



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107001347 B

(45)授权公告日 2019.09.24

(21)申请号 201680003945.6

(22)申请日 2016.09.30

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107001347 A

(43)申请公布日 2017.08.01

(66)本国优先权数据  
201510665328.X 2015.10.15 CN  
201511032876.5 2015.12.31 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2017.06.02

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/CN2016/101064 2016.09.30

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02017/063509 ZH 2017.04.20

(73)专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开  
发区昆仑山路7号

专利权人 上海恒瑞医药有限公司

(72)发明人 李心 冯斌强 陈阳 刘涛 贺峰  
何明勋 陶维康 孙飘扬

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限  
公司 11314

代理人 程伟

(51)Int.Cl.  
C07D 409/14(2006.01)  
A61K 31/4436(2006.01)  
A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件  
CN 103702561 A,2014.04.02,

审查员 冯伟

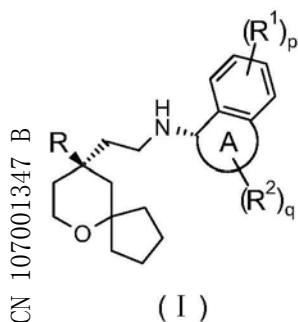
权利要求书4页 说明书56页

(54)发明名称

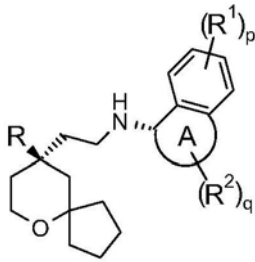
氧杂螺环类衍生物、其制备方法及其在医药  
上的应用

(57)摘要

本发明涉及氧杂螺环类衍生物、其制备方法  
及其在医药上的应用。特别地,本发明涉及通式  
(I)所示的氧杂螺环类衍生物、其制备方法及含  
有该衍生物的药物组合物,以及其作为MOR受体  
激动剂的用途,和其在制备治疗和/或预防疼痛  
和疼痛相关疾病的药物中的用途。其中通式(I)  
的各取代基同说明书中的定义相同。



1. 一种通式 (I) 所示的化合物:



(I)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,

其中:

环A选自环烷基和杂环基;

R选自芳基和杂芳基,其中所述的芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_mR^3$ 和 $-NR^4R^5$ 中的一个或多个取代基所取代;

$R^1$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_mR^3$ 和 $-NR^4R^5$ ,其中所述的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

$R^2$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、烯基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_mR^3$ 和 $-NR^4R^5$ ,其中所述的烷基、烷氧基、烯基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自氢原子、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者两个 $R^2$ 一起形成环烷基或杂环基,其中所述的环烷基或杂环基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

$R^3$ 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

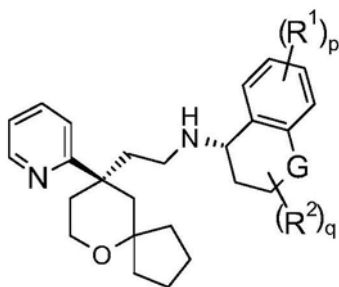
$R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、羟烷基、羟基、氨基、羧酸酯基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤素、羟基、氨基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

p、q各自独立地为0、1、2、3或4;且

m为0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的通式 (I) 所示的化合物,其中A环选自5~6元杂环基和5~6元环烷基。

3. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物,其中R为吡啶基。  
 4. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(II)所示的化合物:



(II)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,

其中:

G选自一个键、 $\text{CR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{NR}^4$ 和氧原子;

$\text{R}^a$ 和 $\text{R}^b$ 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$ 和 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,其中所述的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者 $\text{R}^a$ 和 $\text{R}^b$ 一起形成环烷基基或杂环基,其中所述的环烷基或杂环基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

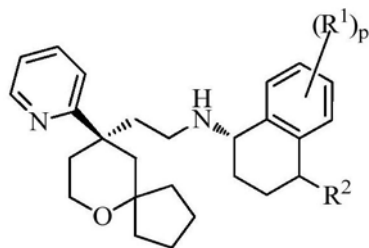
$\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ 、p、m和q如权利要求1中所定义。

5. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物,其中 $\text{R}^1$ 为氢原子或卤素。

6. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物,其中 $\text{R}^2$ 选自氢原子、烷基、氧代基、烷氧基、羟基、卤素和 $-\text{OR}^3$ ,其中所述的烷基和烷氧基任选被选自氡原子、烷基、卤素、羟基、氨基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代; $\text{R}^3$ 选自氢原子、任选被卤素或环烷基取代的烷基和环烷基。

7. 根据权利要求6所述的通式(I)所示的化合物,其中 $\text{R}^2$ 为烷基,其中所述的烷基任选进一步被选自烷氧基、环烷基或卤代烷基中的一个或多个取代基所取代; $\text{R}^3$ 选自氢原子、烷基、卤代烷基或环烷基。

8. 根据权利要求4所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(IV)所示的化合物:



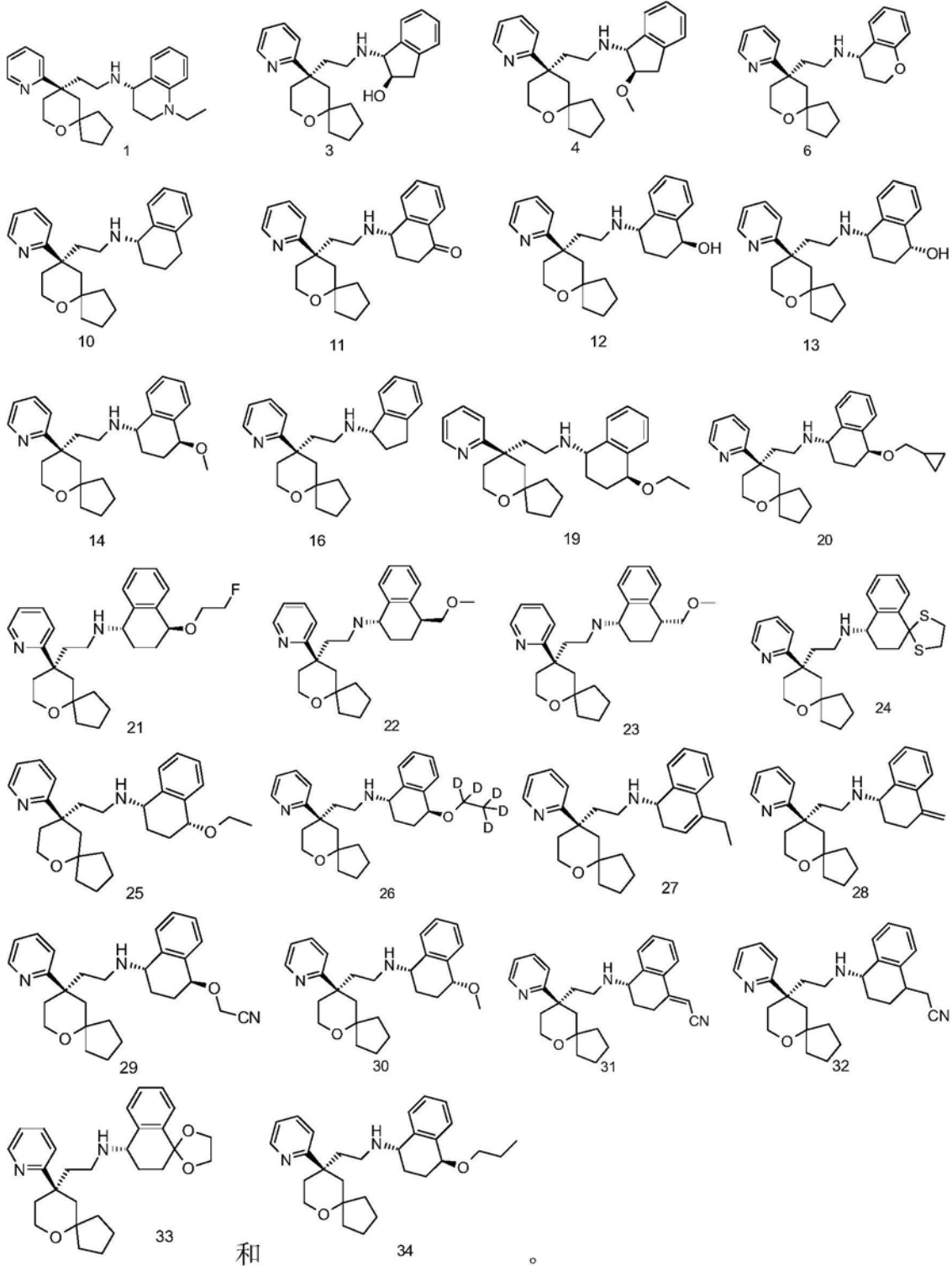
(IV)

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，

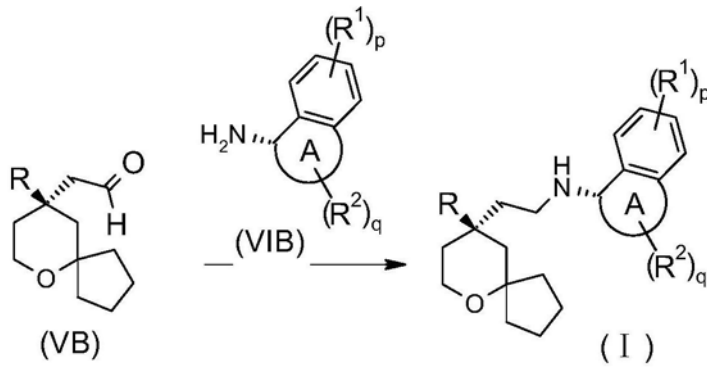
其中：

$R^1$ 、 $R^2$ 和p如权利要求1中所定义。

9. 根据权利要求1~8任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中所述化合物选自：



10. 一种制备根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物的方法，该方法包括：



通式 (VB) 化合物和通式 (VIB) 化合物或其盐酸盐发生还原胺化反应, 得到通式 (I) 化合物;

其中:

环A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、p和q如权利要求1中所定义。

11. 一种药物组合物, 其含有治疗有效量的根据权利要求1~9任一项所述的通式 (I) 所示的化合物, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

12. 根据权利要求1~9任一项所述的通式 (I) 所示的化合物或根据权利要求11所述的药物组合物在制备预防和/或治疗MOR受体激动剂介导的相关疾病的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途, 其中所述的MOR受体激动剂介导的相关疾病选自疼痛、免疫功能障碍、炎症、食管回流、神经和精神疾病、泌尿和生殖疾病、心血管疾病和呼吸道疾病。

14. 根据权利要求13所述的用途, 其中所述的MOR受体激动剂介导的相关疾病为疼痛。

15. 根据权利要求1~9任一项所述的通式 (I) 所示的化合物或根据权利要求11所述的药物组合物在制备预防或治疗疼痛和疼痛相关疾病的药物中的用途。

16. 根据权利要求15所述的用途, 其中所述的疼痛选自术后疼痛、癌症引起的疼痛、神经性疼痛、创伤性疼痛和炎症引起的疼痛。

17. 根据权利要求16所述的用途, 其中所述的癌症选自乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、血友病和白血病。

18. 根据权利要求1~9任一项所述的通式 (I) 所示的化合物或根据权利要求11所述的药物组合物在制备激动或拮抗MOR受体的药物中用途。

## 氧杂螺环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,涉及一种氧杂螺环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地,本发明涉及通式(I)所示的氧杂螺环类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物,以及其作为MOR受体激动剂的用途和其在制备治疗和/或预防疼痛和疼痛相关疾病的药物中的用途。

### 背景技术

[0002] 阿片受体是一类重要的G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR),是内源性阿片肽及阿片类药物结合的靶点,阿片受体激活后对神经系统免疫及内分泌系统具有调节作用,阿片类药物是目前最强且常用的中枢镇痛药。内源性阿片肽是哺乳动物体内天然生成的阿片样活性物质,目前已知的内源性阿片肽大致分为脑啡肽、内啡肽、强啡肽和新啡肽几类(Pharmacol Rev 2007;59:88-123)。中枢神经系统中存在其相应的阿片受体,即 $\mu$  (MOR)、 $\delta$  (DOR)、 $\kappa$  (KOR)受体等。研究发现,内源性阿片肽镇痛作用的强弱,主要取决于阿片受体表达的多少,阿片受体是阿片类药物以及内源性阿片肽镇痛作用的靶点。Zadina等研究发现MOR受体与吗啡肽1的结合能力最强(360pM),是DOR受体与吗啡肽1结合力的4000倍,KOR受体与吗啡肽1结合力的15000倍,是最重要的介导镇痛作用的阿片受体(science, 2001,293:311-315;Biochem Biophys Res Commun 235:567-570;Life Sci 61:PL409-PL415)。

[0003] 目前的研究认为,GPCR介导及调控生理功能,主要经由两条途径:G蛋白途径和 $\beta$ -arrestin途径。传统的GPCR激动剂与受体结合后,激活G蛋白信号途径,包括钙离子等第二信使系统、腺苷酸环化酶(adenyl cyclase, AC)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)等,而 $\beta$ -arrestin偏爱性配体则主要激活 $\beta$ -arrestin途径。而 $\beta$ -arrestin介导的GPCR反应主要包括3个方面:1)作为负性调控因子,与G蛋白偶联受体激酶(GRK)作用,使GPCRs发生受体脱敏反应,中止G蛋白信号转导;2)作为支架蛋白(scaffold protein),募集胞吞蛋白,诱导GPCR内吞;3)作为接头蛋白,与GPCR下游信号分子形成复合物,以G蛋白非依赖的方式激活信号转导分子,如MAPK、Src蛋白酪氨酸激酶和Akt等。配体刺激G蛋白信号和/或 $\beta$ -arrestin信号的差异,最终决定了GPCR的配体特异性细胞生物学效应。

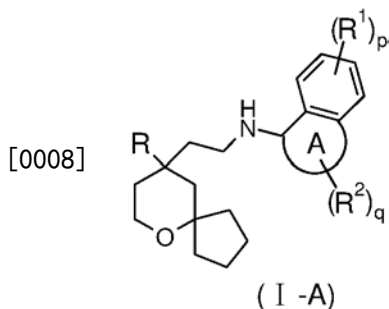
[0004] MOR是内源性脑啡肽和吗啡等阿片类镇痛药物的作用靶点。早期研究显示,内源性脑啡肽和阿类药物埃托啡可以激动G蛋白并引发受体内吞,但是吗啡却完全不会引发受体的内吞,这是因为吗啡激动MOR磷酸化的能力太弱,仅能募集微量的 $\beta$ -arrestin于膜上(Zhang等,Proc Natl Acad Sci USA,1998,95(12):7157-7162)。此类配体完全通过G蛋白信号通路而不是 $\beta$ -arrestin途径来发挥其生理功能。研究发现给 $\beta$ -arrestin2基因敲除小鼠注射吗啡后,由G蛋白信号介导的镇痛效果更强且维持时间更长(Bohn等,Science,1999年)。可以预见,如果此类配体的负性 $\beta$ -arrestin偏爱性更强,甚至可以逃脱 $\beta$ -arrestin介导的受体脱敏,则可导致G蛋白信号传递时间延长,产生更强大的镇痛作用。

[0005] 目前公开的MOR激动剂专利申请包括W02014022733、W02008009415、W02009018169、W02012129495、W02001049650、W02002020481、W02010051476和W02013087589等。

[0006] 阿片类药物长期使用会产生耐受以及呼吸抑制、便秘等副作用,而这些副作用被证明与 $\beta$ -arrestin的功能密切相关。为了减小阿片类药物的副作用,可基于MOR的负性 $\beta$ -arrestin偏爱性配体设计药物,使 $\beta$ -arrestin介导的副作用降低,增强治疗效果,对于本发明的氧杂螺环类衍生物在作为MOR选择性药物的研究中,Trevena Inc公司研究发现芳基苄位取代时活性较差(J. Med. Chem. 2013, 56, 8019-8031),但本发明在进行一系列研究后发现,芳基苄位成环后却表现出高活性,Emax也显著提高,hERG也有明显改善,更进一步的研究发现单一构型的化合物对MOR的选择性更高。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种通式(I-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



[0009] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用的盐,

[0010] 其中:

[0011] 环A选自环烷基和杂环基;

[0012] R选自芳基和杂芳基,其中所述的芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_mR^3$ 和 $-NR^4R^5$ 中的一个或多个取代基所取代;

[0013]  $R^1$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_mR^3$ 和 $-NR^4R^5$ ,其中所述的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0014]  $R^2$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、烯基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_mR^3$ 和 $-NR^4R^5$ ,其中所述的烷基、烷氧基、烯基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自氧原子、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0015] 或者两个 $R^2$ 一起形成环烷基基或杂环基,其中所述的环烷基或杂环基任选被选自

烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

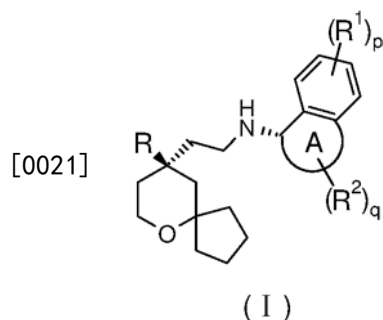
[0016]  $R^3$ 选自氢原子、烷基、氘代烷基、氨基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0017]  $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、羟烷基、羟基、氨基、羧酸酯基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤素、羟基、氨基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0018]  $p$ 、 $q$ 各自独立地为0、1、2、3或4；且

[0019]  $m$ 为0、1或2。

[0020] 在本发明一个优选的实施方案中，通式(I-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，其为通式(I)所示的化合物：



[0022] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，

[0023] 其中：

[0024] 环A、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $p$ 和 $q$ 如通式(I-A)中所定义。

[0025] 在本发明一个优选的实施方案中，通式(I)或通式(I-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，其中A环选自5~6元杂环基和5~6元环烷基。

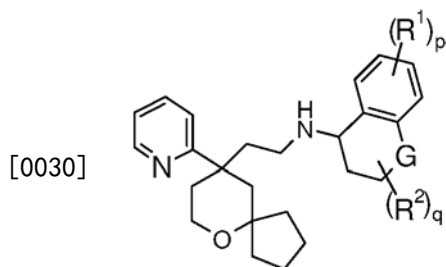
[0026] 在本发明一个优选的实施方案中，通式(I)或通式(I-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，其中 $R$ 为吡啶基。

[0027] 在本发明一个优选的实施方案中，通式(I)或通式(I-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，其中 $R^1$ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子和卤素。

[0028] 在本发明一个优选的实施方案中，通式(I)或通式(I-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，其中 $R^2$ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、氧代基、烷氧基、羟基、卤素和 $-OR^3$ ，其中所述的烷基和烷氧基任选被选自氘原子、烷基、卤素、羟基、氨基、羧酸酯基、硝基、氰基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代； $R^3$ 选自氢原

子、任选被卤素或环烷基取代的烷基和环烷基。

[0029] 在本发明一个优选的实施方案中,通式 (I-A) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,其为通式 (II-A) 所示的化合物:



(II-A)

[0031] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,

[0032] 其中:

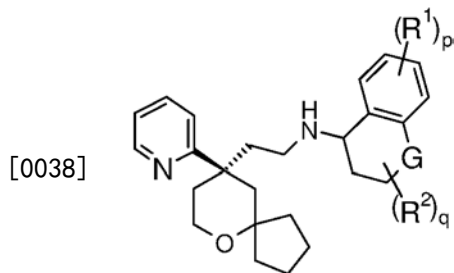
[0033]  $G$ 选自一个键、 $CR^aR^b$ 、 $C=O$ 、 $NR^4$ 和氧原子;

[0034]  $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_mR^3$ 和 $-NR^4R^5$ ,其中所述的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代,优选羟基或 $-OR^3$ ;

[0035] 或者 $R^a$ 和 $R^b$ 一起形成环烷基基或杂环基,其中所述的环烷基或杂环基任选被选自烷基、卤代烷基、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0036]  $R^1 \sim R^5$ 、 $p$ 、 $m$ 和 $q$ 如通式 (I-A) 中所定义。

[0037] 在本发明一个优选的实施方案中,通式 (II-A) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,其选自通式 (II-B) 所示的化合物:



(II-B)

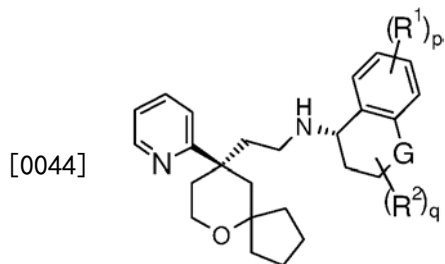
[0039] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,

[0040] 其中:

[0041]  $G$ 选自一个键、 $CR^aR^b$ 、 $C=O$ 、 $NR^4$ 和氧原子;

[0042]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $p$ 和 $q$ 通式 (II-A) 中所定义。

[0043] 在本发明一个优选的实施方案中,通式(II-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,其选自通式(II)所示的化合物:



(II)

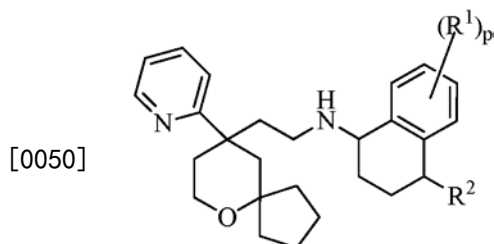
[0045] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,

[0046] 其中:

[0047] G选自一个键、 $CR^aR^b$ 、 $C=O$ 、 $NR^4$ 和氧原子;

[0048]  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、p和q如通式(II-A)中所定义。

[0049] 在本发明一个优选的实施方案中,通式(II-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,其为通式(IV-A)所示的化合物:



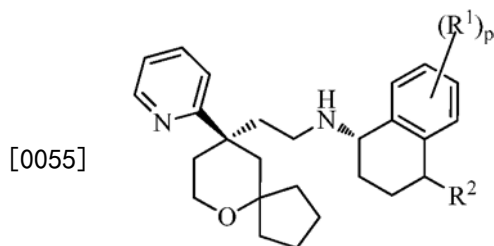
(IV-A)

[0051] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,

[0052] 其中:

[0053]  $R^1$ 、 $R^2$ 和p如通式(II-A)中所定义。

[0054] 在本发明一个优选的实施方案中,通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,其选自通式(IV)所示的化合物:



(IV)

[0056] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形

式,或其可药用盐,

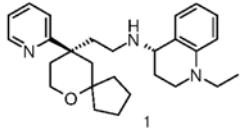
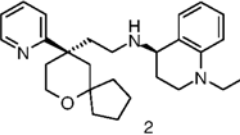
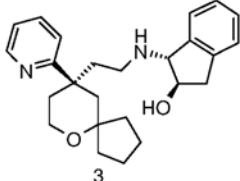
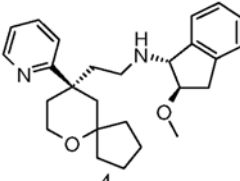
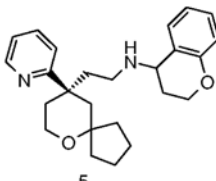
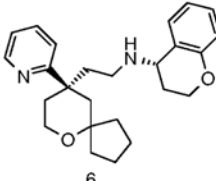
[0057] 其中:

[0058]  $R^1$ 、 $R^2$ 和p如通式(II)中所定义。

[0059] 通式(I-A)的典型化合物,包括但不限于:

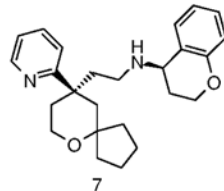
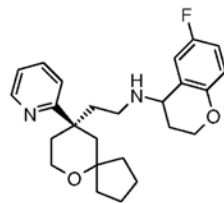
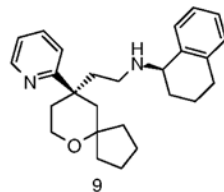
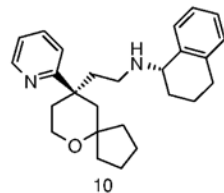
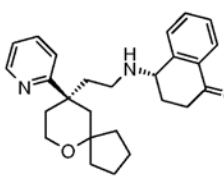
[0060]

实施例编号	化合物结构与命名
-------	----------

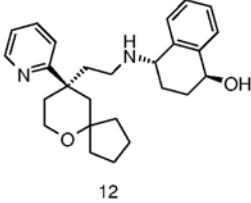
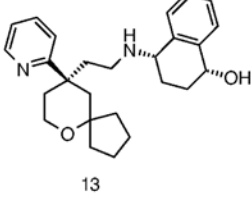
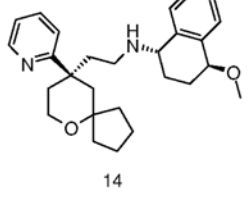
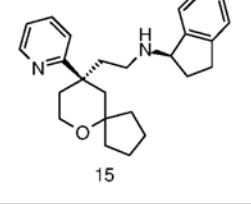
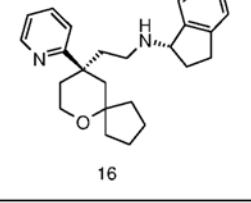
1	 <p>(<i>S</i>)-1-乙基-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-胺 <b>1</b></p>
2	 <p>(<i>R</i>)-1-乙基-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-胺 <b>2</b></p>
3	 <p>(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-((2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-2-醇 <b>3</b></p>
4	 <p>(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-甲氧基-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-1-胺 <b>4</b></p>
5	 <p><i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-苯并二氢吡喃-4-胺</p>
6	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-苯并二氢吡喃-4-胺</p>

[0061]

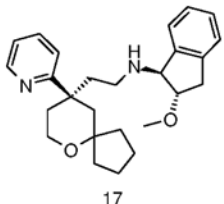
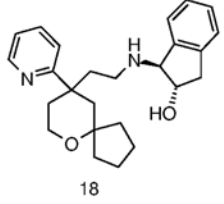
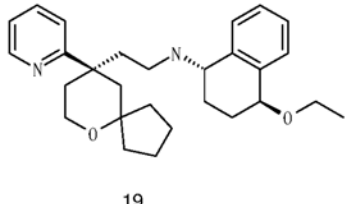
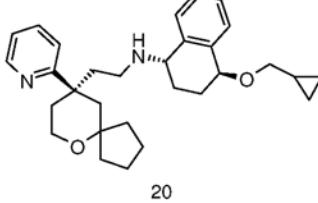
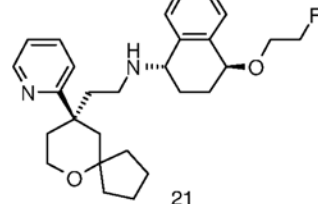
[0062]

7	 <p style="text-align: center;">7</p> <p style="text-align: center;">(R)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-苯并二氢吡喃-4-胺</p>
8	 <p style="text-align: center;">8</p> <p style="text-align: center;">6-氟-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-苯并二氢吡喃-4-胺</p>
9	 <p style="text-align: center;">9</p> <p style="text-align: center;">(R)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢喹-1-胺</p>
10	 <p style="text-align: center;">10</p> <p style="text-align: center;">(S)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢喹-1-胺</p>
11	 <p style="text-align: center;">11</p> <p style="text-align: center;">(S)-4-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-3,4-二氢喹-1(2H)-酮</p>

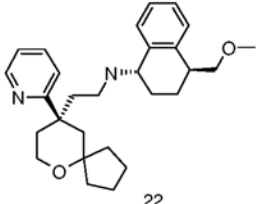
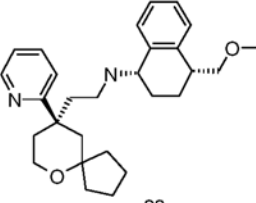
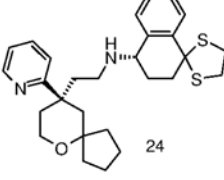
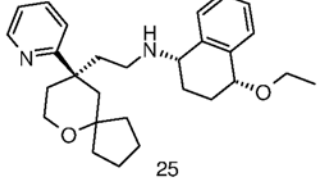
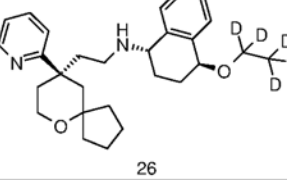
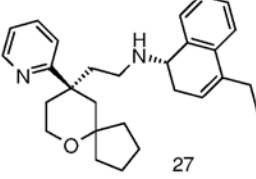
[0063]

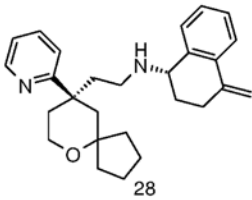
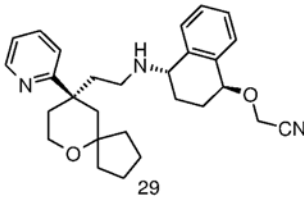
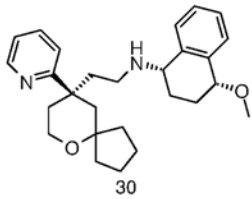
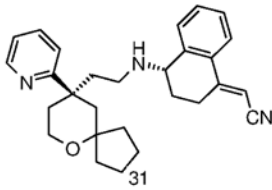
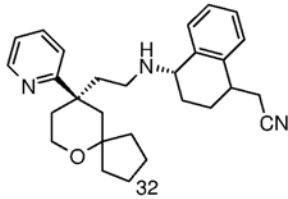
12	 <p style="text-align: center;">12</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酚</p>
13	 <p style="text-align: center;">13</p> <p style="text-align: center;">(1<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酚</p>
14	 <p style="text-align: center;">14</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-甲氧基-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺</p>
15	 <p style="text-align: center;">15</p> <p style="text-align: center;">(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-1-胺</p>
16	 <p style="text-align: center;">16</p> <p style="text-align: center;">(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-1-胺</p>

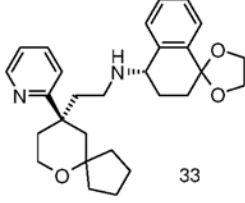
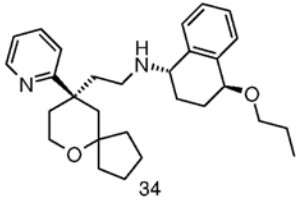
[0064]

17	 <p style="text-align: center;">17</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-甲氧基-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-1-胺</p>
18	 <p style="text-align: center;">18</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-1-(2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-2-醇</p>
19	 <p style="text-align: center;">19</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-乙氧基-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺</p>
20	 <p style="text-align: center;">20</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(环丙基甲氧基)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺</p>
21	 <p style="text-align: center;">21</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(2-氟乙氧基)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺</p>

[0065]

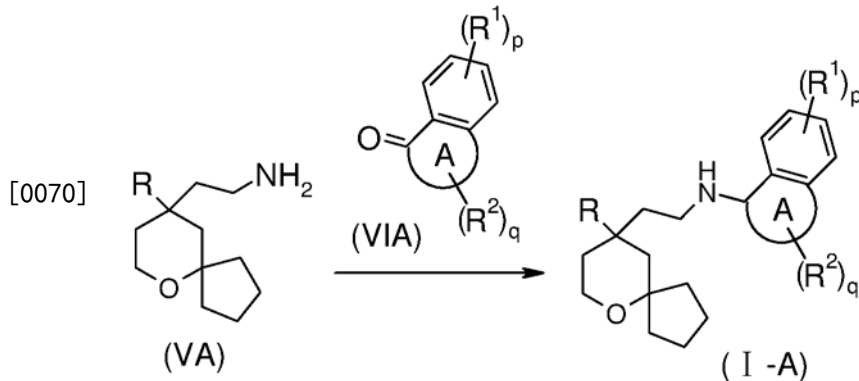
22	 <p style="text-align: center;">22</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(甲氧基甲基)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺</p>
23	 <p style="text-align: center;">23</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-(甲氧基甲基)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺</p>
24	 <p style="text-align: center;">24</p> <p style="text-align: center;">(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-3',4'-二氢-2'<i>H</i>-螺[[1,3]二硫戊环-2,1'-萘]-4'-胺 <b>24</b></p>
25	 <p style="text-align: center;">25</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-乙氧基-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 <b>25</b></p>
26	 <p style="text-align: center;">26</p> <p style="text-align: center;">(1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(乙氧基-<i>d</i><sub>5</sub>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 <b>26</b></p>
27	 <p style="text-align: center;">27</p>

	(S)-4-乙基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2-二氢萘-1-胺 <b>27</b>
28	
	(S)-4-亚甲基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 <b>28</b>
29	
	2-(((1S,4S)-4-((2-((R)-9-吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氧基)乙腈 <b>29</b>
[0066]	30
	
	(1S,4R)-4-甲氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 <b>30</b>
31	
	2-((S,E)-4-((2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基)-3,4-二氢萘-1(2H)-亚基)乙腈 <b>31</b>
32	
	2-((4S)-4-((2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙腈 <b>32</b>

[0067]	<div style="text-align: center;">  <p>33</p> </div> <p style="text-align: center;">(S)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-3,4-二氢-4H-螺[萘-1,2'-[1,3]二氧戊环]-4-胺 <b>33</b></p>
	<div style="text-align: center;">  <p>34</p> </div> <p style="text-align: center;">(1S,4S)-4-丙氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 <b>34</b></p>

[0068] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐。

[0069] 本发明另外提供一种制备根据通式 (I-A) 化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐的方法，该方法包括：

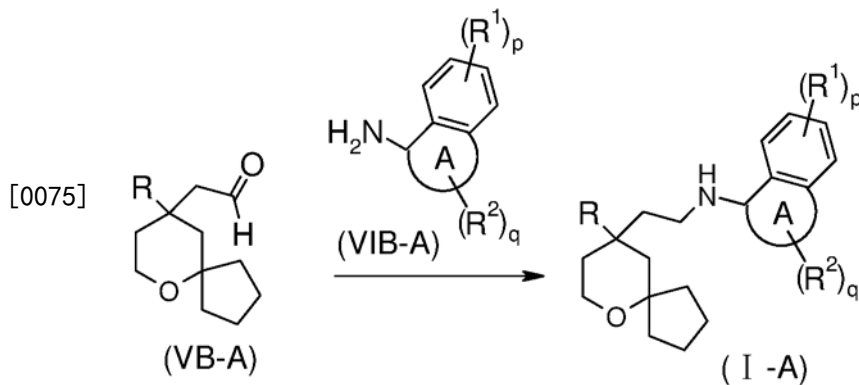


[0071] 通式 (VA) 化合物或其盐酸盐和通式 (VIA) 化合物发生还原胺化反应，得到通式 (I-A) 化合物；

[0072] 其中：

[0073] 环A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、p和q如权通式 (I-A) 中所定义。

[0074] 本发明另外提供一种制备根据通式 (I-A) 化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐的方法，该方法包括：

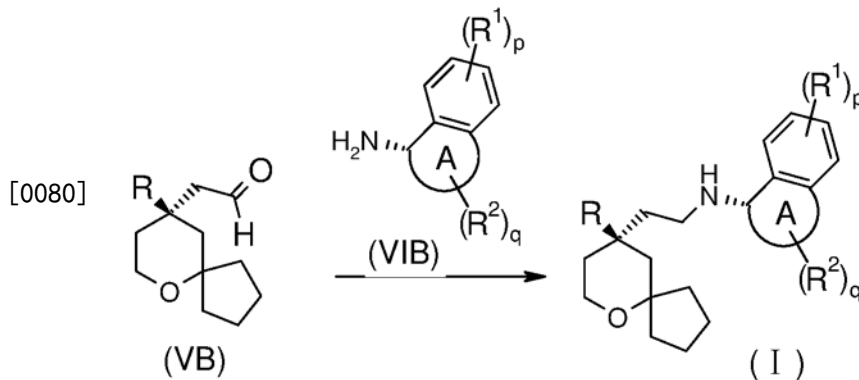


[0076] 通式 (VB-A) 化合物和通式 (VIB-A) 化合物或其盐酸盐发生还原胺化反应, 得到通式 (I-A) 化合物;

[0077] 其中:

[0078] 环A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、p和q如通式 (I-A) 中所定义。

[0079] 本发明另外提供一种制备根据通式 (I) 化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐的方法, 该方法包括:



[0081] 通式 (VB) 化合物和通式 (VIB) 化合物或其盐酸盐发生还原胺化反应, 得到通式 (I) 化合物;

[0082] 其中:

[0083] 环A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、p和q如通式 (I) 中所定义。

[0084] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物, 其含有治疗有效剂量的上述各通式所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。本发明还涉及一种制备上述药物组合物的方法, 其包括将各通式所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂相混合。

[0085] 本发明进一步涉及各通式, 特别是通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐, 或包含其药物组合物在制备激动或拮抗MOR受体的药物中用途。

[0086] 本发明进一步涉及各通式, 特别是通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐, 或包含其药物组合物在制备用于预防和/或治疗MOR激动剂受体介导的相关疾病的药物中的用途, 其中所述

的疾病选自疼痛、免疫功能障碍、炎症、食管回流、神经和精神疾病、泌尿和生殖疾病、心血管疾病和呼吸道疾病。

[0087] 本发明进一步涉及各通式,特别是通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,或包含其药物组合物在制备用于预防或治疗哺乳动物体内的疼痛和疼痛相关疾病的药物中的用途,其中所述的疼痛可以是术后疼痛、癌症引起的疼痛、神经性疼痛、创伤性疼痛和炎症引起的疼痛等;其中所述的癌症可以选自乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、血友病和白血病等。

[0088] 本发明进一步涉及一种预防或治疗MOR激动剂受体介导的相关疾病的方法,该方法包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的本发明的各通式,特别是通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐。该方法表现出突出的疗效和较少的副作用。其中所述的疾病选自疼痛、免疫功能障碍、炎症、食管回流、神经和精神疾病、泌尿和生殖疾病、心血管疾病和呼吸道疾病;优选疼痛。

[0089] 本发明另一方面涉及一种作为预防或治疗哺乳动物体内的疼痛和疼痛相关疾病的方法,该方法包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的本发明的各通式,特别是通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐;该方法表现出突出的疗效和较少的副作用,其中所述的疼痛可以是术后疼痛、癌症引起的疼痛、神经性疼痛、创伤性疼痛和炎症引起的疼痛;其中所述的癌症可以选自乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、血友病和白血病等。

[0090] 本发明涉及各通式,特别是通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,或包含其药物组合物,还可以用于治疗免疫功能障碍、炎症、食道回流、神经和精神病症、泌尿和生殖病症、用于药物和酒精滥用的药剂、用于治疗胃炎和腹泻的药剂、心血管药物和用于治疗呼吸道疾病和咳嗽的药剂等。

[0091] 含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式,例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊,或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物,此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。

[0092] 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊,或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

[0093] 水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。

[0094] 通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

[0095] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。

[0096] 本发明的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。

[0097] 本发明的药物组合物可以是用于肌肉和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。

[0098] 如本领域技术人员所熟知的,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但并非限于以下因素:所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行被、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等;另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0099] 发明的详细说明

[0100] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

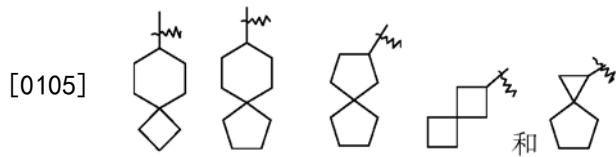
[0101] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至12个碳原子的烷基,更优选含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

[0102] 术语“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基。例如叉基、乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-,2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

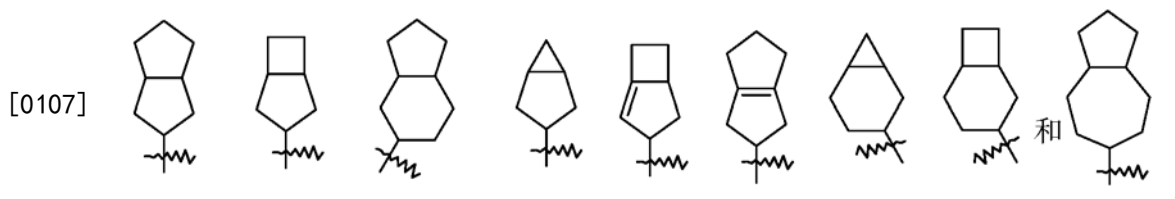
[0103] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至12个碳原子,更优选包含3至6个碳原子,最优选包含5至6个碳原

子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

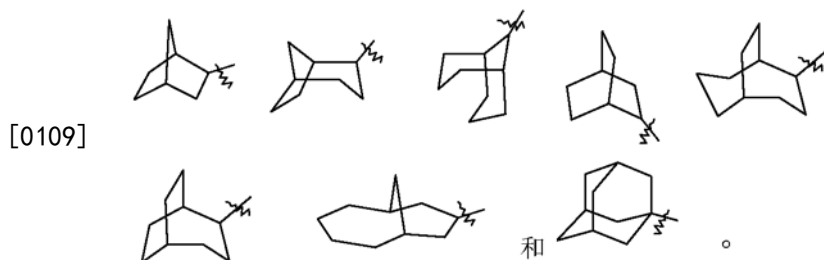
[0104] 术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:



[0106] 术语“稠环烷基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括:



[0108] 术语“桥环烷基”指5至20元,任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:

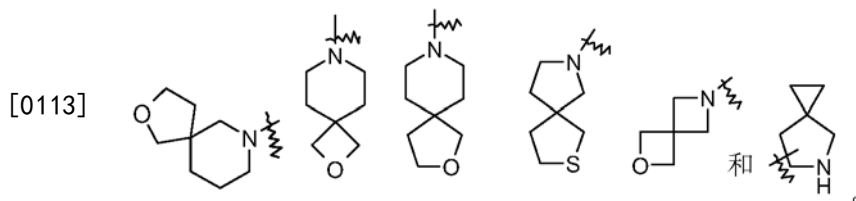


[0110] 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基,非限制性实例包括茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等;优选苯基并环戊基、四氢萘基。环烷基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

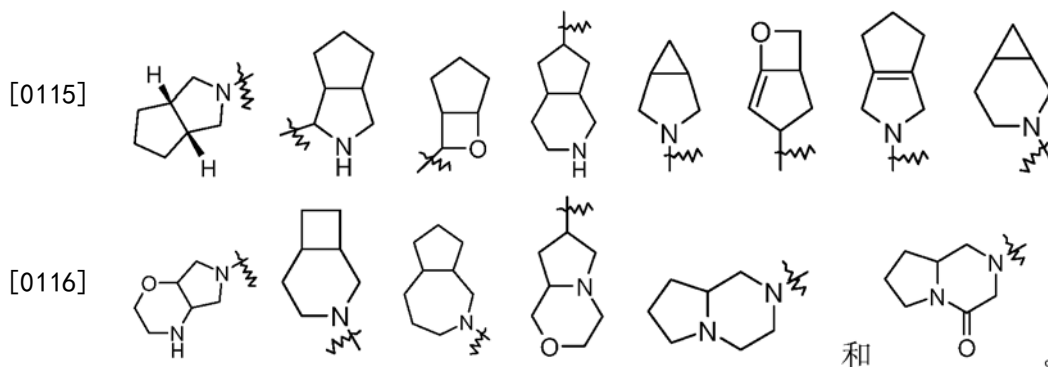
[0111] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含3至20个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 $m$ 是整数0至2)的杂原子,但不包括-0-0-、-0-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子,其中1~4个

是杂原子；最优选包含3至8个环原子，其中1~3个是杂原子；最优选包含5至6个环原子，其中1~2或1~3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

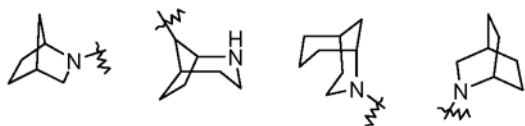
[0112] 术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)<sub>m</sub>(其中m是整数0至2)的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



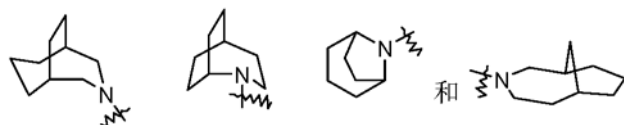
[0114] 术语“稠杂环基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)<sub>m</sub>(其中m是整数0至2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



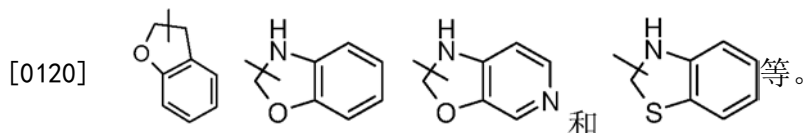
[0117] 术语“桥杂环基”指5至14元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)<sub>m</sub>(其中m是整数0至2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



[0118]

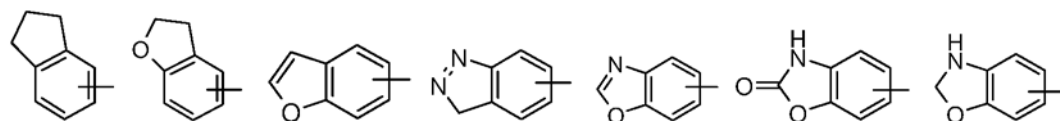


[0119] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,其非限制性实例包括:

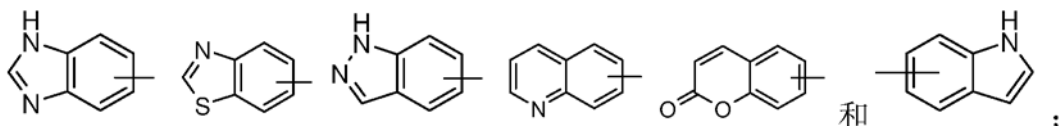


[0121] 杂环基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

[0122] 术语“芳基”指具有共轭的 $\pi$ 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,更优选5至6元,例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:

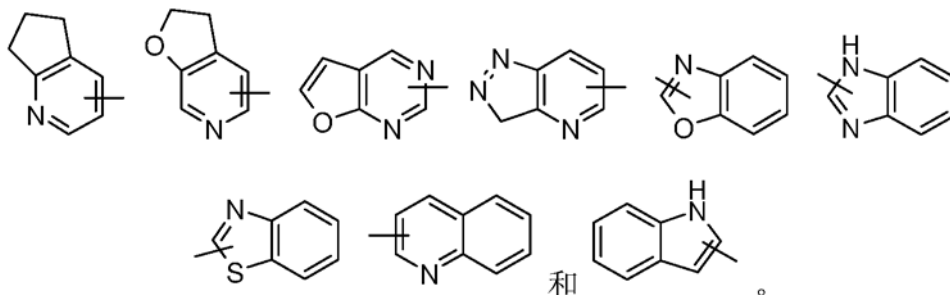


[0123]



[0124] 芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0125] 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元,含1至3个杂原子;更优选为5元或6元,含1至2个杂原子;优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等,优选为咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基;更有选吡唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:



[0127] 杂芳基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0128] 术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0129] 术语“氘代烷基”指被氘原子取代的烷基。其中烷基如上所定义。

[0130] 术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0131] 术语“羟基”指-OH基团。

[0132] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0133] 术语“氨基”指-NH<sub>2</sub>。

[0134] 术语“氰基”指-CN。

[0135] 术语“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

[0136] 术语“羧基”指-C(O)OH。

[0137] 术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基),其中烷基、环烷基如上所定义。

[0138] 术语“酰卤”指含有-C(O)-卤素的基团的化合物。

[0139] “X选自A、B、或C”、“X选自A、B和C”、“X为A、B或C”、“X为A、B和C”等不同用语均表达了相同的意义,即表示X可以是A、B、C中任意一种或几种。“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0140] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0141] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药

物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

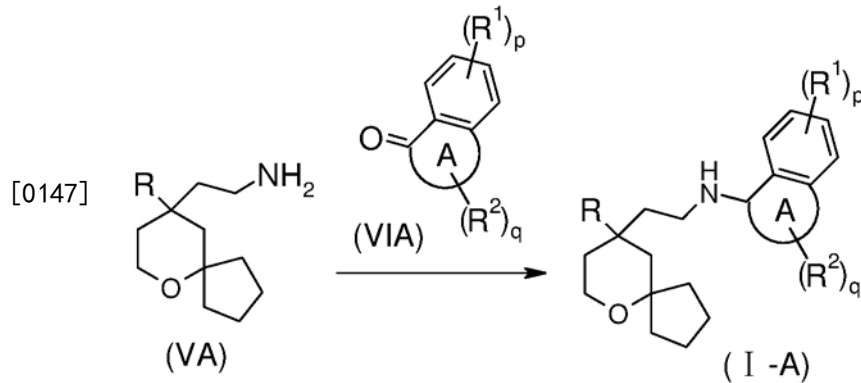
[0142] “可药用盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

[0143] 本发明化合物的合成方法

[0144] 为了完成本发明的目的,本发明采用如下技术方案:

[0145] 本发明通式 (I-A) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法,包括以下步骤:

[0146] 方案一



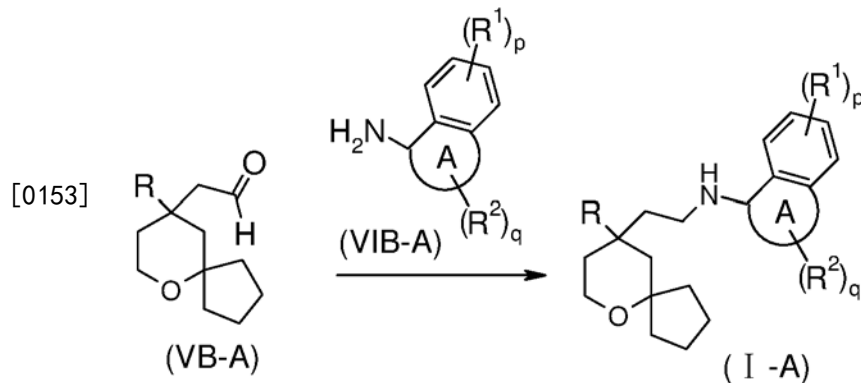
[0148] 通式 (VA) 化合物或其盐酸盐和通式 (VIA) 化合物发生还原胺化反应,得到通式 (I-A) 化合物;

[0149] 其中:

[0150] 环A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、p和q如通式 (I-A) 中所定义。

[0151] 本发明通式 (I-A) 所示的化合物还可以如下制备:

[0152] 方案二



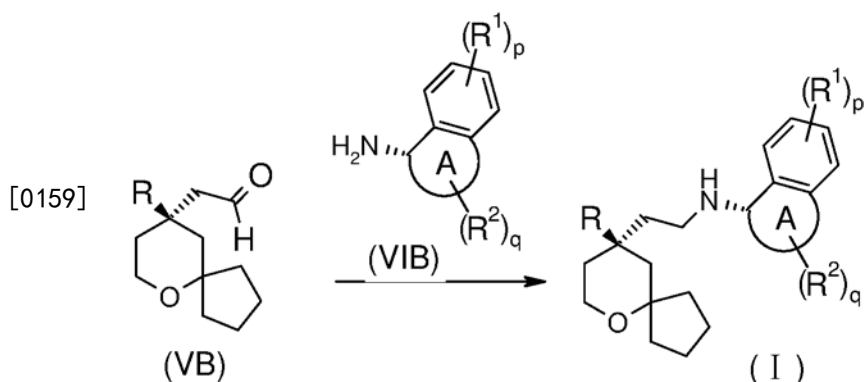
[0154] 通式 (VB-A) 化合物和通式 (VIB-A) 化合物或其盐酸盐发生还原胺化反应,得到通式 (I-A) 化合物;

[0155] 其中:

[0156] 环A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、p和q如通式 (I-A) 中所定义。

[0157] 本发明通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用的盐制备方法,包括以下步骤:

[0158] 方案一



[0160] 通式 (VB) 化合物和通式 (VIB) 化合物或其盐酸盐发生还原胺化反应, 得到通式 (I) 化合物;

[0161] 其中:

[0162] 环A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、p和q如通式 (I) 中所定义。

### 具体实施方式

[0163] 以下结合实施例进一步描述本发明, 但这些实施例并非限制着本发明的范围。

[0164] 实施例

[0165] 化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和质谱 (MS) 来确定的。NMR位移 ( $\delta$ ) 以 $10^{-6}$  (ppm) 的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO-d<sub>6</sub>), 氘代氯仿 (CDCl<sub>3</sub>), 氘代甲醇 (CD<sub>3</sub>OD), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

[0166] MS的测定用FINNIGAN LCQAd (ESI) 质谱仪 (生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

[0167] HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪 (Sunfire C18 150×4.6mm色谱柱) 和Waters 2695-2996高压液相色谱仪 (Gimini C18 150×4.6mm色谱柱)。

[0168] 激酶平均抑制率及IC<sub>50</sub>值的测定用NovoStar酶标仪 (德国BMG公司)。

[0169] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板, 薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。

[0170] 柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0171] 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co.KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

[0172] 实施例中无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

[0173] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0174] 氢气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0175] 加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或HC2-SS型氢化仪。

[0176] 氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作3次。

[0177] 微波反应使用CEM Discover-S 908860型微波反应器。

[0178] 实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

[0179] 实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃~30℃。

[0180] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂的体系有:A:二氯甲烷和甲醇体系,B:正己烷和乙酸乙酯体系,C:二氯甲烷和丙酮体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

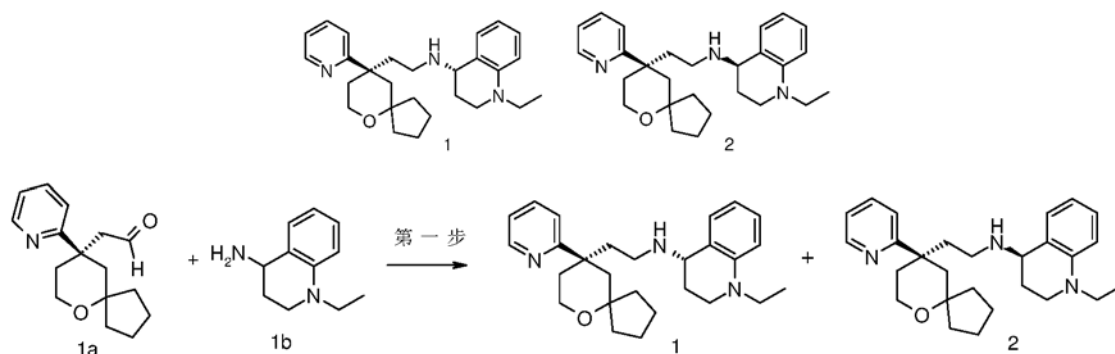
[0181] 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷和甲醇体系,B:正己烷和乙酸乙酯体系,C:二氯甲烷和丙酮体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

[0182] 实施例1,2

[0183] (S)-1-乙基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-胺1

[0184] (R)-1-乙基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-胺2

[0185]



[0186] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4,5]癸烷-9-基)乙醛1a(294mg,1.135mmol,采用专利申请“W02012129495”公开的方法制备而得)和1-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉-4-胺1b(200mg,1.135mmol,采用专利申请“W02014078454”公开的方法制备而)溶解于15mL二氯甲烷中,搅拌反应1小时,加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.203g,5.675mmol),搅拌反应16小时。加入20mL水,用二氯甲烷萃取(20mL×3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用高效液相色谱法纯化所得残余物,得到标题产物1-乙基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-1-胺,进行手性制备(分离条件:手性制备柱Superchiral S-AD(Chiralway),2cm I.D.\*25cm,5um;流动相:CO<sub>2</sub>:甲醇:二乙醇胺=75:25:0.05,流速:50g/min),收集其相应组分,减压浓缩,得到标题产物1(98mg,棕色油状物)和2(95mg,黄色固体)。

[0187] 实施例1:

[0188] MS m/z(ESI):420.3[M+1];

[0189] 手性HPLC分析:保留时间4.028分钟,手性纯度:99.7%(色谱柱:Superchiral S-AD(Chiralway),0.46cm I.D.\*15cm,5um;流动相:CO<sub>2</sub>:甲醇:二乙醇胺=75:25:0.05(v/v/v))

[0190] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.54(s,1H),7.72(s,1H),7.45(d,1H),7.20(s,1H),6.95(s,1H),6.78(d,1H),6.52(d,1H),6.37(s,1H),3.60(br,2H),3.18-3.43(m,3H),2.99

(m, 1H), 2.33-2.45 (m, 3H), 1.77-1.99 (m, 3H), 1.19-1.60 (m, 12H), 1.00-1.06 (m, 4H), 0.63 (m, 1H).

[0191] 实施例2:

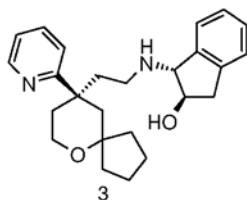
[0192] MS m/z (ESI): 420.3 [M+1];

[0193] 手性HPLC分析: 保留时间3.725分钟, 手性纯度: 99.8% (色谱柱: Superchiral S-AD (Chiralway), 0.46cm I.D.\*15cm, 5um; 流动相: CO<sub>2</sub>: 甲醇: 二乙醇胺 = 75:25:0.05 (v/v/v))

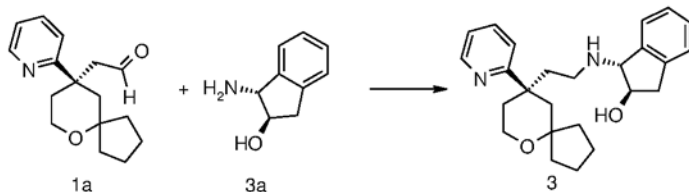
[0194] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.61 (br, 2H), 3.17-3.25 (m, 3H), 3.00-3.01 (m, 1H), 2.33-2.46 (m, 3H), 1.78-1.97 (m, 3H), 1.24-1.65 (m, 12H), 1.01-1.06 (m, 4H), 0.61 (m, 1H).

[0195] 实施例3

[0196] (1R, 2R)-1-((2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-2-醇3



[0197]



[0198] 将1a (50mg, 0.193mmol), (1R, 2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-2-醇3a (31.6mg, 0.212mmol, 采用专利申请“W02010148191”公开的方法制备而得) 溶解于15mL二氯甲烷中, 加入适量甲醇助溶, 室温搅拌1小时, 加入三乙氧基硼氢化钠 (200mg, 0.965mmol), 搅拌反应16小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物3 (50mg, 白色固体), 产率: 66%。

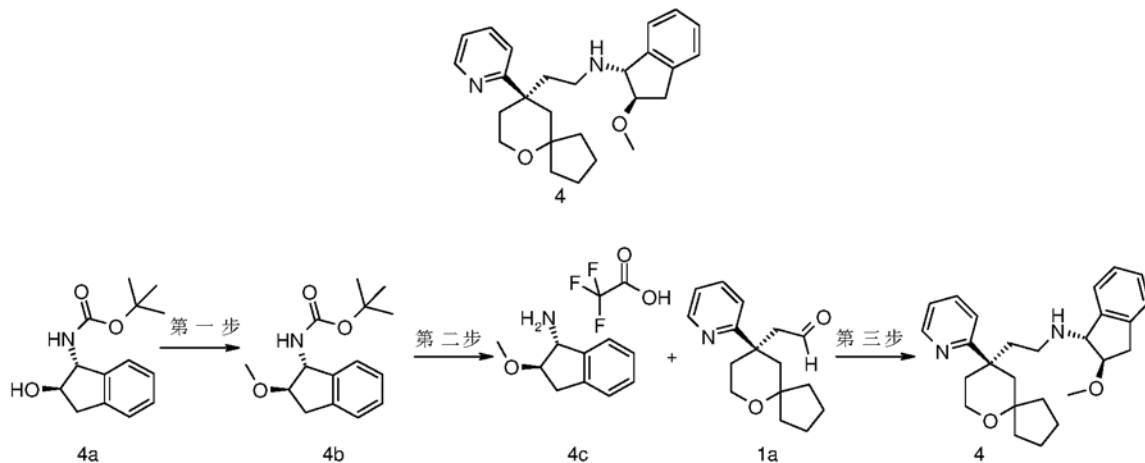
[0199] MS m/z (ESI): 393.5 [M+1]

[0200] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (d, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.82-3.71 (m, 4H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.30-2.89 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 4H), 1.61-1.25 (m, 6H).

[0201] 实施例4

[0202] (1R, 2R)-2-甲氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺4

[0203]



[0204] 第一步

[0205] ((1R,2R)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁酯4b

[0206] 将((1R,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁酯4a (350mg, 1.34mmol, 采用公知的方法“Angewandte Chemie-International Edition, 2012, 51 (34), 8495-8499”制备而得)溶于15mL二氯甲烷中,加入氧化银(930mg, 4.02mmol), 碘甲烷(0.25mL, 4.02mmol)以及少量活化的4Å分子筛,室温搅拌反应16小时。过滤,滤液减压浓缩,用薄层色谱法以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物4b (200mg, 白色固体),产率:57%。

[0207] MS m/z (ESI): 208.2 [M-56+1]

[0208] 第二步

[0209] (1R,2R)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-胺2,2,2-三氟乙酸盐4c

[0210] 将4b (60mg, 0.228mmol)溶解于5mL二氯甲烷中,加入0.5mL三氟乙酸,搅拌反应2小时。反应液减压浓缩,得到粗品标题产物4c (66mg, 黄色油状物)。产物不经纯化直接下一步反应。

[0211] MS m/z (ESI): 164.2 [M+1]

[0212] 第三步

[0213] (1R,2R)-2-甲氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺4

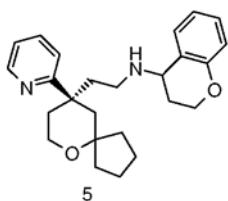
[0214] 将1a (50mg, 0.193mmol), 粗品4c (66mg, 0.228mmol)溶解于15mL二氯甲烷中,室温搅拌反应30分钟,加入三乙酰氧基硼氢化钠(200mg, 0.965mmol),搅拌反应16小时。反应液减压浓缩,用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物4 (25mg, 浅黄色油状物),产率:32%。

[0215] MS m/z (ESI): 407.3 [M+1]

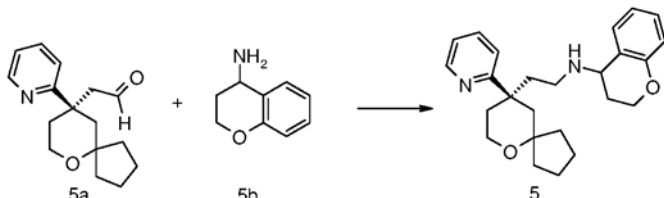
[0216]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.25-7.10 (m, 3H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.82-3.70 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.88-2.30 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 4H), 1.61-1.24 (m, 6H)。

[0217] 实施例5

[0218] N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-苯并二氢吡喃-4-胺



[0219]



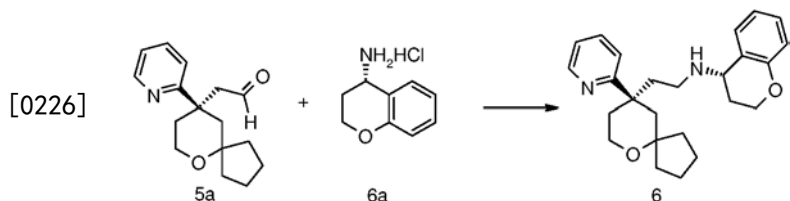
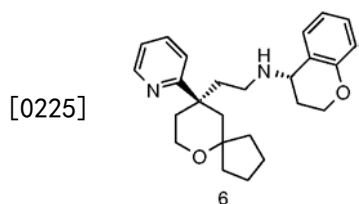
[0220] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4,5]癸烷-9-基)乙醛5a (20mg, 0.08mmol, 采用专利申请“W02012129495”公开的方法制备而得), 苯并二氢吡喃-4-胺5b (23mg, 0.15mmol, 采用“Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21 (5), 1338-1341”公开的方法制备而得) 溶解于10mL二氯甲烷中, 搅拌2小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (65mg, 0.31mmol), 搅拌反应12小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物5 (6mg, 黄色油状物), 产率: 20%。

[0221] MS  $m/z$  (ESI): 393.5 [M+1]

[0222]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.01-7.12 (m, 2H), 6.66-6.85 (m, 2H), 4.05-4.23 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 2H), 3.59-3.69 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 2H), 2.37-2.47 (m, 1H), 1.98-2.17 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 1.37-1.83 (m, 9H), 1.24-1.35 (m, 1H), 1.05-1.17 (m, 1H), 0.65-0.71 (m, 1H).

[0223] 实施例6

[0224] (S)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-苯并二氢吡喃-4-胺



[0227] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛5a (80mg, 0.31mmol), S-苯并二氢吡喃-4-胺盐酸盐6a (86mg, 0.46mmol, 采用“ACS Catalysis, 3 (4), 555-559; 2013”公开的方法制备而得) 溶解于10mL二氯甲烷和甲醇 (V:V=5:1) 混合溶剂中, 搅拌1小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (263mg, 1.24mmol), 搅拌反应12小时。反应液减压浓缩, 用薄

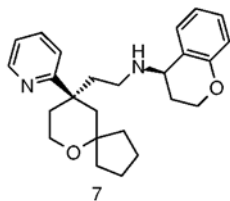
层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物6(36mg,白色粘稠固体),产率:32.1%。

[0228] MS  $m/z$  (ESI): 393.5 [M+1]

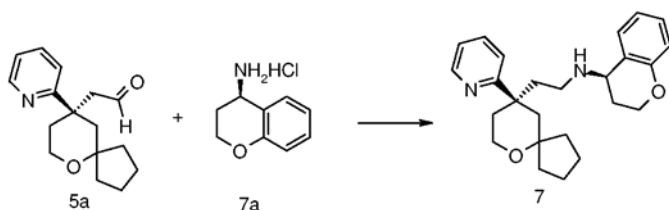
[0229]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.55 (d, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.78-6.70 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.79-3.63 (m, 3H), 2.56-2.42 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.80-1.44 (m, 12H).

[0230] 实施例7

[0231] (R)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-苯并二氢吡喃-4-胺



[0232]



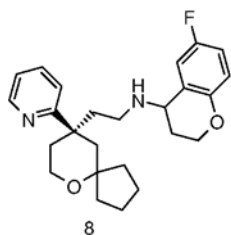
[0233] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛5a(80mg,0.31mmol,采用专利申请“W02012129495”公开的方法制备而得),R-苯并二氢吡喃-4-胺盐酸盐7a(115mg,0.62mmol,采用“European Journal of Organic Chemistry,2014(31),7034-7038,2014”公开的方法制备而得),三乙酰氧基硼氢化钠(197mg,0.93mmol)溶解于10mL二氯甲烷和甲醇(V:V=5:1)混合溶剂中,搅拌反应12小时。反应液减压浓缩,用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物7(30mg,浅黄色油状物),产率:24.8%。

[0234] MS  $m/z$  (ESI): 393.5 [M+1]

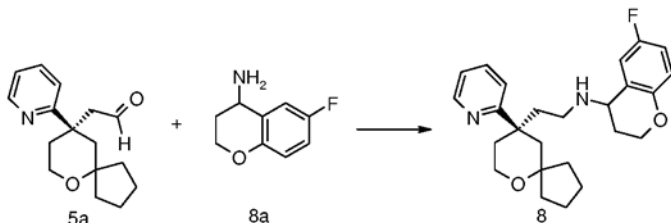
[0235]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.63 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.81-6.97 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 3.79 (d, 2H), 2.47-2.65 (m, 3H), 2.13-2.32 (m, 3H), 1.87-2.03 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.40-1.71 (m, 5H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.06-1.15 (m, 1H), 0.66-0.75 (m, 1H).

[0236] 实施例8

[0237] 6-氟-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-苯并二氢吡喃-4-胺



[0238]



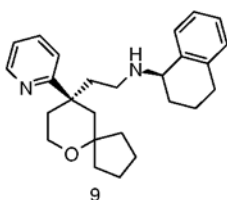
[0239] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛5a (30mg, 0.12mmol, 采用专利申请“W02012129495”公开的方法制备而得), 6-氟苯并二氢吡喃-4-胺8a (39mg, 0.23mmol, 采用“Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21(5), 1338-1341”公开的方法制备而得) 溶解于20mL二氯甲烷中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(74mg, 0.35mmol), 搅拌反应12小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物8 (10mg, 淡黄色固体), 产率: 20.4%。

[0240] MS m/z (ESI): 411.2 [M+1]

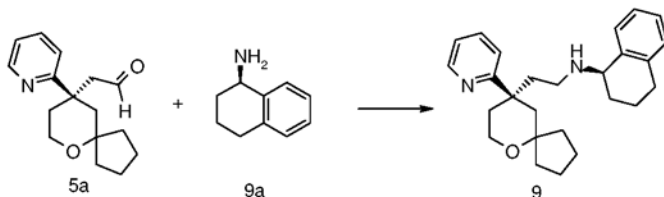
[0241]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (d, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 2H), 6.73-6.7 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 3H), 2.66-2.12 (m, 6H), 2.1-1.59 (m, 9H), 1.35-1.18 (m, 4H) .

[0242] 实施例9

[0243] (R)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺



[0244]



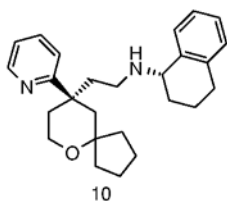
[0245] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛5a (35mg, 0.14mmol, 采用专利申请“W02012129495”公开的方法制备而得), (R)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺9a (40mg, 0.27mmol, 采用“Angewandte Chemie-International Edition, 45(28), 4641-4644, 2006”公开的方法制备而得) 溶解于5mL二氯乙烷中, 搅拌反应1小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(144mg, 0.68mmol), 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物9 (15mg, 黄色固体), 产率: 27.5%。

[0246] MS m/z (ESI): 391.2 [M+1]

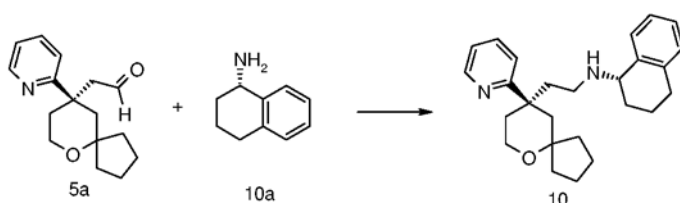
[0247]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.11-7.07 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 3.77 (d, 2H), 3.60-3.57 (br, 1H), 2.73-2.70 (m, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.91 (d, 1H), 1.75-1.70 (m, 12H), 1.50-1.44 (m, 3H),

[0248] 实施例10

[0249] (S)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺



[0250]



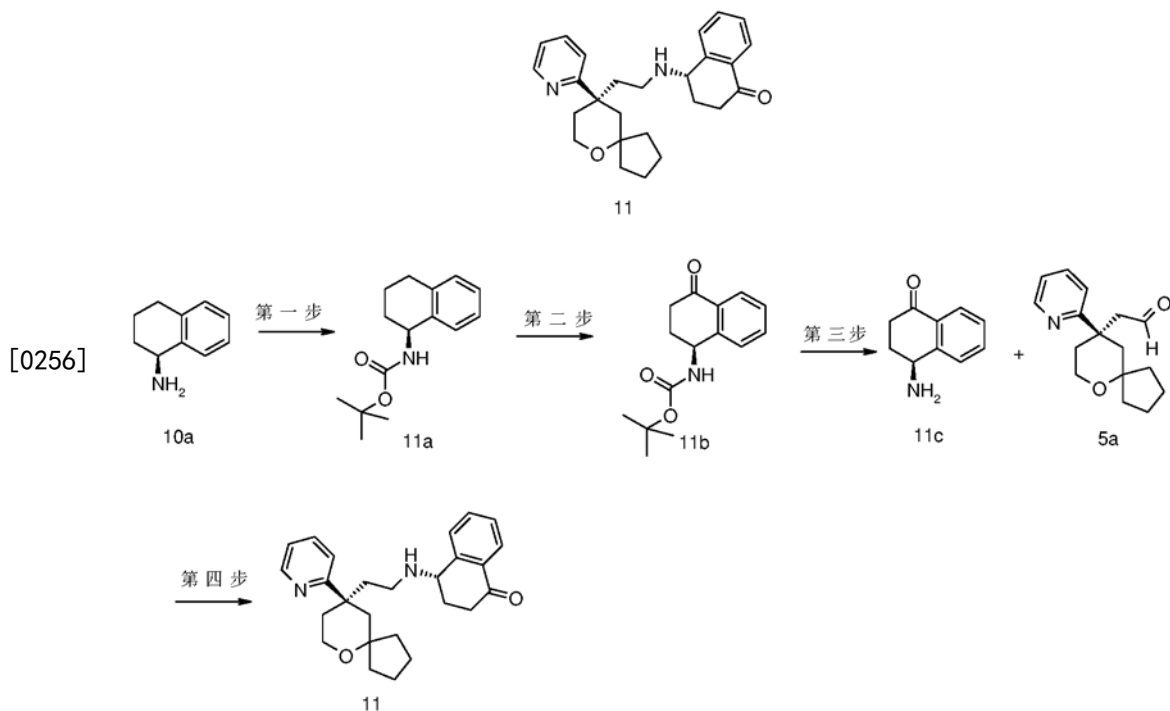
[0251] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛5a (20mg, 0.14mmol, 采用专利申请“W02012129495”公开的方法制备而得), (S)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺10a (50mg, 0.272mmol, 采用“Angewandte Chemie-International Edition, 45(28), 4641-4644, 2006”公开的方法制备而得) 溶解于20mL二氯乙烷中, 搅拌反应1小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (144mg, 0.68mmol), 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物10 (15mg, 黄色固体), 产率: 28.3%。

[0252] MS  $m/z$  (ESI): 391.2 [M+1]

[0253]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{Methanol-d}_4$ )  $\delta$  8.77 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.33-7.19 (m, 4H), 4.38 (t, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 3H), 2.26-2.04 (m, 5H), 1.85-1.81 (m, 3H), 1.56-1.32 (m, 5H), 1.34-1.31 (m, 1H), 0.82-0.79 (m, 1H).

[0254] 实施例11

[0255] (S)-4-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮



[0257] 第一步

[0258] (S)-1,2,3,4-四氢喹-1-氨基甲酸叔丁酯11a

[0259] 将(S)-1,2,3,4-四氢-1-喹胺10a (3g, 20.41mmol, 采用“Angewandte Chemie-International Edition, 45 (28), 4641-4644, 2006”公开的方法制备而得) 溶解于100mL二氯甲烷中, 加入三乙胺 (5.7mL, 40.82mmol), 加入二叔丁基二碳酸酯 (4.9g, 22.45mmol), 搅拌反应12小时。反应液依次用水 (100mL), 饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (100mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物11a (5.6g, 淡黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下步反应。

[0260] MS m/z (ESI) : 248.3 [M+1]

[0261] 第二步

[0262] (S)-4-羰基-1,2,3,4-四氢喹-1-氨基甲酸叔丁酯11b

[0263] 将粗品(S)-1,2,3,4-四氢喹-1-氨基甲酸叔丁酯11a (5.6g, 20.41mmol) 溶解于90mL丙酮和水 (V/V=2:1) 混合溶剂中, 加入硫酸镁 (5.5g, 45.66mmol), 搅拌下缓慢加入高锰酸钾 (7.22g, 45.66mmol), 搅拌反应12小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题产物11b (3.1g, 类白色固体), 产率: 52%。

[0264] MS m/z (ESI) : 262.3 [M+1]

[0265] 第三步

[0266] (S)-4-氨基-3,4-二氢喹-1(2H)-酮11c

[0267] 将(S)-4-羰基-1,2,3,4-四氢喹-1-氨基甲酸叔丁酯11b (1g, 3.83mmol) 溶解于20mL二氯甲烷中, 加入8mL 4M氯化氢的1,4-二氧六环溶液, 搅拌反应2小时。反应液减压浓缩, 所得残余物加入10mL乙醇, 滴加30%浓度氨水至反应液pH为8, 混合液减压浓缩, 用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物11c (400mg, 绿色粘稠物), 产率: 64.8%。

[0268] MS m/z (ESI) : 162.3 [M+1]

[0269] 第四步

[0270] (S)-4-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮11

[0271] 将(S)-4-氨基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮11c(200mg,1.24mmol), (R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛5a(268mg,1.04mmol,采用专利申请“W02012129495”公开的方法制备而得)溶解于20mL二氯乙烷中,搅拌反应1小时,加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.1g,5.18mmol),搅拌反应2小时。反应液减压浓缩,用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物11(136mg,白色固体),产率:32.4%。

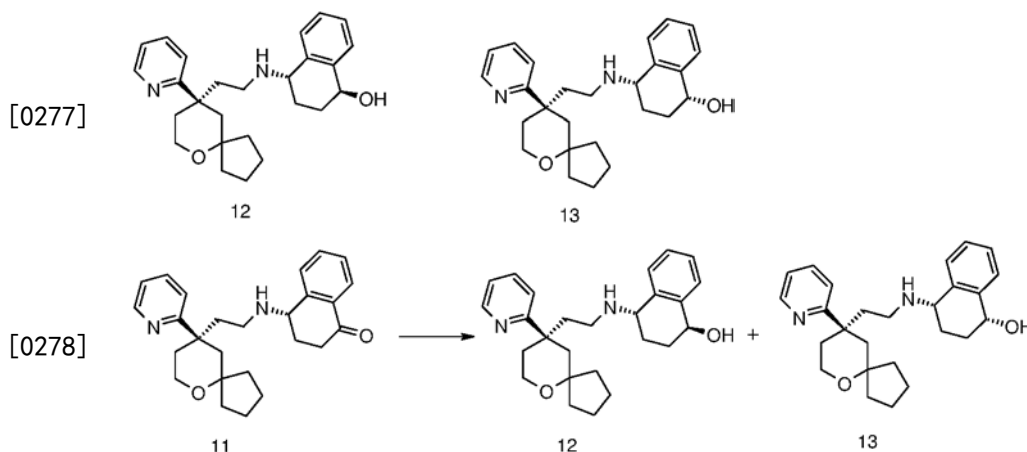
[0272] MS  $m/z$  (ESI): 405.6[M+1]

[0273]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.73 (d, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.81-7.69 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 5H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 7H), 1.20-1.05 (m, 1H), 0.80-0.77 (m, 1H).

[0274] 实施例12和实施例13

[0275] (1S,4S)-4-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酚12

[0276] (1R,4S)-4-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-1,2,3,4-四氢-1-萘酚13



[0279] 将(S)-4-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮11(50mg,0.12mmol)溶解于10mL二氯甲烷中,-78℃下滴加0.29ml 1M的二异丁基氢化铝溶液,-78℃下搅拌反应2小时。加入5ml甲醇淬灭反应,升至室温,反应液减压浓缩,用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物12(18mg,灰白色粘稠固体),产率:35.3%;13(20mg,灰白色粘稠固体),产率:39.2%。

[0280] 12:MS  $m/z$  (ESI): 407.6[M+1],

[0281]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 5H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 9H), 1.48-1.25 (m, 5H).

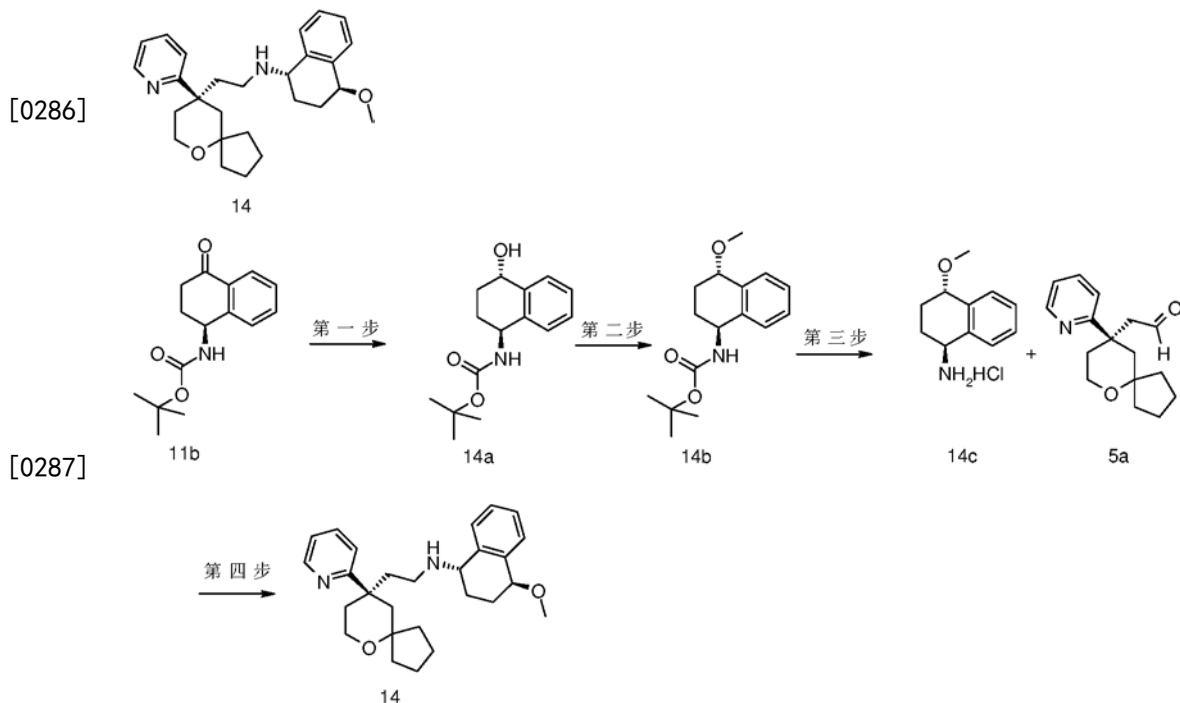
[0282] 13:MS  $m/z$  (ESI): 407.6[M+1],

[0283]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33-7.30 (m, 3H),

7.21-7.18 (m, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 5H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 9H), 1.48-1.25 (m, 5H).

[0284] 实施例14

[0285] (1S,4S)-4-甲氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺



[0288] 第一步

[0289] (1S,4S)-4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯14a

[0290] 将(S)-4-羰基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯11b(100mg,0.883mmol)溶解于5mL甲苯中,降温至0℃,加入(R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷(0.1ml,0.076mmol),搅拌5分钟,加入硼烷甲基硫醚(0.88ml,0.76mmol),搅拌反应2小时。加入50ml饱和氯化钠溶液淬灭反应,用乙酸乙酯萃取(30mL×3),合并有机相,有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30mL×3),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物14a(60mg,白色固体),产率60%。

[0291] MS m/z (ESI): 208.3 [M-55]

[0292] 第二步

[0293] (1S,4S)-4-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯14b

[0294] 将粗品化合物14a(30mg,0.11mmol)溶解于4mL二氯甲烷中,加入氧化银(76mg,0.33mmol),碘甲烷(62mg,0.44mmol),搅拌反应48小时。过滤,滤液减压浓缩,得到粗品标题产物14b(30mg,黄色油状物),产物不经纯化直接进行下步反应。

[0295] MS m/z (ESI): 278.4 [M+1]

[0296] 第三步

[0297] (1S,4S)-4-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺盐酸盐14c

[0298] 将粗品化合物14b(30mg,0.11mmol)溶解于0.5mL二氯甲烷中,加入1mL 4M氯化氢的1,4-二氧六环溶液,搅拌反应2.5小时。反应液减压浓缩,得到粗品标题产物14c(24mg,白

色固体),产物不经纯化直接进行下步反应。

[0299] MS  $m/z$  (ESI):178.4[M+1]

[0300] 第四步

[0301] (1S,4S)-4-甲氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺14

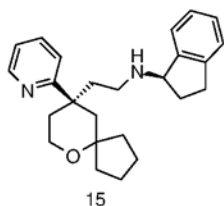
[0302] 将化合物5a (29mg,0.11mmol),粗品化合物14c (24mg,0.11mmol),硫酸钠 (60mg,0.42mmol) 溶解于4mL甲醇中,搅拌反应12小时,加入硼氢化钠 (8mg,0.22mmol),搅拌反应15分钟。反应液减压浓缩,用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物14 (4mg,白色固体),产率:8.7%。

[0303] MS  $m/z$  (ESI):407.6[M+1]

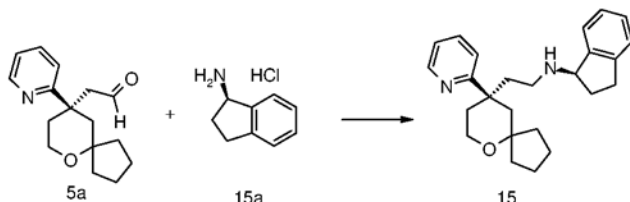
[0304]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 8.56 (d,1H),7.66 (t,1H),7.33 (d,1H),7.15 (d,1H),7.08-7.06 (m,3H),7.04 (d,1H),3.76 (d,2H),3.61-3.58 (br,1H),3.41 (s,3H),2.74-2.72 (m,3H),2.46 (d,1H),2.32 (d,1H),2.13-2.08 (m,1H),2.03-2.00 (m,1H),1.90 (d,1H),1.75-1.72 (m,1H),1.51-1.46 (m,3H),

[0305] 实施例15

[0306] (R)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺



[0307]



[0308] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛5a (20mg,0.08mmol), (R)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐15a (27mg,0.16mmol,采用“Synthesis, (14), 2283-2287, 2008”公开的方法制备而得) 溶解于10mL二氯甲烷中,搅拌反应2小时,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (51mg,0.24mmol),搅拌反应12小时。反应液减压浓缩,用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物15 (5mg,黄色油状物),产率:16.7%。

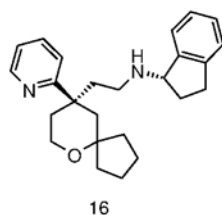
[0309] MS  $m/z$  (ESI):377.5[M+1]

[0310]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,Methanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.62 (d,1H),7.91 (t,1H),7.60 (d,1H),7.37 (s,4H),7.35 (d,1H),4.64-4.70 (m,1H),3.76 (d,2H),2.91-3.15 (m,2H),2.41-2.60 (m,4H),1.85-2.11 (m,4H),1.70-1.81 (m,2H),1.41-1.69 (m,5H),1.31-1.39 (m,1H),1.10-1.20 (m,1H),0.71-0.80 (m,1H) .

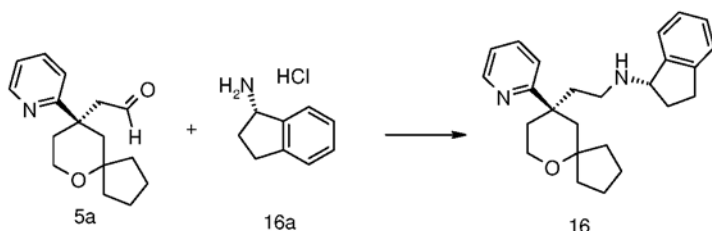
[0311] 实施例16

[0312] (S)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-2,3-二氢-1H-

茛-1-胺



[0313]



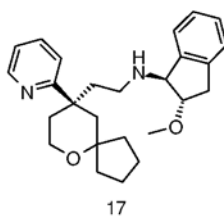
[0314] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4,5]癸烷-9-基)乙醛5a (20mg, 0.08mmol), (S)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺盐酸盐16a (26mg, 0.15mmol, 采用“Tetrahedron Asymmetry, 14 (22), 3479-3485; 2003”公开的方法制备而得) 溶解于10mL二氯甲烷中, 搅拌2小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (49mg, 0.23mmol), 搅拌反应12小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物16 (5mg, 黄色油状物), 产率: 17%。

[0315] MS  $m/z$  (ESI): 377.5 [M+1]

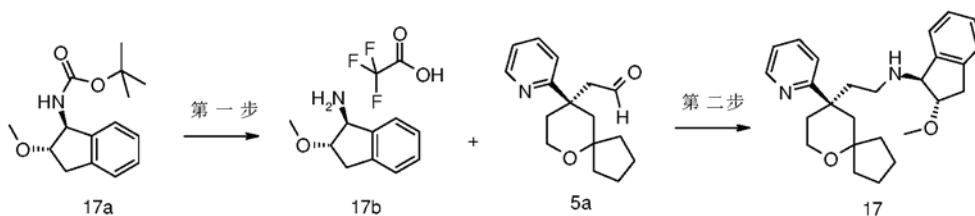
[0316]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.63 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.35 (d, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 2.90-3.16 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 1.85-2.10 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.40-1.69 (m, 5H), 1.30-1.39 (m, 1H), 1.10-1.20 (m, 1H), 0.70-0.80 (m, 1H) .

[0317] 实施例17

[0318] (1S, 2S)-2-甲氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺



[0319]



[0320] 第一步

[0321] (1S, 2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-胺2,2,2-三氟乙酸盐17b

[0322] 将(1S, 2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-氨基甲酸叔丁酯17a (110mg, 0.42mmol, 采用专利申请“W02014078454”公开的方法制备而得) 溶解于5mL二氯甲烷中, 加入1mL三氟乙酸, 搅拌反应2小时。反应液减压浓缩, 用硅胶色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得

到粗品标题产物17b (70mg, 黄色油状物), 产率: 60.3%。

[0323] MS m/z (ESI): 164.1 [M+1]

[0324] 第二步

[0325] (1S, 2S)-2-甲氧基-N-(2-(R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺17

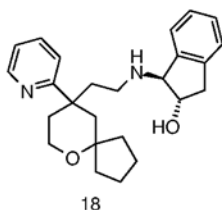
[0326] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛5a (25mg, 0.96mmol), (1S, 2S)-2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-胺2,2,2-三氟乙酸盐17b (54mg, 0.19mmol) 溶解于10mL二氯甲烷中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(61mg, 0.29mmol), 搅拌反应12小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物17 (10mg, 黄色油状物), 产率: 25.5%。

[0327] MS m/z (ESI): 407.6 [M+1]

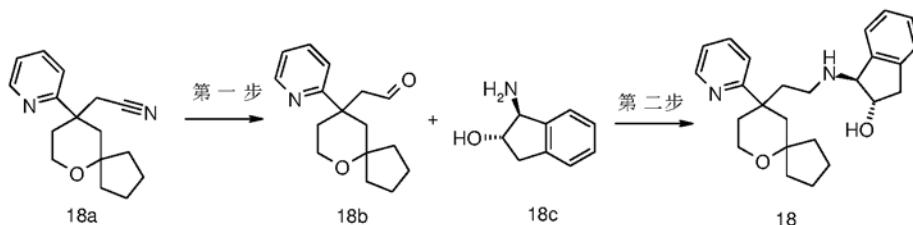
[0328]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 3.77 (d, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.87-3.05 (m, 2H), 2.24-2.50 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 1H), 1.61-1.84 (m, 4H), 1.35-1.51 (m, 5H), 1.24-1.35 (m, 2H), 1.11-1.20 (m, 1H), 0.65-0.75 (m, 1H) .

[0329] 实施例18

[0330] (1S, 2S)-1-(2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-2,3-二氢-1H-茛-2-醇



[0331]



[0332] 第一步

[0333] 2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛18b

[0334] 将2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙腈18a (500mg, 1.95mmol, 采用专利申请“W02012129495”公开的方法制备而得) 溶解于20mL甲苯中,  $-78^\circ\text{C}$  下缓慢滴加4.2mL 1M的二异丁基氢化铝溶液, 搅拌反应1.5小时。加入18mL 2M盐酸, 搅拌30分钟, 滴加5M氢氧化钠溶液至反应液pH为9~10, 升至室温, 用乙酸乙酯萃取 (30mL  $\times$  3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL  $\times$  3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物18b (270mg, 黄色油状物), 产率: 53.4%。

[0335] MS m/z (ESI): 260.5 [M+1]

[0336] 第二步

[0337] (1S,2S)-1-(2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙氨基)-2,3-二氢-1H-茛-2-醇18

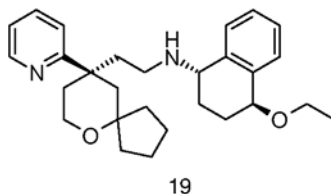
[0338] 将化合物18b (20mg, 0.08mmol), (1S,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-2-醇18c (23mg, 0.15mmol, 采用“Advanced Synthesis & Catalysis, 350 (14+15), 2250-2260; 2008”公开的方法制备而得) 溶解于15mL二氯甲烷和甲醇 (V:V=5:1) 混合溶剂中, 搅拌2小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (49mg, 0.23mmol), 搅拌反应12小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物18 (10mg, 黄色油状物), 产率: 33%。

[0339] MS m/z (ESI): 393.5 [M+1]

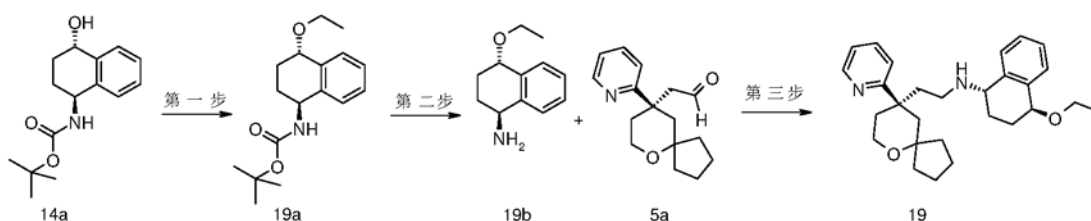
[0340]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.11-7.19 (m, 2H), 3.76 (d, 3H), 3.36 (d, 1H), 2.88-3.05 (m, 2H), 2.25-2.50 (m, 4H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.60-1.84 (m, 4H), 1.36-1.51 (m, 5H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.10-1.20 (m, 1H), 0.65-0.75 (m, 1H) .

[0341] 实施例19

[0342] (1S,4S)-4-乙氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺



[0343]



[0344] 第二步

[0345] (1S,4S)-4-乙氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯19a

[0346] 将粗品 (1S)-4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯14a (850mg, 3.23mmol), 氧化银 (76mg, 0.33mmol) 和碘乙烷 (1.3mL, 16.15mmol) 溶解于30mL二氯甲烷中, 搅拌反应48小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物19a (800mg, 黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下步反应。

[0347] MS m/z (ESI): 236.1 [M-55]

[0348] 第三步

[0349] (1S,4S)-4-乙氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺19b

[0350] 将粗品化合物19a (698mg, 2.4mmol) 溶解于4mL二氯甲烷中, 加入8mL 4M氯化氢的1,4-二氧六环溶液, 搅拌反应2小时。反应液减压浓缩, 乙酸乙酯打浆 (30mL), 过滤, 滤饼溶于20mL二氯甲烷和甲醇 (V:V=5:1) 的混合溶剂中, 用饱和碳酸氢钠溶液调节反应液pH为7~8, 反应液减压浓缩, 用二氯甲烷和甲醇 (V:V=5:1) 的混合溶剂洗涤 (30mL×2), 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物19b (310mg, 黄色液体), 产物不经纯化直接进行下步反应。

[0351] MS m/z (ESI): 191.1 [M+1]

[0352] 第四步

[0353] (1S,4S)-4-乙氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺19

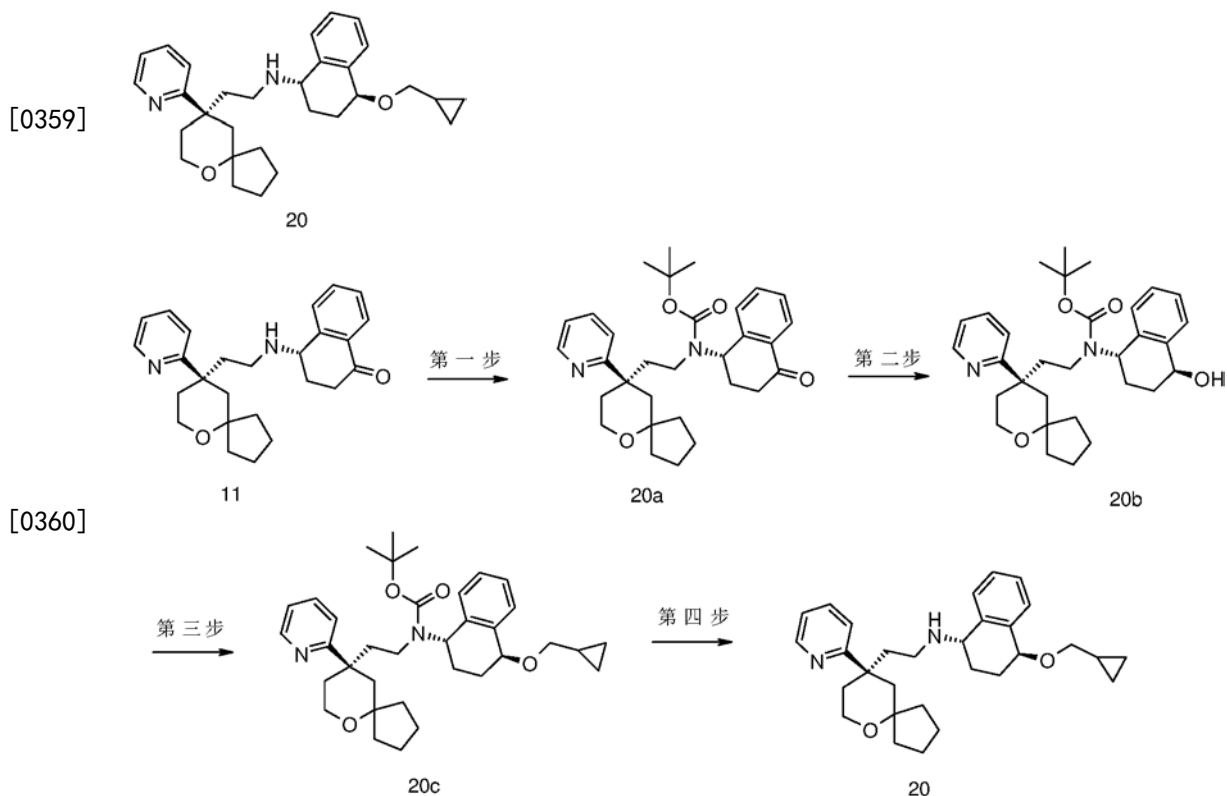
[0354] 将(R)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛5a (500mg, 1.85mmol), 粗品化合物19b (310mg, 1.85mmol) 溶解于30mL二氯乙烷中, 搅拌反应40分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(980mg, 4.63mmol), 搅拌反应2小时。依次用饱和碳酸氢钠溶液(30mL×3), 用饱和氯化钠溶液洗涤(30mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物19 (280mg, 黄色粘稠固体), 产率: 35%。

[0355] MS m/z (ESI): 435.3 [M+1]

[0356] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.74 (d, 1H), 9.58 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 2.82-2.85 (d, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.39-2.41 (m, 4H), 2.30-2.33 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.48-1.52 (m, 6H), 1.27 (m, 3H)。

[0357] 实施例20

[0358] (1S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺



[0361] 第一步

[0362] (S)-4-羰基-1,2,3,4-四氢萘-1-基(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯20a

[0363] 将化合物11 (220mg, 0.54mmol), 二碳酸二叔丁酯(173mg, 0.82mmol) 和三乙胺(0.15mL, 1.08mmol) 溶解于20mL二氯甲烷中, 搅拌反应12小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物20a (100mg, 浅黄色粘稠固体), 产率:

37%。

[0364] MS m/z (ESI) :505.3[M+1]

[0365] 第二步

[0366] (1S,4S)-4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯20b

[0367] 将化合物20a(100mg,0.2mmol)和1M(R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷(0.04mL,0.04mmol)溶解于10mL甲苯中,降温至0℃,加入2M硼烷甲基硫醚(0.02mL,0.4mmol),升至室温,搅拌反应3小时。加入10ml饱和氯化钠溶液淬灭反应,用乙酸乙酯萃取(10mL×3),合并有机相,有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(10mL×3),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物20b(10mg,白色固体),产率10%。

[0368] MS m/z (ESI) :507.3[M+1]

[0369] 第三步

[0370] (1S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯20c

[0371] 将化合物20b(10mg,0.02mmol)溶解于5mL N,N-二甲基甲酰胺中,加入氢化钠(2.2mg,0.06mmol),搅拌30分钟,加入环丙基溴甲烷(6.7mg,0.05mmol),搅拌反应3小时。加入20ml水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取(10mL×3),合并有机相,有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(10mL×3),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到粗品标题产物20c(5mg,白色固体),产物不经纯化直接进行下步反应。

[0372] MS m/z (ESI) :561.0[M+1]

[0373] 第四步

[0374] (1S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺20d

[0375] 将粗品化合物20c(5mg,0.0089mmol)溶解于5mL二氯甲烷中,加入4M 0.1mL盐酸的二氧六环溶液,搅拌反应2小时。反应液减压浓缩,用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物20d(3mg,白色固体),产率73.2%。

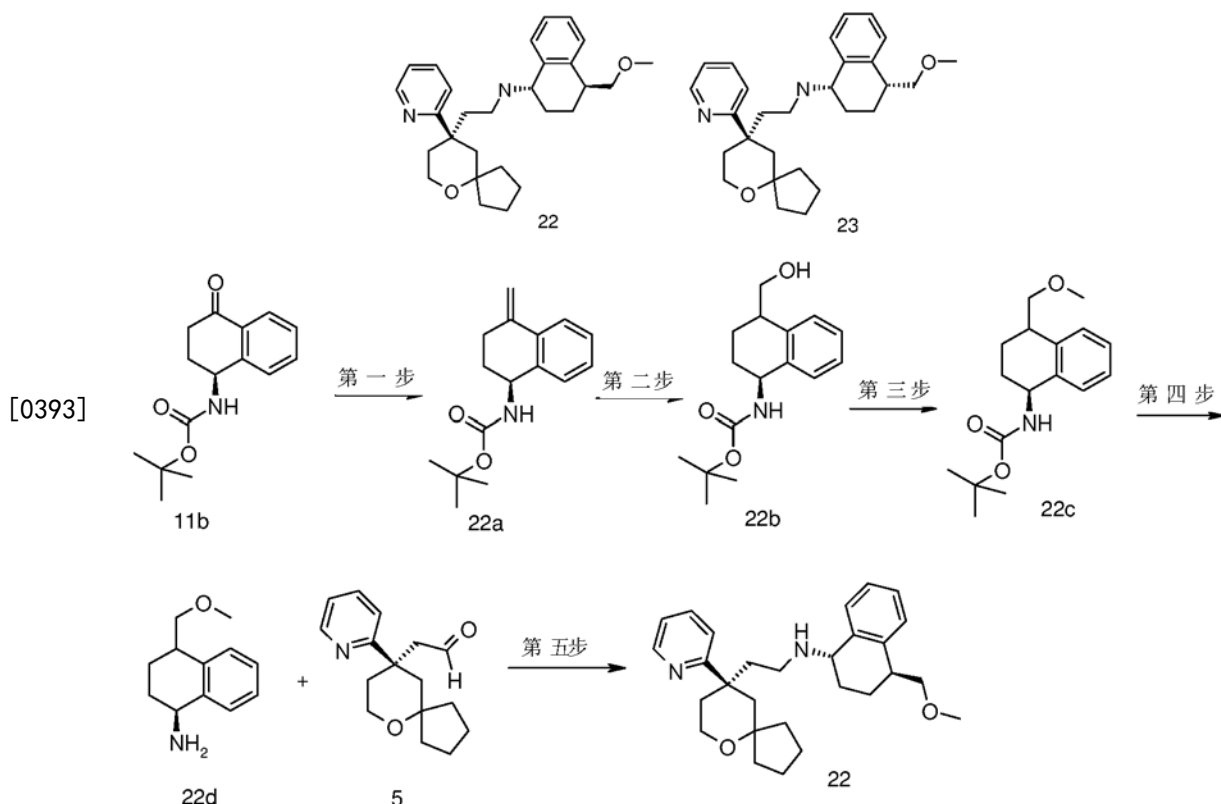
[0376] MS m/z (ESI) :461.3[M+1]

[0377] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.59 (d, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.93-2.92 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.49-2.48 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.95-1.31 (m, 11H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.76-0.73 (m, 1H), 0.55-0.53 (m, 2H), 0.25-0.23 (m, 2H) .

[0378] 实施例21

[0379] (1S,4S)-4-(2-氟乙氧基)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺





[0394] 第一步

[0395] (S)-4-亚甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基甲酸叔丁酯22a

[0396] 将甲基三苯基溴化磷(2.95g, 11.5mmol)溶解于20mL四氢呋喃中,降温至0℃,加入叔丁醇钾(1.29g, 11.5mmol),搅拌反应30分钟,加入11b(1g, 7.66mmol),升至室温,搅拌反应12小时。反应液减压浓缩,加入甲醇溶解,用薄层色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物22a(200mg, 白色固体),产率:22.2%。

[0397] MS m/z (ESI): 204.2 [M-55]

[0398] 第二步

[0399] (1S)-4-(羟基甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基甲酸叔丁酯22b

[0400] 将22a(780mg, 3mmol)溶解于20mL四氢呋喃中,降温至0℃,加入6mL 1M硼烷四氢呋喃溶液,搅拌反应5小时,加入12mL 3M氢氧化钠溶液,搅拌反应30分钟,加入12mL 30%的双氧水,升至室温,搅拌反应12小时。反应液减压浓缩,用二氯甲烷萃取,合并有机相,有机相减压浓缩,用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物22b(740mg, 白色固体),产率:89.2%。

[0401] MS m/z (ESI): 222.1 [M-55]

[0402] 第三步

[0403] (1S)-4-(甲氧基甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基甲酸叔丁酯22c

[0404] 将22b(200mg, 0.72mmol)溶解于10mL四氢呋喃中,加入氢化钠(60mg, 1.4mmol),搅拌反应1小时,加入碘甲烷(123mg, 0.86mmol),搅拌反应12小时。反应液减压浓缩,加入甲醇溶解,用薄层色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物22c(20mg, 白色固体),产率:9.5%。

[0405] MS m/z (ESI): 236.2 [M-55]

[0406] 第四步

[0407] (1S)-4-(甲氧基甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺22d

[0408] 将粗品22c (20mg, 0.07mmol) 溶解于10mL二氯甲烷中, 加入10mL 4M氯化氢的1,4-二氧六环溶液, 搅拌反应2小时。反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物22d (13mg, 黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下步反应。

[0409] MS m/z (ESI): 192.2 [M-55]

[0410] 第五步

[0411] (1S, 4S)-4-(甲氧基甲基)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺22

[0412] 将5a (30mg, 0.116mmol), 粗品22d (22mg, 0.116mmol) 溶解于20mL二氯乙烷和甲醇 (V:V=1:1) 的混合溶剂中, 加入氰基硼氢化钠 (15mg, 0.23mmol), 搅拌反应12小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物22 (10mg, 白色固体), 产率: 20% 和标题产物23 (8mg, 白色固体), 产率: 16%。

[0413] MS m/z (ESI): 435.3 [M+1]

[0414] 实施例22

[0415]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26-8.25 (d, 1H), 7.76-7.72 (t, 1H), 7.42-7.40 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.18-3.17 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.4-2.33 (m, 1H), 2.28-1.95 (m, 7H), 1.81-1.62 (m, 5H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.46-1.20 (m, 4H), 1.22-1.1 (m, 1H) .

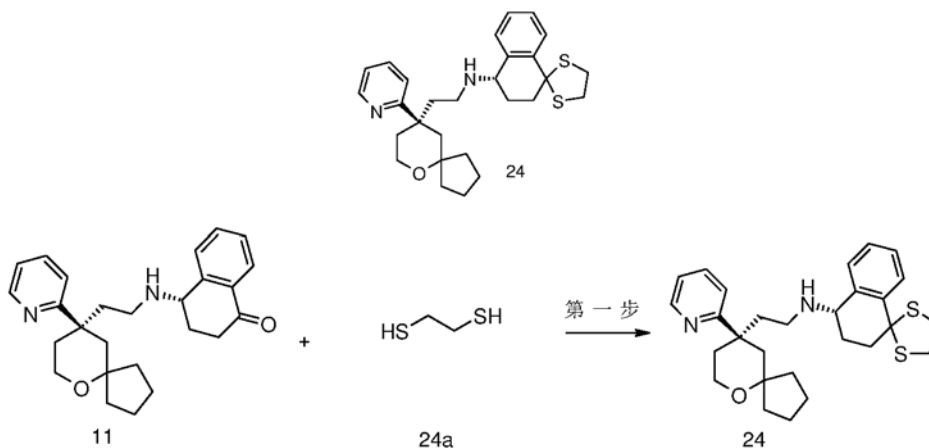
[0416] 实施例23

[0417]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47-8.46 (d, 1H), 7.72-7.68 (t, 1H), 7.39-7.37 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.93-6.91 (d, 1H), , 3.94 (s, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.71-2.70 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 5H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 5H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.45-1.4 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.1-0.95 (m, 1H) .

[0418] 实施例24

[0419] (S)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-3',4'-二氢-2'H-螺[[1,3]二硫戊环-2,1'-萘]-4'-胺24

[0420]



[0421] 将11 (35mg, 0.0865mmol), 乙烷-1,2-二硫醇24a (82mg, 0.865mmol), 吡啶对甲苯磺酸盐 (240mg, 0.952mmol) 溶解于15mL甲苯中, 升温至110°C, 搅拌反应12小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物24 (40mg, 浅黄色固体), 产率96%。

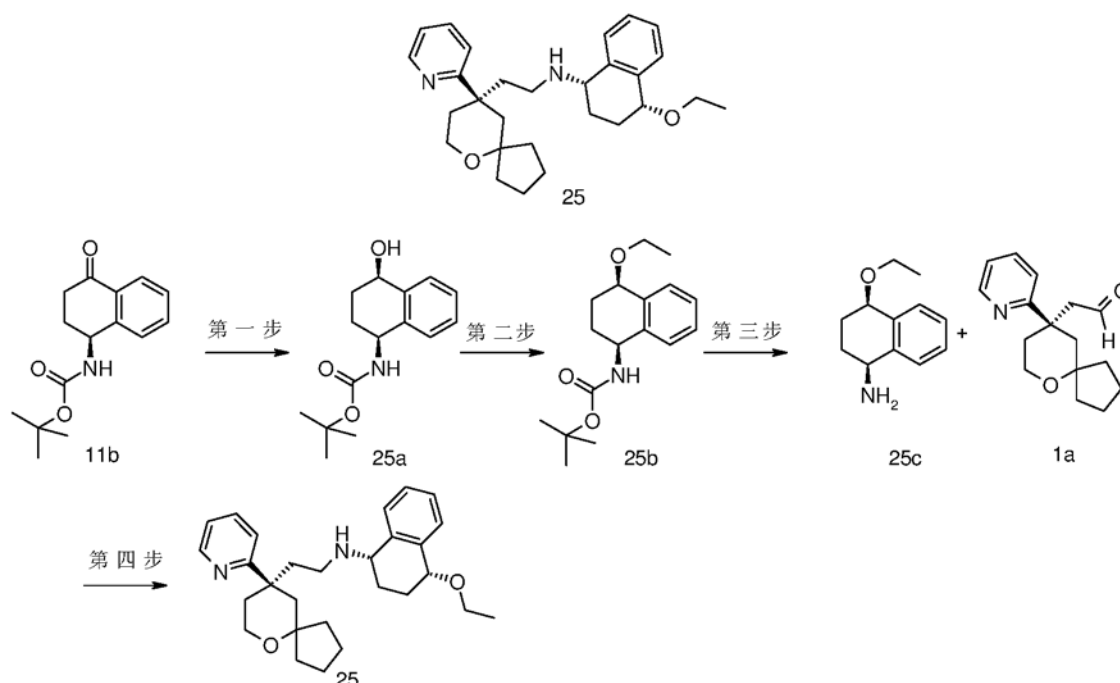
[0422] MS m/z (ESI): 481.2 [M+1]

[0423] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ8.60 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 4H), 4.26-4.30 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 2.81-3.01 (m, 4H), 2.41-2.60 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 2H), 1.86-2.13 (m, 4H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.41-1.69 (m, 5H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.10-1.20 (m, 2H), 0.71-0.80 (m, 2H) .

[0424] 实施例25

[0425] (1S, 4R)-4-乙氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺25

[0426]



[0427] 第一步

[0428] (1S, 4R)-4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯25a

[0429] 将(S)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷 (221.8mg, 0.8mmol) 溶于140mL四氢呋喃中, 氩气保护下, 加入硼烷甲基硫醚 (2.4mL, 48mmol), 升温至30°C, 30分钟内滴加80mL预制的11b (10.5g, 40mmol) 四氢呋喃溶液, 30°C搅拌1小时。15°C下加入100mL甲醇搅拌1小时淬灭反应, 减压浓缩, 加入200mL乙酸乙酯和5g活性炭, 煮沸搅拌30分钟, 过滤, 乙酸乙酯洗涤滤饼 (100mL×3), 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物25a (10.5g, 无色油状物)。

[0430] MS m/z (ESI): 264.4 [M+1]

[0431] 第二-四步

[0432] (1S, 4R)-4-乙氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺25

[0433] 采用实施例19的合成路线,将原料14a替换为25a,制得标题产物25(7g,淡红色油状物)。

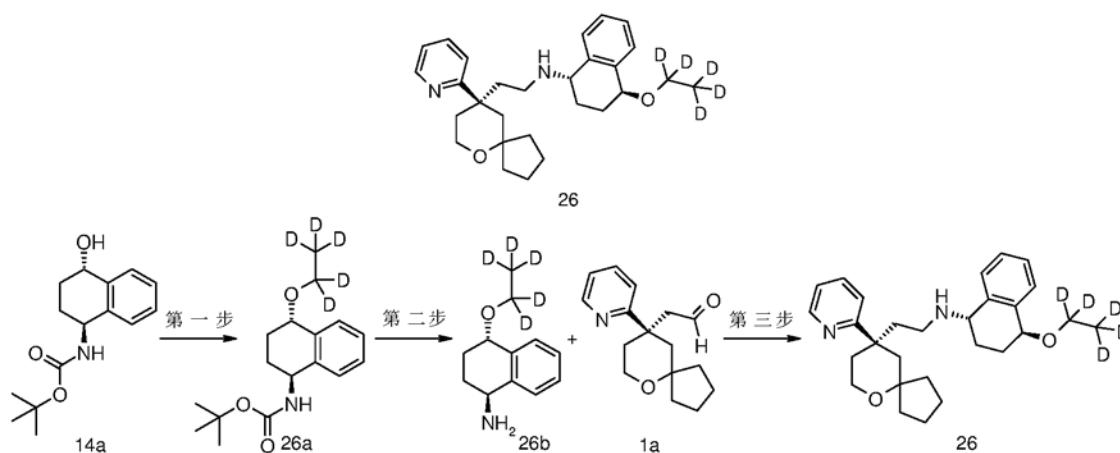
[0434] MS m/z (ESI): 435.5 [M+1]

[0435]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.62 (dt, 1H), 0.92-1.03 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 1.34 (td, 2H), 1.41-1.69 (m, 9H), 1.79 (d, 1H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.02 (td, 1H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.43 (d, 1H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.52-3.66 (m, 3H), 4.25 (t, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.71 (td, 1H), 8.52 (dd, 1H)

[0436] 实施例26

[0437] (1S,4S)-4-(乙氧基- $d_5$ )-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺26

[0438]



[0439] 第一步

[0440] ((1S,4S)-4-(乙氧基- $d_5$ )-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯26a

[0441] 将14a(3.3g,12.5mmol)溶解于50mL N,N-二甲基甲酰胺中,加入活化的分子筛,氩气保护下,冷却至0℃,加入氢氧化钠(0.75g,18.75mmol),0℃搅拌反应0.5小时,再加入氘代碘乙烷- $d_5$ (0.8mL,10mmol),0℃密封反应16小时。反应结束后,反应液倒入50mL水、50mL正己烷和5mL乙酸乙酯混合溶剂中,搅拌10分钟,过滤,除去不溶物。滤液分液,水相用正己烷和乙酸乙酯(V:V=10:1)混合溶剂萃取(33mL×2),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(30mL×2),无水硫酸钠干燥。过滤,减压浓缩,用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物26a(1.89g,白色固体),产率:64%。

[0442] MS m/z (ESI): 241.4 [M-56+1]

[0443] 第二步

[0444] (1S,4S)-4-(乙氧基- $d_5$ )-1,2,3,4-四氢萘-1-胺26b

[0445] 将26a(1.89g,6.38mmol)中加入8mL 4M氯化氢的1,4-二氧六环溶液,搅拌反应1小时。反应液减压浓缩,加入30mL乙酸乙酯,减压浓缩。所得残余物中加入1mL饱和碳酸钠溶液,搅拌5分钟,加入30mL乙酸乙酯,2g碳酸钠固体和10g硫酸钠,搅拌30分钟至溶液不再浑浊。过滤,滤液减压浓缩,得到粗品标题产物26b(1.21g,淡黄褐色液体),产物不经纯化直接进行下一步反应。

[0446] MS m/z (ESI): 197.4 [M+1]

[0447] 第三步

[0448] (1S,4S)-4-(乙氧基-d<sub>5</sub>)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺26

[0449] 将1a (1.37g, 5.31mmol), 粗品26b (1.21g, 6.16mmol) 溶解于50mL二氯乙烷中, 加入一滴醋酸, 搅拌反应1小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.81g, 13.27mmol), 搅拌反应16小时。反应液中加入10mL饱和碳酸钠溶液, 搅拌5分钟, 依次滴加入10mL 15%氢氧化钠溶液, 30mL水, 30mL二氯甲烷, 搅拌5分钟, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (50mL × 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物26 (1.7g, 淡黄色液体), 产率: 73%。

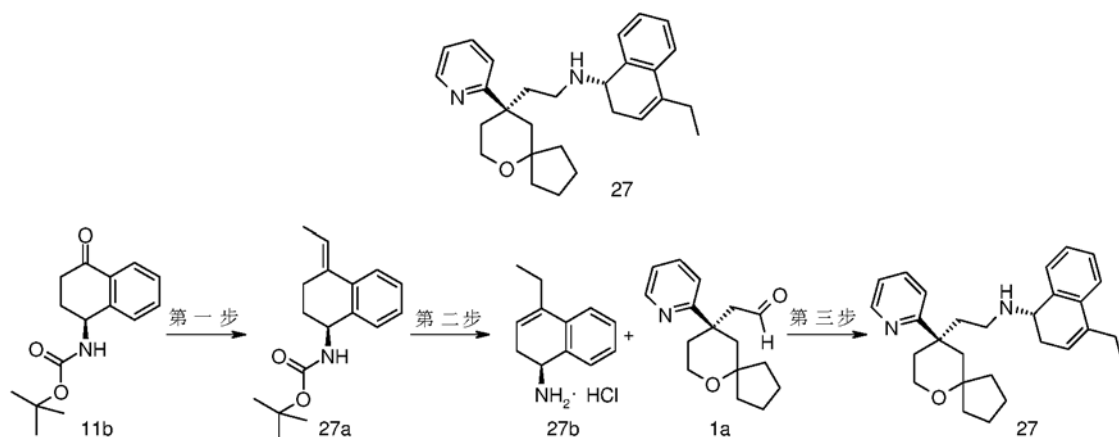
[0450] MS m/z (ESI): 440.5 [M+1]

[0451] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.70 (dt, 1H), 1.09-1.16 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 4H), 1.62-1.84 (m, 6H), 1.86-2.04 (m, 4H), 2.23 (td, 1H), 2.34 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H), 2.53 (td, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.72-3.81 (m, 2H), 4.34 (t, 1H), 7.11 (ddd, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.62 (td, 1H), 8.55 (dd, 1H)

[0452] 实施例27

[0453] (S)-4-乙基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2-二氢萘-1-胺27

[0454]



[0455] 第一步

[0456] (S,E)-(4-乙亚基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯27a

[0457] 将乙基三苯基溴化磷 (2.1g, 5.75mmol) 溶于20mL四氢呋喃中, 冰水浴下, 加入叔丁醇钾 (643mg, 5.75mmol), 冰水浴下搅拌反应30分钟, 滴加入预制的11b (1g, 3.83mmol) 四氢呋喃溶液, 25℃下搅拌反应16小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系B纯化所得残余物, 得到标题产物27a (530mg, 浅黄色油状物), 产率: 51%。

[0458] 第二步

[0459] (S)-4-乙基-1,2-二氢萘-1-胺盐酸盐27b

[0460] 将27a (273mg, 1mmol) 溶解于5mL二氯甲烷中, 加入2mL 1M氯化氢的1,4-二氧六环溶液, 搅拌反应1小时。反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物27b (173mg, 褐色油状物)。产品不经纯化直接进行下一步反应。

[0461] 第三步

[0462] (S)-4-乙基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2-二氢萘-1-胺27

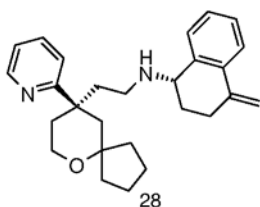
[0463] 将1a (150mg, 0.58mmol), 粗品27b (158mg, 0.58mmol) 溶解于30mL二氯甲烷和甲醇 (V:V=10:1) 混合溶剂中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (369mg, 1.74mmol), 搅拌反应16小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物27 (40mg, 浅黄色固体), 产率: 17%。

[0464] MS m/z (ESI): 417.2 [M+1]

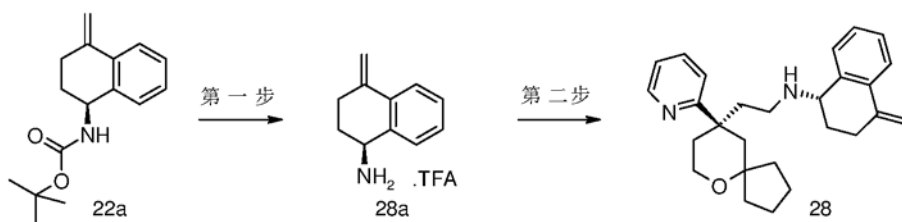
[0465]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (d, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 5.84 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.73-3.72 (m, 3H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.81-2.80 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 3H), 1.85-1.61 (m, 8H), 1.25 (t, 3H), 1.23-1.21 (m, 1H), 0.68-0.65 (m, 1H) .

[0466] 实施例28

[0467] (S)-4-亚甲基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺28



[0468]



[0469] 采用实施例17的合成路线, 将原料17a替换为原料22a, 制得标题产物28 (20mg, 褐色固体)。

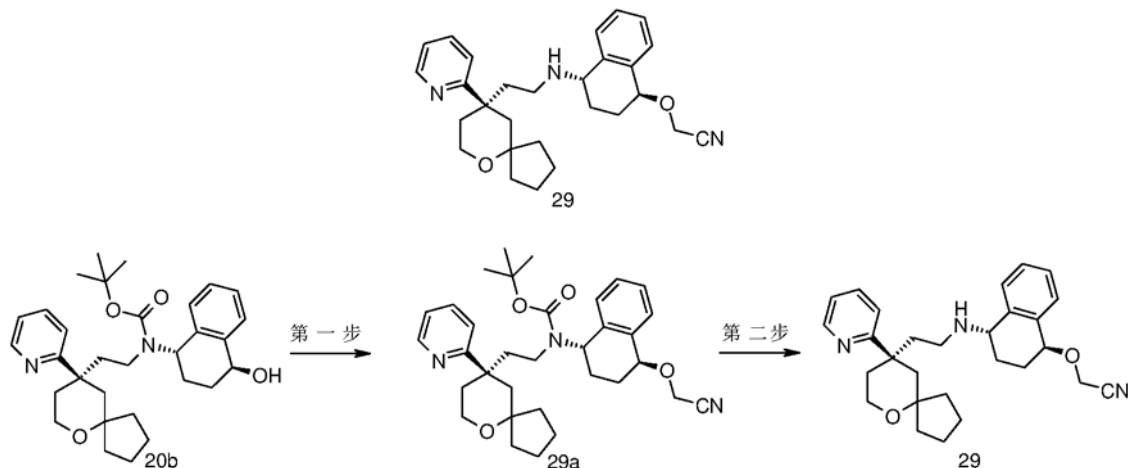
[0470] MS m/z (ESI): 403.5 [M+1]

[0471]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.68-7.21 (m, 6H), 5.95 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.71-3.69 (m, 3H), 3.01-2.80 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.11 (d, 1H), 1.74-1.21 (m, 14H), 0.99-0.98 (m, 1H), 0.45-0.42 (m, 1H) .

[0472] 实施例29

[0473] 2-(((1S,4S)-4-((2-((R)-9-吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氧基)乙腈29

[0474]



[0475] 第一步

[0476] ((1S,4S)-4-(氰基甲氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯29a

[0477] 将20b (40mg, 0.08mmol) 溶解于10mL四氢呋喃中, 加入叔丁醇钾 (45mg, 0.4mmol), 加入溴乙腈 (20mg, 0.16mmol), 搅拌反应16小时。加入20ml水和20mL乙酸乙酯, 搅拌, 静置, 分液, 乙酸乙酯萃取 (30mL×2), 合并有机相, 减压浓缩, 得到粗品标题产物29a (50mg, 油状物)。产物不经纯化直接进行下一步反应。

[0478] 第二步

[0479] 2-(((1S,4S)-4-((2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氧基)乙腈29

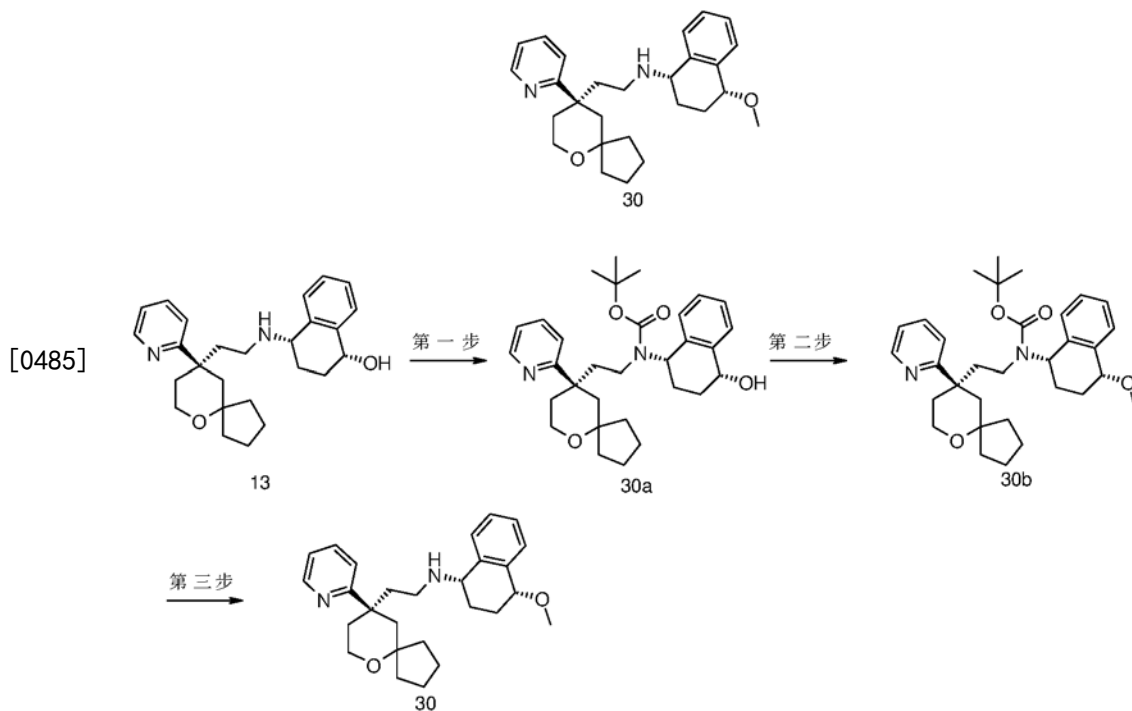
[0480] 将粗品29a (50mg, 0.1mmol) 溶解于10mL二氯甲烷中, 加入0.1mL 4M氯化氢的二氧六环溶液, 搅拌反应0.5小时。反应液加入氨水至碱性, 减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物29 (10mg, 白色蜡状物), 产率8%。

[0481] MS m/z (ESI): 446.3 [M+1]

[0482]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 3H), 4.67 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 4.31 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.62-1.21 (m, 8H), 1.04-0.94 (m, 1H), 0.68-0.61 (m, 1H) .

[0483] 实施例30

[0484] (1S,4R)-4-甲氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺30



[0486] 第一步

[0487] ((1S,4R)-4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯30a

[0488] 将化合物13(46mg,0.11mmol),二碳酸二叔丁酯(27mg,0.121mmol)和三乙胺(23mg,0.22mmol)溶解于15mL二氯甲烷中,搅拌反应16小时。反应液减压浓缩,用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物30a(46mg,白色固体),产率:82%。

[0489] MS m/z (ESI):507.3[M+1]

[0490] 第二步

[0491] ((1S,4R)-4-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯30b

[0492] 将化合物30a(46mg,0.091mmol)溶解于10mL四氢呋喃中,加入氢化钠(8mg,0.182mmol),室温搅拌30分钟,加入碘甲烷(16mg,0.11mmol),室温搅拌反应16小时。加入50mL水和50mL乙酸乙酯,分液,有机相减压浓缩,得到粗品标题产物30b(47mg,褐色固体),产物不经纯化直接进行下一步反应。

[0493] MS m/z (ESI):521.3[M+1]

[0494] 第四步

[0495] (1S,4R)-4-甲氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺30

[0496] 将粗品30b(47mg,0.091mmol)溶解于10mL二氯甲烷中,加入0.1mL 4M氯化氢的1,4-二氧六环溶液,搅拌反应1小时。反应液减压浓缩,残余物中加入乙醇,氨水调节pH至8,减压浓缩,用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物30(36mg,黄色粘稠物),产率95%。

[0497] MS m/z (ESI):421.3[M+1]

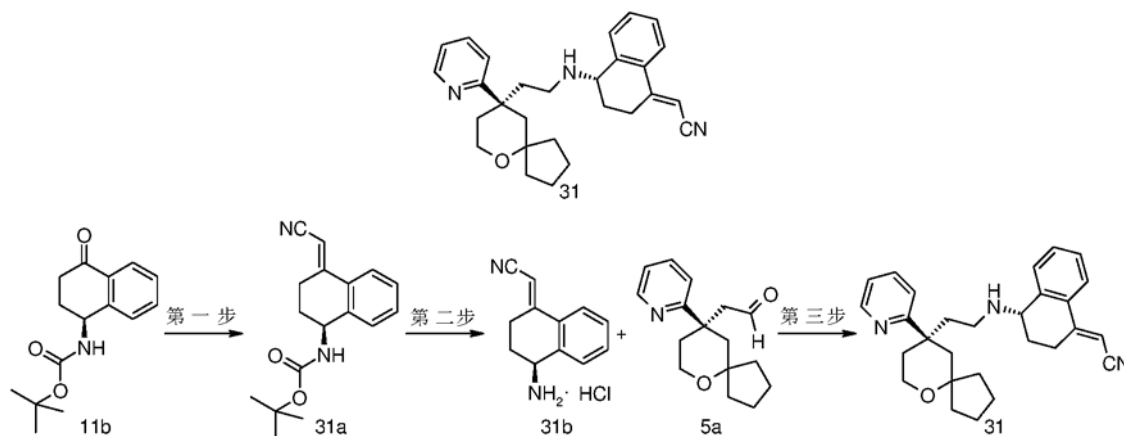
[0498]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.55 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37-7.32

(m, 2H), 7.28-7.15 (m, 3H), 4.67 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.62-1.21 (m, 8H), 1.04-0.94 (m, 1H), 0.68-0.61 (m, 1H).

[0499] 实施例31

[0500] 2-((S,E)-4-((2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基)-3,4-二氢萘-1(2H)-亚基)乙腈31

[0501]



[0502] 第一步

[0503] (S,E)-4-(氰基亚甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯31a

[0504] 将氰甲基膦酸二乙酯(200mg, 0.76mmol)溶于20mL四氢呋喃中,冰水浴下,加入氢氧化钠(61mg, 1.52mmol),冰水浴下搅拌反应30分钟,滴加入预制的11b(200mg, 0.76mmol)四氢呋喃溶液,25℃下搅拌反应16小时。反应液倒入冰水中,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用薄层色谱法以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物31a(150mg, 无色粘稠物),产率69%。

[0505] MS m/z (ESI): 285.1 [M+1]

[0506] 第二步

[0507] (S,E)-2-(4-氨基-3,4-二氢萘-1(2H)-亚基)乙腈盐酸盐31b

[0508] 将31a(150mg, 0.52mmol)溶解于5mL二氯甲烷中,加入2mL 1M氯化氢的1,4-二氧六环溶液,搅拌反应3小时。反应液减压浓缩,得到粗品标题产物31b(110mg, 白色固体)。产品不经纯化直接进行下一步反应。

[0509] 第三步

[0510] 2-((S,E)-4-((2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基)-3,4-二氢萘-1(2H)-亚基)乙腈31

[0511] 将5a(100mg, 0.39mmol),粗品31b(85mg, 0.39mmol)溶解于10mL二氯甲烷和甲醇(V:V=10:1)混合溶剂中,加入三乙酰氧基硼氢化钠(165mg, 0.78mmol),搅拌反应16小时。反应液减压浓缩,用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物31(30mg, 浅黄色粘稠物),产率:18%。

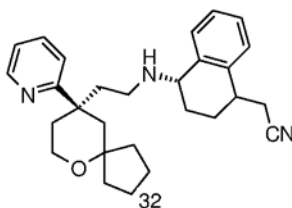
[0512] MS m/z (ESI): 428.0 [M+1]

[0513] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.39-7.22 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.36-6.35 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 3H), 2.90-2.60 (m,

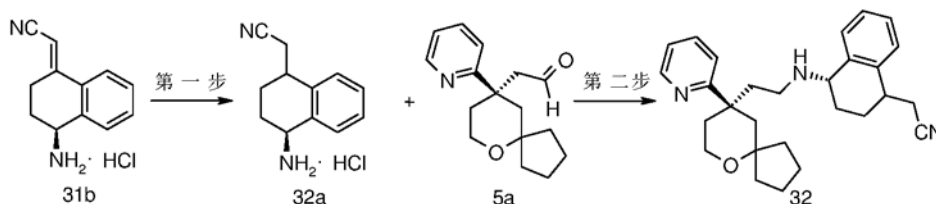
2H), 2.42-2.37 (m, 3H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.51-1.24 (m, 10H).

[0514] 实施例32

[0515] 2-((4S)-4-((2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙腈32



[0516]



[0517] 第一步

[0518] 2-((4S)-4-氨基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙腈盐酸盐32a

[0519] 将31b (50mg, 0.227mmol) 溶于5mL乙醇中, 加入5mg钯碳, 氢气置换三次, 氢气氛下室温下反应16小时。过滤除去不溶物, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物32a (45mg, 无色粘稠物)。产品不经纯化直接下一步反应。

[0520] 第二步

[0521] 2-((4S)-4-((2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙腈32

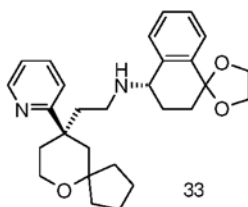
[0522] 将5a (53mg, 0.2mmol), 粗品32a (25mg, 0.2mmol) 溶解于10mL二氯甲烷和甲醇 (V:V = 10:1) 混合溶剂中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (80mg, 0.4mmol), 搅拌反应16小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题产物32 (5mg, 浅黄色粘稠物), 产率: 5.8%。

[0523] MS m/z (ESI): 430.3 [M+1]

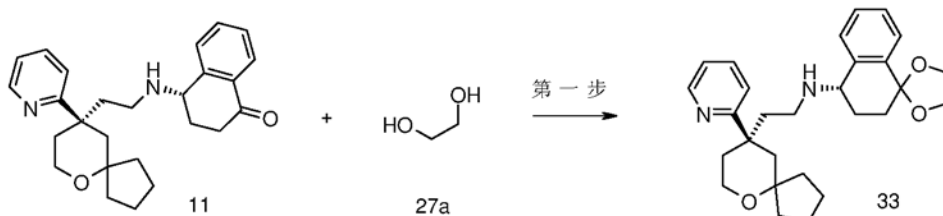
[0524]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (d, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 3H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 4H), 2.41-2.30 (m, 4H), 1.95-1.89 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.55-1.21 (m, 6H).

[0525] 实施例33

[0526] (S)-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-3,4-二氢-4H-螺[萘-1,2'-[1,3]二氧戊环]-4-胺33



[0527]



[0528] 采用实施例27的合成路线,将原料2替换为原料11,制得标题产物33(5mg,黄色油状物)。

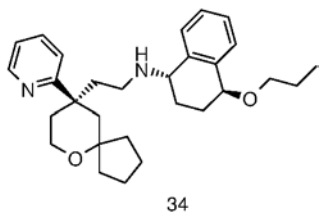
[0529] MS  $m/z$  (ESI) : 449.0 [M+1]

[0530]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.58 (d, 1H) , 7.81 (s, 1H) , 7.77-7.70 (m, 1H) , 7.51 (d, 1H) , 7.27-7.11 (m, 4H) , 3.85 (s, 1H) , 3.66-3.50 (m, 5H) , 3.51-3.42 (m, 1H) , 3.42-3.33 (m, 1H) , 2.48-2.35 (m, 2H) , 2.38-2.32 (m, 1H) , 2.20-2.08 (m, 2H) , 2.01-1.88 (m, 2H) , 1.85-1.75 (m, 3H) , 1.71-1.31 (m, 8H) , 1.00-0.96 (m, 1H) , 0.70-0.62 (m, 1H) .

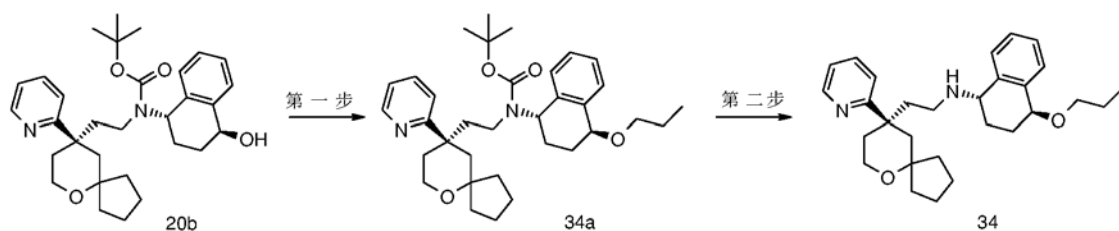
[0531] 实施例34

[0532] (1S,4S)-4-丙氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺34

[0533]



[0534]



[0535] 采用实施例21的合成路线,将原料1-溴-2-氟乙烷替换为碘丙烷,制得标题产物34(8mg,黄色固体)。

[0536] MS  $m/z$  (ESI) : 449.3 [M+1]

[0537]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.53 (d, 1H) , 7.75-7.70 (m, 1H) , 7.45 (d, 1H) , 7.37-7.33 (m, 2H) , 7.28-7.17 (m, 3H) , 4.65 (d, 1H) , 4.32 (d, 1H) , 3.98 (d, 1H) , 3.64-3.52 (m, 3H) , 3.49-3.40 (m, 1H) , 2.62-2.52 (m, 1H) , 2.41-2.27 (m, 2H) , 2.16-2.06 (m, 1H) , 2.04-1.87 (m, 2H) , 1.86-1.71 (m, 5H) , 1.67 (d, 1H) , 1.60-1.20 (m, 8H) , 1.13 (t, 3H) , 1.03-0.95 (m, 1H) , 0.68-0.60 (m, 1H) .

## [0538] 生物学评价

[0539] 以下结合测试例进一步描述解释本发明,但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

## [0540] 测试例1

## [0541] 1、实验目的

[0542] 本实验的目的是为了测试本发明化合物对MOR、KOR、DOR的激动作用,根据EC<sub>50</sub>和E<sub>max</sub>大小评价化合物的体外活性。

## [0543] 2、MOR活性的测试

## [0544] 2.1实验目的

[0545] 本发明的化合物可以激活 $\mu$ -阿片受体 (MOR)。激活的MOR可以调节细胞内cAMP的水平,cAMP进入细胞核与报告基因荧光素酶 (Luciferase) 的CRE区结合,启动报告基因的表达。荧光素酶与其底物反应可发出荧光,通过测定荧光信号反映化合物的激动活性。

## [0546] 2.2实验方法

[0547] 实施例化合物激动MOR影响下游cAMP水平变化的活性通过以下的方法进行测试。

## [0548] 2.2.1实验材料

	试剂名称	供货公司	货号
[0549]	HEK293 细胞株	中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库	<u>GNHu43</u>
	DMSO	Shanghai titanchem	G75927B
	DMEM 高糖培养基	Thermo HyCLone	SH30243018
	胎牛血清 (FBS)	Gibco	10099-141
	CRE/pGL4.29	Promega	E8471
	MOR-1/pcDNA3.1(+)	金唯智生物科技有限公司	合成
[0550]	ONE-Glo 荧光素酶检测系统(Luciferase Assay System)	Promega	E6110

## [0551] 2.2.2实验步骤

## [0552] 1) HEK293/MOR/CRE单克隆细胞株的获得

[0553] 将MOR/pcDNA3.1 (+) 和CRE/pGL4.29转入HEK293细胞株,通过在培养基中加入G418和潮霉素 (Hygromycin),并在96孔细胞培养板中筛选出HEK293/MOR/CRE单克隆细胞株。

## [0554] 2) 实施例化合物对MOR激动作用实验

[0555] HEK293/MOR/CRE单克隆细胞株在DMEM/高葡萄糖培养基 (10%FBS, 1mg/ml G418, 200ug/ml潮霉素,混匀) 中培养,每3天传代一次。实验当天以新鲜细胞培养基制取细胞悬液,20,000细胞/孔铺96孔板 (BD, #356692), 5%二氧化碳37℃培养。第二天,先将化合物溶解在纯DMSO中浓度为20mM,再用DMSO配制成首个浓度4mM,并以10倍依次稀释成6个浓度,设置成空白和对照的孔加入90 $\mu$ l DMSO;然后再取2.5 $\mu$ l配制在DMSO中成梯度浓度的化合物溶液加入到97.5 $\mu$ l含5 $\mu$ M foscolin的新鲜细胞培养基;取10 $\mu$ l配制好的化合物加入到细胞培养板中使得化合物的终浓度为10000、1000、100、10、1、0.1、0.01nM,5%二氧化碳37℃培养5小时。在96孔细胞培养板中,每孔加入100 $\mu$ l荧光素酶检测液 (Promega, # E6110),室温避光

放置10-15min,吹吸10次,吸100 $\mu$ l到96孔白色板。在酶标仪(PE,Victor3)中读取化学发光信号值,读取的数据使用软件处理。

[0556] 2.3测试结果

[0557] 本发明的化合物激动MOR影响下游cAMP水平的变化通过以上的试验进行测定,测得的EC<sub>50</sub>值见表1.1,Emax为实施例化合物激活MOR影响cAMP信号通路的最大效应(TRV-130的最大效应为100%)。

[0558] 3、KOR和DOR活性的测试

[0559] 3.1实验目的

[0560] 用来测定本发明化合物对于KOR受体和DOR受体下游cAMP水平影响的活性。

[0561] 3.2实验步骤

[0562] 在96孔板中分别接HEK293/KOR/CRE或HEK293/DOR/CRE (CRE cDNA购于Promega,货号E8471,KOR和DOR cDNA为公司构建)细胞90 $\mu$ l,接种密度 $1 \times 10^4$ 细胞/孔,细胞在37 $^{\circ}$ C,5% CO<sub>2</sub>条件下培养过夜。将药物配置成20mM的储存液,用100%DMSO梯度稀释成200 $\times$ 浓度梯度,再用DMEM/高葡萄糖(SH30243.01B,Hyclone)培养基稀释20倍。取出第一天接种的细胞培养板,每孔分别加入10 $\mu$ l稀释后药物或对照(0.5%DMSO),轻轻振荡混匀,放置37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>培养箱中培养4小时,最后加入检测试剂ONE-Glo (E6120,Promega) 100 $\mu$ l/孔,室温放置5分钟,采用酶标仪(PE,Victor3)的冷光模式测吸收值。用Graphpad Prism软件根据化合物各浓度与相应的信号值计算化合物的EC<sub>50</sub>值。Emax为化合物引起cAMP水平变化的最大效应。

[0563] 3.3测试结果

[0564] 本发明中化合物激动KOR受体或DOR受体下游cAMP水平的变化通过以上的试验进行测定,测得的EC<sub>50</sub>值见表1.2,Emax为化合物引起cAMP水平变化的最大效应(吗啡的最大效应为100%)。

[0565] 表1.1本发明化合物激动MOR受体影响cAMP水平的EC<sub>50</sub>和Emax

[0566]

实施例编号	MOR	
	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub>
1	10	102%
2	>10000	0
3	2	124%
4	1	129%
5	5	122%
6	1	115%
7	>10000	0
8	3	114%
9	>10000	48%
10	4	113%
11	17	112%
12	2	125%
13	8	130%
14	3	109%
15	>10000	0
16	9	122%
17	>10000	0
18	>10000	4%
19	2	98%
21	5	110%
22	4	103%
23	5	120%
24	0.8	102%

[0567]

29	7	112%
30	2	126%
32	0.8	133%

[0568] 表1.2本发明化合物对KOR受体和DOR受体下游cAMP水平影响的EC<sub>50</sub>和E<sub>max</sub>

实施例编号	KOR		DOR	
	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub>
11	277	98%	1916	80%
14	1469	74%	1507	91%
19	862	96%	552	108%
20	710	103%	1525	118%
21	1184	100%	1487	107%
22	3091	97%	2404	102%

[0570] 结论：本发明化合物对KOR受体或DOR受体的激动活性明显很弱；对MOR受体有高的选择性。

[0571] 测试例2

[0572] 1、实验目的

[0573] 测定本发明化合物激活MOR受体的β-arrestin信号通路的活性。

[0574] 2、实验方法

[0575] 2.1实验步骤：

[0576] 在96孔板中分别接CHO-K1 OPRM1β-Arrestin (93-0213C2, DiscoverX) 细胞90μl, 接种密度1×10<sup>4</sup>细胞/孔, 细胞在37℃, 5%CO<sub>2</sub>条件下培养过夜。将药物配置成20mM的储存液, 用100% DMSO梯度稀释成200×浓度梯度, 再用AssayComplete™ Cell Plating 2 Reagent (93-0563R2B, DiscoverX) 培养基稀释20倍。取出第一天接种的细胞培养板, 每孔分别加入10μl稀释后药物或对照 (0.5% DMSO), 轻轻振荡混匀, 放置37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养90分钟, 最后加入检测试剂 (93-0001, DiscoverX) 50μl/孔, 室温放置60分钟, 采用酶标仪 (PE, Victor3) 的冷光模式测吸收值; 用Graphpad Prism软件根据化合物各浓度与相应的信号值计算化合物的EC<sub>50</sub>值。

[0577] 2.2测试结果

[0578] 本发明化合物激活β-arrestin信号通路的活性通过以上的试验进行测定, 测得的EC<sub>50</sub>值见表2, E<sub>max</sub>为化合物引起β-arrestin信号通路的最大效应 (吗啡的最大效应为100%)。

[0579] 表2 本发明化合物激活β-arrestin信号通路活性的EC<sub>50</sub>

实施例编号	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub>
-------	-----------------------	------------------

[0581]	1	4	12%
	2	>10000	4%
	11	305	37%
	14	26	24%
	16	94	9%
	19	24	13%
	20	4	9%
	22	41	18%
	24	6	30%
	28	15	22%
	29	33	32%
	33	73	27%
	34	16	10%

[0582] 结论:本发明化合物对 $\beta$ -arrestin信号通路几乎无激活作用。。

[0583] 测试例3

[0584] 1、实验目的

[0585] 应用全自动膜片钳在转染hERG钾通道的稳定细胞株上测试本发明化合物和阳性化合物TRV-130 (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Volume 344, Issue 3, Pages 708-717, 2013) 对hERG钾电流的阻断作用。

[0586] 2、实验方法

[0587] 2.1实验材料与仪器

[0588] 2.1.1实验材料:

[0589]

试剂名称	供货公司	货号
FBS	GIBCO	10099
丙酮酸钠溶液	sigma	S8636-100ML
MEM 非必需氨基酸溶液 (100 $\times$ )	sigma	M7145-100ML
G418 硫酸盐	Enzo	ALX-380-013-G005
MEM	Hyclone	SH30024.01B
hERG cDNA	Origene	-

[0590] 2.1.2实验仪器:

仪器名称	供货公司	型号
Patchliner 4 通道	nanion	2-03-03100-002
Patchliner 清洗站	nanion	2-02-03201-005
Patchliner 细胞库	nanion	2-02-03105-000
Elektrodenchloridierer Patchliner	nanion	3-02-03533-000
HEAK EPC10 膜片钳放大	nanion	1-01-10012-000

	器		
[0592]	渗透压摩尔浓度测定仪	Gonoter	Gonoter 030
	pH 计	Mettler Toledo	FE20

## [0593] 2.2全自动膜片钳实验步骤

[0594] HEK293-hERG稳定细胞株按照1:4的密度在MEM/EBSS培养基(10%FBS,400 $\mu$ g/ml G418,1%MEM非必需氨基酸溶液(100 $\times$ ),1%丙酮酸钠溶液)中进行传代培养,培养48-72小时之内进行全自动膜片钳实验。实验当天将细胞用0.25%胰酶消化后,离心收集细胞,用细胞外液(140mM NaCl,4mM KCl,1mM MgCl<sub>2</sub>,2mM CaCl<sub>2</sub>,5mM D-水葡萄糖,10mM Hepes,pH7.4,298mOsmol)重悬细胞制成细胞悬液。将细胞悬液放置在Patchliner仪器的细胞库上,Patchliner仪器利用负压控制器将细胞加到芯片(NPC-16)上,负压将单个细胞吸引在芯片的小孔上。当形成全细胞模式后,仪器将按照设定的hERG电流电压程序得到hERG电流,然后仪器自动的由低浓度到高浓度,进行化合物灌注。通过HEAK Patchmaster,HEAK EPC10膜片钳放大器(Nanion)和Pathlinersoftware以及Pathcontrol HTsoftware提供的数据分析软件,对化合物各浓度下的电流以及空白对照电流进行分析。

## [0595] 2.3测试结果

[0596] 本发明化合物对hERG钾电流的阻断作用通过以上的试验进行测定,测得的IC<sub>50</sub>值见表3。

[0597] 表3 本发明化合物对hERG钾电流的阻断作用的IC<sub>50</sub>

[0598]

实施例编号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
TRV-130	1.6
1	13
3	>30
5	6.2
6	3.8
11	4.1
12	10.2
13	13.5
14	8.6
16	10
19	5.9
21	4.2
22	3.8
24	2.5

[0599] 结论:本发明化合物相比阳性化合物对hERG的抑制作用更弱,有显著差异。