

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

专利号 ZL 02810067.0

[45] 授权公告日 2006年3月29日

[11] 授权公告号 CN 1247590C

[22] 申请日 2002.5.14 [21] 申请号 02810067.0

[30] 优先权

[32] 2001.5.17 [33] US [31] 60/291,547

[86] 国际申请 PCT/US2002/015097 2002.5.14

[87] 国际公布 WO2002/092602 英 2002.11.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.17

[71] 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 阿妮塔·慧燕·陈

蒂莫西·托马斯·库兰

西尔维奥·耶拉 瓦伦·丘

约翰·哈密尔顿·塞尔斯泰特

加利纳·维德 格雷格·费格尔松

丁志贤

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 樊卫民 杨 青

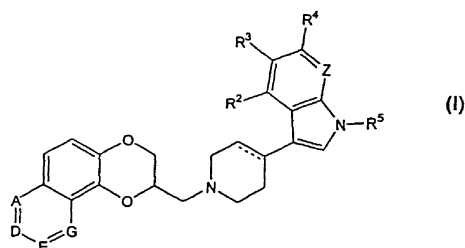
权利要求书 12 页 说明书 36 页

[54] 发明名称

2,3-二氢-1,4-二氧苈并[2,3-f]喹啉衍
生物的合成方法

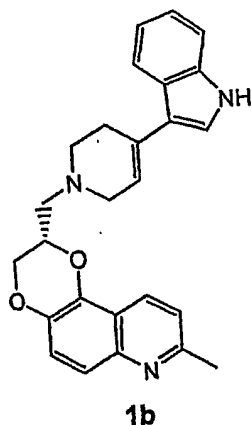
[57] 摘要

本发明提供了式 I 化合物的制备方法。



1. 制备下面式 1b 化合物或者其可药用盐的方法：

5

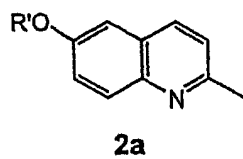


10

该方法包括步骤：

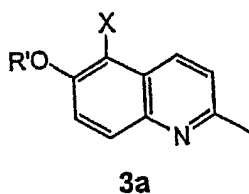
(a) 使用卤化试剂将式 2a 化合物进行卤化以提供式 3a 化合物：

15



其中 R' 是 1-6 个碳原子的烷基；

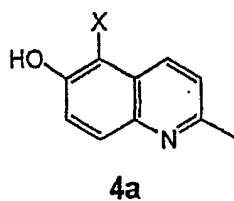
20



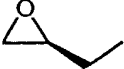
其中 X 是 Br、Cl 或者 I；

25

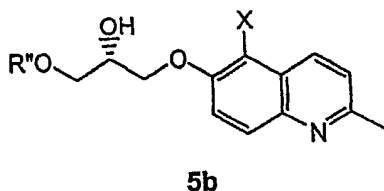
(b) 在酸中将式 3a 化合物脱烷基化以提供式 4a 化合物：



30

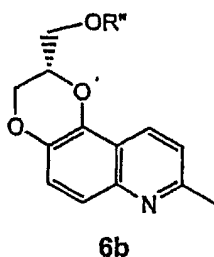
(c) 使用 R''保护的缩水甘油醚 () 将式 4a 化合物烷基化以提供式 5b 化合物，其中 R''是苄基或者取代的苄基：

5



(d) 使用钯或者铜催化剂将式 5b 化合物环化以提供式 6b 化合物：

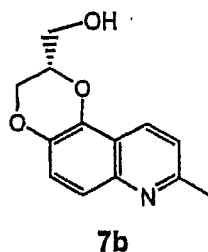
10



15

(e) 将式 6b 化合物脱苄基化以提供式 7b 化合物：

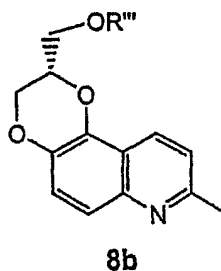
20



25

(f) 在碱存在下，使用烷基磺酰氯或者芳基磺酰氯或者使用烷基磺酸酐或者芳基磺酸酐将式 7b 化合物的羟基部分活化以提供式 8b 化合物：

30



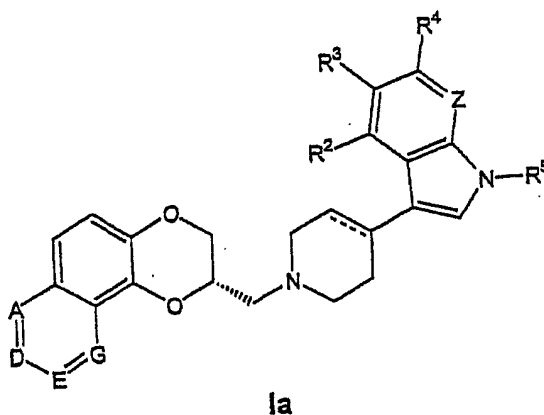
其中 OR''''是烷基磺酸酯或者芳基磺酸酯；和

(g) 将式 8b 化合物与 3-四氢吡啶基吲哚在碱存在下偶合以提供式 Ib 化合物，和任选分离出式 Ib 化合物的游离碱或者其可药用盐。

2. 权利要求 1 所述的方法，其中使用芳基磺酰氯或者烷基磺酰氯或者使用芳基磺酸酐或者烷基磺酸酐在碱存在下将式 7b 化合物活化。

3. 权利要求 1 或 2 所述的方法，其中使用对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯、2-,3-或者 4-硝基苯磺酰氯、2-或者 4-溴苯磺酰氯或者三氟甲基磺酸酐将式 7b 化合物活化。

4. 下面式 Ia 化合物或者其可药用盐的制备方法：



其中 R¹⁻⁶、A、D、E、G、Z 和虚线的定义如下所述：

R¹ 是氢、羟基、卤素、氰基、氨甲酰基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烷酰氧基、氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的一烷基氨基或者二烷基氨基、2-6 个碳原子的烷酰氨基或者 1-6 个碳原子的烷磺酰氨基；

R²、R³、R⁴、和 R⁶ 独立地是氢、羟基、卤素、氰基、氨甲酰基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳

原子的烷氧基、2-6个碳原子的烷酰氧基、氨基、每个烷基具有1-6个碳原子的一烷基氨基或者二烷基氨基、2-6个碳原子的烷酰氨基或者1-6个碳原子的烷磺酰氨基；

R^5 是氢或者1-6个碳原子的烷基；

5 虚线表示任意的双键；

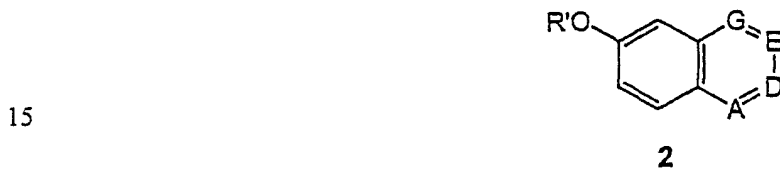
A和D选自被 R^1 取代的碳和氮，条件是A和D的至少一个是氮；

E和G是被 R^1 取代的碳；和

Z是N或者 CR^6 ；

10 该方法包括步骤：

(a) 使用卤化试剂将式2化合物进行卤化以提供式3化合物：




其中 R' 是1-6个碳原子的烷基；



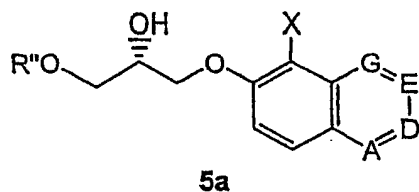
其中X是Br、Cl或者I；

25 (b) 在酸中将式3化合物脱烷基化以提供式4化合物：



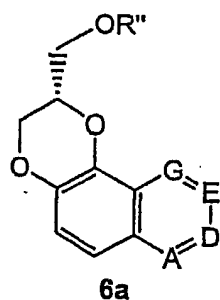
(c) 使用 R''保护的缩水甘油醚 () 将式 4 化合物烷基化以提供式 5a 化合物，其中 R''是苄基或者取代的苄基：

5



(d) 使用钯或者铜催化剂将式 5a 化合物环化以提供式 6a 化合物：

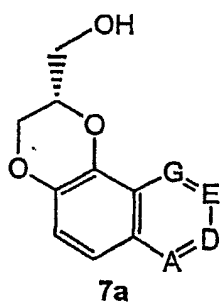
10



15

(e) 将式 6a 化合物脱苄基化以提供式 7a 化合物：

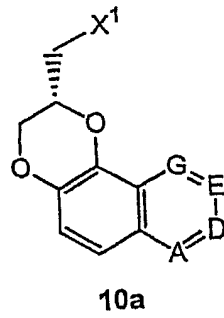
20



25

(f) 将式 7a 化合物的羟基部分活化成为卤化物以提供式 10a 化合物：

5

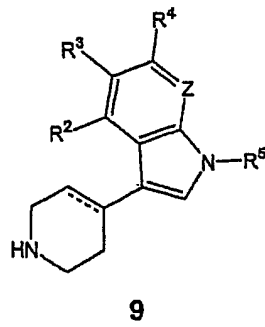


其中 X¹ 是 I、Br 或者 Cl； 和

10

(g) 将式 10a 化合物与合适的式 9 的氮杂环在碱存在下偶合以提供式 Ia 化合物。

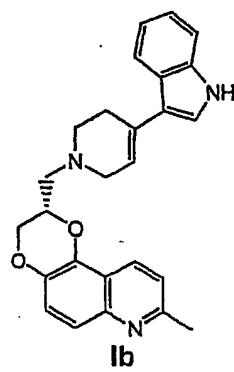
15



20

5. 下面式 Ib 化合物的制备方法

25

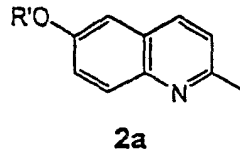


30

该方法包括步骤：

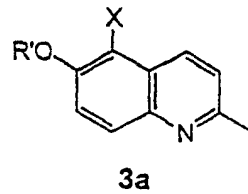
(a) 使用卤化试剂将式 2a 化合物进行卤化以提供式 3a 化合物：

5



其中 R' 是 1-6 个碳原子的烷基；

10

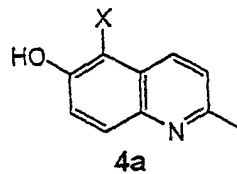



其中 X 是 Br、Cl 或者 I；

15

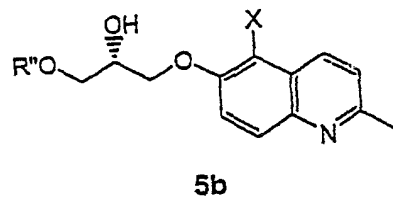
(b) 在酸中将式 3a 化合物脱烷基化以提供式 4a 化合物：

20



(c) 使用 R''保护的缩水甘油醚 ( OR'') 将式 4a 化合物烷基化以提供式 5b 化合物，其中 R'' 是苄基或者取代的苄基：

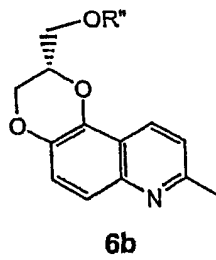
25



(d) 使用钯或者铜催化剂将式 5b 化合物环化以提供式 6b 化合物：

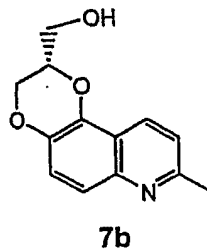
30

5



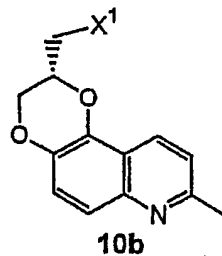
(e) 将式 6b 化合物脱苄基化以提供式 7b 化合物:

10



(f) 将式 7b 化合物的羟基部分活化成为卤化物以提供式 10b 化合物:

15



20

其中 X¹ 是 I、Br 或者 Cl; 和

25

(g) 将式 10b 化合物与 3-四氢吡啶基吲哚在碱存在下偶合以提供式 Ib 化合物。

6. 权利要求 4 或 5 所述的方法, 其中使用卤化试剂将式 7a 或者 7b 化合物活化。

30

7. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中步骤 (g) 中的碱是碳酸钠、碳酸钾或者 Hünig 碱。
8. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中使用 N-卤代琥珀酰亚胺将式 2 或者 2a 化合物进行卤化。
9. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中步骤 (a) 的卤化反应用 10% 的 NaHSO₃ 溶液猝灭以及产物用 NaOH 沉淀。
10. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中使用质子酸或路易斯酸将式 3 或者 3a 化合物脱烷基化。
11. 权利要求 10 所述的方法，其中质子酸是 HBr。
12. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中在极性溶剂中使用苄基缩水甘油醚或者取代的苄基缩水甘油醚将式 4 或者 4a 化合物烷基化。
13. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中使用苄基缩水甘油醚、4-溴苄基缩水甘油醚、4-氯苄基缩水甘油醚、3,4-二甲氧基苄基缩水甘油醚、2-或者 4-硝基苄基缩水甘油醚或者 4-甲氧基苄基缩水甘油醚将式 4 或者 4a 化合物烷基化。
14. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中式 4 或者 4a 化合物的烷基化是在碱存在下进行的。
15. 权利要求 14 所述的方法，其中所述的碱是三乙胺、碳酸钠或者碳酸钾。
16. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中在膦配体

和碱的存在下使用钪催化剂将式 5 或者 5a 化合物环化。

17. 权利要求 16 所述的方法，其中钪催化剂是三(二亚苄基丙酮)二钪、四(三苯膦)钪、或者具有膦配体的醋酸钪，所述膦配体选自
5 (±)2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘及其单独对映异构体、(±)2,2'-双(二对
甲基膦基)-1,1'-联萘及其单独对映异构体、1,1'-双(二苯基膦基)二茂
铁、1,3-双(二苯基膦基)丙烷；和 1,2-双(二苯基膦基)乙烷。

18. 权利要求 16 所述的方法，其中所述的碱是氢化钠、氢化锂、
10 氢化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸钛、碳酸铯、叔丁醇钾或者三代磷酸
钾。

19. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中在碱存在
15 下使用铜催化剂将式 5a 或者 5b 化合物环化。

20. 权利要求 19 所述的方法，其中铜催化剂是碘化铜。

21. 权利要求 19 所述的方法，其中所述的碱是氢化钠、氢化锂
20 或者氢化钾。

22. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中使用路易
斯酸、强质子酸或者在还原性切割条件下将式 6a 或者 6b 化合物脱苄
基化。

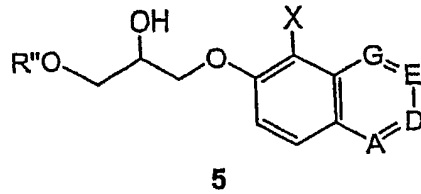
23. 权利要求 1、2、4、5 中任一项所述的方法，其中 a) 在 NaH
25 存在下使用铜催化剂将式 5a 或 5b 化合物环化以提供式 6a 或 6b 化
合物，和 b) 使用 HCl 将式 6a 或 6b 化合物脱苄基化以提供式 7a 或 7b
化合物。

24. 权利要求 22 所述的方法，其中使用钪催化剂和氢转移试剂
30

进行还原性切割。

25. 下面式 5 化合物的制备方法：

5



5

10

其中 R^1 是氢、羟基、卤素、氰基、氨甲酰基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烷酰氧基、氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的一烷基氨基或者二烷基氨基、2-6 个碳原子的烷酰氨基或者 1-6 个碳原子的烷磺酰氨基；

15

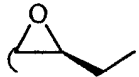
A 和 D 选自被 R^1 取代的碳、和氮，条件是 A 和 D 的至少一个是氮；

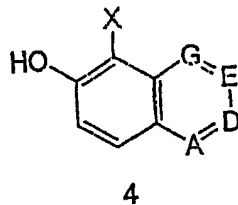
E 和 G 是被 R^1 取代的碳；

R^2 是苄基或者取代的苄基；

和 X 是卤素；

20

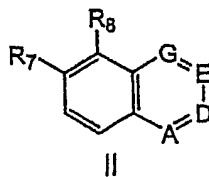
该方法包括使用 R^2 保护的缩水甘油醚 () 将式 4 化合物烷基化。



4

25

26. 下式 II 的化合物及其盐：



II

30

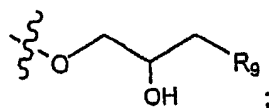
其中：

5 R^1 是氢、羟基、卤素、氰基、氨甲酰基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烷酰氧基、氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的一烷基氨基或者二烷基氨基、2-6 个碳原子的烷酰氨基或者 1-6 个碳原子的烷磺酰氨基；

A 和 D 选自被 R^1 取代的碳、和氮，条件是 A 和 D 的至少一个是氮；

E 和 G 是被 R^1 取代的碳；

10 R_7 是下式的烷氧基：



15 其中 R_9 是羟基、苄基醚、取代的苄基醚如 4-溴苄基醚、4-氯苄基醚、3,4-二甲氧基苄基醚、2-或者 4-硝基苄基醚或者 4-甲氧基苯基；和 R_8 是卤素或者氢。

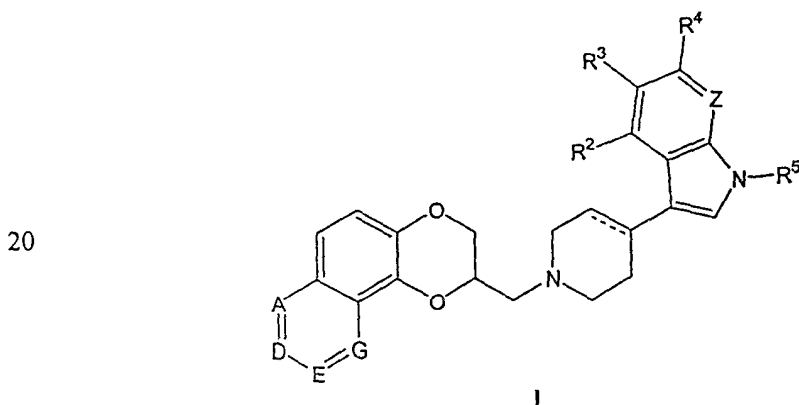
2,3-二氢-1,4-二氧苊并[2,3-f]喹啉衍生物的合成方法

5 发明领域

本发明涉及以高度收敛的和有效的方式制备 2,3-二氢-1,4-二氧苊并[2,3-f]喹啉衍生物及其中间体的新方法。本发明的化合物是 SSRI/5-HT_{1A} 拮抗剂，可用于治疗受到 5-羟色胺影响的神经系统障碍所引起或者影响的疾病，如在 2001 年 3 月 14 日提交的尚未授权的申请 60/275,564
10 （现在为 PCT/US02/07192）中所述的抑郁症，包括少年抑郁症、强迫症、恐慌症、一般性焦虑症、社交焦虑症、性功能障碍、饮食障碍如贪食症、肥胖、由酒精或者可卡因引起的成瘾性障碍和精神抑郁症。

15 发明概述

根据本发明，提供了下面式 I 化合物或者其可药用盐的制备方法：



其中：

25 R¹ 是氢、羟基、卤素、氰基、氨甲酰基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烷酰氧基、氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的一烷基氨基或者二烷基氨基、2-6 个碳原子的烷酰氨基或者 1-6 个碳原子的烷磺酰氨基；

30 R²、R³、R⁴ 和 R⁶ 独立地是氢、羟基、卤素、氰基、氨甲酰基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子

的烷氧基、2-6个碳原子的烷酰氧基、氨基、每个烷基具有1-6个碳原子的一烷基氨基或者二烷基氨基、2-6个碳原子的烷酰氨基或者1-6个碳原子的烷磺酰氨基；

R^5 是氢或者1-6个碳原子的烷基；

5 虚线代表任选的双键；

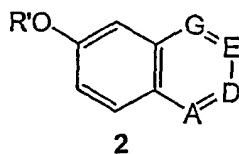
A 和 D 选自被 R^1 取代的碳和氮，条件是 A 和 D 的至少一个是氮；

E 和 G 是被 R^1 取代的碳；和

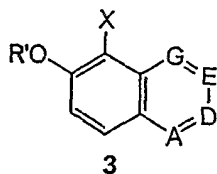
Z 是 N 或者 CR^6 ；

该方法包括步骤：

10 (a) 使用卤化试剂将式 2 化合物进行卤化以提供式 3 化合物：



15 其中 R' 是1-6个碳原子的烷基；

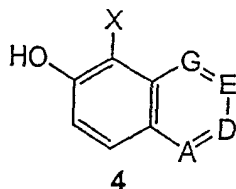


20


其中 X 是 Br、Cl 或者 I；

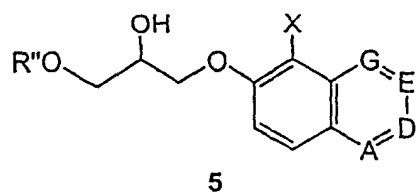
(b) 在酸中将式 3 化合物脱烷基化以提供式 4 化合物：

25



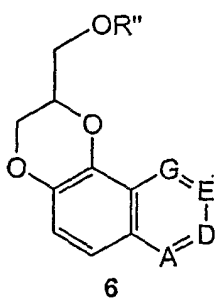
30

(c) 使用 R'' 保护的缩水甘油醚 () 将式 4 化合物烷基化以提供式 5 化合物，其中 R'' 是苄基或者取代的苄基：



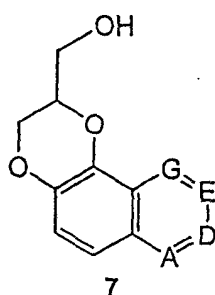
5

(d) 使用钯或者铜催化剂将式 5 化合物环化以提供式 6 化合物:



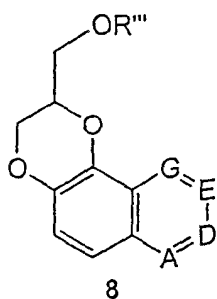
10

(e) 将式 6 化合物脱苄基化以提供式 7 化合物:



15

(f) 使用磺化试剂将式 7 化合物的羟基部分活化以提供式 8 化合物:



25

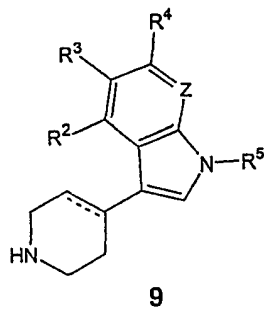
其中 R''' 是芳基磺酸酯或者烷基磺酸酯; 和

(g) 将式 8 化合物与合适的式 9 氮杂环在碱存在下偶合以提供

30

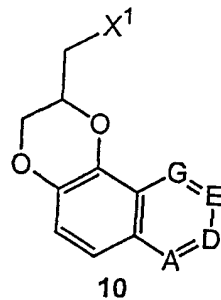
式 I 化合物:

5



在本发明另外的实施方案中, 可将式 7 化合物的羟基部分活化成为卤化物以提供式 10 化合物:

10

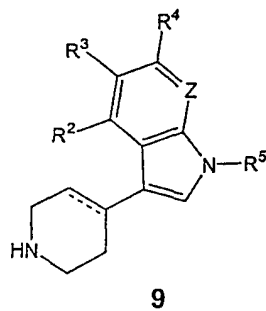


15

其中 X¹ 是 I、Br 或者 Cl; 和

式 10 化合物可与合适的式 9 的氮杂环在碱存在下偶合以提供式 I 化合物。

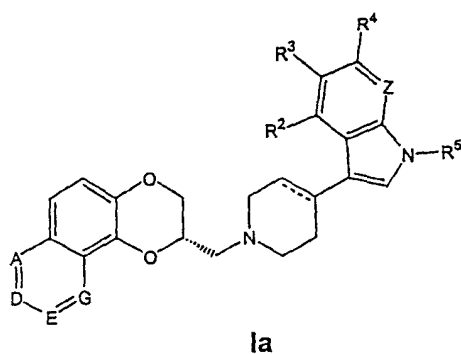
20



25

在本发明的其它实施方案中, 提供了式 Ia 化合物的制备方法:

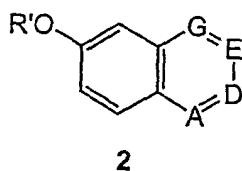
5



该方法包括步骤：

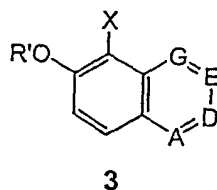
10

(a) 在溶剂中使用卤化试剂将式 2 化合物进行卤化以提供式 3 化合物：



15

其中 R' 是 1-6 个碳原子的烷基；

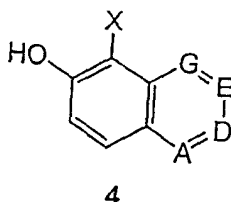


20


其中 X 是 Br、Cl 或者 I；

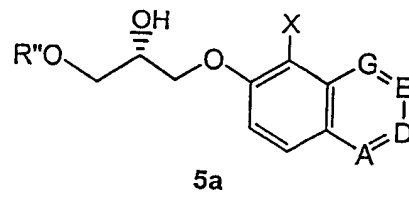
(b) 在酸中将式 3 化合物脱烷基化以提供式 4 化合物：

25



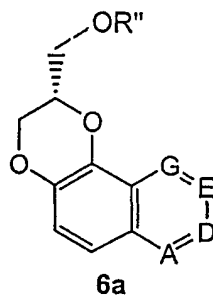
30

(c) 使用 R'' 保护的缩水甘油醚 () 将式 4 化合物烷基化以提供式 5a 化合物，其中 R'' 是苄基或者取代的苄基：



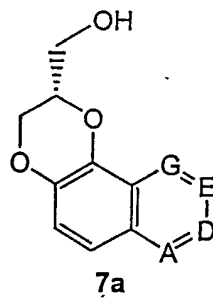
5

(d) 使用钯或者铜催化剂将式 5a 化合物环化以提供式 6a 化合物:



(e) 将式 6a 化合物脱苄基化以提供式 7a 化合物:

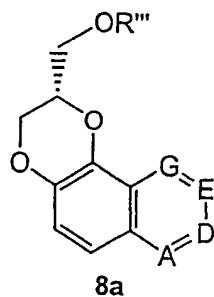
15



20

(f) 使用磺化试剂将式 7a 化合物的羟基部分活化以提供式 8a 化合物:

25

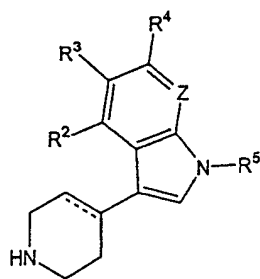


其中 R''' 是芳基磺酸酯或者烷基磺酸酯; 和

30

(g) 将式 8a 化合物与合适的式 9 的氮杂环在碱存在下偶合以提供式 I 化合物:

5

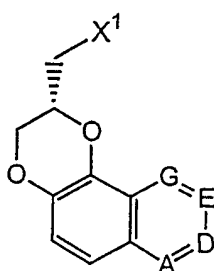


9

10

在本发明的另外实施方案中, 可将式 7 化合物的羟基部分活化成为卤化物以提供式 10a 化合物:

15

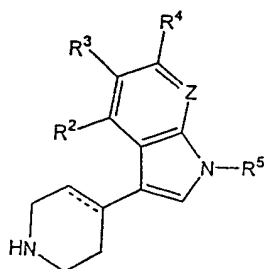


10a

其中 X¹ 是 I、Br 或者 Cl; 和

式 10a 化合物可与合适的式 9 的氮杂环在碱存在下偶合以提供式 I 化合物:

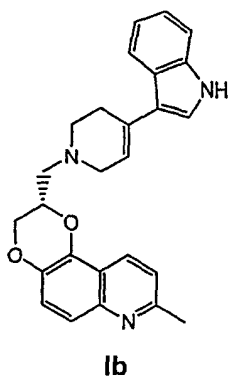
25



9

在本发明的一些实施方案中, 提供了式 Ib 化合物的制备方法:

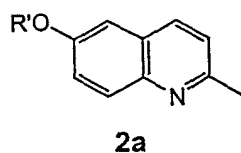
5



该方法包括步骤:

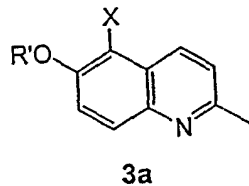
10

(a) 使用卤化试剂将式 2a 化合物进行卤化以提供式 3a 化合物:



15

其中 R' 是 1-6 个碳原子的烷基;

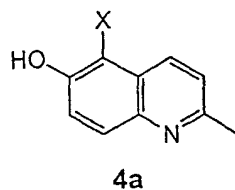


20

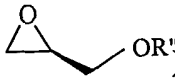
其中 X 是 Br、Cl 或者 I;

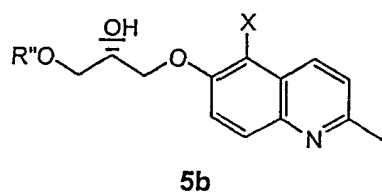
(b) 在酸中将式 3a 化合物脱烷基化以提供式 4a 化合物:

25



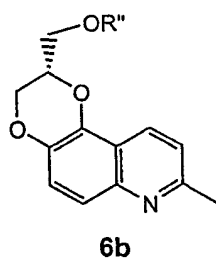
30

(c) 使用 R''保护的缩水甘油醚 () 将式 4a 化合物烷基化以提供式 5b 化合物, 其中 R''是苄基或者取代的苄基:



5

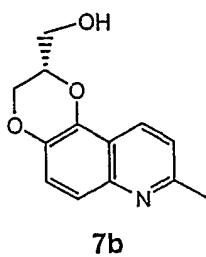
(d) 使用钯或者铜催化剂将式 5b 化合物环化以提供式 6b 化合物:



10

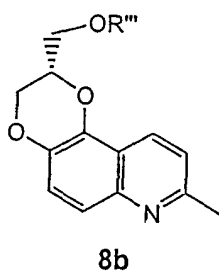
15

(e) 将式 6b 化合物脱苄基化以提供式 7b 化合物:



20

(f) 使用磺化试剂将式 7b 化合物的羟基部分活化以提供式 8b 化合物:



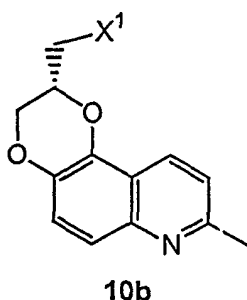
25

30

其中 R''' 是芳基磺酸酯或者烷基磺酸酯；和

(g) 将式 8b 化合物与 3-四氢吡啶基吲哚在碱存在下偶合以提供式 Ib 化合物。

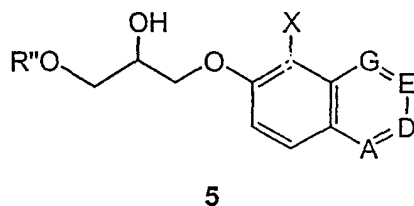
另外，可将式 7b 化合物的羟基部分活化成为卤化物以提供式 10b 化合物：



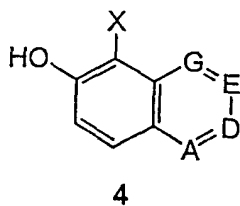
其中 X¹ 是 I、Br 或者 Cl；和

可将式 10b 化合物与 3-四氢吡啶基吲哚在碱存在下偶合以提供式 Ib 化合物。

根据本发明的其它方面，提供了式 5 化合物的制备方法：

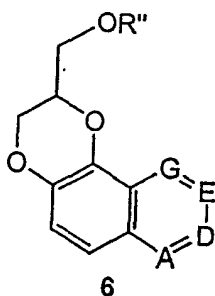


其中 A、D、E、G、X 和 R'' 的定义如式 I，R'' 是苄基或者取代的苄基，该方法包括使用 R'' 保护的缩水甘油醚 () 将式 4 化合物烷基化，其中 R'' 是苄基或者取代的苄基；在本发明的一些实施方案中，A 是氮，D 是甲基取代的碳以及 E 和 G 是未取代的碳：



5

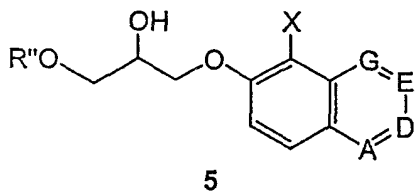
根据本发明进一步提供了式 6 化合物的制备方法:



10

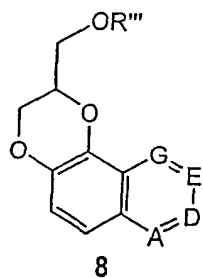
15

其中 A、D、E 和 G 的定义如式 I, R'' 是苄基或者取代的苄基, 该方法包括使用钯或者铜催化剂将式 5 化合物环化的步骤; 在本发明的一些实施方案中, A 是氮, D 是甲基取代的碳以及 E 和 G 是未取代的碳:



20

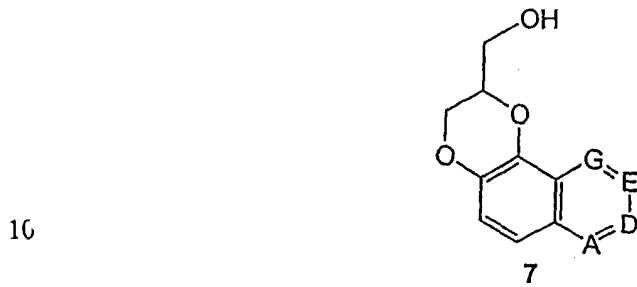
根据本发明进一步提供了式 8 化合物的制备方法:



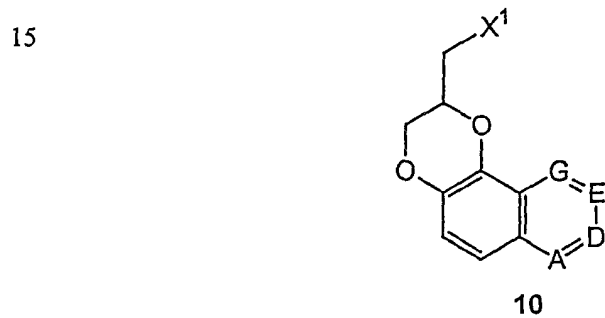
25

30

其中 A、D、E 和 G 的定义如式 I，R''' 是芳基磺酸酯或者烷基磺酸酯；
 该方法包括使用磺化试剂将式 7 化合物的羟基部分活化；在本发明的一些实施方案中，A 是氮，D 是甲基取代的碳以及 E 和 G 是未取代的
 5 碳：

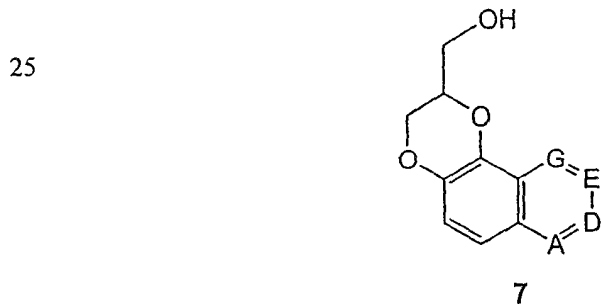


根据本发明进一步提供了式 10 化合物的制备方法：



20

其中 A、D、E 和 G 的定义如式 1，X¹ 是 I、Cl 或者 Br，该方法包括
 使用卤化磷如三碘化磷、三溴化磷或者五氯化磷、或者使用亚硫酸卤
 或者任何标准的卤化试剂将式 7 化合物：

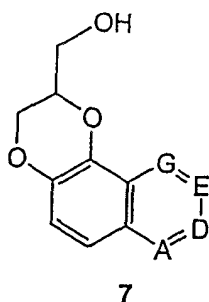


30

活化成为卤化物。

根据本发明进一步提供了式 7 化合物的制备方法：

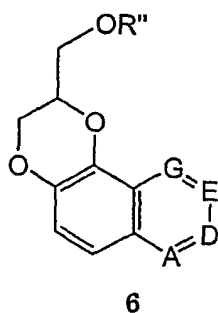
5



10

其中 A、D、E 和 G 的定义如式 I，该方法包括将式 6 化合物脱苄基化：

15



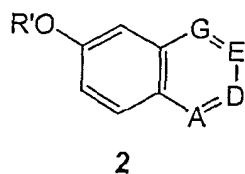
其中 R'' 是苄基或者取代的苄基。

20

在本发明的一些实施方案中，A 是氮，D 是甲基取代的碳，以及 E 和 G 是未取代的碳。

25

在本发明的一些实施方案中，使用卤化试剂如 N-卤代琥珀酰亚胺在合适的溶剂如乙腈中将式 2 或者式 2a 化合物：

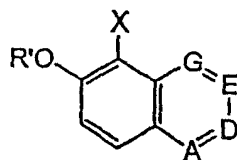


30

进行卤化，其中卤代表示溴代、氯代或者碘代。


在本发明的其它实施方案中，使用路易斯酸在溶剂或者强质子酸中将式 3 或者式 3a 化合物进行脱甲基化。优选的路易斯酸包括但不限于三溴化硼、三氯化硼、三氯化铝、氯化铁、三甲基碘硅烷。优选溶剂是二氯甲烷。强质子酸包括但不限于 HBr 或者 HCl。

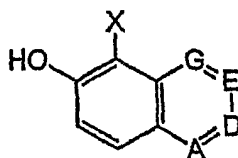
5



3

10

可使用 R''保护的缩水甘油醚 () 在极性溶剂中将式 4 或者式 4a 化合物：



4

15

烷基化，其中 R''是苄基或者取代的苄基，例如 R''可是苄基、4-溴苄基、4-氯苄基、3,4-二甲氧基苄基、2-或者 4-硝基苄基或者 4-甲氧基苄基。

20

适用于式 4 或者式 4a 化合物烷基化的示例极性溶剂包括二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基乙酰胺 (DMA)。

烷基化可在碱如，但不限于三乙胺、碳酸钠或者碳酸钾的存在下进行。

25

可使用钯催化剂如，但不限于三(二亚苄基丙酮)二钯、四(三苯膦)-钯或者具有包括但不限于(±)2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘 (BINAP) 及其单独对映异构体、(±)2,2'-双(二对甲苯基膦基)-1,1'-联萘 (Tol-BINAP) 及其单独对映异构体、1-1'-双(二苯基膦基)二茂铁、1,3-双(二苯基膦基)丙烷和 1,2-双(二苯基膦基)乙烷的膦配体的醋酸钯，在碱如氢化钠 (NaH)、氢化锂 (LiH)、氢化钾 (KH)、碳酸钾、碳酸钠、碳酸钪、碳酸铯、叔丁醇钾或者三代磷酸钾的存在下在合适的溶剂如甲

30

苯中将式 5、5a 或者 5b 化合物环化。

另外，可使用铜催化剂如碘化铜在碱如 NaH、LiH、KH 存在下在合适的溶剂如甲苯中将式 5、5a 或者 5b 化合物环化。

5

可使用路易斯酸如三溴化硼、三氯化硼、三氯化铝、氯化铁、三甲基碘硅烷在合适的溶剂如二氯甲烷中将式 6、6a 或者 6b 化合物脱苄基化。

10

也可使用强质子酸如 HBr 和 HCl，或者另外在还原性切割条件下使用 Pd 催化剂和氢转移试剂如氢气、环己烯、甲基环己烯或者甲酸铵，将式 6、6a 或者 6b 化合物脱苄基化。

使用磺化试剂如芳基磺酰氯或者烷基磺酰氯或者芳基磺酸酐或者烷基磺酸酐在碱如三乙胺或者吡啶的存在下在合适的溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃 (THF) 或者甲苯中将式 7、7a 或者 7b 化合物的羟基部分活化。这里使用的烷基优选是指 1-6 个碳原子的烷基。这里使用的芳基优选是指苯基。优选的磺化试剂包括但不限于对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯、2-、3-或者 4-硝基苯磺酰氯、2-或者 4-溴苯磺酰氯或者卤代烷基磺化试剂如三氟甲基磺酸酐。

20

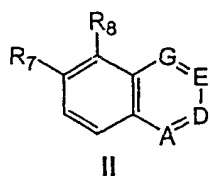
或者使用试剂如 I_3P 、 Br_3P 、 Cl_3P 或者 $SOCl_2$ 将式 7、7a 或者 7b 化合物的羟基部分活化成为卤素如 I、Br 或者 Cl 以提供式 8、10 或者 10a 化合物。

25

将式 8、8a、8b、10 或者 10a 化合物与包括 3-四氢吡啶基吲哚在内的式 9 的氮杂环在碱如碳酸钠、碳酸钾或者 Hünig 碱的存在下在合适的极性溶剂如 THF、二氧杂环己烷、DMSO、DMF 或者 DMA 中偶合以提供式 I、Ia 或者 Ib 化合物。

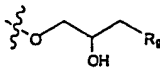
30

根据本发明进一步提供式 II 的新型中间体及其盐：



5

其中 A、D、E 和 G 的定义如本文；

R₇ 是羟基、1-6 个碳原子的烷氧基或者式  的烷氧基；其中 R₉ 是羟基、苄基醚、取代的苄基醚如 4-溴苄基醚、4-氯苄基醚、3,4-二甲氧基苄基醚、2-或者 4-硝基苄基醚或者 4-甲氧基苄基；
和

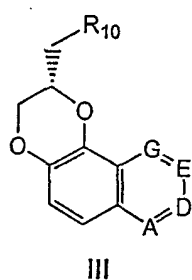
10

R₈ 是卤素或者氢。

在优选的式 II 中间体中，A 是氮，D 是被 R¹（如 R¹=H）取代的碳。

15

根据本发明也提供式 III 中间体及其盐：



20

其中 A、D、E 和 G 的定义如本文；

R₁₀ 是羟基、卤化物或者芳基磺酸酯或者烷基磺酸酯。

25

在优选的式 III 中间体中，A 是氮，D 是被 R¹（如 R¹=H）取代的碳。

30

A 的一个实例是氮。

R1 可以是如氢或者甲基。

5 D 的一个实例是 CR^1 ，例如其中 R^1 是甲基。

E 和 G 的实例是 CR^1 ，例如其中 R^1 是氢。

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的实例是氢。

10

Z 的实例是 CR^6 ，例如其中 R^6 是氢。

R' 可以是如甲基。

15 X 的一个实例是溴基。

R'' 的一个实例是苄基。

L 的实例是 4-甲基苯磺酸酯和 4-溴苯磺酸酯。

20

本文使用的烷基是指脂族烃链，包括例如 1-6 个碳原子的直链和支链如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基和异己基。低级烷基是指具有 1-3 个碳原子的烷基。

25

本文使用的烷酰氨基是指 $R-C(=O)-NH-$ 基团，其中 R 是 1-5 个碳原子的烷基。

本文使用的烷酰氧基是指 $R-C(=O)-O-$ 基团，其中 R 是 1-5 个碳原子的烷基。

30

本文使用的烷磺酰氨基是指 $R-S(O)_2-NH$ -基团，其中 R 是 1-6 个碳原子的烷基。

5 本文使用的烷氧基是指 $R-O$ -基团，其中 R 是 1-6 个碳原子的烷基。

本文使用的氨甲酰基是指 $-CO-NH_2$ 基团。

10 本文使用的烷氧羰基是指 $R-O-C(=O)$ -基团，其中 R 是 1-5 个碳原子的烷基。

在基团例如芳基或者苄基如本文使用的被“取代”的情况下，所述基团可以被在有机化学中常用的任何基团 (group) 或者基 (radical) 所取代，其包括如选自卤素、氰基、氨甲酰基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、2-6 个碳原子的烷酰氧基、氨基、每个烷基具有 1-6 个碳原子的一烷基氨基或者二烷基氨基、2-6 个碳原子的烷酰氨基或者 1-6 个碳原子的烷磺酰氨基的 1-3 个相同的或者不同的取代基。

20

本发明的某些化合物含有一个不对称碳原子，因此产生化合物的对映异构体形式。应理解本发明涵盖了包括外消旋混合物在内的所述化合物的对映异构体。

25

已知具有碱性氮的化合物可以与许多不同的酸 (既可以是质子酸也可以是非质子酸) 络合。本发明也包括通过与无机酸或者有机酸的加成反应而形成的可接受的盐的形式。无机酸如盐酸 (HCl)、氢溴酸 (HBr)、氢碘酸 (HI)、硫酸、磷酸、硝酸是适用的，以及有机酸如乙酸、丙酸、柠檬酸、马来酸、苹果酸、酒石酸、邻苯二甲酸、琥珀酸、甲磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、樟脑磺酸和苯磺酸是适用的。

30

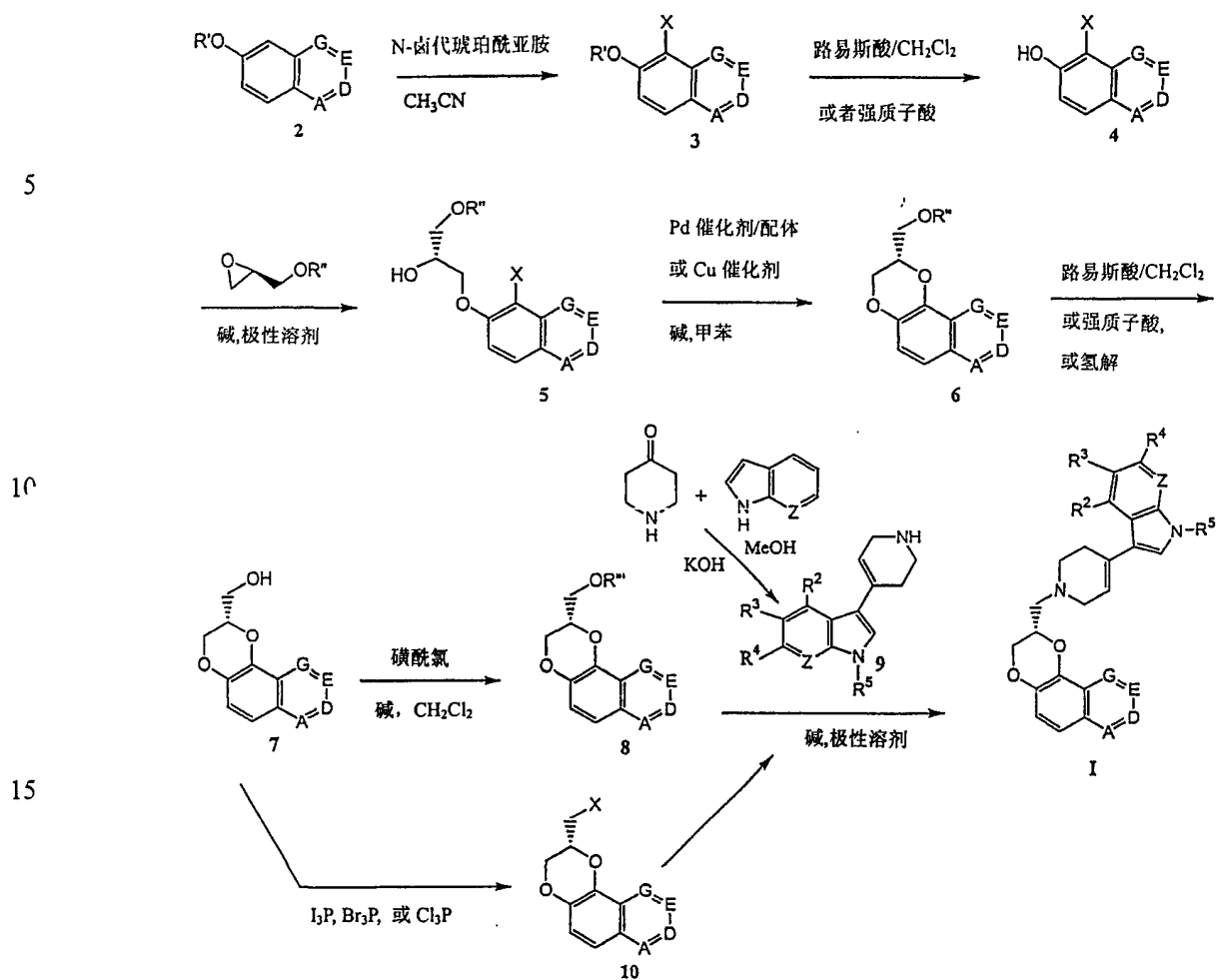
本文使用的如被称作“卤代琥珀酰亚胺”的“卤”是指卤素和优选溴代-、氯代-或者碘代-。

5 发明详述

因此，根据本发明提供了可高收率地得到对映异构纯的式 I 化合物及其中间体的制备方法。

10 本发明的方法可以通过以下的反应线路（线路 1）加以阐述，其中 A、D、E、G、R'、R''、R'''和 X 如上所述。给出用于每个步骤的试剂和溶剂仅仅为了说明的目的并且其可以被本领域技术人员公知的试剂和溶剂所替换。

线路 1



本方法的特征在于高收率和高纯度的产物和技术方便。化合物 I 的合成包括开始使用卤化试剂如 N-卤代琥珀酰亚胺在乙腈中将 2 进行卤化以得到 3 的步骤。使用路易斯酸如三溴化硼、三氯化硼、三氯化铝、氯化铁或者三甲基碘硅烷在合适的溶剂如二氯甲烷中、或者使用强质子酸如 HBr 和 HCl 将 3 进行脱保护以得到 4 的盐。4 的游离碱极易溶于水，以及在极性溶剂如乙醇或者甲醇中从 Amberlyst A-21 树脂淤浆中完成中和。

使用苄基或者取代的苄基保护的缩水甘油醚在合适的极性溶剂如二甲基亚砷 (DMSO)、二甲基甲酰胺 (DMF) 或者二甲基乙酰胺 (DMA)

中在碱如碳酸钠、碳酸钾或者三乙胺的存在下将游离的 4 或者 4 的盐烷基化以得到 5。

5 使用钯催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯、四(三苯膦)钯或者具有含有(±)2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘 (BINAP) 及其单独对映异构体、(±)2,2'-双(二对甲苯基膦基)-1,1'-联萘 (Tol-BINAP) 及其单独对映异构体、1-1'-双(二苯基膦基)二茂铁、1,3-双(二苯基膦基)丙烷和 1,2-双(二苯基膦基)乙烷的膦配体的醋酸钯, 在碱如 NaH、LiH、KH、碳酸钾、碳酸钠、碳酸钛、碳酸铯、叔丁醇钾或者三代磷酸钾的存在下在合适的溶剂如甲苯中将化合物 5 环化; 或者另外地使用铜催化剂如碘化铜在碱如 NaH、LiH、KH 存在下在合适的溶剂如甲苯中将化合物 5 环化以, 得到喹啉 6。使用上面的试剂也可制备相似的二氧杂环己烷。

15 使用路易斯酸如三溴化硼、三氯化硼、三氯化铝、氯化铁、三甲基碘硅烷在合适的溶剂如二氯甲烷中; 或者使用强质子酸如 HBr 和 HCl 或者在还原性切割条件下使用 Pd 催化剂和氢转移试剂如氢气、环己烯、甲基环己烯或者甲酸铵将喹啉 6 进行脱保护, 以得到 7。可以使用磺化试剂如芳基磺酰氯或者烷基磺酰氯或者芳基磺酸酐或者烷基磺酸酐如 20 对甲苯磺酰氯、2-或者 4-溴苯磺酰氯或者三氟甲基磺酸酐在碱如三乙胺或者吡啶的存在下在合适的溶剂如二氯甲烷、THF 或者甲苯中将 7 的羟基部分活化以提供 8。最后 8 与氮杂环 9 在碱如 Hünig 碱、碳酸钾或者碳酸钠的存在下在极性溶剂如 THF、二氧杂环己烷、DMSO、DMF 或者 DMA 中进行偶合以提供最后的化合物 I, 其中所述的氮杂环 9 是通过吲哚与 4-哌啶酮盐酸盐反应而制备的。

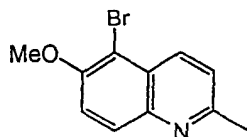
25

以下实施例说明了本发明方法但未企图限制本发明。

实施例 1

5-溴-6-甲氧基-2-甲基喹啉的制备

30



5

将 6-甲氧基-2-甲基喹啉 (177 g, 1.02 mol) 的乙腈 (1.77 L) 溶液冷却到 0-3℃, 然后在 30 min 内分批加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (200 g, 1.12 mol) 同时保持相同的温度。将得到的棕色淤浆暖至环境温度并再搅拌 6 小时。然后加入 10% 的 NaHSO₃ (211 mL) 淬灭反应。将反应混合物浓缩到 600 mL 体积然后慢慢倾入到 0.1 N 的 NaOH (2.5 L) 中。室温搅拌淤浆 (pH=9) 1 小时然后过滤, 用水 (2×1 L) 洗涤和在真空烘箱中干燥, 得到 253 g (98.6%) 的标题化合物, 其为棕色固体。

10

15

$R_f = 0.39$ (3:7) EtOAc:庚烷;

¹H NMR (DMSO) δ 8.30(d, J=6.5 Hz, 1 H), 7.98(d, J=6.9 Hz, 1 H), 7.70(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.47(d, J=6.5 Hz, 1 H), 4.02(s, 3H), 2.66(s, 3H);

20

¹³C NMR (DMSO) δ 156.9, 153.1, 143.2, 133.6, 129.3, 126.0, 123.6, 117.0, 106.1, 56.9, 24.3;

IR (KBr): ν_{\max} 3435, 3197, 2943, 2843, 1699, 1613, 1599, 1495, 1342, 1305, 1267, 1131, 1067, 968, 870, 811, 629 cm⁻¹;

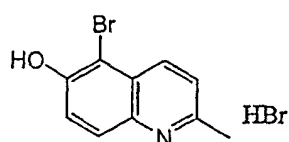
C₁₁H₁₀NOBr 元素分析: 计算值: C 52.40, H 3.97, N 5.56

测量值: C 52.13, H 3.94, N 5.61

25

实施例 2

5-溴-2-甲基-6-喹啉醇的氢溴酸盐的制备



5

将 5-溴-2-甲基-6-甲氧基喹啉 (30 g, 0.12 mol) 在 48% HBr (135 mL) 中形成的混合物加热回流 7 小时, 然后在 1 h 内冷却到 5°C, 得到棕色粘稠淤浆, 将该淤浆在 0-5°C 搅拌 1 小时然后过滤, 用 EtOAc (2×50 mL) 洗涤并在真空烘箱中干燥, 得到 34.9 g (92%) 的标题化合物, 其为棕色固体。

10

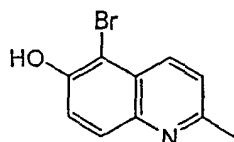
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.26(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.85(d, J=9.1 Hz, 1H), 7.56(d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.45(d, J=8.7 Hz, 1 H), 2.64(s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO) δ 155.7, 152.0, 142.8, 133.3, 128.9, 126.4, 123.3, 121.2, 103.3, 24.1。

15

实施例 3

5-溴-2-甲基-6-喹啉醇的制备



20

将 5-溴-2-甲基-6-喹啉醇 (3.4 g, 10.5 mmol) 的氢溴酸盐和 Amberlyst A-21 离子交换树脂 (1.7 g, 用甲醇进行预洗涤然后在烘箱中干燥) 在甲醇 (35 ml) 中形成的淤浆在室温搅拌 3 小时, 然后过滤混合物并真空浓缩, 得到 2.5 g (100%) 的黄色固体。

25

$R_f=0.36$ (1:1) EtOAc:庚烷;

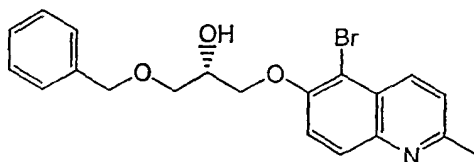
$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.26(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.82(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.47(t, J=9.1 Hz, 2H), 2.66(s, 3H);

30

实施例 4

(2S)-1-(苄氧基)-3-[(5-溴-2-甲基-6-喹啉基)氧基]2-丙醇的制备

5



10

将 5-溴-2-甲基-6-喹啉醇 (30.1 g, 126 mmol)、(R)-苄基缩水甘油醚 (24.9 g, 152 mmol) 和三乙胺 (17.4 g, 172 mmol) 的 DMA (200 mL) 溶液在 95-98℃ 的油浴中加热 2 天, 冷却溶液然后倾入到水 (300 mL) 中同时搅拌。过滤形成的褐色沉淀物, 用水 (100 mL) 洗涤并在真空烘箱中干燥, 得到 37 g (73%) 的标题化合物, 其为黄褐色固体。

$R_f=0.35$ (EtOAc);

15

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.31(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.96(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.72(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.74(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.25-7.36(m, 5H), 5.28(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 4.22-4.29(m, 2H), 4.08-4.15(m, 1H), 3.61-3.73(m, 2H), 2.66(s, 3H);

20

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO) δ 157.0, 152.7, 143.4, 138.4, 133.7, 129.2, 128.1, 127.4, 127.3, 126.0, 123.6, 118.4, 106.8, 72.4, 71.3, 71.2, 68.1, 24.3;

IR (KBr): ν_{max} 3391, 3188, 2938, 2875, 1579, 1497, 1268, 1061, 817, 697 cm^{-1} ;

旋光率 = $+6.2^\circ$ ($c=1$, CH_3OH);

25

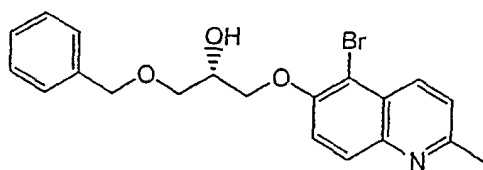
$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$ 元素分析: 计算值: C 59.66, H 4.97, N 3.48

测量值: C 59.43, H 4.97, N 3.55

实施例 5

从 5-溴-2-甲基-6-喹啉醇的盐制备(2S)-1-(苄氧基)-3-[5-溴-2-甲基-6-喹啉基]氧基]-2-丙醇

30



5

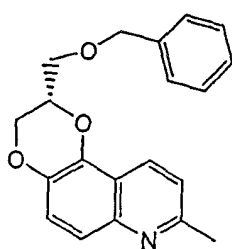
在室温下，在 30-60 min 内向快速搅拌的 K_2CO_3 (597 g, 4.32 mol) 与 DMF (3 L) 的混合物中加入 5-溴-2-甲基-6-喹啉醇的氢溴酸盐 (551 g, 1.73 mol)，该混合物冷却到室温后，迅速加入(R)-苄基缩水甘油醚 (353 g, 2.07 mol)，然后将该反应混合物加热到 $70^\circ C$ 反应 50-70 h 然后冷却到 $20-23^\circ C$ 。在 30-120 min 内将水 (6.05 mL) 加入到反应混合物中，过滤反应混合物并另外用水 (1 L) 洗涤滤饼，然后在水 (3 L) 中搅拌该固体 30-40 min 并过滤，滤饼用水 (1 L) 洗涤。然后将得到的固体在真空烘箱 ($5-0.5$ mm Hg) 中在 $65^\circ C$ 干燥 8-16 h，得到 662 g 的标题化合物。然后将粗品在 EtOH (2.5 L) 中重结晶得到 487 g (70%) 的标题化合物，其为灰白色固体。

15

实施例 6

钯催化制备(2S)-2[(苄氧基)甲基]-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧芘并[2,3-f]喹啉

20



25

将(2S)-1-(苄氧基)-3-[5-溴-2-甲基-6-喹啉基]氧基]-2-丙醇 (10 g, 24.9 mmol)、三代磷酸钾 (11.4 g, 50 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (280 mg, 1.25 mmol) 和外消旋 BINAP (1.55 g, 2.49 mmol) 的甲苯 (50 mL) 溶液在 $100-102^\circ C$ 的油浴中加热 3 d，将该溶液冷却到室温然后加入 EtOAc (50 mL) 和水 (50 mL)。反应混合物通过硅藻土层过滤，滤液分成

30

两层，水层用 EtOAc (30 mL) 提取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩，得到 8 g (100%) 的粗品，为棕色浆状物，粗品在纯化前可以进行脱苄基化步骤。将粗品试样在 SiO_2 上用 (3:1) 己烷:EtOAc 洗脱得到黄色油状的标题化合物，其在放置时固化。

5 $R_f = 0.5$ (EtOAc);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.24(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.46(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.27-7.38(m, 7H);

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO) δ 156.4, 143.3, 138.1, 137.9, 135.2, 128.4, 128.2, 127.2, 127.4, 121.4, 121.0, 120.9, 118.1, 72.5, 72.4, 68.2, 65.1, 24.5;

IR (KBr): ν_{\max} 3413, 3280, 3028, 2917, 2886, 3798, 1628, 1601, 1572, 1485, 1453, 1374, 1257, 1100, 1056, 982cm^{-1} ;

旋光率 = $+7.9^\circ$ ($c=1.2$, CHCl_3);

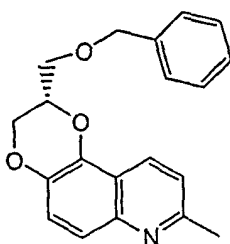
$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 的元素分析: 计算值: C 74.68, H 5.91, N 4.36

15 测量值: C 74.48, H 6.03, N 4.14

实施例 7

铜催化制备(2S)-2[(苄氧基)甲基]-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧苊并[2,3-f]喹啉

20



25

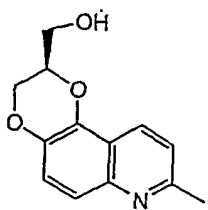
在 $30-35^\circ\text{C}$ 在 20 min 内向 (2S)-1-(苄氧基)-3-[5-溴-2-甲基-6-喹啉基]氧基]-2-丙醇 (100 g, 0.249 mol) 和碘化铜(I) (47.4 g, 0.249 mol) 与甲苯 (2 L) 的混合物中分批加入 NaH (10.9 g, 0.45 mol), 该反应混合物在 35°C 反应 30 min 然后慢慢加热到 110°C , 30 min 后, 将反应物冷却到 60°C , 另外加入 NaH (10.9 g, 0.45 mol)。将其加热到 110

30

°C 反应 2 小时，然后冷却到室温，然后滴加水（200 mL），搅拌 15 min 后，混合物通过硅藻土层过滤，然后用甲苯（3×50 mL）和水（50 mL）洗涤。滤液分成两层，有机层用水（100 mL）、NH₄OH（100 mL）、25% 的 NaCl（100 mL）提取，然后真空浓缩，得到 387.6 g 的粗品，其为棕色浆状物。粗品在纯化前进行脱苄基化步骤（参见实施例 10）。

实施例 8

路易斯酸催化制备[(2R)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧芑并[2,3-f]喹啉-2-基]甲醇



向在冰浴中冷却的(2R)-2[(苄氧基)甲基]-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧芑并[2,3-f]喹啉（0.74 g, 2.3 mmol）的 CH₂Cl₂（16 mL）溶液中加入 FeCl₃（1.9 g, 12 mmol）。1 小时后，移去冰浴，将反应混合物再搅拌 17 小时。加入 CHCl₃（30 mL）和 1N NaOH（50 mL），得到悬浮液，然后过滤。用 CH₃OH（50 mL）洗涤过滤出的固体，合并的有机层真空浓缩，在 SiO₂ 上用（10:1）CHCl₃:iPrOH 洗脱，得到 0.45 g（84%）的标题化合物，其为灰白色固体。

$R_f = 0.34$ (EtOAc);

¹H NMR (DMSO) δ 8.29(d, J=6.6 Hz, 1 H), 7.42(d, J=6.6 Hz, 1 H), 7.30-7.37(m, 2H), 5.13(t, J=4.3 Hz, 1H), 4.43-4.46(m, 1H), 4.31-4.33(m, 1H), 4.09-4.14(m, 1H), 3.70-3.78(m, 2H), 2.60(s, 3H);

¹³C NMR (DMSO) δ 156.7, 143.6, 138.4, 135.9, 129.0, 121.7, 121.4, 121.1, 118.5, 78.4, 74.4, 65.6, 60.3, 24.9;

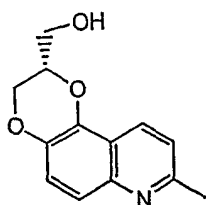
IR (KBr): ν_{\max} 3200, 2917, 2849, 1628, 1601, 1488, 1374, 1341, 1265, 1107, 1079, 1050, 809 cm⁻¹;

GC/MS 231, 212, 200, 186, 175, 168, 156, 145, 129, 117,

110, 102, 89, 76, 64, 57, 50, 39, 31。

实施例 9

钯催化制备[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧芘并[2,3-f]喹啉-2-基]甲醇

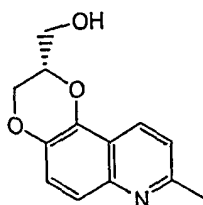


向(2S)-2[(苄氧基)甲基-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧芘并[2,3-f]喹啉
(0.16 g, 0.5 mmol) 的 EtOH (1 mL) 溶液中加入环己烯 (0.5 mL),
然后加入 10% Pd/C (0.016 g, 10 mol%)。将混合物在 N₂ 下加热回流
18 小时然后冷却和过滤。用甲醇冲洗催化剂, 真空浓缩滤液, 得到 0.113
g (98%) 的标题醇。其为灰白色固体。

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.46(m,1H), 7.47(m,1H), 7.38-7.31(m, 2H),
4.40(m,1H), 4.36(m,1H), 4.18(m,1H), 3.91(m, 2H), 2.68(s, 3H)。

实施例 10

质子酸催化制备[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧芘并[2,3-f]喹啉-2-基]甲醇



由实施例 7 得到的(2S)-2[(苄氧基)甲基-2,3-二氢[1,4]二氧芘并
[2,3-f]喹啉粗品混合物 (57.6 g, 0.179 mol) 在甲苯 (300 mL) 中形成
的混合物与 20% HCl (436 g, 3.59 mol) 混并在 80°C 加热, 30 min

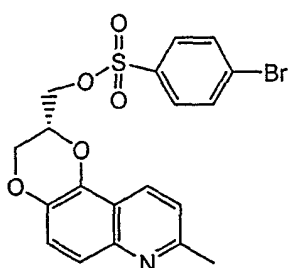
之后，将反应混合物冷却到室温，分成两层，在 10-20℃向水层中加入 30% NH₄OH 溶液（400 mL）至 pH 为 10。将其搅拌 30 min，过滤固体，用水洗涤和从 CH₃OH（200 mL）中重结晶，得到 25.7 g（61.9%）的标题醇，其为灰白色固体。

5

实施例 11

4-溴代苯磺酸 [(2R)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧苊并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基酯的制备

10



15

将[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧苊并[2,3-f]喹啉-2-基]-甲醇（4.0 g, 17.3 mmol）、对溴苯磺酰氯（4.86 g, 19.0 mmol）、二甲氨基吡啶（20 mg, 0.16 mmol）和三乙胺（3.62 mL, 25.8 mmol）的甲苯（40 mL）溶液在 60℃搅拌 6 h。将反应混合物冷却到室温然后加入水（20 mL），30 min 后，分成两层，有机层用 8% NaHCO₃（20 mL）和 H₂O（20 mL）提取，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩，将得到的固体在 80℃溶解在异丙醇（50 mL）和甲苯（10 mL）中，在 1 h 内冷却至室温然后过滤，用（5:1）IPA:甲苯（2×5 mL）洗涤并在真空烘箱中干燥，得到 5.99 g（76.9%）的标题化合物，其为灰白色固体。

25

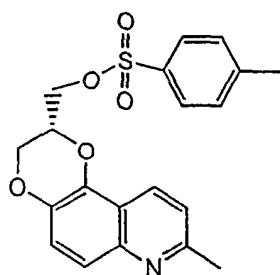
¹³C NMR(CDCl₃) δ 157.9, 144.3, 138.1, 134.7, 132.9, 129.7, 129.6, 129.0, 122.4, 121.7, 121.3, 118.8, 70.7, 67.6, 64.5, 25.4。

实施例 12

4-甲基苯磺酸 [(2R)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧苊并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基酯的制备

30

5



10

将[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧芘并[2,3-f]喹啉-2-基]甲醇 (0.13 g, 0.57 mmol)、对甲苯磺酰氯 (0.16 g, 0.82 mmol) 和三乙胺 (0.65 mL, 4.7 mmol) 的 CH_2Cl_2 (8 mL) 溶液在室温搅拌 18 小时, 加入 CHCl_3 (30 mL) 和 H_2O (30 mL), 分成两层, 水层用 CHCl_3 (20 mL) 提取, 合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 在 SiO_2 上用 (1:1) 己烷:EtOAc 洗脱, 得到 0.19 g (88%) 的标题化合物, 其为棕色浆状物。

15

$R_f = 0.43$ (CHCl_3 :i-PrOH);

mp:115-117°C;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12(d, $J=8.6$ Hz,1H), 7.76(m, 2H), 7.51(d, $J=9$ Hz,1H), 7.20-7.60(m, 4H), 4.5-4.6(m, 1 H), 4.2-4.4(m, 3H), 4.1-4.2(m, 1 H), 2.70(s, 3H), 2.39(s, 3H);

20

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO) δ 156.9, 145.4, 143.6, 137.9, 134.7, 132.2, 130.4, 128.7, 128.0, 121.8, 121.6, 121.3, 121.3, 118.3, 70.9, 68.6, 64.1, 60.1, 24.9, 21.4, 21.1, 14.4;

GC/MS 385, 213, 186, 174, 145, 130, 117, 102, 91, 77, 65, 52, 41, 30;

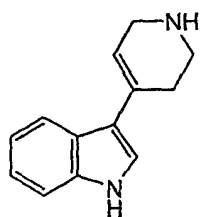
25

IR (KBr): ν_{max} 3625, 3374, 2924, 1732, 1628, 1601, 1573, 1485, 1359, 1251, 1177, 1096, 1049, 941, 818, 664, 554 cm^{-1} 。

实施例 13

3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶的生成

30



5

将吲哚 (1.01 g, 8.59 mmol)、4-吡啶酮一水合物盐酸盐 (1.99 g, 12.9 mmol) 和 KOH (1.74 g, 31 mmol) 与 CH₃OH (9 mL) 的混合物加热回流 21 小时, 将反应混合物冷却到室温后, 加入 H₂O (14 mL), 过滤悬浮液, 固体用 (1:1) MeOH:H₂O (20 mL) 洗涤并空气干燥, 得到 1.49 g (87%) 的标题化合物, 其为灰白色固体。

10

¹H NMR (DMSO) δ 11.1(s,1H), 7.80(d, J=8.0 Hz,1H), 7.3-7.5(m, 2H), 7.0-7.2(m, 2H), 6.16(m, 2H), 3.3-3.5(m, 2 H), 2.9(t, J=5.7 Hz, 2H), 2.38(m, 2H);

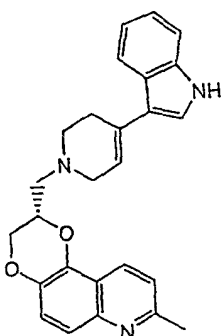
¹³C NMR (DMSO) δ 137.0, 130.1, 124.7, 122.3, 121.1, 120.1, 119.9, 119.1, 116.7, 111.7, 45.0, 43.0, 40.1, 39.9, 39.7, 39.5, 39.3, 39.3, 39.1, 38.9, 28.3。

15

实施例 14

(2S)-2-[4-(1H-吲哚-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-8-甲基-2,3-二氢-1,4-二氧苈并[2,3-f]喹啉的制备

20



25

将 4-甲基苯磺酸 [(2R)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧苈并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基酯 (0.192 g, 0.499 mmol)、3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲

30

哞 (0.119 g, 0.601 mmol) 和 K_2CO_3 (0.104 g, 0.753 mmol) 的 (1:1) THF:DMF (1.4 mL) 溶液加热到 80-83°C 反应 10 小时, 之后, 加入 H_2O (3 mL) 并过滤悬浮液, 用 CH_3OH (2×3 mL)、 Et_2O (2×5 mL) 洗涤过滤得到的固体并空气干燥, 得到 0.148 g (72%) 的标题化合物, 其

5

$R_f = 0.18$ (EtOAc);

1H NMR (DMSO) δ 11.1(s, 1H), 8.26(d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.82(d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.25-7.50(m, 4H), 6.9-7.2(m, 2H), 6.14(s, 1H), 4.4-4.7(m, 2H), 4.0-4.2(m, 1H), 2.7-3.0(m, 4H), 2.4-2.7(m, 8H);

10

^{13}C NMR (DMSO) δ 156.8, 146.8, 143.6, 138.4, 137.3, 135.6, 130.0, 128.9, 125.0, 123.1, 121.8, 121.6, 121.5, 121.2, 120.4, 119.6, 118.5, 117.9, 116.2, 112.1, 72.1, 66.8, 58.0, 53.8, 51.1, 28.9, 24.9;

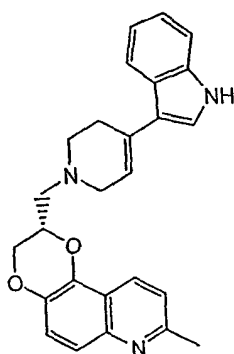
IR (KBr): ν_{max} 3410, 3240, 3059, 2848, 1601, 1484, 1403, 1352, 1255, 1096, 982, 818, 745 cm^{-1} .

15

实施例 15

(2S)-2-[4-(1H-吲哚-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-8-甲基-2,3-二氢-1,4-二氧苊并[2,3-f]喹啉的制备

20



25

将 4-溴苯磺酸 [(2R)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧苊并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基酯 (2.0 g, 4.44 mmol)、3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚 (1.01 g, 5.09 mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.86 g, 6.65 mmol) 的 DMSO (10 mL) 溶液加热到 80-83°C, 10 h 之后, 将反应混合物冷却到 65-70°C,

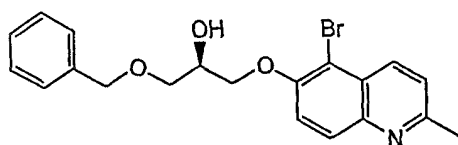
30

然后加入 CH_3OH (3 mL), 将得到的悬浮液冷却到室温, 过滤, 用 CH_3OH 洗涤, 在真空烘箱中干燥, 得到 1.3 g (71%) 的标题化合物, 其为黄色固体。

5 实施例 16

从 5-溴-2-甲基-6-喹啉醇 制备 (2R)-1-(苄氧基)-3-[5-溴-2-甲基-6-喹啉基]氧基]-2-丙醇

10



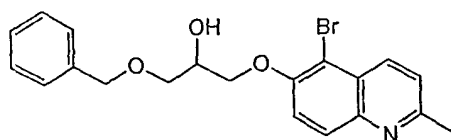
15

将 5-溴-2-甲基-6-喹啉醇 (2.50 g, 10.5 mmol)、(S)-苄基缩水甘油醚 (2.1 g, 12.8 mmol) 和三乙胺 (0.54 g, 5.3 mmol) 的 DMA (25 mL) 溶液在 80-83°C 的油浴中加热 2 天。冷却溶液并倾入到水 (20 mL) 中同时搅拌。过滤形成的黄褐色沉淀物, 用水 (10 mL) 洗涤并在真空烘箱内干燥, 得到 3.0 g (71%) 的标题化合物, 其为黄褐色固体。

20 实施例 17

从 5-溴-2-甲基-6-喹啉醇盐 制备 1-(苄氧基)-3-[5-溴-2-甲基-6-喹啉基]氧基]-2-丙醇

25



30

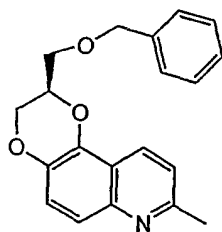
将 5-溴-2-甲基-6-喹啉醇 (1.0 g, 4.2 mmol)、苄基缩水甘油醚 (0.83 g, 5.1 mmol) 和三乙胺 (0.21 g, 2.1 mmol) 的 DMA (15 mL) 溶液在 90-95°C 的油浴中加热 18 小时, 冷却溶液并倾入到水 (30 mL) 和 Et_2O (100 mL) 中, 分成两层, 水层用 Et_2O (2×50 mL) 提取。有机层

用 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩，得到 1.3 g (74%) 的标题化合物，其为黄褐色固体。

实施例 18

5 钯催化制备(2R)-2[(苄氧基)甲基]-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧苕并[2,3-f]喹啉

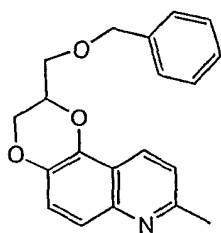
10



15 将(2R)-1-(苄氧基)-3-[5-溴-2-甲基-6-喹啉基]氧基]-2-丙醇 (2.9 g, 7.2 mmol) 和 NaH (0.48 g, 12 mmol) 与甲苯 (15 mL) 的混合物在 50-52°C 的油浴中搅拌 40 min。将其由套管加入处在 50-52°C 油浴中的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (82 mg, 0.36 mmol) 和外消旋的 BINAP (451 mg, 0.724 mmol) 与甲苯 (10 mL) 的混合物中，使用 Ar 将得到的反应混合物脱气三次，然后在油浴中加热到 100-102°C。20 h 后，将反应混合物冷却到室温然后加入饱和 NH_4Cl (60 mL) 和 EtOAc (60 mL)，将其搅拌 20 min
20 然后通过硅藻土层过滤，滤液分成两层，有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩，在 SiO_2 上用 (3:1) 己烷: EtOAc 洗脱，得到 1.4 g (56%) 的标题化合物，其为棕色油。

实施例 19

25 钯催化制备 2[(苄氧基)甲基]-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧苕并[2,3-f]喹啉



5

在 50-52℃的油浴中搅拌 1-(苄氧基)-3-[5-溴-2-甲基-6-喹啉基]氧基]-2-丙醇 (1.1 g, 2.7 mmol) 和 NaH (175 mg, 4.4 mmol) 与甲苯 (10 mL) 的混合物搅拌 30 min。将其由套管加入处在 50-52℃油浴中的 Pd(OAc)₂ (31 mg, 0.14 mmol) 和 (R)-Tol-BINAP (186 mg, 0.274 mmol) 与甲苯 (10 mL) 的混合物中，使用 Ar 将得到的反应混合物脱气三次，然后在油浴中加热到 100-102℃。18 h 后，将反应混合物冷却到室温，然后加入饱和 NH₄Cl (30 mL) 和 EtOAc (30 mL)，将其通过硅藻土层过滤，滤液分成两层，水层用 EtOAc (2×20 mL) 提取。合并有机层，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩，在 SiO₂ 上用 (3:1) 己烷:EtOAc 洗脱，得到 0.52 g (58%) 的标题化合物，其为黄色油。

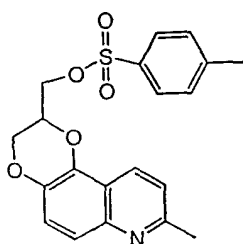
10

15

实施例 20

4-甲基苯磺酸 [8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧芘并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基酯的制备

20



25

将 [8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧芘并[2,3-f]喹啉-2-基]-甲醇 (0.13 g, 0.57 mmol)、对甲苯磺酰氯 (0.16 g, 0.82 mmol) 和三乙胺 (0.65 mL, 4.7 mmol) 的 CH₂Cl₂ (8 mL) 溶液在室温搅拌 18 小时，加入 CHCl₃

30

(30 mL) 和 H₂O (30 mL), 分成两层, 水层用 CHCl₃ (20 mL) 提取, 合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。在 SiO₂ 上用 (1:1) 己烷:EtOAc 洗脱, 得到 0.19 g (88%) 的标题化合物, 其为棕色浆状物。

5 R_f = 0.44 (EtOAc);

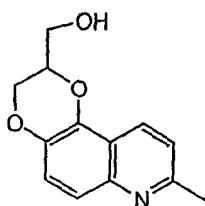
¹H NMR(CDCl₃) δ 8.12(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.76(m, 2H), 7.51(d, J=9 Hz, 1H), 7.20-7.60(m, 4H), 4.5-4.6(m, 1H), 4.2-4.4(m, 3H), 4.1-4.2(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.39(s, 3H)。

10

实施例 21

路易斯酸催化制备[8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧苊并[2,3-f]喹啉-2-基]甲醇

15



20

向在冰浴中冷却的 2[(苄氧基)甲基-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧苊并[2,3-f]喹啉 (0.30 g, 0.94 mmol) 的 CH₂Cl₂ (8 mL) 溶液中加入 FeCl₃ (0.77 g, 4.7 mmol)。1 h 后, 移去冰浴, 将反应混合物再搅拌 4 h, 加入 CH₂Cl₂ (30 mL) 和 1N NaOH (25 mL), 得到悬浮液, 然后过滤该悬浮液, 用 CH₃OH (50 mL) 洗涤过滤得到的固体, 合并有机层并真空浓缩, 在 SiO₂ 上用 (10:1) CHCl₃:i-PrOH 洗脱, 得到 0.15 g (68%) 的标题化合物, 其为灰白色固体。

25