

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780013408.0

[51] Int. Cl.

C07D 209/52 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 29 日

[11] 公开号 CN 101421239A

[22] 申请日 2007.4.30

[21] 申请号 200780013408.0

[30] 优先权

[32] 2006.4.28 [33] EP [31] 06384010.2

[86] 国际申请 PCT/EP2007/003827 2007.4.30

[87] 国际公布 WO2007/128459 英 2007.11.15

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.14

[71] 申请人 埃斯特韦实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 M·A·佩里卡斯-布朗多

A·托伦斯-约弗

S·耶尼斯-明古茨

F·库瓦斯科多贝斯

C·加西亚格兰达

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 刘 玥

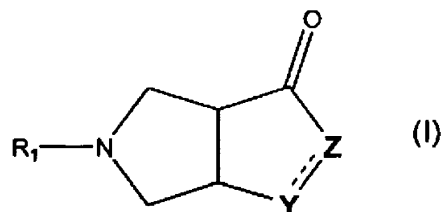
权利要求书 26 页 说明书 65 页

[54] 发明名称

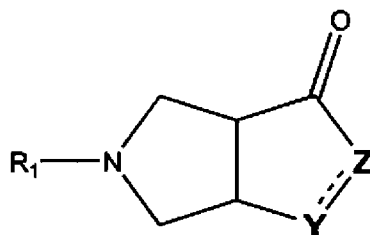
双环四氢吡咯化合物

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的取代双环吡咯化合物,其制备方法,包含这些化合物的药剂以及它们在制备用于治疗人和动物的药剂中的用途。



1. 通式(I)的取代双环四氢吡咯化合物:



(I)

其中

R^1 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合; 任选至少单-取代的二苯甲基基团; $(C=O)-R^2$ 基团; $(C=O)-OR^3$ 基团; $(SO_2)-R^4$ 基团; $(C=O)-NR^5R^{5a}$ 基团; 三甲基硅烷基基团;

其中 Y 和 Z 之间的键可以是不饱和的($Y=Z$)或饱和的($Y-Z$);

如果 Y 和 Z 是($Y=Z$), 则 Y 代表 CH 且 Z 代表 $C-R^6$ 、 $C-CHR^7R^{7a}$ 、 $C-(C=O)-R^8$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团或 $C-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团;

如果 Y 和 Z 是($Y-Z$), 则 Y 代表 CH_2 、 $C-R^{11}R^{12}$ 、 $CH-(C=O)-R^{16}$ 基团、 $CH-(SO_2)-R^{17}$ 基团、 $CH-(SO_2)-NR^{18}R^{18a}$ 基团或 $CH-(C=O)-NR^{18}R^{18a}$ 基团, 且 Z 代表 $CH-R^6$ 、 $CH-CHR^7R^{7a}$ 、 $CH-(C=O)-R^8$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团或 $CH-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团;

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代

的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^5 和 R^{5a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^7 和 R^{7a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^8 、 R^9 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的

单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^{10} 和 R^{10a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合； $-(SO_2)-R^{13}$ -基团或 $-NR^{14}R^{15}$ -基团；

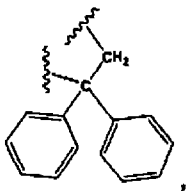
R^{18} 和 R^{18a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；直链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体

系缩合;

条件是

如果 Y 和 Z 代表(CH=CH), 则 R^1 不代表苄基基团;

如果 Y 和 Z 代表



则 R^1 不是-(C=O)-O-叔丁基基团或 1-(2-甲氧基苯基)乙烷-2-酮-2-基基团;

并且

如果 Y 和 Z 代表(CH₂-CH₂), 则 R^1 不代表氢原子; 支链或直链、饱和或不饱和的脂肪族基团; 环烷基; 未取代的苄基; 烷基-环烷基; 取代的芳基, 该芳基任选与一个取代的不饱和环体系缩合; -(C=O)-O-苄基基团;

任选以一种立体异构体的形式存在, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式存在, 或者以任何混合比率的至少两种立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

2. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R^1 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合; 任选至少单-取代的二苯甲基基团; (C=O)- R^2 基团; (C=O)-OR³ 基团; (SO₂)- R^4 基团; (C=O)-NR⁵R^{5a} 基团;

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的(Y=Z),

Y 代表 CH 且 Z 代表 C-R⁶、C-CHR⁷R^{7a}、C-(C=O)-R⁸ 基团、

C-CH₂(SO₂)-R⁹ 基团、C-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a} 基团或 C-(C=O)-NR¹⁰R^{10a} 基团；

R²、R³、R⁴、R⁵、R^{5a}、R⁶、R⁷、R^{7a}、R⁸、R⁹、R¹⁰和 R^{10a} 具有权利要求 1 的含义；

条件是如果 Z 代表 CH 基团，则 R¹ 不代表苄基基团；

任选以一种立体异构体的形式存在，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋物的形式存在，或者以任何混合比率的至少两种立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体），或其相应的盐，或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

3. 权利要求 1 的化合物，其特征在于 R¹ 代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；任选至少单-取代的二苯甲基基团；(C=O)-R² 基团；(C=O)-OR³ 基团；(SO₂)-R⁴ 基团；(C=O)-NR⁵R^{5a} 基团；

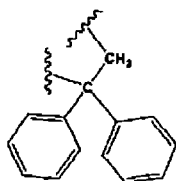
其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z)；

Y 代表 CH₂、C-R¹¹R¹²、CH-(C=O)-R¹⁶ 基团、CH-(SO₂)-R¹⁷ 基团、CH-(SO₂)-NR¹⁸R^{18a} 基团或 CH-(C=O)-NR¹⁸R^{18a} 基团，且 Z 代表 CH-R⁶、CH-CHR⁷R^{7a}、CH-(C=O)-R⁸ 基团、CH-CH₂(SO₂)-R⁹ 基团、CH-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a} 基团或 CH-(C=O)-NR¹⁰R^{10a} 基团；

R²、R³、R⁴、R⁵、R^{5a}、R⁶、R⁷、R^{7a}、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^{10a}、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和 R^{18a} 具有权利要求 1 的含义；

条件是

如果 Y 和 Z 代表



则 R^1 不是 $-(C=O)-O-$ 叔丁基基团或者 1-(2-甲氧基苯基)乙烷-2-酮-2-基基团;

并且

如果 Y 和 Z 代表 (CH_2-CH_2) , 则 R^1 可不表示氢原子; 支链或直链、饱和或不饱和的脂肪族基团; 环烷基基团; 不饱和的苄基基团; 烷基-环烷基基团; 取代的芳基基团, 该芳基可与一个取代的不饱和环体系缩合; 或者 $-(C=O)-O-$ 苄基基团;

任选以一种立体异构体的形式存在, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式存在, 或者以任何混合比率的至少两种立体异构体 (优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

4. 权利要求 1 或 2 任意一项的化合物, 其特征在于 R^1 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合; 任选至少单-取代的二苯甲基基团; $(C=O)-R^2$ 基团; $(C=O)-OR^3$ 基团; $(SO_2)-R^4$ 基团; $(C=O)-NR^5R^{5a}$ 基团;

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的 ($Y=Z$),

Y 代表 CH 且 Z 代表 $C-R^6$ 、 $C-CHR^7R^{7a}$ 、 $C-(C=O)-R^8$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团或 $C-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团;

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{10a} 具有权利要求 1 的含义;

R^6 代表直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基

团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合;

任选以一种立体异构体的形式存在, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式存在, 或者以任何混合比率的至少两种立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

5. 权利要求 1 或 3 任意一项的化合物, 其特征在于 R^1 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合; 任选至少单-取代的二苯甲基基团; $(C=O)-R^2$ 基团; $(C=O)-OR^3$ 基团; $(SO_2)-R^4$ 基团; $(C=O)-NR^5R^{5a}$ 基团;

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z);

Y 代表 CH_2 、 $C-R^{11}R^{12}$ 、 $CH-(C=O)-R^{16}$ 基团、 $CH-(SO_2)-R^{17}$ 基团、 $CH-(SO_2)-NR^{18}R^{18a}$ 基团或 $CH-(C=O)-NR^{18}R^{18a}$ 基团, 且 Z 代表 $CH-R^6$ 、 $CH-CHR^7R^{7a}$ 、 $CH-(C=O)-R^8$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团或 $CH-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团;

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{10a} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{18a} 具有权利要求 1 的含义;

R^6 代表直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其

中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合;

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同, 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环烷基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 任选至少单-取代的芳基基团, 其可与任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 任选至少单-取代的杂芳基基团, 其可与任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和, 任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中该杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合; $-(SO_2)-R^{13}$ -基; $-NR^{14}R^{15}$ -基; 条件是 R^{11} 和 R^{12} 不同时代表苯基或者不同时代表氢原子;

任选以一种立体异构体的形式存在, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式存在, 或者以任何混合比率的至少两种立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

6. 权利要求 1、2 或 4 任意一项的化合物, 其特征在于 R^1 代表氢原子; 直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团; 饱和或不饱和环烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团, 并且其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环体系缩合: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团; 芳基基团, 其可任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团, 直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团, $N-(C=O)O$ -叔丁基基团, 任选 F、Cl、I、Br 或 CF_3 -取代的苯基, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH,

NH_2 , $(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NHR' , $\text{NR}'\text{R}''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团, 并且其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环环体系缩合: C_{1-4} 烷基基团、链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、 F 、 Cl 、 I 、 Br 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CN 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}'$ 、 SR' 、 SOR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团; 杂芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、 F 、 Cl 、 I 、 Br 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CN 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}'$ 、 SR' 、 SOR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团, 其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环环体系缩合: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、 F 、 Cl 、 I 、 Br 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CN 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}'$ 、 SR' 、 SOR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团烷基基团和/环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、 F 、 Cl 、 I 、 Br 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CN 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}'$ 、 SR' 、 SOR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团; 烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、 F 、 Cl 、 I 、 Br 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CN 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}'$ 、 SR' 、 SOR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团, 并且其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基, 其中烷基基团和/或杂环基基团被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、 F 、 Cl 、 I 、 Br 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CN 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}'$ 、 SR' 、 SOR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团, 并且其中杂环基任选与另一个至少单-取代的单-或多环环体系缩合; 任选至少单-取代的二苯甲基基团; $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^2$ 基团; $(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^3$ 基团; $(\text{SO}_2)-\text{R}^4$ 基团; $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 基团;

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的($Y=Z$),

Y 代表 CH 且 Z 代表 $C-R^6$ 、 $C-CHR^7R^{7a}$ 、 $C-(C=O)-R^8$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团或 $C-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团;

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{10a} 具有权利要求 1 的含义;

R^6 具有权利要求 4 的含义;

任选以一种立体异构体的形式存在, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式存在, 或者以任何混合比率的至少两种立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

7. 权利要求 1、3 或 5 的化合物, 其特征在于 R^1 代表直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团; 饱和或不饱和环烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团, 并且其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环体系缩合: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团; 芳基基团; 其可任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团, 直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团, $N-(C=O)O$ -叔丁基基团, 任选 F、Cl、I、Br 或 CF_3 -取代的苯基, F, Cl, I, Br, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CN, OH, SH, NH_2 , $(C=O)R'$, SR' , SOR' , SO_2R' , NHR' , $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团, 并且其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环体系缩合: C_{1-4} 烷基基团、链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、

SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R", 其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团; 杂芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R", 其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团, 其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环环体系缩合: C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R", 其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R", 其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团; 烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R", 其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团, 并且其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基, 其中烷基基团和/或杂环基基团被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R", 其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团, 并且其中杂环基任选与另一个至少单-取代的单-或多环环体系缩合; 任选至少单-取代的二苯甲基基团; (C=O)-R² 基团; (C=O)-OR³ 基团; (SO₂)-R⁴ 基团; (C=O)-NR⁵R^{5a} 基团;

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z),

Y 代表 C-R¹¹R¹²、CH-(C=O)-R¹⁶ 基团、CH-(SO₂)-R¹⁷ 基团、CH-(SO₂)-NR¹⁸R^{18a} 基团、CH-(C=O)-NR¹⁸R^{18a} 基团且 Z 代表 CH-R⁶、CH-CHR⁷R^{7a}、CH-(C=O)-R⁸ 基团、CH-CH₂(SO₂)-R⁹ 基团、CH-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a} 基团或 CH-(C=O)-NR¹⁰R^{10a} 基团;

R^6 、 R^{11} 和 R^{12} 具有权利要求 5 的含义；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{10a} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{18a} 具有权利要求 1 的含义；

任选以一种立体异构体的形式存在，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋物的形式存在，或者以任何混合比率的至少两种立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体），或其相应的盐，或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

8. 权利要求 1-7 任意一项的化合物，其特征在于 R^2 、 R^3 和 R^4 代表氢原子；直链或支链 C_{1-6} 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；饱和或不饱和的环烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；饱和或不饱和的烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团，其中烷基基团和/或杂环基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 。

9. 权利要求 1-7 任意一项的化合物，其特征在于 R^5 和 R^{5a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链 C_{1-6} 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；饱和或

不饱和的环烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 杂芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 饱和或不饱和的烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团, 其中烷基基团和/或杂环基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 。

10. 权利要求 1-7 任意一项的化合物, 其特征在于 R^7 和 R^{7a} 相同或不同, 代表氢原子; 直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 饱和或不饱和的环烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 杂芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 饱和或不饱和的烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一

个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂; 烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂; 支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团, 其中烷基基团和/或杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂。

11. 权利要求 1-7 任意一项的化合物, 其特征在于 R⁸、R⁹、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 代表氢原子; 直链或支链 C₁₋₆烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂; 直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂; 饱和或不饱和的环烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂; 芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂; 杂芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂; 饱和或不饱和的烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂; 烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂; 支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团, 其中烷基基团和/或杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂。

12. 权利要求 1-7 任意一项的化合物, 其特征在于 R^{10} 和 R^{10a} 相同或不同, 代表氢原子; 直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 饱和或不饱和的环烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 杂芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 饱和或不饱和的烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团, 其中烷基基团和/或杂环基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 。

13. 权利要求 1-7 任意一项的化合物, 其特征在于 R^{11} 和 R^{12} 相同或不同, 代表氢原子; 直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 饱和或不饱和的环烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、

SH、NH₂；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团，其中烷基基团和/或杂环基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；-(SO₂)-R¹³-基；或-NR¹⁴R¹⁵-基；条件是 R¹¹ 和 R¹² 不同时代表苯基或不同时代表氢原子。

14. 权利要求 1-7 任意一项的化合物，其特征在于 R¹⁸ 和 R^{18a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链 C₁₋₆烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的环烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆

烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团，其中烷基基团和/或杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂。

15. 权利要求 1、2、4 或 6 任意一项的化合物，其特征在于 R¹ 代表烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团，并且其中芳基基团与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；二苯甲基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH 或 SH；

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的(Y=Z)，

Y 代表 CH 且 Z 代表 C-R⁶ 基团；

R⁶ 代表直链或支链 C₁₋₆烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、任选至少单-取代的苯基、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、N(C=O)-OR'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团；

任选以一种立体异构体的形式存在，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋物的形式存在，或者以任何混合比率的至少两种立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体），或其相应的盐，或其相应的

溶剂化物的混合物的形式存在。

16. 权利要求 1、3、5 或 7 任意一项的化合物，其特征在于 R^1 代表烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团，并且其中芳基基团与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；二苯甲基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH 或 SH；

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z)，

Y 代表 CH_2 、 $C-R^{11}R^{12}$ ，且 Z 代表 $CH-R^6$ ；

R^6 代表直链或支链 C_{1-6} 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、任选至少单-取代的苯基、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $N(C=O)-OR'$ 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团；

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，代表直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代的、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环烷基基团，其可与一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；任选至少单-取代的芳基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；任选至少单-取代的杂芳基，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；条件是 R^{11} 和 R^{12} 可不同时代表苯基基团，或

不同时代表氢原子;

任选以一种立体异构体的形式存在, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式存在, 或者以任何混合比率的至少两种立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

17. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于

R^1 代表

烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团, 并且其中芳基可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;

二苯甲基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH 或 SH;

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z), Y 代表 CH_2 、 $C-R^{11}R^{12}$, 并且 Z 代表 $CH-R^6$;

或者

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的(Y=Z), Y 代表 CH, 且 Z 代表 $C-R^6$ 基团;

R^6 代表

直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ;

芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、任选至少单-取代的苯基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $N(C=O)-OR'$ 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团;

烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、

SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团；或者

三甲基硅烷基；

R¹¹ 和 R¹² 彼此独立地代表氢，直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代的、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环烷基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合；任选至少单-取代的芳基，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合；任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合；任选至少单-取代的杂芳基，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环环体系缩合；条件是 R¹¹ 和 R¹² 不同时代表苯基基团；

任选以一种立体异构体的形式存在，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋物的形式存在，或者以任何混合比率的至少两种立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体），或其相应的盐，或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

18. 权利要求 17 的化合物，其特征在于

R¹ 代表

烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团，并且其中芳基可与另一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合；

二苯甲基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH 或 SH；

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z)，Y 代表 CH₂、C-R¹¹R¹²，并且 Z 代表 CH-R⁶；

或者

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的($Y=Z$), Y 代表 CH, 且 Z 代表 $C-R^6$ 基团;

R^6 代表

直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ;

芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、任选至少单-取代的苯基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $N(C=O)-OR'$ 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团;

烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团; 或者

三甲基硅烷基;

R^{11} 代表氢;

R^{12} 代表氢, 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的 C_{1-6} -脂肪族基团; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的 C_{1-6} -烷氧基; 饱和或单-不饱和、任选至少单-取代的 C_{4-8} -环烷基基团; 饱和或单-不饱和、任选至少单-取代的烷基- C_{4-8} -环烷基基团; 任选至少单-取代的芳基基团; 任选至少单-取代的烷基-芳基基团; 任选至少单-取代的杂芳基基团; 任选至少单-取代的烷基-杂环基基团;

优选代表直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的 C_{1-6} -脂肪族基团; 任选至少单-取代的芳基基团; 或任选至少单-取代的杂芳基基团;

任选以一种立体异构体的形式存在, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式存在, 或者以任何混合比率的至少两种立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

19. 根据一个或多个权利要求 1 的化合物, 选自:

[1] 2-苄基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯

-4(6aH)-酮,

[2] 5-苯基-2-((S)-1 苄乙基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[3] 2-(4-甲氧苄基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[4] 2-苄基-5-(4-氟苄基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[5] 2-苄基-5-(4-乙基苄基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[6] 2-苄基-5-(2-氯苄基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[7] 2-苄基-5-(4-氯苄基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[8] 2-苄基-5-(3-氯苄基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[9] 2-苄基-5-(4-甲氧基苄基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[10] 2-苄基-5-(联苯-4-基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[11] 2-苄基-5-(4-叔丁基氨基甲酸酯苄基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[12] 2-苄基-5-丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[13] 2-二苯甲基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[14] 2,5-二苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[15] 2-(4-氟苄基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[16] 2-苄基-5-(三甲基硅烷基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[17] 2-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[18] 2-苄基-5-叔丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[19] 2-苄基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[20] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-甲基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(1H,2H,5H)-酮;

[21] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-丁基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(1H,2H,5H)-酮;

[22] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-乙基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[23] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-异丙基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[24] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-苯基-6-丙基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[25] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-乙基-5-(4-氟苯基)-(3a,6a-顺)-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[26] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氟苯基)-6-丙基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[27] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-丁基-5-(4-氟苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[28] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氟苯基)-6-甲基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[29] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5,6-二丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[30] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-丁基-6-乙基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[31] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-丁基-6-甲基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[32] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-丁基-6-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[33] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[34] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氟苯基)-6-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[35] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5,6-二苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

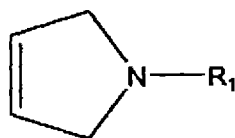
[36] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-(3,5-二甲基苯基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[37] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[38] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

任选以一种立体异构体的形式存在, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式存在, 或者以任何混合比率的至少两种立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在。

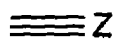
20. 一种制备通式(I)的取代双环四氢吡咯化合物的方法, 通过通式(II)的一个取代吡咯化合物与通式(III)化合物反应, 得到通式(Ia)化合物,



(II)

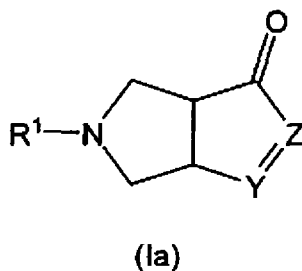
其中

R^1 具有权利要求 1 的含义,



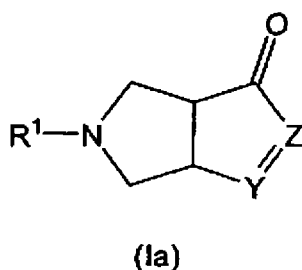
(III)

其中 Z 代表 $CH-R^6$ 基团、 $CH-CH(R^7)R^{7a}$ 基团、 $CH-(C=O)-R^8$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团或 $CH-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团,

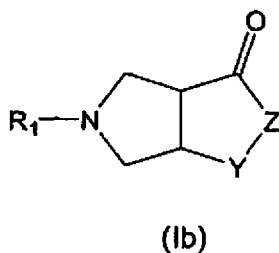


其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的($Y=Z$), 其中 Y 代表 CH 基团, 且 Z 具有权利要求 1 的含义。

21. 一种制备通式(I)的取代双环四氢吡咯化合物的方法, 通过通式(Ia)的一个取代吡咯化合物的反应, 得到通式(Ib)化合物,



其中 R^1 具有权利要求 1 的含义, Z 代表 $CH-R^6$ 基团、 $CH-CH(R^7)R^{7a}$ 基团、 $CH-(C=O)-R^8$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团、 $CH-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团, 并且 Y 代表 CH 基团,



其中 R^1 具有权利要求 1 的含义, Y 和 Z, 如上文所定义, 形成饱和键($Y-Z$), 并且 Y 代表 CH_2 基团、 $C-R^{11}R^{12}$ 基团、 $CH-(C=O)-R^{16}$ 基团、 $CH-(SO_2)-R^{17}$ 基团、 $CH-(SO_2)-NR^{18}R^{18a}$ 基团或 $CH-(C=O)-NR^{18}R^{18a}$ 基团。

22. 一种药物组合物, 包含至少一个权利要求 1-17 任一项的通式(I)的取代双环四氢吡咯化合物, 所述化合物任选以一种立体异构体的形式存在, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式存在, 或者以任何混合比率的至少两种立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异

构体)，或其相应的盐，或其相应的溶剂化物的混合物的形式存在；或者包括其前体药物。

23. 根据权利要求 1-17 的一项或多项的通式(I)化合物的在制备药物中的用途。

24. 根据权利要求 1-17 的一项或多项的通式(I)化合物的在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防 σ 受体介导的疾病或病症。

25. 权利要求 22 的用途，其特征在于所述 σ 受体介导的疾病或病症是阿尔茨海默氏病。

26. 权利要求 22 的用途，其特征在于所述 σ 受体介导的疾病或病症是腹泻，脂蛋白症，偏头痛，肥胖症，关节炎，高血压，心律失常，溃疡，学习、记忆和注意力缺陷，认知病症，神经变性疾病，脱髓鞘性病，对包括可卡因、苯丙胺、酒精和尼古丁在内的药物和化学物质成瘾；迟发性运动障碍，缺血性中风，癫痫，中风，应激，癌症或精神病症状，尤其是抑郁、焦虑或精神分裂症；炎症或自身免疫疾病。

27. 权利要求 22 的用途，其特征在于所述 σ 受体介导的疾病或病症是选自以下的疾病：甘油三酯水平增高、乳糜微粒血症、血 β 脂蛋白异常、高脂蛋白血症、高脂血症、混和性高脂血症、高胆固醇血症、脂蛋白症、高甘油三酸酯血症、散发性高甘油三酸酯血症、遗传性高甘油三酸酯血症和/或血 β 脂蛋白异常。

28. 权利要求 22 的用途，其特征在于所述 σ 受体介导的疾病或病症是选自以下的疾病：疼痛，优选神经性疼痛、炎性疼痛或其他涉及异常性疼痛和/或痛觉增敏的疼痛病症。

29. 根据权利要求 1-17 的一项或多项的通式(I)化合物作为药理学工具的用途。

双环四氢吡咯化合物

发明领域

本发明涉及对 σ 受体具有药理学活性的化合物，更具体而言涉及一些双环四氢吡咯衍生物，制备这类化合物的方法，包含它们的药剂，以及它们在治疗和预防尤其是用于治疗阿尔茨海默氏病中的用途。

发明背景

阿尔茨海默氏病(AD)是一种进行性、不可逆的脑功能障碍，其没有已知的病因或治疗方法。该疾病的症状包括记忆丧失、意识错乱、判断力损伤、人格改变、定向障碍以及语言技能丧失。阿尔茨海默氏病通常是致命的，是不可逆痴呆最通常的形式。

依据美国健康援助基金会(AHAF)，超过 450 万的美国人认为患有阿尔茨海默氏病并且到 2050 年，数量可增加到 1320 万。在每一个国家，预期寿命在增加，阿尔茨海默氏病的发病率也在增加。阿尔茨海默氏病正悲惨地变为普遍疾病。有人估计目前全世界有 1800 万人患有阿尔茨海默氏病。预计到 2025 年这个数字将几乎加倍达到 3400 万人。

考虑到目前对这种不治之症没有有效治疗的事实，急需找到治疗 AD 的新办法。

σ 受体具有至少两个亚型，它们可以通过这些药理学活性药物的立体选择性异构体进行甄别。SKF 10047 对 σ -1 位点具有纳摩尔的亲合力，并且对 σ -2 位点具有微摩尔的亲合力。氟哌啶醇对两种亚型具有相似的亲合力。虽然已有研究表明孕酮是内源性 σ 配体之一，但内源性 σ 配体仍是未知的。可能的 σ 位点介导的药物效应包括谷氨酸盐受体功能、神经递质响应、神经保护、行为和认知的调节(Quirion, R 等人, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86)。大多数研究已显示 σ 结合位点(受体)是信号转导级联的质膜组件。已经将已报道的选择性 σ -配体药物评价为抗神经病药(Hanner, M 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077)。在 CNS、免疫和内分泌系统中 σ 受体的存在表明其可能作为这三个系统的连接物。

因此，与 σ 受体结合并适合调节这些受体的化合物用于预防和/或治

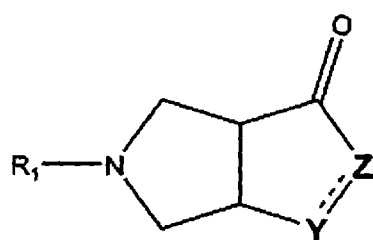
疗与 σ 受体关联的疾病。

最近已经发现 σ -1 受体可能涉及阿尔茨海默氏病的发病机理(Uchida 等人, Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13:1062-1066)。

因此,本发明的目的是提供在制剂中用作活性成分的新化合物。特别地,这些活性成分将适合调节 σ 受体,更特别的是 σ -1 受体。

通过提供一种下面给出的通式(I)的取代双环四氢吡咯化合物、其立体异构体、其相应的盐及相应的溶剂化物的方法达到所述目的。

因此,本发明的一方面涉及通式(I)的取代双环四氢吡咯化合物



(I)

其中

R^1 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合; 任选至少单-取代的二苯甲基基团; $(C=O)-R^2$ 基团; $(C=O)-OR^3$ 基团; $(SO_2)-R^4$ 基团; $(C=O)-NR^5R^{5a}$ 基团;

其中 Y 和 Z 之间的键可以是不饱和的($Y=Z$)或饱和的($Y-Z$);

如果 Y 和 Z 是($Y=Z$), 则 Y 代表 CH 且 Z 代表 $C-R^6$ 、 $C-CHR^7R^{7a}$ 、 $C-(C=O)-R^8$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团或 $C-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团;

如果 Y 和 Z 是($Y-Z$), 则 Y 代表 CH_2 、 $C-R^{11}R^{12}$ 、 $CH-(C=O)-R^{16}$ 基

团、 $\text{CH}(\text{SO}_2)\text{-R}^{17}$ 基团、 $\text{CH}(\text{SO}_2)\text{-NR}^{18}\text{R}^{18a}$ 基团或 $\text{CH}(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^{18}\text{R}^{18a}$ 基团, 且 Z 代表 CH-R^6 、 $\text{CH-CHR}^7\text{R}^{7a}$ 、 $\text{CH}(\text{C}=\text{O})\text{-R}^8$ 基团、 $\text{CH-CH}_2(\text{SO}_2)\text{-R}^9$ 基团、 $\text{CH-CH}_2(\text{SO}_2)\text{-NR}^{10}\text{R}^{10a}$ 基团或 $\text{CH}(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^{10}\text{R}^{10a}$ 基团;

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合;

R^5 和 R^{5a} 相同或不同, 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合;

R^7 和 R^{7a} 相同或不同, 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合;

R^8 、 R^9 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 代表氢原子; 直链或支链、饱和

或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^{10} 和 R^{10a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合； $-(SO_2)-R^{13}$ -基团或 $-NR^{14}R^{15}$ -基团；

R^{18} 和 R^{18a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；直链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一

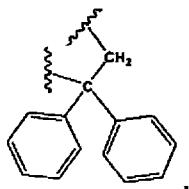
个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

任选以一个立体异构体的形式，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋物的形式，或者以任何混合比率的至少两个立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体），或其相应的盐，或其相应的溶剂化物的混合物的形式。

在上下文中，如果应用以下的一个、多个或所有条件，则其是优选的：

条件是

- 如果 Y 和 Z 代表(CH=CH)，则 R^1 不代表苺基；
- 如果 Y 和 Z 代表



则 R^1 不是-(C=O)-O-叔丁基基团或 1-(2-甲氧基苯基)乙烷-2-酮-2-基基团；

和/或

• 如果 Y 和 Z 代表(CH₂-CH₂)，则 R^1 不代表氢原子；支链或直链、饱和或不饱和的脂肪族基团；环烷基；未取代的苺基；烷基-环烷基；取代的芳基，该芳基任选与一个取代的不饱和环体系缩合；-(C=O)-O-苺基基团；

是式(I)化合物的前体药物的任何化合物都在本发明的范围之内。术语"前体药物"在其最广泛的意义上使用，并且包括那些在体内转化为本发明化合物的衍生物。这类衍生物对于本领域技术人员是容易想到的，并且根据分子中存在的官能团，包括但不限于以下本发明化合物的衍生

物：酯类、氨基酸酯类、磷酸酯类、金属盐类、磺酸酯类、氨基甲酸酯类和酰胺类。众所周知的制备已给出的起作用化合物的前体药物的方法的实例对于本领域技术人员是公知的，并且可在例如 Krogsgaard-Larsen 等人，"Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (April 2002) 中发现。

除非另外说明，本发明的化合物还旨在包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚替换，或碳被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳或 ^{15}N -富集的氮替换以外，具有本结构的化合物在本发明的范围内。

术语"药理学工具"是指本发明化合物是 σ 受体的特别的选择性配体的性质，该受体表明本发明中所述的式(I)化合物可用作试验其它作为 σ 受体的化合物的模型，例如被置换的放射性配体，并且还可用于模拟与 σ 受体相关的药理作用。

术语"盐"应理解为表示本发明使用的活性化合物的任何形式，其中假定是离子形式或是带电荷的以及与平衡离子(阳离子或阴离子)配对或在溶液中。在这里，也理解为活性化合物与其它分子和离子的复合物，特别是通过离子相互作用复合的复合物。

术语"生理学可接受的盐"在本发明上下文中表示任何盐，该盐如果适用于治疗尤其是如果用在或应用于人类和/或哺乳动物时，是生理可耐受的(多数时间表示是无毒的-尤其不是由平衡离子引起的毒性)。

这些生理学可接受的盐可以与阳离子或碱形成，并且在本发明上下文中，被理解为表示至少一个本发明所使用的化合物-通常是(去质子化)酸-作为阴离子与至少一个，优选生理耐受的无机阳离子的盐-尤其是用于人类和/或哺乳动物上。碱金属和碱土金属盐是特别优选的，并且还优选是 NH_4 盐，更特别是(单)-或(二)钠、(单)-或(二)钾、镁或钙盐。

这些生理学可接受的盐还可以与阴离子或酸形成，并且在本发明上下文中被理解为表示至少一个本发明使用的化合物-通常质子化，例如在氮上-作为阳离子与至少一个生理耐受的阴离子的盐-尤其是用于人类和/或哺乳动物上。在这里，在本发明上下文中特别地理解为，与生理耐受的酸形成的盐，就是说特别活性化合物与生理耐受的无机或有机酸的盐-尤其是用于人类和/或哺乳动物上。生理耐受的特别酸的盐的实例是下述酸的盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀

酸、苹果酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸或柠檬酸。

本发明的化合物可以是晶体形式或作为游离的化合物或作为溶剂化物，并且旨在将那些形式包括在本发明的范围内。溶剂化的方法通常是本领域中公知的。合适的溶剂化物为药学可接受的溶剂化物。本发明的术语"溶剂化物"应被理解为表示本发明活性化合物的任何形式，其中该化合物通过非共价键与结合的另一个分子(最可能是极性溶剂)相连，尤其包括氢氧化物和醇化物例如甲醇化物。

本发明的术语"缩合"表示环或环体系与另一个环或环体系连接，因而术语"有环的(annulated)"或"成环的(annelated)"也被本领域技术人员用来指定此类连接。

本发明的术语"环体系"是指包含饱和、不饱和或芳香碳环环体系的环体系，该芳香碳环环体系含有任选至少一个杂原子作为环原子并且其任选至少单-取代。所述环体系可被其它碳环环体系如芳基基团、萘基基团、杂芳基基团、环烷基基团等缩合。

"任选至少一个杂原子作为环原子"定义为没有杂原子作为环原子、一个杂原子作为环原子或多个杂原子作为环原子。

"任选至少单-取代"定义为在所述基中没有氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中一个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中多个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代(多取代)。

"任选单-或多取代"定义为在所述基中没有氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中一个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中多个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代(多取代)。

"任选取代"定义为在所述基中没有氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中一个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中多个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代(多取代)。

如本发明所定义，环基基团/基包含任何饱和、不饱和或芳香碳环环体系，该环体系含有任选至少一个杂原子作为环原子并且其任选至少单-取代。环基基团优选包含芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和/或螺环体系。

如本发明所定义，杂环基基团/基包含任何饱和、不饱和或芳香碳环环体系，该体系任选至少单-取代并且其含有至少一个杂原子作为环原子。这些杂环基优选的杂原子为 N、S 或 O。

如本发明所提及,脂肪族基/基团任选单-或多取代,并且可以是支链或直链、饱和或不饱和的。如本发明所定义,不饱和脂肪族基团包括烯基和炔基。如本发明所定义,饱和脂肪族基团包括烷基。优选的本发明脂肪族基包括但不限于甲基、乙基、乙烯基(乙烯基)、乙炔基、丙基、正丙基、异丙基、烯丙基(2-丙烯基)、1-丙炔基、甲基乙基、丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丁烯基、丁炔基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。本发明优选的脂肪族基的取代基是 C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、氧代、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R'' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团。

如本发明所提及,烷基是饱和的脂肪族基。它们可以是直链或支链并且任选被取代。

在这些基团中, C_{1-2} -烷基代表 C1-或 C2-烷基, C_{1-3} -烷基代表 C1-、C2-或 C3-烷基, C_{1-4} -烷基代表 C1-、C2-、C3-或 C4-烷基, C_{1-5} -烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-或 C5-烷基, C_{1-6} -烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-或 C6-烷基, C_{1-7} -烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-或 C7-烷基, C_{1-8} -烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-或 C8-烷基, C_{1-10} -烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-或 C10-烷基并且 C_{1-18} -烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-、C10-、C11-、C12-、C13-、C14-、C15-、C16-、C17-或 C18-烷基。所述烷基优选是甲基、乙基、丙基、甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、如果取代还优选 CHF_2 、 CF_3 或 CH_2OH 等。

术语 $(CH_2)_{3-6}$ 应被理解为表示 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 和 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$; $(CH_2)_{1-4}$ 应被理解为表示 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 和 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$; $(CH_2)_{4-5}$ 应被理解为表示 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 和 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 等。

如本发明所提及,环烷基被理解为表示饱和和不饱和(但不是芳香的)

环烃，其可以任选被取代，单或多取代。在这些基团中，例如 C₃₋₄-环烷基代表 C₃-或 C₄-环烷基、C₃₋₅-环烷基代表 C₃-、C₄-或 C₅-环烷基等。关于环烷基，术语还包括饱和环烷基，其中至少一个碳原子可被任选杂原子优选 S、N、P 或 O 取代。然而，只要环烷基不是芳香体系，环中没有杂原子的单或多不饱和，优选单不饱和环烷基也特别地归入术语环烷基。此外，C₃₋₄-环烷基代表 C₃-或 C₄-环烷基，C₃₋₅-环烷基代表 C₃-、C₄-或 C₅-环烷基，C₃₋₆-环烷基代表 C₃-、C₄-、C₅-或 C₆-环烷基，C₃₋₇-环烷基代表 C₃-、C₄-、C₅-、C₆-或 C₇-环烷基，C₃₋₈-环烷基代表 C₃-、C₄-、C₅-、C₆-、C₇-或 C₈-环烷基，C₄₋₅-环烷基代表 C₄-或 C₅-环烷基，C₄₋₆-环烷基代表 C₄-、C₅-或 C₆-环烷基，C₄₋₇-环烷基代表 C₄-、C₅-、C₆-或 C₇-环烷基，C₅₋₆-环烷基代表 C₅-或 C₆-环烷基且 C₅₋₇-环烷基代表 C₅-、C₆-或 C₇-环烷基。

环烷基的实例优选包括但不限于环丙基、2-甲基环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环庚基、环辛基、乙酰基、叔丁基、金刚烷基、吡咯啉、吡咯烷酮、吡唑啉、吡唑啉酮、氧代吡唑啉酮、氮丙啶、乙酸乙酯、四氢吡咯、环氧乙烷、环氧丙烷、二环氧丙烷、四氢呋喃、二氧杂环己烷、二氧戊烷、氧硫杂环戊烷、噁唑烷、硫杂丙环、硫杂环丁烷、四氢硫杂茂 (thiolane)、thiane、噻唑烷、哌啶、哌嗪或吗啉。

如本发明所定义，环烷基任选被独立地选自下列的取代基单-或多取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、氧代、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆烷基基团。

如本发明中所提出，芳基被理解为表示具有含有至少一个芳香环而即使在仅有的一个环中不含杂原子的环体系。这些芳基可任选被独立地选自下列的取代基单-或多取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、任选至少单-取代的苯基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、氧代、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、N(C=O)-OR'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆烷基基团。如果没有另外定义，优选的芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、苯并茚基(fluoranthenyl)、芴基、四氢萘基(tetralinyl)或茚满基或

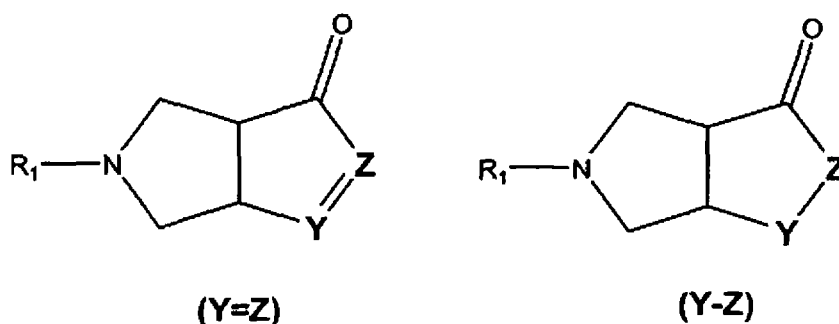
蒹基, 上述基团可任选被单-或多取代。

如本发明所定义, 烷基-芳基包含直链或支链, 任选至少单-取代烷基链, 其结合到如上述所定义的芳基基团。优选的烷基-芳基是苄基基团, 其中烷基链任选是支链或被取代。本发明的烷基-芳基的优选取代基是 F、Cl、Br、I、NH₂、SH、OH、SO₂、CF₃、羧基、氨基、氰基、氮甲酰基、硝基、苯基、苄基、-SO₂NH₂、C₁₋₆ 烷基和/或 C₁₋₆-烷氧基。

杂芳基被理解为表示杂环体系, 其具有至少一个芳香环, 并且可任选包含一个或多个选自氮、氧和/或硫的杂原子, 并且可任选被独立地选自下列的取代基单-或多取代: C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、氧代、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R'', 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C₁₋₆ 烷基基团。优选的杂芳基的实例包括但不限于呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、苯并噻唑、吲哚、苯并三唑、苯并二氧戊烷、苯并二氧杂环己烷、苯并咪唑、呋唑和喹唑啉。

如本发明中所定义, 烷基-杂芳基(或烷基-杂环基)基包含直链或支链, 任选至少单-取代烷基链, 其结合到如上述所定义的杂芳基(杂环基)基团。

关于本发明的通式(I)化合物, Y 和 Z 可形成如下所示的不饱和键(Y=Z)和饱和键(Y-Z)。



本发明优选的实施方案是如上文所定义通式(I)化合物,

其中

R¹ 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子

作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；任选至少单-取代的二苯甲基基团； $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^2$ 基团； $(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^3$ 基团； $(\text{SO}_2)-\text{R}^4$ 基团； $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 基团；

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的(Y=Z)，

Y 代表 CH 且 Z 代表 $\text{C}-\text{R}^6$ 、 $\text{C}-\text{CHR}^7\text{R}^{7a}$ 、 $\text{C}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$ 基团、 $\text{C}-\text{CH}_2(\text{SO}_2)-\text{R}^9$ 基团、 $\text{C}-\text{CH}_2(\text{SO}_2)-\text{NR}^{10}\text{R}^{10a}$ 基团或 $\text{C}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{10a}$ 基团；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{10a} 具有如上文定义的含义。

在本文中，如果应用以下条件则该化合物是优选的：

条件是，如果 Z 代表 CH 基团，则

R^1 不代表苄基基团。

本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，其中

R^1 代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；任选至少单-取代的二苯甲基基团； $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^2$ 基团； $(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^3$ 基团； $(\text{SO}_2)-\text{R}^4$ 基团； $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 基团；

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z)；

Y 代表 CH_2 、 $\text{C}-\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CH}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{16}$ 基团、 $\text{CH}-(\text{SO}_2)-\text{R}^{17}$ 基团、 $\text{CH}-(\text{SO}_2)-\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ 基团或 $\text{CH}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ 基团，且 Z 代表 $\text{CH}-\text{R}^6$ 、

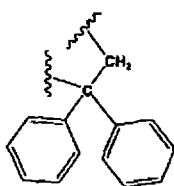
$\text{CH-CHR}^7\text{R}^{7a}$ 、 CH-(C=O)-R^8 基团、 $\text{CH-CH}_2(\text{SO}_2)\text{-R}^9$ 基团、 $\text{CH-CH}_2(\text{SO}_2)\text{-NR}^{10}\text{R}^{10a}$ 基团或 $\text{CH-(C=O)-NR}^{10}\text{R}^{10a}$ 基团；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{10a} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{18a} 具有如上文定义的含义。

在本文中，如果应用一个、多个或所有以下条件则该化合物是优选的：

条件是，

如果 Y 和 Z 代表



R^1 可以不是 -(C=O)-O-叔丁基 基团或 $1\text{-(2-甲氧基苯基)乙烷-2-酮-2-基}$ 基团；

和/或

如果 Y 和 Z 代表 $(\text{CH}_2\text{-CH}_2)$ ， R^1 可不表示氢原子；支链或直链、饱和或不饱和的脂肪族基团；环烷基基团；不饱和的苄基基团；烷基-环烷基基团；取代的芳基基团，该芳基可与一个取代的不饱和环体系缩合；或者 -(C=O)-O-苄基 基团。

本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，

其中

R^1 代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；任选至少单-取代的二苯甲基基团； (C=O)-R^2 基团； (C=O)-OR^3 基团； $\text{(SO}_2\text{)-R}^4$ 基团； $\text{(C=O)-NR}^5\text{R}^{5a}$ 基团；

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的(Y=Z),

Y 代表 CH 且 Z 代表 C-R⁶、C-CHR⁷R^{7a}、C-(C=O)-R⁸ 基团、C-CH₂(SO₂)-R⁹ 基团、C-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a} 基团或 C-(C=O)-NR¹⁰R^{10a} 基团;

R²、R³、R⁴、R⁵、R^{5a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R^{10a} 具有如上文定义的含义;

R⁶ 代表直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团;饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团,其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;支链或直链烷基-环烷基基团,其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团,其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团,其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合。

本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物,

其中

R¹ 代表氢原子;直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基;饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团,其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;支链或直链烷基-环烷基基团,其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团,其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团,其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合;任选至少单-取代的二苯甲基基团;(C=O)-R² 基团;(C=O)-OR³ 基团;(SO₂)-R⁴ 基团;(C=O)-NR⁵R^{5a} 基团;

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z);

Y 代表 CH₂、C-R¹¹R¹²、CH-(C=O)-R¹⁶ 基团、CH-(SO₂)-R¹⁷ 基团、CH-(SO₂)-NR¹⁸R^{18a} 基团或 CH-(C=O)-NR¹⁸R^{18a} 基团,且 Z 代表 CH-R⁶、CH-CHR⁷R^{7a}、CH-(C=O)-R⁸ 基团、CH-CH₂(SO₂)-R⁹ 基团、CH-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a} 基团或 CH-(C=O)-NR¹⁰R^{10a} 基团;

R²、R³、R⁴、R⁵、R^{5a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^{10a}、R¹¹、R¹²、

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{18a} 具有如上文定义的含义；

R^6 代表直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合。

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环烷基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；任选至少单-取代的芳基基团，其可与任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；任选至少单-取代的杂芳基基团，其可与任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和，任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中该杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合； $-(SO_2)-R^{13}$ -基； $-NR^{14}R^{15}$ -基；条件是 R^{11} 和 R^{12} 不同时代表苯基或者不同时代表氢原子。

本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，

其中

R^1 代表氢原子；直链或支链 C_{1-6} 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团；饱和或不饱和环烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团，并且其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环体系缩合： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、

CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团；芳基基团，其可任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团，直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团，N-(C=O)O-叔丁基基团，任选 F、Cl、I、Br 或 CF₃-取代的苯基，F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团，并且其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环环体系缩合：C₁₋₄ 烷基基团、链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团，其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环环体系缩合：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团烷基基团和/环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团，并且其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基，其中烷基基团和/或杂环基基团被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、

CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团，并且其中杂环基任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；任选至少单-取代的二苯甲基基团；(C=O)-R² 基团；(C=O)-OR³ 基团；(SO₂)-R⁴ 基团；(C=O)-NR⁵R^{5a} 基团；

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的(Y=Z)，

Y 代表 CH 且 Z 代表 C-R⁶、C-CHR⁷R^{7a}、C-(C=O)-R⁸ 基团、C-CH₂(SO₂)-R⁹ 基团、C-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a} 基团或 C-(C=O)-NR¹⁰R^{10a} 基团；

R²、R³、R⁴、R⁵、R^{5a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R^{10a} 具有如上文定义的含义；

R⁶ 具有如上文定义的含义。

本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，其中

R¹ 代表直链或支链 C₁₋₆ 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团；饱和或不饱和环烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团，并且其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环体系缩合：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团；芳基基团；其可任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团，直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团，N-(C=O)O-叔丁基基团，任选 F、Cl、I、Br 或 CF₃-取代的苯基，F，Cl，I，Br，CF₃，CH₂F，CHF₂，CN，OH，SH，NH₂，(C=O)R'，SR'，SOR'，SO₂R'，NHR'，NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团，并且其可与一个任选

至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环环体系缩合: C_{1-4} 烷基基团、链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团，其可与一个任选至少单-取代的含有独立地选自以下取代基的单-或多环环体系缩合: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团，并且其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基，其中烷基基团和/或杂环基基团被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团，并且其中杂环基任选与另一个至少单-取代的单-或多环环体系缩合；任选至少单-取代的二苯甲基基团； $(C=O)-R^2$ 基团； $(C=O)-OR^3$ 基团； $(SO_2)-R^4$ 基团； $(C=O)-NR^5R^{5a}$ 基团；

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z)，

Y 代表 $C-R^{11}R^{12}$ 、 $CH-(C=O)-R^{16}$ 基团、 $CH-(SO_2)-R^{17}$ 基团、

CH-(SO₂)-NR¹⁸R^{18a} 基团、CH-(C=O)-NR¹⁸R^{18a} 基团且 Z 代表 CH-R⁶、CH-CHR⁷R^{7a}、CH-(C=O)-R⁸ 基团、CH-CH₂(SO₂)-R⁹ 基团、CH-CH₂(SO₂)-NR¹⁰R^{10a} 基团或 CH-(C=O)-NR¹⁰R^{10a} 基团；

R⁶、R¹¹ 和 R¹² 具有如上文定义的含义；

R²、R³、R⁴、R⁵、R^{5a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^{10a}、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸ 和 R^{18a} 具有如上文定义的含义。

本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，其中

R²、R³ 和 R⁴ 代表氢原子；直链或支链 C₁₋₆ 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的环烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团，其中烷基基团和/或杂环基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂。

本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，其中

R⁵ 和 R^{5a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链 C₁₋₆ 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链

或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的环烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团，其中烷基基团和/或杂环基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂。

本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，

其中

R⁷ 和 R^{7a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链 C₁₋₆ 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的环烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄ 烷基基团、直链

或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；饱和或不饱和的烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团，其中烷基基团和/或杂环基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 。

本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，

其中

R^8 、 R^9 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 代表氢原子；直链或支链 C_{1-6} 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；饱和或不饱和的环烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；饱和或不饱和的烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、

CN、OH、SH、NH₂；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团，其中烷基基团和/或杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂。

本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，其中

R¹⁰ 和 R^{10a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链 C₁₋₆烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的环烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团，其中烷基基团和/或杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂。

然而，本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，

其中

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同, 代表氢原子; 直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 饱和或不饱和的环烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 杂芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 饱和或不饱和的烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团, 其中烷基基团和/或杂环基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; $-(SO_2)-R^{13}$ -基; 或 $-NR^{14}R^{15}$ -基; 条件是 R^{11} 和 R^{12} 不同时代表苯基或不同时代表氢原子。

然而, 本发明的另一个优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物,

其中

R^{18} 和 R^{18a} 相同或不同, 代表氢原子; 直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ; 直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、

Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的环烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；杂芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；饱和或不饱和的烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂；支链或直链、饱和或不饱和的烷基-杂环基基团，其中烷基基团和/或杂环基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂。

本发明的更优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物，

其中

R¹ 代表烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R'和任选 R"独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团，并且其中芳基基团与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；二苯甲基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH 或 SH；

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的(Y=Z)，

Y 代表 CH 且 Z 代表 C-R⁶ 基团；

R⁶ 代表直链或支链 C₁₋₆ 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、

NH₂; 芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄ 烷基基团、任选至少单-取代的苯基、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、N(C=O)-OR'、NHR'、NR'R'', 其中各取代基的 R'和任选 R''独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团; 烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R'', 其中各取代基的 R'和任选 R''独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团;

任选以一个立体异构体的形式, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式, 或者以任何混合比率的至少两个立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式。

本发明的更优选实施方案是如上文所定义的通式(I)化合物,

其中

R¹ 代表烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R'', 其中各取代基的 R'和任选 R''独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团, 并且其中芳基基团与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 二苯甲基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH 或 SH;

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z),

Y 代表 CH₂、C-R¹¹R¹², 且 Z 代表 CH-R⁶;

R⁶ 代表直链或支链 C₁₋₆ 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂; 芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C₁₋₄ 烷基基团、任选至少单-取代的苯基、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、N(C=O)-OR'、NHR'、NR'R'', 其中各取代基的 R'和任选 R''独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团; 烷基-芳基基团, 其中烷基基

团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团；

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，代表直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代的、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环烷基基团，其可与一个至少单-取代的单-或多环环体系缩合；任选至少单-取代的芳基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合；任选至少单-取代的杂芳基，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基任选与另一个至少单-取代的单-或多环环体系缩合；条件是 R^{11} 和 R^{12} 可不同时代表苯基基团，或不同时代表氢原子；

任选以一个立体异构体的形式，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋物的形式，或者以任何混合比率的至少两个立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体），或其相应的盐，或其相应的溶剂化物的混合物的形式。

还非常优选的是通式(I)化合物，其中

R^1 代表

烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团，并且其中芳基可与另一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合；

二苯甲基基团，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH 或 SH；

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z)，Y 代表 CH_2 、 $C-R^{11}R^{12}$ ，并且 Z 代表 $CH-R^6$ ；

或者

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的($Y=Z$), Y 代表 CH, 且 Z 代表 $C-R^6$ 基团;

R^6 代表

直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ;

芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、任选至少单-取代的苯基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $N(C=O)-OR'$ 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团;

烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团; 或者

三甲基硅烷基;

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地代表氢, 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代的、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环烷基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合; 任选至少单-取代的芳基, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合; 任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合; 任选至少单-取代的杂芳基, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环环体系缩合; 条件是 R^{11} 和 R^{12} 不同时代表苯基基团;

任选以一个立体异构体的形式, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式, 或者以任何混合比率的至少两个立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式。

还非常优选的是通式(I)化合物, 其中

R^1 代表

烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团, 并且其中芳基可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;

二苯甲基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH 或 SH;

其中 Y 和 Z 之间的键是饱和的(Y-Z), Y 代表 CH_2 、 $C-R^{11}R^{12}$, 并且 Z 代表 $CH-R^6$;

或者

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的(Y=Z), Y 代表 CH, 且 Z 代表 $C-R^6$ 基团;

R^6 代表

直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ;

芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、任选至少单-取代的苯基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $N(C=O)-OR'$ 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团;

烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团; 或者

三甲基硅烷基;

R^{11} 代表氢;

R^{12} 代表氢, 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的 C_{1-6} -脂肪族基团; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的 C_{1-6} -烷

氧基；饱和或单-不饱和、任选至少单-取代的 C₄₋₈-环烷基基团；饱和或单-不饱和、任选至少单-取代的烷基-C₄₋₈-环烷基基团；任选至少单-取代的芳基基团；任选至少单-取代的烷基-芳基基团；任选至少单-取代的杂芳基基团；任选至少单-取代的烷基-杂环基基团；

优选代表直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的 C₁₋₆-脂肪族基团；任选至少单-取代的芳基基团；或任选至少单-取代的杂芳基基团；

任选以一个立体异构体的形式，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋物的形式，或者以任何混合比率的至少两个立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体），或其相应的盐，或其相应的溶剂化物的混合物的形式。

最优选的是如上所述的通式(I)化合物，所述化合物选自：

[1] 2-苄基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[2] 5-苯基-2-((S)-1 苯乙基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[3] 2-(4-甲氧苄基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[4] 2-苄基-5-(4-氟苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[5] 2-苄基-5-(4-乙基苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[6] 2-苄基-5-(2-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[7] 2-苄基-5-(4-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[8] 2-苄基-5-(3-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[9] 2-苄基-5-(4-甲氧基苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[10] 2-苄基-5-(联苯-4-基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[11] 2-苄基-5-(4-叔丁基氨基甲酸酯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[12] 2-苄基-5-丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[13] 2-二苯甲基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[14] 2,5-二苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[15] 2-(4-氟苄基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[16] 2-苄基-5-(三甲基硅烷基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[17] 2-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[18] 2-苄基-5-叔丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[19] 2-苄基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[20] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-甲基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(1H,2H,5H)-酮;

[21] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-丁基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(1H,2H,5H)-酮;

[22] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-乙基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[23] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-异丙基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[24] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-苯基-6-丙基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[25] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-乙基-5-(4-氟苯基)-(3a,6a-顺)-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[26] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氟苯基)-6-丙基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[27] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-丁基-5-(4-氟苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢

环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[28] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氟苯基)-6-甲基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[29] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5,6-二丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[30] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-丁基-6-乙基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[31] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-丁基-6-甲基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[32] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-丁基-6-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[33] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[34] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氟苯基)-6-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[35] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5,6-二苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

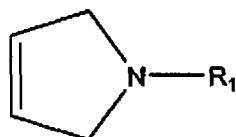
[36] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-(3,5-二甲基苯基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[37] ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

[38] ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮;

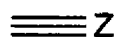
任选以一个立体异构体的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式, 或者以任何混合比率的至少两个立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式。

本发明的另一方面是指一种得到通式(I)的取代双环四氢吡咯化合物的方法, 其特征为, 通式(II)的至少一取代的吡咯啉化合物在催化剂如 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 、极性溶剂如 DCE (二氯乙烷) 和添加剂如 DMSO 存在下, 在回流温度 $20 \sim 100^\circ\text{C}$, 优选 $50 \sim 90^\circ\text{C}$, 最优选 $80 \sim 90^\circ\text{C}$ 下, 与通式(III)的化合物反应, 得到通式(Ia)的化合物,



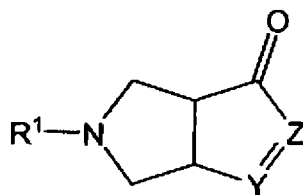
(II)

其中 R^1 具有上文给出的含义,



(III)

其中 Z 代表 $CH-R^6$ 基团、 $CH-CH(R^7)R^{7a}$ 基团、 $CH-(C=O)-R^8$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团或 $CH-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团,

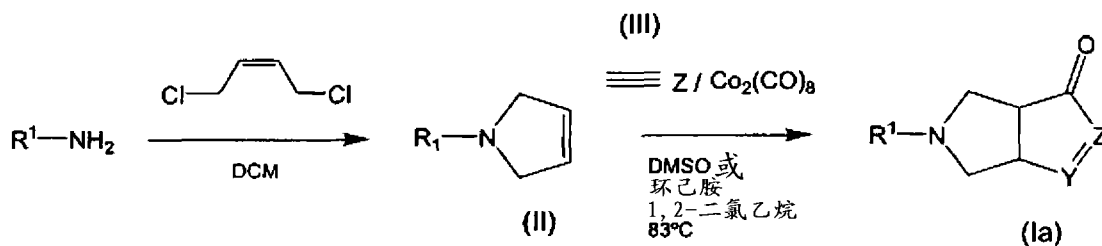


(Ia)

其中 Y 和 Z 之间的键是不饱和的($Y=Z$), 其中 Y 代表 CH 基团且 Z 具有如上文定义的含义。

含有 Y 和 Z 形成的不饱和键($Y=Z$)的通式(Ia)化合物的一般方案在以下方案(I)中给出:

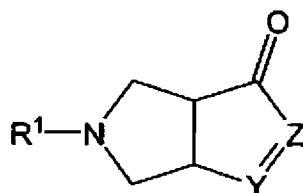
方案(I)



通式(II)的 1-取代-3-吡咯啉的合成是本领域技术人员众所周知的, 并描述于例如 JP2001278857, JP2001270862, Synthetic Communications

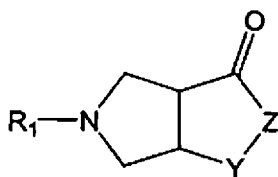
1990, 20(2), 227-230, Synthetic Communications 2004, 34(23), 4421 或 JP2005120067 中。

含有 Y 和 Z 形成的饱和键(Y-Z)的通式(I)的化合物通过进行通式(Ia)化合物的 1,4-加成反应获得, 得到通式(Ib)化合物;



(Ia)

其中 R^1 具有如上文所述的含义, Z 代表 $CH-R^6$ 基团、 $CH-CHR^7R^{7a}$ 基团、 $CH-(C=O)-R^8$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $CH-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团、 $CH-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团, 并且 Y 代表 CH 基团,



(Ib)

其中 R^1 具有如上文所定义的含义, Y 和 Z, 如上文所定义, 形成饱和键(Y-Z), 并且 Y 代表 CH_2 基团、 $C-R^{11}R^{12}$ 基团、 $CH-(C=O)-R^{16}$ 基团、 $CH-(SO_2)-R^{17}$ 基团、 $CH-(SO_2)-NR^{18}R^{18a}$ 基团或 $CH-(C=O)-NR^{18}R^{18a}$ 基团。

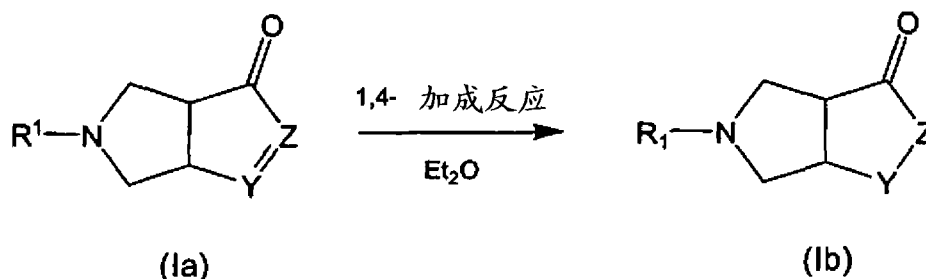
所述 1,4-加成反应的特征是本领域技术人员众所周知的, 并且优选在催化剂如碘化亚铜或 Rh 和极性底物如 Et_2O 或二噁烷存在下进行。在该 1,4-加成中的试剂可以是金属或非金属的。优选地, 该试剂是金属的。

金属试剂的优选实例是 Y-Li 和 $Y-Mg_x$, 其中 Y 代表 CH_2 基团、 $C-R^{11}R^{12}$ 基团、 $CH-(C=O)-R^{16}$ 基团、 $CH-(SO_2)-R^{17}$ 基团、 $CH-(SO_2)-NR^{18}R^{18a}$ 基团、 $CH-(C=O)-NR^{18}R^{18a}$ 基团; 并且取决于配基 Y, x 是指 Mg 的原子价。非金属试剂的其它优选实例是 $Y-B(OR)_2$ (硼酸或硼酸盐), 其中 Y 代表芳基或杂芳基基团。

含有 Y 和 Z 形成的饱和键(Y-Z)的通式(Ib)化合物的一般方案在以下

方案(II)中给出:

方案(II)



在上述方法中,敏感基团或试剂的保护是必需的和/或想要的。常规保护基团的引入以及其移除可以通过本领域技术人员众所周知的方法进行。

如果通式(I)化合物本身以立体异构体混合物的形式获得,尤其是以对映异构体或非对映异构体的形式,所述混合物可以通过本领域技术人员已知的标准操作分离,例如色谱法或用手性试剂分段结晶。如果存在手性中心,化合物可以外消旋形式制备,或者通过对映专一性合成或拆分来制备单一的对映异构体。

通式(I)化合物、其相应的立体异构体,或其相应的盐的溶剂化物,优选氢氧化物,也可以通过本领域技术人员已知的标准操作获得。

如果需要,本发明的通式(I)化合物、其相应的立体异构体、或盐、或溶剂化物或任何中间体可以通过本领域技术人员已知的常规方法,例如色谱法或重结晶进行纯化和分离。

研究已发现通式(I)化合物以及下面给出的,其立体异构体、相应的盐以及相应的溶剂化物对 σ 受体具有高亲合力,即它们是选择性 σ 受体的配体并且在这些受体上作为调节剂,例如拮抗剂、反向激动剂或激动剂。

下面给出的通式(I)化合物、其立体异构体、其相应的盐以及相应的溶剂化物是毒理学上可接受的并且因此适合作为药物有效成分用于制备制剂。

一种优选的药物可接受的形式为晶体形式,包括在药物组合物中的这种形式。对于盐和溶剂化物,添加的离子和溶剂部分也必须是无毒的。本发明的化合物可存在不同的多晶形式,本发明旨在包括所有这些形

式。

本发明的另一方面涉及包含至少一个通式(I)化合物的药剂,任选以一个立体异构体的形式,优选以对映异构体或非对映异构体、外消旋物的形式,或者以任何混合比率的至少两个立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体),或其相应的盐,或其相应的溶剂化物的混合物的形式;或者其前体药物。

在本发明的另一实施方案中,药剂包含至少一个通式(I)化合物,所述化合物任选以一个立体异构体的形式,优选以对映异构体或非对映异构体、外消旋物的形式,或者以任何混合比率的至少两个立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体),或其相应的盐,或其相应的溶剂化物的混合物的形式。

本发明的另一方面是包含根据本发明的化合物和任选一个或多个可药用辅料的至少一个组合的药剂。

在本发明的一个实施方案中,制剂用于预防和/或治疗阿尔茨海默氏病。

在本发明的一个实施方案中,制剂用于预防和/或治疗一种或多种选自下列的病症:腹泻,脂蛋白症,偏头痛,肥胖症,关节炎,高血压,心律失常,溃疡,学习、记忆和注意力缺陷,认知病症,神经变性疾病,脱髓鞘性病,对包括可卡因、苯丙胺、酒精和尼古丁在内的药物和化学物质成瘾;迟发性运动障碍,缺血性中风,癫痫,中风,应激,癌症或精神病症状,尤其是抑郁、焦虑或精神分裂症;炎症或自身免疫疾病。

在本发明的一个实施方案中,制剂用于预防和/或治疗一种或多种选自下列的病症:甘油三酯水平增高、乳糜微粒血症、血 β 脂蛋白异常、高脂蛋白血症、高脂血症、混和性高脂血症、高胆固醇血症、脂蛋白症、高甘油三酸酯血症、散发性高甘油三酸酯血症、遗传性高甘油三酸酯血症和/或血 β 脂蛋白异常。

在本发明的另一个实施方案中,制剂用于预防和/或治疗一种或多种选自下列的病症:疼痛,优选神经性疼痛、炎性疼痛或其他涉及异常性疼痛和/或痛觉增敏的疼痛病症。

所述制剂还可以包含一个或多个上文给出的通式(I)化合物、其立体异构体、其生理学上可接受的盐或其生理学上可接受的溶剂化物的任何组合。

本发明的另一方面是以下物质用于制备调节 σ 受体的制剂, 优选用于预防和/或治疗阿尔茨海默氏病的应用: 至少一个作为适当的有效成分的上文给出的通式(I)化合物, 任选以一个立体异构体的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式, 或者以任何混合比率的至少两个立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式, 并且任选一个或多个可药用的辅料。

本发明的制剂可以是适于应用于人类和/或哺乳动物的任何形式, 优选地人类包括婴儿、儿童和成人, 并且可以通过本领域技术人员已知的标准操作制备。制剂的组合物根据给药途径可以改变。

本发明的制剂可以例如与常规可注射的液体载体, 如水或适当的醇类组合非胃肠给药。此类可注射的组合物可以包含常规的注射用药用辅料, 如稳定剂、增溶剂和缓冲剂。这些制剂可以例如肌内、腹膜内或静脉注射。

固体口服组合物(与其液体口服组合物相比其是优选的)可通过混和、充填或压片的常规方法制备。重复混和操作可用于将活性剂分布在那些使用大量填充剂的整个组合物中。这类操作在本领域中是常规的。片剂可例如由湿法或干法制粒制备, 并根据在通常药物实践中公知的方法任选包衣, 尤其是使用肠溶衣进行包衣。

采用诸如西班牙和美国药典及类似参考文件中所描述或指出的标准方法制备所提及的制剂。

本发明的制剂也可以制备成可口服给予的固体或液体形式的组合物, 其包含一个或多个生理学相容的载体或辅料。这些组合物可包含常规组分例如粘合剂、填充剂、润滑剂和可接受的润湿剂。为了立即或延迟释放, 组合物可以采取任何方便的形式, 例如, 片剂、丸剂、胶囊、锭剂、水或油溶液、混悬液、乳剂或使用前适于用水或其它适当的液体介质重制的干粉形式。

口服给药的液体形式还可以包含一定的添加剂, 例如增甜剂、芳香剂、防腐剂以及乳化剂。还可以制备口服给药的非水液体组合物, 该组合物包含可食用油。此类液体组合物可以方便地以单元剂量包于例如, 明胶胶囊中。

本发明的组合物也可以局部或经由栓剂给予。

人类和哺乳动物的日剂量可以改变，其取决于各自物种的基础因素或其它因素，如年龄、性别、体重或疾病程度等。人的日剂量可优选在每天一次或多次摄取期间给予 1~2000，优选 1~1500，更优选 1~1000 毫克有效成分。

本发明的另一方面涉及一种预防和/或治疗阿尔茨海默氏病的方法，所述方法包含给予受试者至少一个如上所述的通式(I)化合物，并且给予受试者任选至少一个另外的活性物质和/或任选至少一个辅助物质。

本发明的另一方面涉及一种预防和/或治疗以下病症的方法：腹泻，脂蛋白症，偏头痛，肥胖症，甘油三酯水平增高，乳糜微粒血症，血 β 脂蛋白异常，高脂蛋白血症，高脂血症，混和性高脂血症，高胆固醇血症，脂蛋白症，高甘油三酸酯血症，散发性高甘油三酸酯血症，遗传性高甘油三酸酯血症和血 β 脂蛋白异常，关节炎，高血压，心律失常，溃疡，学习、记忆和注意力缺陷，认知病症，神经变性疾病，脱髓鞘性病，对包括可卡因、苯丙胺、酒精和尼古丁在内的药物和化学物质成瘾；迟发性运动障碍，缺血性中风，癫痫，中风，应激，癌症或精神病症状，尤其是抑郁、焦虑或精神分裂症；炎症或自身免疫疾病。所述方法包括给予所述受试者至少一个如上所述的通式(I)化合物以及给予所述受试者任选至少一个另外的有效成分和/或任选至少一个辅助物质。

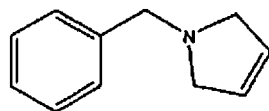
本发明的一个优选实施方案涉及一种预防和/或治疗以下疾病的方法：甘油三酯水平增高、乳糜微粒血症、血 β 脂蛋白异常、高脂蛋白血症、高脂血症、混合高脂血症、高胆固醇血症、脂蛋白病症、高甘油三酸酯血症、散发性高甘油三酸酯血症、遗传性高甘油三酸酯血症和/或血 β 脂蛋白异常。

以下实施例帮助举例说明本发明。这些例子通过实施例单独提出并且不限制本发明的一般精神。

实施例

中间体的合成

实施例 0: 1-苄基-3-吡咯啉

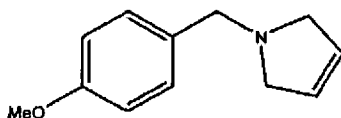


根据下列公开的方法进行细微的修改合成 1-苄基-3-吡咯啉: a) EP0985664, b) Synthetic Communications 13(13), 1117-1123 (1983)。

向顺-1,4-二氯-2-丁烯(0.76g, 5.77mmol)的于 5℃冷却的无水二氯甲烷(4ml)溶液中, 逐滴加入苄胺(3.75g, 34.66mol)。混合物在 5℃下搅拌 10 分钟, 然后在室温下搅拌 24 小时。将白色固体过滤并用二氯甲烷洗涤。在 0℃冷却滤出物, 并加入 HCl 37% (0.6ml)。过滤得到的白色固体并用二氯甲烷洗涤。浓缩滤液得到桔色油状物, 其通过快速色谱法纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(1:1), 得到产物(0.76g, 82%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.38-7.21 (m 5H), 5.78 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (s, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 139.67, 128.69, 128.34, 127.78, 126.96, 60.40, 59.70.

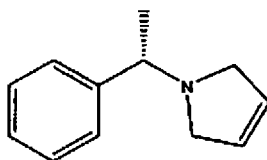
实施例 0-A: 1-(4-甲氧基苄基)-3-吡咯啉



向 1,4-二甲基硫酰基-2-丁烯(2.15g, 11.64mmol)的二氯甲烷(40ml)溶液中逐滴加入 4-甲氧基苄胺(6ml, 44.24mmol), 并且在室温下搅拌溶液 20 小时。过滤固体并将滤液用水(2x30ml)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗品通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷: 乙酸乙酯 3:1 至 1:1, 得到产物(1.4g, 63%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.48 (s, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.83, 131.85, 129.83, 128.03, 114.31, 59.69, 59.56, 55.23.

实施例 0-B: 1-((S)- α -甲基苄基)-3-吡咯啉

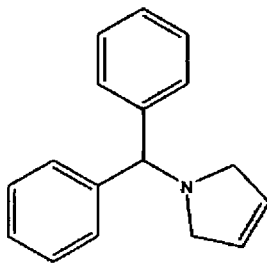


根据下列公开的方法进行细微的修改合成 1-((S)- α -甲基苄基)-3-吡咯啉: a) EP0985664, b) Synthetic Communications 34(23), 4421-4430 (2004)。

向 1,4-二甲基硫酰基-2-丁烯(0.52g, 2.86mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入(S)- α -甲基苄胺(1.31g, 10.87mmol)并且在室温下搅拌溶液 20 小时。将得到的固体过滤, 并将滤液用水(2x30ml)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗品通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷至己烷: 乙酸乙酯 1:1, 得到产物(0.45g, 90%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.42-7.25 (m, 5H), 5.80 (s, 2H), 3.53 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 1.44 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 145.90, 128.47, 127.67, 127.28, 127.07, 65.30, 58.55, 23.50.

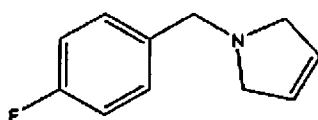
实施例 0-C: 1-(二苯甲基)-3-吡咯啉



向氨基二苯基甲烷(9.70g, 51.46mmol)的二氯甲烷(6ml)溶液中加入顺-1,4-二氯-2-丁烯(1.18g, 9.02mmol)。混合物在室温下搅拌 20 小时。将白色固体过滤并用二氯甲烷洗涤。在 0°C 冷却滤出物, 并小心加入 HCl 37% (2.5ml), 并将混悬液搅拌过夜。过滤得到的白色固体并用二氯甲烷洗涤, 并且滤出物用饱和 NaHCO_3 溶液、水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗品通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至二氯甲烷: 甲醇 4%, 得到产物(0.90g, 43%), 为白色固体。M.p. $90-91^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.54 (d, $J=7\text{Hz}$, 4H), 7.31 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 7.19 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.43 (s, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 144.12, 128.56, 127.62, 127.50, 127.00, 76.00, 59.37.

实施例 0-D: 1-(4-氟苄基)-3-吡咯啉



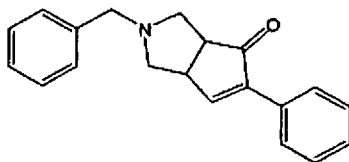
向顺-1,4-二氯-2-丁烯(0.50g, 3.8mmol)的于 0°C 冷却的无水二氯甲烷(4ml)溶液中, 逐滴加入 4-氟苄基胺(2.94g, 22.8mol)。在 0°C 下搅拌混合物 10 分钟, 然后在室温下搅拌 24 小时。过滤白色固体并用二氯甲烷洗涤。滤出物在 0°C 下冷却并加入 HCl 10% 至 pH 值为微酸。过滤得到的白色固体并用二氯甲烷洗涤。浓缩滤液并且通过快速色谱法纯化残余物: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(1:1), 得到产物(353mg, 52%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.31 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.46 (s, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.91 (d, $J_{\text{CF}}=243\text{Hz}$), 135.41, 130.14 (d, $J_{\text{CF}}=8\text{Hz}$), 127.78, 115.05 (d, $J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$), 59.59, 59.52. MS (ES+) m/z : 178.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Pauson-Khand 加成物合成的一般操作。向乙炔(1.1 当量)的 1,2-二氯乙烷溶液中加入 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.1 当量)并且在室温下搅拌混合物 2 小时。加入吡咯啉(1 当量)的 1,2-二氯乙烷溶液和添加剂(二甲基亚砷或环己胺)(3.5 当量), 并且在 83°C 将混合物加热 20 小时。

反应混合物通过硅藻土过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。浓缩滤液并且粗品通过快速色谱法纯化。

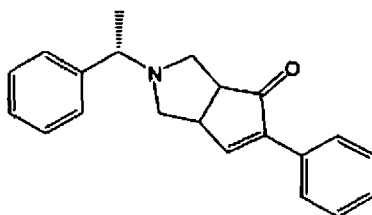
实施例 1: 2-苄基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由苯乙炔(5.0g, 48.3mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (16.5g, 48.3mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(7.0g, 43.9mmol)、二甲基亚砜(12.0g, 153.8mmol)和 1,2-二氯乙烷(200ml)。纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至二氯甲烷: 甲醇 1%, 得到产物(5.9g, 46%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.72 (m, 2H), 7.65 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.18 (m, 8H), 3.49-3.63 (AB 体系, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.19 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.43 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.37 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.84, 159.74, 143.79, 138.30, 131.47, 128.45, 128.38, 128.34, 128.18, 58.91, 56.79, 55.89, 50.24, 42.58. MS (EI+) m/z : 289.14 (M^+).

实施例 2: 5-苯基-2-((S)-1-苄乙基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。

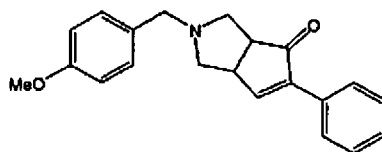


由苯乙炔(37mg, 0.35mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (121mg, 0.35mmol)、1-(S)- α -甲基-苄基-3-吡咯啉(56mg, 0.32mmol)、二甲基亚砜(72 μl , 1.01mmol)和 1,2-二氯乙烷(2ml)。纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至二氯甲烷: 甲醇 1%, 得到产物(70mg, 71%), 为黄色油状物, 为两个非对映体的混合物(1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.76-7.71 (m, 4H), 7.70 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.16 (m, 16H), 3.41 (d, $J=9\text{Hz}$), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.21 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.18 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.94 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.63 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.31 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.21 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 1.30 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.29 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.33, 208.88, 160.05, 159.82, 143.72, 143.60, 131.51, 128.89, 128.50, 128.37, 128.31, 128.27, 127.93, 127.92, 127.16, 127.14, 126.90, 126.88, 126.84, 126.20, 64.31, 64.13, 55.53, 55.28, 55.16, 54.44, 50.11, 50.03, 42.39, 42.27, 41.74, 23.07, 22.65. MS (EI+) m/z : 304.15 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 3: 2-(4-甲氧基苄基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二

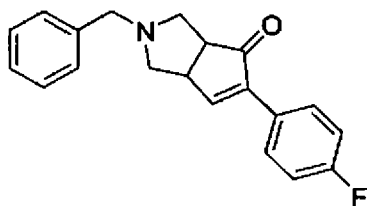
烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由苯乙炔(930mg, 8.93mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (3.0g, 8.93mmol)、1-(4-甲氧基)-苄基-3-吡咯啉(1.3g, 6.86mmol)、二甲基亚砜(2.1g, 27.47mmol)和 1,2-二氯乙烷(30ml)。反应时间 48 小时。纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至二氯甲烷: 甲醇 1%, 得到产物(985mg, 45%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.75-7.71 (m, 2H), 7.66 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.12 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.80 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.57-3.44 (AB 体系, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.17 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.82 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.42 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.36 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.07, 159.87, 158.53, 143.70, 131.46, 130.42, 129.56, 128.36, 127.14, 113.53, 58.25, 56.68, 55.77, 55.16, 50.22, 42.56. MS (EI+) m/z : 319.15 (M^+).

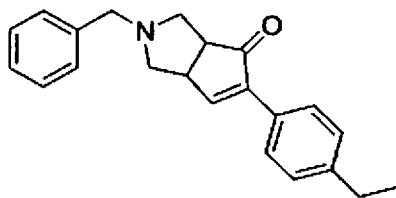
实施例 4: 2-苄基-5-(4-氟苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 1-乙炔基-4-氟苯(151mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(200mg, 1.25mmol)、环己胺(436mg, 4.39mmol)和 1,2-二氯乙烷(20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(1:1), 得到产物(126mg, 33%), 为黄色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.75-7.71 (m, 2H), 7.63 (d, J=3Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 3.63-3.50 (AB 体系, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.19 (d, J=9Hz, 1H), 2.94 (t, J=9Hz, 1H), 2.84 (d, J=9Hz, 1H), 2.43 (t, J=9Hz, 1H), 2.37 (t, J=9Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208.92, 164.04, 159.37, 142.72, 138.28, 128.99, 128.91, 128.45, 128.24, 128.19, 126.94, 115.41, 115.19, 58.91, 56.80, 55.87, 50.18, 42.53. **HRMS (ES⁺)** m/z: 计算值 C₂₀H₁₉NOF (M+H⁺): 308.1451; 实测值: 308.1446.

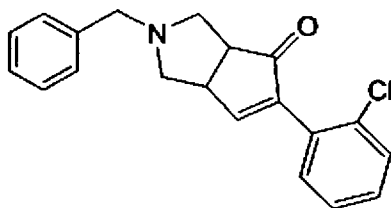
实施例 5: 2-苄基-5-(4-乙基苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 1-乙基-4-乙炔基苯(168mg, 1.25mmol)、Co₂(CO)₈ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(200mg, 1.25mmol)、环己胺(436mg, 4.39mmol)和 1,2-二氯乙烷(20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(1:1), 得到产物(40mg, 10%), 为黄色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.65 (m, 2H), 7.61 (d, J=3Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 7H), 3.64-3.49 (AB 体系, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.19 (d, J=9Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (d, J=9Hz, 1H), 2.66 (q, J=8.5Hz, 2H), 2.44 (t, J=9Hz, 1H), 2.37 (t, J=9Hz, 1H), 1.24 (t, J=8.5Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 209.17, 159.03, 144.69, 143.73, 138.49, 128.90, 128.45, 128.19, 127.90, 127.16, 126.89, 58.98, 56.89, 56.03, 50.27, 42.59, 28.70, 15.54. **HRMS (ES⁺)** m/z: 计算值 C₂₂H₂₄NO (M+H⁺): 318.1858; 实测值 318.1854.

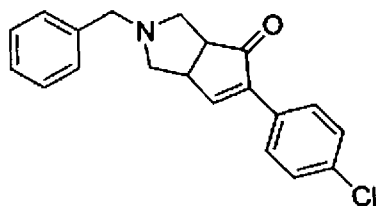
实施例 6: 2-苄基-5-(2-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 1-氯-2-乙炔基苯(171mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(200mg, 1.25mmol)、二甲基亚砜(343mg, 4.39mmol)和 1,2-二氯乙烷(20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(1:1), 得到产物(128mg, 32%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.68 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.18 (m, 9H), 3.68-3.44 (AB 体系, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.20 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.86 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.46 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.38 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.26, 163.70, 143.22, 138.65, 133.05, 130.80, 129.80, 129.25, 128.29, 128.18, 126.89, 126.49, 58.73, 56.95, 55.66, 49.17, 43.37. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOCl}$ ($M+\text{H}^+$): 324.1155; 实测值 324.1140.

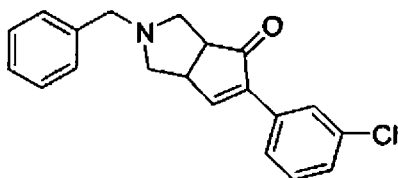
实施例 7: 2-苄基-5-(4-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 1-氯-4-乙炔基苯(171mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(200mg, 1.25mmol)、二甲基亚砜(343mg, 4.39mmol)和 1,2-二氯乙烷(20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(1:1), 得到产物(148mg, 36%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.74 (m, 1H), 7.69 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 7H), 3.63-3.50 (AB 体系, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.19 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.85 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.43 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.38 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.53, 160.63, 142.63, 138.30, 134.36, 133.21, 129.65, 128.48, 128.26, 127.24, 127.00, 125.33, 58.94, 56.87, 55.84, 50.27, 42.69. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOCl}$ ($M+H^+$): 324.1155; 实测值 324.1144.

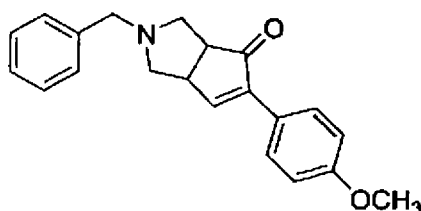
实施例 8: 2-苄基-5-(3-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 3-氯-1-乙炔基苯(171mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(200mg, 1.25mmol)、二甲基亚砜(343mg, 4.39mmol)和 1,2-二氯乙烷(20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(1:1), 得到产物(143mg, 35%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.69 (m, 2H), 7.67 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 5H), 3.64-3.50 (AB 体系, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.19 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.85 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.44 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.38 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.78, 159.93, 142.67, 138.31, 134.36, 129.89, 128.59, 128.47, 128.22, 126.97, 58.92, 56.85, 55.86, 50.24, 42.64. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOCl}$ ($M+H^+$): 324.1155; 实测值 324.1150.

实施例 9: 2-苄基-5-(4-甲氧基苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。

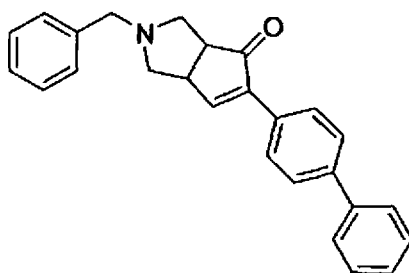


由 1-乙炔基-4-甲氧基苯(166mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg,

1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(200mg, 1.25mmol)、二甲基亚砜(343mg, 4.39mmol)和 1,2-二氯乙烷(20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(1:1), 得到产物(166mg, 41%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.71 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.19 (m, 5H), 6.92 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64-3.50 (AB 体系, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.42 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.36 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.35, 159.78, 157.98, 143.09, 138.43, 128.47, 128.43, 128.19, 126.90, 124.12, 113.81, 59.00, 56.84, 56.08, 55.28, 50.26, 42.49. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 320.1651; 实测值 320.1649.

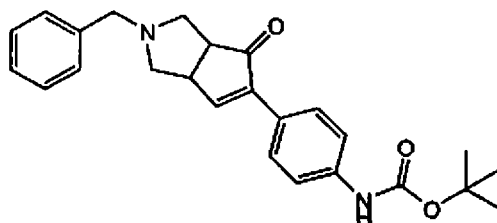
实施例 10: 2-苄基-5-(联苯-4-基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 4-乙炔基-1,1'-联苯(246mg, 1.38mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(200mg, 1.25mmol)、二甲基亚砜(343mg, 4.39mmol)和 1,2-二氯乙烷(20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(2:1), 得到产物(163mg, 35%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.82 (m, 2H), 7.71 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.47-7.20 (m, 8H), 3.65-3.50 (AB 体系, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.21 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.86 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.45 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.39 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.10, 159.65, 143.40, 141.21, 138.43, 131.80, 130.46, 128.78, 128.46, 128.22, 127.58, 127.41, 127.10, 127.05, 126.94, 58.98, 56.91, 50.32, 42.70. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 366.1858; 实测值 366.1848.

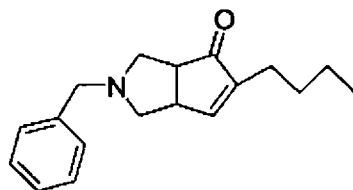
实施例 11: 2-苄基-5-(4-叔丁基氨基甲酸酯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 4-乙炔基-Boc-苯胺(202mg, 0.93mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (319mg, 0.93mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(135mg, 0.84mmol)、二甲基亚砜(232mg, 2.96mmol)和 1,2-二氯乙烷(14ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(10:1), 得到产物(50mg, 15%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.62 (m, 2H), 7.53 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.10 (m, 7H), 3.55-3.43 (AB 体系, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.10 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.76 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.35 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.29 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 1.45 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 215.15, 158.64, 152.60, 143.05, 138.63, 138.41, 128.55, 128.27, 127.86, 126.95, 126.64, 126.21, 118.14, 81.20, 59.08, 56.81, 56.03, 50.34, 42.56, 28.38. MS (ES⁺) m/z : 405.21 ($\text{M}+\text{H}^+$).

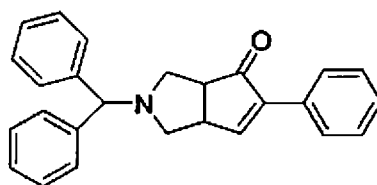
实施例 12: 2-苄基-5-丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 1-己炔(26mg, 0.31mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (118mg, 0.34mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(50mg, 0.31mmol)、二甲基亚砜(86mg, 1.1mmol)和 1,2-二氯乙烷(2ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(1:1), 得到产物(45mg, 53%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.30-7.16 (m, 5H), 7.11 (m, 1H), 3.61-3.46 (AB 体系, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.71 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.35 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.28 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 211.29, 158.46, 146.98, 138.62, 128.38, 128.13, 126.84, 58.91, 56.67, 55.98, 49.19, 43.03, 29.83, 24.42, 22.28, 13.83. MS (ES+) m/z : 270.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

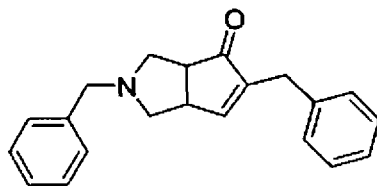
实施例 13: 2-二苯甲基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由苯乙炔(22mg, 0.21mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (90mg, 0.26mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(50mg, 0.31mmol)、二甲基亚砜(58mg, 1.1mmol)和 1,2-二氯乙烷(2ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(10:1), 得到产物(16mg, 21%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.77 (m, 2H), 7.67 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.32-7.11 (m, 9H), 4.17 (s, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.16 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.80 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.31 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.91, 159.72, 144.01, 143.35, 142.99, 131.63, 128.51, 128.48, 127.30, 127.23, 127.02, 126.96, 74.38, 56.08, 55.46, 50.10, 42.35. MS (ES+) m/z : 366.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 14: 2,5-二苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。

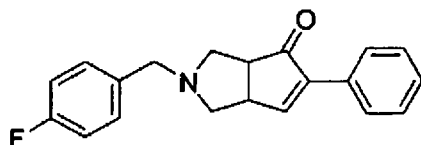


由 3-苄基-1-丙炔(37mg, 0.31mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (107mg, 0.31mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(50mg, 0.31mmol)、二甲基亚砜(86mg, 1.1mmol)和 1,2-二氯乙烷(2ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯(10:1), 得到产物(44mg,

46%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.33-7.15 (m, 10H), 7.01 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 3.55 (AB system, 2H), 3.49 (AB 体系, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.70 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.36 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.25 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 210.51, 160.12, 146.32, 138.92, 138.59, 128.80, 128.43, 128.36, 128.17, 126.88, 126.18, 58.84, 56.71, 55.77, 49.21, 43.13, 31.13. MS (ES+) m/z : 304.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

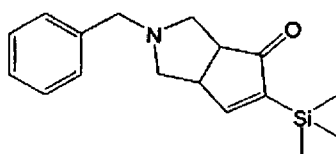
实施例 15: 2-(4-氟苄基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由苯乙炔(29mg, 0.28mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (107mg, 0.31mmol)、1-(4-氟)苄基-3-吡咯啉(50mg, 0.28mmol)、二甲基亚砜(77mg, 1.1mmol)和 1,2-二氯乙烷(2ml)。纯化: 硅胶, 己烷:乙酸乙酯(5:1), 得到产物(41mg, 47%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.72 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 6.93 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.58-3.45 (AB 体系, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.17 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.40 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.35 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.95, 159.58, 143.74, 134.22, 131.50, 129.96, 129.85, 128.50, 128.35, 127.21, 115.14, 114.81, 58.32, 56.87, 56.02, 50.05, 42.48. MS (ES+) m/z : 308.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

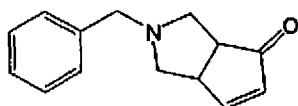
实施例 16: 2-苄基-5-(三甲基硅烷基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由三甲基硅烷基乙炔(283mg, 2.82mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (96mg, 2.82mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(300mg, 1.88mmol)、二甲基亚砜(588mg, 7.53mmol)和1,2-二氯乙烷(15ml)。纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至甲醇 8%, 得到产物(150mg, 28%), 为棕色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.62 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (m, 5H), 3.57 (AB 体系, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.79 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 0.24 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 215.10, 172.72, 147.88, 138.99, 128.29, 128.22, 126.86, 58.67, 56.84, 55.90, 49.80, 46.85, -1.76. HRMS 计算值 $\text{M}+\text{H}^+$: 286.1627, 观测值: 286.1619.

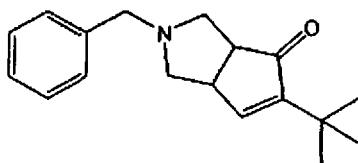
实施例 17: 2-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



向 2-苄基-5-(三甲基硅烷基)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(50mg, 0.17mmol)的甲醇(3ml)溶液中加入 K_2CO_3 (25mg, 0.17mmol), 并在室温下将混合物搅拌 18 小时。加入水并用乙酸乙酯萃取, 用饱和 NaCl 溶液洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至甲醇 1%, 得到产物(18mg, 48%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.56 (dd, $J_1=2.8\text{Hz}$, $J_2=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (m, 5H), 6.24 (dd, $J_1=1.7\text{Hz}$, $J_2=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.55 (AB 体系, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.10 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.79 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.35 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 211.93, 165.69, 138.40, 134.92, 128.51, 128.26, 127.02, 58.90, 56.52, 55.49, 48.58, 45.58. HRMS 计算值 $\text{M}+\text{H}^+$: 214.1232, 观测值: 214.1230.

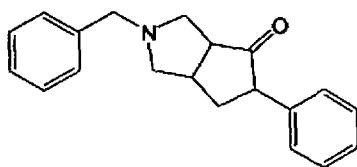
实施例 18: 2-苄基-5-叔丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



向 3,3-二甲基-1-丁炔(29mg, 0.34mmol)的于 0℃冷却的 1,2-二氯乙烷(1ml)溶液中加入 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (118mg, 0.34mmol), 并且在 0℃下将混合物搅拌 15 分钟, 然后在室温下搅拌 40 分钟。加入 1-苄基-3-吡咯啉(50mg, 0.31mmol)的 1,2-二氯乙烷(1ml)和二甲基亚砜(72 μl , 1.01mmol)的溶液, 并在 83℃下将混合物加热 20 小时。反应混合物通过硅藻土过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。浓缩滤液并通过快速色谱法纯化粗品: 硅胶, 二氯甲烷, 得到产物(11mg, 13%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.29-7.17 (m, 5H), 7.08 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.47 (AB 体系, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.68 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.35 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.30 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 1.20 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.28, 156.44, 154.52, 128.27, 128.19, 126.88, 58.69, 58.78, 56.15, 50.23, 42.00, 31.72, 28.33. MS (EI+) m/z : 269.17 (M^+).

实施例 19: 2-苄基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。

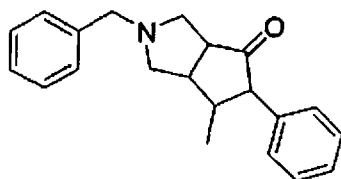


2-苄基-5-苯基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(100mg, 0.34mmol)和氢氧化钡(20mg, 0.14mmol)混合物的乙醇(8 ml)溶液, 在 H_2 气氛中于室温下搅拌 4h。通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷至己烷:乙酸乙酯(5:1), 得到产物(47 mg, 47%), 为黄色油状物。非对映异构体的混合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.39-7.15 (m, 20H), 3.77 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.66 (t, $J=14\text{Hz}$, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.27 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.08 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.81 (m, 5H), 2.66 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.32 (m, 4H), 1.95 (m, 1H). MS (ES+) 292.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

通过 Cu 催化有机锂和有机镁 1,4-加成为烯酮的一般操作: 在 Ar 下, 向在 -50°C 冷却的 CuI (0.2 或 1 eq.) 的乙醚混悬液中, 加入有机锂或有机镁试剂, 并将混合物于 -50°C 搅拌 30 分钟。此后, 在 -50°C 下, 通过导管向混悬液中加入烯酮(1 eq.) 的乙醚溶液。继续搅拌 30 分钟, 或直至未观察到起始原料。反应混合物用 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ 10% 溶液猝灭, 并使其达到室温。分离各层, 水相用乙醚萃取。合并的有机相用 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ 10% 洗涤, 通过 Mg_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩至干燥。通过快速色谱法纯化。

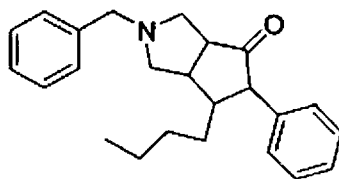
实施例 20: ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-甲基-5-苯基(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(1H,2H,5H)-酮。



由 CuI (66 mg, 0.34 mmol)、MeLi (0.43 ml, 1.6M 己烷溶液)、2-苄基-5-苯基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(100 mg, 0.34 mmol) 和乙醚(5 ml)。得到为黄色油状物的产物(76 mg, 72%)。无需另外的纯化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.38-7.20 (m, 8H), 7.09 (m, 2H), 3.70-3.52 (AB 体系, 2H), 3.31 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.13 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 3H). HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 306.1858; 实测值: 306.1854.

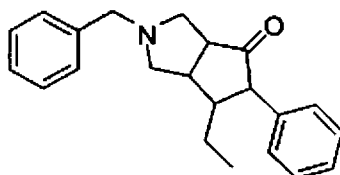
实施例 21: ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-丁基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。



由 CuI (66 mg, 0.34 mmol)、n-BuLi (0.43 ml, 1.6M 的己烷溶液)、2-苄基-5-苯基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(50 mg, 0.17 mmol)和乙醚(5 ml)。通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷至己烷: 乙酸乙酯(2:1), 得到产物(34 mg, 28%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.40-7.20 (m, 8H), 7.11 (m, 2H), 3.60 (AB 体系, 2H), 3.29 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.20 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.83 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.33 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.20-1.11 (m, 4H), 0.78 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). $\text{MS (ES}^+)$ m/z : 348.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 22: ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-乙基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。

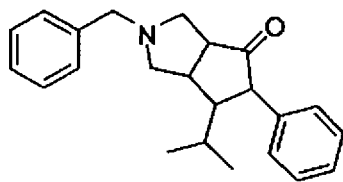


由 CuI (13 mg, 0.07 mmol)、氯化乙基镁(0.15 ml, 25% THF 溶液)、2-苄基-5-苯基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(100 mg, 0.34 mmol)和乙醚(5 ml)。通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷至己烷: 乙酸乙酯(3:1), 得到产物(17 mg, 15%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.40-7.20 (m, 8H), 7.12 (m, 2H), 3.62 (AB 体系, 2H), 3.30 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.23 (dd, $J_1=13\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 2.95 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.85 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.33 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). HRMS 计算值 $\text{M}+\text{H}$: 320.2014, 观测值: 320.2019.

实施例 23: ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-异丙基-5-苯基(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-

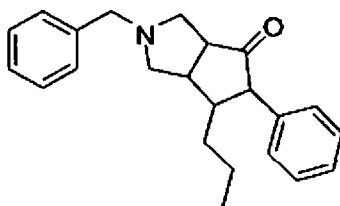
六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。



从 CuI (329 mg, 1.72 mmol)、氯化异丙基镁(0.95 ml, 2.0M 的 THF 溶液)、2-苄基-5-苯基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(500 mg, 1.72 mmol)和乙醚(11 ml)。通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷至己烷:乙酸乙酯(3:1), 得到产物(250 mg, 50%), 为黄色油状物。非对映异构体的混合物。

5,6-顺式非对映异构体 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.40-7.20 (m, 8H), 7.11 (m, 2H), 3.61 (AB 体系, 2H), 3.39 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.62 (t, $J=10\text{Hz}$, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 0.93 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.59 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H). **MS (ES⁺)** m/z : 334.2 (M+H).

实施例 24: ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-苯基-6-丙基(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。

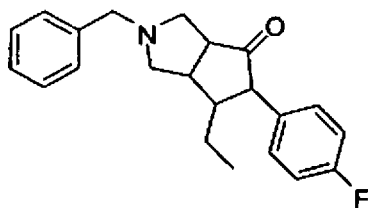


由 CuI (10 mg, 0.052 mmol)、氯化丙基镁(0.06 ml, 2.0M 的 THF 溶液)、2-苄基-5-苯基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(30 mg, 0.103 mmol)和乙醚(6 ml)。产物以非对映异构体的混合物得到。经 HPLC 纯化: C18-sunfire, 乙腈:水(6:4), 25 ml/min。

5,6-顺式非对映异构体 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.36-7.22 (m, 8H), 7.08 (m, 2H), 3.60 (AB 体系, 2H), 3.34 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 2.96 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.36 (m, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.80 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). **HRMS** 计算值 M+H: 334.2171, 观测值: 334.2159.

5,6-反式非对映异构体 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.36-7.22 (m, 8H), 7.11 (m, 2H), 3.61 (AB 体系, 2H), 3.28 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.20 (dd, $J_1=1.7\text{Hz}$, $J_2=12.6\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.34 (m, 3H), 1.16 (m, 1H), 0.80 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). HRMS 计算值 $\text{M}+\text{H}$: 334.2171, 观测值: 334.2159.

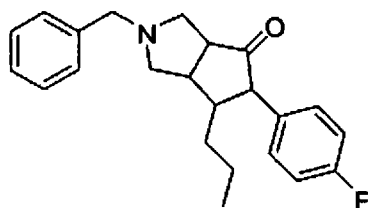
实施例 25: ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-乙基-5-(4-氟苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。



由 CuI (31 mg, 0.16 mmol)、氯化乙基镁(0.2 ml, 25%的 THF 溶液)、2-苄基-5-(4-氟苯基)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(100 mg, 0.32 mmol)和乙醚(6 ml)。经 HPLC 纯化: C18-sunfire, 乙腈:水(6:4), 18 ml/min。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.30-7.14 (m, 5H), 6.97 (m, 4H), 3.54 (AB 体系, 2H), 3.21 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.14 (dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.86 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.76 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.78 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). HRMS 计算值 $\text{M}+\text{H}$: 338.1920, 观测值: 338.1928.

实施例 26: ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氟苯基)-6-丙基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。



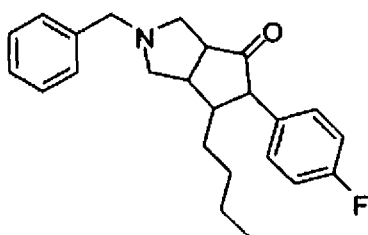
由 CuI (31 mg, 0.16 mmol)、氯化丙基镁(0.19 ml, 2.0M 的 THF 溶液)、2-苄基-5-(4-氟苯基)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(100 mg, 0.32 mmol)和乙醚(6 ml)。产物以非对映异构体的混合物得到。经 HPLC

纯化: C18-sunfire, 乙腈:水(6:4), 25 ml/min。

5,6-顺式非对映异构体 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.28 (m, 5H), 7.03 (m, 4H), 3.60 (AB 体系, 2H), 3.34 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.46 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.36 (m, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.81 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). **HRMS** 计算值 $M+H$: 352.2077, 观测值: 352.2061.

5,6-反式非对映异构体 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.28 (m, 5H), 7.03 (m, 4H), 3.60 (AB 体系, 2H), 3.28 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.94 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.82 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.80 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). **HRMS** 计算值 $M+H$: 352.2077, 观测值: 352.2066.

实施例 27: ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-丁基-5-(4-氟苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。

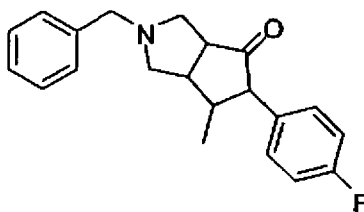


由 CuI (31 mg, 0.16 mmol)、n-BuLi (0.13 ml, 2.5M 的己烷溶液)、2-苄基-5-(4-氟苯基)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(100 mg, 0.32 mmol)和乙醚(3 ml)。产物以非对映异构体的混合物形式。经 HPLC 纯化: C18-sunfire, 乙腈:水(6:4), 25 ml/min。

5,6-顺式非对映异构体 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.28 (m, 5H), 7.03 (m, 4H), 3.59 (AB 体系, 2H), 3.34 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.96 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.46 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.20 (m, 5H), 0.80 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). **HRMS** 计算值 $M+H$: 366.2233, 观测值: 366.2220.

5,6-反式非对映异构体 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.28 (m, 5H), 7.05 (m, 4H), 3.61 (AB 体系, 2H), 3.28 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.19 (dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, 1H), 2.93 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.82 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.19 (m, 4H), 0.79 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). **HRMS** 计算值 $M+H$: 366.2233, 观测值: 366.2221.

实施例 28: ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氟苯基)-6-甲基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。

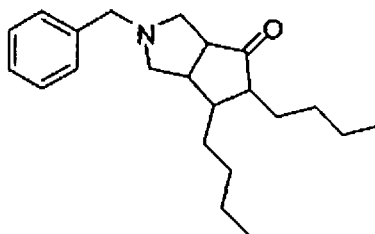


由 CuI (330 mg, 0.16 mmol)、甲基锂(0.11 ml, 1.6M 的己烷溶液)、2-苄基-5-(4-氟苯基)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(500 mg, 1.72 mmol)和乙醚(11 ml)。产物以非对映异构体的混合物得到。通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷至己烷:乙酸乙酯 1:1。

5,6-顺式非对映异构体 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.28 (m, 5H), 7.04 (m, 4H), 3.59 (AB 体系, 2H), 3.31 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.61 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.41 (m, 2H), 1.03 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/z : 324.2 (M+H).

5,6-反式非对映异构体 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.32 (m, 5H), 7.08 (m, 4H), 3.64 (AB 体系, 2H), 3.33 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.15 (dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, 1H), 2.97 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.12 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/z : 324.2 (M+H).

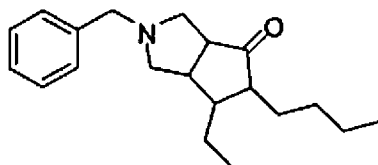
实施例 29: ((R,S)-5,6)-2-苄基-5,6-二丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。



由 CuI (141 mg, 0.74 mmol)、正丁基锂(0.3 ml, 2.5M 的己烷溶液)、2-苄基-5-丁基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(200 mg, 0.74 mmol)和乙醚(12 ml)。通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷至己烷:乙酸乙酯 1:1。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.25 (m, 5H), 3.55 (AB 体系, 2H), 3.10 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.75 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.69 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.25 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.73-1.19 (m, 13H), 0.90 (m, 6H). MS (ES+) m/z : 328.2 (M+H).

实施例 30: ((R,S)-5,6)-2-苄基-5,6-二丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。

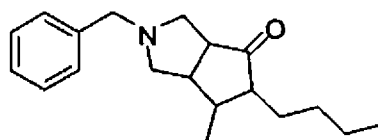


由 CuI (33 mg, 0.17 mmol)、氯化乙基镁(0.13 ml, 25%的 THF 溶液)、2-苄基-5-丁基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(100 mg, 0.34 mmol)和乙醚(6 ml)。产物以非对映异构体的混合物获得。经 HPLC 纯化: C18-sunfire, 乙腈:水(6:4), 25 ml/min。

5,6-顺式非对映异构体 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.25 (m, 5H), 3.54 (AB 体系, 2H), 3.10 (dd, $J_1=1.8\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.26 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.75-1.20 (m, 9H), 0.93 (m, 6H). HRMS 计算值 M+H: 300.2327, 观测值: 300.2330.

5,6-反式非对映异构体 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.25 (m, 5H), 3.54 (AB 体系, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.44 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.30 (m, 5H), 0.91 (m, 6H). HRMS 计算值 M+H: 300.2327, 观测值: 300.2325.

实施例 31: ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-丁基-6-甲基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。

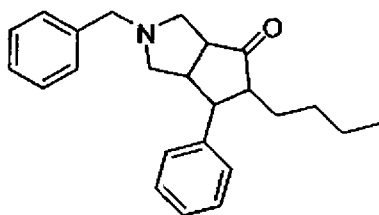


由 CuI (141 mg, 0.74 mmol)、溴化甲基镁(0.24 ml, 3.0M 的乙醚溶液)、2-苄基-5-丁基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(200 mg, 0.74 mmol)和乙醚(10 ml)。通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷至

己烷:乙酸乙酯 1:3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.25 (m, 5H), 3.53 (AB 体系, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.38 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.61-1.18 (m, 6H), 1.08 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 0.90 (m, 3H). **MS (ES+)** m/z : 286.2 ($M+H$).

实施例 32: ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-丁基-6-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。

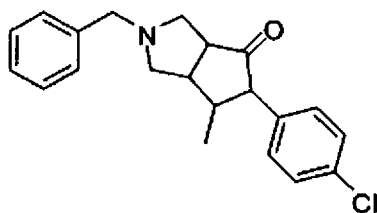


由 CuI (70 mg, 0.37 mmol)、苯基锂(0.39 ml, 1.9M 的二丁基醚溶液)、2-苄基-5-丁基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(100 mg, 0.37 mmol)和乙醚(4 ml)。产物以非对映异构体的混合物获得。经 HPLC 纯化: C18-sunfire, 乙腈:水(6:4), 25 ml/min。

5,6-顺式非对映异构体 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.30-7.10 (m, 10H), 3.53 (AB 体系, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.07 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.71 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.35 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.28 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). **HRMS** 计算值 $M+H$: 348.2327, 观测值: 348.2321.

5,6-反式非对映异构体 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.32 (m, 4H), 7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 3H), 6.96 (m, 4H), 3.78 (dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, 1H), 3.65 (AB 体系, 2H), 3.39 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.12 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.38 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.25 (m, 1H). **HRMS** 计算值 $M+H$: 386.1920, 观测值: 386.1910.

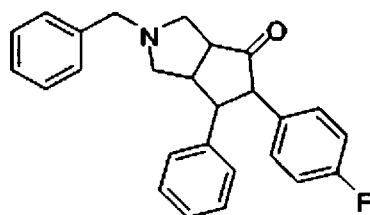
实施例 33: ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。



由 CuI (18 mg, 0.09 mmol)、甲基锂(0.07 ml, 1.6M 的己烷溶液)、2-苄基-5-(4-氯苯基)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6a*H*)-酮(50 mg, 0.74 mmol)和乙醚(4 ml)。通过快速色谱法纯化：硅胶，梯度从己烷至己烷：乙酸乙酯 1:3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.30 (m, 7H), 7.02 (m, 2H), 3.59 (AB 体系, 2H), 3.31 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.02 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H). HRMS 计算值 $M+H$: 340.1468, 观测值: 340.1454.

实施例 34: ((*R,S*)-5,6)-2-苄基-5-(4-氟苯基)-6-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5*H*)-酮。



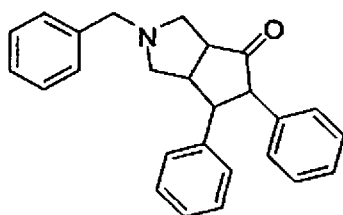
由 CuI (62 mg, 0.32 mmol)、苯基锂(0.30 ml, 1.9M 的二丁基醚溶液)、2-苄基-5-(4-氟苯基)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6a*H*)-酮(100 mg, 0.32 mmol)和乙醚(4 ml)。通过快速色谱法纯化：硅胶，梯度从己烷至己烷：乙酸乙酯 1:1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.36-7.00 (m, 15H), 3.80 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.65 (AB 体系, 2H), 3.39 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.39 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.25 (m, 1H). HRMS 计算值 $M+H$: 368.2014, 观测值: 368.2025.

由 Rh 催化的芳基硼酸的 1,4-加成的一般操作：烯酮(1 eq)、芳基硼酸(2.5 eq)、 $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ 复合物(0.03 eq)和 LiOH (5 eq)混合物的二噁烷：水(4:1)溶液，在 Ar 气氛下，于封闭试管中，用微波(最大功率 150 瓦特)

在 150℃ 辐射 30 min, 或者直至消耗起始烯酮。加入 NH_4Cl 饱和溶液, 并用乙酸乙酯萃取, 有机相用水和 NaCl 饱和溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。产物通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷至己烷: 乙酸乙酯 1:4。

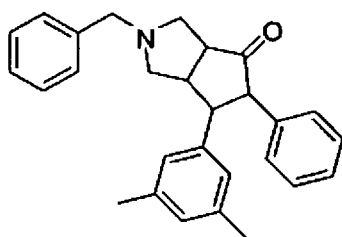
实施例 35: ((R,S)-5,6)-2-苄基-5,6-二苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。



由苯基硼酸 (63 mg, 0.51 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (3 mg, 0.006 mmol)、2-苄基-5-苯基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮 (60 mg, 0.20 mmol)、 LiOH (25 mg, 1.03 mmol) 和二噁烷: 水 (4:1, 1.2 ml)。得到产物 (30 mg, 15%), 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.36-7.00 (m, 15H), 3.80 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.65 (AB 体系, 2H), 3.39 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.39 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.25 (m, 1H). HRMS 计算值 $\text{M}+\text{H}^+$: 368.2014, 观测值: 368.2025.

实施例 36: ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-(3,5-二甲基苯基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。

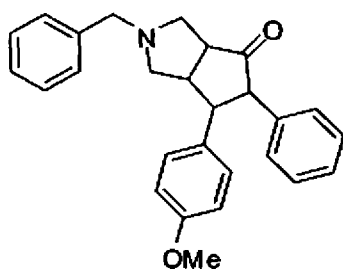


由 3,5-二甲基苯基硼酸 (78 mg, 0.51 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (3 mg, 0.006 mmol)、2-苄基-5-苯基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮 (60 mg, 0.20 mmol)、 LiOH (25 mg, 1.03 mmol) 和二噁烷: 水 (4:1, 1.2 ml)。

得到产物(22 mg, 26%), 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.33 (m, 3H), 7.25 (m, 5H), 7.04 (m, 2H), 6.79 (m, 3H), 3.80 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.64 (AB 体系, 2H), 3.36 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.09 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.93 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.23 (s, 6H). HRMS 计算值 $M+H$: 396.2327, 观测值: 396.2335.

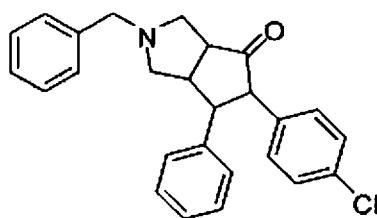
实施例 37: ((R,S)-5,6)-2-苄基-6-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。



由 4-甲氧基苯基硼酸(157 mg, 1.03 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (6 mg, 0.012 mmol)、2-苄基-5-苯基-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(120 mg, 0.41 mmol)、LiOH (50 mg, 2.07 mmol)和二噁烷:水(4:1, 2 ml)。得到产物(85 mg, 51%), 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.41-7.21 (m, 8H), 7.11 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 3.80 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (AB 体系, 2H), 3.44 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.44 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.31 (m, 1H). HRMS 计算值 $M+H$: 398.2120, 观测值: 398.2137.

实施例 38: ((R,S)-5,6)-2-苄基-5-(4-氯苯基)-6-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-六氢环戊二烯并[c]吡咯-4(5H)-酮。



有苯基硼酸(385 mg, 3.0 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (18 mg, 0.036 mmol)、

2-苄基-5-(4-氯苯基)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(400 mg, 1.23 mmol)、LiOH (151 mg, 6.1 mmol)和二噁烷:水(4:1, 9 ml)。得到产物(160 mg, 32%), 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.37-7.13 (m, 12H), 6.94 (m, 2H), 3.77 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.65 (AB 体系, 2H), 3.39 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.12 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.38 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.25 (m, 1H). HRMS 计算值 $M+H$: 402.1625, 观测值: 402.1606.

生物活性

测试了本发明某些代表性化合物作为 σ (σ -1 和 σ -2)抑制剂的活性。使用下列试验方案:

σ -1

使用具有某些修改的(DeHaven-Hudkins 等人, 1992)所述的方法进行 σ 1-受体的脑膜制备和结合测定。简而言之, 在 10 体积(w/v)的 Tris-HCl 50mM 0.32M 蔗糖、pH7.4 的溶液中, 使用 Kinematica Polytron PT 3000, 在 15000 r.p.m.下将豚鼠的脑匀浆 30 秒。在 4℃下, 以 1000g 将匀浆物离心 10 分钟, 收集上清液并在 4℃下, 以 48000g 再次离心 15 分钟。在 10 体积的 Tris-HCl 缓冲液(50mM, pH7.4)中重悬沉淀物, 在 37℃下孵育 30 分钟, 在 4℃下以 48000g 离心 20 分钟。此后, 在新鲜的 Tris-HCl 缓冲液(50mM, pH7.4)中重悬沉淀物并在冰上储存直至使用。

每一测定试管含有 10 μL 的 [^3H](+)-戊唑辛(终浓度为 0.5nM)、900 μL 的组织混悬液, 使最终测定体积为 1mL 并且最终组织浓度为约 30mg 组织净重/mL。通过加入终浓度为 1 μM 的氟哌啶醇确定非特异性结合。在使用 Schleicher & Schuell GF 3362 玻璃纤维滤纸[先在 0.5%聚乙烯亚胺溶液中浸渍至少 1 小时]快速过滤来终止反应前, 将全部试管在 37℃下孵育 150 分钟。然后使用 4mL 冷 Tris-HCl 缓冲液 (50mM, pH7.4) 洗涤滤纸 4 次。在加入闪烁鸡尾酒(scintillation cocktail)后, 使样品平衡过夜。使用 Wallac Winspectral 1414 液体闪烁计数器, 通过液闪光谱法(liquid scintillation spectrometry)确定放射性结合量。通过 Lowry 等人(1951)的方法确定蛋白浓度。

σ -2

使用具有某些修改的如(Radesca 等人, 1991)所述的方法进行 σ 2-受体的结合研究。简而言之, 在体积为 10ml/g 组织净重的冰冷的含有 320mM 蔗糖、pH7.4 的 10mM Tris-HCl (Tris-蔗糖缓冲液)中, 使用 Potter-Elvehjem 匀浆器(500r.p.m., 10 次)将 I 型 σ 受体(σ -1)敲除的小鼠的脑匀浆。然后, 在 4℃下, 以 1000g 将匀浆物离心 10 分钟, 收集上清液。通过涡旋在 2mL/g 冰冷的 Tris-蔗糖缓冲液中重悬沉淀物并以 1000g 再次离心 10 分钟。在 4℃下, 以 31000g 将合并的 1000g 上清液离心 15 分钟。通过涡旋将沉淀物在 3mL/g 10mM Tris-HCl 中重悬, 并将混悬液在 25℃下保持 15 分钟。在以 31000g 离心 15 分钟后, 通过温和 Potter-Elvehjem 匀浆化, 将沉淀物重悬于容积 1.53ml/g 10mM、pH7.4 的 Tris-HCl 中。

测定试管含有 10 μ L 的 [3 H]-DTG (终浓度为 3nM)、400 μ L 的组织混悬液(5.3mL/g, 50mM Tris-HCl, pH8.0), 使其最终分析体积为 0.5mL。通过加入终浓度为 1 μ M 的氟哌啶醇确定非特异性结合。在使用 Schleicher & Schuell GF 3362 玻璃纤维滤纸[先在 0.5%聚乙烯亚胺溶液中浸渍至少 1 小时]快速过滤来终止反应前, 将全部试管在 25℃下孵育 120 分钟。使用 5mL 体积的冷 Tris-HCl 缓冲液(10mM, pH8.0)洗涤滤纸 3 次。在加入闪烁鸡尾酒(scintillation cocktail)后, 使样品平衡过夜。使用 Wallac Winspectral 1414 液体闪烁计数器, 通过液闪光谱法(liquid scintillation spectrometry)确定放射性的结合量。通过 Lowry 等人(1951)的方法确定蛋白浓度。

参考文献

DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, and F. Y. Ford-Rice, 1992, "Characterization of the binding of [3 H](+)-pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain", *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.

Radesca, L., W.D. Bowen, and L. Di Paolo, B.R. de Costa, 1991, Synthesis and Receptor Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexylamines as High-Affinity σ Receptor Ligands, *J. Med. Chem.* 34, 3065-3074.

Langa, F., Codony X., Tovar V., Lavado A., Giménez E., Cozar P., Cantero M., Dordal A., Hernández E., Pérez R., Monroy X., Zamanillo D., Guitart X., Montoliu Ll.,

2003, Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (Sigma1) knockout mice, European Journal of Neuroscience, Vol. 18, 2188-2196.

Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, and R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, J. Biol. Chem, 193, 265.

得到的一些结果显示于表(I)中:

实施例	表(I)	
	% 结合 $\sigma 1$ $10^{-7}M$	% 结合 $\sigma 1$ $10^{-8}M$
1	79.4	46.8
2	40.1	38
3	47.3	11.3
4	88.9	57.4
5	102.3	54
6	92.7	45.5
7	67.5	46.9
8	104.1	68.3
9	97.5	73.4
10	57.0	34.2
11	23.3	17.7
12	101.7	53.2
13	27.6	4.8
14	85.7	31.0
15	71.7	29.8
18	54.1	33.3
19	43.9	2.3
20	103.3	82.0
21	72.3	28.2
22	98.3	80.3

23	103.2	94.8
24 顺式	47.4	16.7
24 反式	76.1	25.2
25	83.2	37.2
26 反式	70.5	16.7
28 顺式	89.6	100.5
29	32.5	-44.3
30 顺式	91.9	65.2
30 反式	96.3	84.2
31	93.9	81.7
32 顺式	70.3	39.8
32 反式	99.6	78.2
33	95.1	69.9
37	56.7	39
38	84	28