

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03809904.7

C07D498/04

C07D513/04

C07D471/04

A61K 31/55

A61P 5/24

A61P 35/00

/(C07D498/04,

[43] 公开日 2005 年 8 月 3 日

[11] 公开号 CN 1649879A

[22] 申请日 2003.4.1 [21] 申请号 03809904.7

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 4 [33] EP [31] 02076350.4

[86] 国际申请 PCT/EP2003/050085 2003.4.1

[87] 国际公布 WO2003/084963 英 2003.10.16

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.1

[71] 申请人 阿克佐诺贝尔公司

地址 荷兰阿纳姆

[72] 发明人 P·H·H·赫姆肯斯 H·卢卡斯

P·P·M·A·多尔斯

J·B·M·雷温克尔

B·J·B·福尔默

[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 郭建新

267 : 00, 221 : 00)

(C07D513/04,

281 : 00, 221 : 00)

(C07D471/04, 223 : 00,

221 : 00) (C07D471/04,

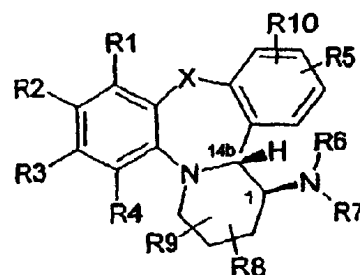
243 : 00, 221 : 00)

权利要求书 3 页 说明书 77 页

[54] 发明名称 非甾族孕酮受体调制剂

[57] 摘要

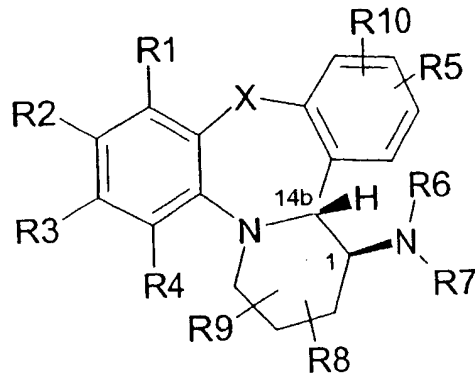
本发明提供根据通式(I)的化合物、其前体药物、其药学上可接受的盐或其前体药物的药学上可接受的盐。更确切地,本发明提供高亲和性非甾族化合物,它们是孕酮受体的激动剂、部分激动剂或拮抗剂。



(I)

ISSN 1008-4274

1、根据通式 I 的化合物、其前体药物、其药学上可接受的盐或其前体药物的药学上可接受的盐



通式 I

其中

R1、R3、R4、R5 和 R10 独立地选自由 H、卤素、(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基、OH、CN、O(1-4C)烷基、可选地被一个或多个卤原子取代的 S(O)<sub>m</sub>(1-4C)烷基、C(O)(1-4C)烷基、OC(O)(1-4C)烷基和 NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> 组成的组，

R2 选自由 H、卤素、NO<sub>2</sub>、NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基、OH、O(1-4C)烷基、S(1-4C)烷基和 OC(O)(1-4C)烷基组成的组，

R6 选自由 H、C(Y)R<sub>15</sub>、C(O)OR<sub>16</sub>、C(S)NR<sub>17</sub>、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-取代的(1-4C)烷基和(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>21</sub> 组成的组，

R7 是 H，或者 R7 选自由(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基组成的组，全部可选地被一个或多个卤原子取代，

R8 和 R9 独立地选自由 H 和(1-4C)烷基组成的组，

R11 和 R12 独立地选自由 H、(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-4C)烷基磺酰基和(6-10C)芳基磺酰基组成的组，

R15 是 H，或者 R15 选自由(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(2-4C)链

烯基或(2-4C)炔基、(6-10C)芳基、1,4-双芳基、氨基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和羧基(1-4C)烷基组成的组,全部可选地被一个或多个卤原子取代,

R16 是(1-6C)烷基, 可选地被一个或多个卤原子取代,

R17 选自由(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基和(3-6C)环烷基组成的组, 全部可选地被一个或多个卤原子取代,

X 选自由 O、S、CH<sub>2</sub> 和 NR18 组成的组,

Y 选自由 O、S 和 NH 组成的组,

R18 选自由 H 和(1-4C)烷基组成的组,

R19 选自由 H 和(1-4C)烷基组成的组,

R20 选自由 H、(1-4C)烷基、CH<sub>2</sub>(6-10C)芳基、C(O)(1-6C)烷基和 C(O)NH(1-4C)烷基组成的组,

R21 选自由 H 和(1-6C)烷基组成的组,

m 是 0、1 或 2, 且

n 是 1、2 或 3,

其条件是

(i) 若 X 是 O, R1 - R5 是 H, R8 - R10 是 H, 且 R6 是乙基或 C(O)CH<sub>3</sub>, 则 R7 不是 H;

(ii) 若 X 是 O, R1 - R5 是 H, R8 - R10 是 H, 且 R6 是甲基, 则 R7 不是甲基; 和

(iii) 若 X 是 O, R1 - R5 是 H, R8 - R10 是 H, 且 R6 是 H, 则 R7 不是 H 或乙基或(CO)CH<sub>3</sub>。

2、根据权利要求 1 的化合物, 其中 R2 选自由 H、卤素、NO<sub>2</sub> 和 NR11R12 组成的组; 而且 R11 和 R12 独立地选自由 H、(1-6C)烷氧基羰基、(1-4C)烷基磺酰基和(6-10C)芳基磺酰基组成的组。

3、根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R1 和 R5 是 H, 且 R3 和 R4 选自 H 或卤素。

4、根据权利要求 1-3 的化合物, 其中 X 选自由 O、S 和 CH<sub>2</sub> 组成的组。

5、根据权利要求 1-4 的化合物, 其中 R6 选自 H 或 C(Y)R15, 且

**R15 是可选地被一个或多个卤原子取代的(1-4C)烷基或者是 H。**

**6、根据权利要求 1-5 的化合物，其中 X 是 O 或 CH<sub>2</sub>，R2 选自由 H、卤素和 NO<sub>2</sub> 组成的组，且 R15 是可选地被一个或多个卤原子取代的(1-2C)烷基。**

**7、根据权利要求 1-6 的化合物，其中 R11 是 H，且 R12 选自由(1-6C)烷氧基羰基、(1-4C)烷基磺酰基和(6-10C)芳基磺酰基组成的组。**

**8、根据权利要求 1-7 的化合物，其中 R2 是 H，R3 是卤素，R15 是可选地被 1-3 个卤原子取代的甲基，且 Y 是 O 或 S。**

**9、根据权利要求 1-8 的化合物，其中 R4 是 H，且 X 是 O。**

**10、根据权利要求 1 的化合物，其中 R2 是 H 或卤素，R3 和/或 R4 独立地选自由 H、CN、卤素、(2-4C)链烯基和 C(O)(1-4C)烷基组成的组，且 R5 和/或 R10 独立地选自 H 或卤素。**

**11、根据权利要求 1 和 10 的化合物，其中 X 选自由 O、S 和 NCH<sub>3</sub> 组成的组。**

**12、根据权利要求 1、10 和 11 的化合物，其中 R8 和 R9 是 H。**

**13、根据权利要求 1 和 10-12 的化合物，其中 R6 是 H 或 C(Y)R15，且 R15 是可选地被一个或多个卤原子取代的(1-4C)烷基，或者是 H。**

**14、根据权利要求 1 和 10-13 的化合物，其中 Y 是 O 或 S，且 R15 是可选地被一个或多个卤原子取代的甲基。**

**15、用在疗法中的权利要求 1-14 任意一项的化合物。**

## 非甾族孕酮受体调制剂

本发明涉及孕酮受体调制性化合物以及这些化合物在疗法中的应用。

细胞内受体是一类结构上相关的蛋白质，它们参与基因蛋白的调节。甾族受体是这些受体的一个子集，包括孕酮受体(PR)、雄激素受体(AR)、雌激素受体(ER)、糖皮质激素受体(GR)和盐皮质激素受体(MR)。这类因子对基因的调节需要该细胞内受体和对应的配体，该配体具有以影响基因转录的方式选择性地与该受体结合的能力。

已知孕酮受体调制剂[结合孕激素(progestagens)]在女性的健康中扮演重要角色。PR受体的天然配体是甾族激素孕酮，但是已经制备了也可充当配体的合成化合物(例如参见 Jones 等的美国专利 No. 5,688,810)。

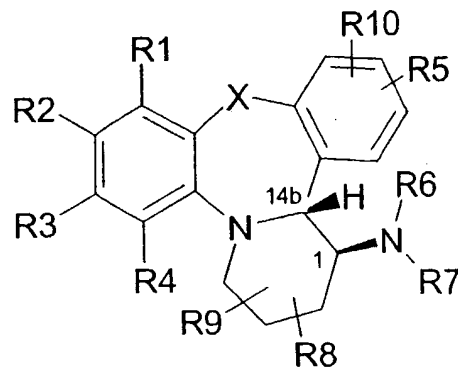
结合孕激素目前广泛用于激素避孕和 HRT。结合孕激素的其他重要临床应用是治疗妇科学障碍(例如子宫内膜异位、痛经、机能障碍性子宫出血、严重经前期综合征)、乳腺癌和 IVF 期间的黄体支持。PR 激动剂用在节育制剂中，而 PR 拮抗剂可以用于避孕、激素依赖性癌症、激素替代疗法、子宫内膜异位等。

已经证实目前的甾族结合孕激素是相当安全的和被良好耐受的。不过，有时报道有副作用(例如乳房触痛、头痛、抑郁和增重)，可归因于这些甾族结合孕激素，无论单独还是与雌激素化合物的组合均是如此。

一种受体的甾族配体经常与其他甾族受体显示交叉反应性。很多结合孕激素例如也与糖皮质激素受体结合。非甾族结合孕激素与甾族化合物没有分子结构上的相似性，因此也可以预期在物理化学性质、药物动力学(PK)参数、组织分布(例如 CNS 或外周)上存在差异，更重要的是，非甾族结合孕激素可能不显示/显示较少的与其他甾族受体的交叉

反应性。因此，非甾族结合孕激素将在这些方面有不同表现。

本发明提供调制孕酮受体活性的非甾族化合物。更确切地，本发明提供高亲和性非甾族化合物，它们是孕酮受体的激动剂、部分激动剂或拮抗剂。优选地，这些化合物对孕酮受体而言是高度特异性的。按照本发明，提供了具有通式 I 的化合物、其前体药物或者该化合物或该前体药物的药学上可接受的盐。



通式 I

其中

R1、R3、R4、R5 和 R10 独立地选自由 H、卤素、(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基、OH、CN、O(1-4C)烷基、S(O)<sub>m</sub>(1-4C)烷基（可选地被一个或多个卤原子取代）、C(O)(1-4C)烷基、OC(O)(1-4C)烷基和 NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> 组成的组，

R2 选自由 H、卤素、NO<sub>2</sub>、NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基、OH、O(1-4C)烷基、S(1-4C)烷基和 OC(O)(1-4C)烷基组成的组，

R6 选自由 H、C(Y)R<sub>15</sub>、C(O)OR<sub>16</sub>、C(S)NR<sub>17</sub>、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-取代的(1-4C)烷基和(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>21</sub> 组成的组，

R7 选自由(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基组成的组，全部可选地被一个或多个卤原子取代，或者 R7 是 H，

R8 和 R9 独立地选自由 H 和(1-4C)烷基组成的组，

R11 和 R12 独立地选自由 H、(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基或(2-4C)炔基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-4C)烷基磺酰基和(6-10C)芳基磺酰基组成

的组,

R15 是 H, 或者 R15 选自由(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基、(6-10C)芳基、1,4-双芳基、氨基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和羧基(1-4C)烷基组成的组,全部可选地被一个或多个卤原子取代,

R16 是(1-6C)烷基, 可选地被一个或多个卤原子取代,

R17 选自由(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基和(3-6C)环烷基组成的组, 全部可选地被一个或多个卤原子取代,

X 选自由 O、S、CH<sub>2</sub> 和 NR18 组成的组,

Y 选自由 O、S 和 NH 组成的组,

R18 选自由 H 和(1-4C)烷基组成的组,

R19 选自由 H 和(1-4C)烷基组成的组,

R20 选自由 H、(1-4C)烷基、CH<sub>2</sub>(6-10C)芳基、C(O)(1-6C)烷基和 C(O)NH(1-4C)烷基组成的组,

R21 选自由 H 和(1-6C)烷基组成的组,

m 是 0、1 或 2, 且

n 是 1、2 或 3,

其条件是

(i) 若 X 是 O, R1 - R5 是 H, R8 - R10 是 H, 且 R6 是乙基或 C(O)CH<sub>3</sub>, 则 R7 不是 H;

(ii) 若 X 是 O, R1 - R5 是 H, R8 - R10 是 H, 且 R6 是甲基, 则 R7 不是甲基; 和

(iii) 若 X 是 O, R1 - R5 是 H, R8 - R10 是 H, 且 R6 是 H, 则 R7 不是 H 或乙基或(CO)CH<sub>3</sub>。

用在本发明定义中的术语(1-4C)烷基表示具有 1-4 个碳原子的支链烷基或无支链的烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。

用在本发明定义中的术语(1-6C)烷基表示具有 1-6 个碳原子的支链烷基或无支链的烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基和己基。(1-5C)烷基是优选的, (1-4C)烷基是最优选的。

术语卤素表示氟、氯、溴或碘。

术语(1-6C)烷氧基表示具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基,烷基部分具有与前文定义相同的含义。(1-2C)烷氧基是优选的。

术语(1-6C)烷氧基羰基表示这样一种烷氧基羰基,它的烷氧基含有 1 - 6 个碳原子并且具有与前文定义相同的含义。(1-4C)烷氧基羰基是优选的。

术语(1-4C)烷基磺酰基表示这样一种烷基磺酰基,它的烷基含有 1 - 4 个碳原子并且具有与前文定义相同的含义。(1-2C)烷基磺酰基是优选的。

术语(6-10C)芳基表示具有 6 - 10 个碳原子的芳族烃基,例如苯基、萘基、四氢萘基或茚基,它可以可选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氨基、卤素、硝基、三氟甲基、氰基或(1-4C)烷基,该烷基部分具有与前文定义相同的含义。优选的芳族烃基是苯基。

术语(6-10C)芳基磺酰基表示这样一种芳基磺酰基,它的芳基含有 6 - 10 个碳原子并且具有与前文定义相同的含义。苯磺酰基是优选的。

术语(2-4C)链烯基表示具有 2 - 4 个碳原子的支链烯基或无支链的烯基,例如乙烯基和 2-丁烯基。

术语(2-4C)炔基表示具有 2 - 4 个碳原子的支链炔基或无支链的炔基,例如乙炔基和丙炔基。

术语氨基(1-4C)烷基表示这样一种氨基烷基,它的烷基含有 1 - 4 个碳原子并且具有与前文定义相同的含义。氨基(1-2C)烷基是优选的。

术语羟基(1-4C)烷基表示这样一种羟基烷基,它的烷基含有 1 - 4 个碳原子并且具有与前文定义相同的含义。羟基(1-2C)烷基是优选的。

术语 1,4-双芳基表示两个苯基,其中第二苯基连接在第一苯基的 4-位。

术语羧基(1-4C)烷基表示这样一种羧基烷基,它的烷基含有 1 - 4 个碳原子并且具有与前文定义相同的含义。羧基(1-2C)烷基是优选的。

术语(3-6C)环烷基表示具有 3 - 6 个碳原子的环烷基,是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。



术语药学上可接受的盐代表这样的盐，它们在医学判定范围内适合用于接触人和/或动物的组织，没有过度的毒性、刺激作用、变态反应等，并且与合理的利益/风险比是相称的。药学上可接受的盐是本领域所熟知的。它们可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间获得，或者单独使游离碱官能与适合的无机酸反应而获得，所述酸例如盐酸、磷酸或硫酸，或者与有机酸反应而获得，所述酸例如抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、马来酸、丙二酸、富马酸、乙醇酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲磺酸等。可以使酸官能与有机或无机碱反应，象氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂。

出于本发明的目的，术语反式当称呼稠合的多环化合物时被理解为意味着这样的相对立体化学，其中式 I 中 1-位环取代基位于所述环上 14b-位的与成环环系相连的环键的另一侧。所以，1-位取代基与占据 14b-位的桥头氢原子处在环系的同一侧。另外，从各种图表、附图和反应流程中的插图可见，术语反式的使用将是本领域技术人员所清楚的。

前体药物代表在体内迅速转化为上式母体化合物的化合物，例如在血液中借助水解作用。

式 I 化合物以立体化学异构体的混合物形式存在；优选的是绝对立体化学(1S,14bR)。

优选的化合物是这样的化合物，其中 R<sub>2</sub> 选自由 H、卤素、NO<sub>2</sub> 和 NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 组成的组，其中 R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 独立地选自由 H、(1-6C)烷氧基羰基、(1-4C)烷基磺酰基和(6-10C)芳基磺酰基组成的组。

特别优选的是下列根据式 I 的化合物，其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>5</sub> 是 H，且 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 独立地选自 H 或卤素。

X 优选地是 O、S 或 CH<sub>2</sub>，更优选 O 或 CH<sub>2</sub>。其他有关化合物是这样的化合物，其中 R<sub>6</sub> 是 H 或 C(Y)R<sub>15</sub>，且 R<sub>15</sub> 是 H 或(1-4C)烷基，优选(1-2C)烷基，该烷基可选地被一个或多个卤原子取代。

也优选的是这样的化合物，其中 R<sub>2</sub> 是 H、卤素或 NO<sub>2</sub>。最优选的 R<sub>2</sub> 是 H 和 F。

最优选的化合物是这样的化合物，其中 R<sub>11</sub> 是 H，且 R<sub>12</sub> 是(1-6C)

烷氧基羰基、(1-4C)烷基磺酰基或(6-10C)芳基磺酰基。

也非常优选的是这样的化合物，其中 R2 是 H，R3 是卤素，R15 是甲基，可选地被 1-3 个卤原子取代，且 Y 是 O 或 S，更确切为这样的化合物，其中 R4 是 H，且 X 是 O。具有一种或多种在通式 I 中所组合的上述优选方案的化合物是非常优选的。

另外优选的化合物是这样的，其中 R2 是 H 或卤素，R3 和/或 R4 独立地选自由 H、CN、卤素、(2-4C)链烯基和 C(O)(1-4C)烷基组成的组，且 R5 和/或 R10 独立地选自 H 或卤素。

更优选的是这样的化合物，其中 X 选自由 O、S 和 NCH<sub>3</sub> 组成的组。

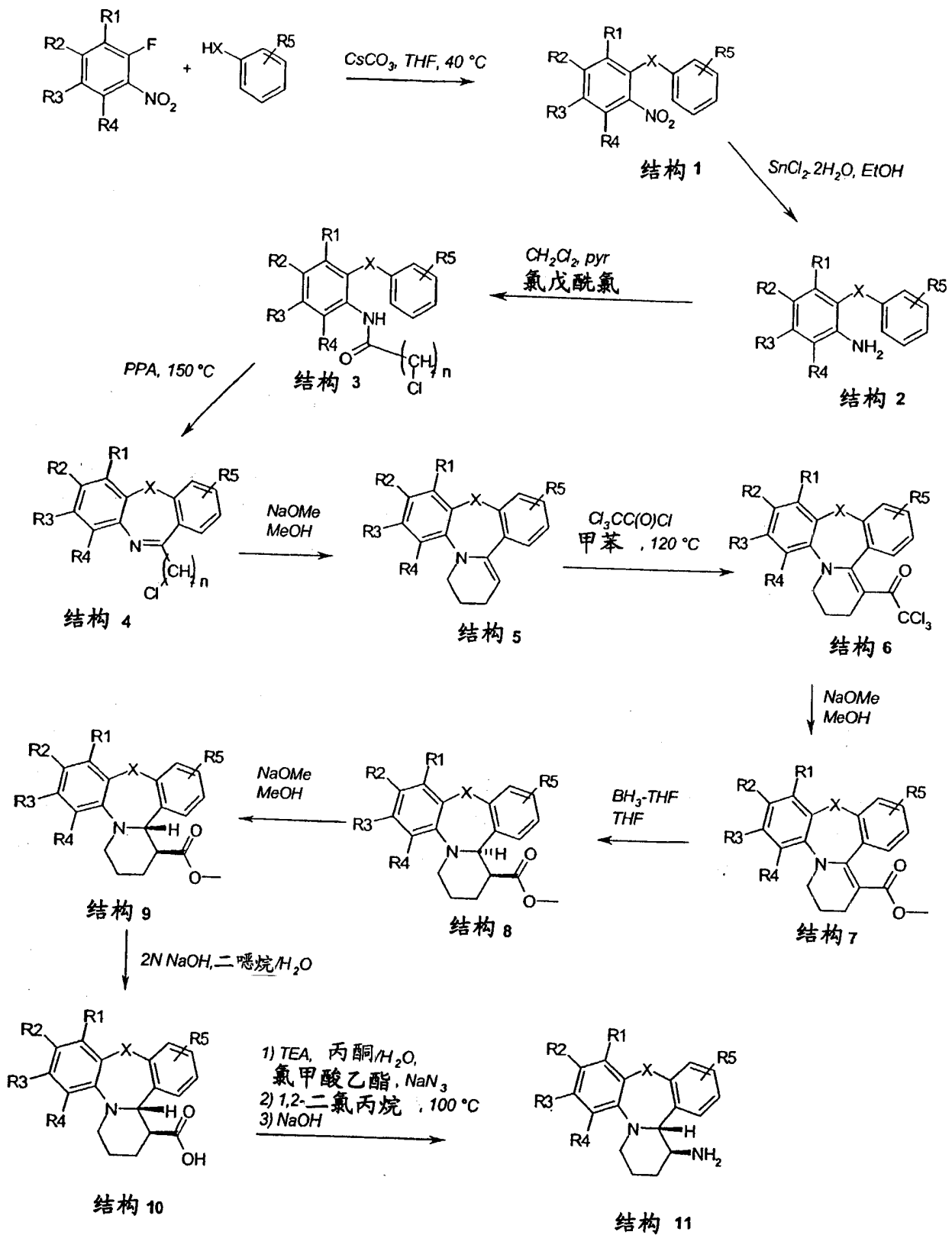
也优选的是这样的化合物，其中 R8 和 R9 是 H。

此外优选的是这样的化合物，其中 R6 是 H 或 C(Y)R15，且 R15 是 H 或可选地被一个或多个卤原子取代的(1-4C)烷基。

也优选的是这样的化合物，其中 Y 是 O 或 S，且 R15 是甲基，可选地被一个或多个卤原子取代。

合成本发明化合物的步骤顺序如流程 I - XVIII 所示。在每一流程中，R 基团对应于实施例和式 I 中所示取代方式。

## 流程 I

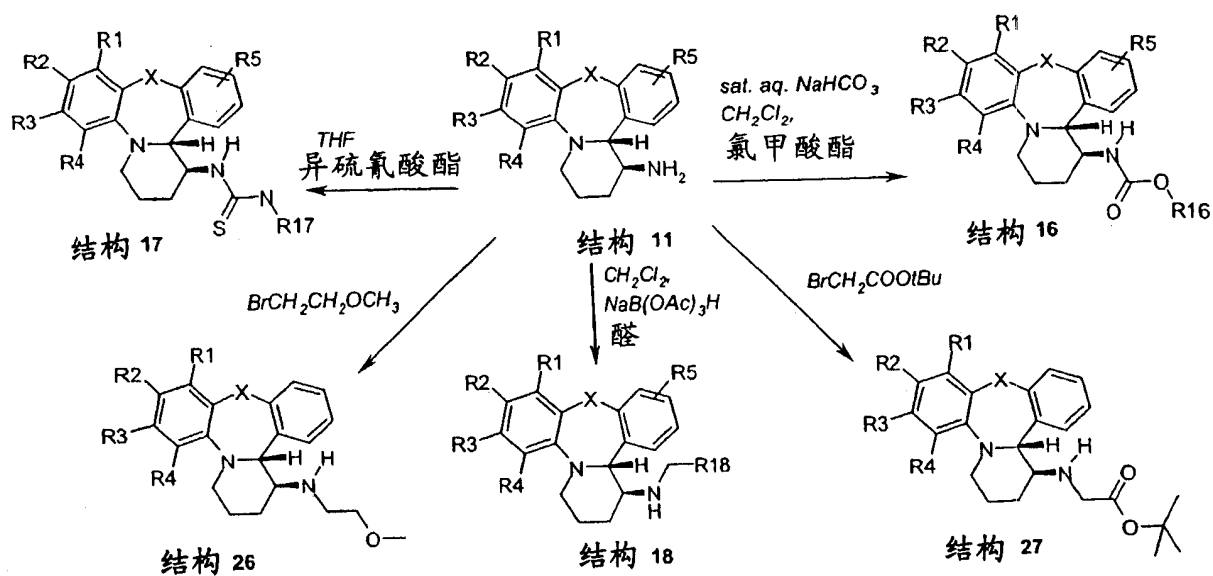


如流程 I 所述, 借助常规合成方法构建四环模板 (例如结构 11)。将 2-氟硝基苯基化合物用适当取代的苯酚、苯硫酚或苯胺进行亲核芳族取代作用, 分别得到二芳基醚、硫醚或胺 1。在  $X = CH_2$  的情况下, 结构 1 是商业上可得到的。将硝基用  $SnCl_2$  还原, 得到苯胺衍生物 2。将苯胺官能度用 5-氯戊酰氯酰化, 得到酰胺 3。随后将酰胺在  $150^\circ C$  下用 PPA 处理, 完成环的闭合。将亚胺结构 4 用甲醇钠处理, 导致分子内环化, 得到四环系统 5。烯胺官能度与三氯乙酰氯反应, 得到三氯乙酰衍生物 6。经过甲醇钠处理, 使三氯乙酰官能度转化为甲基酯衍生物 7。随后将不饱和羧酸酯 7 的烯烃官能度用硼烷还原, 唯一地得到顺式异构体, 例如结构 8。将 8 用甲醇钠处理, 完成向反式异构体 9 的差向异构化作用。酯的皂化作用得到羧酸酯 10, 随后经由经典的 Curtius 反应转化为胺官能度, 生成反式-1-氨基-四氢吡啶并-二苯并(氧/硫/二)氮杂革衍生物 11。经由手性 HPLC (OJ 柱(25 x 0.46cm)), 将外消旋混合物分离为它的纯对映体。

采用四环化合物(11)作为流程 II 和 III 中的原料。流程 II 描绘结构 11 胺官能度的酰化作用, 经由各种不同的常规合成方法来完成 (也就是酰氯、酸酐、羧酸与偶联试剂, 或者酰胺化作用)。所得酰胺结构 12 是随后修饰的目标。将酰胺、例如结构 12 用五硫化磷处理, 得到硫代酰胺 13。在氢化钠的存在下, 将 12 中的酰胺用烷基化剂烷基化, 得到结构 14。借助脎衍生物的处理, 例如三氟乙脎, 经由 11 的胺官能度的脎生成, 制备了结构 15。

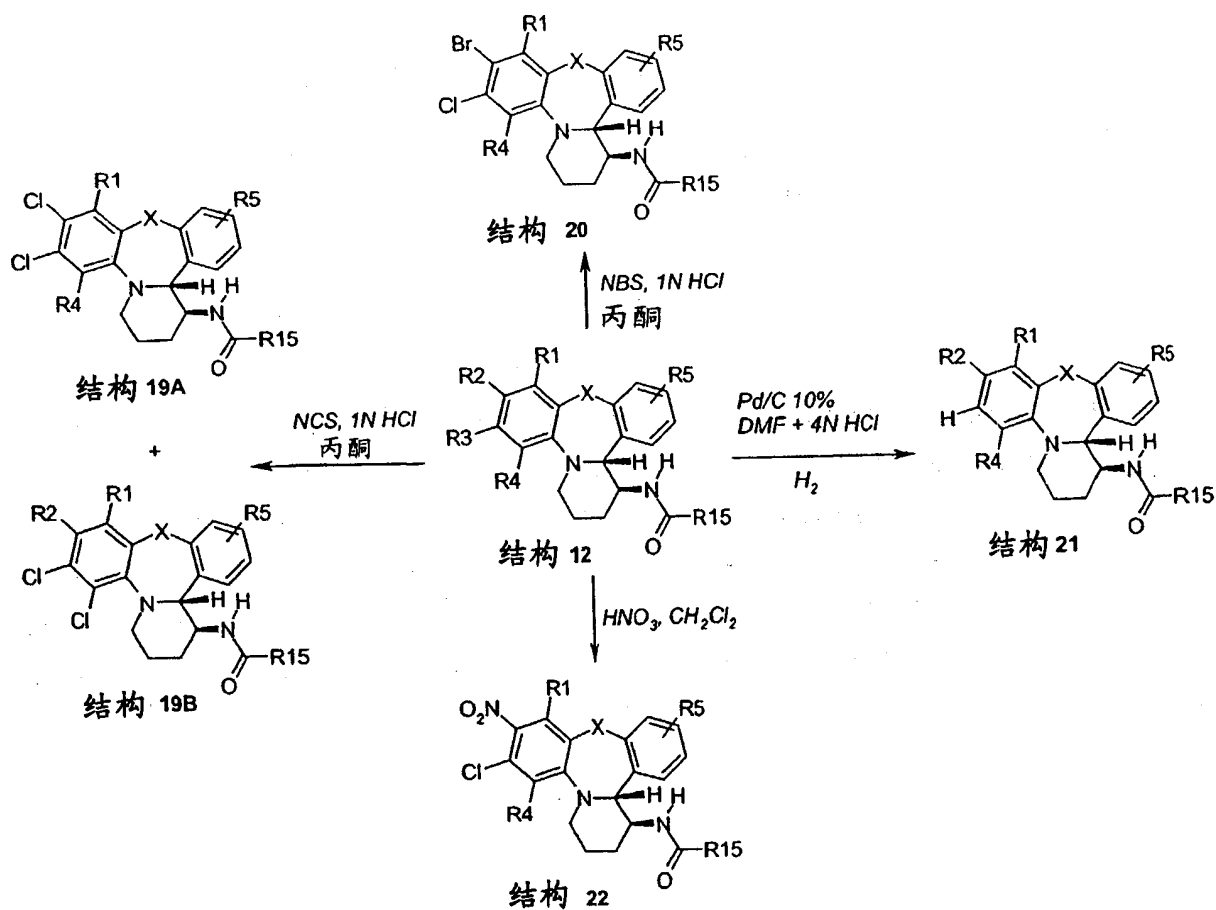


## 流程 III



在核心结构上的直接亲电芳族取代得到各种交替芳族取代的衍生物（流程 IV - V）。

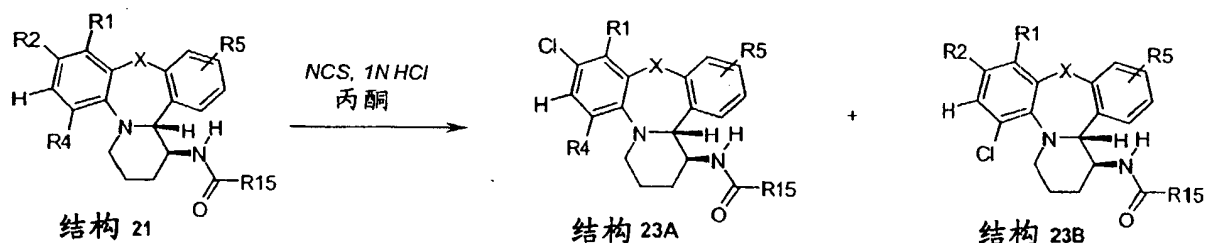
## 流程 IV



流程 IV 描述在催化量 HCl 的存在下，将其中 R3 是 Cl 的 12 用 N-氯琥珀酰亚胺进行氯化作用；这导致两种不同取代的结构 19A 和 19B 的生成，它们被轻易地分离。相反，在相同条件下将 12 用 N-溴琥珀酰亚胺进行溴化作用，仅得到结构 20 化合物。在 Pd/C 和 HCl 的存在下用氢处理，实现氯代化合物(12)的还原性脱卤作用，得到氢化衍生物 21。将结构 12 用硝酸进行硝化作用，完全选择性地得到单取代的衍生物 22。

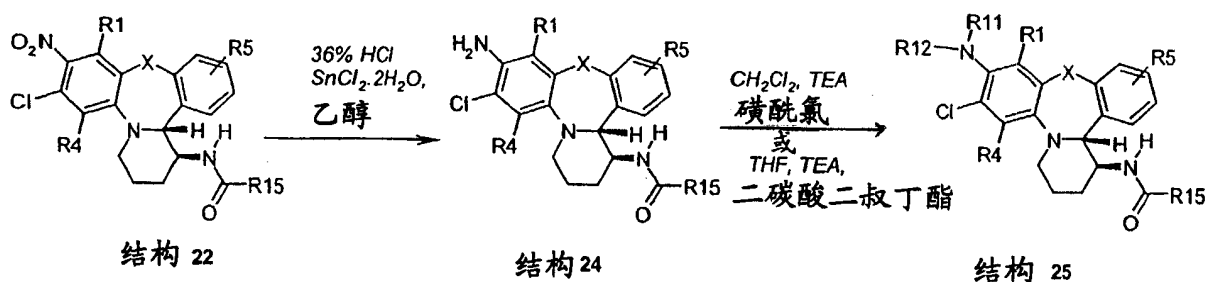
将结构 21 用 N-氯琥珀酰亚胺进行直接氯化作用（流程 V），得到两种区域异构体 23A 和 23B，这是两种轻易借助色谱方法分离的化合物。

### 流程 V



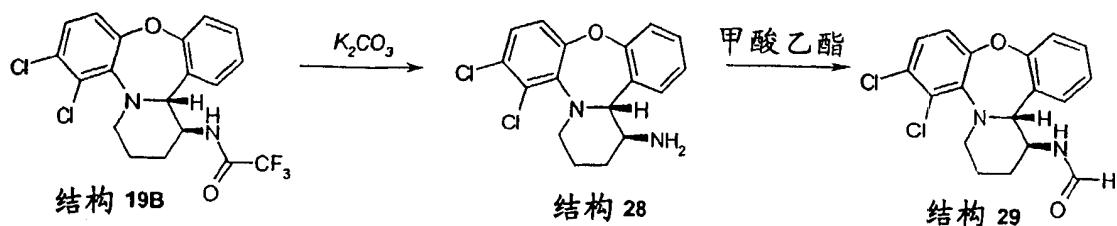
如流程 VI 所示，将结构、例如 22 的硝基官能度用  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  的乙醇溶液还原，得到苯胺衍生物 24。这种苯胺官能度的磺化或酰化作用得到取代的化合物，例如结构 25。

### 流程 VI



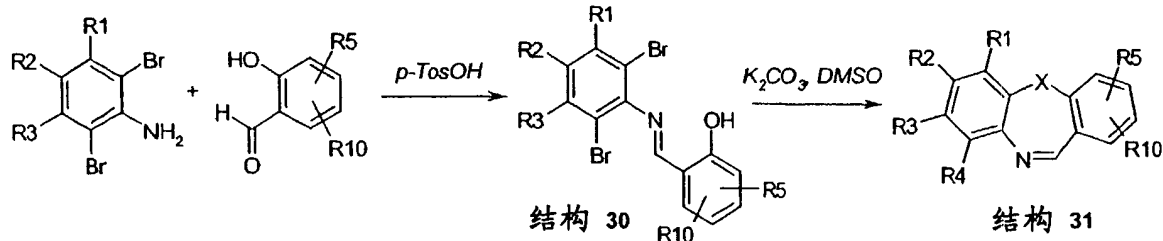
如流程 VII 所述，将二氯化物 19B 用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  处理，导致对应胺 28 的生成，随后用甲酸乙酯甲酰化，得到结构 29。

## 流程 VII



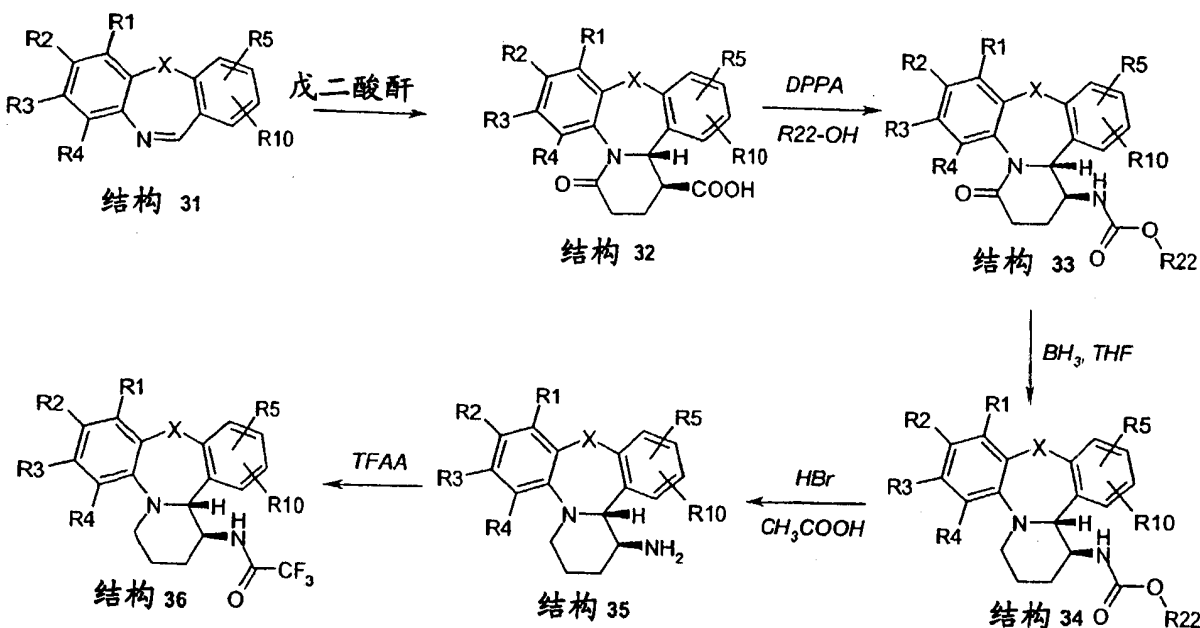
流程 VIII 和 IX 描述溴代衍生物 36 的合成，其中  $R_4 = Br$ 。将胺与水杨醛的混合物用对-甲苯磺酸处理进行亚胺的生成，随后借助醚化作用进行环的闭合，得到三环中间体 31。

## 流程 VIII



流程 IX 描述合成化合物 36 的步骤顺序，从三环中间体、例如化合物 31 开始。将三环亚胺 31 用戊二酸酐处理，得到四环 32。用 DPPA 和一种醇进行 Curtius 重排，导致尿烷结构 33 的生成。利用硼烷的 THF 溶液完成酰胺官能度的还原。将尿烷结构 34 用 HBr 的乙酸溶液处理，得到胺 35。将胺官能度用三氟乙酸酐进行酰化，得到对应的酰胺 36。

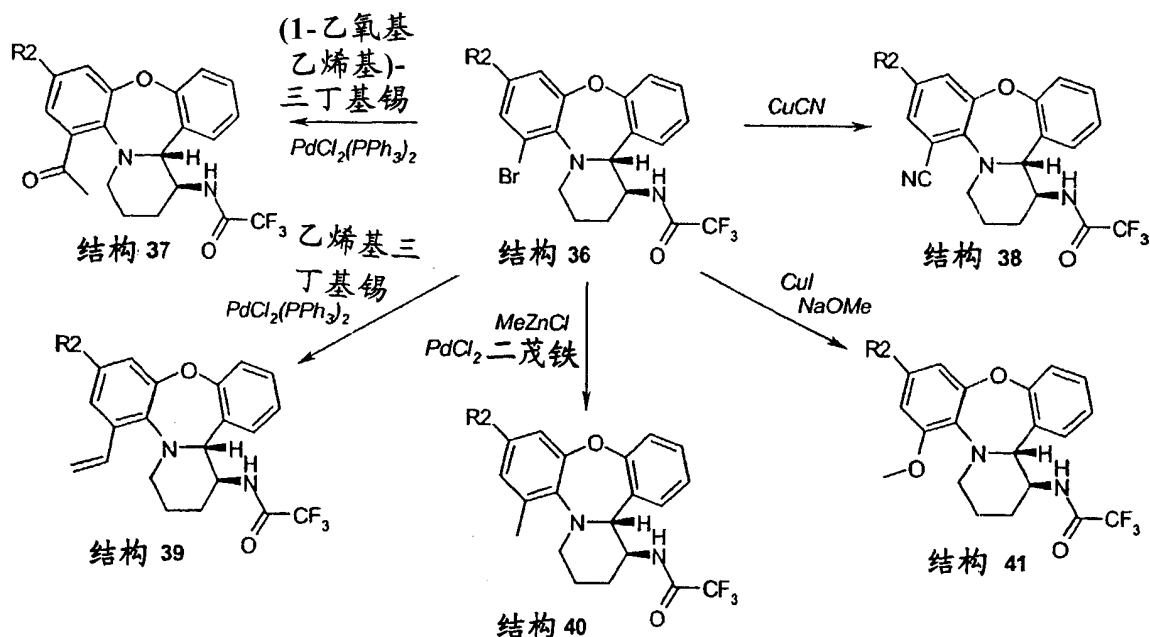
## 流程 IX





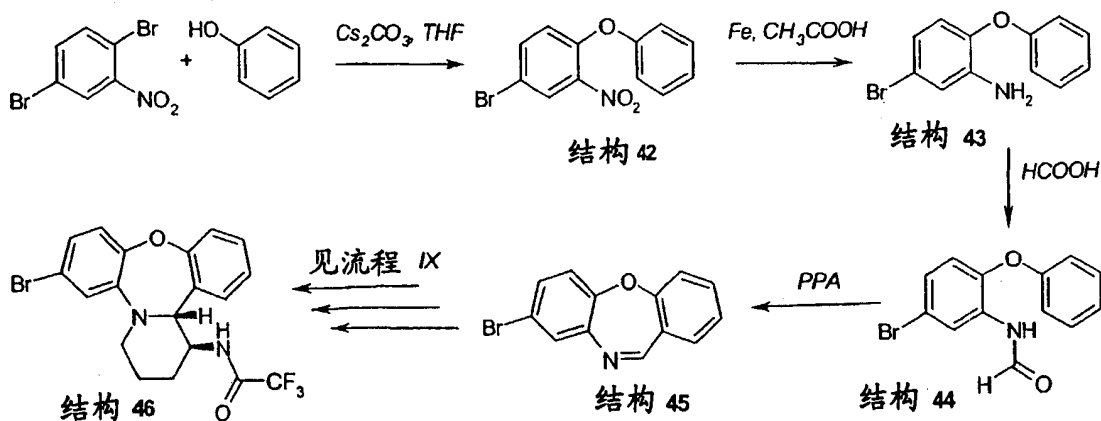
采用溴代衍生物 36 作为流程 X 中的原料。Stille 反应得到具有乙酰基 (结构 37) 或乙烯基官能度 (结构 39) 的化合物。将溴代衍生物 36 用 CuCN 处理, 得到对应的氰基化合物 38。借助与一种钯催化剂和氯化甲基锌的 Negishi 反应, 合成化合物 40。将溴代衍生物 36 用 CuI 和 NaOMe 处理, 得到甲氧基衍生物 41。

## 流程 X



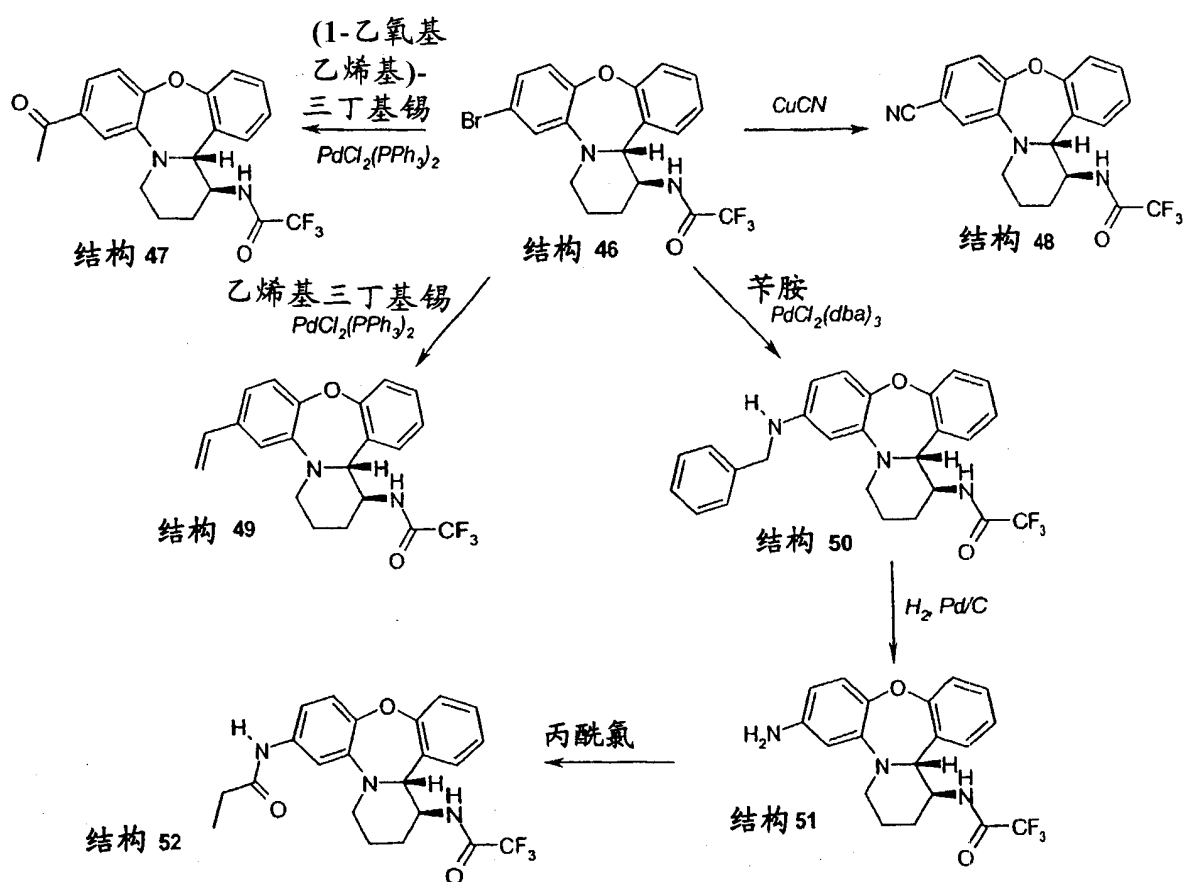
化合物 46 的合成与关于溴代衍生物 36 所述的途径相似。按照不同于流程 XI 所述方式合成三环中间体 45。该合成开始于醚化作用, 继之以硝基官能度的还原和胺 43 的甲酰化。然后用 PPA 处理进行环的闭合, 得到三环化合物 45。

## 流程 XI



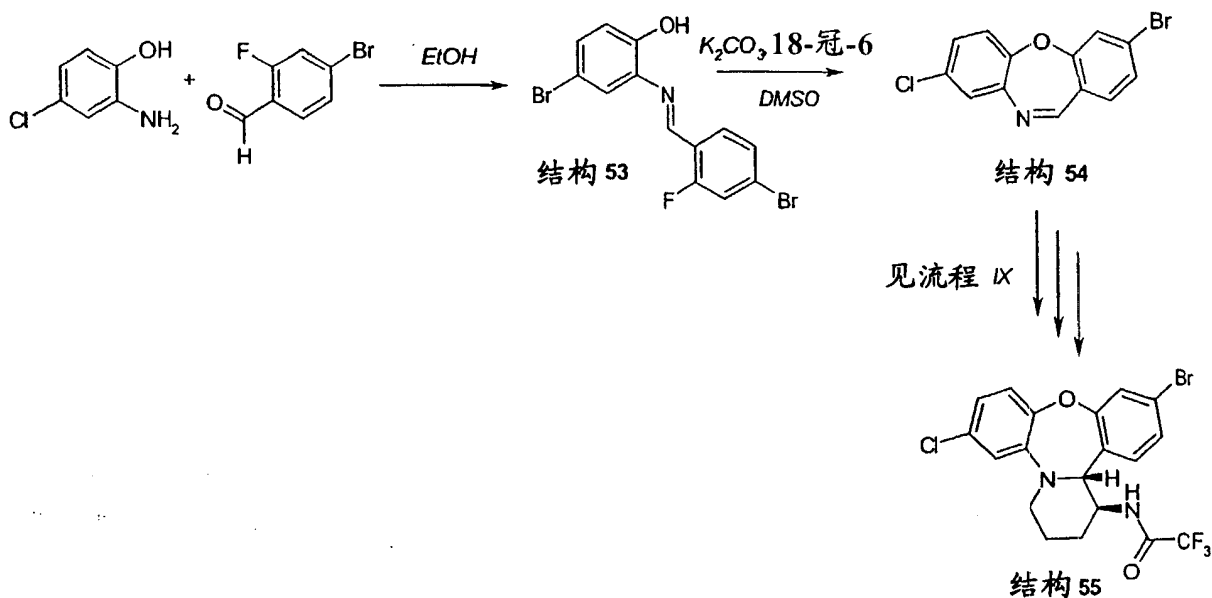
使用溴代衍生物 46 作为流程 XII 中的原料,其中借助 Stille 反应生成乙烯基 (结构 49) 和乙酰基衍生物 (结构 47)。借助  $\text{CuCN}$  的处理引入腈官能度。借助 Buchwald 反应引入苄胺; 随后这种产物的氢化作用生成胺 51。与丙酰氯反应得到对应的酰胺 (结构 52)。

## 流程 XII



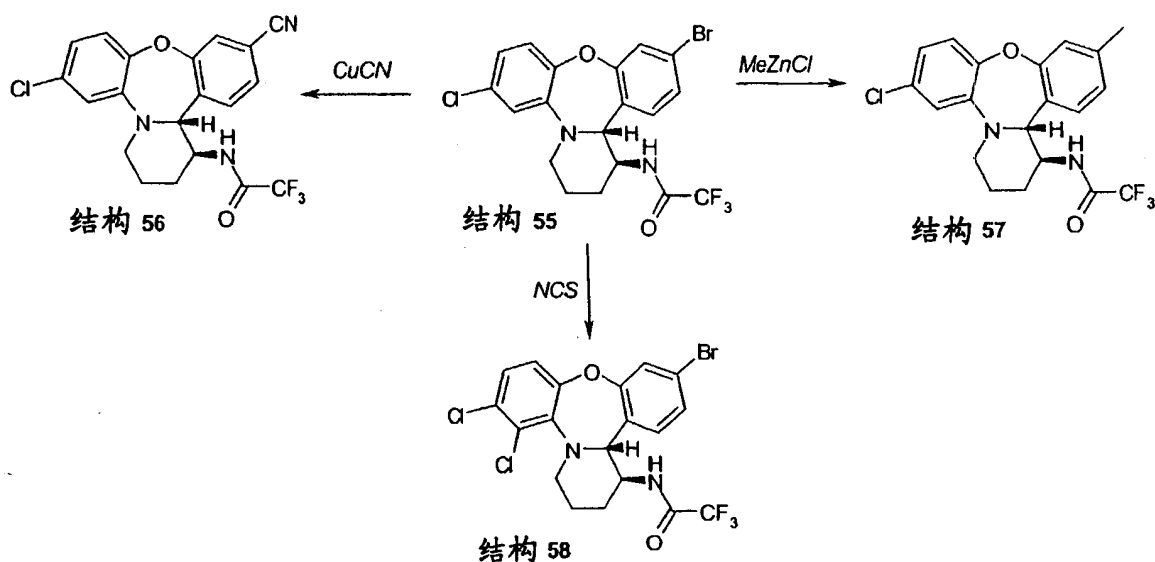
$\text{R5} \neq \text{H}$  的衍生物的合成如流程 XIII 和 XIV 所述。借助亚胺的生成和随后通过醚化作用进行环的闭合, 得到三环中间体。

## 流程 XIII



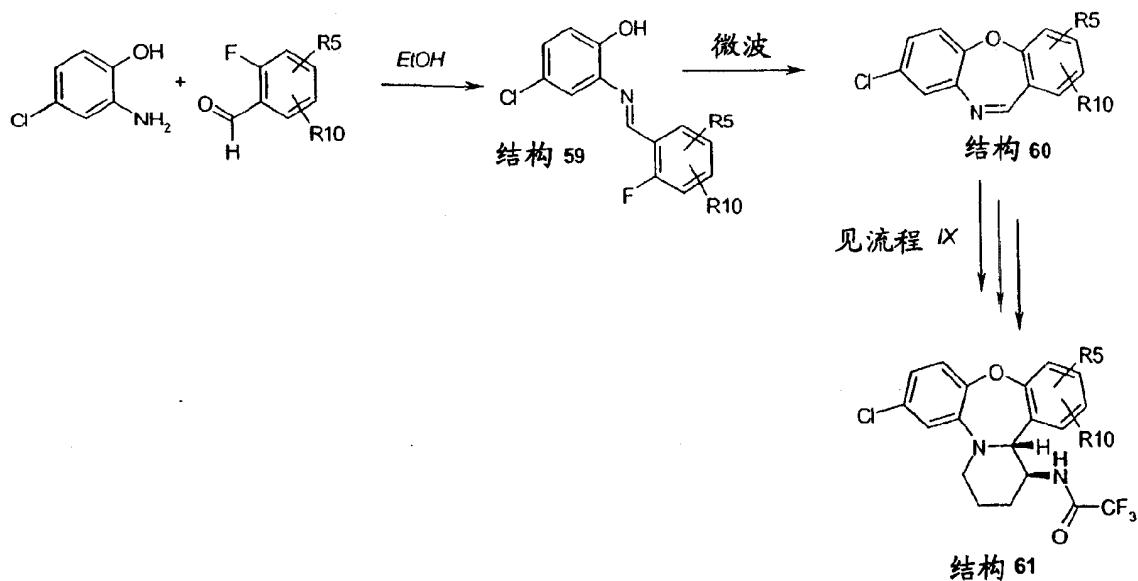
将化合物 55 用 CuCN、氯化甲基锌或 NCS 处理，分别得到氰基衍生物 56、甲基衍生物 57 和二氯化物 58，如流程 X 所述。

## 流程 XIV



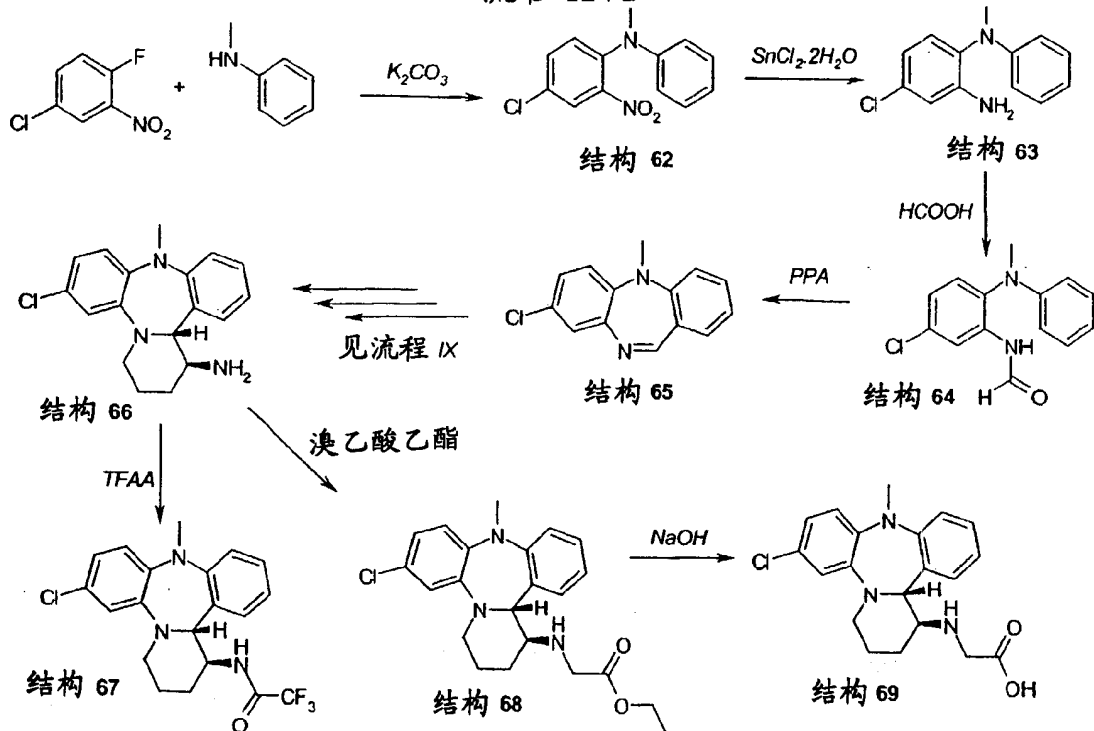
氟代衍生物 61 (R5 和/或 R10 = F) 的合成途径如流程 XV 所示，与 R5 ≠ H 的衍生物的合成途径 (流程 XIII) 相似。在这种情况下，利用微波完成借助醚化作用的环闭合。

## 流程 XV



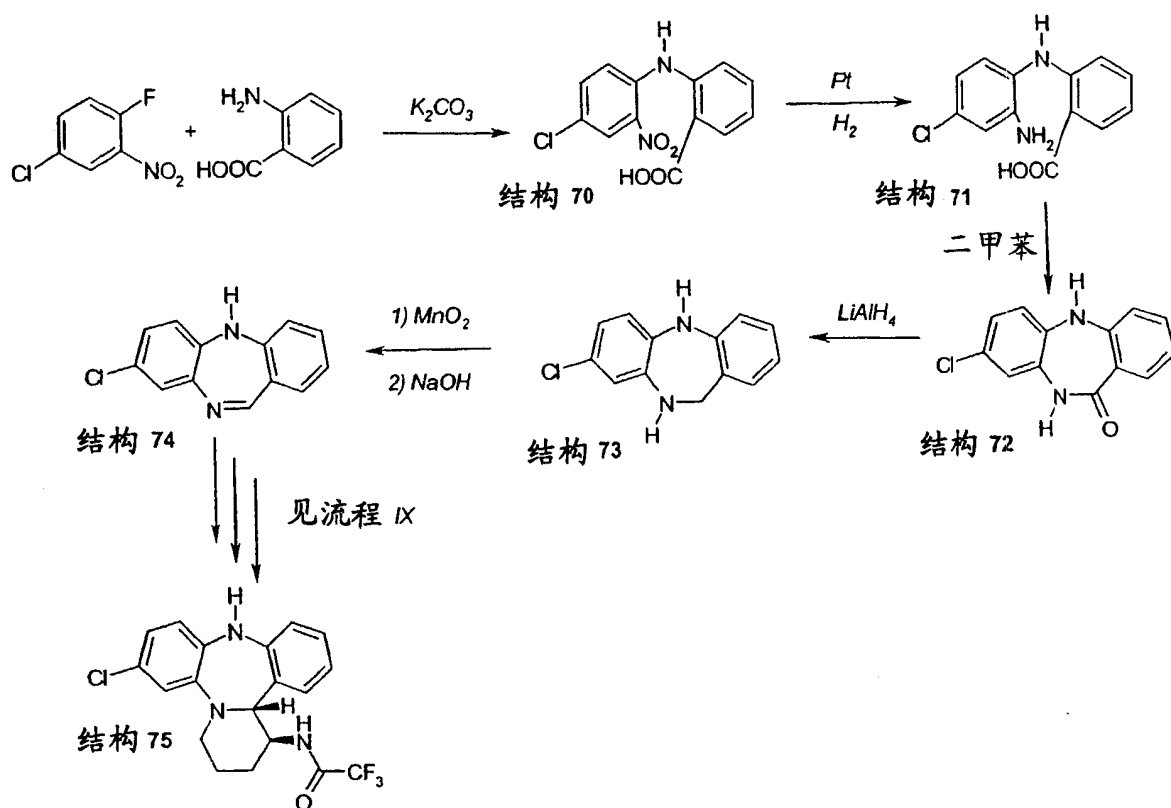
按照流程 XVI 合成 X = N-Me 的衍生物 (结构 67、68 和 69)。三环中间体 65 是这样合成的, 使 4-氯-1-氟-2-硝基苯与 N-甲基苯胺偶联, 继之以硝基官能度的还原和胺的甲酰化。借助 PPA 的处理, 完成向中间体 65 的环闭合。从化合物 65 合成化合物 66 的步骤顺序如流程 IX 所述。使化合物 66 的胺官能度酰化得到酰胺 67, 或者烷基化得到化合物 68。随后皂化得到化合物 69。

## 流程 XVI



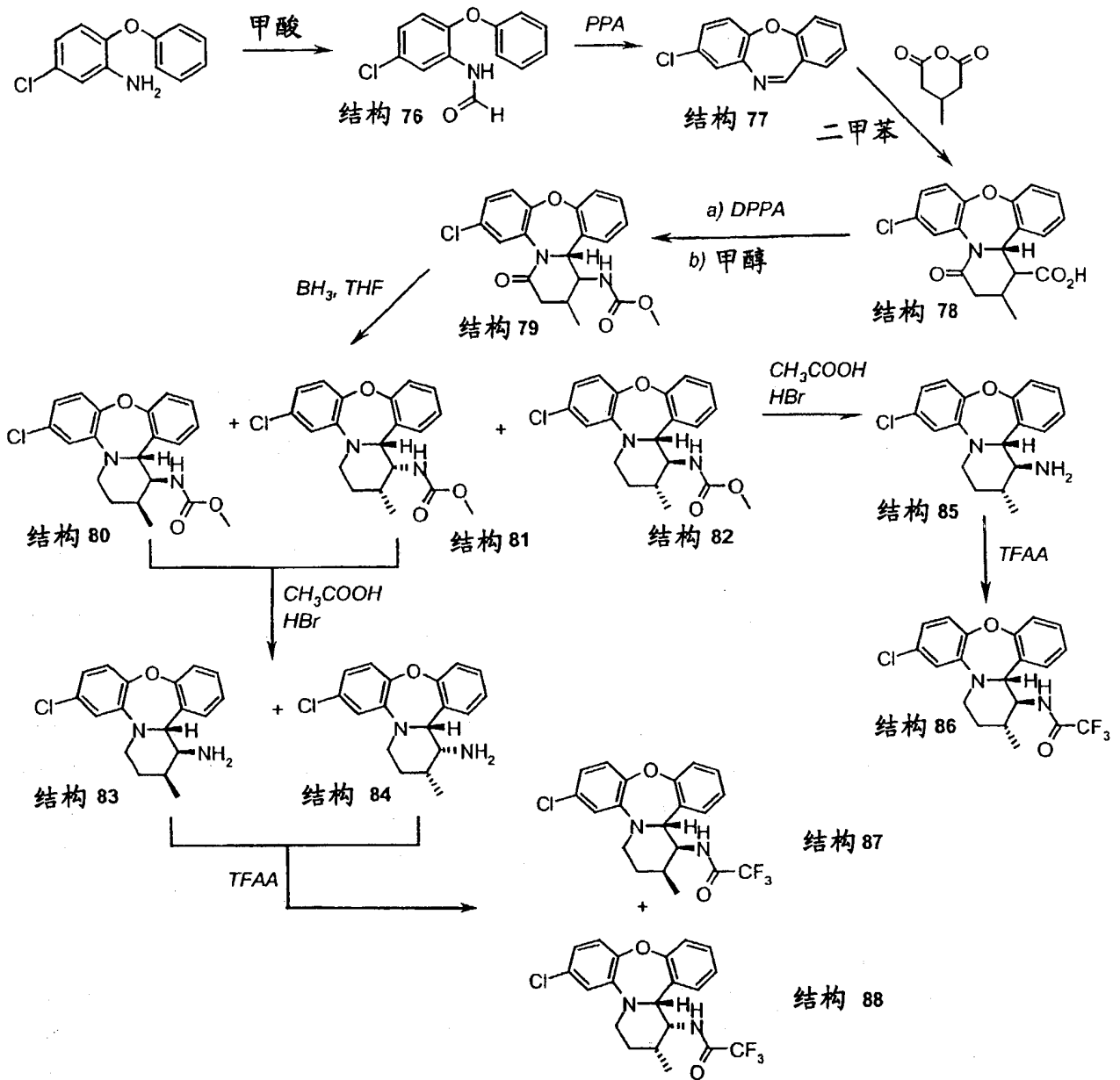
X = N-H 的衍生物的合成途径经由三环酰胺 72 进行, 后者借助分子内缩合作用得到。用  $\text{LiAlH}_4$  还原, 随后用  $\text{MnO}_2$  氧化, 得到三环中间体 74。如流程 IX 所述合成对应的酰胺 75。

### 流程 XVII



利用 3-甲基戊二酸酐生成四环中间体 78, 随后生成尿烷, 得到异构体 80、81 与 82 的混合物, 如流程 XVIII 所示。用  $\text{HBr}$  的乙酸溶液处理, 继之以异构体的酰化和分离, 导致酰胺 86、87 和 88 的生成。

## 流程 XVIII



测定受体结合的方法以及测定化合物生物活性的体外与体内测定法是熟知的。一般而言，将被表达的受体用本发明化合物处理，测量结合或者功能性应答的刺激或抑制。

为了测量功能性应答，在适合的宿主细胞中表达分离的 DNA，它编码孕酮受体基因，优选人受体。这样一种细胞可以是中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞，但是其他细胞也是适合的。优选地，所述细胞是哺乳动物来源的。

构建重组孕酮受体-表达性细胞系的方法是本领域熟知的 (Sambrook et al., *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 最新版)。借助编码所需蛋白质的 DNA 的表达实现受体的表达。

定点诱变、另外序列的连接、PCR 和适合表达系统的构建的技术都是本领域熟知的。编码所需蛋白质的一部分或全部 DNA 可以利用标准固相技术加以合成性构建, 优选地包括限制位点, 以利于连接。通过 DNA 编码序列可以提供适合于所包括的编码序列的转录和翻译的控制元件。众所周知, 与多种宿主相容的表达系统现在是可获得的, 包括原核生物宿主, 例如细菌, 和真核生物宿主, 例如酵母、植物细胞、昆虫细胞、哺乳动物细胞、鸟类细胞等。

然后使表达受体的细胞与本发明化合物接触, 以观察结合或者功能性应答的刺激或抑制。

作为替代选择, 可以使用含有被表达的受体的分离的细胞溶胶测量本发明化合物的结合。

就结合测量而言, 可以使用放射性或荧光-标记的化合物。作为参照化合物, 可以使用天然激素或者其他与受体结合的化合物。作为替代选择, 还可以进行竞争结合测定法。

另一种测定法牵涉如下筛选本发明的孕酮受体激动剂化合物: 测定受体介导的天然靶基因 mRNA 的调节作用, 也就是通过受体结合在基因启动子区域中而受受体调节的基因。靶基因 mRNA 的水平将减少或增加, 依赖于本发明化合物在与受体结合后的抑制或刺激作用。

除了直接测量所暴露的细胞中的 mRNA 水平以外, 还可以使用这样的细胞, 除了用受体编码性 DNA 转染以外, 还已被编码报道基因的第二 DNA 所转染, 所述报道基因的表达响应于受体与特定报道基因的启动子中应答性元件的结合。这类应答性元件可以是经典的激素响应性元件, 是本领域熟知的, 例如描述在 Beato, M, Chalepakis, G, Schauer, M, Slater, EP (1989) *J. Steroid Biochem.* 5: 737-47 中, 或者可以是以这样一种方式构建的, 它们与新颖的应答性元件连接。一般而言, 报道基

因的表达可能受到任何应答元件的控制,所述元件对孕酮受体结合发生反应。适合的报道基因例如有 LacZ、碱性磷酸酶、萤火虫荧光素酶和绿荧光蛋白。

就选择关于孕酮受体的活性激动剂化合物而言,当使用(16 $\alpha$ )-16-乙基-21-羟基-19-降孕-4-烯-3,20-二酮(Org 2058)作为参照时,在  $10^{-5}$ M 下测试必须导致活性超过最大活性的 30%。就选择关于孕酮受体的拮抗剂化合物而言,当使用(6 $\beta$ ,11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-[4-(二甲氨基)苯基]-4',5'-二氢-6-甲基螺[雌-4,9-二烯-17,2'(3'H)-咪喃]-3-酮(Org 31710)作为参照时,在  $10^{-5}$ M 下测试必须导致活性超过最大活性的 10%。另一种标准可以是 EC<sub>50</sub> 值,它必须  $<10^{-5}$ M, 优选地  $<10^{-7}$ M。

技术人员将认识到,可取的 EC<sub>50</sub> 值依赖于所测试的本发明化合物。例如,EC<sub>50</sub> 小于  $10^{-5}$ M 的化合物一般将被视为药物选择的候选。优选地,该数值小于  $10^{-7}$ M。不过,具有较高 EC<sub>50</sub>、但是对特定受体而言是选择性的化合物仍然可以是药物选择的候选。

基本上,任何能够产生关于可能的受体活化的信息的哺乳动物细胞(细胞系或原代培育物)中反式激活测定法都可以用于选择潜在的配体。利用来源于不同器官的细胞,加上利用若干细胞系统的附加价值,将是得到关于配体的潜在组织特异性的信息。经常用于这种目的的细胞实例除了 CHO 细胞以外还有 T47D 细胞、MCF7 细胞、ECC-1 细胞、HeLa 细胞、子宫内膜细胞的原代培养物和垂体细胞。

本发明进一步涉及包含通式 I 化合物或其盐的药物组合物。

因而,根据本发明的化合物可以用在疗法中。

本发明化合物可以在临床上用在那些使用结合孕激素的方案中。

本发明因此涉及通式 I 化合物在药剂制备中的用途,该药剂用于调制孕酮受体介导的女性健康条件,更确切为激素依赖性癌症,例如乳腺、卵巢和子宫癌;子宫内膜异位和节育。本发明还涉及通过给以本发明化合物而治疗如上所确定的病症。

适合于式 I 化合物或其药学上可接受的盐——本文也称为活性成分——的给药途径是肌肉注射、皮下注射、静脉内注射或腹膜内注射、口



服和鼻内给药。优选地，化合物可以被口服给药。活性成分或其药物组合物的精确剂量和给药制度将有必要依赖于所要达到的治疗效果（例如不孕症的治疗；避孕、子宫内膜异位），可以因特定化合物、给药途径和接受给药的个别受治疗者的年龄与条件而异。

一般而言，肠胃外给药需要比其他更依赖于吸收的给药方法更低的剂量。不过，人用剂量优选地含有 0.0001 - 25mg/kg 体重。所需剂量可以作为一剂或多个子剂量被呈递，按适当间隔在全天内给药，或者在女性受药者的情况下，在整个月经周期内按适当（每日）间隔给药。剂量以及给药制度在女性与男性受药者之间可以是不同的。

本发明因而还涉及药物组合物，包含根据式 I 的化合物与药学上可接受的助剂的混合物，可选地还有其他治疗剂。在与组合物其他成分相容和对其受药者无害的意义上，助剂必须是“可接受的”。

药物组合物包括适合于口服、直肠、鼻、局部（包括透皮、颊和舌下）、阴道或肠胃外（包括皮下、肌内、静脉内和真皮内）给药或者经由植入物给药的那些。组合物可以借助药学领域熟知的任意方法加以制备，例如利用下文中所述方法：Gennaro et al., *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed., Mack Publishing company, 1990, 尤其参见 *Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture*)。

这类方法包括使活性成分与任意辅助试剂缔合的步骤。辅助试剂也称附属成分，包括本领域常用的那些 (*Gennaro, supra*)，例如填充剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂和湿润剂。

适合于口服给药的药物组合物可以作为离散的剂量单元被呈递，例如丸剂、片剂或胶囊剂，或者作为粉剂或颗粒剂，或者作为溶液或混悬液。活性成分还可以作为大丸剂或糊剂被呈递。组合物可以进一步被加工为直肠给药用栓剂或灌肠剂。

本发明进一步包括与包装材料组合的如上所述的药物组合物，包括组合物的使用指导，如上所述使用。

就肠胃外给药而言，适合的组合物包括水性与非水性无菌注射剂。组合物可以在单元剂量或多剂量容器中被呈递，例如密封的小瓶和安

甌，并且可以被贮存在冷冻干燥（冻干）条件下，仅需在使用前加入无菌液体载体，例如水。

适合于鼻吸入给药的组合物或制剂包括微细的粉末或烟雾，这可以借助计量加压气雾剂、雾化器或吹入器而生成。

本发明衍生物还可以以药具的形式被给药，由活性材料的核心组成，被释放速率-调节性膜所包裹。这类植入物是皮下或局部应用的，将在相对长的时间阶段内以大约恒定的速率释放活性成分，例如从数周至数年。制备可植入药具的方法本身是本领域已知的，例如欧洲专利 0,303,306 (AKZO N. V.)所述。

借助下列实施例阐述本发明。

#### 实施例

##### 实施例 1

反式-7-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂萘-1-胺(流程 I 的结构 11, 其中  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = F$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = H$ ,  $R_6 = H$ ,  $R_7 = H$ ,  $X = O$ )

##### 5-氟-2-苯氧基硝基苯

在  $N_2$  下，向苯酚(5.9g, 62.9mmol)的 400mL THF 溶液加入  $Cs_2CO_3$  (12.1g, 62.9mmol)。搅拌 15min 后，加入 2,5-二氟硝基苯(6.82mL, 62.9mmol)的 50mL THF 溶液。将所得混合物加热至  $40^\circ C$  达 25h。借助 HPLC 监测反应，以检测 2,5-二氟硝基苯的消失。加入水和乙酸乙酯，继之以用乙酸乙酯萃取(2x)。合并有机层，依次用饱和含水碳酸氢钠(3x)、水和盐水洗涤，干燥( $Na_2SO_4$ )，蒸发。粗化合物经过二氧化硅色谱处理，以除去过量苯酚。用甲苯/乙酸乙酯 95:5 洗脱，得到标题化合物(12.6g, 86%)。数据:  $(m/z) = 234 (M+H)^+$ 。

##### 5-氟-2-苯氧基苯胺

一般方法 1: 结构 1 的硝基化合物还原为结构 2 的苯胺。

在  $N_2$  下，向 5-氟-2-苯氧基硝基苯(22.3g, 95.7mmol)的 450mL 乙醇溶液加入  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (88.0g, 390mmol)。将所得混合物在  $40^\circ C$  下搅拌 30min，另外在冷却下搅拌 2h。在减压下蒸发除去乙醇，加入 300mL

乙酸乙酯。有机层用水和冷 1N NaOH 洗涤。将乳液经代卡利特 (decalite) 过滤, 用水洗涤, 用乙酸乙酯萃取, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发, 得到粗化合物, 为暗褐色油(19.6g, 100%)。数据:  $(m/z) = 204 (M+H)^+$ 。

#### 5-氟-N-(5-氟-2-苯氧基苯基)戊酰胺

一般方法 2: 结构 2 的苯胺酰化为结构 3 的酰胺。

在  $<25^\circ\text{C}$  下, 在 30 分钟内向 5-氟-2-苯氧基苯胺(19.6g, 95.7mmol) 的 88mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  与 7mL 吡啶溶液加入 5-氟戊酰氯(13.0mL, 100mmol) 的 13mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液。将混合物在室温下搅拌 1h 后, 在  $0^\circ\text{C}$  下加入 100mL 冰-水。在室温下搅拌 18h 后, 分离两层。将有机层用冷 2N NaOH 和水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发, 得到粗化合物, 为褐色的油(31.0g, 100%)。数据:  $(m/z) = 322 (M+H)^+$ 。

#### 8-氟-11-(4-氟丁基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革

一般方法 3: 结构 3 的酰胺环闭合为结构 4 的亚胺。

向 5-氟-N-(5-氟-2-苯氧基苯基)戊酰胺(31.0g, 95.7mmol) 的溶液加入 PPA (190g, 84%)。将所得混合物在  $150^\circ\text{C}$  下搅拌 2.5h, 随后冷却至  $50^\circ\text{C}$ 。加入 500mL 乙酸乙酯和 300mL 冰-水。将混合物搅拌 1h。将有机层用冷 1N NaOH 和水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发, 得到粗化合物, 为黑色的油(26.3g, 90%)。数据:  $(m/z) = 304 (M+H)^+$ 。

#### 7-氟-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革

一般方法 4: 结构 4 的亚胺环闭合为结构 5 的四环。

在  $\text{N}_2$  下, 向甲醇钠(9.6g, 177mmol) 的 115mL 甲醇溶液加入 8-氟-11-(4-氟丁基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(26.3g, 86.6mmol) 的 45mL 甲醇溶液。将所得混合物加热至回流达 5h, 冷却至室温, 搅拌过夜。加入水和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 将混合物倒入 500mL 水中, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机层用水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发, 粗化合物经过二氧化硅色谱处理。用甲苯洗脱, 得到标题化合物, 为褐色的油(16.5g, 77%)。数据:  $(m/z) = 268 (M+H)^+$ 。

#### 7-氟-1-(三氟乙酰基)-3,4-二氢-2H-d]二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革

一般方法 5: 结构 5 的烯胺转化为结构 6 的三氯乙酰基衍生物。

在  $N_2$  下, 向 7-氟-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革 (16.5g, 61.9mmol) 的 125mL 甲苯溶液加入三氯乙酰氯 (8.75mL, 78.5mmol)。搅拌 15min 后, 历经 15min 加入三乙胺 (7.7mL)。将所得褐色悬液加热至  $120^\circ\text{C}$  达 75min。冷却至  $5^\circ\text{C}$  后, 加入 100mL 冰-水。搅拌 1h 后, 将混合物倒入 500mL 水中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用冷饱和含水碳酸氢钠和水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发, 得到粗化合物, 为黑色泡沫 (19.1g, 75%)。数据:  $(m/z) = 412 (M+H)^+$ 。

甲基 7-氟-3,4-二氢-2H-d]二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯

一般方法 6: 结构 6 的三氯乙酰基化合物转化为结构 7 的甲基酯。

向 7-氟-1-(三氯乙酰基)-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革 (19.1g, 46.4mmol) 的 60mL 甲醇悬液加入甲醇钠 (7.64g, 141.6mmol) 的 60mL 甲醇溶液。将所得混合物在室温下搅拌 30min, 加热至回流达 1h。冷却至室温后, 将混合物倒入 700mL 冰-水中, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机层用水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发, 得到标题化合物, 为黑色泡沫 (13.9g, 92%)。数据:  $(m/z) = 326 (M+H)^+$ 。

甲基顺式-7-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯

一般方法 7: 结构 7 的不饱和羧酸酯还原为结构 8 的饱和羧酸酯。

在  $N_2$  下 ( $T < 5^\circ\text{C}$ ), 在 45min 内向 甲基 7-氟-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯 (14.0g, 42.8mmol) 的 84mL THF 溶液加入  $\text{BH}_3$ -THF 配合物 (1M, 40mL, 40.0mmol)。将所得混合物在  $20^\circ\text{C}$  下搅拌 105min。冷却至  $0^\circ\text{C}$  后, 在 2h 内加入 20mL 乙酸。将反应混合物倒入 500mL 冰-水中, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 用水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发。粗产物经过二氧化硅色谱处理。用庚烷/乙酸乙酯 7:3 洗脱, 得到标题化合物, 为浅褐色泡沫 (10.0g, 71%)。数据:  $(m/z) = 328 (M+H)^+$ 。

甲基反式-7-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯

一般方法 8: 结构 8 的顺式-羧酸酯差向异构化为结构 9 的反式-羧酸酯。

在  $N_2$  下, 向 甲基反式-7-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯(10.0g, 30.6mmol) 的 100mL 甲醇悬液加入甲醇钠(1.00g, 1.85mol)。将所得混合物加热至回流达 4.5h。冷却后, 将澄清的褐色溶液倒入 700mL 冰-水中, 用  $CH_2Cl_2$  萃取。将有机层用水洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ), 蒸发, 得到标题化合物(9.1g, 91%)。数据:  $(m/z) = 328 (M+H)^+$ 。

反式-3-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸

一般方法 9: 结构 9 的羧酸酯皂化为结构 10 的羧酸。

向 甲基反式-7-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯(9.10g, 27.8mmol) 的 280mL 二噁烷与 110mL 水溶液加入 65mL 2N NaOH。将所得混合物加热至  $70^\circ C$  达 2h。将冷却了的混合物倒入 1.5L 冰-水和 100mL 2N HCl 中, 用  $CH_2Cl_2$  萃取(3x)。将有机层用水洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ), 蒸发。从  $CH_2Cl_2$ /乙醚 1:3 中结晶, 得到标题化合物(5.3g, 61%)。数据:  $(m/z) = 314 (M+H)^+$ 。

反式-7-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-d]-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 I 的结构 11, 其中  $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = F, R_4 = H, R_5 = H, R_6 = H, R_7 = H, X = O$ )

一般方法 10: 结构 10 的羧酸胺化为结构 11 的胺。

在  $0^\circ C$  和  $N_2$  下, 在 5 分钟内向 反式-7-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(4.0g, 12.8mmol) 的 30mL 丙酮与 1mL 水悬液加入 2.60mL 三乙胺。另外加入 1.80mL 氯甲酸乙酯, 将混合物在  $0^\circ C$  下搅拌 30min。向所得乳液加入叠氮化钠(1.65g, 26.3mmol) 的 8mL 水溶液, 继续在  $0^\circ C$  下搅拌 2.5h。将混合物倒入 500mL 水中, 用  $CH_2Cl_2$  萃取。将有机层用水洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ), 蒸发, 得到粗化合物。将这种粗产物溶于 90mL 1,2-二氯丙烷, 加热至  $100^\circ C$  达 4h。然后在减压下蒸发混合物。将残余物溶于 45mL 甲氧基乙醇。加入氢氧化

钠(2.72g, 84.7mmol)的 6mL 水溶液。将所得混合物加热至 120°C 达 2.5h, 然后将其冷却, 倒入 400mL 冰-水中。水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 将有机层用水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 经过氧化铝色谱处理。用甲苯/乙酸乙酯 3:7 洗脱, 得到标题化合物, 为褐色的油(1.45g, 34%)。数据: (m/z) = 285 (M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 2

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-胺(流程 I 的结构 11, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H, R6 = H, R7 = H, X = S)

### 5-氯-2-(苯硫基)苯胺

在室温下借助一般方法 1 制备该化合物, 得到 5-氯-2-(苯硫基)苯胺 (6.8g, 77%)。数据: (m/z) = 236(M+H)<sup>+</sup>。

### 5-氯-N-[5-氯-2-(苯硫基)苯基]戊酰胺

借助一般方法 2 制备该化合物, 得到 5-氯-N-[5-氯-2-(苯硫基)苯基]戊酰胺 (11.0g, 100%)。数据: (m/z) = 354 (M+H)<sup>+</sup>。

### 8-氯-11-(4-氯丁基)二苯并[b,f][1,4]硫氮杂革

借助一般方法 3 制备该化合物, 得到 8-氯-11-(4-氯丁基)二苯并[b,f][1,4]硫氮杂革, 为黑色焦油(4.0g, 45%)。数据: (m/z) = 338 (M+H)<sup>+</sup>。

### 7-氯-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革

借助一般方法 4 制备该化合物, 继之以经过二氧化硅色谱处理。用甲苯洗脱, 得到 7-氯-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革, 为红-褐色油(1.2g, 47%)。数据: (m/z) = 300 (M+H)<sup>+</sup>。

7-氯-1-(三氯乙酰基)-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革

借助一般方法 5 制备该化合物, 得到 7-氯-1-(三氯乙酰基)-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革, 为黑色焦油(1.6g, 93%)。数据: (m/z) = 446 (M+H)<sup>+</sup>。

甲基 7-氯-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-羧

### 酸酯

借助一般方法 6 制备该化合物，得到甲基 7-氯-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-羧酸酯，为黑色泡沫(1.2g, 94%)。

甲基顺式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-羧酸酯

借助一般方法 7 制备该化合物，得到甲基顺式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-羧酸酯，为褐色泡沫(1.0g, 100%)。数据： $(m/z) = 360 (M+H)^+$ 。

甲基反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-羧酸酯

借助一般方法 8 制备该化合物，得到甲基反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-羧酸酯(0.77g, 73%)。数据： $(m/z) = 360 (M+H)^+$ 。

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-羧酸

借助一般方法 9 制备该化合物，得到反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-羧酸(0.24g, 32%)。数据： $(m/z) = 346 (M+H)^+$ 。

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-胺(流程 I 的结构 11，其中  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = Cl$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = H$ ,  $R_6 = H$ ,  $R_7 = H$ ,  $X = S$ )

借助一般方法 10 制备该化合物，得到反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-胺，为褐色固体(165mg, 75%)。数据： $(m/z) = 317 (M+H)^+$ 。

### 实施例 3

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 I 的结构 11，其中  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = Cl$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = H$ ,  $X = O$ )

### 5-氯-N-(5-氯-2-苯氧基苯基)戊酰胺

借助一般方法 2 制备该化合物, 得到 5-氯-N-(5-氯-2-苯氧基苯基)戊酰胺, 为褐色的油(24.1g, 100%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.83 (m, 4H), 2.40 (t,  $J=7.0$ , 2H), 3.54 (t,  $J=7.0$ , 2H), 6.76 (d,  $J=8.0$ , 1H), 6.97 (dd,  $J=8.0, 2.0$ , 1H), 6.99 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.17 (t,  $J=8.0$ , 1H), 7.37 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.39 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.72 (br, 1H), 8.54 (d,  $J=2.0$ , 1H).  $(m/z) = 338 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

### 8-氯-11-(4-氯丁基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革

借助一般方法 3 制备该化合物, 得到 8-氯-11-(4-氯丁基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革, 为粘稠的褐色-绿色油(21.6g, 94%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.90 (m, 4H), 2.96 (t,  $J=8.0$ , 2H), 3.58 (t,  $J=8.0$ , 2H), 7.04-7.48 (7 arH).  $(m/z) = 320 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

### 7-氯-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革

借助一般方法 4 制备该化合物, 继之以氧化铝色谱处理。用甲苯洗脱, 得到 7-氯-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革, 为暗褐色油(3.92g, 83%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.06 (dt,  $J=16.0, 8.0$ , 2H), 2.32 (m, 2H), 3.69 (t,  $J=8.0$ , 2H), 4.87 (t,  $J=4.0$ , 1H), 6.73 (dd,  $J=8.0, 3.0$ , 1H), 6.90 (d,  $J=3.0$ , 1H), 7.02 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.09 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.36 (dd,  $J=8.0, 2.0$ , 1H).  $(m/z) = 284 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

### 7-氯-1-(三氯乙酰基)-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革

借助一般方法 5 制备该化合物, 得到 7-氯-1-(三氯乙酰基)-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革, 为黑色焦油(5.70g, > 100% 粗)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.19 (dt,  $J=16.0, 8.0$ , 2H), 2.95 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 6.96 (dd,  $J=8.0, 3.0$ , 1H), 7.04-7.37 (7 arH).  $(m/z) = 430 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

### 甲基 7-氯-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯

借助一般方法 6 制备该化合物, 继之以经过二氧化硅色谱处理。用



甲苯/乙酸乙酯 9:1 洗脱, 得到甲基 7-氯-3,4-二氢-2H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯(2.75g, 65%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.11 (dt,  $J=16.0, 8.0, 2\text{H}$ ), 2.65 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 6.88 (dd,  $J=8.0, 3.0, 1\text{H}$ ), 7.06 (m, 3H), 7.14 (d,  $J=8.0, 1\text{H}$ ), 7.23 (dd,  $J=8.0, 2.0, 1\text{H}$ ), 7.30 (dt,  $J=8.0, 2.0, 1\text{H}$ ). ( $m/z$ ) = 342 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

甲基顺式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯

借助一般方法 7 制备该化合物, 得到甲基顺式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯, 为黄色-褐色泡沫(10.2g, 100%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.27 (m, 4H), 3.02 (dt,  $J=12.0, 4.0, 1\text{H}$ ), 3.16 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 5.06 br, 1H), 6.75 (dd,  $J=8.0, 3.0, 1\text{H}$ ), 6.90 (d,  $J=3.0, 1\text{H}$ ), 7.00 (d,  $J=8.0, 1\text{H}$ ), 7.05 (dt,  $J=8.0, 2.0, 1\text{H}$ ), 7.17 (dt,  $J=8.0, 2.0, 2\text{H}$ ), 7.20 (dt,  $J=8.0, 2.0, 1\text{H}$ ). ( $m/z$ ) = 344 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

甲基反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯

借助一般方法 8 制备该化合物, 得到甲基反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸酯(9.5g, 93%)。数据: ( $m/z$ ) = 344 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸

借助一般方法 9 制备该化合物。从  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /乙醚 1:3 中结晶, 得到反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(3.89g, 51%) 数据: ( $m/z$ ) = 302 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 I 的结构 11, 其中  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_5 = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{O}$ )

借助一般方法 10 制备该化合物。从乙醚中结晶, 得到反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺, 为灰白色固体(2.97g, 68%)。数据: ( $m/z$ ) = 301 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

#### 实施例 4

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-胺  
(流程 I 的结构 11, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H, R6 = H,  
R7 = H, X = CH<sub>2</sub>)

#### 5-氯-N-[5-氯-2-(苯甲基)苯基]戊酰胺

借助一般方法 2 制备该化合物, 得到 5-氯-N-[5-氯-2-(苯甲基)苯基]  
戊酰胺, 为灰白色固体(2.90g, 100%)。数据: (m/z) = 336 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 3-氯-6-(4-氯丁基)-11H-二苯并[b,e]氮杂革

借助一般方法 3 制备该化合物, 得到 3-氯-6-(4-氯丁基)-11H-二苯并  
[b,e]氮杂革(流程 I, 结构 4, 其中 R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = Cl, X =  
CH<sub>2</sub> 且 n = 4), 为黑色焦油(2.60g, 97%)。数据: (m/z) = 318 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 7-氯-2,3,4,10-四氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革

借助一般方法 4 制备该化合物, 继之以二氧化硅色谱处理。用甲苯  
洗脱, 得到 7-氯-2,3,4,10-四氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革, 为橙色-  
褐色的油(0.89g, 39%)。数据: (m/z) = 282 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 7-氯-1-(三氯乙酰基)-2,3,4,10-四氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革

借助一般方法 5 制备该化合物, 得到 7-氯-1-(三氯乙酰基)-2,3,4,10-  
四氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革, 为暗褐色泡沫(1.34g, 99%)。

#### 甲基 7-氯-2,3,4,10-四氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-羧酸酯

借助一般方法 6 制备该化合物, 得到 甲基 7-氯-2,3,4,10-四氢二苯并  
[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-羧酸酯, 为暗褐色泡沫(1.01g, 95%)。数据:  
(m/z) = 340 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 甲基顺式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂 革-1-羧酸酯

借助一般方法 7 制备该化合物, 得到 甲基顺式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-  
六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-羧酸酯, 为暗褐色泡沫(1.00g,  
98%)。数据: (m/z) = 342 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 甲基反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂

### 革-1-羧酸酯

借助一般方法 8 制备该化合物, 得到甲基反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-羧酸酯(0.93g, 93%)。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-羧酸

借助一般方法 9 制备该化合物。从  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /乙醚 1:3 中结晶, 得到反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-羧酸(3.89g, 51%)。数据:  $(m/z) = 302 (M+H)^+$ 。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-胺(流程 I 的结构 11, 其中  $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Cl, R_4 = H, R_5 = H, R_6 = H, R_7 = H, X = \text{CH}_2$ )

借助一般方法 10 制备该化合物, 得到反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-胺(104mg, 86%)。数据:  $(m/z) = 299 (M+H)^+$ 。

### 实施例 5

反式-2,2,2-三氟-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺(流程 II 的结构 12, 其中  $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = F, R_4 = H, R_5 = H, R_{15} = \text{CF}_3, X = O$ )

一般方法 11: 结构 11 的胺 N-酰化为结构 12 的三氟酰胺

向反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(0.6g, 2.1mmol)的 5mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  与 2mL 吡啶溶液加入三氟乙酸酐(1mL)。将所得悬液在室温下搅拌 18h。将褐色溶液倒入 100mL 冰水中, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机层用水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发。向所得固体加入二乙醚, 加热至回流达 30min。将残余物溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 加热至回流达 30min。滤出沉淀, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤, 干燥, 得到反式-2,2,2-三氟-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺, 为灰白色固体(0.2g, 25.6%)。数据:  $(m/z) = 381 (M+H)^+$ 。

### 实施例 6

反式-2,2,2-三氟-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂萘-1-基)乙酰胺(流程 II 的结构 13, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H, R15 = CF<sub>3</sub>, X = S)

借助一般方法 11 制备该化合物, 继之以二氧化硅色谱处理。用甲苯→甲苯/乙酸乙酯 95:5 洗脱, 继之以从乙醚中结晶, 得到反式-2,2,2-三氟-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂萘-1-基)乙酰胺, 为灰白色固体(3.0mg, 12%)。数据: (m/z)= 413 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 7

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂萘-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 II 的结构 12, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

向反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂萘-1-胺(291mg, 0.97mmol)的 11.8mL 甲醇溶液依次加入三氟乙酸乙酯(1.41mL, 11.8mmol)和三乙胺(628μL, 4.5mmol)。将所得混合物加热至 50°C 达 18h。有沉淀生成。在减压下蒸发混合物, 以除去挥发性试剂, 加入 5mL 甲醇。搅拌 30min 后, 滤出沉淀, 用二乙醚洗涤, 干燥, 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂萘-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺, 为灰白色固体(330mg, 86%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.85 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.62 (dt, J=12.0, 4.0, 1H), 4.38 (d, J=8.0, 1H), 4.68 (m, 1H), 6.76 (dd, J=8.0, 3.0, 1H), 6.93 (d, J=3.0, 1H), 7.04 (d, J=8.0, 1H), 7.08 (dt, J=8.0, 2.0, 1H), 7.17 (dd, J=8.0, 2.0, 2H), 7.29 (dt, J=8.0, 2.0, 1H). (m/z) = 397 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 8

反式-N-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂萘-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 II 的结构 12, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = Cl,

**R4 = H, R5 = H, R15 = CF<sub>3</sub>, X = CH<sub>2</sub>)**

借助一般方法 11 制备该化合物, 继之以二氧化硅色谱处理。用甲苯→甲苯/乙酸乙酯 95:5 洗脱, 得到反式-N-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(34.0mg, 12%)。数据: (m/z) = 395 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 9

反式-N-(1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 II 的结构 12, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = H, R4 = H, R5 = H, R15 = CF<sub>3</sub>, X = CH<sub>2</sub>)

借助一般方法 11 制备该化合物, 从反式-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂卓-1-胺马来酸盐开始, 继之以二氧化硅色谱处理。用甲苯→甲苯/乙酸乙酯 9:1 洗脱, 得到反式-N-(1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[c,f]吡啶并[1,2-a]氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(3.6mg, 76%)。数据: (m/z) = 359 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 10

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺(流程 II 的结构 12, 其中 R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = R5 = H, R15 = CH<sub>3</sub>, X = O)

将反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺马来酸盐(10mg, 0.02mmol)、50μL 吡啶和 25μL 乙酸酐在 1mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中在室温下搅拌 18h。将混合物用 5% 含水碳酸氢钠和 H<sub>2</sub>O 洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺(9.0mg, 65%)。数据: (m/z) = 343 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 11

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮

杂萘-1-基)-2-氟乙酰胺(流程 II 的结构 12, 其中  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = Cl$ ,  $R_4 = R_5 = H$ ,  $R_{15} = CH_2F$ ,  $X = O$ )

将反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b, f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂萘-1-胺(10mg, 0.03mmol)溶于 1mL 氟乙酸乙酯。将所得混合物加热至回流达 2h。蒸发, 继之以从甲醇中结晶, 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂萘-1-基)-2-氟乙酰胺(4.7mg, 39%)。数据:  $(m/z) = 361 (M+H)^+$ 。

### 实施例 12

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂萘-1-基)-4-苯基苯甲酰胺(流程 II 的结构 12, 其中  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = Cl$ ,  $R_4 = R_5 = H$ ,  $R_{15} = C_6H_4C_6H_5$ ,  $X = O$ )

一般方法 12: 结构 11 的胺 N-酰化为结构 12 的酰胺。

向反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂萘-1-胺马来酸盐(9.6mg, 0.02mmol)的 1mL  $CH_2Cl_2$  溶液加入 DIPEA (18.6 $\mu$ L, 0.14mmol)和 4-苯基苯甲酰氯(15.2mg, 0.07mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 18h。将有机层用 5%含水碳酸氢钠和  $H_2O$  洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ), 蒸发。另外经过二氧化硅色谱处理(用甲苯/乙酸乙酯 9:1 $\rightarrow$ 甲苯/乙酸乙酯 1:1 洗脱), 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂萘-1-基)-4-苯基苯甲酰胺(4.6mg, 44%)。数据:  $(m/z) = 350 (M+H)^+$ 。

使用适当的原料, 本质上借助一般方法 12 制备下表 1 所列酰胺。就实施例 15 而言, 使用三乙胺代替 DIPEA, 使化合物从二乙醚中结晶。

表 1

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R15	X	(m/z)	收率 (%)
13	H	H	Cl	H	H	C(O)R15	H	CHF <sub>2</sub>	O	379	35
14	H	H	Cl	H	H	C(O)R15	H	CH <sub>2</sub> Cl	O	377	52
15	H	H	Cl	H	H	C(O)R15	H	CH <sub>2</sub> Br	O	422	50

## 实施例 16

反式-2-氨基-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-a][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺(流程 II 的结构 12, 其中 R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = R5 = H, R15 = CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, X = O)

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基|羧基|甲基|氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

一般方法 13: 结构 11 的胺 N-酰化为结构 12 的酰胺。

向反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺 (10mg, 0.03mmol) 与 HATU (12.5mg, 0.03mmol) 和 Boc-Gly-OH (10.3mg, 0.03mmol) 的 1mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液加入 DIPEA (pH = 9)。将所得混合物搅拌 3h, 用 5% 含水碳酸氢钠和 H<sub>2</sub>O 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 得到 [(反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基|羧基|甲基|氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (14.3mg, 100%)。数据: (m/z) = 405 (M+H)<sup>+</sup>。

反式-2-氨基-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺(流程 II 的结构 12, 其中 R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = R5 = H, R15 = CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, X = O)

在 0°C 下, 将 反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基|羧基|甲基|氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (10mg, 0.02mmol) 的 2mL 乙酸乙酯溶液用 HCl 气体净化 2h。在减压下蒸发混合物, 得到反式-2-氨基-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺 (9.2mg, 100%)。数据: (m/z) = 358 (M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 17

反式-4-[(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基]-2,2,3,3-四氯-4-氧代丁酸(流程 II 的结构 12, 其中 R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = R5 = H, R15 = CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C(O)OH, X = O)

向反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(10mg, 0.03mmol)的 1mL 二噁烷溶液加入四氟琥珀酸酐(5.35 $\mu$ L, 0.05mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。在减压下蒸发除去二噁烷, 加入乙酸乙酯和 2%柠檬酸。将有机层用盐水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发, 得到反式-4-[(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基]-2,2,3,3-四氟-4-氧代丁酸(10.6mg, 51%)。数据:  $(m/z) = 472 (M+H)^+$ 。

### 实施例 18

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)硫代甲酰胺(流程 II 的结构 13, 其中  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = Cl$ ,  $R_4 = R_5 = H$ ,  $R_{15} = H$ ,  $X = O$ )

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)甲酰胺

将反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(10mg, 0.03mmol)溶于 1mL 甲酸乙酯。将所得混合物加热至回流达 18h。蒸发冷却了的混合物, 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)甲酰胺(12.0mg, 100%)。数据:  $(m/z) = 329 (M+H)^+$ 。

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)硫代甲酰胺(流程 II 的结构 13, 其中  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = Cl$ ,  $R_4 = R_5 = H$ ,  $R_{15} = H$ ,  $X = O$ )

一般方法 14: 结构 12 的酰胺磺酰化为结构 13 的硫代酰胺。

向反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)甲酰胺(5mg, 0.015mmol)的二噁烷溶液加入五硫化磷(5mg, 0.01mmol)。将所得混合物加热至回流达 3h。在减压下蒸发后, 粗化合物经过二氧化硅色谱处理。用甲苯/乙酸乙酯 85:15 洗脱, 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)硫代甲酰胺(2.8mg, 51%)。数据:  $(m/z) = 345 (M+H)^+$ 。



使用适当的原料，本质上借助一般方法 14 制备下表 2 所列硫代酰胺。它们被称为实施例 19 至 27。

表 2

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R15	X	(m/z)	收率 (%)
19	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CF <sub>3</sub>	O	413	98
20	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	411	62
21	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CH <sub>3</sub>	O	359	11
22	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CH <sub>2</sub> F	O	378	63
23	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CHF <sub>2</sub>	O	395	80
24	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	O	428	49
25	H	H	H	H	H	C(S)R15	H	CF <sub>3</sub>	O	379	24
26	H	H	Cl	Cl	H	C(S)R15	H	CF <sub>3</sub>	O	448	47
27	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	O	374	75

### 实施例 28

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺(流程 II 的结构 14, 其中 R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = R5 = H, R7 = CH<sub>3</sub>, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

向反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(15mg, 0.04mmol)的 1mL DMF 溶液加入氢化钠(1.6mg, 在油中 60%)。搅拌 10 分钟后, 加入甲基碘(2.47μL, 0.04mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 18h。蒸发后, 粗化合物经过二氧化硅色谱纯化。用甲苯/乙酸乙酯 7:3 洗脱, 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺(14mg, 90%)。数据: (m/z) = 411 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 29

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮

杂革-1-基)-2,2,2-三氟亚氨基乙酰胺(流程 II 的结构 15, R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

向反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(10mg, 0.03mmol)的 2mL THF 溶液加入三氟乙腈达 2h。将混合物在室温下搅拌 16hr。蒸发后,粗化合物经过二氧化硅色谱处理。用甲苯洗脱,得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟亚氨基乙酰胺(7.14mg, 55%)。数据: (m/z) = 396 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 30

反式-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸氯甲基酯(流程 III 的结构 16, 其中 R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = R5 = H, R16 = CH<sub>2</sub>Cl, X = O)

一般方法 15: 结构 11 的胺 N-酰化为结构 16 的氨基甲酸酯。

向反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(9.5mg, 0.03mmol)与氯甲酸氯甲基酯(64.2μL, 0.42mmol)的 250μL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液加入 100μL 饱和含水碳酸氢钠。将所得混合物在室温下搅拌 18h。随后,加入乙酸乙酯,将有机层用水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),蒸发,得到反式-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸氯甲基酯(9.9mg, 88%)。数据: (m/z) = 393 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 31

反式-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 2-溴乙基酯(流程 III 的结构 16, 其中 R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = R5 = H, R16 = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, X = O)

借助一般方法 15 制备该化合物,得到反式-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 2-溴乙基酯(收率 80%)。数据: (m/z) = 452 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 32

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-N'-(2-甲基丙基)硫脲(流程 III 的结构 17, 其中 R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = R5 = H, R17 = CH<sub>2</sub>CH(Me)<sub>2</sub>, X = O)

一般方法 16: 向反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(5mg, 0.02mmol)的 1mL THF 溶液加入异硫氰酸异丁酯(3.35mg, 0.03mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 18h。在减压下蒸发混合物。从甲醇中结晶, 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-N'-(2-甲基丙基)硫脲(1mg, 12%)。数据: (m/z) = 416 (M+H)<sup>+</sup>。

使用适当的原料, 本质上借助一般方法 16 制备下表 3 所列硫脲。它们被称为实施例 33 至 35。

表 3

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	X	R17	(m/z)	收率(%)
33	H	H	Cl	H	H	C(S)NR17	H	O	cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	442	20
34	H	H	Cl	H	H	C(S)NR17	H	O	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	400	26
35	H	H	Cl	H	H	C(S)NR17	H	O	C(Me) <sub>3</sub>	416	12

### 实施例 36

反式-N-(2-甲基丙基)-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 III 的结构 18, 其中 R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = R5 = H, R18 = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, X = O)

一般方法 17: 结构 11 的胺 N-烷基化为结构 18 的 N-烷基。

搅拌 10min 后, 向反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(10mg, 0.03mmol)与异丁醛(3.45mg, 0.03mmol)的 1mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液加入三乙酰氧基硼氢化钠(11mg, 0.05mmol) (pH ≈ 4)。将所得混合物在室温下搅拌 18h。将混合物蒸发, 经过二氧化硅色

谱处理。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /甲醇 8:2 洗脱, 得到反式-N-(2-甲基丙基)-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(13mg, 100%)。数据:  $(m/z) = 357 (M+H)^+$ 。

### 实施例 37

反式-N-丙基-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 III 的结构 18, 其中  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_4 = R_5 = \text{H}$ ,  $R_{18} = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $X = \text{O}$ )

借助一般方法 17 制备该化合物, 得到反式-N-丙基-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(10mg, 97%)。数据:  $(m/z) = 343 (M+H)^+$ 。

### 实施例 38A 和 B

反式-N-(7,8-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(实施例 38A) (流程 IV 的结构 19A, 其中  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_4 = R_5 = \text{H}$ ,  $R_{15} = \text{CF}_3$ ,  $X = \text{O}$ )

反式-N-(6,7-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(实施例 38B) (流程 IV 的结构 19B, 其中  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_5 = \text{H}$ ,  $R_{15} = \text{CF}_3$ ,  $X = \text{O}$ )

向反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(20mg, 0.05mmol)的 102 $\mu\text{L}$  丙酮溶液加入 N-氯琥珀酰亚胺(6.87mg, 0.05mmol)和 0.5 $\mu\text{L}$  1N HCl。将所得混合物在室温下搅拌 18h。没有观察到反应。在相同条件下重复反应。将所得混合物在室温下搅拌 1.5h。将有机层用饱和含水碳酸氢钠和水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发, 粗化合物经过制备型 HPLC 纯化, 得到反式-N-(6,7-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(3.6mg, 17%)和反式-N-(7,8-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(1.6mg, 7%)。数据:  $(m/z) = 431 (M+H)^+$ 。

### 实施例 39

反式-N-(8-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 IV 的结构 20, 其中 R1= H, R4 = H, R5 = H, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

向反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(20mg, 0.05mmol)的 512 $\mu$ L 丙酮溶液加入 N-溴琥珀酰亚胺(9.2mg, 0.05mmol)和 0.5 $\mu$ L 1N HCl。将所得混合物在室温下搅拌 30min。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和含水碳酸氢钠和水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 得到反式-N-(8-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺, 为白色固体(31mg, 100%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.85 (m, 4H), 2.27 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.44 (d, J=8.0, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.26 (b, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.10 (dt, J=8.0, 2.0, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.30 (dt, J=8.0, 3.0, 1H), 7.35 (s, 1H). (m/z) = 477 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 40

反式-N-(2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 IV 的结构 21, 其中 R1 = R2 = R4 = R5 = H, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

向反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(100mg, 0.25mmol)的 5mL DMF 溶液加入 10mg Pd/C 10%。将悬液在 H<sub>2</sub> 气氛下振荡 2 天。将混合物过滤, 倒入水中, 用二乙醚萃取。将有机层用水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 得到反式-N-(2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(89mg, 98%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.85 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.50 (d, J= 8, 1H), 4.72 (m, 1H), 6.62 (br, 1H), 6.84-7.30 (8 arH). (m/z) = 362 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 41

反式-N-(7-氯-8-硝基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程IV的结构22, 其中R1 = H, R4 = H, R5 = H, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

在 0°C 下, 向反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(210mg, 0.53mmol)的 4mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 悬液加入硝酸(50μL, 1.10mmol)。搅拌后, 混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机层用 5%含水碳酸氢钠洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 得到反式-N-(7-氯-8-硝基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(219mg, 90%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) 1.64-1.94 (m, 3H), 2.05 (br, 1H), 3.26 (t, J = 8.0, 1H), 4.20 (d, J = 8.0, 1H), 4.35 (d, J = 8.0, 1H), 4.60 (dq, J = 8.0, 3.0, 1H) 7.15 (m, 1H), 7.11-9.21 (6 ArH). (m/z) = 443 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 42A 和 B

反式-N-(6-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(实施例 42A) (流程 V 的结构 23A, 其中 R1 = H, R4 = R5 = H, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

反式-N-(8-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(实施例 42B) (流程 V 的结构 23B, 其中 R1 = R2 = R5 = H, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

向反式-N-(2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(21mg, 0.06mmol)的 1mL 丙酮溶液加入 N-氯琥珀酰亚胺(8.52mg, 0.06mmol)和 0.67μL 1N HCl。将所得混合物在室温下搅拌 2h。将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和含水碳酸氢钠洗涤, 蒸发。粗化合物经过二氧化硅色谱处理。用庚烷/乙酸乙酯 8:2 洗脱, 得到两种化合物, 一种是反式-N-(6-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(9.8mg, 41%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.84 (m, 3H), 2.22 (m,

1H), 3.17 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.44 (d, J = 8.0, 1H), 4.69 (m, 1H), 6.48 (br, 1H), 6.90 (d, J = 8.0, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 3.0, 1H), 7.10 (dt, J = 8.0, 2.0, 1H), 7.13 (d, J = 3.0, 1H), 7.19 (d, J = 8.0, 2H), 7.29 (dt, J = 8.0, 2.0, 1H). (m/z) = 397 (M+H)<sup>+</sup>.

8-氯取代的化合物含有 6,8-二氯-取代的化合物, 经过制备型 HPLC 纯化, 得到反式-N-(8-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(1.2mg, 5%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.84 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 8.0, 3.0, 1H), 3.28 (dt, J = 8.0, 3.0, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 7.07-7.33 (7 arH), 8.07 (br, 1H). (m/z) = 397 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 实施例 43

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-8-[双(苯磺酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 VI 的结构 25, 其中 R1 = H, R4 = H, R5 = H, R11 = R12 = S(O)<sub>2</sub>Ph, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

反式-N-(8-氨基-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

向反式-N-(7-氯-8-硝基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(215mg, 0.49mmol)的 10mL 乙醇溶液加入 80μL 36% HCl 和 SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (600mg, 2.66mmol)。将所得混合物在 60°C 下搅拌 18h。冷却后, 将混合物蒸发, 溶于乙酸乙酯。向该溶液加入含水碳酸氢钠(有 Sn 盐生成)继之以代卡利特, 使混合物过滤。滤液用乙酸乙酯萃取, 将有机层用盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发得到标题化合物(194mg, 82%)。数据: (m/z) = 413 (M+H)<sup>+</sup>。

反式-2,2,2-三氟-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-8-[双(苯磺酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺(流程 VI 的结构 25, 其中 R1 = H, R4 = H, R5 = H, R11 = R12 = S(O)<sub>2</sub>Ph, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

一般方法 18: 结构 25 的胺 N-酰化为结构 26 的酰胺。

在 N<sub>2</sub> 下, 向反式-N-(8-氨基-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡

定并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(5.0mg, 0.01mmol)的 1mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 25μL 三乙胺混合物溶液加入苯磺酰氯(5μL, 0.04mmol)。将所得混合物在 40°C 下搅拌 4h。冷却后, 蒸发混合物, 粗化合物经过二氧化硅色谱纯化。用甲苯/乙酸乙酯 1:0→0:1 (梯度) 洗脱, 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-8-[双(苯磺酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(7.3mg, 83%)。数据: (m/z) = 692 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 44

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-8-[双(甲磺酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 VI 的结构 25, 其中 R1 = H, R4 = H, R5 = H, R11 = R12 = S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

使用适当的原料, 借助一般方法 18 制备该化合物, 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-8-[双(甲磺酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(6.8mg, 92%)。数据: (m/z) = 568 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 45

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-8-[(苯磺酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 VI 的结构 25, 其中 R1 = H, R4 = H, R5 = H, R11 = H, R12 = S(O)<sub>2</sub>Ph, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

在 N<sub>2</sub> 下, 向反式-N-(8-氨基-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(5.0mg, 0.01mmol)的 1mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 2μL (1.1eq)三乙胺溶液加入苯磺酰氯(10μL, 0.08mmol)。将所得混合物在 35°C 下搅拌 4h。冷却后, 蒸发混合物, 粗化合物经过二氧化硅色谱纯化。用甲苯/乙酸乙酯 1:0→0:1 (梯度) 洗脱, 得到反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-8-[(苯磺酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(2.4mg, 32%)。数据: (m/z) = 552 (M+H)<sup>+</sup>。



#### 实施例 46

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-8-基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(流程 VI 的结构 25, 其中 R1 = H, R4 = H, R5 = H, R11 = H, R12 = C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R15 = CF<sub>3</sub>, X = O)

在 5°C 和 N<sub>2</sub> 下, 向反式-N-(8-氨基-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(10.8mg, 0.03mmol)的 1mL THF 与 6μL (1.1eq)三乙胺溶液加入二碳酸二叔丁酯(20.55mg, 0.09mmol)。将所得混合物在 50°C 下搅拌 72h。冷却后, 将混合物蒸发, 经过二氧化硅色谱处理。用庚烷/乙酸乙酯 1:0→0:1(梯度)洗脱, 得到标题化合物(2.7mg, 15%)。数据: (m/z) = 512 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 47

反式-N-(6,7-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺(流程 IV 的结构 19B, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R5 = H, R15 = CH<sub>3</sub>)

向反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺(流程 II 的结构 12, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = R5 = H, R15 = CH<sub>3</sub>, X = O) (0.63g, 1.84mmol)的丙酮(15mL)溶液加入 N-氯琥珀酰亚胺(246mg, 1.84mmol)和 6N (aq) HCl (3.1mL)。将所得悬液在室温下搅拌 20h。加入第二批 N-氯琥珀酰亚胺(246mg, 1.84mmol), 随后将反应混合物在室温下搅拌 4h。将反应混合物用乙酸乙酯萃取(3x), 用饱和(aq) NaHCO<sub>3</sub> (3x)、10% (aq) NaCl (2x)洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。在减压下除去溶剂。固体经过柱色谱纯化(硅胶, 甲苯/乙醇 = 9/1)。随后经过 HPLC 纯化, 得到标题化合物(137mg, 36.4%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.55 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.94-2.20 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.11 (td, J = 12.6, 4.2, 1H), 4.39 (d, J = 1.9, 1H), 4.86 (m, 1H), 7.02-7.36 (m, 6 ArH)。

#### 实施例 48

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-N-(2-甲氧基乙基)-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 III 的结构 26, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H)

向反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(84mg, 0.28mmol)的 DMF (400 $\mu$ L)溶液加入 2-甲氧基乙醇(37 $\mu$ L, 0.39mmol)和三乙胺(47 $\mu$ L, 0.36mmol)。将所得反应混合物在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 18h。冷却下来后, 加入乙酸乙酯。混合物用饱和(aq) NaHCO<sub>3</sub> 和水洗涤。将有机层干燥, 蒸发。将粗化合物用 HPLC 纯化, 冷冻干燥, 得到标题化合物(32mg, 32%)。数据(m/z) = 359 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 49

1,1-二甲基乙基反式-2-[(7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-基)氨基]乙酸酯(流程 III 的结构 27, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H)

向反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]硫氮杂革-1-胺(200mg, 0.5mmol)的 HBr 盐的 DMF (10mL)溶液加入 DIPEA (219 $\mu$ L, 1.3mmol)和溴乙酸叔丁酯(89 $\mu$ L, 0.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 5.5h。将反应混合物倒入水中后, 用乙酸乙酯萃取(3x)。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发。粗产物经过二氧化硅纯化, 用庚烷/乙酸乙酯 8:2 洗脱, 得到纯产物(90mg, 41%)。数据: (m/z) = 431 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 50

反式-N-(6,7-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)甲酰胺(流程 VII 的结构 29)

反式-6,7-二氯-2,3,4,14b-四氢-N-(2-甲氧基乙基)-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 VII 的结构 28)

向反式-N-(6,7-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(322mg, 0.75mmol)的甲醇(28mL)与水(1.7mL)溶液加入  $K_2CO_3$  (537mg, 3.9mmol)。将反应混合物在回流温度下搅拌 2h, 然后在减压下除去甲醇。向剩余产物加入水, 水层用  $CH_2Cl_2$  萃取(3x)。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ), 蒸发得到粗标题化合物(266mg, 100%)。

反式-N-(6,7-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)甲酰胺(流程 VII 的结构 29)

将反式-6,7-二氯-2,3,4,14b-四氢-N-(2-甲氧基乙基)-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(122mg, 0.36mmol)的甲酸乙酯溶液在回流温度下搅拌过夜。在减压下除去溶剂后, 剩余产物经过制备型 LC-MS 纯化, 得到标题化合物(40mg, 30%)。数据( $m/z$ ) = 397 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

#### 实施例 51

反式-N-(6-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 IX 的结构 36, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = H, R4 = Br, R5 = H, R10 = H)

2-[(2,6-二溴苯基)亚氨基甲基]苯酚(流程 VIII 的结构 30, 其中 R2 = H)

一般方法 19: 从胺和醛生成结构 30 的亚胺。

在 Dean-Stark 设备中, 将 2,6-二溴苯胺(9g, 35.9mmol)、水杨醛(2.79mL, 35.9mmol)与对-甲苯磺酸(20mg, 0.1mmol)的甲苯(180mL)溶液加热至回流达 2h。加入一些三乙胺后, 蒸发反应混合物, 得到粗化合物 2-[(2,6-二溴苯基)亚氨基甲基]苯酚(14g, 100%)。

9-溴二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(流程 VIII 的结构 31, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = H, R4 = Br, R5 = H, R10 = H)

一般方法 20: 借助醚化作用环闭合为结构 31。

向 2-[(2,6-二溴苯基)亚氨基甲基]苯酚(14.1g, 35.9mmol)的 350mL DMSO 溶液加入  $K_2CO_3$  (9.9g, 71.8mmol)和 18-冠醚-6 (95mg,

0.36mmol)。将所得混合物在 140°C 下搅拌 1.5h，然后冷却至环境温度过夜。将混合物倒入冰-水中，用乙酸乙酯萃取(3x)。将有机溶液用水和盐水洗涤，随后干燥(MgSO<sub>4</sub>)。在真空中除去溶剂，得到粗的 9-溴二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(9.79g, 99%)。数据: (m/z) = 274 + 276 (M+H)<sup>+</sup>。

反式-6-溴-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(流程 IX 的结构 32, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = H, R4 = Br, R5 = H, R10 = H)

一般方法 21: 戊二酸酐向环状胺的加成导致结构 32 的四环的生成。

向搅拌着的 9-溴二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(9.29g, 33.9mmol)的二甲苯(9mL)溶液加入戊二酸酐(5.22g, 45.8mmol)。将混合物加热至 140°C 达 72h。加入等份乙醚和乙酸乙酯，然后过滤收集产物。在 50°C 减压下干燥晶体，得到标题化合物，为一种异构体(5.5g, 39%, 反式)。洗脱液用 2N NaOH (aq)萃取。向水层加入 3N HCl (aq)，调节 pH 至 pH 2。将水层用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，干燥。在减压下除去乙酸乙酯后得到异构体的混合物(6.1g, 47%)。数据: (m/z) = 388 + 390 (M+H)<sup>+</sup>。

(反式-6-溴-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-乙基丙基酯(流程 IX 的结构 33, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = H, R4 = Br, R5 = H, R10 = H, R22 = CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

一般方法 22: Curtius 重排和随后生成结构 33 的氨基甲酸酯。

向 反式-6-溴-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(5.1g, 13.1mmol)的甲苯(185mL)溶液加入三乙胺(3.3mL, 23.6mmol)和 DPPA (3.67mL, 17.0mmol)。将反应混合物加热至回流达 1h。随后，加入 3-戊醇(2.8mL, 26.2mmol)，继续在 110°C 下搅拌 1.5h。冷却下来后，将反应混合物倒入冰-水中，用乙酸乙酯萃取，用水和盐水洗涤，干燥(MgSO<sub>4</sub>)，蒸发，得到粗的标题化合物(7.4g, 100%)。数据: (m/z) = 473 + 475 (M+H)<sup>+</sup>。

(反式-6-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-乙基丙基酯(流程 IX 的结构 34, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = H, R4 = Br, R5 = H, R10 = H, 和 R22 = CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

一般方法 23: 借助酰胺官能度的硼烷还原作用生成结构 34。

向搅拌着的反式-(6-溴-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-乙基丙基酯(7.4g, 13.1mmol)的 THF (90mL)溶液滴加硼烷(1.0M THF 溶液, 60mL, 60mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌 1h。随后, 滴加盐酸(1N aq), 直至气体的放出停止。向混合物加入氢氧化钠溶液(2N aq), 以调节 pH 至 8。所得反应混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取液随后用水和盐水洗涤。干燥(MgSO<sub>4</sub>)后, 在减压下蒸发溶剂, 得到粗的标题化合物(7g, 100%)。数据: (m/z) = 459 + 461 (M+H)<sup>+</sup>。

反式-6-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基胺(流程 IX 的结构 35, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = H, R4 = Br, R5 = H, R10 = H)

一般方法 24: 酰胺官能度水解生成结构 35 的胺。

向反式-(6-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-乙基丙基酯加入乙酸(100mL)与溴化氢(48%, 50mL)的混合物, 在 100°C 下搅拌 1h。冷却下来后, 将反应混合物倒入冷的 1N NaOH (aq)溶液中。用乙酸乙酯萃取, 将有机层用 1N NaOH (aq) 4x、饱和 NaHCO<sub>3</sub> (aq)洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 蒸发溶剂。粗化合物经过二氧化硅纯化, 用甲苯/丙酮 9:1 洗脱, 得到标题化合物(2.4g, 53%)。数据: (m/z) = 345 + 347 (M+H)<sup>+</sup>。

反式-N-(6-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 IX 的结构 36, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = H, R4 = Br, R5 = H, R10 = H)

一般方法 25: 三氟乙酸酐向胺的加成, 得到结构 36 的三氟乙酰胺。

向反式-6-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基胺(2.4g, 6.95mmol)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL)与吡啶(10mL)的混合物中的溶液加入三氟乙酸酐(5mL, 35.4mmol)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌 0.5h。随后, 在冰浴冷却下加入水。混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 (2x)。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 蒸发, 用甲苯汽提(2x),

得到标题化合物(1.54g, 50%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO) 1.59-2.05 (m, 4H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.87 (d,  $J = 14.0$ , 1H), 4.14 (d,  $J = 10$ , 1H), 4.40-4.49 (m, 1H), 6.70-7.28 (m, 7 ArH), 9.13 (d,  $J = 10$ , 1 NH).  $(m/z) = 441 + 443 (M+H)^+$ 。

### 实施例 52

反式-N-(6-乙酰基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 X 的结构 37, 其中  $R_2 = H$ )

一般方法 26: 溴化物转化为结构 37 的乙酰基。

在  $N_2$  下, 向反式-N-(6-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(200mg, 0.45mmol) 与  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (6mg,  $9\mu\text{mol}$ ) 的甲苯(12mL)溶液加入(1-乙氧基乙烯基)-三丁基锡(182 $\mu\text{L}$ , 0.54mmol)。将反应混合物加热至回流, 搅拌 3h。在室温下缓慢加入 3N (aq) HCl, 将反应混合物搅拌另外十分钟。然后将其倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和  $NaHCO_3$  (aq) 和盐水洗涤, 干燥( $MgSO_4$ ), 蒸发溶剂。将粗产物纯化, 溶于 THF (10mL), 随后加入 3N HCl (aq) (4mL)。将混合物在室温下搅拌 1h, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和  $NaHCO_3$  和盐水洗涤, 干燥, 蒸发。经过 HPLC 纯化后, 得到标题化合物(49mg, 27%)。数据:  $^1\text{NMR}$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 1.50 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 2H), 2.50 (d,  $J = 3$ , 3H), 2.82 (m, 1H), 3.38 (dt,  $J = 12, 4$ , 1H), 4.5 (d,  $J = 3$ , 1H), 4.83 (m, 1H), 7.09-7.34 (7 ArH)。

### 实施例 53

反式-2,3,4,14b-四氢-1-[(三氟乙酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-6-甲腈(流程 X 的结构 38, 其中  $R_2 = H$ )

一般方法 27: 溴化物转化为结构 38 的氰基衍生物。

向反式-N-(6-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟-乙酰胺(700mg, 1.6mmol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮

(28mL)溶液加入氰化铜(I) (142mg, 1.6mmol), 加热至 200°C, 在 190°C 下搅拌 24h。在室温下加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 在减压下浓缩。经过二氧化硅纯化, 用庚烷/乙酸乙酯 1:1 洗脱, 得到标题化合物(450mg, 75 %)。数据: <sup>1</sup>NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.69-1.75 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.01-2.16 (m, 2H), 3.14-3.29 (m, 2H), 4.61 (d, J = 3.2, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.11-7.37 (7 ArH)。

#### 实施例 54

反式-N-(6-乙烯基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 X 的结构 39, 其中 R<sub>2</sub> = H)

一般方法 28: 溴化物转化为结构 39 的乙烯基衍生物。

向反式-N-(6-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(50mg, 0.11mmol)的甲苯(3mL)溶液加入 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和乙烯基三丁基锡(38μL, 0.13mmol)。将所得反应混合物加热至 110°C, 在 110°C 下搅拌 2h。冷却至室温后, 加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 蒸发溶剂。经过 HPLC 纯化后, 得到标题化合物(23mg, 52 %)。数据: <sup>1</sup>NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.60 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.43 (dt, J = 12, 4, 1H), 4.35 (d, J = 2.5, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.40 (d, J = 11, 1H), 5.67 (dd, J = 18, 1.8, 1H), 7.07-7.31 (7 ArH), 7.55 (NH, 1H)。

#### 实施例 55

反式-N-(2,3,4,14b-四氢-6-甲氧基-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 X 的结构 41, 其中 R<sub>2</sub> = H)

在 Dean-Stark 设备中, 向搅拌着的反式-N-(6-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(100mg, 0.22mmol)的 DMF (1.5mL)溶液加入碘化铜(I) (21mg, 0.11mmol)。随后, 加入 NaOMe (1.2mL, 1.2mmol)的甲醇溶液, 继续在 135°C 下搅拌 4h。

冷却下来后，将反应混合物倒入饱和(aq)  $\text{NH}_4\text{Cl}$  中，用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，干燥( $\text{MgSO}_4$ )，蒸发。经过 SPE-柱和 HPLC 纯化后，得到标题化合物(11mg, 13%)。数据： $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.50 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.29 (dt,  $J = 12, 3.2, 1\text{H}$ ), 3.86 (s, 3H), 4.28 (d,  $J = 3.2, 1\text{H}$ ), 4.81 (m, 1H), (Ar) 6.66 (d,  $J = 12, 1\text{H}$ ), 6.78 (d,  $J = 12, 1\text{H}$ ), 7.10 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 4H), 8.18 (m, 1H, NH)。

### 实施例 56

反式-N-(6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 IX 的结构 36, 其中  $X = \text{O}$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{F}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{Br}$ ,  $\text{R}_5 = \text{H}$ ,  $\text{R}_{10} = \text{H}$ )

2-[(2,6-二溴-4-氟苯基)亚氨基甲基]苯酚(流程 VIII 的结构 30, 其中  $\text{R}_2 = \text{F}$ )

借助一般方法 19 制备该化合物，得到粗的标题化合物(15.2g, 100%)。数据： $(m/z) = 372 + 374 + 376 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

9-溴-7-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(流程 VIII 的结构 31, 其中  $X = \text{O}$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{F}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{Br}$ ,  $\text{R}_5 = \text{H}$ ,  $\text{R}_{10} = \text{H}$ )

借助一般方法 20 制备该化合物。将反应混合物倒入冰-水后，过滤收集 9-溴-7-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(6.7g, 64%)。数据： $(m/z) = 292 + 294 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

反式-6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(流程 IX 的结构 32, 其中  $X = \text{O}$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{F}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{Br}$ ,  $\text{R}_5 = \text{H}$ ,  $\text{R}_{10} = \text{H}$ )

借助一般方法 21 制备该化合物，得到标题化合物，为仅有一种异构体的晶体(4.2g, 45%)。数据： $(m/z) = 406 + 408 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

(反式-6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-乙基丙基酯(流程 IX 的结构 33, 其中  $X = \text{O}$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{F}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{Br}$ ,  $\text{R}_5 = \text{H}$ ,  $\text{R}_{10} = \text{H}$ )。



借助一般方法 22 制备该化合物，得到标题化合物(4.6g, 100%)。数据: (m/z) = 435 + 437 (M + H)<sup>+</sup>。

反式-6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-乙基丙基酯(流程 IX 的结构 34, 其中 X = O, R1 = H, R2 = F, R3 = H, R4 = Br, R5 = H, R10 = H)。

借助一般方法 23 制备该化合物。从二乙醚中结晶，得到产物(1.2g, 30%)。数据: (m/z) = 421 + 423 (M + H)<sup>+</sup>。

反式-6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 IX 的结构 35, 其中 X = O, R1 = H, R2 = F, R3 = H, R4 = Br, R5 = H, R10 = H)

借助一般方法 24 制备该化合物，在 SPE 柱纯化后得到纯的标题化合物(2.1g, 72%)。数据: (m/z) = 363 + 365 (M + H)<sup>+</sup>。

反式-N-(6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 IX 的结构 36, 其中 X = O, R1 = H, R2 = F, R3 = H, R4 = Br, R5 = H, R10 = H)

借助一般方法 25 制备该化合物，得到标题化合物。用 HPLC 纯化后，得到 79mg (91%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.54-1.61 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.93-2.06 (m, 1H), 2.85-2.92 (dd, J = 12.2, J = 5.0, 1H), 3.27-3.35 (td, J = 12.0, J = 3.0, 1H), 4.33-4.35 (d, J = 2.2, 1H), 4.87-4.92 (m, 1H), 6.88-7.34 (6 ArH), (br, 1H). (m/z) = 459 + 461 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 57

反式-N-(6-乙酰基-8-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 X 的结构 37, 其中 R2 = F)

借助一般方法 26 制备该化合物，HPLC 纯化后得到标题化合物(103mg, 42.9%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.46-1.69 (m, 2H), 1.76-1.93 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.76-2.82 (m, 1H), 3.34-3.43 (td, J = 12.0,

3.2, 1H), 4.44-4.47 (d, J = 2.2, 1H), 4.80-4.86 (m, 1H), 6.99-7.32 (6 ArH), 8.5-8.58 (br, 1H). (m/z) = 423 (M+H)<sup>+</sup>.

### 实施例 58

反式-8-氟-2,3,4,14b-四氢-1-[(三氟乙酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-6-甲腈(流程 X 的结构 38, 其中 R2 = F)

借助一般方法 27 制备该化合物。HPLC 纯化后得到标题化合物 (78mg, 55.7%, 反式)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.65-1.72 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 3.06-3.11 (m, 1H), 3.17-3.23(td, J=8.0, J=2.0, 1H), 4.55-4.57(d,J=1.7, 1H), 4.90-4.94(m, 1H), 7.06-7.36(6 ArH), 7.47-7.56 (br, 1H). (m/z) = 406 (M+H)<sup>+</sup>.

### 实施例 59

反式-N-(6-乙烯基-8-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 X 的结构 39, 其中 R2 = F)

借助一般方法 28 制备该化合物, HPLC 纯化后得到标题化合物 (141mg, 53%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.57-1.77 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.40-3.48 (td, J = 12.0, J = 3.0, 1H), 4.27-4.30 (d, J = 2.5, 1H), 4.82-4.87 (m, 1H), 5.43-5.47 (d, J = 11.4, 1H), 5.64-5.70 (dd, J = 18.0, 1.1, 1H), 6.81-7.32 (6 ArH +1H), 7.49-7.57 (br, 1H). (m/z) = 407 (M+H)<sup>+</sup>.

### 实施例 60

反式-2,2,2-三氟-N-(8-氟-2,3,4,14b-四氢-6-甲基-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)乙酰胺(流程 X 的结构 40, 其中 R2 = F)

向反式-N-(6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(300mg, 0.65mmol)的 THF

(7mL)溶液加入二茂铁 PdCl<sub>2</sub> (10mg, 14μmol), 将反应混合物搅拌 10min。滴加氯化甲基锌(0.81mL), 然后将反应混合物加热至 60°C。3h 后, 加入二茂铁 PdCl<sub>2</sub> (20mg, 28μmol)和氯化甲基锌(0.3mL), 将反应混合物在 80°C 下加热另外一小时。在室温下加入水, 反应混合物用乙醚和水萃取。将醚溶液用盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 在减压下除去挥发物。经过 HPLC 纯化后, 得到标题化合物(108mg, 39%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.56-1.72 (m, 2H), 1.79-1.93 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.79-2.86 (m, 1H), 3.44-3.52 (td, J = 12.0, J = 3.0, 1H), 4.27-4.29 (d, J = 2.5, 1H), 4.85-4.91 (m, 1H), 6.70-7.32 (6 ArH), 7.63-7.70 (br, 1H). (m/z) = 395 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 61

反式-N-(7-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XI 的结构 46)

#### 4-溴-2-硝基-1-苯氧基苯(流程 XI 的结构 42)

在 N<sub>2</sub> 气氛下, 向苯酚(1g, 10.6mmol)的 50mL THF 溶液加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4g, 12.3mmol)。搅拌 15min 后, 加入 1,4-二溴-2-硝基苯(2.81g, 10mmol)。将所得混合物加热至回流, 在回流下搅拌过夜。加入水和乙酸乙酯, 继之以用乙酸乙酯萃取(3x)。合并有机层, 用水和盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 得到粗化合物(3.2g, 75%)。

#### 5-溴-2-苯氧基苯胺(流程 XI 的结构 43)

向 60°C 的搅拌着的 4-溴-2-硝基-1-苯氧基苯(3.1g, 9.5mmol)的水(25mL)悬液加入铁粉(3g, 53.4mmol)和乙酸(10mL)。将反应混合物加热至 80°C, 搅拌 30min。冷却至室温后, 将反应混合物过滤, 用甲苯萃取。将甲苯溶液用水(3x)和盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 得到粗化合物(2.3g, 87%)。数据: (m/z) = 264 + 266 (M+H)<sup>+</sup>。

#### N-(5-溴-2-苯氧基苯基)甲酰胺(流程 XI 的结构 44)

一般方法 29: 甲酸向胺的加成, 得到结构 44 的甲酰胺。

将 5-溴-2-苯氧基苯胺(68.4g, 260mmol)与甲酸(180mL)的混合物加

热至回流，搅拌 2h。过滤收集产物，在 50°C 减压下干燥，得到该化合物，为灰白色晶体(60g, 79%)。数据: (m/z) = 292 + 294 (M+H)<sup>+</sup>。

8-溴二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(流程 XI 的结构 45)

一般方法 30: 用 PPA 进行环的闭合，生成结构 45 的衍生物。

向 N-(5-溴-2-苯氧基苯基)甲酰胺(20g, 68.7mmol)加入 PPA (207, 5g)，将反应混合物加热至 140°C，同时剧烈搅拌 2h。冷却至室温后，将反应混合物倒入冰-水中。过滤混合物，将固体用水和 25%氨洗涤，在 50°C 减压下干燥，得到标题化合物(9.9g, 52%)。数据: (m/z) = 274 + 276 (M+H)<sup>+</sup>。

反式-7-溴-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(流程 IX 的结构 32, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = Br, R4 = H, R5 = H, R10 = H)

向搅拌着的 8-溴二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(8.1g, 29.6mmol)的二甲苯(20mL)溶液加入戊二酸酐(5.48g, 48.1mmol)。向反应混合物加入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，用 2N (aq) NaOH 萃取(3x)。向全部水层加入 2N (aq) HCl 进行中和，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。合并有机层，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，蒸发，得到标题化合物(9.7g, 85%)，为反式与顺式的混合物。数据: (m/z) = 388 + 390 (M+H)<sup>+</sup>。

反式-(7-溴-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-乙基丙基酯(流程 IX 的结构 33, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = Br, R4 = H, R5 = H, R10 = H, R22 = CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

利用一般方法 22, 使用 3-戊醇作为醇, 得到标题化合物(6.0g, 99%)。数据: (m/z) = 470 + 472 (M+H)<sup>+</sup>。

反式-(7-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-乙基丙基酯(流程 IX 的结构 34, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = Br, R4 = H, R5 = H, R10 = H, R22 = CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)

向搅拌着的反式-(7-溴-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-乙基丙基酯(6.01g, 12.7mmol)的 THF (63mL)溶液加入硼烷(1.0M THF 溶液, 55mL, 55mmol)。将所得混

合物在环境温度下搅拌 1h。随后，加入水，所得混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，蒸发。粗产物经过二氧化硅色谱处理，用庚烷/乙酸乙酯 1:1 洗脱，得到标题产物，为顺式与反式的混合物。向该混合物加入乙酸乙酯，可以通过过滤收集纯的反式产物(1.41g, 24.2%)。数据:  $(m/z) = 459 + 461 (M+H)^+$ 。

反式-7-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 IX 的结构 35, 其中  $X = O$ ,  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = Br$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = H$ ,  $R_{10} = H$ )

借助一般方法 24 制备该化合物，得到标题化合物(1.05g, 99%)。数据:  $(m/z) = 345 + 347 (M+H)^+$ 。

反式-N-(7-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XI 的结构 46)

借助一般方法 25 制备该化合物，得到标题化合物(76mg, 92%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO) 1.58-2.09 (m, 4H), 3.08 (t,  $J = 12.8$ , 1H), 3.81 (d,  $J = 14.0$ , 1H), 4.11 (d,  $J = 10.4$ , 1H), 4.38 (m, 1H), 6.83-7.28 (7 ArH), 9.13 (d,  $J = 10.0$ , 1H),  $(m/z) = 441 + 443 (M+H)^+$ 。

## 实施例 62

反式-N-(7-乙酰基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XII 的结构 47)

在  $\text{N}_2$  下，向反式-N-(7-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(100mg, 0.23mmol)与  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (3mg, 4.3 $\mu\text{mol}$ )的甲苯(6mL)溶液加入(1-乙氧基乙烯基)三丁基锡(90 $\mu\text{L}$ , 0.23mmol)。将反应混合物加热至 140 $^\circ\text{C}$ ，搅拌 3h。冷却至室温后，加入 2N (aq) HCl (450 $\mu\text{L}$ )，将反应混合物搅拌 1h。将反应用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (aq)猝灭，用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，蒸发。粗化合物经过色谱处理，用庚烷/乙酸乙酯 1:1 洗脱。经过 HPLC 纯化，得到标题化合物(43mg, 47%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO) 1.60-2.09 (m, 4H), 3.21 (t,  $J = 11.2$ , 1H), 3.90 (d,  $J =$

14.0, 1H), 4.16 (d, J = 10.4, 1H), 4.44 (m, 1H), 7.04-7.54 (m, 10H), 9.20 (d, J = 10.0, 1H). (m/z) = 405 (M+H)<sup>+</sup>.

### 实施例 63

反式-2,3,4,14b-四氢-1-[(三氟乙酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-7-甲腈(流程 XII 的结构 48)

借助一般方法 27 制备该化合物, 得到标题化合物(491mg, 50%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) 1.58-2.09 (m, 4H), 3.16 (t, J = 13.2, 1H), 3.96 (d, J = 13.6, 1H), 4.18 (d, J = 10.4, 1H), 4.47(m,1H),7.06-7.53(m, 7 ArH), 9.18(d, J=9.6, 1H).(m/z)=388(M+H)<sup>+</sup>.

### 实施例 64

反式-N-(7-乙烯基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XII 的结构 49)

借助一般方法 28 制备该化合物, 得到标题化合物(15mg, 34%)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) 1.59-2.07 (m, 4H), 3.14 (t, J=12, 1H), 3.90 (d, J=13.6, 1H), 4.23 (d, J=10.0, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.15 (d, J=12.0, 1H) 5.50 (d, J=18.4, 1H) 6.60 (q, 1H) 6.84-7.26 (m, 7 ArH), 9.17 (d, J=9.6, 1H). (m/z) = 389 (M+H)<sup>+</sup>

### 实施例 65

反式-2,2,2-三氟-N-[2,3,4,14b-四氢-7-[(苯甲基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基]乙酰胺(流程 XII 的结构 50)

向反式-N-(7-溴-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.5g, 1.1mmol)的 DME (16mL)溶液加入 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (12.5mg, 13.5μmol)、2-(二叔丁膦基)联苯(25mg, 80μmol)、叔丁醇钠(218mg, 2.3mmol)和苄胺(243mg, 2.3mmol)。将所得反应混合物加热至 75°C, 在该温度下搅拌 48h。将反应混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (aq) 猝灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发。粗产物经过色谱处理, 用庚烷/乙酸乙酯 8:2 洗脱, 用 HPLC 纯化,

得到标题化合物(21mg, 32%)。数据:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO) 1.54-2.02 (m, 4H), 2.95 (t,  $J=9.2$ , 1H), 3.68 (d,  $J=14.0$ , 1H), 4.02 (d,  $J=10.0$ , 1H), 4.17 (d,  $J=6.0$ , 2H), 4.37 (m, 1H), 5.90-7.33 (12 ArH, 1 NH), 9.11 (d,  $J=10.0$ , 1H). ( $m/z$ ) = 468 (M+H) $^+$

### 实施例 66

反式-N-(7-氨基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XII 的结构 51)

向反式-2,2,2-三氟-N-[2,3,4,14b-四氢-7-[(苯甲基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基]乙酰胺(944mg, 2.0mmol)的乙醇(16mL)溶液加入 Pd/C 10% (111mg)和 4M HCl 的二噁烷溶液(778 $\mu\text{L}$ , 3.11mmol)。使所得反应混合物在 3bar 下氢化 6h。将反应混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (aq)猝灭,用乙醇稀释。通过代卡利特过滤和用乙酸乙酯彻底洗涤后,在真空中除去挥发物。一部分粗产物用 HPLC 纯化,得到标题化合物(29mg, 53%)。数据( $m/z$ ) = 378 (M+H) $^+$ 。

### 实施例 67

反式-N-[2,3,4,14b-四氢-7-[(1-氧代丙基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基]-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XII 的结构 52)

向反式-N-(7-氨基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(50mg, 0.13mmol)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL)溶液加入丙酰氯(11 $\mu\text{L}$ , 0.13mmol)和三乙胺(20 $\mu\text{L}$ , 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1.5h。将反应混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (aq)猝灭,用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将有机层干燥,蒸发。粗产物经过二氧化硅和 HPLC 纯化,得到标题化合物(27mg, 48%)。数据( $m/z$ ) = 434 (M+H) $^+$ 。

### 实施例 68

反式-N-(12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XIII 的结构 55)

4-溴-2-[(4-溴-2-氟苯基)亚甲基]苯酚(流程 XIII 的结构 53)

将 5-氟-2-羟基苯胺(9.8g, 48mmol)和 4-溴-2-氟苯甲醛(7.0g, 48mmol)溶于乙醇(400mL)。将反应混合物加热至 60°C, 搅拌 1h。随后蒸发乙醇, 得到标题化合物(17.4g, 100%)。

3-溴-8-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(流程 XIII 的结构 54)

向 4-溴-2-[(4-溴-2-氟苯基)亚甲基]苯酚(17.4g, 48.5mmol)的 DMSO (200mL)溶液加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.4g, 97.1mmol)。将所得反应混合物在 140°C 下搅拌 1h。在 45°C 下加入水。过滤收集产物, 为灰白色固体。将固体用水洗涤, 溶于乙酸乙酯, 用饱和(aq) NaCl 洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。蒸发挥发物, 得到标题化合物(14.3g, 95.5%)。

反式-12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(流程 IX 的结构 32, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = 12-Br, R10 = H)

借助一般方法 21 制备该化合物, 得到晶体, 为顺式与反式的 1/1 混合物(16.4g, 83.6%), 萃取洗脱液后, 也得到顺式与反式的 1/1 混合物(1.91g, 9.7%)。

反式-(12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-甲基乙基酯(流程 IX 的结构 33, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = 12-Br, R10 = H, R22 = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

向 反式-12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(18.3g, 43.3mmol)的甲苯溶液加入三乙胺(10.8mL, 77.9mmol)和 DPPA (12.2mL, 56.3mmol)。将反应混合物加热至回流达 3h。在 100°C 下, 加入 2-丙醇(6.6mL, 86.5mmol), 继续在 110°C 下搅拌 3h。将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 得到粗的标题化合物(25.4g, 100%), 为顺式与反式异构体的 20:80 混合物。数据: (m/z) = 479 + 481 (M + H)<sup>+</sup>。

反式-(12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-甲基乙基酯(流程 IX 的结构 34, 其中 X = O,



$R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = 12-Br, R10 = H, R22 = CH(CH_3)_2$

向反式-(12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-甲基乙基酯(25.4g, 43.3mmol)的 THF 溶液滴加入硼烷(1.0M THF 溶液, 216.5mL, 216.5mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌 1h。向混合物加入水, 直至气体的放出停止。加入更多的水, 过滤收集产物。将固体在 40°C 减压下干燥 48h, 得到晶体, 为反式(86%)与顺式(14%)的混合物。滤液用  $CH_2Cl_2$  萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ), 蒸发, 得到粗产物(9.5g, 47.2%), 为异构体的混合物, 顺式/反式= 1/2。向上述晶体加入  $CH_2Cl_2$ , 过滤收集纯的反式异构体(5.9g, 29.3%), 在减压下干燥。浓缩洗脱液, 得到顺式与反式产物的混合物(7.9g, 39.2%)。数据:  $(m/z) = 465 + 467 (M + H)^+$ 。

反式-12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 VIII 的结构 35, 其中  $X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = 12-Br, R10 = H$ )

向反式-(12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-甲基乙基酯(5.9g, 12.7mmol, 纯的反式异构体)加入乙酸(30mL)与溴化氢(48%, 15mL)的混合物, 在 100°C 氮下搅拌 1h。冷却下来后, 过滤收集产物, 溶于  $CH_2Cl_2$ 。将有机层用 2N NaOH (aq)、饱和  $NaHCO_3$  (aq)、盐水洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ), 蒸发, 得到标题化合物(4.0g, 83%)。

反式-N-(12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XIII 的结构 55)

借助一般方法 25 制备该化合物, 得到标题化合物(2.45g, 90%)。数据:  $^1H-NMR$  (400MHz, DMSO) 1.6-1.86 (m, 4H), 2.1 (m, 1H), 3.12 (td,  $J = 2.8, 13.4, 1H$ ), 3.86 (d,  $J = 14, 1H$ ), 4.12 (d,  $J = 10.4, 1H$ ), 4.4 (m, 1H), 6.73-7.49 (6 ArH), 9.21 (d,  $J = 10, 1NH$ )。  $(m/z) = 475 + 477 (M + H)^+$ 。

## 实施例 69

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1-[(三氟乙酰基)氨基]-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-12-甲腈(流程 XIV 的结构 56)

借助一般方法 27 制备该化合物, 得到标题化合物(4.7mg, 3.5%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO) 1.60-1.88 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 3.14 (td, J = 3.2, 13.2, 1H), 3.85 (d, J = 13.6, 1H), 4.21 (d, J = 10, 1H), 4.4 (m, 1H), 6.77-7.70 (7 ArH), 9.26 (d, J = 9.6, 1 NH)。

### 实施例 70

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢 12-甲基-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XIV 的结构 57)

向 反式-N-(12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(80mg, 0.17mmol)的 THF (2mL)溶液加入二茂铁  $\text{PdCl}_2$  (5mg, 7 $\mu\text{mol}$ ), 将反应混合物搅拌 5min。滴加氯化甲基锌, 然后将反应混合物加热至 60°C, 在 60°C 下搅拌过夜。将混合物倒入饱和(aq)  $\text{NH}_4\text{Cl}$  中, 用乙酸乙酯萃取(3x)。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发。经过二氧化硅和 HPLC 纯化后, 得到标题化合物 (13.2mg, 19%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO) 1.60-1.85 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.11 (td, J = 2.8, 13.2, 1H), 3.85 (d, J = 14, 1H), 4.10 (d, J = 10, 1H), 4.40 (m, 1H), 6.69-7.10 (6 ArH), 9.16 (d, J = 10, 1H)。

### 实施例 71

反式-N-(12-溴-6,7-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XIV 的结构 58)

向 反式-N-(12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(100mg, 0.21mmol)的丙酮悬液加入 NCS (28.7mg, 0.21mmol)和 6N (aq) HCl (0.4mL, 2.4mmol)。将所得反应混合物搅拌过夜。加入第二部分 NCS (28.7mg, 0.21mmol), 继续搅拌过夜。加入更多的 NCS (28.7mg, 0.21mmol), 继续搅拌 5h。将反

应混合物倒入饱和(aq) NaHCO<sub>3</sub> 中, 用乙酸乙酯萃取(2x)。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发。粗产物用 HPLC 纯化后, 得到三种产物: 反式-N-(12-溴-6,7-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XIII 的结构 53) (13.9mg, 13%)、反式-N-(12-溴-7,8-二氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(15.7mg, 14.1%)和反式-N-(12-溴-6,7,8-三氯-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(20.4mg, 17.8%)。数据(结构 53): <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) 1.55 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 3.20 (t, J = 12, 1H), 3.46 (d, J = 14, 1H), 4.30 (d, J = 8.8, 1H), 4.45 (br.s, 1H), 7.16-7.55 (6 ArH), 9.26 (d, J = 6, 1 NH)。

#### 实施例 72

反式-N-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XV 的结构 61, 其中 R5 = 11-F, R10 = H)

4-溴-2-[(2,3-二氟苯基)亚甲基]苯酚(流程 XV 的结构 59, 其中 R5 = 3-F 和 10 = H)

向搅拌着的 5-氯-2-羟基苯胺(0.72g, 5mmol)的乙醇(5mL)溶液加入 2,3-二氟苯甲醛(0.55mL, 5mmol)。在几分钟内, 有固体生成, 加入更多的乙醇(10mL)。过滤分离固体, 干燥, 得到标题化合物(1.09g, 81%)。

8-氯-4-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(流程 XV 的结构 60, 其中 R5 = 4-F, R10 = H)

将 4-溴-2-[(2,3-二氟苯基)亚甲基]苯酚(1.09g, 4.1mmol)的 DMSO (2.4mL)与二乙胺(1.2mL)溶液在 160°C 微波炉中加热。5 分钟后, 使反应混合物冷却, 加入水。过滤, 干燥, 得到标题化合物(0.59g, 57%)。

反式-7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(流程 IX 的结构 32, 其中 X = O, R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = 11-F, R10 = H)

将 8-氯-4-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(0.59g, 2.4mmol)与戊二酸酐(0.36g, 3.2mmol)的二甲苯(1.3mL)溶液在 140°C 下搅拌。72 小时后,使反应混合物冷却至室温,加入乙醚。过滤,得到固体物质。将该固体溶于乙酸乙酯,用含水 2N 氢氧化钠萃取。向水性萃取液加入 3N 盐酸直至 pH 3,随后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液用水和盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),浓缩,得到标题化合物(0.44g, 50%)。

反式-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-甲基乙基酯(流程 IX 的结构 33,其中  $X = \text{O}$ ,  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = 11\text{-F}$ ,  $R_{10} = \text{H}$ ,  $R_{22} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

对反式-7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(0.44g, 1.2mmol)应用一般方法 22,并且使用 2-丙醇代替 3-戊醇,得到反式-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-甲基乙基酯(0.63g, 82%)。

反式-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-甲基乙基酯(流程 IX 的结构 34,其中  $X = \text{O}$ ,  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = 11\text{-F}$ ,  $R_{10} = \text{H}$ ,  $R_{22} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

对反式-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-甲基乙基酯(0.63g, 0.98mmol)应用一般方法 23,得到粗的标题化合物。经过硅胶柱色谱纯化,用庚烷/乙酸乙酯= 4/1 洗脱,得到标题化合物(0.14g, 35%)。

反式-7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 VIII 的结构 35,其中  $X = \text{O}$ ,  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = 11\text{-F}$ ,  $R_{10} = \text{H}$ )

对反式-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸 1-甲基乙基酯(0.14g, 0.35mmol)应用一般方法 24,得到粗的标题化合物。经过硅胶柱色谱纯化,用庚烷/乙酸乙酯洗脱,得到反式-7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]

吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(0.14g, 35%)。

反式-N-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XV 的结构 61, 其中 R5 = 11-F 和 R10 = H)

按照一般方法 25 制备, 使用反式-7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(94mg, 0.29mmol), 得到粗的标题化合物。该化合物经过硅胶柱色谱纯化, 用庚烷/乙酸乙酯洗脱, 继之以硅胶柱色谱纯化, 用甲苯/乙酸乙酯= 9/1 洗脱, 得到标题化合物(58mg, 48%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO d6) 1.60-1.92 (m, 3H), 1.99-2.07 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.90 (br.d, J = 14, 1H), 4.19 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 3, 9, 1H), 6.98-7.11 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 1H), 9.22 (d, J = 9, 1H)。

#### 实施例 73

反式-N-(7-氯-14-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XV 的结构 61, 其中 R5 = 14-F 和 R10 = H)

按照实施例 72 关于反式-N-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺所述工艺进行制备, 从 2,6-二氟苯甲醛(0.54mL, 5mmol)开始, 得到粗的标题化合物。该化合物经过硅胶柱色谱纯化, 用庚烷/乙酸乙酯洗脱, 再经过硅胶柱色谱纯化, 用甲苯/乙酸乙酯= 9/1 洗脱, 最后从乙腈中结晶, 得到标题化合物(136mg, 6%总收率)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO d6) 1.57-1.76 (m, 2H), 1.89-2.04 (m, 2H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.93(br.d J=14, 1H), 4.42(d, J=10, 1H), 4.52-4.62(m, 1H), 6.74(dd, J=9, 3, 1H), 6.95-7.16(m, 4H), 7.27-7.33(m, 1H), 9.30(d, J=9, 1H)。

#### 实施例 74

反式-N-(7-氯-12-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并

[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XV 的结构 61, 其中 R5 = 12-F 和 R10 = H)

按照实施例 72 关于反式-N-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺所述工艺进行制备, 从 2,4-二氟苯甲醛(0.55mL, 5mmol)开始, 得到粗的标题化合物。该化合物经过硅胶柱色谱纯化, 用庚烷/乙酸乙酯洗脱, 再经过 Luna 柱(10 $\mu$ C(18(2), 250x50mm) HPLC 纯化, 使用乙腈/水至乙腈梯度洗脱 30 分钟, 流速 50mL/min, 得到标题化合物(62mg, 3%总收率)。数据: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO d6) 1.59-1.86 (m, 3H), 1.98-2.06 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.87 (br.d, J = 13, 1H), 4.13 (d, J = 10, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8, 3, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.12-7.23 (m, 3H), 9.18 (d, J = 9, 1H)。

#### 实施例 75

反式-N-(7-氯-12,13-二氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XV 的结构 61, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = 12-F, R10 = 13-F)

4-溴-2-[(2,4,5-三氟苯基)亚甲基]苯酚(流程 XV 的结构 59, 其中 R5 = 4-F, R10 = 5-F)

向搅拌着的 5-氯-2-羟基苯胺(0.72g, 5mmol)的乙醇(5mL)溶液加入 2,4,5-三氟苯甲醛(0.56mL, 5mmol)。在数分钟内有固体生成, 加入更多的乙醇(10mL)。过滤分离固体, 干燥, 得到所需产物(1.17g, 82%)。

8-氯-2,3-二氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(流程 XV 的结构 60, 其中 R5 = 3-F, R10 = 2-F)

将 4-溴-2-[(2,4,5-三氟苯基)亚甲基]苯酚(1.17g, 4.1mmol)的 DMSO (2.4mL)与 N,N-二异丙基乙胺(1.2mL)溶液在 160°C 微波炉中加热。5 分钟后, 使反应混合物冷却, 加入水。过滤, 干燥, 得到标题化合物(1.03g, 95%)。

反式-N-(7-氯-12,13-二氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并

[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XV 的结构 61, 其中 R5 = 12-F 和 R10 = 13-F)

将实施例 72 关于从中间体 8-氯-4-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(流程 XV 的结构 60)开始制备反式-N-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XV 的结构 61, 其中 R5 = 11-F, R10 = H)所述工艺应用于 8-氯-2,3-二氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(流程 XV 的结构 60, 其中 R5 = 3-F 和 R10 = 2-F) (1.03g, 3.87mmol)。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 用甲苯/乙酸乙酯= 9/1 洗脱, 得到标题化合物(44mg, 3%总收率)。数据:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
1.66(dq, J=12, 4.5, 1H), 1.80-1.92(m, 2H), 2.28-2.34(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.86(m, 1H), 4.30(d, J=10, 1H), 4.66(m, 1H), 6.02(m, 1H), 6.59(m, 1H), 6.72(dd, J=8.8 3.2, 1H), 6.79(m, 1H), 6.90(d, J=3.2, 1H), 7.02(d, J=8, 1H).

#### 实施例 76

反式-N-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XVI 的结构 67)

4-氯-N-甲基-2-硝基-N-苯基苯胺(流程 XVI 的结构 62)

将 4-氯-1-氟-2-硝基苯(20.0g, 0.11mol)和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.7g, 0.11mol)溶于 N-甲基苯胺(37mL, 0.34mol), 随后加热至 180°C。5h 后, 将反应混合物冷却至室温, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (750mL)稀释, 用 H<sub>2</sub>O (500mL)、aq.柠檬酸(5%, 500mL)和盐水(500mL)洗涤。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 在减压下浓缩。残余的油经过二氧化硅色谱处理(环己烷/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9/1, v/v), 得到标题化合物, 含有~30%原料。随后将化合物在冷己烷中搅拌, 过滤所生成的红色晶体, 得到纯的结晶性产物(16.5g, 57%收率)。数据: 熔点: 59-62°C, R<sub>f</sub> 0.65 (环己烷/乙酸乙酯, 4/1, v/v)。

4-氯-N<sup>1</sup>-甲基-N<sup>1</sup>-苯基苯-1,2-二胺(流程 XVI 的结构 63)

向 4-氯-N-甲基-2-硝基-N-苯基苯胺(12.5g, 46.3mmol)的乙醇(250mL)溶液加入 SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (37.5g, 0.17mol)。将溶液加热至 40°C,

搅拌 6h。在真空中浓缩反应混合物，随后用乙酸乙酯(500mL)稀释，用 H<sub>2</sub>O (500mL)、冷的(0°C) NaOH 水溶液(1M, 200mL)、H<sub>2</sub>O (500mL)和盐水(500mL)洗涤。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤，在减压下浓缩。将粗化合物装上二氧化硅柱，用庚烷/乙酸乙酯(8/2, v/v)洗脱，得到标题化合物(9.3g, 87%收率)。数据: Rf 0.65 (庚烷/乙酸乙酯, 7/3, v/v), (m/z) = 233 (M+H)<sup>+</sup>。

N-[5-氯-2-(甲基苯氨基)苯基]甲酰胺(流程 XVI 的结构 64)

将 4-氯-N<sup>1</sup>-甲基-N<sup>1</sup>-苯基苯-1,2-二胺(9.3g, 40.1mmol)溶于甲酸(60mL)，加热至回流。2h 后，在真空中浓缩反应混合物。将残余物溶于乙酸乙酯(500mL)，用 aq. NaHCO<sub>3</sub> (5%, 500mL)洗涤。将有机层干燥，过滤，在减压下浓缩。残余的油经过二氧化硅色谱处理(环己烷/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9/1, v/v)，得到纯的标题化合物(10.4g, 100%收率)。数据: Rf 0.25 (庚烷/乙酸乙酯, 3/1, v/v). (m/z) = 261 (M+H)<sup>+</sup>。

3-氯-5-甲基-5H-二苯并[b,f][1,4]二氮杂革(流程 XVI 的结构 65)

向三颈烧瓶中加入 PPA (150g)，随后加热至 120°C，剧烈搅拌。历经 90 分钟滴加 POCl<sub>3</sub> (注意: 发泡)，然后分连续 4 批向反应混合物加入甲酰胺(10.4g, 40.1mmol)。将反应混合物在 120°C 下搅拌 2h，然后冷却至室温。向反应混合物小心地加入 aq. NaHCO<sub>3</sub> (300mL)，进一步加入 NaHCO<sub>3</sub> (s)中和反应混合物直至 pH ~8。随后，加入乙酸乙酯(1L)，过滤除去盐。将有机层用 H<sub>2</sub>O (500mL)和盐水(500mL)洗涤，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤，在真空中浓缩。经过硅胶柱色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯, 8/2, v/v)，得到纯的 3-氯-5-甲基-5H-二苯并[b,f][1,4]二氮杂革(8.8g, 91%收率)。 (m/z) = 243 (M+H)<sup>+</sup>。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基-4-氧代二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-羧酸(流程 IX 的结构 32, 其中 X = N(Me), R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H, R10 = H)

将 3-氯-5-甲基-5H-二苯并[b,f][1,4]二氮杂革(1.0g, 4.1mmol)与戊二酸酐(0.64g, 5.6mmol)的二甲苯(2.5mL)溶液在 140°C 下搅拌。48 小时后，使反应混合物冷却至室温，加入乙醚。过滤，得到标题化合物(1.1g,



72%), 为固体。

反式-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基-4-氧代二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 IX 的结构 33, 其中 X = N(Me), R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H, R10 = H, R22 = CH<sub>3</sub>)

将一般方法 22 应用于反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基-4-氧代二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-羧酸(1.1g, 3.0mmol), 使用甲醇作为醇, 得到粗的标题化合物(1.4g, 100%), 无需进一步纯化即可用于下一合成步骤。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 IX 的结构 34, 其中 X = N(Me), R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H, R10 = H, R22 = CH<sub>3</sub>)

将一般方法 23 应用于反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基-4-氧代二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(1.4g, 100%), 得到粗的标题化合物。将该残余物用乙醚研制, 得到标题化合物(0.67g, 61%), 为固体。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-胺(流程 IX 的结构 35, 其中 X = N(Me), R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H, R10 = H)

将一般方法 24 应用于反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(0.67g, 1.8mmol), 得到粗的标题化合物, 为在乙酸乙酯(100mL)中的溶液。在 5°C 下贮存 16 小时后, 有固体物质生成。分离该固体(0.15g, 21%), 浓缩母液。残余物用乙醚研制。过滤除去所得固体, 浓缩滤液, 得到另外的标题化合物(0.32g, 56%)。两份标题化合物无需进一步纯化即可用于下一步。

反式-N-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XVI 的结构 67)

按照一般方法 25 制备, 使用反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-胺(0.25g, 0.69mmol), 得到粗的标题化合物。将该残余物用乙醚研制, 得到标题化合物(0.17g, 60%),

为固体。数据： $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.62-1.89 (m, 3H), 2.27 (dq,  $J = 5.0, 5.0, 12.4$ , 1H), 3.20 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.07 (br, 1 NH), 6.71-7.27 (m, 7 ArH)。

#### 实施例 77

反式-[(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基]乙酸(流程 XVI 的结构 69)

乙基反式-[(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基]乙酸酯(流程 XVI 的结构 68)

向反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基胺(100mg, 0.25mmol)的 DMF (2mL)悬液加入溴乙酸乙酯(56 $\mu\text{L}$ , 0.51mmol)和三乙胺(107 $\mu\text{L}$ , 0.76mmol)。将所得反应混合物加热至  $60^\circ\text{C}$ , 搅拌 5h。将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(3x)。有机层用饱和(aq)  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤。干燥( $\text{MgSO}_4$ )后, 在减压下除去溶剂。粗产物经过二氧化硅纯化, 用庚烷/乙酸乙酯 8:2 洗脱, 得到 80mg (80%)标题化合物。

反式-[(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基]乙酸(流程 XVI 的结构 69)

向乙基反式-[(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-10-甲基二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基]乙酸酯(35mg, 0.09mmol)的二噁烷(1mL)溶液加入 4N (aq)  $\text{NaOH}$  (250 $\mu\text{L}$ )。将反应混合物在  $65^\circ\text{C}$  下搅拌 1.5h。将其用水(25mL)稀释, 然后用 2N (aq)  $\text{HCl}$  调节 pH 至 pH 2。将混合物用乙酸乙酯萃取(2x), 用水和盐水洗涤, 干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 蒸发。粗产物用 LC-MS 纯化, 得到标题化合物(4mg, 12%)。数据( $m/z$ ) = 372 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

#### 实施例 78

反式-N-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XVII 的结构 75)

2-[(4-氯-2-硝基苯基)氨基]苯甲酸(流程 XVII 的结构 70)

在 Dean-Stark 设备中，将 4-氯-1-氟-2-硝基苯(20g, 114mmol)与邻氨基苯甲酸(17.4g, 127mmol)的戊醇(250mL)溶液加热至 120°C。加入铜(126mg, 2mmol)，继之以碳酸钾(12.7g, 92mmol)。将所得反应混合物在 120°C 下搅拌 0.5h，在 140°C 下搅拌 2h。随后，加入水和 1N (aq.) NaOH 以溶解产物。然后调节 pH 至 pH 5，水层用乙酸乙酯萃取(3x)。合并有机层，用水和盐水洗涤，干燥，蒸发。向所得产物加入乙醇。过滤乙醇混合物，收集标题化合物(14.4g, 43%)。

2-[(2-氨基-4-氯苯基)氨基]苯甲酸(流程 XVI 的结构 71)

向 2-[(4-氯-2-硝基苯基)氨基]苯甲酸(12.8g, 43.7mmol)的乙酸乙酯(300mL)溶液加入披铂硫化物木炭 5%。使反应混合物在 2bar 下氢化 5h。通过代卡利特过滤后，用乙酸乙酯洗涤，在减压下除去溶剂，得到标题化合物(11.8g, 100%)。

8-氯-5,10-二氢二苯并[b,f][1,4]二氮杂革-11-酮(流程 XVII 的结构 72)

在 Dean-Stark 设备中，将 2-[(2-氨基-4-氯苯基)氨基]苯甲酸(11.8g, 45mmol)的二甲苯(150mL)溶液加热至回流。将反应混合物在回流温度下搅拌 31h。在真空中除去二甲苯后，得到标题化合物。仍然有原料存在。因此将产物再次溶于二甲苯(150mL)，在 Dean-Stark 设备中继续在回流温度下搅拌过夜。在减压下除去二甲苯后，得到标题化合物(12.4g, 50.6mmol)。

8-氯-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f][1,4]二氮杂革(流程 XVII 的结构 73)

将 THF (250mL)冷却至 0°C，然后分批加入 LiAlH<sub>4</sub> (6.7g, 177mmol)。随后，分批加入 8-氯-5,10-二氢二苯并[b,f][1,4]二氮杂革-11-酮(12.4g, 45mmol)，继之以 THF (100mL)。将所得反应混合物加热至回流，在回流温度下搅拌过夜。将混合物冷却至 0°C 后，滴加饱和(aq) Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。继续搅拌 15 分钟，然后通过代卡利特过滤反应混合物。在减压下除去挥发物，得到粗产物。向粗产物加入甲苯与乙酸乙酯的混合物。过滤收集固体物质(5.4g, 52%)，继之以在 40°C 减压下干燥过夜。

8-氯-5H-二苯并[b,f][1,4]二氮杂革(流程 XVII 的结构 74)

向 8-氯-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f][1,4]二氮杂革(8.75g, 37.9mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (375mL) 溶液加入  $\text{MnO}_2$  (14.5g, 166mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1.5h。通过代卡利特过滤后, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤, 在真空中除去挥发物。将粗产物溶于乙醇(250mL), 然后加入 2N (aq)  $\text{NaOH}$  (20mL)。将该混合物在室温下搅拌 2.5h。将反应混合物通过代卡利特过滤, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤。在减压下除去溶剂后, 将残余物溶于乙醇(350mL)。加入  $\text{NaOH}$  (2N, 20mL), 将混合物搅拌 3h。加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取(3x)。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 蒸发, 得到标题化合物(8.9g, 38.9mmol)。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-4-氧代二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-羧酸(流程 IX 的结构 32, 其中  $X = \text{N}(\text{H})$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_5 = \text{H}$ ,  $\text{R}_{10} = \text{H}$ )

借助一般方法 21 制备该化合物, 在反应混合物的酸/碱萃取后, 得到粗的标题化合物(4.4g, 34%)。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢-4-氧代二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 IX 的结构 33, 其中  $X = \text{N}(\text{H})$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_5 = \text{H}$ ,  $\text{R}_{10} = \text{H}$ ,  $\text{R}_{22} = \text{CH}_3$ )

借助一般方法 22 制备该化合物。使用甲醇作为醇, 得到粗的标题化合物(437mg, >100%)。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 IX 的结构 34, 其中  $X = \text{N}(\text{H})$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_5 = \text{H}$ ,  $\text{R}_{10} = \text{H}$ ,  $\text{R}_{22} = \text{CH}_3$ )

借助一般方法 23 制备该化合物, 得到粗的标题化合物(0.51g, 100%)。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-胺(流程 IX 的结构 35, 其中  $X = \text{N}(\text{H})$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_5 = \text{H}$ ,  $\text{R}_{10} = \text{H}$ )

向反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(0.51g, 0.95mmol)的乙二醇(6mL)溶液加入

KOH (0.37g, 6.6mmol)。将反应混合物加热至 100°C, 在 140°C 下搅拌过夜。反应混合物冷却后, 加入水和乙酸乙酯。混合物用乙酸乙酯萃取 (3x)。将有机层用水和盐水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发, 得到粗产物(350mg, 100%)。

反式-N-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XVII 的结构 75)

向反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氢二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]二氮杂革-1-胺(流程 IX 的结构 35, 其中 X = N(H), R1 = H, R2 = H, R3 = Cl, R4 = H, R5 = H, R10 = H) (350mg, 1.17mmol)的甲醇(22mL)与三乙胺(0.7mL)溶液加入三氟乙酸乙酯(1.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌 3h。加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取(3x)。将有机层用盐水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发。经过二氧化硅纯化, 用庚烷/乙酸乙酯 6:4 洗脱, 得到标题化合物(90mg, 19%)。数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.69 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.79 (s, 1H, NH), 6.62 (d, J = 8.2, 1H), 6.75 (dd, J = 7.8, 1H), 6.89 (t, J = 7.8, 1H), 6.91 (dd, J = 8.2, J = 2.7, 1H), 7.10 (d, J = 2.7, 1H), 7.18 (t, J = 7.8, 1H), 7.24 (d, J = 7.8, 1H)。

#### 实施例 79A 和 B

(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,14b $\alpha$ )-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-2-甲基-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XVIII 的结构 86)

(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,14b $\alpha$ )-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-2-甲基-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XVIII 的结构 87)

N-(5-氯-2-苯氧基苯基)甲酰胺(流程 XVIII 的结构 76)

借助一般方法 29, 从 5-氯-2-苯氧基苯胺生成该化合物, 得到 N-(5-氯-2-苯氧基苯基)甲酰胺(29.5g, 94%)。 (m/z) = 248 (M+H)<sup>+</sup>。

8-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(流程 XVIII 的结构 77)

借助一般方法 30 生成该化合物, 得到 8-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂革(24.5g, 89%)。 (m/z) = 230 (M+H)<sup>+</sup>。

反式-7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-羧酸(流程 XVIII 的结构 78)

使用 3-甲基戊二酸酐(4), 借助一般方法 21 生成该化合物。从二乙醚中结晶, 得到两种异构体的混合物(1/1) (2.2g, 66%)。( $m/z$ ) = 358 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

反式-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-4-氧代-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 XVIII 的结构 79)

使用甲醇作为醇, 借助一般方法 22 生成该化合物, 得到粗的标题化合物(2.6g, >100%)。( $m/z$ ) = 387 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

反式-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 XVIII 的结构 80, 81 和 82)

借助一般方法 23 生成该化合物。粗产物经过色谱处理, 用庚烷/乙酸乙酯 6:4 洗脱, 得到(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,14b $\alpha$ )-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 XVII 的结构 82) (301mg, 11%, 反式)以及两种其他异构体(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,14b $\alpha$ )-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 XVIII 的结构 80)与(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,14b $\beta$ )-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 XVIII 的结构 81)的混合物(1.6g, 63%, 反式与顺式)。(m/z) = 373 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

反式-7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 XVIII 的结构 83 和 84)

借助一般方法 24 生成该化合物, 从(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,14b $\alpha$ )-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 XVII 的结构 80)与(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,14b $\beta$ )-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯(流程 XVII 的结构 81)的混合物开始, 得到两种异构体(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,14b $\alpha$ )-7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 XVII 的结构 83)与(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,14b $\beta$ )-7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-

二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 XVII 的结构 84)的混合物(1.3g, 96%)。

(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,14b $\alpha$ )-7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-胺(流程 XVII 的结构 85)

借助一般方法 24, 从(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,14b $\alpha$ )-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氢-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)氨基甲酸甲基酯生成该化合物, 得到标题化合物(流程 XVII 的结构 85) (130mg, 51%, 反式)。

(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,14b $\alpha$ )-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-2-甲基-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XVII 的结构 86)

从化合物 85 开始, 借助一般方法 25 生成该化合物, 得到标题化合物。用 HPLC 纯化后得到(53mg, 31%, 反式)。数据:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.02-1.04 (d,  $J=6.4$ , 3H), 1.58 (m, 1H), 1.78 (m, 1H); 1.98 (m, 1H), 3.22-3.31 (td,  $J=12.2$ ,  $J=2.2$ , 1H), 3.91 (m, 1H), 4.13-4.18 (d,  $J=10.0$ , 1H), 4.23-4.30 (t,  $J=10.0$ , 1H), 6.64-7.27 (7 ArH). (m/z) = 411 (M+H) $^+$ .

(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,14b $\alpha$ )-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氢-2-甲基-1H-二苯并[b,f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂革-1-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(流程 XVII 的结构 87)

从异构体 83 与 84 的混合物开始, 借助一般方法 25 生成该化合物, 得到产物 87 与 88 的混合物。用 HPLC 纯化后得到标题化合物(115mg, 13%)。数据:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO) 1.00-1.04 (d,  $J=7.0$ , 3H), 1.73-1.79 (q,  $J=6.0$ , 2H), 2.24-2.35 (m, 1H), 3.31-3.52 (m, 2H), 4.55-4.60 (d,  $J=8.3$ , 1H), 4.65-4.72 (m, 1H), 6.71-7.38 (7 ArH), 9.07-9.12 (d,  $J=9.8$ , NH). (m/z) = 411 (M+H) $^+$ .

## 实施例 80

在反式激活作用中的孕酮受体-B 活性

在用人孕酮受体-B 表达质粒和一种报道质粒稳定转染的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的体外生物测定法中测定本发明化合物的(抗-)结合孕

激素活性( $EC_{50}$  和内在活性), 在所述报道质粒中, MMTV-启动子与荧光素酶报道基因连接。该细胞系的名称已知为 CHO-PRB-pMMTV-LUC 1E2-A2 (Dijkema R et al (1998) J Steroid Biochem Mol Biol, 64: 147-56)。在来自 Gibco (Paisley, UK)的 Dulbecco's 改性 Eagles 培养基/营养混合物 F-12 (DMEM/HAM F12, 比率 1:1)中, 用来自 Hyclone (Utah, USA)的经过木炭处理的补充性有限小牛血清培养细胞。

本发明化合物的抗结合孕激素活性 (antiprogestagenic activity) 是借助在 1 nM ( $16\alpha$ )-16-乙基-21-羟基-19-降孕-4-烯-3,20-二酮的存在下对荧光素酶经由孕酮受体-B 的反式激活作用的抑制作用加以测定的, 并与参照物抗结合孕激素 ( $6\beta,11\beta,17\beta$ )-11-[4-(二甲氨基)苯基]-4',5'-二氢-6-甲基螺[雌-4,9-二烯-17,2'(3'H)-咪喃]-3-酮对比, 参照物的活性被设为 100%。激动性配体不会抑制由 0.1 nM Org 2058 诱导的荧光素酶活性的反式激活作用, 而强的和弱的抗结合孕激素都能够抑制反式激活作用, 依赖于所使用的剂量水平。

发现下列化合物具有  $EC_{50}$  在 10000 与 100nM 之间的结合孕激素活性: 实施例 1、3、5、9、10、12、14、15、16、17、18、27、28、30、31、36、37、39、40、42B、43、44、48、49、50、56、64 和 67 的化合物。实施例 11、13、21、24、29、38A、45、46、55、62、68、69、70、72、74、78 和 79B 的化合物显示  $EC_{50}$  在 100 与 10nM 之间, 而实施例 6、7、8、13 (1S14bR 异构体)、19、20、22、23、25、26、38B、41、42A、47、51、52、53、54、57、58、59、60、61、63、71、73、75、76 和 79A 的化合物显示  $EC_{50} < 10nM$ 。在所测试的所有化合物中, 相对于( $16\alpha$ )-16-乙基-21-羟基-19-降孕-4-烯-3,20-二酮而言的内在活性为  $>10\%$ 。

发现下列化合物具有  $EC_{50}$  在 10000 与 100nM 之间的抗-结合孕激素活性: 实施例 5、9、10、15、21、32、33、35、38A、39 和 41 的化合物。实施例 7、8、11、22 (1S, 14bR 异构体)、29、48 和 49 的化合物显示  $EC_{50}$  在 100 与 10nM 之间, 而实施例 13 (1S, 14bR 异构体) 的化合物显示  $EC_{50} < 10nM$ 。在所测试的所有化合物中, 相对于 ( $6\beta,11\beta,17\beta$ )-11-[4-(二甲氨基)苯基]-4',5'-二氢-6-甲基螺[雌-4,9-二烯



---

**-17,2'(3'H)-咪喃]-3-酮而言的内在活性为>15%。**