

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D491/04



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D491/056 A61K 31/41

A61K 31/357 A61K 31/445

A61P 25/24

[21] 申请号 02808817.4

[43] 公开日 2004 年 10 月 6 日

[11] 公开号 CN 1535274A

[22] 申请日 2002.4.23 [21] 申请号 02808817.4

[30] 优先权

[32] 2001.4.26 [33] US [31] 60/286,579

[86] 国际申请 PCT/US2002/012993 2002.4.23

[87] 国际公布 WO2002/088131 英 2002.11.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.10.24

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 加里·保罗·斯塔克

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 王维玉 丁业平

权利要求书 5 页 说明书 28 页

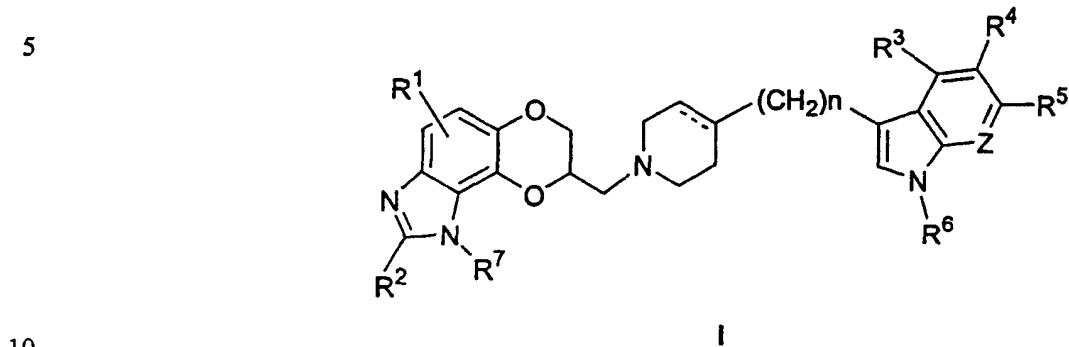
[54] 发明名称 抗抑郁的 (SSSRI) 7,8 - 二氢 - 3H -
6,9 - 二氧杂 - 1,3 - 二氮杂环戊二
烯并 [a] 萘的氮杂环基甲基衍生物

[57] 摘要

式(I)的化合物, 可用于治疗抑郁症及其他疾病, 如强迫症, 恐慌症, 一般性焦虑症, 社交焦虑症, 性机能障碍, 摄食障碍, 肥胖症, 由滥用酒精或者可卡因引起的上瘾病症以及相关的疾病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种式I的化合物:



其中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^8 独立地是氢, 卤素, 氰基, 氨甲酰基, 2-6个碳原子的烷氧羰基, 三氟甲基, 五氟乙基, 1-6个碳原子的烷基, 1-6个碳原子的烷氧基, 2-6个碳原子的烷酰氧基, 氨基, 一烷基或二烷基氨基, 其中每一烷基具有1-6个碳原子, 2-6个碳原子的烷酰胺基, 或者1-6个碳原子的烷磺酰胺基;

15

R^6 和 R^7 独立地是氢或1-6个碳原子的烷基;

虚线表示任选的双键;

Z是 CR^8 或N; 和

20 n 是整数0,1或2;

或者其可药用盐。

2. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 是氢、卤素、氰基、三氟甲基、1-6个碳原子的烷基、或者1-6个碳原子的烷氧基。

25

3. 根据权利要求1的化合物, 其中 R^1 是氢。

4. 根据权利要求1-3任何一项的化合物, 其中 R^2 是氢、卤素、三氟甲基、五氟乙基、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的烷氧基、氨基、一烷基或二烷基氨基, 其中每一烷基含有1-6个碳原子。

30

5. 根据权利要求1-3任何一项的化合物，其中 R^2 是氢、三氟甲基、五氟乙基、或低级烷基。

5 6. 根据权利要求1-5任何一项的化合物，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢、卤素、氰基、氨甲酰基、1-6个碳原子的烷基、和1-6个碳原子的烷氧基。

10 7. 根据权利要求1-5任何一项的化合物，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢、氰基和卤素。

8. 根据权利要求1-5任何一项的化合物，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢和卤素。

15 9. 根据权利要求1-8任何一项的化合物，其中 R^6 是氢。

10. 根据权利要求1-9任何一项的化合物，其中 R^7 是氢或低级烷基。

20 11. 根据权利要求1-10任何一项的化合物，其中 n 是0或1。

12. 根据权利要求1-10任何一项的化合物，其中 n 是0。

25 13. 根据权利要求1-12任何一项的化合物，其中存在任选的双键。

14. 根据权利要求1-13任何一项的化合物，其中 Z 是 CR^8 ， R^8 是氢、卤素、氰基、氨甲酰基、1-6个碳原子的烷基、或1-6个碳原子的烷氧基。

30

15. 权利要求1的化合物，其中R¹是氢、卤素、氰基、三氟甲基、1-6个碳原子的烷基、或1-6个碳原子的烷氧基；R²是氢、卤素、三氟甲基、五氟乙基、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的烷氧基、氨基、一烷基或二烷基氨基，其中每一烷基具有1-6个碳原子；R³、R⁴和R⁵独立地选自氢、卤素、氰基、氨甲酰基、1-6个碳原子的烷基或1-6个碳原子的烷氧基；n是整数0或1。

16. 权利要求1的化合物，其中R¹是氢、卤素、氰基、三氟甲基、1-6个碳原子的烷基或1-6个碳原子的烷氧基，R²是氢、三氟甲基、五氟乙基、或1-6个碳原子的烷基，R³、R⁴和R⁵独立地选自氢、卤素和氰基，R⁶和R⁷是氢，n是0，虚线表示双键。

17. 权利要求1的化合物，其中R¹是氢，R²是氢、三氟甲基、五氟乙基、或低级烷基，R³、R⁴和R⁵独立地选自氢和卤素，R⁶是氢，R⁷是氢或低级烷基，n是0，存在任选的双键。

18. 根据权利要求1-17任何一项的化合物，其中所述化合物是S-异构体。

19. 权利要求1的化合物，其是8-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘或其可药用盐。

20. 权利要求1的化合物，其是8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘或其可药用盐。

21. 权利要求1的化合物，其是8-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘或其可药用盐。

22. 权利要求1的化合物，其是8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘或其可药用盐。

5

23. 权利要求1的化合物，其是8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-1,2-二甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘或其可药用盐。

10

24. 权利要求1的化合物，其是8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-乙基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘或其可药用盐。

15

25. 权利要求1的化合物，其是8-[4-(7-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘或其可药用盐。

20

26. 权利要求1的化合物，其是8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-五氟乙基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘或其可药用盐。

27. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求1-26任何一项要求的式I化合物或者其可药用盐，和可药用载体或者赋形剂。

25

28. 一种治疗患有如下疾病的患者的方法，所述疾病选自抑郁症、焦虑、恐慌症、创伤后紧张症、经前烦躁症、注意力缺陷症、强迫症、社交焦虑症、一般性焦虑症、肥胖症、摄食障碍、血管舒缩脸红、可卡因和酒精成瘾和性功能障碍，该方法包括向患有所述疾病的患者提供治疗有效量的权利要求1-26任何一项要求的式I化合物，或者其可药用盐。

30

29. 权利要求28的方法，其中患者是人。

30. 权利要求28的方法，其中所述疾病是忧郁症。

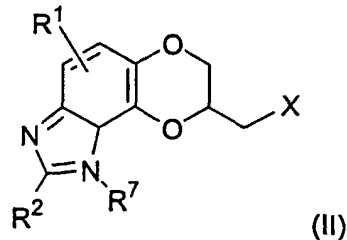
5

31. 权利要求28的方法，其中所述疾病是强迫症，恐慌症，一般性焦虑症或社交焦虑症。

32. 一种制备权利要求1化合物的方法，包括以下的方法之一：

10

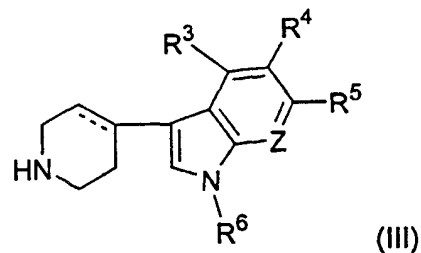
a)使如下式的化合物：



15

其中：R¹、R²和R⁷如权利要求1中定义，X是离去基团，如卤素或有机磺酰氧基基团，如甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基，与下式(III)的化合物反应，

20



25

其中，虚线、n、Z、R³、R⁴、R⁵和R⁶如权利要求1定义，得到式(I)的化合物；

或者

(b)将式(I)的碱性化合物转化为其可药用酸加合盐；

或者

(c)拆分式(I)化合物的异构体混合物以分离出式(I)化合物的一种对映异构体或者其可药用盐。

30

抗抑郁的(SSSRI)7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂环戊二烯并[a]萘
的氮杂环基甲基衍生物

5

本发明涉及抗抑郁的7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂环戊二烯并[a]萘的氮杂环基甲基衍生物，其制备方法，其使用方法以及含有它们的药物组合物。

10

发明背景

重性抑郁症是影响超过人口的 5%的严重健康问题，一生中的发病率为 15-20%。

15

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂在治疗抑郁症和相关疾病方面取得了重大成功，成为最主要的处方药。但其仍具有作用开始慢，产生充分的治疗效果通常需要数周这样的缺陷。另外，其只对不到三分之二的病人有效。

20

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 用于处置抑郁症和其它病状是众所周知的。SSRIs 是通过阻断 5-羟色胺的神经元再摄取，从而增加突触空间中 5-羟色胺的浓度，并从而增强突触后 5-羟色胺受体的活化来工作的。

25

但是，尽管单剂量的 SSRI 可以抑制预计将增加突触 5-羟色胺的神经元 5-羟色胺转运体，但在获得临床改进之前仍需要长期治疗。

30

有人提出 SSRIs 增加血清素激活的细胞体附近的 5-羟色胺量，并且过量的 5-羟色胺激活体-树自身受体 5-HT_{1A} 受体，引起主前脑区中 5-羟色胺释放的减少。这种负反馈限制了可以由抗抑郁剂诱发的突触 5-羟色胺的增量。

5-HT_{1A} 拮抗剂限制该负反馈并将改善 5-羟色胺再摄取机理的效力。(Petez, V.,等, The Lancet, 349:1594-1597(1997))。这样的复合治疗预计将加速 5-羟色胺再摄取抑制剂的效果。

5

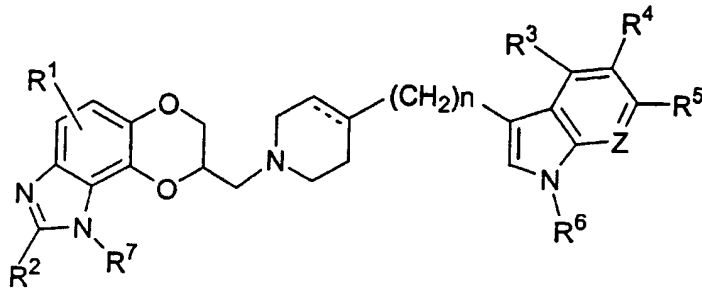
因此, 非常希望提供既抑制 5-羟色胺再摄取, 又作为 5-HT_{1A} 受体拮抗剂的改良的化合物。

发明简要说明

10

根据本发明, 提供一组新型的具有如下式的化合物:

15



I

其中:

20 R¹, R², R³, R⁴, R⁵和R⁸独立地是氢, 卤素, 氰基, 氨甲酰基, 2-6个碳原子的烷氧羰基, 三氟甲基, 五氟乙基, 1-6个碳原子的烷基, 1-6个碳原子的烷氧基, 2-6个碳原子的烷酰氧基, 氨基, 一烷基或二烷基氨基, 其中每一烷基具有1-6个碳原子, 2-6个碳原子的烷酰胺基, 或者1-6个碳原子的烷磺酰胺基;

R⁶和R⁷独立地是氢或1-6个碳原子的烷基;

25

虚线表示任意的双键;

Z是CR⁸或N; 和

n是整数0,1或2;

或者其可药用盐。

30

在本发明的某些优选实施方案中, R¹是氢, 卤素, 氰基, 三氟甲

基，1-6个碳原子的烷基，或者1-6个碳原子的烷氧基，且更优选R¹是氢。

5 在本发明的其他优选实施方案中，R²是氢，卤素，三氟甲基，五氟乙基，1-6个碳原子的烷基，1-6个碳原子的烷氧基，氨基，一烷基或二烷基氨基，其中每一烷基具有1-6个碳原子，更优选R²是氢，三氟甲基，五氟乙基或低级烷基。

10 在本发明其他优选实施方案中，R³，R⁴和R⁵独立地选自氢，卤素，氰基，氨甲酰基，1-6个碳原子的烷基，和1-6个碳原子的烷氧基。更优选，R³，R⁴和R⁵独立地选自氢，氰基和卤素，最优选氢或卤素。

15 当Z是CR⁸时，R⁸优选为氢，卤素，氰基，氨甲酰基，1-6个碳原子的烷基，或1-6个碳原子的烷氧基，更优选氢，氰基或卤素，最优选氢或卤素。

在本发明的某些实施方案中，R⁶优选为氢。

在本发明的其他实施方案中，R⁷优选为氢或低级烷基。

20

在其他优选实施方案中，n优选为0或1，最优选0。

在本发明的其他优选实施方案中，优选存在任意的双键。

25

在式I的化合物当中，更加优选的化合物是那些其中R¹是氢、卤素、氰基、三氟甲基、1-6个碳原子的烷基、或1-6个碳原子的烷氧基；R²是氢、卤素、三氟甲基、五氟乙基、1-6个碳原子的烷基、1-6个碳原子的烷氧基、氨基、一烷基或二烷基氨基，其中每一烷基具有1-6个碳原子；R³、R⁴和R⁵独立地选自氢、卤素、氰基、氨甲酰基、1-6个碳原子的烷基和1-6个碳原子的烷氧基；n是0或1的整数的化合物。

30

更优选的化合物是那些其中R¹是氢、卤素、氰基、三氟甲基、1-6个碳原子的烷基、或1-6个碳原子的烷氧基；R²是氢、三氟甲基、五氟乙基、或1-6个碳原子的烷基；R³、R⁴和R⁵独立地选自氢、卤素和氰基；R⁶和R⁷是氢，n是0，虚线表示双键的化合物。

在本发明更优选的实施方案中，R¹是氢，R²是三氟甲基、五氟乙基、或低级烷基，R³、R⁴和R⁵独立地选自氢和卤素，R⁶是氢，R⁷是氢或低级烷基，Z是CR⁸，R⁸是氢或卤素，n是0，并存在任选的双键。

本发明涉及8-氨基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂环戊二烯并[a]萘的R-和S-立体异构体，以及R-和S-立体异构体的混合物。在本申请的全部内容当中，本发明产物的名称中均没有指明8-氨基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘的绝对构型，但其用来包括独立的R和S对映异构体以及这2种对映异构体的混合物。根据本发明，优选S-立体异构体。

在优选一种立体异构体的时候，在某些实施方案中，可以使实质上不含有相应的对映异构体。因此，一种实质上不含有相应的对映异构体的对映异构体是指一种化合物，通过分离方法分离或离析出来或制备出来时不含有相应的对映异构体。这里使用的"实质上不含"意思是该化合物由显著更大比例的一种立体异构体组成。在优选实施方案中，该化合物由至少约90wt%的优选立体异构体组成。在本发明的其他实施方案中，该化合物由至少约99wt%的优选立体异构体组成。优选的立体异构体可以通过本领域技术人员公知的任何方法，包括高效液相色谱法(HPLC)和形成以及使手性盐结晶而从外消旋混合物中分离出来或者通过本发明描述的方法进行制备。参见，例如Jacques等人，Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen, S.H.等人，Tetrahedron, 33: 2725(1977)；Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)；Wilens,

S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 268页(E.L. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

5 另外还要认识到, 权利要求的化合物可以存在互变异构体, 例如, 当 R^7 是氢时, 咪唑可以以两种互变异构形式当中的一种存在。本申请的权利要求或者要求化合物或者要求中间体, 它们均将包括这两种互变异构体以及这两种互变异构体的混合物。

10 这里使用的"烷基"是指脂肪族烃链, 包括直链和支链, 如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 异戊基, 新戊基, 正己基和异己基。低级烷基是指含有1-3个碳原子的烷基。

15 这里使用的"烷酰胺基"是指基团 $R-C(=O)-NH-$, 其中R是1-5个碳原子的烷基。

这里使用的"烷酰氧基"是指基团 $R-C(=O)-O-$, 其中R是1-5个碳原子的烷基。

20 这里使用的"烷磺酰胺基"是指基团 $R-S(O)_2-NH-$, 其中R是1-6个碳原子的烷基。

这里使用的"烷氧基"是指基团 $R-O-$, 其中R是1-6个碳原子的烷基。

25

这里使用的"氨甲酰基"是指基团 $-CO-NH_2$ 。

这里使用的"烷氧羰基"是指基团 $R-O-C(=O)-$, 其中R是1-5个碳原子的烷基。

30

这里使用的"卤素(或卤)"是指氯, 溴, 氟和碘。

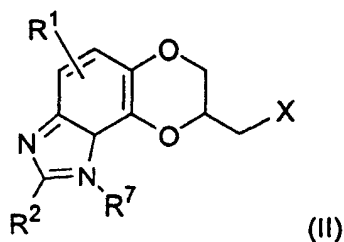
可药用盐是那些由如有机和无机酸获得的盐: 例如乙酸, 乳酸, 柠檬酸, 肉桂酸, 酒石酸, 琥珀酸, 富马酸, 马来酸, 丙二酸, 扁桃酸, 苹果酸, 草酸, 丙酸, 盐酸, 氢溴酸, 磷酸, 硝酸, 硫酸, 羟基乙酸, 丙酮酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 甲苯磺酸, 水杨酸, 安息香酸, 以及类似的已知可接受的酸。

本发明具体的化合物是:

- 10 8-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘;
- 8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘;
- 15 8-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘;
- 8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘;
- 8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-1,2-二甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘;
- 20 8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-乙基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘;
- 8-[4-(7-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘; 和
- 8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-五氟乙基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘;
- 25 或其可药用盐。

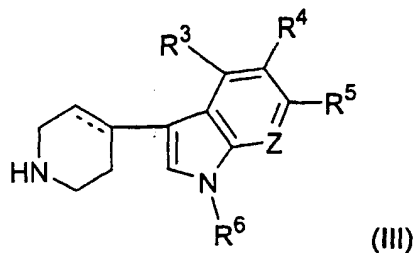
另一方面, 本发明还提供本发明定义的式(1)化合物的制备方法, 其包括以下的方法之一:

- 30 a)使如下式的化合物:



5

其中：R¹、R²和R⁷如本发明定义，X是离去基团，如卤素或有机磺酰氧基基团，如甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基，与下式(III)的化合物反应，



10

其中，虚线、n、Z、R³、R⁴、R⁵和R⁶如本发明定义，得到式(I)的化合物；

15

或者

(b)将式(I)的碱性化合物转化为其可药用酸加合盐；

或者

(c)拆分式(I)化合物的异构体混合物以分离出式(I)化合物的一种对映异构体或者其可药用盐。

20

在本发明描述的反应中，必要时反应性取代基/位置可以在反应之前保护并在反应之后除去。

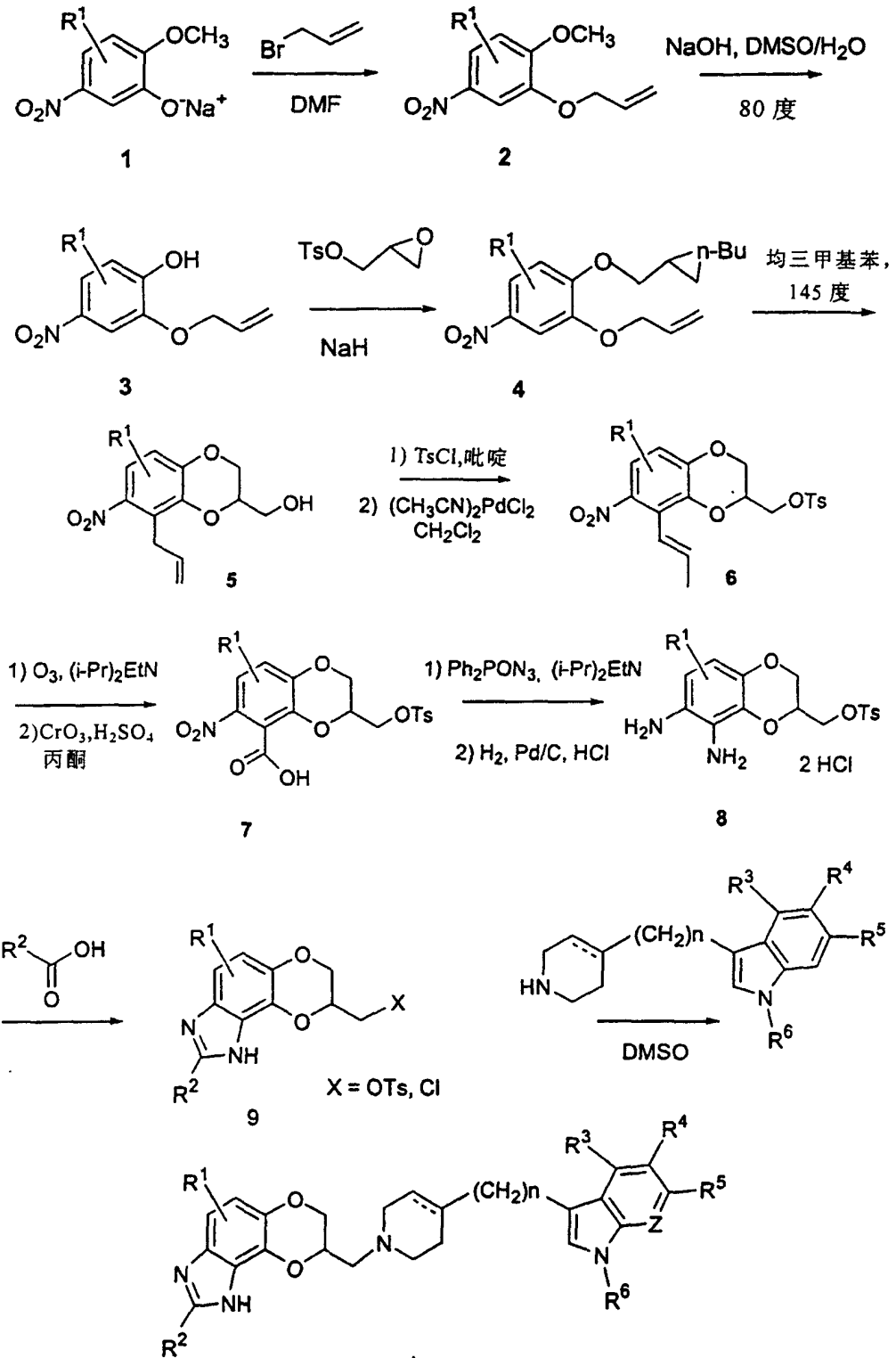
25

本发明的8-氮杂环基甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂环戊二烯并[a]萘可以很方便地如下所示使用某些新型中间体来制备，具体地说，在适当的碱，如氢化钠(2)的存在下，用烯丙基溴对适当取代的硝基愈创木酚(1)进行烷基化，然后通过如氢氧化钠的试剂进行脱甲基化。然后，在碱，如氢化钠的存在下，将所得4-硝基-2-烯丙氧基苯酚(3)用甲苯磺酸缩水甘油酯或者表卤代醇烷基化，生成(4)，并在高沸点溶剂，如均三甲基苯或者二甲苯中加热以使既发生烯丙基的重排同时又

30

实现二噁烷环的环化。所得伯醇(5)通过在叔胺或者吡啶的存在下与对甲苯磺酰氯反应而转化为甲苯磺酸酯(6)，或者通过与跟三苯基膦结合的四溴化碳或四氯化碳反应而转化为卤化物。然后，通过在回流的二氯甲烷或者苯中用催化量

5



路线 I

5 的双乙腈氯化钨(II)处理而将烯丙基侧链异构化，并通过用臭氧随后是二异丙基乙胺处理，或者在过碘酸钠的存在下用催化量的四氧化锇处理而将其切割成相应的邻硝基苯甲醛，该醛通过用适当的氧化剂，如三氧化铬(Jones氧化剂)或亚氯酸钠而氧化为邻硝基苯甲酸(7)，之后在叔碱，如二异丙基乙胺的存在下，用二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)将该酸转化为邻硝基苯胺(Curtius反应)。用氢气和钨/碳将所得硝基苯胺还原为二胺(8)，之后通过在回流下用适当的羧酸进行处理而实现环化，从而得到新型的中间体7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘(9)。

16

在较高沸点的羧酸中回流二胺二盐酸盐偶尔也会发生氯化物置换甲苯磺酸酯的情况，在某些高沸点溶剂，如二甲亚砜中用适当取代的氮杂环置换甲苯磺酸酯或卤化物可得到式I的标题化合物，其中R²为氢或烷基。

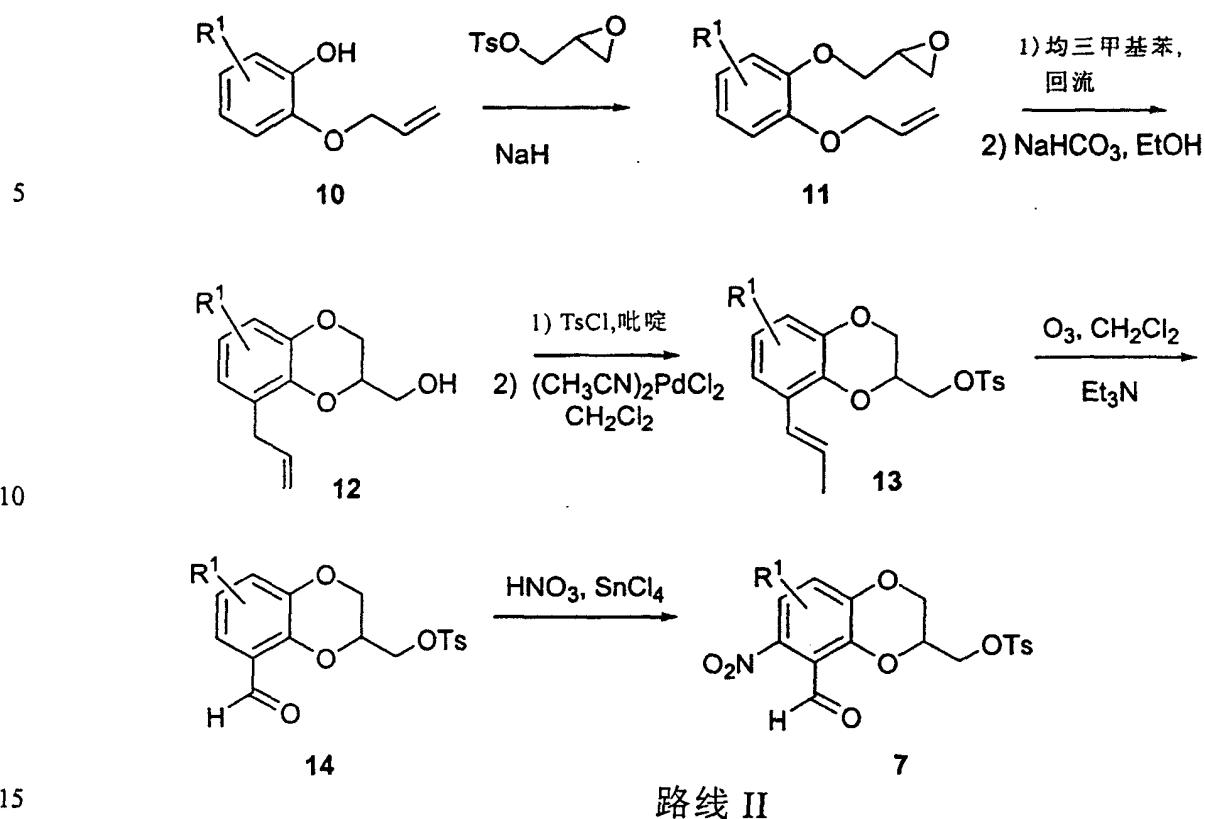
15

用溴化氰或氯化氰或适当取代的氨基甲酰氯处理上述二胺(8)会形成其中R²为氨基的本发明化合物。用羰基二咪唑处理二胺(8)会导致形成咪唑啉酮，该酮在用无机酸酐，如磷酰氯或磷酰溴处理时会生成其中R²为卤素的本发明化合物，或者在用适当的烷基化剂处理时会形成其中R²为烷氧基的本发明化合物。如上所述，用适当取代的氮杂环置换甲苯磺酸酯可得到本发明的标题化合物。

20

在上述Jones氧化中使用的邻硝基苯甲醛可以选择性地按路线II所示制备。如上所述，用甲苯磺酸缩水甘油酯处理适当的单烯丙基化的儿茶酚(10)，得到(11)，其在回流的1,3,5-三甲苯中重排，通过在乙醇中用碳酸氢钠处理而实现苯并二噁烷甲醇的环化，之后如上所述，将醇(12)转化为甲苯磺酸酯或卤化物。在回流的二氯甲烷中通过用催化量的双乙腈氯化钨(II)进行处理实现双键的重排以生成(13)，并且在如上所述用臭氧或四氧化锇/过碘酸钠切割生成(14)之后，所得醛经过用硝酸与氯化锡(IV)的组合立体选择性地硝化而生成(15)。

30

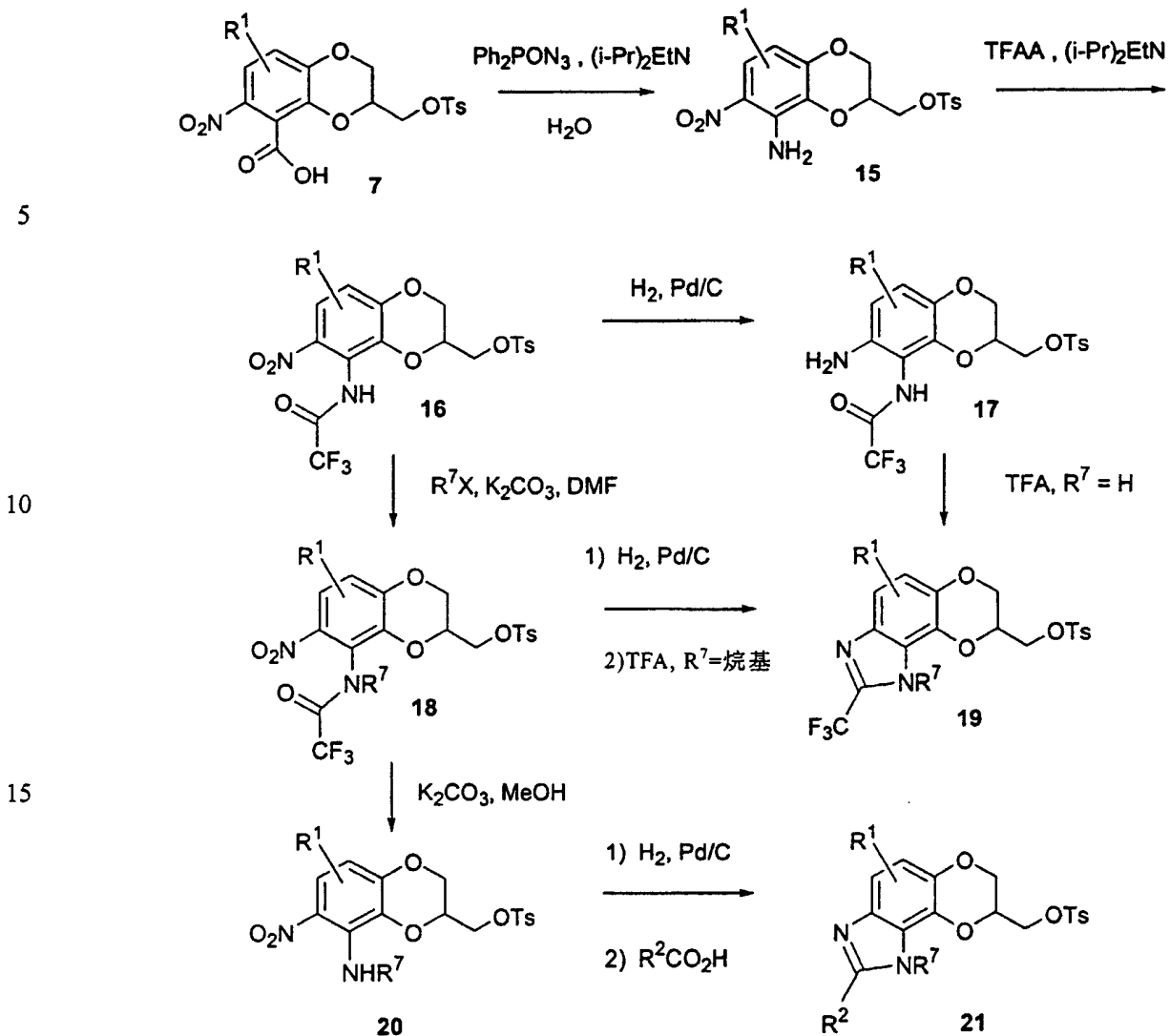


其中R²为三氟甲基的本发明化合物也可以很方便地通过路线III所示的方法由上述硝基苯胺制备。在适当的叔碱，如二异丙基乙胺的存在下，用三氟乙酸酐对硝基苯胺(15)进行处理会得到邻硝基苯基三氟乙酰胺(16)。当在钯/碳上用氢气进行处理时，该中间体还原为邻苯胺基三氟乙酰胺(17)，并且在回流的三氟乙酸中环化为三氟甲基咪唑(19)。或者，邻硝基苯基三氟乙酰胺(16)也可以通过在碱，如碳酸钾的存在下用烷基卤化物或甲苯磺酸酯烷基化生成(18)。如前所述将硝基还原并在回流的三氟乙酸中环化生成其中R⁷为烷基的三氟甲基咪唑(19)。在烷基化后，通过在甲醇中用碳酸钾处理而去除三氟乙酰基，得到(20)，之后如上所述，将硝基在钯/碳上用氢气还原并通过与适当的羧酸回流而环化生成新型的式II的咪唑(21)，其中R²和R⁷为烷基。如上所述，用适当取代的氮杂环置换甲苯磺酸酯可得到式I的标题化合物。

20

25

30



适合于上述化学过程的愈创木酚，儿茶酚和氮杂环是已知的化合物或者可以由本领域技术人员制备出来。本发明的化合物可以通过通用的方法拆分成其对映异构体，或者，优选，可以直接通过用(2R)-(-)-3-硝基苯磺酸缩水甘油酯或者甲苯磺酸酯(对于S-苯并二噁烷甲胺来说)或者(2S)-(+)-3-硝基苯磺酸缩水甘油酯或者甲苯磺酸酯(对于R-对映异构体来说)代替上述方法中的表卤代醇或者外消旋甲苯磺酸缩水甘油酯而制备单独的对映异构体。

与 Cheetham 等 (Neuropharmacol. 32:737, 1993) 使用的类似的方案用来确定本发明的化合物对于 5-羟色胺转运体的亲和力。使用 Tom

Tech 过滤装置从游离 ^3H -帕罗西汀中分离结合的 ^3H -帕罗西汀，使用 Wallac 1205 Beta Plate® 计数器来定量结合物的放射活性，由此测定化合物从雄性大鼠前脑皮层膜排代 ^3H -帕罗西汀的能力。这样测定的标准临床抗抑郁剂的 K_i 's 对于氟西汀为 1.96nM，对于丙咪嗪为 14.2nm，
5 对于 zimelidine 为 67.6nM。在大鼠前脑皮层中结合的 ^3H -帕罗西汀与 ^3H -5-羟色胺摄取抑制之间发现了强相关性。

通过根据对 Hall 等人在 J. Neurochem. 44, 1685 (1985) 提出的利用用人 5-HT_{1A} 受体稳定转染的 CHO 细胞的方法的改进，试验本发明要求的化合物的从 5-HT_{1A} 5-羟色胺受体中排代 [^3H]8-OHDPAT (二丙基氨基四氢化萘) 的能力，确定了对于 5-羟色胺 5-HT_{1A} 受体的高亲合力。
10 本发明的化合物的 5-HT_{1A} 亲合力在下面以 K_i 's 列出。

通过使用与 Lazareno 和 Birdsall 使用的类似的 ^{35}S -GTP γ S 结合分析 (Br. J. Pharmacol. 109:1120, 1993)，其中测定了试验化合物的影响 ^{35}S -GTP γ S 与含有克隆人 5-HT_{1A} 受体的膜结合的能力，确定了 5-HT_{1A} 受体上的拮抗剂亲合力。激动剂促进结合的增加，而拮抗剂对于标准激动剂 8-OHDPAT 的效果不仅没有产生增加，相反却将该效果逆转。
15 试验化合物的最大抑制效果以 I_{\max} 表示，其效力用 IC_{50} 定义。

20

前面三段中描述的三个标准实验测试方法的结果如下所示：

化合物	5-HT 转运体亲合力 KI(nM)	5-HT _{1A} 受体亲合力 KI(nM)	5-HT _{1A} 功能 IC ₅₀ (nM)(I _{max})
实施例 1	1.04	3.07	93.5(100)
实施例 2	1.05	1.76	29.0(82.5)
实施例 3	1.12	2.67	22.0(66.5)
实施例 4	0.41	1.58	10.0(100)
实施例 5	2.00	52.04	6515.0(100)
实施例 6	0.42	1.34	36.0(35.0)
实施例 7	0.69	0.81	27.4(89.1)
实施例 8	1.25	1.88	43.6(91.1)

与抗抑郁剂氟西汀、帕罗西汀和舍曲林一样，本发明的化合物具有潜在阻断脑神经递质 5-羟色胺的再摄取的能力。因此它们可用于治疗一般通过给用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 抗抑郁剂进行
5 处置的疾病。另外，本发明的化合物对脑 5-HT_{1A} 5-羟色胺受体具有强的亲合力并在该受体上具有拮抗剂活性。近来利用药物混合物 (例如，氟西汀和吲哚洛尔) 的临床试验在兼具 SSRI 活性和 5-HT_{1A} 拮抗性的处置中显示抗抑郁效力更迅速开始 (Blier 和 Bergeron, 1995; F. Artigas 等, 1996; M. B. Tome 等, 1997)。因此，本发明的化合物对于治疗
10 抑郁症引起非常的关注并对此非常有用。

因此，本发明的化合物是兼作 5-羟色胺再摄取抑制剂/5-HT_{1A} 拮抗剂，可用于治疗与 5-羟色胺再摄取有关或受其影响或受 5-羟色胺 1A 受体影响的疾病的治疗，如抑郁症 (包括但不限于重性抑郁症、儿童
15 抑郁症和精神抑郁症)、焦虑、恐慌症、创伤后紧张症、经前烦躁症 (也称为经前综合症)、注意力缺陷症 (伴有或不伴有多动)、强迫症 (包括拔毛发癖)、社交焦虑症、一般性焦虑症、肥胖症、摄食障碍如神经性食欲缺乏、易饿症、血管舒缩脸红(vasomotor flushing)、可卡因和酒精成瘾、性机能障碍 (包括早泄)、和相关的病症。

20

因此，本发明提供治疗、预防、抑制或缓解哺乳动物、优选人的上述各疾病的方法，该方法包括为需要其的哺乳动物提供药用有效量的本发明化合物。

25

另外，用于治疗或控制中枢神经系统的疾病状态或状况，含有至少一种式 I 化合物、其混合物或其可药用盐、及可药用载体的药物组合物也包括在本发明范围内。这样的组合物是根据容许的制药方法制备的，如 Remingtons Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Alfonso R. Gennaro 著, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)中所述的方法。可药用载体为可与制剂中的其它成分相容，并且为生物学上可接
30

受的那些。

5 本发明的化合物可以单独、或与常规的药用载体一起口服或肠胃外给用。可用的固体载体可以包括也可以用作增香剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂或包封剂的一种或多种物质。在粉剂中，载体为细碎的固体，与细碎的有效成分混合。在片剂中，有效成分与适当比例的具有所需压缩性能的载体混合，并压实成所需的形状和尺寸。粉剂和片剂优选含有多达 99% 有效成分。合适的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、
10 乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮、低熔点蜡和离子交换树脂。

液体载体可用于制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆和酞剂。本发明的有效成分可以溶解或悬浮在可药用液体载体如水、有机溶剂、二者的混合物或可药用油脂中。液体载体可以含有其它合适的药用添加剂如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、增香剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透调节剂。合适的口服和肠胃外给用液体载体的例子包括水（特别地含有上述的添加剂，如纤维素衍生物，优选羧甲基纤维素钠溶液）、醇类（包括一元醇和多元醇
20 如二醇）及其衍生物、和油类（例如，分级的可可油和花生油）。对于肠胃外给药来说，载体也可以是油状酯如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体载体用在肠胃外给药的无菌液状组合物中。

25 作为无菌溶液或悬浮液的液体药物组合物可以通过例如肌肉内、腹膜内或皮下注射来应用。无菌溶液也可以静脉内给用。口服给药可以是液体或固体组合物形式。

30 优选药物组合物为单位剂量形式，例如，片剂、胶囊剂、粉剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂、或栓剂。通过这样的形式，组合物可以再分成含有适当量有效成分的单位剂量；单位剂量形式可以是封装

的组合物，例如，小包装的粉末、小瓶、安瓿、预装注射器或含有液体的小袋。单位剂量形式可以是例如胶囊或片剂本身，或者其可以是包装形式的适量的任何这种组合物。

5 为病人提供的量随给用的种类、给用目的如预防或治疗、和病人状态、给用方式等而变化。治疗应用时，为已经患有疾病的病人提供足以治疗或至少部分改善疾病的症状及其并发症的量的本发明的化合物。适合实现该目的的量被定义为“治疗有效量”。用于治疗具体病例的剂量必须由主治医生主观确定。涉及的变量包括具体病状和病人
10 的体形大小、年龄和应答方式。一般，起始剂量为日剂量约 5mg/天，逐渐增至约 150mg/天，以在病人体内提供需要的剂量水平。

15 本文所用的“提供”是指直接给用本发明的化合物或组合物，或给用在体内形成等价量的有效化合物或物质的前药、衍生物或类似物。

20 本发明包括式 I 化合物的前药。本文使用的“前药”是指通过代谢机理（例如，通过水解）在体内可以转变成式 I 化合物的化合物。各种形式的前药在本领域是已知的，例如，Bundgaard (著), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder 等 (著), Methods in Enzymology, 第 4 卷, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen 等(著), “Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development”, 第五章, 113-191(1991), Bundgaard 等, Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 及以
25 下各项 (1988); 和 Higuchi 和 Stella(著)Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975)中所述的那些。

下面的实施例说明本发明的有代表性的化合物的制备。

30 中间体1

3-烯丙氧基-4-甲氧基硝基苯

5 将97.5克(0.51摩尔)5-硝基愈创木酚钠盐溶于1升N,N-二甲基甲酰胺中并加入1.5当量烯丙基溴。将反应混合物加热到65°C反应2小时后,将大部分深色物排出,薄层分析(1:1的CH₂Cl₂/己烷)表明原料消失。真空浓缩溶剂,残余物用水洗涤。过滤分离产物结晶并在真空中干燥。得到112克浅黄色固体。用甲醇对样品进行重结晶,得到产物,熔点为93-94°C。

中间体2

10 2-烯丙氧基-4-硝基苯酚

向1升二甲亚砜中加入750毫升2N氢氧化钠水溶液,并把混合物加热到65°C。在30分钟内分批加入以上制备的浅黄色固体3-烯丙氧基-4-甲氧基硝基苯,然后把温度升高到95°C,保持3小时,之后原料已经消耗殆尽。允许混合物冷却并将其倾入到1升冰和1升2N HCl的混合物中。通过过滤分离出73克粗的但是均匀的(通过薄层色谱1:1的CH₂Cl₂/己烷)希望的产物,浅棕色固体。随后将该物质溶于1:1的己烷/二氯甲烷中,并通过硅胶过滤,得到68克浅黄色固体,当用乙酸乙酯/己烷重结晶时,得到产物,熔点61-62°C。来自以上最初结晶的含水母液用2升乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥,过滤和蒸发得到深色油。用1:1的CH₂Cl₂/己烷作为洗脱剂进行硅胶柱层析处理,得到另外的12克标题化合物,黄色固体。用2%的MeOH/CHCl₃洗脱,得到12克深色油,在真空中慢慢结晶。这证明是Claisen产物3-烯丙基-4-硝基儿茶酚。

中间体3

25 2-(2-烯丙氧基-4-硝基苯氧基甲基)-环氧乙烷

将20克(0.50摩尔)60%的NaH/矿物油置于2升烧瓶中并用500毫升己烷洗涤。加入1L DMF,随后加入77克(0.40摩尔)前述步骤制备的2-烯丙氧基-4-硝基苯酚。在氩气下分批加入苯酚。混合物在氩气和室温下搅拌30分钟之后,加入108克(0.48摩尔)(R)-甲苯磺酸缩水甘油酯,并将混合物在70-75°C下于氮气下加热过夜。冷却时,真空除去N,N-二

甲基甲酰胺，并替换为1升二氯甲烷。用2N HCl、饱和碳酸氢钠和饱和盐水各500毫升洗涤，用硫酸钠干燥。过滤混合物，真空浓缩成油状物，并使用1:1的己烷/二氯甲烷作为洗脱剂进行硅胶柱层析处理。得到43克产物，其中混有痕量的两种原料，随后是21克纯产物，浅黄色固体。不纯物质在1.2升10%的乙酸乙酯/己烷中重结晶，得到34克纯的(在用1:1己烷/二氯甲烷的硅胶薄层色谱上是均匀的)(R)-2-(2-烯丙氧基-4-硝基苯氧基甲基)-环氧乙烷(熔点64°C)。

元素分析: $C_{12}H_{13}NO_5$

计算值:C,57.37;H,5.21;N,5.58

测量值: C,57.50;H,5.21;N,5.43

中间体4

(8-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二噁英-2-基)-甲醇

将如上制备的(R)-2-(2-烯丙氧基-4-硝基苯氧基甲基)-环氧乙烷(20克, 80毫摩尔)在155°C和氮气保护下, 在均三甲基苯中加热24小时。将形成的黑色固体过滤得到1.5克强极性的物质。真空蒸发溶剂, 随后用二氯甲烷作为洗脱剂进行硅胶柱层析处理而得到10克回收的原料和7.5克希望的重排产品, (S)-(8-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二噁英-2-基)-甲醇, 在真空中静置时慢慢结晶(熔点67°C)。以回收的原料计收率为75%。

元素分析: $C_{12}H_{13}NO_5$

计算值:C,57.37;H,5.21;N,5.58

测量值: C,57.26;H,5.20;N,5.35

中间体5

甲苯-4-磺酸的8-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二噁英-2-基甲基酯

将9.55克(38.0毫摩尔)(S)-(8-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二噁英-2-基)甲醇溶于465毫升吡啶中, 加入29克(152毫摩尔)对甲苯磺酰氯, 并把混合物在室温下和氮气保护下搅拌过夜。然后加入水猝灭过

量的甲苯磺酰氯并真空除去溶剂，把溶剂替换为二氯甲烷。溶液用2NHCl、饱和碳酸氢钠和饱和盐水各500毫升洗涤，用硫酸镁干燥。过滤，真空蒸发，用1:1的己烷/二氯甲烷作为洗脱剂进行硅胶柱层析处理而得到12.6克(92%)甲苯-4-磺酸的(R)-烯丙基-7-硝基-2,3-苯并(1,4)二噁英-2-基甲基酯，静置时慢慢结晶成黄褐色固体(熔点60-62℃)。

元素分析: $C_{19}H_{19}NO_7S$

计算值: C,56.29;H,4.72;N,3.45

测量值: C,56.13;H,4.58;N,3.44

10 中间体6

{7-硝基-8-[1-丙烯基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基}甲基的4-甲基苯磺酸酯

向10.0克(24.0毫摩尔)的(R)-[8-烯丙基-7-硝基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基]甲基的4-甲基苯磺酸酯的700毫升苯溶液中加入1.03克双(乙腈)二氯化钨(II)并把混合物在氮气下回流48小时。然后通过过滤除去催化剂并将滤液真空浓缩成棕色油。用二氯甲烷作为洗脱剂进行硅胶柱层析处理得到7.2克标题化合物，为E和Z异构体的混合物。通过蒸发纯的含E异构体级分得到{(2R)-7-硝基-8-[(E)-1-丙烯基]-2,3-二氢-1,4-苯并-二噁英-2-基}甲基的4-甲基苯磺酸酯样品，黄色固体(熔点105-106℃)。

元素分析: $C_{19}H_{19}NO_7S$

计算值:C,56.29;H,4.72;N,3.45

测量值: C,56.12;H,4.64;N,3.39

25 中间体7

(8-甲酰基-7-硝基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基)甲基的4-甲基苯磺酸酯

将{(2R)-7-硝基-8-[1-丙烯基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基}甲基的4-甲基苯磺酸酯(10.5克, 25.9毫摩尔)溶于400毫升二氯甲烷中并在-78℃下用过量的臭氧处理。然后在30分钟内滴加二异丙基乙胺(11.5毫

升, 66.0毫摩尔), 允许混合物升温到室温并在氮气气氛下搅拌过夜。然后将混合物用二氯甲烷稀释到600毫升, 用2N HCl(水溶液)洗涤三次(每次100毫升), 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次(每次200毫升)和200毫升饱和盐水洗涤。溶液经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩成粗棕色油, 用10%的己烷/二氯甲烷作为洗脱剂进行硅胶柱层析处理, 得到7.52克标题化合物的(R)-对映异构体, 黄色固体。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 双峰7.8 δ (2H);双峰7.62 δ (1H);双峰7.4 δ (2H);双峰7.0 δ (1H);多重峰4.4-4.6 δ (2H);多重峰4.2 δ (3H);单峰2.4 δ (3H)。

10

中间体8

6-硝基-3-(甲苯-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-基)羧酸

15

通过在50毫升烧杯中将7.0克(70毫摩尔)三氧化铬溶解于10毫升水中制备氧化剂。将烧杯浸于冰浴中, 加入6.1毫升(110毫摩尔)浓硫酸, 随后另外加入20毫升水。把氧化剂滴加到(2R)-(8-甲酰基-7-硝基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(12.4克, 30.6毫摩尔)的100毫升丙酮溶液中并在冰浴中冷却。加料结束后, 混合物在室温下搅拌3小时。之后分小批量加入亚硫酸氢钠直到棕色消失。将混合物用水稀释到500毫升, 用乙酸乙酯萃取两次(每次300毫升)。合并的萃取液用300毫升水和300毫升饱和盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤和蒸发, 得到13.4克标题化合物的(R)-对映异构体, 粘性黄色油。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:2个叠合的双峰7.8 δ (3H);双峰7.4 δ (2H);双峰7.0 δ (1H);多重峰4.55 δ (1H);双峰4.45 δ (1H);多重峰4.25 δ (3H);单峰2.4 δ (3H)。

25

中间体9

甲苯-4-磺酸的8-氨基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二噁英-2-基甲基酯

30

向7.0克(17毫摩尔)(S)-6-硝基-3-(甲苯-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-基)羧酸的250毫升四氢呋喃溶液中加入9.4克(34毫

摩尔)二苯基磷酰基叠氮化物和5.2克(40毫摩尔)二异丙基乙胺并将混合物在氮气下回流24小时。加入水(3毫升),之后将混合物在氮气下回流过夜。用乙酸乙酯把反应混合物稀释到600毫升并用1N HCl、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水各300毫升洗涤。然后将混合物经硫酸钠干燥、过滤和真空浓缩,用二氯甲烷作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理而得到4.1克标题化合物的(R)-对映异构体,黄色固体(熔点155°C)。

元素分析: $C_{16}H_{16}N_2O_7S$

计算值: C,50.52;H,4.24;N,7.36

测量值: C,50.27;H,3.99;N,7.23

中间体10

[7,8-二氨基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基]甲基的4-甲基苯磺酸酯将甲苯-4-磺酸的(2R)-8-氨基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)-二噁英-2-基甲基酯(4.1克,11毫摩尔)溶于200毫升甲醇中,向其中加入0.50克10%的钯/碳。然后加入4N异丙醇HCl(10毫升),在Parr设备上用60psi的氢气对混合物处理过夜。混合物通过硅藻土过滤和真空浓缩,得到4.6克标题化合物的(R)-对映异构体,粉红色固体(熔点178-180°C)。

元素分析: $C_{16}H_{18}N_2O_5S \cdot 2HCl$

计算值: C,45.40;H,4.76;N,6.62

测量值: C,45.06;H,4.63;N,6.47

中间体11

(2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基)甲基的4-甲基苯磺酸酯

将3.1克(7.3毫摩尔)的[(2R)-7,8-二氨基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基]甲基4-甲基苯磺酸酯二盐酸盐的50毫升三氟乙酸溶液在氮气下回流6小时。用二氯甲烷将混合物稀释到400毫升,用400毫升水和400毫升饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤和真空浓缩得到粗的泡沫状物。用1%的甲醇/氯仿作为洗脱剂对该粗产物进行硅胶柱层

析处理并将产物级分合并，并真空浓缩，得到3.3克标题化合物的(R)-对映异构体，白色固体，熔点114-116°C，其中保留有1当量的氯仿。

元素分析： $C_{18}H_{15}F_3N_2O_5S \cdot CHCl_3$

计算值：C, 41.66; H, 2.94; N, 5.11

5 测量值：C, 41.74; H, 2.76; N, 5.11

实施例1

8-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘

10 将0.50克(1.2毫摩尔)[(8R)-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基]甲基4-甲基苯磺酸酯与1.0克(4.6毫摩尔)5-氟-3-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡啶在5.0毫升DMSO中形成的混合物于氮气保护下在85°C加热6小时。允许反应混合物冷却到室温，
15 用乙酸乙酯稀释到250毫升，用饱和碳酸氢钠水溶液和水各250毫升洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和真空蒸发。用1%的甲醇/氯仿作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理，并将产物级分真空浓缩，得到0.45克希望的化合物，为游离碱形式。用外加有0.11克富马酸的乙醇重结晶，
20 得到0.25克标题化合物的(S)-对映异构体半富马酸盐，黄色固体。熔点236-238°C。

元素分析： $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4$

计算值：C,58.87;H,4.18;N,10.56

测量值：C,58.64;H,4.19;N,10.17

实施例2

25 8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘

将0.5克(1.2毫摩尔)[(8R)-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基]甲基4-甲基苯磺酸酯与1.0克(5.0毫摩尔)3-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡啶在8.0毫升DMSO中形成的混合物
30 于氮气保护下在85°C加热6小时。允许反应混合物冷却到室温，用乙

酸乙酯稀释到400毫升，用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水各400毫升洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和真空蒸发。用1%的甲醇/氯仿作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理，并将产物级分真空浓缩，得到0.40克希望的化合物，为游离碱形式。用外加有0.12克富马酸的乙醇重结晶，得到0.24克标题化合物的(S)-对映异构体半富马酸盐，黄色固体。熔点231-233℃。

元素分析: $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4$

计算值: C, 58.95; H, 4.42; N, 9.82

测量值: C, 58.61; H, 4.40; N, 9.81

10

实施例3

8-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘

将0.50克(1.2毫摩尔)[(8R)-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基]甲基4-甲基苯磺酸酯与0.90克(4.2毫摩尔)6-氟-3-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡啶在8.0毫升DMSO中形成的混合物于氮气保护下在85℃加热6小时。允许反应混合物冷却到室温，用乙酸乙酯稀释到400毫升，用饱和碳酸氢钠水溶液和水各400毫升洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和真空蒸发。用1%的甲醇/氯仿作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理，并用外加有0.10克富马酸的乙醇重结晶，得到0.16克标题化合物的(S)-对映异构体半富马酸盐水合物，黄色固体。熔点215-220℃。

元素分析: $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

计算值: C, 56.94; H, 4.41; N, 10.21

测量值: C, 57.02; H, 4.48; N, 10.21

25

中间体12

(2-甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基)甲基氯化物

30

将2.3克(5.4毫摩尔)的[(2R)-7,8-二氨基-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-

2-基]甲基4-甲基苯磺酸酯二盐酸盐的50毫升乙酸溶液在氮气下回流24小时。真空除去溶剂并将残余物溶于400毫升乙酸乙酯中，用300毫升水和300毫升饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸镁干燥，过滤和真空浓缩得到粗的泡沫状物。用2%的甲醇/氯仿作为洗脱剂对该粗产物进行硅胶柱层析处理，并将产物级分合并，并真空浓缩，得到1.1克标题化合物的(R)-对映异构体，黄色油，MA(+APCI) m/z 239(M+H)⁺。

实施例4

8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘

将0.5克(2.1毫摩尔)[(8R)-2-甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基]甲基氯化物与1.0克(5.0毫摩尔)3-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡啶在10.0毫升DMSO中形成的混合物于氮气保护下在110-110°C加热6小时。允许反应混合物冷却到室温，用乙酸乙酯稀释到500毫升，用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水各400毫升洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和真空蒸发。用1%的甲醇/氯仿作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理，并将产物级分真空浓缩，得到希望的化合物，为游离碱形式。用外加有0.12克富马酸的乙醇重结晶，得到0.11克标题化合物的(S)-对映异构体富马酸盐1/4水合物，黄色固体。熔点219-222°C。

元素分析: $C_{24}H_{24}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.25H_2O$

计算值: C,64.54; H, 5.51; N, 10.75

测量值: C,64.28; H, 5.36; N, 10.64

中间体13

甲苯-4-磺酸的8-甲基氨基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二噁英-2-基甲基酯

向2.2克(5.8毫摩尔)甲苯-4-磺酸的(2R)-8-氨基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二噁英-2-基甲基酯的100毫升二氯甲烷溶液中加入1.3克(10毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺，之后加入2.1克(10毫摩尔)三氟乙酸酐，混合物

在室温下搅拌2小时，然后用2N HCl水溶液和水各100毫升洗涤，硫酸钠干燥，硅胶过滤，使用另外的二氯甲烷完全洗脱产物，并真空浓缩，得到2.6克(5.4毫摩尔)三氟乙酰胺。将该化合物溶于50毫升N,N-二甲基甲酰胺和1.2克(6.5毫摩尔)甲苯磺酸甲酯中，加入3.0克(22毫摩尔)碳酸钾。将混合物在50-60℃下于氮气保护下加热15小时。在混合物冷却之后，将其用乙酸乙酯稀释到300毫升，并用300毫升水洗涤。用200毫升乙酸乙酯回萃水相，将合并的有机物用水和饱和盐水各250毫升洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和真空浓缩。将残余物溶于300毫升甲醇中，并加入5.0克(36毫摩尔)碳酸钾。将该混合物在室温下搅拌24小时，然后过滤和真空浓缩。用二氯甲烷作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理，得到0.80克标题化合物的(R)-对映异构体，黄色固体，熔点149-151℃。

元素分析: $C_{17}H_{18}N_2O_7S$

计算值: C, 51.77; H, 4.60; N, 7.10

测量值: C, 51.35; H, 4.40; N, 6.95

中间体14

(1,2-二甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基)甲基4-甲基苯磺酸酯

向处于500毫升Parr加氢瓶中的0.80克(2.0毫摩尔)(2R)-8-甲基氨基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二噁英-2-基甲基酯和250毫克10%钯/碳的200毫升甲醇混合物中加入2.0毫升4N的异丙醇盐酸溶液。混合物在50psi下加氢15小时，然后将混合物经硅藻土过滤并真空浓缩。残余物溶于50毫升乙酸中并在氮气下回流4小时。在反应混合物冷却之后，真空除去溶剂并替换为300毫升二氯甲烷。溶液用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水各300毫升洗涤，经硫酸镁干燥，过滤和真空浓缩。用0-2%甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理，得到0.69克标题化合物的(R)-对映异构体，黄色油，混有其中氯置换了甲苯磺酸酯的化合物。

$^1H-NMR(CDCl_3)$: 双峰7.75 δ (2H); 双峰7.26 δ (2H); 双峰7.10 δ (1H);

双峰6.68 δ (1H);多重峰4.5 δ (1H);多重峰4.25 δ (3H);多重峰4.05 δ (1H);
单峰3.05 δ (3H);单峰2.5 δ (3H);单峰2.4 δ (3H)。

实施例5

5 8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-1,2-二甲基-7,8-
二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘

将0.69克(1.8毫摩尔)[(8R)-1,2-二甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-
二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基]甲基4-甲基苯磺酸酯与1.0克(5.0毫摩
10 尔)3-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡啶在10.0毫升DMSO中形成的混合
物于氮气保护下在90-100 $^{\circ}$ C加热6小时。允许反应混合物冷却到室温，
用乙酸乙酯稀释到500毫升，用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水
各400毫升洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和真空蒸发。用0-3%的甲醇/氯
仿作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理，并将产物级分真空浓
15 缩，得到0.090克希望的化合物，为游离碱形式。用外加有0.025克富
马酸的乙醇重结晶，得到标题化合物的(S)-对映异构体，黄色固体。
熔点186-188 $^{\circ}$ C。

元素分析: $C_{25}H_{26}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.25H_2O$

计算值: C,65.10; H, 5.75; N, 10.47

测量值: C,64.97; H, 5.71; N, 10.33

20

中间体15

(2-乙基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基)
甲基4-甲基苯磺酸酯

将甲苯-4-磺酸(2R)-8-氨基-7-硝基-2,3-二氢-苯并(1,4)二噁英-2-基
25 甲基酯(1.0克, 2.6毫摩尔)溶于100毫升甲醇中, 向其中加入0.25克10%
的钨/碳, 然后加入对甲苯磺酸(1.0克, 5.2毫摩尔), 并将混合物在Parr
设备上用60psi的氢气处理15小时, 混合物经硅藻土过滤并真空浓缩。
加入丙酸(50毫升)并将溶液在氮气下回流4小时。真空除去溶剂后将残
余物溶于300毫升二氯甲烷中, 用碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水各200
30 毫升洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤和真空浓缩, 得到0.84克标题化合物

的(R)-对映异构体, 白色泡沫状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:双峰7.8 δ (2H);双峰7.3 δ (2H);双峰7.0 δ (1H);双峰6.75 δ (1H);多重峰4.5 δ (1H);多重峰4.25 δ (3H);多重峰4.05 δ (1H);四重峰2.9 δ (2H);单峰2.45 δ (3H);三重峰1.4 δ (3H)。

5

实施例6

8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-乙基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘

10 将0.84克(2.2毫摩尔)[(8R)-2-乙基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基]甲基4-甲基苯磺酸酯与1.5克(7.60毫摩尔)3-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡啶在10.0毫升DMSO中形成的混合物于氮气保护下在80℃加热6小时。允许反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯稀释到500毫升,用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水各400毫升洗涤,经硫酸钠干燥,过滤和真空蒸发。用0-3%的甲醇/氯仿作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理,并将产物级分真空浓缩,得到0.53克希望的化合物,为游离碱形式。用外加有1当量的富马酸的乙醇重结晶,得到0.46克标题化合物的(S)-对映异构体富马酸盐,浅黄色固体。熔点231-232℃。

15

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

20

计算值: C, 65.65; H, 5.70; N, 10.56

测量值: C, 65.61; H, 5.73; N, 10.36

实施例7

25 8-[4-(7-氟-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘

30 将1.0克(2.4毫摩尔)[(8R)-2-三氟甲基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基]甲基4-甲基苯磺酸酯与1.8克(8.4毫摩尔)7-氟-3-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡啶在15毫升DMSO中形成的混合物于氮气保护下在80℃加热6小时。允许反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯稀释到400毫升,用饱和碳酸氢钠水溶液和水各400毫升洗

涤，经硫酸钠干燥，过滤和真空蒸发。用1%的甲醇/氯仿作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理，并用外加有0.20克富马酸的乙醇重结晶，得到0.64克标题化合物的(S)-对映异构体富马酸盐，黄色固体。熔点239-240℃。

- 5 元素分析: $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$
计算值: C, 57.15; H, 4.11; N, 9.52
测量值: C, 57.10; H, 4.05; N, 9.39

中间体16

- 10 (2-五氟乙基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基)甲基4-甲基苯磺酸酯

将1.0克(2.4毫摩尔)[(2R)-7,8-二氨基-2,3-二氢-(1,4)苯并二噁英-2-基]甲基的4-甲基苯磺酸酯溶于30毫升五氟丙酸中并在氮气下回流6小时。用二氯甲烷将混合物稀释到400毫升，用水和饱和碳酸氢钠水溶液各400毫升洗涤，经硫酸镁干燥，过滤和真空浓缩，得到粗的泡沫状物。用1%的甲醇/氯仿作为洗脱剂对该粗产物进行硅胶柱层析处理，并将产物级分合并，并真空浓缩，得到0.90克标题化合物的(R)-对映异构体，黄色油。

- 15 1H -NMR($CDCl_3$):双峰7.75 δ (2H);双峰7.3 δ (2H);双峰7.15 δ (1H);
20 双峰6.9 δ (1H);多重峰4.5 δ (1H);双双峰4.25 δ (1H);多重峰4.2 δ (2H);双双峰4.1 δ (1H);单峰2.4 δ (3H)。

实施例8

- 25 8-[4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基甲基]-2-五氟乙基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘

将0.90克(1.9毫摩尔)[(8R)-2-五氟乙基-7,8-二氢-3H-6,9-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基]甲基4-甲基苯磺酸酯与1.6克(8.0毫摩尔)3-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡啶在20毫升DMSO中形成的混合物于氮气保护下在80℃加热6小时。允许反应混合物冷却到室温，用乙酸乙酯稀释到400毫升，用饱和碳酸氢钠水溶液和水各400毫升洗涤，

30

经硫酸钠干燥，过滤和真空蒸发。用1%的甲醇/氯仿作为洗脱剂对残余物进行硅胶柱层析处理，将产物级分真空浓缩，并用外加有0.20克富马酸的乙醇重结晶，得到0.39克标题化合物的(S)-对映异构体富马酸盐，白色固体。熔点238-239℃。

- 5 元素分析： $C_{25}H_{21}F_5N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$
 计算值：C, 56.13; H, 4.06; N, 9.03
 测量值：56.10; H, 4.04; N, 8.92