

作为 TAAR1 配体激动剂的杂环化合物

技术领域

本公开涉及了杂环化合物及其制备方法，及其在作为 TAAR1 激动剂治疗相关疾病的应用。

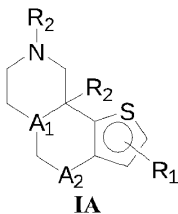
背景技术

痕量胺受体 (TAAR) 是内源性生物胺激活的 G 蛋白偶联受体家族，在人类中已鉴定出 6 种 TAAR 以及 3 种假基因。在所有 TAAR 中，TAAR1 研究最多，在哺乳动物的大脑广泛表达，特别是在边缘和单胺能区域。TAAR1 可以调节突触前多巴胺能神经传递功能；也可诱导 G 蛋白偶联内向整流钾离子通道的活化，降低神经元的放电频率。TAAR1 可能成为治疗精神分裂症、抑郁、帕金森病精神病性障碍、痴呆症的精神行为症状、焦虑、偏头痛和多动症等精神疾病有潜力的治疗靶点。

目前，作用于 TAAR1 的药物有 4 个，安非他明、RG-7906、RO-5263397、SEP-363856。2016 年安非他明被 FDA 批准用于治疗注意力缺陷障碍伴多动，但该化合物对中枢具有较强的兴奋性，短期影响可引起心跳加速，血压增高，感到快乐，减轻疲劳，长期服用可造成不眠，烦躁，妄想和幻觉，暴力与攻击性行为等不良反应，已被列为管制药品。在研的 RG-7906、RO-5263397、SEP-363856 均为 TAAR1 选择性激动剂，其中，RG-7906 处于临床 II 期，RO-5263397 处于临床 I 期暂停状态，进展最快的 SEP-363856 正处于临床 III 期研究阶段。因此，需要开发新的 TAAR1 激动剂提高安全性和有效性，以满足患者的需求。

发明内容

在本公开的一个实施方案中，提供了式 (IA) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体：



其中，

A₁ 选自 CR₂、或 N 原子；

A₂ 选自 CR₂、或 O 原子；

R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、或 C₁₋₆ 烷氧基；

每个 R₂ 独立地选自 H、或 C₁₋₆ 烷基。

在本公开的一些方案中，式 (IA) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

A₁ 选自 CR₂、或 N 原子；

A₂ 选自 CR₂、或 O 原子；

R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、s-丁基、t-丁基、甲氧基、

乙氧基、正丙氧基、异丙氧基；

每个 R_2 独立地选自 H、甲基、或乙基。

在本公开的一些方案中，式 (IA) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

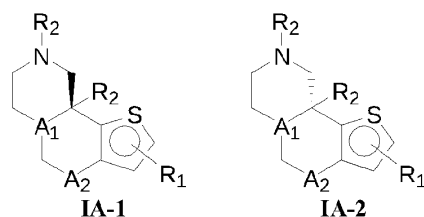
A_1 选自 CR_2 、或 N 原子；

A_2 选自 CR_2 、或 O 原子；

R_1 选自 H、F、甲基、或甲氧基；

每个 R_2 独立地选自 H、或甲基。

在本公开的一个实施方案中，提供了式 (IA-1) 或 (IA-2) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



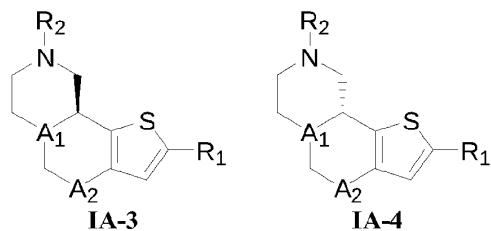
A_1 选自 CR_2 、或 N 原子；

A_2 选自 CR_2 、或 O 原子；

R_1 选自 H、F、甲基、或甲氧基；

R_2 独立地选自 H、或甲基。

在本公开的一个实施方案中，提供了式 (IA-3) 或 (IA-4) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



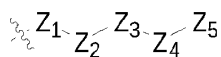
其中，

A_1 选自 CH、或 N 原子；

A_2 选自 CH_2 、或 O 原子；

R_1 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 烷氧基；

R_2 选自 H、 C_{1-6} 烷基、或为下式所示的基团：



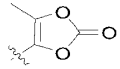
其中，

Z_1 选自键、或 C_{1-3} 烷基；

Z_2 选自键、-O-、-NH-、-S-、-(C=O)-、-O(C=O)-、或-(C=O)O-；

Z_3 选自键、 C_{1-6} 烷基、苯基、-CH(NHAc)- CH_2CH_2 -、-CH(CH_3)-NHC(=O)-CH(CH_3)-、-CH(CH_3)-OC(=O)-、- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)$ -；

Z₄选自键、-O-、-NH-、-S-、-(C=O)-、-O(C=O)-、或-(C=O)O-;

Z₅选自 H、C₁₋₁₂烷基、-P(=O)(OH)₂、、、.

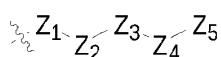
在本公开的一些方案中，式 (IA-3) 或 (IA-4) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

A₁选自 CH、或 N 原子;

A₂选自 CH₂、或 O 原子;

R₁选自 H、F、甲基、或甲氧基;

R₂选自 H、甲基、或为下式所示的基团:



其中，

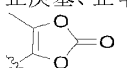
Z₁选自键、甲基、乙基、正丙基、异丙基;

Z₂选自键、-O-、-NH-、-S-、-(C=O)-、-O(C=O)-、或-(C=O)O-;

Z₃选自键、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、s-丁基、t-丁基、n-戊基、n-己基、苯基、-CH(NHAc)-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-NHC(=O)-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-OC(=O)-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH(NH₂)-;

Z₄选自键、-O-、-NH-、-S-、-(C=O)-、-O(C=O)-、或-(C=O)O-;

Z₅选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、s-丁基、t-丁基、n-戊基、n-己基、

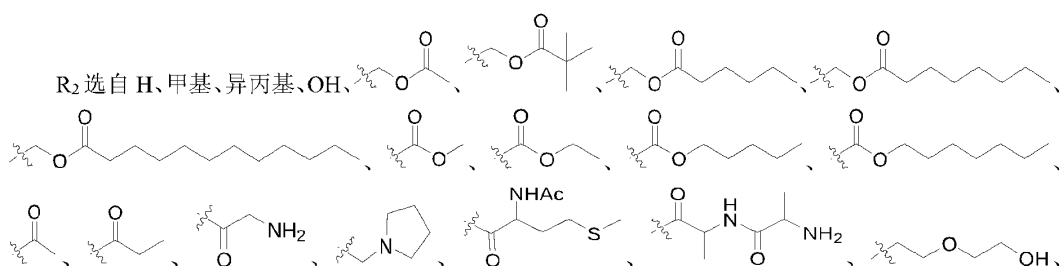
正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、-P(=O)(OH)₂、、、.

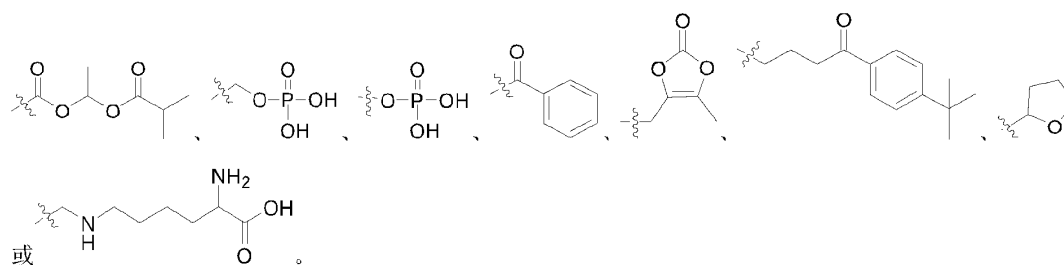
在本公开的一些方案中，式 (IA-3) 或 (IA-4) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

A₁选自 CH、或 N 原子;

A₂选自 CH₂、或 O 原子;

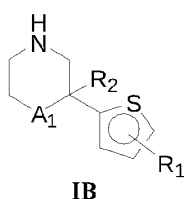
R₁选自 H、F、甲基、或甲氧基;





在本公开的一些方案中，式 (IA-3) 或 (IA-4) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体是式 (IA-1) 或 (IA-2) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体的前药。

在本公开的一个实施方案中，提供了式 (IB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体：



其中，

(1) A₁ 选自 O 原子、或 S 原子；

R₁ 选自 F、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、或 C₁₋₆ 烷基-(C=O)-；

每个 R₂ 独立地选自 H、或 C₁₋₆ 烷基；

或者

(2) A₁ 选自 NH；

R₁ 选自 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、或 C₁₋₆ 烷基-(C=O)-；

每个 R₂ 独立地选自 H、或 C₁₋₆ 烷基；

或者

(3) A₁ 选自 CH₂；

R₁ 选自 C₂₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、或 C₁₋₆ 烷基-(C=O)-；

每个 R₂ 独立地选自 H、或 C₁₋₆ 烷基。

在本公开的一些方案中，式 (IB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

A₁ 选自 O 原子、或 S 原子；

R₁ 选自 F、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基-(C=O)-、或乙基-(C=O)-；

R₂ 独立地选自 H、或甲基。

在本公开的一些方案中，式 (IB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

A₁ 选自 NH；

R_1 选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基-(C=O)-、或乙基-(C=O)-;

R_2 独立地选自 H、或甲基。

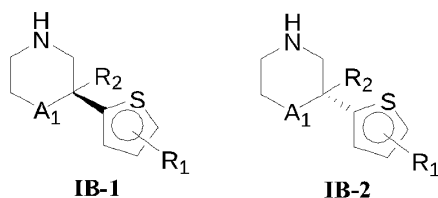
在本公开的一些方案中，式 (IB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

A_1 选自 CH_2 ;

R_1 选自乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基-(C=O)-、或乙基-(C=O)-;

R_2 独立地选自 H、或甲基。

在本公开的一个实施方案中，提供了式 (IB-1) 或 (IB-2) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



其中，

(1) A_1 选自 O 原子、或 S 原子;

R_1 选自 F、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基-(C=O)-、或乙基-(C=O)-;

每个 R_2 独立地选自 H、或甲基;

或者

(2) A_1 选自 NH;

R_1 选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基-(C=O)-、或乙基-(C=O)-;

每个 R_2 独立地选自 H、或甲基;

或者

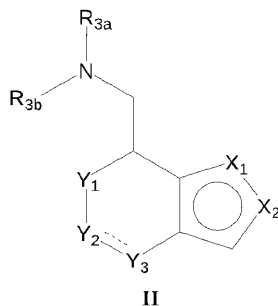
(3) A_1 选自 CH_2 ;

R_1 选自乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯乙氧基、

2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基-(C=O)-、或乙基-(C=O)-;

每个 R_2 独立地选自 H、或甲基。

在本公开的一个实施方案中, 提供了式 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体:



其中,

X_1 选自 S 原子、或 O 原子, X_2 选自 CH, 或 X_2 选自 S 原子、或 O 原子, X_1 选自 CH;

(1) Y_1 选自 O 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y_2 选自 C($R_{5a}R_{5b}$), Y_3 选自 C($R_{6a}R_{6b}$), 当 ----- 为双键时, Y_2 选自 CR_{5a} , Y_3 选自 CR_{6a} ;

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自 C_{1-6} 烷基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自 C_{1-6} 烷基;

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 (-C=O), 并且 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 中至少一个不为氢;

或者

(2) Y_1 选自 NR_4 、或 S 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y_2 选自 C($R_{5a}R_{5b}$), Y_3 选自 C($R_{6a}R_{6b}$), 当 ----- 为双键时, Y_2 选自 CR_{5a} , Y_3 选自 CR_{6a} ;

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自 C_{1-6} 烷基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自 H;

R_4 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 (-C=O);

或者

(3) Y_3 选自 O 原子、 NR_6 、或 S 原子;

----- 为单键, Y_1 选自 C($R_{4a}R_{4b}$) 或 Y_1 不存在, Y_2 选自 C($R_{5a}R_{5b}$);

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者 R_{4a} 和 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 (-C=O);

R_6 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

在本公开的一些方案中, 式 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

(1) Y_1 选自 O 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$, Y_3 选自 $C(R_{6a}R_{6b})$, 当 ----- 为双键时, Y_2 选自 CR_{5a} , Y_3 选自 CR_{6a} ;

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自 C_{1-6} 烷基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自 C_{1-6} 烷基;

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, R_{6b} 独立地选自 H、 C_{2-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 ($-C=O$), 并且 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 中至少一个不为氢;

或者 R_{5a} 、 R_{5b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, R_{6a} 和 R_{6b} 同时选自 C_{1-6} 烷基;

或者 R_{5a} 和 R_{5b} 同时选自 C_{1-6} 烷基, R_{6a} 、 R_{6b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基;

或者

(2) Y_1 选自 NR_4 、或 S 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$, Y_3 选自 $C(R_{6a}R_{6b})$, 当 ----- 为双键时, Y_2 选自 CR_{5a} , Y_3 选自 CR_{6a} ;

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自 C_{1-6} 烷基;

R_4 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 ($-C=O$);

或者

(3) Y_3 选自 O 原子、 NR_6 、或 S 原子;

----- 为单键, Y_1 选自 $C(R_{4a}R_{4b})$ 或 Y_1 不存在, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$;

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者 R_{4a} 和 R_{4b} 一起形成氧代基 ($-C=O$), 并且 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 中至少一个不为氢;

R_6 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

在本公开的一些方案中, 式 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中, X_1 选自 S 原子、或 O 原子, X_2 选自 CH; 其他变量如本公开所定义。

在本公开的一些方案中, 式 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中, X_2 选自 S 原子、或 O 原子, X_1 选自 CH; 其他变量如本公开所定义。

在本公开的一些方案中, 式 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自甲基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自甲基;

R_4 独立地选自 H、或甲基;

R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者 R_{4a} 和 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 ($-C=O$);

R₆独立地选自H或甲基；

其他变量如本公开所定义。

在本公开的一些方案中，式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

X₁选自S原子、或O原子，X₂选自CH；

Y₁选自O原子；

----- 任选为单键或双键，当 ----- 为单键时，Y₂选自C(R_{5a}R_{5b})，Y₃选自C(R_{6a}R_{6b})，当 ----- 为双键时，Y₂选自CR_{5a}，Y₃选自CR_{6a}；

R_{3a}和R_{3b}其中一个选自H，另一个选自甲基，或者R_{3a}和R_{3b}均选自甲基；

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基，或者R_{5a}和R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}一起形成氧代基(-C=O)，并且R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}中至少一个不为氢。

在本公开的一些方案中，式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

X₁选自S原子、或O原子，X₂选自CH；

Y₁选自O原子；

----- 任选为单键或双键，当 ----- 为单键时，Y₂选自C(R_{5a}R_{5b})，Y₃选自C(R_{6a}R_{6b})，当 ----- 为双键时，Y₂选自CR_{5a}，Y₃选自CR_{6a}；

R_{3a}和R_{3b}其中一个选自H，另一个选自甲基，或者R_{3a}和R_{3b}均选自甲基；

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基，R_{6b}独立地选自H、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基，或者R_{5a}和R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}一起形成氧代基(-C=O)，并且R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}中至少一个不为氢；

或者R_{5a}、R_{5b}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基，R_{6a}和R_{6b}同时选自甲基；

或者R_{5a}和R_{5b}同时选自甲基，R_{6a}、R_{6b}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基。

在本公开的一些方案中，式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

X₁选自S原子、或O原子，X₂选自CH；

Y₁选自NR₄、或S原子；

----- 任选为单键或双键，当 ----- 为单键时，Y₂选自C(R_{5a}R_{5b})，Y₃选自C(R_{6a}R_{6b})，当 ----- 为双键时，Y₂选自CR_{5a}，Y₃选自CR_{6a}；

R_{3a}和R_{3b}其中一个选自H，另一个选自甲基，或者R_{3a}和R_{3b}均选自H；

R₄独立地选自H或甲基；

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基，或者R_{5a}和R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}一起形成氧代基(-C=O)。

在本公开的一些方案中，式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

X₁选自S原子、或O原子，X₂选自CH；

Y₁选自NR₄、或S原子；

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$, Y_3 选自 $C(R_{6a}R_{6b})$, 当 ----- 为双键时, Y_2 选自 CR_{5a} , Y_3 选自 CR_{6a} ;

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自甲基;

R_4 独立地选自 H 或甲基;

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 ($-C=O$)。

在本公开的一些方案中, 式 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

X_1 选自 S 原子、或 O 原子, X_2 选自 CH;

Y_3 选自 O 原子、 NR_6 、或 S 原子;

----- 为单键, Y_1 选自 $C(R_{4a}R_{4b})$ 或 Y_1 不存在, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$;

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或甲基;

R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者 R_{4a} 和 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 ($-C=O$);

R_6 独立地选自 H 或甲基。

在本公开的一些方案中, 式 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

X_1 选自 S 原子、或 O 原子, X_2 选自 CH;

Y_3 选自 O 原子、 NR_6 、或 S 原子;

----- 为单键, Y_1 选自 $C(R_{4a}R_{4b})$ 或 Y_1 不存在, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$;

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或甲基;

R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者 R_{4a} 和 R_{4b} 一起形成氧代基 ($-C=O$), 并且 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 中至少一个不为氢;

R_6 独立地选自 H 或甲基。

在本公开的一些方案中, 式 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

X_1 选自 S 原子, X_2 选自 CH;

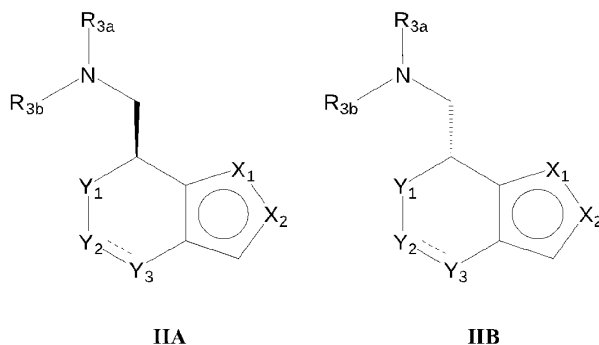
Y_1 选自 NR_4 、或 S 原子;

----- 为单键时, Y_2 和 Y_3 均选自 CH_2 ,

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自甲基;

R_4 选自 H 或 C_{1-6} 烷基, 优选为 H 或甲基。

在本公开的一个实施方案中, 提供了式 (IIA) 或 (IIB) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



其中,

X_1 选自 S 原子、或 O 原子, X_2 选自 CH, 或 X_2 选自 S 原子、或 O 原子, X_1 选自 CH;

(1) Y_1 选自 O 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$, Y_3 选自 $C(R_{6a}R_{6b})$, 当 ----- 为双键时, Y_2 选自 CR_{5a} , Y_3 选自 CR_{6a} ;

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自 C_{1-6} 烷基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自 C_{1-6} 烷基;

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 ($-C=O$), 并且 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 中至少一个不为氢;

或者

(2) Y_1 选自 NR_4 、或 S 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$, Y_3 选自 $C(R_{6a}R_{6b})$, 当 ----- 为双键时, Y_2 选自 CR_{5a} , Y_3 选自 CR_{6a} ;

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自 C_{1-6} 烷基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自 H;

R_4 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 ($-C=O$);

或者

(3) Y_3 选自 O 原子、 NR_6 、或 S 原子;

----- 为单键, Y_1 选自 $C(R_{4a}R_{4b})$ 或 Y_1 不存在, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$;

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者 R_{4a} 和 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 ($-C=O$);

R_6 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

在本公开的一些方案中, 式 (IIA) 或 (IIB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

(1) Y_1 选自 O 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$, Y_3 选自 $C(R_{6a}R_{6b})$, 当 ----- 为双键时, Y_2 选自 CR_{5a} , Y_3 选自 CR_{6a} ;

R_{3a}和R_{3b}其中一个选自H, 另一个选自C₁₋₆烷基, 或者R_{3a}和R_{3b}均选自C₁₋₆烷基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基、或C₆₋₁₀芳基, R_{6b}独立地选自H、C₂₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基、或C₆₋₁₀芳基, 或者R_{5a}和R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}一起形成氧代基(-C=O), 并且R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}中至少一个不为氢;

或者R_{5a}、R_{5b}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基、或C₆₋₁₀芳基, R_{6a}和R_{6b}同时选自C₁₋₆烷基;

或者R_{5a}和R_{5b}同时选自C₁₋₆烷基, R_{6a}、R_{6b}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基、或C₆₋₁₀芳基;

或者

(2) Y₁选自NR₄、或S原子;

----- 任选为单键或双键, 当-----为单键时, Y₂选自C(R_{5a}R_{5b}), Y₃选自C(R_{6a}R_{6b}), 当-----为双键时, Y₂选自CR_{5a}, Y₃选自CR_{6a};

R_{3a}和R_{3b}其中一个选自H, 另一个选自C₁₋₆烷基;

R₄独立地选自H或C₁₋₆烷基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基、或C₆₋₁₀芳基, 或者R_{5a}和R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}一起形成氧代基(-C=O);

或者

(3) Y₃选自O原子、NR₆、或S原子;

-----为单键, Y₁选自C(R_{4a}R_{4b})或Y₁不存在, Y₂选自C(R_{5a}R_{5b});

R_{3a}和R_{3b}独立地选自H或C₁₋₆烷基;

R_{4a}、R_{4b}、R_{5a}和R_{5b}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基、或C₆₋₁₀芳基, 或者R_{4a}和R_{4b}一起形成氧代基(-C=O), 并且R_{4a}、R_{4b}、R_{5a}和R_{5b}中至少一个不为氢;

R₆独立地选自H或C₁₋₆烷基。

在本公开的一些方案中, 式(IIA)或(IIB)所示的化合物、或其药学上可接受的盐中, X₁选自S原子、或O原子, X₂选自CH; 其他变量如本公开所定义。

在本公开的一些方案中, 式(IIA)或(IIB)所示的化合物、或其药学上可接受的盐中, X₂选自S原子、或O原子, X₁选自CH; 其他变量如本公开所定义。

在本公开的一些方案中, 式(IIA)或(IIB)所示的化合物、或其药学上可接受的盐中,

R_{3a}和R_{3b}其中一个选自H, 另一个选自甲基, 或者R_{3a}和R_{3b}均选自甲基;

R₄独立地选自H、或甲基;

R_{4a}、R_{4b}、R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者R_{4a}和R_{4b}、R_{5a}和R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}一起形成氧代基(-C=O);

R₆独立地选自H或甲基;

其他变量如本公开所定义。

在本公开的一些方案中, 式(IIA)或(IIB)所示的化合物、或其药学上可接受的盐中,

X₁选自S原子、或O原子, X₂选自CH;

Y₁选自O原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y₂选自C(R_{5a}R_{5b}), Y₃选自C(R_{6a}R_{6b}), 当 ----- 为双键时, Y₂选自CR_{5a}, Y₃选自CR_{6a};

R_{3a}和R_{3b}其中一个选自H, 另一个选自甲基, 或者R_{3a}和R_{3b}均选自甲基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者

R_{5a}和R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}一起形成氧代基(-C=O), 并且R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}中至少一个不为氢。

在本公开的一些方案中, 式(IIA)或(IIB)所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

X₁选自S原子、或O原子, X₂选自CH;

Y₁选自O原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y₂选自C(R_{5a}R_{5b}), Y₃选自C(R_{6a}R_{6b}), 当 ----- 为双键时, Y₂选自CR_{5a}, Y₃选自CR_{6a};

R_{3a}和R_{3b}其中一个选自H, 另一个选自甲基, 或者R_{3a}和R_{3b}均选自甲基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, R_{6b}独立地选自H、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者R_{5a}和R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}一起形成氧代基(-C=O), 并且R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}中至少一个不为氢;

或者R_{5a}、R_{5b}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, R_{6a}和R_{6b}同时选自甲基;

或者R_{5a}和R_{5b}同时选自甲基, R_{6a}、R_{6b}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基。

在本公开的一些方案中, 式(IIA)或(IIB)所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

X₁选自S原子、或O原子, X₂选自CH;

Y₁选自NR₄、或S原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y₂选自C(R_{5a}R_{5b}), Y₃选自C(R_{6a}R_{6b}), 当 ----- 为双键时, Y₂选自CR_{5a}, Y₃选自CR_{6a};

R_{3a}和R_{3b}其中一个选自H, 另一个选自甲基, 或者R_{3a}和R_{3b}均选自H;

R₄独立地选自H或甲基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者R_{5a}和R_{5b}、R_{6a}和R_{6b}一起形成氧代基(-C=O)。

在本公开的一些方案中, 式(IIA)或(IIB)所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

X₁选自S原子、或O原子, X₂选自CH;

Y₁选自NR₄、或S原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y₂选自C(R_{5a}R_{5b}), Y₃选自C(R_{6a}R_{6b}), 当 ----- 为双键时, Y₂选自CR_{5a}, Y₃选自CR_{6a};

R_{3a}和R_{3b}其中一个选自H, 另一个选自甲基;

R₄ 独立地选自 H 或甲基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者

R_{5a} 和 R_{5b}、R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 (-C=O)。

在本公开的一些方案中, 式 (IIA) 或 (IIB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

X₁ 选自 S 原子、或 O 原子, X₂ 选自 CH;

Y₃ 选自 O 原子、NR₆、或 S 原子;

----- 为单键, Y₁ 选自 C(R_{4a}R_{4b})或 Y₁ 不存在, Y₂ 选自 C(R_{5a}R_{5b});

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或甲基;

R_{4a}、R_{4b}、R_{5a} 和 R_{5b} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者

R_{4a} 和 R_{4b}、R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 (-C=O);

R₆ 独立地选自 H 或甲基。

在本公开的一些方案中, 式 (IIA) 或 (IIB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

X₂ 选自 S 原子、或 O 原子, X₁ 选自 CH;

Y₁ 选自 O 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y₂ 选自 C(R_{5a}R_{5b}), Y₃ 选自 C(R_{6a}R_{6b}), 当 -----

为双键时, Y₂ 选自 CR_{5a}, Y₃ 选自 CR_{6a};

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自甲基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自甲基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者

R_{5a} 和 R_{5b}、R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 (-C=O), 并且 R_{5a}、R_{5b}、R_{6a} 和 R_{6b} 中至少一个不为氢。

在本公开的一些方案中, 式 (IIA) 或 (IIB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

X₂ 选自 S 原子、或 O 原子, X₁ 选自 CH;

Y₁ 选自 NR₄、或 S 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y₂ 选自 C(R_{5a}R_{5b}), Y₃ 选自 C(R_{6a}R_{6b}), 当 -----

为双键时, Y₂ 选自 CR_{5a}, Y₃ 选自 CR_{6a};

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自甲基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自 H;

R₄ 独立地选自 H 或甲基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者

R_{5a} 和 R_{5b}、R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 (-C=O)。

在本公开的一些方案中, 式 (IIA) 或 (IIB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中,

X₂ 选自 S 原子、或 O 原子, X₁ 选自 CH;

Y₃ 选自 O 原子、NR₆、或 S 原子;

----- 为单键, Y₁ 选自 C(R_{4a}R_{4b})或 Y₁ 不存在, Y₂ 选自 C(R_{5a}R_{5b});

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或甲基;

R_{4a}、R_{4b}、R_{5a} 和 R_{5b} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者

R_{4a} 和 R_{4b}、R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 (-C=O);

R₆ 独立地选自 H 或甲基。

在本公开的一些方案中，式 (IIA) 或 (IIB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

X₁ 选自 S 原子、或 O 原子，X₂ 选自 CH；

Y₃ 选自 O 原子、NR₆、或 S 原子；

----- 为单键，Y₁ 选自 C(R_{4a}R_{4b}) 或 Y₁ 不存在，Y₂ 选自 C(R_{5a}R_{5b})；

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或甲基；

R_{4a}、R_{4b}、R_{5a} 和 R_{5b} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基，或者

R_{4a} 和 R_{4b} 一起形成氧代基 (-C=O)，并且 R_{4a}、R_{4b}、R_{5a} 和 R_{5b} 中至少一个不为氢；

R₆ 独立地选自 H 或甲基。

在本公开的一些方案中，式 (IIA) 或 (IIB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

X₁ 选自 S 原子，X₂ 选自 CH；

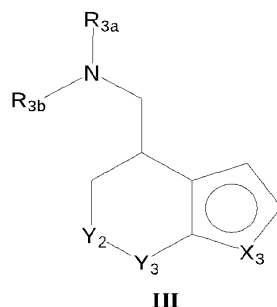
Y₁ 选自 NR₄、或 S 原子；

----- 为单键时，Y₂ 和 Y₃ 均选自 CH₂，

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H，另一个选自甲基；

R₄ 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基，优选为 H 或甲基。

在本公开的一个实施方案中，提供了式 (III) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体：



其中，

X₃ 选自 S 原子、或 O 原子；

Y₂ 选自 C(R_{5a}R_{5b})，Y₃ 选自 O 原子、NR₆、或 S 原子；

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R_{5a} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基，R_{5b} 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基，或者 R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 (-C=O)；

R₆ 独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基。

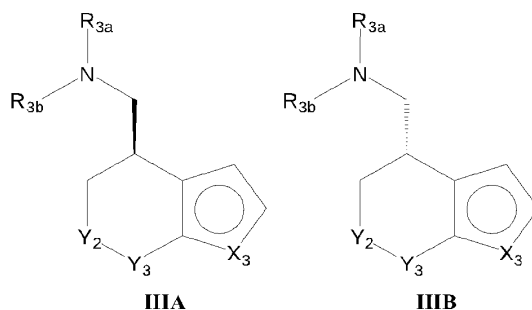
在本公开的一些方案中，式 (III) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或甲基；

R_{5a} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基，R_{5b} 独立地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基，或者 R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 (-C=O)；

R₆ 独立地选自 H 或甲基。

在本公开的一个实施方案中，提供了式 (IIIA) 或 (IIIB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体：



其中，

X₃ 选自 S 原子、或 O 原子；

Y₂ 选自 C(R_{5a}R_{5b})，Y₃ 选自 O 原子、NR₆、或 S 原子；

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R_{5a} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基，R_{5b} 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基，或者 R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 (-C=O)；

R₆ 独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基。

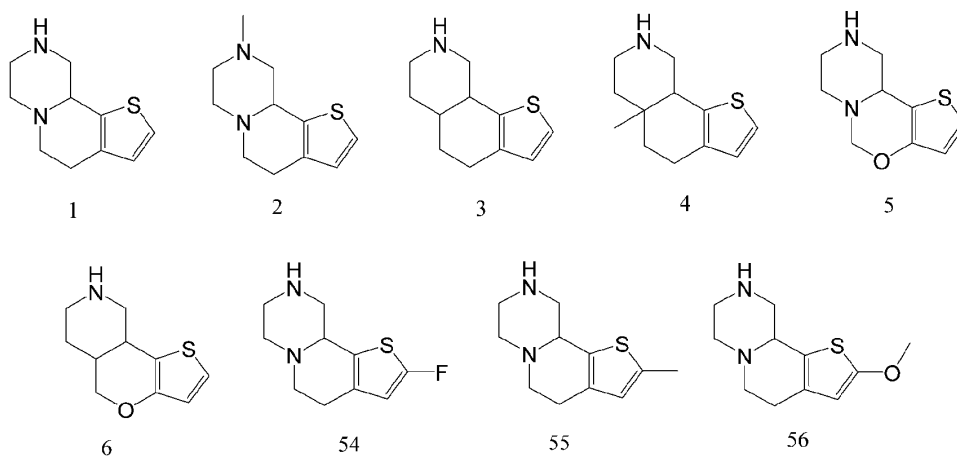
在本公开的一些方案中，式 (IIIA) 或 (IIIB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体中，

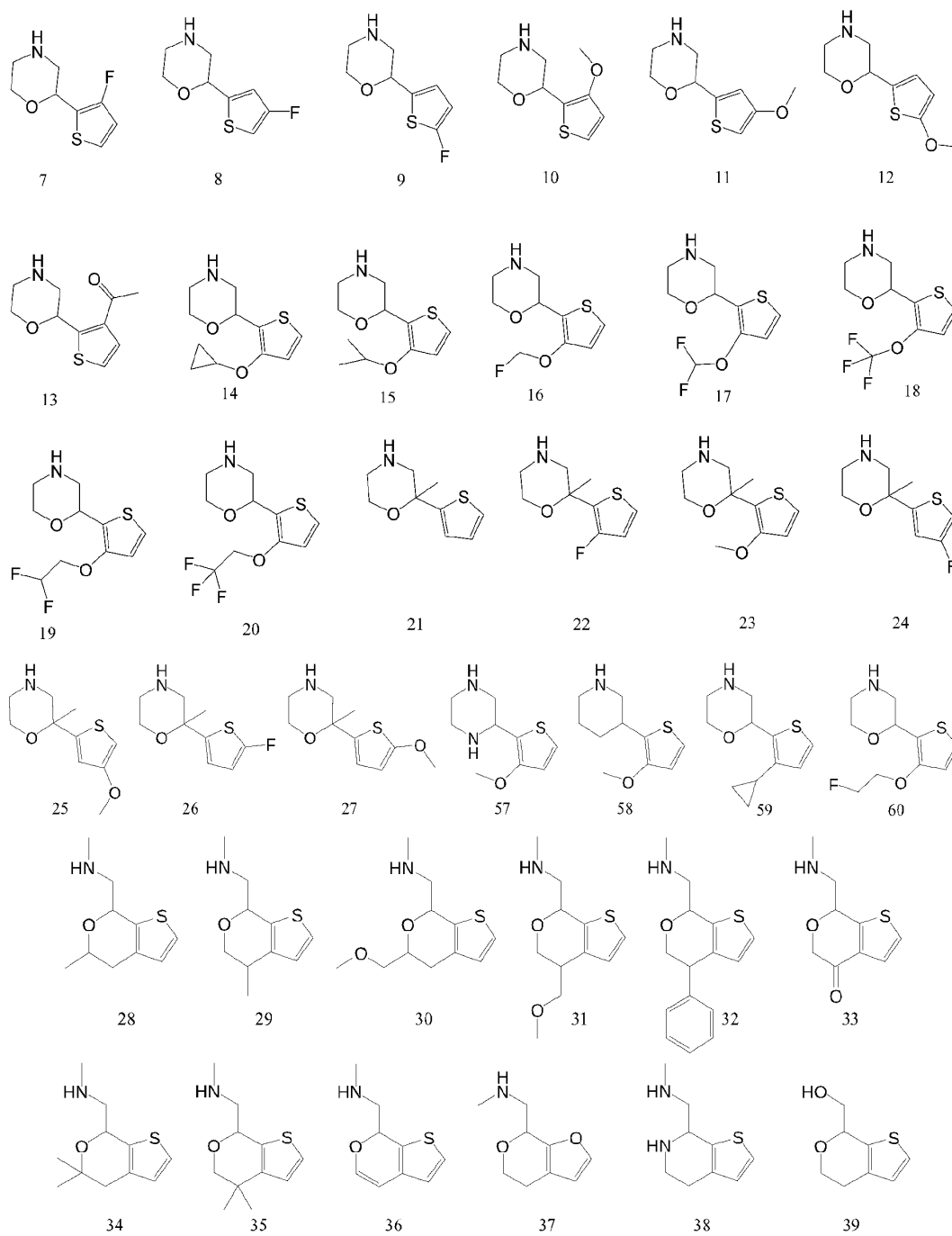
R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或甲基；

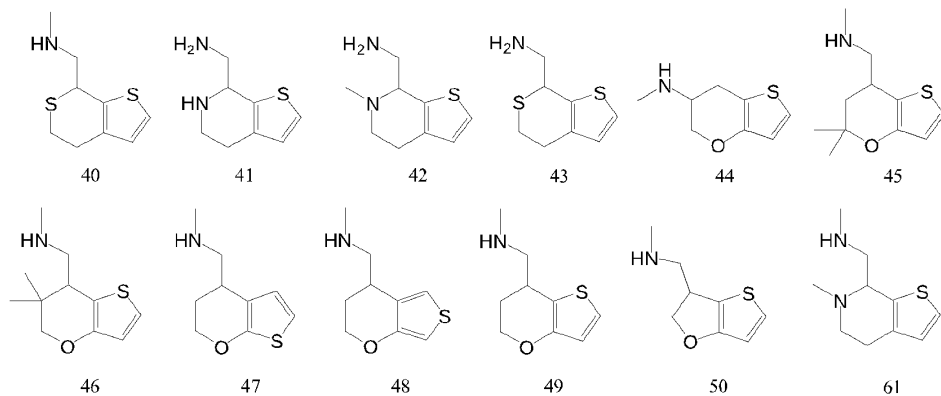
R_{5a} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基，R_{5b} 独立地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基，或者 R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 (-C=O)；

R₆ 独立地选自 H 或甲基。

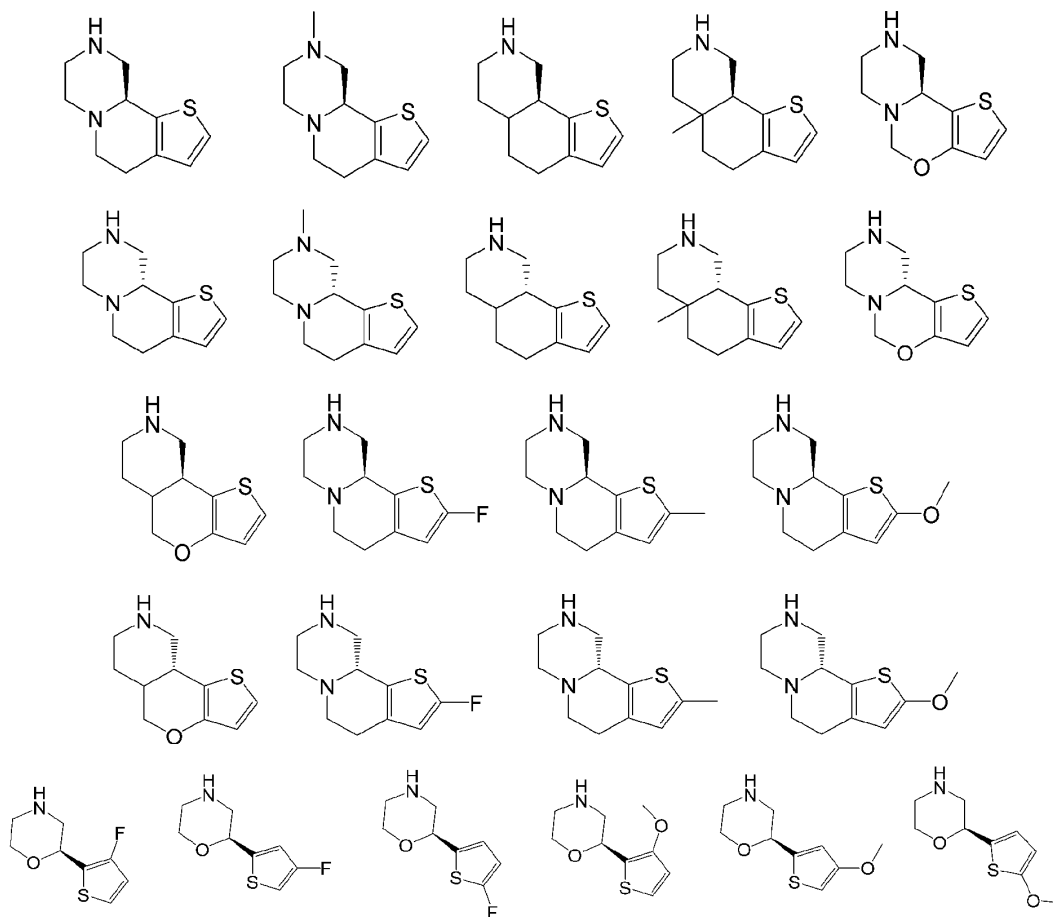
在本公开的另一个实施方案中，提供了如下所示的化合物、药学上可接受的盐、或立体异构体：

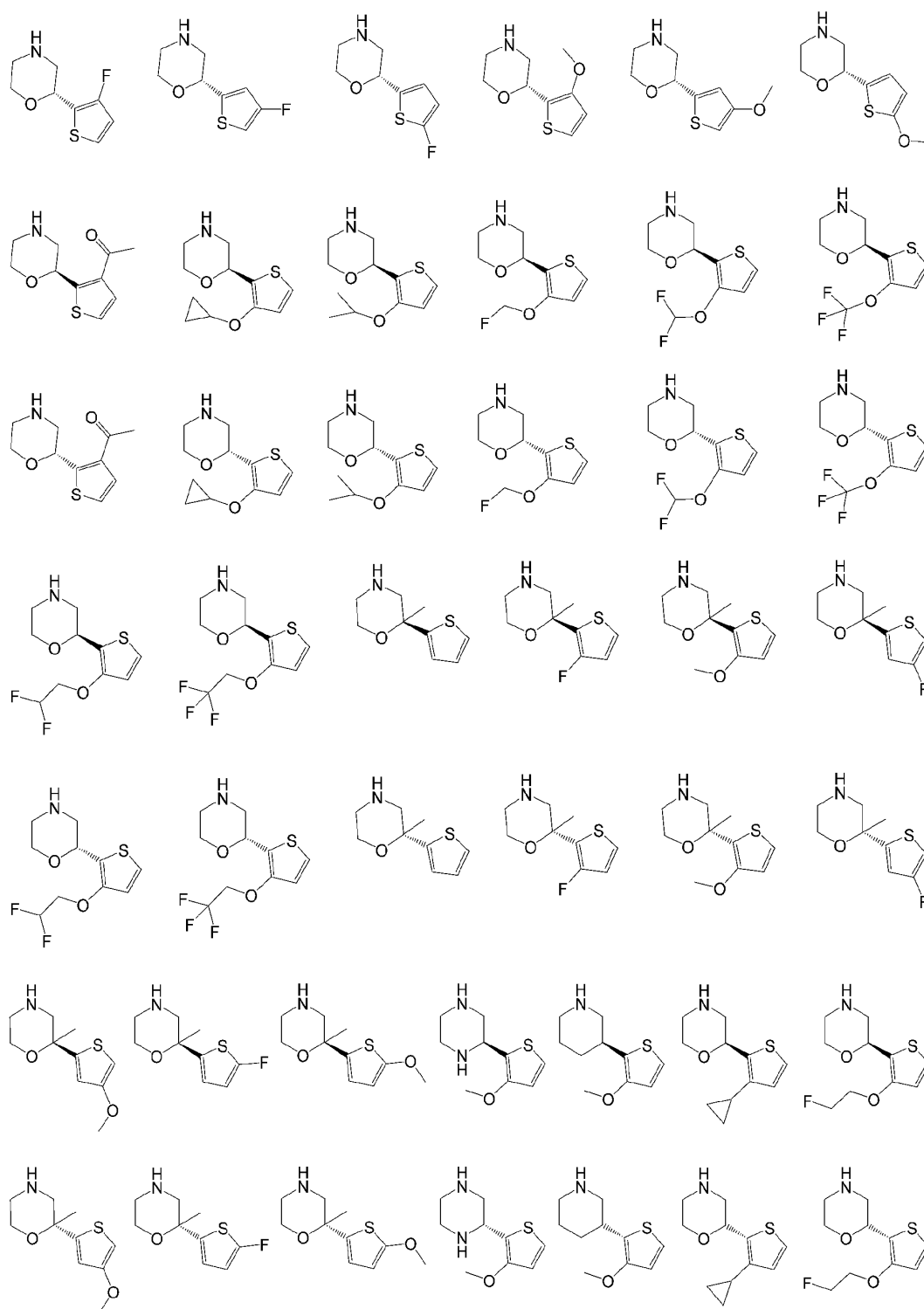


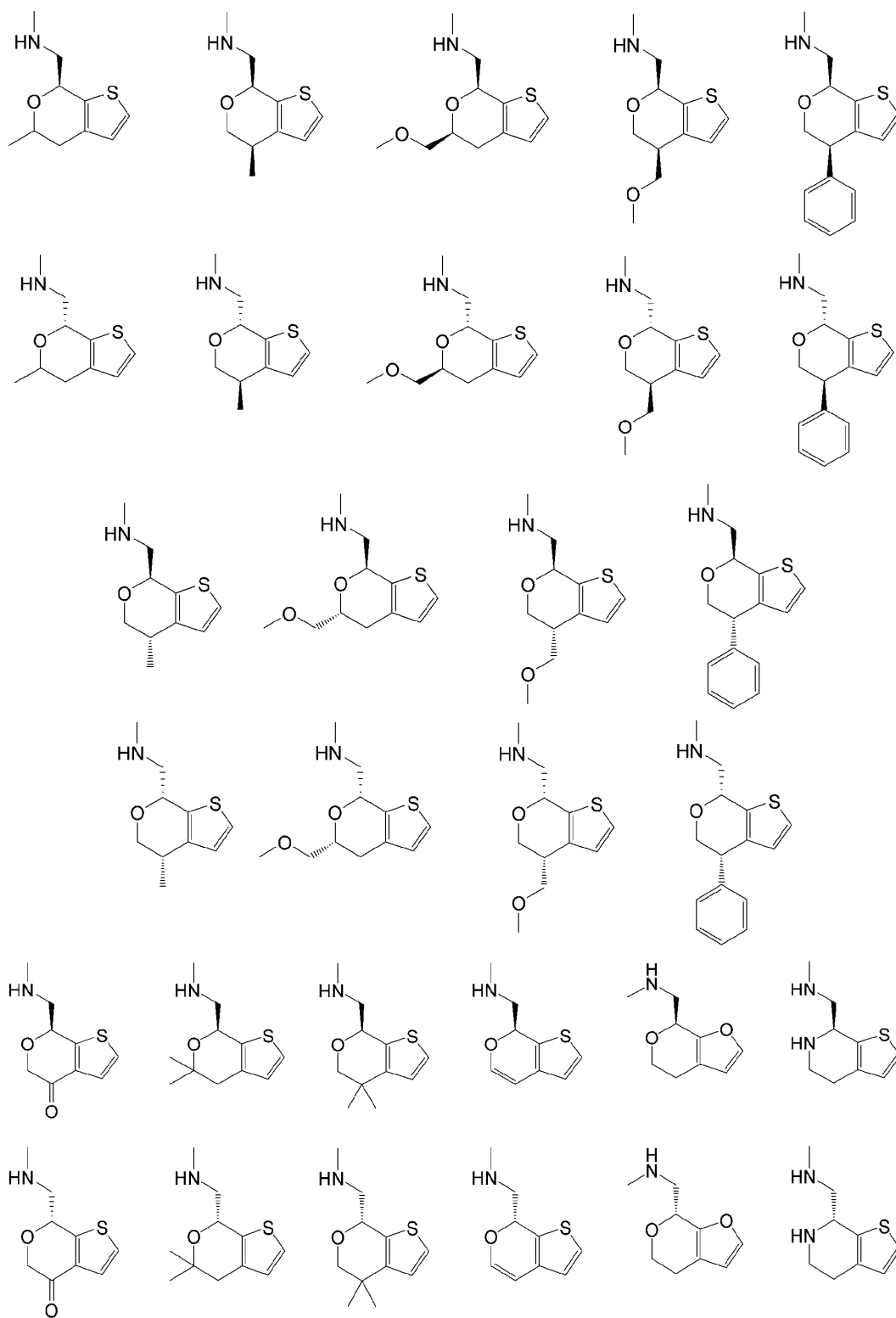


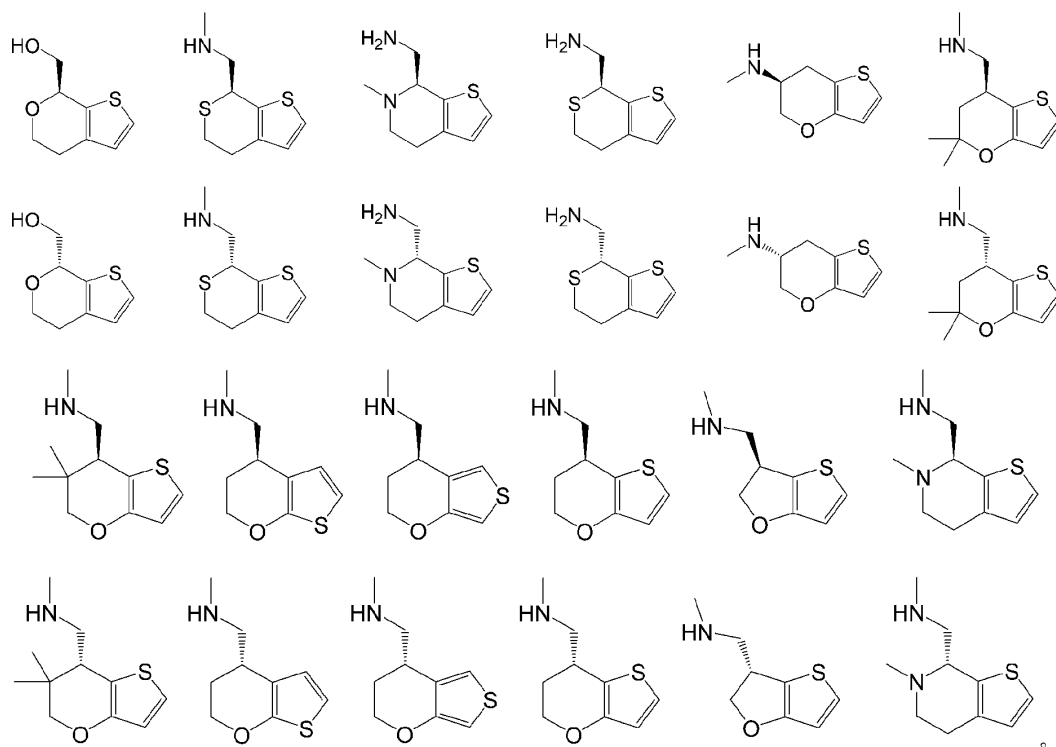


在本公开的另一个实施方案中，提供了如下所示的化合物立体异构体或其药学上可接受的盐：

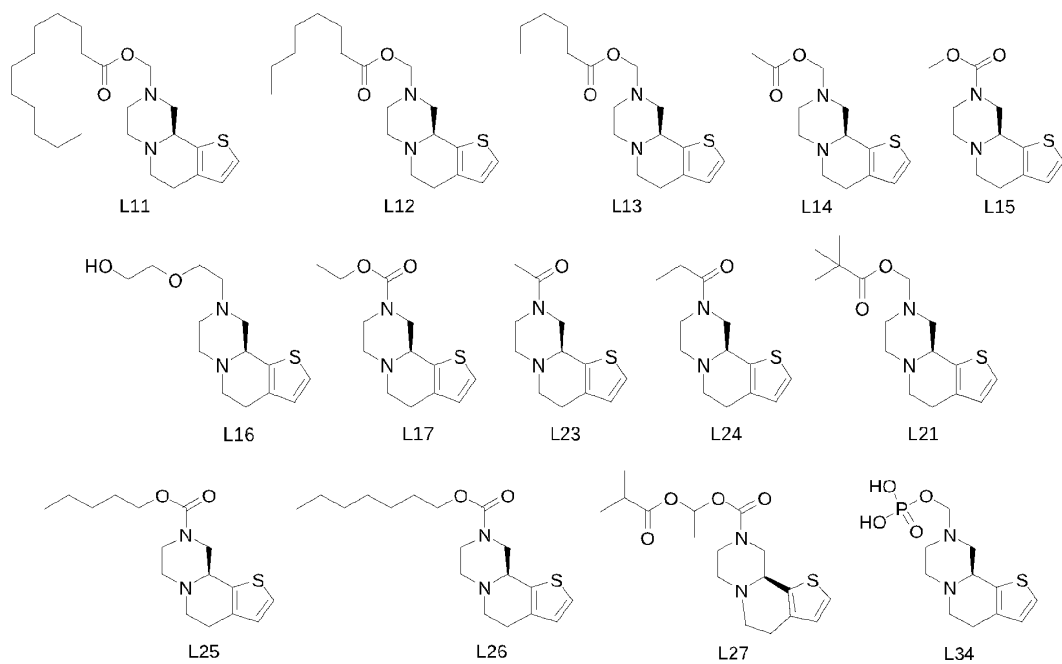


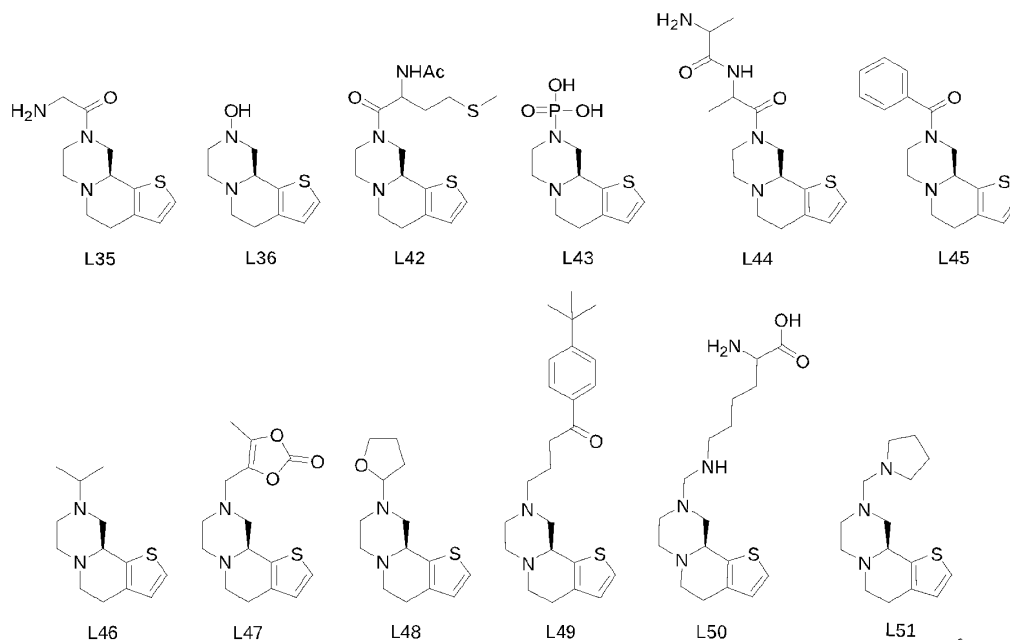






在本公开的另一个实施方案中，提供了如下所示的化合物立体异构体或其药学上可接受的盐：





本公开还提供了一种药物组合物，包括上述任意一种化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。所述药物组合物可以制备成药学上可接受的各种剂型，如片剂、胶囊剂、口服液剂、颗粒剂、注射剂等。所述药物组合物可通过口服或胃肠外方式（如静脉内、皮下或局部等）给药。给药剂量可根据患者的年龄、性别和疾病类型进行适当调整，一般每日剂量约为 1-200mg。

本公开还提供了上述化合物，其药学上可接受的盐，立体异构体，或药物组合物在制备 TAAR、特别是 TAAR1 激动剂药物中的应用。

本公开还提供了上述化合物，其药学上可接受的盐，立体异构体，或药物组合物在制备治疗 TAAR、特别是 TAAR1 介导相关疾病的药物的用途。

本公开还提供了上述化合物，其药学上可接受的盐，立体异构体，或药物组合物预防和/或治疗 TAAR、特别是 TAAR1 介导相关疾病的用途。

本公开提供了使用本公开提供的化合物，其药学上可接受的盐，立体异构体，或组合物治疗、预防和/或控制各种中枢神经系统(CNS)相关疾病或症状的方法。本公开还提供了本公开提供的化合物，其药学上可接受的盐，立体异构体，或组合物在制备治疗、预防和/或控制各种中枢神经系统(CNS)相关疾病或症状的药物中的应用。所述中枢神经系统(CNS)疾病或症状包括但不限于：精神分裂症、精神分裂症谱系疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、精神病性精神障碍、精神分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性精神障碍、精神病、精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、躯体疾病所致精神障碍、药物(例如，可卡因、酒精、苯丙胺)诱发精神病、心理情感障碍、侵犯性精神错乱、Parkinson 精神病、刺激性精神病、Tourette 综合症、器官或 NOS 精神病、癫痫、癫痫发作、精神激动、创伤后精神紧张性障碍、行为错乱、神经变性疾病、Alzheimer 病、Parkinson 病、异动症(dyskinesias)、Huntington 病、痴呆、情感障碍、焦虑症、情感性精神病(例如，抑郁症，例如，严重抑郁性障碍和情绪不良；双相性精

神障碍,例如,双相抑郁症;躁狂症;季节性情感性精神病;以及注意力缺陷障碍(ADD)和注意缺陷与多动障碍(ADHD)、强迫性神经失调、眩晕、疼痛(例如,神经性疼痛、神经性疼痛易感状态和炎性疼痛)、纤维肌痛、偏头痛、认知损伤、运动障碍(movement disorder)、下肢不宁综合征(RLS)、多发性硬化症、精神作用物质(例如,尼古丁、可卡因)滥用、应激相关障碍(例如:急性应激障碍、创伤后应激障碍、适应障碍)、性功能障碍、进食障碍、体温稳态紊乱和功能障碍、睡眠障碍、睡眠呼吸暂停、嗜睡发作、白天睡眠过多、时差反应、药物的嗜睡副作用、失眠、睡眠和昼夜节律障碍、能量消耗和同化障碍、呕吐、Lesche-Nyhan 病、Wilson 病、自闭症、亨廷顿舞蹈病以及经前焦虑。

本公开提供了使用本公开提供的化合物,其药学上可接受的盐,立体异构体,或组合物治疗、预防和/或控制心血管或代谢性疾病的方法。本公开还提供了本公开提供的化合物,其药学上可接受的盐,立体异构体,或组合物在制备治疗、预防和/或控制心血管或代谢性疾病的药物中的应用。所述心血管或代谢性疾病包括但不限于:糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、异常脂肪血症、高血压。

附图说明

图 1: 化合物 1-b 和 L27 在小鼠过度活动模型中的药效学评价。

图 2: 化合物 1-b 和 2-a 在小鼠过度活动模型中的药效学评价。

定义和说明

除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

本公开所说的“药学上可接受的”,是针对化合物、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

本公开所说的“药学上可接受的盐”是指本公开化合物的盐,由本公开发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸碱制备。当本公开的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的情性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐、有机酸盐;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本公开的某些特定的化合物含有碱性的官能团,从而可以被转换成任一酸加成盐。

本公开的某些化合物可以具有不对称碳原子(光学中心)或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本公开的范围之内。

本公开的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本公开的范围之内。

本公开的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下,盐的制备方法为:在水或有机溶剂或两者的混合物中,经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适

当的碱或酸反应来制备。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本公开有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体,包括但不限于:粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂、润湿剂、分散剂、增溶剂、助悬剂等。

本公开意欲包括存在于本公开化合物中的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实例且非限制性地,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。本公开的同位素标记化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法,使用适当同位素标记试剂代替另外使用的非标记试剂来制备。

除非另有规定,术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基,可以是单取代(如- CH_2F)或多取代的(如- CF_3),可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。例如 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 表示 1 至 12 个碳, C_{1-12} 选自 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} ; 烷基的例子包括甲基(Me), 乙基(Et), 丙基(如, n-丙基和异丙基), 丁基(如, n-丁基, 异丁基, s-丁基, t-丁基), 戊基(如, n-戊基, 异戊基, 新戊基, 1-乙基丙基), 己基(如, n-己基, 异己基, 1, 1-二甲基丁基, 2, 2-二甲基丁基, 3, 3-二甲基丁基和 2-乙基丁基)、正庚基(n-庚基)、正辛基(n-辛基)、正壬基(n-壬基)、正癸基(n-癸基)、正十一烷基(n-十一烷基)、正十二烷基(n-十二烷基)、等。

除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

除非另有规定,“卤代烷基”用于表示单卤代/多卤代直链或支链的烷基。典型的卤代烷基包括 C_{1-6} 卤代烷基,例如: C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 的卤代烷基。例如, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基的实例包括但不限于:氟甲基、氯甲基、二氟甲基、二氯甲基、三氟甲基、三氯甲基、2,2-二氟乙基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基、和五氯乙基。

除非另有规定,“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基(包括环烷基或卤代烷基)。典型的烷氧基包括 C_{1-6} 烷氧基,例如: C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 的烷氧基, C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 的环烷氧基, C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 的卤代烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、s-戊氧基、己氧基、2-乙基丁氧基。环烷氧基的例子包括但不限于:环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。卤代烷氧基的例子包括但不限于:氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基。

除非另有规定,“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定,“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 10 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,例如苯基和萘基,优选苯基。

除非另有规定,术语“键/单键”是指原子之间用于相互连接或相互作用的化学键,例如离子键、共价键、配位键等;在有机化合物的分子结构中“键/单键”通常为共价键。当两个原子/基团之间的一个或多个变量定义为“键/单键”时,通常表示这两个原子/基团直接以“键/单键”连接。

术语“前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的化合物形式。

本公开的化合物如果涉及绝对构型,则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法(SXRD),把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据,光源为CuK α 辐射,扫描方式: φ/ω 扫描,收集相关数据后,进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构,便可以确证绝对构型。本公开化合物的核磁共振检测所用仪器为Bruker /AVANCE NEO 400MHz。

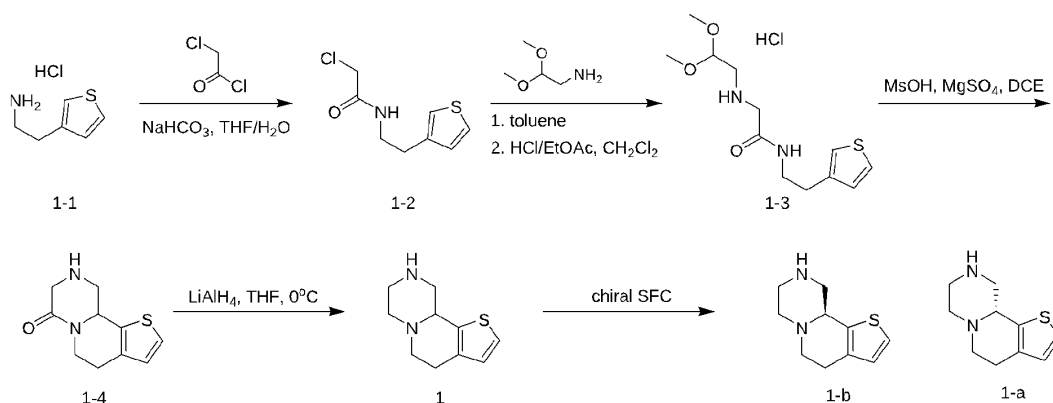
化合物经手工或者 ChemDraw®软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

下面结合具体实施例和试验例,进一步阐述本公开,但不以任何形式限制本公开的范围。

实施例 1

合成路线:



将化合物 1-1 (5.00 g, 30.6 mmol, 1.00 eq) 和 NaHCO₃ (5.65 g, 67.2 mmol, 2.61 mL, 2.20 eq) 溶于 THF (100 mL) 和水 (10.0 mL), 降温至 0~5℃, 滴加氯乙酰氯 (5.31 g, 47.05 mmol, 1.10 eq), 滴加完后自然升温至 20℃ 搅拌 24 小时。另外补加 NaHCO₃ (2.57 g, 30.6 mmol, 1.00 eq) 和化合物氯乙酰氯 (3.45 g, 30.6 mmol, 1.00 eq), 加完后反应液 20℃ 搅拌 48 小时。LCMS 检测反应完毕。反应液减压浓缩得到粗产品, 粗品溶于 EtOAc (150 mL) 和水 (100 mL), 分出有机相, 水相用 EtOAc (100 mL) 萃取一次。合并有机相用盐水 (50.0 mL) 洗涤一次, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得到粗产物。粗产物通过硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 浓缩干后得到化合物 1-2 (3.00 g, 13.6 mmol, 收率 44.4%), 为白色固体。

将化合物 1-2 (3.00 g, 14.7 mmol, 1.00 eq) 和氨基乙醛缩二甲醇 (3.25 g, 30.9 mmol, 3.37 mL, 2.10 eq) 溶于无水甲苯 (30.0 mL), 加热至 115℃ 搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全。反应液降温到 0~5℃, 大量固体析出, 过滤, 滤饼用 EtOAc (30.0 mL) 洗涤。滤液用盐水 (30.0 mL) 洗涤。无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩到剩余 30.0 mL 溶剂左右。将剩余有机相降温到 0~5℃, 滴加 HCl/EtOAc (4M) 调节到 pH = 2~3, 很多固体析出。过滤, 滤饼用 EtOAc (5.00 mL) 洗涤后抽干, 收集固体。固体减压浓缩除掉溶剂得到化合物 1-3 (3.20 g, 9.78 mmol, 收率 66.4%), 为灰白色固体。

将化合物 1-3 (2.63 g, 8.52 mmol, 1.00 eq) 悬浮于 DCE (130 mL), 加入 MgSO₄ (2.05 g, 17.0 mmol, 2.00 eq) 和 MsOH (4.91 g, 51.1 mmol, 3.64 mL, 6.00 eq), 反应液加热至 85℃ 搅拌 3 小时。LCMS 检测化合物 3 反应完全。反应液降温至 20℃, 加入水 (100 mL), 用 Na₂CO₃ 水溶液调节到 pH = 9~10, 过滤去除不溶性盐, 滤饼用 CH₂Cl₂ (150 mL) 和水 (100 mL) 洗涤。滤液分液, 水相用 CH₂Cl₂ (150 mL) 萃取两次。合并有

机用盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩干得到粗产品化合物 1-4 (2.00 g), 为白色固体。

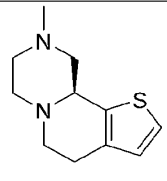
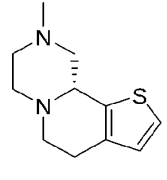
将化合物 1-4 (1.49 g, 7.15 mmol, 1.00 eq) 溶于无水 THF (31 mL), 于 20℃ 分批加入 LiAlH_4 (543 mg, 14.3 mmol, 2.00 eq), 反应升温至 66℃ 搅拌 1 小时。LCMS 检测要产物 MS。氮气保护下往反应液里滴加水 (1.50 mL) 淬灭, 旋干反应液。粗品硅胶柱层析 ((二氯甲烷 : 甲醇 = 100 : 0 - 96 : 4) 得到黄色油状物。产物通过制备分离后冻干得到化合物 1。手性拆分 (column: DAICEL CHIRALPAK AY-H (250mm×30mm, 10μm); mobile phase: A: CO_2 , B: (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH); B%: 30%-30%, 4min) 得到化合物 1-a (保留时间: 1.133 min, 265 mg, 1.35 mmol, 收率 18.9%), 为白色固体; 和化合物 1-b (保留时间: 1.368 min, 275 mg, 1.39 mmol, 收率 19.4%), 为白色固体。

化合物 1-a: $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 5H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 1H). MS (ESI) $m/z = 195.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 1-b: $^1\text{H NMR}$: (400 MHz CDCl_3) δ 7.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 5H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.54 - 2.48 (m, 1H). MS (ESI) $m/z = 195.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

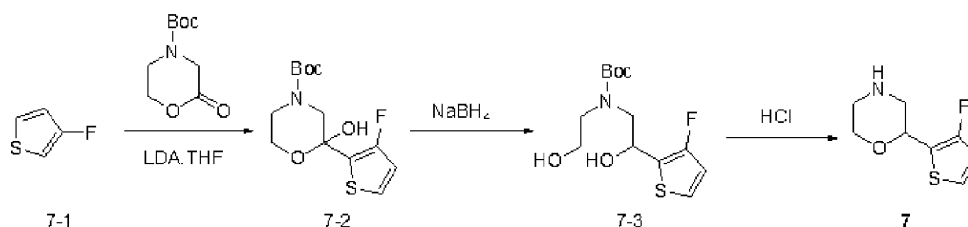
实施例 2

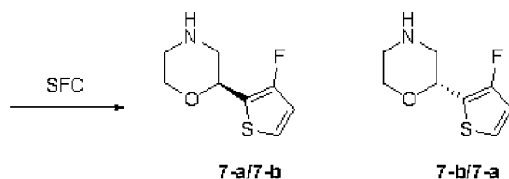
采用与化合物 1 类似的合成方法及相同的拆分方法得到化合物 2-a 和化合物 2-b。下表列出了化合物 2-a (保留时间: 0.707 min)、2-b (保留时间: 1.074 min) 的表征数据:

化合物编号/结构	$^1\text{H NMR}$	MS
 2-a	$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.09 - 2.91 (m, 5H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).	MS (ESI) $m/z = 209.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
 2-b	$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 5H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.54 - 2.48 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).	MS (ESI) $m/z = 209.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 3

合成路线:





将化合物 7-1 溶解在 THF (20 mL) 中, 并且在 -70°C 下, 向上述反应液中滴加 LDA (2 M, 2.69 mL, 1.1 eq), 滴加完毕后继续在 -70°C 下反 3h; LCMS 监测反应完全了, 向反应液中加入 5 毫升饱和氯化铵水溶液至 pH 等于 7.0, 然后用 20 毫升乙酸乙酯萃取两次, 合并萃取液后真空旋干, 得到无色油状产物 7-2 (0.8 g, 2.64 mmol, 收率 53.87%), 直接投料进行下一步反应。

将化合物 7-2 (0.8 g, 2.64 mmol, 1 eq) 溶于 THF (10 mL) 中, 在 25°C 条件下, 向反应液中加入硼氢化钠 (200 mg, 5.29 mmol, 2.00 eq), 加完后室温搅拌 2hr, LCMS 监测反应完全。反应液饱和氯化铵水溶液 (15 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL * 2 次) 萃取, 合并有机相后, 真空浓缩至干, 得到无色油状产物 7-3 (0.8 g, 2.52 mmol, 收率 95.37%) 直接投料下一步。

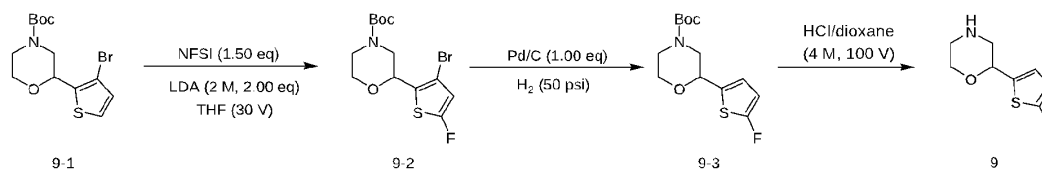
化合物 7-3 溶解在 H_2O (3 mL), 向其中加入 HCl (6 M, 5.46 mL, 50 eq), 在 25°C 搅拌 16 hr. LCMS 监测反应完全。加入饱和碳酸氢钠水溶液 10 mL, 乙酸乙酯 (10 mL * 2 次) 萃取两次, 有机相真空浓缩至干, 用制备液相分离纯化得化合物 7。手性拆分 (column: Daicel ChiralPak IG (250*30mm, 10um); mobile phase: A: CO_2 , B: (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH); B%: 35%-35%, 4 min) 得到化合物 7-a (保留时间: 0.802 min, 15.9 mg, 收率 12.7%), 为黄色油状; 和化合物 7-b (保留时间: 0.866 min, 27.7 mg, 收率 22.1%), 为黄色油状。

化合物 7-a: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.13 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 2.4, 10.0$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 2.4, 10.0$ Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 2.4$ Hz, 10.0 Hz, 9.6 Hz, 1H), 2.99-2.87 (m, 3 H), 2.18-2.03 (m, 1H). MS (ESI) $m/z = 188.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 7-b: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.14 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 2.4, 10.0$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 2.4, 10.0$ Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 2.4$ Hz, 10.0 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 3 H), 2.16-2.02 (m, 1H). MS (ESI) $m/z = 188.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 4

合成路线:



将化合物 9-1 (1.00 g, 2.87 mmol, 1.00 eq) 溶于 THF (25.0 mL), -70°C 滴加 LDA (2 M, 2.87 mL, 2.00 eq), 反应液 -70°C 搅拌 2 小时。NFSI (1.36 g, 4.31 mmol, 1.50 eq) 溶于 THF (10.0 mL), 并加入体系中, -70 ~ -20°C 搅拌 13 小时。LCMS 检测到产物 MS。 0°C 向反应液中滴加 NH_4Cl 溶液淬灭 LDA, 然后 40.0 mL EtOAc 萃取反应液 3 次。饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤有机相, 最后无水 Na_2SO_4 干燥, 有机相浓缩结束通过柱层析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 95:5) 得到油状产物 9-2 (450 mg, 1.05 mmol, 收率 36.7%)。

中间体 9-2 (500 mg, 1.37 mmol, 1.00 eq) 溶于 THF (35.0 mL), 并加入 Pd/C (820 mg, 1.37 mmol, 10%

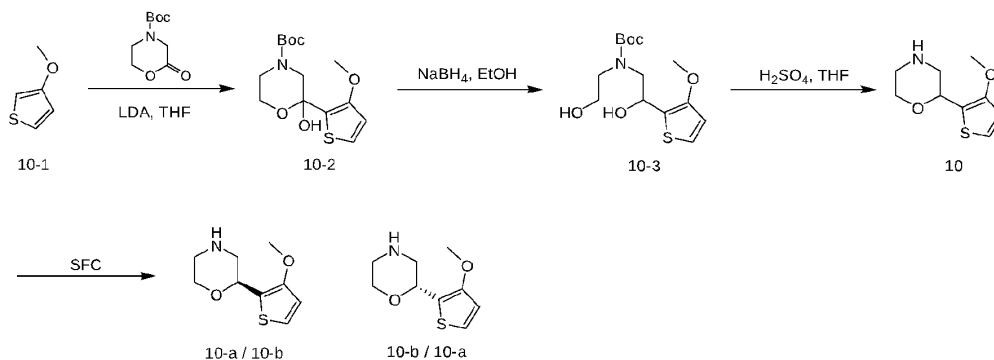
purity, 1.00 eq), 反应液氮气环境中 50 °C 搅拌 20 小时。LCMS 检测到产物 MS。反应液用硅藻土过滤除去 Pd/C, THF 洗涤, 有机相浓缩结束通过制备分离得到油状产物 9-3 (30.0 mg, 103 μ mol, 收率 7.57%)。

中间体 9-3 (30.0 mg, 102 μ mol, 1.00 eq)溶于 HCl/dioxane (3.00 mL), 25°C 搅拌 12 小时。LCMS 检测到产物 MS。NaHCO₃ 溶液调节反应液 pH 为 7 ~ 8, 然后 10.0 mL CH₂Cl₂ 萃取反应液 3 次。饱和食盐水 (30.0 mL)洗涤有机相, 最后无水 Na₂SO₄ 干燥, 有机相浓缩结束得到油状产物 9 (16.0 mg, 79.2 μ mol, 收率 77.5%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.52 - 6.63 (m, 1 H), 6.32 (dd, J = 3.94, 1.70 Hz, 1 H), 4.59 (dt, J = 9.98, 2.20 Hz, 1 H), 3.94 - 4.02 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.14 (dd, J = 12.26, 2.00 Hz, 1 H), 2.84 - 2.99 (m, 3 H). MS (ESI) m/z = 188.1 [M+H]⁺.

实施例 5

合成路线:



将化合物 10-1 (1.00 g, 8.76 mmol, 1.00 eq) 溶解于无水 THF(10.0 mL), 氮气置换三次, 降温至-65~-60°C。用注射器量取二异丙基氨基锂 (2 M, 4.82 mL, 1.10 eq), 控温-65~-60°C, 10 分钟内滴加到反应液中。反应液控温-65~-60°C 搅拌 30 分钟。称取叔丁基-2-氧代吡喃-4-羧酸酯(1.59 g, 7.88 mmol, 0.90 eq) 溶解于无水 THF (4.00 mL), 控温-65~-60°C, 10 分钟内滴加到反应液中, 滴加完反应液自然升温至 20°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测化合物 10-1 反应完毕。氮气保护下, 滴加 NH₄Cl 水溶液(5.0 mL)淬灭反应, 加水 (20.0 mL) 稀释, EtOAc (30.0 mL)萃取三次。合并有机相, 盐水(30.0 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品柱层析 (Petroleum ether: EtOAc = 2: 1~1: 1) 旋干得到化合物 10-2 (1.00 g, 收率 35.1%), 为黄色油状物。

将化合物 10-2 (500 mg, 1.59 mmol, 1.00 eq) 溶于 EtOH (5.00 mL), 降温至 0°C, 称量 NaBH₄ (240 mg, 6.34 mmol, 4.00 eq) 分批加到反应液中, 反应自然升温至 20°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测化合物 10-2 反应完全。反应液慢慢倒入水 (5.00 mL), EtOAc (15.0 mL)萃取三次。有机相合并用盐水(45.0 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得到化合物 10-3 (436 mg, 1.15 mmol, 收率 72.8%), 为无色油状物。

将化合物 10-3 (250 mg, 788 μ mol, 1.00 eq) 溶于无水 THF (10.0 mL), 降温至 0°C, 滴加 H₂SO₄ (1.55 g, 15.8 mmol, 840 μ L, 20.0 eq)。反应液缓慢升温至 25°C 搅拌 5 小时。LCMS 检测显示化合物 10-3 反应完全, 检测到产物 MS。反应液缓慢加到冰水 (20.0 mL), EtOAc (20.0 mL) 萃取两次。合并有机相用盐水(20.0 mL)洗涤一次, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得粗产物。粗产物用硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲

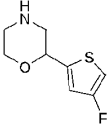
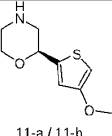
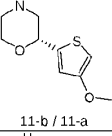
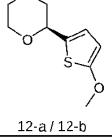
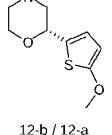
醇 =100:1~10:1) 旋干得到化合物 10。手性拆分 (column: Daicel ChiralPak IG (250*30mm, 10um); mobile phase: A:CO₂, B:(0.1%NH₃H₂O EtOH); B%: 35%-35%, 4min)得到化合物 10-a (保留时间: 0.933 min, 26.0 mg, 收率 14.9%), 为黄色油状物和化合物 10-b (保留时间: 1.080 min, 28.0 mg, 收率 16.6%), 为黄色油状物。

化合物 10-a: ¹H NMR: (400 MHz DMSO-*d*₆) δ 7.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.76 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* = 200.1 [M+H]⁺.

化合物 10-b: ¹H NMR: (400 MHz DMSO-*d*₆) δ 7.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.64 (m, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.58 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.88 (m, 1H), 2.72 - 2.69 (m, 2H), 2.60 - 2.57 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* = 200.1 [M+H]⁺.

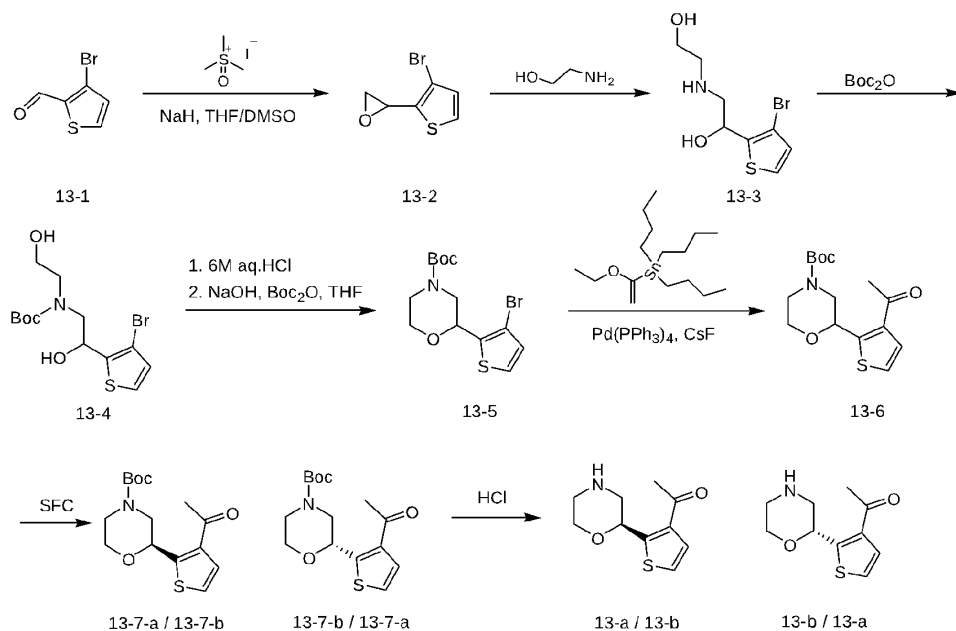
实施例 6

采用与化合物 10 类似的合成方法及相同的拆分方法得到化合物 8、化合物 11-a(保留时间: 1.469 min)、化合物 11-b(保留时间: 2.110 min)、化合物 12-a(保留时间: 1.392 min)和化合物 12-b(保留时间: 1.701 min)。下表列出了化合物 8、化合物 11-a、化合物 11-b、化合物 12-a 和化合物 12-b 的表征数据:

化合物编号/结构	¹ H NMR	MS
 8	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.13 (dd, <i>J</i> = 5.50, 3.74 Hz, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i> = 5.50 Hz, 1 H), 4.85 (dd, <i>J</i> = 10.20, 2.20 Hz, 1 H), 3.95 - 4.03 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 12.38, 2.24 Hz, 1 H), 2.87 - 3.03 (m, 3 H).	MS (ESI) <i>m/z</i> = 188.1 [M+H] ⁺
 11-a / 11-b	¹ H NMR: (400 MHz CDCl ₃) δ 6.64 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.62 (dd, <i>J</i> ₁ = 9.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 - 3.74 (m, 1H), 3.14 - 3.11 (m, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 3H).	MS (ESI) <i>m/z</i> = 200.1 [M+H] ⁺
 11-b / 11-a	¹ H NMR: (400 MHz CDCl ₃) δ 6.64 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.64 (dd, <i>J</i> ₁ = 10.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 3H).	MS (ESI) <i>m/z</i> = 200.1 [M+H] ⁺
 12-a / 12-b	¹ H NMR: (400 MHz CDCl ₃) δ 6.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.12 (s, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> ₁ = 10.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.78 - 3.75 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 4H).	MS (ESI) <i>m/z</i> = 200.1 [M+H] ⁺
 12-b / 12-a	¹ H NMR: (400 MHz CDCl ₃) δ 6.61 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.12 (s, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> ₁ = 10.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 4H).	MS (ESI) <i>m/z</i> = 200.1 [M+H] ⁺

实施例 7

合成路线:



将三甲基碘化亚砷 (1.15 g, 5.23 mmol, 1.00 eq) 溶于干燥的 DMSO (16.0 mL), 降温至 0~5℃, 分批加入 NaH (210 mg, 5.23 mmol, 60.0% purity, 1.00 eq), 控温 0~5℃ 搅拌 1 小时。将化合物 13-1 (1.00 g, 5.23 mmol, 1.00 eq) 溶于无水 THF (8.00 mL), 控温 0~5℃, 滴加到反应液中。反应液自然升温到 20℃ 搅拌 2 小时。LCMS 检测化合物 13-1 反应完全。反应液缓慢倒入冰水中, 石油醚 (50 mL) 萃取两次。合并有机相用盐水 (30 mL) 洗涤一次, 无水 Na₂SO₄ 干燥得到化合物 13-2 的石油醚溶液 (100 mL)。向化合物 13-2 的石油醚溶液中加入乙醇胺 (1.60 g, 26.2 mmol, 5.00 eq), 反应液加热到 50℃ 搅拌 3 小时。LCMS 检测化合物 13-2 反应完全。将反应液降温至 20℃, Boc₂O (5.71 g, 26.2 mmol, 6.01 mL, 5.00 eq) 分批加入, 反应液 20℃ 搅拌 2 小时。LCMS 检测化合物 13-3 反应完全。反应液 EtOAc (50.0 mL) 稀释, 水 (50.0 mL) 洗涤一次, 盐水 (30.0 mL) 洗涤一次, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得粗产品。粗品通过硅胶柱层析纯化得到化合物 13-4 (300 mg, 819 μmol, 收率 15.7%), 为棕色液体。

向化合物 13-4 (155 mg, 423 μmol, 1.00 eq) 中加入盐酸 (6 M, 10.0 mL, 142 eq), 反应升温至 110℃ 搅拌 3 小时。LCMS 检测显示化合物 13-4 反应完全。反应液用 NaOH 水溶液 (2 M, 31.3 mL) 调节 pH=8~9, 加入 Boc₂O (185 mg, 846 μmol, 194 μL, 2.00 eq) 后反应液 20℃ 搅拌 2 小时。LCMS 检测显示中间态反应完全。反应液用 EtOAc (30 mL) 萃取三次。合并萃取有机相用盐水 (30 mL) 洗涤一次, 无水 Na₂SO₄ 干燥一次, 减压浓缩得粗产物。粗产物通过硅胶柱层析 (洗脱剂石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 浓缩干得到化合物 13-5 (150 mg, 362 μmol, 收率 85.5%), 为黄色油状物。

将化合物 13-5 (150 mg, 431 μmol, 1.00 eq) 和 Pd(PPh₃)₄ (24.9 mg, 21.5 μmol, 0.05 eq) 溶于无水甲苯 (5 mL), 氮气保护下, 二丁基 (1-乙氧基乙烯基) 戊基锡烷 (300 mg, 831 μmol, 280 μL, 1.93 eq) 滴加到反应液中, 反应升温到 110℃ 搅拌 16 小时。LCMS 检测未反应完, 反应降温至 20℃, 加入 CsF (393 mg, 2.58 mmol, 6.00 eq) 和 Pd(PPh₃)₄ (49.8 mg, 43.0 μmol, 0.10 eq), 反应升温至 110℃, 再搅拌 16 小时。LCMS 检测化合物 13-5 反应完全。反应液过滤, 滤饼用 EtOAc (30.0 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩得粗产物。粗产物通过硅胶

柱层析(洗脱剂石油醚:乙酸乙酯 = 5: 1) 和手性拆分 (column: DaicelChiralPak IG (250*30mm, 10 μ m); mobile phase: A:CO₂, B:(0.1%NH₃H₂O MeOH); B%: 20%-20%, 4 min)得到化合物 13-7-a (保留时间: 0.901 min, 35.0 mg, 112 μ mol, 收率 26.1%), 为白色固体; 和化合物 13-7-b (保留时间: 1.133 min, 35.0 mg, 112 μ mol, 收率 26.1%), 为白色固体。

将化合物 13-7-a (30.0 mg, 96.3 μ mol, 1.00 eq) 溶于 MeOH (1.00 mL) 滴加 HCl/dioxane (4 M, 241 μ L, 10.0 eq), 反应液 20℃搅拌 16 小时。LCMS 检测化合物 13-7-a 反应完全。反应液用去离子水(20.0 mL)稀释, 搅拌下加入 NaHCO₃ 调节 pH=7~8。水相用 CH₂Cl₂ (15.0 mL)萃取三次, 合并有机相用盐水(10.0 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 13-a (20.0 mg, 90.9 μ mol, 收率 94.3%), 为黄色固体。

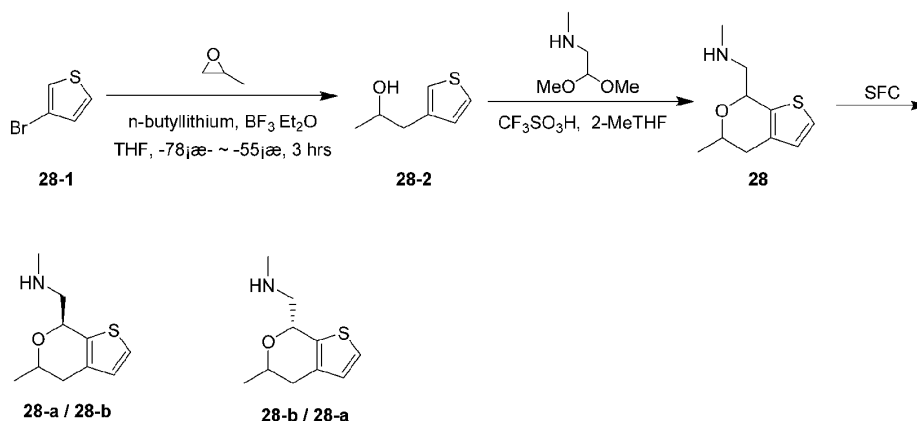
将化合物 13-7-b (35.0 mg, 112 μ mol, 1.00 eq) 溶于 MeOH (2.00 mL) 滴加 HCl/dioxane (4 M, 281 μ L, 10.0 eq), 反应液 20℃搅拌 16 小时。LCMS 检测化合物 13-7-b 反应完全。反应液用去离子水(20.0 mL)稀释, 搅拌下加入 NaHCO₃ 调节 pH=7~8。水相用 CH₂Cl₂ (15.0 mL)萃取三次, 合并有机相用盐水(10.0 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 13-b (20.0 mg, 90.7 μ mol, 收率 80.7%), 为黄色固体。

化合物 13-a: ¹H NMR: (400 MHz CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.00 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* = 212.1 [M+H]⁺.

化合物 13-b: ¹H NMR: (400 MHz CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J*₁ = 9.6 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.75 - 3.73 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.00 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* = 212.1 [M+H]⁺.

实施例 8

合成路线:



将 3-溴噻吩 (10.0 g, 61.3 mmol, 5.75 mL, 1 eq)溶于四氢呋喃(150 mL), 溶液降温至-78℃, 然后缓慢滴加正丁基锂(4.32 g, 67.5 mmol, 27.0 mL, 1.10 eq), 加入后, 在此温度下搅拌反应 1 小时, 然后在-55℃时缓慢滴加 2-甲基环氧乙烷 (7.12 g, 123 mmol, 8.60 mL, 2 eq), 然后继续在-55℃加入三氟化硼醚(8.71 g, 61.3 mmol, 7.57 mL, 1 eq)。反应混合物在-55℃下搅拌反应 2 小时。TLC 监测反应结束。反应液在-78℃用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干

干燥、过滤、减压浓缩得到粗产品。粗产品采用柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=5/1~4/1)进行纯化。得到红色油状化合物 1-(噻吩-3-基)丙-2-醇(化合物 28-2)(7.70 g, 54.1 mmol, 收率 88.3%)。

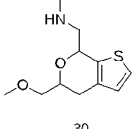
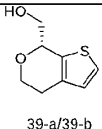
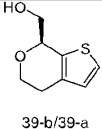
将化合物甲氨基乙醛缩二甲醇溶于 2-甲基四氢呋喃(100 mL)溶液中, 在 25°C 下加入化合物 1-(噻吩-3-基)丙-2-醇(7.70 g, 54.1 mmol, 1 eq)。加入后, 在此温度下搅拌 5 分钟, 再加入三氟甲磺酸 (8.94 g, 59.6 mmol, 5.26 mL, 1.1 eq)。然后将得到的深棕色混合物加热至 80°C 搅拌反应 1 小时。LCMS 检测反应结束。反应液缓慢加入饱和氢氧化钾溶液淬灭, 至 pH>7, 用甲基叔丁基醚萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤、减压浓缩得到粗产品。采用高效液相色谱法纯化得化合物 28, 再经过 SFC 拆分纯化(column: DAICEL CHIRALPAK AY-H(250mm * 30mm, 10μm); mobile phase: A:CO₂, B:(0.1%NH₃H₂O MeOH); B%: 20%-20%, 4min)得到黄色油状化合物 28-a(保留时间: 0.812 min, 65.8 mg, 333 μmol, 产率 61.5%)和黄色油状化合物 28-b(保留时间: 0.954 min, 66.1 mg, 334 μmol, 产率 61.8%)。

化合物 28-a: ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 2.3, 4.6 Hz, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 3.3, 6.2, 10.3 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.92 (dd, *J* = 3.6, 12.2 Hz, 1H), 2.78 (td, *J* = 2.4, 15.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 7.8, 12.1 Hz, 1H), 2.53 (br dd, *J* = 2.3, 11.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* = 198.1 [M+H]⁺.

化合物 28-b: ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 3.2, 6.3, 10.3 Hz, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 3.6, 12.2 Hz, 1H), 2.79 (td, *J* = 2.4, 15.8 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 7.8, 12.3 Hz, 1H), 2.54 (br dd, *J* = 1.9, 10.7 Hz, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* = 198.1 [M+H]⁺.

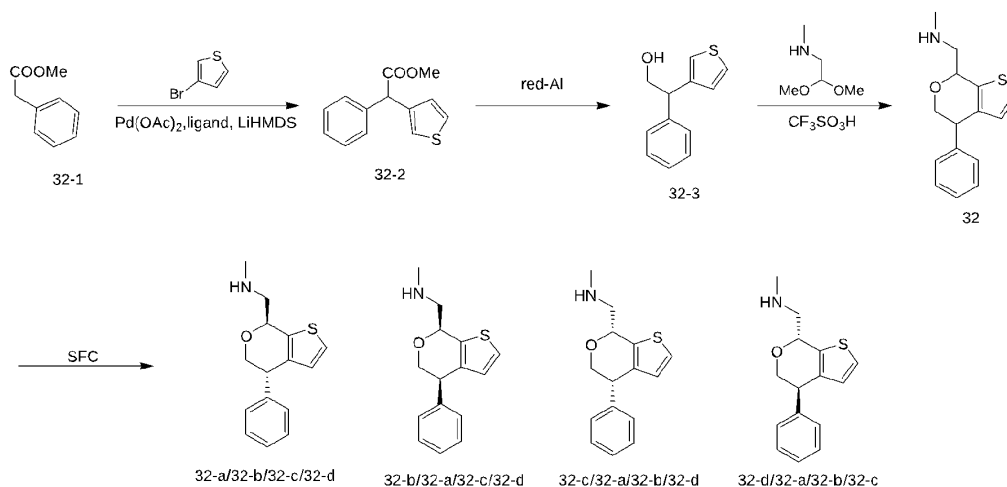
实施例 9

采用与化合物 28 类似的合成方法及相同的拆分方法得到化合物 30、化合物 39-a(保留时间: 1.520 min)、化合物 39-b(保留时间: 2.120 min)。下表列出了化合物 30、化合物 39-a、化合物 39-b 的表征数据:

化合物编号/结构	¹ H NMR	MS
 30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.12 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.63 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.08 - 3.07 (m, 1H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 2.77 - 2.76 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)。	MS (ESI) <i>m/z</i> = 228.1 [M+H] ⁺
 39-a/39-b	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.10 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.81 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 2.80 - 2.78 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 2H).	MS (ESI) <i>m/z</i> = 171.0 [M+H] ⁺
 39-b/39-a	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.11 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.80 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 2.80 - 2.78 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 2H).	MS (ESI) <i>m/z</i> = 171.0 [M+H] ⁺

实施例 10

合成路线:



将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (207 mg, 920 μmol , 0.03 eq), DavePhos (724 mg, 1.84 mmol, 0.06 eq) 悬浮于无水甲苯 (100 mL), 氮气置换三次。LiHMDS (1 M, 76.7 mL, 2.50 eq) 在 20 °C 下, 10 分钟内滴加到反应液中。化合物 32-1 (10.6 g, 70.5 mmol, 9.90 mL, 2.3 eq) 和 3-溴噻吩 (5.00 g, 30.7 mmol, 2.87 mL, 1.00 eq) 溶于甲苯 (20.0 mL), 控温 -10~0 °C, 滴加到反应液中。将反应加热至 85 °C 搅拌 3 小时。LCMS 检测化合物反应完全。反应液减压浓缩干。粗品溶于乙酸乙酯 (200 mL), 盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产物。粗产品通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1) 得到化合物 32-2 (9.00 g, 粗品), 为黄色固体。

将化合物 32-2 (9.00 g, 38.7 mmol, 1.00 eq) 溶于无水 THF (100 mL), 降温至 0~5 °C, 滴加红铝 (33.6 g, 116 mmol, 32.3 mL, 70.0% purity, 3.0 eq), 反应液自然升温到 20 °C 搅拌 4 小时。LCMS 检测化合物 32-2 反应完全。反应液缓慢倒入水 (100 mL), 有机相用盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产物硅胶柱层析 (洗脱剂石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 得到化合物 32-3 (1.60 g, 3.84 mmol, 9.91% yield), 为无色油状物。

将化合物 32-3 (1.60 g, 7.83 mmol, 1.00 eq) 和 2,2-二甲氧基-N-甲基乙胺 (1.60 g, 13.4 mmol, 1.72 mL, 1.71 eq) 溶于 2-甲基四氢呋喃 (20.0 mL), 滴加 TfOH (2.70 g, 18.0 mmol, 1.59 mL, 2.30 eq), 反应液升温至 85 °C 搅拌 5 小时。LCMS 检测反应完全。反应液倒入水 (50.0 mL), 用碳酸氢钠水溶液调节 pH=7~8, 用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取两次。合并有机相用盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1, R_f = 0.3) 和 SFC 手型拆分 (column: DAICEL CHIRALPAK AY-H (250mm * 30mm, 10 μm); mobile phase: A: CO_2 , B: (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH); B%: 20%-20%, 4min) 得到化合物 32-a (保留时间: 1.373 min, 251 mg, 产率 12.3%) 为棕色油状, 化合物 32-b (保留时间: 1.451 min, 56.0 mg, 产率 2.65%) 为棕色油状, 化合物 32-c (保留时间: 1.679 min, 51 mg, 产率 2.32%) 为棕色油状, 化合物 32-d (保留时间: 1.850 min, 282 mg, 产率 13.6%) 为棕色油状。

化合物 32-a: ^1H NMR: (400 MHz CDCl_3) δ 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). MS (ESI) m/z = 260.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 32-b: ^1H NMR: (400 MHz CDCl_3) δ 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 3H),

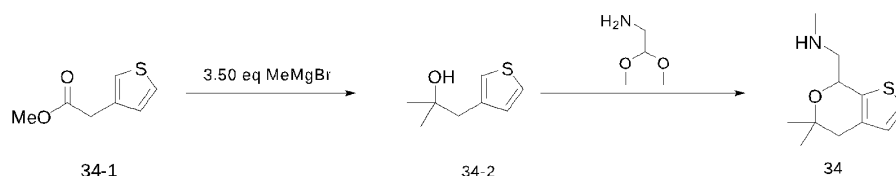
6.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). MS (ESI) $m/z = 260.1$ $[M+H]^+$.

化合物 32-c: ^1H NMR: (400 MHz CDCl_3) δ 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI) $m/z = 260.1$ $[M+H]^+$.

化合物 32-d: ^1H NMR: (400 MHz CDCl_3) δ 7.34 - 7.30 (m, 3H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). MS (ESI) $m/z = 260.1$ $[M+H]^+$.

实施例 11

合成路线:



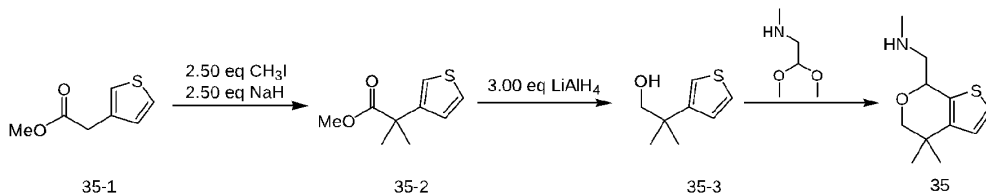
将化合物 34-1 (2.00 g, 12.8 mmol, 1.00 eq) 溶于无水 THF (10.0 mL), 降温至 0°C , 缓慢滴加 MeMgBr (3.00 M, 14.9 mL, 3.50 eq), 反应液自然升温至 20°C 搅拌 16 小时。TLC 检测反应完全, 用氯化铵水溶液 (300 mL) 淬灭并用二氯甲烷: 甲醇 = 10:1 的混合溶剂 (200 mL $\times$ 3) 萃取, 得到的有机相用盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到化合物 34-2 (973 mg, 5.85 mmol, 收率 45.7%), 无色油状物。

将化合物 34-2 (476 mg, 3.05 mmol, 1.00 eq), 氨基乙醛缩二甲醇 (363 mg, 3.05 mmol, 391 μL , 1.00 eq) 溶于无水 2-MeTHF (5.00 mL), 滴加 TfOH (549 mg, 3.66 mmol, 323 μL , 1.20 eq), 55°C 反应 3 个小时, LCMS 显示产物出现, 原料消耗完全。将反应液直接旋干, 并用 2-MeTHF (6.00 mL $\times$ 3) 带干得到粗产品, 粗产品溶解到 2-MeTHF (5.00 mL), 在内温 55°C 下, 反应 1 个小时, LCMS 显示原料消失, 有产物出现。反应液直接悬干, 用碳酸钠溶液将粗产品 pH 调到 9, 乙酸乙酯 (20.0 mL $\times$ 3), 二氯甲烷 (20.0 mL $\times$ 2), 萃取五次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 100:0 ~ 93:7) 旋干得到粗产品。粗产品制备分离得到化合物 34 (15.7 mg, 73.5 μmol , 收率 2.41%), 为棕色油状物。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.09 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 4.83 - 4.81 (m, 1H), 2.93 - 2.90 (m, 1H), 2.82 - 2.81 (m, 1H), 2.60 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). MS (ESI) $m/z = 212.1$ $[M+H]^+$.

实施例 12

合成路线:



将化合物 35-1 (5.00 g, 32.01 mmol, 1.00 eq) 溶解于无水 THF (50 mL), 降温到 0°C , 将 NaH (3.20 g,

80.0 mmol, 60.0% purity, 2.50 eq)分批次加入到反应体系中, 并且在 0℃搅拌半个小时, 最后将 CH_3I (11.3 g, 80.0 mmol, 4.98 mL, 2.50 eq)在 0℃加入缓慢滴加到反应液中, 在 20℃搅拌 15 个小时。TLC 显示原料消失, 新点产生。反应液降温到 0℃, 用 H_2O (20.0 mL)滴加淬灭, 乙酸乙酯 (40.0 mL x 3) 萃取 3 次, 有机相用 NaCl (100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 得到粗品, 粗产品柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 - 98 : 2) 旋干得到化合物 35-2 (3.94 g, 20.6 mmol, 收率 64.6%), 无色油状物。

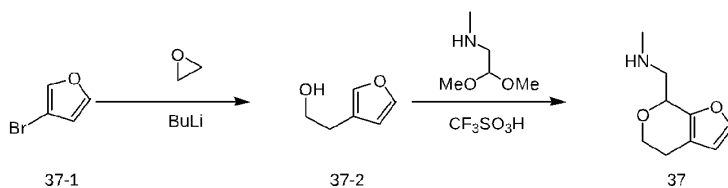
化合物 35-2 (1.80 g, 9.77 mmol, 1.00 eq) 溶于无水 THF (18.0 mL), 降温至 0℃, 分批次加入 LiAlH_4 (1.11 g, 29.3 mmol, 3.00 eq), 在 20℃搅拌两个小时。LCMS 显示原料已经消耗完全。TLC 显示原料已经消耗完全, 有新点产生。反应液降温到 0℃, 依次用 H_2O (1.11 mL), 15% NaOH (1.11 mL), H_2O (3.33 mL)滴加淬灭, 补加 H_2O (10.0 mL), 乙酸乙酯 (18.0 mL) 萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 得到粗品, 粗产品柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 0 ~ 92 : 8) 旋干得到化合物 35-3 (1.09 g, 6.82 mmol, 收率 69.8%), 无色油状物。

化合物 35-3 (500 mg, 3.20 mmol, 1.00 eq) 溶于无水 2-MeTHF (5.00 mL)加入甲氨基乙醛缩二甲醇 (381 mg, 3.20 mmol, 411 μL , 1 eq), TfOH (720 mg, 4.80 mmol, 339 μL , 1.50 eq) 升温到内温 55℃, 反应 2 个小时, LCMS 显示有产物出现, 继续反应 1.7 小时, LCMS 显示有产物出现, 将反应液直接旋干, 并用 2-MeTHF (6.00 mL x 3)带干得到粗产品, 粗产品溶解到 2-MeTHF (5.00 mL), 在内温 55℃下, 反应 1 个小时, LCMS 显示原料消失, 有产物出现。反应液直接悬干, 用 NaHCO_3 溶液将粗产品 PH 调到 9, 乙酸乙酯 (20.0 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品柱层析(二氯甲烷 : 甲醇 = 100 : 0 ~ 95 : 5), 旋干得到化合物 35 (496 mg, 2.16 mmol, 收率 67.4%), 褐色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (br.s, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 212.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 13

合成路线:



将化合物 37-1 (3.50 g, 23.8 mmol, 2.13 mL, 1.00 eq) 溶入到无水四氢呋喃中 (30.0 mL)。该反应体系在 -78℃下滴加正丁基锂 (2.50 M, 9.53 mL, 1.00 eq) 控制温度在 -60℃反应一个小时, 向反应体系中滴加环氧乙烷 (3.00 M, 9.53 mL, 1.20 eq), 滴加完成后再继续向 -78℃的反应体系中滴加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4.06 g, 28.6 mmol, 3.53 mL, 1.20 eq), 滴加结束后, 反应体系逐步升温反应 3 小时。TLC 点板显示原料 37-1 反应完全并且有一个新点出现。混合物慢慢滴加到水 (500 mL), 混合物用乙酸乙酯 (20.0 mL x 2), 萃取两次, 再用无水硫酸钠除水, 将有机相旋干得到粗产品, 粗产品柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 1 - 10 : 1) 旋干得到化合物 37-2 (1.70 g, 10.5 mmol, 收率 43.9%), 为黄色油状物。

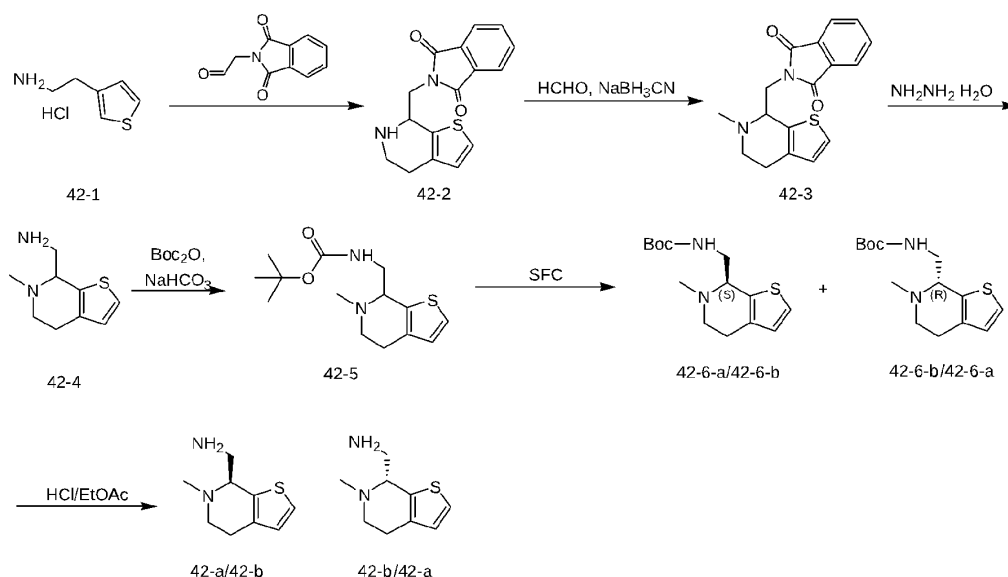
将化合物 37-2 (797 mg, 6.69 mmol, 860 μL , 1.50 eq)溶入 2-MeTHF (10.0 mL)加入甲氨基乙醛缩二甲醇

(500 mg, 4.46 mmol, 1.00 eq) 向时反应体系在 0℃滴加 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1.07 g, 7.13 mmol, 630 μL , 1.60 eq), 滴加结束后, 反应体系逐步升温到 50℃反应 3 小时。LCMS 显示原料 37-2 反应完并检测到目标产物。混合物加入碳酸钠溶液(20.0mL)调节 $\text{pH} = 7\sim 8$, 混合物加入二氯甲烷 (20.0 mL $\times$ 2), 有机相用无水硫酸钠干燥得到粗品。粗品 HPLC 制备分离纯化得到化合物 37 (23.0 mg, 129 μmol , 收率 1.93%), 为黄色油状。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.80 - 4.79 (m, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.73 - 3.71 (m, 1H) 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.46 - 2.42 (m, 1H)。MS (ESI) $m/z = 168.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 14

合成路线:



在氮气保护条件下将 3-氨基乙基噻吩 (1.10 g, 6.72 mmol, 1 eq, HCl), 2-(1,3-二氧代异噻唑啉-2-基)乙醛 (1.27 g, 6.72 mmol, 1.00 eq)和三氟乙酸(66.0 mg, 579 μmol , 42.9 μL , 2 eq)溶于 1,2-二氯乙烷(10 mL)并置换氮气三次, 之后将混合物温度升至 45℃并搅拌 12 小时。LCMS 监测反应结束以后, 用 2 M 的碳酸氢钠水溶液 (300 ml) 淬灭并用二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1 的混合溶剂(200 ml $\times$ 3)萃取, 得到的有机相用盐水(100 ml $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏浓缩得到粗产品。粗产品不经过纯化直接用来进行下一步的反应。得到黄色固体化合物 42-2 (1.66 g, 5.56 mmol, 收率 82.8%)。

将化合物 42-2 (1.36 g, 4.56 mmol, 1.00 eq)溶于甲醇和 1,2 二氯乙烷的混合溶剂中加入氰基硼氢化钠 (573 mg, 9.12 mmol, 2.00 eq), 甲醛水溶液(1.66 g, 18.2 mmol, 1.52 mL, 纯度 33.0 %, 4.00 eq), 醋酸钠(785 mg, 9.57 mmol, 2.10 eq), 反应在 20℃搅拌 12 小时。TLC 板和 LCMS 监测反应完全后反应液用 2 M 的碳酸钠水溶液调节 $\text{pH} = 8$ 之后用盐水(10 ml)稀释, 用二氯甲烷(20 ml $\times$ 3)萃取反应液, 将得到的有机相减压浓缩得到粗产品。粗产品用柱层析法(硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=1/0 - 1/1)纯化。最终得到白色固体化合物 42-3 (1.23 g, 3.70 mmol, 收率 81.2%)。

将化合物 42-3 (1.00 g, 2.60 mmol, 1.00 eq, 2HCl), 水合肼(800 mg, 16.0 mmol, 777 μL , 6.16 eq)溶于无水

乙醇(10 ml)中并置换氮气 3 次,而后将体系的温度升至 40℃并在氮气氛围中搅拌 0.5 小时。LCMS 监测反应完全后反应液用 2M 的氯化铵水溶液(50 ml)在 0℃下淬灭并用水(50 mL)稀释,得到的反应液用二氯甲烷(15 mL ×2)萃取,盐水(50 mL ×1)洗涤,无水硫酸钠干燥,并减压浓缩得到粗品。粗品用高效液相色谱(盐酸体系)纯化后得到绿色胶状产品化合物 42-4(粗品,盐酸盐)。

将化合物 42-4 (560 mg, 2.56 mmol, 1.00 eq, HCl), 二碳酸二叔丁酯(1.68 g, 7.68 mmol, 1.76 mL, 3.00 eq)和碳酸氢钠(215 mg, 2.56 mmol, 99.6 μL, 1.00 eq)溶于水(100 mL)和乙酸乙酯(50 mL)的混合溶剂中然后置换氮气 3 次,并在 20℃下搅拌 0.5 小时。LCMS 监测反应完全后将水相用乙酸乙酯(50 ml ×3)萃取,合并有机相以后用盐水(50 ml ×1)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到的粗品经过 SFC 纯化分离(column: DAICEL CHIRALPAK AY-H(250mm × 30mm,10μm); mobile phase: A:CO₂, B:(0.1%NH₃H₂O EtOH);B%: 20%-20%, 4min),得到黄色固体化合物 42-6-a (保留时间: 1.592 min, 240 mg, 850 μmol, 收率 33.2%)和 42-6-b (保留时间: 1.689 min, 340 mg, 1.20 mmol, 收率 47.0%)。

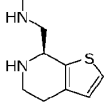
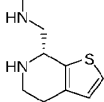
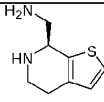
将化合物 42-6-a/ (240 mg, 850 μmol, 1.00 eq)溶于盐酸乙酸乙酯(4 M, 24 mL, 113 eq)中,置换 3 次氮气后让反应物在 20℃下反应 1 小时。LCMS 监测反应完全后,将反应液过滤,得到的滤饼用高效液相色谱(氨水体系)纯化,得到黄色油状产物化合物 42-a (44.5 mg, 239 μmol, 收率 28.2%)。相同操作得到化合物 42-b (86.4 mg, 469 μmol, 收率 39.0%)。

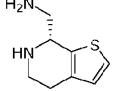
化合物 42-a: ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.75 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.36 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 183.1 [M+H]⁺。

化合物 42-b: ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.64 - 1.30 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 183.0 [M+H]⁺。

实施例 15

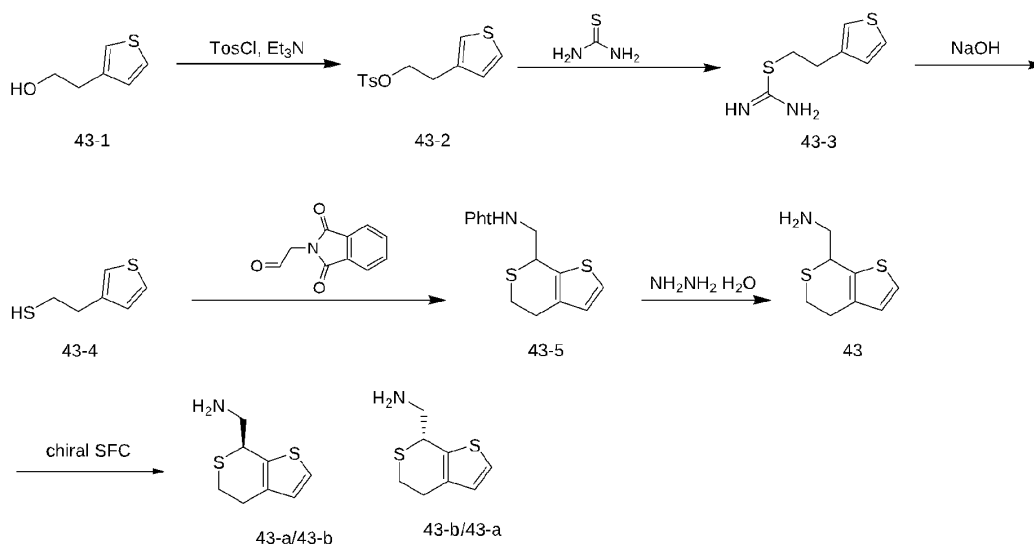
采用与化合物 42 类似的合成方法及相同的拆分方法得到化合物 38-a (保留时间: 2.261 min)、化合物 38-b (保留时间: 2.427 min)、化合物 41-a (保留时间: 1.798 min)、化合物 41-b (保留时间: 1.903 min)。下表列出了化合物 38-a、化合物 38-b、化合物 41-a、化合物 41-b 的表征数据:

化合物编号/结构	¹ H NMR	MS
 38-a/38-b	¹ H NMR: (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 7.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.97 (td, J = 1.9, 3.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 5H), 2.33(s, 3H)。	MS (ESI) m/z = 183.1 [M+H] ⁺ 。
 38-b/38-a	¹ H NMR:(400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.97 (br d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 5H), 2.33(s, 3H)。	MS (ESI) m/z = 183.1 [M+H] ⁺ 。
 41-a/41-b	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 1.9, 3.8 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 4.9, 12.8 Hz, 1H), 3.04 - 2.83 (m, 3H), 2.76 - 2.59 (m, 2H)。	MS (ESI) m/z = 169.0 [M+H] ⁺ 。

 41-b/41-a	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.01 (br d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 4.9, 12.8 Hz, 1H), 3.04 - 2.83 (m, 3H), 2.75 - 2.58 (m, 2H)。	MS (ESI) m/z = 169.0 [M+H] ⁺
--	--	---

实施例 16

合成路线:



将 2-(噻吩-3-基)乙醇 (7.00 g, 54.6 mmol, 6.03 mL, 1 eq)溶于二氯甲烷 (100 mL)中, 加入 4-甲基苯磺酰氯(12.5 g, 65.5 mmol, 1.2 eq)和三乙胺 (6.63 g, 65.5 mmol, 9.12 mL, 1.2 eq)。然后将得到的混合物在 15℃ 下搅拌反应 12 小时。TLC 监测反应结束。反应液在 0℃ 下加入 150 mL 水 150 mL 淬灭, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 以得到粗产品。采用柱层析法(石油醚/乙酸乙酯= 7/1 ~ 6/1)进行纯化。得到淡黄色油状化合物 43-2 (11.7 g, 41.5 mmol, 收率 76.0%)。

将化合物 43-2 (11.7 g, 41.4 mmol, 1 eq), 硫脲(3.15 g, 41.4 mmol, 1 eq), 水 (747 mg, 41.4 mmol, 747 μL, 1 eq)溶于乙醇(50.0 mL)中, 抽换氮气三次, 然后在 100℃ 下回流反应 5 小时。LCMS 监测反应结束, 反应液直接进行下一步。

将氢氧化钠(3.20 g, 80.0 mmol, 1.86 eq)溶于纯水 H₂O (15 mL)中, 加入至上一步的反应液中, 抽换氮气三次, 在 100℃ 反应 1.5 小时。LCMS 监测反应结束, 将反应混合物浓缩至约 5 mL, 用水(2×5 mL)稀释, 用盐酸(37%)调至中性, 用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到黄色油状化合物 43-4 (5.70 g, 粗品)。

将化合物 43-4 (4.70 g, 32.6 mmol, 1 eq), 2-(1, 3-二氧代异吲哚-2-基)乙醛(6.16 g, 32.6 mmol, 1 eq), 三氟甲磺酸(7.43 g, 65.2 mmol, 4.82 mL, 2 eq)溶于 1,2-二氯乙烷(100 mL)中, 抽换氮气三次, 然后将混合物在 50℃ 反应 12 小时。LCMS 监测反应结束。将反应混合物过滤, 减压浓缩, 得到化合物 43-5 (10.0 g, 粗产品)。

将化合物 43-5 (2.00 g, 6.34 mmol, 1 eq), 盐酸水合肼(869 mg, 12.7 mmol, 2 eq), 碳酸钾(1.75 g, 12.7 mmol, 2 eq)溶于甲醇(30 mL)中, 抽换氮气三次, 然后将混合物在 65℃ 反应 4 小时。LCMS 监测反应结

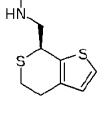
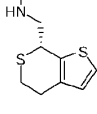
束。将反应混合物过滤浓缩得到粗产品，滤液用稀释的次氯酸钠水溶液淬灭。采用高效液相色谱法纯化得到棕色固体化合物 43。手性拆分(column: DAICEL CHIRALPAK AY-H(250mm×30mm,10um); mobile phase: A:CO₂, B:(0.1%NH₃H₂O EtOH);B%: 30%-30%, 4min)得到化合物 43-a (保留时间: 1.753 min, 133 mg, 0.69 mmol, 收率 10.9%) 为黄色油状; 和化合物 43-b (保留时间: 1.908 min, 143 mg, 0.74 mmol, 收率 11.7%) 为黄色油状。

化合物 43-a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 4.4, 8.3 Hz, 1H), 3.11 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 4H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 1.86-1.82(m, 2H)。MS (ESI) m/z = 185.9 [M+H]⁺。

化合物 43-b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 4.4, 8.3 Hz, 1H), 3.11 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 4H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 1.95-1.92(m, 2H)。MS (ESI) m/z = 185.9 [M+H]⁺。

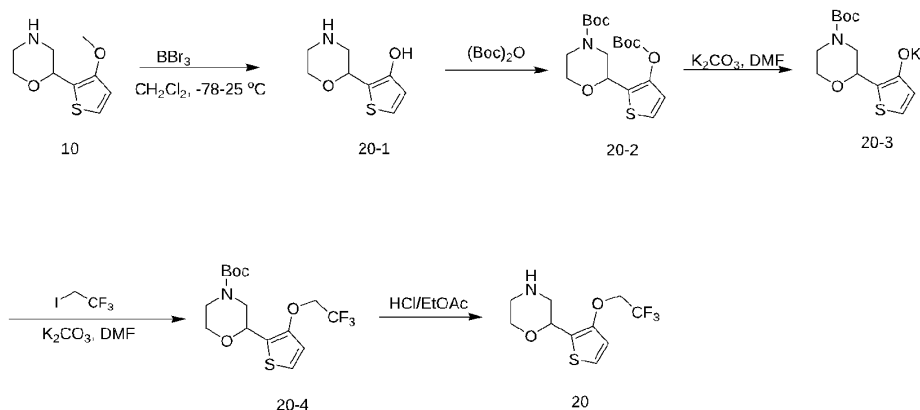
实施例 17

采用与化合物 43 类似的合成方法及相同的拆分方法得到化合物 40-a (保留时间: 2.918 min)和化合物 40-b(保留时间: 3.491 min)。下表列出了化合物 40-a 和化合物 40-b 的表征数据:

化合物编号/结构	¹ H NMR	MS
 40-a/40-b	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃)δ 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 4.4, 8.3 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.84(s, 1H)。	MS (ESI) m/z = 200.0 [M+H] ⁺
 40-b/40-a	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃)δ 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 4.4, 8.3 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.84(s, 1H)。	MS (ESI) m/z = 200.0 [M+H] ⁺ 。

实施例 18

合成路线:



将化合物 10 (100 mg, 502 μmol, 1.00eq) 溶于 DCM (10.0 mL), 降温至 -75°C, 滴加化合物 BBr₃ (377 mg, 1.51 mmol, 145 μL, 3.00eq), 滴加完后自然升温至 20°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测显示化合物 10 反应

完全。反应液降温到-20°C,缓慢的滴加 MeOH(10.0mL)进行淬灭,低温搅拌 10 分钟,反应液直接进行下一步不进行浓缩纯化。

向化合物 20-1 甲醇溶液 (1.00 eq)在-20 °C 下滴加 Et₃N 调节 pH=8, 加入(Boc)₂O (6.00 eq), 反应液逐渐升温到室温, 反应 12 小时。TLC 点板检测化合物 20-1 反应完全。反应液降温到 0~5°C, 加入水(50.0 ml)用 EtOAc(30.0 mL)洗涤。滤液用盐水 (30.0 mL) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经过硅胶柱层析 (洗脱剂 petroleum ether: EtOAc =5: 1)得到化合物 20-2 (400 mg, 1.04 mmol, 55.9% 收率)为黄色的油。

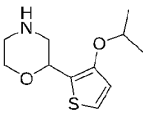
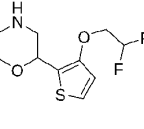
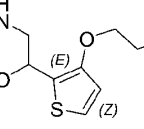
将化合物 20-2 (100 mg, 259 μmol, 1.00eq) 悬浮于 MeOH (2.00mL) , 加入 K₂CO₃ (179 mg, 1.30 mmol, 5.00eq), 反应液加热至 25°C 搅拌 6 小时。LCMS 检测化合物 20-2 反应完全。反应液过滤, 收集滤液直接悬干用于下一步。得到产物 20-3 (93 mg), 粗品为黄色油状。

将化合物 20-3 (100 mg, 259 μmol, 1.00eq) 溶于无水 DMF(2.00 mL), 加入 DIPEA (223mg, 1.73 mmol, 300 μL, 6.00eq), 再加入三氟碘乙烷 (200 mg, 862 μmol, 3.00 eq)反应液在常温下搅拌 5 小时, LCM 检测到原料反应完全并且有产物生成, 反应物直接悬干, 经过过柱纯化 (PE:EtOAc=5:1) 得到产物 20-4 (70 mg) 为黄色油状。

将化合物 20-4 (70.0 mg, 190 μmol, 1.00eq)加入盐酸乙酸乙酯(4M)(5.0 mL), 反应液在 25 °C 下搅拌 5 小时, LCMS 检测到原料反应完全并且有产物生成, 将产物用 NaHCO₃ 调节 pH=8 左右, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 将有机相旋干得到化合物 20 (27.0 mg, 95.9 μmol, 收率 50.4%) 为黄色油状。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 - 7.19 (d, J=4.0 Hz 1H), 6.77-6.75(d, J = 8Hz, 1H), 4.93-4.90(dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz 1H), 4.38-4.32(m, 2H), 4.00-.399 (d, J=4.0 Hz 1H), 3.99-3.82 (m, 1H), 3.20-3.17(m, 1H), 3.02-2.89(m, 3H)。MS (ESI) m/z = 268.1 [M+H]⁺。

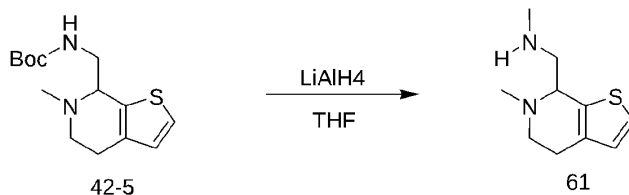
实施例 19

采用类似于化合物 20 的合成方法得到化合物 15、化合物 19、化合物 60。下表列出了化合物 15、化合物 19、化合物 60 的表征数据:

化合物编号/结构	¹ H NMR	MS
 15	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.13 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 4.85 (dd, J=10.0, 2.60 Hz, 1 H) 4.31 - 4.40 (m, 1 H) 3.99 (dd, J=11.6, 2.20 Hz, 1 H) 3.69 - 3.79 (m, 1 H) 3.11 (dd, J=12.4, 2.20 Hz, 1 H) 2.94 - 3.05 (m, 1 H) 2.82 - 2.92 (m, 2 H) 1.30 (dd, J=6.0, 3.20 Hz, 6 H)。	MS (ESI) m/z = 228.1 [M+H] ⁺
 19	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.84 - 2.93 (m, 2 H), 2.94 - 3.03 (m, 1 H), 3.12 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.77 (t, J=11.6 Hz, 1 H), 3.98 (br d, J=11.2 Hz, 1 H), 4.18 (td, J=13.2, 3.60 Hz, 2 H), 4.87 (br d, J=10.01 Hz, 1 H), 5.86 - 6.19 (m, 1 H), 6.76 (d, J=5.20 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=5.20 Hz, 1 H)。	MS (ESI) m/z = 250.1 [M+H] ⁺
 60	¹ H NMR (400 MHz MeOD-d ₆) δ 7.32 - 7.31 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 6.93- 6.91 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.07- 5.05 (m, 1H), 4.73-4.72 (m, 1H), 4.59 - 4.62 (m, 1 H) 4.28 - 4.33 (m, 1 H) 4.22 - 4.26 (m, 1 H) 4.03 (m, 1 H) 3.90 (m, 1 H) 3.64 (s, 1 H) 3.34 (s, 2 H) 2.99 - 3.18 (m, 3 H) 2.42 - 2.43 (m, 1 H) 2.38 - 2.39 (m, 1 H)。	MS (ESI) m/z = 232.1 [M+H] ⁺

实施例 20

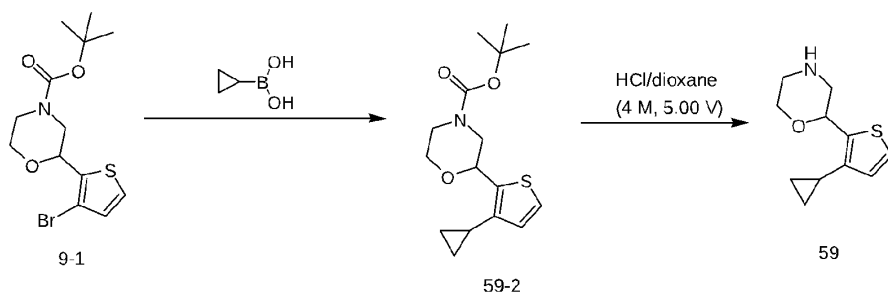
合成路线:



向化合物 42-5 (300 mg, 1.06 mmol, 1.00eq)中无水 THF (10.0 mL), 在 N_2 保护下分批次在 0°C 下加入 LiAlH_4 反应升温至 75°C 搅拌 3 小时。LCMS 检测显示化合物 42-5 反应完全。反应液缓慢倒入水中。反应液用 EtOAc (30 mL) 萃取三次。合并萃取有机相用盐水 (30 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥一次, 减压浓缩得粗产物。粗产物通过 HPLC 层析柱 (column: Xtimate C18 150*40mm*10um; mobile phase: [water(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 2%-42%, 25min) 纯化得到化合物 61 (139 mg, 637 μmol , 收率 41.7%), 为黄色类油状物。 ^1H NMR (400 MH, CDCl_3) δ 7.14 (d, $J=5.20$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J=5.20$ Hz, 1 H), 3.75 (t, $J=12.0$ Hz, 8.0 Hz 1 H), 3.03 - 3.11 (m, 1 H), 2.87 - 2.90 (m, 2 H), 2.69 - 2.80 (m, 2 H), 2.55 - 2.62 (m, 1 H), 2.49 (d, $J=2.40$ Hz, 6 H)。MS (ESI) $m/z = 197.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 21

合成路线:



化合物 9-1 (100 mg, 287 μmol , 1.00 eq)溶于二氧六环(1.00 mL)与水(0.10 mL)中。环丙基硼酸 (49.3 mg, 574 μmol , 2.00 eq), 碳酸钾(79.4 mg, 574 μmol , 2.00 eq)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (33.2 mg, 28.7 μmol , 0.10 eq)依次加入体系中, 然后 100°C 搅拌 3 h。LCMS 检测出现产物 MS。 25°C 向反应液中滴加水(10.0 mL), 同时用 3.0 mL EtOAc 萃取反应液 3 次。饱和食盐水(7.00 mL)洗涤有机相, 最后无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩结束通过柱层析法(Petroleum ether/Ethyl acetate = 93/7)得到白色油状产物 59-2 (110 mg)。

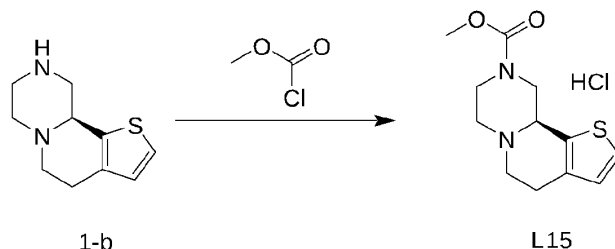
中间体 59-2 (110 mg, 356 μmol , 1.00 eq)溶于 HCl/dioxane (0.50 mL), 反应液 25°C 搅拌 3 h。LCMS 检测出现产物 MS。用饱和 NaHCO_3 溶液将反应液 pH 调至 7~8。1.0 mL DCM 萃取反应液 3 次。饱和食盐水 (3.0 mL) 洗涤有机相, 最后无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩结束通过 prep-HPLC(Welch Xtimate C18 150 x 30mm x 5um; mobile phase: [water(NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 10% - 50%, 36 min)得到白色固体化合物 59 (33.0 mg, 155 μmol , 收率 43.6%)。 ^1H NMR (400 MH, CDCl_3) δ 7.12 (d, $J = 5.14$ Hz, 1 H), 6.57 (d, $J = 5.14$ Hz, 1 H), 5.00 (dd, $J = 10.20, 2.56$ Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J = 11.44, 2.70$ Hz, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.16 (dd, $J = 12.20, 1.80$ Hz,

1 H), 2.88 - 3.06 (m, 3 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H) 0.89 - 0.97 (m, 2 H), 0.68 - 0.74 (m, 1 H), 0.56 - 0.65 (m, 1 H)。

MS (ESI) $m/z = 210.1 [M+H]^+$ 。

实施例 22

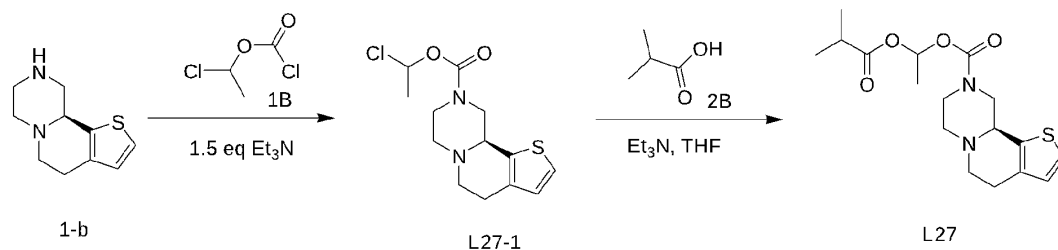
合成路线



将化合物 1-b (500 mg, 2.57 mmol, 1.00 eq) 溶入无水二氯甲烷 (5.00 mL) 然后加入 Et_3N (390 mg, 3.86 mmol, 537 μL , 1.50 eq) 然后向反应液中滴加氯甲酸甲酯 (1.22 g, 12.8 mmol, 994 μL , 5.00 eq), 滴加完后 20 $^\circ\text{C}$ 搅拌 5 小时。LCMS 检测显示化合物 1-b 反应完全。反应液中加入 10.0 mL 水, 用 DCM (20.0 mL) 萃取 2 次, 将有机相收集用 Na_2SO_4 干燥后, 旋干得到粗品, 粗品用 HCl/EtOAc (1M) 调节 pH=2, 反应液会析出固体, 过滤收集固体旋干, 得到化合物 L15 的盐酸盐为黄色固体 (150 mg, 582 μmol , 收率 22.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61-7.60 (d, $J=4.00$ Hz, 1 H), 7.00-6.99 (d, $J=4.00$ Hz, 1 H), 4.7 (m, 1 H), 4.36-4.16 (m, 2 H), 3.68 (s, 5 H), 3.50-3.47 (m, 2 H), 3.21-3.20 (m, 3 H), 2.96-2.92 (m, 1 H)。MS (ESI) $m/z = 253.1 [M+H]^+$ 。

实施例 23

合成路线:



将化合物 1-b (500 mg, 2.57 mmol, 1.00 eq) 溶入无水二氯甲烷 (5.00 mL) 然后加入 Et_3N (390 mg, 3.86 mmol, 537 μL , 1.50 eq) 然后向反应液中滴加化合物 1B (1.84 g, 12.8 mmol, 5.00 eq), 滴加完后 20 $^\circ\text{C}$ 搅拌 5 小时。LCMS 检测显示化合物 1-b 反应完全。反应液中加入 10.0 mL 水, 用 DCM (20.0 mL) 萃取 2 次, 将有机相收集用 Na_2SO_4 干燥后, 旋干后得到粗品化合物 L27-1 为黄色固体 (1.00 g)。

将化合物 L27-1 (370 mg, 1.23 mmol, 1.00 eq) 溶于 THF (3.00 mL), 加入 DIEA (477 mg, 3.69 mmol, 0.64 mL, 3.00 eq), 然后向反应液中滴加化合物 2B (650 mg, 7.38 mmol, 0.684 mL, 6.00 eq), 反应液加热至 55 $^\circ\text{C}$ 搅拌 12 小时。LCMS 检测化合物 L27-1 反应完全。反应液中加入 5.00 mL 水, 用 DCM (10.0 mL) 萃取 2 次, 将有机相收集用 Na_2SO_4 干燥后旋干得到粗品。经过过柱纯化得到化合物 L27 (240 mg, 0.78 mmol, 收率 63.3%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J=5.00$ Hz, 1 H), 6.77 - 6.92 (m, 2 H), 3.98 - 4.47 (m, 2 H), 2.83 - 3.39 (m, 6 H), 2.44 - 2.71 (m, 4 H), 1.54 (s, 3 H), 1.19 (dd, $J=6.80, 2.00$ Hz, 6 H)。MS (ESI) $m/z = 353.2$

[M+H]⁺。

将 L27(100 mg, 0.29 mmol)溶于乙酸乙酯中 (5 mL)，在 0 °C 下，滴加 4M 的盐酸/二氧六环溶液 (0.5 mL)，室温搅拌 2h，析出固体，过滤可得到 L27 的盐酸盐 (120 mg)。

试验例 1. 体外细胞突触内外功能活性评价

细胞：cAMP Hunter™ CHO-K1 TAAR1 Gs 细胞系

检测试剂：HitHunter cAMP Assay Detection Kit

实验仪器：PerkinElmer Envision™ 化学发光信号检测仪

实验方法：细胞处理：cAMP Hunter 细胞株 37 °C，5% CO₂ 培养至融合度 70-80%，收获细胞并调节细胞密度至 1.5X10⁴ 个/ml，以 20 μL 体积接种于白壁 384 孔微孔板中，37 °C，5% CO₂ 孵育过夜。弃细胞培养基，每孔加入 15 μL 2:1 HBSS/10 mM Hepes:cAMP XS + Ab 试剂。用实验缓冲液将样品母液按浓度梯度稀释成 4X 样品，每孔加入 5 μL 4X 样品，37 °C 或室温孵育 30 或 60 min。每孔加入 20 μL cAMP XS + ED/CL 混合裂解液孵育 1 小时，每孔加入 20 μL cAMP XS + EA 试剂在室温下孵育 3 小时，用 PerkinElmer Envision™ 检测仪读取化学发光信号。

数据分析：采用 CBIS 数据分析软件 (ChemInnovation,CA) 计算 EC₅₀。采用以下公式计算活性百分比：% 活性 = 100% X (供试品平均 RLU-溶剂对照平均 RLU)/(最大对照平均 RLU-溶剂对照平均 RLU)，结果见表 1。

表 1 化合物 TAAR1 体外活性测试结果

化合物	EC ₅₀ (μM)
1-a	9.121
1-b	0.062
2-a	4.402
2-b	>10
7-a	4.137
7-b	0.344
8	0.295
9	0.734
10-a	0.028
10-b	0.386
11-a	>10
11-b	2.162
12-a	>10
12-b	1.592
13-a	>10
13-b	>10
15	>10
19	>10
20	4.715
28-a	>10
28-b	1.842
30	>10

32-a	>10
32-b	>10
32-c	>10
32-d	>10
34	1.253
35	>10
37	1.228
38-a	>10
38-b	7.961
39-a	>10
39-b	>10
40-a	>10
40-b	0.522
41-a	9.102
41-b	0.424
42-a	>10
42-b	0.244
43-a	>10
43-b	0.031
59	2.913
60	9.803
61	>10

结论：本公开化合物显示出良好的 TAAR1 激动活性。

试验例 2. 大鼠体内药代研究

大鼠：SD 大鼠，体重 200-250g

试剂：乙腈，MERCK；甲醇，MERCK；甲酸，Sigma；甲苯磺丁脲，Sigma。

仪器：纯水仪，Millipore；电子天平，METTLER TOLEDO；高速台式离心机，Thermo；水浴恒温振荡器，上海一恒科技有限公司；涡旋振荡器，Thermo；液质联用，AB SCIEX。

方法：SD 大鼠静脉（IV）和灌胃（IG）给药，每组 3 只 SD 大鼠，分别给予化合物 1-b、2-a 和 L27，溶媒为 DMSO 和 Tween80。给药剂量：静脉给药为 2 mg/kg（化合物 1-b）或 1 mg/kg（化合物 2-a），灌胃给药为 5 mg/kg（化合物 1-b，化合物 2-a）或 9 mg/kg（化合物 L27）。分别于 0，5 min（静脉），15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，6 h，8 h，12 h，24 h 采取全血，全血置于肝素化 EP 管中，13500 rpm 离心 10 min，分离血浆。血浆经前处理后进 LC-MS/MS 进行分析，测定血浆中待测物的浓度。结果见表 2 和表 3：

表 2 SD 大鼠静脉和灌胃给药后 2-a 和 1-b 药代参数

Subject	1-b IV 2mg/kg	2-a IV 1mg/kg		1-b IG 5mg/kg	2-a IG 5mg/kg	
		2-a	1-b		2-a	1-b
T _{max} (h)	/	0.083±0	0.667±0.289	0.417±0.144	0.139±0.096	0.500±0.433
C _{max} or C ₀ (nM)	7541±2278	3113±81	118±3	3730±846	3747±2011	465±143
AUC _{last} (h* nM)	5971±642	1906±46	339±11	9945±1213	4582±1321	1743±480

T _{1/2} (h)	1.76±0.344	0.528±0.054	1.24±0.16	1.85±0.217	3.46±4.30	1.94±0.53
V _{ss_obs} (L/kg)	2.91±0.68	1.46±0.06	/	/	/	
Cl _{obs} (L/h/kg)	1.73±0.195	2.51±0.06	/	/	/	
MRT _{last} (h)	1.60±0.203	0.566±0.005	1.83±0.04	2.33±0.465	1.89±1.15	2.71±0.46
F(%)	/	/	/	66.6±8.12	48.1±10.3	

表 3 SD 大鼠灌胃给药 L27 后药代参数

检测化合物	HL_Lambda_z h	T _{max} h	C _{max} nM	AUC _{last} h*nM	MRT _{last} h
L27	没有检测到 L27				
1-b	1.61±0.35	0.667±0.289	1977±200	5993±1341	2.40±0.42

结论：结果表明，大鼠静脉和灌胃给药化合物 1-b 和 2-a 后具有较高的暴露量和生物利用度。大鼠灌胃给药化合物 L27 后，可代谢为活性化合物 1-b，没有检测到 L27。

试验例 3. 犬体内药代研究

犬：Beagle 犬，体重 11-13kg

试剂：乙腈，MERCK；甲醇，MERCK；甲酸，Sigma；甲苯磺丁脲，Sigma。

仪器：纯水仪，Millipore；电子天平，METTLER TOLEDO；高速台式离心机，Thermo；水浴恒温振荡器，上海一恒科技有限公司；涡旋振荡器，Thermo；液质联用，AB SCIEX。

方法：灌胃给药 L15 盐酸盐，给药剂量为 2 mg/kg（以游离碱计），每组 2 只 Beagle 犬，溶媒为 DMSO 和 Tween80，分别于 0，5 min，15 min，30 min，1 h，2 h，3 h，4 h，6 h，8 h，12 h，24 h 采取全血，全血置于肝素化 EP 管中，13500 rpm 离心 10 min，分离血浆。血浆经前处理后进 LC-MS/MS 进行分析，测定血浆中待测物的浓度。结果见表 4：

表 4 Beagle 犬灌胃给药 L15 盐酸盐后药代参数

检测化合物	HL_Lambda_z h	T _{max} h	C _{max} nM	AUC _{last} h*nM	MRT _{last} h
L15	2.09	0.25	217	197	1.44
1-b	NA	1.50	22.3	54.7	1.68

结论：Beagle 犬灌胃给药化合物 L15 盐酸盐后，可部分代谢为化合物 1-b。

试验例 4. 小鼠体内药效研究

小鼠：C57 小鼠，体重 20-22g

试剂：生理盐水；

仪器：电子天平，METTLER TOLEDO；TopScan 监测系统。

4.1 模型制备：MK-801 可诱导小鼠过度活动，常用于抗精神病药物的临床前评价。本试验中造模方法为：小鼠单次腹腔注射 MK-801，给药剂量 0.8 mg/kg。

4.2 实验分组：小鼠随机分为模型组、1-b 组、L27 组，每组 10 只动物，具体见表 5。

表 5 动物分组与给药

组别	药物种类	给药剂量 (mg/kg)	药物浓度 (mg/mL)	给药 途径	给药体积 (mL/kg)	动物 数量
模型组	--	--	--	--	--	10
1-b 组	1-b	10	1	灌胃	10	10
L27 组	L27 盐酸盐	16	1.6	灌胃	10	10

注：L27 组为 1-b 等摩尔剂量。

4.3 试验方法：

小鼠随机分于各组，试验开始时，按表 5 中所示剂量单次灌胃给予待测样品后置于活动室中，30 min 后每只小鼠腹腔注射给予 0.8 mg/kg 的 MK-801 造模，重置于活动室中，使用 TopScan 监测系统记录并分析小鼠在造模后（即给药后 30-60 min 内）的活动距离（mm）。

4.4 观察指标：

使用 TopScan 监测系统记录并分析小鼠在造模后（给药后 30-60 min）内的活动距离（mm）。记录小鼠造模后（给药后 30-60 min）的活动总距离。

4.5 统计分析：

采用 Graphpad 5.0 软件进行数据分析和处理，采用 ANOVA 检验比较各给药组与模型组之间 30-60 min 内的活动总距离，所有检验均为双侧检验， $p<0.05$ 表示差异具有统计学显著性意义。

4.6 试验结果（见图 1）：

试验结果显示，1-b 组、L27 组动物造模后活动总距离分别为 6493.12 ± 6228.87 mm、 8100.56 ± 7787.37 mm，与模型组动物造模后活动总距离（ 63052.14 ± 21618.80 mm）比较，可见明显降低（ $p<0.05$ ）。

4.7 试验结论：

本实验条件下，1-b（10 mg/kg）和等摩尔 L27 盐酸盐（16 mg/kg）对 MK801 引起的过度活动具有良好的抑制效果。

试验例 5. 小鼠体内药效研究

5.1 实验分组：小鼠随机分为模型组、1-b 组、2-a 组，每组 5 只动物，具体见表 6。模型制备、试验方法、观察指标、统计方法同试验例 4。

表 6 动物分组与给药

组别	药物种类	给药剂量 (mg/kg)	药物浓度 (mg/mL)	给药 途径	给药体积 (mL/kg)	动物 数量
模型组	--	--	--	--	--	5
1-b 组	1-b	3	0.75	灌胃	4	5
2-a 组	2-a	3	0.75	灌胃	4	5

5.2 试验结果（见图 2）：

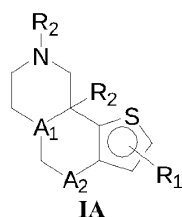
试验结果显示，1-b 组、2-a 组动物造模后活动总距离分别为 13644.54 ± 10814.85 mm、 9161.61 ± 4711.10 mm，与模型组动物造模后活动总距离（ 101535.71 ± 26076.11 mm）比较，可见明显降低（ $p<0.05$ ）。

5.3 试验结论：

本实验条件下，1-b（3 mg/kg）和 2-a（3 mg/kg）对 MK801 引起的过度活动具有良好的抑制效果。

权利要求书

1. 式 (IA) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体:



其中,

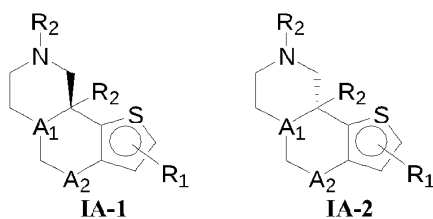
A₁ 选自 CR₂、或 N 原子;

A₂ 选自 CR₂、或 O 原子;

R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、或 C₁₋₆ 烷氧基;

每个 R₂ 独立地选自 H、或 C₁₋₆ 烷基。

2. 式 (IA-1) 或 (IA-2) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



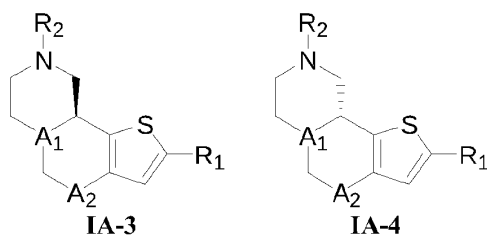
A₁ 选自 CR₂、或 N 原子;

A₂ 选自 CR₂、或 O 原子;

R₁ 选自 H、F、甲基、或甲氧基;

每个 R₂ 独立地选自 H、或甲基。

3. 式 (IA-3) 或 (IA-4) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:

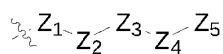


A₁ 选自 CH、或 N 原子;

A₂ 选自 CH₂、或 O 原子;

R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、或 C₁₋₆ 烷氧基;

R₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、或为下式所示的基团:



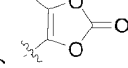
其中,

Z₁ 选自键、或 C₁₋₃ 烷基;

Z₂ 选自键、-O-、-NH-、-S-、-(C=O)-、-O(C=O)-、或-(C=O)O-;

Z₃ 选自键、C₁₋₆ 烷基、苯基、-CH(NHAc)-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-NHC(=O)-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-OC(=O)-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH(NH₂)-;

Z₄ 选自键、-O-、-NH-、-S-、-(C=O)-、-O(C=O)-、或-(C=O)O-;

Z₅ 选自 H、C₁₋₁₂ 烷基、-P(=O)(OH)₂、、、。

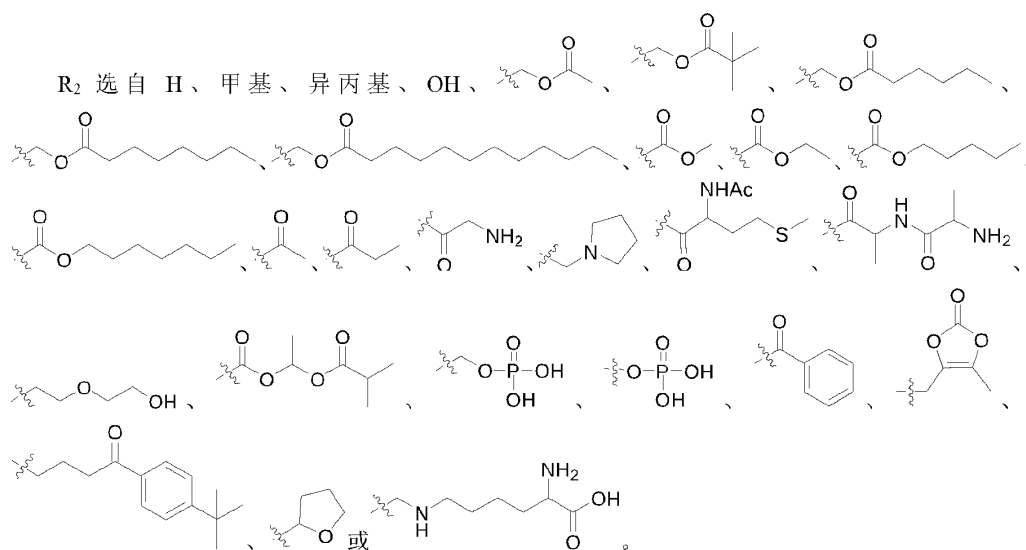
4. 根据权利要求 3 所述的化合物、或其药学上可接受的盐:

其中,

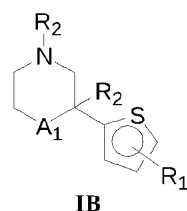
A₁ 选自 CH、或 N 原子;

A₂ 选自 CH₂、或 O 原子;

R₁ 选自 H、F、甲基、或甲氧基;



5. 式 (IB) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体:



其中,

(1) A₁ 选自 O 原子、或 S 原子;

R_1 选自 F、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-6} 烷基-(C=O)-;

每个 R_2 独立地选自 H、或 C_{1-6} 烷基;

或者

(2) A_1 选自 NH;

R_1 选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-6} 烷基-(C=O)-;

每个 R_2 独立地选自 H、或 C_{1-6} 烷基;

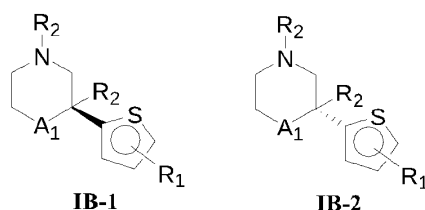
或者

(3) A_1 选自 CH_2 ;

R_1 选自 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-6} 烷基-(C=O)-;

每个 R_2 独立地选自 H、或 C_{1-6} 烷基。

6. 式 (IB-1) 或 (IB-2) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



其中,

(1) A_1 选自 O 原子、或 S 原子;

R_1 选自 F、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯乙氧基、3,3,3-三氟乙氧基、3,3,3-三氯乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基-(C=O)-、或乙基-(C=O)-;

每个 R_2 独立地选自 H、或甲基;

或者

(2) A_1 选自 NH;

R_1 选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯乙氧基、3,3,3-三氟乙氧基、3,3,3-三氯乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基-(C=O)-、或乙基-(C=O)-;

每个 R_2 独立地选自 H、或甲基;

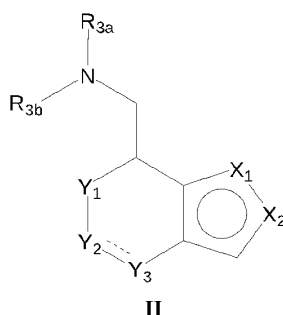
或者

(3) A_1 选自 CH_2 ;

R₁选自乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-二氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯乙氧基、3,3,3-三氟乙氧基、3,3,3-三氯乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基-(C=O)-、或乙基-(C=O)-;

每个 R₂ 独立地选自 H、或甲基。

7. 式 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体:



其中,

X₁ 选自 S 原子、或 O 原子, X₂ 选自 CH, 或 X₂ 选自 S 原子、或 O 原子, X₁ 选自 CH;

(1) Y₁ 选自 O 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y₂ 选自 C(R_{5a}R_{5b}), Y₃ 选自 C(R_{6a}R_{6b}), 当 ----- 为双键时, Y₂ 选自 CR_{5a}, Y₃ 选自 CR_{6a};

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自 C₁₋₆ 烷基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自 C₁₋₆ 烷基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基, R_{6b} 独立地选自 H、C₂₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基, 或者 R_{5a} 和 R_{5b}、R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 (-C=O), 并且 R_{5a}、R_{5b}、R_{6a} 和 R_{6b} 中至少一个不为氢; 或者 R_{5a}、R_{5b} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基, R_{6a} 和 R_{6b} 同时选自 C₁₋₆ 烷基; 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 同时选自 C₁₋₆ 烷基, R_{6a}、R_{6b} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基;

或者

(2) Y₁ 选自 NR₄、或 S 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y₂ 选自 C(R_{5a}R_{5b}), Y₃ 选自 C(R_{6a}R_{6b}), 当 ----- 为双键时, Y₂ 选自 CR_{5a}, Y₃ 选自 CR_{6a};

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自 C₁₋₆ 烷基;

R₄ 独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R_{5a}、R_{5b}、R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基, 或者

R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 ($-C=O$);

或者

(3) Y_3 选自 O 原子、 NR_6 、或 S 原子;

----- 为单键, Y_1 选自 $C(R_{4a}R_{4b})$ 或 Y_1 不存在, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$;

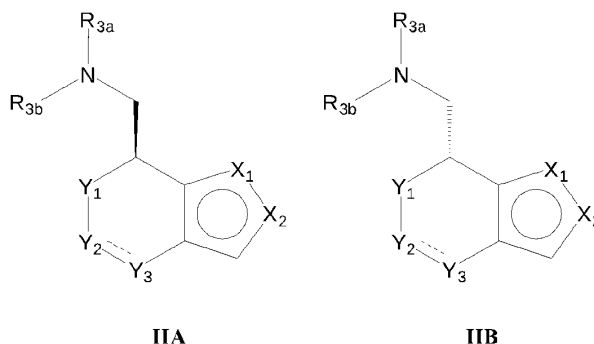
R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者

R_{4a} 和 R_{4b} 一起形成氧代基 ($-C=O$), 并且 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 中至少一个不为氢;

R_6 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

8. 式 (IIA) 或 (IIB) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



X_1 选自 S 原子、或 O 原子, X_2 选自 CH, 或 X_2 选自 S 原子、或 O 原子, X_1 选自 CH;

(1) Y_1 选自 O 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$, Y_3 选自 $C(R_{6a}R_{6b})$,

当 ----- 为双键时, Y_2 选自 CR_{5a} , Y_3 选自 CR_{6a} ;

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自 C_{1-6} 烷基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自 C_{1-6} 烷基;

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, R_{6b} 独立地选自 H、 C_{2-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 ($-C=O$), 并且 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 中至少一个不为氢; 或者 R_{5a} 、 R_{5b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基, R_{6a} 和 R_{6b} 同时选自 C_{1-6} 烷基; 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 同时选自 C_{1-6} 烷基, R_{6a} 、 R_{6b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基;

或者

(2) Y_1 选自 NR_4 、或 S 原子;

----- 任选为单键或双键, 当 ----- 为单键时, Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$, Y_3 选自 $C(R_{6a}R_{6b})$,

当 ----- 为双键时, Y_2 选自 CR_{5a} , Y_3 选自 CR_{6a} ;

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自 C_{1-6} 烷基;

R_4 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基；

R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基，或者

R_{5a} 和 R_{5b} 、 R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 ($-C=O$)；

或者

(3) Y_3 选自 O 原子、 NR_6 、或 S 原子；

----- 为单键， Y_1 选自 $C(R_{4a}R_{4b})$ 或 Y_1 不存在， Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$ ；

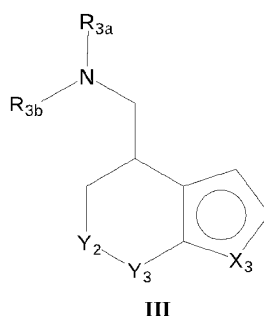
R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基；

R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基，或者

R_{4a} 和 R_{4b} 一起形成氧代基 ($-C=O$)，并且 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 中至少一个不为氢；

R_6 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

9. 式 (III) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体：



其中，

X_3 选自 S 原子、或 O 原子；

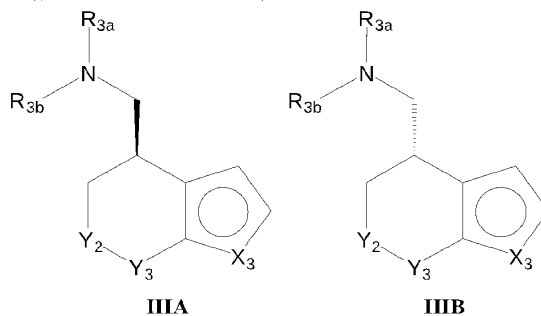
Y_2 选自 $C(R_{5a}R_{5b})$ ， Y_3 选自 O 原子、 NR_6 、或 S 原子；

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基；

R_{5a} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基， R_{5b} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、或 C_{6-10} 芳基，或者 R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 ($-C=O$)；

R_6 独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

10. 式 (IIIA) 或 (IIIB) 所示的化合物、或其药学上可接受的盐：



其中,

X₃ 选自 S 原子、或 O 原子;

Y₂ 选自 C(R_{5a}R_{5b}), Y₃ 选自 O 原子、NR₆、或 S 原子;

R_{3a} 和 R_{3b} 独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R_{5a} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基, R_{5b} 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、或 C₆₋₁₀ 芳基, 或者 R_{5a} 和 R_{5b} 一起形成氧代基 (-C=O);

R₆ 独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基。

11. 根据权利要求 7-10 中任意一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体:

其中,

R_{3a} 和 R_{3b} 其中一个选自 H, 另一个选自甲基, 或者 R_{3a} 和 R_{3b} 均选自甲基;

R₄ 独立地选自 H、或甲基;

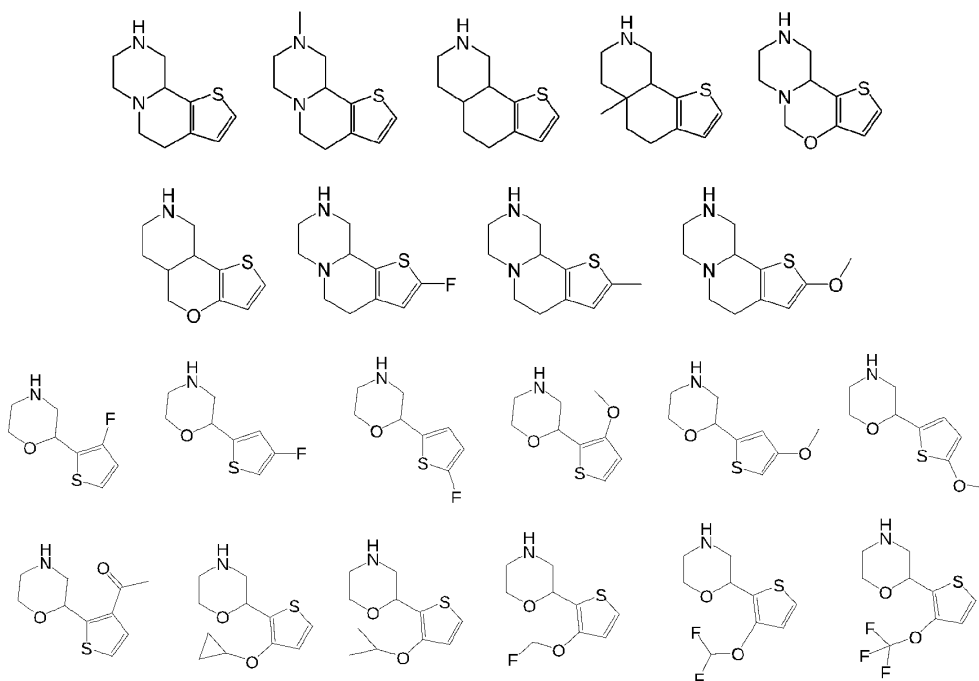
R_{4a}、R_{4b}、R_{5a}、R_{5b}、和 R_{6a} 独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基,

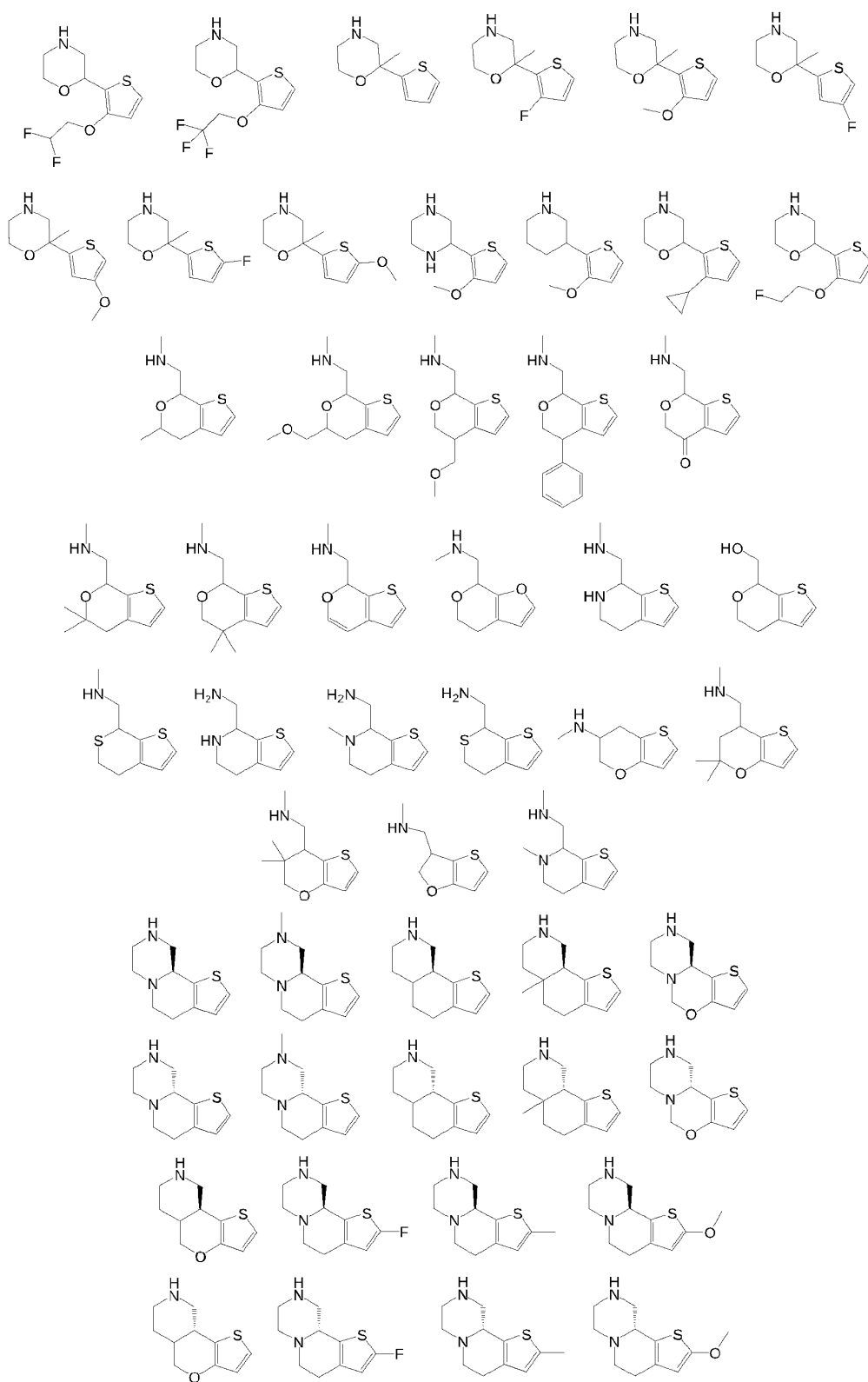
R_{6b} 独立地选自 H、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基甲基、苯基, 或者 R_{4a} 和 R_{4b}、R_{5a} 和 R_{5b}、

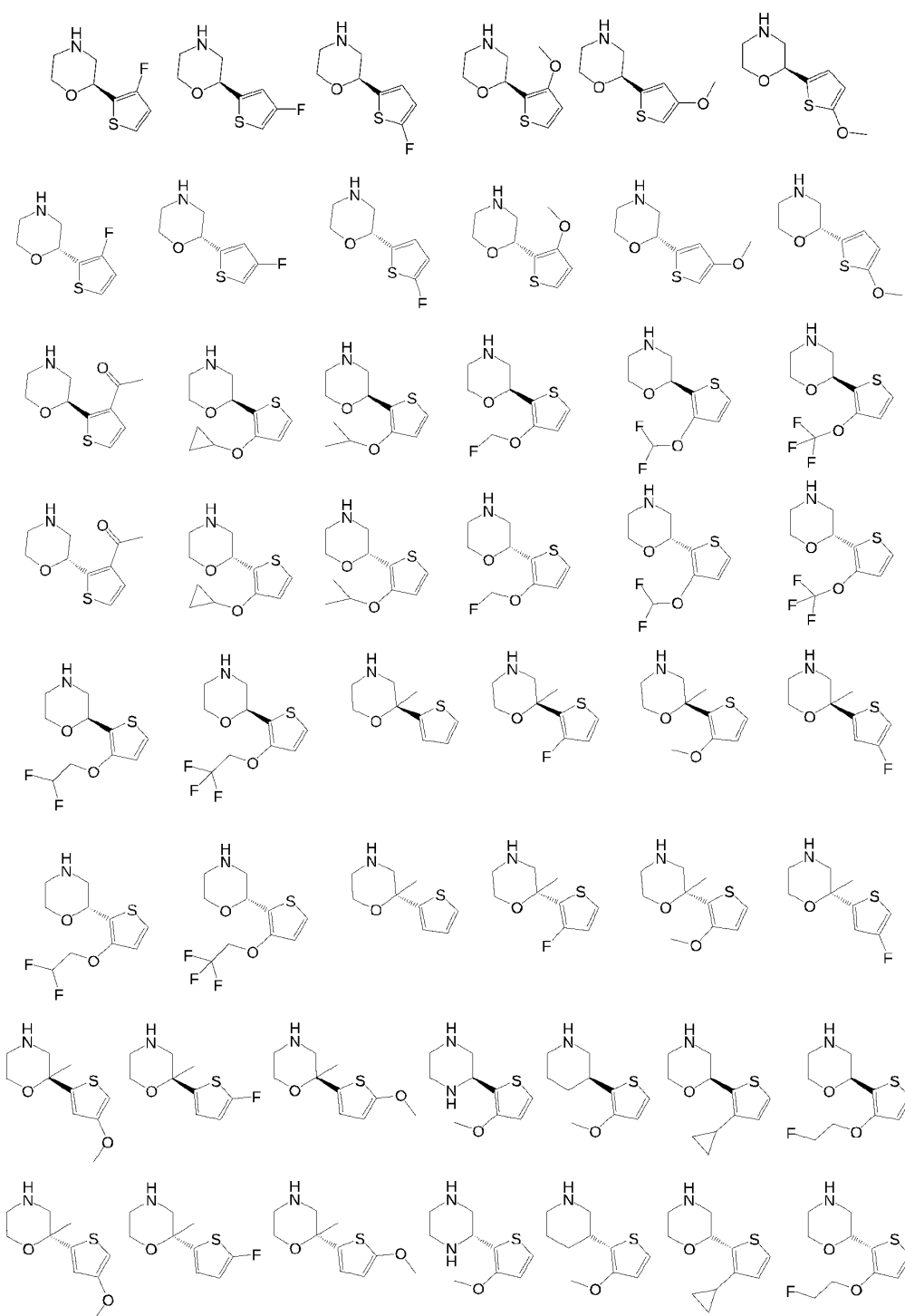
R_{6a} 和 R_{6b} 一起形成氧代基 (-C=O);

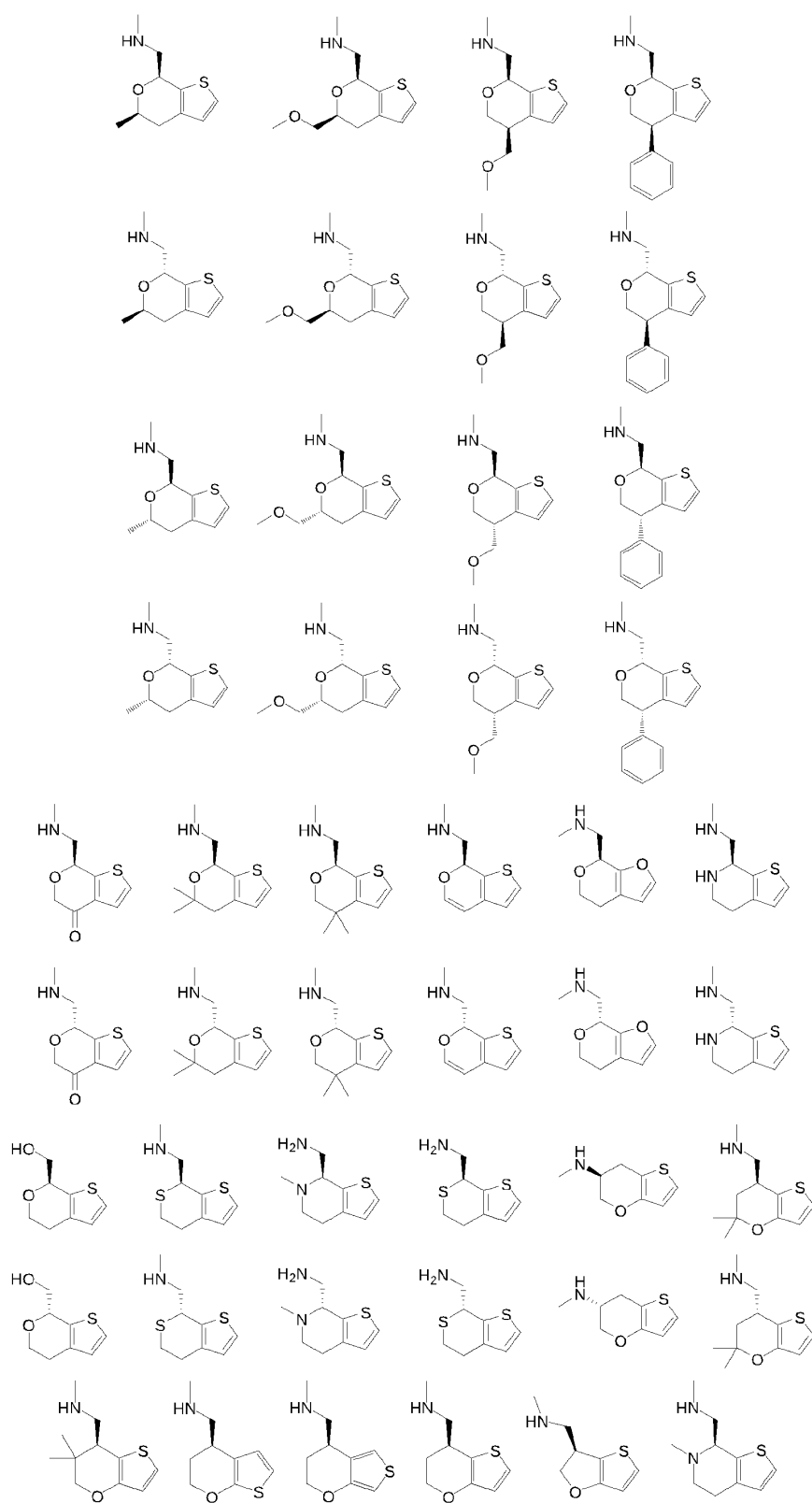
R₆ 独立地选自 H 或甲基。

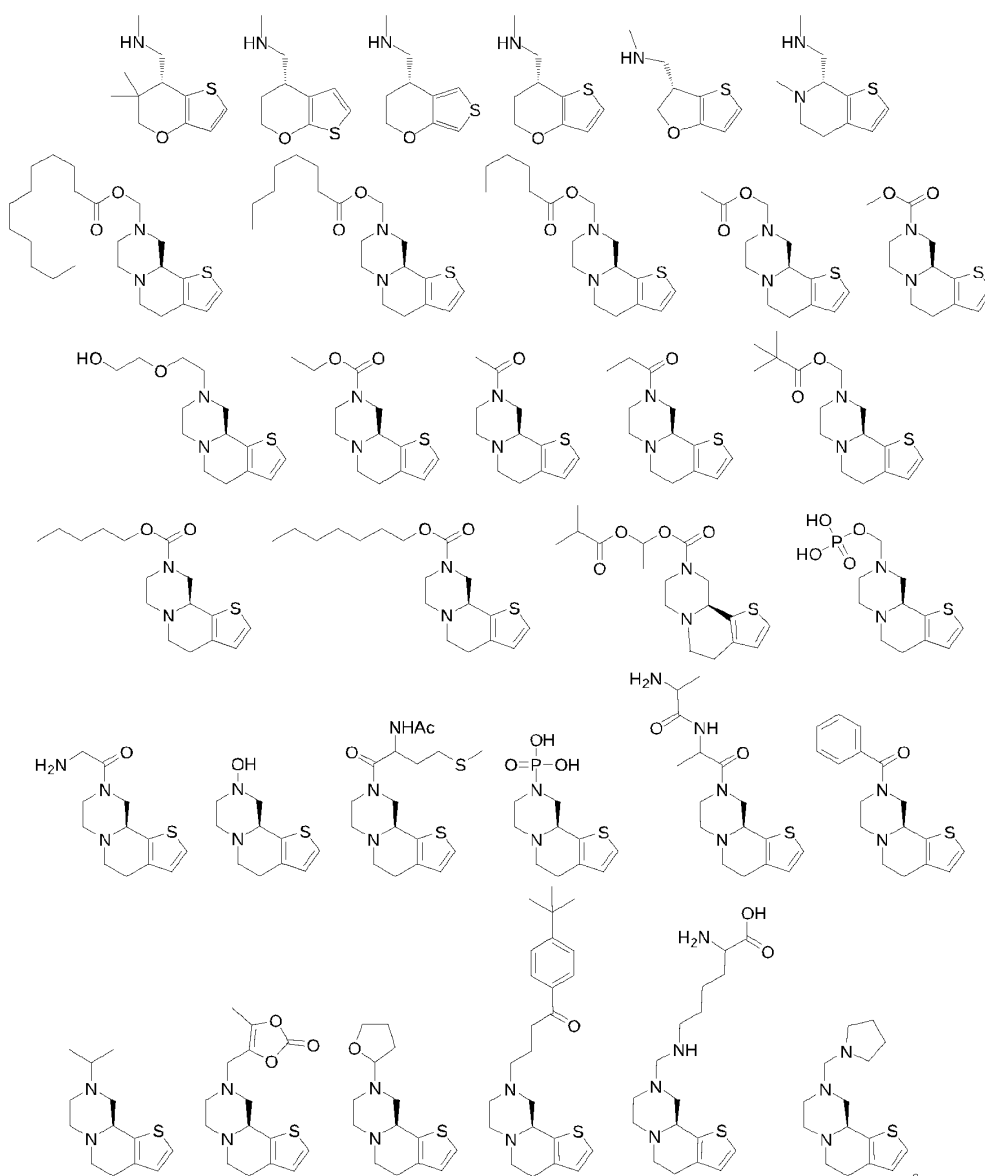
12. 一种下述化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体, 选自:











13. 一种药物组合物, 包括权利要求 1-12 任一所述化合物、其药学上可接受的盐、或立体异构体, 和药学上可接受的载体。
14. 权利要求 1-12 任一所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、或权利要求 13 所述药物组合物在制备 TAAR1 激动剂药物中的应用。
15. 权利要求 1-12 任一所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、或权利要求 13 所述药物组合物在制备治疗、预防和/或控制中枢神经系统(CNS)相关疾病或症状的药物中的应用。
16. 根据权利要求 15 所述的应用, 所述中枢神经系统(CNS)疾病或症状包括: 精神分裂症、精神分裂症谱系疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、精神病性精神障碍、精

神分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性精神障碍、精神病、精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、躯体疾病所致精神障碍、药物诱发精神病、心理情感障碍、侵犯性精神错乱、Parkinson 精神病、刺激性精神病、Tourette 综合症、器官或 NOS 精神病、癫痫、癫痫发作、精神激动、创伤后精神紧张性障碍、行为错乱、神经变性疾病、Alzheimer 病、Parkinson 病、异动症(dyskinesias)、Huntington 病、痴呆、情感障碍、焦虑症、情感性精神病、强迫性神经失调、眩晕、疼痛、纤维肌痛、偏头痛、认知损伤、运动障碍(movement disorder)、下肢不宁综合症(RLS)、多发性硬化症、精神作用物质滥用、应激相关障碍。

17. 根据权利要求 16 所述的应用，所述情感性精神病包括：抑郁症，严重抑郁性障碍和情绪不良，双相性精神障碍，双相抑郁症，躁狂症，季节性情感性精神病，注意力缺陷障碍(ADD)，注意缺陷与多动障碍(ADHD)；所述疼痛包括：神经性疼痛，神经性疼痛易感状态，炎性疼痛；所述应激相关障碍包括：急性应激障碍，创伤后应激障碍，适应障碍。
18. 权利要求 1-12 任一所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、或权利要求 13 所述药物组合物在制备治疗、预防和/或控制心血管或代谢性疾病的药物中的应用。
19. 根据权利要求 18 所述的应用，所述心血管或代谢性疾病包括：糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、异常脂肪血症、高血压。