J = 13.10$  Hz, 9.17 Hz, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).

261



HCl

FF

LC-MS:  $m/z$  254 ( $MH^+$ );  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 7.88-7.85 (d,  $J = 8.61$  Hz, 1H), 7.74-7.73 (d,  $J = 1.65$  Hz, 1H), 7.38-7.35 (dd,  $J = 8.57$  Hz, 1.79 Hz, 1H), 5.21-8.19 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H).

262

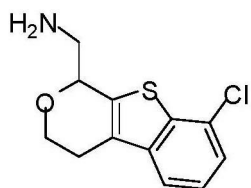


HCl

FF

LC-MS:  $m/z$  268 ( $MH^+$ );  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 7.90-7.87 (d,  $J = 8.55$  Hz, 1H), 7.77-7.76 (d,  $J = 1.98$  Hz, 1H), 7.40-7.36 (dd,  $J = 8.58$  Hz, 2.04 Hz, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.43-3.35 (dd,  $J = 12.95$  Hz, 8.42 Hz, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).

263



HCl




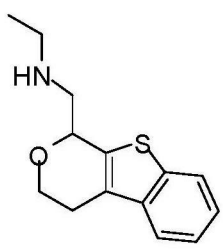
FF

LC-MS:  $m/z$  254 ( $MH^+$ );  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ ): 8.24 (s, 3H), 7.78-7.75 (dd,  $J = 7.31$  Hz, 1.40 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 5.21-2.19 (d,  $J = 6.24$  Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.90-2.89 (m, 2H).


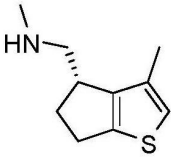
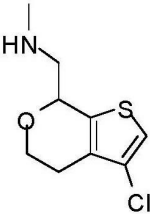
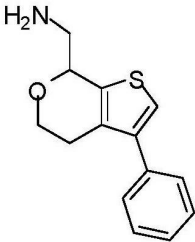
[1029]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
264		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.44-9.38 (m, 1H), 8.93-8.86 (m, 1H), 7.80-7.75 (dd, J = 7.34 Hz, 1.43 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 5.34-5.32 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.62-2.59 (t, J = 4.80 Hz, 3H).
265		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.90-2.83 (s, 1H).
266		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.26-5.22 (dd, J = 8.51 Hz, 2.64 Hz, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).
267		HCl	KK	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 4.97 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.3, 2.5 Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
268		HCl	KK	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 5.03 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).


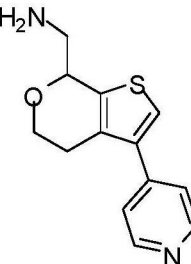

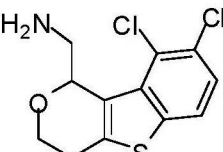
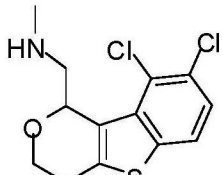
[1030]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
269		HCl	FF	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.39 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.97 (ddd, $J = 3.0, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 3.3, 1.0$ Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H).
270		HCl	FF	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.39 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 2.0, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 3.3, 0.7$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 3.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.77 (s, 3H).
271		HCl	FF	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.87 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 4.18-3.72 (m, 2H), 3.74 (apd, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 1.0$ Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H).
272		HCl	FF	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J = 2.0, 0.7$ Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.40 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.98 (dt, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 3.3, 1.0$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 3.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.14 (dq, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H).

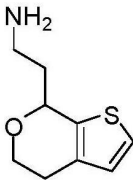
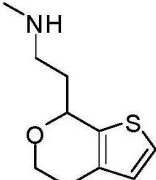
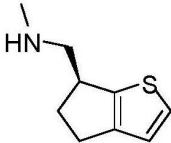
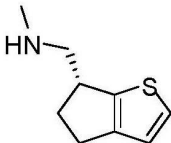
[1031]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
273		HCl	CS; 化合物 176 SFC 分离 的 FME, 在 Chiral Technologies 的 4.6 x 100 mm ChiralPak AD-H 上采用 含于 CO <sub>2</sub> 等度 异丙醇与 0.1% 异丙基 胺, 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.87 (s, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).
274		HCl	CS; 化合物 176 SFC 分离 的 SME, 在 Chiral Technologies 的 4.6 x 100 mm ChiralPak AD-H 上采用 含于 CO <sub>2</sub> 等度 异丙醇与 0.1% 异丙基 胺, 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.87 (s, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).
275		HCl	JJ	LC-MS: m/z 218 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 6.84 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H).
276		HCl	GG	LC-MS: m/z 246 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 7.49-7.36 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H).

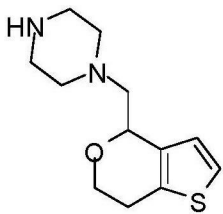
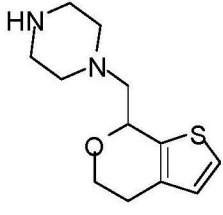
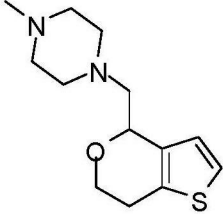
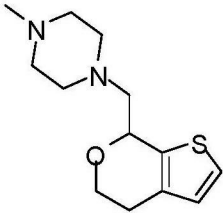

[1032]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
277		HCl	GG	LC-MS: m/z 260 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 7.50-7.38 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).
278		HCl	GG	LC-MS: m/z 247 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR CD <sub>3</sub> OD: 8.90-8.88 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 5.67-5.62 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.22-2.85 (m, 4H).
279		HCl	GG	LC-MS: m/z 261 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 8.90-8.88 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.32-2.94 (m, 4H), 2.61 (s, 3H).
280		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 7.85-7.82 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 5.76-5.73 (d, J = 9.92 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H).
281		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 7.42-7.41 (d, J = 2.42 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.70 (s, 3H).

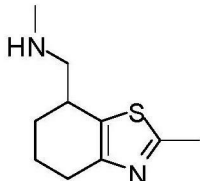
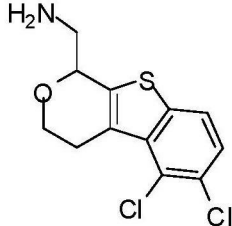
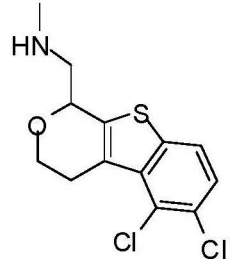

[1033]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
282		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 7.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.24 (ddd, J = 2.8, 1.4, 0.3 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H).
283		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 7.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.25 (ddd, J = 2.9, 1.5, 0.4 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H).
284		HCl	CS; 化合物 178 SFC 分离 的 FME, 在 Regis 的 4.6 x 100 mm (S,S) Whelk0-1 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 7% 己烷 : 异丙醇 (7:3), 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H).
285		HCl	CS; 化合物 178 SFC 分离 的 SME, 在 Regis 的 4.6 x 100 mm (S,S) Whelk0-1 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 7% 己烷 : 异丙醇 (7:3), 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H).

[1034]

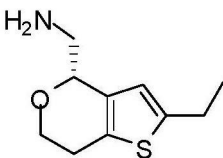
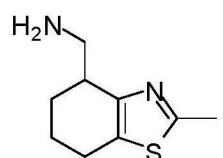
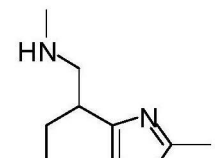
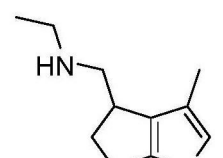
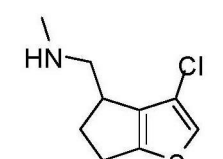
化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
286		HCl	F	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.30 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.23 (apd, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.29 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.76-3.46 (m, 6H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H).
287		HCl	B	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 4.82-4.25 (m, 2H), 3.85 (dt, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 6H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H).
288		HCl	F	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.29 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.77-3.40 (m, 6H), 3.39-3.12 (m, 3H), 3.11-2.87 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H).
289		HCl	B	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.35 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.29 (brd, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 3.0, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 3.83 (dt, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.80-3.32 (m, 9H), 3.25 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H).
290		HCl	W	LC-MS: $m/z$ 183 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 3.47-3.42 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.35-2.14 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H).

[1035]


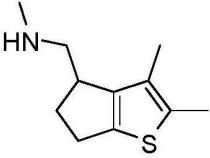
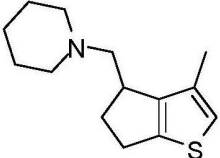

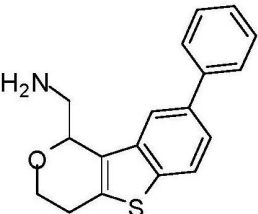
化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
291		HCl	W	LC-MS: m/z 197 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 3.21 (s, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H).
292		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.86-7.83 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, <i>J</i> = 8.58 Hz, 1H), 5.76-5.73 (d, <i>J</i> = 9.90 Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.66-3.62 (d, <i>J</i> = 11.19 Hz, 1H), 3.42-3.38 (d, <i>J</i> = 9.48 Hz, 1H), 3.17-3.00 (m, 2H).
293		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.85-7.82 (d, <i>J</i> = 8.55, 1H), 7.51-7.49 (d, <i>J</i> = 8.58, 1H), 5.84-5.81 (d, <i>J</i> = 9.55, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.72-3.67 (dd, <i>J</i> = 13.43 Hz, 2.48 Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.81 (s, 3H).
294		HCl	CS; Boc-保护的化合物 9 SFC 分离的 FME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% MeOH, 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8.22 (br s, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, <i>J</i> = 8.01 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3H).

[1036]

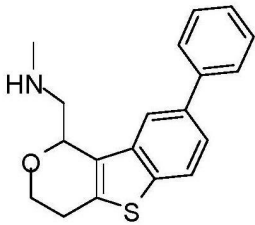
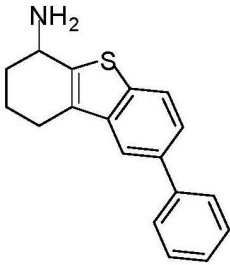
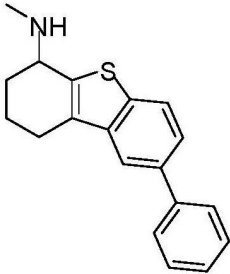
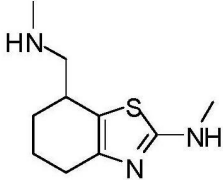
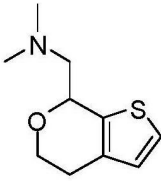


化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
295		HCl	CS; Boc-保护的化合物 9 SFC 分离的 SME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% MeOH, 流速 4 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> ): 8.22 (br s, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, J = 8.01 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, J = 7.50 Hz, 3H).
296		HCl	X	LC-MS: m/z 183 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 3.46-3.35 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.89-2.85 (t, J = 5.43 Hz, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H).
297		HCl	X	LC-MS: m/z 197 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 3.51-3.33 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.13-1.90 (m, 4H).
298		HCl	Q	LC-MS: m/z 196 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.88 (s, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.27-3.26 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 8.24-2.22 (m, 3H), 1.39-1.36 (t, J = 7.29 Hz, 3H).
299		HCl	HH	LC-MS: m/z 202 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.89 (s, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.09-2.94 (m, 3H), 2.74-2.65 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 1H).

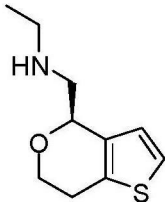
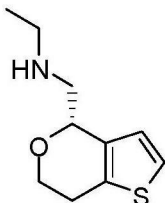
[1037]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
300		HCl	Q	LC-MS: m/z 196 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.93 (s, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 4H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.29-1.24 (t, J = 7.52 Hz, 3H).
301		HCl	Q	LC-MS: m/z 196 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 3.39 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
302		HCl	Q	LC-MS: m/z 236 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.89 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.21-3.00 (m, 4H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.23-2.22 (d, J = 0.96 Hz, 3H), 2.02-1.81 (m, 5H), 1.59 (s, 1H).
303		HCl	A	LC-MS: m/z 310 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.98-7.75 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 3H), 7.50-7.45 (t, J = 7.47 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.63-3.38 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
304		HCl	FF	LC-MS: m/z 296 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.97-7.94 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.65-7.62 (dd, J = 8.37 Hz, 1.65 Hz, 1H), 7.51-7.48 (t, J = 7.47 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 5.37-5.34 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 4.81-4.25 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32-3.01 (m, 2H).

[1038]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
305		HCl	FF	LC-MS: m/z 310 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.96-7.91 (m, 2H), 7.74-7.71 (d, J = 7.11 Hz, 2H), 7.65-7.62 (dd, J = 8.40 Hz, 1.68 Hz, 1H), 7.50-7.48 (t, J = 7.47 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.43-5.40 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 4.84-4.28 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.77-3.72 (dd, J = 13.07 Hz, J = 2.60 Hz, 1H), 3.53-3.33 (m, 1H), 3.32-3.03 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
306		HCl	II	LC-MS: m/z 280 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.87-7.84 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.58-7.57 (d, J = 1.80 Hz, 3H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H).
307		HCl	II	LC-MS: m/z 294 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.99-7.97 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.51-7.46 (t, J = 7.49 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.61 (s, 2H).
308		2HCl	X	LC-MS: m/z 212 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 3.49-3.43 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.62-2.61 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 4H).
309		甲酸酯	B	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.33 (d, J = 1.2, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.04 (dd, J = 1.2, 0.3 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.25 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H).

[1039]

化合物 No.	结构	盐或 FB*	制备方法	分析数据
310		HCl	CS; 化合物 13 SFC 分离 的 FME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% Hx:MeOH:Et OH (2:1:1), 流 速 4 mL/min	GC-MS m/z 139 (M <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (d, J = 12.43 Hz, 1H), 3.13-2.72 (m, 5H), 1.25-1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).
311		HCl	CS; 化合物 13 SFC 分离 的 SME, 在 Phenomenex 的 4.6 x 100 mm LUX Cellulose 2 上 采用含于 CO <sub>2</sub> 等度 10% Hx:MeOH:Et OH (2:1:1) , 流速 4 mL/min	GC-MS m/z 139 (M <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (d, J = 12.43 Hz, 1H), 3.13-2.72 (m, 5H), 1.25-1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).

[1040] \*FB 是“游离碱”的缩写。

[1041] D. 动物模型

[1042] 采用精神分裂症的 PCP 多动性和前脉冲抑制 (PPI) 模型在小鼠中评估化合物的类抗精神病活性。

[1043] 1. 方法

[1044] 动物: 采用来自 Jackson 实验室 (Bar Harbor, Maine) 的雄性 C57Bl/6J 小鼠。接收后, 向小鼠分配独特的识别号 (尾部标记), 并在 OptiMICE 通风笼中以每笼 4 只小鼠分组饲养。在本研究的剩余过程中所有动物保持分组饲养。在测试之前, 所有小鼠隔离室 (colony room) 适应至少两周。在适应过程中, 对小鼠进行常规检查、处理并称重以确保足够的健康和适应性。以 12/12 光 / 暗周期饲养动物。将室温维持在 20-23℃ 之间, 相对湿度维持在 30% -70% 之间。在研究过程中任意提供食物和水。在每个试验中, 在治疗组中随机分配动物。

[1045] 2. PCP 多动性

[1046] 开野 (OF) 室采用 Plexiglas 方形室 (27.3x27.3x20.3cm; Med Associates

Inc., St Albans, VT), 其围绕了红外光束 (16x16x16) 以测量水平和垂直活性。该分析被配置为将开野分为中央和外周区域。从小鼠移动时的水平束分隔测量移动行程 (distance traveled), 并通过垂直束分隔测量站立活性 (rearing activity)。

[1047] 向小鼠注射溶媒、测试化合物或氯氮平 (1mg/kg ;i. p), 并置于 0F 室内 30 分钟以测量基线活性。然后向小鼠注射水或 PCP (5mg/kg ;i. p), 并放回 0F 室内 60 分钟。在每个 0F 测试阶段末, 彻底清洁 0F 室。

[1048] 3. 惊恐的前脉冲抑制

[1049] 声惊恐是一种对外部听觉刺激物的无条件反射应答。惊恐的前脉冲抑制 (PPI) 指在惊恐刺激之前由低强度听觉刺激物引起的惊恐应答的减少。由于人和啮齿动物研究结果之间的相似性, PPI 范例被用于研究精神分裂症和抗精神病作用。PPI 已被用作评估精神分裂症中观察到的感觉运动门控缺陷的工具, 并用于筛选潜在的抗精神病药物。各种拟精神病药物如 PCP 能够破坏 PPI。在小鼠中, 抗精神病药物如氯氮平能够逆转 PCP 诱导的 PPI 破坏。

[1050] 小鼠被置于 PPI (Med Associates) 室内 5 分钟, 以对白噪声 (70dB) 习惯化。在习惯化阶段结束后, 开始测试阶段。该阶段起始于由 6 个单独呈现的惊恐刺激物的习惯化区组 (habituation block), 然后是 10 个 PPI 区组, 每一个由 6 种不同类型的试验组成。试验的类型为: “无” (无刺激物), “惊恐” (120dB), “惊恐加前脉冲” (背景噪音以上 4、8 和 12dB, 即, 74、78 和 82dB), 以及“前脉冲”(82dB)。在每个区组中, 试验类型以随机顺序出现。每个试验起始于 50ms 的无刺激阶段, 在该阶段记录基线运动。在这之后是一个 20ms 的阶段, 在该阶段呈现前脉冲刺激物, 并测量前脉冲应答。在另一个 100ms 阶段之后, 呈现惊恐刺激物 40ms, 并从惊恐发作时记录应答 100ms。每 ms 对应答取样。试验间的间隔可变, 平均 15s (在 10-20s 范围内)。在“惊恐”试验中, 测量基础听觉惊恐应答。该基础惊恐应答被计算为所有“惊恐”试验 (即, 排除初始习惯化区组) 的平均惊恐应答。在“惊恐加前脉冲”试验中, 计算正常惊恐的抑制程度, 并表达为基础惊恐应答的百分比。

[1051] 在 PPI 试验前 30 分钟用溶媒、氟哌啶醇 (1mg/kg ;i. p) 或测试化合物处理小鼠。在每次测试后清洁 PPI 围栏 (enclosures)。

[1052] 4. 结果

[1053] 表 1 : 化合物对小鼠中前脉冲抑制 (PPI) 的作用

[1054]

化合物 / 剂量	作用
化合物 5	
10mg/kg	-
30mg/kg	+++
100mg/kg	+++
化合物 58	

10mg/kg	+++
30mg/kg	+
100mg/kg	+++
化合物 57	
10mg/kg	—
30mg/kg	—
100mg/kg	++
化合物 4	
10mg/kg	+++
30mg/kg	—
100mg/kg	+++
化合物 27	
10mg/kg	—
30mg/kg	—
100mg/kg	—
化合物 28	
10mg/kg	—
30mg/kg	+++
100mg/kg	+++
化合物 1	
10mg/kg	—
30mg/kg	+++
100mg/kg	+++

[1055]

化合物 / 剂量	作用
化合物 2	
10mg/kg	—
30mg/kg	—
100mg/kg	+++
化合物 3	
10mg/kg	+++
30mg/kg	+++
100mg/kg	—
化合物 10	
10mg/kg	+++
30mg/kg	+++
100mg/kg	+++
化合物 75	
10mg/kg	—
30mg/kg	—
100mg/kg	—
化合物 76	
10mg/kg	—
30mg/kg	—
100mg/kg	—
化合物 13	
10mg/kg	—
30mg/kg	—

100mg/kg	+++
化合物 140	
10mg/kg	—
30mg/kg	—
100mg/kg	—
化合物 78	
10mg/kg	—
30mg/kg	—
100mg/kg	—

[1056]

化合物 / 剂量	作用
化合物 158	
3mg/kg	—
10mg/kg	—
30mg/kg	—
100mg/kg	+++
化合物 130	
3mg/kg	—
10mg/kg	—
30mg/kg	—
化合物 131	
3mg/kg	—
10mg/kg	—
30mg/kg	—



化合物 171	
3mg/kg	—
10mg/kg	—
30mg/kg	—
100mg/kg	+++
化合物 172	
3mg/kg	—
10mg/kg	—
30mg/kg	—
100mg/kg	—
化合物 129	
3mg/kg	+++
10mg/kg	+++
30mg/kg	+++
化合物 310	
3mg/kg	—
10mg/kg	—
30mg/kg	+++

[1057]

化合物 / 剂量	作用
化合物 205	
3mg/kg	—
10mg/kg	—
30mg/kg	+++

化合物 311	
3mg/kg	—
10mg/kg	—
30mg/kg	+++
化合物 213	
3mg/kg	—
10mg/kg	+++
30mg/kg	+++
化合物 170	
3mg/kg	—
10mg/kg	+++
30mg/kg	+++
化合物 242	
3mg/kg	—
10mg/kg	—
30mg/kg	—
化合物 127	
3mg/kg	+++
10mg/kg	—
30mg/kg	+++
化合物 102	
3mg/kg	—
10mg/kg	—
30mg/kg	—

[1058] \*P<0.05vs. 溶媒

[1059] -:PPI 无变化

[1060] +: 一个前脉冲强度下 PPI 明显增加 (P 值 <0.05)

[1061] ++: 两个前脉冲强度下 PPI 明显增加 (P 值 <0.05)

[1062] +++: 三个前脉冲强度下 PPI 明显增加 (P 值 <0.05)

[1063] 表 2: 化合物对小鼠中 PCP- 诱导的多动应答的作用

[1064]

化合物 / 剂量	总移动距离 (cm)
化合物 4	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	+
1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 27	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	-
1mg/kg 化合物 +PCP	-
3mg/kg 化合物 +PCP	-
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 28	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	+
1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	+

30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 2	
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	-
化合物 3	
10mg/kg 化合物 +PCP	-
30mg/kg 化合物 +PCP	-
100mg/kg 化合物 +PCP	-

[1065]

化合物 / 剂量	总移动距离 (cm)
化合物 1	
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	-
化合物 5	
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 57	
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+

化合物 58	
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 10	
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 75	
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	-
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 76	
10mg/kg 化合物 +PCP	-
30mg/kg 化合物 +PCP	-
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 140	
10mg/kg 化合物 +PCP	-
30mg/kg 化合物 +PCP	-
100mg/kg 化合物 +PCP	+

[1066]

化合物 / 剂量	总移动距离 (cm)
化合物 78	
10mg/kg 化合物 +PCP	+

30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 129	
0. 3mg/kg 化合物 +PCP	+
1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 130	
0. 3mg/kg 化合物 +PCP	-
1mg/kg 化合物 +PCP	-
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 119	
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 158	
1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	+

30mg/kg 化合物 +PCP	+
100mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 131	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	-
1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+

[1067]

化合物 / 剂量	总移动距离 (cm)
化合物 171	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	-
1mg/kg 化合物 +PCP	-
3mg/kg 化合物 +PCP	-
10mg/kg 化合物 +PCP	-
30mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 172	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	-
1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	-
30mg/kg 化合物 +PCP	-
化合物 127	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	-
1mg/kg 化合物 +PCP	-
3mg/kg 化合物 +PCP	+

10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	-
化合物 310	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	+
1mg/kg 化合物 +PCP	-
3mg/kg 化合物 +PCP	-
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 311	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	-
1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+

[1068]

化合物 / 剂量	总移动距离 (cm)
化合物 205	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	+
1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 213	
0.3mg/kg 化合物 +PCP	+



1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 170	
0. 3mg/kg 化合物 +PCP	-
1mg/kg 化合物 +PCP	-
3mg/kg 化合物 +PCP	-
10mg/kg 化合物 +PCP	-
30mg/kg 化合物 +PCP	-
化合物 242	
0. 3mg/kg 化合物 +PCP	-
1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+
化合物 102	
0. 3mg/kg 化合物 +PCP	-
1mg/kg 化合物 +PCP	+
3mg/kg 化合物 +PCP	+
10mg/kg 化合物 +PCP	+
30mg/kg 化合物 +PCP	+

[1069] \*P<0. 05vs. 溶媒 +PCP

[1070] -: 无 PCP 多动抑制

[1071] +: 明显 PCP 多动抑制 (P 值 <0. 05)

[1072] 以上所述的实施例目的仅在于进行示范,且本领域的技术人员采用不超出常规的试验将可以识别、或能够确定许多等同的特定化合物、材料和方法。所有的该种等效物被认为在本发明的范围内且包含在附加权利要求书中。

[1073] 此处提及的专利、专利申请和公开在此全文引入作为参考。在本申请中对该参考文献的引用和确认并不意味着承认该参考文献属于本申请的现有技术。本申请的完整范围可参考权利要求书得到更好的认识。

## **Abstract**

Provided herein are multicyclic compounds, methods of their synthesis, pharmaceutical compositions comprising the compounds, and methods of their use. The compounds provided herein are useful for the treatment, prevention, and/or management of various neurological disorders, including but not limited to, psychosis and schizophrenia.