

[51] Int. Cl⁷

C07D209/52



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99815043.6

A61K 31/40 C07D401/12
C07D413/12 C07D403/10
C07D403/04 C07D401/10
C07D409/10 C07D401/04
C07D409/06 C07D405/06
C07D401/06 C07D417/06

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1192021C

[22] 申请日 1999.11.19 [21] 申请号 99815043.6

〔30〕 優先権

[32] 1998.12.23 [33] GB [31] 9828485.4

[32] 1999. 5.27 [33] GB [31] 9912425.7

[86] 国际申请 PCT/IB1999/001852 1999.11.19

[87] 国际公布 WO2000/039089 英 2000.7.6

〔85〕 进入国家阶段日期 2001.6.22

[71] 专利权人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

[72] 发明人 B·J·班克斯 R·J·克鲁克

S · P · 吉普森 G · 鲁恩

A · J · 派特曼

审查员 李跃然

[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 刘金辉

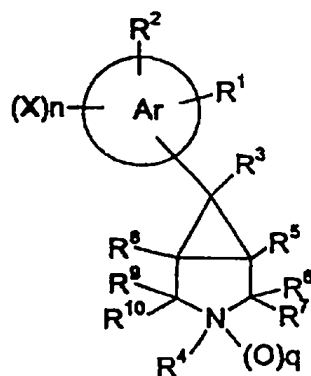
权利要求书 21 页 说明书 240 页

[54] 发明名称 作为阿片受体配体的 3-氮杂二环

〔3.1.0〕 己烷衍生物

[57] 摘要

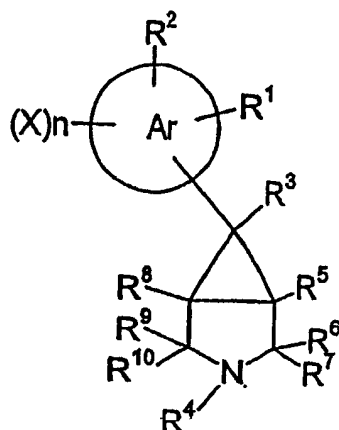
公开了式(I)化合物、它们的盐及其药物前体作为阿片结合剂，可用于阿片-介导的疾患的治疗，其中各取代基是如本文所定义的。还描述了制备这些物质的方法。



(1)

ISSN 1008-4274

1、式 I 化合物或其药学上或兽医上可接受的盐，



(I)

其中“Ar”环代表苯基或 6-元杂芳基；

R^1 在单独的时候是 H、卤素、 NH_2 、 $N(H)WY^1$ 、 Het^1 、CN 或 OH；
W 是 SO_2 、 $C(O)O$ ；

Y^1 是 C_{1-10} 烷基，其可选地被一个或多个独立地选自卤素、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 $CONH_2$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 NH_2 、芳基或邻苯二甲酰亚胺基的取代基取代， Het^1 ，芳基，所述的芳基可选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基或卤素的取代基取代， NH_2 ， $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 或 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ；

Het^1 是含有至多 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环基，它可以包含至多 3 个环，任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代基取代，如果所述的 Het^1 环内含有 S 原子，那么它可以是 -S-、S(O)-或-S(O₂)-基团的一部分，环内碳原子可选地被氧代基团取代；

R^2 在单独的时候是 H 或卤素；

或者 R^1 和 R^2 在连于相邻碳原子的时候，可以与它们所连接的碳原子一起代表 Het^{1a} ；

Het^{1a} 是含有至多 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环基团，它可以包含至多 3 个环，该基团可选地被 C_{1-4} 卤代烷基取代，如果所述的 Het^{1a} 环内含有 S 原子，那么它可以是 -S-、S(O)-或-S(O₂)-基团的

一部分;

R^3 是 CN 或 C_{1-6} 烷基, 其可选地被一个或多个卤素、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰氧基和/或 $NHWY^1$ 取代;

R^4 是 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 链烯基或 C_{3-10} 炔基, 它们各自通过 sp^3 碳与 N 原子连接, 并且其可选地被一个或多个以下基团取代:

OH,

CN,

卤素,

可选地被芳基取代的 C_{1-6} 烷氧基,

可选地被一个或多个卤素取代的芳氧基,

C_{3-8} 环烷基,

C_{3-8} 环烷氧基,

C_{4-9} 环烷酰基,

可选地被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和/或 $NHWY^1$ 取代的芳基,

可选为苯并稠合的并且可选地被一个或多个卤素和/或 C_{1-6} 烷基取代的杂环,

金刚烷基, 或

$C(O)NR^{14}R^{15}$;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表 H 或 C_{3-8} 环烷基,

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 是 H,

X 是卤素,

n 是 0、1 或 2,

“杂芳基”表示含有至多四个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的芳环, 如果环内含有 S 原子, 那么它可以是-S-、S(O)-或-S(O₂)-基团的一部分, 该环可以通过任何可利用的原子与化合物的其余部分连接;

“杂环”是含有 1、2 或 3 个环的基团, 并且含有至多 4 个选自 N、O 和 S 的环杂原子和至多 18 个环碳原子;

“芳基”，包括“芳氧基”等中的定义，指选自苯基、萘基和蒽基的基团，并且其可以通过任何可利用的原子与化合物的其余部分连接；

“烷基”、“链烯基”和“炔基”可以是直链或支链的，只要碳原子数允许；

“环烷基”可以是多环的，只要碳原子数允许。

2、根据权利要求1的化合物，其中“Ar”环代表苯基或吡啶基。

3、根据权利要求1或2的化合物，其中 R^1 在单独的时候是 OH、CN、卤素、 NH_2 、 $NHWY^1$ 或 Het^1 。

4、根据权利要求1或2的化合物，其中 R^2 在单独的时候是 H。

5、根据权利要求1或2的化合物，其中 R^1 和 R^2 在与它们所连接的碳原子一起的时候，代表可选为苯并稠合的 5-至 7-元杂芳基环，其可选地被 C_{1-4} 卤代烷基取代。

6、根据权利要求1或2的化合物，其中 X 是 Cl。

7、根据权利要求1或2的化合物，其中 n 是 0。

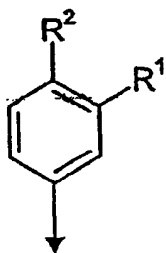
8、权利要求1或2的化合物，其中的 Het^1 为任选苯并稠合或吡啶并稠合的杂芳基。

9、权利要求1或2的化合物，其中的 Het^{1a} 为任选苯并稠合的 5-7 元杂环基。

10、权利要求1或2的化合物，其中的芳基为萘基或蒽基。

11、根据权利要求1或2的化合物，其中 R^4 是 C_{1-10} 烷基， C_{3-10} 链烯基或 C_{3-10} 炔基，它们各自通过 sp^3 碳与 N 原子连接，并且可选地被 C_{3-8} 环烷基，可选地被一个或多个甲基、乙基、卤素、 CH_2CN 、 CF_3 、 $NHSO_2CH_3$ 、甲氧基取代的芳基，可选苯并稠合的杂芳基，其可任选地被一个或多个甲基、卤素取代，OH，可选地被一个或多个甲基、卤素取代的芳氧基，CN， CF_3 ， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-8} 环烷氧基，CONH (C_3 - C_8 环烷基) 或金刚烷基取代。

12、根据权利要求1或2的化合物，其中“Ar”环代表下式基团：



其中 R^1 和 R^2 的定义同权利要求 1。

13、根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^3 是 CH_3 、 C_2H_5 、 $i\text{-C}_3\text{H}_7$ 、 $n\text{-C}_3\text{H}_7$ 或 CH_2OCH_3 。

14、根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^1 是 OH 、 CN 、 I 、 Cl 、 NH_2 、可选苯并稠合的杂芳基 NHSO_2Y^1 或 NHCO_2Y^1 。

15、根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^4 是正己基、3-苯基丙基、3-苯氧基丙基、3-环己基丙基、5-甲基己基、2-苯氧基乙基、(4-氟甲基)苄基、2-环己氧基乙基、2-苄氧基乙基、3-环己基丙-2-烯-1-基、2-(环己基羰基)乙基、3-(2-甲基苯基)丙基、3-苯基丙-2-烯-1-基、2-(吡啶-3-基)乙基、3-环己基-3-羟基丙基、(2,3-二氢茚-2-基)甲基、3-(4-氟苯基)丙基、3-(噻吩-2-基)丙基、3-(噻吩-3-基)丙基、3-(吡啶-2-基)丙基、3-(3-甲基噻吩-2-基)丙基、3-(噻吩-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(噻吩-3-基)丙-2-烯-1-基、3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(3-甲基噻吩-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(3-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-基或 3-(2-甲氧基苯基)丙基。

16、根据权利要求 1 的化合物，其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起是 5-元杂芳基部分，可选地被 C_{1-4} 卤代烷基取代。

17、根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^3 是 CH_3 或 C_2H_5 。

18、根据权利要求 1 的化合物，其中 R^1 在单独的时候是 OH 、 CN 、 I 、 Cl 、 NH_2 、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、咪唑-2-基、吡啶-2-基、噻吩-2-基、咪唑-4-基、苯并咪唑-2-基、 $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ，其中的 C_{1-6} 烷基可被甲氧基、 CONH_2 、 OH 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{2-6}\text{烷基})$ 、苯二甲酰亚氨基、 NH_2 或卤素取代、 NHSO_2NH_2 、 $\text{NHSO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{Het}^1$ 或 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 。

19、根据权利要求 18 的物质，其中 R^1 是 OH 、 NHSO_2CH_3 、

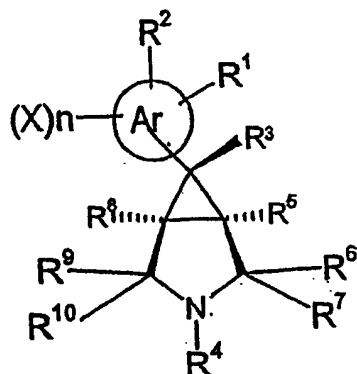
$\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{n-C}_3\text{H}_7)$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7)$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{n-C}_4\text{H}_9)$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NH}(\text{i-C}_3\text{H}_7)$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{N-甲基咪唑-4-基})$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、1,2,4-三唑基或咪唑-2-基。

20、根据权利要求 19 的化合物，其中 R^1 是 OH 、 NHSO_2CH_3 、 $\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 或咪唑-2-基。

21、根据权利要求 16 的化合物，其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起是咪唑基，可选地被 CF_3 2-取代。

22、根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^4 是正己基、3-苯基丙基、(4-氟甲基)苄基、2-苄氧基乙基、3-环己基丙-2-烯-1-基、2-(咪唑-3-基)乙基、3-(2-甲基苯基)丙基、3-(4-氟苯基)丙基、3-(吡啶-2-基)丙基、3-苯基丙-2-烯-1-基、3-环己基-3-羟基丙基、3-(噻吩-2-基)丙基、3-(噻吩-3-基)丙基、3-(3-甲基噻吩-2-基)丙基、3-(噻吩-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(噻吩-3-基)丙-2-烯-1-基、3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(3-甲基噻吩-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(6-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-基或 3-(2-甲氧基苯基)丙基。

23、根据权利要求 1 的化合物，具有下列相对立体化学：



其中， R_1 - R_{10} ， Ar ， X ， n 的定义同权利要求 1。

24、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

25、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺乙酸盐。

26、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}-1-乙磺酰胺。

27、权利要求 1 的化合物,其为 N-{3-[3-(3-环己基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

28、权利要求 1 的化合物,其为 N-{3-[3-(3-苯基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}-1-乙磺酰胺。

29、权利要求 1 的化合物,其为 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

30、权利要求 1 的化合物,其为 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺。

31、权利要求 1 的化合物,其为 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-丙磺酰胺。

32、权利要求 1 的化合物,其为 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-3-吡啶磺酰胺。

33、权利要求 1 的化合物,其为 N-{3-[6-乙基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺乙酸盐。

34、权利要求 1 的化合物,其为 N-{3-[6-乙基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}-1-乙磺酰胺乙酸盐。

35、权利要求 1 的化合物,其为 N-[3-(6-乙基-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

36、权利要求 1 的化合物,其为 N-[3-(6-乙基-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺。

37、权利要求 1 的化合物,其为 N-[3-(3-{3-苯基丙基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

38、权利要求 1 的化合物,其为 3-己基-6-苯基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

39、权利要求 1 的化合物,其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}苯磺酰胺乙酸盐。

40、权利要求 1 的化合物,其为 N,N-二甲基-N'-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}硫磺酰胺乙酸盐。

41、权利要求 1 的化合物,其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-

氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}丙磺酰胺乙酸盐。

42、权利要求1的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}-3,5-二甲基-4-异噁唑磺酰胺乙酸盐。

43、权利要求1的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}-2-甲氧基-1-乙磺酰胺。

44、权利要求1的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}-(苯基)甲磺酰胺乙酸盐。

45、权利要求1的化合物，其为 N-[3-(3-苄基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

46、权利要求1的化合物，其为 6-甲基-3-(3-苯基丙基)-6-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

47、权利要求1的化合物，其为 3-己基-6-甲基-6-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

48、权利要求1的化合物，其为 3-己基-6-甲基-6-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

49、权利要求1的化合物，其为 3-己基-6-[3-(1H-咪唑-2-基)苯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

50、权利要求1的化合物，其为 5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-1H-苯并咪唑。

51、权利要求1的化合物，其为 5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑。

52、权利要求1的化合物，其为 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-2-甲基苯磺酰胺。

53、权利要求1的化合物，其为 2-氯-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]苯磺酰胺。

54、权利要求1的化合物，其为 4-氯-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]苯磺酰胺。

55、权利要求1的化合物，其为 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-N'-异丙基磺酰胺。

56、权利要求1的化合物，其为N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-丁磺酰胺。

57、权利要求1的化合物，其为N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺。

58、权利要求1的化合物，其为N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰胺。

59、权利要求1的化合物，其为N-{3-[6-甲基-3-(5-甲基己基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

60、权利要求1的化合物，其为N-[3-(6-甲基-3-苯乙基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

61、权利要求1的化合物，其为N-{3-[6-甲基-3-(2-苯氧基乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

62、权利要求1的化合物，其为2-{[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯氨基]磺酰}乙酰胺。

63、权利要求1的化合物，其为N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-2-甲氧基-1-乙磺酰胺。

64、权利要求1的化合物，其为2-{[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯氨基]磺酰}乙酸乙酯。

65、权利要求1的化合物，其为N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-2-丙磺酰胺。

66、权利要求1的化合物，其为N-{3-[3-(5-氟基戊基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

67、权利要求1的化合物，其为N-{3-[6-甲基-3-(4,4,4-三氟丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

68、权利要求1的化合物，其为N-{3-[6-甲基-3-(3-苯氧基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

69、权利要求1的化合物，其为N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-5-异噻啉磺酰胺。

70、权利要求1的化合物，其为N-[3-(3-己基-6-异丙基-3-氮杂二

环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

71、权利要求 1 的化合物，其为 N-[3-(3-己基-6-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

72、权利要求 1 的化合物，其为 3-己基-6-甲基-6-[3-(2-吡啶基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

73、权利要求 1 的化合物，其为 3-己基-6-甲基-6-[3-(2-噻吩基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

74、权利要求 1 的化合物，其为 6-(3-氯苯基)-3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

75、权利要求 1 的化合物，其为 3-己基-6-[3-(1H-咪唑-5-基)苯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

76、权利要求 1 的化合物，其为 3-苄基-6-甲基-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

77、权利要求 1 的化合物，其为 3-己基-6-甲基-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

78、权利要求 1 的化合物，其为 6-甲基-3-(3-苯基丙基)-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

79、权利要求 1 的化合物，其为 N-[3-(3-烯丙基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

80、权利要求 1 的化合物，其为 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-2-羟基-1-乙磺酰胺。

81、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(2-丁氧基乙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

82、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-甲基苯乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

83、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

84、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(5-己烯基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

85、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[4-(氟基甲基)苄基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

86、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(4-氟苄基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

87、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(2-氟苄基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

88、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[2-(2-氟苯氧基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

89、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[2-(2-甲基苯氧基)乙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

90、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[2-(环己氧基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

91、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[2-(苄氧基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

92、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[(E)-3-环己基-2-丙烯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

93、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(3,4,4-三氟-3-丁烯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

94、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基-2-丙炔基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

95、权利要求 1 的化合物，其为 2-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1H-苯并咪唑。

96、权利要求 1 的化合物，其为 2-(1,3-二氧代-1,3-二H-异氮茛-2-基-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺。

97、权利要求 1 的化合物，其为 2-氨基-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺。

98、权利要求 1 的化合物，其为 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]磺酰胺。

99、权利要求 1 的化合物，其为 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]

己-6-基)苯酚。

100、权利要求 1 的化合物，其为三氟-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

101、权利要求 1 的化合物，其为 2,2,2-三氟-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺。

102、权利要求 1 的化合物，其为 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯酚。

103、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[3-(3-甲基苯基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

104、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(4-乙基苄基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

105、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[(E)-2-己烯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

106、权利要求 1 的化合物，其为 N-环己基-2-(6-甲基-6-{3-[(甲磺酰)氨基]苯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)乙酰胺。

107、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(3-环己基-3-氧代丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

108、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

109、权利要求 1 的化合物，其为 6-(3-碘苯基)-6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

110、权利要求 1 的化合物，其为 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苄腈。

111、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(3-羟基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

112、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-苯基-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

113、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(3-环己基-3-羟基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

114、权利要求 1 的化合物，其为外-N-{3-[3-己基-6-(羟基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

115、权利要求 1 的化合物，其为外-N-{3-[3-己基-6-(甲氧基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

116、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-己基-6-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

117、权利要求 1 的化合物，其为外-N-[3-(6-氟基-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

118、权利要求 1 的化合物，其为 N-[(3-己基-6-{3-[(甲磺酰)氨基]苯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)甲基]乙酰胺。

119、权利要求 1 的化合物，其为乙酸{6-[3-(乙酰氨基)苯基]-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}甲基酯。

120、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

121、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯乙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

122、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(2,3-二氢-1H-茚-2-基甲基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

123、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[2-(1-苯并噻吩-3-基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

124、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

125、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[3-(4-氟苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

126、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[3-(3,4-二氯苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

127、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[3-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

128、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[2-(5-氯-3-噻吩基)乙

基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

129、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(3-甲基-3-苯基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

130、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

131、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

132、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[2-(2-萘基)乙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

133、权利要求 1 的化合物，其为 N-[3-(6-甲基-3-{4-[(甲磺酰)氨基]苯乙基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

134、权利要求 1 的化合物，其为 N-[2,4-二氯-5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

135、权利要求 1 的化合物，其为 N-[2,4-二氯-3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

136、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[3-(2-噻吩基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

137、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[3-(3-噻吩基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

138、权利要求 1 的化合物，其为(3-己基-6-{3-[(甲氧羰基)氨基]苯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)甲基碳酸甲酯。

138、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(1-苯并呋喃-2-基甲基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

140、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[3-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

141、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[3-(2-吡啶基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

142、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[3-(3-甲基-2-噻吩基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

143、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

144、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[3-(2-氯苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

145、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(3-噻吩基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

146、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-噻吩基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

147、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(3-甲基-2-噻吩基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

148、权利要求 1 的化合物，其为 N-(2-{3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

149、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-(苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺盐酸盐。

150、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺苯磺酸盐。

151、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺对甲苯磺酸盐。

152、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺 L-酒石酸盐。

153、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺琥珀酸盐。

154、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺的制剂。

155、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺的制剂。

156、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺的制剂。

157、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-己基-6-甲基-3-氮杂二

环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺的制剂。

158、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-(3-环己基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)乙磺酰胺的制剂。

159、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-吡啶基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

160、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-喹啉基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

161、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

162、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(6-甲基-2-吡啶基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

163、权利要求 1 的化合物，其为 N-[3-(6-甲基-3-{(E)-3-[2-(三氟甲基)苯基]-2-丙烯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺。

164、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[3-(2,6-二氯苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

165、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[6-甲基-3-(4-苯基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

166、权利要求 1 的化合物，其为 N-(3-{3-[3-(2-甲氧基苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺。

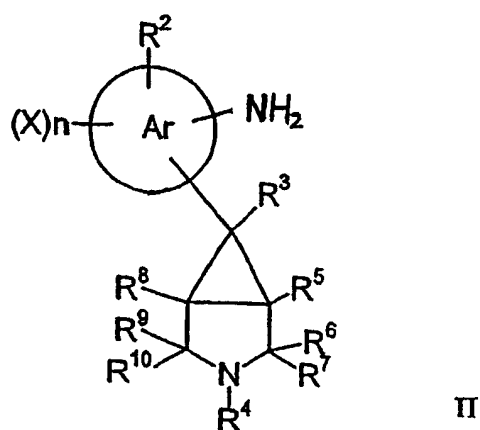
167、权利要求 1 的化合物，其为 N-{3-[3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺。

168、药物或兽医组合物，其以根据前述任意一项权利要求的化合物作为活性成分。

169、根据权利要求 1 至 167 任意一项的化合物在药物制备中的用途，该药物用于受阿片受体介导的疾病或疾患的治疗。

170、制备根据权利要求 1 的化合物的方法，该方法包括：

(a)对于其中 R^1 代表 N(H)WY¹ 的式 I 化合物，使式 II 化合物

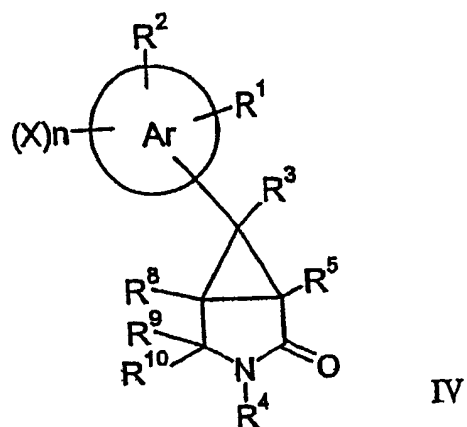


与式 III 化合物反应,

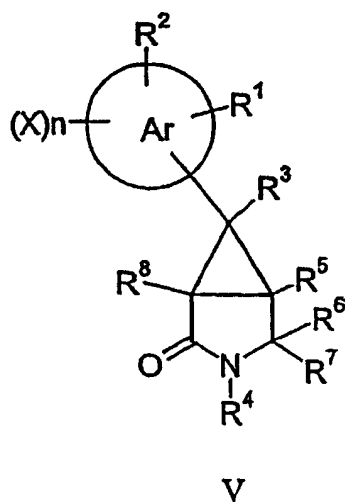


其中 Z^1 是合适的离去基团;

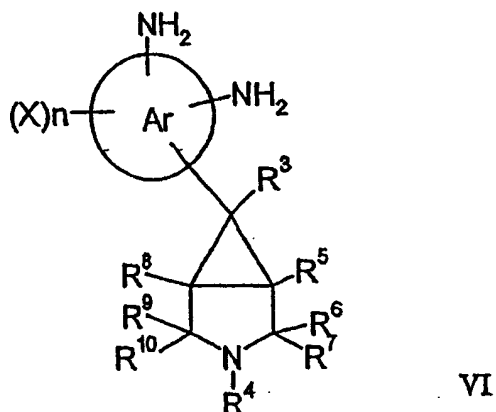
(b)或者, 用合适的还原剂还原式 IV 化合物,



(c)或者, 用合适的还原剂还原式 V 化合物,



(d)对于其中 R^1 和 R^2 与相邻碳原子连接并且与它们所连接的碳原子一起代表 Het^{1a} 的式 I 化合物, 其中 Het^{1a} 代表咪唑并单元, 使相应的式 VI 化合物

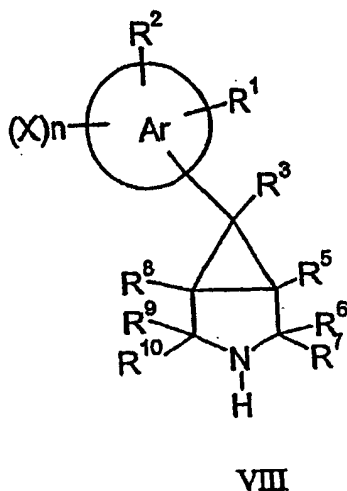


与式 VII 化合物反应,



其中 R^y 代表 H 或如权利要求 1 所定义的 Het^{1a} 上的任意可选的取代基;

(e)或者, 使式 VIII 化合物

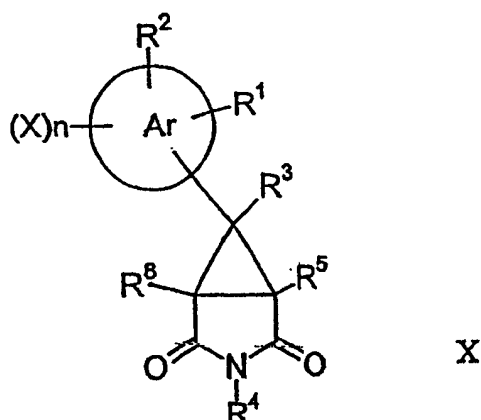


与式 IX 化合物反应,



其中 Lg 是离去基团;

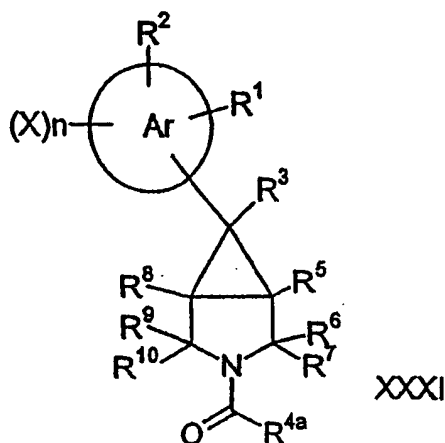
(f)或者, 用合适的还原剂还原式 X 化合物,



(g)或者, 对于其中 R^1 代表 OH 的式 I 化合物, 使如上所定义的式 II 化合物与氟硼酸和亚硝酸异戊酯反应;

(h)或者, 对于其中 R^1 代表 Cl 的式 I 化合物, 使如上所定义的式 II 化合物与亚硝酸钠在稀酸的存在下反应, 然后与氯化亚铜在浓酸的存在下反应; 或

(i)或者, 还原相应的式 XXXI 化合物,



其中 $R^{4a}CH_2$ 具有与权利要求 1 中 R^4 相同的含义,

(a)-(i)中除上述给出定义的取代基以外, 其它所有的取代基如权利要求 1 所定义,

任选地, 使所得式 I 化合物转化为药学上或兽医上可接受的盐。

171、权利要求 170 的方法, 其中的离去基团为卤素或 Y^1SO_2O- , 其中 Y^1 如权利要求 1 所定义。

172、如权利要求 170 所定义的式 II 化合物。

173、如权利要求 170 所定义的式 IV 化合物。

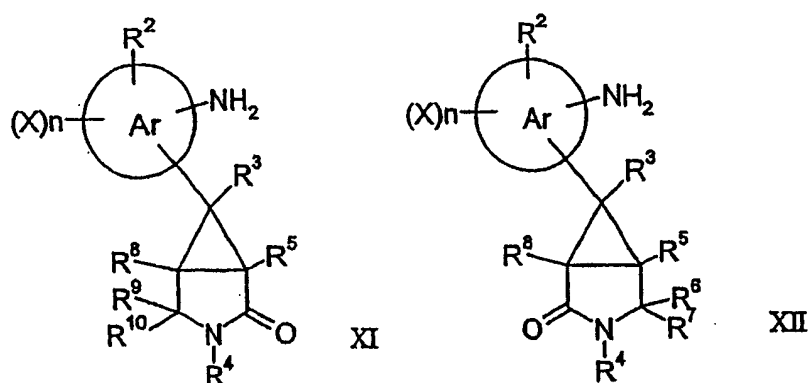
174、如权利要求 170 所定义的式 V 化合物。

175、如权利要求 170 所定义的式 VI 化合物。

176、如权利要求 170 所定义的式 VIII 化合物。

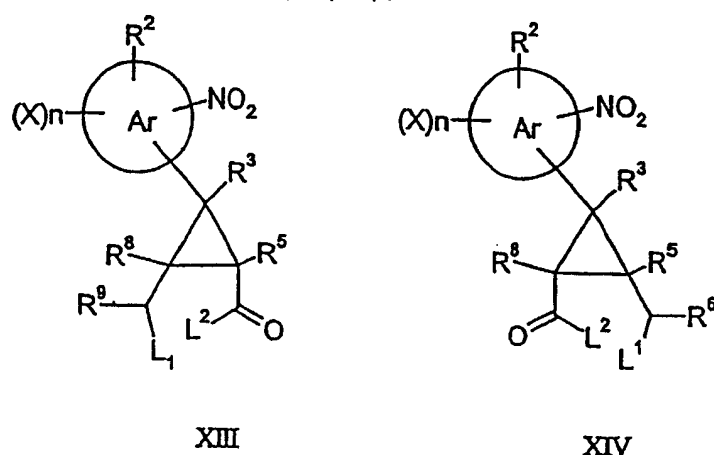
177、如权利要求 170 中所定义的式 X 化合物，条件是该化合物不为 3, 6-二甲基-6-苯基-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,4-二酮。

178、式 XI 或 XII 化合物



其中取代基如权利要求 1 所定义。

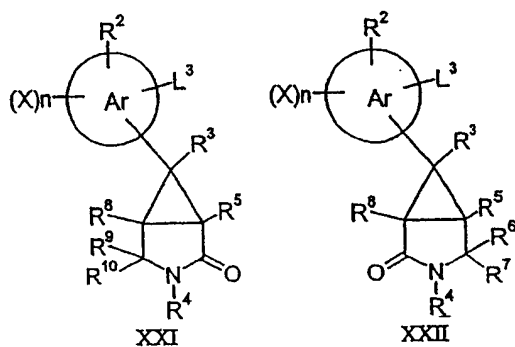
179、式 XIII 或 XIV 化合物



其中 L^1 代表离去基团， L^2 代表离去基团且其他取代基如权利要求 1 所定义。

180、如权利要求 179 所定义的化合物，其中 L^1 代表的离去基团为卤素， L^2 代表的离去基团为 C_{1-3} 烷氧基。

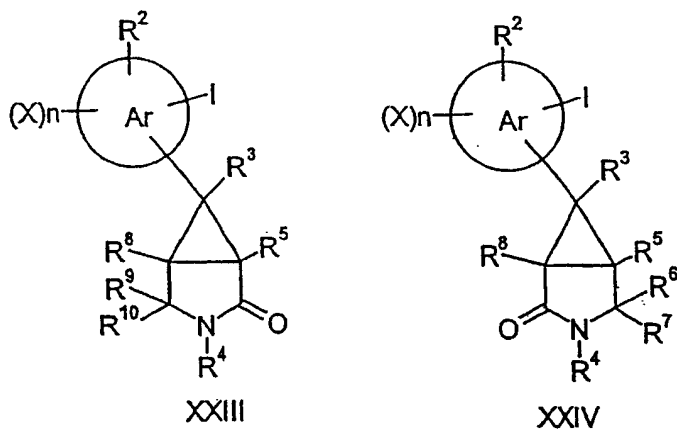
181、式 XXI 或 XXII 化合物



其中 L^3 代表 CN 或 $C=NH(OEt)$ ，且其他取代基如权利要求 1 所定义。

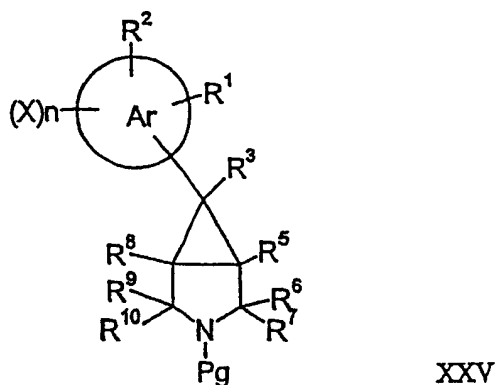
182、如权利要求 181 所定义的化合物，其中 L^3 为氰基。

183、式 XXIII 或 XXIV 化合物



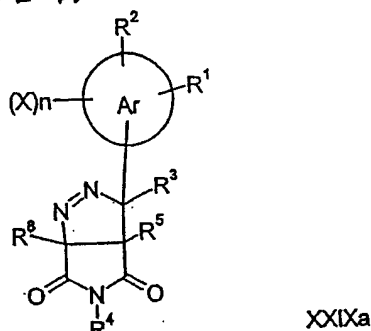
其中取代基如权利要求 1 所定义。

184、式 XXV 化合物



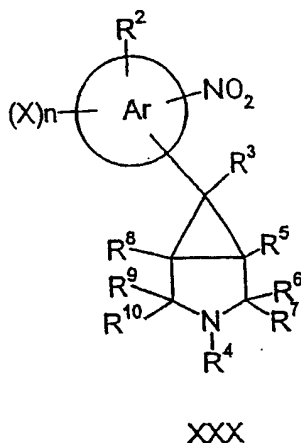
其中 Pg 代表氮保护基团且其他取代基如权利要求 1 所定义。

185、式 XXIXa 化合物



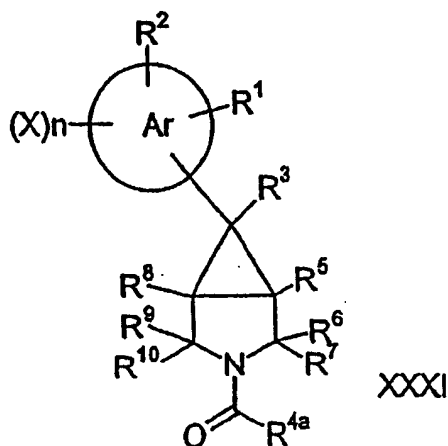
其中取代基如权利要求 1 所定义,条件是化合物不为 1,6-二甲基-6-苯基-6,7-二氢-6H-吡唑并[5,4-c]琥珀酰亚胺。

186、式 XXX 化合物



其中取代基如权利要求 1 所定义。

187、式 XXXI 化合物



其中的取代基如权利要求 170 所定义。

作为阿片受体配体的 3-氮杂二环
[3.1.0.]己烷衍生物

本发明涉及药学上有用的化合物，确切地是与阿片受体（例如 μ 、 κ 和 δ 阿片样受体）结合的化合物。与这些受体结合的化合物可能可用于治疗动物和人受阿片受体调制的疾病，例如肠易激综合征；便秘；恶心；呕吐；和瘙痒性皮肤病，例如变应性皮炎和特异反应。与阿片受体结合的化合物还提示可治疗进食机能紊乱、阿片制剂用量过多、抑郁、吸烟与酒精成瘾、性功能障碍、休克、中风、脊柱损伤和头部创伤。

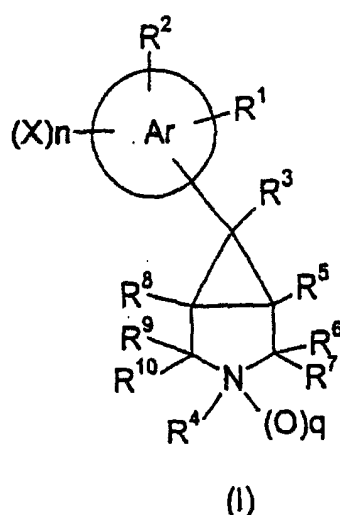
对改进瘙痒的治疗存在特别的需求。瘙痒、或瘙痒症，是常见的皮肤病学症状，能够给人和动物带来相当可观的痛苦。瘙痒症经常与炎性皮肤病有关，后者可以是由过敏反应导致的，包括对昆虫叮咬的反应，例如跳蚤的叮咬，和对环境变应原的反应，例如屋尘螨或花粉；是由皮肤细菌与真菌感染导致的；或者是由外寄生物感染导致的。

在瘙痒症治疗中所采用的现有治疗包括皮质类固醇和抗组胺药的使用。不过，这两种治疗已知都具有不良的副作用。其它已经采用的疗法包括必需脂肪酸膳食添加剂的使用，不过它们的缺点是起效慢、对变应性皮炎的疗效有限。还采用过各种润肤剂，例如软石蜡、甘油和羊毛脂，但是仅获得有限的成功。

因此，仍然对瘙痒症的替代治疗和/或改进治疗存在需求。

某些 4-芳基哌啶类化合物尤其公开在欧洲专利申请 EP 287339、EP 506468 和 EP 506478 中，它们是阿片样拮抗剂。另外，国际专利申请 WO 95/15327 公开了氮杂二环烷烃衍生物，可用作神经安定剂。

按照本发明，提供了式 I 化合物，



其中“Ar”环代表可选苯并稠合的苯基或 5-或 6-元杂芳基环；

R^1 在单独的时候是 H、卤素、 NO_2 、 NH_2 、 NY^2WY^1 、 Het^1 、 AD 、 CO_2R^7 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$ 或 OE ，

Y^2 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 链烯基（每个烷基和链烯基可选地被芳基、芳氧基或 Het^1 取代），

W 是 SO_2 、 CO 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{P}(\text{Y}^1)=\text{O}$ 、 $\text{P}(\text{Y}^1)=\text{S}$ ，

Y^1 是 C_{1-10} 烷基（可选地被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤素、 OH 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 链烷酰氧基、 CONH_2 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 NH_2 、芳基、一或二（ C_{1-4} 烷基）氨基、 C_{3-8} 环烷基、邻苯二甲酰亚胺基、 Het^1 ）、 Het^1 、芳基（可选地被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和卤素）、 NH_2 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 或 $\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ ），

Het^1 是含有至多 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环基，它可以包含至多 3 个环（优选为杂芳基，可选苯并或吡啶并稠合的杂芳基），可选地被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $=\text{O}$ 、 OH 、卤素、 NO_2 、 $\text{SiR}^{19a}\text{R}^{19b}\text{R}^{19c}$ 、 $\text{CONR}^{20a}\text{R}^{20b}$ 、 $\text{NR}^{20a}\text{R}^{20b}$ 、 SR^{21a} 、 $\text{NR}^{21b}\text{SO}_2\text{R}^{22a}$ 、 $\text{NR}^{21c}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22b}$ 、 $\text{NR}^{21d}\text{COR}^{22d}$ 和 C_{1-6} 烷氧羰基，

如果环内含有 S 原子，那么它可以是 $-\text{S}-$ 、 $\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 基团的一部分，环内碳原子可以是羰基的一部分；

R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{19c} 各自独立地代表 C_{1-6} 烷基或芳基,

R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地代表 H、 C_{1-6} 烷基、芳基、(C_{1-4} 烷基)苯基, 每个烷基、芳基和烷基苯基可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH、 NO_2 、 NH_2 和/或卤素取代,

或者 R^{20a} 和 R^{20b} 可以与它们所连接的 N 原子一起形成 4-至 6-元环, 可选地被一个或多个取代基取代, 取代基独立地选自一个或多个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH、=O、 NO_2 、 NH_2 和/或卤素,

R^{21a} 、 b 、 c 和 d 各自独立地代表 H、 C_{1-6} 烷基、芳基或 C_{1-4} 烷基苯基, 每个烷基、芳基和烷基苯基可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH、 NO_2 、卤素、 NH_2 取代,

R^{22a} 、 b 和 c 各自独立地代表 C_{1-6} 烷基、芳基或 C_{1-4} 烷基苯基, 每个烷基、芳基和烷基苯基可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH、 NO_2 、卤素、 NH_2 取代,

A 是 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚链烯基或 C_{2-4} 亚炔基, 它们各自可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和/或 OH 取代,

D 是 H、OH、CN、 $NR^{25}R^{26}$ 、 $CONR^{25}R^{26}$ 、 NHR^{27} 、 CO_2R^{28} 、 COR^{29} 、 $C(=NOH)R^{29}$, 或者 AD 是 CN、 $NR^{25}R^{26}$ 、 $CONR^{25}R^{26}$,

其中 R^{25} 和 R^{26} 各自独立地是 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、 C_{1-4} 烷基苯基 (每个 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基和 C_{1-4} 烷基苯基可选地被一个或多个 NO_2 、卤素、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代 (每个后面的 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基可选地被一个或多个卤素取代)),

或者 R^{25} 和 R^{26} 与它们所连接的 N 原子一起形成 4-至 7-元杂环, 可选地进一步结合有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子, 该环可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基、OH、=O、 NO_2 、 NH_2 和/或卤素取代,

R^{27} 是 COR^{30} 、 CO_2R^{31a} 、 SO_2R^{31b} ,

R^{28} 和 R^{29} 各自独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基或 C_{1-4} 烷基苯基, 每个 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基和 C_{1-4} 烷基苯基可选地被一个或多个 NO_2 、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基取代 (每个后面的 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基可选地被一个或多个卤素取代),

R^{30} 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、芳基、芳氧基、 C_{1-4} 烷基苯基、苯基 (C_{1-4}) 烷氧基 (每个 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、芳基、芳氧基、 C_{1-4} 烷基苯基和苯基 (C_{1-4}) 烷氧基可选地被一个或多个 NO_2 、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基取代 (每个后面的烷基和烷氧基可选地被一个或多个卤素取代))，

R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基或 C_{1-4} 烷基苯基，它们各自可选地被一个或多个 NO_2 、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代，每个后面的烷基和烷氧基可选地被一个或多个卤素取代，

E 是 H、 $CONR^{32}R^{33}$ 、 $CSNR^{32}R^{33}$ 、 COR^{34} 、 CO_2R^{34} 、 $COCH(R^{34a})NH_2$ 、 R^{35} 、 $CH_2CO_2R^{35a}$ 、 $CHR^{35b}CO_2R^{35a}$ 、 $CH_2OCO_2R^{35c}$ 、 $CHR^{35d}OCO_2R^{35c}$ 、 $COCR^{36}=CR^{37}NH_2$ 、 $COCHR^{36}CHR^{37}NH_2$ 或 $PO(OR^{38})_2$ ，

R^{32} 和 R^{33} 各自独立地是 H、 C_{3-10} 烷基链烯基、 C_{3-7} 环烷基 (可选地被 C_{1-4} 烷基取代)、苯基 (可选地被 $(X)_n$ 取代)、 C_{1-10} 烷基 (可选地被 C_{4-7} 环烷基 (可选地被 C_{1-4} 烷基取代) 或可选地被 $(X)_n$ 取代的苯基取代)，

或者 R^{32} 和 R^{33} 可以与它们所连接的 N 原子一起形成 5-至 8-元杂环，可选地进一步包含选自 N、O 和 S 的杂原子，该杂环可选地被 C_{1-4} 烷基取代，该烷基可选地被一个或多个卤素取代，

R^{34} 是 H、 C_{4-7} 环烷基 (可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代)、苯基 (可选地被 $(X)_n$ 、 C_{1-4} 链烷酰氧基、 $NR^{32}R^{33}$ 、 $CONR^{32}R^{33}$ 和/或 OH 取代) 或 C_{1-6} 烷基 (可选地被一个或多个卤素、 C_{4-7} 环烷基 (可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代) 或苯基 (可选地被 $(X)_n$ 、 C_{1-4} 链烷酰氧基、 $NR^{32}R^{33}$ 、 $CONR^{32}R^{33}$ 和/或 OH 取代) 取代)，

R^{34a} 是 H、 C_{1-6} 烷基 (可选地被一个或多个卤素、 C_{4-7} 环烷基 (可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代) 或苯基 (可选地被 $(X)_n$ 、 C_{1-4} 链烷酰氧基、 $NR^{32}R^{33}$ 、 $CONR^{32}R^{33}$ 和/或 OH 取代) 取代)、 C_{4-7} 环烷基 (可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代)、苯基 (可选地被 $(X)_n$ 、 C_{1-4} 链烷酰氧基、 $NR^{32}R^{33}$ 、 $CONR^{32}R^{33}$ 和/或 OH 取代) 或天然来源的氨基酸取代

基,

R^{35} 是可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代的 C_{4-7} 环烷基、苯基 (可选地被一个或多个 $(X)_n$ 、 C_{1-4} 链烷酰基、 NHR^{32} 、 $CON(R^{32})_2$ 和/或 OH 取代)、 C_{1-6} 烷基 (可选地被可选被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代的 C_{4-7} 环烷基或苯基 (可选地被一个或多个 $(X)_n$ 、 C_{1-4} 链烷酰基、 NHR^{32} 、 $CON(R^{32})_2$ 和/或 OH 取代) 取代)、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷基)、苯基 (C_{1-4} 烷基氧基 (C_{1-4} 烷基)、四氢吡喃基、四氢呋喃基、肉桂基或三甲基甲硅烷基,

$R^{35a, b, c}$ 和 d 各自独立地是 H 、可选被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代的 C_{4-7} 环烷基、可选被一个或多个 $(X)_n$ 取代的苯基或 C_{1-6} 烷基 (可选地被可选被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代的 C_{4-7} 环烷基或可选被一个或多个 $(X)_n$ 取代的苯基取代),

R^{36} 和 R^{37} 各自独立地代表 H 、 C_{3-6} 烷基链烯基、 C_{4-7} 环烷基、可选被一个或多个 $(X)_n$ 取代的苯基或 C_{1-6} 烷基 (可选地被可选被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代的 C_{4-7} 环烷基或可选被一个或多个 $(X)_n$ 取代的苯基取代),

R^{38} 是可选被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代的 C_{4-7} 环烷基、可选被一个或多个 $(X)_n$ 取代的苯基或 C_{1-6} 烷基 (可选地被可选被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代的 C_{4-7} 环烷基或可选被一个或多个 $(X)_n$ 取代的苯基取代),

R^2 在单独的时候是 H 或卤素;

或者 R^1 和 R^2 在连于相邻碳原子的时候, 可以与它们所连接的碳原子一起代表 Het^{1a} ;

Het^{1a} 是含有至多 4 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的杂环基, 它可以包含至多 3 个环 (优选为可选苯并稠合的 5-至 7-元杂环), 该基团可选地被一个或多个取代基取代, 取代基独立地选自 OH 、 $=O$ 、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基,

该 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基可以可选地被一个或多个 C_{3-6} 环烷基、芳基 (C_{1-6}) 烷基取代,

该芳基可选地被一个或多个卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4}

烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基取代,

该后面的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基可以可选地被一个或多个 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{23}S(O)_nR^{24}$ 、 $NR^{23}C(O)_nR^{24}$ 取代,

如果环内含有 S 原子, 那么它可以是 $-S-$ 、 $S(O)-$ 或 $-S(O_2)-$ 基团的一部分,

该 R^{23} 和 R^{24} 在单独的时候独立地代表 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基,

或者 R^{23} 和 R^{24} 可以与它们所连接的 N 原子一起形成 4-至 6-元杂环, 可选地进一步包含一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子, 该杂环可选地被一个或多个卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和/或 C_{1-4} 卤代烷氧基取代,

R^3 是 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{2-6} 链烷酰基、 C_{2-6} 链烷酰氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{4-9} 环烷酰基、芳基、芳氧基、杂芳基、饱和的杂环、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 NY^2WY^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基 (每个烷基、链烯基和炔基可选地被一个或多个 CN、卤素、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{2-6} 烷氧羰基氧基、 C_{1-6} 链烷酰基、 C_{1-6} 链烷酰氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{4-9} 环烷酰基、芳基、芳氧基、杂芳基、饱和的杂环、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 和/或 NY^2WY^1 取代),

R^4 是 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 链烯基或 C_{3-10} 炔基, 它们各自通过 sp^3 碳与 N 原子连接, 并且可选地被一个或多个 OH、CN、卤素、 C_{1-6} 烷氧基 (可选地被芳基取代)、芳氧基 (可选地被一个或多个卤素、 C_{1-6} 烷基 (可选地被一个或多个 CN 和/或卤素取代)、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、OH 和/或 NY^2WY 取代)、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{2-6} 链烷酰基、 C_{2-6} 链烷酰氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{4-9} 环烷酰基、芳基 (可选地被一个或多个卤素、 C_{1-6} 烷基 (可选地被一个或多个 CN 和/或卤素取代)、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、OH 和/或 NY^2WY 取代)、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、OH、 C_{1-4} 卤代烷氧基和/或 NY^2WY)、杂环 (可选为苯并稠合的, 并且可选地被一个或多个卤素、 C_{1-6} 烷基 (可选地

被一个或多个 CN 和/或卤素取代)、 C_{1-4} 烷基、OH、 C_{1-4} 卤代烷基和/或 NY^2WY 取代)、杂环氧基(可选地被一个或多个卤素、 C_{1-6} 烷基(可选地被一个或多个 CN 和/或卤素取代)、 C_{1-4} 烷基、OH、 C_{1-4} 卤代烷基和/或 NY^2WY 取代)、金刚烷基或 $ZBNR^{14}R^{15}$ 取代,

Z 是直接键、CO 或 $S(O)_n$ 基团,

B 是 $(CH_2)_p$,

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基,

或者 R^{12} 和 R^{13} 可以与它们所连接的 N 原子一起形成 4-至 7-元杂环, 可选地进一步包含选自 NR^{16} 、O 和/或 S 的杂原子部分, 该杂环可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代,

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 链烯基、 C_{3-10} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、芳基或杂芳基,

或者 R^{14} 和 R^{15} 可以与它们所连接的 N 原子一起形成 4-至 7-元杂环, 可选地进一步包含选自 NR^{16} 、O 和/或 S 的杂原子部分, 该杂环可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代,

R^{16} 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、(C_{1-6} 亚烷基)(C_{3-8} 环烷基)或(C_{1-6} 亚烷基)芳基,

R^5 和 R^8 在分开的时候各自独立地是 H、 C_{1-6} 烷基,

R^5 和 R^8 可以与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基环,

R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 在分开的时候是 H,

R^5 和 R^6 或 R^7 可以与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基环,

X 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 卤代烷基,

m 是 1 或 2,

n 是 0、1 或 2,

p 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10,

q 是 0 或 1;

“天然来源的氨基酸取代基”指存在于下列天然氨基酸任意一种中的 α -取代基: 甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、组氨酸、丝氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、

半胱氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、脯氨酸；

“杂芳基”表示含有至多四个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的芳环，如果环内含有 S 原子，那么它可以是-S-、S(O)-或-S(O₂)-基团的一部分，该环可以通过任何可利用的原子与化合物的其余部分连接；

“杂环”是含有 1、2 或 3 个环的基团，并且含有至多 4 个选自 N、O 和 S 的环杂原子和至多 18 个环碳原子；

“芳基”，包括“芳氧基”等中的定义，指包含苯基环的基团，并且可以进一步结合与所述苯基环稠合的碳环，可以通过任何可利用的原子与化合物的其余部分连接（这类基团的实例包括萘基、2,3-二氢茚基等）；

“烷基”、“链烯基”和“炔基”可以是直链或支链的，只要碳原子数允许；

“环烷基”可以是多环的，只要碳原子数允许；

或其药学上或兽医上可接受的衍生物或药物前体。

若存在稠合的杂环基，它可以通过任何可利用的原子与化合物的其余部分连接。

“卤代烷基”、“卤代烷氧基”等可以含有一个以上的卤原子，例如可以是全卤化的。

某些本发明化合物可以以一种或多种几何异构和/或立体异构形式存在。本发明包括所有这样的单个异构体及其盐和药物前体。

某些本发明化合物可以以一种以上的互变异构形式存在。类似地，某些本发明化合物可以具有两性离子形式。不言而喻的是，本发明涵盖所有这样的互变异构体、两性离子和它们的衍生物。

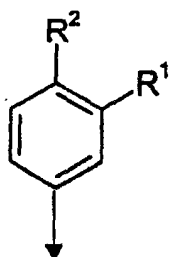
式(I)化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱盐。合适的酸加成盐是从生成无毒性盐的酸生成的，实例有盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、葡

葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。合适的碱盐是从生成无毒性盐的碱生成的，实例有铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌和二乙醇胺的盐。关于合适的盐的评论，参见 Berge 等《药物科学杂志》66, 1-19 (1977)。

本领域技术人员将领会到，某些式(I)化合物的被保护衍生物可以在最后的去保护阶段之前制备，其本身可以不具有药理学活性，但是在某些情况下，在对机体给药之后，例如通过代谢作用可以转化生成药理学上活性的式(I)化合物。这样的衍生物包括在术语“药物前体”含义之内。本领域技术人员将进一步领会到，某些部分是本领域技术人员已知的“前体部分(pro-moiety)”，例如《药物前体的设计》(H Bundgaard (Elsevier) 1985)所述，可以被安置在适当的官能度上，也生成“药物前体”，只要式(I)化合物中含有这样的官能度。进而，某些式 I 化合物可以充当其它式 I 化合物的药物前体。式 I 化合物的所有被保护衍生物和药物前体包括在本发明范围内。

优选地，“Ar”环代表苯基或吡啶基。

最优选地，“Ar”环代表下式基团：



优选地， R^1 在单独的时候是 OH、CN、卤素、 NO_2 、 NH_2 、 NY^2WY^1 或 Het^1 。

更优选地， R^1 在单独的时候是 OH、CN、I、Cl、 NH_2 、 NO_2 、可选苯并稠合的杂芳基、 NHSO_2Y^1 、 NHCOY^1 或 NHCO_2Y^1 。

仍然更优选地， R^1 在单独的时候是 OH、CN、I、Cl、 NH_2 、 NO_2 、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、咪唑-2-基、吡啶-2-基、噻吩-2-基、咪唑-4-基、苯并咪唑-2-基、 $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 NHSO_2 (被甲氧基、 CONH_2 、OH、 $\text{CO}_2(\text{C}_{2-6} \text{烷基})$ 、苯二甲酰亚氨基、 NH_2 或卤素取代的

C₁₋₆ 烷基)、NHSO₂NH₂、NHSO₂NH(C₁₋₆ 烷基)、NHSO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、NHSO₂Het_{1a}、NHCO(C₁₋₆ 烷基)或NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)。

进而更优选地, R¹ 是 OH、NHSO₂CH₃、NHSO₂C₂H₅、NHSO₂(n-C₃H₇)、NHSO₂(i-C₃H₇)、NHSO₂(n-C₄H₉)、NHSO₂NH(i-C₃H₇)、NHSO₂(N-甲基咪唑-4-基)、NHSO₂(CH₂)₂OCH₃、NHSO₂(CH₂)₂OH、1, 2, 4-三唑基或咪唑-2-基。

最优选地, R¹ 是 OH、NHSO₂CH₃、NHSO₂C₂H₅ 或咪唑-2-基。

优选地, R² 在单独的时候是 H。

R¹ 和 R² 在与它们所连接的碳原子一起的时候, 优选地为可选苯并稠合的 5-至 7-元杂芳基环, 可选地被 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基取代。

更优选地, R¹ 和 R² 与它们所连接的碳原子一起是 5-元杂芳基部分, 可选地被 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基取代。

仍然更优选地, R¹ 和 R² 与它们所连接的碳原子一起是咪唑基, 可选地被 CF₃ 2-取代。

优选地, X 是 Cl。

优选地, n 是 0。

优选地, q 是 0。

优选地, R³ 是 H、CN、C₁₋₆ 烷基(可选地被一个或多个卤素、OH、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₂₋₆ 链烷酰基、C₂₋₆ 链烷酰氧基、C₂₋₆ 烷氧羰基氧基、NR¹²R¹³、CONR¹²R¹³ 和/或 NY²WY¹ 取代)。

更优选地, R³ 是 H、CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇ 或 CH₂OCH₃。

最优选地, R³ 是 CH₃。

优选地, R⁴ 是 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 链烯基或 C₃₋₁₀ 炔基, 它们各自通过 sp³ 碳与 N 原子连接, 并且可选地被 C₃₋₈ 环烷基、芳基(可选地被一个或多个甲基、乙基、卤素、CH₂CN、CF₃、NHSO₂CH₃、OH、=O、甲氧基、OCF₃ 取代)、可选苯并稠合的杂芳基(可选地被一个或多个甲基、卤素、CH₂CN、OH、=O、CF₃、NHSO₂CH₃、甲氧基、OCF₃ 取代)、OH、芳氧基(可选地被一个或多个甲基、卤素、CH₂CN、OH、=O、CF₃、

NHSO₂CH₃、甲氧基、OCF₃取代)、CN、CF₃、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷氧基、CONH(C₃₋₈环烷基)、金刚烷基或(可选苯并稠合的)杂芳氧基(可选地被一个或多个甲基、卤素、CH₂CN、CF₃、NHSO₂CH₃、OH、=O、甲氧基、OCF₃取代)取代。

更优选地, R⁴ 是正己基、3-苯基丙基、3-苯氧基丙基、3-环己基丙基、5-甲基己基、2-苯氧基乙基、(4-氟甲基)苄基、2-环己氧基乙基、2-苄氧基乙基、3-环己基丙-2-烯-1-基、2-(环己基羰基)乙基、3-(2-甲基苯基)丙基、3-苯基丙-2-烯-1-基、2-(吡啶-3-基)乙基、3-环己基-3-羟基丙基、(2, 3-二氢茚-2-基)甲基、3-(4-氟苯基)丙基、3-(噻吩-2-基)丙基、3-(噻吩-3-基)丙基、3-(吡啶-2-基)丙基、3-(3-甲基噻吩-2-基)丙基、3-(噻吩-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(噻吩-3-基)丙-2-烯-1-基、3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(3-甲基噻吩-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(3-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-基或3-(2-甲氧基苯基)丙基。

仍然更优选地, R⁴ 是正己基、3-苯基丙基、(4-氟甲基)苄基、2-苄氧基乙基、3-环己基丙-2-烯-1-基、2-(吡啶-3-基)乙基、3-(2-甲基苯基)丙基、3-(4-氟苯基)丙基、3-(吡啶-2-基)丙基、3-苯基丙-2-烯-1-基、3-环己基-3-羟基丙基、3-(噻吩-2-基)丙基、3-(噻吩-3-基)丙基、3-(3-甲基噻吩-2-基)丙基、3-(噻吩-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(噻吩-3-基)丙-2-烯-1-基、3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(3-甲基噻吩-2-基)丙-2-烯-1-基、3-(6-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-基或3-(2-甲氧基苯基)丙基。

优选地, R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰各自分开地是H。

优选的一组物质是其中“Ar”环、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、q和(X)_n具有如下列实施例所详述的的那些。

最优选的一组物质是实施例中提到的那些, 尤其是实施例1、5、6、10-13、18、20、25-28、32-34、36、38、40、42、45、47、48、57、62、67-69、76、79、80、84、88、90、92、97、99、102、113、114、118、119、122-124、136、139和143, 及其盐和药物前体,

进而尤其是实施例 1、5、10、12、13、26、28、36、40、45、47、48、62、68、69、79、80、84、88、90、97、99、102、113、114、118、119、122-124、136、139 和 143，及其盐和药物前体。仍然更优选的是实施例 1、10、13、26、28、62、68、69、79、80、84、88、90、97、102、113、114、118、119、122、123、124、136、139 和 143 的化合物，及其盐和药物前体。最优选的是实施例 1、10、26、79、97、102、118、139 和 143 的化合物，及其盐和药物前体。

本发明进一步提供生产本发明化合物与盐的合成方法，对此下文和实施例与制备例有所描述。技术人员将领会到，本发明化合物也能够通过那些不是本文所述的方法、通过本文所述方法的改进和/或本领域已知方法的改进加以制备，例如本文所述的领域，或者采用标准教科书，例如

《Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations》，RC Larock, VCH (1989 年版或后续版本)，

《Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure》，J. March, Wiley-Interscience (第 3 版或后续版本)，

《Organic Synthesis - The Disconnection Approach》，S Warren (Wiley), (1982 年版或后续版本)，

《Designing Organic Syntheses》，S Warren (Wiley), (1983 年版或后续版本)，

《Guidebook To Organic Synthesis》RK Mackie 和 DM Smith (Longman), (1982 年版或后续版本)等，

以及其中作为指导的参考文献。

不言而喻的是，本文提到的合成转化方法仅供例证，它们可以按照各种不同的顺序进行，以便能够有效地合成所需的化合物。熟练化学人员将发挥其判断能力和技能，为合成给定目标的化合物而采取最有效的反应顺序。例如，结合下文提到的特定反应，对不同的中间体可以加入取代基和/或进行化学转化。这一点将尤其取决于诸

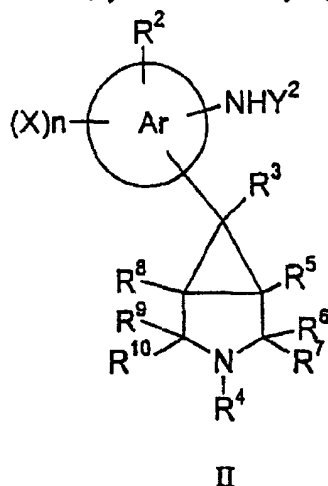
如这样的因素：特定反应物中含有的其它官能团的性质、关键中间体的可利用性和所要采取的保护基团策略（如果有的话）。显然，所涉及的化学类型将影响所述合成步骤中所用试剂的选择、所采用的保护基团的需要及类型、和完成合成的顺序。为了适应反应剂、试剂和其它反应参数，可以按一定方式修改操作，参照标准教科书和下文提供的实施例，这对技术人员来说将是显而易见的。

对本领域技术人员来说将是显而易见的是，在本发明化合物的合成期间，敏感的官能团可能需要保护和去保护。这可以通过常规方法实现，例如《Protective Groups in Organic Synthesis》TW Greene 和 PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999)及其参考文献。可能需要保护的官能团包括氧代、羟基、氨基和羧酸。适合于氧代的保护基团包括缩醛、缩酮（例如乙二醇缩酮）和二噻烷。适合于羟基的保护基团包括三烷基甲硅烷基与二芳基烷基甲硅烷基（例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基）和四氢吡喃基。适合于氨基的保护基团包括叔丁氧羰基、9-苄基甲氧羰基或苄氧羰基。适合于羧酸的保护基团包括 C_{1-6} 烷基或苄基酯。

在下列方法中，除非另有指定，关于式(I)化合物的取代基是如上所定义的。

本发明提供如上所定义的式 I 化合物或其药学上或兽医上可接受的衍生物的制备方法，该方法包括：

(a)关于其中 q 是 0 且 R^1 代表 NY^2WY^1 的式 I 化合物，使式 II 化合物

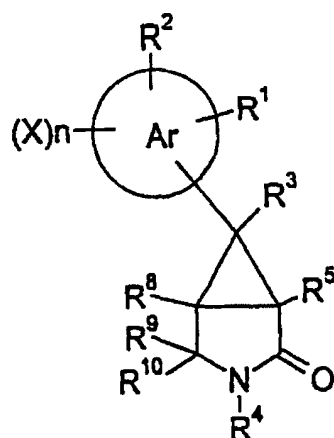


与式 III 化合物反应,

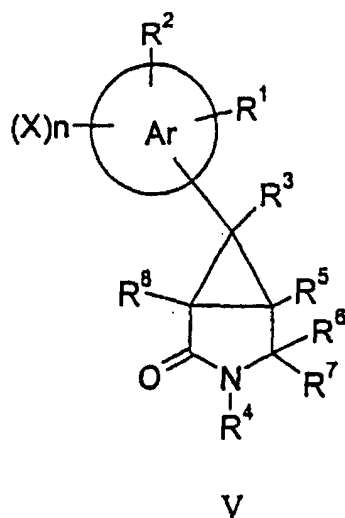


其中 Z^1 是合适的离去基团, 例如卤素或 $\text{Y}^1\text{SO}_2\text{O}-$;

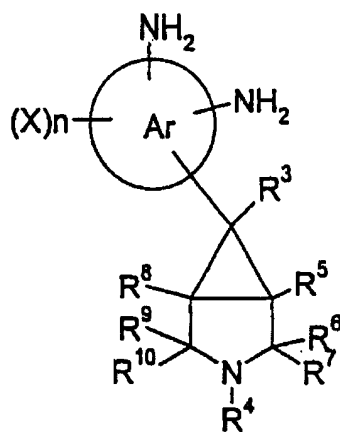
(b) 关于其中 q 是 0 且 R^6 和 R^7 都代表 H 的式 I 化合物, 用合适的还原剂还原式 IV 化合物,



(c) 关于其中 q 是 0 且 R^9 和 R^{10} 都代表 H 的式 I 化合物, 用合适的还原剂还原式 V 化合物,



(d)关于其中 q 是 0 且 R^1 和 R^2 与相邻碳原子连接并且与它们所连接的碳原子一起代表 Het^{1a} 的式 I 化合物, 其中 Het^{1a} 代表咪唑并(imidazolo)单元, 使相应的式 VI 化合物



VI

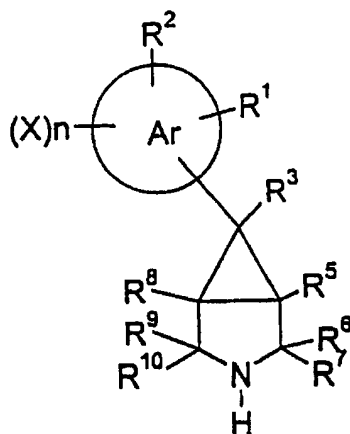
与式 VII 化合物反应,



VII

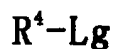
其中 R' 代表 H 或 (如上所定义的) Het^{1a} 上的任意可选的取代基, 优选为 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

(e)若 q 是 0, 则使式 VIII 化合物



VIII

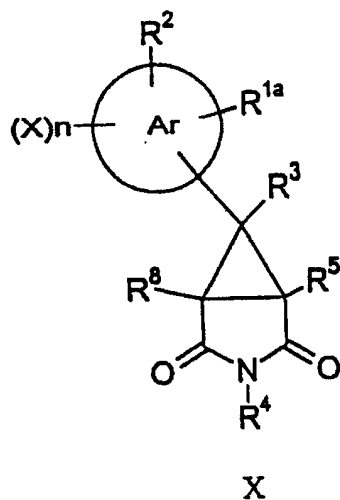
与式 IX 化合物反应,



IX

其中 Lg 是离去基团;

(f)关于其中 q 是 0 且 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 都是 H 的式 I 化合物, 用合适的还原剂还原式 X 化合物,

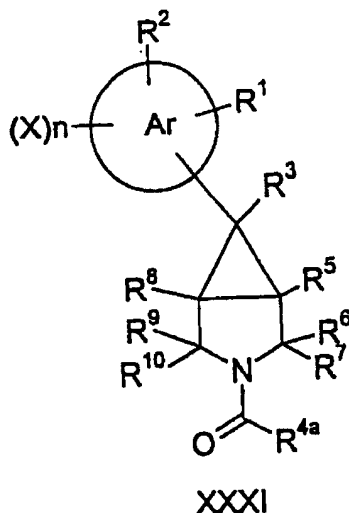


(g)关于其中 q 是 0 且 R^1 代表 OH 的式 I 化合物, 使其中 Y^2 是 H 的、如上所定义的式 II 化合物与氯硼酸和亚硝酸异戊酯反应;

(h)关于其中 q 是 0 且 R^1 代表 Cl 的式 I 化合物, 使其中 Y^2 是 H 的、如上所定义的式 II 化合物与亚硝酸钠在稀酸的存在下反应, 然后与氯化铜(I)在浓酸的存在下反应;

(i)关于其中 q 是 1 的式 I 化合物, 使其中 q 是 0 的式 I 化合物与合适的氧化剂反应, 例如含水过氧化氢; 或

(j)关于其中 q 是 0 的式 I 化合物, 还原相应的式 XXXI 化合物,



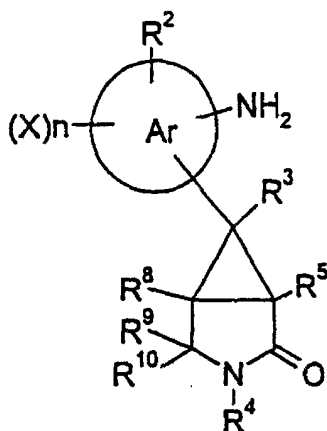
其中 $R^{4a}CH_2$ 具有与上述 R^4 相同的含义,

如果需要或必要的话, 使所得式 I 化合物转化为药学上或兽医上可接受的衍生物, 或反之亦然。

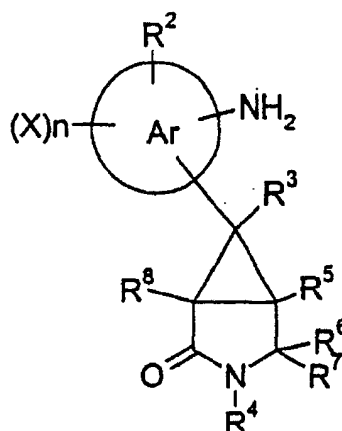
方法(a)中, 反应可以在 0°C 与室温之间、在合适的碱(例如吡

啉) 和适当的有机溶剂 (例如二氯甲烷) 的存在下进行。

式 II 化合物可以通过相应的式 XI 或式 XII 化合物



XI

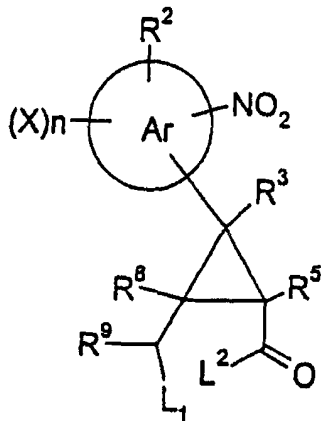


XII

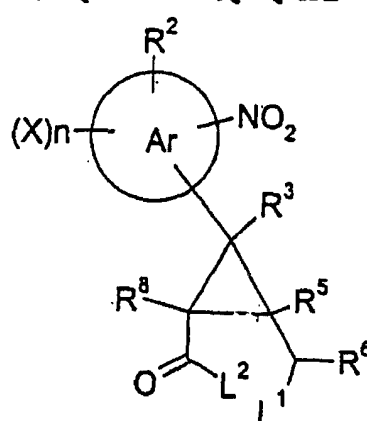
在合适的还原剂的存在下的还原反应加以制备, 还原剂例如氢化铝锂。反应可以在室温与回流温度之间、在合适的溶剂 (例如四氢呋喃) 的存在下进行。

式 XI 和 XII 化合物可以通过相应的-NO₂化合物在本领域技术人员熟知的条件 (例如使用 H₂/阮内镍或在 CaCl₂与铁粉的存在下、在合适的溶剂体系 (例如 EtOH、EtOAc 和/或水) 的存在下) 下的还原反应加以制备。技术人员将领会到, 在从这样一种相应的-NO₂化合物制备其中 Y² 是 H 的式 II 化合物时, 上述两个还原步骤可以在相同步骤中或者按任意顺序循序地进行。

所述相应的-NO₂化合物可以酌情通过式 XIII 或式 XIV 化合物



XIII



XIV

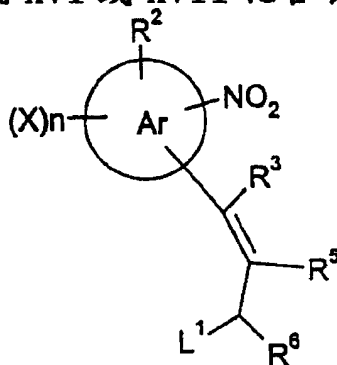
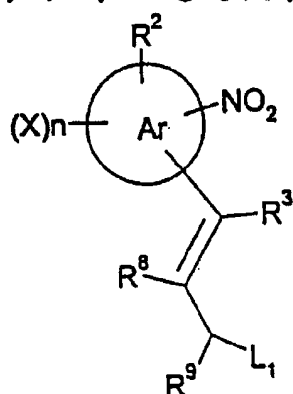
其中 L¹ 代表合适的离去基团 (例如卤 (例如氯或溴)), L² 代

表合适的离去基团（例如 C_{1-3} 烷氧基）， R^3 是如上所定义的，
与式 XV 化合物的反应加以制备，



该反应可以在室温与回流温度之间、在合适的碱（例如 $NaHCO_3$ ）和适当的有机溶剂（例如二甲基甲酰胺）的存在下进行，或者在更高温度下（例如 50 与 200℃ 之间，优选地在 100 与 160℃ 之间）、在净式 XV 化合物的存在下进行。

式 XIII 和 XIV 化合物可以按照标准工艺加以制备。例如，式 XIII 和 XIV 化合物可以通过使相应的式 XVI 或 XVII 化合物

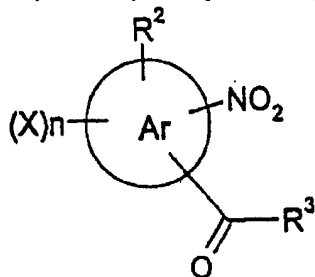


分别与式 XVIII 或 XIX 化合物反应加以制备，



其中 L^2 是如上所定义的。反应可以在室温下、在合适的催化剂（例如 $Rh_2(OAc)_4$ ）和适当的非质子有机溶剂（例如二氯甲烷）的存在下进行。

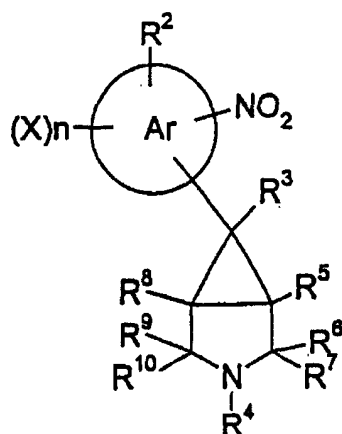
式 XVI 和式 XVII 化合物是可得到的，或者可以用已知工艺制备。式 XVI 和式 XVII 化合物例如可以从相应的式 XX 化合物制备，



例如在本领域技术人员熟知的条件下，酌情用适当的亲核基团 $\text{RO}_2\text{C}-\text{CR}^5\text{H}$ 或 $\text{RO}_2\text{C}-\text{CR}^8\text{H}$ （其中 R 代表低级（例如 C_{1-3} ）烷基）供体进行维蒂希反应。在本领域技术人员熟知的条件下，所得化合物的 $-\text{CO}_2\text{R}$ 基团可以用标准工艺（例如酯还原为伯醇，后者转化为烷基卤）转化为适当的 $-\text{CH}_2\text{L}^1$ 基团。

方法 (b) 和 (c) 中，合适的还原剂包括氢化铝锂。反应可以在室温与回流温度之间、在合适的溶剂（例如四氢呋喃）的存在下进行。

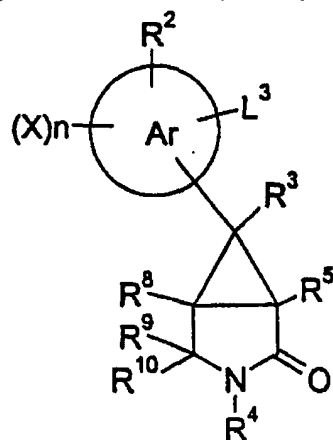
式 II 化合物可以通过相应的式 XXX 化合物的还原反应加以制备，



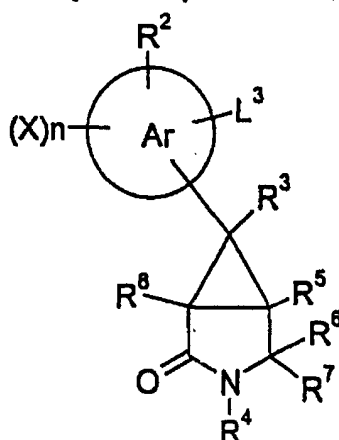
XXX

类似于上述方法步骤。

式 IV 和 V 化合物可以分别从式 XXI 和 XXII 化合物制备，



XXI



XXII

其中 L^3 代表能够用标准官能团取代或转化工艺进行官能团转化

(例如氰基)的基团。

例如:

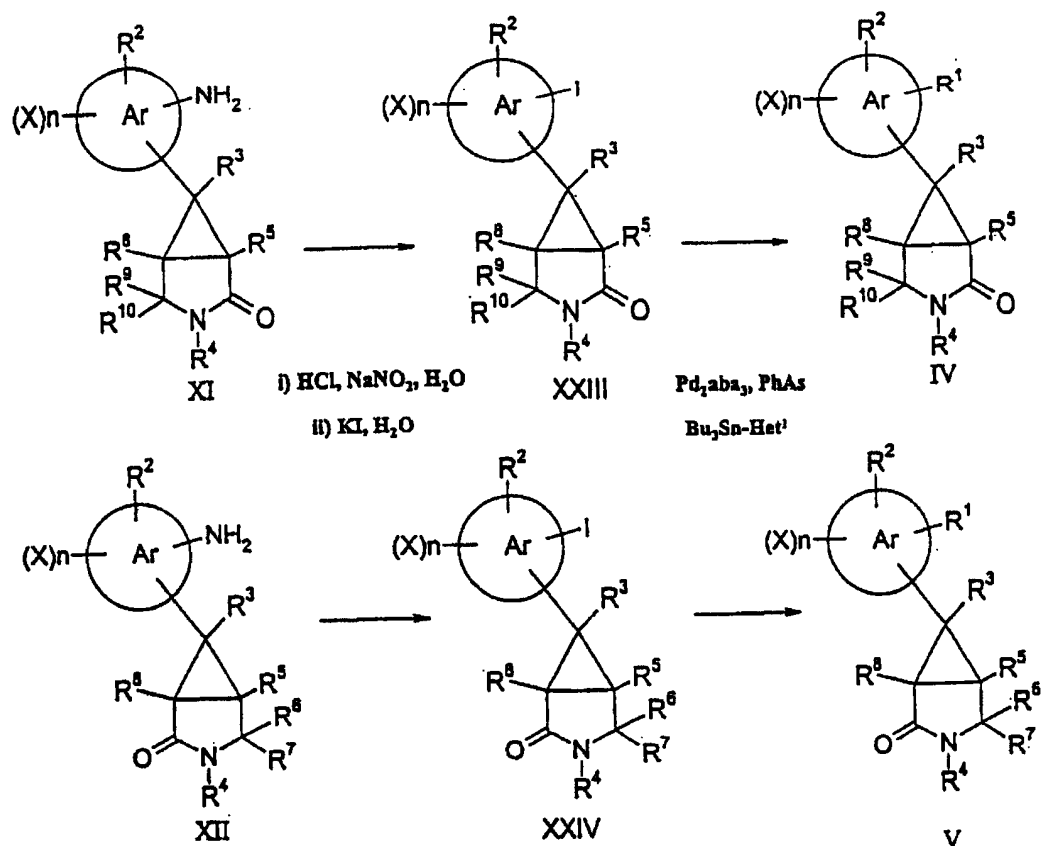
(1)其中 R^1 代表 1,2,4-三唑-3-基的式 IV 和 V 化合物可以这样制备,在适当的低级烷基醇(例如乙醇)的存在下,例如在 0℃ 与室温之间,使其中 L^3 代表 -CN 的适当的式 XXI 或 XXII 化合物与 HCl(气体)反应,然后使所得中间体与甲酰肼反应(例如在回流温度下,在有或没有合适的有机溶剂(例如甲醇)的存在下,然后如果必要的话,除去溶剂,加热所得残余物至高温(例如约 150℃))。

(2)其中 R^1 代表咪唑-2-基的式 IV 和 V 化合物可以这样制备,在适当的低级烷基醇(例如乙醇)的存在下,例如在 0℃ 与室温之间,使其中 L^3 代表 -CN 的适当的式 XXI 或 XXII 化合物与 HCl(气体)反应,然后使所得中间体与氨基乙醛二烷基缩醛(例如二甲基缩醛)反应(例如在回流温度下或左右,在适当溶剂的存在下,例如甲醇)。

(3)其中 R^1 代表 1,2,3-三唑-5-基的式 IV 和 V 化合物可以这样制备,例如在 0℃ 与室温之间,在合适的碱(例如 $n\text{-BuLi}$)和可选的适当的有机溶剂(例如 THF)的存在下,使其中 L^3 代表 -CN 的适当的式 XXI 或 XXII 化合物与重氮甲烷或其被保护的(例如三烷基甲基硅烷基)衍生物反应,然后在必要时除去保护基团。

(4)其中 R^1 代表苯并咪唑-2-基的式 IV 和 V 化合物可以这样制备,使其中 L^3 代表 $\text{C}=\text{NH}(\text{OEt})$ 的适当的式 XXI 或 XXII 化合物与 1,2-二氨基苯反应。反应可以在溶剂中、例如甲醇,在高温(例如溶剂的回流温度)下进行。制备例 81 等提供进一步的细节。

其中 R^1 代表 Het^1 的式 IV 和 V 化合物还可以按照下列方案,分别从式 XI 和 XII 化合物制备:



其中 Het^1 是如上所定义的。进一步的细节可以在下列制备例 67、68 等中找到。

式 XXI 和 XXII 化合物可以按照类似于本文所述方法的方式加以制备，例如上述关于式 II 化合物的制备方法。

其它式 (IV) 和 (V) 化合物可以按照类似于本文所述的方法加以制备（例如类似于上述关于式 XI 和 XII 化合物的制备方法（尤其是相应的 $-\text{NO}_2$ 化合物））。

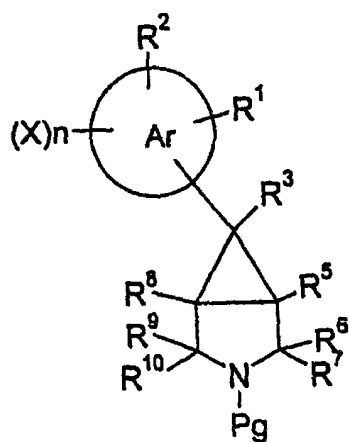
方法 (d) 中，反应可以在有或没有适当有机溶剂的存在下，通过加热回流进行。

式 VI 化合物可以用已知工艺制备。例如，式 VI 化合物可以这样制备，（4-位）硝化相应的 3-氨基苯化合物（式 II 化合物），后一化合物可以通过 3-氨基转化为 3-酰氨基而被活化，然后水解酰胺和还原 4-硝基苯化合物。所有这些反应都可以用技术人员熟悉的

工艺进行, 并阐述在下列制备例 45-48 等中。

方法(e)中, Lg 可能代表的合适的离去基团包括卤素, 例如溴, 或磺酸盐基团, 例如甲苯磺酸盐。反应可以在对反应没有不利影响的溶剂(例如二甲基甲酰胺)中、在高温(例如 50℃)下、在碱(例如碳酸氢钠)的存在下进行。可以可选地加入催化剂, 例如碘化钠。

式 VIII 化合物可以从式 XXV 化合物制备,

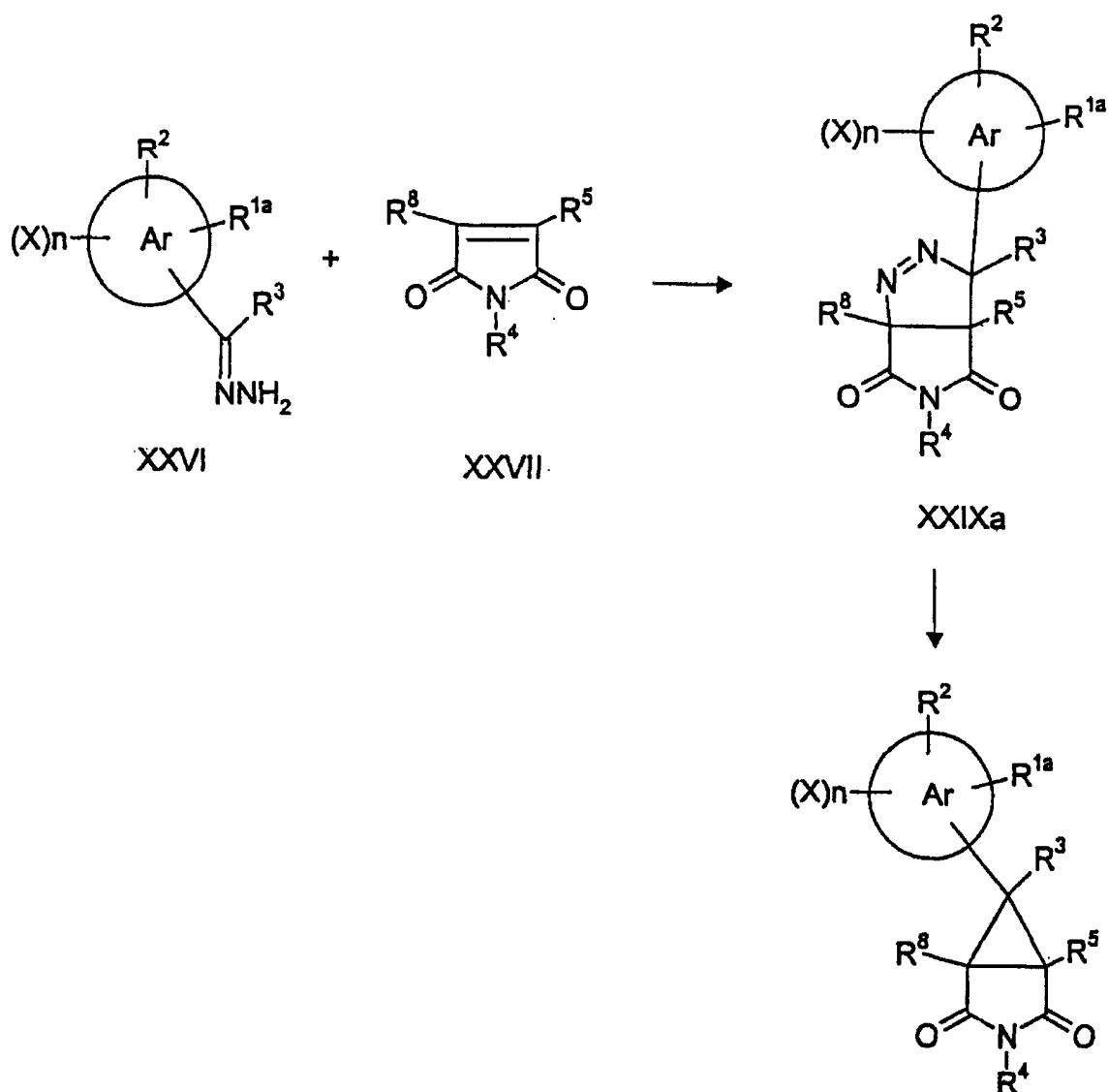


XXV

其中 Pg 代表合适的保护基团。合适的保护基团包括烯丙基, 它可以用钨(0)催化剂和 N,N-二甲基巴比土酸除去(见下制备例 53 等)。式 XXV 化合物可以用类似于本文所述关于式 I 化合物的制备方法加以制备。

方法(f)中, 合适的还原剂包括氢化铝锂。反应可以在对反应没有不利影响的溶剂(例如四氢呋喃)中、在高温(例如溶剂的回流温度)下进行。

式 X 化合物可以通过式 XXVI 化合物与式 XXVII 化合物在氧化剂存在下反应加以制备。合适的氧化剂包括二氧化锰。反应可以在对反应没有不利影响的溶剂(例如二噁烷)中、在高温下进行, 例如溶剂的回流温度(例如参见下列制备例 77 等)。中间体化合物 XXIXa 用合适的条件分离(例如参见制备例 58)。



式 XXVI 化合物可以从式 XXVIII 化合物制备，用已知工艺使相应的酮与一水合肼反应（如下制备例 76 等所述）。

当 Ar 代表可选苯并稠合的 5-或 6-元杂芳基环时，方法 (f) 是特别有用的。相似的方法可以用于得到式 II 化合物：利用上述步骤，前体硝基化合物可以从如上所定义的式 XX 化合物制备（例如参见制备例 57-61 等）。

方法 (g) 中，反应可以在对反应没有不利影响的溶剂（例如乙醇）中、先在低于室温、再在高温下进行（实施例 79 等提供进一步的细节）。

方法 (h) 中，合适的酸分别包括稀的含水盐酸和浓盐酸。反应可

以在室温下或左右进行，在高温（例如 90℃）下结束。实施例 51 提供进一步的细节。

方法(j)中，式 XXXI 化合物可以这样制备，将如上所定义的式 VIII 化合物用式 $R^{4a}CO-Lg$ 酰化剂酰化，其中 Lg 是如上关于(e)所定义的合适的离去基团，包括卤素、（烷基、卤代烷基或芳基）磺酸酯、 $OCOR^{4a}$ （即酸酐）等，这对本领域的实践来说是熟知的。例如参见制备例 47 所用的条件。

对本领域技术人员来说将是显而易见的是，式 I 化合物利用已知工艺可以转化为其它式 I 化合物。例如，其中 Y^1 代表烷氧羰基的式 I 化合物通过用 $LiAlH_4$ 还原，可以转化为其中 Y^1 代表被 OH 取代的烷基的化合物（实施例 57 提供进一步的细节）。类似地，中间体化合物利用已知工艺可以相互转化（例如参见制备例 85）。

诸如式 III、XV、XVIII、XIX、XX、VII、IX、XXVI、XXVII 和 XXVIII 等中间体化合物及其衍生物若不是商业上可得到的或者没有随后加以描述，则可以通过类似于本文所述的方法获得，或者可以通过常规的合成操作获得，按照标准工艺，从易于得到的原料开始，采用适当的试剂和反应条件。

本发明进一步提供如上所定义的式 II、IV、V、VI、VIII、X、 X^a 、XI、XII、XIII、XIV、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXIX、XXIXa、XXX、XXXI 的中间体化合物。

如果需要或必要的话，式(I)化合物可以转化为其药学上可接受的盐，适宜的方法是将式(I)化合物的溶液酌情与所需的酸或碱混合在一起。盐可以从溶液中沉淀出来，过滤收集之，或者可以通过其它方式收集，例如蒸发溶剂。这两种类型的盐还可以利用离子交换树脂工艺生成或相互转化。

本发明化合物可以通过常规方法纯化，例如非对映异构体的分离可以通过常规工艺实现，例如式(I)化合物或其盐的非对映异构混合物的分级结晶、色谱或 H.P.L.C.。式(I)化合物的各对映异构体还可以从相应的旋光纯中间体制备，或者通过拆分制备，例如利用合

适的手性载体进行相应外消旋物的 H. P. L. C.，或者进行相应外消旋物与合适的旋光活性碱或酸的反应所生成的非对映异构盐的分级结晶。

本发明化合物是有用的，因为它们对动物、尤其是包括人在内的哺乳动物具有药理学活性。它们因此提示作为药物，确切地说用作动物药剂。

按照发明的进一步方面，提供了用作药剂的本发明化合物，例如药物和动物药剂。

术语“治疗”包括治疗性（治愈性）或预防性治疗。

确切地说，本发明物质已经发现可用于治疗受阿片受体调制的疾病和疾患，例如肠易激综合征；便秘；恶心；呕吐；瘙痒；进食机能紊乱；阿片制剂用量过多；抑郁；吸烟与酒精成瘾；性功能障碍；休克；中风；脊柱损伤和/或头部创伤；和以瘙痒为症状的疾患。

因此，按照发明的进一步方面，提供了本发明化合物在药剂制备中的用途，该药剂用于治疗受阿片受体调制的疾病。进一步提供了本发明化合物在药剂制备中的用途，该药剂用于治疗肠易激综合征；便秘；恶心；呕吐；瘙痒；进食机能紊乱；阿片制剂用量过多；抑郁；吸烟与酒精成瘾；性功能障碍；休克；中风；脊柱损伤和/或头部创伤；和以瘙痒为症状的疾患。

本发明化合物因此预期可用于治愈性或预防性治疗动物和人的瘙痒性皮肤病，包括变应性皮炎和特异反应。其它可以提到的疾病和疾患包括接触性皮炎、牛皮癣、湿疹和昆虫叮咬。

因此，本发明提供治疗或预防受阿片受体调制的疾病的方法。进一步提供治疗动物（例如哺乳动物）的肠易激综合征；便秘；恶心；呕吐；瘙痒；进食机能紊乱；阿片制剂用量过多；抑郁；吸烟与酒精成瘾；性功能障碍；休克；中风；脊柱损伤和/或头部创伤；或以瘙痒为症状的疾患的方法，该方法包括将治疗学上有效量的本发明化合物对需要接受治疗的动物给药。

本发明化合物在正常情况下将通过口服或任何肠胃外途径、以包

含活性成分的药物制剂形式、以药学上可接受的剂型给药，活性成分可选地以无毒性有机或无机酸或碱加成盐的形式。依赖于所治疗的病症和患者以及给药途径，组合物可以按不同剂量给药（见下）。

尽管有可能将本发明化合物不经配制直接给药，不过化合物优选地采用药物或兽医制剂的形式，其中包含药学上或兽医上可接受的载体、稀释剂或赋形剂和本发明化合物。载体、稀释剂或赋形剂可以根据给药途径和标准的药物和/或兽医实践加以选择。包含本发明化合物的药物组合物可以含有 0.1 重量% 至 90.0 重量% 的活性成分。

关于兽医用途的化合物给药方法包括作为胶囊剂、大丸剂、片剂或兽用颊服剂口服给药，作为软膏剂、倾倒剂（pour-on）、点注剂（spot-on）、浸涂剂、喷雾剂、摩丝、香波、颈圈或粉末制剂局部给药，或者它们可以通过注射（例如皮下、肌肉或静脉内方式）或作为植入物给药。按照标准兽医实践，这样的制剂可以按常规方式制备。

制剂所含有的活性化合物重量将因所治疗动物种类、感染的严重性与类型和动物体重而异。关于肠胃外、局部和口服给药，典型的活性成分剂量范围是 0.01 至 100mg/kg 动物体重。优选地，范围是 0.1 至 10mg/kg。

无论如何，兽医医师或技术人员将能够确定最适合于各患者的实际剂量，这可因特定患者的种类、年龄、体重和反应而异。上述剂量是一般情况的例证；当然可以存在更高或更低剂量范围的个别情况，这也在本发明的范围之内。

关于兽医用途，本发明化合物对治疗诸如猫和狗等家畜和马瘙痒是特别有价值的。

作为治疗动物的替代选择，化合物可以随着动物饲料给药，为此可以与正常的动物饲料混合，制备浓缩的饲料添加剂或预混物。

关于对人的用途，化合物可以作为药物制剂给药，其中含有活性成分以及药学上可接受的稀释剂或载体。这样的组合物包括常规的

片剂、胶囊剂和软膏剂，它们按照标准的药学实践加以配制。

本发明化合物既可以单独给药，也可以结合一种或多种试剂给药，该试剂用于疾病的治疗或预防或者用于症状的减少或抑制。这些试剂的实例（仅供举例说明，不应被解释为限制性的）包括抗寄生虫剂，例如氟虫腈、虱螨脲、吡虫啉、阿维菌素（例如阿巴菌素、伊维菌素、doramectin）、米尔倍霉素、有机磷酸酯、拟除虫菊酯；抗组胺剂，例如氯苯吡胺、异丁嗪、苯海拉明、多西拉敏；抗真菌剂，例如氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、灰黄霉素、两性霉素B；抗菌剂，例如恩氟沙星、marbofloxacin、氯苄西林、阿莫西林；抗炎剂，例如泼尼松龙、倍他米松、地塞米松、卡洛芬、酮洛芬；食品强化剂，例如 γ -亚油酸；和润肤剂。因此，本发明进一步提供含有本发明化合物和一种或多种选自上述的化合物的产品，作为联合制剂，同时、单独或连续地用于治疗受阿片受体调制的疾病。

技术人员还将领会到，本发明化合物在服用时可以采取单一剂量或者在“根据需要”的基础上（也就是视需要而定）。

因此，按照本发明的进一步方面，提供了药物或兽医制剂，其中包括本发明化合物与药学上或兽医上可接受的助剂、稀释剂或载体的混合物。

本发明化合物还可能具有这样的优点，在人和/或动物患者的治疗中，它们可以比现有技术已知的化合物更有效、更低毒、具有更广泛的活性、更有力、产生更少的副作用、更易于吸收，或者它们可以具有其它有用的药理学性质。

本发明化合物的生物学活性通过下列试验方法加以确定。

生物学试验

本发明化合物已经发现在狗脑三种阿片样受体结合测定法中显示活性，这三种受体是 μ 、 κ 和 δ 阿片样受体。按下列操作进行测定。

使用实验室喂养的比格犬作为狗脑组织来源。使动物安乐死，取出脑，弃去小脑。其余脑组织切成约3g重的小块，利用Kinematica Polytron组织匀浆器在4℃ 50mM Tris pH 7.4缓冲液中匀化。所得

匀浆产物在 $48,400 \times g$ 下离心 10 分钟, 弃去上清液。将颗粒状物再次悬浮在 Tris 缓冲液中, 在 37°C 下温育 10 分钟。再重复两次离心、再悬浮和温育步骤, 将最终的颗粒状物再次悬浮在 Tris 缓冲液中, 贮存在 -80°C 下。按这种方式制备的膜原料可以在使用前贮存长达四周。

关于 μ 、 κ 和 δ 测定, 在聚苯乙烯试管内混合递增浓度的实验化合物 (5×10^{-12} 至 10^{-5}M)、Tris 缓冲液和 ^3H 配体 (μ =[D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly-ol⁵]-脑啡肽, DAMGO; κ =U-69,593; δ =脑啡肽, [D-pen^{2,5}]DPDPE)。加入组织引发反应, 混合物在室温下温育 90 分钟。利用 Brandel Cell Harvester™ 快速滤过 Betaplate™ GF/A 玻璃纤维滤器以终止反应, 滤器预先浸泡在 50mM Tris pH 7.4、0.1% 聚乙烯亚胺缓冲液中。滤器然后用 0.5ml 冰冷的 Tris pH 7.4 缓冲液洗涤三次。关于 μ 和 δ 测定, 将洗涤后的滤器放入袋内, 加入 Starscint™ 闪烁剂, 关于 κ 测定, 使用 Meltilex™ B/HS 固体闪烁剂。将含有滤器和闪烁剂的袋子热密封, 利用 Betaplate™ 1204 β 计数器计数。

每种实验化合物样本取双份, 所生成的数据利用 Graphpad Prism 的 IC_{50} 分析软件加以分析。按照下列等式, 利用 Graphpad Prism 计算 K_i 值:

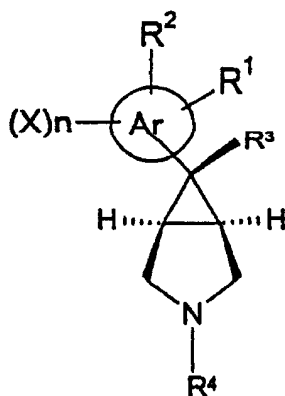
$$K_i = \text{IC}_{50} / 1 + [^3\text{H 配体}] / K_D$$

其中 IC_{50} 是 50% ^3H 配体被供试化合物替换的浓度, K_D 是 ^3H 配体在受体部位的离解常数。

生物学活性

测定了某些本发明化合物在阿片样受体结合测定中的 K_i 值, 发现实施例 1、6、8、14-16、19 和 21-24 化合物对 μ 受体具有 4000nM 或以下的 K_i 值。

据信, 下列实施例所用方法生产具有下示相对立体化学的化合物, 这样的化合物是优选的:



其中 R^{1-4} 和 $(X)_n$ 是如上所定义的。

本发明通过下列实施例和制备例加以阐述, 其中可能用到下列缩写:

APCI=大气压化学电离

DMF=二甲基甲酰胺

DMSO=二甲基亚砷

d (关于时间) = 天

d (关于 NMR) = 双峰

ES (关于 MS) = 电喷射

EtOAc=乙酸乙酯

EtOH=乙醇

h=小时

MeOH=甲醇

min=分钟

MS=质谱

n-BuOH=正丁醇

ODS=十八烷基甲硅烷基

THF=四氢呋喃

TSP=热喷射

熔点是利用 Gallenkamp 熔点仪测定的, 未经校正。核磁共振 (NMR) 光谱数据涉及 ^1H , 是利用 Varian Unity 300 或 400 光谱计得到的, 所观测的化学位移 (δ) 与预期结构一致。质谱 (MS) 数据是在

Fisons Instruments Trio 1000、或 Fisons Instruments Trio 1000 APCI、或 Finnigan Navigator MS、或 Micromass Platform LC 光谱计上得到的。所计算和观测的引证离子涉及最低质量的同位素组成。室温指 20 至 25℃。用作分析型 HPLC-MS 系统检测仪的质谱计是 Micromass VG Plateform II, 运行在 Masslynx/Openlynx 软件上。该系统适用于正离子和负离子, 具有电喷射或 APCI 探针, 校准在 1972 道尔顿, 它收集从 190nm 至 600nm 的全部二极管阵列数据。

HPLC 指高效液相色谱。所用 HPLC 条件是:

条件 1: Rainin Dynamax™ 柱, 8μ ODS, 24 × 300mm, 柱温 40℃, 流速 45ml/min, 用甲醇:水(70:30)洗脱, 在 246nm 下进行产物检测。

条件 2: Rainin Dynamax™ 柱, 5μ ODS, 21.6 × 250mm, 柱温 40℃, 流速 5ml/min, 用乙腈:水(50:50)洗脱, 在 246nm 下进行产物检测。

条件 3: Rainin Dynamax™ 柱, 8μ ODS, 41 × 250mm, 柱温 40℃, 流速 45ml/min, 用乙腈:0.1M 含水乙酸铵缓冲液(50:50)洗脱, 在 235nm 下进行产物检测。

条件 4: Phenomenex Magellan™ 柱, 5μ C₁₈ 二氧化硅, 21.2 × 150mm, 柱温 40℃, 流速 20ml/min, 用乙腈:0.1M 含水乙酸铵缓冲液梯度(在 10min 内 30:70 至 95:5)洗脱, 在 220nm 下进行产物检测。

条件 5: Phenomenex Magellan™ 柱, 5μ ODS, 21.2 × 150mm, 柱温 40℃, 流速 20ml/min, 用乙腈:0.1M 含水乙酸铵缓冲液梯度(在 20min 内 5:95 至 95:5)洗脱, 在 215nm 下进行产物检测。

条件 6: Phenomenex Magellan™ 柱, 5μ C₁₈ 二氧化硅, 4.6 × 150mm, 柱温 40℃, 流速 1ml/min, 用乙腈:0.1M 含水庚磺酸梯度(在 30min 内 10:90 至 90:10)洗脱, 在 220nm 下进行产物检测。

条件 7: Phenomenex Magellan™ 柱, 5μ C₁₈ 二氧化硅,

21.2×150mm, 柱温 40℃, 流速 20ml/min, 用乙腈:0.05M 含水乙酸铵缓冲液梯度(50:50 达 15min, 再在 5min 内 50:50 至 90:10)洗脱, 在 220nm 下进行产物检测。

条件 8: Phenomenex Magellan™ 柱, 5μ C₁₈ 二氧化硅, 21.2×150mm, 柱温 40℃, 流速 20ml/min, 用乙腈:0.1M 含水乙酸铵缓冲液梯度(15:85 至 85:15)洗脱, 在 220nm 下进行产物检测。

条件 9: Phenomenex Magellan™ 柱, 5μ ODS, 10×150mm, 柱温 40℃, 流速 5ml/min, 用乙腈:0.1M 含水乙酸铵缓冲液梯度(在 5min 内 5:95 至 30:70, 再 30:70 达 20min)洗脱, 在 225nm 下进行产物检测。

条件 10: Phenomenex Magellan™ 柱, 5μ C₁₈ 二氧化硅, 21.2×150mm, 柱温 40℃, 流速 20ml/min, 用乙腈:0.1M 含水乙酸铵梯度(在 5min 内 5:95 至 40:60, 再 40:60 达 25min)洗脱, 在 210nm 下进行产物检测。

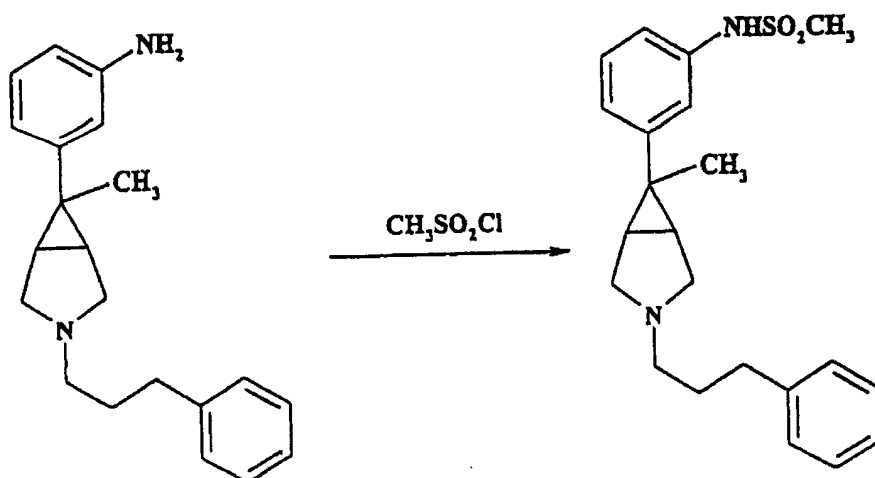
条件 11: Phenomenex Magellan™ 柱, 5μ ODS, 10×150mm, 柱温 40℃, 流速 5ml/min, 用乙腈:水梯度(在 5min 内 5:95 至 55:45)洗脱, 在 210nm 下进行产物检测。

例如按照下列方法, 可以从盐酸盐或乙酸盐得到氮杂二环的游离碱形式。将盐(0.3mmol)溶于二氯甲烷(20ml), 用饱和碳酸氢钠水溶液(20ml)洗涤。分离碱性混合物, 水层用二氯甲烷萃取(2×20ml)。将合并后的有机萃取液干燥(Na₂SO₄), 在真空中浓缩, 得到游离碱。

SPE 柱指固相萃取柱。它们在商业上可以从 Varian (Mega Bond Elut®)或 Isolute™ 获得。

实施例 1

N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



在 0℃ 氮气下，向 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯胺 (制备例 8, 28mg, 0.09mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中加入吡啶 (20 μ l, 0.24mmol)，然后在 5 分钟内加入甲磺酰氯 (25 μ l, 37mg, 0.32mmol)。混合物温热至室温，然后搅拌 2 小时。混合物在真空中浓缩，残余物经过二氧化硅 (5g) 柱色谱纯化，用 80:20:1 乙酸乙酯:己烷:氯溶液 (0.880) 洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为无色的油 (18mg, 52%)。

NMR (CDCl_3) δ : 1.56 (s, 3H), 1.77 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.80 (d, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.05 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.14 - 7.3 (m, 6H)。

MS (热喷射): M/Z [MH^+] 385.4; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{SO}_2 + \text{H}$ 为 385.2

实施例 2

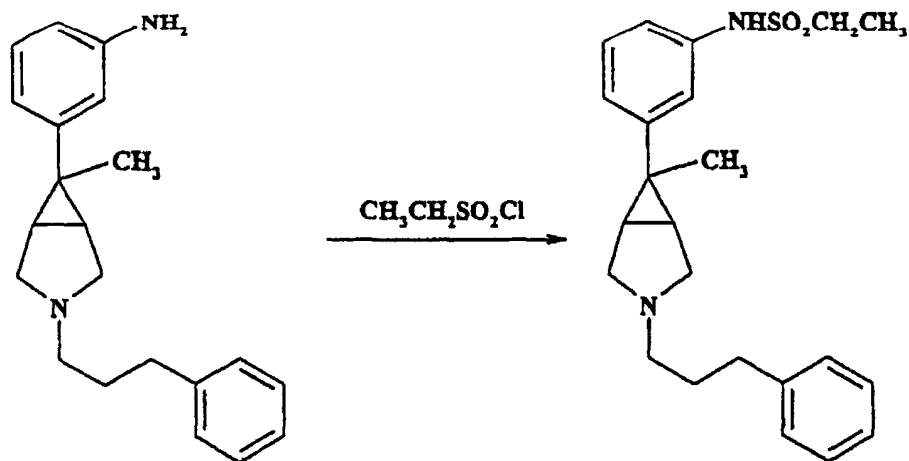
N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯基} 甲磺酰胺乙酸盐

N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯基} 甲磺酰胺 (实施例 1, 260mg, 0.67mmol) 进一步经过制备型 HPLC 纯化 (条件 3)。纯级分的合并和蒸发得到标题化合物，为白色固体 (87mg)。 mp 116-117°C

NMR (CD_3OD) δ : 1.45 (s, 3H), 1.93 (m, 5H), 2.09 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.05 (d, 2H), 3.46 (d, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.10 - 7.33 (m, 7H)

实施例 3

N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}-1-乙磺酰胺



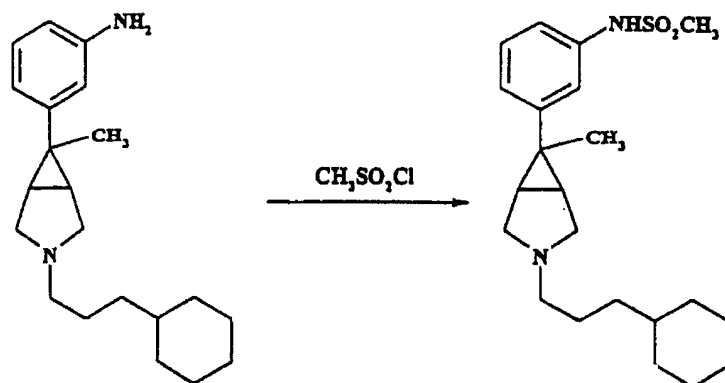
在 0℃ 氮气下，向 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 8, 110mg, 0.36mmol)的二氯甲烷(4ml)溶液中加入吡啶(56μl, 0.72mmol)，然后在 5 分钟内滴加乙磺酰氯(67μl, 92mg, 0.72mmol)。混合物温热至室温，搅拌 16 小时。进一步加入吡啶(56μl, 0.72mmol)和乙磺酰氯(67μl, 92mg, 0.72mmol)，混合物搅拌 2 小时。粗混合物经过二氧化硅(40g)柱色谱纯化，用 80:20:1 乙酸乙酯:己烷:氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为无色的油(48mg, 34%)。

NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (t, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.80 (d, 2H), 3.04 (d, 2H), 3.12 (q, 3H), 6.97-7.11 (m, 3H), 7.11-7.33 (m, 6H).

MS (热喷射): M/Z [MH⁺] 399.2; C₂₂H₃₀N₂SO₂ + H 为 399.2

实施例 4

N-{3-[3-(3-环己基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



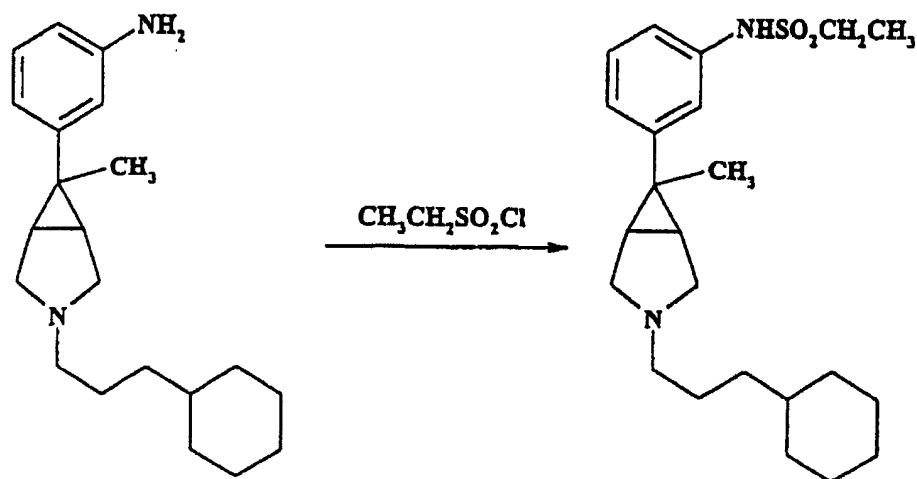
在 0℃ 氮气下，向 3-[3-(3-环己基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯胺 (制备例 10, 25mg, 0.08mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中加入吡啶 (20μl, 0.24mmol)，然后在 5 分钟内滴加甲磺酰氯 (25μl, 37mg, 0.32mmol)。混合物温热至室温，搅拌 90 分钟。进一步加入甲磺酰氯 (10μl, 15mg, 0.13mmol)，混合物搅拌 1 小时。混合物在真空中浓缩，残余物经过二氧化硅 (5g) 柱色谱纯化，用 80:20:1 乙酸乙酯:己烷:氨溶液 (0.880) 洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为淡黄色油 (18mg, 58%)。

NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (m, 2H), 1.06-1.31 (m, 6H), 1.43 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.60-1.76 (m, 7H), 2.43 (t, 2H), 2.81 (d, 2H), 2.99 (d, 2H), 3.01 (s, 3H), 6.98-7.10 (m, 3H), 7.24 (m, 1H).

MS (热喷射): m/z [MH⁺] 391.5; C₂₂H₃₄N₂SO₂ + H 为 391.2

实施例 5

N-{3-[3-(3-苯基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯基}-1-乙磺酰胺



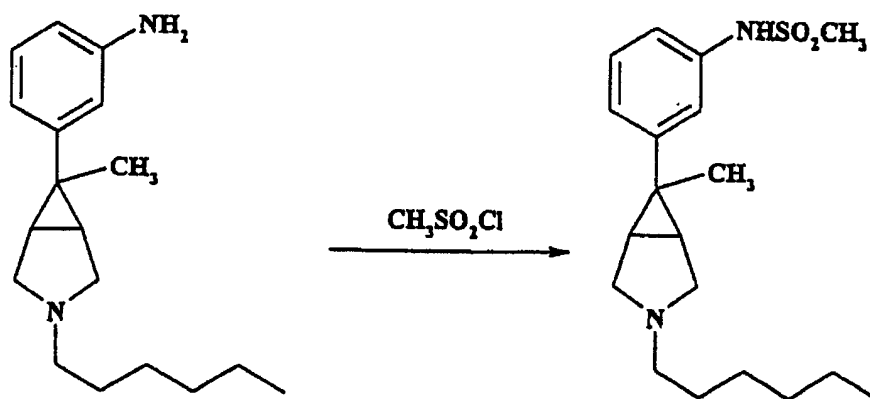
在 0℃ 氮气下, 向 3-[3-(3-环己基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 10, 25mg, 0.08mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液中加入吡啶(20μl, 0.24mmol), 然后在 5 分钟内滴加乙磺酰氯(25μl, 34mg, 0.26mmol)。混合物温热至室温, 搅拌 1.5h。进一步加入乙磺酰氯(25μl, 34mg, 0.26mmol), 混合物搅拌 2 小时。混合物在真空中浓缩, 残余物经过二氧化硅(5g)柱色谱纯化, 用 80:20:1 乙酸乙酯:己烷:氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为淡黄色油(21mg, 65%)。

NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (m, 2H), 1.06 -1.31 (m, 6H), 1.37 (t, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.60-1.76 (m, 7H), 2.43 (t, 2H), 2.83 (d, 2H), 2.98 (d, 2H), 3.13 (q, 2H), 6.98-7.10 (m, 3H), 7.24 (t, 1H)

MS (热喷射): m/z [MH⁺] 405.6; C₂₃H₃₆N₂SO₂ + H 为 405.3

实施例 6

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



在室温下, 向 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 200mg, 0.735mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入吡啶(0.15ml, 1.84mmol), 然后在 5 分钟内滴加甲磺酰氯(0.11ml, 158mg, 1.38mmol)。混合物搅拌 48h, 在真空中浓缩, 残余物经过二氧化硅(10g)柱色谱纯化, 用 90:10:1 乙酸乙酯:甲醇:氨溶液

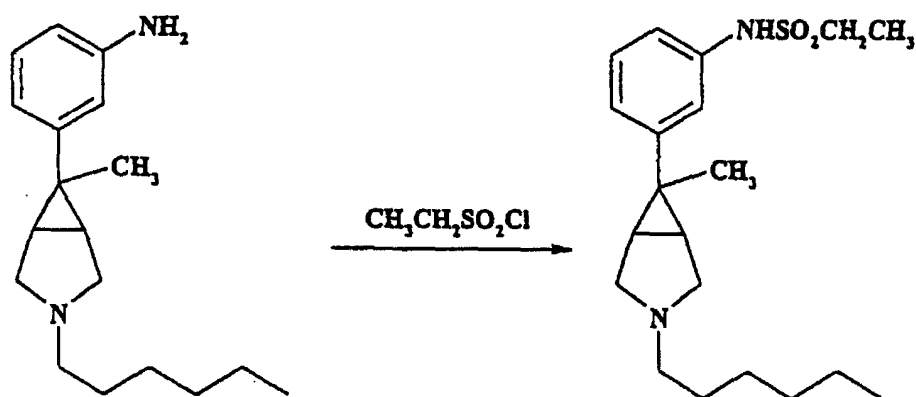
(0.880)、再用 80:20:1 乙酸乙酯:甲醇:氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分,在真空中浓缩,得到标题化合物,为淡黄色油(212mg, 82%)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H), 1.28 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.97 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.22 (m, 1H)

MS (热喷射): m/z [MH^+] 351.1; $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{SO}_2 + \text{H}$ 为 351.2

实施例 7

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺



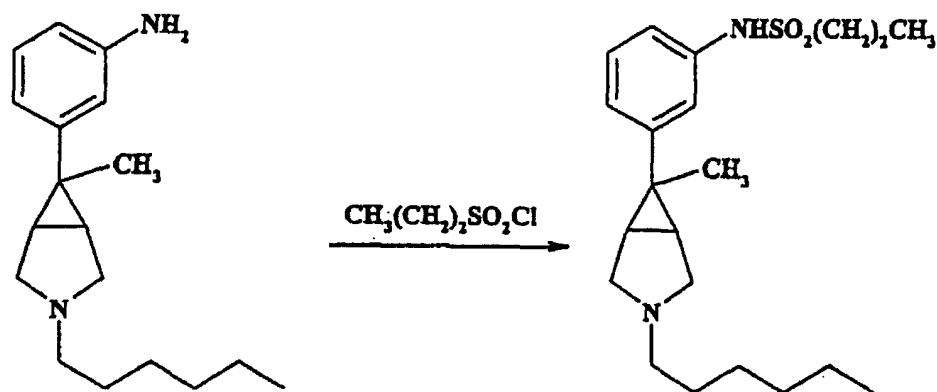
在室温下,向 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 200mg, 0.735mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入吡啶(0.15ml, 1.84mmol),然后在 5 分钟内滴加乙磺酰氯(0.131ml, 177mg, 1.38mmol)。混合物搅拌 48 小时,在真空中浓缩,残余物经过二氧化硅(10g)柱色谱纯化,用乙酸乙酯、再用 90:10:1 乙酸乙酯:甲醇:氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分,在真空中浓缩,得到标题化合物,为淡黄色油(140mg, 52%)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H), 1.28 (m, 6H), 1.34 (t, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.11 (q, 2H), 3.20 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 7.21 (m, 1H)

MS (热喷射): m/z [MH^+] 365.3; $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{SO}_2 + \text{H}$ 为 365.2

实施例 8

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-丙磺酰胺



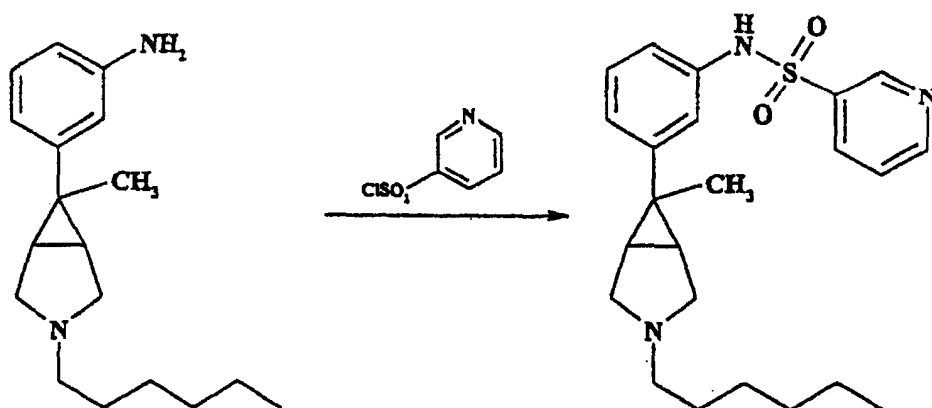
在室温下,向 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 200mg, 0.735mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入吡啶(0.15ml, 1.84mmol),然后在 5 分钟内滴加丙磺酰氯(0.16ml, 202mg, 1.42mmol)。混合物搅拌 48 小时,在真空中浓缩,残余物经过二氧化硅(10g)柱色谱纯化,用乙酸乙酯、再用 90:10:1 乙酸乙酯:甲醇:氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分,在真空中浓缩,得到标题化合物,为淡黄色油(40mg, 14%)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H), 1.02 (t, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.46 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.77 (s, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 4H), 6.97-7.09 (m, 3H), 7.22 (m, 1H)

MS (热喷射): m/z [MH^+] 379.2; $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{SO}_2 + \text{H}$ 为 379.2

实施例 9

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-3-吡啶磺酰胺



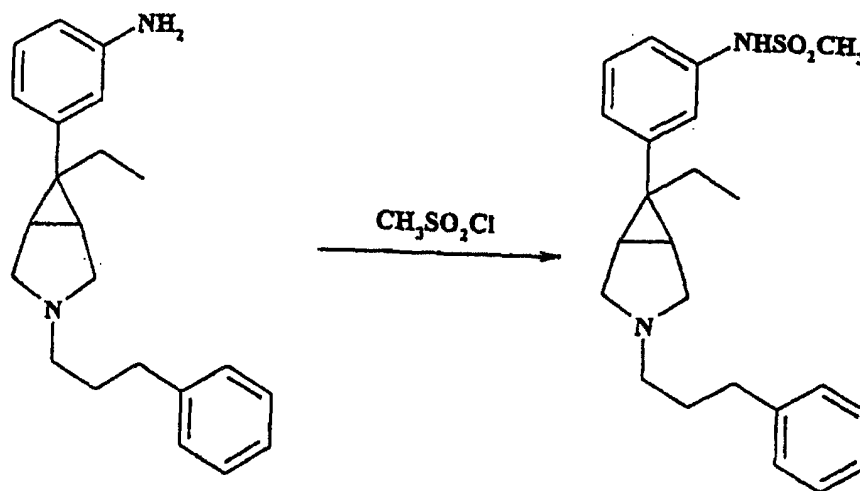
在室温下, 向 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 220mg, 0.809mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入吡啶(0.196ml, 2.42mmol), 然后在 5 分钟内滴加 3-吡啶磺酰氯(198mg, 1.21mmol)。混合物搅拌 48 小时, 在真空中浓缩, 残余物经过二氧化硅(10g)柱色谱纯化, 用乙酸乙酯、再用 90:10:1 乙酸乙酯:甲醇:氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为淡橙色油(200mg, 60%)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.89 (t, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (s, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.91 (d, 2H), 3.11 (m, 2H), 6.91-7.04 (m, 3H), 7.13 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.94 (s, 1H)

MS (热喷射): m/z [MH^+] 414.2; $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{SO}_2 + \text{H}$ 为 414.2

实施例 10

N-{3-[6-乙基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺乙酸盐



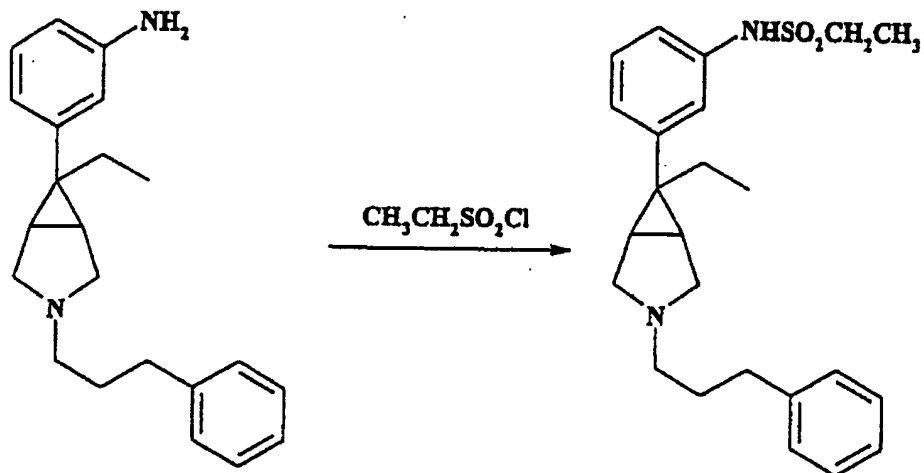
在 0℃ 氮气下，向 3-[6-乙基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯胺 (制备例 18, 500mg, 1.56mmol) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液中加入吡啶 (0.20ml, 2.6mmol)，然后在 5 分钟内滴加 甲磺酰氯 (0.20ml, 300mg, 2.6mmol)。混合物温热至室温，搅拌 18h。混合物在真空中浓缩，残余物经过二氧化硅 (25g) 柱色谱纯化，用 70:30:1 乙酸乙酯:己烷:氯溶液 (0.880) 洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为淡黄色油。进一步经过制备型 HPLC 纯化 (条件 3)。纯级分的合并和蒸发得到标题化合物，为白色固体 (140mg, 20%)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.82 (t, 3H), 1.76 (q, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.05 (m, 5H), 2.65 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.82 (d, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.14-7.33 (m, 6H)

MS: m/z [MH^+] 399.1; $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 399.2

实施例 11

N-{3-[6-乙基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯基}-1-乙磺酰胺乙酸盐



在 0℃ 氮气下，向 3-[6-乙基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯胺 (制备例 18, 500mg, 1.56mmol) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液中加入吡啶 (0.20ml, 2.6mmol)，然后在 5 分钟内滴加 乙磺酰氯 (0.20ml, 0.27g, 2.1mmol)。混合物温热至室温，搅拌 18 小时。混合物在真空中浓缩，残余物经过二氧化硅 (25g) 柱色谱纯

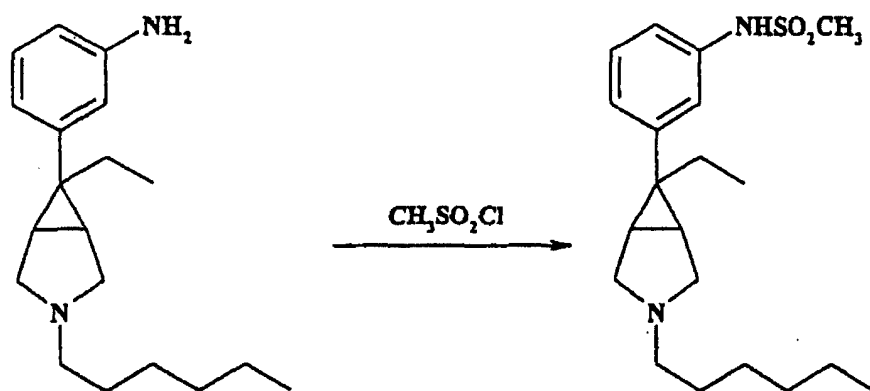
化, 用 50:50:1 乙酸乙酯:己烷:氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为淡黄色油。进一步经过制备型 HPLC 纯化(条件 3)。纯级分的合并和蒸发得到标题化合物, 为白色固体(120mg, 17%)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.80 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 1.74 (q, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.99 (m, 5H), 2.62 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.81 (d, 2H), 3.08 (q, 2H), 3.43 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.07-7.37 (m, 8H)

MS: m/z [MH^+] 413.1; $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 413.2

实施例 12

N-[3-(6-乙基-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



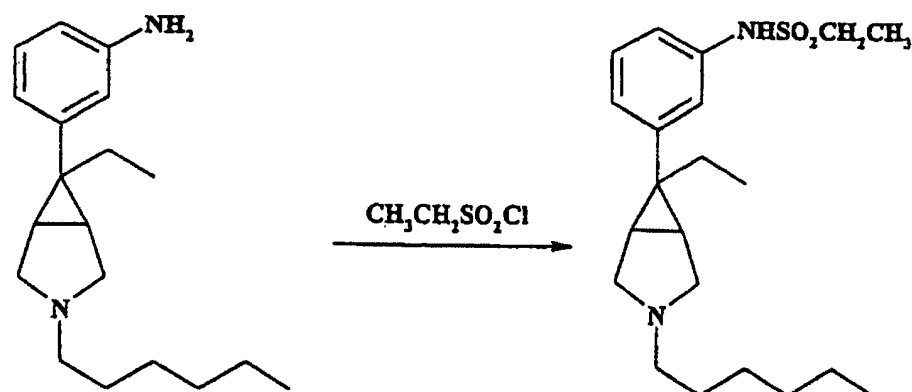
在 0°C 氮气下, 在 5 分钟内向 3-(6-乙基-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 20, 500mg, 1.56mmol)的吡啶(5ml)溶液中滴加甲磺酰氯(0.20ml, 0.30g, 2.6mmol)。混合物温热至室温, 搅拌 18 小时。混合物在真空中浓缩, 残余物经过二氧化硅(25g)柱色谱纯化, 用 50:50:1 乙酸乙酯:己烷:氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为淡黄色油(180mg, 33%)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.85 (m, 6H), 1.27 (m, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.94 (q, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 7.00-7.13 (m, 3H), 7.24 (t, 1H).

MS (电喷射): m/z [MH^+]; 365.1 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 365.2

实施例 13

N-[3-(6-乙基-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺



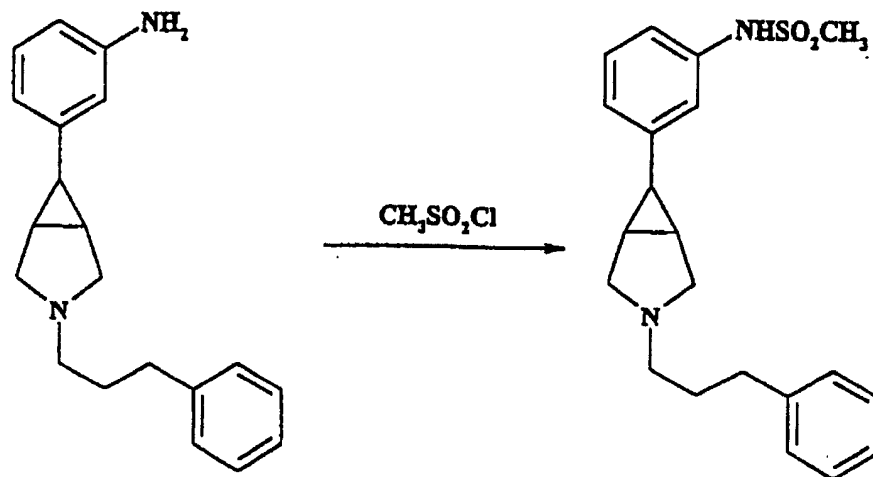
在 0℃ 氮气下, 在 5 分钟内向 3-(6-乙基-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 20, 500mg, 1.56mmol)的吡啶(5ml)溶液中滴加乙磺酰氯(0.25ml, 0.34g, 2.6mmol)。混合物温热至室温, 搅拌 18 小时。混合物在真空中浓缩, 残余物经过二氧化硅(25g)柱色谱纯化, 用 50:50:1 乙酸乙酯:己烷:氯溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为淡黄色油(150mg, 31%)。

NMR (CDCl₃) δ: 0.80 (t, 3H), 0.88 (t, 3H), 1.29 (m, 6H), 1.35 (t, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.93 (q, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.97 (d, 2H), 3.10 (q, 2H), 7.02-7.29 (m, 4H)

MS (电喷射): m/z [MH⁺] 379.1; C₂₁H₃₄N₂O₂S + H. 为 379.2

实施例 14

N-[3-(3-{3-苯基丙基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



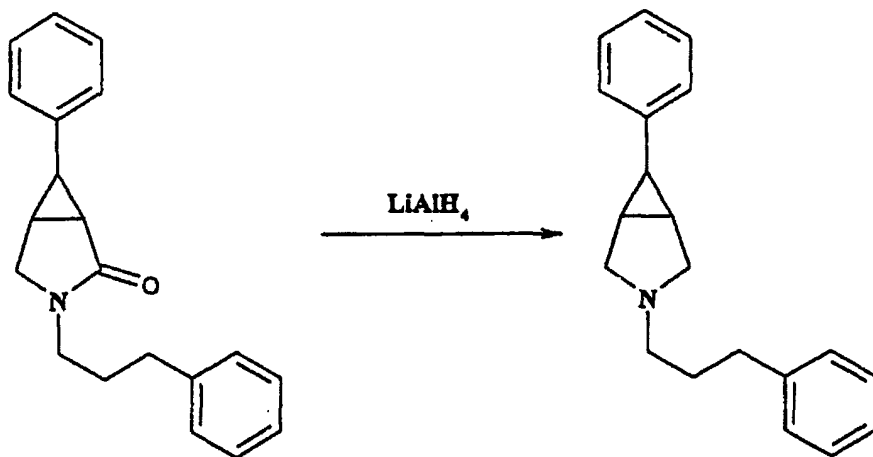
在 0℃ 氮气下，向 3-[3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 25, 34mg, 0.11mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液中加入吡啶(20μl, 0.24mmol)，然后加入甲磺酰氯(13mg, 10μl, 0.11mmol)。混合物温热至室温，搅拌 1.5 小时。混合物在真空中浓缩，残余物经过二氧化硅(5g)柱色谱纯化，用 80:20:1 乙酸乙酯:己烷:氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为淡黄色油(29mg, 71%)。

NMR (CDCl₃) δ: 1.66 (s, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.41 (d, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.19 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.29 (m, 2H)

MS: m/z [MH⁺] 371.0; C₂₁H₂₆N₂O₂S + H 为 371.2

实施例 15

3-己基-6-苯基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



在室温氮气下，向 3-己基-6-苯基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 27, 40mg, 0.15mmol)的无水四氢呋喃(2ml)溶液中滴加 1.0M 氯化铝锂的四氢呋喃溶液(0.3ml, 0.3mmol)，然后将混合物加热至 60℃ 并保持 4 小时，冷却，在室温下搅拌 64 小时。小心地加入水(30ml)，混合物然后用乙酸乙酯萃取(2×25ml)。合并后的萃取液用水(30ml)洗涤，干燥(Na₂SO₄)，过滤，在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅(1.5g)柱色谱纯化，用 80:20:1 乙酸乙酯:己烷:氨溶

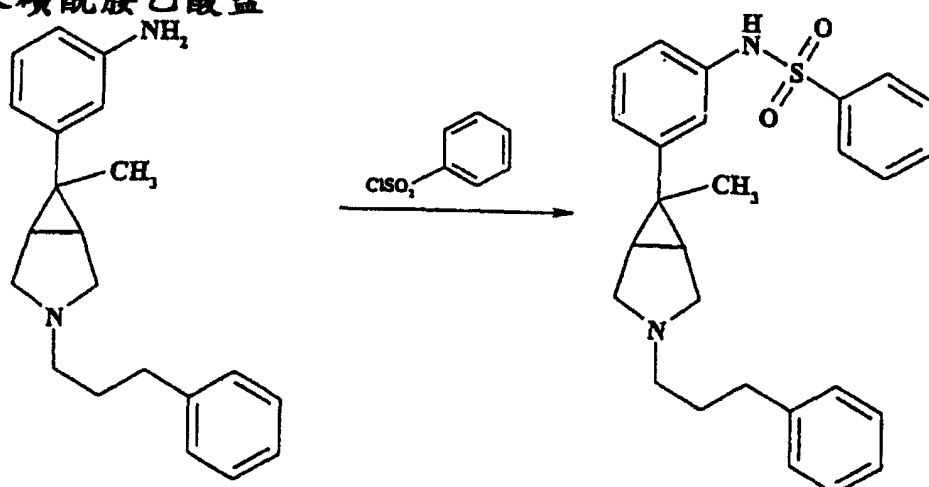
液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分,在真空中浓缩,得到标题化合物,为淡黄色油(14mg, 38%)。

NMR (CDCl_3): δ : 0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 2.16 (t, 1H), 2.42 (m, 4H), 3.19 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.24 (m, 2H)

MS (APCI): m/z [MH^+] 244.4; $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N} + \text{H}$ 为 244.2

实施例 16

N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}苯磺酰胺乙酸盐



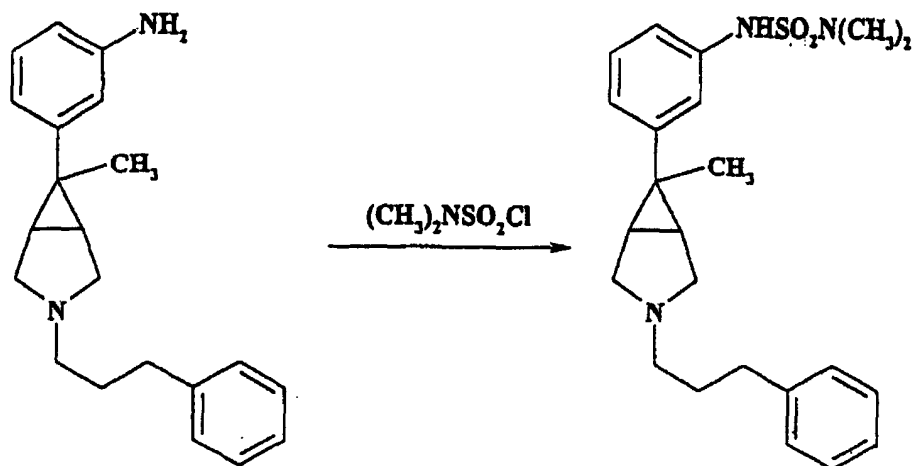
在 0℃ 氮气下,向 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 8, 200mg, 0.65mmol)的吡啶(2ml)溶液中加入苯磺酰氯(172mg, 0.98mmol),混合物然后在室温下搅拌 16 小时。加入水(5ml)和二氯甲烷(5ml),混合物搅拌 30 分钟。有机相进一步用水(5ml)洗涤 30 分钟,分离,干燥(Na_2SO_4),过滤,在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅(10g)柱色谱纯化,用 20:80:1 乙酸乙酯:己烷:氨溶液(0.880)、再用 50:50:1 乙酸乙酯:己烷:氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分,在真空中浓缩。残余物进一步经过制备型 HPLC 纯化(条件 4)。适当级分的合并和蒸发得到标题化合物,为淡棕色固体(5mg, 2%)。

NMR (CDCl_3): δ : 1.39 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.90 (d, 2H), 3.23 (br.d, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.07-7.35 (m, 6H), 7.43 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, 2H)

MS (电喷射): m/z [MH^+] 447.2; $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 447.2

实施例 17

N,N-二甲基-N'-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}磺酰胺乙酸盐



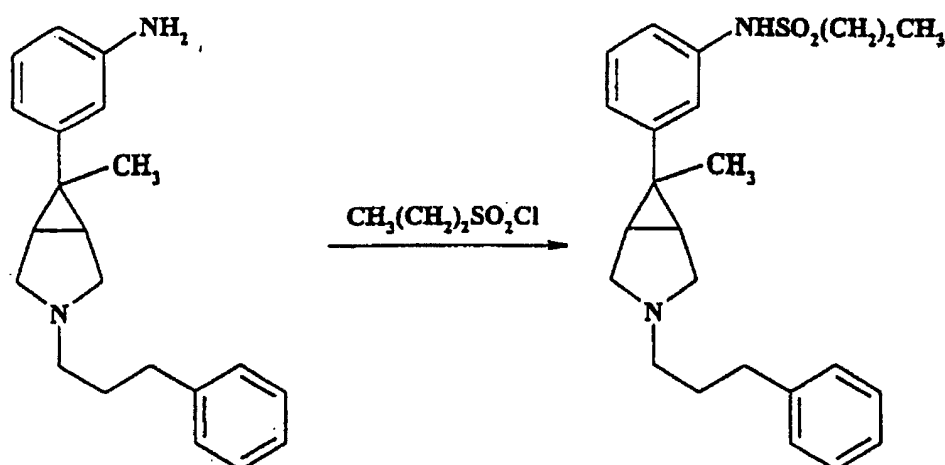
在 0℃ 氮气下，向 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 8, 200mg, 0.65mmol)的吡啶(2ml)溶液中加入二甲基氨磺酰氯(140mg, 0.98mmol)，混合物然后在室温下搅拌 16 小时。加入水(5ml)和二氯甲烷(5ml)，混合物搅拌 30 分钟。有机相进一步用水(5ml)洗涤 30 分钟，分离，干燥(Na_2SO_4)，过滤，在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅(10g)柱色谱纯化，用乙酸乙酯:己烷:氨溶液(0.880) (20:80:1, 然后 50:50:1)洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩。残余物进一步经过制备型 HPLC 纯化(条件 4)。适当级分的合并和蒸发得到标题化合物，为淡棕色固体(7mg, 3%)。

NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.94 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.66 (m, 4H), 2.84 (s, 6H), 2.92 (m, 2H), 3.27 (br.d, 2H), 6.95-7.07 (m, 4H), 7.14-7.33 (m, 5H).

MS (电喷射): m/z [MH^+] 414.3; $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 414.2.

实施例 18

N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}丙磺酰胺乙酸盐



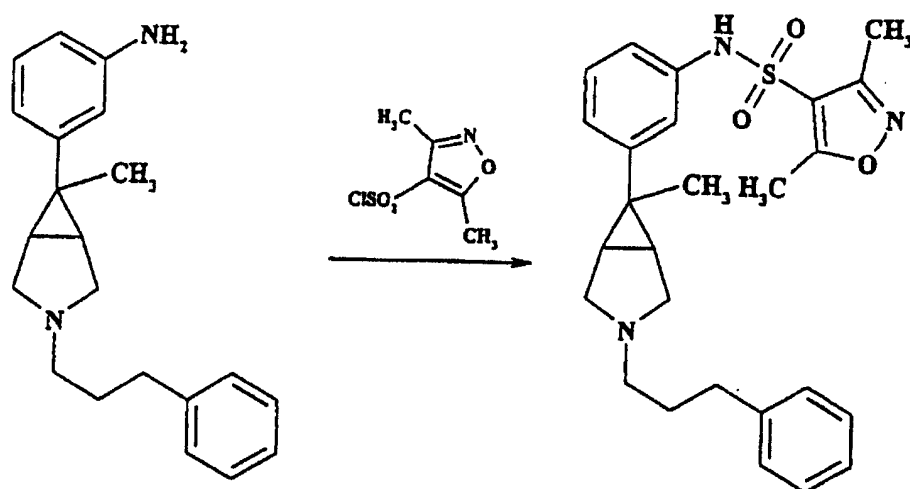
在 0℃ 氮气下, 向 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯胺 (制备例 8, 200mg, 0.65mmol) 的吡啶 (2ml) 溶液中加入正丙磺酰氯 (140mg, 0.98mmol), 混合物然后在室温下搅拌 16 小时。加入水 (5ml) 和二氯甲烷 (5ml), 混合物搅拌 30 分钟。有机相进一步用水 (5ml) 洗涤 30 分钟, 分离, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅 (10g) 柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 己烷: 氨溶液 (0.880) (20:80:1, 然后 50:50:1) 洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩。残余物进一步经过制备型 HPLC 纯化 (条件 4)。适当级分的合并和蒸发得到标题化合物, 为淡棕色固体 (11mg, 4%)。

NMR (CDCl_3) δ : 1.04 (t, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.84 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.54-2.70 (m, 4H), 2.95 (d, 2H), 3.08 (m, 4H), 7.00-7.12 (m, 3H), 7.12-7.32 (m, 6H).

MS (电喷射): m/z [MH^+] 413.3; $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 413.2.

实施例 19

N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯基}-3,5-二甲基-4-异噁唑磺酰胺乙酸盐



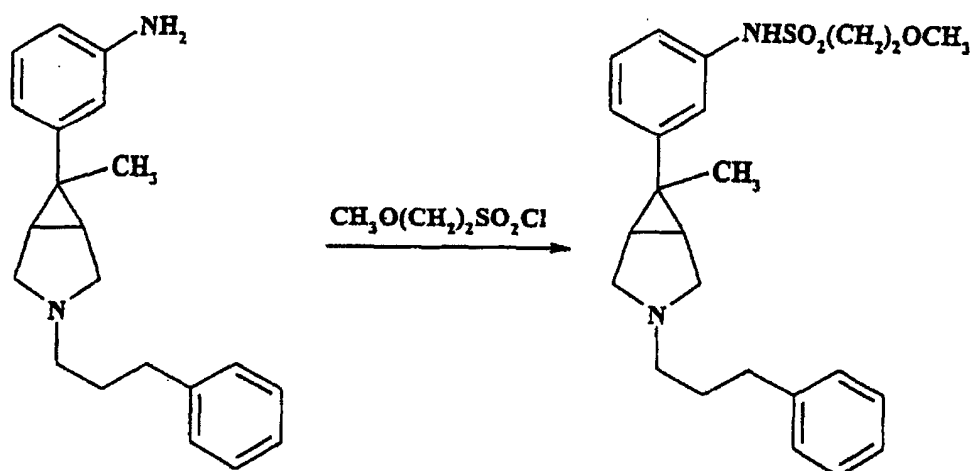
在 0℃ 氮气下，向 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯胺 (制备例 8, 200mg, 0.65mmol) 的吡啶 (2ml) 溶液中加入 3,5-二甲基异噁唑磺酰氯 (190mg, 0.98mmol)，混合物然后在室温下搅拌 16 小时。加入水 (5ml) 和二氯甲烷 (5ml)，混合物搅拌 10 分钟。有机相进一步用水 (5ml) 洗涤，分离，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅 (10g) 柱色谱纯化，用乙酸乙酯:己烷:氨溶液 (0.880) (20:80:1, 然后 60:40:1) 洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩。残余物进一步经过制备型 HPLC 纯化 (条件 4)。适当级分的合并和蒸发得到标题化合物，为淡棕色固体 (18mg, 6%)。

NMR (CDCl_3) δ : 1.42 (s, 3H), 1.87 (br.s, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.55-2.76 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13-7.34 (m, 6H)

MS (电喷射): m/z [MH^+] 466.3; $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 466.2

实施例 20

N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基] 苯基}-2-甲氧基-1-乙磺酰胺



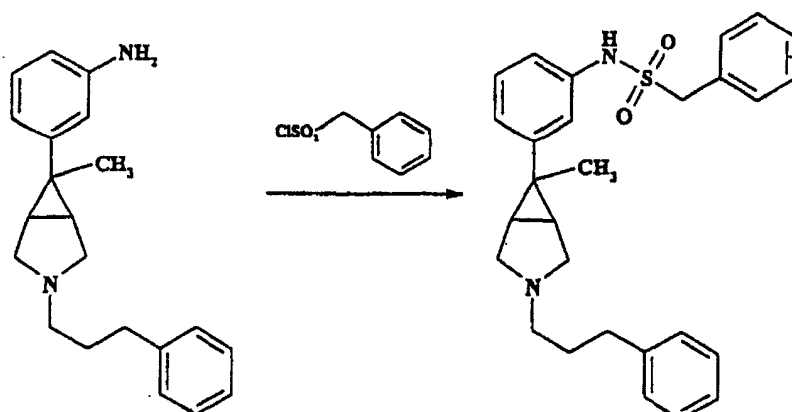
在 0℃ 氮气下，向 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 8, 200mg, 0.65mmol)的吡啶(2ml)溶液中加入 2-甲氧基-1-乙磺酰氯(J. Chem. Soc., 1968, 2895; 155mg, 0.98mmol), 混合物然后在室温下搅拌 16 小时. 加入水(5ml)和二氯甲烷(5ml), 混合物搅拌 10 分钟. 有机相进一步用水(5ml)洗涤, 分离, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余物经过二氧化硅(10g)柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 己烷: 氨溶液(0.880)(20:80:1, 然后 60:40:1)洗脱. 合并含有产物的级分, 在真空中浓缩. 残余物进一步经过制备型 HPLC 纯化(条件 4). 适当级分的合并和蒸发得到标题化合物, 为淡棕色固体(3mg, 1%).

NMR (CDCl_3) δ : 1.55 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.80-3.05 (br.m, 4H), 3.23 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 7.00-7.33 (m, 9H)

MS (电喷射): m/z [MH^+] 429.3; $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 429.2

实施例 21

N-{3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}-(苯基)甲磺酰胺乙酸盐



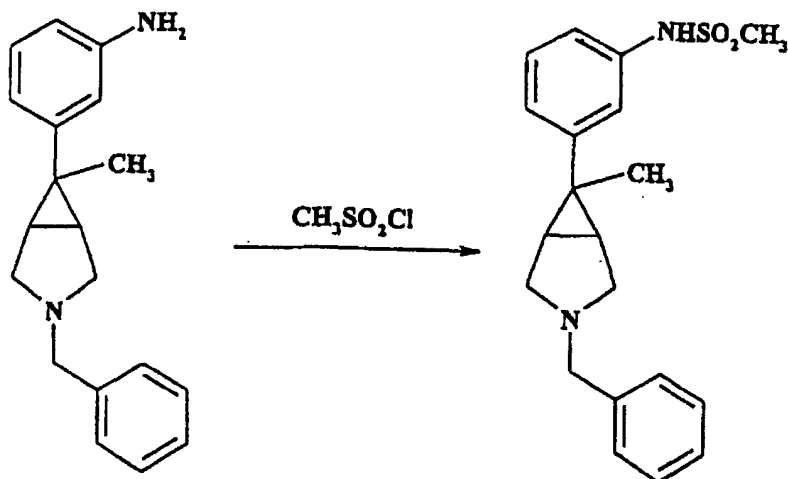
在 0°C 氮气下，向 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 8, 200mg, 0.65mmol)的吡啶(2ml)溶液中加入 α -甲苯磺酰氯(186mg, 0.98mmol)，混合物然后在室温下搅拌 16 小时。加入水(5ml)和二氯甲烷(5ml)，混合物搅拌 10 分钟。有机相进一步用水(5ml)洗涤，分离，干燥(Na_2SO_4)，过滤，在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅(10g)柱色谱纯化，用乙酸乙酯：己烷：氨溶液(0.880) (20:80:1，然后 60:40:1)洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩。残余物进一步经过制备型 HPLC 纯化(条件 4)。适当级分的合并和蒸发得到标题化合物，为淡棕色固体(3mg, 1%)。

NMR (CDCl_3) δ : 1.48 (s, 3H), 1.87 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.96 (d, 2H), 3.16 (br.d, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.93-7.06 (m, 3H), 7.14-7.40 (m, 11H)

MS (电喷射): m/z [MH^+] 461.3; $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 461.2

实施例 22

N-[3-(3-苯基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



在 0℃ 氮气下, 向 3-(3-苄基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 30, 1.58g, 5.68mmol)的吡啶(10ml)溶液中滴加甲磺酰氯(0.66ml, 8.52mmol), 混合物在室温下搅拌 14 小时。在真空中蒸发吡啶, 使残余物在二氯甲烷(50ml)与稀碳酸氢钠水溶液(1M, 50ml)之间分配。分层, 将有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅(60g)柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 己烷(5:95)、再用乙酸乙酯: 己烷: 三乙胺(5:95:0.1 递增至 80:20:0.1)洗脱。合并适当的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为灰白色固体(1g, 50%)。

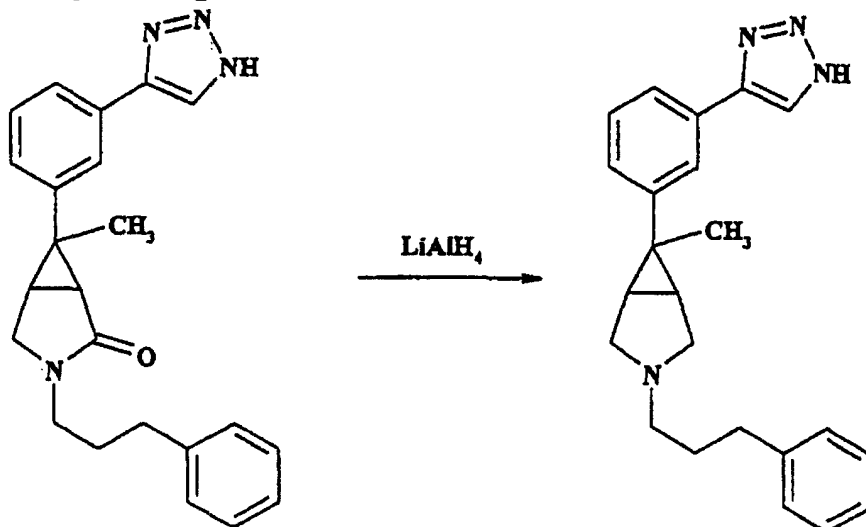
mp 117-118°C

NMR (CDCl_3) δ : 1.62 (s, 3H), 1.77 (s, 2H), 2.83 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.07 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 6.27 (br.s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 6H)

MS (热喷射): m/z [MH^+] 356.9; $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 357.2

实施例 23

6-甲基-3-(3-苄基丙基)-6-[3-(1H-1, 2, 3-三唑-5-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



在室温下, 在几分钟内, 向 6-甲基-3-(3-苄基丙基)-6-[3-(1H-1, 2, 3-三唑-5-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 41, 32mg, 0.087mmol)的四氢呋喃(2ml)溶液中滴加氢化铝锂

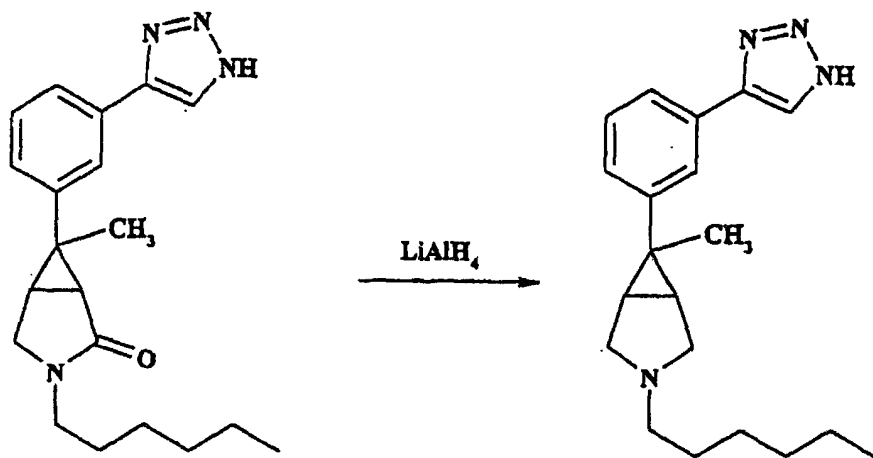
(0.43ml, 0.43mmol, 1.0M THF 溶液)。混合物在室温下搅拌 6 小时, 然后在 0℃ 下小心地加入 2N 氢氧化钠 (0.5ml) 以终止反应。然后加入过量固体碳酸氢钠和乙酸乙酯 (5ml), 混合物快速搅拌 30 分钟, 然后通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤。在真空中蒸发溶剂, 粗残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 先用己烷: 乙酸乙酯 (1:1)、再用己烷: 乙酸乙酯: 氨溶液 (0.880) (10:90:1) 洗脱, 得到标题化合物, 为无色的油 (15.0mg, 48%)。

NMR (CDCl₃) δ: 1.38 (s, 3H), 1.79-1.90 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.84 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 7.17-7.40 (m, 7H), 7.60 (d, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.97 (s, 1H).

MS (热喷射): m/z [MH⁺] 359.4; C₂₃H₂₆N₄ + H 为 359.2.

实施例 24

3-己基-6-甲基-6-[3-(1H-1, 2, 3-三唑-5-基) 苯基]-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷



在 0℃ 下, 在几分钟内, 向 3-己基-6-甲基-6-[3-(1H-1, 2, 3-三唑-4-基) 苯基]-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-2-酮 (制备例 40, 2.88mmol) 的四氢呋喃 (25ml) 溶液中滴加氢化铝锂 (5.8ml, 5.76mmol, 1.0M THF 溶液)。混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后在 0℃ 下小心地加入 2N 氢氧化钠 (3ml) 以终止反应。然后加入乙酸乙酯 (15ml), 混合物快速搅拌 30 分钟, 然后通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤。在真空中蒸发溶剂, 粗残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯 (1:1)、再用乙酸乙酯: 甲醇: 氨溶液 (0.880)

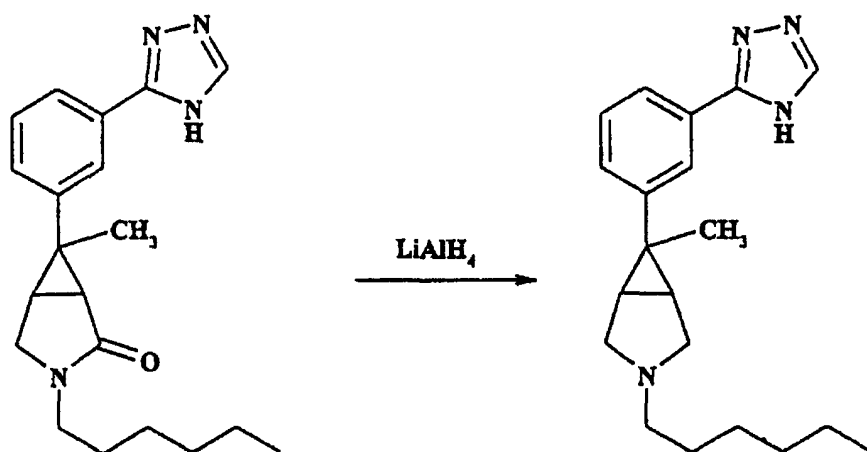
(95:5:1)洗脱, 得到标题化合物(301mg, 2步收率 32%), 为无色的油。

NMR (CDCl_3) δ : 0.85-0.95 (m, 3H), 1.25-1.40 (m, 6H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.84-3.00 (4H, m), 7.23-7.40 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1H).

MS (热喷射): m/z [MH^+] 325.0; $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4 + \text{H}$ 为 325.2.

实施例 25

3-己基-6-甲基-6-[3-(4H-1, 2, 4-三唑-3-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



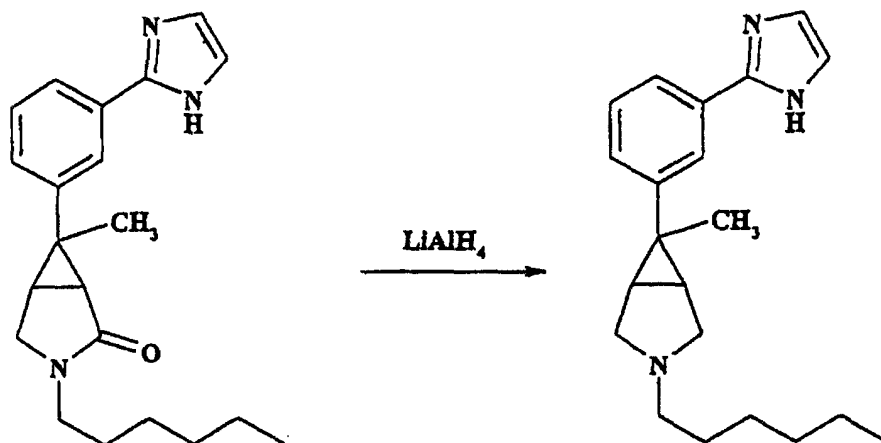
在室温下, 在几分钟内, 向 3-己基-6-甲基-6-[3-(4H-1, 2, 4-三唑-3-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 43, 220mg, 0.65mmol) 的四氢呋喃(5ml) 溶液中滴加氢化铝锂(1.3ml, 1.30mmol, 1.0M THF 溶液)。混合物然后加热回流 2 小时, 然后冷却至 0℃。小心地加入 2N 氢氧化钠(1.0ml), 然后加入乙酸乙酯(10ml), 混合物快速搅拌 30 分钟, 然后通过硅藻土过滤。滤液在真空中浓缩, 残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 用乙酸乙酯:甲醇:氨溶液(0.880) (80:20:1)洗脱, 得到标题化合物(190mg, 90%), 为无色的油。

NMR (CDCl_3) δ : 0.82-0.92 (m, 3H), 1.25-1.38 (m, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.18 (s, 1H).

MS (热喷射): m/z 325.1 [MH^+]; $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4 + \text{H}$ 为 325.2

实施例 26

3-己基-6-[3-(1H-咪唑-2-基)苯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



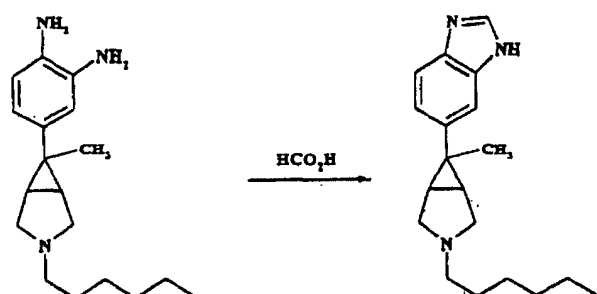
在室温下, 在几分钟内, 向 3-己基-6-[3-(1H-咪唑-2-基)苯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 44, 190mg, 0.56mmol) 的四氢呋喃(5ml) 溶液中滴加氢化铝锂(1.1ml, 1.12mmol, 1.0M THF 溶液)。混合物加热回流 1 小时, 然后冷却至 0℃。小心地加入 2N 氢氧化钠(1.0ml), 然后加入乙酸乙酯(10ml), 混合物快速搅拌 30 分钟, 然后通过硅藻土过滤。滤液在真空中浓缩, 残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 氨溶液(0.880) (90:10:1) 洗脱, 得到标题化合物(140mg, 74%), 为白色固体。

NMR (CDCl₃) δ : 0.85-0.95 (m, 3H), 1.24-1.36 (m, 6H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 7.10-7.35 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (s, 1H)

MS (热喷射): m/z 324.1 [MH⁺]; C₂₁H₂₉N₃ + H 为 324.2

实施例 27

5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-1H-苯并咪唑



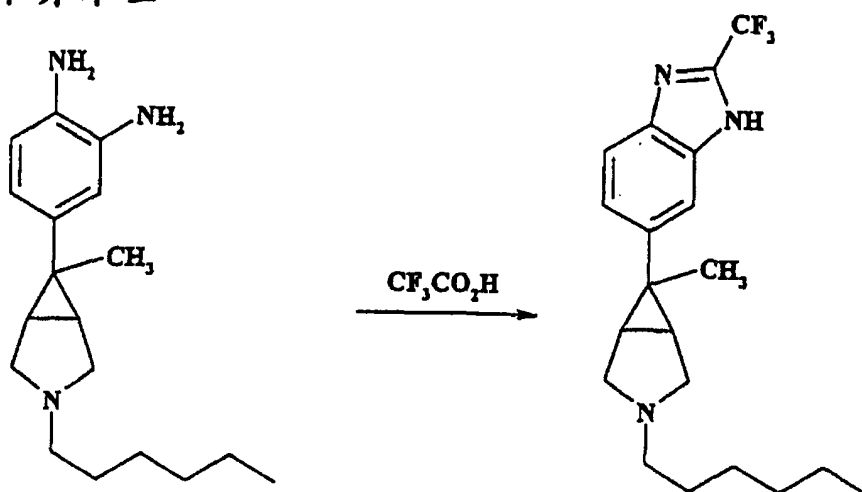
将 2-氨基-4-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 48, 112mg, 0.39mmol)的甲酸(2.0ml)溶液加热回流 1h. 混合物冷却, 用水(3ml)稀释, 用 5N 氢氧化钠调 pH 至 10. 水层用二乙醚(3×5ml)和乙酸乙酯(2×5ml)萃取. 合并后的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 在真空中除去溶剂. 粗残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 用乙酸乙酯、再用乙酸乙酯: 甲醇: 氨溶液(0.880) (80:20:1)洗脱, 得到标题化合物(46mg, 40%), 为无色的油.

NMR (CDCl_3) δ : 0.85-0.95 (m, 3H), 1.22-1.56 (m, 11H), 1.83 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.92-3.00 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.00 (s, 1H)

MS (热喷射): m/z 298.2 [MH^+]; $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3 + \text{H}$ 为 298.2.

实施例 28

5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑



将 2-氨基-4-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 48, 99.0mg, 0.345mmol)的三氟乙酸(2.0ml)溶液加热回流 1 小时. 混合物冷却, 在真空中除去溶剂. 将残余物悬浮在 2N

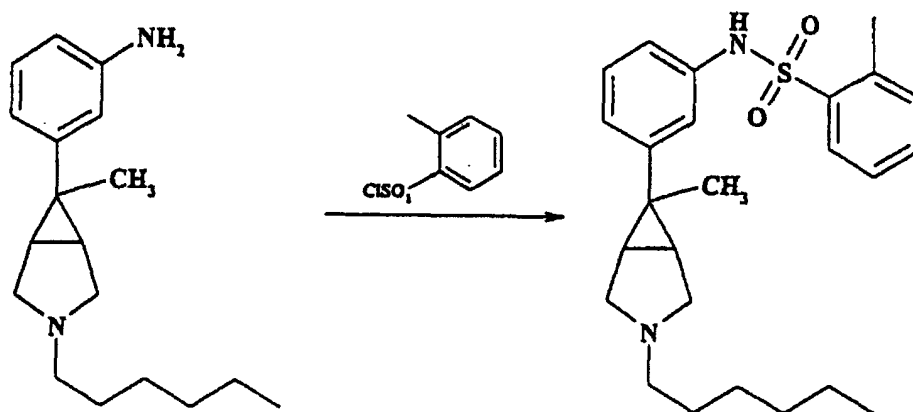
氢氧化钠(5ml)中,水层用萃取二乙醚(3×5ml)。合并后的萃取液干燥(MgSO_4),过滤,在真空中浓缩。粗残余物经过二氧化硅柱色谱纯化,用乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物(67mg, 54%),为无色的油。

NMR (CDCl_3) δ : 0.85-0.95 (m, 3H), 1.25-1.52 (m, 8H), 1.56 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.92-3.00 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.62 (d, 1H)

MS (热喷射): M/Z [MH^+] 366.4; $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3 + \text{H}$ 为 366.2

实施例 29

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-2-甲基苯磺酰胺



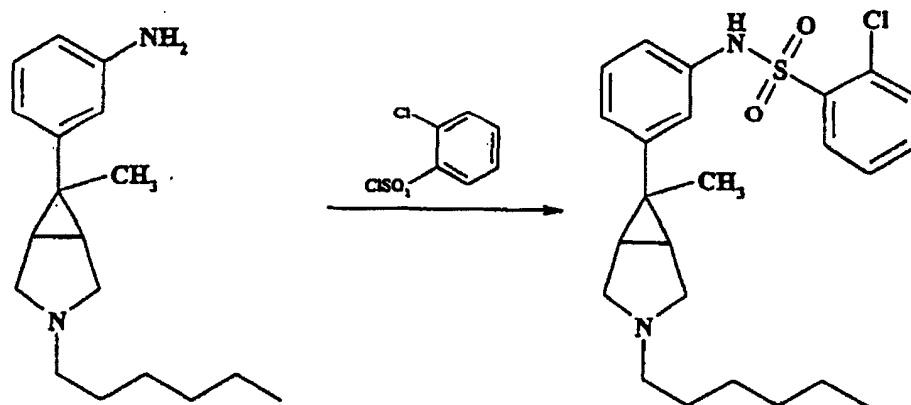
将在 0℃ 下冷却的 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.10g, 0.37mmol)的吡啶(5ml)溶液用 2-甲基苯磺酰氯(0.08g, 0.44mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 3h, 加入水(30ml), 产物用二乙醚萃取(30ml×3)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩。粗产物经过制备型 HPLC 纯化(条件 5), 得到乙酸盐, 为棕色胶状物(30mg, 20%)。

NMR (CDCl_3 , 乙酸盐的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.1 - 1.2 (m, 9H), 1.6 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 6.8 - 7.9 (m, 8H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 427.3; $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 427.2.

实施例 30

2-氯-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]苯磺酰胺



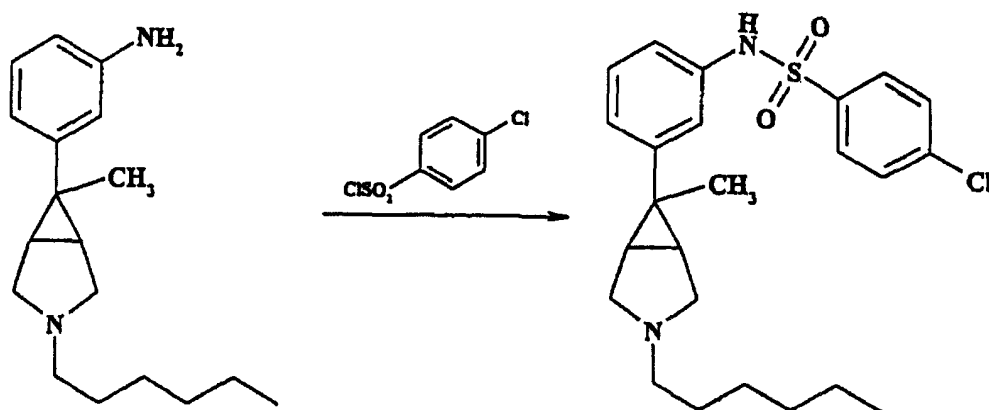
将 2-甲基苯磺酰氯用 2-氯苯磺酰氯 (90mg, 0.44mmol) 代替, 按照实施例 29 的方法制备标题化合物, 得到浅棕色胶状物 (30mg, 18%).

NMR (CDCl₃, 乙酸盐的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.1 - 1.2 (m, 9H), 1.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5 - 7.6 (m, 2H), 8.0 (d, 1H).

MS (ES): M/Z (MH⁺) 447.3; C₂₄H₃₁ClN₂O₂S + H 为 447.2.

实施例 31

4-氯-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氯杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]苯磺酰胺



将在 0℃ 下冷却的 3-(3-己基-6-甲基-3-氯杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺 (制备例 12, 0.10g, 0.37mmol) 的吡啶 (5ml) 溶液用 4-氯苯磺酰氯 (90mg, 0.44mmol) 处理. 反应混合物在室温下搅拌 3h,

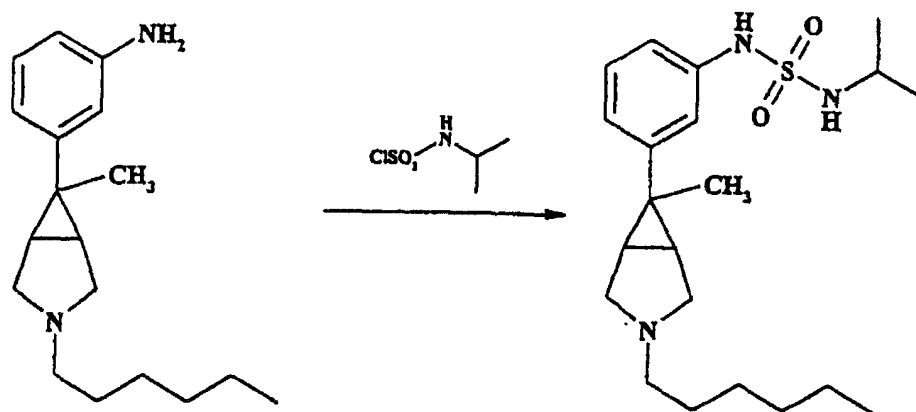
加入水(30ml), 产物用二乙醚萃取(30ml×3)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩。粗产物经过制备型 HPLC 纯化(条件 5)。所得乙酸盐用饱和碳酸氢钠水溶液(20ml)碱化, 用二氯甲烷萃取(2×20ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到无色的油(20mg, 13%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.85 (m, 3H), 1.2 - 1.35 (m, 6H), 1.4 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.65 (d, 2H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 447.3; $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 447.2。

实施例 32

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-N'-异丙基磺酰胺



将 4-氯苯磺酰氯用 2-[(氯磺酰)氨基]丙烷(制备例 49, 70mg, 0.44mmol)代替, 按照实施例 31 的方法制备标题化合物, 得到无色的油(20mg, 14%)。

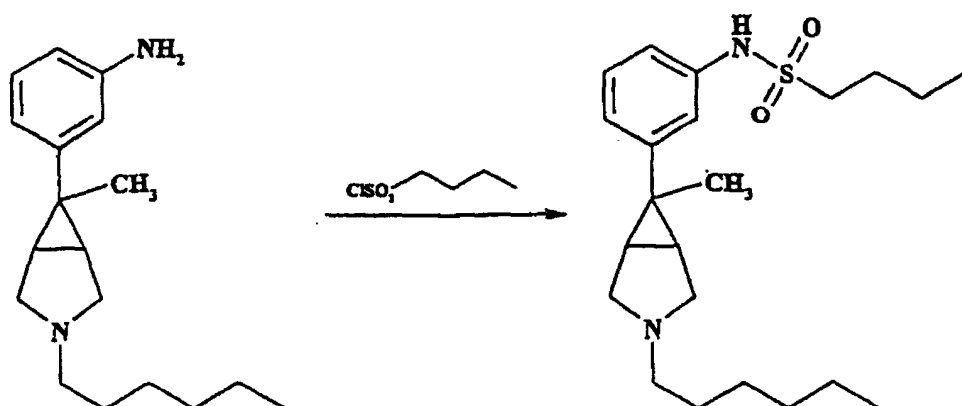
NMR (CDCl_3 , 乙酸盐的选定数据): 0.85 (m, 3H), 1.15 (d, 6H), 1.2-1.4 (m, 9H), 1.4 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.25 (br, 1H), 6.9-7.05 (m, 3H), 7.2, t, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 394.3; $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 394.3。

实施例 33

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-

丁磺酰胺



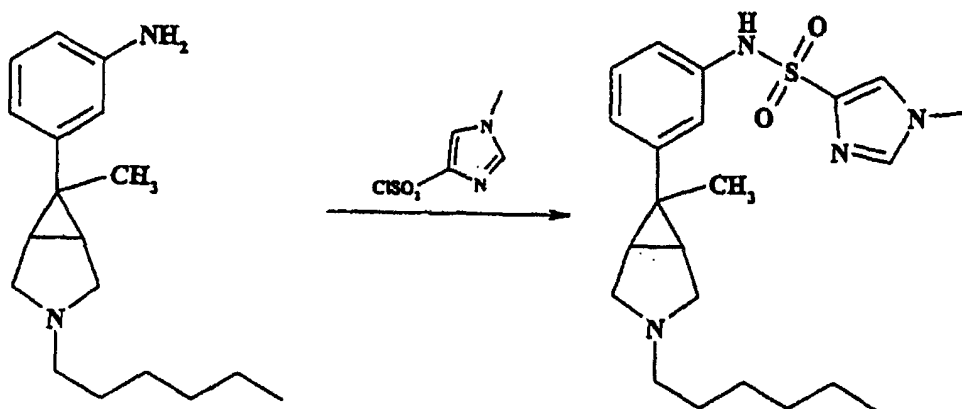
将 4-氯苯磺酰氯用 1-丁磺酰氯 (69mg, 0.44mmol) 代替, 按照实施例 31 的方法制备标题化合物, 得到无色的油 (20mg, 14%).

MS (ES): M/Z (MH^+) 393.3; $C_{22}H_{26}N_2O_2S + H$ 为 393.3.

分析型 HPLC 纯度: 95%, 保留时间 17.6min (条件 6)

实施例 34

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺



将在 0℃ 下冷却的 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺 (制备例 12, 0.10g, 0.37mmol) 的吡啶 (5ml) 溶液用 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯 (0.08g, 0.44mmol) 处理。反应混合物在室温下搅拌 3h, 加入水 (30ml), 产物用二氯甲烷萃取 (30ml×3)。合并后的有机萃取液干燥 (Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩。粗产物经过制备型 HPLC 纯化 (条件 5)。所得乙酸盐用饱和碳酸氢钠水溶液 (20ml) 碱

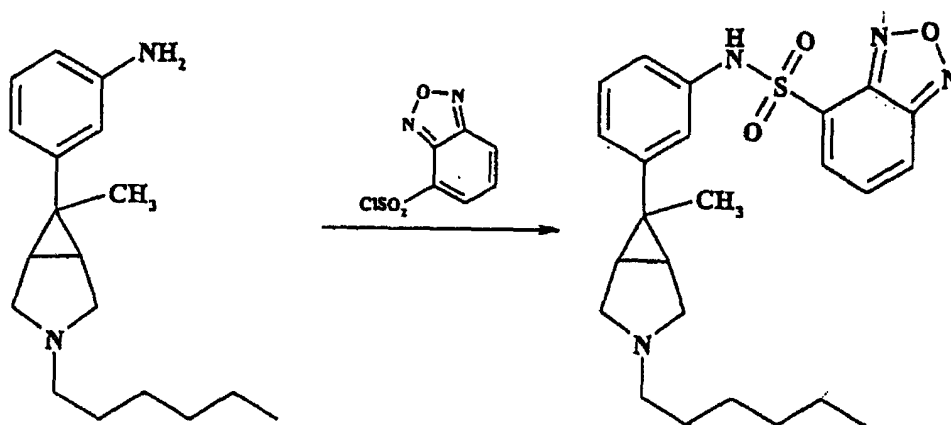
化, 用二氯甲烷萃取(2×20ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到灰白色固体(30mg, 20%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.9 (t, 3H), 1.2-1.35 (m, 6H), 1.4 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 6.9-7.2 (m, 4H), 7.3, (s, 1H), 7.45 (s, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 417.0; $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 417.2。

实施例 35

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰胺



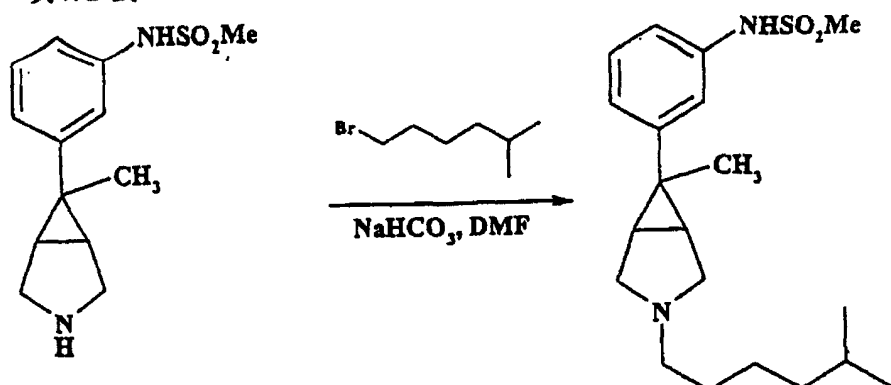
将在 0°C 下冷却的 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.10g, 0.37mmol)的吡啶(5ml)溶液用 2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰氯(0.1g, 0.44mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 3h, 加入水(30ml), 产物用二乙醚萃取(30ml×3)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩。粗产物经过制备型 HPLC 纯化(条件 1), 得到乙酸盐, 为灰白色胶状物(14mg, 8%)。

NMR (CDCl_3 , 乙酸盐的选定数据): 0.85 (t, 3H), 1.2-1.30 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.8-2.95 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.7 (br, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.9-8.1 (m, 2H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 455.3; $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 455.2。

实施例 36

N-[3-[6-甲基-3-(5-甲基己基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



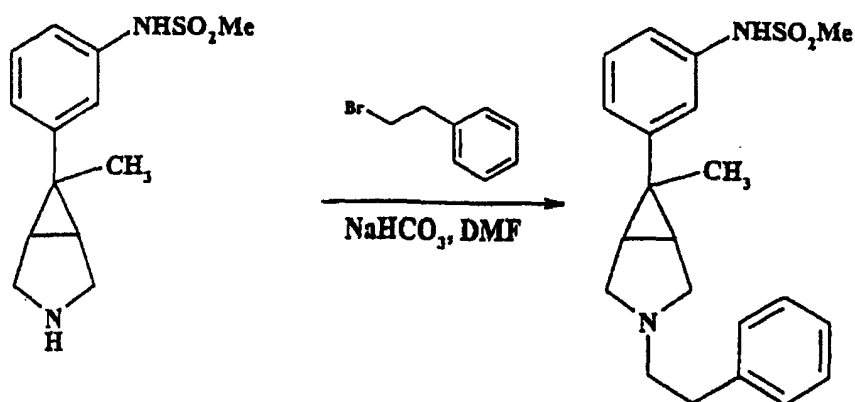
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠溶液(63mg, 0.75mmol)和 1-溴-5-甲基己烷(37mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(10ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(32mg, 49%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.85 (d, 6H), 1.15 - 1.6 (m, 8H), 1.5 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 7.0 - 7.1 (m, 3H), 7.2 (t, 1H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 365.2; $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 365.2.

实施例 37

N-[3-(6-甲基-3-苯乙基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



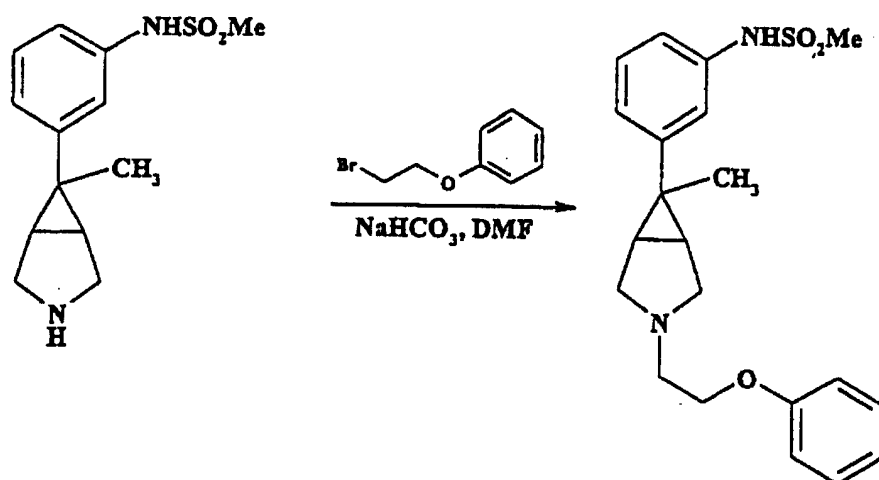
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 68mg, 0.23mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠溶液(76mg, 0.90mmol)和(2-溴乙基)苯(46mg, 0.25mmol)。反应混合物在 50℃下加热 17h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(10ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(3×6ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为淡黄色油(35mg, 41%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.6 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 4H), 2.9 - 3.1 (m, 7H), 6.9 - 7.1 (m, 3H), 7.15 - 7.3 (m, 6H)。

MS (ES): M/Z (MH^+): 371.0, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 371.2。

实施例 38

N-[3-[6-甲基-3-(2-苯氧基乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠溶液(63mg, 0.75mmol)和 2-(溴乙氧基)苯(42mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(10ml), 分离有机萃取液, 水层

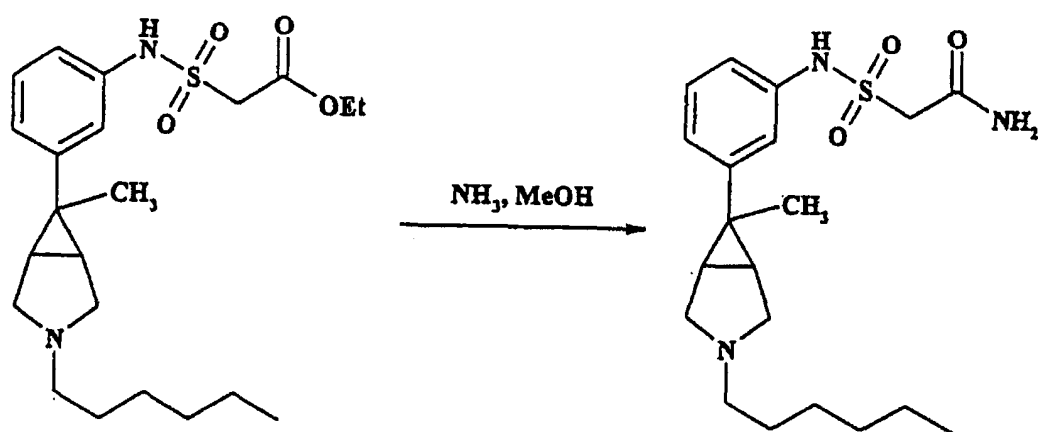
进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氯(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(41mg, 59%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.5 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.9 - 3.1 (m, 9H), 4.05 (m, 2H), 6.85 - 6.95 (m, 3H), 7.0 - 7.1 (m, 3H), 7.2 - 7.35 (m, 3H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 387.3; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 387.2.

实施例 39

2-[[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯氨基]磺酰]乙酰胺



将 2-[[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯氨基]磺酰]乙酸乙酯(实施例 41, 0.13g, 0.38mmol)的氨(2M 甲醇溶液, 3.0ml, 1.5mmol)溶液在密封试管内加热至 60℃ 并保持 12h。混合物冷却, 在真空中浓缩, 然后经过硅胶色谱纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(2:98)洗脱, 得到产物, 为淡黄色泡沫(80mg, 53%)。

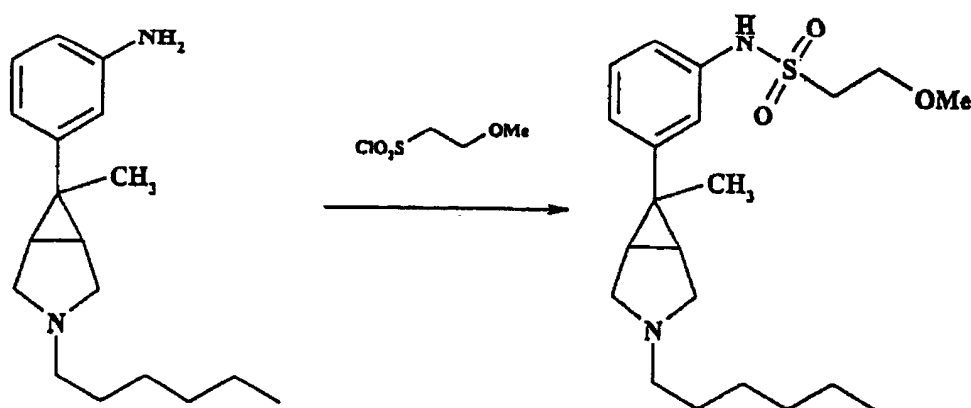
NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.25 - 1.4 (m, 6H), 1.4 - 1.5 (m, 5H), 1.8 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.85 - 3.0 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 5.8 (br, 1H), 6.3 (br, 1H), 7.1 - 7.25 (m, 4H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 394.4; $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 394.2.

实施例 40

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-2-

甲氧基-1-乙磺酰胺



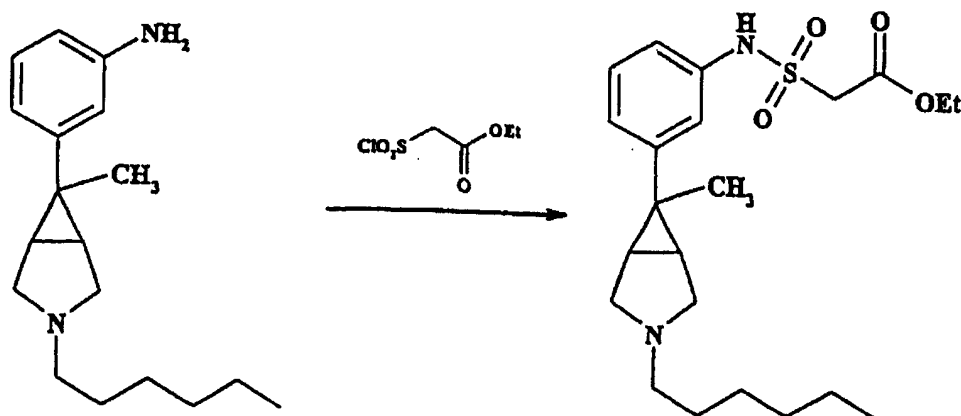
向 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.11g, 0.40mmol)的二氯甲烷(1.5ml)溶液中加入吡啶(64mg)的二氯甲烷(0.75ml)溶液和 2-甲氧基-1-乙磺酰氯(J. F. King, J. Y. L. Lam, S. Kronieczny《美国化学会会志》1992, 114(5), 1743; 0.96g, 0.60mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16h, 然后在真空中浓缩。粗残余物经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯:2M 氨的甲醇溶液(99:1)洗脱。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.5 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 6.95 - 7.15 (m, 3H), 7.25 (m, 1H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 395.2; $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 395.2

实施例 41

2-[[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯氨基]磺酰]乙酸乙酯



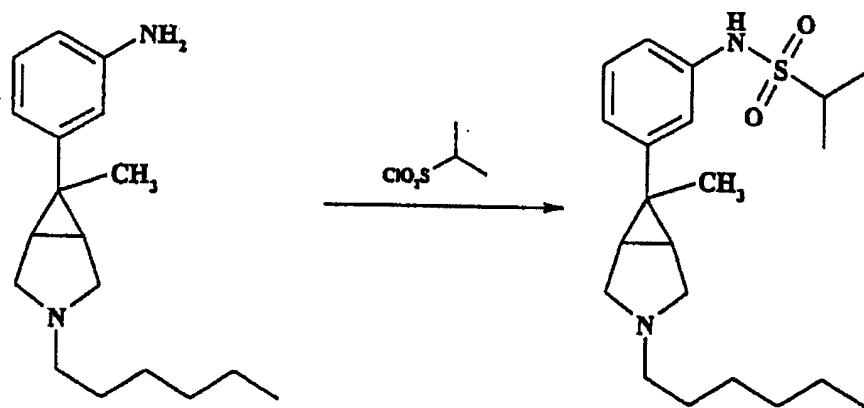
向 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.50g, 1.84mmol)的二氯甲烷(5.0ml)溶液中加入吡啶(0.27ml)的二氯甲烷(2.5ml)溶液和(2-氯磺酰)乙酸乙酯(J. E. Oliver, A. B. DeMilo 《合成》1975, 321; 0.48g, 2.5mmol)。反应混合物在室温下搅拌 8h, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(10ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二氯甲烷萃取(2×10ml)。合并后的有机层干燥(MgSO₄), 在真空中浓缩。粗萃取液经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷(10:1)洗脱, 得到无色的油, 冷却后固化(0.70g, 91%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.85 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 9H), 1.4 (m, 2H), 1.5 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.05 - 7.2 (m, 4H).

MS (ES): M/Z (MH⁺) 423.2; C₂₂H₃₄N₂O₄S + H 为 423.2

实施例 42

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-2-丙磺酰胺



将在 0℃ 下冷却的 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.75g, 0.28mmol)的吡啶(1.5ml)溶液用 2-丙磺酰氯(0.05g, 0.33mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 16h。反应混合物在真空中浓缩, 粗制红色残余物经过硅胶(5g)色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯:0.880 氯(50:50:0.5)洗脱, 得到产物, 为浅

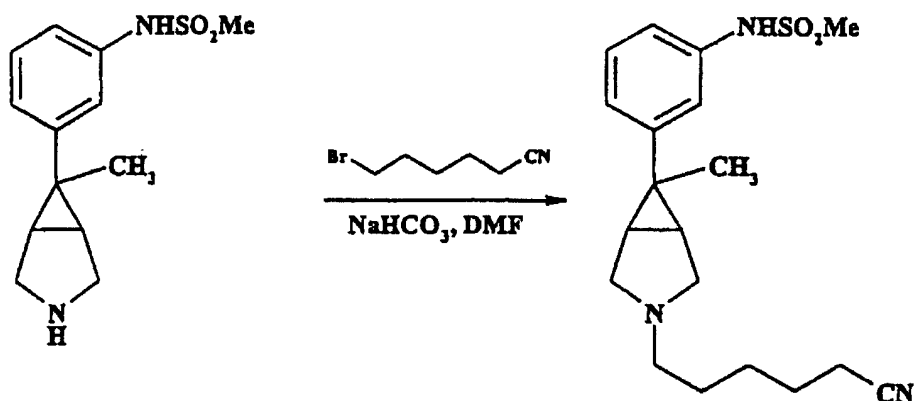
绿色胶状物(15mg, 14%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.9 (t, 3H), 1.05 - 1.15 (m, 12H), 1.2 - 1.35 (m, 5H), 1.8 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 6.95 - 7.1 (m, 2H), 7.15 - 7.25 (m, 2H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 379.4; $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 379.2.

实施例 43

N-[3-[3-(5-氨基戊基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠溶液(63mg, 0.75mmol)和 6-溴己腈(36mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(10ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(32mg, 49%)。

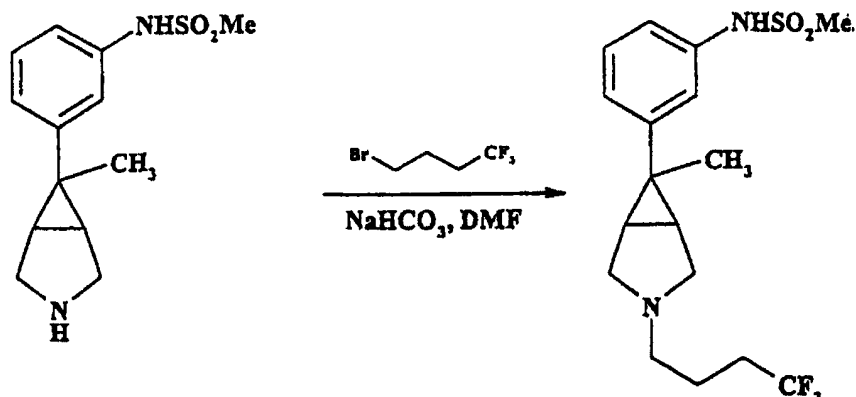
NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.4 - 1.6 (m, 7H), 1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.9 - 3.0 (m, 5H), 6.95 - 7.1 (m, 3H), 7.25 (t, 1H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 362.2; $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 362.2.

实施例 44

N-[3-[6-甲基-3-(4,4,4-三氟丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-

6-基]苯基}甲磺酰胺



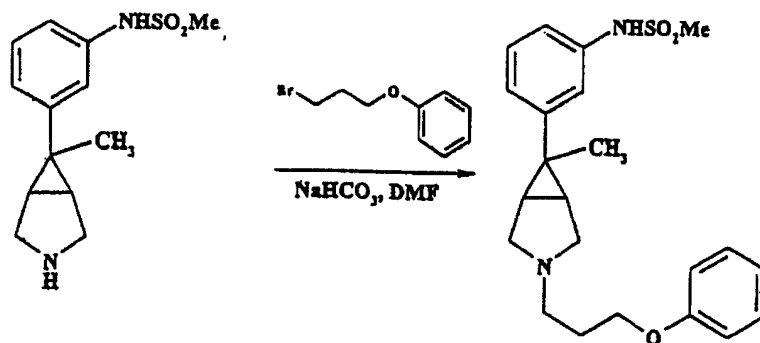
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠溶液(63mg, 0.75mmol)和 4-溴-1,1,1-三氟丁烷(40mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后进一步加入 4-溴-1,1,1-三氟丁烷(20mg, 0.10mmol)。反应混合物冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(10ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氯(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(29mg, 43%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.5 (s, 3H), 1.65 - 2.85 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 - 3.1 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 7.0 - 7.15 (m, 3H), 7.2 (m, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 377.3; $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 377.2。

实施例 45

N-[3-[6-甲基-3-(3-苯氧基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



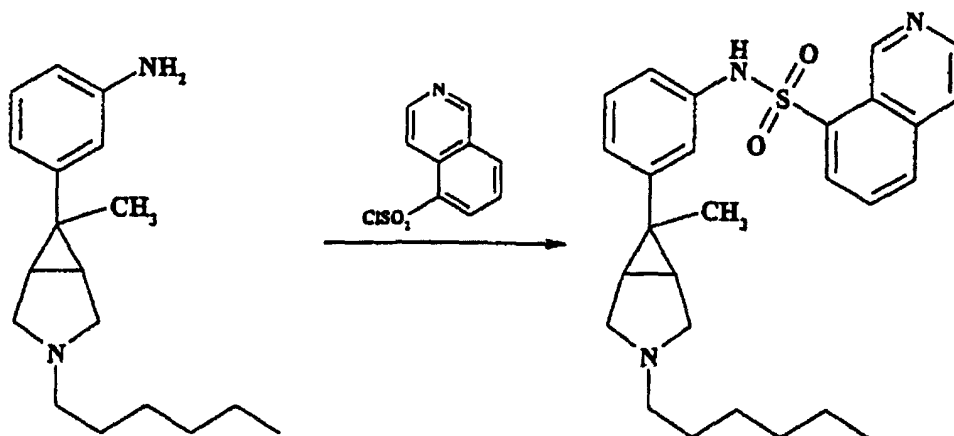
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠溶液(63mg, 0.75mmol)和 3-苯氧基丙基溴(45mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(10ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(40mg, 55%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.55 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 4.0 (t, 2H), 6.85 - 6.95 (m, 3H), 7.0 - 7.1 (m, 3H), 7.2 - 7.35 (m, 3H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 401.3; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 401.2。

实施例 46

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-5-异喹啉磺酰胺



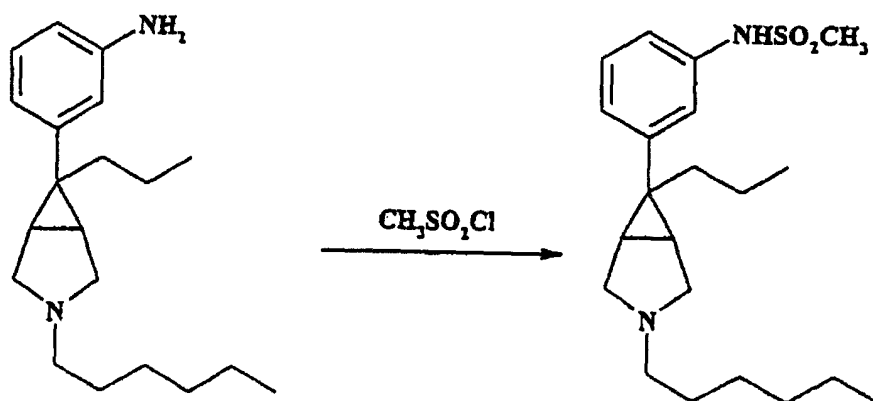
将在 0℃下冷却的 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.10g, 0.37mmol)的吡啶(10ml)溶液用 5-异喹啉磺酰氯(0.10g, 0.44mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.8 (d, 6H), 0.9 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 2.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 7.0 - 7.25 (m, 4H),

MS (ES): M/Z (MH^+) 379.0; $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 379.2.

实施例 48

N-[3-(3-己基-6-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



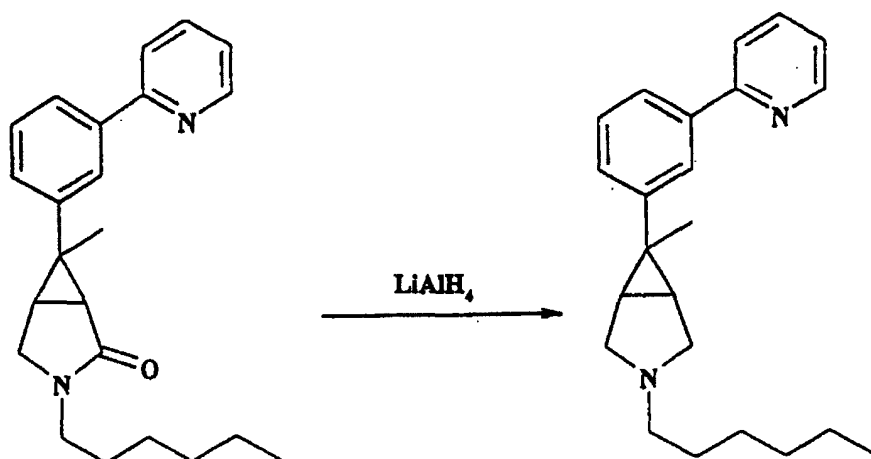
在氯气下, 向搅拌着的 3-(3-己基-6-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 66, 1.0g, 3.32mmol)的二氯甲烷(52ml)溶液中加入吡啶(53 μ l, 6.56mmol), 反应混合物冷却至 0℃. 滴加甲磺酰氯(280 μ l, 3.61mmol), 然后将反应混合物在室温下搅拌 16h. 将粗残余物溶于二氯甲烷:2M 氨的甲醇溶液(80:20), 通过硅胶垫, 再通过注射滤器过滤, 在真空中浓缩, 得到盐酸盐, 然后用 0.880 氨:水(1:3)处理, 用二乙醚萃取. 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到橙色的油(1.18g, 94%).

NMR (CDCl_3 , s 游离碱的选定数据): 0.8 - 1.0 (m, 6H), 1.2 - 1.4 (m, 8H), 1.45 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.9 - 3.0 (m, 5H), 7.0 - 7.1 (m, 3H), 7.2 (t, 1H).

MS (APCI): M/Z (MH^+) 379.1; $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 379.2.

实施例 49

3-己基-6-甲基-6-[3-(2-吡啶基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



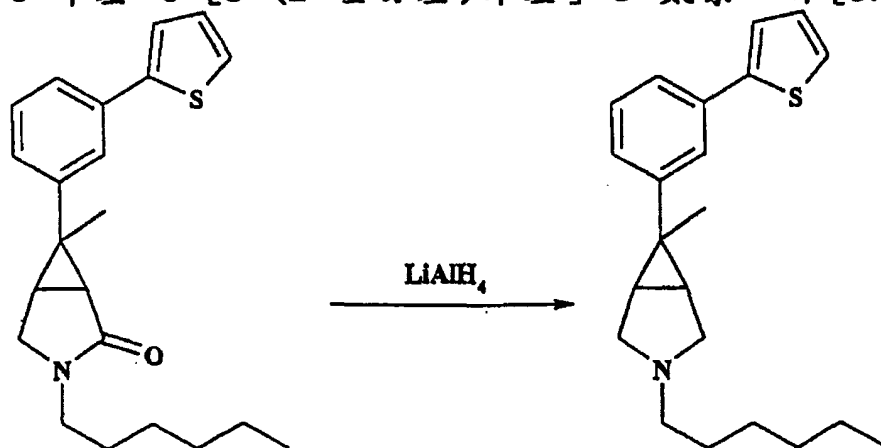
在 0℃ 下, 将 3-己基-6-甲基-6-[3-(2-吡啶基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 68, 33mg, 0.09mmol)溶于四氢呋喃(10ml)。在氮气下加入氢化铝锂(1M 四氢呋喃溶液, 0.2ml, 0.2mmol), 然后将反应混合物在室温下搅拌 16h。向反应混合物中加入氢氧化钠水溶液(2N, 0.4ml)以终止反应, 然后加入固体碳酸氢钠和乙酸乙酯。反应混合物剧烈搅拌, 然后通过硅藻土[®]过滤。滤液在真空中浓缩, 残余物经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到产物, 为无色的油(13mg, 41%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.55 - 1.65 (m, 5H), 1.8 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 4H), 7.7 - 7.8 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.7 (m, 1H)。

MS (TSP): M/Z (MH⁺) 335.6; C₂₃H₃₀N₂ + H 为 335.2。

实施例 50

3-己基-6-甲基-6-[3-(2-噻吩基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



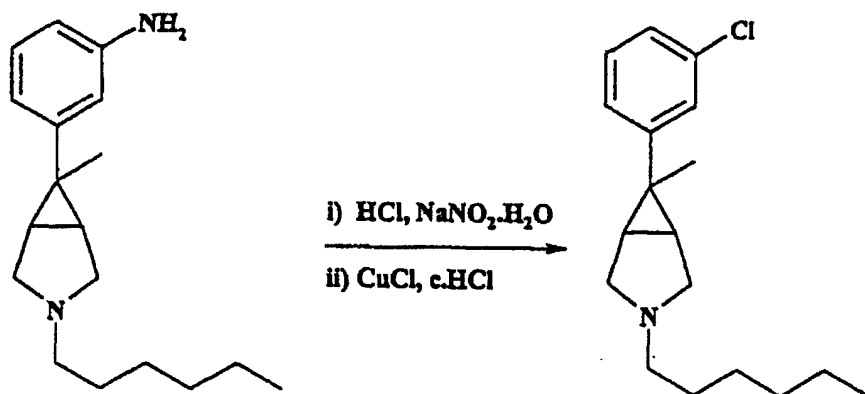
在 0℃ 下, 将 3-己基-6-甲基-6-[3-(2-噻吩基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 69, 64mg, 0.19mmol)溶于四氢呋喃(20ml)。在氮气下加入氯化铝锂(1M 四氢呋喃溶液, 0.4ml, 0.4mmol), 然后将反应混合物在室温下搅拌 16h。向反应混合物中加入氢氧化钠水溶液(2N, 0.8ml)以终止反应, 然后加入固体碳酸氢钠和乙酸乙酯。反应混合物剧烈搅拌, 然后通过硅藻土[®]过滤。滤液在真空中浓缩, 残余物经过硅胶色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(2:1)洗脱产物, 为无色的油(66mg, 64%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.8 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.2 - 7.35 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (s, 1H)。

MS (TSP): M/Z (MH^+) 340.3; $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NS} + \text{H}$ 为 340.2。

实施例 51

6-(3-氯苯基)-3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



在 0℃ 下, 在几分钟内, 将亚硝酸钠(97mg, 1.4mmol)的水(2ml)溶液加入到 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.17g, 0.61mmol)的含水盐酸(2.0M, 2ml)溶液中。在 0℃ 下 30 分钟后, 将反应混合物加入到氯化铜(I) (1.57g, 15.8mmol)的浓盐酸(4.0ml)溶液中。反应混合物在室温下搅拌

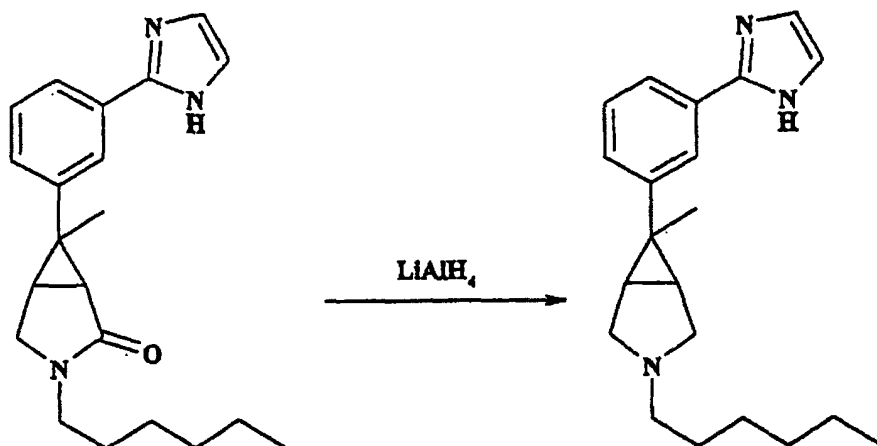
45min后, 将反应混合物加热至 90℃ 并保持 5min. 将反应混合物小心地倒在预先湿润的固体碳酸氢钠上, 产物先用二乙醚、再用乙酸乙酯萃取. 合并后的有机萃取液干燥 (MgSO_4), 然后在真空中浓缩. 粗残余物经过硅胶色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯 (8:1) 洗脱, 得到产物 (69mg, 39%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.4 (m, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 7.0 - 7.3 (m, 4H).

MS (TSP): M/Z (MH^+) 292.2; $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN} + \text{H}$ 为 292.2.

实施例 52

3-己基-6-[3-(1H-咪唑-5-基)苯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



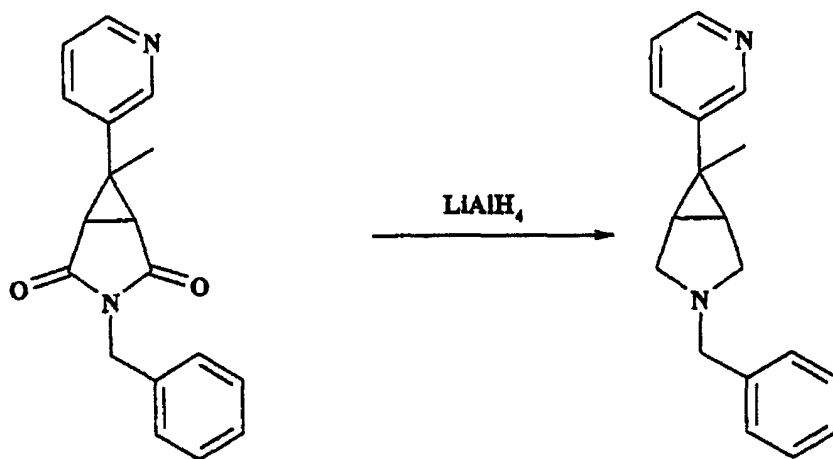
在室温下, 在 2min 内向 3-己基-6-[3-(1H-咪唑-5-基)苯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 75, 21mg, 62.3 μmol) 的四氢呋喃 (1.5ml) 溶液中加入氢化铝锂 (1.0M 四氢呋喃溶液, 0.12ml, 0.12mmol). 反应混合物在室温下搅拌 30min, 然后加热回流 2h, 再冷却至室温. 加入氢氧化钠水溶液 (1M, 几滴) 和过量乙酸乙酯, 然后加入固体碳酸氢钠. 反应混合物快速搅拌 1h, 然后过滤. 母液在真空中浓缩, 粗残余物经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯、再用乙酸乙酯: 甲醇 (80:20) 洗脱, 得到产物, 为无色的半固体 (15mg, 75%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据) : 0.85 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.5 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.85 - 3.0 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.2 - 7.25 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.7 (s, 1H).

MS (ES) : M/Z (MH^+) 324.3; $C_{21}H_{29}N_3 + H$ 为 324.2.

实施例 53

3-苄基-6-甲基-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



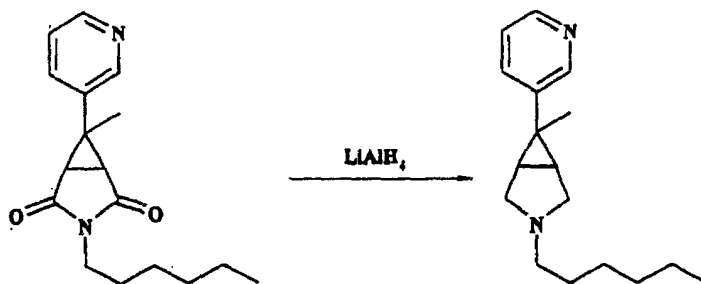
向 3-苄基-6-甲基-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(制备例 77, 1.0g, 3.42mmol)的四氢呋喃(50ml)溶液中加入氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 13.7ml, 14.0mmol)。反应混合物加热回流 2h, 冷却至室温并保持 16h, 然后进一步回流 3h。反应混合物冷却至室温, 加入氢氧化钠水溶液(5M, 14ml), 然后加入乙酸乙酯(20ml)。反应混合物通过硅藻土[®]过滤, 滤液在真空中浓缩, 粗残余物经过硅胶色谱纯化, 用甲醇:二氯甲烷:0.880 氨(2:97:1, 然后 5:94:1)洗脱, 得到产物(0.30g, 33%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据) : 1.2 (s, 3H), 1.4 (m, 2H), 2.8 (s, 2H), 3.4 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 4H), 7.4 - 7.45 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 8.5 - 8.6 (m, 2H).

MS (TSP) : M/Z (MH^+) 265.1; $C_{18}H_{20}N_2 + H$ 为 265.2.

实施例 54

3-己基-6-甲基-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



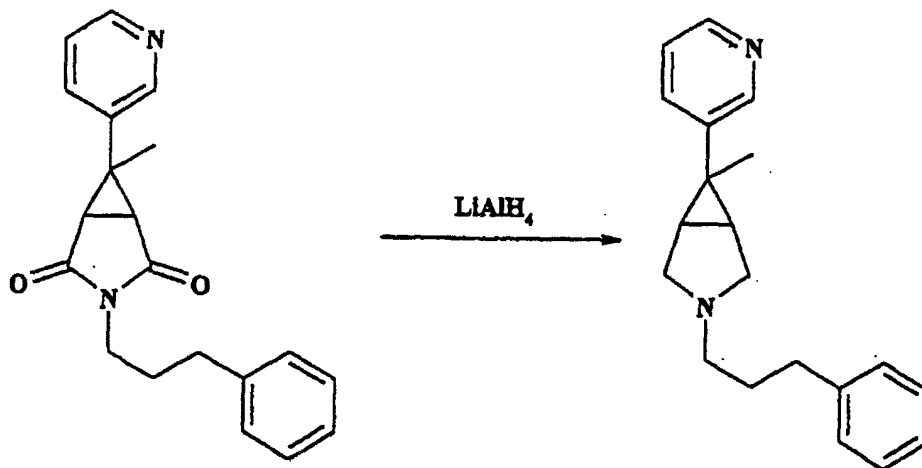
向 3-己基-6-甲基-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(制备例 78, 0.22g, 0.78mmol)的四氢呋喃(15ml)溶液中加入氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 1.6ml, 1.6mmol)。反应混合物加热回流 3h, 然后冷却至室温, 搅拌 16h。加入水(2ml), 然后加入乙酸乙酯(5ml)。反应混合物通过硅藻土[®]过滤, 滤液在真空中浓缩, 粗残余物经过硅胶纯化, 用二氯甲烷:甲醇:0.880 氨(99:0:1, 然后 89:10:1)洗脱, 得到纯产物(0.13g, 64%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.5 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.55 (m, 1H)。

MS (TSP): M/Z (MH^+) 259.9; $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2 + \text{H}$ 为 259.2。

实施例 55

6-甲基-3-(3-苯基丙基)-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



向 6-甲基-3-(3-苯基丙基)-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(制备例 79, 0.23g, 0.72mmol)的四氢呋喃(15ml)溶液中加入氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 1.4ml, 1.4mmol)。反应

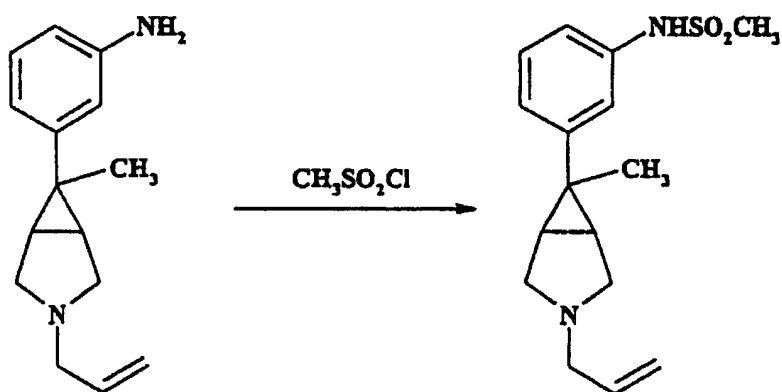
混合物加热回流 4h, 然后冷却至室温, 加入水 (2ml) 和乙酸乙酯 (5ml)。反应混合物通过硅藻土[®]过滤, 滤液在真空中浓缩, 粗残余物经过硅胶 (10g) 纯化, 用二氯甲烷: 甲醇: 0.880 氨 (99:0:1, 然后 89:10:1) 洗脱, 得到纯产物 (0.2g, 95%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.6 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 7.05 - 7.3 (m, 6H), 7.5 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.5 (s, 1H)。

MS (TSP): M/Z (MH^+) 293.0; $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2 + \text{H}$ 为 293.2。

实施例 56

N-[3-(3-烯丙基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



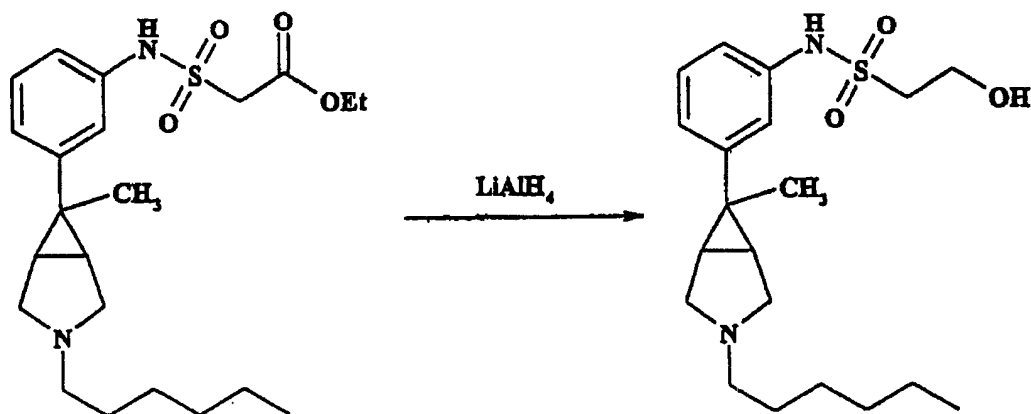
在 0℃ 下, 在 20min 内向 3-(3-烯丙基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺 (制备例 52, 8.5g, 37.2mmol) 的吡啶 (70ml) 溶液中滴加甲磺酰氯 (4.32ml, 55.8mmol)。反应混合物搅拌 16h, 然后用冰 (5g) 终止反应。反应混合物在真空中浓缩, 将残余物溶于二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液、再用水洗涤。有机萃取液在真空中浓缩, 然后经过硅胶快速色谱纯化, 用乙酸乙酯: 二氯甲烷: 2N 氨的甲醇溶液 (30:69:1) 洗脱。所得产物为粘性棕色的油 (7.7g, 68%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.5 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.95 - 3.05 (m, 5H), 3.1 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.0 - 7.1 (3H), 7.2 (t, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 307.0; $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 307.1。

实施例 57

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-2-羟基-1-乙磺酰胺



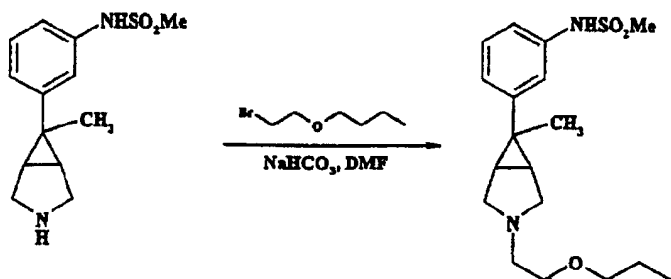
向 2-[[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯氨基]磺酰}乙酸乙酯(实施例 41, 0.17g, 0.43mmol)的二乙醚(6.5ml)溶液中加入硼氢化锂(20mg, 0.91mmol), 然后加入甲醇(37 l)的二乙醚(0.5ml)溶液。反应混合物在室温下搅拌 5h, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液终止反应。有机萃取液用乙酸乙酯萃取, 干燥(MgSO₄), 然后在真空中浓缩。粗残余物经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯、再用乙酸乙酯:甲醇:0.880 氯(94:5:1)洗脱, 得到产物, 为无色的油(10mg, 6%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.85 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.4 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 7.0 - 7.15 (m, 3H), 7.2 (m, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH⁺) 381.1; C₂₀H₃₂N₂O₃S + H 为 381.2。

实施例 58

N-{3-[3-(2-丁氧基乙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



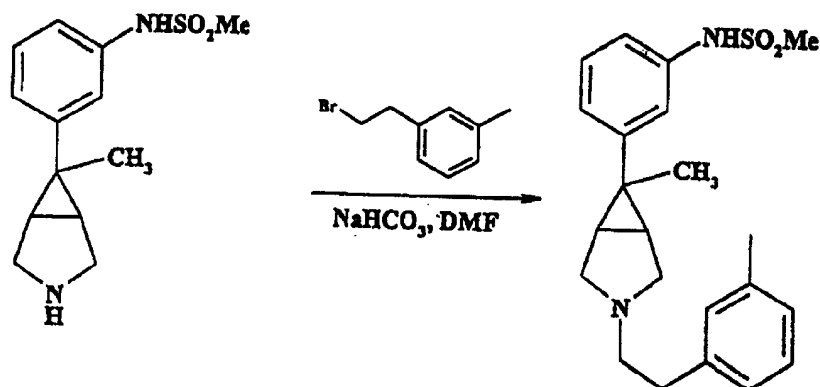
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 1-(2-溴乙氧基)丁烷(38mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氯(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(29mg, 44%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.95 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.9 - 3.05 (m, 7H), 3.45 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 7.0 - 7.15 (m, 3H), 7.25 (t, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 367.1; $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 367.2。

实施例 59

N-[3-[6-甲基-3-(3-甲基苯乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)

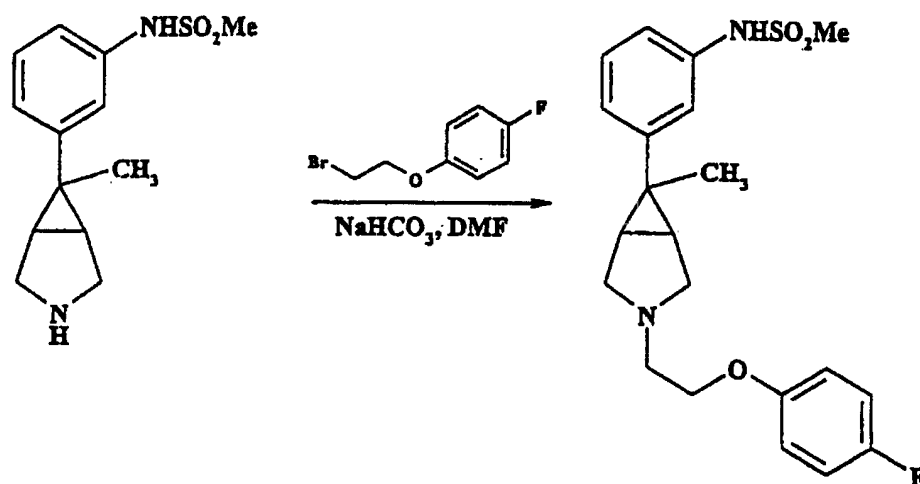
溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 1-(2-溴乙基)-3-甲基苯(A. Mitre, S. Ghoshe, Ind. J. Chem. Sect. B, 1996, 35B, 785; 41mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(20mg, 29%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.45 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.7 - 2.8 (m, 4H), 2.85 - 3.1 (m, 7H), 7.0 - 7.3 (m, 8H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 385.5; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$ 为 385.2。

实施例 60

N-(3-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 4-氟苯氧基乙基溴(45mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯

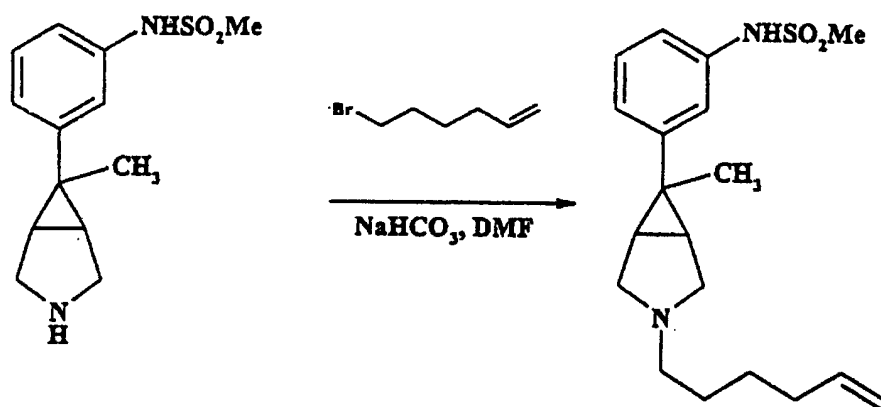
甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱,得到产物,为一种油(18mg, 25%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.5 (s, 3H), 1.8 (s, 2H), 2.9-3.15 (m, 9H), 4.05 (m, 2H), 6.8 - 6.9 (m, 2H), 6.95 - 7.15 (m, 5H), 7.25 (m, 1H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 405.3; $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 405.2.

实施例 61

N-[3-[3-(5-己烯基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



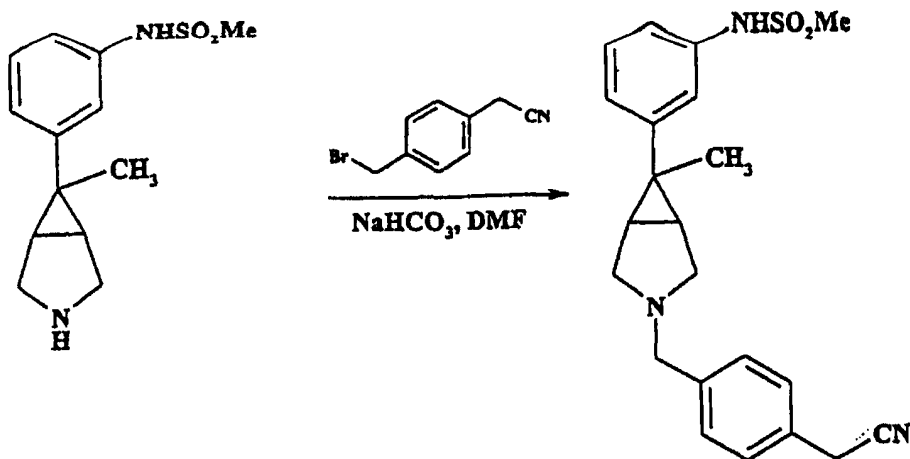
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 6-溴-1-己烯(34mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(29mg, 46%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.4 - 1.45 (m, 4H), 1.5 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.95 - 3.05 (m, 5H), 4.9 - 5.05 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 7.0 - 7.15 (m, 3H), 7.25 (t, 1H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 349.5; $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 349.2.

实施例 62

N-(3-{3-[4-(氰基甲基)苄基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



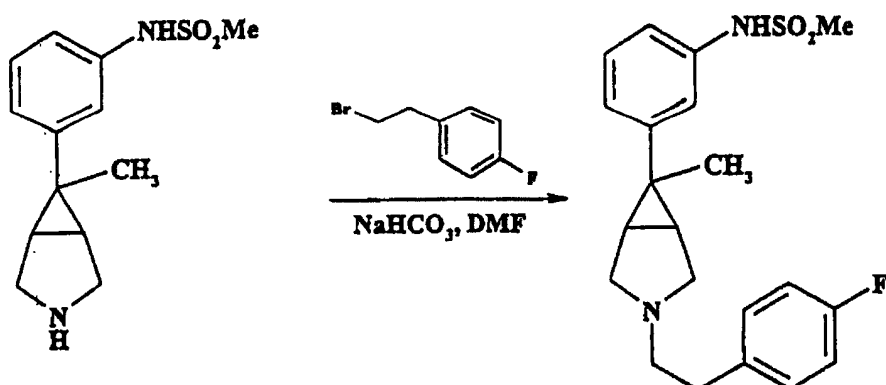
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 2-[4-(溴甲基)苯基]乙腈(E. Laurent, B. Marquet, R. Tardivel 《四面体》1991, 47, 3969) (44mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(31mg, 43%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.6 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.0 - 3.1 (m, 5H), 3.7 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.75 (br, 1H), 7.0 - 7.1 (m, 3H), 7.2 - 7.4 (m, 5H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 396.0; $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 396.2。

实施例 63

N-{3-[3-(4-氰苄基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基}甲磺酰胺



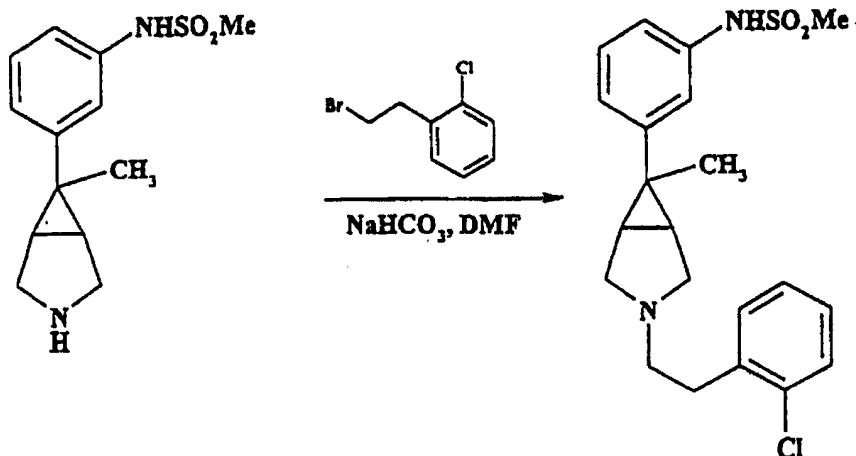
向 N-[3-(6-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 1-(2-溴乙基)-4-氟苯(C. M. Suter, A. W. Weston 《美国化学会会志》1941, 63, 602; 42mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氯(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(18mg, 26%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.65 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 4H), 2.9 - 3.1 (m, 7H), 6.9 - 7.3 (m, 8H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 389.0; $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 389.2。

实施例 64

N-{3-[3-(2-氯苯乙基)-6-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



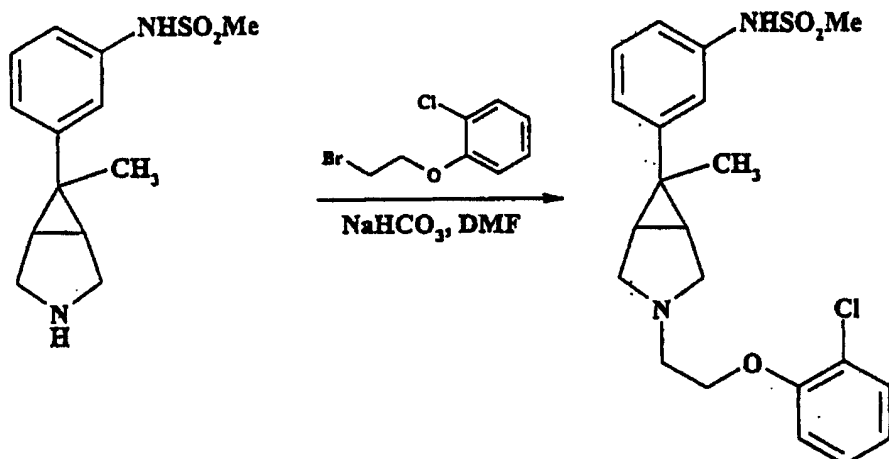
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 1-(2-溴乙基)-2-氯苯(R. A. Glennon 等《医药化学杂志》1981, 24, 678; 45mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(19mg, 26%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.45 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.85 - 3.1 (m, 9H), 7.0 - 7.4 (m, 8H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 405.0; $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 405.1。

实施例 65

N-(3-{3-[2-(2-氯苯氧基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 1-(2-溴乙氧基)-2-氯苯(J. D. Genzer, C. P. Hutterer, G. C. van Wessum《美国化学会会志》1951, 73, 3159; 49mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水

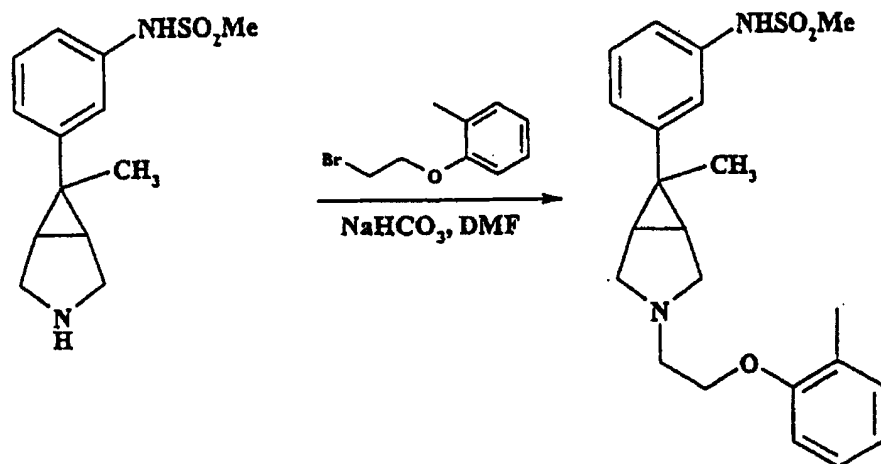
(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(30mg, 40%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.50 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 3.0 - 3.2 (m, 9H), 4.15 (m, 2H), 6.85 - 6.95 (m, 2H), 7.05 - 7.15 (m, 3H), 7.20 - 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 421.0; $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 421.1。

实施例 66

N-(3-[6-甲基-3-[2-(2-甲基苯氧基)乙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基)甲磺酰胺



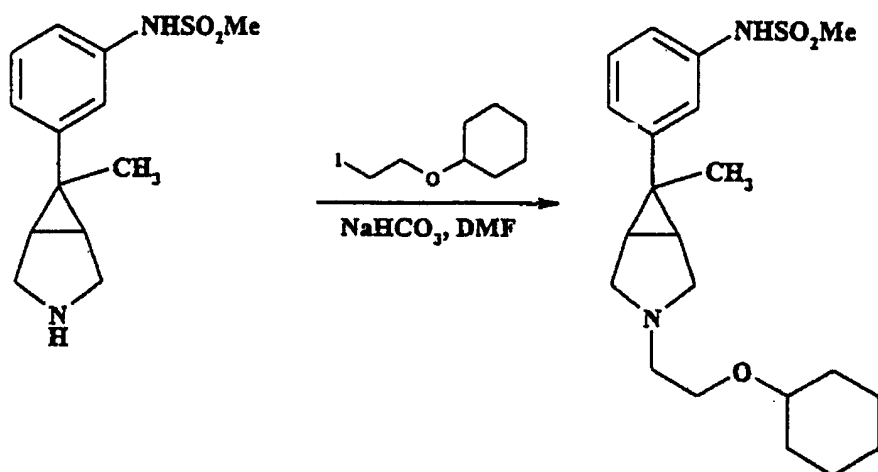
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 1-(2-溴乙氧基)-2-甲基苯(45mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃ 下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(12mg, 17%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.5 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.95 - 3.1 (m, 5H), 3.15 - 3.2 (m, 4H), 4.1 (m, 2H), 6.8 - 6.9 (m, 2H), 7.0 - 7.3 (m, 6H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 401.0; $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 401.2。

实施例 67

N-(3-{3-[2-(环己氧基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



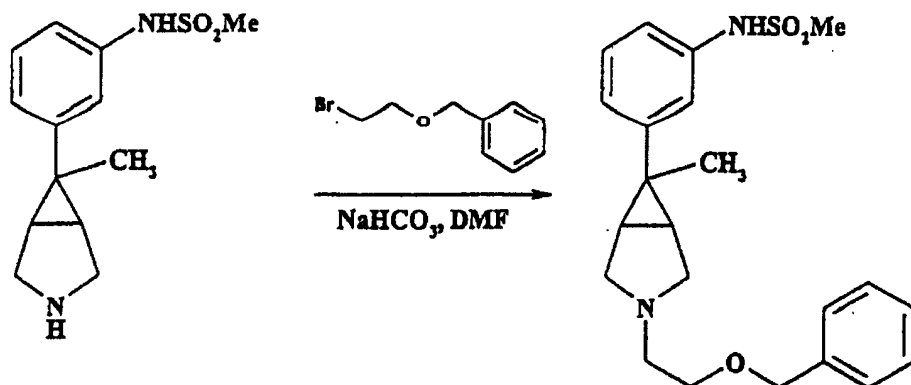
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 1-(2-碘乙氧基)环己烷(制备例 87, 53mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(33mg, 47%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.15 - 1.35 (m, 5H), 1.45 (s, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.65 - 1.8 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.9 - 3.1 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 7.0 - 7.15 (m, 3H), 7.25 (t, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 393.1; $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 393.2。

实施例 68

N-(3-{3-[2-(苄氧基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



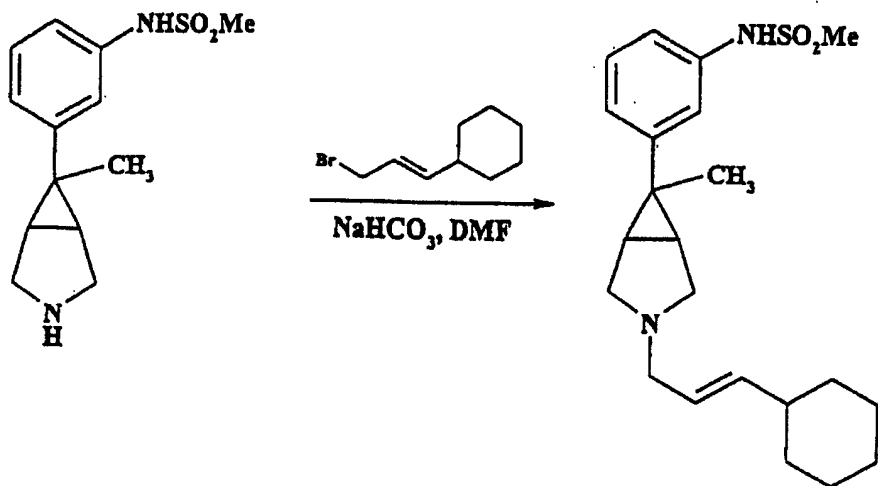
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 1-[(2-碘乙氧基)甲基]苯(制备例 90, 54mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 15h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(36mg, 50%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.5 (s, 3H), 1.8 (s, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.95 - 3.05 (m, 7H), 3.55 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.0 - 7.1 (m, 3H), 7.2 - 7.4 (m, 6H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 401.0; $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 401.2。

实施例 69

N-(3-{3-[(E)-3-环己基-2-丙烯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



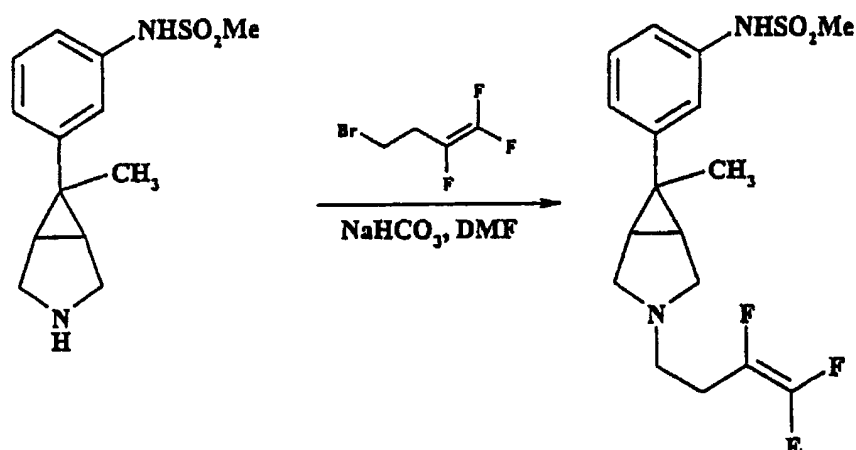
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 1-[(E)-3-溴-1-丙烯基]环己烷(制备例 88, 42mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 15h, 然后冷却至室温。加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩。残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(30mg, 43%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.0 - 1.35 (m, 6H), 1.5 (s, 3H), 1.6 - 1.75 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.85 - 2.95 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 5.4 - 5.6 (m, 2H), 7.0 - 7.15 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 389.1; $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 389.2。

实施例 70

N-{3-[6-甲基-3-(3,4,4-三氟-3-丁烯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 4-溴-1,1,2-三氟丁-1-烯(39mg, 0.20mmol)。反应混合物在 50℃下加热 30h, 然后进一步加入 4-溴-1,1,2-三氟丁-1-烯(19mg, 0.10mmol), 反应混合物进

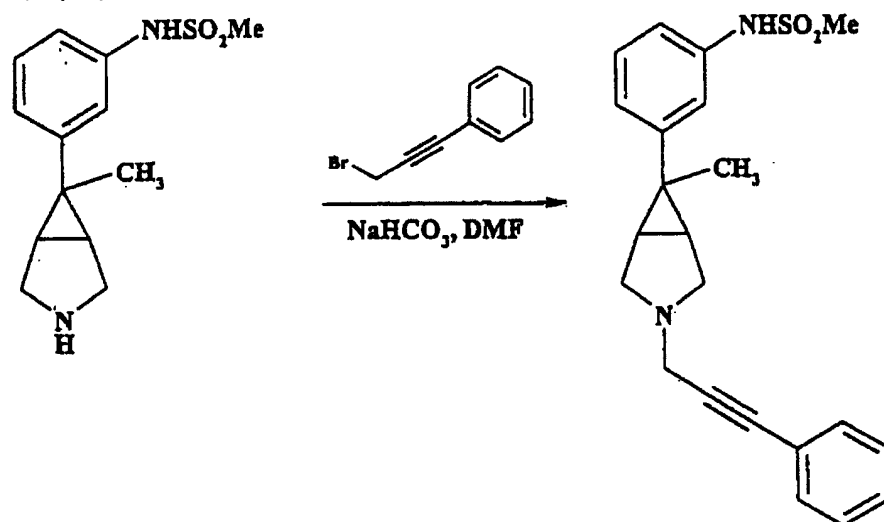
一步加热 13h. 反应冷却至室温后, 加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml). 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩. 残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(18mg, 27%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.5 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 6.7 (br, 1H), 7.05 - 7.15 (m, 3H), 7.25 (t, 1H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 375.0; $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$ 为 375.1.

实施例 71

N-[3-[6-甲基-3-(3-苯基-2-丙炔基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(63mg, 0.75mmol)和 1-(3-溴-1-丙炔基)苯(P. Place, C. Vernière, J. Goré《四面体》1981, 37, 1359)(40mg, 0.20mmol). 反应混合物在 50℃下加热 15h, 然后冷却至室温. 加入二乙醚(5ml), 然后加入水(7ml), 分离有机萃取液, 水层进一步用二乙醚洗涤(2×5ml). 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩. 残余物经过装有硅胶(5g)的 SPE 柱快速色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱, 得到产物, 为一种油(27mg,

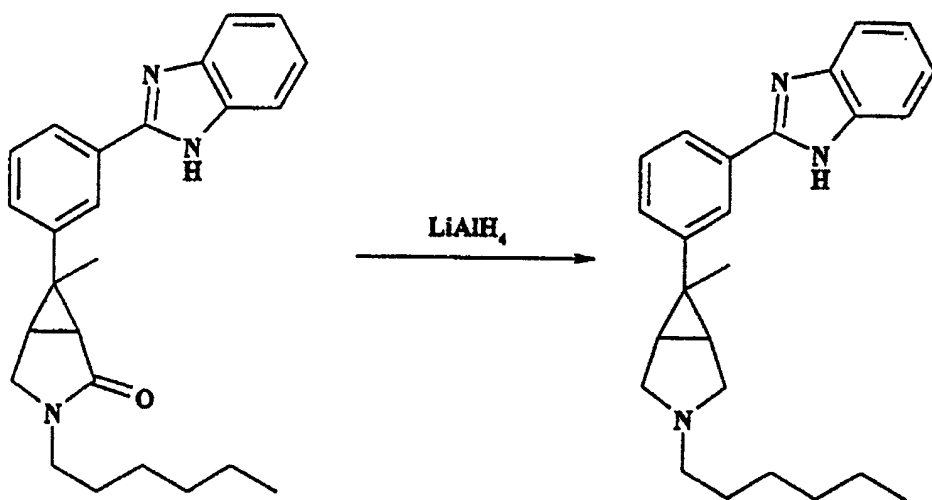
39%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 1.55 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 7.0 - 7.15 (m, 3H), 7.2 - 7.35 (m, 4H), 7.4 - 7.45 (m, 2H).

MS (ES): M/Z (MH⁺) 381.0; C₂₂H₂₄N₂O₂S + H 为 381.2.

实施例 72

2-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1H-苯并咪唑



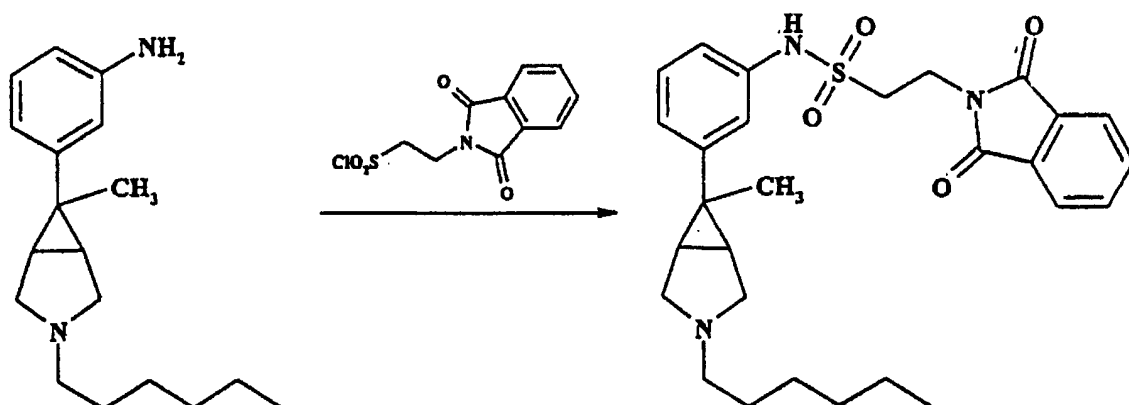
在数分钟内, 向在氮气下搅拌着的 6-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)苯基]-3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 81, 61mg, 1.58mmol)的四氢呋喃(4ml)溶液中滴加氢化铝锂(1M 四氢呋喃溶液, 0.4ml, 0.39mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16h, 进一步加入氢化铝锂(1M 四氢呋喃溶液, 0.4ml, 0.39mmol), 反应混合物加热回流 1h, 然后冷却至室温。向反应混合物中加入氢氧化钠水溶液(2M, 1.0ml)以终止反应, 加入过量固体碳酸氢钠, 然后加入乙酸乙酯(15ml)。反应混合物快速搅拌 30min, 通过硅藻土[®]过滤, 用乙酸乙酯(15ml)洗涤后, 合并有机溶液, 在真空中浓缩。粗残余物经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯、再用乙酸乙酯: 甲醇: 0.880 氯(90:10:1)洗脱, 得到产物, 为白色固体(31mg, 53%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.85 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.4 - 1.5 (m, 5H), 1.6 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.75 - 7.9 (m, 2H), 8.0 (s, 1H).

MS (TSP): M/Z (MH⁺) 374.1; C₂₃H₃₁N₃ + H 为 374.3.

实施例 73

2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异氮茚-2-基)-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺



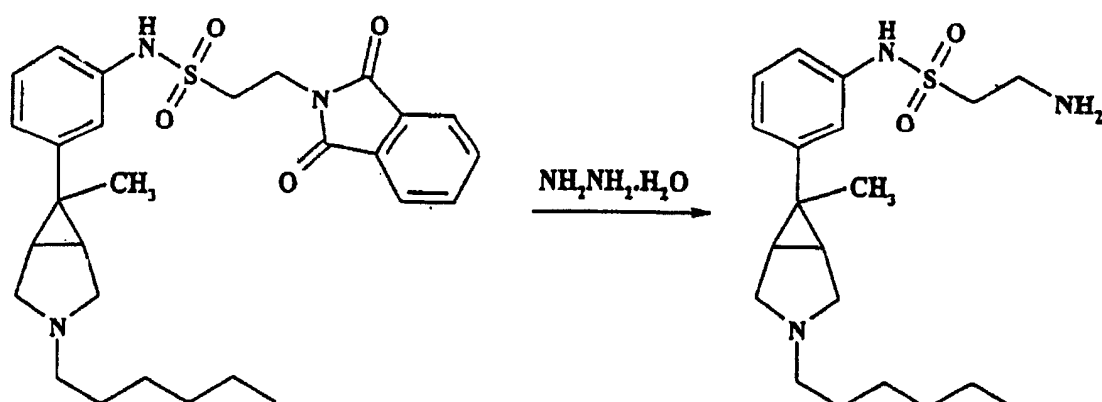
将在氮气下搅拌着的 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.10g, 0.37mmol)的吡啶(8ml)溶液用 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异氮茚-2-基)-1-乙磺酰氯(0.50g, 1.84mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 16h, 然后在真空中浓缩。将粗残余物溶于二氯甲烷(30ml), 用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)洗涤, 含水相用二氯甲烷萃取(2×30ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩。粗制暗红色胶状物用二乙醚研制, 得到产物, 为棕色粉末(80mg, 42%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.8 (t, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.5 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.85 (m, 2H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 510.1; $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + \text{H}$ 为 510.2。

实施例 74

2-氨基-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺



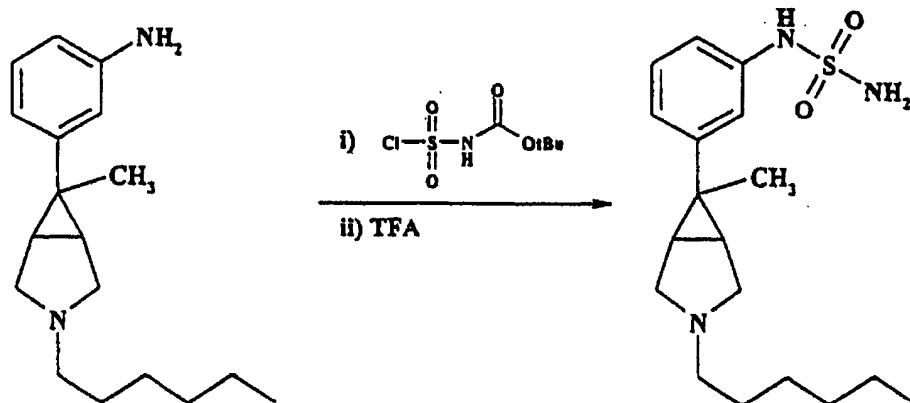
将 2-(1,3-二氧代-1,3-2H-异氮茚-2-基-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺(实施例 73, 0.70mg, 0.14mmol)的乙醇(3ml)溶液用一水合肼(6.7 μ l, 0.4mmol)处理。反应混合物加热回流 3h, 反应混合物冷却, 过滤, 白色沉淀用乙醇洗涤, 滤液在真空中浓缩。残余物经过硅胶(5g)色谱纯化, 产物用甲醇:乙酸乙酯:0.88 氨溶液梯度(10:90:1, 然后 20:80:1)洗脱, 得到产物, 为微黄色胶状物(50mg, 94%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 7.0 - 7.15 (m, 3H), 7.2 (m, 1 H).

MS (TSP): M/Z (MH^+) 380.1; $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 380.2.

实施例 75

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]磺酰胺



在 0℃ 下, 将在氮气下搅拌着的 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环

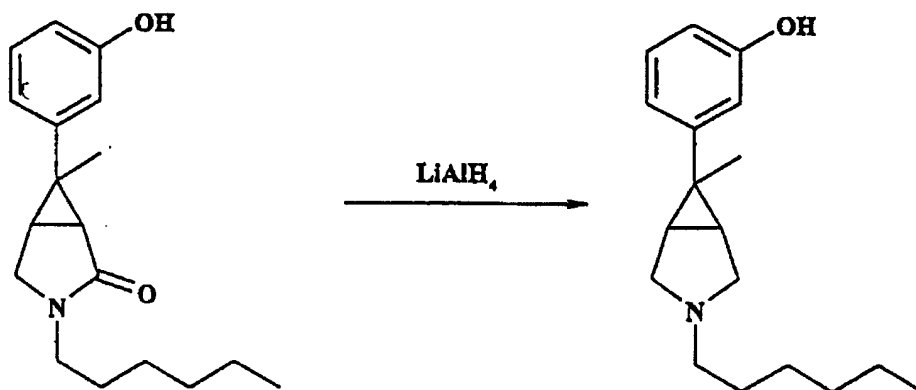
[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例12, 0.25g, 0.93mmol)的吡啶(10ml)溶液用[(叔丁氧羰基)氨基](氯代)二氧代- λ^6 -硫(制备例83, 0.24g, 1.12mmol)处理。反应混合物温热至室温, 搅拌过夜, 然后在真空中浓缩。粗制胶状物用饱和碳酸氢钠溶液(100ml)处理, 产物用二氯甲烷萃取(3×30ml)。合并后的有机溶液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到不溶性灰白色固体(0.28g, 0.62mmol)。将白色固体悬浮在二氯甲烷(5ml)中, 冷却至 0℃, 滴加三氟乙酸(1.5ml)。反应混合物温热至室温, 然后搅拌 2h。将反应混合物倒在 0.1M 碳酸钠水溶液(50ml)和冰(~50g)上。混合物搅拌 10min, 然后用二氯甲烷萃取(3×20ml)。合并后的有机物干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到黄色固体(130mg, 60%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.25-1.4 (m, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 3H), 7.25 (m, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 352.1; $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 352.2。

实施例 76

3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯酚



将 3-己基-6-(3-羟基苯基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 84, 0.34g, 1.2mmol)溶于四氢呋喃(10ml)。在氮气下加入氢化铝锂(1M 二乙醚溶液, 1.5ml, 1.5mmol), 反应混合物搅拌 1h, 然后加入更多的氢化铝锂(1M 二乙醚溶液, 3.0ml, 3.0mmol), 反应混合物搅拌 16h。向反应混合物中加入氢氧化钠水溶液(1M,

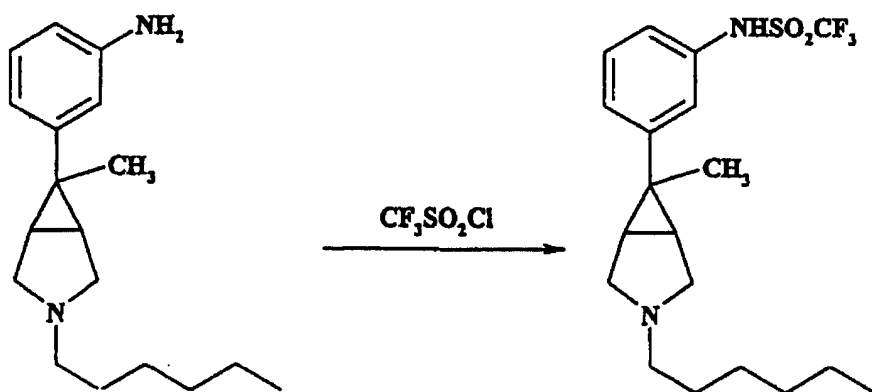
50ml)以终止反应,产物用二氯甲烷(150ml)萃取。有机萃取液干燥(Na_2SO_4),在真空中浓缩,得到棕色蜡状固体。产物经过硅胶(20g)色谱纯化,用乙酸乙酯洗脱,得到纯的产物,为黄色固体(0.17g, 51%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.85 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.4 (s, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 6.6 - 6.7 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.1 (dd, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 274.1; $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO} + \text{H}$ 为 274.2。

实施例 77

三氟-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



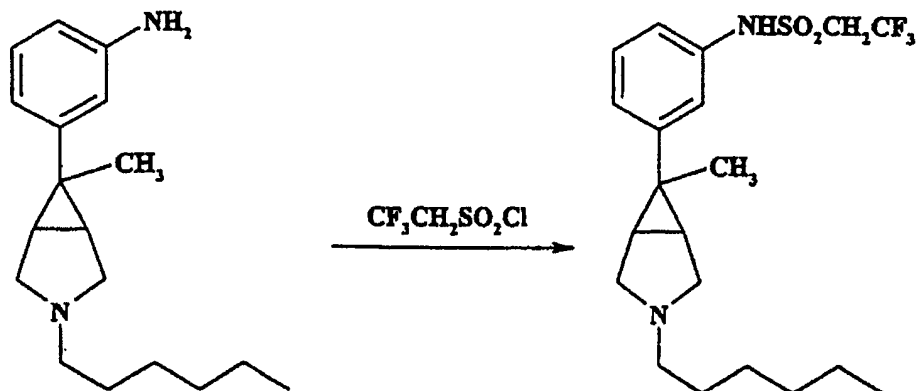
将在 0°C 下冷却的 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.10g, 0.37mmol)的吡啶(10ml)溶液用三氟甲磺酰氯(0.14g, 0.88mmol)和 4-二甲氨基吡啶(5mg)处理。反应混合物在室温下搅拌 3h。反应混合物在真空中浓缩,将残余物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)中,用二氯甲烷萃取($3 \times 50\text{ml}$)。合并后的有机物干燥(Na_2SO_4),然后在真空中浓缩。粗残余物经过制备型 HPLC 纯化(条件 7),得到棕色固体(17mg, 12%)。

NMR (CD_3OD , 游离碱的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.3 - 1.5 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 3.3 - 3.15 (m, 4H), 3.8 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.05 (t, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 405.0; $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 405.2。

实施例 78

2, 2, 2-三氟-N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]-1-乙磺酰胺



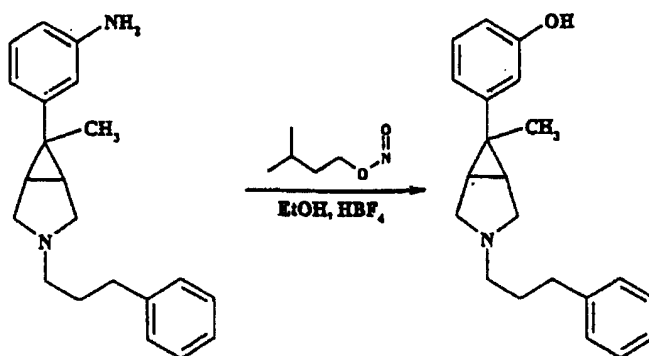
将在 0℃ 下冷却的 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.10g, 0.37mmol)的吡啶(8ml)溶液用 2, 2, 2-三氟乙磺酰氯(0.08g, 0.44mmol)处理。反应混合物温热至室温, 然后搅拌 16h。反应混合物在真空中浓缩, 将残余物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)中, 用二氯甲烷萃取(3×50ml)。合并后的有机物干燥(Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩。粗残余物经过制备型 HPLC 纯化(条件 7), 得到黄色固体(15mg, 10%)。

NMR (CD_3OD , 游离碱的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.2-1.4 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.2-7.3 (t, 1H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 419.0; $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 419.2.

实施例 79

3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯酚



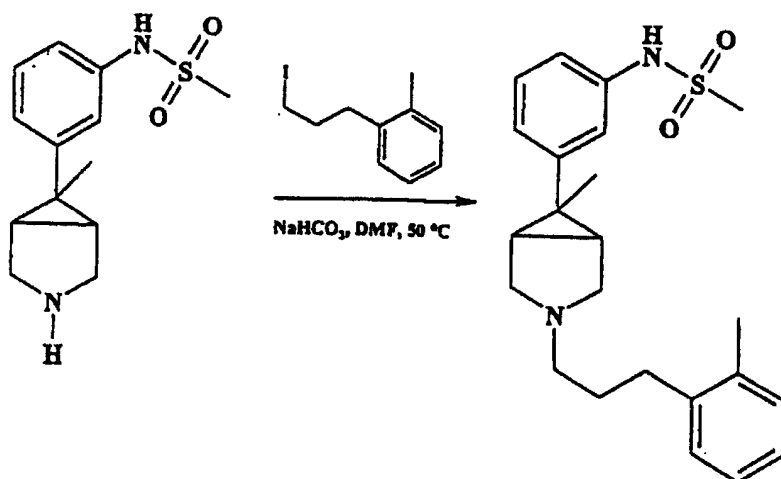
向在 0℃ 下搅拌着的 3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 8, 100mg, 0.33mmol)的无水乙醇(0.5ml)溶液中加入氯硼酸(50%水溶液, 0.082ml, 0.66mmol)。反应混合物冷却至-5℃, 在 10 分钟内加入亚硝酸异戊酯(0.2ml, 1.5mmol)。反应混合物在-5℃下搅拌 30 分钟后, 生成红色胶状物。除去上清液, 加入浓硫酸(1.5ml)的水(4.5ml)溶液。反应混合物在 50℃ 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 12h, 然后用水(50ml)稀释, 用二氯甲烷洗涤(25ml×3)。水层用 0.880 氨溶液碱化至 pH 10, 用二氯甲烷萃取(3×25ml)。后一有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到黄色的油。粗残余物经过 Florisil™ (5g) 色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇: 0.880 氨(98:1.5:0.5)洗脱, 得到黄色的油(20mg, 收率 20%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据) 1.45 (s, 3H), 1.75 - 1.85 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 6.6 - 6.7 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.10-7.25 (m, 6H).

MS (APCI): M/Z (MH^+) 307.9, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO} + \text{H}$ 为 308.2

实施例 80

N-(3-[6-甲基-3-[3-(3-甲基苯基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基)甲磺酰胺



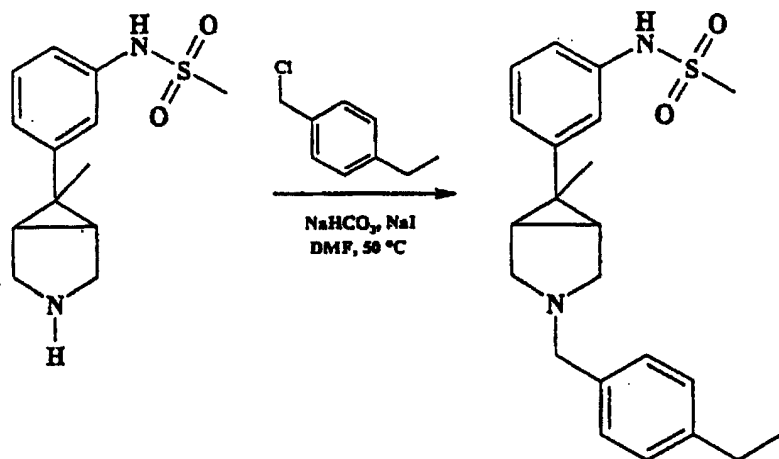
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.19mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(630mg, 7.52mmol)和 1-(3-碘丙基)-2-甲基苯(EP 279681 A2, 41mg, 0.16mmol), 反应混合物在 50℃下加热 20h. 冷却后, 加入二乙醚(5ml)和水(7ml), 反应混合物剧烈搅拌 5min. 发生相分离, 水层进一步用二乙醚萃取(2×5ml). 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余的油经过装有硅胶(5g)的 Sep-Pak™ 柱快速柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨溶液(200:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为一种油(23mg, 30%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.6 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.2-7.3 (m, 2H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 399.1; $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 399.2.

实施例 81

N-{3-[3-(4-乙基苄基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.19mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(630mg, 7.52mmol)、1-(氯甲基)-4-乙基苯(32mg, 0.20mmol)和碘化钠(催化量), 反应混合物在 50℃下加热 20h. 冷却后, 加入二乙醚(5ml)和水(7ml), 反应混合物剧烈搅拌 5min. 发生相分离, 水层进一步用二乙醚萃取(2×5ml). 合并后的

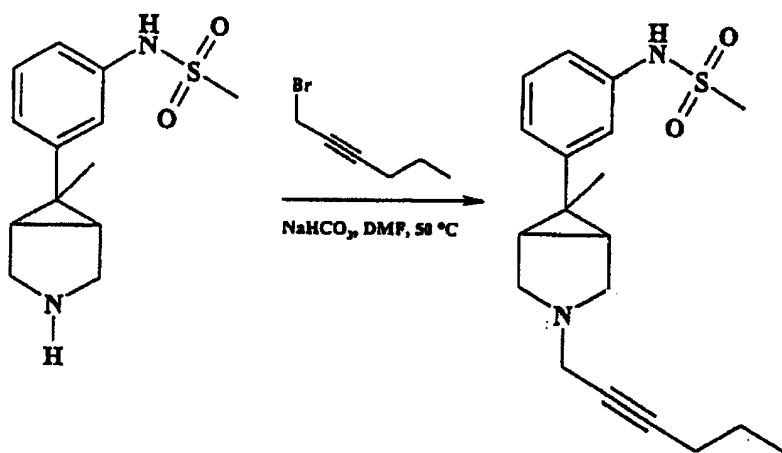
有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩。残余的油经过装有硅胶(5g)的 Sep-Pak™ 柱快速柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨溶液(200:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为一种油(30mg, 41%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.2 (t, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.6 (q, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 8H)。

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 384.8; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 385.2。

实施例 82

N-(3-{3-[(E)-2-己烯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



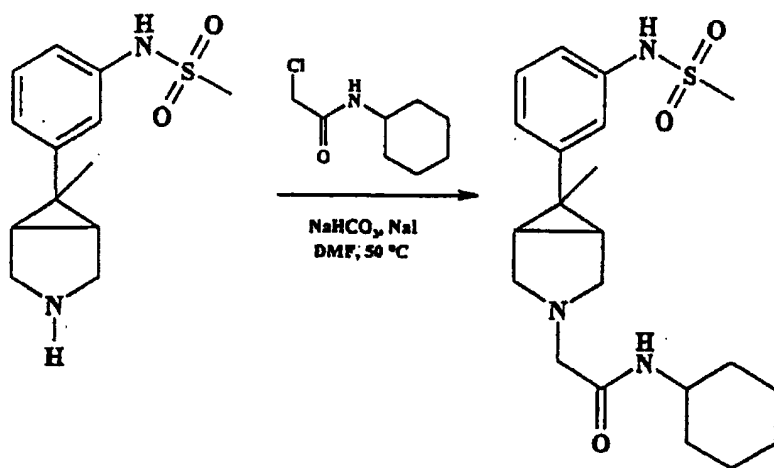
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.19mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(630mg, 7.52mmol)和 1-溴-2-己炔(H. A. J. Charles, R. J. Batten, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1987, 1999; 33mg, 0.2mmol), 反应混合物在 50℃下加热 20h. 冷却后, 加入二乙醚(5ml)和水(7ml), 反应混合物剧烈搅拌 5min. 发生相分离, 水层进一步用二乙醚萃取(2×5ml). 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩。残余的油经过装有硅胶(5g)的 Sep-Pak™ 柱快速柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨溶液(200:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为一种油(33mg, 50%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.0 (t, 3H), 1.45-1.6 (m, 5H), 1.8 (m, 2H), 2.2 (t, 2H), 2.95-3.1 (m, 7H), 3.4 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 3H), 7.25 (m, 1H)。

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 347.0; $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 347.2。

实施例 83

N-环己基-2-(6-甲基-6-{3-[(甲磺酰)氨基]苯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)乙酰胺



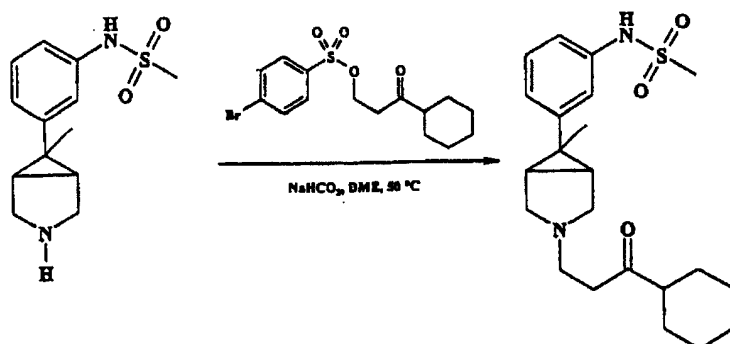
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.19mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(630mg, 7.52mmol)、2-氯-N-环己基乙酰胺(36mg, 0.2mmol)和碘化钠(催化量), 反应混合物在 50℃下加热 20h. 冷却后, 加入二乙醚(5ml)和水(7ml), 反应混合物剧烈搅拌 5min. 发生相分离, 水层进一步用二乙醚萃取(2×5ml). 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余的油经过装有硅胶(5g)的 Sep-Pak™ 柱快速柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨溶液(200:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为一种油(22mg, 28%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.1-1.3 (m, 3H), 1.3-2.0 (m, 12H), 2.9-3.2 (m, 10H), 3.8 (m, 2H), 6.6 (br, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.0-7.3 (m, 4H).

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 406.1; $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 406.2.

实施例 84

N-{3-[3-(3-环己基-3-氧代丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



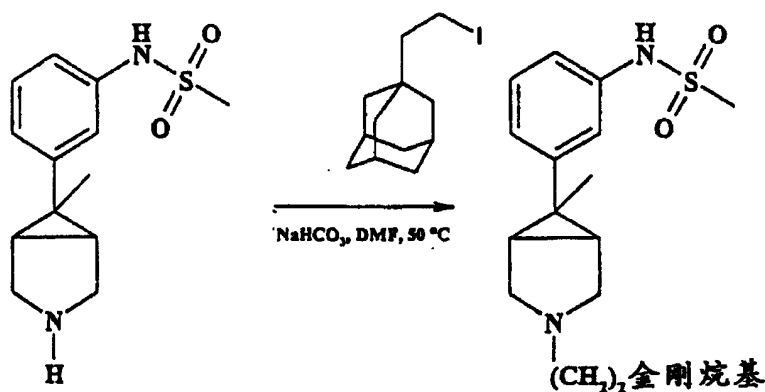
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.19mmol)的二甲氧基乙醚(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(630mg, 7.52mmol)和 4-溴苯磺酸 3-环己基-3-氧代丙基酯(制备例 91, 75mg, 0.2mmol), 反应混合物在 50℃下加热 20h. 冷却后, 加入二乙醚(5ml)和水(7ml), 反应混合物剧烈搅拌 5min. 发生相分离, 水层进一步用二乙醚萃取(2×5ml). 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余的油经过装有硅胶(5g)的 Sep-Pak™ 柱快速柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨溶液(200:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为一种油(42mg, 52%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.1-1.3 (m, 6H), 1.6-1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 2.7-2.85 (m, 4H), 3.0-3.1 (m, 5H), 7.0-7.15 (m, 3H), 7.2 (m, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 405.1; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 405.2.

实施例 85

N-(3-{3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



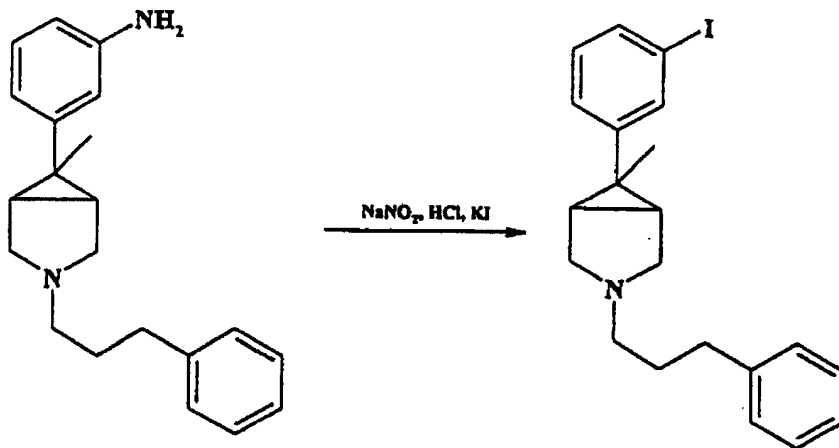
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 57mg, 0.19mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(630mg, 7.52mmol)和 1-金刚烷基-2-碘乙烷(制备例 93, 58mg, 0.2mmol), 反应混合物在 50℃下加热 20h. 冷却后, 加入二乙醚(5ml)和水(7ml), 反应混合物剧烈搅拌 5min. 发生相分离, 水层进一步用二乙醚萃取(2×5ml). 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余的油经过装有硅胶(5g)的 Sep-Pak™ 柱快速柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨溶液(200:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为一种油(32mg, 39%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.2 (m, 3H), 1.5-1.8 (m, 13H), 1.9 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 7.0-7.3 (m, 4H).

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 429.2; $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 429.3.

实施例 86

6-(3-碘苯基)-6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



将 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 2.7g, 8.8mmol)的盐酸(2M, 20ml)溶液在冰浴中冷却, 滴加亚硝酸钠(1.3g, 19mmol)的水(20ml)溶液进行处理. 反应混合物搅拌 30 分钟, 然后缓慢加入碘化钾(3.1g, 19mmol)的水(20ml)溶液. 在 3h 内使反应混合物温热至室温, 然后在 90℃下加热 5 分钟, 然后冷却, 缓慢倒在饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)上. 反应混合物然后用乙酸乙酯萃取(4×75ml), 深色有机萃取液用含水硫代硫酸钠

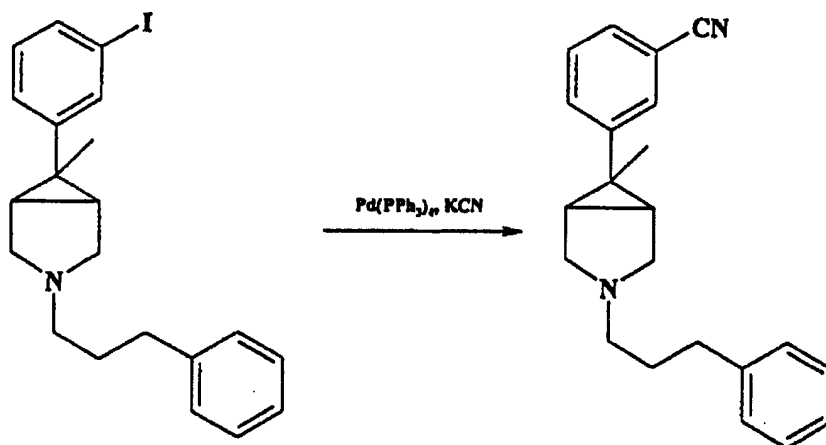
(10%w/w, 100ml)洗涤。合并后的有机萃取液干燥(MgSO_4), 然后在真空中浓缩, 得到黑色的油(1.2g)。粗残余物经过硅胶(100g)色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(70:30, 然后 30:70)洗脱, 得到黑色的油(160mg, 12%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.55 (s, 3H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.05-7.20 (m, 6H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (s, 1H)。

MS (APCI): M/Z (MH^+) 418.0: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}^{129}\text{IN} + \text{H}$ 为 418.1。

实施例 87

3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苄腈



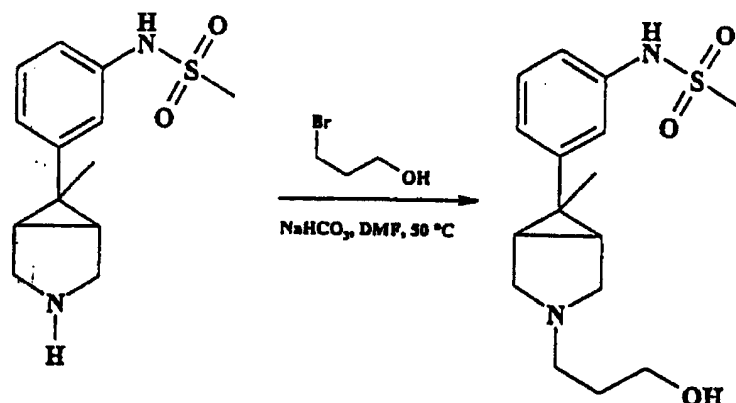
在氮气下, 向脱气的 6-(3-碘苄基)-6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(实施例 86, 490mg, 1.18mmol)的甲苯(20ml)溶液中加入四(三苯膦)钯(0) (0.68g, 0.60mmol)和微细粉碎的氰化钾(320mg, 5.0mmol)与中性活化氧化铝(640mg)的混合物。反应混合物加热至 80℃ 并保持 3h, 然后回流 30 分钟, 然后冷却至室温, 在真空中浓缩。使混合物吸附在硅胶(7g)上, 然后经过硅胶(100g)色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(95:5, 然后 50:50)洗脱, 得到红色固体(165mg, 44%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.60 (s, 3H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 7.10-7.60 (m, 9H)。

MS (APCI): M/Z (MH^+) 317.0: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2 + \text{H}$ 为 317.2

实施例 88

N-[3-[3-(3-羟基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



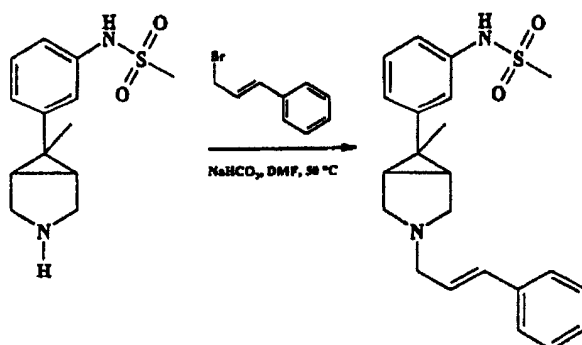
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 200mg, 0.89mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(8ml)溶液中加入碳酸氢钠(3g, 36mmol)和 3-溴-1-丙醇(0.08ml, 0.89mmol), 反应混合物在 50℃下加热 20h. 冷却后, 加入二乙醚(15ml)和水(15ml), 反应混合物剧烈搅拌 5min. 发生相分离, 水层进一步用二乙醚萃取(2×15ml). 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余的油经过装有硅胶(10g)的 Sep-Pak™ 柱快速柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨溶液(200:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为一种油(42mg, 15%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.4 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 5H), 3.8 (m, 2H), 7.8-7.1 (m, 3H), 7.3 (m, 1H)

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 325.1; $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 325.2.

实施例 89

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-苯基-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



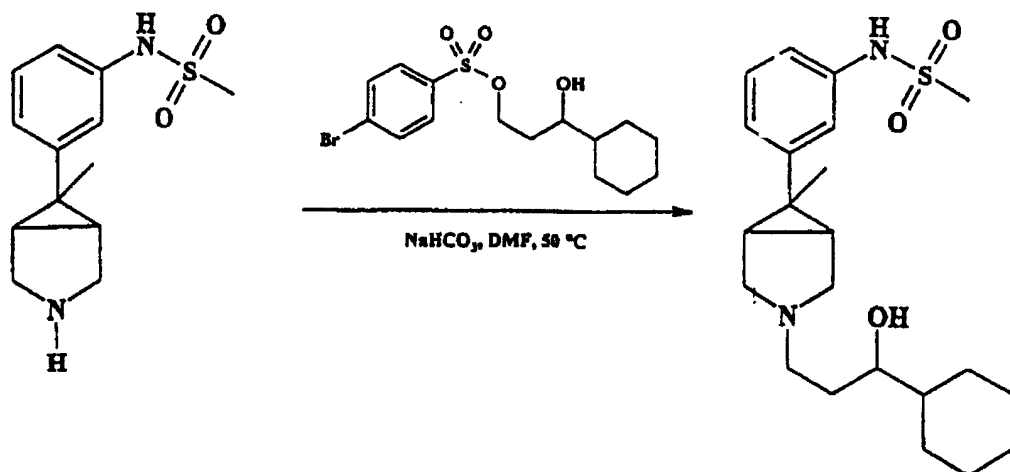
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 200mg, 0.89mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(8ml)溶液中加入碳酸氢钠(3g, 36mmol)和 1-[(E)-3-溴-1-丙烯基]苯(0.13ml, 0.89mmol), 反应混合物在 50℃下加热 20h. 冷却后, 加入二乙醚(15ml)和水(15ml), 反应混合物剧烈搅拌 5min. 发生相分离, 水层进一步用二乙醚萃取(2×15ml). 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余的油经过装有硅胶(10g)的 Sep-Pak™ 柱快速柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨溶液(200:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为一种油(40mg, 12%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.6 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 9H), 3.3 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.0-7.1 (m, 7H)

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 383.3; $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 383.2.

实施例 90

N-{3-[3-(3-环己基-3-羟基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



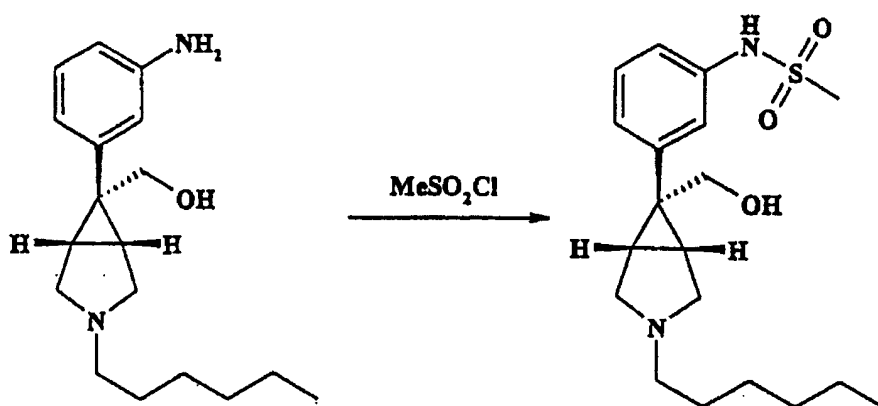
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 200mg, 0.66mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(8ml)溶液中加入碳酸氢钠(3g, 36mmol)和 4-溴苯磺酸(S)-3-环己基-3-羟基丙基酯(J. A. Werner 等《有机化学杂志》1996, 61, 587)(0.08ml, 0.89mmol), 反应混合物在 50℃下加热 20h. 冷却后, 加入二乙醚(15ml)和水(15ml), 反应混合物剧烈搅拌 5min. 发生相分离, 水层进一步用二乙醚萃取(2×15ml). 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余的油经过装有硅胶(10g)的 Sep-Pak™ 柱快速柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨溶液(200:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为一种油(90mg, 25%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.9-1.1 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 6H), 1.5 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 6H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.65-2.95 (m, 4H), 3.0 (s, 2H), 3.0-3.2 (dd, 2H), 3.5 (q, 1H), 3.7 (q, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.3 (m, 1H)

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 407.0 $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 407.2.

实施例 91

外-N-{3-[3-己基-6-(羟基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



在 0℃ 氮气下, 向 [6-(3-氨基苯基)-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲醇(制备例 94, 15mg, 0.052mmol)的无水吡啶(0.2ml)溶液中加入新经过五氧化磷蒸馏的甲磺酰氯(4.3μl, 6.3mg, 55μmol). 反应物搅拌 2h, 逐渐温热至室温. 将混合物倒入含水氢

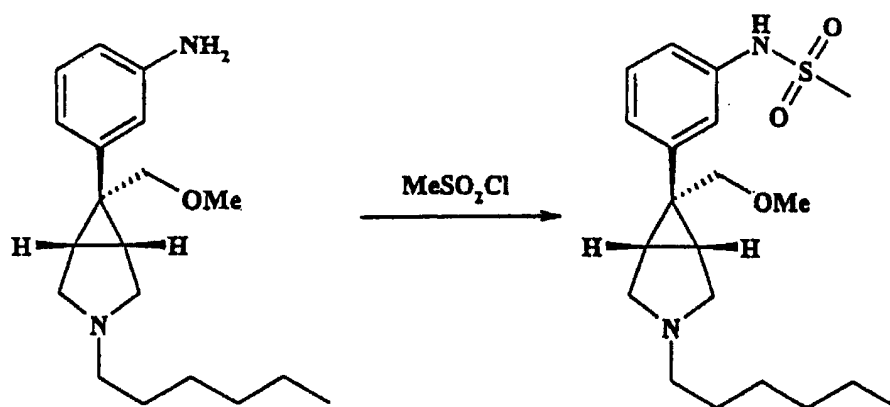
氧化钠(1N, 5ml)中, 用水(20ml)稀释。含水相用乙酸乙酯萃取(2×25ml), 合并后的有机层用盐水(25ml)洗涤。合并后的有机萃取液干燥(MgSO_4), 然后在真空中浓缩。粗产物经过 Merck 230-400 目硅胶(5g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:2M 氨的乙醇溶液(98:2)洗脱, 得到所需化合物, 为淡黄色油(5mg, 26%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.20 - 1.35 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.85 (br s, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.65 (br d, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.40 (d, 2H), 4.10 (s, 2H), 7.00 - 7.20 (m, 4H)。

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 366.9; $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 367.2

实施例 92

外-N-{3-[3-己基-6-(甲氧基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



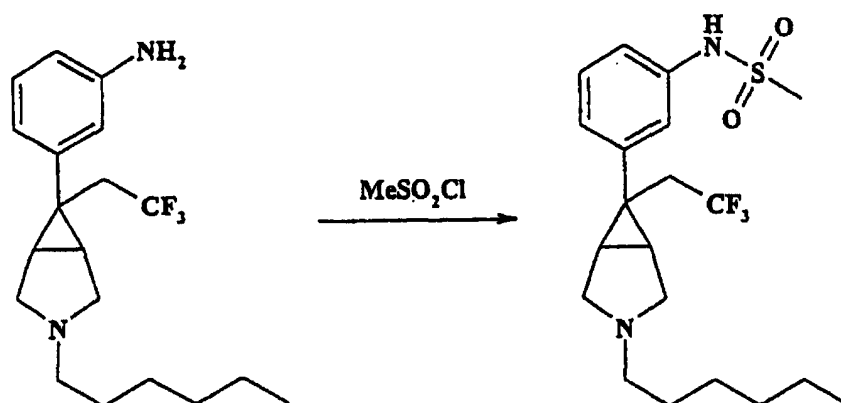
在 0℃ 氨气下, 向 3-[3-己基-6-(甲氧基甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 98, 11mg, 0.036mmol)的无水吡啶(0.3ml)溶液中加入新从五氧化磷蒸馏的甲磺酰氯(3.4μl, 5mg, 43μmol)。反应物搅拌 3h, 加入水(5ml)和饱和碳酸钠溶液(25ml)以终止反应。水层用乙酸乙酯萃取(2×25ml), 有机萃取液用盐水(25ml)洗涤。有机层干燥(MgSO_4), 然后在真空中浓缩。粗产物经过 Merck 230-400 目硅胶(5g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:2M 氨的乙醇溶液(99:1)洗脱, 得到所需化合物, 为淡黄色油(11mg, 79%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.15 - 1.45 (m, 8H), 1.80 (br s, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.70 (br d, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 2H), 7.25 (m, 1H).

MS (热喷射): M/Z (M⁺) 380.6; C₂₀H₃₂N₂O₃S 为 380.6

实施例 93

N-[3-[3-己基-6-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



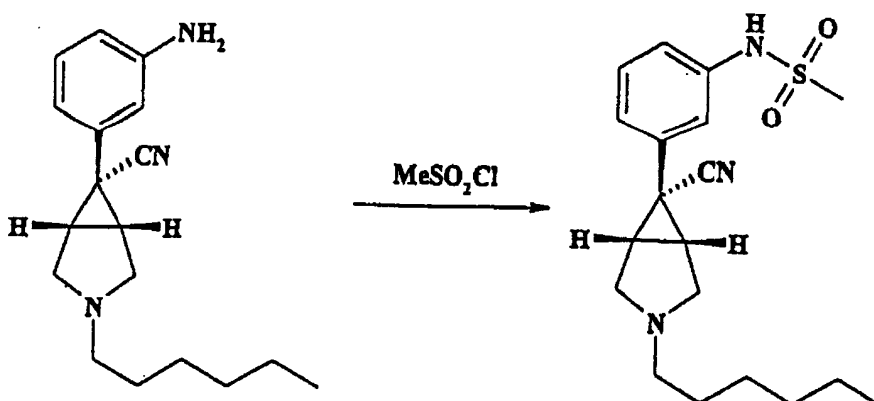
在干燥的、氮气冲洗过的烧瓶内, 将 3-[3-己基-6-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 101, 143mg, 0.42mmol)溶于无水二氯甲烷(3ml), 在冰/甲醇浴中冷却至-12℃. 滴加吡啶(54μl, 0.67mmol), 然后滴加甲磺酰氯(39μl, 0.50mmol). 混合物缓慢温热至室温, 此时颜色从黄色变为浅琥珀色. 3h后, 混合物用水(20ml)处理, 用二氯甲烷萃取(3×20ml). 合并后的有机萃取液用盐水(20ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中除去溶剂. 粗产物经过硅胶(5g)色谱纯化, 用己烷:乙醚(2:1)洗脱, 得到产物, 为琥珀色胶状物(71mg, 40%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.85-0.95 (m, 3H), 1.20-1.35 (m, 6H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.15 (q, 2H), 2.25 (d, 2H), 7.05, (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).

MS (热喷射): (MH⁺) 419.4, C₂₀H₂₉F₃N₂O₂S + H 为 419.5.

实施例 94

外-N-[3-(6-氟基-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



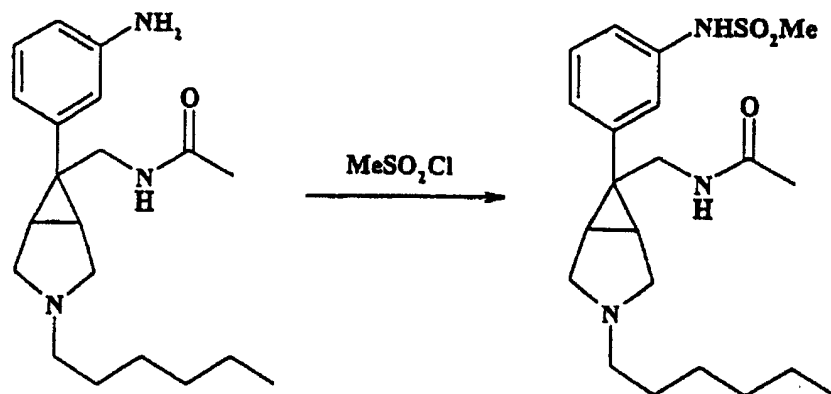
在 0℃ 氮气下, 向 6-(3-氨基苯基)-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-甲腈(制备例 105, 1.7mg, 6.0 μ mol) 的无水吡啶(0.2ml) 溶液中加入新经过五氧化磷蒸馏的甲磺酰氯(0.5 μ l, 0.8mg, 6.6 μ mol)。反应物搅拌 2h, 逐渐温热至室温。将混合物倒入饱和碳酸钠溶液(5ml)中, 用水(20ml)稀释。含水相用乙酸乙酯萃取(2 $\times$ 25ml), 有机萃取液用盐水(25ml)洗涤。合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 然后在真空中浓缩。粗产物经过 Merck 230-400 目硅胶(5g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷:2M 氨的乙醇溶液(50:49:1)洗脱, 得到所需化合物, 为淡黄色油(2mg, 92%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据 δ): 0.90 (m, 3H), 1.20 - 1.35 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 7.10 - 7.30 (m, 4H).

MS (电喷雾): M/Z (MH⁺) 362.1; C₁₉H₂₇N₃O₂S + H 为 362.2

实施例 95

N-[(3-己基-6-{3-[(甲磺酰)氨基]苯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)甲基]乙酰胺



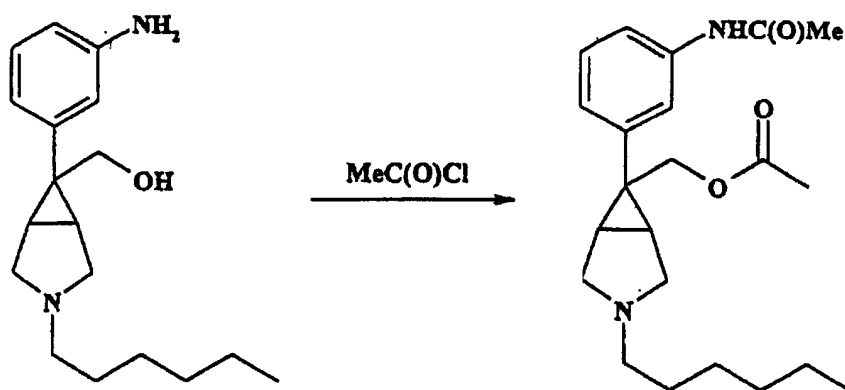
将 N-[[6-(3-氨基苯基)-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲基]乙酰胺(制备例 108, 67mg, 0.203mmol)的无水吡啶(0.5ml)溶液在氮气下搅拌, 在冰浴中冷却。滴加甲磺酰氯(0.02ml, 0.258mmol), 在搅拌 16h 内, 使反应混合物温热至室温。混合物然后用二氯甲烷(5ml)稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液(5ml)洗涤。含水相用二氯甲烷洗涤(2×5ml), 合并后的有机相干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到橙色残余物(80mg)。进行硅胶(4g)柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(200:8:1, 然后 150:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为奶油状泡沫(65mg, 78%)。

NMR (CDCl_3): 0.90 (m, 3H), 1.20-1.35 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 408.4; $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 408.2.

实施例 96

乙酸{6-[3-(乙酰氨基)苯基]-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}甲基酯



将在氮气下搅拌并冷却至 0℃ 的 [6-(3-氨基苯基)-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲醇(制备例 94, 0.03g, 0.09mmol)的四氢呋喃(2ml)溶液用三乙胺(0.03ml, 0.19mmol)和乙酰氯(0.01ml, 0.17mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 3h, 加入饱和含水碳酸氢钠(50ml), 产物用乙酸乙酯萃取(25ml×3)。合并后的有机萃取液

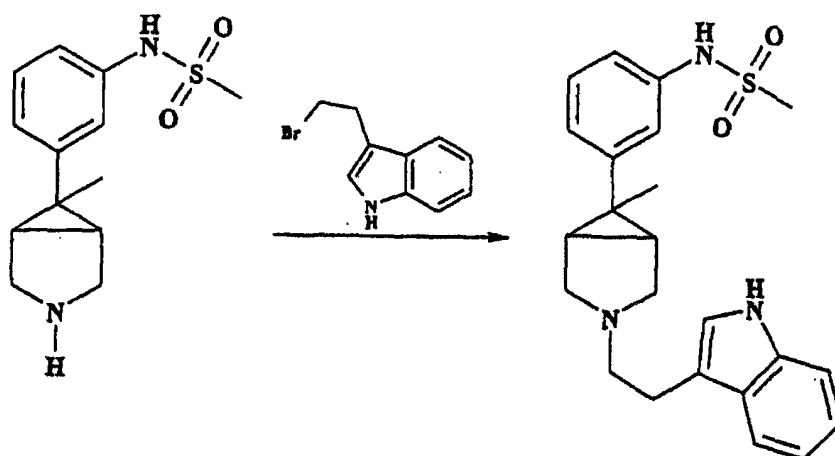
干燥(Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩。粗残余物经过装有硅胶(5g)的 Sep-Pak™ 柱纯化, 得到产物, 为透明的玻璃状物(11mg, 34%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.20-1.35 (m, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.45 (s, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 373.3; $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$ 为 373.2。

实施例 97

N-(3-{3-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



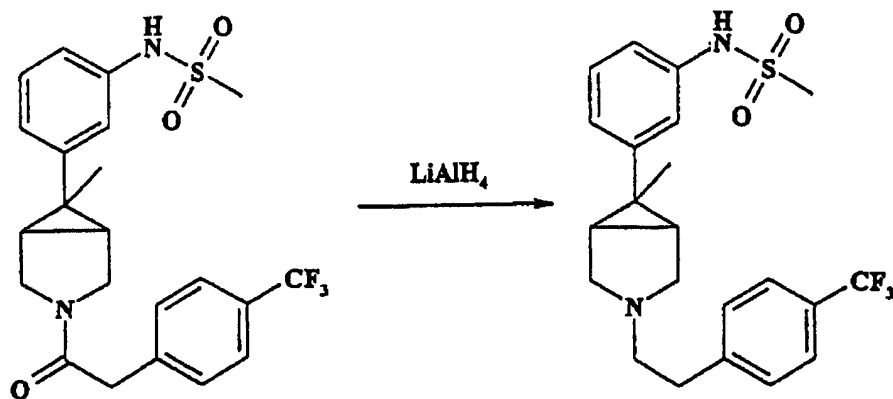
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 50mg, 0.165mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(35mg, 0.413mmol)和 3-(2-溴乙基)吲哚(37mg, 0.165mmol)。反应混合物在 55℃ 下加热 48h, 冷却至室温, 在真空中浓缩。加入水(10ml), 产物用乙酸乙酯萃取(3×10ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到棕色的油。粗产物经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(100:0, 然后 0:100)洗脱。得到玻璃状物的标题化合物(22mg, 33%)。

NMR (CD_3OD , 盐酸盐的选定数据): 1.5 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.8 - 3.15 (m, 11H), 7.0 - 7.3 (m, 7H), 7.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (br, 1H)。

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 410.2; $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 410.2。

实施例 98

N-[3-(6-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



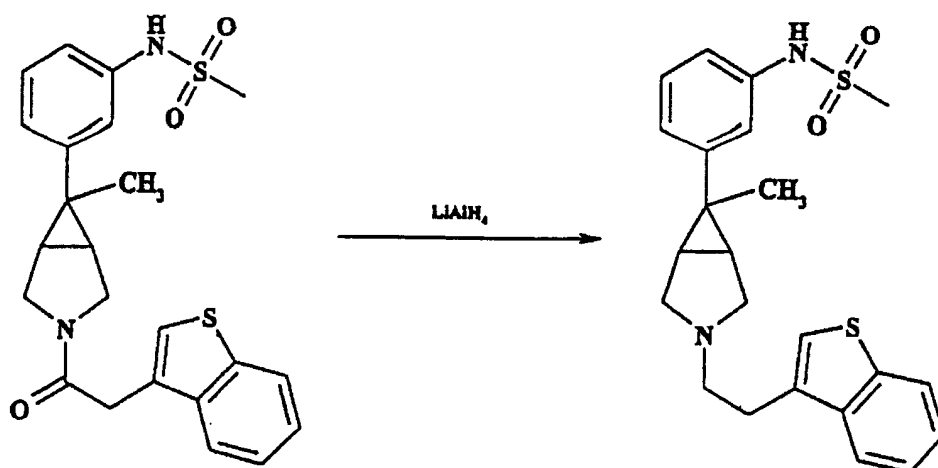
将 N-[3-(6-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺 (制备例 114, 65mg, 0.144mmol) 的无水四氢呋喃 (1.0ml) 溶液在氮气下搅拌, 冷却至 0℃。向该溶液中滴加氢化铝锂 (1.0M 四氢呋喃溶液, 0.28ml, 0.28mmol), 然后在室温下搅拌 18h。将快速搅拌着的反应混合物用水 (0.28ml)、碳酸氢钠 (200mg) 和乙酸乙酯 (15ml) 处理。30min 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩, 得到无色的油。残余物经过装有硅胶 (10g) 的 Sep-Pak™ 柱色谱部分纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨 (300:8:1) 洗脱, 得到灰白色固体。进一步经过制备型 HPLC 纯化 (条件 8), 得到标题化合物, 为灰白色固体 (22mg, 35%, m. p. 159-161℃)。

NMR (CD₃OD, 游离碱的选定数据): 1.40 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 7.10 (br. s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.75 (d, 2H)。

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 439.3; C₂₂H₂₃F₃N₂O₂S + H 为 439.2。

实施例 99

N-[3-[3-(2,3-二氢-1H-茚-2-基甲基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



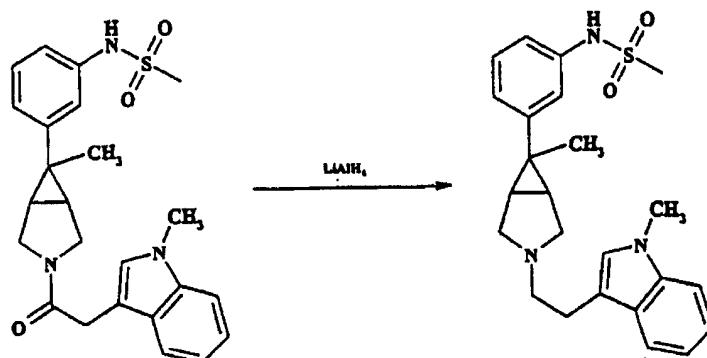
在 0℃ 氮气下，向 N-(3-{3-[2-(1-苯并噻吩-3-基)]-6-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 116, 87mg, 0.2mmol)的无水四氢呋喃(2ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.40ml, 0.40mmol)，混合物在室温下搅拌 3h。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.40ml)、碳酸氢钠(400mg)和乙酸乙酯(15ml)处理。30min 后，反应混合物过滤，在真空中浓缩，得到无色的油。经过制备型 HPLC 纯化(条件 8)，得到浅棕色油，使其在二氯甲烷(10ml)与碳酸钾水溶液(4%w:v, 5ml)之间分配。分层，有机层用水(3ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，在真空中浓缩，得到标题化合物，为无色的油(45mg, 53%)。

NMR (CDCl_3 , 选定数据): 1.50 (s, 3H), 1.85 (br., 2H), 2.90-3.20 (m, 11H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (d, 1H)。

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 427.3; $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}$ 为 427.2。

实施例 101

N-(3-{6-甲基-3-[2-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)乙基]-3-氧杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



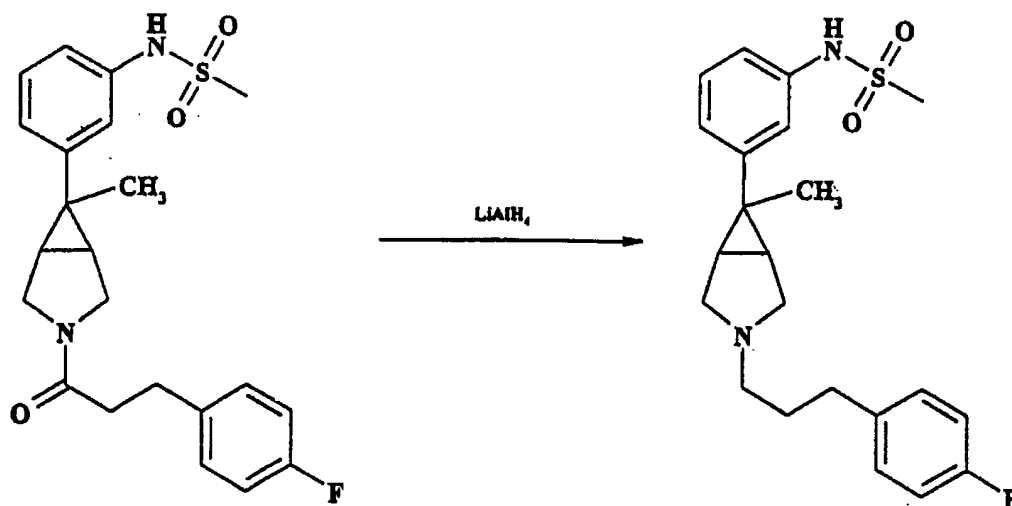
在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 117, 55mg, 0.126mmol) 的无水四氢呋喃(1ml) 溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.26ml, 0.26mmol), 混合物在室温下搅拌 3h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.26ml)、碳酸氢钠(250mg)和乙酸乙酯(10ml)处理. 30min 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩, 得到无色的油. 经过制备型 HPLC 纯化(条件 8), 得到淡黄色油, 使其在二氯甲烷(10ml)与碳酸钾水溶液(4%w:v, 5ml)之间分配. 分层, 有机层用水(3ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为无色的油(28mg, 52%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.50 (br. s, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.80-3.20 (m, 11H), 3.75 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.00-7.18 (m, 4H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.66 (d, 1H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 424.1; $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 424.2.

实施例 102

N-(3-{3-[3-(4-氟苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{3-[3-(4-氟苯基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 118, 86mg, 0.21mmol) 的无水四氢呋喃(2ml) 溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.42ml, 0.42mmol), 混合物在室温下搅拌 3h. 将快速搅

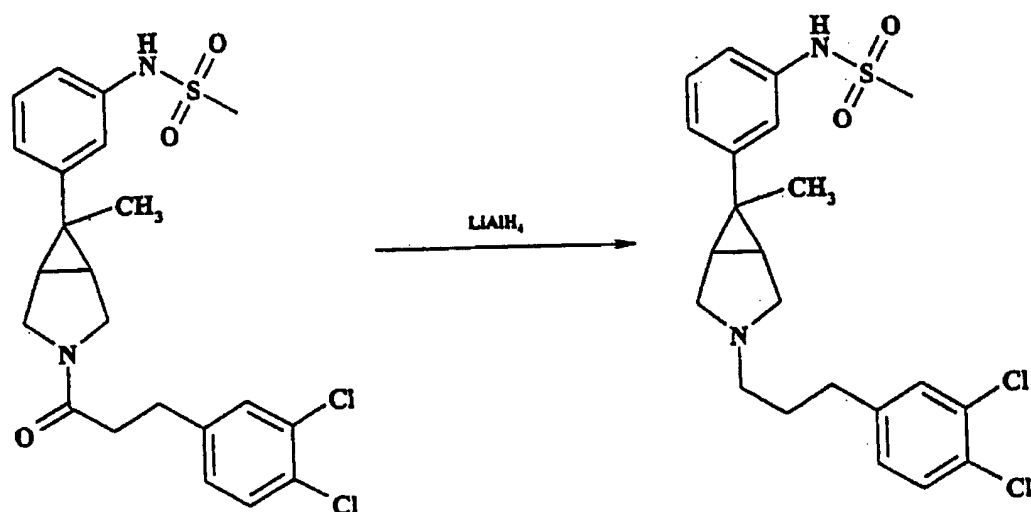
拌着的反应混合物连续用水(0.42ml)、碳酸氢钠(400mg)和乙酸乙酯(10ml)处理。30min后,反应混合物过滤,在真空中浓缩,得到无色的油。该油经过制备型 HPLC 纯化(条件 8),得到淡黄色油,使其在二氯甲烷(10ml)与碳酸钾水溶液(4%w:v, 5ml)之间分配。分层,有机层用水(3ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,在真空中浓缩,得到标题化合物,为无色的油(52mg, 62%)。将游离的碱(45mg, 0.112mmol)溶于无水二乙醚(5ml)和二氯甲烷(1ml),溶液用氯化氢(1.0M 二乙醚溶液, 0.123ml)处理。将不均匀悬浮液在真空中浓缩,得到标题化合物的盐酸盐,为白色固体(46mg, 94%)。

NMR (CD_3OD , 盐酸盐的选定数据): 1.45 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 6H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.20-7.35 (m, 4H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 403.3; $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 403.2.

实施例 103

N-(3-{3-[3-(3,4-二氯苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



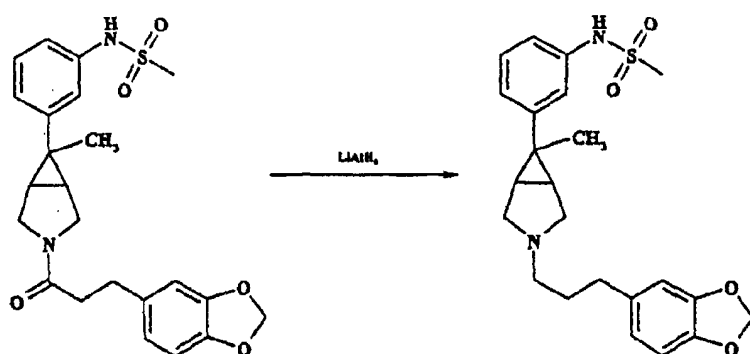
在 0℃ 氮气下,向 N-(3-{3-[3-(3,4-二氯苯基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 119, 30mg, 0.06mmol)的无水四氢呋喃(1ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.12ml, 0.12mmol),混合物在室温下搅拌 3h。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.12ml)、碳酸氢钠(200mg)和乙酸乙

酯(10ml)处理。30min后,反应混合物过滤,在真空中浓缩,得到无色的油。经过制备型 HPLC 纯化(条件 8),得到标题化合物,为淡黄色油(5.2mg, 19%)。

MS(热喷射): $M/Z(MH^+)$ 453.1; $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_2S + H$ 为 453.1。

实施例 104

N-(3-{3-[3-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



在 0℃ 氮气下,向 N-(3-{3-[3-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 120, 96mg, 0.22mmol)的无水四氢呋喃(2ml)溶液中滴加氯化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.44ml, 0.44mmol),混合物在室温下搅拌 3h。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.44ml)、碳酸氢钠(400mg)和乙酸乙酯(10ml)处理。30min后,反应混合物过滤,在真空中浓缩,得到无色的油。该油经过制备型 HPLC 纯化(条件 8),得到淡黄色油,使其在二氯甲烷(10ml)与碳酸钾水溶液(4%w:v, 5ml)之间分配。分层,有机层用水(3ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,在真空中浓缩,得到标题化合物,为无色的油(32mg, 34%)。将游离的碱(23mg, 0.054mmol)溶于无水二乙醚(5ml)和二氯甲烷(1ml),溶液用氯化氢(1.0M 二乙醚溶液, 0.06ml)处理。将不均匀悬浮液在真空中浓缩,得到标题化合物的盐酸盐,为白色固体(20mg, 80%)。

NMR(CD_3OD , 盐酸盐的选定数据): 1.45 (s, 3H), 1.95 (br., 2H), 2.35

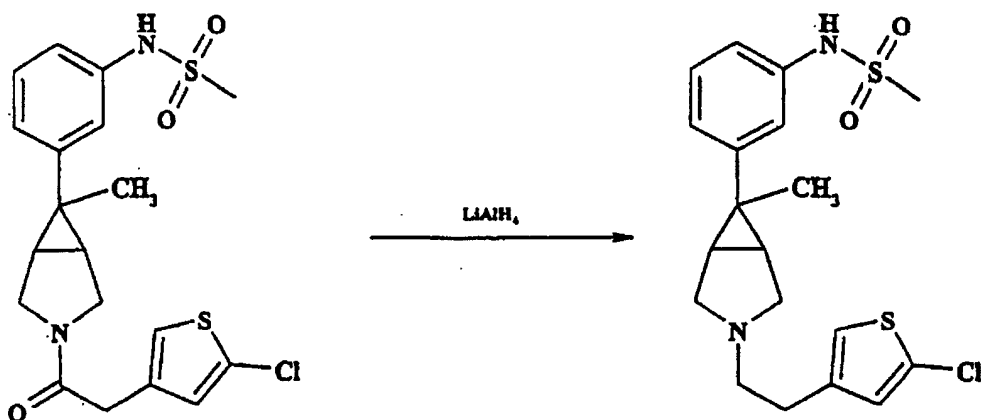
(m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 6H), 5.90 (m, 2H), 6.65-6.80 (m, 3H),

7.05-7.35 (m, 4H)。

MS(热喷射): $M/Z(MH^+)$ 429.0; $C_{23}H_{24}N_2O_2S + H$ 为 429.2。

实施例 105

N-(3-{3-[2-(5-氯-3-噻吩基)乙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



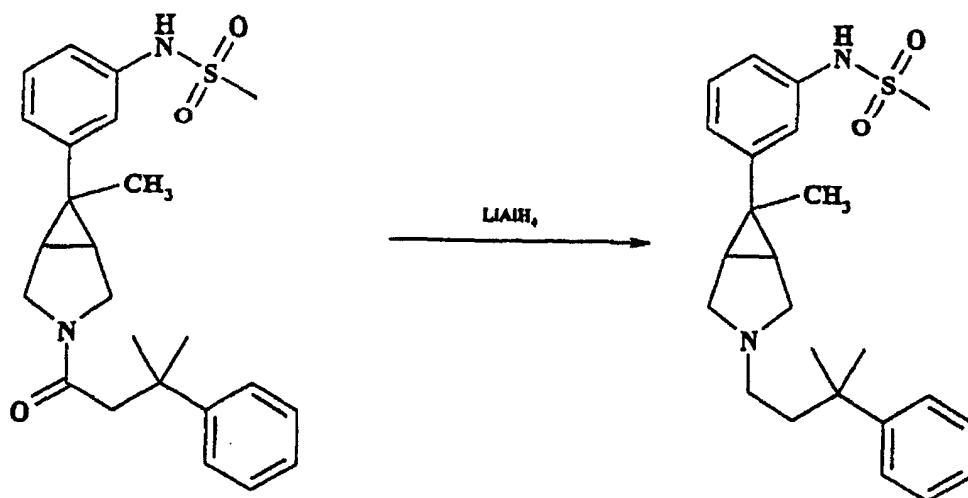
在 0℃ 氮气下，向 N-(3-{3-[2-(5-氯-3-噻吩基)乙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 121, 45mg, 0.11mmol)的无水四氢呋喃(1ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.22ml, 0.22mmol)，混合物在室温下搅拌 3h。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.22ml)、碳酸氢钠(200mg)和乙酸乙酯(10ml)处理。30min 后，反应混合物过滤，在真空中浓缩，得到淡黄色油。经过制备型 HPLC 纯化(条件 8)，得到非常淡的黄色油，使其在二氯甲烷(10ml)与碳酸钾水溶液(4%w:v, 5ml)之间分配。分层，有机层用水(3ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，在真空中浓缩，得到标题化合物，为无色的油(14mg, 33%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据) : 1.25 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.75-3.10 (m, 11H), 6.60 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.25 (m, 1H).

MS (电喷射) : M/Z (MH^+) 411.1; $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}^+$ 为 411.1.

实施例 106

N-{3-[6-甲基-3-(3-甲基-3-苯基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



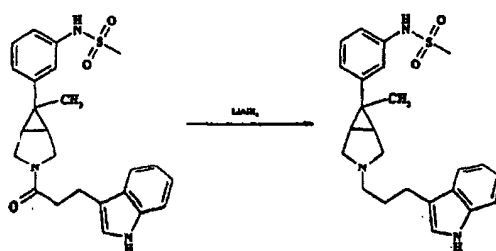
在 0°C 氮气下, 向 N-{3-[6-甲基-3-(3-甲基-3-苯基丁酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺(制备例 122, 59mg, 0.138mmol) 的无水四氢呋喃(1ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.28ml, 0.28mmol), 混合物在室温下搅拌 3h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.28ml)、碳酸氢钠(200mg)和乙酸乙酯(10ml)处理. 30min 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩, 得到淡黄色油. 经过制备型 HPLC 纯化(条件 8), 得到浅棕色油, 使其在二氯甲烷(15ml)与碳酸钾水溶液(7%w:v, 5ml)之间分配. 分层, 有机层用水(5ml)洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为无色的油(38mg, 66%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.30 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.15-7.40 (m, 6H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 413.2; $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 413.2.

实施例 107

N-(3-{3-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



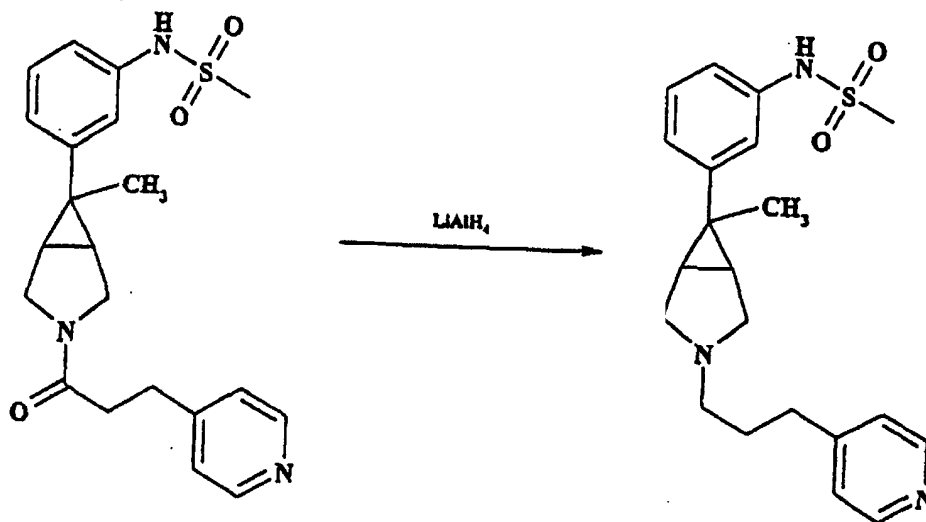
在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{3-[3-(1H-吡啶-3-基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 123, 135mg, 0.34mmol) 的无水四氢呋喃(2.5ml) 溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.68ml, 0.68mmol), 混合物在室温下搅拌 20h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.68ml)、碳酸氢钠(400mg)和乙酸乙酯(15ml)处理. 30min 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩, 得到玻璃状油. 经过制备型 HPLC 纯化(条件 8), 得到浅棕色油, 使其在二氯甲烷(15ml)与碳酸钾水溶液(7%w:v, 5ml)之间分配. 分层, 有机层用水(5ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为无色的油(69mg, 50%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 1.57 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.75-3.10 (m, 9H), 7.00-7.30 (m, 7H), 7.35 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.95 (br., 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 424.2; C₂₄H₂₉N₃O₂S + H 为 424.2.

实施例 108

N-(3-{6-甲基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



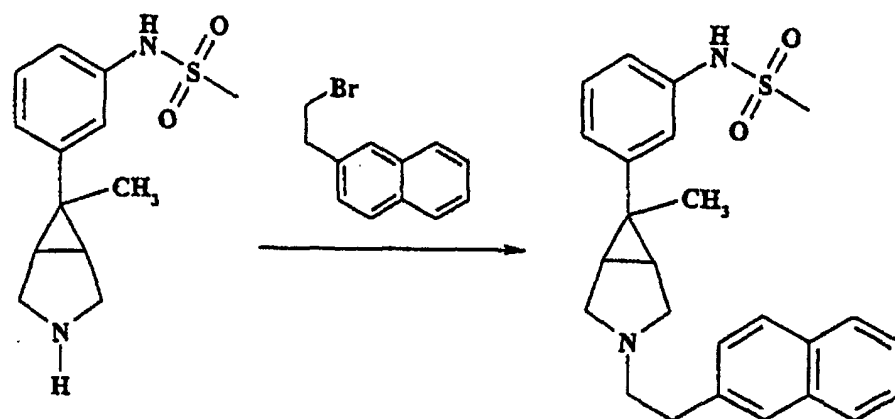
在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[3-(4-吡啶基)丙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 124, 100mg, 0.25mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.50ml, 0.50mmol), 混合物在 10℃ 下搅拌 2h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.40ml)、碳酸氢钠(400mg)和乙酸乙酯(20ml)处理. 18h 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩, 得到无色的油(70mg). 将游离的碱溶于无水二乙醚(5ml)和二氯甲烷(1ml), 溶液用氯化氢(1.0M 二乙醚溶液, 0.18ml)处理. 从所得沉淀中倾析出过量二乙醚, 其余悬浮液在真空中浓缩, 得到标题化合物的盐酸盐, 为白色固体(64mg, 83%).

NMR (CD₃OD, 盐酸盐的选定数据): 1.45 (br., 3H), 2.10 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.22-3.40 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 8.55 (d, 2H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 386.2; C₂₁H₂₂N₃O₂S + H 为 386.2.

实施例 109

N-(3-{6-甲基-3-[2-(2-萘基)乙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 122mg, 0.404mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(4ml)溶液中加入 2-(2-溴乙基)萘(A. K. Mitra, R. C. Bannerjee, R. Bhattacharya, J. Ind. Chem. Soc., 1971, 48, 391; 95mg, 0.404mmol)和碳酸氢钠(102mg, 1.212mmol). 反应混合物在 80℃

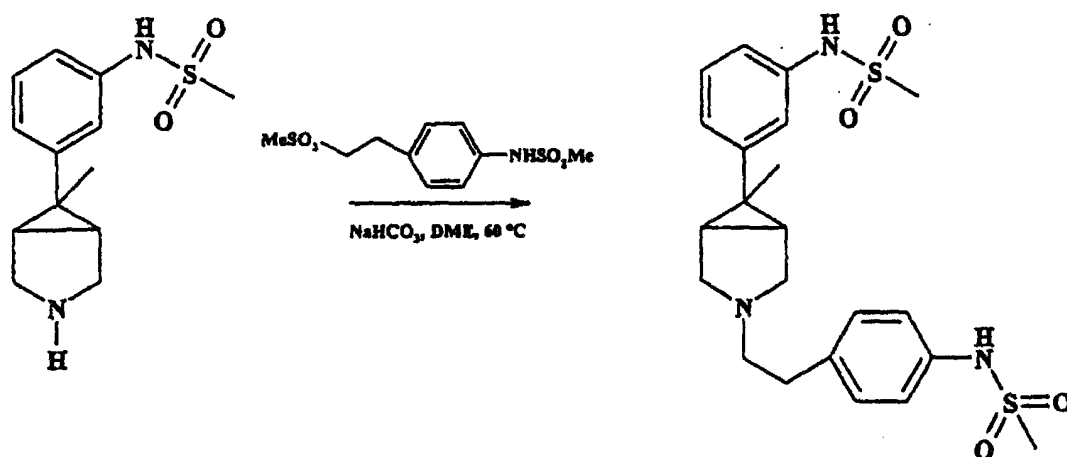
下加热 6h, 然后冷却至室温。使混合物在水 (5ml) 与二氯甲烷 (5ml) 之间分配, 水层用二氯甲烷萃取 (2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到棕色的油 (130mg)。残余物经过装有硅胶 (8g) 的 Biotage Flash 12TM 柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 乙醇: 0.88 氨 (400:8:1) 洗脱, 得到标题化合物, 为淡黄色油。将游离的碱溶于无水二乙醚 (2ml) 和二氯甲烷 (0.5ml), 溶液用氯化氢 (1.0M 二乙醚溶液, 0.15ml) 处理。所得悬浮液在真空中浓缩, 得到标题化合物的盐酸盐, 为淡黄色固体 (52mg, 28%)。

NMR (CD_3OD , 盐酸盐): 1.28 (m, 2H), 1.50 (br., 3H), 2.38 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 3H), 3.55-3.65 (m, 3H), 4.10 (br., 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.80-7.92 (m, 4H)。

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 421.2; $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 421.2。

实施例 110

N-[3-(6-甲基-3-{4-[(甲磺酰)氨基]苯乙基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐 (制备例 53, 100mg, 0.33mmol) 的乙二醇二甲醚 (10ml) 溶液中加入碳酸氢钠 (1.5g, 18mmol) 和甲磺酸 4-[(甲磺酰)氨基]苯乙基酯 (P. E. Cross, J. E. Arrowsmith, G. N. Thomas, R. P. Dickinson, DD 281599 A5; 97mg, 0.33mmol)。反应混合物在 60 °C 下加热 20h。冷却后, 加入二乙醚 (15ml) 和水 (15ml), 反应混合

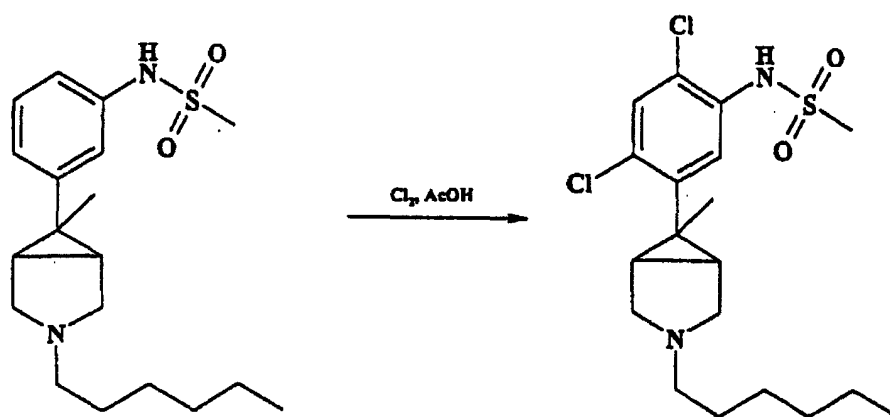
物剧烈搅拌 5min. 发生相分离, 水层进一步用二乙醚萃取 (2×10ml). 合并后的有机萃取液干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余的油经过装有硅胶 (10g) 的 Sep-Pak™ 柱快速柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨溶液 (200:8:1) 洗脱, 得到标题化合物, 为一种油. 该油进一步经过制备型 HPLC 纯化 (条件 9), 得到标题化合物, 为无色玻璃状物 (11mg, 7%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.8-1.0(m, 2H), 1.2 (s, 3H), 1.5 (s, 6H), 1.9 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (d, 6H), 3.1 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 8H)

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 464.0, $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$ 为 464.1.

实施例 111

N-[2,4-二氯-5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



在 0℃下, 在 30min 内向 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺 (实施例 6, 132mg, 0.39mmol) 的二氯甲烷 (12ml) 溶液中滴加氯 (0.132M 乙酸溶液, 2.94ml, 0.39mmol). 混合物搅拌 3h, 缓慢温热至室温. 向反应混合物中小心地加入饱和碳酸钾水溶液, 碱化至 pH 8, 所得混合物在室温下搅拌 15 小时. 分层, 水层用二氯甲烷萃取 (2×15ml). 合并后的有机萃取液干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余的油经过装有硅胶 (10g) 的 Sep-Pak™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨 (100:2:1, 然后 400:4:1) 洗脱, 得到两种产物的混合物. 这两种产物经过制备型 HPLC 分离 (条件 10), 首先得到标题化合物, 为无色玻璃状物 (12mg,

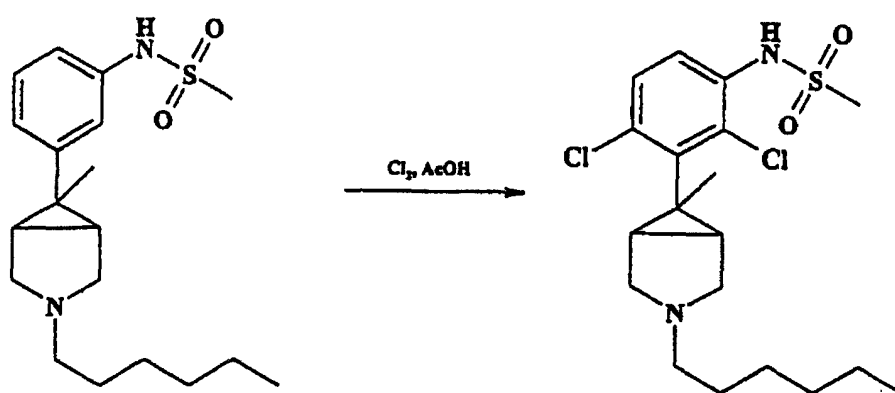
7%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 7H), 1.40-1.50 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 419.0; $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 419.1.

实施例 111

N-[2,4-二氯-3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



在 0°C 下, 在 30min 内向 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺 (实施例 6, 132mg, 0.39mmol) 的二氯甲烷 (12ml) 溶液中滴加氯 (0.132M 乙酸溶液, 2.94ml, 0.39mmol)。混合物搅拌 3h, 缓慢温热至室温。向反应混合物中小心地加入饱和碳酸钾水溶液, 碱化至 pH 8, 所得混合物在室温下搅拌 15 小时。分层, 水层用二氯甲烷萃取 ($2 \times 15\text{ml}$)。合并后的有机萃取液干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩。残余的油经过装有硅胶 (10g) 的 Sep-PakTM 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨 (100:2:1 再 400:4:1) 洗脱, 得到两种产物的混合物。这两种产物经过制备型 HPLC 分离 (条件 10), 首先得到 N-[2,4-二氯-5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺, 为无色玻璃状物 (实施例 111, 12mg, 7%)。进一步用制备型 HPLC 洗脱 (条件 10), 得到标题化合物, 为无色玻璃状物 (11mg, 7%)。

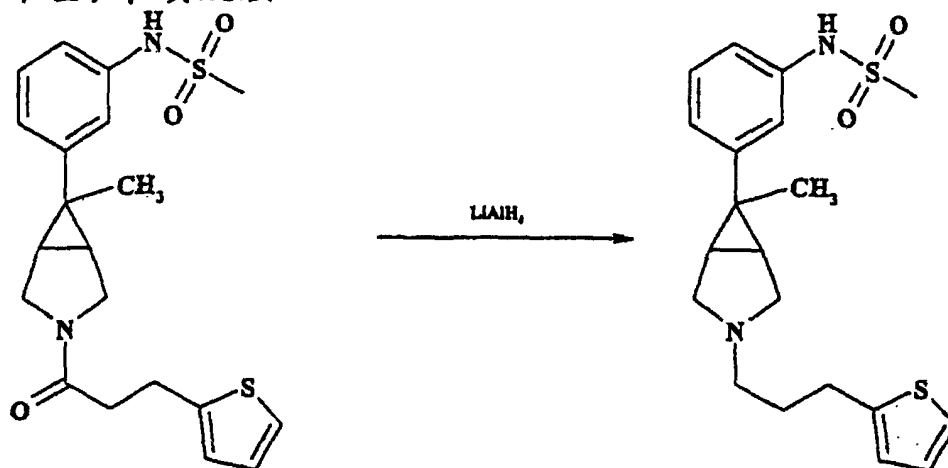
NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 7H), 1.40-1.50 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 3.10 (m,

2H), 7.25 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 419.0; $C_{19}H_{23}Cl_2N_2O_7S + H$ 为 419.1.

实施例 113

N-(3-{6-甲基-3-[3-(2-噻吩基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



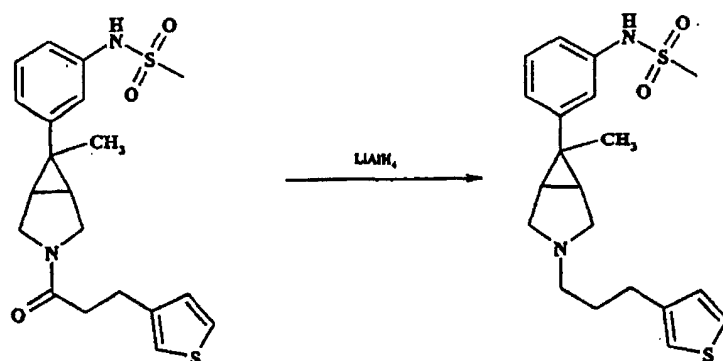
在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[3-(2-噻吩基)丙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺 (制备例 125, 200mg, 0.49mmol) 的无水四氢呋喃 (7.5ml) 溶液中滴加氢化铝锂 (1.0M 四氢呋喃溶液, 0.99ml, 0.99mmol), 混合物在室温下搅拌 2h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水 (1.0ml)、碳酸氢钠 (1.0g) 和乙酸乙酯 (25ml) 处理. 15min 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩, 得到浅黄色油. 经过装有硅胶 (8g) 的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯 (100:0 至 0:100) 洗脱, 得到标题化合物, 为无色的油 (135mg, 70%).

NMR ($CDCl_3$, 游离碱的选定数据): 1.55 (s, 3H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.85-3.10 (m, 9H), 6.80 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.20-7.30 (m, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 391.1; $C_{20}H_{26}N_2O_7S_2 + H$ 为 391.1.

实施例 114

N-(3-{6-甲基-3-[3-(3-噻吩基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



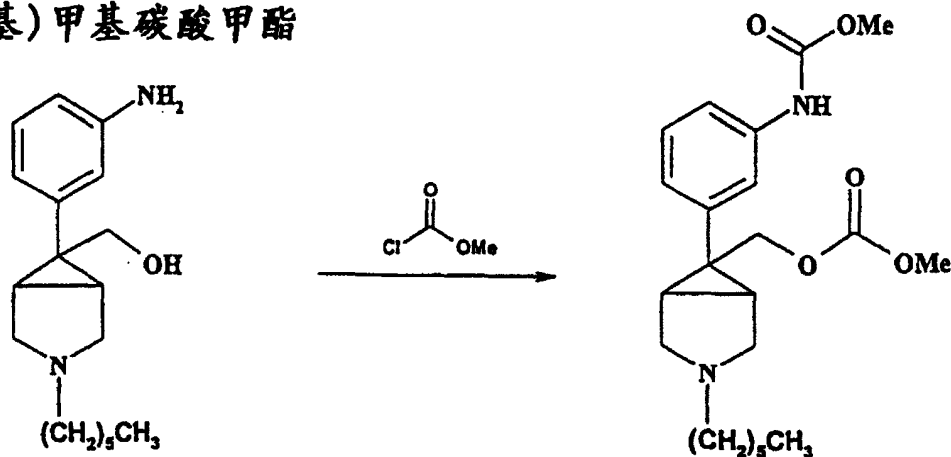
在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[3-(3-噻吩基)丙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 126, 200mg, 0.49mmol)的无水四氢呋喃(7.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.99ml, 0.99mmol), 混合物在室温下搅拌 2h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(1.0ml)、碳酸氢钠(1.0g)和乙酸乙酯(25ml)处理. 15min 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩, 得到浅黄色油. 经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(100:0 至 0:100)洗脱, 得到标题化合物, 为无色的油(108mg, 56%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 1.55 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 7H), 6.95 (d, 2H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 2H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 391.1; C₂₆H₂₆N₂O₂S₂ + H 为 391.1.

实施例 115

(3-己基-6-{3-[(甲氧羰基)氨基]苯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)甲基碳酸甲酯

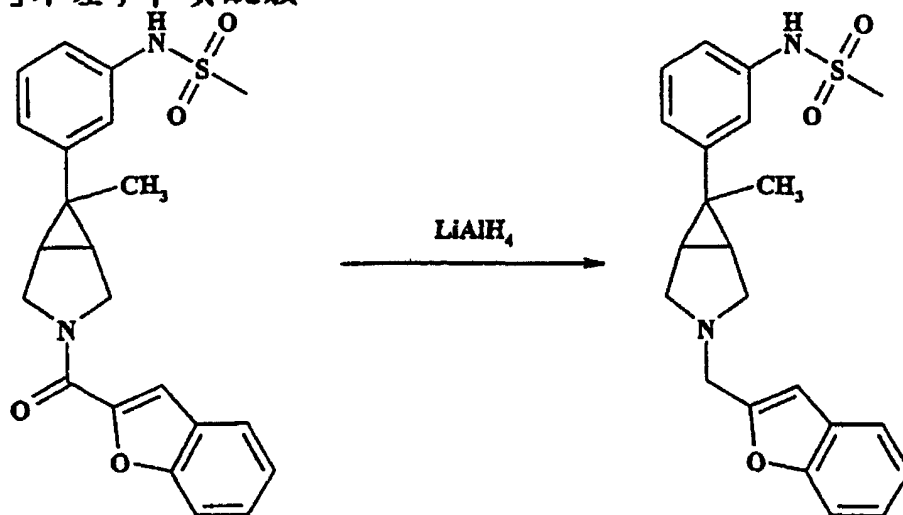


将[6-(3-氨基苯基)-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲醇(制备例 94, 0.03g, 0.09mmol)的四氢呋喃(1ml)溶液在 0℃ 氮气下搅拌。反应混合物用三乙胺(0.03ml, 0.19mmol)处理, 然后滴加氯甲酸甲酯(0.01ml, 0.17mmol)。反应混合物温热至室温, 搅拌 2h, 然后倒在饱和含水碳酸氢钠(50ml)上。产物用乙酸乙酯萃取(3×25ml), 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩, 得到棕色残余物。粗产物经过制备型 HPLC 纯化(条件 11), 得到透明的玻璃状物(6mg, 收率 15%)。

NMR (CD_3OD , 游离碱的选定数据): 1.55 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.0-4.15 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.19-7.35 (m, 3H)。

实施例 116

N-{3-[3-(1-苯并呋喃-2-基甲基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



在 0℃ 氮气下, 向 N-{3-[3-(1-苯并呋喃-2-基羧基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺(制备例 127, 200mg, 0.487mmol)的无水四氢呋喃(5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.97ml, 0.97mmol), 反应混合物在室温下搅拌过夜。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(1.0ml)、碳酸氢钠(1.0g)和乙酸乙酯(15ml)处理。5min 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩,

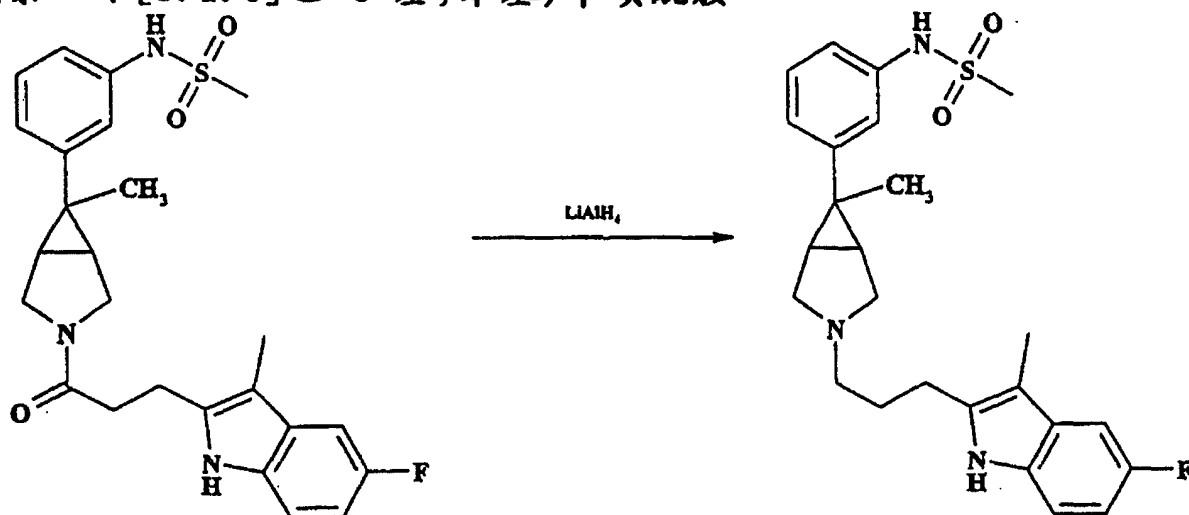
得到 180mg 淡黄色油。经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(在 30min 内 100:0 至 0:100)、再用乙酸乙酯:甲醇(在 15min 内 100:0 至 0:100)洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(136mg, 70%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 1.55 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 6.40-6.70 (m, 2H), 7.00-7.13 (m, 3H), 7.18-7.35 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)。

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 397.4; C₂₂H₂₄N₂O₃S + H 为 397.2。

实施例 117

N-(3-{3-[3-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



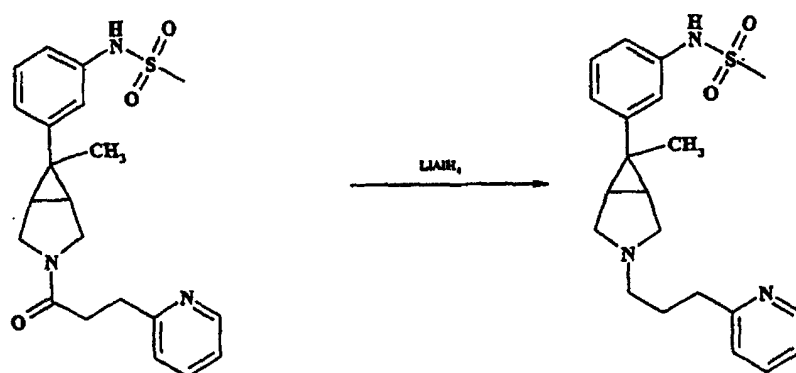
在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{3-[3-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 128, 100mg, 0.213mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.42ml, 0.42mmol), 反应混合物在室温下搅拌过夜。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.45ml)、碳酸氢钠(450mg)和乙酸乙酯(10ml)处理。5min 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩, 得到 95mg 无色的油。经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(在 30min 内 100:0 至 0:100)、再用乙酸乙酯:甲醇(在 15min 内 100:0 至 0:100)洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(56mg, 46%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.55 (s, 3H), 1.80-1.93 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.00-3.10 (m, 7H), 6.83 (ddd, 1H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.18 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 456.2; $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 456.2.

实施例 118

N-(3-{6-甲基-3-[3-(2-吡啶基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



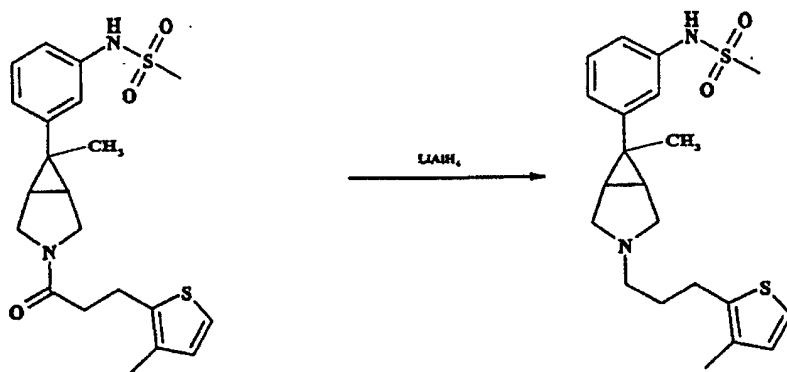
在 0°C 氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[3-(2-吡啶基)丙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺 (制备例 129, 16mg, 0.04mmol) 的无水四氢呋喃 (2ml) 溶液中滴加氢化铝锂 (1.0M 四氢呋喃溶液, 80 μl , 80 μmol), 反应混合物在室温下搅拌 5h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水 (100 μl)、碳酸氢钠 (100mg) 和乙酸乙酯 (5ml) 处理. 5min 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩, 得到 10mg 无色的油. 经过硅胶 (1g) 色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨 (200:8:1) 洗脱, 得到标题化合物, 为无色的油 (3mg, 19%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.55 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.90 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.75-2.88 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.05 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.05-7.30 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 8.55 (d, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 386.2; $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 386.2.

实施例 119

N-(3-{6-甲基-3-[3-(3-甲基-2-噻吩基)丙基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



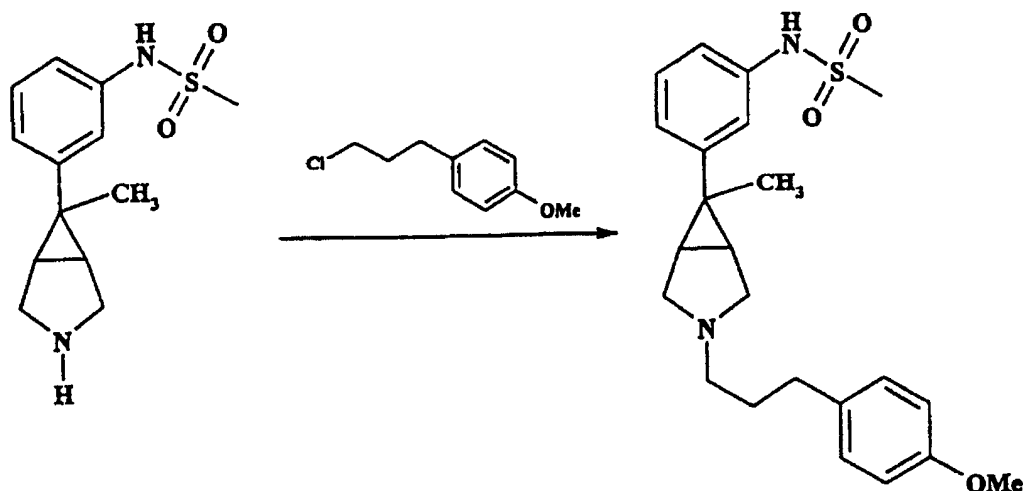
在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[3-(3-甲基-2-噻吩基)丙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 130, 150mg, 0.358mmol)的无水四氢呋喃(10ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.72ml, 0.72mmol), 反应混合物在室温下搅拌过夜。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.75ml)、碳酸氢钠(750mg)和乙酸乙酯(15ml)处理。15min 后, 反应混合物过滤, 在真空中浓缩, 得到 140mg 无色的油。经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(在 30min 内 100:0 至 0:100)、再用乙酸乙酯:甲醇(在 5min 内 100:0 至 0:100)洗脱, 得到标题化合物, 为无色的油(74mg, 50%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.57 (s, 3H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.82-3.12 (m, 7H), 6.78 (d, 1H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.25 (m, 1H)。

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 405; $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}$ 为 405。

实施例 120

N-(3-{3-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



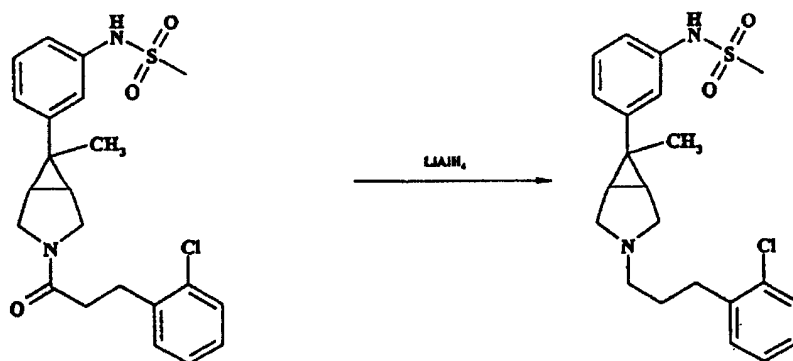
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 450mg, 1.50mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液中加入碳酸氢钠(375mg, 4.50mmol)、1-(3-氯丙基)-4-甲氧基苯(274mg, 1.50mmol)和碘化钠(35mg), 反应物在 55℃下加热 3d. 反应混合物在真空中浓缩, 残余物用水(15ml)处理, 用乙酸乙酯萃取(2×20ml). 合并后的有机萃取液用水(15ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到 570mg 棕色胶状物. 经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(250:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为无色的油(37mg, 6%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 1.55 (s, 3H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.52 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.83-3.08 (m, 7H), 3.80 (s, 3H), 6.82 (d, 2H), 7.00-7.15 (m, 5H), 7.24 (dd, 1H).

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 415; C₂₂H₃₀N₂O₃S + H 为 415.

实施例 121

N-(3-{3-[3-(2-氯苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



在 0℃ 氮气下，向 N-(3-{3-[3-(2-氯苯基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 131, 100mg, 0.231mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.25ml, 0.25mmol)，反应混合物在室温下搅拌 7h。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.25ml)、碳酸氢钠(250mg)和乙酸乙酯(2.5ml)处理。反应混合物搅拌过夜，然后过滤，在真空中浓缩。经过硅胶(2g)色谱纯化，用乙酸乙酯:己烷:0.880 氨(60:40:1)洗脱，得到标题化合物，为无色的油(77mg, 80%)。

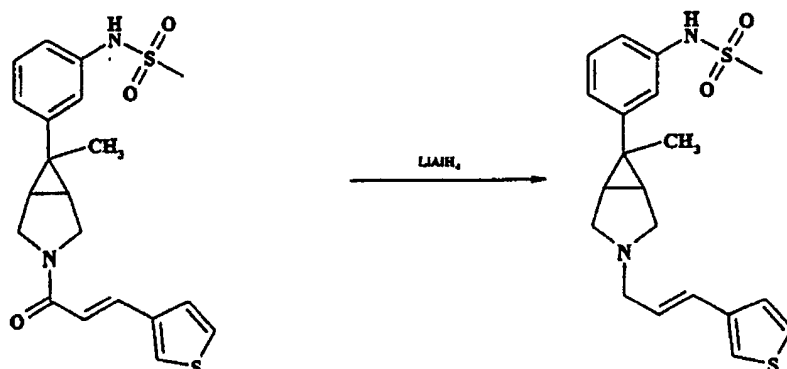
NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.58 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 4H), 2.52 (t, 2H), 2.65-2.82 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.03 (d, 2H), 7.00-7.38 (m, 8H).

MS (电喷射): M/Z (M+H⁺) 419.2; C₂₂H₂₇ClN₂O₂S + H 为 419.2.

IR $\nu_{\max}$ (聚乙烯卡)/cm⁻¹: 1607 (w), 1472 (w), 1325 (m), 1156 (s).

实施例 122

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(3-噻吩基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(3-噻吩基)-2-丙烯酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 132, 100mg, 0.248mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.25ml, 0.25mmol), 反应混合物在室温下搅拌 7h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.25ml)、碳酸氢钠(250mg)和乙酸乙酯(2.5ml)处理. 反应混合物搅拌过夜, 然后过滤, 在真空中浓缩. 经过硅胶(2g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷:0.880 氨(60:40:1)洗脱, 得到标题化合物, 为无色的油(32mg, 33%).

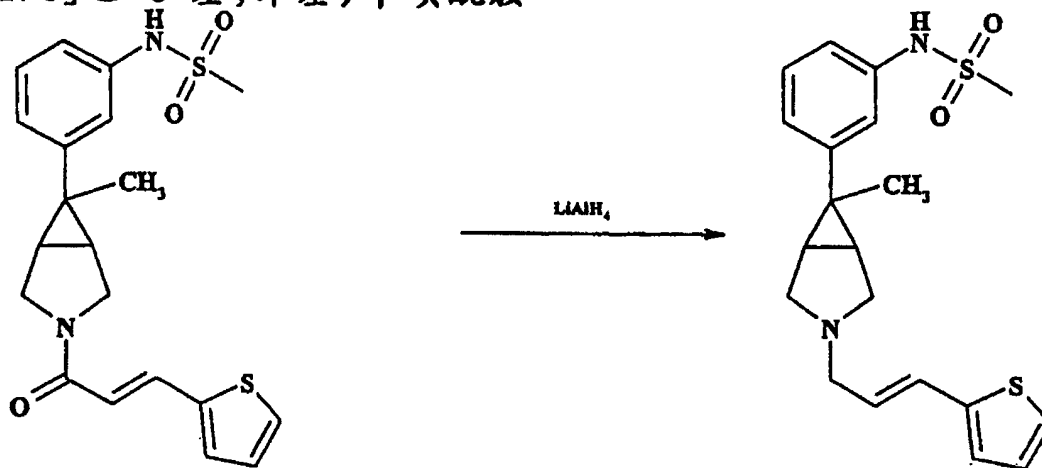
NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.58 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.42-2.95 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 5H), 3.25 (d, 2H), 6.05 (dt, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.92-7.15 (m, 5H), 7.20-7.30 (m, 2H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 389.1; C₂₀H₂₄N₂O₂S₂ + H 为 389.1.

IR $\nu_{\max}$ (聚乙烯卡) /cm⁻¹: 1607 (w), 1472 (w), 1325 (m), 1155 (s), 971 (m).

实施例 123

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-噻吩基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-噻吩基)-2-丙烯酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 133, 100mg, 0.248mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.25ml, 0.25mmol), 反应混合物在室温下搅拌 7h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.25ml)、碳酸氢钠(250mg)和乙酸乙酯(2.5ml)处理. 反应混合物搅拌过夜, 然后过滤, 在真空中浓缩. 经过硅胶(2g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷:0.880

氨(60:40:1)洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色的油(67mg, 69%).

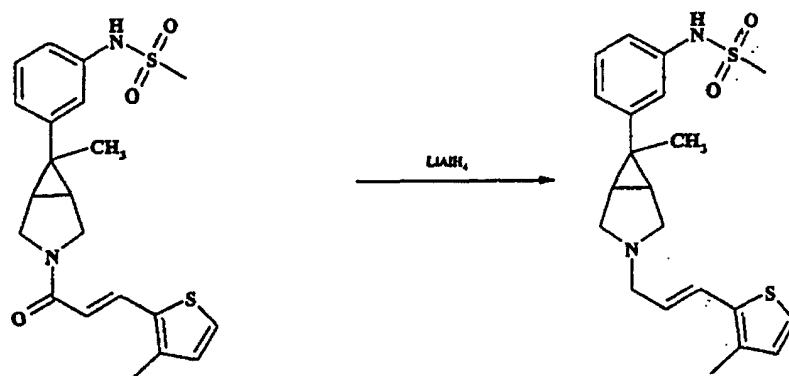
NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.58 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.04 (d, 2H), 3.23 (d, 2H), 6.10 (dt, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.23 (m, 1H).

MS (电喷射): M/Z (M+H⁺) 389.1; C₂₀H₂₄N₂O₂S₂ + H 为 389.1.

IR $\nu_{\max}$ (聚乙烯卡) /cm⁻¹: 1607 (w), 1472 (w), 1325 (m), 1155 (s), 974 (m).

实施例 124

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(3-甲基-2-噻吩基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



在 0℃ 氨气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(3-甲基-2-噻吩基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 134, 100mg, 0.240mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.25ml, 0.25mmol), 反应混合物在室温下搅拌 7h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.25ml)、碳酸氢钠(250mg)和乙酸乙酯(2.5ml)处理. 反应混合物搅拌过夜, 然后过滤, 在真空中浓缩. 经过硅胶(2g)色谱纯化, 用乙酸乙酯: 己烷: 0.880 氨(60:40:1)洗脱, 得到标题化合物, 为非常淡的黄色油(60mg, 62%).

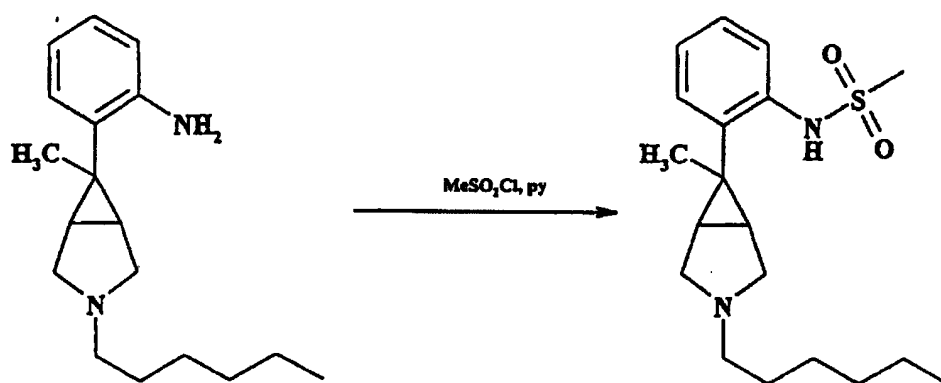
NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.58 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.05 (d, 2H), 3.27 (d, 2H), 6.00 (dt, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.25 (m, 1H).

MS (电喷射): M/Z (M+H⁺) 403.2; C₂₁H₂₆N₂O₂S₂ + H 为 403.2.

IR $\nu_{\max}$ (聚乙烯卡) /cm⁻¹: 2360 (m), 1607 (w), 1472 (w), 1325 (m), 1155 (s), 975 (m).

实施例 125

N-(2-{3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺

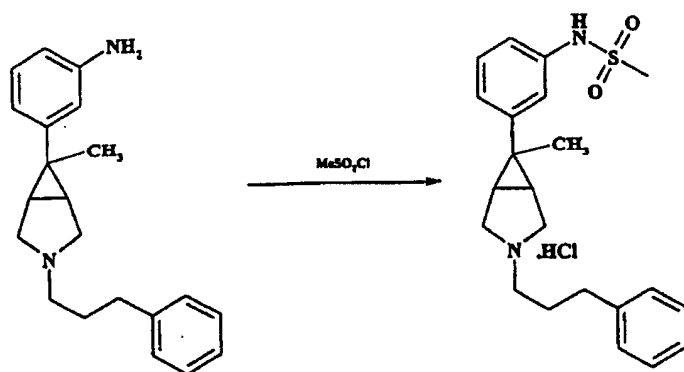


在室温氮气下，向 2-[3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 140, 30mg, 0.11mmol)的吡啶(1.0ml)溶液中滴加甲磺酰氯(13 μ l, 0.16mmol)，反应混合物在室温下搅拌 2d。加入冰(2g)和二氯甲烷(5ml)，分层，水层进一步用二氯甲烷(5ml)萃取。合并后的萃取液干燥(Na_2SO_4)，过滤，在真空中浓缩。经过硅胶(1.5g)色谱纯化，用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(200:8:1)洗脱，得到标题化合物，为非常淡的黄色油(5.2mg, 14%)。

NMR (CDCl_3 , 选定数据): 0.88 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 6H), 2.18 (d, 1H), 2.40 (d, 1H), 3.15-3.30 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H).

实施例 126

N-(3-{6-甲基-3-(苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺盐酸盐



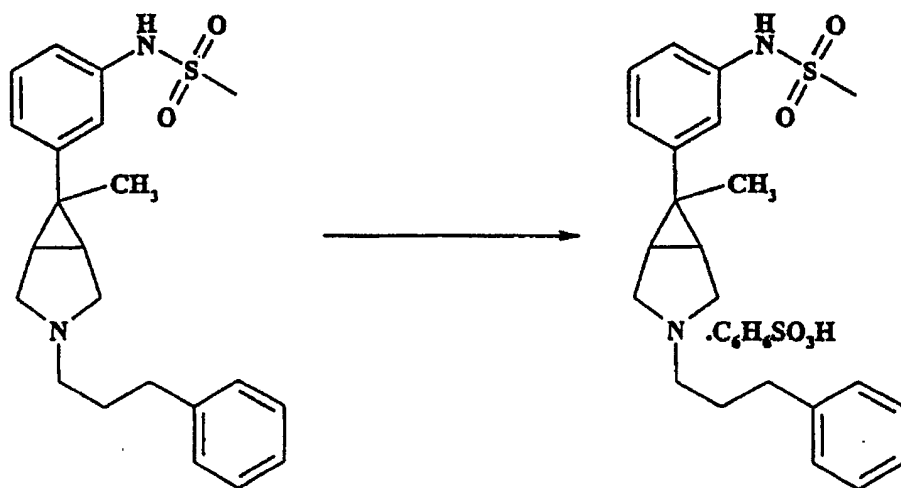
在 0℃ 下, 向 3-[6-甲基-3-(苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺(制备例 8, 1.00g, 3.26mmol)的丙酮(5ml)溶液中加入甲磺酰氯(0.28ml, 3.58mmol), 反应混合物在室温下搅拌过夜. 过滤收集所得沉淀, 得到标题化合物, 为白色结晶性固体(1.19g, 87%).

熔点 212-214℃

MS (APCI): M/Z (MH^+) 385.8; $C_{22}H_{28}N_2O_2S + H$ 为 385.2.

实施例 127

N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺苯磺酸盐



将 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(实施例 1, 53.88g, 0.14mol)的 2-丁酮(480ml)溶液加热回流. 向该溶液中加入苯磺酸(22.17g, 0.14mol)的 2-丁酮(50ml)溶液, 反应混合物加热回流 30min, 然后在 2h 内冷却至 10

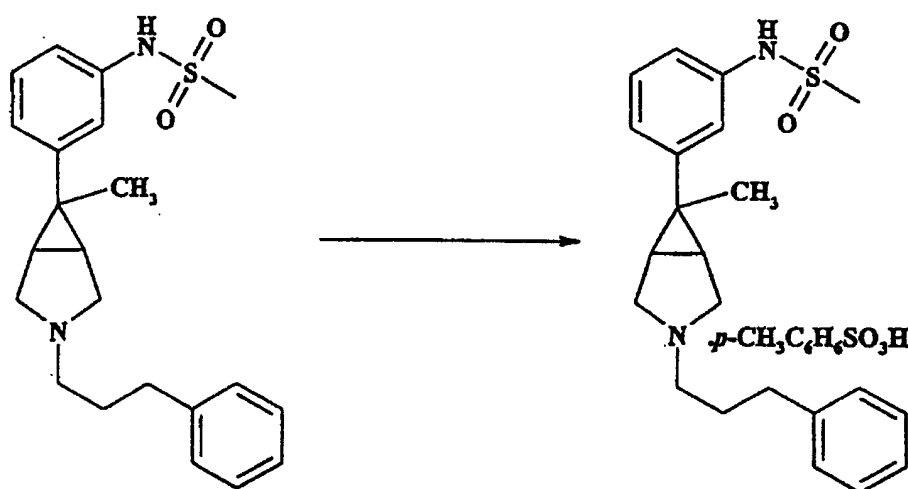
℃. 过滤收集所得沉淀, 得到标题化合物, 为米色结晶性固体 (73.55g, 97%).

熔点 166-168℃

MS (APCI): M/Z (MH^+) 385.7; $C_{22}H_{28}N_2O_7S + H$ 为 385.2.

实施例 128

N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺对甲苯磺酸盐



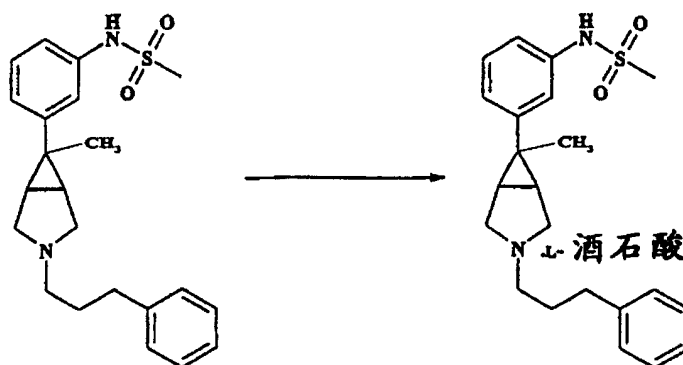
将 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺 (实施例 1, 25.00g, 65mmol) 的乙酸乙酯 (250ml) 溶液加热回流。向该溶液中加入对甲苯磺酸 (12.36g, 72mmol), 反应混合物加热回流 60min, 然后在 2h 内冷却至 10℃. 过滤收集所得沉淀, 得到标题化合物, 为白色固体 (35.46g, 95%).

熔点 182-184℃

MS (APCI): M/Z (MH^+) 385.3; $C_{22}H_{28}N_2O_7S + H$ 为 385.2.

实施例 129

N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺 L-酒石酸盐



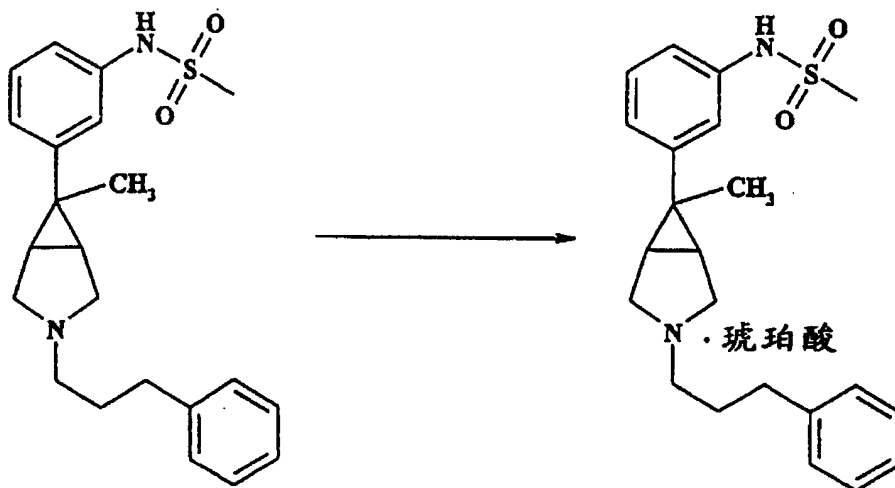
将 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(实施例 1, 2.00g, 5.2mmol)的工业用甲醇变性酒精(20ml)溶液加热回流。向该溶液中加入 L-酒石酸(0.86g, 5.8mmol), 反应混合物加热回流 30min, 然后在 2h 内冷却至 10℃。过滤收集所得沉淀, 得到标题化合物, 为白色固体(1.40g, 50%)。

熔点 162-164℃

MS (APCI): M/Z (MH^+) 385.5; $C_{22}H_{24}N_2O_2S + H$ 为 385.2.

实施例 130

N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺琥珀酸盐



将 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(实施例 1, 2.00g, 5.2mmol)的工业用甲醇变性酒精(20ml)溶液加热回流。向该溶液中加入琥珀酸(0.68g, 5.8mmol), 反应混合物加热回流 30min, 然后在 2h 内冷却至 10℃。

过滤收集所得沉淀，得到标题化合物，为白色固体(1.42g, 54%)。

熔点 162-164℃

MS (APCI): M/Z (MH⁺) 385.4; C₂₂H₂₈N₂O₂S + H 为 385.2.

实施例 131

N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺的制剂

适合于静脉内给药的组合物如下:

N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺乙酸盐(实施例 2)	45mg
二甲基亚砷	2.02ml
0.9%w:v 氯化钠水溶液	42.98ml

实施例 132

N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺的制剂

适合于口服胶囊剂给药的组合物如下:

N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺盐酸盐(实施例 126)	59.4mg
四甘醇	2.715ml
聚乙二醇 400	2.715ml

将 N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺盐酸盐(实施例 126)的 50:50 四甘醇:聚乙二醇 400 悬浮液放置在 Denley Spiromix 5™ 上过夜，得到溶液。将该溶液置于 0 号硬明胶胶囊外壳内，将胶囊帽盖在胶囊体上，密封。

实施例 133

N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺的制剂

适合于口服管饲法给药的组合物如下:

N-(3-{6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺对甲苯磺酸盐(实施例 128)	140mg
---	-------

丙二醇

70ml

实施例 134

N-(3-{3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺的制剂

适合于口服管饲法给药的组合物如下:

N-(3-{3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺盐酸盐(实施例 6) 80mg

丙二醇

40ml

实施例 135

N-(3-{3-(3-环己基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)乙磺酰胺的制剂

适合于口服管饲法给药的组合物如下:

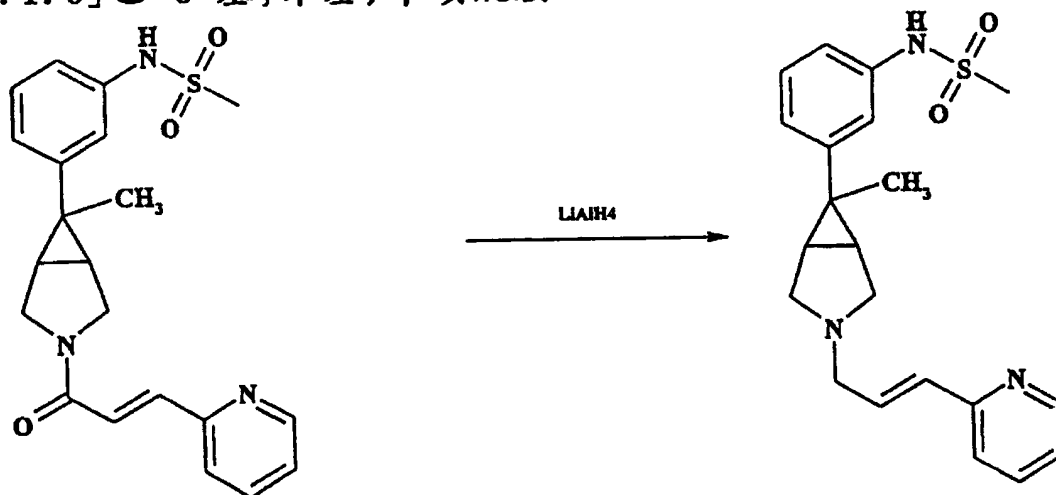
N-(3-{3-(3-环己基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)乙磺酰胺盐酸盐(实施例 5) 70mg

水

35ml

实施例 136

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-吡啶基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



在室温氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-吡啶基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 141, 172mg, 0.43mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂

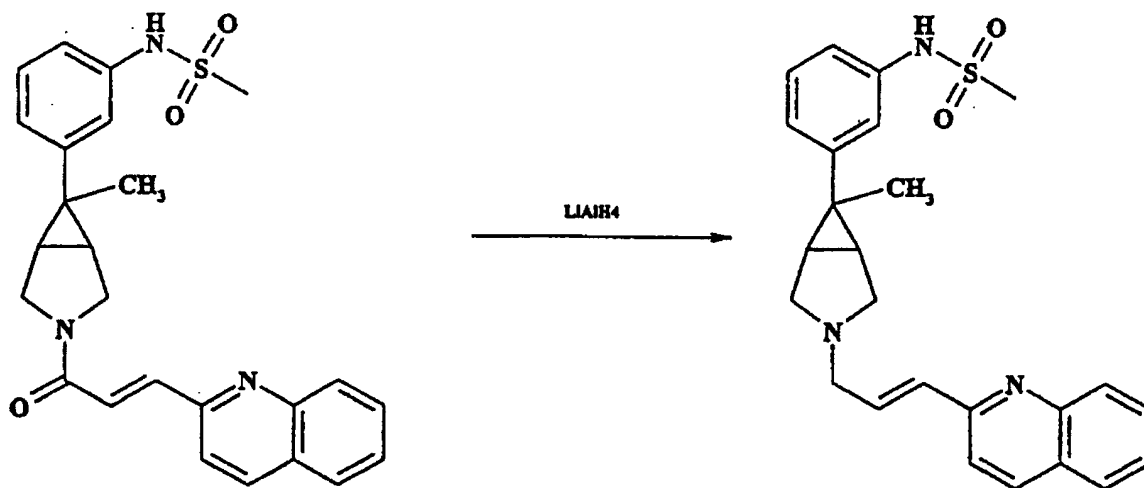
(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.50ml, 0.50mmol), 反应混合物在室温下搅拌 2h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.5ml)、碳酸钠(0.5g)和乙酸乙酯(5ml)处理. 反应混合物搅拌 1h 30min, 过滤, 固体用甲醇(5ml)洗涤, 合并后的滤液用氮气流浓缩, 得到 215mg 淡棕色油. 经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为淡棕色油(78mg, 47%).

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.58 (s, 3H), 1.78 (br. s, 2H), 2.90 (br. d, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.12 (d, 2H), 3.37 (d, 2H), 6.60-6.70 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 384.3; C₂₁H₂₅N₃O₂S + H 为 384.2.

实施例 137

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-喹啉基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



在室温氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-喹啉基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 142, 206mg, 0.46mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.50ml, 0.50mmol), 反应混合物在室温下搅拌 2h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.5ml)、碳酸钠(0.5g)和乙酸乙酯(5ml)处理. 反应混合物搅拌 1h 30min, 过滤, 固体用甲醇(5ml)洗涤, 合并后的滤液用氮气流浓缩, 得到 221mg

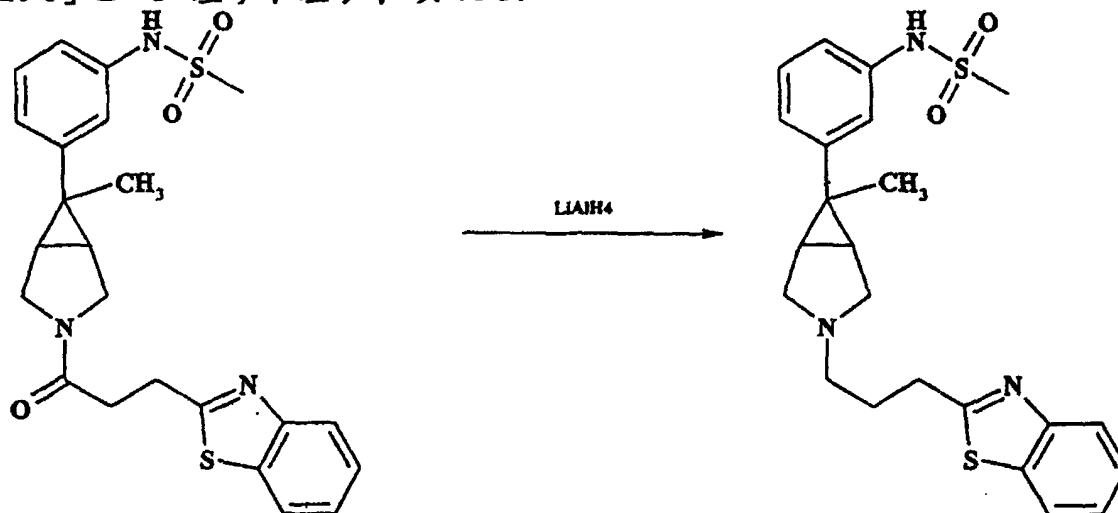
淡棕色油。经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为暗黄色油(84mg, 42%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.58 (s, 3H), 1.79 (br. s, 2H), 2.92 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.13 (d, 2H), 3.42 (d, 2H), 6.80-6.88 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.10 (d, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 434.3; C₂₅H₂₇N₃O₂S + H 为 434.2.

实施例 138

N-(3-{3-[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



在室温氮气下, 向 N-(3-{3-[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 143, 228mg, 0.50mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.50ml, 0.50mmol), 反应混合物在室温下搅拌 2h。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.5ml)、碳酸钠(0.5g)和乙酸乙酯(5ml)处理。反应混合物搅拌 1h 30min, 过滤, 固体用甲醇(5ml)洗涤, 合并后的滤液用氮气流浓缩, 得到 650mg 淡棕色油。经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为黄色的油(198mg, 90%)。

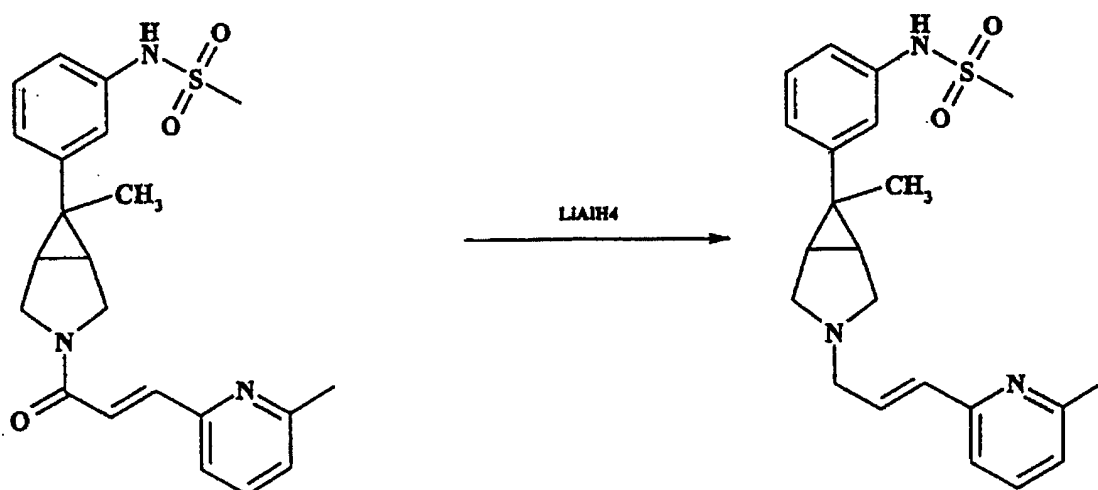
NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.58 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.02 (dd, 2H), 2.60 (dd, 2H), 2.80 (br. d, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.10 (d, 2H), 3.16 (dd, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H),

7.23 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (d, 1H).

MS (电喷射): $M/Z (MH^+)$ 442.3; $C_{23}H_{27}N_3O_2S + H$ 为 442.2.

实施例 139

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(6-甲基-2-吡啶基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



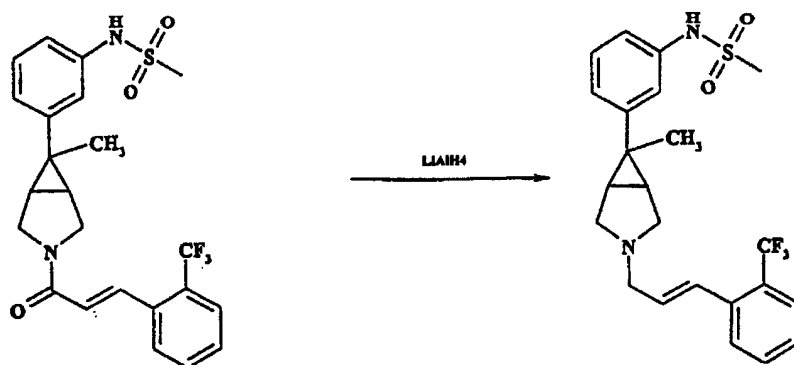
在室温氮气下, 向 N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(6-甲基-2-吡啶基)-2-丙烯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 144, 191mg, 0.46mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加铝氢锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.50ml, 0.50mmol), 反应混合物在室温下搅拌 2h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.5ml)、碳酸钠(0.5g)和乙酸乙酯(5ml)处理. 反应混合物搅拌 1h 30min, 过滤, 固体用甲醇(5ml)洗涤, 合并后的滤液用氮气流浓缩, 得到 221mg 暗黄色油. 经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为淡棕色油(102mg, 56%).

NMR ($CDCl_3$, 选定数据): 1.58 (s, 3H), 1.78 (br. s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.90 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.08 (d, 2H), 3.35 (d, 2H), 6.63-6.69 (m, 2H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H).

MS (电喷射): $M/Z (MH^+)$ 398.3; $C_{22}H_{27}N_3O_2S + H$ 为 398.2.

实施例 140

N-[3-(6-甲基-3-{(E)-3-[2-(三氟甲基)苯基]-2-丙烯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



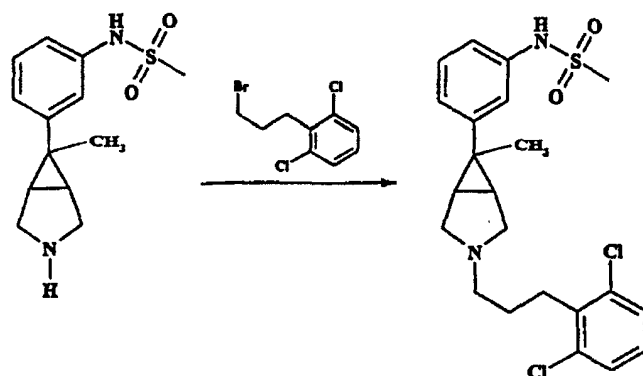
在室温氮气下，向 N-[3-(6-甲基-3-{(E)-3-[2-(三氟甲基)苯基]-2-丙烯酰基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺(制备例 145, 240mg, 0.52mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.55ml, 0.55mmol)，反应混合物在室温下搅拌 5h。进一步滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.50ml, 0.50mmol)，反应混合物进一步搅拌 30min。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(1.0ml)、碳酸钠(1.0g)和乙酸乙酯(5ml)处理。反应混合物搅拌 1h 30min，过滤，固体用甲醇(5ml)洗涤，合并后的滤液用氮气流浓缩，得到 689mg 淡黄色油。经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化，用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(600:8:1)洗脱，得到标题化合物，为淡黄色油(77mg, 33%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.58 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.88 (d, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 2H), 3.33 (d, 1H), 6.22 (ddd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 451.4; C₂₃H₂₃¹⁹F₃N₂O₂S + H 为 451.2.

实施例 141

N-(3-{3-[3-(2,6-二氯苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



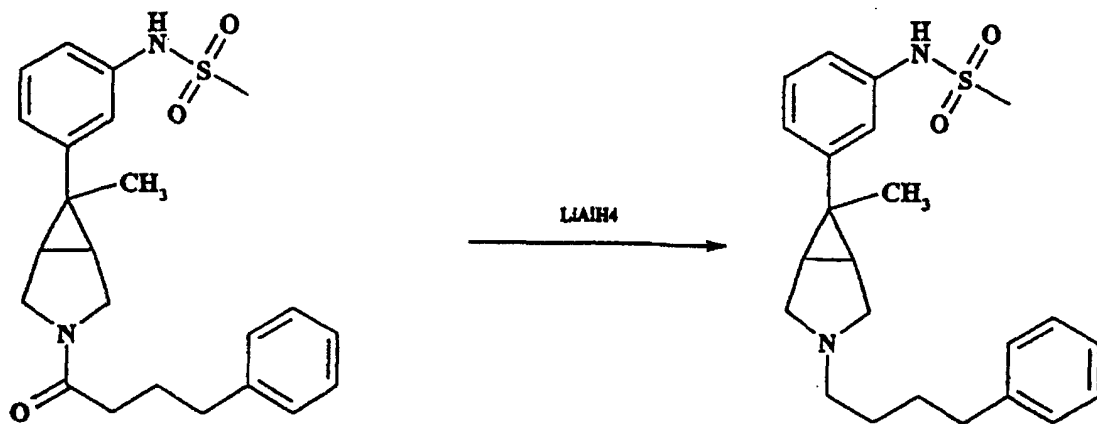
向 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺盐酸盐(制备例 53, 226mg, 0.746mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中加入 2-(3-溴丙基)-1,3-二氯苯(J. Augstein 等《医药化学杂志》1967, 10, 391; 200mg, 0.746mmol)和碳酸氢钠(187mg, 2.238mmol), 反应物在 80℃下加热过夜, 然后冷却至室温。混合物在真空中浓缩, 使残余物在水(10ml)与乙酸乙酯(15ml)之间分配。有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到棕色的油(325mg)。残余物经过二氧化硅(5g)凝胶色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氯(250:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为淡黄色油(42mg, 13%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.58 (s, 3H), 1.65-1.80 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.85 (br. m, 2H), 2.97 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.15 (d, 2H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.22-7.30 (m, 3H)。

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 453; $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 453。

实施例 142

N-[3-[6-甲基-3-(4-苯基丁基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



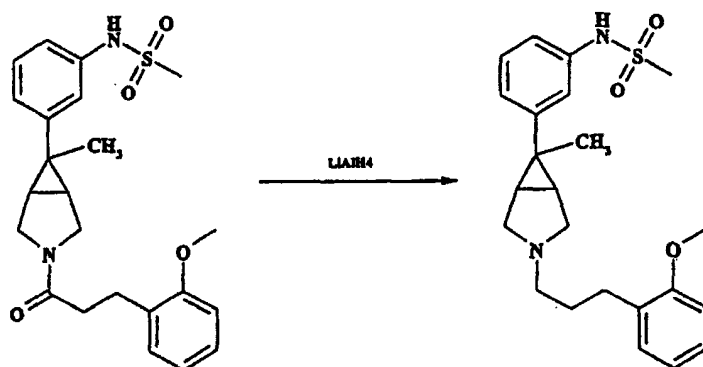
在 0℃ 氮气下, 向 N-{3-[6-甲基-3-(4-苯基丁酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺(制备例 146, 100mg, 0.24mmol) 的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.48ml, 0.48mmol), 反应混合物在室温下搅拌过夜。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.48ml)、碳酸钠(500mg)和乙酸乙酯(10ml)处理。反应混合物搅拌 15min, 过滤, 固体用乙酸乙酯(10ml)洗涤, 合并后的滤液在真空中浓缩, 得到 102mg 淡黄色油。残余物经过二氧化硅(4g)凝胶色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(250:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为淡黄色油(80mg, 84%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.45-1.58 (m, 5H), 1.66 (dd, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.80 (br. d, 2H), 2.95-3.00 (m, 5H), 7.00-7.12 (m, 3H), 7.15-7.32 (m, 6H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 398.8; C₂₃H₃₀N₂O₂S + H 为 399.2.

实施例 143

N-(3-{3-[3-(2-甲氧基苯基)丙基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



在 0℃ 氮气下, 向 N-(3-{3-[3-(2-甲氧基苯基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺(制备例 147, 100mg, 0.234mmol) 的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.47ml, 0.47mmol), 反应混合物在室温下搅拌过夜。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.47ml)、碳酸钠(500mg)和乙酸乙酯(10ml)处理。反应混合物搅拌 15min, 过滤, 固体用乙酸

乙酯(10ml)洗涤,合并后的滤液在真空中浓缩,得到103mg淡黄色油。残余物经过二氧化硅(4g)凝胶色谱纯化,用二氯甲烷:乙醇:0.880氨(250:8:1)洗脱,得到标题化合物,为无色的油(86mg, 89%)。

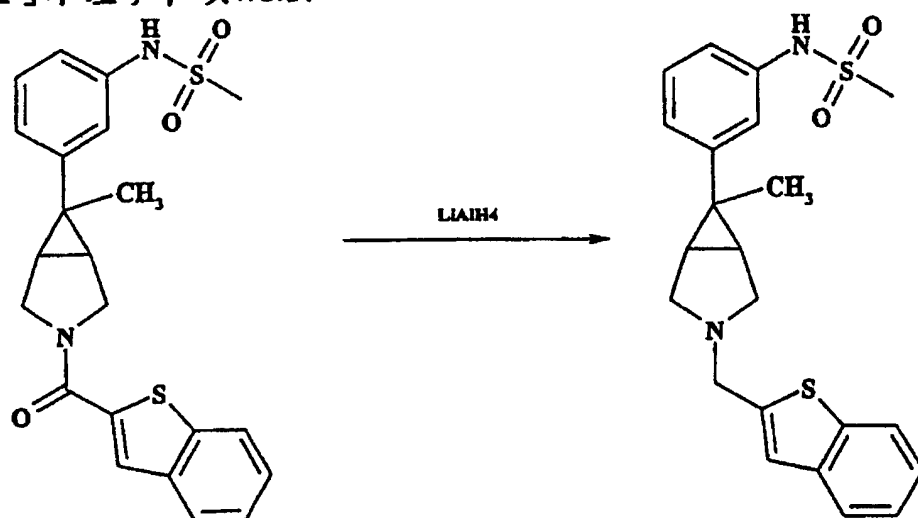
NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.55 (s, 3H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.65 (t, 2H),

2.80 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 6.80-6.95 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 6H).

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 415.1; C₂₃H₃₀N₂O₃S + H₂O 为 415.2.

实施例 144

N-{3-[3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



在0℃氮气下,向N-{3-[3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺(制备例148, 100mg, 0.235mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.47ml, 0.47mmol),反应混合物在室温下搅拌过夜。将快速搅拌着的反应混合物连续用水(0.47ml)、碳酸钠(500mg)和乙酸乙酯(10ml)处理。反应混合物搅拌15min,过滤,固体用乙酸乙酯(10ml)洗涤,合并后的滤液在真空中浓缩,得到104mg浅黄色油。残余物经过二氧化硅(4g)凝胶色谱纯化,用己烷:乙酸乙酯:0.880氨(50:50:1)洗脱,得到标题化合物,为无色的油(74mg, 76%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.60 (s, 3H), 1.80 (br. s, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.00 (s, 3H),

3.98 (br. s, 2H), 7.00-7.20 (m, 3H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

MS (电喷射): $M/Z (MH^+)$ 413.2; $C_{22}H_{24}N_2O_2S_2 + H$ 为 413.1.

制备例 1

(E)-3-(3-硝基苯基)-2-丁烯酸乙酯

在 30 分钟内, 向在 -10°C 氮气下搅拌着的氯化钠 (60% 油分散体, 20g, 0.5mol) 的四氢呋喃 (1 l) 溶液中滴加酞酰乙酸三乙酯 (112g, 0.5mol). 进一步加入氯化钠 (60% 油分散体, 20g, 0.5mol) 和四氢呋喃 (1 l), 然后在 30 分钟内滴加酞酰乙酸三乙酯 (112g, 0.5mol). 分批加入 3-硝基苯乙酮 (165g, 1mol), 使温度保持在 10°C 以下. 混合物温热至室温, 搅拌 1h. 加入水 (2 l), 混合物用二乙醚萃取 (2×1 l). 合并后的萃取液用水 (1 l) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余物从异丙醇中重结晶, 得到第一批标题化合物, 为白色固体 (90g, 38%).

mp $43 - 44^\circ\text{C}$

NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.33 (s, 1H)

MS (热喷射): $M/Z [MNH_4^+]$ 253.1; $C_{12}H_{13}NO_4 + NH_4$ 为 253.1

制备例 2

(E)-3-(3-硝基苯基)-2-丁烯-1-醇

在 -10°C 氮气下, 在 3h 内向 (E)-3-(3-硝基苯基)-2-丁烯酸乙酯 (制备例 1, 102g, 0.43mol) 的甲苯 (1400ml) 溶液中滴加二异丁基氯化铝 (1.0M 甲苯溶液, 1 l), 然后将混合物在 0°C 下搅拌 1h. 小心地加入水 (400ml), 然后加入碳酸氢钠 (300g). 所得浆液剧烈搅拌 10min, 然后加入乙酸乙酯 (2 l), 混合物搅拌 1h. 混合物干燥 (MgSO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为淡棕色油 (81g, 97%).

NMR (CDCl_3) δ : 2.11 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 6.08 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

MS (热喷射): $M/Z [MH^+]$ 194.1; $C_{10}H_{11}NO_3 + H$ 为 194.1

制备例 3

1-[(E)-3-氯-1-甲基-1-丙烯基]-3-硝基苯

在 0℃ 下, 在 1h 内向 N-氯琥珀酰亚胺 (52.3g, 0.39mol) 的二氯甲烷 (800ml) 溶液中滴加二甲硫 (27.9ml, 0.38mol)。在 0℃ 下, 在 30min 内向该混合物中滴加 (E)-3-(3-硝基苯基)-2-丁烯-1-醇 (制备例 2, 72g, 0.373mol) 的二氯甲烷 (200ml) 溶液。混合物在 1h 内温热至室温, 然后倒在盐水 (500ml) 上。合并有机萃取液, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 用 10:1 己烷/乙酸乙酯洗脱, 然后用直至 4:1 己烷/乙酸乙酯的梯度洗脱。合并适当的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为非常淡的黄色固体 (69g, 88%)。

mp 46 - 47°C

NMR (CDCl_3) δ : 2.20 (s, 3H), 4.27 (d, 2H) 6.10 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.26 (s, 1H).

制备例 4

1-[(E)-3-溴-1-甲基-1-丙烯基]-3-硝基苯

在 5 分钟内向三苯膦 (5.15g, 19.7mmol) 的乙腈 (140ml) 溶液中滴加溴 (3.15g, 19.7mmol) 的乙腈 (5ml) 溶液, 滴加速率使温度不超过 -10℃。混合物温热至室温, 然后向其中加入 (E)-3-(3-硝基苯基)-2-丁烯-1-醇 (制备例 2, 4g, 20.7mmol) 的乙腈 (5ml) 溶液。混合物温和地温热至 65℃ 并保持 1h, 冷却至室温, 然后倒在二乙醚 (50ml) 上。混合物在真空中浓缩, 然后加入二乙醚 (200ml)。混合物过滤, 再在真空中浓缩, 残余物经过二氧化硅柱 (300g) 色谱纯化, 用 3:1 己烷/二氯甲烷、再用 1:1 己烷/二氯甲烷洗脱。合并适当的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为非常淡的黄色油 (4g, 75%)。

NMR (CDCl_3) δ : 2.20 (s, 3H), 4.20 (d, 2H) 6.20 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.26 (s, 1H).

制备例 5

3-(氯甲基)-2-甲基-2-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯

向 1-[(E)-3-氯-1-甲基-1-丙烯基]-3-硝基苯(制备例 3, 36g, 0.17mol)的二氯甲烷(50ml)溶液中加入乙酸铈(II)二聚物(1g, 2.3mmol)。在室温下, 在 8h 内向该混合物中滴加重氮基乙酸乙酯(50ml, 54.25g, 0.475mol)的二氯甲烷(50ml)溶液, 然后将混合物在室温下搅拌 16h。在室温下, 在 7h 内向该混合物中进一步滴加重氮基乙酸乙酯(50ml, 54.25g, 0.475mol)的二氯甲烷(50ml)溶液, 然后将混合物在室温下进一步搅拌 16h。混合物在真空中浓缩, 残余物经过二氧化硅柱(1kg)色谱纯化, 用 1:1 己烷/二氯甲烷、再用二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 然后在氮气流下浓缩 16h。残余物经过二氧化硅柱(2kg)色谱纯化, 用 1:1 己烷/二氯甲烷、再用二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为非常淡的黄色油(14.2g, 29%)。

NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (t, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.20 (d, 1H), 4.03 (dd, 1H), 4.15 - 4.27 (m, 3H), 7.50 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.19 (s, 1H)

制备例 6**3-(溴甲基)-2-甲基-2-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯**

向 1-[(E)-3-溴-1-甲基-1-丙烯基]-3-硝基苯(制备例 4, 4g, 15.6mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入乙酸铈(II)二聚物(100mg, 0.22mmol)。在室温下, 在 4.5h 内向该混合物中滴加重氮基乙酸乙酯(3.1ml, 2.84g, 25mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液。混合物过滤, 在真空中浓缩, 残余物经过二氧化硅柱(100g)色谱纯化, 用 2:1 己烷/二氯甲烷、再用二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 然后进一步经过制备型 HPLC 纯化(条件 1)。适当级分的合并和蒸发得到标题化合物, 为无色的油(0.5g, 11%)。

NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (t, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.22 (d, 1H), 3.88 (dd, 1H), 4.06 (t, 1H), 4.23 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.22 (s, 1H)。

制备例 7**6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-(3-苯基丙基)-3-氯杂二环[3.1.0]**

己-2-酮

向 3-(氯甲基)-2-甲基-2-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯(制备例 5, 14.4g, 48.6mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(120ml)溶液中加入碳酸氢钠(12g, 143mmol)和 3-苯基丙胺(38.8g, 41ml, 290mmol)。混合物加热至 150℃并保持 7h, 然后冷却至室温, 倒在水(1000ml)上。混合物用二乙醚萃取(2×500ml), 合并后的萃取液用水洗涤(2×250ml), 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅(1000g)柱色谱纯化, 用二氯甲烷、再用二氯甲烷/乙酸乙酯 4:1 洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为非常淡的黄色油(6.2g, 36%)。

NMR (CDCl_3) δ : 1.37 (s, 3H), 1.88 (p, 2H), 2.16 (t, 1H), 2.36 (d, 1H), 2.66 (t, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.16 (s, 1H)

MS (热喷射): M/Z [MH^+] 351.1; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$ 为 351.2

制备例 8

3-[6-甲基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺

方法 A: 在室温氮气下, 向 6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 7, 6.2g, 17.71mmol)的无水四氢呋喃(200ml)溶液中滴加氢化铝锂的溶液(1.0M 四氢呋喃溶液, 100ml, 100mmol), 然后将混合物轻微地回流 4h。混合物冷却, 然后小心地加入水(200ml)以终止反应。向混合物中加入稀盐酸调 pH 为 4, 然后加入稀氢氧化钠溶液调 pH 为 10。混合物用乙酸乙酯萃取(2×200ml), 合并后的萃取液用水(100ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到 5.2g 黄色的油。将其溶于乙醇(200ml), 加入阮内镍(300mg), 将混合物置于氢气氛(2atm, 203kPa)下, 在 60℃下搅拌 18h。混合物冷却, 通过 Arbocel™过滤, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为非常淡的黄色油(4.6g, 85%)。

或方法 B: (i)在氮气下, 向搅拌着的 6-甲基-6-(3-硝基苯

基)-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(制备例136, 15.0g, 41.2mmol)的四氢呋喃(60ml)溶液加入硼氢化钠(3.27g, 86.4mmol), 反应混合物在室温下搅拌 1h. 反应混合物冷却至 0℃与 5℃之间, 加入三氯化硼二乙醚合物(16.36g, 115mmol). 反应混合物在 2h 内温热至室温, 然后进一步加热回流 2h. 反应混合物冷却至 0℃与 5℃之间, 加入哌嗪(20.92g)水溶液(120ml). 反应混合物然后加热回流 18h. 通过蒸馏除去四氢呋喃, 反应混合物冷却至 50℃. 加入乙酸乙酯(90ml), 所得两相混合物冷却至室温. 发生相分离, 有机萃取液用水洗涤(3×60ml), 得到 6-(3-硝基苯基)-6-甲基-3-(3-苯基丙基)氮杂二环[3.1.0]己烷的乙酸乙酯溶液.

(ii)向反应混合物中加入 5%碳上的钨(Johnsson Matthey 87 型, 1.5g), 将反应混合物放置在 25℃氢气氛(60psi)下达 16h. 通过硅藻土™过滤除去催化剂, 滤液在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为黄色的油, 放置后结晶(11.09g, 88%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 1.52 (s, 3H), 1.71-1.78 (m, 4H), 2.47 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.79 (d, 2H), 2.99 (d, 2H), 3.59 (s, 2H), 6.49 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H).

MS (APCI): M/Z [MH⁺] 307.3; C₂₁H₂₆N₂ + H 为 307.2

制备例 9

3-(3-环己基丙基)-6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

将 3-(氯甲基)-2-甲基-2-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯(制备例 5, 1g, 3.36mmol)的 3-环己基丙胺(制备 - 《欧洲医药化学杂志》(1992), 27, 321-330; 2.9g, 20.5mmol)溶液加热至 160℃并保持 16h. 混合物冷却, 加入 2N 盐酸溶液(20ml), 混合物用二氯甲烷萃取(3×20ml). 合并后的萃取液干燥(Na₂SO₄), 过滤, 在真空中浓缩. 残余物经过二氧化硅(200g)柱色谱纯化, 用二氯甲烷、再用二乙醚洗脱. 合并适当的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为琥珀

色油 (870mg, 73%).

NMR (CDCl_3) δ : 0.90 (m, 2H), 1.22 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.47-1.60 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 5H), 2.14 (t, 1H), 2.37 (d, 1H), 3.08-3.30 (m, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.73 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.16 (s, 1H)

MS (热喷射): M/Z [MH^+] 357.1; $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$ 为 357.2

制备例 10

3-[3-(3-环己基丙基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺

在室温氮气下, 向 3-(3-环己基丙基)-6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 9, 56mg, 0.16mmol)的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中滴加氢化铝锂的溶液(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.8ml, 0.8mmol), 然后将混合物轻微地回流 4.5h. 混合物冷却, 然后小心地加入水(30ml)以终止反应. 向混合物中加入稀盐酸调 pH 为 1, 然后加入稀氢氧化钠溶液调 pH 为 10. 混合物用乙酸乙酯(40ml)萃取, 有机萃取液用水(10ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到 50mg 黄色的油. 将其溶于乙醇(6ml), 加入阮内镍(50mg), 将混合物置于氢气氛(2atm, 203kPa)下, 在 60℃ 下搅拌 7h. 混合物冷却, 通过 Arbocel™ 过滤, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为非常淡的黄色油(50mg, 99%).

NMR (CDCl_3) δ : 0.90 (m, 2H), 1.06-1.31 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.58-1.76 (m, 7H), 2.02 (s, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.97 (d, 2H), 3.42 (m, 2H), 6.40-6.63 (m, 3H), 7.08 (m, 1H)

MS (热喷射): M/Z [MH^+] 313.4; $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2 + \text{H}$ 为 313.3

制备例 11

3-己基-6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

向 3-(氯甲基)-2-甲基-2-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯(制备例 5, 20g, 67.2mmol)的己胺(36ml, 270mmol)溶液中加入碳酸氢钠(5.64g, 67.2mmol), 混合物在 100℃ 下加热 16h. 混合物冷却, 用水(80ml)稀释, 用二氯甲烷萃取(3×150ml). 合并后的萃取液干燥(MgSO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余物经过二氧化硅柱色谱纯化,

用 2:1 至 1:2 己烷/乙酸乙酯梯度洗脱。合并适当的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为非常淡的黄色油 (14.2g, 67%)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (t, 3H), 1.23-1.38 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.46-1.60 (m, 2H), 2.17 (t, 1H), 2.37 (d, 1H), 3.11-3.40 (m, 3H), 3.71 (dd, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)

MS (APCI): M/Z [MH⁺] 317.5; C₁₈H₂₄N₂O₃ + H 为 317.2

实施例 12

3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺

在室温氮气下，在 1h 内向 3-己基-6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 11, 10.7g, 33.86mmol)的四氢呋喃(500ml)溶液中滴加 1.0M 氯化铝锂的四氢呋喃溶液(100ml, 100mmol)。混合物加热至 50℃ 并保持 2h，然后冷却至室温。小心地加入水(50ml)，混合物搅拌 1h，然后在真空中除去四氢呋喃。向含水残余物中加入 2N 盐酸(20ml)进行酸化，然后加入 2N 氢氧化钠溶液(25ml)进行碱化。混合物用乙酸乙酯萃取(3×250ml)。合并后的萃取液干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩。将残余物溶于乙醇(450ml)，加入阮内镍(500mg)，将混合物置于氢气氛(2atm, 203kPa)下，在 50℃ 下搅拌 24 小时。混合物通过硅藻土™过滤，在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅柱色谱纯化，用 80:20:2 乙酸乙酯/甲醇/氨溶液(0.880)洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为无色的油(3.3g, 36%)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.42 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.74 (s, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.82 (d, 2H), 2.93 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.05 (t, 1H)

MS (热喷射): M/Z [MH⁺] 273.4; C₁₈H₂₃N₂ + H 为 273.2

制备例 13

(E)-3-(3-硝基苯基)-2-戊烯酸乙酯

在 30 分钟内，向在 -10℃ 氮气下搅拌着的氯化钠(60%油分散体, 40g, 1.0mol)的四氢呋喃(2 l)溶液中滴加酞酰乙酸三乙酯(224g,

1.0mol). 分批加入 3-硝基苯基乙基酮(180g, 1mol), 使温度保持在 10℃ 以下. 混合物温热至室温, 搅拌 18h. 加入水(1.5 l), 混合物用二乙醚萃取(2×1 l). 合并后的萃取液用水(1 l)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩. 残余物经过二氧化硅柱(4×2kg)色谱纯化, 用 12:1 己烷/二乙醚洗脱. 合并适当的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为非常淡的黄色油(105g, 42%).

NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (t, 3H), 1.33 (t, 3H), 3.13 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.30 (s, 1H)
MS (热喷射): m/z [MH⁺] 250.0; C₁₃H₁₅NO₄ + H 为 250.1

制备例 14

(E)-3-(3-硝基苯基)-2-戊烯-1-醇

在-10℃ 氮气下, 在 3h 内向(E)-3-(3-硝基苯基)-2-戊烯酸乙酯(制备例 13, 105g, 0.43mol)的甲苯(1400ml)溶液中滴加二异丁基氢化铝(1.0M 甲苯溶液, 1 l, 1.0mol), 然后将混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时. 小心地加入水(400ml), 然后加入碳酸氢钠(700g). 所得浆液剧烈搅拌 10 分钟, 然后加入乙酸乙酯(2 l), 混合物搅拌 1h. 混合物干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为淡棕色油(80g, 90%).

NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (t, 3H), 2.60 (q, 2H), 4.39 (d, 2H), 5.91 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.20 (s, 1H)

制备例 15

1-[(E)-3-氯-1-乙基-1-丙烯基]-3-硝基苯

在 0℃ 下, 在 20 分钟内向 N-氯琥珀酰亚胺(52.3g, 0.39mol)的二氯甲烷(1.2 l)溶液中滴加二甲硫(27.9ml, 0.38mol). 在 0℃ 下, 在 20 分钟内向该混合物中滴加(E)-3-(3-硝基苯基)-2-戊烯-1-醇(制备例 14, 80g, 0.39mol)的二氯甲烷(300ml)溶液. 混合物在 1h 内温热至室温, 在室温下搅拌 16h, 然后在水(2 l)与二氯甲烷(1 l)之间分配. 分层, 有机层干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩. 残余物经过二氧化硅柱色谱(2kg)纯化, 用 10:1 己烷/二乙醚洗

脱。合并适当的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为非常淡的黄色油(54g, 62%)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (t, 3H), 2.63 (q, 2H), 4.27 (d, 2H), 5.94 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

制备例 16

3-(氯甲基)-2-乙基-2-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯

向 1-[(E)-3-氯-1-乙基-1-丙烯基]-3-硝基苯(制备例 15, 50g, 0.22mol)的二氯甲烷(40ml)溶液中加入乙酸铈(II)二聚物(2.0g, 4.6mmol)。在室温下，在 6 小时内向该混合物中滴加重氨基乙酸乙酯(50ml, 54.25g, 0.475mol)的二氯甲烷(50ml)溶液，然后将混合物在室温下搅拌 16 小时。在室温下，在 7 小时内向该混合物中滴加重氨基乙酸乙酯(20ml, 21.70g, 0.190mol)的二氯甲烷(20ml)溶液，然后将混合物在室温下搅拌 16h。混合物在真空中浓缩，残余物经过二氧化硅柱(1kg)色谱纯化，用 1:1 己烷/二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为淡橙色油(10.5g, 15%)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.79 (t, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.93-2.11 (m, 3H), 2.20 (d, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.23 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.17 (s, 1H)

制备例 17

6-乙基-6-(3-硝基苯基)-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

向 3-(氯甲基)-2-乙基-2-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯(制备例 16, 3.5g, 11.2mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(33ml)溶液中加入碳酸氢钠(3.3g, 39mmol)和 3-苯基丙胺(10.6g, 11.2ml, 79.2mmol)。混合物加热至 150℃并保持 12h，然后冷却至室温，使其在水(500ml)与二乙醚(500ml)之间分配。有机层连续用水洗涤(4×250ml)。合并水层，用二乙醚(250ml)萃取。合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅(200g)柱色谱纯化，用二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓

缩，得到标题化合物，为非常淡的黄色油(1.8g, 43%)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (t, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.15 (t, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.65 (t, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.67 (dd, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.17 (s, 1H)

制备例 18

3-[6-乙基-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺

在室温氮气下，向 6-乙基-6-(3-硝基苯基)-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 17, 1.8g, 4.9mmol)的无水四氢呋喃(60ml)溶液中滴加氢化铝锂的溶液(1.0M 四氢呋喃溶液, 32ml, 32mmol)，然后将混合物轻微地回流 6h。混合物冷却，然后小心地倒入冰冷的盐酸(1N, 400ml)中以终止反应。酸性层用二乙醚(300ml)萃取。加入碳酸钾调节水层的 pH 为 10，用二乙醚(300ml)萃取。合并有机层，干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩，得到黄色的油(1.2g)。将其溶于乙醇(60ml)，加入阮内镍(120mg)，将混合物置于氢气氛(2atm, 203kPa)下，在 60℃下搅拌 40h。混合物冷却，通过 Arbocel™ 过滤，在真空中浓缩，得到标题化合物，为非常淡的黄色油(1.3g, 82%)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.86 (m, 3H), 1.88 (m, 6H), 2.64 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 6.46-6.75 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 7.13-7.35 (m, 4H)

MS (电喷射): m/z [MH⁺] 321.1; C₂₂H₂₈N₂ + H 为 321.2

制备例 19

6-乙基-3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮
向 3-(氯甲基)-2-乙基-2-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯(制备例 16, 4.0g, 12.8mmol)的溶液中加入碳酸氢钠(1.3g, 15.4mmol)和己胺(15.3g, 20ml, 151mmol)。混合物在 150℃下加热 12h，然后冷却至室温，在盐酸(2N, 500ml)与乙酸乙酯(2×500ml)之间分配。合并后的有机层用水(500ml)洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅(200g)柱色谱纯化，用 100:0 至

90:10 二氯甲烷/乙酸乙酯梯度洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为橙色的油(1.4g, 32%)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (m, 6H), 1.30 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.38 (d, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.69 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (s, 1H)

MS (电喷射): m/z [MH⁺] 331.1; C₁₉H₂₆N₂O₃ + H 为 331.2

实施例 20

3-(6-乙基-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺

在室温氮气下，向 6-乙基-3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 19, 1.4g, 4.2mmol)的无水四氢呋喃(42ml)溶液中滴加氢化铝锂的溶液(1.0M 四氢呋喃溶液, 23ml, 23mmol)，混合物然后轻微地加热回流 18h。混合物冷却，然后小心地倒在冰冷的盐酸(1N, 400ml)上以终止反应。酸性层用二乙醚萃取(2×200ml)。加入碳酸钾调节水层的 pH 为 10，然后用二乙醚(300ml)萃取。有机萃取液干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩，得到黄色的油(1.2g)。将其溶于乙醇(50ml)，加入阮内镍(100mg)，将混合物置于氢气氛(2atm, 203kPa)下，在 60℃下搅拌 40h。混合物冷却，通过 Arbocel™ 过滤，在真空中浓缩，得到标题化合物，为非常淡的黄色油(1.1g, 77%)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.85 (m, 6H), 1.27 (m, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 6.46-6.73 (m, 3H), 7.04 (m, 1H)

MS (电喷射): m/z [MH⁺] 287.1; C₁₉H₃₀N₂ + H 为 287.2

制备例 21

(E)-3-(3-硝基苯基)-2-丙烯-1-醇

在 0℃ 氮气下，在 5 分钟内向 (E)-3-(3-硝基苯基)-2-丙烯酸乙酯(8.04g, 36mmol)的二氯甲烷溶液中滴加二异丁基氢化铝(1.0M 二氯甲烷溶液, 80ml, 80mmol)。混合物在 0℃ 下搅拌 10 分钟，然后在 30 分钟内温热至室温。加入盐酸(1N, 500ml)，分层，水层用二氯甲烷萃取(2×250ml)。合并有机层，用盐水洗涤(2×100ml)，过

滤，在真空中浓缩，得到标题化合物，为红色的油。

NMR (CDCl₃) δ : 4.40 (d, 2H), 6.50 (dt, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

制备例 22

1-[(E)-3-溴-1-丙烯基]-3-硝基苯

在 0℃ 下，在 5 分钟内向三苯膦 (1.47g, 5.6mmol) 的乙腈 (35ml) 溶液中滴加溴 (0.88g, 5.6mmol) 的乙腈 (5ml) 溶液，滴加速率使温度保持在 5℃ 与 10℃ 之间。混合物然后温热至室温，然后向其中滴加 (E)-3-(3-硝基苯基)-2-丙烯-1-醇 (制备例 21, 1g, 5.6mmol) 的乙腈 (5ml) 溶液。混合物温热至 65℃ 并保持 40min，冷却至室温，倒在二乙醚 (150ml) 上。混合物在真空中浓缩。残余物经过二氧化硅 (10g) 柱色谱纯化，用己烷、再用二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩，残余物从环己烷中重结晶，得到标题化合物，为非常淡的黄色固体 (0.82g, 61%)。

NMR (CDCl₃) δ : 4.18 (d, 2H), 6.48-6.60 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.24 (s, 1H).

制备例 23

2-(溴甲基)-3-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯

向 1-[(E)-3-溴-1-丙烯基]-3-硝基苯 (制备例 22, 820mg, 3.23mmol) 的二氯甲烷 (3ml) 溶液中加入乙酸铈(II)二聚物 (20mg, 0.046mmol)。在室温下，在 3h 内向该混合物中滴加重氮基乙酸乙酯 (0.47ml, 510mg, 4.47mmol) 的二氯甲烷 (3ml) 溶液，然后将混合物在室温下搅拌 66h。混合物经过二氧化硅 (100g) 柱色谱纯化，用 100:0 至 50:50 己烷/二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为无色的油 (65mg, 7%)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (t, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.74 (t, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.09 (m, 1H).

制备例 24

6-(3-硝基苯基)-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-

酮

向 2-(溴甲基)-3-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯(制备例 23, 60mg, 0.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(30mg, 0.36mmol)和 3-苯基丙胺(30mg, 31 μ l, 0.22mmol). 混合物加热至 150℃并保持 1 小时, 然后冷却至室温, 搅拌 16 小时. 加入水(30ml), 混合物用二乙醚萃取(2 $\times$ 50ml). 合并后的萃取液在真空中浓缩. 残余物经过二氧化硅(5g)柱色谱纯化, 用二氯甲烷、再用 4:1 二氯甲烷:乙酸乙酯洗脱. 合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为无色的玻璃状固体(55mg, 90%).

NMR (CDCl₃) δ : 1.85 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.64 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.65 (dd, 1H), 7.14-7.49 (m, 7H), 7.87 (s, 1H), 8.05 (d, 1H)

MS (APCI): m/z [MH⁺] 337.2; C₂₀H₂₀N₂O₃ + H 为 337.2

制备例 25**3-[3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺**

在室温氮气下, 向 6-(3-硝基苯基)-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 24, 55mg, 0.16mmol)的四氢呋喃(3ml)溶液中滴加 1.0M 氯化铝锂的四氢呋喃溶液(0.81ml, 0.81mmol). 混合物加热至 60℃并保持 4h. 进一步加入氯化铝锂的四氢呋喃溶液(1.0M, 0.3ml, 0.3mmol), 混合物在 60℃下加热 20 分钟, 然后冷却至室温. 小心地加入水(30ml), 然后向残余物中加入 2N 盐酸(5ml)进行酸化, 再用 2N 氢氧化钠溶液(6ml)碱化. 混合物用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 50ml). 合并后的萃取液干燥(Na₂SO₄), 过滤, 在真空中浓缩. 将残余物溶于乙醇(5ml), 加入阮内镍(50mg), 将混合物置于氢气氛(2atm, 203kPa)下, 在 60℃下搅拌 16h. 混合物通过硅藻土™过滤, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为淡黄色油(35mg, 75%).

NMR (CDCl₃) δ : 1.74 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.39 (br.s, 1H), 2.65 (m, 6H), 3.38 (br.d, 2H), 6.28-6.50 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.15-7.34 (m, 5H).

MS (热喷射): M/Z [MH⁺] 293.3; C₂₀H₂₄N₂ + H 为 293.2

制备例 26**2-(溴甲基)-3-苯基环丙烷羧酸乙酯**

向[(E)-3-溴-1-丙烯基]苯(705mg, 3.58mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入乙酸铈(II)二聚物(20mg, 0.05mmol)。在室温下, 在4h内向该混合物中滴加重氮基乙酸乙酯(0.43ml, 0.47g, 4.15mmol)的二氯甲烷(2.5ml)溶液。混合物在室温下搅拌60h。混合物经过二氧化硅柱(40g)色谱纯化, 用1:1己烷:二氯甲烷、再用二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分, 进一步经过二氧化硅柱(10g)色谱纯化, 用9:1己烷:二氯甲烷、再用二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为无色的油(75mg, 8%)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (t, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H), 2.70 (t, 1H), 3.76 (t, 1H), 3.90 (dd, 1H), 4.23 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.17-7.36 (m, 3H)

制备例 27**3-己基-6-苯基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮**

向2-(溴甲基)-3-苯基环丙烷羧酸乙酯(制备例26, 65mg, 0.22mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸氢钠(30mg, 0.36mmol)和己胺(33 μ l, 26mg, 0.26mmol), 混合物加热至150℃并保持3h。混合物冷却, 加入水(30ml), 混合物用二乙醚萃取(2 $\times$ 30ml)。合并萃取液, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 在真空中浓缩。混合物经过二氧化硅柱(5g)色谱纯化, 用4:1二氯甲烷:乙酸乙酯洗脱。合并含有产物的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为无色的油(45mg, 76%)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (t, 3H), 1.28 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.08-3.31 (m, 2H), 3.47 (d, 1H), 3.63 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.12-7.33 (m, 3H)

MS (APCI): M/Z [MH⁺] 258.1; C₁₇H₂₃NO + H⁺ 为 258.2

制备例 28**3-苄基-6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮**

将3-(氯甲基)-2-甲基-2-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯(制备

例 5, 10g, 33.6mmol)的苄胺(21.6g, 201.6mmol)溶液加热至 160℃并保持 16h. 混合物冷却, 加入 2N 盐酸(200ml), 混合物用二氯甲烷萃取(3×250ml). 合并后的萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余物经过二氧化硅(600g)柱色谱纯化, 用二氯甲烷、再用二氯甲烷:乙酸乙酯梯度、最后用纯的乙酸乙酯洗脱. 合并适当的级分, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为琥珀色油(6g, 55%).

NMR (CDCl_3) δ : 1.27 (s, 3H), 2.13 (t, 1H), 2.42 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.62 (dd, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.49 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.13 (s, 1H)

MS (电喷射): M/Z [MH^+] 323.1; $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$ 为 323.1

实施例 29

6-(3-氨基苯基)-3-苄基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮向 3-苄基-6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 28, 2g, 6.2mmol)的无水乙醇(170ml)溶液中加入水(30ml)、氯化钙(344mg, 3.1mmol)和铁粉(3.02g, 53.8mmol). 混合物在氮气下加热回流 4h, 然后冷却. 溶液通过二氧化硅(10g)过滤, 用甲醇洗脱, 然后在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体(1.73g, 95%).

NMR (CDCl_3) δ : 1.22 (s, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.33 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.66 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.30 (m, 5H)

MS (电喷射): M/Z [MH^+] 293.1; $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$ 为 293.2

实施例 30

3-(3-苄基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺

在氮气下, 将氯化铝锂(1M四氢呋喃溶液, 11.84ml, 11.84mmol)滴加到无水四氢呋喃(60ml)中. 将 6-(3-氨基苯基)-3-苄基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 29, 1.73g, 5.90mmol)悬浮在无水四氢呋喃(100ml)中, 通过套管缓慢加入到氯化铝锂溶液中. 反应然后在 50℃下搅拌 2 小时. 冷却后, 小心地向溶液中加入水

(20ml), 加入 2N 盐酸调节水层的 pH 为 4, 再用稀氢氧化钠溶液调至 10. 混合物用乙酸乙酯萃取 (3×200ml), 合并后的萃取液用水 (100ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为黄色的油 (1.58g, 96%).

NMR (CDCl_3) δ : 1.60 (s, 3H), 1.78 (s, 2H), 2.83 (d, 2H), 3.02 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.33 (m, 5H).

MS (电喷射): M/Z [MH^+] 279.1; $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2 + \text{H}$ 为 279.2

制备例 31

(E)-3-(3-氟基苯基)-2-丁烯酸乙酯

在 45 分钟内, 向在 0℃ 氮气下搅拌着的氯化钠的 60% 油分散体 (8.28g, 0.19mol) 的四氢呋喃 (300ml) 溶液中滴加腈酞乙酸三乙酯 (46.2g, 0.21mol). 混合物然后在室温下搅拌 30 分钟. 在室温下, 通过套管加入 3-氟基苯乙酮 (25.1g, 0.172mol) 的四氢呋喃 (200ml) 溶液, 将该棕色反应混合物搅拌 1h. 加入饱和氯化铵溶液 (150ml), 混合物在真空中浓缩. 水层用乙酸乙酯萃取 (3×150ml). 合并后的萃取液干燥 (MgSO_4), 过滤, 在真空中浓缩. 残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 用梯度己烷: 乙酸乙酯 100:0 至 70:30 洗脱, 得到标题化合物, 为 E 和 Z 异构体的混合物 (5:1), 为无色的油, 放置后固化. 无需进一步纯化即可加以利用.

NMR (CDCl_3) E 异构体 δ : 1.34 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.77 (s, 1H)

制备例 32

(E)-3-(3-氟基苯基)-2-丁烯酸

向氢氧化锂一水合物 (10.8g, 0.26mol) 在四氢呋喃 (100ml) 与水 (100ml) 中的混合物中加入粗制 (E)-3-(3-氟基苯基)-2-丁烯酸乙酯 (制备例 31) 的四氢呋喃 (150ml) 溶液. 加入甲醇 (约 50ml) 使所得混合物呈均相, 然后在室温下搅拌 16h. 混合物在真空中浓缩, 用 2N 盐酸酸化, 随后有固体沉淀出来. 通过吸滤法收集固体, 用冷水洗涤. 然后将固体干燥, 从乙腈中重结晶. 从第一次收获中分离

到 15.8g (2 步收率 49%) 纯的 E-异构体。

NMR (CDCl₃) δ: 2.58 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.90 (s, 1H)

制备例 33

3-[(E)-3-羟基-1-甲基-1-丙烯基]苄腈

在 0℃ 下, 在 10 分钟内向 (E)-3-(3-氯基苯基)-2-丁烯酸(制备例 32, 15.83g, 84.6mmol) 与三乙胺(8.99g, 88.8mmol) 的四氢呋喃(150ml) 溶液中加入氯甲酸乙酯(9.65g, 88.8mmol)。混合物然后在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 在室温下进一步搅拌 30 分钟。过滤收集所得沉淀, 固体用冷四氢呋喃洗涤(2×30ml)。然后在 0℃ 下, 在 30 分钟内将预先生成的混合酸酐的四氢呋喃溶液通过套管加入到硼氢化钠(11.2g, 0.30mol) 的四氢呋喃/水混合物(4:1, 100ml) 溶液中。所得混合物在 0℃ 下搅拌 1h, 在室温下搅拌 3h, 然后冷却至 0℃。小心地加入 2N 盐酸, 直到停止冒泡为止。混合物在真空中浓缩, 加入 1N 盐酸(100ml)。水溶液用乙酸乙酯萃取(3×150ml), 合并后的萃取液干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩。粗制油经过二氧化硅柱色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷梯度(1:1 至 100:0) 洗脱。用 2N 氢氧化钠溶液(150ml) 进行碱性洗涤除去杂质、即未反应的羧酸原料, 纯产物用二氯甲烷萃取(3×100ml)。合并后的萃取液干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为无色的油(11.9g, 82%)。

NMR (CDCl₃) δ: 1.4 (t, 1H), 2.05 (br. s, 3H), 4.40 (t, 2H), 6.01 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.68 (s, 1H)

制备例 34

3-[(E)-3-氯-1-甲基-1-丙烯基]苄腈

在 -10℃ 下, 在 15 分钟内向 N-氯琥珀酰亚胺(9.8g, 73.1mmol) 的二氯甲烷(25ml) 溶液中滴加二甲硫(5.4ml, 73.1mmol)。混合物在 -10℃ 下搅拌 30min, 然后在 -10℃ 下, 在 15 分钟内滴加 3-[(E)-3-羟基-1-甲基-1-丙烯基]苄腈(制备例 33, 11.9g, 69.6mmol) 的二氯甲烷(20ml) 溶液。混合物在 0℃ 下搅拌 1h, 然后倒在饱和盐水

(50ml)上。分层，水层用二乙醚萃取(2×50ml)。合并萃取液，用水(50ml)洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩。粗制淡黄色油(13.1g, 100%)直接用在下面的步骤中。

NMR (CDCl₃) δ: 2.16 (s, 3H), 4.27 (d, 2H) 6.04 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (s, 1H)

制备例 35

3-(氯甲基)-2-(3-氟基苯基)-2-甲基环丙烷羧酸乙酯

向 3-[(E)-3-氯-1-甲基-1-丙烯基]苄腈(制备例 34, 13.1g, 69.6mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入乙酸铈(II)二聚物(0.46g, 1.0mmol)。在室温下，在 8h 内(通过注射泵)向该混合物中滴加重氮基乙酸乙酯(14.6ml, 0.14mol)的二氯甲烷(20ml)溶液。在真空中除去溶剂，粗残余物然后经过二氧化硅柱色谱部分纯化，用二氯甲烷:己烷(80:20)洗脱。然后将该物质溶于含有乙酸铈(II)二聚物(0.46g, 1.0mmol)的二氯甲烷(20ml)。在室温下，在 8h 内向该混合物中滴加重氮基乙酸乙酯(14.6ml, 0.14mol)的二氯甲烷(20ml)溶液。混合物在真空中浓缩，残余物经过二氧化硅柱色谱部分纯化，用己烷:二氯甲烷(80:20)、再用己烷:二乙醚(80:20)洗脱，得到标题化合物，为无色的油，放置后固化(5.82g, 30%)。

NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.17 - 4.27 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.62 (s, 1H)

制备例 36

3-(3-己基-6-甲基-2-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苄腈

在室温下，向 3-(氯甲基)-2-(3-氟基苯基)-2-甲基环丙烷羧酸乙酯(制备例 35, 5.82g, 21.1mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液中加入碳酸氢钠(1.77g, 21.1mmol)，然后加入己胺(16.7ml, 0.13mol)。混合物然后加热回流 16h，冷却至室温，倒在冰上。温热至室温后，使混合物对二乙醚(50ml)进行分配。分为两层，水层用二乙醚萃取(2×30ml)。醚萃取液用水(50ml)洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩。粗制油经过二氧化硅柱色谱纯化，用己烷:乙

酸乙酯梯度(5:1 至 0:100)洗脱, 得到标题化合物(2.2g, 35%), 为无色的油。

NMR (CDCl₃) δ : 0.82-0.91 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 9H), 1.47-1.58 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.10-3.38 (m, 3H), 3.70 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.59 (s, 1H).

制备例 37

3-[6-甲基-2-氧代-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苄腈

在室温下, 向 3-(氯甲基)-2-(3-氟基苯基)-2-甲基环丙烷羧酸乙酯(制备例 35, 170mg, 0.62mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(6.0ml)溶液中加入碳酸氢钠(52mg, 0.62mmol), 然后加入 3-苯基丙胺(0.35ml, 2.47mmol). 混合物在 100℃下加热 6h, 在回流下加热 5h. 混合物冷却至室温后, 加入水(4ml), 水层用二乙醚萃取(3×4ml). 合并后的醚萃取液干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩. 粗制油经过二氧化硅柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯梯度(50:50 至 0:100)洗脱, 得到标题化合物(80mg, 40%), 为无色的油。

NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.10 (t, 1H), 2.30 (d, 1H), 2.64 (m, 2H), 3.16-3.40 (m, 3H), 3.70 (dd, 1H), 7.17-7.60 (m, 9H)

制备例 38

6-甲基-3-(3-苯基丙基)-6-{3-[5-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]苯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

在 0℃下, 在几分钟内向(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(0.36ml, 0.74mmol)的四氢呋喃(4ml)溶液中滴加正丁基锂(0.40ml, 0.64mmol). 混合物然后在 0℃下搅拌 30 分钟. 在 0℃下, 通过套管向该混合物中加入 3-[6-甲基-2-氧代-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苄腈(制备例 37, 78.0mg, 0.24mmol)的四氢呋喃(2ml)溶液. 混合物然后温热至室温, 搅拌 16h. 加入饱和氯化铵溶液(5ml)以终止进一步的反应, 水层用乙酸乙酯萃取(3×5ml). 合并后的萃取液干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩. 粗制油经过二氧

化硅柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯梯度(50:50 至 0:100)洗脱，得到标题化合物(58mg, 55%)，为无色的油。

NMR (CDCl₃) δ : 0.37 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.09 (t, 1H), 2.40 (d, 1H), 2.64 (m, 2H), 3.16-3.44 (m, 3H), 3.65 (dd, 1H), 7.17-7.45 (m, 8H), 7.64 (s, 1H)

制备例 39

3-己基-6-甲基-6-{3-[5-(三甲基甲硅烷基)-1H-1, 2, 3-三唑-5-基]苯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

在 0℃ 下，在 10 分钟内向(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(4.32ml, 8.64mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液中滴加正丁基锂(3.46ml, 8.64mmol)。混合物然后在 0℃ 下搅拌 30 分钟。在 0℃ 下，通过套管向该混合物中加入 3-(3-己基-6-甲基-2-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苄腈(制备例 36, 852mg, 2.88mmol)的四氢呋喃(12ml)溶液。混合物然后温热至室温，搅拌 48h。加入饱和氯化铵溶液(25ml)以终止进一步的反应，在真空中除去四氢呋喃。含水溶液用乙酸乙酯萃取(3×20ml)。合并后的萃取液干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩。粗制油经过二氧化硅柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯梯度(66:33 至 0:100)洗脱，得到标题化合物(1.2g, 100%)，为无色的油。

NMR (CDCl₃) δ : 0.38 (s, 9H), 0.82-0.95 (m, 3H), 1.30-1.40 (m, 9H), 1.47-1.58 (m, 2H), 2.08 (t, 1H), 2.40 (d, 1H), 3.10-3.38 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.63 (s, 1H).

制备例 40

3-己基-6-甲基-6-[3-(1H-1, 2, 3-三唑-5-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

向 3-己基-6-甲基-6-{3-[5-(三甲基甲硅烷基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]苯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 39, 1.2g, 2.88mmol)的乙醇(15ml)溶液中加入氯化钾(183mg, 3.17mmol)和几滴浓盐酸。混合物加热回流 1.5 小时，然后冷却至室温。在真空中除去溶剂，将粗残余物溶于二氯甲烷(40ml)，用 10%碳酸钾溶液洗涤。萃取液干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩，得到粗产物，直

接用在下面的步骤中。

NMR (CDCl₃) δ : 0.80-0.98 (m, 3H), 1.25-1.40 (m, 9H), 1.43-1.58 (m, 2H), 2.10 (t, 1H), 2.43 (d, 1H), 3.13-3.40 (m, 3H), 3.65-3.76 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)

制备例 41

6-甲基-3-(3-苯基丙基)-6-[3-(1H-1, 2, 3-三唑-5-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

向 6-甲基-3-(3-苯基丙基)-6-{3-[5-(三甲基甲硅烷基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基]苯基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 38, 58.0mg, 0.13mmol) 的乙醇(2ml)溶液中加入氯化钾(8.3mg, 0.14mmol)和一滴浓硫酸。混合物加热回流 4 小时, 然后在室温下搅拌 16 小时。在真空中除去溶剂, 使粗残余物吸附在二氧化硅上。该物质然后经过二氧化硅柱色谱纯化, 先用己烷:乙酸乙酯(1:1)洗脱, 再逐渐增加至纯乙酸乙酯。分离到所需的标题化合物(32mg, 66%), 为无色的油。

NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (s, 3H), 1.85 (p, 2H), 2.09 (t, 1H), 2.45 (d, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.19-3.48 (m, 3H), 3.70 (dd, 1H), 7.17-7.40 (m, 7H), 7.66 (d, 1H), 7.86 (br. s, 1H), 7.99 (s, 1H)

MS (热喷射): m/z [MH⁺] 373.5; C₂₃H₂₄N₄O + H 为 373.2

制备例 42

3-(3-己基-6-甲基-2-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯亚氨酸(carboximidoate)乙酯

在 0℃ 下, 将氯化氢气体通入 3-(3-己基-6-甲基-2-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苄腈(制备例 36, 0.55g, 1.86mmol)的乙醇(8ml)溶液达 1h。然后密封反应容器, 放置在冰箱内达 48h。混合物温热至室温, 在真空中除去溶剂(得到标题化合物的盐酸盐)。将残余物溶于二氯甲烷(20ml), 用 10% w/v 碳酸钾溶液洗涤(2×10ml)。有机层干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩。分离到粗制标题化合物(700mg), 为无色的油, 无需进一步纯化即可加以利用。

NMR (CDCl₃) δ : 0.82-0.91 (m, 3H), 1.20-1.38 (m, 9H), 1.42 (t, 3H), 1.44-1.58 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.10-3.38 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H), 4.38 (t, 2H), 7.30-7.44 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.68 (s, 1H).

制备例 43

3-己基-6-甲基-6-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

向粗制 3-(3-己基-6-甲基-2-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯亚氨酸乙酯(制备例 42, 700mg, 1.86mmol)的甲醇(5ml)溶液中加入甲酰肼(123mg, 2.05mmol), 混合物加热回流 90min. 冷却至室温后, 在真空中除去溶剂, 残余物加热至 150℃并保持 12h. 混合物冷却, 直接经过二氧化硅柱色谱纯化, 用乙酸乙酯:甲醇(95:5)洗脱, 得到标题化合物(400mg, 64%), 为无色胶状物.

NMR (CDCl₃) δ : 0.83-0.94 (m, 3H), 1.22-1.38 (m, 9H), 1.44-1.58 (m, 2H), 2.17 (t, 1H), 2.41 (m, 1H), 3.10-3.38 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.92-7.99 (m, 2H), 8.20 (s, 1H)

制备例 44

3-己基-6-[3-(1H-咪唑-2-基)苯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

在室温下, 向 3-(3-己基-6-甲基-2-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯亚氨酸乙酯盐酸盐(制备例 42, 528mg, 1.45mmol)的甲醇(6ml)溶液中加入氨基乙醛二甲基缩醛(0.16g, 1.52mmol). 混合物加热回流 90min, 冷却至室温, 在真空中除去溶剂. 将粗残余物溶于 6N 盐酸(8ml), 混合物加热至 80℃并保持 30min, 然后在室温下放置 2h. 混合物用水(5ml)稀释, 用 5N 氢氧化钠溶液调 pH 为 9, 水溶液用乙酸乙酯萃取(3×20ml). 合并后的萃取液干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩. 粗残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 用乙酸乙酯:甲醇:氨溶液(0.880) (90:10:1)洗脱, 得到标题化合物(190mg, 39%), 为无色的油.

NMR (CDCl₃) δ : 0.82-0.91 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.24-1.38 (m, 6H), 1.44-1.58 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.08-3.38 (m, 3H), 3.62 (dd, 1H), 7.12-7.35 (m, 4H),

7.58 (s, 1H), 7.82 (d, 1H).

制备例 45

N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]乙酰胺

在室温下, 向 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 1.30g, 4.8mmol)与三乙胺(3.34ml, 24.0mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中缓慢加入乙酰氯(0.48ml, 6.72mmol). 混合物在室温下搅拌过夜, 然后加入饱和氯化铵溶液(50ml). 分为两层, 水层用二氯甲烷萃取(3×20ml). 合并后的萃取液干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩. 粗残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 氨溶液(0.880) (90:10:1)洗脱, 得到标题化合物(1.5g, 100%), 为无色胶状物.

NMR (CDCl₃) δ: 0.82-0.95 (m, 3H), 1.25-1.38 (m, 6H), 1.38-1.43 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.10-7.30 (m, 3H), 7.38 (s, 1H).

制备例 46

N-[5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-2-硝基苯基]乙酰胺

在 0℃下, 在 5 分钟内向 N-[3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]乙酰胺(制备例 45, 1.5g, 4.78mmol)的乙腈(20ml)溶液中分若干部分加入四氟硼酸硝鎓(1.0g, 7.53mmol). 混合物在 0℃下搅拌 30 分钟, 然后加入饱和碳酸氢钠溶液(30ml). 含水混合物用乙酸乙酯萃取(3×15ml). 合并后的萃取液干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩. 粗残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 己烷(50:50)洗脱, 得到标题化合物(534mg, 32%), 为淡黄色片状物.

NMR (CDCl₃) δ: 0.82-0.92 (m, 3H), 1.25-1.45 (m, 8H), 1.58 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.4 (broad s, 1H)

MS (热喷射): m/z [MH^+] 360.2; $C_{20}H_{29}N_3O_3 + H$ 为 360.2

制备例 47

5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-2-硝基苯胺

向氢氧化钾(100mg, 1.79mmol)的甲醇(5.0ml)与水(2.0ml)溶液中加入 N-[5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-2-硝基苯基]乙酰胺(制备例 46, 534mg, 1.49mmol)的甲醇(5ml)溶液。混合物加热回流 30 分钟, 然后冷却。在真空中除去溶剂, 加入水(5ml), 水溶液用乙酸乙酯萃取(3×5ml)。合并后的萃取液干燥($MgSO_4$), 过滤, 在真空中浓缩, 得到标题化合物(360mg, 76%), 为粗制油, 无需进一步纯化即可使用。

NMR ($CDCl_3$) δ : 0.82-0.95 (m, 3H), 1.25-1.45 (m, 8H), 1.56 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 6.00 (broad s, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.99 (d, 1H)

制备例 48

2-氨基-4-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺

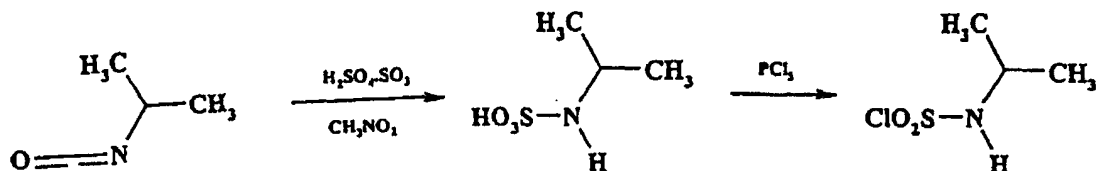
向 5-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-2-硝基苯胺(制备例 47, 360mg, 1.14mmol)的乙醇(15ml)溶液中加入 10%碳上的钨(50mg)。将混合物置于氢气氛(50psi, 345kPa)下, 在 50℃下加热 16 小时。混合物然后冷却, 通过硅藻土TM过滤, 用乙醇洗涤。滤液在真空中浓缩, 得到粗制标题化合物(328mg, 100%), 为黄色的油, 无需进一步纯化即可使用。

NMR ($CDCl_3$) δ : 0.82-0.92 (m, 3H), 1.25-1.38 (m, 6H), 1.42-1.60 (m, 5H), 1.80 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.35 (broad s, 4H), 6.57-6.62 (m, 3H)

MS (热喷射): m/z [MH^+] 288.4; $C_{18}H_{29}N_3 + H$ 为 288.2

制备例 49

2-[(氯磺酰)氨基]丙烷

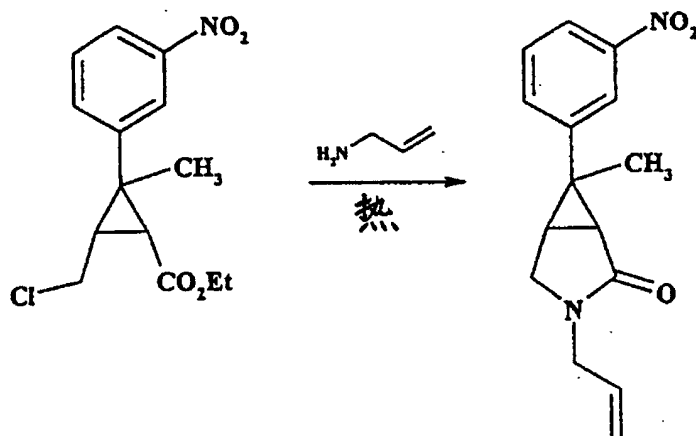


在 0℃ 下, 在 30min 内向发烟硫酸(sulfuric acid oleum)(6ml) 的硝基甲烷(15ml) 溶液中滴加异氰酸异丙酯。反应混合物加热回流 30min, 然后冷却至室温, 通过吸滤法收集固体, 用二乙醚洗涤。将固体溶于甲苯(6ml), 加入五氯化磷(7.58g, 36.4mmol)。反应混合物加热回流 2.5h, 在真空中除去溶剂。粗产物蒸馏, 得到标题化合物, 为一种油(在 0.5mmHg 下, b. p. 80℃)。

NMR (CDCl₃): 1.35 (d, 6H), 3.9 (m, 1H), 5.4 (br, 1H)。

制备例 50

3-烯丙基-6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



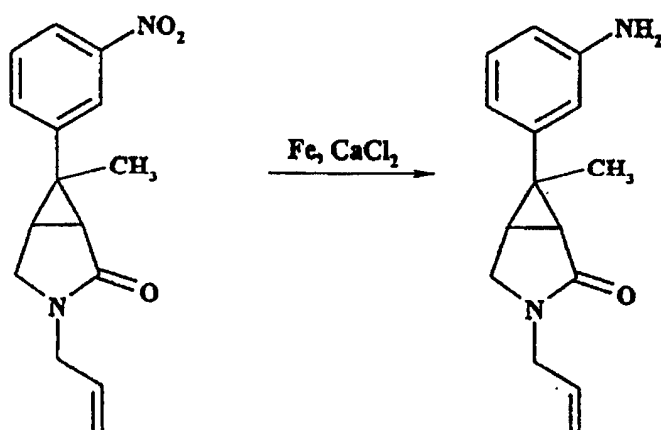
将 3-(氯甲基)-2-甲基-2-(3-硝基苯基)环丙烷羧酸乙酯(制备例 5, 1g, 3.36mmol) 的烯丙胺(1.15g, 20.1mmol) 溶液在密封试管内在 150℃ 下加热 16h。冷却后, 反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶于二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。有机萃取液干燥 (Na₂SO₄), 在真空中浓缩, 得到粗产物, 为黄色的油(0.92g, 100%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 1.4 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.8 - 4.0 (m, 2H), 5.2 - 5.3 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH⁺) 273.0; C₁₅H₁₆N₂O₃ + H 为 273.1。

制备例 51

3-烯丙基-6-(3-氨基苯基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

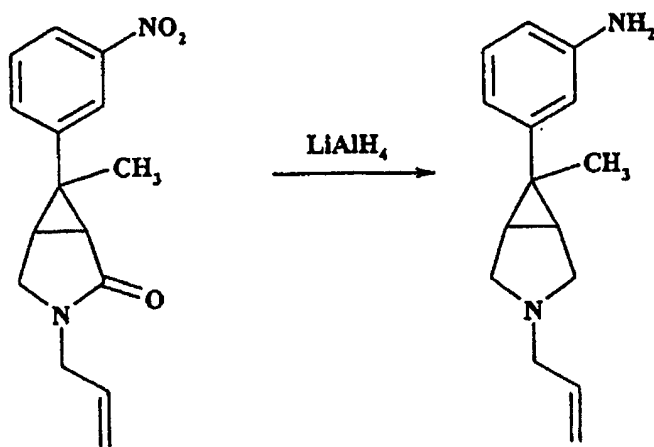


向 3-烯丙基-6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 50, 10.2g, 37.5mmol)的乙醇(850ml)与水(150ml)溶液中加入铁粉(18.9g, 337.5mmol)和氯化钙(2.1g, 18.7mmol). 反应混合物回流 5h, 然后过滤除去铁粉. 反应混合物在真空中浓缩, 将残余物溶于二氯甲烷:甲醇(85:15), 过滤, 然后在真空中浓缩, 溶于四氢呋喃, 过滤, 然后在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为淡黄色泡沫(9g, 99%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.2 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.7 - 3.8 (m, 2H), 5.1 - 5.2 (m, 2H), 5.7 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 - 6.7 (m, 2H), 7.0 (t, 1H).

制备例 52

3-(3-烯丙基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺



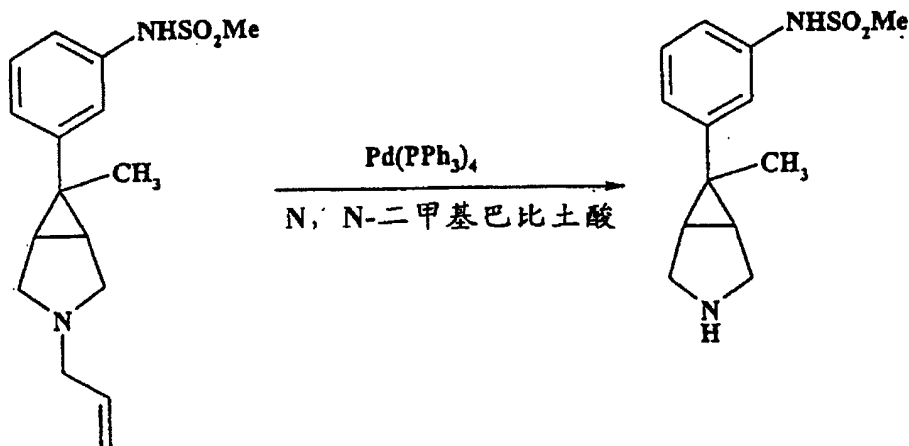
在氮气下, 向无水四氢呋喃(300ml)中滴加氢化铝锂(1M 四氢呋喃溶液, 75ml, 75mmol). 在 0℃ 下, 向该溶液中滴加 3-烯丙基-6-(3-

氨基苯基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 51, 9.0g, 37.1mmol)的四氢呋喃(200ml)溶液。反应混合物搅拌 1h, 然后加热至 50℃ 并保持 3h。向反应混合物中加入水(150ml)以终止反应, 加入固体碳酸氢钠。浆液用乙酸乙酯、再用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液, 干燥(Na_2SO_4), 然后在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为稠厚的黄色油(8.5g, 100%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.5 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 5.0 - 5.3 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.1 (t, 1H)。

制备例 53

N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



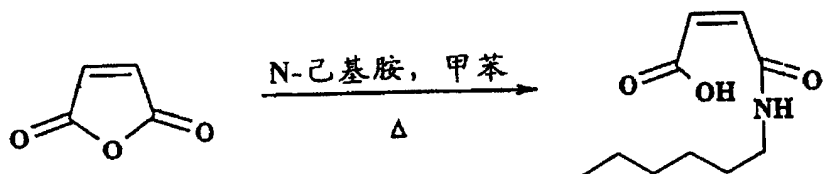
将搅拌着的 N-[3-(3-烯丙基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺(实施例 56, 1.90g, 6.19mmol)、四(三苯膦)钯(0) (71.8mg, 62.1 μmol)与 N,N-二甲基巴比土酸(2.91g, 18.6mmol)在二氯甲烷(15ml)中的混合物脱气, 然后在氮气下加热至 35℃ 并保持 3h。将溶液与盐酸水溶液(2M, 40ml)快速搅拌, 分离含水部分, 重复该过程。合并后的水层用二氯甲烷洗涤(7 $\times$ 50ml), 然后在真空中浓缩, 得到标题化合物的盐酸盐, 为灰白色固体(1.40g, 74%)。

NMR (d_6 -DMSO, 盐酸盐的选定数据): 1.25 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 6.95 - 7.05 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 9.6 (br, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 267.1; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 为 267.1。

制备例 54

4-(己氨基)-4-氧代-2-丁烯酸

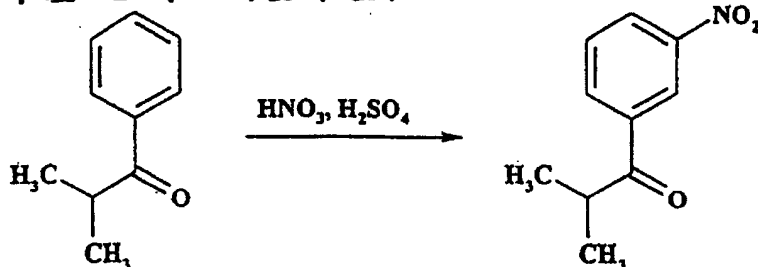


将马来酸酐(39.4g, 0.40mmol)部分溶于甲苯(1 l), 形成乳状悬浮液. 将 N-己胺(53ml, 0.40mmol)用甲苯(500ml)稀释, 在 1.5h 内滴加. 2h 后, 反应混合物过滤, 在 40℃ 真空烘箱内干燥 16h, 得到标题化合物, 为白色固体(76.4g, 96%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据) 0.8 (m, 3H), 1.2-1.4 (m, 6H), 1.6 (m, 2H), 3.3 (m, 2H) 6.25 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.8 (br, 1H).

制备例 55

2-甲基-1-(3-硝基苯基)-1-丙酮

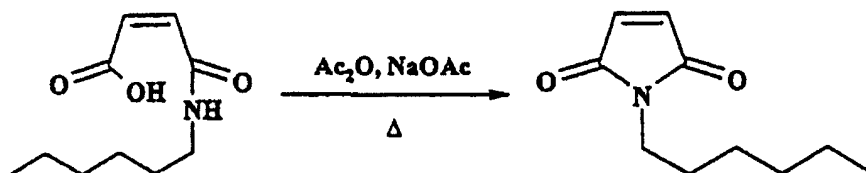


在冷却下, 向浓硫酸(50ml)中小心地加入浓硝酸(20ml), 保持温度为-5℃. 另在摇动下制备 2-甲基-1-苯基-1-丙酮(29.6g, 0.2mol)的浓硫酸(70ml)溶液, 保持温度在-5℃. 在 30min 内将前一硝酸/硫酸溶液分批加入到后一酮的硫酸溶液中, 在加入期间和随后 30min 保持温度在-10℃+/-5℃. 将反应混合物倒在碎冰(1 l)上, 然后用二乙醚萃取(3×100ml). 有机萃取液用水(300ml)、再用盐水(300ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 然后在真空中浓缩. 得到粗产物, 为橙色的油(40g), 经过硅胶(450g)色谱纯化, 用己烷:二乙醚(9:1)洗脱, 得到标题化合物, 为淡黄色固体(16.3g, 42%), m. p. 33-35℃.

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 1.25 (d, 6H), 3.6 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.9 (s, 1H).

制备例 56

1-己基-1H-吡咯-2,5-二酮



将 4-(己氧基)-4-氧代-2-丁烯酸(制备例 54, 75.8g, 0.38mol) 部分溶于乙酸酐(1.5 l), 一次性加入乙酸钠(125.6g, 0.19mol). 反应混合物逐渐加热至 110℃ 并保持 4h. 在真空中除去乙酸酐, 通过粗残余物的真空蒸馏得到标题化合物, 为无色的油(49.8g, 72%), 放置后部分结晶.

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.85 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.6 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 6.7 (s, 2H).

制备例 57

2-甲基-1-(3-硝基苯基)-1-丙酮腙



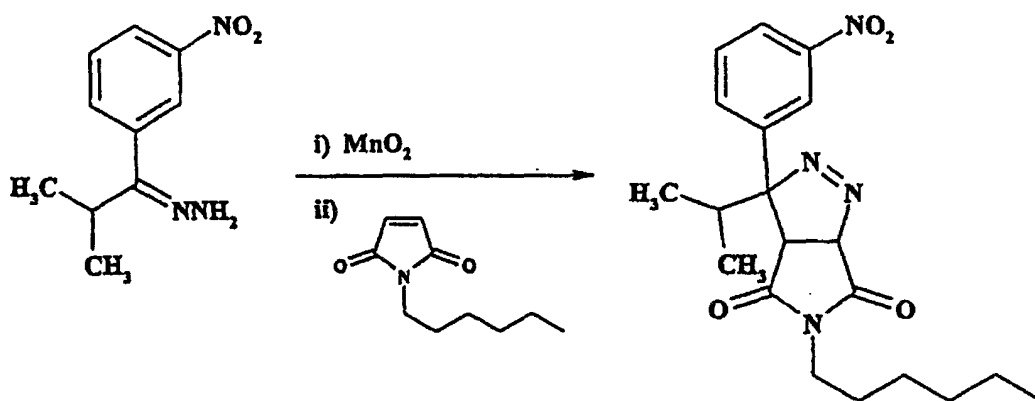
向部分溶解的 2-甲基-1-(3-硝基苯基)-1-丙酮(制备例 55, 1.0g, 5.2mmol)的工业用甲醇变性酒精(6ml)溶液中滴加水合肼一水合物(0.5ml, 10.4mmol). 反应混合物回流 16h, 然后冷却至室温, 倒在冰和水(50:50, 15ml)中, 在黄色溶液中产生非常细小的白色沉淀. 混合物用二乙醚萃取(2×50ml), 合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 然后浓缩得到琥珀色油. 粗产物经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷:乙酸乙酯(19:1)洗脱, 得到标题化合物, 为顺式与反式腙的混合物(0.54g, 50%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据, 异构体的 2: 1 混合物): 1.1 (d, 4H), 1.25 (d, 2H), 2.75 (m, 0.6), 3.2 (m, 0.4), 4.95 (br, 1.2), 5.6 (br, 0.8), 7.45 - 8.3 (m, 4H).

MS (ES): M/Z (MH⁺) 208.2; C₁₆H₁₃N₃O₂ + H 为 208.1.

制备例 58

5-己基-3-异丙基-3-(3-硝基苯基)-3a, 6a-二氢吡咯并(3, 4-c)吡唑-4, 6(3H, 5H)-二酮

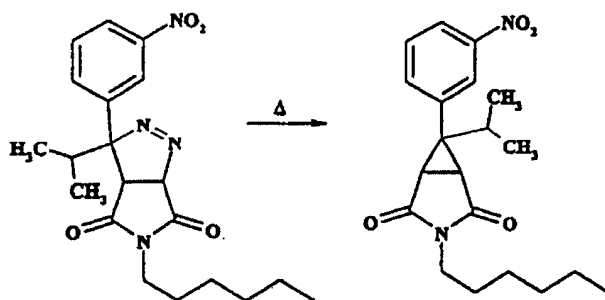


将 2-甲基-1-(3-硝基苯基)-1-丙酮肟(制备例 57, 0.52g, 2.5mmol)溶于二噁烷(10ml), 分批加入二氧化锰(CMD-1 级, 来自 Sumitomo, 5.2g, 60.0mmol), 反应混合物在室温下搅拌 20 分钟. 该溶液逐滴经过硅藻土[®]垫直接过滤进入 1-己基-1H-吡咯-2, 5-二酮(制备例 56, 0.54g, 3.0mmol)的二噁烷(10ml)溶液. 硅藻土[®]垫用二噁烷(40ml)洗涤, 以确保反应剂加入完全, 然后将反应混合物用塞子塞住, 搅拌 72h. 反应混合物经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S[™]柱色谱纯化, 用石油醚:乙酸乙酯(4:1)洗脱. 得到标题化合物, 为黄色固体(0.65g, 67%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.8 - 1.4 (m, 15H), 1.8 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.1 - 3.25 (m, 3H), 5.85 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.2 (m, 2H).

制备例 59

3-己基-6-异丙基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2, 4-二酮



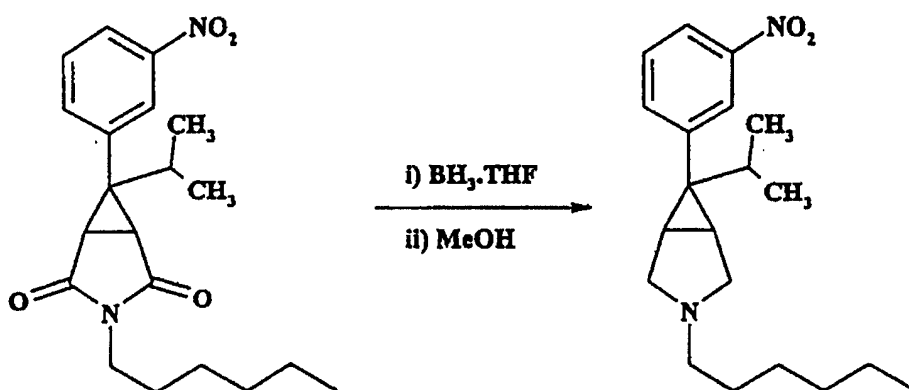
将 5-己基-3-异丙基-3-(3-硝基苯基)-3a,6a-二氢吡咯并(3,4-c)吡嗪-4,6(3H,5H)-二酮(制备例 58, 0.65g, 1.6mmol)溶于二噁烷(25ml), 加热回流 3h. 在真空中除去溶剂; 油性残余物在室温真空中干燥 16h, 得到粗产物, 为黄色固体. 粗产物经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12M™ 柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(9:1)洗脱. 得到标题化合物(0.60g, 100%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.85 (m, 3H), 0.95 (d, 6H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 2.8 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.2 (m, 2H).

MS (TSP): M/Z (MNH₄⁺) 376.4; C₂₀H₂₆N₂O₄ + NH₄⁺ 为 376.2.

制备例 60

3-己基-6-异丙基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



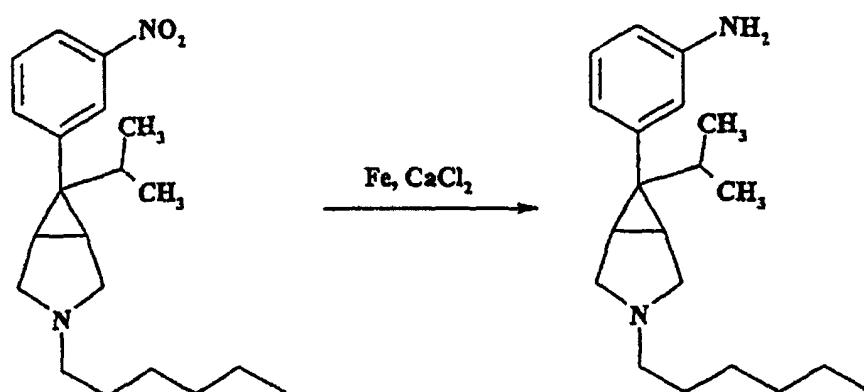
在氮气下, 向搅拌着的 3-己基-6-异丙基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(制备例 59, 0.57g, 1.6mmol)的四氢呋喃(6ml)溶液中加入甲硼烷四氢呋喃配合物(1M 四氢呋喃溶液, 3.0ml, 3.0mmol), 反应混合物加热回流 2h. 反应混合物冷却

至室温, 然后进一步加入甲硼烷四氢呋喃配合物(1M 四氢呋喃溶液, 3.0ml, 3.0mmol)。20min 后, 反应混合物冷却至室温, 加入甲醇(8ml), 然后再一次将反应混合物加热回流 6h。反应混合物在真空中浓缩, 残余物在室温真空下干燥。残余物用二氯甲烷(4ml)处理, 过滤, 经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(6:1)洗脱。得到标题化合物, 最初为黄色的油, 放置后结晶(0.2g, 40%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.8 - 1.0 (m, 9H), 1.25 - 1.4 (m, 6H), 1.4 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.0 - 8.15 (m, 2H)。

制备例 61

3-(3-己基-6-异丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺



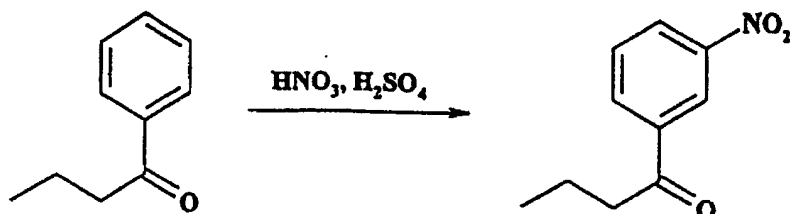
向搅拌着的 3-己基-6-异丙基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(制备例 60, 0.18g, 0.54mmol)、乙醇(15ml)和铁粉(0.27g, 4.88mmol)的悬浮液中加入氯化钙(0.06g, 0.54mmol)的水(3ml)溶液。反应混合物加热回流 3h, 然后通过硅藻土® 垫过滤, 母液在真空中浓缩。将残余物溶于二氯甲烷, 再次通过含有二氧化硅(1.5g)的 Sep-Pak® Plus 柱(Water Division Millipore)过滤, 除去所有残留的铁盐, 然后浓缩, 得到粗制标题化合物, 为黄色固体(0.17g, 100%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.75 - 0.85 (m, 9H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 6.4 - 6.6 (m, 3H), 7.0 (t, 1H)。

MS (APCI): M/Z (MH^+) 301.1; $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2 + \text{H}^+$ 为 301.3。

制备例 62

1-(3-硝基苯基)-1-丁酮

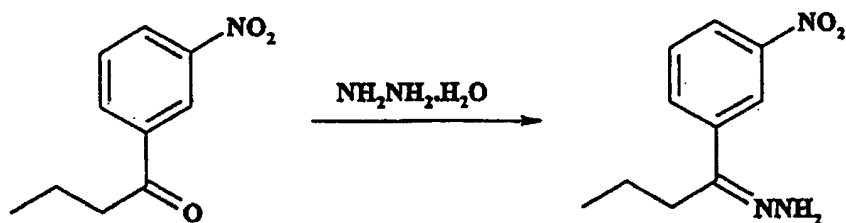


在冷却下，向浓硫酸(100ml)中小心地加入浓硝酸(40ml)，保持温度为 -5°C 。另在摇动下制备丁酰苯(59.2g, 0.47mol)的浓硫酸(140ml)溶液，保持温度在 -5°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$)。在45min内将前一硝酸/硫酸溶液分批加入到后一酮的硫酸溶液中，在加入期间和随后30min保持温度在 -10°C $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。将反应混合物倒在碎冰(1.5 l)上，然后用二乙醚萃取(200ml，然后 $3 \times 100\text{ml}$)。合并后的有机萃取液用水、再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥(MgSO_4)，然后在真空中浓缩。粗制黄色油在16h后结晶，经过硅胶(1kg)色谱纯化，用己烷:二乙醚(9:1)洗脱，得到标题化合物，为白色固体(9.1g, 10%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.05 (t, 3H), 1.8 (m, 2H), 3.0 (t, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.9 (s, 1H)。

制备例 63

1-(3-硝基苯基)-1-丁酮腙



向部分溶解的 1-(3-硝基苯基)-1-丁酮(制备例 62, 9.0g, 46.6mmol)的工业用甲醇变性酒精(60ml)溶液中滴加水合肼一水合物(4.5ml, 93.2mmol)。反应混合物回流 6h，然后冷却至 0°C ，在搅拌下滴加水(60ml)。混合物在冰箱内冷却 16h，过滤除去所生成的橙色晶体(7.5g)。滤液用水(350ml)稀释，用二氯甲烷萃取

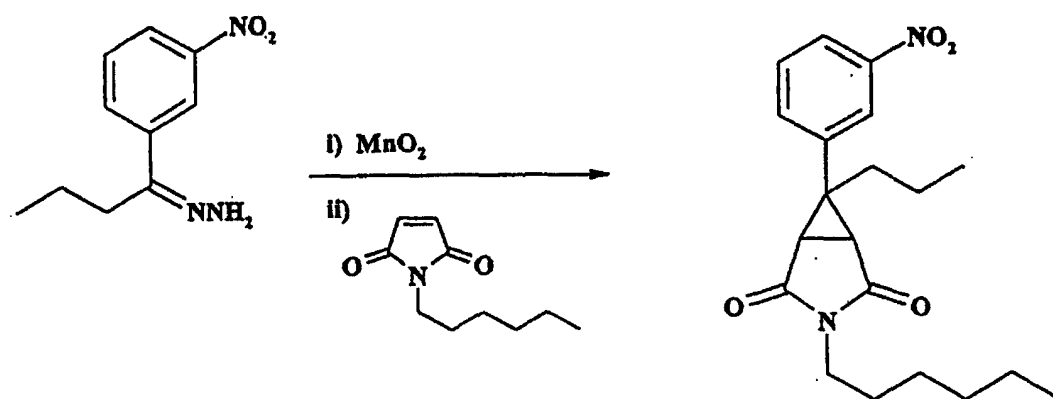
(3×150ml), 合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 浓缩, 得到橙色的油(1.8g)。合并晶体和油, 得到所需的标题化合物(9.3g, 96%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.1 (m, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 7.5 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H)。

MS (TSP): M/Z (MH^+) 207.9; $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ 为 208.1。

制备例 64

3-己基-6-(3-硝基苯基)-6-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮

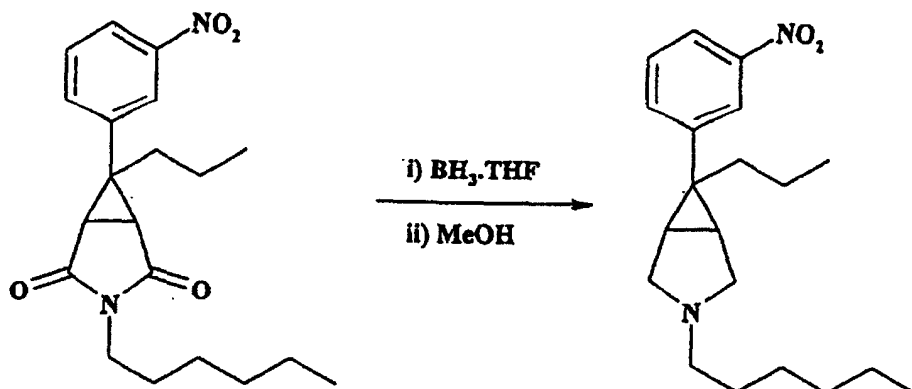


将 1-(3-硝基苯基)-1-丁酮肟(制备例 63, 1.0g, 4.8mmol)溶于二噁烷(20ml), 冷却至 10°C , 分批加入二氧化锰(CMD-1 级, 来自 Sumitomo, 10g, 117mmol)。加入完全后, 反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。该悬液经过硅藻土[®]垫直接过滤进入 1-己基-1H-吡咯-2,5-二酮(制备例 56, 0.88g, 4.5mmol)的二噁烷(20ml)溶液。硅藻土[®]垫用二噁烷(125ml)洗涤, 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物在真空中浓缩, 得到粗制橙色油。加入甲醇(8ml), 混合物冷却至 0°C , 刮擦后有白色固体沉淀出来。滤出固体, 用冷甲醇洗涤, 得到纯产物, 母液在真空中浓缩, 再次用甲醇处理, 操作同上, 进一步得到产物。得到标题化合物, 为白色固体(0.28g, 16%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.8 (m, 3H), 0.9 (m, 3H), 1.2 -1.4 (m, 8H), 1.6 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.2 (s, 1H)。

制备例 65

3-己基-6-(3-硝基苯基)-6-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷



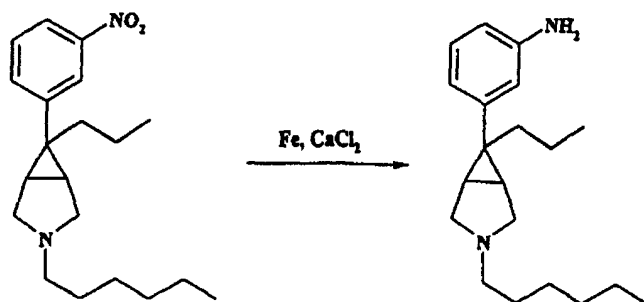
在氮气下，向搅拌着的 3-己基-6-(3-硝基苯基)-6-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(制备例 64, 0.28g, 0.78mmol)的四氢呋喃(3ml)溶液中加入甲硼烷四氢呋喃配合物(1M 四氢呋喃溶液, 1.7ml, 1.7mmol)，反应混合物加热回流 2h。反应混合物冷却至室温，加入甲醇(1.5ml)，反应混合物然后加热回流 16h。反应混合物在真空中浓缩，将残余物溶于甲醇(14ml)，回流 5h。反应混合物在真空中浓缩，加入甲醇(14ml)，反应混合物进一步回流 3h，然后在真空中浓缩。粗残余物经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12M™ 柱色谱纯化，用己烷:乙酸乙酯(4:1)洗脱。得到标题化合物，为黄色的油(0.2g, 79%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.8 - 1.0 (m, 6H), 1.15 - 1.5 (m, 10H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.1 (s, 1H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 331.1; $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$ 为 331.2.

制备例 66

3-(3-己基-6-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺



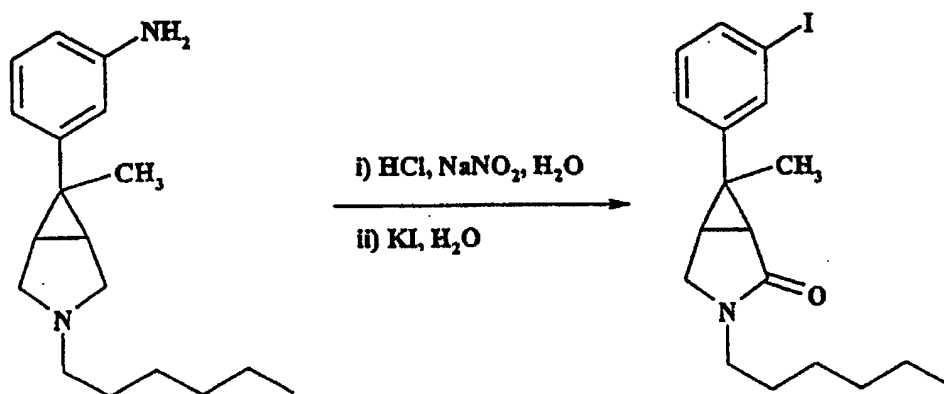
向搅拌着的 3-己基-6-(3-硝基苯基)-6-丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(制备例 65, 2.60g, 7.2mmol)、乙醇(150ml)和铁粉(0.41g, 73.2mmol)的悬浮液中加入氯化钙(1.5g, 13.0mmol)的水(50ml)溶液。反应混合物加热回流 16h。反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土®垫过滤, 母液在真空中浓缩。将残余物溶于二氯甲烷, 通过硫酸钠垫过滤, 浓缩后得到标题化合物, 为黄色的油(2.17g, 100%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.8 - 1.0 (m, 6H), 1.2 - 1.4 (m, 10H), 1.6 - 1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 6.45 - 6.55 (m, 2H), 6.6 (d, 1H), 7.0 (m, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH⁺) 301.2; C₂₀H₃₂N₂ + H⁺ 为 301.3。

制备例 67

3-己基-6-(3-碘苯基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



在 0℃ 下, 将亚硝酸钠(0.25g, 3.6mmol)的水(4ml)溶液加入到 3-(3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯胺(制备例 12, 0.43g, 1.6mmol)的含水盐酸(2.0M, 4ml)溶液中。在 0℃ 下 15min 后, 在 0℃ 和快速搅拌下, 将反应混合物加入到碘化钾(0.61g, 3.69mmol)的水(4ml)溶液中。反应混合物在室温下搅拌 30min, 然后加热至 90℃ 并保持 5min。反应混合物冷却至室温, 然后在冷却下小心地倒在固体碳酸氢钠上。12h 后, 反应混合物用二乙醚、再用

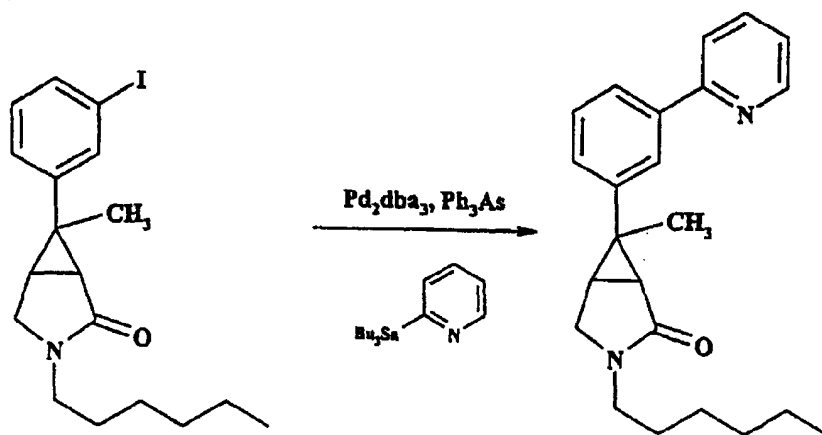
乙酸乙酯萃取，合并后的有机萃取液用硫代硫酸钠水溶液洗涤，干燥(MgSO_4)，然后在真空中浓缩。粗残余物经过硅胶色谱纯化，用己烷:乙酸乙酯(10:1，然后 3:1)洗脱，得到标题化合物(0.18g, 24%)。

NMR(CDCl_3 , 游离碱的选定数据 use): 0.85 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 9H), 1.5 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.05 - 3.3 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.65 (s, 1H).

MS (TSP): M/Z (MH^+) 398.1; $\text{C}_{18}\text{H}_{24}^{129}\text{INO} + \text{H}^+$ 为 398.1.

制备例 68

3-己基-6-甲基-6-[3-(2-吡啶基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



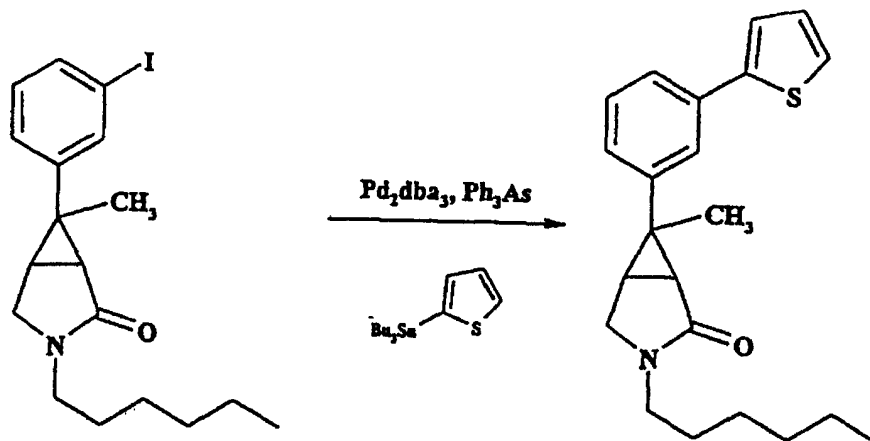
在室温下，向三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (4.4mg, 4.80 μmol)的四氢呋喃(1ml)溶液中加入三苯肿(5.9mg, 19.2 μmol)。5min后，加入2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(0.10g, 0.29mmol)的四氢呋喃(1ml)溶液，然后加入3-己基-6-(3-碘苯基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 67, 77mg, 0.19mmol)的四氢呋喃(1ml)溶液。反应混合物在室温下搅拌 16h，然后回流 2h。冷却后的反应混合物在真空中浓缩，经过硅胶色谱纯化，用己烷:乙酸乙酯(1:1，然后 0:1)洗脱，得到标题化合物，为无色的油(67mg, 100%)。

NMR(CDCl_3 , 游离碱的选定数据 use): 0.9 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.5 - 1.7 (m, 5H), 2.1 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 3.1 - 3.4 (m, 3H), 3.7 (m, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.65 - 7.85 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.7 (m, 1H).

MS (TSP): M/Z (MH^+) 348.9; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$ 为 349.2.

制备例 69

3-己基-6-甲基-6-[3-(2-噻吩基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



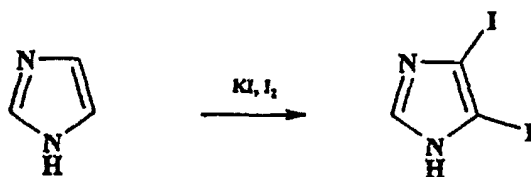
在室温下，向三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (4.5mg, 4.91 μ mol)的四氢呋喃(1ml)溶液中加入三苯膦(5.9mg, 19.2 μ mol)。5min后，加入2-(三丁基甲锡烷基)噻吩(0.10g, 0.27mmol)的四氢呋喃(1ml)溶液，然后加入3-己基-6-(3-碘苯基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 67, 78mg, 0.19mmol)的四氢呋喃(1ml)溶液。反应混合物在室温下搅拌 16h，然后回流 2h。冷却后的反应混合物在真空中浓缩，经过硅胶色谱纯化，用己烷:乙酸乙酯(2:1)洗脱，得到标题化合物，为无色的油(68mg, 98%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.9 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 9H), 1.5 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 3.1 - 3.4 (m, 3H), 3.7 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.2 - 7.35 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (s, 1H).

MS (TSP): M/Z (MH^+) 354.2; $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NOS} + \text{H}$ 为 354.2.

制备例 70

4,5-二碘-1H-咪唑



在室温下，将碘(22.5g, 88mmol)的 20%含水碘化钾(150ml)溶

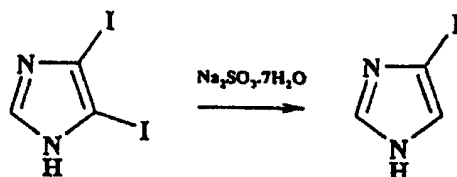
液滴加到搅拌着的咪唑 (3.4g, 49mmol) 在氢氧化钠水溶液 (1M, 300ml) 中的溶液中。搅拌 16h 后, 加入乙酸以中和反应混合物。滤出所生成的白色沉淀, 用水洗涤, 然后溶解在乙醇中, 在真空中浓缩, 得到标题化合物 (7.7g, 54%)。

NMR (d_6 -DMSO, 游离碱的选定数据 : 7.8 (br, 1H), 12.75 (br, 1H).

MS (TSP): M/Z (MH^+) 320.8; $C_3H_2^{129}I_2N_2 + H$ 为 320.8.

制备例 71

4-碘-1H-咪唑



向 4,5-二碘-1H-咪唑 (制备例 70, 7.7g, 24mmol) 的乙醇 (80ml) 与水 (20ml) 溶液中加入固体亚硫酸钠七水合物 (20g, 79mmol)。反应混合物加热回流 16h, 冷却, 过滤除去固体副产物。滤液然后在真空中浓缩, 所得固体通过抽吸干燥。粗残余物从二氯甲烷中重结晶, 得到标题化合物, 为白色固体 (4.6g, 64%)。

NMR ($CDCl_3$, 游离碱的选定数据 : 7.0 (s, 1H), 7.5 (s, 1H).

MS (TSP): M/Z (MH^+): 195.2; $C_3H_3^{129}IN_2 + H$ 为 194.9.

制备例 72

4-碘-1-三苯甲基-1H-咪唑



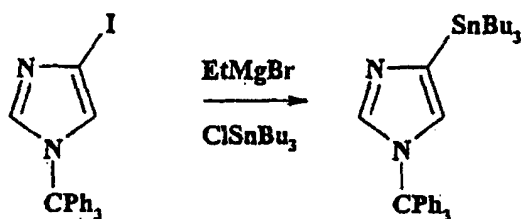
向 4-碘-1H-咪唑 (制备例 71, 3.0g, 15.3mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (25ml) 溶液中加入三苯甲基氯 (4.72g, 16.9mmol), 然后加入三乙胺 (2.5ml, 18.4mmol)。在室温下搅拌 2.5h 后, 加入水 (200ml), 反应混合物过滤, 用水洗涤。粗制固体经过硅胶色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯 (5:1, 然后 2:1) 洗脱。然后从己烷和二氯甲烷中重结晶, 得到标题化合物, 为白色固体 (4.0g, 59%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据 : 6.9 (m, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 6H), 7.25 - 7.4 (m, 10H).

MS (TSP) : M/Z (MH^+): 436.3; $\text{C}_{22}\text{H}_{17}^{129}\text{IN}_2 + \text{H}$ 为 437.1.

制备例 73

4-(三丁基甲锡烷基)-1-三苯甲基-1H-咪唑

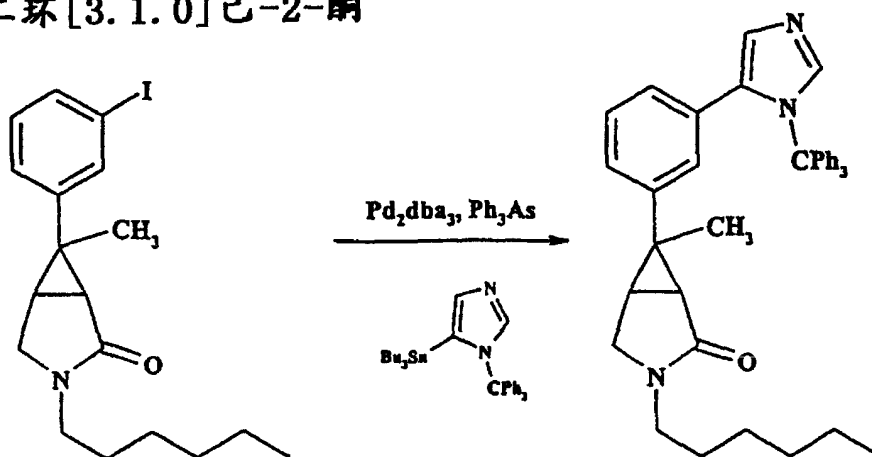


在室温下, 向 4-碘-1-三苯甲基-1H-咪唑(制备例 72, 0.44g, 0.10mmol)的二氯甲烷(8.0ml)溶液中缓慢加入乙基溴化镁(3.0M 二乙醚溶液, 0.35ml, 1.0mmol). 30min后, 加入三丁基氯化锡(0.3ml, 1.1mmol), 反应混合物在室温下搅拌 2h. 向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液(10ml)以终止反应, 产物用二氯甲烷萃取($3 \times 10\text{ml}$). 合并后的有机层干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩. 残余物经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(10:1, 然后 5:1)洗脱, 得到标题化合物(59mg, 98%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据 : 0.8 - 1.0 (m, 9H), 1.2 - 1.7 (m, 18H), 6.75 (m, 1H), 7.1 - 7.2 (m, 6H), 7.25 - 7.4 (m, 9H), 7.6 (s, 1H).

制备例 74

3-己基-6-甲基-6-[3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



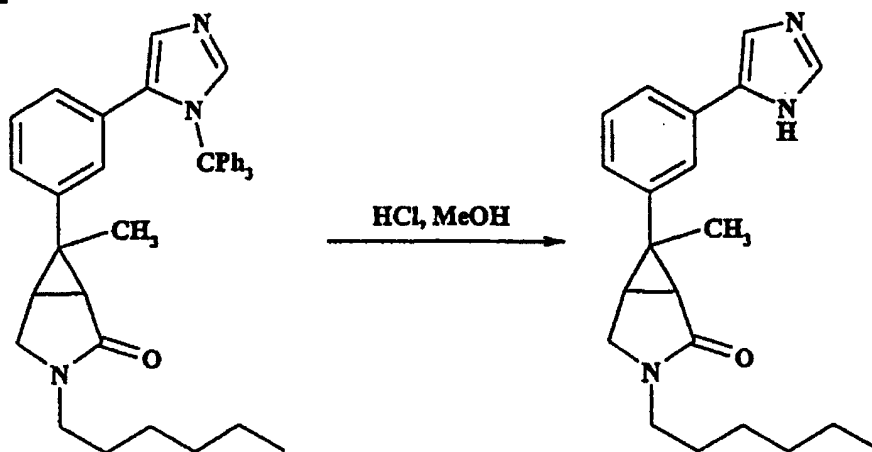
在室温下, 向三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (8.7mg, 9.5 μ mol)的四氢呋喃(2.5ml)溶液中加入三苯肼(12mg, 39.2 μ mol). 10min后, 加入 3-己基-6-(3-碘苯基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 67, 0.15g, 3.8mmol)的四氢呋喃(2.5ml)溶液. 一分钟后, 加入 4-(三丁基甲锡烷基)-1-三苯甲基-1H-咪唑(制备例 73, 0.332g, 0.55mmol)的四氢呋喃(3ml)溶液. 反应混合物在室温下搅拌 30min, 然后回流 3.5h. 冷却后的反应混合物在真空中浓缩, 经过硅胶色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(1:1, 然后 0:1)洗脱, 得到标题化合物(55mg, 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 游离碱的选定数据 : 0.9 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 9H), 1.5 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), .35 (m, 1H), 3.05 - 3.4 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 7.1 - 7.4 (m, 18H), 7.5 - 7.6 (m, 2H), 7.75 (m, 1H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 580.4; $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O} + \text{H}$ 为 580.3.

制备例 75

3-己基-6-[3-(1H-咪唑-5-基)苯基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



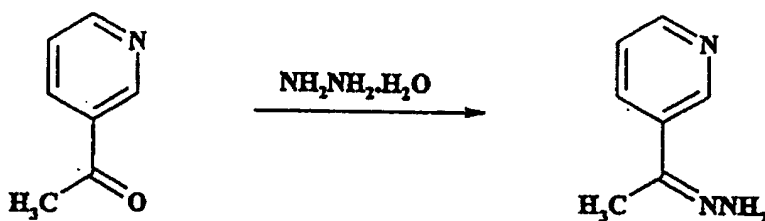
向 3-己基-6-甲基-6-[3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 74, 55mg, 0.95mmol)的甲醇(1.5ml)溶液中加入含水盐酸(2M, 0.5ml), 混合物加热回流 16h. 反应混合物然后冷却至室温, 倒在固体碳酸氢钠上. 加入二氯甲烷, 分层, 有机萃取液干燥(MgSO_4), 在真空中浓缩. 粗残余物经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为澄清的油(21mg, 66%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据) : 0.9 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 9H), 1.5 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.1 - 3.4 (m, 3H), 3.7 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

MS (ES) : M/Z (MH^+) 338.3; $C_{21}H_{27}N_3O + H$ 为 338.2.

制备例 76

1-(3-吡啶基)-1-乙酮肟



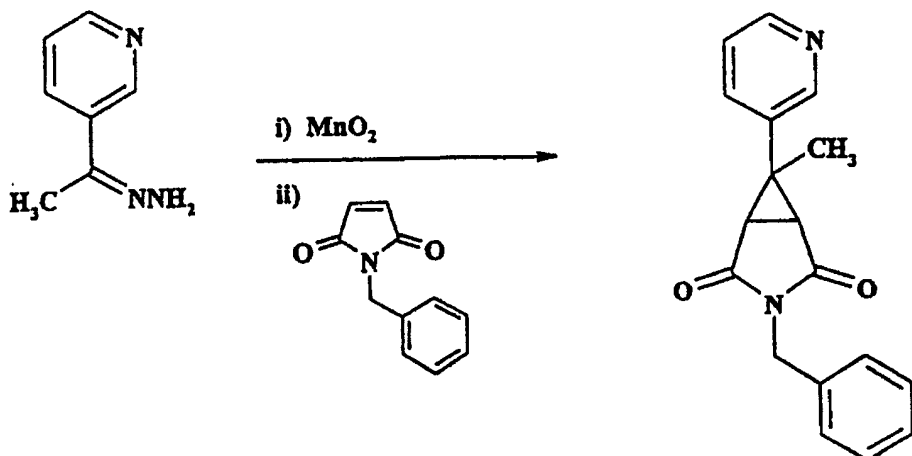
向 3-乙酰吡啶 (6.1g, 52mmol) 的工业用甲醇变性酒精 (50ml) 溶液中滴加水合肼一水合物 (3.11ml, 0.1mol). 反应混合物回流 4h, 然后冷却至室温, 搅拌 16h. 加入水 (25ml), 在真空中除去挥发性有机物. 占大多数的含水残液用乙酸乙酯萃取, 合并后的有机萃取液干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 得到黄色的油 (5.4g, 80%), 无需进一步纯化即可加以进一步利用.

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据) : 2.1 (s, 3H), 5.5 (br, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.8 (s, 1H).

MS (ES) : M/Z ($2M+H^+$) 270.7; $C_{14}H_{19}N_6 + H$ 为 271.2.

制备例 77

3-苄基-6-甲基-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2,4-二酮



将 1-(3-吡啶基)-1-乙酮肟 (制备例 76, 5.0g, 40.0mmol) 溶于

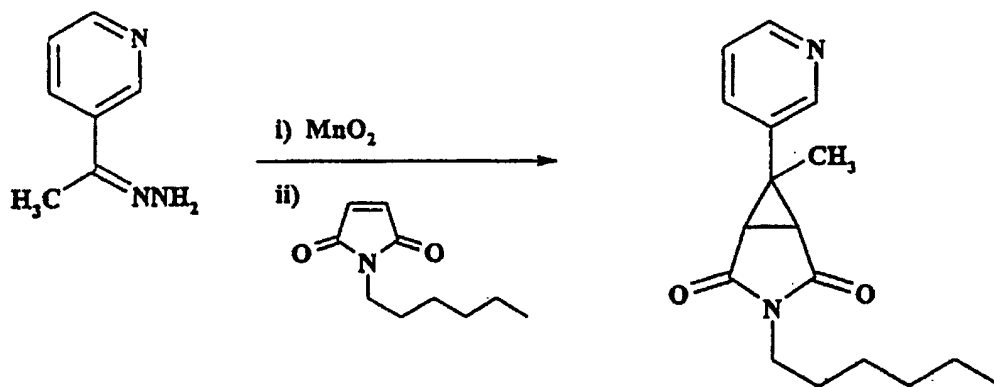
二噁烷(250ml), 分批加入二氧化锰(6.4g, 40.0mmol), 然后加入饱和氢氧化钾乙醇溶液(2ml)。反应混合物在室温下搅拌 4h, 然后经过硅藻土[®]垫过滤。将滤液加入到 1-苄基-1H-吡咯-2,5-二酮(7.5g, 40.0mmol)中, 反应混合物在室温下搅拌 16h, 然后回流 72h。反应混合物在真空中浓缩, 将残余物悬浮在甲醇中, 过滤, 得到标题化合物, 为白色固体(3g, 25%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 1.2 (s, 3H), 2.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 7.1 - 7.6 (m, 7H), 8.4 - 8.6 (m, 2H)。

MS (TSP): M/Z (MH⁺) 293.0; C₁₈H₁₆N₂O₂ + H 为 293.1。

制备例 78

3-己基-6-甲基-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2,4-二酮

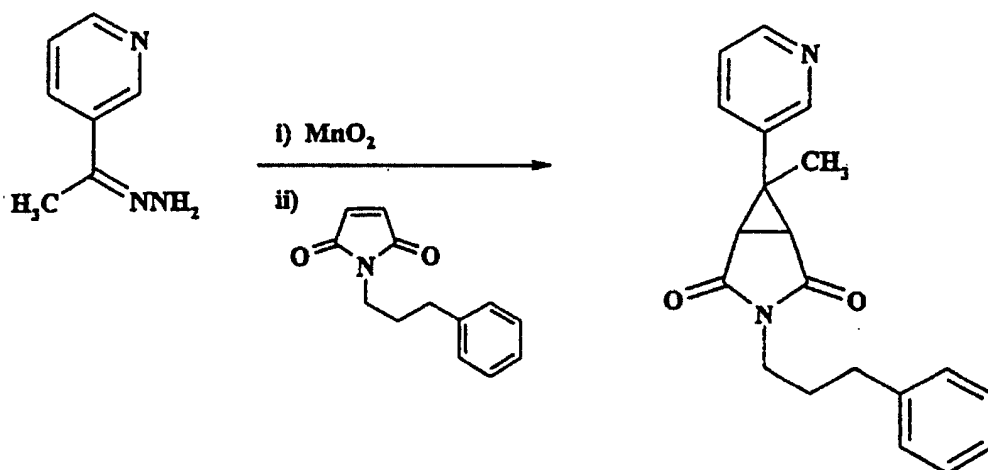


将 1-(3-吡啶基)-1-乙酮肟(制备例 76, 0.69g, 5.3mmol)溶于二噁烷(30ml), 分批加入二氧化锰(0.85g, 5.3mmol), 然后加入饱和氢氧化钾乙醇溶液(0.5ml)。反应混合物在室温下搅拌 1.5h, 然后经过硅藻土[®]垫过滤。向一半滤液中加入 1-己基-1H-吡咯-2,5-二酮(制备例 56, 0.48g, 2.6mmol), 反应混合物加热至 90℃并保持 7h, 然后冷却至室温并保持 16h。反应混合物加热回流 16h, 然后在室温下搅拌 72h, 然后在真空中浓缩。反应混合物经过硅胶(30g)色谱纯化, 用二氯甲烷:0.880 氨(99:1)、再用二氯甲烷:甲醇:0.880 氨(97:2:1)洗脱, 得到标题化合物(0.22g, 29%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.8 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.5 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.5 (m, 1H), 8.6 (m, 1H)。

制备例 79

6-甲基-3-(3-苯基丙基)-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2,4-二酮

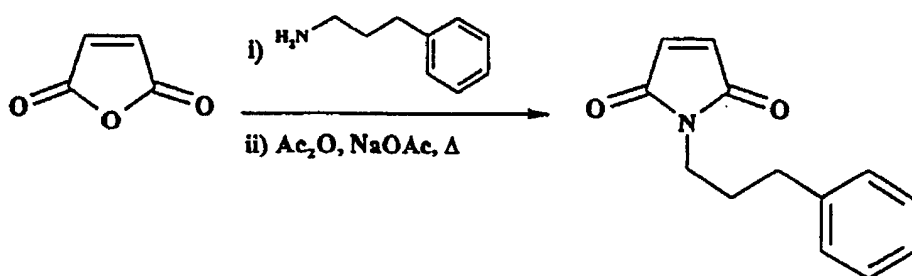


将 1-(3-吡啶基)-1-乙酮肟(制备例 76, 0.69g, 5.3mmol)溶于二噁烷(30ml), 分批加入二氧化锰(0.85g, 5.3mmol), 然后加入饱和氢氧化钾乙醇溶液(0.5ml)。反应混合物在室温下搅拌 1.5h, 然后经过硅藻土®垫过滤。向一半滤液中加入 1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2,5-二酮(制备例 80, 0.57g, 2.6mmol), 反应混合物加热至 90℃并保持 7h, 然后冷却至室温并保持 16h。反应混合物加热回流 16h, 然后冷却至室温并保持 72h, 然后在真空中浓缩。反应混合物经过硅胶(30g)色谱纯化, 用二氯甲烷:0.880 氨(99:1)、再用二氯甲烷:甲醇:0.880 氨(97:2:1)洗脱, 得到标题化合物, 为一种油(230mg, 28%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 1.5 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 3.5 (m, 2H), 7.1 - 7.4 (m, 6H), 7.65 (m, 1H), 8.5 - 8.65 (m, 2H)。

制备例 80

1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2,5-二酮



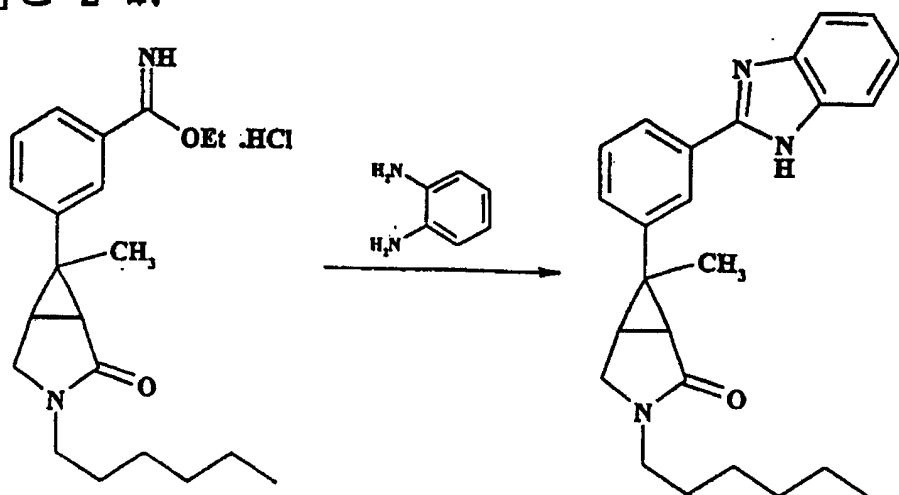
在 1h 内, 向搅拌着的马来酸酐 (54.4g, 0.55mol) 的甲苯 (1.5 l) 溶液中滴加 3-苯基丙胺 (79.0ml, 0.55mol) 的甲苯 (500ml) 溶液, 得到苍白的乳状溶液。2h 后, 反应混合物过滤, 所得白色固体在 40℃ 真空中干燥 16h。在搅拌下将固体溶于乙酸酐 (2.0 l), 在蒸汽浴中加热。10min 后, 加入乙酸钠 (23g, 0.27mol)。4h 后, 在真空中除去乙酸酐, 残留的黑色固体用不饱和盐水 (400ml) 处理, 用乙酸乙酯萃取 (3x)。合并后的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液、再用盐水洗涤。有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到深色固体。将粗残余物溶于二氯甲烷, 通过大硅胶塞, 用二氯甲烷洗脱, 得到桃红色固体。该固体然后从二异丙醚中重结晶, 过滤, 在 40℃ 真空中干燥, 得到标题化合物, 为米色固体 (69.6g, 59%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 1.95 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 3H), 7.25 - 7.35 (m, 2H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 216; $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2 + \text{H}$ 为 216。

制备例 81

6-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)苯基]-3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



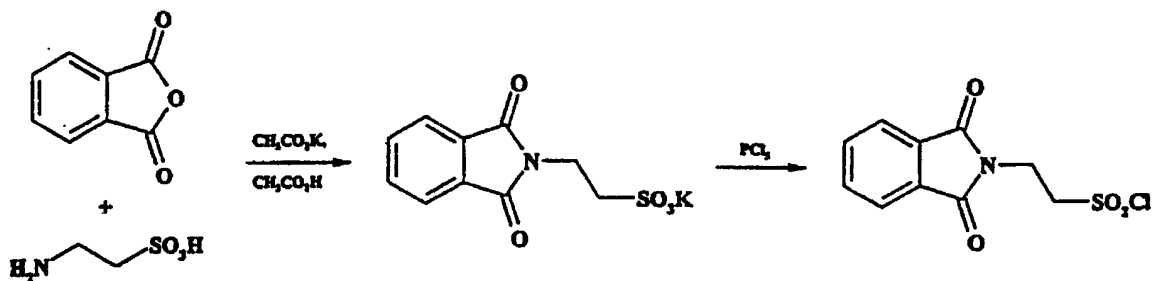
在室温下, 向 3-(3-己基-6-甲基-2-氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯亚氨基酸乙酯(制备例 42, 0.13g, 0.34mmol)的甲醇(4ml)溶液中加入 1,2-二氨基苯(37mg, 0.34mmol), 混合物加热回流 1h, 然后冷却, 在真空中浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(10ml), 用 10%碳酸钾水溶液(10ml)洗涤。水层然后用二氯甲烷反萃取(2×8ml)。合并后的有机层干燥(MgSO₄), 然后在真空中浓缩。粗残余物经过硅胶色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(1:1, 然后 1:2)洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(61mg, 47%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.85 (m, 3H), 1.0 (s, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 6H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 3.05 - 3.2 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 7.15 - 7.35 (m, 4H), 7.6 - 7.8 (m, 3H), 8.0 (d, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH⁺) 388.1 C₂₅H₂₉N₃O + H 为 388.2。

制备例 82

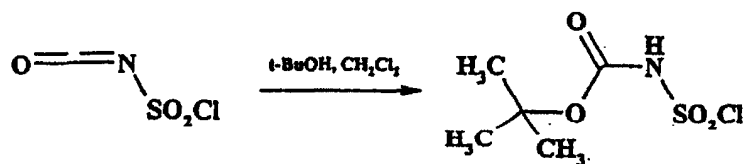
2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异氮茚-2-基)-1-乙磺酰氯



将牛磺酸(8.0g, 63.9mmol)与乙酸钾(6.7g, 68.3mmol)的乙酸悬浮液回流 15min。加入邻苯二甲酸酐(10.1g, 68.4mmol), 溶液回流 3h。反应冷却至室温, 滤出固体, 用冷乙酸洗涤, 在 100℃真空下干燥, 得到白色固体。将该固体(14.3g, 54.7mmol)悬浮在甲苯(50ml)中, 在氮气下加入五氯化磷(8.12g, 39.0mmol)。反应混合物加热回流 1h。进一步加入五氯化磷(8.12g, 39.0mmol), 反应混合物回流 2.5h。从所生成的少量固体中倾析出棕色溶液, 然后在真空中浓缩, 将残余物倒在冰:水(50:50, 100ml)上, 过滤。固体在 45℃真空中干燥 16h, 得到淡棕色固体(6.4g, 34%)。

制备例 83

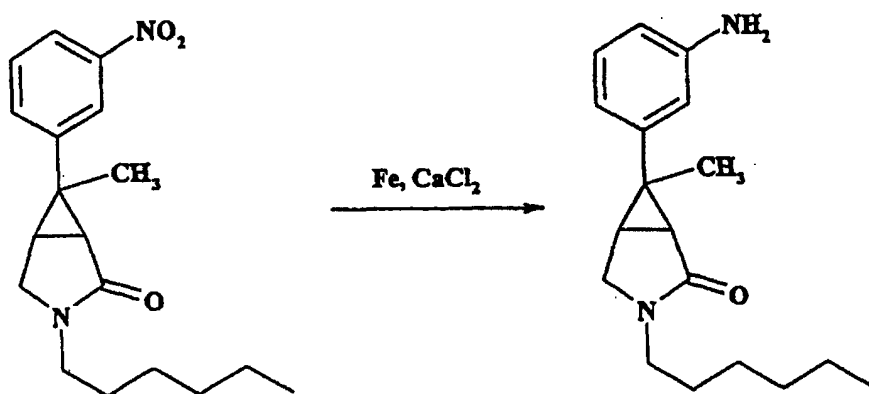
[(叔丁氧羰基)氨基](氯代)二氧代- λ^6 -硫



向在 0℃ 氮气下搅拌着的异氰酸氯磺酰酯 (2.4g, 17.0mmol) 的无水二氯甲烷 (10ml) 溶液中加入叔丁醇 (2.2g, 34.0mmol)。反应混合物温热至室温, 搅拌 16h, 然后在真空中除去溶剂, 得到绒毛状白色固体。

制备例 84

6-(3-氨基苯基)-3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



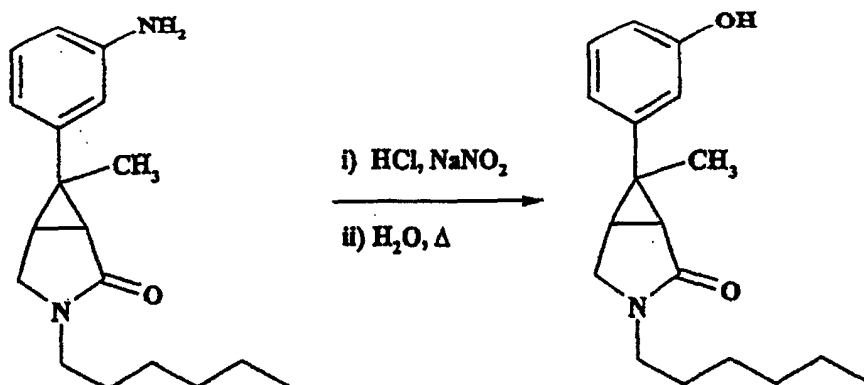
将 3-己基-6-甲基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮 (制备例 11, 6.3g, 19.9mmol) 溶于乙醇 (250ml), 加入铁粉 (8.5g, 0.15mol)、氯化钙 (0.95g, 8.6mmol) 和水 (50ml)。反应混合物回流 2h。反应混合物冷却至室温, 加入氯化钙 (0.95g, 8.6mmol), 反应混合物进一步回流 16h。反应混合物冷却并过滤, 然后在真空中浓缩, 使残余物在二氯甲烷与水之间分配, 分离有机层, 水层用二氯甲烷萃取 (3x), 合并后的萃取液干燥 (Na_2SO_4), 在真空中浓缩。得到标题化合物, 为橙色固体 (5.72g, 100%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.85 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 9H), 1.4 - 1.6 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.1 - 3.3 (m, 3H), 3.6 - 3.7 (m, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.6 - 6.7 (m, 2H), 7.05 (t, 1H)。

MS (ES): M/Z (MH^+) 287.1 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$ 为 287.2

制备例 85

3-己基-6-(3-氨基苯基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



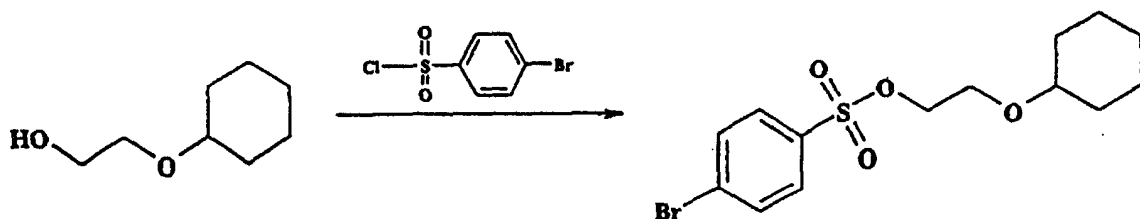
将 6-(3-氨基苯基)-3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(制备例 84, 1.0g, 3.5mmol)溶于含水盐酸(2.5M, 3.5ml), 冷却至 0℃. 向反应混合物中加入亚硝酸钠(0.25g, 3.6mmol)的水(1ml)溶液, 搅拌 30min. 反应混合物用固体碳酸钠中和, 然后用水(5ml)稀释. 反应混合物加热至 60℃并保持 1h, 其间在水层上方生成深棕色油. 产物用二氯甲烷(50ml)萃取, 有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到棕色的油. 粗产物经过硅胶(20g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷(1:1)洗脱, 得到标题化合物(0.34g, 34%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.85 (m, 3H), 1.2 - 1.4 (m, 9H), 1.4 - 1.6 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 3.1 - 3.4 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 6.7 - 6.8 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.15 (t, 1H).

MS (ES): M/Z (MH^+) 288.2; $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2 + \text{H}$ 为 288.2.

制备例 86

4-溴苯磺酸 2-环己氧基乙基酯



在 0℃ 氮气下, 向 2-环己氧基-1-丙醇(4.0g, 28mmol)的三乙胺

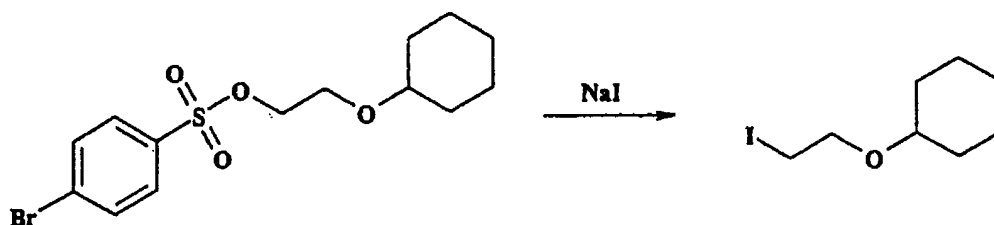
(5.8ml)与二氯甲烷(250ml)溶液中加入4-溴苯磺酰氯,所得混合物在室温下搅拌16h.反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水(各100ml)洗涤,干燥(MgSO_4),在真空中浓缩,得到粗产物.经过二氧化硅(200g)柱色谱纯化,用己烷:乙酸乙酯梯度(6:1至1:1)洗脱,得到标题化合物,为白色结晶性固体(8.0g, 80%).

NMR (CDCl_3): 1.1-1.8 (m, 14H), 3.2 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.6-7.9 (m, 4H).

MS (热喷射): M/Z [MH^+] 362.9; $\text{C}_{14}\text{H}_{19}^{79}\text{BrO}_4\text{S} + \text{H}$ 为 363.0.

制备例 87

2-环己氧基-1-碘乙烷



向4-溴苯磺酸2-环己氧基乙基酯(制备例86, 120mg, 0.3mmol)的丙酮(5ml)溶液中加入碘化钠(90mg, 0.6mmol), 反应混合物在室温下搅拌18h. 进一步加入等量碘化钠, 反应混合物进一步在室温下搅拌18h, 然后将反应混合物加热至80℃并保持5h. 所得沉淀过滤, 滤液用水(100ml)稀释, 用二氯甲烷(100ml)萃取. 萃取液用盐水(100ml)洗涤, 干燥(MgSO_4), 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为无色的油(50mg, 60%).

NMR (CDCl_3): 1.1-1.9 (m, 11H), 3.1 (t, 2H), 3.7 (t, 2H).

制备例 88

1-[(E)-3-溴-1-丙烯基]环己烷



在室温氮气氛围下, 向搅拌着的(E)-3-环己基-2-丙烯-1-醇(A. G. M. Barrett 等《四面体》1996, 52, 15325; 1.47g, 10.5mmol)的二乙醚(20ml)与吡啶(1ml)溶液中滴加三溴化磷(1.40ml,

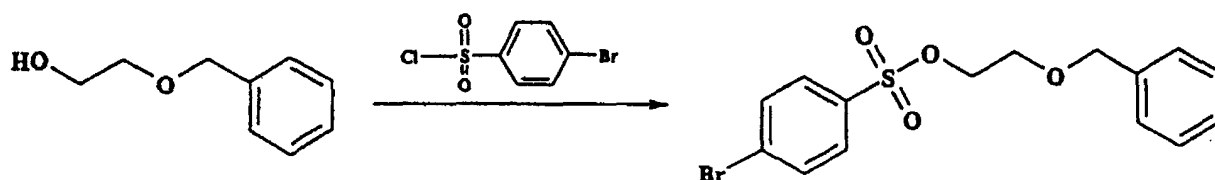
15mmol). 16h 后, 将反应混合物小心地倒在冰水(100ml)上, 用二乙醚(100ml)萃取. 萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)洗涤, 干燥(MgSO_4), 在真空中浓缩, 得到粗产物. 经过二氧化硅(20g)柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(4:1)洗脱, 得到标题化合物, 为无色的油(1.3g, 61%).

NMR (CDCl_3): 0.8-1.4 (m, 6H), 1.6-1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 5.6-5.8 (m, 2H).

MS (热喷射): M/Z [MH^+] 203.3; $\text{C}_9\text{H}_{15}^{79}\text{Br} + \text{H}$ 为 203.0.

制备例 89

4-溴苯磺酸(苄氧基)乙基酯

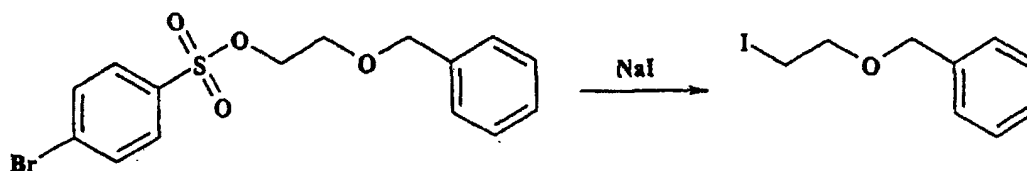


在 0°C 氮气下, 将 4-溴苯磺酰氯(5.5g, 21.7mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液滴加到 2-苄氧基乙醇(3.0g, 19.7mmol)的三乙胺(3g, 29.6mmol)溶液中. 所得混合物在室温下搅拌 16h. 向反应混合物中加入水(3ml), 然后将合并后的混合物倒在水(100ml)上, 产物用二氯甲烷萃取. 有机层反复用水、再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体(6.9g, 94%).

NMR (CDCl_3): 3.65 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

制备例 90

1-[(2-碘乙氧基)甲基]苯

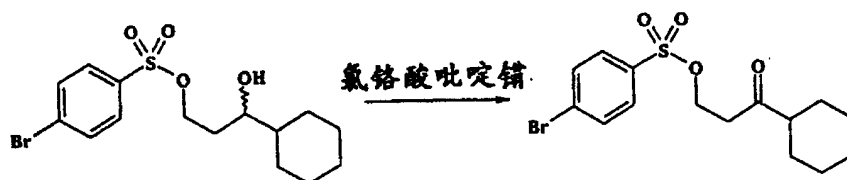


向 4-溴苯磺酸(苄氧基)乙基酯(制备例 89, 6.92g, 19.5mmol) 的丙酮(60ml)溶液中加入碘化钠(5.84g, 39.0mmol), 反应混合物在室温下搅拌 16h. 过滤所得沉淀, 滤液在真空中浓缩. 将粗残余物溶于二氯甲烷, 用硫代硫酸钠水溶液、再用水洗涤(2×60ml). 有机层干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为淡棕色油(4.5g, 88%).

NMR (CDCl_3): 3.25 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.6 (s, 2H).

制备例 91

4-溴苯磺酸 3-环己基-3-氧代丙基酯

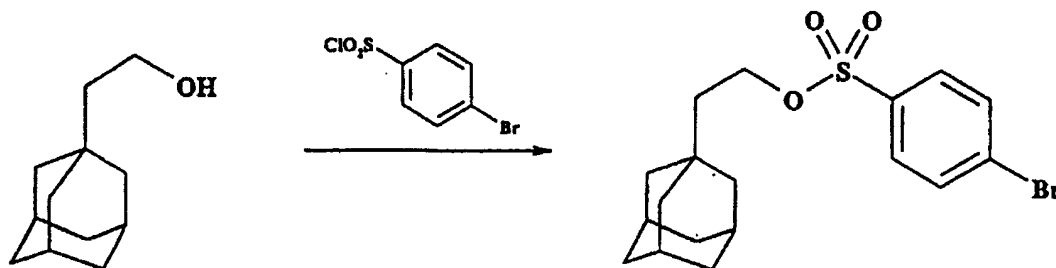


向 4-溴苯磺酸(S)-3-环己基-3-羟基丙基酯(J. A. Werner 等《有机化学杂志》1996, 61, 587; 40mg, 0.106mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液中加入二氧化硅(50mg)和氯铬酸吡啶鎓(20mg, 0.09mmol), 反应混合物在室温下搅拌 16h. 反应混合物直接经过二氧化硅(5g)柱色谱纯化, 用二氯甲烷:己烷(4:1)洗脱, 得到标题化合物, 为黄色固体(38mg, 96%).

NMR (CDCl_3): 1.1-1.9 (m, 10H), 2.3 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 7.7-7.85 (m, 4H).

制备例 92

4-溴苯磺酸 2-金刚烷基乙基酯



在室温下, 向 1-金刚烷基乙醇(5.8g, 32mmol)的三乙胺(6.7ml)

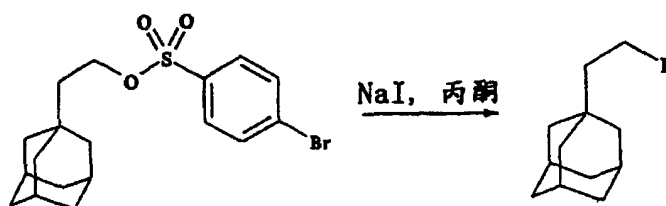
与二氯甲烷(50ml)溶液中加入 4-溴苯磺酰氯(8.9g, 35mmol). 溶液搅拌 16h, 用含水盐酸(2M, 100ml)稀释, 用二氯甲烷(100ml)萃取. 萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)和盐水(100ml)洗涤, 干燥(MgSO_4), 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为白色结晶性固体(11.2g, 88%).

NMR (CDCl_3): 1.4-1.6 (m, 11H), 1.65 (d, 3H), 2.0 (2, 3H), 4.1 (t, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H).

MS (热喷射): M/Z [MH^+] 416.3; $\text{C}_{18}\text{H}_{23}^{79}\text{BrO}_3\text{S} + \text{NH}_4$ 为 416.1.

制备例 93

1-金刚烷基-2-碘乙烷



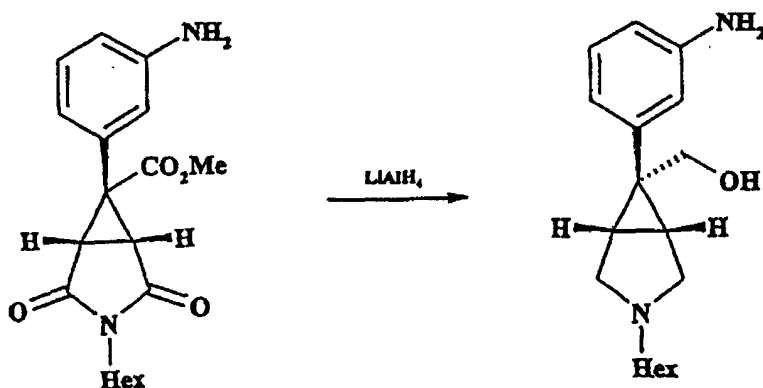
向 4-溴苯磺酸 2-金刚烷基乙基酯(制备例 92, 1.0g, 2.5mmol) 的丙酮(25ml)溶液中加入碘化钠(0.75g, 5mmol), 反应混合物在室温下搅拌 72h. 过滤所得沉淀, 滤液用水(100ml)稀释, 用二氯甲烷(100ml)萃取. 萃取液用盐水(100ml)洗涤, 干燥(MgSO_4), 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为白色结晶性固体(0.54g, 75%).

NMR (CDCl_3): 1.4-1.8 (m, 15H), 1.95 (t, 2H), 3.1 (t, 2H).

制备例 94

外-[6-(3-氨基苯基)-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲

醇



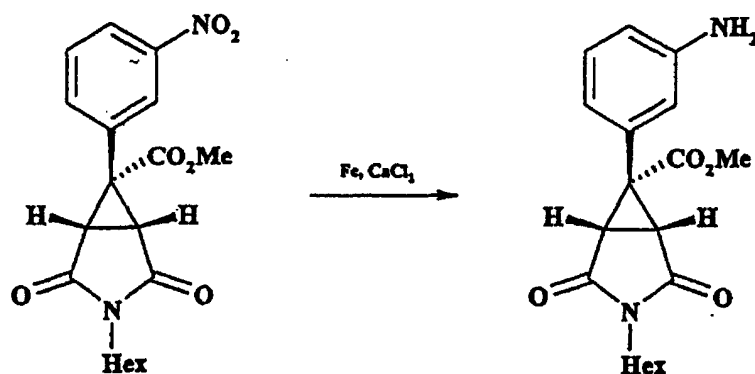
在 -10°C 氮气下, 在 10min 内向 6-(3-氨基苯基)-3-己基-2,4-二氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯(制备例 95, 25mg, 0.0726mmol)的无水四氢呋喃(1ml)溶液中滴加氢化铝锂(1M 四氢呋喃溶液, 218 μl , 0.218mmol)。反应温热至室温, 然后加热回流 18h。将冷却后的反应液倒入盐酸(2M, 5ml)中, 然后用含水氢氧化钠(2M, 10ml)碱化。混合物用乙酸乙酯萃取($2\times 25\text{ml}$), 有机层用盐水(25ml)洗涤, 合并, 然后干燥(MgSO_4)。有机萃取液在真空中干燥, 然后经过 Merck 230-400 硅胶(7g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:2M 氨的乙醇溶液(197:3)洗脱, 得到所需产物, 为无色的油(15mg, 71%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.20 - 1.40 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.85 (br s, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.60 (br d, 2H), 3.40 (d, 2H), 4.10 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H)。

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 289.1; $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$ 为 289.4

制备例 95

外 6-(3-氨基苯基)-3-己基-2,4-二氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯



向 3-己基-6-(3-硝基苯基)-2,4-二氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯(制备例 96, 50mg, 0.134mmol)的乙醇(4.3ml)与水(0.8ml)溶液中加入铁粉(68mg, 1.21mmol), 然后加入氯化钙(8mg, 0.067mmol)。反应加热回流 6h, 冷却, 然后通过硅藻土TM过滤, 用乙酸乙酯(50ml)洗涤。滤液浓缩, 经过 Merck 230-400 硅胶(10g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷(40:60)洗脱, 得到所需产物,

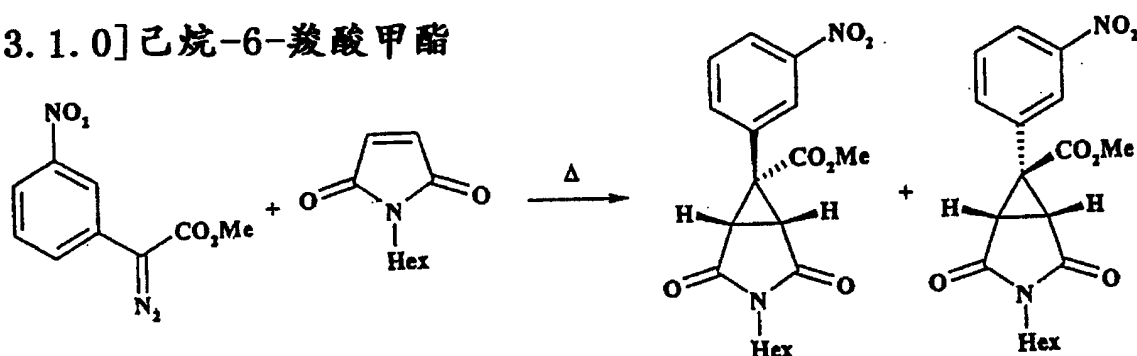
为淡黄色半固体(26mg, 56%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 6.65 (br d, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H).

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 345.1; C₁₉H₂₄N₂O₄ + H 为 345.4

制备例 96

外与内 3-己基-6-(3-硝基苯基)-2,4-二氧代-3-氮杂二环
[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯



在氮气下, 向搅拌着的 1-己基-1H-吡咯-2,5-二酮(制备例 56, 123mg, 0.678mmol)的 1,4-二噁烷(2ml)溶液中加入 2-重氮基-2-(3-硝基苯基)乙酸甲酯(制备例 97, 100mg, 0.452mmol), 反应混合物加热回流 48h. 冷却后的混合物在真空中浓缩, 残余物经过 Merck 230-400 硅胶(20g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷(15:85, 然后 30:70)洗脱, 得到两种异构环丙烷的混合物(140mg). 它们通过制备型 HPLC 分离(条件 2), 按顺序洗脱内异构体, 为白色固体(30mg, 12%), 一些混合级分(40mg, 16%), 然后是外异构体, 为白色固体(60mg, 24%).

NMR (CDCl₃, 游离碱内异构体的选定数据): 0.50 (tt, 2H), 0.80 (t, 3H), 0.85 - 1.15 (m, 6H), 2.90 (t, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.50 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.20 (br s, 2H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 375; C₁₉H₂₂N₂O₆ + H 为 375

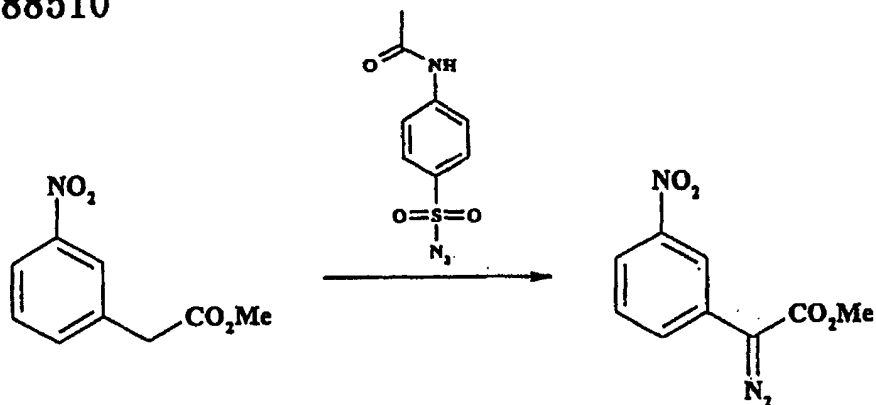
NMR (CDCl₃, 游离碱外异构体的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.20 (br d, 1H), 8.30 (br s, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 375; C₁₉H₂₂N₂O₆ + H 为 375

制备例 97

2-重氮基-2-(3-硝基苯基)乙酸甲酯

UK-388510



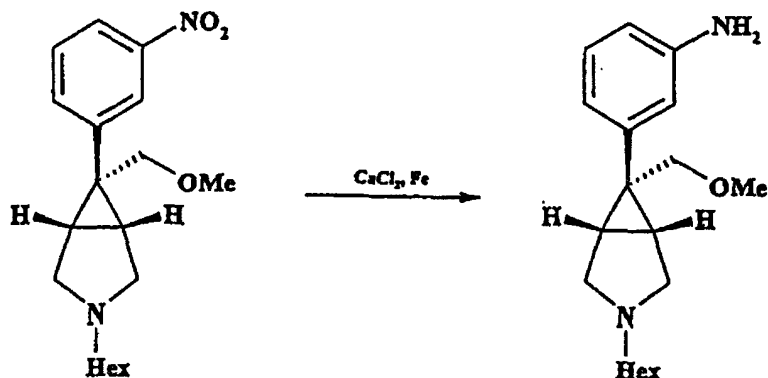
向 2-(3-硝基苯基)乙酸甲酯 (C. Abell 等, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1994, 1997; 3.13g, 16.0mmol) 与 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (7.18ml, 7.31g, 48.0mmol) 的无水乙腈 (35ml) 溶液中一次性加入 4-乙酰氨基苯磺酰叠氮化物 (4.81g, 20.0mmol) 的无水乙腈 (5ml) 溶液。反应混合物在室温氮气下搅拌 48h, 然后倒入水 (300ml) 中。过滤收集所得沉淀, 用水 (50ml) 和冷甲醇 (50ml) 洗涤, 得到所需产物, 为橙/黄色固体 (2.60g, 74%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 3.90 (s, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.85 (br d, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.40 (br s, 1H).

制备例 98

外-3-[3-己基-6-(甲氧甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺

胺



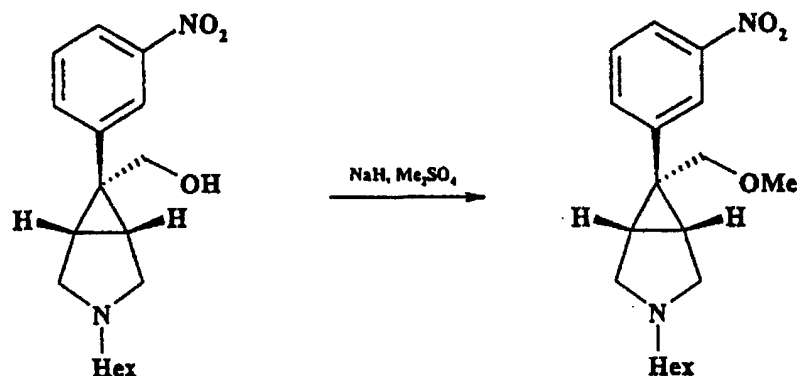
向[3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲基甲基醚(制备例 99, 16mg, 0.048mmol)的乙醇(1.5ml)与水(0.3ml)溶液中加入铁粉(25mg, 0.435mmol), 然后加入氯化钙(3mg, 0.24mmol)。反应混合物加热回流 6 小时, 冷却, 然后通过硅藻土TM过滤, 用乙酸乙酯洗涤。滤液在真空中浓缩, 经过 Merck 230-400 目硅胶(7g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷:2M 氨的己烷溶液(50:49:1, 然后 99:0:1)洗脱, 得到所需产物, 为淡黄色油(11mg, 76%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.20 - 1.50 (m, 8H), 1.85 (br s, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.70 (br d, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.50 (br d, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H)。

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 303; C₁₉H₃₀N₂O + H 为 303

制备例 99

外-[3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲基甲基醚



在氮气下, 在 10 分钟内向氢化钠(60%油分散体, 用无水戊烷洗涤, 13mg, 0.320mmol)中滴加[3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲醇(制备例 100, 51mg, 0.160mmol)的无水四氢呋喃(1ml)溶液。反应在室温下搅拌 1h, 在冰水浴中冷却, 加入硫酸二甲酯(18μl, 24mg, 0.192mmol)。反应混合物缓慢温热至室温, 然后在室温下搅拌 16h, 然后滴加水(5ml)以终止反应。使反应混合物在乙酸乙酯(25ml)与碳酸钠(25ml)之间分配。分离后的水层用乙酸乙酯(25ml)萃取, 有机萃取液用盐水(25ml)洗涤。合并后的

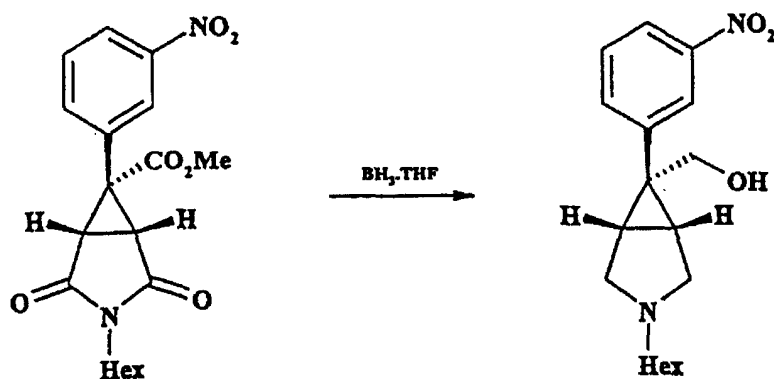
有机萃取液干燥(MgSO_4), 然后在真空中浓缩. 残余物经过 Merck 230-400 目硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷:2M 氨的乙醇溶液(20:79:1, 然后 40:49:1)洗脱, 得到所需产物, 为淡黄色油(16mg, 30%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.25 - 1.45 (m, 8H), 1.90 (br s, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.70 (br d, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.05 (br d, 1H), 8.15 (br s, 1H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 333; $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$ 为 333

制备例 100

外-[3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲醇



在氮气下, 在 30 分钟内向在冰水浴中冷却的 3-己基-6-(3-硝基苯基)-2,4-二氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-羧酸甲酯(制备例 96, 200mg, 0.534mmol)的无水四氢呋喃(1ml)溶液中滴加甲硼烷(1M 四氢呋喃溶液, 2.14ml, 2.14mmol). 反应混合物温热至室温, 然后加热回流 1h. 向混合物中小心地加入甲醇以终止反应, 然后加热回流 16h. 反应冷却, 在真空中除去溶剂. 加入更多的甲醇, 混合物加热回流 16h. 再次在真空中除去溶剂, 该过程再重复两次. 残余物经过 Merck 230-400 目硅胶(25g)色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷:2M 氨的乙醇溶液(40:59:1)洗脱, 得到所需产物, 为淡黄色固体(113mg, 66%).

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.20 - 1.40 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (br s, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.65 (br d, 2H), 3.45 (d, 2H),

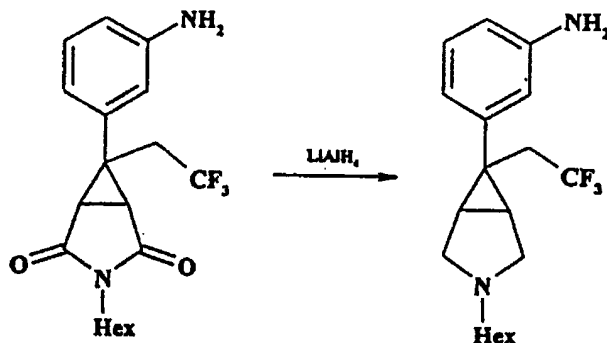
4.20 (s, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.05 (br d, 1H), 8.15 (br s, 1H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 319; $C_{18}H_{26}N_2O_3 + H$ 为 319

制备例 101

3-[3-己基-6-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]

苯胺



在干燥的、用氮气冲洗过的、装有温度计和回流冷凝器的烧瓶内，将 3-己基-6-(3-氨基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(制备例 102, 170mg, 0.46mmol)溶于无水四氢呋喃(5ml)。淡橙色溶液在冰/甲醇浴中冷却至 -12°C ，滴加氢化铝锂(1M 四氢呋喃溶液, 0.9ml, 0.9mmol)，保持内部温度在 -10°C 以下。一旦加入完成，使红橙色混合物温热至室温，然后加热回流 1.5h。混合物冷却至室温，小心地加入含水盐酸(2M)，直到氢气放出停止为止，以终止残留氢化铝锂的反应。混合物然后用饱和碳酸氢钠溶液中和，用乙酸乙酯萃取($2 \times 20\text{ml}$)。合并后的有机萃取液用盐水洗涤(10ml)，干燥(MgSO_4)，过滤，在真空中除去溶剂，得到产物，为淡棕色胶状物(145mg, 93%)。

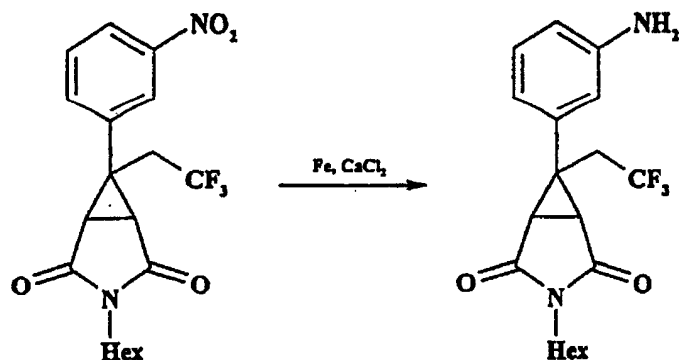
NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.80-0.95 (m, 3H), 1.20-1.45 (m, 8H), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.60 (d, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.60 (br, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.05 (t, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 341.4; $C_{19}H_{27}F_3N_2 + H$ 为 341.4.

制备例 102

3-己基-6-(3-氨基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂二环

[3.1.0]己烷-2,4-二酮



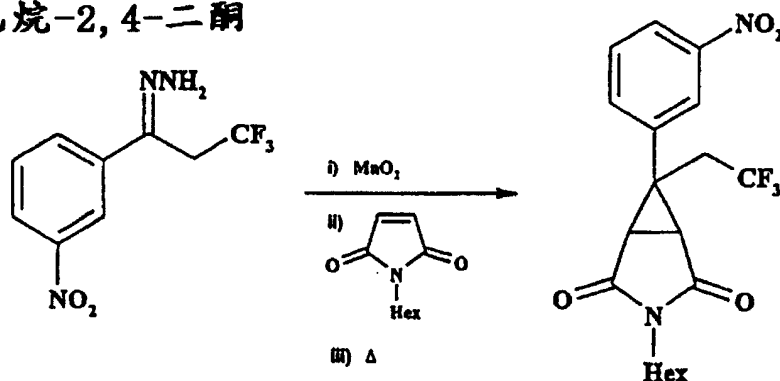
将 3-己基-6-(3-硝基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂二环 [3.1.0]己烷-2,4-二酮(制备例 103, 178mg, 0.45mmol)溶于乙醇 (15ml)。在室温下加入铁粉(225mg, 4.0mmol), 然后加入氯化钙 (50mg, 0.45mmol), 溶解在水(2ml)中。将剧烈搅拌着的混合物加热回流 2h, 然后冷却至室温, 通过二氧化硅垫过滤。在真空中除去溶剂, 将滤液溶于二氯甲烷, 滤过 Whatman anotop 10 plus™ 柱。有机混合物在真空中浓缩, 得到产物, 为棕色胶状物(170mg, 100%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.80-0.95 (m, 3H), 1.20-1.35 (m, 6H), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.55 (q, 2H), 2.80 (s, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.75 (broad s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.10 (t, 1H)。

MS (热喷射): M/Z (MNH_4^+) 386.5; $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 + \text{NH}_4$ 为 386.4

制备例 103

3-己基-6-(3-硝基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂二环 [3.1.0]己烷-2,4-二酮



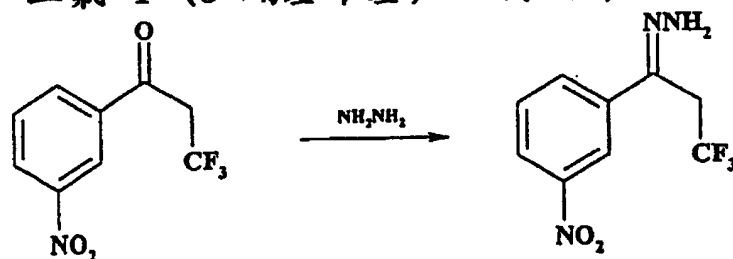
将 3,3,3-三氟-1-(3-硝基苯基)-1-丙酮脒(制备例 104, 150mg, 0.6mmol)溶于二噁烷(10ml),在室温下一次性加入二氧化锰(600mg, 7.1mmol). 搅拌 30min 后,反应混合物通过 Arboel™ 垫直接过滤进入烧瓶内,其中含有搅拌着的 1-己基-1H-吡咯-2,5-二酮(制备例 56, 44mg, 0.2mmol)的二噁烷(10ml)溶液. 滤垫进一步用二噁烷(40ml)洗涤,也加入到反应混合物中. 所得琥珀-黄色溶液在室温下搅拌 16h. 无色混合物然后加热回流 1h, 然后冷却至室温,在真空中浓缩. 残余物经过硅胶(10g)色谱纯化,用己烷:乙醚(2:1)洗脱,得到产物,为白色固体(178mg, 74%).

NMR (选定数据): 0.85-0.95 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 6H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.60 (q, 2H), 2.90 (s, 2H), 3.40-3.55 (t, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H).

MS (APCI): M/Z (M-H⁺) 397.0: C₁₉H₂₁F₃N₂O₄ - H 为 397.4.

制备例 104

3,3,3-三氟-1-(3-硝基苯基)-1-丙酮脒



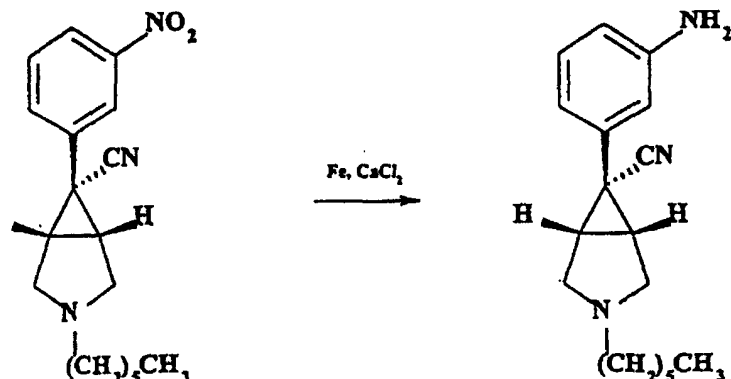
将 3,3,3-三氟-1-(3-硝基苯基)-1-丙酮(Sov. Prog. Chem. (Engl. Transl.), 1966, 32, 745; 1.8g, 7.72mmol)溶于四氢呋喃(10ml),在室温下滴加一水合肼(0.56ml, 11.58mmol). 反应混合物在室温下搅拌 1h, 然后加热回流 40min. 反应混合物在真空中浓缩,残余物用水(10ml)处理,用二氯甲烷萃取(4×10ml). 有机萃取液在真空中浓缩,残余物经过硅胶(100g)色谱纯化,用二氯甲烷:己烷(1:1, 然后 2:1)洗脱. 得到产物,为琥珀色胶状物(159mg, 8%).

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 3.55 (q, 2H), 5.95 (br s, 2H), 7.55 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H).

MS (电喷射): M/Z (M-H⁺) 246.1 C₉H₈F₃N₃O₂ - H 为 246.2.

制备例 105

外-6-(3-氨基苯基)-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-甲腈



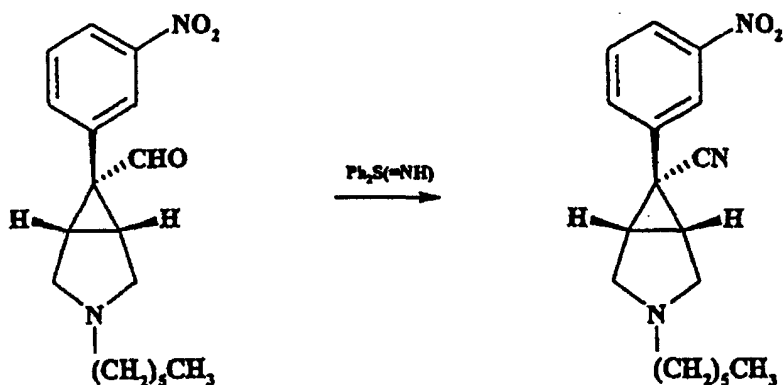
向 3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-甲腈 (制备例 106, 3mg, 0.0096mmol) 的乙醇(1ml)与水(0.2ml)溶液中加入铁粉(6mg, 0.096mmol), 然后加入氯化钙(0.6mg, 0.0048mmol)。反应加热回流 6h, 冷却, 然后通过硅藻土™过滤, 用乙酸乙酯(50ml)洗涤。滤液在真空中浓缩, 得到所需产物, 为淡黄色油(1.7mg, 63%)。

NMR (CDCl₃, 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 6.50 - 6.60 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 7.10 (dd, 1H).

MS (热喷射): M/Z (M⁺) 283.2; C₁₈H₂₅N₃ 为 283.2

制备例 106

外-3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-甲腈



将 3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-甲醛 (制备例 107, 9mg, 0.028mmol) 与二苯基硫亚胺一水合物(12.5mg,

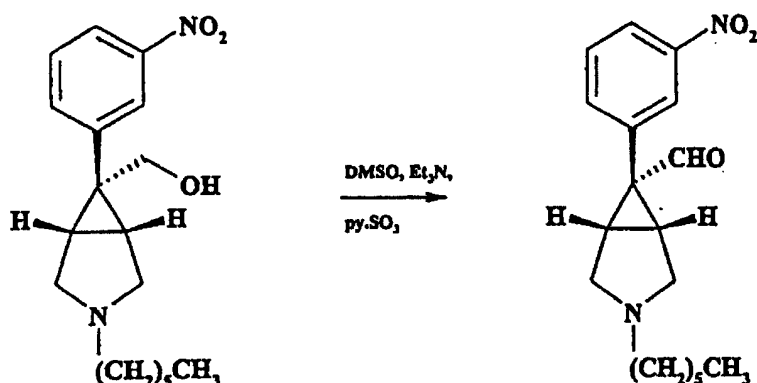
0.057mmol)的无水苯(1ml)溶液在氮气下加热回流 24 小时。在真空中除去溶剂,残余物经过 Merck 230-400 目硅胶(5g)色谱纯化,用乙酸乙酯:己烷(30:70, 然后 50:50)洗脱,得到所需产物,为淡黄色油(3mg, 34%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.20 - 1.45 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.15 (br d, 1H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 314.2; $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ 为 314.2

制备例 107

外-3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-甲醛

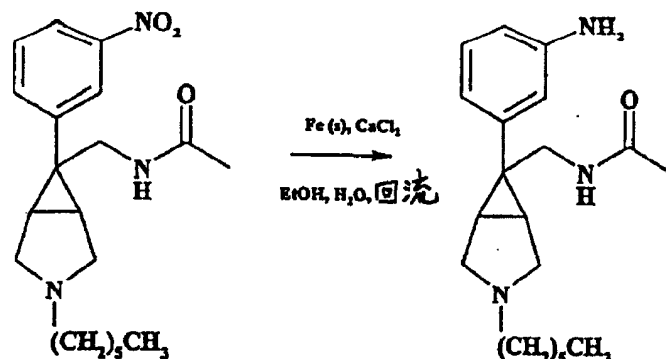


向[3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲醇(制备例 100, 50mg, 0.157mmol)的无水二甲基亚砷(1ml)溶液中加入无水三乙胺(131 μl , 0.941mmol), 然后加入三氧化硫-吡啶配合物(75mg, 0.471mmol)的无水二甲基亚砷(0.7ml)溶液。反应混合物在室温氮气下搅拌 40h, 然后倒入二氯甲烷(25ml)中, 用饱和碳酸氢钠水溶液(20ml)碱化。分离后的水层用二氯甲烷(20ml)萃取, 合并后的有机萃取液干燥(MgSO_4), 然后在真空中浓缩, 得到所需产物, 为淡黄色油(9mg, 18%)。

NMR (CDCl_3 , 游离碱的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.20 - 1.40 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 2.05 (br s, 2H), 2.55 - 2.60 (m, 4H), 3.15 (d, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.05 (br d, 1H), 8.15 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H).

制备例 108

N-[[6-(3-氨基苯基)-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲基]乙酰胺



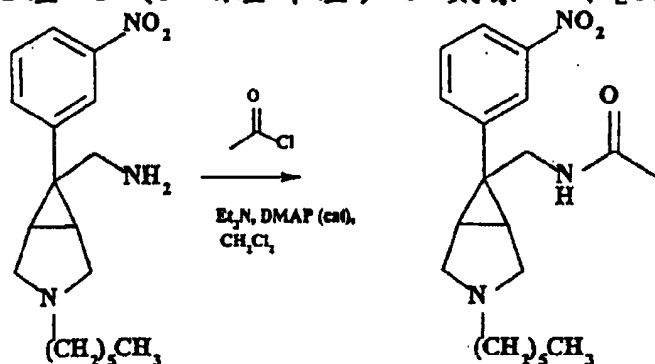
向 N-[[3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲基]乙酰胺(制备例 109, 84mg, 0.234mmol)的乙醇(4ml)与水(1ml)溶液中加入铁粉(120mg, 2.15mmol)和氯化钙(16mg, 0.14mmol). 将混合物搅拌并加热回流 1 1/4h, 然后冷却, 通过硅藻土TM过滤, 用热乙醇洗涤。滤液在真空中浓缩, 得到棕色残余物, 使其在二氯甲烷(5ml)与水(5ml)之间分配, 在界面处出现一些不溶物。发生相分离, 水层用二氯甲烷反萃取(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na₂SO₄), 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为金色的油(68mg, 77%)。

NMR (CDCl₃): 0.90 (m, 3H), 1.23-1.40 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 5H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.55-6.65 (m, 2H), 7.05 (t, 1H).

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 330.3; C₂₀H₃₁N₃O + H 为 330.3.

制备例 109

N-[[6-(3-硝基苯基)-3-己基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲基]乙酰胺



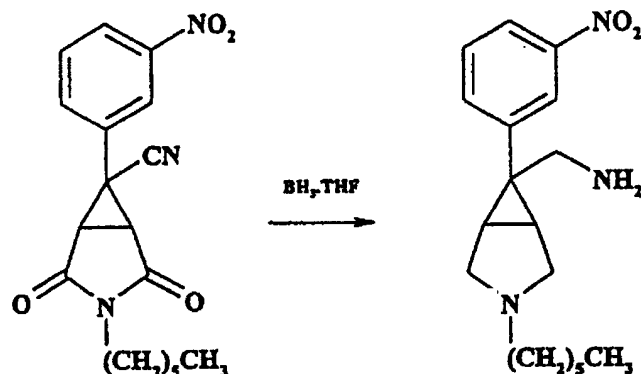
将[3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲胺(制备例 110, 80mg, 0.234mmol)与三乙胺(0.16ml, 0.35mmol)的无水二氯甲烷(2ml)溶液在氮气下搅拌, 用乙酰氯(0.025ml, 0.35mmol)处理, 然后用 4-二甲氨基吡啶(几粒晶体)处理。反应混合物在室温下搅拌 18h, 然后在真空中浓缩, 得到黄色固体(205mg)。粗的固体经过硅胶(10g)柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(300:8:1, 然后 50:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为黄色固体(84mg, 100%)。

NMR (CDCl_3): 0.90 (m, 3H), 1.22-1.35 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 5H), 2.50 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H)。

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 360.2; $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$ 为 360.2。

制备例 110

[3-己基-6-(3-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]甲胺



向在氮气下搅拌着的 3-己基-6-(3-硝基苯基)-2,4-二氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-甲腈(制备例 111, 250mg, 0.732mmol)的无水四氢呋喃(3ml)溶液中滴加甲硼烷-四氢呋喃配合物(1.0M 四氢呋喃溶液, 2.9ml, 2.9mmol)。反应混合物加热回流 2h, 然后冷却, 用无水甲醇(2ml)终止反应。将甲醇溶液加热回流 18h, 然后在真空中浓缩。将残余物再次溶于甲醇(约 5ml), 加热回流 3 小时, 然后在真空中蒸发至干。该过程再重复一次, 充分干燥, 得到棕色的油

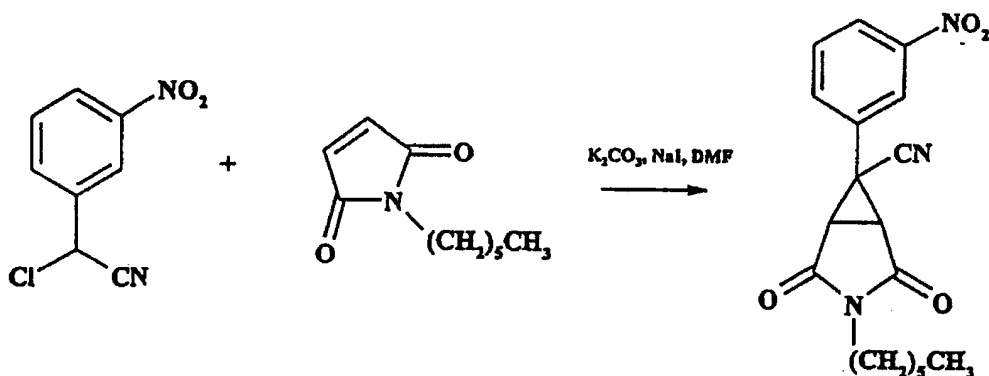
(270mg), 经过硅胶(13g)柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(150:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为橙色的油(124mg, 53%).

NMR (CDCl_3): 0.90 (t, 3H), 1.20-1.35 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.17 (s, 1H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 318.2; $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$ 为 318.2.

制备例 111

3-己基-6-(3-硝基苯基)-2,4-二氧代-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-甲腈

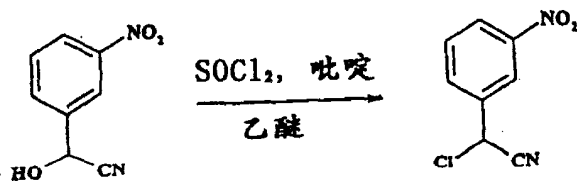


在 0°C 下, 将 2-氯-2-(3-硝基苯基)乙腈(制备例 112, 103mg, 0.524mmol)与 1-己基-1H-吡咯-2,5-二酮(制备例 56, 79mg, 0.436mmol)的 N,N -二甲基甲酰胺(2ml)溶液在 30min 内滴加到搅拌着的碳酸钾(120mg, 0.868mmol)与碘化钠(33mg, 0.22mmol)的 N,N -二甲基甲酰胺(4ml)与水(0.1ml)浆液中。反应混合物在 0°C 下搅拌 30min, 然后温热至室温。在室温下搅拌 2h 后, 混合物用水(10ml)稀释, 用乙酸乙酯萃取($3 \times 5\text{ml}$)。合并后的有机相干燥(MgSO_4), 在真空中浓缩, 得到残余物, 经过硅胶柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(5:1, 然后 3:1)洗脱。得到标题化合物, 为棕色针状物(47mg, 32%).

NMR (CDCl_3): 0.90 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 6H), 1.63 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.30 (d, 1H).

制备例 112

2-氯-2-(3-硝基苯基)乙腈



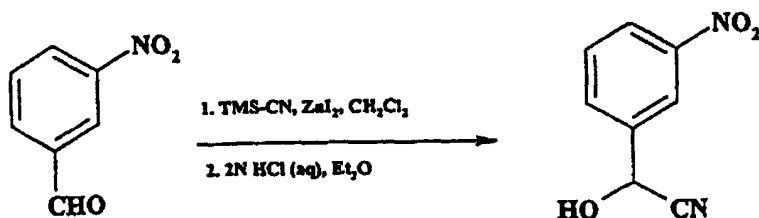
将 2-羟基-2-(3-硝基苯基)乙腈(制备例 113, 1.0g, 5.62mmol)的二乙醚(10ml)溶液在室温下搅拌, 用吡啶(0.1ml, 1.24mmol)处理, 然后在 5 分钟内滴加亚硫酰氯(0.82ml, 11.2mmol)。将混合物轻微地加热回流, 30min 后蒸发除去溶剂, 得到淡黄色固体。经过硅胶柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(3:1, 然后 2:1)洗脱, 得到标题化合物, 为白色结晶性固体(980mg, 89%)。

NMR (CDCl_3): 5.68 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (s, 1H).

MS (电喷射): M/Z (M^+) 195.6; $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_2$ 为 196.0.

制备例 113

2-羟基-2-(3-硝基苯基)乙腈



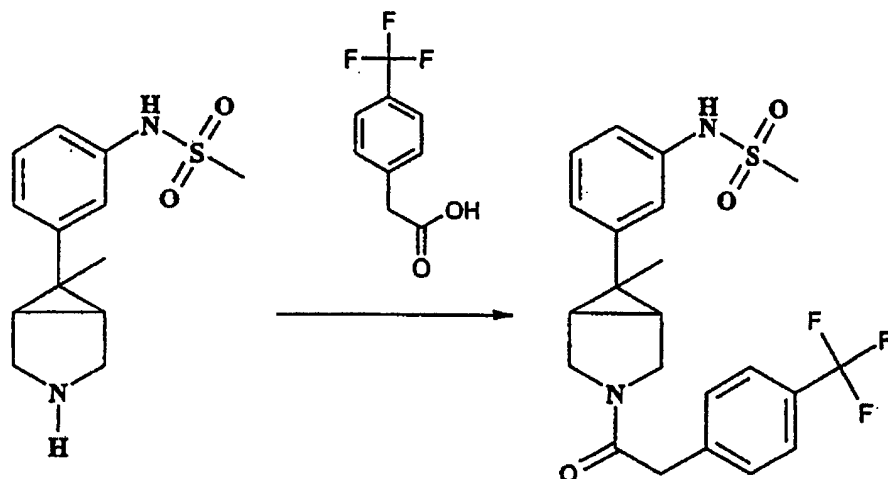
在 0℃下, 向搅拌着的 3-硝基苯甲醛(5.0g, 33.1mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中加入三甲基甲硅烷基氰(4.63ml, 34.7mmol)。在室温下搅拌 6h 后, 加入碘化锌(210mg, 0.66mmol), 导致反应混合物温热, 轻微地回流。30min 后, 反应混合物用盐酸(2M, 100ml)和二乙醚(150ml)处理, 剧烈搅拌 16h。发生相分离, 水相进一步用二乙醚萃取(3×100ml)。合并后的有机萃取液干燥(MgSO_4), 在真空中浓缩, 得到残余物, 经过硅胶柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(3:1, 然后 1:1)洗脱, 得到标题化合物, 为澄清的油(5.0g, 85%)。

NMR (CDCl_3): 3.42 (br s, 1H), 5.70 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

MS (电喷射): M/Z ($M-H^+$) 177.0; $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3 - \text{H}$ 为 177.0.

制备例 114

N-[3-(6-甲基-3-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰基}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺



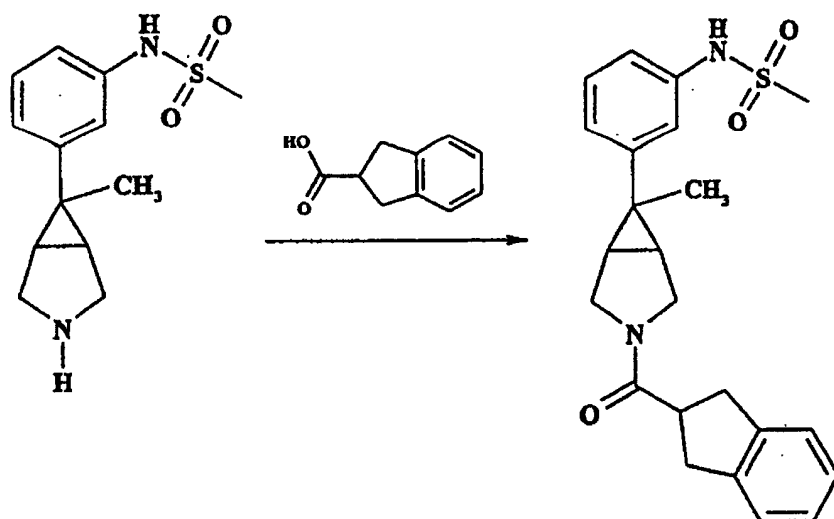
向 4-(三氟甲基)苯基乙酸 (63mg, 0.31mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (6.5ml) 溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物 (50mg, 0.33mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (85mg, 0.44mmol)。在室温下搅拌 5min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐 (制备例 53, 100mg, 0.33mmol) 和碳酸氢钠 (28mg, 0.34mmol) 处理。反应混合物在室温下搅拌 18h, 然后在真空中浓缩。加入水 (10ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取 (2×15ml)。合并后的有机萃取液干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到浅棕色油。残余物经过装有硅胶 (5g) 的 Sep-Pak™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨 (200:8:1) 洗脱, 得到标题化合物, 为玻璃状油 (70mg, 47%)。

NMR (CDCl₃): 1.15 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.55 - 3.90 (m, 6H), 6.45 (br. s, 1H), 7.00 - 7.15 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.60 (d, 2H).

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 452.8; C₂₂H₂₂F₃N₂O₃S + H 为 453.1.

制备例 115

N-[3-[3-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)羰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



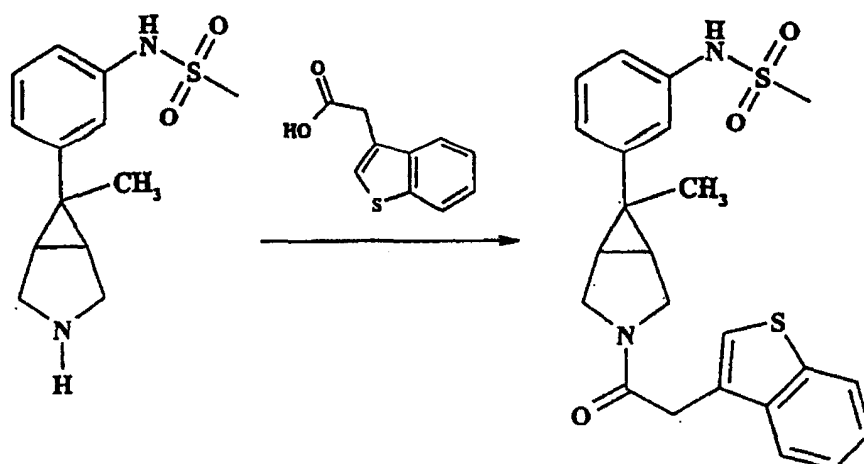
向 2-二氢化茚羧酸(E. D. Bergmann 和 E. Hoffmann 《有机化学杂志》1961, 26, 3555; 100mg, 0.62mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(13ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(100mg, 0.66mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(170mg, 0.88mmol)。在室温下搅拌 5min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 200mg, 0.66mmol)和三乙胺(133mg, 1.32mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 72h, 然后在真空中浓缩。加入水(10ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×15ml)。合并后的有机萃取液用水(10ml)和饱和盐水(10ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到浅棕色油。残余物经过装有硅胶(10g)的 Sep-Pak™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(117mg, 43%)。

NMR (CDCl_3 , 选定数据): 1.30 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.05-3.45 (m, 5H), 3.70-3.80 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 6.50 (br., 1H), 7.00-7.35 (m, 8H)。

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 411.2; $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 411.2。

制备例 116

N-(3-{3-[2-(1-苯并噻吩-3-基)乙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



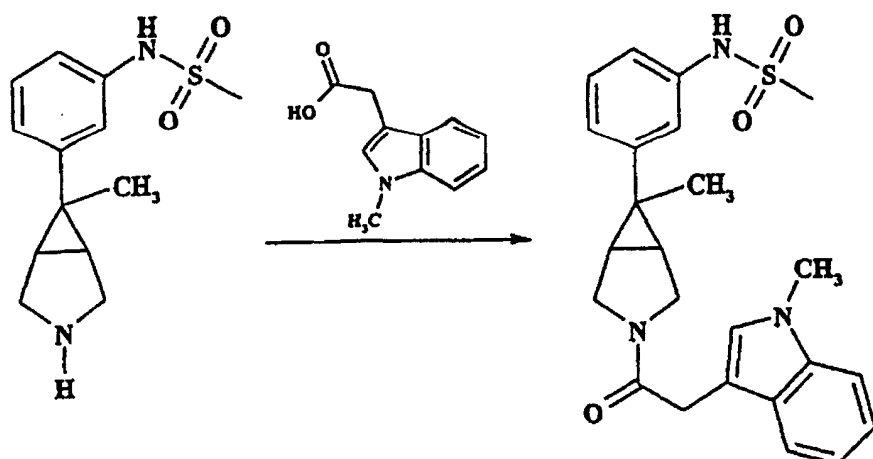
向 2-(1-苯并噻吩-3-基)乙酸(118mg, 0.62mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(13ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(100mg, 0.66mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(170mg, 0.88mmol)。在室温下搅拌 5min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 200mg, 0.66mmol)和三乙胺(133mg, 1.32mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 72h, 然后在真空中浓缩。加入水(10ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×15ml)。合并后的有机萃取液用水(10ml)和饱和盐水(10ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到浅棕色油。残余物经过装有硅胶(10g)的 Sep-Pak™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(99mg, 34%)。

NMR (CDCl_3): 1.15 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.60 (d, 1H), 3.75-3.90 (m, 5H), 6.5 (br., 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.85 (m, 2H)。

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 441.1; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}$ 为 441.1。

制备例 117

N-(3-{6-甲基-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



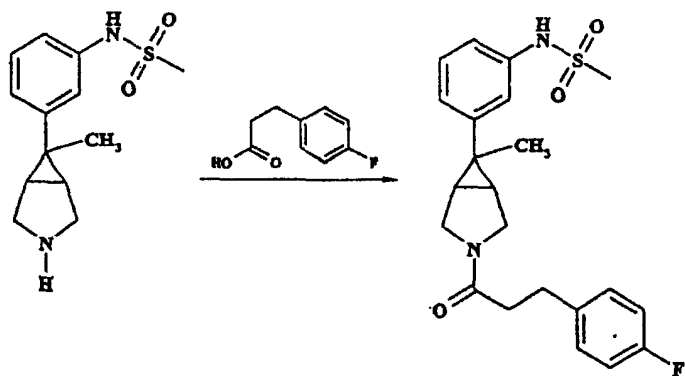
向 2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙酸 (117mg, 0.62mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (13ml) 溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物 (100mg, 0.66mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (170mg, 0.88mmol)。在室温下搅拌 5min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基) 苯基] 甲磺酰胺的盐酸盐 (制备例 53, 200mg, 0.66mmol) 和三乙胺 (133mg, 1.32mmol) 处理。反应混合物在室温下搅拌 72h, 然后在真空中浓缩。加入水 (10ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取 (2×15ml)。合并后的有机萃取液用水 (10ml) 和饱和盐水 (10ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到浅棕色油。残余物经过装有硅胶 (10g) 的 Sep-Pak™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨 (300:8:1) 洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫 (58mg, 20%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.15 (s, 3H), 1.90 (br. s, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.60-3.90 (m, 9H), 6.55 (br., 1H), 7.00-7.35 (m, 8H), 7.60 (d, 1H)。

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 438.2; C₂₄H₂₇N₃O₃S + H 为 438.2

制备例 118

N-(3-{3-[3-(4-氟苯基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基} 苯基) 甲磺酰胺

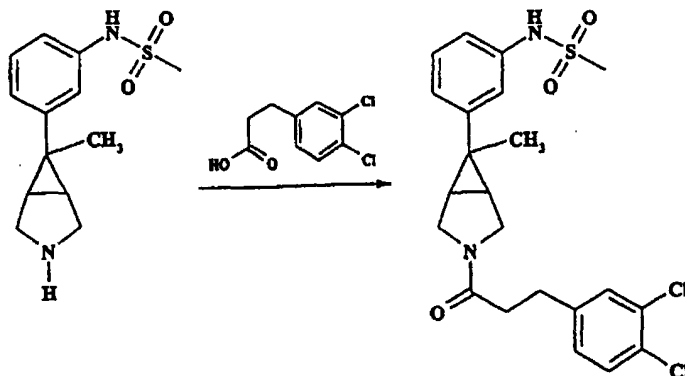


向 3-(4-氟苯基)丙酸(104mg, 0.62mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(13ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(100mg, 0.66mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(170mg, 0.88mmol)。在室温下搅拌 5min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 200mg, 0.66mmol)和三乙胺(133mg, 1.32mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 72h, 然后在真空中浓缩。加入水(10ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×15ml)。合并后的有机萃取液用水(10ml)和饱和盐水(10ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到浅棕色油。残余物经过装有硅胶(10g)的 Sep-Pak™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(100mg, 36%)。

NMR (CDCl_3): 1.15 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.50 (d, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 6.55 (br., 1H), 6.90-7.30 (m, 8H)
MS (热喷射): M/Z (MH^+) 417.3; $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 417.2.

制备例 119

N-(3-{3-[3-(3,4-二氯苯基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



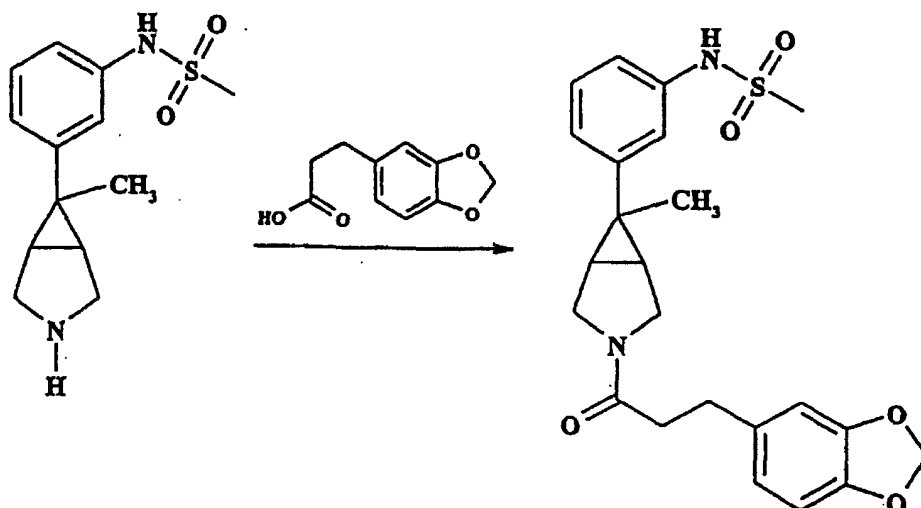
向 3-(3,4-二氯苯基)丙酸 (35mg, 0.16mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4ml) 溶液中加入 1-羟基苯并三唑-4-水合物 (26mg, 0.17mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (44mg, 0.23mmol)。在室温下搅拌 5min 后, 混合物用 *N*-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐 (制备例 53, 52mg, 0.17mmol) 和三乙胺 (33mg, 0.33mmol) 处理。反应混合物在室温下搅拌 72h, 然后在真空中浓缩。加入水 (10ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取 (2×15ml)。合并后的有机萃取液用水 (10ml) 和饱和盐水 (10ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到浅棕色油。残余物经过装有硅胶 (10g) 的 Sep-Pak™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨 (300:8:1) 洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫 (38mg, 51%)。

NMR (CDCl_3): 1.20 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 3H), 6.50 (br., 1H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.20-7.40 (m, 3H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 466.8; $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 467.1.

制备例 120

N-(3-{3-[3-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



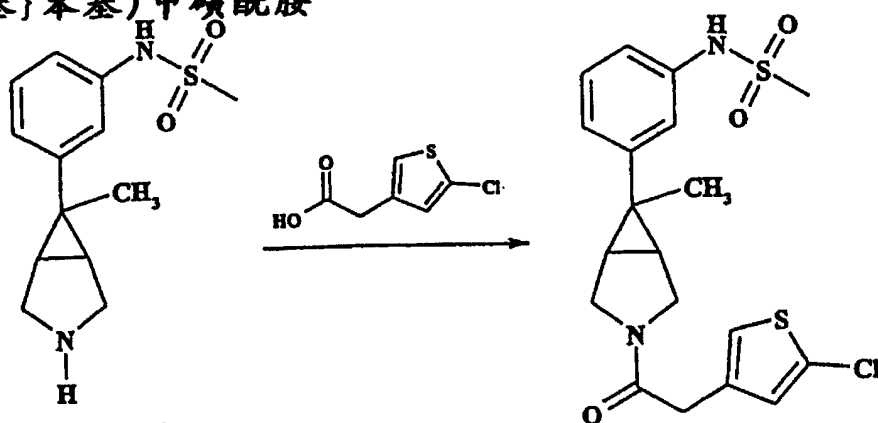
向 3-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)丙酸(120mg, 0.62mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(13ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(100mg, 0.66mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(170mg, 0.88mmol). 在室温下搅拌 5min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 200mg, 0.66mmol)和三乙胺(133mg, 1.32mmol)处理. 反应混合物在室温下搅拌 72h, 然后在真空中浓缩. 加入水(10ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×15ml). 合并后的有机萃取液用水(10ml)和饱和盐水(10ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到浅棕色油. 残余物经过装有硅胶(10g)的 Sep-Pak™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(107mg, 38%).

NMR (CDCl_3): 1.20 (s, 3H), 1.95 (br., 2H), 2.55 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 6.55 (br., 1H), 6.65-6.75 (m, 3H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.15-7.20 (m, 1H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 443.2; $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}$ 为 443.2.

制备例 121

N-(3-{3-[2-(5-氯-3-噻吩基)乙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向 2-(5-氯-3-噻吩基)乙酸(T. L. Cairns 和 B. C. McKusick 《有机化学杂志》1950, 15, 790; 109mg, 0.62mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(13ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(100mg, 0.66mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(170mg,

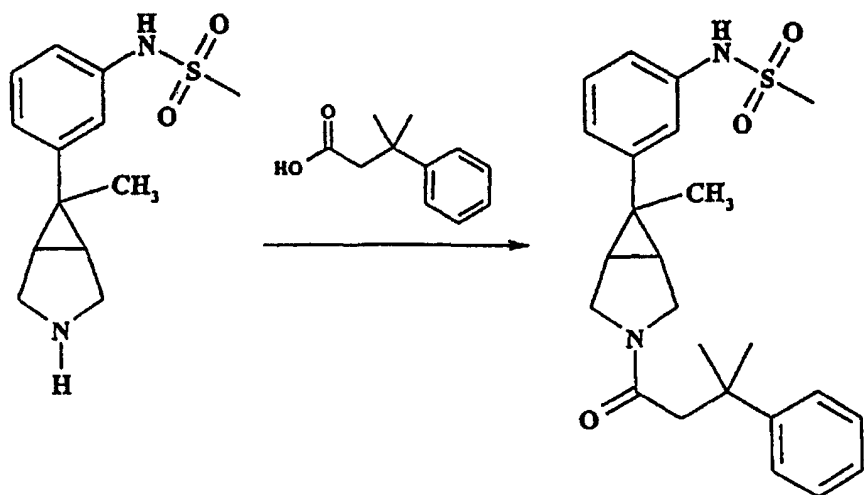
0.88mmol)。在室温下搅拌 5min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 200mg, 0.66mmol)和三乙胺(133mg, 1.32mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 72h, 然后在真空中浓缩。加入水(10ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×15ml)。合并后的有机萃取液用水(10ml)和饱和盐水(10ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到浅棕色油。残余物经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(250:8:1)洗脱, 得到粗产物, 进一步用装有硅胶(10g)的 Sep-Pak™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(51mg, 19%)。

NMR (CDCl_3 , 选定数据): 1.20 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.60-3.95 (m, 6H), 6.50 (br., 1H), 6.70-6.80 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.25 (m, 1H)。

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 425.2; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}$ 为 425.1。

制备例 122

N-{3-[6-甲基-3-(3-甲基-3-苯基丁酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



向 3-甲基-3-苯基丁酸(F. C. Whitmore, C. A. Weisgerber 和 A. C. Shabica Jr. 《美国化学会会志》1943, 65, 1469; 110mg, 0.62mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(13ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑

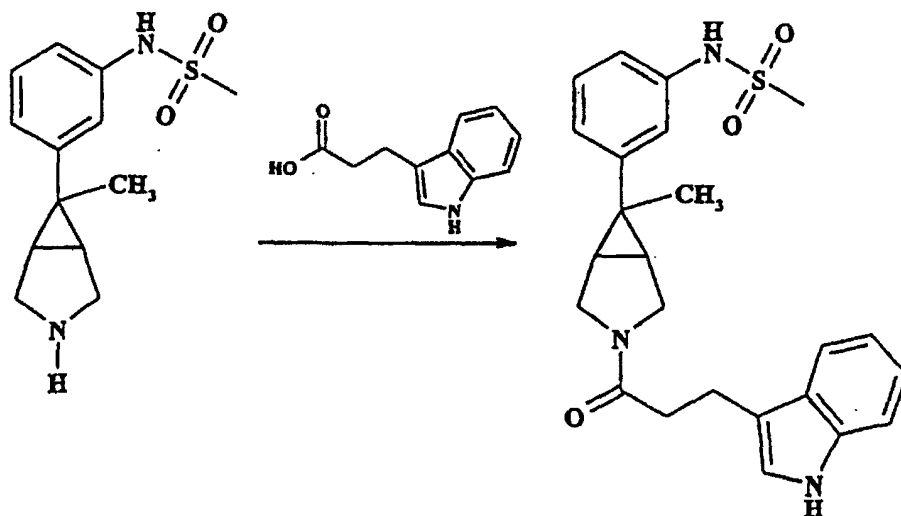
一水合物(100mg, 0.66mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(170mg, 0.88mmol). 在室温下搅拌 5min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 200mg, 0.66mmol)和三乙胺(133mg, 1.32mmol)处理. 反应混合物在室温下搅拌 72h, 然后在真空中浓缩. 加入水(10ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×15ml). 合并后的有机萃取液用水(10ml)和饱和盐水(10ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到浅棕色油. 残余物经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(250:8:1)洗脱, 得到淡黄色油, 进一步用装有硅胶(10g)的 Sep-Pak™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(70mg, 26%).

NMR (CDCl_3): 1.05 (s, 3H), 1.55 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 2H), 6.50 (br., 1H), 6.95-7.10 (m, 3H), 7.10-7.50 (m, 6H).

MS (热喷射): M/Z (MH^+) 427.4; $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 427.2.

制备例 123

N-(3-{3-[3-(1H-吲哚-3-基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向 3-(1H-吲哚-3-基)丙酸(235mg, 1.2mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(13ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(200mg,

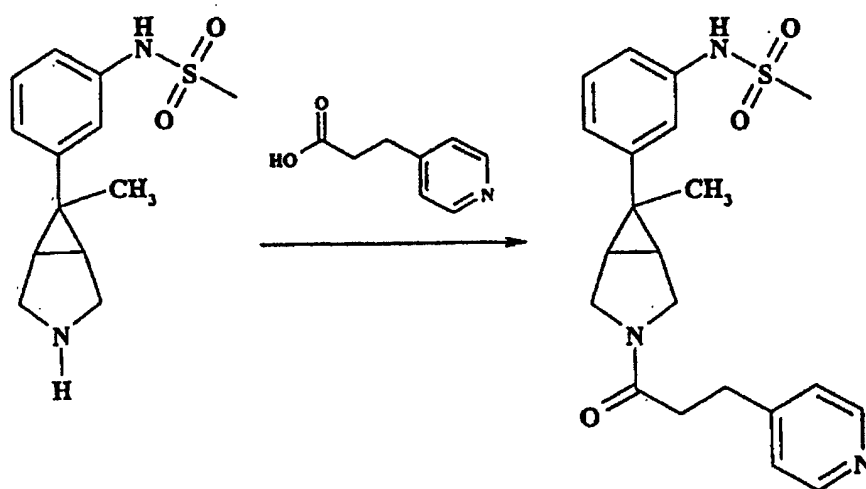
1.31mmol)和1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(340mg, 1.77mmol)。在室温下搅拌5min后,混合物用N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例53, 400mg, 1.3mmol)和碳酸氢钠(220mg, 2.6mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌72h,然后在真空中浓缩。加入水(20ml),反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×30ml)。合并后的有机萃取液用水(20ml)和饱和盐水(20ml)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,在真空中浓缩,得到淡黄色固体。粗产物与二氯甲烷(10ml)一起摇动进行纯化,过滤后,滤液在真空中浓缩,得到淡黄色固体,进一步经过装有硅胶(10g)的Sep-Pak™柱色谱纯化,用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(300:8:1)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(235mg, 43%)。

NMR (CDCl₃): 1.05 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 6.40 (br., 1H), 7.00-7.30 (m, 7H), 7.37 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.95 (br., 1H).

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 438.1; C₂₄H₂₇N₃O₃S + H 为 438.2.

制备例 124

N-(3-{6-甲基-3-[3-(4-吡啶基)丙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向3-(4-吡啶基)丙酸(E. A. Hallinan等《医药化学杂志》1996, 39, 609; 96mg, 0.635mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(6ml)溶液中加入1-羟基苯并三唑一水合物(96mg, 0.627mmol)和1-(3-二甲氨基

丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(122mg, 0.636mmol)。在室温下搅拌5min后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 193mg, 0.635mmol)和碳酸氢钠(160mg, 1.907mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 5d, 然后在水(5ml)与二氯甲烷(5ml)之间分配。分层, 水层用二氯甲烷萃取(2×5ml)。合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到棕色的油(260mg)。残余物经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨(300:8:1)洗脱, 得到标题化合物, 为粉红色泡沫(100mg, 62%)。

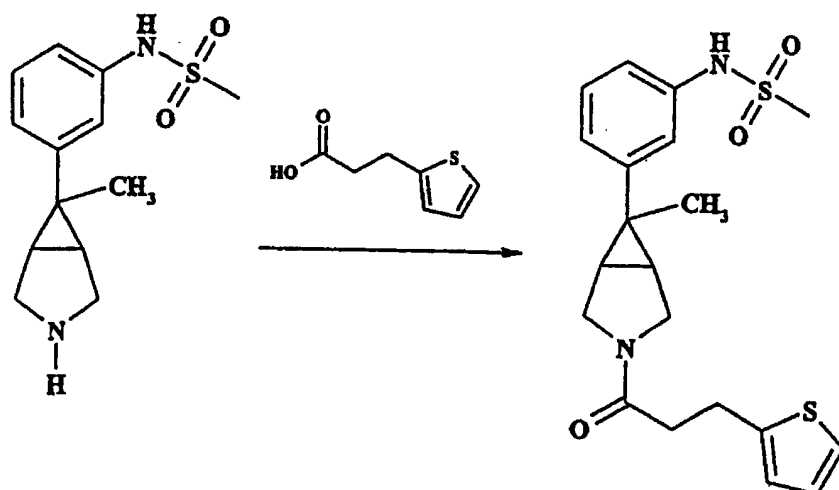
NMR (CDCl_3): 1.18 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 8.50 (d, 2H)。

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 400.2; $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 400.2。

IR ν_{max} (聚乙烯卡)/ cm^{-1} : 1328 (w), 1447 (w), 1606 (m), 1622 (m), 2915 (m)。

制备例 125

N-(3-{6-甲基-3-[3-(2-噻吩基)丙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向 3-(2-噻吩基)丙酸(200mg, 1.2mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(25ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(200mg, 1.31mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(340mg,

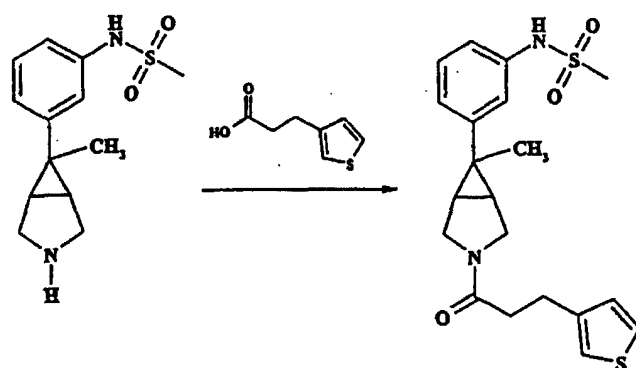
1.77mmol)。在室温下搅拌 10min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氯杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 400mg, 1.3mmol)和碳酸氢钠(220mg, 2.6mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 3h, 然后在真空中浓缩。加入水(15ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(1×30ml, 然后 2×15ml)。合并后的有机萃取液用水(15ml)和饱和盐水(15ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 在真空中浓缩, 得到浅黄色固体。粗产物在甲醇(5ml)中进行声波处理, 得到标题化合物, 为灰白色固体(350mg, 66%, m. p. 184.5℃)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.20 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.55 (d, 1H), 3.70-3.85 (m, 3H), 6.62 (br., 1H), 6.85 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 7.22-7.35 (m, 1H)。

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 405.1; C₂₀H₂₄N₂O₃S₂ + H 为 405.1。

制备例 126

N-(3-{6-甲基-3-[3-(3-噻吩基)丙酰基]-3-氯杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向 3-(3-噻吩基)丙酸(200mg, 1.2mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(25ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑-1-水合物(200mg, 1.31mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(340mg, 1.77mmol)。在室温下搅拌 10min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氯杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 400mg, 1.3mmol)和碳酸氢钠(220mg, 2.6mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 72h, 然后在真空中浓缩。加入水(15ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(1×20ml, 然后 2×15ml)。合并后的有机萃取液用

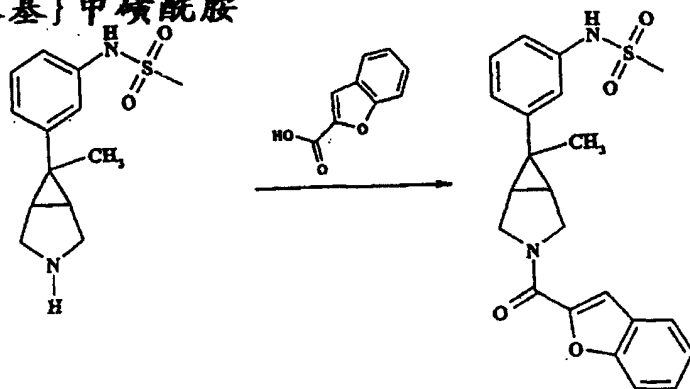
水(15ml)和饱和盐水(15ml)洗涤,干燥(MgSO_4),在真空中浓缩,得到浅黄色固体。粗产物在甲醇(5ml)中进行声波处理,得到标题化合物,为灰白色固体(330mg, 63%, m. p. 179.7℃)。

NMR (CDCl_3 , 选定数据): 1.20 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 5H), 3.50 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 6.60 (br., 1H), 6.95-7.15 (m, 5H), 7.20-7.30 (m, 2H)。

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 405.1; $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}$ 为 405.1。

制备例 127

N-{3-[3-(1-苯并呋喃-2-基羰基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



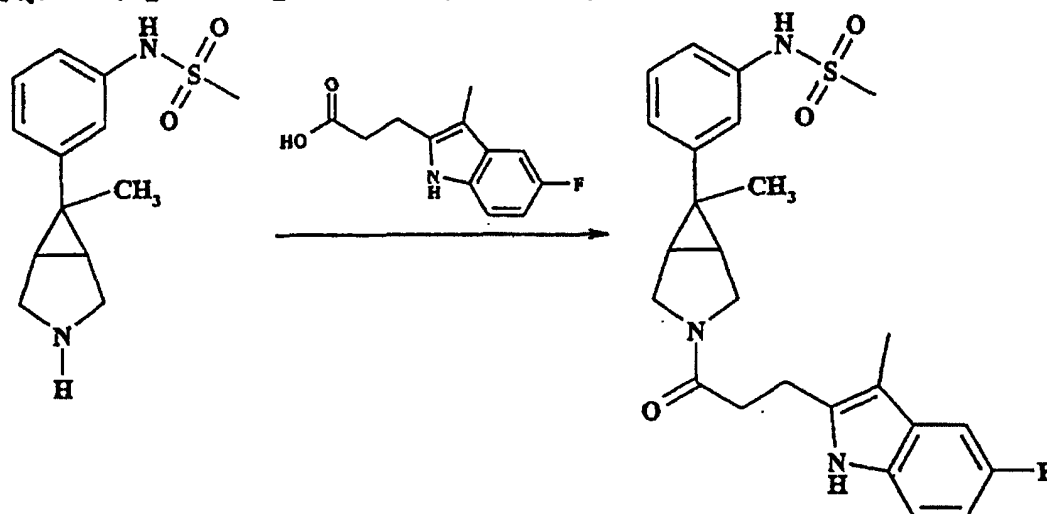
向 1-苯并呋喃-2-羧酸(201mg, 1.24mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(25ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(200mg, 1.31mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(340mg, 1.77mmol)。在室温下搅拌 10min 后,混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 400mg, 1.3mmol)和碳酸氢钠(220mg, 2.6mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌过夜,然后在真空中浓缩。加入水(15ml),反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×20ml)。合并后的有机萃取液用水(15ml)处理,此时有浅黄色固体沉淀出来。两相混合物过滤,得到 380mg 浅黄色固体。分离两相滤液,有机层干燥(MgSO_4),在真空中浓缩,进一步得到 80mg 浅黄色固体。将合并后的浅黄色固体在甲醇中温热至 60℃,缓慢冷却至室温,过滤收集标题化合物,为灰白色固体(340mg, 63%)。

NMR (DMSO, 选定数据) : 1.20 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.75-3.90 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

MS (电喷射) : M/Z (MH^+) 411.1; $C_{22}H_{22}N_2O_4S + H$ 为 411.1.

制备例 128

N-[3-{3-[3-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基]甲磺酰胺



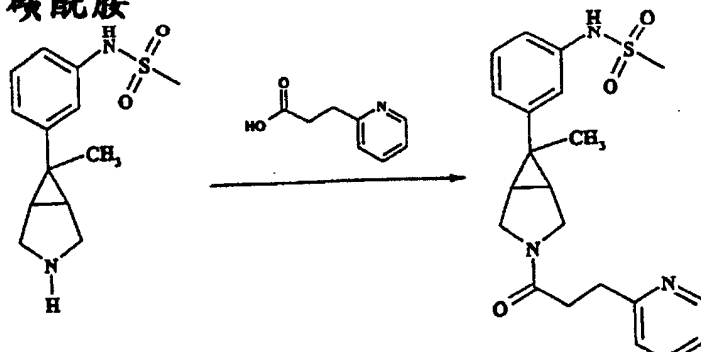
向 3-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)丙酸 (按照 EP 510398 A2 所述方法制备, 200mg, 0.90mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物 (154mg, 1.00mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (262mg, 1.36mmol)。在室温下搅拌 10min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐 (制备例 53, 308mg, 0.90mmol) 和碳酸氢钠 (150mg, 1.80mmol) 处理。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后在真空中浓缩。加入水 (15ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取 (2×20ml)。合并后的有机萃取液用水 (15ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 在真空中浓缩, 得到 350mg 棕色粘性的油, 不作进一步纯化。

NMR (CDCl₃, 选定数据) : 1.15 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 6.60 (br. s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.25 (m, 1H).

MS (电喷射) : M/Z (MH^+) 470.2; $C_{25}H_{28}FN_3O_3S + H$ 为 470.2.

制备例 129

N-(3-{6-甲基-3-[3-(2-吡啶基)丙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向 3-(2-吡啶基)丙酸 (按照 WO 9730045 A1 所述方法制备, 32mg, 0.212mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物 (32mg, 0.209mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (41mg, 0.214mmol)。在室温下搅拌 10min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐 (制备例 53, 64mg, 0.212mmol) 和碳酸氢钠 (36mg, 0.424mmol) 处理。反应混合物在室温下搅拌 5d。加入水 (5ml), 反应混合物用二氯甲烷萃取 (3×5ml)。合并后的有机萃取液干燥 (MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到 70mg 棕色的油。经过装有硅胶 (8g) 的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.88 氨 (400:8:1, 然后 300:8:1) 洗脱, 得到标题化合物, 为无色的油 (17mg, 20%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.18 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.20 (dd, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H), 7.00-7.18 (m, 4H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.50 (d, 1H)。

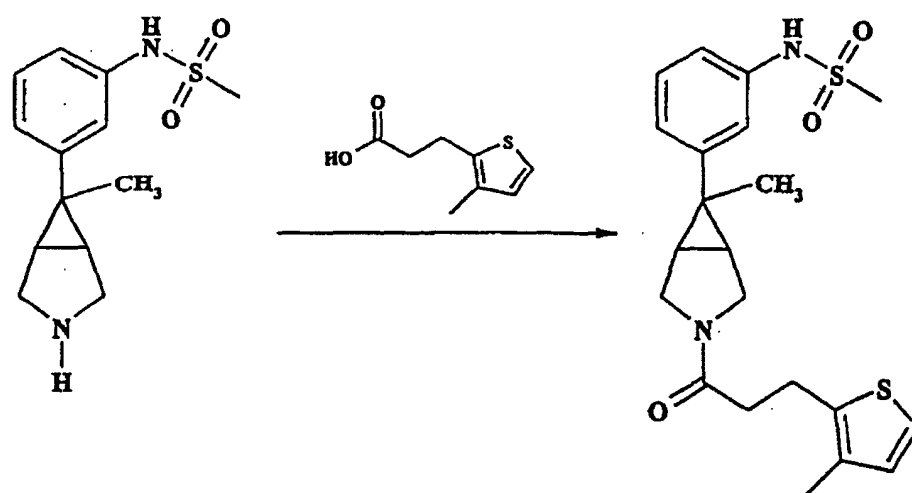
MS (电喷射): M/Z (M+H⁺) 400.2; C₂₁H₂₅N₃O₃S + H 为 400.2。

M/Z (MNa⁺) 422.2; C₂₁H₂₅N₃O₃S + Na 为 422.2。

IR $\nu_{\max}$ (聚乙烯卡)/cm⁻¹: 2360 (s), 2341 (m), 1624 (m), 1437 (w), 1238 (w), 1154 (w)。

制备例 130

N-(3-{6-甲基-3-[3-(3-甲基-2-噻吩基)丙酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向 3-(3-甲基-2-噻吩基)丙酸(J. W. McFarland 等, 《医药化学杂志》1970, 13, 113; 200mg, 1.17mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(25ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(200mg, 1.31mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(340mg, 1.77mmol)。在室温下搅拌 10min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 400mg, 1.32mmol)和碳酸氢钠(200mg, 2.38mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后在真空中浓缩。加入水(10ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×15ml)。合并后的有机萃取液用水(10ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 在真空中浓缩, 得到 620mg 棕色的油。经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(在 30min 内 100:0 至 0:100)、再用乙酸乙酯:甲醇(在 5min 内 100:0 至 0:100)洗脱, 得到标题化合物, 为无色的油(244mg, 50%)。

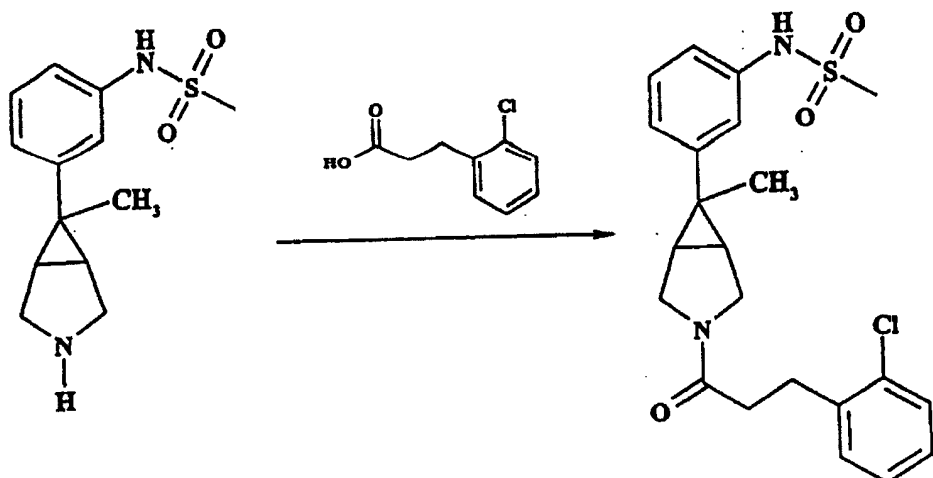
NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.19 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.15 (dd, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 6.65 (br. s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.25 (m, 1H)。

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 419.1; C₂₁H₂₆N₂O₃S₂ + H 为 419.1。

M/Z (MNa⁺) 441.1; C₂₁H₂₅N₃O₃S + Na 为 441.1。

制备例 131

N-(3-{3-[3-(2-氯苯基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



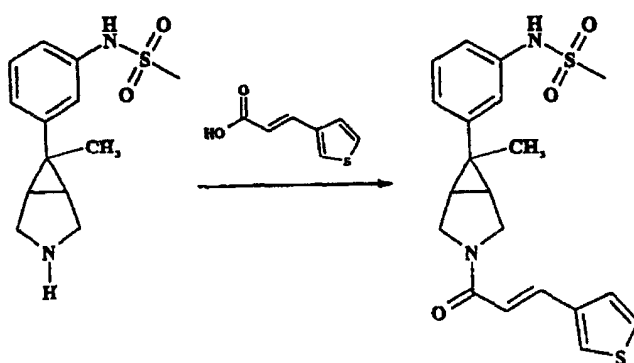
向 3-(2-氯苯基)丙酸(200mg, 1.08mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(187mg, 1.22mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(318mg, 1.66mmol)。在室温下搅拌 10min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 400mg, 1.32mmol)和碳酸氢钠(200mg, 2.38mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 3d, 然后在真空中浓缩。加入水(15ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(2×20ml)。合并后的有机萃取液用水(10ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 在真空中浓缩, 得到 510mg 浅棕色油。在室温下, 在二氯甲烷(5ml)中进行声波处理 5min, 然后过滤, 得到标题化合物, 为灰白色固体(124mg, 27%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.18 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.12 (dd, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 3H), 6.55 (br. s 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 7.25-7.40 (m, 4H)。

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 433.1; C₂₂H₂₅ClN₂O₃S + H 为 433.1。

制备例 132

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(3-噻吩基)-2-丙烯酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



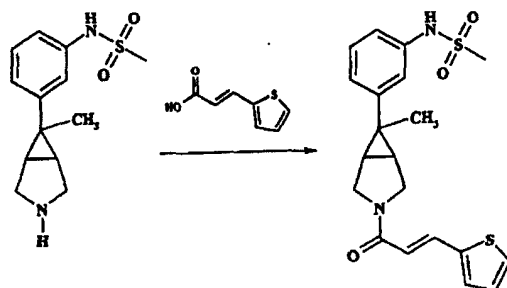
向(E)-3-(3-噻吩基)-2-丙烯酸(200mg, 1.08mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(225mg, 1.47mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(328mg, 1.71mmol)。在室温下搅拌 10min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 449mg, 1.48mmol)和碳酸氢钠(225mg, 2.68mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 7d, 然后在真空中浓缩。在水(10ml)与乙酸乙酯(15ml)之间分配, 得到浅黄色固体, 过滤收集之。在室温下, 在二氯甲烷(5ml)中进行声波处理 5min, 然后过滤, 得到标题化合物, 为灰白色固体(430mg, 72%)。

NMR (DMSO, 选定数据): 1.18 (s, 3H), 1.95 (ddd, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.58 (d, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.83 (m, 1H)。

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 403.1; C₂₀H₂₂N₂O₃S₂ + H 为 403.1。

制备例 133

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-噻吩基)-2-丙烯酰基]}-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基)甲磺酰胺



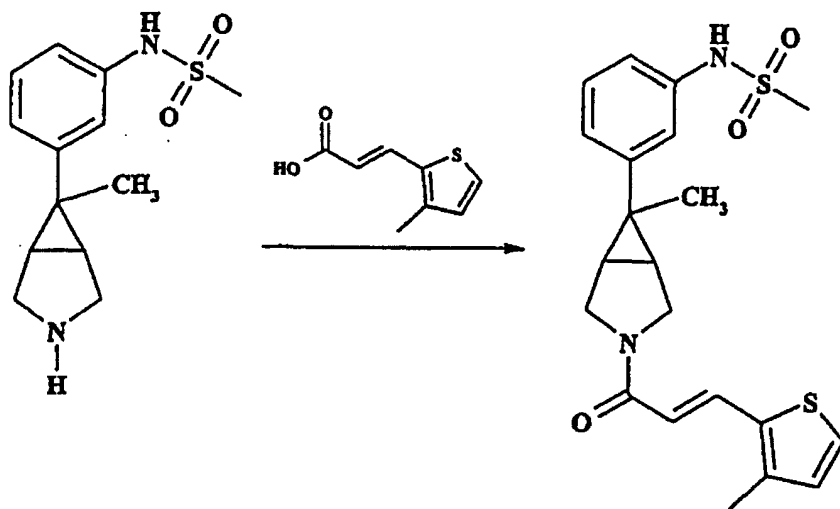
向(E)-3-(2-噻吩基)-2-丙烯酸(200mg, 1.08mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(225mg, 1.47mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(328mg, 1.71mmol)。在室温下搅拌 10min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 449mg, 1.48mmol)和碳酸氢钠(225mg, 2.68mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 7d, 然后在真空中浓缩。在水(15ml)与乙酸乙酯(20ml)之间分配, 得到浅黄色固体, 过滤收集之。在室温下, 在二氯甲烷(5ml)中进行声波处理 5min, 然后过滤, 得到标题化合物, 为灰白色固体(337mg, 77%)。

NMR (DMSO, 选定数据): 1.18 (s, 3H), 1.95 (ddd, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.58 (d, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H).

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 403.0; C₂₀H₂₂N₂O₃S₂ + H 为 403.1.

制备例 134

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(3-甲基-2-噻吩基)-2-丙烯酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向(E)-3-(3-甲基-2-噻吩基)-2-丙烯酸(200mg, 1.00mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(212mg, 1.39mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸

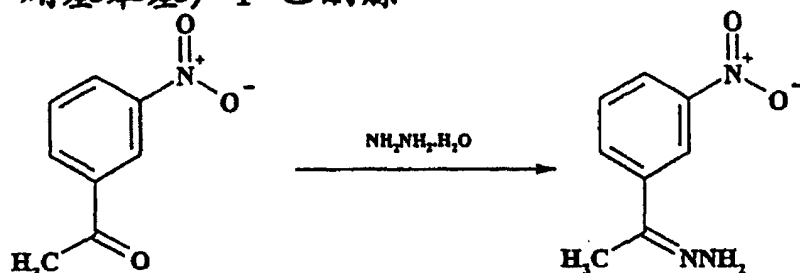
盐(352mg, 1.84mmol). 在室温下搅拌 10min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 414mg, 1.36mmol)和碳酸氢钠(225mg, 2.68mmol)处理. 反应混合物在室温下搅拌 7d, 然后在真空中浓缩. 在水(15ml)与乙酸乙酯(20ml)之间分配, 得到浅黄色固体, 过滤收集之. 在室温下, 在二氯甲烷(5ml)中进行声波处理 5min, 然后过滤, 得到标题化合物, 为灰白色固体(280mg, 67%).

NMR (DMSO, 选定数据): 1.18 (s, 3H), 1.95 (ddd, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.97 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H).

MS (热喷射): M/Z (MH⁺) 417.1; C₂₁H₂₄N₂O₃S₂ + H 为 417.1.

制备例 135

1-(3-硝基苯基)-1-乙酮肟



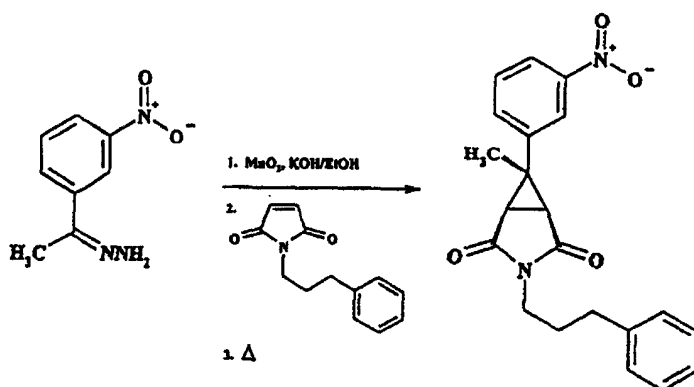
向 3-硝基苯乙酮(200g, 1.12mol)的工业用甲醇变性酒精(1.2 l)溶液中加入一水合肼(140ml, 2.25mol), 反应混合物加热回流 2h. 加入水(1.2 l), 反应混合物冷却至室温. 过滤收集所得沉淀, 得到标题化合物, 为黄色结晶性固体(180g, 82%).

NMR (CDCl₃, 选定数据): 2.15 (s, 3H), 5.52 (br. s, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.46 (s, 1H).

MS (APCI): m/z (MH⁺) 180.5; C₈H₉N₃O₂ + H 为 180.1.

制备例 136

6-甲基-6-(2-硝基苯基)-3-(3-苯基丙基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮



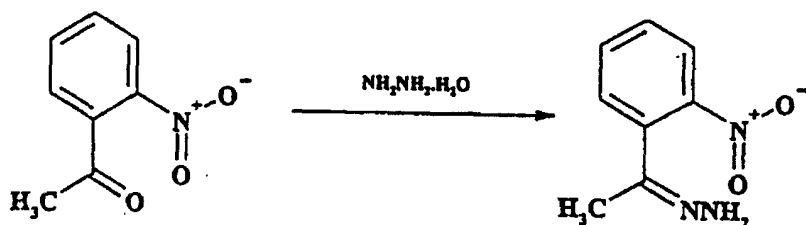
向 1-(3-硝基苯基)-1-乙酮肟(制备例 135, 100g, 0.56mol)的二噁烷(1 l)溶液中加入氧化锰(IV) (200g, 2.3mol), 反应混合物在室温下搅拌 30min. 悬浮液通过硅藻土™过滤, 用二噁烷(约 200ml)洗涤. 向滤液中加入 1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2, 4-二酮(制备例 80, 110g, 0.54mol), 反应混合物在室温下搅拌 4h, 然后加热回流 16h. 反应混合物冷却至室温, 在真空中浓缩. 残余物在甲醇(500ml)中研制, 过滤收集沉淀, 得到标题化合物, 为白色结晶性固体(121g, 65%).

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.51 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.77 (s, 2H), 3.50 (t, 2H), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

MS (APCI): m/z (MH⁺) 365.5; C₂₁H₂₀N₂O₄ + H 为 365.2.

制备例 137

1-(2-硝基苯基)-1-乙酮肟



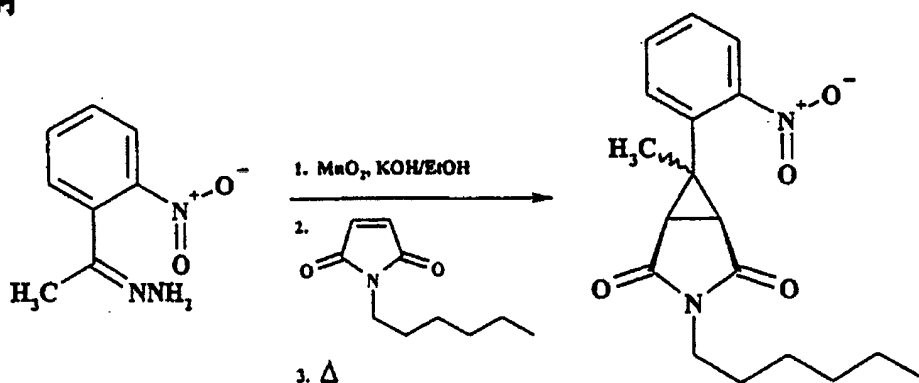
向 2'-硝基苯乙酮(8.26g, 50.00mmol)的乙醇(50ml)溶液中加入一水合肼(4.85ml, 100mmol), 反应混合物在 70℃下加热 5h. 反应混合物冷却至室温, 加入水(100ml). 5d 后, 反应混合物在真空中浓缩至约 100ml, 加入二乙醚(100ml). 分层, 水层用二乙醚(100ml)

萃取。合并后的萃取液干燥(Na_2SO_4)，在真空中浓缩，得到约 8.0g 粗制黄色油。分两批经过装有硅胶(90g)的 Biotage Flash 40M™ 柱色谱纯化，用二氯甲烷:二乙醚(19:1)洗脱，得到标题化合物，为粘性黄色油(4.20g, 45%)。

NMR (CDCl_3 , 选定数据): 2.05 (s, 3H), 5.40 (br. s, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H).

制备例 138

3-己基-6-甲基-6-(2-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮



向 1-(2-硝基苯基)-1-乙酮肟(制备例 137, 4.00g, 22.3mmol) 的二噁烷(50ml)溶液中加入氧化锰(IV) (4.27g, 49.2mmol)，然后加入饱和氢氧化钾乙醇溶液(2.0ml)，反应混合物在室温下搅拌 4h。悬浮液通过硅藻土™过滤，用二噁烷(约 150ml)洗涤，得到深红色溶液。向溶液中加入 1-己基-1H-吡咯-2,4-二酮(制备例 56, 4.05g, 22.4mmol)，反应混合物在室温下搅拌过夜，然后加热回流 24h。反应混合物冷却至室温，通过硅藻土™过滤，在真空中浓缩，得到粗制暗棕色油。分两批经过装有硅胶(90g)的 Biotage Flash 40M™ 柱色谱纯化，用二氯甲烷:己烷(2:1)洗脱，得到标题化合物的 8:1 外:内非对映异构体的混合物，为淡棕色油(880mg, 12%)。

NMR (CDCl_3 , 外异构体的选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.25-1.40 (m, 6H), 1.55-1.60 (m, 5H), 2.62 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.95 (d, 1H).

NMR (CDCl_3 , 内异构体的选定数据): 0.82 (m, 3H), 1.20-1.30 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.30-3.48 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.52 (dd,

1H), 7.62 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H).

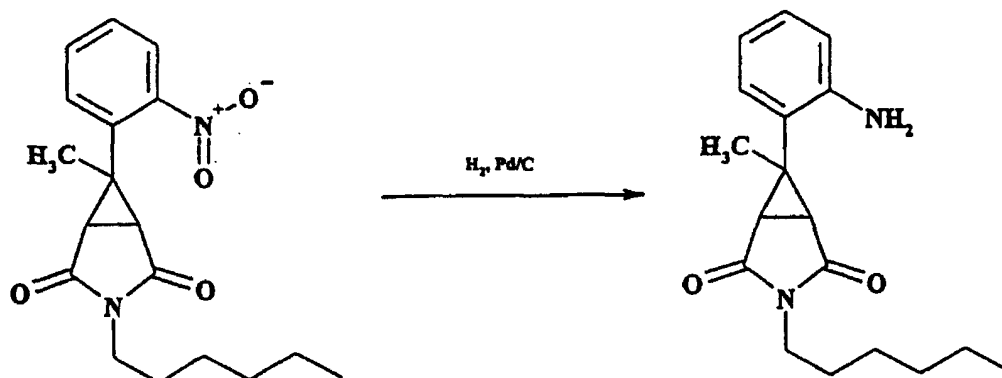
MS (电喷射): m/z (MH^+) 331.2; $C_{18}H_{22}N_2O_4 + H$ 为 331.2.

m/z (MNa^+) 353.1; $C_{18}H_{22}N_2O_4 + Na$ 为 353.1.

制备例 139

6-(2-氨基苯基)-3-己基-6-甲基氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二

酮

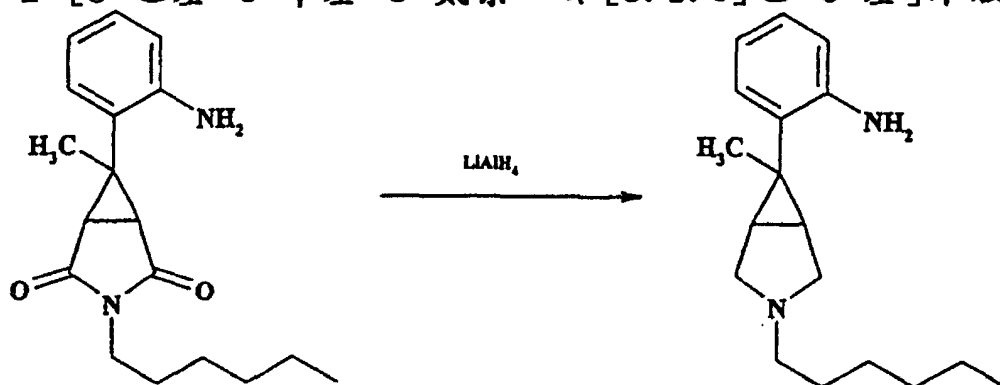


向 3-己基-6-甲基-6-(2-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(制备例 138, 880mg, 2.66mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液中加入 5%碳上的钯(Johnsson Matthey 87 型, 50mg), 将反应混合物放置在室温氢气氛(60psi)下达 4h. 通过硅藻土™过滤除去催化剂, 滤液在真空中浓缩. 残余物通过小硅胶塞冲洗(<1g), 用二氯甲烷洗脱, 仅得到标题化合物的外异构体, 为淡黄色油(310mg, 39%).
NMR ($CDCl_3$, 选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.15-1.40 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.90 (br. s 2H), 6.65-6.80 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H).

MS (热喷射): m/z (MH^+) 301.1; $C_{18}H_{22}N_2O_2 + H$ 为 301.2.

制备例 140

2-[3-己基-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯胺



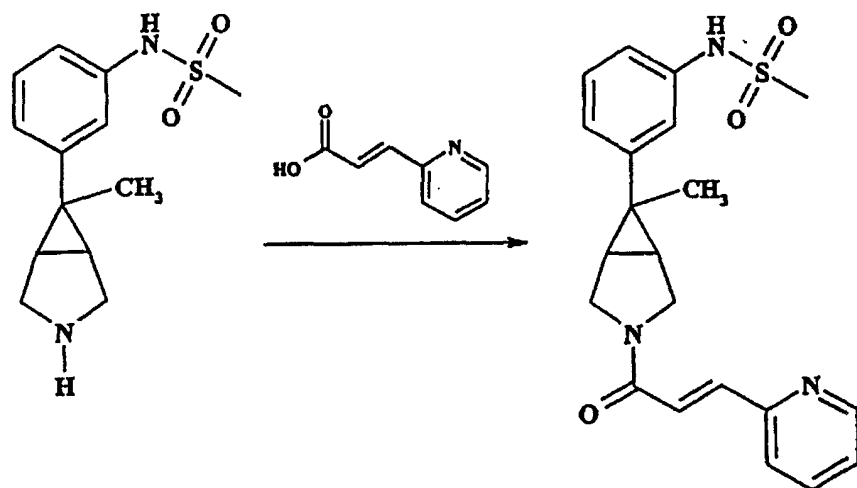
在 0℃ 氮气下, 向 6-(2-氨基苯基)-3-己基-6-甲基氮杂二环 [3.1.0] 己烷-2,4-二酮 (制备例 139, 310mg, 1.03mmol) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液中滴加 1.0M 氯化铝锂的四氢呋喃溶液 (2.5ml, 2.5mmol), 反应混合物在室温下搅拌 4h. 将快速搅拌着的反应混合物连续用水 (2.5ml)、碳酸钠 (2.5g) 和乙酸乙酯 (25ml) 处理. 反应混合物搅拌 1h, 过滤, 在真空中浓缩. 经过装有硅胶 (8g) 的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 己烷: 0.880 氯 (25:75:1) 洗脱, 得到标题化合物, 为淡黄色油 (123mg, 44%).

NMR (CDCl₃, 选定数据): 0.90 (m, 3H), 1.15-1.40 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.90 (br. s 2H), 6.65-6.80 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H).

MS (电喷射): m/z (MH⁺) 267.2; C₁₈H₂₂N₂ + H 为 267.2.

制备例 141

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-吡啶基)-2-丙烯酰基]-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基} 苯基) 甲磺酰胺



向 (E)-3-(2-吡啶基)-2-丙烯酸 (197mg, 1.32mmol) 中加入 1-羟基苯并三唑一水合物 (224mg, 1.46mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (306mg, 1.60mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 溶液. 在室温下搅拌 15min 后, 将混合物加入到 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环 [3.1.0] 己-6-基) 苯基] 甲磺酰胺的盐酸盐 (制备

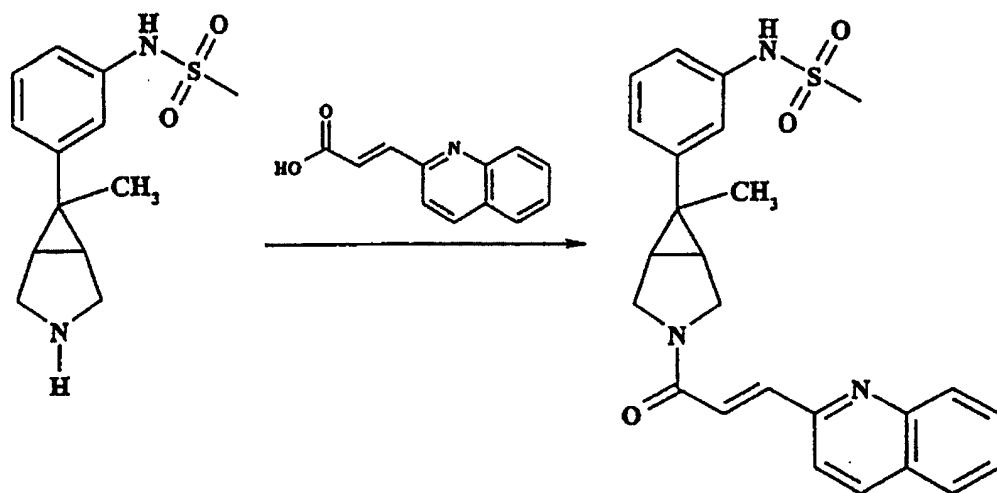
例 53, 404mg, 1.32mmol)和碳酸氢钠(220mg, 2.64mmol)中。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后加入水(20ml)和二氯甲烷(10ml)。通过 Whatman Microfiltration Device Filter Tube 过滤以分离两相混合物, 所得有机萃取液用氮气流浓缩, 得到 377mg 粗制暗棕色油。经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(100:2:1)洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(172mg, 33%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.25 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.80-3.95 (m, 3H), 4.05 (dd, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.62 (d, 1H)。

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 398; C₂₁H₂₃N₃O₃S + H 为 398。

制备例 142

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-喹啉基)-2-丙烯酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向(E)-3-(2-喹啉基)-2-丙烯酸(M. Hamana, K. Funakoshi 和 Y. Kuchino《化学与药学通报》1974, 22, 1806; 131mg, 0.66mmol)中加入 1-羟基苯并三唑-水合物(112mg, 0.73mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(153mg, 0.80mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液。在室温下搅拌 15min 后, 将混合物加入到 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 202mg, 0.66mmol)和碳酸氢钠(110mg, 1.32mmol)中。

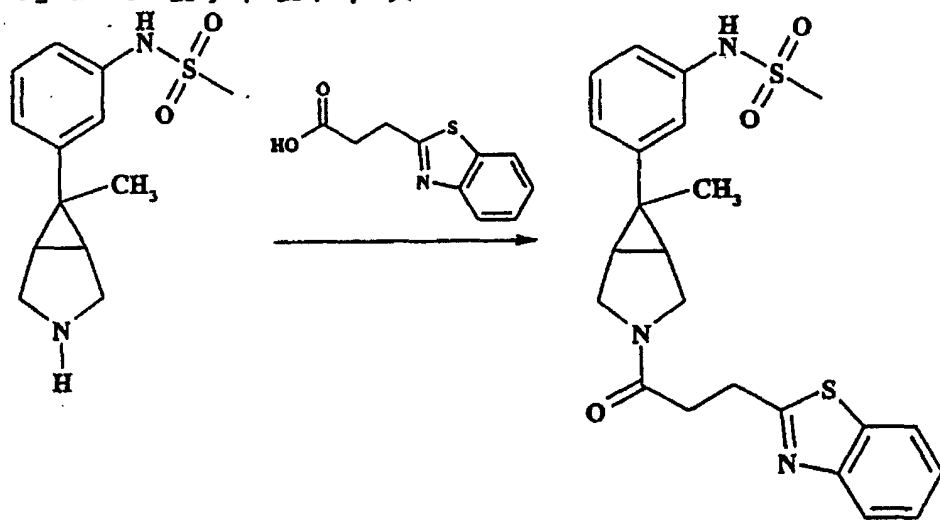
反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后加入水(10ml)和二氯甲烷(5ml)。通过 Whatman Microfiltration Device Filter Tube 过滤以分离两相混合物, 所得有机萃取液用氮气流浓缩, 得到 400mg 粗制暗红色油。经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(100:2:1)洗脱, 得到标题化合物, 为奶油状固体(206mg, 70%)。

NMR (CDCl_3 , 选定数据): 1.32 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.19 (d, 1H)。

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 448; $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 448。

制备例 143

N-(3-{3-[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向 3-(1,3-苯并噻唑-2-基)丙酸(P. Baudet 和 C. Otten, 《瑞士化学学报》1970, 53, 1683; 137mg, 0.66mmol)中加入 1-羟基苯并三唑-水合物(112mg, 0.73mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(153mg, 0.80mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液。在室温下搅拌 15min 后, 将混合物加入到 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 202mg, 0.66mmol)和碳酸氢钠(110mg, 1.32mmol)中。反应混合物

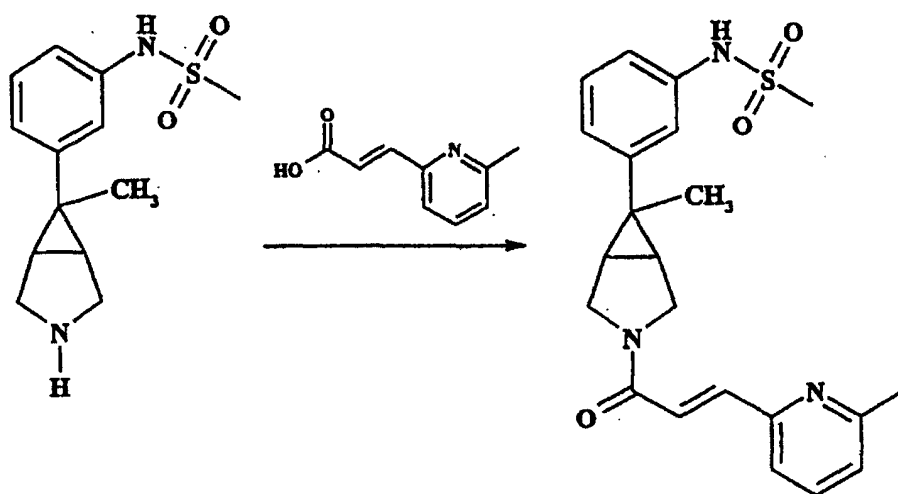
在室温下搅拌过夜，然后加入水(10ml)和二氯甲烷(5ml)。通过 Whatman Microfiltration Device Filter Tube 过滤以分离两相混合物，所得有机萃取液用氮气流浓缩，得到 326mg 粗制暗绿色固体。经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化，用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(100:2:1)洗脱，得到标题化合物，为灰白色固体(228mg, 76%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.30 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.78-3.90 (m, 3H), 4.00 (dd, 1H), 6.47 (br. s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.03-7.15 (m, 3H), 7.29 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 8.06 (d, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 456; C₂₃H₂₅N₃O₃S₂ + H 为 456.

制备例 144

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(6-甲基-2-吡啶基)-2-丙烯酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向(E)-3-(6-甲基-2-吡啶基)-2-丙烯酸(F. Freeman, L. Y. Chang, J. C. Kappos 和 L. Sumarta, 《有机化学杂志》1987, 52, 1460; 108mg, 0.66mmol)中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(112mg, 0.73mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(153mg, 0.80mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液。在室温下搅拌 15min 后，将混合物加入到 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 202mg, 0.66mmol)和碳酸氢钠(110mg, 1.32mmol)中。反应混合物在室温下搅拌过夜，然后加入

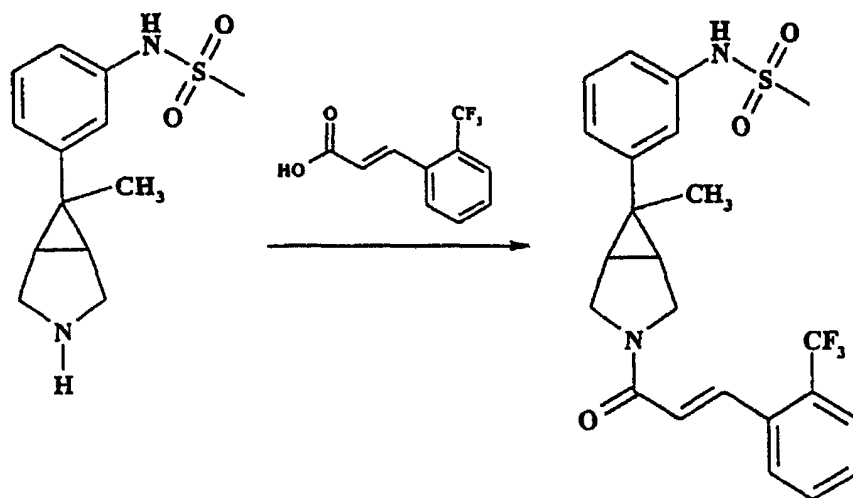
水(10ml)和二氯甲烷(5ml)。通过 Whatman Microfiltration Device Filter Tube 过滤以分离两相混合物, 所得有机萃取液用氮气流浓缩, 得到 290mg 粗制奶油状固体。经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(100:2:1)洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(191mg, 70%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据): 1.27 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.82-3.98 (m, 3H), 4.08 (dd, 1H), 6.87 (br. s, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.19-7.37 (m, 5H), 7.59 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H)。

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 412; C₂₂H₂₅N₃O₃S + H 为 412。

制备例 145

N-(3-{6-甲基-3-[(E)-3-(2-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯酰基]-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



向(E)-3-(2-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯酸(143mg, 0.66mmol)中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(112mg, 0.73mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(153mg, 0.80mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液。在室温下搅拌 15min 后, 将混合物加入到 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 202mg, 0.66mmol)和碳酸氢钠(110mg, 1.32mmol)中。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后加入水(10ml)和二氯甲烷(5ml)。通过 Whatman Microfiltration Device Filter Tube 过滤以分离两相混合物, 所得有机萃取液用氮气流浓缩, 得到 364mg

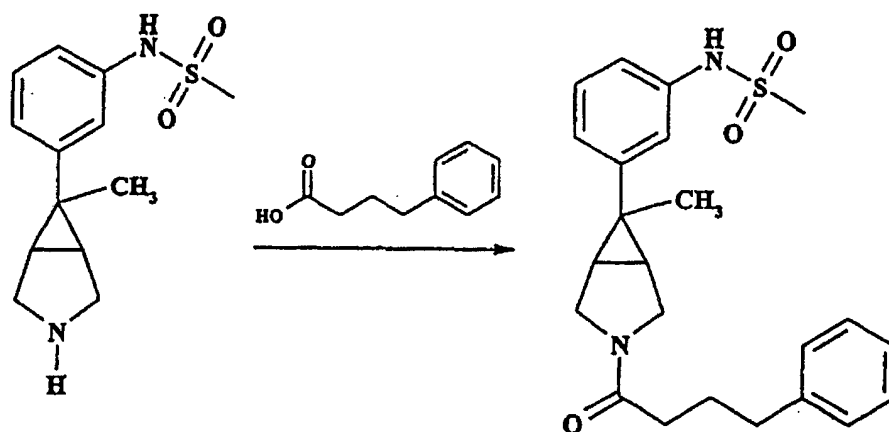
粗制棕色油。经过装有硅胶(40g)的 Biotage Flash 40S™ 柱色谱纯化, 用二氯甲烷:乙醇:0.880 氨(100:2:1)洗脱, 得到标题化合物, 为黄色的油(240mg, 78%)。

NMR (CDCl₃, 选定数据.): 1.30 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.78-3.90 (m, 3H), 4.00 (dd, 1H), 6.47 (br. s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.03-7.15 (m, 3H), 7.29 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 8.06 (d, 1H).

MS (电喷射): M/Z (MH⁺) 465; C₂₃H₂₃F₃N₂O₃S + H 为 465.

制备例 146

N-{3-[6-甲基-3-(4-苯基丁酰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基}甲磺酰胺



向 4-苯基丁酸(219mg, 1.33mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(225mg, 1.48mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(382mg, 1.98mmol)。在室温下搅拌 15min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 449mg, 1.48mmol)和碳酸氢钠(225mg, 2.7mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后在真空中浓缩。加入水(15ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(20, 15ml)。合并后的有机萃取液用水(15ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到无色的油(540mg)。经过装有硅胶(8g)的 Biotage Flash 12™ 柱色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯(在 30min 内 100:0 至 0:100)、再用乙酸乙酯:甲醇(在 5min 内 100:0

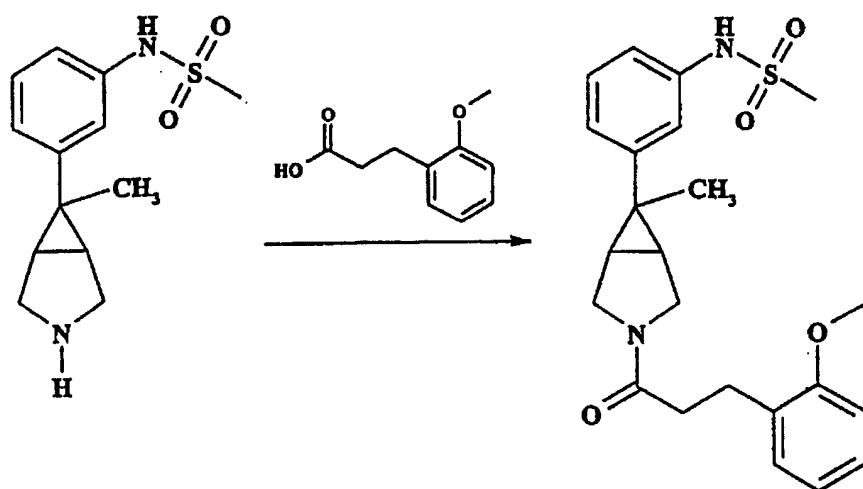
至 0:100) 洗脱, 得到标题化合物, 为无色玻璃状物 (360mg, 59%).

NMR (CDCl_3 , 选定数据): 1.25 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.50 (d, 1H), 3.65-3.80 (m, 3H), 6.70 (br. s, 1H), 7.00-7.40 (m, 9H).

MS (电喷射): M/Z (MH^+) 413; $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ 为 413.

制备例 147

N-(3-{3-[3-(2-甲氧基苯基)丙酰基]-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基}苯基)甲磺酰胺



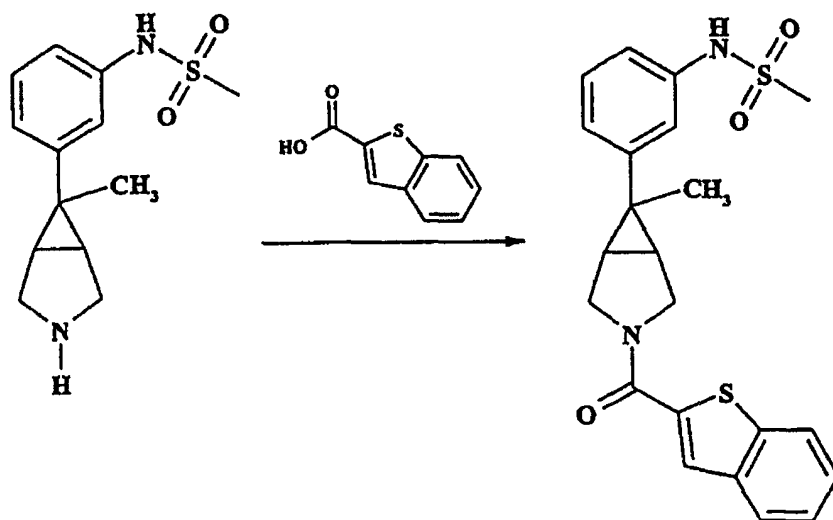
向 3-(2-甲氧基苯基)丙酸 (240mg, 1.33mmol) 的 N,N-二甲基甲磺酰胺 (20ml) 溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物 (225mg, 1.48mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (382mg, 1.98mmol). 在室温下搅拌 15min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐 (制备例 53, 449mg, 1.48mmol) 和碳酸氢钠 (225mg, 2.7mmol) 处理. 反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后在真空中浓缩. 加入水 (15ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取 (20, 15ml). 合并后的有机萃取液用水 (15ml) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到暗黄色固体 (470mg). 粗产物在二氯甲烷 (5ml) 中经过声波处理, 过滤收集, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (220mg, 39%).

NMR (CDCl_3 , 选定数据): 1.18 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.58 (dd, 2H), 2.95-3.02 (m, 5H), 3.52 (d, 1H), 3.65-3.77 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.58 (br. s, 1H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 6H).

MS (电喷射): $M/Z (MH^+)$ 429; $C_{23}H_{28}N_2O_4S + H$ 为 429.

制备例 148

N-[3-[3-(1-苯并噻吩-2-基羧基)-6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基]苯基]甲磺酰胺



向 1-苯并噻吩-2-羧酸(236mg, 1.33mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑一水合物(225mg, 1.48mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(382mg, 1.98mmol)。在室温下搅拌 15min 后, 混合物用 N-[3-(6-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)苯基]甲磺酰胺的盐酸盐(制备例 53, 449mg, 1.48mmol)和碳酸氢钠(225mg, 2.7mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后在真空中浓缩。加入水(15ml), 反应混合物用乙酸乙酯萃取(20, 15ml)。合并后的有机萃取液用水(15ml)洗涤, 干燥($MgSO_4$), 过滤, 在真空中浓缩, 得到浅黄色固体(545mg)。粗产物在二氯甲烷(5ml)中经过声波处理, 过滤收集, 得到标题化合物, 为灰白色固体(410mg, 72%)。

NMR (DMSO, 选定数据): 1.20 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 3.80-4.00 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.93-8.03 (m, 3H).

MS (电喷射): $M/Z (MH^+)$ 427; $C_{22}H_{22}N_2O_3S_2 + H$ 为 427.