

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D498/06



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00810457.3

A61K 31/5383 A61P 25/24

A61P 25/18

/(C07D498/06,265:00,
209:00)

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1165539C

[22] 申请日 2000.7.20 [21] 申请号 00810457.3

[30] 优先权

[32] 1999.7.28 [33] US [31] 60/146,013

[86] 国际申请 PCT/US2000/019532 2000.7.20

[87] 国际公布 WO2001/009142 英 2001.2.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.16

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 R·E·坦布林克

审查员 刘元霞

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

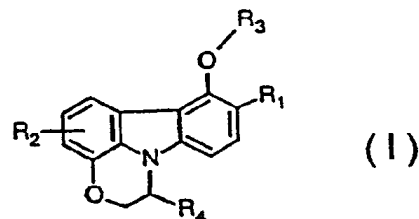
代理人 杜京英

权利要求书 7 页 说明书 61 页

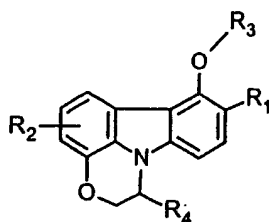
[54] 发明名称 用于治疗中枢神经系统疾病的噁嗪
并咪唑

[57] 摘要

本发明提供了具有环结合位置 8(C-8) 和位置 9(N-9) 的噁嗪并咪唑衍生物, 更具体地说, 本发明提供了下式(I)的化合物, 其中 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 本文所述。这些化合物为 5-HT 配体, 可用于治疗希望调节 5-HT 活性的疾病。



1. 下式 I 的化合物或其可药用盐



I

其中

R_1 为

- (a) H, 或
- (b) 卤素;

R_2 为

- (a) H, 或
- (b) C_{1-6} 烷基;

R_3 为

- (a) $-(CH_2)_m-NR_8R_9$;

R_4 为

- (a) 芳基, 其中芳基为苯基;

R_8 和 R_9 独立地为

- (a) H,
- (b) C_{1-6} 烷基,
- (c) 被-OH 取代的 C_{2-4} 烷基,
- (d) -CHO, 条件是 R_8 和 R_9 中仅有一个为 CHO, 另一个为氢,

(e) R_8 和 R_9 同与它们连接的氮一起形成五、六或七元杂环, 其中所述杂环任选具有一至两个另外的选自氧、硫和 N(Y) 的杂原子;

Y 为不存在或为 R_{14} ;

R_{14} 为

- (a) H,
- (b) C₁₋₆ 烷基, 或
- (c) -COOR₇;

R₇ 为

- (a) H,或
 - (b) C₁₋₆ 烷基;
- 并且 m 为 2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R₁ 为 H 或 Cl.
3. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R₁ 为 H.
4. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R₁ 为 Cl.
5. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R₂ 为 H 或 C₁₋₄ 烷基.
6. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R₂ 为 H.
7. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R₂ 为 CH₃.
8. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R₃ 为 (CH₂)₂-NR₈R₉, 其中 R₈ 和 R₉ 独立地为:
 - (a) H,
 - (b) C₁₋₄ 烷基,
 - (c) 被-OH 取代的 C₂₋₄ 烷基,
 - (d) CHO, 条件是 R₈ 和 R₉ 中仅有一个为 CHO, 另一个为氢,
 - (e) R₈ 和 R₉ 同与它们相连的氮一起形成:
哌啶, 吡咯烷, 吗啉, 硫代吗啉, 或哌嗪, 其中氮原子之一被下述

基团取代: H、C₁₋₄烷基或 CO₂C₁₋₄烷基。

9. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R₃ 为 -(CH₂)₂-NR₈R₉, 其中 R₈和 R₉彼此独立地为 H、甲基、乙基、羟乙基、异丙基, 或者 R₈和 R₉同与它们相连的氮一起形成 1-哌嗪基、4-甲基-1-哌嗪基、4-叔丁基-1-哌嗪甲酸酯、4-吗啉基、1-哌啶基、1-吡咯烷或 CHO, 条件是 R₈和 R₉中仅有一个为 CHO, 另一个为氢。

10. 根据权利要求 3 的化合物或其可药用盐, 其中 R₂为 H 或 CH₃。

11. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 所述化合物选自:

- a) (S)-(+)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺,
- b) (R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺,
- c) N,N-二乙基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- d) [(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺,
- e) N-异丙基-N-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}胺,
- f) N-乙基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- g) 2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基甲酰胺,
- h) N-甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- i) 2-[(8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- j) 2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- k) N-乙基-2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- l) 4-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}-1-

·哌嗪甲酸叔丁酯,

- m) 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基 2-(1-哌嗪基)乙基醚,
- n) 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚,
- o) 2-(4-吗啉基)乙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚,
- p) 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基 2-(1-哌啶基)乙基醚,
- q) 2-({2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}氨基)-1-乙醇,
- r) N,N-二甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- s) 2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- t) N,N-二乙基-N-{4-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]丁基}-胺,
- u) N,N-二乙基-N-{3-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]丙基}胺,
- v) [(2-[(1R)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基]氧基)乙基)氨基]乙醇, 或其可药用盐。

12. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐, 所述化合物选自:

- a) (R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺,
- b) (R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺甲磺酸盐,
- c) [(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺,
- d) [(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺甲磺酸盐,
- e) N-甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- f) N-甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺马来酸盐,

- g) 2-[(8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺甲磺酸盐,
- h) 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚, 或
- i) 2-({2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}氧基)-1-乙醇。

13. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 所述化合物选自:

- a) (R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺,
- b) (R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺甲磺酸盐,
- c) N-甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺, 或
- d) N-甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺马来酸盐。

14. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 所述化合物选自:

- a) (R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺, 或
- b) (R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺甲磺酸盐。

15. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗涉及 5-HT 受体及希望调节 5-HT 功能的哺乳动物疾病或病症的药物中的应用。

16. 权利要求 15 的应用, 其中所述受体为 5-HT₆ 受体。

17. 权利要求 15 的应用, 其中所述疾病或病症为焦虑症、抑郁症、精神分裂症、与应激反应相关的疾病、恐慌障碍、恐怖症、强迫症、创

伤后应激综合征、免疫系统抑郁症、精神病、妄想痴呆、躁狂症、惊厥性疾病、人格障碍、偏头痛、药物成瘾、酒精中毒、肥胖症、进食障碍或睡眠障碍。

18. 权利要求 15 的应用，其中所述疾病或病症为精神分裂症的精神病性、情感性、植物性和精神运动症状和其它抗精神病药的锥体外副作用。

19. 权利要求 15 的应用，其中所述疾病为焦虑症、肥胖症、抑郁症或与应激反应相关的疾病。

20. 权利要求 15 的应用，其中涉及 5-HT 受体及希望调节 5-HT 功能并且所述疾病选自肥胖症、抑郁症、精神分裂症、精神分裂症型障碍、分裂情感性障碍、妄想障碍、与应激反应相关的疾病、恐慌障碍、恐怖症、强迫症、创伤后应激综合征、免疫系统抑郁症、应激反应引起的泌尿、胃肠或心血管系统的问题、神经变性机能紊乱、孤独症、化学疗法引起的呕吐、高血压、偏头痛、丛集性头痛、哺乳动物性功能障碍、上瘾病症和戒断综合征、适应性障碍、与年龄相关的认知和精神障碍、神经性厌食、情感淡漠、由于普通医疗条件引起的注意力缺陷疾病、注意缺陷多动症、行为障碍、双相性精神障碍、神经性贪食症、慢性疲乏综合征、品行障碍、循环性情感障碍、心境恶劣障碍、纤维肌痛和其它躯体型障碍、广泛性焦虑症、吸入障碍、中毒性疾病、运动障碍、对立违抗障碍、周围神经病、创伤后精神紧张性障碍、月经前焦虑障碍、精神障碍、心境障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、特定性发育障碍、激动障碍、选择性 5-羟色胺再摄取抑制、“筋疲力尽”综合征或图雷特综合征。

21. 权利要求 15 的应用，其中所述的化合物通过直肠给药、局部给药、鼻内给药或口服给药、舌下给药、透皮给药或非肠道给药。

22. 权利要求 15 的应用, 其中所述的化合物的给药量为 0.01 至 150 mg/kg 所述哺乳动物体重/天。

23. 权利要求 22 的应用, 其中所述的化合物的给药量为 0.1 至 50 mg/kg 所述哺乳动物体重/天。

24. 权利要求 23 的应用, 其中所述的化合物的给药量为 1 至 30 mg/kg 所述哺乳动物体重/天。

25. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗其中希望调节 5-HT 受体功能的药物中的应用。

用于治疗中枢神经系统疾病的噁嗪并吡啶

发明领域

本发明提供了具有环结合位置 8(C-8)和位置 9(N-9)的噁嗪并吡啶衍生物,更具体地说,本发明提供了下式(I)的化合物。这些化合物为 5-HT 配体,可用于治疗希望调节 5-HT 活性的疾病。

发明背景

许多中枢神经系统疾病受肾上腺素能、多巴胺能和含血清素的神经过质系统的影响。例如,5-羟色胺会与许多源于中枢神经系统的疾病和病症有关。这些疾病和病症包括与睡眠、饮食、感知疼痛、调节体温、调节血压、抑郁、焦虑、精神分裂症和其它身体状态相关的疾病和病症。R. W. Fuller, 含血清素的传递生物学(Biology of Serotonergic Transmission), 221 (1982); D. J. Boullin, 心理异常中的 5-羟色胺(Serotonin in Mental Abnormalities) 1: 316 (1978); J. Barchas 等, 5-羟色胺和行为(Serotonin and Behavior), (1973)。5-羟色胺也在外周系统如胃肠系统中起重要作用,在此,已发现介导了各种有收缩性的、分泌的和电生理学的作用。

5-羟色胺在身体内的广泛分布导致对影响血清素系统的药物有很大的兴趣。具体说来,受体特异性激动剂和拮抗剂有益于治疗各种疾病,包括焦虑症,抑郁症,高血压,偏头痛,肥胖症,强迫性疾病,精神分裂症,孤独症,神经变性疾病(例如早老性痴呆,帕金森氏综合征和杭廷顿氏舞蹈病)和化学疗法引起的呕吐。M. D. Gershon 等, 5-羟色胺的外周作用(The Peripheral Actions of 5-hydroxytryptamine), 246 (1989); P. R. Saxena 等, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 15: Supplement 7 (1990)。

5-羟色胺受体(5-HT₁₋₇)的主要类别包含 14-18 种不同的受体,它

们已被正式分类。参见 Glennon 等, Neuroscience and Behavioral Reviews, 1990, 14, 35; 和 D. Hoyer, 等 Pharmacol. Rev. 1994, 46, 157-203。近年来发现的有关亚型识别、分布、结构和功能的信息表明, 有可能识别新的亚型特异性试剂, 其具有改善的治疗特性(例如副作用小)。

例如, 5-HT₆ 受体在 1993 年得到确认(Monsma 等 Mol. Pharmacol. 1993, 43, 320-327 和 Ruat, M. 等 Biochem. Biophys. Res. Com. 1993, 193, 269-276)。几种抗抑郁剂和非典型的抗精神病药与 5-HT₆ 受体以高亲和力结合, 这种结合可能是它们活性特性的一个因素(Roth 等 J. Pharm. Exp. Therapeut. 1994, 268, 1403 - 1410; Sleight 等 Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 1217-1224; Bourson 等 Brit. J. Pharm. 1998, 125, 1562-1566; Boess 等 Mol. Pharmacol. 1998, 54, 577-583; Sleight 等 Brit. J. Pharmacol. 1998, 124, 556-562)。此外, 5-HT₆ 受体还与普遍性应激反应和焦虑状态有关 (Yoshioka 等, Life Sciences 1998, 17/18, 1473-1477)。这些研究和观察表明, 拮抗 5-HT₆ 受体的化合物将可用于治疗中枢神经系统疾病。

本发明的化合物为 5-HT 配体(例如受体-特异性激动剂或拮抗剂)。因此, 它们可用于治疗希望调节 5-HT 活性的疾病。具体而言, 本发明的化合物可用于治疗精神病, 妄想痴呆, 精神病性抑郁症, 躁狂症, 精神分裂症, 精神分裂症型障碍, 焦虑, 偏头痛, 药物成瘾, 惊厥性疾病, 人格障碍, 创伤后应激综合征, 酒精中毒, 恐慌发作, 强迫症, 进食障碍和睡眠障碍。本发明的化合物也可用于治疗精神分裂症的精神病性、情感性、植物性和精神运动性症状和其它抗精神病药物的锥体外运动副作用。后一种作用将允许使用高剂量的抗精神病药物, 因此, 可获得较大的抗精神病效果, 从而减少副作用。本发明的化合物也可用于调节饮食行为, 因而可用于治疗体重过重和相关的发病率和死亡率。

发明公开

W097/45427 公开了具有高选择性环状 GMP-磷酸二酯酶抑制作用的吡啶并呿唑衍生物。

W095/11245 公开了对肠 5-HT₃ 受体具有选择性拮抗作用的四环吡啶衍生物，强用于预防或治疗消化道疾病，如肠易激综合征和腹泻。

文献 SU-256776-S、SU-252342-S 和 SU-255278-S 公开了 1,2 二氢吡啶并呿唑，用作合成生物活性化合物的中间体。

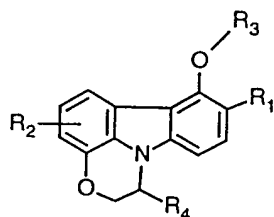
EP 377238 公开了对 5-HT 受体具有拮抗作用的成环的吡啶并 [3,2-c] 内酰胺衍生物。该化合物可以用于治疗胃肠系统疾病、中枢神经系统疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病和用于缓减或预防由于滥用药物引起的脱瘾症状。

EP 344015 公开了用于治疗精神病、焦虑症、恶心和呕吐的四环酮，其中环己酮环体系与吡啶体系稠合。

EP 297651 公开了用作 5-羟色胺受体拮抗剂的四环酮，其中环己酮环体系与吡啶体系连接。

发明概述

本发明提供了下式 I 的化合物或其可药用盐



I

其中

R₁ 为

- (a) H,
- (b) 卤素, 或
- (c) C₁₋₆ 烷基;

R₂ 为

- (a) H,
- (b) 卤素,
- (c) $-\text{OH}$,
- (d) $-\text{CN}$,
- (e) $-\text{CF}_3$,
- (f) $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基,
- (g) C_{1-6} 烷基,
- (h) C_{3-6} 环烷基,
- (i) $-\text{NR}_5\text{R}_6$,
- (k) $-\text{CONR}_5\text{R}_6$,
- (k) $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$,
- (l) $-\text{COOR}_7$, 或

(m) 苯基, 其可任选被下述基团取代: 卤素、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基或 C_{1-6} 烷基;

R_3 为

(a) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_8\text{R}_9$, 其中 $-(\text{CH}_2)_n-$ 链可被一个或两个 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代;

R_4 为

- (a) 芳基, 或
- (b) 杂芳基;

芳基为苯基或萘基, 任选被一个或多个 R_{10} 取代;

杂芳基为五或六元单环芳环基团, 其具有一个或两个选自氧、硫和 $\text{N}(\text{X})$ 的杂原子, 或为九或十元邻位稠合的二环芳环基团, 其具有一个、两个或三个选自氧、硫和 $\text{N}(\text{X})$ 的杂原子; 其中 X 为不存在、 H 或 C_{1-4} 烷基; 其中杂芳基的碳原子可被一个或多个 R_{10} 取代;

R_5 和 R_6 独立地为

- (a) H,
- (b) C_{1-6} 烷基, 或
- (c) C_{3-6} 环烷基;

R_7 为

- (a) C_{1-6} 烷基, 或
- (b) $(C_{1-3}$ 烷基)-苯基, 其中苯基可被 R_{10} 取代;

R_8 和 R_9 独立地为

- (a) H,
- (b) C_{1-6} 烷基,
- (c) C_{3-6} 环烷基,
- (a) 取代的 C_{2-4} 烷基, 取代基为 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)-

$NR_{11}R_{12}$ 或 $-CO_2R_5$,

- (e) $-CHO$, 条件是 R_8 和 R_9 中仅有一个为 CHO , 另一个为氢,
- (f) $-(CH_2)_m$ -苯基, 其中苯基可被卤素取代, 或
- (g) R_8 和 R_9 同与它们连接的氮一起形成五、六或七元杂环, 其中所述杂环可任选具有一至两个另外的选自氧、硫和 $N(Y)$ 的杂原子, 并且其中所述杂环的碳原子任选被一个或两个 R_{13} 取代;

Y 不存在或为 R_{14} ;

R_{10} 为

- (a) 卤素,
- (b) $-OH$,
- (c) $-CN$,
- (d) $-CF_3$,
- (e) $-O(C_{1-6})$ 烷基,
- (f) C_{1-6} 烷基,
- (g) C_{3-6} 环烷基,
- (h) $-NR_5R_6$,
- (i) $-CONR_5R_6$,
- (j) $-SO_2NR_5R_6$,
- (k) $-COOR_7$, 或

(1) 苯基, 其任选被下述基团取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 烷基) 或 C_{1-6} 烷基;

R_{11} 和 R_{12} 独立地为

- (a) H, 或
- (b) C_{1-4} 烷基;

R_{13} 为

- (a) C_{1-6} 烷基,
- (b) C_{3-6} 环烷基,
- (c) 取代的 C_{2-4} 烷基, 取代基为 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})-$

$NR_{10}R_{11}$ 或 $-CO_2R_5$,

- (d) $-OH$, 或
- (e) 氧代 ($=O$);

R_{14} 为

- (a) H,
- (b) C_{1-6} 烷基,
- (c) C_{3-6} 环烷基,
- (d) 取代的 C_{2-4} 烷基, 取代基为 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})-$
基) $-NR_{10}R_{11}$ 或 $-CO_2R_5$,
- (e) $-COOR_7$,
- (f) $-OH$, 或
- (g) 氧代 ($=O$);

并且, m 为 2、3 或 4。

本发明还提供了一种药物组合物, 其包含式 I 的化合物或其可药用盐和可药用载体。在优选的实施方案中, 组合物优选包含治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用盐。

本发明还提供了一种治疗涉及 5-HT 受体及希望调节 5-HT 功能的哺乳动物疾病或病症的方法, 包括将治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用盐给药于哺乳动物。

本发明还提供了一种治疗涉及 5-HT₆ 受体及希望调节 5-HT₆ 功能的哺乳动物疾病或病症的方法, 包括将治疗有效量的式 III 的化合物或

其可药用盐给药于哺乳动物。

本发明还提供了一种治疗或预防中枢神经系统疾病或病症的方法，包括将治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用盐给药于哺乳动物。式 I 的化合物对其具有活性的疾病或病症包括但不限于：肥胖症、抑郁症、精神分裂症、精神分裂症型障碍、分裂情感性障碍、妄想障碍、与应激反应相关（stress-related）的疾病（例如一般性焦虑障碍）、恐慌障碍、恐怖症、强迫症、创伤后应激（post-traumatic-stress）综合征、免疫系统抑郁症、应激反应（stress-induced）引起的泌尿、胃肠或心血管系统的问题（例如应激反应失禁）、神经变性机能紊乱、孤独症、化学疗法引起的呕吐、高血压、偏头痛、丛集性头痛、哺乳动物（例如人）性功能障碍、上瘾病症和戒断综合征、适应性障碍、与年龄相关的认知和精神障碍、神经性厌食、情感淡漠、由于普通医疗条件引起的药物注意力缺陷疾病、注意缺陷多动症、行为障碍（包括与认知减弱有关疾病中的激动（例如，痴呆、精神发育迟缓或谵妄））、双相性精神障碍、神经性贪食症、慢性疲乏综合征、品行障碍、循环性情感障碍、心境障碍、纤维肌痛和其它躯体型障碍、广泛性焦虑症、吸入障碍、中毒性疾病、运动障碍（例如，杭廷顿氏舞蹈病或迟发性运动障碍）、对立违抗障碍、周围神经病、创伤后精神紧张性障碍、月经前焦虑障碍、精神障碍（短期和长期障碍、由于医疗条件引起的精神障碍、精神障碍 NOS）、心境障碍（带有精神病特征的重性抑郁或双相性精神障碍）、季节性情感障碍、睡眠障碍、特定性发育障碍、激动障碍、选择性 5-羟色胺再摄取抑制（SSRI）、“筋疲力尽（poop out）”综合征或抽搐障碍（例如，图雷特综合征）。

本发明还提供了一种治疗焦虑、抑郁或应激相关性疾病的方法，包括将治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐给药于哺乳动物。

本发明还提供了式 I 化合物或其可药用盐在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途。

本发明还提供了调节 5-HT 受体功能的方法，包括使受体与有效抑制量的式 I 化合物或其可药用盐进行接触（体外或体内）。

本发明还提供了用于制备式 I 化合物的新的中间体和制备方法。

发明详述

本发明的化合物通常按照 IUPAC 或 CAS 命名系统命名。可采用本领域技术人员公知的简写方式(例如“Ph”代表苯基,“Me”代表甲基,“Et”代表乙基,“h”代表小时和“rt”代表室温)。

各种含烃部分的碳原子数由标明在该部分中碳原子的最小和最大数的前缀表示,即,前缀 C_{i-j} 是指从整数“i”至整数“j”碳原子的部分,包括端值。因此,例如 C_{1-7} 烷基是指具有 1-7 个碳原子的烷基,包括 1 和 7 个碳原子。

在下面对基团、取代基和范围的具体和优选的数值仅是说明性的;并不排除在基团和取代基限定范围内的其它定义的值或其它值。

采用以下的定义,除非另有说明。

卤素是氟、氯、溴或碘。

烷基是指直链或支链的基团;但提到单个的基团如“丙基”时仅包括直链基团,支链的异构体如“异丙基”具体指出。具体而言, C_{1-7} 烷基可以为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、3-戊基或己基。

C_{3-6} 环烷基是指具有 3-6 个碳原子的环烷基。具体而言, C_{3-6} 环烷基可以为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

芳基是指苯基或萘基。任选地,芳基可被下述基团取代:一个或多个卤素、OH、CN、 CF_3 、 $O(C_{1-6})$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 NR_5R_6 、 $CONR_5R_6$ 、 $SO_2NR_5R_6$ 、 $COOR_7$ 或苯基,而其中的苯基又可被下述基团取代:卤素、OH、 $O(C_{1-4})$ 烷基或 C_{1-6} 烷基。

杂芳基是指 5 或 6 元单环芳环基团,其具有一个或两个选自氧、硫和 N(X) 的杂原子,或 9 或 10 元邻位稠合的二环芳香环基团,其具有一个、两个或三个选自氧、硫和 N(X) 的杂原子;其中 X 为不存在、H 或 C_{1-4} 烷基;其中杂芳基的碳原子可被下述基团取代:一个或多个卤素、OH、CN、 CF_3 、 $O(C_{1-6})$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 NR_5R_6 、 $CONR_5R_6$ 、

$\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 COOR_7 或苯基，而其中的苯基又可被下述基团取代：卤素、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基或 C_{1-6} 烷基。具体说来，杂芳基可以为吡啶基、噻吩、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、咪唑基或噻唑。

可药用盐是指可用于给药本发明化合物的酸加成盐，包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐等。特别是，可药用盐可以为马来酸盐、甲磺酸盐等。

哺乳动物包括人和动物。

R_1 优选包括 H 、卤素或 C_{1-6} 烷基。

R_1 优选包括 H 或氯。

R_2 优选包括 H 、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{COOR}_7$ 或苯基，其可被下述基团取代：卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基或 C_{1-6} 烷基；其中， R_5 和 R_6 为 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；其中 R_7 为 C_{1-6} 烷基，或 $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)-苯基，其中苯基可被 R_2 取代。

R_2 优选包括 H 、卤素或 C_{1-6} 烷基。

R_2 优选包括 H 、氯、氟或甲基。

R_2 优选包括 H 或甲基。

R_3 优选包括 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_8\text{R}_9$ ，其中 $-(\text{CH}_2)_n-$ 链可被下述基团取代：一个或多个 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；其中 R_8 和 R_9 独立地为 H 、 C_{3-6} 环烷基，被 OH 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)- $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}_5$ 取代的 C_{2-4} 烷基、 $-\text{CHO}$ (条件是 R_8 和 R_9 中仅有一个为 $-\text{CHO}$ ，另一个为氢)， $-(\text{CH}_2)_n$ -苯基，其中苯基可被卤素取代，或 R_8 和 R_9 同与它们相连的氮一起形成 5、6 或 7 元杂环，其中所述杂环任选具有一个或两个另外的杂原子，杂原子选自氧、硫和 $\text{N}(\text{Y})$ ，其中杂环的碳原子可任选被一个或两个 R_{13} 取代；其中 Y 不存在或为 R_{14} ；其中 R_{10} 和 R_{11} 彼此独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基； R_{13} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)- $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}_5$ 取代的 C_{2-4} 烷基、 $-\text{OH}$ 或氧代 ($=\text{O}$)； R_{14} 为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环

烷基、被-OH、-O(C₁₋₄烷基)、-O(C₁₋₄烷基)-NR₁₀R₁₁或-CO₂R₅取代的C₂₋₄烷基、-COOR₇、-OH或氧代(=O)。

R₃优选包括-(CH₂)₂-NR₈R₉，其中R₈和R₉独立地为H、C₁₋₄烷基、被-OH取代的C₂₋₄烷基、-CHO(条件为R₈和R₉中仅一个为-CHO，另一个为氢)，或R₈和R₉同与它们相连的氮形成哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基或氮杂环丁烷基，其中在哌嗪基环上的氮原子之一被下述基团取代：H、C₁₋₄烷基或-CO₂(C₁₋₄烷基)。

R₃优选包括-(CH₂)₂-NR₈R₉，其中R₈和R₉彼此独立地为H、甲基、乙基、乙醇(ethanol)、异丙基，或R₈和R₉同与它们相连的氮一起形成1-哌嗪基、4-甲基-1-哌嗪基、4-叔丁基-1-哌嗪基甲酸酯(4-tert-butyl-1-piperazine carboxylate)、4-吗啉基、1-哌啶基、1-吡咯烷或-CHO，条件是R₈和R₉中仅有一个为-CHO，另一个为氢。

R₄优选包括芳基，其中芳基如前定义。

R₄优选包括取代或未取代的苯基。

R₄优选包括杂芳基。

R₄优选包括吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、噻吩基、呋喃基或吡咯基。

R₄优选为苯基。

本发明的实例包括：

- a) (S)-(+)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺，
- b) (R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺，
- c) N,N-二乙基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺，
- d) [(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺，
- e) N-异丙基-N-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}胺，

- f) N-乙基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- g) 2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基甲酰胺,
- h) N-甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- i) 2-[(8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- j) 2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- k) N-乙基-2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- l) 4-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}-1-哌嗪甲酸叔丁酯,
- m) 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基 2-(1-哌嗪基)乙基醚,
- n) 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚,
- o) 2-(4-吗啉基)乙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚,
- p) 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基 2-(1-哌啶基)乙基醚,
- q) 2-({2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}氨基)-1-乙醇,
- r) N,N-二甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- s) 2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,
- t) N,N-二乙基-N-{4-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙基}

- 唑-7-基)氧基]丁基}-胺,
- u) N,N-二乙基-N-{3-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑-7-基)氧基]丙基}胺,
- v) [(2-{[(1R)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑-7-基]氧基}乙基)氨基]乙醇, 或其可药用盐。

本领域的技术人员可以理解, 本发明的化合物包含手性中心, 因此, 它们可以旋光形式或外消旋形式分离。某些化合物可显示出多晶现象。可以理解, 本发明包括本发明化合物的任何外消旋形式、旋光形式、多晶形式、互变异构形式或立体异构形式, 或其混合物, 它们具有本文所述的有益的性质。现有技术中公知如何制备旋光形式(如通过重结晶技术拆分外消旋形式, 由旋光原料合成, 采用手性合成, 通过色谱分离(如采用手性固定相)), 并采用本文所述的标准实验或者采用现有技术中公知的类似实验测定 5-HT₆ 活性。

以下的反应路线描述了本发明化合物的制备过程。所有的原料均可商购或采用这些路线中描述的方法制备或者采用有机化学领域中普通技术人员公知的方法制备。用于反应路线中变化之处如上定义或如权利要求所限定。

图 A 描述了制备苯并噁嗪 6 的几种方法。采用碱, 如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、氯化钠和氢氧化钠, 在溶剂如 DMF、THF、丙酮、二氯甲烷或乙腈中, 用 α 卤代酮 2 使硝基酚 1 烷基化, 得到硝基醚 3。用还原剂如氢和钯/炭或氯化亚锡(II)或其它还原剂(例如参见 March, J. 《高等有机化学》 Advanced Organic Chemistry, 第 3 版, John Wiley and Sons: New York: 1985)使 3 的硝基还原, 得到噁嗪亚胺 5, 进一步用还原剂如氢和钯/炭或氢硼化钠在溶剂如乙醇、甲醇和水中对其处理, 得到苯并噁嗪 6。或者, 噁嗪亚胺 5 由氨基酚 4 和 α 卤代酮 2 在相转移催化剂和二氯甲烷及碳酸钾水溶液存在下制得(参见 Sabitha 和 Rao, Synthetic Communications 1987, 17, 341)。

苯并噁嗪 6 包含手性中心。可通过几种方法获得单独的对映体。

一种方法是在手性固定相上进行色谱分离,得到单独的对映体(参见《通过液相色谱进行的手性分离》Chiral Separations by Liquid Chromatography, Ahuja, S., ed., 美国化学学会(American Chemical Society), 华盛顿, D.C.:1991 和通过 HPLC 进行手性分离—在药物化合物上的应用(Chiral Separations by HPLC: Application to Pharmaceutical Compounds), Krstulovic, A. M., ed., Ellis Norwood Limited: Chicester: 1989)。另一种获得对映体的方法是化学计量量或催化量地用手性还原剂还原噁嗪亚胺 5。采用化学计量量的手性还原剂的方法之一是由氢硼化钠和 N-保护的 L-或 D-氨基酸制备还原剂(参见 Atarashi, 等 J. Heterocyclic Chem. 1991, 28, 329 和 Yamada 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1983, 265)。例如, 在按照这些文献制备的试剂中, 使用 CBZ-L-脯氨酸制得作为主要对映体的(+)-苯并噁嗪 6。制备手性形式的苯并噁嗪 6 的另一种方法是在下述文献所述的还原剂存在下使用手性催化剂, 所述文献是 Noyori 等, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4916; Buchwald 等, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 6784 和 Ang. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 1103 等。结构 6、7、8 和 9 在图 A 和随后的反应路线中或者为外消旋物或者为单独的对映体。为说明起见, 仅示出的外消旋形式。

接下来, 将苯并噁嗪 6 在酸性溶剂如 TFA、乙酸或硫酸水溶液中搅拌。加入亚硝酸酯化合物, 如亚硝酸钠、亚硝酸异戊酯、亚硝酸叔丁酯或亚硝酸正丁酯, 以得到 N-亚硝基胺 7。用氢化铝锂在乙醚或 THF 中还原 N-亚硝基胺 7, 得到肼 8, 将其与环己烷-1,3-二酮在费歇尔(Fischer)吲哚条件下反应, 得到氧代四氢噁嗪并吡唑 9(参见, Sundberg, R. J.; 《吲哚》Indoles, Academic Press: London; 1996 和 in Hughes, D. L. 评论: 费歇尔吲哚反应进展(Progress in the Fischer Indole Reaction: A Review.) Org. Prep. Proceed. Int. 1993, 25, 609-632)。当 9 为外消旋物时, 可方便地将其分离成其对映体, 使用填充手性固定相的色谱柱, 采用洗脱剂如异丙醇/己烷进行分离(参见液体色谱进行手性分离(通过液相色谱进行手性分离

(Chiral Separations by Liquid Chromatography)), Ahuja, S., ed., 美国化学学会, 华盛顿, D. C.: 1991 和通过 HPLC 进行手性分离 (Chiral Separations by HPLC): 在药物化合物上的应用 (Application to Pharmaceutical Compounds), Krstulovic, A. M., ed., Ellis Norwood Limited: Chicester: 1989)。

图 B、C 和 D 仅以外消旋物说明, 但所给出的方法同样可应用于单纯的对映体。

在图 B 中, 可在单一步骤中由结构式 9 制备酚 12, 采用阮内镍在溶剂如异丙基苯、均三甲苯、1, 2, 3-三甲基苯、1, 2, 4-三甲基苯、十氢萘和二苯基醚中于 130-270℃ 的温度下直接得到酚 12。第二种方法是在 2-(乙氧基乙氧基)乙醇中, 于约 160-210℃ 下, 在钨/炭或 Darco 或其混合物存在下, 将 9 加热 (参见欧洲专利 EP839806)。或者, 结构 9 首先与卤化铜(II)反应, 优选 CuCl_2 或 CuBr_2 (无水或水合形式), 在溶剂, 如乙二醇、乙二醇/二噁烷、乙二醇/THF、DMF、乙腈、乙酸乙酯、氯仿、乙酸或乙酸/水中进行, 温度为 40-120℃, 得到卤代酮 10 和 11。该反应可参考下述文献: Matsumoto, M.; Ishida, Y.; Watanabe, N. 《杂环》Heterocycles 1985, 23, 165-170。用卤化试剂如铜卤化物通常得到分别为单和二卤代酮 10 和 11 的混合物。卤代酮 10 和 11 可通过硅胶色谱分离, 并得到 12 和 13, 或者, 它们可以混合物在接下来的步骤中使用并在那时分离。然后, 卤代酮 10 和 11 (分别或一起) 用氯化锂或溴化锂处理 (优选无水 LiCl 或 LiBr , 但也可采用水合形式), 处理过程存在碳酸锂, 或者采用碳酸钾在加入或不加入卤化锂盐的情况下进行处理, 处理过程在溶剂如 DMF 中进行, 处理温度为 100-270℃, 得到酚 12 和 13。或者, 9 可被烷基化, 采用烷基化试剂如甲基碘, 在碱, 如 NaH 、 $\text{KO}-t\text{-Bu}$ 或 LDA 存在下, 在溶剂, 例如 THF 中, 于温度约 -78℃ 至室温得到 10, 可采用直接转化 9 至 12 的方法将其转化成 12。

酚 12 和 13 可用各种烷基化试剂进行烷基化, 可直接或在几个步骤后得到噁嗪胺 16、17、19、20 和 24。采用哪种方法取决于所需胺的

类型及烷基化试剂和胺的可利用性。

如图 B 所示, 酚 12 和 13 用二烷基氨基烷基氯化物进行烷基化, 过程中存在碱, 如氢氧化钠、碳酸钾、碳酸铯或碳酸钠, 在溶剂中进行, 溶剂例如为 DMF、乙腈或丙酮, 在室温至 120℃ 下进行, 采用现有技术中公知的方法, 得到噁嗪胺 16 和 17。或者, 酚 12 和 13 用氯或溴代烷基胺进行烷基化, 过程中存在碱, 如氢氧化钠、碳酸钾、碳酸铯或碳酸钠, 在溶剂中例如 DMF、乙腈或丙酮进行从而得到胺 14 和 15。在 THF 中用硼烷或硼烷甲硫醚配合物于室温至 80℃ 下还原胺, 得到噁嗪胺 16 和 17。

图 C 公开了另一种由几种方法进一步官能化噁嗪胺 16(或 17)的方法。一种方法是用酰基化试剂例如甲酸乙酯、乙酸酐等进行酰基化, 得到酰基噁嗪并吡啶 18。酰基噁嗪并吡啶 18 的羰基再在 THF 中用硼烷或硼烷甲硫醚配合物在室温至 80℃ 还原成烷基, 得到烷基氨基噁嗪并吡啶 19。另一种方法是在醚溶剂中用氢化铝锂进行还原, 以将 18 还原成烷基氨基噁嗪并吡啶 19。另一种制备噁嗪并吡啶 19 的方法是采用等当量的醛或酮还原胺化 16, 该过程中存在还原剂如氰基氢硼化钠或三乙酰氧基氢硼化钠, 在溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷和 THF 中于 0 至 80℃ 下进行, 或者在 Pd/C 存在下, 在氢气氛围下, 在溶剂如甲醇、乙醇或乙酸乙酯中进行, 得到 19。第三种方法是用烷基卤化物或甲磺酸酯或甲苯磺酸酯将噁嗪胺 16 进行烷基化, 过程采用现有技术中公知的方法, 在溶剂, 如 THF、乙腈、二氯甲烷、DMF 等中进行, 得到 19。在图 C 中, Q 为氢、烷基或芳基。Z 为氢或烷基。X 为卤素或磺酸酯。

当希望得到二烷基氨基噁嗪并吡啶 20 时, 采用如上所述条件, 向烷基氨基噁嗪并吡啶 19 中加入第二当量的相同或不同的醛或烷基化试剂。或者, 过量的烷基化试剂或醛或酮可与 16 一起开始使用, 直接得到 20。

图 D 描述了制备单或二烷基氨基噁嗪 24 的另两种方法。用卤代烷基卤化物使酚 12(或 13)烷基化, 过程中存在碱, 如碳酸钾、碳酸铯和 NaH, 在溶剂如 DMF、乙腈、THF、二氯甲烷和丙酮, 于室温至 120℃ 下

进行，得到噁嗪卤化物 21。卤代噁嗪 21 再用胺在碱如碳酸钾、TEA、DIEA 存在下，在溶剂如 DMF、乙腈、THF、二氯甲烷或丙酮中于室温至 120℃ 条件下处理，得到氨基噁嗪 24。另一种得到氨基噁嗪 24 的方法是用羟烷基卤化物使酚 12 烷基化，得到噁嗪醇 22。醇基团再用甲磺酰基卤化物或甲苯磺酰基卤化物转化成离去基团，得到噁嗪磺酸酯 23。然后通过胺取代磺酸酯基团得到氨基噁嗪 24。

可药用盐可采用本领域中公知的标准方法获得，例如使本发明的化合物与适宜的酸混合。

本发明的化合物可方便地以包含化合物与适宜赋形剂的药物组合物给药。这种药物组合物可采用本领域中公知的方法和赋形剂制备。这类方法和成分的常规公知的简述性文献是《Remington 制药科学》Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin (Mark Publ. Co., 15th Ed., 1975)。本发明的化合物和组合物可通过非肠道给药（如静脉内注射、腹膜内注射或肌肉注射）、局部给药、口服给药或直肠给药。

对于口服治疗给药来说，活性化合物可与一种或多种赋形剂混合，并以可摄取的片剂、口腔片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆剂、糯米纸囊剂等使用。这种组合物或制剂应包含至少 0.1% 的活性化合物。当然，组合物和制剂的百分数可以变化，并可方便地为给定单位剂型的约 2 至约 60wt%。活性化合物在这种治疗有用的组合物中的量应使得能够获得有效的剂量水平。

片剂、锭剂、丸剂、胶囊剂等也可包含下述成分：粘合剂如黄芪胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂如磷酸二钙；崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等；润滑剂如硬脂酸镁；和甜味剂如蔗糖、果糖、乳糖或天冬甜素或矫味剂如薄荷、冬青油或樱桃矫味剂。当单位剂型为胶囊时，除了上述类型的物质外，还可包含液体载体，如植物油或聚乙二醇。各种其它物质可作为包衣存在，或改善固体单位剂型的物理形式。例如，片剂、丸剂或胶囊可用明胶、蜡、虫胶或蔗糖

等包衣。糖浆或酞剂可包含活性化合物，作为甜味剂的蔗糖或果糖，作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯和丙酯，染料和矫味剂如樱桃或橙调味香料。当然，任一种用于制备任何单位剂型的物质应为可药用的并且在所采用的用量下基本无毒。此外，活性化合物可掺入缓释制剂和装置中。

化合物或组合物也可静脉内或腹膜内通过输注或注射方式给药。活性化合物或其盐的溶液可在水中制备，任选地与无毒表面活性剂混合。也可制备在甘油、液体聚乙二醇、甘油三乙酸酯和其混合物以及在油中的分散液。在常规贮藏和使用条件下，这些制剂包含防腐剂以预防微生物生长。

适用于注射或输注的药物剂型可包括无菌水溶液或分散液或无菌粉末，所述粉末包含活性成分并适用于临时制备成无菌注射或输注溶液或分散液，任选地包封于脂质体中。在所有的情形下，最终的剂型应为无菌的流体，在生产和贮藏条件下是稳定的。液体载体或赋形剂可为溶剂或液体分散介质，例如包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒甘油酯和其适宜的混合物。适当的流动性例如可通过以下方式保持：形成脂质体，在分散液中保持所需的粒径或采用表面活性剂。通过各种抗微生物剂和抗真菌剂可预防微生物的作用，如对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等。在许多情形下，优选包含等渗试剂，如糖、缓冲液或氯化钠。可注射组合物的延长吸收可通过在组合物中采用延迟吸收的试剂实现，如单硬脂酸铝和明胶。

适宜的注射溶液可通过将活性化合物以所需量与必要时加入的各种其它如上列举的成分一起掺混入适宜的溶剂中，随后进行过滤杀菌而制成。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末时，优选的制备方法为真空干燥和冷冻干燥技术，这些技术可生产出活性成分与存在于先前无菌过滤溶液中的其它附加的所需成分的粉末。

对于局部给药来说，本发明的化合物可以纯形式涂敷，即当它们为液体时。但是，通常希望它们以与皮肤病学上可接受的载体(可为固

体或液体)一起形成的组合物或制剂在皮肤上给药。

有用的固体载体包括微细固体,如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等。有用的液体载体包括水、醇或二醇或水-醇/二醇掺混物,本发明的化合物可以有效的方式溶解或分散其中,任选地借助于无毒的表面活性剂。可加入助剂如香味物质和其它抗微生物剂以优化给定用途的性质。形成的液体组合物可由吸收剂垫涂敷,用于浸渗的绷带和其它敷料,或者采用泵型或气雾喷雾器喷射至作用区域。增稠剂如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性无机材料也可与液体载体一起使用以形成可展着的糊剂、凝胶、软膏、皂等,以直接施用于使用者的皮肤。

式 I 化合物的有用剂量可通过在动物模型中比较它们的体外活性和体内活性确定。将对小鼠和其它动物的有效剂量外推至人的方法是现有技术中公知的;例如可参见美国专利 4,938,949。

化合物可方便地以单位剂型给药;例如每单位剂型包含约 0.05 mg 至约 500 mg,方便地包含约 0.1 mg 至约 250 mg,最方便地约 1 mg 至约 150mg 活性成分。所需的剂量可便利地以单次剂量或以适宜的间隔多次剂量提供,例如,每天分成二、三、四或更多次的亚剂量。亚剂量本身可进一步分成例如许多离散宽松间隙给药。

组合物可方便地通过口服给药、舌下给药、透皮给药或非肠道给药,剂量水平为约 0.01 至约 150 mg/kg,优选约 0.1 至约 50 mg/kg 和更优选约 0.1 至约 30 mg/kg 哺乳动物体重。

对于非肠道给药来说,化合物可为水溶液,其浓度为约 0.1 至约 10%,更优选约 0.1 至约 7%。溶液可包含其它成分,如乳化剂、抗氧化剂或缓冲剂。

本发明化合物和组合物的精确给药方案必须取决于个体治疗患者的需要、治疗的类型、当然还包括主治医师的判断。

通常,本发明的化合物为 5-HT 配体。本发明的化合物能够与 5-HT 配体结合或对其起作用,或者选择性地与特定的 5-HT 受体亚型结合或起作用,这种能力可采用本领域中公知的体外和体内实验测定。

本文中，术语“选择性结合”是指，与一种或多种其它亚型相比，化合物对给定的 5-HT 亚型进行结合要容易至少 2 倍，优选至少 10 倍，更优选至少 50 倍。

本发明的化合物作为 5-HT 受体激动剂或拮抗剂的能力也可采用本领域中公知的体外和体内实验确定。本发明提供了用作一种或多种 5-HT 受体亚型的激动剂或拮抗剂的式 I 化合物。

5-HT₆受体结合实验

细胞生长和膜制备物

包含克隆人 5-HT₆ 受体的海拉细胞由 Dr. David R. Sibley 实验室 (National Institute of Health) 取得，(参见 Sibley, D. R., J. *Neurochemistry*, 66, 47-56, 1996)。细胞在高浓度葡萄糖 Dulbecco 修饰的 Eagle 培养基中生长，培养基中补充有 L-谷酰胺、0.5% 丙酮酸钠、0.3% 青霉素-链霉素、0.025% G-418 和 5% Gibco 胎牛血清，然后，当汇合时，将它们采集于冷的磷酸盐缓冲的盐水中。

将采集的完整细胞在冷的磷酸盐缓冲的盐水中洗涤一次。细胞成沉积物，再将其悬浮于 100ml 冷的 50 mM Tris、5 mM EDTA 和 5 mM EGTA 中，pH 7.4。用 Vir Tishear 发生器进行均化，在标度 50 下进行 4 个循环每次 30 秒。将均化后的细胞在 700 RPM (1000 X g) 下离心 10 分钟，除去上清液。再将沉积物重新悬浮于 100 ml 的上述缓冲液中，再次均化两个循环。将再次均化的沉积物在 700 RPM (1000 X g) 下离心 10 分钟，除去上清液。将合并后的上清液 (200ml) 在 Beckman Rotor (42.1 Ti) 中在 23,000 RPM (80,000 X g) 下离心 1 小时。将膜沉积物再悬浮于 50-8-mL 的实验缓冲液中，该缓冲液包含 HEPES 20 mM、MgCl₂ 10 mM、NaCl 150 mM、EDTA 1mM、pH 7.4，并在 -70℃ 下以等分样品冷冻贮藏。

5-HT₆受体结合实验

放射配体实验采用 [³H]-麦角酸二乙基酰胺 (LSD)。该实验在

Wallac 96-孔样品板上进行, 在结合缓冲液中加入 11 μ l 适宜稀释度的实验样品(实验中采用 11 系列浓度的样品, 重复一次)、11 μ l 的放射配体和 178 μ l 的 WGA-包覆的 SPA 珠和膜的洗涤过的混合物。将实验板振摇 5 分钟, 然后在室温下培育 1 小时。此后, 将实验板装在计数暗盒中, 并在 Wallac MicroBeta Trilux 闪烁计数器上计数。

结合常数(Ki)测定

将实验化合物的 11 系列稀释液用 PE/Cetus Pro/Pette 移液管分布于实验板上。向这些稀释液中加入放射配体和如前所述制备的珠膜混合物。将获得的特异性结合 cpm 拟合至单位点结合模型中, 采用 GraphPad Prism 第 2.0 版。将估计的 IC₅₀ 值转化成 Ki 值, 采用 Cheng-Prusoff 方程(Cheng, Y. C. 等, Biochem. Pharmacol., 22, 3099-108, 1973)。由实验中获得 Ki 值示于表 1。

表 1
5-HT₆受体结合实验数据

实施例号	Ki (nM)
1	76
2	1.8
3	7.6
4	1.7
5	7.8
6	2.7
7	39
8	2
9	5.8
11	5.3
12	35
13	57
14	6.9
15	97
16	5
17	1.1
18	3.3
19	8
20	28
21	19
22	3

结合下述实施例可更好地理解本发明的化合物和其制备方法，它们是解释本发明而并非对本发明保护范围的限定。

优选实施方案的实例

制备例 1

3-苯基-2H-1,4-苯并噁嗪

向在水 (360 mL) 和 CH_2Cl_2 (400 mL) 中的碳酸钾 (72g, 521 mmol) 中加入 2-氨基苯酚 (10.05g, 92.1 mmol) 和四正丁基硫酸氢铵 (0.156g, 0.46 mmol)。在剧烈搅拌下, 在 45 分钟内滴加入 2-溴苯乙酮 (18.33g, 92.1 mmol) 的 CH_2Cl_2 (150 mL) 溶液。将混合物搅拌过夜。分层, 有机层用水 (300 mL) 洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥和浓缩至干。将所得的固体用无水乙醇 (50 mL) 进行重结晶, 得到 11.78 g (61%) 的 3-苯基-2H-1,4-苯并噁嗪; mp 108-111°C。

IR(漂移(drift)) 1613, 1479, 1445, 1389, 1320, 1274, 1216, 1111, 1078, 1064, 937, 885, 754, 736, 689 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.08, 6.91, 7.01, 7.13, 7.47, 7.93. 分析计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 80.36; H, 5.30; N, 6.69; 实测值: C, 80.15; H, 5.34; N, 6.63.

制备例 2a

3-苯基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪

向 3-苯基-2H-1,4-苯并噁嗪 (17g, 81.2 mmol) 在 100ml 无水乙醇中的浆液中加入硼氢化钠 (6.07g, 162.4 mmol) 和水 (25 mL)。将混合物在 90°C 下加热 2 小时。将混合物冷却和浓缩, 然后, 在 CH_2Cl_2 和水中分配。有机层用水 (200 mL) 洗涤 2 次, 用硫酸镁干燥和浓缩。将所得的油状物在高真空下干燥, 得到 15.95 g (93%) 的 3-苯基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪。

IR(液体) 1609, 1591, 1501, 1480, 1453, 1428, 1350, 1313, 1280, 1210, 1128, 1056, 1039, 744, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.99, 4.28, 4.50, 6., 6.79, 6.85, 7.41. 分析计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 79.59; H, 6.20; N, 6.63; 实测值: C, 79.22; H, 6.27; N, 6.38.

制备例 2b

(3R)-3-苯基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪

在室温下，将制备例 2a 的产物 (5.01g, 23.7 mmol) 溶解于 25ml 二氯甲烷中，并用 N-甲基吗啉 (2.3g, 22.5 mmol) 处理。将形成的溶液搅拌和冷却至 -20°C 。在 15 分钟内滴加入 (S)-萘普生氯化物 (4.43g, 17.8 mmol) 在 25ml 二氯甲烷中的溶液，保持反应温度低于 -17°C 。将反应混合物在 -15 至 -20°C 下搅拌 1.5 小时，然后，加入 25ml 水使反应停止。将二相混合物升温至室温，并搅拌 2 小时。分层，水层用 25ml 二氯甲烷萃取。合并有机萃取液，并用 25ml 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次，再分别用 25ml 的 1N 盐酸、25ml 饱和氯化钠和 25ml 水洗涤 1 次。将洗涤的有机溶液用无水硫酸钠干燥，过滤，然后经真空蒸馏浓缩成油状物。将这种油状物与 25ml 甲基叔丁基醚和 4.8ml 甲醇进行重构。然后，滴加入三甲基氯硅烷 (1.28g, 11.9 mmol) 在 7.5ml 甲基叔丁基醚中形成的溶液，产生一种粘稠的浆液。将混合物在室温下搅拌 30 分钟和过滤。分离出的滤饼用 10ml 甲基叔丁基醚洗涤 2 次，在 50°C 及在真空下干燥过夜，得到 2.42 g 标题化合物 (9.77 mmol, 41%)，为一种黄色粉末。

采用 Chiralcel OD 250x 4.6mm 柱进行手性 HPLC，以 0.5 mL/分钟的速度洗脱，采用由 25 体积%异丙醇、75 体积%正庚烷和 0.1 体积%二乙基胺组成的混合溶剂。(R)-对映异构体在 17.2 分钟时洗脱出来，而 (S) 对映异构体在 24.6 分钟洗脱。采用该方法，分离的标题化合物的对映体的比例经测定为 99.5:0.5，得到对映体过量 99% 的产物。

制备例 3

4-亚硝基-3-苯基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪

向 3-苯基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪 (17g, 80.5 mmol) 在乙醚 (100 mL) 中的混合物中加入三氟乙酸 (6.2ml, 80.5 mmol)。将形成的溶液在冰浴中冷却至 5°C ，向其中滴加入亚硝酸正丁基酯 (9.4ml, 80.5 mmol)。将混合物搅拌 1 小时，转移至分离漏斗中，向其中缓慢地加入碳酸钾 (2.6g, 18.8 mmol) 的水 (200 mL) 溶液。在醚层中形成固体。分层，将乙醚 (100 mL) 加入以溶解固体。将醚层用水 (200 mL)

洗涤 2 次, 用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。将形成的油状物在冰箱中冷却过夜。将从油中形成的固体于己烷中研磨, 过滤收集, 得到 15.7 g (81%) 的 4-亚硝基-3-苯基-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噁嗪。

IR(漂移) 1493, 1467, 1438, 1321, 1305, 1288, 1243, 1230, 1151, 1118, 1062, 763, 754, 735, 728 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.23, 4.56, 6.02, 7.1, 7.2, 7.3, 8.2. 分析计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.99; H, 5.03; N, 11.66; 实测值: C, 69.86; H, 5.07; N, 11.57.

制备例 4

3-苯基-2, 3-二氢-4H-1, 4-苯并噁嗪-4-基胺

将氢化铝锂(4.9g, 130.5 mmol)在乙醚(100 mL)中的浆液在氩气氛下于冰浴温度搅拌。在 1 小时内滴加入 4-亚硝基-3-苯基-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噁嗪在乙醚(300 mL)中的溶液。将混合物从冰浴中撤出, 再搅拌 18 小时。缓慢地加入水(50 mL)形成固体。过滤收集固体, 用乙醚洗涤。将得到的滤液合并, 并用水(200 mL)洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 得到 8.7g (61%) 的 3-苯基-2, 3 二氢-4H-1, 4-苯并噁嗪-4-基胺。

IR(液体) 1585, 1491, 1462, 1453, 1351, 1309, 1283, 1267, 1243, 1215, 1046, 814, 750, 728, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.25, 4.27, 6.83, 6.92, 7.41. 分析计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 74.31; H, 6.24; N, 12.38; 实测值: C, 74.48; H, 6.28; N, 11.77.

制备例 5

1-苯基-1, 2, 9, 10-四氢[1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-jk]吡啶-7(8H)-酮

在搅拌下, 向 3-苯基-2, 3-二氢-4H-1, 4-苯并噁嗪-4-基胺(1.042g, 4.6 mmol)在甲苯(30 mL)中的混合物中加入环己烷-1, 3-二酮(0.538g, 4.8 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 15 分钟, 此时, 加入对甲苯磺酸一水合物(0.874g, 4.6 mmol), 将温度升至 110℃。将混合物回流 24 小时, 冷却至室温并浓缩。将残余物在 CH_2Cl_2 /1N NaOH

间分配, 有机层用盐水洗涤, 和用硫酸镁干燥。进行柱色谱纯化(100 g 硅胶), 采用(丙酮/己烷(25/75))作洗脱剂, 给出 0.475g (34%)的 1-苯基-1, 2, 9, 10-四氢[1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-jk]吡啶-7(8H)-酮。

IR(漂移)1629, 1492, 1458, 1444, 1409, 1358, 1320, 1262, 1245, 1194, 1129, 784, 755, 736, 704 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.1, 2.4, 2.5, 2.6, 4.5, 5.4, 6.8, 7.1, 7.2, 7.4, 7.8. 分析计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 79.18; H, 5.65; N, 4.62; 实测值: C, 78.85; H, 5.83; N, 4.63.

制备例 6

1-苯基-1, 2, 9, 10-四氢[1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-jk]吡啶-7(8H)-酮的拆分

将 1-苯基-1, 2, 9, 10-四氢[1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-jk]吡啶-7(8H)-酮 (0.600 g) 溶解于最少量的氯仿中, 加入异丙醇, 使最终的体积为 15mL。将溶液注射至保持在 30℃ 的 5x50 cm 的 20 微米 Chiralcel OD(Chiral Technologies)柱上。样品用 30%异丙醇的庚烷(V/V)溶液以 75 mL/分钟洗脱, 同时在 245 nm 下采用 Merck/Sepracor ST-140 HPLC 进行检测, 所述 HPLC 具有封闭回路峰值削减和再循环能力。收集在 25-32 分钟期间洗脱的宽峰约 70%的前面部分, 和在 29-37 分钟期间洗脱的第二峰的约 40%的末尾部分。将迭峰的中间部分再循环, 经第二次通过得到完全拆分。合并适宜的级分, 通过旋转蒸发器将溶剂除去。将残余物在 0.46x25 cm Chiralcel OD-H 柱上于室温下进行分析, 采用 25%异丙醇的庚烷溶液以 0.5 mL/分钟进行洗脱, 在 244 nm 下进行检测。较早洗脱的对映异构体 (0.297g, $R_t = 21.7$ min) 测定为 97.6%对映体过量。进行硅胶色谱处理, 采用丙酮/己烷(20/80)洗脱, 给出 0.296 g 的 (R)-(-)-1-苯基-1, 2, 9, 10-四氢[1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-jk]吡啶-7(8H)-酮; $[\alpha]_D = -81^\circ$ (CH_2Cl_2)。后面洗脱的对映异构体 (0.261g, $R_t = 26.8$ min) 测量为 > 99%对映体过量。进行硅胶色谱处理, 采用丙酮/己烷(20/80)洗脱, 给出 0.254 g 的 (S)-(+)-1-苯基-1, 2, 9, 10-四氢[1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-jk]吡啶-7(8H)-酮。 $[\alpha]_D = +84^\circ$ (CH_2Cl_2)。

制备例 7

(S)-(+)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇

将(S)-(+)-1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮(0.397g, 1.31 mmol)、氯化铜二水合物(0.513g, 3.01 mmol)和乙酸/水(1:1, 4 mL)的混合物在120℃下加热6小时。冷却后,将混合物在二氯甲烷、水和碳酸氢钠水溶液间分配。将有机层通过硫酸钠过滤,浓缩和在冰箱中贮藏过周末。然后,将混合物在130-140℃下与碳酸锂(0.106g, 1.44 mmol)、氯化锂(0.061g, 1.44 mmol)和DMF(3 mL)一起搅拌。冷却后,将混合物在二氯甲烷与饱和氯化铵水溶液间分配。将有机层用硫酸钠干燥,浓缩并将残余物进行硅胶(60 mL)色谱纯化,采用乙酸乙酯/己烷(10/90)洗脱,得到0.184 g (47 %两步)的(S)-(+)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇。 $[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$ (MeOH)。

制备例 8

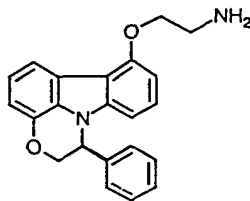
(S)-(+)-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈

将(S)-(+)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇(0.161g, 0.534 mmol)、溴代乙腈(0.074mL, 1.07 mmol)、碳酸钾(0.148g, 1.07 mmol)和DMF(2 mL)的混合物于70℃下搅拌4小时。再加入溴代乙腈(0.074 mL)和碳酸钾(0.074 g),将混合物搅拌过夜。然后加入溴代乙腈和碳酸钾(分别为0.074 mL和0.074g),将温度升至90℃。将混合物在该温度下加热5.5小时,然后,使其冷却并搅拌过夜,此后,使混合物在乙酸乙酯、氯化铵水溶液和盐水间分配。将有机层用硫酸镁干燥,浓缩并将残余物进行硅胶(40 mL)色谱纯化,首先采用CH₂Cl₂/己烷(1:1)洗脱出未反应的原料,然后用乙酸乙酯/CH₂Cl₂/己烷(5:45:50)洗脱,得到0.113 g 的(S)-(+)-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈。

$[\alpha]_D = 118^\circ$ (CH_2Cl_2)。分析计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 77.63; H, 4.74; N, 8.23。实测值: C, 77.36; H, 4.99; N, 8.23。

实施例 1

(S)-(+)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺



将 (S)-(+)-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈 (0.928g, 0.273 mmol)、硼烷-甲硫醚配合物 (0.10mL, 1.09 mmol) 和无水 THF (2 mL) 的混合物回流搅拌 2 小时。冷却后, 小心地加入甲醇以使过量的硼烷停止作用。将混合物在真空中浓缩至干, 再加入甲醇, 并除去。向残余物中加入二氯甲烷和甲醇, 再加入约 10 滴浓盐酸。将混合物搅拌 1 小时, 然后真空浓缩至干。将残余物在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用硫酸钠干燥和浓缩。将残余物进行硅胶 (17 mL) 色谱纯化, 采用甲醇/二氯甲烷/氢氧化铵 (2/98/0.1%) 洗脱, 得到 0.0774 g (82%) 的 (S)-(+)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺。

$[\alpha]_D = +95^\circ$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57, 3.28, 4.26, 4.50-4.66, 5.52, 6.45, 6.65, 6.96, 7.16, 7.34, 7.85。分析计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 76.72; H, 5.85; N, 8.13; 实测值: C, 76.16; H, 6.12; N, 7.90。

制备例 9

(R)-(-)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇

向无水 DMF (60 mL) 中的 (R)-(-)-1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮 (17.3g, 57.3 mmol) 混合物中加入无水氯化铜 (17.7g, 131.8 mmol) 和无水氯化锂 (9.6g, 229 mmol)。将

混合物在 60℃ 下加热 40 小时。然后，将混合物倒入水 (600 mL) 中，形成固体。将固体溶解于乙酸乙酯 (50 mL) 中，过滤除去无机固体。将滤液浓缩至干，将所得的固体溶解于 DMF (60 mL) 中，向其中加入溴化锂 (12.4g, 143 mmol) 和碳酸锂 (10.6g, 143 mmol)。将混合物在 120℃ 下加热 6 小时，冷却，然后，在水和 CH₂Cl₂ 间分配。将有机层用水 (200 mL) 洗涤三次。进行柱色谱处理 (600 mL 硅胶)，采用 EtOAc/己烷 (20/80) 作为洗脱剂。然后对其再进行色谱处理 (600 mL 硅胶)，采用 EtOAc/己烷 (20/80) 作为洗脱剂，得到 6.0 g (35%) (R)-(-)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇。[α]_D = -121° (c 0.73, 二氯甲烷)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.5, 4.6, 5., 6.4, 6.6, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.8。分析计算值 C₂₀H₁₅NO₂: C, 79.71; H, 5.02; N, 4.65; 实测值: C, 78.82; H, 5.14; N, 4.50。

制备例 10

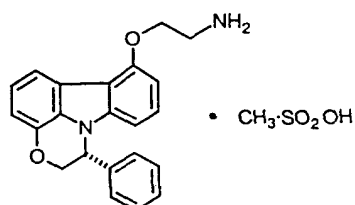
(R)-(-)-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈

向 DMF (50 mL) 中的 (R)-(-)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇 (5.9 g 19.6 mmol) 混合物中加入碳酸钾 (8.1g, 58.7 mmol) 和溴代乙腈 (4.1mL, 58.7 mmol)。将混合物在室温下搅拌 20 小时。将混合物在水和乙醚间分配。将有机层用水 (200 mL) 洗涤两次，用无水硫酸钠干燥和浓缩。进行柱色谱处理 (800 mL 硅胶)，采用 CH₂Cl₂ 作为洗脱剂，得到 5.94 g (89%) (R)-(-)-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈。

[α]_D = -1151° (c 0.84, 二氯甲烷); IR(漂移) 1586, 1497, 1456, 1452, 1321, 1311, 1262, 1237, 1177, 1152, 1041, 789, 738, 718, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.5, 4.6, 5.0, 5.5, 6.5, 6.7, 7.0, 7.2, 7.3, 7.8。分析计算值 C₂₂H₁₆N₂O₂: C, 77.63; H, 4.74; N, 8.23 实测值: C, 76.75; H, 4.72; N, 8.10。

实施例 2

(R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺及其甲磺酸盐



向 (R)-(-)-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈 (5.94g, 17.45 mmol) 在 THF (100 mL) 中的混合物中加入硼烷-甲硫醚配合物 (4.97mL, 52.35 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 24 小时。将混合物除去热源, 缓慢地加入甲醇, 直至停止气体释出。真空除去溶剂。加入甲醇 (10 mL), 然后, 真空除去。然后, 将残余物溶解于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (1:2, 75 mL) 中。加入浓盐酸 (10 mL), 将混合物在 65℃ 下加热 2.5 小时。将混合物除去热源, 再用碳酸钾水溶液中和。然后, 将混合物在水和 CH_2Cl_2 间分配, 将有机层用水 (200 mL) 洗涤两次和用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩。进行柱色谱处理 (450ml 硅胶), 采用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8:92) 作洗脱剂, 给出 5.85 g (97%) (R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺, 将其转化成甲磺酸盐, 得到 4.25g (55%) (R)-(-)-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺甲磺酸盐。

mp 236℃; $[\alpha]_D = -37^\circ$ (c 0.96, DMSO); IR (漂移) 2991, 2939, 1589, 1456, 1451, 1265, 1241, 1223, 1202, 1183, 1152, 1043, 791, 735, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.69, 3.47, 4.4, 4.5, 5.5, 6.4, 6.6, 6.8, 7.0, 7.1, 7.2, 7.8. 分析计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 62.71; H, 5.49; N, 6.36; S, 7.28; 实测值: C, 62.42; H, 5.50; N, 6.27.

制备例 12

8-氯-1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮

将 1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮 (0.441g, 1.45 mmol)、无水 CuCl_2 (0.430 mmol, 3.20 mmol)、无水 LiCl (0.308g, 7.27 mmol) 和 DMF (3 mL) 的混合物在 65℃ 下搅拌 50 小时。冷却后, 将混合物在冰箱中贮藏过夜, 然后, 在 CH_2Cl_2 和盐水间进行分配。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩至干。进行硅胶 (60 mL) 色谱处理, 采用乙酸乙酯/ CH_2Cl_2 /己烷 (5:45:50) 洗脱, 得到 0.349 g (71%) 8-氯-1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮 (非对映体混合物)。

异构体 1: R_f (EtOAc/ CH_2Cl_2 /己烷 (5:45:50)): 0.33; MS (ESI+) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.44, 3.00, 4.50-4.63, 5.42, 6.82, 7.04, 7.21, 7.37, 7.78。异构体 2: R_f (EtOAc/ CH_2Cl_2 /己烷 (5:45:50)): 0.21; MS (ESI+) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.30-2.75, 4.45-4.60, 5.40, 6.82, 7.13, 7.21, 7.41, 7.77。

制备例 13

1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇

方法 A: 将 8-氯-1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮 (0.235g, 0.697 mmol)、无水 LiCl (0.0355g, 0.837 mmol)、 Li_2CO_3 (0.0618g, 0.837 mmol) 和 DMF (1.8 mL) 的混合物在 140℃ 下搅拌 3.5 小时。冷却后, 将混合物在 CH_2Cl_2 和水间分配。将有机层用硫酸钠干燥, 浓缩和进行硅胶色谱处理, 采用 EtOAc/己烷 (10/90) 洗脱, 得到 0.143 g (68%) 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇。

方法 B: 向在乙酸乙酯/乙腈 (30 mL/15 mL) 中的 1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮 (4.0g, 13.19 mmol) 中加入三氟乙酸 (2 mL) 和无水氯化铜 (3.56g, 26.4 mmol)。将混合物在 80℃ 下加热回流 1.5 小时。将混合物浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (50

mL), 过滤除去无机固体。将滤液用饱和碳酸钾溶液洗涤, 再用水洗涤, 用硫酸镁干燥和浓缩。将残余物溶解于 DMF (15 mL) 中, 加入溴化锂 (2.4g, 27.7 mmol) 和碳酸锂 (2.04g, 27.7 mmol)。将混合物在 120 °C 下加热 4.5 小时, 然后在水和 CH₂Cl₂ 间分配, 有机层用盐水 (30 mL) 洗涤两次。进行柱色谱处理 (200 g 硅胶), 采用 EtOAc/己烷 (20/80) 作洗脱剂, 给出 1.05g (26%) 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.5, 4.6, 5.5, 6.4, 6.6, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.8.

方法 C: 从湿的阮内镍 (2.5 g) 中倾析出水, 加入甲苯, 其余的水在真空下恒沸蒸出。向该湿的阮内镍中加入加入甲苯和十氢萘 (4 mL), 再恒沸蒸出甲苯。加入 1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮 (0.180g, 0.593 mmol), 将混合物在 180 °C 下加热 (其余的甲苯/水恒沸蒸馏)。3 小时后, 将混合物冷却。加入二氯甲烷, 过滤除去阮内镍。将滤液进行真空浓缩, 直至开始沉淀出固体。加入己烷, 将混合物在冰箱中贮藏过夜。然后, 通过过滤收集固体 (用己烷洗涤), 进行硅胶 (30 mL) 色谱处理, 采用乙酸乙酯/己烷 (20/80) 洗脱, 得到 0.119 g (66%) 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.50-4.65, 5.36, 5.51, 6.41, 6.56, 6.97, 7.09, 7.20, 7.35, 7.84. 分析计算值 C₂₀H₁₅N₂O: C, 79.71; H, 5.02; N, 4.65; 实测值: C, 79.33; H, 5.10; N, 4.63.

方法 D: 将 1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮 (0.0586g, 0.193 mmol) 和 10% Pd/C (0.058 g) 在 2-(乙氧基乙氧基)乙醇 (1 mL) 中的混合物在 190-200 °C 下加热 4 小时, 然后, 冷却和在二氯甲烷和水间分配。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 将滤液浓缩和将残余物进行硅胶色谱处理, 采用乙酸乙酯/己烷 (20/80) 洗

脱, 得到 0.0274 g 的 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.57, 5.37, 5.50, 6.42, 6.56, 6.98, 7.09, 7.17, 7.35, 7.84.

制备例 14

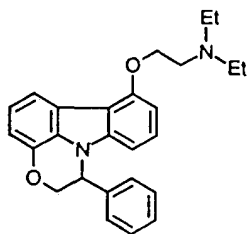
2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈

向 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇 (1.05 g 3.49 mmol) 在 DMF (15 mL) 中的混合物中加入碳酸钾 (2.4g, 17.4 mmol) 和溴代乙腈 (1.2mL, 17.4 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 1.5 小时。将混合物冷却并在水和乙醚间分配。将有机层用水 (200 mL) 洗涤两次, 用硫酸镁干燥和浓缩。进行柱色谱处理 (60 g 硅胶), 采用 CH_2Cl_2 作洗脱剂, 给出 1.1 g (92%) 2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈。

mp 61℃; IR(漂移) 1587, 1496, 1460, 1452, 1432, 1321, 1311, 1262, 1237, 1152, 1042, 790, 738, 718, 700 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.5, 4.6, 5.0, 5.5, 6.5, 6.7, 7.0, 7.2, 7.3, 7.8.

实施例 3

N,N-二乙基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺及其马来酸盐



在 100℃ 下于 1 小时内, 向 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇 (0.048g, 0.159 mmol)、碳酸钾 (0.044g, 0.318 mmol) 和 DMF (1.0 mL) 中的混合物中以等分量加入二乙基氨基乙基氯盐

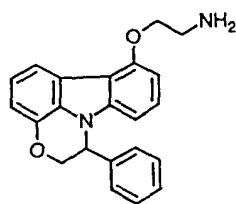
酸盐(0.033g, 0.191 mmol)。5.5 小时后, 再加入 0.011 g 的二乙基氨基乙基氯盐酸盐, 1 小时后, 加入一些碘化钠结晶。在加热 10 小时后, 将混合物在室温下搅拌过夜。再加入碳酸钾(0.022 g)和二乙基氨基乙基氯盐酸盐(0.017 g), 将混合物在 100℃ 下搅拌 1.5 小时。蒸出大部分的 DMF, 将残余物在二氯甲烷和水间分配。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物进行硅胶(17 mL)色谱处理, 采用 EtOAc/二氯甲烷(30/70 至 60/40)洗脱, 得到 0.040 g 的 N,N 二乙基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺。

MS (ESI+) m/z 401 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13, 2.73, 3.10, 4.31, 4.58, 5.51, 6.44, 6.65, 6.95, 7.15, 7.34, 7.88。

采用马来酸并用 EtOH 结晶制备马来酸盐, 得到 N,N 二乙基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺, 马来酸盐。mp 105-107℃。分析计算值 C₂₆H₂₆N₂O₂·C₄H₄O₄: C, 69.75; H, 6.24; N, 5.42; 实测值: C, 69.32; H, 6.37; N, 5.28。

实施例 4

[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺及其甲磺酸盐



向 2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺(0.380g, 1.12 mmol)的无水 THF(5 mL)溶液中加入硼烷-甲硫醚配合物(0.317mL, 3.35 mmol)。将混合物在 75℃ 下搅拌 3 小时; 冷却后, 小心地加入甲醇以使过量的硼烷-甲硫醚配合物停止作用。当气体停止释放时, 将混合物浓缩至干, 再加入甲醇, 将混合物搅拌过夜。再加入甲醇和足够的 CH₂Cl₂ 以溶解固体, 再加入浓盐酸(0.1 mL)。将混合物搅拌 2 小时, 浓缩和在 CH₂Cl₂ 和碳酸氢钠水溶液间分配。将有机

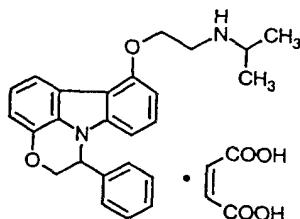
层浓缩至干(硫酸钠), 得到 0.307 g (80%) 的 [(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.6, 3., 4.26, 4.50-4.66, 5.52, 6.45, 6.65, 6.96, 7.16 m, 7.34, 7.85. 向上述得到的产物的二氯甲烷溶液中加入甲磺酸(0.0857g, 0.891 mmol), 用甲醇结晶后, 得到 0.328 g 的 [(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺, 甲磺酸盐。

分析计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 62.71; H, 5.49; N, 6.36; 实测值: C, 62.63; H, 5.56; N, 6.29.

实施例 5

N-异丙基-N-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}胺及其马来酸盐



向 2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈(0.497g, 1.46 mmol)在无水 THF 中的溶液中加入硼烷-甲硫醚配合物(0.42mL, 4.38 mmol)。将混合物在 80℃ 下搅拌 1.75 小时, 然后, 使其冷却。小心地加入甲醇以分解过量的硼烷。将溶液在真空下蒸发至干, 再重复加入和除去甲醇。向残余物中加入丙酮(12 mL)和 0.5 N HCl (6 mL), 将混合物在 65-70℃ 下搅拌 15 分钟。真空除去丙酮, 将残余物在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液间分配。将有机层用硫酸钠干燥, 浓缩和进行硅胶色谱处理(100 mL), 采用甲醇/二氯甲烷(2/98)作为洗脱剂, 得到 0.278 g 的 [(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺, 和 0.24 g 的物质, 其在用硼烷-甲硫醚处理后仍然由 TLC 看无大变化。进行硅胶(60 mL)色谱处理, 采用甲醇/二氯甲烷/氢氧化铵(2/98/0.1%)洗脱, 得到 0.068 g 的 N-{2-[(1-苯基-1,2-

二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}-2-丙胺。

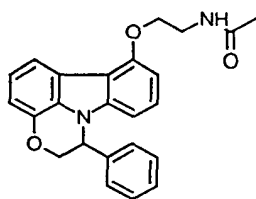
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.8, 1.17, 3.01, 3.221, 4.35, 4.49-4.65, 5.51, 6.44, 6.66, 6.97, 7.16, 7.34, 7.82.

马来酸盐采用马来酸(0.0204 g 马来酸, 用二氯甲烷/甲醇/己烷结晶)制备, 得到 N-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}-2-丙胺, 马来酸盐。

分析计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 69.31; H, 6.02; N, 5.57; 实测值: C, 69.30; H, 6.16; N, 5.65.

制备例 15

N-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}乙酰胺

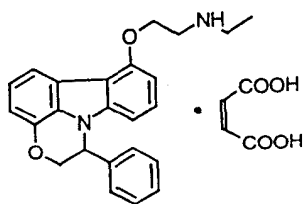


向[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺(0.58g, 1.68 mmol)在 DMF(10 mL)中的混合物中加入乙酸酐(0.17 g, 1.68 mmol)和 DMAP (0.01g, 0.082 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 45 分钟, 然后, 使其在水和乙醚间分配。将有机层用水洗涤两次, 用硫酸镁干燥和浓缩。进行柱色谱处理(70 g 硅胶), 采用 CH_2Cl_2 /丙酮(80/20)作洗脱剂, 给出 0.46 g (71%) N-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}乙酰胺

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2., 3.9, 4.3, 4.5, 4.6, 5.5, 6.5, 6.6, 7.0, 7.2, 7.3, 7.8.

实施例 6

N-乙基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺及其马来酸盐

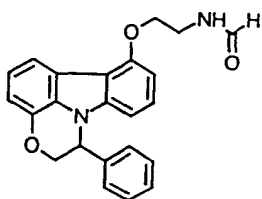


向 N-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}乙酰胺 (0.46g, 1.19 mmol) 在无水 THF (10 mL) 中的混合物中加入硼烷甲硫醚配合物 (0.34mL, 3.6 mmol)。将混合物在氩气氛下于 85℃ 下回流 18 小时。将混合物冷却至室温, 缓慢地加入甲醇直至气体释放停止。除去溶剂, 再加入甲醇 (20 mL), 然后除去。将残余物溶解于甲醇 (20 mL)、CH₂Cl₂ (3 mL) 和浓盐酸 (3 mL) 中, 然后, 在 65℃ 下加热 45 分钟。将混合物用碳酸钾水溶液中和, 在水和 CH₂Cl₂ 间分配。有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥和浓缩。进行柱色谱处理 (50 g 硅胶), 采用 CH₃OH/CH₂Cl₂ (4/96) 作为洗脱剂, 得到 0.268 g (61%) 的无色油状物, N-乙基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺。转化成其马来酸盐, 得到 0.1993 g (34%) 的 N-乙基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺, 马来酸盐; mp 105℃。

IR (漂移) 1634, 1609, 1585, 1532, 1496, 1452, 1379, 1350, 1261, 1240, 1152, 1042, 865, 790, 739cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.4, 3.3, 3.6, 4.5, 4.6, 6.1, 6.4, 6., 6.9, 7.1, 7.3, 7.8。分析计算值 C₂₄H₂₄N₂O₂·C₄H₄O₄: C, 68.84; H, 5.78; N, 5.73; 实测值: C, 68.50; H, 5.88; N, 5.66。

实施例 7

2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基甲酰胺

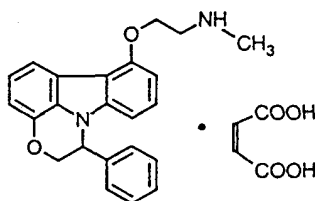


向[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙胺(0.7423g, 2.16 mmol)在 CH_2Cl_2 (10 mL) 中的混合物中加入甲酸乙酯(2 mL)。将混合物在 60°C 下加热 2 小时, 除去热源和浓缩。进行柱色谱处理(80 g 硅胶), 采用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4/96) 洗脱, 得到 0.769 g (96%) 的 2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基甲酰胺。

IR(漂移) 1668, 1637, 1585, 1496, 1451, 1379, 1323, 1311, 1264, 1240, 1151, 1042, 790, 739, 700cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.9, 4.3, 4.5, 4.6, 5.5, 6.5, 6.6, 7, 7.2, 7.3, 7.8, 8.3。分析计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74.18; H, 5.41; N, 7.52; 实测值: C, 73.32; H, 5.67; N, 7.03。

实施例 8

N-甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺及其马来酸盐



向 2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基甲酰胺(0.769g, 2.06 mmol)在无水 THF(10 mL)中的混合物中加入硼烷甲硫醚配合物(0.59mL, 6.2 mmol)。将混合物在 85°C 及氩气氛下回流 19.5 小时。然后, 将混合物冷却至室温, 缓慢地加入甲醇直至气体释放停止。真空除去溶剂, 再加入甲醇(10 mL), 然后除去。将混合物溶解于甲醇(15 mL)、 CH_2Cl_2 (5 mL) 和浓盐酸(4 mL)中, 然后在 65°C 下加热 1.5 小时。将混合物用碳酸钾水溶液中和, 在水/ CH_2Cl_2 间分配。有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥和浓缩。进行柱色谱处理(80 g 硅胶), 采用 CH_2Cl_2 /己烷/ CH_3OH (80/17/3) 作洗脱剂, 给出 N-甲基-

2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺(0.536g, 73%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.61, 3.19, 4.35, 4.57, 5.52, 6.44, 6.66, 6.96, 7.16, 7.33, 7.81.

然后, 将化合物转化成马来酸盐, 得到 0.4718 g (48%) 的 N-甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺, 马来酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.9, 3.6, 4.5, 4.6, 5.5, 6.1, 6.4, 6.5, 6.9, 7.1, 7.3, 7.8. 分析计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 68.34; H, 5.52; N, 5.90; 实测值: C, 68.32; H, 5.47; N, 5.90.

制备例 16

8,8-二氯-1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮

向 1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮 (0.5681g, 1.87 mmol) 在乙酸乙酯 (10 mL) 和乙腈 (10 mL) 中的混合物中加入三氯乙酸 (2 mL)。加入无水氯化铜 (1.26g, 9.36 mmol), 将混合物在 95℃ 下加热回流 2 小时。5 小时后, 再加入无水氯化铜 (0.63g, 4.68 mmol), 将混合物再回流 1 小时。然后, 将混合物倒入 CH_2Cl_2 (150 mL) 中, 过滤。将滤液用碳酸钾水溶液洗涤。分层, 有机层用水洗涤两次 (200 mL), 用硫酸镁干燥, 浓缩。进行柱色谱处理 (70 g 硅胶), 采用乙酸乙酯/ CH_2Cl_2 /己烷 (5:45:50) 洗脱, 得到 0.428 g (61%) 8,8-二氯-1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮。

mp 104℃. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.6, 2.8, 2.9, 4.5, 4.6, 5.4, 6.8, 7.1, 7.2, 7.4, 7.8. 分析计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: C, 64.53; H, 4.06; N, 3.76; Cl, 19.05; 实测值: C, 64.47; H, 4.13; N, 3.73.

制备例 17

8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇

向 8,8-二氯-1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮(0.4072g, 1.09 mmol)在 DMF (5 mL) 中的混合物中加入碳酸锂(0.242g, 3.27 mmol)和氯化锂(0.143g, 3.39 mmol)。将混合物在氩气氛下于 120℃ 加热 1 小时, 然后, 使其在水和 CH₂Cl₂ 间分配。有机层用水洗涤两次(20 mL), 用硫酸镁干燥和浓缩。进行柱色谱处理(50 g 硅胶), 采用乙酸乙酯/己烷 (20/80) 作为洗脱剂, 给出 0.2876 g (78%) 8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.5, 4.6, 5.5, 6.1, 6.3, 7.0, 7.2, 7.4, 7.9.

制备例 18

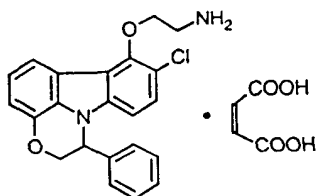
2-[(8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈

向 8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇(0.286g, 0.851 mmol)在 DMF (5.0 mL) 中的混合物中加入碳酸钾(0.59g, 4.25 mmol)和溴代乙腈(0.3mL, 4.25 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 1 小时, 然后冷却并在水和乙醚间分配。有机层用水(50 mL)洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥和浓缩。进行柱色谱处理(60 g 硅胶), 采用 CH₂Cl₂/己烷 (1/1) 作洗脱剂, 给出 0.2876 g (90%) 的 2-[(8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.5, 4.6, 5.1, 5.5, 6.5, 7.0, 7.2, 7.4, 7.8.

实施例 9

2-[(8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺及其马来酸盐



向 2-[(8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈(0.2838g, 0.757 mmol)在无水 THF(10 mL)中的混合物中加入硼烷甲硫醚配合物(0.22mL, 2.27 mmol)。将混合物在氩气氛下在 82℃回流 18 小时。然后,将混合物冷却至室温,缓慢地加入甲醇直至气体释放停止。真空除去溶剂,加入甲醇(5 mL),再除去。将残余物溶解于甲醇(10 mL)、CH₂Cl₂ (5 mL)和浓盐酸(3 mL)中,在 60℃下加热 1 小时。将混合物用碳酸钾水溶液中和,在水和 CH₂Cl₂间分配。有机层用水洗涤,用硫酸镁干燥和浓缩。进行柱色谱处理(50 g 硅胶),采用 CH₃OH/CH₂Cl₂(4/96)作为洗脱剂,给出 0.080g (28%)的 2-[(8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺; mp 127-128℃。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.4, 4.3, 4.7, 6.0, 6.0, 6.96, 7.04, 7.19, 7.3, 7.4, 7.8, 8.2。分析计算值 C₂₆H₂₅ClN₂O₆·0.25(C₂H₆O)₁: C, 62.85; H, 4.88; N, 5.53; Cl, 7.13。实测值: C, 62.6; H, 4.92; N, 5.45。转化成马来酸盐,得到 0.0275 g (7.3%)2-[(8-氯-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺,马来酸盐; mp 171℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.79, 3.66, 4.39, 4.5, 4.55, 5.38, 6.39, 6.91, 7.15, 7.36, 7.70, 8.17。

制备例 19A

7-甲基-3-苯基-2H-1,4-苯并噁嗪

向在水(300 mL)和 CH₂Cl₂ (200 mL)中的碳酸钾(63.89g, 462 mmol)中加入 6-氨基-间甲酚(10.0g, 81.2 mmol)和四正丁基硫酸氢铵(0.139g, 0.41 mmol)。在剧烈搅拌下,于 45 分钟内滴加入 2-溴苯乙酮(16.16g, 81.2 mmol)溶液。将混合物搅拌过夜。然后分层,将有机

层用 1N NaOH (500mL)和水 (2 x 300mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。进行柱色谱处理 (400 g 硅胶), 采用乙酸乙酯/己烷 (20/80)作为洗脱剂, 给出 8.96 g (49%) 7-甲基-3-苯基-2H-1,4-苯并噁嗪。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.34, 5.06, 6.74, 6.82, 7.32, 7.47, 7.92. 分析计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27; 实测值: C, 80.76; H, 5.88; N, 6.21.

制备例 19B

7-甲基-3-苯基-2H-1,4-苯并噁嗪

向 7-甲基-3-苯基-2H-1,4-苯并噁嗪 (37.23g, 167 mmol)在无水乙醇 (200 mL)中的浆液中加入硼氢化钠 (12.62g, 333 mmol)。将混合物在 95℃下回流 1.5 小时。然后, 将混合物浓缩, 在 CH_2Cl_2 和水间分配。将有机层用水 (500 mL)洗涤两次, 用硫酸镁干燥并浓缩至干。将所得固体干燥, 得到 22.53 g (60%) 7-甲基-3-苯基-2H-1,4-苯并噁嗪。

IR(漂移) 3349, 3338, 1514, 1456, 1351, 1319, 1296, 1279, 1229, 1154, 1135, 870, 811, 758, 701cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.25, 3.97, 4.26, 4.47, 6.62, 6.69, 7.41. 分析计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$: C, 79.97; H, 6.71; N, 6.22; 实测值: C, 79.96; H, 6.79; N, 6.20.

制备例 20

7-甲基-4-亚硝基-3-苯基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪

向 7-甲基-3-苯基-2H-1,4-苯并噁嗪 (22.5g, 99.87 mmol)在乙醚 (300 mL)中的混合物中加入三氟乙酸 (7.7mL, 99.87 mmol)。将形成的溶液在冰浴中冷却至 5℃, 滴加入亚硝酸正丁酯 (12.26mL, 99.87 mmol)。将混合物搅拌 1 小时; 反应过程中形成固体。过滤收集固体, 用乙醚洗涤。将滤液在乙醚和水间分配, 有机层用水 (500 mL)洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥, 浓缩至干。合并后的固体得到 23.22 g (97%) 7-甲基-4-亚硝基-3-苯基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪。

IR(漂移) 1499, 1445, 1360, 1326, 1306, 1256, 1232, 1156, 1143, 1134, 1068, 1058, 820, 739, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.36, 4.21, 4.54, 6.02, 6.87, 6.91, 7.17, 7.26, 8.06; 分析计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70.85; H, 5.55; N, 11.02; 实测值: C, 70.96; H, 5.65; N, 11.01.

制备例 21

7-甲基-3-苯基-2, 3-二氢-4H-1, 4-苯并噁嗪-4-胺

将氢化铝锂(6.9g, 183 mmol)在乙醚(300 mL)中的浆液于氩气氛下在冰浴中搅拌。在1.5小时内滴加入7-甲基-4-亚硝基-3-苯基-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噁嗪(23.22g, 91.3 mmol)在乙醚(250 mL)和无水THF(40 mL)中的溶液。将混合物从冰浴中撤下, 搅拌18小时。缓慢加入水(50 mL), 形成固体。过滤收集固体, 用乙醚洗涤。将所得滤液合并, 再用水(400 mL)洗涤3次, 用硫酸镁干燥, 浓缩至干, 得到固体。将固体在己烷中成浆, 收集并干燥, 得到16.5 g (69%) 7-甲基-3-苯基-2, 3-二氢-4H-1, 4-苯并噁嗪-4-胺。

IR(漂移) 2912, 1579, 1505, 1455, 1318, 1305, 1243, 1233, 1163, 1050, 892, 835, 804, 759, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.26, 4.25, 6.65, 6.72, 7.28, 7.37. 分析计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C, 74.97; H, 6.71; N, 11.66; 实测值: C, 75.11; H, 6.70; N, 11.53.

制备例 22

5-甲基-1-苯基-1, 2, 9, 10-四氢[1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-jk]吡啶-7(8H)-酮

向7-甲基-3-苯基-2, 3-二氢-4H-1, 4-苯并噁嗪-4-胺(5.95 g, 24.8 mmol)在甲苯(175 mL)中的混合物中在搅拌下加入1, 3-环己烷二酮(2.86 g, 25.5 mmol)。将混合物在95 $^{\circ}\text{C}$ 下加热20分钟, 此时, 再加入对甲苯磺酸一水合物(4.71g, 24.8 mmol), 将温度升高至106 $^{\circ}\text{C}$ 并加热1小时。将混合物回流12小时, 然后, 冷却至室温并浓缩。将

残余物在 CH_2Cl_2 /1N NaOH 间分配。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩至干。进行柱色谱处理(100 g 硅胶)，采用丙酮/己烷(25/75)作为洗脱剂，给出 4.06 g (51%) 5-甲基-1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮；mp 171℃。

IR(漂移) 2943, 1644, 1640, 1481, 1456, 1397, 1323, 1307, 1265, 1191, 1123, 1017, 836, 763, 704 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.07, 2.42, 2.47, 2.54, 2.62, 4.45, 4.54, 5.37, 6.63, 7.05, 7.36, 7.6. 分析计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 79.47; H, 6.03; N, 4.41; 实测值: C, 78.72; H, 6.23; N, 5.02.

制备例 23

5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇

向在乙酸乙酯/乙腈(150 mL/50 mL)中的 5-甲基-1-苯基-1,2,9,10-四氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7(8H)-酮(9.0g, 28.4 mmol)中加入三氟乙酸(4 mL)和无水氯化铜(9.7g, 56.7 mmol)。将混合物在 90℃ 下加热回流 7 小时。将混合物倒入二氯甲烷(500 mL)中，过滤除去无机固体。将滤液用饱和碳酸钾溶液洗涤，再用水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩。将残余物溶解于 DMF(20mL)中，加入溴化锂(4.2g, 56.7 mmol)和碳酸锂(4.9g, 56.7 mmol)。将混合物在 119℃ 下加热 5 小时，然后使其在水和 CH_2Cl_2 间分配。有机层用盐水(30 mL)洗涤 2 次。进行柱色谱处理(200 g 硅胶)，采用 EtOAc/己烷(20/80)作洗脱剂，给出 1.3 g (14.5%) 5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇。

IR(漂移) 3407, 1489, 1463, 1446, 1382, 1332, 1296, 1275, 1132, 1117, 1024, 841, 752, 744, 704 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.55, 4.47, 4.58, 6.37, 6.53, 6.81, 7.03, 7.17, 7.34, 7.63. 分析计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 79.98; H, 5.43; N, 4.44; 实测值: C, 79.22; H, 5.50; N, 4.34.

制备例 24

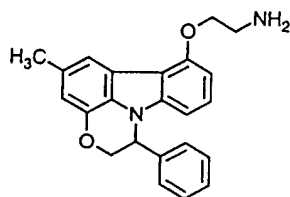
2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈

向 5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇 (1.3g, 4.12 mmol) 在 DMF (15 mL) 中混合物中加入碳酸钾 (2.8g, 20.6 mmol) 和溴代乙腈 (1.4mL, 20.6 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 1.5 小时。将混合物冷却, 并在水和 CH₂Cl₂ 间分配。有机层用水洗涤两次 (200mL), 用硫酸镁干燥后浓缩。进行柱色谱处理 (100 g 硅胶), 采用乙酸乙酯/己烷 (20/80) 作洗脱剂, 得到 0.665 g (46%) 2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈。

IR(漂移) 1594, 1488, 1465, 1448, 1333, 1313, 1274, 1259, 1238, 1177, 1162, 1139, 1025, 749, 701cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.49, 4.61, 5.03, 5.53, 6.54, 6.70, 6.98, 7.17, 7.36, 7.82。分析计算值 C₂₃H₁₈N₂O₂: C, 77.95; H, 5.12; N, 7.90; 实测值: C, 77.34; H, 5.19; N, 7.61。

实施例 10

2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺



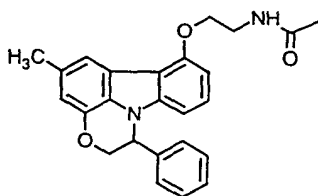
向 2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈 (0.66g, 1.86 mmol) 在无水 THF (120mL) 中的混合物中加入硼烷甲硫醚配合物 (0.53mL, 5.6 mmol)。将混合物在 85℃ 下回流 18 小时。将混合物从热源上撤下, 缓慢地加入甲醇直至气体释放停止。真空除去溶剂, 加入甲醇 (5 mL), 并再除去。将残余物溶解于

CH₂Cl₂/CH₃OH (1:2 15 mL)中, 加入浓盐酸(2 mL), 将混合物在 65℃ 下加热 1 小时。将混合物从热源上撤下, 用碳酸钾水溶液中中和, 在水和 CH₂Cl₂ 间分配。有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。进行柱色谱处理(70 g 硅胶), 采用 CH₃OH/CH₂Cl₂(4:96)作为洗脱剂, 给出 0.444 g (67%) 2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺。

IR(漂移)1593, 1576, 1487, 1448, 1335, 1313, 1261, 1162, 1138, 1129, 1022, 838, 779, 750, 702cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.30, 4.25, 4.46, 4.57, 5.48, 6.42, 6.59, 6.93, 7.15, 7.32, 7.83。分析计算值 C₂₃H₂₂N₂O₂: C, 77.07; H, 6.19; N, 7.82; 实测值: C, 76.62; H, 6.29; N, 7.68。

制备例 25

N-{2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}乙酰胺



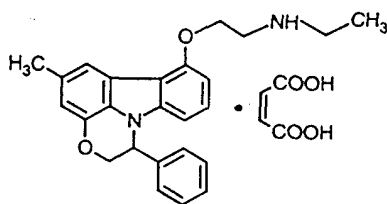
向 2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺(0.0442g, 1.23 mmol)在 DMF(10mL)中的混合物中加入乙酸酐(0.126g, 1.23 mmol)和 DMAP (0.08g, 0.66 mmol)。将混合物在 95℃ 下加热 1 小时, 冷却后, 在水和乙醚间分配。将有机层用水(60 mL)洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 得到 0.49 g (99%)N-{2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}乙酰胺。

IR(漂移)1662, 1655, 1646, 1593, 1574, 1551, 1506, 1487, 1448, 1335, 1312, 1258, 1138, 750, 703cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03, 3.87, 4.32, 4.50, 4.61, 5.52, 6.46, 6.62, 6.97, 7.18, 7.33,

7.79. 分析计算值 $C_{25}H_{24}N_2O_3$: C, 74.98; H, 6.04; N, 6.99; 实测值: C, 74.56; H, 6.06; N, 6.80.

实施例 11

N-乙基-2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑-7-基)氧基]-1-乙胺及其马来酸盐



向 N-{2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑-7-基)氧基]乙基}乙酰胺 (0.212g, 0.53 mmol) 在 THF (10mL) 中的混合物中加入硼烷-甲硫醚配合物 (0.15mL, 1.6 mmol)。将混合物在 85℃ 下回流 16 小时。冷却后, 缓慢地加入甲醇直至气体释放停止。真空除去溶剂, 再加入甲醇 (5 mL), 然后除去。将残余物溶解于 CH_2Cl_2/CH_3OH (1:5, 15 mL) 中。加入浓盐酸, 将混合物在 65℃ 下加热 1 小时。将混合物从热源上撤下, 用碳酸钾水溶液中和, 再在水和 CH_2Cl_2 间分配, 将有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。进行柱色谱处理 (70 g 硅胶), 采用 CH_3OH/CH_2Cl_2 (5:95) 作为洗脱剂, 给出 0.148 g (70%) N-乙基-2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑-7-基)氧基]-1-乙胺 (TLC: $MeOH/CH_2Cl_2$, 5/95, $R_f = 0.38$); 转化成马来酸盐, 用无水乙醇重结晶, 得到 0.0223g 的 N-乙基-2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑-7-基)氧基]-1-乙胺, 马来酸盐。

IR(漂移) 1593, 1573, 1485, 1457, 1448, 1351, 1337, 1318, 1257, 1140, 1130, 1031, 866, 748, $721cm^{-1}$; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42, 2.5, 3.3, 3.59, 4.43, 4.53, 5.43, 6.41, 6.51, 6.79, 7.09, 7.31, 7.55. 水 (KF): 0.24%. 分析计算值 $C_{25}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.24\% \text{水}$: C, 69.14;

H, 6.03; N, 5.56; 实测值: C, 68.84; H, 6.12; N, 5.47.

制备例 26

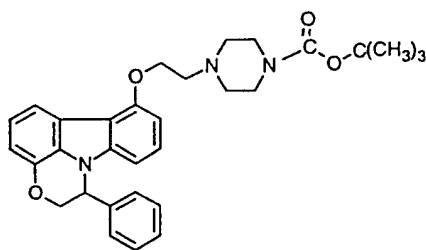
7-(2-氯乙氧基)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶

向 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇 (3.0 g 9.96 mmol) 和碳酸钾 (6.9g, 50 mmol) 在无水 DMF (70 mL) 中的混合物中加入 1-溴-2-氯乙烷 (4.0mL, 50 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 8.25 小时。然后, 将混合物在水和乙醚间分配。分离出有机层, 用水 (100 mL) 洗涤 3 次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。进行柱色谱处理 (200mL 硅胶), 采用 CH₂Cl₂/己烷 (1/1) 作为洗脱剂, 给出 3.4 g (94%) 7-(2-氯乙氧基)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶。

IR(漂移) 1637, 1585, 1496, 1450, 1431, 1323, 1311, 1265, 1239, 1151, 1041, 790, 738, 718, 700cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.04, 4.55, 4.64, 5.5, 6.5, 6.6, 7.0, 7.2, 7.4, 7.9.

实施例 12

4-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}-1-哌嗪甲酸叔丁酯



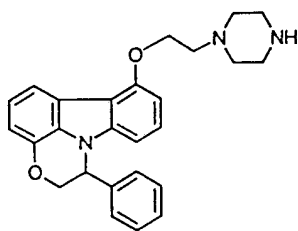
向 7-(2-氯乙氧基)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶 (0.453g, 1.24 mmol) 在无水 DMF (6 mL) 中的混合物中加入 1-哌嗪甲酸叔丁基酯 (0.232g, 1.24 mmol)、碘化钠 (0.018g, 0.124 mmol) 和碳酸钾 (0.342g, 2.48 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 20 小时。然后, 将混合物冷却, 在乙醚和水间分配。有机层用水洗涤两次 (200 mL), 用无水硫酸钠干燥后浓缩。进行柱色谱处理 (50mL 硅胶), 采用

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (98/2) 洗脱, 得到 0.487 g (76%) 4-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}-1-哌嗪甲酸叔丁酯; mp 72°C;

IR(漂移) 1693, 1585, 1496, 1452, 1428, 1365, 1310, 1263, 1241, 1175, 1159, 1151, 1129, 790, 738 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.5, 2.7, 3.1, 3.5, 4.4, 4.5, 4.6, 5.5, 6.5, 6.6, 7.0, 7.2, 7.4, 7.9. 分析计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 72.49; H, 6.87; N, 8.18; 实测值: C, 72.15; H, 6.90; N, 8.14.

实施例 13

1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基 2-(1-哌嗪基)乙基醚



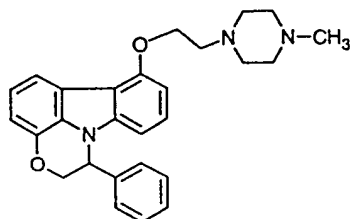
向 4-{2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}-1-哌嗪甲酸叔丁酯(0.406g, 0.79 mmol)在 CH_2Cl_2 (2 mL) 中的混合物中加入三氟乙酸(2mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 CH_2Cl_2 和水间分配。有机层用饱和碳酸钾洗涤, 用无水硫酸钠干燥后浓缩。进行柱色谱处理(50ml 硅胶), 采用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8/92) 以及每 100ml 有 2 滴 NH_4OH 混合溶剂洗脱, 得到 0.133 g (35%) 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基 2-(1-哌嗪基)乙基醚; mp 72°C。

IR(漂移) 2936, 2817, 1585, 1497, 1451, 1431, 1322, 1310, 1265, 1240, 1151, 790, 738, 718, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.8, 3.0, 4.4, 4.5, 4.6, 5.5, 6.4, 6.6, 7.0, 7.2, 7.4, 7.9. 水(KF), 1.64%. 分析计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.64\% \text{H}_2\text{O}$: C, 74.28; H, 6.66; N, 9.99;

实测值：C, 73.94; H, 6.77; N, 9.82。

实施例 14

2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚

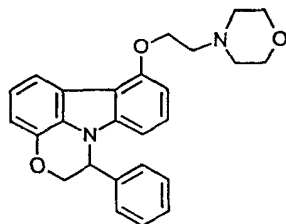


向 7-(2-氯乙氧基)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶 (0.412g, 1.13 mmol) 在无水的 DMF (10 mL) 中的混合物中加入 N-甲基哌嗪 (0.125 mL, 1.13 mmol)、碘化钠 (0.17g, 1.13 mmol) 和碳酸钾 (0.312g, 2.26 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 20 小时。然后，将混合物冷却并在水和 CH₂Cl₂ 间分配。分离出有机层，用水洗涤两次 (200 mL)，用无水硫酸钠干燥后浓缩。进行柱色谱处理 (50 mL 硅胶)，采用 CH₃OH/CH₂Cl₂ (8/92) 以及每 100 mL 有 2 滴 NH₄OH 的混合溶剂洗脱，得到 0.156 g (32%) 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚；mp 57℃。

IR (漂移) 2934, 2793, 1585, 1496, 1451, 1323, 1311, 1283, 1264, 1240, 1177, 1167, 1150, 790, 737 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.35, 2.6, 2.8, 3.1, 4.4, 4.5, 4.6, 5.5, 6.4, 6.6, 7.0, 7.2, 7.4, 7.9。水 (KF), 1.33%。分析计算值 C₂₇H₂₉N₃O₂·1.33% H₂O: C, 74.84; H, 6.89; N, 9.70; 实测值: C, 74.90; H, 6.93; N, 9.58。

实施例 15

2-(4-吗啉基)乙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚

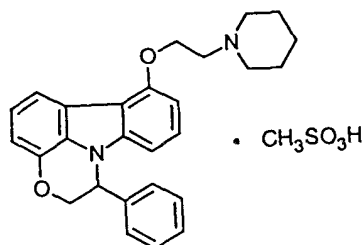


向 7-(2-氯乙氧基)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶 (0.278g, 0.764 mmol) 在无水的 DMF (10 mL) 中的混合物中加入吗啉 (0.133g, 1.53 mmol)、碘化钠 (0.114g, 0.764 mmol) 和碳酸钾 (0.211g, 1.53 mmol)。将混合物在 100℃ 下加热 6 小时。将混合物从热源上撤下，在室温下搅拌三天。然后，将混合物在水与乙醚间分配。分层，有机层用水洗涤两次 (50 mL)，然后用无水硫酸钠干燥，浓缩。进行柱色谱处理 (50 mL 硅胶)，采用 CH₂Cl₂/丙酮/己烷 (7:2:1) 洗脱，得到 0.192 g (61%) 的 2-(4-吗啉基)乙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚。

IR (漂移) 1585, 1497, 1451, 1350, 1323, 1311, 1265, 1240, 1151, 1116, 1040, 790, 738, 718, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.7, 3.1, 3.8, 4.4, 4.5, 4.6, 5.5, 6.5, 6.6, 7.0, 7.2, 7.4, 7.9。分析计算值 C₂₆H₂₆N₂O₃: C, 75.34; H, 6.32; N, 6.76; 实测值: C, 74.94; H, 6.31; N, 6.69。

实施例 16

1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基 2-(1-哌啶基)乙基醚及其甲磺酸盐



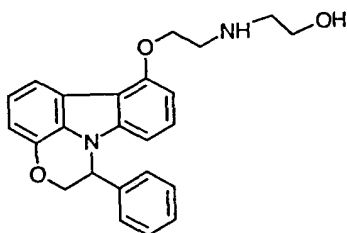
向 7-(2-氯乙氧基)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶 (0.28g, 0.769 mmol) 在无水的 DMF (6 mL) 中的混合物中加入碘化钠

(0.09g, 0.6 mmol)、碳酸钾(0.207g, 1.5 mmol)和哌啶(0.13g, 1.5 mmol)。将混合物在 70℃ 下加热 6 小时, 然后在室温下搅拌 18 小时。然后将混合物在水和乙醚间分配。将醚层用水(80 mL)洗涤 3 次。有机层用硫酸钠干燥后浓缩。进行硅胶(50 mL)柱色谱处理, 采用 1% 甲醇的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱剂, 给出 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑-7-基 2-(1-哌啶基)乙基醚(TLC: 丙酮/己烷, 20/80, $R_f = 0.42$), 将其转化成甲磺酸盐, 得到 0.134 g (34%) 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑-7-基 2-(1-哌啶基)乙基醚。

IR(漂移) 1585, 1497, 1451, 1323, 1311, 1260, 1239, 1225, 1198, 1179, 1151, 1038, 790, 768, 740cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.7, 2.0, 2.9, 3.0, 3.7, 3.8, 4.5, 4.6, 4.8, 5.5, 6.5, 6.7, 7.0, 7.2, 7.4, 7.7。分析计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 2.92\%\text{H}_2\text{O}$: C, 64.19; H, 6.48; N, 5.35; 实测值: C, 64.01; H, 6.52; N, 5.29。

实施例 17

2-({2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑-7-基)氧基]乙基}氨基)-1-乙醇



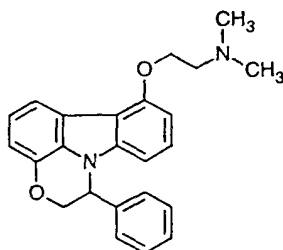
向 7-(2-氯乙氧基)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑(0.273 g, 0.751 mmol)在无水 DMF(10mL)中的混合物中加入碘化钠(0.113 g, 0.751 mmol)、碳酸钾(0.207 g, 1.5 mmol)和乙醇胺(0.046 g, 0.751 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 17 小时。然后将温度升至 90℃, 再将混合物搅拌 5 小时。然后, 将混合物冷却至室温, 使其在水和乙醚间分配。将有机层用水(50 mL)洗涤 2 次, 用无水硫酸钠干燥后浓缩。进行柱色谱处理(50mL 硅胶), 采用 5% 甲醇的 CH_2Cl_2 溶液洗脱,

得到 0.123 g (42%) 2-({2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙基}氨基)-1-乙醇。

IR(漂移) 1584, 1495, 1451, 1351, 1324, 1310, 1267, 1242, 1153, 1086, 1041, 791, 742, 720, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.0, 3.3, 3.7, 4.4, 4.5, 4.6, 5.5, 6.5, 6.7, 7.0, 7.2, 7.4, 7.8. 水(KF), 0.96%. 分析计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.96\% \text{H}_2\text{O}$: C, 73.49; H, 6.27; N, 7.14; 实测值: C, 73.61; H, 6.32; N, 7.10.

实施例 18

N,N-二甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺

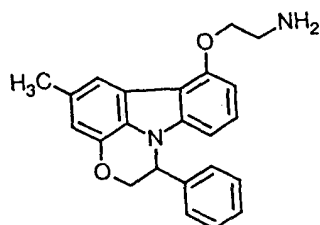


向 2-氯乙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚 (0.248g, 0.68 mmol) 在无水的 DMF (10 mL) 中的混合物中加入碳酸钾 (0.376g, 2.7 mmol)、碘化钠 (0.101g, 0.68 mmol) 和 2M 二甲基胺的 THF 溶液 (0.68 mL, 1.36 mmol)。将混合物在室温下搅拌 48 小时。然后，将混合物在水和乙醚间分配。有机层用水 (100 mL) 洗涤 3 次，用无水硫酸钠干燥后浓缩。进行柱色谱处理 (50 mL 硅胶)，先采用 CH_2Cl_2 作为洗脱剂，再用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (95/5) 作为洗脱剂，然后在真空下将适宜的级分干燥，得到 0.020 g (8%) N,N-二甲基-2-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺; mp 117-118 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.82, 3.43, 4.47, 4.60, 4.49, 6.45, 6.61, 6.94, 7.11, 7.32, 7.75.

实施例 19

2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]-1-乙胺



向 2-[(5-甲基-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]乙腈 (0.66g, 1.86 mmol) 在无水的 THF (120 mL) 中的混合物中加入硼烷甲硫醚配合物 (0.53 mL, 5.6 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 18 小时。将混合物从热源撤下，缓慢地加入甲醇直至气体释放停止。真空除去溶剂，再加入甲醇 (5 mL)，并再次除去。将残余物溶解于 CH₂Cl₂/CH₃OH (1:2 15 mL) 中。加入浓盐酸 (2 mL)，将混合物在 65℃ 下加热 1 小时。将混合物从热源上撤下，用碳酸钾水溶液中和，使其在水和 CH₂Cl₂ 间分配。有机层用水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩。进行柱色谱处理 (70 g 硅胶)，采用 CH₃OH/CH₂Cl₂ (4:96) 作为洗脱剂，给出 0.444 g (67%) 的标题化合物；

IR (漂移) 1593, 1576, 1487, 1448, 1335, 1313, 1261, 1162, 1138, 1129, 1022, 838, 779, 750, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.30, 4.25, 4.46, 4.57, 5.48, 6.42, 6.59, 6.93, 7.15, 7.32, 7.83。分析计算值 C₂₃H₂₂N₂O₂: C, 77.07; H, 6.19; N, 7.82; 实测值: C, 76.62; H, 6.29; N, 7.68。

制备例 27

4-氯丁基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚

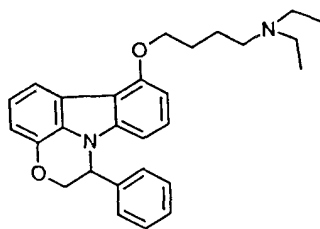
向 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇 (0.5g, 1.66 mmol) 在无水的 DMF (5 mL) 中的混合物中加入碳酸钾 (1.15g, 8.3 mmol) 和 1-溴-4-氯丁烷 (1.4g, 8.3 mmol)。将混合物在 85℃ 和氩气

氛下加热 4 小时。然后，将混合物冷却至室温，加入水 (50 mL)。将混合物转移至分液漏斗中，使其在水和乙醚间分配。将醚层用水 (50 mL) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。之后将醚滤液浓缩。进行柱色谱处理 (50 mL 硅胶)，先采用己烷洗脱，再采用己烷/二氯甲烷 (1:1) 洗脱，得到 0.373 g (57%) 的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.16, 3.58, 3.71, 4.28, 4.50, 4.60, 5.52, 6.43, 6.62, 6.95, 7.16, 7.34, 7.84.

实施例 20

N,N-二乙基-N-{4-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]丁基}胺



向 4-氯丁基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚 (0.36g, 0.9 mmol) 在无水的 DMF (10 mL) 中的混合物中加入碳酸钾 (0.63 g, 4.6 mmol)、二乙基胺 (0.48 mL, 4.6 mmol) 和碘化钠 (0.135g, 0.9 mmol)。将混合物在 50℃ 下加热 20 小时。然后将混合物冷却至室温，并在水和乙醚间分配。将醚层用水洗涤两次 (50 mL)，然后用无水硫酸钠干燥，之后浓缩。进行柱色谱处理 (60 mL 硅胶)，采用 5% 甲醇的二氯甲烷溶液作洗脱剂，给出 0.127 g (33%) 的标题化合物。

IR (液体) 2967, 2933, 1587, 1496, 1458, 1451, 1431, 1323, 1311, 1264, 1239, 1152, 1042, 790, 737 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.11, 1.87, 1.99, 2.68, 4.24, 4.50, 4.60, 5.51, 6.42, 6.62, 6.94, 7.17, 7.34, 7.85; 分析计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 78.47; H, 7.53; N, 6.54; 实测值: C, 78.27; H, 7.68; N, 6.47.

制备例 28

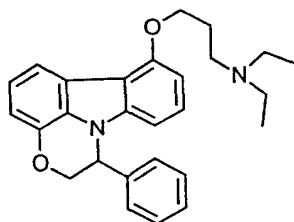
3-氯丙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚

向 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇 (0.82 g, 2.7 mmol) 在无水的 DMF (12 mL) 中的混合物中加入 1-溴-3-氯丙烷 (1.28 g, 8.1 mmol) 和碳酸钾 (1.12 g, 8.1 mmol)。将混合物在 80℃ 下加热 6 小时。然后, 将混合物在室温下搅拌 18 小时, 再在 80℃ 下搅拌 6 小时。将混合物在水和 CH₂Cl₂ 间分配。将有机层用水 (100 mL) 洗涤 3 次。然后有机层用无水硫酸钠干燥, 之后浓缩。进行柱色谱处理 (60 mL 硅胶), 采用己烷/CH₂Cl₂ (1:1) 作洗脱剂, 得到一种油状物。再将其进行色谱处理 (60 mL 硅胶), 采用己烷/CH₂Cl₂ (60/40) 作洗脱剂, 给出 0.454 g (44%) 的标题化合物。

IR (漂移) 1585, 1497, 1451, 1349, 1323, 1311, 1263, 1239, 1178, 1150, 1040, 790, 737, 718, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.44, 3.54, 3.90, 4.29, 4.39, 4.5, 4.6, 5.5, 6.4, 6.65, 6.95, 7.16, 7.34, 7.79; 分析计算值 C₂₃H₂₀ClNO₂: C, 73.11; H, 5.34; N, 3.71; Cl, 9.38。实测值: C, 70.92; H, 5.32; N, 3.55。

实施例 21

N,N-二乙基-N-{3-[(1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基)氧基]丙基}胺



向 3-氯丙基 1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚 (0.45 g, 1.2 mmol) 在无水的 DMF (10 mL) 中的混合物中加入二乙基胺 (1.2 mL, 12 mmol) 和碘化钠 (0.18 g, 1.2 mmol)。将混合物在 50℃ 下加热过夜。将混合物在水和 CH₂Cl₂ 间分配。分层, 将有机层用盐水 (50

mL)洗涤,再用水(100 mL)洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩。进行硅胶柱色谱处理(60 mL),采用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3/97)作洗脱剂,给出 0.216 g (43%)的标题化合物。

IR(液体) 2968, 1587, 1578, 1496, 1459, 1451, 1431, 1324, 1312, 1265, 1240, 1179, 1152, 791, 738cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.12, 2.18, 2.66, 2.85, 4.25, 4.4), 4.), 5.51, 6.4), 6.63, 6.94, 7.16, 7.32, 7.86; 分析计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 + 0.27\% \text{H}_2\text{O}$: C, 78.02; H, 7.30; N, 6.74; 实测值: C, 77.41; H, 7.34; N, 6.70。

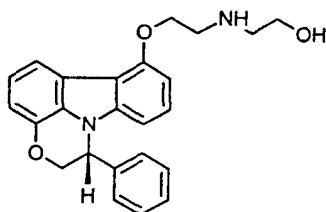
制备例 29

2-氯乙基(1R)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基醚
向(1R)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-醇(3.67g, 12.19 mmol)在 DMF(90 mL)中的混合物中加入碳酸钾(8.4g, 60.9 mmol)和 1-溴-2-氯乙烷(5.0mL, 60.9 mmol)。将混合物在 85°C 下加热 24 小时。然后,将温度升至 95°C , 加热 4 小时。采用机械搅拌,将反应物再加热 1.5 小时。然后将混合物在水和乙醚间分配。分层,将有机层用水(100 mL)洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤和浓缩。进行硅胶柱色谱处理,采用己烷/ CH_2Cl_2 (60/40)洗脱,得到 2.4 g (54%)的标题化合物。

IR(漂移)1637, 1585, 1497, 1450, 1431, 1323, 1311, 1265, 1239, 1151, 1040, 790, 738, 718, 700cm^{-1} 。 $[\alpha]_D^{25} = -86^\circ$ (c 0.85, 二氯甲烷)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.85, 4.02, 4.5, 4.6, 5.51, 6.45, 6.60, 6.96, 7.16, 7.34, 7.91; 分析计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: C, 72.62; H, 4.99; N, 3.85; Cl, 9.74; 实测值: C, 69.28; H, 4.95; N, 3.55。

实施例 22

[(2-{[(1R)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡啶-7-基]氧基}乙基)氨基]乙醇



向 2-氯乙基(1R)-1-苯基-1,2-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-jk]吡唑-7-基醚在 DMF (20 mL) 中的混合物中加入碘化钠 (1.0g, 6.7 mmol)、碳酸钾 (2.0g, 14.5 mmol) 和乙醇胺 (0.42mL, 7.0 mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 18 小时。然后, 将混合物在水和 CH₂Cl₂ 间分配。分层, 将有机层用水洗涤两次 (200 mL)。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。进行硅胶柱色谱处理 (60 mL), 先采用 CH₃OH/CH₂Cl₂ (2/98) 洗脱, 然后采用 CH₃OH/CH₂Cl₂/NH₄OH (4/96/0.1) 洗脱, 再进行色谱处理, 得到 0.62 g (24%) 的标题化合物。

IR(漂移)1585, 1496, 1451, 1348, 1323, 1311, 1265, 1239, 1151, 1070, 1041, 790, 738, 718, 699 cm^{-1} 。%水(KF): 0.73。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -78^{\circ}$ (c 0.77, 二氯甲烷)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.97, 3.24, 3.71, 4.33, 4.49, 4.60, 5.51, 6.44, 6.63, 6.95, 7.16, 7.33, 7.80; 分析计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.73\% \text{H}_2\text{O}$: C, 74.21; H, 6.23; N, 7.21; 实测值: C, 73.51; H, 6.47; N, 7.04。

图 A

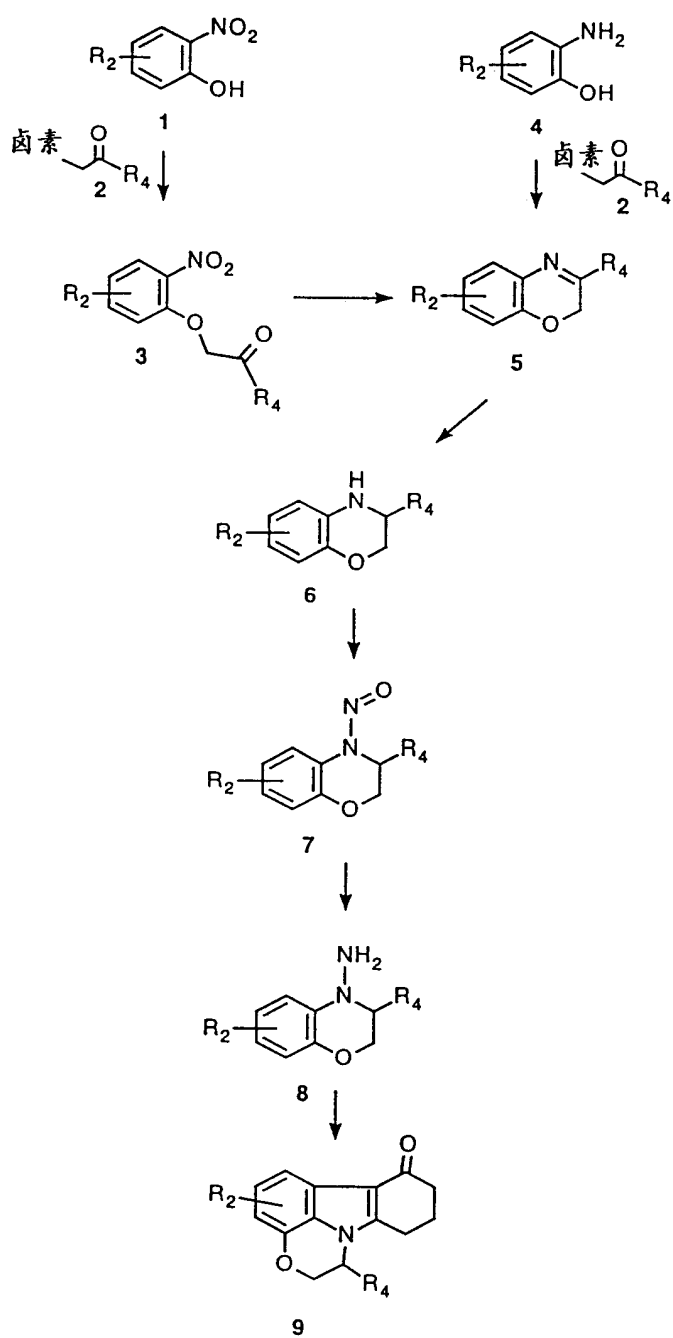


图 B

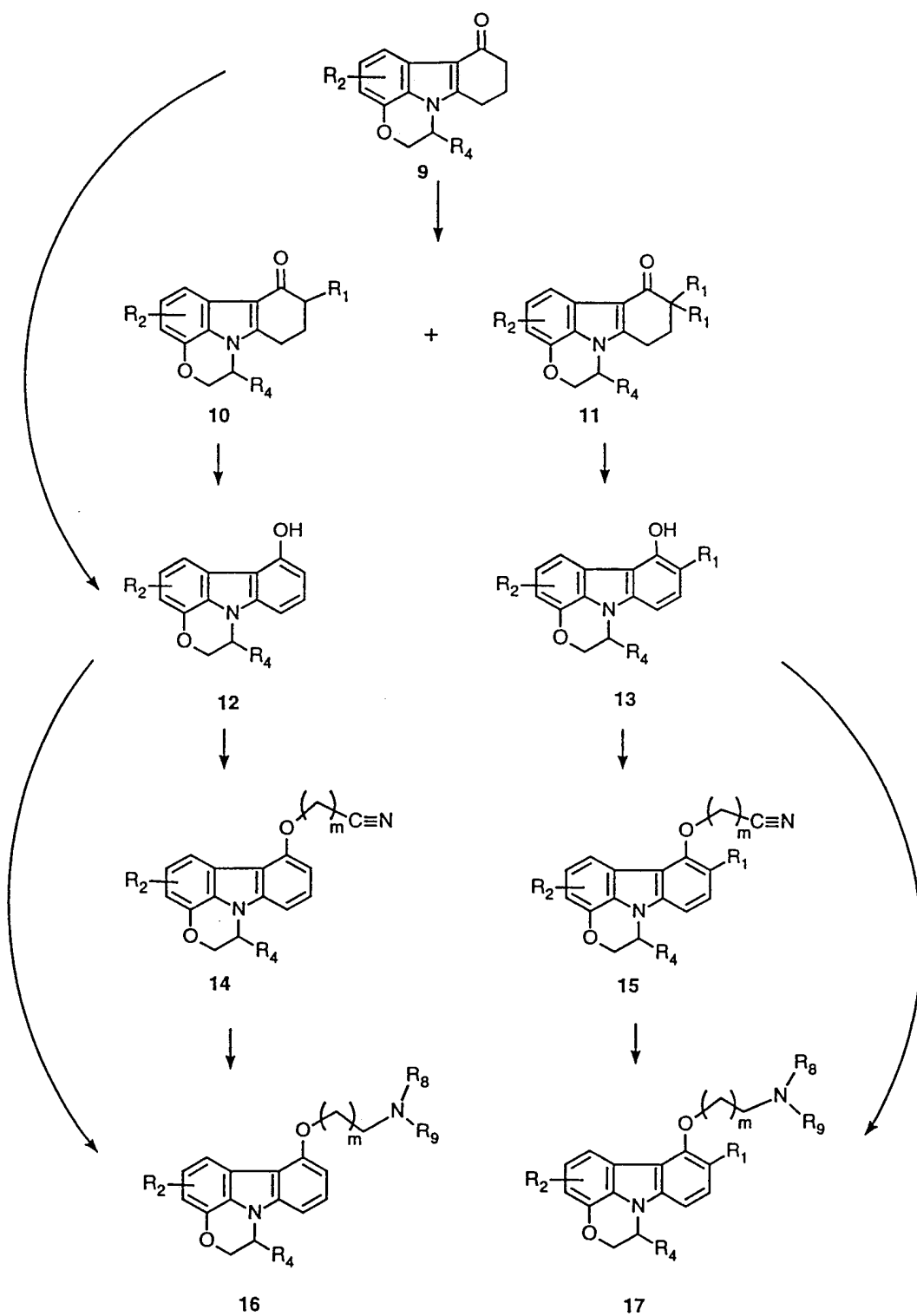


图 C

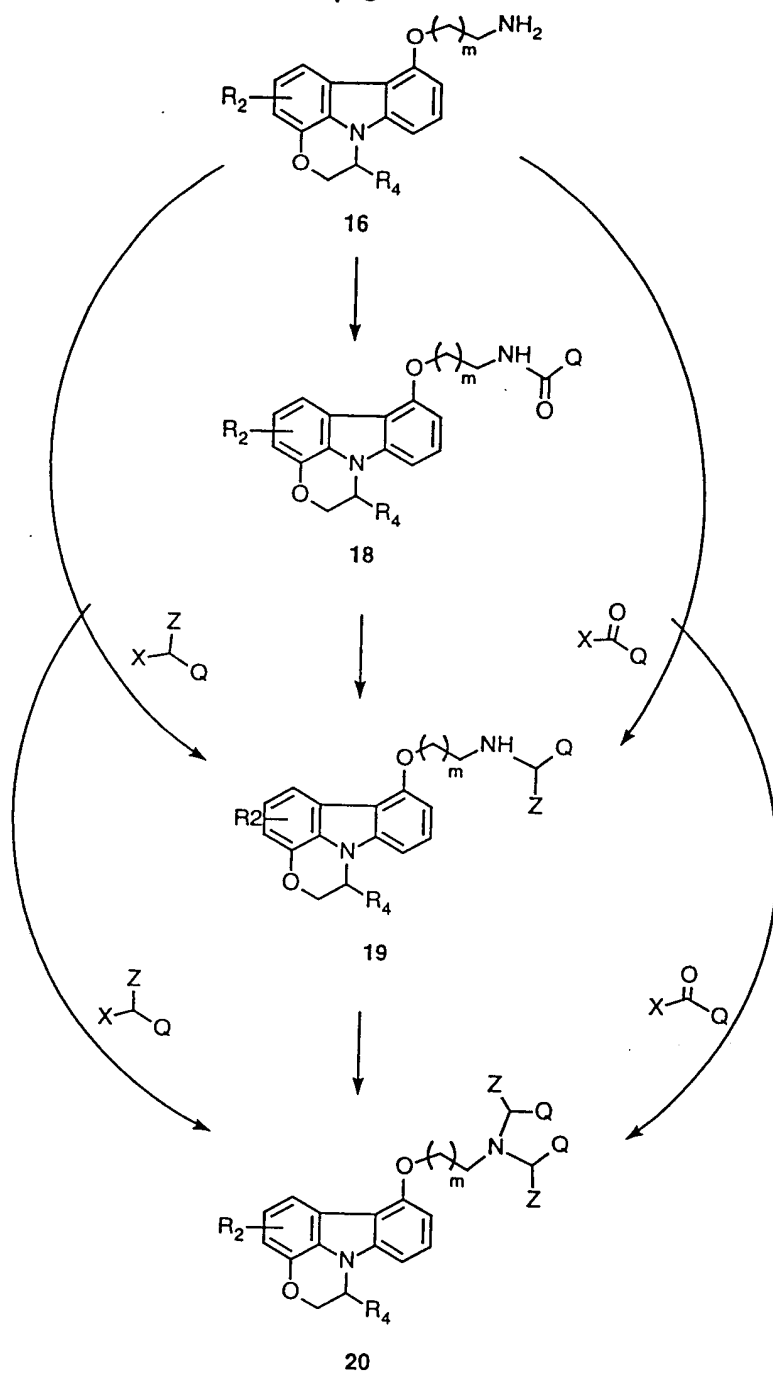


图 D

