



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111183138 A

(43)申请公布日 2020.05.19

(21)申请号 201880047336.X

L·谢

(22)申请日 2018.08.01

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30)优先权数据

代理人 封新琴

62/540,249 2017.08.02 US

(51)Int.Cl.

C07D 405/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 413/04(2006.01)

2020.01.15

C07D 417/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 25/08(2006.01)

PCT/US2018/044854 2018.08.01

A61K 31/55(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/028165 EN 2019.02.07

(71)申请人 赛诺维信制药公司

地址 美国马萨诸塞州

申请人 PGI药物研发公司

(72)发明人 C·A·鲍恩 D·F·布尔迪

M·L·R·赫弗南 L·W·赫尔曼

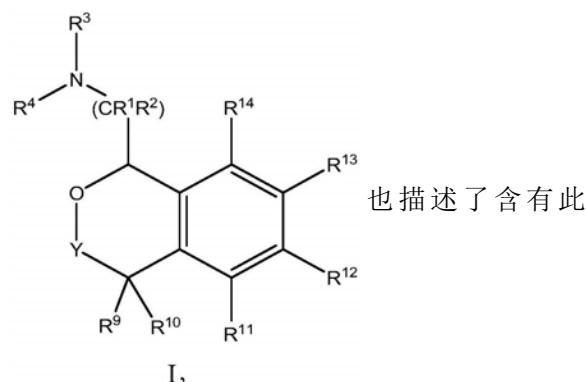
权利要求书9页 说明书180页

(54)发明名称

异色满化合物以及用途

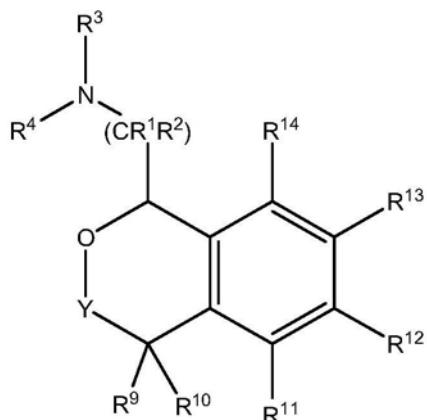
(57)摘要

描述了根据式I所述的化合物



类化合物的药物组合物。还公开在有此需要的受试者中治疗神经或精神疾病和病症的方法。

## 1. 式I的化合物



I

或其药学上可接受的盐，

其中：

Y选自直接键、-C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)-和-C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)C(R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)-；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自H和脂族(C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>)烃，其中所述脂族(C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>)烃任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、羟基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷氧基、氨基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基氨基和二(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基氨基；

或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>一起形成(C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>)环烷基；

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自H、卤素、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)卤代烷基；

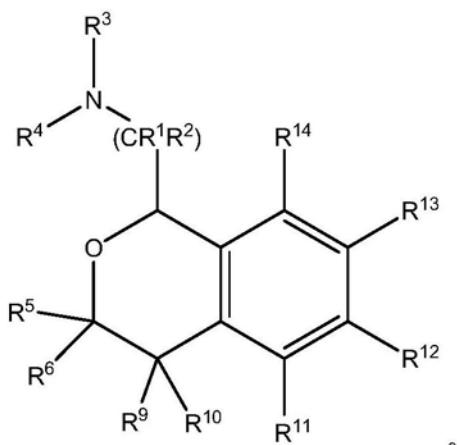
R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自H、卤素、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)卤代烷基和(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷氧基；

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>独立地选自H、卤素、(C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>)烃基、氰基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)卤代烷基、氨基羰基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、二(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)酰基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)卤代烷氧基、羟基(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基、羧基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷氧基羰基、乙酰氧基、硝基、氨基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基氨基、氨基磺酰基、苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基和烷基杂芳基；

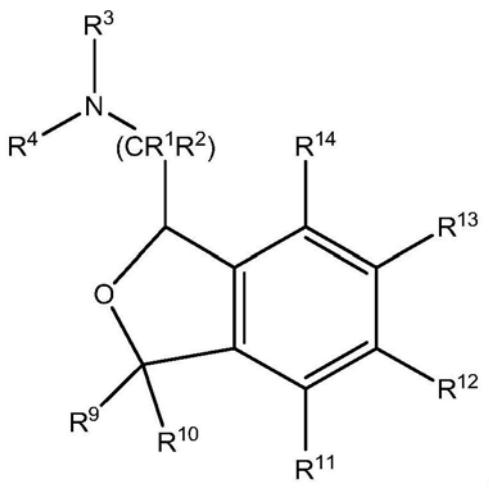
其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>的一个或多个为苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；

其中所述苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基和烷基杂芳基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)烷基、氰基、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)卤代烷基、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)烷氧基、氨基羰基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、二(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)酰基、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)卤代烷氧基、羟基(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)烷基、羧基、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)烷氧基羰基、乙酰氧基、硝基、氨基、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)烷基氨基和二(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)烷基氨基。

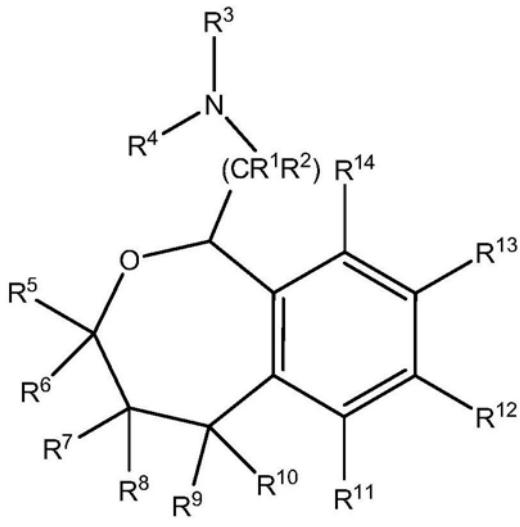
2. 根据权利要求1所述的化合物，其具有下式



3. 根据权利要求1所述的化合物,其具有下式



4. 根据权利要求1所述的化合物,其具有下式



5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>为氢且R<sup>2</sup>为氢或甲基。

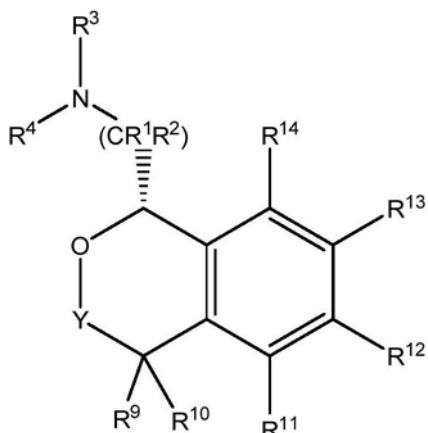
6. 根据权利要求5所述的化合物,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>均为氢。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为氢且R<sup>4</sup>为氢、甲基或乙基。

8. 根据权利要求7所述的化合物,其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>均为氢。

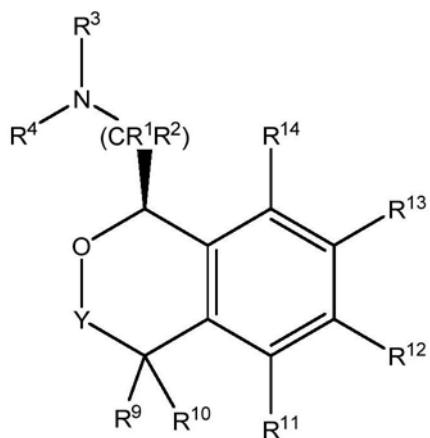
9. 根据权利要求2所述的化合物,其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>均为氢。

10. 根据权利要求4所述的化合物,其中R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>为氢。
11. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自H、氟和甲基。
12. 根据权利要求11所述的化合物,其中R<sup>9</sup>选自H、氟和甲基,且R<sup>10</sup>为H。
13. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>之一任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基;且所剩余的三个为H。
14. 根据权利要求13所述的化合物,其中R<sup>11</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基。
15. 根据权利要求13所述的化合物,其中R<sup>12</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基。
16. 根据权利要求13所述的化合物,其中R<sup>13</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基。
17. 根据权利要求14所述的化合物,其中R<sup>14</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基。
18. 根据权利要求13至17中任一项所述的化合物,其中所述苄基、芳基或杂芳基为未经取代的。
19. 根据权利要求13至17中任一项所述的化合物,其中所述任选取代的芳基为苯基,且所述任选取代的杂芳基为含氮杂芳基。
20. 根据权利要求19所述的化合物,其中所述含氮杂芳基选自吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、咪唑和吡咯。
21. 根据权利要求20所述的化合物,其中所述含氮杂芳基为吡啶。
22. 根据权利要求21所述的化合物,其中所述吡啶在所述R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>或R<sup>13</sup>位。
23. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式Ia:

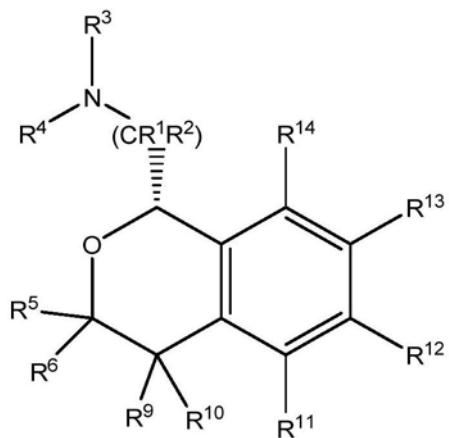


Ia。

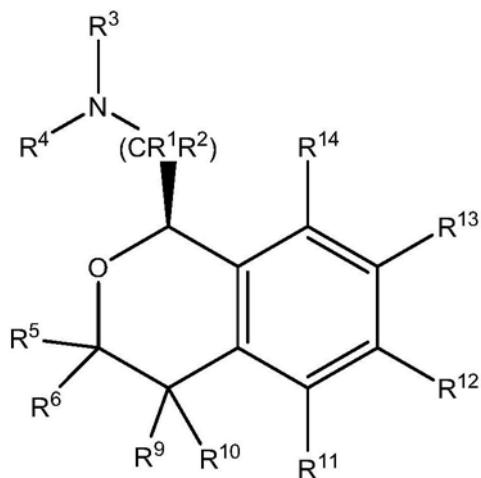
24. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式Ib:

**Ib。**

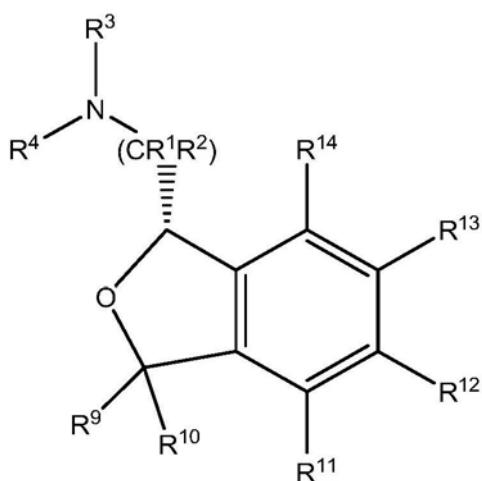
25. 根据权利要求23所述的化合物,其具有式IIa:

**IIa。**

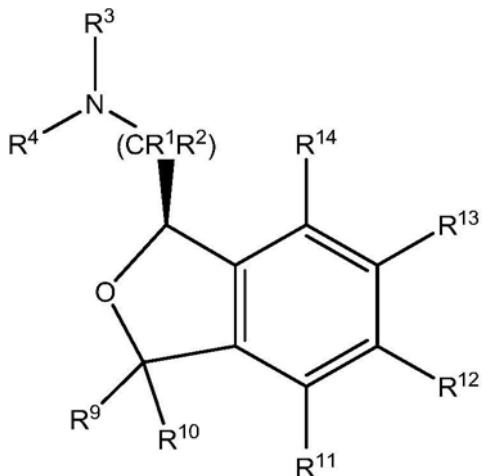
26. 根据权利要求24所述的化合物,其具有式IIb:

**IIb。**

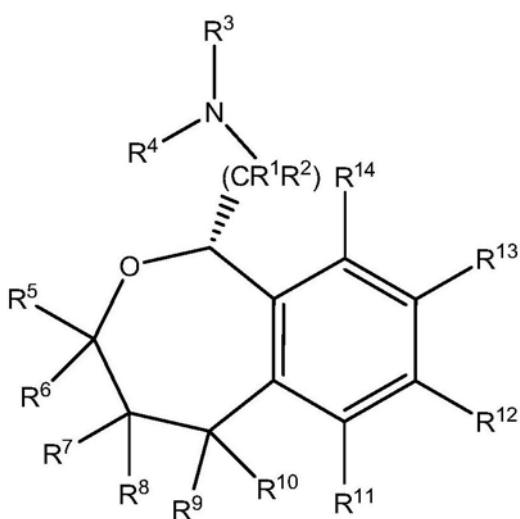
27. 根据权利要求23所述的化合物,其具有式IIIa:

**IIIa。**

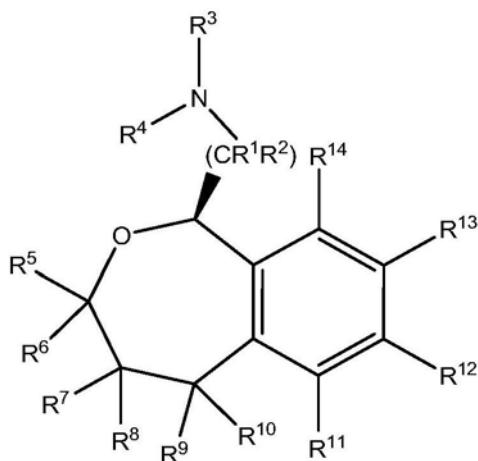
28. 根据权利要求24所述的化合物,其具有式IIIB:

**IIIb。**

29. 根据权利要求23所述的化合物,其具有式IVa:

**IVa。**

30. 根据权利要求24所述的化合物,其具有式IVb:

**IVb。**

31. 根据权利要求1或23-30中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>为氢;R<sup>2</sup>为氢或甲基;R<sup>3</sup>为氢;R<sup>4</sup>为氢或甲基;R<sup>5</sup>当存在时为氢;且R<sup>6</sup>当存在时为氢。

32. 根据权利要求31所述的化合物,其中R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>当存在时为氢;且R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>各自独立地为氢、氟或甲基。

33. 根据权利要求32所述的化合物,其中所有R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>为氢,且R<sup>4</sup>为氢或甲基。

34. 根据权利要求33所述的化合物,其中所有R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>4</sup>为氢;R<sup>4</sup>为氢或甲基;且R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>或R<sup>13</sup>之一为吡啶,且所剩余的两个为H。

35. 根据权利要求34所述的化合物,其中R<sup>11</sup>为吡啶。

36. 根据权利要求34所述的化合物,其中R<sup>12</sup>为吡啶。

37. 根据权利要求36所述的化合物,其中R<sup>12</sup>为3-吡啶基。

38. 根据权利要求34所述的化合物,其中R<sup>13</sup>为吡啶。

39. 根据权利要求38所述的化合物,其中R<sup>13</sup>为3-吡啶基或4-吡啶基。

40. 根据权利要求25所述的化合物,其中所有R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>为氢,且R<sup>4</sup>为氢或甲基。

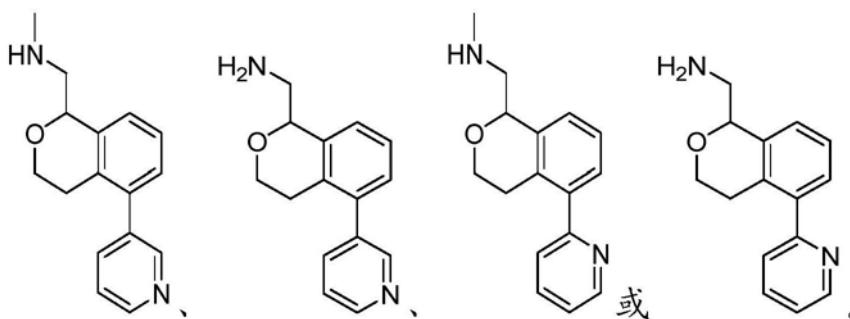
41. 根据权利要求40所述的化合物,其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>或R<sup>13</sup>之一为吡啶,且所剩余的三个为H。

42. 根据权利要求24所述的化合物,其中所有R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>为氢;且R<sup>4</sup>为氢或甲基。

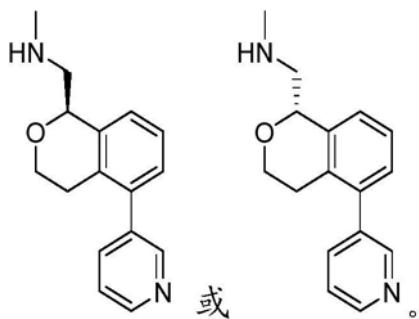
43. 根据权利要求42所述的化合物,其中R<sup>4</sup>为氢。

44. 根据权利要求3所述的化合物,其中所有R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢;R<sup>4</sup>为氢或甲基;且R<sup>11</sup>为3-吡啶基或4-吡啶基。

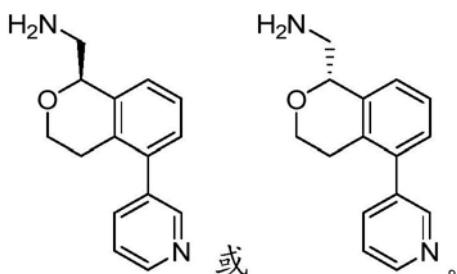
45. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:



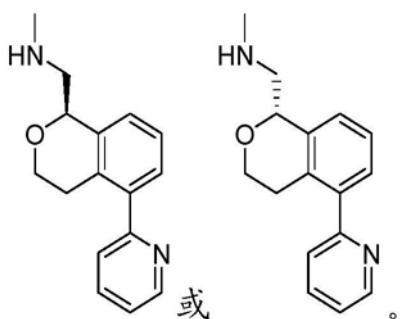
46. 根据权利要求45所述的化合物,其中所述化合物为:



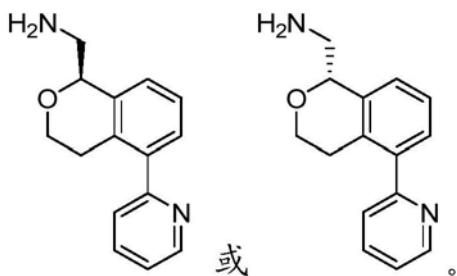
47. 根据权利要求45所述的化合物,其中所述化合物为:



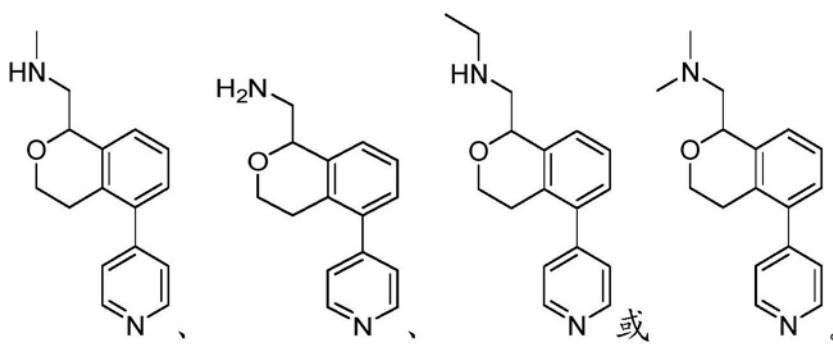
48. 根据权利要求45所述的化合物,其中所述化合物为:



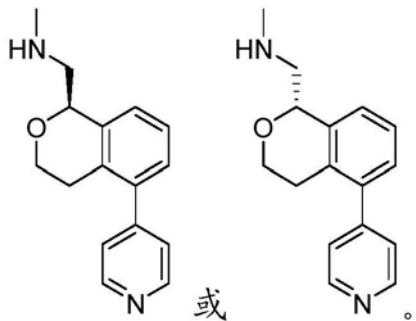
49. 根据权利要求45所述的化合物,其中所述化合物为:



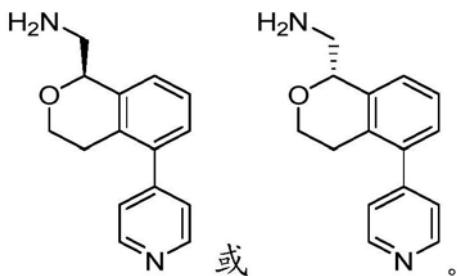
50. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:



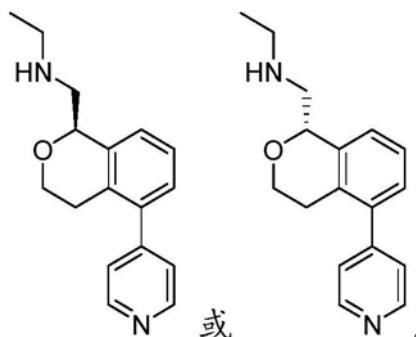
51. 根据权利要求50所述的化合物,其中所述化合物为:



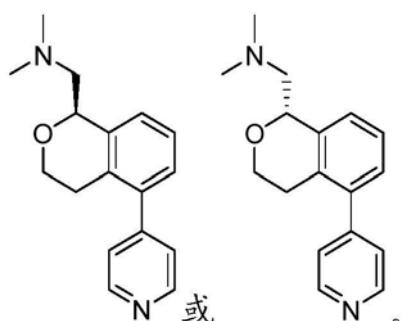
52. 根据权利要求50所述的化合物,其中所述化合物为:



53. 根据权利要求50所述的化合物,其中所述化合物为:



54. 根据权利要求50所述的化合物,其中所述化合物为:



55. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自表A或其药学上可接受的盐。
56. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自表B或其药学上可接受的盐。
57. 一种组合物,其包含根据权利要求1-56中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。
58. 一种用于治疗受试者的神经或精神病症的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-56中任一项所述的化合物。
59. 根据权利要求58所述的方法其中所述神经或精神病症为抑郁症、双相障碍、疼痛、精神分裂症、强迫症、成瘾、社交障碍、注意缺陷多动障碍、焦虑症、运动障碍、癫痫症、自闭症或认知障碍。
60. 根据权利要求59所述的方法,其中所述神经或精神病症为抑郁症。
61. 根据权利要求60所述的方法,其中所述抑郁症为难治性抑郁症 (TRD)、重度抑郁症 (MDD)、单相抑郁症、双相抑郁症或与其它疾病或病症相关的抑郁症。
62. 根据权利要求59所述的方法,其中所述神经或精神病症为癫痫症。
63. 一种用于治疗受试者的神经或精神病症的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求45-49中任一项所述的化合物。
64. 根据权利要求63所述的方法,其中所述神经或精神病症为癫痫症。
65. 一种用于治疗受试者的神经或精神病症的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求50-54中任一项所述的化合物。
66. 根据权利要求65所述的方法,其中所述神经或精神病症为癫痫症。
67. 一种用于治疗受试者的神经病症的神经精神症状和行为症状的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-56中任一项所述的化合物。
68. 根据权利要求67所述的方法,其中所述神经病症选自阿尔茨海默病和帕金森氏病。
69. 一种制备根据权利要求1所述的式I的化合物的方法。

## 异色满化合物以及用途

### 技术领域

[0001] 本文提供1-氨基甲基-5-杂芳基异色满化合物以及其药物组合物,用于治疗中枢神经系统(CNS)疾病和病症(例如,运动障碍、癫痫症、抑郁症、双相障碍、疼痛、精神分裂症、强迫症、心理刺激、成瘾、社交障碍、注意缺陷多动障碍、焦虑症、自闭症、认知障碍,或神经疾病例如阿尔茨海默病和帕金森氏病的神经精神症状,例如情感淡漠、抑郁、焦虑、认知障碍、精神异常、攻击行为、躁动、冲动控制以及睡眠崩解)。

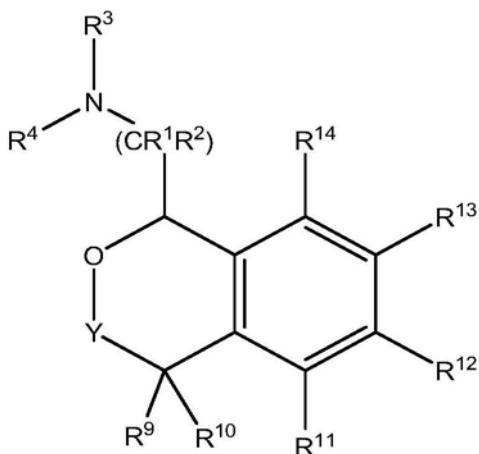
### 技术背景

[0002] 中枢神经系统疾病和障碍以不同的严重程度影响范围广泛的人群。神经和精神疾病和障碍包括运动障碍、癫痫症、重度抑郁症、精神分裂症、双相障碍、强迫症(OCD)、恐慌症和创伤后应激障碍(PTSD)等。这些疾病和障碍影响人的思想、情绪、行为和社交互动,并且可能显著损害日常机能。参见例如,Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第4版,American Psychiatric Association(2000)(“DSM-IV-TR”);Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第5版,American Psychiatric Association(2013)。此外,神经精神症状例如情感淡漠、抑郁、焦虑、认知障碍、精神异常、攻击行为、躁动、冲动控制和睡眠崩解,现被认为是神经疾病和病症例如阿尔茨海默病和帕金森氏病的核心障碍。

[0003] 癫痫症为神经疾病,其特征是复发性、无端癫痫发作(Blueme等人,Epilepsia.2001;42:1212-1218)。这些癫痫发作是由于脑中的异常、过度或同步的神经元活动而引起的暂时性体征和/或症状(Fisher等人,Epilepsia 46(4):470-2)。不应将癫痫症理解为一种单一的病症,而应将其视为一组症状各异、但都涉及脑中的发作性异常电活动的综合征。它是美国最常见的严重神经病症之一,通常需要长期管理。在美国,每年新诊断出150,000人患有癫痫症,终生累积发病率接近3% (Hauser等人,Epilepsia.1991;32:429-445;Begley等人,Epilepsia.1994;35:1230-1243)。癫痫发作不受控制的患者会出现较高的发病率和死亡率,并且也面临社会耻辱和歧视。

### 发明内容

[0004] 本文提供式I的化合物:

**I**

或其药学上可接受的盐，

其中：

Y选自直接键、-C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)-和-C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)C(R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)-；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自H和脂族(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烃，其中所述脂族(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烃任选地取代有卤素、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基和二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基的一个或多个；

或者，R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>可一起形成(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基；

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自H、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基；

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自H、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>独立地选自H、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烃基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基、氨基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷氧基、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基、乙酰氧基、硝基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、氨基磺酰基、苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基和烷基杂芳基；

其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>的一个或多个为苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；

其中所述苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)卤代烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、氨基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)卤代烷氧基、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基、乙酰氧基、硝基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基和二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基。

[0005] 在一些实施方案中，提供组合物，其包含本文所公开的化合物以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0006] 在一些实施方案中，提供用于治疗受试者的神经或精神病症的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所公开的化合物或组合物。

#### 发明详述

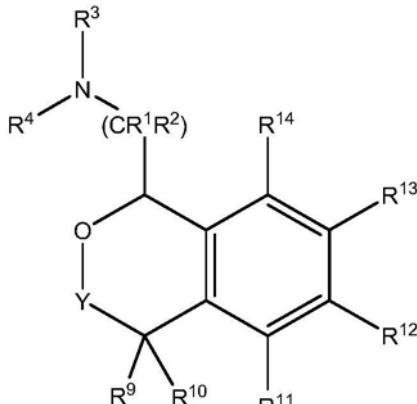
[0007] 出于所有目的将本申请中引用的出版物、专利、专利申请和其它参考文献通过引用以其整体并入本文，并且其程度如同出于所有目的将每个单独的出版物、专利、专利申请或其它参考文献具体地和单独地指出通过引用以其整体并入。本文中对参考文献的引用不

应被解释为承认这是本发明的现有技术。

[0008] 虽然存在针对这些疾病和病症的一些方面的药物,但仍然需要针对多种神经和精神疾病和病症的有效治疗。例如,虽然将情绪稳定剂(如锂盐和丙戊酸盐)、抗抑郁药和抗精神病药物用于治疗情绪障碍,但是需要更有效的药物。目前的抗精神病药可成功地治疗精神分裂症的阳性症状,但对阴性和认知症状的疗效较差。另外,目前的抗抑郁药通常仅对一部分患有抑郁症的受试者有效。此外,尽管事实是神经疾病(如帕金森氏病和阿尔茨海默病)的行为和精神症状是受试者收容(institutionalization)的主要原因,但存在很少用于治疗它们的药物。本文所公开的化合物解决这些需求。

[0009] 本公开所述的方法涉及本文公开的化合物和组合物在治疗神经或精神疾病和病症或障碍中的用途。在一些实施方案中,所述神经或精神病为抑郁症、双相障碍、疼痛、精神分裂症、强迫症、成瘾、社交障碍、注意缺陷多动障碍、焦虑症、运动障碍、癫痫症、自闭症、阿尔茨海默病、帕金森氏病或认知障碍。在一个实施方案中,所述病症为抑郁症,特别是难治性抑郁症(TRD)、重度抑郁症(MDD)、单相抑郁症、双相抑郁症或与其它疾病或病症相关的抑郁症。在一些实施方案中,所述神经疾病和病症例如阿尔茨海默病和帕金森氏病中的障碍,包括神经精神症状,例如情感淡漠、抑郁、焦虑、认知障碍、精神异常、攻击行为、躁动、冲动控制障碍和睡眠障碍。

[0010] 在一些实施方案中,本文提供式I的化合物



I

或其药学上可接受的盐,

其中:

Y选自直接键、 $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)-$ 和 $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)-$ ;

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 独立地选自H和脂族( $\text{C}_1\text{--C}_8$ )烃,其中所述脂族( $\text{C}_1\text{--C}_8$ )烃任选地取代有一个或多个取代基,所述取代基选自卤素、羟基、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷氧基、氨基、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷基氨基和二( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷基氨基;

或者 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 一起形成( $\text{C}_3\text{--C}_6$ )环烷基;

$\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 独立地选自H、卤素、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷基和( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )卤代烷基;

$\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 和 $\text{R}^{10}$ 独立地选自H、卤素、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷基、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )卤代烷基和( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷氧基;

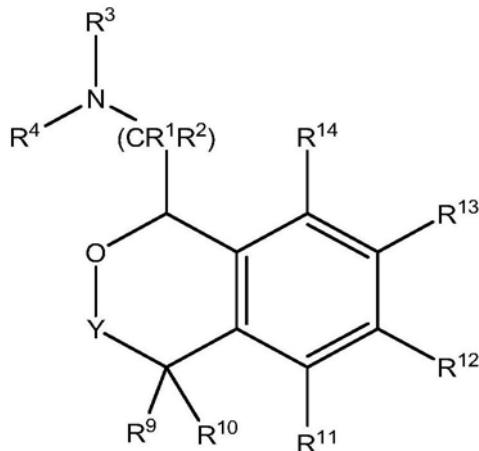
$\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 和 $\text{R}^{14}$ 独立地选自H、卤素、( $\text{C}_1\text{--C}_8$ )烃基、氰基、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )卤代烷基、氨基羰基、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷基氨基羰基、二( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷基氨基羰基、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )酰基、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷氧基、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )卤代烷氧基、羟基( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷基、羧基、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷氧基羰基、乙酰氧基、硝基、氨基、( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )烷基氨基

基、二(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基、氨基磺酰基、苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基和烷基杂芳基；

其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>的一个或多个为苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；

其中所述苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基和烷基杂芳基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷基、氰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)卤代烷基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷氧基、氨基羰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、二(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)酰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)卤代烷氧基、羟基(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷基、羧基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷氧基羰基、乙酰氧基、硝基、氨基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷基氨基和二(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷基氨基。

[0011] 在一些实施方案中，提供式I的化合物：



I

或其药学上可接受的盐，

其中：

Y选自直接键、-C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)-和-C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)C(R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)-；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自H和脂族(C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>)烃，其中所述脂族(C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>)烃任选地取代有卤素、羟基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷氧基、氨基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基和二(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基的一个或多个；

或者，R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>一起可形成(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>)环烷基；

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自H、卤素、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)卤代烷基；

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自H、卤素、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)卤代烷基和(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷氧基；

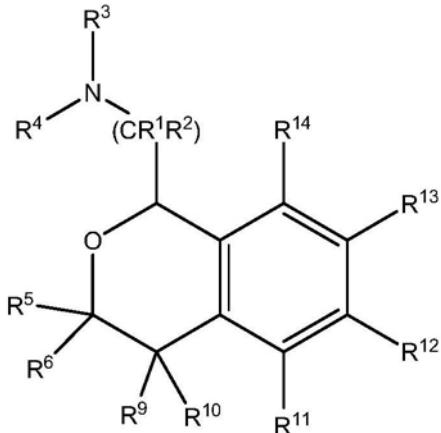
R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>独立地选自H、卤素、(C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>)烃基、氰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)卤代烷基、氨基羰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、二(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)酰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)卤代烷氧基、羟基(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基、羧基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷氧基羰基、乙酰氧基、硝基、氨基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基、氨基磺酰基、苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基和烷基杂芳基；

其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>的一个或多个为苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；

其中所述苯氧基、苄氧基、苄基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷基、氰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)卤代烷基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷氧基、氨基羰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、二(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基氨基羰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)酰基、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)卤代烷

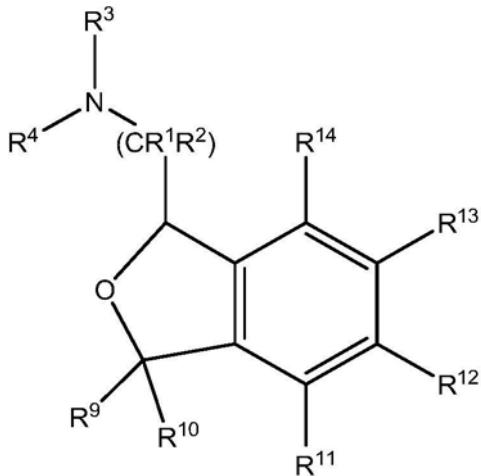
氧基、羟基 (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>) 烷基、羧基、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>) 烷氧基羰基、乙酰氧基、硝基、氨基、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>) 烷基氨基和二 (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>) 烷基氨基。

[0012] 在一些实施方案中, Y为-C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)–且所述化合物具有式II:



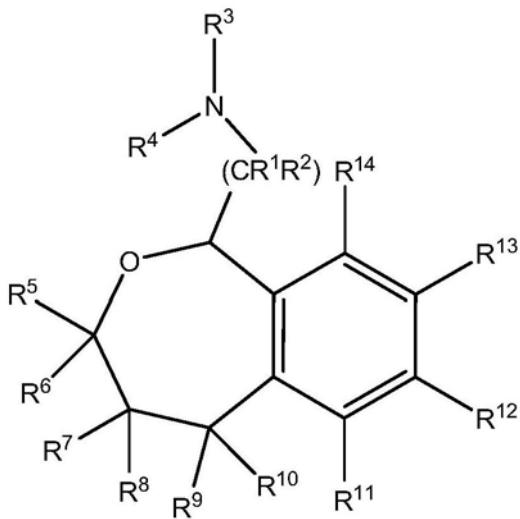
II。

[0013] 在一些实施方案中, Y为直接键且所述化合物具有式III:

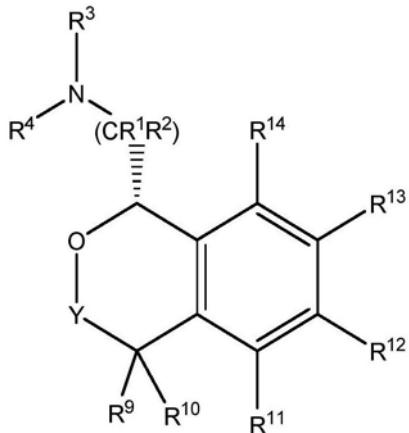


III。

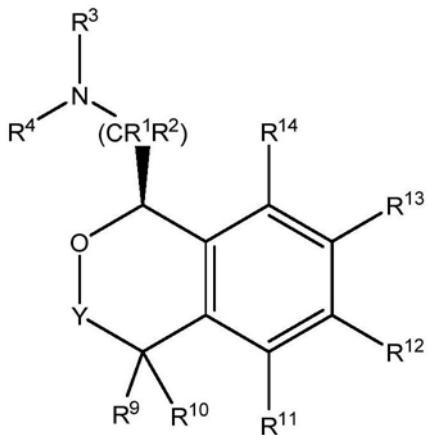
[0014] 在一些实施方案中, Y为-C(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)C(R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)–且所述化合物具有式IV:

**IV。**

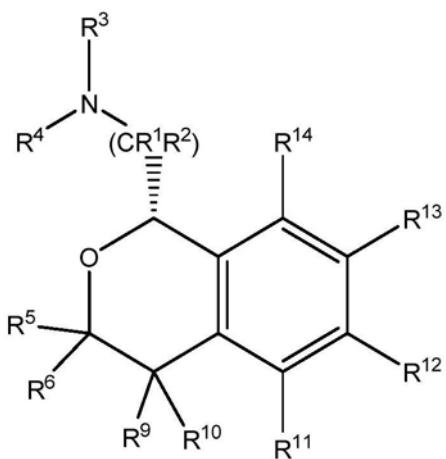
[0015] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ia:

**Ia。**

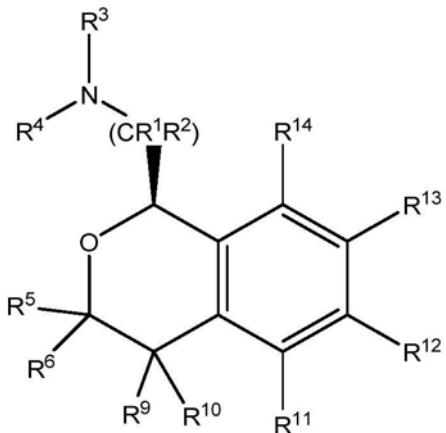
[0016] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ib:

**Ib。**

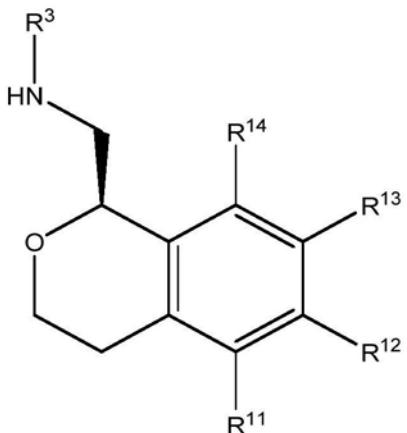
[0017] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIa:

**IIa。**

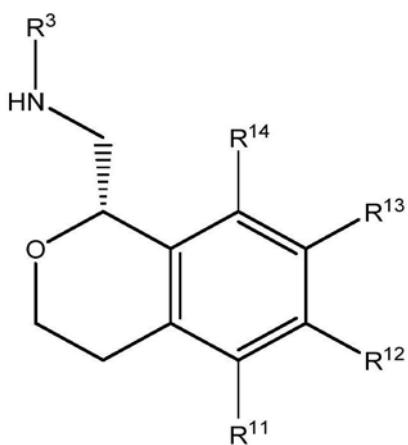
[0018] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIb:

**IIb。**

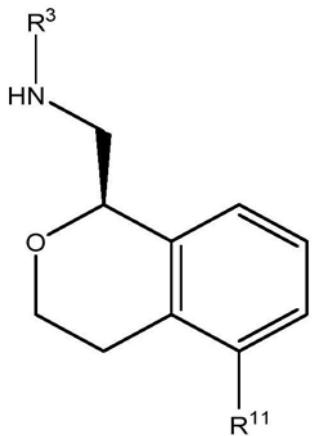
[0019] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIc:

**IIc。**

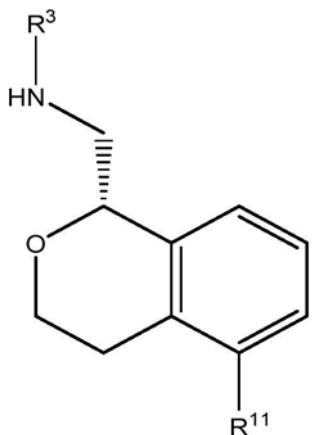
[0020] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IId:

**IIId。**

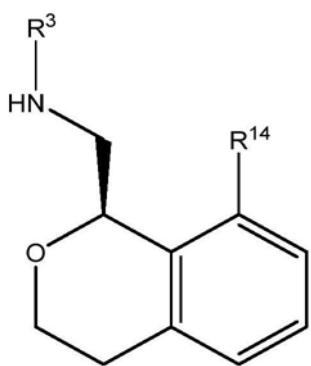
[0021] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIe:

**IIe。**

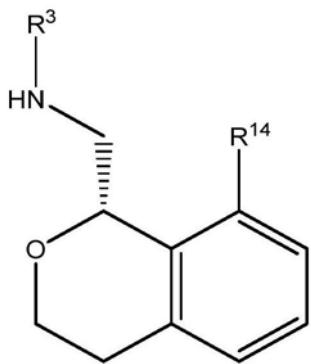
[0022] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIf:

**IIIf。**

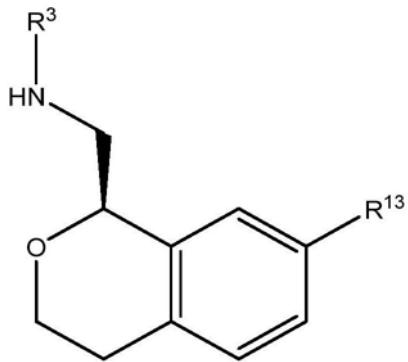
[0023] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIg:

**IIg。**

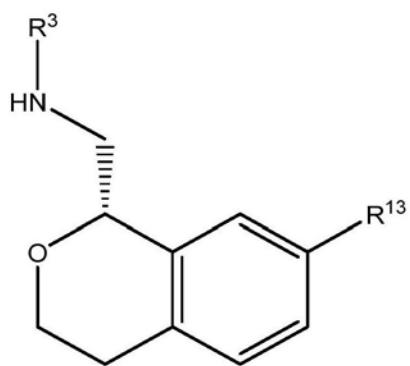
[0024] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIh:

**IIh。**

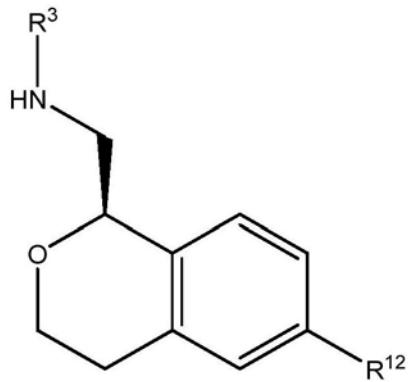
[0025] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIIi:

**IIIi。**

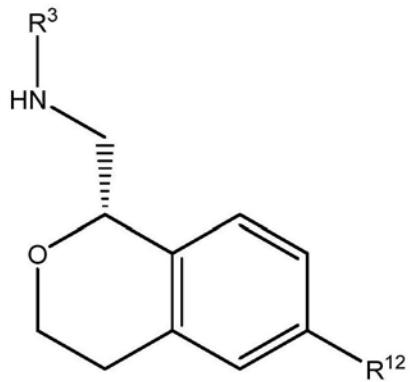
[0026] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIj:

**IIIj。**

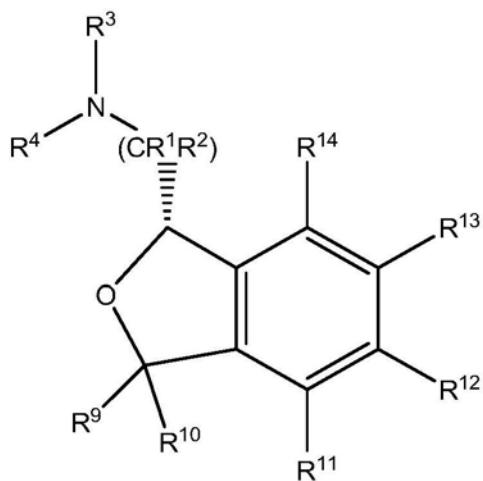
[0027] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIk:

**IIk。**

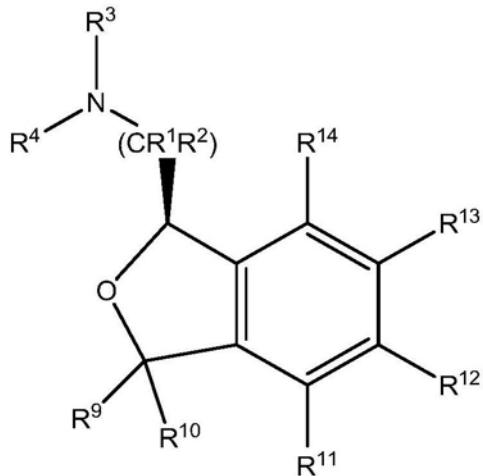
[0028] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIIm:

**IIIm。**

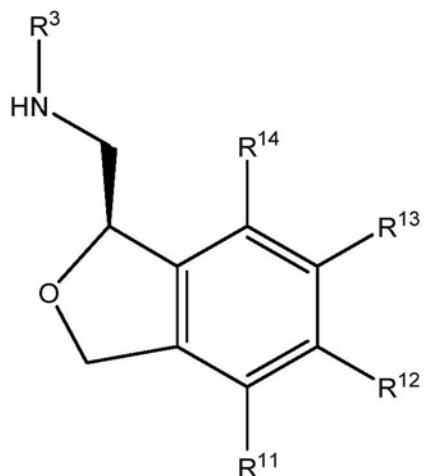
[0029] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIIa:

**IIIa。**

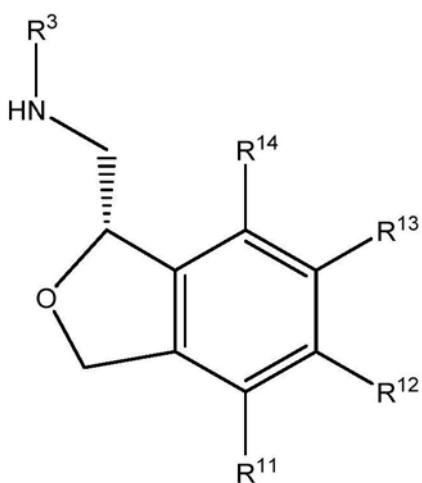
[0030] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIIb:

**IIIb。**

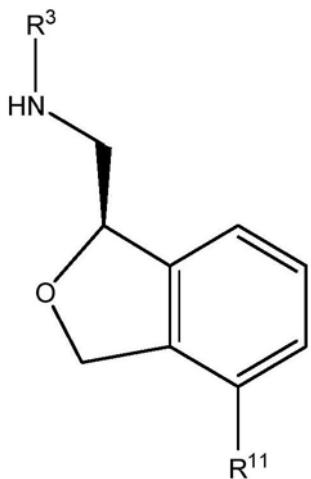
[0031] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIIc:

**IIIc。**

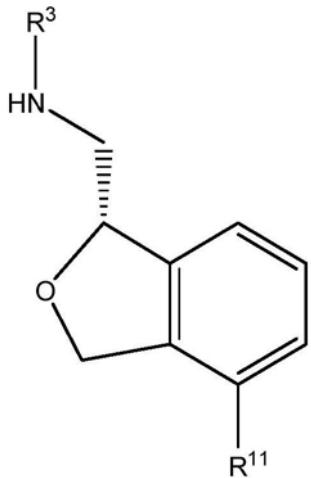
[0032] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIId:

**III d。**

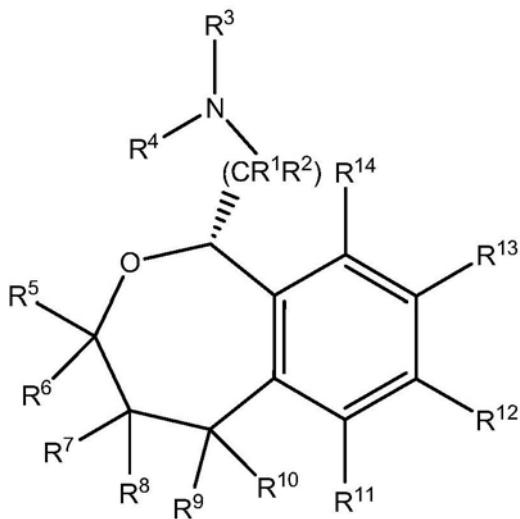
[0033] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIIe:

**III e。**

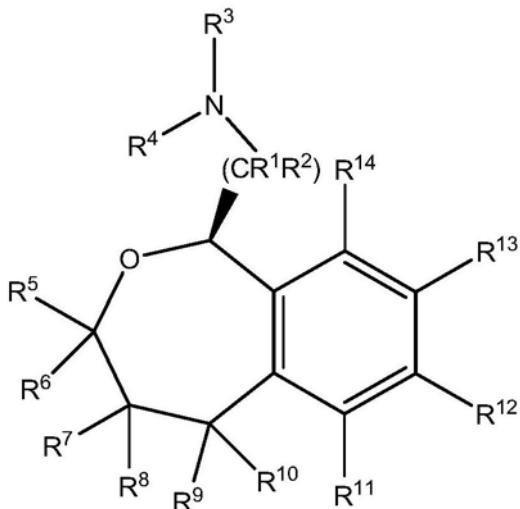
[0034] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIIf:

**III f。**

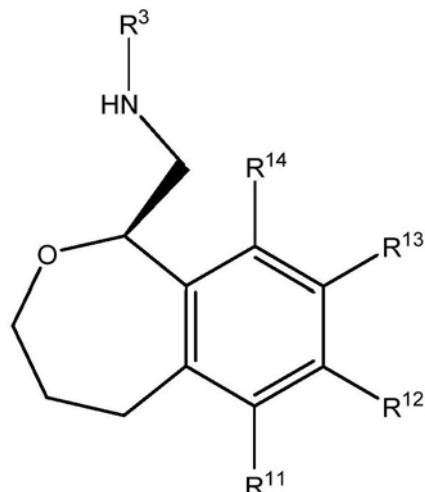
[0035] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IVa:

**IVa。**

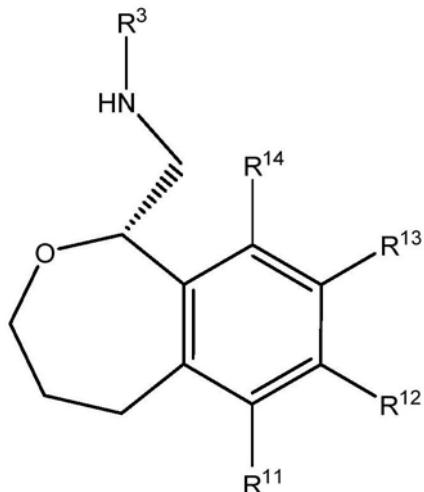
[0036] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IVb:

**IVb。**

[0037] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IVc:

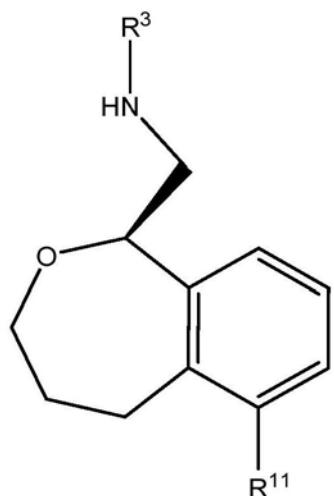
**IVc。**

[0038] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IVd:



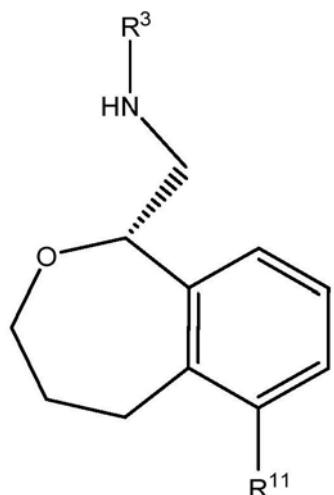
**IVd。**

[0039] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IVe:



**IVe。**

[0040] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IVf:



**IVf。**

[0041] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中, R<sup>1</sup>为氢。在一些实施方案中, R<sup>1</sup>为氢且R<sup>2</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。在一些实施方案中, R<sup>1</sup>为氢且R<sup>2</sup>为氢。在一些实施方案中, R<sup>1</sup>为氢且R<sup>2</sup>为甲基。在一些实施方案中, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自选自氢和甲基。在一些实施方案中, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自独立地选自氢和甲基。

[0042] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自氢和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢且R<sup>4</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢且R<sup>4</sup>为氢。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢且R<sup>4</sup>为甲基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢且R<sup>4</sup>为乙基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自选自氢和甲基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自氢和甲基。

[0043] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基和环丁基。

[0044] 在式IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh、IIi、IIj、IIk、IIIm、IIIc、IIId、IIIe、IIIIf、IVc、IVd、IVe或IVf的一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。在式IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh、IIi、IIj、IIk或IIIm的一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。在式IIIc、IIId、IIIe或IIIIf的一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。在式IVc、IVd、IVe或IVf的一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

[0045] 在式IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh、IIi、IIj、IIk、IIIm、IIIc、IIId、IIIe、IIIIf、IVc、IVd、IVe或IVf的一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢、甲基、乙基、丙基、环丙基或环丁基。在式IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh、IIi、IIj、IIk或IIIm的一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢、甲基、乙基、丙基、环丙基或环丁基。在式IIIc、IIId、IIIe或IIIIf的一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢、甲基、乙基、丙基、环丙基或环丁基。在式IVc、IVd、IVe或IVf的一些实施方案中, R<sup>3</sup>为氢、甲基、乙基、丙基、环丙基或环丁基。

[0046] 在一些实施方案中, 本文所描述的任一项式的R<sup>3</sup>为氢。

[0047] 在一些实施方案中, 本文所描述的任一项式的R<sup>3</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为甲基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为乙基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为丙基(例如, 正丙基或异丙基)。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为丁基(例如, 正丁基或叔丁基)。

[0048] 在一些实施方案中, 本文所描述的任一项式的R<sup>3</sup>为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为环丙基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为环丁基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为环戊基。在一些实施方案中, R<sup>3</sup>为环己基。

[0049] 在式I、II、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IVa或IVb的一些实施方案中, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自为氢。在一些实施方案中, R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>各自为氢。

[0050] 在一些实施方案中, 本文所描述的任一项式的R<sup>5</sup>为氢。在一些实施方案中, 本文所描述的任一项式的R<sup>5</sup>为卤素(例如, 氟、氯或溴)。在一些实施方案中, 本文所描述的任一项式的R<sup>5</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。在一些实施方案中, 本文所描述的任一项式的R<sup>5</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基(例如, CF<sub>3</sub>、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H或CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)。

[0051] 在一些实施方案中, 本文所描述的任一项式的R<sup>6</sup>为氢。在一些实施方案中, 本文所描述的任一项式的R<sup>6</sup>为卤素(例如, 氟、氯或溴)。在一些实施方案中, 本文所描述的任一项式的R<sup>6</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。在一些实施方案中, 本文所

描述的任一项式的R<sup>6</sup>为C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>卤代烷基(例如,CF<sub>3</sub>、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H或CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)。

[0052] 在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>7</sup>为氢。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>7</sup>为卤素(例如,氟、氯或溴)。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>7</sup>为C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基(例如,甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>7</sup>为C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>卤代烷基(例如,CF<sub>3</sub>、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H或CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>7</sup>为C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基或丙氧基)。

[0053] 在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>8</sup>为氢。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>8</sup>为卤素(例如,氟、氯或溴)。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>8</sup>为C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基(例如,甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基,等等)。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>8</sup>为C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>卤代烷基(例如,CF<sub>3</sub>、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H或CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>7</sup>为C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基或丙氧基)。

[0054] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中,R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自氢、氟和甲基。在一些实施方案中,R<sup>10</sup>为氢且R<sup>9</sup>为氢、氟或甲基。在一些实施方案中,R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>各自为氢。在一些实施方案中,R<sup>9</sup>为氢。在一些实施方案中,R<sup>9</sup>为氟。在一些实施方案中,R<sup>9</sup>为甲基。在一些实施方案中,R<sup>10</sup>为氢。在一些实施方案中,R<sup>10</sup>为氟。在一些实施方案中,R<sup>10</sup>为甲基。

[0055] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中,只有一个R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>或R<sup>14</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,只有一个R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>或R<sup>14</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基;且剩余的R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢。在一些实施方案中,R<sup>11</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R<sup>12</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R<sup>13</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R<sup>14</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基。

[0056] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中,只有一个R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>或R<sup>14</sup>为经任选取代的苄基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,只有一个R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>或R<sup>14</sup>为经任选取代的苄基、芳基或杂芳基,且剩余的R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢。在一些实施方案中,R<sup>11</sup>为经任选取代的苄基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R<sup>12</sup>为经任选取代的苄基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R<sup>13</sup>为经任选取代的苄基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R<sup>14</sup>为经任选取代的苄基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,只有一个R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>或R<sup>14</sup>为未经取代的苄基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>之一为未经取代的苄基、芳基或杂芳基,且剩余的三个为氢。在一些实施方案中,所述经任选取代的苄基、芳基或杂芳基选自苯基或含氮杂芳基。在一些实施方案中,所述经任选取代的芳基为苯基,且所述经任选取代的杂芳基为含氮杂芳基。在一些实施方案中,所述含氮杂芳基选自吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑和吡咯。在一些实施方案中,所述含氮杂芳基为吡啶。在一些实施方案中,所述吡啶在R<sup>11</sup>位上。在一些实施方案中,所述吡啶在R<sup>12</sup>位上。在一些实施方案中,所述吡啶在R<sup>13</sup>位上。在一些实施方案中,所述吡啶在R<sup>14</sup>位上。

[0057] 在式IIc、IId、IIIC、IIId、IVc或IVd的一些实施方案中,R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>为氢;且R<sup>14</sup>任选地取代有:苄基、芳基或杂芳基。在式IIc、IId、IIIC、IIId、IVc或IVd的一些实施方案中,R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>为氢;且R<sup>14</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑和吡咯。

唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0058] 在式IIc或IId的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>为氢；且R<sup>14</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0059] 在式IIIc或IIId的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>为氢；且R<sup>14</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0060] 在式IVc或IVd的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>为氢；且R<sup>14</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0061] 在式IIc、IId、IIIc、IIId、IVc或IVd的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>13</sup>任选地取代有：苄基、芳基或杂芳基。在式IIc、IId、IIIc、IIId、IVc或IVd的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>13</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0062] 在式IIc或IId的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>13</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0063] 在式IIIc或IIId的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>13</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0064] 在式IVc或IIId的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>13</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0065] 在式IIc、IId、IIIc、IIId、IVc或IVd的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>12</sup>任选地取代有：苄基、芳基或杂芳基。在式IIc、IId、IIIc、IIId、IVc或IVd的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>12</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0066] 在式IIc或IId的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢且R<sup>12</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0067] 在式IIIc或IIId的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>12</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0068] 在式IVc或IVd的一些实施方案中，R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>12</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0069] 在式IIc、IId、IIIc、IIId、IVc或IVd的一些实施方案中，R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>11</sup>任选地取代有：苄基、芳基或杂芳基。在式IIc、IId、IIIc、IIId、IVc或IVd的一些实施方案中，R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>11</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪

唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0070] 在式IIc或IId的一些实施方案中，R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>11</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0071] 在式IIIc或IIId的一些实施方案中，R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢；且R<sup>11</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0072] 在式IVc或IVd的一些实施方案中，R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢且R<sup>11</sup>为苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯或三唑；其中所述吡啶任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基。

[0073] 在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为氢。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的苯基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的芳基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的芳基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的苯基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的苯基。

[0074] 在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为吡啶基，其任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基（例如，甲基、乙基、丙基或丁基）。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的嘧啶基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的嘧啶基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的吡嗪基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的吡嗪基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的哒嗪基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的哒嗪基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的噻唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的噻唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的异噻唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的异噻唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的噁唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的噁唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的异噁唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的异噁唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的咪唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的咪唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的吡咯基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的吡咯基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为经任选取代的三唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>11</sup>为未经取代的三唑基。

[0075] 在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为氢。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的苯基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的芳基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的芳基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的苯基。在一些实施方案

中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的苯基。

[0076] 在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为吡啶基,其任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基(例如,甲基、乙基、丙基或丁基)。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的嘧啶基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的嘧啶基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的吡嗪基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的吡嗪基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的哒嗪基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的哒嗪基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的噻唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的噻唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的异噻唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的异噻唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的噁唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的噁唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的异噁唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的异噁唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的吡唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的吡唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的咪唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的咪唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的吡咯基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的吡咯基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为经任选取代的三唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>12</sup>为未经取代的三唑基。

[0077] 在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为氢。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为经任选取代的苄基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为经任选取代的芳基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为未经取代的芳基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为经任选取代的苯基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为未经取代的苯基。

[0078] 在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为经任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为吡啶基，其任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基（例如，甲基、乙基、丙基或丁基）。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为经任选取代的嘧啶基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为未经取代的嘧啶基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为经任选取代的吡嗪基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为未经取代的吡嗪基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为经任选取代的哒嗪基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为未经取代的哒嗪基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为经任选取代的噻唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为未经取代的噻唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为经任选取代的异噻唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为未经取代的异噻唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为经任选取代的噁唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为未经取代的噁唑基。在一些实施方案中，本文所描述的任一项式的 $R^{13}$ 为经任选取代的异噁唑基。在一些实施方案

中,本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为未经取代的异噁唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为经任选取代的吡唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为未经取代的吡唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为经任选取代的咪唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为未经取代的咪唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为经任选取代的吡咯基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为经任选取代的三唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>13</sup>为未经取代的三唑基。

[0079] 在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为氢。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的苄基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的芳基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的苯基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为未经取代的苯基。

[0080] 在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为吡啶基,其任选地取代有一个或两个C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>烷基(例如,甲基、乙基、丙基或丁基)。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的嘧啶基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为未经取代的嘧啶基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的吡嗪基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为未经取代的吡嗪基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的哒嗪基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为未经取代的哒嗪基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的噻唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为未经取代的噻唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的异噻唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的噁唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为未经取代的噁唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的吡唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为未经取代的吡唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的咪唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为未经取代的咪唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的吡咯基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为经任选取代的三唑基。在一些实施方案中,本文所描述的任一项式的R<sup>14</sup>为未经取代的三唑基。

[0081] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中,R<sup>1</sup>为氢;R<sup>2</sup>为氢或甲基;R<sup>3</sup>为氢;且R<sup>4</sup>为氢、甲基或乙基。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为氢,且R<sup>4</sup>为氢或甲基。

[0082] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中,R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>各自独立地为氢、氟或甲基。在一些实施方案中,R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>各自为氢。在式I、II、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IVa或IVb的一些实施方案中,R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>均为氢。在式I、IV、Ia、Ib、IVa或IVb的一些实施方案中,R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>均为氢。

[0083] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>为氢, R<sup>4</sup>为氢或甲基, 且当存在时, R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>均为氢。

[0084] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中, 所有R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>14</sup>, 以及R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>当存在时为氢; R<sup>4</sup>为氢或甲基; 且R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>或R<sup>13</sup>之一为吡啶, 且剩余两个为氢。

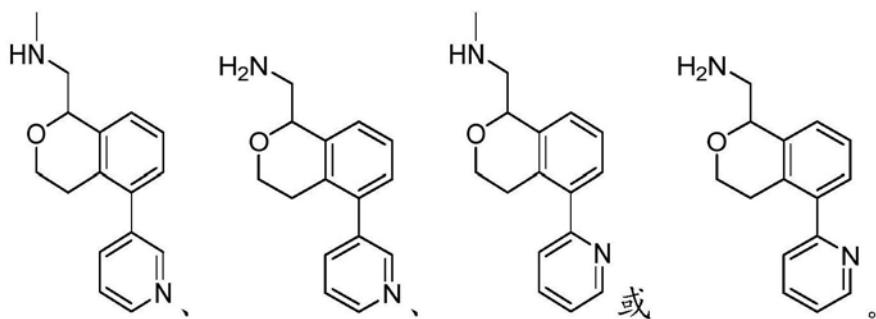
[0085] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中, R<sup>11</sup>为吡啶且R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢。在一些实施方案中, R<sup>12</sup>为吡啶, R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>为氢。在一些实施方案中、R<sup>13</sup>为吡啶且R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>14</sup>为氢。在一些实施方案中, 所述吡啶为3-吡啶基。在一些实施方案中, 所述吡啶为4-吡啶基。在一些实施方案中, 所述吡啶为2-吡啶基。在一些实施方案中, R<sup>11</sup>为3-吡啶基。在一些实施方案中, R<sup>11</sup>为4-吡啶基。还在其它实施方案中, R<sup>13</sup>为3-吡啶基。在一些实施方案中, R<sup>13</sup>为4-吡啶基。在一些实施方案中, R<sup>12</sup>为3-吡啶基。

[0086] 在式I、III、Ia、Ib、IIIa或IIIb的一些实施方案中, R<sup>11</sup>为吡啶。在一些实施方案中, R<sup>11</sup>为3-吡啶基。在一些实施方案中, R<sup>11</sup>为4-吡啶基。在一些实施方案中, R<sup>11</sup>为2-吡啶基。

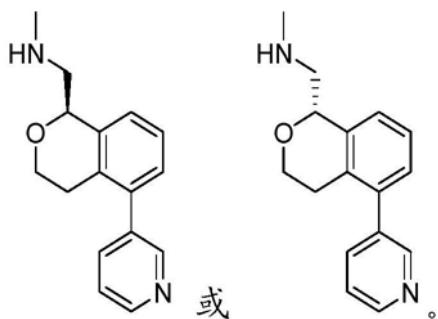
[0087] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中, 所有R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>, 以及R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>当存在时为氢; R<sup>4</sup>为氢或甲基; 且R<sup>11</sup>为3-吡啶基或4-吡啶基。

[0088] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中, 所有R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>, 以及R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>当存在时为氢; R<sup>4</sup>为氢或甲基; 且R<sup>11</sup>为1-吡啶基、5-噻唑基、4-嘧啶基、2-吡嗪基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、5-噁唑基或4-吡唑基。

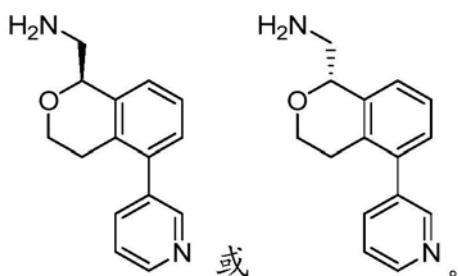
[0089] 在式I的一些实施方案中, 所述化合物为:



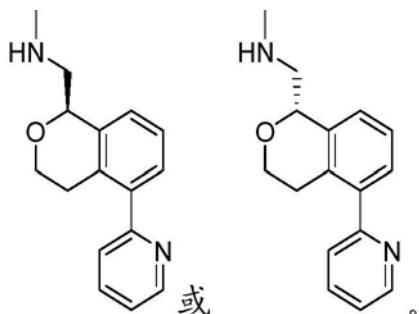
[0090] 在式I的一些实施方案中, 所述化合物为:



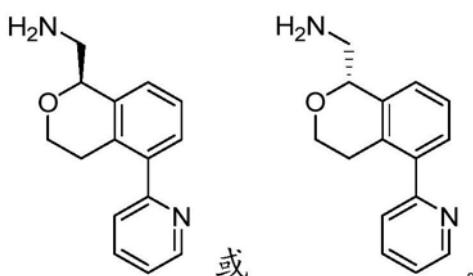
[0091] 在式I的一些实施方案中, 所述化合物为:



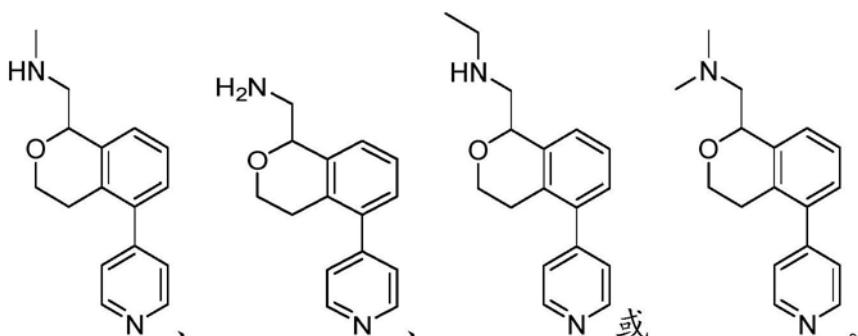
[0092] 在式I的一些实施方案中,所述化合物为:



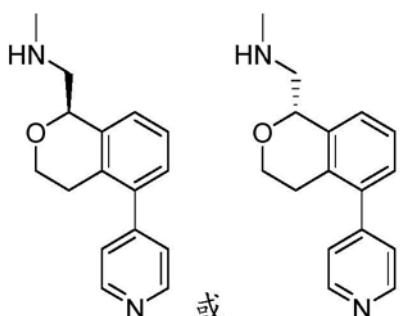
[0093] 在式I的一些实施方案中,所述化合物为:



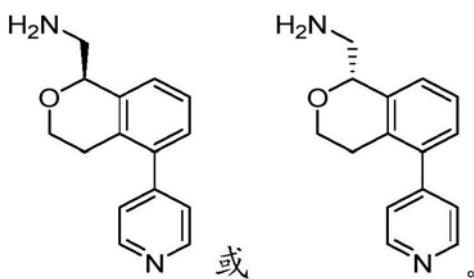
[0094] 在式I的一些实施方案中,所述化合物为:



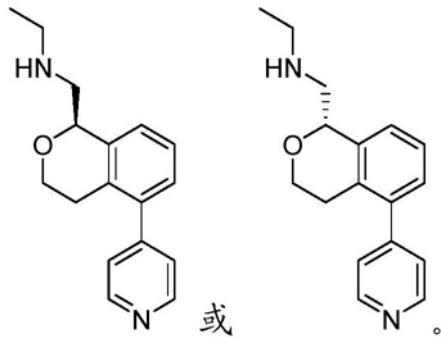
[0095] 在式I的一些实施方案中,所述化合物为:



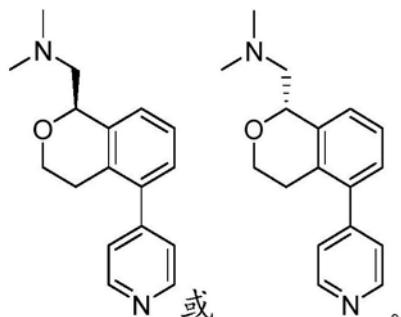
[0096] 在式I的一些实施方案中,所述化合物为:



[0097] 在式I的一些实施方案中,所述化合物为:



[0098] 在式I的一些实施方案中,所述化合物为:



[0099] 在式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa或IVb的一些实施方案中,所有R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>14</sup>,以及R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>当存在时为氢;R<sup>4</sup>为氢或甲基;且R<sup>13</sup>为3-吡啶基或4-吡啶基。

[0100] 化合物和定义

[0101] 如本文所用,除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一种”、“一个”和“所述”也意在包括复数形式。

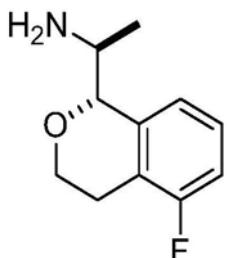
[0102] 本发明公开的化合物和组合物包括上面一般性描述的那些,并且通过本文中公开的类别、亚类和种类进一步说明。如本文所用,除非另外指明,否则应适用以下定义。有机化学家(即本领域的普通技术人员)使用缩写的全面列表出现在Journal of Organic Chemistry的每一卷的第一期中。除非另有指明,否则其中的定义(通常在标题为“标准缩写列表(Standard List of Abbreviations)”的表中呈现)是本文中所使用的定义。

[0103] 本文所述的数值或值的范围(例如,具体温度或温度范围、质量、百分比、峰位置或保留时间,例如在通过NMR或HPLC分析中)指示该值或该值的范围可偏离本领域普通技术人员认为合理的程度同时仍然在描述特定化合物。具体而言,数值或值的范围可变化所列举的值或值的范围的5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在一些实施例中,数值或值的范围可变化5%。

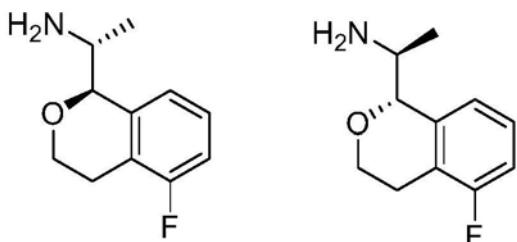
[0104] 在一些实施方案中,在本文描述的一种或多种化合物中连接至碳原子的1至n个氢原子可以被氘原子或D替代,其中n是分子中氢原子的数目。如本领域中已知的,氘原子是氢原子的非放射性同位素。此类氘代化合物可增加对代谢的抵抗力,因此当向哺乳动物给药时可用于延长本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物的半衰期。参见,例如,Foster,"Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism",Trends Pharmacol.Sci.,5(12):524-527(1984)。这样的氘代化合物可通过本领域已知的方法来合成,例如通过使用其中一个或多个氢原子已被氘替代的原料。

[0105] 在一些实施方案中,其他同位素可并入本文描述的一种或多种化合物中。可并入所公开的化合物中的其他同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,例如<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>123</sup>I和<sup>125</sup>I。用正电子发射同位素(例如<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O和<sup>13</sup>N)取代可用于正电子发射断层(PET)研究中,以检查底物受体的占有率。同位素标记的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术,或通过类似于以下实施例中描述的那些的方法使用适合的同位素标记的试剂代替先前使用的非标记的试剂来制备。

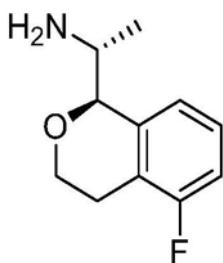
[0106] 本文中所使用的外消旋的、准非外消旋的(ambiscalemic)和非外消旋的(scalemic)或对映异构体纯的化合物的图形表示是得自Maehr J.Chem.Ed.62,114-120(1985)的表示的修改版本:简单线条没有提供关于立体化学的信息,且只表达连接性;实楔形和虚楔形用于指示手性元素的绝对构型;实粗线和虚粗线是表明所显示的相对构型但不一定指示外消旋特征的几何描述符;并且楔形轮廓和点线或虚线表明具有不确定绝对构型的对映异构体纯的化合物。例如,以下图形表示



表明在两个手性中心之间的反式关系,即,从纯的对映异构体到外消旋体以任何比例的下面两个表示中的任一个或两个:



同时图示:



表示纯的((R)-1-((R)-5-氟异色满-1-基)乙-1-胺。为了本公开的目的，“纯的”或“基本上纯的”对映异构体旨在表示该对映异构体为至少95%的所示构型和5%或更少的其它对映异构体。类似地，“纯的”或“基本上纯的”非对映异构体旨在表示该非对映异构体为至少95%的所示相对构型和5%或更少的其它非对映异构体。在描述实施例的立体化学的正文中，使用Chemical Abstracts的惯例。因此，“(R)-1-((R)-5-相对……”表明两个手性中心处于该相对关系，其将在结构图中通过实粗线和虚线来描绘，然而不含“相对”的“(R)-1-((R)-5-……”表明该绝对构型的单一对映异构体，其将在结构图中通过实楔形和虚楔形来描绘。

[0107] 组合物的“对映异构体过量”或“%对映异构体过量”可以使用下面所示的方程式来计算。在下面所示的例子中，组合物含有90%的一种对映异构体(例如S对映异构体)和10%的另一种对映异构体(例如R对映异构体)。 $ee = (90-10)/100 = 80\%$ 。

[0108] 因此，含有90%的一种对映异构体和10%的另一种对映异构体的组合物被称为具有80%的对映异构体过量。本文所述的一些组合物含有S对映异构体的至少约50%、75%、90%、95%或99%的对映异构体过量。换言之，该组合物含有S对映异构体超过R对映异构体的对映异构体过量。在其它实施方案中，本文所述的一些组合物含有R对映异构体的至少约50%、75%、90%、95%或99%的对映异构体过量。换言之，该组合物含有R对映异构体超过S对映异构体的对映异构体过量。

[0109] 例如，在一些实施方案中，可以提供基本上不含相对对映异构体的异构体/对映异构体，并且也可以被称为“光学富集的”、“对映异构体富集的”、“对映异构体纯的”和“非外消旋的”，如本文中可互换使用的。这些术语是指其中一种对映异构体的重量百分比大于外消旋组合物的对照混合物中的该种对映异构体的量(例如，以重量计大于1:1)的组合物。例如，S对映异构体的对映异构体富集的制剂意指如下化合物的制剂，该化合物具有相对于R对映异构体以重量计大于约50% (如以重量计至少约75%，进一步如以重量计至少约80%)的S对映异构体。在一些实施方案中，富集可以是以重量计远大于约80%，提供“基本上对映异构体富集的”、“基本上对映异构体纯的”或“基本上非外消旋的”制剂，该制剂是指具有相对于另一种对映异构体以重量计至少约85% (如以重量计至少约90%，并且进一步如以重量计至少约95%)的一种对映异构体的组合物的制剂。在一些实施方案中，本文提供的化合物由以重量计至少约90%的一种对映异构体构成。在一些实施方案中，化合物由以重量计至少约95%、98%或99%的一种对映异构体构成。

[0110] 在一些实施方案中，化合物是(S)-和(R)-异构体的外消旋混合物。在一些实施方案中，本文提供了化合物的混合物，其中该混合物的各种化合物主要以(S)-或(R)-异构体构型存在。例如，化合物混合物具有大于约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约99.5%或更多的(S)-对映异构

体过量。在一些实施方案中,化合物混合物具有大于约55%至约99.5%、大于约60%至约99.5%、大于约65%至约99.5%、大于约70%至约99.5%、大于约75%至约99.5%、大于约80%至约99.5%、大于约85%至约99.5%、大于约90%至约99.5%、大于约95%至约99.5%、大于约96%至约99.5%、大于约97%至约99.5%、大于约98%至大于约99.5%、大于约99%至约99.5%或更多的(S)-对映异构体过量。

[0111] 在一些实施方案中,所述化合物混合物的(R)-对映异构体纯度为大于约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约99.5%或更多。在一些其它的实施方案中,所述化合物混合物的(R)-对映异构体过量为大于约55%至约99.5%,大于约60%至约99.5%,大于约65%至约99.5%,大于约70%至约99.5%,大于约75%至约99.5%,大于约80%至约99.5%,大于约85%至约99.5%,大于约90%至约99.5%,大于约95%至约99.5%,大于约96%至约99.5%,大于约97%至约99.5%,大于约98%至大于约99.5%,大于约99%至约99.5%或更多。

[0112] 在一些实施方案中,化合物混合物含有相同的化学实体,除了其立体化学取向,即(S)-或(R)-异构体外。例如,如果本申请公开的化合物具有--CH(R)--单元,并且R不是氢,那么对于每种相同的化学实体而言--CH(R)--处于(S)-或(R)-立体化学取向。在一些实施方案中,相同化学实体的混合物是(S)-和(R)-异构体的外消旋混合物。在一些实施方案中,相同化学实体(除了其立体化学取向)的混合物主要含有(S)-异构体或主要含有(R)-异构体。例如,相同化学实体的混合物中的(S)-异构体相对于(R)-异构体以约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约99.5%或更多存在。在一些实施方案中,相同化学实体的混合物中的(S)-异构体以大于约55%至约99.5%、大于约60%至约99.5%、大于约65%至约99.5%、大于约70%至约99.5%、大于约75%至约99.5%、大于约80%至约99.5%、大于约85%至约99.5%、大于约90%至约99.5%、大于约95%至约99.5%、大于约96%至约99.5%、大于约97%至约99.5%、大于约98%至大于约99.5%、大于约99%至约99.5%或更多的(S)-对映异构体过量存在。

[0113] 在一些实施方案中,相同化学实体(除了其立体化学取向)的混合物中的(R)-异构体相对于(S)-异构体以约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约99.5%或更多存在。在一些实施方案中,相同化学实体(除了其立体化学取向)的混合物中的(R)-异构体以大于约55%至约99.5%、大于约60%至约99.5%、大于约65%至约99.5%、大于约70%至约99.5%、大于约75%至约99.5%、大于约80%至约99.5%、大于约85%至约99.5%、大于约90%至约99.5%、大于约95%至约99.5%、大于约96%至约99.5%、大于约97%至约99.5%、大于约98%至大于约99.5%、大于约99%至约99.5%或更多的(R)-对映异构体过量存在。

[0114] 烃基是指由氢和碳作为唯一元素成分构成的任何取代基。C<sub>1</sub>至C<sub>20</sub>烃包括例如烷基、环烷基、多环烷基、烯基、炔基、芳基及其组合。例子包括苄基、苯乙基、环己基甲基、金刚烷基、樟脑基和萘基乙基。芳香族烃包括苯(苯基)、萘(萘基)、蒽等。脂肪族烃是非芳香族的烃;它们可以是饱和的或不饱和的、环状的、直链的或支链的或其组合。脂肪族烃包括例如烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基及其组合。脂肪族烃的非限制性例子包括异丙基、2-丁烯基、2-丁炔基、环戊基、环丙基甲基、降莰基等。

[0115] 除非另有规定,否则烷基(或亚烷基)旨在包括直链的或支链的饱和的烃结构及其组合。烷基是指从1个至20个碳原子、优选地1个至10个碳原子、更优选地1个至6个碳原子的烷基基团。烷基基团的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0116] 环烷基是烃的子集并且包括从3个至8个碳原子的环烃基团。一些实施方案中,环烷基为饱和或部分饱和的环烃。环烷基基团的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、降莰基等。

[0117] 除非另有规定,否则术语“碳环”旨在包括其中环原子全部是碳但具有任何氧化态的环体系。因此,( $C_3-C_{10}$ )碳环是指非芳香族和芳香族两种体系,包括如环丙烷、苯和环己烯这样的体系;( $C_8-C_{12}$ )碳多环是指如降莰烷、萘烷、茚满和萘这样的体系。如果没有另外限制,那么碳环是指单环、二环和多环,包括桥接结构。

[0118] 杂环意指脂肪族或芳香族碳环残基,其中从一个至四个碳被选自以下的杂原子替代:N、O和S。氮和硫杂原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。除非另有规定,否则杂环可以是非芳香族的(杂脂肪族的)或芳香族的(杂芳基)。如果没有另外限制,那么杂环是指单环、二环和多环,包括桥接结构。杂环的例子包括但不限于吡咯烷、吡唑、吡咯、吲哚、喹啉、异喹啉、四氢异喹啉、苯并呋喃、苯并二噁烷、苯并二氧杂环戊烯(当作为取代基出现时通常被称为亚甲基二氧基苯基)、四唑、吗啉、噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、噻吩、呋喃、噁唑、噁唑啉、异噁唑、阿托品(atropine)、二噁烷、四氢呋喃等。杂环基残基的例子包括哌嗪基、哌啶基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基(历史上也称为苯硫基)、苯并噻吩基、硫吗啉基(thiamorpholinyl)、噁二唑基、三唑基和四氢喹啉基。在一些实施方案中,取决于上下文和化合价,杂环,例如杂芳基,可以其非残基形式书写,例如,吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡唑、咪唑、吡咯等,即使它们指的是相应的残基形式,例如,吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、吡咯基等。

[0119] 烃基氧基是指通过氧与母体结构连接的1个至20个碳原子、优选地1个至10个碳原子、更优选地1个至6个碳原子的基团。烷氧基是烃氧基的子集,并且包括直链或支链构型的基团。例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基等。低级烷氧基是指含有一个至四个碳的基团。术语“卤素”意指氟、氯、溴或碘原子。

[0120] 术语“卤素”意指氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中,卤素为氟、氯或溴。在一个实施方案中,卤素可为氟或氯。在一些实施方案中,卤素为氟。在一些实施方案中,卤素为氯。

[0121] 除非另有规定,否则酰基是指甲酰基以及通过羰基官能团与母体结构连接的直链、支链、环状构型、饱和、不饱和和芳香族及其组合的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个和8个碳原子的基团。例子包括乙酰基、苯甲酰基、丙酰基、异丁酰基等。低级酰基是指含有一个至四个碳的基团。当双键氧本身称为取代基时,称为“氧代”。

[0122] 如本文所用,术语“经任选取代的”可与“未经取代的或经取代的”互换使用。术语“经取代的”是指指定基团中的一个或多个氢原子被指定的自由基替代。例如,被取代的烷基、芳基、环烷基、杂环基等是指烷基、芳基、环烷基或杂环基,其中每个残基中的一个或多个H原子被以下替代:卤素、卤代烷基、烃基、酰基、烷氧基烷基、羟基低级烷基、羰基、苯基、杂芳基、苯磺酰基、羟基、烃氧基、卤代烷氧基、氧杂烷基(oxaalkyl)、羧基、烷氧基羰基[-C(=O)O-烷基]、烷氧基羰基氨基[-HNC(=O)O-烷基]、氨基羰基(也被称为甲酰胺基)[-C(=O)NH-烷基]。

0) NH<sub>2</sub>]、烷基氨基羰基[-C(=O)NH-烷基]、二烷基氨基羰基[-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>]、氰基、乙酰氧基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、(烷基)(芳基)氨基烷基、烷基氨基烷基(包括环烷基氨基烷基)、二烷基氨基烷基、二烷基氨基烷氧基、杂环基烷氧基、巯基、烷硫基、亚砜、砜、磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰基氨基烷基、酰基氨基烷氧基、酰基氨基、脒基、芳基、苄基、杂环基、杂环基烷基、苯氧基、苄氧基、杂芳基氧基、羟基亚氨基、烷氧基亚氨基、氧杂烷基、氨基磺酰基、三苯甲基、脒基、胍基、苄氧基苯基和苄氧基。“氧代”也包括在“任选地被取代的”中提及的取代基中；本领域技术人员将理解的是，因为氧代是二价自由基，因此存在其将不适合作为取代基的情况(例如在苯基上)。在一个实施方案中，1个、2个或3个氢原子被指定的自由基替代。在烷基和环烷基的情况下，超过三个氢原子可以被氟替代；实际上，所有可用的氢原子都可以被氟替代。在特定实施方案中，取代基是卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烃基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烃氧基、氰基、氰硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烃基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烃基-磺酰基、氨基磺酰基、硝基、乙酰基和乙酰胺基。优选的取代基是卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)氟烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)氟烷氧基、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)酰基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)氟烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)氟烷氧基。

[0123] 取代基R<sup>n</sup>通常在引入时定义，并在整个说明书和权利要求书中保留该定义。

[0124] 如本文所用，并且如本领域技术人员将理解的，除非进一步明确限制，否则“化合物”的叙述旨在包括该化合物的盐。因此，例如，叙述“式I化合物”(如上所描绘的，其含有碱性胺残基-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)将包括盐-NHR<sup>3</sup>R<sup>4+</sup>X<sup>-</sup>(其中X<sup>-</sup>是任何抗衡离子)。在一个特定实施方案中，术语“式I化合物”是指化合物或其药学上可接受的盐；该术语是指该化合物的药学上可接受的盐，即使没有明确说明。除非另有说明或描绘，否则本文描绘的结构也意在包括该结构的所有立体异构的(例如，对映异构体的、非对映异构体的和顺式-反式异构体的)形式；例如，每个非对称中心的R和S构型、(Z)和(E)双键异构体以及(Z)和(E)构象异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体的、非对映异构体的和顺式-反式异构体的(或构象的)混合物都在本发明的范围内。除非另有说明，否则本发明化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围内。另外，除非另有说明，否则本文描绘的结构也意在包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在下不同的化合物。例如，具有本发明结构的化合物(除了用氘或氚替代氢或用富集<sup>13</sup>C或<sup>14</sup>C的碳替代碳之外)都在本发明的范围内。除了治疗用途以外，此类化合物例如可用作生物测定中的分析工具或探针。

[0125] 如本文所用，“式”是指任何一个或多个式I、II、III、IV、Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh、IIi、IIj、IIk、IIm、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe、IIIf、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe或IVf。

[0126] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的效益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如，S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机和有机酸和碱衍生的那些。药学上可接受的无毒的酸加成盐的例子是氨基基团与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中使用的其它方法(如离子交换)形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、

天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、双葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。尽管药学上可接受的抗衡离子将优先用于制备药物制剂,但其它阴离子作为合成中间体是完全可接受的。因此,当此类盐是化学中间体时,X可以是药学上不希望的阴离子,如碘离子、草酸根、三氟甲磺酸根等。

[0127] 除非另有规定,否则词语“包括”(includes) (或针对其的任何变体,例如“包括(include)”、“包括(including)”等)旨在是开放式的。例如,“A包括1、2和3意味着A包括但不限于1、2和3。如本文所用,术语“包含”或其语法变体应被视为指定所述的特征、整数、步骤或组件,但不排除添加一个或多个附加特征、整数、步骤、组件或其组。

[0128] 除非另有规定,否则短语“例如”旨在是开放式的。例如,“A可为卤素,例如氯或溴”意味着A可以是但不限于氯或溴。

[0129] 在一些实施方案中,提供组合物,其包含本文所公开的化合物(或其药学上可接受的盐)以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在一些实施方案中,组合物中化合物的量使得有效治疗、预防和/或管理受试者的多种神经和/或精神疾病和病症和/或症状。在一些实施方案中,将组合物配制用于给药需要这种组合物的受试者。在一些实施方案中,将组合物配制用于口服给药受试者。

[0130] 如本文所用,预期对其给药的术语“受试者”包括但不限于人类(即,任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如,婴幼儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻人、中年人或老年人)和/或其它灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴);哺乳动物,包括商业相关的哺乳动物,如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗;和/或禽,包括商业相关的禽,如鸡、鸭、鹅、鹌鹑和/或火鸡。所述“受试者”可已被独立诊断为本文所述的疾病或病症,可目前正在经历与本文所述的疾病、病症有关的症状,或者过去可曾经历过本文所述的疾病或病症的症状,可处于发展本文所述的疾病或病症的风险中,或可报告本文所述疾病或病症的一种或多种症状,即使可能尚未做出诊断。在一些实施方案中,所述受试者为人,其可患有被独立诊断为本文所述疾病、病症,可目前正在经历与本文所述的疾病或病症有关的症状,或者过去可曾经历过本文所述的疾病或病症的症状,可处于发展本文所述的疾病或病症的风险中,或可报告本文所述疾病或病症的一种或多种症状,即使可能尚未做出诊断。

[0131] 在某些实施方案中,本文提供了包含本文所述的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体的组合物(例如,药物组合物)。在一些实施方案中,本文提供了治疗有此需要的受试者的神经或精神疾病和病症的方法,该方法包括给药有效量的本文所述的化合物或药物组合物。载体和赋形剂的例子是本领域技术人员熟知的,并且在以下参考文献中有详细描述:例如,Ansel, Howard C.等人, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia:Lippincott, Williams&Wilkins, 2004;Gennaro, Alfonso R.等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 2000;以及Rowe, Raymond C. Handbook of

Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. 制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂 (opaquing agents)、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和其它已知的添加剂, 以提供药物 (即本发明的化合物或其药物组合物) 的优雅呈现或有助于生产药物产品 (即药物)。

[0132] 本发明的组合物可口服、肠胃外、通过吸入、局部、直肠、鼻内、经颊、舌下、阴道或经由植入型药盒 (implanted reservoir) 给药。如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。在一些实施方案中, 组合物口服地、腹膜内地或静脉内地给药。本发明组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。可根据本领域已知的技术使用适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制这些悬浮液。无菌可注射制剂还可为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液, 例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外, 通常将无菌的固定油用作溶剂或悬浮介质。本发明的药学上可接受的组合物可以任何口服可接受的剂型 (包括胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液) 口服地给药。

[0133] 可与载体材料组合以产生单一剂型的组合物的化合物的量将根据多种因素 (包括所治疗的宿主和特定给药模式) 而变化。还应该理解, 任何特定受试者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素, 包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄率、药物组合、治疗医师的判断和所治疗的特定疾病的严重程度。本文所公开的组合物中的化合物的量还将取决于组合物中的特定化合物。

[0134] 如本文所用, 术语“治疗 (treatment)”、“治疗 (treat)”和“治疗 (treating)”是指逆转、缓解如本文所述的疾病或病症或其一种或多种症状, 延迟其发作或抑制其进展。在一些实施方案中, 疾病或病症的治疗是获得有益或期望结果的方法, 该结果包括但不限于治疗益处。治疗益处包括根除和/或改善所治疗的潜在病症; 它还包括根除和/或改善与潜在病症有关的一种或多种症状, 从而在受试者中观察到改善, 尽管受试者仍可患有潜在的病症。在一些实施方案中, “治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”包括以下一种或多种: (a) 抑制病症 (例如, 减少由病症引起的一种或多种症状和/或减少病症的程度); (b) 减慢或阻止与病症相关的一种或多种症状的发展 (例如, 稳定病症和/或延缓病症的恶化或进展); 和/或 (c) 缓解病症 (例如, 导致临床症状消退、改善病症、延迟病症的进展和/或提高生活质量)。在一些实施方案中, 可以在出现一种或多种症状之后给予治疗。在其它实施方案中, 可以在没有症状的情况下给予治疗。例如, 可以在症状发作之前 (例如, 根据症状病史和/或根据遗传或其它易感因素) 向易感个体给予治疗。也可以在症状消退之后继续治疗, 例如以预防或延迟其复发。

[0135] 在一些实施方案中, 提供了用于治疗受试者的神经或精神疾病和病症的方法, 该方法包括向该受试者给药有效量的本发明的化合物 (或其药学上可接受的盐) 或包含本发明化合物 (或其药学上可接受的盐) 的组合物。神经和/或精神疾病和病症可以表现出多种精神症状和行为症状, 包括情感淡漠、抑郁、焦虑、认知障碍、精神异常、攻击行为、躁动、冲动控制不佳和睡眠崩解。

[0136] 在一些实施方案中, 所述神经或精神病症选自精神障碍, 包括精神分裂症 (偏执

型、紊乱型、紧张型或未分型)、精神分裂症样障碍、情感分裂性障碍、妄想性障碍、短暂精神障碍、共有型精神障碍、由一般医学病况引起的精神障碍和物质诱导或药物诱导的(例如,苯环利定、氯胺酮和其它解离麻醉剂、安非他明和其它精神兴奋剂和可卡因)精神病精神障碍、与情感障碍相关的精神病、短暂反应性精神病、情感分裂性精神病、“精神分裂症-谱系(schizophrenia-spectrum)”障碍(如精神分裂症样或分裂型人格障碍)或与精神病(如重性抑郁、躁狂抑郁性(双相)障碍、阿尔茨海默病和创伤后应激综合征)相关的疾病(包括精神分裂症和其它精神病的阳性、阴性和认知症状);认知障碍,包括痴呆(语义痴呆、额颞痴呆、具有抑郁特性的痴呆、持久性痴呆(persisting)、皮质下痴呆、路易体痴呆、帕金森症-ALS痴呆复合征、以及与阿尔茨海默病、局部缺血、多发梗塞性痴呆、创伤、血管问题、中风、艾滋病、帕金森氏病、亨廷顿病、唐氏综合征、皮克病、克雅氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、围产期缺氧或药物滥用相关的痴呆)、谵妄、遗忘障碍或年龄相关的认知下降;焦虑症,包括急性应激障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑症、强迫症、惊恐发作、恐慌症、创伤后应激障碍、分离焦虑症、社交恐惧症、特殊恐惧症、物质诱导的焦虑症和由一般医学病况引起的焦虑症;物质相关的障碍和成瘾行为(包括物质诱导的谵妄、持久性痴呆、持久性遗忘障碍、精神障碍或焦虑症;对物质(包括酒精、安非他明、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、尼古丁、阿片类药物、苯环利定、镇静剂、催眠药或抗焦虑药)的耐受、依赖或戒断);进食障碍,包括肥胖症、神经性暴食症、异食癖和强迫性进食障碍;双相障碍,包括双相I型障碍、双相II型障碍、循环性情绪障碍、物质/药物引起的双相以及相关病症、其它医学病况引起的双相以及相关病症、其它特定的双相以及相关病症以及未指明的双相以及相关病症;抑郁症,包括单相抑郁、季节性抑郁和产后抑郁、非典型抑郁、紧张性抑郁、老年性抑郁、内源性抑郁、忧郁性抑郁、围产期抑郁、情境抑郁、慢性抑郁、经前期综合征(PMS)和经前烦躁障碍(PDD)、由一般医学病况引起的情绪障碍和物质诱导的情绪障碍;注意力、学习和发展性障碍,例如,广泛性发育障碍(包括自闭症)、注意力障碍(包括注意力缺陷多动症(ADHD)和品行障碍);例如自闭症和自闭症谱系障碍(包括阿斯伯格综合征(Asperger's syndrome)、广泛性发育障碍、瑞特综合征(Rett Syndrome)和脆性X综合征(Fragile X Syndrome))、抑郁症、良性健忘、儿童学习障碍、特殊学习障碍、智力发育障碍和闭合性颅脑损伤等障碍;运动障碍以及症状,包括震颤、运动障碍、肌张力障碍、抽搐、发音障碍、共济失调、肌阵挛、原发性震颤、迟发性运动障碍、不宁腿综合征、妥瑞症(Tourettes Syndrome)、多系统萎缩症、多发性硬化症、亨廷顿氏病、帕金森氏病和非典型帕金森氏病;癫痫症,包括腹性癫痫症、失神发作、获得性癫痫症、获得性癫痫样失语症、艾卡尔迪综合征(Aicardi syndrome)、阿尔珀斯病(Alpers' disease)、阿尔珀斯-胡滕洛赫综合征(Alpers-Huttenlocher syndrome)、天使人综合征、良性局灶性癫痫症、儿童良性局灶性癫痫症、良性颅内高压、良性外侧裂性癫痫(BRE)、CDKL5障碍、儿童失神性癫痫症、齿状小脑共济失调、多泽综合征(Doose syndrome)、德拉韦综合征(Dravet syndrome)、认知障碍局灶性癫痫发作、伴癫痫大发作的癫痫症、伴肌阵挛性失神的癫痫症、癫痫性偏瘫、热性惊厥、局灶性癫痫发作、额叶癫痫症、全身性强直阵挛发作、遗传性癫痫症、Glut1缺陷综合征、下丘脑错构瘤、特发性癫痫症、特发性全身性癫痫症、特发性局部相关性癫痫症、特发性局部性癫痫症、特发性癫痫发作、青少年失神癫痫症、青少年肌阵挛性癫痫症、拉福拉病(Lafora disease)、拉福拉进行性肌阵挛性癫痫症、兰道-克莱夫纳综合征(Landau-Kleffner syndrome)、拉格利三氏综合征

(Lassueur-Graham-Little syndrome)、伦诺克斯综合征 (Lennox syndrome)、林戈综合征 (Lennox-Gastaut syndrome)、医学难治性癫痫症、内侧颞叶硬化症、肌阵挛发作、新生儿癫痫症、枕叶癫痫症、大田原综合征、帕纳约托普洛斯综合征 (Panayiotopoulos syndrome)、顶叶癫痫症、PCDH19 癫痫症、光敏癫痫症、进行性肌阵挛性癫痫症、拉斯马森脑炎 (Rasmussen's encephalitis)、拉斯马森综合征 (Rasmussen's syndrome)、难治性癫痫症、癫痫障碍、癫痫持续状态、斯特奇-韦伯综合征 (Sturge-Weber syndrome)、症状性全身性癫痫症、症状性局部性癫痫症、TBCK 相关性 ID 综合征、颞叶癫痫症、颞叶癫痫发作、强直阵挛发作、韦斯特综合征、震颤、小脑震颤、小脑外流震颤、意向性震颤、原发性震颤、良性原发性震颤、帕金森病震颤和药物诱导的姿势性震颤；癫痫；尿失禁；神经元损伤（包括眼损伤、眼视网膜病变或黄斑变性、耳鸣、听力损伤和丧失和脑水肿）；呕吐；以及睡眠障碍，包括失眠、睡眠障碍、时差综合征、嗜睡症、猝倒、睡眠呼吸暂停、阻塞性睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、昼夜节律性睡眠障碍、延迟睡眠相障碍、梦游、夜惊、遗尿、快动眼睡眠行为障碍、轮班工作睡眠障碍、白天过度嗜睡、非 24 小时睡眠-觉醒障碍、睡眠瘫痪症和发作性嗜睡症。

[0137] 在一些实施方案中，所述神经或精神病症是阿尔茨海默病、帕金森氏病、抑郁症、认知障碍、中风、精神分裂症、唐氏综合征或胎儿酒精综合征。在一些实施方案中，所述神经或精神病症是阿尔茨海默病。在一些实施方案中，所述神经或精神病症是帕金森氏病。在一些实施方案中，所述神经或精神病症是抑郁症。在一些实施方案中，所述神经或精神病症是认知障碍。在一些实施方案中，认知障碍是与抑郁症（例如重度抑郁症）相关的认知功能障碍。在一些实施方案中，神经或精神障碍是中风。在一些实施方案中，所述神经或精神病症是精神分裂症。在一些实施方案中，所述神经或精神病症是唐氏综合征。在一些实施方案中，神经或精神障碍是胎儿酒精综合征。

[0138] 在一些实施方案中，所述神经或精神病症为双相障碍。双相障碍（包括双相 I 型和双相 II 型）是一种严重的精神障碍，其患病率为人群的大约 2% 并且对两个性别都有影响。它是一种复发缓解型病况，其特征在于在情绪高涨（即躁狂）和抑郁之间循环，这使其与诸如重度抑郁症和精神分裂症等其它障碍区别开来。尽管大多数个体都经历了显著的抑郁，但是双相型 I 型由完全躁狂发作的出现来定义。躁狂症的症状包括高涨或易激惹情绪、多动、自大狂、睡眠需求减少、竞技思维以及（在一些情况下）精神错乱。抑郁性发作的特征在于快感缺乏、悲伤情绪、绝望、自尊心差、注意力减退和嗜睡。双相型 II 型被定义为出现重度抑郁发作和轻度躁狂（不太严重的躁狂）发作，但是受试者在抑郁状态下花费的时间多得多。其它相关病况包括循环性情绪障碍。

[0139] 在一些实施方案中，所述神经或精神病症为精神分裂症。精神分裂症是一种未知起源的病症，其通常在成年早期首次出现，并且其特点在于诸如精神病症状、阶段性进展和发展、和/或社会行为和专业能力的退化等特征。特征性精神病症状为思想内容障碍（例如，多重、零碎、不连贯、难以置信或简单的妄想内容、或迫害的想法）和心理障碍（例如，失去联想、想象力飞跃、不连贯直至不可理解性）；以及感觉力障碍（例如，幻觉）、情感障碍（例如，肤浅或不恰当的情感）、自我感知、意愿、冲动和/或人际关系的障碍；和精神运动障碍（例如，紧张症）。其它症状也与这种障碍相关。精神分裂症被分为几个亚组：偏执型，特征在于妄想和幻觉，且没有思维障碍、紊乱行为和情感冷淡；紊乱型，也被称为“青春型精神分裂

症”，其中思维障碍和情感冷淡一起存在；紧张型，其中突出的精神运动扰乱很明显，并且症状可能包括紧张性木僵和蜡样屈曲；以及未分型，其中存在精神病症状但是不满足偏执型、紊乱型或紧张型的标准。精神分裂症的症状通常它们自身表现在三个大类：阳性、阴性和认知症状。阳性症状是代表正常经历“过度”的那些症状，如幻觉和妄想。阴性症状是指受试者遭受正常经历缺乏的那些症状，如快感缺乏和社交互动缺乏。认知症状涉及精神分裂症患者的认知障碍，如持续注意力缺乏和决策缺陷。

[0140] 在一些实施方案中，所述神经或精神病症为焦虑症。焦虑症的特征在于由于对情境的过度反应导致的通常为一般性的和无焦点的恐惧、担忧和不安。焦虑症因诱导恐惧、焦虑或回避行为的物体的情境或类型和相关认知构思而不同。焦虑与恐惧的不同之处在于，焦虑是对感知的未来威胁的情绪反应，而恐惧与感知的或实际的直接威胁相关。它们在相关思想或信念的内容方面也有所不同。焦虑症的例子包括分离焦虑症、选择性缄默症、特殊恐惧症、社交焦虑症（社交恐惧症）、恐慌症、惊恐发作特定词、广场恐惧症、广泛性焦虑症、物质/药物诱导的焦虑症、由另一种医学病况引起的焦虑症、疾病焦虑症、社交（语用）交流障碍、其它特定的焦虑症和非特定的焦虑症；应激源相关障碍，包括反应性依恋障碍、去抑制的社交参与障碍、创伤后应激障碍（PTSD）、急性应激障碍和适应障碍。

[0141] 认知障碍包括认知功能或认知领域（例如，工作记忆、注意力和警惕性，言语学习和记忆，视觉学习和记忆，推理和解决问题（例如，执行功能、处理速度和/或社会认知））的下降。特别地，认知障碍可能表明注意力缺陷、思维紊乱、思维迟钝、理解困难、注意力不集中、解决问题能力受损、记忆力差、表达思想困难、和/或整合思想、情感和行为困难、或消灭无关思想困难。

[0142] 在一些实施方案中，所述神经或精神病症涉及认知缺陷（如DSM-5定义的认知领域是：复杂的注意力、执行功能、学习和记忆、语言、知觉-运动、社会认知）。在一些实施方案中，所述神经或精神病症与多巴胺信号传导缺陷相关。在一些实施方案中，所述神经或精神病症与基底节功能障碍相关。在一些实施方案中，所述神经或精神病症与失调的运动活动相关。在一些实施方案中，所述神经或精神病症与前额皮质功能受损相关。

[0143] 在一些实施方案中，提供治疗本文提供的神经和/或精神病症的一种或多种症状的方法。此类病症包括情绪障碍，包括I型双相障碍、II型双相障碍、双相抑郁症、躁狂症、循环情感性障碍、物质/药物诱导的双相型及相关障碍、由另一种医学病况引起的双相型及相关障碍、其它特定的双相型及相关障碍和非特定的双相型及相关障碍；精神障碍，包括精神分裂症、精神分裂症谱系障碍、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症、精神分裂样人格障碍、分裂性人格障碍（schizotypal personality disorder）、妄想症、精神异常、精神障碍、短暂精神障碍、共有型精神障碍、由一般医学病况引起的精神障碍、药物诱导的精神病（例如，可卡因、酒精、安非他明）、情感分裂性障碍、躁动、攻击行为、谵妄、强直性昏厥、紧张症、分离性身份识别障碍、偏执型人格障碍、精神病性抑郁、分裂型人格障碍、儿童崩解性障碍（海勒综合征（Heller's Syndrome））、崩解性精神病、解离性失忆症、躯体症状障碍、帕金森精神病、兴奋性精神病（excitative psychosis）、妥瑞症和器质性或NOS精神病；抑郁症，包括破坏性情绪失调障碍、重度抑郁症（MDD）（包括重度抑郁发作）、心境恶劣、持续抑郁症（心境恶劣）、难治性抑郁症、经前烦躁障碍、物质/药物诱导的抑郁症、由另一种医学病况引起的抑郁症、其它特定的抑郁症和非特定的抑郁症；焦虑症；以及其它障

碍,包括药物滥用或依赖(例如,尼古丁、酒精、可卡因)、成瘾、网络游戏障碍、进食障碍、行为障碍、癫痫发作、眩晕、癫痫症、躁动、攻击行为、神经退行性疾病、阿尔茨海默病、帕金森氏病、运动障碍、亨廷顿病、痴呆、经前烦躁不安、注意力缺陷障碍(ADD)和注意力缺陷多动症(ADHD)、多动综合征、自闭症、自闭症谱系障碍、强迫症、疼痛、纤维肌痛、偏头痛、认知障碍、运动障碍、不宁腿综合征(RLS)、多发性硬化症、原发进行性多发性硬化症、帕金森氏病、亨廷顿病、运动障碍性多发性硬化症、睡眠障碍、睡眠呼吸暂停、发作性睡病、过量日间嗜睡、时差综合征、药物催眠副作用、失眠、性功能障碍、高血压、呕吐、莱斯彻-尼翰病(Lesche-Nyhane disease)、威尔逊氏病(Wilson's disease)、雷特综合征(Rett syndrome)和亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's chorea)。在一些实施方案中,神经和/或精神障碍包括躁动和攻击行为。

[0144] 在一些实施方案中,所述躁动和攻击行为与与阿尔茨海默病、帕金森氏病和/或自闭症相关。

[0145] 在一些实施方案中,所述神经和/或精神疾病和病症是强迫症及相关障碍(例如,身体变形障碍、囤积障碍、拔毛发癖、抓痕障碍(excoriation disorder))。

[0146] 在一些实施方案中,所述神经和/或精神疾病和病症是破坏性冲动控制和品行障碍,包括对立违抗性障碍、间歇性爆发性障碍、品行障碍、反社会人格障碍、放火狂、盗窃狂、其它特定的破坏性冲动控制和品行障碍、非特定的破坏性冲动控制和品行障碍。

[0147] 抑郁症包括重度抑郁症和心境恶劣,并且与抑郁情绪(悲伤)、注意力不集中、失眠、疲劳、食欲障碍、过度内疚和自杀念头相关。

[0148] 在一些实施方案中,提供治疗一种或多种症状的方法,该一种或多种症状包括抑郁症(例如,重度抑郁障碍或心境恶劣);双相障碍、季节性情感障碍;认知缺陷;睡眠相关障碍(例如,睡眠呼吸暂停、失眠、发作性睡病、猝倒),包括由精神病况产生的那些睡眠障碍;慢性疲劳综合征;焦虑症(例如,广泛性焦虑症、社交焦虑症、恐慌症);强迫症;绝经后血管舒缩症状(例如,潮热、盗汗);神经退行性疾病(例如,帕金森氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、原发性侧索硬化症、进行性肌肉萎缩、进行性延髓(萎缩)麻痹、假性延髓麻痹脊髓性肌萎缩疾病(例如,SMA I型(也称为韦德尼希-霍夫曼病(Werdnig-Hoffmann disease))、SMA II型、SMA III型(也称为库格尔贝格-韦兰德病(Kugelberg-Welander disease)和肯尼迪病(也称为进行性脊髓延髓肌萎缩))、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、赛特贝格病(Seitelberger disease)(婴儿神经轴索营养不良)、肾上腺脑白质营养不良、亚历山大病、常染色体显性小脑共济失调(ADCA)、单纯性自主神经衰竭(布拉德伯里-埃格尔斯顿综合征(Bradbury-Eggleston Syndrome))、CADASIL综合征和神经元蜡样脂褐质沉积障碍如巴滕病(Batten Disease)(Spielmeyer-Vogt-Sjögren);躁狂症;心境恶劣障碍;以及肥胖症。

[0149] 在一些实施方案中,抑郁障碍与急性自杀倾向或自杀意念相关。美国食品和药物管理局(The United States Food and Drug Administration)采用了“黑框”标记警告,指示抗抑郁药可能增加患有抑郁障碍如MDD的一些儿童、青少年和年轻人(24岁以下)的自杀念头和行为的风险。在一些实施方案中,所提供的化合物不会增加患有抑郁障碍(例如,患有MDD)的儿童、青少年和/或年轻人的自杀念头和/或行为的风险。在一些实施方案中,本发明提供了治疗儿童、青少年和/或年轻人的抑郁障碍(例如,MDD)的一种或多种症状而不增

加自杀念头和/或行为的风险的方法。

[0150] 在一些实施方案中,提供治疗一种或多种症状的方法,该一种或多种症状包括老年性痴呆、早发型阿尔茨海默病、阿尔茨海默病型痴呆、认知、记忆丧失、健忘症/遗忘综合征、意识障碍、昏迷、注意力降低、语言障碍、失认症、失语症、失用症、轻度认知障碍 (MCI)、良性健忘、轻度神经认知障碍、重度神经认知障碍、由疾病(例如,亨廷顿病、帕金森病、朊病毒病、创伤性脑损伤、HIV或AIDS)引起的神经认知障碍、宾斯万格病 (Binswanger's Disease) (皮质下脑白质病) 和卡普格拉综合征 (Capgras Syndrome)。

[0151] 在一些实施方案中,提供治疗疼痛(例如神经性疼痛、伴随神经性疼痛的致敏或炎性疼痛)的一种或多种症状的方法。在一些实施方案中,疼痛是神经性疼痛,包括疱疹后(或带状疱疹后)神经痛、反射性交感神经营养不良/灼痛或神经创伤、幻肢痛、腕管综合征和周围神经病变(如糖尿病性神经病变或由慢性酒精使用引起的神经病变)。在一些实施方案中,疼痛是急性疼痛、伤害性疼痛、关节炎疼痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、关节疼痛、肌肉骨骼疼痛、背痛(back pain)、背痛(dorsalgia)、椎间盘突出、髋部疼痛、内脏疼痛、头痛、紧张性头痛、急性紧张性头痛、慢性紧张性头痛、慢性丛集性头痛、普通型偏头痛、典型偏头痛、丛集性头痛、混合性头痛、创伤后头痛、眼疲劳头痛、短暂性单侧神经痛样(SUNCT)头痛、SUNCT综合征、带状疱疹(herpes zoster)、急性带状疱疹、带状疱疹(shingles)、带状疱疹后(postherpetic)神经痛(带状疱疹(shingles))、灼痛、中枢性疼痛、中枢性疼痛综合征、慢性背痛、神经痛、神经性疼痛综合征、神经病变、糖尿病性神经病变、糖尿病相关神经病变、糖尿病相关神经疼痛、纤维组织炎、由化疗引起的周围神经病变、周围神经疾病、周围神经病变、神经疼痛、神经创伤、伴随神经性疼痛的致敏、复杂局部疼痛综合征、压迫性神经病变、颅面疼痛、慢性关节疼痛、慢性膝痛、慢性疼痛综合征、癌痛、三叉神经痛(trigeminal neuralgia)、三叉神经痛(tic doloreaux)、反射性交感神经灼痛、疼痛性周围神经病变、脊神经损伤、蛛网膜炎、脊柱疼痛、伯恩哈特-罗斯综合征(Bernhardt-Roth Syndrome)(感觉异常性股病(meralgia parasthetica))、腕管综合征、脑脊液综合征、腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-tooth disease)、遗传性运动和感觉神经病变、腓骨肌萎缩、丛集性抽搐综合征、尾骨疼痛综合征、筋膜室综合征、退行性椎间盘疾病、背部手术失败综合征、生殖器-骨盆疼痛/穿透障碍、痛风、炎性疼痛、腰椎神经根病变、神经瘤(疼痛性瘢痕)、与多发性硬化症相关的疼痛、骨盆底障碍、幻肢痛、梨状肌综合征、心因性疼痛、神经根痛综合征、雷德尔综合征(Raeder's syndrome)、牵涉性痛、反射性交感神经营养不良综合征、坐骨神经痛、坐骨神经疼痛、脊柱侧凸、椎间盘突出、躯体痛、椎管狭窄、僵人综合征(stiff-person syndrome/stiff-man syndrome)、残端疼痛、交感性持续疼痛(sympathetically maintained pain)、托洛萨-亨特综合征(tolosa-hunt syndrome)、鞭打痛或与莱姆病相关的疼痛。

[0152] 在一些实施方案中,提供治疗一种或多种症状的方法,该一种或多种症状包括肥胖症;偏头痛或偏头痛性头痛;和男性或女性的性功能障碍,包括但不限于由心理和/或生理因素引起的性功能障碍、勃起功能障碍、早泄、阴道干涩、性兴奋缺乏、无法获得性高潮;以及性心理功能障碍,包括但不限于压抑性欲、压抑性兴奋、压抑女性性高潮、压抑男性性高潮、功能性性交困难、功能性阴道痉挛和非典型性心理功能障碍。

[0153] 在一些实施方案中,提供抑制在睡眠和日间等效期间快速眼动(REM)的方法。

[0154] 在一些实施方案中,本发明提供抑制或消除在夜间或日间等效期间病理性或过度REM的方法。

[0155] 在一些实施方案中,提供治疗一种或多种症状的方法,该一种或多种症状包括猝倒(在清醒时的突然无意识的短暂性肌肉无力发作或麻痹);与发作性睡病或其它病况相关的夜间睡眠紊乱/睡眠片断化;与发作性睡病或其它病况相关的睡眠麻痹;与发作性睡病或其它病况相关的入睡前和觉醒前(hypnapompic)幻觉;以及与发作性睡病、睡眠呼吸暂停或轮班工作障碍和其它医学病况(如癌症、慢性疲劳综合征和纤维肌痛)相关的过量日间嗜睡。

[0156] 在一些实施方案中,提供治疗运动障碍(包括运动不能、运动不能强直综合征、运动困难和肌张力障碍)的一种或多种症状的方法。运动不能和运动强直综合征的例子包括帕金森病、药物诱导的帕金森症、脑炎后帕金森症、继发性帕金森症、帕金森叠加综合征、非典型帕金森症、特发性帕金森症、进行性核上性麻痹、多系统萎缩症、皮质基底节退化症、帕金森症-ALS痴呆复合征和基底神经节钙化、药物诱导的帕金森症(如抗精神病药诱导的帕金森症、抗精神病药导致的恶性综合征、精神安定剂诱导的急性张力障碍、精神安定剂诱导的急性静坐不能、精神安定剂诱导的迟发性运动障碍和药物诱导的体位性震颤)、抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette's syndrome)、癫痫症、肌肉痉挛和与肌肉痉挛或虚弱(包括震颤)相关的障碍。运动困难的例子包括药物(例如左旋多巴(L-DOPA))诱导的运动障碍性震颤(如休息性震颤、姿势性震颤、意向性震颤)、舞蹈病(如西登哈姆氏舞蹈病、亨廷顿病、良性遗传性舞蹈病、神经棘红细胞增多症、症状性舞蹈病、药物诱导的舞蹈病和偏身颤搐)、肌阵挛(包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、抽搐(包括简单抽搐、复杂抽搐和症状性抽搐)。肌张力障碍的例子包括全身性肌张力障碍、特发性肌张力障碍、药物诱导的肌张力障碍、症状性肌张力障碍、阵发性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍、眼睑痉挛、口下颌肌张力障碍、痉挛性发音困难、痉挛性斜颈、轴向肌张力障碍、肌张力障碍性书写痉挛和偏瘫性肌张力障碍。运动障碍的其它例子包括刻板性运动障碍、持续性(慢性)运动障碍、药物诱导的运动障碍、心因性运动障碍、物质/药物诱导的运动障碍、锥体束外运动障碍、运动机能亢进性运动障碍、运动机能减退性运动障碍、交替性偏瘫、天使人综合征(Angelman syndrome)、哈勒沃登-施帕茨病、共济失调、齿状小脑共济失调、共济失调性毛细血管扩张(路易斯-巴尔综合征(Louis-Bar syndrome))、弗里德希氏共济失调(Friedreich's Ataxia)、遗传性脊髓共济失调、遗传性脊髓硬化症、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph Disease)、脊髓小脑性共济失调、进行性肌阵挛共济失调、手足徐动症、投掷症、眼睑痉挛(眼睛颤搐)、脑性瘫痪、迟发性肌张力障碍、迟发性运动障碍、特发性扭转性肌张力障碍、扭转性肌张力障碍、局灶性肌张力障碍、特发性家族性肌张力障碍、特发性非家族性肌张力障碍、颈肌张力障碍(痉挛性斜颈)、原发性肌张力障碍、口面肌张力障碍、发育性协调障碍、脊髓性肌肉萎缩(肯尼迪病(Kennedy's Disease))、夏伊-德尔格综合征(Shy-Drager Syndrome)和僵人综合征(Stiff-Person(Stiff-Man) Syndrome)。

[0157] 在一些实施方案中,提供治疗癫痫症和/或癫痫发作的一种或多种症状的方法,包括腹性癫痫症、失神发作、获得性癫痫症、获得性癫痫样失语症、艾卡尔迪综合征(Aicardi syndrome)、阿尔珀斯病(Alpers' disease)、阿尔珀斯-胡滕洛赫综合征(Alpers-Huttenlocher syndrome)、天使人综合征、良性局灶性癫痫症、儿童良性局灶性癫痫症、良

性颅内高压、良性外侧裂性癫痫 (BRE)、CDKL5障碍、儿童失神性癫痫症、齿状小脑共济失调、多泽综合征 (Doose syndrome)、德拉韦综合征 (Dravet syndrome)、认知障碍局灶性癫痫发作、伴癫痫大发作的癫痫症、伴肌阵挛性失神的癫痫症、癫痫性偏瘫、热性惊厥、局灶性癫痫发作、额叶癫痫症、全身性强直阵挛发作、遗传性癫痫症、Glut1缺陷综合征、下丘脑错构瘤、特发性癫痫症、特发性全身性癫痫症、特发性局部相关性癫痫症、特发性局部性癫痫症、特发性癫痫发作、青少年失神癫痫症、青少年肌阵挛性癫痫症、拉福拉病 (Lafora disease)、拉福拉进行性肌阵挛性癫痫症、兰道-克莱夫纳综合征 (Landau-Kleffner syndrome)、拉格利三氏综合征 (Lassueur-Graham-Little syndrome)、伦诺克斯综合征 (Lennox syndrome)、林戈综合征 (Lennox-Gastaut syndrome)、医学难治性癫痫症、内侧颞叶硬化症、肌阵挛发作、新生儿癫痫症、枕叶癫痫症、大田原综合征、帕纳约托普洛斯综合征 (Panayiotopoulos syndrome)、顶叶癫痫症、PCDH19癫痫症、光敏癫痫症、进行性肌阵挛性癫痫症、拉斯马森脑炎 (Rasmussen's encephalitis)、拉斯马森综合征 (Rasmussen's syndrome)、难治性癫痫症、癫痫障碍、癫痫持续状态、斯特奇-韦伯综合征 (Sturge-Weber syndrome)、症状性全身性癫痫症、症状性局部性癫痫症、TBCK相关性ID综合征、颞叶癫痫症、颞叶癫痫发作、强直阵挛发作、韦斯特综合征、震颤、小脑震颤、小脑外流震颤、意向性震颤、原发性震颤、良性原发性震颤、帕金森病震颤和药物诱导的姿势性震颤。

[0158] 在一些实施方案中,提供治疗幼儿痉挛的一种或多种症状的方法。在一些实施方案中,提供治疗原发性全身性癫痫症的一种或多种症状的方法。

[0159] 在一些实施方案中,提供治疗癫痫症和/或癫痫发作的方法,包括腹性癫痫症、失神发作、获得性癫痫症、获得性癫痫样失语症、艾卡尔迪综合征 (Aicardi syndrome)、阿尔珀斯病 (Alpers' disease)、阿尔珀斯-胡滕洛赫尔综合征 (Alpers-Huttenlocher syndrome)、天使人综合征、良性局灶性癫痫症、儿童良性局灶性癫痫症、良性颅内高压、良性外侧裂性癫痫 (BRE)、CDKL5障碍、儿童失神性癫痫症、齿状小脑共济失调、多泽综合征 (Doose syndrome)、德拉韦综合征 (Dravet syndrome)、认知障碍局灶性癫痫发作、伴癫痫大发作的癫痫症、伴肌阵挛性失神的癫痫症、癫痫性偏瘫、热性惊厥、局灶性癫痫发作、额叶癫痫症、全身性强直阵挛发作、遗传性癫痫症、Glut1缺陷综合征、下丘脑错构瘤、特发性癫痫症、特发性全身性癫痫症、特发性局部相关性癫痫症、特发性局部性癫痫症、特发性癫痫发作、幼儿痉挛、青少年失神癫痫症、青少年肌阵挛性癫痫症、拉福拉病 (Lafora disease)、拉福拉进行性肌阵挛性癫痫症、兰道-克莱夫纳综合征 (Landau-Kleffner syndrome)、拉格利三氏综合征 (Lassueur-Graham-Little syndrome)、伦诺克斯综合征 (Lennox syndrome)、林戈综合征 (Lennox-Gastaut syndrome)、医学难治性癫痫症、内侧颞叶硬化症、肌阵挛发作、新生儿癫痫症、枕叶癫痫症、大田原综合征、帕纳约托普洛斯综合征 (Panayiotopoulos syndrome)、顶叶癫痫症、PCDH19癫痫症、光敏癫痫症、原发性全身性癫痫症、进行性肌阵挛性癫痫症、拉斯马森脑炎 (Rasmussen's encephalitis)、拉斯马森综合征 (Rasmussen's syndrome)、难治性癫痫症、癫痫障碍、癫痫持续状态、斯特奇-韦伯综合征 (Sturge-Weber syndrome)、症状性全身性癫痫症、症状性局部性癫痫症、TBCK相关性ID综合征、颞叶癫痫症、颞叶癫痫发作、强直阵挛发作、韦斯特综合征、震颤、小脑震颤、小脑外流震颤、意向性震颤、原发性震颤、良性原发性震颤、帕金森病震颤和药物诱导的姿势性震颤。

[0160] 在一些实施方案中,提供治疗癫痫症的方法,其包括给药本文所公开的化合物或

组合物。

[0161] 在一些实施方案中,提供治疗本文所述的神经和/或精神疾病或病症的方法,该方法包括将本发明的化合物与一种或多种药剂结合给药。可以与本发明的化合物组合使用的适合的药剂包括抗帕金森病药物、抗阿尔茨海默病药物、抗抑郁药、抗精神病药、抗缺血药、CNS抑制药、抗胆碱能药、益智药、癫痫症药物、注意力(例如,ADD/ADHD)药物、促进睡眠药物、促进觉醒药物和止痛药物。在一些实施方案中,适合的药剂是抗焦虑药。

[0162] 适合的抗帕金森病药物包括多巴胺替代疗法(例如左旋多巴、卡比多巴、COMT抑制剂如恩他卡朋或托卡朋)、多巴胺激动剂(例如D1激动剂、D2激动剂、混合D1/D2激动剂、溴隐亭、培高利特、卡麦角林、罗匹尼罗、普拉克索、吡贝地尔或与多潘立酮组合的阿朴吗啡)、组胺H2拮抗剂、单胺氧化酶抑制剂(如司来吉兰、雷沙吉兰、沙芬酰胺和反苯环丙胺)、某些非典型抗精神病药如匹莫范色林(血清素5-HT2A受体的非多巴胺能非典型抗精神病药和反向激动剂)和金刚烷胺。

[0163] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物可与左旋多巴(与或不与选择性脑外脱羧酶抑制剂如卡比多巴或苄丝肼)、抗胆碱能药如比哌立登(任选地作为其盐酸盐或乳酸盐)和三己芬迪(benzhexyl)盐酸盐、COMT抑制剂如恩他卡朋或托卡朋、MAO A/B抑制剂、抗氧化剂、A2a腺苷受体拮抗剂、胆碱能激动剂、NMDA受体拮抗剂、血清素受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂如阿仑替莫、溴隐亭、非诺多泮、麦角乙脲、那高利特、培高利特和普拉克索组合使用。应当理解,多巴胺激动剂可为药学上可接受的盐的形式,例如氢溴化阿仑替莫、甲磺酸溴隐亭、甲磺酸非诺多泮、盐酸那高利特和甲磺酸培高利特。麦角乙脲和普拉克索通常以非盐形式使用。

[0164] 适合的抗阿尔茨海默病药物包括 $\beta$ -分泌酶抑制剂、 $\gamma$ -分泌酶抑制剂、胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、加兰他敏或卡巴拉汀、HMG-CoA还原酶抑制剂、包括布洛芬、维生素E和抗淀粉样蛋白抗体的NSAID。在一些实施方案中,抗阿尔茨海默病药物是美金刚。

[0165] 适合的抗抑郁药和抗焦虑剂包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括叔胺三环类和仲胺三环类)、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、单胺氧化酶可逆抑制剂(RIMA)、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂、 $\alpha$ -肾上腺素受体拮抗剂、神经激肽-1受体拮抗剂、非典型抗抑郁药、苯二氮卓类药物、5-HT1A激动剂或拮抗剂(尤其是5-HT1A部分激动剂)和促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂。

[0166] 具体适合的抗抑郁药和抗焦虑剂包括阿米替林、氯米帕明、多虑平、丙咪嗪和三甲丙咪嗪;阿莫沙平、地昔帕明、西酞普兰、依他普仑、马普替林、去甲替林和普罗替林;氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林;异卡波肼、苯乙肼、反苯环丙胺和司来吉兰;吗氯贝胺;文拉法辛;去甲文拉法辛、度洛西汀;阿瑞吡坦;安非他酮、维拉佐酮、米氮平、锂、奈法唑酮、曲唑酮和维洛沙嗪;阿普唑仑、利眠宁、氯硝西泮、氯氮卓盐(chlorazepate)、地西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、奥沙西泮和普拉西泮;丁螺环酮、氟辛克生、吉哌隆(gepirone)和伊沙匹隆、瑞波西汀、沃替西汀、氯拉卓酸(clorazepate)及其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,适合的抗抑郁药和抗焦虑剂是噻奈普汀或其药学上可接受的盐。

[0167] 适合的抗精神病药和情绪稳定剂包括D2拮抗剂、5HT2A拮抗剂、非典型抗精神病药、锂和抗惊厥药。

[0168] 特别适合的抗精神病药和情绪稳定剂包括氯丙嗪、氟非那嗪、氟哌啶醇、氨磺必利、奋乃静、硫利达嗪、三氟拉嗪、阿立哌唑、阿塞那平、氯氮平、奥氮平、帕潘立酮、依匹哌唑、帕潘立酮、卡利拉嗪、匹马沙林、伊潘立酮(i1loperidone)、卢美哌隆、MIN-101、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、鲁拉西酮、氟哌噻吨、左美丙嗪、哌氯嗪、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、珠氯噻吨、奥氮平和氟西汀、锂、卡马西平、拉莫三嗪、丙戊酸、伊潘立酮、氨砜噻吨、加巴喷丁、噻加宾及其药学上可接受的盐。

[0169] 适合的癫痫症药物包括左乙拉西坦、奥卡西平、氯巴占、瑞替加滨、唑尼沙胺、非尔氨酯、醋酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate)、拉科酰胺、卡马西平、噻加宾、甲琥胺、普罗加比、丙戊酸、拉莫三嗪、布瓦西坦、卢非酰胺、托吡酯和吡仑帕奈(permpanel)。

[0170] 适合的注意力药物包括哌醋甲酯、阿托西汀、胍法辛、D-安非他明、赖安酸安非他明(lisdexamphetamine)、甲基苯丙胺和可乐定。

[0171] 适合的促进睡眠药物包括雷美替胺、三唑仑、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、唑吡坦、替马西洋和曲唑酮。

[0172] 适合的促进觉醒药物包括莫达非尼、D-安非他明、咖啡因和阿莫达非尼。

[0173] 适合的止痛药物包括右美沙芬、他喷他多、丁丙诺啡、可待因、芬太尼、氢可酮、氢化吗啡酮、吗啡、纳洛醇醚、羟考酮、曲马多、加巴喷丁、二氟泼尼酯、普瑞巴林、乙酰水杨酸、溴芬酸、双氯芬酸、二氟尼柳、吲哚美辛、酮咯酸、美洛昔康(meoxicam)和萘普生。在一些实施方案中,本发明的化合物可以与其它疗法组合使用。合适的疗法包括心理疗法、认知行为疗法、电惊厥疗法、经颅磁刺激、迷走神经刺激和深部脑刺激。

[0174] 取决于受试者的物种、年龄和一般病况、病况的严重程度、特定的药剂、其给药模式等,所需的确切量将因受试者而变化。优选地将本文所公开的化合物配制成剂量单位形式,以便于剂量的给药和均匀性。如本文所用的表述“剂量单位形式”是指适合用于待治疗的受试者的物理上离散的药剂单位。然而,应当理解,本文所公开的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。

[0175] 取决于所治疗的感染的严重程度,本文所公开的药学上可接受的组合物可以向人和其它动物口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏或滴剂)、经颊、舌下、作为口服或鼻喷雾剂等给药。在一些实施方案中,本文所公开的化合物可以每天约0.01mg/kg至约50mg/kg、优选地从约1mg/kg至约25mg/kg的受试者体重的剂量水平每天一次或多次口服或肠胃外给药,以获得所需的治疗效果。

[0176] 在一些实施方案中,可以将两种或更多种治疗剂的组合与本文所公开的化合物一起给药。在一些实施方案中,可以将三种或更多种治疗剂的组合与本文所公开的化合物一起给药。

[0177] 还可与本文所公开的化合物组合的药剂的其它例子包括:维生素和营养补充剂、止吐药(例如5-HT3受体拮抗剂、多巴胺拮抗剂、NK1受体拮抗剂、组胺受体拮抗剂、大麻素、苯二氮卓类药物或抗胆碱能药);用于治疗多发性硬化症(MS)的药剂,如β干扰素(例如,Avonex®和Rebif®、达伐吡啶(dalfampridine)、阿仑单抗)、Copaxone®和米托蒽醌;用于亨廷顿病的治疗剂,如丁苯那嗪(tetrabenazine);用于哮喘的治疗剂,如沙丁胺醇和Singulair®;抗炎剂,如皮质类固醇、TNF阻滞剂、IL-1RA、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶;免疫

调节和免疫抑制剂,如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶;神经营养因子,如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥药、离子通道阻滞剂、利鲁唑;用于治疗心血管疾病的药剂,如 $\beta$ 受体阻滞剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐类、钙通道阻滞剂和他汀类药物、贝特类、胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸螯合剂和烟酸;用于治疗肝脏疾病的药剂,如皮质类固醇、考来烯胺、干扰素和抗病毒剂;用于治疗血液病症的药剂,如皮质类固醇、抗白血病药剂和生长因子;用于治疗免疫缺陷病症的药剂,如 $\gamma$ 球蛋白;以及抗糖尿病药剂,如双胍类(二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍)、噻唑烷二酮类(罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮)、磺酰脲类(甲苯磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、甲磺氮草脲(tolazamide)、氯磺丙脲、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、格列齐特)、氯茴苯酸类(瑞格列奈、那格列奈)、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂(米格列醇、阿卡波糖)、肠降血糖素模拟物(艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁泰)、胃抑制肽类似物、DPP-4抑制剂(维达列汀、西他列汀、沙格列汀、利拉利汀、阿格列汀)、胰淀素类似物(普兰林肽)以及胰岛素和胰岛素类似物。

[0178] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物,或其药学上可接受的盐,与反义药剂、单克隆或多克隆抗体或者siRNA治疗剂组合给药。

[0179] 那些另外的药剂可作为多剂量方案的一部分与本文所公开的包含化合物的组合物分开给药。可替代地,那些药剂可以是单一剂型的一部分,在单一组合物中与本文所公开的化合物混合在一起。如果作为多剂量方案的一部分给药,则可以将两种活性剂同时地、顺序地或在彼此间隔的一段时间内(通常在彼此间隔五小时内)服用。

[0180] 如本文所用,术语“组合”、“组合的”及相关术语是指根据本发明的治疗剂的同时或顺序给药。例如,可以将本文所公开的化合物与另外的治疗剂以独立单位剂型同时地或顺序地给药或在单一单位剂型中一起给药。因此,本文提供单一单位剂型,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐、另外的治疗剂以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。因此,本文提供包含根据式I所述的化合物或其药学上可接受的盐、另外的治疗剂和药学上可接受的赋形剂(例如,载体、佐剂或媒介物)的单一单位剂型。

[0181] 可与载体材料组合以产生单一剂型的本文所公开的化合物和另外的治疗剂(在包含如上所述另外的治疗剂的那些组合物中)两者的量可以取决于所治疗的宿主和特定的给药模式而变化。在一些实施方案中,应将本文所公开的组合物配制使得可以给药本发明的在0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量。

[0182] 在包含另外的治疗剂的那些组合物中,该另外的治疗剂和本文所公开的化合物可协同作用。因此,此类组合物中另外的治疗剂的量将小于仅使用该治疗剂的单一疗法中所需的量。在此类组合物中,可以给予在0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量的另外的治疗剂。

[0183] 在本文所公开的组合物中存在的另外的治疗剂的量将不超过通常在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中给予的量。优选地,在本发明公开的组合物中另外的治疗剂的量将在包含该药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%至100%的范围内。

[0184] 在一些实施方案中,提供包含至少一种式I的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物的药物。在一些实施方案中,提供包含至少一种式I的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂(例如,载体、佐剂或媒介物)的

药物。

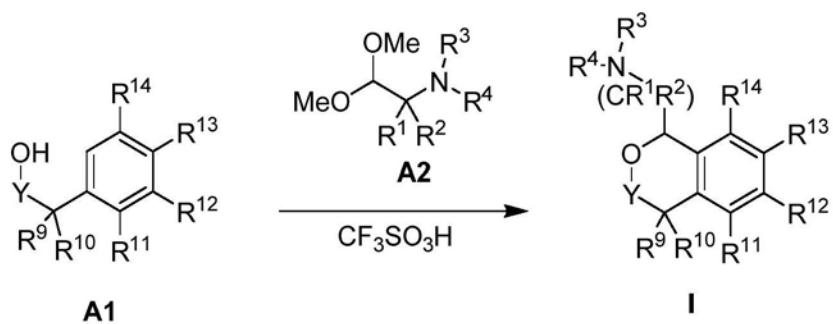
[0185] 在一些实施方案中,提供根据式I所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗神经和/或精神病症。

[0186] 一般方案

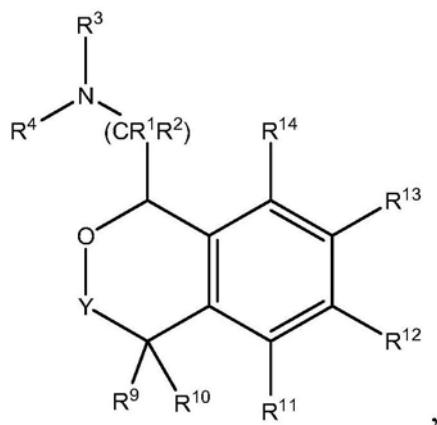
[0187] 以下方案提供了用于制备本文提供的化合物的示例性合成方法。本领域普通技术人员将理解,可采用类似的方法来制备本文提供的化合物。换句话说,本领域普通技术人员将认识到,可采用对试剂、保护基团、反应条件、反应顺序、提纯方法和手性分离条件的适当调整来制备所需的实施方案。反应物可以向上或向下缩放以适合要制备的材料量。在一些实施方案中,式I所述的化合物可根据本文提供的方案(例如,方案A-C和1-30)制备,使用适合的本领域已知的和/或可商购的原料来制备。在一个实施方案中,所述本文提供的方案(例如,方案A-C和1-30)的原料可使用本领域已知的程序和条件由可商购的化合物制备。

[0188] 在一些实施方案中,本文提供制备根据式I所述的化合物或其药学上可接受的盐的方法。如下示方案A所述,适当取代的化合物A1与适当取代的氨基-乙醛二甲基乙缩醛A2在三氟甲磺酸存在下的反应将得到式I的化合物。因此,在一些实施方案中,本文提供制备根据式I所述的化合物的方法。

## 方案A

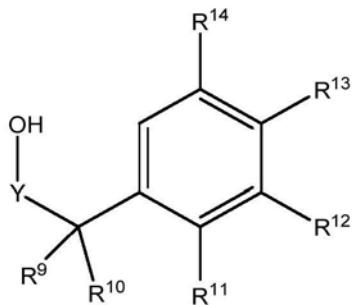


[0189] 在一些实施方案中,本文提供制备根据式I所述的化合物的方法



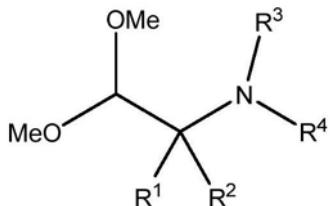
### 式 I

或其药学上可接受的盐，包括将式A1的化合物



式 A1

与式A2的化合物



式 A2

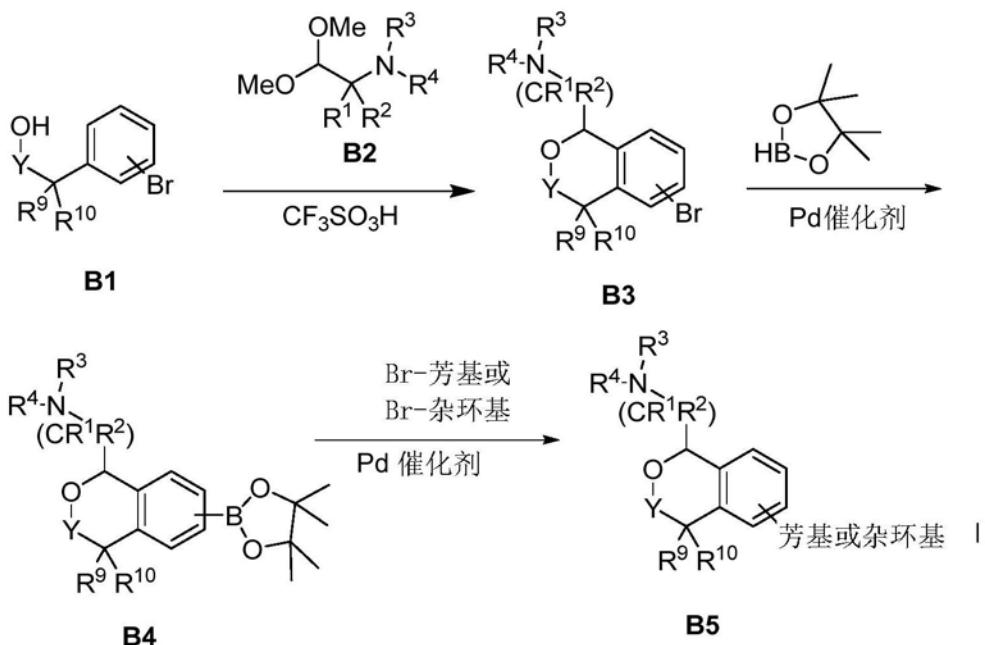
和三氟甲磺酸反应，

其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>如本文所定义。

[0190] 在一些实施方案中，式A1所述的化合物为苯乙基醇、苯基丙基醇或苯基丁基醇。

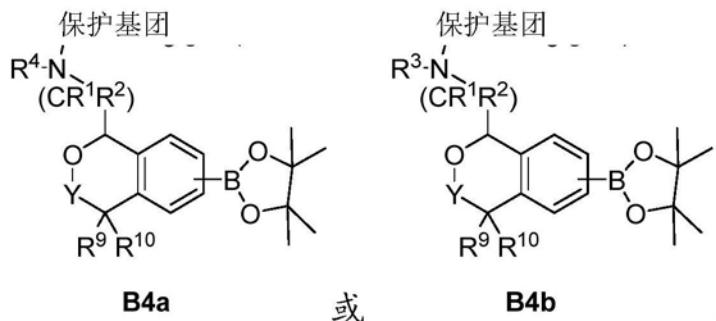
[0191] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物可根据下示方案B制备。

## 方案B



[0192] 特别地，化合物B1与化合物B2和三氟甲磺酸反应以生成化合物B3。化合物B3可与4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷在钯催化剂的存在下偶联以生成化合物B4。化合物B4可与芳基溴化物或杂芳基溴化物偶联以生成化合物B5。在一些实施方案中，制备本文所提供的化合物的方法可涉及使用包含一种或多种保护基团的中间体。例如，化合物B4的NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>部分可被保护，得到具有NR<sup>3</sup>-保护基团的化合物B4a或具有NR<sup>4</sup>-保护基团部分的化

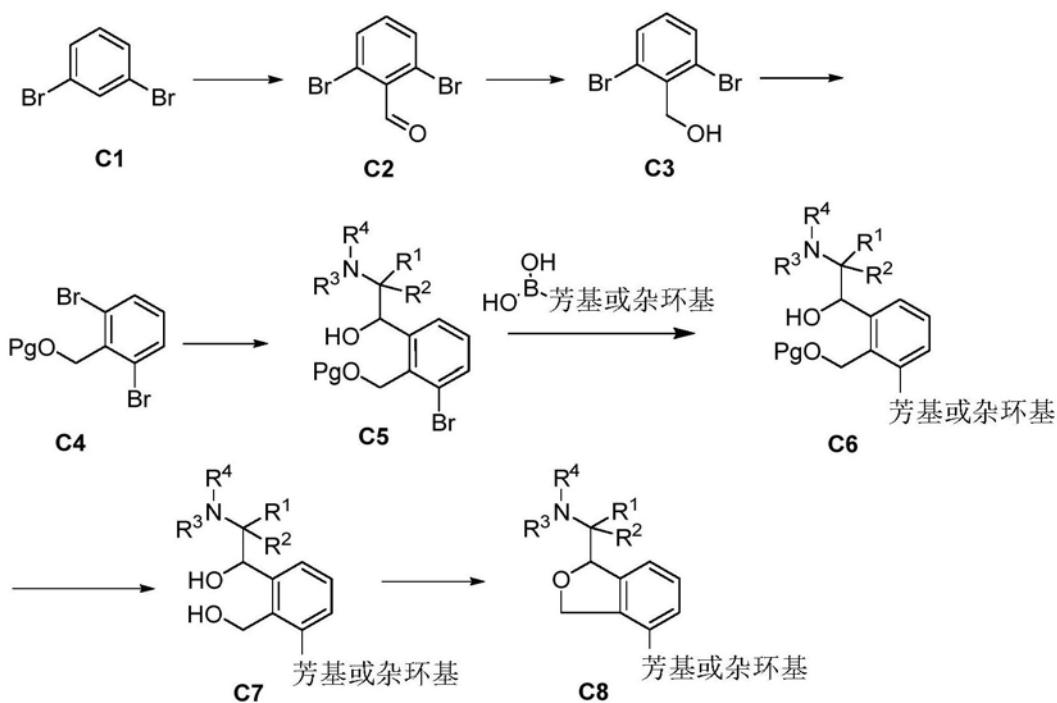
合物B4b：



在一些实施方案中,所述保护基团为Boc。所述保护基团可通过本领域已知的方法除去。

[0193] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物可根据以下方案C制备。

方案C

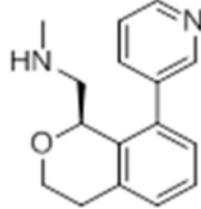
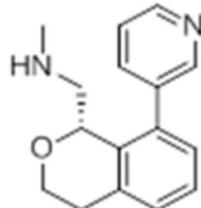
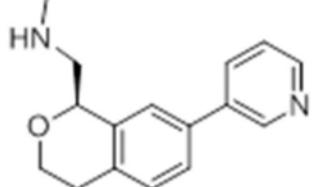


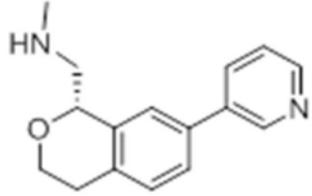
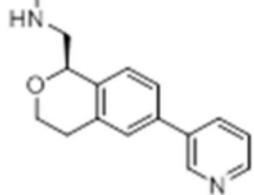
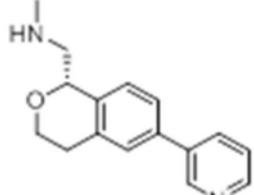
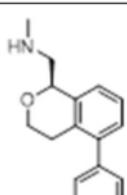
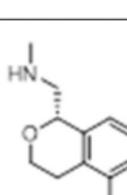
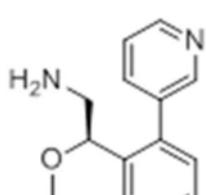
[0194] 具体地,化合物C1可转化为化合物C2,其随后被还原生成化合物C3。化合物C3经保护以生成化合物C4,其随后转化为化合物C5。化合物C5可与芳基-B(OH)<sub>2</sub>或杂芳基-B(OH)<sub>2</sub>偶联以生成化合物C6。化合物C6可去保护以生成化合物C7,其随后转化为化合物C8。在一些实施方案中,所述保护基团可为TBS。

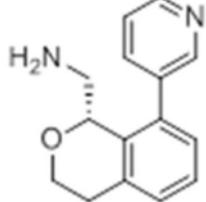
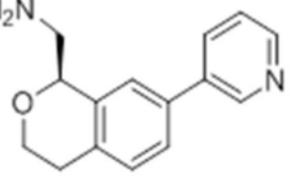
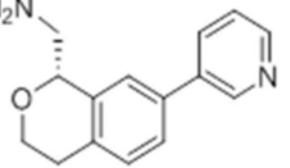
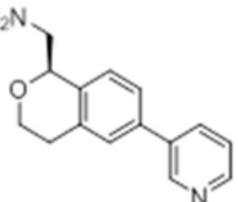
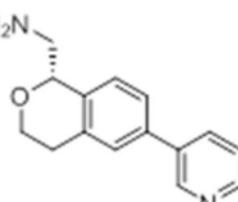
[0195] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物的立体异构体(例如,R或S对映异构体)可使用本领域已知的手性分离方法进行分离,例如采用手性柱色谱。

[0196] 如以下实施例中所述,在一些实施方案中,根据以下步骤制备化合物。应当理解,尽管一般方法描述了某些化合物的合成,但是以下方法和本领域技术人员已知的其它方法可应用于本文所述的所有化合物以及每种化合物的亚类和种类。

表A

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	1		103
	2		104
	3		105

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	4		106
	5		107
	6		108
	7		109
	8		110
	9		111

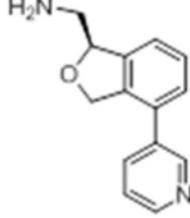
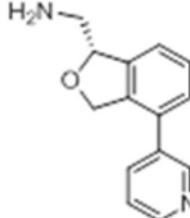
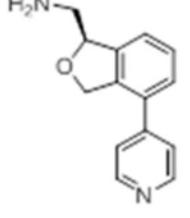
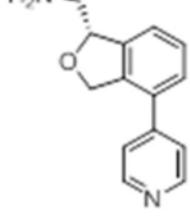
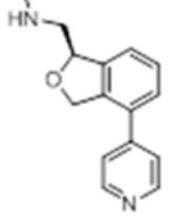
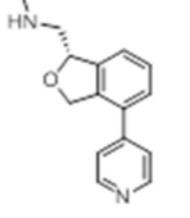
结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	10		112
	11		113
	12		114
	13		115
	14		116

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	15		117
	16		118
	17		119
	18		120
	19		121

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	20		122
	21		123
	22		124
	23		125
	24		126

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	25		127
	26		128
	27		129
	28		130
	29		131

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	30		132
	31		133
	32		134
	33		135
	34		136

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	35		137
	36		138
	37		139
	38		140
	39		141
	40		142



结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	47		149
	48		150
	49		151
	50		152
	51		153

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	52		154
	53		155
	54		156
	55		157
	56		158

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	57		159
	58		160
	59		161
	60		162
	61		163



结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	67		169
	68		170
	69		171
	70		172
	71		173

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	72		174
	73		175
	74		176
	75		177
	76		178

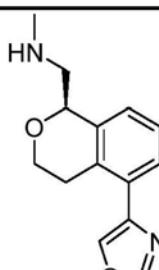
结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	77		179
	78		180
	79		181
	80		182
	81		183

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	82		184
	83		185
	84		186
	85		187
	86		188

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	87		189
	88		190
	89		191
	90		192
	91		193

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	92		194
	93		195
	94		196
	95		197
	96		198

结构	化合物编 号	结构	化合物编 号
	97		199
	98		200
	99		201
	100		202
	101		203

结构	化合物编号	结构	化合物编号
	102		

[0197] 可将表A的化合物制备为其药学上可接受的盐。例如，表A中的化合物可以制备成盐酸盐，例如单盐酸盐或二盐酸盐。在下面的实施例中详细描述了作为游离碱的化合物或其盐的制备。

表B

化合物编号	化学名称
1	(R)-N-甲基-1-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐
2	(S)-N-甲基-1-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐
3	(R)-N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐
4	(S)-N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐
5	(R)-N-甲基(6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐
6	(S)-N-甲基(6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐
7	(R)-N-甲基(5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐
8	(S)-N-甲基(5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐
9	(R)-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
10	(S)-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
11	(R)-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
12	(S)-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐

13	(R)-(6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯盐酸盐
14	(S)-(6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯盐酸盐
15	(R)-(5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
16	(S)-(5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
17	(R)-N-甲基(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐
18	(S)-N-甲基(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐
19	(R)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
20	(S)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
21	(R)-N-甲基-1-(6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
22	(S)-N-甲基-1-(6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
23	(S)-N-甲基-1-(5-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
24	(R)-N-甲基-1-(5-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
25	(S)-N-甲基-1-(7-(嘧啶-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
26	(R)-N-甲基-1-(7-(嘧啶-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
27	(R)-(5-(嘧啶-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
28	(S)-(5-(嘧啶-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
29	(R)-N-甲基-1-(5-(嘧啶-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
30	(S)-N-甲基-1-(5-(嘧啶-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
31	(R)-N-甲基-1-(6-(哒嗪-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
32	(S)-N-甲基-1-(6-(哒嗪-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
33	(R)-N-甲基-1-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐
34	(S)-N-甲基-1-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐
35	(R)-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐

36	(S)-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐
37	(R)-(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐
38	(S)-(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐
39	(R)-N-甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐
40	(S)-N-甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐
41	(R)-(4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
42	(S)-(4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
43	(R)-N-甲基-1-(5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
44	(S)-N-甲基-1-(5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
45	(R)-(5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
46	(S)-(5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
47	(R)-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
48	(S)-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
49	(R)-N-甲基-1-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
50	(S)-N-甲基-1-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
51	N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)乙胺
52	N-甲基-1-(5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
53	N-甲基-1-(5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
54	N-甲基-1-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
55	N-甲基-1-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
56	N-甲基-1-(5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
57	7-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
58	N-甲基-1-(7-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐

59	(5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
60	(5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
61	(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
62	(5-(哒嗪-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
63	(5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
64	(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
65	1-(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
66	(R)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)乙胺盐酸盐
67	(S)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)乙胺盐酸盐
68	(R)-N-甲基-1-(5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
69	(S)-N-甲基-1-(5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
70	(R)-(5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
71	(S)-(5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
72	(R)-N-甲基-1-(5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
73	(S)-N-甲基-1-(5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
74	(R)-(5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
75	(S)-(5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
76	(R)-N-甲基-1-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
77	(S)-N-甲基-1-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
78	(R)-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
79	(S)-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
80	(R)-N-甲基-1-(5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺
81	(S)-N-甲基-1-(5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺

82	(R)-(5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
83	(S)-(5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
84	(R)-1-(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
85	(S)-1-(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
86	(R)-(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
87	(S)-(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
88	(R)-(5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
89	(S)-(5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
90	(R)-1-(5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
91	(S)-1-(5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
92	(R)-(5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
93	(S)-(5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
94	(R)-1-(5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺
95	(S)-1-(5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺
96	(R)-N-甲基-1-(5-(噁唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
97	(S)-N-甲基-1-(5-(噁唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
98	(R)-(5-(噁唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
99	(S)-(5-(噁唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
100	(R)-(5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
101	(S)-(5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
102	(R)-N-甲基-1-(5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
103	(S)-N-甲基-1-(5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
104	(R)-N-甲基-1-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐

105	(S)-N-甲基-1-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐
106	(R)-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
107	(S)-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
108	(R)-(5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
109	(S)-(5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
110	(R)-1-(5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
111	(S)-1-(5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
112	(R)-(5-(1H-咪唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
113	(S)-(5-(1H-咪唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
114	(R)-1-(5-(1H-咪唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
115	(S)-1-(5-(1H-咪唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
116	(R)-(5-(1H-吡唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
117	(S)-(5-(1H-吡唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
118	(R)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
119	(S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
120	(R)-N-甲基-1-(5-(2-甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
121	(S)-N-甲基-1-(5-(2-甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
122	(R)-(5-(2-甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
123	(S)-(5-(2-甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
124	(R)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐
125	(S)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐
126	(R)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐
127	(S)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐

128	(R)-N-甲基-1-(5-苯基异色满-1-基)甲胺盐酸盐
129	(S)-N-甲基-1-(5-苯基异色满-1-基)甲胺盐酸盐
130	(R)-(5-苯基异色满-1-基)甲胺盐酸盐
131	(S)-(5-苯基异色满-1-基)甲胺盐酸盐
132	(R)-N-甲基-1-(4-(嘧啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
133	(S)-N-甲基-1-(4-(嘧啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
134	(R)-(4-(嘧啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
135	(S)-(4-(嘧啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
136	(R)-N-甲基-1-(4-(吡嗪-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
137	(S)-N-甲基-1-(4-(吡嗪-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
138	(R)-(4-(吡嗪-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
139	(S)-(4-(吡嗪-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
140	(R)-N-甲基-1-(4-(噻唑-5-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
141	(S)-N-甲基-1-(4-(噻唑-5-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
142	(R)-(4-(噻唑-5-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
143	(S)-(4-(噻唑-5-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
144	(S)-(4-(异噁唑-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
145	(R)-(4-(异噁唑-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺
146	(S)-1-(4-(异噁唑-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)-N-甲基甲胺
147	(R)-1-(4-(异噁唑-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)-N-甲基甲胺
148	(R)-N-甲基-1-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
149	(S)-N-甲基-1-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
150	(R)-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺

151	(S)-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
152	(R)-N-甲基-1-(6-(吡啶-3-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
153	(S)-N-甲基-1-(6-(吡啶-3-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
154	(R)-(6-(吡啶-3-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
155	(S)-(6-(吡啶-3-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
156	(R)-N-甲基-1-(6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐
157	(S)-N-甲基-1-(6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐
158	(R)-(6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐
159	(S)-(6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐
160	(R)-N-甲基-1-(6-(吡嗪-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
161	(S)-N-甲基-1-(6-(吡嗪-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
162	(R)-(6-(吡嗪-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
163	(S)-(6-(吡嗪-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
164	(R)-N-甲基-1-(6-(嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐
165	(S)-N-甲基-1-(6-(嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐
166	(R)-(6-(嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
167	(S)-(6-(嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
168	(R)-N-甲基-1-(6-(噻唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐
169	(S)-N-甲基-1-(6-(噻唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐
170	(R)-(6-(噻唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐
171	(S)-(6-(噻唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐
172	(R)-1-(6-(异噁唑-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)-N-甲基甲胺
173	(S)-1-(6-(异噁唑-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)-N-甲基甲胺

174	(R)-(6-(异噁唑-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
175	(S)-(6-(异噁唑-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺
176	甲基({[(1R)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺盐酸盐
177	甲基({[(1S)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺盐酸盐
178	1-[(1R)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲胺盐酸盐
179	1-[(1S)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲胺盐酸盐
180	(R)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)环丙胺盐酸盐
181	(S)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)环丙胺盐酸盐
182	(R)-1-(5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
183	(S)-1-(5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐
184	(R)-(5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
185	(S)-(5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
186	(R)-1-(5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺
187	(S)-1-(5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺
188	(R)-(5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
189	(S)-(5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐
190	(R)-1-(5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺
191	(S)-1-(5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺
192	(R)-(5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)异色满-1-基)甲胺
193	(S)-(5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)异色满-1-基)甲胺
194	(R)-N,N-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺
195	(S)-N,N-二甲基-1-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺

196	(R)-N-甲基-1-(6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺二盐酸盐
197	(S)-N-甲基-1-(6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺二盐酸盐
198	(R)-(6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺二盐酸盐
199	(S)-(6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺二盐酸盐
200	甲基({[(1R)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺盐酸盐
201	甲基({[(1S)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺盐酸盐
202	1-[(1R)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲胺盐酸盐
203	1-[(1S)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲胺盐酸盐

[0198] 表B的化合物可制备为其药学上可接受的盐，或者表B的盐可制备为其游离碱。例如，表B中的化合物可制备成盐酸盐，例如单盐酸盐或二盐酸盐。表B的盐，例如盐酸盐，可制备为游离碱。在下面的实施例中详细描述了作为游离碱的化合物或其盐的制备。

#### [0199] 一般方案

[0200] 以下方案提供了用于制备本文提供的化合物的示例性合成方法。本领域普通技术人员将理解，可采用类似的方法来制备本文提供的化合物。换句话说，本领域普通技术人员将认识到，可采用对试剂、保护基团、反应条件、反应顺序、提纯方法和手性分离条件的适当调整来制备所需的实施方案。反应物可以向上或向下缩放以适合要制备的物质量。在一些实施方案中，式I所述的化合物可按照本文提供的方案（例如，方案1-24）使用适合的本领域已知的和/或可商购的原料来制备。在一个实施方案中，本文提供的方案的原料（例如，方案1-24）可使用本领域已知的程序和条件由可商购的化合物制备。

#### [0201] 物质与方法

#### [0202] 化合物分析

[0203]  $^1\text{H}$  NMR数据是在400或300MHz处确定的，并以相对于作为内标的四甲基硅烷（TMS）的百万分之一（ppm）形式给出的delta（ $\delta$ ）值报告。用于信号形状的常规缩写为：s-单峰；d-双重峰；t-三重峰；q-四重峰；m-多重峰；br-宽峰。

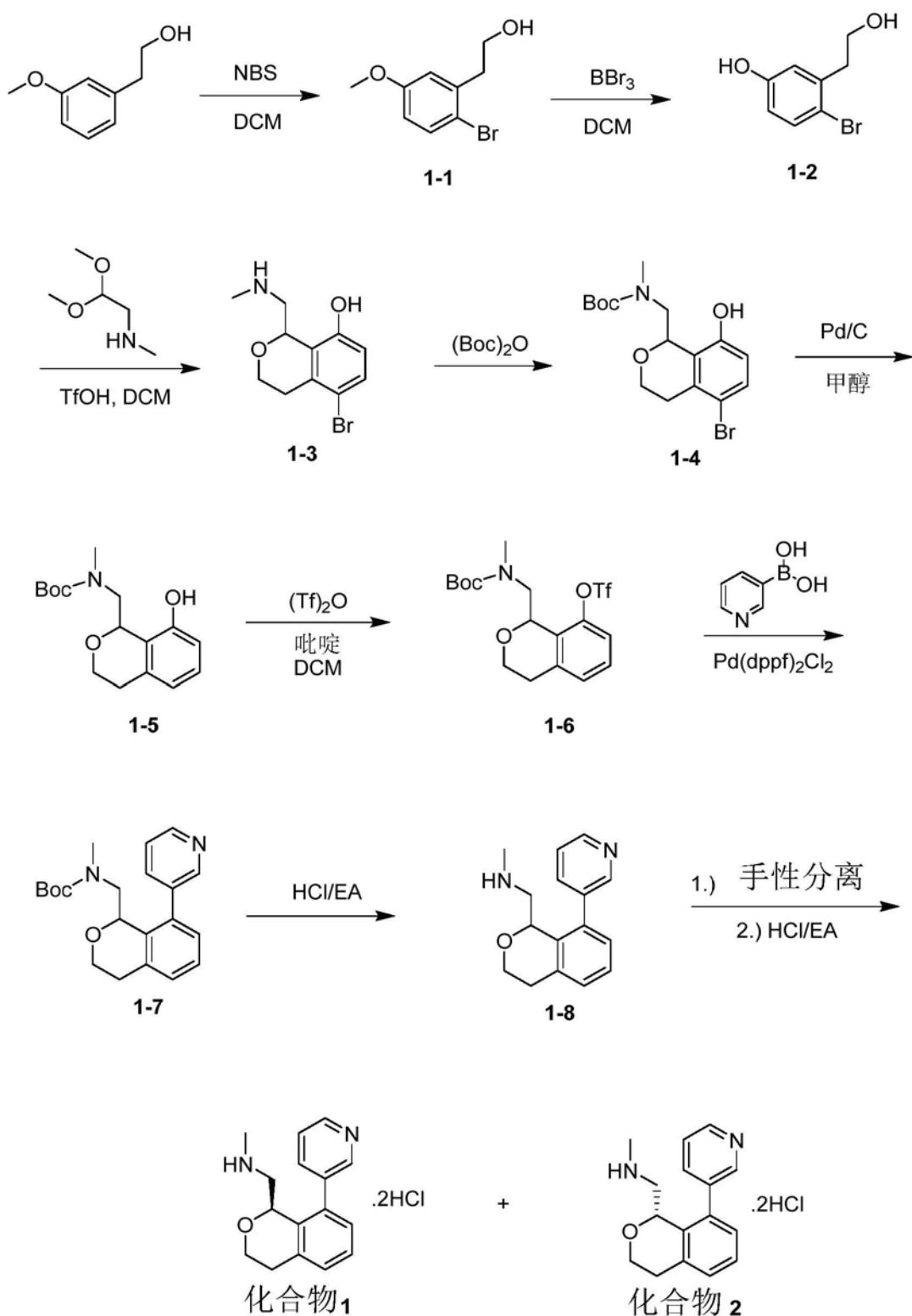
#### [0204] 缩写列表

BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基
boc	叔丁基氧基羰基
Dess-Martin试剂	1,1,1-三(乙酰基氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮
DCM	二氯甲烷
DIEA	二异丙基乙胺

DMF	二甲基甲酰胺
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
EDCI	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HOBt	羟基苯并三唑
m-CPBA	3-氯-过苯甲酸
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
PE	石油醚
RT或rt	室温
t-BuONa	叔丁醇钠
TBDMSc1	叔丁基二甲基氯硅烷
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲磺酰基 (Trifluoromethanesulfonyl) (三氟甲磺酰基 (triflyl))
TfOH	三氟甲磺酸 (trifluoromethanesulfonic acid) (三氟甲磺酸 (triflic acid))
THF	四氢呋喃
TMSI	三甲基碘硅烷
Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咁吨

## 实施例

### 方案1



[0205] 合成化合物1和化合物2

[0206] 2-(2-溴-5-甲氧基苯基)乙醇 (1-1)

[0207] 在0℃, 向2-(3-甲氧基苯基)乙醇 (10g, 65.7mmol) 的DCM (200mL) 溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺 (12.8g, 72.2mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 将NaHSO<sub>3</sub> (100mL) 溶液添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用盐水 (1 x 100mL) 洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。粗品无需进一步提纯

用于下一步骤中。MS (ESI) : $m/z$  213 [ $M-18^+H$ ]<sup>+</sup>。

[0208] 4-溴-3-(2-羟基乙基)苯酚 (1-2)

[0209] 在0℃,向2-(2-溴-5-甲氧基苯基)乙醇(化合物1-1) (22g, 95.2mmol)的DCM (200mL)溶液中添加DCM (50mL)中的三溴硼烷 (47.5g, 190mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。完成后,将溶液倒入冰中同时保持在0℃搅拌。减压过滤混合物并分离为两相。水相经二氯甲烷 (3×100mL)萃取,合并,洗涤并干燥。真空浓缩,然后从二氯甲烷中结晶,得到所需化合物1-2 (17g, 82%) 为白色固体。MS (ESI) : $m/z$  199 [ $M-18^+H$ ]<sup>+</sup>。

[0210] 5-溴-1-((甲基氨基)甲基)异色满-8-醇 (1-3)

[0211] 在0℃,向4-溴-3-(2-羟基乙基)苯酚(化合物1-2) (7g, 32.2mmol)和2,2-二甲氧基-N-甲基乙胺 (4.98g, 41.8mmol)的DCM (80mL)溶液中添加三氟甲磺酸 (14.4g, 96.6mmol)。在环境温度搅拌反应2小时。完成后,添加冰水以淬灭反应,并使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液将pH调节至8,并用DCM萃取。合并的有机相在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并浓缩至干。粗品无需进一步提纯用于下一步骤中。MS (ESI) : $m/z$  272, 274 [ $M, M^+2$ ]<sup>+</sup>。

[0212] ((5-溴-8-羟基异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (1-4)

[0213] 向5-溴-1-((甲基氨基)甲基)异色满-8-醇(化合物1-3) (8.76g, 32.1mmol)的水 (400mL)溶液中添加二碳酸二-叔丁基酯 (12.5g, 57.7mmol)和碳酸氢钠 (5.39g, 64.2mmol)。在环境温度搅拌反应2小时。完成后,混合物用水 (100mL×2)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。所得油状物用DCM (100mL)研磨,并收集产物 (5g, 产率: 42.7%) 为白色固体。MS (ESI) : $m/z$  272, 274 [ $M-100, M-100+2$ ]<sup>+</sup>。

[0214] (8-羟基异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (1-5)

[0215] 向((5-溴-8-羟基异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物1-4) (3.1g, 8.32mmol)的甲醇 (50mL)溶液中添加Pd/C (890mg, 8.32mmol)。在H<sub>2</sub>气氛下,在环境温度搅拌反应2小时。完成后,过滤混合物并真空浓缩,得到产物 (2.3g, 产率: 94%) 为白色固体,其无需进一步提纯用于下一步骤中。MS (ESI) : $m/z$  194 [ $M-100+1$ ]<sup>+</sup>。

[0216] 三氟甲磺酸1-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基异色满-8-基酯 (1-6)

[0217] 在0℃,向((8-羟基异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物1-5) (2.3g, 7.84mmol)和吡啶 (11.8g, 150mmol)的DCM (50mL)的溶液中添加三氟甲磺酸酐 (10.6g, 37.6mmol)。在0℃搅拌混合物30分钟。完成后,添加冰水 (30mL)以淬灭反应。有机相用HCl (0.12M, 50mL×3)洗涤,干燥并真空浓缩。粗品无需进一步提纯用于下一步骤中。MS (ESI) : $m/z$  326 [ $M-100+1$ ]<sup>+</sup>。

[0218] 甲基((8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (1-7)

[0219] 向三氟甲磺酸1-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)异色满-8-基酯(化合物1-6) (3.19g, 7.49mmol)的甲苯 (60mL)和水 (10mL)的溶液中添加吡啶-3-基硼酸 (1.83g, 14.9mmol)、碳酸钠 (2.37g, 22.4mmol)和Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (548mg, 749μmol)。将混合物加热至90℃并搅拌过夜。完成后,混合物用水 (50mL×2)洗涤,干燥并浓缩。粗品经硅胶提纯(从PE:EA=20:1至PE:EA=6:1中洗脱),得到所需化合物1-7 (2.33g, 产率: 87.9%) 为淡黄色固体。MS (ESI) : $m/z$  355 [ $M+1$ ]<sup>+</sup>。

[0220] N-甲基-1-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺 (1-8)

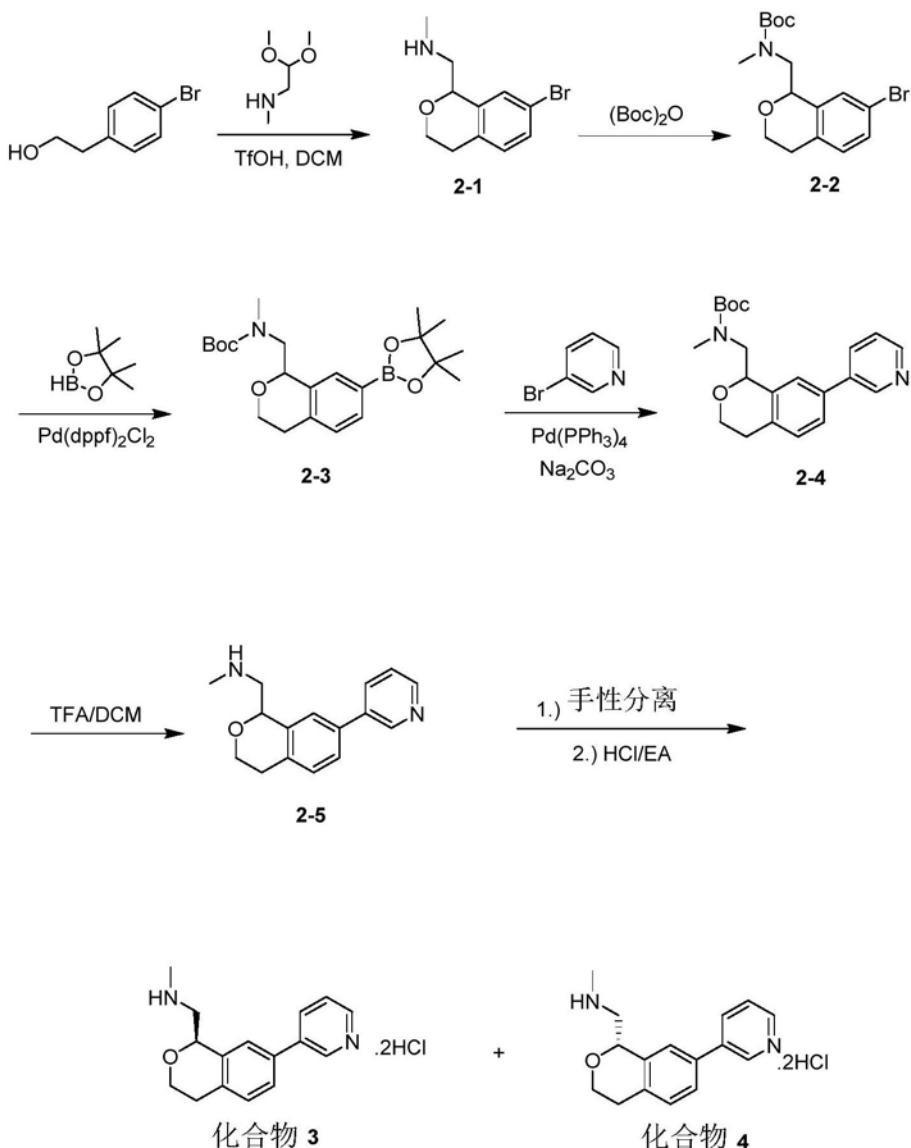
[0221] 向甲基((8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物1-7)

(2.3g, 6.48mmol) 的乙酸乙酯 (20mL) 溶液中添加HCl/乙酸乙酯 (3M, 5mL)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 真空除去溶剂。将残余物溶于水 (30mL) 并将pH调节至8。用DCM (30mL × 2) 萃取水层, 并将合并的有机物干燥并浓缩。收集所需化合物1-8 (1.5g, 产率: 91%)。MS (ESI) :m/z 255[M+1]+。

[0222] rel-(R)-N-甲基-1-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐 (化合物1) 和 rel-(S)-N-甲基-1-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐 (化合物2)

[0223] 将外消旋的N-甲基-1-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺 (化合物1-8) 装至手性柱 (AY-H (250 × 4.6mm 5um)) 并用由以下流动相构成的流动相洗脱: 正己烷 (0.1%DEA) : EtOH 0.1%DEA) = 85:5, 得到rel-(R)-N-甲基-1-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺 (680mg, 产率: 45.6%) 和rel-(S)-N-甲基-1-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺 (692mg, 产率: 46.3%)。将rel-(R)-N-甲基-1-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺的游离碱 (692mg, 2.71mmol) 溶于乙酸乙酯 (10mL) 并在0℃添加HCl/乙酸乙酯 (3M, 2mL)。在室温搅拌混合物30分钟。完成后, 除去溶剂且残余物用EA (30mL) 研磨。过滤混合物并干燥, 得到所需产物为固体 (759.64mg, 产率: 96%)。MS (ESI) :m/z 255[M+1]+, ee=100% (R.T:17.769min)。<sup>1</sup>H NMR (游离碱) (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.65~8.57 (m, 2H), 7.69~7.66 (dt, J<sub>1</sub>=7.8, J<sub>2</sub>=2Hz, 1H), 7.38~7.35 (m, 1H), 7.30~7.24 (m, 1H), 7.19~7.18 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.04~7.02 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.18~5.15 (dd, J<sub>1</sub>=9.2, J<sub>2</sub>=2Hz, 1H), 4.08~4.03 (m, 1H), 3.91~3.82 (m, 1H), 2.98~2.89 (m, 2H), 2.67~2.62 (m, 1H), 2.25~2.21 (dd, J<sub>1</sub>=13.6, J<sub>2</sub>=2.4Hz, 1H), 2.07 (s, 3H)。将rel-(S)-N-甲基-1-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺的游离碱 (680mg, 2.67mmol) 溶于乙酸乙酯 (10mL) 并在0℃添加HCl/乙酸乙酯 (3M, 2mL)。在室温搅拌混合物30分钟。完成后, 除去溶剂且残余物用EA (30mL) 研磨。过滤混合物并干燥, 得到所需产物为固体 (742.8mg, 产率: 96%)。MS (ESI) :m/z 255[M+1]+, ee=100% (R.T:23.632min)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9.06 (s, 1H), 8.97~8.95 (d, J=6Hz, 1H), 8.76~8.74 (d, J=8Hz, 1H), 8.26~8.22 (dd, J<sub>1</sub>=8, J<sub>2</sub>=6.0Hz, 1H), 7.52~7.40 (m, 2H), 7.24~7.22 (m, 1H), 5.46~5.44 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.21~4.18 (m, 1H), 3.96~3.93 (m, 1H), 3.011~3.01 (m, 3H), 2.69~2.66 (dd, J<sub>1</sub>=12.8, J<sub>2</sub>=2.8Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)。

[0224] 方案2



[0225] 合成化合物3和化合物4

[0226] 1-(7-溴异色满-1-基)-N-甲基甲胺(2-1)

[0227] 向2-(4-溴苯基)乙醇(2g, 9.94mmol)的DCM(20mL)溶液中添加2,2-二甲氧基-N-甲基乙胺(2.35g, 19.8mmol)。在5~10℃将三氟甲磺酸(14.9g, 99.3mmol)逐滴添加至混合物中, 并将混合物温热至25℃并搅拌1小时。完成后, 添加冰水以淬灭反应, 并使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液将pH调节至8, 并用DCM萃取。合并的有机相在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并浓缩至干。粗品无需进一步提纯用于下一步骤中。MS (ESI) : m/z 256, 258 [M, M+2]<sup>+</sup>。

[0228] (7-溴异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2-2)

[0229] 将1-(7-溴异色满-1-基)-N-甲基甲胺悬浮于水(10mL)。添加氢氧化钠(5.11g, 128mmol)和二碳酸二-叔丁基酯(3.23g, 14.8mmol), 并在环境温度搅拌反应2小时。混合物用DCM(50mL)稀释并用盐水(2×30mL)洗涤混合物。合并的有机相真空浓缩, 且所得油状物经快速柱色谱提纯, 以石油醚(100%)和乙酸乙酯(0%)至石油醚(95%)和乙酸乙酯(5%)的梯度洗脱。提纯得到((7-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3.13g, 8.80mmol)为无色油状物。MS (ESI) : m/z 300 [M-55]<sup>+</sup>, 纯度: 100%, 214nm; 产率88.6%。

[0230] 甲基((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2-3)

[0231] 向((7-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3.15g,8.84mmol)的二噁烷(120mL)溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(4.46g,17.6mmol)、Pd(dppf)2C12(964mg,1.32mmol)和乙酸钾(2.60g,26.5mmol)。在100°C、在N<sub>2</sub>气氛下,搅拌混合物过夜。将乙酸乙酯(50mL)和水(20mL)添加至反应容器并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且合并的有机相在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥。过滤并真空浓缩,得到油状物,其经快速柱色谱提纯,以石油醚(100%)和乙酸乙酯(0%)至石油醚(95%)和乙酸乙酯(5%)的梯度洗脱,得到甲基((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3.00g,7.43mmol)为白色固体。MS[(ESI)m/z:304[M-99]+,纯度:100%,214nm;产率:70.5%]。

[0232] 甲基((7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2-4)

[0233] 向甲基((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.5g,3.71mmol)的二噁烷(8mL)和水(2mL)溶液中添加Pd(dppf)2C12(271mg,0.371mmol)、碳酸钠(786mg,7.42mmol)和3-溴吡啶(883mg,5.56mmol)。在微波反应容器中,在100°C、在N<sub>2</sub>气氛下,搅拌混合物0.5小时。将乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)添加至反应容器并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且合并的有机相用饱和NaCl水溶液(2 x 10mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,以石油醚(100%)和乙酸乙酯(0%)至石油醚(50%)和乙酸乙酯(50%)的梯度洗脱,得到甲基((7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(574mg,1.62mmol)为棕色油状物。MS(ESI):m/z 209[M-55]+,纯度:96%,214nm;产率:44%。

[0234] N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺(2-5)

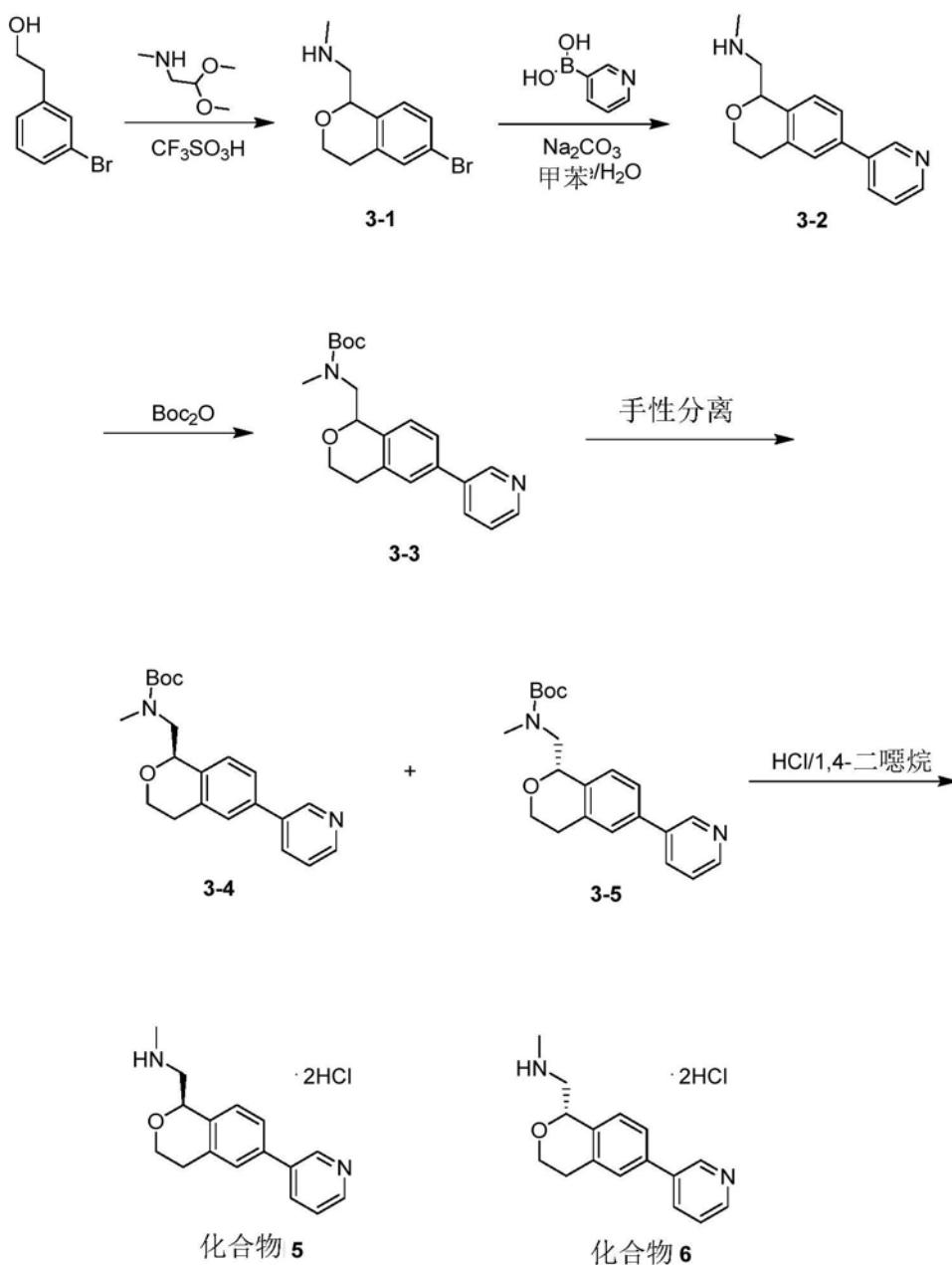
[0235] 将甲基((7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(574mg,1.62mmol)在TFA/DCM(1/2)(1mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将混合物真空蒸发并重新溶于DCM。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液将pH调节至8,并用DCM(2 x 10mL)萃取。合并的有机相在无水硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩,得到外消旋的N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺(370mg,纯度:97%,产率:87.1)为无色油状物。MS(ESI):m/z 254[M+H]+。

[0236] rel-(R)-N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐(化合物3)和rel-(S)-N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐(化合物4)

[0237] 使用分离型-SFC,使用0Z-H(4.6×250mm 5um柱,共溶剂:MeOH(0.1%NH4OH),将外消旋的N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺(359mg,1.41mmol)拆分为其对映异构体。这得到对映异构体rel-(R)-甲基((7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(纯度:98%,150mg无色油状物,产率:81.9%)和rel-(S)-甲基((7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(纯度:98%,140mg无色油状物,产率:76.4%)。MS(ESI):m/z 255[M+H]+。向rel-(R)-N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺(145mg,570μmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液中添加3N HC1/乙酸乙酯(0.5mL,1.5mmol)。在室温搅拌15分钟。完成后,将混合物真空蒸发并用乙酸乙酯研磨,得到rel-(R)-N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物3)(140mg,纯度:99%,ee%:100%,产率:74.3%)为白色固体。MS(ESI):m/z 255[M+1]+。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d4):δ 89.32(d,J=1.2Hz,1H),9.03-

9.01 (m, 1H), 8.87 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.23–8.19 (m, 1H), 7.82–7.75 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.30–4.25 (m, 1H), 3.94–3.83 (m, 2H), 3.49–3.43 (m, 1H), 3.15–3.07 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 1H), 2.82 (s, 3H)。向 *rel*-(S)-N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺 (135mg, 531 $\mu\text{mol}$ ) 的乙酸乙酯 (10mL) 溶液中添加 3N HCl/乙酸乙酯 (0.5mL, 1.5mmol)。在室温搅拌混合物 15 分钟。完成后, 将混合物真空蒸发, 并用乙酸乙酯研磨, 得到 *rel*-(S)-N-甲基-1-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐 (化合物 4) (125mg, 纯度: 99%, ee%: 100%, 产率: 89.8%) 为白色固体。MS (ESI) : m/z 255 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 89.31 (s, 1H), 9.03–9.01 (m, 1H), 8.87 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.23–8.19 (m, 1H), 7.82–7.75 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.30–4.25 (m, 1H), 3.94–3.82 (m, 2H), 3.48–3.42 (m, 1H), 3.15–3.07 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 1H), 2.82 (s, 3H)。

## [0238] 方案3



[0239] 合成化合物5和化合物6

[0240] 1-(6-溴异色满-1-基)-N-甲基甲胺(3-1)

[0241] 在0℃,向2-(3-溴苯基)乙醇(500mg,2.48mmol)和2,2-二甲氧基-N-甲基乙胺(0.886g,7.44mmol)的溶液中添加三氟甲磺酸(6mL)。将反应混合物加热至60℃并搅拌16小时。完成后,在0℃冷却反应并用碳酸氢钠水溶液中和至pH=8。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水性混合物,用盐水(1×100mL)洗涤,并在无水硫酸钠上干燥。经柱色谱提纯得到所需产物(500mg,产率:77%)为黄色固体。MS (ESI) :m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>。

[0242] N-甲基-1-(6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺(3-2)

[0243] 将1-(6-溴异色满-1-基)-N-甲基甲胺(1g,3.90mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(285mg,0.1eq)、吡啶-3-基硼酸(527mg,4.29mmol)和碳酸钠水溶液(826mg,6.54mmol)在甲苯(15mL)中的混合物用氮气吹扫。在100℃加热反应16小时。完成后,冷却混合物,用乙酸乙酯(100mL)稀释并过滤。滤液用水(3×100mL)和盐水(1×100mL)洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。粗品经Prep-HPLC提纯,得到N-甲基-1-(6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺(800mg,产率93%)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。

[0244] 甲基((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3-3)

[0245] 向N-甲基-1-(6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺(1.2g,4.71mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中添加三乙胺(1.42g,14.1mmol)和二碳酸二-叔丁基酯(1.23g,5.65mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。反应浓缩至干。通过制备型TLC板提纯(用二氯甲烷:甲醇=10:1洗脱),得到甲基((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.2g,产率:70%)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>。

[0246] (R)-甲基((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3-4)和(S)-甲基((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3-5)

[0247] 外消旋的甲基((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.2g,3.38mmol)经手性柱色谱分离(IC 4.6×150mm 5μm,共溶剂MeOH(0.1%NH4OH)),得到(R)-甲基((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.41mmol)为黄色油状物,和(S)-甲基((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.41mmol)为黄色油状物(产率:83%)。

[0248] (R)-N-甲基(6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐(化合物5)

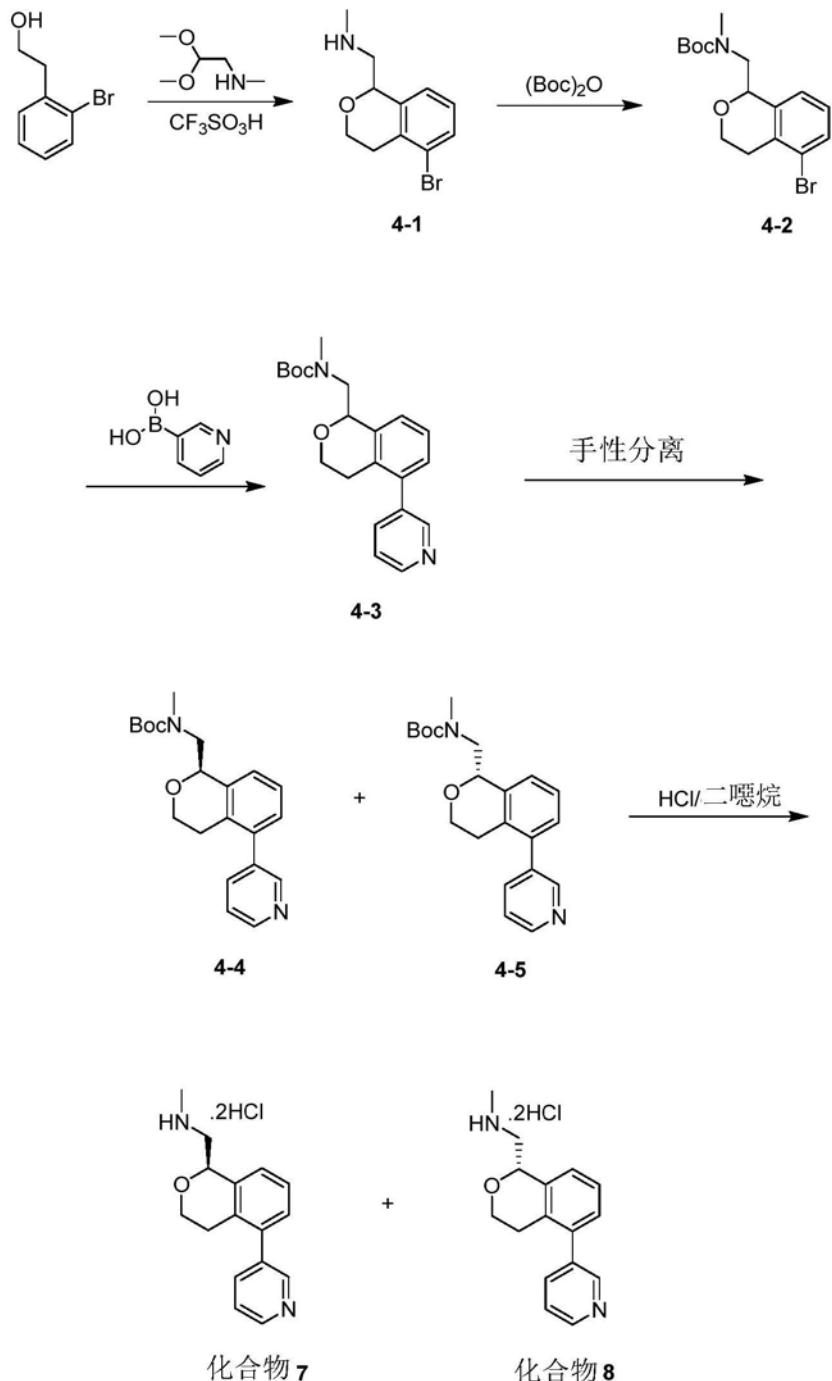
[0249] 向rel-(R)-甲基((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.41mmol)的二氯甲烷(30mL)的溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(1.01g,28.2mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,将混合物浓缩至干。该固体用乙酸乙酯研磨并过滤,得到所需产物为白色固体。MS (ESI) :m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d4): δ 9.24 (s, 1H), 8.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.87 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.23-8.19 (m, 1H), 7.75 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.19 (d, J=8Hz, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.70 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.78 (s, 3H)。

[0250] (S)-N-甲基(6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐(化合物6)

[0251] 向(S)-甲基((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.41mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(1.01g,28.2mmol)。在环境温度

搅拌反应16小时。完成后,将混合物浓缩至干。该固体用乙酸乙酯研磨并过滤,得到所需产物为白色固体。MS (ESI) : m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d4) : 89.24 (s, 1H), 8.98 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.88 (d, J = 6Hz, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 7.76 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.21 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

[0252] 方案4



[0253] 合成化合物7和化合物8

[0254] 1-(5-溴异色满-1-基)-N-甲基甲胺 (4-1)

[0255] 向2-(2-溴苯基)乙醇(5g, 24.8mmol)和2,2-二甲氧基-N-甲基乙胺(4.42g,

37.2mmol)的DCM(10mL)的溶液中添加三氟甲磺酸(18.6g,124mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。完成后,混合物用冰水(50mL)淬灭。添加NaOH(20%)溶液以调节pH至约9。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水性混合物,用盐水(1×100mL)洗涤,并在无水硫酸钠上干燥。过滤并在真空中浓缩溶剂,得到所需产物,其无需进一步提纯即可适合使用。MS (ESI) :m/z 256, 258 [M, M+2]+。

[0256] (5-溴异色满-1-基) 甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(4-2)

[0257] 向1-(5-溴异色满-1-基)-N-甲基甲胺(6.34g,24.6mmol)的水(100mL)溶液中添加二碳酸二-叔丁基酯(8.02g,36.8mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,混合物用EA(50mL×2)萃取,干燥并浓缩。粗品经硅胶色谱提纯(从PE至PE:EA=50:1中洗脱),得到所需化合物(8g,产率:89%)为无色油状物。MS (ESI) :m/z 256, 258 [M-100, M-100+2]+。

[0258] 甲基(5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(4-3)

[0259] 向((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3g,8.42mmol)的甲苯(30mL)和水(5mL)溶液中添加吡啶-3-基硼酸(1.54g,12.6mmol)、碳酸钠(2.67g,25.2mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(II)(616mg,842μmol)。在N<sub>2</sub>气氛下,将混合物加热至100℃持续16小时。完成后,冷却反应并添加EA(50mL)添加。过滤混合物,且滤液用水(30mL×2)洗涤,干燥并浓缩。粗品经硅胶色谱提纯(从PE:EA=20:1至PE:EA=3:1中洗脱),得到所需化合物(3g,产率:90%)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 355 [M+H]+。

[0260] Rel-R-甲基((5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(4-4)和rel-(S)-甲基((5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(4-5)

[0261] 将外消旋的甲基((5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2g,5.64mmol)装至手性柱并分离(柱:0Z-H(250\*4.6mm 5μm)以及流动相:MeOH(0.1%NH4OH)),得到rel-R-甲基((5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(4-4)(660mg,产率:33%)和rel-(S)-甲基((5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(4-5)(320mg,产率:16%)。

[0262] (R)-N-甲基(5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐(化合物7)

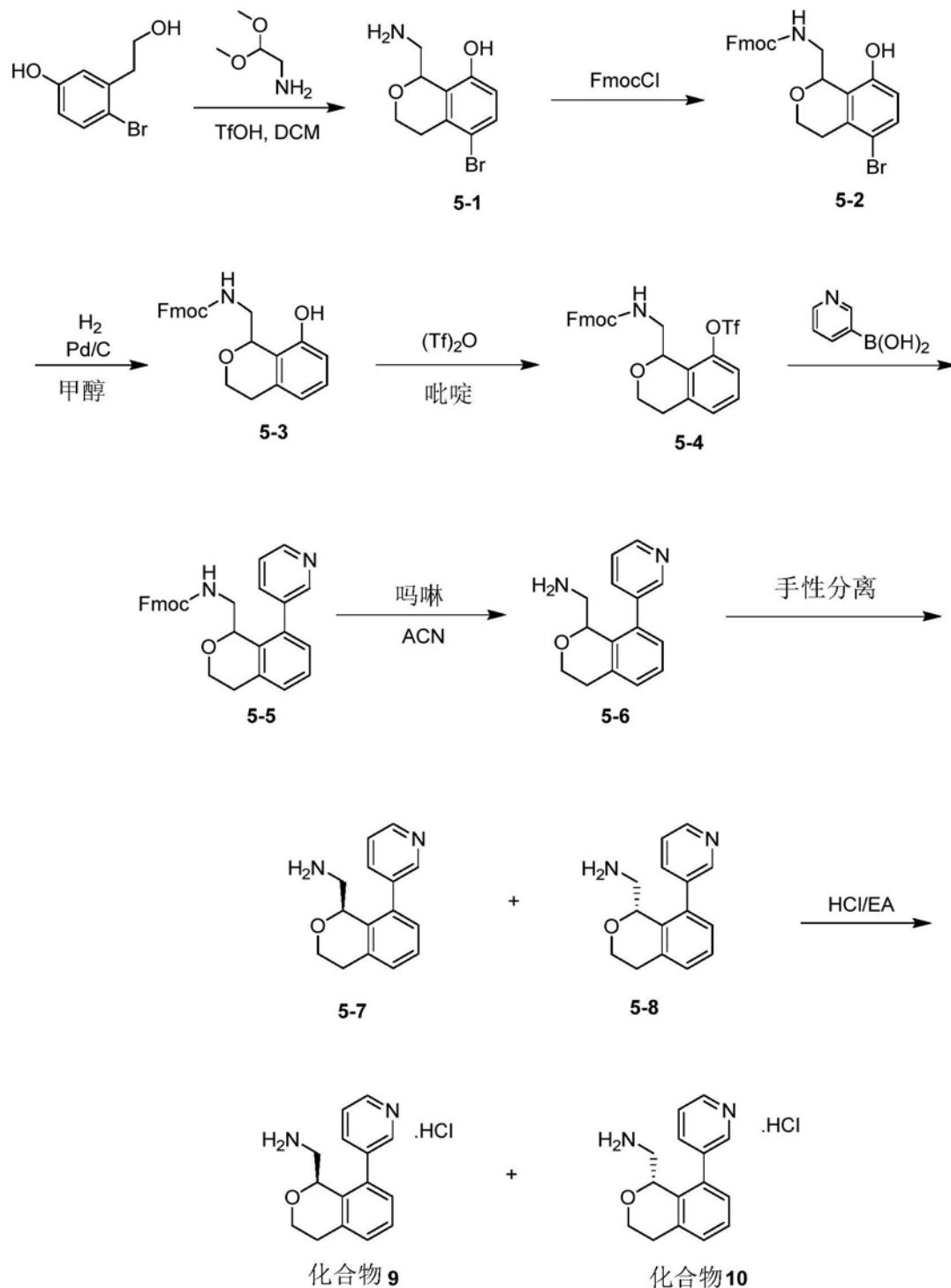
[0263] 向rel-(R)-甲基((5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(659mg,1.86mmol)的DCM(10mL)溶液中添加HCl/二噁烷(4M,3mL)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,除去溶剂且残余物用EA洗涤,过滤混合物,并收集灰白色固体(469.64mg,产率:86.9%)。MS (ESI) :m/z 255 [M+1]+。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.95~8.94 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.75~8.73 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.25~8.22 (m, 1H), 7.52~7.45 (m, 2H), 7.42~7.39 (m, 1H), 5.29~5.20 (m, 1H), 4.20~4.16 (m, 1H), 3.84~3.75 (m, 1H), 3.71~3.68 (dd, J<sub>1</sub>=12.8, J<sub>2</sub>=2.8Hz, 1H), 3.42~3.35 (m, 1H), 3.07~2.97 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.63~2.58 (m, 1H)。

[0264] (S)-N-甲基(5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺双-盐酸盐(化合物8)

[0265] 向rel-(S)-甲基((5-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(319mg,0.902mmol)的DCM(10mL)溶液中添加HCl/二噁烷(4M,2mL)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,除去溶剂且残余物用乙酸乙酯洗涤。过滤混合物并收集灰白色固体(265mg,产率:98%)。MS (ESI) :m/z 255 [M+1]+。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.95~8.93 (d, J=6Hz, 1H), 8.74~8.72 (d, J=8Hz, 1H), 8.25~8.21 (m, 1H), 7.49~7.45 (m, 2H), 7.41~7.39

(m, 1H), 5.25~5.23 (m, 1H), 4.20~4.16 (m, 1H), 3.83~3.77 (m, 1H), 3.71~3.67 (dd,  $J_1=12.8, J_2=2.4$  Hz, 1H), 3.42~3.36 (m, 1H), 3.02~2.99 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.62~2.57 (m, 1H)。

[0266] 方案5



[0267] 合成化合物9和化合物10

[0268] 1-(氨基甲基)-5-溴异色满-8-醇 (5-1)

[0269] 在0℃, 向4-溴-3-(2-羟基乙基)苯酚 (5g, 23.0mmol) 和2,2-二甲氧基乙胺 (3.62g, 34.5mmol) 的DCM (50mL) 溶液中添加三氟甲磺酸 (10.3g, 69.0mmol)。完成后, 添加冰水

(50mL) 以淬灭反应，并除去有机溶剂。所得混合物无需进一步提纯适合用于下一步骤中。MS (ESI) :m/z 258, 260[M, M+2]+。

[0270] (5-溴-8-羟基异色满-1-基) 甲基氨基甲酸 (9H-芴-9-基) 甲基酯 (5-2)

[0271] 向1-(氨基甲基)-5-溴异色满-8-醇 (5.93g, 22.9mmol) 的1,4-二噁烷 (50mL) 和水 (50mL) 溶液中添加氯甲酸 (9H-芴-9-基) 甲基酯 (8.87g, 34.3mmol) 和碳酸氢钠 (3.84g, 45.8mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。完成后，除去有机溶剂且水相用DCM (50mL×3) 萃取，干燥并浓缩。粗品经硅胶提纯 (从PE:EA=50:1至PE:EA:DCM=100:30:5中洗脱)，得到所需化合物 (5.38g, 产率:48.9%) 为白色固体。MS (ESI) :m/z 480, 482[M+H, M+2+H]+。

[0272] (8-羟基异色满-1-基) 甲基氨基甲酸 (9H-芴-9-基) 甲基酯 (5-3)

向 ((5-溴-8-羟基异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸 (9H-芴-9-基) 甲基酯 (4g, 8.32mmol) 的甲醇 (80mL) 溶液中添加Pd/C (890mg, 8.32mmol)。在H<sub>2</sub>气氛下，在环境温度搅拌反应16小时。完成后，过滤混合物并浓缩滤液。粗物质 (2.3g) 溶于乙酸乙酯 (200mL)，用水洗涤，干燥并浓缩，得到所需物质为白色固体 (1.1g)。MS (ESI) :m/z 402[M+H]+。

[0273] 三氟甲磺酸1-(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基氨基) 甲基) 异色满-8-基酯 (5-4)

[0274] 在0℃，向 ((8-羟基异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸 (9H-芴-9-基) 甲基酯 (1.5g, 3.73mmol) 和吡啶 (2.35g, 29.8mmol) 的DCM (80mL) 溶液中添加三氟甲磺酸酐 (2.10g, 7.46mmol)。在0℃搅拌反应30分钟。完成后，用冰水 (50mL) 淬灭反应；有机相用HCl (0.12M, 30mL×3) 洗涤，干燥并浓缩至干。粗品无需进一步提纯用于下一步骤中。MS (ESI) :m/z 534 [M+H]+。

[0275] (8-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸 (9H-芴-9-基) 甲基酯 (5-5)

[0276] 向三氟甲磺酸1-(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基) 甲基) 异色满-8-基酯 (1.03g, 1.93mmol) 的甲苯 (30mL) 和水 (5mL) 溶液中添加吡啶-3-基硼酸 (474mg, 3.86mmol)、碳酸钠 (613mg, 5.79mmol) 和三苯基膦钯 (1:4) (223mg, 193μmol)。将混合物加热至90℃并搅拌过夜。完成后，用水 (50mL×2) 淬灭反应，干燥并真空浓缩。粗品经制备型TLC提纯 (PE:EA=2:1)，得到所需化合物 (705mg, 产率:79%) 为白色固体。MS (ESI) :m/z 463[M+H]+。

[0277] (8-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺 (5-6)

[0278] 向 ((8-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸 (9H-芴-9-基) 甲基酯 (0.7g, 1.51mmol) 的CH3CN (20mL) 溶液中添加吗啉 (1.04g, 12.0mmol)。将反应混合物加热至70℃并在该温度搅拌5小时。完成后，混合物经制备型HPLC提纯，得到所需化合物 (0.3g, 产率: 82%) 为无色油状物。MS (ESI) :m/z 241[M+H]+。

[0279] rel-(R)-(8-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺 (5-7) 和rel-(S)-(8-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺 (5-8)

[0280] 将外消旋的 (8-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺装至手性柱并分离 (柱: IC (250×4.6mm 5μm) 以及流动相: 甲醇 (0.2% 甲醇氨))，得到rel-(R)-(8-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺 (5-7) (106mg, 产率:35%) 为无色油状物以及rel-(S)-(8-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺 (5-8) (102mg, 产率:34%) 为无色油状物。

[0281] (R)-(8-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物9)

[0282] 在0℃，向rel-(R)-(8-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺 (0.106g, 441μmol) 的EA (5mL) 溶液中添加HCl/EA (1mL)。在环境温度搅拌反应30分钟。完成后，真空除去溶剂。残余

物用乙酸乙酯(30mL)研磨,过滤并干燥,得到所需化合物(63.74mg,产率:52.2%)为黄色固体。MS (ESI) :m/z 241 [M+H]<sup>+</sup> ee值=98% (R.T:3.56min)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 89.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75~8.73 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.46~7.41 (m, 2H), 7.23~7.22 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.38~5.35 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.22~4.12 (m, 1H), 4.00~3.91 (m, 1H), 3.00~2.91 (m, 3H), 2.67~2.64 (d, J=12.4Hz, 1H)。

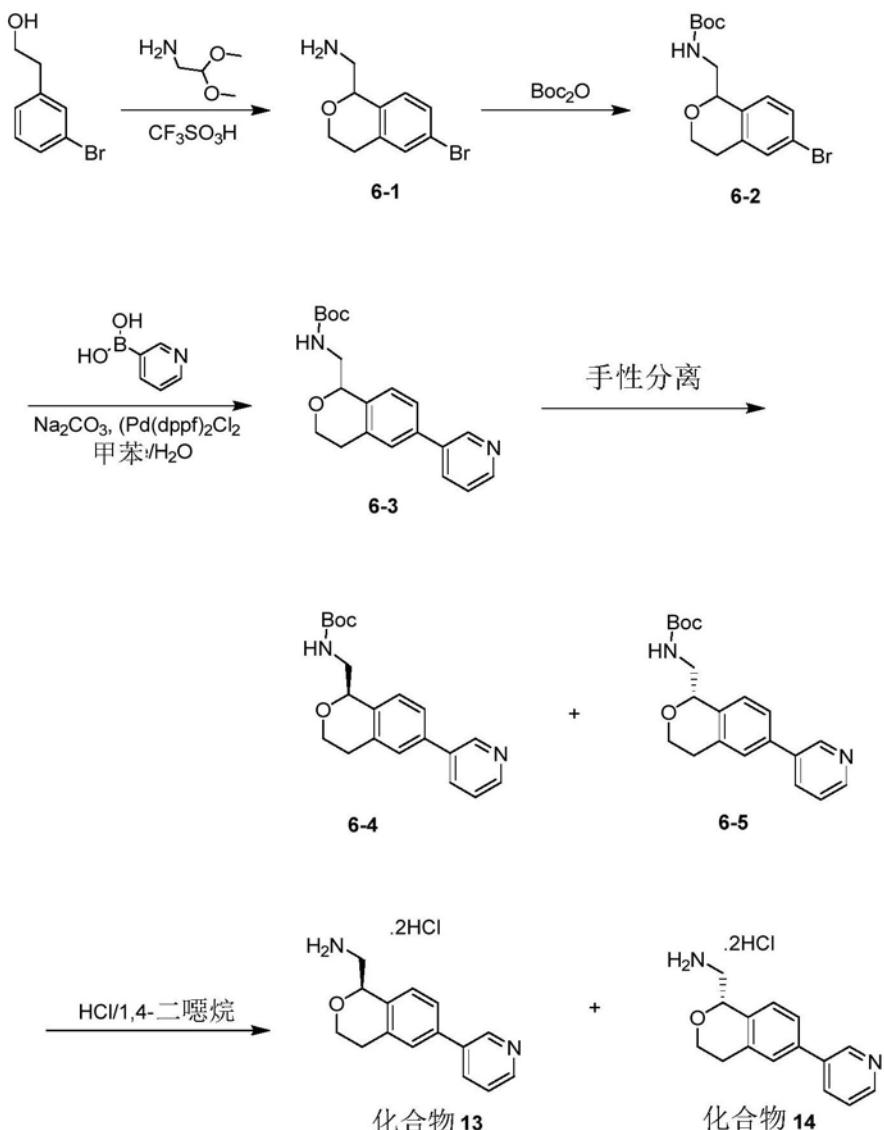
[0283] (S)-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物10)

[0284] 在0℃,向rel-(S)-(8-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺(0.102g,420μmol)的乙酸乙酯(5mL)溶液中添加HCl/乙酸乙酯(1mL)。在环境温度搅拌反应30分钟。完成后,真空除去溶剂。残余物用乙酸乙酯(30mL)研磨,过滤并干燥,得到所需化合物(75.73mg,产率:64.9%)为黄色固体。MS (ESI) :m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>, ee值=95% (R.T:5.98min)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 89.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.48~7.41 (m, 2H), 7.23~7.21 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.37~4.35 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.23~4.11 (m, 1H), 4.01~3.90 (m, 1H), 3.10~2.89 (m, 3H), 2.67~2.64 (d, J=12.8Hz, 1H)。

[0285] 合成rel-(R)-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物11)和rel-(S)-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物12)

[0286] 使用在方案2中描述的程序,替换(7-溴异色满-1-基)甲胺为1-(7-溴异色满-1-基)-N-甲基甲胺,制备所述标题化合物。手性分离以及去保护得到rel-(R)-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物11)(200mg,纯度:100%,e.e.值:99%,产率:71%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 9.30 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.86 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.23~8.20 (m, 1H), 7.81~7.76 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.16 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.29~4.24 (m, 1H), 3.93~3.87 (m, 1H), 3.77~3.73 (m, 1H), 3.38~3.33 (m, 1H), 3.15~3.10 (m, 1H), 2.90~2.85 (m, 1H)。手性分离以及去保护还得得到rel-(S)-(7-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物12)(180mg,纯度:100%,ee值:100%,产率:70%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 9.28 (d, J=1.6Hz, 1H), 9.00~8.98 (m, 1H), 8.86 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.21~8.18 (m, 1H), 7.79~7.74 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.15 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.30~4.25 (m, 1H), 3.93~3.87 (m, 1H), 3.76~3.72 (m, 1H), 3.37~3.31 (m, 1H), 3.15~3.07 (m, 1H), 2.91~2.85 (m, 1H)。

[0287] 方案6



[0288] 合成化合物13和化合物14

[0289] (6-溴异色满-1-基) 甲胺 (6-1)

[0290] 在0℃, 向2-(3-溴苯基)乙醇(2g, 9.94mmol)和2,2-二甲氧基乙胺(1.56g, 14.90mmol)溶液中添加三氟甲磺酸(7mL)。在环境温度搅拌反应1小时。完成后, 混合物用碳酸氢钠水溶液中和, 用EA萃取并在硫酸钠上干燥。过滤有机层并真空浓缩至干。混合物无需进一步提纯用于下一步骤中。

[0291] (6-溴异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (6-2)

[0292] 向(6-溴异色满-1-基) 甲胺(2.4g, 9.91mmol)的水(150mL)和四氢呋喃(10mL)溶液中添加二碳酸二-叔丁基酯(2.57g, 11.8mmol)。添加氢氧化钠(1.18g, 29.7mmol), 并在室温搅拌反应16小时。反应混合物用二氯甲烷(150mL×3)洗涤, 合并有机层并浓缩至干。粗物质经柱色谱提纯(二氯甲烷:甲醇=15:1), 得到((6-溴异色满-1-基) 甲基)氨基甲酸叔丁基酯, 为多色油状物(2.4g, 产率70%)。MS (ESI) :m/z 342 [M+H]<sup>+</sup>。

[0293] (6-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (6-3)

[0294] 将((6-溴异色满-1-基) 甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3g, 8.76mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(640mg, 0.1eq)、吡啶-3-基硼酸(1.38g, 11.3mmol)以及碳酸钠

水溶液(1.85g, 17.5mmol)在甲苯(60mL)中的混合物通过用氮气吹扫脱气。随后将混合物在100℃加热16小时。混合物用乙酸乙酯稀释并过滤。滤液用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤。粗品经柱色谱提纯(PE:EA=1:1),得到((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯2.8g(产率90%)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 341 [M+H]<sup>+</sup>。

[0295] (R) - (6-(吡啶-3-基)异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯(6-4) 和 (S) - (6-(吡啶-3-基)异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯(6-5)

[0296] 将外消旋的((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3g, 8.81mmol)装至手性柱(OZ-H 250×4.6mm 5μm, 共溶剂MeOH(0.2%甲醇氨))并分离, 得到(R) - (6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(6-4) (1.1g)为黄色油状物以及(S) - (6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(6-5) 1.1g(产率72%)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 341 [M+H]<sup>+</sup>。

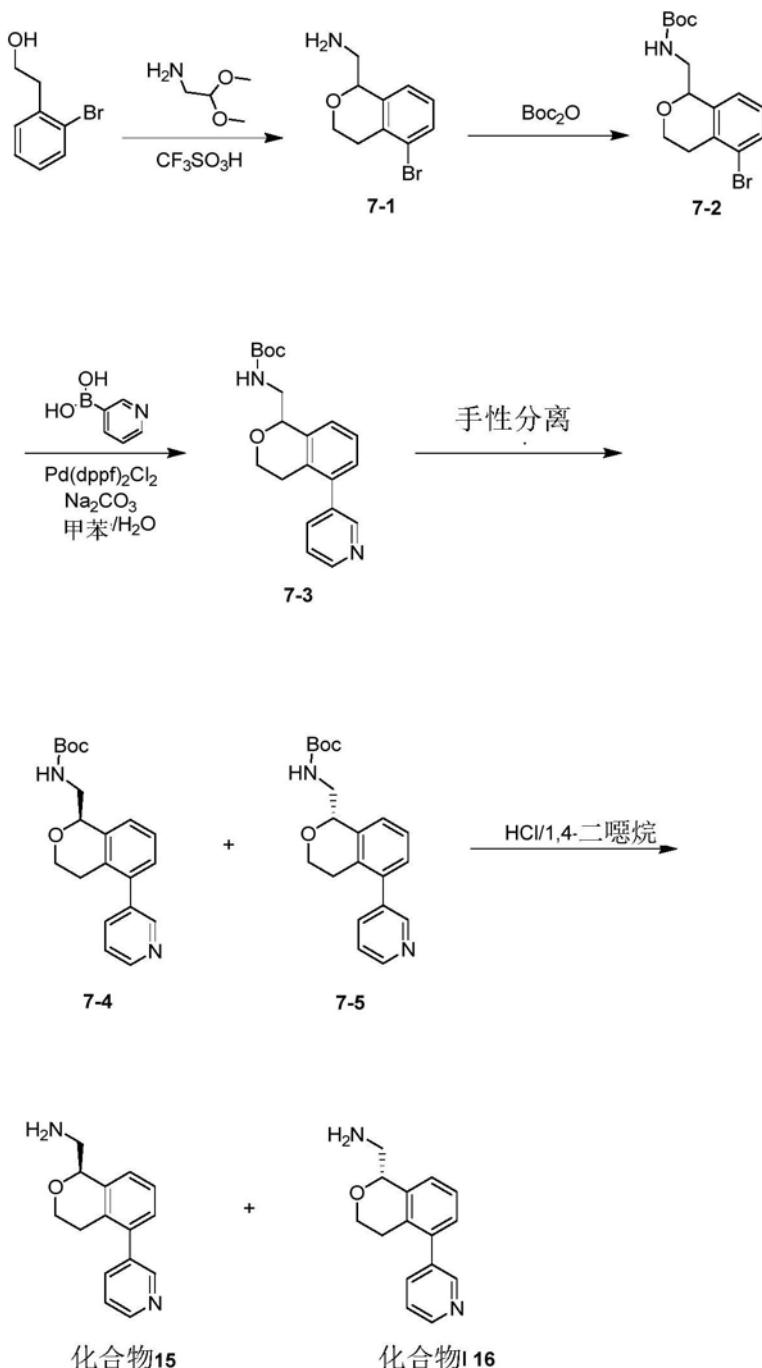
[0297] (R) - (6-(吡啶-3-基)异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯盐酸盐(化合物13)

[0298] 向(R) - ((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg, 881μmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(316mg, 8.81mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。浓缩混合物, 得到所述标题化合物(237mg, 产率86%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d4) :δ9.24-9.23 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.97-8.95 (m, 1H), 8.87 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.75 (d, J=6Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.13-5.12 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H)。

[0299] (S) - (6-(吡啶-3-基)异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯盐酸盐(化合物14)

[0300] 向(S) - ((6-(吡啶-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg, 881μmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(316mg, 8.81mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。浓缩混合物, 得到标题化合物(250mg, 产率91%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d4) :δ9.23 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.96-8.93 (m, 1H), 8.86 (d, J=4Hz, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.75 (d, J=6Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, J=6Hz, 1H), 5.11 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H)。

[0301] 方案7



- [0302] 合成化合物15和化合物16
- [0303] (5-溴异色满-1-基) 甲胺 (7-1)
- [0304] 在冰浴中, 向2- (2-溴苯基) 乙醇 (2.5g, 14.9mmol) 和2,2-二甲氧基乙胺 (3.12g, 29.8mmol) 的混合物中添加三氟甲磺酸 (8mL)。反应温热至室温并搅拌2小时。完成后, 用水淬灭反应, 中和并用DCM萃取。将合并的有机物真空浓缩至干。粗物质无需进一步提纯即可适合使用。
- [0305] (5-溴异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (7-2)
- [0306] 向 (5-溴异色满-1-基) 甲胺 (3.5g) 的水 (80mL) 溶液中添加二碳酸二-叔丁基酯 (3.84g, 17.6mmol) 和碳酸氢钠 (3.71g, 44.8mmol)。将四氢呋喃 (15mL) 添加至混合物中, 并在环境温度搅拌反应16小时。浓缩混合物, 随后经柱色谱提纯 (PE:EA=15:1), 得到 ((5-溴

异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (3.8g) 为白色固体。MS (ESI) :m/z 342 [M+H]<sup>+</sup>。

[0307] (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (7-3)

[0308] 向在甲苯 (50mL) 和H<sub>2</sub>O (10mL) 中的 (5-溴异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (2.10g, 6.13mmol) 和碳酸钠 (1.29g, 12.2mmol) 、[1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁] 二氯钯 (II) (448mg, 0.1eq) 添加吡啶-3-基硼酸 (978mg, 7.96mmol)。将反应混合物加热至90℃并在该温度在N<sub>2</sub>保护下搅拌16小时。完成后, 过滤混合物, 然后浓缩, 得到残余物。残余物经柱色谱提纯 (PE:EA=2:1), 得到产物1.9g为无色油状物 (产率90%)。MS (ESI) :m/z 341 [M+H]<sup>+</sup>。

[0309] (R) - (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (7-4) 和 (S) - (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (7-5)

[0310] 将外消旋的 (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (1.9g) 装至手性柱 (OZ-H 250×4.6mm 5um, 共溶剂MeOH), 得到 (R) - (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (7-4) (0.7g) 和 (S) - (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (7-5) (0.75g)。

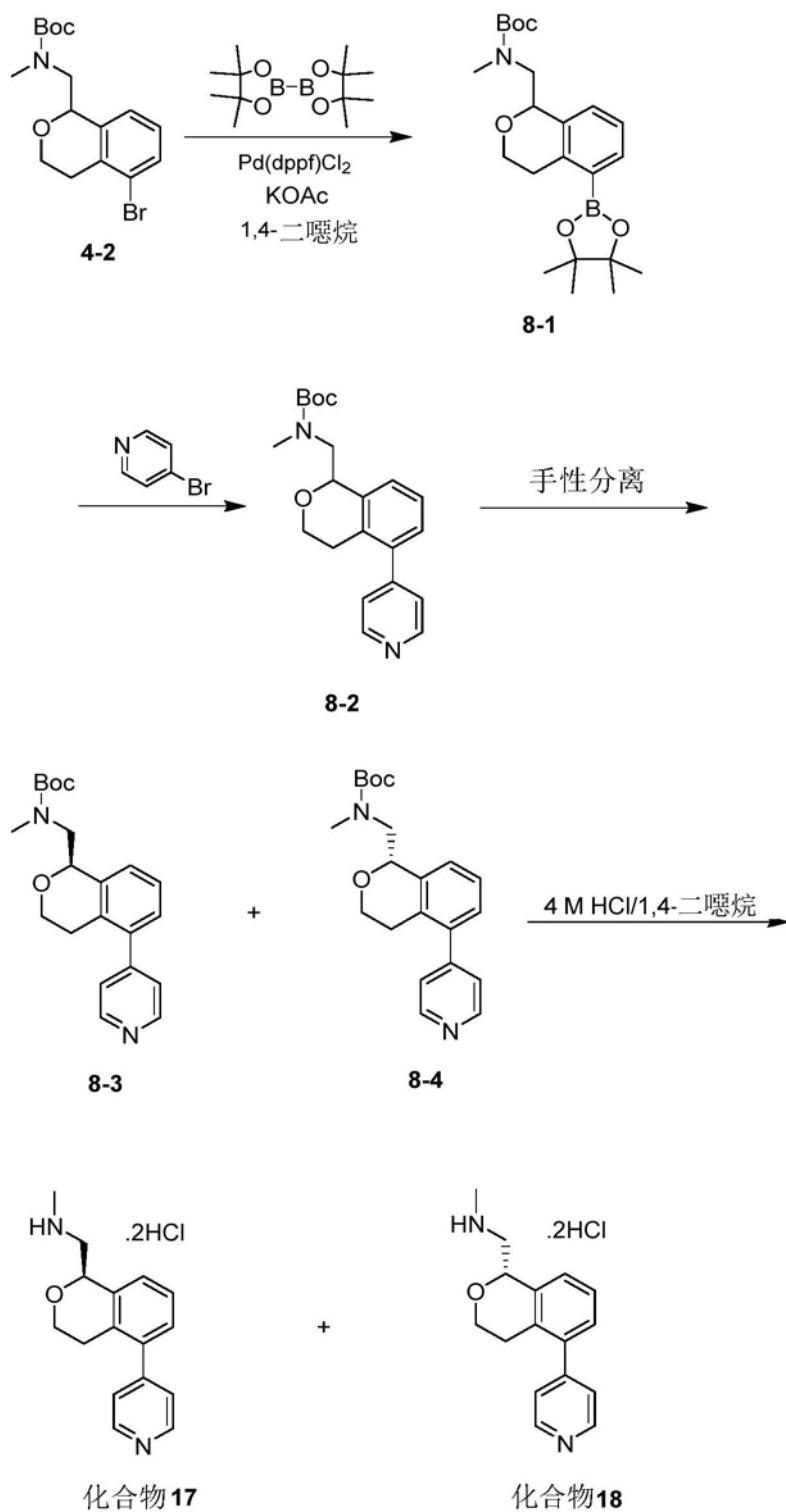
[0311] (R) - (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物15)

[0312] 向 (R) - (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (350mg, 1.02mmol) 的乙酸乙酯 (20mL) 溶液中添加HCl/1,4-二噁烷 (3.4mL, 10.2mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 浓缩混合物, 得到 (R) - (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物15) (222mg, 产率: 90.2%) 为黄色固体。MS (ESI) :m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 89.22 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 3H), 5.14-5.16 (d, J=8Hz, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H)。

[0313] (S) - (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物16)

[0314] 向 (S) - (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (350mg, 1.02mmol) 的乙酸乙酯 (20mL) 溶液中添加HCl/1,4-二噁烷 (3.4mL, 10.2mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 浓缩混合物, 得到 (S) - (5-(吡啶-3-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物16) (221mg) 为黄色固体 (产率88.9%)。MS (ESI) :m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 89.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 3H), 5.15-5.16 (d, J=6Hz, 1H), 4.18-4.20 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.02-3.03 (m, 1H), 2.59-2.62 (m, 1H)。

[0315] 方案8



### [0316] 合成化合物17和化合物18

[0317] 甲基((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(8-1)

[0318] 向反应烧瓶中装入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(806mg,1.46mmol)、乙酸钾(2.86g,29.2mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(5.54g,21.9mmol),并用氮气冲洗。然后添加1,4-二噁烷(80mL)和((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(如前述方案4中制备)(5.20g,14.60mmol)。

在90℃搅拌16小时后,浓缩混合物,用乙酸乙酯(200mL)稀释并过滤。滤液用盐水(3×50mL)洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤并然后浓缩,得到甲基((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为棕色油状物(3.9g,粗品),MS (ESI) :m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>。

[0319] 甲基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(8-2)

[0320] 向4-溴吡啶(2.21g,14.52mmol)和碳酸钠(2.05g,194mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(707mg,0.1eq)添加在甲苯(60mL)和H<sub>2</sub>O(12mL)中的甲基((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(粗品,3.9g,9.68mmol)。将反应混合物加热至90℃并在该温度、在N<sub>2</sub>保护下搅拌16小时。完成后,过滤混合物,然后浓缩至干。残余物经柱色谱提纯(从石油醚至石油醚/乙酸乙酯=1/1中洗脱),得到甲基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为无色油状物(2.5g,产率:73%),MS (ESI) :m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>。

[0321] (R)-甲基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(8-3)和(S)-甲基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(8-4)

[0322] 外消旋的甲基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3.5g)经手性柱色谱分离(As-H 250×4.6mm 5um,共溶剂MeOH(0.2%甲醇氨)),得到(R)-甲基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(8-3)(1.2g)和(S)-甲基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(8-4)(1.2g)。

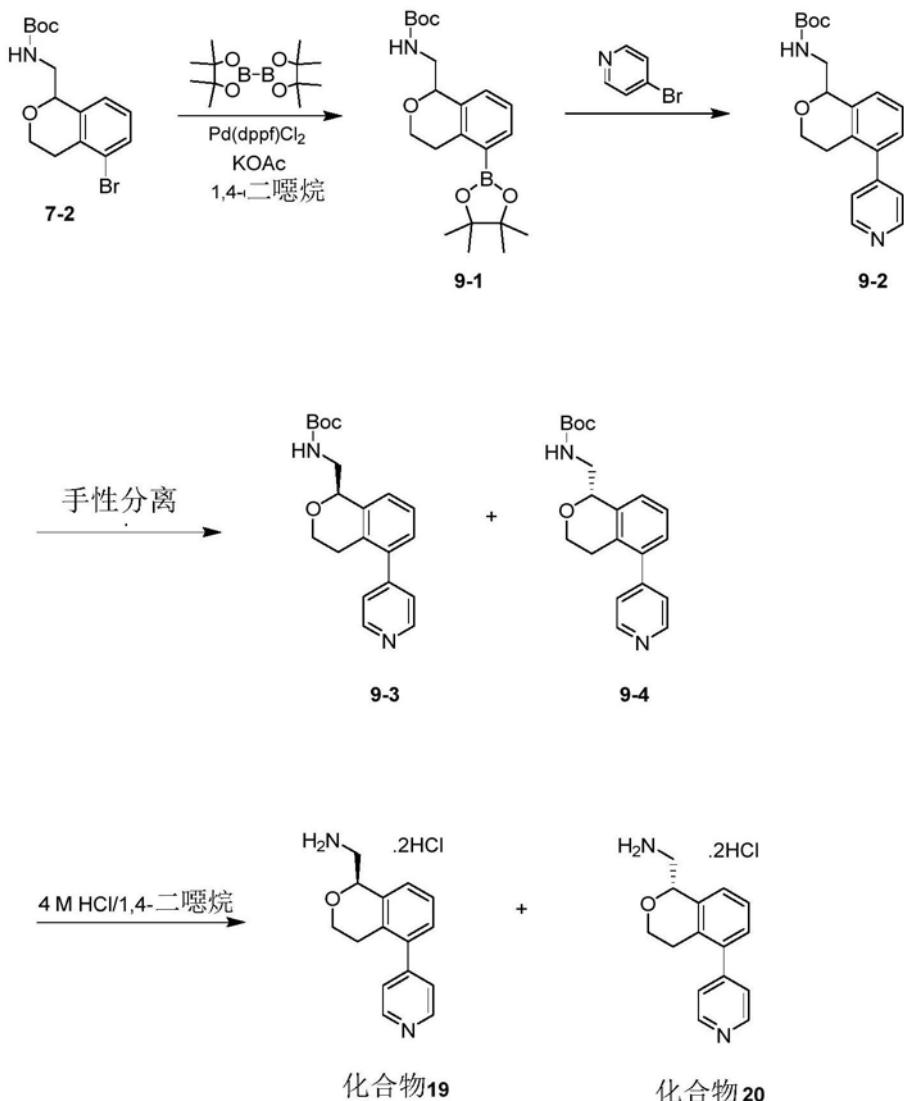
[0323] (R)-N-甲基(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐(化合物17)

[0324] 向(R)-甲基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(450mg,1.26mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液中添加4M HC1/1,4-二噁烷(3.9mL,12.6mmol,4M)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,真空浓缩混合物,得到残余物,其经(石油醚/乙酸乙酯=10/1,100mL)洗涤,得到所需产物为黄色固体(241mg,产率:73%),MS (ESI) :m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :88.96-8.98 (d, J=5.2Hz, 2H), 8.20-8.21 (d, J=5.2Hz, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 5.26-5.27 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 3.69-3.82 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.65-2.68 (m, 1H)。

[0325] (S)-N-甲基(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐(化合物18)

[0326] 向(S)-甲基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(450mg,1.26mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液中添加4M HC1/1,4-二噁烷(3.15mL,12.6mmol,4M)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,真空浓缩混合物,得到残余物,其经(石油醚/乙酸乙酯=10/1,100mL)洗涤,得到所需产物为黄色固体(250mg,产率:77.8%),MS (ESI) :m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :88.96-8.98 (d, J=5.2Hz, 2H), 8.20-8.21 (d, J=5.2Hz, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 5.26-5.27 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 3.69-3.82 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.65-2.68 (m, 1H)。

[0327] 方案9



[0328] 合成化合物19和化合物20

[0329] (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(9-1)

[0330] 烧瓶中装有1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(384mg,0.525mmol)、乙酸钾(1030mg,10.51mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(2.26g,8.93mmol)。添加1,4-二噁烷(50mL)且烧瓶经氮气冲洗。然后添加(5-溴异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(7-2)(如前述方案7中制备)(1.8g,5.25mmol)。在90℃搅拌16小时后,浓缩混合物,用乙酸乙酯(200mL)稀释并过滤。滤液用盐水(3×50mL)洗涤。将有机物在硫酸钠上干燥,过滤并然后浓缩,得到(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯为棕色油状物(3.6g,粗品),MS(ESI):m/z 334[M-55]<sup>+</sup>。

[0331] (5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(9-2)

[0332] 向4-溴吡啶(1.45g,9.24mmol)和碳酸钠(1.63g,15.4mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(563mg,0.77mmol)添加在甲苯(50mL)和H<sub>2</sub>O(10mL)中的((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(粗

品,3g,7.70mmol)。将反应混合物加热至90℃并在N<sub>2</sub>保护下、在该温度搅拌16小时。完成后,过滤混合物,然后浓缩,得到残余物。残余物经柱色谱提纯(从石油醚至石油醚/乙酸乙酯=1/1中洗脱),得到(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯为无色油状物(2g,产率:76.4%),MS (ESI) :m/z 285 [M-55]+。

[0333] (R)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(9-3)和(S)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(9-4)

[0334] 将外消旋的(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(4.2g)装至手性柱(As-H 250×4.6mm 5um,共溶剂MeOH(1%甲醇氨))并分离,得到(R)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(1.4g)和(S)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(1.4g)。

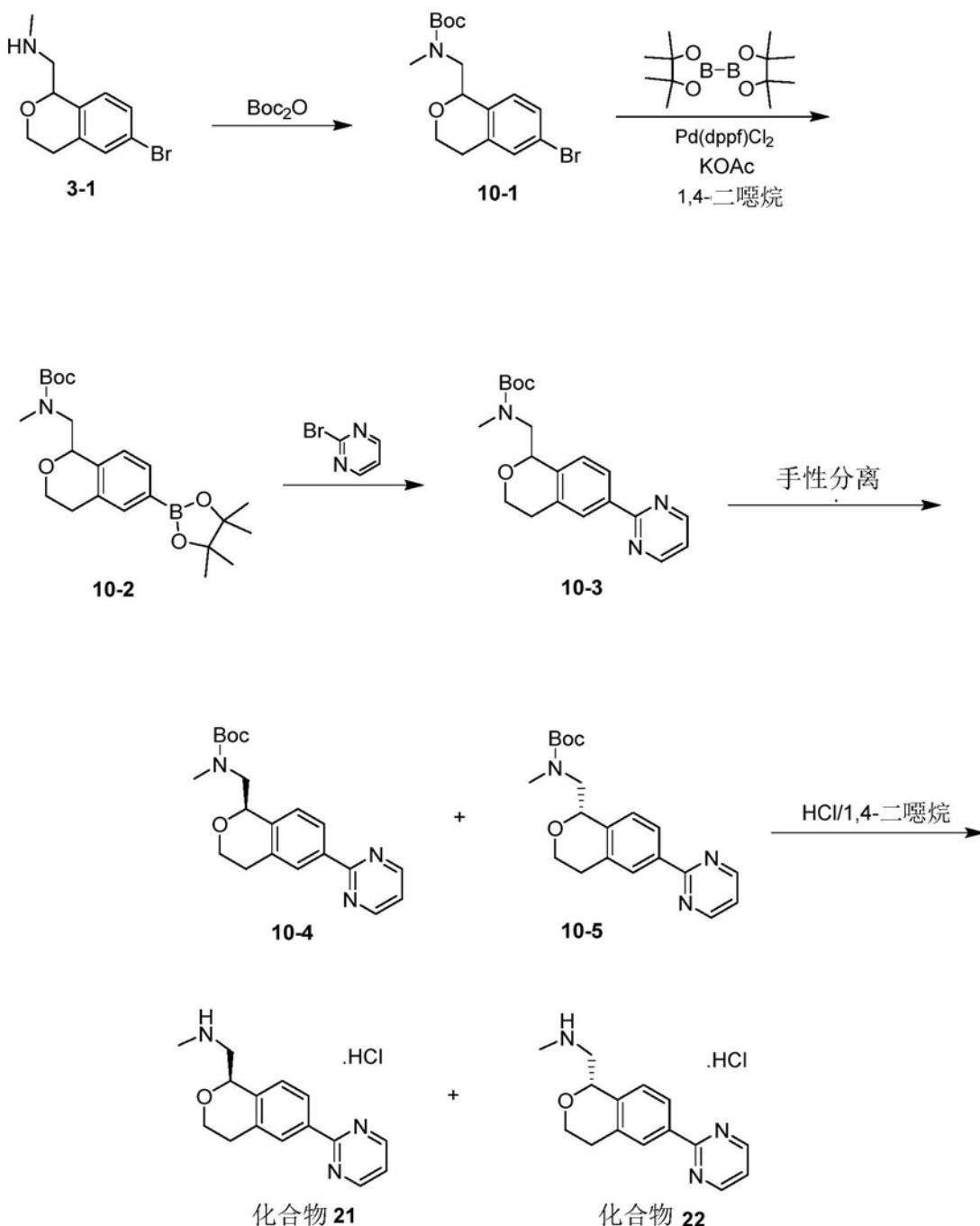
[0335] (R)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物19)

[0336] 向(R)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.46mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液中添加4M HCl/1,4-二噁烷(3.6mL,14.5mmol,4M)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,浓缩混合物,得到(R)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐为白色固体。(0.27g,产率:76%),MS (ESI) :m/z 241 [M+H]+. 1HNMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) :δ8.94-8.96 (d,J=5.2Hz,2H),8.18-8.20 (d,J=4.8Hz,2H),7.45-7.54 (m,3H),5.16-5.17 (m,1H),4.17-4.21 (m,1H),3.60-3.81 (m,2H),3.27-3.33 (m,1H),3.07-3.13 (m,1H),2.63-2.67 (m,1H)。

[0337] (S)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物20)

[0338] 向(S)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.46mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液中添加4M HCl/1,4-二噁烷(3.6mL,14.5mmol,4M)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,浓缩混合物,得到(S)-(5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐为白色固体(0.26g,产率:75.4%),MS (ESI) :m/z 241 [M+H]+. 1HNMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) :δ8.94-8.96 (d,J=5.2Hz,2H),8.18-8.19 (d,J=5.2Hz,2H),7.44-7.54 (m,3H),5.16-5.17 (m,1H),4.17-4.21 (m,1H),3.60-3.82 (m,2H),3.27-3.37 (m,1H),3.07-3.13 (m,1H),2.63-2.67 (m,1H)。

[0339] 方案10



[0340] 合成化合物21和化合物22

[0341] ((6-溴异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(10-1)

[0342] 向1-(6-溴异色满-1-基)-N-甲基甲胺(3-1)(如前述方案3中所描述地制备)(2.6g, 10.1mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加二碳酸二-叔丁基酯(2.42g, 11.1mmol)和三乙胺(2.04g, 20.2mmol)。在环境温度搅拌反应2小时。除去溶剂且残余物经快速柱色谱提纯(石油醚:乙酸乙酯=9:1)得到((6-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3.40g, 产率93%)为黄色油状物。MS: $m/z=356[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0343] (甲基((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(10-2)

[0344] 将装有1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷配合物(409mg,

0.1eq)、乙酸钾(1.10g, 11.22mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(2.41g, 9.52mmol)的烧瓶用氮气冲洗。然后添加1,4-二噁烷(30mL)以及((6-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2g, 5.61mmol)。在100℃搅拌反应16小时。冷却反应,浓缩并用乙酸乙酯(100mL)稀释并过滤。滤液用盐水(3×100mL)洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤并然后浓缩,得到粗品(甲基((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2.7g,产率86%)ESI:m/z=304[M-100+H]+,348[M-55]+。

[0345] 甲基((6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(10-3)

[0346] 将在甲苯(20mL)中的甲基((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.3g, 3.22mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(213mg, 0.1eq)、2-溴嘧啶(464mg, 2.92mmol)和碳酸钠水溶液(620mg, 5.85mmol)通过用氮气吹扫脱气。随后在100℃加热混合物16小时。冷却反应,用乙酸乙酯(150mL)稀释并过滤。浓缩滤液。粗品经硅胶色谱提纯,用石油醚:乙酸乙酯=6:1洗脱,得到甲基((6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(970mg,产率90%)为黄色油状物。ESI:m/z=256[M-100+H]+。

[0347] (R)-甲基((6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(10-4)和(S)-甲基((6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(10-5)

[0348] 将外消旋的甲基((6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2.6g, 7.31mmol)装至手性柱(0J-H(250\*4.6mm 5um),流动相:MeOH(0.1%NH4OH))并分离,得到(R)-甲基((6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(620mg,产率23%)为黄色油状物,和(S)-甲基((6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.2g,产率46%)为黄色油状物。

[0349] (R)-N-甲基-1-(6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物21)

[0350] 向(R)-甲基((6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(690mg, 1.94mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(4M, 2.9mL)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,将混合物浓缩至干并用乙酸乙酯研磨。滤饼用100mL的乙酸乙酯洗涤并真空干燥,得到所需产物为黄色固体(533mg,产率93%)。ESI:m/z=256[M+H]+。1HNMR(400MHz, MeOH-d4):δ9.20-9.18(m, 2H), 8.26(d, J=7.2Hz, 2H), 7.85-7.83(m, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 5.23(d, J=7.6Hz, 1H), 4.32-4.27(m, 1H), 3.96-3.90(m, 1H), 3.74-3.70(m, 1H), 3.43-3.37(m, 1H), 3.20-3.12(m, 1H), 2.97-2.91(m, 1H), 2.81(s, 3H)。

[0351] (S)-N-甲基-1-(6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物22)

[0352] 向(S)-甲基((6-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.2g, 3.37mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(5.05mL, 20.2mmol, 4M)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,将混合物浓缩至干,且残余物用乙酸乙酯洗涤,得到所需产物为黄色固体(538mg,产率:55%)。ESI:m/z=256[M+H]+。1HNMR(400MHz, MeOH-d4):δ9.17(d, J=4.4Hz, 2H), 8.28(d, J=6.4Hz, 2H), 7.82(t, J=8.4Hz, 1H), 7.53(d, J=6.0Hz, 1H), 5.25-5.23(m, 1H), 4.32-4.28(m, 1H), 3.97-3.92(m, 1H), 3.75-3.72(m, 1H), 3.43-3.33(m, 1H), 3.19-3.14(m, 1H), 2.98-2.83(m, 1H), 2.81(s, 3H)。

[0353] 合成化合物23和化合物24

[0354] (S)-N-甲基-1-(5-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物23)

[0355] 使用在方案8中描述的程序,替换2-溴嘧啶为4-溴吡啶,制备所述标题化合物。所述标题化合物作为白色固体分离(441mg,产率:81.6%)。ESI: $m/z=256[M+1]^+$ , ee% = 97% (R.T.: 4.59min)  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.20~9.18 (d,  $J$ =5.6Hz, 2H), 7.85~7.82 (t,  $J$ =5.2Hz, 1H), 7.74~7.72 (t,  $J$ =4.4Hz, 1H), 7.53~7.2 (d,  $J$ =4.6Hz, 2H), 5.24~5.21 (m, 1H), 4.23~4.17 (m, 1H), 3.84~3.78 (m, 1H), 3.70~3.66 (dd,  $J_1$ =12.8,  $J_2$ =2.8Hz, 1H), 3.42~3.37 (m, 1H), 3.30~3.25 (m, 1H), 2.92~2.88 (m, 1H), 2.80 (s, 3H)。

[0356] (R)-N-甲基-1-(5-(嘧啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物24)

[0357] 使用在方案8中描述的程序,替换2-溴嘧啶为4-溴吡啶,制备所述标题化合物。所述标题化合物作为白色固体分离(397mg,产率:64.5%)。ESI: $m/z=256[M+1]^+$ , ee% = 100% (R.T.: 3.97min)。 $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.29~9.28 (d,  $J$ =5.6Hz, 2H), 7.97~7.95 (t,  $J$ =5.6Hz, 1H), 7.75~7.73 (dd,  $J_1$ =6.8,  $J_2$ =1.2Hz, 1H), 7.59~7.53 (m, 2H), 5.26~5.24 (m, 1H), 4.23~4.18 (m, 1H), 3.85~3.79 (m, 1H), 3.72~3.68 (dd,  $J_1$ =12.8,  $J_2$ =3.0Hz, 1H), 3.43~3.37 (m, 1H), 3.28~3.26 (m, 1H), 2.95~2.90 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

[0358] 合成化合物25和化合物26

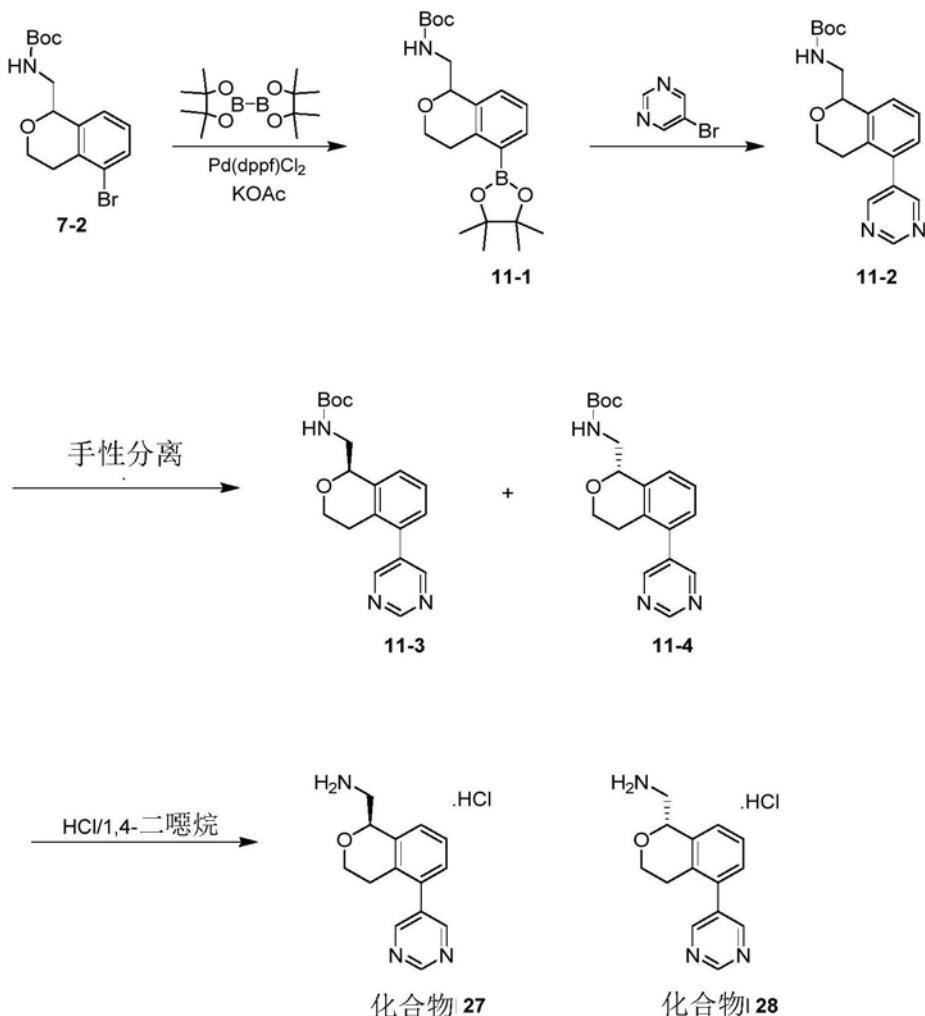
[0359] Re1-(S)-N-甲基-1-(7-(嘧啶-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物25)

[0360] 使用在方案2中描述的程序,替换5-溴嘧啶为3-溴吡啶,制备所述标题化合物。用乙酸乙酯研磨,得到所需产物为白色固体。(90mg,纯度:95%, ee%:100%,产率:80.1%)。MS (ESI) : $m/z=256[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 89.38 (brs, 1H), 9.20 (s, 3H), 8.88 (brs, 1H), 7.74~7.72 (m, 2H), 7.38 (d,  $J$ =6.4Hz, 1H), 5.20 (d,  $J$ =7.2Hz, 1H), 4.15~4.11 (m, 1H), 3.85~3.80 (m, 1H), 3.76~3.72 (m, 1H), 3.32~3.27 (m, 1H), 2.97~2.91 (m, 1H), 2.85~2.80 (m, 1H), 2.62~2.60 (m, 3H)。

[0361] Re1-(R)-N-甲基-1-(7-(嘧啶-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物26)

[0362] 使用在方案2中描述的程序,替换5-溴嘧啶为3-溴吡啶,制备所述标题化合物。用乙酸乙酯研磨,得到所需产物作为白色固体。(140mg,纯度:100%, ee%:100%,产率:85.3%),为白色固体。MS (ESI) : $m/z=256[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 89.38 (brs, 1H), 9.20 (s, 3H), 8.88 (brs, 1H), 7.74~7.72 (m, 2H), 7.38 (d,  $J$ =6.4Hz, 1H), 5.20 (d,  $J$ =7.2Hz, 1H), 4.15~4.11 (m, 1H), 3.85~3.80 (m, 1H), 3.76~3.72 (m, 1H), 3.32~3.27 (m, 1H), 2.97~2.91 (m, 1H), 2.85~2.80 (m, 1H), 2.62~2.60 (m, 3H)。

[0363] 方案11



[0364] 合成化合物27和化合物28

[0365] (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(11-1)

[0366] 将装有1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(320mg,0.1eq)、乙酸钾(859mg,8.76mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(1.88g,7.44mmol)和1,4-二噁烷(30mL)的烧瓶用氮气冲洗。然后添加((6-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(如前述方案7中制备)(1.5g,4.38mmol)。在90℃搅拌16小时后,通过LCMS监测反应。浓缩混合物,然后用乙酸乙酯(200mL)稀释,过滤。滤液用盐水(3×100mL)洗涤。将有机物用硫酸钠干燥,过滤并然后浓缩,得到粗产物3g为棕色油状物,其无需进一步提纯即可适合使用。ESI:m/z=290[M-100+H]+,334[M-55]+。

[0367] (5-(嘧啶-5-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(11-2)

[0368] 向5-溴嘧啶(1.46g,9.24mmol)和碳酸钠(1.63g,15.4mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(563mg,0.1eq)的混合物中添加在甲苯(30mL)和H<sub>2</sub>O(8mL)中的((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(粗品,3g,7.70mmol)。将反应混合物加热至90℃并在该温度、在N<sub>2</sub>保护下搅拌16小时。完成后,过滤混合物,然后浓缩,得到残余物。残余物经柱色谱提纯(PE:EA=1:1),得到产物(2.2g,产率:86%)为无色油状物。ESI:m/z=286[M-55]+。

[0369] (R) - (5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯(11-3) 和 (S) - (5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯(11-4)

[0370] 将外消旋的 ((5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(5.5g) 装至手性柱(OZ-H 250\*4.6mm 5um, 共溶剂MeOH(0.2%甲醇氨)) 并分离, 得到 (R) - ((5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(1.2g, 产率:21.8%)、(S) - ((5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(1.2g, 产率:21.8%)。

[0371] rel- (R) - (5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐(化合物27)

[0372] 向 rel- (R) - ((5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(700mg, 2.05mmol) 的乙酸乙酯(20mL) 溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(449mg, 12.5mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 浓缩混合物, 得到产物(500mg, 产率88.0%), 其经制备型HPLC提纯, 得到 (R) - (5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲胺(400mg)。向 rel- (R) - (5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲胺(350mg, 1.45mmol) 的乙酸乙酯(20mL) 溶液中添加HCl/乙酸乙酯(156mg, 4.35mmol)。在环境温度搅拌反应15分钟。完成后, 浓缩混合物, 得到所述标题化合物(350mg, 产率:61.3%) 为黄色固体。ESI:m/z=242 [M+H]+。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 9.22 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.30 (s, 2H), 7.38-7.40 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 5.08-5.10 (d, J=8Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 1H)。

[0373] rel- (S) - (5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐(化合物28)

[0374] 向 rel- (S) - ((5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(700mg, 2.05mmol) 的乙酸乙酯(20mL) 溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(3.1mL, 12.5mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 浓缩混合物, 得到产物(500mg, 产率88.0%), 其经制备型HPLC提纯, 得到 (S) - (5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲胺(400mg)。向 (S) - (5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲胺(300mg, 1.24mmol) 的乙酸乙酯(20mL) 溶液中添加HCl/乙酸乙酯(1.3mL, 3.72mmol)。在环境温度搅拌反应15分钟。完成后, 浓缩混合物, 得到所述标题化合物(222mg, 产率:40%) 为黄色固体。ESI:m/z=242 [M+H]+。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 9.22 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.25 (s, 3H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 5.06-5.09 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.43-3.44 (m, 1H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.77-2.80 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H)。

[0375] 合成化合物29和化合物30。

[0376] 使用如方案11所示的程序, 替换甲基 ((5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(8-2) 为 (5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯, 制备标题化合物。

[0377] rel- (R) -N-甲基-1- (5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐(化合物29)

[0378] ESI:m/z=256 [M+H]+<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 9.60 (brs, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.96 (brs, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.78 (brs, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 5.24-5.22 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 3H)。

[0379] rel- (S) -N-甲基-1- (5- (嘧啶-5-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐(化合物30)

[0380] ESI:m/z=242 [M+H]+。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 9.58 (brs, 1H), 9.22 (s, 1H),

8.96 (brs, 1H) , 8.89 (s, 2H) , 8.78 (brs, 1H) , 7.41–7.36 (m, 2H) , 7.30–7.28 (m, 1H) , 5.24–5.22 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) , 4.01–3.96 (m, 1H) , 3.72–3.66 (m, 1H) , 3.55–3.50 (m, 1H) , 3.24–3.21 (m, 1H) , 2.80–2.74 (m, 1H) , 2.64–2.59 (m, 1H) , 2.60–2.58 (m, 3H) 。

[0381] 合成化合物31和化合物32

[0382] 使用如方案10所示的程序, 替换3-溴哒嗪为2-溴嘧啶, 制备标题化合物。

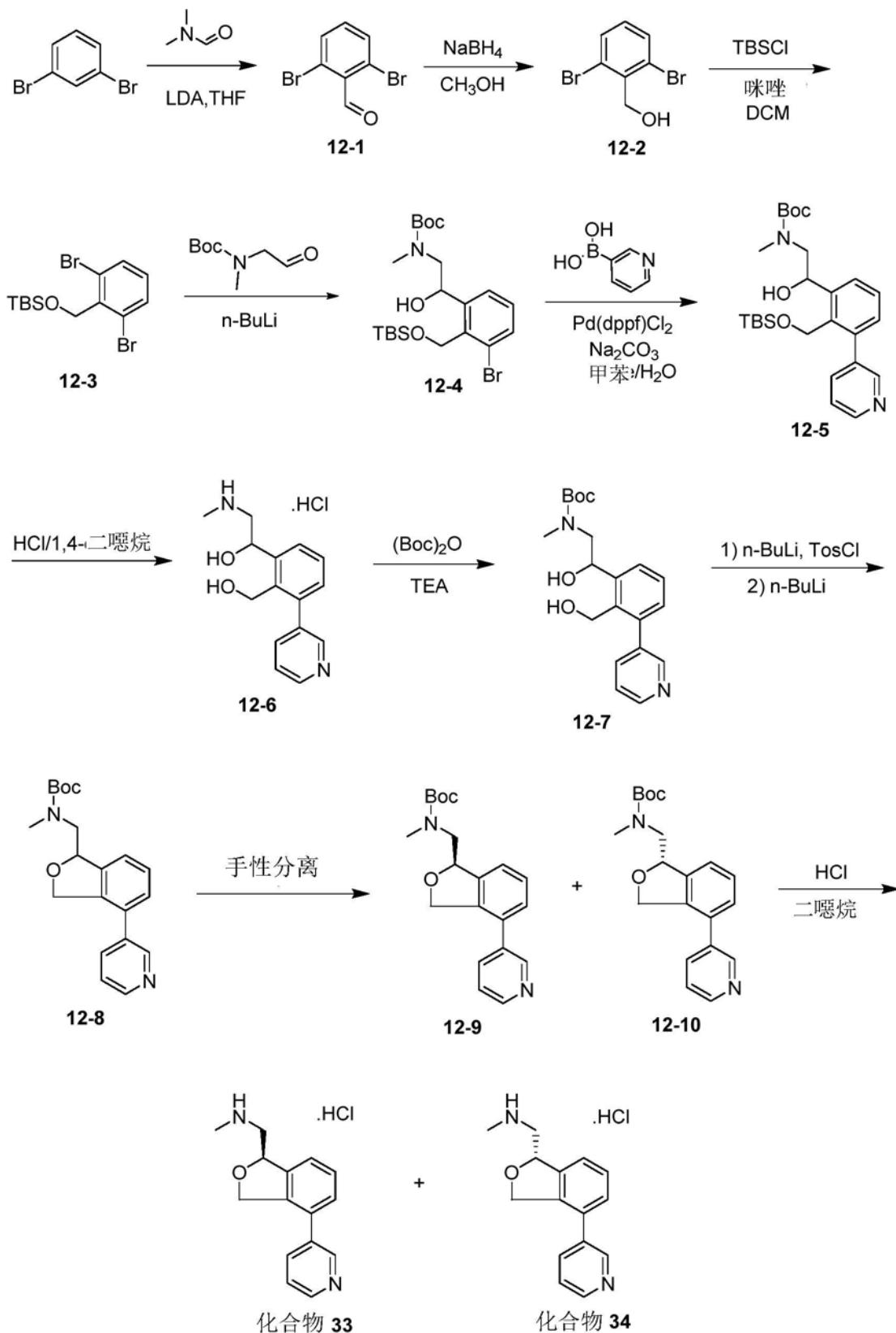
[0383]  $\text{Re1- (R)-N-甲基-1-(6-(哒嗪-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐}$  (化合物31)

[0384] 所需物质作为白色固体获得 (100mg, 纯度: 100%, ee%: 100%, 产率: 81.2%)。MS (ESI) :  $m/z = 256 [\text{M}+1]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) : 89.25–9.24 (m, 1H) , 9.10 (brs, 1H) , 8.74 (brs, 1H) , 8.30–8.28 (m, 1H) , 8.04 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.85–7.82 (m, 1H) , 7.45–7.43 (m, 1H) , 5.18 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H) , 4.18–4.14 (m, 1H) , 3.88–3.84 (m, 1H) , 3.62–3.58 (m, 1H) , 3.34–3.27 (m, 1H) , 3.03–2.98 (m, 1H) , 2.92–2.89 (m, 1H) , 2.64–2.60 (m, 3H) 。

[0385]  $\text{Re1- (S)-N-甲基-1-(6-(哒嗪-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐}$  (化合物32)

[0386] 所需物质作为白色固体获得。MS (ESI) :  $m/z = 56 [\text{M}+1]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) : 89.25–9.24 (m, 1H) , 9.10 (brs, 1H) , 8.74 (brs, 1H) , 8.30–8.28 (m, 1H) , 8.04 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.85–7.82 (m, 1H) , 7.45–7.43 (m, 1H) , 5.18 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H) , 4.18–4.14 (m, 1H) , 3.88–3.84 (m, 1H) , 3.62–3.58 (m, 1H) , 3.34–3.27 (m, 1H) , 3.03–2.98 (m, 1H) , 2.92–2.89 (m, 1H) , 2.64–2.60 (m, 3H) 。

[0387] 方案12



[0388] 合成化合物33和化合物34

[0389] 2,6-二溴苯甲醛 (12-1)

[0390] 在-78℃, 向1,3-二溴苯(10g, 42.3mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中添加二异丙基氨基锂(5.43g, 50.7mmol), 在-78℃搅拌反应1小时。添加N,N-二甲基甲酰胺(3.70g,

50.7mmol),并在-78℃搅拌反应2小时。完成后,将5N HCl (60mL)添加至反应中,且使得混合物温热至室温。混合物经乙醚(2×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,随后在硫酸钠上干燥。过滤并除去溶剂,得到产物(11.5g)为黄色固体,其无需进一步提纯即可适合使用。

[0391] (2,6-二溴苯基)甲醇(12-2)

[0392] 在0℃,向2,6-二溴苯甲醛(11.9g,45.46mmol)的甲醇(100mL)溶液中添加硼氢化钠(2.57g,68.18mmol)。反应在室温搅拌16小时。完成后,将水(100mL)添加至反应中,且混合物用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。合并的有机相在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩至干,得到残余物。粗物质经柱色谱提纯(PE:EA=10:1),得到(2,6-二溴苯基)甲醇(9g,产率74%)为白色固体。

[0393] 叔丁基(2,6-二溴苯基氧基)二甲基硅烷(12-3)

[0394] 在0℃,向(2,6-二溴苯基)甲醇(5g,18.8mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中添加叔丁基二甲基氯硅烷(4.25g,28.2mmol)和1H-咪唑(1.91g,28.2mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后,混合物用水(3×100mL)洗涤,有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥。过滤有机层并浓缩至干。经柱色谱提纯(PE)得到产物(7g,产率:95%)。

[0395] 2-(3-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)苯基)-2-羟基乙基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(12-4)

[0396] 在-78℃向叔丁基((2,6-二溴苯基)氧基)二甲基硅烷(2.5g,6.57mmol)的乙醚(30mL)溶液中添加正丁基锂(462mg,7.22mmol)。在-78℃搅拌反应1小时。将甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁基酯(1.25g,7.22mmol)添加至混合物中。在-78℃搅拌反应3小时。完成后,添加NH<sub>4</sub>Cl(8mL)水溶液,以在-78℃淬灭反应。然后,混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,且干燥合并的有机物,并过滤。浓缩混合物,得到粗产物4g为黄色油状物,其无需进一步提纯即可适合使用。ESI:m/z=496[M+23]<sup>+</sup>。

[0397] 叔丁基(2,6-二溴苯基氧基)二甲基硅烷(12-5)

[0398] 向2-(3-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)苯基)-2-羟基乙基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(6.5g,13.6mmol)和碳酸钠(2.88g,27.2mmol)、吡啶-3-基硼酸(2g,16.3mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(995mg,1.36mmol)中添加甲苯(60mL)和H<sub>2</sub>O(13.6mL)。将反应混合物加热至90℃并搅拌16小时。完成后,冷却反应并过滤。浓缩滤液,得到残余物,其经柱色谱提纯(PE:乙酸乙酯=4:1),得到(2-羟基-2-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(5.8g,产率88%)为黄色油状物。ESI:m/z=473[M+H]<sup>+</sup>。

[0399] 2-羟基-2-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)-N-甲基乙铵氯化物(12-6)

[0400] 向(2-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)-2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(400mg,846μmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液中添加HCl/1,4-二噁烷(304mg,8.45mmol)。在环境温度搅拌反应3小时,然后浓缩,得到粗产物(200mg)为黄色固体,其无需进一步提纯用于下一步骤中。MS:(ESI:m/z=259[M+H]<sup>+</sup>)。

[0401] 2-羟基-2-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(12-7)

[0402] 向1-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)-2-(甲基氨基)乙醇(3g,11.6mmol),粗

品)的二氯甲烷(50mL)溶液中添加三乙胺(3.52g,34.8mmol)和二碳酸二-叔丁基酯(3.03g,13.9mmol)。在环境温度搅拌反应5小时。反应用水洗涤(3×30mL),且合并的有机层在硫酸钠上干燥。过滤有机层并浓缩至干。粗物质经柱色谱提纯(DCM:MeOH=20:1),得到(2-羟基-2-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3.3g,产率79%)为黄色固体。ESI:m/z=359[M+H]<sup>+</sup>。

[0403] 甲基((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(12-8)

[0404] 在-78℃,在5分钟内向(2-羟基-2-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.79g,5mmol)的四氢呋喃(20mL)的-78℃溶液中逐滴添加正丁基锂(2.5M,2.19mL,5.50mmol)。在-78℃搅拌反应30分钟。在5分钟内、在-78℃,将对甲苯磺酰氯(1.04g,5.50mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液逐滴添加。在-78℃搅拌反应30分钟。在5分钟内、在-78℃,逐滴添加另一等量的正丁基锂(2.5M,2.19mL,5.50mmol)。在25℃搅拌反应16小时。完成后,在0℃用水(80mL)小心淬灭反应,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩。粗物质经二氧化硅柱色谱提纯(用甲醇:二氯甲烷洗脱,从1/100至1/20),得到粗产物,其经反相硅胶色谱提纯(用水中的乙腈洗脱,0%至60%,水中的0.1%NH4OH),得到甲基((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物(250mg,产率:14.7%),MS ESI:m/z=341[M+H]<sup>+</sup>。

[0405] (R)-甲基((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(12-9)和(S)-甲基((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(12-10)

[0406] 将外消旋的甲基((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg,881μmol)装至手性柱((AD-H 4.6\*250mm 5μm)、流动相:MeOH(0.2%甲醇氨)并分离,得到(R)-甲基((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(110mg)和(S)-甲基((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg,产率70%)为黄色油状物。

[0407] (R)-N-甲基-1-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐(化合物33)

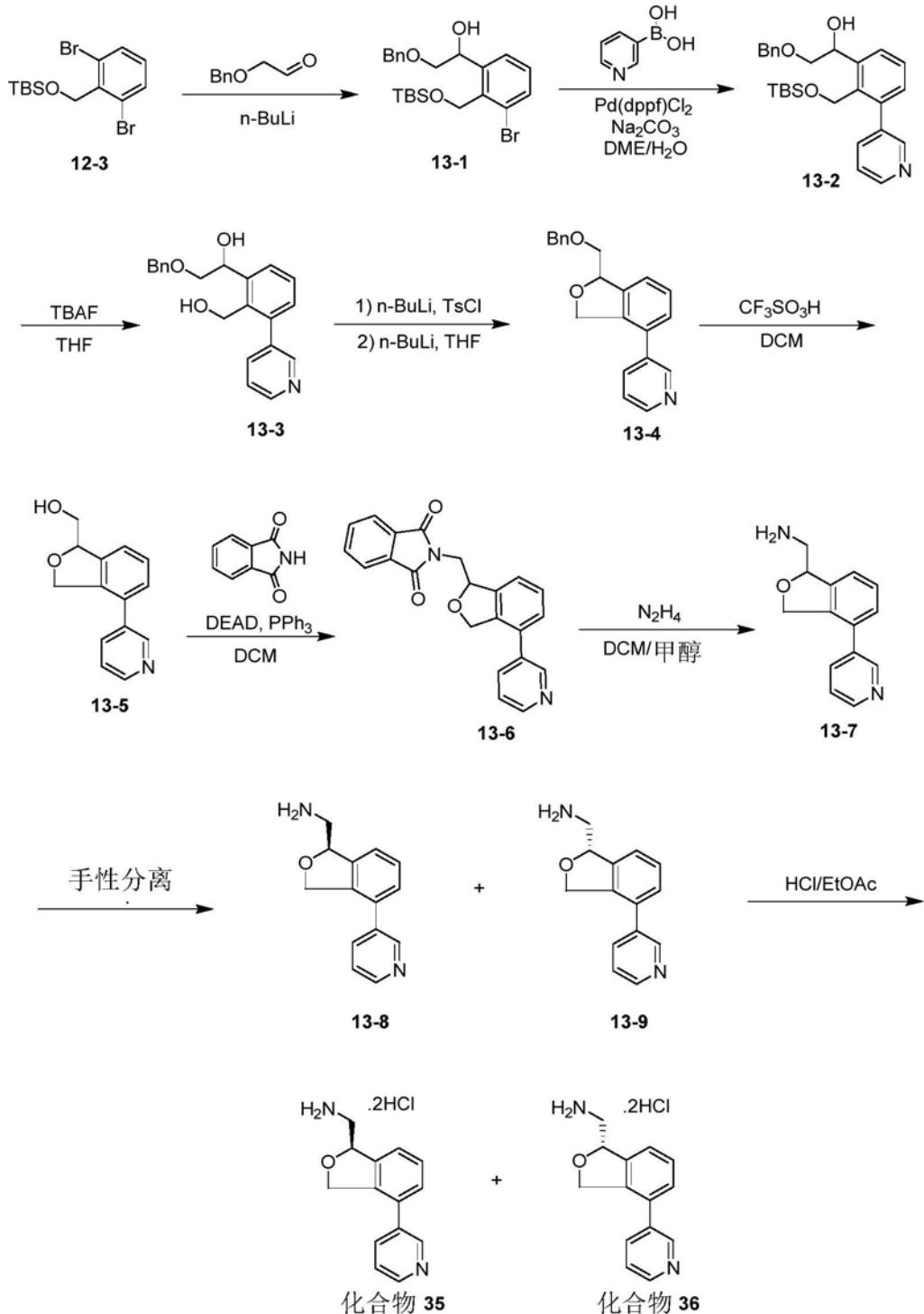
[0408] 向(R)-甲基((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(140mg,411μmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液中添加HC1/EA(88.5mg,2.46mmol)。在环境温度搅拌反应30分钟。完成后,浓缩混合物,得到固体,将该固体与乙醚研磨,得到所需产物(114mg)为黄色固体。(产率:99%) 1H NMR (400MHz, MeOH-d4): δ 9.07 (s, 1H), 8.91 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.79-8.77 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 5.64-5.62 (d, J=8Hz, 1H), 5.44-5.04 (m, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

[0409] (S)-N-甲基-1-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐(化合物34)

[0410] 向(S)-甲基((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(140mg,411μmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液中添加HC1/EA(88.5mg,2.46mmol)。在环境温度搅拌反应30分钟。完成后,浓缩混合物,得到固体,将该固体与乙醚研磨,得到所需产物

(114mg) 为黄色固体。(产率: 97%)  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOH-d4) :  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.92 (d,  $J$ =6Hz, 1H), 8.80–8.77 (m, 1H), 8.24–8.20 (m, 1H), 7.67–7.58 (m, 3H), 5.64–5.62 (d,  $J$ =8Hz, 1H), 5.44–5.04 (m, 1H), 5.36–5.32 (m, 1H), 3.64–3.60 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

[0411] 方案13



[0412] 合成化合物35和化合物36

[0413] 2-(苄基氨基)-1-(3-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)甲基)苯基乙醇 (13-1)

[0414] 在-78℃,在5分钟内向叔丁基((2,6-二溴苄基)氧基)二甲基硅烷(如前述方案12中制备)(9g,23.6mmol)的乙醚(100mL)溶液中逐滴添加正丁基锂(2.5M,9.44mL,23.6mmol)。在-78℃搅拌反应30分钟。在-78℃,在5分钟内逐滴添加2-(苄基氧基)乙醛(3.88g,25.9mmol)的乙醚(5mL)溶液。在-78℃搅拌反应6小时。完成后,在0℃用水小心淬灭反应,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机物在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩至干。经二氧化硅柱色谱提纯(从石油醚至石油醚/乙酸乙酯=5/1中洗脱),得到2-(苄基氧基)-1-(3-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基乙醇为白色固体(5.8g,产率:54.7%),MS (ESI) :m/z=473 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0415] 2-(苄基氧基)-1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基乙醇(13-2)

[0416] 向2-(苄基氧基)-1-(3-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基乙醇(6.6g,14.6mmol)的1,2-二甲氧基乙烷/水=5/1(180mL)溶液中添加碳酸钠(3.09g,29.2mmol)、吡啶-3-基硼酸(2.69g,21.9mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷配合物(596mg,730μmol)。在80℃搅拌反应16小时。完成后,通过硅藻土过滤反应并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩至干。经二氧化硅柱色谱提纯(从石油醚至石油醚/乙酸乙酯=2/1中洗脱),得到2-(苄基氧基)-1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基乙醇为黄色油状物(5.4g,产率:82.3%),MS (ESI) =m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>。

[0417] 2-(苄基氧基)-1-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)乙醇(13-3)

[0418] 向2-(苄基氧基)-1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基乙醇(5.4g,12.0mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中添加四丁基氟化铵(3.13g,12.0mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。完成后,反应浓缩,得到残余物,其经乙酸乙酯(200mL)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液中和,用盐水(4×50mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并浓缩。粗品经硅胶色谱提纯(用二氯甲烷/甲醇洗脱,1000/1至40/1),得到2-(苄基氧基)-1-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)乙醇为黄色固体(3g,产率:74.6%),MS (ESI) :m/z=336 [M+H]<sup>+</sup>。

[0419] 2-(苄基氧基)-1-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)乙醇(13-4)

[0420] 在-78℃,在5分钟内向2-(苄基氧基)-1-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-3-基)苯基)乙醇(2.6g,7.75mmol)的四氢呋喃(40mL)溶液中逐滴添加正丁基锂(3.46mL,2.5M,8.52mmol)。在-78℃搅拌反应30分钟。在5分钟内逐滴添加4-甲基苯-1-磺酰氯(1.62g,8.52mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液。在-78℃搅拌反应1小时。在5分钟内逐滴添加额外的正丁基锂(3.71mL,2.5M,9.29mmol)。在0℃搅拌反应3小时。完成后,在0℃用水(150mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(3×150mL)萃取,在无水硫酸钠上干燥并浓缩至干。粗品经硅胶色谱提纯(用二氯甲烷/甲醇洗脱,100/1至30/1),得到3-(1-((苄基氧基)甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)吡啶为黄色油状物(1.1g,产率:44.8%),MS (ESI) :m/z=318 [M+H]<sup>+</sup>。

[0421] (4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇(13-5)

[0422] 在0℃,向3-(1-((苄基氧基)甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)吡啶(1.1g,3.46mmol)的二氯甲烷(50mL)的溶液中添加三氟甲磺酸(2.77g,20.7mmol)。在0℃搅拌反应1小时。完成后,反应用饱和碳酸氢钠溶液中和,经二氯甲烷(3×100mL)萃取并在无水硫酸

钠上干燥。过滤,得到残余物,其经制备型TLC提纯(用二氯甲烷/甲醇=20/1洗脱),得到(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇作为黄色油状物(550mg,产率:69.9%),MS (ESI) : $m/z=228[M+H]^+$ 。

[0423] 2-((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(13-6)

[0424] 在氮气气氛下,向(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇(450mg,1.98mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中添加异吲哚啉-1,3-二酮(407mg,2.77mmol)、三苯基膦(776mg,2.96mmol)和偶氮二羧酸二乙基酯(515mg,2.96mmol)。在环境温度、在氮气气氛下,搅拌反应3小时。完成后,反应用水(50mL)稀释,经二氯甲烷(3×50mL)萃取并在无水硫酸钠上干燥。真空浓缩得到残余物,其经甲醇重结晶,得到2-((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮,为白色固体(460mg,产率:65%),MS (ESI) : $m/z=357[M+H]^+$ 。

[0425] 4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺(13-7)

[0426] 向2-((4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(760mg,2.13mmol)的二氯甲烷/甲醇=1/1(100mL)溶液中添加水合肼(80%,662mg,10.6mmol)。将反应混合物加热至60℃并搅拌16小时。完成后,将反应混合物冷却至室温,且形成白色沉淀物,将其过滤并用二氯甲烷(100mL)洗涤。真空浓缩滤液,重新溶于二氯甲烷(200mL)中并再次过滤,真空浓缩滤液。粗品经反相硅胶色谱提纯(用水中的乙腈0%至20%,0.1%水中的氢氧化铵洗脱),得到(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺为黄色油状物(200mg,产率:41.5%),MS (ESI) : $m/z=227[M+H]^+$ 。

[0427] (R)-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺(13-8)和(S)-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺(13-9)

[0428] 将外消旋的(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺(200mg,883μmol)装至手性HPLC柱(共溶剂:MeOH(0.2%甲醇氨);柱:AD-H(4.6\*250mm,5μm))并分离,得到(R)-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺为黄色油状物(95mg,产率:47.7%),ee:95%以及(S)-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺为黄色油状物(95mg,产率:47.7%),ee:96%。

[0429] (R)-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐(化合物35)

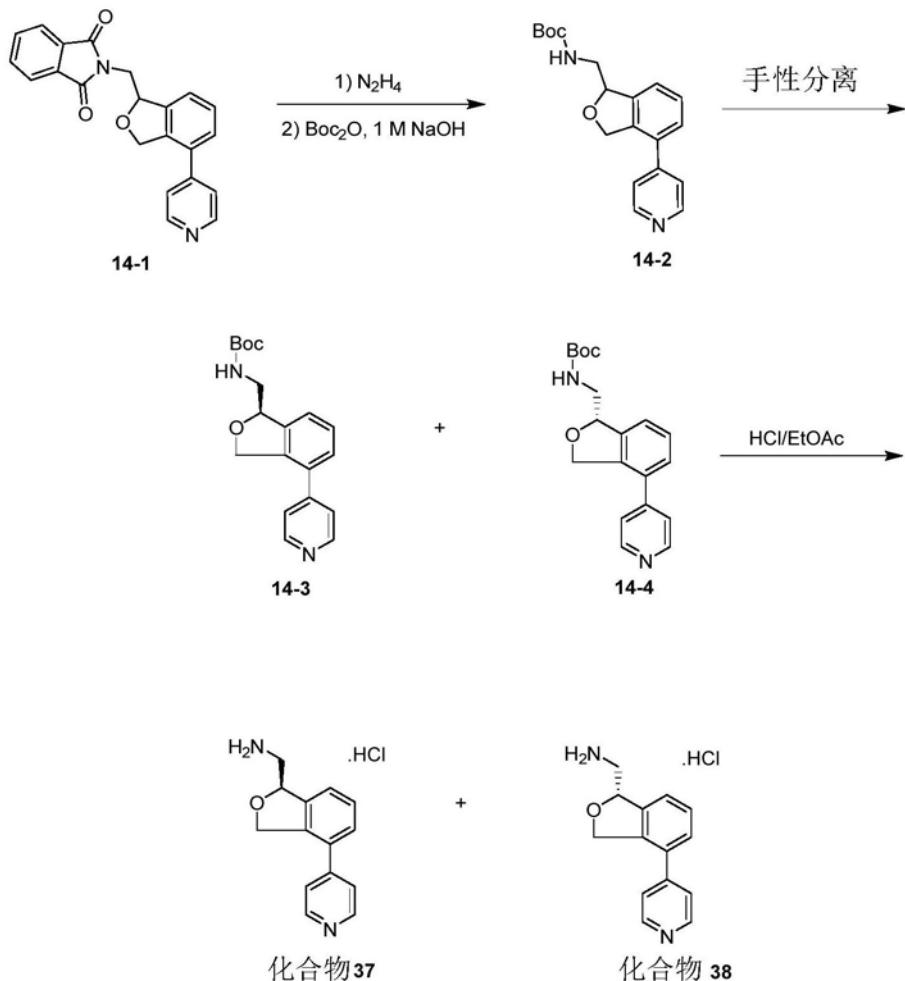
[0430] 将(R)-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺(95mg,419μmol)溶于乙酸乙酯(10mL)。添加3M HCl/乙酸乙酯(2mL),并在环境温度搅拌反应5分钟。完成后,真空浓缩反应,得到残余物,其经(石油醚/乙酸乙酯=50/1,50mL)洗涤,得到所需产物为白色固体(76mg,产率:59.4%),MS (ESI) : $m/z=227[M+H]^+$ .<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 89.70 (s, 1H), 8.91-8.93 (d, J=4.2Hz, 1H), 8.77-8.79 (m, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 3H), 5.57-5.59 (m, 1H), 5.31-5.43 (m, 2H), 3.52-3.56 (dd, J1=4.0Hz, J2=13.6Hz, 1H), 3.22-3.27 (m, 1H)。

[0431] (S)-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐(化合物36)

[0432] 将(S)-(4-(吡啶-3-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺(95mg,419μmol)溶于乙酸乙酯(10mL)。添加3M HCl/乙酸乙酯(2mL),并在环境温度搅拌反应5分钟。完成后,真空浓缩反应,得到残余物,其经(石油醚/乙酸乙酯=50/1,50mL)洗涤,得到所需产物为白色固体

(76mg, 产率: 61.2%) , MS (ESI) :  $m/z = 227 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.86–8.87 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.74–8.76 (dd,  $J_1 = 5.2\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.37–8.40 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 1H), 7.56–7.61 (m, 3H), 5.55–5.57 (m, 1H), 5.28–5.38 (m, 2H), 3.49–3.54 (m, 1H), 3.21–3.27 (m, 1H)。

[0433] 方案14



[0434] 合成化合物37和化合物38

[0435] (4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (14-2)

[0436] 向2-((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (14-1) (1.26g, 3.53mmol) (使用在方案13中描述的程序, 替换吡啶-4-基硼酸为吡啶-3-基硼酸制备) 的 $\text{DCM}/\text{EtOH} = 1/1$  (100mL) 溶液中添加二氮烯 (1.13g, 35.3mmol)。在80°C搅拌反应16小时。然后, 将反应混合物冷却至室温, 形成白色沉淀物, 将其过滤。用二氯甲烷 (100mL) 洗涤沉淀物并真空浓缩滤液。残余物用 $\text{THF}$  (50mL) 和水 (50mL) 稀释, 并添加4M  $\text{NaOH}$  (1.76mL, 4M, 7.06mmol) 和二碳酸二-叔丁基酯 (1.54g, 7.06mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。完成后, 混合物用乙酸乙酯 ( $3 \times 50\text{mL}$ ) 萃取, 在无水硫酸钠上干燥并浓缩。粗品经硅胶色谱提纯 (从石油醚至石油醚/乙酸乙酯 = 5/1中洗脱), 得到(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物, 600mg, 产率: 52.1% , MS (ESI)  $m/z = 327 [M+H]^+$ 。

[0437] (R)- (4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (14-3)

和(S)-(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(14-4)

[0438] 将外消旋的((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(540mg,1.65mmol)装至手性柱(柱:AD-H(250\*4.6mm 5μm);流动相:MeOH(0.2%甲醇氨))并分离,得到(R)-((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物(250mg,产率:46.4%,100%ee)和(S)-((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物(250mg,产率:46.4%,99%ee)。

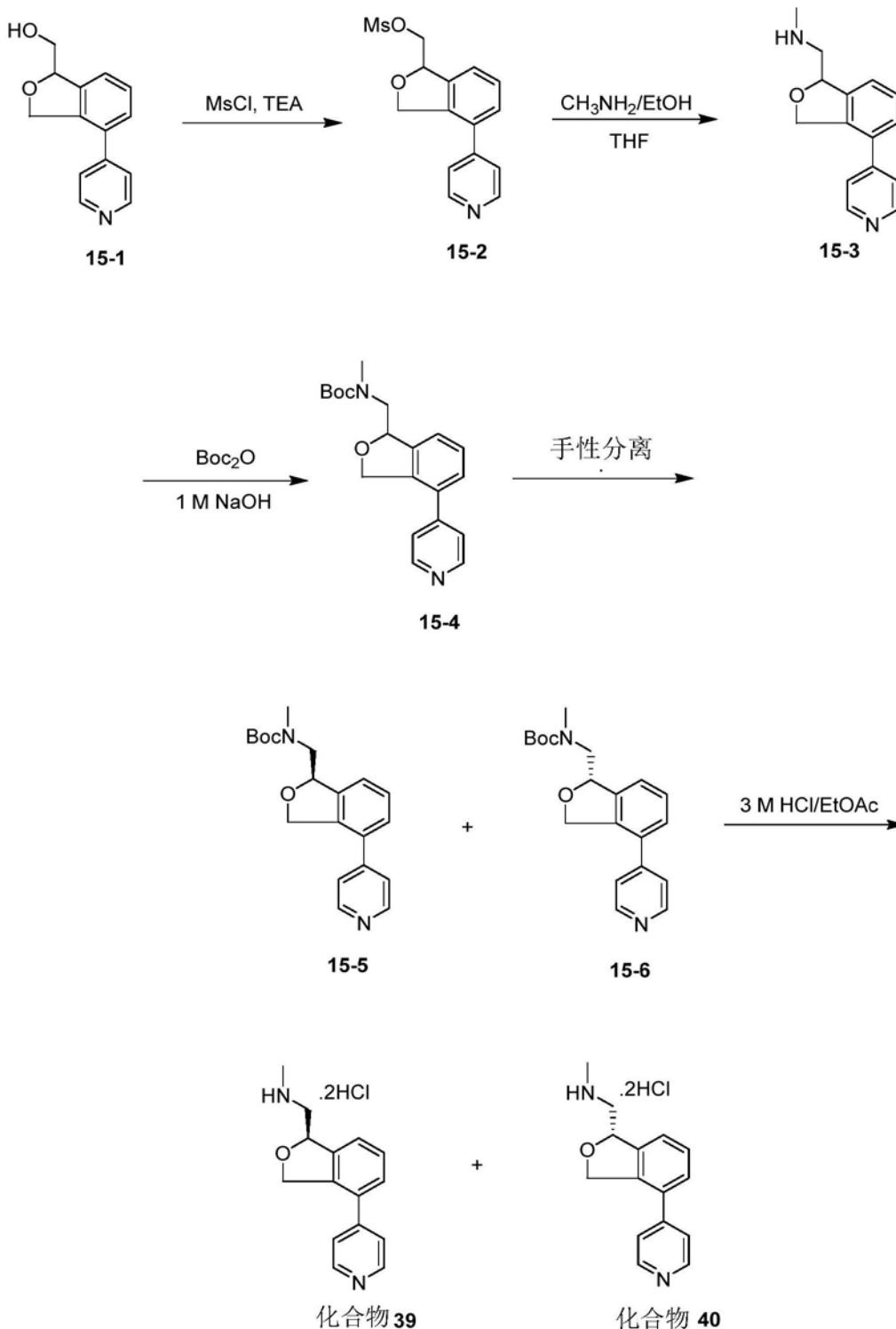
[0439] rel-(R)-((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐(化合物37)

[0440] 向(R)-((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(250mg,765μmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液中添加3M HCl/乙酸乙酯(10.1mL,3M,30.5mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。然后,将其真空浓缩,得到残余物,其经乙酸乙酯(50mL)洗涤,得到黄色固体(88%纯度)。经反相硅胶色谱提纯(用水中的乙腈0%至40%,0.1%水中的氢氧化铵洗脱),得到所需产物为黄色油状物,将其重新溶于乙酸乙酯(10mL)。添加3M HCl/乙酸乙酯(0.5mL),并在环境温度搅拌反应5分钟。真空浓缩反应,得到残余物,其经乙酸乙酯(10mL)洗涤,得到所需产物为黄色固体(120mg,99%纯度,产率:52.6%),MS (ESI) =m/z 227 [M+H]<sup>+</sup>, 100% ee, 1HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.98 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.25 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 5.60-5.58 (m, 1H), 5.50-5.39 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H)。

[0441] rel-(S)-((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲胺盐酸盐(化合物38)

[0442] 向(S)-((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(250mg,765μmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液中添加3M HCl/乙酸乙酯(10.1mL,3M,30.5mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。真空浓缩反应,得到黄色固体。经反相色谱提纯(用水中的乙腈0%至40%,0.1%水中的氢氧化铵洗脱)得到所需产物,将其溶于乙酸乙酯(10mL)。添加3M HCl/乙酸乙酯(0.5mL),并在环境温度搅拌反应5分钟。真空浓缩反应,得到残余物,其经石油醚/乙酸乙酯(50/1,10mL)洗涤,得到所需产物为黄色固体(46mg,99%纯度,产率:19.9%),MS (ESI) =m/z 227 [M+H]<sup>+</sup>, 100% ee, 1HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 1H NMR δ 8.96 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.26 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 5.61-5.59 (m, 1H), 5.52-5.39 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H)。

[0443] 方案15



[0444] 合成化合物39和化合物40

[0445] 甲磺酸(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基酯(15-2)

[0446] 向在0℃的(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇(15-1)(使用在方案13中描述的程序,替换吡啶-4-基硼酸为吡啶-3-基硼酸制备)(500mg,2.20mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中添加三乙胺(667mg,6.60mmol)以及甲磺酰基氯(50.4mg,440μmol)的二氯甲烷(3mL)溶液。在0℃搅拌反应3小时。完成后,通过小心添加水在0℃淬灭反应,经二氯甲烷(3×50mL)萃取并在无水硫酸钠上干燥。真空浓缩,得到甲磺酸(4-(吡啶-4-基)-1,3-二

氢异苯并呋喃-1-基) 甲基酯为黄色油状物(1.1g, 58%纯度, 产率: 95%) , MS (ESI)  $m/z = 306$  [M+H]<sup>+</sup>。

[0447] N-甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲胺(15-3)

[0448] 向甲磺酸(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基酯(1.1g, 87%纯度, 2.08mmol) 的四氢呋喃(20mL) 溶液中添加22%的甲胺醇(20mL)。将反应混合物加热至75°C 并搅拌16小时。完成后, 反应浓缩, 得到残余物, 其经乙酸乙酯(100mL) 稀释, 用盐水(1×10mL) 洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品经制备型TLC提纯(用二氯甲烷/甲醇=10/1洗脱), 得到N-甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲胺为黄色油状物(400mg, 73%纯度, 产率: 58.5%), MS (ESI)  $m/z = 241$  [M+H]<sup>+</sup>。

[0449] N-甲基((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(15-4)

[0450] 向N-甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲胺(440mg, 73%纯度, 1.33mmol) 的四氢呋喃(20mL) 溶液中添加氢氧化钠溶液(2.66mL, 1M, 2.66mmol) 和二碳酸二-叔丁基酯(106mg, 2.66mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。完成后, 反应浓缩, 得到残余物, 其经乙酸乙酯(100mL) 稀释, 用盐水(1×20mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并浓缩。粗品经制备型TLC提纯(用石油醚/乙酸乙酯=5/3洗脱), 得到甲基((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物(400mg, 产率: 88.4%), MS (ESI) = $m/z$  341 [M+H]<sup>+</sup>。

[0451] (R)-甲基((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(15-5) 和(S)-甲基((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(15-6)

[0452] 将外消旋的甲基((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(400mg, 1.17mmol) 装至手性柱(柱: AY-H (250\*4.6mm 5μm); 流动相: MeOH (0.2% 甲醇氨)) 并分离, 得到(R)-甲基((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物(170mg, 产率: 42.7%, 100% ee) 和(S)-甲基((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物(175mg, 产率: 43.9%, 99% ee)。

[0453] (R)-N-甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲胺盐酸盐(化合物39)

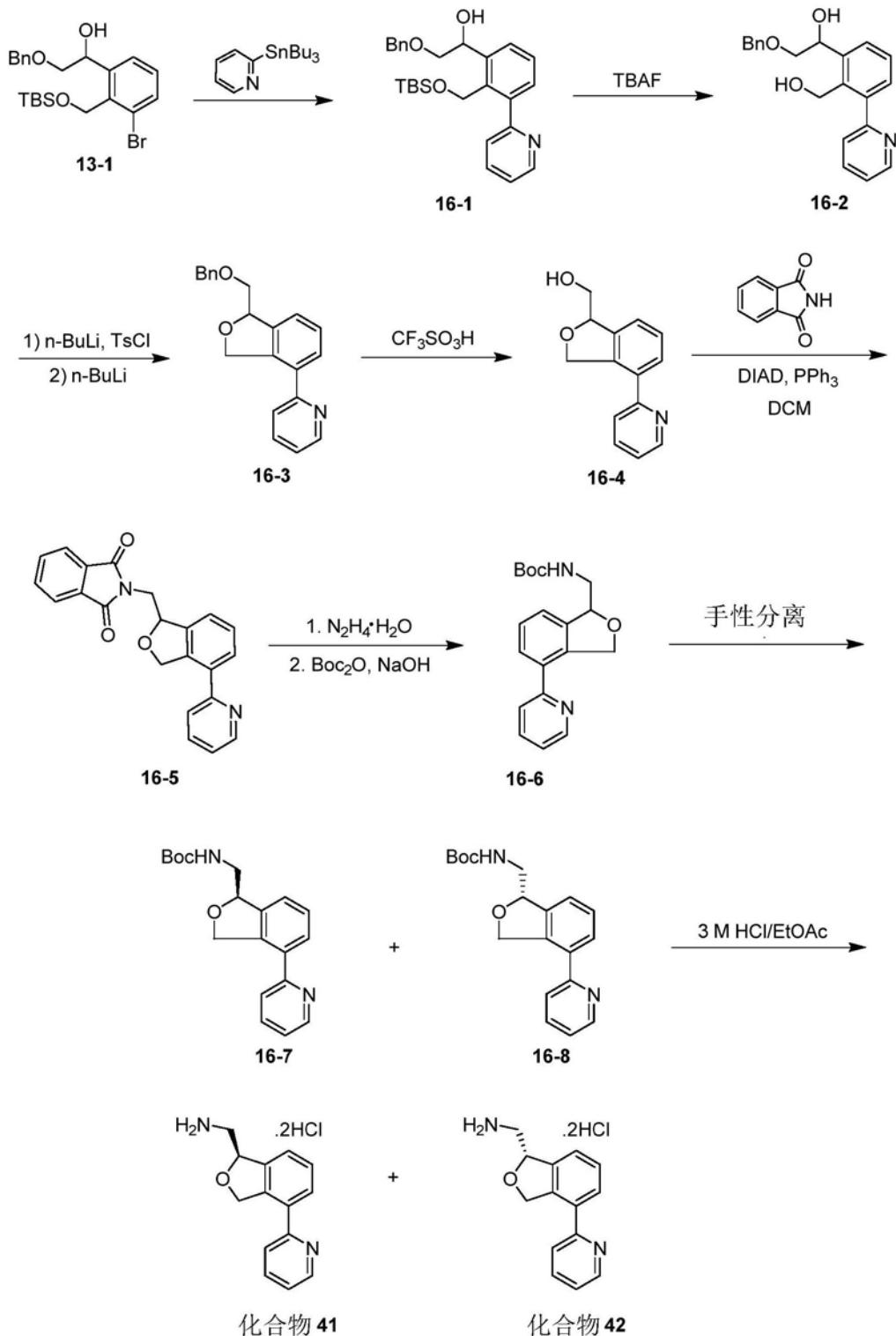
[0454] 向rel-(R)-甲基((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯(170mg, 499μmol) 的乙酸乙酯(20mL) 溶液中添加3M HCl/乙酸乙酯(6.63mL, 3M, 19.9mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 真空浓缩反应, 得到残余物, 其经(石油醚/乙酸乙酯=50/1, 50mL) 洗涤, 得到所需产物为黄色固体(150mg, 98%纯度, 产率: 94.8%), MS (ESI) : $m/z$  241 [M+H]<sup>+</sup>, 100% ee, 1H NMR δ 8.95 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 5.65-5.63 (m, 1H), 5.52-5.40 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

[0455] (S)-N-甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲胺盐酸盐(化合物40)

[0456] 向rel-(S)-甲基((4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔

丁基酯(170mg, 499 $\mu$ mol)的乙酸乙酯(20mL)溶液中添加3M HCl/乙酸乙酯(726mg, 6.63mL, 3M, 19.9mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 真空浓缩反应, 得到残余物, 其经(石油醚/乙酸乙酯=50/1, 50mL)洗涤, 得到所需产物为黄色固体(152mg, 99%纯度, 产率: 95.4%) ,MS (ESI) :m/z241 [M+H]<sup>+</sup>, 100% ee, 1H NMR $\delta$  8.96 (d, J=6.8Hz, 1H) , 8.26 (d, J=6.8Hz, 1H) , 7.82–7.78 (m, 1H) , 7.67–7.66 (m, 2H) , 5.66–5.64 (m, 1H) , 5.53–5.40 (m, 2H) , 3.65–3.61 (m, 1H) , 3.38–3.32 (m, 1H) , 2.82 (s, 3H) 。

[0457] 方案16



[0458] 合成化合物41和化合物42

[0459] 2-(苄基氧基)-1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(吡啶-2-基)苯基乙醇(16-1)

[0460] 向2-(苄基氧基)-1-(3-溴-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基乙醇(如前述方案13中制备)(4.5g, 9.96mmol)的1,4-二噁烷(50mL)溶液中添加氯化锂(843mg, 19.9mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(5.48g, 14.9mmol)和四(三苯基膦)钯(575mg, 498μmol)。在110℃、在氮气气氛下搅拌反应48小时。完成后,通过硅藻土过滤反应并真空浓缩至干。残余物用水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩至干。将残余物经硅胶色谱提纯(从石油醚至石油醚/乙酸乙酯=1/1中洗脱),得到2-(苄基氧基)-1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(吡啶-2-基)苯基乙醇为黄色油状物,3.5g,产率:78.2%,MS (ESI) :m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>。

[0461] 2-(苄基氧基)-1-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-2-基)苯基)乙醇(16-2)

[0462] 向2-(苄基氧基)-1-(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(吡啶-2-基)苯基乙醇(5.4g, 12.0mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中添加四丁基氟化铵(3.13g, 12.0mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。完成后,浓缩反应,得到残余物,其经乙酸乙酯(200mL)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液中和,用盐水(4×50mL)洗涤并在无水硫酸钠上干燥。过滤并浓缩至干得到粗产物,其经硅胶色谱提纯(用二氯甲烷/甲醇洗脱,1000/1至40/1),得到2-(苄基氧基)-1-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-2-基)苯基)乙醇为黄色油状物,3g,产率:74.6%,MS (ESI) :m/z 336 [M+H]<sup>+</sup>。

[0463] 2-(苄基氧基)-1-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-2-基)苯基)乙醇(16-3)

[0464] 在-78℃,在5分钟内,向2-(苄基氧基)-1-(2-(羟基甲基)-3-(吡啶-2-基)苯基)乙醇(2.6g, 7.75mmol)的四氢呋喃(40mL)逐滴添加正丁基锂(3.46mL, 2.5M, 8.52mmol)。在-78℃搅拌反应30分钟。在5分钟内,将4-甲基苯-1-磺酰氯(1.62g, 8.52mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液逐滴添加。在-78℃搅拌反应1小时。在5分钟内,逐滴添加另外等量的正丁基锂(3.71mL, 2.5M, 9.29mmol)。在0℃搅拌反应3小时。完成后,在0℃用水(150mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(3×150mL)萃取,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩至干。粗品经硅胶色谱提纯(用二氯甲烷/甲醇洗脱,1000/1至30/1),得到2-(1-((苄基氧基)甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)吡啶为黄色油状物(1.1g,产率:44.8%,MS (ESI) :m/z 318 [M+H]<sup>+</sup>)。

[0465] (4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇(16-4)

[0466] 在0℃,向2-(1-((苄基氧基)甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)吡啶(2.2g, 6.93mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中逐滴添加三氟甲磺酸(2.31g, 15.4mmol)。在0℃搅拌反应1小时。完成后,反应用饱和碳酸氢钠溶液中和,经二氯甲烷(3×100mL)萃取,在无水硫酸钠上干燥并浓缩至干。经制备型TLC提纯(用二氯甲烷/甲醇=20/1洗脱),得到(4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇为黄色油状物,1g,产率:63.6%,MS (ESI) :m/z 228 [M+H]<sup>+</sup>。

[0467] 2-((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(16-5)

[0468] 在0℃,向(4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇(900mg, 3.96mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中添加异吲哚啉-1,3-二酮(698mg, 4.75mmol)、三苯基膦(1.34g,

5.14mmol) 和 (E)-偶氮二羧酸二异丙基酯 (1.19g, 5.93mmol)。在氮气气氛下, 在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 反应用水 (50mL) 稀释, 经二氯甲烷 (3×50mL) 萃取, 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩至干。残余物用甲醇重结晶, 得到2-((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮为黄色固体, 1g, 产率: 70.9%, MS (ESI) : m/z 357 [M+H]<sup>+</sup>。

[0469] 4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲胺 (16-6)

[0470] 向2-((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 (1.26g, 3.53mmol) 的DCM/EtOH=1/1 (100mL) 溶液中添加二氮烯 (1.13g, 35.3mmol)。在80℃搅拌反应16小时。完成后, 反应混合物冷却至室温, 并形成白色沉淀物, 将其滤出。沉淀物用二氯甲烷 (100mL) 洗涤并真空浓缩滤液。将沉淀物重新溶于THF (50mL) 和水 (50mL) 中。添加4M NaOH (1.76mL, 4M, 7.06mmol) 和二碳酸二-叔丁基酯 (1.54g, 7.06mmol), 并在环境温度搅拌反应3小时。完成后, 混合物用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取, 在无水硫酸钠上干燥并浓缩至干。粗品经硅胶色谱提纯 (从石油醚至石油醚/乙酸乙酯=5/1中洗脱), 得到((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物, 600mg, 产率: 52.1%, MS (ESI) : m/z 327 [M+H]<sup>+</sup>。

[0471] rel-(R)-((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (16-7) 和rel-(S)-((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (16-8)

[0472] 将外消旋的((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (450mg, 1.37mmol) 装至手性柱 (SFC-80 (Thar, Waters), 柱: 0J 20×250mm, 10μm (Daicel), 柱温: 35℃, 流动相: CO<sub>2</sub>/MeOH (0.2% 甲醇氨) = 90/10, 流速: 70g/min, 背压: 100巴, 检测波长: 254nm, 循环时间: 4.0min) 并分离, 得到rel-(R)-((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物, 190mg, 产率: 42.2%, 保留时间: 3.63min, 100% ee, P1, 以及rel-(S)-((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物, 150mg, 产率: 33.3%, 保留时间: 4.33min, 100% ee, P2。

[0473] (R)-4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲胺 (化合物41)

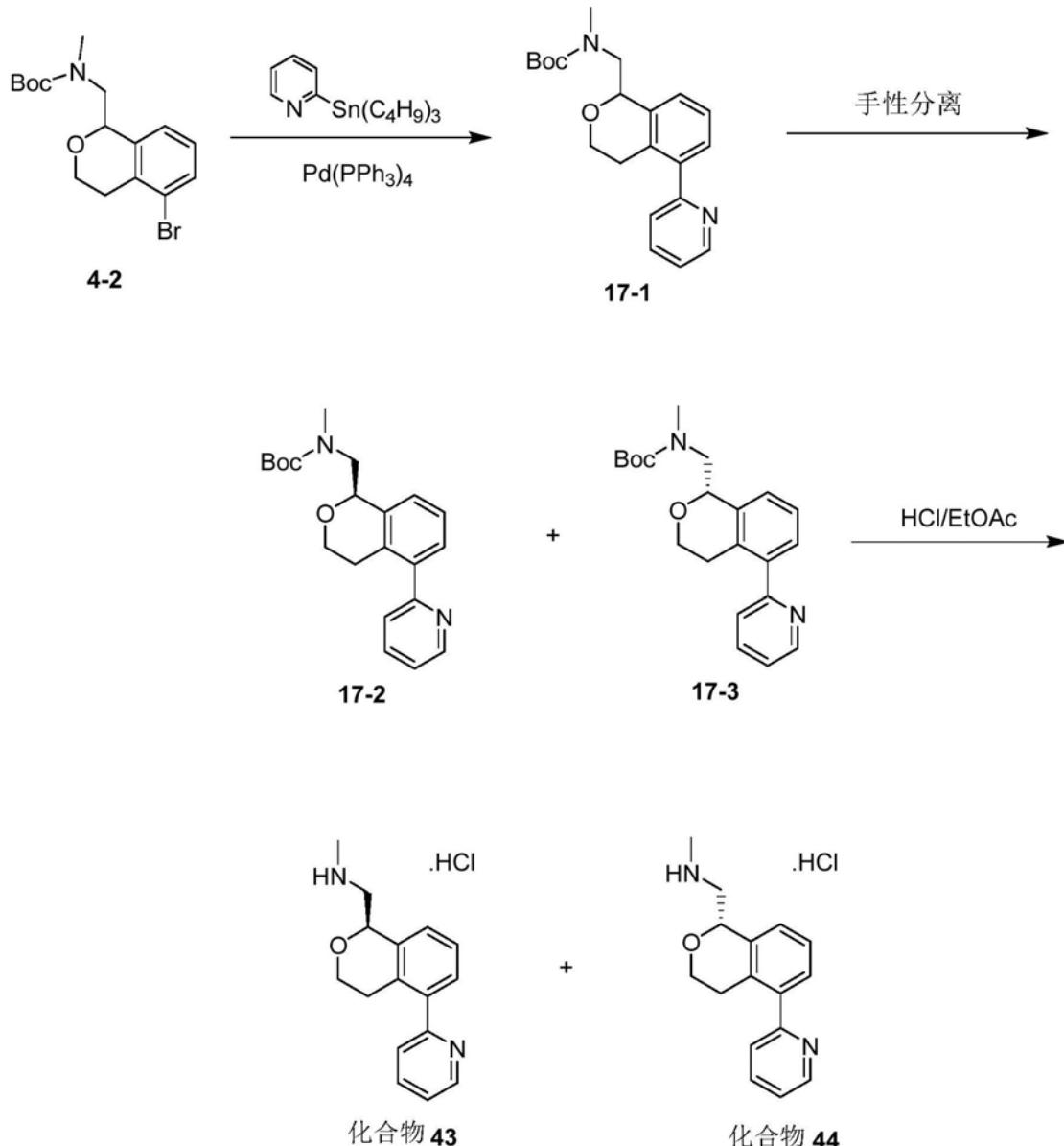
[0474] 向rel-(R)-((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (190mg, 582μmol) 的乙酸乙酯 (5mL) 溶液中添加3M HCl/EtOAc (5.8mL, 3M, 17.4mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 真空浓缩反应, 得到残余物, 其经乙酸乙酯 (50mL) 洗涤, 得到所需产物为白色固体, 70mg, 产率: 58.3%, MS (ESI) : m/z 227 [M+H]<sup>+</sup>, 保留时间: 17.491min, 100% ee。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.92–9.94 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.69–8.72 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.22–8.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08–8.11 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.80–7.82 (m, 1H), 7.69–7.72 (m, 2H), 5.60–5.62 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.36–5.50 (m, 2H), 3.55–3.58 (m, 1H), 3.23–3.29 (m, 1H)。

[0475] (S)-4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲胺 (化合物42)

[0476] 向rel-(S)-((4-(吡啶-2-基)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (150mg, 459μmol) 的乙酸乙酯 (5mL) 溶液中添加3M HCl/EtOAc (4.56mL, 3M, 13.7mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。完成后, 真空浓缩反应, 得到残余物, 其经乙酸乙酯 (50mL) 洗涤, 得到所需产物为黄色固体, 80mg, 产率: 58.3%, MS (ESI) : m/z 227 [M+H]<sup>+</sup>, 保留时间:

25.176min, 99% ee。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.92–9.94 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.69–8.72 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.22–8.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08–8.11 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.80–7.82 (m, 1H), 7.69–7.72 (m, 2H), 5.60–5.62 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.36–5.50 (m, 2H), 3.55–3.58 (m, 1H), 3.23–3.29 (m, 1H)。

[0477] 方案17



[0478] 合成化合物43和化合物44

[0479] 甲基((5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(17-1)

[0480] 向((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(4-2)(如前述方案4中制备)(1g, 2.80mmol)的甲苯(5mL)溶液中添加2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(1.23g, 3.35mmol)和四(三苯基膦)钯(323mg, 280μmol)和碳酸钠(593mg, 5.60mmol)。在110℃搅拌反应12小时。完成后, 将水(5mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层, 且水相用EtOAc(2 x 50mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯(石油醚/EtOAc 20:1至10:1至5:1)得到甲基((5-(吡啶-2-基)异色

满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1g,纯度:97%,产率:91.7%)为无色油状物。MS (ESI) : m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>。

[0481] (R)-甲基((5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(17-2)和(S)-甲基((5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(17-3)

[0482] 将甲基((5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(800mg, 2.24mmol)装至手性柱(重复性-SFC, 使用AY-90 (4.6×250mm 5um), 共溶剂:正己烷(0.1% DEA) : EtOH (0.1% DEA) = 90:10, 柱温:40℃。流速:1.0mL/min。检测波长:214nm以及循环时间:22min)并分离为其对映异构体(R)-甲基((5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯和(S)-甲基((5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯。将各个对映异构体真空浓缩至干。MS (ESI) : m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>, 17-2:纯度:98%, 200mg无色油状物, 产率:50.1%; 17-3:纯度:98%, 200mg无色油状物, 产率:50.0%。

[0483] rel-(R)-N-甲基-1-(5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物43)

[0484] 将(R)-甲基((5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(200mg, 564μmol)在TFA/DCM(1/2) (5mL)中的混合物在室温搅拌过夜。完成后, 真空浓缩反应混合物, 得到残余物, 其悬浮于NaHCO<sub>3</sub>水溶液中并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层干燥并真空浓缩, 得到所需产物为其游离碱(135mg, 纯度:100%, 产率:94.4%), 为无色油状物。MS (ESI) : m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。将rel-(R)-N-甲基-1-(5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲胺(135mg, 530μmol)重新溶于3N HCl/EtOAc(2mL)并在室温搅拌15分钟。完成后, 混合物真空蒸发, 得到粗品, 其经重结晶(用EtOAc)提纯并真空干燥, 得到所需产物(125mg, 纯度:100%, ee%:98%, 产率:72.1%)为白色固体。MS (ESI) : m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : δ 8.97 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 3H), 5.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.65-2.61 (m, 1H)。

[0485] rel-(S)-N-甲基-1-(5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物44)

[0486] 将(S)-甲基((5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(200mg, 564μmol)在TFA/DCM(1/2) (5mL)中的混合物在室温搅拌过夜。真空浓缩混合物, 得到残余物, 将其悬浮于饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层干燥并真空浓缩, 得到所需产物为其游离碱(137mg, 纯度:98%, 产率:95.8%), 为无色油状物。MS (ESI) : m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。将rel-(S)-N-甲基-1-(5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲胺(135mg, 530μmol)重新溶于3N HCl/EtOAc(2mL)并在室温搅拌15分钟。完成后, 将混合物真空蒸发至干并用EtOAc研磨, 得到所需产物为其盐酸盐。(129mg, 纯度:100%, ee%:98%, 产率:74.4%), 为白色固体。MS (ESI) : m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : δ 8.97 (s, 1H), 8.78 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.26-8.17 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 3H), 5.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.65-2.62 (m, 1H)。

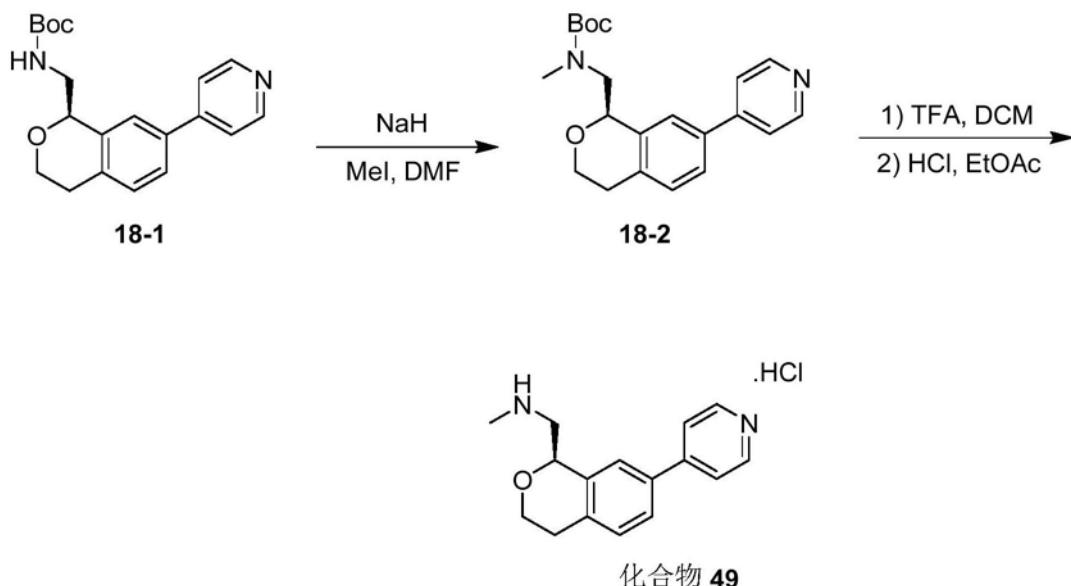
[0487] 合成rel-(R)-(5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物45)和rel-(S)-(5-(吡啶-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物46)

[0488] 使用如方案17所描述的程序, 替换((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(7-2, 如方案7所描述制备)为((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯, 合成标

题化合物。获得  $re1-(R)-(5-(\text{吡啶}-2-\text{基})\text{异色满}-1-\text{基})\text{甲胺盐酸盐}$  为白色固体 (95mg, 纯度: 100%, ee%: 100%, 产率: 73%)。MS (ESI) : m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : δ 8.97 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.80–8.74 (m, 1H), 8.25–8.16 (m, 2H), 7.62–7.57 (m, 3H), 5.21–5.19 (m, 1H), 4.23–4.18 (m, 1H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.67–3.63 (m, 1H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.11–3.05 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H)。获得  $re1-(S)-(5-(\text{吡啶}-2-\text{基})\text{异色满}-1-\text{基})\text{甲胺盐酸盐}$  为白色固体 (95mg, 纯度: 98%, ee%: 100%, 产率: 71.6%)。MS (ESI) : m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : δ 8.95 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.78–8.73 (m, 1H), 8.24–8.15 (m, 2H), 7.59–7.54 (m, 3H), 5.19–5.16 (m, 1H), 4.23–4.18 (m, 1H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.67–3.63 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 3.10–3.02 (m, 1H), 2.66–2.60 (m, 1H)。

[0489] 合成 (R)-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐 (化合物47) 和 (S)-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐 (化合物48) 使用如方案6所描述的程序, 替换吡啶-4-基硼酸为吡啶-3-基硼酸, 并替换 (7-溴异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯为 (6-溴异色满-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯, 合成标题化合物。获得 (R)-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐 (化合物47) 为白色固体。MS (ESI) : m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>, 纯度: 100%, 保留时间: 3.67min, ee%: 100%, 获得 240mg 灰白色固体, 产率: 92.6%。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.89 (d, J=4.8Hz, 2H), 8.46 (d, J=5.2Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.31~4.26 (m, 1H), 3.95~3.89 (m, 1H), 3.76 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18~3.10 (m, 1H), 2.93~2.89 (m, 1H)。(S)-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐 (化合物48) 作为白色固体获得。MS (ESI) : m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>, 纯度: 100%, 保留时间: 3.17min, ee值: 100%, 得到 80mg 白色固体, 产率: 30.8%。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.89 (d, J=6.4Hz, 2H), 8.46 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.17 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.31~4.26 (m, 1H), 3.95~3.89 (m, 1H), 3.77~3.74 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.18~3.10 (m, 1H), 2.94~2.89 (m, 1H)。

[0490] 方案18



- [0491] 合成 (R)-N-甲基-1-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐 (化合物49)  
 [0492] (R)-甲基 ((7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (18-2)

[0493] 在0℃,向re1-(R)-((7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(18-1)(如下制备:使用方案6中的程序,替换吡啶-4-基硼酸为吡啶-3-基硼酸,并替换(7-溴异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯为(6-溴异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯。)(400mg,1.17mmol)的DMF(10mL)溶液中添加NaH(60%,在油中)(56.1mg,2.34mmol)和MeI(332mg,2.34mmol)。在该温度搅拌混合物3小时。完成后,在过量的水中淬灭反应,用乙醚(50mL×2)萃取,干燥并真空浓缩至干。经制备型TLC提纯,用PE:EtOAc=3:1洗脱,得到所需产物。MS(ESI):m/z 355[M+H]<sup>+</sup>,纯度:100%,260mg,获得黄色油状物,产率:62.8%。

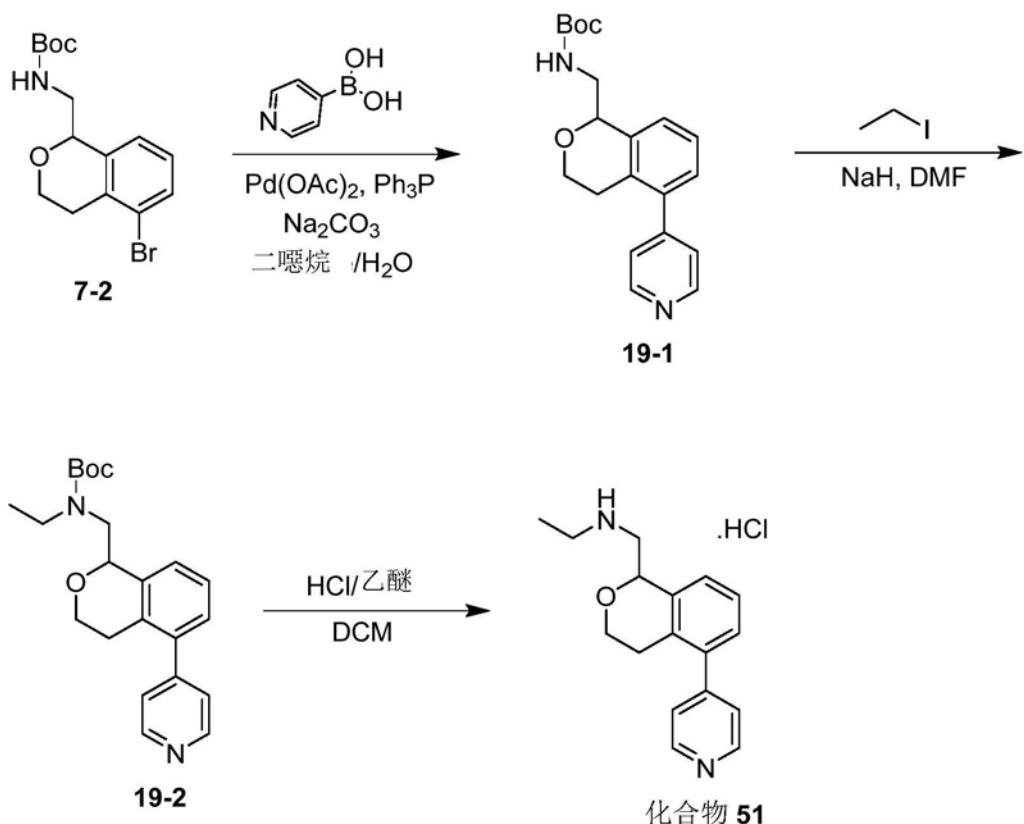
[0494] (R)-N-甲基-1-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物49)

[0495] 向re1-(R)-甲基((7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(260mg,733μmol)的DCM(6mL)溶液中添加TFA(500mg,4.39mmol)。在室温搅拌混合物过夜。完成后,真空浓缩反应,并在10%aq.NaOH和DCM(50mL×3)之间分配。将合并的有机物干燥并减压蒸发,得到游离碱。将游离碱重新溶于EtOAc(3mL),并在0℃添加3N HCl/EtOAc(0.3mL,786μmol)。搅拌反应15分钟。完成后,真空浓缩混合物,用EtOAc(20mL)研磨并真空干燥,得到所需产物。MS(ESI):m/z 255[M+H]<sup>+</sup>,ee值:100%,保留时间:19.44min,纯度:100%,得到120mg白色固体,产率:93.7%。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ8.90(d,J=6.4Hz,2H),8.49(d,J=6.4Hz,2H),7.96(s,1H),7.94(d,J=8.4Hz,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),5.25(d,J=8.0Hz,1H),4.32~4.27(m,1H),3.96~3.84(m,2H),3.49~3.43(m,1H),3.18~3.10(m,1H),2.94(m,1H),2.83(s,3H)。

[0496] 合成(S)-N-甲基-1-(7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物50)

[0497] 使用在方案18中描述的程序,替换re1-(S)-((7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为re1-(R)-((7-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,制备标题化合物。所述标题化合物作为白色固体获得,MS(ESI):m/z 241[M+H]<sup>+</sup>,纯度:100%,保留时间:3.17min,ee值:100%,得到80mg白色固体,产率:30.8%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ8.89(d,J=6.4Hz,2H),8.46(d,J=7.2Hz,2H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),5.17(d,J=6.8Hz,1H),4.31~4.26(m,1H),3.95~3.89(m,1H),3.77~3.74(m,1H),3.39(m,1H),3.18~3.10(m,1H),2.94~2.89(m,1H)。

[0498] 方案19



- [0499] 合成N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)乙胺(化合物51)
- [0500] ((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(19-1)
- [0501] 向((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2g, 5.84mmol) (如方案7所描述制备)的二噁烷/H<sub>2</sub>O(20mL/15mL)溶液中添加吡啶-4-基硼酸(860mg, 7.00mmol)、二乙酸基钯(131mg, 584μmol)、三苯基膦(153mg, 584μmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.53g, 14.5mmol)。在N<sub>2</sub>下、在80℃搅拌反应16小时。将水(20mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层,且水相用EtOAc(3 x 50mL)萃取。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,以己烷(90%)和EtOAc(10%)至己烷(55%)和EtOAc(45%)的梯度洗脱,得到((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.20g, 3.52mmol)为黄色油状物,其无需进一步提纯即可适合使用。
- [0502] 乙基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(19-2)
- [0503] 在0℃,向((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(250mg, 734μmol)的DMF(3mL)溶液中缓慢添加氢化钠(58.3mg, 1.46mmol)。在0℃搅拌反应30分钟。添加碘乙烷(114mg, 734μmol)并在环境温度搅拌反应3小时。将饱和水溶液NH<sub>4</sub>Cl(10mL)和EtOAc(20mL)添加至反应容器并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相用EtOAc(2 x 20mL)萃取。将合并的有机物用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,经己烷(85%)和EtOAc(15%)至己烷(60%)和EtOAc(40%)的等度洗脱,得到乙基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(170mg, 461μmol)为黄色玻璃。
- [0504] N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)乙胺盐酸盐(化合物51)
- [0505] 在环境温度将乙基((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

(170mg, 461μmol) 的 DCM (1mL) 和 HCl-Et<sub>2</sub>O (5mL) 溶液搅拌4小时。浓缩反应混合物。所得固体用 Et<sub>2</sub>O (10mL) 洗涤并真空干燥, 得到 N-((5-(吡啶-4-基) 异色满-1-基) 甲基) 乙胺 HCl 盐 (108mg, 405μmol) 为灰白色固体。MS (ESI) : m/z 269 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9.45 (brs, 1H), 8.95 (d, J=6.6Hz, 2H), 8.32 (brs, 1H), 8.03 (d, J=6.6Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0506] N-甲基-1-(5-(噻唑-5-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物52)

[0507] 使用在方案8中描述的程序, 替换5-溴噻唑为4-溴吡啶, 并省略该手性分离步骤, 制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质, 其经乙酸乙酯研磨, 得到所需化合物 (270mg, 纯度: 98%, 产率: 71.6%)。MS (ESI) : m/z 247 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 89.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 5.14 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.62 (s, 3H)。

[0508] N-甲基-1-(5-(嘧啶-4-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物53)

[0509] 使用在方案8中描述的程序, 替换4-氯嘧啶为4-溴吡啶, 并省略该手性分离步骤, 制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质, 其经乙酸乙酯研磨, 得到所需化合物 (120mg, 纯度: 100%, 产率: 60.6%) 为淡红色固体。MS (ESI) : m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : 89.59 (s, 1H), 9.18 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 5.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.82 (s, 3H)。

[0510] N-甲基-1-(5-(哒嗪-4-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物54)

[0511] 使用在方案8中描述的程序, 替换4-溴哒嗪为4-溴吡啶, 并省略该手性分离步骤, 制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质, 其经乙酸乙酯研磨, 得到所需化合物 (170mg, 纯度: 97%, 产率: 55.0%) 为淡红色固体。MS (ESI) : m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : 89.73 (d, J=1.6Hz, 1H), 9.67 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.63-8.61 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.75-2.69 (m, 1H)。

[0512] N-甲基-1-(5-(哒嗪-4-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物55)

[0513] 使用在方案8中描述的程序, 替换3-氯哒嗪为4-溴吡啶, 并省略该手性分离步骤, 制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质, 其经乙酸乙酯研磨, 得到所需化合物 (170mg, 纯度: 100%, 产率: 50.3%) 为淡红色固体。MS (ESI) : m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : 89.66 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 5.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 4H)。

[0514] N-甲基-1-(5-(吡嗪-2-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物56)

[0515] 使用在方案8中描述的程序, 替换2-氯吡嗪为4-溴吡啶, 并省略该手性分离步骤, 制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质, 其经乙酸乙酯研磨, 得到所需化合物 (95mg, 纯度: 97%, 产率: 49.9%) 为淡红色固体。MS (ESI) : m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : 88.98 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 5.24 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.82 (s, 3H),

2.77–2.73 (m, 1H)。

[0516] 7-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物57)

[0517] 使用在方案11中描述的程序,替换4-氯嘧啶为4-溴吡啶,并省略该手性分离步骤,制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质,其经乙酸乙酯研磨,得到所需化合物(100mg,纯度:100%,产率:72.7%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :89.49 (s, 1H) , 9.07 (d, J=6.0Hz, 1H) , 8.57 (d, J=6.4Hz, 1H) , 8.30 (d, J=5.6Hz, 2H) , 7.52 (d, J=5.6Hz, 1H) , 5.17 (d, J=6.4Hz, 1H) , 4.31–4.26 (m, 1H) , 3.96–3.90 (m, 1H) , 3.76–3.72 (m, 1H) , 3.38–3.35 (m, 1H) , 3.20–3.12 (m, 2H) , 2.95–2.91 (m, 1H)。

[0518] N-甲基-1-(7-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物58)

[0519] 使用在方案19中描述的程序,替换甲基碘化物为乙基碘化物,并替换((7-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,制备标题化合物。用乙酸乙酯研磨,得到所需化合物(140mg,纯度:95%,产率:63.4%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :89.40 (s, 1H) , 9.00 (d, J=6.0Hz, 1H) , 8.41–8.39 (m, 1H) , 8.24–8.23 (m, 2H) , 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H) , 5.22 (d, J=7.2Hz, 1H) , 4.31–4.27 (m, 1H) , 3.96–3.91 (m, 1H) , 3.82–3.78 (m, 1H) , 3.14–3.12 (m, 1H) , 2.94–2.90 (m, 2H) , 2.82 (s, 3H)。

[0520] (5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物59)

[0521] 使用在方案11中描述的程序,替换5-溴噻唑为5-溴嘧啶,并省略该手性分离步骤,制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质,其经乙酸乙酯研磨,得到所需产物(274mg,产率=84%)。MS (ESI) :m/z 247 [M+H]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :89.99 (s, 1H) , 8.40 (s, 1H) , 7.50–7.40 (m, 3H) , 5.14 (d, J=7.2Hz, 1H) , 4.24–4.21 (m, 1H) , 3.85–3.81 (m, 1H) , 3.62–3.59 (m, 1H) , 3.30–3.24 (m, 1H) , 3.10–3.06 (m, 1H) , 2.77 (d, J=16.4Hz, 1H)。

[0522] (5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物60)

[0523] 使用在方案11中描述的程序,替换4-氯嘧啶为5-溴嘧啶,并省略该手性分离步骤,制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质,其经乙酸乙酯研磨,得到所需产物(207mg,产率:63%)为橙色固体。MS (ESI) :m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 9.54 (s, 1H) , 9.13 (d, J=6.0Hz, 1H) , 8.18 (d, J=6.0Hz, 1H) , 7.69 (t, J=4.4Hz, 1H) , 7.54–7.52 (m, 2H) , 5.19–5.17 (m, 1H) , 4.22–4.17 (m, 1H) , 3.83–3.77 (m, 1H) , 3.63–3.59 (m, 1H) , 3.30–3.25 (m, 2H) , 2.91–2.86 (m, 1H)。

[0524] (5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物61)

[0525] 使用在方案11中描述的程序,替换4-溴哒嗪为5-溴嘧啶,并省略该手性分离步骤,制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质,其经乙酸乙酯研磨,得到所需产物(457mg,产率:63%)为灰白色固体。MS (ESI) :m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 9.76 (s, 1H) , 9.69 (d, J=5.6Hz, 1H) , 8.68–8.67 (m, 1H) , 7.56–7.51 (m, 3H) , 5.20–5.19 (m, 1H) , 4.23–4.18 (m, 1H) , 3.84–3.78 (m, 1H) , 3.65–3.61 (m, 1H) , 3.31–3.28 (m, 1H) , 3.21–3.14 (m, 1H) , 2.75–2.70 (m, 1H)。

[0526] (5-(哒嗪-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物62)

[0527] 使用在方案11中描述的程序,替换3-氯哒嗪为5-溴嘧啶,并省略该手性分离步骤,制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质,其经乙酸乙酯研磨,得到所需产物

(266mg, 产率: 70.5%) 为淡红色固体。MS (ESI) : m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 89.68–9.66 (m, 1H), 8.79–8.77 (m, 1H), 8.66–8.62 (m, 1H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.58–7.55 (m, 2H), 5.22–5.19 (m, 1H), 4.23–4.18 (m, 1H), 3.85–3.79 (m, 1H), 3.66–3.62 (m, 1H), 3.34–3.28 (m, 1H), 3.21–3.14 (m, 1H), 2.79–2.74 (m, 1H)。

[0528] (5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物63)

[0529] 使用在方案11中描述的程序, 替换2-氯吡嗪为5-溴嘧啶, 并省略该手性分离步骤, 制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质, 其经乙酸乙酯研磨, 得到所需产物(240mg, 产率: 68.9%) 为淡红色固体。MS (ESI) : m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.93–8.91 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 7.52–7.43 (m, 3H), 5.17–5.15 (m, 1H), 4.20–4.15 (m, 1H), 3.82–3.76 (m, 1H), 3.63–3.59 (m, 1H), 3.33–3.27 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.75–2.71 (m, 1H)。

[0530] (5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物64)

[0531] 使用在方案11中描述的程序, 替换4-溴异噁唑为5-溴嘧啶, 并省略该手性分离步骤, 制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质, 其经乙酸乙酯研磨, 得到所需产物(106mg, 产率: 42.4%) 为橙色固体。MS (ESI) : m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.43–7.26 (m, 3H), 5.12–5.10 (m, 1H), 4.25–4.20 (m, 1H), 3.85–3.79 (m, 1H), 3.60–3.56 (m, 1H), 3.27–3.21 (m, 1H), 3.09–3.01 (m, 1H), 2.77–2.71 (m, 1H)。

[0532] 1-(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物65)

[0533] 使用在方案11中描述的程序, 替换4-溴异噁唑为4-溴吡啶, 并省略该手性分离步骤, 制备标题化合物。去保护Boc-保护的中间体得到粗物质, 其经乙酸乙酯研磨, 得到所需产物(106mg, 产率: 42.4%) 为橙色固体。MS (ESI) : m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, D2O) : 88.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.30–7.24 (m, 2H), 7.14–7.12 (m, 1H), 5.13–5.10 (m, 1H), 4.05–3.99 (m, 1H), 3.73–3.67 (m, 1H), 3.49–3.35 (m, 2H), 2.85–2.77 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65–2.58 (m, 1H)。

[0534] rel-(R)-(5-(噁唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物70)

[0535] 使用在方案9中描述的程序, 替换5-溴噁唑为4-溴吡啶, 制备标题化合物。(322mg, 产率: 40%)。MS (ESI) : m/z 247 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 810.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.54–7.46 (m, 3H), 5.18–5.15 (m, 1H), 4.26–4.21 (m, 1H), 3.87–3.81 (m, 1H), 3.64–3.60 (m, 1H), 3.31–3.26 (m, 1H), 3.14–3.07 (m, 1H), 2.83–2.77 (m, 1H)。

[0536] rel-(S)-(5-(噁唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物71)

[0537] 使用在方案9中描述的程序, 替换5-溴噁唑为4-溴吡啶, 制备标题化合物。(509mg, 产率: 63%)。MS (ESI) : m/z 247 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 810.08–10.05 (m, 1H), 8.46–8.45 (m, 1H), 7.54–7.46 (m, 3H), 5.17–5.15 (m, 1H), 4.26–4.21 (m, 1H), 3.87–3.81 (m, 1H), 3.64–3.60 (m, 1H), 3.31–3.25 (m, 1H), 3.14–3.06 (m, 1H), 2.82–2.76 (m, 1H)。

[0538] rel-(R)-甲基((5-(噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0539] 在0℃, 向氢化钠(138mg, 5.76mmol)的DMF(30mL)溶液中添加rel-(R)-((5-(噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(如方案9所示, 替换5-溴噁唑为4-溴吡啶制备)(1g, 2.88mmol)。在0℃搅拌溶液1小时。添加碘甲烷(817mg, 5.76mmol)。在环境温度搅拌

反应3小时。将水(90mL)和EA(20mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相用EtOAc(2 x 30mL)洗涤。将合并的有机物用盐水(2 x 50mL)洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。粗品经制备型HPLC提纯,得到所需化合物(0.9g,纯度:100%,产率:87%)为黄色油状物。MS(ESI):m/z 261[M-100+H]<sup>+</sup>。

[0540] rel-(R)-N-甲基-1-(5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物68)

[0541] 将rel-(R)-甲基((5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1g,2.77mmol)的3M HCl/EtOAc(30mL)溶液在室温搅拌12小时。真空浓缩混合物,得到粗产物,用EtOAc(30mL)洗涤,并真空干燥,得到所需产物(587mg,产率:70%)。MS(ESI):m/z 261[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>):δ10.12(s,1H),8.49(s,1H),7.54-7.45(m,3H),5.25-5.22(m,1H),4.27-4.22(m,1H),3.88-3.82(m,1H),3.72-3.68(m,1H),3.42-3.35(m,1H),3.14-3.07(m,1H),2.82-2.77(m,4H)。

[0542] rel-(S)-甲基((5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0543] 在0℃,向氢化钠(138mg,5.76mmol)的DMF(30mL)溶液中添加rel-(S)-((5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1g,2.88mmol)。然后,将溶液在0℃搅拌1小时。添加碘甲烷(817mg,5.76mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。将水(90mL)和乙酸乙酯(20mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相经乙酸乙酯(2 x 30mL)洗涤。合并的有机物用饱和NaCl水溶液(2 x 50mL)洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。粗品经制备型HPLC提纯,得到所需化合物(0.9g,纯度:100%,产率:87%)为黄色油状物。MS(ESI):m/z 261[M-100+H]<sup>+</sup>。

[0544] rel-(S)-N-甲基-1-(5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物69)

[0545] 将rel-(S)-甲基((5-(噻唑-5-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.3g,3.60mmol)的3M HCl/EtOAc(30mL)溶液在室温搅拌12小时。真空浓缩混合物,得到粗物质,用EtOAc(30mL)洗涤,并真空干燥得到所需产物(712mg,产率:67%)。MS(ESI):m/z 261[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>):δ10.01(s,1H),8.43(s,1H),7.53-7.46(m,3H),5.24-5.21(m,1H),4.27-4.22(m,1H),3.88-3.81(m,1H),3.71-3.67(m,1H),3.41-3.36(m,1H),3.14-3.06(m,1H),2.82-2.77(m,4H)。

[0546] rel-(R)-(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物86)

[0547] 使用在方案9中描述的程序,替换4-溴异噁唑为4-溴吡啶,制备标题化合物。(353mg,产率:73%),为淡黄色固体。MS(ESI):m/z 231[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>):δ8.92(s,1H),8.71(s,1H),7.44-7.26(m,3H),5.12-5.09(m,1H),4.25-4.20(m,1H),3.85-3.79(m,1H),3.59-3.55(m,1H),3.27-3.22(m,1H),3.09-3.01(m,1H),2.77-2.72(m,1H)。

[0548] rel-(S)-(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物87)

[0549] 使用在方案9中描述的程序,替换4-溴异噁唑为4-溴吡啶,制备标题化合物。(340mg,产率:68%),为淡黄色固体。MS(ESI):m/z 231[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>):δ8.92(s,1H),8.71(s,1H),7.44-7.26(m,3H),5.12-5.09(m,1H),4.25-4.20(m,1H),3.85-3.79(m,1H),3.59-3.55(m,1H),3.27-3.22(m,1H),3.09-3.01(m,1H),2.77-2.72(m,1H)。

[0550] rel-(R)-1-(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物84)

[0551] 使用在方案8中描述的程序,替换4-溴异噁唑为4-溴吡啶,制备标题化合物。(252mg,产率:68%),为淡橙色固体。MS(ESI):m/z 245[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>):δ

8.93 (s, 1H) , 8.71 (s, 1H) , 7.44–7.27 (m, 3H) , 5.19–5.17 (m, 1H) , 4.26–4.21 (m, 1H) , 3.86–3.80 (m, 1H) , 3.67–3.64 (m, 1H) , 3.38–3.34 (m, 1H) , 3.09–3.01 (m, 1H) , 2.80 (s, 3H) , 2.77–2.72 (m, 1H) 。

[0552] *re1-(S)-1-(5-(异噁唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物85)*

[0553] 使用在方案8中描述的程序,替换4-溴异噁唑为4-溴吡啶,制备标题化合物。(305mg,产率:73%),为淡橙色固体。MS (ESI) :m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) :δ 8.93 (s, 1H) , 8.71 (s, 1H) , 7.44–7.27 (m, 3H) , 5.20–5.17 (m, 1H) , 4.26–4.21 (m, 1H) , 3.86–3.80 (m, 1H) , 3.68–3.64 (m, 1H) , 3.38–3.34 (m, 1H) , 3.09–3.01 (m, 1H) , 2.81 (s, 3H) , 2.79–2.72 (m, 1H) 。

[0554] *re1-(R)-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物78)*

[0555] 使用在方案9中描述的程序,替换4-溴哒嗪为4-溴吡啶,制备标题化合物。(733mg,产率:99%),为淡棕色固体。MS (ESI) :m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) :δ 9.76 (s, 1H) , 9.70 (d, J=5.6Hz, 1H) , 8.68–8.66 (m, 1H) , 7.56–7.53 (m, 3H) , 5.21–5.18 (m, 1H) , 4.24–4.19 (m, 1H) , 3.84–3.78 (m, 1H) , 3.65–3.61 (m, 1H) , 3.32–3.28 (m, 1H) , 3.22–3.14 (m, 1H) , 2.75–2.71 (m, 1H) 。

[0556] *re1-(S)-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物79)*

[0557] 使用在方案9中描述的程序,替换4-溴哒嗪为4-溴吡啶,制备标题化合物。(679mg,产率:90%),为淡棕色固体。MS (ESI) :m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) :δ 9.77 (s, 1H) , 9.71 (d, J=5.6Hz, 1H) , 8.70–8.66 (m, 1H) , 7.60–7.57 (m, 3H) , 5.22–5.19 (m, 1H) , 4.24–4.19 (m, 1H) , 3.84–3.78 (m, 1H) , 3.66–3.62 (m, 1H) , 3.32–3.28 (m, 1H) , 3.23–3.15 (m, 1H) , 2.75–2.71 (m, 1H) 。

[0558] *re1-(R)-甲基((5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯*

[0559] 在0℃,向氢化钠(143mg, 6.00mmol)的DMF (40mL) 溶液中添加DMF (10mL) 中的*re1-(R)-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯*(1.02g, 3mmol)。然后,将溶液在0℃搅拌1小时。在0℃添加碘甲烷(425mg, 3.00mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。水(60mL)添加至反应容器中,添加乙酸乙酯(50mL),将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相经乙酸乙酯(2 x 50mL)洗涤。合并的有机物用饱和NaCl水溶液(2 x 50mL)洗涤并在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经正相HPLC提纯,以石油醚(100%)和乙酸乙酯(0%)至石油醚(10%)和乙酸乙酯(95%)的梯度洗脱,得到*re1-(R)-甲基((5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯*(950mg, 2.67mmol, 产率:89%)为棕色油状物。MS (ESI) :m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>。

[0560] *re1-(R)-N-甲基-1-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物76)*

[0561] 在室温对*re1-(R)-甲基((5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯*(0.95g, 2.66mmol)的3M HCl/乙酸乙酯(30mL) 溶液搅拌12小时。真空浓缩混合物,得到粗品,用乙酸乙酯(30mL)洗涤,真空干燥得到所需产物(611mg, 产率:69%)为淡棕色固体。MS (ESI) :m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) :δ 9.76 (s, 1H) , 9.69 (d, J=5.6Hz, 1H) , 8.68–8.66 (m, 1H) , 7.60–7.54 (m, 3H) , 5.28–5.26 (m, 1H) , 4.24–4.19 (m, 1H) , 3.85–3.79 (m, 1H) , 3.72 (dd, J=2.8Hz, 1H) , 3.44–3.39 (m, 1H) , 3.22–3.14 (m, 1H) , 2.83 (s, 3H) , 2.75–2.71 (m, 1H) 。

[0562] *re1-(S)-甲基((5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯*

[0563] 在0℃,向氢化钠(143mg,6.00mmol)的DMF(40mL)溶液中添加在DMF(10mL)中的*re1-(S)-((5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯*(1.02g,3mmol)。然后,将溶液在0℃搅拌1小时。在0℃添加DMF(2mL)中的碘甲烷(425mg,3.00mmol)。在环境温度搅拌反应3小时。将水(60mL)添加至反应容器中,添加乙酸乙酯(50mL),将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相经乙酸乙酯(2 x 50mL)洗涤。合并的有机物用饱和NaCl水溶液(2 x 50mL)洗涤并在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经正相HPLC提纯,以石油醚(100%)和乙酸乙酯(0%)至石油醚(10%)和乙酸乙酯(95%)的梯度洗脱,得到*re1-(R)-甲基((5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯*(940mg,2.64mmol,产率:88%)为棕色油状物。MS (ESI) :m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>。

[0564] *re1-(S)-N-甲基-1-(5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物77)*

[0565] 将*re1-(S)-甲基((5-(哒嗪-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯*(0.95g,2.66mmol)的3M HCl/乙酸乙酯(30mL)溶液在室温搅拌12小时。真空浓缩混合物,得到粗品,用乙酸乙酯(30mL)洗涤,真空干燥得到所需产物(584mg,产率:66%)为淡棕色固体。MS (ESI) :m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 9.76 (s, 1H), 9.69 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 5.28-5.26 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72 (dd, J=2.8Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.75-2.71 (m, 1H)。

[0566] *re1-(R)-N-甲基-1-(5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺(化合物80)*

[0567] 使用在方案8中描述的程序,替换2-氯吡嗪为4-溴吡啶,制备标题化合物。(730mg,2.85mmol)(纯度:100%,产率:75%),为白色固体。MS (ESI) :m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 9.08-9.04 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 5.26 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H)。

[0568] *re1-(S)-N-甲基-1-(5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺(化合物81)*

[0569] 使用在方案8中描述的程序,替换2-氯吡嗪为4-溴吡啶,制备标题化合物。(700mg,纯度:100%,产率:94%),为白色固体。MS (ESI) :m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 9.07-9.03 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 5.26 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H)。

[0570] *re1-(R)-(5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物82)*

[0571] 使用在方案9中描述的程序,替换2-氯吡嗪为4-溴吡啶,制备标题化合物。(1.14mg,产率:90%),为白色固体。MS (ESI) :m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 9.05-9.03 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H)。

[0572] *re1-(S)-(5-(吡嗪-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物83)*

[0573] 使用在方案9中描述的程序,替换2-氯吡嗪为4-溴吡啶,制备标题化合物。(1.1g,产率:92%),为白色固体。MS (ESI) :m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 9.08-9.05

(m, 2H) , 8.83 (s, 1H) , 7.57-7.47 (m, 3H) , 5.19-5.17 (m, 1H) , 4.21-4.16 (m, 1H) , 3.83-3.78 (m, 1H) , 3.61-3.61 (m, 1H) , 3.34-3.27 (m, 1H) , 3.17-3.15 (m, 1H) , 2.79-2.74 (m, 1H) 。

[0574] *re1-(R)-{(5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物74)}*

[0575] 使用在方案9中描述的程序,替换4-氯嘧啶为4-溴吡啶,制备标题化合物。(501mg,纯度:100%,产率:71%),为淡黄色固体。MS (ESI) :m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, 甲醇-d4) : 89.55 (s, 1H) , 9.15 (d, J=5.6Hz, 1H) , 8.21 (d, J=6Hz, 1H) , 7.71-7.69 (m, 1H) , 7.56-7.51 (m, 2H) , 5.17 (d, J=11.6Hz, 1H) , 4.23-4.18 (m, 1H) , 3.83-3.77 (m, 1H) , 3.61 (d, J=16Hz, 1H) , 3.30-3.27 (m, 2H) , 2.88 (m, 1H) 。

[0576] *re1-(S)-{(5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物75)}*

[0577] 使用在方案9中描述的程序,替换4-氯嘧啶为4-溴吡啶,制备标题化合物。(459mg,产率:48%),为淡黄色固体。MS (ESI) :m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, 甲醇-d4) : 89.55 (s, 1H) , 9.15 (d, J=5.6Hz, 1H) , 8.21 (d, J=6Hz, 1H) , 7.71-7.69 (m, 1H) , 7.56-7.51 (m, 2H) , 5.17 (d, J=11.6Hz, 1H) , 4.23-4.18 (m, 1H) , 3.83-3.77 (m, 1H) , 3.61 (d, J=16Hz, 1H) , 3.30-3.27 (m, 2H) , 2.88 (d, J=20.4Hz, 1H) 。

[0578] *re1-(R)-N-甲基-1-(5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物72)*

[0579] 使用在方案8中描述的程序,替换4-氯嘧啶为4-溴吡啶,制备标题化合物。(621mg,产率:61%),为淡黄色固体。MS (ESI) :m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, 甲醇-d4) : 89.55 (s, 1H) , 9.15 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.22 (d, J=13.2Hz, 1H) , 7.71 (s, 1H) , 7.55 (d, J=13.2Hz, 2H) , 5.25 (d, J=11.2Hz, 1H) , 4.24-4.19 (m, 1H) , 3.81 (m, 1H) , 3.69 (d, J=15.6Hz, 1H) , 3.40 (m, 1H) , 3.33-3.27 (m, 1H) , 2.89 (m, 1H) , 2.82 (s, 3H) 。

[0580] *re1-(S)-N-甲基-1-(5-(嘧啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物73)*

[0581] 使用在方案8中描述的程序,替换4-氯嘧啶为4-溴吡啶,制备标题化合物。(1.07g,产率:87%)。MS (ESI) :m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, 甲醇-d4) : 89.55 (s, 1H) , 9.15 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.22 (d, J=13.2Hz, 1H) , 7.71 (s, 1H) , 7.55 (d, J=13.2Hz, 2H) , 5.25 (d, J=11.2Hz, 1H) , 4.24-4.19 (m, 1H) , 3.81 (m, 1H) , 3.69 (d, J=15.6Hz, 1H) , 3.40 (m, 1H) , 3.33-3.27 (m, 1H) , 2.89 (m, 1H) , 2.82 (s, 3H) 。

[0582] *re1-(R)-N-甲基-1-(5-(2-甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物120)*

[0583] 使用在方案8中描述的程序,替换4-溴-2-甲基吡啶为4-溴吡啶,制备标题化合物。(310mg,产率:78%)。MS (ESI) :m/z 269.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.76 (d, J=6.4Hz, 1H) , 8.01 (s, 1H) , 7.95 (d, J=6.0Hz, 1H) , 7.53-7.46 (m, 2H) , 7.42 (d, J=7.2Hz, 1H) , 5.23 (d, J=6.4Hz, 1H) , 4.22-4.17 (m, 1H) , 3.89-3.77 (m, 1H) , 3.70 (d, J=11.2Hz, 1H) , 3.42-3.36 (m, 1H) , 3.08-3.05 (m, 1H) , 2.88 (s, 3H) , 2.82 (s, 3H) , 2.64 (d, J=12.8Hz, 1H) 。

[0584] *re1-(S)-N-甲基-1-(5-(2-甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物121)*

[0585] 使用在方案8中描述的程序,替换4-溴-2-甲基吡啶为4-溴吡啶,制备标题化合物。(310mg,产率:84%)。MS (ESI) :m/z 269.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.76 (d, J=6.4Hz, 1H) , 8.01 (s, 1H) , 7.95 (d, J=6.0Hz, 1H) , 7.53-7.46 (m, 2H) , 7.42 (d, J=7.2Hz, 1H) , 5.23 (d, J=6.4Hz, 1H) , 4.22-4.17 (m, 1H) , 3.89-3.77 (m, 1H) , 3.70 (d, J=11.2Hz, 1H) ,

3.42–3.36 (m, 1H) , 3.08–3.05 (m, 1H) , 2.88 (s, 3H) , 2.82 (s, 3H) , 2.64 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0586]  $\text{re1- (R) - (5- (2-甲基吡啶-4-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物122)}$

[0587] 使用在方案9中描述的程序, 替换4-溴-2-甲基吡啶为4-溴吡啶, 制备标题化合物。(310mg, 产率: 58%)。MS (ESI) : m/z 255.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :  $\delta$  8.76 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.01 (s, 1H) , 7.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.53–7.46 (m, 2H) , 7.42 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 5.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) , 4.21–4.16 (m, 1H) , 3.82–3.76 (m, 1H) , 3.61 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H) , 3.29–3.26 (m, 1H) , 3.08–3.06 (m, 1H) , 2.88 (s, 3H) , 2.64 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H)。

[0588]  $\text{re1- (S) - (5- (2-甲基吡啶-4-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物123)}$

[0589] 使用在方案9中描述的程序, 替换4-溴-2-甲基吡啶为4-溴吡啶, 制备标题化合物。(350mg, 产率: 17%)。MS (ESI) : m/z 255.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :  $\delta$  8.76 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.01 (s, 1H) , 7.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.51–7.44 (m, 2H) , 7.42 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 5.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) , 4.20–4.17 (m, 1H) , 3.79–3.76 (m, 1H) , 3.61 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H) , 3.29–3.26 (m, 1H) , 3.10–3.02 (m, 1H) , 2.87 (s, 3H) , 2.64 (d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 1H)。

[0590]  $\text{re1- (S) - (5- (噁唑-5-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物99)}$

[0591] 使用在方案7中描述的程序, 分别替换噁唑、乙酸钯和X-PHOS为吡啶-3-基硼酸和Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 制备标题化合物。白色固体 (900mg, 产率: 98%)。MS (ESI) : m/z 231 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :  $\delta$  8.81 (s, 1H) , 7.73 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.65 (s, 1H) , 7.45 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.37 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 5.13 (dd,  $J=2.8\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ , 1H) , 4.25–4.31 (m, 1H) , 3.84–3.90 (m, 1H) , 3.59 (dd,  $J=2.8/12.8\text{Hz}$ , 1H,) , 3.27 (dd,  $J=8.8/13.2\text{Hz}$ , 1H) , 3.11–3.17 (m, 1H) , 2.87 (td,  $J=3.6/16.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0592]  $\text{re1- (R) - (5- (噁唑-5-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物98)}$

[0593] 使用在方案7中描述的程序, 分别替换噁唑、乙酸钯和X-PHOS为吡啶-3-基硼酸和Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 制备标题化合物。白色固体。(900mg, 产率: 98%)。MS (ESI) : m/z 231 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.81 (s, 1H) , 7.73 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.65 (s, 1H) , 7.45 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.37 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 5.13 (dd,  $J=2.8\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ , 1H) , 4.25–4.31 (m, 1H) , 3.84–3.90 (m, 1H) , 3.59 (dd,  $J=2.8/12.8\text{Hz}$ , 1H,) , 3.27 (dd,  $J=8.8/13.2\text{Hz}$ , 1H) , 3.11–3.17 (m, 1H) , 2.87 (td,  $J=3.6/16.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0594]  $\text{re1- (S) -N-甲基-1- (5- (噁唑-5-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物97)}$

[0595] 使用在方案4中描述的程序, 分别替换噁唑、乙酸钯和X-PHOS为吡啶-3-基硼酸和Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 制备标题化合物。白色固体。(800mg, 产率: 75%)。MS (ESI) : m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.43 (s, 1H) , 7.71 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.47 (s, 1H) , 7.43 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.33 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 5.19 (dd,  $J=2.8\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ , 1H) , 4.26–4.31 (m, 1H) , 3.84–3.90 (m, 1H) , 3.66 (dd,  $J=2.8/12.8\text{Hz}$ , 1H) , 3.35–3.40 (m, 1H) , 3.10–3.18 (m, 1H) , 2.86 (td,  $J=3.6/16.4\text{Hz}$ , 1H) , 2.80 (s, 3H)。

[0596]  $\text{re1- (R) -N-甲基-1- (5- (噁唑-5-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物96)}$

[0597] 使用在方案4中描述的程序, 分别替换噁唑、乙酸钯和X-PHOS为吡啶-3-基硼酸和Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 制备标题化合物。白色固体。(950mg, 产率: 89%)。MS (ESI) : m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.43 (s, 1H) , 7.71 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.47 (s, 1H) , 7.43 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.33 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 5.19 (dd,  $J=2.8\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ , 1H) , 4.26–4.31 (m, 1H) ,

3.84-3.90 (m, 1H) , 3.66 (dd,  $J=2.8/12.8\text{Hz}$ , 1H) , 3.35-3.40 (m, 1H) , 3.10-3.18 (m, 1H) , 2.86 (td,  $J=3.6/16.4\text{Hz}$ , 1H) , 2.80 (s, 3H)。

[0598]  $\text{re1- (R) - (5- (1H-咪唑-4-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物112)}$

[0599] 如方案9所示, 替换4-溴-1H-咪唑为4-溴吡啶, 制备标题化合物。(450mg, 产率: 70%), 为白色固体。MS (ESI) : m/z 230 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : 89.09 (s, 1H) , 7.78 (s, 1H) , 7.52-7.45 (m, 3H) , 5.15 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) , 4.25-4.23 (m, 1H) , 3.87-3.82 (m, 1H) , 3.63-3.60 (m, 1H) , 3.28-3.23 (m, 1H) , 3.12-3.06 (m, 1H) , 2.80-2.75 (m, 1H)。

[0600]  $\text{re1- (S) - (5- (1H-咪唑-4-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物113)}$

[0601] 如方案9所示, 替换4-溴-1H-咪唑为4-溴吡啶, 制备标题化合物。(510mg, 纯度: 99%, 产率: 80%), 为白色固体。MS (ESI) : m/z 230 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : 89.09 (s, 1H) , 7.78 (s, 1H) , 7.53-7.43 (m, 3H) , 5.15 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 4.26-4.21 (m, 1H) , 3.88-3.81 (m, 1H) , 3.64-3.60 (m, 1H) , 3.29-3.23 (m, 1H) , 3.14-3.06 (m, 1H) , 2.80-2.75 (m, 1H)。

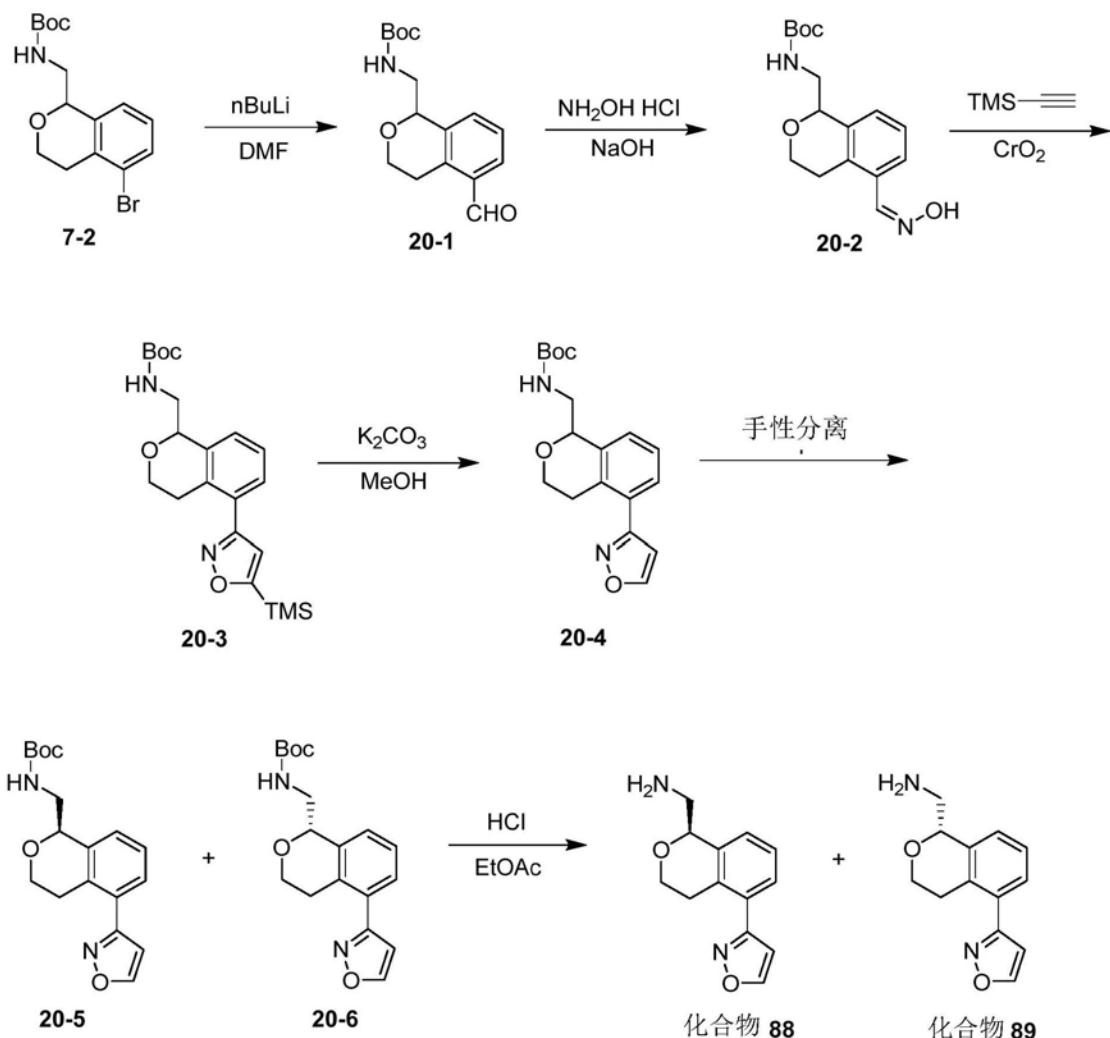
[0602]  $\text{re1- (R) -1- (5- (1H-咪唑-4-基) 异色满-1-基) -N-甲基甲胺盐酸盐 (化合物114)}$

[0603] 如方案8所示, 替换4-溴-1H-咪唑为4-溴吡啶, 制备标题化合物。(370mg, 纯度: 99%, 产率: 81%), 为白色固体。MS (ESI) : m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : 89.10 (s, 1H) , 7.79 (s, 1H) , 7.53-7.46 (m, 3H) , 5.14 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) , 4.27-4.22 (m, 1H) , 3.88-3.82 (m, 1H) , 3.72-3.68 (m, 1H) , 3.40-3.34 (m, 1H) , 3.14-3.07 (m, 1H) , 2.82-2.76 (m, 4H)。

[0604]  $\text{re1- (S) -1- (5- (1H-咪唑-4-基) 异色满-1-基) -N-甲基甲胺盐酸盐 (化合物115)}$

[0605] 如方案8所示, 替换4-溴-1H-咪唑为4-溴吡啶, 制备标题化合物。白色固体 (370mg, 纯度: 97%, 产率: 84%)。MS (ESI) : m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : 89.10 (s, 1H) , 7.79 (s, 1H) , 7.53-7.45 (m, 3H) , 5.24 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 4.27-4.22 (m, 1H) , 3.88-3.82 (m, 1H) , 3.72-3.68 (m, 1H) , 3.40-3.34 (m, 1H) , 3.13-3.07 (m, 1H) , 2.82-2.75 (m, 4H)。

[0606] 方案20



[0607] 合成化合物88和化合物89

[0608] ((5-甲酰基异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(20-1)

[0609] 在-78℃,向((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体7-2)(5g,12.8mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中添加正丁基锂(2.04g,32.0mmol),在-78℃搅拌反应1小时。将DMF(2.80g,38.4mmol)添加至混合物中。在-78℃搅拌反应2小时。完成后,用氯化铵水溶液淬灭混合物,用乙酸乙酯稀释,用盐水(3×50mL)洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,随后其经柱色谱提纯(石油醚:乙酸乙酯=4:1),得到((5-甲酰基异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为黄色油状物(1.7g,产率:34%)。MS (ESI) :m/z 314 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0610] (Z)-((5-((羟基亚氨基)甲基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(20-2)

[0611] 向((5-甲酰基异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2.3g,7.89mmol)的乙醇(40mL)溶液中添加羟基胺盐酸盐(1.48g,21.3mmol)和氢氧化钠(1.70g,42.6mmol)的去离子水(3mL)溶液。在氮气气氛中使得反应回流过夜。随后用水后处理混合物,并用乙酸乙酯(3 x 100mL)萃取。将有机萃取物在无水硫酸钠上干燥并减压蒸发溶剂。粗品经硅胶色谱柱,使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作为洗脱剂提纯。真空干燥产物,得到(Z)-((5-((羟基亚氨基)甲基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为淡黄色油状物(1.9g,产率:79%)。MS (ESI) :m/z 329 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0612] ((5-(5-(三甲基甲硅烷基)异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(20-3)

[0613] 向(Z)-((5-((羟基亚氨基)甲基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2g, 6.52mmol)的乙腈(5mL)溶液中添加乙炔基三甲基硅烷(1.91g, 19.5mmol)和氧化铬(IV)(5.46g, 65.1mmol)。将反应混合物加热至80°C并在该温度搅拌16小时。冷却混合物至室温。然后,过滤并用DCM洗涤,浓缩滤液。然后用DCM(20mL)稀释,用盐水(2 x 10mL)洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。然后,其经柱色谱提纯(石油醚:乙酸乙酯=4:1),得到((5-(5-(三甲基甲硅烷基)异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.12g,产率:41%)。MS (ESI) :m/z 303 [M-100+H]<sup>+</sup>, 425 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0614] ((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(20-4)

[0615] 向((5-(5-(三甲基甲硅烷基)异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.5g, 3.72mmol)的甲醇(15mL)溶液中添加碳酸钾(102mg, 744μmol)。在环境温度搅拌反应2小时。基于LCMS发现产物,并将水(10mL)添加至混合物中且所得混合物用DCM(20mL)萃取三次。合并的有机相在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发以减压干燥,得到产物(1g,产率:79%)。MS (ESI) :m/z 231 [M-100+H]<sup>+</sup>。

[0616] (R)-((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(20-5)和(S)-((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(20-6)

[0617] ((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2g, 6.05mmol)经如下分离两次:柱:AD 20×250mm, 5μm (Daicel), 流动相:CO<sub>2</sub>/乙醇(1%甲醇氨)=80/20, 流速:70g/min, , 背压:100巴, 循环时间:7min, 样品溶液:2g溶于60mL甲醇, 注射体积:0.5mL, 得到(R)-((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg, 保留时间2.26min, ee 100%, 产率:15%)和(S)-((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(600mg, 保留时间2.8min, ee 98.8%, 产率:30%)。总产率:45%。

[0618] rel-(R)-((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物88)

[0619] 向(R)-((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(290mg, 877μmol)的乙酸乙酯(25mL)溶液中添加HCl/乙酸乙酯(638mg, 17.5mmol)。在环境温度搅拌反应5小时。浓缩混合物,得到rel-(R)-((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(0.216g, 产率91%)为黄色固体。MS (ESI) :m/z 231 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 8.79 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.78 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H)。

[0620] rel-(S)-((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物89)

[0621] 向(S)-((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(590mg, 1.78mmol)的乙酸乙酯(50mL)溶液中添加HCl/乙酸乙酯(1.29g, 35.6mmol)。浓缩混合物,得到rel-(S)-((5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)甲胺(0.398g, 产率:83%)为黄色固体。MS (ESI) :m/z 231 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ 8.79 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.78 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H)。

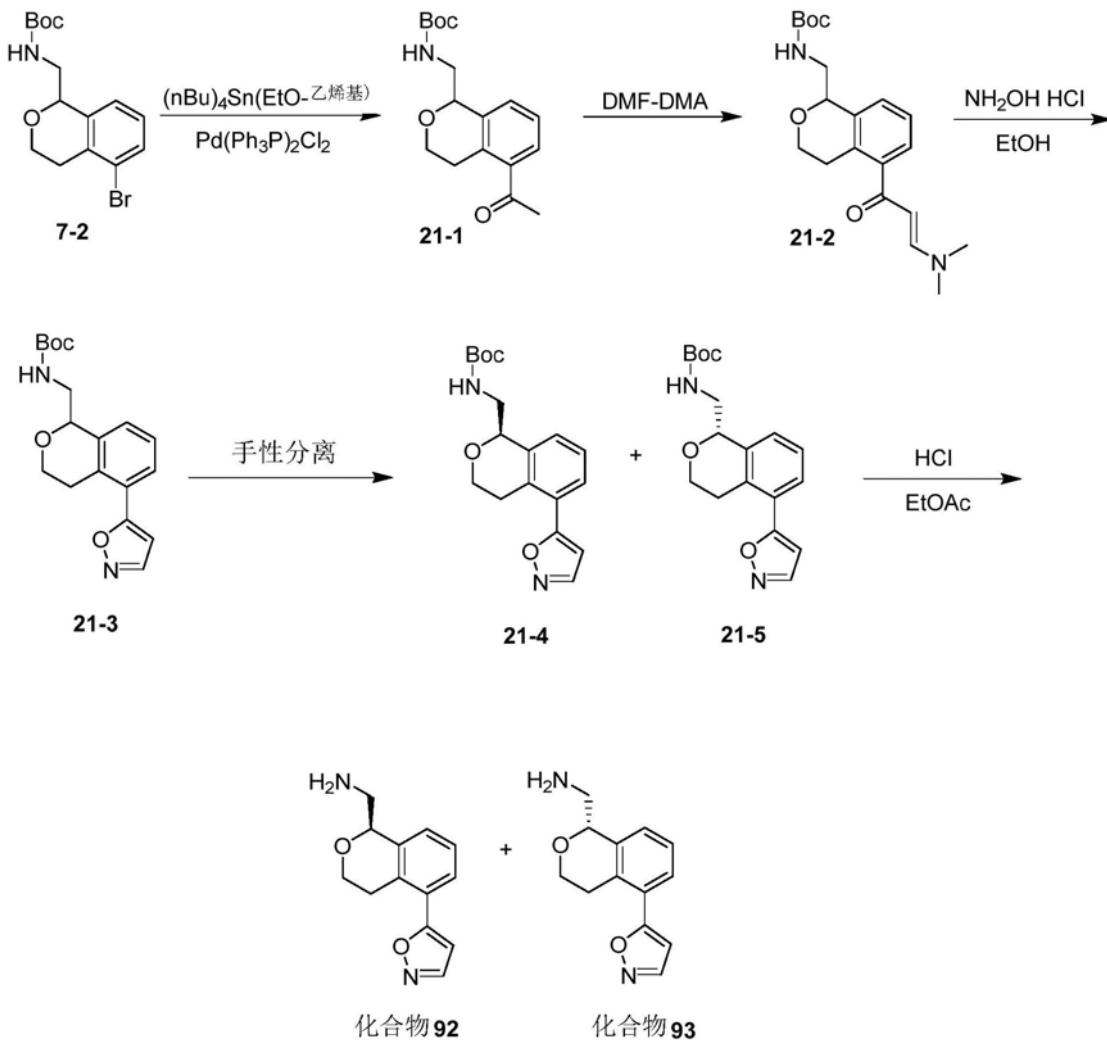
[0622] *re1-(R)-1-(5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物90)*

[0623] 使用在方案20中描述的程序,替换((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体4-2)为((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,制备标题化合物。白色固体(0.364g,产率:81%)。MS (ESI) :m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ8.79 (s, 1H) , 7.55 (d, J=7.2Hz, 1H) , 7.45-7.38 (m, 2H) , 6.78 (s, 1H) , 5.21-5.19 (m, 1H) , 4.25-4.20 (m, 1H) , 3.85-3.80 (m, 1H) , 3.68-3.65 (m, 1H) , 3.40-3.35 (m, 1H) , 3.18-3.10 (m, 1H) , 2.91-2.88 (m, 1H) , 2.80 (s, 3H)。

[0624] *re1-(S)-1-(5-(异噁唑-3-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物91)*

[0625] 使用在方案20中描述的程序,替换((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体4-2)为((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,制备标题化合物。白色固体(0.422g,产率:73%)。MS (ESI) :m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :δ8.79 (d, J=1.6Hz, 1H) , 7.56 (d, J=7.2Hz, 1H) , 7.45-7.38 (m, 2H) , 6.78 (d, J=1.6Hz, 1H) , 5.20-5.18 (m, 1H) , 4.25-4.20 (m, 1H) , 3.86-3.80 (m, 1H) , 3.68-3.64 (m, 1H) , 3.41-3.36 (m, 1H) , 3.18-3.10 (m, 1H) , 2.92-2.87 (m, 1H) , 2.80 (s, 3H)。

[0626] 方案21



[0627] 合成化合物92和化合物93

[0628] ((5-乙酰基异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(21-1)

[0629] 向((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体7-2)(7.58g,21.3mmol)的1,4-二噁烷(100mL)溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(7.7g,21.3mmol)和Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(299mg,426μmol)。将反应混合物加热至90℃并在该温度搅拌16小时。冷却至室温后,反应用乙酸乙酯(100mL)处理,并用15%柠檬酸水溶液(2 x 50mL)、H<sub>2</sub>O(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并真空浓缩。残余物在硅胶上经快速色谱提纯(乙酸乙酯:石油醚=1:5),得到所需化合物(5.3g,产率78%)。MS (ESI) :m/z 219 [M+1-100]<sup>+</sup>。

[0630] (E)-((5-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(21-2)

[0631] ((5-乙酰基异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(5.3g,16.5mmol)溶于DMF-DMA(60mL)。将反应混合物加热至110℃并在该温度搅拌24小时。将反应混合物浓缩至干,将水(150mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相经乙酸乙酯(3 x 100mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。粗品经二氧化硅色谱提纯,用乙酸乙酯洗脱,得到所述标题化合物为棕色油状物(6.0g,产率:82%)。MS (ESI) :m/z 375 [M+H]<sup>+</sup>。

[0632] ((5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(21-3)

[0633] 向(E)-((5-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(6.0g,16.0mmol)的EtOH(100mL)溶液中添加羟基胺盐酸盐(2.22g,32.0mmol)。将反应混合物加热至90℃并在该温度搅拌16小时。浓缩反应混合物,将饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(150mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相经乙酸乙酯(3 x 100mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。残余物经二氧化硅色谱提纯,用乙酸乙酯:石油醚=1:4洗脱,得到所述标题化合物(4.4g,产率80%)。MS (ESI) :m/z 353 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0634] rel-(R)-((5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(21-4)和rel-(S)-((5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(21-5)

[0635] 通过使用HPLC-AY,将((5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(3.2g,9.29mmol)分离成其对映异构体rel-(R)-((5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯以及rel-(R)-((5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯,获得Rel-(R)-((5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.5g,产率:47%)为白色固体。rel-(R)-((5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.2g,产率:38%)作为白色固体获得。MS (ESI) :m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>。

[0636] (R)-((5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物92)

[0637] 向rel-(R)-((5-(异噁唑-5-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.2g,3.48mmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液中添加HCl/乙酸乙酯(11.6mL,3.0M,34.8mmol)。在环境温度搅拌反应4小时。过滤白色固体为所述标题化合物(0.7g,产率82%)。MS (ESI) :m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,甲醇-d4): 88.51 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.92-2.86 (m,

1H) , 2.80 (s, 3H)。

[0638] (S)- (5-(异噁唑-5-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物93)

[0639] 向 *rel*-(S)-((5-(异噁唑-5-基) 异色满-1-基) 甲基) (甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (1.5g, 4.35mmol) 的乙酸乙酯 (10mL) 溶液中添加HCl/乙酸乙酯 (14.4mL, 3.0M, 43.4mmol)。在环境温度搅拌反应4小时, 过滤, 白色固体为所述标题化合物 (0.9g, 产率: 85%)。MS (ESI) : m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.51 (d, J=1.9Hz, 1H) , 7.72 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.46 (t, J=7.7Hz, 1H) , 7.40 (d, J=7.7Hz, 1H) , 6.70 (d, J=1.9Hz, 1H) , 5.19 (d, J=6.7Hz, 1H) , 4.29-4.24 (m, 1H) , 3.88-3.82 (m, 1H) , 3.66 (dd, J=3.1/12.9Hz, 1H) , 3.46-3.36 (m, 1H) , 3.25-3.10 (m, 1H) , 2.92-2.87 (m, 1H) , 2.80 (s, 3H)。

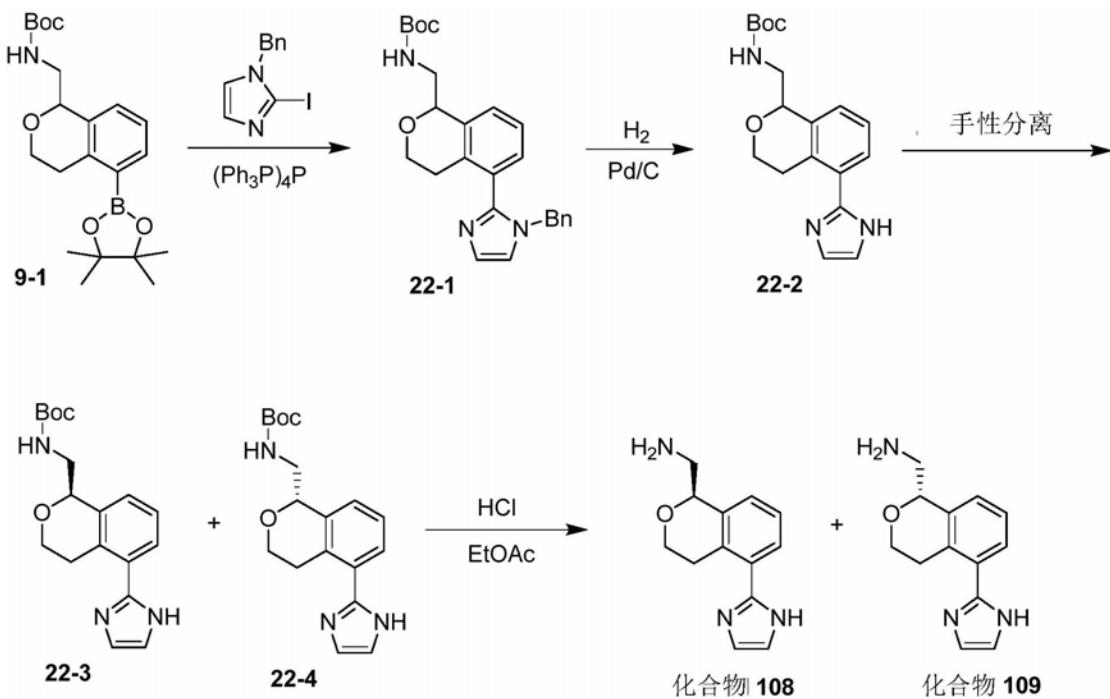
[0640] (R)-1-(5-(异噁唑-5-基) 异色满-1-基)-N-甲基甲胺 (化合物94)

[0641] 使用在方案21中描述的程序, 替换 ((5-溴异色满-1-基) 甲基) (甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (中间体4-2) 为 ((5-溴异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯, 制备标题化合物。过滤白色固体为所述标题化合物 (0.7g, 产率82%)。MS (ESI) : m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.51 (d, J=1.9Hz, 1H) , 7.72 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.46 (d, J=7.7Hz, 1H) , 7.41 (t, J=8.9Hz, 1H) , 6.71 (d, J=1.9Hz, 1H) , 5.26-5.16 (m, 1H) , 4.26-4.23 (m, 1H) , 3.88-3.82 (m, 1H) , 3.42-3.36 (m, 1H) , 3.22-3.15 (m, 1H) , 2.92-2.86 (m, 1H) , 2.80 (s, 3H)。

[0642] (S)-1-(5-(异噁唑-5-基) 异色满-1-基)-N-甲基甲胺 (化合物95)

[0643] 使用在方案21中描述的程序, 替换 ((5-溴异色满-1-基) 甲基) (甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (中间体4-2) 为 ((5-溴异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯, 制备标题化合物。过滤白色固体为所述标题化合物 (0.9g, 产率: 85%)。MS (ESI) : m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.51 (d, J=1.9Hz, 1H) , 7.72 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.46 (t, J=7.7Hz, 1H) , 7.40 (d, J=7.7Hz, 1H) , 6.70 (d, J=1.9Hz, 1H) , 5.19 (d, J=6.7Hz, 1H) , 4.29-4.24 (m, 1H) , 3.88-3.82 (m, 1H) , 3.66 (dd, J=3.1/12.9Hz, 1H) , 3.46-3.36 (m, 1H) , 3.25-3.10 (m, 1H) , 2.92-2.87 (m, 1H) , 2.80 (s, 3H)。

[0644] 方案22



- [0645] 合成化合物108和化合物109
- [0646] ((5-(1-苄基-1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(22-1)
- [0647] 向((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体9-1)(12g,30.8mmol)的DMF/ $\text{H}_2\text{O}$ (100/25mL)溶液中添加 $\text{K}_3\text{P}_0_4$ (13.0g,61.6mmol)和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (3.55g,3.08mmol)。添加1-苄基-2-碘-1H-咪唑(8.74g,30.8mmol),并将反应混合物加热至120℃并在该温度搅拌16小时。将水(300mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相经乙酸乙酯(3 x 60mL)洗涤。合并的有机物在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,过滤并真空浓缩。残余物经二氧化硅色谱提纯,用乙酸乙酯:己烷=1:1洗脱,得到所述标题化合物为白色固体(7.0g,产率:54%)。MS (ESI) : $m/z$  420 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- [0648] ((5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(22-2)
- [0649] 在 $\text{H}_2$ 下向((5-(1-苄基-1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(4.5g,10.7mmol)的 $\text{MeOH}$ (120mL)溶液中添加 $\text{Pd/C}$ (4.5g,45.0mol)。在环境温度搅拌反应混合物16小时。LC-MS显示所述标题化合物为20%,原料为70%。添加 $\text{Pd/C}$ (500mg),继续搅拌三天。过滤,浓缩滤液,得到所述标题化合物为白色固体(3.3g,产率94%),MS (ESI) : $m/z$  330 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- [0650] (R)-((5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(22-3)和(S)-((5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(22-4)
- [0651] 将((5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2.9g,8.8mmol)分离成其对映异构体(R)-((5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯和(S)-((5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,其通过SFC-80(Thar,Waters)使用AD 20×250mm,10 $\mu\text{m}$ (Daicel)以及流动相: $\text{CO}_2$ /甲醇(0.2%甲醇氨)=75/25,流速为80g/min,背压为100巴且堆叠注射的循环时间为3.5min。((5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.2g,产率42%)作为白色固体获得,和((3R,4R)-3-乙基异色

满-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.9g,产率:31%,保留时间0.86min)作为白色固体获得。MS (ESI) :m/z 330[M+H]<sup>+</sup>

[0652] (R)-(5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物108)

[0653] 向rel-(R)-((5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.2g, 3.64mmol)的乙酸乙酯/MeOH(20/5mL)溶液中添加HCl/EA(109mg, 36.4mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。浓缩,得到所述标题化合物为白色固体(0.95g,产率:100%),MS (ESI) :m/z 230[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :87.74 (s, 2H) , 7.67-7.50 (m, 3H) , 5.16 (d, J=7.2Hz, 1H) , 4.31-4.16 (m, 1H) , 3.97-3.75 (m, 1H) , 3.64 (dd, J=3.0/13.1Hz, 1H) , 3.28-3.22 (m, 1H) , 3.18-3.04 (m, 1H) , 2.75-2.69 (m, 1H)。

[0654] (S)-(5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物109)

[0655] 向rel-(S)-((5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.0g, 3.03mmol)的乙酸乙酯/MeOH(50mL)溶液中添加HCl/乙酸乙酯(15mL, 3.0M, 3.01mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。浓缩,得到所述标题化合物为白色固体(0.68g,产率:98%),MS (ESI) :m/z 230[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :87.74 (s, 2H) , 7.60 (dt, J=16.8, 4.4Hz, 3H) , 5.16 (d, J=7.5Hz, 1H) , 4.30-4.17 (m, 1H) , 3.96-3.80 (m, 1H) , 3.64 (dd, J=13.1, 2.9Hz, 1H) , 3.28-3.22 (m, 1H) , 3.18-3.07 (m, 1H) , 2.75-2.69 (m, 1H)。

[0656] (R)-1-(5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物110)

[0657] 如方案22所示,替换甲基((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体8-1)为((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,制备标题化合物。白色固体(0.624g,产率:100%)。MS (ESI) :m/z 244[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :87.74 (s, 2H) , 7.66-7.49 (m, 3H) , 5.25 (d, J=7.6Hz, 1H) , 4.35-4.19 (m, 1H) , 3.93-3.81 (m, 1H) , 3.74 (d, J=3.0Hz, 1H) , 3.40-3.35 (m, 1H) , 3.16-3.06 (m, 1H) , 2.83 (s, 3H) , 2.75-2.70 (m, 1H)。

[0658] (S)-1-(5-(1H-咪唑-2-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物111)

[0659] 如方案22所示,替换甲基((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体8-1)为((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,制备标题化合物。白色固体(0.577g,产率:100%)。MS (ESI) :m/z 244[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :87.74 (s, 2H) , 7.66-7.53 (m, 3H) , 5.24 (d, J=9.2Hz, 1H) , 4.32-4.21 (m, 1H) , 3.93-3.81 (m, 1H) , 3.72 (dd, J=2.9/12.9Hz, 1H) , 3.39-3.36 (m, 1H) , 3.17-3.07 (m, 1H) , 2.83 (s, 3H) , 2.75-2.67 (m, 1H)。

[0660] (R)-(5-(1H-吡唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物116)

[0661] 如方案22所示,替换1-苄基-4-碘-1H-吡唑为1-苄基-2-碘-1H-咪唑,制备标题化合物。(360mg, 64%)。MS (ESI) :m/z 230[M+H]<sup>+</sup>。保留时间:10.21, ee值100%, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) :88.23 (bs, 5H) , 7.94 (s, 2H) , 7.17-7.36 (m, 3H) , 5.04 (d, J=8.4Hz, 1H) , 4.02-4.06 (m, 1H) , 3.70-3.75 (m, 1H) , 3.39 (dd, J=2.8/9.6Hz, 1H) , 3.07-3.10 (m, 1H) , 2.89-2.96 (m, 1H) , 2.74-2.79 (m, 1H)。

[0662] (S)-(5-(1H-吡唑-4-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物117)

[0663] 如方案22所示,替换1-苄基-4-碘-1H-吡唑为1-苄基-2-碘-1H-咪唑,制备标题化合物。(358mg,产率:74%)。MS (ESI) :m/z 230[M+H]<sup>+</sup>。保留时间:13.40, e.e值100%, <sup>1</sup>H NMR

(400MHz, DMSO-d6) : 88.20 (bs, 5H), 7.92 (s, 2H), 7.16–7.36 (m, 3H), 5.03 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.02–4.07 (m, 1H), 3.69–3.75 (m, 1H), 3.38–3.43 (m, 1H), 3.06–3.12 (m, 1H), 2.89–2.96 (m, 1H), 2.73–2.79 (m, 1H)。

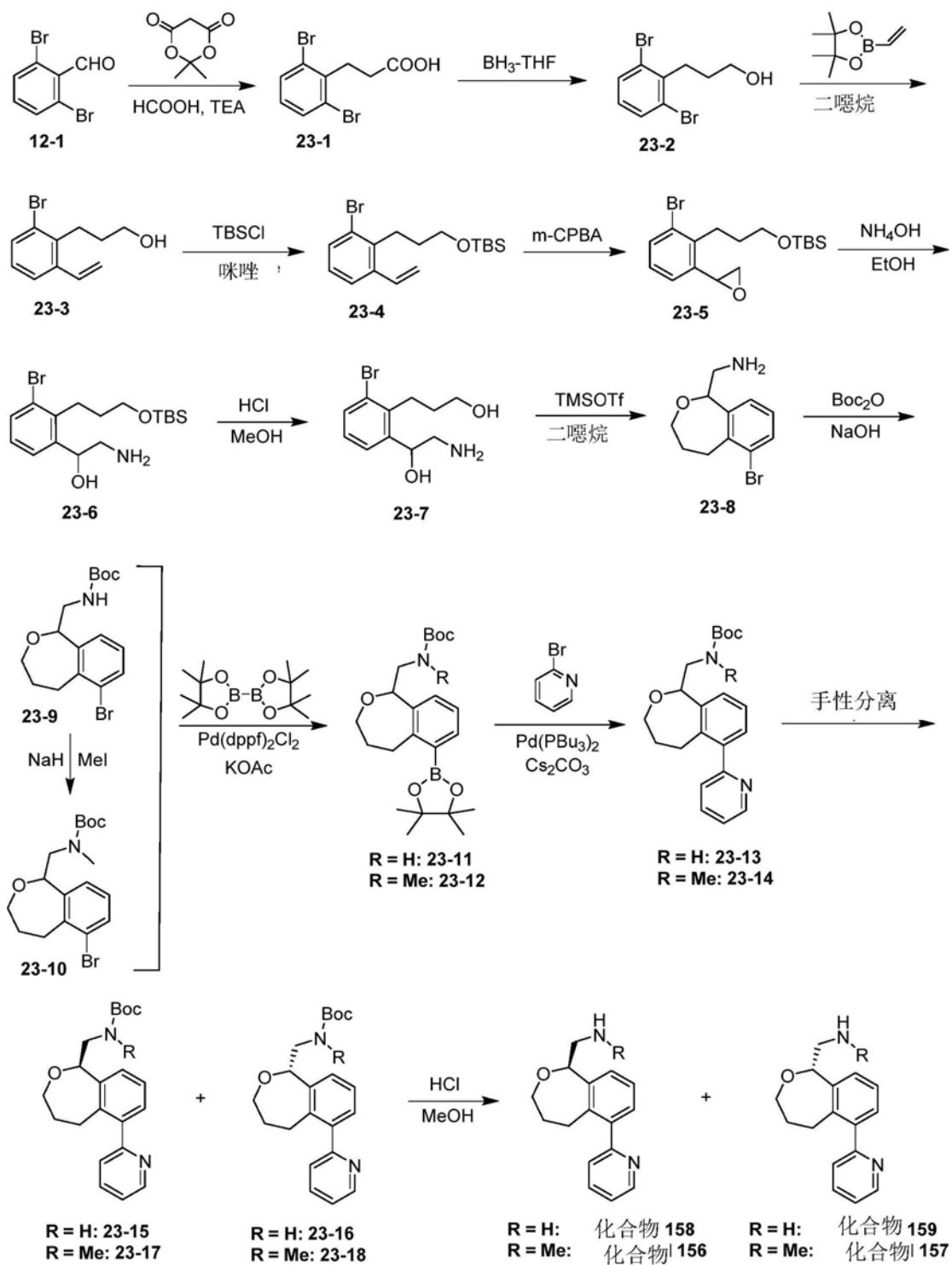
[0664] (R)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物118)

[0665] 如方案22所示,替换甲基((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体8-1)为((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,并替换1-苄基-4-碘-1H-吡唑为1-苄基-2-碘-1H-咪唑,制备标题化合物。(380mg,产率:59%)。MS (ESI) : m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>。保留时间:3.47min, ee值100%, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) : 88.41 (s, 2H), 7.29–7.45 (m, 3H), 5.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.21–4.26 (m, 1H), 3.80–3.86 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J=2.4/12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.33–3.38 (m, 1H), 3.06–3.14 (m, 1H), 2.76–2.80 (m, 4H)。

[0666] (S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物119)

[0667] 如方案22所示,替换甲基((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体8-1)为((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,并替换1-苄基-4-碘-1H-吡唑为1-苄基-2-碘-1H-咪唑,制备标题化合物。(300mg,产率:55%)。MS (ESI) : m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>。保留时间:3.99, e.e值100%, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) 88.36 (s, 2H), 7.28–7.45 (m, 3H), 5.18 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.21–4.26 (m, 1H), 3.79–3.85 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J=2.8/12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.33–3.38 (m, 1H), 3.06–3.13 (m, 1H), 2.76–2.80 (m, 4H)。

[0668] 方案23



[0669] 合成化合物156、157、158和159

[0670] 3-(2,6-二溴苯基)丙酸 (23-1)

[0671] 向5°C的甲酸(2mL)溶液中逐滴添加三乙胺(2.67g, 26.4mmol), 温度保持低于10°C。此后, 将2,6-二溴苯甲醛(中间体12-1)(1.0g, 3.78mmol)2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(652mg, 4.53mmol)添加至溶液中并将混合物回流4小时。然后将混合物冷却至环境温度并倒入冰冷的水(8mL)中。所得悬浮液用5.5M HCl酸化至pH≈1并储存于冰箱中过夜。沉淀的晶体经抽滤, 用水(3×4mL)洗涤, 得到3-(2,6-二溴苯基)丙酸(854mg, 2.55mmol)为黄色固体。MS (ESI) : m/z 309.1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : δ 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H),

7.03 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.32–3.28 (m, 2H), 2.55–2.51 (m, 2H)。

[0672] 3-(2,6-二溴苯基)丙-1-醇 (23-2)

[0673] 向在0℃的(四氢-1H-呋喃-1-鎓-1-基)三氢硼酸盐 (19.4g, 226mmol)缓慢添加3-(2,6-二溴苯基)丙酸 (35g, 113mmol)。然后, 将反应混合物在室温搅拌16小时。将反应溶液倒入冰水中。将乙酸乙酯 (200mL)添加至溶液中。将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (2 x 60mL) 和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (2 x 100mL) 洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯, 以石油醚 (100%) 和乙酸乙酯 (0%) 至乙酸乙酯 (30%) 和石油醚 (70%) 的梯度洗脱, 得到3-(2,6-二溴苯基)丙-1-醇 (24.5g, 83.3mmol, 产率: 74%) 为白色固体。MS (ESI) : m/z 277.1 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : 87.57 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.99 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.68 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.08–3.05 (m, 2H), 1.84–1.77 (m, 2H)。

[0674] 3-(2-溴-6-乙烯基苯基)丙-1-醇 (23-3)

[0675] 向3-(2,6-二溴苯基)丙-1-醇 (20g, 68.0mmol)的二噁烷 (200mL) 和水 (100mL) 溶液中添加正磷酸钾 (43.3g, 204mmol)、四(三苯基膦)钯 (7.85g, 6.80mmol) 和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (10.4g, 68.0mmol)。将反应混合物加热至100℃并在该温度搅拌5小时。浓缩反应混合物。将水 (100mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用水 (2 x 50mL) 和饱和NaCl水溶液 (50mL) 洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯, 以石油醚 (100%) 和乙酸乙酯 (0%) 至乙酸乙酯 (30%) 和石油醚 (70%) 的梯度洗脱, 得到3-(2-溴-6-乙烯基苯基)丙-1-醇 (9.60g, 39.8mmol, 产率: 58%) 为黄色油状物。MS (ESI) : LC-MS未检测出质量。

[0676] (3-(2-溴-6-乙烯基苯基)丙氧基) (叔丁基)二甲基硅烷 (23-4)

[0677] 向3-(2-溴-6-乙烯基苯基)丙-1-醇 (15g, 62.2mmol)的二氯甲烷 (200mL) 溶液中添加叔丁基二甲基氯硅烷 (12.1g, 80.8mmol)、咪唑 (6.35g, 93.3mmol) 和三乙胺 (8.80g, 87.0mmol)。在室温搅拌反应2小时。将饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (50mL) 添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (2 x 30mL) 和水 (30mL) 洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯, 以石油醚 (100%) 和乙酸乙酯 (0%) 至石油醚 (95%) 和乙酸乙酯 (5%) 的梯度洗脱, 得到(3-(2-溴-6-乙烯基苯基)丙氧基) (叔丁基)二甲基硅烷 (9.90g, 27.8mmol, 产率: 45%) 为无色油状物。MS (ESI) : LC-MS未检测出质量。

[0678] (3-(2-溴-6-(氧杂环丙烷-2-基)苯基)丙氧基) (叔丁基)二甲基硅烷 (23-5)

[0679] 向(3-(2-溴-6-乙烯基苯基)丙氧基) (叔丁基)二甲基硅烷 (40g, 112mmol)的二氯甲烷 (400mL) 溶液中添加3-氯过苯甲酸 (34.0g, 168mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。滤出悬浮液。滤液用DCM稀释并用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水和盐水洗涤。有机相在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯, 以石油醚 (100%) 和乙酸乙酯 (0%) 至石油醚 (85%) 和乙酸乙酯 (15%) 的梯度洗脱, 得到(3-(2-溴-6-(氧杂环丙烷-2-基)苯基)丙氧基) (叔丁基)二甲基硅烷 (22.5g, 纯度: 90%, 产率: 54%) 为黄色油状物。MS (ESI) : m/z 372.3 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 87.40 (dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.04–4.02 (m, 1H), 3.64 (t,  $J=$

6.0Hz, 2H), 3.07–3.05 (m, 1H), 2.92–2.87 (m, 2H), 2.55–2.53 (m, 1H), 1.76–1.68 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[0680] 2-氨基-1-(3-溴-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)乙醇 (23-6)

[0681] 向 (3-(2-溴-6-(氧杂环丙烷-2-基)苯基)丙氧基) (叔丁基)二甲基硅烷 (17g, 45.7mmol) 的乙醇 (100mL) 溶液中添加氨水 (35mL)。在65℃搅拌混合物16小时。反应溶液浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,以乙酸乙酯(0%)和石油醚(100%)至乙酸乙酯(50%)和石油醚(50%)的梯度洗脱,得到2-氨基-1-(3-溴-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)乙醇 (9.78g, 产率:55%) 为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 370 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ7.50–7.47 (m, 2H), 7.11–7.07 (m, 1H), 4.95 (dd, J=3.6Hz, J=8.0Hz, 1H), 3.74–3.69 (m, 2H), 3.02 (dd, J=3.6Hz, J=12.8Hz, 1H), 2.95–2.83 (m, 2H), 2.78–2.73 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.83–1.76 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

[0682] 3-(2-(2-氨基-1-羟基乙基)-6-溴苯基)丙-1-醇盐酸盐 (23-7)

[0683] 向2-氨基-1-(3-溴-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯基)乙醇 (10.3g, 26.5mmol) 的甲醇 (75mL) 溶液中添加氯化氢 (5.79g, 159mmol)。在环境温度搅拌反应2小时。浓缩混合物。残余物无需进一步提纯用于下一步骤中。

[0684] (6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺 (23-8)

[0685] 向3-(2-(2-氨基-1-羟基乙基)-6-溴苯基)丙-1-醇盐酸盐 (9.19g, 26.4mmol) 的1,4-二噁烷 (5mL) 溶液中添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯 (35mL)。将反应混合物加热至65℃并在该温度搅拌24小时。将冷却的混合物倒入冰水中。反应混合物直接用于下一步骤中。

[0686] ((6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (23-9)

[0687] 向上一步骤中的溶液添加10N NaOH水溶液直至pH~10,添加在乙酸乙酯 (100mL) 中的二碳酸二-叔丁基酯 (8.62g, 39.5mmol)。在室温搅拌混合物2小时。添加乙酸乙酯 (75mL)。然后,水相用乙酸乙酯 (100mL) 萃取3次。合并的有机相用盐水洗涤,在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,经DCM (100%) 和MeOH (0%) 至DCM (90%) 和MeOH (10%) 的等度洗脱,得到((6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (4.8g, 纯度:96%, 产率:49%) 为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 356.1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ7.49 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.71–4.69 (m, 1H), 4.23–4.20 (m, 1H), 3.85–3.80 (m, 2H), 3.53–3.48 (m, 1H), 3.47–3.41 (m, 1H), 3.11–3.05 (m, 1H), 1.88–1.75 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0688] ((6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (23-10)

[0689] 向 ((6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (11g, 30.8mmol) 的THF (150mL) 溶液中添加氯化钠 (2.76g, 92.4mmol)。在室温搅拌混合物30分钟,然后添加碘甲烷 (8.74g, 61.6mmol)。在室温搅拌混合物16小时。将水 (50mL) 添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相经乙酸乙酯 (2 x 100mL) 洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,以乙酸乙酯(0%)和石油醚(100%)至乙酸乙酯(10%)和石油醚(90%)的梯度洗脱,得到((6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (10.2g, 纯度:98%, 产率:89%) 为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 370 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ7.50–

7.49 (m, 1H) , 7.09–6.98 (m, 2H) , 4.91–4.86 (m, 1H) , 4.13–4.07 (m, 1H) , 3.96–3.64 (m, 2H) , 3.45–3.35 (m, 2H) , 3.13–3.12 (m, 1H) , 2.95 (s, 3H) , 1.93 (s, 1H) , 1.67 (s, 1H) (m, 1H) , 1.41 (s, 9H) 。

[0690] ((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (23-11)

[0691] 向 ((6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (2.0g, 5.61mmol) 的 1,4-二噁烷 (20mL) 溶液中添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双 (1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (1.70g, 6.73mmol) 、乙酸钾 (1.64g, 16.8mmol) 和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双 (1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (1.70g, 6.73mmol) 。将反应混合物加热至 90°C 并在该温度搅拌 8 小时。将反应混合物浓缩至干, 残余物无需进一步提纯用于下一步骤中。

[0692] 甲基 ((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (23-12)

[0693] 向 1-(6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)-N-甲基甲胺 (2.5g, 9.25mmol) 的 1,4-二噁烷 (30mL) 溶液中添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双 (1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (3.50g, 13.8mmol) 、乙酸钾 (2.71g, 27.7mmol) 和 λ2-铁钯双 (2-(二苯基膦基)环戊-2,4-二烯-1-化物) 二氯化物 (lambda2-iron palladium bis (2-(diphenylphosphanyl) cyclopenta-2,4-dien-1-ide) dichloride) (676mg, 925μmol) 。将反应混合物加热至 95°C 并在该温度搅拌 4 小时。反应溶液浓缩真空, 得到粗品, 其直接用于下一步骤中。MS (ESI) : m/z 318.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0694] ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (23-13)

[0695] 向 ((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (2.08g, 5.16mmol) 的 1,4-二噁烷 (20mL) 和水 (8mL) 溶液中添加 碳酸铯 (5.01g, 15.4mmol) 、双 (三-叔丁基膦) 钯 (0) (263mg, 516μmol) 和 2-溴吡啶 (1.05g, 6.70mmol) 。将反应混合物加热至 90°C 并在 90°C 搅拌 16 小时。浓缩反应混合物。残余物用乙酸乙酯 (100mL) 和 H<sub>2</sub>O (50mL) 稀释。水相用乙酸乙酯 (50mL) 萃取 3 次。合并的有机相用盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯, 经 DCM (100%) 和 MeOH (0%) 至 MeOH (10%) 和 DCM (90%) 的梯度洗脱, 得到 ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (882mg, 纯度: 98%, 产率: 48%) 为黄色油状物。MS (ESI) : m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : δ 8.71 (d, J = 4.4Hz, 1H) , 8.39 (td, J = 2.0/8.0Hz, 1H) , 7.35–7.33 (m, 1H) , 7.31–7.25 (m, 3H) , 5.07 (s, 1H) , 4.80–4.77 (m, 1H) , 4.24–4.21 (m, 1H) , 3.91–3.84 (m, 2H) , 3.56–3.50 (m, 1H) , 3.16–3.10 (m, 1H) , 2.88–2.81 (m, 1H) , 1.92–1.84 (m, 1H) , 1.77–1.70 (m, 1H) , 1.49 (s, 9H) 。

[0696] 甲基 ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (23-14)

[0697] 向 甲基 ((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (2.81g, 6.75mmol) 的 1,4-二噁烷 (30mL) 和水 (10mL) 溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.58g, 20.2mmol) 、2-溴吡啶 (1.59g, 10.1mmol) 和四 (三苯基

膦) 钯 (780mg, 675 $\mu$ mol)。将反应混合物加热至95℃并在该温度搅拌16小时。反应溶液浓缩。将乙酸乙酯 (50mL) 和水 (40mL) 添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用饱和NaCl水溶液 (20mL) 洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯, 经乙酸乙酯 (0%) 和石油醚 (100%) 至乙酸乙酯 (30%) 和石油醚 (70%) 梯度洗脱, 得到甲基 ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (1.69g, 产率: 68%) 为黄色油状物。MS (ESI) : m/z 369.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) :  $\delta$  8.61 (d,  $J$ =4.4Hz, 2H), 7.94 (td,  $J$ =1.6/7.6Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 5.03 (dd,  $J$ =4.0/9.2Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.85-2.75 (m, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0698] rel-(R)- (6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (23-15) 和 rel-(S)- (6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (23-16)

[0699] 通过制备型-SFC将外消旋的 (6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (1.1g, 3.10mmol) 分离成其对映异构体 rel-(R)- (6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯以及 rel-(S)- (6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯, 其使用柱: OD 20  $\times$  250mm, 10 $\mu$ m (Daicel) 以及流动相: CO<sub>2</sub>/甲醇 (0.2% 甲醇氨) = 85/15。流速为80g/min, 背压为100巴且堆叠注射的循环时间为8.0min。rel-(R)- (6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (420mg, 产率: 38%, 保留时间1.06min) 为黄色固体以及 rel-(S)- (6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (410mg, 产率: 37%, 保留时间1.42min) 为黄色固体。

[0700] rel-(R)-甲基 ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (23-17) 和 rel-(S)-甲基 ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (23-18)

[0701] 通过制备型-SFC将外消旋的甲基 ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (1300mg, 3.52mmol) 分离成其对映异构体 rel-(R)-甲基 ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯以及 rel-(S)-甲基 ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯, 其使用柱: OD 20  $\times$  250mm, 10 $\mu$ m (Daicel) 以及流动相: CO<sub>2</sub>/IPA (0.2% 甲醇氨) = 87/13。流速为80g/min, 背压为100巴且堆叠注射的循环时间为8.0min。rel-(R)-甲基 ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (600mg, 产率: 45%, 保留时间2.89min) 为浅黄色油状物以及 rel-(S)-甲基 ((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (610mg, 产率: 47%, 保留时间3.81min) 为黄色油状物。

[0702] (R)- (6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物158)

[0703] 向 rel-(R)- (6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (400mg, 1.12mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中添加甲醇中的3M氯化氢 (2.24mL,

6.72mmol)。在室温搅拌混合物4小时。浓缩混合物,得到所述标题化合物(330mg,纯度:100%,产率:90%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 255[M+H]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :88.96 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.48-7.39 (m, 4H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 3H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.72 (s, 2H)。

[0704] (S)-(6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐(化合物159)

[0705] 向rel-(S)-((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(410mg,1.17mmol)的甲醇(10mL)溶液中添加甲醇中的3M氯化氢(2.34mL,7.02mmol)。在室温搅拌混合物4小时。然后,浓缩反应混合物,得到rel-(S)-(6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐(353mg,纯度:98%,产率:92%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 255[M+H]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :88.89 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.47-7.42 (m, 4H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 5.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.72 (s, 2H)。

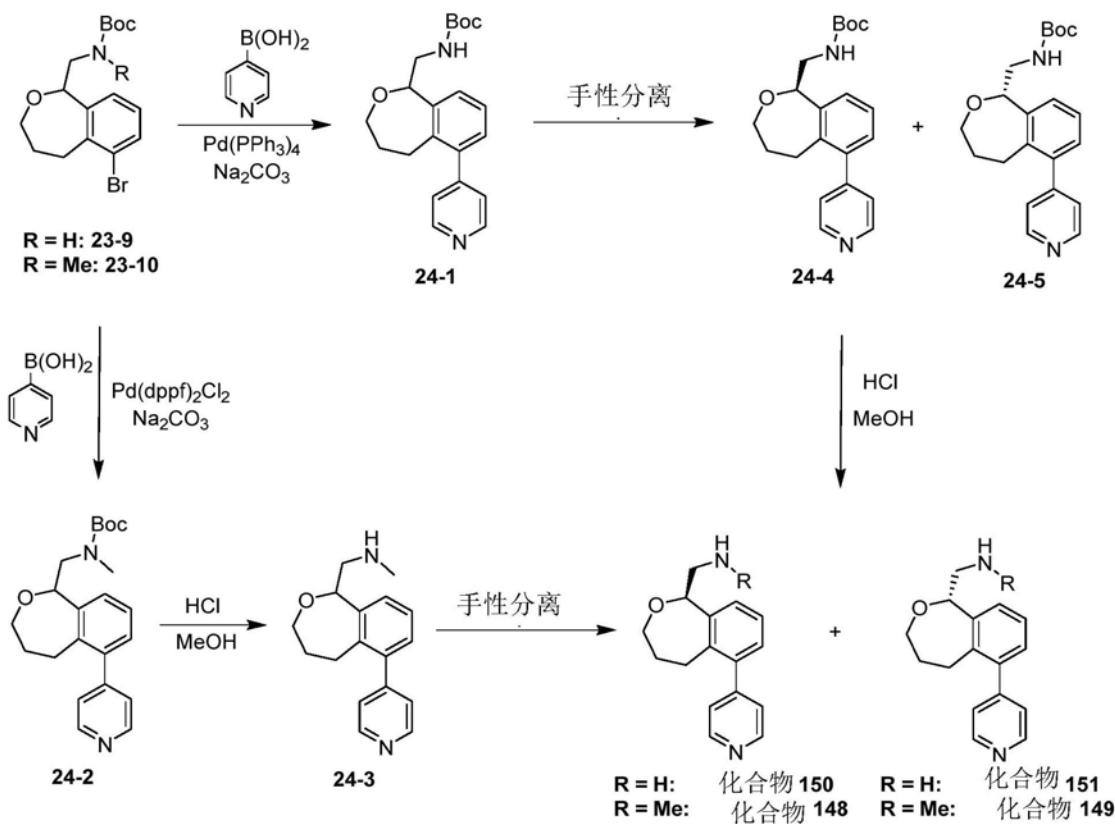
[0706] (R)-N-甲基-1-(6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐(化合物156)

[0707] 向rel-(R)-甲基((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(590mg,1.60mmol)的甲醇(8mL)溶液中添加甲醇中的3M氯化氢(4.27mL,12.8mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。浓缩溶剂,得到rel-(R)-N-甲基-1-(6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐(506mg,1.48mmol,产率:93%,保留时间4.29min,ee值100%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 269.2[M+H]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :89.99 (s, 1H), 8.95 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (t, J=6.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 5.28 (dd, J=4.0/9.2Hz, 1H), 4.13 (d, J=12Hz, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.53-3.52 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.65 (t, J=5.2Hz, 3H), 1.76-1.71 (m, 2H)。

[0708] (S)-N-甲基-1-(6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐(化合物157)

[0709] 向rel-(S)-甲基((6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(600mg,1.62mmol)的甲醇(8mL)溶液中添加甲醇中的3M氯化氢(4.3mL,12.9mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。在环境温度搅拌反应16小时。LC-MS指示反应完成。浓缩溶剂,得到rel-(S)-N-甲基-1-(6-(吡啶-2-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐(520mg,1.53mmol,纯度:99%,产率:94%,保留时间4.89min,ee值100%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 269.2[M+H]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) :88.97 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.76 (dt, J=1.2/7.6Hz, 1H), 8.19 (t, J=6.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 5.22 (dd, J=4.0/10Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 4H), 1.91-1.81 (m, 2H)。

[0710] 方案24



[0711] 合成化合物148、149、150和151

[0712] ((6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(24-1)

[0713] 向((6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.5g,4.21mmol)的1,4-二噁烷(15mL)和水(5mL)溶液中添加四(三苯基膦)钯(486mg,421μmol)、碳酸钠(1.33g,12.6mmol)和吡啶-4-基硼酸(620mg,5.05mmol)。将反应混合物加热至90℃并在该温度搅拌12小时。过滤反应溶液。滤液用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)稀释。将乙酸乙酯(50mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机/水相用水(15mL)和饱和NaCl水溶液(15mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经反相HPLC提纯,经水(95%)和乙腈(5%)至水(45%)和乙腈(55%)梯度洗脱,得到((6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.07g,纯度:98%,产率:72%)为黄色油状物。MS (ESI) : m/z 355.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : δ 8.47 (dd, J=1.5/4.5Hz, 2H), 7.24 (dd, J=1.5/4.5Hz, 2H), 7.2-7.14 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.29 (s, 9H)。

[0714] 甲基((6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(24-2)

[0715] 向((6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2.0g,5.40mmol)的二噁烷(30mL)和水(10mL)溶液中添加吡啶-4-基硼酸(995mg,8.10mmol)、碳酸铯(5.27g,16.2mmol)和λ2-铁钯双(2-(二苯基膦基)环戊-2,4-二烯-1-化

物)二氯化物(395mg,540 $\mu$ mol)。将反应混合物加热至92℃并在该温度搅拌6小时。浓缩反应混合物。残余物用乙酸乙酯(150mL)稀释,将水(40mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用饱和NaCl水溶液(40mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,经石油醚(100%)和乙酸乙酯(0%)至乙酸乙酯(40%)和石油醚(60%)梯度洗脱,得到甲基((6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.42g,纯度:98%,产率:72%)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 369.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ8.65 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.23-7.12 (m, 5H), 4.95 (s, 1H), 4.15-3.76 (m, 3H), 3.55-3.37 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 4H), 2.82-2.71 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0716] N-甲基-1-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺(24-3)

[0717] 向甲基((6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1100mg,2.98mmol)的甲醇(10mL)溶液中添加甲醇中的3M氯化氢(7.9mL,23.8mmol)。在环境温度搅拌反应6小时。真空浓缩溶液。将残余物溶于20mL的水,经7N NaOH碱化至pH为约9,并经乙酸乙酯(5 x 60mL)萃取。有机相用饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩,得到所需化合物(697mg,纯度:99%,产率:87%)。MS (ESI) :m/z 269.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0718] rel-(R)-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(24-4)和rel-(S)-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(24-5)

[0719] 通过制备型-SFC,将外消旋的(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(1.1g,3.10mmol)分离成其对映异构体rel-(R)-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯以及rel-(S)-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯,其使用柱:SC 20 × 250mm,10 $\mu$ m (Daicel) 以及流动相:CO<sub>2</sub>/甲醇(0.2%甲醇氨)=70/30。流速为80g/min,背压为100巴且堆叠注射的循环时间为5min。rel-(R)-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(401mg,产率:36%,保留时间3.01min)为黄色固体以及rel-(S)-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(387mg,产率:35%,保留时间3.77min)为黄色固体。

[0720] rel-(R)-N-甲基-1-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺(化合物148)和rel-(S)-N-甲基-1-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺(化合物149)

[0721] 通过制备型-SFC,将外消旋的N-甲基-1-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺(697mg,2.59mmol)分离成rel-(R)-N-甲基-1-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺和rel-(S)-N-甲基-1-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺,其使用柱:OD 20 × 250mm,10 $\mu$ m (Daicel) 以及流动相:正己烷(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=9:1。流速为80g/min,背压为100巴且堆叠注射的循环时间为14.0min。rel-(R)-N-甲基-1-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺(300mg,产率:43%,保留时间7.442min)为浅黄色油状物以及rel-(S)-N-甲基-1-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺(300mg,产率:43%,保留时间

9.033min) 为黄色油状物。

[0722] rel-(R)-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺(化合物150)

[0723] 向 rel-(R)-((6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(390mg, 1.10mmol)在6mL甲醇中的混合物中添加3M HCl甲醇溶液3mL。在室温搅拌混合物2小时。然后,浓缩混合物,得到所需化合物(334.4mg,纯度:100%,产率:93%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ 8.96 (d, J=6.5Hz, 2H), 8.42 (s, 3H), 7.94 (d, J=6.5Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, J=1.5/7.0Hz, 1H), 5.10 (dd, J=2.5/10.5Hz, 1H), 4.17 (dd, J=3.5/9.0Hz, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 2H), 1.73 (s, 2H)。

[0724] rel-(S)-(6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺(化合物151)

[0725] 向 rel-(S)-((6-(吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(377mg, 1.06mmol)在6mL甲醇中的混合物中添加3M HCl甲醇溶液3mL。在室温搅拌混合物2小时。然后,浓缩混合物,得到所需化合物(330.2mg,纯度:100%,产率:96%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ 8.95 (d, J=5.0Hz, 2H), 8.39 (s, 3H), 7.92 (d, J=5.0Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, J=1.5/7.0Hz, 1H), 5.08 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.18 (dd, J=3.5/9.0Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 2H), 1.73 (s, 2H)。

[0726] rel-(R)-(6-(嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺(化合物166)

[0727] 使用在方案23中描述的程序,替换4-溴嘧啶为2-溴吡啶,制备标题化合物。(400mg,纯度:100%,产率:81%),为白色固体。MS (ESI) :m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ 9.28 (s, 1H), 8.89 (d, J=4.8Hz, 2H), 8.35 (s, 3H), 7.63 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 5.06 (dd, J=4.8/10.0Hz, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.73-1.72 (m, 2H)。

[0728] rel-(S)-(6-(嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺(化合物167)

[0729] 使用在方案23中描述的程序,替换4-溴嘧啶为2-溴吡啶,制备标题化合物。(410mg,纯度:100%,产率:83%),为白色固体。MS (ESI) :m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ 9.28 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.89 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.48 (s, 4H), 7.63 (dd, J=1.6/5.2Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 5.06 (dd, J=2.4/10.4Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 2H)。

[0730] rel-(R)-(6-(噻唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐(化合物170)

[0731] 使用在方案24中描述的程序,替换5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻唑为吡啶-4-基硼酸,制备标题化合物。白色固体(358mg,纯度:100%,产率:82%)。MS (ESI) :m/z 261.1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ 9.25 (s, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 3H), 6.87 (m, 3H), 5.07 (dd, J=2.4/10.0Hz, 1H), 4.16 (dd, J=

2.4/8.0Hz, 1H), 3.95 (td,  $J=2.8/11.6$ Hz, 1H), 3.40–3.28 (m, 2H), 3.08–3.03 (m, 1H), 2.89–2.83 (m, 1H), 1.77–1.64 (m, 2H)。

[0732]  $\text{re1-}(S)-(\text{6-(噻唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基})$  甲胺盐酸盐 (化合物171)

[0733] 使用在方案24中描述的程序, 替换5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 噻唑为吡啶-4-基硼酸, 制备标题化合物。白色固体 (358mg, 纯度: 100%, 产率: 84%)。MS (ESI) : m/z 261.1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.24 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.36 (s, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.33–7.24 (m, 3H), 5.06 (dd,  $J=2.8/10.4$ Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J=2.4/12.0$ Hz, 1H), 3.95 (td,  $J=2.4/11.6$ Hz, 1H), 3.42–3.28 (m, 2H), 3.08–3.03 (m, 1H), 2.89–2.83 (m, 1H), 1.77–1.65 (m, 2H)。

[0734]  $\text{re1-}(R)-(\text{5-苯基异色满-1-基})$  甲胺盐酸盐 (化合物130)

[0735] 使用在方案7中描述的程序, 替换苯基硼酸为吡啶-3-基-硼酸, 制备标题化合物。白色固体。MS (ESI) : m/z 240.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 88.13 (s, 1H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.41–7.28 (m, 5H), 7.19–7.18 (m, 1H), 5.05 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H), 4.02–3.97 (m, 1H), 3.71–3.65 (m, 1H), 3.44–3.43 (m, 1H), 3.17–3.10 (m, 1H), 2.81–2.74 (m, 1H), 2.58–2.51 (m, 1H)。

[0736]  $\text{re1-}(S)-(\text{5-苯基异色满-1-基})$  甲胺盐酸盐 (化合物131)

[0737] 使用在方案7中描述的程序, 替换苯基硼酸为吡啶-3-基-硼酸, 制备标题化合物。白色固体。MS (ESI) : m/z 240.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 88.24 (s, 1H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.40–7.27 (m, 5H), 7.19–7.17 (m, 1H), 5.07 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 4.01–3.96 (m, 1H), 3.70–3.65 (m, 1H), 3.43–3.41 (m, 1H), 3.13 (bs, 1H), 2.80–2.73 (m, 1H), 2.58–2.51 (m, 1H)。

[0738]  $\text{re1-}(R)-\text{N-甲基-1-(5-苯基异色满-1-基)} \text{ 甲胺盐酸盐 (化合物128)}$

[0739] 使用在方案18中描述的程序, 替换  $\text{re1-}(R)-(\text{5-苯基异色满-1-基})$  甲基氨基甲酸叔丁基酯为  $\text{re1-}(R)-(\text{7-(吡啶-4-基)异色满-1-基})$  甲基氨基甲酸叔丁基酯, 制备标题化合物。白色固体。MS (ESI) : m/z 254.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) : δ 87.46–7.43 (m, 2H), 7.39–7.31 (m, 4H), 7.25–7.20 (m, 2H), 5.18 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 4.16–4.11 (m, 1H), 3.77–3.71 (m, 1H), 3.67–3.63 (m, 1H), 3.40–3.33 (m, 1H), 2.96–2.88 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.59–2.53 (m, 1H)。

[0740]  $\text{re1-}(S)-\text{N-甲基-1-(5-苯基异色满-1-基)} \text{ 甲胺盐酸盐 (化合物129)}$

[0741] 使用在方案18中描述的程序, 替换  $\text{re1-}(S)-(\text{5-苯基异色满-1-基})$  甲基氨基甲酸叔丁基酯为  $\text{re1-}(R)-(\text{7-(吡啶-4-基)异色满-1-基})$  甲基氨基甲酸叔丁基酯, 制备标题化合物。白色固体。MS (ESI) : m/z 254.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 89.35 (bs, 1H), 8.81 (bs, 1H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 4H), 7.26 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=6.8$ Hz, 1H), 5.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 4.021–3.97 (m, 1H), 3.72–3.66 (m, 1H), 3.56–3.51 (m, 1H), 3.31–3.23 (m, 1H), 2.79–2.72 (m, 1H), 2.61 (t,  $J=5.2$ Hz, 3H), 2.60–2.53 (m, 1H)。

[0742]  $\text{re1-}(R)-\text{N-甲基-1-(6-(噻唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)} \text{ 甲胺盐酸盐 (化合物168)}$

[0743] 使用在方案24中描述的程序, 替换5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 噻唑为吡啶-4-基-硼酸, 并替换碳酸铯为碳酸钠, 制备标题化合物。黄色固体。MS

(ESI) : $m/z$  275.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.60 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.24–7.22 (m, 1H), 5.19 (dd,  $J=4.4/9.2$ Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J=2.4/12$ Hz, 1H), 3.97 (td,  $J=2.8/11.6$ Hz, 1H), 3.55–3.45 (m, 2H), 3.09–3.04 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 1H), 2.65 (t,  $J=5.6$ Hz, 3H), 1.78–1.63 (m, 2H)。

[0744] rel-(S)-N-甲基-1-(6-(噻唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐(化合物169)

[0745] 使用在方案24中描述的程序,替换5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻唑为吡啶-4-基-硼酸,并替换碳酸铯为碳酸钠,制备标题化合物。黄色固体。MS (ESI) : $m/z$  275.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.60 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.24–7.22 (m, 1H), 5.19 (dd,  $J=4.0$ Hz,  $J=9.2$ Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J=2.4/12.0$ Hz, 1H), 3.97 (td,  $J=3.2/12.0$ Hz, 1H), 3.53–3.49 (m, 2H), 3.09–3.04 (m, 1H), 2.91–2.85 (m, 1H), 2.65 (t,  $J=5.2$ Hz, 3H), 1.79–1.62 (m, 2H)。

[0746] rel-(R)-N-甲基-1-(6-(嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐(化合物164)

[0747] 使用在方案24中描述的程序,替换4-氯嘧啶为4-溴吡啶,制备标题化合物。黄色固体。MS (ESI) : $m/z$  270.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.77 (s, 1H), 9.31 (d,  $J=1.2$ Hz, 1H), 8.92 (d,  $J=4.8$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J=1.2/5.2$ Hz, 1H) 7.37–7.33 (m, 2H), 7.30–7.27 (m, 1H), 5.24 (dd,  $J=4.0/9.6$ Hz, 1H), 4.16 (d,  $J=11.6$ Hz, 1H), 4.02–3.95 (m, 1H), 3.55–3.47 (m, 2H), 3.08–3.04 (m, 1H), 2.90–2.84 (m, 1H), 2.65 (t,  $J=4.2$ Hz, 3H), 1.75–1.74 (m, 2H)。

[0748] rel-(S)-N-甲基-1-(6-(嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺盐酸盐(化合物165)

[0749] 使用在方案24中描述的程序,替换4-氯嘧啶为4-溴吡啶,制备标题化合物。黄色固体。MS (ESI) : $m/z$  270.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.66 (s, 1H), 9.30 (d,  $J=1.2$ Hz, 1H), 8.91 (d,  $J=4.2$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J=1.2/4.6$ Hz, 1H) 7.37–7.33 (m, 2H), 7.29–7.27 (m, 1H), 5.22 (dd,  $J=4.0/9.2$ Hz, 1H), 4.18–4.15 (m, 1H), 4.01–3.95 (m, 1H), 3.55–3.47 (m, 2H), 3.08–3.04 (m, 1H), 2.91–2.84 (m, 1H), 2.65 (t,  $J=4.2$ Hz, 3H), 1.75–1.74 (m, 2H)。

[0750] rel-(R)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)乙胺盐酸盐(化合物66)

[0751] 使用在方案19中描述的程序,替换rel-(R)-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为(+/-)-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,制备标题化合物。白色固体。MS (ESI) : $m/z$  269.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.49 (s, 1H), 8.98 (d,  $J=6.8$ Hz, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=6.4$ Hz, 2H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.39–7.37 (m, 1H), 5.28 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 4.05–4.00 (m, 1H), 3.75–3.69 (m, 1H), 3.58–3.53 (m, 1H), 3.28–3.21 (m, 1H), 3.06–3.01 (m, 2H), 2.89–2.83 (m, 1H), 2.70–2.64 (m, 1H), 1.27 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0752] rel-(S)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)乙胺盐酸盐(化合物67)

[0753] 使用在方案19中描述的程序,替换rel-(S)-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯为(+/-)-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯,制备

标题化合物。白色固体。MS (ESI) :m/z 269.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ 9.56 (s, 1H), 8.99 (d, J=6.4Hz, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.11 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.40–7.37 (m, 1H), 5.29 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.05–3.99 (m, 1H), 3.75–3.69 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.29–3.21 (m, 1H), 3.06–3.01 (m, 2H), 2.90–2.83 (m, 1H), 2.70–2.64 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0754] 合成化合物105

[0755] (S)-甲基((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0756] 在室温在N<sub>2</sub>气氛下,向(S)-(5-溴异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.0g, 2.80mmol)的甲苯(4mL)溶液中添加四(三苯基膦)钯(485mg, 420μmol)和2-(三丁基甲锡烷基)噁唑(748mg, 2.09mmol)。在N<sub>2</sub>气氛下,在室温搅拌10分钟后,将密封管在Biotage Smith Synthesis上在130℃微波照射2小时。浓缩所得混合物并经正相HPLC,以石油醚(100%)和EtOAc(0%)至石油醚(90%)和EtOAc(10%)的梯度洗脱进行纯化,得到(S)-甲基((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,产率:69%)为无色油状物。MS (ESI) :m/z 367 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0757] (S)-N-甲基-1-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐(化合物105)

[0758] 在室温,将(S)-甲基((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(480mg, 1.39mmol)在EtOAc(20mL)中的4M HCl中的溶液搅拌2小时。通过LCMS监测反应。浓缩后,残余物用EtOAc(2 x 5mL)洗涤,得到(S)-N-甲基-1-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺二盐酸盐(330mg,产率:97%),白色固体。MS (ESI) :m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) :δ 88.04 (s, 1H), 7.89 (dd, J=1.6/7.6Hz, 1H), 7.44–7.37 (m, 3H), 5.17 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.25–4.20 (m, 1H), 3.85–3.79 (m, 1H), 3.64–3.60 (m, 1H), 3.37–3.26 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 1H), 2.76 (s, 3H)。

[0759] 合成化合物126和化合物127

[0760] (R)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐(化合物126)

[0761] 将(R)-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg, 1.3mmol, 1.0eq.)的HCl/EA(20mL, 3M)溶液在室温搅拌2小时。浓缩混合物,得到(R)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐(300mg,产率:65%),MS (ESI) :m/z 269 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ 88.28 (bs, 3H), 7.75 (bs, 2H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.33–7.31 (m, 1H), 5.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.04–3.98 (m, 1H), 3.73–3.67 (m, 1H), 3.46–3.45 (m, 1H), 3.13–3.05 (m, 1H), 2.90–2.82 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.68–2.62 (m, 1H)。

[0762] (R)-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0763] 向(R)-(5-溴异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg, 1.4mmol, 1.0eq.)的二噁烷/H<sub>2</sub>O(30mL, 5:1)溶液中添加2,6-二甲基吡啶-4-基硼酸(423mg, 2.8mmol, 2.0eq.)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(580mg, 4.2mmol, 3.0eq.)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(161mg, 0.14mmol, 0.1eq.),然后回流搅拌10小时,通过LC-MS监测。将反应混合物浓缩至干,残余物经硅胶柱提纯(P.E:EA=3:1),得到(R)-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,产率:93%),MS (ESI) :m/z 269 [M-100+H]<sup>+</sup>。

[0764] (5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸(S)-叔丁基酯

[0765] 向(S)-(5-溴异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.4mmol,1.0eq.)的二噁烷/H<sub>2</sub>O(30mL,5:1)溶液中添加2,6-二甲基吡啶-4-基硼酸(423mg,2.8mmol,2.0eq.)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(580mg,4.2mmol,3.0eq.)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(161mg,0.14mmol,0.1eq.)，然后回流搅拌10小时，通过LC-MS监测。将反应混合物浓缩至干，残余物经硅胶柱提纯(P.E:EA=3:1)，得到(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸(S)-叔丁基酯(500mg,产率:93%)，MS(ESI):m/z 269[M-100+H]<sup>+</sup>。

[0766] (S)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐(化合物127)

[0767] 将(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸(S)-叔丁基酯(500mg,1.3mmol,1.0eq.)的HCl/EA(20mL,3M)在室温搅拌2小时。浓缩混合物，得到(S)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐(300mg,产率:65%)，MS(ESI):m/z 269[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):88.28(bs,3H),7.75(bs,2H),7.47-7.42(m,2H),7.33-7.31(m,1H),5.11(d,J=8.8Hz,1H),4.04-3.98(m,1H),3.73-3.67(m,1H),3.46-3.45(m,1H),3.13-3.05(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.76(s,6H),2.68-2.62(m,1H)。

[0768] 合成化合物124和化合物125

[0769] (R)-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0770] 向(R)-(5-溴异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.4mmol,1.0eq.)的二噁烷/H<sub>2</sub>O(30mL,5:1)溶液中添加2,6-二甲基吡啶-4-基硼酸(423mg,2.8mmol,2.0eq.)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(580mg,4.2mmol,3.0eq.)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(161mg,0.14mmol,0.1eq.)，然后回流搅拌10小时，通过LC-MS监测。浓缩混合物，随后经硅胶柱提纯(P.E:EA=3:1)，得到(R)-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,产率:93%)，MS(ESI):m/z 283[M-100+H]<sup>+</sup>。

[0771] (R)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐(化合物124)

[0772] 将(R)-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.3mmol,1.0eq.)的HCl/EA(20mL,3M)在室温搅拌2小时，通过LC-MS监测。浓缩混合物，得到(R)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐(500mg,产率:98%)。MS(ESI):m/z 283[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):89.43-9.30(bs,1H),8.97-8.80(bs,1H),7.77(bs,2H),7.49-7.44(m,2H),7.35-7.32(m,1H),5.24(d,J=8.8Hz,1H),4.05-3.99(m,1H),3.75-3.69(m,1H),3.59-3.53(m,1H),3.28-3.21(m,1H),2.90-2.73(m,7H),2.69-2.61(m,4H)。

[0773] (S)-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0774] 向(S)-(5-溴异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.4mmol,1.0eq.)的二噁烷/H<sub>2</sub>O(30mL,5:1)溶液中添加2,6-二甲基吡啶-4-基硼酸(423mg,2.8mmol,2.0eq.)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(580mg,4.2mmol,3.0eq.)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(161mg,0.14mmol,0.1eq.)，然后回流搅拌10小时，通过LC-MS监测。将反应混合物浓缩至干，残余物经硅胶柱提纯(P.E:EA=3:1)，得到(S)-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸(叔丁基酯)(500mg,产率:93%)，MS(ESI):m/z 283[M-100+H]<sup>+</sup>。

[0775] (S)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐(化合物125)

[0776] 将(S)-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.3mmol,1.0eq.)的HCl/EA(20mL,3M)溶液在室温搅拌2小时,通过LC-MS监测。浓缩混合物,得到(S)-1-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺二盐酸盐(300mg,产率:65%)。MS (ESI) :m/z 283 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 89.32-9.17 (bs, 1H), 8.91-8.76 (bs, 1H), 7.75 (bs, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 5.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 7H), 2.69-2.61 (m, 4H)。

[0777] rel-(R)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)环丙胺盐酸盐(化合物180)

[0778] 向rel-(R)-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺(650mg,2.70mmol)的甲醇(3mL)溶液中添加(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(705mg,4.05mmol)、乙酸(162mg)和氰基硼氢化钠(339mg,5.40mmol),随后添加4A分子筛(0.2g),将所得混合物在室温搅拌3小时并在50℃搅拌16小时。冷却并减压浓缩后,将残余物在NaHCO<sub>3</sub>(水溶液,饱和)与DCM之间分配。分离的水层用DCM萃取,且将合并的有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。提纯粗品(快速柱色谱,5%在DCM中的MeOH),得到所述标题化合物为淡黄色固体(310mg,1.11mmol,产率41%)。MS (ESI) :m/z 281.1 [M+H]<sup>+</sup>。向rel-(R)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)环丙胺(200mg,713μmol)的甲醇(3mL)溶液中添加甲醇中的3M氯化氢(0.71mL,2.13mmol)。在环境温度搅拌反应30分钟。浓缩混合物并冷冻至干,得到rel-(R)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)环丙胺盐酸盐(213mg,603μmol,产率84%)为黄色油状物。

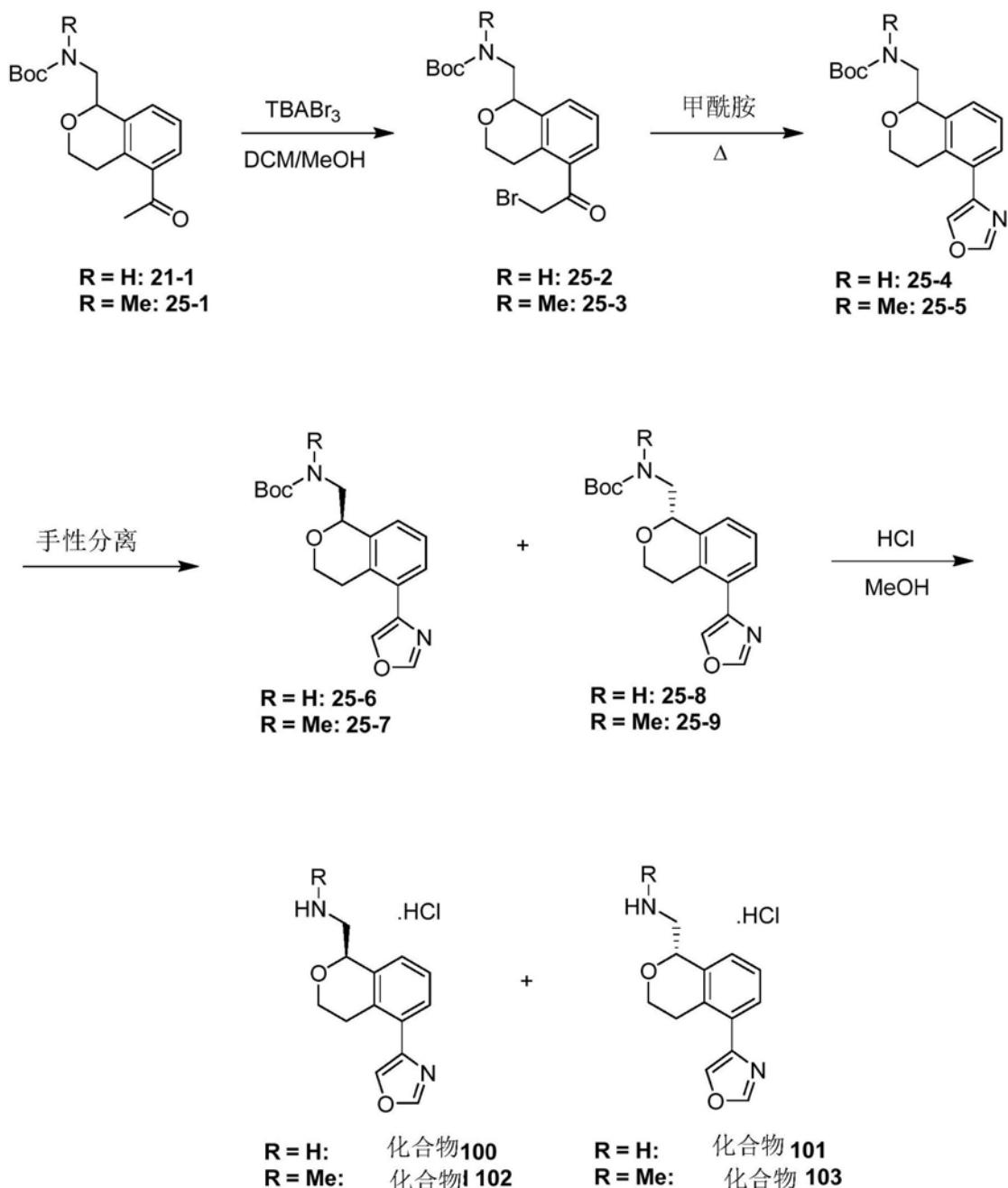
MS (ESI) :m/z 281.1 [M+H]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :88.95 (d, J=6.8Hz, 2H), 8.19 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 5.28 (dd, J=2.0Hz, J=9.6Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 1.09-0.94 (m, 4H)。

[0779] rel-(S)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)环丙胺盐酸盐(化合物181)

[0780] 向rel-(S)-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲胺(750mg,3.12mmol)的甲醇(2mL)溶液中添加(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(815mg,4.68mmol)、乙酸(3滴)、氰基硼氢化钠(392mg,6.24mmol)、随后添加4分子筛(0.05g),将所得混合物在室温搅拌3小时并在50℃搅拌16小时。冷却并减压浓缩后,将残余物在NaHCO<sub>3</sub>(水溶液,饱和)和DCM之间分配。分离的水层用DCM萃取,且将合并的有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。提纯粗品(快速柱色谱,5%在DCM中的MeOH),得到所述标题化合物为淡黄色固体(330mg,1.17mmol,产率38%)。MS (ESI) :m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>。向rel-(S)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)环丙胺(220mg,784μmol)的甲醇(3mL)溶液中添加甲醇中的3M氯化氢(0.78mL,2.35mmol)。在环境温度搅拌反应30分钟。浓缩混合物并冷冻至干,得到rel-(S)-N-((5-(吡啶-4-基)异色满-1-基)甲基)环丙胺盐酸盐(223mg,631μmol,产率80%)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 281.1 [M+H]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) :88.95 (d, J=6.8Hz, 2H), 8.19 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 5.29 (dd, J=2.0Hz, J=9.6Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 1.09-0.94 (m, 4H)。

- [0781] (R)-1-(5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物182)
- [0782] 在密封管中,向(R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(900mg,2.52mmol)的NMP(10mL)溶液中添加碳酸铯(821mg,2.52mmol)、1,10-菲咯啉(90.8mg,504μmol)、1H-咪唑(514mg,7.56mmol)和碘化铜(I)(95.9mg,504μmol)。将反应混合物加热至110℃并在该温度搅拌24小时。过滤冷却的混合物。将水(30mL)和EtOAc(50mL)添加至过滤器并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用水(15mL x 2)和饱和NaCl水溶液(15mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,经石油醚(100%)和EtOAc(0%)至EtOAc(65%)和石油醚(35%)梯度洗脱,得到(R)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(735mg,2.14mmol,产率:85%)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 344 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.59 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.96~3.79 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.99~2.94 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。向(R)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(700mg,2.03mmol)的EtOAc(5mL)溶液中添加乙酸乙酯中的3M氯化氢(4.03mL,12.1mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。浓缩混合物,得到(R)-1-(5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(546mg,1.95mmol,产率:96%)为黄色固体。手性HPLC:柱AS-H(250×4.6mm,5μm);流动相:正己烷(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=80:20;温度=40℃;流速=1.0mL/min;保留时间=5.460min;e.e值:100%。MS (ESI) :m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) :δ 89.65 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 5.29 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.51 (s, 3H)。

方案25



[0783] (5-(2-溴乙酰基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯 (25-2)

[0784] 在0℃,向((5-乙酰基异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(10.0g,32.6mmol)的二氯甲烷(160mL)和甲醇(80mL)溶液中添加四丁基三溴化铵(17.2g,36.0mmol)。在室温搅拌混合物过夜。混合物经二氯甲烷萃取(1000mL),并用H<sub>2</sub>O(300mL)和盐水(300mL)洗涤。有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并真空浓缩。在0℃将粗品添加至二碳酸二-叔丁基酯的DCM溶液中。添加三乙胺(13.2g,130.4mmol)并搅拌混合物12小时。添加水并用DCM萃取混合物。合并的有机层用水洗涤直至中性,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤,并真空浓缩。残余物在硅胶上经快速色谱提纯(10-20%乙酸乙酯/P.E)。(5.2g,产率:42%)。MS (ESI) :m/z 407 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0785] (5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯 (25-4)

[0786] 将((5-(2-溴乙酰基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(5.2g,13.5mmol)的甲酰胺(15mL)溶液在110℃搅拌2小时。冷却混合物至室温并用水稀释。将其用乙酸乙酯

(120mL x3) 萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。残余物在硅胶上经快速色谱提纯(10–20%乙酸乙酯/P.E),得到纯净物(700mg,产率=15%)。MS (ESI) : m/z 353 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0787] (R)–(5–(噁唑-4–基)异色满-1–基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(25–6)和(S)–(5–(噁唑-4–基)异色满-1–基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(25–8)

[0788] 外消旋的混合物(25–4) (700mg)经手性HPLC分离{柱:0J20\*250mm, 10um (Daicel) 以及流动相:CO<sub>2</sub>/IPA (0.2%甲醇氨)=85/15},得到(R)–(5–(噁唑-4–基)异色满-1–基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(300mg,产率:43%,保留时间1.84min,ee:100%)为油状物,和(S)–(5–(噁唑-4–基)异色满-1–基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(300mg,产率:43%,保留时间1.24min,ee:100%)为油状物。

[0789] (R)–(5–(噁唑-4–基)异色满-1–基)甲胺HCl盐(化合物100)

[0790] 在0℃,向(R)–(5–(噁唑-4–基)异色满-1–基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(300mg,0.91mmol)的1mL甲醇溶液中添加3N HCl溶液(3mL,9.1mmol)。在0℃搅拌反应3小时。蒸发溶剂后,粗物质用乙酸乙酯洗涤,并真空干燥,得到所需化合物(200mg,产率:73%)盐酸盐为白色固体。手性HPLC:柱IG 4.6\*100mm,5um;流动相:MeOH (0.2%甲醇氨);温度=40.5℃;流速=0.8mL/min;保留时间=2.73min;对映异构体纯度:100%ee。MS (ESI) :m/z 231 [M-HCl+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6): 88.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (bs, 3H), 7.73 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.37–7.28 (m, 2H), 5.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.13–4.08 (m, 1H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.45–3.40 (m, 1H), 3.17–3.10 (m, 1H), 3.00–2.96 (m, 1H), 2.94–2.80 (m, 1H)。

[0791] (S)–(5–(噁唑-4–基)异色满-1–基)甲胺HCl盐(化合物101)

[0792] 在0℃,向(S)–(5–(噁唑-4–基)异色满-1–基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(300mg,0.91mmol)的1mL甲醇溶液中添加3N HCl溶液(3mL,9.1mmol)。在0℃搅拌反应3小时。蒸发溶剂后,粗物质用乙酸乙酯洗涤,并真空干燥,得到所需化合物(200mg,产率:73%)盐酸盐为白色固体。手性HPLC:柱IG 4.6\*100mm,5um;流动相:MeOH (0.2%甲醇氨);温度=39.3℃;流速=0.8mL/min;保留时间=3.44min;对映异构体纯度:100%ee。MS (ESI) :m/z 231 [M-HCl+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6): 88.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (bs, 3H), 7.73 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.37–7.28 (m, 2H), 5.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.13–4.08 (m, 1H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.44–3.40 (m, 1H), 3.17–3.10 (m, 1H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.85–2.80 (m, 1H)。

[0793] (5–乙酰基异色满-1–基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(25–1)

[0794] 向((5–溴异色满-1–基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(15.0g,42.0mmol)的1,4–二噁烷(160mL)溶液中添加二氯钯;在90℃将双(三苯基膦)(884mg,1.26μmol)和三丁基(1–乙氧基乙烯基)锡烷(16.7g,46.2mmol)搅拌过夜。冷却至室温后,反应用乙酸乙酯(400mL)处理并用15%柠檬酸水溶液(2 x 200mL)、H<sub>2</sub>O(200mL)和盐水(200mL)洗涤。有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并真空浓缩。残余物在硅胶上经快速色谱提纯(10–20%乙酸乙酯/P.E),得到所述标题化合物(9.6g,产率:72%)。MS (ESI) :m/z 342 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0795] (5–(2–溴乙酰基)异色满-1–基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(25–3)

[0796] 在0℃,向((5–乙酰基异色满-1–基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(6.3g,19.7mmol)的二氯甲烷(80mL)和甲醇(40mL)溶液中添加四丁基三溴化铵(9.49g,19.7mmol)。在室温搅拌混合物过夜。混合物经二氯甲烷萃取(500mL)并用H<sub>2</sub>O(100mL)和盐

水(100mL)洗涤。有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并真空浓缩。在0℃,将粗品添加至二碳酸二-叔丁基酯和DIPEA(5.09g,39.4mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中。搅拌混合物12小时。添加水并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取混合物。合并的有机层用水洗涤直至中性,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤,并真空浓缩。残余物在硅胶上经快速色谱提纯(10-20%乙酸乙酯/P.E),得到纯净物(5.0g,产率:64%)。MS (ESI) :m/z 420 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0797] 甲基((5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(25-5)

[0798] 将((5-(2-溴乙酰基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(4.6g,11.4mmol)的甲酰胺(10mL)溶液在110℃搅拌2小时。冷却混合物至室温,并用水稀释。混合物用乙酸乙酯(120mL x3)萃取,且合并的有机层用水和盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。残余物在硅胶上经快速色谱提纯(10-20%乙酸乙酯/P.E),得到纯净物(1.1g,产率=27%)。MS (ESI) :m/z 367 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0799] (R)-甲基((5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(25-7)和(S)-甲基((5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(25-9)

[0800] 外消旋的混合物(25-5)(1.1g)经手性HPLC分离{柱:IC 20\*250mm, 10μm (Daicel)以及流动相:CO<sub>2</sub>/IPA CO<sub>2</sub>/EtOH(1%甲醇氨)=80/20},得到(R)-甲基((5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(380mg,产率:34%,保留时间2.21min,ee:100%)为油状物,以及(S)-甲基((5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(350mg,产率:32%,保留时间3.11min,ee:100%)为油状物。

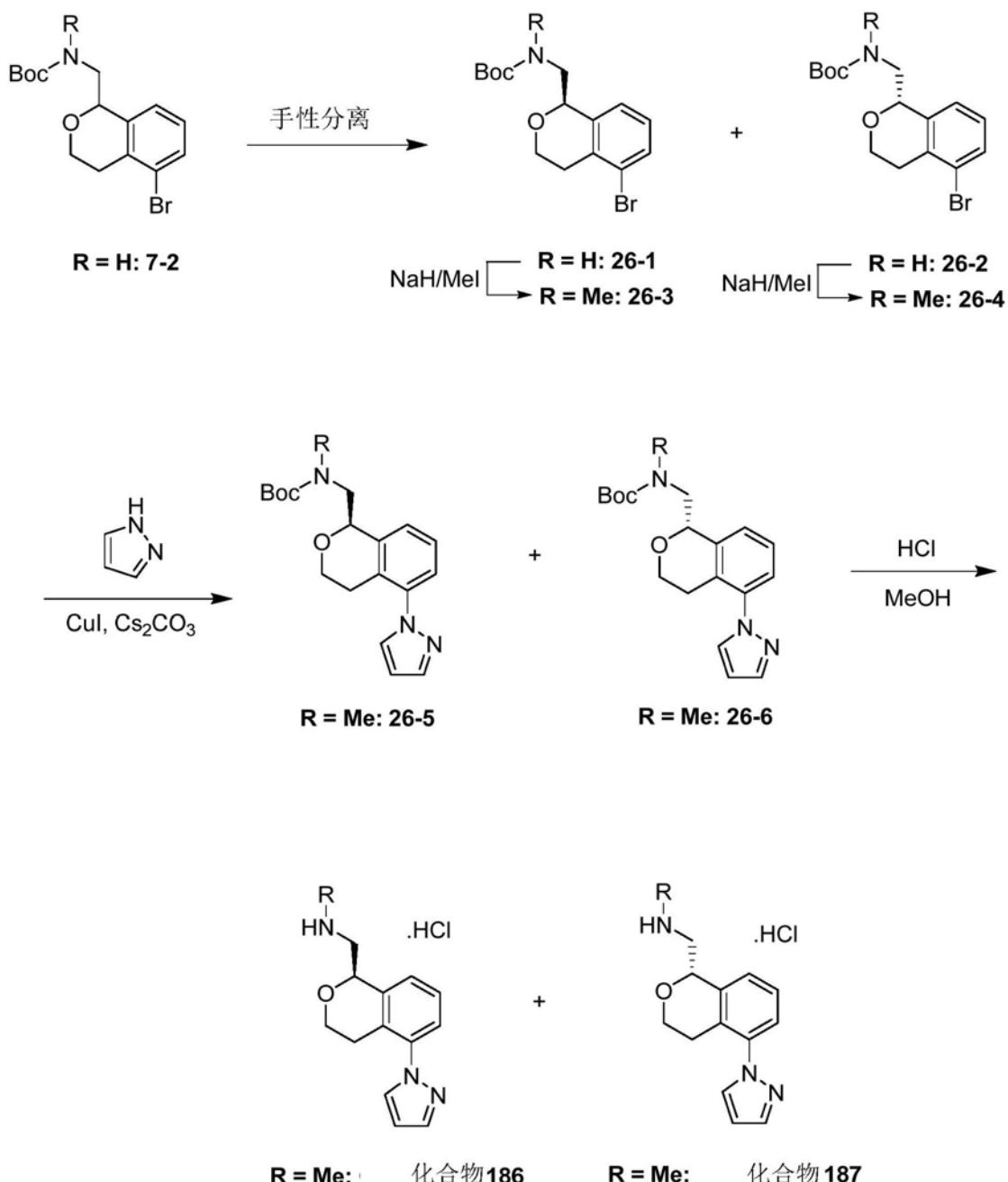
[0801] (R)-N-甲基-1-(5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺HCl盐(化合物102)

[0802] 在0℃,向(R)-甲基((5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(380mg,1.1mmol)的1mL甲醇溶液中添加3N HCl溶液(4mL,11.0mmol)。在0℃搅拌反应3小时。蒸发溶剂后,粗品用乙酸乙酯洗涤,真空干燥,得到所需化合物(300mg,产率:72%)盐酸盐为白色固体。手性HPLC:柱AY-H 4.6\*100mm,5μm;流动相:EtOH(1%甲醇氨);温度=40.1℃;流速=1mL/min;保留时间=1.22min;对映异构体纯度:100%ee。MS (ESI) :m/z 245 [M-HCl+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6): 89.26 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.61 (t, J=5.2Hz, 3H)。

[0803] (S)-N-甲基-1-(5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲胺HCl盐(化合物103)

[0804] 在0℃,向(S)-甲基((5-(噁唑-4-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(350mg,1.0mmol)的1mL甲醇溶液中添加3N HCl溶液(3mL,10.0mmol)。在0℃搅拌反应3小时。蒸发溶剂后,粗品用乙酸乙酯洗涤,真空干燥,得到所需化合物(300mg,产率:78%)盐酸盐为白色固体。手性HPLC:柱AY-H 4.6\*100mm,5μm;流动相:EtOH(1%甲醇氨);温度=40.1℃;流速=1mL/min;保留时间=2.40min;对映异构体纯度:100%ee。MS (ESI) :m/z 245 [M-HCl+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): 89.46 (bs, 1H), 8.83 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.21 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 2.93-3.00 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.61 (t, J=5.2Hz, 3H)。

[0805] 方案26



[0806] (R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(26-1)和(S)-((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(26-2)

[0807] 将粗品N-[(5-溴-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-1-基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯(7-2)(6000mg)通过{仪器:SFC-80 (Thar, Waters) 柱:AD 20\*250mm, 10μm (Daicel), 流动相:CO<sub>2</sub>/EtOH(1%甲醇氨)=87/13}分离成两个手性峰, 得到(R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2700mg, 产率45%, ee:100%, 保留时间1.82min)为白色固体, 以及(S)-((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2200mg, 产率36%, ee:100%, 保留时间2.62min)作为白色固体获得。

[0808] (R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(26-3)

[0809] 在0℃, 向(R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(900mg, 2.62mmol)的THF(15mL)溶液中添加氢化钠(156mg, 5.24mmol)。在室温搅拌混合物15分钟。添加碘甲烷

(1.11g, 7.86mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。将水(10mL)和EA(20mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用饱和NaCl水溶液(15mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,以石油醚(100%)至EtOAc(35%)和石油醚(65%)的梯度洗脱,得到(R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(744mg, 2.09mmol, 82.6%产率)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 256 [M-100]<sup>+</sup>。

[0810] (S)-((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(26-4)

[0811] 向在0℃的(S)-((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(900mg, 2.62mmol)的THF(15mL)溶液中添加氢化钠(156mg, 5.24mmol)。在室温搅拌混合物15分钟。然后,添加碘甲烷(1.11g, 7.86mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。将水(10mL)和EA(20mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用饱和NaCl水溶液(15mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,以石油醚(100%)至EtOAc(35%)和石油醚(65%)的梯度洗脱,得到(S)-((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(700mg, 1.96mmol, 74.8%产率)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 256 [M-100]<sup>+</sup>。

[0812] (R)-((5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(26-5)

[0813] 在室温、在N<sub>2</sub>气氛下,向(R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.3g, 3.66mmol)的1,4-二噁烷(20mL)溶液中添加1H-吡唑(750mg, 11.00mmol)、CuI(350mg, 1.84mmol)、碳酸铯(2.39g, 7.32mmol)和N,N'-二甲基-1,2-乙二胺(323mg, 3.67mmol)。然后,在N<sub>2</sub>气氛下,在110℃搅拌混合物2天。冷却至室温后,残余物过滤,浓缩滤液。所得混合物经硅胶色谱提纯,以石油醚(100%)和EtOAc(0%)至石油醚(80%)和EtOAc(20%)的梯度洗脱,得到(R)-((5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(600mg, 产率:48%)为无色油状物。MS (ESI) :m/z 244, 288, 366 [M-100+1, M-56+1, M+Na]<sup>+</sup>。

[0814] (S)-((5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(26-6)

[0815] 在室温、在N<sub>2</sub>气氛下,向(S)-((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(900mg, 2.54mmol)的1,4-二噁烷(20mL)溶液中添加1H-吡唑(518mg, 7.62mmol)、CuI(241mg, 1.27mmol)、碳酸铯(1.66g, 5.08mmol)和N,N'-二甲基-1,2-乙二胺(224mg, 2.54mmol)。然后,在N<sub>2</sub>气氛下,在110℃搅拌混合物2天。冷却至室温后,残余物过滤并浓缩滤液。所得混合物经硅胶色谱提纯,以石油醚(100%)和EtOAc(0%)至石油醚(80%)和EtOAc(20%)的梯度洗脱,得到(S)-((5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(360mg, 产率:40%)为无色油状物。MS (ESI) :m/z 244, 288, 366 [M-100+1, M-56+1, M+Na]<sup>+</sup>。

[0816] (R)-1-((5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺(化合物186)

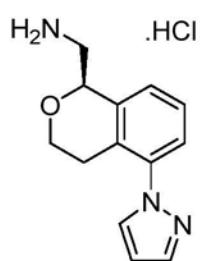
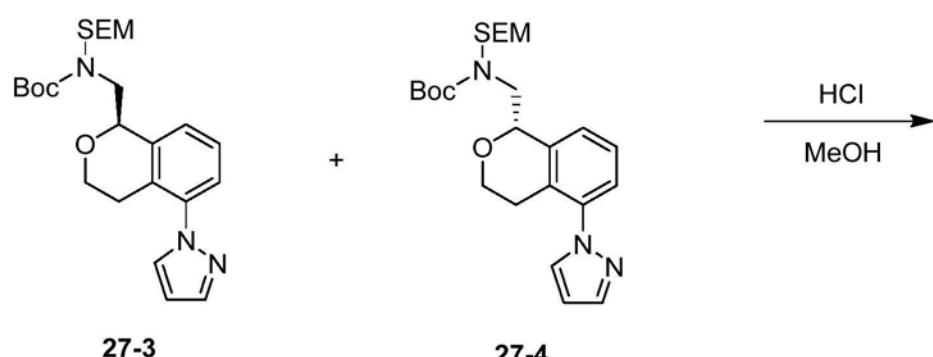
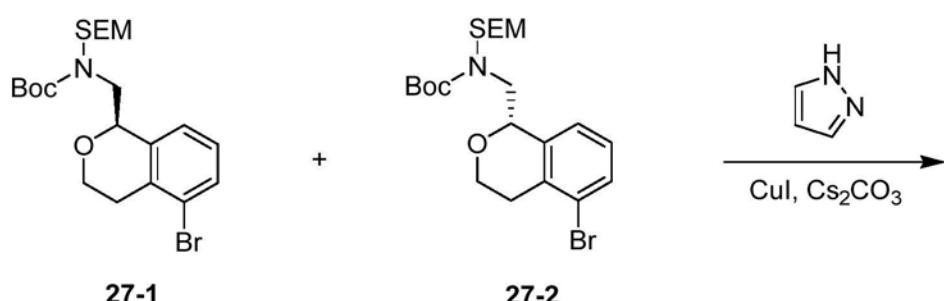
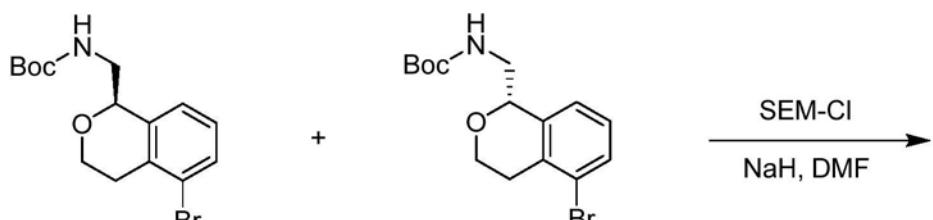
[0817] 在0℃,向(R)-((5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(600mg, 1.74mmol)的EtOAc(20mL)溶液中添加HCl/EA(4M, 10mL)。在环境温度搅拌反应4小时。完成后,除去溶剂且残余物用EtOAc(2x10mL)洗涤,得到所需化合物(450mg, 产率:82%)盐酸盐为白色固体。手性HPLC:柱:AY-H(250×4.6mm, 5μm;流动相:正己烷(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=80:20;温度=40℃;流速=1.0mL/min;保留时间=18.67min;对映异构体纯

度:100% ee。MS (ESI) :m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :δ:8.13 (d, J=2.0Hz, 1H) , 8.05 (d, J=2.0Hz, 1H) , 7.53~7.45 (m, 3H) , 6.74 (t, J=2.0Hz, 1H) , 5.24~5.22 (m, 1H) , 4.22~4.17 (m, 1H) , 3.83~3.78 (m, 1H) , 3.73~3.70 (m, 1H) , 3.42~3.38 (m, 1H) , 2.93~2.87 (m, 1H) , 2.82 (s, 3H) , 2.48~2.44 (m, 1H) 。

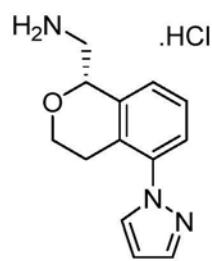
[0818] (S)-1-(5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺(化合物187)

[0819] 在0℃,向(S)-(5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2) (360mg, 1.04mmol)的EtOAc (20mL)溶液中添加HCl/EA (4M, 10mL)。在环境温度搅拌反应4小时。完成后,除去溶剂且残余物用EtOAc (2x10mL)洗涤,得到所需化合物(2, 230mg, 产率: 70%)盐酸盐为白色固体。手性HPLC:柱:AY-H (250×4.6mm, 5μm; 流动相:正己烷 (0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 80:20; 温度=40℃; 流速=1.0mL/min; 保留时间=23.18min; 对映异构体纯度:100% ee。MS (ESI) :m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ:7.95~7.94 (m, 1H) , 7.86~7.85 (m, 1H) , 7.45~7.35 (m, 3H) , 6.59 (m, 1H) , 5.16~5.15 (m, 1H) , 4.15~4.11 (m, 1H) , 3.76~3.71 (m, 1H) , 3.65~3.62 (m, 1H) , 3.36~3.32 (m, 1H) , 2.89~2.82 (m, 1H) , 2.75 (s, 3H) , 2.43~2.38 (m, 1H) 。

[0820] 方案27



化合物 188



化合物 189

[0821] (R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(27-1)

[0822] 在0℃、在N<sub>2</sub>气氛下,向(R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2.0g, 5.84mol)的DMF(20mL)溶液中添加氢化钠(463mg, 11.6mmol)。在室温搅拌30分钟后,将

SEMC1 (1.93g, 11.6mmol) 添加至混合物中并在室温搅拌2小时。通过LCMS监测反应。当反应完成时,添加H<sub>2</sub>O (20mL) 以淬灭反应。所得混合物用DCM (2 x 20mL) 萃取。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得混合物经正相HPLC提纯,以石油醚(100%) 和EtOAc (0%) 至石油醚(90%) 和EtOAc (10%) 的梯度洗脱,得到 (R)-((5-溴异色满-1-基) 甲基) ((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (2.20g, 产率: 80%) 为无色油状物。MS (ESI) : m/z 494, 496 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0823] (S)-((5-溴异色满-1-基) 甲基) ((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (27-2)

[0824] 在0℃,向 (S)-((5-溴异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (2.0g, 5.84mmol) 的DMF (10mL) 溶液中添加氢化钠 (580mg, 14.5mmol)。在室温搅拌30分钟后,将SEMC1 (2.41g, 14.5mmol) 添加至混合物中并在室温搅拌2小时。将水 (20mL) 添加至反应容器中且所得混合物用EtOAc (2 x 20mL) 萃取。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得混合物经正相HPLC提纯,以石油醚(100%) 和EtOAc (0%) 至石油醚(95%) 和EtOAc (5%) 的梯度洗脱,得到 (S)-((5-溴异色满-1-基) 甲基) ((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (2.30g, 4.86mmol) 为无色油状物。MS (ESI) : m/z 494, 496 [M+Na]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.45–7.42 (m, 1H), 7.24–7.03 (m, 2H), 5.07–4.97 (m, 2H), 4.77–4.66 (m, 1H), 4.11–4.08 (m, 1H), 3.81–3.65 (m, 2H), 3.52–3.44 (m, 3H), 2.82–2.79 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.94–0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[0825] (R)-((5-(1H-吡唑-1-基) 异色满-1-基) 甲基) ((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (27-3)

[0826] 在室温、在N<sub>2</sub>气氛下,向装有 (R)-((5-溴异色满-1-基) 甲基) ((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (1.0g, 2.12mmol) 的1,4-二噁烷 (30mL) 溶液的密封管中添加1H-吡唑 (432mg, 6.36mmol)、CuI (200mg, 1.06mmol)、碳酸铯 (1.38g, 4.24mmol) 和N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (187mg, 2.12mmol)。在N<sub>2</sub>气氛下,在室温搅拌10分钟后,将该管加热至110℃持续3天。反应经TLC监测。冷却至室温后,过滤混合物。浓缩滤液并经正相HPLC提纯,以石油醚(100%) 和EtOAc (0%) 至石油醚(90%) 和EtOAc (10%) 的梯度洗脱,得到 (R)-((5-(1H-吡唑-1-基) 异色满-1-基) 甲基) ((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (560mg, 产率: 49%) 为无色油状物。MS (ESI) : m/z 482 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0827] (S)-((5-(1H-吡唑-1-基) 异色满-1-基) 甲基) ((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (27-4)

[0828] 在室温、在N<sub>2</sub>气氛下,向装有 (S)-((5-溴异色满-1-基) 甲基) ((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (1.0g, 2.12mmol) 的1,4-二噁烷 (30mL) 溶液的密封管中添加1H-吡唑 (432mg, 6.36mmol)、CuI (200mg, 1.06mmol)、碳酸铯 (1.38g, 4.24mmol) 和N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (187mg, 2.12mmol)。然后,在110℃搅拌混合物3天。浓缩后,所得混合物经正相HPLC提纯,以石油醚(100%) 和EtOAc (0%) 至石油醚(90%) 和EtOAc (10%) 的梯度洗脱,得到 (S)-((5-(1H-吡唑-1-基) 异色满-1-基) 甲基) ((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (550mg, 产率: 56%) 为无色油状物。MS (ESI) : m/z 482 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0829] (R)-((5-(1H-吡唑-1-基) 异色满-1-基) 甲胺盐酸盐 (化合物188)

[0830] 在室温,向 (R)-((5-(1H-吡唑-1-基) 异色满-1-基) 甲基) ((2-(三甲基甲硅烷基)

乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg, 1.08mmol)的EA(5mL)溶液中添加4N HC1/EA(10mL)。然后,在室温搅拌混合物3小时。浓缩所得混合物,且残余物用EA(2 x 10mL)洗涤,得到粗产物。经手性HPLC提纯得到白色固体(300mg,产率:82%)。手性HPLC:柱:AY-H(100×4.6mm,5um;流动相:MeOH(0.2%甲醇氨);温度=40℃;CO<sub>2</sub>流速=3.6mL/min;共溶剂流速=0.4mL/min;共溶剂%10;总流量:4;保留时间=3.27min;对映异构体纯度:98%ee。MS(ESI):m/z 230[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ8.06-7.90(m,2H),7.47-7.42(m,3H),6.69-6.65(m,1H),5.14(d,J=8.8Hz,1H),4.20-4.15(m,1H),3.81-3.76(m,1H),3.63-3.60(m,1H),3.29-3.26(m,1H),2.94-2.86(m,1H),2.47-2.42(m,1H)。

[0831] (S)-(5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物189)

[0832] 在室温,向(S)-(5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲基)((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(550mg,1.20mmol)的EA(5mL)溶液中添加4N HC1/EA(10mL)。然后,在室温搅拌混合物4小时。浓缩后,残余物用EA(2 x 10mL)洗涤,得到白色固体。(320mg,产率:90%)。MS(ESI):m/z 230[M+H]<sup>+</sup>。(手性分析报告:两个峰(1:19))。固体经手性-HPLC提纯。{仪器:SFC-80(Thar,Waters);柱:AY 20\*250mm,10um(Daicel);柱温:35℃;流动相:CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2%甲醇氨)=80/20;流速:80g/min;背压:100巴;检测波长:214nm;循环时间:5.0min;样品溶液:320mg,溶于16mL甲醇;注射体积:1.0mL}。获得250mg灰黄色油状物。向(S)-(5-(1H-吡唑-1-基)异色满-1-基)甲胺(250mg,1.09mmol)的EA(5mL)溶液中添加4M HC1/EA溶液(5mL)。然后,在室温搅拌混合物10分钟,真空除去溶剂,且沉淀物用EA(2 x 10mL)洗涤,得到白色固体(222mg,产率:67%)。手性HPLC:柱:AY-H(100×4.6mm,5um;流动相:MeOH(0.2%甲醇氨);温度=40.2℃;CO<sub>2</sub>流速=3.6mL/min;共溶剂流速=0.4mL/min;共溶剂%10;总流量:4;保留时间=3.63min;对映异构体纯度:96%ee。MS(ESI):m/z 230[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ87.97-7.80(m,2H),7.48-7.37(m,3H),6.62-6.58(m,1H),5.12(d,J=7.2Hz,1H),4.19-4.15(m,1H),3.79-3.75(m,1H),3.61-3.59(m,1H),3.31-3.27(m,1H),2.95-2.88(m,1H),2.47-2.44(m,1H)。

[0833] (R)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0834] 在密封管中,向(R)-(5-溴异色满-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(900mg,2.52mmol)的NMP(10mL)溶液中添加碳酸铯(821mg,2.52mmol)、1,10-菲咯啉(90.8mg,504μmol)、1H-咪唑(514mg,7.56mmol)和碘化铜(I)(95.9mg,504μmol)。将反应混合物加热至110℃并在该温度搅拌24小时。过滤冷却的混合物。将水(30mL)和EA(50mL)添加至过滤器中,并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用水(2 x 15mL)和饱和NaCl水溶液液(15mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,以石油醚(100%)至EtOAc(65%)和石油醚(35%)的梯度洗脱,得到(R)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(735mg,2.14mmol,85%产率)为黄色油状物。MS(ESI):m/z 344[M+H]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ87.59(s,1H),7.38-7.30(m,1H),7.21-7.16(m,2H),7.06(s,1H),5.05-5.02(m,1H),4.06~4.04(m,1H),3.96~3.79(m,1H),3.72-3.66(m,1H),3.42-3.31(m,1H),3.01(s,3H),2.71-2.64(m,1H),2.48-2.44(m,1H),1.49(s,9H)。

[0835] (R)-1-(5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物182)

[0836] 向(R)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯

(700mg, 2.03mmol) 的EtOAc (5mL) 溶液中添加氯化氢 (441mg, 12.1mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。浓缩混合物, 得到 (R)-1-(5-(1H-咪唑-1-基) 异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐 (546mg, 1.95mmol, 96.2%产率) 为黄色固体。手性HPLC: 柱AS-H (250\*4.6mm 5um); 流动相: 正己烷 (0.1%DEA) : EtOH (0.1%DEA) = 80:20; 温度 = 40°C; 流速 = 1.0mL/min; 保留时间 = 5.460min; 对映异构体纯度: 100% ee。MS (ESI) : m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 9.65 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 5.29 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.51 (s, 3H)。

[0837] (S)-((5-(1H-咪唑-1-基) 异色满-1-基) 甲基) (甲基) 氨基甲酸叔丁基酯

[0838] 在密封管中, 向 (S)-((5-溴异色满-1-基) 甲基) (甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (600mg, 1.68mmol) 的NMP (10mL) 溶液中添加1,10-菲咯啉 (302mg, 1.68mmol)、碳酸铯 (1.09g, 3.36mmol) 和1H-咪唑 (343mg, 5.04mmol) 和碘化铜 (I) (319mg, 1.68mmol)。将反应混合物加热至110°C并在该温度搅拌2天。过滤冷却的混合物。将水 (20mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 添加至过滤器中, 并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层, 且有机相用水 (2 x 10mL) 和饱和NaCl水溶液液 (15mL) 洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯, 以石油醚 (100%) 至EtOAc (65%) 和石油醚 (35%) 的梯度洗脱, 得到 (S)-((5-(1H-咪唑-1-基) 异色满-1-基) 甲基) (甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (200mg, 582μmol, 34%产率) 为黄色油状物。MS (ESI) : m/z 344 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.59 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

[0839] (S)-1-(5-(1H-咪唑-1-基) 异色满-1-基)-N-甲基甲胺盐酸盐 (化合物183)

[0840] 向 (S)-((5-(1H-咪唑-1-基) 异色满-1-基) 甲基) (甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (250mg, 727μmol) 的乙酸乙酯 (3mL) 溶液中添加氯化氢 (132mg, 3.63mmol)。在环境温度搅拌反应16小时。LC-MS指示形成所述标题化合物。浓缩混合物, 得到 (S)-1-(5-(1H-咪唑-1-基) 异色满-1-基)-N-甲基甲胺 (153mg, 632μmol, 87%产率) 为灰白色固体。手性HPLC: 柱AS-H (250\*4.6mm 5um); 流动相: 正己烷 (0.1%DEA) : EtOH (0.1%DEA) = 80:20; 温度 = 40°C; 流速 = 1.0mL/min; 保留时间 = 18.271min; 对映异构体纯度: 100% ee。MS (ESI) : m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD-d4) : 89.26 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 5.23 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 1H)。

[0841] (S)-((5-(1H-咪唑-1-基) 异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯

[0842] 向 (S)-((5-溴异色满-1-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁基酯 (400mg, 1.16mmol) 的NMP (8mL) 溶液中添加1H-咪唑 (236mg, 3.48mmol)、碘化铜 (I) (110mg, 580μmol)、碳酸铯 (755mg, 2.32mmol) 和 (S)-1-((1-苄基吡咯烷-2-基) 甲基)-2-甲基-1H-咪唑 (148mg, 580μmol)。在密封管中, 在110°C搅拌混合物48。过滤冷却的混合物。将水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 添加至滤液中, 并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且有机相用水 (2 x 15mL) 和饱和NaCl水溶液液 (15mL) 洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯, 以石油醚 (100%) 至EtOAc (65%) 和石油醚 (35%) 的梯度洗脱, 得到

(S)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(196mg,597μmol)为黄色油状物。MS (ESI) :m/z 330[M+H]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :87.59 (s, 1H) , 7.35-7.31 (m, 2H) , 7.21 (s, 1H) , 7.18-7.16 (m, 1H) , 7.06 (s, 1H) , 5.06 (s, 1H) , 4.86 (d, J=7.2, 1H) , 4.14-4.05 (m, 1H) , 3.88-3.83 (m, 1H) , 3.71-3.65 (m, 1H) , 3.37-3.31 (m, 1H) , 2.79-2.71 (m, 1H) , 2.42-2.37 (m, 1H) , 1.44 (s, 9H) 。

[0843] (S)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物185)

[0844] 向(S)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(180mg,546μmol)的EtOAc (6mL) 溶液中添加氯化氢(119mg,3.27mmol)。在环境温度搅拌反应5小时。浓缩混合物,得到(S)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(147mg,489μmol,产率:90%)为淡黄色固体。手性HPLC:柱AD-H (100\*4.6mm 5um) ;共溶剂:MeOH (1%甲醇氨);CO<sub>2</sub>流速:3.4;共溶剂流速:0.6;共溶剂:15%;总流量:4;温度=39.3℃;保留时间=4.23min;对映异构体纯度:98.7%ee。MS (ESI) :m/z 230[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD-d4) :89.31 (s, 1H) , 7.89-7.60 (m, 2H) , 7.58-7.54 (m, 3H) , 5.17 (d, J=8.0Hz, 1H) , 4.24-4.21 (m, 1H) , 3.87-3.82 (m, 1H) , 3.67-3.63 (m, 1H) , 3.30-3.27 (m, 1H) , 2.94-2.87 (m, 1H) , 2.54-2.49 (m, 1H) 。

[0845] (R)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0846] 向(R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg,1.46mmol)的NMP (10mL) 溶液中添加1H-咪唑(298mg,4.38mmol)、(S)-1-((1-苄基吡咯烷-2-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑(186mg,730μmol)、碳酸铯(951mg,2.92mmol)和碘化铜(I)(138mg,730μmol)。在110℃、在N<sub>2</sub>保护下搅拌混合物48小时。将冷却的混合物用水(30mL)和EtOAc (30mL)稀释,并过滤溶液。滤液转移至分液漏斗。分离各层且有机相用水(2 x 20mL)和饱和NaCl水溶液(20mL)洗涤。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯,经石油醚(100%)至EtOAc (90%)和石油醚(10%)的等度洗脱,得到(R)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(99.9mg,303μmol)为黄色悬浮液。MS (ESI) :m/z 330[M+H]<sup>+</sup>。

[0847] (R)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物184)

[0848] 向(R)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(200mg,607μmol)的EtOAc (6mL) 溶液中添加氯化氢(1.21mL,3.64mmol)。在环境温度搅拌反应5小时。浓缩混合物,得到(R)-((5-(1H-咪唑-1-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(161mg,533μmol,87.8%)为黄色固体。手性HPLC:柱AD-H (100\*4.6mm 5um) ;共溶剂:MeOH (1%甲醇氨);CO<sub>2</sub>流速:3.4;共溶剂流速:0.6;共溶剂:15%;总流量:4;温度=41.6℃;保留时间=2.63min;对映异构体纯度:98.6%ee。MS (ESI) :m/z 230[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD-d4) :89.31-9.30 (m, 1H) , 7.89-7.84 (m, 2H) , 7.58-7.54 (m, 3H) , 5.17-5.16 (m, 1H) , 4.24-4.21 (m, 1H) , 3.87-3.82 (m, 1H) , 3.67-3.64 (m, 1H) , 3.30-3.26 (m, 1H) , 2.94-2.87 (m, 1H) , 2.54-2.49 (m, 1H) 。

[0849] (R)-甲基((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0850] 在-78℃,向装有噁唑(203mg,2.94mmol)的THF (20mL) 溶液的密封管中添加正丁基锂(225mg,3.52mmol)。在-78℃搅拌0.5小时后,所得溶液用氯化锌(801mg,5.88mmol)处理并温热至室温。将(R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(700mg,1.96mmol)和四(三苯基膦)钯(452mg,392μmol)添加至反应混合物。将密封管在105℃在Biotage Smith Synthesis上用微波照射2小时。通过LCMS监测反应。浓缩后,所得混合物经

正相HPLC提纯,以石油醚(100%)和EtOAc(0%)至石油醚(90%)和EtOAc(10%)的梯度洗脱,得到(R)-甲基((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(550mg,1.59mmol)为黄色固体。MS (ESI) :m/z 245[M-100+1]<sup>+</sup>。

[0851] (R)-N-甲基-1-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物104)

[0852] 将(R)-甲基((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(530mg,1.53mmol)在HCl/EA(20mL)中的混合物在室温搅拌2小时。浓缩后,残余物用EA(2 x 10mL)洗涤,得到(R)-N-甲基-1-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺(370mg,1.51mmol)作为黄色固体。手性HPLC:OZ-H(250\*4.6mm 5um);流动相:正己烷(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=70:30;温度:40℃;保留时间=5.81min;对映异构体纯度:100%ee。MS (ESI) :m/z 245[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :δ 8.11 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)。

[0853] (R)-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0854] 在-78℃,向装有噁唑(216mg,3.14mmol)的THF(30mL)溶液的密封管中添加正丁基锂(242mg,3.78mmol)。在-78℃搅拌0.5小时后,所得溶液用氯化锌(858mg,6.30mmol)处理并温热至室温。(R)-((5-溴异色满-1-基)甲基)((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.0g,2.10mmol)和四(三苯基膦)钯(2.42g,2.10mmol)添加至反应混合物。将密封管在105℃在Biotage Smith Synthesis上用微波照射2小时。通过LCMS监测反应。浓缩后,所得混合物经正相HPLC提纯,以石油醚(100%)和EtOAc(0%)至石油醚(90%)和EtOAc(10%)的梯度洗脱,得到(R)-((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(540mg,产率:56%)为无色油状物。MS (ESI) :m/z 483[M+Na]<sup>+</sup>。

[0855] (R)-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物106)

[0856] 在室温向(R)-((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(540mg,1.17mmol)的EA(5mL)溶液中添加4N HCl/EA(10mL)。然后,在室温搅拌混合物3小时。浓缩后,残余物用EA(2 x 10mL)洗涤,得到所需产物(300mg,产率:85%)为白色固体。MS (ESI) :m/z 231[M+H]<sup>+</sup>。在室温向(R)-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺(300mg,1.30mmol)的DCM(20mL)溶液中添加二碳酸二-叔丁基酯(567mg,2.60mmol)和2M NaOH的H<sub>2</sub>O溶液(1.3mL)。然后,在室温搅拌混合物16小时。水(10mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相用DCM(2 x 15mL)萃取。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得混合物经正相HPLC提纯,以石油醚(100%)和EtOAc(0%)至石油醚(80%)和EtOAc(20%)的梯度洗脱,得到(R)-((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(200mg,605μmol)为无色油状物。MS (ESI) :m/z 353[M+Na]<sup>+</sup>。在0℃,向(R)-((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(200mg,605μmol)的EtOAc(5mL)溶液中添加HCl/EA(4M,5mL)。在环境温度搅拌反应4小时。完成后,除去溶剂且残余物用EtOAc(2 x 10mL)洗涤,得到所需化合物(200mg,产率:77%)盐酸盐为灰黄色固体。手性HPLC:柱:Enantiopak AD (4.6 x 100mm, 5um);共溶剂:MeOH(0.2%甲醇氨);温度=39.6℃;CO<sub>2</sub>流速=3mL/min;共溶剂流速:1;共溶剂%:25;总流量:

4;保留时间=1.54min;对映异构体纯度:99% ee。MS (ESI) :m/z 231 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :88.18-8.15 (m, 1H) , 7.94-7.92 (m, 1H) , 7.54-7.47 (m, 3H) , 5.15 (d, J=6.4Hz, 1H) , 4.28-4.24 (m, 1H) , 3.88-3.83 (m, 1H) , 3.61-3.58 (m, 1H) , 3.38-3.26 (m, 2H) , 3.21-3.17 (m, 1H)。

[0857] (S)-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0858] 在-78℃,向装有噁唑(261mg,3.79mmol)的THF(20mL)溶液的密封管中添加正丁基锂(291mg,4.55mmol)。在-78℃搅拌0.5小时后,将所得溶液用氯化锌(1.03g,7.58mmol)处理并温热至室温。将(S)-((5-溴异色满-1-基)甲基)((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.2g,2.53mmol)和四(三苯基膦)钯(583mg,505μmol)添加至反应混合物。将密封管在105℃在Biotage Smith Synthesis上用微波照射2小时。通过LCMS监测反应。浓缩后,所得混合物经正相HPLC提纯,以石油醚(100%)和EtOAc(0%)至石油醚(90%)和EtOAc(10%)的梯度洗脱,得到(S)-((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(700mg,产率:58%)为无色油状物。MS (ESI) :m/z 483 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0859] (S)-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺盐酸盐(化合物107)

[0860] 在室温,向(S)-((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(680mg,1.47mmol)的EA(5mL)溶液中添加HCl/EA(10mL)。然后,在室温搅拌混合物2小时。浓缩后,残余物用EA(2 x 10mL)洗涤。将所得固体溶于H<sub>2</sub>O(20mL)并用2N NaOH溶液调节至pH=10。混合物用DCM(10 x 20mL)萃取。合并的有机级分在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并浓缩,得到所需产物为黄色油状物(280mg,产率:80%)。MS (ESI) :m/z 231 [M+H]<sup>+</sup>。在室温,向(S)-(5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲胺(280mg,1.21mmol)的DCM(20mL)溶液中添加2N NaOH溶液(1.21mL)和二碳酸二-叔丁基酯(528mg,2.42mmol)。然后,在室温搅拌混合物16小时。将水(10mL)添加至反应容器中并将所得双相混合物转移至分液漏斗。分离各层且水相用DCM(2 x 15mL)萃取。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得混合物经正相HPLC提纯,以石油醚(100%)和EtOAc(0%)至石油醚(80%)和EtOAc(20%)的梯度洗脱,得到((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸(S)-叔丁基酯(250mg,产率:63%)为无色油状物。MS (ESI) :m/z 353 [M+Na]<sup>+</sup>。在0℃,向(S)-((5-(噁唑-2-基)异色满-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(250mg,756μmol)的EtOAc(5mL)溶液中添加HCl/EA(4M,5mL)。在环境温度搅拌反应4小时。完成后,除去溶剂且残余物用EtOAc(2 x 10mL)洗涤,得到所需化合物(160mg,产率:70%)盐酸盐为灰黄色固体。手性HPLC:柱:AY-H (4.6 x 100mm,5μm);共溶剂:MeOH(0.2%甲醇氨);温度=40℃;CO<sub>2</sub>流速=3.6mL/min;共溶剂流速:0.4;共溶剂%:10;总流量:4;保留时间=4.24min;对映异构体纯度:100% ee。MS (ESI) :m/z 231 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :88.19-8.15 (m, 1H) , 7.94-7.92 (m, 1H) , 7.54-7.48 (m, 3H) , 5.15 (d, J=8.4Hz, 1H) , 4.28-4.23 (m, 1H) , 3.89-3.83 (m, 1H) , 3.61-3.58 (m, 1H) , 3.38-3.25 (m, 2H) , 3.21-3.16 (m, 1H)。

[0861] (R)-(6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺二盐酸盐(化合物198)

[0862] 使用在方案23中描述的程序,用2-溴吡啶替代4-溴-2-甲基吡啶,制备标题化合

物。白色固体(310mg,产率=88%)。(ESI): $m/z$  269[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ8.77(d,J=6.4Hz,1H),7.92(s,1H),7.84(d,J=5.6Hz,1H),7.46-7.34(m,3H),5.05(dd,J=2.8/10.4Hz,1H),4.33(d,J=9.6Hz,1H),4.04-3.98(m,1H),3.61-3.49(m,2H),3.04-2.98(m,2H),2.88(s,3H),1.90-1.85(m,2H)。

[0863] (S)-(6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺二盐酸盐(化合物199)

使用在方案23中描述的程序,用2-溴吡啶替代4-溴-2-甲基吡啶,制备标题化合物。白色固体(270mg,产率=94%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ8.77(d,J=6.4Hz,1H),7.92(s,1H),7.84(d,J=5.6Hz,1H),7.46-7.34(m,3H),5.05(dd,J=2.8/10.4Hz,1H),4.33(d,J=9.6Hz,1H),4.04-3.98(m,1H),3.61-3.49(m,2H),3.04-2.98(m,2H),2.88(s,3H),1.90-1.85(m,2H)。(ESI): $m/z$  269[M+H]<sup>+</sup>。

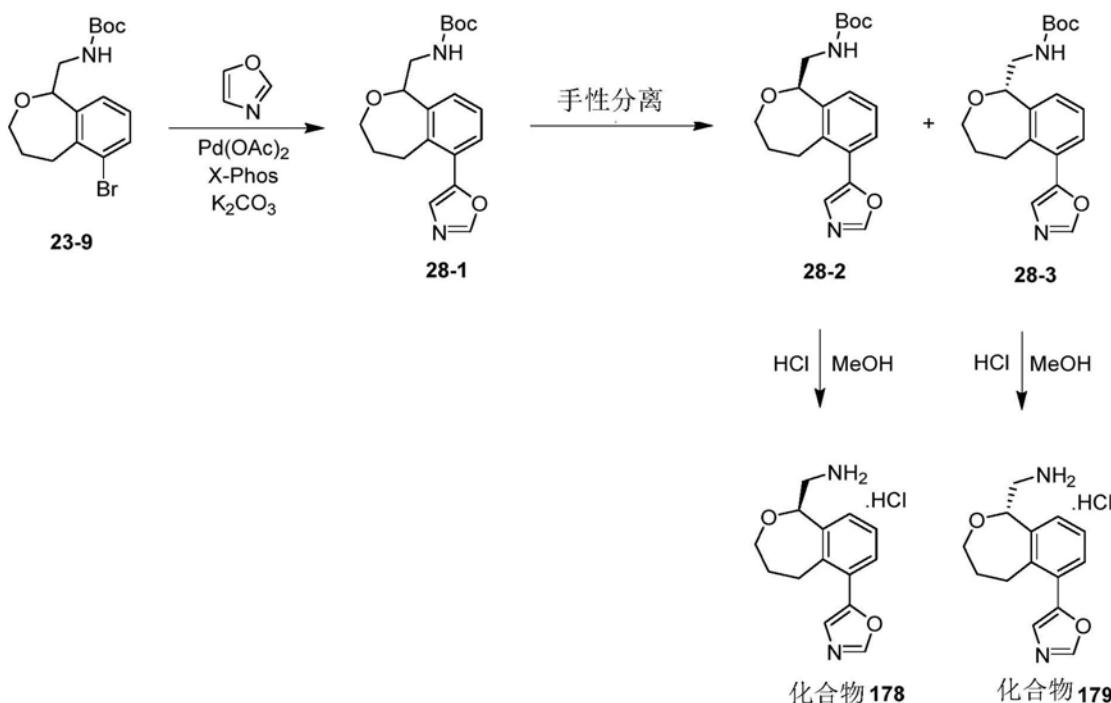
[0864] (R)-N-甲基-1-(6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺二盐酸盐(化合物196)

[0865] 使用在方案23中描述的程序,用2-溴吡啶替代4-溴-2-甲基吡啶,制备标题化合物。白色固体。(208mg,产率=78%)。MS(ESI): $m/z$  245[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ8.86-8.81(m,1H),7.53-7.51(m,2H),7.40-7.32(m,2H),5.07-5.04(m,1H),4.35-4.30(m,1H),4.03-3.97(m,1H),3.59-3.45(m,2H),3.30-3.24(m,1H),3.09-3.04(m,1H),1.92-1.88(m,2H)。手性HPLC:柱:AY-H 100×4.6mm 5um;共溶剂:EtOH(1%甲醇氨);CO<sub>2</sub>流速:3.6;共溶剂流速:0.4;共溶剂%:10;柱温:40℃;保留时间=10.43min;对映异构体纯度:100%ee。

[0866] (S)-N-甲基-1-(6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲胺二盐酸盐(化合物197)

[0867] 使用在方案23中描述的程序,用2-溴吡啶替代4-溴-2-甲基吡啶,制备标题化合物。白色固体(201mg,产率=75.0%)。MS(ESI): $m/z$  245[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ8.81-8.62(m,1H),7.52-7.31(m,4H),5.06-5.04(m,1H),4.35-4.30(m,1H),4.03-3.97(m,1H),3.59-3.45(m,2H),3.30-3.24(m,1H),3.09-3.04(m,1H),1.92-1.87(m,2H)。手性HPLC:柱:AY-H100×4.6mm 5um;共溶剂:EtOH(1%甲醇氨);CO<sub>2</sub>流速:3.6;共溶剂流速:0.4;共溶剂%:10;柱温:40℃;保留时间=8.14min;对映异构体纯度:96%ee。

方案28



[0868] N- {[6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基} 氨基甲酸叔丁基酯 (28-1)

[0869] 在N<sub>2</sub>下,向N-[ (6-溴-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基) 甲基]氨基甲酸叔丁基酯(6.0g,16.9mmol)的DMA(60mL)溶液中添加1,3-噁唑(1.75g,25.4mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.0g,50.7mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(759mg,3.38mmol)、X-Phos(3.21g,6.76mmol)。在120℃搅拌混合物5小时。冷却混合物至室温。将水(200mL)添加至反应容器中且所得混合物用EtOAc(3×120mL)萃取。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯(P.E/EA=3/1),得到N-[ (6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基) 甲基]氨基甲酸叔丁基酯(3.4g,9.88mmol)为黄色油状物(产率:58%)。MS (ESI) m/z: 245 [M-Boc]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.97 (s, 1H), 7.39–7.37 (m, 1H), 7.25–7.24 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.77–4.74 (m, 1H), 4.25–4.21 (m, 1H), 4.15–4.10 (m, 2H), 3.51–3.45 (m, 1H), 3.25–3.19 (m, 1H), 2.97–2.90 (m, 1H), 1.93–1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0870] 制备 (R) - (6- (噁唑-5-基) -1,3,4,5-四氢苯并 [c] 氧杂环庚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (28-2) 和 (S) - (6- (噁唑-5-基) -1,3,4,5-四氢苯并 [c] 氧杂环庚-1-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (28-3)

[0871] 将N-{{[6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(3.2g,9.29mmol)手性分离,其使用柱:RRWHELK 20×250mm,10μm(Daice1)以及流动相:CO<sub>2</sub>/IPA(0.2%甲醇氨)=70/30,得到(R)-(6-(噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(1.3g)为黄色油状物。手性HPLC:柱:(R,R)-Whelk-01 4.6×100mm 5μm;共溶剂:IPA(0.1%DEA);CO<sub>2</sub>流速:2.8;共溶剂流速:1.2;共溶剂%:30;柱温:40℃;保留时间=1.2min;对映异构体纯度:99%ee;以及(S)-(6-(噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(1.3g)为黄色油状物。手性:柱:(R,R)-Whelk-01 4.6×100mm 5μm;共溶剂:IPA(0.1%DEA);CO<sub>2</sub>流速:2.8;共溶剂流速:1.2;共溶剂%:30;柱温:40℃;保留时间=1.46min;对映异构体纯度:96%ee。

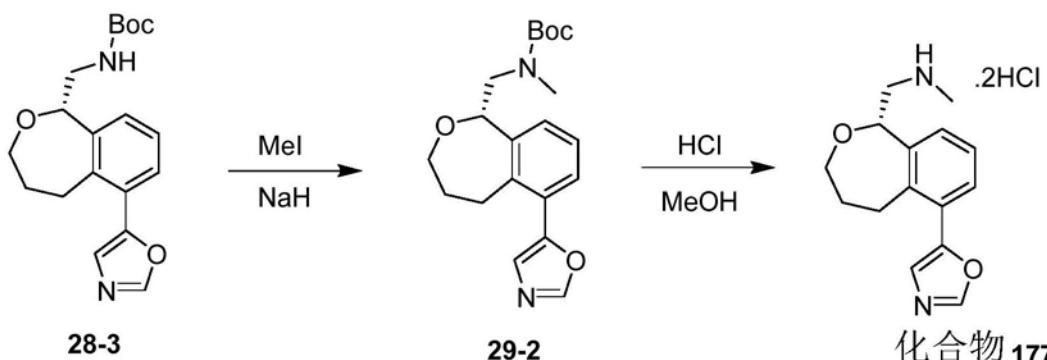
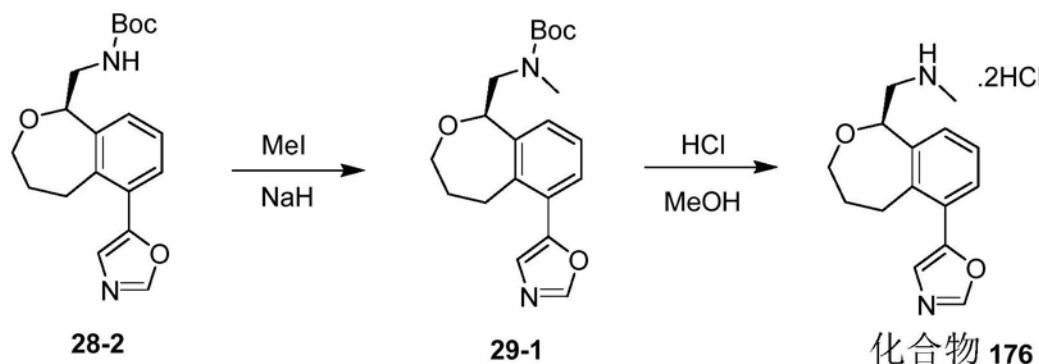
[0872] 制备1-[ (1R) -6- (1,3-噁唑-5-基) -1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基] 甲胺 (HCl盐) (化合物178)

[0873] 将N- {[ (1R) -6- (1,3-噁唑-5-基) -1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁基酯(330mg, 958 $\mu$ mol)的3M HCl/MeOH(15mL)溶液在室温搅拌3小时。真空浓缩混合物并向残余物添加EA/MeOH(5/1)(8mL)。所得混合物在室温搅拌10分钟然后过滤。收集固体并真空干燥,得到1-[ (1R) -6- (1,3-噁唑-5-基) -1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基] 甲胺 (HCl盐) (208mg, 740 $\mu$ mol)为白色固体。(产率=78%)。MS (ESI) :m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :88.86-8.81 (m, 1H) , 7.53-7.51 (m, 2H) , 7.40-7.32 (m, 2H) , 5.07-5.04 (m, 1H) , 4.35-4.30 (m, 1H) , 4.03-3.97 (m, 1H) , 3.59-3.45 (m, 2H) , 3.30-3.24 (m, 1H) , 3.09-3.04 (m, 1H) , 1.92-1.88 (m, 2H)。手性HPLC:柱:AY-H 100×4.6mm 5 $\mu$ m;共溶剂:EtOH(1%甲醇氨);CO<sub>2</sub>流速:3.6;共溶剂流速:0.4;共溶剂%:10;柱温:40℃;保留时间=10.43min;对映异构体纯度:100%ee。

[0874] 制备1-[ (1S) -6- (1,3-噁唑-5-基) -1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基] 甲胺 (HCl盐) (化合物179)

[0875] 将N- {[ (1S) -6- (1,3-噁唑-5-基) -1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基] 甲基} 氨基甲酸叔丁基酯(330mg, 958 $\mu$ mol)的3M HCl/MeOH(15mL)溶液在室温搅拌3小时。真空浓缩混合物,并向残余物添加EA/MeOH(5/1)(8mL)。所得混合物在室温搅拌10分钟然后过滤。收集固体并真空干燥,得到1-[ (1S) -6- (1,3-噁唑-5-基) -1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基] 甲胺 (201mg, 715 $\mu$ mol)为白色固体(产率:75.0%)。MS (ESI) :m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :88.81-8.62 (m, 1H) , 7.52-7.31 (m, 4H) , 5.06-5.04 (m, 1H) , 4.35-4.30 (m, 1H) , 4.03-3.97 (m, 1H) , 3.59-3.45 (m, 2H) , 3.30-3.24 (m, 1H) , 3.09-3.04 (m, 1H) , 1.92-1.87 (m, 2H)。手性HPLC:柱:AY-H 100×4.6mm 5 $\mu$ m;共溶剂:EtOH(1%甲醇氨);CO<sub>2</sub>流速:3.6;共溶剂流速:0.4;共溶剂%:10;柱温:40℃;保留时间=8.14min;对映异构体纯度:96%ee。

方案29



[0876] 制备N-甲基-N-{[(1R)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(29-1)

[0877] 向N-{[(1R)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(900mg, 2.61mmol)的DMF(8mL)的溶液中添加氢化钠(311mg, 7.83mmol)和碘甲烷(1.84g, 13.0mmol)。在环境温度搅拌反应2小时。将水(30mL)缓慢添加至反应容器中，并用Et<sub>2</sub>O(3×20mL)萃取混合物。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥，过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯(P.E/EA=4/1)，得到N-甲基-N-{[(1R)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(750mg, 2.09mmol)为黄色油状物(产率=80%)。MS (ESI) :m/z 259 [M-Boc]<sup>+</sup>。

[0878] 制备N-甲基-N-{[(1S)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(29-2)

[0879] 向N-{[(1S)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(900mg, 2.61mmol)的DMF(8mL)的溶液中添加氢化钠(311mg, 7.83mmol)和碘甲烷(1.11g, 7.83mmol)。在环境温度搅拌反应2小时。将水(30mL)缓慢添加至反应容器中，并用Et<sub>2</sub>O(3×20mL)萃取混合物。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥，过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯(P.E/EA=4/1)，得到N-甲基-N-{[(1S)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(700mg, 1.95mmol)为黄色油状物(产率:75%)。MS (ESI) :m/z 259 [M-Boc]<sup>+</sup>。

[0880] 制备甲基({[(1R)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺(HCl盐)(化合物176)

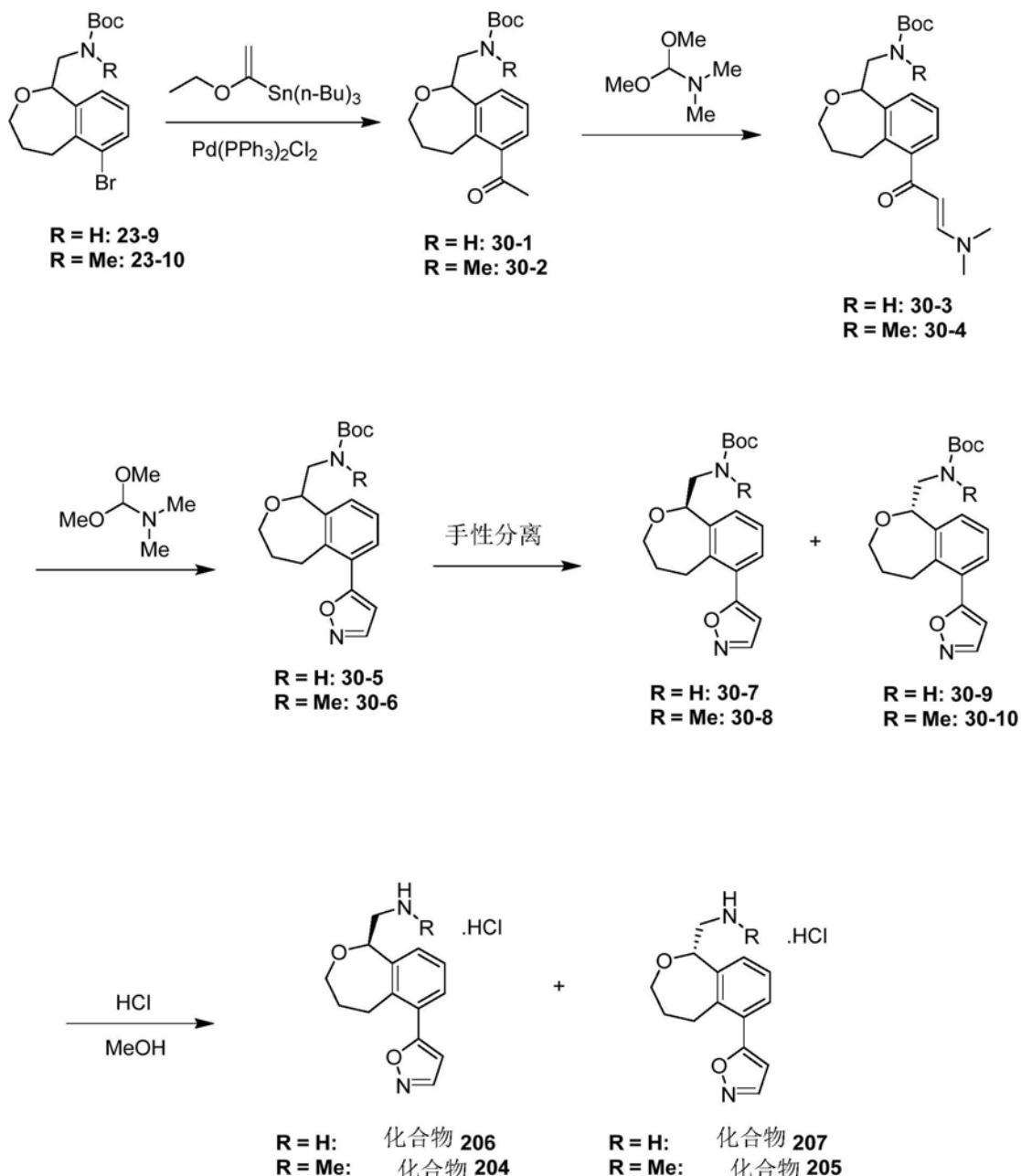
[0881] 将N-甲基-N-{[(1R)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(750mg, 2.09mmol)的3M HCl/MeOH(30mL)溶液在室温搅拌2小时。

然后,真空浓缩混合物。向残余物添加EA (10mL)。在室温搅拌混合物10分钟然后过滤。收集固体并真空干燥,得到甲基({[(1R)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺(HCl盐) (592mg, 2.00mmol) 为白色固体(产率:96.1%)。MS (ESI) :m/z 259 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :δ8.54-8.51 (m, 1H) , 7.52-7.50 (m, 1H) , 7.39-7.30 (m, 3H) , 5.15-5.12 (m, 1H) , 4.34-4.29 (m, 1H) , 4.03-3.96 (m, 1H) , 3.64-3.59 (m, 2H) , 3.31-3.25 (m, 1H) , 3.10-3.03 (m, 1H) , 2.86 (s, 3H) , 1.90-1.87 (m, 2H)。手性HPLC:柱:AY-H 100×4.6mm 5um;共溶剂:EtOH (1% 甲醇氨);CO<sub>2</sub>流速:3.6;共溶剂流速:0.4;共溶剂%:10;柱温:40℃;保留时间=4.98min;对映异构体纯度:99%ee。

[0882] 制备rel-甲基({[(1S)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺(HCl盐) (化合物177)

[0883] 将N-甲基-N-{{[(1S)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯 (700mg, 1.95mmol) 的3M HCl/MeOH (30mL) 溶液在室温搅拌2小时。然后,真空浓缩混合物。向残余物添加EA (10mL)。在室温搅拌混合物10分钟然后过滤。收集固体并真空干燥,得到甲基({[(1S)-6-(1,3-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺(HCl盐) (550mg, 1.86mmol) 为白色固体(产率=96%)。MS (ESI) :m/z 259 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :δ8.58-8.56 (m, 1H) , 7.52-7.32 (m, 4H) , 5.15-5.13 (m, 1H) , 4.34-4.31 (m, 1H) , 4.01-3.99 (m, 1H) , 3.66-3.62 (m, 2H) , 3.30-3.27 (m, 1H) , 3.09-2.87 (m, 4H) , 1.90-1.89 (m, 2H)。手性HPLC:柱:AY-H 100×4.6mm 5um;共溶剂:EtOH (1% 甲醇氨);CO<sub>2</sub>流速:3.6;共溶剂流速:0.4;共溶剂%:10;柱温:40.1℃;保留时间=3.48min;对映异构体纯度:99%ee。

方案30



[0884] 制备氨基甲酸N-[ (6-乙酰基-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基) 甲基]酯 (30-1)

[0885] 在N<sub>2</sub>下, 向N-[ (6-溴-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基) 甲基]氨基甲酸叔丁基酯 (6.0g, 16.8mmol) 的1,4-二噁烷 (1,4-dioxane) (70mL) 溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基) 锡烷 (9.10g, 25.2mmol) 和Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.35g, 3.36mmol)。在90℃搅拌混合物4小时。然后, 将反应混合物冷却至室温, 添加1M HCl (aq) (50.0mL, 50.0mmol)。在室温搅拌混合物1小时。然后, 添加NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq) 以调节pH至8。混合物用EA (3×50mL) 萃取。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯 (P.E./EA=4/1), 得到N-[ (6-乙酰基-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基) 甲基]氨基甲酸叔丁基酯 (1.80g, 5.63mmol) 为黄色油状物 (产率=34%)。MS (ESI) : m/z 220 [M-Boc]<sup>+</sup>。

[0886] 制备N-({6-[ (2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环

庚-1-基}甲基)氨基甲酸叔丁基酯(30-3)

[0887] 将N-[ (6-乙酰基-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基) 甲基]氨基甲酸叔丁基酯(1.8g, 5.63mmol)的DMF-DMA(30mL)溶液在110℃搅拌24小时。将混合物浓缩至干, 得到粗品N-({6-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基}甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2.5g)为棕色油状物。MS (ESI) :m/z 375 [M+H]<sup>+</sup>。

[0888] 制备N-{{6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基}甲基}氨基甲酸叔丁基酯(30-5)

[0889] 向粗品N-({6-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基}甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2.5g)的EtOH(30mL)溶液中添加NH<sub>2</sub>OH HC1(578mg, 8.39mmol)。将反应混合物加热至85℃并在该温度搅拌2小时。冷却后, 将饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)添加至反应容器中且真空浓缩所得混合物以除去EtOH。残余物用DCM(3×20mL)萃取。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯(P.E/EA=3/1), 得到N-{{6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基}甲基}氨基甲酸叔丁基酯(1.40g, 4.06mmol)为黄色油状物(产率=73%, 2个步骤)。MS (ESI) :m/z 245 [M-Boc]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :88.33 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.07 (bs, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0890] 制备(R)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(30-7)和(S)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(30-9)

[0891] N-{{6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基}甲基}氨基甲酸叔丁基酯(1.4g, 4.06mmol)经手性柱分离:OD 20×250mm, 10μm (Daicel), 流动相:CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2%甲醇氨)=80/20, 得到(R)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(550mg)为黄色油状物。手性HPLC:柱:EnantioPak OD 4.6×100mm 5μm; 共溶剂:MeOH(0.2%甲醇氨); CO<sub>2</sub>流速:3.6; 共溶剂流速:0.4; 共溶剂%:10; 柱温:40℃; 保留时间=1.51min; 对映异构体纯度:100%ee; 和(S)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(550mg)为黄色油状物。手性HPLC:柱:EnantioPak OD 4.6×100mm 5μm; 共溶剂:MeOH(0.2%甲醇氨); CO<sub>2</sub>流速:3.6; 共溶剂流速:0.4; 共溶剂%:10; 柱温:40.1℃; 保留时间=2.38min; 对映异构体纯度:98%ee。

[0892] 制备1-[(1R)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲胺(HCl盐)(化合物206)

[0893] 将(R)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(550mg, 1.59mmol)的3M HCl/MeOH(30mL)溶液在室温搅拌2小时。真空浓缩混合物。将EA(8mL)添加至残余物中并在室温搅拌混合物10分钟。过滤混合物。收集固体并真空干燥, 得到1-[(1R)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲胺(HCl盐)(368mg, 1.31mmol)为白色固体(产率=82%)。MS (ESI) :m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) :88.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 2H)。手性HPLC:柱:AY-H 100×

4.6mm 5um; 共溶剂: EtOH (1% 甲醇氨); CO<sub>2</sub>流速: 3.2; 共溶剂流速: 0.8; 共溶剂%: 20; 柱温: 40°C; 保留时间=4.4min; 对映异构体纯度: 100% ee。

[0894] 制备1-[(1S)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲胺(HCl盐) (化合物207)

[0895] 将(S)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(550mg, 1.59mmol)的3M HCl/MeOH(30mL)溶液在室温搅拌2小时。真空浓缩混合物。将EA(8mL)添加至残余物中,并在室温搅拌混合物10分钟。过滤混合物。收集固体并真空干燥,得到1-[(1S)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲胺(HCl盐)(283mg, 1.00mmol)为白色固体(产率=63%)。MS (ESI) : m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : 88.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 2H)。手性HPLC: 柱: AY-H 100×4.6mm 5um; 共溶剂: EtOH (1% 甲醇氨); CO<sub>2</sub>流速: 3.2; 共溶剂流速: 0.8; 共溶剂%: 20; 柱温: 40°C; 保留时间=2.66min; 对映异构体纯度: 100% ee。

[0896] 制备(6-乙酰基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(30-2)

[0897] 在N<sub>2</sub>下,向N-[(6-溴-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基)甲基]-N-甲基氨基甲酸叔丁基酯(4.1g, 11.1mmol)的1,4-二噁烷(50mL)溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(6.05g, 16.7mmol)和Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.56g, 2.22mmol)。在90°C搅拌混合物4小时。然后,将反应混合物冷却至室温,添加1M HCl (aq) (33.3mL, 33.3mmol)。在室温搅拌混合物1小时。然后,添加NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq) 以调节pH至8。混合物用EA(3×40mL)萃取。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯(PE/EA=4/1),得到(6-乙酰基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(2.2g, 6.61mmol)为黄色油状物(产率: 59.4%)。MS (ESI) : m/z 234 [M-Boc]<sup>+</sup>。

[0898] 制备氨基甲酸N-[(6-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基)甲基]-N-甲基酯(30-4)

[0899] 将(6-乙酰基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(1.97g, 5.92mmol)的DMF-DMA(20mL)溶液在110°C搅拌24小时。将混合物浓缩至干,得到粗品N-[(6-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基)甲基]-N-甲基氨基甲酸叔丁基酯(2.5g)为棕色油状物。MS (ESI) : m/z 389 [M+H]<sup>+</sup>。

[0900] 制备N-甲基-N-[(6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯(30-6)

[0901] 向粗品N-[(6-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基)甲基]-N-甲基氨基甲酸叔丁基酯(2.5g)的EtOH(30mL)溶液中添加NH<sub>2</sub>OH HCl (612mg, 8.87mmol)。将反应混合物加热至85°C并在该温度搅拌2小时。然后,冷却混合物至室温。将饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15mL)添加至反应容器中且真空浓缩所得混合物。残余物用DCM(3×15mL)萃取。合并的有机物在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并真空浓缩。所得油状物经快速柱色谱提纯(PE/EA=4/1),得到N-甲基-N-[(6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯(1.80g, 5.02mmol)为黄色油状物(产率=85%)。MS

(ESI) : $m/z$  259[M-Boc]<sup>+</sup>。

[0902] 制备(R)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(30-8)和(S)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(30-10)

[0903] N-甲基-N- {[6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基} 氨基甲酸叔丁基酯(1.8g, 5.02mmol)经手性柱分离:OD 20×250mm, 10μm(Daicel), 流动相: CO<sub>2</sub>/MeOH(0.2%甲醇氨)=80/20, 得到(R)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(700mg)为黄色油状物。手性HPLC:柱:EnantioPak OD 4.6×100mm 5μm; 共溶剂:MeOH(0.2%甲醇氨); CO<sub>2</sub>流速:3.6; 共溶剂流速:0.4; 共溶剂%:10; 柱温:39.9℃; 保留时间=1.12min; 对映异构体纯度:99%ee; 和(S)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(700mg)为黄色油状物。手性HPLC:柱:EnantioPak OD 4.6×100mm 5μm; 共溶剂:MeOH(0.2%甲醇氨); CO<sub>2</sub>流速:3.6; 共溶剂流速:0.4; 共溶剂%:10; 柱温:40℃; 保留时间=1.63min; 对映异构体纯度:99%ee。

[0904] 制备甲基({[(1R)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺(HCl盐)(化合物200)

[0905] 将(R)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(700mg, 1.95mmol)的3M HCl/MeOH(30mL)溶液在室温搅拌2小时。然后, 真空浓缩混合物。向残余物添加EA(10mL)。在室温搅拌混合物10分钟, 然后过滤。收集固体并真空干燥, 得到甲基({[(1R)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺(HCl盐)(443mg, 1.50mmol)为白色固体(产率=77%)。MS (ESI) : $m/z$  259[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6.50 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 6.56 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 2H)。手性HPLC:柱:OD-H (4.6×100×5μm); 共溶剂:MeOH(0.2%甲醇氨); CO<sub>2</sub>流速:3.4; 共溶剂流速:0.6; 共溶剂%:15; 柱温:40.3℃; 保留时间=1.81min; 对映异构体纯度:97%ee。

[0906] 制备甲基({[(1S)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺(HCl盐)(化合物201)

[0907] 将(S)-(6-(异噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂环庚-1-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(700mg, 1.95mmol)的3M HCl/MeOH(30mL)溶液在室温搅拌2小时。然后, 真空浓缩混合物。向残余物添加EA(10mL)。在室温搅拌混合物10分钟, 然后过滤。收集固体并真空干燥, 得到甲基({[(1S)-6-(1,2-噁唑-5-基)-1,3,4,5-四氢-2-苯并氧杂环庚-1-基]甲基})胺(HCl盐)(400mg, 1.35mmol)为白色固体。MS (ESI) : $m/z$  259[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6.50 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 6.56 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 2H)。手性HPLC:柱:OD-H (4.6×100×5μm); 共溶剂:MeOH(0.2%甲醇氨); CO<sub>2</sub>流速:3.4; 共溶剂流速:0.6; 共溶剂%:15; 柱温:37℃; 保留时间=3.56min; 对映异构体纯度:99%ee。

[0908] 化合物132-147可使用在方案12中描述的程序, 替换适当的芳基硼酸为吡啶-3-硼

酸制备。化合物152-155、160-163、172-175可使用在方案23中描述的程序,替换适当的杂芳基溴化物为2-溴吡啶制备。化合物190-193可使用方案26所示的程序,替换1,3,4-三唑为吡唑制备。化合物194和195可使用在方案7中描述的程序,替换吡啶-4-硼酸为吡啶-3-硼酸,并替换N,N-二甲基-2,2-二甲氧基乙胺为2,2-二甲氧基乙胺制备。

### 生物测定

#### [0909] 小鼠最大电击试验 (MES)

[0910] 小鼠最大电击试验 (MES) 是一般性强直阵挛性癫痫发作的模型,可指示化合物在大脑中所有神经元回路都处于最大活动状态时防止癫痫发作扩散的能力。这些癫痫发作可高度再现,并且在电生理上与人类癫痫发作一致。对于所有MES测试,通过角膜电极递送60Hz的交流电(小鼠为50mA,大鼠为150mA),持续0.2秒钟,该电极已用含有麻醉剂(0.5%丁卡因HC1)的电解质溶液灌注。认为取消癫痫发作的后肢强直伸肌部分后,该动物“免受”MES诱发的癫痫发作。用N=4只雄性CF-1小鼠/剂量/时间点进行MES中的抗惊厥活性的初始筛选。给药后0.25和0.5小时的默认时间点和剂量是3和30mg/kg。ED<sub>50</sub>的定量在达到峰值效应(TPE)时进行。为了确定TPE,在MES测试之前或根据先前研究的时间点,在0.25、0.5、1.0、2.0和4.0小时对N=4的小鼠组进行研究化合物治疗。为了定量ED<sub>50</sub>,用不同剂量的研究化合物对N=8的小鼠组进行了测试,直到在100%保护或毒性和0%保护的界限之间可以清楚地确定至少两个点为止(即至少4个测试剂量)。每种条件的数据以N/F表示,其中N=受保护的动物数,F=测试的动物数。ED50、95%置信区间、回归线的斜率和斜率的S.E.M.通过机值分析计算。最初用N=4只雄性Sprague-Dawley大鼠/剂量/时间点对大鼠进行测试。默认剂量和时间点为30mg/kg以及0.25、0.5、1.0、2.0和4.0小时。ED50的定量方法与上述小鼠相同。

受保护的动物数	BIN
4/4	A
3/4	B
2/4	C
1/4	D
0/4	E

化合物编号	在 3 mg/kg 的癫痫发作防护	在 30mg/kg 的癫痫发作防护
8	B	B
12	D	C

化合物编号	在 3 mg/kg 的癫痫发作防护	在 30mg/kg 的癫痫发作防护
16	D	B
17	B	A
18	D	B
19	B	B
34	B	A
36	C	C
38	B	A
39	E	C
40	C	C
44	E	A
47	E	B
67	E	A
69	B	A
71	B	C
73	E	B
77	C	C
81	D	3/3 测试的动物
85	D	C
89	E	C
91	D	A
95	C	A
96	B	2/2 测试的动物
103	E	D
119	D	C
121	B	A
123	E	B
131	D	A
149	C	A
168	D	A

[0911] 部分癫痫症的6Hz精神运动性癫痫发作模型

[0912] M.E.Barton, 等人, Epilepsy Research, 47, (2001), pp 217-227 中描述了部分癫

痫的6Hz 44mA精神运动性癫痫发作模型，并提供了针对治疗抵抗性边缘性癫痫发作的鼠行为筛选试验。在6Hz模型中，筛选本文提供的化合物阻断由角膜电极递送的低频(6Hz)、持续时间(3秒)刺激引起的精神运动性癫痫发作的能力。据信，这些癫痫发作可模拟在人类中观察到的部分癫痫发作。6Hz测试采用与MES测试相同的方法。通过角膜电极递送的44mA电流(CC97的2倍：在97%的测试小鼠中的惊厥电流)攻击小鼠3秒钟，以引发精神运动性癫痫发作。通常，癫痫发作的特征是最初的短暂性眩晕，然后立即是颤阵挛、前肢阵挛、触须颤搐和斯特劳布(Straub)举尾持续至少1秒钟。没有表现出这些行为的动物被认为是“受保护的”。在N=4雄性CF-1小鼠/剂量/时间点进行6Hz 44mA癫痫发作模型中抗惊厥活性的初步定性筛选。给药后0.5小时和2小时的默认时间点和剂量是30、100和300mg/kg。若其它测试数据支持，则调整剂量和/或时间点。ED50的定量在达到峰值效应(TPE)时进行。为了确定TPE，在电刺激之前或根据先前研究的时间点，在0.25、0.5、1.0、2.0和4.0小时用研究化合物治疗小鼠。用不同剂量的研究化合物测试N=8只小鼠的组，直到可以清楚地在100%保护或毒性0%保护的极限之间建立至少两个点(即至少4个测试剂量)。每个条件的数据以N/F表示，其中N=受保护的动物数，F=测试的动物数。ED50、95%置信区间、回归线的斜率和斜率的S.E.M.通过机值分析计算。从该模型获得的数据与MES在确认本文提供的化合物的抗癫痫特性中是一致的。

[0913] 颞叶癫痫症(MTLE)小鼠模型

[0914] MTLE小鼠模型概述了在患有颞叶癫痫症(TLE)的人类患者中观察到的许多特征，并在Duveau,V.,等人,CNS Neuroscience&Therapeutics 2016,22,497-506中进行了描述。MTLE小鼠的特征在于最初的神经毒性事件，即向海马背侧单侧海马内微注射红藻氨酸(KA)，从而诱导持续数小时的非惊厥性癫痫持续状态。此初始事件之后是一个潜在阶段。KA注射后四周，仅在癫痫海马中记录自发性反复发作的海马阵发性放电(HPD)，并且在动物的整个生命过程中保持稳定和定型。当动物处于安静的清醒状态时，这些HPD每小时大约自发地发生30-60次，通常持续15-20秒，并伴有行为停止和/或轻度的运动自动性。

[0915] 对成年雄性C57/B16小鼠立体定位注射红藻氨酸盐(1nmol,50nL)，并在右海马体中植入1个双极电极，然后恢复四周，之后进行筛选方案中的化合物评估。使用每剂量研究化合物15只MTLE小鼠的组大小，通常使用拉丁方给药方案在两周的时间内评估化合物剂量-反应曲线。动物被用作它们自己的对照。在化合物注射前60-180分钟(参考期)，对自由活动的动物进行数字EEG记录。给予模拟注射(媒介物)并记录EEG 120分钟。在该观察期之后，所有动物均接受媒介物或测试物品的给药，并且在注射后4小时记录EEG。注意到对动物行为的任何伴随效应。呈现并分析了EEG数据，作为每只MTLE小鼠在整个6小时内海马阵发性放电(HPD)的原始数量和持续时间。数据分析包括HPD的数量和持续时间，并以15分钟的时间间隔表示。

[0916] 神经药理学测定(SmartCube<sup>TM</sup>)

[0917] 为了证明所提供的化合物在治疗神经和精神疾病和病症中的效用，使用在S.L.Roberds等人,Front.Neurosci.2011Sep 9;5:103 (doi:10.3389/fnins.2011.00103) ("Roberds")中所描述的神经病理学筛选来评估示例性化合物。如Roberds所报道，由于精神疾病通常是由细胞-细胞间通讯或回路异常引起的，因此完整的系统可用于检测疾病相关终点的改善。这些终点在性质上通常是行为上的，通常需要人工观察和解释。为便于测试

多种化合物的与精神疾病有关的行为效果,PsychoGenics, Inc. (Tarrytown, NY, "PGI") 开发了SmartCube™,该系统是一种自动系统,其中化合物处理过的小鼠的行为可通过数字视频捕获并使用计算机算法进行分析。(D.Brunner等人, Drug Discov. Today 2002, 7:S107-S112)。PGI分析系统使用SmartCube™的数据将测试化合物的行为特征与使用大量不同参考化合物获得的行为特征数据库进行比较。(Roberds中进一步描述了数据库的组成以及方法的验证)。这样,可通过与主要类别的化合物(例如抗精神病药、抗焦虑药和抗抑郁药)的相似性来预测测试化合物的神经药理作用。

[0918] SmartCube™系统产生活性标记,表明所给药剂量的测试化合物的活性与给定类别的神经药理学试剂相匹配的可能性。(参见,例如,Roberds,图2和3)。同时将测试化合物与多种药物进行比较;因此,每种所测得的行为效应(例如,抗焦虑活性,镇痛活性等)都会产生各自的概率。在下表中,如下报告了测量的每种行为效应的概率:

LOQ ≤	+	< 5%
5% ≤	++	< 25 %
25% ≤	+++	< 50 %
50% ≤	++++	

其中LOQ为定量的极限。

[0919] 将提供的化合物溶解在Pharmasolve™(N-甲基-2-吡咯烷酮)、聚乙二醇和丙二醇的混合物中,并经腹膜内注射15分钟,然后进行行为学测试。对于每种化合物,以3种不同的剂量给予注射。对于所测量的每种行为效应,均给出了最有效剂量的结果。在下表中,DP:抗抑郁药;AX:抗焦虑药;SD:镇静催眠药;PS:抗精神病药;MS:情绪稳定剂;AD:ADHD;CE:认知增强剂;AG:止痛药;UN:未表征的CNS活性。

[0920] 该表中许多化合物的效力也在SmartCube™系统中确定。常规检查受试化合物的剂量水平为每公斤0.3、1、3、10和30毫克(mpk),但若需要获得完整的剂量反应曲线,则可以增加或减少剂量范围。化合物的最小有效剂量(MED)是化合物效力的量度。MED定义为SmartCube中总活性达到50%或更高的剂量(以mpk为单位)。化合物的效力显示在下表中,以下列方式将以mpk表示的效力值分组:

MED mpk范围	分组 (BIN)
≤3mpk	A
>3至10mpk	B
>10至≤30mpk	C
>30mpk	D

化合物编号	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	MED
1	++	++	+	++	+	+	++	+	++	C
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
3	++	++	+	++	++	+	++	++	++	B
4	++	++	+	+++	+	+	+	+	++	B
5	++++	++	+	++	+	+	+	++	+	B
6	+++	++	+	++	+	+	++	++	+	C
7	+++	++	+	+	+	++	+	+	+	C
8	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
9	++	++	+	++	+	+	+	++	+	C
10	++	+	+	+	+	+	+	+++	+	C
11	++++	+	+	+	+	+	+	++	+	C
12	++++	+	++	++	+	+	+	+	+	C
13	++++	+	+++	++	+	+	++	++	+	B
14	++++	++	+	+	+	+	+	++	++	B
15	+++	++	+	++	++	++	+	++	+	C
16	++++	++	+	+	+	+	++	+	+	A
17	++++	+	++	+	+	++	+	+	++	A
18	++++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
19	++	++	+	+	+	+	++	++	+	D
20	++++	++	+	+	+	++	+	++	+++	A
21	++	++	+	+	+	+	++	++	+	C
22	++	++	+	+	+	+	++	++	+++	C
23	++++	++	+	+	+	++	+	++	+	C
24	+	++	+	+	+	+	+	+	++	D
25	++	++	++	++	++	+	+++	++	+	C
26	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
27	++	++	+	++	+	+	+	+	+	D
28	+++	++	+	++	+	++	++	++	++	B
29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
30	++++	++	+	+	+	++	++	++	+	B
31	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
33	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
34	++++	++	+	+	++	+	+	+	+	A
35	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
36	++++	+	+	+	+	++	++	+	+	A
37	+++	++	+	+	+	++	+	++	+	C
38	++++	+++	++	+	+	++	+	++	++	A
39	++++	++	++	+	+	++	+	+	+	A
40	++++	++	+	+	+	++	++	++++	+	A
41	++	++	++	+	+	+	++	+	+++	C
42	++	++	+	+	+	+	++	++	++	C
43	++	++	+	+	+	+	+	+	+++	C
44	++++	++	+	+	+	+	+	++	+	A
45	++	++	+	+	+	+	+	++	++	C
46	++	++	+	+	+	+	+	+	+++	C
47	++++	++	+	++	+	+	+	+	+	B
48	+	++	+++	++	+	+	++	+	+++	B
49	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	A

化合物编号	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	MED
50	++	++	+	+	+	+	++	+	++++	B
51	++++	+	++	++	+	+	+	+	+	B
52	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B
53	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
54	++++	+	+	+	+	+	++	+	+	B
55	+++	++	+	+	+	+	++	++	+	C
56	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
57	++	+	++	++	+	+	++	+	+++	C
58	+	++	+	+	+	+	+	+	++++	C
59	++++	++	+++	+	+	++	+	++	++	A
60	++++	++	+	+	+	+	+	++	+	B
61	++	++	+	+	+	+	+	+	++++	C
62	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
63	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
64	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B
65	++++	+	++	++	+	++	++	+	++	B
66	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
67	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	A
68	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	B
69	++++	++	++	+	+	+	+	+	+	A
70	++++	++	+	+	+	++	+	+	+++	B
71	++	++	++	+	+	+++	+	+	++++	A
72	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
73	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	B
74	++	+	+	+	+	+	+	+	+	D
75	++++	++	+	+	+	+	+	+	++	B
76	+	++	+	+	+	+	+	++	+	B
77	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	A
78	+	++	+	+	+	+	+	+	+	B
79	++	+	+	+	+	+	+	+	+	B
80	+	++	+	+	+	+	+	+	+	B
81	++++	++	+	+	+	++	+	+	+++	A
82	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
83	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
84	++	++	+	+	+	++	++	+	++	B
85	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	A
86	++	++	+	++	+	+	++	+	+++	B
87	++++	++++	+	+	+	++	+	+	+	A
88	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
89	++++	+++	+	++	+	++	+	++	++	A
90	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
91	++++	++	++	+	+	++++	+	+	+++	A
92	++	++	++	+	+	++	+	+	+++	A
93	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
94	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
95	++++	++	++	+	+	++++	+	+	++	A
96	++++	++	++++	+	+	++	+	+	+	A
97	++	++	++++	++	+	+	+	++	++	A
98	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
99	+	++	++	+	+	+	++	++	+++	A
100	+	++	+	+	+	+	+	+	++++	B

化合物编号	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	MED
101	++	++	+	+	+	++	+	+	++	B
102	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
103	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
104	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
105	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B
106	++	+++	+	+	+	+	++	+	+	C
107	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
108	++	++	++	++	+	+	+	++	+++	C
109	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
110	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
111	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
112	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
113	++	++	+	+++	+	+	+	++	+++	B
114	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
115	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
116	++++	++	+	++	+	+	+	+	++	B
117	++	++	++	++	+	+	+	+	++	B
118	++	++	+++	+	+	+	+	++	++	C
119	++++	++	++	+	+	++	+	+	+	A
120	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
121	++++	++	++	+	+	++	+	+	+	A
122	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
123	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
124	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
125	++++	+	+	+	+	+	+	+	++++	A
126	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
127	++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
128	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
129	++++	+	++	+	+	+	++	+	+	B
130	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
131	++++	++	+	+	+	+	+	+	++	A
148	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
149	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	A
150	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
151	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	B
156	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
157	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
158	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
159	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
164	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
165	++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
166	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
167	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
168	++++	++	++	+	+	++	+	+	++	A
169	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
170	++	++	++	+	+	+	+	+	+++	B
171	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
180	++	++	+	+	+	+	+	+	++++	B
181	++++	+	+	+	+	++	+	+	++	A
182	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
183	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B

化合物编号	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	MED
184	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
185	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
186	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
187	++++	+	+	+	+	++	+	+	+	B
188	+	++	+	+	+	++	+	+	++++	C
189	++	++	+	+	+	++	+	+	++++	C

[0921] 通过检查可发现,本申请的发明人没有取得目前从权利要求中没有排除的药物组合物和化合物的其它物种和属的专利权。在此情况下,认为随后排除的申请人权利要求中的物种和属是专利起诉的人为假象,而并不反映发明人的概念或对其发明的描述。从组成方面来说,本发明是式I的所有化合物,但公众拥有的除外。