

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03821469.5

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4741 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1309722C

[22] 申请日 2003.9.11 [21] 申请号 03821469.5

[30] 优先权

[32] 2002. 9. 12 [33] US [31] 60/410,072

[32] 2003. 9. 10 [33] US [31] 10/659,174

[86] 国际申请 PCT/US2003/028459 2003. 9. 11

[87] 国际公布 WO2004/024732 英 2004. 3. 25

[85] 进入国家阶段日期 2005. 3. 10

[73] 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 加里·保尔·斯塔克

德博拉·安·埃夫拉德

乌雷斯·尚蒂拉尔·沙拉

[56] 参考文献

CN1205700 1999. 1. 20

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 北京科龙寰宇知识产权代理有
限责任公司

代理人 孙皓晨

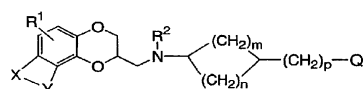
权利要求书 5 页 说明书 54 页

[54] 发明名称

抗抑郁的杂环稠合的苯并二噁烷的环烷基胺
衍生物

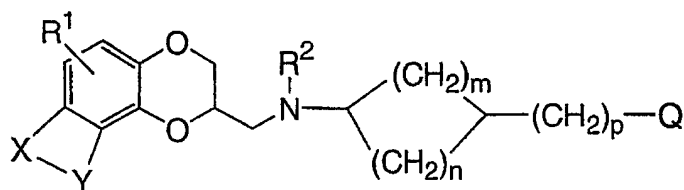
[57] 摘要

通式 I 化合物，该化合物用于治疗抑郁症(非限定性地包括重性抑郁疾病、儿童抑郁症和情绪不良)、焦虑、恐惧症、创伤后精神紧张性障碍、月经前烦躁症(也称为月经前综合症)、注意涣散障碍(伴有和不伴有多动症)、强迫性神经官能症、社交恐惧症、泛化性焦虑症、肥胖、饮食疾病、血管舒缩潮红、可卡因和酒成瘾、性功能障碍以及相关疾病。



(I)

1. 式 I 的化合物:



I

其中,

R^1 为氢、羟基、卤素、氰基、酰胺基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、1-6 碳原子的烷基、2-6 个碳原子烷酰氧基、氨基、每个烷基有 1-6 个碳原子的一-或二-烷基氨基、2-6 个碳原子的链烷酰氨基或者 1-6 个碳原子的链烷磺酰氨基;

R^2 为氢或 1-6 个碳原子的烷基;

基团 X-Y 为 $-N=C(R^3)-C(R^4)=N-$ 、 $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$ 、 $-N=C(R^3)-N=CH-$ 、 $-N=C(R^3)-O-$ 、 $-NH-C(R^6)=N-$ 或 $-NH-C(R^7)=CH-$;

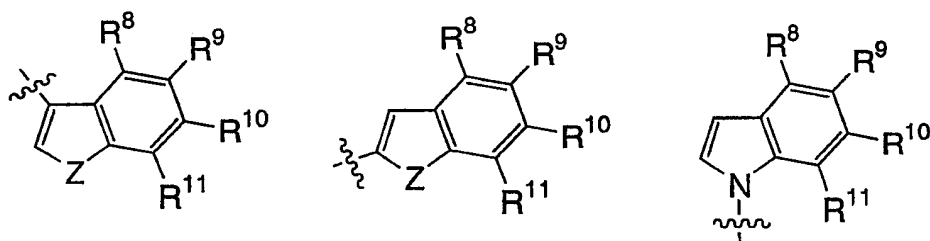
R^3 和 R^4 独立地为氢、卤素、氨基、每个烷基有 1-6 个碳原子的一-或二-烷基氨基或 1-6 个碳原子的烷基;

R^5 为氢或 1-6 个碳原子的烷基;

R^6 为氢、卤素、三氟甲基、五氟乙基、氨基、每个烷基有 1-6 个碳原子的一-或二-烷基氨基或 1-6 个碳原子的烷基;

R^7 为氢、卤素、三氟甲基、五氟乙基或 1-6 个碳原子的烷基;

Q 为选自以下的杂芳基结构:



其中, Z 为 NR₁₂、S 或 O;

R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 独立地为氢、羟基、卤素、氰基、酰胺基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、

三氟甲基、1-6 碳原子的烷基、2-6 个碳原子烷酰氧基、氨基、每个烷基有 1-6 个碳原子的一-或二-烷基氨基、2-6 个碳原子的链烷酰氨基或者 1-6 个碳原子的链烷磺酰氨基；
R12 为氢或 1-6 个碳原子的烷基；

m 为 1-3；

n 为 1-2；和

p 为 0-3；

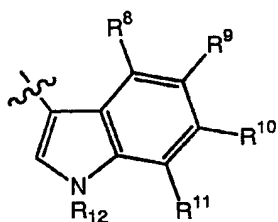
或其药物可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 n 为 2 并且 m 为 1，或其药物可接受的盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 p 为 0，或其药物可接受的盐。

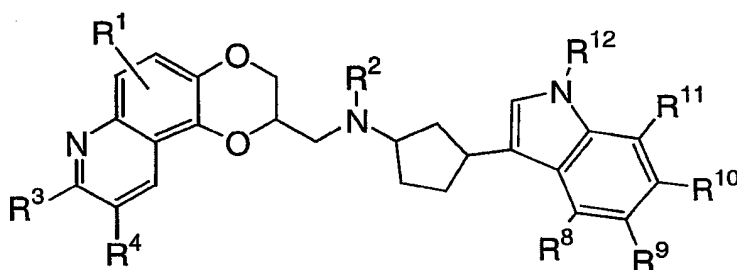
4. 根据权利要求 1 的化合物，其中基团 X-Y 为 $-N=C(R3)-C(R5)=CH-$ 或 $-N=C(R3)-O-$ ，或其药物可接受的盐。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Q 为下式的杂芳基结构



或其药物可接受的盐。

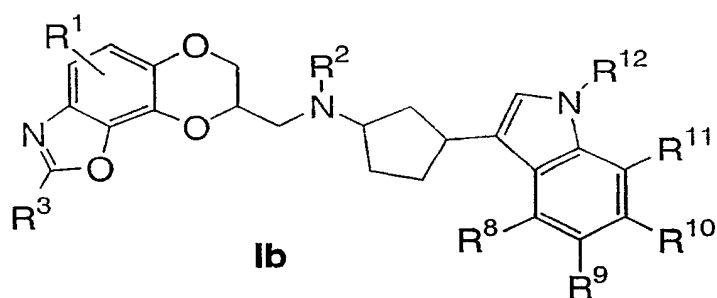
6. 具有式 Ia 的权利要求 1 的化合物



Ia

或其药物可接受的盐。

7. 具有式 Ib 的权利要求 1 的化合物



或其药物可接受的盐。

8. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(顺)-3-(1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基)胺或其药物可接受的盐。

9. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(反)-3-(1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基)胺或其药物可接受的盐。

10. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(顺)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基)胺或其药物可接受的盐。

11. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(1R,3S)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基)胺或其药物可接受的盐。

12. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(1S,3R)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基)胺或其药物可接受的盐。

13. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(反)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基)胺或其药物可接受的盐。

14. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(1R,3R)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基)胺或其药物可接受的盐。

15. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(1S,3S)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基)胺或其药物可接受的盐。

16. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(顺)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-甲基

-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基}胺或其药物可接受的盐。

17. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(顺)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基}胺或其药物可接受的盐。

18. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(1R,3S)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基}胺或其药物可接受的盐。

19. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(1S,3R)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基}胺或其药物可接受的盐。

20. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(反)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基}胺或其药物可接受的盐。

21. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(顺)-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环己基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基}胺或其药物可接受的盐。

22. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(反)-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环己基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基}胺或其药物可接受的盐。

23. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(反)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(8S)-2-甲基-7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噁唑-8-基]甲基}胺或其药物可接受的盐。

24. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(顺)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(8S)-2-甲基-7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噁唑-8-基]甲基}胺或其药物可接受的盐。

25. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(顺)-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环己基]-N-[(8S)-2-甲基-7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噁唑-8-基]甲基}胺或其药物可接受的盐。

-
26. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 N-[(1R*, 3S*)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-甲基-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]-二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺或其药物可接受的盐。
27. 药物组合物, 包含有效量的如权利要求 1-26 任何之一要求的化合物和药学可接受的载体或赋形剂。
28. 如权利要求 1-26 任何之一要求的化合物在制备用于治疗抑郁症、焦虑、恐慌症、创伤后精神紧张性障碍、月经前烦躁症、注意涣散障碍、强迫性神经官能症、社交恐惧症、泛化性焦虑症、肥胖、饮食疾病、血管舒缩潮红、可卡因和酒成瘾以及性功能障碍的药物中的用途。
29. 根据权利要求 28 的用途, 其中所述疾病是抑郁症。
30. 根据权利要求 28 的用途, 其中所述疾病选自强迫性神经官能症、恐慌症、泛化性焦虑症和社交恐惧症。

抗抑郁的杂环稠合的苯并二噁烷的环烷基胺衍生物

相关申请的交叉引用

本申请是 2002 年 9 月 12 日递交的美国申请 No. 60/410,072 的部分继续申请，其全部公开内容在此引作参考。

发明领域

本发明涉及抗抑郁的杂环稠合的苯并二噁烷的环烷基胺衍生物、其制备方法、其应用方法并涉及含有该衍生物的药物组合物。

发明背景

重性抑郁症是困扰 5% 以上人群的严重健康问题，波及一生的 15-20% 时间。

选择性的血清素再摄取抑制剂在治疗抑郁和相关疾病方面已获得成功，并已成为大量的处方药之一。不过它们作用缓慢，常常需几周时间才能达到完全的疗效。此外，它们在不足三分之二的患者中是有效的。

众所周知，血清素选择性再摄取抑制剂 (SSRIs) 用于治疗抑郁和其他疾病。SSRIs 发挥作用是通过阻断血清素的神经再摄取，由此提高突触空间中血清素的浓度，并因此增强突触后血清素受体的活化作用。

然而，尽管单剂量的 SSRI 可抑制神经血清素转运体 (认为其增加突触血清素)，但需进行长期治疗才能获得临床的改善。

现已提出，SSRIs 增加含血清素的细胞体周围的血清素水平，过量的血清素能激活体树突的自身受体， $5HT_{1A}$ 受体，从而降低了血清素在主前脑区

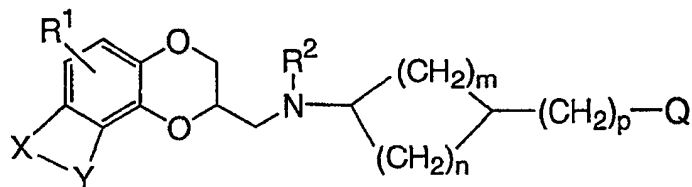
中的释放。该负反馈限制了可被抗抑郁药物诱导的突触血清素的增量。

5HT_{1A}拮抗剂可限制该负反馈，并能改善血清素再摄取机制的效能 (Perez, V. 等, *The Lancet*, 349: 1594-1597 (1997))。认为这样的组合疗法能加速血清素再摄取抑制剂的作用。

因此，提供既能抑制血清素再摄取，又是 5HT_{1A}受体的拮抗剂的改进化合物是非常合乎需要的。

发明描述

本发明提供了一组新的式 I 的化合物：



I

其中，

R¹ 为氢、羟基、卤素、氰基、酰胺基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、1-6 碳原子的烷基、2-6 个碳原子烷酰氧基、氨基、每个烷基有 1-6 个碳原子的一-或二-烷基氨基、2-6 个碳原子的链烷酰氨基或者 1-6 个碳原子的链烷磺酰氨基；

R² 为氢或 1-6 个碳原子的烷基；

基团 X-Y 为 -N=C(R³)-C(R⁴)=N-、-N=C(R³)-C(R⁵)=CH-、-N=C(R³)-N=CH-、-N=C(R³)-O-、-NH-C(R⁶)=N- 或 -NH-C(R⁷)=CH-；

R³ 和 R⁴ 独立地为氢、卤素、氨基、每个烷基有 1-6 个碳原子的一-或二-烷基氨基或 1-6 个碳原子的烷基；

R⁵ 为氢或 1-6 个碳原子的烷基；

R^6 为氢、卤素、三氟甲基、五氟乙基、氨基、每个烷基有 1-6 个碳原子的一-或二-烷基氨基或 1-6 个碳原子的烷基;

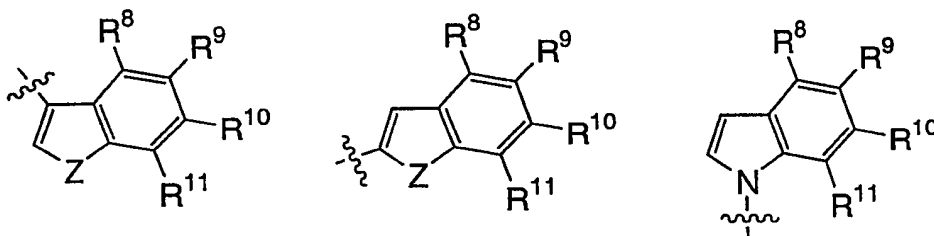
R^7 为氢、卤素、三氟甲基、五氟乙基或 1-6 个碳原子的烷基;

m 为 1-3;

n 为 1-2;

p 为 0-3;

Q 为选自以下的杂芳基结构:



其中, Z 为 NR^{12} 、 S 或 O ;

R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地为氢、羟基、卤素、氰基、酰胺基、2-6 个碳原子的烷氧羰基、三氟甲基、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子烷酰氧基、氨基、每个烷基有 1-6 个碳原子的一-或二-烷基氨基、2-6 个碳原子的链烷酰氨基或者 1-6 个碳原子的链烷磺酰氨基; 和

R^{12} 为氢或 1-6 个碳原子的烷基;

或其药物可接受的盐。

R^1 优选为氢、卤素、氰基、三氟甲基、1-6 个碳原子的烷基或 1-6 个碳原子的烷氧基。更优选地, R^1 为氢、卤素或 1-6 个碳原子的烷氧基。在本发明尤其更优选的实施方案中, R^1 为氢。

R^2 和 R^5 独立地优选选自氢或 1-3 个碳原子的烷基。

更优选地, 基团 $X-Y$ 为 $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$ 或 $-N=C(R^3)-O-$ 。

R^3 和 R^4 独立地优选选自氢、氨基或 1-6 个碳原子的烷基。更优选地,

R^3 和 R^4 独立地为氢或1-3个碳原子的烷基。

R^6 和 R^7 独立地优选选自氢、三氟甲基、五氟乙基或1-6个碳原子的烷基。更优选地， R^6 和 R^7 独立地为氢、三氟甲基或1-3个碳原子的烷基。

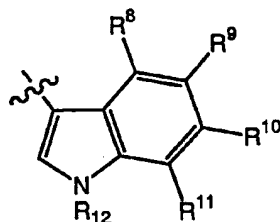
R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地优选选自氢、羟基、卤素、氰基、酰胺基、1-6个碳原子的烷基或1-6个碳原子的烷氧基。在本发明尤其更优选的实施方案中， R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地优选选自氢、氰基或卤素。

Z 优选为 NR^{12} 。当 Z 为 NR^{12} 时， R^{12} 优选为氢或1-3个碳原子的烷基。

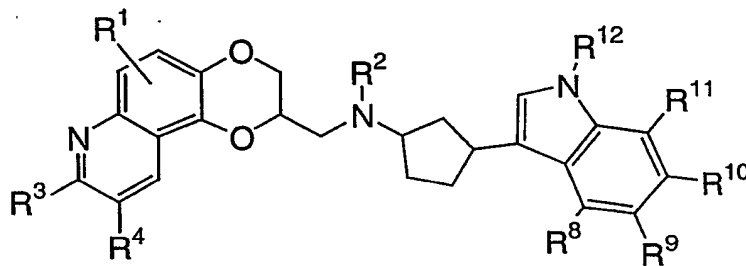
整数 m 和 n 独立地优选为 1 或 2。更优选地，m 为 1 并且 n 为 2。

整数 p 优选为 0 或 1。更优选地，p 为 0。

优选地，Q 为下式的杂芳基结构



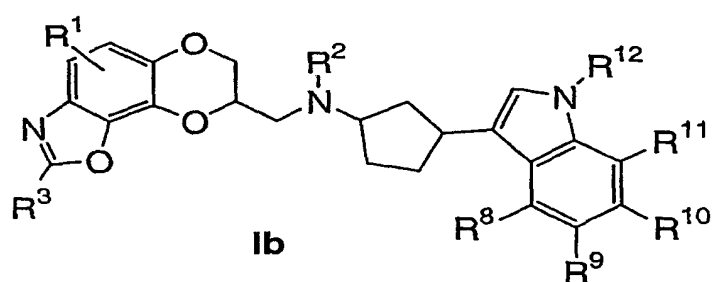
本发明其他优选的实施方案提供了式 Ia 的化合物



Ia

其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述。

本发明其他优选的实施方案还提供了式 Ib 的化合物



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述。

本发明涉及苯并二噁烷甲基胺的 R 型和 S 型立体异构体以及 R 型和 S 型立体异构体的混合物。整个申请中，本发明产物的名称（未指明本发明化合物的绝对构型）包含独立的 R 和 S 对映体以及两者的混合物。在本发明的一些实施方案中，S 对映体是优选的。对于本发明的某些化合物（即，X-Y 形成咪唑）可存在互变异构形式。因此，本申请包括本发明化合物的所有互变异构形式。

应该认为，双取代环烷基环上的取代基可以排列为顺式或反式的相对立体化学结构。还应认为，当 n 为 1 时，本发明的环戊基结构包含两个不对称碳原子。因此，除顺式和反式异构体外，环戊胺结构可能有其他的立体异构体。因此，本申请包括环烷基胺结构的所有立体异构体（单独的或作为混合物）。此外，本申请涉及本发明化合物所有可能的非对映体（单独的或作为混合物）。

当优选为单一立体异构体时，一些实施方案可提供基本上不含相应对映体或非对映体的立体异构体。因此，基本上不含相应对映体或非对映体的单一立体异构体是指一种化合物，通过分离技术分离或离析出来或制备时不含有相应的对映体或非对映体。文中所用的“基本上不含有”意思是指该化合物是由非常大比例的一种立体异构体组成。在优选的实施方案中，该化合物是由至少约 90% 重量的优选立体异构体组成的。在本发明其他实施方案中，该化合物是由至少约 99% 重量的优选立体异构体组成的。优选的立

体异构体可通过本领域技术人员已知的任何方法（包括高效液相色谱法（HPLC）和形成并结晶手性盐）从外消旋混合物或非对映体混合物分离出来，或者由这里描述的方法制备。参见，例如，Jacques等，*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. 等，*Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, 268 页 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

文中使用的“烷基”是指脂肪烃链，包括直链和支链，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基和异己基。“低级烷基”是指有 1-3 个碳原子的烷基。

文中使用的“链烷酰氨基”是指 $R-C(=O)-NH-$ 基团，其中 R 是 1-5 个碳原子的烷基。

文中使用的“烷酰氧基”是指 $R-C(=O)-O-$ 基团，其中 R 是 1-5 个碳原子的烷基。

文中使用的“链烷磺酰氨基”是指 $R-S(O)_2-NH-$ 基团，其中 R 是 1-6 个碳原子的烷基。

文中使用的“烷氧基”是指 $R-O-$ 基团，其中 R 是 1-6 个碳原子的烷基。

文中使用的“酰胺基”是指 $NH_2-C(=O)-$ 基团。

文中使用的“烷氧羰基”是指 $R-O-C(=O)-$ 基团，其中 R 是 1-5 个碳原子的烷基。

文中使用的“卤素”（或“卤”）是指氯、溴、氟和碘。

药物可接受的盐是那些由有机酸和无机酸衍生的盐，如乙酸、乳酸、柠檬酸、肉桂酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、草酸、丙酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、羟基乙酸、丙

酮酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、水杨酸、安息香酸和类似的公知可接受的酸。

式 I 化合物的特别实例是:

N-[(顺)-3-(1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(反)-3-(1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(顺)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(1R,3S)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(1S,3R)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(反)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(1R,3R)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(1S,3S)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(顺)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-甲基-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(顺)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(1R,3S)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(1S, 3R)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(反)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(顺)-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环己基]-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(反)-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环己基]-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;

N-[(反)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(8S)-2-甲基-7, 8-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-g][1, 3]苯并噁唑-8-基]甲基]胺;

N-[(顺)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(8S)-2-甲基-7, 8-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-g][1, 3]苯并噁唑-8-基]甲基]胺;

N-[(顺)-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环己基]-N-[[(8S)-2-甲基-7, 8-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-g][1, 3]苯并噁唑-8-基]甲基]胺;

N-[(1R', 3S')-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-甲基-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]-二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺;
及其药物可接受的盐。

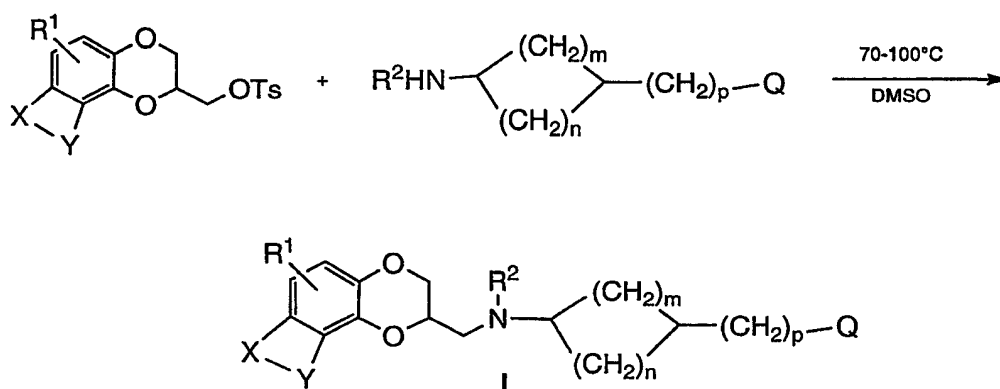
另一方面, 本发明涉及一种治疗患有以下疾病的患者的方法: 抑郁症、焦虑、恐惧症、创伤后精神紧张性障碍、月经前烦躁症、注意涣散障碍、强迫性神经官能症、社交恐惧症、泛化性焦虑症、肥胖、饮食疾病如神经性厌食症和神经性贪食症、血管舒缩潮红、可卡因和酒成瘾以及性功能障碍, 该方法包括向患有所述疾病的患者提供治疗有效量的本发明化合物或其药学可接受的盐。

又一方面, 本发明涉及一种包含有效量本发明化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

又一方面，本发明涉及本发明化合物或其药学可接受的盐作为药物的用途。

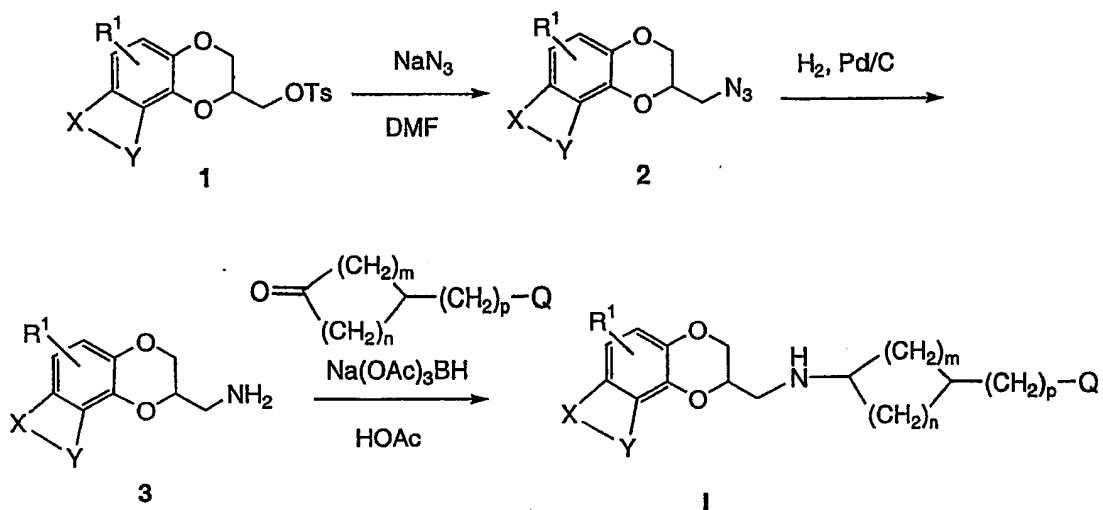
又一方面，本发明还涉及本发明化合物或其药学可接受的盐在制备治疗以下疾病的药物中的用途：抑郁症、焦虑、恐惧症、创伤后精神紧张性障碍、月经前烦躁症、注意涣散障碍、强迫性神经官能症、社交恐惧症、泛化性焦虑症、肥胖、饮食疾病如神经性厌食症和神经性贪食症、血管舒缩潮红、可卡因和酒成瘾以及性机能障碍。

根据以下的一般性描述和特定实施例适当地制备本发明的化合物。除非有其他说明，所用变量如式 I 所定义。具体而言（图解 1），如下所示，在溶剂如二甲亚砜中，适当取代的环烷基胺与适当取代的苯并二噁烷甲基甲苯磺酸酯化合，并加热到 70-100°C 温度，达几小时。



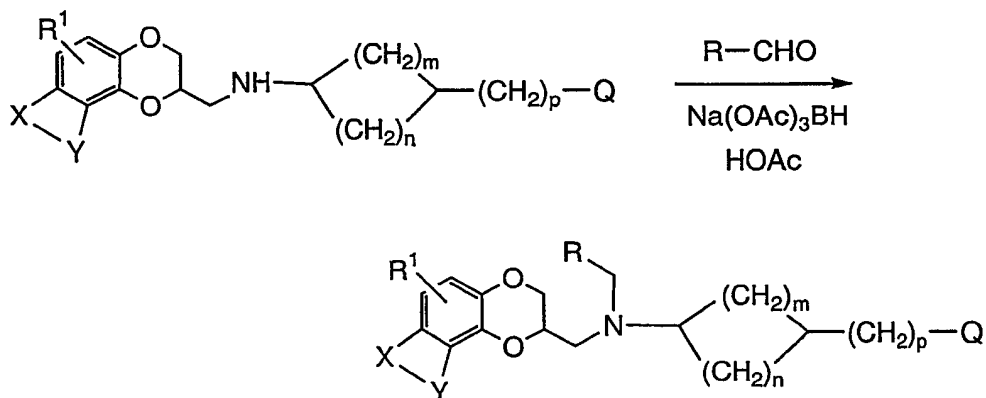
图解 1

或者可如以下图解 2 所示制备本发明化合物。具体而言，在合适的溶剂如二甲基甲酰胺或二甲亚砜中，通过与叠氮化钠或叠氮化钾反应将适当取代的苯并二噁烷甲基甲苯磺酸酯或溴化物转化为相应的叠氮化物。然后通过本领域技术人员已知的方法如钨/炭上的氢化将该叠氮化物方便地还原为伯胺。然后在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠存在下，该胺与适当取代的环烷酮化合，得到本发明中 R^2 为氢的化合物。



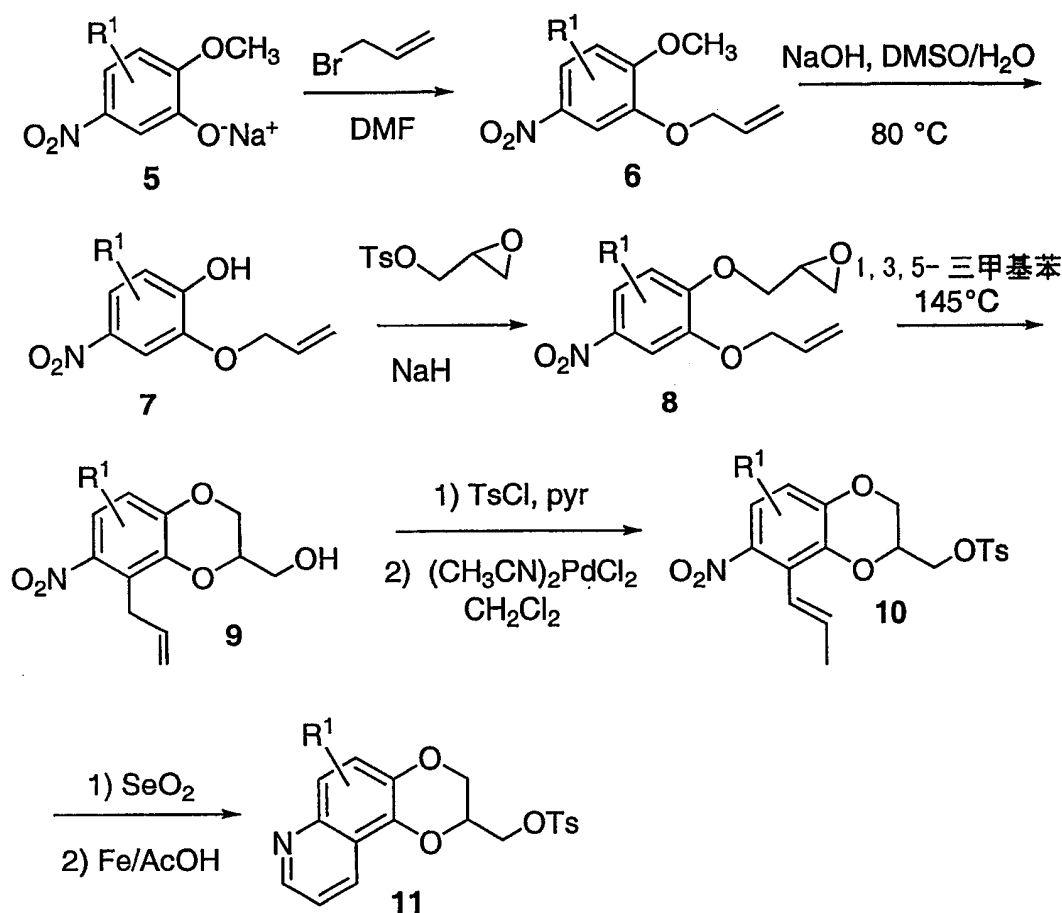
图解 2

其中 R^2 为烷基的化合物可如以上图解 1 进行制备，或者如以下图解 3 所示，在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠存在下，通过与合适的醛或酮反应，由式 I 中 R^2 为氢的化合物进行制备。



图解 3

如以下图解 4 所示来制备其中 R^3 为 H 的 2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯并 [2,3-f] 喹啉-2-基甲基甲苯磺酸酯 (11)。具体而言，在适当碱如氢氧化钠存在下，用烯丙基溴将适当取代的硝基愈创木酚 (5) 烷基化为产物 (6)，然后通过试剂如氢氧化钠进行去甲基反应。

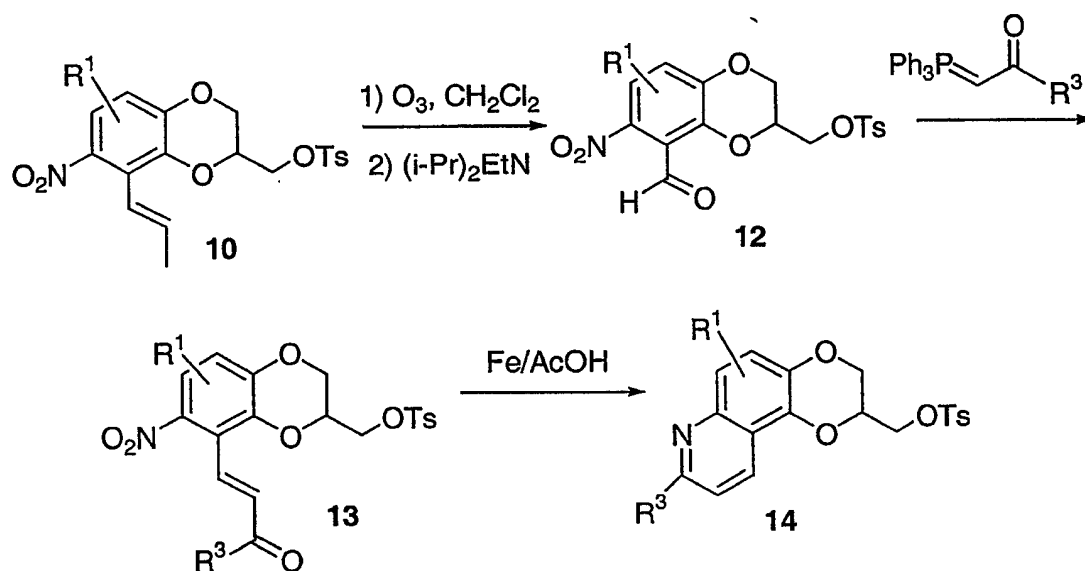


图解 4

再在碱如氢氧化钠存在下，利用甲苯磺酸缩水甘油酯或表卤代醇使所得的 4-硝基-2-烯丙氧基苯酚(7)烷基化为产物(6)，在高沸点溶剂如 1,3,5-三甲基苯或二甲苯中加热，从而使烯丙基基团重排并环化为二噁烷环。所得的伯醇(9)在叔胺存在下通过与对甲苯磺酰氯反应转化为甲苯磺酸酯，或者与跟三苯基膦结合的四溴化碳或四氯化碳反应而转化为卤化物。然后通过用回流的二氯甲烷或苯中的催化剂双乙腈氯化钯(II)处理，使烯丙基侧链异构化为产物(10)。用回流的二氧六环/水中的二氧化硒进行烯丙基氧化，得到邻硝基肉桂醛，在乙酸中用铁还原，将其环化为 2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-甲基-甲苯磺酸酯或卤化物(11)。

其中 R³ 为烷基的 2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基甲

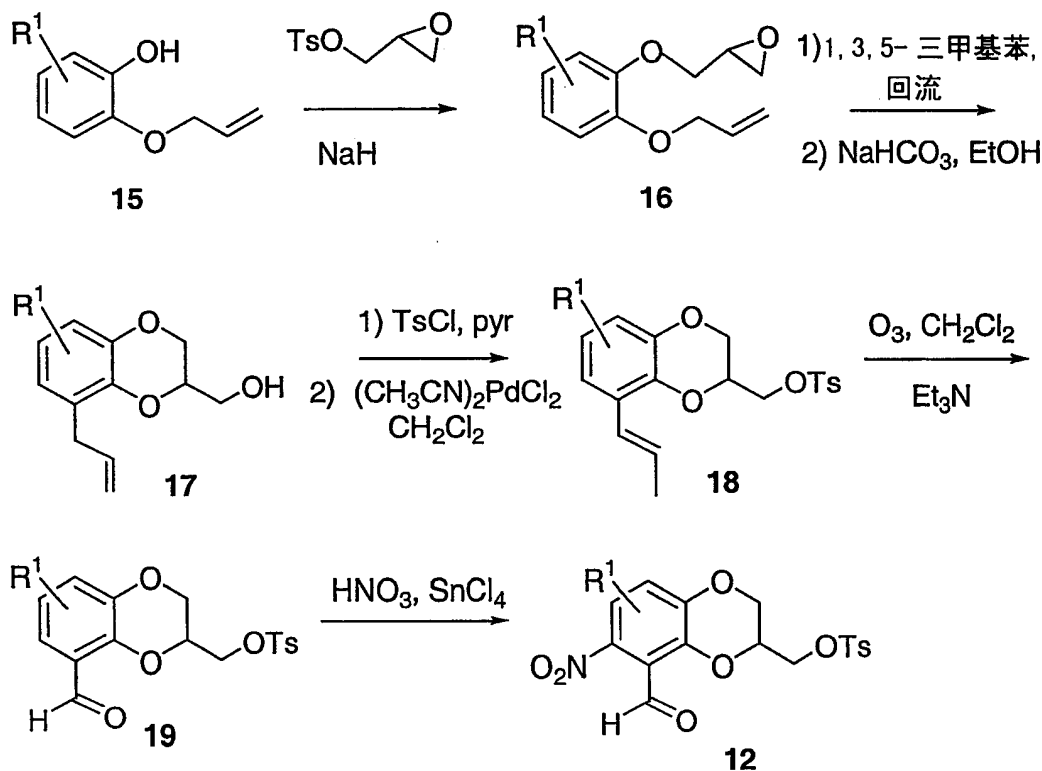
基甲苯磺酸酯(14)可按照图解5中所述方式从以上描述的确基烯烃制备。重排的烯烃(10)相继用臭氧和叔胺或者用四氧化钨和高碘酸钠处理,得到邻硝基苯甲醛(12)。在 Wittig 条件下用适当的三苯基亚磷酰基(phosphoranylidene)酮缩合,产生邻硝基肉桂酮(13),在乙酸中用铁还原,将其环化为相应的2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-甲基甲苯磺酸酯(14)。用上述适当取代的环烷基胺置换甲苯磺酸酯,得到本发明的标题化合物。



图解5

在上述 Wittig 过程中用三甲基磷酰乙酸酯(trimethyl phosphonoacetate)代替三苯基亚磷酰基酮,然后用氯化锡(II)还原硝基,并在酸中环化,得到本发明中 R^3 为羟基的化合物。在碱存在下,通过合适的烷基卤化物或甲苯磺酸酯使该羟基衍生物烷基化,得到本发明中 R^3 为烷氧基的化合物。用无机酸氯化物(如磷酰氯)或溴化物处理羟基衍生物,得到本发明中 R^3 为卤素的化合物。在以上 Wittig 过程中用氰基甲基磷酸二乙酯代替三苯基亚磷酰基酮,然后用氯化锡(II)还原硝基,并在酸中环化,得到本发明中 R^3 为氨基的化合物。

或者可如图解 6 所示制备图解 5 描述的 Wittig 化学中使用的邻硝基苯甲醛 (12)。如上所述用甲苯磺酸缩水甘油酯将合适的单烯丙基化的儿茶酚 (15) 处理为产物 (16)，并在回流的 1, 3, 5-三甲基苯中重排。

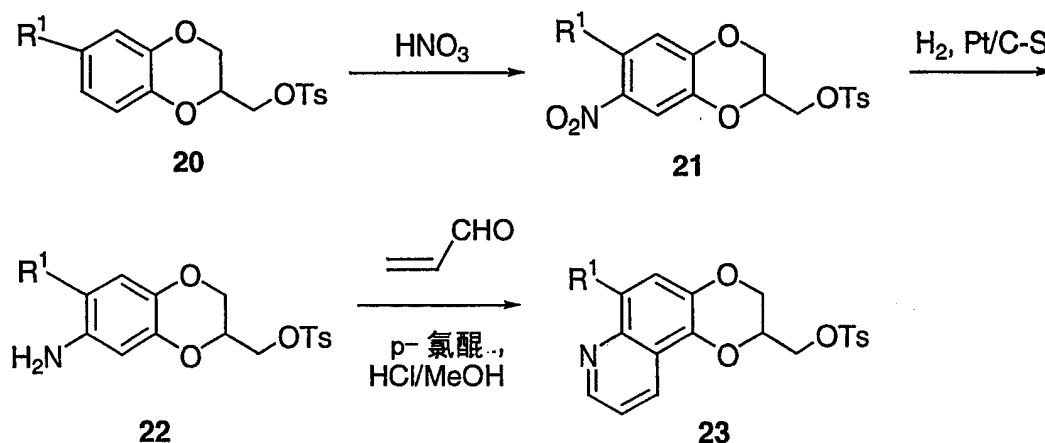


图解 6

用乙醇中的碳酸氢钠处理，使之环化为苯并二噁烷甲醇，并使醇 (17) 转化为甲苯磺酸酯或卤化物。在回流的二氯甲烷中用催化剂双乙腈氯化钯处理使双键重排为产物 18 并如上所述用臭氧或四氧化锇/高碘酸钠裂解后，硝酸和氯化锡 (IV) 的组合将所得的醛 (19) 区域性选择硝化为产物 (12)。

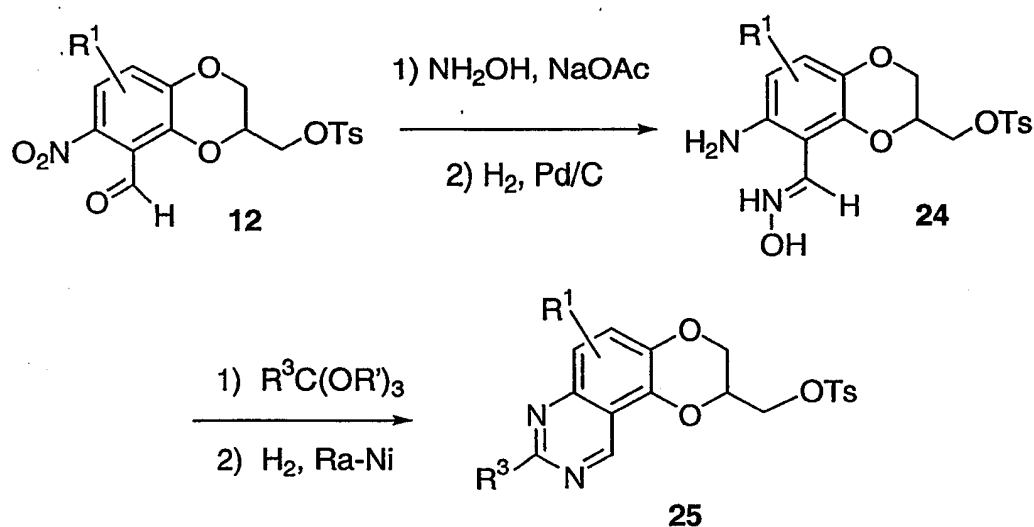
本发明中 R^1 连在 2, 3-二氢-1, 4-二氧杂环己烯并 [2, 3-f] 喹啉 6 位的化合物或者可按照图解 7 通过 Skraup 喹啉合成法进行制备。在溶剂如二氯乙烷中，在标准条件下用硝酸硝化适当取代的苯并二噁烷甲基甲苯磺酸酯 (20)，所得的硝基化合物 (21) 在催化剂如铂/硫化碳存在下通过氢处理进行还原。所得的苯胺 (22) 在盐酸和氧化剂如 p-氯醌或萘醌存在下用丙烯醛处理，得到相应的 2, 3-二氢-1, 4-二氧杂环己烯并 [2, 3-f] 喹啉 (23)。用上述

适当取代的环烷基胺置换甲苯磺酸酯，得到本发明的标题化合物。



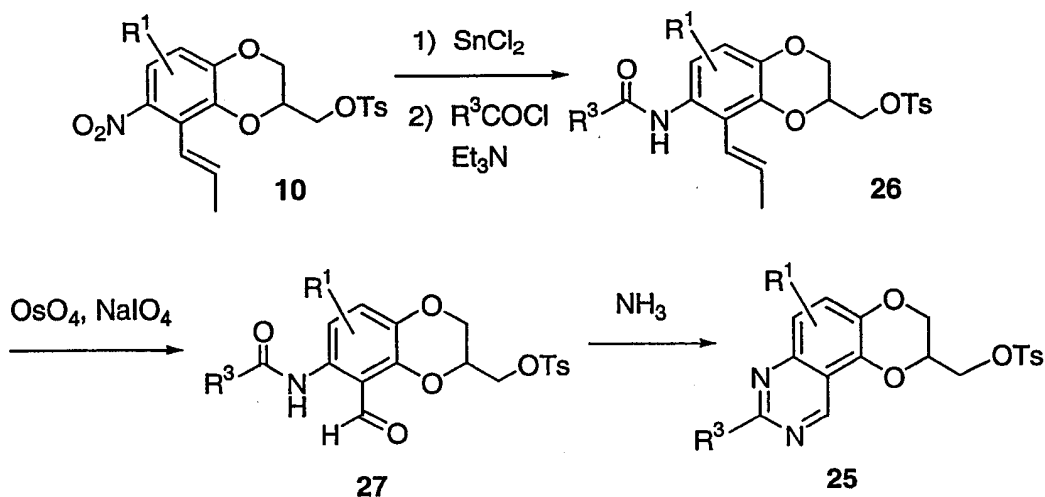
图解 7

如下所示(图解 8)制备本发明的 2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯并[2,3-f]喹唑啉-2-基甲基胺。在合适的碱如乙酸钠存在下，通过用盐酸羟胺处理，将上述的邻硝基苯甲醛(12)转化为肟(24)，通过钨/炭上进行的氢化将硝基还原为氨基。按照 Ostrowski 法(Heterocycles, 43 卷, 2 期, 389 页, 1996)，通过用适当的原酸酯进行回流处理，使之环化为喹唑啉 N-氧化物。通过合适的还原剂如 Raney-镍上的氢气，可将喹唑啉 N-氧化物还原为喹唑啉(25)。或者延长原酸酯中的回流时间，直接由歧化反应得到还原的喹唑啉，可通过柱色谱分离 2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯并[2,3-f]喹唑啉-2-基甲基甲苯磺酸酯或卤化物。在一些高沸点溶剂如二甲亚砜中用适当取代的环烷基胺置换甲苯磺酸酯或卤化物，得到本发明的标题化合物。



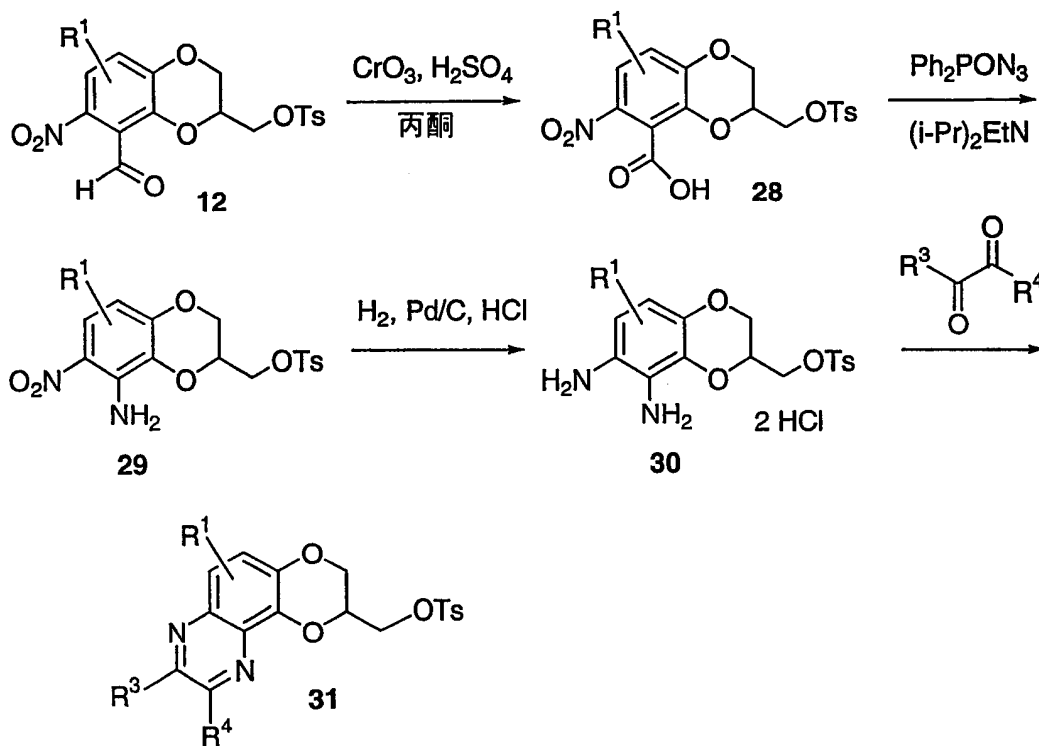
图解 8

本发明的 2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯并[2,3-f]喹唑啉-2-基甲基胺或者可通过以下图解 9 所示的方法从上述的重排的烯烃制备。在回流的乙酸乙酯中,用合适的还原剂如氯化亚锡二水合物处理使硝基烯烃(10)首先还原为苯胺,用适当的酰卤或酸酐使所得的胺进行酰基化。然后在过量的高碘酸钠存在下,用催化剂四氧化钨裂解,将烯烃(26)转化为醛(27)。通过用氨处理酰氨基醛(27),直接将之环化为 2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯并[2,3-f]喹唑啉-2-甲基甲苯磺酸酯(25)或卤化物,如上所述,在一些高沸点溶剂如二甲亚砜中用适当取代的环烷基胺置换甲苯磺酸酯或卤化物,得到本发明的标题化合物。



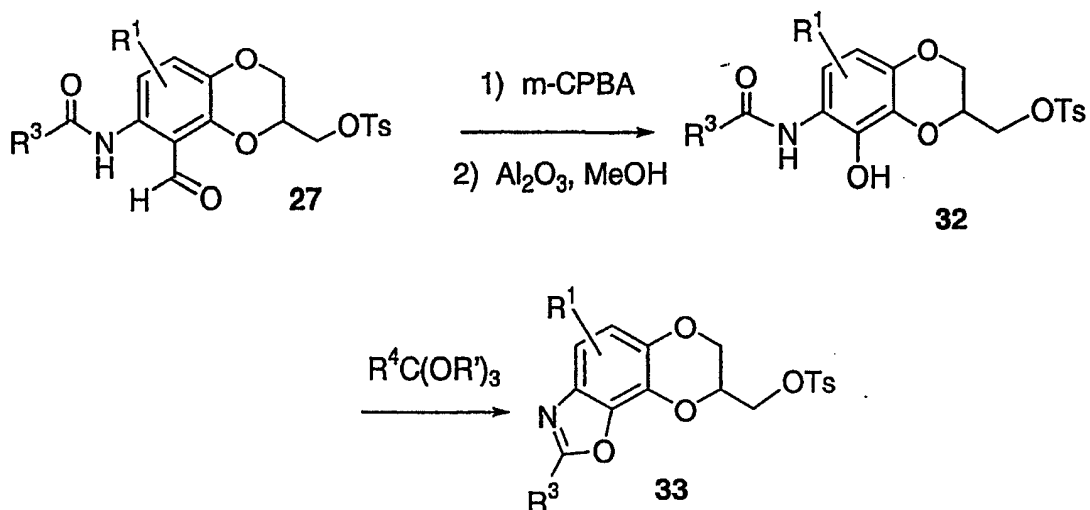
图解 9

如以下图解 10 所示制备本发明的 2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯并 [2,3-f] 喹啉-2-基甲基胺。通过合适的氧化剂如三氧化铬 (Jones 氧化) 或亚氯酸钠将上述的邻硝基苯甲醛 (12) 氧化为邻硝基苯甲酸 (28), 在三级碱如二异丙基乙基胺存在下, 用二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA) 将该酸转化为邻硝基苯胺 (29)。所得的硝基苯胺用氢和钨/炭还原为二胺 (30), 并用适当的二羰基化合物 (例如乙二醛、2,3-丁二酮、3,4-己二酮) 处理进行环化, 得到 2,3-二氢-1,4-二氧杂环己烯并 [2,3-f] 喹啉-2-甲基甲苯磺酸酯 (31) 或卤化物。在一些高沸点溶剂如二甲亚砜中用适当取代的环烷基胺置换甲苯磺酸酯或卤化物, 得到本发明的标题化合物。



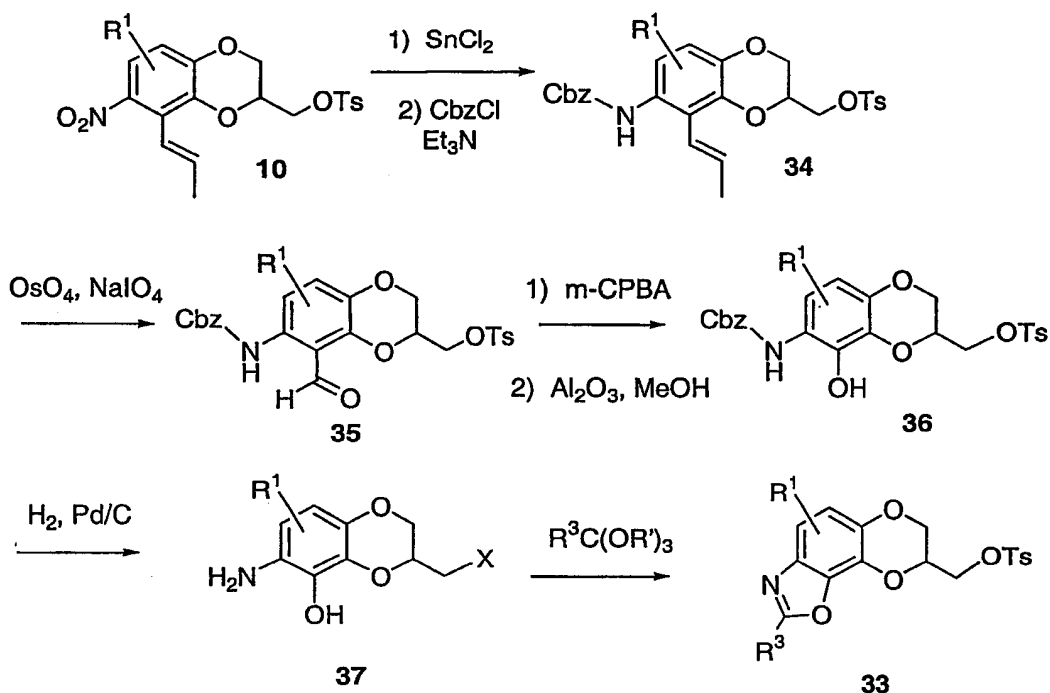
图解 10

如以下图解 11 所示制备本发明的 7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噁唑-8-基甲基胺。在 Baeyer-Villiger 反应中用间氯过苯甲酸处理,将图解 9 中描述的邻酰氨基醛(27)转化为酚(32),并在回流下用合适的脱水剂如原酸酯或酸催化剂如对甲苯磺酸处理,使之环化为 7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噁唑(33)。在一些高沸点溶剂如二甲亚砜中,用适当取代的环烷基胺置换甲苯磺酸酯或卤化物,得到本发明的标题化合物。



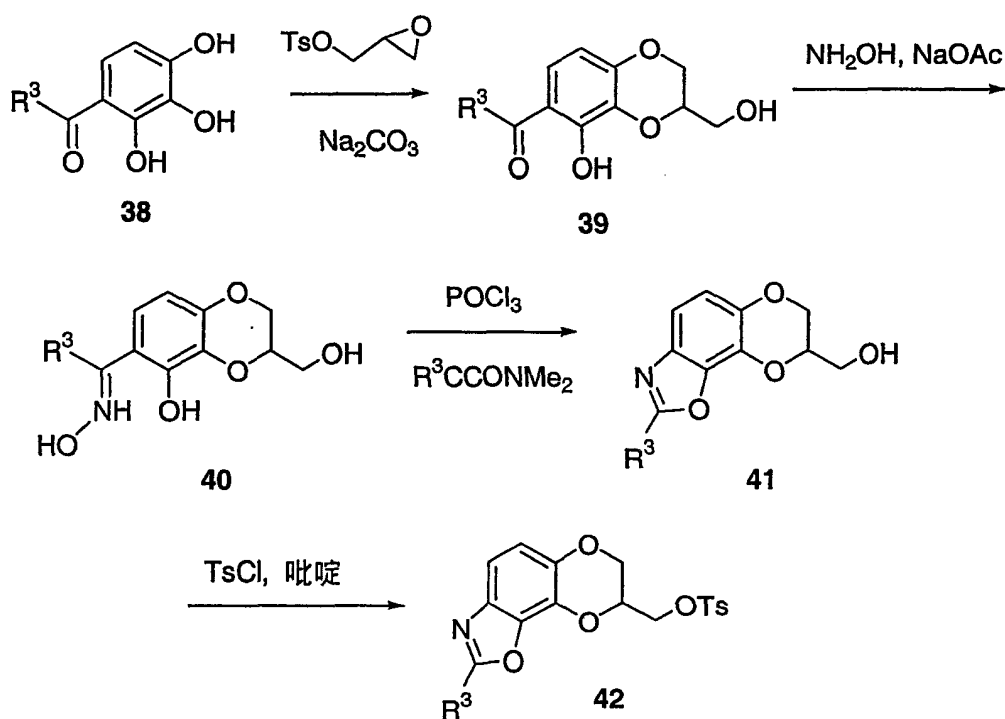
图解 11

或者(图解 12), 如上述图解 9 中所述, 硝基烯烃(10)可用二氯化锡(II)进行还原, 并用合适的保护基团如苄氧羰基(Cbz)进行保护, 然后通过用四氧化锇/高碘酸钠处理, 将烯烃裂解为醛(35), 并通过 Baeyer-Villiger 过程将该醛转化为酚(36)。通过用钨/炭上的氢处理去保护, 得到邻氨基酚(37), 用合适的原酸酯、羧酸或酸酐处理, 将其环化为 7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噁唑(33)。用溴化氰或氯化氰或者适当取代的氨基甲酰氯处理邻氨基酚, 形成本发明中 R^3 为氨基的化合物。用羰基二咪唑处理邻氨基酚, 得到噁唑酮, 该噁唑酮通过用无机酸酐如磷酸氯或磷酸溴处理, 可形成本发明中 R^3 为卤素的化合物。用上述适当取代的环烷基胺置换甲苯磺酸酯, 得到本发明的标题化合物。



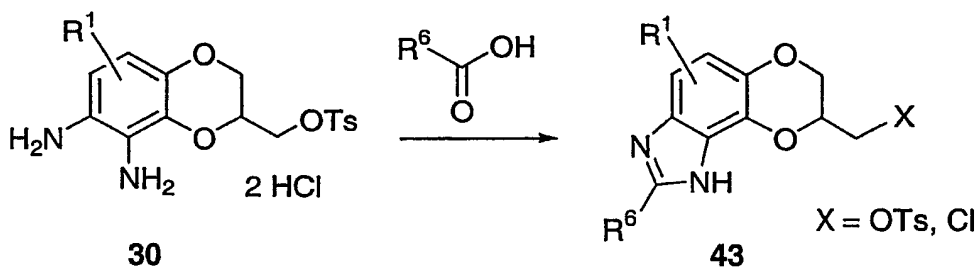
图解 12

根据以下图解 13 可最方便地制备本发明中 R^1 为氢并且 R^3 为烷基的化合物。在碱如碳酸钠存在下, 适当的 2', 3', 4'-三羟基酰基苯基酮 (38) 用甲苯磺酸缩水甘油酯或表卤代醇进行区域性选择烷基化, 得到相应的 7-酰基-8-羟基苯并二噁烷-2-甲醇 (39)。通过与盐酸羟胺和醋酸钠反应将酮转化为肟 (40) 后, 在合适的二甲基链烷酸酰胺中, 用磷酸氯处理, 将其环化为噁唑 (oxazole) (41)。所得的 7, 8-二氢-1, 6, 9-三氧-3-氮-环戊[a]萘-8-甲醇用吡啶中的对甲苯磺酰氯处理, 转化为甲苯磺酸酯 (42), 如上所述与合适的环烷基胺化合, 产生本发明的标题化合物。



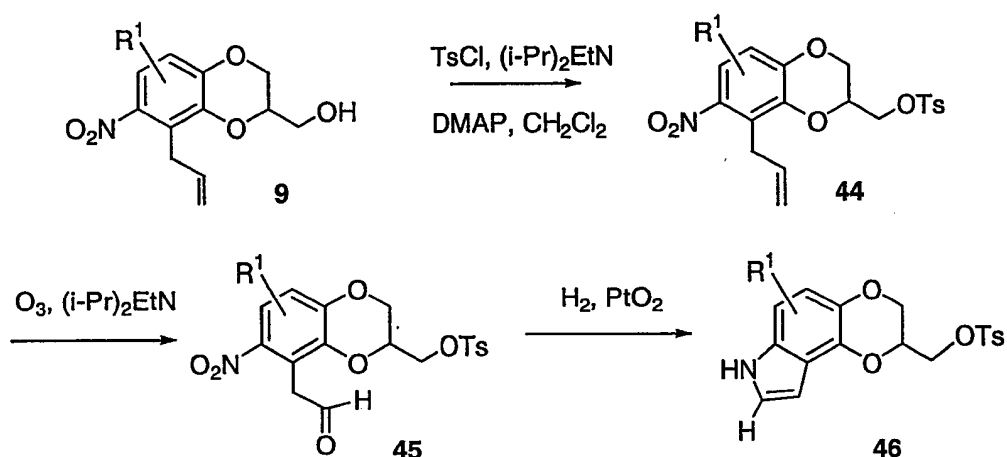
图解 13

如以下图解的 14 描述制备本发明的 7,8-二氢-3H-6,9-二氧-1,3-二氮-环戊[a]萘。图解 10 中所述的二胺(30)通过用合适的羧酸回流处理而环化,得到咪唑(43)。在高沸点羧酸中回流二胺二盐酸盐有时会导致氯化物置换甲苯磺酸基团。在一些高沸点溶剂如二甲亚砜中用适当取代的哌啶置换甲苯磺酸酯或氯化物,得到本发明中 R^6 为氢、全氟烷基或烷基的 7,8-二氢-3H-6,9-二氧-1,3-二氮-环戊[a]萘。用溴化氰或氯化氰或者适当取代的氨基甲酰氯处理上述的二胺,形成本发明中 R^6 为氨基的化合物。用羰基二咪唑处理二胺,得到咪唑酮,该咪唑酮通过用无机酸酐如磷酸氯或磷酸溴处理,可形成本发明中 R^6 为卤素的化合物。用上述适当取代的环烷基胺置换甲苯磺酸酯,得到本发明的标题化合物。



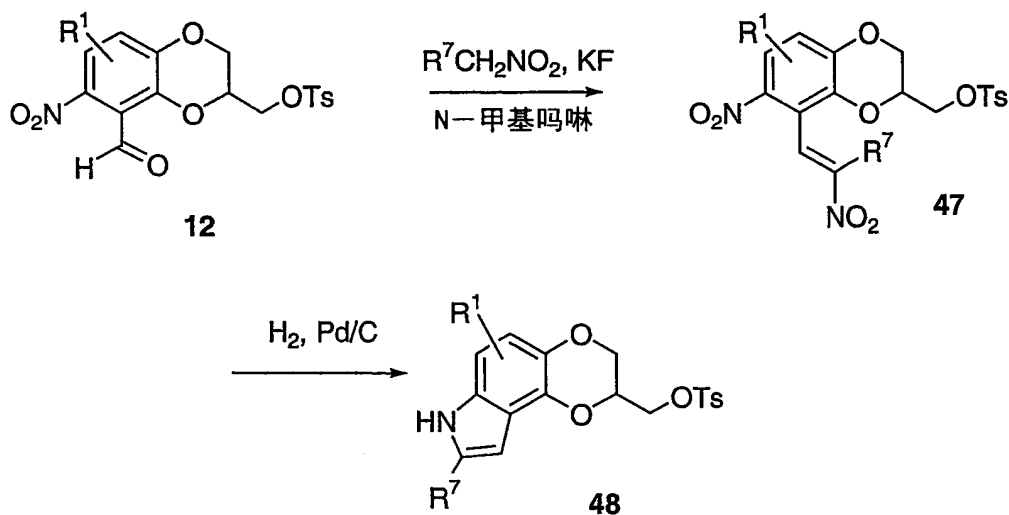
图解 14

如以下图解 15 所示制备本发明的 2,3-二氢-7H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]吲哚。具体而言,由图解 4 所述 Claisen 重排产生的伯醇(9)在叔胺或吡啶存在下通过与对甲苯磺酰氯反应转化为甲苯磺酸酯(44),或者通过与跟三苯基磷结合的四溴化碳或四氯化碳反应而转化为卤化物。通过在低温下用臭氧处理,然后用三级碱如二异丙基乙基胺处理,或者通过用催化剂四氧化钨和高碘酸钠处理,将烯丙基侧链裂解为醛(45)。用氧化铂上的氢气还原硝基,直接形成其中 R^7 为氢的吲哚(46)。或者在氟化铯存在下可用合适的烷基格林试剂或者三氟甲基三甲硅烷处理该醛,然后用合适的氧化剂如氯铬酸吡啶鎓(PCC)或者 Swern 试剂将其氧化为酮,并通过氧化铂上的氢气进行还原,得到其中 R^7 为烷基或三氟甲基的吲哚。在一些高沸点溶剂如二甲亚砜中用适当取代的环烷基胺置换甲苯磺酸酯或卤化物,得到本发明的标题化合物。



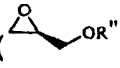
图解 15

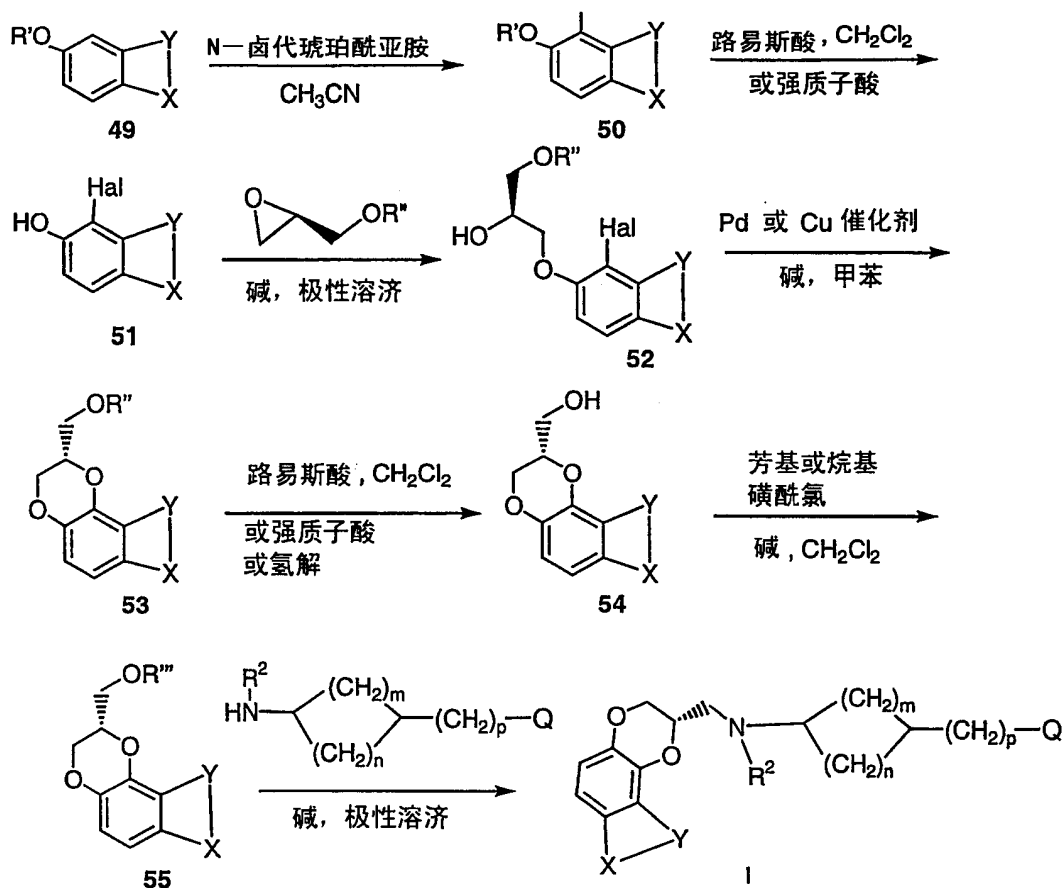
或者可按照以下方法(图解 16)制备本发明的 2,3-二氢-7H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]吲哚。在合适的碱性催化剂存在下,邻硝基苯甲醛(12)与合适的硝基烷缩合,产生相应的 α, β -二硝基苯乙烯(47)。环化的同时用钯/炭上的氢气还原两个硝基,形成吲哚(48)。用上述适当取代的环烷基胺置换甲苯磺酸酯,得到本发明的标题化合物。



图解 16

在另一方法中,可按照图解 17 制备本发明的化合物。化合物 I 的合成包括以下步骤:从卤代 49 (其中 R' 为 1-6 个碳原子的烷基)开始,在乙腈

中用试剂如 N-卤代琥珀酰亚胺进行, 得到 50 (其中 Ha1 为卤素, 如 Br、Cl 或 I)。在合适的溶剂如二氯甲烷中用路易斯酸如三溴化硼、三氯化硼、三氯化铝、氯化铁或碘化三甲基甲硅烷, 或者用强质子酸如 HBr 和 HCl 使 50 去保护, 得到盐 51。游离碱 51 可通过在极性溶剂如乙醇或甲醇中用 Amberlyst A-21 树脂浆料中和而获得。在碱如碳酸钠、碳酸钾或三乙胺存在下, 在合适的极性溶剂如二甲亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中, 用苄基或取代苄基保护的缩水甘油醚 (, 其中 R'' 为苄基、取代苄基如 4-溴苄基、3,4-二甲氧基苄基、2-或 4-硝基苄基或者 4-甲氧基苄基) 使游离碱形式或盐形式的 51 烷基化, 得到 52。然后在碱如 NaH、LiH、KH、碳酸钾、碳酸钠、碳酸钛、碳酸铯、叔丁醇钾或磷酸三钾存在下, 在合适的溶剂如甲苯中, 使用钯催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯、四(三苯膦)钯、或者乙酸钯, 具有选自 (±)BINAP 及其单独的对映体、(±)Tol-BINAP 及其单独的对映体的配体; 1-1'-双(二苯基膦基)二茂铁、1,3-双(二苯基膦基)丙烷和 1,2-双(二苯基膦基)乙烷使化合物 52 环化, 或者, 在碱如 NaH、LiH、KH 存在下, 在合适的溶剂如甲苯中, 用铜催化剂如碘化铜进行环化, 得到 53。在合适的溶剂如二氯甲烷中用路易斯酸如三溴化硼、三氯化硼、三氯化铝、氯化铁或碘化三甲基甲硅烷使 53 去保护, 或者用强质子酸如 HBr 和 HCl, 或者在还原裂解条件下使用 Pd 催化剂和氢转移试剂

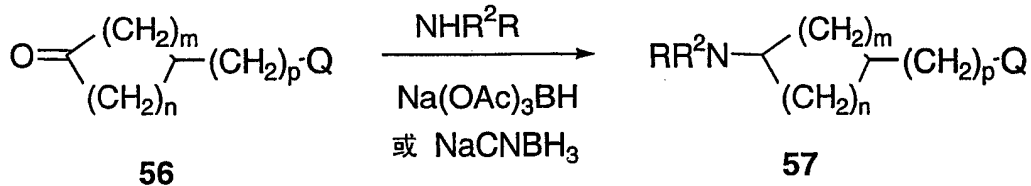


图解 17

如氢气、环己烯、甲基环己烯或甲酸铵进行去保护，得到 54。在碱如三乙胺或吡啶存在下，在合适的溶剂如二氯甲烷、THF 或甲苯中，54 的羟基部分可用芳基-或烷基磺酰氯如对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯、2-, 3-或 4-硝基苯磺酰氯或者 2-或 4-溴苯磺酰氯进行活化，得到 55，其中 R''' 为磺酸基如对甲苯磺酸基、甲磺酸基、2-, 3-或 4-硝基苯磺酸基或者 2-或 4-溴苯磺酸基。最后，在碱如二异丙基乙基胺、碳酸钾或碳酸钠存在下，在极性溶剂如 THF、二氧六环、DMSO、DMF 或 DMA 中，55 与适于本发明的环烷基胺偶合，得到式 I 的化合物。

如图解 18 所示制备与图解 1 描述的化学有关的取代的环烷基胺(2)。具体而言，在合适的还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠存在下，适当取代的环烷酮(56)与仲胺(R' 为氢)或叔胺(R' 为烷基)反应，得到环

戊基胺 57。此方法中的胺可以为如上所述(图解 2)的苯并二噁烷甲胺(4)，得到本发明的标题化合物。或者图解 18 的还原性氨基化可产生中间体环烷基胺，然后其与如图解 1 中的适当取代的苯并二噁烷甲基甲基磺酸酯(1)或溴化物反应，得到本发明的标题化合物。



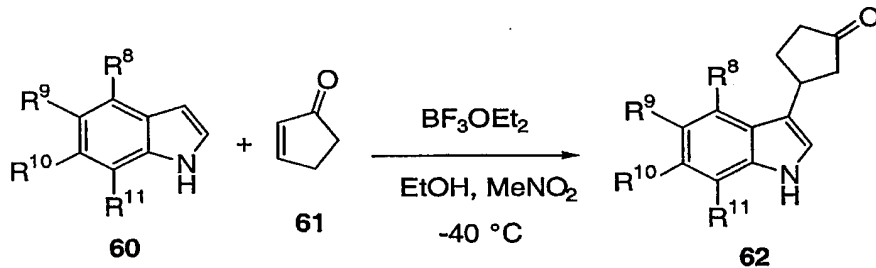
图解 18

其中 R² 为氢的中间体环烷基胺在图解 18 的还原性氨基化中最好通过使用苄基胺(R' 为苄基)进行制备，然后用回流的甲醇中的甲酸铵和钯/炭通过转移氢化使胺 58 去苄基(图解 19)。



图解 19

适于以上化学的环己酮是已知的化合物或者可由本领域技术人员制备。本发明某些化合物需要的中间体 3-吲哚环戊酮(62)可如图解 20 所示进行制备。具体而言，在路易斯酸存在下适当取代的吲哚(60)与环戊烯酮(61)反应，得到相应的 3-吲哚-3-基-环戊酮(62)。



图解 20

使用与 Cheetham 等所用类似的方法 (*Neuropharmacol.* 32: 737, 1993) 来测定本发明化合物对血清素转运体的亲和力。测定化合物从雄鼠额叶皮质膜排代 ^3H -帕罗西汀的能力, 用 Tom Tech 过滤装置从游离 ^3H -帕罗西汀中分离结合的 ^3H -帕罗西汀, 并用 Wallac 1205 Beta Plate[®] 计数器来测定结合放射性。由此测定的标准临床抗抑郁药物的 K_i 为: 氟西汀是 1.96nM, 米帕明是 14.2 nM, 齐美利定是 67.6nM。已经发现在大鼠额叶皮质中结合的 ^3H -帕罗西汀和 ^3H -血清素摄取抑制之间的强相关性。

根据 Hall 等, *J. Neurochem.* 44, 1685 (1985) 的改进方法 (其利用了用人类 5-HT_{1A} 受体稳定转染的 CHO 细胞), 通过测量要求保护的化合物从 5-HT_{1A} 血清素受体排代 [^3H]8-OH-DPAT (二丙基氨基 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘) 的能力来确定对血清素 5-HT_{1A} 受体的高亲和力。本发明化合物的 5-HT_{1A} 亲和力如以下 K_i 的报道。

类似于 Lazareno 和 Birdsall 使用的方法 (*Br. J. Pharmacol.* 109: 1120, 1993), 该方法测定了所测试化合物影响 ^{35}S -GTP γ S 结合到含有克隆的人类 5-HT_{1A} 受体的膜的能力, 通过使用 ^{35}S -GTP γ S 结合法来确定对 5-HT_{1A} 受体的拮抗剂活性。激动剂使结合增强, 但拮抗剂不增强, 而是使标准激动剂 8-OH-DPAT 的作用逆反。测试化合物的最大抑制作用表示为 I_{\max} , 而其效力由 IC_{50} 定义。

前三段描述的三种标准实验测试方法的结果如下:

化合物	5-HT 转运体	5-HT _{1A} 受体	5-HT _{1A} 功能
	亲和力	亲和力	
	K_i (nM)	K_i (nM)	IC_{50} (nM) (I_{\max})
实施例 1	1.25	2.56	$\text{EC}_{50}=33$ ($E_{\max}=38\%$)
实施例 2	1.69	12.81	nd
实施例 3	0.93	4.73	83 (100)

实施例 3-异构体 A	0.38	8.73	69 (82)
实施例 3-异构体 B	0.33	2.03	34 (97)
实施例 4	0.62	9.12	44 (84)
实施例 4-异构体 A	0.54	7.72	60 (56)
实施例 4-异构体 B	0.67	26.5	1440 (100)
实施例 5	3.69	5.35	142 (69)
实施例 5-异构体 A	2.11	12.5	190 (88)
实施例 5-异构体 B	3.00	1.91	158 (97)
实施例 6	1.67	20.3	228 (55)
实施例 7	19.0	51.7	nd
实施例 8	4.16	14.6	EC ₅₀ =66 (E _{max} =95%)
实施例 9	0.84	5.01	242 (100)
实施例 10	1.38	28.55	172 (85)
实施例 11	1.46	16.36	274 (100)
实施例 12	11.0	84.37	nd
实施例 13	5.45	18.8	494 (100)

如同抗抑郁药物氟西汀、帕罗西汀和舍曲林,本发明化合物具有有效阻断再摄取脑神经递质血清素的能力。因此它们用于治疗通常通过用血清素选择性再摄取抑制剂 (SSRI) 抗抑郁药物给药而治疗的疾病,这样的疾病如抑郁 (非限定性地包括重性抑郁疾病、儿童抑郁症和情绪不良)、焦虑、恐惧症、创伤后精神紧张性障碍、月经前烦躁症 (也称为月经前综合症)、注意涣散障碍 (伴有和不伴有多动症)、强迫性神经官能症 (包括拔毛狂)、社交恐惧症、泛化性焦虑症、肥胖、饮食疾病如神经性厌食症和神经性贪食症、血管舒缩潮红、可卡因和酒成瘾、性机能障碍 (包括早泄) 以及相关疾

病。此外，本发明的很多化合物对脑 5HT_{1A}血清素受体具有有效的亲和力和拮抗剂活性。近年来使用药物混合物(如氟西汀和吲哚洛尔)的临床实验已表明，抗抑郁药物对治疗组合的 SSRI 活性和 5HT_{1A}拮抗作用有更速效的效力(Blier 和 Bergeron, 1995; F. Artigas 等, 1996; M. B. Tome, 等, 1997)。因此，本发明化合物治疗抑郁性疾病是非常有利和有用的。因此，本发明提供治疗、预防、抑制或减轻哺乳动物，优选人所罹患的上述每种疾病的方法，该方法包括向需要本发明化合物的哺乳动物提供药学有效量的本发明化合物。

本发明还包括用于治疗或控制中枢神经系统疾病状态或情形的药物组合物，包含至少一种式 I 化合物、其混合物和或其药学上的盐以及药物可接受的载体。这样的组合物根据可接受的药学方法进行制备，如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) 中所述方法。药物可接受的载体是与制剂中其他成分可相容的并且生物学可接受的那些载体。

本发明化合物可通过口服或非肠道给药，可施用纯的化合物或与常规药物载体结合给药。可应用的固体载体包括一种或多种物质，该物质也可用作香味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填料、助流剂、压缩助剂、粘合剂、片剂崩解剂或胶囊材料。在粉剂中，载体是磨细的固体，该固体与磨细的活性成分混合。在片剂中，活性成分与具有必要的压缩性能的载体以适当的比例混合，压成所需的形状和体积。粉剂和片剂优选含有高至 99% 的活性成分。合适的固体载体包括如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷、低熔点蜡以及离子交换树脂。

液体载体可用来制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆和酞剂。本发明的活

性成分可溶解或悬浮在药物可接受的液体载体如水、有机溶剂、两者的混合物或药物可接受的油或脂中。液体载体可含有其他合适的药物添加剂如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、香味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或嗅觉调节剂。合适的用于口服或非肠道给药的液体载体实例包括水（特别是含有上述添加剂如纤维素衍生物，优选羧甲基纤维素钠溶液）、醇（包括一元醇和多元醇，如丙三醇）及其衍生物，以及油（如分级椰子油和花生油）。对于非肠道给药，载体可以是油状酯如油酸乙酯和十四烷酸异丙酯。无菌液体载体用于非肠道给药的无菌液体形式的组合物。

无菌溶液或悬浮液的液体药物组合物可通过如肌内、腹膜内、或皮下注射给药。无菌溶液也可以通过静内给药。口服给药可以是液体或固体组合物形式。

药物组合物优选单位剂量形式，如片剂、胶囊、粉剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂或栓剂。在这些形式中，组合物被分成含有适当活性成分量的单位剂量；该单位剂量形式可以是包装的组合物，如包装粉剂、小瓶剂、安瓿剂、预填注射器或含液体的香囊。单位剂量形式可以是如胶囊或片剂本身，或者是任何这类组合物的适当数量的包装形式。

提供给患者的量可根据施用物、给药目的（如预防或治疗）以及患者的状态、给药方式等变化。在治疗应用中，向已患病的患者提供本发明化合物的量足以治愈或至少部分改善疾病及其并发症的症状。足以达到该目标的量被定义为“治疗有效量”。用于治疗特定疾病的剂量必须由主治医师判断确定。确定的依据包括特定疾病和患者的体重、年龄和响应形式。一般而言，人的开始剂量为大约每天 5mg，然后每天的剂量逐渐增加至大约每天 150mg，这样将会提供所需的剂量水平。

文中使用的提供是指直接用本发明的化合物或组合物给药，或者用能

在体内形成等量的活性化合物或物质的前体药物、衍生物或类似物进行给药。

本发明包括式 I、Ia 和 Ib 化合物的前体药物。文中使用的前体药物是指在体内由新陈代谢方式(如通过水解)可转化为式 I 化合物的化合物。前体药物的不同形式在本领域是已知的,例如在 Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder 等 (ed.), *Methods in Enzymology*, 4 卷, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen 等, (ed). *Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard 等, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8: 1-38 (1992), Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77: 285 et seq. (1988); 以及 Higuchi 和 Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975) 中所讨论的。

下述实施例说明了本发明有代表性化合物的制备。

中间体 1

3-烯丙氧基-4-甲氧基硝基苯

将 97.5g (0.51mol) 5-硝基愈创木酚的钠盐溶解在一升 DMF 中, 加入 1.5 当量烯丙基溴。反应加热至 65°C, 持续 2 小时, 在此之后褪去大部分暗色, 薄层色谱 (1:1 CH₂Cl₂/己烷) 表明起始原料已消耗。真空浓缩溶剂, 用水洗涤残留物。过滤分离并真空干燥产物。得到 112g 浅黄色固体。由甲醇重结晶的样品的 m. p. 为 93-94°C。

中间体 2

2-烯丙氧基-4-硝基苯酚

向 1 升二甲亚砜中加入 750mL 2N 氢氧化钠水溶液, 将混合物加热至 65

℃。在 30 分钟内分批地加入上述制得的浅黄色固体 3-烯丙氧基-4-甲氧基硝基苯，然后升温至 95℃，并维持 3 小时，此时间后起始原料已消耗掉。冷却混合物，并将之倒入 1L 冰和 1L 2N HCl 的混合物中。通过过滤分离得到 73 克粗制的但是均匀的（薄层色谱，1:1 CH₂Cl₂/己烷）所需产物，为浅褐色固体。然后将该材料溶解在 1:1 己烷/二氯甲烷中，通过硅胶过滤得到 68g 浅黄色固体，由乙酸乙酯/己烷重结晶后，m. p. 为 61-62℃。用 2L 乙酸乙酯萃取上述最初的结晶含水母液。在硫酸钠上干燥，过滤并蒸发得到黑色油状物。经硅胶柱色谱（用 1:1 CH₂Cl₂/己烷）得到另外的 12g 标题化合物，为黄色固体。用含 2% MeOH 的 CHCl₃ 洗脱，得到 12g 黑色油状物，其缓慢地在真空中结晶。证明是 Claisen 产物 3-烯丙基-4-硝基儿茶酚。

中间体 3

2-(2-烯丙氧基-4-硝基苯氧基甲基)-环氧乙烷

将 20g (0.50mol) 60% NaH/矿物油置于两升的烧瓶中，用 500mL 己烷洗涤。先加入 1L DMF，接着加入 77g (0.40mol) 上一步骤制得的 2-烯丙氧基-4-硝基苯酚，苯酚的加入是在氩气中分批进行的。在氩气下，于室温搅拌混合物 30 分钟后，加入 108g (0.48mol) 的 (R)-甲苯磺酸缩水甘油酯，在氩气中在 70-75℃ 温度下加热混合物过夜。冷却，真空除去 DMF，并用一升二氯甲烷替代。用多份 500mL 的 2N HCl、饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤，在硫酸钠上干燥。过滤混合物，真空浓缩得到油状物。用 1:1 己烷/二氯甲烷洗脱，经硅胶柱色谱得到 43g 有少量两种起始原料污染的产物，随后得到 21g 纯产物，为浅黄色固体。由 1.2L 10% 乙酸乙酯/己烷重结晶不纯产物，得到 34g 纯（利用 1:1 己烷/二氯甲烷，硅胶薄层色谱均化）的 (R)-2-(2-烯丙氧基-4-硝基苯氧基甲基)-环氧乙烷 (m. p. 64℃)。

元素分析: C₁₂H₁₃NO₅

计算值: C, 57.37; H, 5.21; N, 5.58

实测值: C, 57.50; H, 5.21; N, 5.43

中间体 4

(8-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-2-基)-甲醇

氮气中，上文制得的(R)-2-(2-烯丙氧基-4-硝基苯氧基甲基)-环氧乙烷(20g, 80mmol)在1,3,5-三甲基苯中在155℃下加热24小时，过滤生成的黑色固体，得到1.5g强极性材料。真空蒸发溶剂，然后用二氯甲烷洗脱，经硅胶柱色谱得到10g回收的起始原料和7.5g所需的重排的(S)-(8-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-2-基)-甲醇，其在真空中静置缓慢地结晶(m.p. 67℃)。基于回收起始原料的得率为75%。

元素分析: C₁₂H₁₃NO₅

计算值: C, 57.37; H, 5.21; N, 5.58

实测值: C, 57.26; H, 5.20; N, 5.35

中间体 5

甲苯-4-磺酸 8-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-2-基甲酯

将9.55g(38.0mmol)的(S)-(8-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-2-基)-甲醇溶解在465mL吡啶中，加入29.0g(152mmol)对甲苯磺酰氯，在氮气中于室温下搅拌混合物过夜。然后加入水猝灭多余的甲苯磺酰氯，并真空除去溶剂，并用二氯甲烷替代该溶剂。用2N HCl、饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤，在硫酸镁上干燥。过滤，真空蒸发并利用1:1己烷/二氯甲烷洗脱，硅胶柱色谱纯化得到12.6g(92%)甲苯-4-磺酸(R)-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二氧杂环己烯-2-基甲酯，其静置缓慢地

结晶成褐色固体 (m. p. 60-62°C)。

元素分析: C₁₉H₁₉N₀S

计算值: C, 56.29; H, 4.72; N, 3.45

实测值: C, 56.13; H, 4.58; N, 3.44

中间体 6

{7-硝基-8-[1-丙烯基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基} 甲基 4-甲基苯磺酸酯

向 10.0g (24.0mmol) 的 (R)-[8-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基] 甲基 4-甲基苯磺酸酯在 700mL 苯的溶液中加入 1.03g 的双(乙腈)二氯化钨(II)，将混合物在氮气中回流 48 小时。然后过滤除去催化剂，并将滤液真空浓缩为棕色油状物。用二氯甲烷洗脱，硅胶柱色谱纯化得到 7.2g 的标题化合物，为 E 和 Z 异构体的混合物。通过蒸发含有纯 E 异构体的部分从而获得样品 {(2R)-7-硝基-8[(E)-1-丙烯基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基} 甲基 4-甲基苯磺酸酯，为黄色固体 (m. p. 105-106°C)。

元素分析: C₁₉H₁₉N₀S

计算值: C, 56.29; H, 4.72; N, 3.45

实测值: C, 56.12; H, 4.64; N, 3.39

中间体 7

(8-甲酰基-7-硝基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基) 甲基 4-甲基苯磺酸酯

在-78°C 下用过量臭氧处理溶于 400mL 二氯甲烷中的 {(2R)-7-硝基-8-[1-丙烯基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基} 甲基 4-甲基苯磺

酸酯(10.5g, 25.9mmol)。然后在30分钟以上时间内逐滴加入二异丙基乙基胺(11.5mL, 66.0mmol)，使混合物回到室温，并在氮气气氛下搅拌过夜。然后用二氯甲烷将混合物稀释到600mL，用多份100mL的2N HCl(溶液)洗三次，用多份200mL的碳酸氢钠饱和溶液和用200mL的饱和食盐水洗两次。在硫酸镁上干燥溶液、过滤并真空浓缩为粗的棕色油状物，使用10%己烷/二氯甲烷洗脱，硅胶柱色谱纯化，得到7.52g的标题化合物的(R)-对映体，为黄色固体。¹H-NMR(CDC1₃): 双峰 7.8 δ (2 H); 双峰 7.62 δ (1 H); 双峰 7.4 δ (2 H); 双峰 7.0 δ (1 H); 多峰 4.4-4.6 δ (2 H); 多峰 4.2 δ (3 H); 单峰 2.4 δ (3 H)。

中间体 8

[7-硝基-8-[(E)-3-氧代-1-丁烯基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基]甲基 4-甲基苯磺酸酯

向3.00g(7.37mmol)的[(2R)-8-甲酰基-7-硝基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基]甲基 4-甲基苯磺酸酯在250mL甲苯的溶液中加入2.90g(9.10mmol)的1-三苯基亚磷酰基-2-丙酮。氮气中在室温下搅拌混合物5小时，在此期间一些产物从溶液中沉淀出来。真空除去溶剂，用二氯甲烷洗脱，硅胶柱色谱纯化粗残留物，得到3.0g的标题化合物的(R)-对映体，为黄色固体。¹H-NMR(CDC1₃): 双峰 7.8 δ (2 H); 双峰 7.6 δ (1 H); 双峰 7.5 δ (2 H); 双峰 7.4 δ (2 H); 双峰 6.95 δ (1 H); 双峰 6.6 δ (1 H); 多峰 4.5 δ (1 H); 双峰的双峰 4.0 δ (1 H); 多峰 4.2 δ (3 H); 单峰 2.45 δ (3 H); 单峰 2.4 δ (3 H)。

中间体 9

(8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基)甲基 4-甲

基苯磺酸酯

向{(2R)-7-硝基-8-[(E)-3-氧代-1-丁烯基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基}甲基 4-甲基苯磺酸酯(3.40g, 7.83mmol)在200mL乙酸/乙醇(3:2)的溶液中加入2.25g(40.2mmol)铁粉,在氮气中加热回流混合物8小时。反应完成后,加入150mL水,并通过硅藻土片过滤混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液中和滤液,并用乙酸乙酯萃取。在硫酸镁上干燥萃取液,过滤并真空蒸发。用梯度洗脱(从20%乙酸乙酯/己烷开始,到70%乙酸乙酯/己烷结束),硅胶柱色谱纯化残留物,得到2.5g标题化合物的(R)-对映体,为黄色油状物。¹H-NMR(CDCl₃):双峰8.1 δ(1 H);双峰7.6 δ(2 H);双峰7.45 δ(1 H);多峰7.2 δ(4 H);多峰4.6 δ(1 H);多峰4.3 δ(3 H);多峰4.1 δ(1 H);单峰2.5 δ(3 H);单峰2.4 δ(3 H)。

中间体 10

1-[5-羟基-3-(羟基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基]-1-乙酮

向2',3',4'-三羟基乙酰苯基酮(10.6g, 63.0mmol)在DMF(75mL)的溶液中加入碳酸钾(17.4g, 126mmol)。5分钟后加入(R)-甲苯磺酸缩水甘油酯(9.67g, 42.3mmol),然后将非均相混合物加热到70℃,持续3小时。真空除去溶剂后,将残留物放入水(800mL)中,然后用乙酸乙酯萃取(4×300mL)。合并的有机层在硫酸镁上干燥,过滤并真空蒸发至干。将如此得到的粗棕色油状物用40%己烷/乙酸乙酯洗脱,硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物的(S)-对映体,为黄色油状物,静置固化(7.5g, 78%)。MS(ESI) m/z 223(M-H)⁻。

元素分析: C₁₁H₁₂O₅ · 0.10 H₂O

计算值: C, 58.46; H, 5.44

实测值: C, 58.02; H, 5.09

中间体 11

1-[5-羟基-3-(羟基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基]-1-乙酮肟

将盐酸羟胺 (2.38g, 34.2mmol) 在 1:1 乙醇/吡啶 (100mL) 中的溶液加入 1-[(3S)-5-羟基-3-(羟基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基]-1-乙酮 (1.92g, 8.57mmol) 在乙醇 (200mL) 的溶液中。然后氮气中在回流下加热 5 小时。冷却, 除去溶剂, 并用乙酸乙酯代替该溶剂。然后用水 (200mL) 和 2N HCl 水溶液 (100mL) 洗涤溶液, 在硫酸镁上干燥, 过滤并真空蒸发, 得到 1.89g (93%) 标题化合物的 (S)-对映体, 为灰色固体, m. p. 162°C. MS (ESI) m/z 240 (M+H)+。

元素分析: C₁₁H₁₃NO₅ · 0.35 H₂O

计算值: C, 53.81; H, 5.62; N, 5.71

实测值: C, 53.51; H, 5.30; N, 5.58

中间体 12

[2-甲基-7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噻唑-8-基]甲醇

将 3.03g (12.6mmol) 的 1-[(3S)-5-羟基-3-(羟基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基]-1-乙酮肟溶于 1:3 N,N-二甲基乙酰胺/乙腈的混合物 (100mL) 中。在冰/水浴中冷却该溶液, 并加入磷酸氯 (1.26mL, 35mmol) 在 1:3 N,N-二甲基乙酰胺/乙腈 (30mL) 中的溶液。氮气中搅拌反应混合物超过 48 小时。然后将其加入冰冷、饱和的乙酸钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 在硫酸镁上干燥, 过滤并真空蒸发。所得的粗油状物用硅胶柱色谱纯化, 用 60% 己烷/乙酸乙酯除去杂质, 用 40% 己烷/乙酸乙酯洗脱产物。真空蒸发

溶剂后, 得到 2.08g (75%) 标题化合物的 (S)-对映体, 为白色固体, m. p. 120 °C。MS (ESI) m/z 222 (M+H) +。

元素分析: $C_{11}H_{11}NO_4 \cdot 0.20 H_2O$

计算值: C, 58.77; H, 5.11; N, 6.23

实测值: C, 58.93; H, 4.91; N, 6.14

中间体 13

[2-甲基-7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噁唑-8-基]

甲基 4-甲基苯磺酸酯

向 [(8S)-2-甲基-7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噁唑-8-基] 甲醇 (1.80g, 8.14mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 的溶液中加入对甲苯磺酰氯 (3.90g, 20.4mmol)。在冰浴中冷却混合物, 然后逐滴加入二异丙基乙基胺 (3.55mL, 20.4mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液, 随后加入二甲基氨基吡啶 (0.65g, 5.30mmol)。使溶液升温至室温, 并在氮气中搅拌过夜。用二氯甲烷将反应稀释到 500mL 体积, 然后用 2N HCl 溶液 (200mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (200mL) 和食盐水 (150mL) 洗涤, 在硫酸镁上干燥, 过滤并真空蒸发为黄色油状物。用硅胶柱色谱纯化粗油状物, 用二氯甲烷除去杂质, 用 3% 甲醇/二氯甲烷洗脱标题化合物的 (R)-对映体, 在真空下成为白色固体 (2.56g, 84%), m. p. 123 °C。MS (ESI) m/z 376 (M+H) +。

元素分析: $C_{18}H_{17}NO_6S \cdot 0.20 H_2O$

计算值: C, 57.04; H, 4.63; N, 3.70

实测值: C, 56.75; H, 4.62; N, 3.51

中间体 14

3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-环戊酮

在四氯化碳-干冰浴中将 5-氟吲哚 (6.0 g, 44.4mmol) 和 2-环戊烯-1-酮 (4.5 mL, 53.3mmol) 在硝基甲烷 (22 mL) 中的混合物冷却到 -20°C 。由额外的漏斗逐滴加入三氟化硼乙醚络合物 (1.6 mL, 11.1mmol) 和乙醇 (2.2 mL, 43mmol) 的混合物。反应混合物在 -20°C 搅拌 2 小时, 然后用 5% 碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 猝灭, 并用乙酸乙酯萃取 ($3 \times 200\text{mL}$)。合并的有机层用水 (100mL) 和食盐水 (100 mL) 洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩, 得到 9.5 g 标题化合物。与乙酸乙酯一起研磨, 产生 5.6 g (58%) 标题化合物, 为黄色固体。分析的样品从乙酸乙酯/甲醇重结晶: mp $119-120^{\circ}\text{C}$; MS (ESI) m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}$

计算值: C, 71.81; H, 5.57; N, 6.45

实测值: C, 71.52; H, 5.41; N, 6.35

中间体 15

3-(1H-吲哚-3-基)-环戊酮

以与制备中间体 14 相似的方法制备该化合物, 使用吲哚 (2.34g, 20mmol) 和 2-环戊烯-1-酮 (2.0mL, 24.0mmol), 得到 1.7g (44%) 目标产物, 为稠的油状物: MS (ESI) m/z 200 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$

计算值: C, 78.36; H, 6.58; N, 7.03

实测值: C, 78.21; H, 6.49; N, 7.10

中间体 16

3-(5-氟-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-环戊酮

在室温下搅拌氢化钠 (60%分散在油中, 0.335 g, 8.2mmol) 在二甲基甲

酰胺 (20 mL) 中的悬浮液。在 10 分钟以上时间将 3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊酮 (1.5 g, 6.9 mmol) 在 10 mL DMF 中的溶液逐滴加入。在室温下再搅拌反应混合物 30 分钟, 然后加入碘代甲烷 (3.1 g, 21.8 mmol)。室温下搅拌 24 小时后, 将反应混合物倒入水 (100 mL) 中并用乙酸乙酯萃取 (2 × 100 mL)。合并的有机层用水 (50 mL) 和食盐水 (50 mL) 洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩, 得到 1.6 g 粗产物。硅胶上快速色谱纯化 (50% 乙酸乙酯/己烷), 得到 1.2 g (81%) 标题化合物, 为稠的油状物, 静置固化。分析的样品乙酸乙酯/己烷重结晶: mp 104-105°C; MS (ESI) m/z 232 [M+H]⁺。

元素分析: C₁₄H₁₄FN₂O

计算值: C, 72.71; H, 6.10; N, 6.06

实测值: C, 72.48; H, 5.97; N, 5.96

中间体 17

N-苄基-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊胺

在室温下搅拌 3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊酮 (1.0 g, 4.61 mmol)、苄基胺 (0.54 g, 5.05 mmol) 和冰醋酸 (0.7 mL, 1.08 mmol) 的混合物 30 分钟。在 10 分钟以上时间分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.5 g; 7.11 mmol)。反应在室温下搅拌 24 小时。反应混合物倒入 1N NaOH 水溶液 (80 mL) 并用乙酸乙酯萃取 (3 × 100 mL)。合并的有机层用 H₂O (100 mL) 和食盐水 (100 mL) 洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩, 得到 1.5 g 稠的黄色油状物。经硅胶上快速色谱 (甲醇/乙酸乙酯中的 7% 2M NH₃) 得到 0.5 g 顺式异构体 (先洗脱的) 和 0.5 g 反式异构体。

顺式异构体: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺。

元素分析: C₂₀H₂₁FN₂ · 0.50 H₂O

计算值: C, 75.68; H, 6.99; N, 8.83

实测值: C, 75.91; H, 6.67; N, 8.70

反式异构体: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

元素分析: C₂₀H₂₁FN₂

计算值: C, 77.89; H, 6.86; N, 9.08

实测值: C, 77.22; H, 6.91; N, 9.31

中间体 18

N-苄基-3-(1H-吡啶-3-基)-环戊胺

以与制备中间体 17 相似的方法制备该化合物, 使用 3-(1H-吡啶-3-基)-环戊酮(3.0g, 15mmol)和苄基胺(1.95 g, 18mmol), 得到 4.7g 目标产物, 为顺式和反式异构体的混合物, 通过快速色谱将其分开, 得到 0.6 g 顺式异构体(先洗脱的)和 1.0 g 反式异构体。

顺式异构体: MS (ESI) m/z 291 [M+H]⁺.

元素分析: C₂₀H₂₂N₂ · 0.25 H₂O (顺式 A)

计算值: C, 72.49; H, 7.15; N, 8.45

实测值: C, 72.75; H, 7.12; N, 8.46

反式异构体: MS (ESI) m/z 291 [M+H]⁺.

元素分析: C₂₀H₂₂N₂ · 0.25 H₂O (反式-B)

计算值: C, 72.49; H, 7.15; N, 8.45

实测值: C, 72.46; H, 7.04; N, 8.47

中间体 19

N-苄基-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-环戊胺

以与制备中间体 17 相似的方法制备该化合物, 使用 3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-环戊酮(1.25g, 5.19mmol)和苄基胺(0.66 g, 6.2mmol),

得到 1.7g 目标产物，为顺式和反式异构体的混合物，经硅胶上的快速色谱（甲醇/乙酸乙酯中的 3% 2M NH₃）得到 0.4 g (23%) 顺式异构体和 0.45 g (27%) 反式异构体。

顺式异构体: MS (ESI) m/z 323 [M+H]⁺。

元素分析: C₂₁H₂₃FN₂ • 0.25 H₂O

计算值: C, 77.15; H, 7.25; N, 8.57

实测值: C, 77.38; H, 7.19; N, 8.53 Trans

反式异构体: MS (ESI) m/z 323 [M+H]⁺。

元素分析: C₂₁H₂₃FN₂ • 0.10 H₂O

计算值: C, 77.79; H, 7.21; N, 8.64

实测值: C, 77.68; H, 6.99; N, 8.69

中间体 20

顺-苄基-[4-(5-氟-1-H-吡啶-3-基)-环己基]-胺

以与制备中间体 17 类似的方法制备该化合物，使用 4-(5-氟-1-H-吡啶-3-基)-环己酮 (0.6g, 2.6mmol) 和苄基胺 (0.3g, 2.8mmol)，得到 1.0g 目标产物，为顺式和反式异构体的混合物。经硅胶上的快速色谱（甲醇/乙酸乙酯中 3% 2M NH₃），得 0.41g (65%) 的顺式异构体和 0.22g (33%) 反式异构体。

顺式异构体: MS (ESI) m/z 323 [M+H]⁺。

元素分析: C₂₁H₂₃FN₂ • 0.10 H₂O

计算值: C, 77.79; H, 7.21; N, 8.64

实测值: C, 77.44; H, 7.48; N, 8.87

反式异构体: MS (ESI) m/z 323 [M+H]⁺。

元素分析: C₂₁H₂₃FN₂

计算值: C, 78.23; H, 7.19; N, 8.69

实测值: C, 78.08; H, 7.49; N, 8.97

中间体 21

顺-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊胺

在氮气中, 将顺-苄基-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊胺 (0.45g, 1.46 mmol)、0.2g 10% Pd/C 和甲酸铵 (1.0g, 15.9mmol) 在甲醇 (30mL) 中的混合物回流 4 小时。冷却反应混合物, 经硅藻土过滤并浓缩。用 1 N NaOH 水溶液 (50mL) 稀释残留物并用乙酸乙酯萃取 (3 × 50mL)。合并的有机层用水 (50mL) 和食盐水 (50 mL) 洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到 0.28g (100%) 标题化合物, 为稠的油状物: MS (ESI) m/z 219 [M+H]⁺。

元素分析: C₁₃H₁₅FN₂ · 0.20 H₂O

计算值: C, 70.37; H, 7.00; N, 12.63

实测值: C, 70.65; H, 6.86; N, 12.67

中间体 22

反-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊胺

在氮气中, 将反-苄基-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊胺 (0.45g, 1.46 mmol)、0.20g 10% Pd/C 和甲酸铵 (1.0g, 15.9mmol) 在甲醇 (30mL) 中的混合物回流 4 小时。冷却反应混合物, 经过硅藻土过滤并浓缩。用 1 N NaOH 水溶液 (50mL) 稀释残留物并用乙酸乙酯萃取 (3 × 50mL)。合并的有机层用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到 0.28g (100%) 标题化合物, 为稠的油状物: MS (ESI) m/z 219 [M+H]⁺。

元素分析: C₁₃H₁₅FN₂ · 0.10 H₂O

计算值: C, 71.54; H, 6.93; N, 12.83

实测值: C, 71.09; H, 6.67; N, 12.59

中间体 23

顺-3-(1H-吲哚-3-基)-环戊胺

以与制备中间体 20 类似的方法制备该化合物, 使用顺-苄基-3-(1H-吲哚-3-基)-环戊胺 (1.3g, 4.48mmol) 和甲酸铵 (1.6g, 25.3mmol) 制得 0.8g (90%) 目标产物, 为稠的油状物, 静置时发生固化: MS (ESI) m/z 201 $[M+H]^+$ 。

元素分析: $C_{13}H_{16}N_2 \cdot 0.1 H_2O$

计算值: C, 77.27; H, 8.08; N, 13.86

实测值: C, 77.26; H, 8.17; N, 13.73

中间体 24

反-3-(1H-吲哚-3-基)-环戊胺

以与制备中间体 20 类似的方法制备该化合物, 使用反-苄基-3-(1H-吲哚-3-基)-环戊胺 (0.8g, 2.8mmol) 和甲酸铵 (1.1g, 17.5mmol) 制得 0.49g (89%) 目标产物, 为稠的油状物, 静置时发生固化: MS (ESI) m/z 201 $[M+H]^+$ 。

元素分析: $C_{13}H_{16}N_2$

计算值: C, 77.96; H, 8.05; N, 13.99

实测值: C, 77.63; H, 8.06; N, 13.71

中间体 25

顺-3-(5-氟-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-环戊胺

以与制备中间体 20 类似的方法制备该化合物, 使用顺-苄基-3-(5-氟-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-环戊胺 (0.4g, 1.2mmol) 制得 0.2g (71 %) 标题化合

物，为稠的油状物，不经纯化就将其用于下一反应：MS (ESI) m/z 233 [M+H]⁺。

中间体 26

反-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-环戊胺

以与制备中间体 20 类似的方法制备该化合物，使用反-苄基-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-环戊胺 (0.42g, 1.3mmol) 制得 0.3g (79%) 标题化合物，为稠的油状物，不经纯化就将其用于下一反应：MS (ESI) m/z 233 [M+H]⁺。

元素分析: C₁₄H₁₇FN₂ · 0.25 H₂O

计算值: C, 71.01; H, 7.45; N, 11.83

实测值: C, 71.14; H, 7.52; N, 11.67

中间体 27

顺-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环己胺

以与制备中间体 20 类似的方法制备该化合物，使用顺-苄基-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环己胺 (0.41g, 1.3mmol) 制得 0.24g (81%) 目标胺，为白色固体：mp 186-188°C；MS (ESI) m/z 233 [M+H]⁺。

元素分析: C₁₄H₁₇FN₂ · 0.1 H₂O

计算值: C, 71.83; H, 7.41; N, 11.97

实测值: C, 71.78; H, 7.62; N, 11.80

中间体 28

反-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环己胺

以与制备中间体 20 类似的方法制备该化合物，使用反-苄基-4-(5-氟

-1-H-吡啶-3-基)-环己胺 (0.21g, 0.65mmol) 制得 0.135 g (89%) 需要的胺, 为白色固体: mp 205-208°C; MS (ESI) m/z 233 $[M+H]^+$.

元素分析: $C_{14}H_{17}FN_2 \cdot 0.25 H_2O$

计算值: C, 71.01; H, 7.45; N, 11.83

实测值: C, 70.99; H, 7.58; N, 11.80

实施例 1

N-[(顺)-3-(1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺

在 80°C 下加热甲苯-4-磺酸 8-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基甲酯 (0.3g, 0.77mmol) 和顺-3-(1H-吡啶-3-基)-环戊胺 (0.26g, 1.30mmol) 在 DMSO (10mL) 中的混合物达 30 小时。将冷却的反应混合物倒入 1N NaOH 水溶液 (50mL) 中并用乙酸乙酯萃取 (3 × 50mL)。合并的有机层用水 (50mL) 和食盐水 (50mL) 洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩, 得到 0.5g 粗产物。硅胶上进行快速色谱得到 0.06g (18%) 目标产物, 为其富马酸盐: MS (ESI) m/z 414 $[M+H]^+$.

元素分析: $C_{26}H_{27}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

计算值: C, 68.04; H, 5.90; N, 7.93

实测值: C, 67.80; H, 6.07; N, 7.93

实施例 2

N-[(反)-3-(1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺

以与实施例 1 类似的方法制备该化合物, 使用甲苯-4-磺酸 8-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基甲酯 (0.3g, 0.77 mmol) 和反

-3-(1H-吡啶-3-基)-环戊胺 (0.26g, 1.30mmol), 得到 0.06g (18%) 目标产物, 为其富马酸盐: MS (ESI) m/z 414 $[M+H]^+$.

元素分析: $C_{26}H_{27}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

计算值: C, 68.04; H, 5.90; N, 7.93

实测值: C, 67.76; H, 5.99; N, 8.23

实施例 3

N-[(顺)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺

氮气中, 甲苯-4-磺酸 8-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基甲酯 (0.48g, 1.2mmol) 和顺-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊胺 (0.35g, 1.6 mmol) 在 5mL DMSO 中化合。搅拌该溶液并在氮气中在 100°C 下加热 5 小时。反应在室温下静置过夜后, 搅拌并在 100°C 下再加热 3 小时。减压下蒸发溶剂。将残留物分配在 EtOAc 和水之间。有机层用水洗涤两次, 在硫酸镁上干燥并真空浓缩。硅胶柱色谱纯化粗残留物, 用梯度的 EtOAc 和己烷洗脱。将残留物溶于 EtOH 并加入过量的 HCl/EtOH。过滤沉淀, 得到 0.14g 标题化合物, 为浅黄色固体: mp >230 °C (dec), MS (APCI) m/z 432 (M+H)⁺.

元素分析: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 0.5 H_2O$

计算值: C, 60.82; H, 5.69; N, 8.18

实测值: C, 60.50 H, 5.76; N, 7.75

通过初步手性 HPLC (Chiralcel OD 25 × 2 cm, 20% 的 0.1% 二乙胺/乙醇, 己烷中) 分离 220mg 以上化合物样品的非对映体

异构体 A: N-[(1R',3S')-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]

胺: 0.08 g 的无色油状物。将其溶于 EtOH 并加到富马酸(0.0236 g, 0.203 mmol)中。过滤得到 0.0846 g 标题化合物, 为白色粉末: m. p. 232-233°C, MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺。

元素分析: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.25 H_2O$

计算值: C, 65.27 ; H, 5.57 ; N, 7.61

实测值: C, 65.20 ; H, 5.50 ; N, 7.56

异构体 B: N-[(1S', 3R')-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺: 0.0781g 的无色油状物。将其溶于 EtOH 并加到富马酸(0.0223g, 0.192 mmol)中。过滤得到 0.0763 g 标题化合物, 为白色粉末: m. p. 234-235 °C, MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺。

元素分析: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

计算值: C, 65.80; H, 5.52; N, 7.67

实测值: C, 65.50; H, 5.39; N, 7.57

实施例 4

N-[(反)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺

甲苯-4-磺酸(2R)-8-甲基-2, 3-二氢-[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基甲酯(0.40g, 1.0mmol)和反-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊胺(0.30g, 1.4 mmole)在 3mL DMSO 中化合。氮气中在 100°C 下搅拌该溶液 18 小时。将反应冷却到室温。减压下蒸发 DMSO。将残留物分配在乙酸乙酯和饱和碳酸钠水溶液之间。有机相用水洗涤两次, 用食盐水洗涤一次, 在硫酸镁上干燥并真空浓缩, 得到油状物。硅胶柱色谱纯化粗残留物, 用梯度的 EtOAc 和己烷洗脱, 得到 0.15g 标题化合物, 为黄色油状物。向该油状物在

EtOH 的溶液中加入在 EtOH 中的富马酸(0.0399g, 0.344 mmol)。过滤得到 0.1471g 标题化合物, 为浅黄色粉末: dec. >245°C, MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺。

元素分析: C₂₆H₂₆FN₃O₂ · 0.5 C₄H₄O₄ · 0.75 H₂O

计算值: C, 66.85; H, 5.91; N, 8.35

实测值: C, 66.91; H, 5.58; N, 8.02

通过初步手性 HPLC (Chiralcel OD 25 x 2 cm, 乙醇) 分离 88mg 以上化合物样品的非对映体。

异构体 A: N-[(1S', 3S')-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺: 0.0211g 的油状物。将其溶于 EtOH 并加入富马酸(0.0061g, 0.053 mmol)。过滤得到 0.0173g 标题化合物(半富马酸盐), 为白色固体富马酸盐: mp > 250°C (dec)。

异构体 B: N-[(1R', 3R')-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺: 0.025g 的油状物。将其溶于 EtOH 并加入富马酸(0.0071g, 0.061 mmol)。过滤得到 0.0180g 标题化合物(半富马酸盐), 为白色粉末: m. p. 207-210 °C。

实施例 5

N-[(顺)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2, 3-二氢[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基]甲基]胺

以与实施例 1 类似的方法制备该化合物, 使用甲苯-4-磺酸 8-甲基-2, 3-二氢-[1, 4]二氧杂环己烯并[2, 3-f]喹啉-2-基甲酯(0.42g, 1.09 mmol) 和 3-顺-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-环戊胺(0.32g, 1.4 mmol), 得到 0.16g (33%) 目标产物, 为稠的油状物, 将其转化为富马酸盐: MS (ESI) m/z

446 [M+H]⁺。

元素分析: C₂₇H₂₈FN₃O₂ · C₄H₄O₄ · H₂O

计算值: C, 64.24; H, 5.91; N, 7.25

实测值: C, 64.10; H, 5.73; N, 6.98

通过初步手性 HPLC (Chiralcel OD 25 x 2 cm, 0.1 %二乙胺/乙醇) 分离 340 mg 以上化合物样品的非对映体。

异构体 A: R_T = 9.78 分钟: N-[(1R', 3S')-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺, 特征为半-富马酸盐, 半水合物 (白色固体): mp 199-200 °C; MS (ESI) *m/z* 446 [M+H]⁺; [α]_D -24.0° (*c* 1.0, DMSO)

元素分析: C₂₇H₂₈FN₃O₂ · 0.50 C₄H₄O₄ · 0.50 H₂O

计算值: C, 67.95; H, 6.10; N, 8.20

实测值: C, 67.61; H, 5.77; N, 7.91

异构体 B: R_T = 11.24 分钟: N-[1S', 3R')-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺, 特征为富马酸盐 (白色固体): mp 200-201 °C; MS (ESI) *m/z* 446 [M+H]⁺; [α]_D -32.4° (*c* 0.54, DMSO)

元素分析: C₂₇H₂₈FN₃O₂

计算值: C, 66.30; H, 5.74; N, 7.33

实测值: C, 66.10; H, 5.70; N, 7.33

实施例 6

N-[(反)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺

以与实施例 1 类似的方法制备该化合物, 使用甲苯-4-磺酸 8-甲基-2,3-

二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基甲酯(0.49g, 1.27 mmol)和反-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-环戊胺(0.41g, 1.8mmol), 得到0.26g (56%)目标产物, 为稠的油状物, 将其转化为富马酸盐: MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

元素分析: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

计算值: C, 66.30; H, 5.74; N, 7.48

实测值: C, 65.93; H, 5.82; N, 7.35

实施例 7

(顺)-N-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环己基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基)胺

以与实施例1类似的方法制备该化合物, 使用甲苯-4-磺酸8-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基甲酯(0.5g, 1.29 mmol)和顺-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环己胺(0.4g, 1.72mmol), 得到0.116 g (20%)产物, 为草酸盐: MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

元素分析: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1.5H_2O$

计算值: C, 61.91; H, 5.91; N, 7.47

实测值: C, 62.03; H, 5.34; N, 7.10

实施例 8

(反)-N-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环己基]-N-[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基)胺

以与实施例1类似的方法制备该化合物, 使用甲苯-4-磺酸8-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基甲酯(0.5g, 1.29 mmol)和反-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环己胺(0.4g, 1.72mmol)得到0.09g (18%)产物,

为富马酸盐: MS (ESI) m/z 446 $[M+H]^+$ 。

元素分析: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

计算值: C, 66.30; H, 5.74; N, 7.48

实测值: C, 66.54; H, 5.94; N, 7.91

实施例 9

N-[(顺)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-甲基-N-{[(2S)-8-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基}胺

向 N-[(顺)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-{[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基}胺富马酸盐(实施例 3-异构体 B, 190mg, 0.347mmol)和 100 μ L (1.41mmol) 甲醛溶液在 2mL THF 中的悬浮液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(300mg, 1.41mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物达 24 小时。此时, 再加入甲醛(100L, 1.41mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(275mg, 1.30mmol)。再搅拌 3 小时后, 用饱和的碳酸氢钠水溶液(40mL)稀释反应并用二氯甲烷萃取(3 \times 25mL)。合并的有机层用食盐水(40mL)洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩。进行快速色谱(2 \times 20cm SiO_2 , 3% MeOH/ CH_2Cl_2)得到 126mg (82%) 目标产物, 将其转化为其富马酸盐, 为黄色固体: $[\alpha]_D -1.9^\circ$ (c 1.0, MeOH); MS (ESI) m/z 445 $[M]^+$ 。

元素分析: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1.5 H_2O \cdot 0.10 C_4H_8O_2$

计算值: C, 63.13; H, 6.04; N, 7.03

实测值: C, 63.41; H, 5.69; N, 6.64

实施例 10

N-[(反)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-{[(8S)-2-甲基-7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噁唑-8-基]甲基}胺

氮气中，甲苯-4-磺酸(8R)-2-甲基-7,8-二氢-1,6,9-三氧-3-氮-环-戊[a]萘-8-基甲酯(0.46g, 1.2mmol)和3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊胺(0.27g, 1.2 mmol)在8mL DMSO中化合。在氮气中将该溶液加热到75-80℃，持续5小时。冷却到室温后，将反应分配在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间。有机相用食盐水洗涤，在硫酸镁上干燥并真空浓缩。进行硅胶上的快速色谱(CH₂Cl₂，然后1% MeOH/CH₂Cl₂)得到0.175g标题化合物，为灰白色固体：m. p. 79-82℃；MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺。

元素分析: C₂₄H₂₄FN₃O₃ · 0.18 CH₂Cl₂

计算值: C, 66.50; H, 5.62; N, 9.62

实测值: C, 66.87; H, 5.79; N, 9.25

实施例 11

N-[(顺)-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-{[(8S)-2-甲基-7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噻唑-8-基]甲基}胺

氮气中，甲苯-4-磺酸(8R)-2-甲基-7,8-二氢-1,6,9-三氧-3-氮-环戊-[a]萘-8-基甲酯(0.38g, 1.0mmol)和3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环戊胺(0.50g, 2.3mmol)在8mL DMSO中化合。在氮气中将该溶液加热到80℃，持续5小时。冷却到室温后，将反应分配在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间。有机相用食盐水洗涤，在硫酸镁上干燥并真空浓缩。进行硅胶上的快速色谱(CH₂Cl₂，然后1% MeOH/CH₂Cl₂)得到0.23g标题化合物，为白色固体：m. p. 79-82℃；MS (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺。

元素分析: C₂₄H₂₄FN₃O₃

计算值: C, 68.39; H, 5.74; N, 9.97

实测值: C, 68.52; H, 6.11; N, 9.58

实施例 12

N-[(顺)-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环己基]-N-[[(8S)-2-甲基-7,8-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g][1,3]苯并噻唑-8-基]甲基]胺

氮气中，甲苯-4-磺酸(8R)-2-甲基-7,8-二氢-1,6,9-三氧-3-氮-环戊[a]萘-8-基甲酯(0.52g, 1.39mmol)和顺-4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-环己胺(0.60g, 2.6mmol)在10mL无水DMSO中化合。在氮气中将该溶液加热到80℃，持续达5小时。冷却到室温后，将反应分配在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间。有机相用食盐水洗涤，在硫酸镁上干燥并真空浓缩。进行硅胶上的快速色谱(CH₂Cl₂，然后1% MeOH/CH₂Cl₂)得到0.26g标题化合物，为浅黄色固体：m. p. 80-82℃；MS(ESI)*m/z* 436 (M+H)⁺。

元素分析: C₂₅H₂₆FN₃O₃ · 0.16 C₆H₁₄ · 0.04 CH₂Cl₂

计算值: C, 68.99 ; H, 6.31 ; N, 9.28

实测值: C, 68.92 ; H, 6.71 ; N, 8.89

实施例 13

N-[(1R', 3S')-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-甲基-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺

向 N-[(1R', 3S')-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)环戊基]-N-[[(2S)-8-甲基-2,3-二氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-f]喹啉-2-基]甲基]胺富马酸盐(200mg, 0.365mmol)和甲醛(37%, 50 μL, 0.67mmol)在2:1的四氢呋喃/甲醇(3mL)的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(155mg, 0.73mmol)。在环境温度下搅拌反应过夜。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(20mL)使反应猝灭，并用乙酸乙酯萃取(3 × 20mL)。合并的有机层用食盐水(30mL)洗涤，在无水硫酸钠上干燥，过滤并真空浓缩。进行快速色谱(2 × 20cm 硅胶, 3% 甲醇/二氯甲烷)得到115mg(70%)标题化合物，为半固体，将其转化为其富马酸盐，

为白色粉末: m p 198-199°C (dec); MS (ES) m/z 446 [M+H]⁺. $[\alpha]_D$ 5.3° (c 1.0, DMSO)

元素分析: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 0.5 C_4H_4O_4 \cdot 0.5 H_2O$

计算值: C, 67.95; H, 6.10; N, 8.20

实测值: C, 68.16; H, 5.88; N, 7.98

当文中使用的范围用于物理性质如分子量或者化学性质如化学式时,是指包括其中特定实施方案的所有组合或次组合。

本文中引用或描述的每个专利、专利申请和出版物的全部公开内容在此引作参考。

本领域技术人员应当理解的是,可以对本发明的优选实施方案进行多种变化和改进,而且该变化和改进并不背离本发明的精神。因此,要求所附权利要求涵盖了落入本发明精神和范围内的所有等价的方案。