

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02818023.2

[51] Int. Cl.

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 100369916C

[22] 申请日 2002.7.19 [21] 申请号 02818023.2

[30] 优先权

[32] 2001.7.20 [33] US [31] 60/306,931

[86] 国际申请 PCT/US2002/022981 2002.7.19

[87] 国际公布 WO2003/008419 英 2003.1.30

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.15

[73] 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·E·穆肖 R·赵

[56] 参考文献

CN1252793A 2000.5.10

CN1151989A 1997.6.18

审查员 刘 芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜

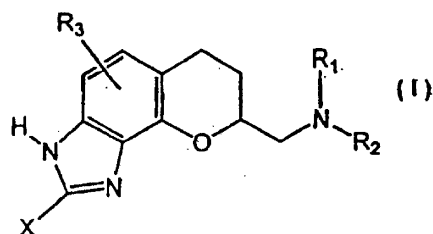
权利要求书 3 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

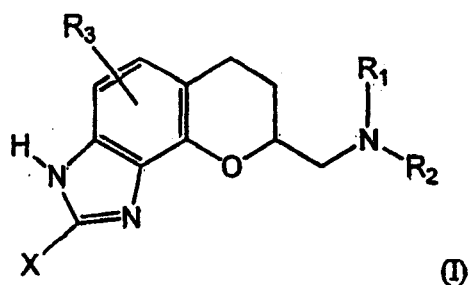
具有抗精神病药活性的 2-(氨基)-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘基衍生物

[57] 摘要

式(I)化合物可用于治疗与多巴胺调节紊乱相关的疾病。



1. 一种以下式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,

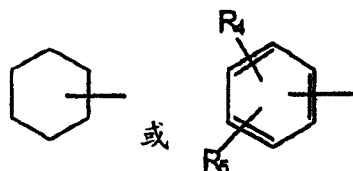


其中:

X 为 H; CF_3 ; 1-10 个碳原子的烷基; 被 1-3 个独立选自 1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的-O-烷基、1-10 个碳原子的-S-烷基、-CN、- NO_2 和卤素的取代基任选取代的苯基; 或者 7-9 个碳原子的苯基烷基, 其中苯环被 1-3 个独立选自以下的取代基任选取代: 羟基、氨基、卤素、1-10 个碳原子的烷基、氰基、硝基、1-10 个碳原子的烷基氨基和每个烷基 1-10 个碳原子的二烷基氨基;

R_1 为 H、1-10 个碳原子的烷基、- CH_2 -3-10 个碳原子的环烷基、- CH_2 -7-10 个碳原子的双环烷基, 或-(CH_2) $_m$ Z-R;

R 为:



m 为 0-4 的整数;

R_2 为 H 或 1-10 个碳原子的烷基;

R_3 为 H、卤素、1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的-O-烷基或羟基;

Z 为 O、S 或- CH_2 -;

n 为 1 或 2 的整数;

R_7 和 R_8 各自独立地选自 H、卤素、1-10 个碳原子的烷基、1-10

个碳原子的-O-烷基和羟基;

R_4 和 R_5 独立地为氢、1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的-O-烷基、1-10 个碳原子的-S-烷基、-CN、-NO₂ 或卤素。

2. 一种权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 为 $-(CH_2)_mZ-R$ 。

3. 一种权利要求 2 的化合物, 其中 m 为 0。

4. 一种权利要求 2 或权利要求 3 中任一项的化合物, 其中 Z 为-CH₂-。

5. 一种权利要求 2-3 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R 选自:



6. 一种权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 X 为 CF₃。

7. 一种权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 R_3 为 H。

8. 一种权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 R_2 为 H。

9. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物是苄基-(2-三氟甲基-1,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基甲基)-胺或其药学上可接受的盐。

10. 一种药用组合物, 所述药用组合物包含权利要求 1-9 中任一项中限定的式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

11. 权利要求 1-9 中任一项中限定的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗脑多巴胺调节紊乱的疾病的药物中的用途。

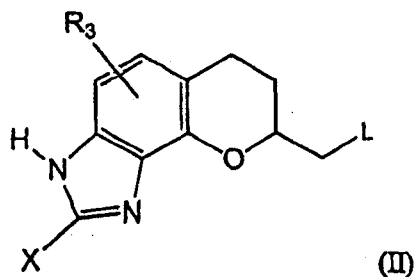
12. 权利要求 11 的用途, 其中所述脑多巴胺调节紊乱的疾病是精神分裂症、帕金森氏病、高泌乳素血症、抑郁症或图雷特综合征。

13. 权利要求 12 的用途, 其中所述脑多巴胺调节紊乱的疾病是精神分裂症。

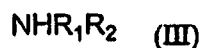
14. 权利要求 11 的用途，其中所述脑多巴胺调节紊乱的疾病是酒瘾或药瘾。

15. 一种用于制备权利要求 1 限定的式(I)化合物的方法，所述方法包括下述步骤之一：

(a) 使式(II)化合物与式(III)化合物反应，得到式 I 化合物；所述式(II)化合物如下：



其中 R_3 和 X 如权利要求 1 所限定，而 L 为离去基团；所述式(III)化合物如下：



其中 R_1 和 R_2 如权利要求 1 所限定；或

(b) 从式(I)化合物的异构体混合物中分离出式(I)化合物的一种异构体；或

(c) 分离出式(I)的碱性化合物的药学上可接受的盐或者将式(I)化合物的盐转变为它的游离碱形式。

具有抗精神病药活性的 2-(氨甲基)-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-
环戊二烯并[a]萘基衍生物

本发明涉及具有抗精神病药活性的 2-(氨甲基)-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘基衍生物、制备所述化合物的方法、含有所述化合物的药用组合物以及用所述化合物进行治疗的方法。

长期以来一直根据精神分裂症的多巴胺假说来确定精神分裂症的临床治疗方案，人们认为，精神分裂症是多巴胺能神经传递机能亢进的结果，在边缘脑结构例如伏隔核(中缘多巴胺系统)中尤其如此。实际上，精神分裂症的正性症状(幻觉、妄想、思想障碍)已用阻断多巴胺受体的精神安定药成功地治疗。然而，这样的治疗伴随产生运动障碍的副作用(锥体外副作用)，这是由于黑质纹状体的多巴胺受体的阻滞作用所致。另外，精神安定药不治疗精神分裂症的负性症状(回避社交、快感缺乏、言语贫乏)，所述精神分裂症的负性症状与中皮质(mesocortical)多巴胺系统中的神经传递的相对机能减退有关，并且对多巴胺激动剂的治疗有反应。

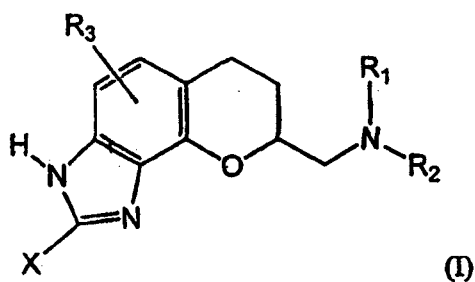
用多巴胺自身受体激动剂诱导抗精神病药活性的工作已获得成功(Corsini 等, Adv. Biochem. Psychopharmacol. 16, 645-648, 1977; Tamminga 等, Psychiatry 398-402, 1986)。最近发表了一种测定多巴胺 D₂ 受体内在活性的方法[Lahti 等, Mol. Pharm. 42, 432-438, (1993)]。如所报道的，用所述受体的“低亲和性激动剂”(LowAg)状态和所述受体的“高亲和性激动剂”(HighAg)状态之比即 LowAg/HighAg 来预测内在活性。这些比率与给定化合物的激动剂活性、部分激动剂活性和拮抗剂活性有关，这些活性表征了化合物诱发抗精神病作用的能力。

多巴胺自身受体激动剂通过降低神经元起动的并抑制多巴胺的合

成和释放而产生多巴胺能神经传递的机能性拮抗作用。由于多巴胺自身受体激动剂为突触后多巴胺受体的部分激动剂，因此它们提供残留水平的足以防止运动障碍产生的刺激。实际上，部分激动剂能够根据在给定组织或脑部区域中多巴胺能刺激的水平或者起激动剂的作用或者起拮抗剂的作用，因此预期对精神分裂症的正性症状和负性症状都有效。因而，新型多巴胺部分激动剂对于治疗精神分裂症和相关障碍具有重要意义。

发明概述

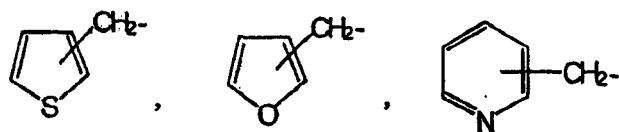
本发明公开了可用作抗精神病药、由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

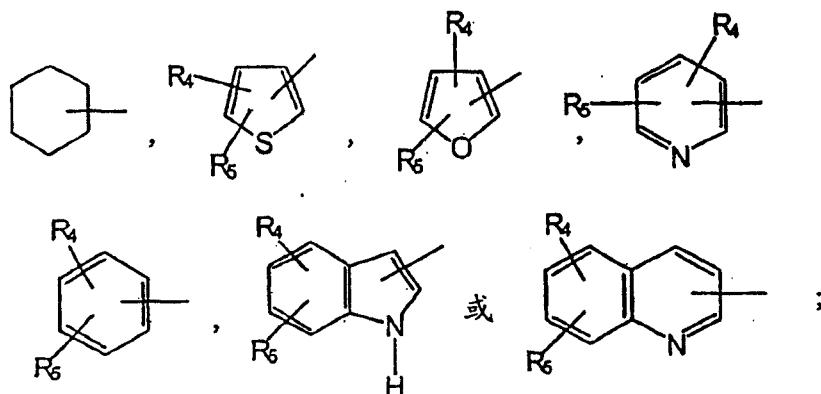
X 为 H； CF_3 ；1-10 个碳原子的烷基；被 1-3 个独立选自 1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的-O-烷基、1-10 个碳原子的-S-烷基、-CN、 $-\text{NO}_2$ 和卤素的取代基任选取代的苯基；或者 7-9 个碳原子的苯基烷基，其中苯环被 1-3 个独立选自以下的取代基任选取代：羟基、氨基、卤素、1-10 个碳原子的烷基、氰基、硝基、1-10 个碳原子的烷基氨基和每个烷基 1-10 个碳原子的二烷基氨基；

R_1 为 H、1-10 个碳原子的烷基、 $-\text{CH}_2$ -3-10 个碳原子的环烷基、 $-\text{CH}_2$ -7-10 个碳原子的双环烷基，



或 $-(\text{CH}_2)_m \text{Z-R}$;

R 为:



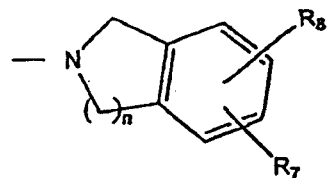
m 为 0-4 的整数;

R₂ 为 H 或 1-10 个碳原子的烷基;

R₃ 为 H、卤素、1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的-O-烷基或羟基;

Z 为 O、S 或-CH₂-;

或者 R₁ 和 R₂ 当与它们结合的氮原子结合在一起时形成下式的一部分:



n 为 1 或 2 的整数;

R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H、卤素、1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的-O-烷基和羟基;

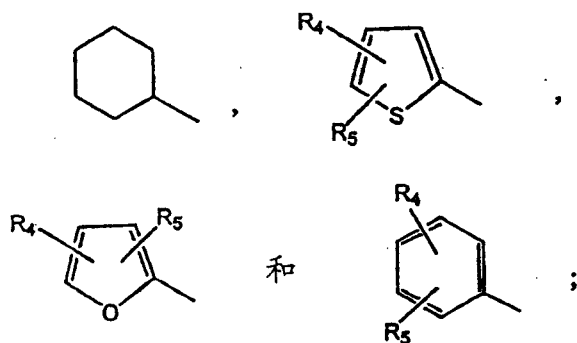
R₄ 和 R₅ 独立地为氢、1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的-O-烷基、1-10 个碳原子的-S-烷基、-CN、-NO₂ 或卤素。

R₁ 可以例如为-(CH₂)_mZ-R。

m 的一个实例为 0。

Z 可以例如为-CH₂-。

R 的实例为以下基团之一:

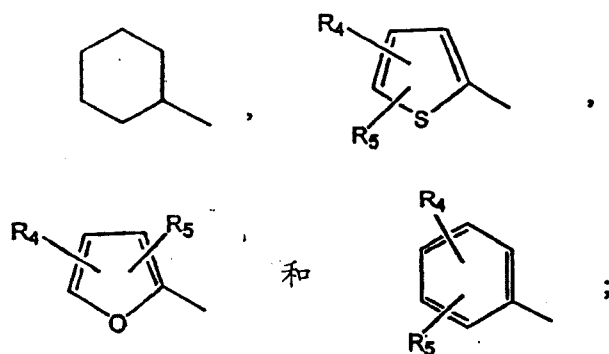


R_4 和 R_5 可以各自例如为氢。

X 可以例如为 CF_3 。

R_2 和 R_3 可以各自例如为 H 。

优选的是其中 R_1 为 $-(CH_2)_mZ-R$ 的式(I)化合物, 其中 m 为 0, Z 为 $-CH_2-$ 且 R 选自:



并且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 X 、 Y 和 n 如上限定。

按照通式(I), 本发明的一个特别优选的化合物是苺基-(2-三氟甲基-1,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂环戊二烯并[a]萘-8-基甲基)-胺及其药用盐。

特别是, 本发明也提供治疗脑多巴胺调节紊乱的疾病的方法, 所述疾病例如精神分裂症、帕金森氏病、高泌乳素血症、抑郁症。因为本发明的化合物是突触后多巴胺 D_2 受体的部分激动剂, 所以它们也可用于治疗有需要的温血动物的酒瘾和药瘾。因而, 将有效量的本发明化合物给予温血动物、优选哺乳动物、最优选人类。

除非另有说明, 否则在以上限定的和本文中提及的化合物中; 本文所用的卤素或卤基是指氯、氟、溴和碘。

本文所用的烷基是指具有 1-10 个碳原子且更优选 1-6 碳原子的

支链或直链。示例性的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

本文所用的环烷基是指具有 3-10 个碳原子、更优选 3-6 个碳原子的饱和环。示例性的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语双环烷基是指具有 7-10 个碳原子的稠合饱和双环。示例性的双环烷基环包括双环[3.3.1]壬烷、双环[3.3.0]辛烷、双环庚烷[2.2.1]、双环辛烷[3.2.1]、双环壬烷[4.3.0]和双环癸烷[4.4.0]。

本文所用的苯基是指 6 元芳环。

碳原子的范围限定碳主链上的碳数目，不包括取代基中存在的碳原子。

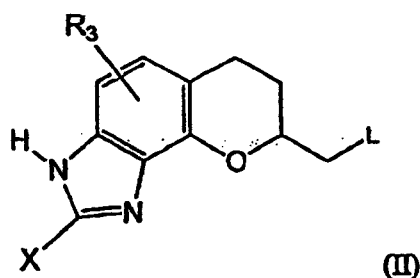
本领域技术人员知道，如果 R_1 、 R_2 和 R_3 含有不对称碳，则式(I)化合物的定义包括具有下面讨论的活性的所有可能的立体异构体、混合物和区域异构体(regioisomer)。可以通过本领域技术人员已知的标准分离方法来获得这些区域异构体的纯净物。特别是，所述定义包括具有下面讨论的活性的任何旋光异构体和非对映体，以及外消旋和已拆分的对映体纯的 R 和 S 立体异构体，以及所述 R 和 S 立体异构体的其它混合物及其药学上可接受的盐。纯形式的旋光异构体可以通过标准分离技术或对映体专一性合成技术来获得。不用说本发明包括式(I)化合物的所有晶形。本发明碱性化合物的药学上可接受的盐是那些衍生自例如以下的有机酸和无机酸的盐：乳酸、柠檬酸、乙酸、酒石酸、富马酸、琥珀酸、马来酸、丙二酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸和类似已知的可接受的酸。

本发明还提供一种包含本发明的式(I)化合物，并组合或缔合药学上可接受的载体的药用组合物。特别是，本发明提供一种包含有效量的一种本发明化合物以及一种或多种药学上可接受的载体的药用组合物。

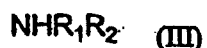
发明内容

本发明也提供一种用于制备式(I)化合物的方法,所述方法包括下述步骤之一:

(a) 使式(II)化合物与式(III)化合物反应,得到式 I 化合物;所述式(II)化合物如下:



其中 R_3 和 X 如上限定,而 L 为离去基团,例如有机磺酰氧基,例如甲苯磺酰氧基;所述式(III)化合物如下:



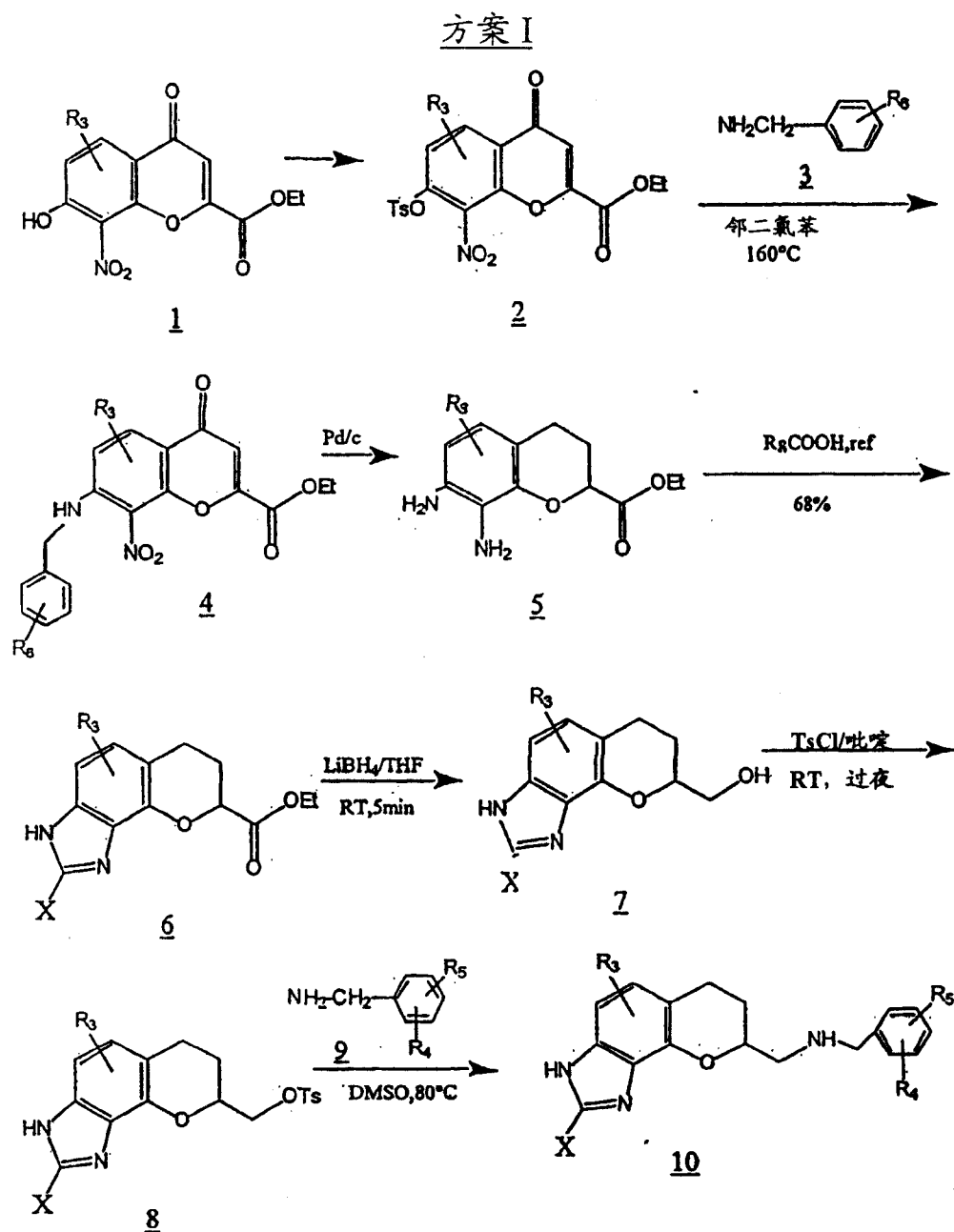
其中 R_1 和 R_2 如上限定;或

(b) 从式(I)化合物异构体混合物中分离出式(I)化合物的一种异构体;或

(c) 分离出式(I)的碱性化合物的药学上可接受的盐或者将式(I)化合物的盐转变为它的游离碱形式。

可以按照方案 I 描述的方法方便地合成式(I)化合物,其中 R_3 如上限定:由取代的 7-羟基-8-硝基-4-氧代色烯-2-甲酸乙酯 1 与对甲苯磺酰氯反应,得到甲苯磺酸酯 2。使甲苯磺酸酯 2 与取代的苄基胺 3 在邻二氯苯中于 100°C 至 180°C 反应,其中 R_6 为氢、1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的-O-烷基、卤素或- NO_2 ,得到 7-取代的苄基氨基-8-硝基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯 4,其中 R_3 和 R_6 如上限定,然后在 Pd/C 存在下氢化,得到取代的 7,8-二氨基-色满-2-甲酸乙酯 5。将取代的 7,8-二氨基-色满-2-甲酸乙酯 5 与合适的取代酸例如三氟乙酸(其中 R_8 为 1-6 个碳原子的烷基)一起加热,得到取代的 2-三氟甲基-3,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-甲酸乙酯 6 等,其中 R_3 如上限定,然后在氢硼化锂存在下还原,得到醇 7,其中 R_3

如上限定。使醇 7 与对甲苯磺酰氯在吡啶溶液中进一步反应，得到甲苯磺酸酯 8，其中 R_3 如上限定，然后与二取代的苄基胺 9 在二甲亚砜溶液中进一步反应，其中 R_4 和 R_5 如上限定，得到取代的苄基-(2-三氟甲基-1,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]-萘-8-基甲基)胺 10，其中 R_3 、 R_4 和 R_5 如上限定。



按照上述反应方案以及下述实施例或其改进方案，采用容易得

到的原料、试剂和常规合成程序，可以容易地制备本发明的化合物。在这些反应中，还可采用本领域普通技术人员已知的但没有更详细提及的多种变化形式。在适合于所用试剂和材料、并且适合于进行实现转化的溶剂中进行反应。有机合成领域的技术人员将会知道，所述分子上存在的各种官能团必须与所提出的化学转化相一致。这可能必须根据合成步骤的次序、保护基(如果需要的话)以及去保护条件进行判断。原料上的取代基可能会与某些反应条件不匹配。使取代基与反应条件匹配的限制条件对于本领域技术人员而言是显而易见的。上述方案中的某些化合物具有多个不对称中心。因此，所述化合物可以存在至少两种且常常更多种立体异构形式。

通过 Seemen 和 Schaus 的标准实验性试验程序(European Journal of Pharmacology 203: 105-109, 1991)，确立对多巴胺自身受体的亲和性，其中将大鼠纹状体脑组织匀浆与 $[^3\text{H}]$ -quinpirole (Quin.)在不同浓度的试验化合物存在下温育，过滤，洗涤并用 Betaplate 闪烁计数器计数。

通过 Fields 等(Brain Res., 136, 5789 (1977))和 Yamamura 等(编著)(Neurotransmitter Receptor Binding, 第 9 章, 第 171 页, Raven Press, N.Y. (1978))的标准实验性试验程序，确立对所述多巴胺 D_2 受体的高亲和性，其中将边缘脑组织匀浆与 $[^3\text{H}]$ -spiperidone 在不同浓度的试验化合物存在下温育，过滤，洗涤并与 Hydrofluor 闪烁混合物(National Diagnostics)一起振荡，然后用 Packard 460 CD 闪烁计数器计数。

下面给出本发明代表性的化合物的试验结果。

实施例 编号	IC_{50} (nM) D_2 Quin.	IC_{50} (nM) D_2 Spiper	比率
1	11.5	831	75

因此，本发明的化合物是用来调节神经递质多巴胺的合成和释放的多巴胺自身受体激动剂。所述化合物可用来治疗多巴胺能系统

的调节紊乱性疾病，例如精神分裂症、分裂情感性精神障碍、双相性精神障碍、L-DOPA 诱发的精神病和 dipkinesias、帕金森氏病、高泌乳素血症、抑郁症和图雷特综合征(Tourette's syndrome)。本发明的化合物也是突触后多巴胺 D₂ 受体的部分激动剂，因此可用来治疗酒瘾和药瘾，例如可卡因和类似的药物。

可以将本发明的化合物单独的或者与常规药用载体一起口服给予或胃肠外给予。含有本发明化合物的药用组合物的合适固体载体可以包括一种或多种还可用作如下试剂的物质：矫味剂、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-崩解剂或包囊材料。在散剂中，所述载体是细碎分散的固体，其与细碎分散的有效成分混合。在片剂中，将所述有效成分与具有必需压制特性的载体以合适的比例混合并压制成所需的形状和大小。散剂和片剂最好含有至多 99% 的有效成分。合适的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、糖类、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剂、混悬剂、乳剂、糖浆剂和酏剂。可以将本发明的有效成分溶于或悬浮于药学上可接受的液体载体例如水、有机溶剂、水和有机溶剂的混合物、或者药学上可接受的油或脂肪中。所述液体载体可以含有其它合适的药用添加剂例如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。可供口服给药和胃肠外给药的液体载体的合适实例包括水，特别是含有以上添加剂的水，所述添加剂例如纤维素衍生物、最好是羧甲基纤维素钠溶液、醇(包括一羟基醇和多羟基醇，例如乙二醇)及其衍生物和油类(例如分馏椰子油和花生油)。对于胃肠外给药，所述载体也可以是油酯例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。对于胃肠外给药，无菌的液体载体在无菌液体形式的组合物中使用。

作为无菌溶液剂或混悬剂的液体药用组合物可以供例如肌肉注射、腹膜内注射或皮下注射使用。无菌溶液剂也可以静脉内给予。口服给药或者可以为液体组合物形式，或者可以为固体组合物形式。

所述药用组合物最好为单位剂型，例如片剂或胶囊剂。在这样的形式中，所述组合物以含有适量的所述有效成分的单位剂量分次给予：所述单位剂型可以是带包装的组合物，例如带包装的散剂、管形瓶、安瓿、预灌装注射器或含有液体的小药囊。所述单位剂型可以例如为胶囊剂或片剂本身，或者它可以是适当数目的任何这类组合物的包装形式。

用于治疗特定病症的剂量必须由主治医师本人来确定。所涉及的变量包括具体的精神病以及患者的体重、年龄和反应类型。药物滥用主治医师的指导下，按照单独给药的相同方法进行治疗。根据以上报道的本发明化合物的药效，人用剂量在约 5 mg/天至约 100 mg/天之间。按照惯例，治疗开始时用较低的剂量，然后以约 5 mg/天的速率逐渐增加剂量，直到达到所需的反应类型。最佳人用剂量将在约 15 mg/天至约 75 mg/天的范围内。

最优选的本发明化合物是这些实施例中具体描述的那些化合物中的任一种或者全部。然而，不应认为这些化合物是构成本发明所考虑的唯一属类，以及所述化合物的任何组合或其部分可以本身构成一个属类。以下实施例进一步说明制备本发明化合物的细节。本领域技术人员将会容易地了解，可以用以下制备程序的条件和工艺的已知变化形式来制备这些化合物。

给出以下实施例以说明代表性的本发明化合物的制备方法，但并不限于此。

参考实施例 1

8-硝基-4-氧代-7-(甲苯-4-磺酰氧基)-4H-色烯-2-甲酸乙酯

向 7-羟基-8-硝基-4-氧代色烯-2-甲酸乙酯[J. Chem. Soc. (c), 1970,

2609] ((5.58 g, 0.02 mol)的无水 THF (100 mL)溶液中加入对甲苯磺酰氯(7.63 g, 0.04 mol)和 K_2CO_3 (5.52 g, 0.04 mol)。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。过滤溶液, 滤液用 EtOAc (200 mL)稀释, 并顺序用饱和 $NaHCO_3$ 溶液(30 mL)和水(2x30ml)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。蒸发溶剂, 得到白色固体, 在 EtOAc-己烷(1:1)中重结晶, 得到 8.15 g (94%)的标题化合物: mp 125°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.39 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.48, (s, 3H), 4.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.33 (d, $J = 9$ Hz); IR: 3450, 3080, 2980, 1740, 1670, 1610, 1540, 1490, 1230 cm^{-1} ; MS 451 $[M + NH_4]^+$ 。

对于 $C_{19}H_{15}NO_9S \cdot 0.1 CH_2Cl_2$ 的元素分析

计算值: C, 51.92, H, 3.47, N 3.17

实测值: C, 52.00, H, 3.48, N 3.12

参考实施例 2

7-苄基氨基-8-硝基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯

向 8-硝基-4-氧代-7-(甲苯-4-磺酰氧基)-4H-色烯-2-甲酸乙酯(433 mg, 1 mmol)的邻二氟苯的溶液中加入苄基胺(214 mg, 2 mmol)。将反应混合物于 170°C 加热 1 小时, 真空除去溶剂, 得到残余物。将残余物溶于乙酸乙酯中, 顺序用盐酸水溶液(2N 50 ml)、NaOH 水溶液(2N, 50 ml)和水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空蒸发溶剂, 得到固体残余物。该残余物从乙酸乙酯-己烷(2:1)重结晶, 得到 246 mg (67%)的标题化合物: mp 168°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.43 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 4.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 8.04 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); IR: 3350, 2980, 1730, 1660, 1600, 1420, 1250 cm^{-1} ; MS 369 $[M + H]^+$ 。

对于 $C_{19}H_{16}N_2O_6$ 的元素分析

计算值: C, 61.96, H, 4.38, N 7.61

实测值: C, 61.69, H, 4.41, N 7.5

参考实施例 3

7,8-二氨基-色满-2-甲酸乙酯

将 7-苄基氨基-8-硝基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯(1.1 g, 3 mmol)、Pd/C (0.10g, 10%)和 HCl (12 N 2 mL)在乙醇(90 mL)中的混合物氢化 12 小时。催化剂通过硅藻土过滤, 真空除去溶剂。将残余物溶于 EtOAc (100 mL)中, 然后用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤并浓缩, 得到 684 mg (97%)为稠油状物的产物。该产物无需任何进一步纯化即可使用。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H) 2.19 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.18 (bs, 4H), 4.22 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.66 (m, 1H), 6.30 (d, J=8 Hz, 1H), 6.40 (d, J=8 Hz, 1 H)。

参考实施例 4

2-三氟甲基-3,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]-

萘-8-甲酸乙酯

将 7,8-二氨基-色满-2-甲酸乙酯(927 mg, 3 mmol)的三氟乙酸(20 mL)溶液加热至回流达 6 小时, 然后真空浓缩, 得到残余物。将残余物溶于乙酸乙酯(100 mL)中, 然后用饱和 NaHCO₃ 溶液(30 mL)和水(2x30mL)洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥。经快速色谱纯化(30% CH₂Cl₂-己烷), 得到 612 mg (收率 65%)为白色固体的标题化合物: mp 134°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): [互变异构体 a]: δ : 1.19 (t, J = 7.1, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 14.09 (bs, 1H). [互变异构体 b]: δ 1.19 (t, J = 7.1, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7 Hz, 2H), 5.03 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 13.77 (bs, 1H); IR 3450, 3250, 2980, 2600, 1730, 1600, 1500, 1230 cm⁻¹. MS 315 [M+H]⁺。

对于 C₁₄H₁₃N₂O₃F₃·0.1 CH₂Cl₂ 的元素分析

计算值: C, 52.47, H, 4.12, N 8.68

实测值: C, 52.33, H, 4.11, N 8.65

参考实施例 5

(2-三氟甲基-3,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基)- 甲醇

向 2-三氟甲基-3,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-甲酸乙酯(314 mg, 1 mmol)的 THF (50 mL)溶液中加入氢硼化锂(0.27 g, 3.46 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌 10 分钟, 然后真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(100 mL)中, 然后先用饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)洗涤, 然后用水(2x30 mL)洗涤。该溶液经无水 Na_2SO_4 干燥, 并经快速色谱纯化(50% CH_2Cl_2 -己烷), 得到 171 mg (63%)为白色固体的产物: mp 180 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.78 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.90 (bs, 1H, OH), 6.96 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$, 1H), 13.7 (bs, 1H); IR: 3330, 2980, 1600, 1550, 1450, 1280, 1160; MS 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

对于 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3 \cdot 0.1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的元素分析

计算值: C, 51.77, H, 4.02, N 9.98

实测值: C, 52.07, H, 4.14, N 9.63

参考实施例 6

甲苯-4-磺酸 2-三氟甲基-3,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂- 环戊二烯并[a]萘-8-基甲酯

将(2-三氟甲基-3,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基)-甲醇(400 mg, 1.47 mmol)和对甲苯磺酰氯(344 mg, 1.76 mmol)在无水吡啶(50 mL)中的溶液搅拌 12 小时, 然后真空除去溶剂, 得到残余物。将该残余物溶于乙酸乙酯(100 mL)中, 并用水(3x30 mL)洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并真空除去溶剂, 得到残余物。该残余物经色谱纯化(20% CH_2Cl_2 -己烷), 得到 545 mg (87%)为固体的标题化合物: mp 160 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): [互变异构体 a]:

δ 1.95 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 10.35 (bs, 1H). [互变异构体 b]: δ 1.95 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 9.95 (bs, 1H); IR: 3400, 3080, 2970, 1600, 1550, 1500, 1080 cm^{-1} ; MS 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3\text{S} \cdot 0.1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的元素分析

计算值: C, 52.75, H, 3.99, N 6.44

实测值: C, 53.01, H, 3.96, N 6.46

参考实施例 7

(7,8-二氨基-色满-2-基)-甲醇

向甲苯-4-磺酸 2-三氟甲基-3,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]茌-8-基甲酯(500 mg, 2.11 mmol)的 THF (50 mL)溶液中加入氢硼化锂(2.11 mL, 2 M, 4.22 mmol)。将所得的溶液于 50°C 搅拌 30 分钟, 然后真空蒸发, 得到残余物。将该残余物溶于乙酸乙酯(100 mL)中, 然后用水(2x30mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂, 得到 352 mg (收率 86%)的标题化合物: ^1H NMR (400 MHz), CDCl_3) δ 1.90 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.18 (bs, 4H), 3.78 (m, 1H, OH), 3.82 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 6.33 (d, $J=8$ Hz), 6.42 (d, $J=8$ Hz); MS 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

参考实施例 8

8-羟甲基-3,6,7,8-四氢-1H-9-氧杂-1,3-二氮杂-

环戊二烯并[a]茌-2-酮

向(7,8-二氨基-色满-2-基)-甲醇(194 mg, 1 mmol)的 THF (50 mL)溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(CDI) (81 mg, 1.5 mmol)。将所得的溶液在室温下搅拌 8 小时, 真空蒸发溶剂, 得到残余物。该残余物经色谱纯化(50% CH_2Cl_2 -己烷), 得到 139 mg (收率 63%)的标题化合物: mp

240 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.68 (bs, 1H, OH), 6.41 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.60 (d, $J = 7.9$, 1H), 10.36 (s, 1H), 10.37 (s, 1H); IR: 3250, 3080, 2980, 1700, 1500, 1210 cm^{-1} ; MS 220 $[\text{M}]^+$.

对于 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的元素分析

计算值: C, 58.29, H, 5.38, N 12.25

实测值: C, 58.34, H, 5.23, N 12.16

参考实施例 9

甲苯-4-磺酸-2-氧代-1,2,3,6,7,8-六氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-

环戊二烯并[a]萘-8-基甲酯

将 8-羟甲基-3,6,7,8-四氢-1H-9-氧杂-1,3-二氮杂环戊二烯并[a]萘-2-酮(331 mg, 1.5 mmol)和对甲苯磺酰氯(572 mg, 3 mmol)的无水吡啶(50 mL)溶液搅拌 12 小时, 然后真空除去溶剂, 得到残余物。将该残余物溶于乙酸乙酯(100 mL)中, 并用水(3x30 mL)洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空除去溶剂, 得到残余物, 该残余物经色谱纯化(20% CH_2Cl_2 -己烷), 得到 466 mg (83%) 为固体的标题化合物: mp 205 °C.; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.87 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H); IR: 3280, 3000, 2950, 1700, 1510, 1350 cm^{-1} ; MS 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0.15 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的元素分析

计算值: C, 56.31, H, 4.76, N 7.24

实测值: C, 56.31, H, 4.75, N 7.25

实施例 1

苄基-(2-三氟甲基-1,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-

环戊二烯并[a]萘-8-基甲基)-胺

向甲苯-4-磺酸 2-三氟甲基-3,6,7,8-四氢-9-氧杂-1,3-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-8-基甲基酯(213 mg, 0.5 mmol)的二甲亚砜(20 mL)溶液中加入苄基胺(268 mg, 2.5 mmol)。将反应混合物于 80℃搅拌 6 小时, 冷却至室温, 然后倾至水(20 mL)中, 用氯仿(3x30 mL)萃取, 经无水 Na_2SO_4 干燥。经色谱纯化(乙酸乙酯), 得到 314 mg (87%)被转变成其草酸盐的标题化合物: mp 244℃; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.81 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 13.85 (bs, 1H); IR: 3450, 3080, 2980, 1725, 1640, 1600, 1550, 1080 cm^{-1} ; MS 362 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OF}_3 \cdot 1.25 \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ 的元素分析

计算值: C, 54.49, H, 4.36, N 8.87

实测值: C, 54.52, H, 4.65, N 8.49