

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

C07D471/16

A61K 31/395 A61P 43/00

C07D498/16 C07D513/16

//(C07D471/16,223:00,

221:00,

209:00)(C07D471/16,

223:00,209:00,

[21] ZL 专利号 00806663.9

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1183132C

[22] 申请日 2000.4.20 [21] 申请号 00806663.9

[30] 优先权

[32] 1999.4.23 [33] US [31] 60/130,811

[86] 国际申请 PCT/US2000/010600 2000.4.20

[87] 国际公布 WO2000/064899 英 2000.11.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.23

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 J·B·小赫斯特 B·N·罗杰斯

E·J·雅各布森 M·D·恩尼斯

B·A·阿克 S·L·范德韦尔德

K·E·弗兰克

审查员 刘姝晶

[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 唐晓峰

209:00)(C07D498/16,

265:00,

223:00,

209:00)(C07D513/16,

279:00,223:00,

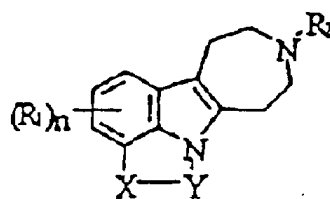
209:00)

权利要求书 7 页 说明书 61 页 附图 6 页

[54] 发明名称 作为 5-HT 受体配体的四环氮杂草
并吲哚化合物

[57] 摘要

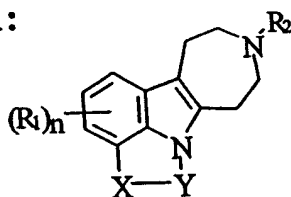
本发明提供式(I)化合物,其中 R₂是氢、C₁₋₇烷基、C₁₋₇链烷酰基、芳基羰基、芳基、(芳基)C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷氧羰基、芳氧羰基、芳基磺酰基或者(芳基)C₁₋₇烷氧羰基;X和Y一起是2、3或4元饱和的或部分不饱和的链。这些化合物是5-HT配体,因此用于治疗其中需要调节5-HT活性的疾病。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物或其可药用盐:



其中,

(I)

R_1 各自独立地是卤素、三氟甲基、甲氧基、甲基;

R_2 是氢;

X 和 Y 一起是 2 或 3 元链, 该链含一个或多个碳原子并且可任选地包含一个氧(-O-)或硫(-S-); 其中该链的每个碳原上可任选地被氧代(=O)或-OR_t 取代, 或者被一个或两个独立地选自下列的取代基取代: C₁₋₃ 烷基、和 CF₃; 或者其中链的两个相邻原子可任选地被-CH₂CH₂CH₂CH₂-取代, 形成一个与包括 X 和 Y 的环稠合的环;

n 是 0、1 或 2;

R_t 是氢、甲基、苯基;

条件是 Y 不是氧或硫。

2. 权利要求 1 的化合物, R_1 独立地是氟或氯。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 独立地是甲氧基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 独立地是三氟甲基。

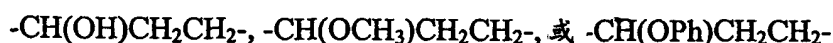
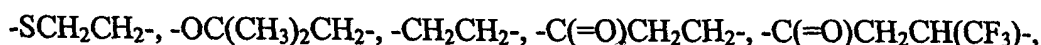
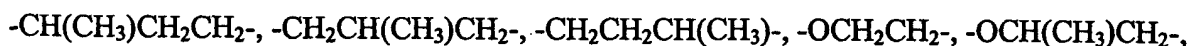
5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 独立地是甲基。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 为 0。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 1。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 2。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 和 Y 一起是



或 X 和 Y 一起为 3 元碳链, 其选择性地在两个相邻原子上用 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 取代, 形成稠合到包括 X 和 Y 环的环。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 和 Y 一起是



11. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 和 Y 一起为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 和 Y 一起是 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 或 $-\text{CH}(\text{Oph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 和 Y 一起为 3 元碳链, 其选择性地在两个相邻原子上用 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 取代, 形成稠合到包括 X 和 Y 环的环。

14. 权利要求 1 的化合物, 它是:

5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

2-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹

啉;

1-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

2-氟-5,6,9,10,11,12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

6-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

5-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

4-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

(+)-6-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

(-)-6-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

(+)-5-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

(-)-5-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

(+)-4-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H 氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

(-)-4-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;

4,5,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b]吡咯并[3,2,1-hi]吡啶;

2-氟-4,5,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b]吡咯并[3,2,1-hi]吡啶;

2-甲氧基-4,5,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b]吡咯并[3,2,1-hi]吡啶;

5-甲基-4,5,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b]吡咯并[3,2,1-hi]吡啶;

4,5-二甲基-4,5,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b]吡咯并[3,2,1-hi]吡啶;

2,3,4,5,8b,9,10,11,12,12a-十氢-1H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1jk]吡啶;

6-甲基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;

- 1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 6-氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 5-氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 5-甲基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 6-氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 2-甲基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 2,2-二甲基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 4-氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 4-氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 5-氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 6-(三氟甲基)-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 5,6-二氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 5-氟-6-氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 6-氟-5-氟-1,2,8,9,10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 5,6-二氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 4,6-二氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶;
- 1-氟-2-氟-4,5,6,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b]吡咯并[3,2,1-hi]吡啶;
- 1-氟-4,5,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b]吡咯并[3,2,1-hi]吡啶;
- 2-氟-4,5,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b]吡咯并[3,2,1-hi]吡啶;
- 5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮;
- 2-氟-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉

-4-酮;
2-氯-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮;
6-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮;
2-氟-6-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮;
2,3-二氯-6-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮;
6-丙基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮;
6-(三氟甲基)-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮;
5,6,8,9,10,11,12,12a-八氢-4H,7aH-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-醇;
4-甲氧基-5,6,8,9,10,11,12,12a-八氢-4H,7aH-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;
10-苯甲酰基-4-苯氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉; 或
4-苯氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉;
或其可药用盐。

15. 化合物 1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]喹啉; 或其可药用盐。

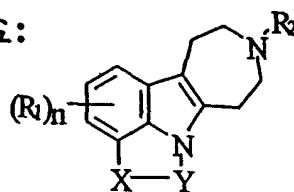
16. 一种药物组合物, 含有权利要求 1 - 15 任一项的化合物和可药用赋形剂。

17. 权利要求 1-15 任一项的化合物用于制备治疗或预防中枢神经系统疾病或病症的药物的用途。

18. 权利要求 17 的用途, 其中所述中枢神经系统疾病或病症是肥胖、抑郁、精神分裂症、精神分裂症样病症、分裂情感性精神病、妄想症、与紧张有关的疾病、恐慌症、恐惧症、强迫性障碍、损伤后综合症、免疫系统抑制、紧张引发的泌尿系统、胃肠道或心血管系统问题、神经变性疾病、孤独症、化学疗法-导致的呕吐、高血压、偏头痛、头痛、丛集性头痛、性功能障碍、成瘾性病症和戒除综合症、适应性障碍、与年龄有关的认知和精神障碍、神经性厌食、无情感、由于一般性医学症状导致的注意力缺乏、由过度反应性导致的注意力缺乏、行为障碍、双极情感障碍、神经性贪食、慢性疲乏综合症、品行障碍、循环性精神障碍、心境恶劣障碍、纤维肌痛和其它躯体形式病症、普遍性焦虑障碍、吸入障碍、沉醉障碍、运动障碍、对立违抗障碍、周围神经病、损伤后紧张综合症、经前烦躁不安、精神障碍、情感障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、特殊发育障碍、激动障碍、选择性血清素再摄入抑制综合症或者抽动障碍。

19. 权利要求 17 的用途, 其中所述中枢神经系统疾病或病症是焦虑、肥胖、抑郁或与紧张有关的疾病。

20. 式 I 化合物或其可药用盐:



其中

(I)

R_1 各自独立地是卤素、三氟甲基、甲氧基、甲基;

R_2 是苄基, 苄氧羰基或苯甲酰基;

X 和 Y 一起是 2 或 3 元链, 该链含一个或多个碳原子并且可任选地

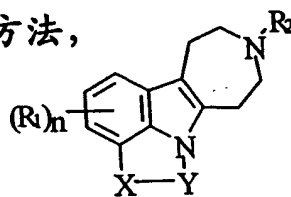
包含一个氧(-O-)、硫(-S-); 其中该链的每个碳原上可任选地被氧代(=O)或-OR_t取代, 或者被一个或两个独立地选自下列的取代基取代: C₁₋₃烷基或 CF₃; 或者其中链的两个相邻原子可任选地被-CH₂CH₂CH₂CH₂-取代, 形成一个与包括 X 和 Y 的环稠合的环;

n 是 0、1 或 2;

R_t 为氢, 甲基或苯基;

条件是 Y 不是(-O-)或(-S-).

21. 一种制备式(I)化合物的方法,



其中

(I)

R₁ 各自独立地是卤素、三氟甲基、甲氧基、甲基;

R₂ 是苄基, 苄氧羰基或苯甲酰基;

X 和 Y 一起是 2 或 3 元链, 该链含一个或多个碳原子并且可任选地包含一个氧(-O-)、硫(-S-); 其中该链的每个碳原上可任选地被氧代(=O)或-OR_t取代, 或者被一个或两个独立地选自下列的取代基取代: C₁₋₃烷基或 CF₃; 或者其中链的两个相邻原子可任选地被-CH₂CH₂CH₂CH₂-取代, 形成一个与包括 X 和 Y 的环稠合的环;

n 是 0、1 或 2;

R_t 为氢, 甲基或苯基;

条件是 Y 不是(-O-)或(-S-), 包括脱去其中 R₂ 是苄基、苄氧羰基或苯甲酰基的相应式(I)化合物的保护基。

22. 权利要求 21 的方法, 其中的 R₂ 是苄氧羰基或苯甲酰基。

作为 5-HT 受体配体的四环氮杂萆并吡啶化合物

发明优先权

本发明要求以 1999 年 4 月 23 日提交的美国临时申请 60/130,881 为优先权。

发明领域

本发明提供四环的 1,2,3,4,5,6-六氢氮杂萆并-[4,5-b]吡啶衍生物,该衍生物在 6 和 7 位连接位置上带有一个环;更具体地说,是提供下文描述的式 (I) 化合物。这些化合物是 5-HT 配体,可用于治疗其中需调节 5-HT 活性的疾病。

发明背景

血清素与多种源于中枢神经系统的疾病和病症有关。它们包括与睡眠、饮食、感觉疼痛、控制体温、控制血压、抑郁、焦虑、精神分裂症和其它身体状况有关的疾病或病症。R. W. Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission*, 221(1982); D. J. Boullin, *Serotonin in Mental Abnormalities 1*: 316(1978); J. Barchas 等人, *Serotonin and Behavior*, (1973)。在外周系统中,血清素也起着重要作用,例如在胃肠道系统中,发现它介导各类收缩、分泌和电生理学作用。

由于血清素广泛分布于体内,人们对影响血清素能系统的药物产生了极大的兴趣。特别是,受体特异性激动剂和拮抗剂对于治疗各种广泛的病症,包括焦虑、抑郁、高血压、偏头痛、肥胖、强迫性障碍、精神分裂症、孤独症、神经变性病症(例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏综合征和杭廷顿氏舞蹈病)和化疗引发的呕吐的意义。M. D. Gershon 等人, *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246(1989); P. R. Saxena 等人, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 15: Supplement

7(1990).

血清素受体(5-HT₁₋₇)的主要分类包括被正式划分的十四~十八种受体。参见 Glennon 等人, *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 1990, 14, 35; 和 D.Hoyer 等人 *Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 157-203. 最近发现的有关亚型鉴别、分布、结构和功能的信息表明可能鉴别出了具有改进治疗作用的新的亚型特异性药物(例如较少副作用)。

例如, 5-HT₂ 族受体包括 5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 和 5-HT_{2C} 亚型, 它们基本结构、第二信使系统和起作用的情况被分为一组。所以这三种亚型都是 G-蛋白偶联的, 以活化磷脂酶 C 作为基本转导机制, 并包含七个-跨膜域结构。三种 5-HT₂ 亚型的分布不同。5-HT_{2B} 和 5-HT_{2A} 受体广泛分布于外周, 而 5-HT_{2C} 受体仅存在于中枢神经系统, 在人脑的许多区域被高度表达。参见 G. Baxter 等人, *Trends in Pharmacol. Sci.* 1995, 16, 105-110.

5-HT_{2A} 亚型与包括血管收缩、血小板凝集和支气管收缩在内的作用有关, 但 5-HT_{2C} 亚型与包括下来的疾病有关: 抑郁、焦虑、强迫性障碍、恐慌症、恐怖症、精神病并发症和肥胖。关于 5-HT_{2B} 受体的药理学作用则知道得很少。参见 F. Jenck 等人, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1998, 7, 1587-1599; M. Bos 等人, *J. Med. Chem.*, J. R. Martin 等人, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1998, 286, 913-924; S. M. Bromidge 等人, *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 1598-1612; G. A. Kennett, *Drugs*, 1998, 1, 4, 456-470; 和 A. Dekeyne 等人, *Neuropharmacology*, 1999, 38, 415-423.

1972 年 7 月 11 日公布的美国专利 3,676,558 公开了含有特定的 6-烷基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂萘并[4,5-b]吡啶化合物的组合物。据报道, 这些组合物可用于抑制动物的饥饿。该专利还公开了一种为减轻体重而诱导肥胖者食欲缺乏的方法。该专利中公开的氮杂萘并[4,5-b]吡啶化合物在 6 和 7 位没有连接环, 但本发明的化合物中存在这样的环。

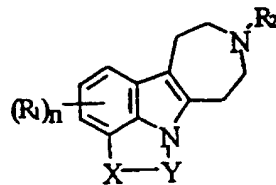
1974 年 10 月 1 日公布的美国专利 3,839,357 公开了特定的 1,2,3,4,5,6-六氢氮杂萘并[4,5-b]吡啶化合物, 据报道它们具有镇静或安定作用。该专利中公开的氮杂萘并[4,5-b]吡啶化合物在 6 和 7 位也不

具有连接环，但本发明的化合物存在这样的环。

目前仍需要用于治疗与 5-HT 受体有关疾病和病症的药物。

发明概述

本发明提供证实具有有用生物学活性，尤其是 5-HT 受体配体活性的新化合物。因此，本发明提供式 I 化合物或其可药用盐：



其中，

(I)

R_1 各自独立地是羟基、硝基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧羰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、芳基、杂芳基、 $-S(O)_nNR_aR_b$ 、 NR_cR_d 、 $-S(O)_nR_e$ 或者 $-C(=O)NR_aR_b$ ，其中 R_1 中的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧羰基或 C_{1-7} 链烷酰氧基可任选是部分不饱和的或者可任选地被下列取代基取代：芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、羟基、硝基、卤素、氰基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧羰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、 $-S(O)_nR_e$ 、 $-S(O)_nNR_aR_b$ 、 NR_cR_d 或 $-C(=O)NR_aR_b$ ；

R_2 是氢、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 链烷酰基、芳基羰基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧羰基、芳氧羰基、芳基磺酰基或者(芳基) C_{1-7} 烷氧羰基；

X 和 Y 一起是 2、3 或 4 元饱和的或部分不饱和的链，该链含一个或多个碳原子并且可任选地包含一个氧(-O-)、硫(-S-)、亚磺酰基(-SO-)、磺酰基($S(O)_2$ -)或 NR_f ；其中该链的每个碳原子上可任选地被氧代(=O)、硫代(=S)、 $-NR_qR_r$ 、 $-S(O)_pR_s$ 或 $-OR_t$ 取代，或者被一个或两个独立地选自下列的取代基取代： C_{1-7} 烷基、(C_{1-7} 烷氧基) C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基、(杂芳基) C_{1-7} 烷基和(芳基)氧 C_{1-7} 烷基；或者其中链的一个碳原子上可任选地被一个 4、5 或 6 元螺环碳环取代；或者其中链的两个相邻原子可任选地被一个 2、3 或 4 元亚烷基链(如 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)取代，形成一个环，该环与包括 X 和 Y 的环稠合；

m 各自独立地是 0、1 或 2;

n 是 0、1、2 或 3;

p 是 0、1 或 2;

R_a 和 R_b 各自独立地是氢、 C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基或(杂芳基) C_{1-7} 烷基; 或者 R_a 和 R_b 与和它们相连的氮原子一起形成(1-)吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代或硫吗啉代环;

R_c 和 R_d 各自独立地是氢、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧羰基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基、(杂芳基) C_{1-7} 烷基、芳基羰基、杂芳基羰基、芳氧羰基或杂芳氧羰基; 或者 R_c 和 R_d 与和它们相邻的氮原子一起形成(1-)吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代或硫吗啉代环;

R_e 各自独立地是氢、 C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基或(杂芳基) C_{1-7} 烷基;

R_f 是氢、 C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基、(杂芳基) C_{1-7} 烷基, 或者与 2、3 或 4 元亚烷基链相连形成一个与包含 X 和 Y 的环稠合的环;

R_g 和 R_r 各自独立地是氢、 C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基或(杂芳基) C_{1-7} 烷基; 或者 R_g 和 R_r 与和它们相连的氮原子一起形成(1-)吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代或硫吗啉代环;

R_s 是 C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基或(杂芳基) C_{1-7} 烷基; 并且

R_t 是氢、 C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基或(杂芳基) C_{1-7} 烷基;

其中 R_1 、 R_2 、X、Y、 R_a - R_f 或 R_g - R_t 的任何芳基或杂芳基环可任选地被一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、苯基、磺酰基、 NR_jR_k 或 $C(=O)NR_jR_k$; 其中 R_j 和 R_k 各自独立地是氢、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧羰基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、芳基羰基或芳氧羰基; 或者 R_j 和 R_k 与和它们相连的氮原子一起形成(1-)吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代或硫吗啉代环;

条件是 Y 不是氧、硫、亚磺酰基或 NR_f ；并且

条件是 X 和 Y 一起不是 2 元不饱和键；并且

条件是 X 和 Y 的碳原子至多与一个氧代、硫代、亚磺酰基或 NR_f 相连。

另一方面，本发明还提供：

一种药物组合物，它含有式 I 化合物或其可药用盐和可药用赋形剂（该组合物优选含有治疗有效量的所述化合物或盐）；

一种治疗哺乳动物（例如人）的其中与 5-HT 受体有关的和需调节 5-HT 功能的疾病或病症的方法，包括对需此治疗的哺乳动物施用治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐；

一种治疗或预防哺乳动物中枢神经系统疾病或病症的方法，包括对需此治疗的哺乳动物施用治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐；

用于医疗诊断或治疗（例如治疗或预防与 5-HT 有关的疾病，如焦虑、肥胖、抑郁或与紧张有关的疾病）的式 (I) 化合物或其可药用盐，

式 I 化合物或其可药用盐用于制备治疗或预防哺乳动物中枢神经系统疾病或病症的药物的用途，和

调节 5-HT 受体功能的方法，包括施用调节有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明还提供制备式 I 化合物的新的中间体和方案。

附图描述

附图 1-6 描述了制备本发明化合物的合成方法和中间体。

发明详述

本发明的化合物用于治疗 and 预防中枢神经系统疾病或病症。式 I 化合物对其具有活性的中枢神经系统的特定疾病或病症包括，但不限于：肥胖、抑郁、精神分裂症、精神分裂症样病症、分裂情感性精神病、妄想症、与紧张有关的疾病（如普遍性焦虑症）、恐慌症、恐惧症、强迫性障碍、损伤后综合症、免疫系统抑制、紧张引发的泌尿系统、胃肠道或心血管系统问题（如紧张性失禁）、神经变性疾病、孤独症、化学疗法-导

致的呕吐、高血压、偏头痛、丛集性头痛、哺乳动物（例如人）性功能障碍、成瘾性病症和戒除综合症、适应性障碍、与年龄有关的认知和精神障碍、神经性厌食、无情感、由于一般性医学症状导致的注意力缺乏、行为障碍（包括与认知性降低有关的适应症（如痴呆、精神妨碍或精神错乱）性激动）、双极情感障碍、神经性贪食、慢性疲乏综合症、品行障碍、循环性精神障碍、心境恶劣障碍、纤维肌痛和其它躯体形式病症、普遍性焦虑障碍、吸入障碍、沉醉障碍、运动障碍（如亨廷顿病或迟缓型运动障碍）、对立违抗障碍、周围神经病、损伤后紧张综合症、经前烦躁不安、精神障碍（短时的和长期的阶段性障碍、由于医学症状引发的精神障碍、精神障碍 NOS）、情感障碍（具有精神病特征的大抑郁障碍和双极精神障碍）、季节性情感障碍、睡眠障碍、特殊发育障碍、激动障碍、选择性血清素再摄入抑制（SSRI）性“疲乏（poop out）”综合症或者抽动障碍（如，图雷特氏障碍）。

除非另有说明，采用下列定义：卤素是氟、氯、溴或碘。烷基、烷氧基等指直链或支链的基团；但提及单个基团，如“丙基”则仅包括直链基团，其支链异构体，如“异丙基”将另外提及。当烷基可以是部分不饱和的，则烷基链可包含一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）双键或三键。

芳基是指苯基或者邻位稠合的双环碳环基团，该基团含约 9-10 个环原子，其中至少一个环是芳香的。杂芳基是指含包括 5 或 6 个环原子的单环芳香环，环原子由碳原子和 1、2、3 或 4 个各自选自非过氧化的氧、硫和 N(X) 的杂原子组成，其中 X 不存在或者是 H、O、C₁₋₄ 烷基、苯基或苄基以及约 8-10 个环原子的邻位稠合的双环杂环基团，特别是苯并衍生的或者与丙烯、环丙烷或环丁烷基团稠合衍生的基团。

本领域普通技术人员清楚，具有手性中心的本发明化合物可以旋光活性形式和外消旋形式存在或被分离。本发明的某些化合物可表现出多晶形。应该理解，本发明包括任何外消旋体、旋光活性、多晶形、互变异构体或立体异构体形式或者它们的混合物，它们具有本文描述的有用特性，本领域已知如何制备旋光活性形式（例如通过重结晶技术拆分外

消旋形式、通过由旋光活性原料合成、通过手性合成或者通过用手性固定相进行色谱分离)和如何用本领域已知的标准试验测定 5-HT 活性。

各自含烃部分的碳原子数通过指明该部分的最大和最小碳原子数的前缀来表示,即前缀 C_{i-j} 表示包括整数“i”至整数“j”个碳原子的部分。因此,例如 C_{1-7} 烷基是指包括 1-7 个碳原子的烷基。

本发明的化合物一般按照 IUPAC 或 CAS 命名系统进行命名。采用的缩略语是本领域技术人员已知的(如“Ph”表示苯基,“Me”表示甲基,“Et”表示乙基,“h”表示小时以及“rt”表示室温)。

下面列出的基团、取代基和范围的特定和优选值仅用于说明;它们不排除基团和取代基定义范围内的其它定义值和其它值。

特别地, C_{1-7} 烷基可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、3-戊基、己基或庚基; C_{1-7} 烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、3-戊氧基、己氧基、1-甲基己氧基或庚氧基; C_{1-7} 链烷酰基可以是乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、4-甲基戊酰基、己酰基或庚酰基; C_{1-7} 烷氧羰基可以是甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基或庚氧羰基; C_{1-7} 链烷酰氧基可以是乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基、己酰氧基或庚酰氧基; 芳基可以是苯基、茛基或萘基; 并且杂芳基可以是咪唑基、咪唑基、三唑基、三嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、四唑基、吡啶基(或其 N-氧化物)、噻吩基、嘧啶基(或其 N-氧化物)、吡啶基、异喹啉基(或其 N-氧化物)或者喹啉基(或其 N-氧化物)。

R_1 的特定值是羟基、硝基、卤素、氟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧基羰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、芳基、杂芳基、 $-S(O)_nNR_aR_b$ 、 NR_cR_d 、 $-S(O)_nR_e$ 或 $-C(=O)NR_aR_b$, 其中 R_1 的任何 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧基羰基或 C_{1-7} 链烷酰氧基可任选地被下列基团取代: 芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、羟基、硝基、卤素、氟基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧基羰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、 $-S(O)_nR_e$ 、 $-S(O)_nNR_aR_b$ 、

NR_cR_d 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$.

R_1 的特定值是羟基、硝基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧羰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、芳基、杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 NR_cR_d 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_e$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 R_1 的 C_{1-7} 烷基可任选地被下列基团取代：芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、羟基、硝基、卤素、氰基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧羰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 NR_cR_d 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 。

R_1 的特定值是羟基、硝基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧羰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、芳基、杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 NR_cR_d 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_e$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 R_1 的 C_{1-7} 烷基可任选地被下列基团取代：芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、羟基、硝基、卤素、氰基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧羰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 NR_cR_d 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 。

R_1 的特定值是羟基、硝基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 烷氧羰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、芳基、杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 NR_cR_d 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_e$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 。

R_1 的特定值独立地是 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、三氟甲基或卤素。

R_2 的特定值是氢。

R_2 的特定值是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 链烷酰基、芳基羰基、(芳基) C_{1-2} 烷基、 C_{1-4} 烷氧羰基、芳氧羰基、芳基磺酰基或 (芳基) 甲氧羰基，其中任何芳基可任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 C_{1-4} 烷基和三氟甲基的取代基取代。

R_2 的特定值是甲基、乙基、丙基、异丙基、乙酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄基或对甲苯磺酰基。

n 的特定值是 1、2 或 3。

n 的特定值是 0。

一组特定的化合物是式 (I) 化合物，其中 n 是 0。本领域技术人员都清楚，当 n 是 0 时，式 (I) 中吡啶的苯环被氢取代。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是 2、3 或 4 元饱

和的或部分不饱和的链，其中链含有一个或多个碳原子并任选包含一个氧(-O-)、硫(-S-)、亚磺酰基(-SO-)、磺酰基(S(O)₂-)或 NR_f；其中该链的每个碳原子上可任选地被氧代(=O)、硫代(=S)、-NR_qR_r、-S(O)_pR_s或-OR_t取代或者被一个或两个独立地选自下列的取代基取代：C₁₋₇烷基、(C₁₋₇烷氧基)C₁₋₇烷基、芳基、(芳基)C₁₋₇烷基、杂芳基、(杂芳基)C₁₋₇烷基和(芳基)氧 C₁₋₇烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是 2、3 或 4 元的饱和的不饱和的链，其中链含有一个或多个碳原子并任选包含一个氧(-O-)、硫(-S-)、亚磺酰基(-SO-)、磺酰基(S(O)₂-)或 NR_f；其中该链的每个碳原子上可任选地被氧代(=O)、硫代(=S)、-NR_qR_r、-S(O)_pR_s或-OR_t取代。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是 2、3 或 4 元饱和的或部分不饱和的链，其中链含有一个或多个碳原子并任选包含一个氧(-O-)、硫(-S-)、亚磺酰基(-SO-)、磺酰基(S(O)₂-)或 NR_f；其中该链的每个碳原子可任选地被一个或两个独立地选自下列的取代基取代：C₁₋₇烷基、(C₁₋₇烷氧基)C₁₋₇烷基、芳基、(芳基)C₁₋₇烷基、杂芳基、(杂芳基)C₁₋₇烷基和(芳基)氧 C₁₋₇烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是 2、3 或 4 元的链，其中链含有一个或多个碳原子并任选包含一个氧(-O-)、硫(-S-)、亚磺酰基(-SO-)、磺酰基(S(O)₂-)或 NR_f；其中该链的每个碳原子可任选地被氧代(=O)、羟基或 C₁₋₇烷氧基取代，或者被一个或两个独立地选自下列的取代基取代：C₁₋₇烷基、(C₁₋₇烷氧基)C₁₋₇烷基、芳基、(芳基)C₁₋₇烷基、杂芳基、(杂芳基)C₁₋₇烷基和(芳基)氧 C₁₋₇烷基；并且其中该链的相邻的两个原子可任选地被 2、3 或 4 元亚烷基链取代形成一个与含 X 和 Y 的环稠合的环。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是 2、3 或 4 元的链，其中链含有一个或多个碳原子并任选包含一个氧(-O-)、硫(-S-)、亚磺酰基(-SO-)、磺酰基(S(O)₂-)或 NR_f；其中该链的每个碳原子可任选地被氧代(=O)、羟基、(芳基)氧、杂芳基(氧)或 C₁₋₇烷氧基取代，或者被

一个或两个独立地选自下列的取代基取代： C_{1-7} 烷基、 $(C_{1-7}$ 烷氧基) C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基、(杂芳基) C_{1-7} 烷基和(芳基)氧 C_{1-7} 烷基；并且其中该链的相邻的两个原子可任选地被 2、3 或 4 元亚烷基链取代形成一个与含 X 和 Y 的环稠合的环。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是 2、3 或 4 元的碳链，其中其中该链的每个碳原子可任选地被氧化(=O)、羟基或 C_{1-7} 烷氧基取代，或者被一个或两个独立地选自下列的取代基取代： C_{1-7} 烷基、 $(C_{1-7}$ 烷氧基) C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基、(杂芳基) C_{1-7} 烷基和(芳基)氧 C_{1-7} 烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是 2、3 或 4 元的碳链，其中该链的每个碳原子可任选地被氧化(=O)、羟基、(芳基)氧、杂芳基(氧)或 C_{1-7} 烷氧基取代，或者被一个或两个独立地选自下列的取代基取代： C_{1-7} 烷基、 $(C_{1-7}$ 烷氧基) C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基、(杂芳基) C_{1-7} 烷基和(芳基)氧 C_{1-7} 烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是 2 或 3 元的碳链，该碳链的每个碳原子可任选地被氧化或羟基取代，或者一个或两个 C_{1-7} 烷基取代。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-C(R_g)(R_h)-$ ，其中 R_g 和 R_h 各自独立地是氢、 C_{1-7} 烷基、 $(C_{1-7}$ 烷氧基) C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基、杂芳基、(杂芳基) C_{1-7} 烷基和(芳基)氧 C_{1-7} 烷基，或者 R_g 和 R_h 一起是氧代。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 Y 是 $-C(R_g)(R_h)-$ 、 $-C(R_g)(R_h)C(R_g)(R_h)-$ 、 $-C(R_g)(R_h)C(R_g)(R_h)C(R_g)(R_h)-$ 、 $-C(R_g)(R_h)C(=O)-$ 、 $-C(R_g)R_hC(R_g)(R_h)C(=O)-$ 、 $-C(=O)C(R_g)(R_h)-$ 或 $-C(=O)C(R_g)(R_h)C(R_g)(R_h)-$ ，并且 R_g 和 R_h 各自独立地是氢或 C_{1-7} 烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-C(R_g)(R_h)-$ ；并且 Y 是 $-C(R_g)(R_h)C(R_g)(R_h)-$ ，其中 R_g 和 R_h 各自独立地是氢或 C_{1-7} 烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 是 $-O-$ 或 $-S-$ ；并且 Y 是 $-C(R_g)(R_h)C(=O)-$ 、 $-C(=O)C(R_g)(R_h)-$ 或 $-C(R_g)(R_h)C(R_g)(R_h)-$ ，其中 R_g 和

R_g 各自独立地是氢或 C_{1-7} 烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是

$-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、
 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{C}(R_g)=\text{C}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、
 $-\text{C}(R_g)=\text{C}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{C}(R_g)=\text{C}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、
 $-\text{O}-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{S}-$
 $\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、
 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{NR}_f-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、
 $-\text{NR}_f-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{C}(=\text{O})-$ 、
 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{OC}(=\text{O})-$ 、
 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OCH}(R_g)\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{OCH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{C}(=\text{O})-$ ；其
 中 R_g 各自独立地是氢、 C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7} 烷基或(芳基)氧 C_{1-7}
 烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}_2-$ 、

$\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(R_g)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(R_g)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(R_g)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$
 CH_2CH_2- 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(R_g)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}(R_g)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}_f-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}_f-\text{CH}_2\text{CH}(R_g)\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 或
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ；其中 R_g 各自独立地是 NR_qR_r 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_s$ 或 $-\text{OR}_t$ 。

一组特定的化合物是式 I 化合物，其中 X 和 Y 一起是

$-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{C}(R_g)=\text{C}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、
 $-\text{O}-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{NR}_f-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{C}(=\text{O})-$ 、
 $-\text{CH}(R_g)\text{CH}(R_g)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(R_g)\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OCH}(R_g)\text{C}(=\text{O})-$ ；其中 R_g 各
 各自独立地是氢或 C_{1-7} 烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物, 其中 X 和 Y 一起是
 $-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_g)=\text{C}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、 $-\text{O}-$
 $\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、 $-\text{NR}_t\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 或 $-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)\text{C}(=\text{O})-$; 其
 中 R_g 各自独立地是氢、 C_{1-7} 烷基, 或者与相邻碳原子上的 R_g 一起形成稠
 合的 4、5 或 6 元碳环。

一组特定的化合物是式 I 化合物, 其中 X 和 Y 一起是
 $-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、
 $-\text{S}-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$; 其中 R_g 各自独立地是氢、 C_{1-7} 烷基、芳基或(芳基) C_{1-7}
 烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物, 其中 X 和 Y 一起是
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2-$ 、
 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、
 $-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2-$ 或 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

一组特定的化合物是式 I 化合物, 其中 X 和 Y 一起是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}_f-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$
 或 $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 。

一组特定的化合物是式 I 化合物, 其中 X 和 Y 一起是
 $-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}(\text{R}_g)\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 其中 R_g 各自独立地是
 NR_qR_f 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_s$ 、 $-\text{OR}_t$ 、 C_{1-7} 烷基、 $(\text{C}_{1-7}$ 烷氧基) C_{1-7} 烷基、芳基、(芳基) C_{1-7}
 烷基、杂芳基、(杂芳基) C_{1-7} 烷基或(芳基)氧 C_{1-7} 烷基。

一组特定的化合物是式 I 化合物, 其中 X 和 Y 一起是 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、
 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{S})\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{S})-$ 。

一组特定的化合物是式 I 化合物, 其中 n 是 1 并且 R_1 是 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7}
 烷氧基或卤素。

一组特定的化合物是式 I 化合物, 其中 n 是 1 并且 R_1 是甲基、甲氧
 基、氯或氟。

一组特定的化合物是式 I 化合物, 其中 X 和 Y 一起是 2、3 或 4 元饱和的或部分不饱和的链, 该链含一个或多个碳原子并且任选地含有氧(-O-)、硫(-S-)、亚磺酰基(-SO-)、磺酰基(S(O)₂-)或 NR_f; 其中该链的每个碳原子可任选地被氧代(=O)、羟基或 C₁₋₇ 烷氧基取代, 或者被一个或两个独立地选自下列的基团取代: C₁₋₇ 烷基、(C₁₋₇ 烷氧基)C₁₋₇ 烷基、芳基、(芳基)C₁₋₇ 烷基、杂芳基、(杂芳基)C₁₋₇ 烷基和(芳基)氧 C₁₋₇ 烷基; 或者其中该链的碳原子上可任选地被 4、5 或 6 元的螺环碳环取代; 或者其中该链的两个相邻原子上可任选地被 2、3 或 4 元亚烷基链(如-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-或 -CH₂CH₂CH₂CH₂-)取代形成一个与含 X 和 Y 的环稠合的环;

当 X 和 Y 一起, 或者 R₁, 是“部分不饱和的”基团时, 这类基团可包含一个或多个(如 1 或 2 个)碳-碳双键或三键。例如, 当 R₁ 是部分不饱和的 C₁₋₇ 烷基时, 它可以是乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、2,4-己二烯基、5-己烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、5-己烯-1-炔基、2-己炔基、3-己炔基、3-己烯-5-炔基、4-己炔基或 5-己炔基。

本发明还特别提供一种治疗或预防哺乳动物(如人)下列疾病的方法: 焦虑、肥胖、抑郁、精神分裂症、与紧张有关的疾病(例如普遍性焦虑障碍)、恐慌症、恐惧症、强迫性障碍、损伤后综合症、免疫系统抑制、紧张引发的胃肠道或心血管系统问题或者性功能障碍, 所述方法包括对哺乳动物施用治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明还特别提供一种治疗或预防焦虑、肥胖、抑郁或者与紧张有关的疾病的方法, 包括对需此治疗的哺乳动物(例如人)施用治疗有效量的式 a) 化合物或其可药用盐。

本发明还特别提供式 (I) 化合物或其可药用盐用于制备治疗或预防哺乳动物(如人)下列疾病的药物的应用: 焦虑、肥胖、抑郁、精神分裂症、与紧张有关的疾病(例如普遍性焦虑障碍)、恐慌症、恐惧症、强迫性障碍、损伤后综合症、免疫系统抑制、紧张引发的胃肠道或心血管系

统问题或者性功能障碍。

本发明还特别提供式(I)化合物或其可药用盐用于制备治疗或预防哺乳动物(如人)焦虑、肥胖、抑郁或与紧张有关的疾病的药物的应用。

本发明还特别提供用于制备式(I)化合物的方法和中间体。例如,用于制备其中 R_2 是氢的式(I)化合物的中间体是其中 R_2 是适宜保护基的相应式(I)化合物。因此,本发明提供式(I)化合物,其中 R_2 是适宜保护基,并且其中 R_1 、X、Y 和 n 具有本文定义的任何值、特定值或优选值。适宜的胺保护基以及它们的制备和除去方法是本领域已知的,例如参见Greene, T. W.; Wutz, P. G. M. "Protecting Groups In Organic Synthesis" 第三版, 1999, New York, John Wiley & sons, Inc. 优选的保护基包括苄氧羰基(CBZ)和苯甲酰基。

本发明还提供如附图 1-6 所示的式 3、9、10、11、13、15 和 17-20 的中间体化合物,其中 R_2 是保护基。

本发明还提供用于制备或纯化式(I)化合物的中间体盐。制备这类盐的适宜方法是本领域已知的并且本文也公开了这类方法。例如,实施例 41 中给出了草酸盐的制备方法。本领域技术人员十分清楚,采用已知方法可将这类盐转化为相应的游离碱或者另一种盐。

例如,其中 R_2 是氢的式(I)化合物的特别有用的中间体是式(I)化合物,其中 R_2 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 链烷酰基、芳基羰基、(芳基) C_{1-2} 烷基、 C_{1-4} 烷氧羰基、芳氧羰基、芳基磺酰基或(芳基)甲氧羰基,其中芳基可任选被 1、2 或 3 个独立选自 C_{1-4} 烷基和三氟甲基的取代基取代。用于制备其中 R_2 是氢的相应式 I 化合物的优选式 I 化合物是其中 R_2 是甲基、乙基、丙基、异丙基、乙酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄基或对甲苯磺酰基的化合物。

本发明还提供制备其中 R_2 是氢的式(I)化合物的方法,该方法包括除去其中 R_2 是适宜氮保护基的相应式(I)化合物的保护基。

本发明的化合物一般可采用附图 1-6 所示的合成方案制备。原料可通过下列方案中描述的方法制备或者通过油基化学领域普通技术人员熟知的方法制备。所示方案中使用的变项定义如下或者如权利要求书中所

定义。

式 I 化合物可通过附图 1 概括的反应制备。步骤 1 包括用亚硝酸异戊酯(亚硝酸异戊酯)或其它标准酸催化的 N-亚硝化条件处理形成中间体 N-亚硝基化合物。在适宜的溶剂, 如四氢呋喃中用氢化铝锂处理, 将所得 N-亚硝基化合物直接还原为其相应的胍(2)。在步骤 2 中, 用 1-苯甲酰六氢氮杂萘通过酸催化缩合胍(2), 该反应也可采用 J. Org. Chem., Vol. 33, pp 3187-95(1968)中描述的方法, 或者用 4-氧代-1-氮杂萘甲酸苄基酯, 实验部分描述了该化合物的合成。粗产物胍的 Fischer/吡啶环合得到所需的氮杂萘并吡啶(3)。该 Fischer/吡啶环合反应可用各种酸, 如甲酸、乙酸、三氟乙酸、盐酸水溶液、硫酸水溶液或多磷酸进行。当 R₂ 是苄基或苄氧羰基时, 步骤 3 通过催化氢化进行; 当 R₂ 是苯甲酰基时, 该步骤通过在适宜的溶剂, 如乙二醇中的碱催化进行。氮杂萘并吡啶 4(其中当 R₂ 是氢时)通常可以其盐酸盐形式分离。

本领域技术人员清楚, 所需胺(1)中的许多有市售或者是文献已知的。实施例 1-13 所需的 3,4-二氢-1(2H)-喹啉胺是已知化合物。实施例 14-18 的合成所需的吡啶啉由市售或者可由已知吡啶类化合物按照 Synthesis pp. 859-60(1977)中描述的方便地方法合成。对于实施例 19-25 所需的苯并吗啉和苯并硫吗啉, 下面附图 2 给出了它们的合成路线。用溴乙酸乙酯衍生物对硝基酚 5 进行烷基化得到 6。然后在适宜溶剂, 如乙醇中, 在氢气的存在下, 用 Pd/C 还原硝基部分。通过就地环合, 得到酰胺 7, 然后用硼烷将其还原, 得到所需的胺 8。

式 I 化合物也可通过附图 3 概括的反应制备。氮杂萘并吡啶 9 是文献已知的(J Med Chem., 1968, 11, 101-106), 在适宜碱, 如碳酸铯的存在下, 它可参与 Michael 共轭加成形成丙烯酸乙酯或其衍生物。碱催化水解酯 10, 得到粗产物酸, 然后将该酸在酸性溶媒(例如多磷酸或 Eaton's 试剂)中, 进行分子内 Friedel-Crafts 酰化。当 R₂ 是苯甲酰基时, 在四氢呋喃/甲醇中通过碱催化水解可获得氮杂萘并吡啶 12。

如附图 4 所示, 芳基酮 11 可用作合成式 I 的其它化合物的中间体。用硼氢化钠还原酮部分得到醇 13。当 R₂ 是苯甲酰基时, 碱催化醇 13, 得

到氮杂萆并吡啶 14。或者，如附图 5 所示，醇 13 也可用作合成式 I 的其它化合物的中间体。醇 13 在氯化钠的存在下，用烷基卤化物烷基化或者用酚类通过 Mitsunobu 反应条件烷基化。在 Mitsunobu 反应中，使用硫醇或者胺可得到其它的衍生物。除去 R_2 得到氮杂萆并吡啶 16。

如附图 6 所示，氮杂萆并吡啶 9 也可用于制备式 I 化合物。用 2-溴甲基-1,3-二氧戊环或其衍生物烷基化 9，得到化合物 17。酸催化除去缩醛基，得到醛，将其与碘化三甲基氧化铊和氯化钠反应，得到环氧化物 18。用路易斯酸，如三氯化硼的乙醚合物，得到醇 19。如上处理这些醇，得到氮杂萆并吡啶 20 和 21。

在化合物的碱性或酸性足以形成稳定的无毒性盐或者碱盐的情况下，化合物以盐的形式给药是合适的。可药用盐的实例是与可形成生理可接受的阴离子的酸形成的有机酸加成盐，例如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮葡萄糖酸盐和 α -甘油磷酸盐。也可形成适宜的无机酸盐，包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

可药用盐可采用本领域熟知的标准方法获得，例如通过将足以碱性的化合物，如胺与提供生理可接受阴离子的适宜酸反应。也可制备羧酸的碱金属盐（例如钠、钾或锂盐）或碱土金属盐（例如钙盐）。

本发明的化合物一般以包含化合物与适宜赋形剂的药物组合物形式给药。这类药物组合物可通过本领域已知的方法制备并且含有本领域熟知的赋形剂。通常所知的这类方法和成分概括于 Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin (Mark Publ. Co., 15th Ed., 1975)。本发明的化合物和组合物可经非胃肠（例如通过静脉内、腹膜内或肌内注射）、局部、口服或者直肠给药。

对于口服治疗给药，可将活性化合物与一种或多种赋形剂混合并以可消化的片剂、口含片、锭剂、胶囊、酏剂、混悬液、糖浆、糯米纸囊剂等形式使用。这类组合物和制剂应含有至少 0.1% 的活性化合物。当然，组合物和制剂中活性成分的百分含量可以变化，但一般为特定单位剂量形式的约 2-60%（重量）。这类治疗用组合物中活性化合物的量应是能

获得有效剂量水平的量。

片剂、锭剂、丸剂、胶囊等还可含有下列成分：粘合剂，如黄芪胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂，如磷酸二钙；崩解剂，如玉米淀粉、土豆淀粉、藻酸等；润滑剂，如硬脂酸镁；和甜味剂，如蔗糖、果糖、乳糖或阿司帕坦；或者可加入芳香剂，如薄荷油、冬青油或樱桃香精。当单位剂型是胶囊时，除含有上述类型的物质外，它还可含有液体载体，如植物油或聚乙二醇。也可含有各自其它材料作为包衣剂或用以改变其它固体单位剂型的物理形态。例如，片剂、丸剂或胶囊可用明胶、蜡、虫胶或蔗糖等包衣。糖浆或酏剂可包含活性化合物、甜味剂蔗糖或果糖、防腐剂对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、颜料和芳香剂，如樱桃或橘香精。当然，用于制备所有单位剂型的任何原料应是可药用的并且在用量下基本上是无毒的。另外，活性化合物可掺入缓释制剂和装置中。

本发明的化合物或组合物可经静脉内或腹膜内输注或注射给药。可制备活性化合物或其盐的水溶液，其中可任选地混合有无毒性表面活性剂。也可制备在甘油、液体聚乙二醇、三醋精和其混合物以及油中的悬浮液。在常规贮存和条件下，这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

适于注射或输注的药物剂型包括含有活性成分的无菌水溶液或水悬浮液或者无菌粉针，粉针是适用于临时制备无菌注射或输注溶液或悬浮液的制剂，上述活性成分可任选地包封在脂质体中。在各自情况下，在制备和贮存条件下，最终的剂型应是无菌的、流动的和稳定的。液体载体可以是一种溶剂或液体分散介质，包括，例如水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等）、植物油、无毒性甘油酯和它们的混合物。通过，例如形成脂质体、在分散体的情况下保持所需粒径或者通过使用表面活性剂可保持适宜的流动性。为防止微生物的作用，可加入各种抗菌剂和抗真菌剂，如对羟基苯甲酸酯类、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸、硫汞撒等。在许多情况下，优选包括等渗剂，如糖、缓冲剂或氯化钠。通过使用延长吸收的成分，例如一硬脂酸铝和明胶，可延长注射组合物的吸收。

无菌注射溶液可如下制备：通过将所需量的活性化合物与各种所需

的其它上述成分掺入适宜溶剂中，然后进行无菌过滤。对用于制备无菌注射液的无菌粉针，优选的制备方法是真空干燥和冻干技术，通过预先无菌过滤的溶液可得到含有活性成分与任何其它所需成分的粉针。

对于局部给药，即在本发明化合物的液体时，它们可以其纯净化合物形式给药。但是，通常将它们与皮肤用固体或液体载体混合，以组合物或制剂形式将它们适用于皮肤。

有用的固体载体包括细粉形式的固体，如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等。有用的液体载体包括水、醇类或甘醇类或者水-醇/甘醇混合物，可任选借助无毒性表面活性剂，使本发明化合物以有效水平溶于或悬浮于其中。可加入辅剂，如芳香剂和另外的抗微生物剂，以对特定使用产生最佳特性。所得液体可应用于吸收垫，用于浸渍纱布和其它敷料，或者用泵型或气雾剂喷雾器喷雾于患处。增稠剂，如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性矿物质也可用于液体载体以形成可直接用于患者皮肤的可涂布性糊剂、凝胶、软膏剂、皂类等。

通过比较式 I 化合物的体外活性和动物模型中的体内活性，可确定式 I 化合物的有用剂型。在小鼠和其它动物中，外推对人的有效剂量的方法是本领域已知的，例如参见美国专利 4,938,949。

化合物通常以单位剂量形式给药；例如每单位剂型含约 0.05 mg - 约 500 mg，优选约 0.1 mg - 约 250 mg，最优选约 1 mg - 约 150 mg 活性成分。所需剂量可以单次给药或者以一定的时间间隔分次给药，例如每天给药 2、3、4 或更多次。该亚剂量可进一步分成独立的间隔给药的剂量。

组合物一般可通过口服、舌下、透皮或经非胃肠给药，给药剂量为约 0.01 - 150 mg/kg，优选约 0.1 - 50 mg/kg，更优选约 0.1 - 10 mg/kg 哺乳动物体重。

对于非胃肠给药，化合物在水溶液中的浓度为约 0.1 - 10%，更优选约 0.1 - 7%。液体还可含有其它成分，例如润滑剂、抗氧化剂或缓冲剂。

本文公开的化合物和组合物给药的确切方案将取决于被治疗的个体患者之需、治疗类型，疗程以及主治医师的判断。

本发明的化合物作为 5-HT 受体激动剂或拮抗剂的活性可采用本领域抑制的体外或体内测定方法测定。本发明提供了作为一种或多种 5-HT 亚型受体的激动剂或拮抗剂的式 I 化合物。本文例举的化合物是 5-HT 配体，典型性地是，它们在 1 M 浓度下替换一种或多种 5-HT 亚型受体 > 50% 的放射性标记的试验配体。测试这类替换的方法是本领域普通技术人员熟知的和易于采用的。

优选实施方案描述

制备例 1

1-苄基 4-乙基 5-氧代-1,4-氮杂萘二羧酸酯的制备

在干燥的 500 ml 三颈瓶中装入 4-氧代-1-吡啶羧酸苄基酯 (35.08 g, 150 mmol)。将其溶于 130 ml Et₂O 并冷却到 -45℃。通过注射泵，用 45 分钟的时间，加入重氮乙酸乙酯 (20.5 ml, 195 mmol) 和三氯化硼乙醚 (合物) (19.4 ml, 158 mmol)。使温度保持低于 -25℃。将该反应搅拌 30 分钟后，用饱和碳酸氢钠处理。移走冰浴。该反应物用 EtOAc (250 ml) 和 H₂O (150 ml) 稀释。分离两层，有机相经硫酸镁干燥。在减压下浓缩，得到橙色油状物。产物经快速色谱纯化 (硅胶，40% EtOAc/己烷)，得到浅黄色油状物的产物 (42.1 g, 88%) ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.39-7.31, 5.15-5.12, 4.42-4.17, 3.96-3.83, 3.75-3.70, 3.65, 3.54-3.37, 2.08-2.03, 1.29-1.24; IR (液体) 1743, 1702, 1476, 1455, 1443, 1425, 1371, 1318, 1295, 1238, 1213, 1178, 1098, 1068, 1028 cm⁻¹。

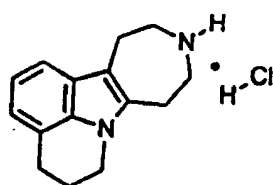
4-氧代-1-氮杂萘羧酸苄基酯的制备

将氢氧化钾 (24.6 g, 375 mmol) 的水 (400 ml) 溶液加到 1-苄基 4-乙基 5-氧代-1,4-氮杂萘二羧酸酯 (40.0 g, 125 mmol) 的乙醇 (400 ml) 溶液中。将所得混合物加热回流 2.5 小时。然后使反应物冷却到室温，减压除去乙醇。用 200 ml 盐水和 300 ml 乙酸乙酯稀释。分离两层，水相用乙酸乙酯萃取 (2x 100 ml)。合并的有机层用盐水洗涤，硫酸镁干燥并真空浓缩，得到橙色油。产物经快速色谱分离 (硅胶，40% EtOAc/己烷)，

得到透明的无色油 (22.6 g, 73%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.31–7.30, 5.12, 3.65–3.63, 2.68–2.60, 1.81–1.78; IR (液体) 1698, 1475, 1454, 1442, 1423, 1331, 1320, 1295, 1270, 1241, 1191, 1165, 1091, 900, 699 cm^{-1} 。

实施例 1

5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛苳并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉盐酸盐的制备



步骤 1. 3, 4-二氢-1(2H)-喹啉胺盐酸盐的制备

搅拌使 1, 2, 3, 4-四氢喹啉 (3.71g, 27.9 mmol) 和亚硝酸异戊酯 (8.72 g, 74.4 mmol) 之间均匀反应 1 小时。减压除去剩余的亚硝酸异戊酯并将亚硝化中间体加到四氢呋喃中 (20 ml)。将该溶液滴加到氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (55 ml, 1M, 55.0 mmol) 中。添加完毕后 1 小时, 使反应物冷却到 0℃ 并终止反应。将反应物过滤、减压浓缩并提取到乙醚中。该醚溶液用水、盐水洗涤并经无水碳酸钾干燥。所捕获的棕色油 (4.11 g) 是盐酸盐形式的, 将其在甲醇/乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到标题化合物 (mp 186–189 °C)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 10.55, 7.31, 7.10, 6.98, 6.87, 3.59, 2.74, 2.05; IR (漂移) 3053, 2956, 2940, 2868, 2841, 2835, 2724, 2667, 1603, 1586, 1580, 1567, 1545, 1499, 747 cm^{-1} 。

步骤 2. 5, 6, 8, 9, 11, 12-六氢-4H, 10H-氮杂茛苳并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-10-羧酸苄基酯的制备

使 3, 4-二氢-1(2H)-喹啉胺 (2.97 g, 20.1 mmol), 4-氧代-1-氮杂茛苳羧酸苄基酯 (4.96 g, 20.1 mmol), 和冰醋酸 (0.2 ml) 在乙醇 (200 ml)

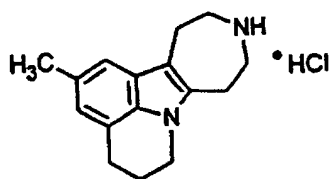
中的溶液回流 2.5 小时。然后使反应物冷却并真空蒸发。产物经快速色谱纯化(90g SiO₂, 1%MeOH/CH₂Cl₂), 得到油状的 4-[3,4-二氢-1(2H)-喹啉亚氨基]-1-氮杂萘羧酸苄基酯(7.55 g)。往 4-[3,4-二氢-1(2H)-喹啉亚氨基]-1-氮杂萘羧酸苄基酯(6.79g, 17.99 mmol)的乙醇(200 ml)溶液中加入三氟乙酸(6.22 g, 53.96 mmol)。将该反应物加热并使之搅拌回流 2.5 小时, 此时使之冷却到室温, 蒸发并用二氯甲烷萃取。萃取液用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并减压蒸发。用乙酸乙酯/己烷结晶, 得到 2.93 g 标题化合物(mp 131-133 °C)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.38, 7.29, 7.00, 6.86, 5.19, 3.98, 3.78, 2.97, 2.24; IR (漂移) 2947, 1699, 1473, 1420, 1358, 1260, 1250, 1235, 1216, 1101, 997, 764, 757, 746, 703 cm⁻¹。

步骤 3. 5,6,9,10,11,12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉 盐酸盐的制备

将 5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸苄基酯(2.42 g, 6.71 mmol)和 10% Pd/C (0.15 g)在乙醇(110 ml)中的混合物在 40 psi 下氢化 1.5 小时。将该混合物滤过硅藻土, 用甲醇、二氯甲烷冲洗并蒸发。加入盐酸的甲醇溶液并蒸发。所得产物用甲醇/乙酸乙酯重结晶, 得到 1.40g (80%)的标题化合物 (mp 261-263 °C)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.25, 6.95, 6.84, 4.08, 3.48, 3.32, 3.28, 3.20, 2.95, 2.22; IR(漂移)2939, 2894, 2880, 2863, 2832, 2806, 2759, 2743, 2687, 2669, 2645, 2445, 1332, 1253, 743 cm⁻¹。

实施例 2

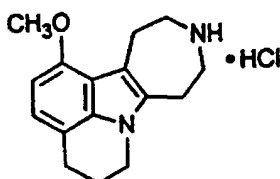
2-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 1 的通用方法, 不作关键性改变, 但使用 6-甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉作为原料, 得到标题化合物 (mp 268-270°C). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9. 6, 6. 99, 6. 61, 3. 98, 3. 30, 3. 16, 3. 03, 2. 81, 2. 32, 2. 08; IR (漂 移) 2965, 2949, 2934, 2902, 2880, 2850, 2823, 2791, 2769, 2695, 2659, 2438, 1458, 1251, 839 cm^{-1} .

实施例 3

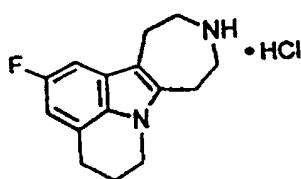
1-甲氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并 [4', 5':4, 5] 吡咯并 [3, 2, 1-ij] 喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 1 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 7-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉为原料, 得到标题化合物 (mp 277-279°C). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9. 27, 6. 65, 6. 32, 3. 96, 3. 77, 3. 29, 3. 15, 2. 78, 2. 05; IR (漂 移) 2968, 2953, 2935, 2889, 2832, 2803, 2780, 2765, 2744, 2713, 1594, 1509, 1247, 1152, 781 cm^{-1} .

实施例 4

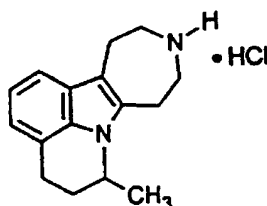
2-氟-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并 [4', 5':4, 5] 吡咯并 [3, 2, 1-ij] 喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 1 的通用方法，不作关键性改变，但以 6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉为原料，得到标题化合物 (mp 273-276 °C)。¹H NMR(CD₃OD) δ 6.94, 6.64, 4.07, 3.50, 3.44, 3.32, 3.28, 3.15, 2.94, 2.22; IR (漂移) 2957, 2926, 2894, 2843, 2814, 2799, 2742, 2708, 2665, 2561, 2545, 2440, 1496, 1419, 1129 cm⁻¹。

实施例 5

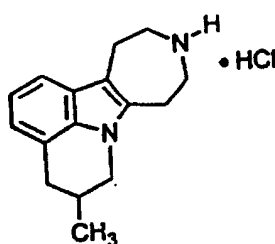
6-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H, 8H-氮杂葑并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 1 的通用方法，不作关键性改变，但以 2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉为原料，得到标题化合物 (mp 214-217 °C)。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.61, 7.25, 6.93, 6.84, 4.62, 3.32, 3.11, 2.87, 2.12, 2.01, 1.20; IR (漂移) 2968, 2933, 2893, 2814, 2742, 2711, 2669, 2560, 2437, 1463, 1415, 1377, 1335, 1324, 742 cm⁻¹。

实施例 6

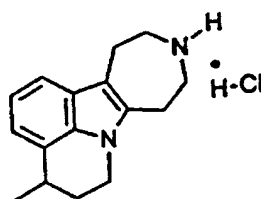
5-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H, 8H-氮杂葑并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 1 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 3-甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉为原料, 得到标题化合物 (mp 273-274 °C). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10.10, 7.27, 7.02, 6.88, 4.07, 3.51, 3.37, 3.31, 3.00, 2.65, 2.37, 1.20; IR (漂移) 2956, 2923, 2899, 2867, 2831, 2800, 2766, 2686, 2670, 2562, 2448, 1454, 1428, 1257, 740 cm^{-1} .

实施例 7

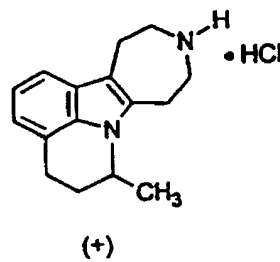
4-甲基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并 [4', 5':4, 5] 吡咯并 [3, 2, 1-ij] 喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 1 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 4-甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉为原料, 得到标题化合物 (mp 260-263 °C). $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.79, 7.22, 6.92, 6.85, 4.10, 4.00, 3.28, 3.20, 3.08, 2.15, 1.80, 1.30; IR (漂移) 2959, 2939, 2891, 2739, 2709, 2662, 2647, 2553, 2542, 2437, 734 cm^{-1} .

实施例 8

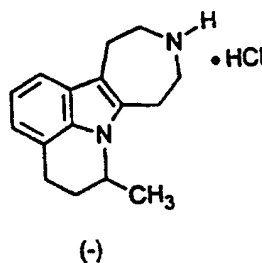
(+)-6-甲基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并 [4', 5':4, 5] 吡咯并 [3, 2, 1-ij] 喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 5 的通用方法, 不作关键性改变, 在步骤 2 之后在 EM ST 140R 密闭回路循环制备 HPLC 系统 (EM Separations Technology) 上进行制备性手性 HPLC。在 30℃ 下, 使用的色谱柱是 5x50 cm Chiralpak AD 柱, 流动相是 5% 异丙醇/95% 庚烷, 流速为 75 ml/min。通过在 285 nm UV 检测监测峰馏分的收集。进行步骤 3 后, 得到标题化合物 (mp 196-199℃)。

实施例 9

(-)-6-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉盐酸盐的制备

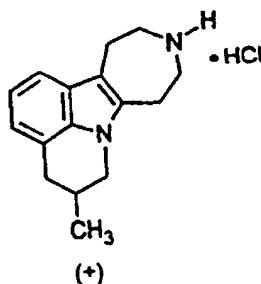


按照实施例 5 的通用方法, 不作关键性改变, 在步骤 2 之后在 EM ST 140R 密闭回路循环制备 HPLC 系统 (EM Separations Technology) 上进行制备性手性 HPLC。在 30℃ 下, 使用的色谱柱是 5x50 cm Chiralpak AD 柱, 流动相是 5% 异丙醇/95% 庚烷, 流速为 75 ml/min。通过在 285 nm UV 检测监测峰馏分的收集。进行步骤 3 后, 得到标题化合物 (mp 196-199℃); $[\alpha]_D^{25} = -27$ (c 0.88, DMSO)。

实施例 10

(+)-5-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并

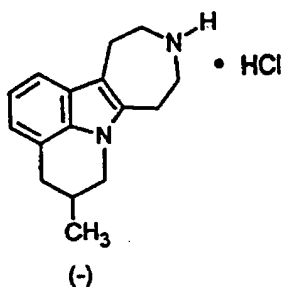
[3, 2, 1-ij]喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 6 的通用方法，不作关键性改变，在步骤 2 之后在 EM ST 140R 密闭回路循环制备 HPLC 系统 (EM Separations Technology) 上进行制备性手性 HPLC。在 30℃ 下，使用的色谱柱是 5x50 cm Chiralpak AD 柱，流动相是 5% 异丙醇/95% 庚烷，流速为 75 ml/min。通过在 285 nm UV 检测监测峰馏分的收集。进行步骤 3 后，得到标题化合物 (mp 259–262℃)； $[\alpha]_D^{25} = +20$ (c 0.28, DMSO)。

实施例 11

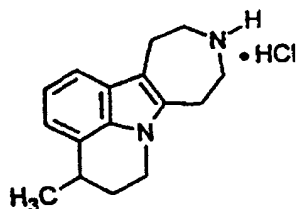
(-)-5-甲基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并 [4', 5': 4, 5] 吡咯并 [3, 2, 1-ij] 喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 6 的通用方法，不作关键性改变，在步骤 2 之后在 EM ST 140R 密闭回路循环制备 HPLC 系统 (EM Separations Technology) 上进行制备性手性 HPLC。在 30℃ 下，使用的色谱柱是 5x50 cm Chiralpak AD 柱，流动相是 5% 异丙醇/95% 庚烷，流速为 75 ml/min。通过在 285 nm UV 检测监测峰馏分的收集。进行步骤 3 后，得到标题化合物 (mp 259–262℃)； $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ$ (c 0.43, DMSO)。

实施例 12

(+)-4-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂茛苳并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉盐酸盐的制备

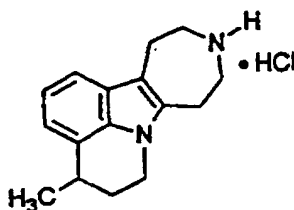


(+)

按照实施例 7 的通用方法, 不作关键性改变, 在步骤 2 之后在 EM ST 140R 密闭回路循环制备 HPLC 系统 (EM Separations Technology) 上进行制备性手性 HPLC. 在 30℃ 下, 使用的色谱柱是 5x50 cm Chiralpak AD 柱, 流动相是 5% 异丙醇/95% 庚烷, 流速为 75 ml/min. 通过在 285 nm UV 检测监测峰馏分的收集. 进行步骤 3 后, 得到标题化合物 (mp 261-263℃); $[\alpha]_D^{25} = +39$ (c 0.41, 氯仿).

实施例 13

(-)-4-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂茛苳并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉盐酸盐的制备

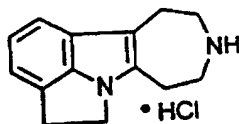


(-)

按照实施例 7 的通用方法, 不作关键性改变, 在步骤 2 之后在 EM ST 140R 密闭回路循环制备 HPLC 系统 (EM Separations Technology) 上进行制备性手性 HPLC. 在 30℃ 下, 使用的色谱柱是 5x50 cm Chiralpak AD 柱, 流动相是 5% 异丙醇/95% 庚烷, 流速为 75 ml/min. 通过在 285 nm UV 检测监测峰馏分的收集. 进行步骤 3 后, 得到标题化合物 (mp 261-263℃); $[\alpha]_D^{25} = -39$ (c 0.51, 氯仿).

实施例 14

4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]唞唞盐酸盐的制备

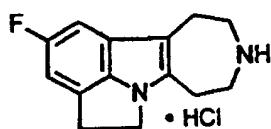


按照实施例 1 的通用方法, 以二氢唞唞为原料, 在步骤中用 1-苯甲酰基六氢氮杂萘作为酮, 得到 4, 5, 7, 8, 10, 11-六氢-9H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]唞唞-9-基(苯基)甲基酮(mp 130-133℃). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42, 7.08, 6.94, 6.85, 4.28, 4.00, 3.76, 3.63, 3.15, 2.88; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ H 的 MS (ESI+) m/z 240.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

步骤 4. 在氮气氛下, 于 170℃ 下将 4, 5, 7, 8, 10, 11-六氢-9H-氮杂萘并[4, 5b]吡咯并[3, 2, 1-hi]唞唞-9-基(苯基)甲基酮(1.0 g, 3.2 mmol)和氢氧化钾(0.89 g, 15.8 mmol)在乙二醇(10 ml)中的混合物加热 3 小时. 使反应物冷却到室温后, 倾入水(50 ml)中并用二氯甲烷萃取(4 x 50 ml). 合并的有机相用盐水洗涤, 经无水碳酸钾干燥并真空浓缩. 通过用盐酸在甲醇或乙醚中的溶液处理, 得到盐酸盐形式的残余物. 将所得沉淀在甲醇和乙酸乙酯重结晶, 得到目的产物(0.4 g) (mp 249-250℃). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.16, 6.93, 6.82, 4.38, 3.74, 3.08, 2.94; IR(漂移) 2925, 2916, 2885, 2847, 2805, 1510, 1462, 1409, 1350, 1336, 1306, 1279, 767, 758, 746 cm^{-1} .

实施例 15

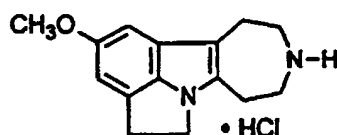
2-氟-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]唞唞盐酸盐的制备



按照实施例 14 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 5-氟-二氢吲哚为原料, 得到标题化合物 (mp 250-252 °C). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 6.68, 6.43, 4.15, 3.47, 2.88, 2.76; IR(漂移) 2930, 2911, 1661, 1507, 1412, 1354, 1261, 1171, 1112, 938, 857, 848, 839, 708, 688 cm^{-1} .

实施例 16

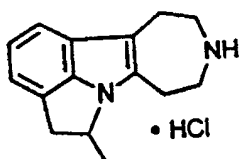
2-甲氧基-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]吲哚盐酸盐的制备



按照实施例 14 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 5-甲氧基-二氢吲哚为原料, 得到标题化合物 (mp 269-271 °C). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 6.70, 6.57, 4.44, 3.80, 3.72, 3.45, 3.23, 3.16; IR(漂移) 2974, 2948, 2908, 2891, 2841, 2817, 2805, 2769, 2718, 1509, 1421, 1255, 1244, 1233, 1142 cm^{-1} .

实施例 17

5-甲基-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]吲哚盐酸盐的制备

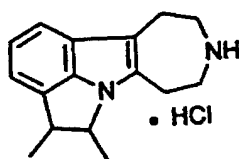


按照实施例 1 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 2-甲基-二氢吲哚

为原料,得到标题化合物 (mp 243-246 °C). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.13, 6.91, 7.80, 4.99-4.87, 3.93, 3.51-3.23, 3.17, 1.47; IR(漂移)2973, 2960, 2941, 2927, 2901, 2883, 2848, 2826, 2794, 2737, 2650, 2549, 2438, 1292, 751 cm^{-1} .

实施例 18

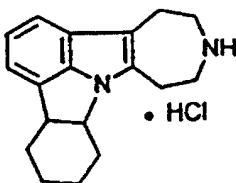
4,5-二甲基-4,5,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂茛苳并[4,5-b]吡咯并[3,2,1-hi]吡啶盐酸盐的制备



按照实施例 1 的通用方法,不作关键性改变,但以 2,3-二甲基吡啶为原料,得到标题化合物 (mp 195-197 °C). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.16, 6.92, 6.81, 4.40, 3.64, 3.53-3.35, 3.16, 1.54, 1.43; IR(漂移)2866, 2847, 2821, 2727, 2657, 2635, 2533, 2427, 1465, 1372, 1287, 746 cm^{-1} .

实施例 19

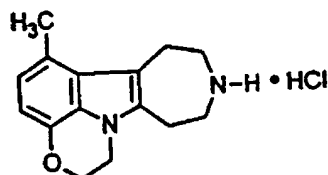
2,3,4,5,8b,9,10,11,12,12a-十氢-1H-氮杂茛苳并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-jk]吡啶盐酸盐的制备



按照实施例 1 的通用方法,不作关键性改变,但以 1,2,3,4-四甲基吡啶为原料,得到标题化合物 (mp 210-212 °C). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.16, 6.94, 6.82, 4.75, 4.14, 3.42, 3.25, 3.16, 2.12-1.96, 1.54, 1.41, 1.26, 1.08; IR(漂移)3046, 2936, 2929, 2846, 2810, 2744, 2633, 2541, 2519, 2429, 1460, 1328, 1290, 754, 744 cm^{-1} ;

实施例 20

6-甲基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂苝并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶盐酸盐的制备



步骤 5. 6-甲基-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮的制备

往 4-甲基-2-硝基苯酚 (9.95 g, 65.0 mmol) 的丙酮 (170 ml) 溶液中一次性地加入碳酸钾 (10.8 g, 78.0 mmol) 和溴乙酸乙酯 (7.9 ml, 71.5 mmol)。将所得混合物加热回流 3.5 小时。真空除去丙酮，并将所得混合物分配到乙酸乙酯和水中。分层，水相用乙酸乙酯萃取两次。乙酸乙酯层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发，得到橙色油。该中间体硝基合物加到乙醇 (150 ml) 中并在 51 psi 下用 Pd/C (0.33 g) 氢化 90 分钟。将该混合物滤过硅藻土，蒸发滤液。产物在甲醇中重结晶，得到 7.29 g 近白色固体的标题化合物 (mp 204–205°C)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.81–6.78, 6.70–6.67, 4.48, 2.18; MS [MH⁺] 162.1。

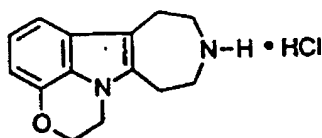
步骤 6. 6-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪的制备

往 6-甲基-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮 (7.02 g, 43.0 mmol) 的四氢呋喃 (130 ml) 溶液中加入硼烷 dimethylsulfide 配合物 (43 ml, 10M)。该溶液在室温搅拌 2.5 小时后，用 1M 盐酸处理。蒸发溶剂后，残余物分配到饱和碳酸氢钠和二氯甲烷中。分层，水相用二氯甲烷萃取两次。二氯甲烷层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥并蒸发，得到 5.1 g 浅黄色油状的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.70–6.68, 6.49–6.46, 6.42, 4.24–4.21, 3.41–3.38, 2.22; MS [MH⁺] 150.2。

按照实施例 1 的通用方法 (步骤 1-3) 的剩余步骤, 不作关键性改变, 但以 6-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪为原料, 得到标题化合物 (mp 271-273 °C) . $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 6.59, 6.40, 4.44, 4.17, 3.52, 3.49, 3.27, 3.24, 2.57; IR(漂移)2979, 2957, 2934, 2872, 2855, 2828, 2792, 2760, 2746, 2683, 2652, 1511, 1265, 1243, 1223 cm^{-1} .

实施例 21

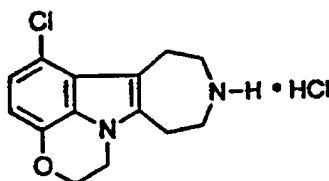
1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂茛苳并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶盐酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法, 但以 2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮为原料, 在步骤 2 中用 1-苯甲酰基六氢氮杂茛苳作为酮, 然后进行实施例 14 步骤 4 的脱保护程序, 得到标题化合物 (mp 217-219°C) . $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 9.6, 7.01, 6.85, 6.50, 4.46, 4.18, 3.28-3.08, 2.50; IR (漂移) 2949, 2925, 2878, 2843, 2812, 2758, 2689, 2673, 1499, 1328, 1247, 1036, 872, 771, 729 cm^{-1} .

实施例 22

6-氯-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂茛苳并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶盐酸盐的制备

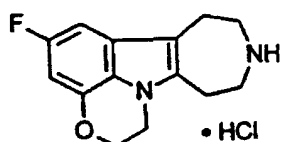


按照实施例 20 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 2-氨基-4-氯苯酚为原料, 得到标题化合物 (mp > 275 °C 分解) . $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 6.84, 6.50, 4.49-4.48, 4.22-4.20, 3.65-3.63, 3.53-3.48, 3.30-3.27; IR

(游离胺) (漂移) 2932, 2897, 2882, 2823, 1495, 1466, 1379, 1355, 1323, 1277, 1269, 1236, 1217, 1199, 1014 cm^{-1} .

实施例 23

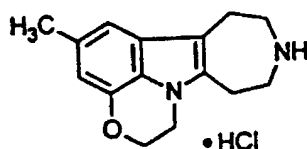
5-氟-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-hi]吡啶盐酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 5-氟-2-硝基苯酚为原料, 得到标题化合物 ($\text{mp} > 250^\circ\text{C}$ 分解). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 6.76-6.72, 6.386.33, 4.52-4.49, 4.20-4.17, 3.51-3.43, 3.28-3.25, 3.18-3.14; IR (漂移) 2950, 2855, 2805, 2767, 2757, 2710, 2675, 2651, 2565, 2449, 1645, 1591, 1500, 1333, 1109 cm^{-1} .

实施例 24

5-甲基-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-hi]吡啶盐酸盐的制备

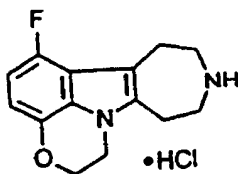


按照实施例 20 的通用方法, 但以 5-甲基-2-硝基苯酚为原料并且在步骤 3 中用冰醋酸进行环合, 得到标题化合物 ($\text{mp} 274-275^\circ\text{C}$). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 6.81, 6.37, 4.44, 4.12, 3.48-3.41, 3.22, 3.15, 2.36; IR (漂移) 2983, 2965, 2940, 2880, 2856, 2822, 2809, 2758, 2731, 2667, 1590, 1503, 1331, 1031, 847 cm^{-1} .

实施例 25

6-氟-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-hi]

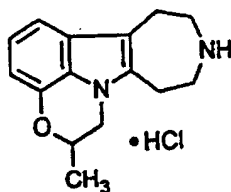
喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法, 但以 4-氟-2-硝基苯酚为原料并且在步骤 3 中用对甲苯磺酸进行环合, 得到标题化合物 (mp 257-259 °C). ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.55-6.49, 6.43-6.40, 4.44, 4.17, 3.49-3.44, 3.38-3.33, 3.26-3.23; IR (漂移) 2949, 2876, 2845, 2815, 2768, 2685, 2676, 2626, 1511, 1362, 1277, 1224, 1023, 881, 791 cm^{-1} .

实施例 26

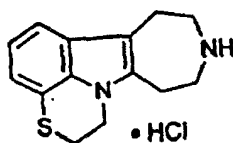
2-甲基-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并 [4, 5-b] [1, 4] 噻嗪并 [2, 3, 4-hi] 喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 2-硝基苯酚和 2-溴丙酸乙酯为原料, 得到标题化合物 (mp 255-257 °C). ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.01, 6.88, 6.54, 4.40-4.35, 4.30, 3.68-3.63, 3.49-3.42, 3.25-3.17, 1.51; IR (漂移) 2967, 2931, 2809, 2790, 2736, 2711, 2655, 2647, 2557, 2439, 1502, 1377, 1322, 1243, 794 cm^{-1} .

实施例 27

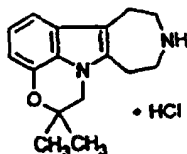
1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并 [4, 5-b] [1, 4] 噻嗪并 [2, 3, 4-hi] 喹啉盐酸盐的制备



按照实施例 21 的通用方法, 但以 2H-1,4-苯并噻嗪-3(4H)-酮为原料并且在步骤 3 中用 10% 硫酸进行环合, 得到标题化合物 (mp 263°C)。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.24, 6.94, 6.87, 3.36-3.24, 3.12-3.10; IR (漂移) 2937, 2929, 2862, 2814, 2718, 2663, 2626, 2594, 2544, 2428, 1463, 1412, 1335, 782, 739 cm⁻¹。

实施例 28

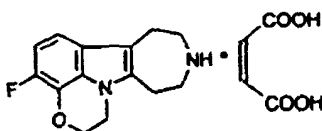
2,2-二甲基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶盐酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法, 但以 2-硝基苯酚和 2-溴异丁酸乙酯为原料并且在步骤 3 中用对甲苯磺酸进行环合, 得到标题化合物 (mp > 260°C 分解)。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.03, 6.92, 6.52, 3.96, 3.53-3.46, 3.26-3.20, 1.41; IR (漂移) 2972, 2948, 2858, 2824, 2766, 2751, 1583, 1498, 1385, 1332, 1245, 1202 cm⁻¹。

实施例 29

4-氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶马来酸盐的制备

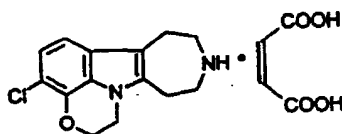


按照实施例 20 的通用方法, 但以 2-氟-6-硝基苯酚为原料并且在步骤 3 中用对甲苯磺酸进行环合, 并制备马来酸盐, 得到标题化合物 (mp

176–177 °C). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 6.95, 6.78, 6.24, 4.51, 4.19, 3.42–3.50, 3.23, 3.16; IR (漂移) 3009, 2925, 2899, 2879, 2835, 2786, 2714, 1705, 1626, 1550, 1531, 1526, 1486, 1358 cm^{-1} .

实施例 30

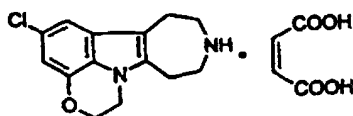
4-氯-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-hi]吡啶马来酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法, 但以 6-氯-2-硝基苯酚为原料并且在步骤 3 中用对甲苯磺酸进行环合, 并制备马来酸盐, 得到标题化合物 (mp 183–184 °C). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 6.99, 6.91, 6.24, 4.56, 4.20, 3.43–3.51, 3.23, 3.16; IR (漂移) 1645, 1639, 1627, 1608, 1568, 1536, 1517, 1497, 1476, 1385, 1377, 1372, 1355, 1196 cm^{-1} .

实施例 31

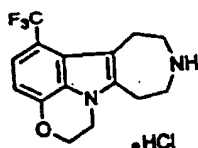
5-氯-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4]噁嗪并[2, 3, 4-hi]吡啶马来酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法, 但以 5-氯-2-硝基苯酚为原料并且在步骤 3 中用 TFA 的 EtOH 溶液进行环合, 并制备马来酸盐, 得到标题化合物 (mp 177–179 °C). $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.05, 6.55, 6.24, 4.50, 4.18, 3.42–3.50, 3.23–3.25, 3.14–3.16; IR (漂移) 2892, 2867, 2779, 2745, 1627, 1569, 1536, 1491, 1466, 1451, 1369, 1329, 1024 cm^{-1} .

实施例 32

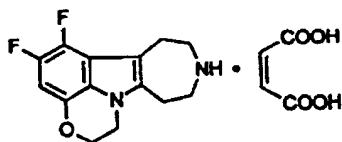
6-(三氟甲基)-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]咪唑盐酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法,但以 2-硝基-4-(三氟甲基)苯酚为原料并且在步骤 3 中用对甲苯磺酸进行环合,得到标题化合物(mp 248-250 °C). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 7.30, 6.61, 4.55, 4.26, 3.46-3.53; IR (漂移) 2815, 2797, 2741, 2670, 2560, 1583, 1333, 1244, 1198, 1158, 1107, 1094, 1060, 1021 cm^{-1} .

实施例 33

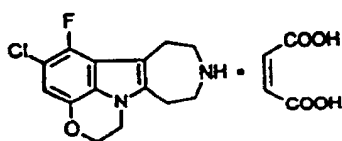
5,6-二氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]咪唑马来酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法,但以 4,5-二氟-2-硝基苯酚为原料并且在步骤 3 中用 10% 硫酸进行环合,并制备马来酸盐,得到标题化合物(mp 184-185 °C). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 6.45, 6.23, 4.46, 4.17, 3.45-3.50, 3.34-3.37, 3.220-3.24; IR (漂移) 3070, 2879, 2780, 2728, 1601, 1575, 1518, 1482, 1457, 1373, 1353, 1171, 1042, 1000 cm^{-1} .

实施例 34

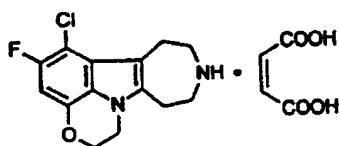
5-氟-6-氟-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]咪唑马来酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法，但以 5-氯-4-氟-2-硝基苯酚为原料并且在步骤 3 中用 10% 硫酸进行环合，并制备马来酸盐，得到标题化合物 (mp 194-195°C)。¹H NMR(CD₃OD) δ 6.52, 6.24, 4.46, 4.18, 3.51-3.45, 3.29-3.37, 3.21-3.25; IR(漂移)1615, 1583, 1552, 1501, 1480, 1456, 1368, 1355, 1280, 1222, 1169 cm⁻¹。

实施例 35

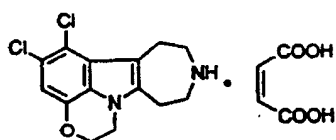
5-氟-6-氯-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂革并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]咪唑马来酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法，但以 4-氯-5-氟-2-硝基苯酚为原料并且在步骤 3 中用 10% 硫酸进行环合，并制备马来酸盐，得到标题化合物 (mp 173-175°C)。¹H NMR(CD₃OD) δ 6.50, 3.25, 4.50, 4.19, 3.56-3.59, 3.44-3.50, 3.22-3.25; IR(漂移)3062, 3028, 2971, 2897, 1626, 1608, 1585, 1498, 1463, 1372, 1365, 1352, 1153, 1036 cm⁻¹。

实施例 36

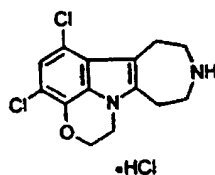
5,6-二氯-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂革并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]咪唑马来酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法, 但以 4,5-二氯-2-硝基苯酚为原料并且在步骤 3 中用 10% 硫酸进行环合, 并制备马来酸盐, 得到标题化合物 (mp 180-181°C). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 6.68(s, 1H), 6.23(s, 2H), 4.49(t, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.20(t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.59-3.62(t, $J=2$ Hz, H), 3.45-3.51(m, 4H), 3.22-3.26(m, 2H); IR (漂移) 2887, 2840, 1625, 1608, 1578, 1551, 1486, 1458, 1372, 1351, 1273, 1023 cm^{-1} .

实施例 37

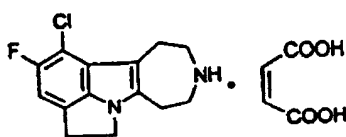
4,6-二氯-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啶盐酸盐的制备



按照实施例 20 的通用方法, 但以 3,5-二氯-2-硝基苯酚为原料并且在步骤 3 中用 10% 硫酸进行环合, 得到标题化合物 (> 255°C 分解). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 6.89, 4.55, 4.21, 3.56-3.59, 3.44-3.51, 3.23-3.27; IR (漂移) 2955, 2895, 2743, 2652, 2635, 2556, 2428, 1494, 1468, 1420, 1345, 1294, 1229 cm^{-1} .

实施例 38

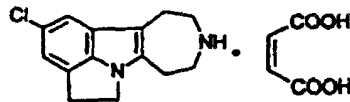
1-氯-2-氟-4,5,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b]吡咯并[3,2,1-hi]吡啶马来酸的制备



按照实施例 14 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 6-氯-5-氟-二氢吲哚为原料, 得到标题化合物 (非晶固体)。¹H NMR(CD₃OD) 6.70, 6.23, 4.52, 3.69, 3.34-3.22, 3.08; IR(漂 移) 2420(b), 1628, 1561, 1506(s), 1449, 1421, 1378(s), C₁₄H₁₄ClFN₂ 的 MS(ESI+) m/z 265.2(M+H)⁺.

实施例 39

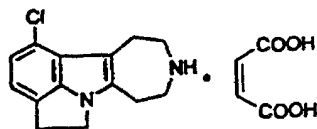
2-氯-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]吲哚马来酸的制备



按照实施例 14 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 5-氯-二氢吲哚为原料, 得到标题化合物 (非晶固体)。¹H NMR(CD₃OD) 7.16, 6.91, 6.81, 4.45, 3.74, 3.40, 3.24, 3.15; C₁₄H₁₅ClN₂ 的 MS(ESI+) m/z 247.2(M+H)⁺.

实施例 40

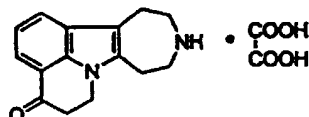
1-氯-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]吲哚马来酸的制备



按照实施例 14 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 6-氯-二氢吲哚为原料, 得到标题化合物 (非晶固体)。¹H NMR(CD₃OD) 6.91, 6.81, 6.77, 4.90, 3.69, 3.34, 3.21; C₁₄H₁₅ClN₂ 的 MS(ESI+) m/z 247.2(M+H)⁺.

实施例 41

5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮草酸盐的制备



步骤 7. 3-(3-苯甲酰基-2, 3, 4, 5-四氢氮杂萘并[4, 5-b]吡啶-6(1H)-基)丙酸乙酯的制备

在氮气氛下, 于 50℃ 将 3-苯甲酰基-1, 2, 3, 4, 5, 6-六氢氮杂萘并[4, 5b]吡啶 (5.00 g, 17.2 mmol), 碳酸铯 (5.61 g, 17.2 mmol) 和丙烯酸乙酯 (1.90 mL, 17.5 mmol) 在乙腈 (250 mL) 中的混合物加热 5 小时 (反应也在室温下在 DMF 中进行)。冷却到室温, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 苈析后, 减压浓缩。粗产物经硅胶色谱, 用 EtOAc/己烷 (2:1) 纯化, 得到 4.82 g (72%) 的黄色油状标题化合物。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.57-7.38, 7.32, 7.23-7.07, 4.49-4.33, 4.20-4.02, 3.77-3.66, 3.28-3.13, 2.94, 2.72, 1.24; IR (液体) 2981, 1731, 1631, 1467, 1445, 1422, 1381, 1368, 1349, 1319, 1295, 1272, 1242, 1187, 742, 707 cm⁻¹; MS (ESI) 391.0 (M⁺+H).

步骤 8. 10-苯甲酰基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮的制备

将氢氧化钾 (0.80 g, 14.3 mmol) 的水 (20 mL) 溶液加到 3-(3-苯甲酰基-2, 3, 4, 5-四氢氮杂萘并[4, 5-b]吡啶-6(1H)-基)丙酸乙酯 (4.25 g, 10.9 mmol) 的 THF (30 mL) 溶液中。将该混合物在 60℃ 加热 1 小时后, 冷却到室温, 用 10% 盐酸水溶液酸化, 用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 苈析并减压浓缩, 得到 3.73 g 粗产物酸。然后, 在氮气氛下, 于 100℃ 搅拌下将该粗产物酸 (2.00 g, 5.52 mmol) 加到纯净 PPA (18.6 g) 中。1.5 小时后, 使反应物冷却到室温, 用冰和 10% 氢氧化钠水溶液处理, 然后用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液

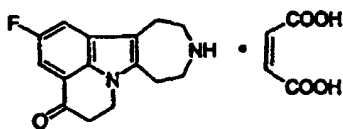
用饱和氯化钠水溶液洗涤，经硫酸钠干燥，苙析并减压浓缩。该粗产物经硅胶色谱，用 EtOAc/己烷(梯度 1:1 ~ 2:1)洗脱纯化，得到 0.81 g (43%) 黄色固体状标题化合物 (mp 177.5–181 °C)。¹H NMR (d-DMSO) δ 7.75, 7.46, 7.09, 4.45–4.24, 3.93, 3.61, 3.34, 3.17, 3.11–2.80; IR (漂移) 1676, 1628, 1587, 1493, 1483, 1466, 1428, 1357, 1324, 1295, 1276, 1266, 1191, 754, 706 cm⁻¹。

步骤 9. 5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂革并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮草酸盐的制备

在氮气氛下，将 10-苯甲酰基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂革并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮 (0.20 g, 0.58 mmol) 在 THF/MeOH/50%氢氧化钠水溶液 (3:2:1, 9 mL) 中的溶液加热回流 2 小时。冷却到室温后，用饱和氯化钠水溶液稀释，并用二氯甲烷萃取。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，经硫酸钠干燥，苙析，并减压浓缩。粗产物经硅胶色谱，用 CH₂Cl₂/MeOH/Et₂NH (梯度 95:5:0 ~ 95:4:1) 洗脱，得到 0.10 g (74%) 深黄色泡沫状的游离碱形式的标题化合物。如下得到草酸盐：将游离碱的甲醇溶液用草酸的乙醚溶液进行处理，得到沉淀，将其在甲醇中重结晶，得到微黄色针状标题化合物 (mp 199–202 °C [分解])。¹H NMR (d-DMSO) δ 7.78, 7.46, 7.15, 4.39, 4.19, 3.39, 3.34, 3.24, 3.14, 3.02; IR (漂移) 2965, 2890, 2841, 2799, 2732, 2516, 2484, 1720, 1673, 1626, 1607, 1591, 1492, 1460, 1206 cm⁻¹。

实施例 42

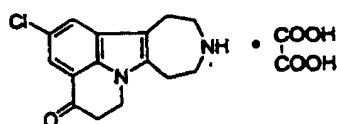
2-氟-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂革并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮马来酸盐的制备



按照实施例 41 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 3-苯甲酰基-9-氯-1, 2, 3, 4, 5, 6-六氢氮杂茛苳并[4, 5-b]吲哚为原料, 并用马来酸形成盐, 得到标题化合物 (mp 242-244 °C [分解]). $^1\text{H NMR}$ (d-DMSO) δ 9.18, 7.67, 7.21, 4.40, 3.33, 3.25, 3.12, 3.04; IR(漂移) 3358, 2970, 2959, 2830, 2792, 2785, 2752, 1681, 1593, 1490, 1464, 1383, 1330, 1216, 907 cm^{-1} .

实施例 43

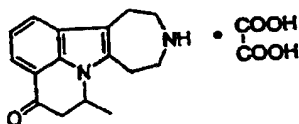
2-氯-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛苳并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮草酸盐的制备



按照实施例 41 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 3-苯甲酰基-9-氯-1, 2, 3, 4, 5, 6-六氢氮杂茛苳并[4, 5-b]吲哚为原料, 得到标题化合物 (mp 236.5-238 °C [分解]). $^1\text{H NMR}$ (d-DMSO) δ 7.89, 7.38, 4.41, 3.69, 3.38, 3.33, 3.23, 3.13, 3.04; IR (研磨) 3440, 2644, 2514, 1915, 1686, 1491, 1420, 1327, 1318, 1251, 1138, 1094, 1030, 914, 720 cm^{-1} .

实施例 44

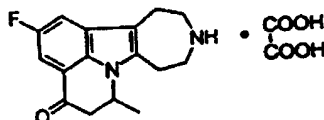
6-甲基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛苳并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮草酸盐的制备



按照实施例 41 的通用方法, 不作关键性改变, 但在步骤 7 中使用巴豆酸乙酯, 得到标题化合物 (mp 215-215.5 °C). $^1\text{H NMR}$ (d-DMSO) δ 7.79, 7.47, 4.97, 3.50-3.20, 3.15, 2.73, 1.16; IR (漂移) 3020, 2984, 2969, 1727, 1684, 1609, 1589, 1471, 1327, 1217, 1194, 1178, 1100, 752, 706 cm^{-1} .

实施例 45

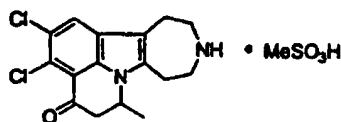
2-氟-6-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮草酸盐的制备



按照实施例 41 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 3-苯甲酰基-9-氟-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂萘并[4,5-b]吡啶为原料, 并在步骤 7 中使用巴豆酸乙酯, 得到标题化合物 (mp 209.5-211.5°C). $^1\text{H NMR}$ (d-DMSO) δ 7.69, 7.22, 4.99, 3.44-3.22, 3.12, 2.78, 1.16; IR (漂移) 2969, 1743, 1727, 1716, 1688, 1646, 1616, 1480, 1418, 1377, 1214, 1145, 1102, 858, 602 cm^{-1} .

实施例 46

2,3-二氯-6-甲基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮甲磺酸盐的制备

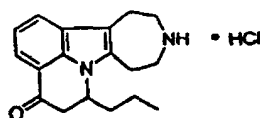


按照实施例 41 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 3-苯甲酰基-8,9-二氯-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂萘并[4,5-b]吡啶为原料, 并在步骤 7 中使用巴豆酸乙酯, 以及用甲磺酸形成盐, 得到标题化合物 (mp 225-230°C [分解]). $^1\text{H NMR}$ (d-DMSO) δ 8.94, 8.12, 4.97, 3.48-3.20, 3.13, 2.77, 2.30, 1.20; IR (漂移) 3029, 2979, 2849, 2792, 1683, 1481, 1410, 1312, 1214, 1196, 1184, 1161, 1145, 1040, 775 cm^{-1} .

实施例 47

6-丙基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并

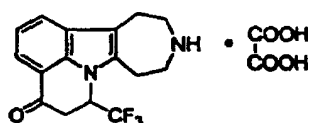
[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮盐酸盐的制备



按照实施例 41 的通用方法, 不作关键性改变, 但在步骤 7 中使用反式己酸乙酯并用氢氯酸形成盐, 得到标题化合物 (mp 193-194.5°C). $^1\text{H NMR}$ (d-DMSO) δ 7.79, 7.45, 7.14, 4.87, 3.54, 3.453.19, 3.16, 2.83, 1.47, 1.13, 0.78; IR (漂移) 2957, 2926, 2870, 2853, 2741, 1683, 1588, 1471, 1416, 1354, 1325, 1279, 1191, 795, 751 cm^{-1} .

实施例 48

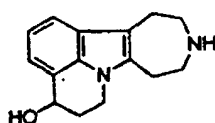
6-(三氟甲基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂苝并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮草酸盐的制备



按照实施例 41 的通用方法, 不作关键性改变, 但在步骤 7 中使用 4, 4, 4-三氟巴豆酸乙酯并用氢氯酸形成盐, 得到标题化合物 (mp 201.5-202.5°C). $^1\text{H NMR}$ (d-DMSO) δ 7.86, 7.54, 7.24, 5.94, 3.73, 3.67, 3.433.19, 3.16, 3.00; IR(漂移) 1726, 1694, 1645, 1639, 1592, 1469, 1416, 1336, 1272, 1253, 1204, 1195, 1177, 1127, 945 cm^{-1} .

实施例 49

5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂苝并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-醇的制备



步骤 10. 10-苯甲酰基-5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂苝并

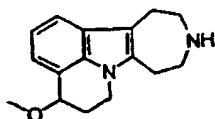
[4', 5' :4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-醇的制备

在氮气氛下, 将 10-苯甲酰基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5' :4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮 (1.46 g, 4.24 mmol) 的乙醇 (40mL) 溶液冷却到 0℃。加入硼氢化钠 (0.32 g, 8.46 mmol) 并使其缓慢温热到室温。减压浓缩至约 10 mL, 用水稀释, 并用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 旋转并减压浓缩。该粗产物经硅胶色谱, 用 EtOAc/庚烷 (2:1) 纯化, 得到 1.24 g (84%) 黄色泡沫状的标题化合物。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.42, 7.33, 7.12-7.02, 5.10, 4.13, 4.02, 3.68, 3.21, 2.92, 2.38, 2.23, 1.80; IR(漂移) 1627, 1614, 1475, 1466, 1457, 1448, 1429, 1372, 1360, 1329, 1292, 1268, 785, 747, 706 cm⁻¹; MS (ESI) 369.1 (M⁺+Na)。

在进行步骤 9 概括的方法之后, 将 10-苯甲酰基-5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂萘并[4', 5' :4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-醇水解, 得到棕色泡沫状的 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂萘并[4', 5' :4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-醇。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.43, 7.09, 5.11, 4.11, 3.16, 3.02, 2.38, 2.26; IR(漂移) 3300, 3047, 2923, 2878, 2828, 2751, 1479, 1454, 1430, 1415, 1371, 1330, 1199, 1074, 746cm⁻¹; C₁₅H₁₈N₂O 的 HRMS (EI) 计算值: 242.1419, 实测值: 242.1422。

实施例 50

4-甲氧基-5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂萘并[4', 5' :4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉的制备



步骤 11. 10-苯甲酰基-4-甲氧基-5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂萘并[4', 5' :4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉的制备

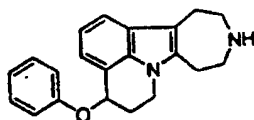
在氮气氛和 0℃下, 将 NaH(60%矿物油分散体, 0.50g, 1.2 mmol) 加

到 10-苯甲酰基-5,6,8,9,10,11,12,12a-八氢-4H,7aH-氮杂茛苳并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-醇(0.20 g, 0.58 mmol)的DMF(5.0 mL)溶液中。30分钟后,加入碘甲烷(0.040 mL, 0.64 mmol)。该反应物用饱和氯化铵水溶液处理,1小时后,使之温热到室温,然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,苪析并减压浓缩。粗产物经硅胶色谱,用EtOAc/庚烷(2:1)洗脱纯化,得到0.16 g (79%)棕米色泡沫状的标题化合物。¹H NMR(CDC1₃) δ 7.467, 30, 6.94, 4.51, 4.22-4.03, 4.01-3.79, 3.65-3.41, 3.29, 3.12, 3.04, 2.90, 2.82, 2.34, 2.08; IR(漂移) 1631, 1493, 1477, 1459, 1422, 1370, 1359, 1324, 1292, 1267, 1098, 1085, 786, 748, 706cm⁻¹; C₂₃H₂₄N₂O₂+H的HRMS(FAB)计算值: 361.1916, 实测值: 361.1913。

按照步骤4的通用方法,不作关键性改变,但以10-4-甲氧基-5,6,8,9,10,11,12,12a-八氢-4H,7aH-氮杂茛苳并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉为原料,得到棕色油状的标题化合物。¹H NMR(CDC1₃) δ 7.45, 7.07, 4.56, 4.26, 4.09, 3.42, 3.27-3.13, 3.11-2.94, 2.49, 2.18; IR(液体) 2926, 2905, 2882, 2820, 1492, 1479, 1453, 1415, 1370, 1332, 1200, 1098, 1083, 1066, 748 cm⁻¹, C₁₆H₂₀N₂O+H的HRMS(FAB)计算值: 257.1654, 实测值: 257.1665。

实施例 51

4-苯氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂茛苳并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉的制备



步骤 12. 10-苯甲酰基-4-苯氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂茛苳并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉的制备

在室温和氮气氛下,将1,1'-偶氮二(N,N-二甲基甲酰胺)(0.34 g, 2.0 mmol)加到10-苯甲酰基-5,6,8,9,10,11,12,12a-八氢-4H,7aH-氮杂

萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-醇(0.45 g, 1.3 mmol), 苯酚(0.18 g, 1.9 mmol)和三丁基膦(0.49 mL, 2.0 mmol)在无水苯(4.0 mL)中的溶液中。该反应混合物立即凝固, 当在搅拌下加热到 60℃时, 又恢复了原样。5 小时后, 使反应物冷却到室温并过滤除去白色沉淀。将滤液减压浓缩并经硅胶色谱, 用庚烷/EtOAc(梯度 3:1~3:2)洗脱纯化, 得到 0.26 g (47%)的棕米色泡沫状标题化合物。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.52-7.38, 7.32, 7.11-6.95, 5.68, 4.21-3.90, 3.69, 3.21, 2.91, 2.63, 2.34; IR (漂移) 1630, 1596, 1492, 1458, 1421, 1359, 1327, 1291, 1267, 1226, 1192, 786, 750, 706, 694 cm⁻¹; MS (ESI) 423.3(M⁺H).

按照步骤 4 的通用方法, 不作关键性改变, 但以 10-苯甲酰基-4-苯氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉为原料, 得到标题化合物。MS (ESI) 319.2(M⁺H).

实施例 52

采用本文所述合成方法的类似方法, 还可制备下列其中 R₂ 是氢的式 (I) 化合物:

4-溴-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi] 吡啶(100);

5-溴-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi] 吡啶(101);

6-溴-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi] 吡啶(102);

5,6-二溴-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi] 吡啶(103);

4,6-二溴-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi] 吡啶(104);

4-甲氧基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi] 吡啶(105);

5-甲氧基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4] 噁嗪并

- [2, 3, 4-hi]喹啉(106);
6-甲氧基-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并
[2, 3, 4-hi]喹啉(107);
4-(三氟甲基)-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并
[2, 3, 4-hi]喹啉(108);
5-(三氟甲基)-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并
[2, 3, 4-hi]喹啉(109);
4-苄氧基-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并
[2, 3, 4-hi]喹啉(110);
5-苄氧基-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并
[2, 3, 4-hi]喹啉(111);
6-苄氧基-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并
[2, 3, 4-hi]喹啉(112);
4-氟-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi]
喹啉(113);
5-氟-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi]
喹啉(114);
6-氟-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi]
喹啉(115);
4-氟-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi]
喹啉(116);
5-氟-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi]
喹啉(117);
6-氟-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi]
喹啉(118);
4, 5-二氟-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并
[2, 3, 4-hi]喹啉(119);
5, 6-二氟-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并
[2, 3, 4-hi]喹啉(120);

4,6-二氯-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(121);

4-氯-5-氯-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(122);

4-氯-6-氯-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(123);

5-氯-6-氯-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(124);

6-氯-5-氯-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(125);

4-甲基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(126);

5-甲基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(127);

6-甲基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(128);

4-甲氧基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(129);

5-甲氧基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(130);

6-甲氧基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(131);

4-(三氟甲基)-1, (三氟甲基)-1, 2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(132);

5-(三氟甲基)-1, (三氟甲基)-1, 2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(133);

6-(三氟甲基)-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并[2,3,4-hi]吡啶(134);

4-苄氧基-1,2,8,9,10,11-六氢-7H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噻嗪并

[2, 3, 4-hi]喹啉(135);

5-苄氧基-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4]噻嗪并[2, 3, 4-hi]喹啉(136);

6-苄氧基-1, 2, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4]噻嗪并[2, 3, 4-hi]喹啉(137);

1-氟-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(138); 3-氟-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(139); 1-溴-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(140); 2-溴-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(141); 3-溴-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(142); 3-氯-1-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(143);

2-氯-1-氟-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(144);

1-甲氧基-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(145);

3-甲氧基-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(146);

4-甲基-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(147);

1-(三氟甲基)-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(148);

2-(三氟甲基)-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(149);

3-(三氟甲基)-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]喹啉(150);

4-苄氧基-5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(151);

4-(3-氯苄氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡

咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(152);

4-(2-氯苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(153);

4-(4-甲氧基苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(154);

4-(3-甲氧基苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(155);

4-(2-甲氧基苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(156);

4-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(157);

5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-胺(158);

N-苯基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-胺(159);

N-(4-氯苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-胺(160);

N-(3-氯苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-胺(161);

N-(2-氯苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-胺(162);

N-(4-甲氧基苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-胺(163);

N-(3-甲氧基苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-胺(164);

N-(2-甲氧基苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-胺(165);

N-(4-溴-2-甲氧基苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-胺(166);

- 5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-硫酮(thione)(167);
- 4-(苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(168);
- 4-(4-氯苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(169);
- 4-(3-氯苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(170);
- 4-(2-氯苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(171);
- 4-(4-甲氧基苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(172);
- 4-(3-甲氧基苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(173);
- 4-(2-甲氧基苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(174);
- 4-(4-溴-2-甲氧基苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(175);
- 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-醇(176);
- 5-甲氧基-5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(177);
- 5-苄氧基-5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(178);
- 5-苯氧基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(179);
- 5-(4-氯苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(180);
- 5-(3-氯苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡

- 咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(181);
5-(2-氯苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(182);
5-(4-甲氧基苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(183);
5-(3-甲氧基苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(184);
5-(2-甲氧基苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(185);
5-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(186);
5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-胺(187);
N-苯基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-胺(188);
N-(4-氯苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-胺(189);
N-(3-氯苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-胺(190);
N-(2-氯苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-胺(191);
N-(4-甲氧基苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-胺(192);
N-(3-甲氧基苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-胺(193);
N-(2-甲氧基苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-胺(194);
N-(4-溴-2-甲氧基苯基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-胺(195);

5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-5-硫酮(196);

5-(苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(197);

5-(4-氯苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(198);

5-(3-氯苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(199);

5-(2-氯苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(200);

5-(4-甲氧基苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(201);

5-(3-甲氧基苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(202);

5-(2-甲氧基苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(203);

5-(4-溴-2-甲氧基苯基磺酰基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(204);

4-(4-氯苯氧基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(205);

1-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(206);

1-[2-(3-氯苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(207);

1-[2-(2-氯苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(208);

1-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(209);

1-[2-(3-氯苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并

- [4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(210);
1-[2-(2-氯苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(211);
1-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(212);
1-[2-(3-溴苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(213);
1-[2-(2-溴苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(214);
1-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(215);
1-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(216);
1-[2-(2-甲氧基苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(217);
1-[2-(4-甲基苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(218);
1-[2-(3-甲基苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(219);
1-[2-(2-甲基苯氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(220);
1-[2-(1-萘氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(221);
1-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂茛并
[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(222);
1-[2-([1, 1'-联苯基]-4-基氧)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-
氮杂茛并[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(223);
1-[2-([1, 1'-联苯基]-3-基氧)乙氧基]-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-
氮杂茛并[4', 5' : 4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉(224);

1-[2-([1,1'-联苯基]-2-基氧)乙氧基]-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(225);

1-[2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙氧基]-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(226);

1-[2-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]乙氧基]-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(227);

1-[2-[2-(三氟甲氧基)苯氧基]乙氧基]-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(228);

1-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙氧基]-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(229);

1-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙氧基]-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(230); 和

1-[2-[2-(三氟甲基)苯氧基]乙氧基]-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(231).

实施例 53

采用类似于本文描述的合成方法,还可制备下列其中 R_2 是保护基的式(I)化合物:

5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸苄基酯;

2-甲基-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸苄基酯;

10-苯甲酰基-1-甲氧基-5,6,9,10,11,12-六氢-4H,8H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并-[3,2,1-ij]喹啉;

2-氟-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸苄基酯;

6-甲基-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸苄基酯;

- 5-甲基-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸苄基酯;
- 4-甲基-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸苄基酯;
- (+)-苄基 6-甲基-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸酯;
- (-)-苄基 6-甲基-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸酯;
- (+)-苄基 5-甲基-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸酯;
- (-)-苄基 5-甲基-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸酯;
- (+)-苄基 4-甲基-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸酯;
- (-)-苄基 4-甲基-5,6,8,9,11,12-六氢-4H,10H-氮杂萘并[4',5':4,5]吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-10-羧酸酯;
- 2-甲基-1,2,7,8,10,11-六氢-9H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啉-9-羧酸苄基酯;
- 2,2-二甲基-1,2,7,8,10,11-六氢-9H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啉-9-羧酸苄基酯;
- 4-氟-1,2,7,8,10,11-六氢-9H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啉-9-羧酸苄基酯;
- 4-氯-1,2,7,8,10,11-六氢-9H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啉-9-羧酸苄基酯;
- 5-氟-1,2,7,8,10,11-六氢-9H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啉-9-羧酸苄基酯;
- 5-氯-1,2,7,8,10,11-六氢-9H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吡啉-9-羧酸苄基酯;
- 5-甲基-1,2,7,8,10,11-六氢-9H-氮杂萘并[4,5-b][1,4]噁嗪并

[2, 3, 4-hi] 吡啶-9-羧酸苄基酯;

6-氟-1, 2, 7, 8, 10, 11-六氢-9H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi] 吡啶-9-羧酸苄基酯;

6-氟-1, 2, 7, 8, 10, 11-六氢-9H-氮杂萘并[4, 5-b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi] 吡啶-9-羧酸苄基酯;

6-甲基-1, 2, 6b, 7, 8, 10, 11, 11a-八氢-9H-氮杂萘并[4, 5b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi] 吡啶-9-羧酸苄基酯;

6-(三氟甲基)-1, 2, 7, 8, 10, 11-六氢-9H-氮杂萘并[4, 5b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi] 吡啶-9-羧酸苄基酯;

5, 6-二氟-1, 2, 7, 8, 10, 11-六氢-9H-氮杂萘并[4, 5b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi] 吡啶-9-羧酸苄基酯;

5-氟-6-氟-1, 2, 7, 8, 10, 11-六氢-9H-氮杂萘并[4, 5b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi] 吡啶-9-羧酸苄基酯;

5-氟-6-氯-1, 2, 7, 8, 10, 11-六氢-9H-氮杂萘并[4, 5b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi] 吡啶-9-羧酸苄基酯;

5, 6-二氯-1, 2, 7, 8, 10, 11-六氢-9H-氮杂萘并[4, 5b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi] 吡啶-9-羧酸苄基酯;

4, 6-二氯-1, 2, 7, 8, 10, 11-六氢-9H-氮杂萘并[4, 5b][1, 4] 噁嗪并[2, 3, 4-hi] 吡啶-9-羧酸苄基酯;

7-苯甲酰基 4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b] 吡咯并[3, 2, 1-hi] 吡啶;

7-苯甲酰基 2-氟-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b] 吡咯并[3, 2, 1-hi] 吡啶;

7-苯甲酰基 2-甲氧基-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b] 吡咯并[3, 2, 1-hi] 吡啶;

5-甲基-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b] 吡咯并[3, 2, 1-hi] 吡啶-7-羧酸苄基酯;

4, 5-二甲基-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b] 吡咯并[3, 2, 1-hi] 吡啶-7-羧酸苄基酯;

2, 3, 4, 5, 8b, 9, 10, 11, 12, 12a-十氢-1H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-jk]吡啶-7-羧酸苄基酯;

1-氯-2-氟-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]吡啶-7-羧酸苄基酯;

2-氯-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]吡啶-7-羧酸苄基酯;

1-氯-4, 5, 8, 9, 10, 11-六氢-7H-氮杂萘并[4, 5-b]吡咯并[3, 2, 1-hi]吡啶-7-羧酸苄基酯;

10-苯甲酰基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮;

10-苯甲酰基-2-氟-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮;

10-苯甲酰基-2-氟-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮;

10-苯甲酰基-6-甲基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并-[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮;

10-苯甲酰基-2-氟-6-甲基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并-[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮;

10-苯甲酰基-2, 3-二氟-6-甲基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮;

10-苯甲酰基-6-丙基-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并-[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮;

10-苯甲酰基-6-(三氟甲基)-5, 6, 9, 10, 11, 12-六氢-4H, 8H-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮;

10-苯甲酰基-5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-醇; 和

10-苯甲酰基-4-甲氧基-5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 12a-八氢-4H, 7aH-氮杂萘并[4', 5':4, 5]吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉.

所有引述的出版物、专利和专利文献均引入本文，分别供参考。本发明用各种特定和优选的实施方案和技术进行描述。但是，应该清楚，在不偏离本发明的精神和范围内，可作许多改变和修饰。

图 1

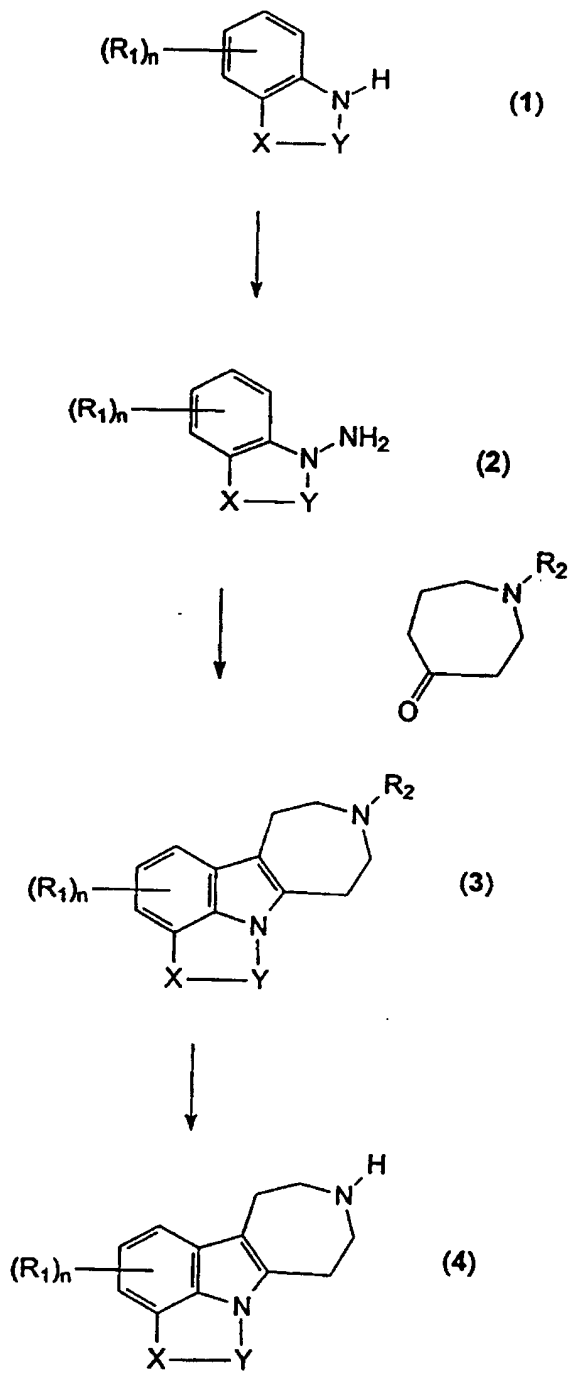


图 2

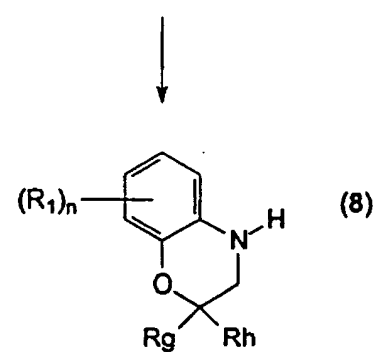
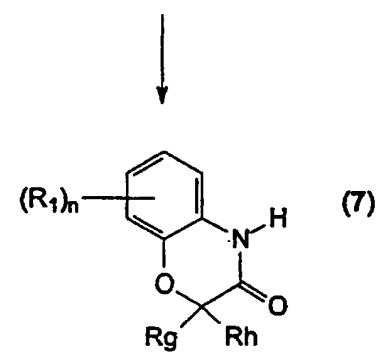
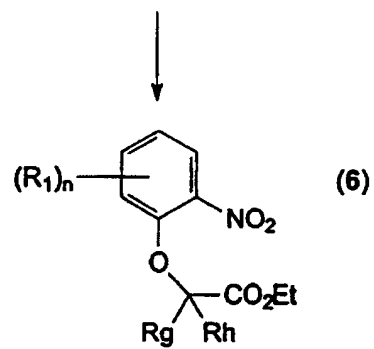
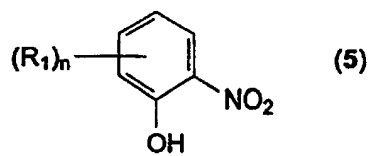


图 3

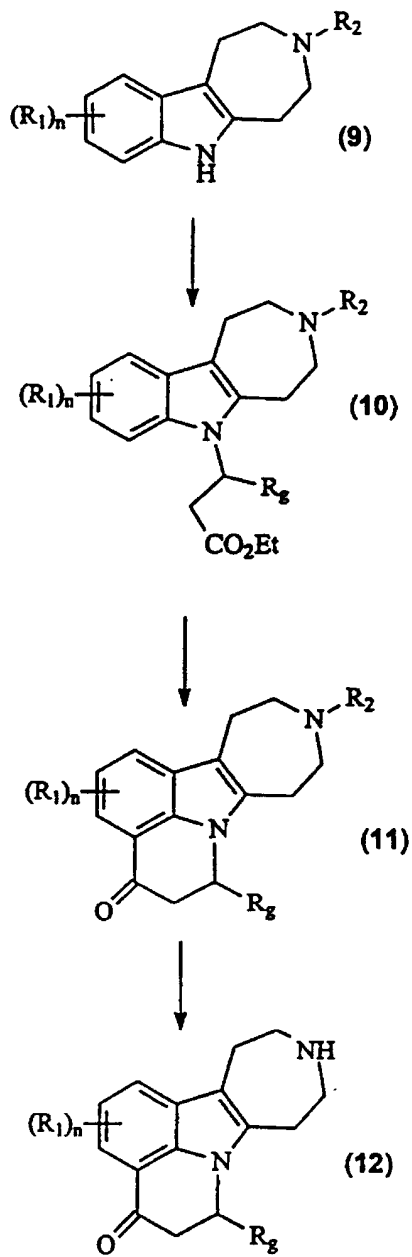


图 4

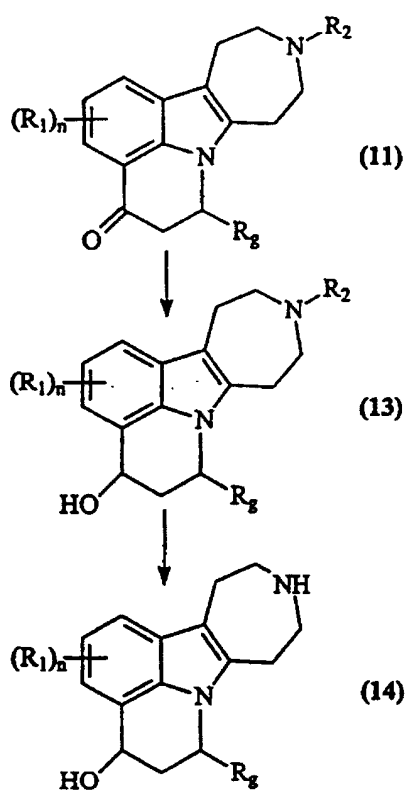


图 5

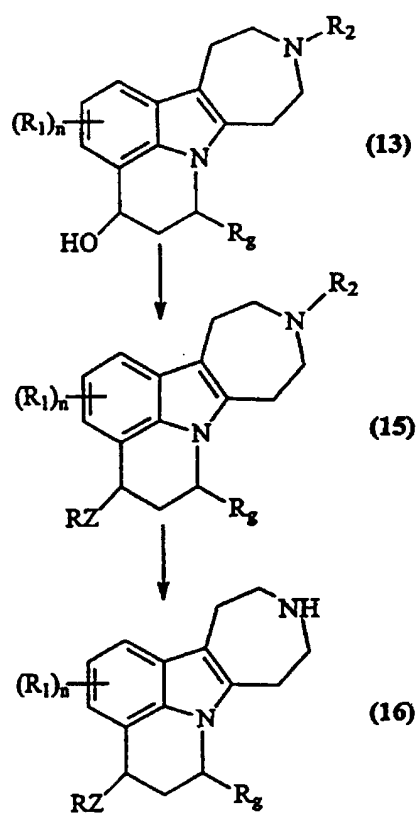


图 6

