



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111925360 B

(45) 授权公告日 2024. 03. 22

(21) 申请号 202010607608.6
(22) 申请日 2016.02.11
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 111925360 A
(43) 申请公布日 2020.11.13
(30) 优先权数据
 62/115,064 2015.02.11 US
(62) 分案原申请数据
 201680018639.X 2016.02.11
(73) 专利权人 赛诺维信制药公司
 地址 美国马萨诸塞州
 专利权人 PGI 药物研发公司
(72) 发明人 谢玲红 菲利普·格林·琼斯
 凯瑞·L·斯皮尔
 诺尔·阿伦·鲍威尔
 泰琳·G·阿纳尼亚
 瓦迪姆·亚历山德罗夫
(74) 专利代理机构 上海晨皓知识产权代理事务
 所(普通合伙) 31260
 专利代理师 成丽杰

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(56) 对比文件
 US 5238939 A, 1993.08.24
 WO 2014106238 A1, 2014.07.03
 Martial Toffano, et al., Asymmetric
 routes towards polyfunctionalized
 pyrrolidines: application to the
 synthesis of alkaloid analogues.
 《Tetrahedron: Asymmetry》. 2003, 第14卷3365-
 3370.
 审查员 沈芳

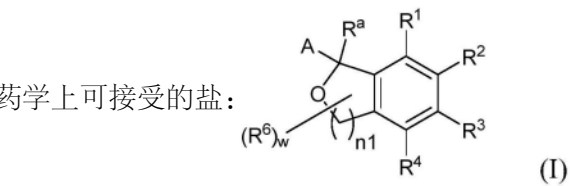
(51) Int. Cl.
 C07D 405/04 (2006.01)

权利要求书12页 说明书118页

(54) 发明名称
 用于治疗CNS障碍的1-杂环基异苯并二氢吡
 喃基化合物和类似物

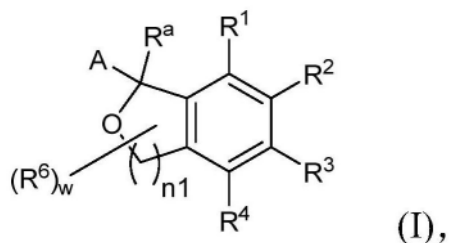
化合物的方法。这些化合物可用于治疗多种神经
障碍和精神障碍,例如本文描述的那些。

(57) 摘要
 本发明公开了一种用于治疗CNS障碍的1-杂
 环基异苯并二氢吡喃基化合物和类似物。所述化
 合物和类似物为如下式(I)所示的化合物,及其



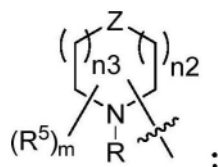
其中A、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、w和n1如本文所定义和
描述;本发明还公开了其组合物,以及使用所述

1. 式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



其中:

A为



m为0、1或2;

n1为1、2或3;

n2为0或1;

n3为0或1;

R为-H或C₁-C₃烷基;

R^a为-H或C₁-C₃烷基;

R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、卤素、-OH、-NH₂、C₁-C₃烷基、-OR⁷、-NHR⁷、-N(R⁷)R⁷、-CN、苯基, 或者5-元或6-元杂芳基, 其中R¹、R²、R³和R⁴中的至少三个为-H; 并且其中:

每个R⁷独立地为未被取代的C₁-C₂烷基或者是被1-3个卤原子取代的C₁-C₂烷基,

每个C₁-C₃烷基独立地未被取代或被1-3个卤原子取代,

以及

所述苯基或杂芳基未被取代或者被独立地选自卤素、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、乙基、-CF₃和-CN中的1个或2个基团所取代,

任选地其中:

R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-、-O-C(CH₃)₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-或-O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-;

每个R⁵独立地为卤素、-CH₃或乙基;

每个R⁶独立地为卤素、-CH₃、乙基或-OH;

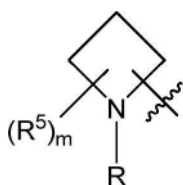
w为0、1或2; 和

Z为CH₂或O;

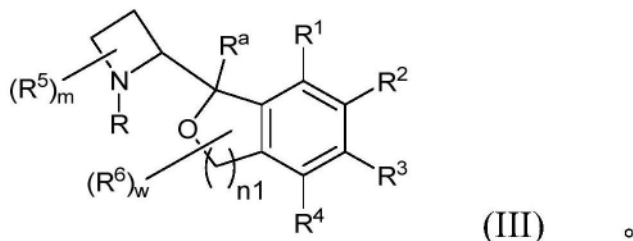
条件是所述化合物不是:



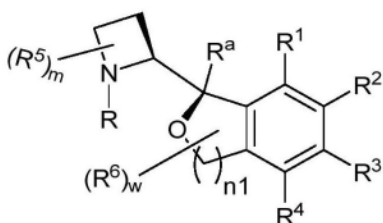
2. 如权利要求1的化合物, 其中A为



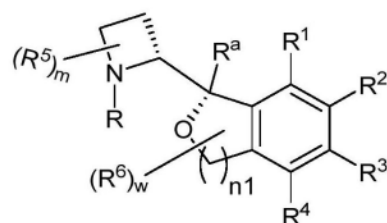
3. 如权利要求2的化合物, 其是如下式 (III) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



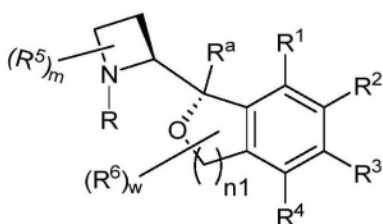
4. 如权利要求3的化合物, 选自如下式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc) 和 (IIId) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



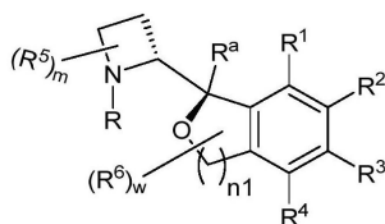
(IIIa)



(IIIb)

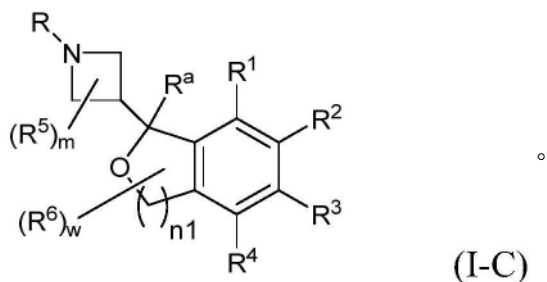


(IIIc)

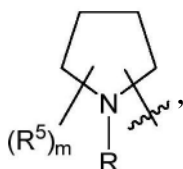


(IIId)。

5. 如权利要求1的化合物, 其是如下式 (I-C) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:

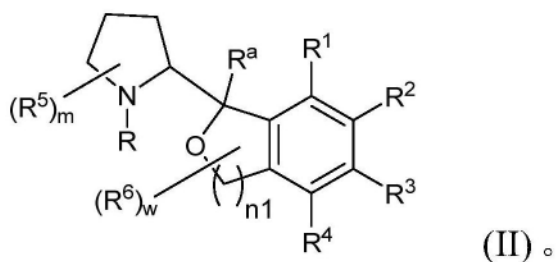


6. 如权利要求1的化合物, 其中A为

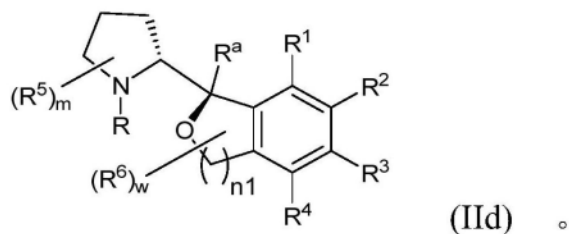
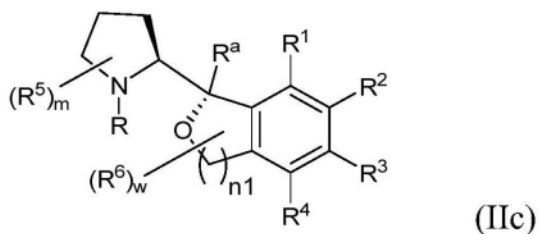
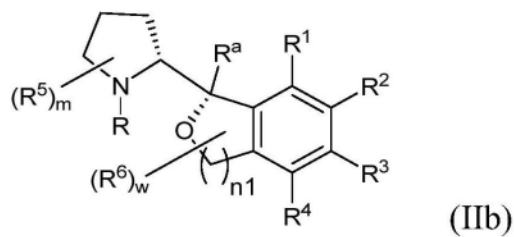
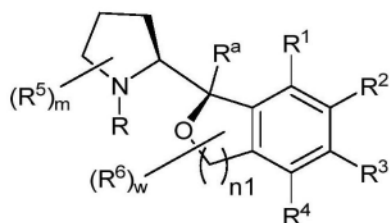


并且n1为1或3。

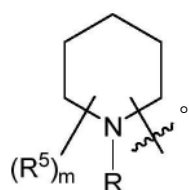
7. 如权利要求6的化合物, 其是如下式 (II) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



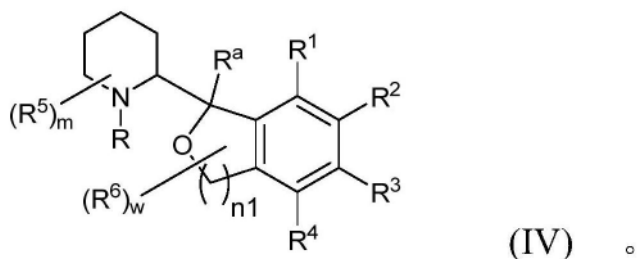
8. 如权利要求7的化合物,选自如下式 (IIa)、(IIb)、(IIc) 和 (IIId) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



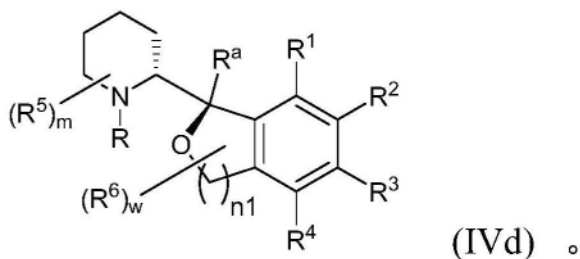
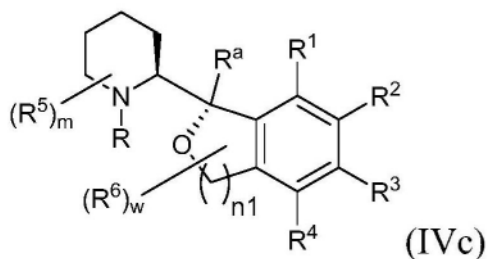
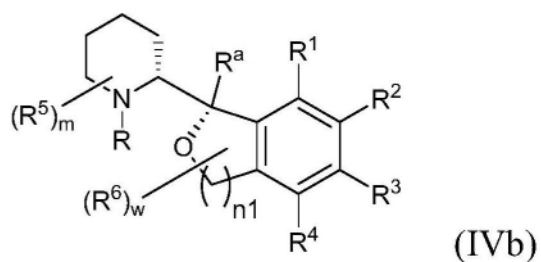
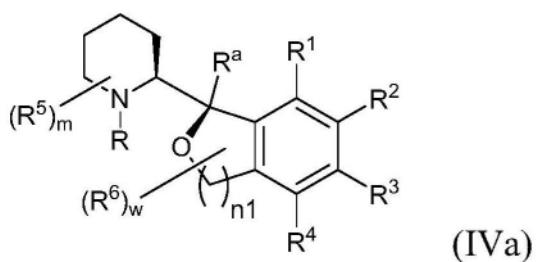
9. 如权利要求1的化合物,其中A为



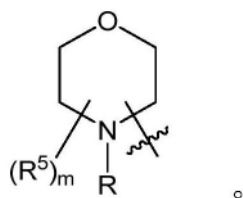
10. 如权利要求9的化合物,其是如下式 (IV) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



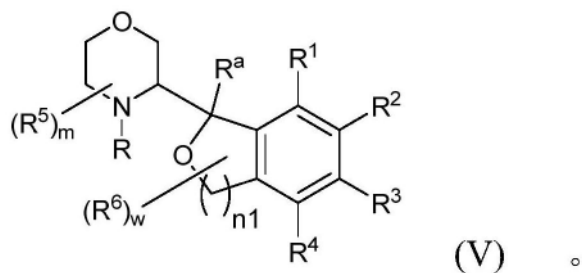
11. 如权利要求10的化合物,选自如下式 (IVa)、(IVb)、(IVc) 和 (IVd) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



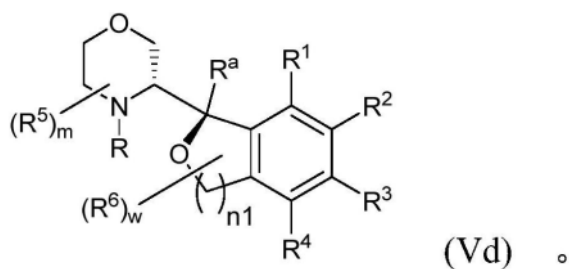
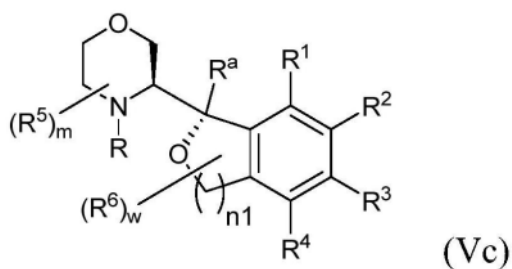
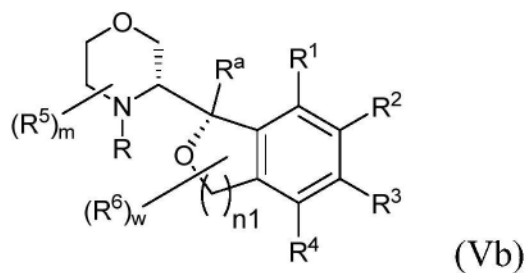
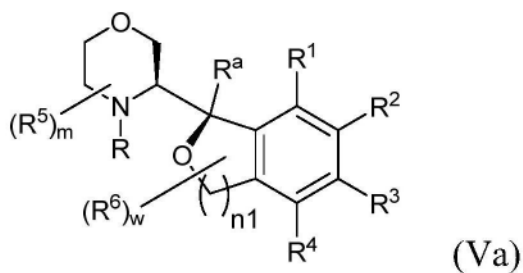
12. 如权利要求1的化合物,其中A是



13. 如权利要求12的化合物,其是如下式 (V) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:

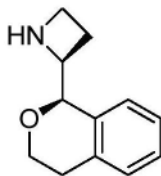
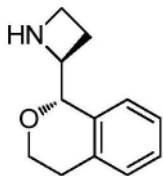


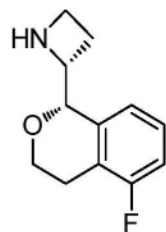
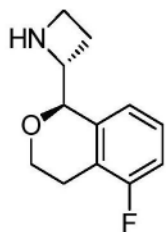
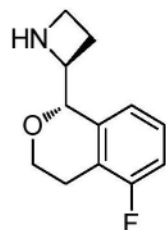
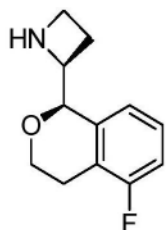
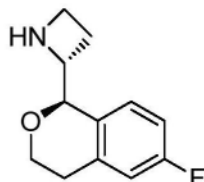
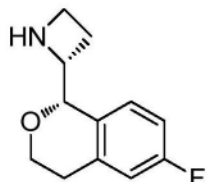
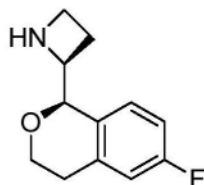
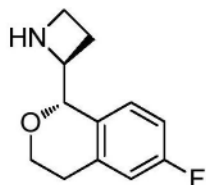
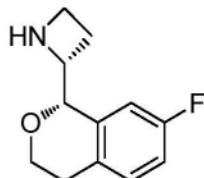
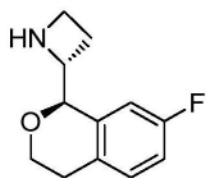
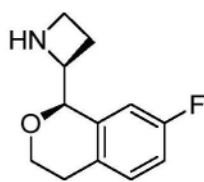
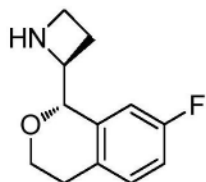
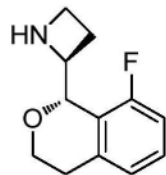
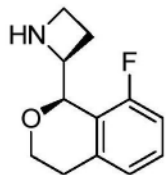
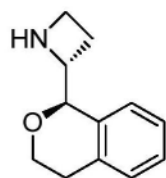
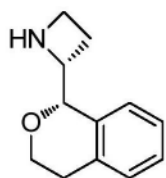
14. 如权利要求12的化合物,选自如下式 (Va)、(Vb)、(Vc) 和 (Vd) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:

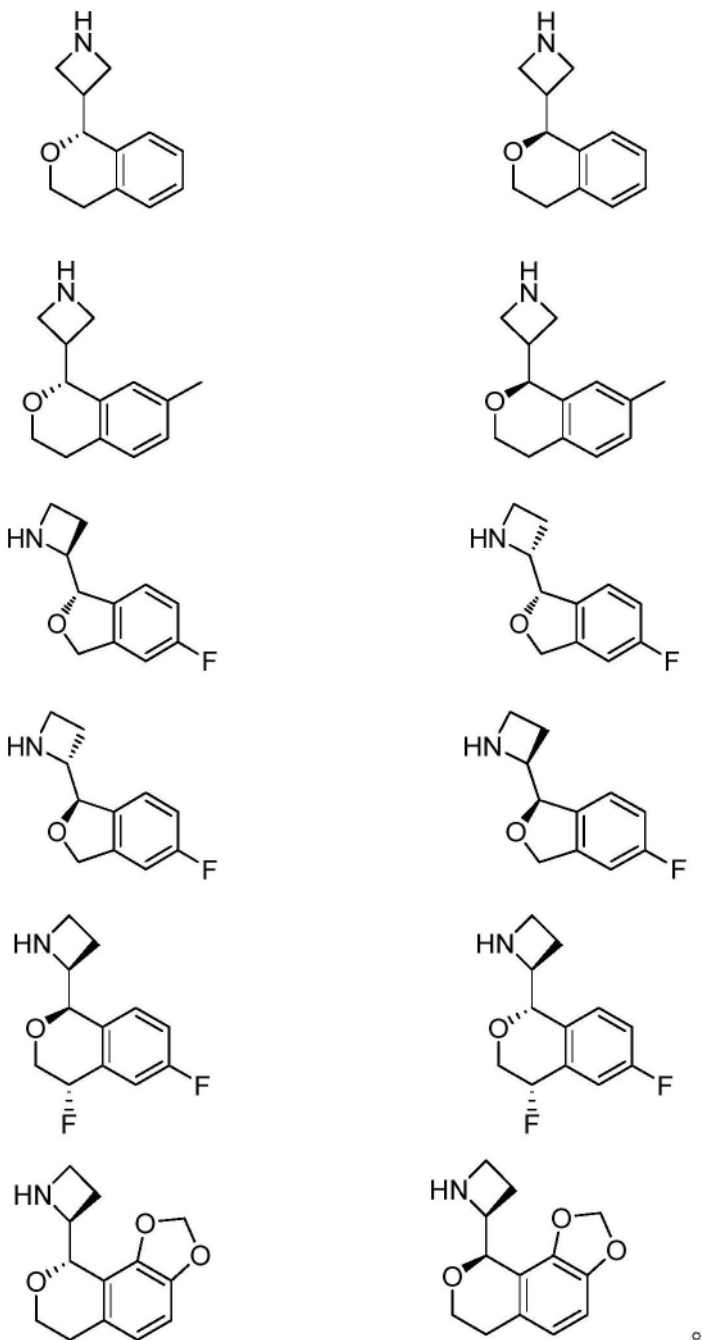


15. 如权利要求1-5或9-14任一项的化合物,其中n1为2。

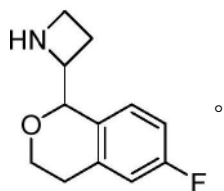
16. 如权利要求1-14任一项的化合物,其中 n_1 为1。
17. 如权利要求1-14任一项的化合物,其中 n_1 为3。
18. 如权利要求1-14任一项的化合物,其中R为-H。
19. 如权利要求1-14任一项的化合物,其中 R^a 为-H。
20. 如权利要求1-14任一项的化合物,其中 m 为0,以及 w 为0或1。
21. 如权利要求1-14任一项的化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、 C_1 - C_3 烷基、-OR⁷或-CN。
22. 如权利要求21的化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、-F、-CH₃、-OCH₃或-CN。
23. 如权利要求1-14任一项的化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。
24. 如权利要求23的化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-。
25. 如权利要求1-14任一项的化合物,其中每个 R^6 独立地为-F或-CH₃。
26. 如权利要求1或2的化合物,选自下表所示的化合物、或其药学上的盐:



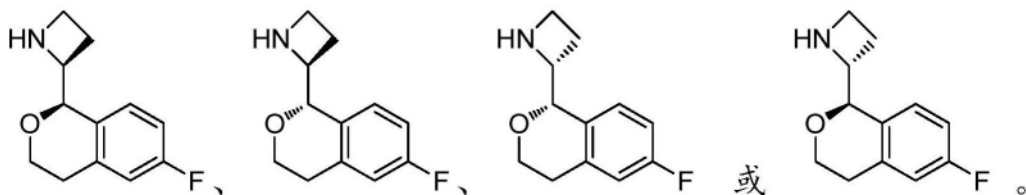




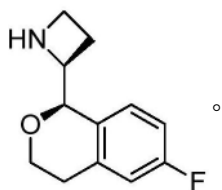
27. 如权利要求1或2的化合物,其是如下式所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



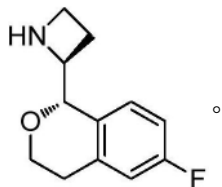
28. 如权利要求27的化合物,选自如下式所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



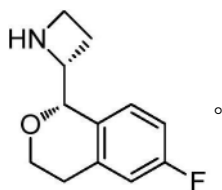
29. 如下式所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



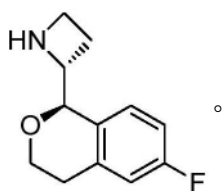
30. 如权利要求28的化合物,其是如下式所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



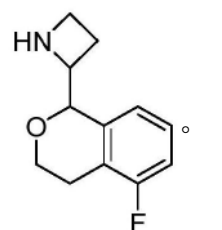
31. 如权利要求28的化合物,其是如下式所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



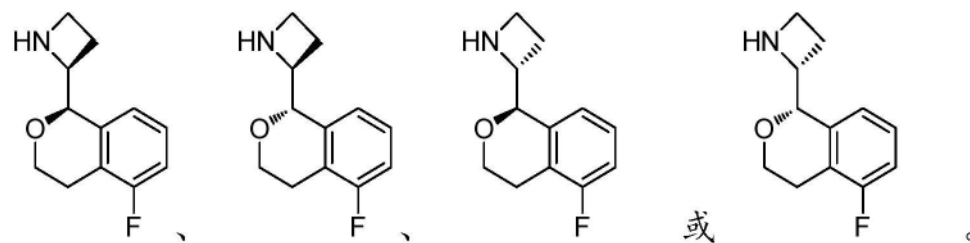
32. 如权利要求28的化合物,其是如下式所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



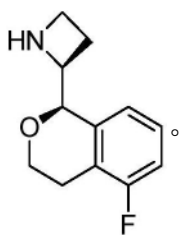
33. 如权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是如下式所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



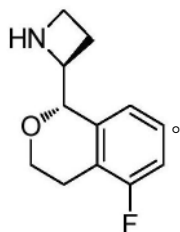
34. 如权利要求33的化合物,选自如下所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



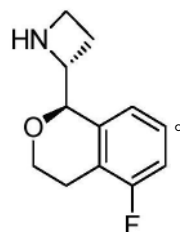
35. 如权利要求34的化合物,其是如下式所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



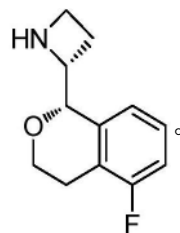
36. 如下式所述的化合物、或其药学上可接受的盐：



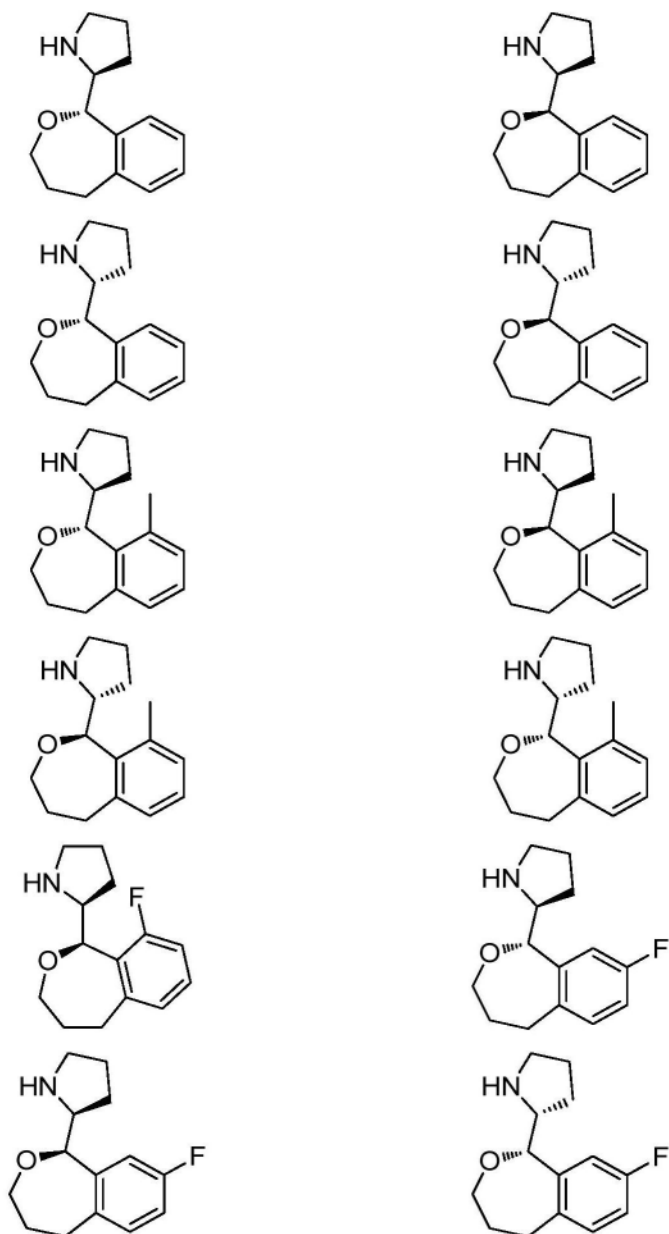
37. 如权利要求34的化合物,其是如下式所示的化合物、或其药学上可接受的盐：

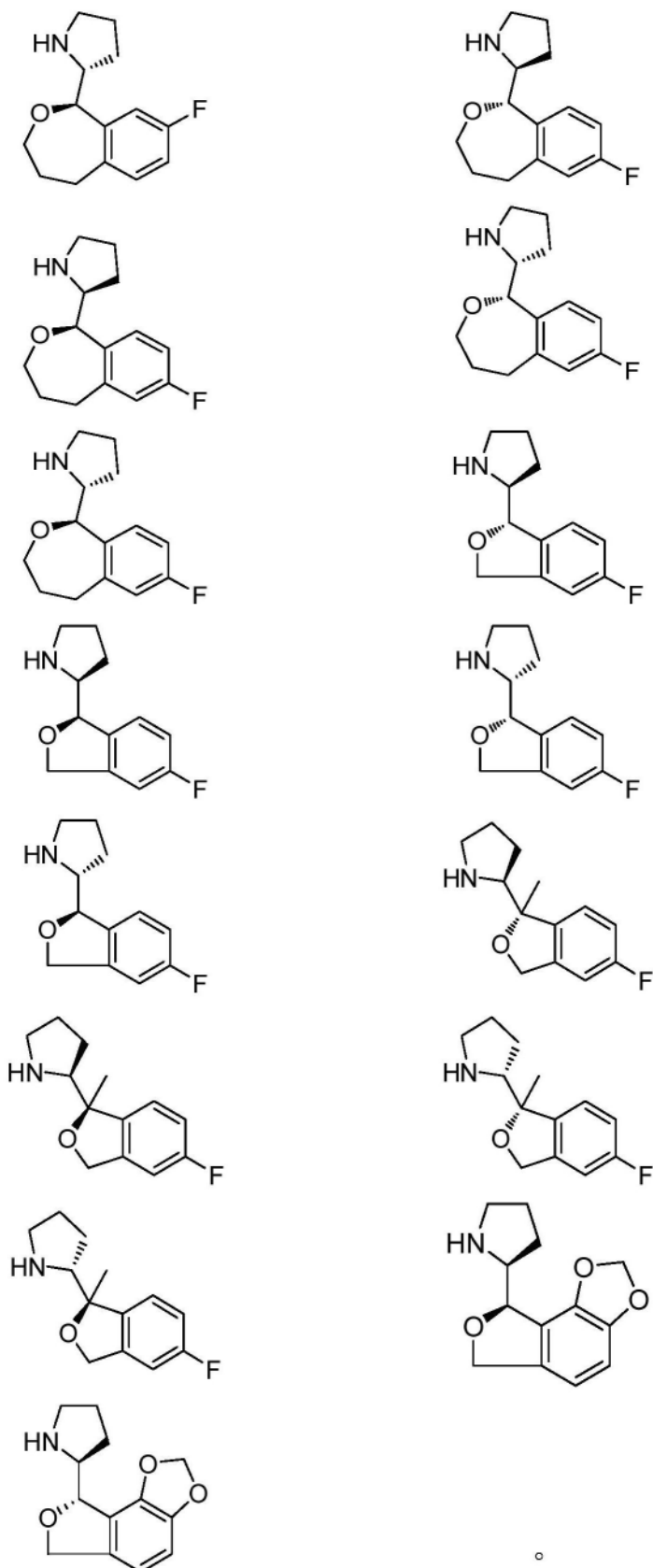


38. 如下式所述的化合物、或其药学上可接受的盐：

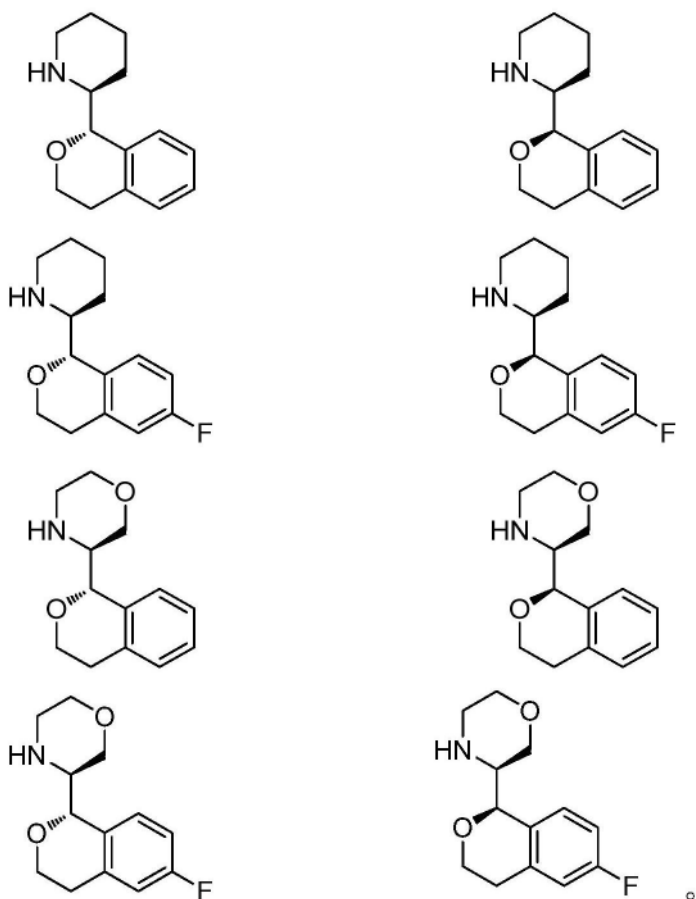


39. 如权利要求1或6所述的化合物,选自如下表所示的化合物、或其药学上可接受的盐：





40. 如权利要求1、9或12任一项的化合物,选自如下表所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



41. 一种组合物, 包括如权利要求1-40任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 或者两种或更多种所述的化合物或其药学上可接受的盐的混合物, 以及药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

42. 如权利要求41的组合物, 其中所述组合物是药学上可接受的组合物。

43. 如权利要求1-40任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 或者两种或更多种所述的化合物或其药学上可接受的盐的混合物, 在制备用于治疗患者的神经障碍或精神障碍的药物中的用途。

44. 如权利要求43的用途, 其中所述神经障碍或精神障碍是重性抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍、强迫症 (OCD)、恐慌症, 或创伤后应急障碍 (PTSD)。

45. 如权利要求43的用途, 其中所述神经障碍或精神障碍是双相情感障碍、躁狂症、精神错乱, 或精神分裂症。

46. 如权利要求43的用途, 其中所述神经障碍或精神障碍是双相情感障碍。

用于治疗CNS障碍的1-杂环基异苯并二氢吡喃基化合物和类似物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是申请日为2016年2月11日、申请号为201680018639.X,发明名称为“用于治疗CNS障碍的1-杂环基异苯并二氢吡喃基化合物和类似物”的中国发明专利申请的分案申请。

背景技术

[0003] 中枢神经系统障碍影响大量具有不同严重程度的人群。神经障碍和精神障碍包括重性抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍、强迫症(OCD)、恐慌症和创伤后应激障碍(PTSD),以及其他。这些障碍影响人们的思维、情绪、行为和社会互动并且可能严重损害日常功能。参看例如Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,4th Ed.,American Psychiatric Association(2000) (“DSM-IV-TR”);Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,5th Ed.,American Psychiatric Association(2013) (“DSM-5”)。

[0004] 双相情感障碍是一种严重的精神障碍,有约2%的人口患此病,并影响男女双方。复发-缓解型情况的特征是,在高涨(即躁狂)和低迷情绪之间循环,从而可将其与其它障碍例如重性抑郁障碍和精神分裂症区别开来。双相情感障碍I定义为发生完全的躁狂发作,虽然很多个人经历严重的抑郁。躁狂的症状包括情绪高涨或易怒、极度活跃、夸张、睡眠需求减少,思维跳跃并且在一些情况下精神错乱。抑郁症发作的特征是兴趣缺失、悲伤情绪、绝望、自尊心差、注意力减小和死气沉沉。双相情感障碍II定义为发生严重的抑郁发作和轻度躁狂(不太严重的躁狂)发作,虽然患者在该抑郁状态下度过相当多的时间。所涉及的其它情况包括循环性情绪障碍。

[0005] 精神分裂症是原因不明的精神障碍,通常在早期成年期第一时间出现,并且显著特征是,例如精神病症状、阶段性进展和发展,和/或社交行为和专业能力的退化。典型的精神病症状是,思想内容障碍(例如多重、碎片、不连贯、难以置信或简单妄想内容,或迫害想法)和精神障碍(例如失去联系、想入非非、不连贯以至于不可理解),以及理解障碍(例如幻觉),情感障碍(例如肤浅或不适当的情绪),自我认知障碍,意向障碍,冲动性障碍,和/或人际关系障碍,以及心理情感障碍(例如紧张症)。其它症状也与这些障碍有关。

[0006] 精神分裂症分为以下亚组:偏执型,其特征是妄想和幻觉以及思维障碍缺乏、无组织行为,并且情感冷淡;错乱型,还称作“青春期痴呆精神分裂症”,其中思维障碍和情感贫乏一起出现;紧张型(catatonic type),其中显著的精神困惑很明显,并且症状可包括紧张性木僵和蜡样屈伸;以及未分化型,其中精神病症状出现但还未满足偏执型、紊乱型或紧张等型的标准。精神分裂症的症状通常自身显示为三大类:阳性、阴性和认知型症状。阳性症状是其中表现为“超过”正常经历的那些症状,例如幻觉和妄想。阴性症状是其中患者经受缺乏正常经历的那些症状,例如快感缺乏和缺乏社会交往。认知症状涉及精神分裂症的认知损伤,例如缺乏持续性注意力和缺乏决策。

[0007] 神经障碍和精神障碍可表现为多种症状,包括认知障碍、抑郁障碍和焦虑障碍。

[0008] 认知障碍包括认知功能或认知域例如工作记忆、注意力和警惕性,语言学习与记忆,视觉学习与记忆,推理和解决问题(例如执行能力,处理速度和/或社交认知)的下降。特别是,认知障碍可包括注意力缺乏,无组织思维,思维迟缓,缺乏理解力,注意力差,问题解决损伤,记忆力差,表达思维困难,和/或整合思维、情感和行为困难,或者难以消除不相干思维。

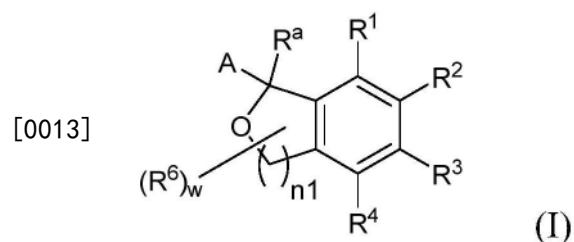
[0009] 抑郁障碍包括重性抑郁障碍和精神抑郁,并与情感低落(悲伤)、注意力差、失眠、疲劳、食欲紊乱、过度内疚和自杀念头有关。

[0010] 焦虑症是具有以下特征的障碍:害怕、担心和不安,通常一般不集中且对情况过度反应。焦虑症与以下情形或类型不同:诱导恐慌、焦虑或逃避行为,并与认知思维能力有关。焦虑与害怕的区别是,焦虑是对感知未来威胁的响应,而害怕则与感知或真实迫切威胁相关。它们的区别还与思维或信仰的内容有关。

发明内容

[0011] 虽然现有的药物可用于这些疾病的一些方面,但仍然需要对各种神经障碍和精神障碍,包括情绪障碍例如双相情感障碍和有关障碍,精神障碍和精神分裂症的有效治疗。例如,虽然情绪稳定剂如锂和2-丙基戊酸钠,抗抑郁药和抗精神病药可用于治疗情绪障碍,但仍然需要更有效的药物。并且目前抗精神病药可成功用于治疗精神分裂症的阳性症状,但对于阴性症状和认知症状表现不佳。此外,目前的抗抑郁药通常仅有效用于遭受抑郁症的一部分患者。

[0012] 在一些实施方案中,本发明包含下式(I)的化合物,及其药学上可接受的盐:



[0014] 其中A、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、w和n1如本文定义和描述,所述化合物可用于治疗各种神经障碍和精神障碍,例如本文描述的那些。

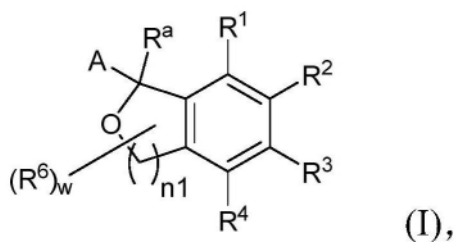
[0015] 本文还提供使用本文所提供的化合物和组合物用于治疗各种神经障碍和精神障碍的方法。

具体实施方式

[0016] 1. 本发明化合物的一般描述:

[0017] 在一些实施方案中,本发明提供如下式(I)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:

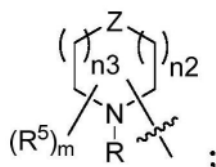
[0018]



[0019] 其中:

[0020] A为

[0021]



[0022] m为0、1或2;

[0023] n1为1、2或3;

[0024] n2为0或1;

[0025] n3为0或1;

[0026] R为-H或C₁-C₃烷基;[0027] R^a为-H或C₁-C₃烷基;[0028] R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、卤素、-OH、-NH₂、C₁-C₃烷基、-OR⁷、-NHR⁷、-N(R⁷)R⁷、-CN、苯基,或者5-元或6-元杂芳基,其中:[0029] 每个R⁷独立地为未取代的C₁-C₂烷基或者是被1-3个卤原子取代的C₁-C₂烷基,[0030] 每个C₁-C₃烷基独立地未被取代或被1-3个卤原子取代,

[0031] 并且

[0032] 所述苯基或杂芳基未被取代或被独立地选自卤素、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、乙基、-CF₃和-CN中的1个或2个基团所取代;

[0033] 任选地其中:

[0034] R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-、-O-C(CH₃)₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-或-O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-;[0035] 每个R⁵独立地为卤素、-CH₃或乙基;[0036] 每个R⁶独立地为卤素、-CH₃、乙基或-OH;

[0037] w为0、1或2;和

[0038] Z为C或O;

[0039] 条件是所述化合物不是:

[0040]



[0041] 2.化合物和定义:

[0042] 本发明的化合物包括通常上文描述的那些,并通过本文所公开的类别、子类和种

类进一步示例说明。根据本文使用,将使用以下定义,除非另有说明。对于本发明的目的,化学元素按照元素周期表定义,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,75th Ed。此外,有机化学的一般原则描述于M.Loudon,Organic Chemistry,5th Ed.,Roberts and Company,Greenwood Village,CO:2009;和M.B.Smith,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure,7th Ed.,John Wiley&Sons,Hoboken:2013,它们的全部内容在此通过援引并入本文。

[0043] 在本文中,术语“卤素”或“卤代”意指F、Cl、Br或I。

[0044] 在本文中,术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基,即 $-(CH_2)_n-$,其中n为正整数,优选1-6、1-4、1-3、1-2或2-3。取代的亚烷基链是其中一个或多个亚甲基的氢原子被取代基取代的聚亚甲基。合适的取代基包括本文描述的用于取代脂肪族基团的那些。

[0045] 在本文中,术语“杂芳基”和“杂芳-”单独使用或作为较大片段的一部分使用,例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”是指具有5-10个环原子,优选5、6、9或10个环原子;环阵列中具有6、10或14个共轭 π 电子;并且除了碳原子之外,还具有1-5个杂原子。杂芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、噁二唑基(oxadiazolyl)、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基(indoliziny)、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。杂芳基可以是单环或双环。术语“杂芳基”可与术语“杂芳环”、“杂芳基团”或“杂芳香基”互换使用,这些术语中的任一个都包括被任选取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立地任选被取代。

[0046] 在本文中,术语“杂环状”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环”可互换使用,并且是指稳定的饱和或部分不饱和的5-7元单环或7-10元的双环杂环片段,并且除了环碳原子之外,还具有1-4个环杂原子。当被用作杂环的环原子时,术语“氮”包括被取代的氮。例如,在具有选自氧、硫和氮的0-3个杂原子的饱和或部分不饱和的环中,氮可以是N(如3,4-二氢-2H-吡咯基)、NH(如吡咯烷基)或⁺NR(如N-取代的吡咯烷基)。

[0047] 杂环可在任何杂原子或碳原子处连接其侧链生成稳定结构并且任何环原子可被任选取代。这些饱和或部分不饱和的杂环基的实例包括四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、恶唑烷基、哌嗪基、二恶烷基、二恶茂烷基、二氮杂环基(diazepinyl)、氧氮杂基、硫杂基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环状”、“杂环基”、“杂环状环”、“杂环基团”、“杂环片段”和“杂环状基团”在本文中可互换使用。杂环基可以是单环或双环。术语“杂环烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地任选被取代。

[0048] 在本文中,所使用的术语“不饱和”意指具有一个或多个不饱和单位的片段。

[0049] 在本文中,术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环片段。术语“部分不饱和”旨在包含具有多个不饱和位点的环,但不包含如本文定义的芳基或杂芳基片段。

[0050] 在本文中,术语“杂原子”意指一个或多个氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷、硼或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵盐形式;或者杂环的可取代的氮,例如N(如3,4-二氢-2H-吡咯基)、NH(如吡咯烷基)或NR⁺(如N-取代的吡咯烷基))。

[0051] 在本文中,术语“芳基”可单独使用或作为较大片段如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧烷基”的一部分使用,是指具有总计6-14个环原子的碳芳环系统。术语“芳基”可与术语

“芳环”互换使用。“芳基”的实例包括苯基、萘基、蒽基等,其可任选被取代。

[0052] 在本文中,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内,适合用于与人和较低等动物的组织接触且没有异常毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的收益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐在现有技术中是熟知的。例如S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细地描述了药学上可接受的盐,在此通过援引并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括源自合适的无机酸与碱以及合适的有机酸与碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或与有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐,或者是通过使用在本领域中使用的其它方法例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、藻朊酸盐、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、樟脑酸磺酸盐、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、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、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、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟基萘酸盐、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。

[0053] 源自合适的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其它药学上可接受的盐(适用时)包括无毒铵盐、季铵盐以及使用抗衡离子例如卤化物、氢氧化物形成的胺阳离子、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[0054] 除非另有说明,本文所描绘的结构还意指包括该结构的所有异构体形式(例如对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构型异构体));例如每个不对称中心的R和S构型,Z和E双键异构体,以及Z和E构型异构体。因此,本申请化合物的单个立体化学异构体与对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构型异构体)的混合物均落入本发明的范围内。除非另有说明,本发明化合物的所有互变异构形式均落入本发明的范围内。此外,除非另有说明,本文所描绘的结构还意指包括区别仅存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,具有包括用氘或氚替换氢,或用 ^{13}C -或 ^{14}C 富集碳原子替换碳的结构化合物均落入本发明的范围内。这些化合物可用于例如用作分析工具,在生物实验中用作探针,或者根据本发明用作治疗试剂。

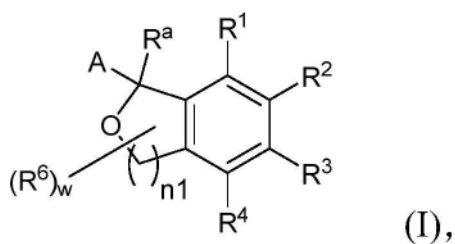
[0055] 除非另有说明,词语“包括”(或者它的任何变化,例如“包含”、“含有”等)均为开放式的。例如“A包括1、2和3”意指A包括但不限于1、2和3。

[0056] 除非另有说明,短语“例如”旨在是开放式的。例如“A可以是卤素,例如氯或溴”意指A可以是但不限于氯或溴。

[0057] 3. 示例性实施方案的描述:

[0058] 在一些实施方案中,本发明提供如下式I所示的化合物,或其药学上可接受的盐:

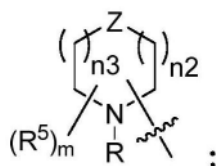
[0059]



[0060] 其中:

[0061] A为

[0062]



[0063] m为0、1或2;

[0064] n1为1、2或3;

[0065] n2为0或1;

[0066] n3为0或1;

[0067] R为-H或C₁-C₃烷基;[0068] R^a为-H或C₁-C₃烷基;[0069] R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、卤素、-OH、-NH₂、C₁-C₃烷基、-OR⁷、-NHR⁷、-N(R⁷)R⁷、-CN、苯基,或者5-元或6-元杂芳基,其中:[0070] 每个R⁷独立地为未被取代的C₁-C₂烷基或者是被1-3个卤原子取代的C₁-C₂烷基,[0071] 每个C₁-C₃烷基独立地未被取代或被1-3个卤原子取代,

[0072] 并且

[0073] 所述苯基或杂芳基未被取代或被独立选自卤素、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、乙基、-CF₃和-CN中的1个或2个基团取代;

[0074] 任选地其中:

[0075] R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-、-O-C(CH₃)₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-或-O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-;[0076] 每个R⁵独立地为卤素、-CH₃或乙基;[0077] 每个R⁶独立地为卤素、-CH₃、乙基或-OH;

[0078] w为0、1或2;和

[0079] Z为C或O;

[0080] 条件是所述化合物不是:

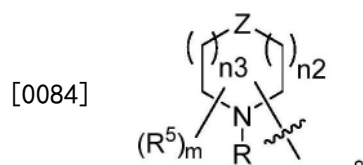
[0081]



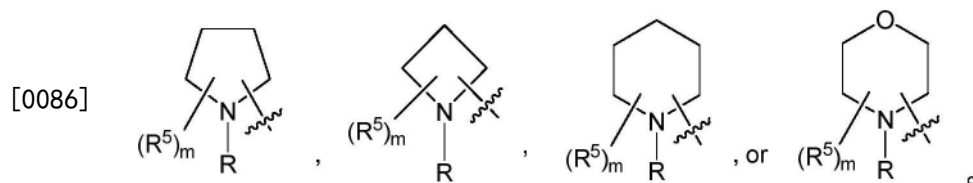
[0082] 所述化合物(包括药学上可接受的盐)是指本文“所提供的化合物”。所提供的化合物还在于2015年2月11日提交的美国申请号62/115,064中有描述,其全部内容在此通过援

引并入本文。

[0083] 根据上文定义,A为



[0085] 在一些实施方案中,A为



[0087] 根据上文定义,m为0、1或2。在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,m为2。在一些实施方案中,m为0或1。在一些实施方案中,m为1或2。在一些实施方案中,m为0或2。

[0088] 根据上文定义,n为1、2或3。在一些实施方案中,n1为1。在一些实施方案中n1为2。在一些实施方案中,n1为3。在一些实施方案中,n1为1或2。在一些实施方案中,n1为1或3。在一些实施方案中,n1为2或3。

[0089] 根据上文定义,n2为0或1。在一些实施方案中,n2为0。在一些实施方案中,n2为1。

[0090] 根据上文定义,n3为0或1。在一些实施方案中,n3为0。在一些实施方案中,n3为1。

[0091] 根据上文定义,R为-H或C₁-C₃烷基。在一些实施方案中,R为-H。在一些实施方案中,R为C₁-C₃烷基。在一些实施方案中,R为-H或-CH₃。

[0092] 根据上文定义,R^a为-H或C₁-C₃烷基。在一些实施方案中,R^a为-H。在一些实施方案中,R^a为C₁-C₃烷基。在一些实施方案中,R^a为-H或-CH₃。

[0093] 根据上文定义,R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、卤素、-OH、-NH₂、C₁-C₃烷基、-OR⁷、-NHR⁷、-N(R⁷)R⁷、-CN、苯基,或者5-元或6-元杂芳基,其中:

[0094] 每个R⁷独立地为未被取代的C₁-C₂烷基或被1-3个卤原子取代的C₁-C₂烷基,

[0095] 每个C₁-C₃烷基独立地未被取代或被1-3个卤原子取代,并且

[0096] 所述苯基或杂芳基未被取代或者被独立选自卤素、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、乙基、-CF₃和-CN中的1个或2个基团所取代,

[0097] 任选地其中R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-、-O-C(CH₃)₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-或-O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-。

[0098] 在一些实施方案中,R¹、R²、R³和R⁴中的至少两个为-H。在一些实施方案中,R¹、R²、R³和R⁴中的至少三个为-H。在一些实施方案中,R¹、R²、R³和R⁴的5元或6元-杂芳基具有至少1个氮环原子并且未被取代或被选自卤素、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、乙基、-CF₃和-CN中的1个基团取代。在一些实施方案中,R¹、R²、R³和R⁴的5元或6元-杂芳基是未被取代的吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、异恶唑基、咪唑基或氧氮茂基。在一些实施方案中,R¹、R²、R³和R⁴的5元或6元-杂芳基是未被取代的吡啶基或异恶唑基。在一些实施方案中,R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。在一些实施方案中,R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-。在一些实施方案中,R¹、

R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 $-OR^7$ 或-CN。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、-F、 CH_3 、 $-OCH_3$ 或-CN。

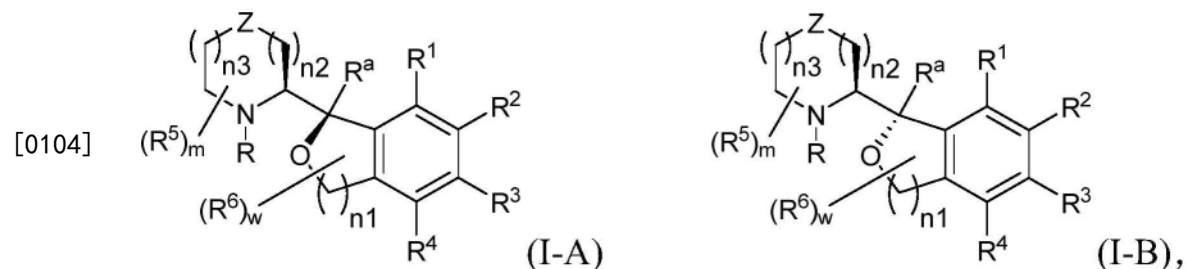
[0099] 根据上文定义,每个 R^5 独立地为卤素、 $-CH_3$ 或乙基。在一些实施方案中,每个 R^5 独立地为卤素。在一些实施方案中,每个 R^5 独立地为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中,每个 R^5 独立地为乙基。在一些实施方案中,每个 R^5 独立地为卤素或 $-CH_3$ 。在一些实施方案中,每个 R^5 独立地为卤素或乙基。在一些实施方案中,每个 R^5 独立地为 $-CH_3$ 或乙基。在一些实施方案中,每个 R^5 独立地为-F或 $-CH_3$ 。

[0100] 根据上文定义,每个 R^6 独立地为卤素、 $-CH_3$ 、乙基或-OH。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为卤素。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为乙基。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-OH。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为卤素或 $-CH_3$ 。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为卤素或乙基。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为 $-CH_3$ 或乙基。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-F或 $-CH_3$ 。

[0101] 根据上文定义,w为0、1或2。在一些实施方案中,w为0。在一些实施方案中,w为1。在一些实施方案中,w为2。在一些实施方案中,w为0或1。在一些实施方案中,w为1或2。在一些实施方案中,w为0或2。

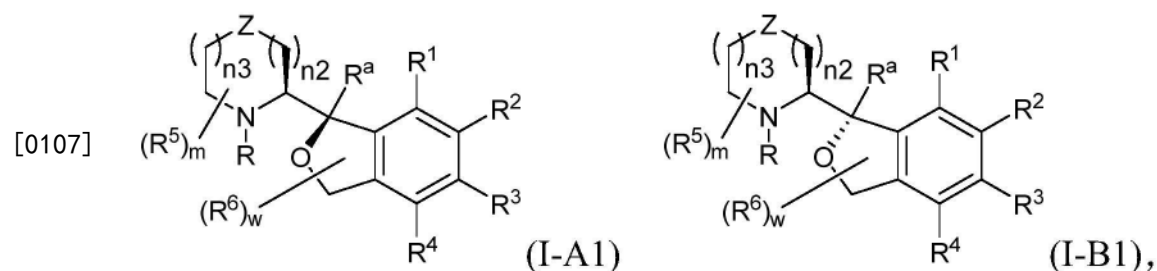
[0102] 根据上文定义,Z为C或O。在一些实施方案中,Z为C。在一些实施方案中,Z为O。

[0103] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(I-A)或(I-B)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



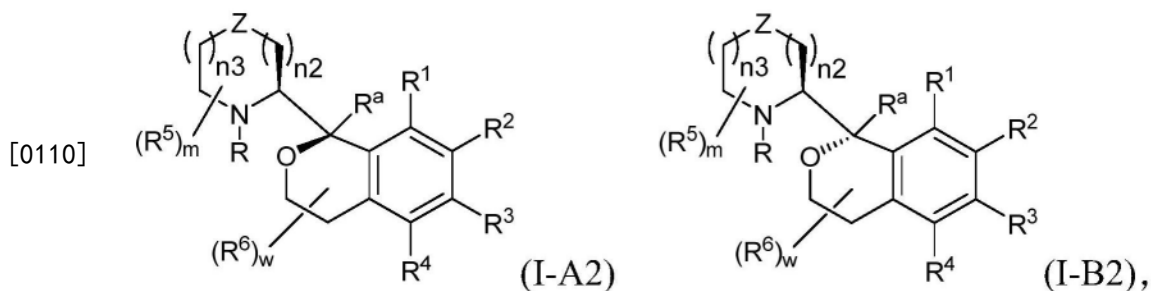
[0105] 其中每个m、n1、n2、n3、R、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、w和Z如上文式I的实施方案所描述的,或如本文实施方案所描述的,单独或以组合方式。

[0106] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(I-A1)或(I-B1)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



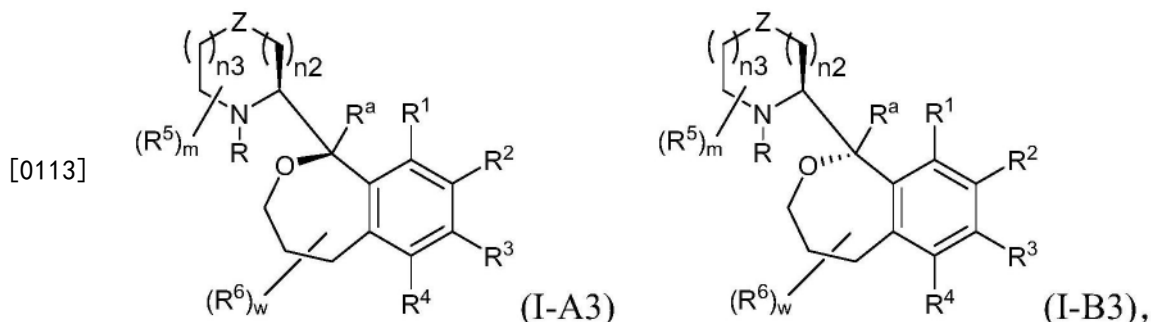
[0108] 其中每个m、n2、n3、R、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、w和Z如上文式I的实施方案所描述的,或如本文实施方案所描述的,单独或以组合方式。

[0109] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(I-A2)或(I-B2)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0111] 其中每个 m 、 $n2$ 、 $n3$ 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或如本文实施方案所描述的,单独或以组合方式。

[0112] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(I-A3)或(I-B3)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0114] 其中每个 m 、 $n2$ 、 $n3$ 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或本文实施方案所描述的,单独或以组合方式。

[0115] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(I-A)所示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个 m 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或如本文实施方案所描述的,单独或以组合方式。在一些实施方案中, Z 为C。在一些实施方案中, Z 为C, $n2$ 为0并且 $n3$ 为0。在一些实施方案中, Z 为C,并且 $n2$ 和 $n3$ 中的一个为0,且另一个为1。在一些实施方案中, Z 为C, $n2$ 为1且 $n3$ 为1。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少两个为-H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少三个为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H。在一些实施方案中, R 为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H并 R 为-H。在一些实施方案中,每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H,并且每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-F或CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-CH₃。在一些实施方案中, m 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 m 为0。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 w 为0。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。

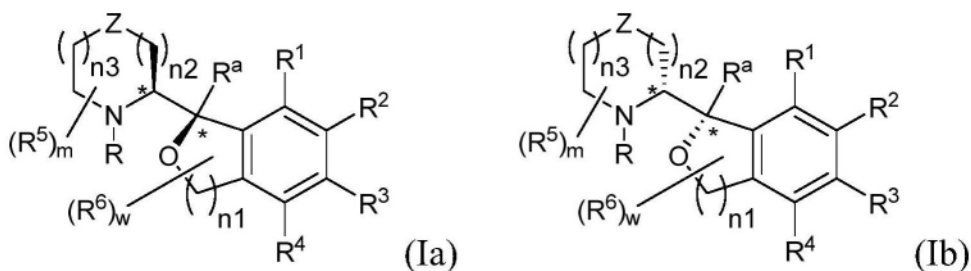
[0116] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(I-A1)、(I-A2)或(I-A3)所示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个 m 、 n_2 、 n_3 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或如本文实施方案所描述的,单独或以组合方式。在一些实施方案中, Z 为C。在一些实施方案中, Z 为C, n_2 为0并且 n_3 为0。在一些实施方案中, Z 为C,并且 n_2 和 n_3 中的一个为0,以及另一个是1。在一些实施方案中, Z 为C, n_2 为1并且 n_3 为1。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少两个为-H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少三个为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H。在一些实施方案中, R 为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H并且 R 为-H。在一些实施方案中,每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H,并且每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-F或CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-CH₃。在一些实施方案中, m 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 m 为0。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃; m 为0;并且 w 为0。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃; m 为0; w 为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃; m 为0; w 为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。

[0117] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(I-B)所示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个 m 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或如本文实施方案所描述的,单独或以组合方式。在一些实施方案中, Z 为C。在一些实施方案中, Z 为C, n_2 为0并且 n_3 为0。在一些实施方案中, Z 为C,并且 n_2 和 n_3 中的一个为0,且另一个是1。在一些实施方案中, Z 为C, n_2 为1且 n_3 为1。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少两个为-H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少三个为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H。在一些实施方案中, R 为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H并且 R 为-H。在一些实施方案中,每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H,并且每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-F或CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-CH₃。在一些实施方案中, m 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 m 为0。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃; m 为0;并且 w 为0。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃; m 为0; w 为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃; m 为0; w 为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。

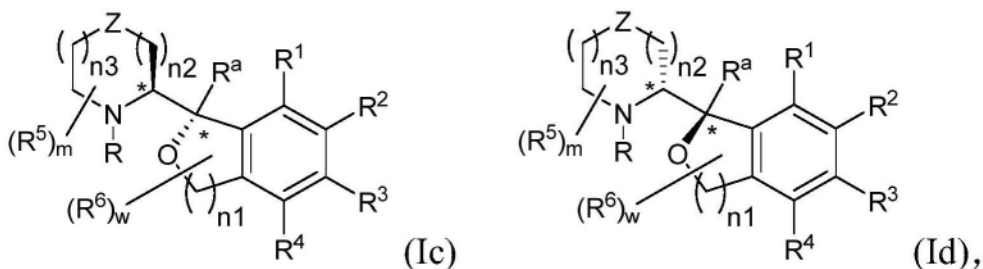
[0118] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(I-B1)、(I-B2)或(I-B3)所示的化合

物,或其药学上可接受的盐,其中每个 m 、 n_2 、 n_3 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。在一些实施方案中, Z 为C。在一些实施方案中, Z 为C, n_2 为0并且 n_3 为0。在一些实施方案中, Z 为C,并且 n_2 和 n_3 中的一个为0,且另一个为1。在一些实施方案中, Z 为C, n_2 为1且 n_3 为1。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少两个为-H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少三个为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H。在一些实施方案中, R 为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H并且 R 为-H。在一些实施方案中,每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H,并且每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-F或CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-CH₃。在一些实施方案中, m 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 m 为0。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃; m 为0;并且 w 为0。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃; m 为0; w 为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃; m 为0; w 为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。

[0119] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0120]



[0121] 其中每个 m 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。

[0122] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(Ia)所示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个 m 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。在一些实施方案中, Z 为C。在一些实施方案中, Z 为C, n_2 为0并且 n_3 为0。在一些实施方案中, Z 为C,并且 n_2 和 n_3 中的一个为0,且另一个为1。在一些实施方案中, Z 为C, n_2 为1且 n_3 为1。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少

两个为-H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少三个为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H。在一些实施方案中,R为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H并且R为-H。在一些实施方案中,每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H,R为-H,并且每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H,R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-F或CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H;R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-CH₃。在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中, R^a 为-H;R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且m为0。在一些实施方案中,w为0。在一些实施方案中, R^a 为-H;R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;m为0;并且w为0。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中,w为0。在一些实施方案中, R^a 为-H;R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;m为0;w为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。在一些实施方案中, R^a 为-H;R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;m为0;w为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。

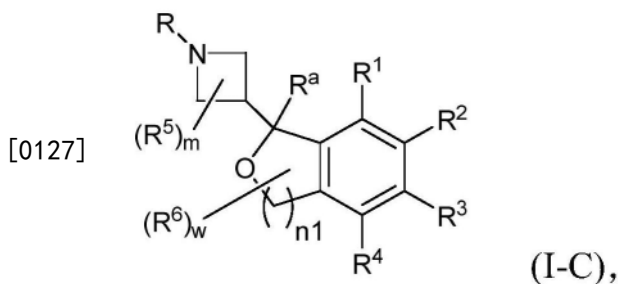
[0123] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(Ib)所示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个m、n1、n2、n3、R、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、w和Z如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。在一些实施方案中,Z为C。在一些实施方案中,Z为C,n2为0并且n3为0。在一些实施方案中,Z为C,并且n2和n3中的一个为0,且另一个为1。在一些实施方案中,Z为C,n2为1且n3为1。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少两个为-H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少三个为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H。在一些实施方案中,R为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H并且R为-H。在一些实施方案中,每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H,R为-H,并且每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H,R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-F或CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H;R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-CH₃。在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中, R^a 为-H;R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且m为0。在一些实施方案中,w为0。在一些实施方案中, R^a 为-H;R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;m为0;并且w为0。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中,w为0。在一些实施方案中, R^a 为-H;R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;m为0;w为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。在一些实施方案中, R^a 为-H;R为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;m为0;w为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。

[0124] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(Ic)所示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个m、n1、n2、n3、R、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、w和Z如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。在一些实施方案中,Z为C。在一些实施方案中,Z为C,n2为0并且n3为0。在一些实施方案中,Z为C,并且n2和n3中的一个为0,且另一个为1。在一些实施方案中,Z为C,n2为1且n3为1。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少两个为-H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少三个为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H。

在一些实施方案中, R为-H。在一些实施方案中, R^a为-H并且R为-H。在一些实施方案中, 每个R⁵为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a为-H, R为-H, 并且每个R⁵为-F或-CH₃。在一些实施方案中, 每个R⁶独立地为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a为-H, R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 并且每个R⁶为-F或CH₃。在一些实施方案中, 每个R⁶独立地为-CH₃。在一些实施方案中, R^a为-H; R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 并且每个R⁶为-CH₃。在一些实施方案中, m为0。在一些实施方案中, R^a为-H; R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 每个R⁶为-F或-CH₃; 并且m为0。在一些实施方案中, w为0。在一些实施方案中, R^a为-H; R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 每个R⁶为-F或-CH₃; m为0; 并且w为0。在一些实施方案中, R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, w为0。在一些实施方案中, R^a为-H; R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 每个R⁶为-F或-CH₃; m为0; w为0; 并且R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。在一些实施方案中, R^a为-H; R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 每个R⁶为-F或-CH₃; m为0; w为0; 并且R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。

[0125] 在一些实施方案中, 所提供的化合物是如式(Id)所示的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中每个m、n1、n2、n3、R、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、w和Z如上文式I的实施方案所描述的, 或在本文实施方案中有描述, 单独或以组合方式。在一些实施方案中, Z为C。在一些实施方案中, Z为C, n2为0并且n3为0。在一些实施方案中, Z为C, 并且n2和n3中的一个为0, 且另一个为1。在一些实施方案中, Z为C, n2为1且n3为1。在一些实施方案中, R¹、R²、R³和R⁴中的至少两个为-H。在一些实施方案中, R¹、R²、R³和R⁴中的至少三个为-H。在一些实施方案中, R^a为-H。在一些实施方案中, R为-H。在一些实施方案中, R^a为-H并且R为-H。在一些实施方案中, 每个R⁵为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a为-H, R为-H, 并且每个R⁵为-F或-CH₃。在一些实施方案中, 每个R⁶独立地为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a为-H, R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 并且每个R⁶为-F或CH₃。在一些实施方案中, 每个R⁶独立地为-CH₃。在一些实施方案中, R^a为-H; R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 并且每个R⁶为-CH₃。在一些实施方案中, m为0。在一些实施方案中, R^a为-H; R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 每个R⁶为-F或-CH₃; 并且m为0。在一些实施方案中, w为0。在一些实施方案中, R^a为-H; R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 每个R⁶为-F或-CH₃; m为0; 并且w为0。在一些实施方案中, R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, w为0。在一些实施方案中, R^a为-H; R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 每个R⁶为-F或-CH₃; m为0; w为0; 并且R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。在一些实施方案中, R^a为-H; R为-H; 每个R⁵为-F或-CH₃; 每个R⁶为-F或-CH₃; m为0; w为0; 并且R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。

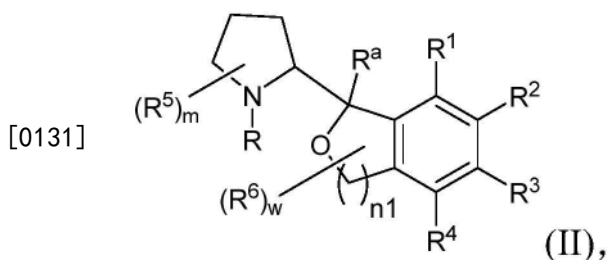
[0126] 在一些实施方案中, 所提供的化合物是如式(I-C)所示的化合物, 或其药学上可接受的盐:



[0128] 其中每个 m 、 $n1$ 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。

[0129] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(I-C)所示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个 m 、 $n1$ 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少两个为-H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少三个是-H。在一些实施方案中, R^a 为-H。在一些实施方案中, R 为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H。在一些实施方案中,每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H,并且每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-F或CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且每个 R^6 为-CH₃。在一些实施方案中, m 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 m 为0。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 w 为0。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;每个 R^6 为-F或-CH₃;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。

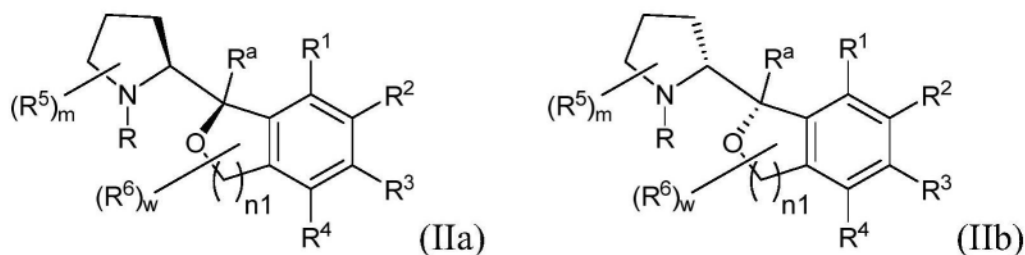
[0130] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式II所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



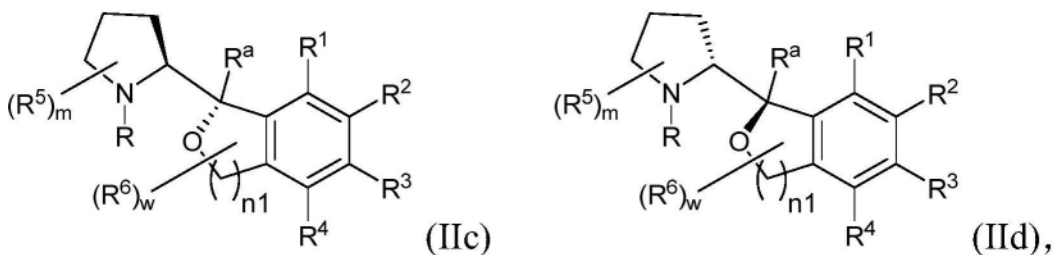
[0132] 其中每个 m 、 $n1$ 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 w 和 Z 如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少两个为-H。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少三个是-H。在一些实施方案中, R^a 为-H。在一些实施方案中, R 为-H。在一些实施方案中, R^a 为-H,并且 R 为-H。在一些实施方案中,每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H,并且每个 R^5 为-F或-CH₃。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为-F或-CH₃。在一些实施方案中, R^a 为-H, R 为-H;每个 R^5 为-F或-CH₃;并且

每个 R^6 为-F或 CH_3 。在一些实施方案中,每个 R^6 独立地为- CH_3 。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或- CH_3 ;并且每个 R^6 为- CH_3 。在一些实施方案中, m 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或- CH_3 ;每个 R^6 为-F或- CH_3 ;并且 m 为0。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或- CH_3 ;每个 R^6 为-F或- CH_3 ;并且 m 为0;并且 w 为0。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、 C_1 - C_3 烷基、- OR^7 或-CN。在一些实施方案中, w 为0。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或- CH_3 ;每个 R^6 为-F或- CH_3 ;并且 m 为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-H、卤素、 C_1 - C_3 烷基、- OR^7 或-CN。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、- $\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ 或- $\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ 。在一些实施方案中, R^a 为-H; R 为-H;每个 R^5 为-F或- CH_3 ;每个 R^6 为-F或- CH_3 ;并且 m 为0;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个相邻基团一起形成- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、- $\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ 或- $\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ 。

[0133] 在一些实施方案中,所提供的化合物是如式(IIa)、式(IIb)、式(IIc)或式(IId)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:

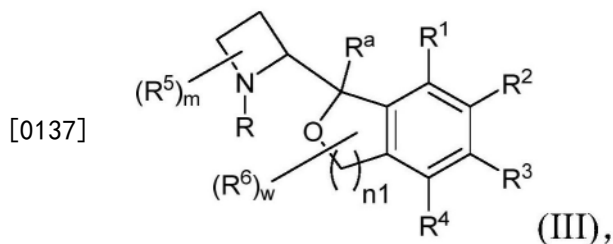


[0134]



[0135] 条件是如式I的实施方案所描述的,其中每个 m 、 $n1$ 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 w 如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。

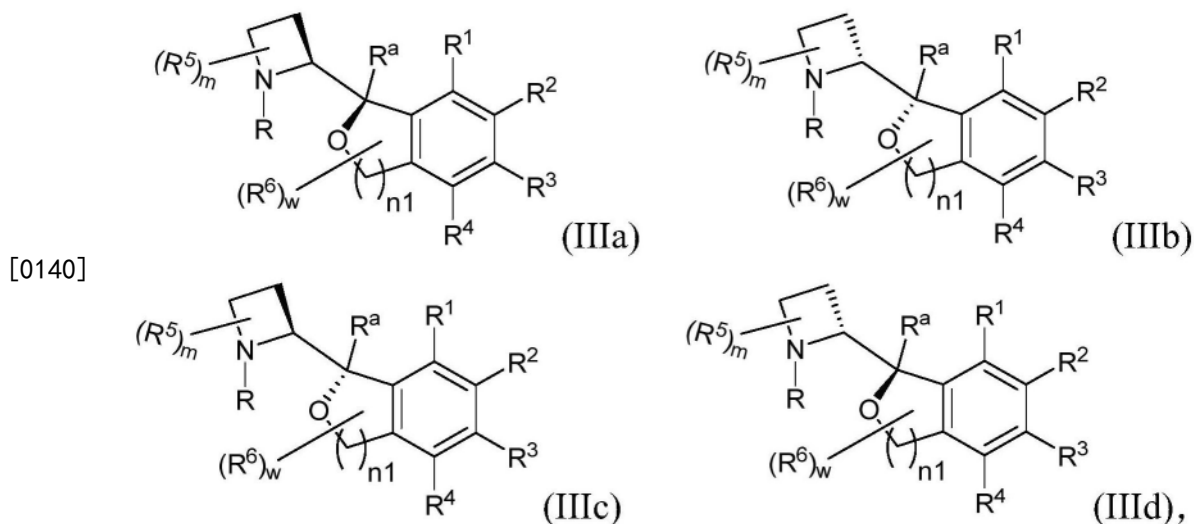
[0136] 在一些实施方案中,本发明提供如式I所示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式I的化合物是如式III所示的化合物:



[0137]

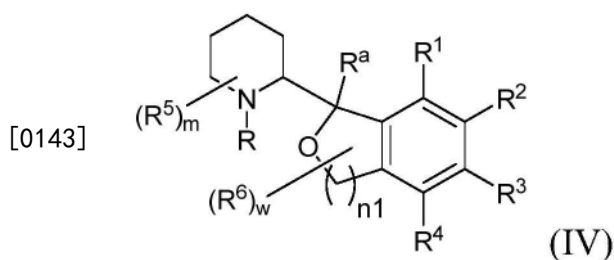
[0138] 其中每个 m 、 $n1$ 、 R 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 w 如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。

[0139] 在一些实施方案中,本发明所提供的如式I所示的化合物选自下式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IId)的化合物,或其药学上可接受的盐:



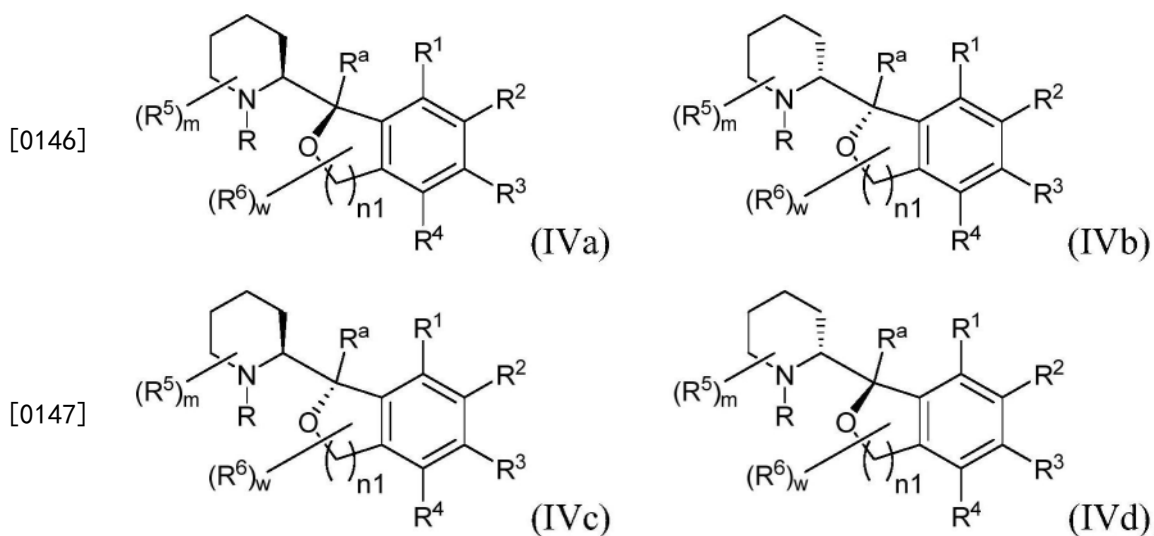
[0141] 其中每个m、n1、R、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和w如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。

[0142] 在一些实施方案中,本发明提供如式I所示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式I的化合物是如式IV所示的化合物:



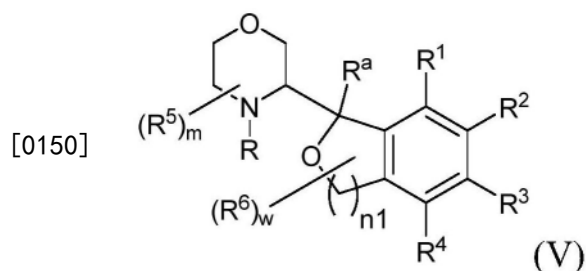
[0144] 其中每个m、n1、R、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和w如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。

[0145] 在一些实施方案中,本发明所提供的如式I所示的化合物选自下式(IVa)、(IVb)、(IVc)和(IVd)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



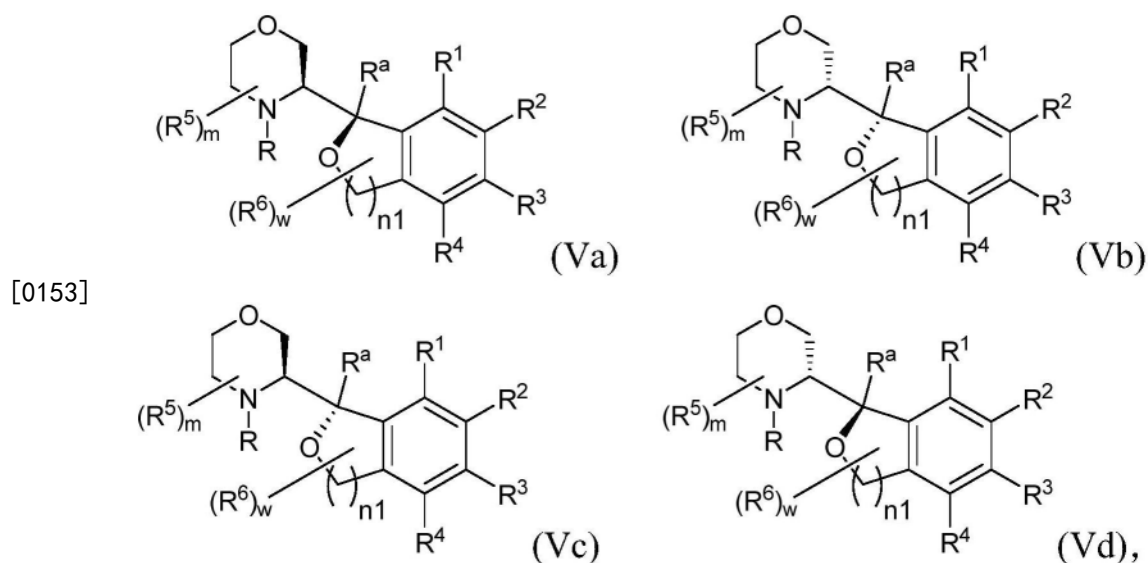
[0148] 其中每个m、n1、R、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和w如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。

[0149] 在一些实施方案中,本发明提供如式I所示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式I的化合物是如式V所示的化合物:



[0151] 其中每个m、n1、R、Ra、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和w如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。

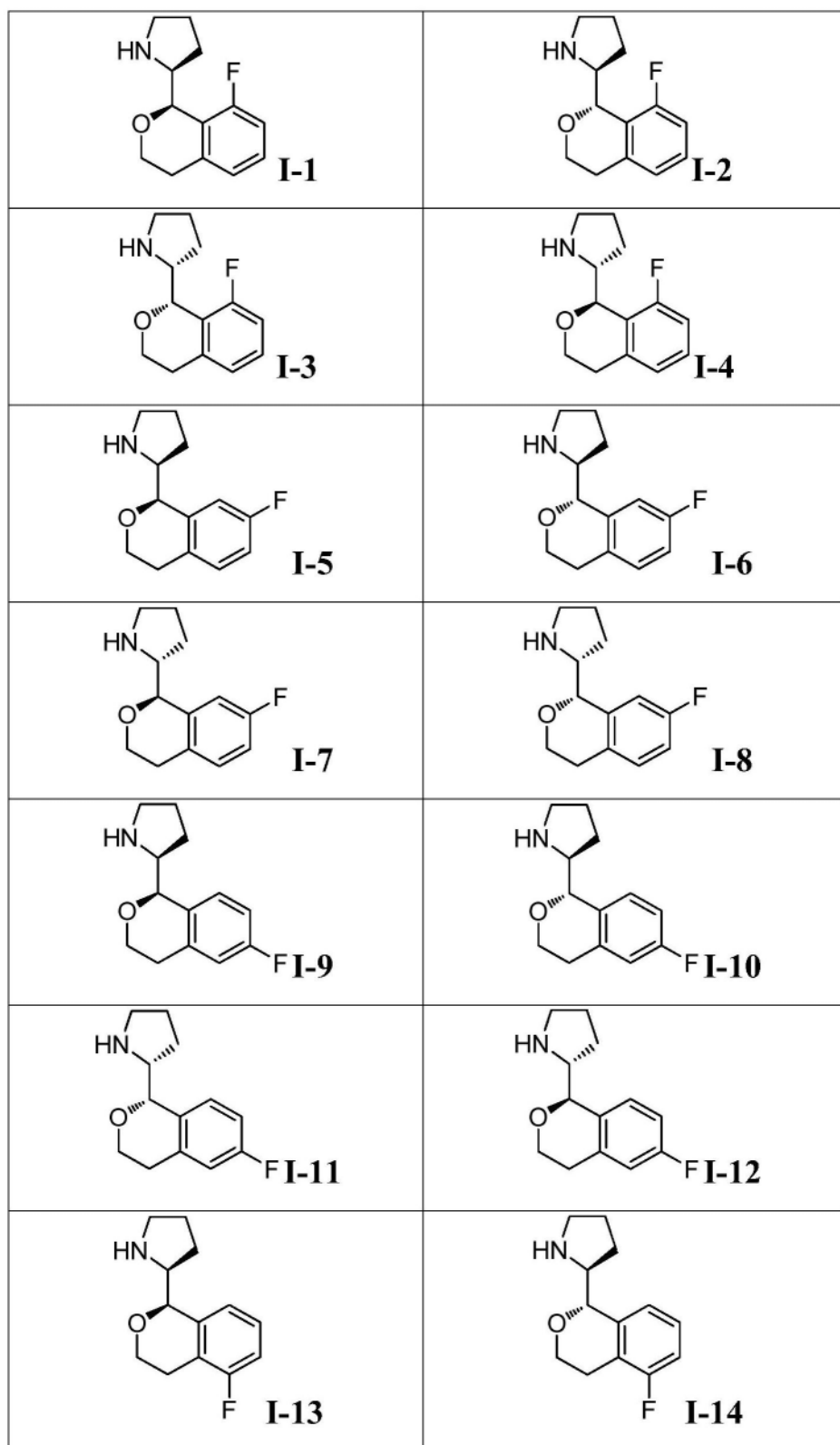
[0152] 在一些实施方案中,本发明所提供的如式I所示的化合物选自下式(Va)、(Vb)、(Vc)和(Vd)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0154] 其中每个m、n1、R、Ra、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和w如上文式I的实施方案所描述的,或在本文实施方案中有描述,单独或以组合方式。式I的示例性化合物如下表1所示。

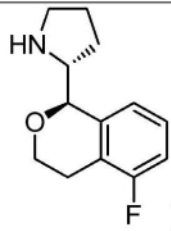
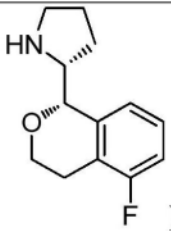
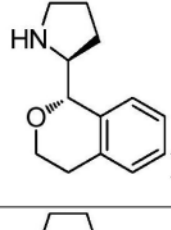
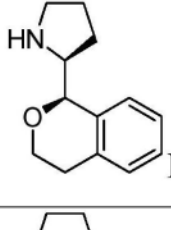
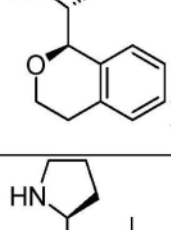
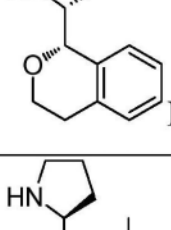
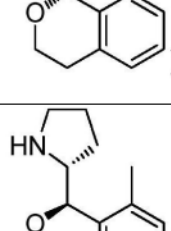
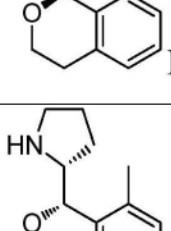
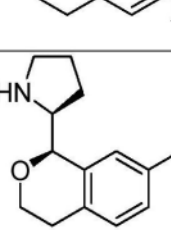
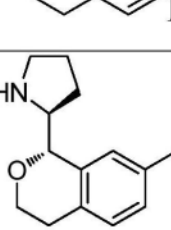
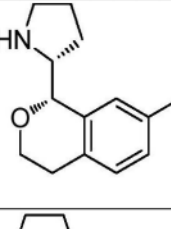
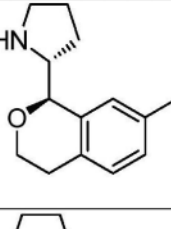
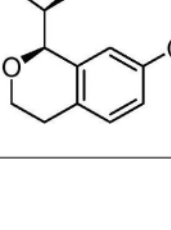
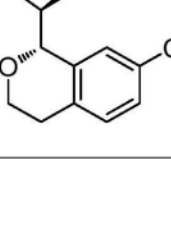


[0155] 表1

[0156]



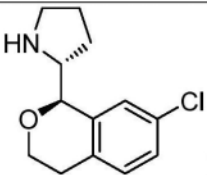
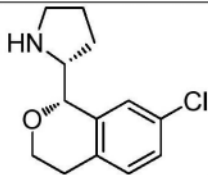
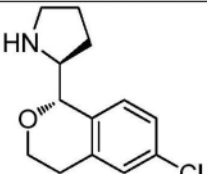
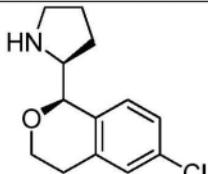
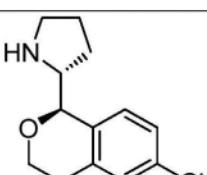
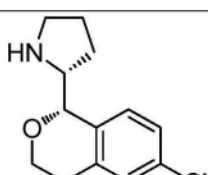
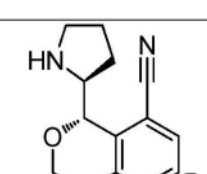
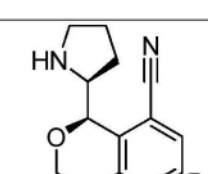
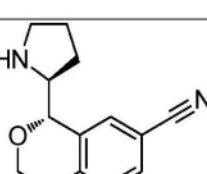
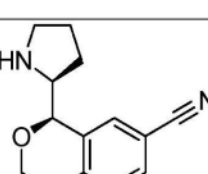
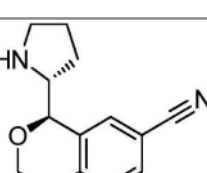
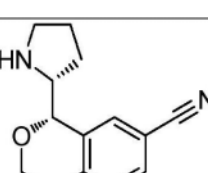
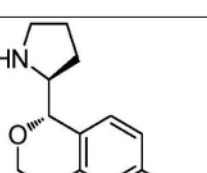
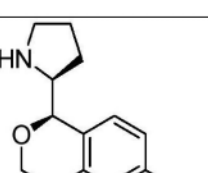
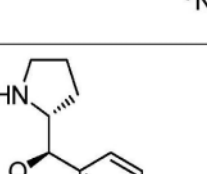
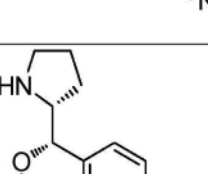
[0157] 表1

[0158]

 I-15	 I-16
 I-17	 I-18
 I-19	 I-20
 I-21	 I-22
 I-23	 I-24
 I-25	 I-26
 I-27	 I-28
 I-29	 I-30

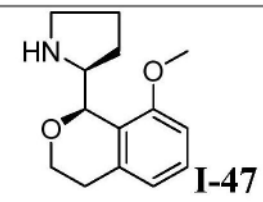
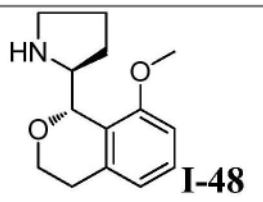
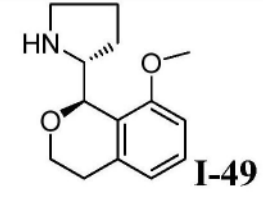
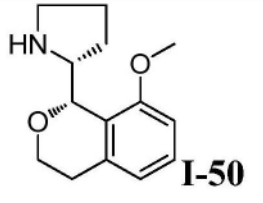
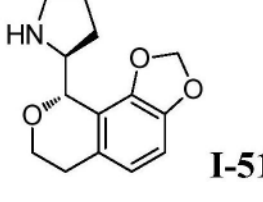
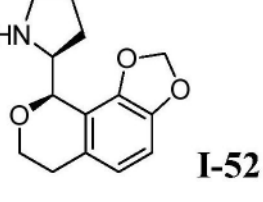
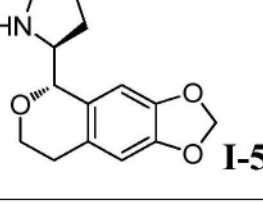
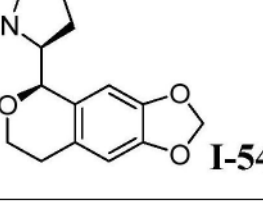
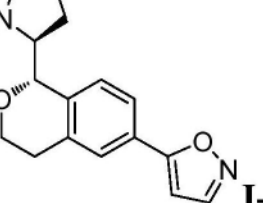
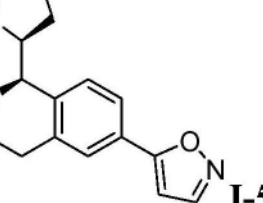
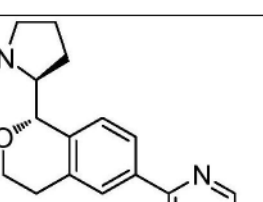
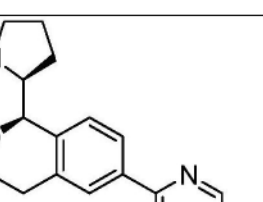
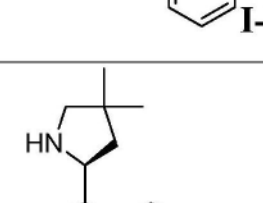
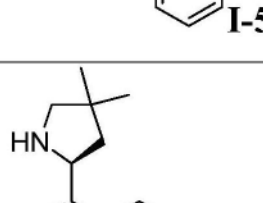
[0159] 表1

[0160]

 I-31	 I-32
 I-33	 I-34
 I-35	 I-36
 I-37	 I-38
 I-39	 I-40
 I-41	 I-42
 I-43	 I-44
 I-45	 I-46

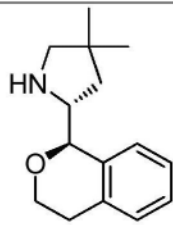
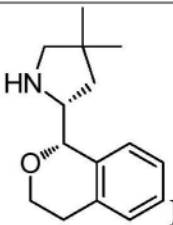
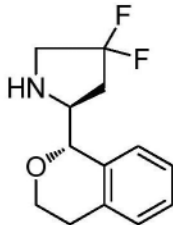
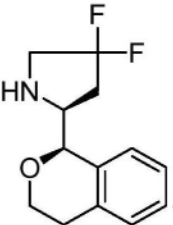
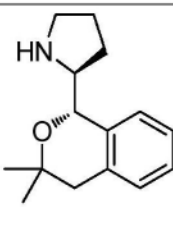
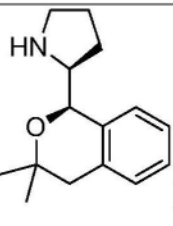
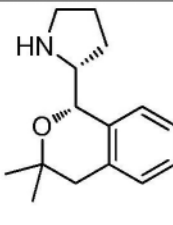
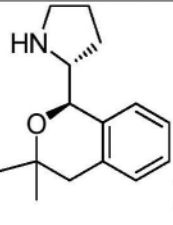
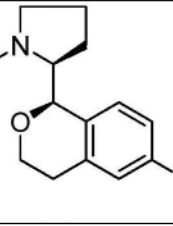
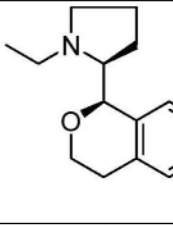
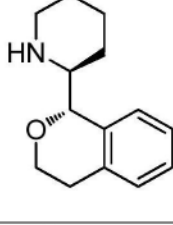
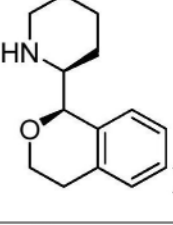
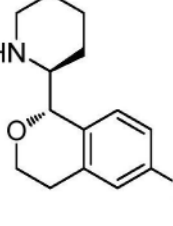
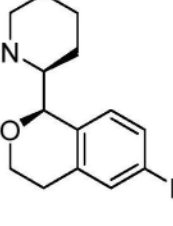
[0161] 表1

[0162]

 I-47	 I-48
 I-49	 I-50
 I-51	 I-52
 I-53	 I-54
 I-55	 I-56
 I-57	 I-58
 I-59	 I-60

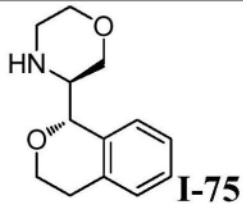
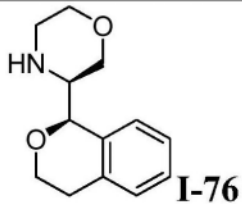
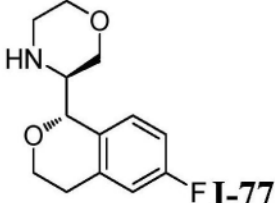
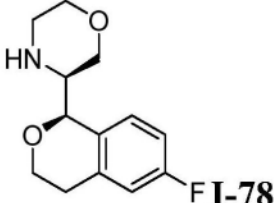
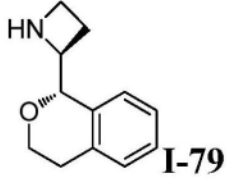
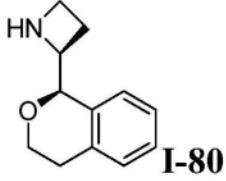
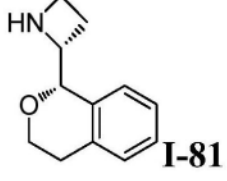
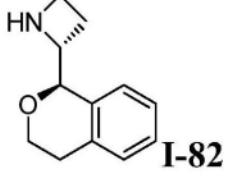
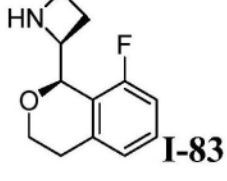
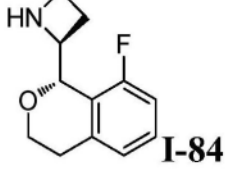
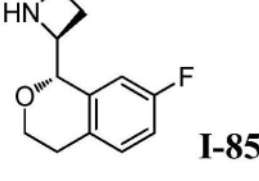
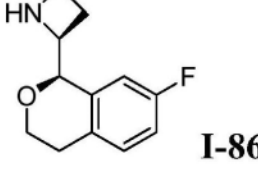
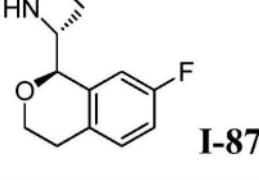
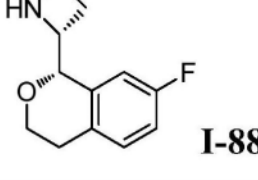
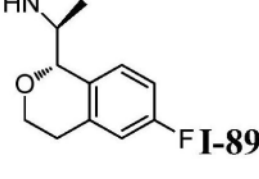
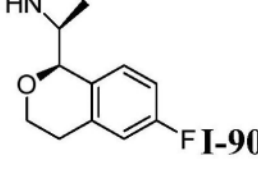
[0163] 表1

[0164]

 I-61	 I-62
 I-63	 I-64
 I-65	 I-66
 I-67	 I-68
 I-69	 I-70
 I-71	 I-72
 I-73	 I-74

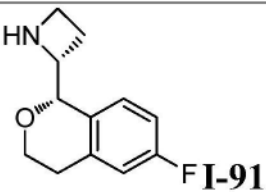
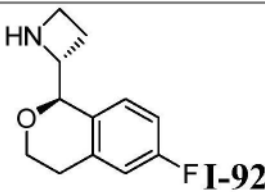
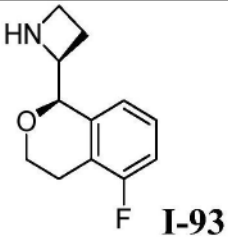

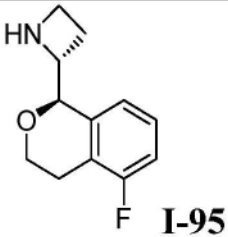
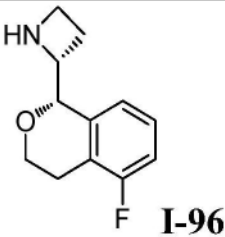
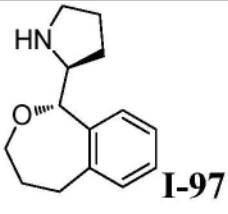
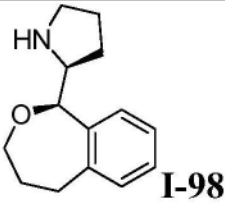
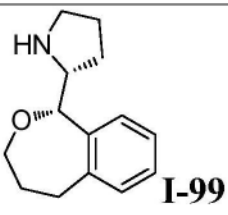
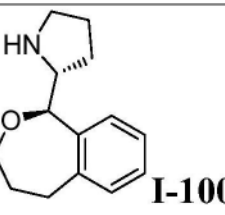
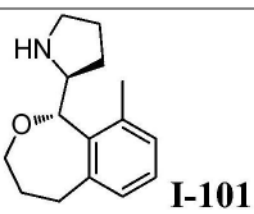
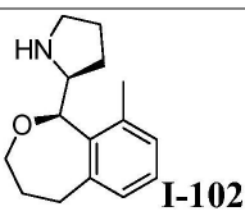
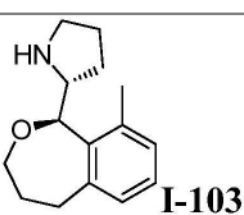
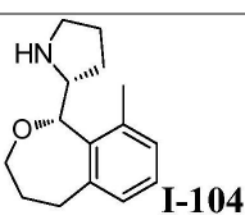
[0165] 表1

[0166]

 I-75	 I-76
 I-77	 I-78
 I-79	 I-80
 I-81	 I-82
 I-83	 I-84
 I-85	 I-86
 I-87	 I-88
 I-89	 I-90

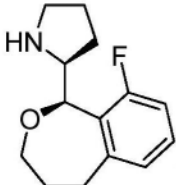
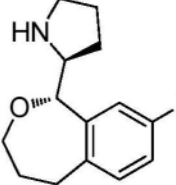
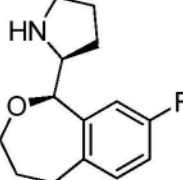
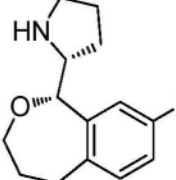
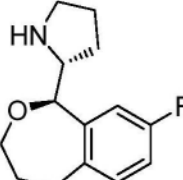
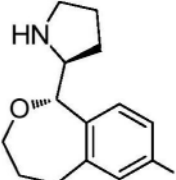
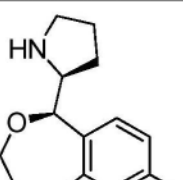
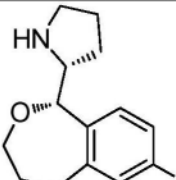
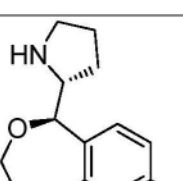
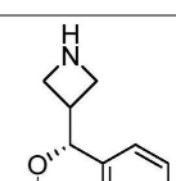
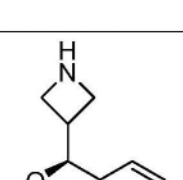
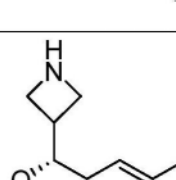
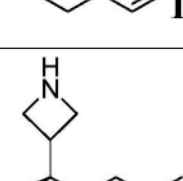
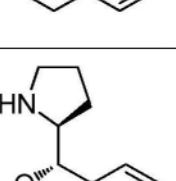
[0167] 表1

[0168]

 I-91	 I-92
 I-93	 I-94
 I-95	 I-96
 I-97	 I-98
 I-99	 I-100
 I-101	 I-102
 I-103	 I-104

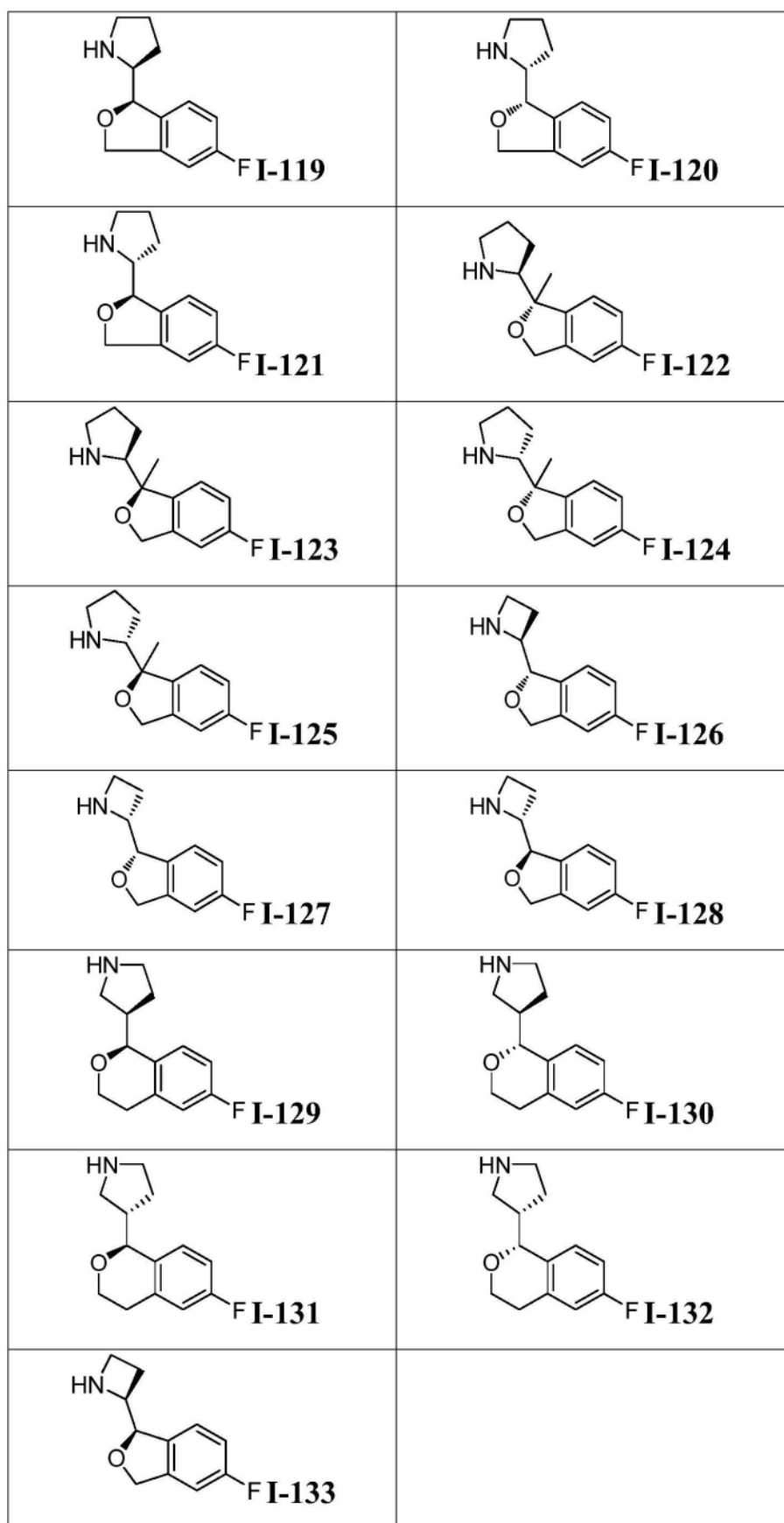
[0169] 表1

[0170]

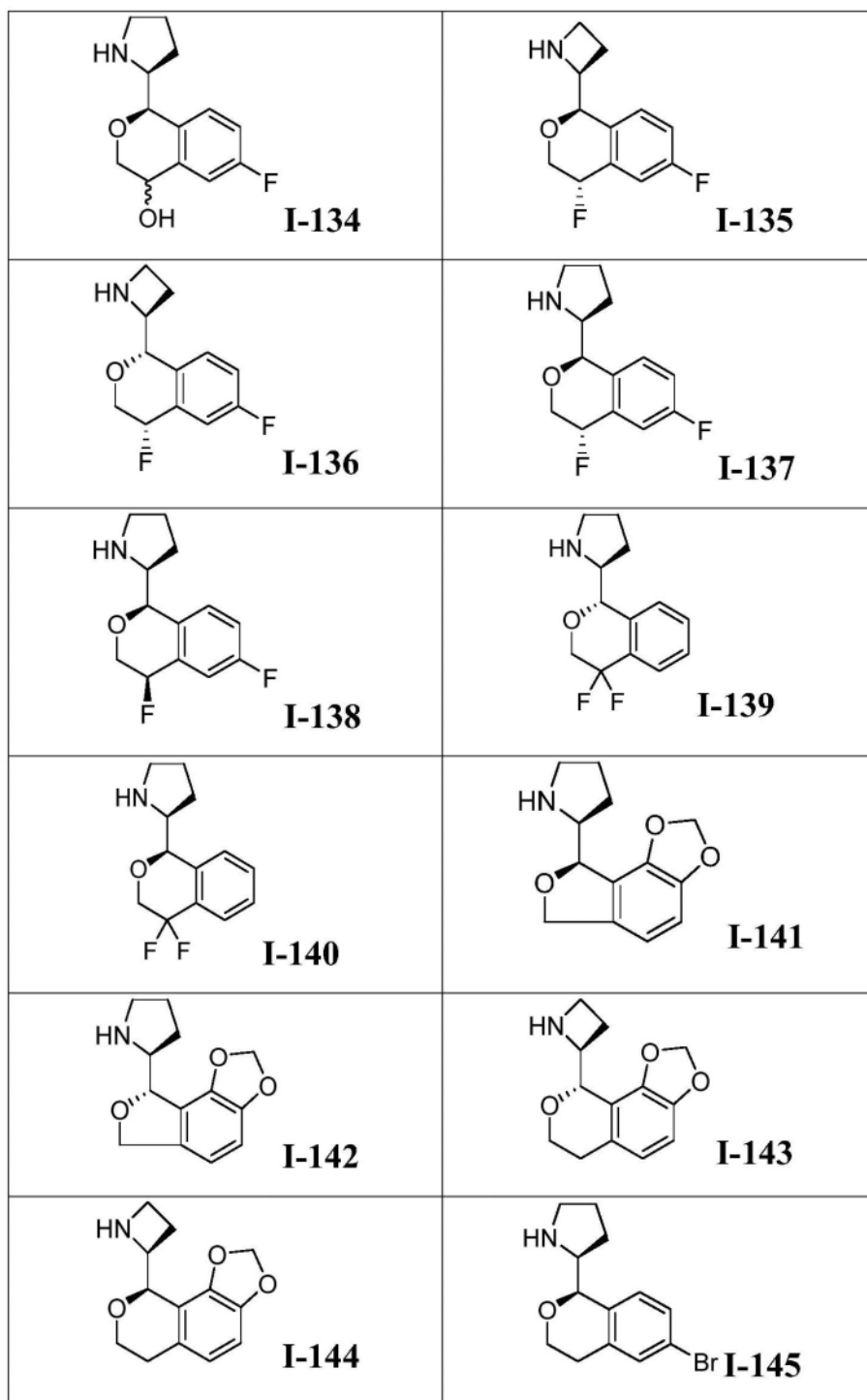
 I-105	 I-106
 I-107	 I-108
 I-109	 I-110
 I-111	 I-112
 I-113	 I-114
 I-115	 I-116
 I-117	 I-118

[0171] 表1

[0172]



[0173]

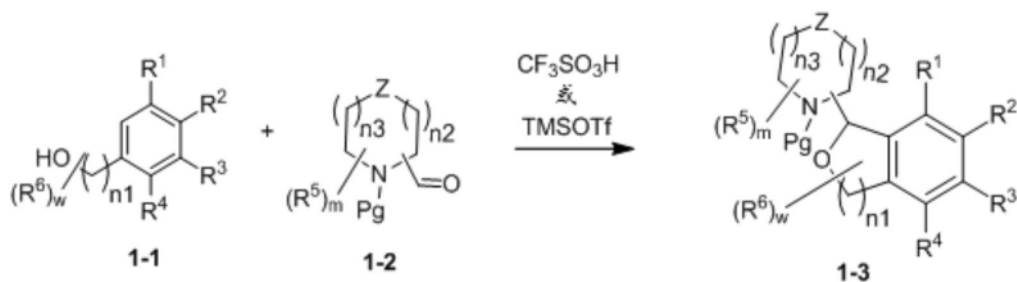


[0174] 在一些实施方案中,本发明所提供的化合物选自上表1中所描绘的那些化合物,或其药学上可接受的盐。

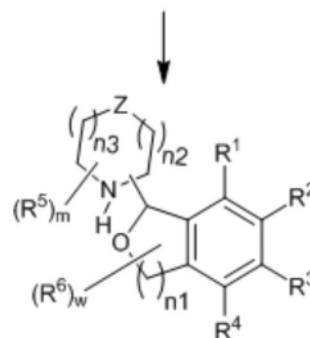
[0175] 下文的反应式示出了制备本文所提供的化合物的示例性的合成方法。本领域技术人员应理解,对各试剂、保护基、反应条件和反应顺序的合适的调整都可用于制备本文所提供的化合物。

[0176] 式(I)的化合物可根据以下反应式A-D,使用本领域已知的和/或市售的合适的起始材料来制备。反应式A-D的起始材料可使用本领域已知的方法和条件,由市售化合物来制备。

[0177] 反应式A

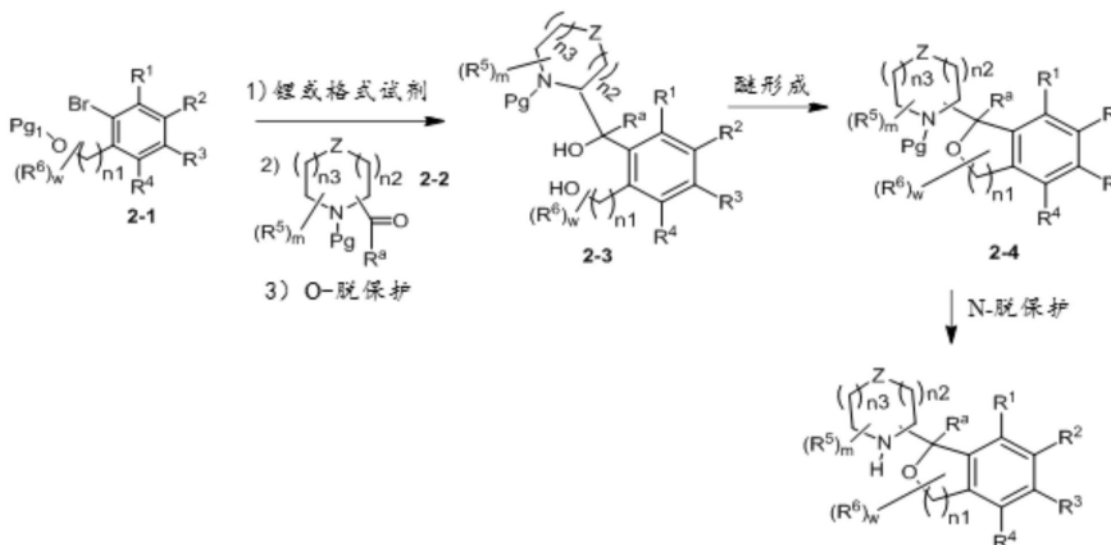


[0178]



[0179] 如反应式A所示,合适的经羟烷基取代的苯(1-1)与合适的经N-保护的氨基醛(1-2)在酸或路易斯酸例如三氟甲磺酸或三氟甲磺酸三甲基硅酯的存在下反应生成环状物(1-3),其可脱保护获得式(I)化合物。可使用手性HPLC来分离式(I)化合物的对映异构体。

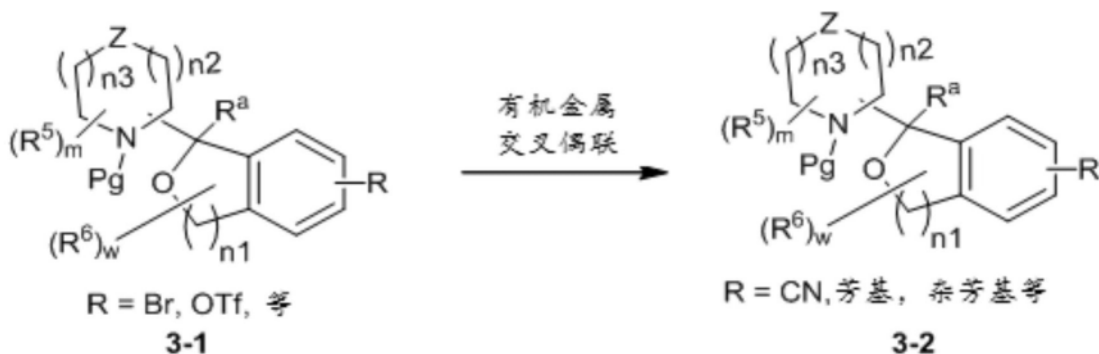
[0180] 反应式B



[0181]

[0182] 如反应式B所示,用锂试剂或格式试剂处理合适的经O-保护的1-羟烷基-2-溴苯(2-1)。所形成的阴离子与合适的经N-保护的氨基酮(2-2)反应,然后与合适的保护试剂通过O-脱保护,生成二醇(2-3)。在各种条件(例如MsCl/Et₃N之后通过t-BuOK处理;TMSOTf处理等)下,完成二醇(2-3)到环状物(2-4)的环化。环状物(2-4)可经N-脱保护生成式(I)化合物。可使用手性HPLC来分离式(I)化合物的对映异构体。

[0183] 反应式C

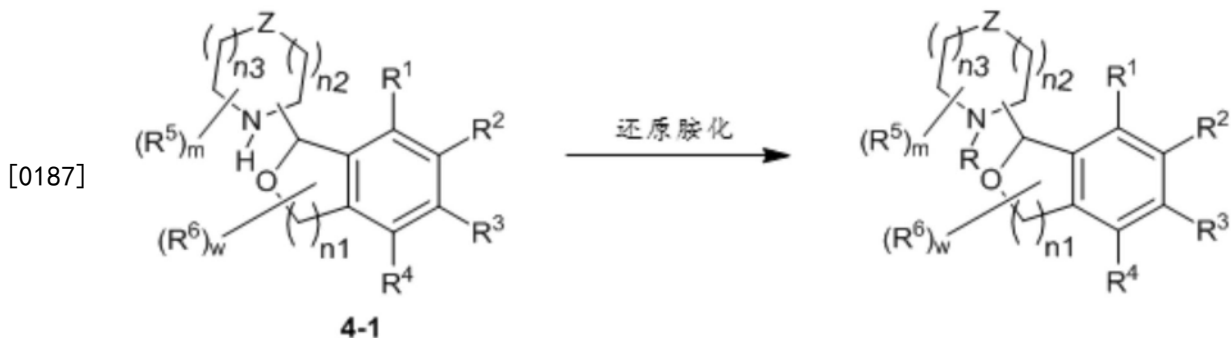


[0184]



[0185] 如反应式C所示,合适的经溴或经OTf取代的经N-保护的环状物(3-1)在本领域已知的各种有机金属交叉耦合条件下转化成相应的经CN、芳基或杂芳基取代的产物(3-2)。环状物(3-2)可经N-脱保护生成式(I)化合物。可使用手性HPLC来分离式(I)化合物的对映异构体。

[0186] 反应式D



[0188] 如反应式D所示,合适的未经N-取代的产物(4-1)在本领域已知的任何还原胺化条件下生成相应的式(I)化合物。

[0189] 4. 用途、制剂和给药方式以及药学上可接受的组合物

[0190] 根据另一实施方案,本发明提供一种组合物,其包含本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、酯或其酯的盐,以及药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。在一些实施方案中,本发明组合物中化合物的量可有效治疗、预防和/或管理患者的各种神经和/或精神的障碍和/或症状。在一些实施方案中,配制本发明的组合物以向需要该组合物的患者给药。在一些实施方案中,配制本发明的组合物用于向患者口服给药。

[0191] 在本文中,术语“患者”意指动物,优选哺乳动物,并且最优选人类。

[0192] 术语“药学上可接受的载体、助剂或赋形剂”是指无毒载体、助剂或赋形剂,用它在配制时不会破坏化合物的药学活性。可用于本发明组合物的药学上可接受的载体、助剂或赋形剂包括:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白例如人血清白蛋白,缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水、盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯,蜡类,聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物,聚乙二醇和羊毛脂。

[0193] “药学上可接受的衍生物”意指本发明化合物的任何无毒的盐、酯,酯的盐或其它衍生物,在向受体给药时,能够直接或非直接提供本发明的化合物或活性代谢物或其残渣。

[0194] 本发明的组合物可口服给药、非肠道给药,吸入喷雾给药、局部给药、直肠给药、鼻粘膜给药、颊下给药、阴道给药或通过植入式药盒给药。本文使用的术语“非肠道”包括皮下、静脉、肌肉、关节内、滑膜内、胸骨内、囊内、肝内、病灶内和颅内的注射或输液技术。优选地,所述组合物是口服给药、腹腔内给药或静脉注射。本发明组合物的无菌注射形式可以是含水或油质的悬浮液。这些悬浮液可根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒非肠道可接受的稀释剂或溶剂,例如在1,3-丁二醇的溶液中的无菌可注射溶液或悬浮液。其中可使用的可接受的溶媒和溶剂是水、任氏液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌、固定油通常被用作溶剂或悬浮媒介。

[0195] 为此,可使用任何温和的固定油,包括合成的单甘油二酯或二甘油二酯。脂肪酸,例如油酸及其甘油酯衍生物,天然药学上可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙烯物,可用于制备注射剂。这些油的溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,例如通常用于配制药学上可接受的制剂形式包括乳剂和悬浮剂的羧甲基纤维素或类似分散剂。其它通常使用的表面活性剂,例如通常用于制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型形式的吐温类、司盘类和其它乳化剂或生物利用度增强剂,也可用来配制。

[0196] 本发明的药学上可接受的组合物可口服给药,以任何口服可接受的剂型形式包括胶囊、片剂、含水悬浮液或溶液。当为口服使用的片剂时,通常所使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还可加入润滑剂,例如硬脂酸镁。对于胶囊剂形式的口服给药,可使用的稀释剂包括乳糖和干玉米粉。当含水悬浮液需要用于口服使用时,可将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,还可加入特定的甜味剂、风味剂或着色剂。

[0197] 或者,本发明的药学上可接受的组合物可以是用于直肠给药的栓剂形式给药。它们可通过与在室温下是固体但在直肠温度下是液体的合适的无刺激性赋形剂混合,并因此在直肠中融化以释放药物。这种材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0198] 本发明的药学上可接受的组合物还可局部给药,尤其是当治疗靶点包括可容易通过局部施用的面积或器官包括眼睛、皮肤或下消化道的疾病时。用于每个面积和器官的合适的局部制剂很容易制备。

[0199] 用于下消化道的局部施用在直肠栓剂制剂(参看上文)或在合适的灌肠剂制剂中可能是有效的。还可使用局部经皮贴剂。

[0200] 对于局部施用,所提供的药学上可接受的组合物可配制成合适的药膏形式,包含悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性成分。用于本发明的化合物的局部给药的载体包括矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚乙二醇、聚氧丙烯化合物,乳化蜡和水。或者,所

提供的药学上可接受的组合物可配制合适的洗液或乳膏,包含悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性成分。合适的载体包括矿物油、山梨醇酐单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

[0201] 对于眼科使用,所提供的药学上可接受的组合物可配制在等渗、pH调节的无菌生理盐水中的微悬浮液,或者优选配制在等渗、pH调节的无菌生理盐水中的溶液,有或者没有防腐剂例如苯扎氯铵。或者,对于眼科使用,药学上可接受的组合物可配制成药膏例如凡士林。

[0202] 本发明的药学上可接受的组合物还可通过鼻喷雾或吸入方式给药。这些组合物可根据药物制剂领域熟知的技术来制备并且可使用苯甲醇或其他合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规增溶剂或分散剂,制备成在生理盐水中的溶液。

[0203] 最优选地,配制本发明药学上可接受的组合物用于口服给药。这种制剂可与或不与食物一起给药。在一些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物不与食物一起给药。在另一些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物与食物一起给药。

[0204] 本发明的化合物可与载体材料制备成单一剂型的组合物的量,根据各种因素而变化,包括宿主处理并且特别是给药模式。优选地,配制所提供的组合物,从而使得本发明的化合物可按照0.01-100mg/kg体重/天的剂量向接收这些组合物的患者给药。

[0205] 还应当理解,对于任何特定患者的特定剂量和治疗方案将根据各种因素而发生变化,包括所使用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药时间、排泄速度、联合用药,以及治疗医师的判断和所治疗的特定疾病的严重程度。组合物中的本发明的化合物的量还取决于组合物中的特定化合物。

[0206] 5. 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0207] 在本文中,术语“治疗”是指完全改变、缓解、延迟发作,或抑制本文描述的疾病或病症的进展,或者它们的一种或多种症状。在一些实施方案中,可在已经形成一种或多种症状后给药治疗。在另一些实施方案中,可在没有症状的情况下给药治疗。例如,在症状(例如考虑到症状历史和/或考虑到遗传因素或其他敏感性因素)发作之前可向易受影响个体给药治疗。在已经解决了症状后还可继续治疗,例如预防或延迟其复发。

[0208] 所述化合物和组合物根据本发明方法,可使用任意量和任意给药方式给药,有效用于治疗神经障碍或精神障碍。

[0209] 在一些实施方案中,所述化合物和组合物根据本发明方法,可使用任意量和任意给药方式给药,有效用于治疗患者的神经障碍和/或精神障碍。

[0210] 在一些实施方案中,所述神经障碍或精神障碍选自精神病,包括精神分裂症(偏执型、紊乱型、紧张型或未分化型),精神分裂症障碍,分裂情感性障碍,妄想性障碍,短时精神障碍,共有型精神障碍,归因于一般医学条件和物质诱导或药物诱导(苯环己哌啶、氯胺酮和其他游离麻醉剂,安非他明和其他精神振奋药物以及可卡因)的精神障碍,精神病性障碍,与情感有关的精神病,短暂反应性精神病,情感分离性精神病,“精神分裂症-谱系”障碍例如精神分裂或分裂型性格障碍,或者与精神病相关的疾病(例如重性抑郁,躁狂抑郁(双极)障碍,阿兹海默症疾病和创伤后压力综合症),包括精神分裂症和其他精神病的阳性、阴性和认知型症状;认知型障碍包括痴呆(与阿尔茨海默症疾病有关的,局部缺血,多发梗赛

性痴呆,创伤,血管问题或中风,HIV疾病,帕金森综合症疾病,亨廷顿舞蹈病,唐氏综合征,皮克病,克罗伊茨费尔特-雅各布病,围产期缺氧,其他一般医疗情况或药物滥用);精神错乱,遗忘症或与年龄相关的认知减退;焦虑症包括急性应激障碍,广场恐怖症,广泛性焦虑障碍,强迫性精神障碍,恐慌发作,恐慌症,创伤后应激障碍,分离性焦虑障碍,社交恐惧,特定恐惧症,物质诱导的焦虑病和归因于一般医学情况的焦虑;物质相关的疾病和成瘾行为(包括物质诱导的精神错乱,持久性痴呆,持久性遗忘症,精神障碍或焦虑障碍;对物质包括酒精、安非他明、印度大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、尼古丁、阿片类药物、苯环己哌啶、镇静剂、催眠药和抗焦虑药的耐受性、依赖性 or 戒断);肥胖症,暴食症和强迫性暴食症;双相情感障碍,情绪障碍包括抑郁障碍;抑郁包括单相抑郁、季节性抑郁和产后抑郁,经前期综合症(PMS)和经前焦虑障碍(PDD),归因于一般医学情况的情绪障碍,以及物质诱导的情绪障碍;学习障碍,广泛性发育障碍包括自闭性障碍,注意力障碍包括注意力不集中的过度反应障碍(ADHD)和行为障碍;疾病例如自闭症、抑郁症、良性健忘症、儿童学习障碍和闭合性脑损伤;运动障碍,包括运动不能和运动不能-强直综合症(包括帕金森氏综合症,药物诱导的帕金森综合症,脑炎后帕金森综合症,进行性核上性麻痹,多系统萎缩症,皮质基底核退化症,帕金森症-ALS痴呆复合症和基底核钙化症),药物诱导的帕金森症(例如精神安定剂诱发的帕金森症,神经阻滞剂恶性综合症,精神安定剂诱发的急性张力障碍,精神安定剂诱发的急性静坐不能,精神安定剂诱发的迟发性运动障碍和药物诱发的姿势性障碍),抽动秽语综合征,癫痫,肌肉痉挛和与肌痉挛状态相关或无力的症状包括震颤;运动困难{包括药物例如L-DOPA诱发的运动障碍震颤(例如休息性震颤,姿势性震颤,意向性震颤),舞蹈病(例如西德纳姆舞蹈病、亨廷顿舞蹈病、良性遗传性舞蹈病、神经棘红细胞增多症、症状性舞蹈病,药物诱发的舞蹈病和偏侧颤搐),肌阵挛(包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛),抽搐症(包括简单抽搐、复杂抽搐和症状性抽搐),以及肌张力障碍(包括全身性肌张力障碍例如特发性肌张力障碍、药物诱发的肌张力障碍、症状性肌张力障碍和发作性肌张力障碍,以及局灶性肌张力障碍例如眼睑痉挛、嘴及下颌肌张力异常症,痉挛性发生困难,痉挛性斜颈,轴向肌张力障碍,肌张力障碍书写痉挛和偏瘫肌张力障碍)};尿失禁;神经损伤包括眼睛的视觉损伤、视网膜病变或黄斑变性,耳鸣,听力损伤和减退,以及脑水肿;呕吐;和睡眠障碍包括失眠症和嗜睡症。

[0211] 在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍是阿兹海默症、帕金森氏综合症、抑郁症、认知损伤、中风、精神分裂症、唐氏综合征或胎儿乙醇综合症。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍是阿兹海默症。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍是帕金森综合症。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍是抑郁症。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍是认知损伤。在一些实施方案中,认知损伤是与抑郁症相关的认知功能障碍,例如重性抑郁障碍。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍是中风。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍是精神分裂症。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍是唐氏综合征。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍是胎儿乙醇综合症。

[0212] 在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍包括认知缺陷(通过DSM-5将认知域界定为:复杂关注、执行功能、学习和记忆、语言、直觉动作、社交认知)。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍与多巴胺信号缺乏相关。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍与基底神经功能紊乱相关。在一些实施方案中,神经障碍或精神障碍与失调的自发活动相关。在一

些实施方案中,神经障碍或精神障碍与额前叶皮层功能损伤相关。

[0213] 在一些实施方案中,本发明提供治疗本文描述的神经障碍和/或精神障碍的一种或多种症状的方法。这些障碍包括情感障碍,包括双相I型障碍、双相II型障碍,双相抑郁症、躁狂症、循环性情绪障碍、物质/药物诱发的双相及相关的障碍、归因于另一医疗条件的双相及相关障碍、其他特定双相及相关障碍,以及非指定性双相及相关障碍;精神障碍,包括精神分裂症、精神分裂谱图障碍、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症、分裂型人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性障碍、精神病、精神障碍、短时精神障碍、共有型精神障碍,归因于普遍性医疗条件的精神障碍,药物(例如可卡因、酒精、安非他明)诱发的精神病,分裂情感性障碍,攻击性,精神错乱,帕金森氏精神病,刺激性精神病,妥瑞综合症,以及器官或NOS精神病;抑郁障碍,包括破坏性情绪失调障碍,重性抑郁障碍(MDD)(包括重性抑郁发作),心境恶劣障碍,持续性抑郁障碍(心境恶劣障碍),难治性抑郁症,经前焦虑性障碍,物质/药物诱发的抑郁障碍,归因于另一医疗条件的抑郁障碍,其他特定抑郁障碍,以及非指定行抑郁障碍;焦虑障碍,包括分裂性焦虑障碍,选择性缄默症,特定恐惧症,社交焦虑障碍(社交恐惧症),恐慌症,无端恐惧症,广场恐惧症,广泛性焦虑障碍,物质/药物引发的焦虑障碍,归因于另一医疗条件的焦虑障碍,其他特定性焦虑障碍,和非指定性焦虑障碍;应激相关障碍,包括反应性依恋障碍,抑制社会交往障碍,创伤后应激障碍(PTSD),急性应激障碍,和适应障碍;另一障碍包括物质诱发或依赖性(例如尼古丁、乙醇、可卡因),上瘾,饮食失调,行为障碍,惊厥,眩晕,癫痫,焦虑不安,攻击性,神经变性疾病,阿兹海默症,帕金森氏症,运动障碍,亨廷顿氏舞蹈病,痴呆,经前期焦虑;以及注意力缺失紊乱症(ADD)和神经发育障碍,包括注意力缺陷多动障碍(ADHD),自闭症,自闭症谱系障碍,强迫性精神障碍,疼痛(例如神经疼痛,致敏性伴神经病理性疼痛,以及炎症痛),纤维肌痛,偏头痛,认知损伤,运动障碍,下肢不宁综合症(RLS),多发性硬化,睡眠障碍,睡眠窒息,嗜睡症,白天过度嗜睡,时差,药物的昏睡副作用,失眠症,性功能障碍,高血压,呕吐,Lesche-Nyhan病,威尔逊疾病和亨廷顿氏舞蹈病。在一些实施方案中,神经和/或精神障碍包括焦虑不安和攻击性。在一些实施方案中,所述焦虑不安和攻击性与阿兹海默症、帕金森氏综合症和/或自闭症相关。在一些实施方案中,神经和/或精神障碍是强迫性精神障碍以及相关疾病(例如体象障碍、囤积症、拔毛癖、抓痕症)。在一些实施方案中,神经和/或精神障碍是破坏性、冲动性控制和品行障碍,包括对立违抗性障碍、间歇性爆发障碍、品行障碍、反社会性人格障碍、纵火癖、盗窃癖,其他特定破坏、冲动性控制和品行障碍,未指定的破坏性、冲动性控制和品行障碍。

[0214] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗一种或多种症状的方法,所述症状包括抑郁(例如重性抑郁障碍或精神抑郁);双相情感障碍,季节性情感障碍;认知缺陷;睡眠障碍(例如睡眠呼吸暂停、失眠、嗜睡、猝倒),包括由精神情况产生的那些睡眠障碍;慢性疲劳综合症;焦虑(例如广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、恐慌症);强迫症;绝经后血管收缩症状(例如热潮红,夜间盗汗);神经变性病(例如帕金森氏病、阿尔茨海默病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症);躁狂症;心境恶劣障碍;以及肥胖症。

[0215] 在一些实施方案中,抑郁症与急性自杀或自杀意念有关。美国食品和药品管理局采用“黑盒子”标签警告表明抗抑郁药在一些患有抑郁症例如MDD的儿童、青少年和青年(最高24岁)中可能提高自杀的想法和行为的风险。在一些实施方案中,所提供的化合物不会提

高患有抑郁症例如患有MDD的儿童、青少年和/或青年的自杀的想法和/或行为的风险。在一些实施方案中,本发明提供一种治疗在儿童、青少年和/或青年中的一种或多种抑郁症(例如MDD)且不会提高自杀的想法和/或行为的风险的方法。

[0216] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗一种或多种症状的方法,所述症状包括老年痴呆,阿尔茨海默型痴呆,认知、记忆损失,健忘/遗忘综合症,意识障碍,昏迷,注意力降低,语言障碍,雷诺克斯综合症和多动综合症。

[0217] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗一种或多种神经性疼痛的症状的方法,所述症状包括疱疹后(或带状疱疹后)神经性疼痛,反射性交感神经营养不良/灼痛或神经损伤,幻肢痛,腕管综合征,和周围神经病变(例如糖尿病性神经病或源自慢性饮酒的神经病)。

[0218] 在一些实施方案中,本发明提供以下一种治疗一种或多种症状的治疗,所述症状包括肥胖症;偏头痛或周期性偏头痛;以及男人或女人的性功能障碍,包括但不限于由心理和/或生理因素导致的性功能障碍,勃起功能障碍,早泄,阴道干涩,缺乏性兴奋,无法获得性高潮,和性心理功能异常,包括但不限于,压抑性欲,抑制性兴奋,抑制女性性高潮,抑制男性高潮,功能性交媾困难、功能性阴道痉挛,和非典型性性心理障碍。

[0219] 在一些实施方案中,本发明提供一种在睡眠和日间的相等期间内抑制快速眼动(REM)的方法。

[0220] 在一些实施方案中,本发明提供一种在睡眠或日间的相等期间内抑制或消除病理性或过度REM的方法。

[0221] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗一种或多种症状的方法,所述症状包括猝倒(在清醒时突然无意识的短暂性发作肌无力或麻痹);夜间睡眠障碍/与嗜眠发作或其他情况有关的睡眠片段化;与嗜眠发作或其他情况有关的睡眠麻痹;与嗜眠发作或其他情况有关的催眠和醒前幻觉;以及与嗜眠发作有关的白天过度嗜睡,睡眠窒息或轮班工作睡眠障碍以及其他医疗情况例如癌症、慢性疲劳综合症和纤维肌痛。

[0222] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗本文描述的神经障碍和/或精神障碍的方法,包括将本发明的化合物和一种或多种药学试剂联合给药。可与本发明的化合物联合使用的合适的药学试剂包括抗帕金森氏药、抗阿尔茨海默症药、抗抑郁症药、抗精神病药、情绪稳定剂、抗局部缺血药、CNS抑制剂、抗胆碱能类药和益智药。在一些实施方案中,合适的药学试剂是抗焦虑药。

[0223] 合适的抗帕金森氏药包括多巴胺替代疗法(例如L-DOPA、卡比多巴、COMT抑制剂如恩他卡朋),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、硫丙麦角林,卡麦角林,罗匹尼罗,普拉克索或者阿扑吗啡与多潘立酮联合),组胺H2拮抗剂,以及单胺氧化酶抑制剂例如司来吉兰和反苯环丙胺。

[0224] 在一些实施方案中,本发明的化合物可与左旋多巴(有或没有选择性脑外脱羧酸抑制剂如卡比多巴或苄丝肼),抗胆碱能类药如百比停(任选作为其盐酸盐或乳酸盐)和三己芬迪(苯海索(benzhexyl))盐酸盐,COMT抑制剂如恩他卡朋,MAO A/B抑制剂,抗氧化剂,A2a腺苷受体拮抗剂,类胆碱激动剂,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、硫丙麦角林和普拉克索。非常感谢多巴胺激动剂可以是药学上可接受的盐的形式,例如阿仑替莫盐酸盐、溴隐亭甲磺酸盐、

非诺多泮甲磺酸盐、那高利特盐酸盐和硫丙麦角林甲磺酸盐。麦角乙脲和普拉克索通常以非盐形式使用。

[0225] 合适的抗阿尔茨海默症药物包括 β -分泌酶抑制剂、 γ -分泌酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂,NSAID包括布洛芬、维生素E和抗淀粉抗体。在一些实施方案中,抗阿尔茨海默症药物是美金刚。

[0226] 合适的抗抑郁症药物和抗焦虑试剂包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括叔胺三环和仲胺三环),选择性血清素再摄取抑制剂(SSRIs),一元胺氧化酶抑制剂(MAOIs),一元胺氧化酶的可逆抑制剂(RIMAs),血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs),血清素、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂,促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂, α -肾上腺素受体拮抗剂,神经激肽-1受体拮抗剂,非典型性抗抑郁症药物,苯二氮平类药物,5-HT_{1A}激动剂或拮抗剂,特别是5-HT_{1A}部分激动剂,以及促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂。

[0227] 特别合适的抗抑郁症药物和抗焦虑试剂包括阿米替林、氯丙咪唑、多虑平、丙咪唑和三甲丙咪唑;阿莫沙平、去甲丙咪唑、西酞普兰、依他普仑、马普替林、去甲替林和普罗替林;氯西汀、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;万拉法新;去甲文拉法辛;度洛西汀;阿瑞匹坦;安非他酮、米氮平、维拉佐酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮和维洛沙酮;阿普唑仑、氯氮卓、氯硝西泮、二价氯氮卓、安定、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、吉哌隆和伊沙匹隆,以及它们的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,合适的抗抑郁症药物和抗焦虑试剂是赛纳普汀或其药学上可接受的盐。

[0228] 合适的抗精神病药和情绪稳定剂包括D₂拮抗剂、5HT_{2A}拮抗剂、非典型性抗精神病药,锂和抗癫痫药。

[0229] 特别合适的抗精神病药和情绪稳定剂包括氯丙嗪、羟哌氟丙嗪、氟哌啶醇、氨磺必利、氯丙嗪、羟哌氯丙嗪、甲硫哒嗪、三氟啦嗪、阿立哌唑、阿塞那平、氯氮平、奥氮平、帕利哌酮、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、鲁拉西酮、氟哌噻吨、左美丙嗪、哌氰嗪、羟哌氯丙嗪、哌迷清、普鲁氯嗪、珠氯噻醇、奥氮平和氟西汀,锂、卡巴咪嗪、拉莫三嗪、丙戊酸以及它们的药学上可接受的盐。

[0230] 在一些实施方案中,本发明的化合物可与其它治疗方法联合使用。合适的治疗方法包括心理治疗、认知行为治疗、电惊厥治疗、经颅磁刺激、迷走神经刺激和深部脑刺激。

[0231] 所要求的精确用量根据受试者而变化,取决于受试者的物种、年龄和一般情况,感染的严重性,特殊试剂,其给药方式等。本发明的化合物优选配制成容易给药和均匀剂量的剂量单位形式。本文使用的表述“剂量单位形式”是指适合于待治疗的患者的试剂的物理离散单位。然而,应理解,本发明的化合物和组合物的总的每日使用量在合理的医学判断内由主治医生决定。任何特定患者或有机体的特定有效剂量水平取决于很多因素,包括待治疗的疾病和该疾病的严重性;所使用的特定化合物的活性;所使用的特定组合物;患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;给药时间、给药方式,以及所使用的特定化合物的排泄速度;治疗持续时间;与所使用的特定化合物联合或同时使用的药物等药学领域熟知的因素。

[0232] 本发明的药学上可接受的组合物可向人类和其他动物口服给药、直肠给药、非肠道给药、脑池内给药、阴道给药、腹腔内给药、经皮给药(例如粉剂、药膏或滴剂),颊下给药,作为口腔喷雾或鼻腔喷雾等,取决于待治疗的感染者的严重性。在一些实施方案中,本发明

的化合物可以受试者体重的约0.01mg/kg至约50mg/kg的剂量水平,并且优选约1mg/kg至约25mg/kg,每天,每天一次或多次,口服或非肠道给药,以获得所希望的治疗效果。

[0233] 用于口服给药的液体制剂包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物之外,液体制剂形式可含有本领域通常所使用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸二乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲醇苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(特别是棉花油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糖醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯,以及它们的混合物。除了惰性稀释剂之外,口服组合物还可包含助剂例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、风味剂和芳香剂。

[0234] 可注射制剂,例如可根据现有技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制无菌可注射的含水或油质的悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒非肠道可接受的稀释剂或溶剂中例如在1,3-丁二醇中的溶液的无菌可注射溶液、悬浮液或乳剂。其中可使用的可接受的溶媒和溶剂是水,任氏液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌、不挥发性油通常被用作溶剂或悬浮媒介。为此,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油二酯或二甘油二酯。此外,脂肪酸例如油酸用于制备可注射制剂。

[0235] 注射制剂可以是无菌的,例如通过细菌保留过滤器过滤,或者在使用之前加入可溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中的呈无菌固体组合物形式的杀菌剂。

[0236] 为了延长本发明化合物的作用,通常希望本发明的化合物从皮下注射或肌肉注射进行缓慢吸收。这可通过使用晶体的液体悬浮液或具有较差水溶性的非晶体物质来完成。此外,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,进而可取决于晶体大小和晶体形式。或者,非肠道给药化合物的延迟吸收通过将化合物溶解或悬浮在油性媒介中来完成。长效可注射剂形式可通过在生物可降解的聚合物例如聚乳酸-聚乙交酯中形成化合物的微胶囊体来制备。根据化合物与聚合物的比例以及所使用的特定聚合物的性质,可控制化合物的释放速度。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。长效可注射制剂还可通过将化合物包覆在可与体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0237] 用于直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂,其可通过将本发明的化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇混合来制备,或者是栓剂蜡状物,其在室温下是固体但在体温下为液体并因此在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

[0238] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体混合,所述惰性、药学上可接受的赋形剂或载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填料或填充剂例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b) 粘合剂例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c) 保湿剂例如甘油,d) 崩解剂例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e) 溶液阻滞剂例如石蜡,f) 吸收加速剂例如季铵盐化合物,g) 润湿剂例如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯,h) 吸收剂例如高岭土和膨润土,以及i) 润滑剂例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂醇硫酸钠,以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂情况下,所述剂型还可包含缓冲剂。

[0239] 在使用赋形剂例如乳糖或牛奶糖以及高分子量的聚乙二醇等的软质填充明胶胶囊和硬质填充明胶胶囊中还可使用类似形式的固体组合物作为填料。片剂、糖衣丸、胶囊、

丸剂和颗粒剂的固体剂型可与包衣和壳例如肠溶包衣和在药物制剂领域熟知的其他包衣一起制备。它们可任选的含有遮光剂并且还可以是在肠道的特定部分,任选的以缓释方式,仅释放或优选释放活性成分的组合。可使用的植入式组合物的实例包括聚合物和蜡类。在使用赋形剂例如乳糖或牛奶糖以及高分子量的聚乙二醇等的软质填充明胶胶囊和硬质填充明胶胶囊中还可使用类似形式的固体组合物作为填料。

[0240] 活性化合物还可以是具有上述的一种或多种赋形剂的微胶囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可制备有包衣和壳例如肠溶包衣、释放控制包衣以及在药物制剂领域熟知的其他包衣。在这些固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这种剂型还可包含除了惰性稀释剂的常规实践中的附加物质,例如制锭润滑剂和其他制锭助剂例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂情况下,所述剂型还可包含缓冲剂。它们可任选的含有遮光剂并且可以在是在肠道的特定部分,任选的以缓释方式,仅释放或优选释放活性成分的组合。可使用的植入式组合物的实例包括聚合物和蜡类。

[0241] 用于局部给药或经皮给药的本发明化合物的剂型包括膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾、吸入剂或贴剂。将活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体以及任何所需要的防腐剂或可能需要的缓冲液混合。眼药制剂、耳朵滴剂和眼睛滴剂也预期落入本发明的范围内。此外,本发明预期使用经皮贴剂,具有提供将化合物受控递送到身体的附加优势。这种剂型可通过将化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。还可使用吸收增强剂来提高化合物经过皮肤的流量。速度可通过提供速度控制膜或将化合物分散在聚合物基体或胶体中来控制。

[0242] 根据特定情况,或待治疗的疾病,额外的治疗试剂通常可与本发明的化合物和组合物联合给药,治疗所述情况。在本文中,额外的治疗试剂是通常用于治疗特定疾病或情况,被认为是“适合用于待治疗的疾病或情况”。

[0243] 在一些实施方案中,2种或更多种治疗试剂的组合可与本发明的化合物一起给药。在一些实施方案中,3种或更多种治疗试剂的组合可与本发明的化合物一起给药。

[0244] 本发明化合物还可联合使用的试剂的其他实例包括: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、大麻类、苯二氮卓类或抗胆碱能类),用于治疗多发性硬化症(MS)的试剂例如 β -干扰素(例如 **Avonex®**和 **Rebif®**)、**Copaxone®** 和米托蒽醌;用于哮喘的治疗药例如沙丁胺醇和 **Singulair®**;抗炎药例如皮质类固醇、TNF-阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶;免疫调节剂和免疫抑制剂例如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、霉酚酸酯、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、咪唑硫嘌呤和柳氮磺胺吡啶;神经营养因子例如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻滞剂、利鲁唑,用于治疗心血管的试剂例如 β -阻滞剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙通道阻滞剂和他汀类药物,贝特类、胆固醇吸收抑制剂、胆酸螯合剂和烟酸;用于治疗肝病的试剂例如皮质类固醇、消胆胺、干扰素和抗病毒剂;用于治疗血管疾病的试剂例如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子;用于治疗免疫缺陷疾病的实例例如 γ -球蛋白;和抗糖尿病试剂例如双胍类(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),磺脲类(甲糖宁、乙酰苯磺酰环己脲、甲磺吡啶庚脲、氯磺丙脲、格列吡嗪、格列

本脲、格列美脲、格列齐特), 美格列脲(瑞格列奈、那格列奈), α 葡萄糖苷酶抑制剂(米格列醇、阿卡波糖), 肠降血糖素类似物(艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁肽), 抑胃肽类似物, 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), 糊精类似物(普兰林肽)和胰岛素以及胰岛素类似物。

[0245] 在一些实施方案中, 本发明的化合物, 或其药学上可接受的盐, 与抗转录试剂、单克隆或多克隆抗体或siRNA治疗剂联合给药。

[0246] 那些额外试剂可与含有本发明化合物的组合物分别给药, 作为多次给药方案的一部分。或者, 那些试剂可以是单一剂型的一部分, 与本发明的化合物混合成单一组分形式。如果按照多次给药方案给药, 可将两种活性试剂同时递送、序贯递送或彼此间隔一段时间内给药, 通常彼此间隔5小时内。

[0247] 在本文中, 术语“联合”、“联合的”以及相关术语是指根据本发明的治疗试剂同时或序贯给药。例如, 本发明的化合物可与另一治疗试剂同时或序贯给药, 以单独单位剂量形式或者以单独单位剂量形式一起。因此, 本发明提供一种单独的单位剂量形式, 其包含本发明的式I化合物或其药学上可接受的盐, 额外的治疗试剂, 以及药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

[0248] 可与载体材料联合来制备单一剂型的本发明的化合物和额外的治疗试剂(在这些组合物中包含上文描述的额外的治疗试剂)的用量, 根据被治疗宿主和给药的特定方式而变化。优选地, 配制本发明的组合物, 使得本发明可以0.01 ~ 100mg/kg体重/天的剂量给药。

[0249] 在包括额外的治疗试剂的那些组合物中, 所述额外的治疗试剂和本发明的化合物可以协同作用。因此, 在这些组合物中的额外的治疗试剂的量可比仅使用治疗试剂的单一疗法所需要的量低。在这些组合物中, 可以0.01 ~ 100mg/kg体重/天额外的治疗试剂的剂量给药。

[0250] 本发明组合物中的额外的治疗试剂的量不超过包含治疗试剂作为唯一活性剂的组合物的正常给药量。在本申请所公开的组合物中的额外的治疗试剂的量优选为包含所述试剂作为唯一治疗活性剂的组合物的正常量的约50%至100%。

[0251] 在一些实施方案中, 本发明提供一种药剂, 其包含至少一种式I化合物, 或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

[0252] 在一些实施方案中, 本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗神经障碍和/或精神障碍的药剂中的用途。

[0253] 实施例

[0254] 如以下实施例所描绘的, 在一些实施方案中, 根据以下方法制备各化合物。应当感谢的是, 如本文所描述的, 虽然一般方法描绘了本发明的某些化合物的合成, 以下方法, 以及本领域技术人员已知的其他方法, 可应用于所有化合物以及这些化合物的每个亚类和种类。

[0255] 在以下实施例中, 除非另有说明, 所有温度都以摄氏温度表示, 并且所有份数和百分数都以重量计。试剂购自商业供应商, 例如Sigma-Aldrich化学公司, 并且无需进一步纯化使用, 除非另有说明。试剂根据本领域技术人员已知的下述标准文献方法制得。所有需要纯化或干燥的溶剂使用本领域技术人员已知的标准方法来处理, 除非另有说明。

[0256] 下文示出的各反应通常在环境温度下进行, 除非另有说明。反应烧瓶配备有通过

注射器加入底物和试剂的橡胶隔膜。使用玻璃底硅胶预涂布板 (Merck Art 5719) 进行薄层色谱 (TLC) 分析并用合适的溶剂比 (v/v) 洗脱。通过 TLC 或 LCMS 检测各反应, 并通过判断起始材料的消耗终止反应。使用紫外线 (254 波长) 或合适的 TLC 可视化溶剂例如用热激活的碱性含水 KMnO_4 溶液完成 TLC 板的可视化。使用硅胶 60 (Merck Art 9385) 或各种 MPLC 系统进行快速柱色谱 (参看例如 Still et al., J. Org. Chem., 43:2923 (1978))。

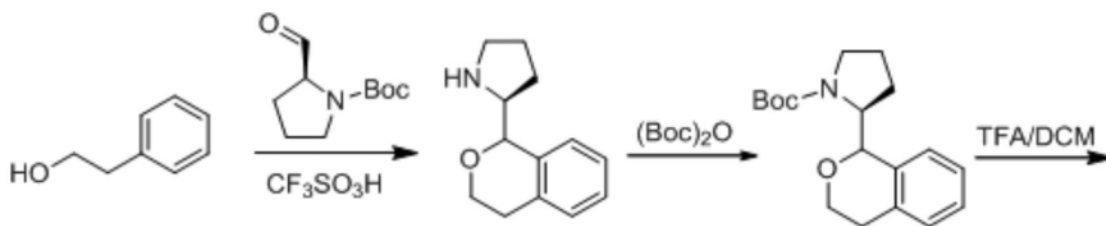
[0257] 以下实施例中的化合物结构通过下文的一种或多种方法来确认: 质子磁共振波谱、质谱和熔点。质子磁共振波谱 (^1H NMR) 使用在 400 MHz 场强下的 NMR 光谱仪来确定。按照相对于内标例如四甲基硅烷 (TMS) 的百万分之一 (ppm) 给出的化学位移以德尔塔 (δ) 值的形式记录。或者, ^1H NMR 谱参考在以下氘代溶剂中的残留质子的信号: $\text{CDCl}_3 = 7.25\text{ppm}$; $\text{DMSO}-d_6 = 2.49\text{ppm}$; $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.16\text{ppm}$; $\text{CD}_3\text{OD} = 3.30\text{ppm}$ 。峰多重性分配如下: s, 单峰; d, 双峰; dd, 两个双峰; t, 三峰; dt, 两个三峰; q, 四峰; quint, 五峰; sept, 七峰; br, 宽峰; 和 m, 多峰。耦合常数以赫兹 (Hz) 给出。质谱 (MS) 数据使用具有 APCI 或 ESI 离子化的质谱仪获得。

[0258] 在本文中, 并且除非另有说明, “Me” 意指甲基, “Et” 意指乙基, “Ac” 意指乙酰基, “BINAP” 意指 2,2'-二(二苯膦基)-1,1'-联萘, “戴斯-马丁试剂” 意指 1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮, “DCM” 意指二氯甲烷, “DIEA” 意指二异丙基乙胺, “DMF” 意指二甲基甲酰胺, “EDCI” 意指 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐, “EtOAc” 意指乙酸乙酯, “EtOH” 意指乙醇, “HATU” 意指 O-(7-偶氮苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯, “HOBT” 意指羟基苯并三唑, “m-CPBA” 意指 3-氯-过苯甲酸, “MeCN” 意指乙腈, “MeOH” 意指甲醇, “PE” 意指石油醚, “RT” 或 “rt” 意指室温, “t-BuOH” 意指叔丁醇, “t-BuONa” 意指叔丁醇钠, “TBDMSCl” 意指叔丁基二甲基氯硅烷, “TEA” 意指三乙胺, “THF” 意指四氢呋喃, “TMSI” 意指碘代三甲硅烷, “Xantphos” 意指 4,5-二(二苯膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽, “h” 或 “hr” 意指小时, “min” 意指分钟, “cat.” 意指催化, “aq” 意指含水, 和 “TFA” 意指三氟醋酸。

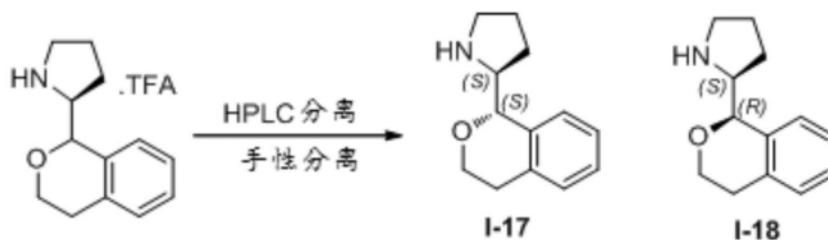
[0259] 实施例 1. 化合物的制备

[0260] 实施例 1.1 方法 A. 按照以下实施例 1.1.1 示例的方法制备某些提供的化合物。

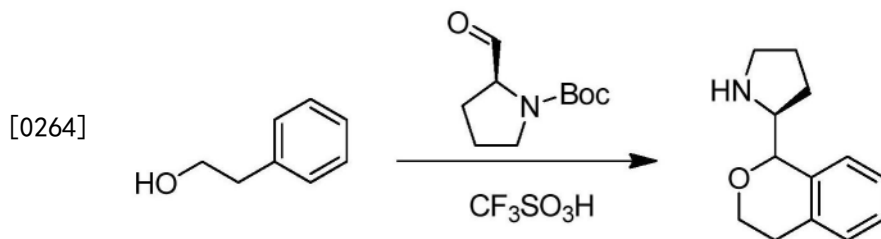
[0261] 实施例 1.1.1. (S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷 (I-17) 和 (S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷 (I-18)



[0262]

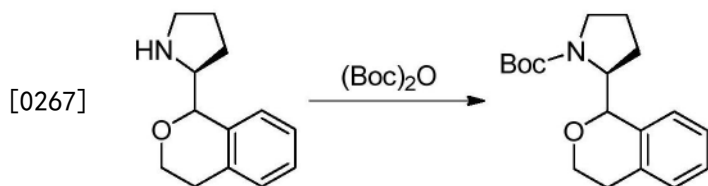


[0263] (a). (2S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷



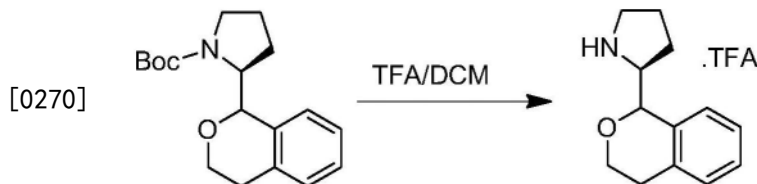
[0265] 在0℃下向2-苯基乙醇(2g, 16.38mmol)和(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯(6.52g, 32.76mmol)的混合物中缓慢加入三氟甲烷磺酸(3mL)。在室温下搅拌反应2h后,加入冰水(50mL)。用二氯甲烷/MeOH(10:1, 50mL×3)萃取混合物。合并有机层,干燥并浓缩获得呈棕色油状物的粗产物(2.65g)。ESI:m/z=204[M+H]⁺。

[0266] (b). (2S)-2-(异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



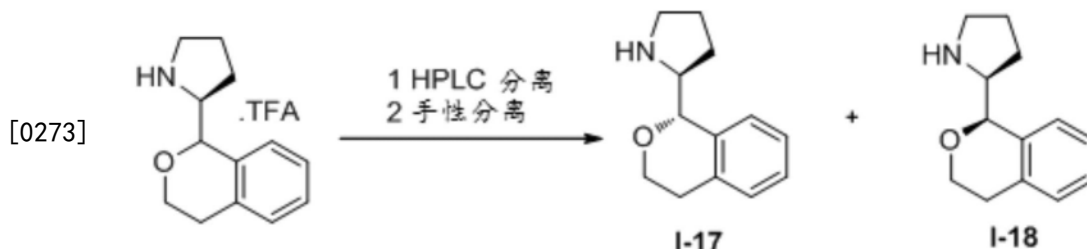
[0268] 然后向上文获得的粗(2S)-2-(异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(2.65g, 13mmol)加入水(50mL)、氢氧化钠(1g, 26mmol)和二碳酸二叔丁酯(5.69g, 26mmol)。将该混合物在室温下搅拌1h。用EtOAc(30mL×3)萃取该混合物,并合并有机层,干燥和浓缩。通过逆相凝胶柱色谱(用水/CH₃CN=100:65, 0.01%NH₄OH洗脱)纯化粗产物,获得所希望的化合物(3.65g, 无色油状物)。

[0269] (c). (2S)-2-(异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷的TFA盐



[0271] 向在二氯甲烷(20mL)中的TFA溶液(5mL)加入(2S)-叔丁基2-(异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(3.65g, 12mmol)。将该混合物在室温下搅拌3h并除去溶剂,获得粗产物2.3g,为无色油状物。MS(ESI):m/z=204[M+H]⁺。

[0272] (d) (S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷和(S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷



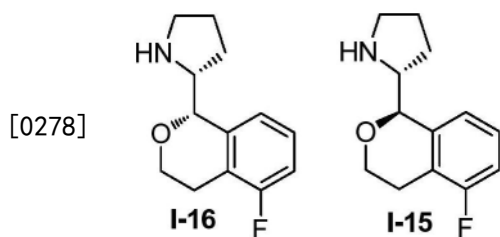
[0274] 纯化上步的混合物(1.95g, 9.6mmol)并通过制备型HPLC分离。在0.01%含水TFA中HPLC获得两种非对映异构体,通过使用柱AY-H(250×4.6mm 5μm)和流动相:正己烷(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=90:10的手性HPLC进一步纯化分离。获得(S)-2-((S)-异苯并二氢

吡喃-1-基)吡咯烷(86mg,黄色油状物,R.T.:7.042min,ee%:98%) 和 (S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(360mg,黄色油状物,R.T.:7.408min,ee%:100%)。

[0275] (S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-17)的¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.26~7.11(m,4H),4.78(d,J=3.2Hz,1H),4.24~4.20(m,1H),3.79~3.76(td,J₁=10.8,J₂=3.5Hz,1H),3.59~3.57(td,J₁=7.5,J₂=3.9Hz,1H),3.11~2.98(m,2H),2.79~2.76(m,1H),2.69~2.65(m,1H),2.28(s,1H),1.96~1.73(m,4H)。

[0276] (S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-18)的¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.19~7.12(m,4H),5.00(d,J=2.5Hz,1H),4.23~4.18(m,1H),3.78~3.72(td,J₁=11.3,J₁=3.0Hz,1H),3.59~3.57(td,J₁=7.9,J₁=3.5Hz,1H),3.22~2.99(m,2H),2.86~2.81(m,1H),2.63~2.61(m,1H),2.27(s,1H),1.71~1.66(m,2H),1.50~1.44(m,2H)。

[0277] 实施例1.1.2. (R)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-16) 和 (R)-2-((R)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-15)。

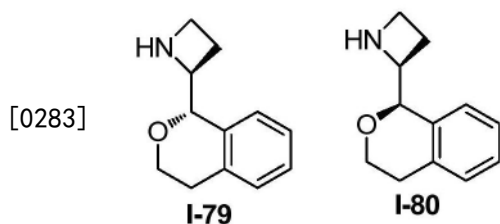


[0279] 使用类似于实施例1.1.1.所描述的方法制备(R)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-16) 和 (R)-2-((R)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-15),除了使用2-(2-氟-苯基)-乙醇代替2-苯基乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0280] (R)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-16):MS(ESI):m/z222(M+H)⁺.
¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.21-7.10(m,1H),6.97(d,J=7.8Hz,1H),6.89(t,J=8.7Hz,1H),4.94(s,1H),4.23(ddd,J=11.3,5.8,1.9Hz,1H),3.69(td,J=11.1,3.7Hz,1H),3.57(td,J=7.9,3.5Hz,1H),3.19-3.06(m,1H),2.91-2.68(m,3H),1.76-1.62(m,2H),1.53-1.37(m,2H)。

[0281] (R)-2-((R)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-15):MS(ESI):m/z222(M+H)⁺.
¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.21-7.10(m,1H),7.05(d,J=7.8Hz,1H),6.89(t,J=8.7Hz,1H),4.72(d,J=3.2Hz,1H),4.24(ddd,J=11.3,5.8,2.9Hz,1H),3.73(ddd,J=11.2,10.3,4.0Hz,1H),3.58(td,J=7.5,3.8Hz,1H),3.03(ddd,J=10.3,6.9,5.4Hz,1H),2.87(ddd,J=16.1,10.1,5.8Hz,1H),2.76(dt,J=10.4,7.5Hz,2H),1.90(dd,J=11.6,4.2Hz,2H),1.84-1.71(m,2H)。

[0282] 实施例1.1.3. (S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-79) 和 (S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-80)。

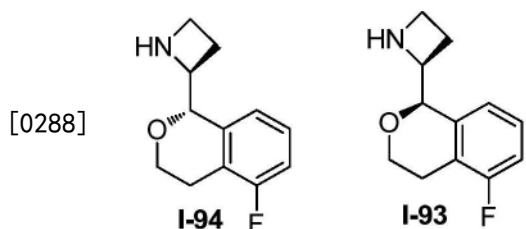


[0284] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-79)和(S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-80),除了使用(S)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0285] (S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-79):MS(ESI):m/z 190[M+H]⁺, ¹HNMR(400MHz, CDCl₃):δ7.10-7.21(m, 4H), 4.73-4.74(d, J=6.0Hz, 1H), 4.18-4.26(m, 2H), 3.78-3.85(dt, J₁=3.6Hz, J₂=10.0Hz, 1H), 3.59-3.65(q, J=7.6Hz, 1H), 3.42-3.47(m, 1H), 3.00-3.06(m, 1H), 2.55-2.74(m, 2H), 2.35-2.43(m, 1H), 2.11(br, 1H)。

[0286] (S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-80):MS(ESI):m/z 190[M+H]⁺, ¹HNMR(400MHz, MeOD):δ7.20-7.271(m, 3H), 7.10-7.12(m, 1H), 5.10-5.14(m, 2H), 4.39-4.44(m, 1H), 3.85-4.05(m, 3H), 3.14-3.23(m, 1H), 2.72-2.76(m, 1H), 2.21-39(m, 2H)。

[0287] 实施例1.1.4. (S)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-94)和(S)-2-((R)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-93)。

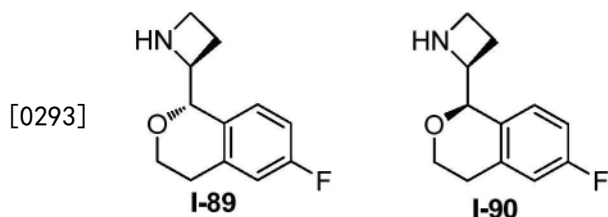


[0289] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-94)和(S)-2-((R)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-93),除了使用2-(2-氟苯基)-乙醇代替2-苯基乙醇和使用(S)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0290] (S)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-94):MS(ESI):m/z208[M+H]⁺, ¹HNMR(HCl盐, 400MHz, MeOD):δ7.27-7.33(m, 1H), 7.04-7.08(m, 2H), 5.13-5.18(dt, J₁=3.6Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.39-4.44(m, 1H), 4.04-4.11(q, J=8.8Hz, 1H), 3.81-3.91(m, 2H), 2.94-3.08(m, 2H), 2.79-2.93(m, 1H), 2.51-2.66(m, 1H)。

[0291] (S)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-93):MS(ESI):m/z208[M+H]⁺, ¹HNMR(HCl盐, 400MHz, MeOD):δ7.24-7.29(m, 1H), 7.02-7.06(t, J=8.8Hz, 1H), 6.94-6.96(d, J=7.6Hz, 1H), 5.13-5.16(m, 2H), 4.44-4.49(m, 1H), 3.83-4.04(m, 3H), 2.95-3.03(m, 1H), 2.83-2.88(m, 1H), 2.10-2.36(m, 2H)。

[0292] 实施例1.1.5. (S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-89)和(S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-90)。



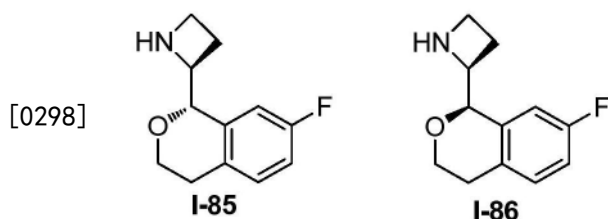
[0294] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-89)和(S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-

90),除了使用2-(3-氟苯基)乙醇代替2-苯基乙醇和使用(S)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0295] (S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-89):MS(ESI)m/z 208 (M+H)⁺,¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ7.13(m,1H),6.90(m,2H),4.69(d,J=6.0Hz,1H),4.28(m,1H),4.19(m,1H),3.77(m,1H),3.58(m,1H),3.37(m,1H),3.05(m,1H),2.72(m,2H),2.38(m,1H)。

[0296] (S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-90):MS(ESI)m/z208(M+H)⁺,¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ7.17-7.14(m,1H),7.01-6.99(m,2H),5.10-5.12(m,2H),4.39-4.44(m,1H),3.98-4.03(m,1H),3.92-3.85(m,2H),3.18(m,1H),2.78-2.79(m,1H),2.30-2.34(m,2H)。

[0297] 实施例1.1.6.(S)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-85)和(S)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-86)。

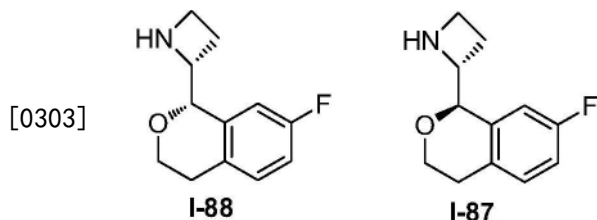


[0299] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-85)和(S)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-86),除了使用2-(4-氟苯基)乙醇代替2-苯基乙醇和使用(S)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0300] (S)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-85):MS(ESI)m/z208(M+H)⁺,¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.26(m,1H),7.03(m,2H),5.11(m,1H),4.98(m,1H),4.36(m,1H),4.08(m,1H),3.87(m,2H),3.16(m,1H),2.98(m,1H),2.73(m,1H),2.61(m,1H)。

[0301] (S)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-86):MS(ESI)m/z208(M+H)⁺,¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ7.15(m,1H),6.93(m,2H),4.73(d,J=5.2Hz,1H),4.30(m,1H),4.23(m,1H),3.74(m,1H),3.59(m,1H),3.39(m,1H),2.98(m,1H),2.69(m,1H),2.31(m,1H),2.15(m,1H)。

[0302] 实施例1.1.7.(R)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-88)和(R)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-87)。

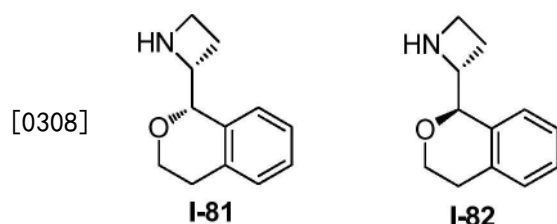


[0304] 使用类似于实施例1.1.1.所描述的方法制备(R)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-88)和(R)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃基-1-基)氮杂环丁烷(I-87),除了使用2-(4-氟苯基)乙醇代替2-苯基乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0305] (R)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-88):MS(ESI) m/z :208($M+H$)⁺,¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ 7.20~7.16(q, $J=6.4$ Hz,1H),6.96~6.91(m,2H),4.77(d, $J=4.8$ Hz,1H),4.40~4.34(m,1H),4.28~4.24(m,1H),3.80~3.73(m,1H),3.65~3.59(q, $J=8.4$ Hz,1H),3.48~3.42(m,1H),3.04~2.96(m,1H),2.71~2.67(m,1H),2.35~2.21(m,1H),2.19~2.12(m,1H)。

[0306] (R)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-87):MS(ESI) m/z :208($M+H$)⁺,¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ 7.18~7.15(q, $J=5.6$ Hz,1H),6.95~6.87(m,2H),4.69(d, $J=5.6$ Hz,1H),4.32~4.21(m,2H),3.80~3.74(m,1H),3.61~3.55(q, $J=8.4$ Hz,1H),3.40~3.32(m,1H),3.06~2.98(m,1H),2.72~2.63(m,2H),2.43~2.35(m,1H)。

[0307] 实施例1.1.8. (R)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-81)和(R)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-82)。

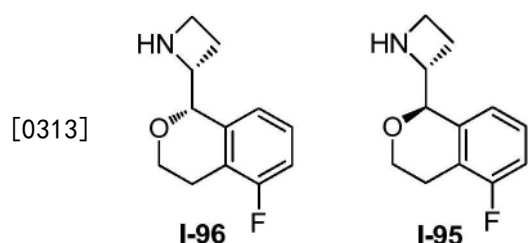


[0309] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-81)和(R)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-82),除了使用(R)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0310] (R)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-81):MS(ESI) m/z :190($M+H$)⁺,¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 7.25~7.09(m,4H),4.79~4.78(d, $J=5.6$ Hz,1H),4.35~4.18(m,2H),3.78(td, $J_1=10.9$, $J_2=3.2$ Hz,1H),3.62(q, $J=8.1$ Hz,1H),3.44~3.39(m,1H),3.07~3.0(m,1H),2.69~2.65(m,1H),2.59(s,1H),2.43~2.31(m,1H),2.18~2.14(m,1H)。

[0311] (R)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-82):MS(ESI) m/z :190($M+H$)⁺,¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 7.25~7.06(m,4H),4.75~4.739(d, $J=6.3$ Hz,1H),4.26~4.21(m,2H),3.87~3.78(m,1H),3.63(dd, $J_1=15.5$, $J_2=8.0$ Hz,1H),3.50~3.42(m,1H),3.08~3.01(m,1H),2.74~2.69(m,1H),2.66~2.55(m,1H),2.42~2.36(m,2H)。

[0312] 实施例1.1.9. (R)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-96)和(R)-2-((R)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-95)。



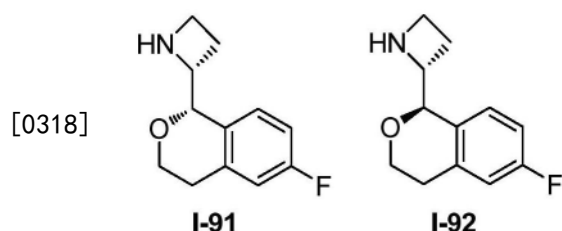
[0314] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-96)和(R)-2-((R)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-95),除了使用2-(2-氟苯基)乙醇代替2-苯基乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-

1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0315] (R)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-96):MS(ESI) m/z :208($M+H$)⁺, ¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ 7.30~7.24(m,1H), 7.04(t, $J=8.8$ Hz,1H), 6.97(d, $J=7.8$ Hz,1H), 5.16(d, $J=13.4$ Hz,2H), 4.53-4.42(m,1H), 4.07-3.97(m,1H), 3.92~3.84(m,2H), 2.99~2.95(m,1H), 2.88~2.83(m,1H), 2.42-2.19(m,2H)。

[0316] (R)-2-((R)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-95):MS(ESI) m/z :208($M+H$)⁺, ¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ 7.33~7.27(m,1H), 7.08~7.03(m,1H), 5.15(s,1H), 5.02(s,1H), 4.43~4.38(m,1H), 4.09~4.06(m,1H), 3.91~3.84(m,2H), 3.03~2.96(m,1H), 2.83~2.79(m,1H), 2.64~2.62(m,1H)。

[0317] 实施例1.1.10. (R)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-91)和(R)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-92)。

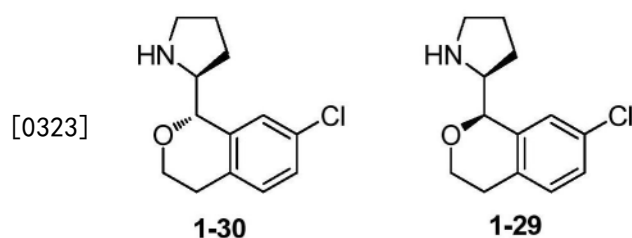


[0319] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-91)和(R)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-92),除了使用2-(3-氟苯基)乙醇代替2-苯基乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0320] (R)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-91):MS(ESI) m/z :208($M+H$)⁺, ¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ 7.25(dd, $J=8.5, 5.7$ Hz,1H), 7.02(dd, $J=13.0, 5.7$ Hz,2H), 5.11(td, $J=8.6, 3.7$ Hz,1H), 4.99(s,1H), 4.35(ddd, $J=11.3, 6.0, 1.7$ Hz,1H), 4.17-3.99(m,1H), 3.97-3.75(m,2H), 3.22(ddd, $J=17.1, 11.4, 6.0$ Hz,1H), 3.08-2.88(m,1H), 2.74(d, $J=16.7$ Hz,1H), 2.68-2.50(m,1H)。

[0321] (R)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-92):MS(ESI) m/z :208($M+H$)⁺, ¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ 7.15(dd, $J=8.3, 5.5$ Hz,1H), 6.98(dd, $J=15.4, 6.3$ Hz,2H), 5.12(p, $J=3.2$ Hz,2H), 4.41(dd, $J=11.3, 5.9$ Hz,1H), 4.02(td, $J=9.8, 8.0$ Hz,1H), 3.96-3.78(m,2H), 3.28-3.09(m,1H), 2.76(d, $J=16.6$ Hz,1H), 2.44-2.18(m,2H)。

[0322] 实施例1.1.11. (S)-2-((S)-7-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-30)和(S)-2-((R)-7-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-29)。

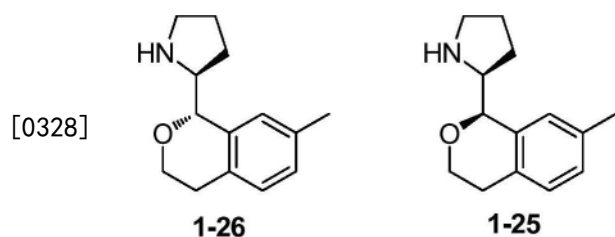


[0324] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-7-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-30)和(S)-2-((R)-7-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-29),除了使用2-(4-氯苯基)乙醇代替2-苯基乙醇之外。

[0325] (S) -2-((S) -7-氯异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-30) :MS (ESI) m/z : 238 (M+H)⁺¹, ¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.32-7.33 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 2H), 2.64-2.77 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H)。

[0326] (S) -2-((R) -7-氯异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-29) :MS (ESI) m/z : 238 (M+H)⁺¹, ¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.23 (s, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.63-2.67 (J=16.4Hz, d, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 2H)。

[0327] 实施例1.1.12. (S) -2-((S) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-26) 和 (S) -2-((R) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-25)。

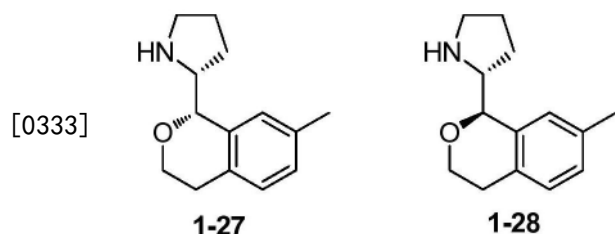


[0329] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备 (S) -2-((S) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-26) 和 (S) -2-((R) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-25), 除了使用2-(对甲苯基) 乙醇代替2-苯基乙醇之外。

[0330] (S) -2-((S) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-26) :MS (ESI) : m/z 218 (M+H)⁺¹。

[0331] (S) -2-((R) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-25) :MS (ESI) : m/z 218 (M+H)⁺¹。

[0332] 实施例1.1.13. (R) -2-((S) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-27) 和 (R) -2-((R) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-28)。

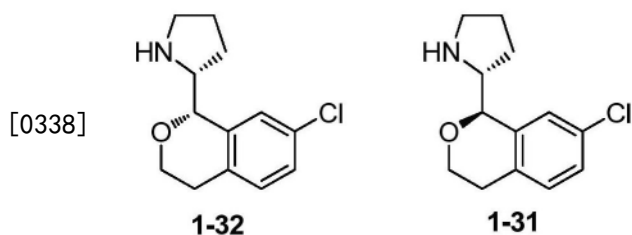


[0334] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备 (R) -2-((S) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-27) 和 (R) -2-((R) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-28), 除了使用2-(对甲苯基) 乙醇代替2-苯基乙醇和使用 (R) -叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替 (S) -叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0335] (R) -2-((S) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-27) :MS (ESI) : m/z 218 (M+H)⁺¹。

[0336] (R) -2-((R) -7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-28) :MS (ESI) : m/z 218 (M+H)⁺¹。

[0337] 实施例1.1.14. (R) -2-((S) -7-氯异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-32) 和 (R) -2-((R) -7-氯异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-31)。

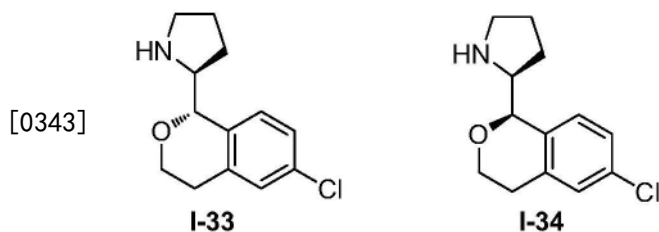


[0339] 使用类似于在实施例1.1.1.所描述的方法制备(R)-2-((S)-7-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-32)和(R)-2-((R)-7-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-31),除了使用2-(4-氯苯基)乙醇代替2-苯基乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0340] (R)-2-((S)-7-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-32):MS(ESI):m/z238(M+H)⁺。

[0341] (R)-2-((R)-7-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-31):MS(ESI):m/z238(M+H)⁺。

[0342] 实施例1.1.15.(S)-2-((S)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-33)和(S)-2-((R)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-34)。

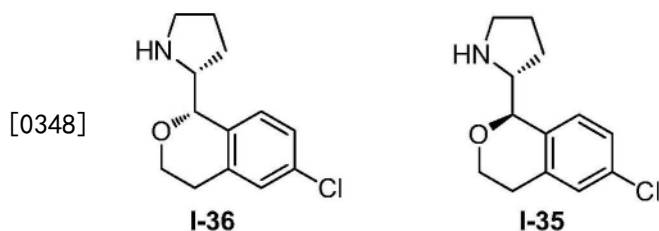


[0344] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-33)和(S)-2-((R)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-34),除了使用2-(3-氯苯基)乙醇代替2-苯基乙醇之外。

[0345] (S)-2-((S)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-33):(ESI)m/z:238[M+H]⁺,¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.21-7.15(m,2H),7.12(s,1H),4.74(d,J=3.6Hz,1H),4.24-4.19(m,1H),3.77-3.71(m,1H),3.63-3.58(m,1H),3.08-3.00(m,2H),2.82-2.76(m,2H),2.66(m,1H),1.94-1.77(m,4H)。

[0346] (S)-2-((R)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-34):(ESI)m/z:238[M+H]⁺,¹H-NMR(400MHz,MeOD):δ7.28-7.21(m,3H),5.19(s,1H),4.38-4.29(m,2H),3.83-3.76(td,J¹=2.8Hz,J²=12.0Hz,1H),3.38-3.32(m,2H),3.14-3.06(m,1H),2.73-2.69(m,1H),2.09-1.93(m,2H),1.80-1.74(m,2H)。

[0347] 实施例1.1.16.(R)-2-((S)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-36)和(R)-2-((R)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-35)。



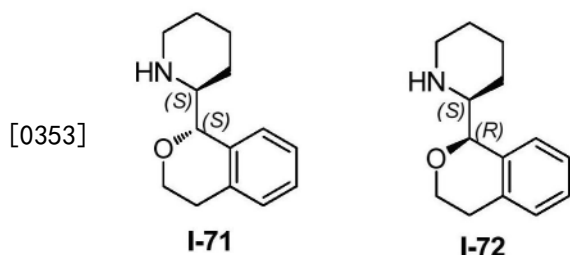
[0349] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-36)和(R)-2-((R)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-35),除了使

用2-(3-氯苯基)乙醇代替2-苯基乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0350] (R)-2-((S)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-36):MS(ESI⁺):m/z238[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ9.65(s,1H),8.70(s,1H),7.40-7.20(m,3H),5.12(s,1H),4.40-4.10(m,2H),3.71(td,J=11.5,2.9Hz,1H),3.27-3.06(m,2H),3.06-2.92(m,1H),2.69(d,J=16.7Hz,1H),1.97-1.45(m,4H)。

[0351] (R)-2-((R)-6-氯异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-35):MS(ESI):m/z238[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ9.55(s,1H),8.28(s,1H),7.37-7.24(m,3H),4.94(d,J=4.1Hz,1H),4.21-4.06(m,2H),3.73(td,J=10.9,3.6Hz,1H),3.15-3.00(m,3H),2.70(d,J=16.7Hz,1H),2.09-1.79(m,4H)。

[0352] 实施例1.1.17.(S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-71)和(S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-72)。

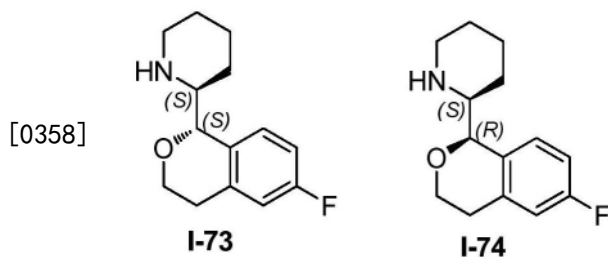


[0354] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-71)和(S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-72),除了使用(S)-叔丁基2-甲酰基哌啶-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0355] (S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-71):MS(ESI):m/z 218[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,MeOD):δ7.30-7.32(m,3H),7.25(m,1H),4.88(s,1H),4.28-4.30(m,1H),3.71-3.79(m,2H),3.23-3.26(m,1H),3.07-3.13(m,1H),2.90-2.96(m,1H),2.69-2.73(d,J=16,1H),2.05-2.07(m,3H),1.99-2.01(m,1H),1.69-1.91(m,2H)。

[0356] (S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-72):MS(ESI):m/z 218[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,MeOD):δ7.18-7.29(m,4H),5.10(s,1H),4.28-4.32(m,1H),3.74-3.80(m,2H),3.41-3.45(m,1H),3.02-3.19(m,2H),2.66-2.70(d,J=16,1H),1.81-2.03(m,2H),2.05-2.07(m,3H),1.99-2.01(m,1H)。

[0357] 实施例1.1.18.(S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-73)和(S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-74)。



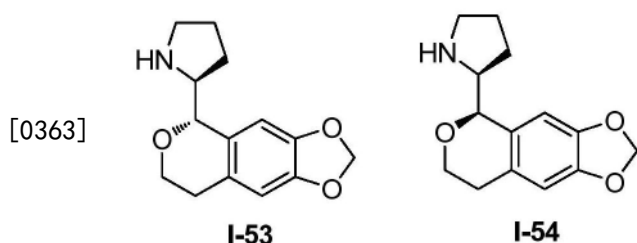
[0359] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-73)和(S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-74),除了使用2-(3-氟苯基)乙醇代替2-苯基乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基哌啶-1-羧酸酯代替(S)-叔丁

基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0360] (S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-73):MS(ESI):m/z 236[M+H]⁺,¹H NMR(400MHz,MeOD): δ 7.34-7.37(m,1H),6.99-7.09(m,2H),4.87(s,1H),4.27-4.32(m,1H),3.71-3.80(m,2H),3.24-3.28(m,1H),3.05-3.13(m,1H),2.92-2.97(m,1H),2.70-2.74(d,J=16,1H),1.89-2.08(m,4H),1.66-1.72(m,2H)。

[0361] (S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)哌啶(I-74):MS(ESI):m/z 236[M+H]⁺,¹H NMR(400MHz,MeOD): δ 7.21-7.24(m,1H),6.98-7.05(m,2H),5.07(s,1H),4.28-4.32(m,1H),3.73-3.79(m,2H),3.41-3.45(m,1H),3.02-3.18(m,2H),2.67-2.71(d,J=16,1H),1.82-1.91(m,2H),1.49-1.72(m,3H),1.36-1.40(m,1H)。

[0362] 实施例1.1.19.(S)-2-((S)-7,8-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-g]异苯并二氢吡喃-5-基)吡咯烷(I-53)和(S)-2-((R)-7,8-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-g]异苯并二氢吡喃-5-基)吡咯烷(I-54)。

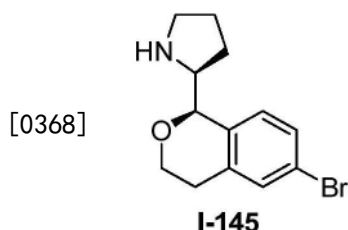


[0364] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-7,8-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-g]异苯并二氢吡喃基-5-基)吡咯烷(I-53)和(S)-2-((R)-7,8-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-g]异苯并二氢吡喃基-5-基)吡咯烷(I-54),除了使用2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙醇代替2-苯基乙醇之外。

[0365] (S)-2-((S)-7,8-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-g]异苯并二氢吡喃-5-基)吡咯烷(I-53):MS(ESI):m/z 248(M+H)⁺.¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ 6.81(t,J=40.4Hz,2H),5.95(d,J=0.5Hz,2H),4.94(s,1H),4.25(ddd,J=11.2,5.8,1.7Hz,1H),4.22-4.03(m,1H),3.77(td,J=11.3,3.2Hz,1H),3.31-3.17(m,2H),3.16-3.02(m,1H),2.59(d,J=16.3Hz,1H),2.33-2.19(m,2H),2.20-1.98(m,2H)。

[0366] (S)-2-((R)-7,8-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-g]异苯并二氢吡喃-5-基)吡咯烷(I-54):MS(ESI):m/z 248(M+H)⁺.¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ 6.70(d,J=9.1Hz,2H),5.94(d,J=1.7Hz,2H),5.11(s,1H),4.36-4.12(m,2H),3.84-3.61(m,1H),3.35(d,J=8.3Hz,2H),3.10-2.90(m,1H),2.59(d,J=16.2Hz,1H),2.15-1.86(m,2H),1.78(td,J=8.4,3.8Hz,2H)。

[0367] 实施例1.1.20.(S)-2-((R)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-145)。



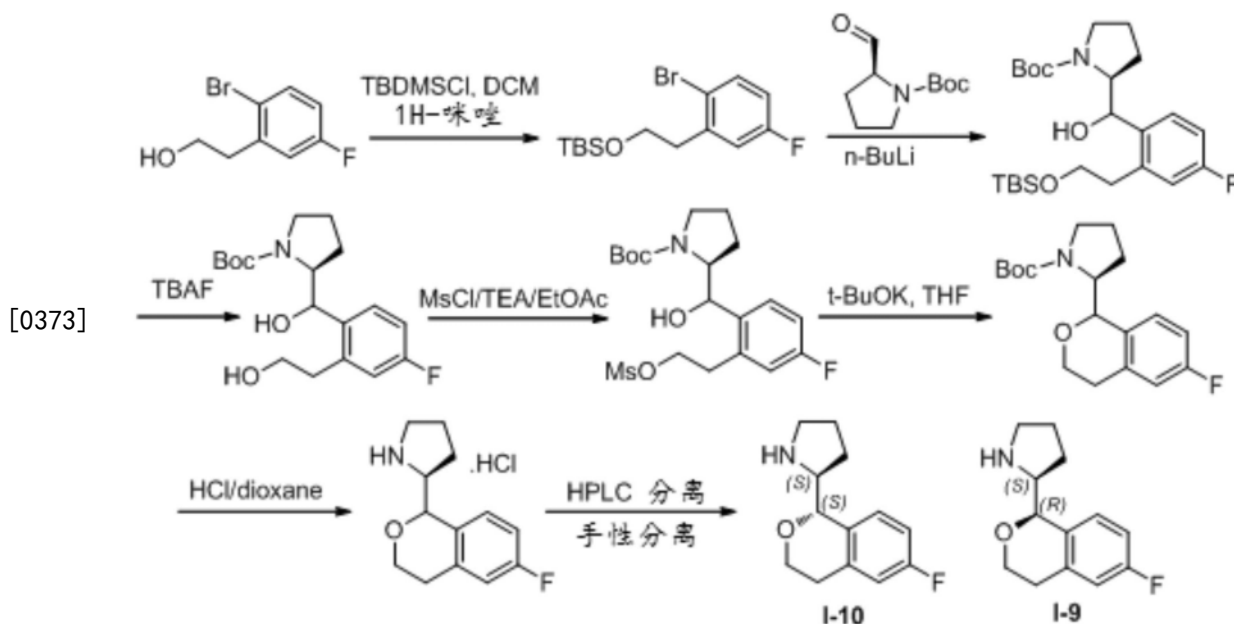
[0369] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法制备(S)-2-((R)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-145)。

喃基-1-基)吡咯烷(I-145),除了使用2-(3-溴苯基)乙醇代替2-苯基乙醇之外。

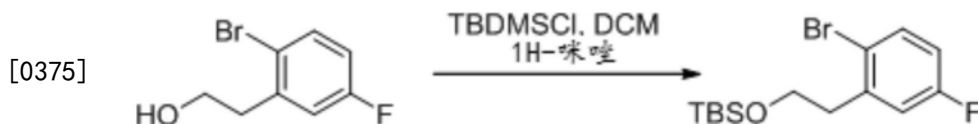
[0370] (S)-2-((R)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-145):MS(ESI): m/z 282(M+H)⁺.¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 7.29-7.03(m,2H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),4.86(d,J=2.4Hz,1H),4.18-4.13(m,1H),3.71-3.64(m,1H),3.53-3.48(m,1H),3.12-2.96(m,2H),2.83-2.76(m,1H),2.58(d,J=16.4Hz,1H),2.17(br,1H),1.70-1.63(m,2H),1.45-1.39(m,2H)。

[0371] 实施例1.2.方法B.根据以下实施例1.2.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0372] 实施例1.2.1.(S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-10)和(S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-9)。

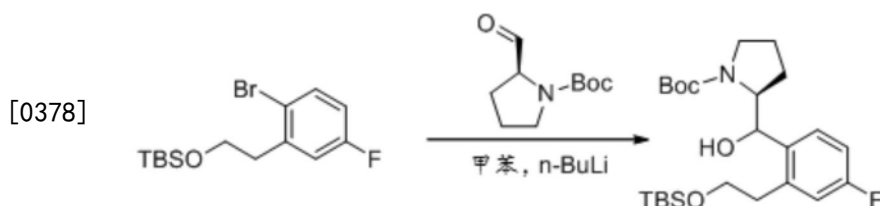


[0374] (a).(2-溴-5-氟苯乙氧基)叔丁基二甲基硅烷



[0376] 向在DCM(300mL)中的2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇(23.2g,105.91mmol)的溶液中加入1H-咪唑(14.4g,211.8mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(20.8g,137.7mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜后,用水(300mL)在0℃下猝灭。用DCM(2×100mL)萃取所生成的混合物。将合并的有机层用生理盐水(400mL)冲洗,硫酸钠干燥,过滤和浓缩。粗产物用硅胶色谱分析(用石油醚:乙酸乙酯=40:1洗脱)纯化,获得(2-溴-5-氟苯乙氧基)叔丁基二甲基硅烷。MS(ESI): m/z 333[M+H]⁺,32.3g,无色油状物。

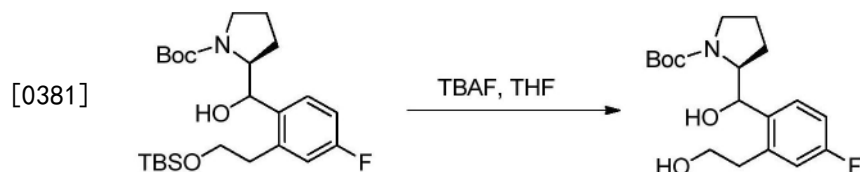
[0377] (b).(2S)-叔丁基2-((2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)-4-氟苯基(羟基)-甲基)吡咯烷-1-羧酸酯



[0379] 在-78℃下向在甲苯(60mL)中的(2-溴-5-氟苯乙氧基)叔丁基二甲基硅烷(5.0g,

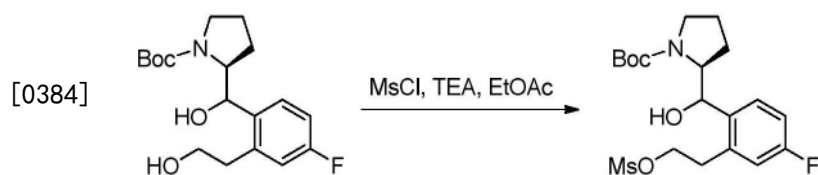
15.0mmol)的混合物中加入正丁基锂(2.4M,12.5mL,30.0mmol)。在-78℃下搅拌1h后,在-78℃下加入在甲苯(10mL)中的(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯(4.48g,22.5mmol)。将该混合物在-78℃下搅拌2h。反应完成后,加入NH₄Cl盐(100mL)和EtOAc(50mL)。分离有机层,用生理盐水洗涤,干燥、过滤和浓缩。粗产物用硅胶纯化(PE:EtOAc=100:1至20:1洗脱),获得所需化合物2.5g,无色油状物。(ESI)m/z:454(M+H)⁺。

[0380] (c). (2S)-叔丁基2-((4-氟-2-(2-羟乙基)苯基)-(羟基)-甲基)吡咯烷-1-羧酸酯



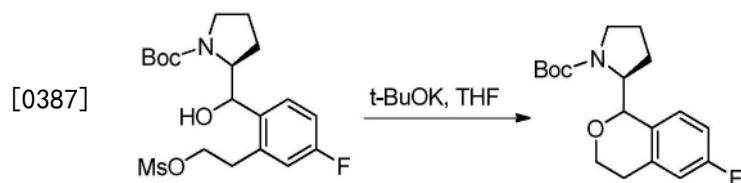
[0382] 在室温下向在THF(50mL)中的(2S)-叔丁基2-((2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-(羟基)-甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(2.5g,5.07mmol)的溶液中加入TBAF(2.64g,10.14mmol)。混合物在室温下搅拌3h。混合物在真空下蒸发。将残留物溶解在EtOAc(100mL)中并用水洗涤(80mL×2)。将有机层干燥、过滤并在真空下浓缩,获得粗产物。粗产物用逆相快速柱(流动相:MeCN和0.1%氨水)纯化,获得所需产物1.2g,黄色油状物。

[0383] (d). (2S)-叔丁基2-((4-氟-2-(2-甲磺酰基氧基)乙基)苯基)-(羟基)-甲基)吡咯烷-1-羧酸酯



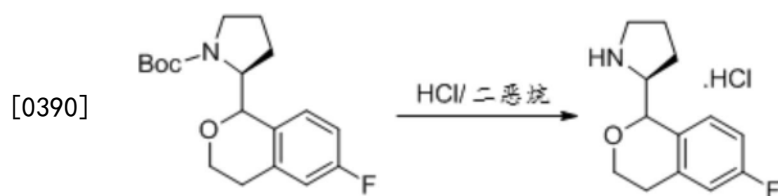
[0385] 0℃下向在乙酸乙酯(50mL)中的(2S)-叔丁基2-((4-氟-2-(2-羟基乙基)苯基)-(羟基)-甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(1.0g,2.95mmol)加入甲磺酰氯(372mg,3.2mmol)和三乙胺(894mg,8.85mmol)。将该混合物在室温下搅拌2h。反应完成后,向混合物中加入含水NaHCO₃(10mL)。分离有机层,用水洗涤(3×150mL),Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,获得产物1.2g淡黄色油状物。

[0386] (e). (2S)-叔丁基2-(6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



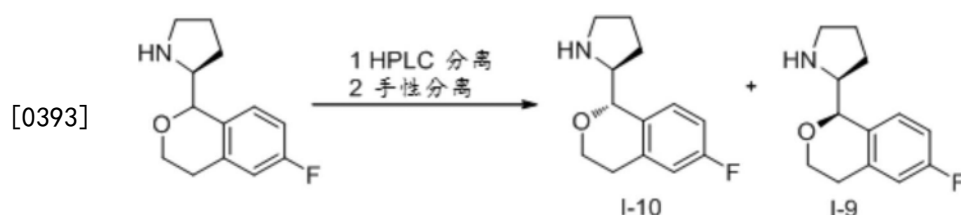
[0388] 在0℃下向在四氢呋喃(80mL)中的(2S)-叔丁基2-((4-氟-2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)苯基)-(羟基)-甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(1.2g,2.44mmol)的溶液中加入叔丁醇钾(0.55g,4.9mmol)。将该混合物在室温下搅拌2h。反应完成后,将该混合物浓缩,用EtOAc(60mL)稀释,用水(3×40mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,获得粗产物,为黄色油状物(600mg)。

[0389] (f). (2S)-2-(6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷



[0391] 室温下将在4N HCl/二恶烷(10mL)中的(2S)-叔丁基2-(6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(600mg, 1.87mmol)的溶液搅拌3h。将该混合物在真空下蒸发,获得粗产物390mg,类白色固体。(ESI) m/z :222[M+H]⁺。

[0392] (g)。(S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-10)和(S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-9)



[0394] 用准备的HPLC分离上步的(2S)-2-(6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(2批)(780mg, 3.52mmol),获得两个非对映异构体,进一步通过手性柱色谱分析纯化:柱AY-H(250×4.6mm, 5 μ m)和流动相:正己烷(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=80:20,获得(S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(160mg, 黄色油状物, (ESI) m/z :222[M+H]⁺)和(S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(180mg, 黄色油状物, (ESI) m/z :222[M+H]⁺)。

[0395] (S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-10)的¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.23-7.19(m, 1H), 6.90-6.85(m, 1H), 6.81-6.79(m, 1H), 4.71(d, J=2.4Hz, 1H), 4.21-4.16(m, 1H), 3.76-3.69(m, 1H), 3.57-3.52(m, 1H), 3.06-2.98(m, 2H), 2.79-2.73(m, 1H), 2.65(d, J=16.4Hz, 1H), 2.45(brs, 1H), 1.90-1.73(m, 4H)。

[0396] (S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-9)的¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.17-7.14(m, 1H), 6.92-6.82(m, 2H), 4.93(s, 1H), 4.22-4.17(m, 1H), 3.76-3.69(m, 1H), 3.58-3.53(m, 1H), 3.17-3.00(m, 2H), 2.87-2.80(m, 1H), 2.64-2.60(m, 1H), 2.20(brs, 1H), 1.74-1.66(m, 2H), 1.49-1.43(m, 2H)。

[0397] 实施例1.2.2.(2S)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-6)和(2S)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-5)。



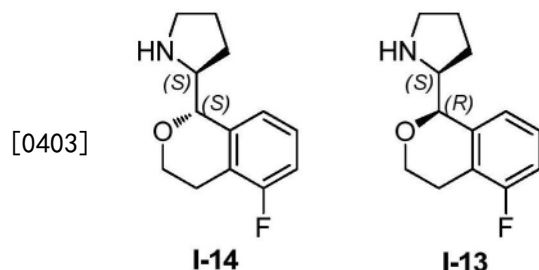
[0399] 使用类似于在实施例1.2.1中所描述的方法制备(2S)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-6)和(2S)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-5),除了使用2-(2-溴-4-氟苯基)乙醇代替2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇之外。

[0400] (2S)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-6):MS(ESI): m/z 222[M+H]⁺, ¹H

NMR (400MHz, CDC13) : δ 7.06-7.09 (m, 1H) , 6.85-6.92 (m, 2H) , 4.92 (s, 1H) , 4.18-4.22 (m, 1H) , 3.67-3.74 (m, 1H) , 3.51-3.56 (m, 1H) , 3.10-3.16 (m, 1H) , 2.94-3.03 (m, 1H) , 2.81-2.87 (m, 1H) , 2.51-2.62 (m, 2H) , 1.67-1.74 (m, 2H) , 1.44-1.50 (m, 2H) 。

[0401] (2S)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-5): MS (ESI) : m/z 222 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, CDC13) : δ 7.06-7.09 (m, 1H) , 6.93-6.86 (m, 2H) , 4.93 (s, 1H) , 4.23-4.18 (m, 1H) , 3.74-3.68 (m, 1H) , 3.56-3.51 (m, 1H) , 3.17-3.11 (m, 1H) , 3.03-2.94 (m, 1H) , 2.88-2.81 (m, 1H) , 2.61 (d, 1H) , 2.52 (s, br. 1H) , 1.74-1.67 (m, 2H) , 1.51-1.45 (m, 2H) 。

[0402] 实施例1.2.3. (S)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-14)和(S)-2-((R)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-13)。

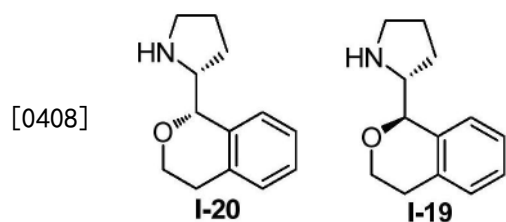


[0404] 使用类似于在实施例1.2.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-14)和(S)-2-((R)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-13),除了使用2-(2-溴-6-氟苯基)乙醇代替2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇之外。

[0405] (S)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-14): MS (ESI) m/z 222.1 $(M+H)^+$. 1H NMR (400MHz, MeOD) : δ 7.28~7.22 (m, 1H) , 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) , 6.99~6.95 (q, $J=4.4$ Hz, 1H) , 4.82 (d, $J=2.4$ Hz, 1H) , 4.30~4.25 (m, 1H) , 3.79~3.72 (m, 2H) , 3.07~3.01 (m, 1H) , 2.95~2.75 (m, 3H) , 2.06~2.00 (m, 2H) 1.96~1.79 (m, 2H) 。

[0406] (S)-2-((S)-5-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-13): MS (ESI) m/z 222.1 $(M+H)^+$. 1H NMR (400MHz, MeOD) : δ 7.25~7.19 (m, 1H) , 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) , 6.97~6.92 (q, $J=4.4$ Hz, 1H) , 4.96 (d, $J=0.8$ Hz, 1H) , 4.28~4.23 (m, 1H) , 3.73~3.63 (m, 2H) , 3.14~3.09 (m, 1H) , 2.88~2.73 (m, 3H) , 1.76~1.69 (m, 2H) 1.51~1.41 (m, 2H) 。

[0407] 实施例1.2.4. (R)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-20)和(R)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-19)。



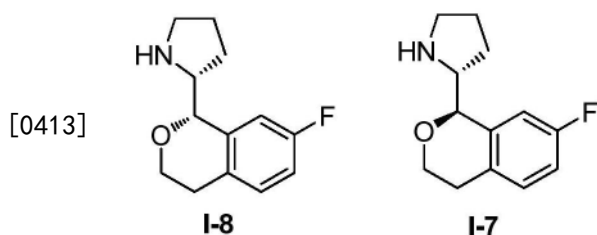
[0409] 使用类似于在实施例1.2.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-20)和(R)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-19),除了使用2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇代替1-(2-溴-5-氟苯基)乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0410] (R)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-20): $m/z=204$ $[M+1]^+$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.05 (m, 4H) , 4.98 (d, $J=1.7$ Hz, 1H) , 4.21~4.16 (m, 1H) , 3.76~

3.69 (td, $J=11.3, 3.0\text{Hz}$, 1H), 3.60~3.57 (td, $J=7.9, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.14~3.04 (m, 2H), 2.85~2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.62~2.58 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 2H)。

[0411] (R)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-19): $m/z=204[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.36-7.18 (m, 4H), 5.04 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 3.83 (td, $J=11.3, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.14 (m, 3H), 2.71 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 2.34-2.03 (m, 4H)。

[0412] 实施例1.2.5. (R)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-8)和(R)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-7)。

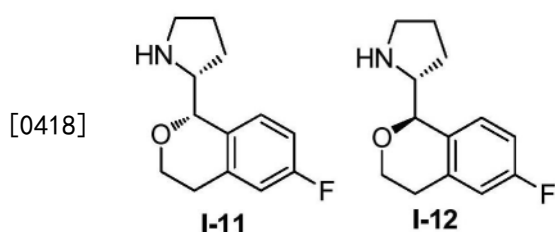


[0414] 使用类似于在实施例1.2.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-8)和(R)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-7),除了使用2-(2-溴-4-氟苯基)乙醇代替2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0415] (R)-2-((S)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-8): $m/z=222[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.07-7.11 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 2.99-3.00 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.60-2.63 ($J=15.6\text{Hz}$, d, 1H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.45-1.49 (m, 2H)。

[0416] (R)-2-((R)-7-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-7): $m/z=222[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 7.14-7.18 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 2.99-3.03 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H)。

[0417] 实施例1.2.6. (R)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-11)和(R)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-12)。



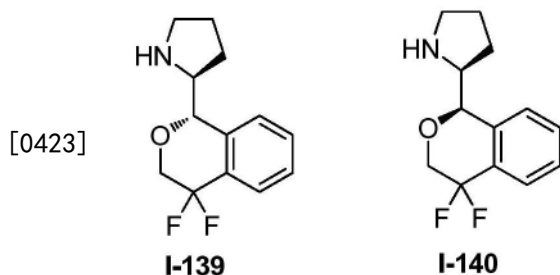
[0419] 使用类似于在实施例1.2.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-11)和(R)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-12),除了使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0420] (S)-2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-11): ESI: $m/z=222(M+H^+)$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.21 (dd, $J^1=5.6\text{Hz}$, $J^2=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.88 (td, $J^1=2.8\text{Hz}$, $J^2=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.79 (dd, $J^1=2.4\text{Hz}$, $J^2=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 1.87-1.68 (m,

4H)。

[0421] (R)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-12):ESI: $m/z=222(M+H^+)$ 。游离碱的 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.11(dd, $J^1=5.6Hz$, $J^2=8.8Hz$, 1H), 6.85(td, $J^1=2.8Hz$, $J^2=8.8Hz$, 1H), 6.77(dd, $J^1=2.4Hz$, $J^2=9.2Hz$, 1H), 4.87(s, 1H), 4.15(m, 1H), 3.69(td, $J^1=2.8Hz$, $J^2=11.2Hz$, 1H), 3.53(m, 1H), 3.10-2.95(m, 2H), 2.81-2.74(m, 1H), 2.58-2.53(m, 2H), 1.67-1.60(m, 2H), 1.45-1.38(m, 2H)。

[0422] 实施例1.2.7. (S)-2-((S)-4,4-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-139)和(S)-2-((R)-4,4-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-140)。



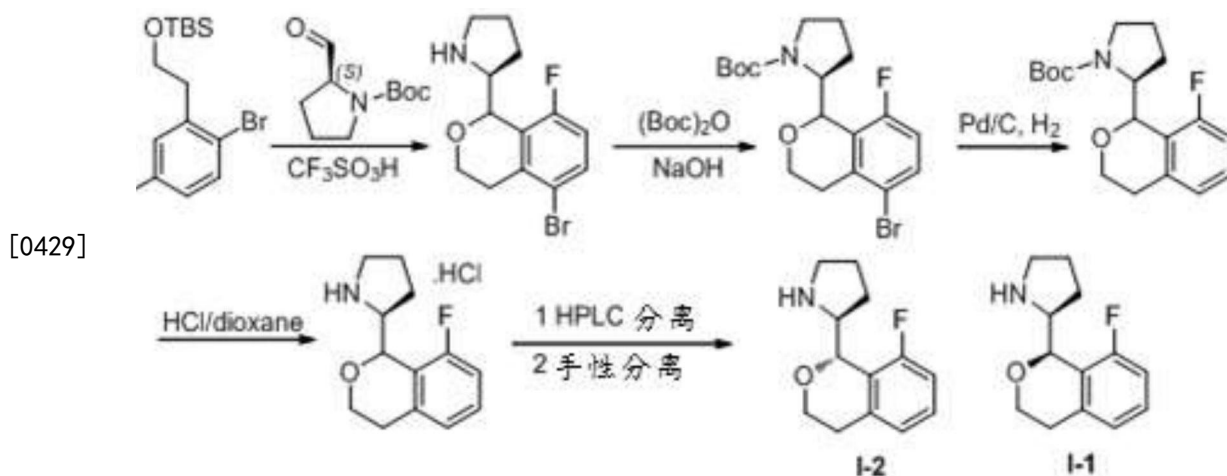
[0424] 使用类似于在实施例1.2.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-4,4-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-139)和(S)-2-((R)-4,4-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-140),除了使用2-(2-溴-苯基)-2,2-二氟乙醇代替2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇之外。

[0425] (S)-2-((S)-4,4-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-139):MS(ESI): $m/z=240[M+H]^+$; 1H NMR(HCl盐, 400MHz, MeOD) 7.80~7.78(m, 1H), 7.65~7.54(m, 2H), 7.50~7.48(m, 1H), 5.16(brs, 1H), 4.47~4.39(m, 1H), 4.38~4.34(m, 1H), 4.17~4.07(m, 1H), 3.27~3.22(m, 2H), 2.39~2.23(m, 2H), 2.18~2.08(m, 2H)。

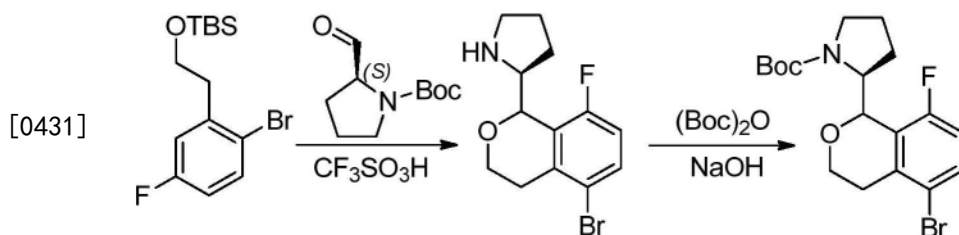
[0426] (S)-2-((S)-4,4-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-140):MS(ESI): $m/z=240[M+H]^+$; 1H NMR(HCl盐, 400MHz, MeOD) 7.76~7.75(m, 1H), 7.60~7.50(m, 2H), 7.41~7.39(m, 1H), 5.34(brs, 1H), 4.54~4.50(m, 1H), 4.45~4.39(m, 1H), 4.10~4.00(m, 1H), 3.41~3.30(m, 2H), 2.07~1.95(m, 2H), 1.82~1.60(m, 2H)。

[0427] 实施例1.3.方法C.按照以下实施例1.3.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0428] 实施例1.3.1. (S)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-2)和(S)-2-((R)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-1)。

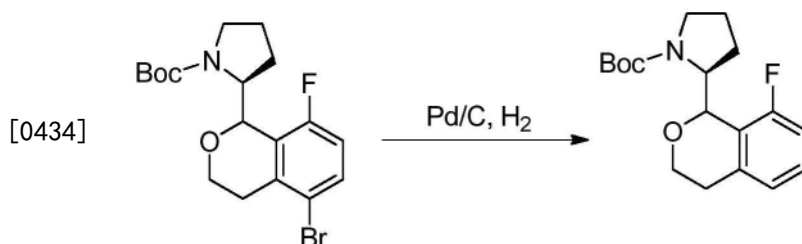


[0430] (a). (2S)-叔丁基2-(5-溴-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



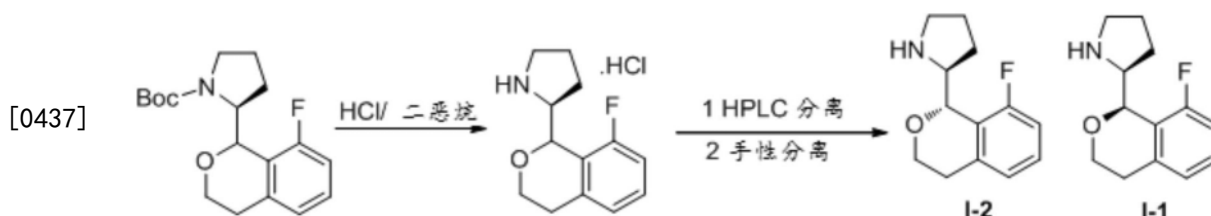
[0432] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法(步骤a和步骤b)制备(2S)-叔丁基2-(5-溴-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯,除了使用2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇代替2-苯基乙醇之外。

[0433] (b). (2S)-叔丁基2-(8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



[0435] 室温、氢气下搅拌在甲醇(40mL)中的(2S)-叔丁基2-(5-溴-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(2.0g, 5.0mmol)和10%干Pd/C(320mg)的混合物2h。反应混合物过滤并在真空下浓缩,获得粗产品,通过预备的HPLC纯化,获得所需化合物1.3g,为淡黄色油状物。

[0436] (c). (S)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-2)和(S)-2-((R)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-1)



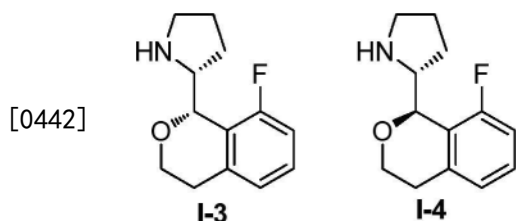
[0438] 使用类似于在实施例1.1.1中所描述的方法(步骤c和步骤d)制备(S)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-2)和(S)-2-((R)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-1)。

[0439] (S)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-2): (ESI) m/z : 222 $[M+H]^+$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.19-7.14 (q, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 5.42 (brs, 1H), 5.03 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.71-3.65 (td, $J^1=3.6\text{Hz}$, $J^2=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 4H)。

[0440] (S)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-1): ESI: m/z : 222 $[M+H]^+$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 7.35-7.30 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.45-4.41 (td, $J^1=2.4\text{Hz}$, $J^2=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.33 (q, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.72 (td, $J^1=2.0\text{Hz}$, $J^2=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.77 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H)。

[0441] 实施例1.3.2. (R)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-3)和(R)-2-

((R)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-4)。

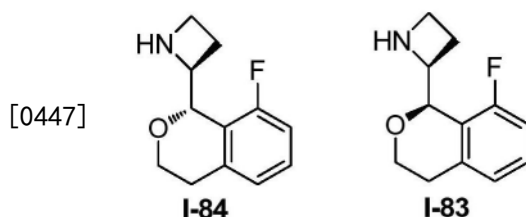


[0443] 使用类似于在实施例1.3.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-3)和(R)-2-((R)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-4),除了使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0444] (R)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-3):ESI: $m/z=222(M+H^+)$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.18(m, 1H), 6.93(m, 2H), 5.19(s, 1H), 4.20(m, 1H), 3.84(m, 1H), 3.67(td, $J^1=2.8\text{Hz}$, $J^2=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.14-2.97(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.64(s, 1H), 2.60(brs, 1H), 1.74-1.65(m, 2H), 1.49-1.37(m, 2H)。

[0445] (R)-2-((R)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-4):ESI: $m/z=222(M+H^+)$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.18(m, 1H), 6.93(m, 2H), 4.99(d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 4.26(m, 1H), 3.72(m, 2H), 3.08(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.16(brs, 1H), 1.93-1.72(m, 4H)。

[0446] 实施例1.3.3. (S)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-84)和(S)-2-((R)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-83)。

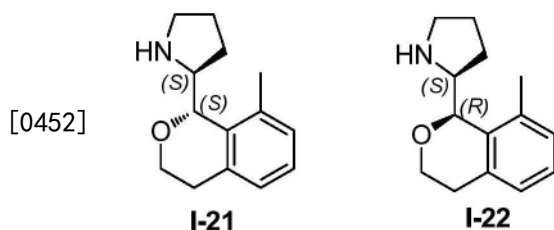


[0448] 使用类似于在实施例1.3.1.中所描述的方法制备(S)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-84)和(S)-2-((R)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-83),除了使用(S)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0449] (S)-2-((S)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-84):MS(ESI): $m/z208[M+H]^+$, $^1\text{H NMR}$ (HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 7.24-7.18(m, 1H), 6.99(d, $J=7.6$, 1H), 6.93(t, 1H), 5.08(s, 2H), 4.23-4.18(m, 1H), 3.99-3.92(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.67(m, 2H), 3.14-3.05(m, 1H), 2.89-2.84(m, 1H), 2.66(d, $J=11.6$, 1H), 2.43(m, 1H)。

[0450] (S)-2-((R)-8-氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-83):MS(ESI): $m/z208[M+H]^+$, $^1\text{H NMR}$ (HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 7.35-7.29(m, 1H), 7.09(d, $J=7.6$, 1H), 6.98(t, 1H), 5.29(s, 1H), 5.19(t, 1H), 4.44-4.39(m, 1H), 4.04(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.78(m, 2H), 3.18(m, 1H), 2.82(d, $J=16$, 1H), 2.38(m, 2H)。

[0451] 实施例1.3.4. (S)-2-((S)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-21)和(S)-2-((R)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-22)。

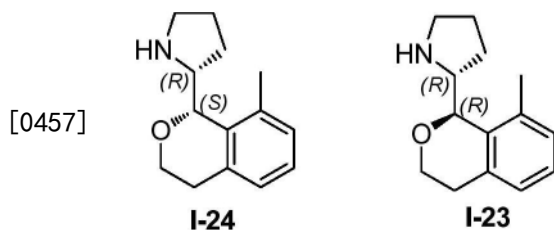


[0453] 使用类似于在实施例1.3.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-21)和(S)-2-((R)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-22),除了使用2-(2-溴-5-甲基苯基)乙醇代替2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇之外。

[0454] (S)-2-((S)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-21):ESI:m/z=218(M+H⁺)。 ¹HNMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.14-7.22(m,2H),7.08-7.09(J=7.2Hz,d,1H),5.31(s,1H),4.24-4.29(m,1H),4.01-4.05(m,1H),3.60-3.66(m,1H),3.36-3.38(m,1H),3.20-3.24(m,2H),2.66-2.70(J=16Hz,d,1H),2.38(s,3H),2.03-2.24(m,4H)。

[0455] (S)-2-((R)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-22):ESI:m/z=218(M+H⁺)。 ¹HNMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.16-7.19(J=14.8Hz,t,1H),7.05-7.11(m,2H),5.44(s,1H),4.21-4.27(m,2H),3.60-2.67(m,1H),3.35-3.38(m,2H),3.04-3.13(m,1H),2.65-2.69(J=16Hz,d,1H),2.35(s,3H),1.90-2.06(m,2H),1.76-1.83(m,1H),1.56-1.59(m,1H)。

[0456] 实施例1.3.5.(R)-2-((S)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-24)和(R)-2-((R)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-23)。

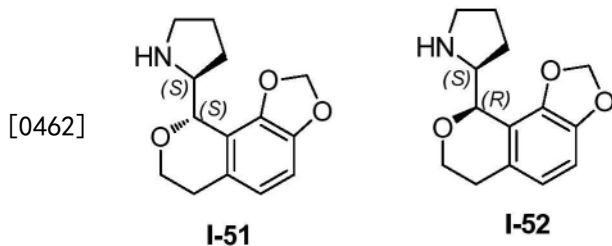


[0458] 使用类似于在实施例1.3.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-24)和(R)-2-((R)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-23),除了使用2-(2-溴-5-甲基苯基)乙醇代替2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0459] (S)-2-((S)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-24):ESI:m/z=218(M+H⁺)。 ¹HNMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.05-7.19(m,3H),5.44(s,1H),4.21-4.27(m,2H),3.60-3.66(m,1H),3.35-3.39(m,2H),3.04-3.13(m,1H),2.65-2.69(J=16.4Hz,d,1H),2.35(s,3H),1.90-2.06(m,2H),1.76-1.83(m,1H),1.53-1.59(m,1H)。

[0460] (R)-2-((R)-8-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-23):ESI:m/z=218(M+H⁺)。 ¹HNMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.19-7.23(J=14.8Hz,t,1H),7.14-7.16(J=7.2Hz,d,1H),7.08-7.09(J=7.6Hz,d,1H),5.31(s,1H),4.24-4.28(m,1H),4.00-4.04(m,1H),3.60-3.66(m,1H),3.35-3.39(m,1H),3.17-3.26(m,2H),2.66-2.70(J=16Hz,d,1H),2.36(s,3H),2.03-2.25(m,4H)。

[0461] 实施例1.3.6.((S)-2-((S)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-9-基)吡咯烷(I-51)和(S)-2-((R)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-5-基)吡咯烷(I-52)。

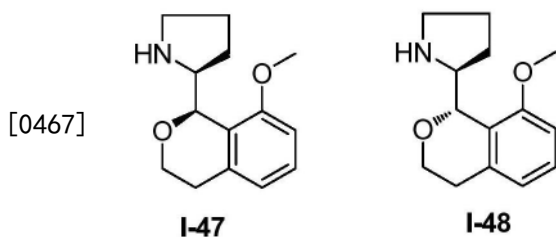


[0463] 使用类似于在实施例1.3.1中所描述的方法制备 (S)-2-((S)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-5-基)吡咯烷 (I-51) 和 (S)-2-((R)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-5-基)吡咯烷 (I-52), 除了使用2-(6-溴苯并[d][1,3])间二氧杂环戊烯-5-基)乙醇代替2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇之外。

[0464] (S)-2-((S)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-5-基)吡咯烷 (I-51): ESI: $M/Z = 248 [M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.21 ~ 4.17 (m, 2.7Hz, 1H), 3.85 (td, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 2.9$ Hz, 1H), 3.68 (td, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H), 3.08 ~ 3.02 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.79 ~ 2.74 (m, 1H), 2.61 ~ 2.56 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.91 ~ 1.75 (m, 4H)。

[0465] (S)-2-((R)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-5-基)吡咯烷 (I-52): ESI: $M/Z = 248 [M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.18 ~ 4.14 (m, 1H), 3.96 (td, $J_1 = 7.9$, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 3.64 (td, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 3.17-3.05 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.81 ~ 2.75 (m, 1H), 2.59 ~ 2.55 (m, 1H), 1.75 ~ 1.70 (m, 2H), 1.56 ~ 1.48 (m, 2H)。

[0466] 实施例1.3.7. (S)-2-((R)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷 (I-47) 和 (S)-2-((S)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷 (I-48)。



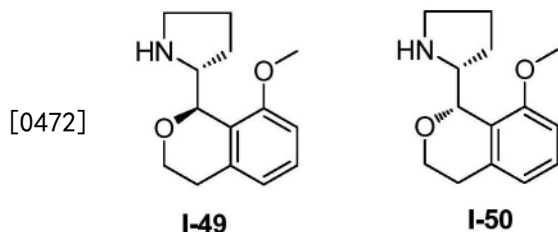
[0468] 使用类似于在实施例1.3.1中所描述的方法制备 (S)-2-((R)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷 (I-47) 和 (S)-2-((S)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷 (I-48), 除了使用2-(2-溴-5-甲氧基苯基)乙醇代替2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇之外。

[0469] (S)-2-((R)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷 (I-47): MS (ESI) m/z 234.1 ($M+H$) $^+$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 ~ 6.70 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.26 ~ 4.22 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.98 ~ 3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 ~ 3.44 (m, 2H), 3.05 ~ 2.96 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.07 ~ 1.88 (m, 2H), 1.75 ~ 1.61 (m, 1H)。

[0470] (S)-2-((S)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷 (I-48): MS (ESI) m/z 234.1 ($M+H$) $^+$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 ~

6.71 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.46 ~ 4.41 (m, 1H), 4.23 ~ 4.18 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 ~ 3.67 (m, 1H), 3.61 ~ 3.55 (m, 1H), 3.11 ~ 3.042 (m, 1H), 2.78 ~ 2.72 (m, 1H), 2.51 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.24 ~ 2.16 (m, 1H), 2.04 ~ 1.86 (m, 2H), 1.84 ~ 1.78 (m, 1H)。

[0471] 实施例1.3.8. (R)-2-((R)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-49)和(R)-2-((S)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-50)。

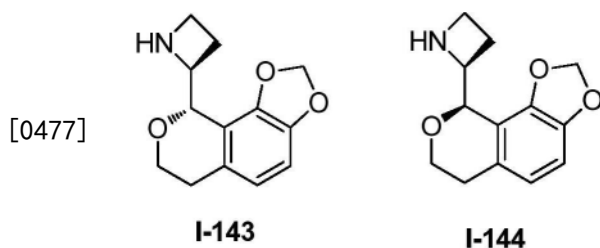


[0473] 使用类似于在实施例1.3.1中所描述的方法制备(R)-2-((R)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-49)和(R)-2-((S)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-50),除了使用2-(2-溴-5-甲氧基苯基)乙醇代替2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0474] (R)-2-((R)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-49):MS(ESI): m/z 234.1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR(HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 7.19 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.19 ~ 4.14 (m, 1H), 3.86 ~ 3.82 (m, 4H), 3.63 ~ 3.56 (m, 1H), 3.09 ~ 2.98 (m, 2H), 2.74 ~ 2.60 (m, 2H), 1.99 ~ 1.81 (m, 4H)。

[0475] (S)-2-((S)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-50):MS(ESI): m/z 234.1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD): δ 7.18 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.16 ~ 4.12 (m, 1H), 4.03 ~ 4.01 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 ~ 3.54 (m, 1H), 3.16 ~ 3.10 (m, 1H), 3.02 ~ 2.93 (m, 1H), 2.60 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 1.78 ~ 1.70 (m, 2H), 1.69 ~ 1.53 (m, 1H), 1.52 ~ 1.48 (m, 1H)。

[0476] 实施例1.3.9. (S)-2-((S)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-9-基)氮杂环丁烷(I-143)和(S)-2-((R)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-5-基)氮杂环丁烷(I-144)。



[0478] 使用类似于在实施例1.3.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-5-基)氮杂环丁烷(I-143)和(S)-2-((R)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-5-基)氮杂环丁烷(I-144),除了使用2-(6-溴苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙醇代替2-(2-溴-5-氟苯基)乙醇和使用(S)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

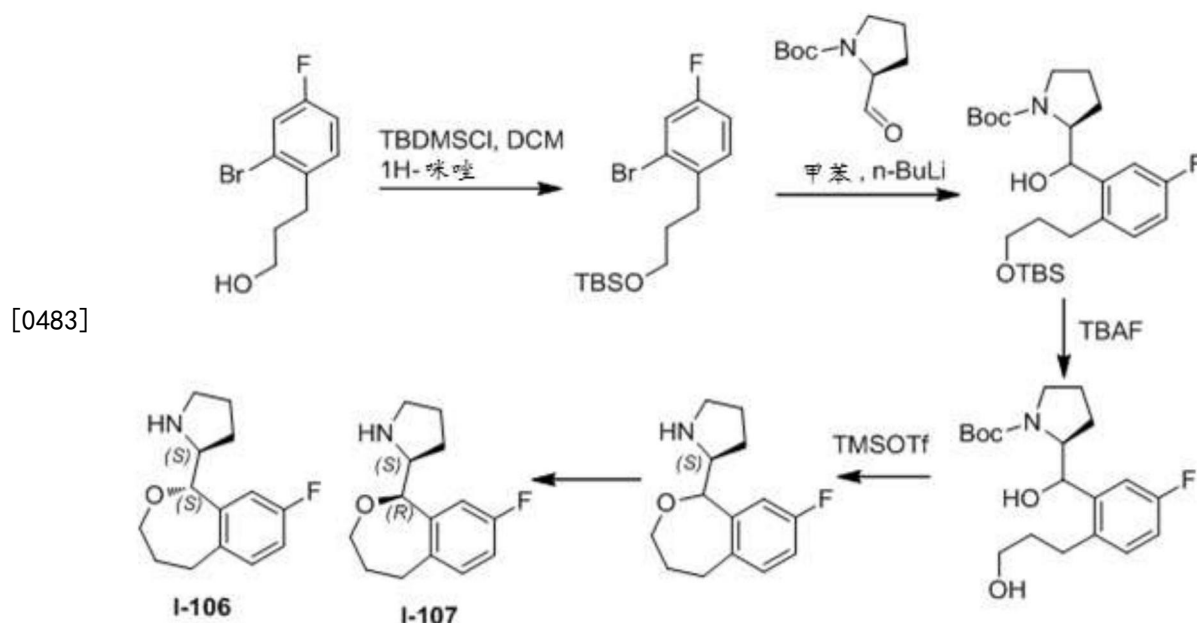
[0479] (S)-2-((S)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-9-

(基)氮杂环丁烷(I-143):MS(ESI): m/z 234.1(M+H)⁺.¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 6.69~6.59(m, 2H), 5.95(s,1H), 5.88(s,1H), 4.75~4.74(m,1H), 4.61~4.56(m,1H), 4.29~4.24(m,1H), 3.76~3.72(m,1H), 3.58~3.54(m,1H), 3.46~3.41(m,1H), 3.01~2.93(m,1H), 2.70~2.62(m,2H), 2.32~2.02(m,1H)。

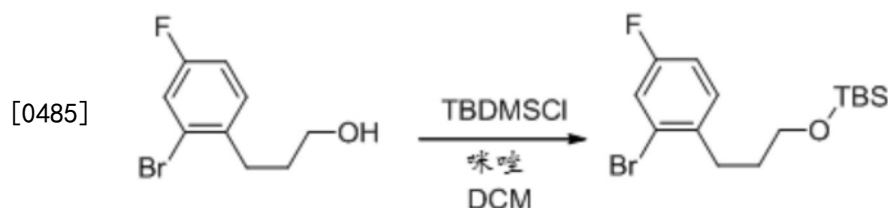
[0480] (S)-2-((R)-7,9-二氢-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-h]异苯并二氢吡喃-9-基)氮杂环丁烷(I-144):MS(ESI): m/z 234.1(M+H)⁺.¹H NMR(400MHz,MeOD) 6.78~6.71(m, 2H), 5.98(s,1H), 5.93(s,1H), 5.28~5.23(m,1H), 5.14~5.13(m,1H), 4.39~4.36(m,1H), 4.02~3.98(m,1H), 3.92~3.80(m,2H), 3.08~3.01(m,1H), 2.71~2.66(m,1H), 2.18~2.08(m,2H)。

[0481] 实施例1.4.方法D.通过以下实施例1.4.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0482] 实施例1.4.1. (S)-2-((S)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-106)和(S)-2-((R)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-107)。

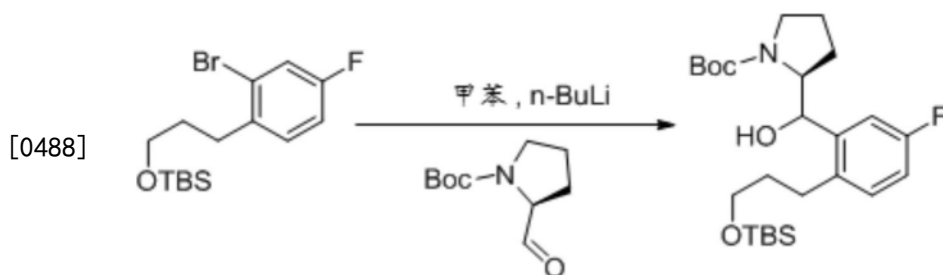


[0484] (a). (3-(2-溴-4-氟苯基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷



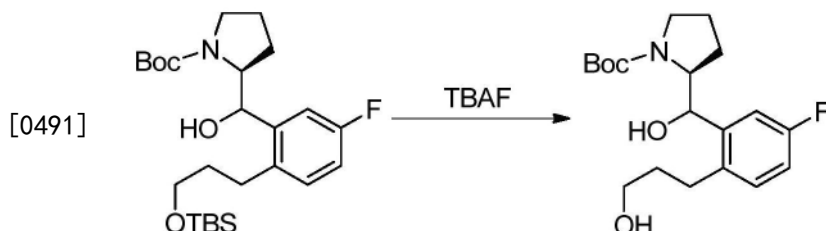
[0486] 向在DCM(150mL)中的3-(2-溴-4-氟苯基)丙醇(14.2g,60.9mmol)的溶液中加入咪唑(8.29g,121.8mmol)和TBDMSCl(11.9g,79.2mmol)。混合物在室温下搅拌2h并加入水(300mL)。混合物用DCM(3×150mL)萃取并合并有机相,洗涤、干燥、过滤并在真空下浓缩,获得粗产物,通过柱色谱分析(PE)纯化,获得3-(2-溴-4-氟苯基丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(19.6g),为无色油状物。MS(ESI): m/z 329(M+H)⁺。

[0487] (b). (2S)-叔丁基2-((2-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基)-5-氟苯基(羟基)-甲基)吡咯烷-1-羧酸酯



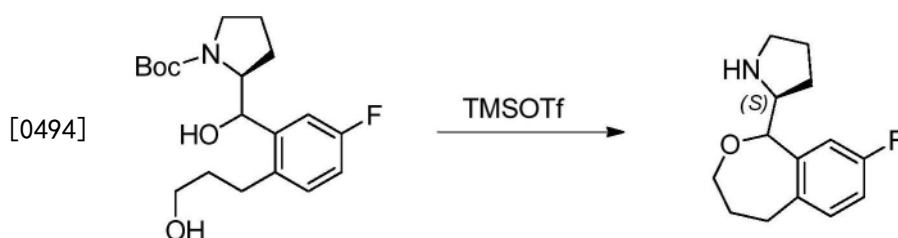
[0489] -78℃下向在甲苯(60mL)中的(3-(2-溴-4-氟苯基)丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷的溶液(6.95g,20mmol)中加入正丁基锂(16mL,40mmol)。混合物在该温度下搅拌2h后,加入(S)-叔丁基甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯(5.98g,30mmol)。在该温度下将混合物在搅拌3h,并用氯化铵(含水盐,20mL)猝灭。混合物用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,并且用饱和生理盐水(2×20mL)洗涤。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。粗产物通过硅胶色谱分析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,获得所需产物(3.2g),为橙色油状物。

[0490] (c). (2S)-叔丁基2-((5-氟-2-(3-羟丙基)苯基)(羟基)-甲基)吡咯烷-1-羧酸酯



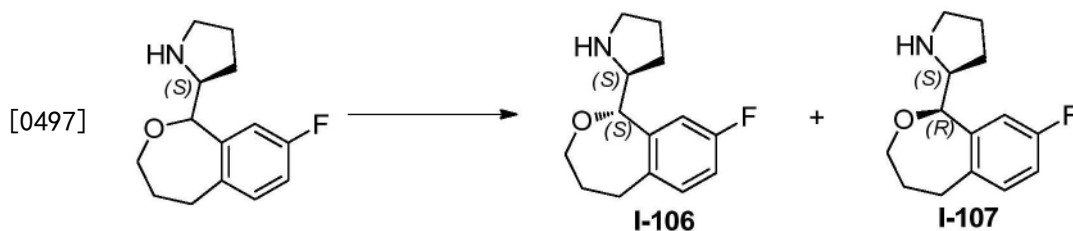
[0492] 向在THF(30mL)中的(2S)-叔丁基2-((2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氟苯基)(羟基)-甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(3.2g,6.84mmol)的溶液中加入TBAF(3.58g,13.68mmol)。混合物在室温下搅拌3h后,在真空下蒸发掉溶剂获得油状物。向反应容器加入EtOAc(150mL)并将所生成的两相混合物转移至分液漏斗。分离各层并用水(3×100mL)洗涤有机相。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤和在真空浓缩,获得粗产物,无需进一步纯化在下步中直接使用。MS(ESI)m/z 354(M+H)⁺

[0493] (d). (2S)-2-(8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1基)吡咯烷



[0495] 向在DCM(10mL)中的(2S)-叔丁基2-((5-氟-2-(3-羟丙基)苯基)(羟基)-甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(2g,5.66mmol)的溶液加入三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(3.77g,16.98mmol)。混合物在室温下搅拌3h后,在真空下蒸发掉溶剂获得粗产物。向该粗产物中加入水(50mL)。混合物用PE(50mL×3)洗涤。向该混合物中加入NaOH(含水,40%)直至碱性(pH>9)。然后用DCM(100mL×3)萃取该混合物。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并在真空下浓缩,获得粗产物,为非对映异构体的混合物。MS(ESI)m/z 236(M+H)⁺。

[0496] (e). (S)-2-((S)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-106)和(S)-2-((R)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-107)。

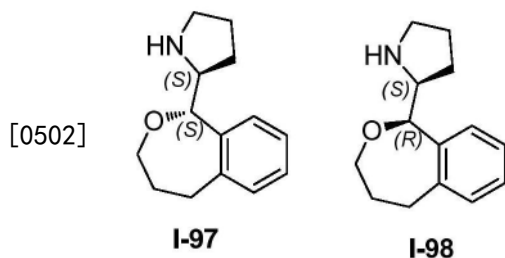


[0498] 将上步的(S)-2-(8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(800mg)通过制备型HPLC纯化,获得(S)-2-((S)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-106,200mg)和(S)-2-((R)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-107,250mg)。

[0499] (S)-2-((S)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-106):MS(ESI) m/z 236 (M+H)⁺. ¹H NMR (HCl盐,400MHz,MeOD) δ 7.26~7.23 (m,1H), 7.02~6.95 (m,2H), 5.06 (m,1H), 4.28~4.20 (m,2H), 3.93~3.86 (m,1H), 3.44~3.31 (m,2H), 3.17~3.10 (m,1H), 2.97~2.91 (m,1H), 2.24~2.05 (m,4H), 1.98~1.92 (m,2H)。

[0500] (S)-2-((R)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-107):MS(ESI) m/z 236 (M+H)⁺. ¹H NMR (HCl盐,400MHz,MeOD) δ 7.28~7.25 (m,1H), 7.05~6.78 (m,2H), 4.85 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.28~4.15 (m,2H), 4.06~3.99 (m,1H), 3.45~3.39 (m,2H), 3.1~3.04 (m,1H), 2.31~2.11 (m,3H), 1.86~1.81 (m,3H)。

[0501] 实施例1.4.2. (S)-2-((S)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-97)和(S)-2-((R)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-98)。

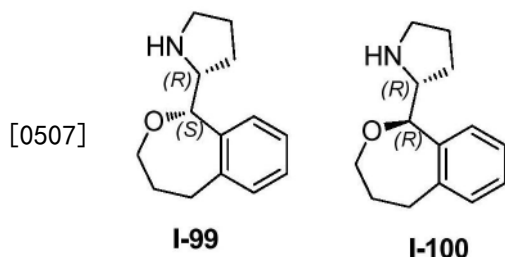


[0503] 使用类似于在实施例1.4.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-97)和(S)-2-((R)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-98),除了使用3-(2-溴苯基)正丙醇代替3-(2-溴-4-氟苯基)正丙醇。

[0504] (S)-2-((S)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-97):MS(ESI): m/z 218 [M+H]⁺, ¹H NMR (HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.35~7.11 (m,4H), 4.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.31~4.13 (m,2H), 4.02~3.95 (m,1H), 3.47~3.34 (m,2H), 3.17~3.06 (m,2H), 2.37~2.21 (m,1H), 2.19~2.06 (m,2H), 1.96~1.74 (m,3H)。

[0505] (S)-2-((R)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-98):MS(ESI): m/z 218 [M+H]⁺, ¹H NMR (HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.36~7.12 (m,4H), 5.08 (d, J=3.4Hz, 1H), 4.37~4.18 (m,2H), 4.02~3.81 (m,1H), 3.54~3.38 (m,2H), 3.22~3.16 (m,1H), 3.10~2.92 (m,1H), 2.32~1.87 (m,6H)。

[0506] 实施例1.4.3. (R)-2-((S)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-99)和(R)-2-((R)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-100)。

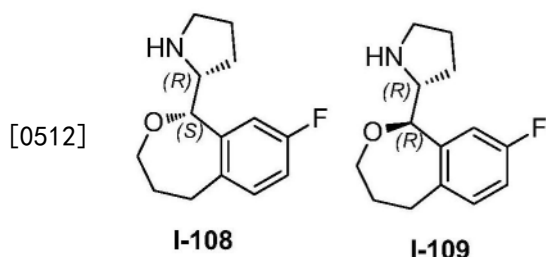


[0508] 使用类似于在实施例1.4.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-99)和(R)-2-((R)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-100),除了使用3-(2-溴苯基)正丙醇代替3-(2-溴-4-氟苯基)正丙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0509] (R)-2-((S)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-99):MS(ESI):m/z 218[M+H]⁺,¹HNMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.30-7.16(m,4H),5.07(d,J=3.5Hz,1H),4.25(tt,J=8.5,3.2Hz,2H),3.90(ddd,J=12.2,10.5,4.4Hz,1H),3.47-3.33(m,2H),3.15(ddd,J=14.4,8.7,3.4Hz,1H),2.97(ddd,J=14.5,8.5,3.2Hz,1H),2.28-2.04(m,4H),2.02-1.82(m,2H)。

[0510] (R)-2-((R)-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-100):MS(ESI):m/z 218[M+H]⁺,¹HNMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.37-7.12(m,4H),4.85(t,J=6.4Hz,1H),4.34-4.12(m,2H),3.99(ddd,J=12.2,10.7,4.2Hz,1H),3.40(ddd,J=24.0,12.0,7.5Hz,2H),3.21-2.95(m,2H),2.27(dtd,J=12.6,7.8,4.8Hz,1H),2.20-2.05(m,2H),1.96-1.72(m,3H)。

[0511] 实施例1.4.4.(R)-2-((S)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-108)和(R)-2-((R)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-109)。



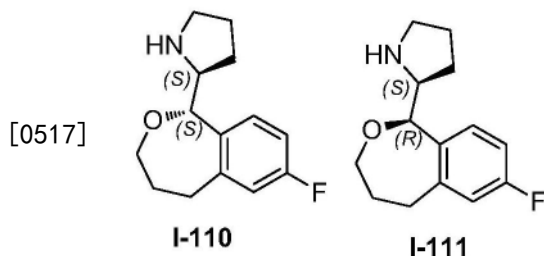
[0513] 使用类似于在实施例1.4.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-108)和(R)-2-((R)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-109),除了使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0514] (R)-2-((S)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-108):MS(ESI):m/z 236[M+H]⁺,¹HNMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.08~7.04(m,1H),6.92~6.89(m,1H),6.80~6.75(m,1H),4.36(m,1H),4.09(m,1H),3.81(m,1H),3.51(m,1H),2.94(m,2H),2.80(m,2H),1.88(m,1H),1.73(m,2H),1.64(m,2H),1.40(m,1H)。

[0515] (R)-2-((R)-8-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-109):MS(ESI):m/z 236[M+H]⁺,¹HNMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.27~7.23(m,1H),7.01~6.98(m,2H),5.06(d,J=3.6Hz,1H),4.24(m,2H),3.92(m,1H),3.40(m,2H),3.14(m,1H),2.97(m,1H),2.11

(m, 4H), 1.93 (m, 2H)。

[0516] 实施例1.4.5. (S)-2-((S)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-110)和(S)-2-((R)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-111)。

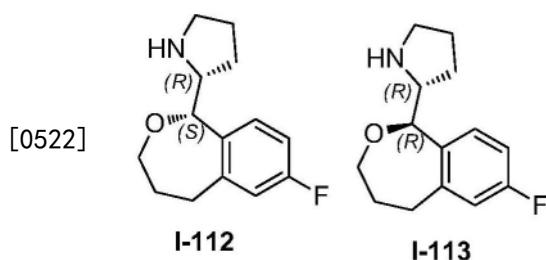


[0518] 使用类似于在实施例1.4.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-110)和(S)-2-((R)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-111),除了使用3-(2-溴-5-氟苯基)正丙醇代替3-(2-溴-4-氟苯基)正丙醇之外。

[0519] (S)-2-((S)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-110):MS(ESI):
m/z 236[M+H]⁺, ¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ7.24(dd, J¹=5.2Hz, J²=8.0Hz, 1H), 6.91-6.83(m, 2H), 5.53(brs, 1H), 4.55(d, J=8.0Hz, 1H), 4.25-4.20(m, 1H), 3.94-3.87(td, J¹=3.2Hz, J²=12.0Hz, 1H), 3.85-3.79(q, J=8.0Hz, 1H), 3.27-3.21(m, 1H), 3.12-3.01(m, 2H), 2.97-2.91(m, 1H), 2.06-1.72(m, 5H), 1.66-1.54(m, 1H)。

[0520] (S)-2-((R)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-111):MS(ESI):
m/z 236[M+H]⁺, ¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ7.25-7.22(dd, J¹=6.0Hz, J²=8.0Hz, 1H), 6.90-6.84(m, 2H), 4.52(d, J=6.4Hz, 1H), 4.24-4.19(m, 1H), 3.85-3.79(td, J¹=3.6Hz, J²=11.2Hz, 1H), 3.61-3.55(m, 1H), 3.10-2.86(m, 4H), 2.21(brs, 1H), 2.06-1.75(m, 6H)。

[0521] 实施例1.4.6. (R)-2-((S)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-112)和(R)-2-((R)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-113)。

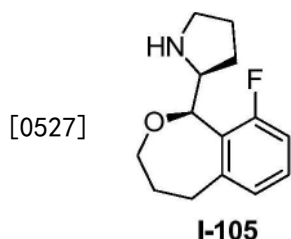


[0523] 使用类似于在实施例1.4.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-112)和(R)-2-((R)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-113),除了使用3-(2-溴-5-氟苯基)正丙醇代替3-(2-溴-4-氟苯基)正丙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0524] (R)-2-((S)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-112):MS(ESI):
m/z 236[M+H]⁺, ¹HNMR(HCl盐, 400MHz, MeOD): δ7.24-7.21(dd, J¹=5.6Hz, J²=8.4Hz, 1H), 7.04-6.95(m, 2H), 5.03(d, J=3.2Hz, 1H), 4.29-4.20(m, 2H), 3.93-3.86(m, 1H), 3.44-3.33(m, 2H), 3.16-3.10(m, 1H), 3.01-2.95(m, 1H), 2.27-2.06(m, 4H), 1.97-1.85(m, 2H)。

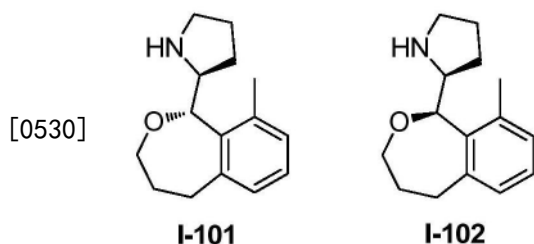
[0525] (R)-2-((R)-7-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-113):MS(ESI):
m/z 236[M+H]⁺, ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.24(dd, J¹=5.6Hz, J²=8.0Hz, 1H), 6.91-6.83(m,
2H), 5.57(brs, 1H), 4.55(d, J=8.0Hz, 1H), 4.25-4.20(m, 1H), 3.94-3.79(m, 2H), 3.27-
3.21(m, 1H), 3.12-3.01(m, 2H), 2.97-2.91(m, 1H), 2.06-1.72(m, 5H), 1.66-1.54(m, 1H)。

[0526] 实施例1.4.7. (S)-2-((R)-9-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-105)。



[0528] 使用类似于在实施例1.4.1中所描述的方法制备(S)-2-((R)-9-氟-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-105),除了使用3-(2-溴-3-氟苯基)正丙醇代替3-(2-溴-4-氟苯基)正丙醇。ESI:m/z=236(M+H)⁺。¹H NMR(HCl盐, 400MHz, MeOD): δ7.33~7.28(m, 1H), 7.06~7.01(m, 2H), 5.37(s, 1H), 4.20~4.15(m, 1H), 4.09~4.06(m, 1H), 3.68~3.60(m, 1H), 3.46~3.35(m, 3H), 2.69~2.66(m, 1H), 2.26~2.15(m, 3H), 2.01~1.96(m, 1H), 1.89~1.84(m, 2H)。

[0529] 实施例1.4.8. (S)-2-((S)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-101)和(S)-2-((R)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-102)。

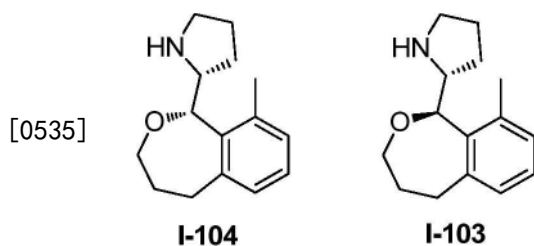


[0531] 使用类似于在实施例1.4.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-101)和(S)-2-((R)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-102),除了使用3-(2-溴-3-甲基苯基)正丙醇代替3-(2-溴-4-氟苯基)正丙醇之外。

[0532] (S)-2-((S)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-101):(ESI)
m/z:232[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.11-7.07(t, J=7.6Hz, 1H), 7.04-7.02(d, J=7.2Hz, 1H), 6.97-6.95(d, J=7.6Hz, 1H), 5.06-5.04(d, J=6.0Hz, 1H), 4.02-3.96(m, 1H), 3.61-3.46(m, 3H), 3.17-3.11(m, 1H), 2.90-2.83(m, 1H), 2.56-2.51(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.10-2.05(m, 1H), 2.04(brs, 1H), 1.84-1.57(m, 5H)。

[0533] (S)-2-((R)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-102):(ESI)
m/z:232[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, MeOD): δ7.18-7.15(t, J=7.6Hz, 1H), 7.12-7.10(d, J=6.8Hz, 1H), 7.04-7.02(d, J=7.2Hz, 1H), 5.39-5.38(d, J=3.2Hz, 1H), 4.14-4.08(m, 1H), 3.99-3.94(m, 1H), 3.61-3.35(m, 4H), 2.58-2.53(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.35-2.10(m, 3H), 2.04-1.92(m, 1H), 1.83-1.72(m, 2H)。

[0534] 实施例1.4.9. (R)-2-((S)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-104)和(R)-2-((R)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-103)。



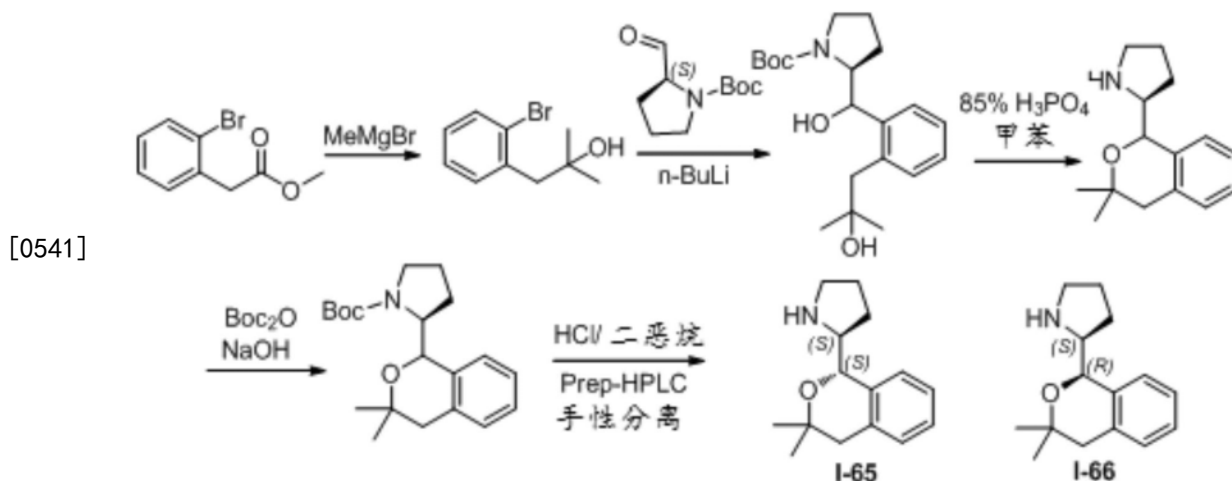
[0536] 使用类似于在实施例1.4.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-104)和(R)-2-((R)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-103),除了使用3-(2-溴-3-甲基苯基)正丙醇代替3-(2-溴-4-氟苯基)正丙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0537] (R)-2-((R)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-104): (ESI) m/z : 232 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, MeOD): δ 7.18-7.15 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12-7.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.39-5.38 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.61-3.35 (m, 4H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35-2.10 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H)。

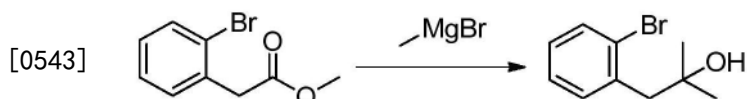
[0538] (R)-2-((R)-9-甲基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂卓-1-基)吡咯烷(I-103): (ESI) m/z : 232 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-7.07 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.06-5.04 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (brs, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.84-1.57 (m, 5H)。

[0539] 实施例1.5.方法E.根据以下实施例1.5.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0540] 实施例1.5.1. (S)-2-((S)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-65)和(S)-2-((R)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-66)。

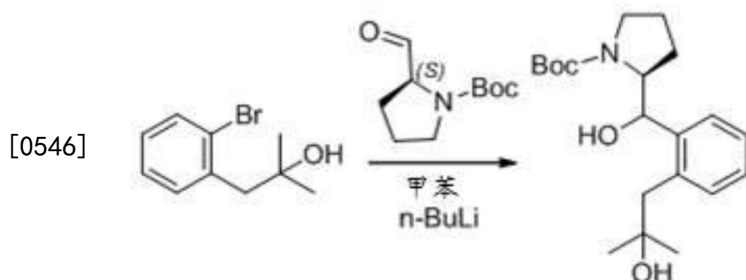


[0542] (a). 1-(2-溴苯基)-2-甲基丙-2-醇



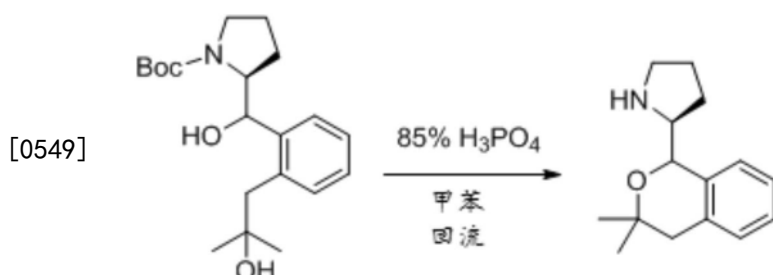
[0544] 在-78℃下向在THF(100mL)中的甲基2-(2-溴苯基)乙酸酯(5g, 21.83mmol)的溶液逐滴加入甲基溴化镁(21.83mL, 3M, 在Et₂O中)。将混合物在该温度下搅拌16h, 然后逐渐加热至室温。之后将该混合物冷却至0℃, 并加入饱和含水氯化铵(2mL)。10分钟后, 用EtOAc(3×120mL)萃取该混合物。合并有机层, 干燥、过滤和浓缩。粗产物通过硅胶色谱分析(PE: EtOAc=20:1)纯化, 获得1-(2-溴苯基)-2-甲基丙-2-醇(4.5g), 为无色油状物。

[0545] (b). (2S)-叔丁基2-(羟丙基)(2-(2-羟基-2-甲基丙基)苯基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯



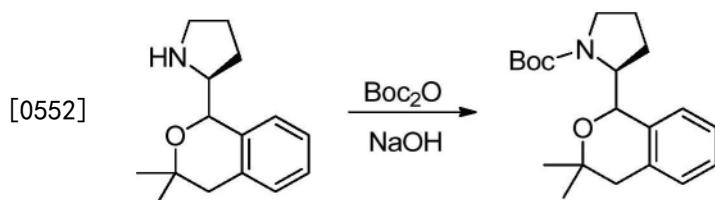
[0547] -78℃下向在甲苯(80mL)中的1-(2-溴苯基)-2-甲基丙-2-醇(4.5g, 15.71mmol)的溶液加入丁基锂(2.21g, 34.56mmol)。在-78℃下搅拌1h后, 加入在甲苯(20mL)中的(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯(4.07g, 20.42mmol)。将该混合物在-78℃下再搅拌3h。将该混合物倒入冰水中并用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机层, 经Na₂SO₄干燥、过滤和浓缩。然后通过柱色谱分析纯化残渣, 获得粗产物(0.99g)。ESI: m/z=350 (M+H⁺)。

[0548] (c). (2S)-2-(3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷



[0550] 向在甲苯(100mL)中的(2S)-叔丁基2-(羟基(2-(2-羟基-2-甲基丙基)苯基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯的溶液加入85%的磷酸(10mL)。将该反应混合物在110℃下加热16h。通过蒸馏除去甲苯并向残渣中加入水(100mL), 并用乙酸乙酯(2×80mL)洗涤。含水层用于下一步无需进一步纯化。ESI: m/z=232 (M+H⁺)。

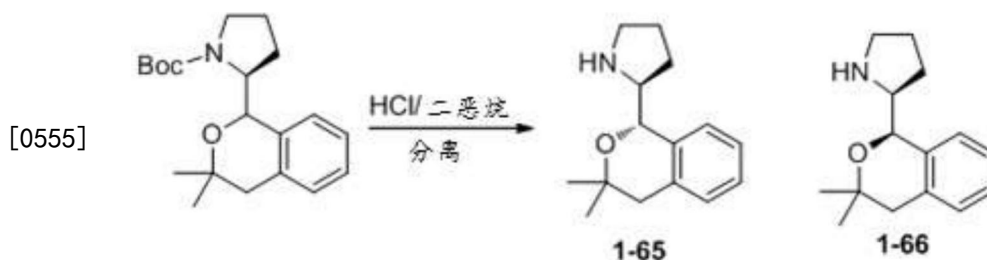
[0551] (d). (2S)-叔丁基2-(3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



[0553] 在0℃下向上步的在水中的(2S)-2-(3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷的溶液加入NaOH(0.31g, 7.86mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.72g, 7.86mmol)。将该混合物在室温下搅拌2h并然后用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机层, 用食盐水(2×60mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩, 获得残渣, 通过制备型HPLC纯化, 获得(2S)-叔丁基2-(3,3-二甲基异苯

并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯780mg,为黄色油状物。ESI: $m/z=332(M+H^+)$ 。

[0554] (e) . (S)-2-((S)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-65)和(S)-2-((R)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-66)。

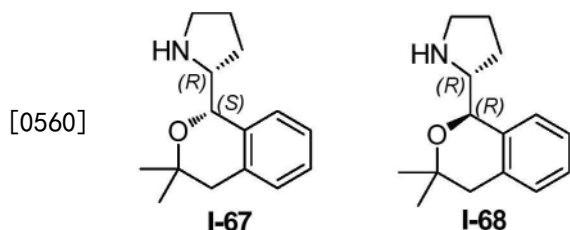


[0556] 向在乙酸乙酯(20mL)中的(2S)-叔丁基2-(3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(780mg, 2.35mmol)的溶液加入HCl/二恶烷(1.44g, 40mmol)。反应混合物在室温下搅拌4h。反应完成后,浓缩混合物并通过制备型HPLC分离残渣,获得两个非对映异构体,每个非对映异构体通过手性HPLC:AS-H(250×4.6mm, 5 μ m)和流动相:MeOH(0.1%DEA)再次纯化,获得((S)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-65)(120mg)和(S)-2-((R)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-66)(80mg)。

[0557] (S)-2-((S)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-65):ESI: $m/z=232(M+H^+)$ 。 1H NMR(HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 7.28-7.37(m, 3H), 7.19-7.21(m, 1H), 5.03(s, 1H), 4.23-4.28(m, 1H), 3.30-3.33(m, 2H), 3.06-3.10(J=15.6Hz, d, 1H), 2.64-2.68(J=16Hz, d, 1H), 2.26-2.32(m, 2H), 2.02-2.18(m, 2H), 1.43(s, 3H), 1.20(s, 3H)。

[0558] (S)-2-((R)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-66):ESI: $m/z=232(M+H^+)$ 。 1H NMR(400MHz, MeOD): δ 7.17-7.28(m, 4H), 5.23(s, 1H), 4.31-4.35(m, 1H), 3.32-3.37(m, 2H), 2.89-2.94(J=16.4Hz, d, 1H), 2.65-2.69(J=16Hz, d, 1H), 2.03-2.08(m, 1H), 1.93-1.98(m, 1H), 1.70-1.76(m, 2H), 1.44(s, 3H), 1.21(s, 3H)。

[0559] 实施例1.5.2. (R)-2-((S)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-67)和(R)-2-((R)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-68)。



[0561] 使用类似于在实施例1.5.1中所描述的方法制备(R)-2-((S)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-67)和(R)-2-((R)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-68),除了使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

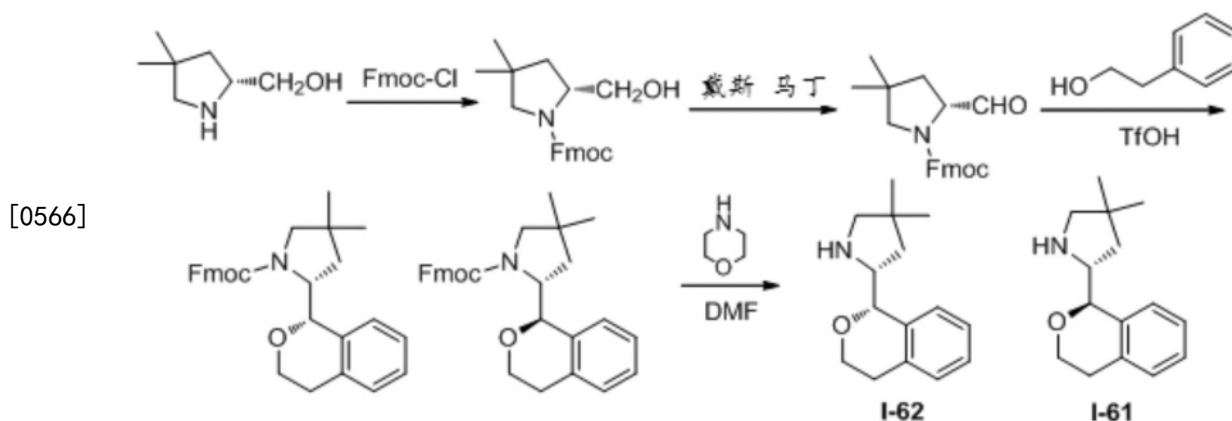
[0562] (S)-2-((S)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-67):ESI: $m/z=232(M+H^+)$ 。 1H NMR(HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 7.14-7.25(m, 4H), 5.15(s, 1H), 4.01-4.06(m, 1H), 3.24-3.32(m, 1H), 3.10-3.16(m, 1H), 2.87-2.91(J=15.6Hz, d, 1H), 2.62-2.66(J=15.6Hz, d, 1H), 1.83-1.95(m, 2H), 1.56-1.67(m, 2H), 1.41(s, 3H), 1.19(s, 3H)。

[0563] (R)-2-((R)-3,3-二甲基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-68):ESI: $m/z=232(M+$

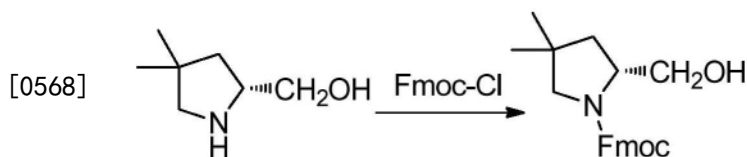
H^+)。 1H NMR (400MHz, MeOD) : δ 7.28-7.36 (m, 3H), 7.19-7.21 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.05-3.09 (J=16Hz, d, 1H), 2.64-2.68 (J=16Hz, d, 1H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。

[0564] 实施例1.6.一般方法F.按照以下实施例1.6.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0565] 实施例1.6.1. (R)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷(I-62)和(R)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷(I-61)。

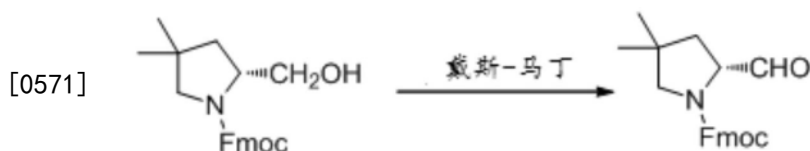


[0567] (a). (R)-(9H-茚-9-基)甲基2-(羟基甲基)-4,4-二甲基-吡咯烷-1-羧酸酯



[0569] 向在THF (100mL) 中的(R)-(4,4-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇(3.2g, 24.77mmol) 的溶液加入固体 Na_2CO_3 (7.87g, 74.30mmol)。将悬浮液冷却至 $0^{\circ}C$ 并逐滴加入茚甲氧羰酰氯(Fmoc-Cl, 9.61g, 37.15mmol)。加入后, 除去冷水浴并将反应混合物在室温下搅拌2h。加入水(200mL)。通过硅藻土垫过滤掉所生成的固体。分离滤液并用乙酸乙酯萃取(200mL \times 2)。合并的有机层用稀食盐水(50mL \times 2)洗涤, 经硫酸钠干燥、过滤和浓缩, 获得粗产物, 通过柱色谱分析(EtOAc/PE=1:10)纯化, 获得产物(7.1g), 为无色油状物。LC/MS (ESI $^{+}$): m/z=352.3 (M+H)。

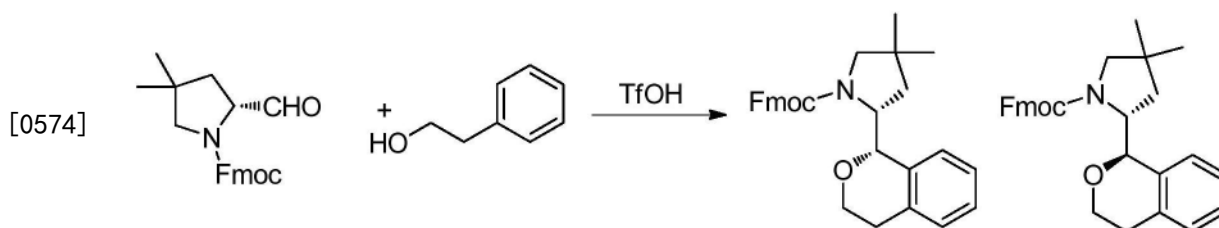
[0570] (b). (R)-(9H-茚-9-基)甲基2-甲酰基-4,4-二甲基吡咯烷-1-羧酸酯



[0572] 在 $0^{\circ}C$ 下向在DCM (80mL) 中的(R)-(9H-茚-9基) 甲基2-(羟甲基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-基-羧酸酯(7.1g, 20.20mmol) 的溶液缓慢加入戴斯-马丁试剂(25.71g, 60.61mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜并然后用 $NaHCO_3$ 猝灭反应(sat. aq. 100mL)。然后用DMC (200mL \times 2) 萃取所生成的混合物。合并的有机层用稀食盐水(50mL \times 2)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥、过滤和浓缩, 获得粗产物, 通过柱色谱分析(EtOAc/PE=1:10)纯化, 获得产物(3.25g), 为无色油状物。LC/MS (ESI $^{+}$): m/z=351.2 (M+H)。

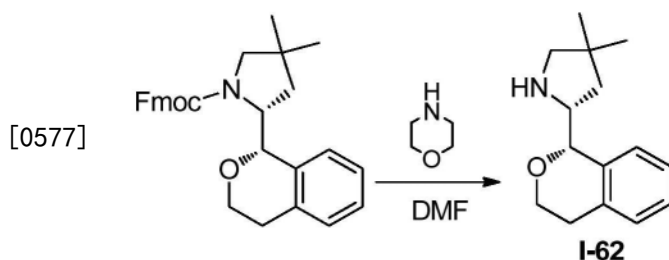
[0573] (c). (R)-(9H-茚-9-基)甲基2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷

酮-1-羧酸酯和(R)-(9H-芴-9-基)甲基2-((R)-异苯并二氢呋喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷酮-1-羧酸酯



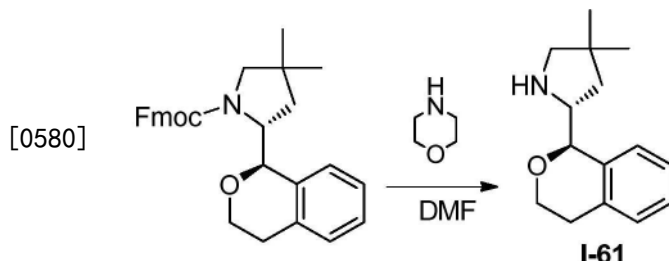
[0575] 在0℃下向在DCM(16mL)中的(R)-(9H-芴-9-基)甲基2-甲酰基-4,4-二甲基吡咯烷-1-羧酸酯(3.25g,30mmol)的溶液加入2-苯基乙醇(1.136g,9.30mmol)和TfOH(2mL)。将该混合物在室温下搅拌1h。加入固体Na₂CO₃调整pH至7-8,并加入EtOAc(300mL)。用水(100mL×2)、饱和NaCl(100mL×2)洗涤混合物,干燥并浓缩获得粗产物,通过制备型HPLC纯化获得(R)-(9H-芴-9-基)甲基2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-羧酸酯(1.02g)和(R)-(9H-芴-9-基)甲基2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-羧酸酯(1-11)(805mg)。LC-MS:454.1(M+H)。

[0576] (d)。(R)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷



[0578] 向在DMF(8mL)中的(R)-(9H-芴-9-基)甲基2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基-吡咯烷-1-羧酸酯(1.02g)的溶液加入吗啉(8mL)。将该混合物在室温下搅拌2h。过滤掉所生成的固体。向滤液中加入EtOAc(200mL)并用水(30mL×3)、饱和NaCl(30mL×3)洗涤混合物,干燥和浓缩获得残渣,通过制备型HPLC纯化获得产物(300mg)。LC-MS:232.2(M+H)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):7.28-7.10(m,4H),4.96(d,J=3.2Hz,1H),4.25-4.20(m,1H),3.80-3.72(m,2H),3.10-3.02(m,1H),2.80(d,J=10.8Hz,1H),2.70-2.61(m,2H),1.40-1.26(m,1H),1.24-1.19(m,1H),1.03(s,3H),1.01(s,3H)。

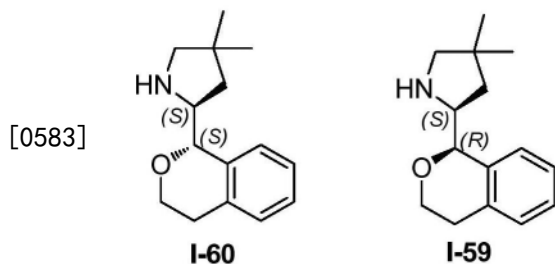
[0579] (e)。(R)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷



[0581] 向在DMF(8mL)中的(R)-(9H-芴-9-基)甲基2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-羧酸酯(805mg)的溶液加入吗啉(8mL)。将该混合物在室温下搅拌2h。过滤掉所生成的固体并向滤液中加入EtOAc(200mL)。混合物用水(30mL×3)、饱和NaCl(30mL×3)洗涤,干燥并浓缩获得残渣,通过制备型HPLC纯化获得产物(242mg)。LC-MS:232.2(M+H)。¹H

NMR (CDCl₃, 400MHz) : 7.28-7.10 (m, 4H) , 4.71 (d, J=4.0Hz, 1H) , 4.25-4.20 (m, 1H) , 3.80-3.72 (m, 2H) , 3.07-2.98 (m, 1H) , 2.80 (d, J=10.8Hz, 1H) , 2.70-2.61 (m, 2H) , 1.79-1.74 (m, 1H) , 1.68-1.63 (m, 1H) , 1.10 (s, 3H) , 1.08 (s, 3H) 。

[0582] 实施例1.6.2. (S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷(I-60)和(S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷(I-59)。



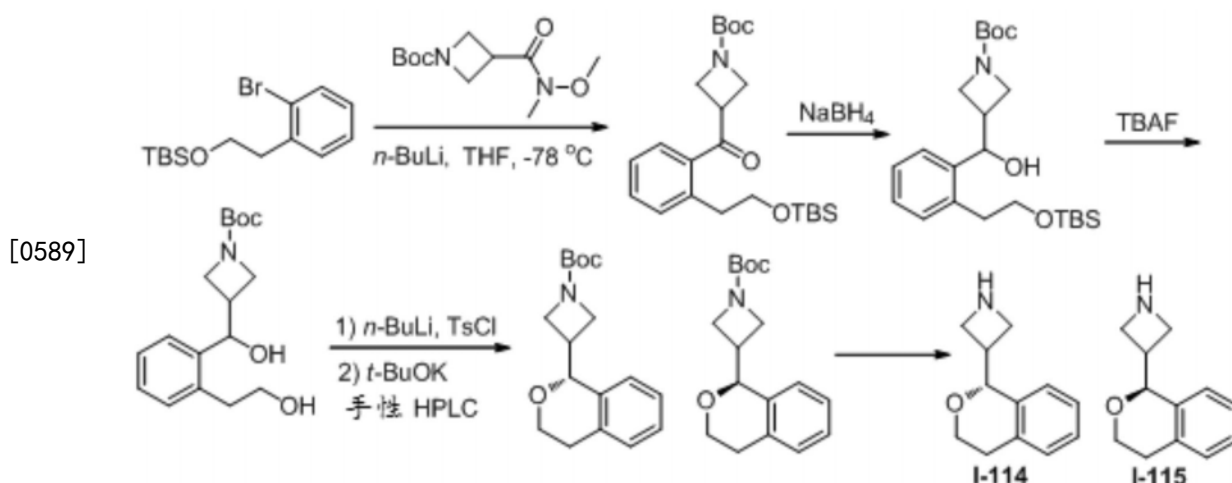
[0584] 使用类似于在实施例1.6.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷(I-60)和(S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷(I-59),除了使用(S)-(4,4-二甲基吡咯烷-2-基)甲醇代替(R)-(4,4-二甲基吡咯烷-2-基)甲醇之外。

[0585] (S)-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷(I-60):LC-MS:232.2(M+H)⁺。¹HNMR(HCl盐,DMSO-d₆,400MHz):9.62(s,1H),8.45(s,1H),7.33-7.18(m,4H),4.90(s,1H),4.32-4.28(m,1H),4.27-4.18(m,1H),3.78-3.73(m,1H),3.17-3.04(m,1H),2.83-2.66(m,2H),2.58-2.53(m,1H),2.12-1.93(m,1H),1.89-1.78(m,1H),1.17(s,3H),1.12(s,3H)。

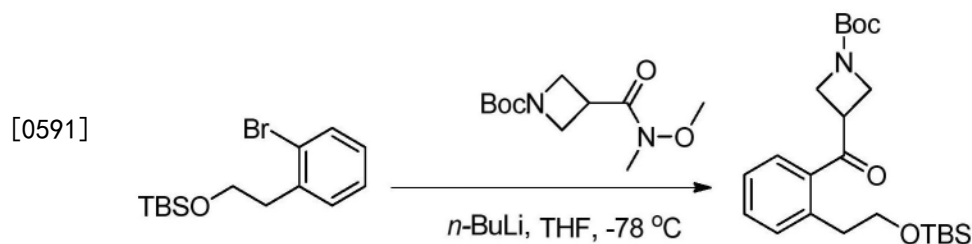
[0586] (S)-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)-4,4-二甲基吡咯烷(I-59):LC-MS:232.2(M+H)⁺。¹HNMR(HCl盐,DMSO-d₆,400MHz):9.62(s,1H),8.45(s,1H),7.33-7.18(m,4H),4.90(s,1H),4.32-4.28(m,1H),4.27-4.18(m,1H),3.78-3.73(m,1H),3.17-3.04(m,1H),2.83-2.66(m,2H),2.58-2.53(m,1H),2.12-1.93(m,1H),1.89-1.78(m,1H),1.17(s,3H),1.12(s,3H)。

[0587] 实施例1.7.方法G.根据以下实施例1.7.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0588] 实施例1.7.1. (R)-3-(异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-114)和(S)-3-(异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-115)。

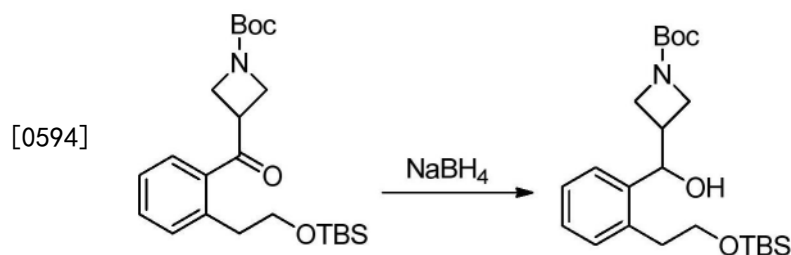


[0590] (a).叔丁基3-(2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯



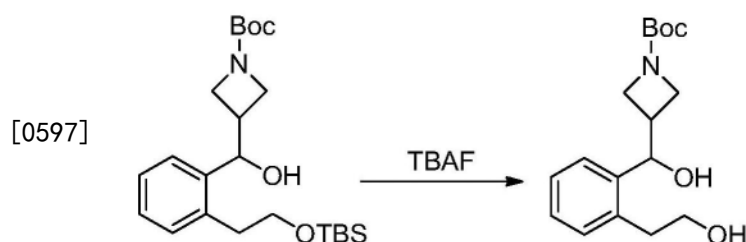
[0592] 在 -78°C 、氮气下向在干THF (200mL) 中的(2-溴苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(15.77g, 50mmol)的溶液逐滴加入正丁基锂(25mL, 60mmol, 在己烷中的2.4M溶液), 并将反应混合物在该温度下搅拌1h。向该反应混合物中逐滴加入在干THF (50mL) 中的叔丁基3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯(12.2g, 50mmol)的溶液。将反应混合物在 -78°C 下搅拌1h并然后通过加入饱和含水 NH_4Cl 溶液(50mL)猝灭。用乙酸乙酯萃取含水相并用食盐水洗涤合并的有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得残渣, 通过柱色谱分析(石油醚/乙酸乙酯: 5/1)纯化, 获得叔丁基3-(2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯(13.3g), 为无色油状物。

[0593] (b). 叔丁基3-((2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-(羟基)-甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯



[0595] 在 0°C 下向在甲醇(157mL)中的叔丁基3-(2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯(13.22g, 31.5mmol)的溶液缓慢加入硼氢化钠(1.79g, 47.25mmol)。然后将该混合物在室温下搅拌1h。除去溶剂并向残渣中加入水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)。将所生成的两相混合物转移至分液漏斗中。分离各层, 和有机相用食盐水(50mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩获得残渣, 通过柱色谱分析(乙酸乙酯/石油醚=1:5)纯化, 获得产物(13g), 为无色油状物。

[0596] (c). (叔丁基3-(羟基(2-(2-羟乙基)苯基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯



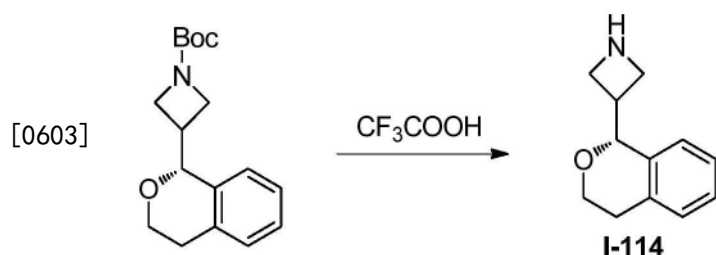
[0598] 在 0°C 下向在四氢呋喃(75mL)中的叔丁基3-((2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯基)-(羟基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯(6.5g, 15.42mmol)的溶液加入四丁基氯化铵(4.03g, 15.42mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜并除去溶剂。残渣用EtOAc (500mL)稀释, 用食盐水(4×50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过硅胶色谱分析(乙酸乙酯/石油醚=1:5)纯化, 获得产物, 为无色油状物(4.7g)。

[0599] (d) . (R) -叔丁基3- (异苯并二氢吡喃-1-基) 氮杂环丁烷-1-羧酸酯和(S) -叔丁基3- (异苯并二氢吡喃-1-基) 氮杂环丁烷-1-羧酸酯



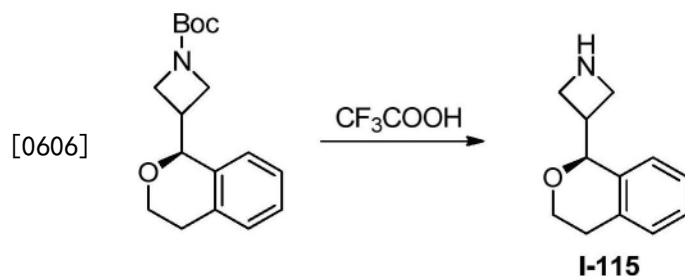
[0601] 0℃下向在甲苯(100mL)中的叔丁基3- (羟基(2- (2-羟乙基) 苯基) 甲基) 氮杂环丁烷-1-羧酸酯(4.5g, 14.64mmol) 的溶液加入正丁基锂(6.89mL, 16.54mmol)。30min后, 向该混合物加入4-甲基-苯磺酰氯(3.15g, 16.54mmol)。将该混合物在该温度下再搅拌1h并加入正丁基锂(9.15mL, 21.96mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌16h并然后倒入冰水, 并用EtOAc (3×100mL) 萃取。合并的有机层用食盐水(2×100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩, 获得残渣, 通过制备型HPLC纯化, 获得叔丁基3- (异苯并二氢吡喃-1-基) 氮杂环丁烷-1-羧酸酯的外消旋混合物, 为黄色油状物(1.5g)。然后通过手性HPLC分离外消旋体, 柱: 0Z-H (250×4.6mm, 5μm) 和流动相: MeOH (0.1% DEA), 获得(R) -叔丁基-3- (异苯并二氢吡喃-1-基) 氮杂环丁烷-1-羧酸酯和(S) -叔丁基-3- (异苯并二氢吡喃-1-基) 氮杂环丁烷-1-羧酸酯, 为无色油状物。

[0602] (e) . (R) -3- (异苯并二氢吡喃-1-基) 氮杂环丁烷(I-114)



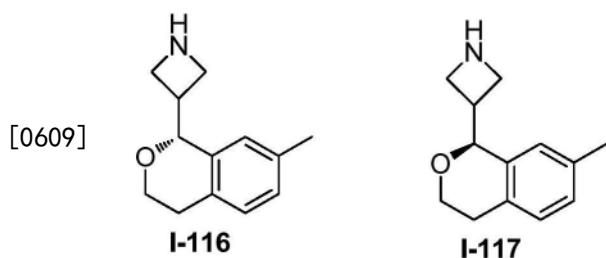
[0604] 向在DCM(10mL)中的(R) -叔丁基3- (异苯并二氢吡喃-1-基) 氮杂环丁烷-1-羧酸酯(0.4g, 1.38mmol) 的溶液逐滴加入2, 2, 2-三氟乙酸(2mL)。将该混合物在室温下搅拌2h并除去溶剂。残渣溶解在水(15mL) 中, 然后加入含水NH₄OH。用DCM (20mL×5) 萃取所生成的混合物。有机相合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩, 获得(R) -3- (异苯并二氢吡喃-1-基) 氮杂环丁烷(I-114) (0.25g), 为黄色油状物。MS (ESI): m/z 190 [M+H]⁺, ¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.26-7.17 (m, 3H), 7.13-7.06 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.77 (dd, J=10.4, 6.3Hz, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H)。

[0605] (f) . (S) -3- (异苯并二氢吡喃-1-基) 氮杂环丁烷(I-115)



[0607] 向在DCM(10mL)中的(S)-叔丁基3-(异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯(0.45g, 1.56mmol)的溶液逐滴加入2,2,2-三氟乙酸(2mL)。将该混合物在室温下搅拌2h并除去溶剂。残渣溶解在水(15mL)中,然后加入含水NH₄OH。用DCM(20mL×5)萃取所生成的混合物。有机相合并,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,获得(S)-3-(异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(0.27g),为黄色油状物。MS (ESI): m/z 190 [M+H]⁺, ¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.15-7.04 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.16 (p, J=10.2Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.65 (dd, J=10.3, 6.4Hz, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.61 (d, J=16.5Hz, 1H)。

[0608] 实施例1.7.2. ((R)-3-(7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-116)和(S)-3-(7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-117)。



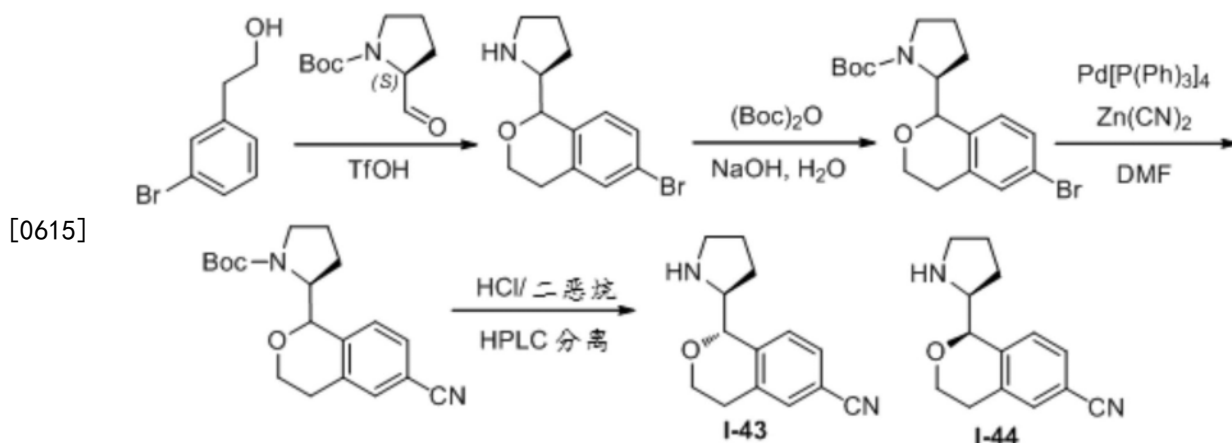
[0610] 使用类似于在实施例1.7.1中描述的方法制备(R)-3-(7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-116)和(S)-3-(7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-117),除了使用(2-溴-4-甲基苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷代替(2-溴苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷之外。

[0611] (R)-3-(7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-116): MS m/z 204 [M+H]⁺, ¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.06 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.19-3.04 (m, 1H), 2.67 (d, J=15.5Hz, 1H), 2.30 (s, 3H),

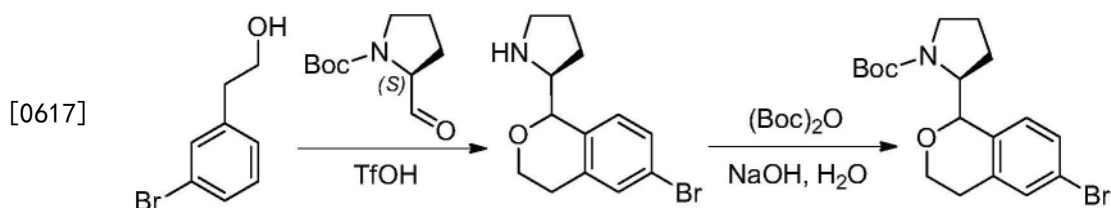
[0612] (S)-3-(7-甲基异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-117): MS m/z 204 [M+H]⁺, ¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.05 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.27 (dd, J=15.6, 7.1Hz, 2H), 3.93 (t, J=9.6Hz, 1H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.67 (d, J=15.3Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)。

[0613] 实施例1.8. 方法H. 根据以下实施例1.8.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0614] 实施例1.8.1. (S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-甲腈(I-43)和(R)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-甲腈(I-44)。

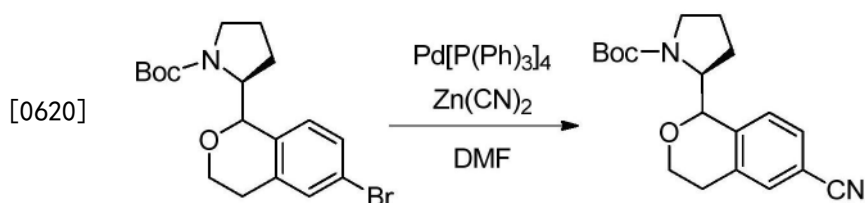


[0616] (a) . (2S) -叔丁基2- (6-溴异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯



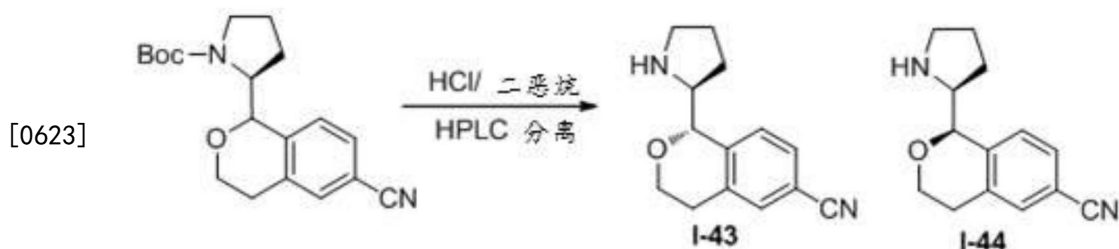
[0618] 使用一般方法A从2- (3-溴苯基) 乙醇和(S) -叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯开始制备 (2S) -叔丁基2- (6-溴异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯。

[0619] (b) . (2S) -叔丁基2- (6-氰基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯



[0621] 在微波反应器中120℃下、氮气气氛下,搅拌在DMF (20mL) 中的 (2S) -叔丁基2- (6-溴异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (3.93g, 10.31mmol)、氰化锌 (2.42g, 20.63mmol)、四 (三苯基膦) 钯 (1.19g, 1.03mmol) 的混合物。反应完成后,过滤该混合物并通过快速色谱分析纯化,获得产物 (2.2g), 为淡黄色油状物。

[0622] (c) . (S) -1- ((S) -吡咯烷-2-基) 异苯并二氢吡喃-6-甲腈 (I-43) 和 (R) -1- ((S) -吡咯烷-2-基) 异苯并二氢吡喃-6-甲腈 (I-44)。



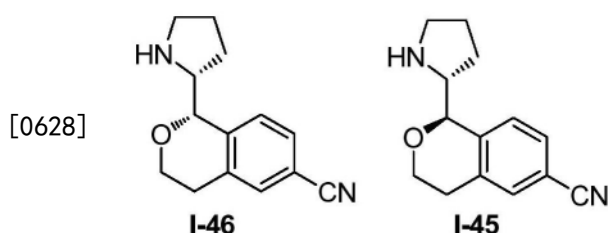
[0624] 室温下将 (2S) -叔丁基2- (6-氰基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (2.1g, 6.39mmol) 在HCl/二恶烷 (3M) (20mL) 中搅拌约2h。向该混合物中加入NH₄OH (含水) 直至pH 8~9并在真空下浓缩该混合物。粗产物通过制备型HPLC纯化获得两个非对映异构体,然后使用柱:AY-H (250×4.6mm, 5μm); 流动相:正己烷 (0.1% DEA) :EtOH (0.1% DEA) = 80:20通过手

性分离分别纯化一个非对映异构体,之后使用柱:0 j-H4.6×250mm 5 μ m,流动相:MeOH (0.1%DEA)通过手性分离另一个非对映异构体,获得I-43和I-44。MS (ESI)m/z 229.1 (M+H)⁺。

[0625] (S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-甲腈(I-43):MS (ESI)m/z 229.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.49~7.40 (m, 3H), 4.79 (s, 1H), 4.27~4.22 (m, 1H), 3.78~3.72 (m, 1H), 3.60~3.55 (m, 1H), 3.11~3.06 (m, 2H), 2.80~2.67 (m, 2H), 1.95~1.75 (m, 5H)。

[0626] (R)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-甲腈(I-44):MS (ESI)m/z:229.1 (M+H)⁺。¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 7.62 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.42~4.33 (m, 2H), 3.86~3.79 (m, 1H), 3.38~3.33 (m, 2H), 3.19~3.11 (m, 1H), 2.79 (d, J=16.8Hz, 1H), 2.11~1.93 (m, 2H), 1.79~1.72 (m, 2H)。

[0627] 实施例1.8.2. (S)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-甲腈(I-46)和(R)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-甲腈(I-45)。

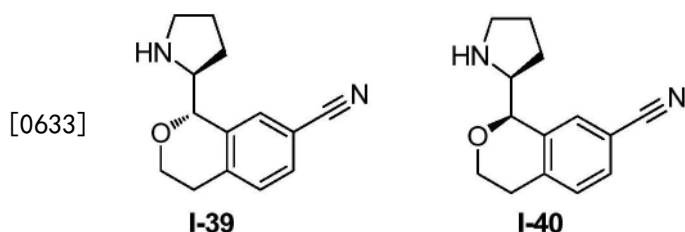


[0629] 使用类似于在实施例1.8.1中所描述的方法制备(S)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-甲腈(I-46)和(R)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-甲腈(I-45),除了使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0630] (S)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-甲腈(I-46):ESI:m/z=229 (M+H)⁺。¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 7.62-7.63 (J=6.8Hz, d, 1H), 7.43-7.45 (J=8.4Hz, d, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.64-2.77 (m, 2H), 2.77-2.81 (J=16Hz, d, 1H), 1.94-2.10 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 2H)。

[0631] (R)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-甲腈(I-45):ESI:m/z=229 (M+H)⁺。¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 7.65-7.67 (J=13.2Hz, d, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.28-4.35 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.77-2.82 (J=17.2Hz, d, 1H), 2.07-2.35 (m, 4H)。

[0632] 实施例1.8.3. (S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-39)和(R)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-40)。

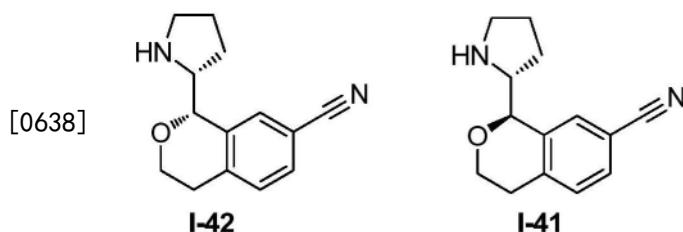


[0634] 使用类似于在实施例1.8.1中所描述的方法制备(S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-39)和(R)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-40),除了使用(4-溴苯基)乙醇代替2-(3-溴苯基)乙醇之外。

[0635] (S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-39):MS(ESI):m/z 229(M+H)⁺.¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ7.78(s,1H),7.66(dd,J=7.9,0.9Hz,1H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),5.08(s,1H),4.45-4.24(m,2H),3.87(td,J=11.4,3.3Hz,1H),3.32-3.19(m,3H),2.82(d,J=17.2Hz,1H),2.41-2.23(m,2H),2.22-1.97(m,2H)。

[0636] (R)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-40):MS(ESI):m/z 229(M+H)⁺.¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD) δ7.72(d,J=23.5Hz,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),5.25(s,1H),4.43(td,J=8.3,2.7Hz,1H),4.35(dd,J=11.4,6.0Hz,1H),3.83(td,J=11.7,2.9Hz,1H),3.38(ddd,J=11.9,10.4,7.6Hz,2H),3.18(ddd,J=17.8,11.9,6.2Hz,1H),2.82(d,J=17.0Hz,1H),2.14-1.90(m,2H),1.87-1.66(m,2H)。

[0637] 实施例1.8.4. (S)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-42)和(R)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-41)。



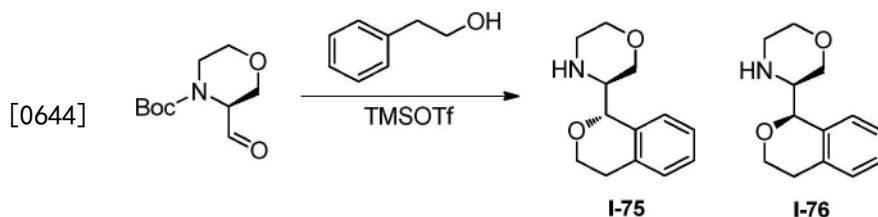
[0639] 使用类似于在实施例1.8.1中所描述的方法制备(S)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-42)和(R)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-41),除了使用2-(4-溴苯基)乙醇代替2-(3-溴苯基)乙醇和使用(R)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0640] (S)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-42):MS(ESI)m/z:229.1(M+H)⁺.¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD):δ7.70(s,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),5.25(s,1H),4.46~4.42(m,1H),4.37~4.11(m,1H),3.87~3.80(m,1H),3.42~3.32(m,2H),3.22~3.14(m,1H),2.81(d,J=16.4Hz,1H),2.10~1.82(m,2H),1.80~1.71(m,2H)。

[0641] (R)-1-((R)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-7-甲腈(I-41):MS(ESI)m/z:229.1(M+H)⁺.¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD):δ7.78(s,1H),7.65(d,J=7.6Hz,1H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),5.08(s,1H),4.36~4.59(m,2H),3.90~3.83(m,1H),3.32~3.22(m,3H),2.81(d,J=17.2Hz,1H),2.34~2.03(m,4H)。

[0642] 实施例1.9.方法I.根据以下实施例1.9.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0643] 实施例1.9.1. (S)-3-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-75)和(S)-3-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-76)



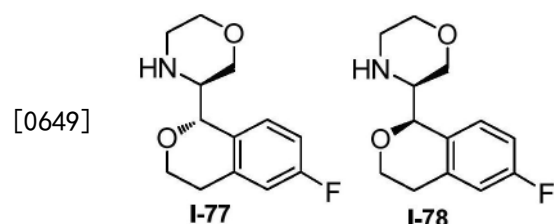
[0645] 向在DCM(10mL)中的(S)-叔丁-3-甲酰基吗啉-4-羧酸酯(0.5g,2,32mmol)的溶液加入TMSOTf(2.06g,9.28mmol)和2-苯基乙醇(0.28g,2.32mmol)。将该混合物在室温下搅拌

2h, 倒入冰水, 用DMC (2×20ml) 萃取。合并的有机层经干燥、过滤, 并除去溶剂。粗产物通过制备型HPLC纯化, 获得(S)-3-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-75) (70mg) 和(S)-3-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-76) (50mg), 为橙色油状物。

[0646] (S)-3-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-75): MS (ESI) m/z 220 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.33 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 2.73 (m, 1H)。

[0647] (S)-3-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-76): MS (ESI) m/z 220 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.22 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.98 (m, 3H), 2.63 (m, 1H)。

[0648] 实施例1.9.2. (S)-3-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-77) 和(S)-3-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-78)。



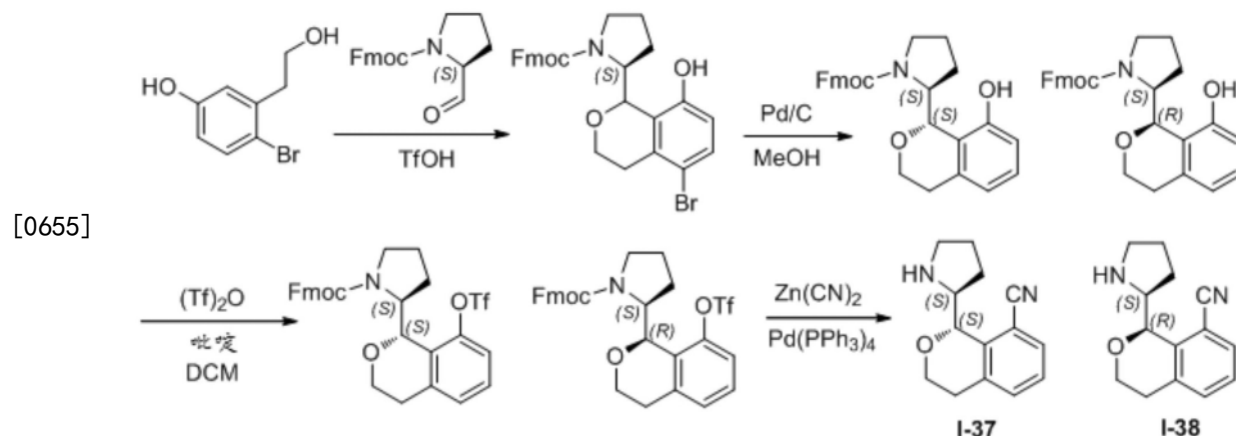
[0650] 使用类似于在实施例1.9.1中所描述的方法制备(S)-3-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-77) 和(S)-3-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-78), 除了使用2-(3-氟苯基)乙醇代替2-苯基乙醇之外。

[0651] (S)-3-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-77): MS (ESI) m/z 238 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.23 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.00 (m, 3H), 2.65 (m, 1H)。

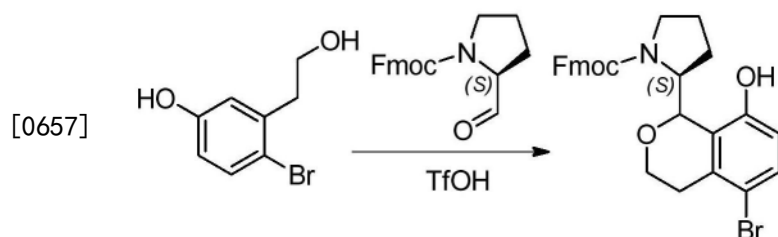
[0652] (S)-3-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吗啉(I-78): MS (ESI) m/z 238 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.23 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.67 (m, 1H)。

[0653] 实施例1.10. 方法J

[0654] 实施例1.10.1. (S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-8-甲腈(I-37) 和(R)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-8-甲腈(I-38)。

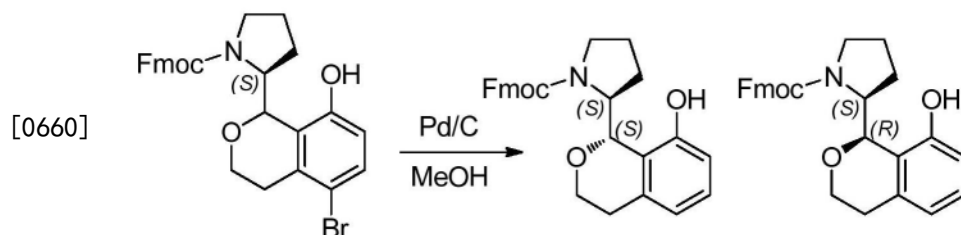


[0656] (a) . (2S) - (9H-苈-9-基) 甲基2- (5-溴-8-羟基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯



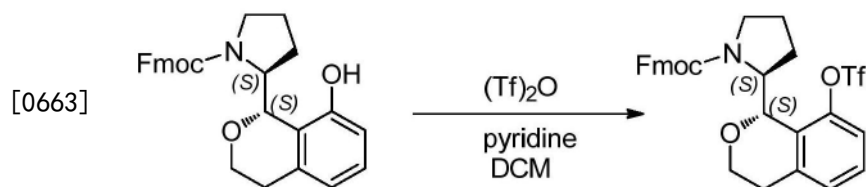
[0658] 在0℃下搅拌在甲苯(40mL)中的4-溴-3- (2-羟乙基) 苯酚(4.0g, 18.43mmol)、(S) - (9H-苈-9-基) 甲基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯(8.88g, 27.65mmol)。在该温度下向该溶液中逐滴加入三氟甲磺酸(10mL)。将混合物在0℃下再搅拌2-3h并加入冰水(10mL)。将混合物在减压下过滤,用甲醇洗涤(100mL)。在真空下浓缩滤液并然后用乙酸乙酯萃取(3×100mL)。合并的有机层用食盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤和在真空下浓缩,获得粗产物,通过柱色谱分析(石油醚:乙酸乙酯=20:1-10:1-5:1)纯化,获得所需化合物,为无色油状物。MS (ESI) m/z 520.1 (M+H)⁺

[0659] (b) . (S) - (9H-苈-9-基) 甲基2- ((S) -8-羟基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯和(S) - (9H-苈-9-基) 甲基2- ((R) -8-羟基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯



[0661] 将在活性炭上的钯10%Pd/C(3.2g)加入在甲醇(150mL)中的(2S) - (9H-苈-9-基) 甲基2- (5-溴-8-羟基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯(10.3g, 19.80mmol)的溶液中。将混合物在室温、氢气下搅拌过夜。混合物在减压下通过硅藻土垫过滤,用甲醇洗涤(3×100mL)。合并的滤液在真空下浓缩,获得粗产物,通过柱色谱分析(石油醚:乙酸乙酯=20:1-10:1-5:1)纯化,获得两个立体异构体,(S) - (9H-苈-9-基) 甲基2- ((S) -8-羟基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯(1.1g)和(S) - (9H-苈-9-基) 甲基2- ((R) -8-羟基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯(2.1g),为白色固体。MS (ESI) m/z 442.1 (M+H)⁺

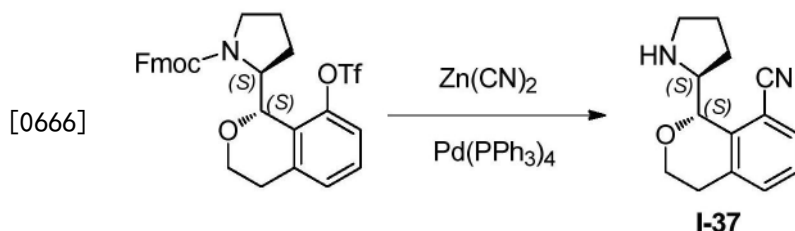
[0662] (c) . (S) - (9H-苈-9-基) 甲基2- ((S) -8- (三氟甲基磺酰氧基) 异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯



[0664] 0℃下将三氟甲磺酸酐(1.35mL, 2.26mmol)加入在二氯甲烷(60mL)中的(2S) - (9H-苈-9-基) 甲基2- (8-羟基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯(500mg, 1.13mmol)、吡啶(890mg, 11.3mmol)的溶液中。混合物在0℃下搅拌约2~3h并加入冰水(80mL)。用二氯甲烷萃取该混合物(3×100mL)。合并有机层,洗涤、干燥、过滤并在真空下浓缩,获得粗产物

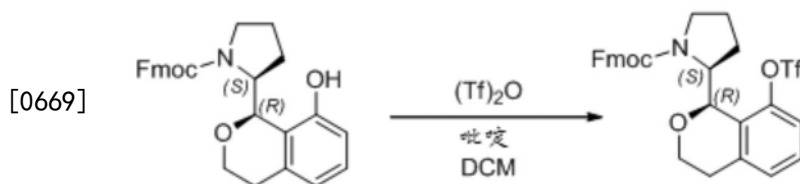
(850mg), 为淡黄色油状物, 无需进一步纯化直接用于下一步。MS (ESI) m/z 573.9 (M+H)⁺。

[0665] (d). (S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-8-甲腈 (I-37)



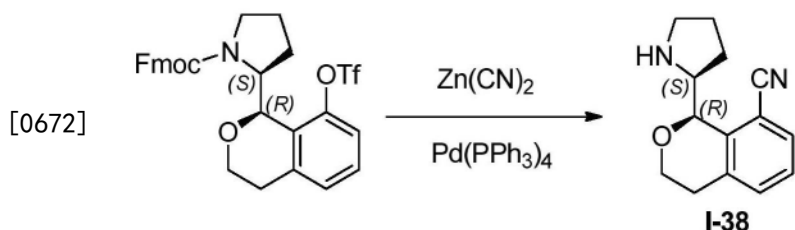
[0667] 在120℃、微波反应器中将在二甲亚砜 (6mL) 中的 (S)-(9H-芴-9-基) 甲基2-((S)-8-(三幅甲基磺酰氧基) 异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (850mg, 1.48mmol)、氰化锌 (350mg, 2.96mmol)、四(三苯基膦) 铂 (350mg, 0.30mmol) 搅拌6.5h。混合物通过硅藻土垫过滤, 用甲醇洗涤 (100mL)。滤液浓缩并加入水 (10mL)。混合物用二氯甲烷: 甲醇=20:1 (3×80mL) 萃取。有机层合并, 用食盐水 (80mL) 洗涤, 干燥、过滤并在真空下浓缩, 获得粗产物, 通过制备型HPLC纯化, 获得I-37 (158mg), 为淡黄色油状物。MS (ESI) m/z 228.9 (M+H)⁺。¹H NMR (HCl盐, 400MHz, MeOD): δ7.81 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.60~7.49 (m, 2H), 4.69 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.37~4.32 (q, J=6.4Hz, 1H), 3.97~3.89 (m, 1H), 3.85~3.78 (m, 2H), 3.74~3.66 (m, 1H), 3.19~3.10 (m, 1H), 2.86~2.82 (dd, J¹=3.2Hz, J²=13.6Hz, 1H), 2.57~2.52 (m, 1H), 2.38~2.31 (m, 1H), 2.14~1.98 (m, 2H)。

[0668] (e). (S)-(9H-芴-9-基) 甲基2-((R)-8-(三氟甲基磺酰氧基) 异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯



[0670] 0℃下将三氟甲磺酸酐 (0.33mL, 2mmol) 加入在二氯甲烷 (60mL) 中的 (2S)-(9H-芴-9-基) 甲基2-((R)-8-羟基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (441mg, 1mmol)、吡啶 (790mg, 10.0mmol) 的溶液中。混合物在0℃下搅拌约2~3h并加入冰水 (60mL)。用二氯甲烷萃取该混合物 (3×80mL)。合并有机层, 用食盐水洗涤、干燥、过滤并在真空下浓缩, 获得粗产物 (713mg), 为淡黄色油状物, 无需进一步纯化直接用于下一步。MS (ESI) m/z 573.9 (M+H)⁺。

[0671] (f). (S)-1-((R)-吡咯烷-2-基) 异苯并二氢吡喃-8-甲腈 (I-38)

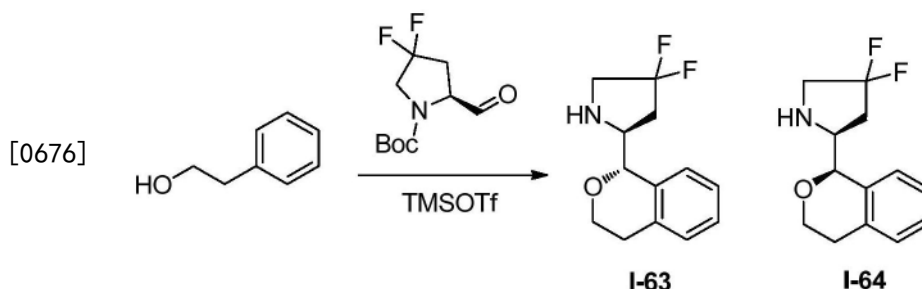


[0673] 在120℃、微波反应器中将在二甲亚砜 (6mL) 中的 (S)-(9H-芴-9-基) 甲基2-((R)-8-(三幅甲基磺酰氧基) 异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (713mg, 1.24mmol)、氰化锌 (291mg, 2.48mmol)、四(三苯基膦) 铂 (1.43g, 1.24mmol) 搅拌6.5h。混合物通过硅藻土垫过滤, 用甲醇洗涤 (100mL)。滤液浓缩并加入水 (10mL)。混合物用二氯甲烷: 甲醇=20:1 (3×

80mL) 萃取。合并的有机层用食盐水 (80mL) 洗涤, 干燥、过滤并在真空下浓缩, 获得粗产物, 通过制备型HPLC纯化, 然后使用柱: OA-H250×4.6mm 5 μ m; 溶剂: MeOH (0.1% DEA) 通过手性HPLC纯化, 获得 (S)-1-((R)-吡咯烷-2-基) 异苯并二氢吡喃-8-甲腈 (I-38), 为淡黄色油状物 (86mg)。MS (ESI) m/z 228.9 (M+H)⁺。¹H NMR (HCl, 400MHz, MeOD): δ 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.71~7.60 (m, 2H), 4.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.32~4.24 (m, 2H), 3.88~3.83 (m, 1H), 3.72~3.67 (m, 1H), 3.62~3.56 (m, 1H), 3.28~3.20 (m, 1H), 3.09~3.03 (m, 1H), 2.30~2.12 (m, 4H)。

[0674] 实施例1.11.方法K

[0675] 实施例1.11.1. (S)-4,4-二氟-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-63) 和 (S)-4,4-二氟-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-64)



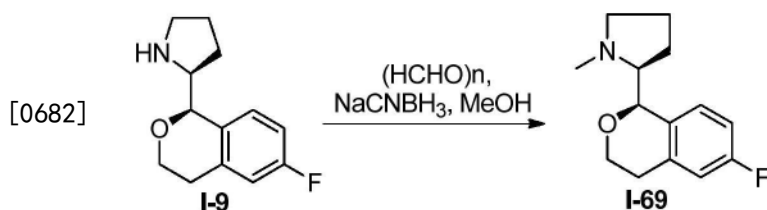
[0677] 向 (S)-叔丁基4,4-二氟-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯 (800mg, 3.4mmol) 的溶液加入 2-苯基乙醇 (0.42g, 3.4mmol) 和三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (2.27g, 10.2mmol)。反应混合物在室温下搅拌12h。向反应容器中加入水 (100mL) 并将生成的两相混合物转移至分液漏斗。分离各层, 并用DCM (2×100mL) 萃取含水相。合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下浓缩, 获得粗产物, 通过制备型HPLC纯化, 获得 (S)-4,4-二氟-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-63, 200mg) 和 (S)-4,4-二氟-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-64, 180mg)。

[0678] (S)-4,4-二氟-2-((S)-异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-63): ESI: m/z = 240 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.25-7.18 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.25 (ddd, J = 11.1, 5.8, 1.3Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.64 (d, J = 16.2Hz, 1H), 2.21-2.01 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H)。

[0679] (S)-4,4-二氟-2-((R)-异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷 (I-64): ESI: m/z = 240 (M+H⁺)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.25-7.18 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.25 (ddd, J = 11.1, 5.8, 1.3Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.64 (d, J = 16.2Hz, 1H), 2.21-2.01 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H)。

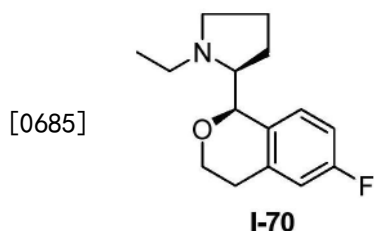
[0680] 实施例1.12.方法L. 根据以下实施例1.12.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0681] 实施例1.12.1 (S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)-1-甲基吡咯烷 (I-69)。



[0683] 室温下向在甲醇(10mL)中的(S)-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-9, 0.13g, 0.6mmol)的溶液加入(HCHO)n(0.09g, 3mmol)和NaCNBH₃(0.15g, 2.4mmol)。混合物在该温度下搅拌过夜。混合物在真空下浓缩获得残渣, 通过制备型HPLC纯化, 然后用NaHCO₃(aq. sat.)中和。溶液用DMC(50mL×2)萃取。有机层干燥、过滤, 并在真空下蒸发掉溶剂, 获得所需化合物, 为黄色油状物(80mg)。(ESI)m/z: 236[M+H]⁺。¹H NMR(HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.27~7.23(dd, J¹=5.6Hz, J²=8.8Hz, 1H), 7.04~6.98(m, 2H), 5.33(s, 1H), 4.34~4.30(m, 1H), 4.18~4.13(m, 1H), 3.87~3.80(m, 1H), 3.73~3.67(m, 1H), 3.28~3.21(q, J=8.8Hz, 1H), 3.16~3.10(m, 4H), 2.75~2.71(d, J=16.4Hz), 2.11~1.67(m, 4H)。

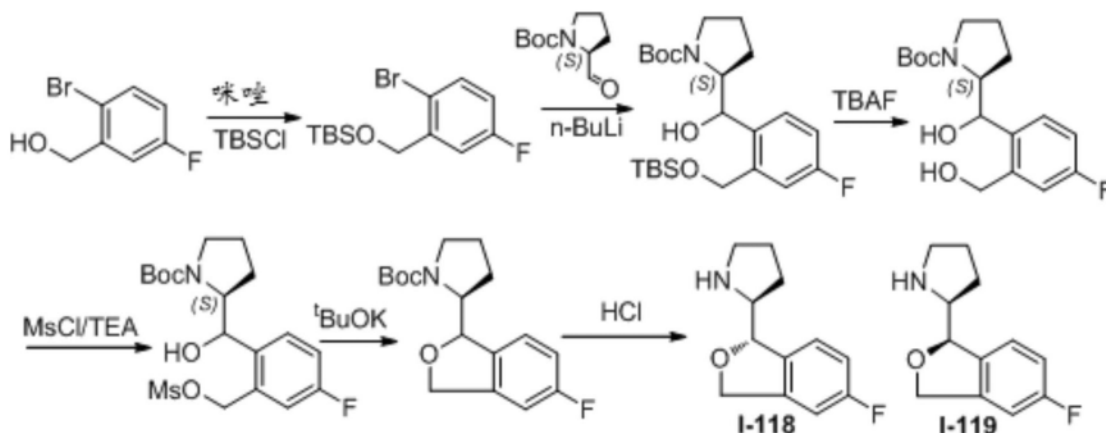
[0684] 实施例1.12.2. (S)-1-乙基-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-70)



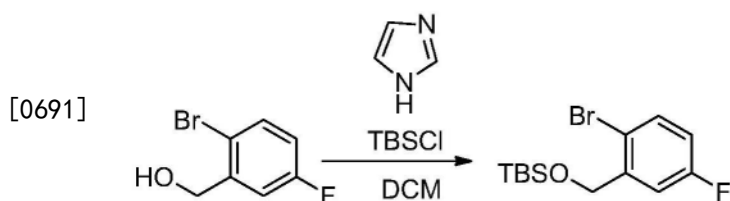
[0686] 使用类似于在实施例1.12.1中描述的方法制备(S)-1-乙基-2-((R)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-70), 除了使用乙醛代替(HCHO)n。ESI m/z: 250[M+H]⁺。¹H NMR(HCl盐, 400MHz, MeOD) δ 7.27~7.24(dd, J¹=5.6Hz, J²=8.4Hz, 1H), 7.05~6.98(m, 2H), 5.31(s, 1H), 4.37~4.30(m, 1H), 4.23~4.18(m, 1H), 3.86~3.59(m, 3H), 3.30~3.08(m, 3H), 2.75~2.71(d, J=16.4Hz, 1H), 2.08~1.94(m, 2H), 1.87~1.75(m, 2H), 1.49~1.43(t, 3H)。

[0687] 实施例1.13. 方法M. 根据以下实施例1.13.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0688] 实施例1.13.1. (S)-2-((S)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-118)和(S)-2-((R)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-119)。

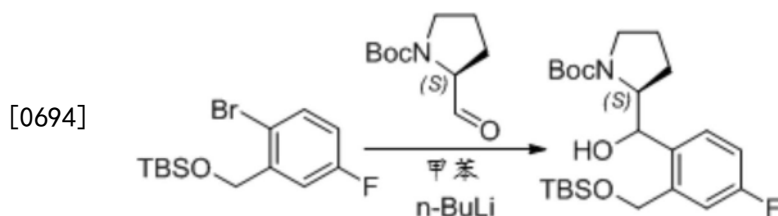


[0690] (a). (2-溴-5-氟苄氧基)(叔丁基)二甲基硅烷



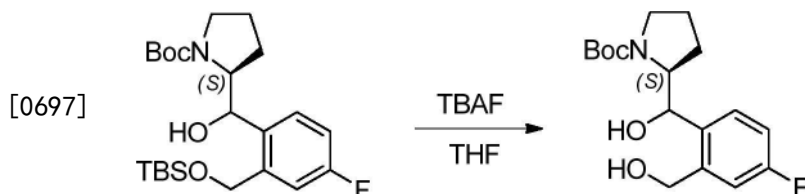
[0692] 向在DCM(750mL)中的2-(2-溴-5-氟苯基)甲醇(25.6g,124.86mmol)的溶液加入1H-咪唑(17g,249.72mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(37.64g,249.72mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h并然后用食盐水洗涤(3×200mL),经硫酸钠干燥、过滤,并在真空下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱分析(用石油醚洗脱)纯化,获得产物,为无色油状物(36.2g)。

[0693] (b). (2S)-叔丁基2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟苯基(羟基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯



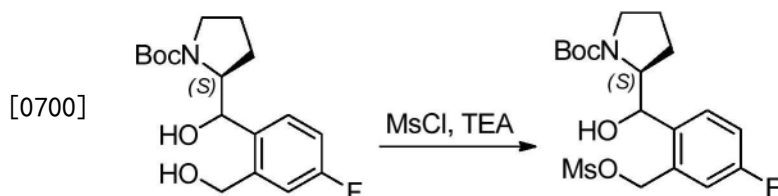
[0695] 在-78℃下向在甲苯(25mL)中的((2-溴-5-氟苄基)氧基(叔丁基)二甲基硅烷(3.19g,10mmol)的溶液逐滴加入叔丁基锂(0.96g,15mmol)。反应在0℃下搅拌1h。逐滴加入在甲苯(10mL)中的(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯(2.99g,15mmol)。反应混合物在-78℃下搅拌并倒入冰水。分离有机相并用食盐水(3×70mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下蒸发,获得粗产物,通过柱色谱分析(PE:EtOAc=15:1)纯化,获得标题化合物(4g),为无色油状物。

[0696] (c). (S)-叔丁基2-((4-氟-2-(2-羟甲基)苯基)(羟基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯



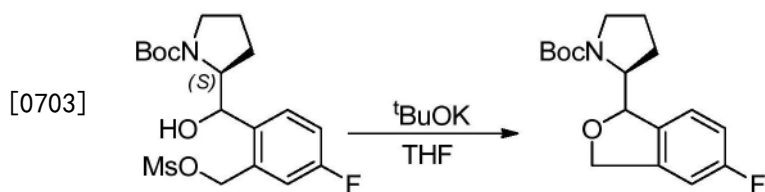
[0698] 向在四氢呋喃(100mL)中的(2S)-叔丁基2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟苯基(羟基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(5.5g,11.4mmol)的溶液加入四丁基氯化铵(2.98g,11.4mmol)。反应混合物在环境温度下搅拌16h并然后浓缩,获得残渣,用乙酸乙酯(200mL)稀释,饱和碳酸氢钠溶液中和,用食盐水洗涤(4×50mL),经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。粗产物通过硅胶色谱分析(用石油醚:乙酸乙酯=5:1洗脱)纯化,获得标题化合物,为无色油状物(3.3g),MS(ESI):m/z 326[M+H]⁺。

[0699] (d). (S)-叔丁基2-((4-氟-2-(甲磺酰氧基)甲基)-苯基(羟基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯



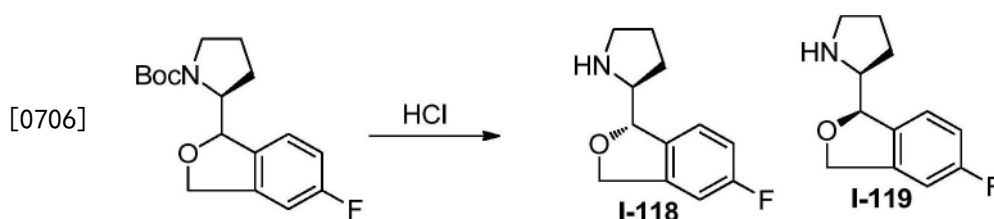
[0701] 向在乙酸乙酯(150mL)中的(2S)-叔丁基2-((4-氟-2-(羟甲基)苯基)(羟基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(3g,7.38mmol)的溶液加入甲磺酰氯(0.8g,7.01mmol)。反应混合物在室温下搅拌30min并然后用水洗涤(3×100mL)。有机层经硫酸钠干燥、过滤和浓缩,获得粗产物(3.4g),用于下一步无需进一步纯化。

[0702] (e) . (S) -叔丁基2- (5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯



[0704] 向在四氢呋喃 (150mL) 中的 (2S) -叔丁基2- ((4-氟-2- (((甲基磺酰基) 氧基) 甲基) 苯基) (羟基) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (3g, 7.44mmol) 的溶液加入2-甲基-2-丙醇钾 (2.5g, 22.32mmol)。反应混合物在室温下搅拌1h。反应完成后,向混合物中加入水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL)。分离有机层,用水洗涤 (3×80mL),经硫酸钠干燥,过滤并然后浓缩,获得残渣。残渣通过硅胶柱色谱分析 (用石油醚:乙酸乙酯=20:1洗脱) 纯化,获得标题化合物 (1.9g),为无色油状物。

[0705] (f) . (S) -2- ((S) -5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-118) 和 (S) -2- ((R) -5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-119)。

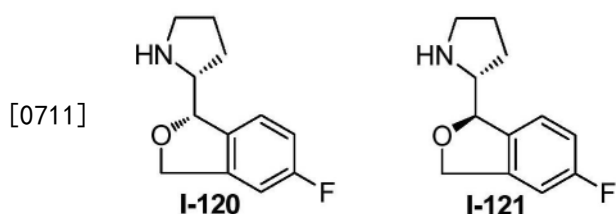


[0707] 向在甲醇 (10mL) 中的 (2S) -叔丁基2- (5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (100mg, 0.33mmol) 的溶液加入HCl/1,4-二恶烷 (0.58g, 16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h,生成两个非对映异构体的混合物,通过HPLC分离,获得 (S) -2- ((S) -5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-118) 和 (S) -2- ((R) -5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-119)。

[0708] (S) -2- ((S) -5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-118) :ESI:m/z=208 (M+H)⁺.¹HNMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) : δ 7.39-7.43 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.08-5.26 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.01-2.33 (m, 6H)。

[0709] (S) -2- ((R) -5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-119) :ESI:m/z=208 (M+H)⁺.¹HNMR (HCl盐, 400MHz, MeOD) : δ 7.35-7.38 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.15-5.26 (m, 2H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 2H), 1.62-1.79 (m, 4H)。

[0710] 实施例1.13.2. (R) -2- ((S) -5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-120) 和 (R) -2- ((R) -5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-121)。



[0712] 使用类似于在实施例1.13.1中所描述的方法制备 (R) -2- ((S) -5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-120) 和 (R) -2- ((R) -5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-121),除了使用 (R) -叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替 (S) -叔丁基2-甲酰基吡咯

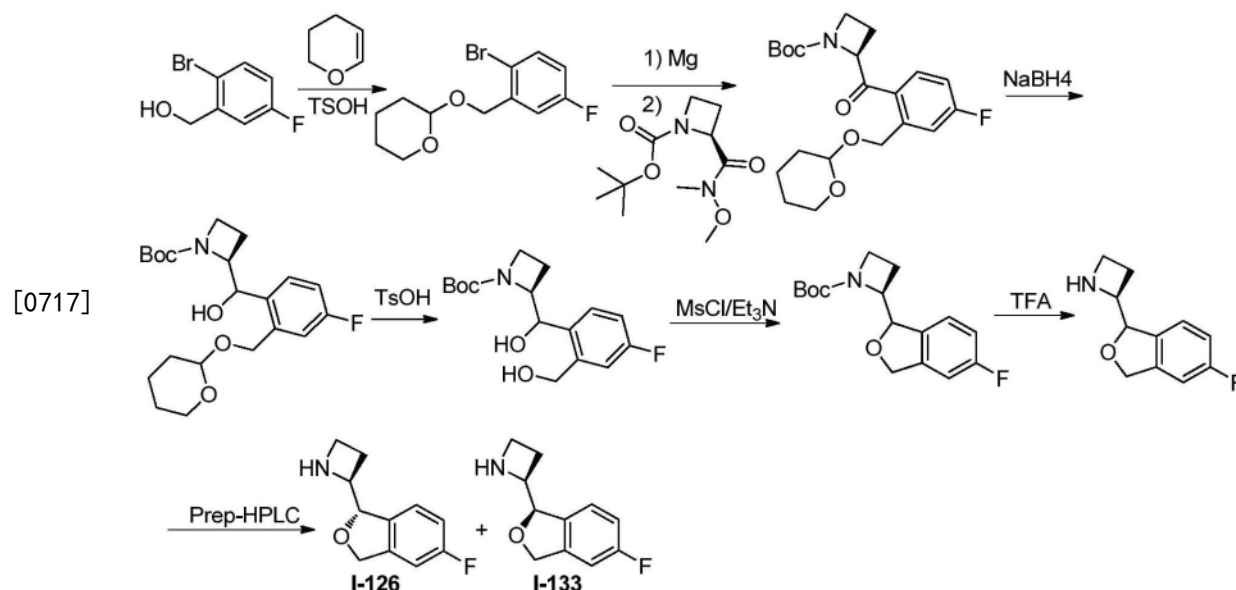
烷-1-羧酸酯之外

[0713] (R)-2-((S)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-120):ESI:m/z=208(M+H)⁺.¹HNMR(400MHz,MeOD): δ 7.36-7.40(m,1H),7.11-7.13(m,2H),5.63(s,1H),5.15-5.25(m,2H),4.14-4.18(m,1H),3.33-3.38(m,1H),1.95-2.10(m,2H),1.62-1.81(m,4H)。

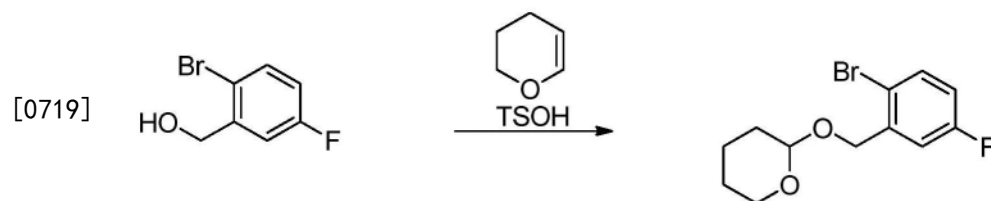
[0714] (R)-2-((R)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-121):ESI:m/z=208(M+H)⁺.¹HNMR(400MHz,MeOD): δ 7.40-7.43(m,1H),7.10-7.14(m,2H),5.39(s,1H),5.08-5.37(m,2H),3.90-3.96(m,1H),3.28-3.33(m,1H),2.08-2.35(m,6H)。

[0715] 实施例1.14.方法N.根据以下实施例1.14.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0716] 实施例1.14.1.(S)-2-((S)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-126)和(S)-2-((R)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-133)。

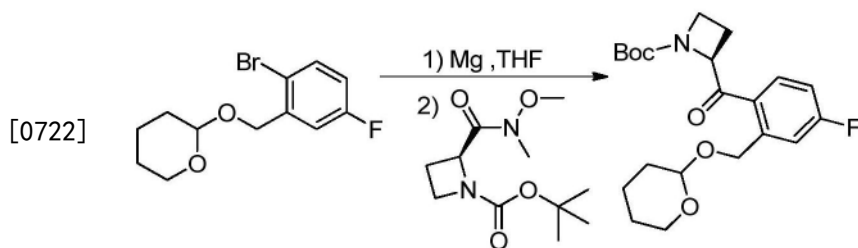


[0718] (a).2-((2-溴-5-氟苄基)氧基)四氢-2H-吡喃



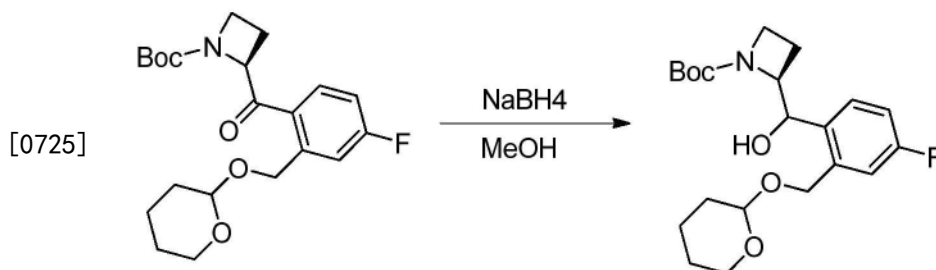
[0720] 0℃下向在二氯甲烷(200ml)中的(2-溴-5-氟苄基)甲醇(40g,195mmol)的溶液加入4-甲基苯磺酸(1g,5.85mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(24.5g,292mmol)。将混合物在室温下搅拌6h。向反应容器中加入饱和含水NaHCO₃(300mL)并将生成的两相混合物转移至分液漏斗。分离各层,并用饱和含水NaCl(2×100mL)洗涤有机相。合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。生成的油状物通过快速柱色谱分析使用EtOAc(5%)和石油醚(95%)的等度洗脱纯化,获得2-((2-溴-5-氟苄基)氧基)四氢-2H-吡喃(41.9g,145mmol),为无色油状物。

[0721] (b).(2S)-叔丁基-2-(4-氟-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯



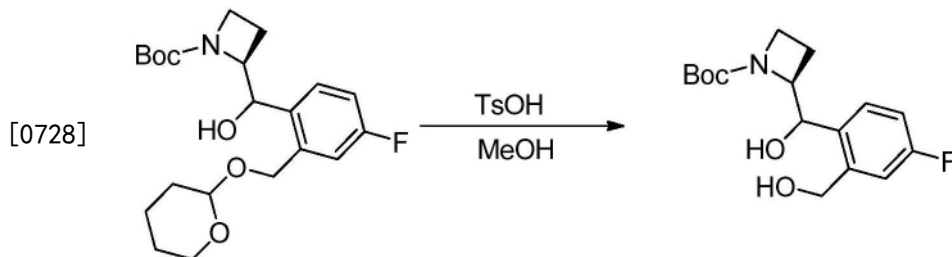
[0723] 向在THF (40mL) 中的2-((2-溴-5-氟苄基)氧基)四氢-2H-吡喃 (11.5g, 40mmol) 的溶液加入镁 (1.94g, 80mmol) 和碘粒。混合物在回流下搅拌2h。完成后,在0℃下加入(S)-叔丁基-2-(甲氧基-(甲基)-氨基甲酰基)-氮杂环丁烷-1-羧酸酯 (4.88g, 20mmol)。将反应混合物在该温度下搅拌3h。向反应容器中加入水 (100mL) 并将生成的两相混合物转移至分液漏斗。分离有机层并用EtOAc (2×100mL) 萃取含水层。合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤和在真空下浓缩,获得粗产物,通过快速柱色谱分析使用EtOAc (20%) 和石油醚 (80%) 的等度洗脱纯化,获得标题化合物 (6g),为无色油状物。

[0724] (c). (2S)-叔丁基-2-(4-氟-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)(羟基)甲基氮杂环丁烷-1-羧酸酯



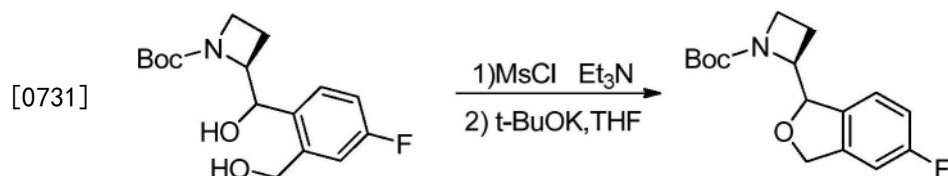
[0726] 向在MeOH (30mL) 中的 (2S)-叔丁基2-(4-氟-2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯 (6g, 15.2mmol) 的溶液加入NaBH₄ (0.575g, 15.2mmol)。混合物在室温下搅拌3h。向反应容器加入水 (100mL), 并将生成的两相混合物转移至分液漏斗和用EtOAc (2×200mL) 萃取。合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。生成的油状物通过逆相HPLC纯化获得标题化合物 (5.2g), 为白色固体。

[0727] (d). (2S)-叔丁基2-((4-氟-2-(羟基甲基)苯基)(羟基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯



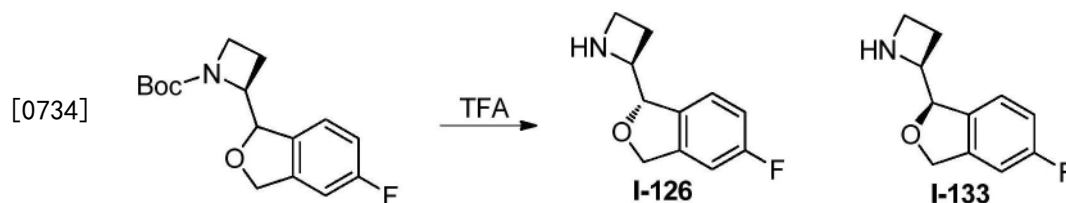
[0729] 向在MeOH (50mL) 中的 (2S)-叔丁基2-(4-氟-2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)苯基)(羟基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯 (3g, 7.58mmol) 的溶液加入4-甲基苯磺酸 (130mg, 0.758mmol)。混合物在室温下搅拌3h。向反应容器加入饱和含水NaHCO₃ (60mL), 并将生成的两相混合物转移至分液漏斗和用DCM (2×50mL) 萃取。合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。粗产物用于下一步无需进一步纯化。

[0730] (e). (2S)-叔丁基2-(5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯



[0732] 向在DCM (30ml) 中的 ((2S)-叔丁基2-((4-氟-2-(羟甲基)苯基)(羟基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯 (8g, 25.7mmol) 的溶液加入MsCl (5g, 30.1mmol)、Et₃N (0.35g, 2.57mmol)。混合物在室温下搅拌3h。除去溶剂并向残渣加入在THF (30mL) 中的t-BuOK (3.37g, 30.1mmol)。混合物在室温下搅拌5h并然后转移至分液漏斗并用DCM (2×200mL) 萃取。合并的有机物经无水硫酸钠干燥, 过滤和在真空下浓缩。生成的油状物通过快速柱色谱分析使用EtOAc (10%) 和石油醚 (90%) 的等度洗脱纯化, 获得标题化合物 (5.6g), 为白色固体。ESI: m/z = 605 (M+1)

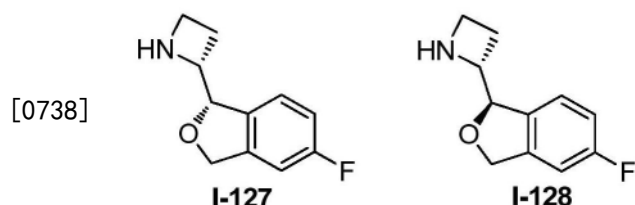
[0733] (f). (S)-2-((S)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷 (I-126) 和 (S)-2-((R)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷 (I-133)。



[0735] 向在DCM (30ml) 中的 (2S)-叔丁基2-(5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯 (5.6g, 19.3mmol) 的溶液加入TFA (2.1g, 21.2mmol)。将该混合物在0℃下搅拌3h。向反应容器加入水 (50mL), 并用固体NaHCO₃调整混合物至pH=9。将生成的两相混合物转移至分液漏斗并用DCM (3×100mL) 萃取。合并的有机物经无水硫酸钠干燥, 过滤和在真空下浓缩, 获得粗品, 通过制备型HPLC纯化, 获得 ((S)-2-((S)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷 (I-126) (200mg) 和 (S)-2-((R)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷 (I-133), 为油状物。ESI: m/z = 194 (M+H⁺)。

[0736] (S)-2-((S)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷 (I-126): ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.21 (dd, J=8.3, 4.8Hz, 1H), 7.07-6.89 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.16 (dd, J=12.7, 2.1Hz, 1H), 5.01 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.58-2.40 (m, 1H)。

[0737] 实施例1.14.2. (R)-2-((S)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷 (I-127) 和 (R)-2-((R)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷 (I-128)。



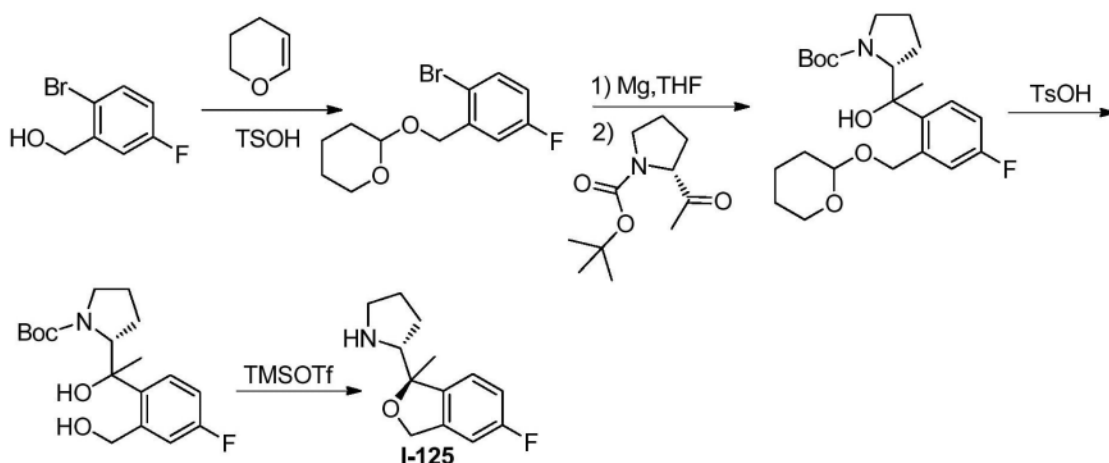
[0739] 使用类似于在实施例1.14.1中所描述的方法制备 (R)-2-((S)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷 (I-127) 和 (R)-2-((R)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷 (I-128), 除了使用 (R)-叔丁基2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替 (S)-叔丁基2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯之外。

[0740] (R)-2-((S)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷(I-127):ESI:m/z=194(M+H⁺).¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.25(dd,J=8.3,4.8Hz,1H),7.09-6.96(m,2H),5.33(s,1H),5.20(dd,J=12.7,1.9Hz,1H),5.03(dd,J=12.7,1.1Hz,1H),4.90-4.81(m,1H),4.01(dd,J=18.9,9.3Hz,1H),3.78(td,J=10.1,5.5Hz,1H),3.23(dt,J=3.3,1.6Hz,1H),2.77(ddt,J=11.9,9.9,8.6Hz,1H),2.59-2.47(m,1H),1.92-1.91(m,1H)。

[0741] (R)-2-((R)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)氮杂环丁烷(I-128):ESI:m/z=194(M+H⁺).¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.25(dd,J=8.3,4.8Hz,1H),7.09-6.96(m,2H),5.33(s,1H),5.20(dd,J=12.7,1.9Hz,1H),5.03(dd,J=12.7,1.1Hz,1H),6.84-4.36(m,8H),4.90-4.81(m,1H),4.01(dd,J=18.9,9.3Hz,1H),5.34-2.59(m,1H),3.78(td,J=10.1,5.5Hz,1H),3.23(dt,J=3.3,1.6Hz,1H),2.77(ddt,J=11.9,9.9,8.6Hz,1H),2.59-2.47(m,1H),1.92-1.91(m,1H),1.08-0.90(m,1H)。

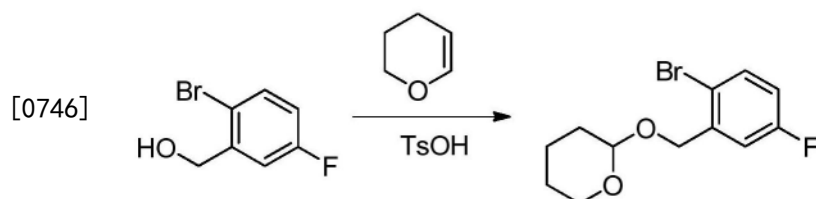
[0742] 实施例1.15.方法0.根据以下实施例1.5.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0743] 实施例1.15.1.(R)-2-((S)-5-氟-1-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-125)



[0744]

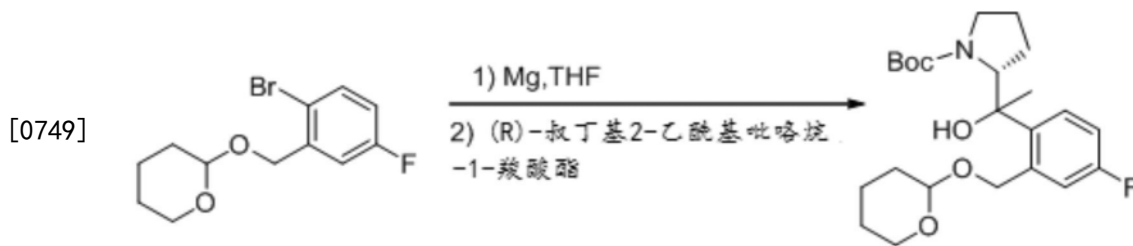
[0745] (a).2-((2-溴-5-氟苄氧基)氧基)四氢-2H-吡喃



[0746]

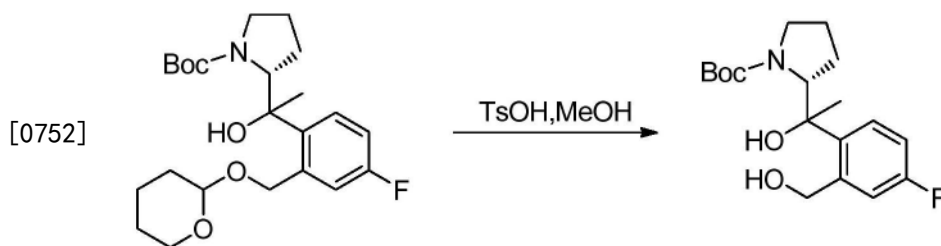
[0747] 0℃下向在CH₂Cl₂(100ml)中的(2-溴-5-氟苯基)甲醇(20g,97.5mmol)的溶液加入4-甲基苯磺酸(0.502g,2.92mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(12.2g,146mmol)。反应在环境温度下搅拌2h.完成后,向反应容器中加入饱和含水NaHCO₃(100mL)并将生成的两相混合物转移至分液漏斗.分离各层,且有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤和在真空下浓缩.生成的油状物通过快速柱色谱分析使用石油醚(100%)和EtOAc(5%)的等度洗脱纯化,获得标题化合物(22.9g),为无色油状物。

[0748] (b).(2R)-叔丁基2-(1-(4-氟-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯基)-1-羟乙基)吡咯烷-1-羧酸酯



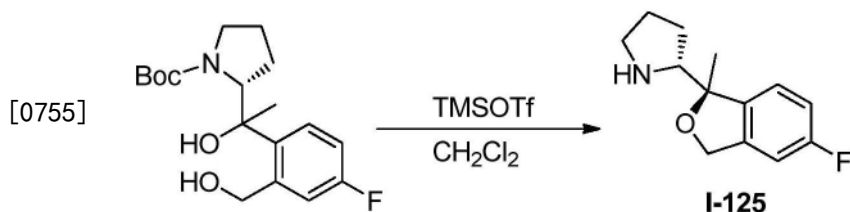
[0750] 向在THF (40ml) 中的2-((2-溴-5-氟苄基)氧基)四氢-2H-吡喃(8.67g, 30mmol)的溶液加入镁(1.45g, 60mmol)和碘粒。反应在回流下搅拌2h。完成后,在0℃下加入(R)-叔丁基2-乙酰基吡咯烷-1-羧酸酯(6.12g, 28.7mmol)。混合物在该温度下搅拌3h。完成后,向反应容器加入水(50mL),并将生成的两相混合物转移至分液漏斗和用EtOAc (2×50mL)萃取。合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤和在真空下浓缩,获得粗产物,通过快速柱色谱分析使用EtOAc (10%) 和石油醚 (90%) 的等度洗脱纯化,获得标题化合物(3.49g),为无色油状物。

[0751] (c) . (2R) -叔丁基2- (1- (4-氟-2- (羟甲基) 苯基) -1-羟乙基) 吡咯烷-1-羧酸酯



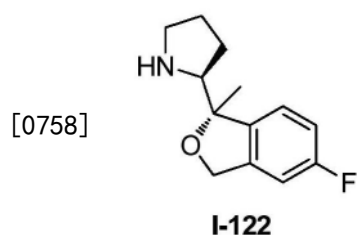
[0753] 向在MeOH(100ml)中的(2S)-叔丁基2-(1-(4-氟-2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)苯基)-1-羟乙基)甲基吡咯烷-1-羧酸酯(4g,9.44mmol)的溶液加入4-甲基苯磺酸(323mg,1.88mmol)。混合物在环境温度下搅拌6h。完成后,将溶剂在真空下蒸发,获得油状物。向反应容器加入水(100mL),并将生成的两相混合物转移至分液漏斗和用DCM(2×100mL)萃取。合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤和在真空下浓度,获得白色固体,用于下一步无需进一步纯化。ESI:m/z=340(M+H⁺)。

[0754] (d) . (R) -2- ((S) -5-氟-1-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 吡咯烷 (I-125)



[0756] 向在CH₂Cl₂ (10mL) 中的 (2R) -叔丁基2- (1- (4- 氟-2- (羟甲基) 苯基) -1- 羟乙基) 吡咯烷-1- 羧酸酯 (1.2g, 3.53mmol) 的溶液加入三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (2.33g, 10.5mmol) 。混合物在环境温度下搅拌3h。向反应容器加入水 (60mL) , 并将生成的两相混合物转移至分液漏斗和用DCM (2×60mL) 萃取。合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。生成的油状物通过逆相HPLC纯化, 获得I-125 (497mg) 。ESI: m/z = 222 (M+H)⁺ 。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.46-7.37 (m, 1H) , 7.20-7.07 (m, 2H) , 5.22 (d, J=13.0Hz, 1H) , 5.11 (d, J=13.0Hz, 1H) , 4.14 (dd, J=12.1, 4.7Hz, 1H) , 3.28 (t, J=6.9Hz, 2H) , 2.43-2.27 (m, 1H) , 2.24-2.01 (m, 3H) , 1.51 (s, 3H) 。

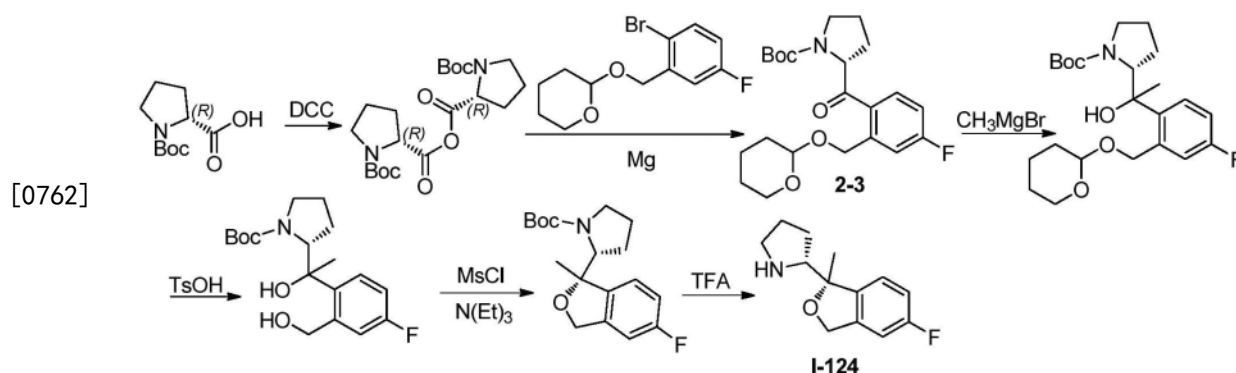
[0757] 实施例1.15.2. (S)-2-((R)-5-氟-1-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-122)



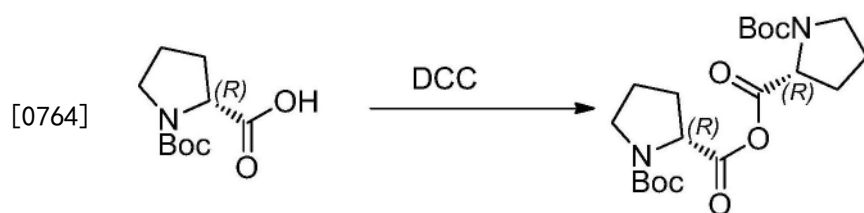
[0759] 使用类似于在实施例1.15.1中所描述的方法制备(S)-2-((R)-5-氟-1-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-122),除了使用(S)-叔丁基2-乙酰基吡咯烷-1-羧酸酯代替(R)-叔丁基2-乙酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。ESI: $m/z = 222 (M+H)^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.32 (dd, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 5.26-5.07 (m, 2H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 4H)。

[0760] 实施例1.16.方法P.根据以下实施例1.16.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0761] 实施例1.16.1. (R)-2-((R)-5-氟-1-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-124)

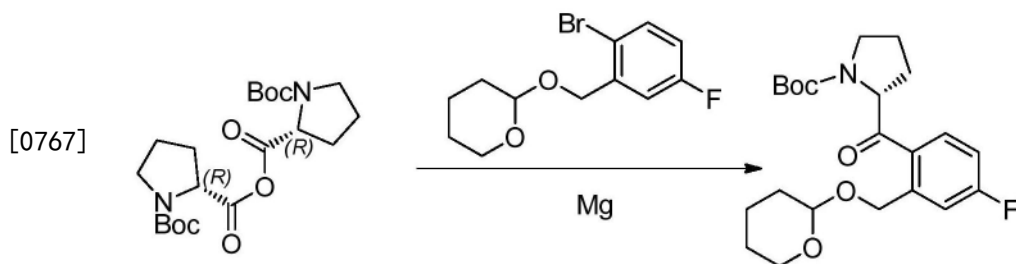


[0763] (a). (R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-酸酐



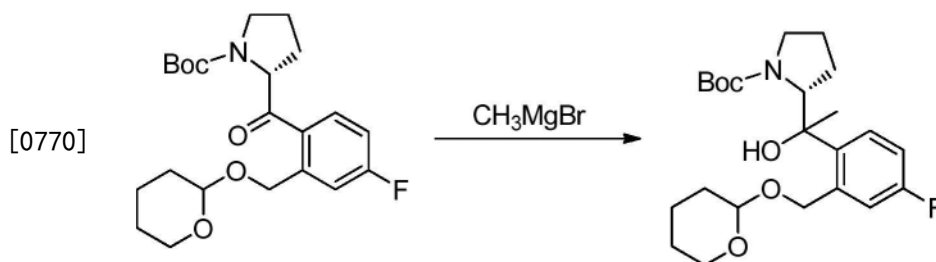
[0765] 向在 CH_2Cl_2 (100ml) 中的(R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧酸(20g, 92.9mmol)的溶液加入N,N'-甲烷二基亚基二环己胺(9.57g, 46.4mmol)。反应在室温下搅拌24h。完成后, 过滤掉白色固体。将滤液在真空下蒸发, 获得油状物。加入乙醚(100mL)后, 过滤掉固体沉淀物。滤液在真空下蒸发获得粗产物, 用于下一步无需进一步纯化。

[0766] (b). (2R)-叔丁基-2-(4-氟-2-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-1-羧酸酯



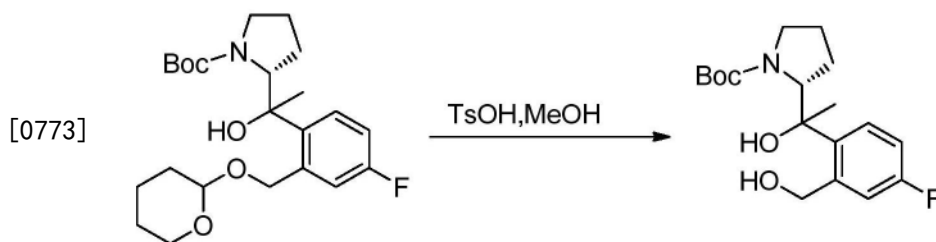
[0768] 向在THF (20mL) 中的2-((2-溴-5-氟苄基)氧基)四氢-2H-吡喃 (7g, 24.2mmol) 的溶液加入镁 (1.17g, 48.4mmol)。混合物在回流下搅拌2h。完成后,加入(4-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)苯基)-溴化镁 (7.58g, 24.2mmol)。混合物在该温度下搅拌3h。完成后,向反应容器加入水 (50mL), 并将生成的两相混合物转移至分液漏斗和用EtOAc (2×50mL) 萃取。合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。生成的油状物通过快速柱色谱分析使用EtOAc (10%) 和石油醚 (90%) 的等度洗脱纯化,获得标题化合物 (5g), 为无色油状物。

[0769] (c). (2R)-叔丁基2-(1-(4-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)苯基)-1-羟乙基)吡咯烷-1-羧酸酯



[0771] 向在THF (20mL) 中的(2R)-叔丁基2-(4-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-1-羧酸酯 (2.0g, 4.90mmol) 的溶液加入甲基溴化镁 (4.89mL, 14.7mmol)。混合物在环境温度下搅拌3h。向反应容器加入饱和含水NH₄Cl (100mL), 并将生成的两相混合物转移至分液漏斗和用EtOAc (2×100mL) 萃取。合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤和在真空下浓缩,获得粗产物,用于下一步无需进一步纯化。ESI: m/z = 446 (M+Na⁺)。

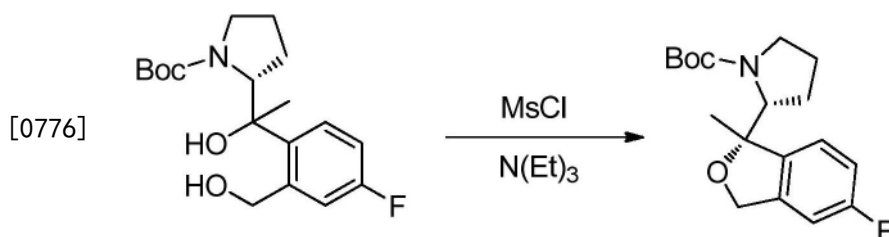
[0772] (d). (2R)-叔丁基2-(1-(4-氟-2-(羟甲基)苯基)-1-羟乙基)吡咯烷-1-羧酸酯的制备



[0774] 向在MeOH (80mL) 中的(2R)-叔丁基2-(1-(4-氟-2-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)苯基)-1-羟乙基)吡咯烷-1-羧酸酯 (2.1g, 4.95mmol) 的溶液加入4-甲基苯磺酸 (85.2mg, 495mmol)。混合物在室温下搅拌3h,并然后将溶剂在真空下蒸发获得油状物。然后向反应容器加入饱和含水NaHCO₃ (10mL), 并将生成的两相混合物转移至分液漏斗和用EtOAc (2×100mL) 萃取。合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。生成的油状物通过快速柱色谱分析使用EtOAc (20%) 和石油醚 (80%) 的等度洗脱纯化,获得标题化合物

物(1.49g),为无色油状物。ESI: $m/z=340(M+H^+)$ 。

[0775] (e). (R)-叔丁基2-((S)-5-氟-1-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



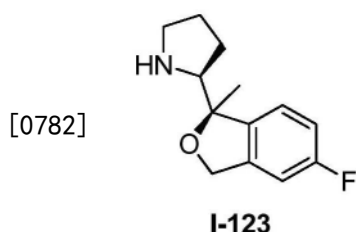
[0777] 0℃下向在CH₂Cl₂ (30ml) 中的 (2R)-叔丁基2-(1-(4-氟-2-(羟甲基)苯基)-1-羟乙基)吡咯烷-1-羧酸酯(1.6g, 4.71mmol) 的溶液加入三乙胺(2.37g, 5mmol) 并然后通过甲磺酰氯(1.61g, 14.1mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌3h。向反应容器加入水(100mL) 并将所生成的两相混合物转移至分液漏斗。分离各层,并用饱和含水NaCl (2×50mL) 洗涤有机相。合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。生成的油状物通过快速柱色谱分析使用EtOAc (10%) 和石油醚(90%) 的等度洗脱纯化,获得标题化合物(1.09g),为白色固体。

[0778] (f). (R)-2-((R)-5-氟-1-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-124)



[0780] 向在CH₂Cl₂ (10ml) 中的 (2R)-叔丁基2-(5-氟-1-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(500mg, 1.55mmol) 的溶液加入2,2,2-三氟乙酸(1.76g, 15.5mmol)。反应在室温下搅拌2h。完成后,在真空下蒸发反应混合物,获得粗产物。生成的油状物通过逆相HPLC纯化,获得I-124(200mg),为无色油状物。ESI: $m/z=222(M+1)$ 。¹H NMR (500MHz, MeOD): δ 7.25 (dd, J=8.3, 4.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=15.0, 8.6Hz, 2H), 5.18-5.03 (m, 2H), 3.58-3.41 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 4H), 1.45-1.37 (1H)。

[0781] 实施例1.16.2. (S)-2-((S)-5-氟-1-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-123)

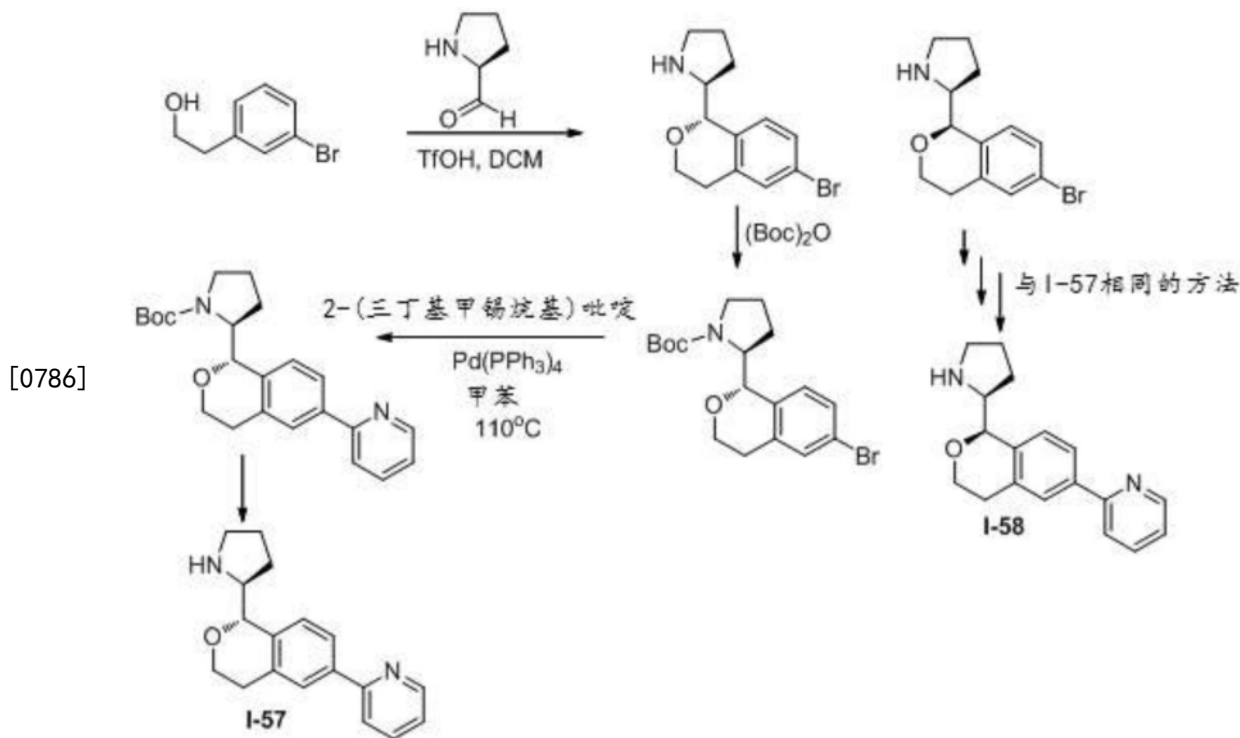


[0783] 使用类似于在实施例1.16.1中所描述的方法制备(S)-2-((S)-5-氟-1-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)吡咯烷(I-123),除了使用(S)-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-羧酸代替(R)-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-羧酸之外。ESI: $m/z=222(M+H^+)$ 。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ

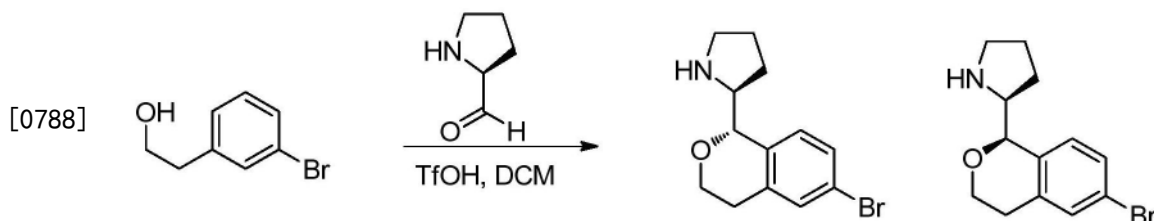
7.22 (dd, $J=8.2, 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.11-6.90 (m, 2H), 5.19-5.00 (m, 2H), 3.13-2.94 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 1.83-1.64 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H)。

[0784] 实施例1.17.方法Q

[0785] 实施例1.17.1. 2-((S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-基)吡啶 (I-57) 和2-((R)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-基)吡啶 (I-58)。

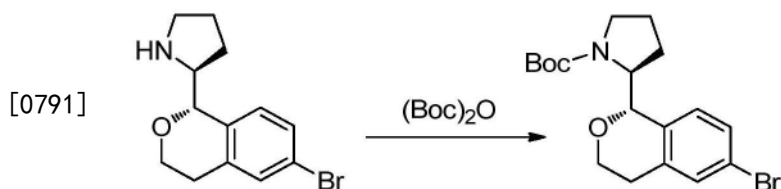


[0787] (a) (S)-2-((S)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷和(S)-2-((R)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷



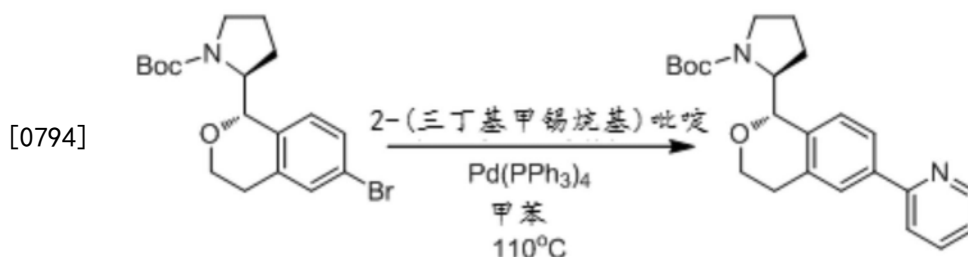
[0789] 0°C下向在DCM(100mL)中的2-(3-溴苯基)-乙醇(10g, 49.7mmol)的溶液加入(S)-吡咯烷-2-甲醛(5.9g, 59.6mmol)。逐滴加入三氟甲磺酸(37.2g, 248mmol)。添加完成后,将混合物在该温度下搅拌8h。完成后,向反应容器加入水(5mL)并将生成的两相混合物转移至分液漏斗。分离各层并用EtOAc(2×50mL)萃取含水相。合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤和在真空下浓缩,获得两种非对应异构体的混合物,通过手性HPLC(柱:OZ-H 250×mm 5μm,流动相:MeOH(0.1%DEA))分离,获得(S)-2-((S)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(6.12g)和(S)-2-((R)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(6.13g)。MS(ESI)m/z 284[M+H]⁺。

[0790] (b). (S)-叔丁基2-((S)-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



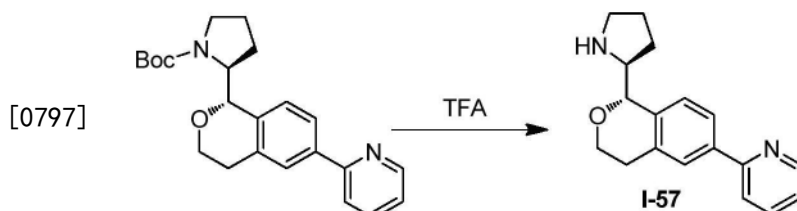
[0792] 室温下向在NaOH/水(30mL)的(S)-2-((S)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(6g, 21.2mmol)的溶液加入二碳酸二叔丁酯(5.54g, 25.4mmol)。反应在该温度下搅拌2h。完成后,将生成的两相混合物转移至分液漏斗。分离各层并用DCM(2×50mL)洗涤含水相。合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。MS(ESI)m/z:384[M+H]⁺。

[0793] (c). (S)-叔丁基2-((S)-6-(吡啶-2-基)异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



[0795] 向在甲苯(50mL)中的(S)-叔丁基2-((S)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(2g, 5.23mmol)的溶液加入2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(2.3g, 6.27mmol)和钯-三苯基膦(1:4)(6.04mg, 0.523mmol)。将混合物在110℃下搅拌6h。完成后,向反应容器加入水(5mL)并将生成的两相混合物转移至分液漏斗。分离各层并用EtOAc(2×50mL)洗涤含水相。合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。生成的油状物通过快速柱色谱分析(石油醚/EtOAc=20:1至5:1)纯化,获得标题产物(1.36g),为无色油状物。MS(ESI)m/z:381[M+H]⁺。

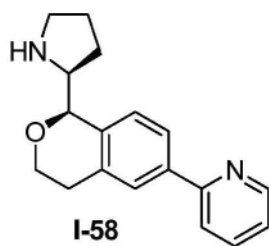
[0796] (d). 2-((S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-基)吡啶(I-57)



[0798] 0℃下向在二氯甲烷(50mL)中的(S)-叔丁基2-((S)-6-(吡啶-2-基)异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(500mg, 1.31mmol)的蓉儿逐滴加入三氟乙酸(224mg, 1.97mmol)。添加完之后,将混合物在该温度下搅拌约3h。反应完成后,获得2-((S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-基)吡啶(I-57)。MS(ESI)m/z:281[M+H]⁺。¹H NMR(HCl盐, 400MHz, MeOD): δ8.89(d, J=5.8Hz, 1H), 8.78-8.68(m, 1H), 8.46(d, J=8.2Hz, 1H), 8.10(t, J=6.8Hz, 1H), 7.97-7.86(m, 2H), 7.70(d, J=8.2Hz, 1H), 5.17(d, J=2.2Hz, 1H), 4.91(s, 1H), 4.45-4.33(m, 2H), 3.92(td, J=11.3, 3.3Hz, 1H), 3.66-3.14(m, 6H), 2.92(d, J=16.6Hz, 1H), 2.35(dt, J=16.8, 6.9Hz, 2H), 2.15(ddd, J=21.1, 13.0, 6.0Hz, 2H)。

[0799] (e). 2-((R)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-基)吡啶(I-58):

[0800]

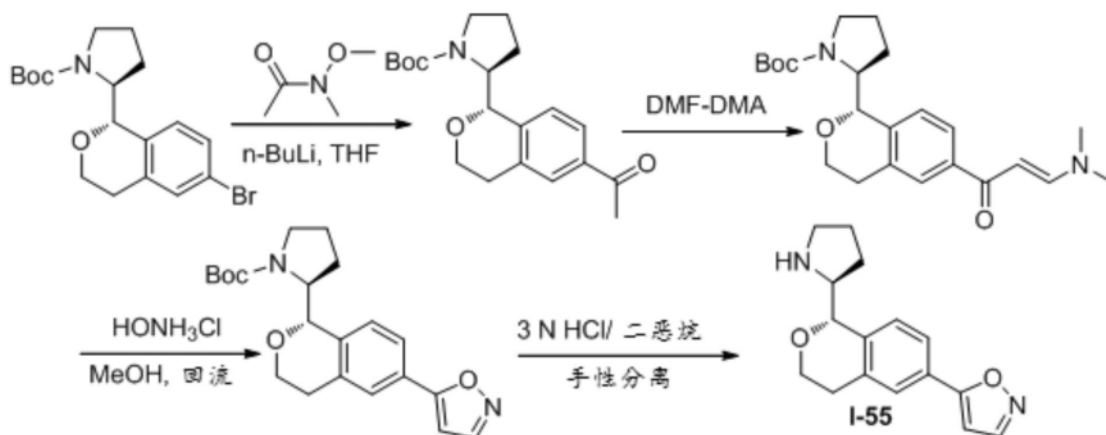


[0801] 使用与上述化合物I-57相同的方法合成I-58。(ESI) m/z : 281 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.72-8.65 (m, 1H), 7.82-7.68 (m, 3H), 7.31-7.19 (m, 3H), 5.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.23 (ddd, $J=11.1, 5.7, 1.6$ Hz, 1H), 3.77 (td, $J=11.3, 3.0$ Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.85 (dt, $J=11.1, 7.6$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.70 (dd, $J=14.3, 7.0$ Hz, 2H), 1.49 (ddd, $J=15.0, 7.7, 2.7$ Hz, 2H)。

[0802] 实施例1.18.方法R.根据以下实施例1.18.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

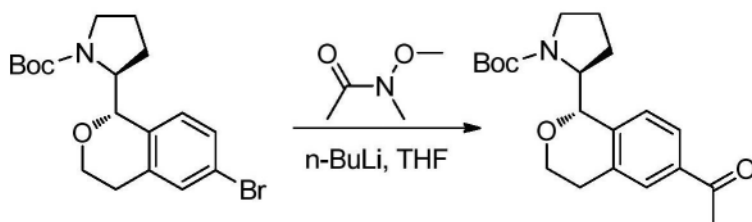
[0803] 实施例1.18.1. 5-((S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-基)异恶唑(I-55)。

[0804]



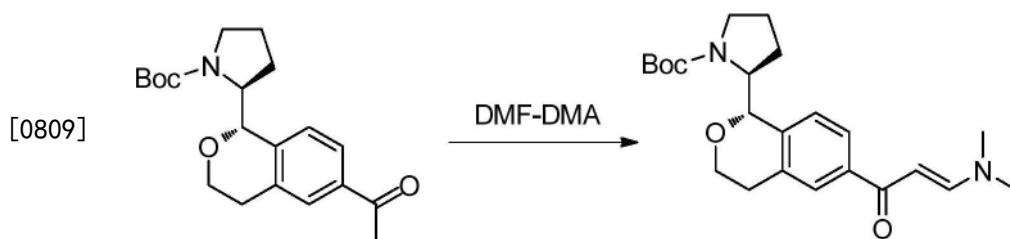
[0805] (a). (S)-叔丁基2-((S)-6-乙酰基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯

[0806]



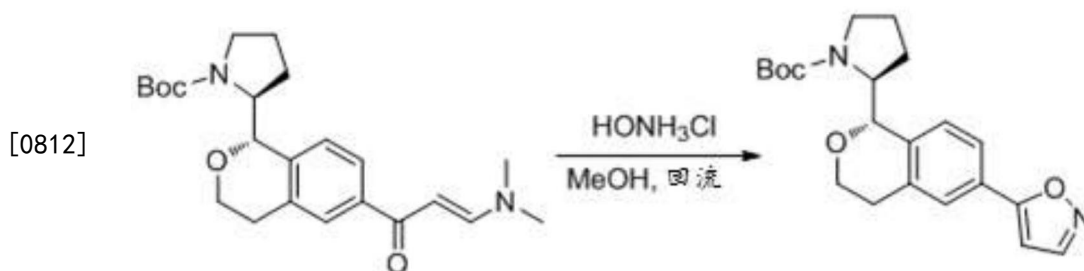
[0807] 在-78℃、氮气下,向在THF (25mL) 中的(S)-叔丁基2-((S)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(1.5g, 3.32mmol)的溶液加入n-BuLi (1.6N在己烷中) (3.1mL)。混合物在该温度下搅拌1h之后,加入在THF (2mL) 中的N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(444mg, 4.31mmol)的溶液。使混合物加热至室温并再搅拌1h。用水(100mL)淬灭混合物,用EtOAc (70mL×2)萃取,干燥和在真空下浓缩,获得粗产物,通过用PE:EtOAc=5:1洗脱的制备型TLC纯化,获得标题化合物。

[0808] (b). (S)-叔丁基2-((S)-6-((E)-3-(二甲氨基)丙烯酰基)异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



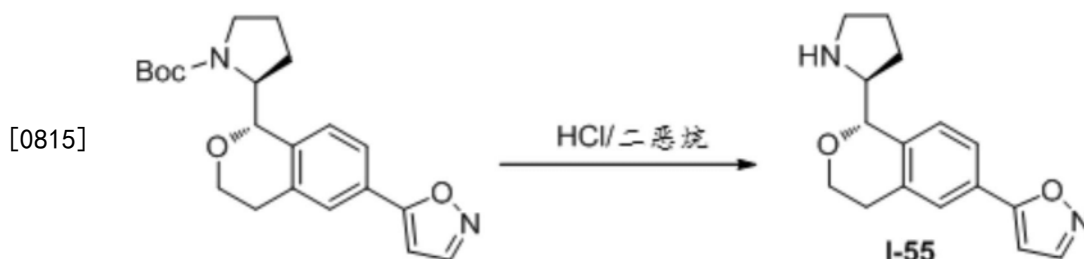
[0810] 将(S)-叔丁基2-((S)-6-乙酰基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(520mg, 1.50mmol)和DMF-DMA(0.535g, 4.5mmol)的溶液加热至100℃并搅拌过夜。混合物在真空下浓缩获得粗产物,直接用于下一步。(ESI) m/z :401[M+H]⁺。

[0811] (c). (S)-叔丁基2-((S)-6-(异恶唑-5-基)异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



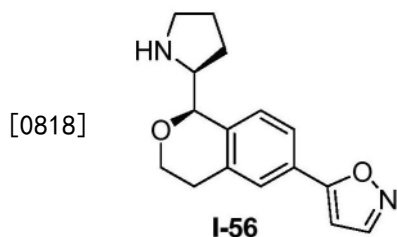
[0813] 向在MeOH(30mL)中的(S)-叔丁基2-((S)-6-(E)-3-(二甲氨基)丙烯酰基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(720mg, 0.876mmol)的溶液加入盐酸羟胺(182mg, 2.62mmol)。混合物加热至70℃并搅拌3h。混合物在真空下浓缩获得粗产物,用水(100mL)吸收,用DCM(70mL×2)萃取。干燥有机相,过滤并在真空下浓缩,获得粗产物。(ESI) m/z :315[M-56+H]⁺。

[0814] (d). 5-((S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-基)异恶唑(I-55)



[0816] 室温下向在DCM(5mL)中的(S)-叔丁基2-((S)-6-(异恶唑-5-基)异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(420mg, 0.812mmol)的溶液加入3N HCl/二恶烷(6mL)。将混合物在室温下搅拌3h并然后在真空下浓缩获得粗产物,通过制备型HPLC纯化获得残渣。该残渣经冷冻干燥获得TFA盐,用饱和NaHCO₃碱化,用DCM/MeOH=20:1(50mL×2)萃取,干燥和在真空下浓度,获得I-55。(ESI) m/z :271[M+H]⁺。¹HNMR(HCl盐, 400MHz, MeOD): δ 8.46(s, 1H), 7.81-7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.51-7.49(d, J=8.0Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 5.09(s, 1H), 4.37-4.28(m, 2H), 3.91-3.85(m, 1H), 3.30-3.23(m, 3H), 2.84-2.80(d, J=16.4Hz, 1H), 2.34-2.25(m, 2H), 2.20-2.04(m, 2H)。

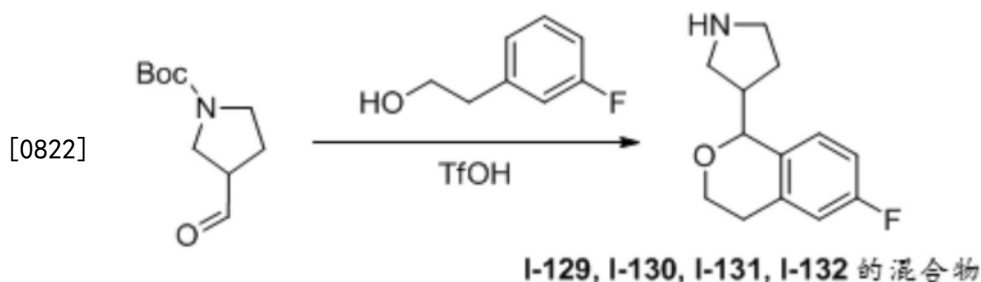
[0817] 实施例1.18.2. 5-((R)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-基)异恶唑(I-56)



[0819] 使用类似于在实施例1.18.1中描述的方法制备5-((R)-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-6-基)异恶唑(I-56),除了使用(S)-叔丁基2-((R)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-((S)-6-溴异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯。(ESI) m/z : 271 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.46-8.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.84-6.83 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.83-2.79 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H)。

[0820] 实施例1.19.方法S

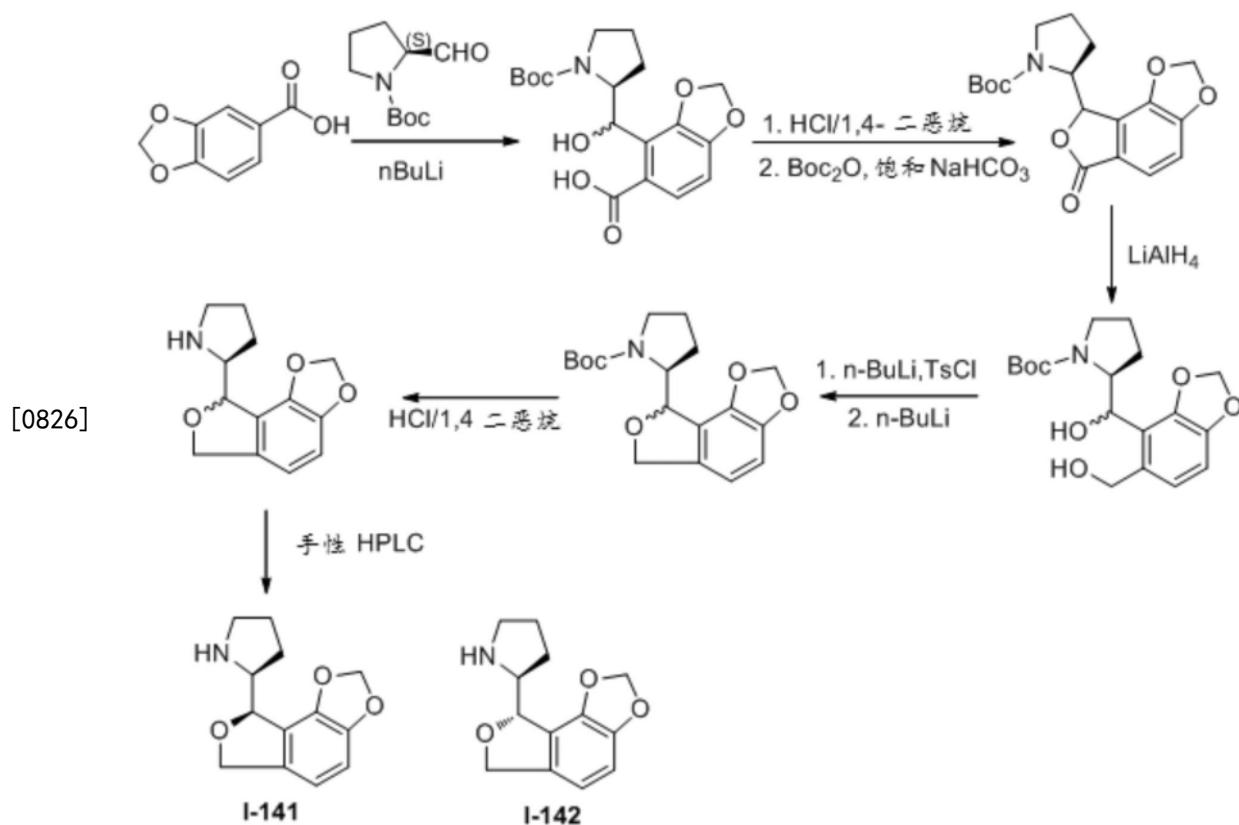
[0821] 实施例1.19.1. 3-(6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-129, I-130, I-131, I-132)



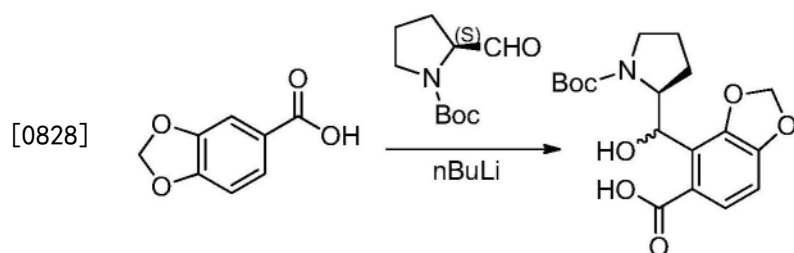
[0823] 0℃下向叔丁基3-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯(550mg, 2.76mmol)和2-(3-氟苯基)乙醇(386mg, 2.76mmol)的混合物加入三氟甲磺酸(1.24g, 8.28mmol)。将该混合物在室温下再搅拌2h。完成后,用饱和 $NaHCO_3$ (100mL)淬灭混合物直至pH>7,用DCM萃取(80mL×2)。有机层干燥并浓缩获得粗产物,通过制备型HPLC纯化获得所需化合物,为TFA盐,用饱和 $NaHCO_3$ (30mL)再次碱化,用DCM萃取(2×20mL),干燥和在真空下浓缩,获得4个立体异构体的混合物。(ESI) m/z : 222 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-7.06 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 4.80-4.78 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.25-2.76 (m, 6H), 2.63-2.58 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 1H)。

[0824] 实施例1.20.方法T

[0825] 实施例1.20.1. (S)-2-((R)-6,8-二氢-[1,3]间二氧杂环戊烯[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷(I-141)和(S)-2-((S)-6,8-二氢-[1,3]间二氧杂环戊烯[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷(I-142)。



[0827] (a) 4-(((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基) 苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸



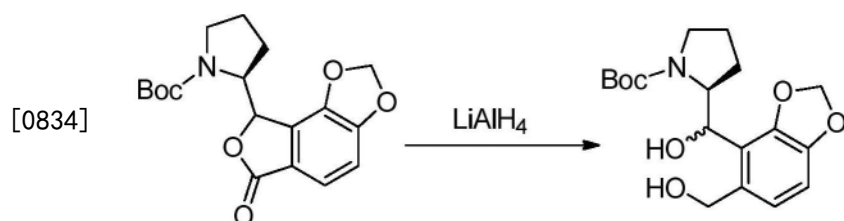
[0829] -78℃下向在四氢呋喃(30mL)中的苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸(3.32g, 20mmol)的溶液经15分钟逐滴加入在正己烷中的正丁基锂(2.5M, 17.5mL, 44.0mmol)。使反应温度缓慢升至-20℃。将混合物在该温度下搅拌1h并在此冷却至-78℃。向该混合物经5min的时间逐滴加入在四氢呋喃(5mL)中的(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯(5.97g, 15mmol)的混合物。将反应混合物搅拌6h并然后用水(100mL)在-78℃下淬灭。混合物用乙酸乙酯(3×50mL)洗涤并将合并的有机相用水萃取(50mL)。在0℃下用0.5M HCl溶液仔细调整合成的含水层至pH=5,用二氯甲烷萃取(3×50mL),经硫酸钠干燥和在真空下浓缩,获得粗4-(((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基) -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸,为黄色油状物(5.5g,纯度ca.50%);MS(ESI):m/z=366[M+H]⁺。

[0830] (b) . (2S)-叔丁基2-(6-氧-6,8-二氢-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷-1-羧酸酯



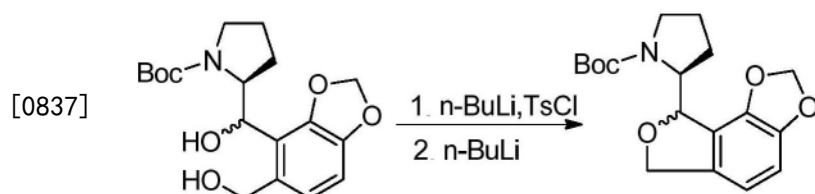
[0832] 向在甲烷(100mL)中的4-(((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)(羟基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸(5.5g,纯度:50%,7.52mmol)的溶液加入4M HCl/1,4-二恶烷(2.74g,75.2mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h并浓缩获得残渣。向残渣中加入水(30mL)、四氢呋喃(30mL)、碳酸氢钠(2.48g,29.6mmol)和二碳酸二叔丁酯(3.23g,14.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h并然后用乙酸乙酯萃取($3 \times 60\text{mL}$)。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱分析(用石油醚:乙酸乙酯=3:1洗脱)纯化,获得(2S)-叔丁基2-(6-氧-6,8-二氢-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷-1-碳酸酯,为白色固体(2.4g)。MS(ESI): $m/z=292[\text{M}-55]^+$ 。

[0833] (c) (2S)-叔丁基2-(羟基(5-(羟基甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯



[0835] 0°C 下向在四氢呋喃(100mL)中的(2S)-叔丁基2-(6-氧-6,8-二氢-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷-1-羧酸酯(2.1g,6.04mmol)的溶液一次性加入氢化铝锂(229mg,6.04mmol)。反应在 0°C 下搅拌1h并然后用水(0.5mL,在10mL四氢呋喃中, 0°C 下经5min逐滴)以及之后15%的氢氧化钠溶液(0.5mL)淬灭。混合物在 0°C 下搅拌30min并通过硅藻土过滤。滤饼用二氯甲烷(200mL)洗涤。浓缩合并的滤液获得残渣,用食盐水(50mL)稀释,用乙酸乙酯($3 \times 100\text{mL}$)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱分析(用石油醚:乙酸乙酯=1:1洗脱)纯化,获得(2S)-叔丁基2-(羟基(5-(羟基甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯,为白色固体(2.0g)。MS(ESI): $m/z=352[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

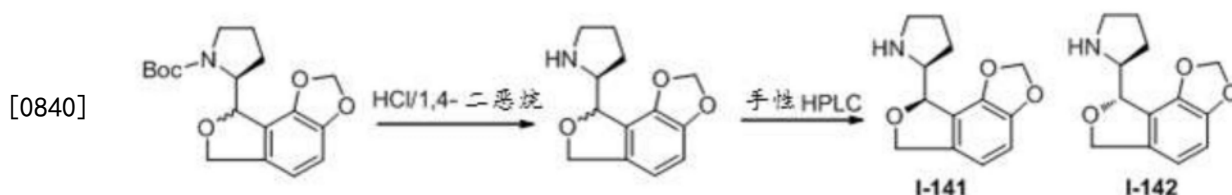
[0836] (d) . (2S)-叔丁基2-(6,8-二氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷-1-羧酸酯



[0838] -78°C 下向在四氢呋喃(120mL)中的(2S)-叔丁基2-(羟基(5-羟基甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(1.9g,5.40mmol)的溶液加入在正己烷中的正丁基锂(2.5M,2.37mL,5.94mmol)。反应在该温度下搅拌30min。然后加入在四氢呋喃

(12mL)中的4-甲基苯基-1-磺酰氯(1.13g,5.94mmol)的溶液。将反应混合物在该温度下搅拌1h后,加入在正己烷中的正丁基锂(2.5M,2.37mL,5.94mmol)的溶液。使混合物缓慢加热至室温,在室温下再搅拌16h并然后在0℃下用水(150mL)淬灭。用乙酸乙酯萃取(3×100mL)并将有机层经硫酸钠干燥和在真空下浓缩。粗产物通过制备型TLC(用石油醚:乙酸乙酯=4:1洗脱)纯化,获得(2S)-叔丁基2-(6,8-二氢-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷-1-碳酸酯,为黄色油状物(680mg)。MS(ESI): $m/z=334[M+H]^+$ 。

[0839] (e). (S)-2-((R)-6,8-二氢-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷(I-141)和(S)-2-((S)-6,8-二氢-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷(I-142)。



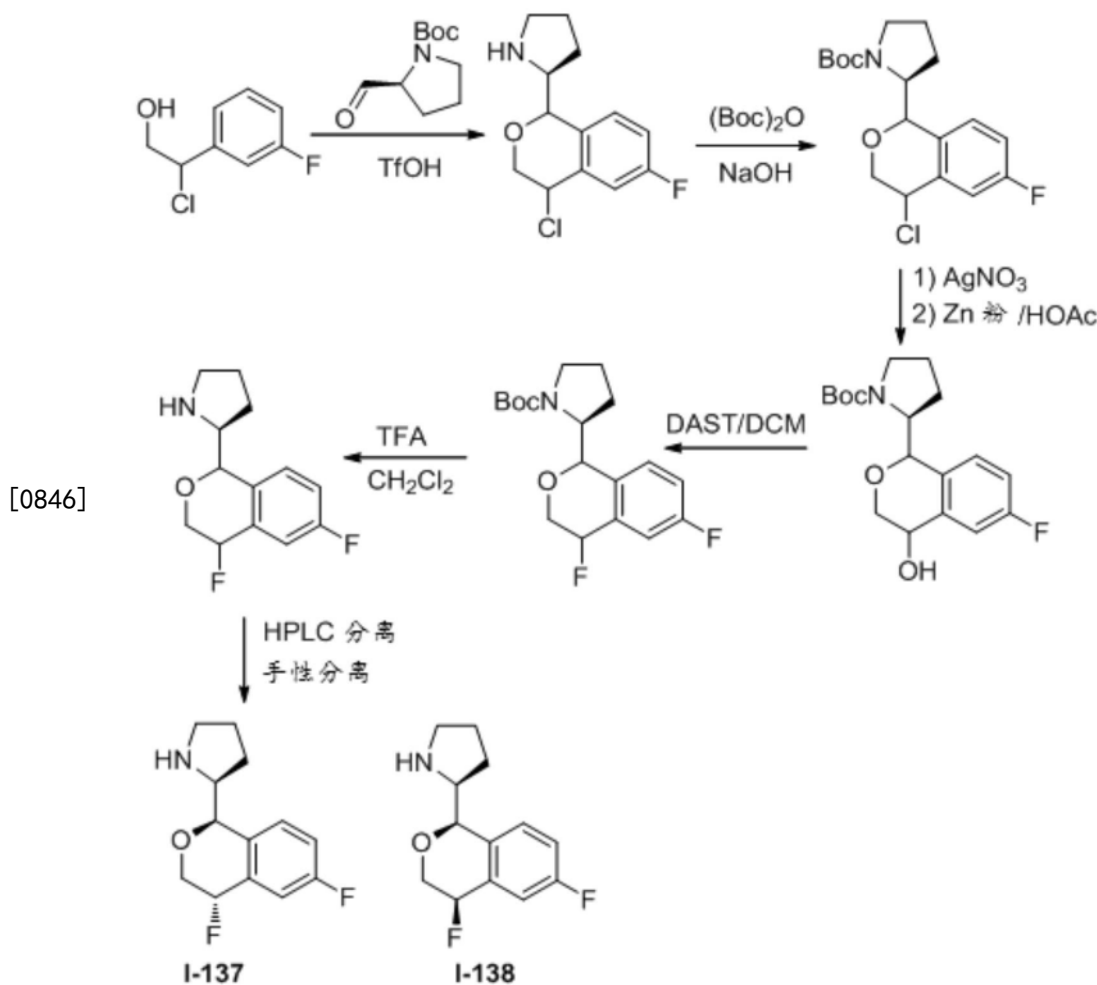
[0841] 向在二氯甲烷(10mL)中的(2S)-叔丁基2-(6,8-二氢-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷-1-羧酸酯(1.1g,3.3mmol)的溶液加入4M盐酸/1,4-二恶烷溶液(4M,2mL,8mmol)。混合物在室温下搅拌6h并在真空下浓缩获得残渣,用石油醚(50mL)、之后通过乙酸乙酯(5mL)洗涤,获得(2S)-2-(6,8-二氢-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-e]异苯并呋喃-8-基)吡咯烷的盐酸盐,为黄色固体(0.7g)。通过手性HPLC(共溶剂:MeOH(0.5% NH_4OH),柱:AS-H 4.6×250mm 5 μm)分离两个非对映异构体的混合物,获得(S)-2-((R)-6,8-二氢异苯并呋喃[4,5-d][1,3]间二氧杂环戊烯-8-基)吡咯烷(I-141,282mg,无色油状物)和(S)-2-((S)-6,8-二氢异苯并呋喃[4,5-d][1,3]间二氧杂环戊烯-8-基)吡咯烷(I-142,124mg,无色油状物)。

[0842] (S)-2-((R)-6,8-二氢异苯并呋喃[4,5-d][1,3]间二氧杂环戊烯-8-基)吡咯烷(I-141):MS(ESI): m/z 233 $[M+H]^+$; ^1H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 6.87-6.89(d, $J=8\text{Hz}$,1H),6.78-6.80(d, $J=8\text{Hz}$,1H),6.01-6.04(dd, $J=11.6\text{Hz}$,2H),5.61-5.61(d, $J=2\text{Hz}$,1H),4.90-5.18(m,2H),4.04-4.09(m,1H),3.31-3.34(m,1H),1.74-2.07(m,4H)。

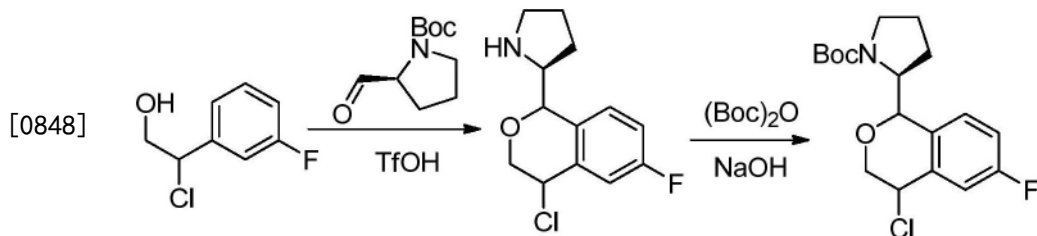
[0843] (S)-2-((S)-6,8-二氢异苯并呋喃[4,5-d][1,3]间二氧杂环戊烯-8-基)吡咯烷(I-142):MS(ESI): m/z 233 $[M+H]^+$, ^1H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 6.88-6.90(d, $J=8\text{Hz}$,1H),6.80-6.82(d, $J=8\text{Hz}$,1H),6.02-6.06(dd, $J=15.2\text{Hz}$,2H),5.40-5.41(d, $J=4\text{Hz}$,1H),5.16-5.19(d, $J=12\text{Hz}$,1H),5.02-5.04(d, $J=8\text{Hz}$,1H),3.87-3.91(m,1H),3.25-3.36(m,2H),2.28-2.31(m,1H),2.06-2.17(m,3H)。

[0844] 实施例1.21.方法U.根据以下实施例1.12.1示例的方法制备某些所提供的化合物。

[0845] 实施例1.21.1.(S)-2-((1R,4S)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-137)和(S)-2-((1R,4R)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-138)。

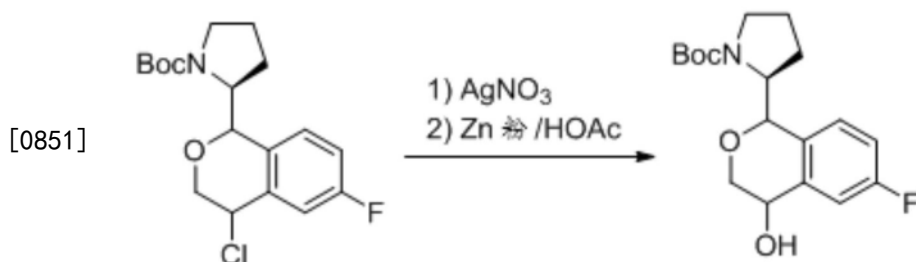


[0847] (a) . (2S) -叔丁基2- (4-氯-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯



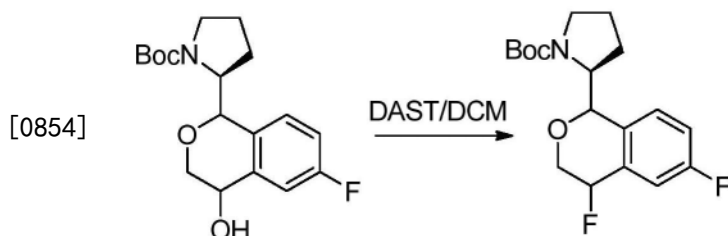
[0849] 在冰盐浴下向在二氯甲烷(300ml)中的2-氯-2-(3-氟苯基)乙醇(50g, 287mmol)的溶液逐滴加入三氟甲磺酸(129g, 861mmol)和(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯(114g, 574mmol) (内温保持 $<5^\circ\text{C}$)。添加之后,将混合物在室温下搅拌3h并然后用氢氧化钠(20% aq.) 碱化至 $\text{pH}=10$ 。加入二碳酸二叔丁酯(188g, 861mmol)。将混合物在室温下搅拌3h,用水(300mL)淬灭,并用二氯甲烷(200mL \times 2)萃取。干燥合并的有机层并在真空下浓缩,获得残渣,通过硅胶色谱分析使用石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脱来纯化,获得所需化合物(65g),为黄色油状物。

[0850] (b) . (2S) -叔丁基2- (6-氟-4-羟基异苯并二氢吡喃-1-基) 吡咯烷-1-羧酸酯



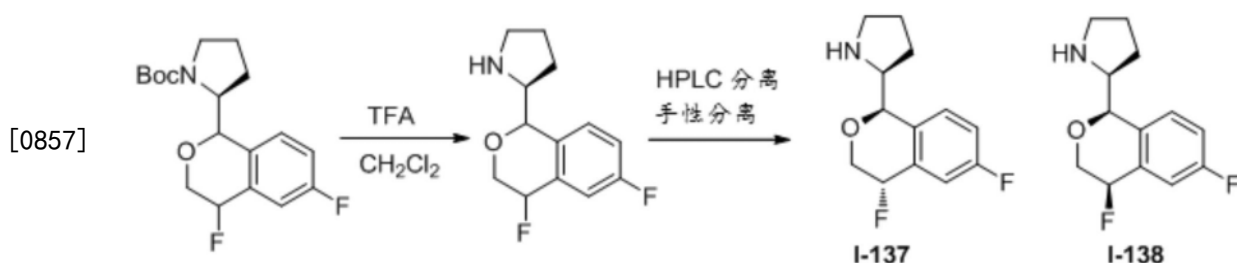
[0852] 向在四氢呋喃/水(200mL, 1:1)中的(2S)-叔丁基2-(4-氯-6-氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(50g, 140.8mmol)的溶液加入硝酸银(119.7g, 704mmol)。混合物回流下加热4h。冷却至室温后,用乙酸乙酯(200mL×3)萃取该混合物并干燥有机层和在真空下浓缩,获得残渣。室温下向残渣加入乙酸(200mL)和锌粉(45.8g, 704mmol)。混合物在室温下搅拌2h并然后经硅藻土过滤。滤液在真空下蒸发获得油状物,将其溶解在水(500mL)中并用乙酸乙酯(200mL)萃取。有机层用碳酸氢钠(饱和水溶液)洗涤,干燥并在真空下浓缩,获得粗产物,通过快速柱色谱分析使用石油醚:乙酸乙酯=2:1纯化,获得(2S)-叔丁基2-(6-氟-4-氢异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(35.0g),为黄色油状物。

[0853] (c). (2S)-叔丁基2-(4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯



[0855] 在冰盐浴下向在二氯甲烷(60mL)中的(2S)-叔丁基2-(6-氟-4-羟基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(30g, 88.9mmol)的溶液逐滴加入二乙氨基三氟化硫(21.5g, 133mmol)。将混合物在该温度下搅拌1h并然后倒入饱和含水碳酸氢钠(300mL)。将所生成的两相混合物转移至分液漏斗中。分离各层并用二氯甲烷(2×100mL)洗涤含水相。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。生成的油状物通过快速柱色谱分析使用石油醚:乙酸乙酯=10:1梯度洗脱来纯化,获得(2S)-叔丁基2-(4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(16g),为黄色油状物。

[0856] (d). (S)-2-((1R,4S)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-137)和(S)-2-((1R,4R)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-138)。



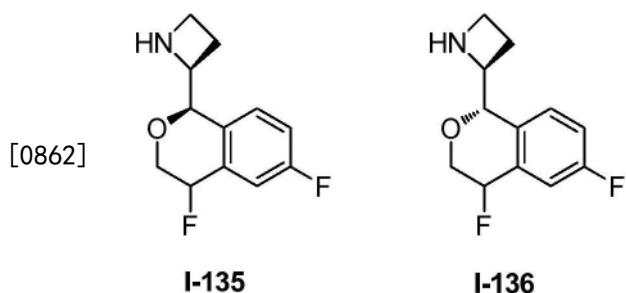
[0858] 向在二氯甲烷(L)中的(2S)-叔丁基2-(4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(5.8g, 17.1mmol)的溶液加入三氟乙酸(30mL)。将混合物在室温下搅拌3h并然后在真空下蒸发获得粗产物,通过制备型HPLC纯化,然后通过手性分离:柱:AY-H(250×4.6mm 5μm);流动相:正己烷(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=90:10,获得(S)-2-((1R,4S)-4,6-二

氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-137,900mg)和(S)-2-((1R,4R)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-138,860mg)。

[0859] (S)-2-((1R,4S)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-137):MS(ESI): m/z = 240 $[M+H]^+$; 1H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.35~7.30(m,1H),7.20~7.16(m,1H),5.81~5.65(m,1H),5.24(s,1H),4.51~4.48(m,1H),4.41~4.36(m,1H),3.75~3.69(m,1H),3.37~3.31(m,2H),2.06~2.1.91(m,2H),1.83~1.68(m,2H)。

[0860] (S)-2-((1R,4R)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷(I-138):MS(ESI): m/z = 240 $[M+H]^+$; 1H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.38~7.42(m,1H),7.23~7.32(m,2H),5.33~5.45(m,1H),5.16~5.18(m,1H),4.44~4.51(m,2H),3.90~4.03(m,1H),3.34~3.42(m,2H),1.78~2.07(m,4H)。

[0861] 实施例1.21.2.(2S)-2-((1R)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-135)和(2S)-2-((1S)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-136)。



[0863] 使用类似于在实施例1.21.1.中所描述的方法制备(2S)-2-((1R)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-135)和(2S)-2-((1S)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-136),除了使用(S)-叔丁基2-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸酯代替(S)-叔丁基2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸酯之外。

[0864] (2S)-2-((1R)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-135):MS(ESI): m/z = 224 $[M+H]^+$; 1H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.35~7.32(m,1H),7.25~7.22(m,1H),7.18~7.13(m,1H),5.89~5.72(m,1H),5.17~5.12(m,2H),4.62~4.57(m,1H),4.03~3.77(m,3H),2.32~2.26(m,2H)。

[0865] (2S)-2-((1S)-4,6-二氟异苯并二氢吡喃-1-基)氮杂环丁烷(I-136):MS(ESI): m/z = 224 $[M+H]^+$; 1H NMR(HCl salt,400MHz,MeOD): δ 7.35~7.30(m,2H),7.22~7.17(m,1H),5.72~5.61(m,1H),5.11~5.08(m,2H),4.49~4.43(m,1H),4.11~4.04(m,1H),3.93~3.81(m,2H),2.98~2.94(m,1H),2.60~2.56(m,1H)。

[0866] 实施例1.22.方法V

[0867] 实施例1.22.1.(1R)-6-氟-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃-4-基(I-134)。



[0869] 向在二氯甲烷(20mL)中的(S)-叔丁基2-((R)-6-氟-4-羟基异苯并二氢吡喃-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯(2.2g,6.5mmol,按照实施例21.1制备)的溶液加入三氟乙酸(6mL)。混合物在室温下搅拌3h并然后在真空下蒸发获得残渣,通过制备型HPLC纯化,获得(1R)-6-氟-1-((S)-吡咯烷-2-基)异苯并二氢吡喃基-4-醇(650mg)。m/z=238[M+H]⁺。¹H NMR(HCl盐,400MHz,MeOD): δ 7.36~7.33(m,1H),7.28~7.25(m,1H),7.08~7.03(m,1H)5.22(s,1H),4.82~4.78(m,1H),4.39~4.35(m,1H)4.30~4.26(m,1H),3.46(t,J=10.4Hz,1H),3.38~3.28(m,2H),2.05~1.91(m,2H),1.77~1.68(m,2H)。

[0870] 实施例2.生物试验

[0871] 实施例2.1体外试验

[0872] 使用标准方法通过体外粘结试验测试某些化合物。表2示出了每个受体的膜来源、放射性配体、用于定义非特异性粘结的配体和孵化条件。这些受体和试验对本领域技术人员是熟知的,通过以下例证:Abramovitz,M.et al.(2000),*Biochem.Biophys.Acta.*,1483:285-293(EP4,IP(PGI₂));Aharony,D.et al.(1993),*Mol.Pharmacol.*,44:356-363(NK2);Ardati,A.et al.(1997),*Mol.Pharmacol.*,51:816-824(NOP(ORL1));Bignon,E.et al.(1999),*J.Pharmacol.Exp.Ther.*289:742-751(CCK₁(CCK_A));Bloomquist,B.T.et al.(1998),*Biochem.Biophys.Res.Commun.*,243:474-479(GAL₂);Brockhaus,M.et al.(1990),*Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*,87:3127-3131(TNF- α);Brown,G.B.(1986),*J.Neurosci.*,6:2064-2070(Na⁺channel(site 2));Buchan,K.W.et al.(1994),*Brit.J.Pharmacol.*,112:1251-1257(ETA);Cesura,A.M.et al.(1990),*Mol.Pharmacol.*,37:358-366(MA0-A);Choi,D.S.et al.(1994),*FEBS Lett.*,352:393-399(5-HT2B);Clark,A.F.et al.(1996),*Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*,37:805-813(GR);Couvineau,A.et al.(1985),*Biochem.J.*,231:139-143(VPAC₁(VIP₁));Dorje,F.et al.(1991),*J.Pharmacol.Exp.Ther.*,256:727-733(M1,M2,M3,M4);Ferry,G.et al.(2001),*Eur.J.Pharmacol.*,417:77-89(PPAR γ);Fuchs,S.et al.(2001),*Mol.Med.*,7:115-124(ETB);Fuhlendorff,J.et al.(1990),*Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*,87:182-186(Y2);Ganapathy ME.et al.(1999),*J.Pharmacol.Exp.Ther.*,289:251-260(sigma(non-selective));Gopalakrishnan,M.et al.(1996),*J.Pharmacol.Exp.Ther.*,276:289-297(neuronal α 4 β 2);Greengrass,P.and Bremner,R.(1979),*Eur.J.Pharmacol.*,55:323-326(α_1 (non-selective));Grandy,D.K.et al.(1989),*Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*,86:9762-9766(D25);Guard,S.et al.(1993),*Eur.J.Pharmacol.*,240:177-184(BB(non-selective));Heuillet,E.et al.(1993),*J.Neurochem.*,60:868-876(NK1,P2X);Hope,A.G.et al.(1996),*Brit.J.Pharmacol.*,118:1237-1245(5-HT3);Hoyer,D.et al.(1985),*Eur.J.Pharmacol.*,118:1-12(5-HT1B);Hugues,M.et al.(1982),*J.Biol.Chem.*,257:2762-2769(5-HT2A,SKCa channel);Joseph,S.S.et al.(2004),*Naun.-Sch.Arch.Pharm.*,369:525-532(β 2);Le,M.T.et al.(2005),*Eur.J.Pharmacol.*,513:35-45(AT1);Le Fur,G.et al.(1983),*Life Sci.*,33:449-457(BZD(peripheral));Lee,Y.M.et al.(1993),*J.Biol.Chem.*,268:8164-8169(CCK₂(CCK_B));Leurs,R.et al.(1994),*Brit.J.Pharmacol.*,112:847-854(H2);Levin,M.C.et al.(2002),*J.Biol.Chem.*,277:30429-30435(β 1);Lewin,A.H.et al.(1989),*Mol.Pharmacol.*,35:189-194(Cl-channel(GABA-gated));

Lukas,R.J. (1986), *J.Neurochem.*, 46:1936-1941 (N muscle-type); Luthin,D.R.et al. (1995), *Mol.Pharmacol.*, 47:307-313; (A2A); Mackenzie,R.G.et al. (1994), *Eur.J.Pharmacol.*, 266:79-85 (D3); Mulheron,J.G.et al. (1994), *J.Biol.Chem.*, 269:12954-12962 (5-HT1A); Meng,F.et al. (1993), *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 90:9954-9958 (κ (KOP)); Monsma,F.J.et al. (1993), *Mol.Pharmacol.*, 43:320-327 (5-HT6); Neote,K.et al. (1993), *Cell*, 72:415-425 (CCR1); Pacholczyk,T.et al. (1991), *Nature*, 350:350-354 (sst (non-selective, norepinephrine transporter)); Peralta,E.G.et al. (1987), *Embo.J.*, 6:3923-3929 (M3); Pristupa,Z.B.et al. (1994), *Mol.Pharmacol.*, 45:125-135 (dopamine transporter); Pruneau,D.et al. (1998), *Brit.J.Pharmacol.*, 125:365-372 (B2); Rees,S.et al. (1994), *FEBS Lett.*, 355:242-246 (5-HT5a); Reynolds,I.J.et al. (1986), *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 237:731-738 (Ca²⁺ channel (L, verapamil site)); Rinaldi-Carmona,M.et al. (1996), *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 278:871-878 (CB1); Salvatore,C.A.et al. (1993), *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 90:10365-10369 (A3); Sarau,H.M.et al. (1997), *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 281:1303-1311 (NK3); Schioth,H.B.et al. (1997), *Neuropeptides*, 31:565-571 (MC4); Sharples,C.G.V.et al. (2000), *J.Neurosci.*, 20:2783-2791 (N neuronal α 7); Shen,Y.et al. (1993), *J.Biol.Chem.*, 268:18200-18204 (5-HT7); Sills,M.A.et al. (1991), *Eur.J.Pharmacol.*, 192:19-24 (NMDA); Simon,J.et al. (1995), *Pharmacol.Toxicol.*, 76:302-307 (P2Y); Simonin,F.et al. (1994), *Mol.Pharmacol.*, 46:1015-1021 (δ_2 (DOP)); Smit,M.J.et al. (1996), *Brit.J.Pharmacol.*, 117:1071-1080 (H1); Sorensen,R.G.and Blaustein,M.P. (1989), *Mol.Pharmacol.*, 36:689-698 (KV channel); Speth,R.C.et al. (1979), *Life Sci.*, 24:351-358 (BZD (central)); Stam,N.J.et al. (1994), *Eur.J.Pharmacol.*, 269:339-348 (5-HT2C); Sullivan,K.A.et al. (1997), *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 233:823-828 (GAL₁); Tahara,A.et al. (1998), *Brit.J.Pharmacol.*, 125:1463-1470 (V1a); Tatsumi,M.et al. (1999), *Eur.J.Pharmacol.*, 368:277-283 (5-HT transporter); Townsend-Nicholson,A.and Schofield,P.R. (1994), *J.Biol.Chem.*, 269:2373-2376 (A1); Tsuji,A.et al. (1988), *Antimicrob.Agents Chemother.*, 32:190-194 (GABA (non-selective)); Tsuzuki,S.et al. (1994), *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 200:1449-1454 (AT2); Uhlen,S.and Wikberg,J.E. (1991), *Pharmacol.Toxicol.*, 69:341-350 (α_2 (non-selective)); Van Tol,H.H.M.et al. (1992), *Nature*, 358:149-152 (D_{4.4}); Vignon,J.et al. (1986), *Brain Res.*, 378:133-141 (PCP); Vita,N.et al. (1993), *FEBS Lett.*, 317:139-142 (NTS₁ (NT₁)); White,J.R.et al. (1998), *J.Biol.Chem.*, 273:10095-10098 (CXCR2 (IL-8B), μ (MOP)); Wieland,H.A.et al. (1995), *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 275:143-149 (Y1); Witt-Enderby,P.A.and Dubocovich,M.L. (1996), *Mol.Pharmacol.*, 50:166-174 (MT₁ (ML_{1A}))); Zhou,Q.Y.et al. (1990), *Nature*, 347:76-80 (D1).

[0873] 总而言之,在过滤和清洗之前,在相关情况下在受试化合物存在和不存在的情况下用放射性配体孵化膜。使用液体闪烁计数测定粘结至膜的放射性配体的数量。通过使膜与放射性配体单独孵化确定总的粘结(放射性配体对受体和非受体位点的粘结)。在未标记配体(用于定义非特异性粘结的配体)的饱和浓度存在下,通过孵化膜确定放射性配体的非

特异性粘结 (对非受体位点的粘结)。通过由总粘结减去非特异性粘结计算特异性粘结 (仅对受体位点的粘结)。

[0874] 表2

试验	来源	配体	浓度 (nM)	非特异性	孵化
A1	人重组 (CHO 细胞)	[3H]DPCPX	1	DPCPX (1 μ M)	60 min RT
A2A	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]CGS 21680	6	NECA (10 μ M)	120 min RT
A3	人重组 (HEK-293 细胞)	[125I]AB-MECA	0.15	IB-MECA (1 μ M)	120 min RT
α_1 (非选择性)	大鼠脑皮质	[3H]哌唑嗪	0.25	哌唑嗪 (0.5 μ M)	60 min RT
α_2 (非选择性)	大鼠脑皮质	[3H]RX 821002	0.5	(-)肾上腺素 (100 μ M)	60 min RT
β_1	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H](-)CGP 12177	0.3	阿普洛尔 (50 μ M)	60 min RT
β_2	人重组 (CHO 细胞)	[3H](-)CGP 12177	0.3	阿普洛尔 (50 μ M)	120 min RT
AT1	人重组 (HEK-293 细胞)	[125I][Sar1,Ile8]-AT-II	0.05	血管紧张素-II (10 μ M)	120 min 37°C
AT2	人重组 (HEK-293 细胞)	[125I]CGP 42112A	0.01	血管紧张素-II (1 μ M)	4 hr 37°C
BZD (外周)	大鼠心脏	[3H]PK 11195	0.2	PK 11195 (10 μ M)	15 min RT
BB (非选择性)	大鼠脑皮质	[125I][Tyr4]铃蟾肽	0.01	铃蟾肽 (1 μ M)	60 min RT
B2	人重组 (CHO 细胞)	[3H]缓激肽	0.3	缓激肽 (1 μ M)	60 min RT
CB1	人重组 (CHO 细胞)	[3H]CP 55940	0.5	WIN 55212-2 (10 μ M)	120 min 37°C
CCK₁ (CCK_A)	人重组 (CHO 细胞)	[125I]CCK-8s	0.08	CCK-8s (1 μ M)	60 min RT
CCK₂ (CCK_B)	人重组 (CHO 细胞)	[125I]CCK-8s	0.08	CCK-8s (1 μ M)	60 min RT
D1	人重组 (CHO 细胞)	[3H]SCH 23390	0.3	SCH 23390 (1 μ M)	60 min RT
D2S	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]甲基-螺哌隆	0.3	(+)butaclamol (10 μ M)	60 min RT
D3	人重组 (CHO 细胞)	[3H]甲基-螺哌隆	0.3	(+)butaclamol (10 μ M)	60 min RT
D_{4.4}	人重组 (CHO 细胞)	[3H]甲基-螺哌隆	0.3	(+)butaclamol (10 μ M)	60 min RT
ETA	人重组 (CHO 细胞)	[125I]内皮素-1	0.03	内皮素-1 (100 nM)	120 min 37°C
ETB	人重组 (CHO 细胞)	[125I]内皮素-1	0.03	内皮素-1 (0.1 μ M)	120 min 37°C
GABA (非选择性)	大鼠脑皮质	[3H]GABA	10	GABA (100 μ M)	60 min RT

[0876] 表2

[0877]

试验	来源	配体	浓度 (nM)	非特异性	孵化
GAL₁	人重组 (HEK-293 细胞)	[125I]甘丙肽	0.1	甘丙肽 (1 μM)	80 min RT
GAL₂	人重组 (CHO 细胞)	[125I]甘丙肽	0.05	甘丙肽 (1 μM)	120 min RT
CXCR2 (IL-8B)	人重组 (HEK-293 细胞)	[125I]IL-8	0.025	IL-8 (30 nM)	60 min RT
CCR1	人重组 (HEK-293 细胞)	[125I]MIP-1α	0.01	MIP-1α (100 nM)	120 min RT
TNF-α	U-937 细胞	[125I]TNF-α	0.1	TNF-α (10 nM)	120 min 4°C
H1	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]嘧啶胺	1	嘧啶胺 (1 μM)	60 min RT
H2	人重组 (CHO 细胞)	[125I]APT	0.075	硫替丁 (100 μM)	120 min RT
MC4	人重组 (CHO 细胞)	[125I]NDP-α-MSH	0.05	NDP-α-MSH (1 μM)	120 min 37°C
MT₁ (ML_{1A})	人重组 (CHO 细胞)	[125I]2-碘褪黑素	0.01	褪黑素 (1 μM)	60 min RT
M1	人重组 (CHO 细胞)	[3H]哌仑西平	2	阿托品 (1 μM)	60 min RT
M2	人重组 (CHO 细胞)	[3H]AF-DX 384	2	阿托品 (1 μM)	60 min RT
M3	人重组 (CHO 细胞)	[3H]4-DAMP	0.2	阿托品 (1 μM)	60 min RT
M4	人重组 (CHO 细胞)	[3H]4-DAMP	0.2	阿托品 (1 μM)	60 min RT
M5	人重组 (CHO 细胞)	[3H]4-DAMP	0.3	阿托品 (1 μM)	60 min RT
NK1	U-373MG 细胞 (内源性)	[125I]BH-SP	0.15	[Sar ⁹ ,Met(O ₂) ¹¹]-SP (1 μM)	60 min RT
NK2	人重组 (CHO 细胞)	[125I]NKA	0.1	[Nleu ¹⁰]-NKA (4-10) (300 nM)	60 min RT
NK3	人重组 (CHO 细胞)	[3H]SR 142801	0.4	SB 222200 (10 μM)	120 min RT
Y1	SK-N-MC 细胞 (内源性)	[125I]肽 YY	0.025	NPY (1 μM)	120 min 37°C
Y2	KAN-TS 细胞	[125I]肽 YY	0.015	NPY (1 μM)	60 min 37°C
NTS₁ (NT₁)	人重组 (CHO 细胞)	[125I]Tyr ³ -神经降压素	0.05	神经降压素 (1 μM)	60 min 4°C
N 神经元 α4β2	SH-SY5Y 细胞 (人重组)	[3H]野定碱	0.6	尼古丁 (10 μM)	120 min 4°C
N 神经元 α7	SH-SY5Y 细胞 (人重组)	[125I]α-银环蛇毒素	0.05	α-银环蛇毒素 (1 μM)	120 min 37°C
N 肌肉型	TE671 细胞 (内源性)	[125I]α-银环蛇毒素	0.5	α-银环蛇毒素 (5 μM)	120 min RT

[0878] 表2

[0879]

试验	来源	配体	浓度 (nM)	非特异性	孵化
δ_2 (DOP)	人重组 (CHO 细胞)	[3H]DADLE	0.5	纳曲酮 (10 μ M)	120 min RT
κ (KOP)	鼠重组 (CHO 细胞)	[3H]U 69593	1	纳洛酮 (10 μ M)	60 min RT
μ (MOP)	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]DAMGO	0.5	纳洛酮 (10 μ M)	120 min RT
NOP (ORL1)	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]孤啡肽	0.2	孤啡肽 (1 μ M)	60 min RT
PPAR γ	人重组 (E. coli)	[3H]罗格列酮	5	罗格列酮 (10 μ M)	120 min 4°C
EP4	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]PGE2	0.5	PGE2 (10 μ M)	120 min RT
IP (PGI $_2$)	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]伊洛前列素	6	伊洛前列素 (10 μ M)	60 min RT
P2Y	大鼠脑皮质	[35S]dATP α S	10	dATP α S	60 min RT
5-HT1A	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]8-OH-DPAT	0.3	8-OH-DPAT (10 μ M)	60 min RT
5-HT1B	大鼠脑皮质	[125I]CYP (+ 30 μ M 异丙肾上腺素)	0.1	血清素 (10 μ M)	120 min 37°C
5-HT2A	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]酮色林	0.5	酮色林 (1 μ M)	60 min RT
5-HT2B	人重组 (CHO 细胞)	[125I](\pm)DOI	0.2	(\pm)DOI (1 μ M)	60 min RT
5-HT2C	人重组人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]美舒麦角	1	RS 102221 (10 μ M)	120 min 37°C
5-HT5a	人重组 (HEK-293 细胞)	[3H]LSD	1.5	血清素 (100 μ M)	120 min 37°C
5-HT6	人重组 (CHO 细胞)	[3H]LSD	2	血清素 (100 μ M)	120 min 37°C
5-HT7	人重组 (CHO 细胞)	[3H]LSD	4	血清素 (10 μ M)	120 min RT
sigma (非选择性)	白细胞病 细胞 (内源性)	[3H]DTG	10	羧胺苄醇 (10 μ M)	120 min RT
sst (非选择性)	AtT-20 细胞	[125I]Tyr11-生长抑素-14	0.05	生长抑素-14 (300 nM)	60 min 37°C
GR	IM-9 细胞 (胞液)	[3H]去炎松地塞米松	1.5	去炎松 (10 μ M)	6 hr 4°C
VPAC $_1$ (VIP $_1$)	人重组 (CHO 细胞)	[125I]VIP	0.04	VIP (1 μ M)	60 min RT
V1a	人重组 (CHO 细胞)	[3H]AVP	0.3	AVP (1 μ M)	60 min RT
BZD (中枢)	大鼠脑皮质	[3H]羧硝西洋	0.4	安定 (3 μ M)	60 min 4°C
NMDA	大鼠脑皮质	[3H]CGP 39653	5	L-谷氨酸 (100 μ M)	60 min 4°C

[0880] 表2

[0881]

试验	来源	配体	浓度 (nM)	非特异性	孵化
PCP	大鼠脑皮质	[3H]TCP	10	MK 801 (10 μ M)	120 min 37°C
P2X	大鼠膀胱	[3H] α,β -MeATP	3	α,β -MeATP (10 μ M)	120 min 4°C
5-HT3	人重组 (CHO 细胞)	[3H]BRL 43694	0.5	MDL 72222 (10 μ M)	120 min RT
Ca ²⁺ 通道 (L, 维拉帕米 位点)	大鼠脑皮质	[3H]D888	3	D 600 (10 μ M)	120 min RT
KV 通道	大鼠脑皮质	[125I] α -树眼睛蛇毒素	0.01	α -树眼睛蛇毒素 (50 nM)	80 min RT
SKCa 通道	大鼠脑皮质	[125I]蜂毒明肽	0.007	蜂毒明肽 (100 nM)	60 min 4°C
Na ⁺ 通道 (位点 2)	大鼠脑皮质	[3H]箭毒蛙毒素	10	藜芦定 (300 μ M)	60 min 37°C
Cl ⁻ 通道 (GABA-gated)	大鼠脑皮质	[35S]TBPS	3	木防己苦毒宁 (20 μ M)	120 min RT
去甲肾上腺素 转运体	人重组 (CHO 细胞)	[3H]尼索西汀	1	去郁敏 (1 μ M)	120 min 4°C
多巴胺 转运体	人重组 (CHO 细胞)	[3H]BTCP	4	BTCP (10 μ M)	120 min 4°C
5-HT 转运体	人重组 (CHO 细胞)	[3H]丙咪嗪	2	丙咪嗪 (10 μ M)	60 min RT
MAO-A	大鼠脑皮质	[3H]Ro 41-1049	10	氟吉兰 (1 μ M)	60 min 37°C

[0882] 表3示出了某些化合物和受体,其中受试化合物的特异性粘结(通过抑制率百分数测量)均大于50%。

[0883] 表3

[0884]

化合物	受体(抑制率百分数)
I-1	α 1 (55%) ; α 2 (95%) ; 5HT1a (79%) ; 5HT2b (79%) ; 5HT2c (63%) ; 5HT7 (88%)
I-5	α 1 (59%) ; α 2 (96%) ; GABA (57%) ; KOP (71%) ; 5HT1a (52%) ; 5HT2b (72%) ; 5HT7 (60%)
I-9	5HT7 (80%) ; α 1 (73%) ; α 2 (91%) ; 5HT1a (77%) ; 5HT2b (76%) ; 5HT2c (61%)
I-29	α 1 (69%) ; α 2 (97%) ; k (89%) ; 5HT1a (71%) ; 5HT2b (80%) ; 5HT2c (67%) ; 5HT7 (52%)
I-83	α 2 (77%) ; 5HT1a (87%) ; 5HT2b (83%) ; 5HT2c (64%) ; 5HT5a (58%) ; 5HT7 (99%)
I-90	α 1 (64%) ; α 2 (71%) ; 5HT1a (64%) ; 5HT2b (77%) ; 5HT2c (59%) ; 5HT7 (96%) ; Sert (80%) ; sigma (63%)
I-94	α 1 (72%) ; κ (67%) ; 5HT2b (76%) ; 5HT7 (74%) ; sigma (85%)
I-96	α 1 (81%) ; α 2 (81%) ; 5HT2b (58%) ; 5HT7 (69%) ; M4 (53%)

[0885] 实施例2.2. 神经药理学试验(SmartCubeTM)。

[0886] 为了进一步证明所提供化合物对治疗神经障碍和疾病与精神障碍和疾病的实用性,使用在S.L.Roberds et al., Front. Neurosci. 2011 Sep 9; 5:103 (doi:10.3389/fnins.2011.00103) ("Roberds") 中描述的神经药理学筛查来评价示例化合物。根据Roberds的报道,由于精神疾病通常由细胞-细胞通讯或回路产生障碍,完整系统可用于检测与疾病相关的端点的改进。这些端点是典型的本能行为,通常需人们观察和解释。为了有利于测试多个化合物对精神疾病的行为效果,PsychoGenics, Inc. (Tarrytown, NY, "PGI") 研制了SmartCubeTM, 一款自动化系统,其中通过数字视频捕获经化合物治疗的小鼠的行为并用计算机算法分析。(D. Brunner et al., Drug Discov. Today 2002, 7: S107-S112)。PGI 分析系统使用来自SmartCubeTM的数据比较受试化合物的行为信号与使用大量不同参照化

合物获得的行为信号的数据库。(数据库的组成以及方法的验证在Roberds中有进一步描述)。按照这种方式,可通过类似于主要类别的化合物例如抗精神病药、抗焦虑药和抗抑郁药来预测受试化合物的神经药理学效果。

[0887] SmartCube™系统产生的活性信号表示受试化合物在给药剂量下的活性与给定类别的神经药理学试剂相匹配。(参看例如Roberds,图2和3)。同时比较受试化合物与多个类别的试剂;因此,产生所测量的(例如抗焦虑活性、镇痛活性等)每个行为效果的单独可能性。下表4记录了所测量的每个行为效果的可能性:

[0888]	LQ≤	+	<5%
	5%≤	++	<25%
	25%≤	+++	<50%
	50%≤	++++	

[0889] 其中LQ是定量极限。

[0890] 将所提供的化合物溶解在Pharmasolve™(N-甲基-2-吡咯烷酮)、聚乙二醇和聚丙二醇的混合物中,在行为试验之前腹腔注射15min。对于每个化合物,以3个不同的剂量给药注射。对于每个所测量的行为效果,给出一种或多种主要有效剂量的结果。

[0891] 表4

[0892]	化合物	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
	I-1	++	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
	I-2	+	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+
	I-3	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+++
	I-4	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
	I-5	++	++	+	+++	++	+	++	++	+	+	+++
	I-6	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+++
	I-7	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
	I-8	+++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	++
	I-9	++	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	+++
	I-10	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
	I-11	++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	++
	I-12	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	++++
	I-13	+++	++	+	++++	++	+	++	++	+	+	++
	I-14	+++	++	+	+++	++	+	++	++	+	+	+
	I-15	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
	I-16	++	++	+	+++	++	+	++	+	+	+	+++
	I-17	+++	++	+	++	+	+	++	+	+	+	+
	I-18	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
	I-19	+	++	+	++++	+	+	++	+	+	+	++++
	I-20	++	++	++	++++	++	+	++	++	+	+	+++
	I-21	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+++
	I-22	+++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	+

I-23	++	++	++	+++	++	+	++	+++	+	+	+
I-24	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+
I-25	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	++
I-26	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-27	++	+++	+	++	++	+	++	++	+	+	+
I-28	++	+++	+	++	+	+	+	++	+	+	++
I-29	++	+++	+	++	++	+	+++	++	+	+	++
I-30	++	+++	++	+++	+	+	++	++	+	+	+
I-31	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	+
I-32	++	++	++	+++	+	+	++	+++	+	+	+
I-33	++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-34	++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-35	++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	++
I-36	++	++	+	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-37	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+++
I-38	++	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
I-39	+	++	+	+	+	+	++	++	+	+	++
I-40	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-41	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+
I-42	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-43	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-44	++	+++	+	+++	++	+	++	++	+	+	+
I-45	++	+++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
I-46	++	++	++	++++	+	+	++	++	+	+	+
I-47	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-48	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	+

[0893] 表4

[0894]

化合物	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
I-49	++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	++
I-50	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-51	+	++	+	+	+	+	+	++	+	+	++
I-52	++	++++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-53	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-54	+++	+++	+	++	++	+	++	++	+	+	+
I-55	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-56	+++	++	+	++	++	++	++	+++	+	+	+
I-57	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-58	+++	++	+	++	++	+	+	++	+	+	+
I-59	++	++	+	++	++	+	++	+	+	+	+

I-60	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-61	++	++	+	++	++	+	+	+++	++	+	+
I-62	++	++	+	++	+	+	+++	++	+	+	+
I-63	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-64	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-65	++	++	++	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-66	++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-67	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-68	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-69	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-70	++	+++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
I-71	++	+++	+	++	++	+	++	+	+	+	+
I-72	+	++	+	+	+	+	+	++	++	+	+++
I-73	++	++	+	+	++	+	++	++	+	+	+++
I-74	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	+
I-75	+++	++	++	++	++	+	++	+	+	+	+
I-76	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+
I-77	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-78	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-79	++	+++	+	+++	++	++	++	++	+	+	+
I-80	+++	++	+	++	++	+	++	++	+	+	+++
I-81	++	+++	+++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-82	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	++
I-83	++	++	+	+++	++	++	+++	++	+	+	+
I-84	++	++	++	++++	++	+	+	+	+	+	+
I-85	++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	++
I-86	++	+++	++	+++	+	+	++	+++	+	+	++
I-87	++	++	+	+++	+	+	+	++	+	+	++
I-88	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-89	+++	++	+	+++	++	++	++	++	+	+	+
I-90	+++	+++	++	++	+	+	++	++	+	+	++
I-91	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-92	++	++	+	+++	++	+	+++	++	+	+	+
I-93	+++	++	++	++	+	++	++	+++	+	+	++
I-94	+++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-95	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-96	+++	++	+	+++	++	+	++	+++	+	+	+
I-97	++	++	++	+++	++	+	++	+++	+	+	+
I-98	+++	++	++	+++	++	+	+	+	+	+	+

I-99	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-100	++	++	++	+++	++	+	+++	++	+	+	+

[0895] 表4

[0896]

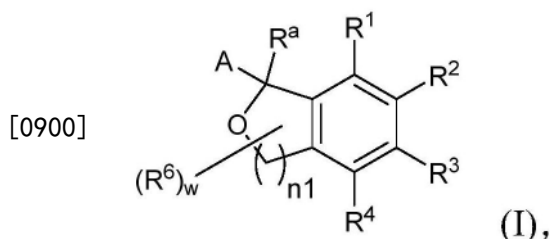
化合物	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
I-101	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-102	++	+++	+	++	++	+	++	++	+	+	+
I-103	++	++	++	+	+	+	+	++	+	+	+++
I-104	++	++	++	+	+	+	+	+++	+	+	++
I-105	++	+++	++	++	+	+	++	++	+	+	++++
I-106	+	++	+	++	+	+	+++	++	+	+	+
I-107	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-108	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-109	+++	++	++	++	++	+	+	++	+	+	++
I-110	++	++	++	++++	+	+	++	++	+	+	+++
I-111	++	++	++	++++	+	+	++	++	+	+	+++
I-112	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-113	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-114	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-115	++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-116	++	++	++	+++	+	+	+	+	+	+	+
I-117	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-118	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	+
I-119	++	++	+	+++	+	+	++	+++	+	+	+
I-120	++	++	++	++	++	+	+++	++	+	+	++
I-121	++	+++	++	++	+	+	++	+++	+	+	++
I-122	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-123	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-124	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-125	++++	++	++	+	+	+	++	++	+	+	+
I-126	+++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-127	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	++
I-128	++	++	+	++++	+	+	+	++	+	+	+
I-134	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-135	++	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-137	++	++	++	++++	++	+	++	++	+	+	++
I-138	++	++	+	+++	+	+	+	+	+	+	++
I-139	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-140	++	++	+++	++	++	+	+++	++	+	+	++
I-141	++	++	+	++	+	++	+++	++	+	++	++++

I-142	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	++
I-143	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+++
I-144	+++	++	+	+++	++	++	++	++	+	+	+++

[0897] DP:抗抑郁剂;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;XG:抗焦虑药;HA:迷幻剂;UN:非典型性CNS活动

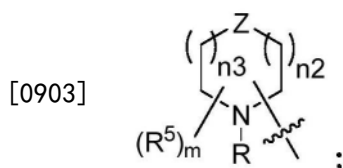
[0898] 本发明的一些实施方案列举如下。在这些介绍中,实施方案引用的“化合物”是指另一列举的实施方案其本身明确引用“或其药学上可接受的盐”或者是指其本身意图包括游离化合物和其药学上可接受的盐的最终列举的实施方案。根据惯例,当明确引用化合物的结构通式时明确引用短语“或其药学上可接受的盐”,并没有差异冲突或因此意图排除药学上可接受的盐。例如,实施例1和2旨在包括游离化合物和其药学上可接受的盐。

[0899] 1、式I所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0901] 其中:

[0902] A为



[0904] m为0、1或2;

[0905] n1为1、2或3;

[0906] n2为0或1;

[0907] n3为0或1;

[0908] R为-H或C₁-C₃烷基;

[0909] R^a为-H或C₁-C₃烷基;

[0910] R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、卤素、-OH、-NH₂、C₁-C₃烷基、-OR⁷、-NHR⁷、-N(R⁷)R⁷、-CN、苯基,或者5-元或6-元杂芳基,其中:

[0911] 每个R⁷独立地是未被取代的C₁-C₂烷基或者是被1-3个卤原子取代的C₁-C₂烷基,

[0912] 每个C₁-C₃烷基独立地未被取代或者被1-3个卤原子取代,

[0913] 并且

[0914] 所述苯基或杂芳基未被取代或者被独立地选自卤素、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、乙基、-CF₃和-CN中的1个或2个基团取代,

[0915] 任选地其中:

[0916] R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-、-O-C(CH₃)₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-或-O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-;

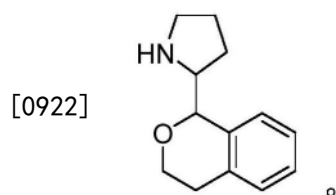
[0917] 每个R⁵独立地为卤素、-CH₃或乙基;

[0918] 每个 R^6 独立地为卤素、 $-CH_3$ 、乙基或 $-OH$;

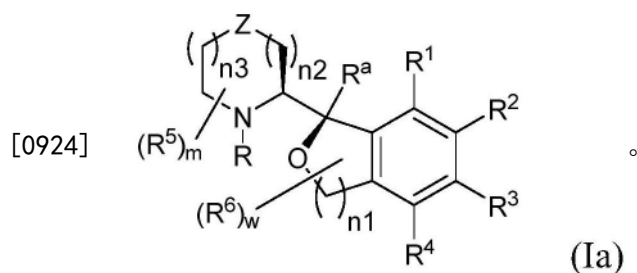
[0919] w 为0、1或2;以及

[0920] Z 为C或O;

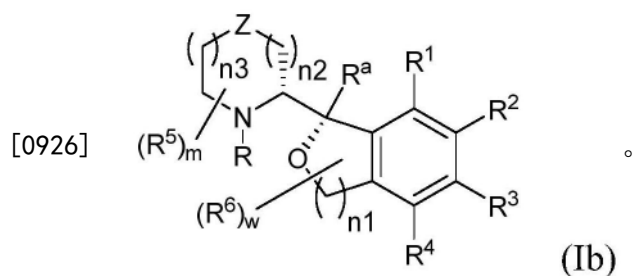
[0921] 条件是所述化合物不是:



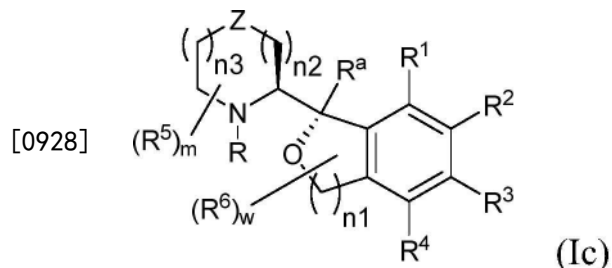
[0923] 2、实施方案1的化合物,其是如式(Ia)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



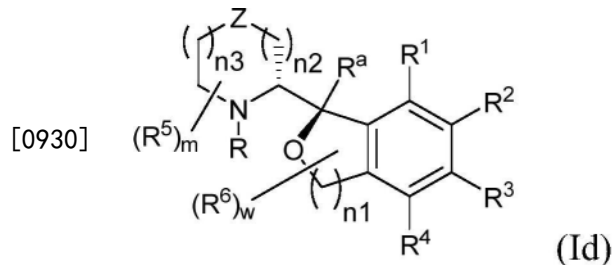
[0925] 3、实施方案1的化合物,其是如式(Ib)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0927] 4、实施方案1的化合物,其是如式(Ic)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0929] 5、实施方案1的化合物,其是如式(Id)的化合物,或其药学上可接受的盐:

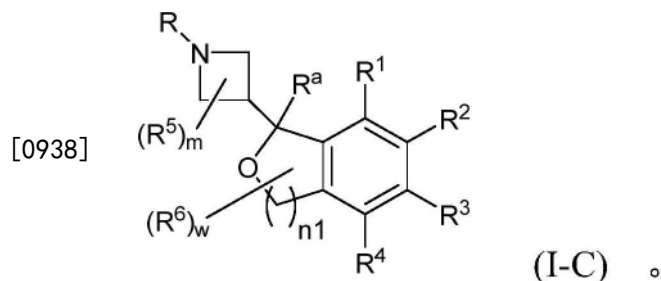


[0931] 6、实施方案1-5任一项的化合物,其中 Z 为C。

[0932] 7、实施方案6的化合物,其中 n_2 为0,并且 n_3 为0。

[0933] 8、实施方案6的化合物,其中 n_2 和 n_3 中的一个为0,另一个为1。

- [0934] 9、实施方案6的化合物,其中n2为1,并且n3为1。
 [0935] 10、实施方案1-5任一项的化合物,其中n2为1,并且Z为0。
 [0936] 11、实施方案10的化合物,其中n3为1。
 [0937] 12、实施方案1的化合物,其是如下式(I-C)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



- [0939] 13、实施方案1-12任一项的化合物,其中n1为1。
 [0940] 14、实施方案1-12任一项的化合物,其中n1为2。
 [0941] 15、权利要求1的化合物,其中n1为3。
 [0942] 16、实施方案1-15任一项的化合物,其中R¹、R²、R³和R⁴中至少两个为-H。
 [0943] 17、实施方案1-15任一项的化合物,其中R¹、R²、R³和R⁴中至少三个为-H。
 [0944] 18、实施方案1-17任一项的化合物,其中所述5-元或6-元杂芳基具有至少1个氮环原子并且未被取代或者被选自卤素、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、乙基、-CF₃和-CN中的1个基团所取代。
 [0945] 19、实施方案18的化合物,其中所述杂芳基是未被取代的吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、异恶唑基、咪唑基或恶唑基。
 [0946] 20、实施方案18的化合物,其中所述杂芳基是未被取代的吡啶基或异恶唑基。
 [0947] 21、实施方案1-16或18-20的化合物,其中R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-、-O-CH(CH₃)-O-或-O-C(CH₃)₂-O-。
 [0948] 22、实施方案21的化合物,其中R¹、R²、R³和R⁴中的两个相邻基团一起形成-O-CH₂-O-。
 [0949] 23、实施方案1-22任一项的化合物,其中R^a为-H。
 [0950] 24、实施方案1-23任一项的化合物,其中R为-H。
 [0951] 25、实施方案1-24任一项的化合物,其中每个R⁵为F或-CH₃。
 [0952] 26、实施方案1-25任一项的化合物,其中每个R⁶为F或-CH₃。
 [0953] 27、实施方案1-25任一项的化合物,其中每个R⁶为-CH₃。
 [0954] 28、实施方案1-24、26或27中任一项的化合物,其中m为0。
 [0955] 29、实施方案1-25任一项的化合物,其中w为0。
 [0956] 30、实施方案1-24任一项的化合物,其中m为0和w为0。
 [0957] 31、实施方案1-30任一项的化合物,其中R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、卤素、C₁-C₃烷基、-OR⁷或-CN。
 [0958] 32、实施方案1-30任一项的化合物,其中R¹、R²、R³和R⁴独立地为-H、-F、CH₃、-OCH₃或-CN。
 [0959] 33、一种组合物,其包含实施方案1-32任一项的化合物以及药学上可接受的载体、

助剂或赋形剂。

[0960] 34、一种治疗患者的神经障碍或精神障碍的方法,其包括向所述患者给予有效量的实施方案1-32任一项的化合物。

[0961] 35、实施方案34的方法,其中所述神经障碍或精神障碍是重性抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍、强迫症(OCD)、恐慌症,或创伤后应激障碍(PTSD)。

[0962] 36、实施方案34的方法,其中所述神经障碍或精神障碍是双相情感障碍、躁狂症、精神错乱或精神分裂症。