

[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

[21] ZL 专利号 94194394.1

C07D209/52

A61K 31/40

C07D409/04 C07D209/90

C07D403/06 C07D409/06

C07D405/06 C07D403/04

C07D413/06 C07D209/46

C07D209/96 C07D409/14

[11]授权公告号 CN 1054844C

[45]授权公告日 2000年7月26日

[22]申请日 1994.11.26 [24]颁证日 2000.4.21

[21]申请号 94194394.1

[30]优先权

[32]1993.12.4 [33]DE [31]P4341402.8

[86]国际申请 PCT/EP94/03910 1994.11.26

[87]国际公布 WO95/15312 德 1995.6.8

[85]进入国家阶段日期 1996.6.4

[73]专利权人 BASF 公司

地址 联邦德国路德维希港

[72]发明人 G·施泰纳 R·蒙施奥尔

L·翁格尔 H·J·特申多夫

T·赫格

[56]参考文献

CN1087341A 1994.6.1

WO92/18480A 1992.10.29

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 王景朝

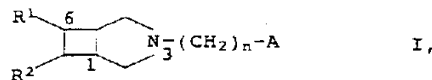
审查员 冯吾战

权利要求书 4 页 说明书 27 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 N-取代的氮杂二环庚烷衍生物、它们的制备及应用

[57]摘要

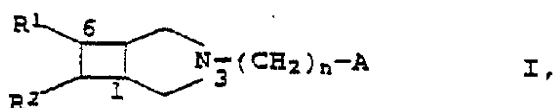
本发明公开了下列式 I 化合物及其制备方法。所述新的化合物适用于控制疾病,其中所述取代基如说明书中定义。



ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 下列式I的N-取代的3-氮杂二环[3.2.0]庚烷衍生物以及它们与生理上耐受的酸所形成的盐：



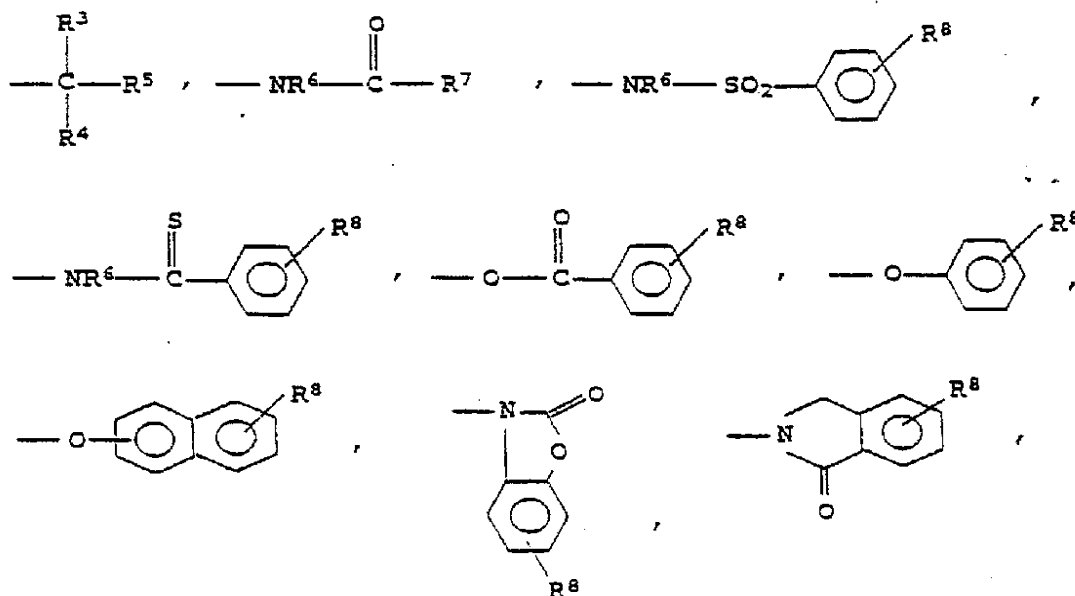
其中

R¹ 为未被取代的或者被卤原子或C₁-C₄-烷基、三氟甲基、羟基、C₁-C₄-烷氧基、氨基、单甲氨基、二甲氨基、氰基或硝基基团一取代或二取代的苯基或噻吩基；

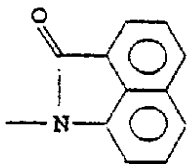
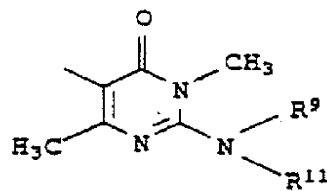
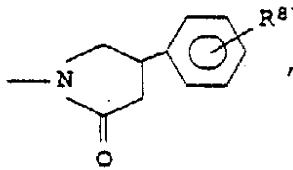
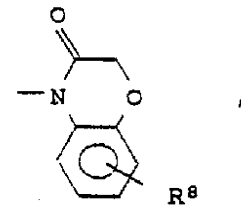
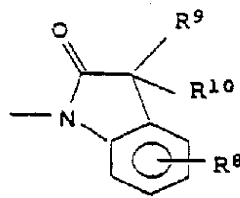
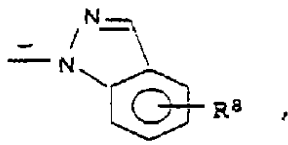
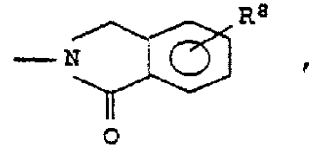
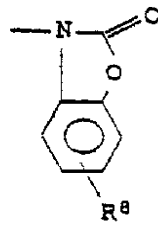
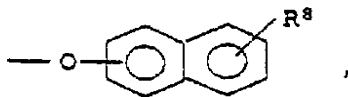
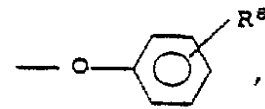
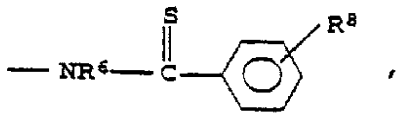
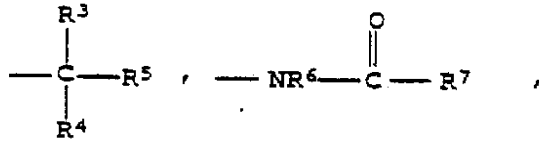
R² 为氢原子或未被取代的或者被卤素、甲氧基、羟基或氨基取代的苯基；

n为1、2、3或4；

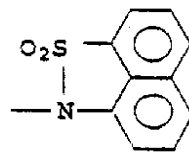
A为氢原子或下列之一的基团：



2. 权利要求 1 的式 I 的衍生物, 其中
A 为氢原子或下列之一的基团:



或



R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 的定义同权利要求 1 中定义。

3. 一种药物组合物, 包括权利要求 1 或 2 的化合物或其可药

用的盐及可药用的赋形剂或稀释剂。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物或其可药用的盐在制备神经安定剂、抗抑郁剂、镇静剂、安眠剂、中枢神经系统保护剂和肌肉松弛剂中的应用。

说明书

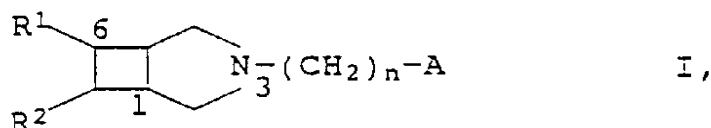
N-取代的氮杂二环庚烷衍生物、它们的制备及应用

本发明涉及新的N-取代的氮杂二环庚烷衍生物、它们的制备以及在制备药物中的应用。

已有报导，被取代的丙基苯基酮衍生物或苯甲酰胺衍生物基本上均具有神经安定剂活性和脑保护活性(US 4 605 655、EP 410 114、DE 12 89 845、EP 400 661、DE 29 41 880、EP 190 472、DE 42 19 973)。

在本文中所观测到的对多巴胺和5-羟色胺受体亚型的高亲合性表明，它们起着一种特殊的作用。

现已发现，下列式I的N-取代的3-氮杂二环[3.2.0]庚烷衍生物以及它们与生理上耐受的酸所形成的盐具有实用的药理学特性，



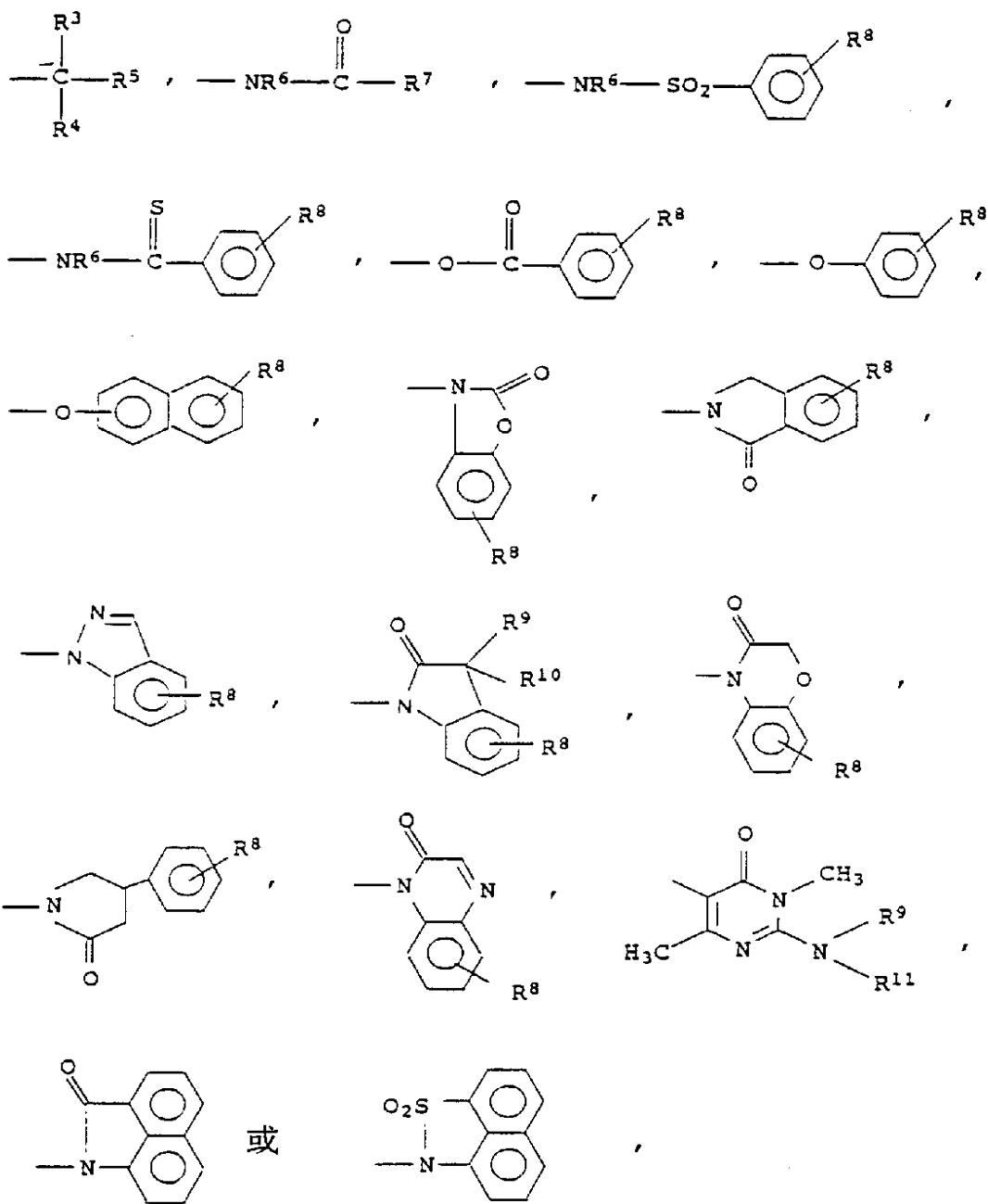
其中

R¹ 为未被取代的或者被卤原子或C₁-C₄-烷基、三氟甲基、羟基、C₁-C₄-烷氧基、氨基、单甲氨基、二甲氨基、氰基或硝基基团一取代或二取代的苯基或噻吩基，

R² 为氢原子或未被取代的或者被卤素、甲氧基、羟基或氨基取代的苯基，

n为1、2、3或4，

A为氢原子或下列之一的基团



R³ 为氢原子或羟基,

R⁴ 为氢原子或者

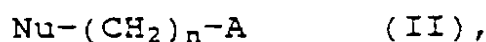
R³和R⁴一起代表氧原子,

- R⁵ 为未被取代的或者被氟或氯取代的噻吩基或萘基，
- R⁶ 为氢原子或甲基，并且
- R⁷ 为被氟、氯、羟基或甲氧基二取代的或者被氨基、C₁-C₄-烷氨基或二-C₁-C₄-烷氨基一取代的苯基，或者是未被取代的或者被氟、氯或硝基取代的噻吩基、萘基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、吲哚基、N-甲基吲哚基或茛基；或者是C₃-C₆-环烷基。
- R⁸ 为氢、氟、氯、C₁-C₄-烷基、甲氧基或氨基，
- R⁹ 为氢或甲基，和
- R¹⁰ 为氢或甲基，或者
- R¹⁰和R¹¹与所述环的碳原子一起代表一个螺环丙烷环，
- R¹¹ 为未被取代的或者被氟或氯取代的苯基或苄基，或者氰基。
- 式I中，所述取代基R¹至R¹⁰以及n优选具有下列含义：
- R¹: 未被取代的或者被氟、氯、碘、甲氧基、三氟甲基或硝基取代的苯基和噻吩基，
- R²: 氢，
- n: 1或2，
- R³: 氢，
- R⁴: 氢，
- R⁵: 1-萘基，
- R⁶: 氢，
- R⁷: 邻-氨基苯基、邻-N-甲氨基苯基、5-氯噻吩-1-基、1-萘基、3-茛基、环己基、3-氯-1-苯并噻吩-2-基，
- R⁸: 氢，
- R⁹: 氢、甲基，

R¹⁰: 氢、甲基,

R¹¹: 苯基.

本发明所述式I化合物可以通过下述方法制备, 所述方法包括, 将下列式II化合物与下列式III 3-氮杂二环[3.2.0]庚烷衍生物进行反应,



其中A和n如上述定义并且Nu为亲核性离去基团,



其中

R¹ 为未被取代的或者被卤原子或C₁-C₄-烷基、三氟甲基、羟基、C₁-C₄-烷氧基、氨基、单甲氨基、二甲氨基、氰基或硝基基团一取代或二取代的苯基或噻吩基, 和

R² 为氢原子或未被取代的或者被卤素、甲氧基、羟基或氨基取代的苯基,

并且, 如果需要, 可用生理上耐受的酸将如此获得的化合物转变成其酸加成盐。

适宜的亲核性离去基团Nu优选为卤原子, 特别是溴或氯。

所述反应适宜地是在惰性溶剂中, 在作为酸接受体的惰性碱的存在下进行, 所述惰性碱例如三乙胺或碳酸钾, 所述惰性溶剂例如环状饱和醚, 特别是四氢呋喃或二噁烷, 或者苯烃如甲苯或二甲苯。

所述反应通常是在20-150℃下进行，并且在1-10小时内反应完成。

本发明所述式I化合物既可以通过由常规有机溶剂，优选低级链烷醇例如乙醇的重结晶[sic]方法重结晶获得，也可以通过柱色谱法纯化获得。

外消旋体可以按照简单的方法，在惰性溶剂中，用光学活性羧酸经常规解离被拆分成对映体，所述光学活性羧酸例如酒石酸衍生物，所述惰性溶剂例如低级链烷醇。

用常规方法，优选等当量的相应酸溶液处理，可以将游离的式I的3-氮杂二环[3.2.0]庚烷衍生物转变成可药用酸的酸加成盐。可药用的酸例如盐酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、氨基磺酸、马来酸、草酸、酒石酸或柠檬酸。

本发明化合物具有实用的药理学特性。它们可以用作神经安定剂(特别是非典型的神经安定剂)、抗抑郁药、镇静药、安眠药、中枢神经系统保护剂或肌肉松弛剂。本发明所述一种化合物可以同时产生几种所述的活性作用。对于所述药理学作用可以通过进行体内和体外试验证明，由于在某些情况下对受体亚型具有很高并且是选择性的亲合性，因此极有可能阐明化合物的特性，所述受体亚型例如多巴胺D₁、D₂、D₃并且特别是D₄受体；5-羟色胺1A、1D和2受体，α₁和2受体；组胺1和蕈毒碱受体。

下列方法用于说明所述新的化合物的体内特性：

a) 定位能动性作用

在一个新环境中，小鼠表现出探索性行为增多，这说明运动活性增强了。当把动物(雄性NMRI小鼠)放入遮光的笼子后，在0-30分钟内测定在此笼子中的运动活性。

ED₅₀: 与用安慰剂处理的对照试验相比，所述运动活性减低50%时的剂量。

b) 对阿朴吗啡拮抗作用

给雄性NMRI小鼠皮下注射1.21mg/kg阿朴吗啡，在这一剂量下，阿朴吗啡可使运动活性激活，其表现为在放入金属网状笼子中时动物会连续上爬。用评分法对所述上爬行为进行评估(每2分钟进行一次，共30分钟):

- 0: 动物有四支爪子着地
- 1: 动物有二支爪子在金属丝上
- 2: 动物有四支爪子在金属丝上(正在上爬)。

用精神抑制药进行预处理，可以抑制上爬行为。

ED₅₀: 与用安慰剂处理的对照试验相比，所述动物的上爬活性被抑制50%时的剂量。

c) 对L-5-HTP的拮抗作用

以316mg/kg的剂量给雄性Sprague-Dawley鼠腹膜内注射L-5-HTP，动物随后出现兴奋综合症，其症状表现为:

- 前肢踩踏，并且
- 震颤

在施用L-5-HTP后的20-60分钟内，用评分法(0=无症状，1=中度，2=显著)每10分钟对所述症状进行评估一次。施用L-5-HTP后所得分值平均

为17。在施用L-5-HTP前60分钟，口服所述试验化合物。以对照试验分值平均降低50%时的剂量为ED₅₀。

上述方法适用于具有精神抑制药特性的化合物。5-羟色胺的拮抗作用可以通过对所述L-5-HTP综合症的抑制作用来说明，这种作用足以表明非典型精神安定剂的特性。

在这些试验中，所述新的化合物表现出了良好的活性。

本发明还涉及一种治疗组合物，所述组合物含有作为活性化合物的式I化合物或其可药用的酸加成盐以及常规赋形剂和稀释剂，并且本发明还涉及所述新的化合物在控制疾病方面的应用。

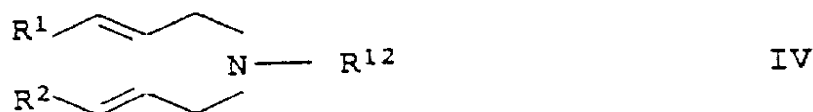
本发明化合物可以通过常规的口服或者非肠道、静脉内或肌内方式给药。

所述剂量取决于患者的年龄、病情和体重以及用药方式。通常，所述活性化合物的日剂量，在口服给药时约为1-100mg/kg体重，而在非肠道给药时为0.1-10mg/kg体重。

所述新的化合物可以以常规固态或液态药物剂型使用，所述剂型例如片剂、薄膜片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、包衣片剂、栓剂、溶液、软膏、霜剂或喷雾剂，这些剂型可以按常规方法制得。此时，可以将所述活性化合物与常规药物赋形剂一起进行加工，所述药物赋形剂例如片剂粘合剂、填充剂、防腐剂、片剂崩解剂、流量调节剂、增塑剂、润湿剂、分散剂、乳化剂、溶剂、缓释剂、抗氧化剂和/或气推剂（参见 H.Sucker 等人：Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology]，Thieme-Verlag，Stuttgart，1978）。如此获得的药物剂型通常含有1-99%重量比的所述活性化合物。

在合成所述新的化合物中，所需原料化合物—式II化合物为公知的化合物或者可以由文献中所述方法制得。

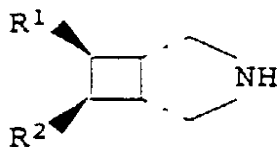
所述式III化合物可以通过下述方法制得，所述方法包括将下列式IV的胺进行光化2+2环化加成反应，然后，如果适宜，脱除酰基或苄基基团，



其中R¹和R²如上定义并且R¹²为氢、乙酰基、苄基或三氟乙酰基。

所述光反应在20-80℃惰性溶剂，优选丙酮中较容易地进行。特别适宜的光源是高压汞灯。较有利的是，在氮气氛下于石英仪器中进行所述光环化加成反应，如果适宜，对于每摩尔胺可加入约1摩尔盐酸。

在多数情况下，进行具有高非对映体选择性的光环化加成反应可得到下列R¹和R²具有外向构型的双环化合物III:



例如用光学活性酒石酸衍生物将外消旋体进行拆分，可以分离出两个纯对映体。

酰基(R¹²)的脱除反应适宜的是通过公知的水解反应进行。这同样适用于脱除所述的苄基。

所述式IV的胺类是文献中公知的或者可以通过下列两种方法制得，所述方法包括将醛R¹-CHO与乙烯基氯化镁进行反应，得到下列烯丙基醇V



然后，用氯化氢进行重排，得到下列烯丙基氯化物VI



并且最终与下列适宜的烯丙基胺VII反应



或者直接用所述烯丙基胺VII将下列肉桂醛VIII进行还原性胺化



下列实施例用于说明本发明：

A) 原料的制备

1. 外-6-(对-氟)苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷

将19.4g(102mM[sic])N-烯丙基-N-[3-(4-氟苯基)烯丙基]胺的130ml丙酮溶液与130ml 10%盐酸和600mg Michler酮进行混合，并于室温氮气氛下，于石英仪器中用150瓦高压汞灯照射55小时。然后，将反应混合物浓缩并将残余物于二氯甲烷和水之间分配，用氨水溶液将混合物碱化并将水相用二氯甲烷进一步萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩。

得到19.3g (99%), m. p. 165-166°C (马来酸盐)

为了分离对映体, 将15.0g (78.5mM[sic]) 所述外消旋体与31.7g (78.5mM[sic]) (-)-2-0-1-甲苯酰基-L-酒石酸的300ml 沸腾乙醇溶液混合。经吸滤过滤出经搅拌冷却沉淀出的结晶(13.8g), 用乙醇洗涤并于加有200ml水的200ml乙醇中重结晶。游离出所述的碱, 得到所述(+)-对映体(5.5g),

$[\alpha]_D^{25} = +97.0^\circ$

(乙醇, $c=0.969$)。

由上述母液过夜析晶, 得到14.2g盐, 并于400ml乙醇中重结晶(浓缩至300ml) (沸腾加热下过滤除去不溶的组分)。析出所述的碱, 得到4.0g所述(-)-对映体,

$[\alpha]_D^{25} = -96.0^\circ$

(乙醇, $c=0.940$)。

经X-射线结构分析证实了外-苯基构型。

2. 外-6-苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷

将50.0g (28.9mM[sic]) N-肉桂基-N-烯丙基胺的1600ml丙酮溶液与300ml 10%盐酸进行混合, 并于室温氮气氛下, 于石英仪器中用150瓦高压汞灯照射48小时。然后, 将反应混合物浓缩并将残余物于二氯甲烷和水之间分配, 用氨水溶液将混合物碱化并将水相用二氯甲烷进一步再萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩。

得到49.0g (98%) 粘稠油状物,

m. p. 177-178°C (马来酸盐)。

3. 外-6,7-二苯基-3-苄基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷

将70.0g (206mM[sic]) 二(N-肉桂基)苄基胺的2500ml丙酮溶液与0.8g Michler酮进行混合,并于室温氮气气氛下,于Duran玻璃仪器中用150瓦高压汞灯照射25小时。然后,将反应混合物浓缩并将残余物于二氯甲烷和水之间配分,用氨水溶液将混合物碱化并将水相用二氯甲烷进一步再萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物(65.0g)用柱色谱法(硅胶,洗脱剂:甲苯、乙醇 98:2)进行纯化,得到产物58.0g, m. p. 230-232°C (盐酸盐)。

4. 外-6,7-二苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷

将16.0g (254mM[sic]) 甲酸铵和2.0g 钯(10%)/碳加入到12.0g (35.4mM[sic]) 外-6,7-二苯基-3-苄基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷的300ml正丙醇和16ml水的混合物溶液中,并将反应混合物回流4小时(除去二氧化碳)。冷却后,吸滤除去催化剂并用丙醇和二氯甲烷洗涤,将滤液浓缩。将残余物于二氯甲烷和水之间配分,用氨水溶液碱化并将水相用二氯甲烷进一步再萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩,得到8.1g (92%)产物, m. p. 140-142°C (马来酸盐)。

5. 外-6-苯基-3-苄基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷

将9.2g (35.0mM[sic]) N-肉桂基-N-烯丙基苄基胺的1100ml丙酮溶液与100mg Michler酮进行混合,并于室温氮气气氛下,于Duran玻璃仪器中用150瓦高压汞灯照射5小时。然后,将反应混合物浓缩。粗产物(9.4g)用柱色谱法(硅胶,洗脱剂:二氯甲烷/甲醇 98:2)进行纯化,得到3.3g (36%)产物, m. p. 126-128°C (马来酸盐)。

6. 2,2,2-三氟-1-[外-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙酮

将14.0g (51.8mM[sic])N-烯丙基-2,2,2-三氟-N-[3-(3-吡啶基)烯丙基]乙酰胺溶于140ml丙酮中,与30ml 10%盐酸水溶液混合并于室温氮气氛围下,在Duran玻璃仪器中用150瓦高压汞灯照射48小时。然后,将反应物溶液浓缩,用150ml水处理并用氨水溶液调至pH8-9。水相用叔丁基甲基醚萃取两次,合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩。所得残余物用柱色谱法(硅胶,二氯甲烷+2%甲醇)进行分离,得到6.2g (42%)未反应的N-烯丙基-2,2,2-三氟-N-[3-(3-吡啶基)烯丙基]乙酰胺和3.7g (26%)黑色油状2,2,2-三氟-1-[外-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙酮。

7. 外-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷

将2.5g氢氧化钾颗粒加入到3.7g (13.7mM[sin])2,2,2-三氟-1-[外-6-(3-吡啶基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙酮的50ml乙醇溶液中。再将反应溶液于室温下搅拌2小时,然后倾入100ml冰-水中。水相用叔丁基甲基醚萃取三次,合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩,得到2.3[*lacuna*] (96%)黄色油状物, m. p. 202-205°C (盐酸盐)。

用相同的方法可以制得下列化合物:

8. 外-6-(间-氟苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
9. 外-6-(邻-氟苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. 118-120°C (马来酸盐)
10. 外-6-(对-氯苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. 152-154°C (马来酸盐)
11. 外-6-(间-氯苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. 130-132°C (马来酸盐)
12. 外-6-(对-甲氧基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,

13. 外-6-(间-甲氧基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
14. 外-6-(对-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. 158-160 °C (马来酸盐)
15. 外-6-(间-硝基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
16. 外-6-(对-三氟甲基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. 155-156 °C (马来酸盐)
17. 外-6-(间-三氟甲基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
18. 外-6-(3,4-二氟苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
19. 外-6-(3,5-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. >250 °C (盐酸盐)
20. 外-6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
21. 外-6-(间-羟基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
22. 外-6-(对-羟基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
23. 外-6-(3,4-二羟基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
24. 外-6-(对-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
25. 外-6-(间-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
26. 外-6-(对-叔丁基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. >255 °C (盐酸盐)
27. 外-6-(间-氨基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
28. 外-6-(对-氨基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷,
29. 外-6-(对-氰基苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. 168-170 °C (马来酸盐)
30. 外-6-噻吩-2-基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. 180-182 °C (盐酸盐)

31. 外-6-噻吩-3-基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. 143-145°C (盐酸盐)

32. 外-6-(5-氯噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷, m. p. 156-157°C (马来酸盐)

B. 最终产物的制备

实施例1

N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯磺酰胺
盐酸盐

将3.0g (15.7mM[sic]) 外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷的60ml二甲苯溶液与3.5g (15.7mM[sic]) N-(2-氯乙基)苯磺酰胺[sic]以及加有0.5g碘化钾的2.2g (15.7mM[sic]) 碳酸钾精细粉末进行混合并将混合物于剧烈搅拌下回流4小时。

冷却后, 在旋转蒸发仪上浓缩, 残余物于二氯甲烷和水之间配分(pH=10)。

水相用二氯甲烷再萃取两次, 然后, 用水洗涤一次并用硫酸钠干燥后, 将有机相浓缩。粗产物(7.6g)用柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 98:2)纯化, 游离碱用30ml乙酸乙酯处理, 滤除不溶絮状物并将醚溶液与过量的醚化盐酸溶液混合。搅拌1小时后, 加入150ml乙醚并将混合物静置过夜。然后, 冷却下经吸滤过滤出固体, 盐酸盐用大量乙醚洗涤, 分离得到4.1g (64%)产物, m. p. 133-135°C。

用相同的方法可以制得下列化合物:

2. N-(2-[外-6-苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯磺酰胺, m. p. 116-118°C (盐酸盐)

3. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-N-甲基苯磺酰胺, m. p. 63-65°C (盐酸盐)
4. N-(2-[外-6-(5-氯噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-4-氟苯磺酰胺
5. 3-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]-1-苯氧基丙烷, m. p. 128-130°C (盐酸盐)
6. 2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]-1-对-氟苯氧基乙烷, m. p. 177-178°C (盐酸盐)
7. 3-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]-1-(1-萘氧基)丙烷
8. 3-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]-1-对-叔丁基苯氧基丙烷
9. 3-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]-1-对-氟苯氧基丙烷, m. p. 144-146°C (甲苯磺酸盐)

实施例10

N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)硫代苯甲酰胺甲苯磺酸盐

将2.4g (7.1mM[sic])N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯甲酰胺 (DE 42 19 973) 的50ml 甲苯溶液与1.5g (3.6mM[sic])Lawesson试剂混合并在剧烈搅拌下回流3小时。冷却后,将混合物用旋转蒸发器浓缩,残余物于二氯甲烷和水之间配分并用10%氢氧化钠溶液调至碱性。水相用二氯甲烷再萃取两次,然后用硫酸钠干燥后,将有机相浓缩。粗产物(3.5g)用柱色谱法(硅胶,洗脱剂:二氯甲烷/甲醇 99:1)纯化,将纯化的游离碱溶于150ml乙醚中并

在冰冷却和搅拌下缓慢滴加1.0g对甲苯磺酸的乙酸乙酯溶液。于氮气氛下滤出沉淀的盐，于氮气氛下用乙醚洗涤并干燥，分离出2.7g (72%) 甲苯磺酸盐产物，m. p. 119-122°C。

用相同的方法制得下列化合物：

11. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-4-氟硫代苯甲酰胺

12. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-4-氯硫代苯甲酰胺

实施例13

0-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)[sic]苯甲酸酯马来酸盐

a) 于室温剧烈搅拌下，向11.5g (142mM[sic]) 氯乙醇的200ml THF溶液中滴加20.0g (142mM[sic]) 苯甲酰氯，然后再滴加14.4g (142mM[sic]) 三乙胺(放热反应)。搅拌1小时后，将混合物用旋转蒸发仪浓缩，残余物于二氯甲烷和水之间配分并用10%盐酸酸化。水相用二氯甲烷再萃取两次，用硫酸钠干燥后，将有机相浓缩，分离出26.0g (99%) 苯甲酸2-氯乙酯。

b) 将3.0g (15.7mM[sic]) 外-6-(对-氟苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷的50ml甲苯溶液与6.0g (32mM[sic]) 苯甲酸2-氯乙酯以及加有0.4g碘化钾的2.2g (16mM[sic]) 碳酸钾精细粉末进行混合，并于剧烈搅拌下回流15小时。冷却后，混合物用旋转蒸发仪浓缩，残余物于二氯甲烷和水之间配分。调至pH=10后，水相用二氯甲烷再萃取两次，在用硫酸钠干燥后，将有机相浓缩。粗产物(8.9g)用柱色谱法(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 99:1)纯化，将纯化的游离碱(2.8g)溶于150ml乙醚中并在

冰冷却和搅拌下缓慢滴加1.0g马来酸的10ml丙酮溶液。于氮气氛下滤出沉淀的盐，于氮气氛下用乙醚洗涤并干燥，分离出3.9g(53%)马来酸盐产物，m. p. 139-141℃。

用相同的方法可以制得下列化合物：

14. 2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基 4-氟苯甲酸酯

实施例15

N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮

将2.5g(13.1mM[sic])外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷的50ml二甲苯溶液与3.0g(13.1mM[sic])1-(2-氯乙基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮、1.9g(13.1mM[sic])碳酸钾精细粉末和0.5g碘化钾进行混合并于剧烈搅拌下回流3小时。冷却后，混合物用旋转蒸发仪浓缩，残余物于二氯甲烷和水之间配分(pH=10)。水相用二氯甲烷再萃取两次，在用硫酸钠干燥后，将有机相浓缩。粗产物(6.0g)用柱色谱法(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 98:2)纯化。

将游离碱(3.4g)溶于少量乙酸乙酯并在冰冷却下与过量醚化的盐酸溶液混合。加入乙醚使沉淀完全并将混合物于0℃下搅拌10分钟。于氮气氛下滤出沉淀的盐酸盐，用乙醚洗涤并于40℃真空干燥箱中干燥，得到2.7g(49%)浅色粉末，m. p. >250℃(盐酸盐)。

用相同的方法可以制得下列化合物：

16. N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮，M. p. 233-235℃(盐酸盐)

17. N-(2-[外-6-间-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮
18. N-(2-[外-6-间-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮
19. 3,3-二甲基-1-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-二氢吡啶酮, m. p. 198-200°C (盐酸盐)
20. 3,3-二甲基-1-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-二氢吡啶酮, 102°C 分解 (马来酸盐)
21. 3,3-二甲基-1-(2-[外-6-间-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-二氢吡啶酮
22. 1-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-3,3,5-三甲基-2-二氢吡啶酮, m. p. 227-229°C (盐酸盐)
23. 3,4-二氯-N-(2-[外-6-对-硝基苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯甲酰胺
24. 2,5-二氟-N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯甲酰胺
25. 2-氨基-N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯甲酰胺, m. p. 138-139°C
26. 2-氨基-N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯甲酰胺, m. p. 127-128°C
27. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-甲氨基苯甲酰胺, m. p. 105-110°C (二盐酸盐)
28. N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-甲氨基苯甲酰胺, 107°C 分解 (二盐酸盐)

29. 3-氨基-N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯甲酰胺
30. 4-氨基-N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯甲酰胺
31. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)噻吩-2-甲酰胺, m. p. 185-186°C (盐酸盐)
32. 5-氯-N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)噻吩-2-甲酰胺, m. p. 129-131°C
33. 5-氯-N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)噻吩-2-甲酰胺, m. p. 136-138°C
34. 5-氯-N-(2-[外-6-(5-氯-2-噻吩基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)噻吩-2-甲酰胺
35. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯并[b]呋喃-2-甲酰胺, m. p. 250-251°C (盐酸盐)
36. 3-氯-N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺, m. p. 104-106°C
37. 3-氯-N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
38. 3-氯-N-(2-[外-6-对-硝基苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺
39. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)茛-3-甲酰胺
40. N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)茛-3-甲酰胺

41. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)环丙烷甲酰胺, m. p. 104-105°C
42. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)环戊烷甲酰胺, m. p. 78-82°C
43. N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)环戊烷甲酰胺
44. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)环己烷甲酰胺, m. p. 111-113°C
45. N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)环己烷甲酰胺, m. p. 106-107°C
46. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)萘-1-甲酰胺, m. p. 202-204°C (盐酸盐)
47. N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)吡啶-2-甲酰胺
48. N-(2-[外-6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)吡啶-3-甲酰胺

实施例49

外-6-对-氟苯基-3-[2-(1-萘基)乙基]-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷

将2.5g(13.1mM[sic])外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷的50ml二甲苯溶液与3.2g(13.6mM[sic])1-(2-溴乙基)萘、1.9g(13.1mM[sic])碳酸钾精细粉末和0.5g碘化钾进行混合,并于剧烈搅拌下回流2小时。冷却后,混合物用旋转蒸发仪浓缩,残余物于二氯甲烷和水之间配分(pH=10)。水相用[sic]二氯甲烷再萃取两次,在用

硫酸钠干燥后，将有机相浓缩。粗产物(6.7g)用柱色谱法(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 97.5:2.5)纯化。

将游离碱(3.3g)溶于乙醚和少量乙酸乙酯中，并在冰冷却下与过量醚化的盐酸溶液混合。于氮气氛下滤出沉淀的盐酸盐，用乙醚洗涤并于40℃真空干燥箱中干燥，得到1.2g(24%)白色精细粉末，m. p. 212-214℃(盐酸盐)。

用相同的方法可以制得下列化合物：

50. 外-6-对-氯苯基-3-[2-(1-萘基)乙基]-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷，
m. p. 215-216℃(盐酸盐)
51. 外-6-间-氯苯基-3-[2-(1-萘基)乙基]-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷，
m. p. 185-187℃(盐酸盐)
52. 外-6-(5-氯-2-噻吩基)-3-[2-(1-萘基)乙基]-3-氮杂二环[3.2.0]
庚烷，m. p. 209-210℃(盐酸盐)
53. 外-6-对-氟苯基-3-[2-(2-萘基)乙基]-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷，
m. p. 163-164℃(盐酸盐)
54. 外-6-对-氟苯基-3-[1-萘基甲基]-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷，
m. p. 114-116℃(马来酸盐)
55. 外-6-对-氟苯基-3-[2-萘基甲基]-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷，
m. p. 153-155℃(盐酸盐)
56. 4-(6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基)-1-(噻吩-2-基)
丁-1-酮，m. p. 197-199℃(盐酸盐)
57. 4-(6-对-氯苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基)-1-(噻吩-2-基)
丁-1-酮，m. p. 176-177℃(盐酸盐)

实施例58

N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-4-苯基-2-吡咯烷酮酒石酸盐

a) 将25.0g (131mM[sic]) 外-6-(对-氟苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷的350ml THF溶液与74.0g (523mM[sic]) 1-溴-2-氯乙烷和18.0g (131mM[sic]) 碳酸钾精细粉末进行混合并于剧烈搅拌下回流15小时。冷却后，混合物用旋转蒸发仪浓缩，残余物于甲基叔丁基醚和水之间配分。

调至pH=10后，水相用甲基叔丁基醚再萃取两次，用硫酸钠干燥后，将有机相浓缩。粗产物(34.8g)用柱色谱法(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷)纯化，分离得到21.9g (66%) 浅黄色油状3-(β-氯乙基)-外-6-(对-氟苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷。

b) 于室温氮气氛下，将0.30g (9.9mM[sic]) 80%氢化钠加到1.56g (9.9mM[sic]) 4-苯基-2-吡咯烷酮的30ml DMF溶液中，并于120℃剧烈搅拌下将混合物加热1小时。冷却后，加入2.5g (9.9mM[sic]) 3-(β-氯乙基)-外-6-(对-氟苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷，并于加热浴温度为140℃下将混合物再搅拌2小时。冷却后，混合物用旋转蒸发仪浓缩，残余物于甲基叔丁基醚和水之间配分。调至pH=10后，水相用甲基叔丁基醚再萃取两次，用硫酸钠干燥后，将有机相浓缩。粗产物(3.5g)用柱色谱法(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 97:3)纯化。将纯化的游离碱(2.5g)溶于150ml乙醚中并于冰冷却和搅拌下缓慢地滴加1.0g酒石酸的10ml乙醇溶液，于氮气氛下滤出沉淀的盐，于氮气氛下用乙醚洗涤并干燥。分离得到3.2g (61%) 所述酒石酸盐产物，m. p. 74-77℃。

实施例59

N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-苯并噁唑啉酮

a) 将10g (74mM[sic]) 2-苯并噁唑啉酮的150ml 1,2-二氯乙烷溶液与7.1g (111mM[sic]) 氢氧化钾粉末(88%)和0.5g氯化苄基三乙基铵(TEBAC)进行混合并于剧烈搅拌下回流4小时。冷却后,混合物用旋转蒸发仪浓缩,残余物于二氯甲烷和水之间配分。

水相用二氯甲烷再萃取两次,用硫酸钠干燥后,将有机相浓缩。粗产物(11.7g)用柱色谱法(硅胶,洗脱剂:二氯甲烷)纯化,分离得到8.2g (56%) N-(2-氯)乙基-2-苯并噁唑啉酮。

b) 将2.5g (13.1mM[sic]) 外-6-(对-氟苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷的40ml二甲苯溶液与3.0g (15.2mM[sic]) N-(2-氯)乙基-2-苯并噁唑啉酮以及加有0.3g碘化钾的1.8g (13.1mM[sic]) 碳酸钾精细粉末进行混合,并于剧烈搅拌下回流7小时。冷却后,混合物用旋转蒸发仪浓缩,残余物于二氯甲烷和水之间配分。

调至pH=10后,水相用二氯甲烷再萃取两次,用硫酸钠干燥后,将有机相浓缩。粗产物(6.5g)用柱色谱法(硅胶,洗脱剂:二氯甲烷/甲基 98:2)纯化,分离得到3.5g (76%) 产物, m. p. 138-140 °C (富马酸盐)。

实施例60

N-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)异二氢氮杂茛酮

a) 将13.3g (100mM[sic]) 2-苯并[c]吡咯酮的200ml 1,2-二氯乙烷溶液与9.6g (150mM[sic]) 氢氧化钾粉末(88%)和0.5g氯化苄基三乙基铵

(TEBAC) 进行混合，并于剧烈搅拌下回流5小时。冷却后，混合物用旋转蒸发仪浓缩，残余物于二氯甲烷和水之间配分。

调至pH=6后，水相用二氯甲烷再萃取两次，用硫酸钠干燥后，将有机相浓缩。粗产物(15.0g)用柱色谱法(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 97:3)纯化，分离得到9.8g(50%)浅黄色油状N-(2-氯)乙基异二氢氮杂茛酮。

b) 将2.5g(13.1mM[sic])外-6-(对-氟苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷的50ml二甲苯溶液与2.75g(14.0mM[sic])N-(2-氯)乙基异二氢氮杂茛酮以及加有0.5g碘化钾的2.0g(14.0mM[sic])碳酸钾精细粉末进行混合并于剧烈搅拌下回流8小时。冷却后，混合物用旋转蒸发仪浓缩，残余物于二氯甲烷和水之间配分。

调至pH=10后，水相用二氯甲烷再萃取两次，用硫酸钠干燥后，将有机相浓缩。粗产物(5.6g)用柱色谱法(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷/甲基 96:4)纯化，分离得到3.5g(76%)产物，m. p. 223-225°C(盐酸盐)。

用与实施例60相同的方法制得下列化合物：

61. 1-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)咪唑，m. p. 164-166°C(盐酸盐[sic])

62. 1-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-1,8-萘磺酸内酯，m. p. 206-208°C(盐酸盐)

63. 4-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-1,4-苯并噁嗪-3-酮，m. p. 166-168°C(甲苯磺酸盐)

64. 1-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)喹喔啉-2(1H)-酮，m. p. 54-56°C(酒石酸盐)

实施例65

1-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-二氢氮杂茛酮

a) 将13.3g (100mM[sic]) 2-羟基吲哚的150ml 1,2-二氯乙烷溶液与11.0g (173mM[sic]) 氢氧化钾粉末 (88%) 和0.5g 氯化苄基三乙基铵 (TEBAC) 进行混合, 并于剧烈搅拌下回流6小时。冷却后, 混合物用旋转蒸发仪浓缩, 残余物于二氯甲烷和水之间配分。

水相用二氯甲烷再萃取两次, 用硫酸钠干燥后, 将有机相浓缩。粗产物 (15.5) g [sic] 用柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 99:1) 纯化, 分离得到7.1g N-(2-氯)乙基-2-羟基吲哚和相应的螺环丙基衍生物的混合物。

b) 将3.4g (17.8mM[sic]) 外-6-(对-氟苯基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷的50ml 二甲苯溶液与5.2g 上述产物的混合物以及加有0.5g 碘化钾的3.3g (24.0mM[sic]) 碳酸钾精细粉末进行混合, 并于剧烈搅拌下回流9小时。冷却后, 混合物用旋转蒸发仪浓缩, 残余物于二氯甲烷和水之间配分。

调至pH=10后, 水相用二氯甲烷再萃取两次, 用硫酸钠干燥后, 将有机相浓缩。粗产物 (8.4g) 用柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲基 99:1) 纯化, 分离得到3.5g 混合产物 (1:1), 将其进行更细致的柱色谱 (硅胶, 洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯 1:1) 分离。

分离得到1.9g (31%) 1-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-二氢氮杂茛酮作为极性物质, m. p. 91-93°C (酒石酸盐)。

实施例66

1-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)螺[环丙烷-1',3-二氢氮杂茛-2-酮]

作为从实施例65b所述产物混合物中的非极性组分，分离得到1.4g (21%) 1-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)螺[环丙烷-1',3-二氢氮杂茛-2-酮]，在转变成酒石酸盐后，于129℃分解。

实施例67

5-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-苯氨基-3,6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮

将3.0g (15.7mM[sic]) 外-6-对-氟苯基-7-甲基-1,5-顺-3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷的60ml二甲苯溶液与4.4g (15.7mM[sic]) 5-β-氯乙基-2-苯氨基-3,6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮(用EP 110 435中相应的合成方法由苯基胍和α-乙酰基-γ-丁内酯制得)、2.2g (15.7mM[sic]) 碳酸钾精细粉末和0.4g碘化钾进行混合并于剧烈搅拌下回流10小时。

冷却后，化合物用旋转蒸发仪浓缩，残余物于二氯甲烷和水之间配分(pH=10，滤除不溶的絮状物)。水相用二氯甲烷再萃取两次，用硫酸钠干燥后，将有机相浓缩。粗产物(8.2g)用柱色谱法(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 93:7)纯化。分离得到5.3g (78%) 产物，m. p. 61-63℃。

用相同的方法可以制得下列化合物：

68. 5-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-苄基氨基-3,6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮，m. p. 144-146℃ (二盐酸盐)

69. 5-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-氰基氨基-3,6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮

70. 5-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-苯氨基-3,6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮

71. 5-(2-[外-6-间-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-苯氨基-3,6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮

72. 5-(2-[外-6-(5-氟噻吩-2-基)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-苯氨基-3,6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮

73. 5-(2-[外-6-噻吩-3-基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-苯氨基-3,6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮

实施例74

5-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-(N-甲基-N-苯基)氨基-3,6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮

于剧烈搅拌下，将2.9g(6.7mM[sic])5-(2-[外-6-对-氟苯基-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-基]乙基)-2-苯氨基-3,6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮的30ml DMF溶液分批与0.21g(7.0mM[sic])氢氧化钠(80%)混合(放热反应)。将混合物于70℃下再搅拌0.3小时，然后加入1.0g(7.0mM[sic])碘甲烷。将反应混合物于90℃下搅拌2小时，然后真空浓缩。残余物于水和甲基叔丁基醚之间配分(pH=10)，水相用甲基叔丁基醚再萃取两次。将有机相干燥并浓缩，得到1.2g(40%)产物，m. p. 115-117℃(盐酸盐×2H₂O)。