

[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 03808272.1

[51] Int. Cl.

C07D 223/14 (2006.01)

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 487/00 (2006.01)

C07D 491/00 (2006.01)

C07D 513/00 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 5 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 100486967C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.4.11 [21] 申请号 03808272.1

[30] 优先权

[32] 2002.4.12 [33] US [31] 60/372,058

[32] 2002.8.23 [33] US [31] 60/405,495

[32] 2002.12.18 [33] US [31] 60/434,607

[32] 2003.4.10 [33] US [31] 10/410,991

[86] 国际申请 PCT/US2003/011076 2003.4.11

[87] 国际公布 WO2003/086306 英 2003.10.23

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.12

[73] 专利权人 阿伦纳药品公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 B·史密斯 J·史密斯

[56] 参考文献

US4988690 A 1991.1.29

US5015639 A 1991.5.14

GB1268243 A 1972.3.22

US4111957 A 1978.9.5

US3652543 A 1972.3.28

审查员 周子文

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 王允方 刘国伟

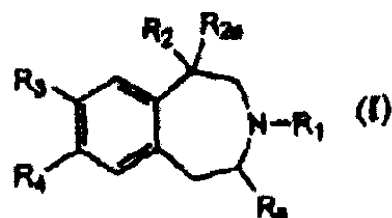
权利要求书 2 页 说明书 69 页 附图 7 页

[54] 发明名称

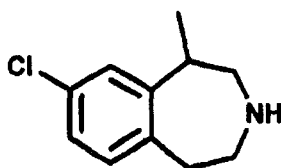
5HT_{2c}受体调节剂

[57] 摘要

本发明涉及新化合物(式 I); 所述化合物起 5HT_{2c}受体调节剂的作用。这些化合物可用于药物组合物, 其应用包括治疗肥胖。

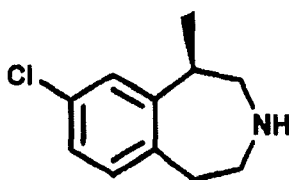


1. 一种化合物,其选自具有如下结构的 8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草:



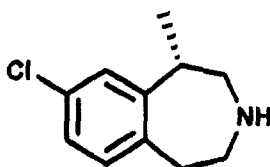
和其可药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其选自具有如下结构的(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草:



和其可药用盐。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物,其选自具有如下结构的(S)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草:



和其可药用盐。

4. 一种药物组合物,其含有根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物和可药用载体或赋形剂。
5. 一种根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物在制备用于调节 5HT_{2c} 受体的药物方面的用途。
6. 一种根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物在制备用于降低哺乳动物食物摄取的药物方面的用途。

-
7. 根据权利要求 6 所述的用途，其中所述哺乳动物是人类。
 8. 一种根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物在制备用于在哺乳动物中引起饱感的药物方面的用途。
 9. 根据权利要求 8 所述的用途，其中所述哺乳动物是人类。
 10. 一种根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物在制备用于控制哺乳动物体重增加的药物方面的用途。
 11. 根据权利要求 10 所述的用途，其中所述哺乳动物是人类。
 12. 一种根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物在制备用于预防或治疗肥胖的药物方面的用途。

5HT_{2c}受体调节剂

相关申请的交叉参考

本申请要求以下申请的优先权：于 2002 年 4 月 12 日提交的第 60/372,058 号 U.S. 临时专利申请；于 2002 年 8 月 23 日提交的第 60/405,495 号 U.S. 临时专利申请；于 2002 年 12 月 18 日提交的第 60/434,607 号 U.S. 临时专利申请；于 2003 年 4 月 10 日提交的 U.S. 非临时专利申请（尚未转让），这些申请全文引入本文以供参考。

发明领域

本发明涉及起 5HT_{2c} 受体调节剂作用的化合物，包含所述化合物的组合物，以及使用所述化合物的方法。

发明背景

肥胖是威胁生命的病症，在肥胖中，由并发症例如 II 型糖尿病、高血压、中风、癌症和胆囊疾病所引起的发病和死亡危险增加了。

现在，肥胖是西方国家的严重健康问题，并且在某些第三世界国家也在不断增加。肥胖人口的增多主要是由于越来越多的人偏好高脂肪食物，以及在大部分人的生活中活动减少——这可能是更重要的因素。最近 10 年，在美国肥胖的发生率已经增加了 30%，并且现在约有 30% 的美国人被视为肥胖。

判断一个人是否过重或肥胖一般是根据其体重指数 (BMI) 确定的，体重指数是通过将体重 (kg) 除以身高的平方 (m²) 来计算的。因此，BMI 的单位是 kg/m²，并且能够计算出在每十年生命中与最小死亡率有关的 BMI 范围。过重定义为 BMI 是 25-30 kg/m²，肥胖定义为 BMI 大于 30 kg/m²（见下表）。

根据体重指数 (BMI) 来将体重分级

BMI	体重分级
< 18.5	过轻
18.5—24.9	正常
25.0—29.9	过重
30.0—34.9	肥胖 (I 级)

35.0 - 39.9	肥胖(II 级)
> 40	极度肥胖(III 级)

随着 BMI 的增加, 由各种原因引起的死亡危险也会增加, 这种死亡危险增加独立于其它危险因素。伴随肥胖的最常见疾病是心血管疾病(特别是高血压)、糖尿病(肥胖加重糖尿病的发展)、胆囊疾病(特别是癌症)和生殖疾病。研究显示, 仅适度的体重下降就可以相当于发展成冠心病的危险显著减小。

然而, 在 BMI 定义方面仍有一些问题, 因为它没有考虑到体重的肌肉部分与脂肪(脂肪组织)的比例。为了对此作出解释, 肥胖还可以根据身体脂肪含量来定义: 在男性当中, 大于 25%; 在女性当中, 大于 30%。

肥胖也会显著增加发展成心血管疾病的危险性。冠状血管供血不足、动脉粥样硬化疾病和心功能不全是最容易发生的由肥胖引起的心血管并发症。据估计, 如果全部人口都具有理想体重, 则冠状血管供血不足的危险将降低 25%, 心功能不全和脑血管事故的危险性将降低 35%。在过重 30% 的 50 岁以下个体中, 冠心病的发生率是加倍。糖尿病患者寿命减少 30%。在 45 岁以后, 糖尿病患者发生心脏病的概率是非糖尿病个体的约 3 倍, 发生中风的概率是非糖尿病个体的最高达 5 倍。这些发现强调了 NIDDM 与冠心病的危险因素之间的关系, 以及基于肥胖预防来预防这些病症的综合方法(Perry, I. J., 等人, BMJ 310, 560-564 (1995))。

糖尿病还与肾脏疾病、眼睛疾病和神经系统疾病有关。肾脏疾病也称为肾病, 发生肾病时, 肾脏的“过滤器机制”受损, 蛋白以过量漏入尿液中, 并且最终肾脏衰竭。糖尿病也是在眼睛后面的视网膜发生损害的主要原因, 并且增加白内障和青光眼的危险性。最后, 糖尿病与神经损害, 尤其是腿和足中的神经损害有关, 这样的神经损害妨碍感觉疼痛的能力, 并导致严重感染。综合在一起, 糖尿病并发症成为导致死亡的原因之一。

一线治疗是给患者提供饮食与生活方式建议, 例如降低其饮食中的脂肪含量, 增加其身体活动。然而, 许多患者发现这难以进行, 并且需要从药物治疗中获得另外的帮助以维持这些努力的结果。

大部分市售产品由于缺乏效力或不可接受的副作用而无法成功地治疗肥胖。迄今为止最成功的药物是间接起作用的 5-羟色胺 (5-HT) 激动剂 d-芬氟拉明 (ReduxTM), 但是报道的在最高达三分之一的患者中的心瓣膜缺点导致其在 1998 年被 FDA 宣布停药。

此外, 最近有两种药物在美国和欧洲上市: Orlistat (XenicalTM), 这是通过抑制胰脂肪酶来阻止脂肪吸收的一种药物, 和西布茶明 (ReductilTM), 这是一种 5-HT/去甲肾上腺素重摄取抑制剂。然而, 与这两种药物有关的副作用可限制其长期应用。据报道, XenicalTM 治疗在某些患者中引起胃肠道不适, 而西布茶明在某些患者中带来血压升高。

血清素 (5-HT) 神经传递在健康和精神障碍个体的很多生理过程中起重要作用。5-HT 在某些时候与进食行为的调控有关。5-HT 似乎通过引起满足或饱感而起作用, 于是提早停止进食, 且摄取较少热量。已有人表明, 5-HT 对 5HT_{2c} 受体的刺激作用在进食控制以及 d-芬氟拉明的抗肥胖作用中起重要作用。在 5-HT_{2c} 受体以高密度在脑中 (尤其是在边缘结构、锥体外路径、丘脑和下丘脑, 即 PVN 和 DMH, 主要在脉络丛中) 表达, 并且以低密度在周围组织中报道或不存在于周围组织中时, 选择性 5-HT_{2c} 受体激动剂可以是更有效和更安全的抗肥胖剂。而且, 5-HT_{2c} 剔除的小鼠发生了过重, 并伴有认知损害和易于发生癫痫。

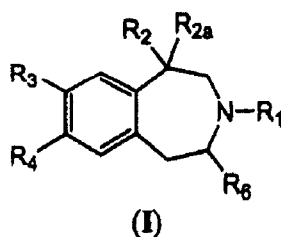
据信 5HT_{2c} 可在强迫症、某些形式的抑郁症和癫痫中起作用。因此, 激动剂可具有抗恐慌性质, 以及可用于治疗性功能障碍的性质。

总而言之, 5HT_{2c} 受体是得到确认并且被良好接受的用于治疗肥胖和精神疾病的受体靶目标, 并且可以看出需要能安全地减少食物摄取和降低体重的选择性 5HT_{2c} 激动剂。本发明涉及这些以及其它重要目的。

在 WO 96/04271, 美国专利 第 4, 233, 217 号, WO 96/05194, 和 美国专利 第 5, 015, 639 号中公开的化合物已经排除在本说明书以下描述的条件 (A)、(B)、(C)、(D) 和 (E) 以外。

发明概述

在一个方面, 本发明涉及式 (I) 化合物或其可药用盐、溶剂化物或水合物:



其中：

R_1 是 H 或 C_{1-8} 烷基；

R_2 是 C_{1-8} 烷基、 $-CH_2-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基或 CH_2OH ；

R_{2a} 是 H 或 CH_3 ；

或者 R_2 与 R_{2a} 一起形成 $-CH_2-CH_2-$ ；

R_3 和 R_4 分别独立地为 H、卤素、全卤代烷基 (优选 CF_3)、 CN 、 OR_5 、 SR_5 、 NHR_5 、 $N(R_5)_2$ 、芳基或杂芳基，其中所述芳基可任选被最高达 2 个选自 C_{1-8} 烷基、卤素和烷氧基的取代基取代，并且所述杂芳基可任选被最高达 2 个选自卤素和 C_{1-8} 烷基的取代基取代；

或者 R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成具有一个氧原子的 5 或 6 元杂环；

每个 R_5 独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烯基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或全卤代烷基；且

R_6 是 H 或 C_{1-8} 烷基；

条件是：

(A) 如果 R_2 是甲基，并且 R_2 和 R_3 都是 H，则 R_4 不是噻唑、取代的噻唑或噻唑衍生物；

(B) 如果 R_6 不是 H，则 R_3 和 R_4 都不能是 H；

(C) 如果 R_1 和 R_2 是甲基，并且 R_4 是 H，则 R_3 不能是 NHR_5 或 $N(R_5)_2$ ；

(D) 如果 R_1 和 R_2 是甲基，并且 R_4 是 H，则 R_3 不能是咪唑、取代的咪唑或咪唑衍生物；和

(E) 如果 R_3 是 OH，且 R_1 是甲基，则 R_2 不能是环戊基、 $-CH_2-$ 环己基、环丙基甲基或环己基。

在本发明化合物和方法的某些实施方案中，当 R_1 、 R_{2a} 、 R_3 和 R_6 是 H，并且 R_2 是甲基时， R_4 不能是氟原子。

在本发明化合物和方法的其它实施方案中,当 R_1 、 R_{2a} 、 R_3 和 R_6 是 H, 并且 R_2 是甲基时, R_4 可以是氯原子。

在式(I)化合物的某些实施方案中,如果 R_4 是 OR_5 , 则 R_2 不能是烷基。

在式(I)化合物的某些实施方案中, R_1 是 H。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_1 是 C_{1-3} 烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_1 是甲基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_1 是正丙基。

在式(I)化合物的某些实施方案中, R_2 是 C_{1-3} 烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_2 是甲基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_2 是乙基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_2 是异丙基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_2 与 R_{2a} 一起形成 $-CH_2-CH_2-$ 。

在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是卤素。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是氟。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是溴。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是碘。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是全卤代烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是 CF_3 。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是具有最高达 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 元杂芳基环。在某些实施方案中, R_3 是衍生自噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基或咪唑基的基团。

在式(I)化合物的某些实施方案中, R_4 是全卤代烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_4 是 CF_3 。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_4 是 $-OR_5$ 。在某些实施方案中, R_5 是甲基、乙基、正丙基、异丙基或烯丙基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_5 是甲基或烯丙基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_4 是具有最高达 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子和最高达 2 个选自卤素和 C_{1-3} 烷基的取代基的 5 元杂芳基环。在某些实施方案中, R_4 是衍生自噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基或咪唑基的基团, 所述基团可任选被选自卤素或甲基的取代基单取代或二取代。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_4 是苯基, 所述苯基可任选被最高达 2 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素和烷氧基的取代基取代。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 与 R_4 一起形成 $-O-CH=C(CH_3)-$ 。

在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是卤素, 且 R_4 是 $-OR_5$, 其中 R_5 是 C_{1-3} 烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是氟, 且 R_4 是 $-OR_5$, 其中 R_5 是 C_{1-3} 烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是溴,

且 R_4 是 $-OR_5$ ，其中 R_5 是 C_{1-8} 烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是碘，且 R_4 是 $-OR_5$ ，其中 R_5 是 C_{1-8} 烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是卤素，且 R_4 是甲氧基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是卤素，且 R_4 是烯丙氧基。

在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 H，且 R_4 是具有最高达 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子和最高达 2 个选自卤素和 C_{1-8} 烷基的取代基的 5 元杂芳基环，或者 R_4 是苯基，所述苯基可任选被最高达 2 个选自 C_{1-8} 烷基、卤素和烷氧基的取代基取代。

在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 H，且 R_4 是二取代的吡唑或单卤素取代的苯基。在式(I)化合物的某些这样的实施方案中，吡唑的取代基是溴和甲基。

在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 OR_5 。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 OR_5 ，其中 R_5 是 C_{1-8} 烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 OR，其中 R_5 是芳基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 OR_5 ，其中 R_5 是杂芳基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 OR_5 ，其中 R_5 是芳基烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 OR_5 ，其中 R_5 是芳基甲基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 OR_5 ，其中 R_5 是杂芳基烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 OR_5 ，其中 R_5 是杂芳基甲基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 OR_5 ，其中 R_5 是全卤代烷基。在式(I)化合物的某些实施方案中， R_3 是 OR_5 ，其中 R_5 是烯丙基。

在式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或水合物的某些实施方案中：

R_2 是甲基、乙基、异丙基或 CH_2OH ；或者 R_2 与 R_{2a} 一起形成 $-CH_2-CH_2-$ ；

R_3 是 H、卤素，或具有最高达 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子和最高达 2 个选自卤素和 C_{1-8} 烷基的取代基的 5 元杂芳基环；

R_4 是 H、烷氧基，具有最高达 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子和最高达 2 个选自卤素和 C_{1-8} 烷基的取代基的 5 元杂芳基环，或苯基，所述苯基可任选被最高达 2 个选自 C_{1-8} 烷基、卤素和烷氧基的取代基取代；或者 R_3 与 R_4 一起形成 $-O-CH=C(CH_3)-$ ；且

R_6 是 H 或甲基。

在式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或水合物的某些实施方案

中:

R_2 是甲基、乙基、异丙基或 CH_2OH ; 或者 R_2 与 R_{21} 一起形成 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R_3 是氯、溴或碘;

R_4 是烷氧基; 且

R_6 是 H 或甲基。

在式 (I) 化合物或其可药用盐、溶剂化物或水合物的某些实施方案中:

R_1 是 H;

R_2 是甲基;

R_3 是 H、氯、溴或噻吩;

R_4 是烷氧基、吡唑-3-基或苯基, 其中所述吡唑可任选具有最高达 2 个选自卤素和 C_{1-3} 烷基的取代基, 并且所述苯基可任选具有一个卤素取代基; 且

R_6 是 H。

在式 (I) 化合物的某些实施方案中, 所述化合物选自: 8-溴-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 7-烯丙氧基-8-溴-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 7-苄氧基-8-溴-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 8-溴-7-乙氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 8-溴-7-异丙氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; N-丙基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 7-羟基-8-碘-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 7-烯丙氧基-8-碘-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 3, 5-二甲基-6, 7, 8, 9-四氢-5H-1-氧杂-7-氮杂-环庚三烯并茚; 7-烯丙氧基-8-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 7-甲氧基-1-甲基-8-(2-噻吩基)-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 8-氟基-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 8-溴-1-环丙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 8-溴-1-羟基甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 8-溴-1-异丙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 8-溴-7-羟基-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 7-烯丙氧基-8-溴-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 8-溴-7-甲氧基-1, 4-二甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂萘; 7-烯丙氧基-8-溴-1, 4-二甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-

苯并氮杂草; 7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-(3-氟苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-(2-氟苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-氟-1-羟基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7, 8-二氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; N-甲基-8-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 1-甲基-7-三氟甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-碘-1-甲基-7-三氟甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; N-丙基-8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 1-乙基-8-碘-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-(2, 6-二氟苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-(2-氟苯基)-8-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-(2-三氟甲基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-(2-氟苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 和 8-溴-1-甲氧基甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 或其可药用盐、溶剂化物或水合物。

在式(I)化合物的某些实施方案中, 所述化合物选自 8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-氟-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; N-甲基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-1-乙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-氟-1-乙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-碘-1-乙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-甲氧基-1-甲基-8-三氟甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 和 7-甲氧基-1-甲基-8-五氟乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 或其可药用盐、溶剂化物或水合物。

在式(I)化合物的某些实施方案中, 所述化合物选自 8-氟-1-甲基

-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-溴-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-碘-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-三氟甲基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-三氟甲基-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-氯-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-溴-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-碘-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 7, 8-二氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 7, 8-二氯-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-氯-7-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 和 8-氯-7-氟-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 或其可药用盐、溶剂化物或水合物。

本发明还提供了组合物, 其中包含一种或多种本发明化合物与一种或多种可药用载体。

本发明还提供了调节 5HT_{2c} 受体的方法, 包括将所述受体与药物有效量的本发明化合物或组合物接触。所述化合物优选为所述受体的激动剂。

本发明还提供了预防或治疗以下病症的方法: 中枢神经系统病症; 中枢神经系统损害; 心血管病症; 胃肠病症; 尿崩症和睡眠呼吸暂停, 包括给需要这种预防或治疗的患者施用有效剂量的本发明化合物。

在某些实施方案中, 中枢神经系统病症包括抑郁症、非典型抑郁症、双相型障碍、焦虑症、强迫症、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、偏头痛以及与头痛或其它疼痛有关的其它病症、颅内压上升、癫痫、人格障碍、与年龄有关的行为障碍、与痴呆有关的行为障碍、器质性精神障碍、孩童时期精神障碍、攻击行为、与年龄有关的精神障碍、慢性疲劳综合征、药物和酒精成瘾、肥胖、贪食症、神经性厌食症和经前精神紧张。在某些实施方案中, 中枢神经系统病症是肥胖。

在某些实施方案中, 中枢神经系统损害是由创伤、卒中、神经变性疾病或中毒性或感染性 CNS 疾病, 包括脑炎和脑膜炎引起的。

在某些实施方案中, 心血管病症包括血栓形成。在其它实施方案中, 胃肠病症是胃肠能动性功能不良。

本发明还提供了降低哺乳动物食物摄取的方法, 包括给所述哺乳

动物施用药物有效量的本发明化合物或组合物。

本发明还提供了在哺乳动物中引起饱感的方法，包括给所述哺乳动物施用药物有效量的本发明化合物或组合物。

本发明还提供了控制哺乳动物体重增加的方法，包括给所述哺乳动物施用药物有效量的本发明化合物或组合物。

本发明还提供了治疗肥胖的方法，包括给需要这种治疗的患者施用药物有效量的本发明化合物或组合物。

在某些实施方案中，一些上述本发明方法还包括鉴定个体的步骤，所述个体需要降低食物摄取、控制体重增加或治疗肥胖，其中所述鉴定步骤是在给该个体施用所述药物有效量的本发明化合物或组合物之前进行的。

本发明的一个方面涉及用于在治疗人体或动物体的方法中使用的式(I)化合物。

本发明的一个方面涉及用于在预防或治疗以下病症的方法中使用的式(I)化合物：中枢神经系统病症；中枢神经系统损害；心血管病症；胃肠病症；尿崩症和睡眠呼吸暂停。在某些实施方案中，中枢神经系统病症选自抑郁症、非典型抑郁症、双相型障碍、焦虑症、强迫症、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、偏头痛以及与头痛或其它疼痛有关的其它病症、颅内压上升、癫痫、人格障碍、与年龄有关的行为障碍、与痴呆有关的行为障碍、器质性精神障碍、孩童时期精神障碍、攻击行为、与年龄有关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物和酒精成瘾、肥胖、贪食症、神经性厌食症和经前精神紧张。在某些实施方案中，中枢神经系统病症是肥胖。

本发明的一个方面涉及用于制备用以预防或治疗以下病症的药物的式(I)化合物：中枢神经系统病症；中枢神经系统损害；心血管病症；胃肠病症；尿崩症和睡眠呼吸暂停。在某些实施方案中，中枢神经系统病症选自抑郁症、非典型抑郁症、双相型障碍、焦虑症、强迫症、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、偏头痛以及与头痛或其它疼痛有关的其它病症、颅内压上升、癫痫、人格障碍、与年龄有关的行为障碍、与痴呆有关的行为障碍、器质性精神障碍、孩童时期精神障碍、攻击行为、与年龄有关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物和酒精成瘾、肥胖、贪食症、神经性厌食

症和经前精神紧张。在某些实施方案中，中枢神经系统病症是肥胖。

在某些实施方案中，本发明提供了用于减轻本文中提及的任何疾病、病症或障碍的症状的方法。

申请人保留从任何本发明实施方案排除任何一种或多种化合物的权力。申请人还保留从任何本发明实施方案排除任何病症的权力。

附图简述

附图 1A - 1G 图示说明了 7 种不同的本发明化合物对禁食大鼠摄取食物的影响。

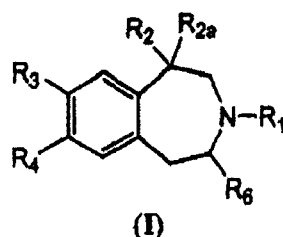
发明详述

本发明涉及 5HT_{2c} 受体激动化合物，通过将 5HT_{2c} 受体与一种或多种本发明化合物接触来调节 5HT_{2c} 受体的方法。本发明还涉及使用本发明化合物来降低食物摄取、控制体重增加或治疗肥胖的方法。

术语“拮抗剂”是指这样的物质，它们能在与激动剂(例如内源性配体)相同的位置上竞争性地结合受体，但是不激活由活性形式受体引发的细胞内反应，并且可由此抑制激动剂或部分激动剂的细胞内反应。在没有激动剂或部分激动剂存在下，拮抗剂不减小基线细胞内反应。本文所用术语“激动剂”是指这样的物质，在与受体结合时它们激活细胞内反应，或增强 GTP 与膜的结合。在本发明上下文中，包含本发明 5HT_{2c} 受体激动剂的药物组合物可用于调节 5HT_{2c} 受体活性、降低食物摄取、引起饱感(即满足感)、控制体重增加、治疗肥胖、降低体重和/或影响代谢以使接收者降低体重和/或保持体重。这样的药物组合物可用于其中体重增加是疾病和/或病症的致病因素的病症和/或疾病例如肥胖。

本文所用术语“接触”是指在体外系统或体内系统中让所提及的部分在一起。因此，将 5HT_{2c} 受体与本发明化合物“接触”包括给具有 5HT_{2c} 受体的动物施用本发明化合物，以及例如将本发明化合物引入到含有包含 5HT_{2c} 受体的细胞或更纯化的制备物的样本内。

本发明化合物包括如下所示的式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或水合物：



其中:

R_1 是 H 或 C_{1-8} 烷基;

R_2 是 C_{1-8} 烷基、 $-CH_2-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基或 CH_2OH ;

R_{2a} 是 H; 或者 R_2 与 R_{2a} 一起形成 $-CH_2-CH_2-$;

R_3 和 R_4 分别独立地为 H、卤素、全卤代烷基 (优选 CF_3)、 CN 、 OR_5 、 SR_5 、 NHR_5 、 $N(R_5)_2$ 、芳基或杂芳基, 其中所述芳基可任选被最高达 2 个选自 C_{1-8} 烷基、卤素和烷氧基的取代基取代, 并且所述杂芳基可任选被最高达 2 个选自卤素和 C_{1-8} 烷基的取代基取代;

或者 R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成具有一个氧原子的 5 或 6 元杂环;

每个 R_5 独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烯基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或全卤代烷基; 且

R_6 是 H 或 C_{1-8} 烷基;

条件是:

(A) 如果 R_2 是甲基, 并且 R_2 和 R_3 都是 H, 则 R_4 不是噻唑、取代的噻唑或噻唑衍生物;

(B) 如果 R_6 不是 H, 则 R_3 和 R_4 都不能是 H;

(C) 如果 R_1 和 R_2 是甲基, 并且 R_4 是 H, 则 R_3 不能是 NHR_5 或 $N(R_5)_2$;

(D) 如果 R_1 和 R_2 是甲基, 并且 R_4 是 H, 则 R_3 不能是咪唑、取代的咪唑或咪唑衍生物; 和

(E) 如果 R_3 是 OH, 且 R_1 是甲基, 则 R_2 不能是环戊基、 $-CH_2-$ 环己基、环丙基甲基或环己基;

或在上面的 (A)、(B)、(C)、(D) 条件下, 并且如果 R_4 是 OR_5 , 则 R_2 不能是烷基。

在本发明化合物和方法的某些实施方案中, 当 R_1 、 R_{2a} 、 R_3 和 R_6 是 H, 并且 R_2 是甲基时, R_4 不能是氧原子。

在本发明化合物和方法的其它实施方案中,当 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是 H, 并且 R_2 是甲基时, R_1 可以是氯原子。

在某些实施方案中,如果 R_1 是 OR_5 , 则 R_2 不能是环戊基、 $-CH_2-$ 环己基、3,3-二甲基-2-烯丙基、3,3-二甲基-2-甲基烯丙基、2-甲基烯丙基、2-丁烯基、环丙基甲基、环己基或烯丙基。

应当理解,式(I)化合物可具有一个或多个手性中心,并且可以作为对映体或非对映体存在。应当理解,本发明包括所有这样的对映体、非对映体及其混合物,包括外消旋体。除非另有说明或显示,式(I)和下文中的结构式代表所有单独的异构体及其混合物。

本文所用术语“烷基”是指烃基,包括直链、支链和环状烃,包括例如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、环丙基甲基、正戊基、异戊基、叔戊基、环戊基、环戊基甲基、正己基、环己基等。在本说明书中,应当理解,术语烷基既包括非环状烃基,也包括环状烃基。在本发明化合物的某些实施方案中,烷基是非环状的。在另一些实施方案中,烷基是环状的,在另外一些实施方案中,烷基既是环状的也是非环状的。当没有指明任何优选时,术语“烷基”是指环状和非环状烷基。

本文所用术语“烯基”是指含有至少一个双键的烃基化合物,包括直链、支链和环状烃,包括例如但不限于烯丙基、2-甲基-烯丙基、4-丁-3-烯基、4-己-5-烯基、3-甲基-丁-2-烯基、环己-2-烯基等。

本文所用术语“卤素”具有第七周期元素的标准含义,包括 F、Cl、Br 和 I。

术语“烷氧基”是指式 $-O-$ 烷基,包括 $-O-$ 烯丙基所示的取代基。当与取代基例如烷基结合使用时,术语“低级”是指 6 个碳或更少。

术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指携带芳基取代基的烷基,例如苄基。术语“烷基芳基”或“烷芳基”是指携带烷基取代基的芳基,例如 4-甲基苯基。

本文所用术语“芳基”是指单环和多环芳基。虽然芳基可包含少至 3 个碳原子,但是优选的芳基具有 6-约 14 个碳原子,更优选 6-约 10 个碳原子。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基和芘基。

术语“杂芳基”是指含有至少一个,优选 1-4 个环“杂”(即非

碳,例如O、N或S)原子的芳基。“杂芳基”的实例是衍生自具有1-4个氮、硫和/或氧原子的5和6元芳环化合物的基团,所述芳环化合物是例如吡咯、吡唑、咪唑、三唑、四唑、吡啶、嘧啶、呋喃、吡喃、噻吩、苯并咪唑、噻啉、异噻啉、噁唑、噻唑和噻二唑。

本文所用术语杂芳基烷基是指携带杂芳基取代基的烷基,例如具有结构 $-\text{CH}_2-$ 吡咯-2-基的基团。

术语“取代的噻唑”是指衍生自携带至少一个取代基的噻唑的基团。术语“噻唑衍生物”是指稠合环系,其中一个稠合环是噻唑。

术语“取代的咪唑”是指衍生自携带至少一个取代基的咪唑的基团。术语“咪唑衍生物”是指稠合环系,其中一个稠合环是咪唑。

在本发明的一些实施方案中, R_1 是 OR_5 。在一些这样的实施方案中, R_2 不能是环戊基、 $-\text{CH}_2-$ 环己基、3,3-二甲基-2-烯丙基、3,3-二甲基-2-甲基烯丙基、2-甲基烯丙基、2-丁烯基、环丙基甲基、环己基或烯丙基。在另一些这样的实施方案中, R_2 不能是烷基。

在式(I)化合物的某些实施方案中, R_3 是卤素,且 R_4 是 $-\text{OR}_5$ 。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_5 是烯丙基、2-甲基-烯丙基、4-丁-3-烯基、4-己-5-烯基、3-甲基-丁-2-烯基或环己-2-烯基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_5 是甲基、乙基、正丙基、异丙基或烯丙基。在式(I)化合物的某些实施方案中, R_5 是甲基或烯丙基。

本发明化合物的一些取代基可任选被取代,即它们可任选携带另外的取代基。某些优选的取代基包括卤素、低级烷基(包括但不限于甲基、乙基、异丙基、环丙基、叔丁基和甲基环丙基)、烷氧基、一卤代烷氧基、二卤代烷氧基或三卤代烷氧基(例如 $-\text{O}-\text{CX}_3$,其中X是卤素)、 $-(\text{CH}_2)_n$ 、 NH_2 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHBoc}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{4a})(\text{R}_{4b})$ 、苯基、甲氧基苯基和萘基。

在本说明书中的不同地方,本发明化合物的取代基是成组或以一定范围公开的。需明确指出的是,本发明包括这样的组和范围中的成员的每一个单独亚组合。例如,术语“ C_{1-7} 烷基”具体来说意欲单独地公开甲基、乙基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_7 烷基和 C_8 烷基。

在优选的实施方案中,式(I)化合物选自:8-溴-7-羟基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草;7-烯丙氧基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草;7-苄氧基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-

四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-7-乙氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-7-异丙氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; N-丙基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-羟基-8-碘-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-烯丙氧基-8-碘-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 3,5-二甲基-6,7,8,9-四氫-5H-1-氮杂-7-氮杂-环庚三烯并茚; 7-烯丙氧基-8-氧-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-甲氧基-1-甲基-8-(2-噻吩基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-氧基-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-1-环丙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-1-羟基甲基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-1-异丙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-7-羟基-1-异丙基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-烯丙氧基-8-溴-1-异丙基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-7-甲氧基-1,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-烯丙氧基-8-溴-1,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-(3-氧苯基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-(2-氧苯基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-氧-1-羟基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-氧-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-氧-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7,8-二氧-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; N-甲基-8-氧-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 1-甲基-7-三氧甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 8-碘-1-甲基-7-三氧甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; N-丙基-8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 1-乙基-8-碘-7-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-(2,6-二氧苯基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-(2-氧苯基)-8-氧-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-(2-三氧甲基苯基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-(3-三氧甲基苯基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮杂草; 7-(4-三氧甲基

苯基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-(2-氯苯基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 和 8-溴-1-甲氧基甲基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 或其可药用盐、溶剂化物或水合物。

在优选的实施方案中, 式(I)化合物选自: N-甲基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-氯-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-溴-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-氯-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-碘-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-7-甲氧基-1-甲基-8-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 和 N-甲基-7-甲氧基-1-甲基-8-五氟乙基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 或其可药用盐、溶剂化物或水合物。

在优选的实施方案中, 式(I)化合物选自: N-甲基-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-碘-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-三氟甲基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-三氟甲基-1-乙基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-氯-1-乙基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-溴-1-乙基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-碘-1-乙基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-7,8-二氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-7,8-二氯-1-乙基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-氯-7-氟-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 和 N-甲基-8-氯-7-氟-1-乙基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 或其可药用盐、溶剂化物或水合物。

在优选的实施方案中, 式(I)化合物选自: 8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-氯-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; N-甲基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛; 8-溴-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

草; 8-氯-1-乙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-碘-1-乙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7-甲氧基-1-甲基-8-三氟甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 和 7-甲氧基-1-甲基-8-五氟乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 或其可药用盐、溶剂化物或水合物。

在优选的实施方案中, 式(I)化合物选自: 8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-碘-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-三氟甲基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-三氟甲基-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-氯-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-溴-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-碘-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7, 8-二氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 7, 8-二氯-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 8-氯-7-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 和 8-氯-7-氟-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草; 或其可药用盐、溶剂化物或水合物。

本发明化合物可含有一个或多个不对称碳原子, 这样化合物可以以不同的立体异构体形式存在。本发明化合物可呈例如外消旋体或旋光体形式。旋光体可通过拆分外消旋体或通过不对称合成来获得。在某些实施方案中, 式(I)化合物是R对映体。在某些实施方案中, 式(I)化合物是S对映体。在某些实施方案中, 式(I)化合物是不同的对映体混合物。

根据本发明的另一个方面, 本发明提供了用于治疗式(I)化合物。式(I)化合物可用于预防或治疗与5-HT_{2c}受体功能有关的病症。

式(I)化合物可用于预防或治疗中枢神经系统病症例如抑郁症、非典型抑郁症、双相型障碍、焦虑症、强迫症、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、偏头痛以及与头痛或其它疼痛有关的其它病症、颅内压上升、癫痫、人格障碍、与年龄有关的行为障碍、与痴呆有关的行为障碍、器质性精神障碍、孩童时期精神障碍、攻击行为、与年龄有关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物和酒精成瘾、肥胖、贪食症、神经性厌食症和经前精神紧张; 中枢神经系统损害, 例如由创伤、卒中、神经变性疾病或中毒性或感染性

CNS 疾病例如脑炎和脑膜炎引起的中枢神经系统损害；心血管病症例如血栓形成；胃肠病症例如胃肠能动性功能不良；尿崩症；和睡眠呼吸暂停。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了式(I)化合物在制备用于治疗或预防本文所述病症的药物中的应用。在优选的实施方案中，本发明提供了式(I)化合物在制备用于预防或治疗肥胖的药物中的应用。

本发明化合物可任选作为可药用盐存在，包括用可药用无毒酸，包括无机酸和有机酸制成的可药用酸加成盐。这样的酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、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、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、乙二酸、对甲苯磺酸等，例如在 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2(1977)中列出的可药用盐，该文献引入本文以供参考。

酸加成盐可作为化合物合成的直接产物获得。或者，可将游离碱形式的化合物溶解在含有适当酸的溶剂中，通过将溶剂蒸发来分离出盐，或者将盐与溶剂分离开。使用本领域技术人员已知的方法，本发明化合物可以与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

本发明组合物可以在单位剂型中方便地给药，并且可通过药物领域众所周知的任何方法，例如在 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980)中描述的方法来制得。

本发明化合物可作为单独的活性剂在药物中使用，或者可以与能促进本发明化合物疗效的其它活性组分联合使用。

本发明化合物或其溶剂化物或生理官能衍生物可用作药物组合物中的活性组分，具体来说用作 5HT_{2c} 受体激动剂。术语“活性组分”是在“药物组合物”上下文中定义的，并且是指提供主要药物益处的药物组合物的组分，与其相对的是通常被认为不提供任何药物益处的“非活性组分”。术语“药物组合物”是指包含至少一种活性组分与至少一种不是活性组分的组分(例如但不限于填充剂、染料或起缓释机理的物质)的组合物，由此组合物可在哺乳动物(例如但不限于人)中用于获

得特定的有效结果。

本文提供的数据支持以下结论：本申请公开的 5HT_{2c} 受体激动剂可用于在哺乳动物，包括但不限于人中治疗或预防临床肥胖或过重病症。本发明化合物可通过口服、舌下、胃肠外、直肠、局部给药途径来施用，或通过经皮贴剂给药。经皮贴剂通过以有效方式释放供吸收的药物而以控制速度递送药物，同时药物发生最小程度的降解。经皮贴剂一般包含可渗透的衬背层、单种压敏粘合剂和具有释放衬垫的可除去的保护层。本领域技术人员应当理解和懂得适于根据技术人员的需要来生产所需有效经皮贴剂的技术。

除了中性形式的本发明化合物以外，通过适当地加上不改变化合物的受体特异性的可离子化的取代基，也可以形成化合物的生理可接受盐，并用作治疗剂。为了实现所需的生理作用，将需要不同量的本发明化合物。该量将取决于多种因素，例如特定化合物、其目的应用、给药方式以及所治疗个体的病症，所有这些给药剂量参数都在医药领域技术人员的能力范围内。可预计，剂量一般为 0.001 - 200 mg/kg 哺乳动物体重。单位剂量可含有 1 - 200 mg 本发明化合物，并且可每天给药一次或多次，即分一份或多份给药。

药物组合物，包括但不限于包含至少一种本发明化合物和/或其可接受的盐或溶剂化物（例如可药用盐或溶剂化物）作为活性组分以及至少一种载体或赋形剂（例如药物载体或赋形剂）的药物组合物可用于治疗作为 5HT_{2c} 受体激动剂的适应症的临床病症。可将至少一种本发明化合物与固体或液体形式的载体在单位剂量制剂中合并。药物载体必须与组合物中的其它组分相容，并且必须被个体接收者耐受。如果需要的话，并且如果这样的组分与组合物中的其它组分相容的话，可向药物组合物中掺入其它生理活性组分。制剂可通过任意合适的方法制得，一般是将活性化合物与液体或细碎的固体载体或与液体和固体载体以所需比例均匀混和，然后如果需要的话，将所得混合物形成所需形状。

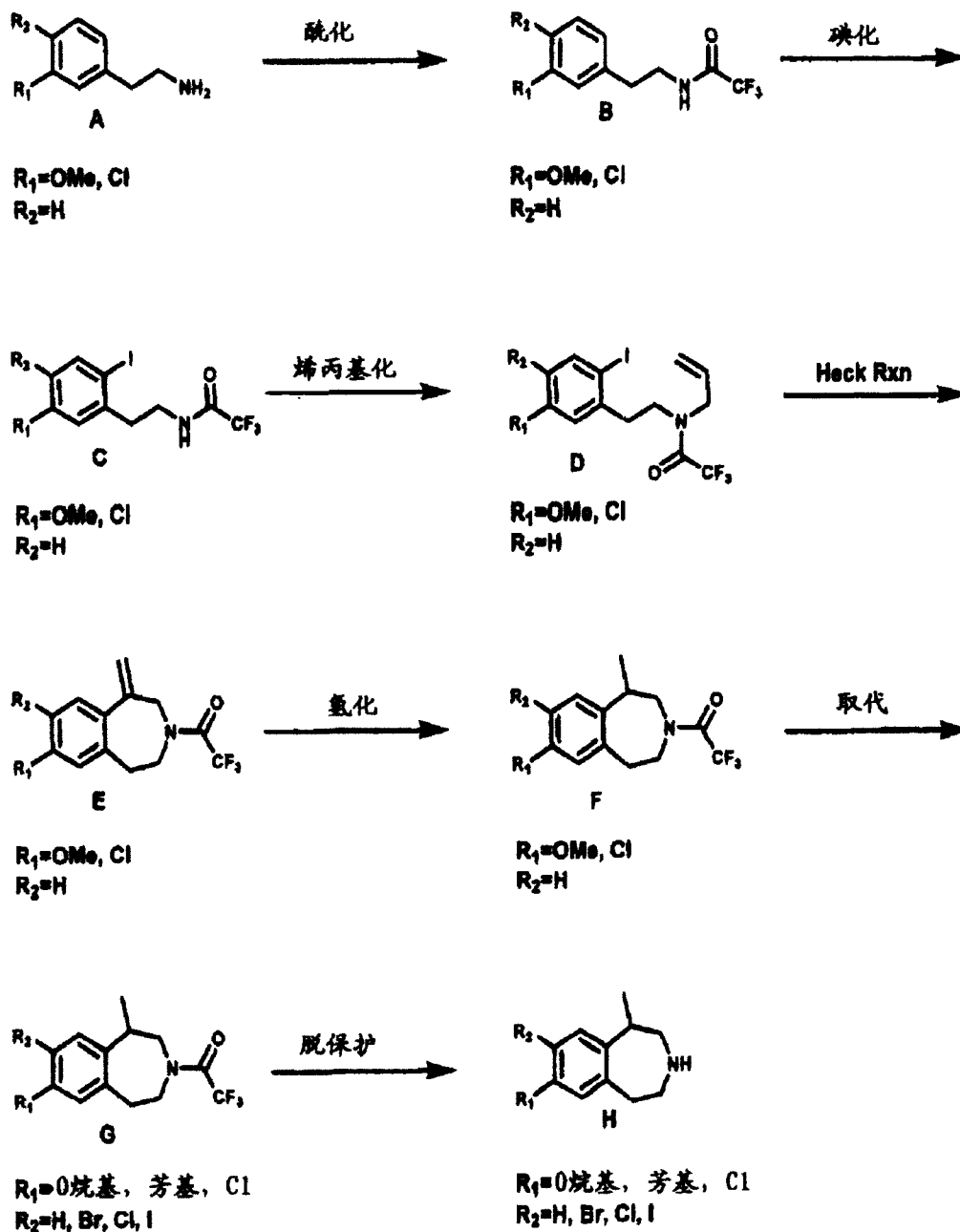
常规赋形剂，例如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、制片润滑剂和崩解剂可用于口服片剂和胶囊剂。口服液体制剂可以以溶液、乳剂、水或油悬浮液和添加剂的形式给药。或者，口服制剂可呈干粉的形式，这样的干粉在使用前用水或另一合适的液体载体重新配制。可

向液体制剂中加入另外的添加剂例如悬浮剂或乳化剂、非水载体(包括食用油)、防腐剂 and 调味剂以及着色剂。胃肠外给药剂型可这样制得:将本发明化合物溶解在合适的液体载体中,将该溶液无菌过滤,然后填充在合适的瓶或安瓿中并密封。这些仅是本领域众所周知的制备剂型的多种适当方法的几个实例。

应当注意,当在药物组合物中使用 5HT_{2c} 受体激动剂作为活性组分时,这些激动剂不仅用于人,而且还可以用于其它非人哺乳动物。实际上,最近在动物卫生保健领域中的进展要求应当考虑使用 5HT_{2c} 受体激动剂来治疗家畜(例如猫和狗)肥胖,以及在没有明显疾病或病症的其它家畜(例如肉食动物如牛、鸡、鱼等)中使用 5HT_{2c} 受体激动剂。本领域技术人员容易理解这样的化合物在这些情况中的用途。

本发明化合物易于通过多种合成操作来制得,所有这些合成操作都是本领域技术人员所熟悉的。下面在反应方案 I 中给出一种代表性的一般合成:

反应方案 I 一般反应方案



本领域技术人员应当理解，多种本发明化合物可依据反应方案 I 制得。例如，通过用具有任意多种取代基 R_1 和 R_2 的适当取代的 2-苯基乙基氨基化合物 A 开始，可制得相应的 7-和/或 8-取代的 1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓(化合物 H)。N-烷基化可例如这样进行：依据下文中的合成实施例 9 和 10 的一般操作，用过量多聚甲醛(对

于甲基化)或更高级醚处理,然后用 NaBH_3CN 还原。此外,通过用具有任意多种取代基 R_1 和 R_2 的适当取代的 1-烷基-2-苯基乙基氨基化合物 A 处理,可制得相应的 7-和/或 8-取代的 2,5-二烷基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茚化合物。

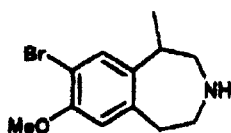
在多种本发明化合物的合成中,在合成期间可能需要保护基来保护各种官能团。Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d ed, John Wiley & Sons, New York, 1991 中公开了适于多种合成转化的代表性保护基,该文献的公开内容全文引入本文以供参考。

应当认识到,本发明方法的步骤无需进行任何特定次数或以任何特定顺序进行。通过检查下列实施例,本发明的其它目的、优点和新特征对于本领域技术人员来说将显而易见,这些实施例是举例说明,而不是限制性的。

实施例

合成实施例

实施例 1: (R, S) 8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茚



N-三氟乙酰基-3-甲氧基苯乙胺

将 3-甲氧基苯乙胺 (10.0 g, 64.0 mmol) 在二氯甲烷 (150 mL) 中的溶液冷却至 0°C , 用吡啶 (6.5 mL, 83.5 mmol) 处理, 然后滴加三氟乙酸酐 (17.9 g, 83.5 mmol), 将所得混合物搅拌 3 小时, 期间温热至 20°C 。将该产物混合物用 EtOAc (500 mL) 稀释, 依次用 10% 盐酸 (100 mL)、水 (100 mL)、盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 15.8 g 黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d

7.26 (dd, $J=8, 8$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.30 (bs, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.62 (dd, $J=7, 7$ Hz, 2 H), 2.86 (dd, $J=7, 7$ Hz, 2 H).

$C_{11}H_{12}F_3NO_2+H$ 的 MS 计算值: 248, 实测值: 248.

N-三氟乙酰基-2-碘-5-甲氧基苯乙胺

将 N-三氟乙酰基-3-甲氧基苯乙胺 (15.8 g, 64 mmol) 在甲醇 (325 mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 用 CaCO_3 (14.7 g, 145 mmol) 处理, 然后用 ICl (29 g, 181 mmol) 在甲醇 (40 mL) 中的溶液处理. 让该反应温热至 20°C , 搅拌过夜, 然后过滤, 浓缩, 溶解在 EtOAc (200 mL) 中, 用 5% 亚硫酸氢钠水溶液 (100 mL) 洗涤 2 次, 用盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 23.8 g 白色固体粉末.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.68 (d, $J=9$ Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.57 (d, $J=9$ Hz, 1 H), 6.42 (bs, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.61 (dd, $J=7, 7$ Hz, 2 H), 2.99 (dd, $J=7, 7$ Hz, 2 H).

$C_{11}H_{11}F_3INO_2+H$ 的 MS 计算值: 374, 实测值: 374.

N-烯丙基, N-三氟乙酰基-2-碘-5-甲氧基苯乙胺

将 N-三氟乙酰基-2-碘-5-甲氧基苯乙胺 (23.8 g, 63.8 mmol) 在甲苯 (425 mL) 中的溶液依次用 K_2CO_3 (12.4 g, 89.8 mmol)、 KOH (11.6 g, 207 mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (2.2 g, 6.9 mmol) 和烯丙基溴 (10.7 g, 89.8 mmol) 处理. 将该混合物在 80°C 搅拌 3.5 小时, 冷却至 20°C , 用 10% 盐酸酸化, 分离, 用乙醚 (500 mL) 萃取水相. 将合并的有机相用盐水 (200 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 20.5 g 棕色油状物.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), 旋转异构体混合物 δ 7.67 (m, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 5.9-5.6 (bm, 1 H), 5.27 (m, 2 H), 4.11 (d, $J=6$ Hz, 0.5 H), 3.85 (d, $J=6$ Hz, 0.5 H), 3.77 (m, 3 H), 3.55 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H).

$C_{14}H_{15}F_3INO_2+H$ 的 MS 计算值: 414, 实测值: 414.

N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-亚甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-烯丙基, N-三氟乙酰基-2-碘-5-甲氧基苯乙胺 (20.5 g, 50 mmol) 在二甲基甲酰胺 (250 mL) 中的溶液用 KOAc (14.6 g, 149 mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (16.0 g, 50 mmol)、 PPh_3 (1.3 g, 5.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.56 g, 2.5 mmol) 处理, 在 90°C 搅拌过夜. 将该产物混合物冷却至 20°C , 过滤, 用水 (500 mL) 稀释, 用乙醚 (3×500 mL) 萃取. 将合并的有机相用水 (100 mL)、盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干

燥，并浓缩。通过急骤色谱法(10% EtOAc 在己烷中的混合物，硅胶)纯化，获得了 6.6 g 黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d

7.26 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.34-5.19 (m, 2 H),
4.40 (m, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.00 (m, 2 H)

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2 + \text{H}$ 的 MS 计算值: 285, 实测值: 285.

N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-亚甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(6.6 g, 23.2 mmol) 在乙醇(100 mL) 中的溶液用 10% Pd/C (0.75 g, 2.3 mmol) 处理，在氢气氛下搅拌过夜。将该产物混合物经由硅藻土和二氧化硅垫过滤，除去溶剂，获得了 6.27 g 白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 旋转异构体

混合物) d 7.10 (m, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 4.1-3.8 (bm, 2 H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (m, 1.5 H), 3.4 (m, 0.5 H), 3.2-2.9 (bm, 4 H), 1.32 (m, 3 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2 + \text{H}$ 的 MS 计算值: 288, 实测值: 288.

N-三氟乙酰基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(1.25 g, 4.35 mmol) 在乙腈(40 mL) 中的溶液用 N-溴琥珀酰亚胺(0.852 g, 4.79 mmol) 处理，在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用 EtOAc (200 mL) 稀释，用饱和亚硫酸氢钠水溶液(100 mL) 和盐水(100 mL) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过急骤色谱法(15% EtOAc 在己烷中的混合物，硅胶) 纯化，获得了 1.55 g 澄清的油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 旋转异构体混合物) d 7.34 (s,

1 H), 6.65 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.55 (m, 1.3 H), 3.37 (m, 0.7 H),
3.2-2.9 (bm, 4 H), 1.30 (m, 3 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{NO}_2 + \text{H}$ 的 MS 计算值: 366, 实测值: 366.

8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-

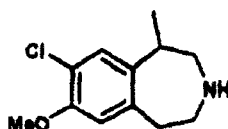
苯并氮杂草(0.95 g, 2.59 mmol)在甲醇(20 mL)中的溶液用 15 % NaOH 水溶液(25 mL)处理, 在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用水(100 mL)稀释, 用 EtOAc (100 mL)萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水(100 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥并浓缩, 获得了 0.687 g 澄清的油状物。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.92 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.75 (m, 1 H), 2.60 (bs, 1 H), 1.31 (d, J=7 Hz, 3 H)

C₁₂H₁₆BrNO+H 的 MS 计算值: 270, 实测值: 270.

实施例 2: (R, S) 8-氯-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-8-氯-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.900 g, 2.67 mmol)在乙腈(30 mL)中的溶液用 N-氯琥珀酰亚胺(0.357 g, 2.67 mmol)处理, 在 70℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用水(100 mL)稀释, 用 EtOAc (100 mL)萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水(100 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法(20 % EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶)纯化, 获得了 0.399 g 澄清油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋转异构体混合物

(δ 7.17 (s, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.78 (m, 1 H), 3.6-3.3 (m, 2 H), 3.2-2.9 (m, 4 H), 1.34 (m, 3 H)

C₁₄H₁₅ClF₃NO₂+H 的 MS 计算值: 322, 实测值: 322.

8-氯-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

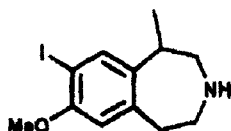
将 N-三氟乙酰基-8-氯-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.399 g, 1.24 mmol)在甲醇(20 mL)中的溶液用 15 % NaOH 水溶液(20 mL)处理, 在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用水(100 mL)稀释, 用 EtOAc (100 mL)萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水(100 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 获得了 0.306 g 黄色固体。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.05 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.0-2.8 (m, 6 H), 2.62 (m, 1 H), 2.16 (bs, 1 H), 1.24 (d, J=7 Hz, 3 H)

C₁₂H₁₆ClNO+H 的 MS 计算值: 226, 实测值: 226.

实施例 3: (R, S) 8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (1.50 g, 5.22 mmol) 在甲醇 (70 mL) 中的溶液用 CaCO₃ (1.06 g, 10.44 mmol) 处理, 然后用 ICl (1.70 g, 10.44 mmol) 在甲醇 (10 mL) 中的溶液处理, 在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物过滤, 浓缩, 溶解在 EtOAc (200 mL) 中, 用 5% 亚硫酸氢钠水溶液 (100 mL) 洗涤 2 次, 用盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法 (15% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 1.54 g 白色固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋转异构体混合物) δ

7.55 (m, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.80 (m, 1 H), 3.60-3.30 (m, 2 H), 3.20-2.80 (m, 4 H), 1.30 (m, 3 H)

C₁₄H₁₅F₃INO₂+H 的 MS 计算值: 414, 实测值: 414.

8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5 四氢-1H-3-苯并氮杂草

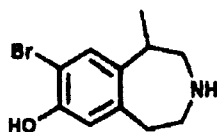
将 N-三氟乙酰基-8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.600 g, 1.45 mmol) 在甲醇 (20 mL) 中的溶液用 15% NaOH 水溶液 (20 mL) 处理, 在 50℃ 搅拌 3 小时。将该产物混合物用水 (100 mL) 稀释, 用 EtOAc (100 mL) 萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了 0.425 g 黄色固体。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.12-3.06 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.43 (bs, 1 H), 1.33 (d, J=8 Hz, 3 H)

C₁₂H₁₆INO+H 的 MS 计算值: 318, 实测值: 318.

实施例 4: (R, S) 8-溴-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛



N-三氟乙酰基-8-溴-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

向 N-三氟乙酰基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛 (1.50 g, 4.10 mmol) 在二氯甲烷 (80 mL) 内的溶液中滴加 BBr_3 (9.4 mL 1.0M 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 9.4 mmol), 将该混合物搅拌过夜, 期间温热至 20°C 。通过滴加水来破坏过量 BBr_3 , 将该混合物用乙醚 (200 mL) 稀释, 用 Na_2CO_3 (100 mL) 和盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法 (15% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 1.25 g 白色固体泡沫状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 旋转异构体混合物) d

7.25 (s, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.7-3.3 (m, 2 H), 3.2-2.8 (m, 4 H), 1.32 (m, 3 H).

8-溴-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

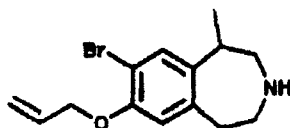
将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛 (0.655 g, 1.89 mmol) 在甲醇 (20 mL) 中的溶液用 15% NaOH 水溶液 (20 mL) 处理, 在 20°C 搅拌过夜。将该产物混合物用水 (100 mL) 稀释, 用 EtOAc (100 mL) 萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 0.460 g 澄清油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) d 7.11 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.73 (m, 5 H), 2.55 (m, 1 H), 1.19 (d, $J=7$ Hz, 3 H)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 256, 实测值: 256.

实施例 5: (R, S) 7-烯丙氧基-8-溴-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛



N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-羟基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(0.150 g, 0.426 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液用烯丙基溴(0.155 g, 1.28 mmol)和 DBU (0.195 g, 1.28 mmol)处理,然后在 20℃搅拌 2 小时。将该产物混合物用 EtOAc (50 mL)稀释,用 5 % 盐酸(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤,用 Na₂SO₄干燥,并浓缩。通过急骤色谱法(15 % EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 0.149 g 澄清油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋转异构体

混合物) δ 7.34 (s, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 6.04 (m, 1 H), 5.47 (d, J=17 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=9 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.80 (m, 1 H), 3.6-3.3 (m, 3 H), 3.2-2.8 (m, 4 H), 1.31 (m, 3 H)

C₁₆H₁₇BrF₃NO₂+H 的 MS 计算值: 392, 实测值: 392.

7-烯丙氧基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

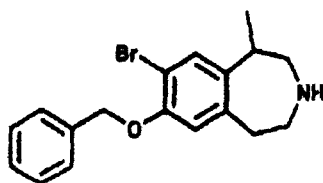
将 N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(1.18 g, 3.00 mmol)在甲醇(35 mL)中的溶液用 15 % NaOH 水溶液(35 mL)处理,在 20℃搅拌过夜。将该产物混合物用水(200 mL)稀释,用 EtOAc (200 mL)萃取 2 次,将合并的有机相用盐水(100 mL)洗涤,用 Na₂SO₄干燥,并浓缩,获得了 0.880 g 澄清油状物。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.29 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.04 (m, 1 H), 5.47 (d, J=17 Hz, 1 H), 5.29 (d, J=11 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.01 (m, 3 H), 2.89 (m, 3 H), 2.75 (m, 1 H), 1.31 (d, J=7 Hz, 3 H)

C₁₄H₁₃BrNO+H 的 MS 计算值: 296, 实测值: 296.

实施例 6: (R, S) 7-苄氧基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛



N-三氟乙酰基-7-苄氧基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯

并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-羟基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.075 g, 0.213 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液用苄基溴(0.072 g, 0.64 mmol)、DBU (0.100 g, 0.64 mmol)处理,在 20℃搅拌 2 小时。将该产物混合物用 EtOAc (50 mL)稀释,用 5% 盐酸(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。通过急骤色谱法(15% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 0.081 g 澄清油状物。

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{NO}_2 + \text{H}$ 的 MS 计算值: 442, 实测值: 442。

7-苄氧基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-7-苄氧基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.81 g, 1.83 mmol)在甲醇(20 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(20 mL)处理,在 20℃搅拌过夜。将该产物混合物用水(200 mL)稀释,用 EtOAc (200 mL)萃取 2 次,将合并的有机相用盐水(100 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,获得了 0.412 g 澄清油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

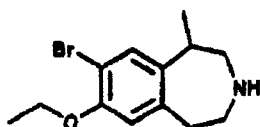
CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=8$ Hz, 2 H), 7.30 (dd, $J=7, 8$ Hz, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 6.61 (s,

1 H), 5.03 (s, 2 H), 2.94 (m, 3 H), 2.81 (m, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 2.30 (bs, 1 H),

1.24 (d, $J=7$ Hz, 3 H)

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO} + \text{H}$ 的 MS 计算值: 346, 实测值: 346。

实施例 7: (R, S) 8-溴-7-乙氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-8-溴-7-乙氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-羟基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.015 g, 0.043 mmol)在二氯甲烷(1 mL)中的溶液用乙基碘(0.016 g, 0.102 mmol)、DBU (0.016 g, 0.102 mmol)处理,在 20℃搅拌 2 小时。将该产物混合物用 EtOAc (10 mL)稀释,用 5% 盐酸(5 mL)、盐水(5 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。通过急骤色谱法(15% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 0.010 g 澄清油

状物。

8-溴-7-乙氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-乙氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(0.010 g, 0.026 mmol)在甲醇(1 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(1 mL)处理,在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用水(3 mL)稀释,用 EtOAc (5 mL)萃取 2 次。将合并的有机相用盐水(3 mL)洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,并浓缩,获得了 0.007 g 澄清油状物。

¹H NMR (400 MHz,

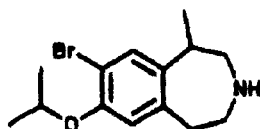
CDCl₃) δ 7.29 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.07 (q, J=6 Hz, 2 H), 3.03 (m, 3 H), 2.91

(m, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 2.26 (bs, 1 H), 1.46 (t, J=6 Hz, 3 H), 1.32 (d, J=7 Hz, 3

H)

C₁₅H₁₇BrF₃NO₂+H 的 MS 计算值: 380, 实测值: 380。

实施例 8: (R, S) 8-溴-7-异丙氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛



N-三氟乙酰基-8-溴-7-异丙氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-羟基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(0.035 g, 0.099 mmol)在二氯甲烷(1 mL)中的溶液用异丙基溴(0.037 g, 0.297 mmol)、DBU (0.048 g, 0.205 mmol)处理,在 20℃ 搅拌 2 小时。将该产物混合物用 EtOAc (10 mL)稀释,用 5% 盐酸(5 mL)、盐水(5 mL)洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,并浓缩。通过急骤色谱法(15% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 0.014 g 澄清油状物。

C₁₆H₁₉BrF₃NO₂+H 的 MS 计算值: 394, 实测值: 394。

8-溴-7-异丙氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-异丙氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(0.014 g, 0.035 mmol)在甲醇(1 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(1 mL)处理,在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用水(3 mL)稀释,用 EtOAc (5 mL)萃取 2 次,将合并的有机相用盐水(3 mL)洗涤,

用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 0.008 g 澄清油状物。

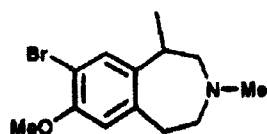
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.24 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 2.98 (m, 3 H), 2.87 (m, 3 H),

1.36 (m, 6 H), 1.30 (d, $J=7$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrNO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 298, 实测值: 298.

实施例 9: (R, S) N-甲基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



将 8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (6 mg, .022 mmol) 在甲醇 (1 mL) 中的溶液用过量多聚甲醛、1.0 M HCl 在乙醚中的溶液 (0.004 mL, 0.004 mmol)、 NaBH_3CN (1.0 mg, 0.013 mmol) 处理, 在 20°C 搅拌过夜. 将该产物混合物用 5% NaOH 水溶液 (5 mL) 稀释, 用 CH_2Cl_2 (每次 5 mL) 萃取 3 次, 将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩. 通过急骤色谱法 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 5 mg 澄清油状物.

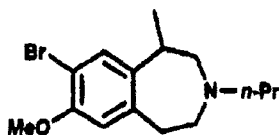
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.26 (bm,

2 H), 3.01 (bs, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.45-2.25 (m, 2 H), 1.36 (d, $J=7$

Hz, 3 H)

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 284, 实测值: 284.

实施例 10: (R, S) N-丙基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



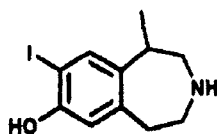
将 8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (6 mg, .022 mmol) 在甲醇 (1 mL) 中的溶液用丙醛 (5.0 mg, 0.067 mmol)、1.0 M HCl 在乙醚中的溶液 (0.004 mL, 0.004 mmol)、 NaBH_3CN (1.0 mg, 0.013 mmol) 处理, 在 20°C 搅拌过夜. 将该产物混合物用 5% NaOH 水溶液 (5 mL) 稀释, 用 CH_2Cl_2 (每次 5 mL) 萃取 3 次, 将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩. 通过急骤色谱法 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中的混

合物, 硅胶) 纯化, 获得了 4 mg 澄清油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H),
3.84 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 2.78 (bm, 2 H), 2.63
(bm, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.38 (d, $J=7$ Hz, 3 H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrNO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 312, 实测值: 312.

实施例 11: (R, S) 7-羟基-8-碘-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-7-羟基-8-碘-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (80 mg, 0.19 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液用 BBr_3 (0.40 mL 1.0M 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 0.40 mmol) 处理, 在 20°C 搅拌过夜。用水破坏过量 BBr_3 , 将该产物混合物用乙醚 (20 mL) 稀释, 用 Na_2CO_3 (10 mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法 (15% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 74 mg 白色固体。

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{INO}_2+\text{H}$ 的 MS 计算值: 400, 实测值: 400.

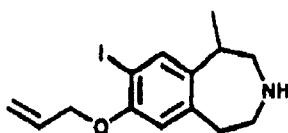
7-羟基-8-碘-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-7-羟基-8-碘-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (25 mg, 0.063 mmol) 在甲醇 (2 mL) 中的溶液用 15% NaOH 水溶液 (2 mL) 处理, 在 20°C 搅拌过夜。将该产物混合物用水 (5 mL) 稀释, 用 EtOAc (5 mL) 萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水 (5 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 13 mg 白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.16 (m, 3 H), 2.94 (m, 3 H), 2.81 (m, 1 H),
1.35 (d, $J=7$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{INO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 304, 实测值: 304.

实施例 12: (R, S) 7-烯丙氧基-8-碘-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-碘-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-7-羟基-8-碘-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(30 mg, 0.075 mmol)在二氯甲烷(2 mL)中的溶液用烯丙基溴(18 mg, 0.15 mmol)、DBU(23 mg, 0.15 mmol)处理,在 20℃ 搅拌 2 小时。将该产物混合物用 EtOAc(10 mL)稀释,用 5% 盐酸(5 mL)、盐水(5 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。通过急骤色谱法(15% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 23 mg 澄清油状物。

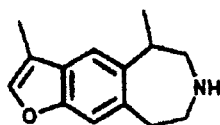
$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{INO}_2 + \text{H}$ 的 MS 计算值: 440, 实测值: 440。

7-烯丙氧基-8-碘-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-碘-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(23 mg, 0.058 mmol)在甲醇(2 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(2 mL)处理,在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用水(5 mL)稀释,用 EtOAc(5 mL)萃取 2 次,将合并的有机相用盐水(5 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,获得了 18 mg 白色固体。

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{INO} + \text{H}$ 的 MS 计算值: 344, 实测值: 344

实施例 13: (R,S) 3,5-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-1-氧杂-7-氮杂-环庚三烯并茛



N-三氟乙酰基-3,5-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-1-氧杂-7-氮杂-环庚三烯并茛

将 N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-碘-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(158 mg, 0.360 mmol)在二甲基甲酰胺(4 mL)中的溶液用 KOAc(106 mg, 1.08 mmol)、n-Bu₄NBr(116 mg, 0.360 mmol)、PPh₃(13 mg, 0.036 mmol)、Pd(OAc)₂(4 mg, 0.018 mmol)处理,在 100℃ 搅拌过夜。将该产物混合物过滤,加入水(10 mL),然后用 EtOAc(10 mL)萃取 2 次。将合并的有机相用盐水(10 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干

燥，并浓缩。通过急骤色谱法（5% EtOAc 在己烷中的混合物，硅胶）纯化，获得了 15 mg 澄清油状物。

$C_{16}H_{16}F_3NO_2+H$ 的 MS 计算值：312，实测值：312。

3, 5-二甲基-6, 7, 8, 9-四氢-5H-1-氧杂-7-氮杂-环庚三烯并茚

将 N-三氟乙酰基-3, 5-二甲基-6, 7, 8, 9-四氢-5H-1-氧杂-7-氮杂-环庚三烯并茚（15 mg, 0.048 mmol）在甲醇（2 mL）中的溶液用 15% NaOH 水溶液（2 mL）处理，在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用水（5 mL）稀释，用 EtOAc（5 mL）萃取 2 次，将合并的有机相用盐水（5 mL）洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，并浓缩，获得了 10 mg 白色固体。

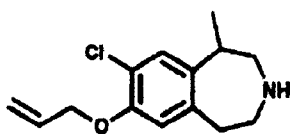
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25

(s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.97 (m, 4 H), 2.85 (m, 1 H),

2.64 (bm, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, $J=8$ Hz, 3 H)

$C_{14}H_{17}NO+H$ 的 MS 计算值：216，实测值：216。

实施例 14: (R, S) 7-烯丙氧基-8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-8-氯-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-氯-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草（48 mg, 0.15 mmol）在二氯甲烷（2 mL）中的溶液用 BBr_3 （0.30 mL 1.0 M 在 CH_2Cl_2 中的溶液，0.30 mmol）处理，在 20℃ 搅拌过夜。用水破坏过量 BBr_3 ，将该产物混合物用乙醚（20 mL）稀释，用 Na_2CO_3 （10 mL）和盐水（10 mL）洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，并浓缩。通过急骤色谱法（15% EtOAc 在己烷中的混合物，硅胶）纯化，获得了 24 mg 白色固体。

$C_{13}H_{13}ClF_3NO_2+H$ 的 MS 计算值：308，实测值：308。

N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-氯-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草（24 mg, 0.078 mmol）在二氯甲烷（2 mL）中的溶液用烯丙基

溴(18 mg, 0.15 mmol)、DBU (23 mg, 0.15 mmol)处理, 在 20℃搅拌 2 小时。将该产物混合物用 EtOAc (10 mL)稀释, 用 5% 盐酸(5 mL)、盐水(5 mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法(15% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶)纯化, 获得了 23 mg 白色固体。

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_2+\text{H}$ 的 MS 计算值: 348, 实测值: 348。

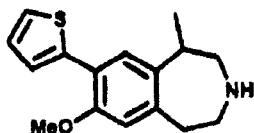
7-烯丙氧基-8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(23 mg, 0.066 mmol)在甲醇(2 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(2 mL)处理, 在 20℃搅拌过夜。将该产物混合物用水(5 mL)稀释, 用 EtOAc (5 mL)萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水(5 mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 19 mg 白色固体。

^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ 7.12 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.43 (d, $J=17$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 4.57 (d, $J=5$ Hz, 2 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.81 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 1.30 (d, $J=7$ Hz, 3 H)。

实施例 15: (R, S) 7-甲氧基-1-甲基-8-(2-噻吩基)-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛



N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-甲基-8-(2-噻吩基)-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟甲基乙酰基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-1, 2, 4, 5-四氢-3H-3-苯并氮杂茛(51 mg, 0.14 mmol)在 1, 4-二氧杂环己烷(2 mL)中的溶液用噻吩-2-硼酸(36 mg, 0.28 mmol)、 K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol)、水(0.1 mL)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol)处理, 在 100℃搅拌过夜。将该产物混合物用 EtOAc 稀释, 过滤, 吸附在硅胶上, 并通过急骤色谱法(10% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶)纯化, 获得了 28 mg 黄色固体。 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 370, 实测值: 370。

7-甲氧基-1-甲基-8-(2-噻吩基)-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

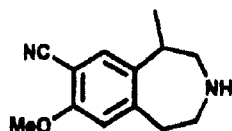
将 N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-甲基-8-(2-噻吩基)-2, 3, 4, 5-四

氢-1H-3-苯并氮杂茛(28 mg, 0.076 mmol)在甲醇(2 mL)中的溶液用15% NaOH水溶液(2 mL)处理,在50℃搅拌0.5小时。将该产物混合物用水(5 mL)稀释,用EtOAc(5 mL)萃取2次,将合并的有机相用盐水(5 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩,获得了18 mg黄色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J=4 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.27 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=4, 6 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.80 (m, 1 H), 2.22 (bs, 1 H), 1.38 (d, J=7 Hz, 3 H).

C₁₆H₁₉NOS+H 的 MS 计算值: 274, 实测值: 274.

实施例 16: (R, S) 8-氰基-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛



N-三氟乙酰基-8-氰基-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(18 mg, 0.05 mmol)在二甲基甲酰胺(1 mL)中的溶液用CuCN(20 mg, 0.24 mmol)处理,将该混合物在200℃微波加热0.5小时。将该产物混合物用水(5 mL)稀释,用EtOAc(5 mL)萃取2次,将合并的有机相用盐水(5 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩。通过急骤色谱法(35% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了10 mg澄清油状物。C₁₅H₁₅F₃N₂O₂+H 的 MS 计算值: 313, 实测值: 313。

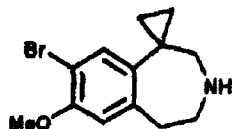
8-氰基-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-8-氰基-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(10 mg, 0.032 mmol)在甲醇(2 mL)中的溶液用15% NaOH水溶液(2 mL)处理,在50℃搅拌1小时。将该产物混合物用水(5 mL)稀释,用EtOAc(5 mL)萃取2次,将合并的有机相用盐水(5 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩,获得了6.0 mg白色固体。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.18-2.97 (m, 5 H), 2.80 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 1.33 (d, J=8 Hz, 3 H).

$C_{13}H_{15}N_2O+H$ 的 MS 计算值: 217, 实测值: 217.

实施例 17: (R,S) 8-溴-1-环丙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-1-环丙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

在 0℃, 将二乙基锌 (1 mL, 1 M, 在己烷中) 在二氯甲烷 (1 mL) 中的溶液用三氟乙酸在二氯甲烷 (0.5 mL) 中的溶液处理, 将该混合物搅拌 15 分钟。然后加入在二氯甲烷 (0.5 mL) 中的二碘甲烷 (0.280 g, 1.0 mmol), 搅拌 15 分钟。加入在二氯甲烷 (1 mL) 中的 N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-亚甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.075 g, 0.26 mmol), 将该混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后在 20℃ 搅拌 2 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) 处理该产物混合物, 用 CH_2Cl_2 (20 mL) 萃取 2 次, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) 洗涤, 用 H_2O (10 mL) 洗涤, 并浓缩。通过急骤色谱法 (7% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.050 g 白色固体。 $C_{15}H_{16}F_3NO_2+H$ 的 MS 计算值: 300, 实测值: 300.

N-三氟乙酰基-8-溴-1-环丙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-1-环丙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.025 g, 0.08 mmol) 在乙腈 (1 mL) 中的溶液用 N-溴琥珀酰亚胺 (0.032 g, 0.18 mmol) 处理, 在 50℃ 搅拌 2 小时。将该产物混合物浓缩, 然后通过急骤色谱法 (10% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.014 g 白色固体。 $C_{15}H_{15}BrF_3NO_2+H$ 的 MS 计算值: 378, 实测值: 378.

8-溴-1-环丙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

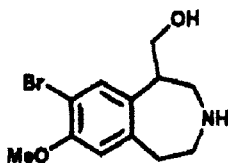
将 N-三氟乙酰基-8-溴-1-环丙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.014 g, 0.037 mmol) 在甲醇 (1 mL) 中的溶液用 15% $NaOH$ 水溶液 (1 mL) 处理, 在 50℃ 搅拌 2 小时。将该产物混合物用盐水 (10 mL) 稀释, 用 EtOAc (10 mL) 萃取 2 次, 用 $MgSO_4$ 干燥, 并浓缩, 获得了 0.008 g 澄清油状物。

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 7.26 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.02 (m, 2 H),
2.92 (m, 2 H), 2.67 (s, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H).

C₁₃H₁₆BrNO+H 的 MS 计算值: 282, 实测值: 282.

实施例 18: (R, S) 8-溴-1-羟基甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-1-羟基甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-亚甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.100 g, 0.35 mmol)在四氢呋喃(1 mL)中的溶液用 BH₃-THF 络合物(0.36 mL, 1 M 在 THF 中的溶液)处理, 在 20℃ 搅拌 30 分钟。依次加入水(0.5 mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液(0.5 mL)和 30% H₂O₂ (0.2 mL), 将该反应在 20℃ 搅拌 30 分钟。将该产物混合物用 EtOAc (10 mL) 稀释, 用盐水(10 mL)洗涤, 并浓缩。通过急骤色谱法(33% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶)纯化, 获得了 0.035 g 澄清油状物。

C₁₄H₁₆F₃NO₃+H 的 MS 计算值: 304, 实测值: 304.

N-三氟乙酰基-8-溴-1-羟基甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟甲基乙酰基-1-羟基甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.035 g, 0.12 mmol)在乙腈(1 mL)中的溶液用 N-溴琥珀酰亚胺(0.025 g, 0.14 mmol)处理, 在 20℃ 搅拌 30 分钟。将该产物混合物浓缩, 然后通过急骤色谱法(33% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶)纯化, 获得了 0.019 g 澄清油状物。C₁₄H₁₅BrF₃NO₃+H 的 MS 计算值: 382, 实测值: 382.

8-溴-1-羟基甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-溴-1-羟基甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.009 g, 0.024 mmol)在甲醇(1 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(1 mL)处理, 在 50℃ 搅拌 1 小时。将该产物混合物用盐

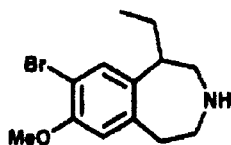
水(5 mL)稀释, 用 EtOAc (5 mL)萃取 2 次, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 0.006 g 澄清油状物。

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CD_3OD) δ 7.28 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.0-2.8 (m, 7 H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2 + \text{H}$ 的 MS 计算值: 286, 实测值: 286.

实施例 19: (R, S) 8-溴-1-乙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-巴豆基, N-三氟乙酰基-2-碘-5-甲氧基苯乙胺

将 N-三氟乙酰基-2-碘-5-甲氧基苯乙胺 (6.68 g, 17.9 mmol) 在甲苯 (100 mL) 中的溶液用 K_2CO_3 (3.22 g, 23.3 mmol)、KOH (3.01 g, 53.7 mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (0.580 g, 1.80 mmol) 和巴豆基溴 (3.15 g, 23.3 mmol) 处理。将该混合物在 75°C 搅拌 16 小时, 冷却至 20°C , 用 Et_2O (500 mL) 稀释, 用 10% 盐酸 (500 mL) 洗涤并浓缩。通过急骤色谱法 (10% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 5.22 g 澄清油状物。

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{INO}_2 + \text{H}$ 的 MS 计算值: 428, 实测值: 428.

N-三氟乙酰基-1-亚乙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-巴豆基, N-三氟乙酰基-2-碘-5-甲氧基苯乙胺 (5.20 g, 12.2 mmol) 在二甲基甲酰胺 (80 mL) 中的溶液用 KOAc (3.59 g, 36.6 mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (3.93 g, 12.2 mmol)、 PPh_3 (0.320 g, 1.22 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.137 g, 0.61 mmol) 处理, 并在 90°C 搅拌过夜。将该产物混合物冷却至 20°C , 用水 (200 mL) 稀释, 用乙醚 (500 mL) 萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水 (200 mL) 洗涤 2 次, 并浓缩。通过急骤色谱法 (10% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 2.29 g 澄清油状物, 由烯异构体组成。 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2 + \text{H}$ 的 MS 计算值: 300, 实测值: 300.

N-三氟乙酰基-1-乙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-1-亚乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(2.29 g, 7.65 mmol)在甲醇(100 mL)中的溶液用 10% Pd/C (4.0 g, 0.77 mmol)处理,在氢气氛下搅拌过夜。将该产物混合物经由硅藻土和二氧化硅垫过滤,除去溶剂,获得了 2.14 g 澄清油状物。

$C_{15}H_{18}F_3NO_2+H$ 的 MS 计算值: 302, 实测值: 302。

N-三氟乙酰基-8-溴-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.710 g, 2.36 mmol)在乙腈(20 mL)中的溶液用 N-溴琥珀酰亚胺(0.504 g, 2.83 mmol)处理,在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物浓缩,用 EtOAc (100 mL)稀释,用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。通过急骤色谱法(10% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 0.561 g 澄清油状物。 $C_{15}H_{17}BrF_3NO_2+H$ 的 MS 计算值: 380, 实测值: 380。

8-溴-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

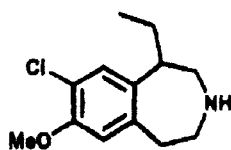
将 N-三氟乙酰基-8-溴-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.561 g, 1.48 mmol)在甲醇(30 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(30 mL)处理,在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用盐水(100 mL)稀释,用 EtOAc (200 mL)萃取 2 次,用 $MgSO_4$ 干燥,并浓缩,获得了 0.412 g 澄清油状物。

¹H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.02 (m, 3 H), 2.91 (s, 1 H), 2.85-2.76 (m, 3 H), 2.63 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 0.94 (dd, J=8, 8 Hz, 3 H)

$C_{13}H_{11}BrNO+H$ 的 MS 计算值: 284, 实测值: 284。

实施例 20: (R, S) 8-氯-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-8-氯-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.600 g, 1.99 mmol)在乙腈(20 mL)中的溶液用 N-氯琥珀酰亚胺(0.057 g, 0.32mmol)处理,在 60℃搅拌过夜.将该产物混合物浓缩,用 EtOAc (100 mL)稀释,用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩.通过急骤色谱法(10% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 0.421 g 澄清油状物. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_2+\text{H}$ 的 MS 计算值: 336, 实测值: 336.

8-氯-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

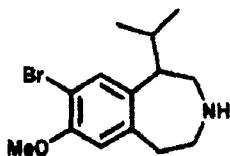
将 N-三氟乙酰基-8-氯-1-乙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.421 g, 1.25 mmol)在甲醇(30 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(30 mL)处理,在 20℃搅拌过夜.将该产物混合物用盐水(100 mL)稀释,用 EtOAc (200 mL)萃取 2 次,用 MgSO_4 干燥,并浓缩,获得了 0.241 g 澄清油状物.

¹H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.05 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.03 (m, 3 H), 2.91 (s, 1 H), 2.86-2.76 (m, 3 H), 2.64 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 0.93 (dd, $J=8, 8$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClNO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 240, 实测值: 240.

实施例 21: (R, S) 8-溴-1-异丙基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-(3-甲基丁-2-烯基), N-三氟乙酰基-2-碘-5-甲氧基苯乙胺

将 N-三氟乙酰基-2-碘-5-甲氧基苯乙胺(0.700 g, 1.88 mmol)在甲苯(25 mL)中的溶液用 K_2CO_3 (0.340 g, 2.4 mmol)、KOH (0.210 g, 3.76 mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (0.060 g, 0.19 mmol)和 4-溴-2-甲基-2-丁烯(0.364 g, 2.44 mmol)处理.将该混合物在 80℃搅拌 3 小时,冷却至 20℃,用乙醚(100 mL)稀释,用 10% HCl (50 mL)洗涤并浓缩.通过急骤色谱法(10% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 0.272 g 澄清油状物.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋转异构体混

合物) δ 7.65 (m, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 5.20 (m, 4 H), 5.0 (m, 6 H), 4.10 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.76 (d, 2H), 3.50 (m, 2 H), 3.02 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.66 (m, 3H).

N-三氟乙酰基-1-亚异丙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-(3-甲基丁-2-烯基), N-三氟乙酰基-2-碘-5-甲氧基苯乙胺 (0.0272 g, 0.62 mmol) 在二甲基甲酰胺 (12 mL) 中的溶液用 KOAc (0.183 g, 1.86 mmol)、n-Bu₄NBr (0.200 g, 0.62 mmol)、PPh₃ (0.016 g, 0.062 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.183 g, 1.86 mmol) 处理, 并在 90℃ 搅拌过夜。将该产物混合物冷却至 20℃, 用水 (50 mL) 稀释, 用乙醚 (50 mL) 萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水 (50 mL) 洗涤, 并浓缩。通过急骤色谱法 (10% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.096 g 澄清油状物。

C₁₆H₁₈F₃NO₂+H 的 MS 计算值: 314, 实测值: 314。

N-三氟乙酰基-1-异丙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-1-亚异丙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.096 g, 0.31 mmol) 在乙醇 (2 mL) 中的溶液用 10% Pd/C (0.033 g, 0.31 mmol) 处理, 在氢气氛下搅拌过夜。将该产物混合物经由硅藻土和二氧化硅垫过滤, 除去溶剂, 获得了 0.091 g 澄清油状物。

C₁₆H₂₀F₃NO₂+H 的 MS 计算值: 316, 实测值: 316。

N-三氟乙酰基-8-溴-1-异丙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-1-异丙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.091 g, 0.29 mmol) 在乙腈 (3 mL) 中的溶液用 N-溴琥珀酰亚胺 (0.057 g, 0.32 mmol) 处理, 在 20℃ 搅拌过夜。除去溶剂后, 通过急骤色谱法 (10% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.056 g 澄清油状物。C₁₆H₁₇BrF₃NO₂+H 的 MS 计算值: 394, 实测值: 394。

8-溴-1-异丙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-溴-1-异丙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-

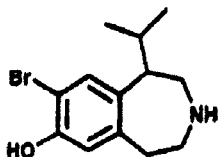
3-苯并氮杂茛(0.013 g, 0.03 mmol)在甲醇(0.5 mL)中的溶液用 15 % NaOH 水溶液(0.5 mL)处理, 在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用盐水(5 mL)稀释, 用 EtOAc (5 mL)萃取 2 次, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 0.10 g 澄清油状物。

^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ 7.08 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.2-3.10 (m, 3 H), 2.7-2.5 (m, 3 H), 2.3-2.1 (m, 2 H), 0.96 (d, 3 H), 0.63 (d, 3 H)。

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrNO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 298, 实测值: 298。

实施例 22: (R, S) 8-溴-7-羟基-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛



N-三氟乙酰基-8-溴-7-羟基-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-8-溴-1-异丙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(0.041 g, 0.10 mmol)在二氯甲烷(1 mL)中的溶液用 BBr_3 (0.32 mL, 1.0 M 在 CH_2Cl_2 中的溶液)处理, 在 20℃ 搅拌过夜。用水破坏过量 BBr_3 , 将所得混合物用乙醚(50 mL)稀释, 用饱和 Na_2CO_3 水溶液(20 mL)洗涤 2 次, 并浓缩。通过急骤色谱法(20% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶)纯化, 获得了 0.037 g 澄清油状物。

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NO}_2+\text{H}$ 的 MS 计算值: 380, 实测值: 380。

8-溴-7-羟基-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

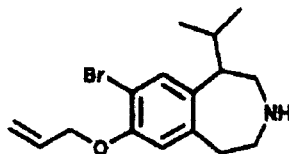
将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-羟基-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(0.018 g, 0.047 mmol)在甲醇(1 mL)中的溶液用 15 % NaOH 水溶液(1 mL)处理, 在 50℃ 搅拌 3 小时。用 10 % 盐酸将该产物混合物调节至 pH 7-8, 用 EtOAc (50 mL)萃取 3 次, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 0.013 g 白色固体。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.10 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.30

(m, 1H), 3.2-3.0 (m, 2 H), 2.78 (m, 1H), 2.7-2.5 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 2 H), 1.05 (d, 3 H), 0.73 (d, 3 H)

$C_{13}H_{13}BrNO+H$ 的 MS 计算值: 284, 实测值: 284.

实施例 23: (R, S) 7-烯丙氧基-8-溴-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-溴-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-溴-7-羟基-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.017 g, 0.045 mmol) 在二氯甲烷 (1 mL) 中的溶液用 N'''-叔丁基-N, N, N', N', N'', N''-六甲基亚氨代磷酸三胺 (0.016 g, 0.068 mmol)、烯丙基溴 (0.011 g, 0.09 mmol) 处理, 在 20℃ 搅拌 3 小时。将该产物混合物用 10% 盐酸稀释, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取 2 次, 并浓缩。通过急骤色谱法 (10% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.011 g 澄清油状物。 $C_{18}H_{21}BrF_3NO_2+H$ 的 MS 计算值: 420, 实测值: 420.

7-烯丙氧基-8-溴-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

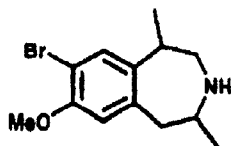
将 N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-溴-1-异丙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.011 g, 0.026 mmol) 在甲醇 (0.5 mL) 中的溶液用 15% NaOH 水溶液 (0.5 mL) 处理, 在 50℃ 搅拌 3 小时。将该产物混合物用盐水 (5 mL) 稀释, 用 EtOAc (5 mL) 萃取 2 次, 用 $MgSO_4$ 干燥, 并浓缩, 获得了 0.010 g 澄清油状物。

1H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ 7.09 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.94 (m, 1 H), 5.32 (dd, 1 H), 5.12 (dd, 1 H), 4.46 (d, 2 H), 3.19 (m, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.5 (bm, 2 H), 2.3-2.1 (m, 2 H), 0.95 (d, 3 H), 0.63 (d, 3 H)

$C_{16}H_{22}BrNO+H$ 的 MS 计算值: 324, 实测值: 324.

实施例 24: 8-溴-7-甲氧基-1, 4-二甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-1-(3-甲氧基苯基)-2-丙基胺

在 0℃, 将 1-(3-甲氧基苯基)-2-丙基胺 (3.59 g, 21.7 mmol) 在二氯甲烷 (75 mL) 中的溶液用吡啶 (2.1 mL, 28.2 mmol)、三氟乙酰酐 (5.9 g, 28.2 mmol) 处理, 然后搅拌 3 小时, 期间温热至 20℃。将该产物混合物用 EtOAc (300 mL) 稀释, 依次用 10% 盐酸 (100 mL)、水 (100 mL)、盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法 (20% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 4.29 g 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

d 7.17 (dd, $J=8, 8$ Hz, 1 H), 6.76 (m, 3 H), 4.19 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.78 (m, 2 H), 1.21 (d, $J=7$ Hz, 2 H).

N-三氟乙酰基-1-(2-碘-5-甲氧基苯基)-2-丙基胺

将 N-三氟乙酰基-1-(3-甲氧基苯基)-2-丙基胺 (4.29 g, 15.7 mmol) 在甲醇 (100 mL) 中的溶液冷却至 -78℃, 用 CaCO_3 (3.17 g, 31.4 mmol) 处理, 然后用 ICl (6.37 g, 39.3 mmol) 在甲醇 (50 mL) 中的溶液处理。让该反应温热至 20℃, 搅拌过夜。将该产物混合物过滤, 浓缩, 溶解在 EtOAc (200 mL) 中, 用 5% 亚硫酸氢钠水溶液 (100 mL) 洗涤 2 次, 用盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 6.72 g 白色固体粉末。 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{INO}_2 + \text{H}$ 的 MS 计算值: 388, 实测值: 388。

N-烯丙基, N-三氟乙酰基-1-(2-碘-5-甲氧基苯基)-2-丙基胺

将 N-三氟乙酰基-1-(2-碘-5-甲氧基苯基)-2-丙基胺 (6.09 g, 15.7 mmol) 在甲苯 (450 mL) 中的溶液用 K_2CO_3 (2.82 g, 20.4 mmol)、 KOH (2.45 g, 47.1 mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (0.506 g, 1.57 mmol) 和烯丙基溴 (2.47 g, 20.4 mmol) 处理, 在 80℃ 搅拌过夜。用 10% 盐酸将该产物混合物酸化, 分离, 用乙醚 (500 mL) 萃取水相, 将合并的有机相用盐水 (200 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 4.45 g 棕色油状物。

N-三氟乙酰基-7-甲氧基-4-甲基-1-亚甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂革

将 N-烯丙基, N-三氟乙酰基-1-(2-碘-5-甲氧基苯基)-2-丙基胺 (4.45 g, 10.8 mmol) 在二甲基甲酰胺 (120 mL) 中的溶液用 KOAc (3.17 g, 32.3 mmol)、n-Bu₄NBr (3.47 g, 10.8 mmol)、PPh₃ (0.283 g, 1.08 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.242 g, 1.08 mmol) 处理, 在 80℃ 搅拌过夜。将该产物混合物冷却至 20℃, 过滤, 用水 (200 mL) 稀释, 用乙醚 (3 × 200 mL) 萃取, 将合并的有机相用水 (100 mL)、盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法 (10% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 1.39 g 黄色油状物。

N-三氟乙酰基-1, 4-二甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-7-甲氧基-4-甲基-1-亚甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (1.39 g, 4.64 mmol) 在乙醇 (40 mL) 中的溶液用 10% Pd/C (0.49 g, 0.46 mmol) 处理, 在氢气氛下搅拌过夜。将该产物混合物经由硅藻土和二氧化硅垫过滤, 然后浓缩。通过急骤色谱法 (20% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.77 g 澄清油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋转异构体混合物) δ 7.06

(m, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 4.38 (bm, 1 H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 1 H),

3.25 (m, 1 H), 3.18 (bm, 2 H), 2.72 (m, 1 H), 1.34 (m, 3 H) 1.22 (m, 3 H).

N-三氟乙酰基-8-溴-1, 4-二甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-1, 4-二甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.452 g, 1.50 mmol) 在乙腈 (20 mL) 中的溶液用 N-溴琥珀酰亚胺 (0.294 g, 1.65 mmol) 处理, 在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物用 EtOAc (100 mL) 稀释, 用亚硫酸氢钠 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法 (20% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了澄清油状物。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃, 旋转异构体混合物) δ 7.32 (s, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 4.37 (m, 1

H), 3.87 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.28-3.10 (m, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 1.31 (m, 3 H),

1.25 (m, 3 H).

8-溴-1, 4-二甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-溴-1, 4-二甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-

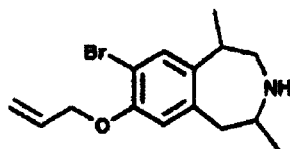
1H-3-苯并氮杂草(21 mg, 0.055 mmol)在甲醇(2 mL)中的溶液用 15 % NaOH 水溶液(2 mL)处理, 在 20℃ 搅拌过夜. 将该产物混合物用水(5 mL)稀释, 用 EtOAc (10 mL)萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水(10 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 获得了 11 mg 澄清油状物.

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.29 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.02 (m, 2 H), 2.89 (dd, J=9, 14 Hz, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.67 (d, J=14 Hz, 1 H), 2.53 (dd, J=10, 13, 1 H), 1.30 (d, J=7 Hz, 3 H), 1.19 (d, J=6 Hz, 3 H)

C₁₃H₁₁BrNO+H 的 MS 计算值: 284, 实测值: 284.

实施例 25: 7-烯丙氧基-8-溴-1,4-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-8-溴-1,4-二甲基-7-羟基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-溴-1,4-二甲基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.383 g, 1.01 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中的溶液用 BBr₃ (2.35 mL 1.0 M 在 CH₂Cl₂ 中的溶液, 2.35 mmol)处理, 温热至 20℃ 并搅拌过夜. 用水破坏过量 BBr₃, 将所得混合物用乙醚(100 mL)稀释, 用饱和 Na₂CO₃ 水溶液(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥, 并浓缩. 通过急骤色谱法(15 % EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶)纯化, 获得了 0.302 g 白色固体.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋转异构体混合物) δ 7.22

(m, 1 H), 6.77 (m, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.13 (m, 2 H), 2.69 (m, 1 H), 1.31 (m, 3 H), 1.22 (m, 3 H).

N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-溴-1,4-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-溴-1,4-二甲基-7-羟基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.030 g, 0.082 mmol)在二氯甲烷(2 mL)中的溶液用烯丙基溴(0.030 g, 0.246 mmol)、DBU (0.037 g, 0.246 mmol)处

理, 在 20℃ 搅拌 2 小时。将该产物混合物用 EtOAc (10 mL) 稀释, 用 5% 盐酸 (2 mL)、盐水 (5 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法 (15% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.028 g 澄清油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 旋转异构体混合物) δ 7.32

(s, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 6.02 (m, 1 H), 5.45 (d, $J=17$ Hz, 1 H), 5.30 (d, $J=11$ Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.36 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 2.81 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 1.34 (m, 3 H), 1.21 (m, 3 H).

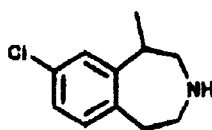
7-烯丙氧基-8-溴-1, 4-二甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-7-烯丙氧基-8-溴-1, 4-二甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.028 g, 0.069 mmol) 在甲醇 (2 mL) 中的溶液用 15% NaOH 水溶液 (2 mL) 处理, 在 20℃ 搅拌 3 小时。将该产物混合物用水 (10 mL) 稀释, 用 EtOAc (10 mL) 萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水 (10 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 0.020 g 澄清油状物。

^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.30 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.06 (m, 1 H), 5.47 (d, $J=17$ Hz, 1 H), 5.30 (d, $J=11$ Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.90 (dd, $J=9, 14$ Hz, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.65 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 2.55 (dd, $J=10, 14$ Hz, 1 H), 1.77 (bs, 1 H), 1.30 (d, $J=7$ Hz, 3 H), 1.20 (d, $J=6$ Hz, 3 H).

实施例 26: (R, S) 8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-4-氯苯乙胺

将 4-氯苯乙胺 (1.0 g, 6.4 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液冷却至 0℃, 用吡啶 (1.0 mL, 12.8 mmol)、三氟乙酸酐 (1.6 g, 7.7 mmol) 处理, 然后搅拌 1 小时, 期间温热至 20℃。将该产物混合物用 EtOAc (100 mL) 稀释, 依次用 10% 盐酸 (50 mL)、水 (50 mL)、盐水 (50 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 1.6 g 白色固体。

N-三氟乙酰基-2-碘-4-氯苯乙胺

将 N-三氟乙酰基-4-氯苯乙胺 (1.6 g, 6.4 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液用二(吡啶)碘鎓(I)四氟硼酸盐 (2.6 g, 7.0 mmol)、

$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (2.1 g, 14.1 mmol)处理, 在 20°C 搅拌过夜。将该产物混合物浓缩, 溶解在 EtOAc (100 mL) 中, 用 5% 亚硫酸氢钠水溶液 (50 mL) 洗涤 2 次, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) 洗涤 2 次, 用盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 0.94 g 澄清油状物。

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{INO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 378, 实测值: 378。

N-烯丙基, N-三氟乙酰基-2-碘-4-氯苯乙胺

将 N-三氟乙酰基-2-碘-4-氯苯乙胺 (0.94 g, 2.4 mmol) 在甲苯 (25 mL) 中的溶液依次用 K_2CO_3 (0.43 g, 3.12 mmol)、 KOH (0.40 g, 7.2 mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (0.077 g, 0.24 mmol) 和烯丙基溴 (0.43 g, 3.6 mmol) 处理。将该混合物在 80°C 搅拌 3.5 小时, 冷却至 20°C , 用 10% 盐酸酸化。分离各相, 用乙醚 (100 mL) 萃取水相, 将合并的有机相用盐水 (50 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 0.76 g 澄清油状物。

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{INO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 418, 实测值: 418。

N-三氟乙酰基-8-氯-1-亚甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-烯丙基, N-三氟乙酰基-2-碘-4-氯苯乙胺 (0.76 g, 1.8 mmol) 在二甲基甲酰胺 (20 mL) 中的溶液用 KOAc (0.53 g, 5.4 mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (0.58 g, 1.8 mmol)、 PPh_3 (0.047 g, 0.18 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.041 g, 0.18 mmol) 处理, 在 105°C 搅拌过夜。将该产物混合物冷却至 20°C , 过滤, 用水 (100 mL) 稀释, 用乙醚 (3×100 mL) 萃取, 将合并的有机相用水 (100 mL)、盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法 (10% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.228 g 澄清油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400

MHz , CDCl_3) δ 7.29 (s, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 5.38 (m, 2 H), 5.40 (d, $J=16$ Hz, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H)。

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 290, 实测值: 290。

N-三氟乙酰基-8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-三氟乙酰基-8-氯-1-亚甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛 (0.16 g, 0.55 mmol) 在甲醇 (10 mL) 中的溶液用 10% Pd/C (0.02 g) 处理, 在氢气氛下搅拌 30 分钟。将该产物混合物过滤, 浓缩, 通过急骤色谱法 (5% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.057 g

白色固体。C₁₃H₁₃ClF₃NO+H 的 MS 计算值: 292, 实测值: 292.

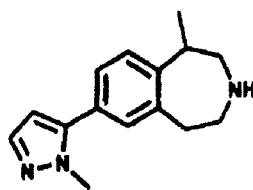
8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(65 mg, 0.22 mmol)在甲醇(2 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(2 mL)处理,在 60℃ 搅拌 3.5 小时.将该产物混合物浓缩,用 CH₂Cl₂(5 mL)萃取 3 次,用 Na₂SO₄干燥,并浓缩,获得了 35 mg 澄清油状物.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (s, 1 H), 7.05 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.71 (m, 1 H), 2.68 (bs, 1 H), 1.32 (d, J=8 Hz, 3 H).

C₁₁H₁₄ClN+H 的 MS 计算值: 196, 实测值: 196.

实施例 27: (R, S) 7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-7-羟基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-7-甲氧基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(0.506 g, 1.76 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的溶液用 BBr₃(4.1 mL 1.0 M 在 CH₂Cl₂中的溶液, 4.1 mmol)处理,温热至 20℃ 并搅拌过夜.用水破坏过量 BBr₃,将所得混合物用乙醚(200 mL)稀释,用 Na₂CO₃(100 mL)和盐水(100 mL)洗涤,用 Na₂SO₄干燥,并浓缩.通过急骤色谱法(15% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 0.460 g 白色固体泡沫状物. C₁₃H₁₄F₃NO₂+H 的 MS 计算值: 274, 实测值: 274.

N-三氟乙酰基-7-羟基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, O-三氟甲磺酸酯

将 N-三氟乙酰基-7-羟基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(460 mg, 1.76 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中的溶液用吡啶(417 mg, 5.27 mmol)、三氟甲磺酸酐(991 mg, 3.52 mmol)处理,在 20℃ 搅拌 1.5 小时.将该产物混合物用二氯甲烷(100 mL)稀释,用水(50 mL)、5% 盐酸(50 mL)、饱和 NaHCO₃水溶液(50 mL)、盐水(50 mL)洗涤,用 Na₂SO₄干燥,并浓缩.通过急骤色谱法(15% EtOAc 在己烷中的混合物,

硅胶)纯化, 获得了 658 mg 澄清油状物。C₁₇H₁₃F₆NO₄S+H 的 MS 计算值: 406, 实测值: 406。

N-三氟乙酰基-7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

向 N-三氟乙酰基-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 0-三氟甲磺酸酯 (100 mg, 0.25 mmol) 在二甲基甲酰胺 (2 mL) 内的溶液中加入 (2-甲基-2H-吡唑-3-基) 三正丁基锡 (138 mg, 0.37 mmol)、LiCl (21 mg, 0.50 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0.05 mmol), 在 100℃ 搅拌 4 小时。将该产物混合物用 EtOAc (20 mL) 稀释, 用水 (10 mL) 洗涤 2 次, 用盐水 (10 mL) 洗涤 1 次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法 (30% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 80 mg 澄清油状物。C₁₇H₁₃F₃N₃O+H 的 MS 计算值: 338, 实测值: 338。

7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (48 mg, 0.14 mmol) 在甲醇 (2 mL) 中的溶液用 15% NaOH 水溶液 (2 mL) 处理, 将该溶液在 20℃ 搅拌过夜。将该产物混合物浓缩, 用 CH₂Cl₂ (5 mL) 萃取 3 次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 将溶剂蒸发。通过急骤色谱法 (0-15% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 30 mg 澄清油状物。

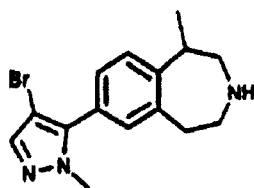
¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.48 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H),

3.3-2.9 (m, 9 H), 2.79 (dd, J=7, 14 Hz, 1 H), 1.40 (d, J=8 Hz, 3 H)。

C₁₅H₁₃N₃+H 的 MS 计算值: 242, 实测值: 242。

实施例 28: (R, S) 7-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-7-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

向 N-三氟乙酰基-7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(30 mg, 0.082 mmol)在二氯甲烷(1 mL)内的溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺(15.3 mg, 0.086 mmol), 在 20℃搅拌过夜。将该产物混合物吸收在硅胶上, 通过急骤色谱法(2-5% MeOH 在 CH_2Cl_2 中的混合物, 硅胶)纯化, 获得了 37 mg 白色固体结晶。

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 416, 实测值: 416。

7-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

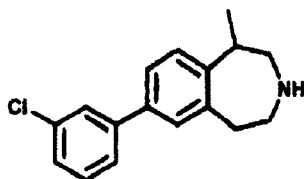
将 N-三氟乙酰基-7-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(37 mg, 0.089 mmol)在甲醇(2 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(2 mL)处理, 在 20℃搅拌过夜。将该产物混合物浓缩, 用 CH_2Cl_2 (5 mL)萃取 3 次, 用 Na_2SO_4 干燥, 将溶剂蒸发。通过急骤色谱法(0-15% MeOH 在 CH_2Cl_2 中的混合物, 硅胶)纯化, 获得了 28 mg 澄清油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.50 (s, 1 H), 7.25 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.17 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 8 H), 2.80 (dd, $J=7, 13$ Hz, 1 H), 2.48 (bs, 1 H), 1.40 (d, $J=8$ Hz, 3 H)。

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_3+\text{H}$ 的 MS 计算值: 320, 实测值: 320。

实施例 29: (R, S) 7-(3-氯苯基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛



将 N-三氟乙酰基-7-羟基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛, O-三氟甲磺酸酯(50 mg, 0.123 mmol)在 1,4-二氧杂环己烷(1.5 mL)中的溶液用 2-氯苯基硼酸(39 mg, 0.243 mmol)、CsF (56 mg, 0.37 mmol)、水(50 mg, 2.78 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol)处理, 在 75℃搅拌过夜。将该产物混合物用 EtOAc (20 mL)稀释, 用水(10 mL)、盐水(10 mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法(10-20% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶)纯化, 获得了 45 mg 澄

清油状物。C₁₉H₁₇ClF₃NO+H 的 MS 计算值: 368, 实测值: 368.

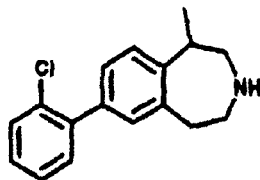
将该产物 (27 mg, 0.073 mmol) 溶解在甲醇 (2 mL) 中, 用 15% NaOH 水溶液 (2 mL) 处理, 在 20℃ 搅拌过夜. 将该产物混合物浓缩, 用 CH₂Cl₂ (5 mL) 萃取 3 次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 将溶剂蒸发, 获得了 18 mg 澄清油状物.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1 H), 7.42 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.35-7.21 (m, 5 H), 3.14 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 8 H), 2.80 (bm, 2 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H).

C₁₇H₁₅ClN₃+H 的 MS 计算值: 272, 实测值: 272.

实施例 30: (R, S) 7-(2-氯苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



将 N-三氟乙酰基-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 0-三氟甲磺酸酯 (50 mg, 0.123 mmol) 在 1, 4-二氧杂环己烷 (1.5 mL) 中的溶液用 2-氯苯基硼酸 (39 mg, 0.243 mmol)、CsF (56 mg, 0.37 mmol)、水 (50 mg, 2.78 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0.025 mmol) 处理, 在 75℃ 搅拌过夜. 将该产物混合物用 EtOAc (20 mL) 稀释, 用水 (10 mL)、盐水 (10 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩. 通过急骤色谱法 (10-20% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 36 mg 澄清油状物. C₁₉H₁₇ClF₃NO+H 的 MS 计算值: 368, 实测值: 368.

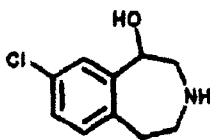
将该产物 (27 mg, 0.073 mmol) 溶解在甲醇 (2 mL) 中, 用 15% NaOH 水溶液 (2 mL) 处理, 在 20℃ 搅拌过夜. 将该产物混合物浓缩, 用 CH₂Cl₂ (5 mL) 萃取 3 次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 将溶剂蒸发, 获得了 24 mg 澄清油状物.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.35-7.22 (m, 5 H), 7.15 (s, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 8 H), 2.80 (dd, J=13 Hz, 1 H), 2.51 (bs, 1 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H).

C₁₇H₁₅ClN₃+H 的 MS 计算值: 272, 实测值: 272.

实施例 31: (R, S) 8-氯-1-羟基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-三氟乙酰基-8-氯-1-氧代-3, 4, 5-三氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-氯-1-亚甲基-3, 4, 5-三氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.23 g, 0.80 mmol) 在 1:1 甲醇/二氯甲烷 (45 mL) 中的溶液冷却至 -78℃, 用臭氧处理直至该溶液变蓝 (约 20 分钟), 加入 PPh₃ (0.21 g, 0.80 mmol), 将所得溶液搅拌 90 分钟, 期间温热至 20℃。将该产物混合物浓缩, 通过急骤色谱法 (30% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.215 g 白色固体。C₁₇H₉ClF₃N₂O₂+H 的 MS 计算值: 292, 实测值: 292。

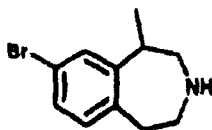
8-氯-1-羟基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-氯-1-氧代-3, 4, 5-三氢-1H-3-苯并氮杂草 (50 mg, 0.17 mmol) 在甲醇 (2 mL) 中的溶液用 NaBH₄ 处理, 将所得混合物在 20℃ 搅拌 16 小时。通过过滤收集白色固体产物, 用水洗涤, 干燥, 获得了 30 mg 白色固体。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (s, 1 H), 7.12 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=8 Hz, 1 H), 4.74 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.1-2.7 (m, 6 H).

C₁₀H₁₂ClN₂O+H 的 MS 计算值: 198, 实测值: 198。

实施例 32: (R, S) 8-溴-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

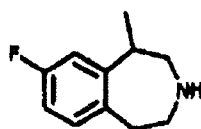


通过与实施例 26 中所述相同的一般方法, 由 4-溴苯乙胺获得了 (R, S) 8-溴-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 1 H), 7.22 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.1-2.85 (m, 6 H), 2.72 (m, 1 H), 2.25 (bs, 1 H), 1.33 (d, J=7 Hz, 3 H).

C₁₁H₁₄BrN+H 的 MS 计算值: 240, 实测值: 240。

实施例 33: (R, S) 8-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

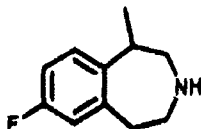


通过与实施例 26 中所述相同的一般方法, 由 4-氟苯乙胺获得了 (R, S) 8-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛, 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (dd, $J=8, 10$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 3.08-2.56 (m, 7 H), 1.85 (bs, 1 H), 1.31 (d, $J=7$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 180, 实测值: 180.

实施例 34: (R, S) 7-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

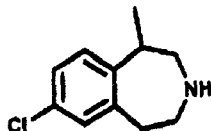


通过与实施例 26 中所述相同的一般方法, 由 3-氟苯乙胺获得了 (R, S) 7-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛, 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (dd, $J=6, 8$ Hz, 1 H), 6.85-6.78 (m, 2 H), 3.10-2.89 (m, 6 H), 2.71 (dd, $J=7, 13$ Hz, 1 H), 1.91 (bs, 1 H), 1.33 (d, $J=7$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 180, 实测值: 180.

实施例 35: (R, S) 7-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

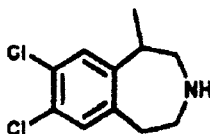


通过与实施例 26 中所述相同的一般方法, 由 3-氯苯乙胺获得了 (R, S) 7-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛, 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.70 (dd, $J=13, 7$ Hz, 1 H), 1.89 (bs, 1 H), 1.31 (d, $J=7$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 196, 实测值: 196.

实施例 36: (R, S) 7, 8-二氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

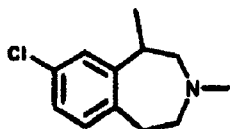


通过与实施例 26 中所述相同的一般方法, 由 3, 4-二氯苯乙胺获得了 (R, S) 7, 8-二氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 3.05-2.86 (m, 6 H), 2.71 (dd, $J=7, 13$ Hz, 1 H), 1.83 (bs, 1 H), 1.33 (d, $J=7$ Hz, 3 H).

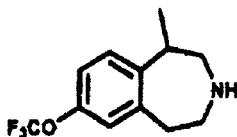
$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 230, 实测值: 230.

实施例 37: (R, S) N-甲基-8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



通过与实施例 9 中所述相同的一般方法, 由 (R, S) 8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草获得了 (R, S) N-甲基-8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 210, 实测值: 210.

实施例 38: (R, S) 1-甲基-7-三氟甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

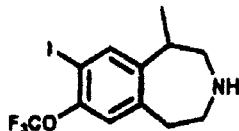


通过与实施例 26 中所述相同的一般方法, 由 3-三氟甲氧基苯乙胺获得了 (R, S) 1-甲基-7-三氟甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD)
7.39 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 3.38 (d, $J=13$ Hz, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.16 (m, 2 H), 3.05 (dd, $J=13, 9$ Hz, 1 H), 1.50 (d, $J=8$ Hz, 3 H).

$C_{12}H_{14}F_3NO+H$ 的 MS 计算值: 246, 实测值: 246.

实施例 39: (R, S) 8-碘-1-甲基-7-三氟甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

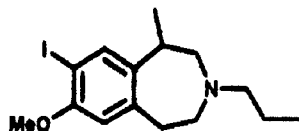


通过与实施例 3 中所述相同的一般方法, 由 N-三氟乙酰基-1-甲基-7-三氟甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草获得了 (R, S) 8-碘-1-甲基-7-三氟甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 3.46-3.40 (m, 3 H), 3.28-3.12 (m, 3 H), 3.07 (dd, $J=13, 9$ Hz, 1 H), 1.47 (d, $J=7$ Hz, 3 H).

$C_{12}H_{14}F_3INO+H$ 的 MS 计算值: 372, 实测值: 372.

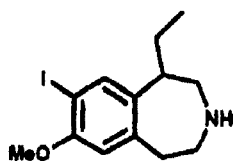
实施例 40: (R, S) N-丙基-8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



通过与实施例 10 中所述相同的一般方法, 由 (R, S) 8-碘-7-甲氧基-1-甲基-1, 2, 4, 5-四氢-3H-3-苯并氮杂草获得了 (R, S) N-丙基-8-碘-7-甲氧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。

$C_{15}H_{22}INO+H$ 的 MS 计算值: 360, 实测值: 360.

实施例 41: (R, S) 1-乙基-8-碘-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

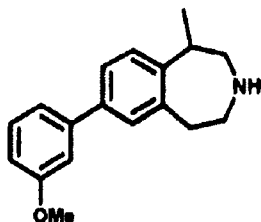


通过与实施例 19 中所述相同的一般方法, 由 N-三氟乙酰基-1-乙基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草获得了 (R, S) 1-乙基-8-碘-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.20-2.97 (m, 4 H), 2.93-2.75 (m, 3 H), 2.64 (m, 1 H), 1.78 (m, 2 H), 0.95 (dd, $J=8, 8$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{INO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 332, 实测值: 332.

实施例 42: (R, S) 7-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

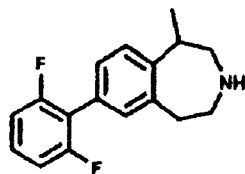


通过与实施例 29 中所述相同的一般方法, 由 N-三氟乙酰基-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛, 0-三氟甲磺酸酯获得了 (R, S) 7-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛, 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, $J=7, 7$ Hz, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.21 (d, $J=7$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=7$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.86 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.2-2.9 (m, 6 H), 2.80 (m, 1 H), 2.64 (bs, 1 H), 1.38 (d, $J=7$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 268, 实测值: 268.

实施例 43: (R, S) 7-(2, 6-二氟苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

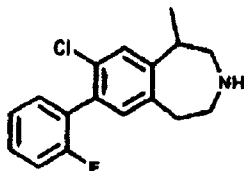


通过与实施例 29 中所述相同的一般方法, 由 N-三氟乙酰基-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛, 0-三氟甲磺酸酯获得了 (R, S) 7-(2, 6-二氟苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛, 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.10 (m, 5 H), 6.95 (dd, $J=7, 8$ Hz, 1 H), 3.2-2.9 (m, 6 H), 2.79 (dd, $J=8, 13$ Hz, 1 H), 2.70 (bs, 1 H), 1.38 (d, $J=8$ Hz, 3 H).

$C_{17}H_{17}F_3N+H$ 的 MS 计算值: 274, 实测值: 274.

实施例 44: (R, S) 7-(2-氟苯基)-8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

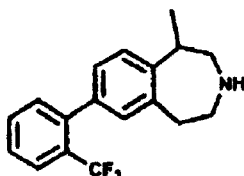


通过与实施例 29 中所述相同的一般方法, 由 N-三氟乙酰基-8-氯-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草获得了 (R, S) 7-(2-氟苯基)-8-氯-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.23 (m, 3 H), 7.19-7.09 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 3.15-2.85 (m, 7 H), 2.76 (dd, $J=8, 13$ Hz, 1 H), 1.36 (d, $J=8$ Hz, 3 H).

$C_{17}H_{17}ClFN+H$ 的 MS 计算值: 290, 实测值: 290.

实施例 45: (R, S) 7-(2-三氟甲基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

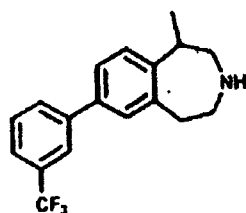


通过与实施例 29 中所述相同的一般方法, 由 N-三氟乙酰基-7-羟基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 0-三氟甲磺酸酯获得了 (R, S) 7-(2-三氟甲基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J=7, 8$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J=7, 8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=7$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.76 (dd, $J=8, 13$ Hz, 1 H), 2.37 (bs, 1 H), 1.38 (d, $J=8$ Hz, 3 H).

$C_{17}H_{15}F_3N+H$ 的 MS 计算值: 306, 实测值: 306.

实施例 46: (R, S) 7-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



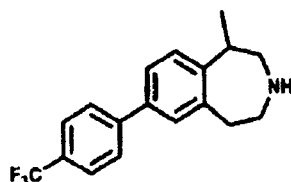
通过与实施例 29 中所述相同的一般方法, 由 N-三氟乙酰基-7-羧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 0-三氟甲磺酸酯获得了 (R, S) 7-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.80 (s, 1 H), 7.73 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.57-7.48 (m, 2 H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.24 (d, J=7 Hz, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.79 (dd, J=8, 13 Hz, 1 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H).

C₁₈H₁₈F₃N+H 的 MS 计算值: 306, 实测值: 306。

实施例 47: (R, S) 7-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



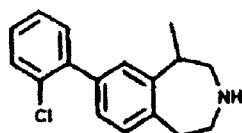
通过与实施例 29 中所述相同的一般方法, 由 N-三氟乙酰基-7-羧基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 0-三氟甲磺酸酯获得了 (R, S) 7-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草, 为无色油状物。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.65 (s, 4 H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.24 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.80 (dd, J=8, 13 Hz, 1 H), 2.48 (bs, 1 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H)

C₁₈H₁₈F₃N+H 的 MS 计算值: 306, 实测值: 306。

实施例 48: (R, S) 8-(2-氯苯基)-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

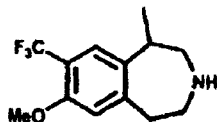


将 N-三氟乙酰基-8-溴-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(84 mg, 0.229 mmol)在二甲基甲酰胺(2.5 mL)中的溶液用 2-氯苯基硼酸(43 mg, 0.275 mmol)、CsF (52 mg, 0.34 mmol)、水(70 mg, 3.9 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0.023 mmol)处理,在 75℃搅拌过夜。将该产物混合物用 EtOAc (20 mL)稀释,用水(10 mL)、盐水(10 mL)洗涤,用 Na₂SO₄干燥,并浓缩。通过急骤色谱法(10-20% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 36 mg 澄清油状物。C₁₉H₁₇ClF₃NO+H 的 MS 计算值: 368, 实测值: 368。将该产物(39 mg, 0.106 mmol)溶解在甲醇(2 mL)中,用 15% NaOH 水溶液(2 mL)处理,在 20℃搅拌过夜。将该产物混合物浓缩,用 CH₂Cl₂ (5 mL)萃取 3 次,用 Na₂SO₄干燥,将溶剂蒸发,获得了 18 mg 澄清油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.35-7.17 (m, 5 H), 7.12 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.79 (dd, J=7, 13 Hz, 1 H), 2.36 (bs, 1 H), 1.36 (d, J=7 Hz, 3 H)。

C₁₇H₁₁ClN₃+H 的 MS 计算值: 272, 实测值: 272。

实施例 49: (R, S) 7-甲氧基-1-甲基-8-三氟甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

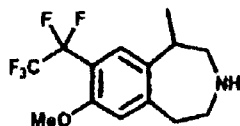


将 N-三氟甲基乙酰基-8-溴-7-甲氧基-1-甲基-1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂茛(135 mg, 0.327 mmol)在二甲基甲酰胺(3 mL)和甲苯(0.5 mL)中的溶液用三氟乙酸钠(133 mg, 0.981 mmol)、碘化亚铜(I) (124 mg, 0.654 mmol)处理,将甲苯蒸馏以除去任何残余水分。将该反应混合物在 155℃搅拌 3.5 小时,用 EtOAc 稀释,过滤,吸收在硅胶上,通过急骤色谱法(10% EtOAc 在己烷中的混合物,硅胶)纯化,获得了 26 mg 无色油状物。C₁₅H₁₅F₃NO₂+H 的 MS 计算值: 356, 实测值: 356。将该中间体(26 mg, 0.073 mmol)在甲醇(2 mL)中的溶液用 15% NaOH 水溶液(2 mL)处理,在 50℃搅拌 0.5 小时。将该产物混合物用水(5 mL)稀释,用 EtOAc (5 mL)萃取 2 次,将合并的有机相用盐水(5 mL)洗涤,用 Na₂SO₄干燥,并浓缩,获得了 14 mg 无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.1-2.9 (bm, 6 H), 2.75 (bm, 1 H), 2.23 (bs, 1 H), 1.36 (d, $J=8$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 260, 实测值: 260.

实施例 50: (R, S) 7-甲氧基-1-甲基-8-五氟乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

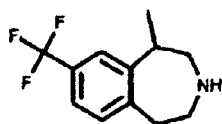


将 N-三氟甲基乙酰基-8-碘-7-甲氧基-1-甲基-1, 2, 4, 5-四氢-3H-3-苯并氮杂茛 (100 mg, 0.242 mmol) 在二甲基甲酰胺 (3 mL) 和甲苯 (1 mL) 中的溶液用五氟丙酸钠 (64 mg, 0.344 mmol)、碘化亚铜(I) (92 mg, 0.484 mmol) 处理, 将甲苯蒸馏以除去任何残余水分。将该反应混合物在 160℃ 搅拌 3.5 小时, 用 EtOAc 稀释, 过滤, 吸收在硅胶上, 通过急骤色谱法 (10% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 22 mg 无色油状物。 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{NO}_2+\text{H}$ 的 MS 计算值: 406, 实测值: 406。将该中间体 (22 mg, 0.054 mmol) 在甲醇 (2 mL) 中的溶液用 15% NaOH 水溶液 (2 mL) 处理, 在 50℃ 搅拌 0.5 小时。将该产物混合物用水 (5 mL) 稀释, 用 EtOAc (5 mL) 萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水 (5 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 14 mg 无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.1-2.9 (bm, 6 H), 2.76 (bm, 1 H), 2.37 (bs, 1 H), 1.35 (d, $J=8$ Hz, 3 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$ 的 MS 计算值: 310, 实测值: 310.

实施例 51: (R, S) 8-三氟甲基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛



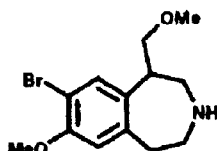
通过与实施例 26 中所述相同的一般方法, 由 4-三氟甲基苯乙胺获得了 (R, S) 8-三氟甲基-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛, 为无色油状物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) d

7.55 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.55-3.50 (m, 1H) 3.43-3.23 (m, 7 H), 3.13 (dd, J=16, 7 Hz, 1H), 3.0-2.91 (m, 2H), 1.36 (d, J=7 Hz, 3 H).

C₁₂H₁₄F₃N+H 的 MS 计算值: 230.19, 实测值: 230.4.

实施例 52: (R, S) 8-溴-1-甲氧基甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



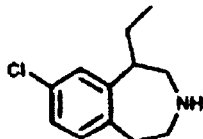
将 8-溴-1-羟基甲基-7-甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草 (0.075 g, 0.26 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中的溶液用 BOC₂O (0.062 g, 0.29 mmol) 处理, 在 20℃ 搅拌过夜。将产物吸收在硅胶上, 通过急骤色谱法 (33% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.034 g 澄清油状物。C₁₇H₁₄BrNO₄+H 的 MS 计算值: 386, 实测值: 386。将 BOC-保护的中间体溶解在二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 依次用过量的 NaH 和碘甲烷处理, 然后在 20℃ 搅拌 1 小时。将该反应混合物用水 (5 mL) 处理, 用 EtOAc (5 mL) 萃取 2 次, 将合并的有机相用盐水 (5 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了 0.019 g 澄清油状物。C₁₇H₁₄BrNO₄+H 的 MS 计算值: 400, 实测值: 400。将该 N-BOC 保护的甲基醚用 4 M HCl 的二氧杂环己烷溶液 (1 mL) 处理, 在 20℃ 搅拌 2 小时。蒸发, 获得了 0.009 g 所需产物, 为澄清油状物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) d 7.30 (s, 1

H), 6.92 (s, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H) 3.5-3.1 (m, 9 H).

C₁₃H₁₁BrNO₂+H 的 MS 计算值: 300, 实测值: 300.

实施例 53: (R, S) 8-氯-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂草



N-巴豆基, N-三氟乙酰基-2-碘-4-氯苯乙胺

将 N-三氟乙酰基-2-碘-4-氯苯乙胺 (6.2 g, 15.8 mmol) 在二甲基甲酰胺 (350 mL) 中的溶液依次用 K₂CO₃ (15.8 g, 114 mmol) 和巴豆基

溴(6.0 g, 44 mmol)处理, 将该混合物在 60℃ 搅拌 16 小时, 然后冷却至 20℃. 将该混合物用 EtOAc (350 mL) 稀释, 用水 (3 × 300 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩. 通过急骤色谱法 (5-15% EtOAc 在己烷中的混合物) 纯化, 获得了 2.5 g 澄清油状物. C₁₄H₁₄ClF₃INO+H 的 MS 计算值: 432, 实测值: 432.

N-三氟乙酰基-8-氯-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

将 N-巴豆基, N-三氟乙酰基-2-碘-4-氯苯乙胺 (2.5 g, 5.8 mmol) 在二甲基甲酰胺 (250 mL) 中的溶液用 KOAc (1.07 g, 10.9 mmol)、n-Bn₂Et₂NBr (1.33 g, 5.84 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.063 g, 0.28 mmol) 处理, 在 77℃ 搅拌过夜. 将该产物混合物冷却至 20℃, 过滤, 用水 (100 mL) 稀释, 用 EtOAc (3 × 100 mL) 萃取, 将合并的有机相用水 (100 mL)、盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩. 通过急骤色谱法 (2-20% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.339 g 澄清油状物. 将估计是双键异构体混合物的该产物溶解在甲醇 (50 mL) 中, 用 Et₃N (0.2 mL)、10% Pd/C (0.10 g) 处理, 在 100 psi 的氢气下搅拌 16 小时. 将该产物混合物过滤, 浓缩, 通过急骤色谱法 (5% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化, 获得了 0.20 g 白色固体. C₁₄H₁₅ClF₃NO+H 的 MS 计算值: 306, 实测值: 306.

8-氯-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛

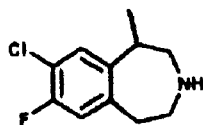
将 N-三氟乙酰基-8-氯-1-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛 (63 mg, 0.207 mmol) 在甲醇 (2 mL) 中的溶液用 15% NaOH 水溶液 (2 mL) 处理, 在 60℃ 搅拌 3.5 小时. 将该产物混合物浓缩, 用 CH₂Cl₂ (5 mL) 萃取 3 次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了 35 mg 澄清油状物.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.2

(m, 3 H), 3.3-3.0 (m, 7 H), 1.9-1.6 (m, 2 H), 0.91 (t, J=7 Hz, 3 H).

C₁₂H₁₆ClN+H 的 MS 计算值: 210, 实测值: 210.

实施例 54: (R, S) 8-氯-7-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛



N-三氟乙酰基-8-氯-7-氟-1-甲基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-3-苯并氮

杂草

将 N-三氟乙酰基-8-氟-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(2.5 g, 8.5 mmol) 在 1,2-二氯乙烷(15 mL) 中的溶液用 Selectfluor (3.9 g, 11 mmol)、三氟甲磺酸(8 mL, 90 mmol) 处理, 在 75℃ 搅拌 60 小时。将该产物混合物倒入水(200 mL) 中, 用 EtOAc (200 mL) 萃取, 将有机相用饱和 NaHCO₃ 水溶液(2 × 100 mL)、盐水(100 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩。通过急骤色谱法(6% EtOAc 在己烷中的混合物, 硅胶) 纯化该粗产物, 获得了 1.6 g 白色固体。
C₁₃H₁₂ClF₄NO+H 的 MS 计算值: 310, 实测值: 310。

8-氟-7-氟-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草

将 N-三氟乙酰基-8-氟-7-氟-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草(160 mg, 0.22 mmol) 在甲醇(3 mL) 中的溶液用 15% NaOH 水溶液(2 mL) 处理, 在 25℃ 搅拌 3.5 小时。将该产物混合物浓缩, 用 CH₂Cl₂ (5 mL) 萃取 3 次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了 93 mg 澄清油状物。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.11 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 3.05-2.95 (m, 3 H), 2.95-2.80 (m, 3H),

2.68 (m, 1 H), 2.38 (bm, 1 H), 1.31 (m, 3 H)。

C₁₁H₁₃ClF₂N+H 的 MS 计算值: 214, 实测值: 214。

实施例 55: 分离所选本发明化合物的对映体

将下列化合物分离成其各自的对映体, 其中使用具有 20 mm × 250 mm Chiralcel OD 手性柱的 Varian ProStar HPLC 系统, 用含有 0.2% 二乙胺的不同浓度的异丙醇(IPA) 在己烷中的混合物进行洗脱, 参见下表 1。在某些情况下, 分离是用中间体, 即三氟乙酰胺保护的胺进行的。

表 1

实施 例	对映体	游离胺形式 的保留时间 (分钟)	三氟乙酰胺 形式的保留 时间(分钟)	条件
1	1	21.9		5 % IPA 在己烷中的混合物
	2	24.5		10 mL/分钟
2	1	42		5 % IPA 在己烷中的混合物
	2	47		9 mL/分钟
3	1	20.8		5 % IPA 在己烷中的混合物
	2	24.2		10 mL/分钟
19	1	34.9		1 % IPA 在己烷中的混合物
	2	39.5		9 mL/分钟
26	1		23.8 ¹	5 % IPA 在己烷中的混合物
	2		29.2 ²	7 mL/分钟
37	1		23.8 ³	5 % IPA 在己烷中的混合物
	2		29.2 ⁴	7 mL/分钟
51	1		18.6 ⁵	1 % IPA 在己烷中的混合物
	2		21.4 ⁶	9 mL/分钟
53	1		13.7 ⁷	5 % IPA 在己烷中的混合物
	2		20.2 ⁸	10 mL/分钟

¹ 将分离的三氟乙酰胺对映体水解以生成化合物 26 的对映体 1。

² 将分离的三氟乙酰胺对映体水解以生成化合物 26 的对映体 2。

³ 将分离的三氟乙酰胺对映体水解,然后 N-甲基化以生成化合物 37 的对映体 1。

⁴ 将分离的三氟乙酰胺对映体水解,然后 N-甲基化以生成化合物 37 的对映体 2。

⁵ 将分离的三氟乙酰胺对映体水解以生成化合物 51 的对映体 1。

⁶ 将分离的三氟乙酰胺对映体水解以生成化合物 51 的对映体 2。

⁷ 将分离的三氟乙酰胺对映体水解以生成化合物 53 的对映体 1。

⁸ 将分离的三氟乙酰胺对映体水解以生成化合物 53 的对映体 2。

实施例 56

细胞内 IP3 累积测定

在 15 cm 无菌平皿中, 使用 25 μ l lipofectamine, 用或不用(对照)人 5-HT_{1c} 受体 DNA 将 HEK293 细胞转染. 然后将细胞在 37 $^{\circ}$ C/5% CO₂ 下培养 3-4 小时, 之后除去转染培养基, 用 100 μ l DMEM 代替. 将细胞铺在 100 cm 无菌平皿上. 第二天将细胞以 55K/0.2ml 的密度铺在 96 孔 PDL 微量滴定板中. 6 小时后, 使用在不含肌醇的 DMEM 中的 [³H] 肌醇 (0.25 uCi/孔) 来交换培养基, 并将微量滴定板在 37 $^{\circ}$ C/5% CO₂ 下培养过夜. 在接下来的一天, 抽吸各个孔, 向合适的孔中加入 200 μ l 含有受试化合物、10 μ M pargyline 和 10 mM LiCl 的 DMEM. 然后将微量滴定板在 37 $^{\circ}$ C/5% CO₂ 下培养 3 小时, 之后抽吸, 向每个孔中加入新鲜的冰冷停止溶液 (1 M KOH, 19 mM 硼酸钠, 3.8 mM EDTA). 将微量滴定板在冰上保持 5-10 分钟, 通过加入 200 μ l 新鲜的冰冷中和溶液 (7.5% HCl) 来中和培养孔. 然后将平板冷冻直至需要进一步处理. 将溶胞产物转移到 1.5 ml Eppendorf 管中, 加入 1 ml 氯仿/甲醇 (1:2) / 管. 将该溶液涡旋 15 秒, 把上层相施加到 Biorad AGI-X8™ 阴离子交换树脂 (100-200 目) 上. 首先, 用水以 1:1.25 W/V 洗涤树脂, 把 0.9 ml 上层相负载到柱上. 然后用 10 ml 5 mM 肌醇和 10 ml 5 mM 硼酸钠 / 60 mM 甲酸钠洗涤该柱. 用 2 ml 0.1 M 甲酸 / 1 M 甲酸铵将三磷酸肌醇洗脱到含有 10 ml 闪烁混合物的闪烁瓶中. 通过用 10 ml 0.1 M 甲酸 / 3 M 甲酸铵洗涤来使该柱再生, 用双蒸馏水洗涤 2 次, 在水中于 4 $^{\circ}$ C 贮藏.

几种代表性化合物在 IP 累积测定中的生物活性如下表 2 所示:

表 2

化合物 (实施例编号)	5-HT _{1c} (IC ₅₀) * IP 累积测定 (nM)
1	4.2
2	4.5
3	1.4
4	2.1
5	12.1
12	6.3
19	18
26	5.8
32	2.1

*报告的值是至少两个试验的平均值

大部分其它实施例的化合物测试至少一次, 并且它们在该 IP 累积测定中表现出的活性为约 1.4 nM - 5 nM。

实施例 57

在禁食大鼠中抑制食物摄取

在测试前, 给雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (250 - 350 g) 剥夺食物过夜。在剥夺食物之前, 称重动物, 根据体重分配到治疗组中以平衡各组。在测试当天, 在上午 9 点把动物放置在独立的笼子 (无褥草) 中, 让它们能自由获得水。在上午 10 点, 给动物注射受试化合物 (p. o.、i. p. 或 s. c.), 然后在给药后 60 分钟 (p. o.) 或 30 分钟 (i. p. 和 s. c.), 给动物在盘子中提供预先称重过的食物。通过在提供食物 1、2、4 和 6 小时后称重食物的重量来确定在不同时间点的食物摄取量。这样在 p. o. 试验中, 测定了注射后 2、3、5 和 7 小时的食物摄取量, 在 i. p. 和 s. c. 试验中, 测定了注射后 1.5、2.5、4.5 和 6.5 小时的食物摄取量。

附图 1 A - G 图示说明了 7 种不同的本发明化合物对禁食大鼠摄取食物的影响。所有化合物都以依赖于剂量的方式抑制了食物摄取。该作用都是在提供食物 1 小时后最显著。在提供食物 6 小时后, 相对于用载体治疗的对照组, 某些化合物 (附图 1A、1C 和 1E) 保持对食物摄取的抑制作用。结果还显示, 对于包括 p. o. 在内的所有给药途径, 化

合物都有效。

在本说明书中提及或参阅的每一专利、专利申请、印刷出版物以及其它出版文件均全文引入本文以供参考。

本领域技术人员应当理解，可对本发明优选的实施方案作许多改变和更改，并且这样的改变和更改可在不背离本发明实质的情况下作出。本申请的权利要求书包括所有这样的在本发明实质和范围内的等同变型。

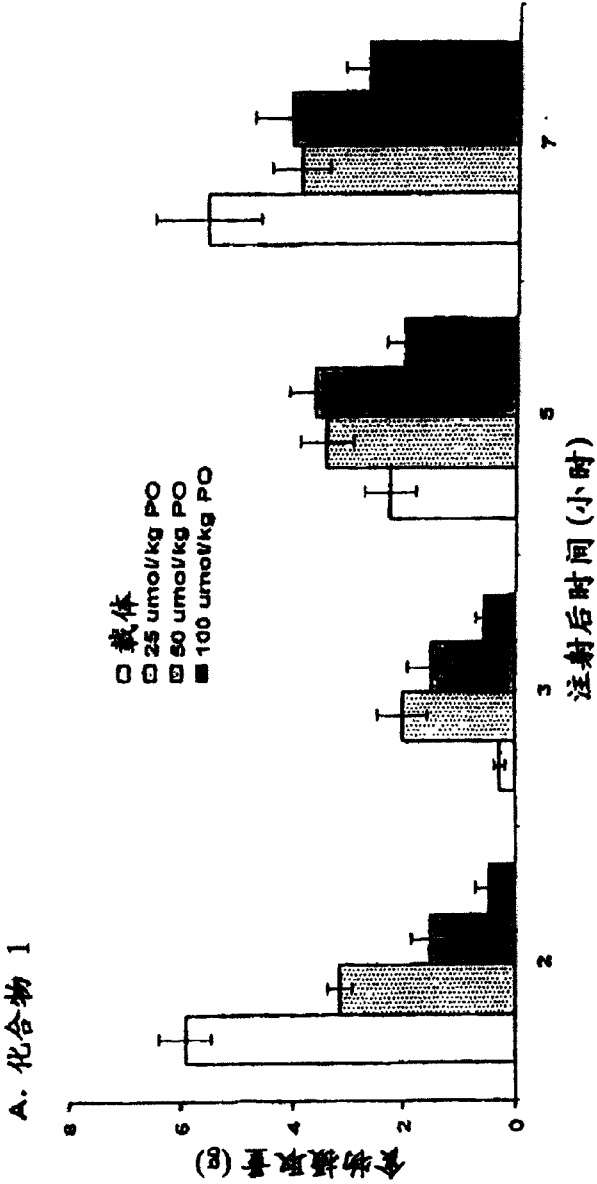


图 1A

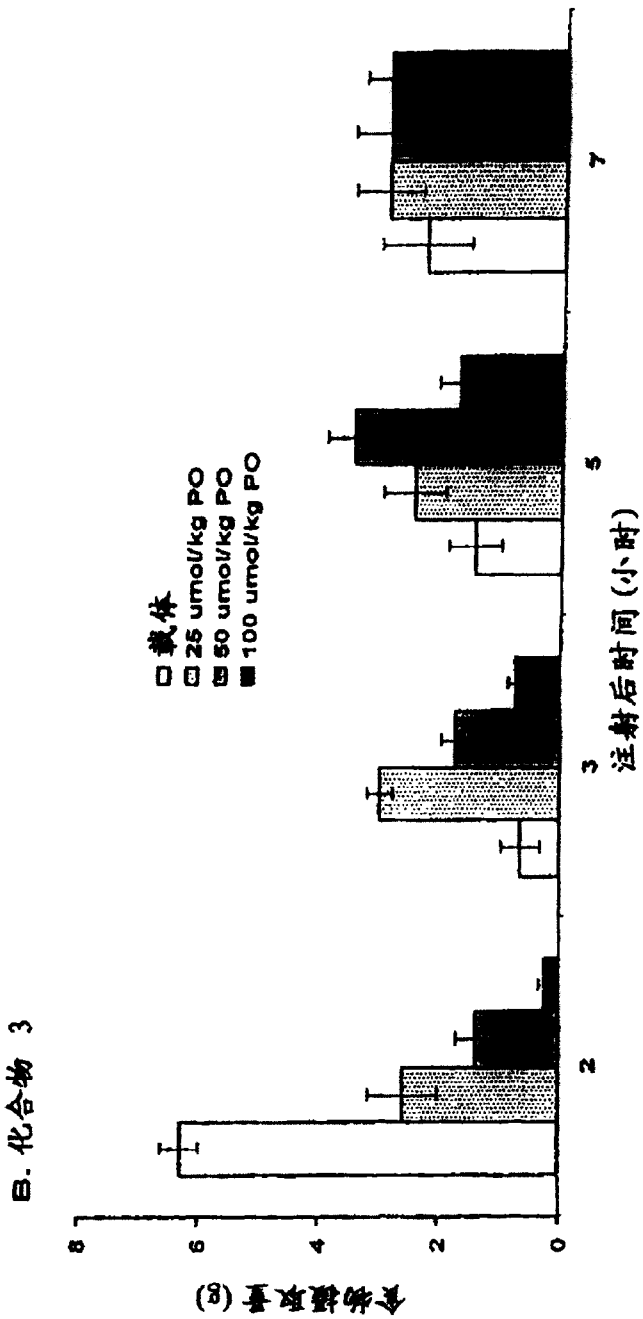


图 1B

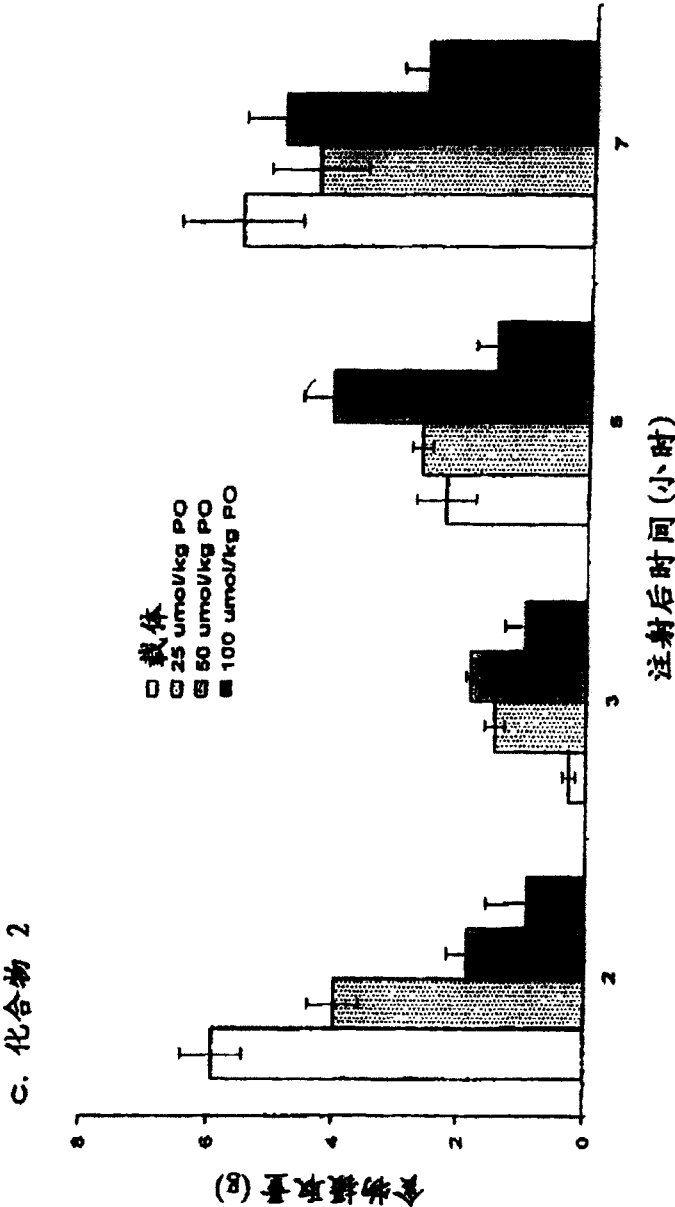


图 1C

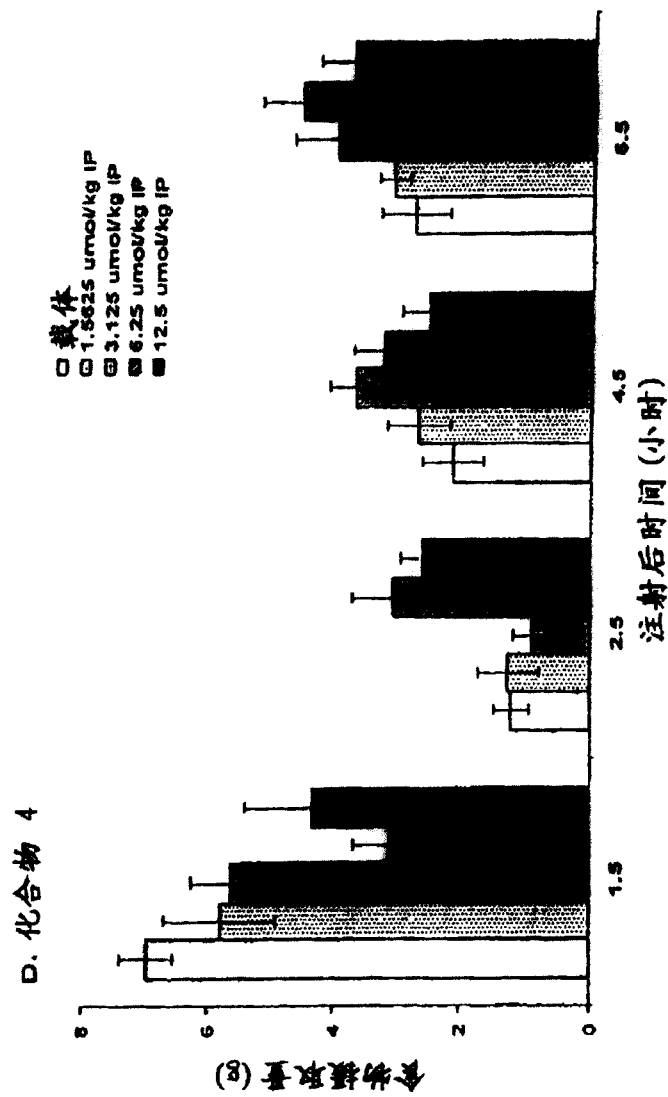


图 1D

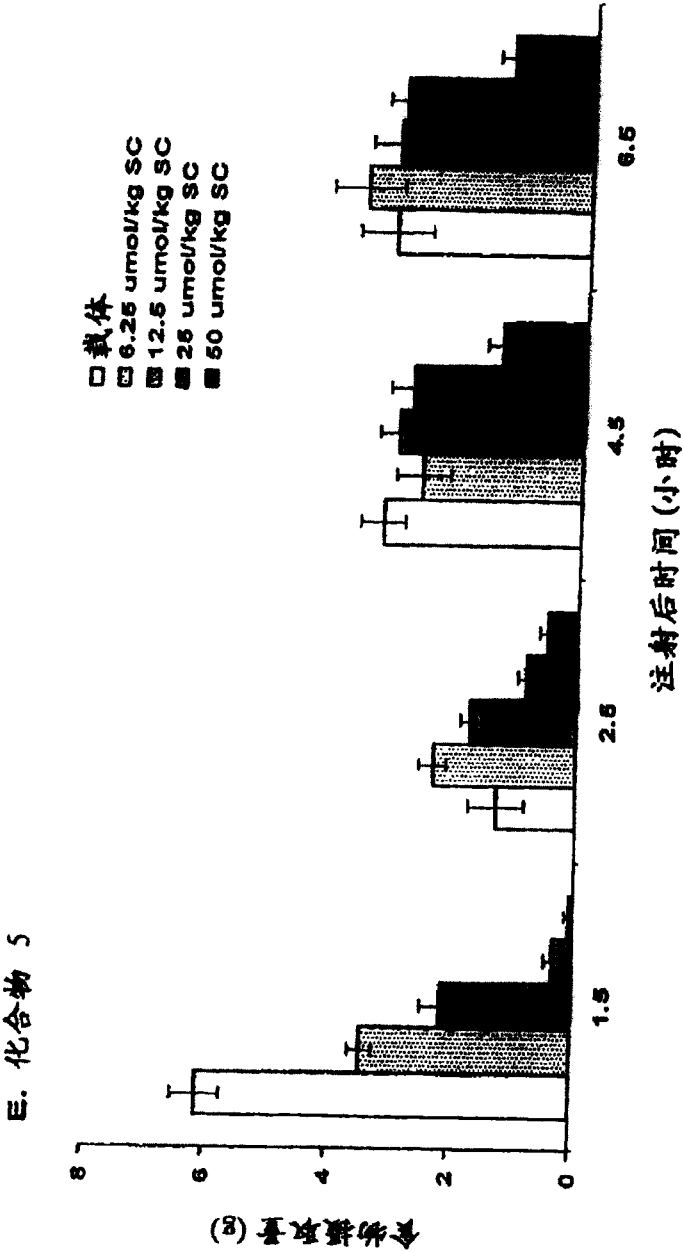
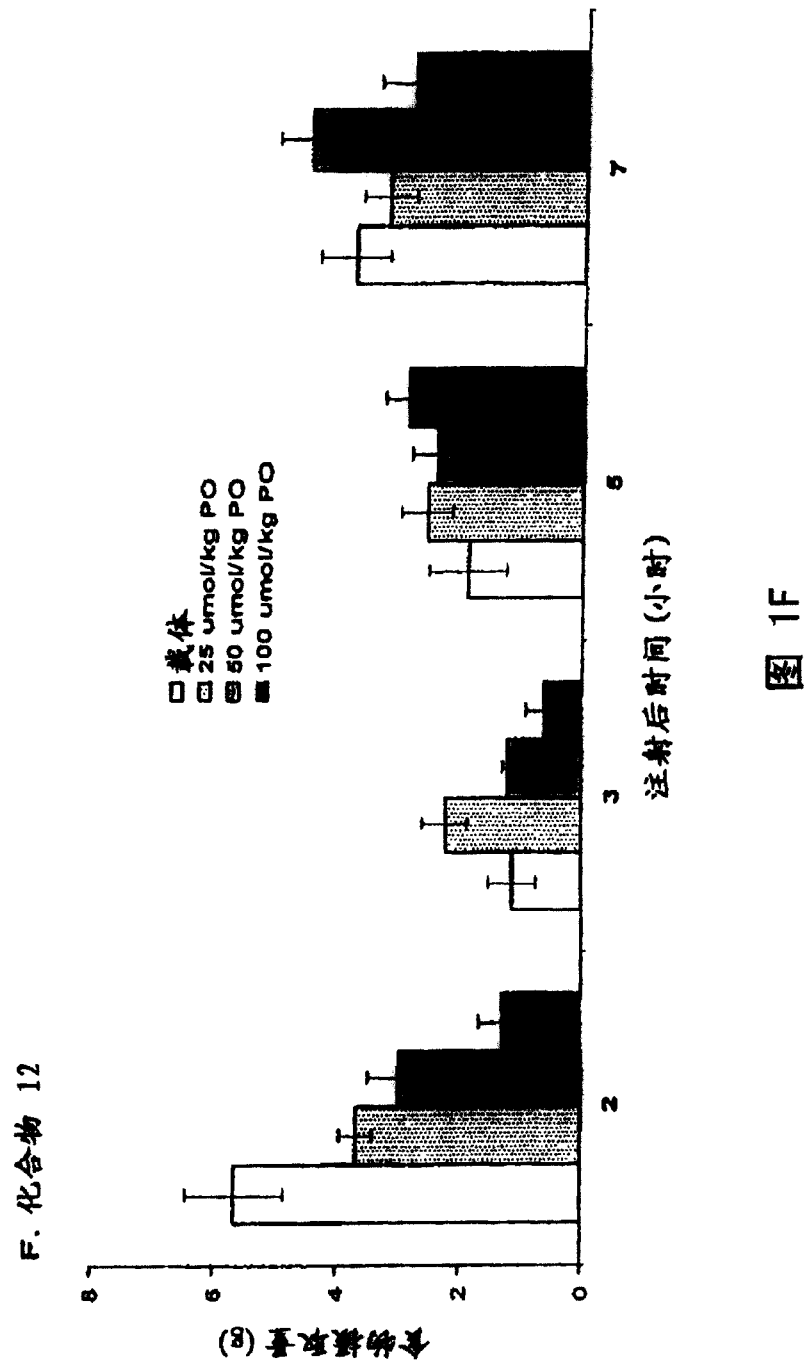


图 1E



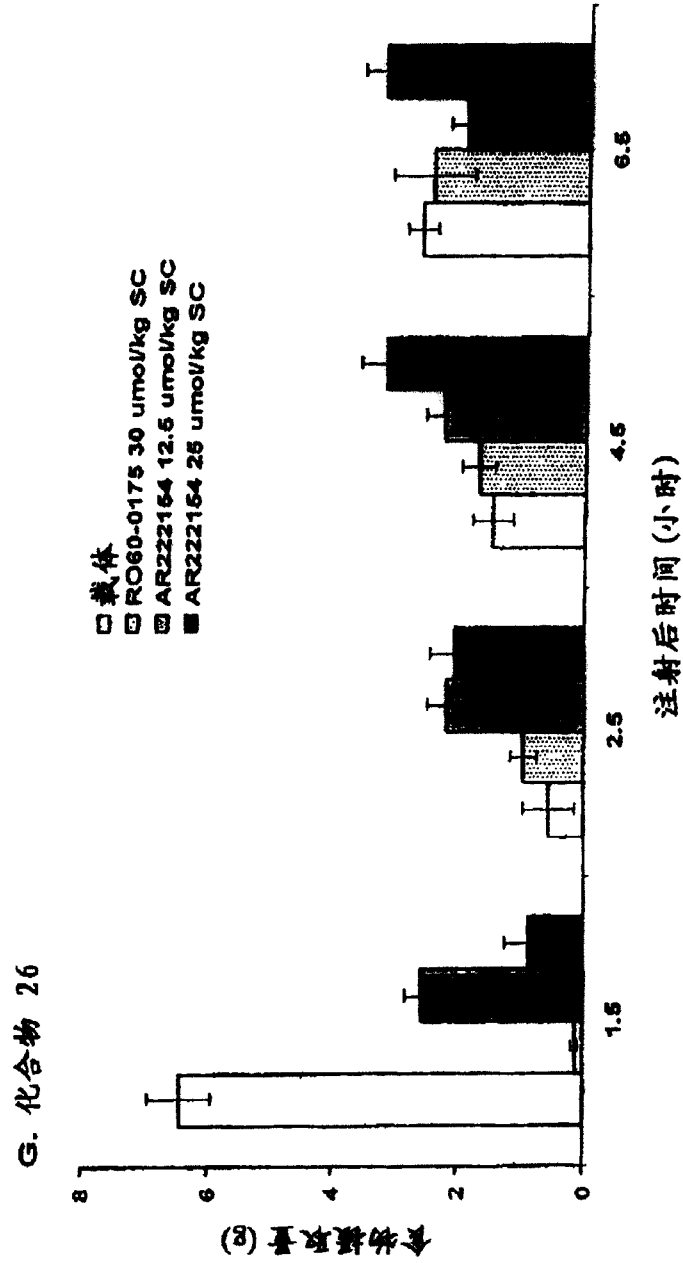


图 1G