

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01805573.7

[51] Int. Cl.

C07D 221/22 (2006.01)  
C07D 471/08 (2006.01)  
C07D 498/08 (2006.01)  
C07D 513/08 (2006.01)  
C07D 221/00 (2006.01)  
C07D 209/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年7月12日

[11] 授权公告号 CN 1263745C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 261/00 (2006.01)  
C07D 277/00 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)  
A61P 25/34 (2006.01)  
A61P 25/30 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.2.8 [21] 申请号 01805573.7

[30] 优先权

[32] 2000.2.25 [33] US [31] 09/514,002

[86] 国际申请 PCT/IB2001/000153 2001.2.8

[87] 国际公布 WO2001/062736 英 2001.8.30

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.23

[71] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格

[72] 发明人 P·R·P·布鲁克 J·W·科  
审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 李华英

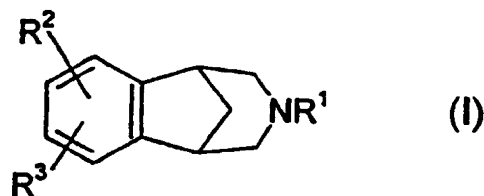
权利要求书 4 页 说明书 110 页

[54] 发明名称

芳基稠合的氮杂多环化合物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐, 其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 如本文定义; 用于合成这些化合物的中间体, 含有这些化合物的药物组合物; 和将这些化合物用于治疗神经和心理疾病的方法。



1. 化合物, 选自下组:

5, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2, 4(8), 9-三烯-6-酮;

6-氧-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

2-氟-N-(4-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>])十二-2(7), 3, 5-三烯-5-基)-苯甲酰胺;

及其药学上可接受的盐。

2. 化合物, 选自下组:

5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮;

6-甲基-5-硫杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

6-甲基-7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

7-甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

6, 7-二甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

7-丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

6-甲基-7-异丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

7-苯基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

6-甲基-7-苯基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

7-新戊基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

6-甲基-7-新戊基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5,

**8-四烯;**

5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

6-甲基-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

7-甲基-5-氧杂-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2, 4(8), 6, 9-四烯;

及其药学上可接受的盐。

**3. 化合物, 选自下组:**

4-甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

4-硝基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

4-氨基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

N<sup>1</sup>-[10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基]乙酰胺;

4-氯-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

3-(10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-5-甲基-1, 2, 4-噁二唑;

10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-醇;

N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-二甲基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-磺酰胺;

4-(1-吡咯烷基磺酰基)-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

及其药学上可接受的盐。

**4. 化合物, 选自下组:**

3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

4-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基氰化物;

4-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

及其药学上可接受的盐。

5. 化合物, 选自下组:

5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

6-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

7-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

7-乙基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

8-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮;

6-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

6-甲氧基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

6-氟-10-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

及其药学上可接受的盐。

6. 一种用于在哺乳动物中减少烟碱瘾或者帮助停止或减少烟草使用的药物组合物, 所述组合物包含有效地减少烟碱瘾或者帮助停止或减少烟草使用的一定量的权利要求 1-5 之任一项目的化合物和药学上可接受的载体。

7. 权利要求 1-5 之任一项目的化合物在制备用于在哺乳动物中减少烟碱瘾或者帮助停止或减少烟草使用的药物中的用途。

8. 一种治疗哺乳动物中选自以下疾病或病症的药物组合物: 炎性肠病, 溃疡性结肠炎, 坏疽性脓皮病, 克隆氏病, 肠道易激综合征, 痉挛性肌张力障碍, 慢性疼痛, 急性疼痛, 乳糜泻, 囊炎, 血管收缩, 焦虑, 惊恐性障碍, 抑郁, 双相性精神障碍, 孤独症, 睡眠障碍, 时差, 肌萎缩性侧索硬化(ALS), 认知机能障碍, 高血压, 贪食症, 厌食, 肥胖, 心律失常, 胃酸分泌过多, 溃疡, 嗜铬细胞瘤, 进行性核上麻痹; 化学

品依赖和成瘾；对烟碱，烟草制品，酒精，苯二氮卓类，巴比妥酸盐，类阿片或可卡因依赖或成瘾；头痛，偏头痛，中风，创伤性脑损伤，强迫观念与行为障碍，精神病，亨廷顿氏舞蹈病，迟发性运动障碍，运动过度，诵读困难，精神分裂症，多梗死性痴呆，与年龄有关的认知衰退，癫痫，包括小发作失神癫痫，阿尔茨海默氏型老年性痴呆，帕金森病，注意涣散多动症和图雷特综合征，所述组合物包含有效治疗这种疾病或病症的一定量的权利要求 1-5 之任一项目的化合物和药学上可接受的载体。

9. 权利要求 1-5 之任一项目的化合物用于制备治疗哺乳动物中选自以下疾病或病症的药物的用途：炎性肠病，溃疡性结肠炎，坏疽性脓皮病，克隆氏病，肠道易激综合征，痉挛性肌张力障碍，慢性疼痛，急性疼痛，乳糜泻，囊炎，血管收缩，焦虑，惊恐性障碍，抑郁，双相性精神障碍，孤独症，睡眠障碍，时差，肌萎缩性侧索硬化，认知机能障碍，高血压，贪食症，厌食，肥胖，心律失常，胃酸分泌过多，溃疡，嗜铬细胞瘤，进行性核上麻痹；化学品依赖和成瘾；对烟碱，烟草制品，酒精，苯二氮卓类，巴比妥酸盐，类阿片或可卡因依赖或成瘾；头痛，偏头痛，中风，创伤性脑损伤，强迫观念与行为障碍，精神病，亨廷顿氏舞蹈病，迟发性运动障碍，运动过度，诵读困难，精神分裂症，多梗死性痴呆，与年龄有关的认知衰退，癫痫，包括小发作失神癫痫，阿尔茨海默氏型老年性痴呆，帕金森病，注意涣散多动症和图雷特综合征。

## 芳基稠合的氮杂多环化合物

### 发明背景

本发明涉及芳基稠合的氮杂多环化合物，所述化合物由下式 I 更为具体地定义。式 I 的化合物与神经元烟碱性乙酰胆碱特异性受体部位结合，并用于调节胆碱能功能。这些化合物用于治疗炎性肠病(包括但不限于溃疡性结肠炎，坏疽性脓皮病和克隆氏病)，肠道易激综合征，痉挛性肌张力障碍，慢性疼痛，急性疼痛，乳糜泻，囊炎，血管收缩，焦虑，惊恐性障碍，抑郁，双相性精神障碍，孤独症，睡眠障碍，时差，肌萎缩性侧索硬化(ALS)，认知机能障碍，高血压，贪食症，厌食，肥胖，心律失常，胃酸分泌过多，溃疡，嗜铬细胞瘤，进行性核上麻痹，化学品依赖和成瘾(例如，对烟碱(和/或烟草制品)，酒精，苯二氮卓类，巴比妥酸盐，类阿片或可卡因依赖或成瘾)，头痛，偏头痛，中风，创伤性脑损伤(TBI)，强迫观念与行为障碍(OCD)，精神病，亨廷顿氏舞蹈病，迟发性运动障碍，运动过度，诵读困难，精神分裂症，多梗死性痴呆，与年龄有关的认知衰退，癫痫，包括小发作失神癫痫，阿尔茨海默氏型老年性痴呆(AD)，帕金森病(PD)，注意涣散多动症(ADHD)和图雷特综合征。

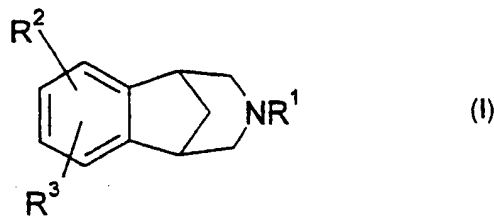
本发明的化合物还可与抗抑郁剂如三环类抗抑郁剂或 5-羟色胺重摄取抑制性抗抑郁剂(SRI)联合应用，以治疗与 AD, PD, 中风, 亨廷顿氏舞蹈病或创伤性脑损伤(TBI)有关的认知衰退和抑郁；与蕈毒碱激动剂联合使用以刺激中枢蕈毒碱和烟碱受体，从而用于治疗如 ALS, 认知机能障碍，与年龄有关的认知衰退, AD, PD, 中风, 亨廷顿氏舞蹈病和 TBI；与神经营养因子如 NGF 联合使用以使胆碱能增强作用最大化，从而用于治疗如 ALS, 认知机能障碍，与年龄有关的认知衰退, AD, PD 中风, 亨廷顿氏舞蹈病和 TBI；或与减缓或阻止 AD 的试剂如识别增强剂，淀粉状蛋白聚集抑制剂，分泌酶抑制剂， $\tau$ 激酶抑制剂，神经元抗炎剂

和雌激素样治疗联合使用。

与神经元烟碱受体部位结合的其它化合物在1997年11月4日提交的美国专利申请08/963,852中提及。上述的申请与本申请一起共有，并在本文被全部引用作为参考。

### 发明概述

本发明涉及下式的芳基稠合的氮杂多环化合物，及这样的化合物的药学上可接受的盐：



$R^1$  为氢， $(C_1-C_6)$  烷基，非共轭  $(C_3-C_6)$  链烯基，苄基， $XC(=O)R^{13}$  或  $-CH_2CH_2-O-(C_1-C_4)$  烷基；

$R^2$  和  $R^3$  独立地选自氢， $(C_2-C_6)$  链烯基， $(C_2-C_6)$  炔基，羟基，硝基，氨基，卤，氰基， $-SO_q(C_1-C_6)$  烷基，其中  $q$  为 0、1 或 2； $(C_1-C_6)$  烷基氨基-， $[(C_1-C_6)$  烷基]<sub>2</sub> 氨基-， $-CO_2R^4$ ， $-CONR^5R^6$ ， $-SO_2NR^7R^8$ ， $-C(=O)R^{13}$ ， $-XC(=O)R^{13}$ ，芳基- $(C_0-C_3)$  烷基-或芳基- $(C_0-C_3)$  烷基-O-，其中所述芳基选自苯基和萘基；杂芳基- $(C_0-C_3)$  烷基-或杂芳基- $(C_0-C_3)$  烷基-O-，其中所述杂芳基选自含有 1-4 个选自氧，氮和硫的杂原子的 5-7 元芳环； $X^2(C_0-C_6)$  烷基-和  $X^2(C_1-C_6)$  烷氧基- $(C_0-C_6)$  烷基-，其中  $X^2$  不存在或  $X^2$  为  $(C_1-C_6)$  烷基氨基-或  $[(C_1-C_6)$  烷基]<sub>2</sub> 氨基-，且其中所述  $X^2(C_0-C_6)$  烷基-或  $X^2(C_1-C_6)$  烷氧基- $(C_0-C_6)$  烷基-的  $(C_0-C_6)$  烷基-或  $(C_1-C_6)$  烷氧基- $(C_0-C_6)$  烷基-部分包含至少一个碳原子，且其中所述  $(C_0-C_6)$  烷基-或  $(C_1-C_6)$  烷氧基- $(C_0-C_6)$  烷基-部分的 1-3 个碳原子可任选被氧、氮或硫原子置换，条件是任意两个这样的杂原子必须被至少两个碳原子分隔开，且其中所述  $(C_0-C_6)$  烷基-或  $(C_1-C_6)$  烷氧基- $(C_0-C_6)$  烷基-的任何烷基部分可任选被 2-7 个氟原子取代，且其中所述芳基- $(C_0-C_3)$  烷基-和所述杂芳基- $(C_0-C_3)$  烷基-的各烷基部分的碳原子之一可任选被氧、氮或硫原子置换，且其

中各前述芳基和杂芳基可任选被一个或多个取代基取代, 优选被 0-2 个取代基取代, 这些取代基独立地选自可任选被 1-7 个氟原子取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 可任选被 2-7 个氟原子取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基, 卤 (例如氯、氟、溴或碘), (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基, 羟基, 硝基, 氰基, 氨基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基氨基-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]<sub>2</sub>氨基-, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup> 和 -XC(=O)R<sup>13</sup>;

或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup>, 与其所连的碳一起形成 4-7 元单环或 10-14 元双环, 饱和或不饱和碳环, 其中所述单环的 1-3 个非稠合碳原子, 和非式 I 所示苯并环部分的所述双环的 1-5 个碳原子, 可任选独立地被氮, 氧或硫置换, 且其中所述单环和双环可任选被一个或多个取代基取代, 优选单环被 0-2 个取代基取代, 而双环被 0-3 个取代基取代, 这些取代基独立地选自 (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-, 其中碳原子总数不超过 6, 且其中任何烷基部分可任选被 1-7 个氟原子取代; 硝基, 氧基, 氰基, 卤, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基, 羟基, 氨基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基氨基-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]<sub>2</sub>氨基-, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup> 和 -XC(=O)R<sup>13</sup>;

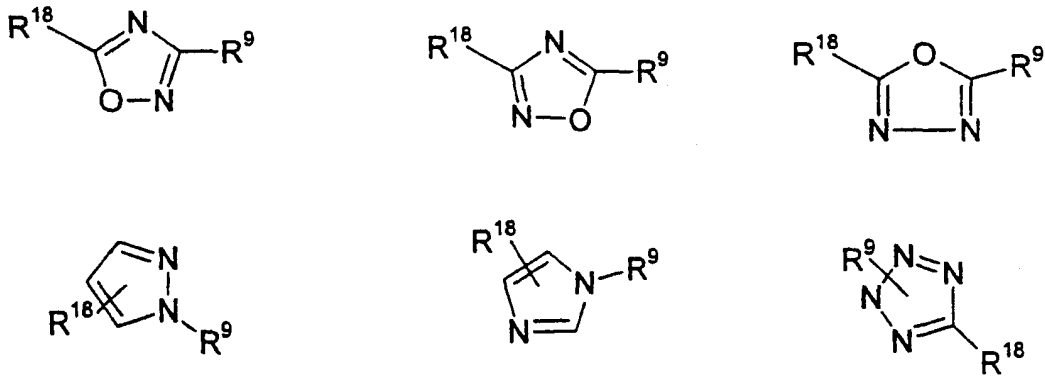
各 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 和 R<sup>13</sup> 独立地选自氢和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 或者 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup>, 或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 与其所连的氮一起形成吡咯烷, 哌啶, 吗啉, 氮杂环丁烷, 哌嗪, -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基哌嗪, 或硫代吗啉环, 或其中的环硫被亚砷或砷置换的硫代吗啉环; 和

各 X 独立地为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基;

条件是: (a) 至少 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 之一必须不为氢, 和 (b) 当 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 为氢时, R<sup>1</sup> 不能为氢, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或非共轭 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基。

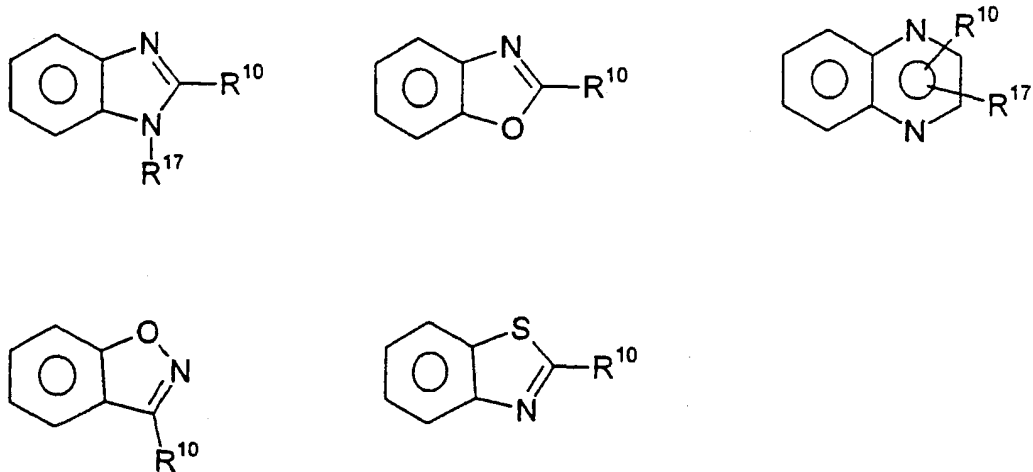
在 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 定义范围内的可能的杂芳基的例子如下: 噻吩基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 噻唑基, 四唑基, 异噻唑基, 三唑基, 咪唑基, 四唑基, 吡咯基和以下基团:





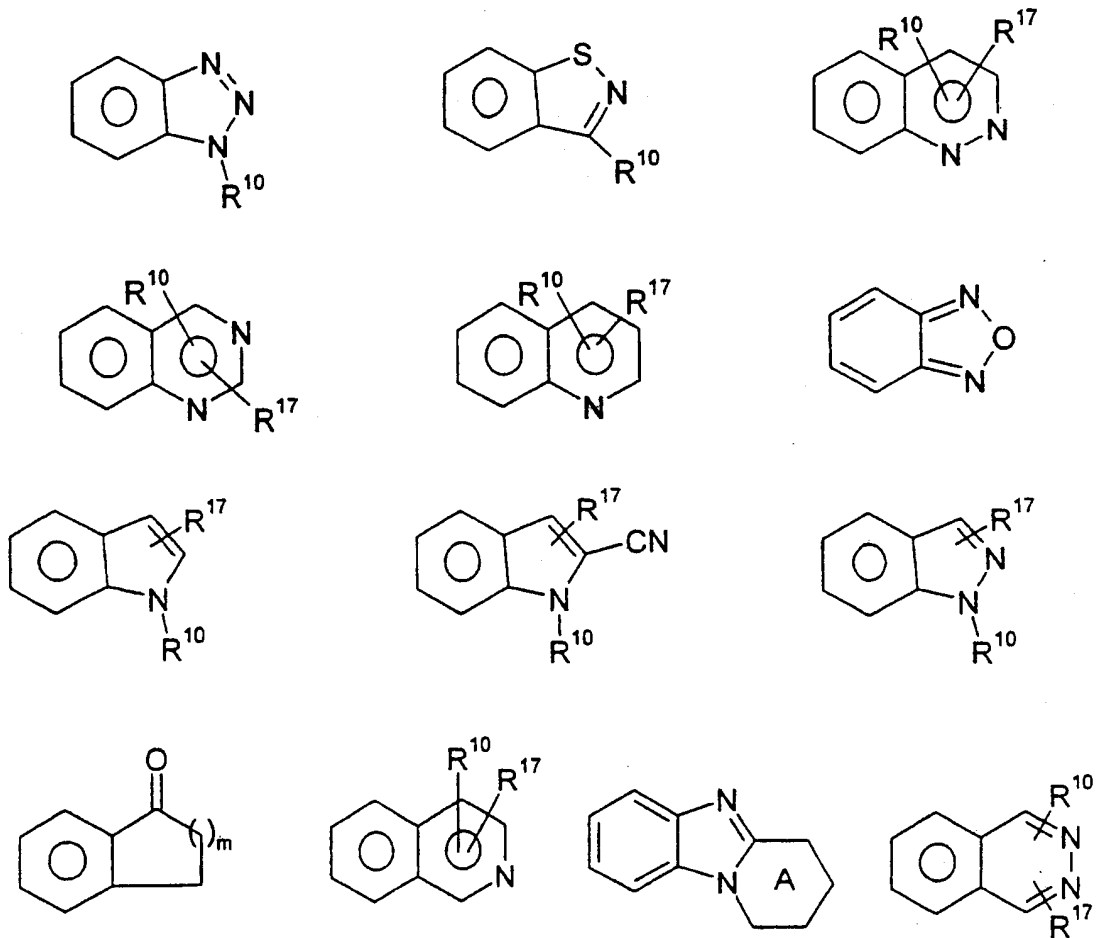
其中 R<sup>9</sup> 和 R<sup>18</sup> 之一为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 而另一个与式 I 的苯并环结合。

本发明的化合物的实施例为式 I 的化合物, 及其药学上可接受的盐, 其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 与式 I 的苯并环一起形成选自以下结构式的双环系统:



其中 R<sup>10</sup> 和 R<sup>17</sup> 独立地选自氢, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; 和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-, 其中碳原子的总数不超过 6, 且其中任何烷基部分可任选被 1-7 个氟原子取代; 硝基, 氰基, 卤, 氨基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基氨基-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]<sub>2</sub>氨基-, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup>, -XC(=O)R<sup>13</sup>, 苯基和单环杂芳基, 其中所述杂芳基的定义如在上述式 I 的化合物的定义中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 的定义;

本发明的其它实施方案涉及式 I 的化合物, 及其药学上可接受的盐, 其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 与式 I 的苯并环一起形成选自以下化合物的双环或三环系统:



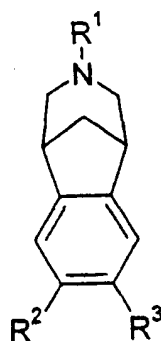
其中  $R^{10}$  和  $R^{17}$  如以上定义，而  $m$  为 0、1 或 2，且其中环 A 的碳原子之一可任选被氧或  $N(C_1-C_6)$  烷基置换。

本发明的其它实施方案涉及式 I 的化合物，及其药学上可接受的盐，其中  $R^2$  和  $R^3$  都不通过氧原子与式 I 的苯并环相连。

本发明的其它实施方案涉及式 I 的化合物，及其药学上可接受的盐，其中  $R^2$  和  $R^3$  不与式 I 的苯并环一起形成双环或三环系统。

本发明的其它实施方案涉及式 I 的化合物，其中  $R^2$  和  $R^3$  之一或二者都为  $-C(=O)R^{13}$ ，其中  $R^{13}$  为  $(C_1-C_6)$  烷基。本发明的进一步的实施方案涉及式 I 的化合物，其中  $R^2$  和  $R^3$  之一或二者都为  $-C(=O)R^{13}$ ，其中  $R^{13}$  为可任选被 1-7 个氟原子取代的  $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_3)$  烷基。其它的实施方案涉及式 I 的化合物，其中  $R^2$  和  $R^3$  之一为  $CF_3$ ，氟，氰基， $(C_2-C_6)$  炔基或  $C_2F_5$ 。

本发明的其它的进一步的实施方案涉及具有以下结构的式 I 的化合物



其中  $R^1$  如以上定义；而  $R^2$  和  $R^3$  为氢，可任选被 1-7 个氟原子取代的 ( $C_1-C_6$ ) 烷基； $-C(=O)$  ( $C_1-C_6$ ) 烷基，氰基，羟基，硝基，氨基， $-O$  ( $C_1-C_6$ ) 烷基或卤；

附带条件是：当  $R^1$  为氢，( $C_1-C_6$ ) 烷基或非共轭 ( $C_3-C_6$ ) 链烯基时， $R^2$  和  $R^3$  不能都为氢。

具体的式 I 的化合物的实施例为如下的化合物，且在分子中存在一个或多个不对称中心的情况下，这些化合物可包括外消旋混合物或单一的对映体：

5, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2,4(8),9-三烯-6-酮；

6-氧-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯；

2-氟-N-(4-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-5-基)-苯甲酰胺；

6-甲基-5-硫杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯；

6-甲基-7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯；

5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯；

7-甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯；

6-甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯；

6, 7-二甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3,

5, 8-四烯;

7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环 $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$ 十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

7-丁基-5, 7, 13-三氮杂四环 $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$ 十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

6-甲基-7-异丁基-5, 7, 13-三氮杂四环 $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$ 十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

7-苯基-5, 7, 13-三氮杂四环 $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$ 十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

6-甲基-7-苯基-5, 7, 13-三氮杂四环 $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$ 十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

7-新戊基-5, 7, 13-三氮杂四环 $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$ 十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

6-甲基-7-新戊基-5, 7, 13-三氮杂四环 $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$ 十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

6, 7-二甲基-5, 8, 14-三氮杂四环 $[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$ 十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

5, 8, 14-三氮杂四环 $[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$ 十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

14-甲基-5, 8, 14-三氮杂四环 $[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$ 十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

5-氧杂-7, 13-二氮杂四环 $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$ 十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

6-甲基-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环 $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$ 十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

7-甲基-5-氧杂-6, 13-二氮杂四环 $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$ 十五-2, 4(8), 6, 9-四烯;

4-甲基-10-氮杂-三环 $[6.3.1.0^{2,7}]$ 十二-2(7), 3, 5-三烯;

4-硝基-10-氮杂三环 $[6.3.1.0^{2,7}]$ 十二-2(7), 3, 5-三烯;

- 4-氨基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;
- N<sup>1</sup>-[10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基]乙酰胺;
- 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;
- 4, 5-二氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;
- 4-氟-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;
- 3-(10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-5-甲基-1, 2, 4-噁二唑;
- 10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-醇;
- 4, 5-二氟-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;
- N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-二甲基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-磺酰胺;
- 4-(1-吡咯烷基磺酰基)-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;
- 1-(10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-1-乙酮;
- 3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;
- 4-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;
- 3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;
- 10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基氰化物;
- 4-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;
- 5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;
- 6-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;
- 7-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;
- 7-乙基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;
- 8-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7,

9-五烯;

5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮;

6-氯-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

6-甲氧基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

6-氯-10-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮;

6-氯-3-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

及其药学上可接受的盐。

本发明的其它实施方案化合物包括但不限于:

6-甲基-5, 7-二氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

6-甲基-5-氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

5, 7-二甲基-6-氧-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

5, 7-二氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

5-氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

6-氧-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

6-甲基-5-硫杂-5-二氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

7-二甲氨基-5-硫杂-5-二氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

6, 7-二氧-5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 9-三烯;

5, 8-二甲基-6, 7-二氧-5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 9-三烯;

5-氧杂-7-甲基-6-氧-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

4-乙炔基-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

5-乙炔基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

4-乙炔基-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

4-氟-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

4-氟-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

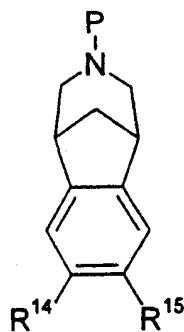
5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

4-乙炔基-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

4, 5-双三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

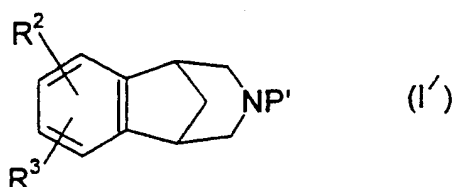
及其药学上可接受的盐。本发明的其它实施方案为以上列出的化合物的盐酸盐。

本发明还涉及下式的化合物:



其中 P 为氢, 甲基,  $\text{COOR}^{16}$ , 其中  $\text{R}^{16}$  为  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基, 烯丙基, 2, 2, 2-三氯乙基或  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基;  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ , 其中  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  如以上式 I 中定义;  $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基, 其中烷基部分可任选被 1-3 个卤原子取代, 优选被 1-3 个氟或氯原子取代; 苄基或叔丁氧基羰基 (t-Boc); 且  $\text{R}^{14}$  和  $\text{R}^{15}$  独立地选自氢, 可任选被 1-7 个氟原子取代的  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基;  $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基, 氰基, 羟基, 硝基, 氨基,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基或卤; 条件是当 P 为氢,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基或非共轭  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$  链烯基时,  $\text{R}^{14}$  和  $\text{R}^{15}$  不能都为氢。这种化合物用作合成式 I 的化合物中的中间产物。

本发明还涉及下式的化合物:



其中  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  如以上定义; 而  $\text{P}'$  为  $\text{COOR}^{16}$ , 其中  $\text{R}^{16}$  为烯丙基, 2, 2, 2-三氯乙基或  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基;  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ , 其中  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  亦如以上定义;  $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基, 其中烷基部分可任选被 1-3 个卤原子取代, 优选被 1-3 个氟或氯原子取代; 苄基或叔丁氧基羰基。

除非另指, 本文所用的术语“卤”包括氟, 氯, 溴和碘。

除非另指, 本文所用的术语“烷基”包括直链基团和碳原子数符合要求的支链和环状基团。

本文所用的术语“烷氧基”指“ $-\text{O}-$ 烷基”或“烷基 $-\text{O}-$ ”, 其中“烷基”如以上定义。

本文所用的术语“亚烷基”指具有 2 个可用的键合位点的烷基(即-烷基-), 其中“烷基”如以上定义。



除非另指，本文所用的术语“一个或多个取代基”指1至基于可用键合位点数的最大可能数目的取代基。

本文所用的术语“治疗 (treating)”是指对此术语所应用的疾病或病症，或者这种病症或疾病的一种或多种症状进行逆转、缓解、抑制其进展或预防。本文所用的术语“治疗 (treatment)”指治疗行为，如以上刚刚对“治疗”的定义。

式 I 的化合物可具有光学中心，因此可能存在不同的对映体构型。本发明包括式 I 化合物的所有对映体、非对映体和其它立体异构体，以及其外消旋混合物和其它混合物。

具体而言，本发明优选的对映体包括：

(+)-5, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2, 4(8), 9-三烯-6-酮；

(+)-6-氧-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯；

(+)-2-氟-N-(4-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>])十二-2(7), 3, 5-三烯-5-基)苯甲酰胺；

(+)-6-甲基-5-硫杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯；

(+)-6-甲基-7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯；

(+)-7-甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯；

(+)-6, 7-二甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯；

(+)-7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯；

(+)-7-丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯；

(+)-6-甲基-7-异丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五

-2(10), 3, 5, 8-四烯;

(+)-7-苯基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

(+)-6-甲基-7-苯基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

(+)-7-新戊基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

(+)-6-甲基-7-新戊基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;

(+)-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

(+)-6-甲基-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

(+)-7-甲基-5-氧杂-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2, 4(8), 6, 9-四烯;

(+)-4-甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-4-硝基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-4-氨基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-N<sup>1</sup>-[10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基]乙酰胺;

(+)-4-氯-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-3-(10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-5-甲基-1, 2, 4-噁二唑;

(+)-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-醇;

(+)-N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-二甲基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-磺酰胺;

(+)-4-(1-吡咯烷基磺酰基)-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-1-(10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-1-

乙酮;

(+)-3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-4-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基氟化物;

(+)-4-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-6-甲基-5-氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

(+)-5-氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10) 3, 8-三烯;

(+)-6-甲基-5-硫杂-5-二氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

(+)-7-二甲氨基-5-硫杂-5-二氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

(+)-5-氧杂-7-甲基-6-氧-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

(+)-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

(+)-4-乙炔基-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-5-乙炔基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

(+)-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

(+)-4-乙炔基-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-4-氟-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-4-氟-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3,

5-三烯;

(+)-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

(+)-4-乙炔基-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(+)-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(+)-6-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(+)-7-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(+)-7-乙基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(+)-8-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(+)-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮;

(+)-6-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(+)-6-甲氧基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(+)-6-氟-10-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(+)-5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮;

(+)-6-氟-3-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

及其药学上可接受的盐。

此外, 本发明化合物的其它优选的对映体包括:

- (-)-5, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2, 4(8), 9-三烯-6-酮;
- (-)-6-氧-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;
- (-)-2-氟-N-(4-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-5-基)苯甲酰胺;
- (-)-6-甲基-5-硫杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;
- (-)-6-甲基-7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;
- (-)-7-甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;
- (-)-6, 7-二甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;
- (-)-7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;
- (-)-7-丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;
- (-)-6-甲基-7-异丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;
- (-)-7-苯基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;
- (-)-6-甲基-7-苯基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;
- (-)-7-新戊基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;
- (-)-6-甲基-7-新戊基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯;
- (-)-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6,

8-四烯;

(-)-6-甲基-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

(-)-7-甲基-5-氧杂-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2, 4(8), 6, 9-四烯;

(-)-4-甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-4-硝基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-4-氨基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-N<sup>1</sup>-[10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基]乙酰胺;

(-)-4-氯-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-3-(10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-5-甲基-1, 2, 4-噁二唑;

(-)-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-醇;

(-)-N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-二甲基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-磺酰胺;

(-)-4-(1-吡咯烷基磺酰基)-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-1-(10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-1-乙酮;

(-)-3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-4-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基氰化物;

(-)-4-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-6-甲基-5-氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

(-)-5-氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8-三烯;

(-)-6-甲基-5-硫杂-5-二氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

(-)-7-二甲氨基-5-硫杂-5-二氧-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯;

(-)-5-氧杂-7-甲基-6-氧-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 8三烯;

(-)-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

(-)-4-乙炔基-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-5-乙炔基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

(-)-5-氯-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

(-)-4-乙炔基-5-氯-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-4-氯-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-4-氯-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-腈;

(-)-4-乙炔基-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯;

(-)-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(-)-6-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(-)-7-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3,

5, 7, 9-五烯;

(-)-7-乙基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3,

5, 7, 9-五烯;

(-)-8-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3,

5, 7, 9-五烯;

(-)-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮;

(-)-6-氯-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(-)-6-甲氧基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(-)-6-氯-10-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

(-)-5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮;

(-)-6-氯-3-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯;

及其药学上可接受的盐。

本发明还涉及式 I 的化合物的所有放射性标记的形式。优选的放射性标记的式 I 的化合物为这样的化合物：其中放射性标记选自 <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I 和 <sup>125</sup>I。这样的放射性标记的化合物用作代谢研究如药理学研究等和动物与人的结合试验中的研究和诊断工具。

本发明还涉及一种用于在包括人在内的哺乳动物中减少烟碱瘾，或者帮助停止或减少烟草使用的药物组合物，所述组合物包含有效减少烟碱瘾或者帮助停止或减少烟草使用的一定量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体。

本发明还涉及一种在包括人在内的哺乳动物中减少烟碱瘾或者帮助停止或减少烟草使用的方法，所述方法包括给所述哺乳动物施用有效减少烟碱瘾或有助于停止或减少烟草使用的一定量的式 I 的化合物或



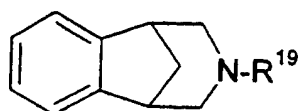
其药学上可接受的盐。

本发明还涉及一种治疗哺乳动物疾病或病症的方法，所述疾病或病症选自：炎性肠病(包括但不限于溃疡性结肠炎，坏疽性脓皮病和克隆氏病)，肠道易激综合征，痉挛性肌张力障碍，慢性疼痛，急性疼痛，乳糜泻，囊炎，血管收缩，焦虑，惊恐性障碍，抑郁，双相性精神障碍，孤独症，睡眠障碍，时差，肌萎缩性侧索硬化(ALS)，认知机能障碍，高血压，贪食症，厌食，肥胖，心律失常，胃酸分泌过多，溃疡，嗜铬细胞瘤，进行性核上麻痹，化学品依赖和成瘾(如，对烟碱(和/或烟草制品)，酒精，苯二氮卓类，巴比妥酸盐，类阿片或可卡因的依赖或成瘾)，头痛，偏头痛，中风，创伤性脑损伤(TBI)，强迫观念与行为障碍(OCD)，精神病，亨廷顿氏舞蹈病，迟发性运动障碍，运动过度，诵读困难，精神分裂症，多梗死性痴呆，与年龄有关的认知衰退，癫痫，包括小发作失神癫痫，阿尔茨海默氏型老年性痴呆(AD)，帕金森病(PD)，注意涣散多动症(ADHD)和图雷特综合征，所述方法包括给需要这种治疗的哺乳动物施用有效治疗这种疾病或病症的一定量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物疾病或病症的药物组合物，所述疾病或病症选自：炎性肠病(包括但不限于溃疡性结肠炎，坏疽性脓皮病和克隆氏病)，肠道易激综合征，痉挛性肌张力障碍，慢性疼痛，急性疼痛，乳糜泻，囊炎，血管收缩，焦虑，惊恐性障碍，抑郁，双相性精神障碍，孤独症，睡眠障碍，时差，肌萎缩性侧索硬化(ALS)，认知机能障碍，高血压，贪食症，厌食，肥胖，心律失常，胃酸分泌过多，溃疡，嗜铬细胞瘤，进行性核上麻痹，化学品依赖和成瘾(如对烟碱(和/或烟草制品)，酒精，苯二氮卓类，巴比妥酸盐，类阿片或可卡因的依赖或成瘾)，头痛，偏头痛，中风，创伤性脑损伤(TBI)，强迫观念与行为障碍(OCD)，精神病，亨廷顿氏舞蹈病，迟发性运动障碍，运动过度，诵读困难，精神分裂症，多梗死性痴呆，与年龄有关的认知衰退，癫痫，包括小发作失神癫痫，阿尔茨海默氏型老年性痴呆(AD)，帕金森病(PD)，注意涣散多动症(ADHD)和图雷特综合征，所述药物组合物包括一定量的

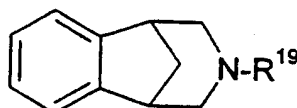
式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体。

本发明还涉及一种用于在哺乳动物中减少烟碱瘾或者帮助停止或减少烟草使用的方法，所述方法包括给所述哺乳动物施用一定量的下式的化合物或其药学上可接受的盐：



其中  $R^{19}$  选自氢， $(C_1-C_6)$  烷基或非共轭  $(C_3-C_6)$  链烯基；所述化合物有效减少烟碱瘾或者帮助停止或减少烟草使用。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物疾病或病症的方法，所述疾病和病症选自：炎性肠病(包括但不限于溃疡性结肠炎，坏疽性脓皮病和克隆氏病)，肠道易激综合征，痉挛性肌张力障碍，慢性疼痛，急性疼痛，乳糜泻，囊炎，血管收缩，焦虑，惊恐性障碍，抑郁，双相性精神障碍，孤独症，睡眠障碍，时差，肌萎缩性侧索硬化(ALS)，认知机能障碍，高血压，贪食症，厌食，肥胖，心律失常，胃酸分泌过多，溃疡，嗜铬细胞瘤，进行性核上麻痹，化学品依赖和成瘾(例如，对烟碱(和/或烟草制品)，酒精，苯二氮卓类，巴比妥酸盐，类阿片或可卡因依赖或成瘾)，头痛，偏头痛，中风，创伤性脑损伤(TBI)，强迫观念与行为障碍(OCD)，精神病，亨廷顿氏舞蹈病，迟发性运动障碍，运动过度，诵读困难，精神分裂症，多梗死性痴呆，与年龄有关的认知衰退，癫痫，包括小发作失神癫痫症，阿尔茨海默氏型老年性痴呆(AD)，帕金森病(PD)，注意涣散多动症(ADHD)和图雷特综合征，所述方法包括给需要这种治疗的哺乳动物施用一定量的下式的化合物或其药学上可接受的盐：

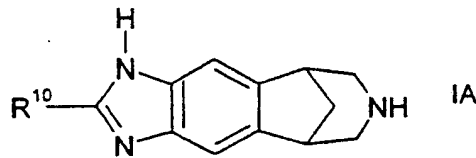


其中  $R^{19}$  如上定义；所述化合物有效治疗这些疾病或病症。

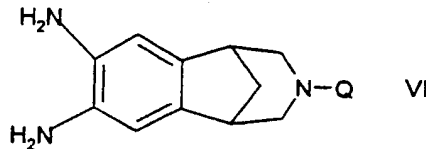
本发明还涉及式 I 的化合物的药学上可接受的酸加成盐。式 I 的化合物的药学上可接受的酸加成盐为以下酸的盐：盐酸，对甲苯磺酸，富

马酸, 柠檬酸, 琥珀酸, 水杨酸, 草酸, 氢溴酸, 磷酸, 甲磺酸, 酒石酸, 苹果酸, 二对甲苯酰酒石酸和扁桃酸, 以及由本领域技术人员已知的其它酸与碱性化合物形成的药学上可接受的酸加成盐。其它可能的酸加成盐为例如含有药学上可接受的阴离子的盐, 如氢碘酸盐, 硝酸盐, 硫酸盐或硫酸氢盐, 磷酸盐或酸式磷酸盐, 乙酸盐, 乳酸盐, 葡糖酸盐, 糖二酸盐, 苯甲酸盐, 甲磺酸盐, 乙磺酸盐, 苯磺酸盐和扑酸盐(pamoate) (即 1, 1'-亚甲基-双(2-羟基-3-萘甲酸)盐)。

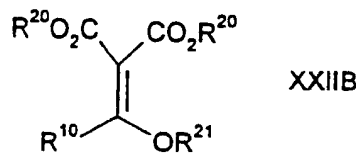
本发明还涉及用于制备式 I 的新化合物的方法。本发明涉及一种制备式 IA 的化合物的方法:



其中  $R^{10}$  如以上定义, 所述方法包括将其中 Q 为氮保护基的式 VI 的化合物:



与式 XXIIB 的化合物反应:



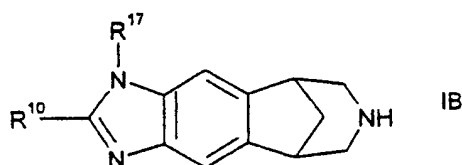
其中  $R^{20}$  和  $R^{21}$  各自独立地为  $(C_1-C_6)$  烷基, 且其中  $R^{10}$  如以上定义;  
和

(ii) 除去保护基 Q。

氮保护基 Q 可以选自本领域技术人员人已知适宜的基团, 包括  $-COCF_3$ ,  $-COCCl_3$ ,  $-COOCH_2CCl_3$ ,  $-COO(C_1-C_6)$  烷基和  $-COOCH_2C_6H_5$ 。这些基

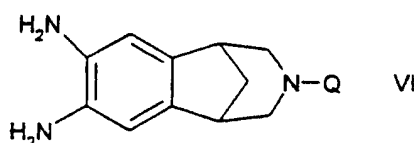
团可以通过 T. W. Greene 和 G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基) (John Wiley & Sons, 纽约, 1991) 针对各种基团所述的方法而被加上或除去。优选氮保护基 Q 为三氟乙酰基或叔丁氧基羰基。

本发明还涉及制备式 IB 的化合物的方法:

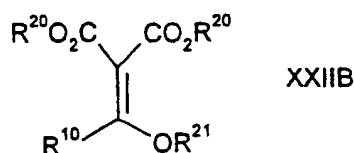


其中  $R^{10}$  和  $R^{17}$  如以上定义, 所述方法包括步骤:

(i) 将其中 Q 为氮保护基的式 VI 的化合物:



与式 XXIIB 的化合物反应:



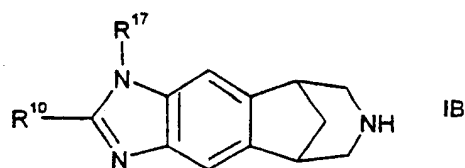
其中  $R^{20}$  和  $R^{21}$  各自独立地为  $(C_1-C_6)$  烷基, 且其中  $R^{10}$  如以上定义;  
和

(ii) 在碱存在下, 使步骤 (i) 的产物与式  $R^{17}Z$  的化合物反应, 其中  $R^{17}$  如以上定义, 而 Z 为离去基团;

(iii) 除去保护基 Q。

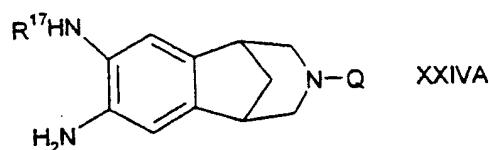
优选在此制备 IB 的方法中, 离去基团选自卤, 卤磺酸盐, 甲磺酸盐和甲苯磺酸盐, 而碱为碱金属氢化物、碱金属氢氧化物或碱金属碳酸盐。优选保护基 Q 为三氟乙酰基或叔丁氧基羰基。

本发明还涉及另一种制备式 IB 的化合物的方法:

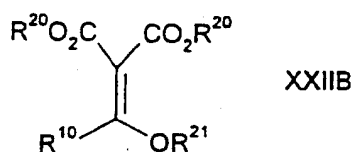


其中  $R^{10}$  和  $R^{17}$  如以上定义, 所述方法包括步骤:

(i) 将其中 Q 为氮保护基的式 XXIIIA 的化合物:



与式 XXIIB 的化合物反应:



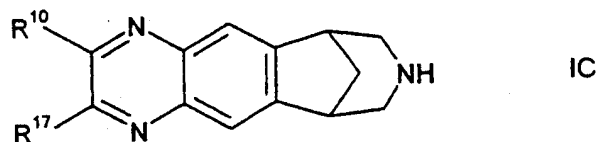
其中  $R^{20}$  和  $R^{21}$  各自独立地为  $(C_1-C_6)$  烷基, 且其中  $R^{10}$  如以上定义;

和

(iii) 除去保护基 Q.

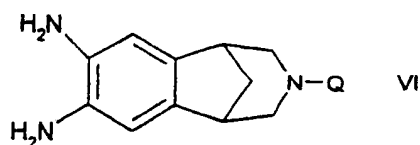
优选在该制备 IB 的方法中, 保护基 Q 为三氟乙酰基或叔丁氧基羰基。

本发明还涉及一种制备式 IC 的化合物的方法:

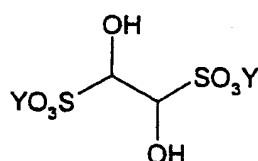


其中  $R^{10}$  和  $R^{17}$  如以上定义, 所述方法包括步骤:

(i) 使其中 Q 为氮保护基的式 VI 的化合物:

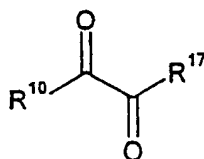


与下式的化合物反应:



其中 Y 为碱金属或碱土金属阳离子;

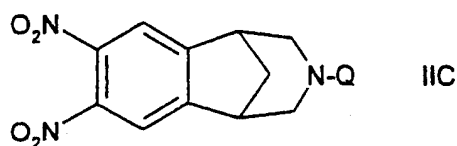
或与下式的化合物反应:



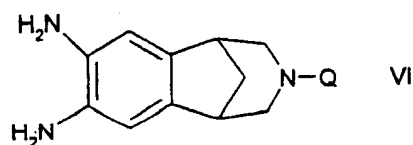
其中  $R^{10}$  和  $R^{17}$  如以上定义; 和

(ii) 除去保护基 Q.

保护基 Q 优选为三氟乙酰基或叔丁氧基羰基。优选步骤(I)在极性溶剂中进行, 更优选在水, THF, DMF, DMSO, 水与 THF、DMF 或 DMSO 中任何溶剂的混合物中进行。此外, 制备各化合物 IA, IB 和 IC 的方法优选还包括还原式 IIC 的化合物的硝基的步骤:

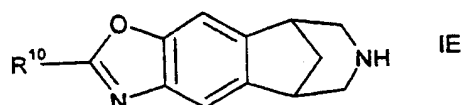


其中 Q 为氮保护基, 以形成式 VI 的化合物:



更优选所述还原在氢气存在下使用钨催化剂进行。优选保护基 Q 为三氟乙酰基或叔丁氧基羰基。

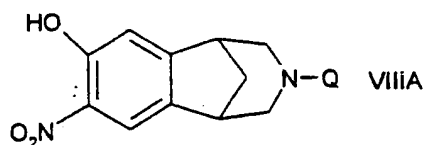
本发明还涉及一种制备式 IE 的化合物的方法：



其中  $R^{10}$  如以上定义，

所述方法包括步骤：

(i) 还原式 VIII A 的化合物的硝基：



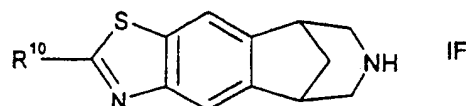
其中 Q 为氮保护基；

(ii) 使氨基产物与式  $R^{10}COCl$  的酰基氯或式  $(R^{10}CO)_2O$  的酸酐反应，其中  $R^{10}$  为  $(C_1-C_6)$  烷基，或与式  $R^{10}C((C_1-C_6) \text{ 烷氧基})_3$  的化合物反应；

(iii) 除去保护基 Q。

优选在该制备 IE 的方法中，步骤 (i) 的还原通过钨或铂催化剂的氢化作用而进行。优选保护基 Q 为三氟乙酰基或叔丁氧基羰基。

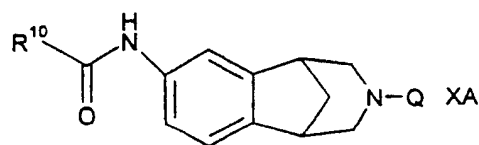
本发明还涉及制备式 IF 的化合物的方法：



其中  $R^{10}$  如以上定义；

所述方法包括步骤：

(i) 使其中  $R^{10}$  如以上定义而 Q 为氮保护基的式 XA 的化合物：



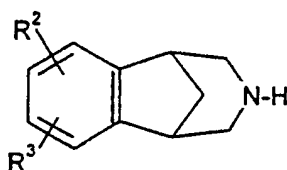
与 Lawesson 试剂反应;

(ii)使步骤(i)的产物与铁氰化钾和氢氧化钠反应;

(iii)除去保护基 Q.

优选保护基 Q 为三氟乙酰基或叔丁氧基羰基.

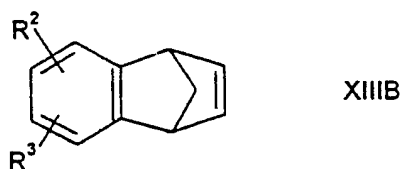
本发明还涉及一种制备下式的化合物的方法:



其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 如以上定义;

所述方法包括步骤:

(i)使式 XIII 的化合物:



经受臭氧解条件;

(ii)将步骤(i)所得的臭氧化产物部分还原成二醛或同等氧化态的产物;

(iii)使步骤(ii)的产物与芳基甲胺反应; 和

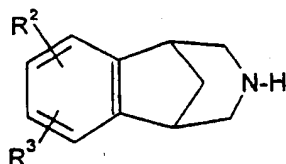
(iv)除去芳基甲基.

所用的臭氧解条件可以是本领域技术人员已知的任何条件。优选臭氧解条件为在甲醇或二氯甲烷中的臭氧, 优选在甲醇中的臭氧。在步骤(ii)中, 臭氧解产物或臭氧化物的还原优选通过氢化作用进行, 例如, 在氢气和带或不带碳/木炭的铂或钯催化剂存在下进行。步骤(iii)中所用的芳基甲胺为苄胺, 4-甲氧基苄胺或 3, 4-二甲氧基苄胺, 优选苄胺, 并优选在酸性催化剂, 优选甲酸存在下加入。步骤(iv)中芳基甲基的除去优选为氢解反应, 例如在氢气和带或不带碳/木炭的铂或钯催化剂存



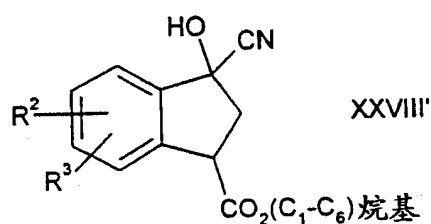
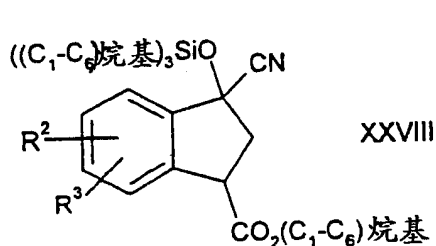
在下,和在酸性催化剂存在下进行。

本发明还涉及制备下式的化合物的新方法:



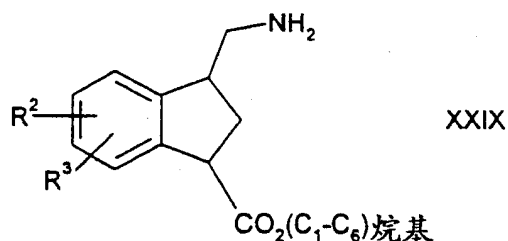
所述方法包括步骤

(i) 氢化具有式 XXVIII 或 XXVIII' 的化合物:

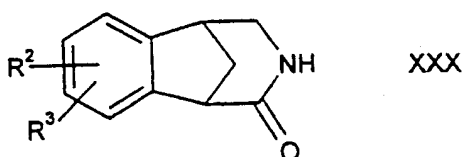


其中  $R^2$  和  $R^3$  如以上定义;

(ii) 环化由步骤 (i) 得到的式 XXIX 的胺-酯化合物:



以形成式 XXX 的内酰胺环化合物:



; 和

(iii) 还原羰基部分。

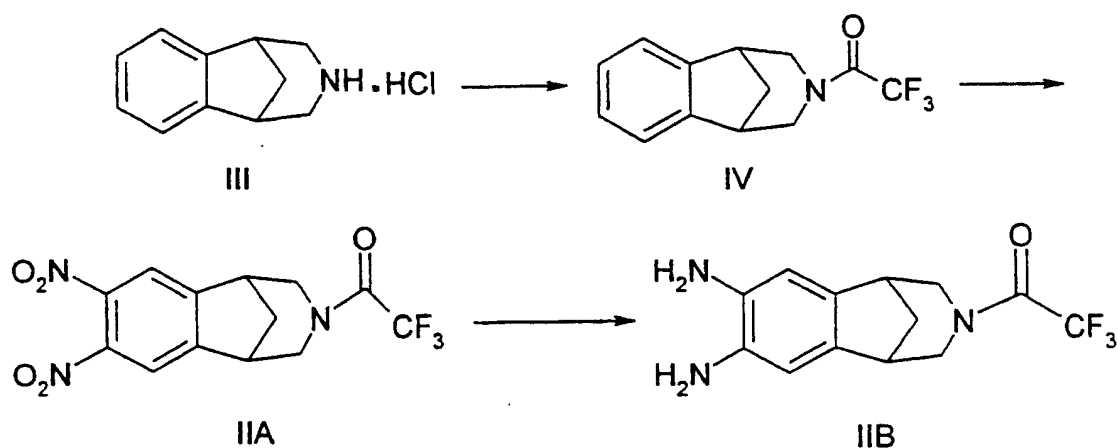
步骤 (i) 中优选的原材料为三甲基甲硅烷氧基化合物。步骤 (i) 的氢化优选在氢气下使用钨或铂催化剂, 优选在酸性催化剂存在下进行。步

骤(ii)的内酰胺形成优选在碱的存在下进行,所述碱优选在非水质子溶剂中的烷氧基碱化物,更优选在甲醇中的叔丁醇钠。步骤(iii)的还原优选在硼烷四氢吡喃络合物,乙硼烷,硼烷二甲硫络合物,氢化铝锂或氢硼化钠与三氟化硼的组合存在下进行,更优选在氢硼化钠与三氟化硼的组合存在下进行。

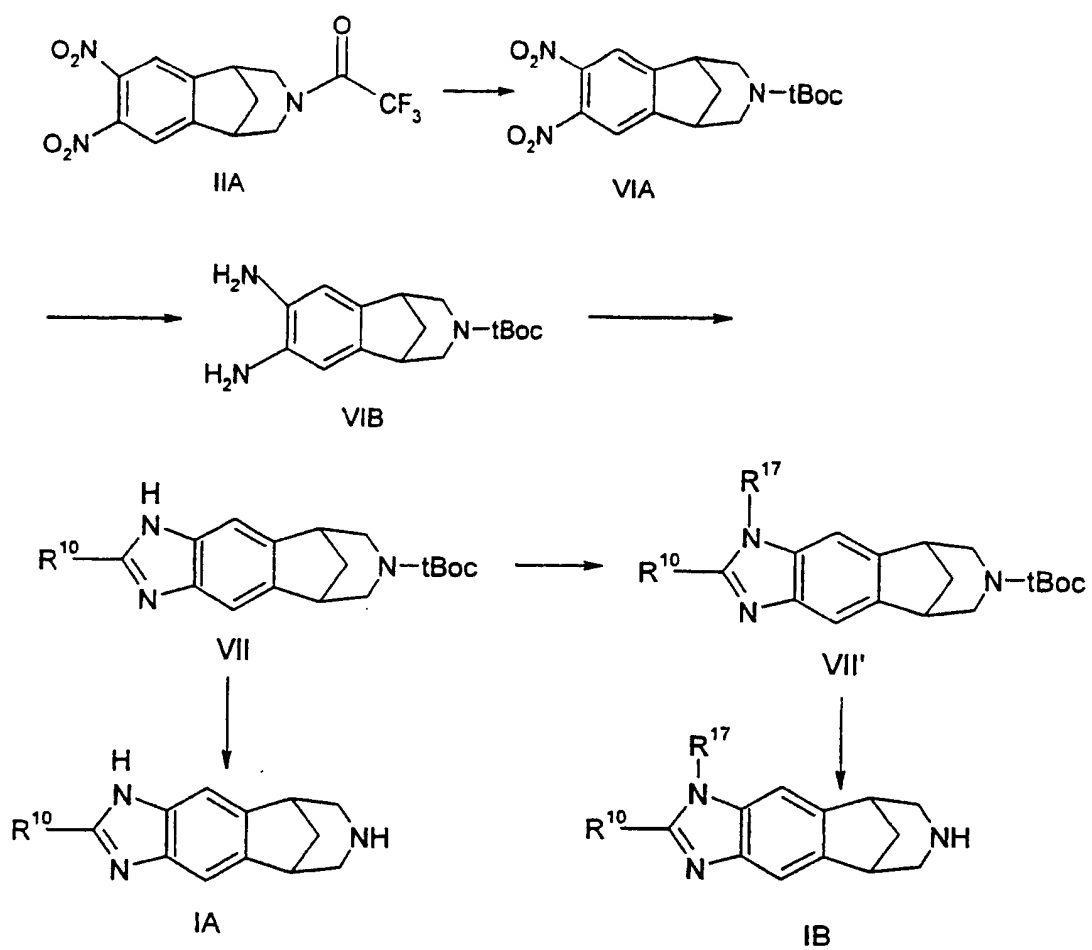
### 发明详述

除非另指,反应方案及其后的讨论中的 $R^1$ - $R^{19}$ , m, P和P',以及结构式I如以上定义。以下方案1-10例举了合成式I的化合物的方法。

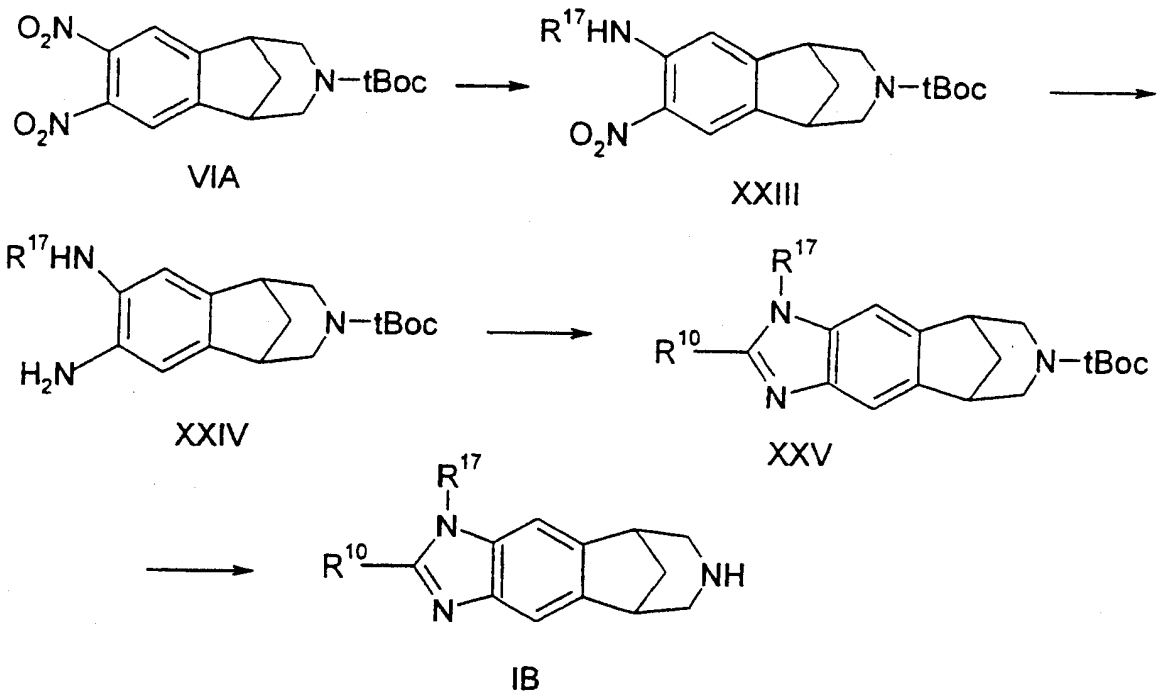
#### 方案1



## 方案 2



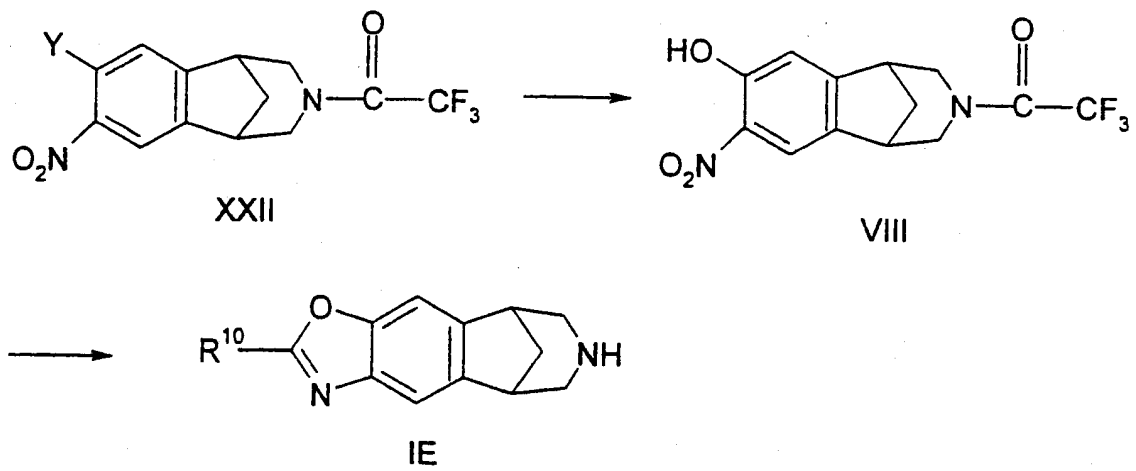
## 方案 3



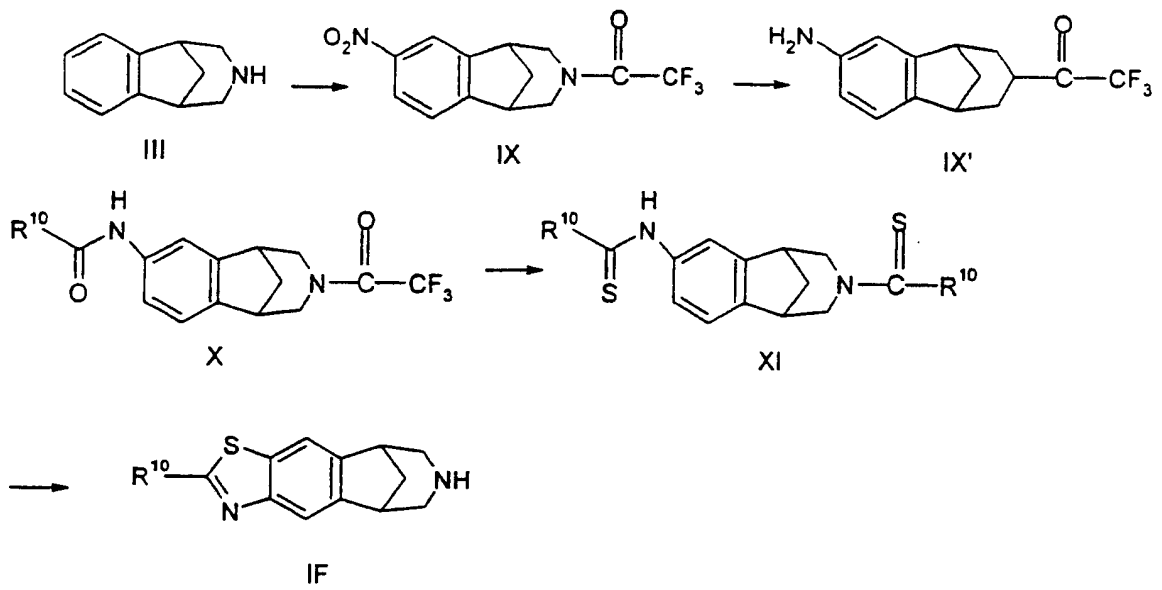
## 方案 4



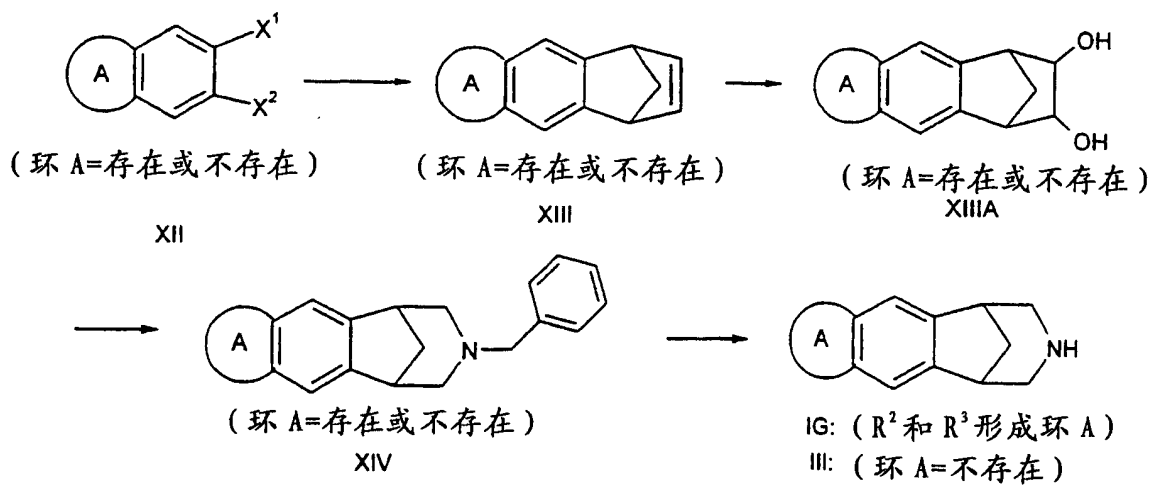
## 方案 5

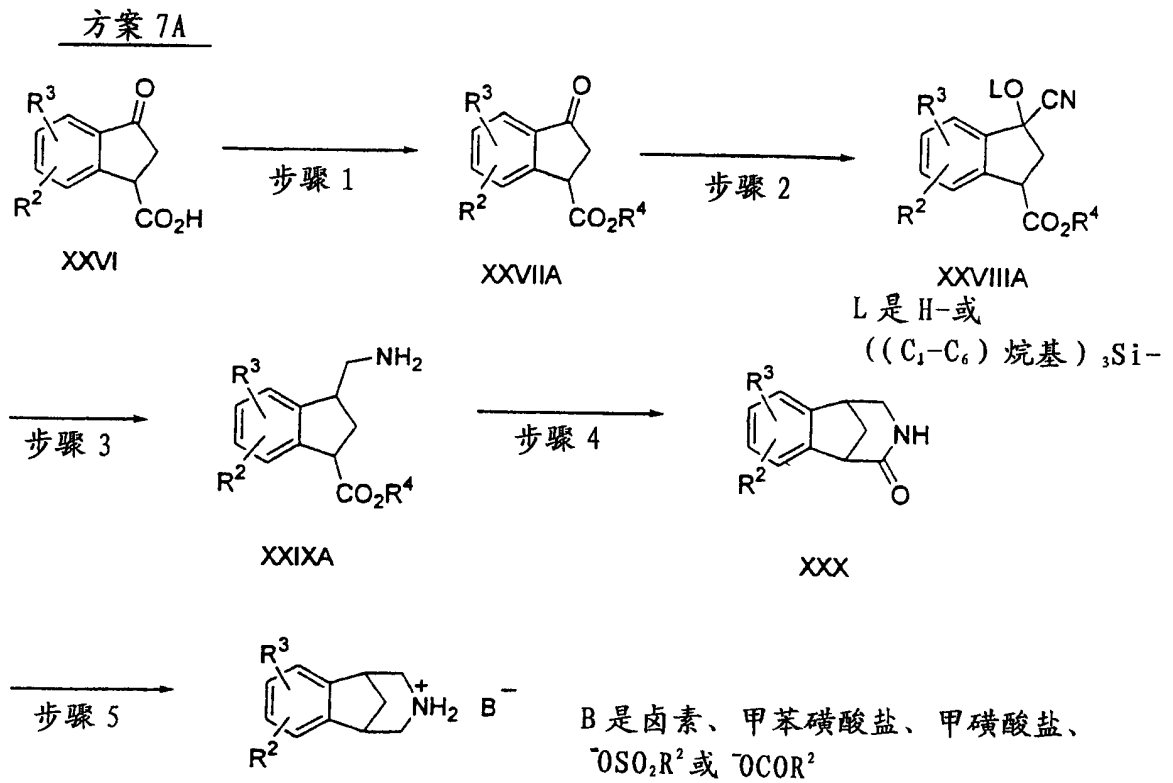


## 方案 6



## 方案 7

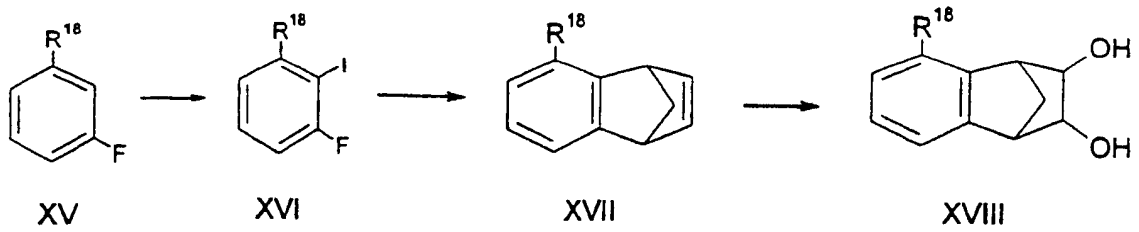




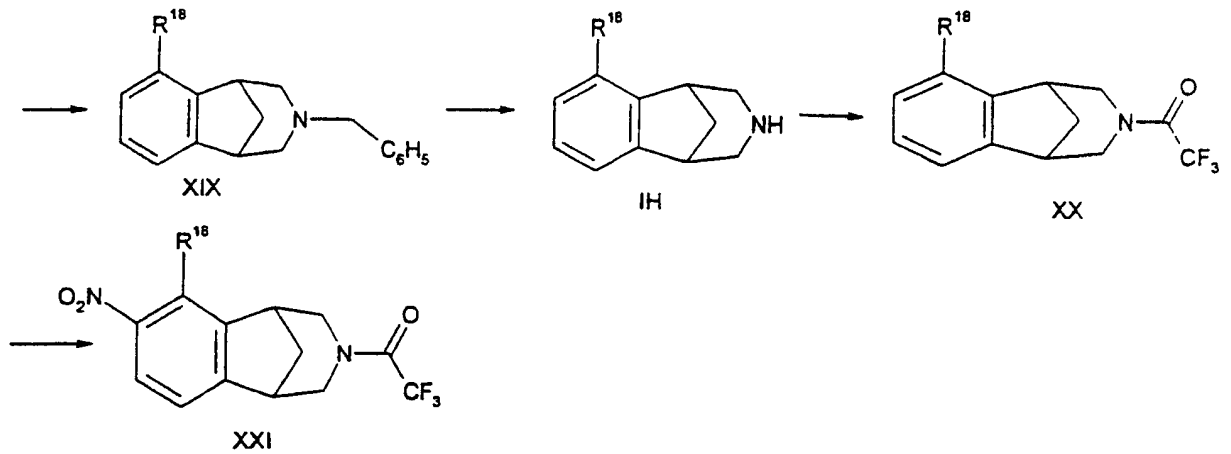
IG: 其中, R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 形成环 A (参见方案 7)

III: 其中, R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 不形成环

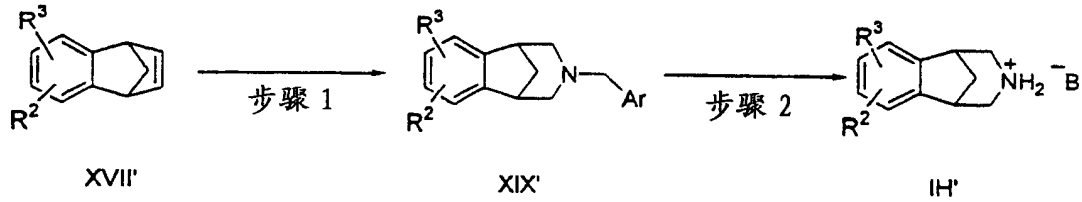
方案 8

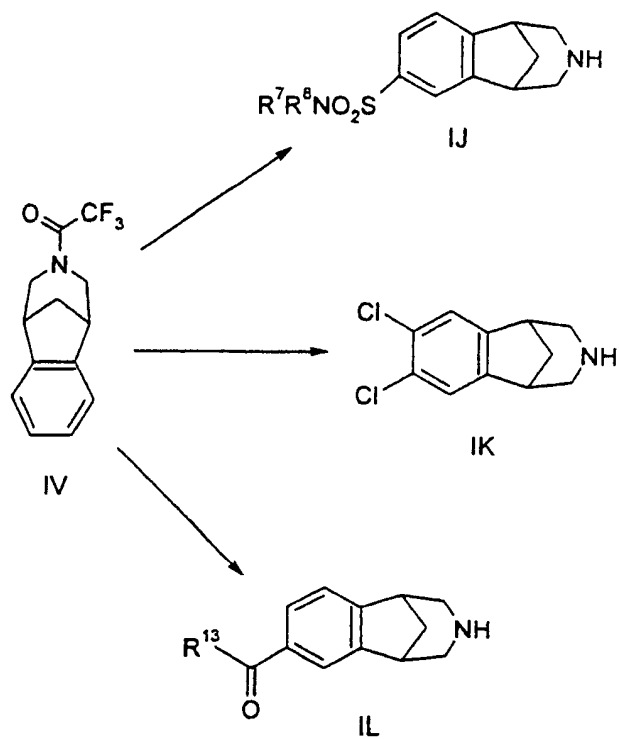
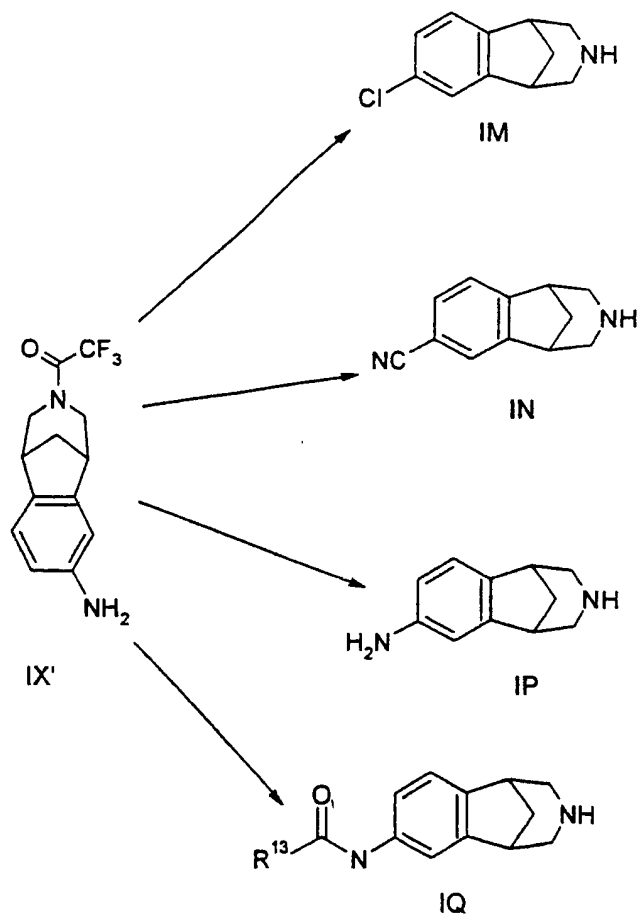


( $R^{18}$  为例如 F、 $(C_1-C_6)$  烷氧基或任何适合的  $R^2$  和/或  $R^3$  基团成员)



方案 8A



方案 9方案 10



参照方案 1, 在吡啶存在下, 将式 III 的原材料与三氟乙酸酐反应形成式 IV 的化合物。此反应一般在大约 0℃ 至大约室温的温度下, 在二氯甲烷中进行。可以使用的其它产生三氟乙酸保护基的方法是本领域技术人员已知的。

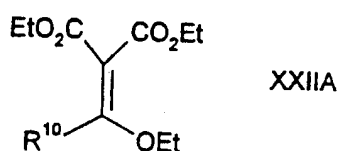
然后, 通过以下方法将式 IV 的化合物转化成式 IIA 的二硝基衍生物。将式 IV 的化合物加入在氯化烃溶剂如氯仿、二氯乙烷 (DCE) 或二氯甲烷中的 4 或更多当量的三氟甲磺酸 ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}$ ) 与 2-3 当量的硝酸的混合物中。使所得的混合物反应大约 5-24 小时。前述的两个反应一般都在大约 -78℃ 至大约 0℃ 的温度下进行大约 2 小时, 然后在剩余的时间内加热到室温。

式 IIA 的化合物的还原, 采用本领域技术人员已知的方法, 得到式 IIB 的化合物。这种还原可以采用例如氢和在碳上的钨催化剂如氢氧化钨或钨, 在大约室温下在甲醇中进行反应来完成。方案 1 的步骤还可以采用除了三氟乙酰基之外的本领域技术人员认为合适的氮保护基来完成。可以用于本文所述此过程的其它合适的氮保护基包括  $-\text{COCF}_3$ ,  $-\text{COCCl}_3$ ,  $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$ ,  $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基和  $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。这些基团可以通过在 T. W. Greene 和 G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基) (John Wiley & Sons, 纽约, 1991) 所述的各方法而被加上或除去。

参照方案 2, 将式 IIA 的化合物转化成相应的化合物, 其中三氟乙酰基保护基通过以下方法被 t-Boc 保护基 (VIA) 替代: 首先将其与碱金属或碱土金属 (或铵) 氢氧化物或碳酸盐反应, 然后使来自上述反应的分离的产物与二碳酸二叔丁酯反应。虽然这种情况下使用 t-Boc, 也可以使用其它合适的本领域技术人员已知的氮保护基。与碱金属或碱土金属 (或铵) 氢氧化物的反应一般在水醇、二噁烷或四氢呋喃 (THF) 中, 在大约室温至大约 70℃, 优选大约 70℃ 的温度下进行大约 1 至大约 24 小时。来自以上的分离的、未保护的胺或这种胺的酸加成盐与二叔丁基碳酸氢盐的反应优选在如 THF, 二噁烷或二氯甲烷这样的溶剂

中，在大约 0℃ 至大约室温的温度下进行。此反应可以或可以不在碱存在下进行。当反应剂为胺的盐时，优选使用碱。可以将所得的式 VIA 的化合物转化成相应的式 VIB 的二氨基衍生物，采用的方法为上述用于将式 IIA 的二硝基化合物转化成相应的式 IIB 的二氨基化合物的方法，或其它本领域技术人员已知的公认的确基还原方法，如锌、锡或铁介导的还原作用等等。

式 VIB 的化合物至式 VII 的目标化合物的转化可以通过将式 VIB 的化合物与式 XXIIA 的化合物反应而完成：



其中 R<sup>10</sup> 为氢，可任选被 1-7 个氟原子取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，芳基-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基，其中所述芳基选自苯基和萘基，或杂芳基-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基，其中所述杂芳基选自含有 1-4 个选自氧，氮和硫的杂原子的 5-7 元芳环，且其中各前述的芳基和杂芳基可任选被一个或多个取代基取代，优选被 0-2 个取代基取代，这些取代基独立地选自可任选被 1-7 个氟原子取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，可任选被 1-7 个氟原子取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基和氰基。用于此反应的优选的溶剂为乙醇/乙酸的 10 : 1 混合物。此反应温度的范围可以从大约 40℃ 至大约 100℃。优选大约 60℃。其它合适的溶剂包括乙酸，乙醇和异丙醇。

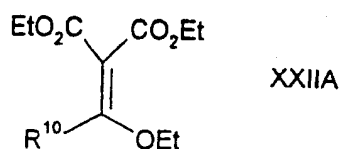
用于制备式 VII 的化合物和式 VIB 的化合物的另选方法如 Segelstein 等人, Tetrahedron Lett. (四面体通讯), 1993, 34, 1897 所述。

从式 VII 的化合物除去 t-Boc 保护基得到相应的式 IA 的化合物。可以采用本领域技术人员已知的方法除去保护基。例如，可以用无水酸如盐酸，氢溴酸，甲磺酸或三氟乙酸，优选在乙酸乙酯中的盐酸，在大约 0℃ 到大约 100℃ 的温度，优选大约室温到大约 70℃ 的温度下，对

式 VII 的化合物处理大约 1-24 小时。

可以通过以下方法将式 VII 的化合物转化成相应的式 IB 的化合物：在极性溶剂如水，二甲基亚砷(DMSO)，THF 或 DMF，优选 DMSO 与水的混合物中，在碱如碱金属氢化物，氢氧化物或碳酸盐，优选氢氧化钾存在下，使该化合物与式  $R^{17}Z$  的化合物反应，其中  $R^{17}$  如以上关于  $R^{10}$  的定义，而  $Z$  为离去基团如卤或磺酸盐(例如，氯，溴，甲磺酸盐或甲苯磺酸盐)；然后如上述除去保护基。与  $R^{17}Z$  的反应一般在大约室温至大约  $100^{\circ}\text{C}$ ，优选大约  $50^{\circ}\text{C}$  的温度下进行大约 5 小时。

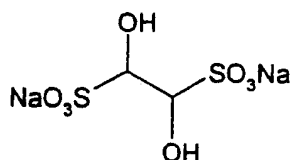
方案 3 例举了由式 VIA 的化合物制备式 IB 的化合物的另选方法。此方法是制备式 IB 的化合物的优选方法，其中  $R^{17}$  为大基团，如含芳基或杂芳基的基团，或者如方案 2 所示  $R^{17}$  不能相连时，通过烷基化或芳基取代方法制备。参照方案 3，使式 VIA 的化合物与在极性溶剂如 THF，DMF 或 DMSO，优选 THF 中的式  $R^{17}\text{NH}_2$  的适宜化合物反应，反应温度为大约室温至大约  $100^{\circ}\text{C}$ ，优选在回流温度下，反应持续大约 4-18 小时。然后通过采用本领域技术人员已知的方法将硝基还原成氨基，从而将所得的式 XXIII 的化合物转化成相应的 XXIV 的化合物。这些方法参照以上方案 1 中关于式 I 的化合物 IIA 至式 IIB 的化合物的转化，并在试验实施例 12B 和 18B 中所例举。然后通过将来自以上反应的式 XXIV 的化合物与式 XXIIA 的化合物反应而封闭咪唑环以形成相应的式 XXV 的化合物：



其中  $R^{10}$  如以上定义，所述反应如以上关于将式 VIB 的化合物转化成式 VII 的化合物所述。

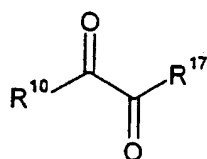
除去式 XXV 的化合物的保护基得到相应的式 IB 的化合物。这可以采用本领域已知的方法来完成该反应，如以上关于由相应的式 VII 的化合物形成式 IA 的化合物所述的方法。

方案4例举了制备式 IC 的化合物的方法, 其中  $R^{10}$  和  $R^{17}$  如以上定义。参照方案4, 使式 VIB 的化合物, 或类似地方案1中式 IIB 的化合物与下式的化合物反应:



(亚硫酸氢钠乙烷二酮加成化合物), 此化合物处在水或另一种极性溶剂如 THF, DMF 或 DMSO 中, 优选在水和可与水混溶的溶剂如 THF 的混合物中, 反应持续大约 1-4 小时。反应的温度范围可以从大约  $40^{\circ}\text{C}$  至大约  $100^{\circ}\text{C}$ , 优选为大约回流温度。

可选择地, 式 VIB 的化合物可以与下式的化合物反应:



(双缩合反应), 在极性溶剂如 THF, 水或乙酸中, 优选在水和 THF 的混合物中。此反应一般在大约  $40^{\circ}\text{C}$  至大约  $100^{\circ}\text{C}$ , 优选回流温度的温度下进行大约 2-4 小时。然后可以采用以上关于将式 VII 的化合物转化成式 IA 的化合物所述的方法, 通过将上述两个反应之一中形成的化合物去保护而形成所想要的式 IC 的喹啉啉(quinoxoline)。可选择地, 可以在此过程中类似地使用方案1的化合物 IIB 代替方案4中的化合物 VIB, 如在方案2中所述(即将 IIA 转化成 VIA 的方法)将其去保护/再保护, 以最终得到化合物 IC。一般来说, 可选择的氮保护基同样适于方案4的方法。

方案5例举了用于制备式 I 的化合物的方法, 其中  $R^2$  和  $R^3$ , 与其所连的苯并环一起形成苯并噁唑环系统。其中  $R^1$  为氢的该化合物在方案5中描述为式 IE。参照方案5, 使其中 Y 为硝基, 卤, 三氟甲磺酸盐或重氮盐的式 XXII 的化合物与乙酸钾或另外的碱金属或碱土金属羧酸盐在

溶剂如二甲基亚砷(DMSO), DMF 或乙腈, 优选 DMSO 中反应。此反应一般进行 大约 12-24 小时。适宜的反应温度范围从大约 70℃ 至大约 140℃, 优选大约 100℃。

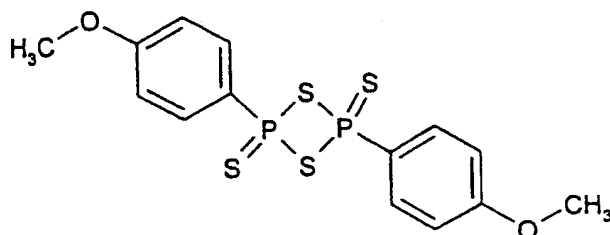
以上的反应产生式 VIII 的化合物, 然后通过以下的方法将其转化成具有式 IE 的目标化合物。首先, 使式 VIII 的化合物与氢和钨或铂催化剂如氢氧化钨在甲醇中在大约 0℃ 到大约 70℃, 优选大约室温的温度下反应而将其还原, 形成相应的氨基衍生物。然后将该反应产物与式  $R^{10}COCl$  的酰基氯或式  $(R^{10}CO)_2O$  的酸酐反应, 其中  $R^{10}$  为  $(C_1-C_6)$  烷基, 或与式  $R^{10}C(OC_2H_5)_3$  的化合物反应, 此反应在适宜的惰性溶剂如苯、氯苯或二甲苯中进行, 优选二甲苯混合物。一般反应温度为大约 120-150℃, 优选大约 140℃。当  $R^{10}COCl$  用作反应剂时, 优选将化学计算量的三乙胺 (TEA), 或另一种有机叔胺碱和催化量的对甲苯磺酸吡啶鎓或对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (PPTs) 加到此反应混合物。当  $R^{10}C(OC_2H_5)_3$  用作反应剂时, 优选将催化量的 PPT 加到此反应混合物。

除去三氟乙酰基氮保护基得到式 IE 的目标化合物。此过程可以采用本领域技术人员已知的方法完成, 例如使受保护的化合物与低级链醇和碱金属或碱土金属 (或铵) 氢氧化物或碳酸盐水溶液, 碳酸钠水溶液, 在大约 50℃ 至大约 100℃, 优选大约 70℃ 的温度下, 反应大约 2-6 小时。

方案 6 例举了式 I 的化合物的制备, 其中  $R^1$  为氢, 而  $R^2$  和  $R^3$  与其所连的苯并环一起形成苯并噻唑环系统。参照方案 6, 使式 III 的化合物与三氟乙酸酐反应形成相应的化合物, 其中环氮受三氟乙酰基保护, 然后将所得的氮保护的化合物与两当量的三氟甲磺酸酐和一当量的硝酸反应形成相应的式 IX 的化合物, 其中苯并环上有单一硝基取代基。与三氟乙酸酐的反应一般在吡啶存在下进行。上述的两种反应一般均在反应惰性溶剂如氯化烃溶剂, 优选二氯甲烷中, 在大约 0℃ 至大约室温, 优选大约室温的温度下进行。

以上的转化还可以采用本领域技术人员已知的其它硝化方法完成。可以如上述将硝基还原成胺基, 以提供式 IX' 的化合物。

然后使式 IX' 的化合物与式  $R^{10}COX$  或  $(R^{10}CO)_2O$  的羧酸卤化物或羧酸酐反应, 其中 X 为卤, 而  $R^{10}$  为氢或  $(C_1-C_6)$  烷基, 和吡啶, TEA 或另外的叔胺碱, 从而形成式 X 的化合物, 然后通过此化合物与 Lawesson 试剂的反应而将其转化成具有式 XI 的目标化合物:



与其中 X 为卤的  $R^{10}COX$  或  $(R^{10}CO)_2O$  的反应一般在大约  $0^{\circ}C$  至大约室温, 优选室温的温度下进行。与 Lawesson 试剂的反应一般在反应惰性溶剂如苯或甲苯, 优选甲苯中, 在大约室温下至大约反应混合物的回流温度, 优选大约回流温度下进行。

可以通过以下方法完成封闭苯并噻唑环和氮去保护而形成式 IF 的目标化合物: 使式 XI 的化合物与铁氰化钾和在水和甲醇混合物中的氢氧化钠 ( $NaOH/H_2O/CH_3OH$ ) 反应, 反应温度为大约  $50^{\circ}C$  至大约  $70^{\circ}C$ , 优选大约  $60^{\circ}C$ , 反应持续大约 1.5 小时。

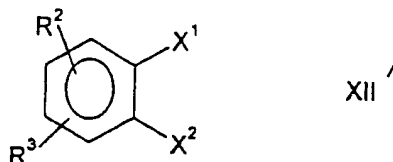
方案 7 例举了制备以下化合物的方法: 式 III 的化合物, 此化合物用作方案 1 的方法的原料; 或式 IG 的化合物, 其中  $R^2$  和  $R^3$  形成如在以上式 I 的化合物的定义中定义的环(在此方案中标记为“A”)。参照方案 7, 在镁金属存在下, 在 THF, 二噁烷或其它醚溶剂中, 在大约  $40^{\circ}C$  到大约  $100^{\circ}C$ , 优选大约回流温度的温度下, 使式 XII 的化合物(其中  $X^1$  和  $X^2$  独立地选自氯, 氟, 溴和碘, 但其中至少  $X^1$  和  $X^2$  之一为 Br-或 I-)与环戊二烯反应, 形成式 XIII 的化合物。大约室温下使所得的式 XIII 的化合物与 N-甲基吗啉-N-氧化物(NMO)和四氧化锇在丙酮中反应得到相应的式 XIII A 的化合物。

然后采用以下方法将具有式 XIII A 的化合物转化成相应的式 XIV 的化合物。首先, 在大约  $0^{\circ}C$  至大约室温的温度下, 使式 XIII A 的化合物

与在氯化烃，优选二氯乙烷(DCE)，和水的混合物中的高碘酸钠反应，或与在氯化烃溶剂中的四乙酸铅反应，以产生二醛或烯糖(glycal)中间体。然后使此反应产物在大约0℃至大约室温，优选室温的温度下，与苄胺和三乙酸基氢硼化钠在氯化烃溶剂中反应，以形成式XIV的目标化合物。除去式XIV的化合物中的苄基得到式III的化合物(当环A不存在时)或IG(当环A存在)。可以采用本领域技术人员已知的方法完成此反应，例如可任选使游离碱与一当量的酸如盐酸反应(以形成相应的酸加成盐)，然后在大约室温下与在甲醇中的氢氧化钡进行氢解。

在以上和本文所述还原胺化步骤中，还可以使用苄胺的替代物如氨，羟基胺，烷氧基胺，甲胺，烯丙胺，和取代的苄胺(如二苯基甲基胺和2-与4-烷氧基取代的苄胺)。它们的使用形式可以是游离碱或它们的盐，优选它们的乙酸盐，并可以通过T. W. Greene和G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基) (John Wiley & Sons, 纽约, 1991)中所述各方法除去。

还可以使用方案7的方法，用具有式XII'的适宜的化合物代替式XII的原料来制备式I的化合物，其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>不形成环且不都为氢。



可选择地，可以通过以下和在方案8中所述方法将式XIII的化合物转化成式XIV或式IG或式III的化合物。

方案7A中例举了一种制备式III'的化合物或适宜的IG'的可选择的方法。可以应用此方法制备式I的化合物，其中R<sup>1</sup>为氢，而R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如以上定义，排除以下情况：R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为羟基，氨基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基，((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>氨基，-C(=O)R<sup>13</sup>或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)亚烷基-C(=O)R<sup>13</sup>。

参照方案7A，步骤1是羧酸的酯化。用路易斯酸催化剂如三氟化硼，或用酸性催化剂如硫酸，盐酸，对甲苯磺酸，甲磺酸，三氟乙酸或氢溴酸，优选硫酸，处理式XXVI的羧酸，这种处理是在醇溶剂如甲醇，乙醇，丙醇，丁醇，戊醇或己醇，优选甲醇中进行的；处理的温度为25-120

℃, 优选 65℃; 处理持续 30 分钟到 24 小时, 优选 4 小时, 以得到式 XXVIIA 的化合物。

方案 7A 的步骤 2 是羧腈的形成。用路易斯酸催化剂如碘化锌, zinc triflate, 三甲基甲硅烷基 triflate, 三甲基甲硅烷基碘化物, 氯化铝, 氯化锡(II)或三甲基铝, 优选碘化锌, 或用催化的氰化钾和 18-冠-6, 和三甲基甲硅烷基氰化物处理式 XXVIIA 的酮; 此处理在溶剂如乙腈, 甲苯, 二氯甲烷, 乙酸乙酯, 乙酸异丙酯, 甲基叔丁基醚或四氢呋喃, 优选乙腈和甲苯的混合物中进行; 处理的温度为 0-100 ℃, 优选 50 ℃; 处理时间为 1-24 小时, 优选 5 小时; 以得到式 XXVIII A 的化合物。

方案 7A 的步骤 3 为氢解反应。用酸性催化剂如对甲苯磺酸, 甲磺酸, 盐酸, 硫酸, 磷酸或三氟乙酸, 优选对甲苯磺酸, 和钨催化剂如在碳上的钨或在碳上的氢氧化钨, 优选在碳上的氢氧化钨处理式 XXVIII A 的腈; 此处理在溶剂如甲醇, 乙醇, 异丙醇, 丁醇, 丙醇, 乙酸乙酯, 乙酸异丙酯或甲苯, 优选甲醇中进行, 在 15-100 psi, 优选 50 psi 氢压力下进行; 处理时间为 2-72 小时, 优选 24 小时, 以得到式 XXIX A 的化合物。

方案 7A 的步骤 4 为酰胺形成。用碱处理式 XXIX A 的胺, 这些碱如叔丁醇钠, 甲醇钠, 乙醇钠, 氢氧化钠, 叔丁醇钾, 甲醇钾, 乙醇钾, 氢氧化钾, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸铯, 氢化钠, 三乙胺, 甲基咪唑, 二甲基吡啶, 吡啶, 甲基吗啉, 乙基吗啉或二异丙基乙胺, 优选叔丁醇钠, 此处理在溶剂如甲醇, 乙醇, 异丙醇, 乙酸乙酯, 乙腈或甲苯, 优选甲醇中进行; 处理温度为 0-120 ℃, 优选 65 ℃; 处理时间为 30 分钟至 72 小时, 优选 2 小时, 以得到式 XXX 的化合物。

方案 7A 的步骤 5 为酰胺的还原。用诸如以下的还原剂处理式 XXX 的酰胺: 硼烷四氢呋喃络合物, 乙硼烷, 硼烷二甲基硫络合物, 氢化铝锂或氢硼化钠与三氟化硼的组合物, 优选氢硼化钠与三氟化硼的组合物; 此处理是在诸如以下的溶剂中进行的: 四氢呋喃, 1, 2-二甲氧基乙烷, 1, 2-二乙氧基乙烷, 二异丙基醚, 1, 4-二噁烷或甲基叔丁基醚,



优选四氢吡喃；处理温度为 0-80 °C，优选 50 °C；处理时间为 1-24 小时，优选 5 小时。通过结晶分离产物，为一种酸的盐，如对甲苯磺酸盐，甲磺酸盐，盐酸盐，草酸盐，柠檬酸盐或乙酸盐，优选对甲苯磺酸盐，在诸如以下的溶剂中：异丙醇，己烷，丙酮，乙酸乙酯，甲基·乙基酮或甲苯，优选异丙醇，从而得到式 IG 或 III 的化合物的盐。

方案 8, 9 和 10 例举了制备式 I 的化合物的方法，其中  $R^1$  为氢，而  $R^2$  和  $R^3$  代表多种不同的如上述的取代基，但不形成环。

方案 8 例举了方案 7 中所示的方法的变型，它可以用于制备与式 III 相同的化合物，除了苯并环被氟基团、烷氧基或任何其它适宜的  $R^2$  和/或  $R^3$  基团(方案 8 中的  $R^{18}$ )取代。此化合物在方案 8 中描述为化学结构 1H。参照方案 8，例如其中  $R^{18}$  为 F，在低于 -50 °C 的温度下，使 1, 3-二氟苯与强碱如碱金属二烷基胺或碱金属烷基(或芳基)在醚溶剂如乙醚或 THF 中反应，然后用碘或 N-碘琥珀酰胺淬灭，以形成 1, 3-二氟-2-碘苯。然后通过与以上所述和方案 7 或方案 8A 中所示用于将式 XIII 的化合物转化成式 IG 或 III 的化合物的系列反应相似的一系列的反应(在方案 8 中表示为 XVI → XVII → XVIII → XIX → IH)将化合物 1, 3-二氟-2-碘苯(方案 8 中的结构式 XVI)转化成式 IH 的化合物。还可以通过在惰性烃溶剂如石油醚，甲苯或甲基环己烷中，在大约 -20 °C 至大约室温，优选大约 0 °C 的温度下，通过用烷基锂试剂，优选正丁基锂处理式 XVI 的化合物与环戊二烯的混合物而完成式 XVI 的化合物至式 XVII 的化合物的转化。此方法在  $R^{18}$  存在或不存在下同样有效地实现方案 7 中所述转化。

然后采用以上在方案 1 中合成式 IV 的化合物所述的方法，将式 IH 的化合物转化成相应的式 XX 的氮保护的衍生物。采用以上关于在方案 6 中制备式 IX 的化合物所述方法硝化式 XX 的化合物，得到式 XXI 的化合物的，其中苯并环同时被氟和硝基，烷氧基和硝基，或者  $R^{18}$  取代基和硝基取代。式 XXI 的化合物可以用于制备多种式 I 的化合物，其中  $R^2$  和  $R^3$  之一为氟，所用的方法对于本领域技术人员来说是已知的，例如，如在方案 10 中所述，首先将硝基转化成氨基，将氨基转化成多种其它

基团，然后除去氮保护基。

式 XXI 的化合物用作具有式 IIA, VIA 和 XXII 的化合物的区域异构官能等同物，因为式 XXI 的氟原子类似地与式 IIA, VIA 和 XXII 的硝基和 Y 基团反应，并因此可以经历与以上关于后三种化合物所述相同系列的反应，提供用于制备这种反应产物的可选择的方法。类似地，式 XXI ( $R^{18}$ =烷氧基)的烷氧基可以在引入硝基之前或之后转化成羟基，然后转化成如上述的异构产物。这种羟基衍生物的三氟甲磺酸酯还可以用作所述 Y 基团。

可以如上述或在方案 8 中所列举的方法，通过分别用  $-O-(C_1-C_6)$  烷基， $(C_1-C_6)$  烷基或芳基替代式 XV 的化合物的氟原子之一，而制备式 I 的化合物，其中  $R^2 = -O(C_1-C_6)$  烷基， $(C_1-C_6)$  烷基或芳基，其中芳基如以上在式 I 的定义中的定义，而  $R^3$  为 H，或者以上在式 I 的定义中所述其它取代基之一。

方案 8A 例举了用于获得式 I 的化合物的可选择的方法，其中  $R^2$  和  $R^3$  如以上定义，但排除  $(C_2-C_6)$  链烯基， $(C_2-C_6)$  炔基或硝基 (IH')，如所述)。方案 8A 的步骤 1 为氧化后接还原氨基化。首先在  $0^\circ\text{C}$  至  $-78^\circ\text{C}$ ，优选  $-78^\circ\text{C}$ ，在溶剂如甲醇或二氯甲烷，优选甲醇中，用臭氧处理式 XVII' 的苯并降冰片二烯衍生物直至溶液产生蓝色。通过在  $-78^\circ\text{C}$  至室温，优选  $0^\circ\text{C}$  到室温下，在 15 至 100 psi 优选 30 至 50psi 的氢气氛下，用铂或钨催化剂如氧化铂，在碳上的铂，在碳上的钨或在碳上的氢氧化钨，优选在碳上的 5%铂进行氢解 5 分钟至 6 小时，优选 1 小时以还原形成的臭氧化物。然后在室温下将芳基甲胺，如苄胺，4-甲氧基苄胺或 3, 4-二甲氧基苄胺，优选苄胺加入反应混合物，并加入酸性催化剂如甲酸，乙酸，对甲苯磺酸，草酸或盐酸，优选甲酸，并在大约 15 至 100 psi，优选 50 psi 的氢压力下继续氢解 1 至 12 小时，优选 4 小时，以得到式 XIX' 的化合物，其中 Ar 为芳基。

方案 8A 的步骤 2 为氢解反应。在溶剂如甲醇，乙醇，异丙醇，乙酸乙酯或乙酸甲酯，优选甲醇中，在 15-100 psi，优选 50 psi 的氢压力下，在室温至  $60^\circ\text{C}$ ，优选  $40^\circ\text{C}$  的温度下，用酸如对甲苯磺酸，盐酸，

硫酸, 乙酸, 甲酸或甲磺酸, 优选对甲苯磺酸, 和钨催化剂如在碳上的氢氧化钨或在碳上的钨, 优选在碳上的氢氧化钨处理式 II 的化合物, 持续 1 至 48 小时, 优选 15 小时。将产物作为一种盐结晶, 根据所用的催化剂在溶剂如异丙醇, 己烷, 丙酮, 乙酸乙酯, 甲基·乙基酮或甲苯中, 优选在异丙醇和己烷的混合物中结晶, 以得到式 IH' 的化合物。

方案 9 例举了制备式 I 的化合物的方法, 其中: (a)  $R^1$  为氢而  $R^2$  为  $R^7R^8NO_2S-$ ; (b)  $R^1$  和  $R^2$  均为氯; 和 (c)  $R^1$  为氢而  $R^2$  为  $R^{13}C(=O)-$ 。这些化合物在方案 9 中分别指式 IJ, IK 和 IL 的化合物。

参照方案 9, 可以通过以下方法制备式 IJ 的化合物: 使式 IV 的化合物与二当量或更多当量的卤磺酸, 优选氯磺酸, 在大约  $0^\circ\text{C}$  至大约室温的温度下反应, 将如此形成的氯磺酸衍生物与具有式  $R^7R^8NH$  (其中  $R$  和  $R^8$  如以上定义) 的胺反应, 然后除去氮保护基, 得到具有式 IJ 的目标化合物。

可以通过以下方法制备式 IK 的化合物: 使式 IV 的化合物与三氯化碘在氯化烃溶剂中反应, 然后除去氮保护基。与三氯化碘的反应一般在大约  $0^\circ\text{C}$  至大约室温的温度下, 优选在大约室温下进行。类似地, 可以通过式 IV 的化合物与 N-碘琥珀酰胺或 N-溴琥珀酰亚胺在三氟甲磺酸溶剂中反应, 然后如上述除去氮保护基, 从而制备类似的单或二溴化的, 或单或二碘化的化合物。

在有或没有反应惰性溶剂如氯化烃溶剂优选二氯甲烷的条件下, 在路易斯酸如氯化铝存在下, 在大约  $0^\circ\text{C}$  至大约  $100^\circ\text{C}$  的温度下, 使式 IV 的化合物与式  $R^{13}COCl$  的酰基卤或式  $(R^{13}CO)_2O$  的酸酐反应, 然后进行氮去保护, 得到式 IL 的化合物。与酰基卤或酸酐的反应可以采用其它已知的路易斯酸或其它本领域技术中已知的弗瑞德-克来福特酰化方法来完成。

可以在任何类似的化合物 (其中  $R^2$  为氢,  $(C_1-C_6)$  烷基, 卤,  $(C_1-C_6)$  烷氧基或  $-NHCONR^7R^8$ ) 上进行本文所述反应, 其中将  $-NO_2$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-COR^{13}$ , I, Br 或 Cl 引到式 IV 的化合物上, 此反应如方案 9 所示和以上所述, 从而产生式 I 的化合物, 其中  $R^2$  和  $R^3$  如以上在式 I 的化合物

的定义中所定义。

可以采用本领域技术人员已知的 Baeyer-Villiger 法将与式 IL 的化合物相同但仍保留氮保护基的化合物转化成相应的 O-酰基取代的化合物，即那些其中式 IL 的化合物的  $-C(=O)R^{13}$  基团被  $-O-C(=O)R^{13}$  基团替代的化合物。如实施例 35 所述，可以将所得的化合物部分水解得到相应的羟基取代的化合物，然后将其烷基化形成相应的烷氧基取代的化合物。而且，如在实施例 36 中所述，这种 O-酰基取代的化合物可以用于制备可变取代的苯并异噻唑。

方案 10 例举了制备式 I 的化合物的制备方法，其中：(a)  $R^1$  为氢，而  $R^2$  为氯；(b)  $R^1$  为氢而  $R^2$  为氰基；(c)  $R^1$  为氢而  $R^2$  为氨基；和 (d)  $R^1$  为氢而  $R^2$  为  $R^{13}C(=O)N(H)-$ 。这些化合物在方案 10 中分别指式 IM, IN, IP 和 IQ 的化合物。

式 IM 的化合物可以通过以下方法由式 IX' 的化合物制备：用例如碱金属亚硝酸盐和强无机酸（如盐酸，硫酸，氢溴酸）在水中产生重氮盐，然后与卤化铜盐如氯化亚铜(I)反应。通过上述方法进行氮去保护得到式 IM 的目标化合物。还可以使用本领域技术人员已知和实践的其他用于产生重氮盐的方法。上述的反应一般在大约  $0^{\circ}C$  至大约  $60^{\circ}C$ ，优选大约  $60^{\circ}C$  的温度下进行大约 15 分钟至 1 小时。

如上述制备的重盐与碘化钾在含水介质中的反应，得到类似的碘化物衍生物。此反应一般在大约  $0^{\circ}C$  至大约室温，优选大约室温的温度下完成。所得的化合物或其类似的 N-叔丁基碳酸盐保护的形式，可以通过与氰化亚铜(I)和氰化钠，在 DMF, N, N-二甲基丙基脲 (DMPU) 或 DMSO, 优选 DMF 中，在大约  $50^{\circ}C$  至大约  $180^{\circ}C$ ，优选  $150^{\circ}C$  的温度下反应，而用于制备相应的氰基衍生物。进行如上述的氮去保护得到式 IM 的目标化合物。

还可以通过本领域技术人员已知的钯和镍催化的方法，如 Heck, Suzuki 和 Stille 偶合和 Heck 羰基化，使上述的碘化物衍生物用于接受多种其它取代基如芳基，双亚乙基和乙烯基取代基，以及相应的羰基酯和酰胺。其中  $R^2$  为卤，烷基，烷氧基等的这些化合物和其它化合物可

以被类似地官能化以产生其中  $R^2$  和  $R^3$  如以上定义的化合物。

式 IX' 的化合物的氮去保护产生式 IP 的化合物。采用上述方法使式 IX' 的化合物与具有式  $R^{13}COCl$  或  $(R^{13}CO)_2O$  的酰基反应, 然后进行氮去保护, 得到式 IQ 的化合物。类似地, 当 X 为氯或溴时, 用具有式  $R^{13}SO_2X$  的化合物处理受保护的胺, 然后进行氮去保护, 得到相应的磺酰胺衍生物。

如上述, 可选择地在本文所述方法中使用的适宜的胺保护基包括:  $-COCF_3$ ,  $-COCCl_3$ ,  $-COOCH_2CCl_3$ ,  $-COO(C_1-C_6)$  烷基和  $-COOCH_2C_6H_5$ 。可以通过在上述的 Greene 等人的 *Protective Groups in Organic Chemistry* (有机化学中的保护基) 所述的各方法除去这些基团。在反应条件下保护基可能被修饰的情况下, 如  $-COOCH_2C_6H_5$  基团在硝化期间, 仍允许该方法以该修饰的保护基进行所述操作。如果合适的话, 还可以改变保护基引入的顺序和/或官团能引入或修饰的方法。

在以上所述或在方案 1-10 中所列举的各反应中, 除非另外指出, 压力并不是关键。公认的压力为大约 0.5 大气压至大约 5 大气压, 而因方便起见以环境压力, 即大约 1 大气压为优选的压力。

式 I 的化合物及其药学上可接受的盐(下文“活性化合物”)可以通过口服, 透皮(如通过贴剂的使用), 鼻内, 舌下, 直肠, 肠道外或局部途径进行给药。优选透皮和口服给药。这些化合物最理想的给药剂量范围为大约 0.01 mg 至大约 1500 mg 每天, 优选大约 0.1 至大约 300 mg 每天, 以单剂或多剂给药, 但根据治疗的受试者的体重和健康状况和选择的具体给药途径有必要作出改变。但是, 最理想的使用范围为大约 0.001mg 至大约 10mg 每 kg 体重每天的剂量水平。然而可以根据以下因素改变剂量: 接受治疗的人的体重与健康状况和他们对所述药物的个体反应, 以及所选择的药剂的类型和进行这种给药过程中的时间和时间间隔。在某些情况下, 低于上述范围的下限的剂量已足够了, 而在其它情况下, 如果将这种较大剂量先分成数个小剂量在一天中给药的话, 则可以使用更大的剂量而不会引起任何不良副作用。

此活性化合物可以通过任何前述途径, 单独给药或与药学上可接受

的载体或稀释剂联合进行给药。更为具体而言，此活性化合物可以以多种不同剂型给药，例如，可以将它们与多种药学上可接受的惰性载体组合成以下形式：片剂，胶囊，透皮贴剂，锭剂，糖锭，硬糖，粉剂，喷剂，乳膏，油膏，栓剂，胶冻，凝胶，糊剂，洗剂，软膏，含水悬浮液，可注射溶液，酞剂，糖浆等等。这些载体包括固体稀释剂或填充剂，无菌含水介质和多种无毒有机溶剂。此外，可以适宜地将口服药物组合物变甜和/或矫味。一般来说，这样的剂型中活性化合物存在的浓度水平在大约 5.0% 到大约 70% 重量百分比的范围内。

为进行口服给药，可以将含有多种赋形剂如微晶纤维素，柠檬酸钠，碳酸钙，磷酸二钙和甘氨酸的片剂与以下物质一起使用：多种崩解剂如淀粉（优选玉米，马铃薯或木薯淀粉），藻酸和某些络合硅酸盐，以及造粒粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮，蔗糖，明胶和阿拉伯胶。此外，润滑剂如硬脂酸镁，十二烷基硫酸钠和滑石可以用于制片目的。还可以使用相似类型的固体组合物作为在明胶胶囊中的填充剂；与此相关的优选的材料还包括乳糖（lactose 或 milk sugar），以及高分子量聚乙二醇。当期望采用含水悬浮液和/或酞剂进行口服给药时，可以将活性成分与多种甜味剂或调味剂，着色物质，和如果需要的乳化剂和/或悬浮剂，以及诸如水，乙醇，丙二醇，甘油及其各种组合的稀释剂组合。

为进行肠道外给药，可以使用在芝麻油或花生油中的活性化合物溶液或在丙二醇水溶液中的活性化合物的溶液。此水溶液应该被适宜地缓冲（优选 pH 大于 8），如果需要的话，首先使液体稀释剂等张。这些水溶液适用于静脉注射目的。油溶液适于关节内、肌内和皮下注射目的。通过本领域技术人员已知的常规药学技术容易地制备无菌条件下的所有这些溶液。

还可以将此化合物进行局部给药，并可以根据常规药学实践，通过乳膏，贴剂，胶冻，凝胶，糊剂，软膏等等途径完成这种给药。

### 生物学试验

通过以下方法测定所述活性化合物抑制烟碱与特定受体部位结合

的有效性,所述方法是以下方法的修改:Lippiello, P. M. 和Fernandes, K. G. (在 The Binding of L- $^3\text{H}$ Nicotine To A Single Class of High Affinity Sites in Rat Brain Membranes(L- $^3\text{H}$ 烟碱与大鼠脑膜中的单一类高亲和部位的结合), Molecular Pharm. (分子药理学), 29, 448-54, (1986)), 和 Anderson, D. J. 和 Arneric, S. P. (在 Nicotine Receptor Binding of  $^3\text{H}$ -Cystisine,  $^3\text{H}$ -Nicotine 和  $^3\text{H}$ -Methylcarbamylcholine In Rat Brain(大鼠脑中  $^3\text{H}$ -野靛碱 (Cystisine),  $^3\text{H}$ -烟碱和  $^3\text{H}$ -甲基氨基甲酰基胆碱与烟碱受体的结合), European J. Pharm. (欧洲药理学杂志), 253, 261-67(1994)).

### 方法

将来自 Charles River 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠(200-300g)分组关在悬挂的不锈钢丝笼中,并保持 12 小时亮/暗循环(7 a. m. -7 p. m. 光照期)。这些大鼠任意接受标准 Purina Rat Chow 和水。

断头处死大鼠。断头后立即除去脑。根据 Lippiello 和 Fernandez (Molec Pharmacol(分子药理学), 29, 448-454, (1986))的方法作了某些修改从脑组织制备膜。除去全脑,用冰冷的缓冲剂冲洗,并在 0℃下在 10 体积的缓冲液(w/v)中使用设置 6 的 Brinkmann Poltron™均化 30 秒。所述缓冲液由室温下 pH 为 7.5 的 50mM Tris HCl 组成。离心沉淀匀浆(10 分钟; 50, 000×g; 0-4℃)。倾出上清液并用 Poltron 缓缓地重悬膜,并再次离心(10 分钟; 50,000×g; 0 -4℃)。在第二次离心后,将膜重悬于试验缓冲液中,浓度为 1.0g/100ml。标准试验缓冲液的组成为 50 mM Tris HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 且在室温下的 pH 为 7.4。

在硼硅酸盐玻璃试管中进行常规试验。试验混合物一般由最终温育体积为 1.0 ml 的 0.9mg 膜蛋白组成。制备三组试管,其中各组试管分别含 50L 赋形剂,空白或试验化合物溶液。往各试管中加入 200 μl 在试验缓冲液中的 [ $^3\text{H}$ ]-烟碱然后加入 750 μL 膜悬浮液。各试管中的烟碱的最终浓度为 0.9 nM。空白试验中野靛碱的最终浓度为 1 μM。所述赋形

剂由每 50 ml 水含有 30  $\mu$ L 1N 乙酸的去离子水组成。将试验化合物和野靛碱溶于赋形剂。将膜悬浮液加到试管后通过旋涡搅拌开始试验。在 0-4 $^{\circ}$ C 的用冰冷却振荡的水浴中温育样品。真空下通过 Whatman GF/B<sup>TM</sup> 玻璃纤维过滤器的快速过滤终止温育, 所述过滤采用 Brandel<sup>TM</sup> 多用途组织收集器。最初的试验混合物过滤之后, 用冰冷的试验缓冲液(各 5m) 将滤器洗涤两次。然后将滤器置于计数瓶中, 并在放射性定量之前与 20 ml Ready Safe<sup>TM</sup>(Beckman) 剧烈混合。在 LKB Wallach Rackbeta<sup>TM</sup> 液体闪烁计数器中对样本进行计数, 效率为 40-50%。所有的测定一式三份。

### 计算

对膜的特异性结合(C)是仅含有赋形剂和膜的样本的总结合(A)与含有膜和野靛碱的样本的非特异性结合(B)之差, 即

$$\text{特异性结合} = (C) = (A) - (B).$$

在试验化合物存在下的特异性结合(E)是在试验化合物存在下的总结合(D)与非特异性结合(B)之差, 即:  $(E) = (D) - (B)$ 。

$$\% \text{抑制} = (1 - ((E) / (C))) \text{ 乘以 } 100.$$

在以上试验中测试的本发明的化合物表现出小于 10 $\mu$ M 的 IC<sub>50</sub> 值。

以下试验实施例例举但不限定本发明的保护范围。

### 实施例 1

#### 10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯

#### A) 1, 4-二氢-1, 4-亚甲基-萘

(全部或部分根据 a) Wittig, G.; Knauss, E. Chem. Ber. (化学报告) 1958, 91, 895. b) Muir, D. J.; Stothers, J. B. Can. J. Chem. (加拿大化学杂志) 1993, 71, 1290.)

在配备具有氮(N<sub>2</sub>)流动接头的 250 ml 非平衡添加漏斗、机械搅拌器和配有 N<sub>2</sub> 流动接头的有效冷凝器的干燥的 2L 3 颈圆底烧瓶中在无水的 THF (250ml) 中搅拌镁屑 (36.5g, 1.5M)。将烧瓶搅拌并通过可移动的加热罩



将其加热至回流。加入 2-氟溴苯(2g)，然后加入 1 ml 3N 溴化乙基镁(在 THF 中的 EtMgBr)。往添加漏斗装入环戊二烯(94.4 g, 1.43 M, 由 Org. Syn. Col., Vol. V, 414-418 所述方法制备)和溴氟苯(250 g, 1.43 M)的混合物，所述混合物通过冰浴在单独的烧瓶中保持 0℃，并通过套管转到添加漏斗。加入小部分(~1ml)的紧密混合物以帮助引发反应(~4 次)。在~15 分钟后，反应开始(放热，蒸汽冷凝)，除去加热罩并以保持回流的速率滴加添加漏斗的内容物(1.5 小时)。再应用加热罩并保持回流 1.5 小时。(TLC 100% 己烷  $R_f$  0.67)。

将反应冷却至室温，并用 H<sub>2</sub>O(500 ml)和小心地用 1 N HCl(200 ml, 由未消耗的 Mg 产生 H<sub>2</sub>)将其淬灭。向此反应物加入~50ml 浓 HCl 以溶解固体。总加入/淬灭时间为~1 小时。加入饱和氯化钠(NaCl)水溶液(300ml)，并用己烷萃取产物直至不再除去高锰酸钾(KMnO<sub>4</sub>)活性产物。(4x~250 ml)。用饱和 NaHCO<sub>3</sub>溶液(250 ml)洗涤合并的有机层，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至一种油(~200g)。在 78-83℃和 15mm 下蒸馏产物(131 g, 64%)。(可选择如在 Fieser 和 Fieser, Reagents for Organic Synthesis(有机合成试剂), Vol. 1, 第 419 页, Wiley, NY., NY.; 1967 中所述进行处理)。

#### B) 1, 2, 3, 4-四氢-1, 4-亚甲基-萘-2, 3-二醇

(除了处理方法和 OsO<sub>4</sub>的用量以外，根据 VanRheenen, V.; Cha, D. Y.; Hartley, W. M. Org. Syn. (有机合成) 1988, 6, 342.)。

在配备 N<sub>2</sub> 流动接头，机械搅拌器的 2 L 3 颈圆底烧瓶中，装入在丙酮(800mL)和 H<sub>2</sub>O(100 ml)中搅拌的 1, 4-二氢-1, 4-亚甲基-萘(79.5 g, 560 mmol)和 N-甲基吗啉 N-氧化物(67.5 g, 576 mmol)。向此混合物加入四氧化锇(OsO<sub>4</sub>)(15ml 的 15mol% 叔丁醇溶液, 1.48 mmol, 0.26mol%)，并将混合物剧烈搅拌。60 小时后，将反应物过滤，用丙酮清洗白色产物并风干(60.9 g)。将母液浓缩至油性固体：丙酮研磨，过滤和丙酮清洗得到(27.4 g, 总共 88.3 g, 89%)。(TLC 50% 乙酸乙酯/己烷  $R_f$  ~ 0.5)。M. p. 176-177.5℃。

C) 10-苄基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯

(根据 Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1996, 61, 3849; 和 Mazzocchi, P. H.; Stahly, B. C. J. Med. Chem. (医学化学杂志) 1979, 22, 455.)

在采用冷水浴(-10℃)氮气氛围下, 在 2 L 圆底烧瓶中在 H<sub>2</sub>O(1050 ml) 和 1, 2-二氯乙烷(DCE)(420 ml)中搅拌 1, 2, 3, 4-四氢-1, 4-亚甲基-萘-2, 3-二醇(40 g, 227.3 mmol)。往此混合物中加入高碘酸钠(NaIO<sub>4</sub>)(51g, 239mmol)和三乙基苄基氯化铵(Et<sub>3</sub>BnNCl)(50 mg)。将所得的混合物搅拌 1 小时(最初微弱放热), 然后分层, 并用 DCE(200 ml)萃取水层。用 H<sub>2</sub>O 洗涤有机层(4×200 ml, 或直至在含水洗液中没有观察到淀粉碘化物反应), 然后通过棉花塞干燥。往此混合物中加入苄胺(25.5 g, 238.6 mmol)并将混合物搅拌 2 分钟, 然后在 10 分钟内立即转入三乙酸基氢硼化钠 NaHB(OAc)<sub>3</sub>/DCE(见以下)。

在单独的 2 L 圆底烧瓶中, 在氮气氛围下在 0 ℃(冰浴)磁力搅拌在 DCE(800 ml)中的 NaHB(OAc)<sub>3</sub>(154 g, 0.727 mmol)。10 分钟内向此混合物加入以上混合物, 混合二醛和胺后没有延时。将所得的橙色混合物加热至室温并搅拌 30-60 分钟。

首先小心加入饱和碳酸钠(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)溶液(~ 300 ml)淬灭反应, 并将混合物搅拌 1 小时(pH 9)。分层并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×300 ml)萃取水层。用饱和 NaCl 水溶液(200 ml)洗涤有机层, 通过棉花塞干燥, 然后蒸发至红色油。将此物质溶于最小量的 Et<sub>2</sub>O 中并通过二氧化硅滤垫(3×4 英寸)过滤, 用 15% 乙酸乙酯(乙酸乙酯)/己烷+1% 的 37% 氢氧化铵(NH<sub>4</sub>OH)水溶液洗脱以除去基线红色。浓缩得到浅黄色油(48.5 g, 194.8 mmol, 85.7%)。 (TLC 10% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.75)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16(m, 7H), 6.89(m, 2H), 3.48(m, 2H), 3.08(m, 2H), 2.80(d, J=9.5 Hz, 2H), 2.42(d, J=9.5 Hz, 2H), 2.27(m, 1H), 1.67(d, J=10.0 Hz, 1H)。APCI MS m/e 250.3[(M+1)<sup>+</sup>].

D) 10-氟杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯

(关于可选择的合成, 参见 Mazzocchi, P. H.; Stahly, B. C. J. Med. Chem. (医学化学杂志) 1979, 22, 455.)

在乙酸乙酯(250 ml)中搅拌 10-苄基-10-氟杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯(70.65 g, 284 mmol), 并用 3N HCl 乙酸乙酯(1.03 当量)缓慢处理, 同时冷却(冰浴)。将所得沉淀过滤并用乙酸乙酯清洗。在 Parr 氏瓶中将固体溶于甲醇(250 ml)。往此瓶中加入 Pd(OH)<sub>2</sub>(7 g 20% wt/C)并在 50-40 psi H<sub>2</sub>下将混合物振荡 24 小时, 或直至 TLC 完成。通过 C 盐滤垫过滤反应物, 并浓缩至油性固体。将此混合物与甲醇(甲醇)共沸(3 次), 然后用丙酮研磨, 用乙醚(Et<sub>2</sub>O)处理以沉淀产物并过滤。浓缩母液并再次处理得到灰白色固体(48.95 g, 251 mmol, 88%)。(TLC 10%甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)R<sub>f</sub> 0.2)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18(m, 4H), 2.97(m, 4H), 2.68(d, J=12.5 Hz, 2H), 2.41(m, 1 H), 1.95(d, J=11.0 Hz, 1 H)。APCI MS m/e 160.2[(M+1)<sup>+</sup>].

实施例 2

4-氟-10-氟杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

A) 6-氟-1, 4-二氢-1, 4-亚甲基-萘

(Eisch, J. J.; Burlinson, N. E. J. Amer. Chem. Soc. (美国化学学会会志) 1976, 98, 753-761. Paquette, L. A.; Cottrell, D. M.; Snow, R. A. J. Amer. Chem. Soc. (美国化学学会会志) 1977, 99, 3723-3733.)

在配备含 N<sub>2</sub> 流动接头的非均衡添加漏斗、磁搅拌器和配有 N<sub>2</sub> 流动接头的有效冷凝器的经火焰干燥的 75 ml 3 颈圆底烧瓶内, 在无水 THF(10 ml)中搅拌镁屑(0.66 g, 27.2 mmol)。搅拌烧瓶并通过可移动的加热罩将其加热到回流。加入 2, 5-二氟溴苯(0.1 g), 然后加入在 THF(0.1 ml)中的 3N EtMgBr。往添加漏斗装环戊二烯(1.71 g, 25.9 mmol)和 2, 5-二氟溴苯(5.0 g, 25.9 mmol)的紧密混合物。加入少部分(~

0.2ml) 紧密混合物以帮助引发反应 (~4 次)。在 ~15 分钟后, 反应开始 (放热, 和蒸汽冷凝), 并在加入添加漏斗内容物期间必要地维持加热。然后使反应物保持回流 1 小时。

将反应物冷却至室温, 并用水 (20 ml), 然后用 1 N HCl 水溶液 (20 ml) 淬灭反应以溶解固体。加入饱和 NaCl 水溶液 (30 ml) 并用己烷 (4×25ml) 萃取产物。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (25 ml) 洗涤合并的有机层, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 通过二氧化硅塞过滤, 用己烷清洗并浓缩成油。硅胶层析, 用己烷洗脱得到一种油 (780 mg, 19%)。 (TLC 己烷 R<sub>f</sub> 0.38)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (m, 1 H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.80 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.87 (br s, 2H), 2.32 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.25 (d, J =7.0Hz, 1H)。

B) 6-氟-1, 2, 3, 4-四氢-14-亚甲基-萘-2, 3-二醇

在丙酮 (50 ml) 和 H<sub>2</sub>O (5 ml) 中搅拌 6-氟-1, 4-二氢-1, 4-亚甲基-萘 (680 mg, 4.22 mmol) 和 N-甲基吗啉 N-氧化物 (599 mg, 4.43 mmol)。向其中加入 OsO<sub>4</sub> 溶液 (0.2 ml, 在叔丁醇中的 2.5% wt. 溶液, 0.02 mmol)。72 小时后, 加入硅酸镁载体 (Florisil) (5 g) 和饱和 NaHSO<sub>3</sub> 水溶液 (3 ml), 并搅拌 1 小时。将硅酸镁载体过滤, 并将滤液浓缩产生结晶产物, 用丙酮将此产物研磨并过滤 (524 mg, 64%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (dd, J=8.0, 5.0 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J=8.0, 8.0, 2.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.18 (d, J=1.5 Hz, 2H), 2.22 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.92 (dd, J=10.0, 1.5Hz, 1H)。 GCMS m/e 194 (M<sup>+</sup>)。

C) 10-苄基-4-氟-10-氮杂-三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] 十二-2(7), 3, 5-三烯

在二氯乙烷 (15 ml) 和 H<sub>2</sub>O (45 ml) 中剧烈搅拌 6-氟-1, 2, 3, 4-四氢-1, 4-亚甲基-萘-2, 3-二醇 (524 mg, 2.68 mmol) 和 Et<sub>3</sub>NBnCl (10 mg),

然后用高碘酸钠(0.603 mg, 2.82 mmol)处理。1.5 小时后, 分层并用 DCE(2×20 ml)萃取水层。用 H<sub>2</sub>O(4×20 ml)洗涤合并的有机层直至不再观察到淀粉碘化物试纸反应, 然后用饱和 NaCl 水溶液(20 ml)洗涤。通过棉花塞干燥有机层, 用苄胺(0.308 ml, 2.82 mmol)处理并搅拌 2 分钟, 然后转移至添加漏斗。约 10 分钟内将此溶液加到在 DCE(50 ml)中的剧烈搅拌的冷却的(0℃) NaHB(OAc)<sub>3</sub>(1.82 g, 8.58 mmol)混合物。加入完成后, 在没有冷却的情况下将混合物搅拌 2 小时。用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(100 ml)淬灭混合物并搅拌 1 小时, 然后分层并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×30 ml)萃取水层。用饱和 NaCl 水溶液(50 ml)洗涤合并的有机层, 通过棉花塞干燥并浓缩。用硅胶层析得到一种油(520 mg, 80%)。(TLC 2% 丙酮/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> R<sub>f</sub> 0.40)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18(m, 1H), 6.88(m, 2H), 3.48(s, 2H), 3.06(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.41(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.69(d, J=10.5Hz, 1H)。

D) 4-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐  
在甲醇(50 ml)中混合 10-苄基-4-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯(390 mg, 1.461 mmol), 甲酸铵(3.04 g, 48.2 mmol)和 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(30 mg), 并使其在 N<sub>2</sub>下回流 1.5 小时。加入甲酸铵(1.0 g)并继续回流 0.5 小时。通过 C 盐滤垫过滤反应混合物, 用甲醇清洗该滤垫。浓缩滤液。用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(30 ml)处理残余物, 并用二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)(3×25 ml)萃取产物。用饱和 NaCl 水溶液(50 ml)洗涤有机层, 通过棉花塞干燥并浓缩。用 2N HCl 甲醇溶液(5 ml)处理残余物并浓缩, 然后吸收于最小量的甲醇中并用 Et<sub>2</sub>O 饱和。搅拌 18 小时后, 过滤收集白色晶体(86 mg, 28%)。(TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.27)。(关于游离碱的数据) <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.06(m, 1H), 6.83(m, 2H), 2.89(m, 4H), 2.61(dd, J=12.0 Hz, 2H), 2.37(m, 1H), 1.87(d, J =11.5 Hz, 1 H)。APCI MS m/e 178.2[(M+1)<sup>+</sup>]. (HCl 盐) M. p. 260-262℃。

### 实施例 3

#### 4-甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

通过实施例 1 和 2 所述方法, 从 2-氟-5-甲基溴苯开始制备此标题化合物。(关于游离碱的数据)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (d, J=11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 174.2 [(M+1)<sup>+</sup>]. (HCl 盐) M. p. 254-255 °C. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N.HCl. 1/3H<sub>2</sub>O 分析计算值: C, 53.44; H, 5.11; N, 5.19; 实测值: C, 53.73; H, 4.82; N, 5.15.

### 实施例 4

#### 4-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]-十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

(参见 Grunewald, G. L.; Paradkar, V. M.; Pazhenchevsky, B.; Pleiss, M. A.; Sall, D. J.; Seibel, W. L.; Reitz, T. J. J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1983, 48, 2321-2327. Grunewald, G. L.; Markovich, K. M.; Sall, D. J. J. Med. Chem. (医学化学杂志) 1987, 30, 2191-2208.)

通过实施例 1 和 2 所述方法, 从 2-氟-5-三氟甲基溴苯开始制备此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.46 (m, 4H), 3.21 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.16 (d, J=11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 228.2 [(M+1)<sup>+</sup>]. (HCl 盐) M. p. 244-246 °C. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N.HCl. 1/3H<sub>2</sub>O 分析计算值: C, 53.44; H, 5.11; N, 5.19; 实测值: C, 53.77; H, 4.82; N, 5.18.

### 实施例 5

#### 3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

(参见 Grunewald, G. L.; Paradkar, V. M.; Pazhenchevsky, B.;

Pleiss, M. A.; Sall, D. J.; Seibel, W. L.; Reitz, T. J. J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1983, 48, 2321-2327. Grunewald, G. L.; Markovich, K. M.; Sall, D. J. J. Med. Chem. (医学化学杂志) 1987, 30, 2191-2208.)

通过实施例 1 和 2 所述方法, 从 2-氟-6-三氟甲基溴苯开始制备此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.67-7.50 (3H), 3.65 (br s, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.18 (d, J=11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 228.2 [(M+1)<sup>+</sup>]. (HCl 盐) M. p. 275-277°C. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N.HCl. 1/3H<sub>2</sub>O 分析计算值: C, 53.44; H, 5.11; N, 5.19; 实测值: C, 53.73; H, 4.83; N, 5.16.

### 实施例 6

#### 3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

A) 2, 6-二氟碘苯 (Roe, A. M.; Burton, R. A.; Willey, G. L.; Baines, M. W.; Rasmussen, A. C. J. Med. Chem. (医学化学杂志) 1968, 11, 814-819. Tamborski, C.; Soloski, E. J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1966, 31, 746-749. Grunewald, G. L.; Arrington, H. S.; Bartlett, W. J.; Reitz, T. J.; Sall, D. J. J. Med. Chem. (医学化学杂志) 1986, 29, 1972-1982.) 在 N<sub>2</sub> 下将在 THF (75 ml) 中的 1, 3-二氟苯 (57.05 g, 0.5 M) 加到 -78°C 搅拌的正丁基锂 (n-BuLi) (200 ml, 2.5 M/己烷, 0.5 M) 和 THF (500 ml) 的溶液中。通过控制加入速率而维持内部温度低于 -70°C。总加入时间为约 1/2 小时。将所得的浆液再搅拌 1/2 小时, 然后以保持内部温度低于 -70°C 的加入速率用在 THF (300 ml) 中的碘 (126.9 g, 0.5 M) 溶液处理此分散体。加入完成后, 将混合物加热至室温, 并用 H<sub>2</sub>O (100 ml) 和 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (100 ml) 处理和搅拌。分层, 并用己烷 (2×250 ml) 萃取水层。用 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (100 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml), 饱和 NaCl 水溶液 (100 ml) 洗涤合并的有机层, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩得到一种黄色油 (106.5 g)。在 ~1-5 mm 在 -80°C 下蒸馏得到一种浅黄色油 (89.5 g, 75%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  7.30(m, 1H), 6.87(m, 2H). GCMS m/e 240(M<sup>+</sup>).

B) 5-氟-1, 4-二氢-1, 4-亚甲基-萘

在 0℃, N<sub>2</sub> 下在 P. 醚 (70 ml, 40-60℃) 中搅拌 2, 6-二氟碘苯 (5.0 g, 20.8 mmol) 和环戊二烯 (2.07 g, 31.3 mmol) 的溶液, 并在 10 分钟内滴加 n-BuLi (8.74 ml, 2.5M, 在己烷中, 21.8 mmol) 进行处理. 15 分钟后加入 1N HCl 水溶液淬灭反应并用己烷 (3×50 ml) 萃取产物. 用 H<sub>2</sub>O (50 ml), 饱和 NaCl 水溶液 (50 ml) 洗涤合并的有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发. 硅胶层析得到产物, 为一种油 (1.5 g, 45%). (TLC 己烷 R<sub>f</sub> 0.55). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.08(ddd, J=7.0, 1.0, 0.8 Hz, 1 H), 6.96(ddd, J=8.5, 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.86(br s, 2H), 6.72(ddd, J=8.5, 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.25(br s, 1H), 3.98(br s, 1H), 2.36(ddd, J=7.2, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 2.30(ddd, J=7.2, 1.7, 1.5 Hz, 1H). GCMS m/e 160(M<sup>+</sup>).

C) 3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

通过实施例 2B、C 和 D 所述方法, 由 5-氟-1, 4-二氢-1, 4-亚甲基-萘开始制备此标题化合物. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.36(ddd, J=8.3, 7.3, 5.0 Hz, 1 H), 7.21(d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.07(t, J=8.3 Hz, 1 H), 3.62(br s, 1H), 3.42-3.30(m, 3H), 3.21(m, 2H), 2.38(m, 1H), 2.12(d, J=11.5 Hz, 1 H). APCI MS m/e 178.4[(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. 269-271℃.

实施例 7

4-硝基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

A) 1-(10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) 中搅拌 10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐 (12.4 g, 63.9 mmol). 将此混合物冷却 (冰浴), 用吡啶



(12.65 g, 160 mmol)处理, 然后用10分钟内来自添加漏斗的三氟乙酰酐(TFAA)(16.8 g, 11.3 ml, 80 mmol)处理。~3小时后, 将溶液倒入0.5N HCl(200 ml)水溶液并进行分层。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×50 ml)萃取水层, 并用0.5N HCl(50 ml)水溶液, H<sub>2</sub>O(2×50 ml)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 ml)洗涤合并的有机层。通过棉花塞干燥该溶液, 然后用~3%乙酸乙酯稀释, 并通过2英寸二氧化硅滤垫过滤, 用~3%乙酸乙酯/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱。浓缩得到澄清的油, 其结晶得到白色针状结晶(15.35 g, 60.2 mmol, 94%)。(TLC 30%乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.53)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18(m, 4H), 4.29(br d, J=12.6 Hz, 1H), 3.84(br d, J=12.6 Hz, 1H), 3.51(dd, J=12.6, 1.5 Hz, 1H), 3.21(br s, 1H), 3.10(br s, 1H), 3.10(br d, J=12.6 Hz, 1H), 2.37(m, 1H), 1.92(d, J=10.8 Hz, 1H)。GCMS m/e 255(M<sup>+</sup>)。M. p. 67-68°C。

B) 1-(4-硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

(根据 Coon, C. L.; Blucher, W. G.; Hill, M. E. J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1973, 25, 4243 所述方法)

往0°C下搅拌的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)中的三氟甲磺酸(2.4 ml, 13.7 mmol)溶液, 缓慢加入硝酸(0.58 ml, 27.4 mmol)产生白色沉淀。10分钟后, 将所得的混合物冷却至-78°C, 并在5分钟内从添加漏斗中滴加在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 ml)中的1-(10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(3.5 g, 13.7 mmol)进行处理。将反应物在-78°C下搅拌30分钟, 然后加热至0°C 1小时。将反应混合物倒入剧烈搅拌的冰(100 g), 分层并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×30 ml)萃取水层。合并有机层并用H<sub>2</sub>O(3×30 ml)洗涤。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20 ml)和H<sub>2</sub>O(20 ml)洗涤合并的有机层, 通过棉花塞干燥并浓缩得到一种静置凝固的橙色油(4.2 g)。层析处理得到纯产物, 为一种结晶固体(3.2 g, 78%)。(TLC 30%乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.23)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12(br d, J=8.0 Hz, 1H), 8.08(br s, 1H), 7.37(br d, J=8.0 Hz, 1H), 4.38(br d,

J=12.6 Hz, 1H), 3.94(br d, J=12.6 Hz, 1H), 3.59(br d, J=12.6 Hz, 1H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.18(br d, J=12.6 Hz, 1H), 2.48(m, 1H), 2.07(d, J=10.8 Hz, 1H). GCMS m/e 300(M<sup>+</sup>).

C) 4-硝基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐  
70℃下将在甲醇(3 ml)和 H<sub>2</sub>O(1 ml)中的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(160 mg, 1.21 mmol)与 1-(4-硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(182 mg, 0.61 mmol)搅拌 18 小时。浓缩混合物, 加入水并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取产物。用 1 N HCl 水溶液(3×20 ml)萃取有机层, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×20 ml)洗涤酸性层。用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>将水层碱化至 pH~10, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×30 ml)萃取产物。通过棉花塞干燥有机层并浓缩至油。将此油溶于甲醇并用在甲醇中的 1 N HCl 进行处理, 浓缩至固体, 从甲醇/Et<sub>2</sub>O中将其重结晶得到一种白色固体产物(73 mg, 50%)。(TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.38)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21(s, 1H), 8.18(dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59(d, J=8.0 Hz, 1H), 3.43(br s, 2H), 3.28(m, 2H), 3.07(dd, J=13.0, 13.0 Hz, 2H), 2.24(m, 1H), 2.08(d, J=11.5 Hz, 1H)。APCI MS m/e 205.1[(M+1)<sup>+</sup>] M.p. 265-270 °C。

### 实施例 8

4-氨基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

在 1, 4-二噁烷(40 ml)中搅拌 4-硝基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯(500 mg, 2.08 mmol), 并用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(15 ml)处理。往此混合物中加入二碳酸二叔丁酯(1.8 g, 8.31 mmol)。搅拌 18 小时后, 用 H<sub>2</sub>O(50 ml)处理反应物, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4×30 ml)萃取, 通过棉花塞干燥, 并浓缩得到一种油(500 mg, 91%)。

将此油(500 mg, 1.64 mmol)溶于甲醇(30 ml), 用 10% Pd/C(~50 mg)处理, 并在 H<sub>2</sub>气氛(45 psi)下氢化 1 小时。通过 C 盐滤垫将混合物过滤, 并浓缩到澄清油(397 mg, 88%)。

在处于乙酸乙酯 (3 ml) 的 3N HCl 中将此油 (50 mg, 0.18 mmol) 搅拌 2 小时, 然后浓缩至白色固体 (25 mg, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.38-7.10 (3H), 3.60 (br s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.98 (d, J=11.5 Hz, 1 H)。APCI MS m/e 175.1 [(M+1)<sup>+</sup>] M. p. 189-192°C。

### 实施例 9

#### N<sup>1</sup>-[10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基]- 乙酰胺盐酸盐

##### A) 1-(4-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

在 H<sub>2</sub> 气氛 (40 psi) 和 10% Pd/C (200 mg) 的条件下, 在甲醇中将 1-(4-硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (2.0 g, 6.66 mmol) 氢化 1.5 小时, 通过 C 盐过滤并浓缩得到一种黄色油 (1.7 g)。 (TLC 50% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.27)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99 (m, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.35 (m, 1 H), 1.90 (d, J=10.8 Hz, 1 H)。GCMS m/e 270 (M<sup>+</sup>)。

##### B) N-(10-三氟乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-乙酰胺

在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 中搅拌 1-(4-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟乙酮 (850 mg, 3.14 mmol), 并用三乙胺 (0.53 ml, 3.76 mmol) 和乙酰氯 (0.23 ml, 3.2 mmol) 处理, 然后搅拌 18 小时。标准 NaHCO<sub>3</sub> 处理得到一种油, 将其进行层析得到一种澄清的油 (850 mg, 87%)。 (50% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.28)。

##### C) N<sup>1</sup>-[10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基]乙酰胺盐酸盐

70℃下将在甲醇(10 ml)和水(2mL)中的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(70 mg, 0.64 mmol)与N-(10-三氟乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-乙酰胺(100 mg, 0.32 mmol)搅拌18小时。浓缩混合物, 加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物。用1 N HCl水溶液(3×20 ml)萃取有机层, 并用乙酸乙酯(2×20 ml)洗涤酸性层。用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>将水层碱化至pH~10, 并用乙酸乙酯(3×20 ml)萃取产物。干燥有机层(硫酸钠(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>))并浓缩至一种油。将此物质溶于甲醇, 并用3N HCl乙酸乙酯溶液(3 ml)处理, 浓缩并从甲醇/Et<sub>2</sub>O中重结晶得到一种固体(40 mg, 50%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.98(s, 1 H), 9.02(br m, NH), 7.65(s, 1 H), 7.55(br s, NH), 7.38(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20(d, J=8.0 Hz, 1H), 3.33(m, 4H), 2.96(m, 2H), 2.13(m, 1H), 2.00(s, 3H), 1.96(d, J=10.5 Hz, 1H)。APCI MS m/e 217.2[(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. 225-230℃。

### 实施例 10

6-甲基-5-硫杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯盐酸盐

A) N-(10-三氟硫代乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-硫代乙酰胺

在甲苯(10 ml)中混合N-(10-三氟乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-乙酰胺(850 mg, 2.72 mmol)和2, 4-双(4-甲氧基苯基)-1, 3-二硫杂-2, 4-二磷丁环-2, 4-二硫化物(Lawesson试剂)(1.1 g, 2.72 mmol), 并将其回流1.5小时。冷却后, 用乙酸乙酯/饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液处理反应物。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机层, 过滤, 浓缩并用硅胶层析产生产物(410 mg, 44%)。(50% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.38)

B) 6-甲基-5-硫杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯盐酸盐

将以上的油, 2, 2, 2-三氟-N-(10-三氟硫代乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-硫代乙酰胺(360 mg, 1.05

mmol)溶于甲醇(10ml)和 1N NaOH(5ml), 并将其加到在 H<sub>2</sub>O(10 ml)中的铁氰化钾(K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>) (1.72 g, 5.23 mmol)。将此混合物加热至 60℃, 持续 1.5 小时, 冷却, 浓缩并用乙酸乙酯/H<sub>2</sub>O 处理。在二噁烷(20 ml)中搅拌此物质, 并用 H<sub>2</sub>O(50 ml)和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>处理达到 pH 10。往其中加入二碳酸二叔丁酯(436 mg, 2.0 mmol), 并将混合物搅拌 18 小时。浓缩反应物, 用 H<sub>2</sub>O 处理, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。将产物进行层析(硅胶 30% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.41)得到一种油(100 mg)。

用 3N HCl/乙酸乙酯(3 ml)处理以上产物, 并加热至回流约 15 分钟, 然后浓缩成固体, 将此固体与 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>共沸(2 次)。将这些固体溶于最小量的甲醇, 然后用 Et<sub>2</sub>O 饱和并搅拌。过滤收集所得的白色结晶粉末(40 mg, 14%)。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46(s, NH), 7.65(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.65(br m, NH), 3.36(m, 2H), 3.24(m, 2H), 3.02(m, 2H), 2.76(s, 3H), 2.23(m, 1H), 2.06(d, J=10.8 Hz, 1H)。APCI MS *m/e* 231.1[(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. 183-184℃。

### 实施例 11

4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯  
A) 1-(4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-  
三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

(根据在 Coon, C. L.; Blucher, W. G.; Hill, M. E. J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1973, 25, 4243 中所述方法。关于二硝化的另外的相关实施例, 参见: Tanida, H.; Ishitobi, H.; Irie, T.; Tsushima, T. J. Am. Chem. Soc. (美国化学学会会志) 1969, 91, 4512.)

向 0℃下搅拌的在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(550 ml)中的三氟甲磺酸(79.8 ml, 902.1 mmol)溶液, 缓慢加入硝酸(19.1 ml, 450.9 mmol), 产生白色沉淀。10 分钟后, 在 30 分钟内从添加漏斗滴加在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 ml)中的 1-(10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2 三氟-乙酮(50 g, 196 mmol)。0℃下将反应物搅拌 2.5 小时, 然后室温下搅拌

24 小时。将反应混合物倒入剧烈搅拌的 H<sub>2</sub>O (500 ml) 和冰 (400 g) 的混合物中。分层并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×300 ml) 反萃取水层。合并有机层，并用 H<sub>2</sub>O (3×300 ml) 洗涤。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×100 ml) 再萃取合并的水层。合并有机相，并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (200 ml) 和 H<sub>2</sub>O (200 ml) 洗涤，然后通过棉花塞干燥并浓缩至固体。用乙酸乙酯/己烷研成灰白色固体，将此固体过滤并干燥 (52g, 151mmol, 77%)。将母液进行层析得到额外的 4.0 g, 总量为 56.0 g (82.8%)。 (TLC 50% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.29)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.39 (br d, J=13.0 Hz, 1 H), 3.98 (br d, J=13.0 Hz, 1 H), 3.65 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.49 (br s, 1 H), 3.44 (br s, 1H), 3.24 (br d, J= 12.6 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.14 (d, J=11.5 Hz, 1H)。GCMS *m/e* 345 (M<sup>+</sup>)。

B) 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯  
在甲醇 (50 ml) 和 H<sub>2</sub>O (20 ml) 中合并 1-(4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟乙酮 (3.7 g, 10.7 mmol) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.3 g, 21.4 mmol), 然后加热回流 18 小时。冷却反应物, 浓缩, 用水处理并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 ml) 萃取, 然后通过棉花塞干燥。浓缩后, 将残余物进行层析得到棕色固体 (1.9 g, 71%)。 (TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.36)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 3.11 (d, J=12.6 Hz, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.07 (d, J=11.0 Hz, 1H)。GCMS *m/e* 249 (M<sup>+</sup>)。

### 实施例 12

6-甲基-7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-  
十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

A) 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯  
-10-甲酸叔丁酯

在 1, 4-二噁烷 (75 ml) 中搅拌 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯 (1.9 g, 7.6 mmol), 并用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液

(10 ml)处理。往此溶液加入二碳酸二叔丁酯(3.31 g, 15.2 mmol)。搅拌6小时后,用H<sub>2</sub>O(50 ml)处理反应物,并用乙酸乙酯(4×25 ml)萃取,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤,浓缩并层析得到产物(1.9 g, 71%)。(TLC 30% 乙酸乙酯/己烷(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.58)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77(br s, 1H), 7.72(br s, 1H), 4.08(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.39(br s, 1H), 3.27(br s, 1H), 3.25(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.46(m, 1H), 2.02(d, J=11.0 Hz, 1H)。

B) 4, 5-二氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯

用10% Pd/C(100 mg),在H<sub>2</sub>气氛(45psi)下,在甲醇中将4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯(1.9 g, 5.44 mmol)氢化1.5小时,然后通过C盐滤垫过滤,并浓缩成白色固体(1.57 g, 100%)。(TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.14)。

C) 6-甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯(关于条件,参见: Segelstein, B. E.; Chenard, B. L.; Macor, J. E.; Post, R. J. Tetrahedron Lett. (四面体通讯)1993, 34, 1897.)

将4, 5-二氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯(700 mg, 2.42 mmol)溶于乙醇(10 ml)和乙酸(HOAc)(1 ml)并用1-乙氧基亚乙基丙二腈(329 mg, 2.42 mmol)处理。将所得的混合物加热至60℃并搅拌18小时。将反应物冷却,浓缩并用H<sub>2</sub>O和饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液处理,用乙酸乙酯(3×50 ml)萃取,然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。过滤和浓缩后,将残余物层析得到褐色固体(247 mg, 36%)。(TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.28)。

D) 6-甲基-7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯

(关于条件, 参见: Pilarski, B. Liebigs Ann. Chem. (李必希化学纪事) 1983, 1078.) 在 50% NaOH 水溶液 (3 ml) 和 DMSO (1 ml) 中搅拌 6-甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯 (80 mg, 0.267 mmol), 然后用 1-碘丙烷 (0.03 ml, 0.321 mmol) 处理。将此混合物加热至 40℃, 持续 2 小时。然后冷却, 用 H<sub>2</sub>O 处理, 并用乙酸乙酯萃取。用 H<sub>2</sub>O (3 次) 洗涤有机层, 然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩成一种油 (90 mg, 0.253 mmol)。 (TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.15)。

E) 6-甲基-7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

将 6-甲基-7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯 (90 mg, 0.253 mmol) 溶于 3N HCl 乙酸乙酯溶液 (5 ml), 并加热至 100℃, 持续 1/2 小时。将混合物冷却, 浓缩, 在乙酸乙酯中浆化, 并过滤得到白色固体 (25 mg, 34%)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.56 (s, NH), 7.91 (s, 1H), 7.83 (br m, NH), 7.74 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.15 (d, J=11.0 Hz, 1H) 1.85 (m, 2H), 0.97 (m, 3H)。 M. p. 147-150 °C。

实施例 13

5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

A) 5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯 (关于条件, 参见 Segelstein, B. E.; Chenard, B. L.; Macor, J. E.; Post, R. J. Tetrahedron Lett. (四面体通讯) 1993, 34, 1897.)

将 4, 5-二氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯



-10-甲酸叔丁酯(1.0 g, 3.45 mmol)溶于乙醇(10 ml)和HOAc(1 ml), 并用乙氧基亚甲基丙二腈(421 mg, 3.45 mmol)处理。将所得的混合物加热至 60 °C 并搅拌 18 小时。将反应物冷却, 浓缩, 并用 H<sub>2</sub>O 和饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液处理, 用乙酸乙酯(3×50 ml)萃取, 然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。过滤和浓缩后, 将残余物层析得到褐色固体(580 mg, 56%)。(TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.28)

B) 5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

通过在实施例 12E 中所述方法, 将 5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯转化成此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.95(s, 1H), 7.67(s, 2H), 3.45(br s, 2H), 3.31(d, J=12.5Hz, 2H), 3.13(d, J=12.5 Hz, 2H), 2.30(m, 1H), 1.99(d, J=11.5 Hz, 1H)。APCI MS m/e 200.1[(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. > 250°C.

实施例 14

7-甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

使用实施例 12D 中所述方法, 通过与碘甲烷反应, 然后如实施例 12E 所述进行去保护, 将 5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯转化成此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.97(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.67(s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.48(m, 2H), 3.33(d, J=12.2 Hz, 2H), 3.14(d, J=12.2 Hz, 2H), 2.34(m, 1H), 2.03(d, J=11.5 Hz, 1 H)。APCI MS m/e 214.2[(M+1)<sup>+</sup>].

实施例 15

6-甲基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

通过实施例 12E 中所述方法将 6-甲基-5, 7, 13-三氮杂四环 [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯转化成此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.40 (br m, NH), 7.77 (br m, NH), 7.70 (s, 1 H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.10 (d, J=10.8 Hz, 1H)。GCMS m/e 213.5 (M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 16

6, 7-二甲基-5, 7, 13-三氮杂四环 [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

使用实施例 12D 中所述方法, 通过与碘甲烷反应, 然后如实施例 12E 所述进行去保护, 将 6-甲基-5, 7, 13 三氮杂四环 [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯转化成此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52 (s, NH), 7.84 (s, 1H), 7.82 (br m, NH), 7.72 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (d, J=11.0 Hz, 1 H)。APCI MS m/e 228.2 [(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. 225-230°C。

#### 实施例 17

7-丙基-5, 7, 13-三氮杂四环 [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

使用实施例 12D 中所述方法, 通过与碘甲烷反应, 然后如实施例 12E 所述进行去保护, 将 5, 7, 13-三氮杂四环 [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯转化成此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52 (s, 1H), 9.45 (br s, NH), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (br m, NH), 4.43 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.08 (m,

2H), 2.28(m, 1H), 2.15(d, J=11.0 Hz, 1H), 1.92(m, 2H), 0.93(m, 3H). APCI MS  $m/e$  242.2[(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. 170-171°C (升华).

### 实施例 18

#### 7-丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

A) 4-丁氨基-5-硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯(关于条件, 参见 Senskey, M. D.; Bradshaw, J. D.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J. Tetrahedron Lett. (四面体通讯)1995, 36, 6217.)

在 THF(5 ml)中混合 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯(500 mg, 1.43 mmol)和 1-丁胺(1.42 ml, 14.3 mmol), 并搅拌 4 小时。用乙酸乙酯(50 ml)稀释混合物, 并用 H<sub>2</sub>O(3×30 ml)洗涤, 然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩成油。使油通过硅胶过滤柱, 用 30%乙酸乙酯/己烷(510 mg, 1.41 mmol, 99%)进行洗脱以除去基线杂质。

#### B) 4-丁氨基-5-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯

用甲酸铵(850 mg, 12.7 mmol)和 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(50 mg) 在甲醇(20 ml)中处理 4-丁氨基-5-硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯(460 mg, 1.27 mmol), 并使其回流 1 小时, 然后通过 C 盐滤垫过滤并浓缩。用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液处理此固体, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×30 ml)萃取, 并通过棉花塞过滤干燥得到一种油(440 mg, 100%)。

#### C) 7-丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯

将 4-丁氨基-5-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-

三烯-10-甲酸叔丁酯(440 mg, 1.27 mmol)溶于乙醇(20 ml)和 HOAc(2 ml), 并用乙氧基亚甲基丙二腈(186 mg, 1.52 mmol)处理。将所得的混合物加热至 60℃并搅拌 18 小时。将反应物冷却, 浓缩, 用 H<sub>2</sub>O 和饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液处理, 然后用乙酸乙酯(3×50 ml)萃取, 并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。过滤和浓缩后, 将残余物层析得到一种黄色油(400 mg, 89%)。(TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.70)。

D) 7-丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

通过实施例 12E 所述方法将 7-丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯转化为此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.93(brs, NH), 9.68(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.92(br m, NH), 7.87(s, 1H), 4.50(m, 2H), 3.49(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.08(m, 2H), 2.26(m, 1H), 2.15(d, J=11.0 Hz, 1H), 1.88(m, 2H), 1.32(m, 2H), 0.82(t, J=7.0 Hz, 3H)。APCI MS *m/e* 256.2[(M+1)<sup>+</sup>]。M. p. 204-208℃。

实施例 19

7-异丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

采用实施例 18A-D 所述方法将 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯和异丁胺转化为此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.14(s, 1H), 3.90(dd, J=7.5, 2.0 Hz, 2H), 3.04-2.97(m, 4H), 2.70(dd, J=12.8, 2.3 Hz, 2H), 2.42(m, 1H), 2.19(m, 1H), 1.98(d, J=10.5 Hz, 1H), 0.93(m, 6H)。APCI MS *m/e* 256.2[(M+1)<sup>+</sup>]。M. p. 147-150℃(升华)。

实施例 20

6-甲基-7-异丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2, 10</sup>.0<sup>4, 8</sup>]-  
十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

A) 6-甲基-7-异丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2, 10</sup>.0<sup>4, 8</sup>]-十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯

将来自实施例 19B 的 4-氨基-5-异丁氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2, 7</sup>]-十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯 (250 mg, 0.74 mmol) 溶于乙醇 (10 ml) 和 HOAc (2 ml), 并用 1-乙氧基亚乙基丙二腈 (118 mg, 0.87 mmol) 处理。反应如实施例 18C 进行 (18 小时), 并类似地处理得到产物 (TLC 3% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.57)。

B) 6-甲基-7-异丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2, 10</sup>.0<sup>4, 8</sup>]-十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

采用实施例 12E 所述方法将 6-甲基-7-异丁基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2, 10</sup>.0<sup>4, 8</sup>]-十五-2(10), 3, 5, 8-四烯-13-甲酸叔丁酯转化为  
此标题化合物。APCI MS *m/e* 270.3 [(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. 129-130 °C (升华)。

### 实施例 21

7-苯基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2, 10</sup>.0<sup>4, 8</sup>]-  
十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

采用实施例 18A 中所述方法, 在 75°C 下, 在偶合步骤中, 经 4 小时将 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2, 7</sup>]-十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯和苯胺转化为 4-苯基氨基-5-硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2, 7</sup>]-十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯。然后采用实施例 18B、C、D 中所述方法将此化合物转化成此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.08 (1H), 7.78-7.57 (m, 7H), 3.47-3.00 (m, 6H), 2.23 (m, 1H), 2.09 (d, J=11.5Hz, 1 H)。APCI MS *m/e* 276.2 [(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. 210-213 °C。

### 实施例 22

6-甲基-7-苯基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-  
十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

采用实施例 21 和实施例 20 中所述方法, 将 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯和苯胺转化为  
此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (s, 1 H), 7.73-7.56 (m, 5H), 7.32 (s, 1 H), 3.46-2.99 (m, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.08 (d, J=11.0 Hz, 1H)。APCI MS *m/e* 290.2 [(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. > 250 °C.

实施例 23

7-新戊基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-  
十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

采用实施例 18A-D 中所述方法, 将 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯和新戊胺转化为  
此标题化合物。t-Boc 前体 GCMS *m/e* 369 (M<sup>+</sup>). (HCl 盐) M. p. > 250 °C.

实施例 24

6-甲基-7-新戊基-5, 7, 13-三氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-  
十五-2(10), 3, 5, 8-四烯盐酸盐

采用实施例 21 和 20 中所述方法, 将 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯和新戊胺转化为  
此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.31 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (br s, , NH), 4.41 (t, J=13.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47-3.26 (m, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (d, J=11.5 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H)。t-Boc 前体 APCI MS *m/e* 384.2 [(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. > 250 °C.

实施例 25

6, 7-二甲基-5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]-

十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

(根据以下方法: Jones, R. G.; McLaughlin, K. C. Org. Syn. (有机合成) 1963, 4, 824. b) Ehrlich, J., Bobert, M. T. J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1947, 522.)

在 H<sub>2</sub>O (5 ml) 中将 4, 5-二氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯 (100 mg, 0.35 mmol) 加热至 80°C。N<sub>2</sub> 气氛下 2 小时内往其中加入 2, 3-丁二酮 (0.034 ml, 0.38 mmol)。将反应物冷却至室温并用乙酸乙酯 (3×40 ml) 萃取。用 H<sub>2</sub>O (2×30 ml) 洗涤合并的有机层, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩和进行硅胶层析得到一种油 (120 mg, 100%)。将此油溶于 2N HCl 甲醇溶液 (5 ml), 并加热回流 30 分钟, 然后浓缩。从甲醇/Et<sub>2</sub>O 重结晶得到白色粉末 (50 mg, 43%)。 (TLC 乙酸乙酯 R<sub>f</sub> 0.14)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.32 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.10 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.13 (d, J=11.0 Hz, 1H)。t-Boc 前体 APCI MS *m/e* 340.3 [(M+1)<sup>+</sup>]。

实施例 26

5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]-  
十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

A) 1-(4, 5-二氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

在甲醇 (30 ml) 中, 在 H<sub>2</sub> 气氛 (45 psi) 下, 用 Pd(OH)<sub>2</sub> (300 mg 的 20 重量%/C, 10 重量%) 将 1-(4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (3.0 g, 8.70 mmol) 氢化。2.5 小时后, 将反应物通过 C 盐滤垫过滤, 并用甲醇 (30 ml) 清洗。将所得溶液浓缩至浅棕色油, 其结晶 (2.42 g, 96%)。 (TLC 10% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> R<sub>f</sub> 0.56)。APCI MS *m/e* 286.2 [(M+1)<sup>+</sup>]。M. p. 129-131°C。

B) 1-(5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]-十六-2(11), 3, 5, 7,

9-五烯)-2, 2, 2 三氟-乙酮

在 THF (2 ml) 中搅拌 1-(4, 5-二氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (500 mg, 1.75 mmol)。用 H<sub>2</sub>O (2 ml) 和乙二醛亚硫酸氢钠加成化合物水合物 (931 mg, 3.50 mmol) 处理此混合物, 然后在 55℃ 下搅拌 2.5 小时。将反应物冷却至室温, 并用乙酸乙酯 (3×40 ml) 萃取。用 H<sub>2</sub>O (2×30 ml) 洗涤合并的有机层, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩并用硅胶层析得到灰白色粉末 (329 mg, 60%)。 (TLC 25% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.40)。M. p. 164-166℃。

C) 5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

在甲醇 (2.0 ml) 中浆化 1-(5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯)-2, 2, 2 三氟-乙酮 (320 mg, 1.04 mmol), 并用在 H<sub>2</sub>O (2.0 ml) 中的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (221 mg, 2.08 mmol) 处理。将混合物加热至 70℃ 2 小时, 然后浓缩, 并用 H<sub>2</sub>O (20 ml) 处理, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10 ml) 萃取。通过棉花塞干燥有机层, 并浓缩得到浅黄色油 (183 mg, 83%), 其静置凝固 (M. p. 138-140℃)。将此物质溶于甲醇 (10 ml), 用 3M HCl/乙酸乙酯 (3 ml) 处理, 浓缩并与甲醇 (2×20 ml) 共沸得到固体, 其从甲醇/Et<sub>2</sub>O 重结晶得到白色固体产物 (208 mg, 97%)。 (TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.26)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.94 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.54 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.35 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.49 (m, 1 H), 2.08 (d, J=11.0 Hz, 1 H)。GCMS m/e 211 (M<sup>+</sup>)。M. p. 225-230 °C。

实施例 27

14-甲基-5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]-十六-2(11), 3, 5, 7, 9-戊烯盐酸盐

用 37% 甲醛水溶液 (1 ml) 和甲酸 (1 ml) 处理 5, 8, 14-三氮杂四环



[10.3.1.0<sup>2, 11</sup>.0<sup>4, 9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯(207 mg, 0.98 mmol), 然后加热至 80°C 1 小时。将反应物倒入水中, 碱化(NaOH, pH ~ 11) 并用乙酸乙酯萃取。干燥有机层(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩并经硅胶层析得到一种黄色固体。在甲醇(2 ml)中搅拌此固体, 并用 3N HCl 乙酸乙酯溶液(2 ml)处理。浓缩后, 从甲醇/Et<sub>2</sub>O中重结晶此固体得到白色固体产物(70 mg, 27%)。(2% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.47)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71(s, 2H), 7.80(s, 2H), 3.37(br s, 2H), 3.03(m, 2H), 2.47(m, 2H), 2.32(m, 1H), 2.18(br s, 3H), 1.84(d, J=11.0 Hz, 1H)。APCI MS *m/e* 226.2[(M+1)<sup>+</sup>]. M.p. > 250°C.

### 实施例 28

5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2, 10</sup>.0<sup>4, 8</sup>]-

十五-2(10), 3, 6, 8-四烯盐酸盐

A) 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-5-硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2, 7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-乙酮

将 1-(4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2, 7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(900 mg, 2.61 mmol)和乙酸钾(KOAc)(2.6 g, 26.1 mmol)溶于 DMSO(10 ml), 并搅拌加热至 100°C, 持续 16 小时。将混合物冷却并用 H<sub>2</sub>O(50 ml)稀释, 然后用 80%乙酸乙酯/己烷(6×25 ml)萃取。用 H<sub>2</sub>O(3×20 ml)洗涤有机层, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩并层析纯化得到一种油(575 mg, 70%)。(TLC 50% 乙酸乙酯/己烷(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.56)。

B) 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-5-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2, 7</sup>]十二-2(7), 3, 5三烯-10-基)-乙酮

在甲醇中, 在(45 psi)的 H<sub>2</sub>气氛下, 用 10% Pd/C(80 mg)将 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-5-硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2, 7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-乙酮(575 mg, 1.82 mmol)氢化 1.5 小时, 然后通过 C 盐滤垫过滤, 并浓缩成白色固体(450 mg, 86%)。(TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.6)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.67-6.59(m, 2H), 4.12(m, 1H),

3.73(m, 1H), 3.73(m, 1 H), 3.51(m, 1 H), 3.07(m, 2H), 2.24(m, 1 H), 1.94(d, J=10.5 Hz, 1 H). GCMS  $m/e$  286( $M^+$ ).

C) 2,2,2-三氟-1-(5-氧杂-7,13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯)-乙酮(Goldstein, S. W.; Dambek, P. J. J. Het. Chem.1990, 27, 335.)

氮气氛下混合 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-5-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-乙酮(150 mg, 0.524 mmol)、原甲酸三甲酯(0.19 ml, 1.73 mmol)、对甲苯磺酸吡啶鎓 (PPTS, 18 mg, 0.07 mmol)和二甲苯(10 ml), 并在 135℃下搅拌 18 小时。冷却混合物, 用 H<sub>2</sub>O 处理并用乙酸乙酯萃取。将萃取物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤、浓缩并层析纯化得到一种油(110 mg, 71%)。(TLC 20% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.40)。

D) 5-氧杂-7,13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯盐酸盐

在甲醇(5 ml)中搅拌 2, 2, 2-三氟-1-(5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2(10), 3, 6, 8-四烯)-乙酮(110 mg, 0.37 mmol)并用在 H<sub>2</sub>O(2 ml)中的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(78 mg, 0.74 mmol)处理。将搅拌的混合物加热至 80℃, 持续 2 小时, 浓缩成固体, 用 H<sub>2</sub>O 稀释, 并用乙酸乙酯(3×40 ml)萃取。将产物萃取至 1N HCl 水溶液(2×40 ml), 用乙酸乙酯洗涤, 然后用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中和至 pH~10。将产物用乙酸乙酯(3×40 ml)萃取, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩并进行硅胶层析以生产一种油。(TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.19)。

将此油溶于甲醇并用 3N HCl 乙酸乙酯溶液(4 ml)处理, 然后浓缩, 在最少量的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中搅拌, 并用己烷饱和。18 小时后, 过滤收集产物(55 mg, 63%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.47(s, 1H), 7.70(s, 1 H), 7.65(s, 1H), 3.41(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.10(d, J=12.5 Hz, 2H), 2.47(m, 1H), 2.15(d, J=11.0 Hz, 1H)。APCI MS  $m/e$  201.03[(M+1)<sup>+</sup>].

### 实施例 29

#### 6-甲基-5-氧杂-7,13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 6, 8-四烯盐酸盐

##### A) 2,2,2-三氟-1-(6-甲基-5-氧杂-7,13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 6, 8-四烯)-乙酮

在氮气氛下将 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-5-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]-十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-乙酮 (150 mg, 0.524 mmol)、原乙酸三乙酯 (0.34 ml, 1.83 mmol)、对甲苯磺酸吡啶鎓 (PPTS, 20 mg, 0.08 mmol) 和二甲苯 (10 ml) 混合, 并在 135 °C 下搅拌 18 小时。如实施例 28C 进行处理、分离和纯化得到此标题化合物 (90 mg, 55%)。

##### B) 6-甲基-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 6, 8-四烯盐酸盐

在甲醇 (5 ml) 中搅拌 2, 2, 2-三氟-1-(6-甲基-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 6, 8-四烯)-乙酮 (90 mg, 0.30 mmol), 并用在 H<sub>2</sub>O (2 ml) 中的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61 mg, 0.58 mmol) 处理。将搅拌的混合物加热至 80 °C, 持续 2 小时, 浓缩至固体, 用 H<sub>2</sub>O 稀释, 并用乙酸乙酯 (3×40 ml) 萃取。将溶液干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、浓缩, 并进行硅胶层析产生一种油。(TLC 10% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.18)。<sup>1</sup>H NMR (游离碱) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.72 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.98 (d, J=10.5 Hz, 1H)。

将此油溶于甲醇并用 3N HCl 乙酸乙酯 (4 ml) 处理, 然后浓缩, 在最少量的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中搅拌, 并用己烷饱和。18 小时后, 过滤收集产物 (10 mg, 13%)。APCI MS *m/e* 215.2 [(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. > 250 °C。

### 实施例 30

#### 2-氟-N-(4-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]-

### 十二-2(7), 3, 5-三烯-5-基)-苯甲酰胺盐酸盐

在氮气氛下混合 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-5-氨基-10-氮杂-三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>])十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-乙酮 (150 mg, 0.524 mmol)、2-氟苯甲酰氯 (0.07 ml, 0.576 mmol)、对甲苯磺酸吡啶鎓 (PPTS, 20 mg, 0.08 mmol)、吡啶 (0.046 ml, 0.576 mmol) 和二甲苯 (5 ml), 并在 135℃ 下搅拌 18 小时。24 小时后, 再加入 PPTS (50 mg), 并在 135℃ 下将此物质再搅拌 24 小时。如上述进行处理得到粗制品 (145mg, 0.375mmol), 将此产物与在甲醇 (5 ml) 和 H<sub>2</sub>O (2 ml) 中的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80 mg, 0.75 mmol) 混合, 并加热至回流。3 小时后, 将反应物冷却, 并用水稀释, 然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×40 ml) 萃取, 通过棉花塞干燥, 然后层析除去基线杂质 (5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>))。用过量的 3N HCl 乙酸乙酯处理原料, 然后将其溶于最少量的甲醇, 并用 Et<sub>2</sub>O 将溶液饱和并搅拌。搅拌 4 小时后, 过滤收集产物 (85 mg, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.99 (m, 2H), 7.59 (m, 1 H), 7.36-7.23 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 2.99 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.96 (d, J=10.5 Hz, 1 H)。APCI MS *m/e* 313.1 [(M+1)<sup>+</sup>]. M. p. 125-130℃ (升华)。

### 实施例 31

#### 4-氯-10-氮杂三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]-十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

#### A) 1-(4-氯-10-氮杂-三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>])十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

如下制备氯化铜(I) (CuCl): 将 CuSO<sub>4</sub> (4.3 g) 和 NaCl (1.2 g) 溶于热 H<sub>2</sub>O (14 ml)。将亚硫酸氢钠 (NaHSO<sub>3</sub>) (1 g) 和氢氧化钠 (NaOH) (690 mg) 溶于 H<sub>2</sub>O (7 ml), 并在 5 分钟内加入热酸性溶液。将沉淀的白色固体过滤, 并用水洗涤。

将 1-(4-氨基-10-氮杂-三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>])十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (460 mg, 1.7 mmol) 溶于 H<sub>2</sub>O (2 ml) 和浓 HCl 溶液 (1 ml), 然后冷却至 0℃, 并用在 H<sub>2</sub>O (1 ml) 中的亚硝酸钠 (NaNO<sub>2</sub>) (275 mg) 溶液逐滴处理。10 分钟内往所得的溶液加入在浓 HCl 溶

液(2 ml)中的 CuCl(202 mg, 如上述制备, 2.04 mmol)(观察到气体产生)。将所得的溶液加热至 60℃, 持续 15 分钟, 然后冷却至室温, 并用乙酸乙酯(4×30 ml)萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后, 将溶液过滤并浓缩成一种油, 通过二氧化硅滤垫将此油过滤以除去基线杂质, 用 50%乙酸乙酯/己烷洗脱得到一种油(470 mg, 95%)。

B) 4-氯-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

将在甲醇(30 ml)和 H<sub>2</sub>O(10 ml)中的 1-(4-氯-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(470 mg, 1.62 mmol)和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(344 mg, 3.24 mmol)加热至回流。2 小时后, 将反应物冷却, 并用水稀释, 然后用乙酸乙酯(4×40 ml)萃取, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩成一种黄色油。用过量的 3N HCl 乙酸乙酯处理原料, 并浓缩, 然后溶于最少量的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 用己烷饱和溶液并搅拌。搅拌 4 小时后, 过滤收集产物(155 mg, 42%)。<sup>1</sup>H NMR(游离碱)(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15(m, 2H), 7.09(d, J=8.0 Hz, 1H), 3.00-2.94(m, 4H), 2.68, (m, 2H), 2.38(m, 1H), 1.92(d, J=10.5 Hz, 1H)。<sup>1</sup>H NMR(HCl 盐)(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.30-7.20(m, 3H), 3.30-3.15(m, 6H), 2.37(m, 1H), 1.89(d, J=11.0 Hz, 1H)。APCI MS *m/e* 194.1[(M+1)<sup>+</sup>]

实施例 32

10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基氰化物盐酸盐

A) 1-(4-碘-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

将 1-(4-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(500 mg, 1.85 mmol)溶于 H<sub>2</sub>O(5 ml)和浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液(0.5 ml), 然后冷却至 0℃, 并用在 H<sub>2</sub>O(2 ml)中的亚硝酸钠(NaNO<sub>2</sub>)(140 mg, 2.04 mmol)溶液逐滴处理。10 分钟内加入在 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液(0.5 ml)中的碘化钾(460 mg, 2.78 mmol)(反应变成暗红色)。将

所得的溶液加热至室温并搅拌 18 小时。用  $\text{NaHSO}_3$  和水 (pH 2.5) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (4×30 ml) 萃取。干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 后, 将溶液过滤并浓缩至一种黄色油, 将此油经硅胶层析得到一种黄色油 (260 mg, 37%)。 (TLC 30% 乙酸乙酯/己烷  $R_f$  0.70)。 (如上述完成 5.4 g 的量得到 5 g, 67%)。

B) 4-碘-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯

在甲醇 (250 ml) 中搅拌 1-(4-碘-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (5 g, 13.1 mmol) 和 37% 饱和  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液 (50 ml) 2 小时, 然后浓缩并与甲醇 (2×50 ml) 共沸。在 1, 4-二噁烷 (75 ml) 中搅拌所得的产物, 并用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液 (15 ml) 处理。向此混合物中加入二碳酸二叔丁酯 (5.71 g, 26.2 mmol)。搅拌 18 小时后, 用  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) 处理反应物, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4×30 ml) 萃取, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤, 浓缩并进行硅胶层析 (TLC 20% 乙酸乙酯/己烷) 得到产物, 为一种油 (4.9 g, 98%)。

C) 4-氟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯 (采用以下所述方法: House, H. O.; Fischer, W. F. J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1969, 3626.)

在无水 DMF (6 ml) 中混合  $\text{CuCN}$  (108 mg, 1.21 mmol) 和  $\text{NaCN}$  (59 mg, 1.21 mmol), 并在  $\text{N}_2$  气氛下加热至  $150^\circ\text{C}$ 。20 分钟内形成溶液。向此溶液加入在 DMF (3.5 ml) 中的 4-碘-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯 (232 mg, 0.6 mmol), 并在  $150^\circ\text{C}$  下将此混合物搅拌 18 小时。将反应物冷却, 用 50% 饱和  $\text{NaCl}$  水溶液稀释, 并用 50% 乙酸乙酯/己烷 (3×30 ml) 萃取。干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并浓缩后, 色谱法分离产物 (86mg, 50%)。 (TLC 20% 乙酸乙酯/己烷  $R_f$  0.28)。

D) 10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基氟化物盐  
酸盐

用 3N HCl 乙酸乙酯 (6 ml) 处理 4-氟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯, 并加热至回流, 持续 2 小时, 然后浓缩, 溶于最少量的用 Et<sub>2</sub>O 饱和的甲醇, 并搅拌 18 小时。过滤收集产物 (49mg, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.66 (br s, NH), 7.86 (br s, NH), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.49 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.33-2.97 (m, 6H), 2.17 (m, 1H), 2.01 (d, J=11.0 Hz, 1H)。GCMS *m/e* 184 (M<sup>+</sup>)。M. p. 268-273 °C。

### 实施例 33

#### 3-(10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-5-甲基-1, 2, 4-噁二唑盐酸盐

在乙醇 (10 ml) 中搅拌 4-氟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯 (300 mg, 1.1 mmol)。往此溶液加入羟基胺盐酸盐 (382 mg, 5.5 mmol) 和 NaOH (242 mg, 6.05 mmol), 并将混合物加热至回流。45 分钟后, 冷却反应物, 用 H<sub>2</sub>O 稀释, 并用乙酸乙酯萃取。干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 有机层并浓缩得到一种黄色固体 (110 mg, 0.35 mmol)。将此固体溶于吡啶 (1 ml), 用乙酰氯 (0.03 ml, 0.415 mmol) 处理, 并加热至 100 °C, 持续 18 小时。冷却反应物, 用 H<sub>2</sub>O 处理并用乙酸乙酯萃取。用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤有机萃取物, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。硅胶层析得到产物 (50 mg, 0.15 mmol)。 (25% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.18)。用 2N HCl 甲醇 (10 ml) 处理此产物, 加热至 70 °C, 持续 1 小时, 冷却, 浓缩, 并从甲醇/Et<sub>2</sub>O 重结晶得到产物 (15 mg)。APCI MS *m/e* 242.2 [(M+1)<sup>+</sup>]。

### 实施例 34

#### 1-(10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-1-乙酮盐酸盐

A) 1-(4-乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

将 1-(10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(253 mg, 1.0 mmol)和 AcCl(0.68 ml, 10 mmol)溶于 DCE(3 ml), 并用氯化铝(AlCl<sub>3</sub>)(667 mg, 5.0 mmol)处理。将所得的黄色混合物搅拌 30 分钟, 然后倾入冰和饱和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20 ml)。搅拌 20 分钟后, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×30 ml)萃取混合物。通过棉花塞干燥有机层, 然后浓缩至一种橙黄色油(255 mg, 86%)。

B) 4-乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯

在甲醇(30 ml)中将 1-(4-乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟乙酮(1.3 g, 4.37 mmol)和 37% NH<sub>4</sub>OH 水溶液(10 ml)搅拌 3 小时, 然后浓缩并与甲醇(2×50 ml)共沸。(此产物可以直接转化成 HCl 盐: 参见下一实施例。)在 1, 4-二噁烷(20 ml)中搅拌所得的产物, 并用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(5 ml)处理。往此溶液加入二碳酸二叔丁酯(1.91 g, 8.74 mmol)。搅拌 2 小时后, 用 H<sub>2</sub>O(50 ml)处理反应物, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4×30 ml)萃取, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩并层析得到一种油(1.3 g, 100%)。(TLC 40% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.56)。

C) 1-(10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-1-乙酮盐酸盐

用过量的 3N HCl 乙酸乙酯处理 4-乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯(190 mg, 0.63 mmol), 并加热至 70 °C, 持续 1 小时, 然后浓缩并溶于最少量的甲醇。用 Et<sub>2</sub>O 饱和所得的溶液并搅拌。18 小时后, 过滤收集白色结晶产物(81 mg, 54%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75(br s, NH), 7.89(s, 1H), 7.88(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74(br s, NH), 7.44(d, J=8.0 Hz, 1H), 3.33(br s, 2H), 3.22(br s, 2H), 3.00(br m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.17(m, 1H), 2.02(d, J=11.0 Hz, 1H)。GCMS *m/e* 201(M<sup>+</sup>)。M. p. 198-202 °C。



### 实施例 35

10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-醇盐酸盐

A) 乙酸 10-三氟乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基酯

在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) 中搅拌 1-(4-乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (2.5 g, 8.41 mmol) 和 3-氯过苯甲酸 (m-CPBA) (7.5 g, 42 mmol), 并加热至 40℃, 持续 18 小时。将混合物冷却至室温, 然后用二甲硫 (Me<sub>2</sub>S) (3 ml, 40.8 mmol) 处理, 并搅拌 24 小时。将所得的混合物倾入冰和饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (100 ml), 然后用 Et<sub>2</sub>O (4×40 ml) 萃取。用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (3×40 ml) 洗涤有机层, 然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 并浓缩得到一种油 (1.83 g, 69%)。 (TLC 乙酸乙酯 R<sub>f</sub> 0.80)。

B) 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-乙酮

在甲醇 (20 ml) 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15 ml) 中将乙酸 10-三氟乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基酯 (900 mg, 2.87 mmol) 搅拌 48 小时。将混合物浓缩, 用 H<sub>2</sub>O 稀释, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 ml) 萃取, 然后通过棉花塞干燥。经硅胶层析得到纯产物 (420 mg, 54%)。 (TLC 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> R<sub>f</sub> 0.44)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.16 (br s, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.97 (d, J=11.0 Hz, 1H)。

C) 10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-醇盐酸盐

将 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基) 乙酮 (50 mg, 0.184 mmol) 溶于甲醇/H<sub>2</sub>O (3/1, 5 ml), 用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (s) (40 mg, 0.369 mmol) 处理, 并加热至 65℃, 持续 2 小时。

浓缩混合物，用 H<sub>2</sub>O 稀释，并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 ml) 萃取，然后通过棉花塞干燥。通过硅胶塞过滤得到一种油 (10% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，用 3N HCl 乙酸乙酯溶液 (3 ml) 处理此油，然后浓缩，溶于最少量的用 Et<sub>2</sub>O 饱和的甲醇，并搅拌。18 小时后，过滤收集白色结晶产物 (10 mg, 26%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.32-3.28 (4H), 3.09 (dd, J=14.5, 12.0 Hz, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.03 (d, J=11.0 Hz, 1H)。APCI MS *m/e* 176.2 [(M+1)<sup>+</sup>]。M. p. 308 (分解) °C。

### 实施例 36

7-甲基-5-氧杂-6, 13-二氮杂四环 [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]

十五-2,4(8), 6, 9-四烯盐酸盐

A) 1-(4-乙酰基-5-羟基-10-氮杂-三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]) 十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

将乙酸 10-三氟乙酰基-10-氮杂-三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] 十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基酯 (800 mg, 2.55 mmol) 与 AlCl<sub>3</sub> (1.0 g, 7.65 mmol) 混合，并加热至 170 °C，持续 2 小时。将混合物冷却，并用 1 N HCl 水溶液 (20 ml)，处理，用乙酸乙酯萃取，并干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。层析得到一种油 (190 mg, 24%)。 (TLC 乙酸乙酯 R<sub>f</sub> 0.75)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.58 (s, 0.5H), 12.52 (s, 0.5H), 7.53 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.97 (br d, J= 11.2 Hz, 1H)。

B) 2, 2, 2-三氟-1-[4-羟基-5-(1-羟基亚氨基-乙基)-10-氮杂-三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]) 十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基]-乙酮

在甲醇 (4 ml) 和 H<sub>2</sub>O (1 ml) 中混合 1-(4-乙酰基-5-羟基-10-氮杂-三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]) 十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (190 mg, 0.605 mmol)、羟基胺 HCl (99 mg, 1.21 mmol) 和乙酸钠 (118 mg, 1.21 mmol)，并加热至 65 °C，持续 18 小时。将混合物冷却，用 H<sub>2</sub>O

稀释，并用乙酸乙酯萃取，将其干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，过滤，并浓缩得到一种黄色油(177 mg, 93%)。

C) 2, 2, 2-三氟-7-甲基-5-氧杂-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2, 4(8), 6, 9-四烯-乙酮

在 DCE(3 ml) 中搅拌上述的油，2, 2, 2-三氟-1-[4-羟基-5-(1-羟基氨基-乙基)-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基]-乙酮(177 mg, 0.54 mmol)，用三乙胺(0.4 ml, 2.8 mmol)和乙酐( $\text{Ac}_2\text{O}$ )(0.3 ml, 2.8 mmol)处理，然后搅拌 18 小时。用  $\text{H}_2\text{O}$  处理反应物，并用乙酸乙酯萃取。干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )萃取物，过滤，并浓缩得到一种黄色油，将此油溶于无水 DMF(3 ml)，并用在油中的 60% NaH(32 mg, 1.08 mmol)处理。搅拌 18 小时后，再加入在油中的 60% NaH(33 mg)，并将混合物搅拌 2 小时。用  $\text{H}_2\text{O}$ (5 ml)淬灭反应，并用 80% 乙酸乙酯/己烷(3×30 ml)萃取。用  $\text{H}_2\text{O}$ (3×20 ml)洗涤有机层，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，过滤，浓缩，并层析得到一种油(40% 乙酸乙酯/己烷  $R_f$  0.56)。

D) 7-甲基-5-氧杂-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2, 4(8), 6, 9-四烯盐酸盐

使用实施例 9C 中所述方法，将 2, 2, 2-三氟-7-甲基-5-氧杂-6, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]十五-2, 4(8), 6, 9-四烯-乙酮转化为此标题化合物。用 3N HCl 乙酸乙酯溶液(3 ml)处理此化合物，浓缩，并溶于最少量的用己烷饱和的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，并搅拌。18 小时后，过滤收集白色结晶产物(18 mg, 总共 13%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.72(s, 1H), 7.63(s, 1H), 3.42-2.98(m, 6H), 2.50(s, 3H), 2.23(m, 1H), 2.08(d,  $J=10.5$  Hz, 1H)。APCI MS  $m/e$  215.2[( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>]。

实施例 37

4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐和 4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-10-氮杂-

三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

将 1-(4-乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(1.0 g, 3.3 mmol)和二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(DMF-DMA)(4.0 g, 33.6 mmol)加热至 140℃, 持续 18 小时。冷却后, 过滤结晶沉淀, 并用乙酸乙酯(690 mg, 58%)清洗。

将上述固体, 3-二甲氨基-1-(10-三氟乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]-十二-2(7), 3, 5-三烯-4-基)-丙烯酮(200 mg, 0.56 mmol)溶于乙醇(2 ml), 并用 5N HCl 乙醇溶液(0.1 ml)处理, 然后用甲胍(0.6 mmol)处理。将所得的混合物加热至 70℃, 持续 4 小时。将混合物冷却, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。经硅胶层析得到区域异构产物的 3/1 混合物(130 mg, 68%)。(TLC 50% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.40)。

在甲醇(10 ml)和 H<sub>2</sub>O(5 ml)中将上述油(130 mg, 0.388 mmol)和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(82 mg, 0.775 mmol)搅拌 18 小时。冷却后, 用水稀释反应物, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 通过棉花塞干燥并浓缩。经硅胶层析纯化产物, 并浓缩成一种油。用 2N HCl 甲醇得到盐, 浓缩, 并从甲醇/乙酸乙酯重结晶得到区域异构吡唑的 3/1 混合物(85 mg, 58%)。(5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.25)。TFA-前体 APCI MS *m/e* 336.2[(M+1)<sup>+</sup>].

实施例 38

4, 5-二氯-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

A) 1-(4, 5-二氯-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(根据 Campaigne, E.; Thompson, W. J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1950, 72, 629.)

在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml)中搅拌 1-(10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(539 mg, 2.1 mmol), 并用 ICl<sub>3</sub>(982 mg, 4.21 mmol)处理。将所得的橙色溶液搅拌 0.5 小时, 倾入饱和 NaHSO<sub>3</sub> 水溶液(25 ml), 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×25 ml)萃取, 通过棉花塞干燥, 并浓缩成

一种油(570 mg, 84%) (TLC 50% 乙酸乙酯/己烷  $R_f$  0.62)。

B) 4, 5-二氯-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐  
酸盐

在甲醇(25ml)中搅拌 1-(4, 5-二氯-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟乙酮(570 mg, 1.75 mmol), 并用在 H<sub>2</sub>O(5 ml)中的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5 g, 47 mmol)处理。将此搅拌的混合物加热至 70℃, 持续 4 小时, 浓缩至固体, 用 H<sub>2</sub>O 稀释, 并用乙酸乙酯(3×40 ml)萃取。将产物萃取至 1 N HCl 水溶液(2×40 ml), 用乙酸乙酯洗涤, 然后用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中和至 pH~10。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×40 ml)萃取产物, 通过棉花塞过滤, 并浓缩成一种油(400 mg, 100%)。

将此油溶于甲醇, 用 3N HCl 乙酸乙酯溶液(4 ml)处理并浓缩, 然后将其溶于最少量的甲醇, 其用 Et<sub>2</sub>O 饱和, 并搅拌 18 小时。过滤收集产物(210 mg, 45%)。(TLC 50% 乙酸乙酯/己烷(NH<sub>3</sub>)  $R_f$  0.08)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.58(s, 2H), 3.33-2.97(m, 6H), 2.18(m, 1H), 1.99(d, J=10.5 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 141.02, 130.60, 126.58, 45.54, 40.55, 38.30。GCMS  $m/e$  227, 229(M<sup>+</sup>)。M. p. 283-291℃。

实施例 39

N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-二甲基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]-  
十二-2(7), 3, 5-三烯-4-磺酰胺盐酸盐

A) 10-三氟乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-  
三烯-4-磺酰氯

将 1-(10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(530 mg, 2.1 mmol)加到氯磺酸(2 ml, 30 mmol), 并搅拌 5 分钟。用冰淬灭混合物, 用乙酸乙酯萃取, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩得到一种油(640 mg, 87%)。(TLC 30% 乙酸乙酯/己烷  $R_f$  0.15)。

B) N<sup>4</sup>, N<sup>4</sup>-二甲基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯

-4-磺酰胺盐酸盐

在 THF (10 ml) 中搅拌 10-三氟乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-磺酰氯 (320 mg, 0.9 mmol), 并用 40% Me<sub>2</sub>NH/H<sub>2</sub>O (1.5 ml) 处理。10 分钟后, 浓缩混合物, 并进行硅胶层析 (TLC 30% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.31) 得到一种油 (256 mg, 78%)。将此物质溶于甲醇 (6 ml) 和 NH<sub>4</sub>OH (2ml), 并搅拌 18 小时。浓缩混合物, 并与甲醇共沸 (3 次)。将所得的油溶于甲醇, 并用 3N HCl 乙酸乙酯溶液 (4 ml) 处理, 浓缩, 溶于最少量的甲醇, 其用 Et<sub>2</sub>O 饱和, 并搅拌 18 小时。过滤收集产物, 为一种白色粉末 (163 mg, 59%)。 (TLC 10% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.54)。<sup>1</sup>H NMR (数据, 游离碱) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.07 (dd, J=12.5, 2.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.45 (m, 1H), 2.00 (d, J=11.0 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 128.43, 124.16, 122.75, 46.67, 46.55, 42.11, 39.44, 37.81。GCMS *m/e* 266 (M<sup>+</sup>)。 (数据 HCl 盐) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.68-7.52 (3H), 3.38 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.04 (d, J=11.0 Hz, 1H)。GCMS *m/e* 266 (M<sup>+</sup>)。C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>HCl 分析计算值: C, 51.56; H, 6.32; N, 9.25; 实测值: C, 51.36; H, 6.09; N, 9.09。

实施例 404-(1-吡咯烷基磺酰基)-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]-十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

通过在实施例 39B 中所述偶合步骤中的吡咯啉取代, 由 10-三氟乙酰基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-4-磺酰氯 (320 mg, 0.9 mmol) 制备吡咯烷类似物。分离 TFA 产物为一种油 (314 mg, 89%)。如实施例 39B 的去保护和转化为盐得到一种白色粉末 (189 mg, 63%)。 (TLC 10% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.60)。 (TLC 50% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.65)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.30-3.15 (m, 8H), 3.00 (m 2H), 2.39 (m,

1H), 1.98(d, J=11.5Hz, 1H), 1.72(m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.91, 144.08, 136.65, 127.90, 124.18, 122.36, 50.43, 47.87, 46.80, 46.63, 42.11, 39.63, 25.10. APCI MS  $m/e$  293[(M+1) $^+$ ]. (数据 HCl 盐)  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.78(br s, NH), 8.1(br s, NH), 7.73(d, J=1.5Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.53(d, J=8.0 Hz, 1H), 3.39-3.01(10H), 2.21(m, 1H), 2.04(d, J=11.0 Hz, 1 H), 1.66(m, 4H). GCMS  $m/e$  292(M $^+$ ).  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{HCl} \cdot 1/2$  甲醇分析计算值: C, 54.07; H, 6.47; N, 8.51. 实测值: C, 53.98; H, 6.72; N, 8.12.

#### 实施例 41

##### 5, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2, 4(8), 9-三烯-6-酮盐酸盐

(此标题化合物的制备根据以下所述方法: Quallich, G. J.; Morrissey, P. M. Synthesis (合成) 1993, 51-53, 处理 4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-甲酸叔丁酯作为邻氟苯基部分的等同物).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.42(s, NH), 9.88(br s, NH), 7.52(br s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.79(s, 1H), 3.41(d, J=5.0 Hz, 2H), 3.35-3.13(m, 4H), 2.93(m, 2H), 2.12(m, 1H), 1.95(d, J=11.5 Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  215.2[(M+1) $^+$ ].

#### 实施例 42

##### 6-氧-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 6, 8-四烯盐酸盐

(关于参考资料, 参见: Nachman, R. J. J. Het. Chem. 1982, 1545.) 在 THF(10 ml) 中搅拌 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-5-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-乙酮(317 mg, 1.11 mmol), 用羰基二咪唑(269 mg, 1.66 mmol) 处理, 并加热至 60  $^{\circ}\text{C}$ , 持续 18 小时. 浓缩混合物, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 ml) 稀释, 并用 1 N HCl 水溶液(3 $\times$ 10 ml) 洗. 通过棉花塞干燥有机层, 浓缩, 并经硅胶层析(50%乙酸乙酯/己烷)

得到一种油 (130 mg)。通过在实施例 9C 中所述方法将此物质转化为此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.78 (s, NH), 9.56 (br s, NH), 7.63 (br s, NH), 7.24 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.26 (br s, 2H), 3.16 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 2.93 (br s, 1 H), 2.18 (m, 1H), 1.97 (d, J=11.0 Hz, 1 H)。APCI MS *m/e* 217.2 [(M+1)<sup>+</sup>].

### 实施例 43

6-苄基-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 6, 8-四烯盐酸盐

根据实施例 47 中所述方法将 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-5-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-乙酮和苄基-乙酰氯转化为此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36-7.24 (5H), 4.29 (s, 2H), 3.46 (d, J=2.5 Hz, 2H), 3.39 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.18 (2H), 2.42 (m, 1H), 2.15 (d, J=11.5 Hz, 1H)。APCI MS *m/e* 291.2 [(M+1)<sup>+</sup>].

### 实施例 44

3-苄基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

A) 5-氟-1, 4-二氢-1, 4-亚甲基-萘和 5-碘-1, 4-二氢-1, 4-亚甲基-萘

(Eisch, J. J.; Burlinson, N. E. J. Amer. Chem. Soc. (美国化学学会会志) 1976, 98, 753-761. Paquette, L. A.; Cottrell, D. M.; Snow, R. A. J. Amer. Chem. Soc. (美国化学学会会志) 1977, 99, 3723-3733.)

在配备带有 N<sub>2</sub> 流动接头的非均衡添加漏斗、磁力搅拌器和配有 N<sub>2</sub> 流动接头的有效冷凝器的经火焰干燥的 2L 3 颈圆底烧瓶中, 在无水 THF (1000 ml) 中搅拌镁屑 (9.37 g, 385 mmol)。将烧瓶搅拌并通过可移动加热罩加热至回流。加入 2, 6-二氟-碘苯 (0.3 g), 然后加入在 THF 中的 3N EtMgBr (0.3 ml)。往添加漏斗装入环戊二烯 (24.24 g, 367 mmol)



与 2, 6-二氟-碘苯 (88.0 g, 367 mmol) 的紧密混合物。加入少部分 (~1 ml) 的紧密混合物以帮助引发反应 (~4 次)。~15 分钟后, 反应开始 (放热, 和蒸汽冷凝), 并在加入添加漏斗内容物期间必要地保持加热。将反应保持在回流 ~1 小时 (GCMS 法测得无 SM)。

将反应物冷却至室温并用 H<sub>2</sub>O (200 ml) 淬灭, 然后加入 1 N HCl 水溶液 (200 ml) 以溶解固体。用己烷 (4×150 ml) 萃取产物, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (150 ml) 洗涤合并的有机层, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 通过二氧化硅塞过滤并用己烷清洗, 浓缩至一种油 (70 g)。硅胶层析, 用己烷洗脱得到两个批量 (9.0 和 21.0 g), 其主要包含 5-碘-1, 4-二氢-1, 4-亚甲基-萘。 (TLC 己烷 R<sub>f</sub> 0.63)。

#### B) 5-碘-1, 2, 3, 4-四氢-1, 4-亚甲基-萘-2, 3-二醇

在丙酮 (90 ml) 和 H<sub>2</sub>O (13 ml) 中搅拌 5-碘-1, 4-二氢-1, 4-亚甲基-萘 (20 g) 和 N-甲基吗啉 N-氧化物 (17.61 g, 130 mmol)。往此混合物中加入 OsO<sub>4</sub> 溶液 (0.2 ml, 2.5 重量% 溶液, 在叔丁醇中, 0.02 mmol)。144 小时后, 加入硅酸镁载体 (5 g) 和饱和 NaHSO<sub>3</sub> 水溶液 (3 ml), 并搅拌 1/2 小时。通过 C 盐滤垫过滤混合物, 将滤液浓缩得到一种油, 对其进行硅胶层析纯化, 用己烷至 100% 乙酸乙酯梯度洗脱得到一种黄色固体 (13.73 g)。APCI MS *m/e* 301.1 [(M-1)<sup>+</sup>]。

#### C) 10-苄基-3-碘-10-氮杂-三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] 十二-2(7), 3, 5-三烯

在二氯乙烷 (25 ml) 和 H<sub>2</sub>O (75 ml) 中剧烈搅拌 5-碘-1, 2, 3, 4-四氢-1, 4-亚甲基-萘-2, 3-二醇 (8.33 g, 27.6 mmol) 和 Et<sub>3</sub>NBnCl (10 mg), 然后用高碘酸钠 (6.17 g, 29.0 mmol) 处理。1.5 小时后, 分层并用 DCE (2×40 ml) 萃取水层。用 H<sub>2</sub>O (4×30 ml) 洗涤有机层直至没有观察到淀粉碘化物试纸反应, 然后用饱和 NaCl 水溶液 (30 ml) 洗涤。通过棉花塞干燥有机层, 用苄胺 (3.16 ml, 29.0 mmol) 处理, 并搅拌 2 分钟, 然后将其转入添加漏斗。约 10 分钟内将此溶液加到剧烈搅拌的冷却的 (0℃)

在 DCE (150 ml) 中的  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  (18.72 g, 88.0 mmol) 混合物。加入完成后, 在不冷却的情况下将混合物搅拌 2 小时。用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (100 ml) 淬灭混合物, 并搅拌 1 小时, 然后分层, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×50 ml) 萃取水层。用饱和  $\text{NaCl}$  水溶液 (50 ml) 洗涤合并的有机层, 通过棉花塞干燥并浓缩。硅胶层析得到一种油 (6.3 g, 61%)。 (TLC 5% 乙酸乙酯/己烷  $R_f$  0.10)。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.28–7.22 (m, 3H), 7.13 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.98–6.94 (m, 3H), 3.58 (AB dd,  $J=14.2$  Hz, 2H), 3.26 (br s, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.04 (br d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 2.83 (br d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 2.47 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 2.39 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.72 (d,  $J=10.5$  Hz, 1H)。 APCI MS  $m/e$  376.0 [(M+1) $^+$ ]。

D) 10-苄基-3-苯基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯

(关于讨论, 参见: Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. (化学综述) 1995, 95, 2457–2483.) 在 10/1 乙醇/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) 中混合 10-苄基-3-碘-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯 (375.3 mg, 1.0 mmol)、乙酸钾 (785 mg, 8.0 mmol) 和苯基硼酸 (183 mg, 1.5 mmol)。将此混合物脱气 (3 真空/ $\text{N}_2$  循环), 用四(三苯膦)钯(0) (57.5 mg, 0.05 mmol) 处理, 并加热至 90  $^\circ\text{C}$ , 持续 18 小时。将反应物冷却, 用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释, 并用  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×50 ml) 萃取。用盐水 (50 ml) 洗涤有机层, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 并浓缩得到一种油 (180 mg, 55%)。 (TLC 4% 乙酸乙酯/己烷  $R_f$  0.18)。 GCMS  $m/e$  325 (M) $^+$ 。

E) 3-苯基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

采用实施例 2D 中所述条件, 将 10-苄基-3-苯基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯转化成此标题化合物。 (TLC 10% 甲醇/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{NH}_3$ )  $R_f$  0.30)。 (关于游离碱的数据)。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  7.46-7.15(8H), 3.17(br s, 1H), 3.01(m, 2H), 2.93(d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 2.72(dd,  $J=10.5, 2.5$  Hz, 1H), 2.63(dd,  $J=10.5, 2.5$  Hz, 1H), 2.41(m, 1H), 1.91(d,  $J=10.5$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  236.2[(M+1)<sup>+</sup>]. (HCl 盐) M. p. 262-265°C. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N.HCl. 1/3H<sub>2</sub>O 分析计算值: C, 73.26; H, 6.86; N, 5.19. 实测值 C, 73.50; H, 6.77; N, 5.04.

### 实施例 45

3-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐  
A) 10-苄基-3-硼酸-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三  
烯

在-78°C和氮气氛下, 在无水 THF(40 ml)中搅拌 10-苄基-3-碘-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯(3.0 g, 7.99 mmol), 并用 n-BuLi(3.84 ml 在己烷中的 2.5M 溶液, 9.59 mmol)逐滴处理。10 分钟后, 滴加入三异丙基硼酸盐(4.61 ml, 20.0 mmol)。~1/2 小时后, 将反应物倾入饱和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液, 搅拌 5 分钟, 用乙酸乙酯(3×50 ml)萃取, 并浓缩。将残余物溶于 30% Et<sub>2</sub>O/己烷, 并用 1 N NaOH 水溶液(4×50 ml)萃取。用浓 HCl 处理合并的碱性水层达到 pH 8, 用乙酸乙酯(4×25 ml)萃取, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并进行汽提。硅胶层析, 先用 3% 乙酸乙酯/己烷洗脱以除去非极性组分, 然后用 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱得到此标题化合物。(TLC 25% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.60)。

B) 10-苄基-3-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-  
三烯

将溶于 THF(5 ml)中的 10-苄基-3-硼酸-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯(140 mg, 0.48 mmol)用 N-甲基吗啉-N-氧化物(64.5 mg, 0.48 mmol)处理, 并使其回流 1 小时。将反应物浓缩, 经硅胶层析得到产物。(TLC 25% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.18)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.18-7.15(3H), 7.04(dd,  $J=8.0, 7.0$  Hz, 1H), 6.95(m, 2H), 6.75(d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 6.59(dd,  $J=8.0, 1.0$  Hz, 1H), 3.53(br s,

OH), 3.51(AB d,  $J=14.0$  Hz, 2H), 3.28(br s, 1H), 3.06(br s, 1H), 2.91(dd,  $J=8.5, 1.5$  Hz, 1H), 2.79(ddd,  $J=8.5, 1.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.42(d,  $J=11.0$  Hz, 1H), 2.39(d,  $J=11.0$  Hz, 1 H), 2.23(m, 1H), 1.65(d,  $J=10.5$ Hz, 1 H). APCI MS  $m/e$  266.5[(M+1)<sup>+</sup>].

C) 3-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

通过实施例 1D 中所述方法将 10-苄基-3-羟基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯(160 mg, 0.60 mmol)转化为此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.15(dd,  $J=8.0, 7.5$  Hz, 1H), 6.84(d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.76(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.51(br s, 1H), 3.33-3.25(3H), 3.16(d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 3.09(d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 2.29(m, 1H), 2.02(d,  $J=11.0$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  175.8[(M+1)<sup>+</sup>]. (HCl 盐) M. p. 253-255 °C.

实施例 46

4, 5-二氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯盐酸盐

通过实施例 1 和 2 中所述方法, 从 2, 4, 5-三氟溴苯开始制备此标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31(t,  $J=8.5$  Hz, 2H), 3.48-3.13(6H), 2.38(m, 1H), 2.11(d,  $J=11.5$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  196.2[(M+1)<sup>+</sup>]. (HCl 盐) M. p. 301-303 °C. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N.HCl. 1/6H<sub>2</sub>O 分析计算值: C, 56.30; H, 5.30; N, 5.97. 实测值: C, 56.66; H, 5.41; N, 5.96.

实施例 47

6-乙基-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 6, 8-四烯盐酸盐

根据实施例 30 和 Goldstein, S. W.; Dambek, P. J. J. Het. Chem.

1990, 27, 335 中所述方法, 将 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-5-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-乙酮和丙酰氯转化为标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.64(s, 1H), 7.62(s, 1H), 3.48(d, J=2.5 Hz, 2H), 3.41(d, J=12.0 Hz, 2H), 3.20(2H), 3.01(q, J=7.5 Hz, 2H), 2.45(m, 1H), 2.17(d, J=11.5 Hz, 1H), 1.42(t, J=7.5 Hz, 3H)。APCI MS *m/e* 229.2[(M+1)<sup>+</sup>].

#### 实施例 48

##### 6-异丙基-5-氧杂-7, 13-二氮杂四环[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]-十五-2(10), 3, 6, 8-四烯盐酸盐

根据在实施例 47 中所述方法, 将 2, 2, 2-三氟-1-(4-羟基-5-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-乙酮和异丁酰氯转化为此标题化合物。(TLC 25% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.14)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65(2H), 3.49(br s, 2H), 3.41(d, J=12.0 Hz, 2H), 3.33-3.19(3H), 2.45(m, 1H), 2.18(d, J=11.5 Hz, 1H), 1.45(d, J=7.0 Hz, 6H)。APCI MS *m/e* 243.2[(M+1)<sup>+</sup>]. (HCl 盐)M. p. 249-251°C.

#### 实施例 49

##### 5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

A) 1-(5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)2, 2, 2-三氟-乙酮(根据 Campbell, K.N.; Schaffner, I. J. J. Am. Chem. Soc. (美国化学学会会志) 1945, 67, 86. 的方法)

将 1-(4-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟乙酮(607 mg, 1.98 mmol)溶于 95%乙醇/H<sub>2</sub>O(5 ml), 并用在乙醇(2 ml)中的 FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O(800 mg, 2.97 mmol)、ZnCl<sub>2</sub>(27 mg, 0.20 mmol)处理。将此混合物加热到 65°C, 持续 15 分钟, 用丙烯

醛(0.2 ml, 2.97 mmol)处理, 并加热至回流, 持续 2.5 小时。由 TLC 判定混合物反应完全, 冷却, 并淬灭至饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(40 ml)。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8×30 ml)萃取此混合物(pH 8.5)。用 H<sub>2</sub>O 和饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层, 然后通过棉花塞干燥。浓缩得到一种深色油, 其经硅胶层析得到一种黄色油(105 mg, 17%)。(TLC 50% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.08)。

B) 5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

采用实施例 7 中所述方法将 1-(5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(94.7 mg, 0.31 mmol)转化成此标题化合物, 得到一种结晶固体(36.9 mg)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.19(m, 2H), 8.33(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.10(dd, J=8.3, 5.6 Hz, 1H), 3.78(br s, 1H), 3.74(br s, 1H), 3.58(br d, J=11.4 Hz, 2H), 3.40(m, 2H), 2.50(m, 1H), 2.34(d, J=11.6 Hz, 1H)。APCI MS *m/e* 210.9[(M+1)<sup>+</sup>]; M. p. 260 °C (分解); C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>·2HCl 分析计算值: C, 59.38; H, 5.69; N, 9.89。实测值: C, 59.69; H, 5.82; N, 9.79。

实施例 50

6-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

A) 1-((6-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

根据在实施例 49A 中所述方法, 使 1-(4-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(686 mg, 2.00 mmol)与(E)-2-丁烯醛(0.2 ml, 2.97 mmol)反应得到一种黄色油。(335.6 mg, 52%)。(TLC 75% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.25)。

B) 6-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5,

7, 9-五烯盐酸盐

采用实施例 7 中所述方法, 将 1-(6-甲基-5, 14-二氮杂四环 [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (308 mg, 0.96 mmol) 转化成此标题化合物, 得到一种结晶固体 (186 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1 H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.57 (br d, J=11.8 Hz, 2H), 3.38 (M, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.49 (m, 1 H), 2.32 (d, J=11.6 Hz, 1 H). APCI MS *m/e* 225.2 [(M+1)<sup>+</sup>]; M. p. > 300°C (分解); C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·1/2H<sub>2</sub>O 分析计算值: C, 58.83; H, 6.25; N, 9.15. 实测值: C, 58.49; H, 6.22; N, 9.02.

实施例 51

7-甲基-5, 14-二氮杂四环 [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六碳  
-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

A) 1-(7-甲基-5, 14-二氮杂四环 [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

根据实施例 49A 中所述方法, 使 1-(4-氨基-10-氮杂-三环 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (686 mg, 2.00 mmol) 与 2-甲基丙烯醛 (0.25 ml, 3.00 mmol) 反应得到一种黄色油 (94 mg, 15%). (TLC 10% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> R<sub>f</sub> 0.16).

B) 7-甲基-5, 14-二氮杂四环 [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

采用实施例 7 中所述方法, 将 1-(7-甲基-5, 14-二氮杂四环 [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (86 mg, 0.27 mmol) 转化成此标题化合物, 得到一种结晶固体 (12.6 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.10 (s, 1 H), 9.00 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.57 (br d, J=11.5 Hz, 2H), 3.39 (M, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.32 (d,

J=11.6 Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  225.0 [(M+1)<sup>+</sup>].

### 实施例 52

7-乙基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-戊烯盐酸盐

A) 1-(7-乙基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

根据实施例 49A 中所述方法, 使 1-(4-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(686 mg, 2.00 mmol)与 2-乙基丙烯醛(0.35 ml, 3.60 mmol)反应得到一种黄色油(110 mg, 16%)。 (TLC 75% 乙酸乙酯/己烷  $R_f$  0.32)。

B) 7-乙基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

采用实施例 7 中所述方法, 将 1-(7-乙基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(94 mg, 0.28 mmol)转化成此标题化合物, 得到一种结晶固体(33 mg)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.12(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.18(s, 1H), 3.76(br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.56(br d, J=11.5 Hz, 2H), 3.37(m, 2H), 3.05(q, J=7.5 Hz, 2H), 2.48(m, 1H), 2.32(d, J=11.6 Hz, 1H), 1.44(t, J=7.5 Hz, 3H)。 APCI MS  $m/e$  239.1 [(M+1)<sup>+</sup>]; M. p. 288-291°C (分解); C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·H<sub>2</sub>O 分析计算值: C, 58.36; H, 6.73; N, 8.51。 实测值: C, 57.98; H, 5.99; N, 8.41。

### 实施例 53

8-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

A) 1-(8-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮



根据实施例 49A 中所述方法,使 1-(4-氨基-10-氮杂三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(775 mg, 2.52 mmol) 与 1-丁烯-3-酮(0.32 ml, 3.79 mmol)反应得到一种黄色油。(424 mg, 52%)。 (TLC 50% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.08)。

B) 8-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

采用实施例 7 中所述方法,将 1-(8-甲基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(403 mg, 1.26 mmol)转化成此标题化合物,得到一种结晶固体(266 mg)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.01(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.97(d, J=5.6 Hz, 1H), 3.76(br m, 2H), 3.58(br d, J=11.5 Hz, 2H), 3.40(m, 2H), 3.06(s, 3H), 2.48(m, 1H), 2.33(d, J=11.6Hz, 1H)。 C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·H<sub>2</sub>O 分析计算值: C, 57.15; H, 6.39; N, 8.89。 实测值: C, 57.43; H, 6.44; N, 8.82。

#### 实施例 54

5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮盐酸盐

A) 3, 3-二甲氧基丙酸锂盐

(涉及以下所述方法: Alabaster, C. T. 等人, J. Med. Chem. (医学化学杂志) 1988, 31, 2048-2056.)将在 THF(100 ml)中的 3, 3-二甲氧基丙酸甲酯(14.25 g, 96.2 mmol)用 LiOH·H<sub>2</sub>O(2.5 g, 106 mmol)和 H<sub>2</sub>O(2 ml)处理。使混合物回流 4 小时,冷却至室温,并从 THF 共沸干燥(4 次),得到白色固体(13.3 g)。

B) 1-(4-(N-3', 3'-二甲氧基-丙酰胺)-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

用三氟乙酮(0.85 ml, 6.0 mmol)对在 THF(15 ml)中的 3, 3-二甲

氧基丙酸锂盐(840 mg, 6.0 mmol)逐滴处理, 并搅拌 15 分钟。将所得的黄色溶液滴加到剧烈搅拌的在 THF(5 ml)中的 1-(4-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(540 mg, 2 mmol)与饱和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2 ml)的混合物。3 小时后, 用 H<sub>2</sub>O 稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯萃取(3 次)。用盐水洗涤有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并浓缩至一种油, 此油经硅胶层析纯化得到一种白色固体(477 mg, 62%)。(TLC 50% 乙酸乙酯/己烷 R<sub>f</sub> 0.37)。

C) 1-(5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮-10-基)2, 2, 2-三氟-乙酮

用三氟乙酸(4ml)处理 1-(4-(N-3', 3'-二甲氧基-丙酰胺)-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(460 mg, 1.19 mmol), 并搅拌 18 小时, 浓缩, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和 H<sub>2</sub>O 稀释。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水层(4 次), 并用饱和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液(40 ml)和饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层, 然后通过棉花塞干燥。浓缩得到一种黄色固体(320 mg, 83%)。

D) 5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮盐酸盐

采用实施例 7 中所述方法, 将 1-(5, 4-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮-10-基)2, 2, 2-三氟-乙酮(540 mg, 2 mmol)转化成此标题化合物, 得到粉红色结晶固体的标题化合物(72 mg, 71%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.42(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.66(s, 1H), 6.98(d, J=8.8Hz, 1 H), 3.59(br s, 1H), 3.56(br s, 1H), 3.49(dd, J=12.4, 5.8 Hz, 2H), 3.29(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.23(d, J=11.6 Hz, 1H)。APCI MS *m/e* 227[(M+1)<sup>+</sup>]; M. p. 300 °C(分解); C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl 分析计算值: C, 56.20; H, 5.39; N, 9.36。实测值: C, 56.40; H, 5.63; N, 9.25。

### 实施例 55

#### 6-氯-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

#### A) 1-(6-氯-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

用 POCl<sub>3</sub> (5 ml) 处理 1-(5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (156 mg, 0.49 mmol), 并搅拌加热至 100℃, 持续 3 小时。真空浓缩后, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) 稀释残余物, 并小心地用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10 ml) 搅拌处理。一旦 CO<sub>2</sub> 产生变慢, 分离混合物, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水层 (3 次)。用 H<sub>2</sub>O 和饱和 NaCl 溶液洗涤有机层, 通过棉花过滤, 并浓缩成为一种棕色油 (217 mg, 93%)。 (TLC 乙酸乙酯, R<sub>f</sub> 0.3) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <sup>2</sup>HCCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.10 (d, J=11.6 Hz, 1 H)。 APCI MS *m/e* 341.1 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### B) 6-氯-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

采用实施例 7 中所述方法, 将 1-(6-氯-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮 (26 mg, 0.076 mmol) 转化成此标题化合物, 得到标题化合物为一种固体 (5.8 mg, 24%)。 <sup>1</sup>H NMR (游离碱, 400 MHz, <sup>2</sup>HCCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.12 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 2.96 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 2.41 (m, 1 H), 2.02 (d, J=11.6 Hz, 1H)。 APCI MS *m/e* 245.1 [(M+1)<sup>+</sup>].

### 实施例 56

6-甲氧基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-戊烯盐酸盐

A) 6-氯-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-甲酸叔丁酯

如在实施例 12A 中所述, 将 6-氯-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯(2.82 g, 11.53 mmol) 转化成此标题化合物, 得到一种棕色油(3.55 g, 89%)。 (TLC : 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.37)。

B) 6-甲氧基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-甲酸叔丁酯

在氮气氛下, 搅拌下将钠金属(~ 12 mg)溶于甲醇(1 ml), 并用在甲醇(3 ml)中的 6-氯-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-甲酸叔丁酯(118 mg, 0.33 mmol)溶液处理, 并使其回流 18 小时。将混合物冷却, 浓缩, 用 H<sub>2</sub>O 处理并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。用饱和 NaCl 溶液洗涤有机层, 并通过棉花塞过滤, 然后浓缩成一种油(165 mg)。 (TLC : 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> R<sub>f</sub> 0.55)。

C) 6-甲氧基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

将 6-甲氧基-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-甲酸叔丁酯(138 mg, 0.41 mmol)溶于三氟乙酸(4 ml), 回流 4 小时。将混合物冷却并浓缩成一种油, 将此油溶于乙酸乙酯, 并用 3N HCl/乙酸乙酯(1 ml)处理。浓缩后, 将残余物从甲醇/乙醚重结晶得到一种米色固体(51 mg, 26%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.77(d, J=9.5 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.54(d, J=9.5 Hz, 1H), 4.30(s, 3H), 3.65(br s, 1H), 3.61(br s, 1H), 3.50(dd, J=12.4, 3.8 Hz, 2H), 3.29(m, 2H), 2.44(m, 1H), 2.24(d, J=11.6 Hz, 1H)。 APCI MS *m/e* 241.2[(M+1)<sup>+</sup>]; M. p. 240, (变黑), 275°C (分解); (TLC: 10% 甲

醇(NH<sub>3</sub>)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.38).

### 实施例 57

6-氯-10-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2, 11</sup>.0<sup>4, 9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

A) 1-(6-氯-10-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2, 11</sup>.0<sup>4, 9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

通过实施例 7A 所述方法, 将 3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2, 7</sup>]-十二-2(7), 3, 5-三烯转化成 1-(3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2, 7</sup>]-十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮。如实施例 7B 所述, 将此产物硝化。如在实施例 8 中所述, 将所得的硝化产物的混合物还原, 然后如实施例 54 和 55 所述转化成氯喹啉。用硅胶柱色谱法分离这些产物得到此标题化合物。(TLC : 50% 乙酸乙酯/己烷, R<sub>f</sub> 0.50)。

B) 6-氯-10-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2, 11</sup>.0<sup>4, 9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯盐酸盐

采用实施例 7C 中所述方法, 将 1-(6-氯-10-氟-5, 14-二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2, 11</sup>.0<sup>4, 9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮转化成 6-氯-10-氟-5, 14 二氮杂四环[10.3.1.0<sup>2, 11</sup>.0<sup>4, 9</sup>]十六-2(11), 3, 5, 7, 9-五烯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03(dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.36(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 3.52(br s, 1H), 3.16(br s, 1H), 3.11(dd, J=12.8, 1.6 Hz, 2H), 2.97(ddd, J=12.8, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 2.85(ddd, J=12.8, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 2.46(m, 1H), 2.06(d, J=10.8Hz, 1H)。EI MS *m/e* 263[M<sup>+</sup>]。如实施例 7C 所述将此物质转化为此标题化合物。

### 实施例 58

5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2, 11</sup>.0<sup>4, 9</sup>]十六-

2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮盐酸盐

A) 1-(5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮

在乙醇(4 ml)中搅拌 1-(4, 5-二氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(536 mg, 1.88 mmol)。用甲基-2-羟基-2-甲氧基乙酸盐(0.203 ml, 2.07 mmol)处理此混合物, 并在 70 °C 下搅拌 2.5 小时。将反应物冷却至室温并浓缩。与甲醇一起研磨, 并过滤得到浅黄色固体(337mg, 55%)。(TLC 10% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> R<sub>f</sub> 0.57)。

B) 5, 8, , 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮盐酸盐

采用实施例 7C 中所述方法, 将 1-(5, 8, 14-三氮杂四环[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]十六-2(11), 3, 7, 9-四烯-6-酮-10-基)-2, 2, 2-三氟-乙酮(145 mg, 0.45 mmol)转化成此标题化合物, 得到一种棕色固体(26 mg, 46%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.94(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.18(s, 1H), 3.39(br s, 2H), 3.28(br d, J=12.5 Hz, 1H), 3.12(br d, J=12.5 Hz, 1H), 2.29(m, 1H), 1.99(d, J=12.0 Hz, 1 H)。APCI MS *m/e* 228.2[(M+1)<sup>+</sup>]; M. p. 296, (变黑), 310 °C (分解); (TLC : 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇(NH<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.10)。

实施例 59

10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯甲苯磺酸盐

A) 3-N-苄基-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-亚甲基-1H-3-苯并氮杂萘

-78 °C 下使臭氧流成泡吹过在 80 ml 甲醇中的 4.00 g 苯并降冰片二烯(1, 4-二氢-1, 4-亚甲基萘)(28.1 mmol, 1.0 当量)溶液。一旦溶液变成蓝色, 则再过几分钟后停止臭氧生成, 然后使氧成泡吹过 5 分钟以消除蓝色。然后用氮将溶液净化 20-40 分钟以将溶液脱氧。往冷溶液中加入 0.199 g 5%在碳上的铂, 此物质含 55 重量%水分(.0281 mmol,

0.001 当量)。将此体系用氢钝化, 加压至 40 psi 的氢, 并逐步加热至室温。一旦将臭氧化物完全还原(45-60 分钟内), 则在 0℃ 下往此反应混合物中再加入 0.798 g 5% 在碳上的铂(0.112 mmol, 0.004 当量), 然后加入 3.07 ml 苄胺(28.1 mmol, 1.0 当量)和 0.561 ml 96% 甲酸(14.0 mmol, 0.50 当量)。将此体系加压至 50 psi 的氢并加热至室温。4 小时后, 从反应器中取出反应混合物, 并通过 C 盐滤垫过滤, 用 20 ml 甲醇洗涤。将此反应混合物用于下一步(实施例 59B), 但中间体的分离如下进行: 真空浓缩滤液, 并在 40 ml 二氯甲烷和 30 ml 饱和碳酸钠水溶液之间分配; 用另外 30 ml 二氯甲烷萃取水层; 经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并浓缩; 将残余物溶于 10 ml 9 : 1 己烷/乙酸乙酯, 并通过硅胶塞; 浓缩滤液后, 得到此标题化合物, 为一种油(3.34 g, 48%):  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.22-7.19(m, 7H), 6.93(d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 3.52(s, 2H), 3.13-3.11(m, 2H), 2.85(d,  $J=9.5$  Hz, 2H), 2.47(d,  $J=9.5$  Hz, 2H), 2.32-2.29(m, 1H), 1.71(d,  $J=10.0$  Hz, 1H)。

#### B) 2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-亚甲基-1H-3-苯并氮杂萘甲苯磺酸盐

向压力反应器装入在 100 ml 甲醇中的粗 3-N-苄基-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-亚甲基-1H-3-苯并氮杂萘(处理之前来自实施例 59A)。向此反应混合物加入 3.74 g 对甲苯磺酸一水合物(19.7 mmol, 0.7 当量)和具有 50 重量%水分的 0.986 g 20% 在碳上的氢氧化钡(0.703 mmol, 0.025 当量)。将此反应器加压至 50 psi 的氢并加热至 40℃。加热 15 小时后, 将反应器冷却至室温。通过 C 盐过滤反应混合物, 用甲醇洗涤。真空浓缩滤液, 并从 20ml 异丙醇汽提。将残余物溶于 32 ml 异丙醇, 并加热至 70℃。往此热溶液中加入 16 ml 己烷, 并将所得的溶液缓慢地搅拌冷却。结晶形成并在室温下搅拌 12 小时。过滤白色结晶并干燥得到 2.65 g(28%) 2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-亚甲基-1H-3-苯并氮杂萘的甲苯磺酸盐; mp : 207-208℃;  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.69(d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.43-7.32(m, 4H), 7.23(d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 3.37(d,  $J=11.2$  Hz, 4H), 3.30(bs, 2H), 3.15(d,  $J=12.4$  Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 2.40-2.35(m,

1H), 2.08(d, J=11.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  140.8, 140.5, 139.1, 127.2, 127.2, 124.3, 122.3, 45.1, 39.7, 37.3, 18.7; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492;  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$  分析计算值: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23; 实测值: C, 65.05; H, 6.48; N, 4.26.

### 实施例 60

#### 10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯甲苯磺酸盐

##### A) 3-氧-茛-1-甲酸甲酯

将 10.0 g of 3-氧-茛-1-羧酸(56.8 mmol, 1.0 当量)和 0.25 ml 浓硫酸在 20 ml 甲醇中的溶液加热至回流, 持续 4 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 并用 100 ml 甲基叔丁醇稀释。将此有机溶液用 60 ml 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 用 50 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤一次。经无水硫酸钠干燥有机层并浓缩。经浓缩此标题化合物结晶为一种白色固体(10.4 g, 96%); mp : 46-47°C;  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.74(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.68(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.44(t, J=7.6 Hz, 1H), 4.29(dd, J=8.0, 3.4 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.13(dd, J=19.1, 3.4 Hz, 1H), 2.86(dd, J=19.1, 8.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  204.4, 172.5, 151.3, 136.5, 135.2, 129.1, 126.7, 124.1, 52.9, 43.8, 39.7; IR(净,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2954, 1710, 1602, 1462, 1435, 1403, 1319, 1241, 1206, 1168, 1092, 1044, 1014, 986, 881, 837, 760, 686, 580, 538.

##### B) 3-氟基-3-三甲基硅烷氧基-茛-1-甲酸甲酯

往在 6 ml 甲苯和 2 ml 乙腈中的 3.80 g 3-氧-茛-1-甲酸甲酯(20.0 mmol, 1 当量)溶液加入 192 mg 碘化锌(0.600 mmol, 0.03 当量), 然后加入 3.47 ml 三甲基甲硅烷基氟化物(26.0 mmol, 1.3 当量)。将此反



应混合物加热至 50 °C，持续 5 小时。然后将此反应混合物冷却至室温，并用 12 ml 甲苯和 8 ml 饱和碳酸氢钠水溶液稀释。将混合物搅拌 1 小时后分层。用另外 8ml 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层，然后用 8 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥有机层，并真空浓缩得到 3-氟基-3-三甲基硅烷氧基-茛-1-甲酸甲酯，为一种油 (5.61 g, 97%)。得到甲硅烷基化的羟腈标题化合物，为两种非对映体的 2 : 1 比的混合物：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : (主要异构体) δ 7.54-7.50 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 4.14 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.01 (dd, J=13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.79 (dd, J=13.3, 7.5 Hz, 1H), 0.26 (s, 9H); (次要异构体) δ 7.59-7.55 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 3H), 4.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (dd, J=13.7, 7.5 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=13.7, 7.5 Hz, 1H), 0.14 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : (未赋值) δ 172.3, 172.0, 142.3, 142.1, 140.1, 138.8, 130.8, 130.5, 129.1, 128.9, 125.8, 125.6, 124.7, 124.3, 120.8, 120.6, 75.4, 75.3, 52.7, 52.7, 47.4, 46.8, 45.6, 45.3, 1.4, 1.3; IR (净, cm<sup>-1</sup>) : 2956, 1739, 1477, 1436, 1253, 1197, 1169, 1135, 1092, 1033, 1011, 880, 843, 756, 623; C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Si 分析计算值: C, 62.25; H, 6.62; N, 4.84; 实测值: C, 62.20; H, 6.53; N, 4.92。

### C) 3-氟甲基-茛-1-甲酸甲酯

往在 25 ml 甲醇中的 5.79 g 3-氟基-3-三甲基硅烷氧基-茛-1-甲酸甲酯 (20.0 mmol, 1.0 当量) 溶液加入 5.71 g 对甲苯磺酸一水合物 (30.0 mmol, 1.5 当量)。将此溶液搅拌 15 分钟，然后加入含 50 重量% 水分的 4.21 g 20% 的在碳上的氢氧化钡 (3.00 mmol, 0.15 当量)。在 50 psi 的氢下将此反应混合物氢解 24 小时。然后，通过 C 盐过滤反应混合物，并一般在下一步使用滤液 (实施例 60D)。如下进行此标题化合物的分离：真空浓缩滤液，在 30 ml 二氯甲烷和 20 ml 饱和碳酸钠水溶液之间分配残余物；用 15 ml 二氯甲烷萃取水层；用 40 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤合并的水层；经无水硫酸钠干燥有机溶液，并浓缩得到此

标题化合物, 为一种油(3.65 g, 89%), 非对映体之比大约 10 : 1; (主要非对映体)<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.43(dd, J= 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.25(m, 3H), 4.09(t, J= 8.1 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.31-3.24(m, 1H), 3.14(dd, J= 12.8, 4.7 Hz, 1H), 2.98(dd, J= 12.8, 7.3 Hz, 1H), 2.62-2.52(m, 1H), 2.31-2.42(m, 1H), 1.3(bs, 2H).

D) 9-氧-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯

往在 50 ml 甲醇中的 3-氨基-茛-1-甲酸甲酯(假定 20.0 mmol, 1 当量)的溶液(它是来自前一步骤实施例 60C 的粗反应物混合物)加入 3.84 g 叔丁醇钠(40.0 mmol, 2.0 当量)。将反应混合物加热至回流, 持续 2 小时。将反应物冷却至室温, 并真空浓缩。在 60 ml 乙酸乙酯和 40 ml 5%碳酸氢钠水溶液之间分配残余物。用 50 ml 乙酸乙酯对水层再萃取两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并浓缩得到一种固体物质。从 10 ml 甲苯重结晶固体得到标题化合物白色晶体(1.78 g, 51%)。mp=172-173℃; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.33(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.31(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.22(t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.18(t, J=7.6 Hz, 1H), 5.62(s, 1H), 3.68(dd, J= 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.55(d, J= 3.7 Hz, 1H), 3.43-3.37(m, 1H), 3.18(d, J= 11.2 Hz, 1H), 2.52-2.45(m, 1H), 2.32(d, J=11.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 173.6, 144.7, 144.6, 128.0, 127.7, 123.2, 122.9, 49.3, 47.9, 39.1, 38.4; IR(净, cm<sup>-1</sup>) : 3218, 2949, 2872, 1666, 1485, 1459, 1400, 1328, 1303, 1288, 1250, 1215, 1122, 1104, 1045, 1004, 946, 910, 756, 730, 643, 613; C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O 分析计算值: C, 76.28; H, 6.40; N, 8.09; 实测值: C, 75.94; H, 6.27; N, 7.99。

E) 10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯甲苯磺酸盐

往在 8 ml 四氢呋喃中的 1.38 g 9-氧-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二-2(7), 3, 5-三烯(8.00 mmol, 1 当量)溶液中加入 603 mg 硼氢化钠(16.0 mmol, 2.0 当量), 然后缓慢加入 2.77 ml 乙醚合三氯化硼(21.6

mmol, 2.7 当量)。一旦泡腾平息, 将反应混合物加热至 50℃, 持续 5 小时。然后将反应物冷却至室温, 加入 10 ml 甲醇(一开始先滴加)和 0.125 ml 浓盐酸。恢复加热回流 12 小时。然后将反应物冷却至室温, 并真空浓缩。用 20 ml 20%氢氧化钠水溶液稀释残余物, 然后用 30 ml 甲基叔丁基醚稀释。将混合物搅拌 30 分钟, 然后用另 30 ml 甲基·叔丁基醚萃取水层。用 40 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层, 并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩后, 加入 1.67 g 对甲苯磺酸一水合物(8.80 mmol, 1.1 当量)和 20 ml 异丙醇。将溶液加热直至均匀, 然后搅拌下逐渐冷却至室温。形成标题化合物白色晶体, 通过过滤收集(2.17 g, 81%)。mp : 207-208℃; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.69(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.43-7.32(m, 4H), 7.23(d, J=7.9 Hz, 2H), 3.37(d, J=11.2 Hz, 4H), 3.30(bs, 2H), 3.15(d, J=12.4 Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 2.40-2.35(m, 1H), 2.08(d, J=11.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 140.8, 140.5, 139.1, 127.2, 127.2, 124.3, 122.3, 45.1, 39.7, 37.3, 18.7; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492; C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S 分析计算值: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23; 实测值: C, 65.05; H, 6.48; N, 4.26。