

[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 200610071094.7

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年9月17日

[11] 授权公告号 CN 100418968C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2000.1.28

[21] 申请号 200610071094.7

分案原申请号 00803139.8

[30] 优先权

[32] 1999.1.29 [33] GB [31] 9902047.1

[73] 专利权人 弗纳里斯研究有限公司

地址 英国沃金厄姆

[72] 发明人 D·R·亚当斯 J·M·本特利

J·戴维森 M·A·J·敦克顿

R·H·P·波尔特

[56] 参考文献

US5854245A 1998.12.29

EP0572863A 1993.12.8

审查员 杨 轶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 李连涛

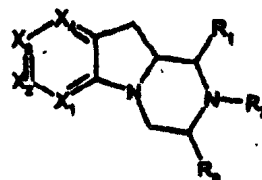
权利要求书1页 说明书47页

[54] 发明名称

吡嗪并(氮杂)吲哚衍生物

[57] 摘要

式(I)化合物及其可药用盐、加成化合物和前药,其中:R₁到R₃独立选自氢和低级烷基;X₁选自N和C-R₄;X₂选自N和C-R₅;X₃选自N和C-R₆;X₄选自N和C-R₇;R₄、R₅和R₇独立选自氢、卤素、羟基、烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷酰基、芳酰基、芳硫基、烷硫基、芳硫基、烷基亚硫酰基、芳基亚硫酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、羰基、烷氧基、羰基芳氧基和羧基;及R₆选自氢、卤素、烷基、芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚硫酰基、芳基亚硫酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和氰基;条件是R₄到R₇不都选择氢;这些化合物在治疗,尤其是治疗中枢神经系统疾病;中枢神经系统损伤;心血管疾病;胃肠道疾病;尿崩症;及睡眠性呼吸暂停;并且尤其是在治疗的处置中的应用。



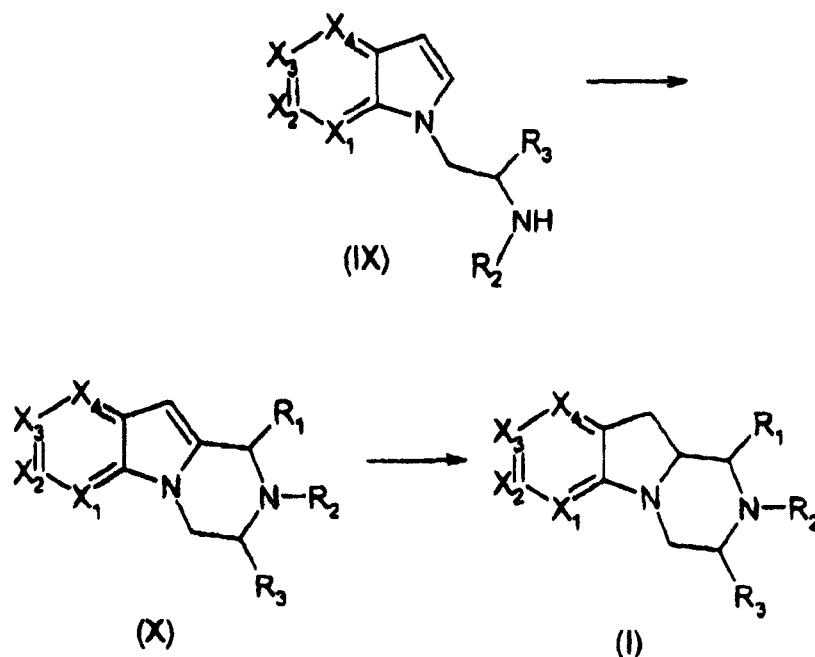
(I)

1. 一种制备式(I)化合物的方法, 该方法包含下列步骤:

(i) 用醛处理式(IX)化合物, 然后用酸处理, 得到的式(X)化合物,

和

(ii) 还原式(X)化合物:



其中:

R₁ 到 R₃ 独立选自氢和 C₅、C₆ 或 C₇ 环烷基或 C₁、C₂、C₃ 或 C₄ 非环烷基;

X₁ 选自 N 和 C-R₄;

X₂ 选自 N 和 C-R₅;

X₃ 选自 N 和 C-R₆;

X₄ 选自 N 和 C-R₇;

R₄、R₅ 和 R₇ 独立选自氢、卤素、羟基、烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷酰基、芳酰基、烷硫基、芳硫基、烷基亚硫酰基、芳基亚硫酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、羰基、烷氧基、羰基芳基氧基和羧基; 及

R₆ 选自氢、卤素、烷基、芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚硫酰基、芳基亚硫酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和氰基;

条件是 R₄ 到 R₇ 不都选择氢。

吡嗪并(氮杂)吲哚衍生物

本申请是申请号为 00803139.8、申请日为 2000 年 1 月 28 日的发明专利申请的分案申请。

技术领域

本发明涉及吡嗪并吲哚衍生物、含有这些衍生物的药物组合物及其在医疗上的应用。本发明的活性化合物可用于治疗肥胖症和其它疾病。

背景技术

已经认识到肥胖症是受环境因素影响的疾病，其中传统的控制饮食和锻炼降低体重法需要补充治疗产品 (S. Parker, “肥胖症：趋势和治疗”，Scrip Reports, PJB Publications Ltd, 1996)。

某人是否超重或肥胖一般是基于他们的体重指数 (BMI) 确定的，该指数是用体重 (kg) 除以身高的平方 (m^2) 计算得到的。因此 BMI 的单位是 kg/m^2 并且可以计算与生命的每个十年中最小死亡率相关的 BMI 范围。BMI 为 $25 - 30kg/m^2$ 定为超重，BMI 大于 $30kg/m^2$ 定为肥胖。与这一定义有关的问题是它没有考虑体重中肌肉与脂肪 (脂肪组织) 的比例。考虑到这个问题也可根据身体脂肪含量定义肥胖：分别为男性高于 25%，女性高于 30%。

随着 BMI 的升高，死于与其它危险因素无关的多种原因的危險性升高。伴随肥胖最常见的疾病是心血管疾病 (尤其是高血压)、糖尿病 (肥胖加重糖尿病的发展)、胆囊疾病 (特别是癌症) 和生殖系统疾病。研究表明即使体重适度降低可相应大大减少冠心病的发病危險性。

作为抗肥胖药出售的化合物包括 Orlistat (Reductil®) 和西布曲明。Orlistat (一种脂酶抑制剂) 直接抑制脂肪吸收并易于产生使人不愉快的 (尽管相对无害) 副作用如腹泻的高发病率。西布曲明 (5-HT/去甲肾上腺素重摄入的混合抑制剂) 可使一些病人的血压和心率升高。据报道血清素释放/重摄入抑制剂芬氟拉明 (Pondimin®) 和右芬氟拉明 (Redux™) 在延长的时段 (大于 6 个月) 降低食物摄入和体重。然而这两种产品在心瓣膜异常与其应用有关的初步证据报道后被收回。因此需要开发更安全的抗肥胖药。

非选择性的 5-HT_{2c} 受体激动剂 / 部分激动剂间-氯苯基吡嗪

(mCPP)和三氟甲基苯基哌嗪(TFMPP)已表明降低大鼠的食物摄入(G. A. Kennett and G. Curzon, *Psychopharmacol.*, 1988, 98, 93-100; G. A. Kennett, C. T. Dourish and G. Curzon, *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 141, 429-453)并促进行为性过饱感觉的表象(S. J. Kitchener and C. T. Dourish, *Psychopharmacol.*, 1994, 113, 369-377)。用mCPP在正常人志愿者和肥胖受试者中的研究的最近发现也表明降低食物摄入。因此单一注射 mCPP 降低女性志愿者的食物摄取(A. E. S. Walsh et al., *Psychopharmacol.*, 1994, 116, 120-122)并在14天的亚慢性治疗中降低肥胖的男性和女性受试者食欲和体重(P. A. Sargeant et al., *Psychopharmacol.*, 1997, 113, 309-312)。这种mCPP的厌食作用在5-HT_{2c}受体剔除突变小鼠中不存在(L. H. Tecott et al., *Nature*, 1995, 374, 542-546)并在大鼠中被5-HT_{2c}受体拮抗剂SB-242084拮抗(G. A. Kennett et al., *Neuropharmacol.*, 1997, 36, 609-620)。因此,似乎是mCPP通过一种5-HT_{2c}受体的激动作用降低食物摄取。然而,尽管mCPP和TFMPP对5-HT_{2c}受体都具有高亲和性,但它们都是非选择性的,对其它5-HT受体具有可观的活性(G. A. Kennett, *Curr. Opin. Invest. Drug*, 1993, 2, 317-362)。

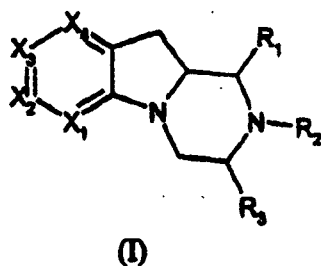
在PCT申请WO 9612721中公开了作为血清素激活剂(serotonergic agent)、用作抗抑郁药和抗焦虑药的吡嗪并[1,2-a]吲哚类制剂。据报道这一发明的该化合物对血清素能5-HT_{1A}受体具有高亲和性。在PCT申请WO 9800401中公开了取代的吡嗪并[1,2-a]吲哚用作制备作为纤维蛋白原受体拮抗剂产品的杂环基O-取代的醇胺的中间体。在US 5576319和WO 9420497中也报道了吡嗪并[1,2-a]吲哚衍生物用于制备作为多巴胺D₄受体拮抗剂的3-哌嗪并甲基吡咯并[2,3-b]吡啶类。在*Med. Chem. Res.*, 1993, 3, 240-248中公开了1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吲哚和3-乙基-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吲哚并报道了它们的5-HT_{1A}和5-HT₂结合亲和性。据报道5-HT_{1A}和5-HT₂对1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吲哚的结合亲和性与对1-苯基哌嗪观察到的结合亲和性相同并表明对5-HT_{1A}受体具有约10倍的选择性。

发明内容

本发明的目的是提供选择性的、直接作用5-HT₂受体的配体用于治疗并且特别是用作抗肥胖药。本发明的另一个目的是提供对5-HT_{2B}和/或5-HT_{2c}受体选择性的直接作用配体用于治疗并且特别是用作抗

肥胖药。本发明的另一个目的是提供选择性的、直接作用 5-HT_{2c} 受体的配体，尤其是 5-HT_{2c} 受体激动剂，用于治疗并且特别是用作抗肥胖药。

按本发明提供了式 (I) 化合物及其可药用盐、加成化合物和前药：



其中：

R₁ 到 R₃ 独立选自氢和低级烷基；

X₁ 选自 N 和 C-R₄；

X₂ 选自 N 和 C-R₅；

X₃ 选自 N 和 C-R₆；

X₄ 选自 N 和 C-R₇；

R₄、R₅ 和 R₇ 独立选自氢、卤素、羟基、烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷酰基、芳酰基、烷硫基、芳硫基、烷基亚磺酰基 (sulfoxyl)、芳基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、羧基烷氧基 (carboalkoxy)、羧基芳基氧基和羧基；及

R₆ 选自氢、卤素、烷基、芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和氰基；

条件是 R₁ 到 R₇ 不都选择氢。

本文所用的术语“烷基”指支链的或直链的、环状的或非环状的、饱和的或不饱和的（例如烯基或炔基）烃基，这些基团可以是取代的或未取代的。如果是环状的，烷基优选为 C₃-C₁₂，更优选为 C₅-C₁₀，进一步优选为 C₅-C₇。如果是非环状的，烷基优选为 C₁-C₁₀，更优选为 C₁-C₆，进一步优选为甲基、乙基、丙基（正丙基或异丙基）、丁基（正

丁基、异丁基或叔丁基)或戊基(包括正戊基和异戊基),更优选为甲基。因此应该意识到本文所用的术语“烷基”包括烷基(支链的或直链的)、取代的烷基(支链的或直链的)、烯基(支链的或直链的)、取代的烯基(支链的或直链的)、炔基(支链的或直链的)、取代的炔基(支链的或直链的)、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环炔基和取代的环炔基。

本文所用的术语“低级烷基”指支链的或直链的、环状的或非环状的、饱和的或不饱和的(例如烯基或炔基)烃基,其中所说的环状低级烷基为 C_5 、 C_6 或 C_7 环烷基,并且其中所说的非环低级烷基是 C_1 、 C_2 、 C_3 或 C_4 烷基,并且优选选自甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)或丁基(正丁基、异丁基或叔丁基)。因此应该意识的本文所用的术语“低级烷基”包括低级烷基(支链的或直链的)、低级烯基(支链的或直链的)、低级炔基(支链的或直链的)、环状低级烷基、环状低级烯基、环状低级炔基。

本文所用的术语“芳基”指取代的或未取代的碳环芳香基团,如苯基或萘基,或取代的或未取代的包含一或多个,优选为一个杂原子的杂芳基,如吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吲哚基、吲唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基和苯并异噻唑基。

烷基和芳基可以是取代的或未取代的。若为取代的,一般存在1到3个取代基,优选1个取代基。取代基可包括:

含碳基团如

烷基,

芳基,

芳基烷基(如取代的或未取代的的苯基、取代的或未取代的苄基);

卤素原子和含卤素基团如

卤代烷基(如三氟甲基);

含氧基团如

醇(如羟基、羟基烷基、芳基(羟基)烷基),

醚(如烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、)

醛（如甲醛）

酮（如烷基羰基、烷基羰基烷基、芳基羰基、芳基烷基羰基、芳基羰基烷基），

酸（如羧基、羧基烷基），

酸衍生物如酯（如烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基氧基、烷基羰基氧基烷基），

酰胺（如氨基羰基、单-或二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、单-或二烷基氨基羰基烷基、芳基氨基羰基），

氨基甲酸酯（如烷氧基羰基氨基、芳基氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、单-或二烷基氨基羰基氧基、芳基氨基羰基氧基）

和脲（如单-或二烷基氨基羰基氨基或芳基氨基羰基氨基）；

含氮基团如

胺（如氨基、单-或二烷基氨基、氨基烷基、单-或二烷基氨基烷基），

叠氮化物，

腈（如氰基、氰基烷基），

硝基；

含硫基团如

硫醇、硫醚、亚砷和砷（如烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷硫基烷基、烷基亚磺酰基烷基、烷基磺酰基烷基、芳硫基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳硫基烷基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基烷基）；

及含有一个或多个，优选为一个杂原子的杂环基（如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、四氢呋喃基、吡喃基、吡喃酮基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌啶基、六氢吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫杂蒽基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吲哚基、氧基吲哚基、异吲哚基、喹啉基、二氢喹啉基、7-氮杂喹啉基、苯并吡喃基、香豆素基、异香豆素基、喹啉基、异喹啉基、naphthridinyl、噌啉基、喹啉基、吡啶并吡啶基、苯并噁嗪基、喹喔啉基、苯并吡喃基、苯并二氢吡喃基、异苯并

二氢吡喃基、2,3-二氮杂萘基和吡啶基)。

低级烷基可以是取代的或未取代的，优选未取代的。若为取代的，一般存在1到3个取代基，优选1个取代基。取代基包括除烷基、芳基和芳基烷基以外的上述取代基。

本文所用的术语“烷氧基”指烷基-O-以及“烷酰基”指烷基-CO-。烷氧基取代基或包含烷氧基的取代基可被一或多个烷基取代。

本文所用的术语“卤素”指氟、氯、溴或碘，优选为氟、氯或溴，并且更优选为氟或氯。

本文所用的术语“前药”指式(I)化合物的任何可药用的前药，其在体内代谢成式(I)化合物。

本文所用的术语“可药用盐”指式(I)化合物的任何可药用的盐。这些盐可用包括无机和有机酸和碱的可药用的无毒酸和碱制备。这样的酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、草酸、pamoic acid、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸等。特别优选为富马酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、琥珀酸、琥珀酸、硫酸和甲磺酸。可药用碱式盐包括碱金属(如钠、钾)、碱土金属(如钙、镁)和铝盐。

R_1 优选为氢或 C_1-C_4 非环低级烷基，优选氢或饱和的 C_1-C_4 非环低级烷基，优选为氢或甲基。在本发明的一个实施方案中 R_1 为氢。

R_2 优选为氢或 C_1-C_4 非环低级烷基，优选氢或饱和的 C_1-C_4 非环低级烷基，优选为氢或甲基，更优选为氢。

R_3 优选为氢或 C_1-C_4 非环低级烷基，优选氢或饱和的 C_1-C_4 非环低级烷基，优选为氢或甲基。在本发明的一个实施方案中 R_3 为氢。

在本发明的一个实施方案中 R_1 和 R_3 独立选自氢和低级烷基，优选为氢和甲基，并且 R_2 为氢。在另一个实施方案中 R_1 、 R_2 和 R_3 为氢。

优选 X_1 为 C- R_4 。

优选 X_2 为 C- R_5 。

优选 X_3 为 C- R_6 。

优选 X_4 为 C- R_7 。

在一个实施方案中只有 X_1 到 X_4 之一为氢。在这一实施方案中优

选优选 X_1 为 N, X_2 为 C- R_5 , X_3 为 C- R_6 , X_4 为 C- R_7 .

R_4 、 R_5 和 R_7 独立选自氢、卤素、羟基、烷基（包括环烷基、卤代烷基（如三氟甲基）和芳基烷基）、芳基、烷氧基（包括芳基烷氧基）、芳氧基、烷酰基、芳酰基、烷硫基、芳硫基、烷基亚硫酰基、芳基亚硫酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、羰基烷氧基、羰基芳氧基和羧基。

优选 R_4 选自氢和卤素。优选 R_4 为氢。

优选 R_5 选自氢、卤素、烷基（包括环烷基、卤代烷基（如三氟甲基）和芳基烷基）、芳基、芳基氧基、烷基硫基、芳基硫基、烷基亚硫酰基、芳基亚硫酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和氰基。在一个实施方案中 R_6 选自卤素、卤代烷基（如三氟甲基）和烷硫基，优选选自卤素和烷硫基，并优选选自卤素。

R_6 选自氢、卤素、烷基（包括环烷基、卤代烷基（如三氟甲基）和芳基烷基）、芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚硫酰基、芳基亚硫酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和氰基。在一个实施方案中 R_6 选自氢、低级烷基和卤素，优选选自氢和低级烷基，并且更优选选自氢。

优选 R_7 选自氢和卤素，优选选自卤素。

在一个实施方案中， R_5 和 R_6 独立选自氢、氟、氯、溴、碘、卤代烷基（如三氟甲基）和溴。在该实施方案中，优选至少 R_5 和 R_6 之一，优选为 R_5 选自氟、氯、溴、碘、卤代烷基（如三氟甲基）和溴。

在本发明的一个实施方案中， R_4 到 R_7 中 3 个为氢。在该实施方案中，优选至少 R_4 和 R_6 为氢，更优选 R_4 、 R_6 和 R_7 为氢。

在 R_4 、 R_6 和 R_7 为氢并且 R_5 为非氢取代基的实施方案中，在 10a 位优选的立体化学为 R 并且，当 R_3 为烷基时，3 位优选的立体化学为 S。

在本发明的另一个实施方案中， R_4 到 R_7 中的两个为氢。在该实施方案中，优选至少 R_4 为氢，更优选 R_4 和 R_5 或 R_4 和 R_7 或 R_4 和 R_6 为氢，最优选 R_4 和 R_6 为氢。

在优选实施方案中，本发明的化合物选自 (RS) 7-氟-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并 [1,2-a] 咪唑，(RS) 9-氟-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并 [1,2-a] 咪唑，(RS) 7-氟-8-甲基-

1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吡啶, (10aR) 7-氯-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吡啶, (RS) 7-溴-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吡啶和(3S, 10aR) 8-氯-2-甲基-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吡啶, 并特别选自(10aR) 8-氯-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吡啶和(3S, 10aR) 8-氯-2-甲基-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吡啶。在一个实施方案中, 这些化合物为盐酸盐的形式。

本发明化合物可包含一个或多个不对称碳原子, 因此这些化合物存在不同的立体异构形式。这些化合物可为, 例如外消旋体和光学活性的形式。光学活性的形式可通过外消旋体拆分或不对称合成得到。

另一方面, 本发明提供用于治疗的式(I)化合物。

式(I)化合物可用于治疗(包括预防性治疗)与5-HT₂受体功能有关的疾病。这些化合物可作为受体激动剂或拮抗剂。优选这些化合物可以用于治疗(包括预防性治疗)与5-HT_{2B}和/或5-HT_{2C}受体功能有关的疾病。优选这些化合物可以用于治疗(包括预防性治疗)需要5-HT_{2C}受体激动剂的疾病。

式(I)化合物可用于治疗或预防中枢神经疾病如抑郁症、非典型抑郁症、双相性精神障碍、焦虑症、强迫观念与行为疾病、社交恐怖症或恐慌状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和其它与头部疼痛或其它疼痛有关的疾病、颅内压升高、癫痫、人格障碍、与年龄有关的行为失调、与痴呆有关的行为失调、器质性精神障碍、儿童精神障碍、攻击行为、与年龄有关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物和醇成瘾、肥胖症、贪食、神经性食欲缺乏或经前期紧张、中枢神经系统损伤如通过外伤, 中风, 神经变性的疾病或毒性或感染性CNS疾病如脑炎或脑膜炎引起的损伤; 心血管疾病如血栓形成; 胃肠疾病如胃肠运动机能不良; 尿崩症; 及睡眠性呼吸暂停。

本发明另一方面提供式(I)化合物在制备用于治疗(包括预防)上述疾病的药物中的应用。在优选的实施方案中, 提供式(I)化合物在制备用于治疗(包括预防)肥胖症的药物中的应用。

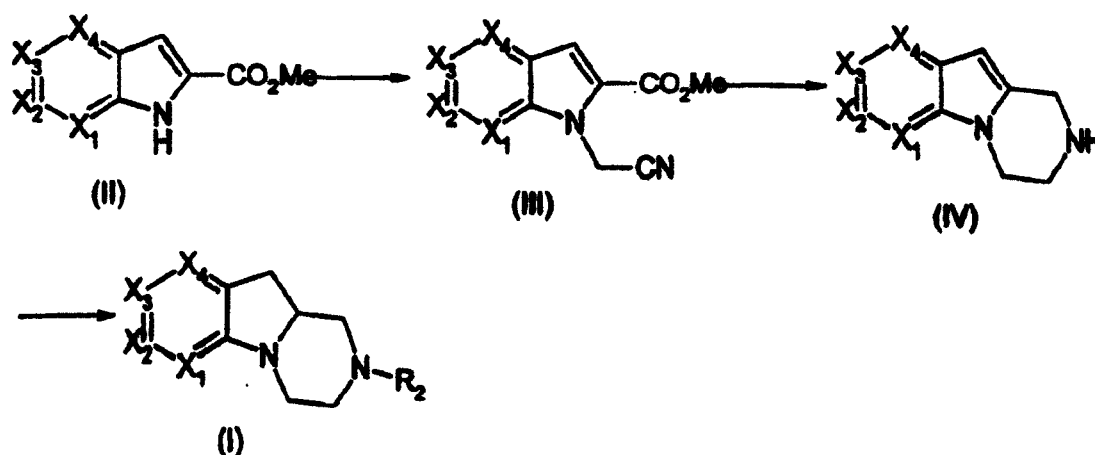
本发明另一方面提供治疗选自上述疾病的方法, 该方法包含给需要这种治疗的患者施用有效剂量的式(I)化合物。在优选的实施方案中, 提供治疗(包括预防)肥胖症的方法。

本发明另一方面提供包含式(I)化合物及与其相结合的可药用载体或赋形剂的药物组合物, 并提供制备这种包含式(I)化合物与可药用载体或赋形剂的药物组合物的方法。

本发明另一方面提供制备式(I)化合物的方法。

本发明化合物可通过如反应路线图示的常规方法制备。R₁到R₇和X₁到X₄如前定义。

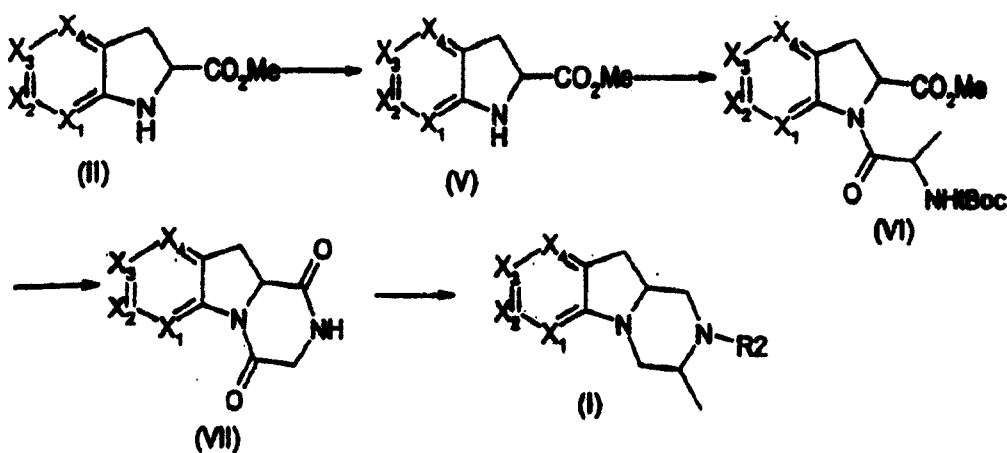
反应路线 1



含有X₁到X₄如前定义并且R₁ = R₂ = R₃ = H的式(I)化合物可方便的按反应路线1所示制备。1-(氰基甲基)-吡唑-2-羧酸甲酯(III)可通过使用碱例如氢氧化钠在溶剂如二甲基甲酰胺中处理式(II)得到的吡唑羧酸(II)的钠盐与氰甲基化试剂如氰乙腈反应得到。(III)到四氢吡嗪并[1,2-a]吡唑(IV)的还原可用还原剂如氢化铝锂在合适的溶剂如醚中完成。式(I)化合物可经过随后用还原剂如氰基硼氢化钠在合适的溶剂如乙酸中还原四氢吡嗪并[1,2-a]吡唑(IV)得到。

含有X₁到X₄如前定义并且R₁ = R₃ = H及R₂ = 低级烷基的式(I)化合物可通过标准方法如还原烷基化方法用合适的醛或酮在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠、甲酸或氰基硼氢化钠存在下方便的制备。

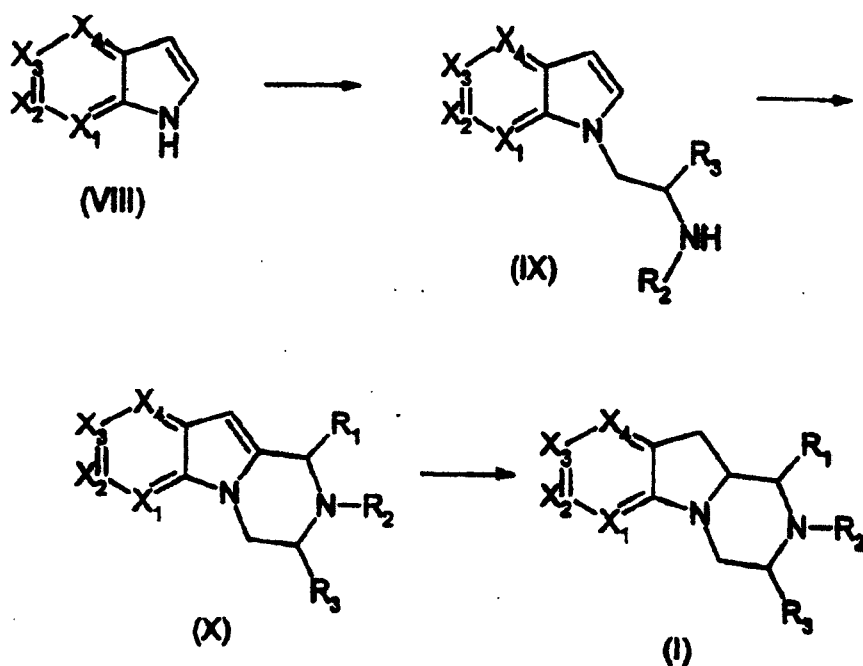
反应路线 2



含有 X_1 到 X_4 如前定义并且 $R_1 = R_2 = H$ 及 $R_3 =$ 甲基的式 (I) 化合物可按反应路线 2 所示方便地制备。二氢吲哚羧酸酯 (V) 可通过吲哚羧酸酯 (II) 用还原剂如镁在甲醇中经还原得到。二氢吲哚丙氨酸酯衍生物 (VI) 可通过用合适保护的丙氨酸衍生物如 BOC-丙氨酸在偶合剂如二环己基碳化二亚胺 (DCC) 存在下, 在合适溶剂如二氯甲烷中处理二氢吲哚 (V) 制备。吡嗪并 [1, 2-a] 吲哚-1, 4-二酮衍生物 (VII) 可随后通过用酸如盐酸在甲醇中, 然后用碱如氨在甲醇中顺序处理 (VI) 制备。然后式 (I) 化合物可经过用合适的还原剂如氢化铝锂在溶剂如四氢呋喃中还原 (VII) 得到。

含有 X_1 到 X_4 如前定义并且 $R_1 = R_3 = H$ 及 $R_2 =$ 低级烷基的式 (I) 化合物可通过标准方法如还原烷基化方法用合适的醛或酮在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠、甲酸或氰基硼氢化钠存在下方便的制备。

反应路线 3



含有 X_1 到 X_4 如前定义的式 (I) 化合物可按反应路线 3 (上面) 方便的制备。吲哚乙基胺 (IX) 可通过用, 例如氯乙基胺和碱如氢氧化钠在溶剂如乙腈或二氯甲烷中在相转移催化剂存在下对吲哚 (VIII) 进行烷基化得到。四氢吡嗪并 [1,2-a] 吲哚 (X) 可用吲哚乙基胺 (IX) 通过用醛如甲醛处理然后暴露于酸如三氟乙酸中这两步反应得到。然后通过用还原剂如氰基硼氢化钠在溶剂如乙酸中还原四氢吡嗪并 [1,2-a] 吲哚 (X) 可以得到式 (I) 化合物。

其中 $R_2 =$ 低级烷基的式 (I) 化合物可方便的通过用标准方法如用醛或酮在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠、甲酸或氰基硼氢化钠存在下对其中 $R_2 = H$ 的式 (I) 化合物还原烷基化得到。

在本文提到任何其它方法中, 如果取代基 R_4, R_5, R_6 或 R_7 不是所需的, 可通过已知方法将这个取代基转化成希望的取代基。取代基 R_4, R_5, R_6 或 R_7 也可能需要保护以免受反应进行的条件的影响。在这种情况下, 可在反应完成之后除去保护基。

可进行上述方法得到以游离碱或酸加成盐形式的本发明化合物。如果得到的本发明化合物是酸加成盐, 可通过碱化酸加成盐的溶液得到游离碱。反之, 如果这一方法的产物是游离碱, 可按照用碱性

化合物制备酸加成盐的常规方法通过将游离碱溶于合适的有机溶剂中并用酸处理溶液得到酸加成盐，特别是可药用的酸加成盐。

另一方面，本发明提供制备式(I)化合物的方法，该方法包含下列步骤：

(i) 如本文所描述用醛处理式(IX)化合物，然后用酸处理，得到如本文所描述的式(X)化合物，以及

(ii) 还原式(X)化合物。

在实施步骤(i)到(ii)中所用试剂可以是与本文描述的反应路线3中相应步骤有关的试剂。在本发明这一方面的优选实施方案中，式(IX)化合物为吡啶乙基胺并且式(X)化合物为四氢吡嗪并[1,2-a]吡啶。

另一方面，本发明提供制备本文描述的式(X)化合物的方法，该方法包含用醛处理本文所描述的式(IX)化合物，然后用酸处理的步骤。这种醛可为甲醛。酸可为三氟乙酸。在优选实施方案中式(IX)化合物为吡啶乙基胺并且式(X)化合物为四氢吡嗪并[1,2-a]吡啶。

本发明组合物可用一种或多种可药用载体按常规方式配制。因此本发明活性化合物可制成口服、颊、鼻内、非肠道（如静脉内的、肌内的或皮下的）经皮的和直肠给药或适合于吸入或吹入给药的形式。

用于口服给药的药物组合物可采取的形式为，例如通过常规方法与可药用赋形剂如粘合剂（如预凝胶化玉米淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素）；填充剂（如乳糖、微晶纤维素或磷酸钙）；润滑剂（如硬脂酸镁、滑石或硅石）；崩解剂（如土豆淀粉或淀粉乙醇酸钠）；或润湿剂（如月桂基硫酸钠）制成片剂或胶囊剂。片剂可用本领域众所周知的方法包衣。用于口服的液体制剂可采用的形式为，例如溶液、糖浆或悬浮液，或者可以干品存在，使用前与水或其它合适赋形剂混合。这种液体制剂可通过常规方法用可药用添加剂如悬浮剂（如山梨醇糖浆、甲基纤维素或氢化的可食用脂肪）；乳化剂（如卵磷脂或阿拉伯胶）；非水赋形剂（如杏仁油、油性酯或乙醇）；及防腐剂（如对羟基苯甲酸或山梨酸的甲基或丙基酯）制成。

用于颊给药的组合物可采用的形式为用常规方法制成的片剂或锭剂。

本发明的活性化合物可制成用于通过注射的非肠道给药，包括用

常规的导管插入技术或灌注。用于注射的制品可以单位剂量形式包含有加入的防腐剂而存在，例如装在安瓿或在多剂量容器中。该组合物可采用在油性或水性赋形剂中的悬浮液、溶液或乳液的形式并且可包含配制剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

另一方面，活性成分可以粉末形式，使用前与合适赋形剂，例如无菌、无热源的水再配制。

本发明的活性化合物也可制成直肠组合物如栓剂或滞留灌肠剂，如含有常用栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

用于鼻内给药或通过吸入给药，可将本发明的活性化合物以溶液或悬浮液的形式通过病人挤压或抽唧从唧筒喷雾器中方便地给药或制成气溶胶喷雾形式用合适的喷射剂如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适气体从加压容器中或喷雾器中喷出。在加压气溶胶的情况下，剂量单位可通过装有阀门来提供计量的量来确定。加压容器中或喷雾器可含有活性化合物的溶液或悬浮液。用于吸入器或吹入器的胶囊和弹药型制剂 (cartridge) (例如由明胶制成) 可制成包含本发明化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的混合粉末的胶囊和弹药型制剂。

对于一般成年人用于治疗上述的疾病 (如肥胖症) 时，本发明活性化合物用于口服、非肠道或颊给药的合适剂量为每单位剂量 0.1~500mg 活性组份，该单位剂量可以每天给药例如 1~4 次。

本发明现在将用下列实施例详细描述。应该理解为只是通过实施例描述本发明，可能进行的细节修改并不偏离本发明的范围。

具体实施方式

实施例

分析方法

1. 血清素受体结合实验

式(I)化合物与血清素受体的结合用标准方法在体外测定。制剂按下述的分析法测定。

方法(a): 为测定与 5-HT_{2c} 受体的结合, 将 5-HT_{2c} 受体用 [³H]-5-HT 进行放射性标记。化合物与 CHO 细胞系中 5-HT_{2c} 受体的亲和性按 D. Hoyer, G. Engel 和 H. O. Kalkman, European J, Pharmacol., 1985, 118, 13-23 中描述的方法测定。

方法(b): 为测定与 5-HT_{2B} 受体的结合, 将 5-HT_{2B} 受体用 [³H]-5-HT 进行放射性标记. 化合物与 CHO 细胞系中的人类 5-HT_{2B} 受体的亲和性按 K. Schmuck, C. Ullmer, P. Engels and H. Lubbert, FEBS Lett., 1994, 342, 85-90 中描述的方法测定.

方法(c): 为测定与 5-HT_{2A} 受体的结合, 将 5-HT_{2A} 受体用 [¹²⁵I]-DOI 进行放射性标记. 化合物与 CHO 细胞系中 5-HT_{2A} 受体的亲和性按 D. J. McKenna and S. J. Peroutka, J. Neurosci., 1989, 9/10, 3482-90 中描述的方法测定.

将如此测得的实施例 1 化合物的活性列于表 1 中.

表 1

化合物	方法 (a) Ki (2C)	方法 (b) Ki (2B)	方法 (c) Ki (2A)
实施例 1	31	32	53

2. 功能活性

式 (I) 化合物的功能活性用 Fluorimetric Imaging Plate reader (FLIPR) 测定:

计数表达 h₅-HT_{2c} 或 h₅-HT_{2A} 受体的 CHO 细胞并在测试前一天将这种细胞置于标准的 96 孔微滴度板中形成一融合的单层, 在第二天通过与含有溶于 DMSO 中的普流罗尼酸 (pluronic acid) 和 Fluo 3-AM 的无血清培养维持介质在 37°C 于 CO₂ 培养箱中在 95% 的湿度下培养约 90 分钟用钙敏感染料 Fluo 3-AM 使细胞负载染色. 未结合的染料通过用含有 20mM HEPES 和 2.5 mM 丙磺舒 (分析缓冲液) 的 Hanks 平衡盐液经自动细胞洗涤器洗涤除去, 剩下总体积为 100μl/孔.

在荧光测试中将药物 (溶于 50μl 分析缓冲液中) 以 70μl/秒的速度加到 FLIPR 96 孔板的各孔中. 测量按 1 秒钟间隔进行. 测量最大荧光信号 (加入药物后约 10-15 秒) 并与 10μM 5-HT 产生的响应 (定义为 100%) 相比表示成响应百分数 (相对效率). 用 Graphpad Prism (Graph Software Inc.) 建立剂量响应曲线.

如此测得的化合物的活性如表 2 所示.

表 2

化合物	5-HT _{2c}		5-HT _{2A}	
	EC ₅₀ (nM)	相对效力 (%)	EC ₅₀ (nM)	相对效力 (%)
实施例 1	18	91	513	53
实施例 2	162	84	667	88
实施例 3	141	82	1017	49
实施例 4	13	100	244	58
实施例 5	20	93	110	87
实施例 6	174	100	1678	47
实施例 7	161	86	144	67
实施例 8	3	87	100	59
实施例 11	58	92	527	38
实施例 12	22	92	106	74
实施例 13	86	87	176	59

3. 效力

5-HT_{2c} 激动剂的效力通过诱导特异性综合征的能力评定。

5-HT_{2c} 综合征是通过其在大鼠中诱导三种特异性行为的能力来评定 5-HT_{2c} 激动剂体内效力的快速筛选方法。这些动物或皮下或口服给以阳性对照 (mCPP)、测试化合物或赋形剂。在开放的实验台上, 典型是在 30、60 和 180 分钟观察这些动物, 综合征的程度按观察两分钟时间的肢体张开的出现和严重程度、向前移动的姿势及向后波动这三种构成综合征的特异行为定为 0 到 3。用方差的 Kruskal-Wallis 分析法分析数据并随后进行适合的 post-hoc 试验。所有统计分析用 7.0 版 Excel (Microsoft Corp.) 和 5.0 版 Statistica (Stasoft, Inc.) 进行。

这样测定的实施例 1 的活性表明皮下给药 1mg/kg 剂量后化合物维持明显的药理效力至少 180 分钟。

4. 调节进食行为

式 (I) 化合物的体内活性按下述通过测定被剥夺食物的动物的食

物消耗评定其调节进食行为的能力。

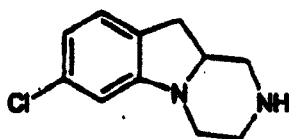
在急性给药后评定测试化合物。每一研究应用受试对象间 (between-subjects) 设计 (典型的 $n=8$) 并将测试剂的剂量效应与给药赋形剂和阳性对照的相比较。

厌食药 d-氟苯丙胺常用作阳性对照。给药途径、药物体积和注射测试间隔取决于所用的化合物。将通过按 1: 2 比例加入研成粉状的实验食品和水并混合成光滑连续稠度而制成的可口的湿麦芽浆放入 120ml 的玻璃罐中每天 60 分钟。摄入量通过每一阶段前后称重测得。小心收集所有的溢出物。让动物习惯湿的麦芽浆食品 10 天。给药后让动物吃完湿的麦芽浆。在预定的时间点 (典型为给药后 1, 2 和 4 小时) 测定食物消耗。用药物作为受试对象间因子将食物摄入数据进行单向 (one-way) 方差分析 (ANOVA)。然后通过进行 Dunnett's 试验测定有效的总效应以确定哪种处理方式明显与对照方式不同。所有统计分析用 5.0 版 Statistica 软件 (Statsoft, Inc.) 和 7.0 版 Microsoft Excel (Microsoft Corp.) 进行。

这样测得的实施例 1 的活性表明化合物在皮下给药 1mg/kg 剂量后维持明显的 hypophagia 3 小时。

合成实施例

实施例 1: (RS) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并 [1, 2-a] 咪唑盐酸盐



6-氯-1-(氨基甲基)-咪唑-2-甲酸甲酯

在 Ar 气氛、室温、搅拌下、在超过 10 分钟, 分批向 6-氯咪唑-2-甲酸甲酯 (9.8 g, 46.7 mmol) (D. Knittel, Synthesis, 1985, 2, 186-188) 的 DMF (80 ml) 溶液中加入氢氧化钠 (60%: 2.80 g, 70 mmol). 30 分钟后滴加氯乙腈 (5.9 ml, 93.2 mmol) 并在 75°C (浴温) 下加热所得混合物 45 分钟, 然后冷却。将反应混合物倒到冰 (500ml) 上, 滤

出固体产物，用冰水(100 ml)洗涤，用回流的乙醇(150 ml)研制。冷却到室温后，放入冰中冷却，滤出固体产物，用冰冷却的乙醇(50 ml)洗涤得到浅灰色固体状标题化合物(9.49 g, 82%):

mp 177-8 °C; IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} : 3094, 2955, 2925, 2854, 1713, 1613, 1568, 1527, 1519, 1448, 1421, 1398, 1378, 1336, 1306, 1260, 1150, 1108, 1060, 943, 908, 834, 802, 761, 737, 682, 618, 597, 518 和 478; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3.95 (3H, s), 5.56 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J 8.5, 2 Hz), 7.34 (1H, d, J 1 Hz), 7.43 (1H, br s) 和 7.62 (1H, d, J 8.5 Hz).

7-氯-1, 2, 3, 4-四氢吡嗪并[1, 2-a]咪唑富马酸盐

在 Ar 气氛、14°C、搅拌下、在超过 20 分钟，分批向氯化铝锂(95%; 1.18 g, 29.5 mmol)的无水乙醚(150 ml)悬浮液中加入 6-氯-1-(氯基甲基)-咪唑-2-甲酸甲酯(2.95 g, 11.9 mmol)，维持内部温度在或低于 25°C。加完后将混合物加热回流 18 小时，然后冷却。小心的加入水(1.18 ml)，随后加入 15% 的氢氧化钠水溶液(1.18 ml)，然后加水(3.5 ml)。搅拌 30 分钟后加入硫酸镁并经硅藻土过滤该混合物，用乙醚(50 ml)彻底洗涤。在真空下除去溶剂，残余物经闪式色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇(9:1)]纯化得到浅黄色固体状标题化合物的游离碱(1.38 g, 56%):

NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1.64 (1H, br s), 3.35 (2H, t, J 5.5 Hz), 3.96 (2H, t, J 5.5 Hz), 4.19 (2H, d, J 1.0 Hz), 6.16 (1H, d, J 1.0 Hz), 7.04-7.08 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 和 7.43 (1H, d, J 8.5 Hz).

向该游离碱的样品(130 mg, 0.63 mmol)的 2-丙醇(4 ml)混合物中加入富马酸(110 mg, 0.95 mmol)并加热回流混合物 1 分钟。将所得悬浮液冷却至室温，并在冰中冷却。过滤出固体，用冰冷却的 2-丙醇(3 ml)洗涤得到浅黄色固体标题化合物(184 mg, 90%):

mp 202.5 °C (分解); NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3.26 (2H, t, J 5.5 Hz), 4.01 (2H, t, J 5.5), 4.12 (2H, s), 7.01 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz) 和 7.45-7.49 (2H, m); 实验值: C, 55.90; H, 4.72; N, 8.58%. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 计算值 C, 55.82; H, 4.68; N, 8.68%.

(RS) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吡啶

在 Ar 气氛、10°C、搅拌下、在超过 5 分钟, 分批向 7-氯-1, 2, 3, 4-四氢吡嗪并[1, 2-a]吡啶 (1.185 g, 5.73 mmol) 的乙酸 (40 ml) 溶液中加入氰基硼氢化钠 (1.19 g, 18.94 mmol). 将所得混合物温至室温并搅拌 24 小时. 将混合物倒入水 (200 ml) 中并通过在冷却下、超过 5 分钟小心的加入氢氧化铵 (60 ml) 碱化 (pH 8-9). 碱化后的混合物用氯仿 (3×200ml) 萃取, 合并的有机萃取液用盐水 (200ml) 洗涤、干燥 (硫酸镁) 并在真空下浓缩. 残余物经闪式色谱 [SiO_2 ; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵 (90:8:2)] 纯化得到无色油状标题化合物 (768 mg, 64%):

NMR δ_{H} (400 MHz,

CDCl_3) 1.60 (1H, br s), 2.50 (1H, ddd, J 15.1, 9.0, 1.0 Hz), 2.74 (1H, dd, J 11.5, 10.5 Hz), 2.79-2.99 (4H, m), 3.04 (1H, dd, J 11.5, 3.5 Hz), 3.42-3.52 (2H, m), 6.37 (1H, d, J 2.0 Hz), 6.57 (1H, dd, J 7.5, 2.0 Hz) 和 6.92-6.96 (1H, m).

(RS) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吡啶盐酸盐

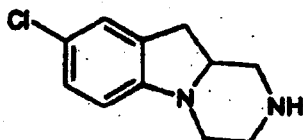
向 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吡啶 (747 mg, 3.58 mmol) 的丙酮 (4 ml) 溶液中加入 HCl 的乙醚溶液 (1 M; 10.75 ml, 10.75 mmol), 然后加入乙醚 (4 ml). 过滤所得固体并用冰冷却的乙醚 (10 ml) 洗涤得到白色固体状产物 (850 mg, 97%):

mp 235 °C

(分解); NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 2.59 (1H, dd, J 15.5, 7.0 Hz), 2.83 (1H, t, J 12 Hz), 2.86-2.95 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J 15.5, 8.0 Hz), 3.15-3.36 (4H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 6.65 (1H, dd, J 7.5, 2 Hz), 6.70 (1H, d, J 2 Hz), 7.08 (1H, d, J 7.5 Hz) 和 9.45 (2H, br s); 实验值: C, 53.88; H, 5.90; N, 11.26%. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 计算值: C, 53.89; H, 5.76; N, 11.42%.

实施例 1 的化合物也可描述为 8-氯-1, 2, 3, 4, 4a, 5-六氢吡嗪并 [1, 2-a] 咪唑盐酸盐。

实施例 2: (RS) 8-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并 [1, 2-a] 咪唑盐酸盐



5-氯-1-(氯基甲基)-咪唑-2-甲酸乙酯

该化合物是按照 Rajur, Sharanabasava B. et al. (Indian J. Chem., Sect. B. (1989), 28B(12), 1065-8) 描述的方法制备的。

8-氯-1, 2, 3, 4-四氢吡嗪并 [1, 2-a] 咪唑盐酸盐

该化合物是按照 Rajur, Sharanabasava B. et al. (Indian J. Chem., Sect. B. (1989), 28B(12), 1065-8) 描述的方法并进行下列修改制备的。

在 Ar 气氛、室温、搅拌下、在超过 30 分钟, 向氯化铝锂 (95%; 915 mg, 22.91 mmol) 的无水乙醚 (40 ml) 悬浮液中加入 5-氯-1-(氯基甲基)-咪唑-2-甲酸乙酯 (3.0 g, 11.4 mmol) 的无水乙醚 (110 ml, 然后用 90 ml 漂洗) 浆状物, 同时维持内部温度低于 30°C。所得混合物加热回流 5 小时, 然后冷却至室温。小心的加入水 (0.91 ml), 随后加入 15% 的氢氧化钠水溶液 (0.91 ml)、水 (2.75 ml) 和硫酸镁。过滤该反应混合物, 滤饼用氯仿-甲醇 (9: 1) 洗涤并在真空下浓缩滤液得到灰绿色油状粗产品。经闪式柱色谱 [SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵 (9:1:0→92:7:1→90:10:5)] 纯化得到无色油状物 (1.057 g, 45%)。向上述油 (433 mg, 2.1 mmol) 的丙酮 (1.5 ml) 溶液中加入 HCl 的乙醚溶液 (1 M; 6.3 ml, 6.3 mmol), 然后加入乙醚 (1.5 ml)。过滤所得悬浮液并用乙醚洗涤得到白色固体状产物 (486 mg, 95%):

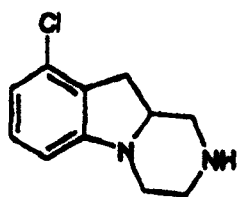
mp 275 °C (分解); 实验值 C, 54.17; H, 5.01; N, 11.39%. $C_{11}H_{11}ClN_2 \cdot HCl$
 计算值: C, 54.34; H, 4.97; N, 11.52%.

(RS) 8-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚盐酸盐

在 Ar 气氛、10°C、搅拌下, 向 8-氯-1, 2, 3, 4-四氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚 (600mg, 2.90 mmol) 的乙酸 (20 ml) 溶液中加入氟基硼氢化钠 (608 mg, 9.68 mmol). 将所得混合物温至室温. 16 小时后, 加入水 (100 ml) 并随后小心的加入氢氧化铵溶液 (到 pH 8). 该混合物用氯仿 (3×50ml) 萃取, 合并的有机萃取液用盐水 (50 ml) 洗涤、干燥 (硫酸镁) 并蒸发得到黄色油状粗产品. 经闪式柱色谱 [SiO_2 ; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵 (92:7:1)] 纯化得到浅黄色油状物 (420 mg, 69%). 向上述油 (371 mg, 1.78 mmol) 的丙酮 (3 ml) 溶液中加入 HCl 的乙醚溶液 (1 M; 5.3 ml, 5.3 mmol) 然后加入乙醚 (3 ml). 过滤所得固体并用乙醚洗涤得到白色固体状标题化合物 (393 mg, 90%):

mp 258-262 °C (分解); 实验值 C, 53.80; H, 5.77; N, 11.33%. $C_{11}H_{13}ClN_2 \cdot HCl$ 计算值: C, 53.89; H, 5.76; N, 11.42%.

实施例 3: (RS) 9-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚盐酸盐



4-氯吲哚-2-甲酸乙酯

在 Ar 气氛、室温、搅拌下, 分批向乙醇 (25 ml) 中加入叔丁醇钾 (11.22g, 0.1 mol). 当所得粘稠溶液充分冷却后加入乙醚 (300 ml), 随后加入草酸二乙酯 (13.6 ml, 0.1mol). 10 分钟后加入 2-氯-6-硝基甲苯 (17.16 g, 0.1 mol), 黄色溶液变成深红色. 将反应混合物

转移到锥形瓶中，塞好并在室温下放置 4 小时，然后放入冰箱中 65 小时。过滤收集固体，用乙醚洗至滤液流无色并抽干 15 分钟。分离出的产物 (22.61 g, 73%) 不经进一步纯化直接使用。

向上述固体 (11.2 g, 36.2 mmol) 的乙酸 (250 ml) 溶液中加入铁粉 (7.08 g, 127 mmol) 并加热混合物到 90℃ (外浴)。当外浴温度达到约 90℃ 时放热变得明显，内部温度达到 100℃。混合物变成浅棕色悬浮液，15 分钟后放热退去。在 90℃ 下再过 3 小时后将反应混合物冷却到 45℃，然后倒入冰水 (500 ml) 中。该混合物用乙醚 (3 × 400ml) 萃取，合并的萃取液用饱和的碳酸氢钠水溶液 (反复洗涤直到停止冒泡)、水 (400 ml) 和 1N HCl (2 × 300ml) 洗涤。有机萃取液经 (硫酸镁) 干燥并在真空下除去溶剂得到橙黄色油状粗产品 (5.38 g)。将这一物质溶于二氯甲烷中并通过一短的硅胶管。除去溶剂得到浅黄色固体状标题化合物 (4.38 g, 54%):

IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3314, 2988, 2957, 2925, 2855, 1690, 1618, 1568, 1525, 1439, 1382, 1339, 1290, 1255, 1210, 1188, 1144, 1127, 1024, 977, 946, 822, 765, 674, 642, 598, 522 和 517; NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 1.43 (3H, t, J 7 Hz), 4.44 (2H, q, J 7 Hz), 7.16 (1H, dd, J 7.5, 1 Hz), 7.23 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.32 (1H, dd, J 4.5, 1 Hz), 7.33 (1H, d, J 7 Hz).

4-氯-1-(氟基甲基)咪唑-2-甲酸乙酯

在 Ar 气氛、室温、搅拌下、在超过 10 分钟，分批向 4-氯咪唑乙酯 (6.57 g, 29.4 mmol) 的 DMF (60 ml) 溶液中加入氢氧化钠 (60%; 1.76 g, 44 mmol)。30 分钟后加入氯乙腈 (3.7 ml, 58.5 mmol) 的 DMF (10 ml) 溶液并将混合物加热到外浴 75℃。45 分钟后将反应混合物冷却至室温并倒到冰 (300ml) 上。当冰融化后过滤所得悬浮液，粗产物固体用水洗涤并抽干。重结晶 (乙醇, 100ml, 回流) 得到灰色晶状固体标题化合物 (6.17 g, 80%):

mp 143-144 °C; 实验值 C, 59.47; H, 4.19; N, 10.65%.
 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 计算值: C, 59.44; H, 4.22; N, 10.66%.

9-氯-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]咪唑盐酸盐

在 Ar 气氛、室温、搅拌下、在超过 30 分钟,分批向氯化铝锂(95%; 1.52 g, 38.1 mmol)的无水乙醚(200 ml)悬浮液中加入 4-氯-1-(氨基甲基)-咪唑-2-甲酸乙酯(4.0 g, 15.2mmol), 同时维持内部温度低于 25℃。所得混合物加热回流 16 小时, 然后冷却至室温。小心的加入水(1.5 ml), 随后加入 15% 的氢氧化钠水溶液(1.5 ml)、水(4.5 ml)和硫酸镁。经硅藻土过滤反应混合物, 滤饼用乙醚洗涤并在真空下除去溶剂得到粗产品。经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(9:1:0→90:8:2)]纯化得到浅黄色固体(1.377 g, 44%)。向上述固体(150mg, 0.73 mmol)的丙酮(0.5 ml)溶液中加入 HCl 的乙醚溶液(1 M; 1.5 ml, 1.5 mmol), 然后加入乙醚(0.5 ml)。过滤所得悬浮液并用乙醚洗涤得到浅黄色固体状标题化合物(162 mg, 92%):

mp 275 °C (分解); 实验值 C, 54.37; H, 5.04; N, 11.40%.

C₁₁H₁₁ClN₂HCl 计算值: C, 54.34; H, 4.97; N, 11.52%.

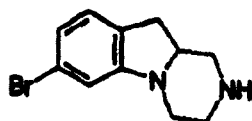
(RS) 9-氯-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]咪唑盐酸盐

在 Ar 气氛、10℃、搅拌下, 向 9-氯-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]咪唑(1.186 g, 5.74 mmol)的乙酸(40 ml)溶液中加入氨基硼氢化钠(1.19 g, 18.9 mmol)。将所得混合物温至室温。16 小时后, 将混合物倒入水(200 ml)中并加入氢氧化铵(到 pH 8)。所得混合物用氯仿(3×75ml)萃取, 合并的萃取液用盐水(75 ml)洗涤、干燥(硫酸镁)并在真空下浓缩得到浅黄色油状粗产品。经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(92:7:1)]纯化得到无色油状物(650 mg, 54%)。向上述油(650 mg, 3.11 mmol)的丙酮(3 ml)溶液中加入 HCl 的乙醚溶液(1 M; 9.3 ml, 9.3 mmol)然后加入乙醚(3 ml)。过滤所得悬浮液并用乙醚洗涤得到白色固体状标题化合物(738mg, 97%):

mp 265-269 °C (分解); 实验值 C, 53.64; H, 5.73; N, 11.42%. C₁₁H₁₃ClN₂HCl
计算值: C, 53.89; H, 5.76; N, 11.42%.

实施例 4: (RS) 7-溴-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]咪唑盐酸

盐



4-溴-2-硝基苯基乙酸乙酯钾盐

在室温、搅拌下，将叔丁醇钾(11.2 g, 100mmol)一次加到乙醇(25 ml)中(放热)。然后用乙醚(300ml)稀释该溶液并一次加入草酸二乙酯(13.6 ml, 100 mmol)。在室温下搅拌反应 10 分钟然后一次加入 4-溴-2-硝基甲苯(21.6 g, 100 mmol)。然后加热反应混合物至回流并搅拌 3 小时。冷却到室温后将混合物冷至 4℃，放置 18 小时并过滤。滤饼用乙醚(2 × 150 ml)洗涤并干燥得到红色固体产物(21.4 g, 68%)。

IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3408, 2925, 2855, 1732, 1675, 1649, 1594, 1560, 1512, 1465, 1378, 1366, 1347, 1240, 1208, 1148, 1110, 1088, 931, 899, 878, 831, 804, 775, 761 和 683; NMR δ_{H} (400 MHz; DMSO- d_6) 9.36 (1H, d, J 9 Hz), 7.90 (1H, d, J 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J 9 Hz, 2.4 Hz), 6.56 (1H, s), 4.06 2H, q, J 7 Hz), 3.36 (1H, br. s, OH), 1.22 (3H, t, J 7 Hz).

6-溴-吲哚-2-甲酸乙酯

在室温、Ar 气氛、搅拌下，将铁粉(5.34 g, 95 mmol)一次加到 4-溴-2-硝基苯基乙酸乙酯钾盐(10 g, ~ 32 mmol)的乙酸(100 ml)溶液中。将反应混合物加热到 90℃并搅拌 45 分钟。冷却至室温后将混合物倒入饱和的碳酸氢钠溶液(~ 200 ml)中并经硅藻土过滤，用乙酸乙酯(300 ml)洗涤。滤液用乙酸乙酯(2 × 200ml)萃取，合并的有机萃取液经干燥(硫酸钠)、过滤并在真空下浓缩得粗固体产物。该固体经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-庚烷(5:1)→乙酸乙酯]纯化得到黄色固体状产物(4.6 g, 54%)。

IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3318, 2925, 2855, 1880, 1694, 1618, 1569, 1523, 1486, 1462, 1423, 1375, 1349, 1317, 1239, 1221, 1205, 1120, 1105, 1047, 1023, 975, 942, 911, 868, 852, 822, 792, 766, 735, 658, 590, 583 和 548; NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 9.0 (1H, br. s), 7.59 (1H, s), 7.53 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J 8.5, 1.6 Hz), 7.18 (1H, d, J 1.6 Hz), 4.39 (2H, q, J 7 Hz), 1.40 (3H, t, J 7 Hz).

6-溴-1-(氟基甲基)吡啶-2-甲酸乙酯

在 Ar 气氛、0℃、搅拌下、超过约 2~3 分钟, 将 6-溴吡啶-2-甲酸乙酯 (4.4 g, 16.4 mmol) 的 DMF (20 ml) 溶液滴加到氢氧化钠 (60%; 1.0 g, 25 mmol) 的 DMF (20 ml) 悬浮液中。在 0℃ 下搅拌反应 45 分钟, 然后一次加入氯乙腈 (2.1 ml, 33 mmol)。然后将反应混合物加热到 75℃ 并搅拌 1 小时。冷却到室温后将反应混合物倒入水 (150 ml) 中, 用乙酸乙酯 (3 × 75 ml) 萃取。合并的有机萃取液用盐水 (75 ml) 洗涤、干燥 (硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得固体粗产物, 该产物用闪式柱色谱 [SiO_2 ; 乙酸乙酯] 纯化得到黄色固体产物 (4.8 g, 95%)。

IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3320, 3089, 2925, 2855, 1898, 1705, 1609, 1530, 1521, 1470, 1449, 1427, 1400, 1394, 1377, 1367, 1336, 1308, 1265, 1205, 1151, 1134, 1108, 1054, 1027, 993, 950, 90, 873, 841, 832, 802, 792, 762, 736, 663, 615 和 589; NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.61 (1H, s), 7.57 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J 1.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.5 Hz, 1.5 Hz), 5.57 (2H, s), 4.45 (2H, q, J 7.2 Hz), 1.42 (3H, t, J 7.2 Hz).

7-溴-1, 2, 3, 4-四氢吡嗪并 [1, 2-a] 吡啶

在 Ar 气氛、室温、搅拌下、在超过 2~3 分钟, 分批将 6-溴-1-氟基甲基吡啶-2-甲酸乙酯 (3.1 g, 10 mmol) 加到氯化铝锂 (0.95 g, 25 mmol) 的乙醚 (100 ml) 悬浮液中。然后将反应加热回流并搅拌 18 小时。冷却至室温, 在搅拌下将混合物慢慢倒入饱和的酒石酸钾钠水溶液 (300 ml) 中, 搅拌混合物 10 分钟, 加入乙酸乙酯 (200 ml)。然后经硅藻土过滤并用乙酸乙酯 (2 × 150 ml) 萃取。合并的有机萃取液

用盐水(150 ml)洗涤、干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物。该油状产物经闪式柱色谱[SiO₂; 甲醇-乙酸乙酯-氢氧化铵(1:9:0)→(9:90:1)]纯化得到黄色油状产物(1.1 g, 44%):

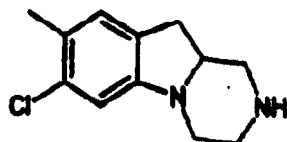
IR ν_{max} (液体石蜡)/cm⁻¹ 3310, 2925, 2855, 2725, 1886, 1666, 1604, 1563, 1535, 1458, 1411, 1378, 1366, 1340, 1321, 1301, 1278, 1242, 1217, 1201, 1169, 1139, 1128, 1114, 1048, 1000, 945, 924, 876, 844, 835, 812, 792, 751, 730, 699, 648, 619, 590, 562, 523 和 490. NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 7.42 (1H, m), 7.39 (1H, d, *J* 8.7 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* 8.7 Hz, 2Hz), 6.17 (1H, m), 4.20 (2H, d, *J* 0.8 Hz), 3.97 (2H, t, *J* 5.8 Hz), 3.35 (2H, t, *J* 5.8 Hz), 1.63 (1H, br. s).

(RS) 7-溴-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚盐酸盐

在 Ar 气氛、10℃、2 分钟以上搅拌下, 分批将氨基硼氢化钠(95%, 0.85 g, 13 mmol) 加到 8-溴-1, 2, 3, 4-四氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚(1.0 g, 4 mmol) 的乙酸(25 ml) 溶液中。在 0℃ 搅拌反应混合物 20 分钟, 然后温至室温并搅拌 18 小时。将混合物小心的倒入饱和的碳酸氢钠水溶液(~ 250 ml) 和乙酸乙酯(100 ml) 中, 将有机相和水相分开并用乙酸乙酯(3 × 100ml) 萃取水相。合并的有机萃取液用盐水(1 × 100 ml) 洗涤、干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂, 得到油状粗产物。该油状产物经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(90:8:2)] 纯化得到无色油状物(0.82g, 79%)。将该油状物(0.82g) 溶于乙醚(10 ml) 中并加入 HCl 的乙醚溶液(1.0 M; 7ml)。在真空下除去溶剂并用乙醚研制固体物得到白色固体产物(0.72g, 61%):

mp 243-245 °C. 实验值: C, 45.44; H, 4.93; N, 9.57%.
C₁₁H₁₃BrN₂·HCl 计算值: C, 45.62; H, 4.87; N, 9.67%. IR ν_{max} (液体石蜡)/cm⁻¹ 3180, 3112, 3044, 2925, 2854, 2700, 2605, 2499, 2452, 1720, 1607, 1591, 1486, 1458, 1401, 1389, 1377, 1360, 1341, 1323, 1306, 1290, 1269, 1222, 1198, 1174, 1126, 1100, 1072, 1059, 1020, 987, 938, 930, 915, 888, 866, 839, 804, 776, 750, 722, 645 和 592. NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.52 (2H, br. s), 7.04 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 6.84 (1H, d, *J* 1.7 Hz), 6.79 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 3.85-3.91 (2H, m), 3.81-3.34 (3H, m), 2.81-3.05 (3H, m), 2.56-2.62 (1H, m).

实施例 5: (RS) 7-氯-8-甲基-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吲哚富马酸盐



5-硝基-2,4-二甲代苯胺

在小于 15℃、超过 3 小时、搅拌下，将浓硝酸(33 g)滴加到间二甲代苯胺(40 g, 0.33mmol)的浓硫酸(400g)溶液中。加完后在 15℃下搅拌反应 1 小时，然后倒到冰(600 ml)上，搅拌 30 分钟并过滤。黄色滤饼用饱和的碳酸氢钠水溶液(500 ml)中和并用乙酸乙酯(3 × 200ml)萃取，合并的有机萃取液经干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到固体粗产物，该固体经重结晶(乙醇-水)得到橙色固体产物(39 g, 71%, 含 20% 的二硝基化物)。

IR ν_{\max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3469, 3386, 3239, 2956, 2925, 2855, 1719, 1636, 1514, 1461, 1377, 1339, 1297, 1273, 1222, 1170, 1034, 992, 885, 870, 849, 805, 758, 745, 723, 640, 607 和 571;
NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.15 (1H, s), 6.87 (1H, s), 4.99 (2H, br. s), 2.21 (3H, s), 1.97 (3H, s).

4-氯-6-硝基-间二甲苯

在小于 5℃、超过 45 分钟、搅拌下，将亚硝酸钠(7.2 g, 0.1 mol)的水(20 ml)溶液滴加到 5-硝基-2,4-二甲代苯胺(16.6 g, 0.1 mol)的浓盐酸(300 ml)悬浮液中。加完后在小于 5℃下搅拌反应 1 小时，然后在小于 5℃、超过 20 分钟滴入氯化亚铜(I)(16.0g, 0.16mol)的浓盐酸(50 ml)溶液(注意：开始是起泡)。将反应混合物从 0℃温至室温并搅拌 18 小时。然后将该混合物小心的倒入水(1 L)中并用乙酸乙酯(3 × 300ml)萃取，合并的有机萃取液经干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物。该油状产物经闪式柱色谱[SiO_2 ; 庚烷]纯化得到黄色油状产物(8.8 g, 47%)。

IR ν_{\max} (薄膜)/ cm^{-1} 3103, 2985, 2935, 2863, 2744, 2432, 1610, 1572, 1518, 1480, 1454, 1384, 1346, 1286, 1266, 1244, 1197, 1166, 1157, 1107, 1036, 982, 894, 842, 759, 746, 725, 704, 646 和 602; NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 8.01 (1H, s), 7.20 (1H, s), 2.56 (3H, s), 2.41 (3H, s).

4-氯-3-甲基-2-硝基苯基乙酸乙酯钾盐

在 Ar 气氛、0℃、搅拌下，将叔丁醇钾(5.3 g, 47mmol)一次加到乙醇(10ml)中。用乙醚(140ml)稀释该混合物并一次加入草酸二乙酯(6.5 ml, 47 mmol)。2 分钟后一次加入 4-氯-6-硝基间二甲苯(8.8 g, 47 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 40 小时。过滤混合物，滤饼用乙醚洗涤并干燥得到红色固体粗产物(6.5 g,)，该固体被立即应用。

6-氯-5-甲基-吡啶-2-甲酸乙酯

在室温、Ar 气氛、搅拌下，将铁粉(3.34 g, 60 mmol)一次加到 4-氯-3-甲基-2-硝基苯基乙酸乙酯钾盐(6.5 g, 20 mmol)的乙酸(60 ml)溶液中。将反应混合物加热到 90℃并搅拌 1 小时。冷却至室温后将混合物小心倒入含有碳酸氢钠固体(10 g)和乙酸乙酯(200ml)的饱和的碳酸氢钠水溶液(200 ml)中，混合物经硅藻土过滤，分开水相和有机相，水相用乙酸乙酯(2 × 200ml)萃取，合并的有机萃取液经盐水(1 × 200ml)洗涤、干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得固体粗产物。将该固体吸附到硫酸钠(10 g)上并用闪式柱色谱[SiO_2 ; 乙酸乙酯-庚烷(1:5)→(1:0)]纯化得到黄色固体状产物(1.6 g, 两步收率 14%)。

IR ν_{\max}

(液体石蜡)/ cm^{-1} 3319, 2925, 2855, 1683, 1623, 1570, 1530, 1555, 1418, 1368, 1339, 1330, 1280, 1241, 1158, 1120, 1107, 1021, 996, 976, 885, 855, 828, 773, 736, 664, 580, 574, 514 和 489; NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 8.82 (1H, br. s), 7.52 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.12 (1H, m), 4.39 (2H, q, J 7.1 Hz), 2.45 (3H, s), 1.40 (3H, t, J 7.1 Hz).

6-氯-1-(氨基甲基)-5-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

在 Ar 气氛、室温、搅拌下，将 6-氯-5-甲基咪唑-2-甲酸乙酯 (1.5 g, 6.3 mmol) 的 DMF (30 ml) 溶液滴加到氢氧化钠 (60%; 0.39 g, 10 mmol) 的 DMF (20 ml) 悬浮液中。然后将反应混合物冷至 0℃ 并搅拌 45 分钟，然后一次加入氯乙腈 (0.81 ml, 13 mmol)。将反应混合物加热到 75℃ 并搅拌 1 小时。冷却到室温后将反应混合物倒入水 (200 ml) 中，用乙酸乙酯 (3 × 100 ml) 萃取。合并的有机萃取液用盐水 (1 × 100 ml) 洗涤、干燥 (硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得固体粗产物，该产物被立即使用。

7-氯-8-甲基-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]咪唑

在 Ar 气氛、室温、搅拌下、在超过 2 分钟，分批将 6-氯-1-(氨基甲基)-5-甲基咪唑-2-甲酸乙酯 (1.75 g, 6.3 mmol) 加到氯化铝锂 (0.61 g, 16 mmol) 的乙醚 (50 ml) 溶液中。然后加热混合物回流并搅拌 70 小时。将混合物冷却至室温，再加一份氯化铝锂 (0.61 g) 并加热混合物至回流并搅拌 18 小时。将混合物冷却，然后倾入酒石酸钾钠水溶液 (200 ml) 和乙酸乙酯 (150 ml) 中。混合物经硅藻土过滤并分开水层和有机层，水相用乙酸乙酯 (2 × 100 ml) 萃取。合并的有机萃取液用盐水 (1 × 100 ml) 洗涤、干燥 (硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物。该油状产物经闪式柱色谱 [SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇 (100:0) → (9:1)] 纯化得到黄色固体产物 (0.27 g, 19%):

IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3351, 3190, 2922, 2731, 1734, 1647, 1615, 1562, 1543, 1457, 1416, 1378, 1350, 1316, 1304, 1261, 1246, 1223, 1182, 1157, 1134, 1116, 1028, 983, 972, 962, 902, 883, 835, 800, 782, 732, 700, 666, 632, 617, 558, 510 和 496; NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 7.35 (1H, s), 7.25 (1H, s), 6.06 (1H, m), 4.16 (2H, s), 3.91 (2H, t, J 5.5 Hz), 3.31 (2H, t, J 5.5 Hz), 2.42 (3H, s).

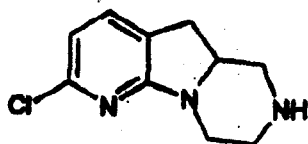
(RS) 7-氯-8-甲基-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]咪唑

在 Ar 气氛、10℃、搅拌下，一次将氨基硼氢化钠 (95%, 0.24 g, 3.6 mmol) 加到 7-氯-8-甲基-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]咪唑 (0.25 g, 1.1 mmol) 的乙酸 (10 ml) 溶液中。然后反应混合物温至室

温并搅拌 4 小时。然后将混合物倒入饱和的碳酸氢钠水溶液 (100 ml) 并用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取。合并的有机萃取液用盐水 (1 × 50 ml) 洗涤、干燥 (硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物。该油状产物经闪式柱色谱 [SiO_2 ; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵 (9:1:0) → (90:9:1)] 纯化得到油状物 (0.22g, 87%)。将该油状物溶于沸腾的 2-丙醇 (5 ml) 中并加入富马酸 (0.05g) 的 2-丙醇 (5 ml) 热溶液。在真空下除去溶剂, 残余物用乙醚研制得到灰白色固体产物 (40mg, 10%)。mp 180-182°C。

IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 4331, 2924, 2854, 1702, 1618, 1459, 1377, 1274, 1176, 1103, 1008, 969, 868, 834, 786, 722, 676, 642 和 537; NMR δ_{H} (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) 7.02 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.54 (3H, s), 3.63-3.67 (1H, m), 3.47-3.57 (2H, m), 2.88-3.10 (5H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 2.19 (3H, s)。

实施例 6: (RS) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-6-氮杂-六氢吡嗪并 [1, 2-a]-7-咪唑富马酸盐



(RS) 2-羟基-1-叔丁氧基羰基-7-氮杂二氢咪唑-2-甲酸乙酯

在 Ar 气氛、-10°C、搅拌下, 向 2-叔丁氧基羰基氨基-3-甲基吡啶 (1.0g, 4.8 mmol) 的 THF (10ml) 溶液中滴加正丁基锂溶液 (1.6M, 6.0ml, 9.6mmol)。搅拌混合物 30 分钟, 然后在 Ar 气氛、0°C、搅拌下将该混合物通过套管滴加到草酸二乙酯 (2.1g, 14.4mmol) 的 THF (10 ml) 溶液中。搅拌混合物 1 小时并在水 (50 ml) 和乙酸乙酯 (30ml) 中分配。水层用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。合并的有机萃取液经 (水、盐水) 洗涤、干燥 (硫酸钠)、在真空下浓缩并用柱色谱 [SiO_2 ; 乙酸乙酯: 庚烷 (1:1)] 纯化得到透明油状产物 (0.61g, 47%)。

IR ν_{\max} (薄膜)/ cm^{-1} 3475, 2982, 2935, 2237, 1740, 1695, 1606, 1592, 1433, 1371, 1310, 1248, 1209, 1188, 1159, 1099, 1065, 1023, 912, 855, 785, 770, 732 和 645; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.27 (3H, t, J 7 Hz), 1.53 (9H, s), 3.18 (1H, d, J 17 Hz), 3.40 (1H, d, J 17 Hz), 4.27 (2H, q, J 7 Hz), 6.90 (1H, dd, J , 2.5, 5 Hz), 7.43 (1H, d, J 7 Hz), 8.26 (1H, d, J 3.5 Hz).

7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯

向 (RS) 2-羟基-1-叔丁氧基羰基-7-氯杂二氢吡啶-2-甲酸乙酯 (0.6g, 1.9mmol) 的乙醇 (20ml) 溶液中滴加浓盐酸 (0.6ml)。加热回流混合物 2 小时, 冷却至室温并在乙醚 (30ml) 和碳酸氢钠水溶液 (30ml) 之间分配。有机层经 (水、盐水) 洗涤、干燥 (硫酸钠) 并在真空下浓缩得到白色固体状 7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯 (0.26g, 70%)。

mp 153-6 °C. 实验值: C, 62.84; H, 5.34; N, 14.50%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 计算值: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.72%.

7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯-7-氧化物

在 0°C 下, 分批向 7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯 (4.8g, 25mmol) 的乙醚 (200 ml) 溶液中加入 3-氯过苯甲酸 (~57%, 8.0g, ~26mmol)。将混合物温至室温并搅拌 4 小时。在真空下浓缩并在碳酸氢钠水溶液 (100ml) 和氯仿 (100ml) 之间分配。水相用氯仿 (50ml) 萃取, 合并的有机萃取液经 (盐水) 洗涤、干燥 (硫酸钠)、并在真空下浓缩得胶状物 (1.8g), 从异丙基醚/乙醇中结晶得到白色晶状固体 7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯-7-氧化物 (1.4g, 27%)。

mp 159-60 °C. 实验值: C, 58.40; H, 4.95; N, 13.53%. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$

计算值: C, 58.25; H, 4.89; N, 13.58%.

6-氯-7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯

在 0°C、超过 30 分钟、搅拌下, 向 7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯-7-氧化物 (1.32g, 6.4mmol) 和六甲基二硅氮烷 (1.4ml, 6.6mmol) 的

THF(30 ml)溶液中滴加氯甲酸甲酯(1.2ml, 15.5mmol)的 THF(5ml)溶液。将混合物温至室温、搅拌 2 小时并在乙醚(50ml)和水(50ml)之间分配。水相用乙醚(30ml)萃取,合并的有机萃取液经(水、盐水)洗涤、干燥(硫酸钠)并经柱色谱[SiO₂; 庚烷-乙醚(3:1)]纯化得到白色固体状 6-氯-7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯(0.38 g, 26%)。

mp 144-145 °C. 实验值: C,

53.69; H, 4.05; N, 12.39%. C₁₀H₈N₂ClO₂ 计算值: C, 53.47; H, 4.04; N, 12.46%.

6-氯-1-(氯基甲基)-7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯

在搅拌下,向氢氧化钠(60%; 0.11 g, 2.8 mmol)的 DMF(20 ml)悬浮液中加入 6-氯-7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯(0.52g, 2,3 mmol)的 DMF(1 ml)溶液。搅拌反应混合物 1 小时,然后用氯乙腈(0.18ml, 2.8 mmol)处理。将反应混合物加热到 60°C 并搅拌 3 小时。冷却到室温后将反应混合物倒入冰水(50ml)中并过滤。滤饼用(水、庚烷)洗涤并干燥得到白色固体状 6-氯-7-氯杂吡啶-1-氯基甲基-2-甲酸乙酯(0.58g, 94%)。样品从异丙基醚/2-丙醇中重结晶测得 mp. 148°C。

实验值: C, 54.69; H, 3.82; N, 15.85%.

C₁₂H₁₀N₃ClO₂ 计算值: C, 54.66; H, 3.82; N, 15.93%.

7-氯-1,2,3,4-四氢-6-氯杂-吡嗪并[1,2-a]吡啶

在 Ar 气氛、0°C、搅拌下,向氯化铝锂(0.16 g, 4.2 mmol)的乙醚(20 ml)悬浮液中加入 6-氯-1-(氯基甲基)-7-氯杂吡啶-2-甲酸乙酯(0.45 g, 1.7 mmol)。混合物加热回流 18 小时。冷却至室温并用十水硫酸钠(2.8g, 8.4 mmol)处理,将混合物搅拌 30 分钟、经硅藻土过滤、在真空下浓缩并经柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇(9:1)]纯化得到黄色油状产物(0.10 g, 27%):

IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3230, 2925, 2855, 1994, 1561, 1528, 1466, 1429, 1397, 1342, 1306, 1257, 1121, 1100, 1022, 948, 901, 874, 822, 810, 746, 546 和 509; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3), 3.31 (2H, t, J 6 Hz), 4.15 (2H, t, J 6 Hz), 4.19 (2H, s), 6.11 (1H, s), 7.03 (1H, d, J 8 Hz), 7.72 (1H, d, J 8 Hz).

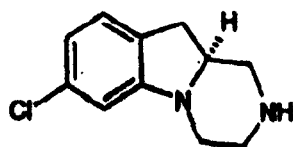
(RS) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢-6-氮杂-吡嗪并[1, 2-a]咪唑富马酸盐

在搅拌下, 向 7-氯-1, 2, 3, 4-四氢-6-氮杂-吡嗪并[1, 2-a]咪唑 (0.06 g, 0.3 mmol) 的乙酸 (2 ml) 溶液中加入氰基硼氢化钠 (95%, 0.1 g, 1.5 mmol)。搅拌混合物 18 小时并在碳酸氢钠水溶液 (20 ml) 和二氯甲烷 (30 ml) 之间分配。水相用二氯甲烷 (10 ml) 萃取。合并的有机萃取液经 (水、盐水) 洗涤、干燥 (硫酸钠)、在真空下浓缩并用柱色谱 [SiO_2 ; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵 (79:20:1)] 纯化得到油状物 (0.009g,)。在 50℃ 下, 将该油状物溶于 2-丙醇 (0.2 ml) 中并加入富马酸 (0.006g, 0.05mmol) 的 2-丙醇 (0.1 ml) 溶液。将溶液冷至 0℃ 并过滤, 滤饼用乙醚洗涤并干燥得到灰白色固体产物 (0.005g, 5%)。

NMR δ_{H} (400 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) 2.5 (3H, m), 2.9 (4H, m), 3.8 (2H, m), 6.45 (1H, d, J 7.5 Hz), 6.55 (2H, s), 7.26 (1H, d, J 7.5 Hz); m/z (ES^+) 实验值: 210 (MH^+) 和 212 (MH^+), $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ClN}_3$ 计算值: 210 (MH^+) 和 212 (MH^+)。

实施例 7: (10aS) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]咪唑富马酸盐



(RS) 7-氯-2-(三氟乙酰基)-1, 3, 4, 10, 10a-五氢吡嗪并[1, 2-a]咪唑

在 0℃ 下, 向 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]咪唑 (70 mg, 0.34mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液中加入三氟乙酸酐 (0.05 ml, 0.35 mmol)。30 分钟后让反应混合物经过一个小的乙醚润湿的硅胶柱, 用乙醚彻底洗涤。在真空下除去溶剂后得到浅黄色油状标题化合物 (100mg, 96%):

NMR δ_{H} (400

MHz, CDCl_3), 2.61 (1H, dq, J 14, 7.5 Hz), 2.84 (0.5H, t, J 12 Hz), 2.98 (0.5H, ddd, J 14, 12, 2.5 Hz), 3.03 (2H, m), 3.28 (0.5H, dd, J 13.5, 11.5 Hz), 3.54 (0.5H, ddd, J 14, 12, 3 Hz), 3.59 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.56 (1H, m), 6.45 (1H, dd, J 11, 1.5 Hz), 6.68 (1H, dt, J 7.5, 1.5 Hz) 和 7.00 (1H, q, J 4 Hz);

hplc [Supelcosil ABZ⁺Plus (170mm \times 4.6 mm), 5 μm , 甲醇-10 mM 乙酸铵水溶液 (80:20) 流动相, 1 ml/min, 230 nm 检测] 90% 在 3.55 分钟; 手性 hplc [进针体积 30 μl , ChiralCel OD 柱 (300mm \times 4.6mm), 己烷-异丙醇 (90:10) 流动相, 1ml/min, 工作时间 30 分钟, 220nm 检测] 49.9% 在 13.2 分钟, 50.1% 为 18.7 分钟。

(10aS) 7-氯-2-(三氟乙酰基)-1, 3, 4, 10, 10a-五氢吡嗪并[1, 2-a]咪唑

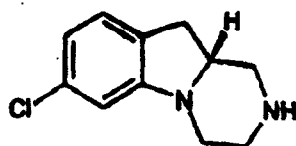
通过重复进针二氯甲烷溶液 (~ 0.1 mg/ μl) 到手性 hplc [进针体积 30 μl , ChiralCel OD 柱 (300mm \times 4.6mm), 己烷-异丙醇 (90:10) 流动相, 1ml/min, 工作时间 30 分钟, 260nm 检测] 上将 (RS) 7-氯-2-(三氟乙酰基)-1, 3, 4, 10, 10a-五氢吡嗪并[1, 2-a]咪唑分成组分对映体得到无色油状 (10aS) 7-氯-2-(三氟乙酰基)-1, 3, 4, 10, 10a-五氢吡嗪并[1, 2-a]咪唑 (15 mg): hplc 13.77 分钟 [ChiralCel OD, 条件同上, >99%ee].

(10aS) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]咪唑盐酸盐

搅拌下, 向 (10aS) 7-氯-2-(三氟乙酰基)-1, 3, 4, 10, 10a-五氢吡嗪并[1, 2-a]咪唑 (~ 15mg) 的甲醇 (5 ml) 中加入碳酸钾 (~ 50mg)。16 小时后浓缩混合物, 溶于少量乙酸乙酯-甲醇 (9:1) 中, 过滤并蒸

发得到粗产物。经柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(90:10:3)]纯化得到无色油状物(5-10mg)。向上述油的几滴丙酮溶液中加入 HCl 的乙醚溶液(1 M, 0.15 ml), 然后加入乙醚(1 ml)。过滤并用乙醚洗涤得到灰白色固体标题化合物(7.1 mg)。

实施例 8: (10aR) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚盐酸盐

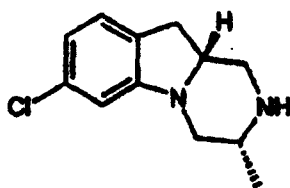


(10aR) 7-氯-2-(三氟乙酰基)-1, 2, 4, 4a, 5-五氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚
通过重复进针二氯甲烷溶液(~ 0.1 mg/μl)到手性 hplc[进针体积 30μl, ChiralCel OD 柱(300mm×4.6mm), 己烷-异丙醇(90:10)流动相, 1ml/min, 工作时间 30 分钟, 260nm 检测]上将(RS) 7-氯-2-(三氟乙酰基)-1, 3, 4, 10, 10a-五氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚分成组分对映体得到无色油状(10aR) 7-氯-2-(三氟乙酰基)-1, 3, 4, 10, 10a-五氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚(15 mg): hplc 18.60 分钟[ChiralCel OD, 条件同上, >99%ee].

(10aR) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚盐酸盐

搅拌下, 向(10aR) 7-氯-3-(三氟乙酰基)-1, 2, 4, 4a, 5-五氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚(~ 15mg)的甲醇(5 ml)中加入碳酸钾(~ 50mg)。16 小时后浓缩混合物, 溶于少量乙酸乙酯-甲醇(9:1)中, 过滤并蒸发得到粗产物。经柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(90:10:3)]纯化得到无色油状物(5-10mg)。向上述油的几滴丙酮溶液中加入 HCl 的乙醚溶液(1 M, 0.15 ml), 然后加入乙醚(1 ml)。过滤并用乙醚洗涤得到灰白色固体标题化合物(4.9 mg)。

实施例 9: (3R, 10aR) 7-氯-3-甲基-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚盐酸盐



6-氯-二氢吲哚-2-甲酸甲酯

在 Ar 气氛、搅拌下，向 6-氯-吲哚-2-甲酸乙酯 (20.0 g, 89.4 mmol) 的甲醇 (350 ml) 悬浮液中加入镁屑 (21.7 g, 0.89 mol)。10 分钟后，内温升至 24℃ 并明显冒泡。将混合物冷至 10-15℃ 并维持 1.5 小时。此后，将混合物温至室温并搅拌 1 小时。将混合物倒入饱和的氯化铵水溶液 (1 L) 中并加入乙酸乙酯 (300 mL)。搅拌 1.5 小时后，将水层分开，用乙酸乙酯 (2 x 300 mL) 萃取水层。合并的有机萃取液用盐水 (200 mL) 洗涤、干燥 (硫酸镁) 并在真空下浓缩得到棕色油状物，经闪式柱色谱 [SiO₂; 乙酸乙酯: 庚烷 (1:3)] 得到橙色油状标题化合物 (12.0 g, 63%)，该有机油状物经放置结晶。

IR ν_{max} (薄膜)/cm⁻¹ 3375, 2953, 2851, 1737, 1610, 1486, 1438, 1321, 1287, 1204, 1161, 1069, 1011, 948, 906, 846, 796, 794, 594 和 548; NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 3.27 (1H, dd, *J* 16.0, 5.0 Hz), 3.34 (1H, ddd, *J* 16.0, 10.5, 1.0 Hz), 3.76 (3H, s), 4.40 (1H, dd, *J* 10.5, 5.0 Hz), 4.47 (1H, br s), 6.68 (1H, br d, *J* 2 Hz), 6.69 (1H, dd, *J* 7.5, 2.0 Hz) 和 6.96 (1H, d, *J* 7.5 Hz); hplc [Chiralcel OD; 己烷-异丙醇 (90:10); 1 mL/min; 260 nm] 50% (10.04 min) 和 50% (11.61 min).

(2R, 2'R) 和 (2S, 2'R) 1-[2'-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]二氢吲哚-2-甲酸甲酯

在 Ar 气氛、0℃、搅拌下，在超过 5 分钟，向 Boc-d-丙氨酸酐 (3.64 g, 10 mmol) 和 N-甲基吗啉 (1.3 mL, 12 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中滴加 6-氯-二氢吲哚-2-甲酸甲酯 (1.06 g, 5 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液。将混合物温至室温并搅拌 3 天。用二氯甲烷 (50 mL) 稀释混合物，用水 (50 mL)、碳酸氢钠水溶液 (2 x 50 mL)、稀盐酸 (1 N,

50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。有机相经干燥(硫酸镁)并在真空下浓缩得琥珀油状粗产物(2.12 g),经闪式柱色谱[SiO₂;庚烷:乙酸乙酯(4:1)→(7:3)]纯化得到无色油状标题化合物{[2S,2'R(227 mg, 12%)]}:

NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 3.27 (1H, dd, *J* 16.0, 5.0 Hz), 3.34 (1H, ddd, *J* 16.0, 10.5, 1.0 Hz), 3.76 (3H, s), 4.40 (1H, dd, *J* 10.5, 5.0 Hz), 4.47 (1H, br s), 6.68 (1H, br d, *J* 2 Hz), 6.69 (1H, dd, *J* 7.5, 2.0 Hz) 和 6.96 (1H, d, *J* 7.5 Hz);

hplc[Supelcosil ABZ⁺; 甲醇-10 mM 乙酸铵水溶液(70:30), 1 ml/min, 230 nm]92%(4.66min)}及{[2R,2'R(675 mg, 35%)白色固体]: mp 102.5-107.5°C; hplc[Supelcosil ABZ⁺; 甲醇-10 mM 乙酸铵水溶液(70:30), 1 ml/min, 230 nm]99%(4.57min)}.

(3R, 10aR) 7-氟-1,2,3,4,10,10a-六氢-3-甲基吡嗪并[1,2-a]吡啶-1,4-二酮

在 Ar 气氛、搅拌下,向(2R,2'R) 1-[2'-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]二氢吡啶-2-甲酸甲酯(624 mg, 1.63mmol)的甲醇(20 mL)溶液中加入浓盐酸(0.50 mL, 4.9 mmol)并加热回流所得混合物 2 小时。冷却后在真空下除去溶剂并将粗产物在乙酸乙酯(60 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(60 mL)的混合物中剧烈搅拌 1 小时。分离有机层和水层,水层用乙酸乙酯(2 x60mL)萃取。合并的有机萃取液用水(60 mL)和盐水(200 mL)洗涤、干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下浓缩得到浅棕色油状物。用异丙基醚研制得到褐色固体标题化合物(369 mg, 89%),

mp 244-246.5 °C; NMR δ_{H} (400 MHz; DMSO-*d*₆) 1.34 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 3.31 (1H, dd, *J* 16, 10 Hz), 3.37 (1H, dd, *J* 16, 10 Hz), 4.36 (1H, q, *J* 7 Hz), 5.09 (1H, t, *J* 10 Hz), 7.14 (1H, dd, *J* 8, 2 Hz), 7.35 (1H, d, *J* 8 Hz);

hplc[Supelcosil ABZ⁺; 甲醇-10 mM 乙酸铵水溶液(70:30), 1 ml/min,

230 nm] 91%(3.24min).

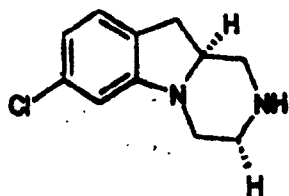
(3R, 10aR) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢-3-甲基吡嗪并[1, 2-a]吲哚盐酸盐

在 Ar 气氛、搅拌下，向氯化铝锂(95%，220mg，5.5 mmol)的无水乙醚(40 ml)悬浮液中加入(3R, 10aR) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢-3-甲基吡嗪并[1, 2-a]吲哚-1, 4-二酮(345 mg，1.38 mmol)。混合物加热回流 8 小时，然后冷却至室温。加入水(0.22 mL)并随后加入 NaOH 水溶液(15%w/v; 0.22 mL)、水(0.66 mL)和硫酸镁(~7g)。过滤混合物，滤饼用乙酸乙酯洗涤。在真空下浓缩滤液并经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(9:1:0)→(90:8:2)]纯化得到无色油状物(225 mg，73%)。将该油状物的一部分(15 mg，0.07 mmol)溶于丙酮(0.5 mL)中并用 HCl 的乙醚溶液(1M; 0.21 mL，0.21 mmol)处理，随后用乙醚(3 mL)处理。过滤所得沉淀，用乙醚洗涤并干燥得到白色固体状标题化合物(16.3 mg，93%)。

NMR δ_H (400 MHz; DMSO-*d*₆) 1.34 (3H, d, *J* 7 Hz), 2.67 (1H, dd, *J*, 15, 9 Hz), 3.05 (1H, dd, *J*, 15.5, 8 Hz), 3.15 (1H, m), 3.21 (1H, dd, *J* 13.5, 4 Hz), 3.27 (1H, m), 3.66 (1H, q, *J* 13 Hz), 3.75 (2H, m), 6.64 (1H, dd, *J* 8, 2 Hz), 6.68 (1H, d, *J* 2 Hz) 和 7.08 (1H, d, *J* 8 Hz);

hplc[Supelcosil ABZ⁺; 甲醇-10 mM 乙酸铵水溶液(80:20), 1 ml/min, 210 nm] 80%(2.45min)和 14%(1.94 min, 脱氯物质)。

实施例 10: (3R, 10aS) 7-氯-3-甲基-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚盐酸盐



(3R, 10aS) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢-2-甲基吡嗪并[1, 2-a]咪唑-1, 4-二酮

在 Ar 气氛、搅拌下, 向(2S, 2'R) 1-[2'-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]二氢咪唑-2-甲酸甲酯(205 mg, 0.54mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入浓盐酸(0.16 mL, 1.6 mmol)并在回流下加热所得混合物 2 小时。冷却后在真空下除去溶剂并将粗产物在乙酸乙酯(30 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)的混合物中剧烈搅拌 1 小时。分离有机层和水层, 水层用乙酸乙酯(2 x 30mL)萃取。合并的有机萃取液用水(30 mL)和盐水(30 mL)洗涤、干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下浓缩得到浅棕色油状物。用异丙基醚研制得到褐色固体标题化合物(104 mg, 77%),

mp 196-198 °C; NMR δ_{H} (400 MHz;

CDCl₃) 1.40 (3H, d, J 7 Hz), 1.42 (9H, br. s), 3.30 (1H, d, J 16 Hz), 3.58 (dd, J 16, 5 Hz), 3.78 (3H, s), 4.36 (1H, t, J 7.5 Hz), 5.08 (1H, d, J 8 Hz), 5.71 (1H, d, J 10 Hz), 7.03 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7.08 (1H, d, J 8 Hz), 8.25 (1H, br. s);

hplc [Supelcosil ABZ⁺; 甲醇-10 mM 乙酸铵水溶液(70:30), 1 ml/min, 230 nm] 98.6%(3.01min).

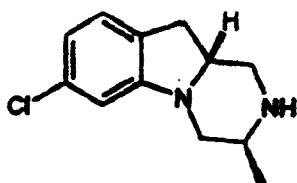
(3R, 10aS) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢-3-甲基吡嗪并[1, 2-a]咪唑盐酸盐

在 Ar 气氛、搅拌下, 向氯化铝锂(95%, 55mg, 1.4 mmol)的无水乙醚(15 mL)悬浮液中加入(3R, 10aS) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢-3-甲基吡嗪并[1, 2-a]咪唑-1, 4-二酮(82 mg, 0.33 mmol)。混合物加热回流 18 小时, 然后冷却至室温。加入水(0.06 mL)并随后加入 NaOH 水溶液(15%w/v; 0.06 mL)、水(0.18 mL)和硫酸镁(2g)。过滤混合物, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。在真空下浓缩滤液并经闪式柱色谱 [SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(9:1:0)→(90:8:2)] 纯化得到无色油状物, 其经放置结晶出(53 mg, 74%)。将该油状物溶于丙酮(0.5 mL)中并用 HCl 的乙醚溶液(1 M; 0.71 mL, 0.71 mmol)处理, 随后用乙醚(5 mL)处理。过滤所得沉淀, 用乙醚洗涤并干燥得到白色固体状标

题化合物 (51 mg, 83%).

mp 260 °C (分解); 实验值 C, 55.63; H, 6.28; N, 10.61%. $C_{12}H_{10}ClN_2$ 计算值: C, 55.61; H, 6.22; N, 10.80%.

实施例 11: (3S, 10aR) 7-氯-3-甲基-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并 [1, 2-a] 咪唑盐酸盐



6-氯-二氢咪唑-2-甲酸甲酯

在 Ar 气氛、搅拌下, 向 6-氯-咪唑-2-甲酸乙酯 (20.0 g, 89.4 mmol) 的甲醇 (350 ml) 悬浮液中加入镁屑 (21.7 g, 0.89 mol). 10 分钟后, 内温升至 24 °C 并明显冒泡. 将混合物冷至 10-15 °C 并维持 1.5 小时. 此后, 将混合物温至室温并搅拌 1 小时. 将混合物倒入饱和的氯化铵水溶液 (1 L) 中并加入乙酸乙酯 (300 mL). 搅拌 1.5 小时后, 将水层和有机层分开, 用乙酸乙酯 (2 x 300 mL) 萃取水层. 合并的有机萃取液用盐水 (200 mL) 洗涤、干燥 (硫酸镁) 并在真空下浓缩得到棕色油状物, 经闪式柱色谱 [SiO_2 ; 乙酸乙酯: 庚烷 (1:3)] 纯化得到橙色油状标题化合物 (12.0 g, 63%), 该油状物放置结晶.

IR ν_{max} (薄膜) / cm^{-1} 3375, 2953, 2851, 1737, 1610, 1486, 1438, 1321, 1287, 1204, 1161, 1069, 1011, 948, 906, 846, 796, 794, 594 和 548; NMR δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 3.27 (1H, dd, J 16.0, 5.0 Hz), 3.34 (1H, ddd, J 16.0, 10.5, 1.0 Hz), 3.76 (3H, s), 4.40 (1H, dd, J 10.5, 5.0 Hz), 4.47 (1H, br s), 6.68 (1H, br d, J 2 Hz), 6.69 (1H, dd, J 7.5, 2.0 Hz) 和 6.96 (1H, d, J 7.5 Hz); hplc [Chiralcel OD; 己烷-异丙醇 (90:10); 1 mL/min; 260 nm] 50% (10.04 min) 和 50% (11.61 min).

(2R, 2'S) 和 (2S, 2'S) 1-[2'-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]二氢吡啶-2-甲酸甲酯

在 Ar 气氛、0℃、搅拌下, 在超过 5 分钟, 向 Boc-1-丙氨酸酐 (3.64 g, 10 mmol) 和 N-甲基吡啶 (1.3 mL, 12 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中滴加 6-氯-二氢吡啶-2-甲酸甲酯 (1.06 g, 5 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液. 将混合物温至室温并搅拌 8 天. 用二氯甲烷 (50 mL) 稀释混合物, 用水 (50 mL)、碳酸氢钠水溶液 (2 x 50 mL)、稀盐酸 (1 N, 50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤. 有机相经干燥 (硫酸镁) 并在真空下浓缩得琥珀油状粗产物 (2.12 g), 经闪式柱色谱 [SiO₂; 庚烷: 乙酸乙酯 (4:1)] 得到无色油状标题化合物 {[2R, 2'S (226 mg, 12%, 98% ee)]:

NMR δ_H (400 MHz; CDCl₃) 1.35-1.45 (12H, m), 3.30 (1H, d, J 16.0 Hz), 3.58 (1H, dd, J 16.0, 10.5 Hz), 3.78 (3H, s), 4.30-4.40 (1H, m), 5.05 (1H, br d, J 9 Hz), 5.70 (1H, d, J 10.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz), 7.08 (1H, d, J 8.0 Hz) 和 8.25 (1H, br s); hplc [Chiralcel OD; 己烷-异丙醇 (90:10); 1 mL/min; 230 nm] 99% (6.57 min) 和 1% (9.85 min, 2S,2'R); [Supelcoasil ABZ+; 甲醇-10mM乙酸铵水溶液 (80:20); 1 mL/min; 230 nm] 91% (2.94 min) 和 [(2S,2'S (610 mg, 32%, 94% ee) 白色固体]: mp 107-108.5 °C; hplc [Chiralcel OD; 己烷-异丙醇 (90:10); 1 mL/min; 230 nm] 97% (11.50 min) 和 3% (17.37 min, 2R,2'R); [Supelcoasil ABZ+; 甲醇-10mM乙酸铵水溶液 (80:20); 1 mL/min; 230 nm] 98.7% (2.88 min); 实验值 C, 56.77; H, 6.09; N, 7.27%. C₁₈H₂₃ClN₂O₅; 计算值: C, 56.47; H, 6.06; N, 7.31%.

(3S, 10aR) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢-3-甲基吡嗪并[1, 2-a]吡啶-1, 4-二酮

在 Ar 气氛、搅拌下, 向 (2R, 2'S) 1-[2'-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]二氢吡啶-2-甲酸甲酯 (207 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入浓盐酸 (0.16 mL, 1.6 mmol), 并加热回流所得混合物 2 小时. 冷却后在真空下除去溶剂并将粗产物在乙酸乙酯 (30 mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 的混合物中剧烈搅拌 1 小时. 分开有机层和水层, 水相用乙酸乙酯 (2 x 30 mL) 萃取. 合并的有机萃取液用水 (30 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤、干燥 (硫酸镁)、过滤并在真空下浓缩得到浅棕色油状物, 用异丙基醚研制得到褐色固体标题化合物 (99

mg, 73%):

mp 190-193.5 °C; NMR δ_{H} (400 MHz;

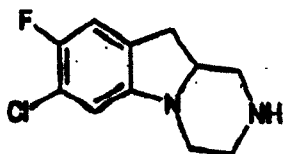
DMSO- d_6) 1.43 (1H, d, J 7.0 Hz), 3.27 (2H, d, J 10.0 Hz), 3.96 (1H, qd, J 7.0, 4.0 Hz), 5.16 (1H, t, J 10.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J 8.0, 2.0 Hz), 7.34 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.94 (1H, d, J 2.0 Hz) 和 8.50 (1H, br d, J 4 Hz); hplc [Supelcosil ABZ+; 甲醇-10mM 乙酸钠水溶液 (80:20); 1 mL/min; 230 nm] 97.8% (2.48 min).

(3S, 10aR) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢-3-甲基吡嗪并[1, 2-a]吲哚盐酸盐

在 Ar 气氛、搅拌下, 向氯化铝锂 (95%, 55 mg, 1.4 mmol) 的无水乙醚 (15 mL) 悬浮液中加入 (3S, 10aR) 7-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢-3-甲基吡嗪并[1, 2-a]吲哚-1, 4-二酮 (83 mg, 0.33 mmol). 将混合物加热回流 18 小时, 然后冷却至室温, 依次加入水 (0.06 mL)、NaOH 水溶液 (15%w/v; 0.06 mL)、水 (0.18 mL) 和硫酸镁 (2 g). 过滤混合物, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液在真空下浓缩并经闪式柱色谱 [SiO_2 ; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵 (9:1:0) \rightarrow (90:8:2)] 纯化得到无色油状物 (68 mg, 92%), 该油状物经放置后结晶. 将该油状物溶于丙酮 (0.5 mL) 中并用 HCl 乙醚 (1M; 0.81 mL, 0.81 mmol) 处理, 随后用乙醚 (5 mL) 处理. 过滤所得沉淀, 用乙醚洗涤并干燥得到白色固体标题化合物 (62 mg, 78%):

mp 265 °C (分解); 实验值 C, 55.66; H, 6.28; N, 10.72%. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 计算值: C, 55.61; H, 6.22; N, 10.80%.

实施例 12: (RS) 7-氯-8-氟-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚半富马酸盐



1-(6-氯-5-氟吡啶-1-基)-2-乙基胺

将硫酸氢四正丁基铵(0.1g, 0.33 mmol)、粉末状氢氧化钠(1.3 g, 33 mmol)和6-氯-5-氟吡啶(1.4 g, 8.3 mmol)在室温下于乙腈(40 mL)中搅拌1小时。然后一次加入2-氯乙基胺盐酸盐(1.45 g, 12.5 mmol)并加热反应混合物至回流并搅拌36小时。冷却到室温后将混合物倒入水(100 mL)中并用乙酸乙酯(3 x 70 mL)萃取。合并的有机萃取液用盐水(1 x 100 mL)洗涤、干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物, 经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(90:9:1)]纯化得到橙色油状产物(1.4 g, 80%)。

IR ν_{max}

(薄膜)/cm⁻¹ 3377, 3104, 2937, 2868, 1675, 1568, 1505, 1479, 1449, 1400, 1357, 1327, 1291, 1236, 1143, 1090, 1030, 994, 862, 817, 753, 717, 698, 678, 646, 633, 596 和 579; NMR δ_{H} (400 MHz; DMSO-*d*₆) 7.79 (1H, d, *J* 7 Hz), 7.51 (1H, d, *J* 10 Hz), 7.50 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 6.46 (1H, m), 4.13 (2H, t, *J* 6.3 Hz), 2.86 (2H, t, *J* 6.3 Hz), 1.52 (1H, br. s).

7-氯-8-氟-1, 2, 3, 4-四氢吡嗪并[1, 2-a]吡啶

在 Ar 气氛、室温、搅拌下, 将多聚甲醛(0.95 g, 30 mmol)一次加到1-(6-氯-7-氟吡啶-1-基)-2-乙基胺(1.3 g, 6.1 mmol)和硫酸镁(1.5 g)的二氯甲烷(15 mL)溶液中。在室温下搅拌4小时, 然后过滤, 滤饼用二氯甲烷(50 mL)洗涤并在真空下浓缩滤液得到油状粗产物。将该油状物溶于二氯甲烷(10 mL)并加入三氟乙酸(2 mL), 在 Ar 气氛、室温下搅拌10分钟然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)中碱化。混合物用乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取, 合并的有机萃取液用盐水(1 x 80 mL)洗涤、干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物, 经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(9:1:0)→(90:9:1)]纯化得到黄色油状产物(0.32 g, 23%), 该油状物放置后结晶。

NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 7.25-7.27 (2H, m), 6.14 (1H, s), 4.20 (2H, s), 3.95 (2H, t, *J* 5.5 Hz), 3.35 (2H, t, *J* 5.5 Hz).

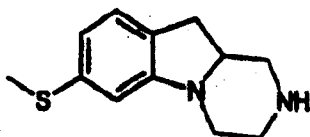
(RS) 7-氯-8-氯-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]喹啉丰富马酸盐

在Ar气氛、10℃、搅拌下，将氯基氯硼化钠(95%，0.29 g, 4.4 mmol)一次加到7-氯-8-氯-1, 2, 3, 4-四氢吡嗪并[1, 2-a]喹啉(0.3 g, 1.3 mmol)的乙酸(10 mL)溶液中。在10℃下搅拌10分钟，然后温至室温并搅拌18小时。将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)中碱化，并用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取，合并的有机萃取液用盐水(1 x 50 mL)洗涤、干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物，经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(90:10:0)→(90:9:1)]纯化得到油状物(0.09 g)，将该油状物溶于沸腾的2-丙醇(2 mL)中并加入富马酸(1当量)，将溶液冷却、过滤所得沉淀、用乙醚洗涤并干燥的白色固体产物(0.07 g, 19%)。

mp 195-197 °C. 实验值: C, 54.55; H, 5.07; N, 9.45%.

C₁₁H₁₂Cl₂N₂·0.5 C₄H₄O₄ 计算值: C, 54.84; H, 4.96; N, 9.83%. IR ν_{max} (液体石蜡)/cm⁻¹ 4330, 4257, 3387, 2924, 2854, 2673, 2363, 1647, 1613, 1600, 1509, 1485, 1462, 1415, 1378, 1357, 1319, 1285, 1264, 1230, 1209, 1195, 1148, 1081, 1040, 1001, 955, 877, 858, 838, 820, 806, 766, 750, 722, 688, 677, 624, 595, 574, 516, 489 和 456; NMR δ_H (400 MHz; DMSO-d₆) 7.30 (1H, d, J 9 Hz), 6.82 (1H, d, J 5.9 Hz), 6.69 (1H, s), 3.73-3.80 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 2.98-3.06 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m).

实施例 13: (RS) 7-(甲硫基)-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]喹啉富马酸盐



4-碘-2-硝基苯基乙酸乙酯钾盐

在Ar气氛、0℃，将叔丁醇钾(16.0g, 0.14 mol)分批加到乙醇(25 mL)中。搅拌反应混合物10分钟，然后用乙醚(300 mL)稀释并温至室温。一次加入草酸二乙酯(19.4 mL, 0.14 mol)，随后立即加

入 4-碘-2-硝基甲苯 (25 g, 95 mmol)。加热反应混合物至回流并搅拌 4 小时。冷却至室温后将混合物冷至 4℃ 并放置 40 小时。过滤混合物，滤饼用乙醚洗涤并干燥得红色固体产物 (22.5 g, 57%)。

IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3428, 2925, 2855, 2728, 1731, 1648, 1589, 1550, 1529, 1466, 1378, 1327, 1290, 1205, 1137, 1110, 1066, 1024, 926, 900, 870, 830, 774, 723, 694, 626, 565, 536 和 500; NMR δ_{H} (400 MHz; DMSO- d_6) 9.20 (1H, d, J 9 Hz), 8.03 (1H, d, J 2 Hz), 7.44 (1H, dd, J 9 Hz, 2 Hz), 6.52 (1H, s), 4.07 (2H, q, J 7 Hz), 1.22 (3H, t, J 7 Hz)。

6-碘吲哚-2-甲酸乙酯

在 Ar 气氛、室温、搅拌下，将铁粉 (5.34 g, 95 mmol) 一次加到 4-碘-2-硝基苯基乙酸乙酯钾盐 (12.8 g, 32 mmol) 的乙酸 (100 mL) 溶液中，然后加热到 90℃ 并搅拌 45 分钟。冷却至室温后在搅拌下将混合物小心倒入含有碳酸氢钠 (25 g) 的饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 和乙酸乙酯 (200 mL) 混合物中。混合物经硅藻土过滤并分出滤液。水层用乙酸乙酯 (2 x 200 mL) 萃取，合并的有机萃取液经干燥 (硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得固体粗产物 (7.0 g, 70%)。

IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3319, 2924, 2855, 1800, 1695, 1609, 1568, 1520, 1482, 1463, 1421, 1372, 1316, 1238, 1223, 1206, 1131, 1106, 1040, 1023, 974, 942, 904, 868, 856, 822, 792, 766, 736, 658, 584 和 548; NMR δ_{H} (400 MHz; DMSO- d_6) 11.98 (1H, br. s), 7.83 (1H, s), 7.38-7.52 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.33 (2H, q, J 7 Hz), 1.33 (3H, t, J 7 Hz)。

1-(氯基甲基)-6-碘吲哚-2-甲酸乙酯

在 Ar 气氛、0℃、搅拌下，在超过 15 分钟，将 6-碘吲哚-2-甲酸乙酯 (7.0 g, 22 mmol) 的 DMF (25 mL) 溶液滴加到氯化钠 (60%, 1.36 g, 34 mmol) 的 DMF (50 mL) 悬浮液中。在 0℃ 下搅拌反应混合物 45 分钟，然后一次加入氯乙腈 (2.85 mL, 45 mmol)。加热反应至 75℃ 并搅拌 1 小时。冷却到室温后将混合物倒入水 (300 mL) 中并用乙酸乙酯 (3 x 200 mL) 萃取，合并的有机萃取液经盐水 (1 x 200 mL) 洗涤、

干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得产物(1.8 g, 23%)。

IR ν_{\max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 2924, 2854, 1895, 1703, 1601, 1527, 1464, 1446, 1426, 1398, 1377, 1366, 1334, 1308, 1261, 1204, 1148, 1135, 1119, 1103, 1048, 1024, 989, 949, 904, 894, 871, 842, 833, 800, 786, 762, 736, 654, 612, 584 和 471; NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.79 (1H, s), 7.51 (1H, d, J 8.6 Hz), 7.42 (1H, d, J 8.6 Hz), 7.32 (1H, s), 5.54 (2H, s), 4.37 (2H, q, J 7 Hz), 1.39 (3H, t, J 7 Hz).

7-碘-1, 2, 3, 4-四氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚

在 Ar 气氛、0℃、搅拌下, 在超过 2 分钟, 分批将 1-(氟基甲基)-6-碘吲哚-2-甲酸乙酯(1.77 g, 5 mmol) 加到氯化铝锂(0.48 g, 13 mmol) 的乙醚(50 mL) 悬浮液中。加热反应混合物至回流并搅拌 18 小时, 然后冷却至室温, 将该混合物倒入饱和的酒石酸钾钠水溶液(150 mL) 和乙酸乙酯(100 mL) 的混合物中。该混合物经硅藻土过滤并将两相滤液分开, 水层用乙酸乙酯(2 × 50 mL) 萃取, 合并的有机萃取液用盐水(1 × 75 mL) 洗涤、干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得油状粗产物, 经闪式柱色谱[SiO_2 ; 乙酸乙酯-甲醇(9:1)] 纯化得到黄色固体产物(0.47 g, 32%, 含有 15% 的去碘的物质)。

IR ν_{\max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3306, 2924, 2855, 1882, 1735, 1664, 1598, 1527, 1460, 1410, 1378, 1356, 1338, 1322, 1298, 1282, 1246, 1218, 1202, 1170, 1143, 1116, 1045, 1001, 984, 943, 919, 876, 840, 814, 773, 740, 698, 637, 617, 589, 522 和 488; NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.60 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.28 (1H, d, J 7.8 Hz), 6.15 (1H, m), 4.19 (2H, m), 3.94 (2H, t, J 5.8 Hz), 3.33 (2H, t, J 5.8 Hz), 1.79 (1H, br. s).

7-碘-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚

在 Ar 气氛、10℃、搅拌下, 在超过 3 分钟, 将氟基氢硼化钠(95%, 1.6 g, 24 mmol) 加到 7-碘-1, 2, 3, 4-四氢吡嗪并[1, 2-a]吲哚(2.2 g, 7.4 mmol) 的乙酸(50 mL) 溶液中。加完后将混合物温至室温并搅拌 18 小时。将混合物小心的倒入饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL) 和乙酸乙酯(100 mL) 的混合物中, 将混合物分开, 水层用乙酸乙酯(2 × 100 mL) 萃取, 合并的有机萃取液用盐水(1 × 100 mL) 洗涤、干燥(硫酸

镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物,经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-甲醇-氢氧化铵(90:9:1)]纯化得到黄色油状产物(1.74 g, 79%),该产物被立即使用。

(RS) 2-叔丁氧基羰基-7-碘-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吲哚

在 Ar 气氛、10℃、搅拌下,将二碳酸二叔丁基酯(2.53 g, 12 mmol) 加到 7-碘-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吲哚的二氯甲烷(50 mL)溶液中。将混合物温至室温并搅拌 2 小时,再加入一份二碳酸二叔丁基酯(2 g)并在室温下搅拌反应混合物 1 小时。该混合物用水(1 x 50 mL)和盐水(1 x 50 mL)洗涤,合并的水层用二氯甲烷(1 x 50 mL)萃取,合并的有机层经干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物,经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-庚烷(9:1)]纯化得到黄色油状产物(0.2 g, 9%)。

IR ν_{max} (薄膜)/cm⁻¹ 3510, 2975, 2927, 2855, 1737, 1692, 1601, 1573, 1479, 1457, 1417, 1365, 1306, 1263, 1240, 1214, 1163, 1127, 1048, 1024, 996, 964, 901, 879, 831, 805, 789, 770, 749, 715, 644, 615, 591, 561 和 514; NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 6.97 (1H, m), 6.79 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 6.73 (1H, m), 3.41-3.44 (3H, m), 2.86-2.97 (5H, m), 2.49-2.55 (1H, m), 1.47 (9H, s)。

(RS) 2-叔丁氧基羰基-7-(甲硫基)-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吲哚

在 Ar 气氛、室温、搅拌下,将三苯基膦(28 g)一次加到乙酸钪(II)(6 mg)的 THF(2.5 mL)溶液中。在 Ar 气氛、室温下搅拌 10 分钟后加入 2-叔丁氧基羰基-7-碘-1,2,3,4,10,10a-六氢吡嗪并[1,2-a]吲哚(0.20 g, 0.5 mmol)的 THF(5 mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物 10 分钟,然后加入(甲硫基)三丁基锡(0.35 g, 1 mmol)的 THF(2.5 mL)溶液。加热反应混合物至回流并搅拌 2 天。冷却到室温后将混合物倒入水(50 mL)中并用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合并的有机萃取液用盐水(1 x 50 mL)洗涤、干燥(硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物,经闪式柱色谱[SiO₂; 乙酸乙酯-庚烷(1:20)]

纯化得到黄色油状产物 (0.08 g, 50%).

NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 6.97 (1H, d, J 7.5 Hz), 6.56 (1H, dd, J 7.5, 1.5 Hz), 6.36 (1H, d, J 1.5 Hz), 3.94-4.26 (2H, m), 3.35-3.49 (2H, m), 2.78-2.96 (4H, m), 2.49-2.55 (1H, m), 2.44 (3H, s), 1.46 (9H, s).

(RS) 7-(甲硫基)-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]喹啉富马酸盐

在 Ar 气氛、室温、搅拌下, 将三氯乙酸 (1 mL) 加到 2-叔丁氧基羰基-7-(甲硫基)-1, 2, 3, 4, 10, 10a-六氢吡嗪并[1, 2-a]喹啉 (70 mg, 0.2 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中。在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 然后倒入饱和的碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 中并用二氯甲烷 (3 x 30 mL) 萃取。合并的有机萃取液用盐水 (1 x 30 mL) 洗涤、干燥 (硫酸镁)、过滤并在真空下除去溶剂得到油状粗产物。将该油状物溶于 2-丙醇 (5 mL) 中并加热至回流。加入富马酸 (1 当量), 然后将溶液冷至室温, 过滤产生的沉淀, 用乙醚洗涤、干燥得到白色固体产物 (40 mg, 54%)。

mp 196-198 °C. 实验值: C, 56.50; H, 5.89; N, 8.15%. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S} \cdot 1.1 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 计算值: C, 56.60; H, 5.91; N, 8.05%. IR ν_{max} (液体石蜡)/ cm^{-1} 3595, 3188, 2925, 2854, 2457, 1696, 1585, 1485, 1486, 1461, 1402, 1377, 1345, 1317, 1279, 1230, 1179, 1154, 1129, 1066, 1058, 1005, 996, 972, 919, 987, 868, 835, 797, 722, 644, 606, 547 和 482; NMR δ_{H} (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) 6.99 (1H, d, J 7.5 Hz), 6.52 (2H, s), 6.47-6.51 (2H, m), 3.69-3.72 (1H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 3.05-3.20 (3H, m), 2.91-3.02 (2H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.43 (3H, s).