

NMDA 受体拮抗剂及其用途

5 技术领域

本发明涉及 NMDA 受体拮抗剂及其用途。

背景技术

10 NMDA 型谷氨酸受体 (NMDAR) 是一种配体门控离子通道。该受体在体内可以被中枢神经内最重要的兴奋性神经递质谷氨酸所激活,从而介导突触间兴奋性信号的传导。NMDAR 的离子通道开放后,对 Ca^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} 等阳离子的通透性增强,产生兴奋性突触后电位,引发一系列生理生化反应。通常静息状态下,NMDAR 被 Mg^{2+} 以电压依赖的方式阻断。神经细胞膜去极化则能解除 Mg^{2+} 对 NMDAR 离子通道的阻滞作用,再与相应配体结合后,NMDAR 方可被
15 激活,所以 NMDAR 激活受到膜电位和配体的双重调控。

功能完备的 NMDAR 由 4 个亚基组成。目前发现的大多数天然 NMDAR 由两个 GluN1 和两个 GluN2 (或 GluN3) 构成。NMDAR 功能有明显的亚型依赖性。GluN1 是形成 NMDAR 的基本亚型。GluN2 和 GluN3 则作为调节亚型辅助 GluN1,使 NMDAR 具有多元化的功能。因此 NMDAR 特性取决于 GluN2
20 或者 GluN3 的亚型。具有不同 GluN2 亚型的 NMDAR 在离子的通透性、 Mg^{2+} 阻滞作用敏感性、拮抗剂敏感性、激动剂的亲合性和通道动力学性质等方面有较大差异。

NMDAR 分子结构复杂,各种亚型在时空分布和药理学特性上具有特异性。其数量、构成和分布在不同发育时期、不同脑区呈现动态变化,参与诸多生理
25 活动,为复杂的神经活动提供分子基础,从而保证了神经网络的正常活动。NMDAR 的整合、定位、回收、以及突触内外的分布等过程依赖于神经活动的调节,其功能稳态被打破和众多脑疾病高度相关,比如抑郁症、精神分裂症、癫痫等。

抑郁症是一种严重的精神类疾病，主要表现是情绪消沉，自卑抑郁，甚至患者有自杀的倾向。目前治疗抑郁症的主要药物是 SSRI/SSNI (selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors)。但此类药对近三分之一的患者没有疗效，且普遍存在起效慢、甚至增加患者自杀倾向等缺陷。这些问题说明了单胺系统可能不是抑郁症的直接原因。早年证据表明，NMDAR 拮抗剂（包括 AP-7 和 MK-801）在小鼠中产生抗抑郁的效果。近年来研究发现静脉注射亚麻醉剂量的 NMDAR 拮抗剂氯胺酮能在数小时内迅速缓解抑郁症的症状，并且效果能维持至少一周。而氯胺酮作为一种良好的麻醉剂已经被运用于医学上超过 50 年，为临床的使用提供了可靠的安全数据。因此，NMDAR 是快速抗抑郁药物的靶点。

精神分裂症是一种较为常见的严重精神病，发病率约占人口总数的 1%。该病多在青春期晚期发病，主要包括阳性、阴性以及认知功能障碍三大类症状。20 世纪 70 年代，因为拮抗多巴胺 D2 受体的药物能治疗精神分裂的部分症状，并且安非他明（增多突触多巴胺的浓度）可诱发精神分裂的症状，所以认为多巴胺亢奋可能是精神分裂症的发病原因。但是多巴胺亢奋假说不能解释阴性症状和认知障碍，并且精神分裂患者的尸检结果发现纹状体的多巴胺以及相应受体并没有改变，所以也有人认为多巴胺亢奋不是导致精神分裂的直接原因。NMDAR 拮抗剂 phencyclidine 和氯胺酮不仅能使健康人产生精神分裂的类似的三大类症状，也会加重精神分裂患者的病症。NMDAR 拮抗剂亦能在啮齿类模型动物中诱导出精神分裂的类似症状，如提升大鼠的活动能力、抑制社交行为等。精神分裂病人尸检结果也显示前额叶皮层的 NMDA 不同的亚基发生了不同的变化。基于以上现象，近年 NMDA 受体功能低下导致精神分裂的假说开始引起广泛关注，以 NMDAR 为靶点的药物也有可能用于精神分裂症的治疗。

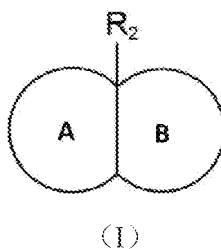
癫痫是一种慢性的、反复发作的、短暂脑功能失调的神经疾病，由神经元高度同步化异常放电引起，目前病因尚不明确。以往对癫痫机制以及抗癫痫药物的研究主要集中在抑制性神经递质 GABA 以及相关的受体。但近期诸多研究发现 NMDAR 的活性和表达在癫痫患者体内发生改变，而且临床试验显示

NMDAR 拮抗剂有抗癫痫的效果，常用的抗癫痫药物对 NMDAR 的功能也有影响。人类遗传学证据也表明 NMDAR 的突变可以导致某些类型的癫痫。兴奋性和抑制性的神经元上均存在 NMDAR，不同神经元上 NMDAR 的活性变化可能会使脑活动产生截然相反的结果。事实上，在癫痫病人脑内发现兴奋性和抑制性神经传导发生改变，所以针对不同神经元上的 NMDAR 的活性变化情况，有的放矢的开发相应药物，有可能为治疗癫痫提供新的工具。

此外，由于 NMDAR 在突触可塑性和兴奋性神经毒性上具有关键意义，因此其功能异常也与导致认知障碍的多种神经退行性疾病高度相关，如阿尔兹海默症、帕金森症和亨廷顿舞蹈症等。人类自身免疫产生的 NMDA 受体抗体会干扰 NMDA 受体正常的功能，导致精神分裂症状，产生抗 NMDA 受体脑炎，NMDAR 可作为潜在靶标开发此类疾病的对应药剂。NMDA 受体同时也是麻醉、镇静和镇痛（人用或者兽用）的靶标蛋白，其潜力受到长期多方关注。

发明内容

本发明第一方面提供下式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



式中：

环 A 为取代或未取代的含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元杂环；

环 B 为取代或未取代、饱和或不饱和的 3-10 元碳环；

R₂ 为取代或未取代的 3-8 元环烷基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基或取代或未取代的 4-10 元杂环基。

本发明第二方面提供一种药物组合物，所述药物组合物含有本文任一实施方案所述化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，以及药学上可接受的载体。

- 5 本发明第三方面提供本发明所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物在制备治疗或预防 NMDA 受体介导的疾病中的应用，或在制备麻醉剂或镇痛剂中的应用。

- 10 本发明第四方面提供本发明治疗或预防 NMDA 受体介导的疾病的方法，所述方法包括给予需要的对象治疗有效量的本发明所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，或其药物组合物。

本发明各方面的详细描述及优选方案如本申请各部分所描述。

15 附图说明

图 1：化合物 1-16 的全细胞膜片钳实验结果。

图 2：化合物 17-28 的全细胞膜片钳实验结果。

具体实施方式

- 20 在以下描述中，陈述了某些具体细节以便提供多个实施方案的全面理解。然而，本领域技术人员应理解，本发明可在不具有这些细节的情况下实施。在其他情况下，未详细地示出或描述众所周知的结构，以避免不必要地使对所述实施方案的描述模糊。除非上下文另外要求，否则在整个说明书和以下权利要求书中，措词“包含”和其变化形式，如“包括”和“含有”将以开放、包括含义来解释，也就是说解释为“包括但不限于”。此外，本文所提供的标题仅出于便利目的并且不解释要求保护的本发明的范围或含义。
- 25

在本说明书中提及“一个实施方案”意指关于所述实施方案所描述的特定特点、结构或特征包括在至少一个实施方案中。因此，在本说明书中的多个地

方出现短语“在一个实施方案中”不必要全部是指同一实施方案。此外，所述特定特点、结构或特征可以任何合适方式组合于一个或多个实施方案中。另外，除非上下文另外明确规定，否则如本说明书和权利要求书中所用，单数形式“一个”和“所述”包括多个提及物。还应注意，除非上下文另外明确规定，否则术语“或”一般以其包括“和/或”的含义使用。

I. 术语

除非另外指示，否则如本文所用，以下术语具有以下含义：

- “氨基”指-NH₂ 基团。
- 10 “氰基”指-CN 基团。
- “卤素”指溴、氯、氟或碘基团。
- “羟基”指-OH 基团。
- “亚氨基”指=NH。
- “硝基”指-NO₂ 基团。
- 15 “氧代”指=O。
- “硫代”指=S。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，“烷基”指具有一至十二个碳原子并且通过单键连接至分子的其余部分的完全饱和的直链或支链烃链基团，通常可表示为 C1-C12 烷基。本发明中，优选的烷基是 C1-C6 烷基，更优选为 C1-C4 烷基或 C1-C3 烷基。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、叔戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基。除非本说明书中另外特别地规定，否则烷基可任选地被取代。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，“亚烷基”或“亚烷基链”是指完全饱和的直链或支链二价烃链基团，并且具有一至十二个碳原子，通常可表示为 C1-C12 亚烷基。优选的亚烷基为 C1-C6 亚烷基，更优选为 C1-C4 亚烷基。C1-C12 亚烷基的非限制性实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基、亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基、亚丙炔基、亚正丁炔基等。亚烷基链通过

单键连接至分子的其余部分并且通过单键连接至所述基团。亚烷基链连接至分子的其余部分和连接至所述基团的点可通过所述链内的一个碳或任何两个碳。除非本说明书中另外特别地规定，否则亚烷基链可任选地被取代。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，“烯基”指具有二至十二个碳原子并且具有一个或多个碳碳双键（-C=C-）的直链或支链烃链基团，通常表示为 C2-C12 烯基。优选的烯基为 C2-C6 烯基，更优选为 C2-C4 烯基。烯基的非限制性实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、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、5-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、5-庚烯基、6-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、4-辛烯基、5-辛烯基、6-辛烯基、7-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、4-壬烯基、5-壬烯基、6-壬烯基、7-壬烯基、8-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基、4-癸烯基、5-癸烯基、6-癸烯基、7-癸烯基、8-癸烯基、9-癸烯基、1-十一碳烯基、2-十一碳烯基、3-十一碳烯基、4-十一碳烯基、5-十一碳烯基、6-十一碳烯基、7-十一碳烯基、8-十一碳烯基、9-十一碳烯基、10-十一碳烯基、1-十二碳烯基、2-十二碳烯基、3-十二碳烯基、4-十二碳烯基、5-十二碳烯基、6-十二碳烯基、7-十二碳烯基、8-十二碳烯基、9-十二碳烯基、10-十二碳烯基和 11-十二碳烯基。除非本说明书中另外特别地规定，否则烯基可任选地被取代。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，“亚烯基”或“亚烯基链”指具有二至十二个碳原子并且具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链二价烃链基团，通常表示为 C2-C12 亚烯基。优选的亚烯基为 C2-C6 亚烯基，更优选为 C2-C4 亚烯基。C2-C12 亚烯基的非限制性实例包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基等。亚烯基链通过单键连接至分子的其余部分并且通过单键连接至所述基团。亚烯基链连接至分子的其余部分和连接至所述基团的点可通过所述链内的一个碳或任何两个碳。除非本说明书中另外特别地规定，否则亚烯基链可任选地被取代。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，“炔基”指具有二至十二个

碳原子并且具有一个或多个碳碳三键 ($\text{-C}\equiv\text{C-}$) 的直链或支链炔链基团, 通常可表示为 C2-C12 炔基。优选的炔基为 C2-C6 炔基, 更优选为 C2-C4 炔基。非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。除非本说明书中另外特别地规定, 否则炔基可任选地被取代。

5 在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, “亚炔基”或“亚炔基链”是指具有二至十二个碳原子并且具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链二价炔链基团通常可表示为 C2-C12 亚炔基。优选的炔基为 C2-C6 亚炔基, 更优选为 C2-C4 亚炔基。C2-C12 亚炔基的非限制性实例包括亚乙炔基、亚炔丙基等。亚炔基链通过单键连接至分子的其余部分并且通过单键连接至所述基团。亚炔基链连接至分子的其余部分和连接至所述基团的点可通过所述链内的一个碳或任何两个碳。除非本说明书中另外特别地规定, 否则亚炔基链可任选地被取代。

10 在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, “炔氧基”指式-OR 的基团, 其中 R 指代本文所定义的含有一至十二个碳原子的烷基、烯基或炔基。优选的炔氧基为烷氧基, 优选为 C1-C6 烷氧基, 更优选为 C1-C4 烷氧基。除非本说明书中另外特别地规定, 否则炔氧基可任选地被取代。

15 在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, “炔基氨基”指式-NHR_a 或 -NR_aR_a 的基团, 其中 R_a 各自独立地为本文所定义的烷基、烯基或炔基。优选的炔基氨基为烷基氨基, 优选 R_a 各自独立为 C1-C6 烷基、更优选各自独立为 C1-C4 烷基的烷基氨基。除非本说明书中另外特别地规定, 否则炔基氨基可任选地被取代。

20 在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, “炔基羰基”或“酰基”指- $\text{C}(=\text{O})\text{R}$, 其中 R 指代本文所定义的烷基、烯基或炔基。优选的炔基羰基为酰基, 即 C1-C11 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, 优选为 C1-C5 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{-}$, 更优选为 C1-C3 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{-}$ 。除非本说明书中另外特别地规定, 否则炔基羰基可任选地被取代。

25 在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, 术语“环炔基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环炔基 (例如烷基、烯基或炔基), 其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系, 具有 3 至 15 个碳原子, 优选具有 3 至 10 个碳原子, 更优选具有 3 至 8 个碳原子, 例如 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子, 且其为饱和或不饱和并可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其

余部分连接。除非本说明书中另外特别指明，环烷基中的碳原子可以任选地被氧化。在优选的实施方案中，环烷基为环烷基，优选 C3-C8 环烷基，以及桥环基和螺环基。桥环基和螺环基各自的环原子数量可为 5-10 个。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、1*H*-茚基、2,3-二氢化茚基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7*H*-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5*H*-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茚基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1*H*-茚基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯并基等。

桥环基和螺环基中可含有杂原子，杂原子包括但不限于 O、N 和 S，杂原子数量可为 1-3 个；当含有 S 时，S 可被氧化，如二氧代。含有杂原子的桥环基和螺环基分别称为桥杂环基和螺杂环基，在一些实施方案中，它们各自的环原子数量为 6-10 个。

在本申请中，术语“环烷基烷基”是指被本文所定义的环烷基所取代的上文所定义的烷基，优选为环烷基烷基。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环基”意指由 2 至 14 个碳原子（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个碳原子）以及 1 至 6 个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系；其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中，一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基，条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言，杂环基优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 12 元、5 元至 12 元、或 4 元至 10 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团，更优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。本文各实施方案所述的杂环基的实例包括但不限于：吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-二环[2.2.1]

庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、硫杂环戊烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、咪唑啉基、咪唑烷基、噻嗪基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基、二氧代硫代吗啉、二氧代硫杂环戊烷基、二氧代硫杂环丁烷基、
5 硫杂环己烷基、二氧代硫代环己烷基、硫代吗啉基、1,4-氧硫杂环己烷基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，“芳基”指具有 6 至 18 个碳原子（优选具有 6 至 14 个碳原子、更优选具有 6 至 10 个碳原子，例如 6、7、8、9 或 10 个碳原子）的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言，芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环境烷基或杂
10 环基稠合，条件是芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。本文各实施方案所述的芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、茚基、2,3-二氢-1*H*-异吲哚基、2-苯并噁唑啉酮、2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮-7-基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则术语“芳基”包括任选地被取代的芳基。

15 在本申请中，术语“芳基烷基”是指被上文所定义的芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂芳基”意指环内具有 1 至 15 个碳原子(优选具有 1 至 10 个碳原子，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子)和 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 16 元共轭
20 环系基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环境烷基或杂环基稠合，条件是杂芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言，杂芳基优选为包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香
25 性基团，更优选为包含 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性基团或者包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团。本文各实施方案所述的杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并呋喃基、苯并吗啉基、苯并

异二唑基、咪唑基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、咪嗪基、异咪唑基、咪唑基、异咪唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二氮萘基、萘啶基、喹噁啉基、蝶啶基、呋唑基、呋啉基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噻啉基、喹啉基、苯硫基、

5 中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噻唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶、咪唑并[1,2-*a*]吡啶、咪唑并[1,2-*b*]哒嗪、咪唑并[1,2-*a*]吡嗪、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、二氢咪唑基、八氢咪唑基和八氢异咪唑基等。

10 在本申请中，术语“杂芳基烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中，“任选”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。当被取代时，本发明权利要求书和说明书部分所述的“任选”的取代基包括但不限于可选自本文所述的烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、羟基取代的烷基、烷氧基、羟基取代的烷氧基、氰基、羧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基和、任选取代的杂环基中的一个或多个；作为

15 取代基的这些基团，包括烷基、烯基、炔基、卤代烷基中的烷基、卤代烯基中的烯基、卤代炔基中的炔基、烷氧基、单烷基氨基中的烷基、二烷基氨基中的烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基，还可任选地被选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、硝基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的一个或多个基团取代。本文中，取代基的数量可为 1 或多个，即 1、2、3、4、5 或 6 个或更多个，根据被取代的基团以及取代基的性质

20 决定。例如，当取代基为卤素时，根据被取代的基团的结构，该基团可被 1-6 个取代基取代，如三氟甲基、五氟乙基等；当取代基为芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、氰基、砷基等时，取代基的数量通常为 1 个。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物官能团可能5 可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R” (其中 R”为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三10 苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基酯类、芳基酯类或芳烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于 Greene, T. W.与 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organi Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

如本文所用,“受试者”可以是人、非人灵长类动物、哺乳动物、大鼠、小鼠、15 鼠、牛、马、猪、绵羊、山羊、狗、猫等。受试者可疑似患有或患有神经变性病,包括脑血管疾病、癫痫症、精神分裂症、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病与亨廷顿氏舞蹈病、脑缺血、梗塞、中风、外伤性脑损伤、神经性疼痛、精神病。受试者还可能疑似患有或患有由 NMDA 受体活化引起的其他神经系统事件或神经变性。受试者还可能疑似患有或患有脑瘤,如神经胶质瘤。

20 “哺乳动物”包括:人;饲养动物,如实验室动物、家庭宠物(例如,猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔)和动物园饲养的动物(如虎、猴、熊等),和非饲养动物,如野生动物等。

“药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于已经由例如美国食品和药物管理局(FDA)批准可接受用于人类或饲养动物的任何佐剂、载体、25 赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、风味增强剂、表面活性剂、湿润剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等张剂、溶剂或乳化剂。

在本申请中,术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

本发明化合物的前药的实施例可包括含有羧酸的化合物的简单酯（例如依据本领域已知方法通过与 C1-4 醇缩合而获得的酯）；含有羟基的化合物的酯（例如依据本领域已知方法通过与 C1-4 羧酸、C3-6 二酸或其酸酐例如琥珀酸酐和富马酸酐缩合而获得的酯）；含有氨基的化合物的亚胺（例如依据本领域已知方法通过与 C1-4 醛或酮缩合而获得的亚胺）；含有氨基的化合物的氨基甲酸酯，例如 Leu 等人（J. Med. Chem., 42:3623-3628(1999)）和 Greenwald 等人（J. Med. Chem., 42:3657-3667(1999)）描述的那些酯；含有醇的化合物的醚

缩醇或酮缩醇（例如依据本领域已知方法通过与氯甲基甲基醚或氯甲基乙基醚缩合而获得的那些缩醇）。

如本文所用，术语“溶剂化物”指包含本发明化合物的一个或多个分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。所述溶剂可以是水，在所述情况下溶剂化物可以是水合物。或者，所述溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明化合物可作为水合物存在，包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及作为相应溶剂化形式存在。本发明化合物可以是真溶剂化物，而在其他情况下，本发明化合物可仅仅保持不定水或水加上一些不定溶剂的混合物。

10 “药物组合物”指本发明化合物和所属领域中公认用于递送生物活性化合物至哺乳动物（例如，人）的介质的制剂。这种介质包括其所有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

“有效量”是指治疗有效量或预防有效量。“治疗有效量”是指在必需剂量下和持续必需时间段，有效实现所需治疗结果（如降低的肿瘤大小、增加的寿命或增加的预期寿命）的量。化合物的治疗有效量可根据如下因素改变，如受试者的疾病状态、年龄、性别和重量，和所述化合物在所述受试者中引起所需反应的能力。给药方案可经过调节以提供最佳治疗反应。治疗有效量也为其中所述化合物的任何毒性或有害效应均由治疗有益效应超过的量。“预防有效量”是指在必需剂量下和持续必需时间段，有效实现所需预防结果(如较小肿瘤、增加的寿命、增加的预期寿命或预防前列腺癌进展至去势抵抗性形式)的量。通常，预防剂量在疾病的早期阶段之前或在疾病的早期阶段用于受试者中，使得预防有效量可以小于治疗有效量。

如本文所用，“治疗”涵盖患有所关注的疾病或病状的哺乳动物（优选为人）中的所关注的疾病或病状的治疗，并且包括：

- 25 (i) 预防所述疾病或病状在哺乳动物中发生，特别是当所述哺乳动物易患所述病状但尚未经诊断患有所述病状时；
- (ii) 抑制所述疾病或病状，即，遏制其发展；
- (iii) 减轻所述疾病或病状，即，使所述疾病或病状消退；或

(iv) 减轻由所述疾病或病状引起的症状，即，减轻疼痛而未解决潜在疾病或病状。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。本领域周知的给药方法均可用于本发明。
5 这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射（包括肺内、鼻内、鞘内、静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences*(current edition), Mack
10 Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，通过口服施用本发明的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物。

本文中，“联用”、“药物联用”、“联合用药”或“联合治疗”等是指通过混合
15 或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合，或者指两种或两种以上不同的治疗手段的组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协
20 同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

本文中，“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物。

当本发明的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本发明的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

25 “互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子
30 可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体，

以及其外消旋体和光学纯形式。本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

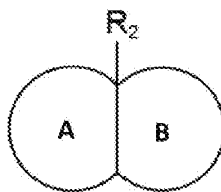
- 5 制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)，例如可参见 GeRald Gübitz and Martin G. Schmid(Eds.), *ChiRal SepaRations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *ChiRal SepaRations, Annu. Rev. Anal. Chem.* 3: 341-63, 2010; Fumiss et al.(eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRaCTICAL ORGANIC CHEMISTRY*.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128。
- 10

本发明还包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐的所有适宜的同位素变体。本发明的化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有相同原子数、但原子质量与自然界经常发现的原子质量不同的原子所替换的那些。可以掺入到本发明的化合物及其药学上可接受的盐中的同位素包括但不限于 H、C、N 和 O 的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。本发明所述化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体可以通过常规技术、采用适宜试剂的适当同位素变体来制备。

20

II. 化合物

本发明提供下式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



(I)

25

式中：

环 A 为取代或未取代的含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元杂环；

环 B 为取代或未取代、饱和或不饱和的 3-10 元碳环；

- 5 R_2 为取代或未取代的 3-8 元环烷基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基或取代或未取代的 4-10 元杂环基。

优选地，式 I 中，环 A 含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子。更优选地，环 A 的环原子数为 5-8 个。在一些优选地实施方案中，环 A 为吗啉环。

- 10 优选地，环 A 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-NR_aR_b$ 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。在一些实施方案中，环 A 任选地被 1-3 个 C1-C4 烷基取代。

- 15 优选地，式 I 中，环 B 为 5-8 元饱和碳环。更优选地，环 B 为 6 元饱和碳环。

- 20 优选地，环 B 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-NR_aR_b$ 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。在一些实施方案中，环 B 任选地被 1-3 个 C1-C4 烷基取代。

- 25 应理解，本文中，当提及环 A 和环 B 的环原子数时，其环原子数包括两者共用的 2 个碳原子。此外，环 A 和环 B 上的同一个碳原子的两个 H 可同时被取代。

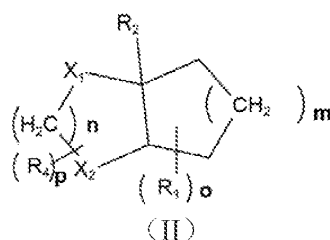
优选地，式 I 中， R_2 为 3-8 元环烷基或 6-14 元芳基，更优选为苯基或萘基。优选地， R_2 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯

基、C2-C4 炔基、-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。更优选地，R₂ 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代。更优选地，R₂ 任选地被 1-3 个选自 F、Cl、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、氟代或氯代 C1-C3 烷基、氟代或氯代 C1-C3 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，所述 6-14 元芳基尤其是苯基被取代时，其取代基不包括 4-Cl 或 3-CF₃。

在一些实施方案中，式 I 中，R₂ 为 5-10 元杂芳基，更优选为噻吩基或呋喃基。该 5-10 元杂芳基可任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。在一些实施方案中，R₂ 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，该 5-10 元杂芳基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、氟代或氯代 C1-C3 烷基、氟代或氯代 C1-C3 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，该 5-10 元杂芳基任选地被 1-2 个选自卤素和 C1-C3 烷基的取代基取代。在某些实施方案中，所述 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 Cl 取代。

优选地，式 I 中，R₂（优选为所述 6-14 元芳基，更优选苯基）被取代时，其取代基选自：邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C3 烷氧基、间位取代的 C1-C3 烷氧基、对位取代的 C1-C3 烷氧基、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的卤代 C1-C3 烷基和间位取代的卤代 C1-C3 烷氧基中的 1 个或 2 个。

在优选的实施方案中，所述式 I 化合物具有下式 II 所示结构：



式中：

X_1 为 NH 或 O；

5 X_2 为 NH 或 O；

各 R_1 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰
基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-
10 C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；

R_2 如式 I 各实施方案所定义；

各 R_4 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰
15 基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-
C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；

n 和 m 各自独立为 1、2 或 3；

o 和 p 各自独立为 0、1、2 或 3。

优选地，式 II 中， X_1 为 NH。优选地，式 II 中， X_2 为 O。因此，在优选
20 的实施方案中，式 II 中， X_1 为 NH， X_2 为 O。

优选地，式 II 中， R_1 选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C2-
C4 烯基和 C2-C4 炔基。更优选地， R_1 为 C1-C4 烷基。优选地， o 为 0、1 或 2。
在一些实施方案中， o 为 0。在一些实施方案中， o 为 1， R_1 为 C1-C4 烷基。

优选地，式 II 中， R_2 为 3-8 元环烷基或 6-14 元芳基，更优选为苯基或萘
25 基。优选地， R_2 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷
基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯

基、C2-C4 炔基、-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。优选地，R₂ 任选地被 1-3 个选自卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基的取代基取代。更优选地，R₂ 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代。更优选地，R₂ 任选地被 1-3 个选自 F、Cl、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、氟代或氯代 C1-C3 烷基、氟代或氯代 C1-C3 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，所述 6-14 元芳基尤其是苯基被取代时，其取代基不包括 4-Cl 或 3-CF₃。

在一些实施方案中，式 II 中，R₂ 为 5-10 元杂芳基，更优选为噻吩基或呋喃基。该 5-10 元杂芳基可任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。在一些实施方案中，R₂ 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，该 5-10 元杂芳基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、氟代或氯代 C1-C3 烷基、氟代或氯代 C1-C3 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，该 5-10 元杂芳基任选地被 1-2 个选自卤素和 C1-C3 烷基的取代基取代。

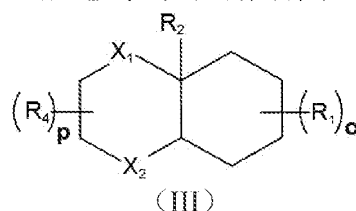
优选地，式 II 中，R₂（优选为所述 6-14 元芳基，更优选苯基）被取代时，其取代基选自：邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C3 烷氧基、间位取代的 C1-C3 烷氧基、对位取代的 C1-C3 烷氧基、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的卤代 C1-C3 烷基和间位取代的卤代 C1-C3 烷氧基中的 1 个或 2 个。

优选地，式 II 中，各 R₄ 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟

基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基。更优选地，各 R_4 独立为 C1-C4 烷基。更优选地，各 R_4 独立为甲基、乙基。优选地， p 为 0、1 或 2。

应理解，本文中，当 X_1 和 X_2 为 NH 时，其可被 R_4 取代，形成例如 NR_4 ，
5 此时， R_4 优选为例如 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基等。

在优选的实施方案中，所述式 I 化合物具有下式 III 所示结构：



10 式中：

X_1 为 NH 或 O；

X_2 为 NH 或 O；

各 R_1 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
15 - NR_aR_b 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；

R_2 如式 I 和 II 各实施方案所定义；

各 R_4 如式 II 所定义；

20 o 和 p 各自独立为 0、1、2 或 3。

优选地，式 III 中， X_1 为 NH。优选地，式 II 中， X_2 为 O。因此，在优选的实施方案中，式 III 中， X_1 为 NH， X_2 为 O。

优选地，式 III 中，各 R_1 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基。更优选地，各 R_1 独立为 C1-C4 烷基。优选地， o 为 0、1 或 2。在
25 一些实施方案中， o 为 0。在一些实施方案中， o 为 1， R_1 为 C1-C4 烷基。

优选地，式 III 中， R_2 为 3-8 元环烷基或 6-14 元芳基，更优选为苯基或萘基。优选地， R_2 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-NR_aR_b$ 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。优选地， R_2 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基的取代基取代。更优选地， R_2 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代。更优选地， R_2 任选地被 1-3 个选自 F、Cl、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、氟代或氯代 C1-C3 烷基、氟代或氯代 C1-C3 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，所述 6-14 元芳基尤其是苯基被取代时，其取代基不包括 4-Cl 或 3- CF_3 。

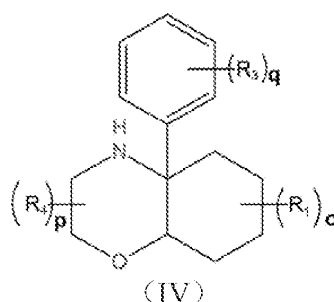
在一些实施方案中，式 III 中， R_2 为 5-10 元杂芳基，更优选为噻吩基或呋喃基。该 5-10 元杂芳基可任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-NR_aR_b$ 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。在一些实施方案中， R_2 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，该 5-10 元杂芳基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、氟代或氯代 C1-C3 烷基、氟代或氯代 C1-C3 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，该 5-10 元杂芳基任选地被 1-2 个选自卤素和 C1-C3 烷基的取代基取代。

优选地，式 III 中， R_2 （优选为所述 6-14 元芳基，更优选苯基）被取代时，其取代基选自：邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C3 烷氧基、间位取代的 C1-C3 烷氧基、对位取代的 C1-C3 烷氧基、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基、对

位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的卤代 C1-C3 烷基和间位取代的卤代 C1-C3 烷氧基中的 1 个或 2 个。

优选地，式 III 中，各 R_4 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基。更优选地，各 R_4 独立为 C1-C4 烷基。更优选地，各 R_4 独立为甲基、乙基。优选地， p 为 0、1 或 2。在一些实施方案中， p 为 0。在一些实施方案中， p 为 1 或 2，各 R_4 独立为 C1-C4 烷基，如甲基或乙基。

在优选的实施方案中，所述式 I 化合物具有下式 IV 所示结构：



10

式中：

R_1 如式 II 或 III 各实施方案所定义；

各 R_3 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
15 - NR_aR_b 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；

各 R_4 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
20 - NR_aR_b 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；

o 、 p 和 q 各自独立为 0、1、2 或 3。

优选地，式 IV 中，各 R_1 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-
25

C4 炔基。更优选地，各 R_1 独立为 C1-C4 烷基。优选地， o 为 0、1 或 2。在一些实施方案中， o 为 0。在一些实施方案中， o 为 1， R_1 为 C1-C4 烷基。

优选地，式 IV 中，各 R_3 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基。优选地，各 R_3 独立选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基。 q 为 0、1 或 2。在一些实施方案中，当 q 不为 0 时， R_3 不包括 4-Cl 或 3-CF₃。在一些实施方案中， q 为 1 或 2 时， R_3 选自：邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C3 烷氧基、间位取代的 C1-C3 烷氧基、对位取代的 C1-C3 烷氧基、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的卤代 C1-C3 烷基和间位取代的卤代 C1-C3 烷氧基中的 1 个或 2 个。

优选地，式 IV 中，各 R_4 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基。更优选地，各 R_4 独立为 C1-C4 烷基。更优选地，各 R_4 独立为甲基、乙基。优选地， p 为 0、1 或 2。在一些实施方案中， p 为 0。在一些实施方案中， p 为 1 或 2，各 R_4 独立为 C1-C4 烷基，如甲基或乙基。

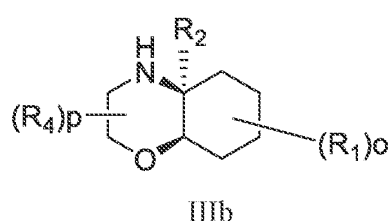
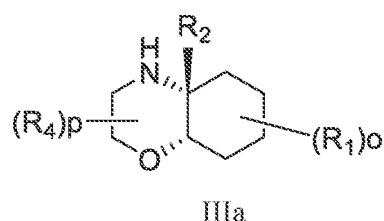
优选地，式 IV 中， o 为 0，即 R_1 不存在，或 o 为 1， R_1 为甲基，如 6-甲基； q 为 0，即 R_3 不存在，或 q 为 1 或 2，各 R_3 独立选自卤素（如 F、Cl），C1-C4 烷基，C1-C3 烷氧基，卤代 C1-C3 烷基和卤代 C1-C3 烷氧基，优选选自邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C3 烷氧基、间位取代的 C1-C3 烷氧基、对位取代的 C1-C3 烷氧基、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的卤代 C1-C3 烷基和间位取代的卤代 C1-C3 烷氧基中的 1 个或 2 个； p 为 0，即 R_4 不存在。

进一步优选地，式 IV 中， o 为 0，即 R_1 不存在，或 o 为 1， R_1 为甲基，如 6-甲基； q 为 0，即 R_3 不存在，或 q 为 1 或 2， R_3 选自卤素（如 F、Cl）和 C1-C3 烷基，优选选自邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代

的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基和对位取代的 C1-C4 烷基中的 1 个或 2 个；p 为 0，即 R₄ 不存在。

进一步优选地，式 IV 中，p 和 q 均为 0，即 R₃ 和 R₄ 不存在；o 为 0，即 R₁ 不存在，或 o 为 1，且 R₁ 为甲基。

- 5 在一些实施方案中，本发明提供下式 IIIa 和 IIIb 所示的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



10

式中：

各 R₁ 如式 II、III 或 IV 中任一实施方案所述；

R₂ 如式 I、II 或 III 中任一实施方案所述；

各 R₄ 如式 II、III 或 IV 中任一实施方案所述；

- 15 o 和 p 如式 II 或 III 中任一实施方案所述。

优选地，式 IIIa 和 IIIb 中，各 R₁ 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基。更优选地，各 R₁ 独立为 C1-C4 烷基。优选地，o 为 0、1 或 2。在一些实施方案中，o 为 0。在一些实施方案中，o 为 1，R₁ 为 C1-C4 烷基。

- 20 优选地，式 IIIa 和 IIIb 中，R₂ 为 3-8 元环烷基或 6-14 元芳基，更优选为苯基或萘基。优选地，R₂ 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自
- 25 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。优选地，R₂ 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-

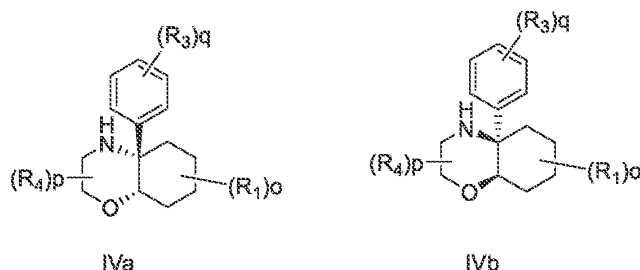
C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基的取代基取代。更优选地，R₂ 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代。更优选地，R₂ 任选地被 1-3 个选自 F、Cl、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、氟代或氯代 C1-C3 烷基、
5 氟代或氯代 C1-C3 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，所述 6-14 元芳基尤其是苯基被取代时，其取代基不包括 4-Cl 或 3-CF₃。

在一些实施方案中，式 IIIa 和 IIIb 中，R₂ 为 5-10 元杂芳基，更优选为噻吩基或呋喃基。该 5-10 元杂芳基可任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。在一些实施方案中，R₂ 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，该 5-10 元杂芳基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、氟代或氯代 C1-C3 烷基、氟代或氯代 C1-C3 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中，该 5-10 元杂芳基任选地被 1-2 个选自卤素和 C1-C3 烷基的取代基取代。

优选地，式 IIIa 和 IIIb 中，R₂（优选为所述 6-14 元芳基，更优选苯基）被取代时，其取代基选自：邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C3 烷氧基、间位取代的 C1-C3 烷氧基、对位取代的 C1-C3 烷氧基、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的卤代 C1-C3 烷基和间位取代的卤代 C1-C3 烷氧基中的 1 个或 2 个。

优选地，式 IIIa 和 IIIb 中，各 R₄ 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基。更优选地，各 R₄ 独立为 C1-C4 烷基。更优选地，各 R₄ 独立为甲基、乙基。优选地，p 为 0、1 或 2。在一些实施方案中，p 为 0。在一些实施方案中，p 为 1 或 2，各 R₄ 独立为 C1-C4 烷基，如甲基或乙基。

在一些实施方案中，本发明提供下式 IVa 和 IVb 所示的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



5 式中：

各 R_1 如式 II、III 或 IV 中任一实施方案所述；

各 R_3 如式 IV 任一实施方案所述；

各 R_4 如式 II、III 或 IV 中任一实施方案所述；

o 、 p 和 q 如式 II、III 或 IV 中任一实施方案所述。

10 优选地，式 IVa 和 IVb 中，各 R_1 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基。更优选地，各 R_1 独立为 C1-C4 烷基。优选地， o 为 0、1 或 2。在一些实施方案中， o 为 0。在一些实施方案中， o 为 1， R_1 为 C1-C4 烷基。

15 优选地，式 IVa 和 IVb 中，各 R_3 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基。优选地，各 R_3 独立选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基。 q 为 0、1 或 2。在一些实施方案中，当 q 不为 0 时， R_3 不包括 4-Cl 或 3-CF₃。在一些实施方案中， q 为 1 或 2 时， R_3 选自：邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C3 烷氧基、间位取代的 C1-C3 烷氧基、对位取代的 C1-C3 烷氧基、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的卤代 C1-C3 烷基和间位取代的卤代 C1-C3 烷氧基中的 1 个或 2 个。

20 优选地，式 IVa 和 IVb 中，各 R_4 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4

烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基。更优选地，各 R₄ 独立为 C1-C4 烷基。更优选地，各 R₄ 独立为甲基、乙基。优选地，p 为 0、1 或 2。在一些实施方案中，p 为 0。在一些实施方案中，p 为 1 或 2，各 R₄ 独立为 C1-C4 烷基，如甲基或乙基。

- 5 优选地，式 IVa 和 IVb 中，o 为 0，即 R₁ 不存在，或 o 为 1，R₁ 为甲基，如 6-甲基；q 为 0，即 R₃ 不存在，或 q 为 1 或 2，各 R₃ 独立选自卤素（如 F、Cl），C1-C4 烷基，C1-C3 烷氧基，卤代 C1-C3 烷基和卤代 C1-C3 烷氧基，优选选自邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C3 烷氧基、间位取代的 C1-C3 烷氧基、对位取代的 C1-C3 烷氧基、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的卤代 C1-C3 烷基和间位取代的卤代 C1-C3 烷氧基中的 1 个或 2 个；p 为 0，即 R₄ 不存在。

- 进一步优选地，式 IVa 和 IVb 中，o 为 0，即 R₁ 不存在，或 o 为 1，R₁ 为甲基，如 6-甲基；q 为 0，即 R₃ 不存在，或 q 为 1 或 2，R₃ 选自卤素（如 F、Cl）和 C1-C3 烷基，优选选自邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基和对位取代的 C1-C4 烷基中的 1 个或 2 个；p 为 0，即 R₄ 不存在。

进一步优选地，式 IVa 和 IVb 中，p 和 q 均为 0，即 R₃ 和 R₄ 不存在；o 为 0，即 R₁ 不存在，或 o 为 1，且 R₁ 为甲基。

- 20 优选地，本发明式 I 化合物包括以下化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：

- 4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；
4a-(2-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；
25 4a-(3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；
4a-(4-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；
4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；
4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

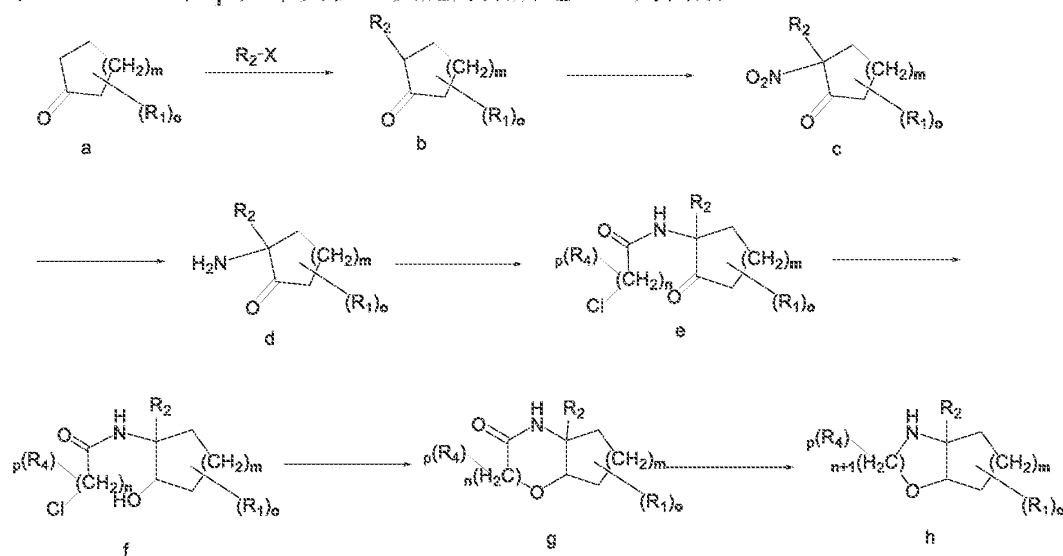
- 6-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
6-乙基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(3-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(3-甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
5 4*a*-(2-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(4-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(4-甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
10 8-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
5-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
7-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
3,3-二甲基-5*a*-苯基十氢苯并[*b*][1,4]奥氮平;
15 4*a*-(3-甲氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2,6-二甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
20 4*a*-(2,3-二氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-异丙基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2,5-二甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(3,4-二氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
25 6,6-二甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-氯-5-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(3-乙氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;

- (4aR,8aS)-4 α -(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
4a-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
(4aS,8aS)-4 α -(2-氯-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
(4aS,8aR)-4 α -(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
5 (4aR,8aS)-4 α -(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
(4aR,8aR)-4 α -(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
(4aR,8aR)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
(4aS,8aS)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
(4aR,8aR)-4 α -(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪 和
10 (4aS,8aS)-4 α -(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。
在优选的实施方案中,本发明式1化合物的药学上可接受的盐包括;
4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐;
4a-(2-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐;
4a-(3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐;
15 4a-(4-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
6-乙基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
20 4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(3-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(2-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(4-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
25 4a-(4-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐;
8-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
5-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;

- 7-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪甲酸盐；
4-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
3,3-二甲基-5*a*-苯基十氢苯并[*b*][1,4]奥氮平盐酸盐；
4*a*-(3-甲氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
5 4*a*-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
4*a*-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
4*a*-(2,6-二甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
4*a*-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
4*a*-(2,3-二氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
10 4*a*-(2-异丙基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
4*a*-(2,5-二甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
4*a*-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
4*a*-(3,4-二氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
6,6-二甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
15 4*a*-(2-氯-5-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
4*a*-(3-乙氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
4*a*-(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4*a*R,8*a*S)-4*a*-(2-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
4*a*-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
20 (4*a*S,8*a*S)-4*a*-(2-氯-3-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4*a*S,8*a*R)-4*a*-(2-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4*a*R,8*a*S)-4*a*-(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4*a*R,8*a*R)-4*a*-(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4*a*R,8*a*R)-4*a*-(3-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
25 (4*a*S,8*a*S)-4*a*-(3-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4*a*R,8*a*R)-4*a*-(2-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐；和
(4*a*S,8*a*S)-4*a*-(2-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐。

III. 化合物的制备

本发明式 I 化合物可采用下述示例性的反应流程制备得到，式中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 m 、 n 、 o 和 p 如本文任一实施方案所述， X 为卤素：



- 5 步骤一：由原料 **a** 与卤代物在钯催化剂、配体和碱的作用下通过偶联反应得到中间体 **b**，反应条件为 $70^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 回流。步骤一中，溶剂选用极性非质子溶剂，优选 1,4-二氧六环、甲苯、二甲苯等高沸点溶剂；碱优选碳酸铯、碳酸钾、磷酸钾等无机碱，或叔丁醇钠、叔丁醇钾等有机碱；钯催化剂优选 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ；配体优选有机膦配体等，更优选
- 10 BINAP、XPhos、MePhos、XantPhos、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 等。

步骤二：由中间体 **b** 经硝化反应得到 α -硝基环酮中间体 **c**，反应条件为 $80^{\circ}\text{C}\sim 90^{\circ}\text{C}$ 回流。反应可在铜基催化剂、硝化剂和溶剂的存在下进行。优选的铜基催化剂包括氧化铜、碘化铜、醋酸铜或溴化铜。硝化剂优选为硝酸铯铵。溶剂优选极性溶剂等，更优选乙腈、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷等。

- 15 步骤三：由中间体 **c** 经还原反应得到 α -氨基环酮中间体 **d**，反应条件为 $70^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 回流。反应可在还原剂和质子供体的存在下进行。还原剂优选为锌粉、铁粉，溶剂优选醇类溶剂等，更优选为甲醇、乙醇等。质子供体优选为有机酸等，更优选为甲酸、乙酸等。

步骤三：由中间体 **d** 与酰氯反应得到中间体 **e**。反应可在室温下进行。反

应通常在溶剂和碱的存在下进行。溶剂优选为二氯甲烷、四氢呋喃，碱优选使用三乙胺、吡啶、DIPEA。

步骤四：由中间体 **e** 经还原反应得到中间体 **f**。反应可在室温下进行。反应通常在还原剂和溶剂的存在下进行。还原剂优选使用硼氢化钠。溶剂优选使用甲醇、乙醇等质子性溶剂。

步骤五：由中间体 **f** 经分子内关环得到中间体 **g**。反应可在室温下进行。反应通常在碱和溶剂的存在下进行。碱优选使用氢化钠、碳酸钾、叔丁醇钠等。溶剂优选使用极性溶剂等，更优选使用四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等。

步骤六：由中间体 **g** 经还原反应得到目标化合物 **h**，反应条件为 60°C~80°C 回流。反应在还原剂和溶剂的存在下进行。还原剂优选使用硼烷四氢呋喃溶液和硼烷二甲硫醚溶液，溶剂优选使用极性溶剂等，更优选使用四氢呋喃、1,4-二氧六环等。

IV. 用途、治疗方法和药物组合物

本发明式 I 化合物是 NMDA 受体拮抗剂。因此，本发明式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物可用于调节 NMDA 受体的活性。

本文中，调节 NMDA 受体活性可用于治疗和/或预防 NMDA 受体介导的疾病。因此，在一些实施方案中，本发明提供本发明式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物在制备治疗或预防 NMDA 受体介导的疾病的药物中的应用。在另外一些实施方案中，本发明提供用于治疗或预防 NMDA 受体介导的疾病的本发明式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物。

在一些实施方案中，本发明提供治疗或预防对象 NMDA 受体介导的疾病的方法，所述方法包括给予所述对象治疗有效量或预防有效量的本发明式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂

化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，或含有治疗有效量或预防有效量的本发明式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物的药物组合物。可通过口服途径、十二指肠途径、胃肠外注射（包括肺内、鼻内、
5 鞘内、静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给予药物。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences(current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，通过口服施用
10 本发明的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物。

本发明也提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的本发明式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、
15 同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，以及药学上可接受的载体或赋形剂。本发明的药物组合物可用于调节 NMDA 受体活性，从而可用于治疗和/或预防 NMDA 受体介导的疾病。

合适的药物组合物可以通过本领域中已知的方法和由熟练从业者确定的其施用模式和剂量来配制。关于肠胃外施用，可以将化合物溶解于无菌水或生理盐水或用于施用非水溶性化合物的药学上可接受的媒剂（如用于维生素 K 的那些）中。关于经肠施用，所述化合物可以片剂、胶囊形式施用或者溶解于液体形式中。片剂或胶囊可以是包覆肠溶包衣的，或者呈用于持续释放的制剂形式。已知多种合适制剂，包括封装待释放的化合物的聚合物或蛋白质微粒、软膏、糊剂、凝胶、水凝胶或溶液，其可经表面或局部地用于化合物。可以使用
25 持续释放贴剂或植入物以在一段延长时期内提供释放。用于肠胃外施用的制剂可以例如含有赋形剂聚亚烷基二醇（如聚乙二醇）、植物起源的油或氢化萘。生物可相容、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可用于控制所述化合物的释放。用于调节化合物的其他潜在有用

的肠胃外递送系统包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物粒子、渗透泵、可植入的输注系统和脂质体。用于吸入的制剂可以含有赋形剂，例如乳糖，或者可以是含有例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸盐和脱氧胆酸盐的水溶液，或者可以是用于以滴鼻剂形式施用的油性溶液，或者呈凝胶形式。

- 5 应注意，剂量值可随精确的成像方案而变化。关于任何特定受试者，具体给药方案可以根据个体需要和施用或监督施用所述组合物的人的专业判断随时间加以调节。本文所述的剂量范围仅为示例性的，并且不限制医学从业者可以选择的剂量范围。所述组合物中的活性化合物的量可以根据如受试者的疾病状态、年龄、性别和重量等因素变化。给药方案可经过调节以提供最佳成像结果。
- 10 例如，可施用单一大丸药，可随时间施用数个分次剂量，或剂量可如成像结果所指示按比例降低或增加。以易于施用和实现剂量均匀性的单位剂量形式配制肠胃外组合物可以是有利的。

- 本文中，与 NMDA 受体活性相关的疾病包括但不限于：脑缺血、创伤性脑损伤、梗塞、中风、阿尔茨海默症、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、抑郁症、
- 15 焦虑症、躁郁症、精神分裂症、自闭症、癫痫、抗 NMDA 受体脑炎、神经性疼痛，以及由 NMDA 受体活化引起的其他神经系统事件或神经变性。在一些实施方案中，所述神经性疼痛包括外周糖尿病性神经病、疱疹后神经痛、复杂局部疼痛综合征、外周神经病、化学治疗诱导的神经性疼痛、癌性神经性疼痛、神经性下背痛、HIV 神经性疼痛、三叉神经痛和中枢性中风后疼痛。尤其是，
- 20 本文所述的 NMDA 受体活性相关的疾病或 NMDA 受体介导的疾病为抑郁症、精神分裂症或癫痫。

- 在一些实施方案中，本文提供的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物也可用于对象的麻醉和镇痛。因此，在一些实
- 25 施方案中，本文提供一种麻醉剂或镇痛剂，其含有本文所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物作为起麻醉或镇痛作用的活性成分，以及适用于给予人体或动物体并且是安全的载体或赋形剂。在另外一些实施方

案中, 本文还提供本文所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物在制备麻醉剂或镇痛剂中的应用。在另外一些实施方案中, 本文还提供一种麻醉或镇痛方法, 所述方法包括给予需要的个体或对象有效量的本文所述

5 的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物。

下文将以具体实施例的方式阐述本发明, 应理解, 这些实施例仅仅是阐述性的, 并非意图限制本发明的范围。实施例中所用到的材料、试剂和方法, 除

10 非另有说明, 否则为本领域常规的材料、试剂和方法, 所述材料和试剂可通过市售途径获得。

本公开的化学方程式和文本中出现的英文缩写的对应中文含义如下表所示:

Ti(OEt) ₄	钛酸四乙酯	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
LiBH ₄	硼氢化锂	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
TFA	三氟乙酸	EtOH	乙醇
LDA	N,N-二异丙基氨基锂	CBr ₄	四溴化碳
Pd(AmPhos) ₂ Cl ₂	二氯双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]钯(II)	Ph ₃ P	三苯基膦
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
DMAc 或 DMA	N,N-二甲基乙酰胺	BPO	过氧化苯甲酰
THF	四氢呋喃	TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶
DCM	二氯甲烷	PBr ₃	三溴化磷
Ms ₂ O	甲基磺酸酐	CCl ₄	四氯化碳
n-BuLi	正丁基锂	N ₂ H ₄	肼

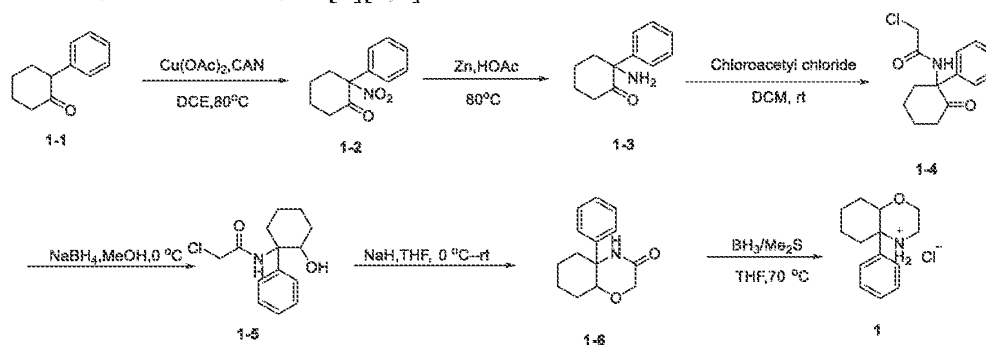
Dibal-H	二异丁基氢化铝	H ₂ SO ₄	硫酸
Dioxane	1,4-二氧六环	POCl ₃	三氯氧磷
PPA	多聚磷酸	Pd(OAc) ₂	醋酸钯
NaBH ₄	硼氢化钠	EtONa	乙醇钠
MeOH	甲醇	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
Et ₃ N 或 TEA	三乙胺	XantPhos	4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺	CH ₃ CN	乙腈
HCl	氯化氢	Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
PMB-Br	4-甲氧基苄溴	K ₂ CO ₃	碳酸钾
SEMCl	2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯	DBAD	偶氮二甲酸二异丙酯
t-BuXphos-Pd-G3	甲磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)	Ruphos-Pd G3	甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)
Cyclohexane	环己烷	Toluene	甲苯
i-PrMgBr	异丙基溴化镁	LiCl	氯化锂
NaH	氢化钠	CH ₃ ONa	甲醇钠
NCS	N-氯代丁二酰亚胺	LiOH	氢氧化锂
NaBH(OAc) ₃	醋酸硼氢化钠	Pddppf(Cl) ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯
CuI	碘化亚铜	MeI	碘甲烷

LiHMDS	六甲基二硅基氨基锂	bromo(phenyl) magnesium	苯基溴化镁
n-heptane	正庚烷	t-BuOK	叔丁醇钾
B ₂ (Pin) ₂	频哪醇硼酸酯	KOPiv	特戊酸钾
xylene	二甲苯	Ti(iPrO) ₄	钛酸四异丙酯
HTMP	2,2,6,6-四甲基哌啶	TBSOTf	叔丁基二甲硅烷基三氟甲磺酸酯
DtBuAD	偶氮二甲酸叔丁酯	KOAc	醋酸钾
DMSO	二甲亚砜	DMAP	4-二甲氨基吡啶
tert-BuOH	叔丁醇	acetone	丙酮
1-butanol/n-BuOH	正丁醇	NMP	N-甲基吡咯烷酮
Ac ₂ O	醋酸酐	AcOH	醋酸
Lawesson's Reagent	劳森试剂	NIS	N-碘代丁二酰亚胺
BnBr	溴化苄	N-xantphos	4,6-二(二苯基膦)吩嗪
Ruphos	2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯	TsOH	对甲苯磺酸
Cu(OAc) ₂	醋酸铜	Microwave	微波
RT	室温	CAN	硝酸铈铵
DCE	1,2-二氯乙烷	Chloroacetyl chloride	氯乙酰氯
BH ₃ /Me ₂ S	硼烷/二甲硫醚	(PPh) ₄ Pd	四(三苯基磷)钯
K ₃ Fe(CN) ₆	铁氰化钾	MsNH ₂	甲基磺酰胺
(DHQD) ₂ PHAL	氢化奎尼定	(DHQ) ₂ PHAL	氢化奎宁 1,4-(2,3-二氮杂萘)二

	1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚		醚
TfOH	三氟甲磺酸	i-PrOH	异丙醇
S,S Jacobsen cat.	(S,S)-(+)-N,N'-双(3,5-二叔丁基水杨酸)-1,2-环己烷二胺氯化锰(III)	R,R Jacobsen cat.	(R,R)-(-)-N,N'-双(3,5-二叔丁基水杨酸)-1,2-环己烷二胺氯化锰(III)
4-PPNO	4-苯基吡啶氮氧化物	NaClO	次氯酸钠
LiAlH ₄	氢化铝锂	i-Bu ₂ AlN ₃	二异丁基叠氮化铝
Na ₂ HPO ₄	磷酸氢二钠	DME	乙二醇二甲醚
DMP	Dess-Martin 氧化剂	EA	乙酸乙酯

化合物 1 的合成

4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐（化合物 1）的合成



5 步骤一：2-硝基-2-苯基环己酮（1-2）的合成

将 **1-1** (2 g, 11.48 mmol) 溶于 DCE (20 mL) 中，加入醋酸铜(0.42 g, 2.30 mmol)和硝酸铈铵(15.7 g, 2.50 mmol)， 80°C 加热 12 小时，将反应液过滤，DCM 洗涤，旋干后过柱机硅胶色谱分离得 1.2 g 黄色油状物 2-硝基-2-苯基环己酮 (**1-2**)，产率 46.4%。

步骤二：2-氨基-2-苯基环己酮（**1-3**）的合成

在氮气保护下将 **1-2** (1.17 g, 5.34 mmol) 溶于醋酸 (20 mL) 中，加入锌粉 (1.7 g, 26.68 mmol)，80℃ 加热 12 小时，冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10，用乙酸乙酯萃取，然后将有机相用无水硫酸钠干燥后，浓缩后，过柱机分离纯化，得到无色油状物 2-氨基-2-苯基环己酮（**1-3**）470 mg 产率 46.5%。LCMS: m/z= 190.05 (M+H)⁺。

步骤三：2-氯-N-(2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺（**1-4**）的合成

氮气保护下，取 **1-3** (210 mg, 1.11 mmol) 溶于无水 DCM (5 mL)，加入无水三乙胺 (0.2 mL, 1.22 mmol)，0℃ 滴加氯乙酰氯 (88 μL, 1.10 mmol)，室温搅拌 1 小时，将反应液直接浓缩，过柱机分离纯化，得到白色固体 2-氯-N-(2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺（**1-4**）226 mg，产率 76.6%。LCMS: m/z= 266.05 (M+H)⁺。

步骤四：2-氯-N-(2-羟基-1-苯基环己基)乙酰胺（**1-5**）的合成

取 **1-4** (226 mg, 0.85 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中，加入 5 mL 甲醇溶解后，在零度缓慢加入硼氢化钠 (32 mg, 0.85 mmol)，搅拌 30 分钟后浓缩，过柱机分离纯化，得到白色固体 2-氯-N-(2-羟基-1-苯基环己基)乙酰胺（**1-5**）188 mg。产率 83%，LCMS: m/z=268.05(M+H)⁺

步骤五：4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮（**1-6**）的合成

取 **1-5** (94 mg, 0.35 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中，加入 3 mL THF 溶解后，冰浴下加入 60% 钠氢 (17 mg, 0.42 mmol)，反应 10 小时后，用饱和食盐水淬灭，乙酸乙酯萃取，将有机相旋干，过柱机分离纯化，得到白色固体 4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮（**1-6**）67 mg，产率 83%。LCMS: m/z= 232.05(M+H)⁺。

步骤六：4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐（化合物 **1**）的合成

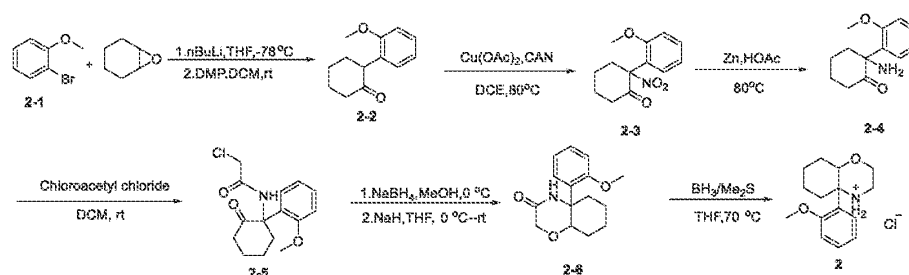
氮气保护下，将 **1-6** (17 mg, 0.07 mmol) 溶于超干 THF (1 mL) 中，加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (0.37 mL, 0.74 mmol, 2.0 M)，70℃ 回流 12 小时，冷却后滴加少量甲醇淬灭，加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟，用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，得到化合物 **1** 粗品。

用 HPLC 分离纯化化合物 **1** 粗品，纯化产物浓缩后，加 1 mL 稀盐酸，冻干，得到白色固体 4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪盐酸盐 8 mg，产率 50 %。LCMS: $m/z = 218.10$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 12.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 38.9, 11.8$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.29 (td, $J = 13.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.15 – 1.94 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 1.02 (q, $J = 13.9$ Hz, 1H).

10 化合物 2 的合成

4*a*-(2-甲氧基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪盐酸盐（化合物 **2**）的合成



步骤一：2-(2-甲氧基苯基)环己酮（**2-2**）的合成

将邻甲氧基溴苯（5 g, 26.73 mmol）溶于 40 mL 超干 THF 中，在 -78°C 条件下逐滴加入正丁基锂（12 mL, 30.00 mmol），在该温度下继续搅拌 3 小时，然后依次逐滴加入环氧环己烷（3.5 mL, 34.75 mmol），三氟化硼乙醚（4.3 mL, 34.75 mmol），反应完成后，升温至零度，加入 20 mL 饱和氯化铵淬灭。乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩。

浓缩后溶于 60 mL DCM 中，冰浴冷却，分批加入 Dess-martin 氧化剂（14.7 g, 35.00 mmol），之后室温搅拌 3 小时。加入 20 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应，再加入饱和碳酸氢钠溶液中和，二氯甲烷萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋蒸浓缩，用硅胶柱层析色谱分离纯化，得到无色油状物 2-(2-甲氧基苯基)环己酮（**2-2**）2.09 g，产率 38.3 %。LCMS:

$m/z = 205.05 (M+H)^+$ 。

步骤二：2-(2-甲氧基苯基)-2-硝基环己酮 (2-3) 的合成

将 2-2 (2.09 g, 10.23 mmol) 溶于 DCE (40 mL) 中加入醋酸铜(0.93 g, 5.12 mmol) 和硝酸铈铵(11.2 g, 10.50 mmol), 80°C 反应 12 小时, 将反应液过滤, DCM 洗
5 涤, 旋干后用柱机硅胶色谱分离纯化, 得 0.3 g 黄色油状物 2-硝基-2-苯基环己酮 (2-3), 产率 12 %。

步骤三：2-氨基-2 苯基环己酮 (2-4) 的合成

在氮气保护下将 2-3 (0.3 g, 1.20 mmol) 溶于醋酸 (5 mL) 中, 加入锌粉 (0.4 g, 6.00 mmol), 80°C 加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10, 用乙
10 酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后硅胶柱色谱分离纯化, 得到无色油状物 2-氨基-2 苯基环己酮 (2-4) 180 mg, 产率 68%。LCMS: $m/z = 220.05 (M+H)^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (2-5) 的合成

氮气保护下, 取 2-4 (180 mg, 0.82 mmol) 溶于超干 DCM (2 mL), 加入超干
15 三乙胺 (0.2 mL, 0.84 mmol), 0°C 滴加氯乙酰氯 (65 μ L, 0.82 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 分析原料消失, 将反应液直接浓缩, 硅胶色谱纯化, 得到白色固体 2-氯-N-(2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (2-5) 160 mg, 产率 66 %。LCMS: $m/z = 296.05 (M+H)^+$ 。

步骤五：4 α -(2-甲氧基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (2-6) 的合
20 成

取 2-5 (160 mg, 0.54 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 甲醇溶解后, 在零度缓慢加入硼氢化钠 (22 mg, 0.54 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干, 再加入 3 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60% 钠氢 (26 mg, 0.65 mmol), 反应 10
25 小时后, 用饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到白色固体 4 α -(2-甲氧基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (2-6) 80 mg, 产率 57 %。LCMS: $m/z = 262.05 (M+H)^+$ 。

步骤六：4 α -(2-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 2) 的合成

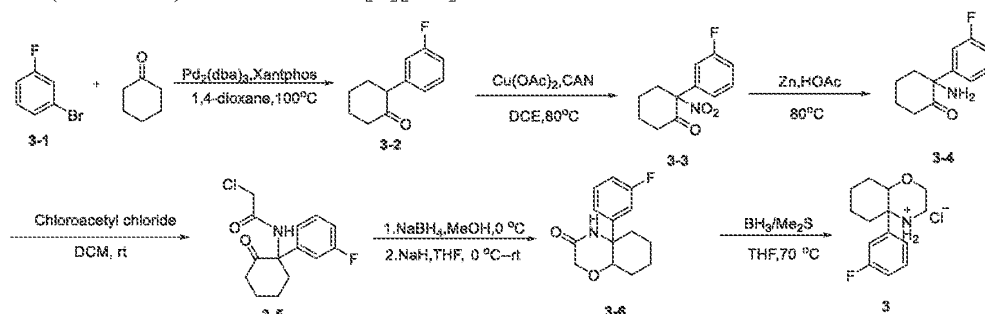
氮气保护下, 将 **2-6** (79 mg, 0.30 mmol) 溶于无水 THF (3 mL) 中, 加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (1.5 mL, 3.0 mmol, 2.0 M), 70°C 回流 12 小时, 冷却后滴加少量甲醇淬灭, 加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟, 用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 得到化合物 **2** 粗品。

5 用 HPLC 分离纯化化合物 **2** 粗品, 纯化产物浓缩后, 加 1 mL 稀盐酸, 冻干, 得到白色固体 **4a**-(2-甲氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 50 mg, 产率 67%。LCMS: $m/z = 248.10$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.10 (s, 1H), 8.18 – 7.98 (m, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.2$, 1.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 4.55 – 4.38 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.00 – 2.91 (m, 1H), 2.85 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.28 – 2.08 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 2H), 1.04 – 0.85 (m, 1H)。

化合物 3 的合成

15 **4a**-(3-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **3**) 的合成



步骤一: 2-(3-氟苯基)环己酮 (**3-2**) 的合成

在氮气保护下, 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (262 mg, 0.30 mmol), Xantphos (331 mg, 0.57 mmol) 和碳酸铯 (20.5 g, 63.00 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL), 加入间氟基溴苯 (5 g, 28.60 mmol) 和环己酮 (5.6 g, 57.10 mmol), 100°C 加热 20 小时, 冷却后 EA 和水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 浓缩后硅胶柱层析色谱分离纯化, 得 3.05 g 黄色油状物 2-(3-氟苯基)环己酮 (**3-2**), 产率 55%。LCMS: $m/z = 193.05$ ($M+H$)⁺。

步骤二：2-(3-氟苯基)-2-硝基环己酮 (3-3) 的合成

将 3-2 (3.05 g, 15.90 mmol) 溶于 DCE (30 mL) 中加入醋酸铜(1.44 g, 7.90 mmol)和硝酸铯铵(21.7 g, 39.70 mmol), 80°C加热 12 小时, 将反应液过滤, EA 洗涤, 浓缩后硅胶柱层析色谱分离纯化得 1.18 g 黄色油状物 2-(3-氟苯基)-2-硝基环己酮 (3-3), 产率 31%。

步骤三：2-(3-氟苯基)-2-氨基环己酮 (3-4) 的合成

在氮气保护下将 3-3 (1.18 g, 4.97 mmol) 溶于醋酸 (10 mL) 中, 加入锌粉 (1.62 g, 25.00 mmol), 80°C加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10, 用乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到无色油状物 2-(3-氟苯基)-2-氨基环己酮 (3-4) 510 mg 产率 50%。LCMS: $m/z = 208.00$ (M+H)⁺。

步骤四：2-氯-N-(1-(3-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (3-5) 的合成

氮气保护下, 取 3-4 (510 mg, 2.46 mmol) 溶于无水 DCM (10 mL), 加入无水三乙胺 (0.4 mL, 2.71 mmol), 0°C滴加氯乙酰氯 (196 μ L, 2.46 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 分析原料消失, 将反应液直接浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到白色固体 2-氯-N-(1-(3-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (3-5) 510 mg, 产率 73%。LCMS: $m/z = 283.95$ (M+H)⁺。

步骤五：4a-(3-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (3-6) 的合成

取 3-5 (510 mg, 1.80 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 甲醇溶解后, 在冰浴下缓慢加入硼氢化钠 (68 mg, 1.80 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干, 再加入 5 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60%钠氢 (65 mg, 2.20 mmol), 反应 10 小时后, 用饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到白色固体 4a-(3-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (3-6) 430 mg, 产率 96%。LCMS: $m/z = 250.05$ (M+H)⁺。

步骤六：4a-(3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 3) 的合成

氮气保护下, 将 3-6 (430 mg, 1.72 mmol) 溶于超干 THF (5 mL) 中, 加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (8.6 mL, 17.20 mmol, 2.0 M), 70°C回流 12 小时,

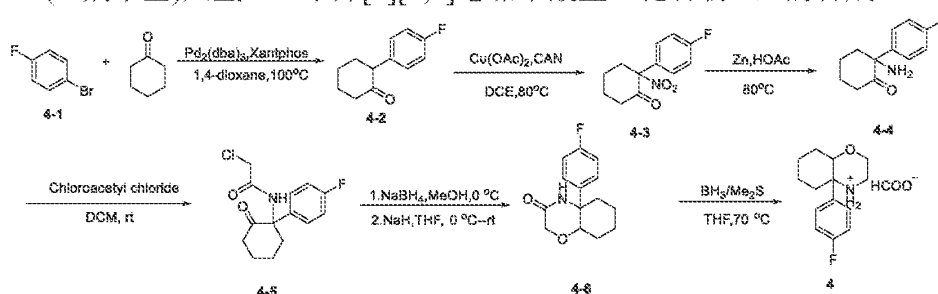
冷却后滴加少量甲醇淬灭, 加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟, 用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 得到 4*a*-(3-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪粗品。

用 HPLC 分离纯化该粗品, 纯化产物浓缩后, 加 1 mL 稀盐酸, 冻干, 得到白色固体 4*a*-(3-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐(化合物 3)330 mg, 产率 71 %。LCMS: $m/z = 236.10$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.46 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.06 – 7.77 (m, 2H), 7.54 – 7.39 (m, 1H), 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.13 – 2.88 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.27 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.65 – 1.49 (m, 2H), 1.11 – 0.91 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 氯仿-*d*) δ -112.45 .

化合物 4 的合成

4*a*-(4-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪甲酸盐(化合物 4)的合成



15

步骤一: 2-(4-氟苯基)环己酮(4-2)的合成

在氮气保护下, 将 Pd₂(dba)₃ (262 mg, 0.30 mmol), Xantphos (331 mg, 0.57 mmol) 和碳酸铯 (20.5 g, 63.00 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL), 加入间氟基溴苯 (5 g, 28.60 mmol) 和环己酮 (5.6 g, 57.10 mmol), 100°C 加热 20 小时, 冷却后 EA 和水萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得 2.58 g 黄色油状物 2-(4-氟苯基)环己酮(4-2), 产率 47 %。LCMS: $m/z = 193.05$ ($M+H$)⁺。

步骤二: 2-(4-氟苯基)-2-硝基环己酮(4-3)的合成

将 4-2 (2.58 g, 13.42 mmol) 溶于 DCE (25 mL) 中加入醋酸铜(1.22 g, 6.71

mmol)和硝酸铯铵(18.4 g, 33.60 mmol), 80°C加热 12 小时, 将反应液过滤, EA 洗涤, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得 0.79 g 黄色油状物 2-(4-氟苯基)-2-硝基环己酮 (4-3), 产率 25 %。

步骤三:2-(4-氟苯基)-2-氨基环己酮 (4-4) 的合成

- 5 在氮气保护下将 4-3 (0.79 g, 3.33 mmol)溶于醋酸 (6 mL) 中, 加入锌粉 (1.3 g, 20.00 mmol), 80°C加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10, 用乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到无色油状物 2-(4-氟苯基)-2-氨基环己酮 (4-4) 440 mg 产率 64 %。LCMS: $m/z=208.05$ (M+H)⁺。

- 10 步骤四: 2-氯-N-(1-(4-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (4-5) 的合成

- 氮气保护下, 取 4-4 (440 mg, 2.12 mmol) 溶于超干 DCM (5 mL), 加入超干三乙胺 (0.33 mL, 2.33 mmol), 0°C滴加氯乙酰氯 (170 μ L, 2.12 mmol), 室温搅拌 1 小时, 将反应液直接浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到白色固体 2-氯-N-(1-(4-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (4-5) 340 mg, 产率 56 %。LCMS: $m/z=284.00$ (M+H)⁺。

步骤五: 4a-(4-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (4-6) 的合成

- 取 4-5 (340 mg, 1.20 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 甲醇溶解后, 在零度缓慢加入硼氢化钠 (45 mg, 1.20 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干, 再加入 5 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60%钠氢 (60 mg, 1.40 mmol), 反应 10 小时后, 用饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到白色固体 4a-(4-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (4-6) 200 mg, 产率 66 %。LCMS: $m/z=250.05$ (M+H)⁺。

步骤六: 4a-(4-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 4) 的合成

- 25 氮气保护下, 将 4-6 (100 mg, 0.40 mmol) 溶于超干 THF (3 mL) 中, 加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (2 mL, 4.00 mmol, 2.0 M), 70°C回流 12 小时, 冷却后滴加少量甲醇淬灭, 加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟, 用 2M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 得到含 4a-(4-氟苯基)八氢-

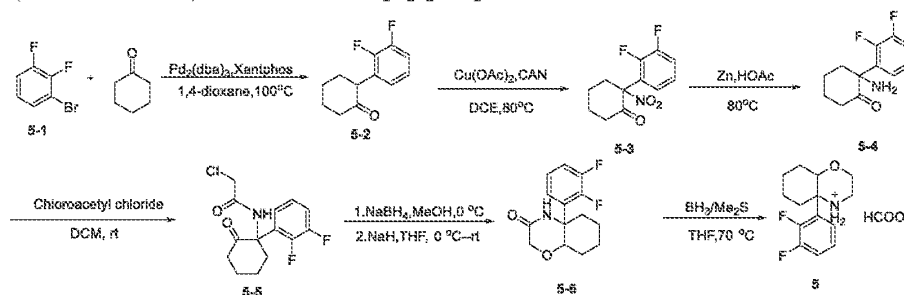
2H-苯并[b][1,4]噁嗪粗品。

用 HPLC 分离纯化该粗品，纯化产物浓缩后，加少量甲酸，冻干，得到白色固体 4a-(4-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐（化合物 4）54 mg，产率 48 %。LCMS: $m/z = 236.05 (M+H)^+$ 。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.67 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.10 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.16 – 3.93 (m, 3H), 2.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.52 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.00 – 1.81 (m, 3H), 1.71 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.59 – 1.43 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H).

10 化合物 5 的合成

4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐（化合物 5）的合成



步骤一：2-(2,3-二氟苯基)环己酮（5-2）的合成

- 在氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (237 mg, 0.26 mmol)，Xantphos (301 mg, 0.52 mmol) 和碳酸铯 (18.6 g, 57.00 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL)，加入间氟基溴苯 (5 g, 28.60 mmol) 和环己酮 (5.6 g, 57.10 mmol)，100°C 加热 20 小时，冷却后 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱层析色谱分离纯化，得 2.34 g 黄色油状物 2-(2,3-二氟苯基)环己酮（5-2），产率 43 %。LCMS: $m/z = 211.00 (M+H)^+$ 。

20 步骤二：2-(2,3-二氟苯基)-2-硝基环己酮（5-3）的合成

将 5-2 (2.34 g, 11.13 mmol) 溶于 DCE (25 mL) 中加入醋酸铜 (1.01 g, 5.57 mmol) 和硝酸钾铵 (15.3 g, 27.80 mmol)，80°C 加热 12 小时，将反应液过滤，EA 洗涤，浓缩，硅胶柱层析色谱分离纯化，得 0.75 g 黄色油状物 2-(2,3-二氟苯基)-

2-硝基环己酮 (**5-3**), 产率 26 %。

步骤三: 2-(2,3-二氟苯基)-2-氨基环己酮 (**5-4**) 的合成

在氮气保护下将 **5-3** (0.75 g, 2.94 mmol) 溶于醋酸 (6 mL) 中, 加入锌粉 (1.2 g, 17.60 mmol), 80°C 加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10, 用
5 乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到无色油状物 2-(2,3-二氟苯基)-2-氨基环己酮 (**5-4**) 440 mg 产率 66 %。LCMS: $m/z = 226.10 (M+H)^+$ 。

步骤四: 2-氯-N-(1-(2,3-二氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**5-5**) 的合成

氮气保护下, 取 **5-4** (440 mg, 1.95 mmol) 溶于超干 DCM (5 mL), 加入
10 超干三乙胺 (0.33 mL, 2.15 mmol), 0°C 滴加氯乙酰氯 (155 μ L, 1.95 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 分析原料消失, 将反应液直接浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 2-氯-N-(1-(2,3-二氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**5-5**) 340 mg, 产率 59 %。LCMS: $m/z = 302.05 (M+H)^+$ 。

步骤五: 4a-(2,3-二氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**5-6**) 的合
15 成

取 **5-5** (340 mg, 1.13 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 甲醇溶解后, 在零度缓慢加入硼氢化钠 (43 mg, 1.13 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干, 再加入 5 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60% 钠氢 (54 mg, 1.40 mmol), 反应 10 小时后, 用饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 硅胶柱层析色谱
20 分离纯化得到白色固体 4a-(2,3-二氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**5-6**) 180 mg, 产率 60 %。LCMS: $m/z = 268.05 (M+H)^+$ 。

步骤六: 4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **5**) 的合成

氮气保护下, 将 **5-6** (180 mg, 0.67 mmol) 溶于超干 THF (3 mL) 中, 加入
25 硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (3.4 mL, 6.80 mmol, 2.0 M), 70°C 回流 12 小时, 冷却后滴加少量甲醇淬灭, 加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟, 用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 得到化合物 **5** 粗品。

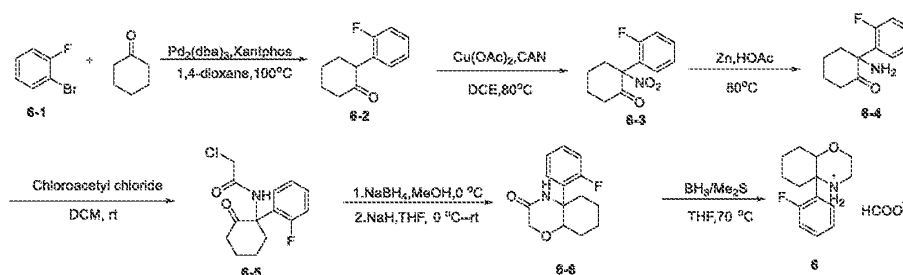
用 HPLC 分离纯化该化合物 **5** 粗品, 纯化产物浓缩后, 加少量甲酸, 冻干,

得到白色固体 4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 145 mg, 产率 55 %。LCMS: $m/z = 236.10$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.85 – 7.76 (m, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 2H), 3.94 – 3.79 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 12.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.72 (td, $J = 11.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.00 (qd, $J = 12.8, 4.6$ Hz, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.57 – 1.39 (m, 3H), 0.97 (qt, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 氯仿-*d*) δ -136.94, -137.78 – -138.10 (m).

化合物 6 的合成

4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 6) 的合成



步骤一：2-氟苯基环己酮 (6-2) 的合成

在氮气保护下, 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (262 mg, 0.30 mmol), Xantphos (331 mg, 0.57 mmol) 和碳酸铯 (20.5 g, 63.00 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL), 加入邻氟基溴苯 (5 g, 28.60 mmol) 和环己酮 (5.6 g, 57.10 mmol), 100°C 加热 20 小时, 冷却后 EA 和水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化得 1.21 g 黄色油状物 2-氟苯基环己酮 (6-2), 产率 22 %。LCMS: $m/z = 193.05$ ($M+H$)⁺。

步骤二：2-(2-氟苯基)-2-硝基环己酮 (6-3) 的合成

将 6-2 (1.21 g, 6.30 mmol) 溶于 DCE (10 mL) 中加入醋酸铜 (0.6 g, 3.15 mmol) 和硝酸铈铵 (8.6 g, 15.80 mmol), 80°C 加热 12 小时, 将反应液过滤, EA 洗涤, 浓缩, 过柱机硅胶色谱分离纯化得 0.52 g 黄色油状物 2-(2-氟苯基)-2-硝基环己酮 (6-3), 产率 35 %。

步骤三：2-(2-氟苯基)-2-氨基环己酮 (**6-4**) 的合成

在氮气保护下将 **6-3** (0.52 g, 2.20 mmol) 溶于醋酸 (5 mL) 中，加入锌粉 (0.86 g, 13.20 mmol)，80°C 加热 12 小时，冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10，用乙酸乙酯萃取，然后将有机相用无水硫酸钠干燥后，浓缩，过柱机
5 硅胶色谱分离纯化，得到无色油状物 2-(2-氟苯基)-2-氨基环己酮 (**6-4**) 300 mg 产率 66 %。LCMS: m/z = 208.05 (M+H)⁺。

步骤四：2-氯-N-(1-(2-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**6-5**) 的合成

氮气保护下，取 **6-4** (300 mg, 1.45 mmol) 溶于超干 DCM (5 mL)，加入超干三乙胺 (0.3 mL, 1.60 mmol)，0°C 滴加氯乙酰氯 (115 μ L, 1.45 mmol)，
10 室温搅拌 1 小时，将反应液直接浓缩，过柱机硅胶色谱分离纯化。得到白色固体 2-氯-N-(1-(2-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**6-5**) 300 mg，产率 61 %。LCMS: m/z = 284.00 (M+H)⁺。

步骤五：4a-(2-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**6-6**) 的合成

取 **6-5** (250 mg, 0.88 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中，加入 5 mL 甲醇溶解
15 后，在零度缓慢加入硼氢化钠 (33 mg, 0.88 mmol)，搅拌 30 分钟后旋干，再加入 5 mL THF 溶解后，冰浴下加入 60% 钠氢 (42 mg, 1.06 mmol)，反应 10 小时后，用饱和食盐水淬灭，乙酸乙酯萃取，将有机相浓缩，硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 4a-(2-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**6-6**) 155 mg，产率 71 %。LCMS: m/z = 250.05 (M+H)⁺。

20 步骤六：4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **6**) 的合成

氮气保护下，将 **6-6** (155 mg, 0.62 mmol) 溶于超干 THF (3 mL) 中，加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (3.1 mL, 6.20 mmol, 2.0 M)，70°C 回流 12 小时，冷却后滴加少量甲醇淬灭，加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟，用 2 M 氢氧化钠
25 溶液中和后加入 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，得到化合物 **6** 粗品。

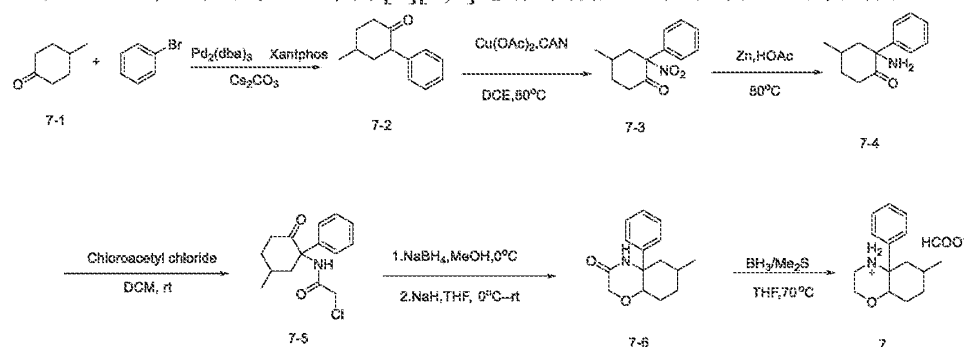
用 HPLC 分离纯化该粗品，纯化产物浓缩后，加少量甲酸，冻干，得到白色固体 4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 104 mg，产率 71 %。
LCMS: m/z = 236.10 (M+H)⁺。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.92 (td, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.39 – 4.21 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 12.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.25 – 2.06 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.64 – 1.41 (m, 3H), 1.04 – 0.88 (m, 1H).

5

化合物 7 的合成

6-甲基-4 α -苯基八氢-2 H -苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 7) 的合成



步骤一：4-甲基-2-苯基环己酮 (7-2) 的合成：

10 氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (293 mg, 0.32 mmol)、Xantphos (367 mg, 0.64 mmol)、碳酸铯 (22.77 g, 70.07 mmol) 溶于超干二氧六环 30 mL，加入溴苯 (5 g, 31.85 mmol)、4-甲基环己酮 (7.13 g, 63.7 mmol, 7-1)。80°C 搅拌 20 小时。降至室温后，EA 稀释反应液，硅藻土过滤，加水萃取。无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱法分离。得到 4.58 g 淡黄色液体 4-甲基-2-苯基环己酮 (7-2)，产率 76.3%。

15 LCMS: $m/z = 189.05 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

步骤二：4-甲基-2-硝基-2-苯基环己酮 (7-3) 的合成：

20 氮气保护下，将硝酸铯铵 (31.3 g, 57.12 mmol)、醋酸铜 (3.45 g, 19.04 mmol)、7-2 (3.58 g, 19.04 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (60 mL)。80°C 搅拌 12 小时，降至室温后，DCM 稀释反应液，硅藻土过滤，DCM 洗涤，滤液浓缩后快速硅胶色谱法分离得到 1.8 g 黄色液体 4-甲基-2-硝基-2-苯基环己酮 (7-3)，产率 41.1%。

步骤三：2-氨基-4-甲基-2-苯基环己酮 (7-4) 的合成：

氮气保护下，将 7-3 (1.12 g, 4.80 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中，加入 10 mL 冰醋酸，缓慢加入 1.56 g 锌粉。80°C 搅拌 12 小时，加入 2 M 氢氧化钠溶液调

pH>10, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 快速硅胶色谱分离纯化。得到 515 mg 淡黄色液体 2-氨基-4-甲基-2-苯基环己酮 (**7-4**), 产率 52.8%。LCMS: $m/z=204.05(M+H)^+$ 。

步骤四: 2-氯-N-(5-甲基-2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (**7-5**) 的合成:

5 氮气保护下, 将 **7-4** (515 mg, 2.54 mmol) 溶于 12 mL 超干 DCM 中, 加入三乙胺 (513 mg, 5.08 mmol), 降温至 0°C, 滴加氯乙酰氯 (300 mg, 2.66 mmol), 室温搅拌 1 小时, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 402 mg 淡黄色固体 2-氯-N-(5-甲基-2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (**7-5**) 产率 56.8%。LCMS: $m/z=280.05(M+H)^+$ 。

10 步骤五: 6-甲基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**7-6**) 的合成:

氮气保护下, 将 **7-5** (200 mg, 0.72 mmol) 溶于 5 mL 超干甲醇中, 降温至 0°C, 加入硼氢化钠 (27 mg, 0.72 mmol), 升至室温搅拌 1 小时, 减压旋干溶剂, 加入 5 mL 超干 THF 溶解, 降温至 0°C, 加入 60% 钠氢 (35 mg, 0.86 mmol), 升至室温搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 105 mg 白色固体 6-甲基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**7-6**), 产率 60%。LCMS: $m/z=246.05(M+H)^+$ 。

步骤六: 6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **7**) 的合成:

20 氮气保护下, 将 **7-6** (108 mg, 0.44 mmol) 溶于 4 mL 超干 THF 中, 加入 2.2 mL 硼烷/二甲硫醚, 70°C 搅拌 12 小时, 降至室温后, 滴加 MeOH 淬灭, 加入 1 N HCl 搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干, 得 6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪粗品。

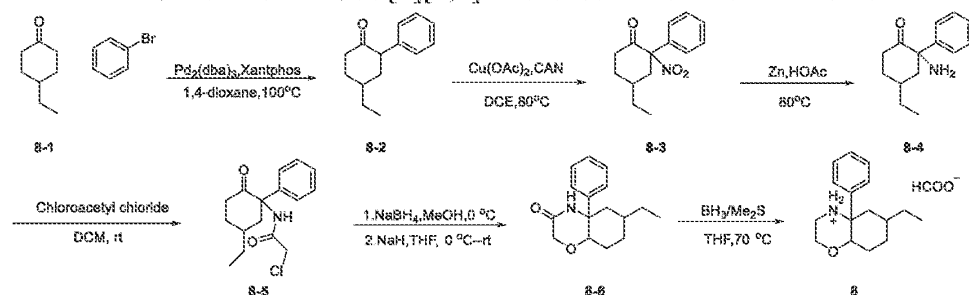
25 少量 MeOH 溶解粗品, HPLC 分离纯化后冻干, 得到 58 mg 白色固体 6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **7**), 产率 57.4%。LCMS: $m/z=232.05(M+H)^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.39 (dt, J = 29.6, 7.2 Hz, 3H), 4.17 – 3.94 (m, 3H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 2.53 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.11 – 1.87 (m, 2H), 1.70 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.23 (dq, J = 16.4, 5.8, 4.5 Hz, 2H),

0.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H).

化合物 8 的合成

6-乙基-4 α -苯基八氢-2H-苯并[*b*][1,4]噻嗪甲酸盐（化合物 8）的合成



步骤一：4-乙基-2-苯基环己酮（8-2）的合成：

氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (293 mg, 0.32 mmol)、Xantphos(367 mg, 0.64 mmol)、碳酸铯(22.77 g, 70.07 mmol)溶于超干二氧六环 30 mL，加入溴苯(5 g, 31.85 mmol)、4-乙基环己酮(8.03 g, 31.85 mmol, **8-1**)。80°C搅拌 20 小时。降至室温后，EA 稀释反应液，硅藻土过滤，加水萃取。无水硫酸钠干燥，combi-flash 快速硅胶色谱法分离得到 3.56 g 淡黄色液体 4-乙基-2-苯基环己酮(**8-2**)，产率 55.2%。LCMS: $m/z=203.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：4-乙基-2-硝基-2-苯基环己酮（8-3）的合成：

氮气保护下，将硝酸铯铵 (28.96 g, 58.26 mmol)、醋酸铜 (3.19 g, 17.62 mmol)、**8-2** (3.56 g, 17.62 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (60 mL)。80°C搅拌 12 小时，降至室温后，DCM 稀释反应液，硅藻土过滤，DCM 洗涤滤渣，combi-flash 快速硅胶色谱法分离。得到 1.4 g 黄色液体 4-乙基-2-硝基-2-苯基环己酮(**8-3**)，产率 32.6%。

步骤三：2-氨基-4-乙基-2-苯基环己酮（8-4）的合成：

氮气保护下，将 **8-3**(873 mg, 3.75 mmol)溶于 16 mL 甲醇中，加入 8 mL 冰醋酸，缓慢加入锌粉 (1.22 g, 18.75 mmol)。80°C搅拌 12 小时，加入 2 M NaOH 调 pH 为 10，EA 萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化得到 377 mg 淡黄色油状 2-氨基-4-乙基-2-苯基环己酮(**8-4**)，产率 46.4%。LCMS: $m/z=218.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(5-乙基-2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺（**8-5**）的合成：

氮气保护下，将 **8-4** (377 mg, 1.74 mmol) 溶于 6 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺 (210 mg, 2.08 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯 (197 mg, 1.74 mmol)，室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化得到 394 mg 淡黄色固体 2-氯-N-(5-乙基-2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺（**8-5**）产率 77.4%。LCMS: $m/z=294.05(M+H)^+$ 。

步骤五：6-乙基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮（**8-6**）的合成：

氮气保护下，将 **8-5** (190 mg, 0.65 mmol) 溶于 4 mL 超干甲醇中，降温至 0°C，加入硼氢化钠 (25 mg, 0.65 mmol)，升至室温搅拌 1 小时，减压旋干溶剂，加入 4 mL 超干 THF 溶解，降温至 0°C，加入 60% 钠氢 (31 mg, 0.78 mmol)，升至室温搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应，DCM 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 132 mg 白色固体 6-乙基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮（**8-6**），产率 78.5%。LCMS: $m/z=260.05(M+H)^+$ 。

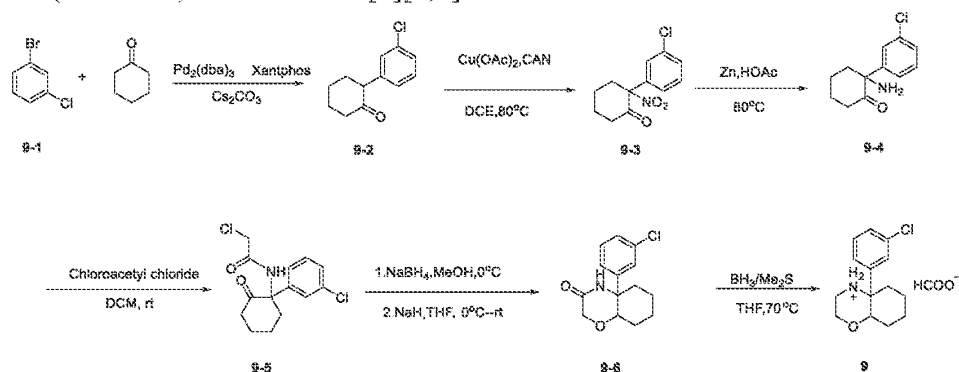
步骤六：6-乙基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐（化合物 **8**）的合成：

氮气保护下，将 **8-6** (132 mg, 0.51 mmol) 溶于 6 mL 超干 THF 中，加入硼烷/二甲硫醚，70°C 搅拌 12 小时，降至室温后，滴加 MeOH 淬灭，加入 1 N HCl 搅拌 1 小时，饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9，EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干，少量 MeOH 溶解，HPLC 分离纯化后冻干，得到 16 mg 无色黏液 6-乙基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐（化合物 **8**），产率 12.9%。LCMS: $m/z=246.10(M+H)^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.71 (m, 2H), 2.49 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.04 – 1.85 (m, 2H), 1.75 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.48 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.19 (ddt, J = 20.8, 13.1, 7.4 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

化合物 9 的合成

4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐（化合物 9）的合成



步骤一：2-(3-氯苯基)环己酮（9-2）的合成

- 5 在氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (238 mg, 0.26 mmol)，Xantphos (301 mg, 0.52 mmol) 和碳酸铯(18.72 g, 57.46 mmol)溶于超干 1,4-二氧六环(25 mL)，加入间氯溴苯(5 g, 26.12 mmol, 9-1) 和环己酮 (5.13 g, 52.23 mmol)，100°C加热 20 小时，冷却后 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱机硅胶色谱分离得 3.4 g 黄色透明液体 2-(3-氯苯基)环己酮（9-2），产率 62.4%。LCMS:
- 10 $m/z = 209.00 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：2-(3-氯苯基)-2-硝基环己酮（9-3）的合成

- 将 9-2 (3.4 g, 16.29 mmol)溶于 DCE (55 mL) 中加入醋酸铜(2.96 g, 16.29 mmol)和硝酸钾铵(26.8 g, 48.87 mmol)，80°C加热 12 小时，将反应液过滤，DCM 洗涤，旋干后过柱机硅胶色谱分离得 1.8 g 黄色固体 2-(3-氯苯基)-2-硝基环己酮（9-3），产率 43.6%。LCMS: $m/z = 207.00 (\text{M}-\text{NO}_2)^+$ 。
- 15

步骤三：2-氨基-2-(3-氯苯基)环己酮（9-4）的合成

- 在氮气保护下将 9-3 (900 mg, 3.55 mmol)溶于甲醇 (15 mL) 中，加入冰醋酸 (7.5 mL)，缓慢加入锌粉 (1.15 g, 17.75 mmol)，80°C加热 12 小时，冷却后滴加饱和碳酸氢钠溶液中和，用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10，有机相无水硫酸钠干燥，过柱机硅胶色谱分离得 468 mg 黄色液体 2-氨基-2-(3-氯苯基)环己酮（9-4），产率 58.9%。LCMS: $m/z = 224.00 (\text{M}+\text{H})^+$ 。
- 20

步骤四：2-氯-N-(1-(3-氯苯基)-2-氧环己基)乙酰胺（9-5）的合成

氮气保护下，将 **9-4** (468 mg, 2.09 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL)，加入超干三乙胺 (423 mg, 4.18 mmol)，0°C 滴加氯乙酰氯 (248 mg, 2.20 mmol)，室温搅拌 1 小时，加入水和 EA 萃取，有机层饱和氯化铵溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱机快速硅胶色谱分离得 366 mg 白色固体 2-氯-N-(1-(3-氯苯基)-2-氧环己基)乙酰胺 (**9-5**)，产率 58.4%。LCMS: $m/z = 300.00$ (M+H)⁺。

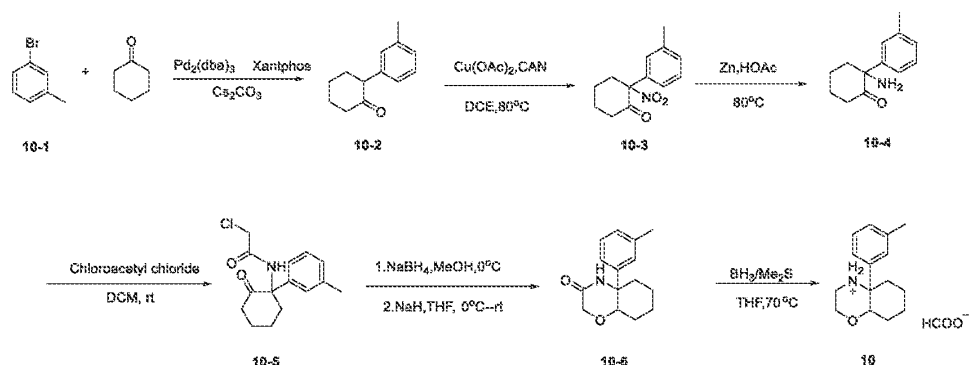
步骤五：4a-(3-氯苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**9-6**) 的合成
0°C 下将 **9-5** (150 mg, 0.50 mmol) 溶于超干甲醇 (1.5 mL) 中，加入硼氢化钠 (19 mg, 0.50 mmol)，室温搅拌 1 小时，旋干后溶于超干 THF (1.5 mL) 中，加入 60% 钠氢 (24 mg, 0.60 mmol)，室温搅拌 12 小时，1 M 盐酸淬灭，DCM 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱机硅胶色谱分离得 62 mg 白色固体 4a-(3-氯苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**9-6**)，产率 46.6%。LCMS: $m/z = 266.05$ (M+H)⁺。

步骤六：4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **9**) 的合成
氮气保护下，将 **9-6** (62 mg, 0.23 mmol) 溶于超干 THF (1 mL) 中，加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (0.58 mL, 1.17 mmol, 2.0 M)，70°C 加热 12 小时，冷却后滴加少量甲醇淬灭，加入 2 M 盐酸室温搅拌 1 小时，饱和碳酸氢钠中和后加入 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后 HPLC 分离得 31 mg 黄色粘液 4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **9**)，产率 45.8%。LCMS: $m/z = 252.05$ (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.43 (br, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 – 7.14 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.98 – 1.63 (m, 4H), 1.61 – 1.37 (m, 2H), 1.10 – 0.90 (m, 1H).

化合物 10 的合成

4a-(3-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **10**) 的合成



步骤一：2-(3-甲基苯基)环己酮（**10-2**）的合成

在氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (266 mg, 0.29 mmol)，Xantphos (336 mg, 0.58 mmol) 和碳酸铯 (21 g, 64.31 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL)，加入
 5 3-溴甲苯 (5 g, 29.23 mmol, **10-1**) 和环己酮 (5.74 g, 58.46 mmol)， 100°C 加热 20 小时，冷却后 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱机硅胶色谱分离得 3 g 黄色透明液体 2-(3-甲基苯基)环己酮 (**10-2**)，产率 54.5%。
 LCMS: $m/z = 189.05$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤二：2-硝基-2-(3-甲基苯基)环己酮（**10-3**）的合成

10 将 **10-2** (3 g, 15.93 mmol) 溶于 DCE (55 mL) 中，加入醋酸铜 (2.89 g, 15.93 mmol) 和硝酸铯铵 (26.2 g, 47.79 mmol)， 80°C 加热 12 小时，将反应液过滤，DCM 洗涤，浓缩后硅胶色谱分离得 1.56 g 黄色固体 2-硝基-2-(3-甲基苯基)环己酮 (**10-3**) 粗品，产率 42.0%。LCMS: $m/z = 187.00$ ($\text{M}-\text{NO}_2$)⁺。

步骤三：2-氨基-2-(3-甲基苯基)环己酮（**10-4**）的合成

15 在氮气保护下将 **10-3** (800 mg, 3.43 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中，加入冰醋酸 (7.5 mL)，缓慢加入锌粉 (1.11 g, 17.15 mmol)， 80°C 加热 12 小时，冷却后滴加饱和碳酸氢钠溶液中和，用 2 M 氢氧化钠溶液调 $\text{pH} > 10$ ，有机相无水硫酸钠干燥，浓缩后硅胶色谱分离得 289 mg 白色固体 2-氨基-2-(3-甲基苯基)环己酮 (**10-4**)，产率 41.5%。LCMS: $m/z = 204.05$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20 步骤四：2-氯-N-(2-氧-1-(3-甲基苯基)环己基)乙酰胺（**10-5**）的合成

氮气保护下，将 **10-4** (289 mg, 1.42 mmol) 溶于超干 DCM (7 mL)，加入超干三乙胺 (287 mg, 2.84 mmol)， 0°C 滴加氯乙酰氯 (168 mg, 1.49 mmol)，

室温搅拌 1 小时，加入水和 EA 萃取，有机层饱和氯化铵溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱机快速硅胶色谱分离得 208 mg 白色固体 2-氯-N-(2-氧-1-(3-甲基苯基)环己基)乙酰胺 (**10-5**)，产率 52.4%。LCMS: $m/z = 280.05$ ($M+H$)⁺。

5 步骤五：4a-(3-甲基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**10-6**) 的合成

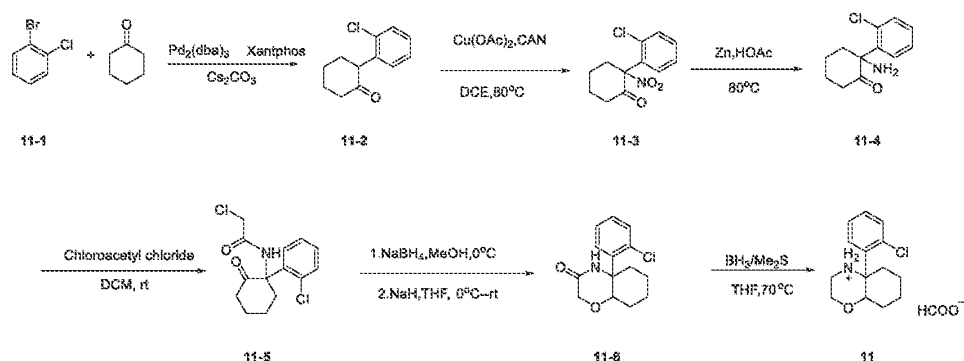
0°C下将 **10-5** (208 mg, 0.74 mmol) 溶于超干甲醇 (2 mL) 中，加入硼氢化钠 (28 mg, 0.74 mmol)，室温搅拌 1 小时，旋干后溶于超干 THF (2 mL) 中，加入 60%钠氢 (36 mg, 0.89 mmol)，室温搅拌 12 小时，滴加甲醇淬灭，水和 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱机硅胶色谱分离得 101mg
10 白色固体 4a-(3-甲基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**10-6**)，产率：55.5%。LCMS: $m/z = 246.05$ ($M+H$)⁺。

步骤六：4a-(3-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **10**) 的合成

氮气保护下，将 **10-6** (101 mg, 0.41 mmol) 溶于超干 THF (1 mL) 中，
15 加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (1.03 mL, 2.06 mmol, 2.0 M)，70°C加热 12 小时，冷却后滴加少量甲醇淬灭，加入 2 M 盐酸室温搅拌 1 小时，饱和碳酸氢钠中和后加入 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后 HPLC 分离得 76 mg 黄色粘液 4a-(3-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **10**)，产率 66.8%。LCMS: $m/z = 232.10$ ($M+H$)⁺。
20 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.33 (br, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.01 (t, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.63 – 2.45 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.03 – 1.82 (m, 3H), 1.79 – 1.60 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.10 – 0.90 (m, 1H)。

25 化合物 11 的合成

4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **11**) 的合成



步骤一：2-(2-氯苯基)环己酮（**11-2**）的合成

在氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (238 mg, 0.26 mmol)，Xantphos (301 mg, 0.52 mmol) 和碳酸铯 (18.72 g, 57.46 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (25 mL)，加入 2-溴氯苯 (5 g, 26.12 mmol, **11-1**) 和环己酮 (5.13 g, 52.23 mmol)， 100°C 加热 20 小时，冷却后 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱机硅胶色谱分离得 2.07 g 白色固体 2-(2-氯苯基)环己酮 (**11-2**)，产率 38.0%。LCMS: $m/z = 209.00 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：2-(2-氯苯基)-2-硝基环己酮（**11-3**）的合成

将 **11-2** (1.87 g, 8.96 mmol) 溶于 30 mL DCE 中，加入醋酸铜 (1.63 g, 8.96 mmol) 和硝酸铯铵 (12.3 g, 22.40 mmol)， 80°C 加热 12 小时，将反应液过滤，DCM 洗涤，旋干后过柱机硅胶色谱分离得 835 mg 黄色固体 2-(2-氯苯基)-2-硝基环己酮 (**11-3**) 粗品，直接做下一步。LCMS: $m/z = 207.00 (\text{M}-\text{NO}_2)^+$ 。

步骤三：2-氨基-2-(2-氯苯基)环己酮（**11-4**）的合成

在氮气保护下将 **11-3** (835 mg, 3.29 mmol) 溶于 14 mL 甲醇中，加入 7 mL 冰醋酸，缓慢加入锌粉 (1.07 g, 16.46 mmol)， 80°C 加热 12 小时，冷却后滴加饱和碳酸氢钠溶液中和，用 2 M 氢氧化钠溶液调 $\text{pH} > 10$ ，有机相无水硫酸钠干燥，过柱机硅胶色谱分离得 545 mg 黄色液体 2-氨基-2-(2-氯苯基)环己酮 (**11-4**)，产率 74.0%。LCMS: $m/z = 224.00 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(1-(2-氯苯基)-2-氧环己基)乙酰胺（**11-5**）的合成

氮气保护下，将 **11-4** (545 mg, 2.44 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL)，加入超干三乙胺 (494 mg, 4.88 mmol)， 0°C 滴加氯乙酰氯 (289 mg, 2.56 mmol)，

室温搅拌 1 小时，加入水和 EA 萃取，有机层饱和氯化铵溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱机快速硅胶色谱分离得 393 mg 白色固体 2-氯-N-(1-(2-氯苯基)-2-氧环己基)乙酰胺 (**11-5**)，产率 53.7%。LCMS: $m/z = 299.95$ ($M+H$)⁺。

步骤五：4*a*-(2-氯苯基)六氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-酮 (**11-6**) 的合成
5 0°C下将 **11-5** (393 mg, 1.31 mmol) 溶于超干甲醇 (4 mL) 中，加入硼氢化钠 (50 mg, 1.31 mmol)，室温搅拌 1 小时，旋干后溶于超干 THF (4 mL) 中，加入 60% 钠氢 (63 mg, 1.57 mmol)，室温搅拌 12 小时，滴加甲醇淬灭，加入水和 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱机硅胶色谱分离得 274 mg 白色固体 4*a*-(2-氯苯基)六氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-酮 (**11-6**)，产率
10 78.7%。LCMS: $m/z = 266.00$ ($M+H$)⁺。

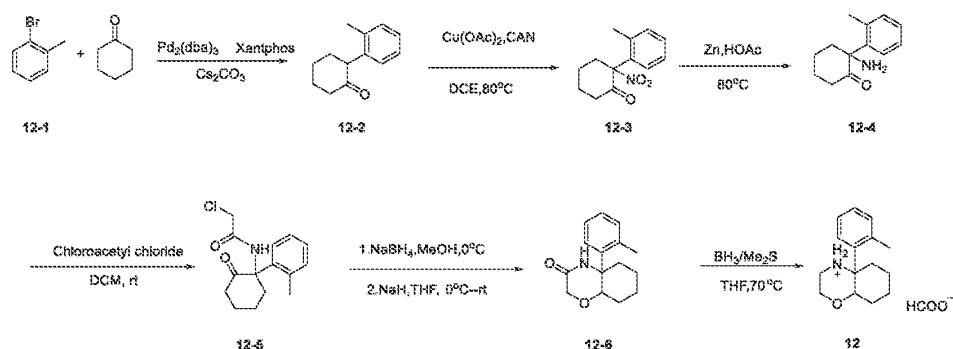
步骤六：4*a*-(2-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **11**) 的合成

氮气保护下，将 **11-6** (274 mg, 1.03 mmol) 溶于超干 THF (5 mL) 中，加入硼烷/二甲硫醚溶液 (2.58 mL, 5.15 mmol, 2.0 M THF 溶液)，70°C 加热 12
15 小时，冷却后滴加少量甲醇淬灭，加入 2 M 盐酸室温搅拌 1 小时，饱和碳酸氢钠中和后加入 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后 HPLC 分离得 161 mg 透明液体 4*a*-(2-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **11**)，产率 52.4%。LCMS: $m/z = 252.00$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.14 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.7, 1.6$
20 Hz, 1H), 7.21 (dtd, $J = 19.5, 7.4, 1.7$ Hz, 2H), 6.07 (br, 1H), 4.01–3.84 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 12.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.21–3.11 (m, 1H), 2.70–2.62 (m, 2H), 2.11 (qd, $J = 12.8, 4.9$ Hz, 1H), 1.97–1.85 (m, 1H), 1.80–1.66 (m, 1H), 1.56–1.33 (m, 3H), 1.00–0.76 (m, 1H)。

25 化合物 12 的合成

4*a*-(2-甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **12**) 的合成



步骤一：2-(2-甲基苯基)环己酮 (**12-2**) 的合成

在氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (266 mg, 0.29 mmol)，Xantphos (336 mg, 0.58 mmol) 和碳酸铯 (21 g, 64.31 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL)，加入
5 2-溴甲苯 (5 g, 29.23 mmol, **12-1**) 和环己酮 (5.74 g, 58.46 mmol)，100°C 加热 20 小时，冷却后 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后快速硅胶色谱分离得 1.72 g 透明液体 2-(2-甲基苯基)环己酮 (**12-2**)，产率 31.3%。LCMS: $m/z = 189.05$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤二：2-硝基-2-(2-甲基苯基)环己酮 (**12-3**) 的合成

10 将 **12-2** (1.72 g, 9.14 mmol) 溶于 DCE (30 mL) 中，加入醋酸铜 (1.66 g, 9.14 mmol) 和硝酸铈铵 (12.5 g, 22.85 mmol)，80°C 加热 12 小时，将反应液过滤，DCM 洗涤，浓缩后过柱机硅胶色谱分离得 864 mg 黄色固体 2-硝基-2-(2-甲基苯基)环己酮 (**12-3**) 粗品，产率 40.5%。LCMS: $m/z = 187.05$ ($\text{M}-\text{NO}_2$)⁺。

步骤三：2-氨基-2-(2-甲基苯基)环己酮 (**12-4**) 的合成

15 在氮气保护下将 **12-3** (864 mg, 3.70 mmol) 溶于 16 mL 甲醇中，加入 8 mL 冰醋酸，缓慢加入锌粉 (1.2 g, 18.50 mmol)，80°C 加热 12 小时，冷却后滴加饱和碳酸氢钠溶液中和，用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10，有机相无水硫酸钠干燥，硅胶色谱分离得 537 mg 黄色液体 2-氨基-2-(2-甲基苯基)环己酮 (**12-4**)，产率 71.4%。LCMS: $m/z = 204.05$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20 步骤四：2-氯-N-(2-氧-1-(2-甲基苯基)环己基)乙酰胺 (**12-5**) 的合成

氮气保护下，将 **12-4** (537 mg, 2.64 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL)，加入超干三乙胺 (534 mg, 5.28 mmol)，0°C 滴加氯乙酰氯 (313 mg, 2.77 mmol)，室温搅拌 1 小时，加入水和 EA 萃取，有机层饱和氯化铵溶液洗涤，无水硫酸

钠干燥，浓缩后快速硅胶色谱分离得 408 mg 2-氯-N-(2-氧-1-(2-甲基苯基)环己基)乙酰胺 (**12-5**)，产率：55.2%。LCMS: $m/z = 280.05$ ($M+H$)⁺。

步骤五：4*a*-(2-甲基苯基)六氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-酮 (**12-6**) 的合成

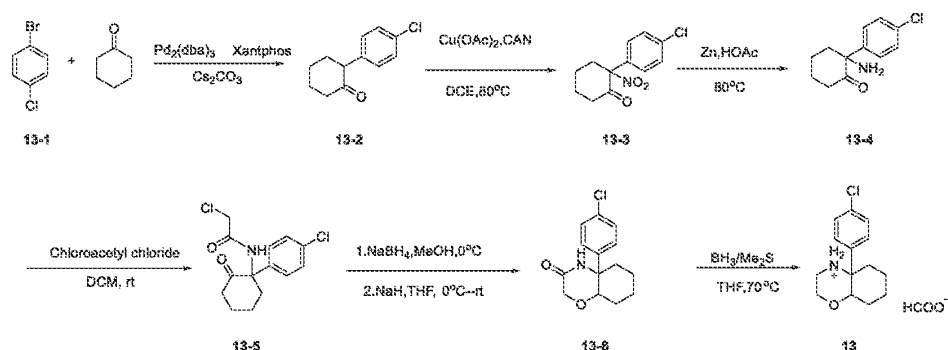
- 5 0°C下将 **12-5** (408 mg, 1.46 mmol) 溶于超干甲醇 (5 mL) 中，加入硼氢化钠 (55 mg, 1.46 mmol)，室温搅拌 1 小时，旋干后溶于超干 THF (5 mL) 中，加入 60% 钠氢 (70 mg, 1.75 mmol)，室温搅拌 12 小时，滴加甲醇淬灭，水和 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后硅胶色谱分离得 217 mg 白色固体 4*a*-(2-甲基苯基)六氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-酮 (**12-6**)，产率 60.6%。
- 10 LCMS: $m/z = 246.05$ ($M+H$)⁺。

步骤六：4*a*-(2-甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **12**) 的合成

- 氮气保护下，将 **12-6** (217 mg, 0.88 mmol) 溶于超干 THF (4 mL) 中，加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (2.21 mL, 4.42 mmol, 2.0 M)，70°C 加热 12 小时，冷却后滴加少量甲醇淬灭，加入 2 M 盐酸室温搅拌 1 小时，饱和碳酸氢钠中和后加入 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后 HPLC 分离得 87.3 mg 白色固体 4*a*-(2-甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **12**)，产率 35.6%。LCMS: $m/z = 232.10$ ($M+H$)⁺。
- 15 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (br, 1H), 8.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (dd, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.95 – 2.77 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.15 (qd, $J = 12.7, 4.8$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.79 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 2H), 0.96 (q, $J = 14.8, 14.1$ Hz, 1H)。

化合物 **13** 的合成

- 25 4*a*-(4-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **13**) 的合成



步骤一：2-(4-氯苯基)环己酮（13-2）的合成

在氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (238 mg, 0.26 mmol)，Xantphos (301 mg, 0.52 mmol) 和碳酸铯 (18.72 g, 57.46 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (25 mL)，加入 1-溴-4-氯苯 (5 g, 26.12 mmol, 13-1) 和环己酮 (5.13 g, 52.23 mmol)， 100°C 加热 20 小时，冷却后用 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后硅胶色谱分离得 2.96 g 浅黄色固体 2-(4-氯苯基)环己酮 (13-2)，产率 54.3%。LCMS: $m/z = 209.00(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：2-(4-氯苯基)-2-硝基环己酮（13-3）的合成

将 13-2 (2.96 g, 14.18 mmol) 溶于 DCE (50 mL) 中，加入醋酸铜 (2.58 g, 14.18 mmol) 和硝酸铈铵 (23.3 g, 42.54 mmol)， 80°C 加热 12 小时，将反应液过滤，DCM 洗涤，浓缩后硅胶色谱分离得 1.41 g 黄色固体 2-(4-氯苯基)-2-硝基环己酮 (13-3)，产率 39.2%。LCMS: $m/z = 207.00(\text{M}-\text{NO}_2)^+$ 。

步骤三：2-氨基-2-(4-氯苯基)环己酮（13-4）的合成

在氮气保护下将 13-3 (800 mg, 3.15 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中，加入冰醋酸 (7.5 mL)，缓慢加入锌粉 (1.02 g, 15.77 mmol)， 80°C 加热 12 小时，冷却后滴加饱和碳酸氢钠溶液中和，用 2 M 氢氧化钠溶液调 $\text{pH} > 10$ ，有机相无水硫酸钠干燥，硅胶色谱分离得 477 mg 黄色液体 2-氨基-2-(4-氯苯基)环己酮 (13-4)，产率 67.7%。LCMS: $m/z = 224.00(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(1-(4-氯苯基)-2-氧环己基)乙酰胺（13-5）的合成

氮气保护下，将 13-4 (477 mg, 2.13 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL)，加入超干三乙胺 (431 mg, 4.26 mmol)， 0°C 滴加氯乙酰氯 (253 mg, 2.24 mmol)，室温搅拌 1 小时，加入水和 EA 萃取，有机层饱和氯化铵溶液洗涤，无水硫酸

钠干燥，浓缩后快速硅胶色谱分离得 366 mg 浅黄色固体 2-氯-N-(1-(4-氯苯基)-2-氧环己基)乙酰胺 (**13-5**)，产率 57.3%。LCMS: $m/z = 300.00$ ($M+H$)⁺。

步骤五：4a-(4-氯苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**13-6**) 的合成
0°C下将 **13-5** (366 mg, 1.22 mmol) 溶于超干甲醇 (5 mL) 中，加入硼氢
5 化钠 (46 mg, 1.22 mmol)，室温搅拌 1 小时，旋干后溶于超干 THF (5 mL)
中，加入 60% 钠氢 (58 mg, 1.46 mmol)，室温搅拌 12 小时，滴加甲醇淬灭，
水和 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后硅胶色谱分离得 144 mg 透明
液体 4a-(4-氯苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**13-6**)，产率 44.4%。
LCMS: $m/z = 266.05$ ($M+H$)⁺。

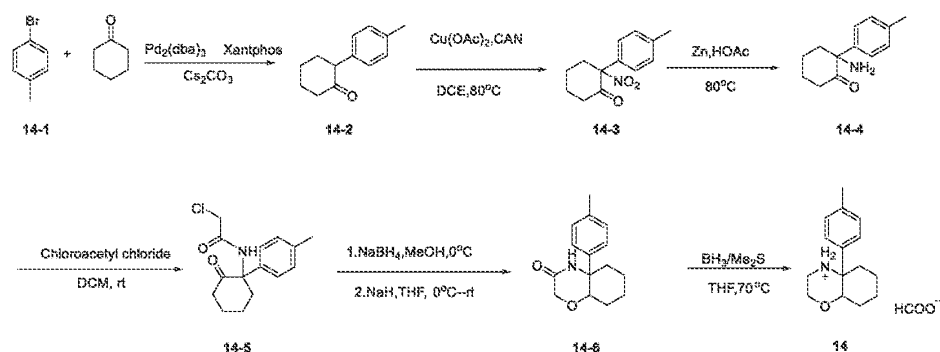
10 步骤六：4a-(4-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **13**) 的合成

氮气保护下，将 **13-6** (144 mg, 0.54 mmol) 溶于超干 THF (2.5 mL) 中，
加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (2.5 mL, 5.00 mmol, 2.0 M)，70°C 加热 12 小
时，冷却后滴加少量甲醇淬灭，加入 2 M 盐酸室温搅拌 1 小时，饱和碳酸氢钠
15 中和后加入 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后 HPLC 分离冻干得 56.8
mg 白色固体 4a-(4-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **13**)，产
率 35.4%。LCMS: $m/z = 252.05$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.82 (br, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H),
7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.19 – 3.87 (m, 3H), 2.96 – 2.73 (m, 2H), 2.49 (d, $J = 12.8$
20 Hz, 1H), 1.99 – 1.79 (m, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.38 (m, 2H), 1.09 – 0.89
(m, 1H)。

化合物 **14** 的合成

4a-(4-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **14**) 的合成



步骤一：2-(4-甲基苯基)环己酮（**14-2**）的合成

在氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (266 mg, 0.29 mmol)，Xantphos (336 mg, 0.58 mmol) 和碳酸铯 (21 g, 64.31 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL)，加入
5 4-溴甲苯 (5 g, 29.23 mmol, **14-1**) 和环己酮 (5.74 g, 58.46 mmol)，100°C 加热 20 小时，冷却后 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱机硅胶色谱分离得 3.15 g 黄色透明液体 2-(4-甲基苯基)环己酮 (**14-2**)，产率 57.2%。LCMS: $m/z = 189.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H),
10 3.56 (dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.57 – 2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 – 2.08 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.69 (m, 2H)。

步骤二：2-硝基-2-(4-甲基苯基)环己酮（**14-3**）的合成

将 **14-2** (3.15 g, 16.73 mmol) 溶于 DCE (50 mL) 中，加入醋酸铜 (3.04 g, 16.73 mmol) 和硝酸铯铵 (27.5 g, 50.19 mmol)，80°C 加热 12 小时，将反应液过
15 滤，DCM 洗涤，浓缩后过柱机硅胶色谱分离得 1.6 g 黄色固体 2-硝基-2-(4-甲基苯基)环己酮 (**14-3**)，产率 41.0%。LCMS: $m/z = 187.05(\text{M}-\text{NO}_2)^+$ 。

步骤三：2-氨基-2-(4-甲基苯基)环己酮（**14-4**）的合成

在氮气保护下将 **14-3** (800 mg, 3.43 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中，加入冰醋酸 (7.5 mL)，缓慢加入锌粉 (1.11 g, 17.15 mmol)，80°C 加热 12 小时，冷却
20 后滴加饱和碳酸氢钠溶液中和，用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH > 10，有机相无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱分离得 495 mg 黄色固体 2-氨基-2-(4-甲基苯基)环己酮 (**14-4**)，产率 71.0%。LCMS: $m/z = 204.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(2-氧-1-(4-甲基苯基)环己基)乙酰胺（**14-5**）的合成

氮气保护下，将 **14-4** (495 mg, 2.43 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL)，加入超干三乙胺 (492 mg, 4.86 mmol)，0°C 滴加氯乙酰氯 (288 mg, 2.55 mmol)，室温搅拌 1 小时，加入水和 EA 萃取，有机层饱和氯化铵溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后快速硅胶色谱分离得 481 mg 白色固体 2-氯-N-(2-氧-1-(4-甲基苯基)环己基)乙酰胺 (**14-5**)，产率 70.7%。LCMS: $m/z = 280.05$ (M+H)⁺。

步骤五：4a-(4-甲基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**14-6**) 的合成

0°C 下将 **14-5** (481 mg, 1.72 mmol) 溶于超干甲醇 (5 mL) 中，加入硼氢化钠 (65 mg, 1.72 mmol)，室温搅拌 1 小时，旋干后溶于超干 THF (5 mL) 中，加入 60% 钠氢 (82 mg, 2.06 mmol)，室温搅拌 12 小时，滴加甲醇淬灭，水和 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后硅胶色谱分离得 244 mg 白色固体 4a-(4-甲基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**14-6**)，产率 57.8%。LCMS: $m/z = 246.05$ (M+H)⁺。

步骤六：4a-(4-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **14**) 的合成

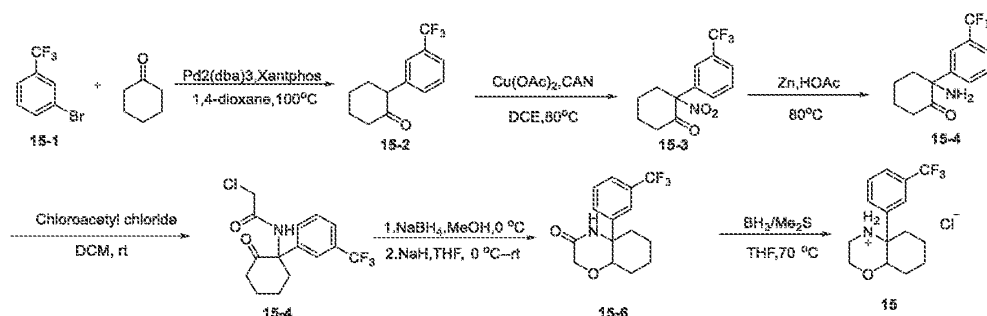
氮气保护下，将 **14-6** (244 mg, 0.99 mmol) 溶于超干 THF (5 mL) 中，加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (2.49 mL, 4.97 mmol, 2.0 M)，70°C 加热 12 小时，冷却后滴加少量甲醇淬灭，加入 2 M 盐酸室温搅拌 1 小时，饱和碳酸氢钠中和后加入 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后 HPLC 分离冻干得 139 mg 白色固体 4a-(4-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **14**)，产率 50.7%。LCMS: $m/z = 232.15$ (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.67 (br, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.21 – 3.89 (m, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.65 – 2.42 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 – 1.81 (m, 3H), 1.76 – 1.58 (m, 1H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.12 – 0.88 (m, 1H)。

化合物 15 的合成

4a-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **15**) 的合

成



步骤一：2-(3-(三氟甲基)苯基)环己-1-酮（**15-2**）的合成

在氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (204 mg, 0.23 mmol)，Xantphos (254 mg, 0.44 mmol) 和碳酸铯 (16 g, 48.90 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL)，加入间三氟甲基溴苯 (5 g, 28.60 mmol) 和环己酮 (5.6 g, 57.10 mmol)， 100°C 加热 20 小时，冷却后 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶色谱分离纯化，得 1.48 g 黄色油状物 2-(3-(三氟甲基)苯基)环己酮（**15-2**），产率 27%。LCMS: $m/z = 243.00$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤二：2-(3-(三氟甲基)苯基)-2-硝基环己酮（**15-3**）的合成

将 **15-2** (1.48 g, 6.11 mmol) 溶于 DCE (10 mL) 中加入醋酸铜 (0.56 g, 3.05 mmol) 和硝酸铯铵 (8.4 g, 15.30 mmol)， 80°C 加热 12 小时，将反应液过滤，EA 洗涤，浓缩，硅胶色谱分离纯化，得 0.36 g 黄色油状物 2-(3-(三氟甲基)苯基)-2-硝基环己酮（**15-3**），产率 20%。

步骤三：2-(3-(三氟甲基)苯基)-2-氨基环己酮（**15-4**）的合成

在氮气保护下将 **15-3** (1.36 g, 4.73 mmol) 溶于醋酸 (10 mL) 中，加入锌粉 (1.54 g, 24 mmol)， 80°C 加热 12 小时，冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 $\text{pH} > 10$ ，用乙酸乙酯萃取，然后将有机相用无水硫酸钠干燥后，浓缩，硅胶色谱分离纯化，得到无色油状物 2-(3-(三氟甲基)苯基)-2-氨基环己酮（**15-4**）430 mg 产率 35%。LCMS: $m/z = 258.05$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺（**15-5**）的合成

在氮气保护下，取 **15-4** (430 mg, 1.67 mmol) 溶于超干 DCM (5 mL)，加

入超干三乙胺 (0.3 mL, 1.80 mmol), 0°C 滴加氯乙酰氯 (133 μ L, 2.46 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 分析原料消失, 将反应液直接浓缩, 硅胶色谱分离纯化, 得到白色固体 2-氯-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (15-5) 273 mg, 产率 49%。LCMS: m/z = 334.00 (M+H)⁺。

5 步骤五: 4a-(3-(三氟甲基)苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (15-6) 的合成

取 15-5 (273 mg, 0.82 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 3 mL 甲醇溶解后, 在零度缓慢加入硼氢化钠 (31 mg, 0.82 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干, 再加入 3 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60% 钠氢 (40 mg, 0.98 mmol), 反应 10 小时后, 用饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 硅胶色谱分离纯化, 得到白色固体 4a-(3-(三氟甲基)苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (15-6) 204 mg, 产率 83%。LCMS: m/z = 300.05 (M+H)⁺。

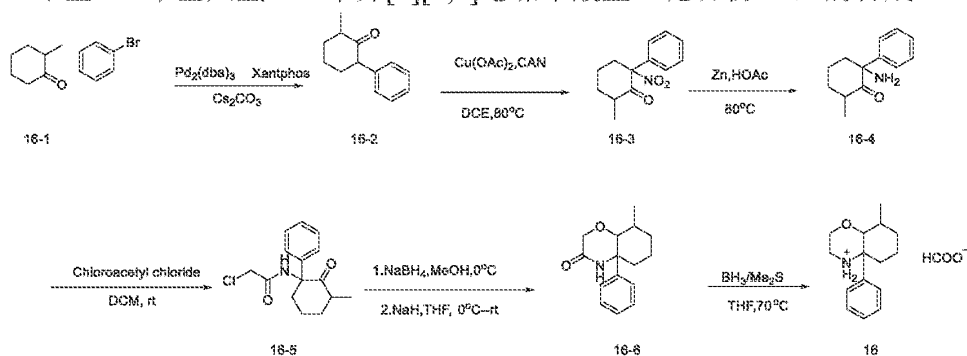
步骤六: 4a-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 15) 的合成

15 氮气保护下, 将 15-6 (204 mg, 0.68 mmol) 溶于超干 THF (5 mL) 中, 加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (1.7 mL, 3.40 mmol, 2.0 M), 70°C 回流 12 小时, 冷却后滴加少量甲醇淬灭, 加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟, 用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 浓缩后用 HPLC 分离纯化, 浓缩后, 加 1 mL 稀盐酸, 冻干, 得到白色固体 4a-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 15) 150 mg, 产率 68%。LCMS: m/z = 286.05 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.56 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 4.39 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.95 – 2.77 (m, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.07 – 1.89 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.04 – 0.87 (m, 1H)。

化合物 16 的合成

8-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐（化合物 16）的合成



步骤一：2-甲基-6-苯基环己酮（16-2）的合成：

氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (293 mg, 0.32 mmol)、Xantphos(367 mg, 0.64 mmol)、碳酸铯(22.77 g, 70.07 mmol)溶于超干二氧六环 30 mL，加入溴苯(5 g, 31.85 mmol)、16-1(7.13 g, 63.70 mmol)。80°C搅拌 20 小时。冷却至室温后硅藻土过滤，EA 萃取，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱分离，得到 2.14 g 淡黄色液体 2-甲基-6-苯基环己酮（16-2），产率 35.8%。LCMS: $m/z=189.00(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：6-甲基-2-硝基-2-苯基环己酮（16-3）的合成：

氮气保护下，将硝酸铯铵(18.69 g, 34.10 mmol)、醋酸铜(2.06 g, 11.36 mmol)、16-2(2.14 g, 11.36 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(40 mL)。80°C搅拌 12 小时，降至室温后，DCM 稀释反应液，硅藻土过滤，DCM 洗涤滤渣，快速硅胶色谱法分离。得到 1.21 g 黄色液体 6-甲基-2-硝基-2-苯基环己酮(16-3)，产率 45.8%。

步骤三：6-甲基-2-氨基-2-苯基环己酮（16-4）的合成：

氮气保护下，将 16-3(556 mg, 2.39 mmol)溶于 10 mL 甲醇中，加入 5 mL 冰醋酸，缓慢加入 775 mg 锌粉。80°C搅拌 12 小时，加入 2 M NaOH 调 pH 为 10，EA 萃取，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱分离纯化。得到 296 mg 淡黄色液体 6-甲基-2-氨基-2-苯基环己酮（16-4），产率 61%。LCMS: $m/z=204.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(3-甲基-2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺（16-5）的合成：

氮气保护下，将 16-4(296 mg, 1.48 mmol)溶于 8 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺(179 mg, 1.78 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯(167 mg, 1.48 mmol)，

室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化得到 276 mg 淡黄色固体 2-氯-N-(3-甲基-2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (**16-5**)，产率 67%。LCMS: $m/z=280.05(M+H)^+$ 。

步骤五: 8-甲基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**16-6**) 的合成:

5 氮气保护下，将 **16-5**(276 mg, 0.99 mmol)溶于 7 mL 超干甲醇中，降温至 0°C，加入硼氢化钠 (37 mg, 0.99 mmol)，升至室温搅拌 1 小时，减压旋干溶剂，加入 7 mL 超干 THF 溶解，降温至 0°C，加入 60%钠氢 (48 mg, 1.19 mmol)，升至室温搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应，DCM 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后 combi-flash 快速硅胶色谱分离纯化。得到白色固体
10 8-甲基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**16-6**)，产率 71.5%。LCMS: $m/z=246.05(M+H)^+$ 。

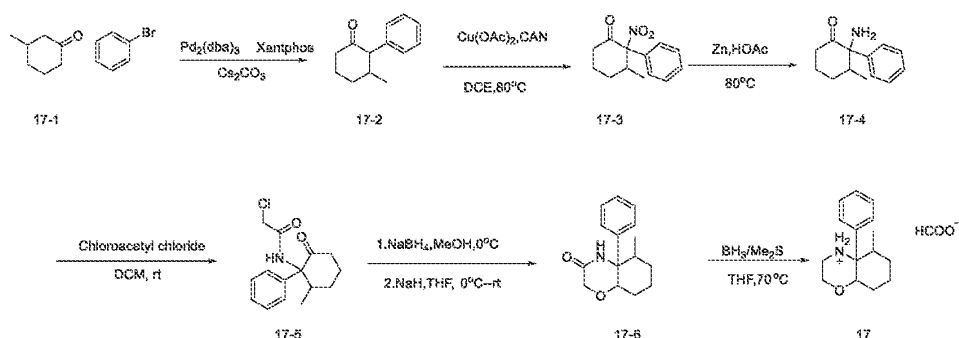
步骤六: 8-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (**16**) 的合成:

氮气保护下，将 **16-6**(170 mg, 0.69 mmol)溶于 7 mL 超干 THF 中，加入硼烷/二甲硫醚，70°C 搅拌 12 小时，降至室温后，滴加 MeOH 淬灭，加入 1 N HCl
15 搅拌 1 小时，饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9，EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干，少量 MeOH 溶解，HPLC 分离纯化后冻干。得到 136 mg 白色粉末 8-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (**16**)，产率 85.5%。LCMS: $m/z=232.10(M+H)^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.43 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H),
20 7.46 – 7.30 (m, 3H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.60 (dq, $J = 13.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.18 (tdd, $J = 11.2, 6.4, 4.6$ Hz, 1H), 1.98 (td, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 1H), 1.68 (dtd, $J = 12.8, 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.50 (dt, $J = 13.6, 3.4$ Hz, 1H), 1.21 (tdd, $J = 13.1, 11.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 4H)。

25 化合物 17 的合成

5-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **17**) 的合成



步骤一：3-甲基-2-苯基环己酮（**17-2**）的合成：

氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (293 mg, 0.32 mmol)、Xantphos(367 mg, 0.64 mmol)、碳酸铯(22.77 g, 70.07 mmol)溶于超干二氧六环 30 mL，加入溴苯(5 g, 31.85 mmol)、**17-1**(7.13 g, 63.70 mmol)。80°C搅拌 20 小时。降至室温后，EA 稀释反应液，硅藻土过滤，加水萃取。无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱法分离。得到 2.42 g 淡黄色液体 3-甲基-2-苯基环己酮（**17-2**），产率 40.5%。LCMS: $m/z=189.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：3-甲基-2-硝基-2-苯基环己酮（**17-3**）的合成：

氮气保护下，将硝酸铯铵 (21.16 g, 38.61 mmol)、醋酸铜 (2.33 g, 12.87 mmol)、**17-2** (2.42 g, 12.87 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (50 mL)。80°C搅拌 12 小时，降至室温后，DCM 稀释反应液，硅藻土过滤，DCM 洗涤滤渣，快速硅胶色谱法分离。得到 911 mg 淡黄色液体 3-甲基-2-硝基-2-苯基环己酮（**17-3**），产率 30.5%。

步骤三：3-甲基-2-氨基-2-苯基环己酮（**17-4**）的合成：

氮气保护下，将 **17-3**(471 mg, 2.02 mmol)溶于 10 mL 甲醇中，加入 5 mL 冰醋酸，缓慢加入 656 mg 锌粉。80°C搅拌 12 小时，加入 2 M NaOH 调 pH 为 10，EA 萃取，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱法分离纯化。得到 223 mg 黄色液体 3-甲基-2-氨基-2-苯基环己酮（**17-4**），产率 55.0%。LCMS: $m/z=204.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(2-甲基-6-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺（**17-5**）的合成：

氮气保护下，将 **17-4**(210 mg, 1.03 mmol)溶于 5 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺(125 mg, 1.24 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯(117 mg, 1.03 mmol)，

室温搅拌 1 小时，DCM 稀释，加硅胶拌样，快速硅胶色谱法分离纯化。得到 177 mg 白色固体 2-氯-N-(2-甲基-6-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (**17-5**)，产率 61.7%。LCMS: $m/z=280.05(M+H)^+$ 。

步骤五：5-甲基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**17-6**) 的合成：

5 氮气保护下，将 **17-5**(177 mg, 0.63 mmol)溶于 5 mL 超干甲醇中，降温至 0°C，加入硼氢化钠 (24 mg, 0.63 mmol)，升至室温搅拌 1 小时，减压旋干溶剂，加入 5 mL 超干 THF 溶解，降温至 0°C，加入 60%钠氢 (31 mg, 0.76 mmol)，升至室温搅拌 12 小时。加入 1N HCl 淬灭反应，DCM 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 100 mg 白色固体 5-甲基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**17-6**)，产率 64.9%。LCMS: $m/z=246.05(M+H)^+$ 。

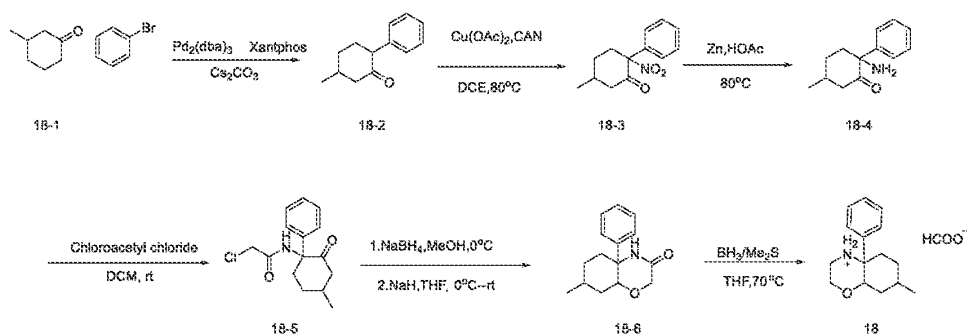
步骤六：5-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (**17**) 的合成：

15 氮气保护下，将 **17-6**(100 mg, 0.41 mmol)溶于 3 mL 超干 THF 中，加入硼烷/二甲硫醚，70°C搅拌 12 小时，降至室温后，滴加 MeOH 淬灭，加入 1N HCl 搅拌 1 小时，饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9，EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干，少量 MeOH 溶解，HPLC 分离纯化后冻干。得到 40 mg 白色粉末 5-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (**17**)，产率 42.6%。LCMS: $m/z=232.10(M+H)^+$ 。

20 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.99 (s, 2H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (dt, J = 28.5, 7.3 Hz, 3H), 4.28 (dd, J = 12.9, 4.1 Hz, 1H), 4.15 (dt, J = 12.2, 8.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.20 (td, J = 12.9, 5.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.71 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.35 – 1.26 (m, 2H), 1.15 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

25 化合物 18 的合成

7-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (化合物 **18**) 的合成



步骤一：5-甲基-6-苯基环己酮（**18-2**）的合成：

氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (293 mg, 0.32 mmol)、Xantphos(367 mg, 0.635 mmol)、碳酸铯(22.77 g, 70.07 mmol)溶于超干二氧六环 30 mL，加入溴苯(5 g, 31.85 mmol)、**18-1**(7.13 g, 63.70 mmol)。80°C搅拌 20 小时。降至室温后，EA 稀释反应液，硅藻土过滤，加水萃取。无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱法分离得到 2.42 g 淡黄色液体 5-甲基-6-苯基环己酮（**18-2**），产率 40.5%。LCMS: $m/z=189.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：5-甲基-2-硝基-2-苯基环己酮（**18-3**）的合成：

氮气保护下，将硝酸铯铵 (21.16 g, 38.61 mmol)、醋酸铜 (2.33 g, 12.87 mmol)、**18-2** (2.42 g, 12.87 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (50 mL)。80°C搅拌 12 小时，降至室温后，DCM 稀释反应液，硅藻土过滤，DCM 洗涤，硅胶色谱分离得到 911 mg 淡黄色液体 5-甲基-2-硝基-2-苯基环己酮（**18-3**），产率 30.5%。

步骤三：5-甲基-2-氨基-2-苯基环己酮（**18-4**）的合成：

氮气保护下，将 **18-3**(440 mg, 1.89 mmol)溶于 8 mL 甲醇中，加入 4 mL 冰醋酸，缓慢加入 614 mg 锌粉。80°C搅拌 12 小时，加入 2 M NaOH 调 pH 为 10，EA 萃取，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱分离纯化。得到 229 mg 黄色液体 5-甲基-2-氨基-2-苯基环己酮（**18-4**），产率 59.8%。LCMS: $m/z=204.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(4-甲基-2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺（**18-5**）的合成：

氮气保护下，将 **18-4**(210 mg, 1.03 mmol)溶于 5 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺(125 mg, 1.24 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯(117 mg, 1.03 mmol)，

室温搅拌 1 小时, DCM 稀释, 浓缩后快速硅胶色谱法分离纯化。得到 224 mg 淡黄色液体 2-氯-N-(4-甲基-2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (**18-5**), 产率 78%。LCMS: $m/z=280.05(M+H)^+$ 。

步骤五: 7-甲基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**18-6**) 的合成:

5 氮气保护下, 将 **18-5**(224 mg, 0.80 mmol)溶于 5 mL 超干甲醇中, 降温至 0°C, 加入硼氢化钠 (30 mg, 0.80 mmol), 升至室温搅拌 1 小时, 减压旋干溶剂, 加入 5 mL 超干 THF 溶解, 降温至 0°C, 加入 60%钠氢 (38 mg, 0.96 mmol), 升至室温搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后硅胶色谱分离纯化。得到 111 mg 白色固体 7-甲基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**18-6**), 产率 56.6%。LCMS: $m/z=246.05(M+H)^+$ 。

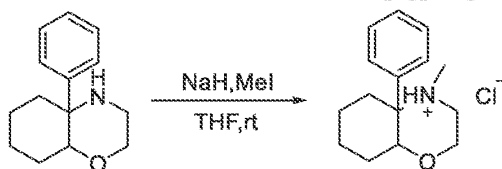
步骤六: 7-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (**18**) 的合成:

15 氮气保护下, 将 **18-6**(111 mg, 0.45 mmol)溶于 3 mL 超干 THF 中, 加入硼烷/二甲硫醚, 70°C搅拌 12 小时, 降至室温后, 滴加 MeOH 淬灭, 加入 1 N HCl 搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干, 少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后冻干。得到 73 mg 无色黏液 7-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐 (**18**), 产率 70.2%。LCMS: $m/z=232.10(M+H)^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.46 (d, $J = 20.4$ Hz, 4H), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.39 (dt, $J = 27.0, 7.1$ Hz, 3H), 4.19 – 3.96 (m, 3H), 2.99 – 2.81 (m, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.82 – 1.64 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

化合物 19 的合成

25 4-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (**19**) 的合成



取化合物 **1** (30 mg, 0.14 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 2 mL THF 溶解后, 加入 60% 钠氢 (11 mg, 0.28 mmol), 碘甲烷 (17 μ L, 0.28 mmol), 室温搅拌两小时, LCMS 分析, 旋干, 用 HPLC 分离纯化, 得到 23 mg 白色粉末 4-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (化合物 **19**)。产率 62%。

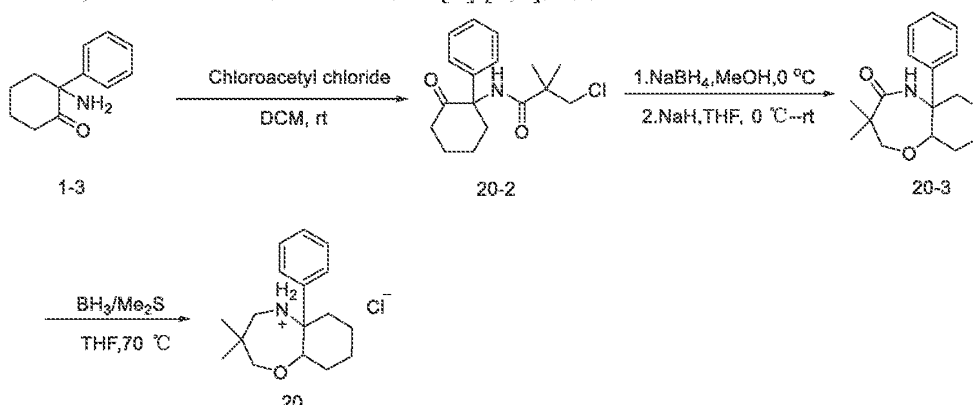
5 LCMS: $m/z = 232.10$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 12.56 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 4.66 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 26.4$ Hz, 4H), 1.89 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.77 – 1.50 (m, 4H), 1.22 – 1.06 (m, 1H)。

10

化合物 **20** 的合成

3,3-二甲基-5a-苯基十氢苯并[b][1,4]奥氮平盐酸盐 (化合物 **20**) 的合成



步骤一: 3-氯-2,2-二甲基-N-(2-氧代-1-苯基环己基)丙酰胺 (**20-2**) 的合成

15 氮气保护下, 取 **1-3** (101 mg, 0.53 mmol) 溶于超干 DCM (2 mL), 加入超干三乙胺 (81 μ L, 0.58 mmol), 0 °C 滴加氯乙酰氯 (69 μ L, 0.53 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 分析原料消失, 将反应液直接浓缩, 硅胶色谱分离纯化得到 3-氯-2,2-二甲基-N-(2-氧代-1-苯基环己基)丙酰胺 (**20-2**) 白色固体 154 mg, 产率 94%。LCMS: $m/z = 308.10$ ($M+H$)⁺。

20 步骤二: 3,3-二甲基-5a-苯基八氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓-4(5H)-酮 (**20-3**) 的合成

取 **20-2** (103 mg, 0.34 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 2 mL 甲醇溶

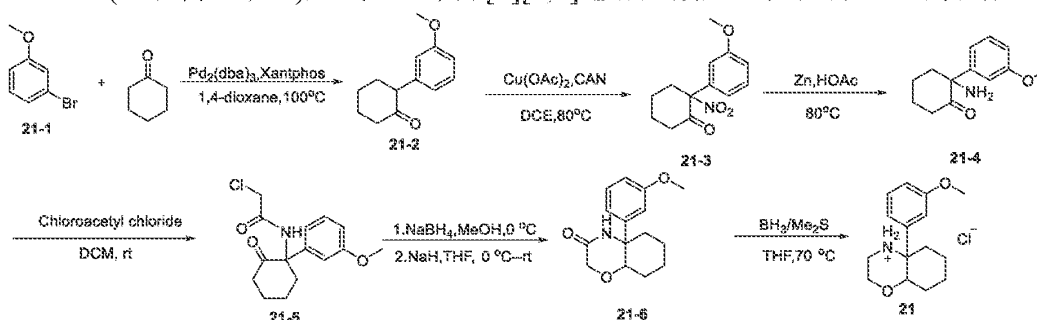
解后,在零度缓慢加入硼氢化钠(13 mg, 0.34 mmol),搅拌 30 分钟后旋干,再加入 3 mL THF 溶解后,冰浴下加入 60% 钠氢(16 mg, 0.40 mmol),反应 10 小时后,用饱和食盐水淬灭,乙酸乙酯萃取,将有机相浓缩,硅胶色谱分离纯化得到白色固体 3,3-二甲基-5*a*-苯基八氢苯并[*b*][1,4]氧氮杂卓-4(5*H*)-酮 (**20-3**) 58 mg, 产率 63 %。LCMS: $m/z = 274.15$ ($M+H$)⁺。

步骤六: 3,3-二甲基-5*a*-苯基十氢苯并[*b*][1,4]奥氮平盐酸盐(化合物 **20**)的合成

氮气保护下,将 **20-3** (58 mg, 0.21 mmol) 溶于超干 THF (2 mL) 中,加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液(1 mL, 2.00 mmol, 2.0 M), 70°C 回流 12 小时,冷却后滴加少量甲醇淬灭,加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟,用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取,有机层无水硫酸钠干燥,浓缩后用 HPLC 分离纯化,浓缩后,加 1 mL 稀盐酸,冻干,得到白色固体 3,3-二甲基-5*a*-苯基十氢苯并[*b*][1,4]奥氮平盐酸盐(化合物 **20**) 40 mg, 产率 63 %。LCMS: $m/z = 260.10$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.64 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 4.85 – 4.74 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 2H), 3.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.06 – 1.87 (m, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 3H), 1.44 (s, 4H), 1.23 – 1.07 (m, 1H), 0.51 (s, 3H)。

化合物 21 的合成

20 4*a*-(3-甲氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐(化合物 **21**)的合成



步骤一: 2-(3-甲氧基苯基)环己酮 (**21-2**) 的合成

在氮气保护下,将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (245 mg, 0.27 mmol), Xantphos (301 mg, 0.54

mmol) 和碳酸铯 (19 g, 58.80 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL), 加入
间甲氧基溴苯 (5 g, 26.73 mmol) 和环己酮 (5.25 g, 53.46 mmol), 100°C 加热
20 小时, 冷却后 EA 和水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 浓缩后硅胶色谱分离
得 2.55 g 黄色透明液体 2-(3-甲氧基苯基)环己酮 (**21-2**), 产率 46.7%。LCMS:
5 $m/z = 205.05 (M+H)^+$ 。

步骤二: 2-(3-甲氧基苯基)-2-硝基环己酮 (**21-3**) 的合成

将 **2-2** (2.55 g, 12.48 mmol) 溶于 DCE (25 mL) 中加入醋酸铜 (1.13 g, 6.24
mmol) 和硝酸铈铵 (17 g, 31.20 mmol), 80°C 加热 12 小时, 将反应液过滤, DCM
洗涤, 旋干后硅胶色谱分离得 1.4 g 黄色油状物 2-(3-甲氧基苯基)-2-硝基环己
10 酮 (**21-3**), 产率 45%。

步骤三: 2-(3-甲氧基苯基)-2-氨基环己酮 (**21-4**) 的合成

在氮气保护下将 **21-3** (1.4 g, 5.62 mmol) 溶于醋酸 (12 mL) 中, 加入锌粉
(2.2 g, 33.70 mmol), 80°C 加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10,
用乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶色谱分离纯
15 化, 得到无色油状物 2-(3-甲氧基苯基)-2-氨基环己酮 (**21-4**) 654 mg 产率 53%。
LCMS: $m/z = 220.05 (M+H)^+$ 。

步骤四: 2-氯-N-(3-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (**21-5**) 的合成

氮气保护下, 取 **21-4** (654 mg, 2.98 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL), 加
入超干三乙胺 (0.5 mL, 3.30 mmol), 0°C 滴加氯乙酰氯 (237 μ L, 2.98 mmol),
20 室温搅拌 1 小时, 将反应液直接浓缩, 硅胶色谱分离纯化得到白色固体 2-氯-
N-(3-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (**21-5**) 758 mg, 产率 86%。LCMS: $m/z =$
296.1(M+H)⁺。

步骤五: 4a-(3-甲氧基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**21-6**) 的
合成

25 取 **21-5** (693 mg, 2.34 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 甲醇溶
解后, 在零度缓慢加入硼氢化钠 (89 mg, 2.34 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干,
再加入 3 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60% 钠氢 (113 mg, 2.82 mmol), 反应
10 小时后, 用饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 硅胶色谱分离

纯化, 得到白色固体 4a-(3-甲氧基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (21-6) 448 mg, 产率 73 %。LCMS: $m/z = 262.2 (M+H)^+$ 。

步骤六: 4a-(3-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 21) 的合成

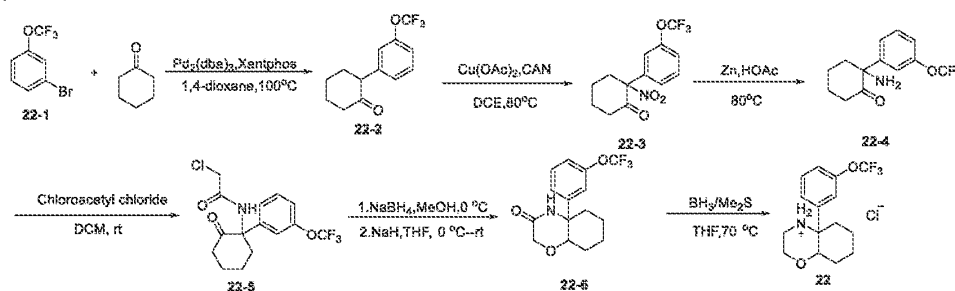
5 氮气保护下, 将 21-6 (448 mg, 1.71 mmol) 溶于超干 THF (5 mL) 中, 加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (4.3 mL, 8.60 mmol, 2.0 M), 70°C 回流 12 小时, 冷却后滴加少量甲醇淬灭, 加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟, 用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 浓缩后用 HPLC 分离纯化, 浓缩后, 加 1 mL 稀盐酸, 冻干, 得到白色固体 4a-(3-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 21) 360 mg, 产率 74 %。

LCMS: $m/z = 248.2 (M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.37 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.11 – 2.91 (m, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 2.25 (td, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 1H), 2.10 (qd, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.58 (dp, $J = 14.0, 4.3$ Hz, 2H), 1.04 (dtd, $J = 15.3, 11.8, 11.4, 3.8$ Hz, 1H)。

化合物 22 的合成

20 4a-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 22) 的合成



步骤一: 2-(3-(三氟甲氧基)苯基)环己-1-酮 (22-2) 的合成

在氮气保护下, 将 $Pd_2(dba)_3$ (245 mg, 0.27 mmol), Xantphos (301 mg, 0.54

mmol) 和碳酸铯 (19 g, 58.80 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL), 加入
间三氟甲氧基溴苯 (7.2 g, 26.73 mmol) 和环己酮 (5.25 g, 53.46 mmol), 100°C
加热 20 小时, 冷却后 EA 和水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 浓缩后过柱机
硅胶色谱分离得 4.6 g 黄色透明液体 2-(3-(三氟甲氧基)苯基)环己酮 (**21-2**),
5 产率 46.7 %。

LCMS: $m/z = 259.1$ ($M+H$)⁺。

步骤二: 2-硝基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)环己-1-酮 (**22-3**) 的合成

将 **22-2** (4.6 g, 17.80 mmol) 溶于 DCE (40 mL) 中加入醋酸铜 (1.62 g, 8.90
mmol) 和硝酸铯铵 (24.4 g, 44.50 mmol), 80°C 加热 12 小时, 将反应液过滤, DCM
10 洗涤, 旋干后过柱机硅胶色谱分离得 2.58 g 黄色油状物 2-硝基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)环己-1-酮 (**22-3**), 产率 48 %。

步骤三: 2-氨基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)环己-1-酮 (**22-4**) 的合成

在氮气保护下将 **22-3** (2.58 g, 8.51 mmol) 溶于醋酸 (20 mL) 中, 加入锌粉
(3.3 g, 51.00 mmol), 80°C 加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10,
15 用乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶色谱分离纯
化, 得到无色油状物 2-氨基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)环己-1-酮 (**22-4**) 0.86 g 产
率 37 %。LCMS: $m/z = 274.1$ ($M+H$)⁺。

步骤四: 2-氯-N-(2-氧-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)环己基)乙酰胺 (**22-5**) 的合
成

20 氮气保护下, 取 **22-4** (860 mg, 3.15 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL), 加
入超干三乙胺 (0.5 mL, 3.50 mmol), 0°C 滴加氯乙酰氯 (250 μ L, 3.15 mmol),
室温搅拌 1 小时, 将反应液直接浓缩, 硅胶色谱分离纯化, 得到白色固体 2-
氯-N-(2-氧-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)环己基)乙酰胺 (**22-5**) 562 mg, 产率 51 %。
LCMS: $m/z = 350.1$ ($M+H$)⁺。

25 步骤五: 4a-(3-(三氟甲氧基)苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**22-6**) 的合成

取 **22-5** (562 mg, 1.61 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 甲醇溶
解后, 在零度缓慢加入硼氢化钠 (61 mg, 1.61 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干,

再加入 5 mL THF 溶解后,冰浴下加入 60% 钠氢 (77 mg, 1.93 mmol), 反应 10 小时后,用饱和食盐水淬灭,乙酸乙酯萃取,将有机相浓缩,硅胶色谱分离纯化,得到白色固体 4*a*-(3-(三氟甲氧基)苯基)六氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-酮 (**22-6**) 385 mg, 产率 76 %。LCMS: $m/z = 316.1$ ($M+H$)⁺。

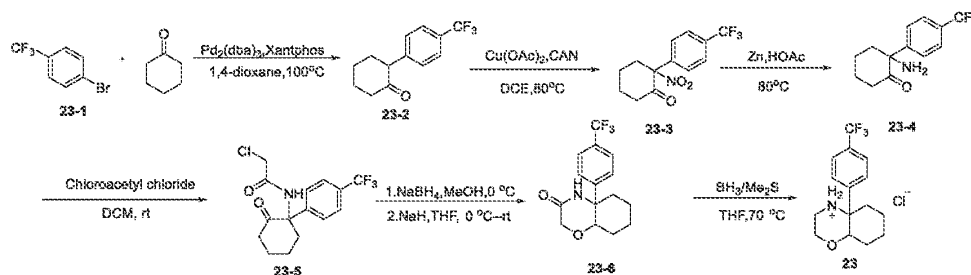
5 步骤六: 4*a*-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **22**) 的合成

氮气保护下,将 **22-6** (335 mg, 1.06 mmol) 溶于超干 THF (5 mL) 中,加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (2.7 mL, 5.3 mmol, 2.0 M), 70°C 回流 12 小时,冷却后滴加少量甲醇淬灭,加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟,用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取,有机层无水硫酸钠干燥,浓缩后用 HPLC 分离纯化,浓缩后,加 1 mL 稀盐酸,冻干,得到白色固体 4*a*-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **22**) 220 mg, 产率 61 %。LCMS: $m/z = 302.1$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.54 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.13 – 7.96 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.40 (td, $J = 12.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 11.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.30 (td, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 1H), 2.06 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.66 – 1.50 (m, 2H), 1.09 – 0.93 (m, 1H)。

20 化合物 **23** 的合成

4*a*-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **23**) 的合成



步骤一: 2-(4-(三氟甲基)苯基)环己-1-酮 (**23-2**) 的合成

在氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (204 mg, 0.23 mmol)，Xantphos (254 mg, 0.44 mmol) 和碳酸铯 (16 g, 48.90 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL)，加入间氟基溴苯 (5 g, 28.60 mmol) 和环己酮 (5.6 g, 57.01 mmol)，100°C 加热 20 小时，冷却后 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后，硅胶色谱分离
5 分离纯化，得 1.48 g 黄色油状物 2-(4-(三氟甲基)苯基)环己-1-酮 (**23-2**)，产率 50.7 %。LCMS: $m/z = 243.00$ ($M+H$)⁺。

步骤二：2-(4-(三氟甲基)苯基)-2-硝基环己酮 (**23-3**) 的合成

将 **23-2** (2 g, 8.26 mmol) 溶于 DCE (20 mL) 中加入醋酸铜 (0.75 g, 4.13 mmol) 和硝酸铈铵 (9 g, 16.50 mmol)，80°C 加热 12 小时，将反应液过滤，EA 洗涤，滤
10 液浓缩后，硅胶色谱分离纯化，得 1.053 g 黄色油状物 2-(4-(三氟甲基)苯基)-2-硝基环己酮 (**23-3**)，产率 44.4 %。

步骤三：2-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氨基环己酮 (**23-4**) 的合成

在氮气保护下将 **23-3** (1.08 g, 3.76 mmol) 溶于醋酸 (10 mL) 中，加入锌粉 (1.22 g, 18.80 mmol)，80°C 加热 12 小时，冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调
15 pH>10，用乙酸乙酯萃取，然后将有机相用无水硫酸钠干燥后，浓缩后，硅胶色谱分离纯化，得到无色油状物 2-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氨基环己酮 (**23-4**) 307 mg 产率 31.7 %。LCMS: $m/z = 258.05$ ($M+H$)⁺。

步骤四：2-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**23-5**) 的合成

20 氮气保护下，取 **23-4** (302 mg, 1.17 mmol) 溶于超干 DCM (5 mL)，加入超干三乙胺 (0.2 mL, 1.30 mmol)，0°C 滴加氯乙酰氯 (93 μL , 1.17 mmol)，室温搅拌 1 小时，将反应液直接浓缩后，硅胶色谱分离纯化。得到白色固体 2-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**23-5**) 178 mg，产率 46 %。LCMS: $m/z = 334.1$ ($M+H$)⁺。

25 步骤五：4a-(4-(三氟甲基)苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**23-6**) 的合成

取 **23-5** (147 mg, 0.95 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中，加入 3 mL 甲醇溶解后，在冰浴下缓慢加入硼氢化钠 (17 mg, 0.95 mmol)，搅拌 30 分钟后旋

干,再加入 3 mL THF 溶解后,冰浴下加入 60% 钠氢 (21 mg, 1.14 mmol), 反应 10 小时后,用饱和食盐水淬灭,乙酸乙酯萃取,将有机相浓缩后,硅胶色谱分离纯化,得到白色固体 4*a*-(4-(三氟甲基)苯基)六氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-酮 (**23-6**) 54 mg, 产率 23 %。LCMS: $m/z=300.05$ ($M+H$)⁺。

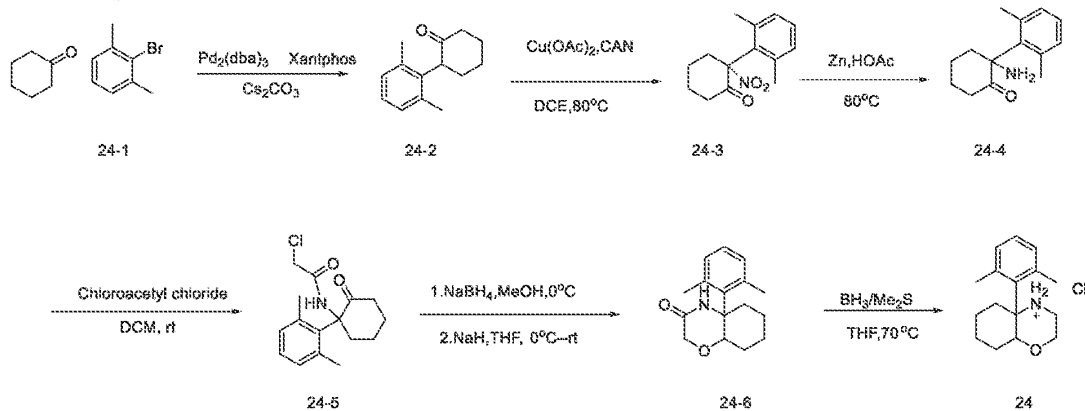
5 步骤六: 4*a*-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **23**) 的合成

氮气保护下,将 **23-6** (54 mg, 0.18 mmol) 溶于超干 THF (5 mL) 中,加入碘烷二甲硫醚的 THF 溶液 (0.9 mL, 1.8 mmol, 2.0 M), 70°C 回流 12 小时,冷却后滴加少量甲醇淬灭,加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟,用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取,有机层无水硫酸钠干燥,浓缩后用 HPLC 分离纯化,浓缩后,加 1 mL 稀盐酸,冻干,得到白色固体 4*a*-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **23**) 35 mg, 产率 68 %。LCMS: $m/z=286.05$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.53 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.38 (td, $J=12.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=11.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J=12.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.94–2.77 (m, 2H), 2.31 (td, $J=13.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.81–1.69 (m, 1H), 1.66–1.49 (m, 2H), 1.04–0.87 (m, 1H)。

20 化合物 **24** 的合成

4*a*-(2,6-二甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **24**) 的合成



步骤一：2-(2,6-二甲基苯基)环己酮 (**24-2**) 的合成：

氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (247 mg, 0.27 mmol)、Xantphos(312 mg, 0.54 mmol)、碳酸铯(19.3 g, 59.40 mmol)溶于超干二氧六环 30 mL，加入 **24-1**(5 g, 27 mmol)、环己酮(5.3 g, 54 mmol)。80°C 搅拌 20 小时。冷却至室温后硅藻土过滤，
5 EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，快速硅胶色谱分离得到 2.59 g 黄色液体 2-(2,6-二甲基苯基)环己酮 (**24-2**)，产率 47.5%。LCMS: $m/z=203.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：2-(2,6-二甲基苯基)-2-硝基环己酮 (**24-3**) 的合成：

氮气保护下，将硝酸铯铵 (21 g, 38.40 mmol)、醋酸铜 (2.32 g, 12.80 mmol)、**24-2** (2.59 g, 12.80 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (40 mL)。80°C 搅拌
10 12 小时，降至室温后，DCM 稀释，硅藻土过滤反应液，DCM 洗涤浓缩后快速硅胶色谱法分离纯化得到 1.307 g 淡黄液体 2-(2,6-二甲基苯基)-2-硝基环己-1-酮 (**24-3**)，产率 41.4%。

步骤三：2-(2,6-二甲基苯基)-2-氨基环己酮 (**24-4**) 的合成：

氮气保护下，将 **24-3**(1 g, 4.05 mmol)溶于 16 mL 甲醇中，加入 8 mL 冰醋酸，缓慢加入 1.32 g 锌粉。80°C 搅拌 12 小时，加入 2 M NaOH 调 pH 为 10，
15 EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，快速硅胶色谱分离纯化。得到 583 mg 黄色油状物 2-(2,6-二甲基苯基)-2-氨基环己酮 (**24-4**)，产率 66.4%。LCMS: $m/z=218.25(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(1-(2,6-二甲基苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**24-5**) 的合成：

20 氮气保护下，将 **24-4**(500 mg, 2.30 mmol)溶于 8 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺(279 mg, 2.76 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯(260 mg, 2.3 mmol)，室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化，得到 468 mg 白色固体 2-氯-N-(1-(2,6-二甲基苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**24-5**)，产率 69.5%。LCMS: $m/z=294.10(\text{M}+\text{H})^+$ 。

25 步骤五：4a-(2,6-二甲基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**24-6**) 的合成：

氮气保护下，将 **24-5**(389 mg, 1.33 mmol)溶于 8 mL 超干甲醇中，降温至 0°C，加入硼氢化钠 (50 mg, 1.33 mmol)，升至室温搅拌 1 小时，减压旋干溶

剂,加入 8 ml 超干 THF 溶解,降温至 0℃,加入 60%钠氢(64 mg, 1.60 mmol),升至室温搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应,DCM 萃取,无水硫酸钠干燥有机相,浓缩后快速硅胶色谱分离纯化,得到 271 mg 白色固体化合物 4a-(2,6-二甲基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (24-6), 产率 78.5%。LCMS: m/z=260.20(M+H)⁺。

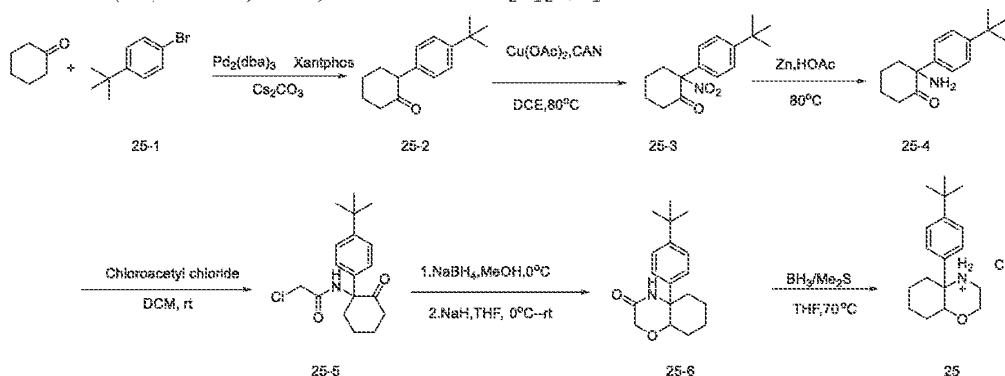
步骤六: 4a-(2,6-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (24) 的合成:

氮气保护下,将 24-6(200 mg, 0.77 mmol)溶于 7 mL 超干 THF 中,加入四氢呋喃/二甲硫醚,70℃搅拌 12 小时,降至室温后,滴加 MeOH 淬灭,加入 1 N HCl 搅拌 1 小时,饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干,少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后冻干。得到 30 mg 白色粉末 4a-(2,6-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (24), 产率 15.1%。LCMS: m/z=246.20(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.29 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H), 3.07 – 2.70 (m, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.15 (dtd, J = 53.8, 12.9, 3.6 Hz, 2H), 1.97 (dd, J = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.57 (td, J = 11.7, 11.1, 5.1 Hz, 2H), 1.11 – 0.94 (m, 1H)。

20 化合物 25 的合成

4a-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 25) 的合成



步骤一：2-(4-(叔丁基)苯基)环己酮 (**25-2**) 的合成：

氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (215 mg, 0.23 mmol)、Xantphos(272 mg, 0.46 mmol)、碳酸铯(16.8 g, 51.70 mmol)溶于超干二氧六环 30 mL，加入 **25-1**(5 g, 23.50 mmol)、环己酮(4.6 g, 47.00 mmol)。85°C搅拌 20 小时。冷却至室温后硅藻土过滤，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，快速硅胶色谱分离纯化得到 3.04 g 黄白固体 2-(4-(叔丁基)苯基)环己酮 (**25-2**)，产率 57.5%。LCMS: $m/z=231.10(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：2-(4-(叔丁基)苯基)-2-硝基环己酮 (**25-3**) 的合成：

氮气保护下，将硝酸铈铵 (21.7 g, 39.60 mmol)、醋酸铜 (2.4 g, 13.20 mmol)、**25-2** (3.04 g, 13.20 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (40 mL)。80°C搅拌 12 小时，降至室温后，DCM 稀释，硅藻土过滤反应液，DCM 洗涤浓缩后快速硅胶色谱法分离纯化得到 1.2 g 黄白固体 2-(4-(叔丁基)苯基)-2-硝基环己酮 (**25-3**)，产率 33%。

步骤三：2-(4-(叔丁基)苯基)-2-氨基环己酮 (**25-4**) 的合成：

氮气保护下，将 **25-3**(1 g, 3.64 mmol)溶于 12 mL 甲醇中，加入 6 mL 冰醋酸，缓慢加入 1.18 g 锌粉。80°C搅拌 12 小时，加入 2 M NaOH 调 pH 为 10，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，快速硅胶色谱分离纯化，得到 633 mg 淡黄色固体 2-(4-(叔丁基)苯基)-2-氨基环己酮 (**25-4**)，产率 71%。LCMS: $m/z=246.50(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：N-(1-(4-(叔丁基)苯基)-2-氧代环己基)-2-氯乙酰胺 (**25-5**) 的合成：

氮气保护下，将 **25-4**(596 mg, 2.43 mmol)溶于 8 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺(295 mg, 2.92 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯(274 mg, 2.43 mmol)，室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化，得到 594 mg 淡黄油状化合物 N-(1-(4-(叔丁基)苯基)-2-氧代环己基)-2-氯乙酰胺 (**25-5**)，产率 76.1%。LCMS: $m/z=322.10(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤五：4a-(4-(叔丁基)苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**25-6**) 的合成：

氮气保护下，将 **25-5**(500 mg, 1.55 mmol)溶于 8 mL 超干甲醇中，降温至

0°C, 加入硼氢化钠 (59 mg, 1.55 mmol), 升至室温搅拌 1 小时, 减压旋干溶剂, 加入 8 mL 超干 THF 溶解, 降温至 0°C, 加入 60 % 钠氢 (74 mg, 1.86 mmol), 升至室温搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后快速硅胶色谱分离纯化, 得到 261 mg 白色固体化
 5 合物 4a-(4-(叔丁基)苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(**25-6**), 产率 58.8%。
 LCMS: m/z=288.20(M+H)⁺。

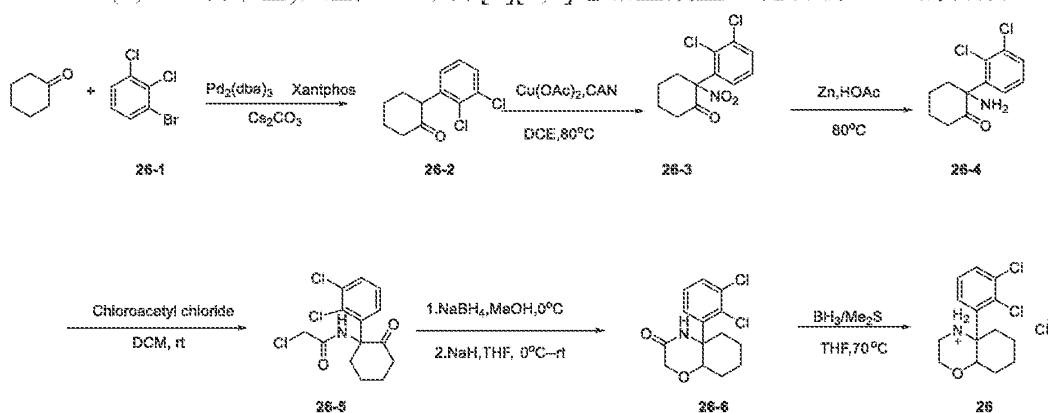
步骤六: 4a-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐(**25**)的合成:

氮气保护下, 将 **25-6**(200 mg, 0.7 mmol)溶于 7 mL 超干 THF 中, 加入硼烷/二甲硫醚, 70°C 搅拌 12 小时, 降至室温后, 滴加 MeOH 淬灭, 加入 1 N HCl
 10 搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后快速硅胶色谱法分离纯化, 减压旋干, 少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后冻干。得到 33 mg 白色固体 4a-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐(**25**), 产率 15.7%。LCMS: m/z=274.20(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H),
 15 4.11 (dd, *J* = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (td, *J* = 12.7, 2.8 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 1H), 3.31 (dq, *J* = 13.9, 2.9 Hz, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 1H), 2.82 (dt, *J* = 14.2, 2.7 Hz, 1H), 1.83 (td, *J* = 10.0, 8.4, 3.8 Hz, 2H), 1.72 – 1.52 (m, 3H), 1.49 – 1.40 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。

20 化合物 26 的合成

4a-(2,3-二氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐(化合物 **26**)的合成



步骤一：2-(2,3-二氯苯基)环己酮 (**26-2**) 的合成：

氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (201 mg, 0.22 mmol)、Xantphos(255 mg, 0.44 mmol)、碳酸铯(15.8 g, 59.40 mmol)溶于超干二氧六环 30 mL，加入 **26-1**(5 g, 22.10 mmol)、环己酮(5.3 g, 44.20 mmol)。85°C搅拌 20 小时。冷却至室温后硅藻土过滤，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，快速硅胶色谱分离得到 2.28 g 黄色液体 2-(2,3-二氯苯基)环己酮(**26-2**)，产率 42.6%。LCMS: $m/z=242.95(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：2-(2,3-二氯苯基)-2-硝基环己酮 (**26-3**) 的合成：

氮气保护下，将硝酸铈铵 (15.43 g, 28.14 mmol)、醋酸铜 (1.7 g, 9.38 mmol)、**26-2** (2.28 g, 9.38 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30 mL)。80°C搅拌 12 小时，降至室温后，DCM 稀释，硅藻土过滤反应液，DCM 洗涤浓缩后快速硅胶色谱法分离纯化得到 959 mg 黄色油状物 2-(2,3-二氯苯基)-2-硝基环己酮 (**26-3**)。产率 35.5%。

步骤三：2-(2,3-二氯苯基)-2-氨基环己酮 (**26-4**) 的合成：

氮气保护下，将 **26-3**(900 mg, 3.12 mmol)溶于 14 mL 甲醇中，加入 7 mL 冰醋酸，缓慢加入 1.02 g 锌粉。80°C搅拌 12 小时，加入 2 M NaOH 调 pH 为 10，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，快速硅胶色谱分离纯化。得到 344 mg 黄色液体 2-(2,3-二氯苯基)-2-氨基环己酮 (**26-4**)，产率 42.8%。LCMS: $m/z=258.00(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(1-(2,3-二氯苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**26-5**) 的合成：

氮气保护下，将 **26-4**(326 mg, 1.26 mmol)溶于 5 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺(154 mg, 1.52 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯(142 mg, 1.26 mmol)，室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 337 mg 淡黄油状化合物 2-氯-N-(1-(2,3-二氯苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**26-5**)，产率 80.2%。LCMS: $m/z=335.10(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤五：4a-(2,3-二氯苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**26-6**) 的合成：

氮气保护下，将 **26-5**(300 mg, 0.90 mmol)溶于 5 mL 超干甲醇中，降温至 0°C，加入硼氢化钠 (34 mg, 0.90 mmol)，升至室温搅拌 1 小时，减压旋干溶

剂,加入 5 mL 超干 THF 溶解,降温至 0°C,加入 60% 钠氢(44 mg, 1.1 mmol),升至室温搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应,DCM 萃取,无水硫酸钠干燥有机相,浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 159 mg 白色固体化合物 4a-(2,3-二氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (26-6), 产率 58.9%。LCMS: m/z=300.10(M+H)⁺。

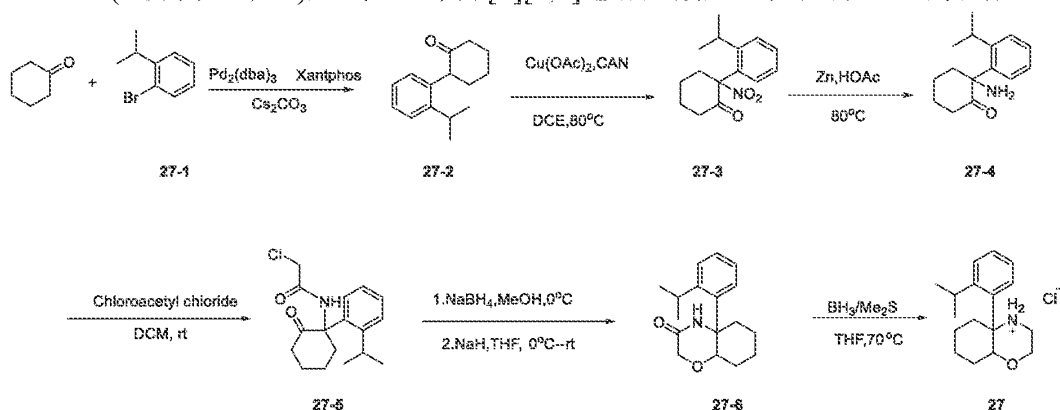
步骤六: 4a-(2,3-二氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (26) 的合成:

氮气保护下,将 26-6(140 mg, 0.50 mmol)溶于 5 mL 超干 THF 中,加入硼烷/二甲硫醚,70°C 搅拌 12 小时,降至室温后,滴加 MeOH 淬灭,加入 1 N HCl 搅拌 1 小时,饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干,少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后冻干。得到 31 mg 白色固体 4a-(2,3-二氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐(26), 产率 21.7%。LCMS: m/z=286.10(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.57 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 4.67 – 4.53 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 3.59 – 3.40 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.31 (td, J = 13.7, 2.9 Hz, 1H), 2.11 (ddt, J = 15.7, 11.3, 5.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.63 (dp, J = 12.8, 4.3 Hz, 2H), 0.88 (qt, J = 14.0, 2.9 Hz, 1H)。

化合物 27 的合成

4a-(2-异丙基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 27) 的合成



步骤一: 2-(2-异丙基苯基)环己酮 (27-2) 的合成:

氮气保护下,将Pd₂(dba)₃(229 mg, 0.25 mmol)、Xantphos(294 mg, 0.5 mmol)、碳酸铯(17.9 g, 55.20 mmol)溶于超干二氧六环 30 mL,加入 **27-1**(5 g, 25.10 mmol)、环己酮(4.9 g, 50.20 mmol)。85°C搅拌 20 小时。冷却至室温后硅藻土过滤, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 快速硅胶色谱分离, 得到 2.36 g 淡黄色液体 2-(2-异丙基苯基)环己酮 (**27-2**), 产率 43.8%。LCMS: m/z=217.10(M+H)⁺。

步骤二: 2-(2-异丙基苯基)-2-硝基环己酮 (**27-3**) 的合成:

氮气保护下,将硝酸铈铵(18 g, 32.80 mmol)、醋酸铜(1.98 g, 10.93 mmol)、**27-2**(2.364 g, 10.93 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(35 mL)。80°C搅拌 12 小时, 降至室温后, DCM 稀释, 硅藻土过滤反应液, DCM 洗涤浓缩后硅胶色谱法分离纯化得到 721 mg 棕黄液体 2-(4-异丙基苯基)-2-硝基环己-1-酮 (**27-3**), 产率 25.4%。

步骤三: 2-(2-异丙基苯基)-2-氨基环己酮 (**27-4**) 的合成:

氮气保护下,将 **27-3**(700 mg, 2.68 mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 加入 5 mL 冰醋酸, 缓慢加入 872 mg 锌粉。80°C搅拌 12 小时, 加入 2 M NaOH 调 pH 为 10, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 快速硅胶色谱分离纯化。得到 269 mg 黄色油状化合物 2-(2-异丙基苯基)-2-氨基环己酮 (**27-4**), 产率 43.4%。LCMS: m/z=232.45(M+H)⁺。

步骤四: 2-氯-N-(1-(2-异丙基苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**27-5**) 的合成:

氮气保护下,将 **27-4**(230 mg, 1.00 mmol)溶于 5 mL 超干 DCM 中, 加入三乙胺(121 mg, 1.00 mmol), 降温至 0°C, 滴加氯乙酰氯(113 mg, 1.00 mmol), 室温搅拌 1 小时, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 224 mg 淡黄油状化合物 2-氯-N-(1-(2-异丙基苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**27-5**), 产率 72.9%。LCMS: m/z=308.1(M+H)⁺。

步骤五: 4a-(2-异丙基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**27-6**) 的合成:

氮气保护下,将 **27-5**(200 mg, 0.65 mmol)溶于 5 mL 超干甲醇中, 降温至 0°C, 加入硼氢化钠(25 mg, 0.65 mmol), 升至室温搅拌 1 小时, 减压旋干溶剂, 加入 5 mL 超干 THF 溶解, 降温至 0°C, 加入 60%钠氢(32 mg, 0.78

mmol)，升至室温搅拌 12 小时。加入 1N HCl 淬灭反应，DCM 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 80 mg 白色固体 4a-(2-异丙基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (27-6)，产率 45.2%。LCMS: $m/z=274.2(M+H)^+$ 。

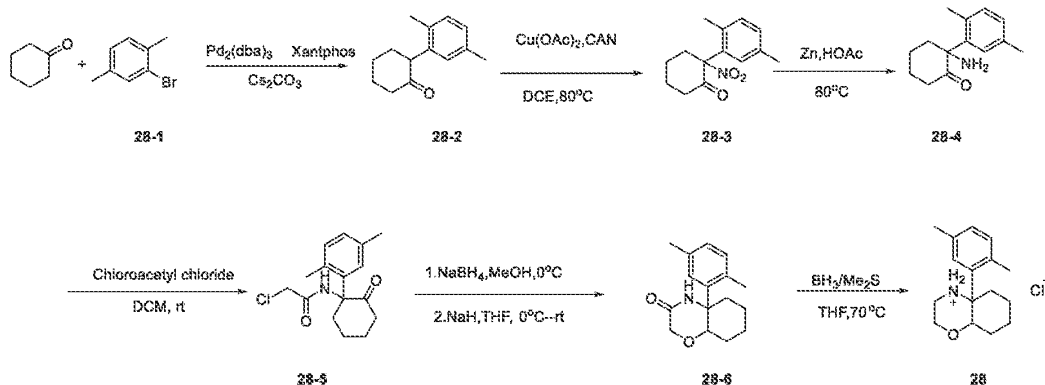
5 步骤六: 4a-(2-异丙基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (27) 的合成:

氮气保护下，将 27-6 (80 mg, 0.30 mmol) 溶于 5 mL 超干 THF 中，加入硼烷/二甲硫醚，70°C 搅拌 12 小时，降至室温后，滴加 MeOH 淬灭，加入 1N HCl 搅拌 1 小时，饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9，EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干，少量 MeOH 溶解，HPLC 分离纯化后冻干。得到 20 mg 白色粉末 4a-(2-异丙基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (27)，产率 26%。LCMS: $m/z=260.2(M+H)^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 12.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.58 – 3.45 (m, 1H), 3.33 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.04 (q, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.36 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.20 (qd, $J = 12.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.59 (dt, $J = 8.5, 3.9$ Hz, 2H), 1.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.94 (q, $J = 13.9$ Hz, 1H).

20 化合物 28 的合成

4a-(2,5-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 28) 的合成



步骤一：2-(2,5-二甲基苯基)环己酮 (**28-2**) 的合成：

氮气保护下，将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (247 mg, 0.27 mmol)、Xantphos(312 mg, 0.54 mmol)、碳酸铯(19.3 g, 59.40 mmol)溶于超干二氧六环 30 mL，加入 **28-1**(5 g, 27.00 mmol)、环己酮(5.3 g, 54.00 mmol)。80°C搅拌 20 小时。冷却至室温后硅藻土过滤，EA 萃取，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱分离，得到 2.19 g 黄色液体 2-(2,5-二甲基苯基)环己酮(**28-2**)，产率 40.3%。LCMS: $m/z=203.05(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤二：2-(2,5-二甲基苯基)-2-硝基环己酮 (**28-3**) 的合成：

氮气保护下，将硝酸铈铵 (17.87 g, 32.60 mmol)、醋酸铜 (1.97 g, 10.87 mmol)、**28-2** (2.19 g, 10.87 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (35 mL)。80°C搅拌 12 小时，降至室温后，DCM 稀释，硅藻土过滤反应液，DCM 洗涤浓缩后快速硅胶色谱法分离纯化得到 639 mg 黄色油状物 2-(2,5-二甲基苯基)-2-硝基环己酮 (**28-3**)，产率 23.8%。

步骤三：2-(2,5-二甲基苯基)-2-氨基环己酮 (**28-4**) 的合成：

氮气保护下，将 **28-4**(600 mg, 2.43 mmol)溶于 10 mL 甲醇中，加入 5 mL 冰醋酸，缓慢加入 790 mg 锌粉。80°C搅拌 12 小时，加入 2 M NaOH 调 pH 为 10，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，快速硅胶色谱分离纯化。得到 281 mg 黄色液体 2-(2,5-二甲基苯基)-2-氨基环己酮 (**28-4**)，产率 53.3%。LCMS: $m/z=218.10(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(1-(2,5-二甲基苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**28-5**) 的合成：

氮气保护下，将 **28-4**(267 mg, 1.23 mmol)溶于 5 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺(150 mg, 1.48 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯(139 mg, 1.23 mmol)，室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 242 mg 黄白固体 2-氯-N-(1-(2,5-二甲基苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**28-5**)，产率 67.2%。LCMS: $m/z=294.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤五：4a-(2,5-二甲基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**28-6**) 的合成：

氮气保护下，将 **28-5**(220 mg, 0.75 mmol)溶于 5 mL 超干甲醇中，降温至 0°C，加入硼氢化钠 (28 mg, 0.75 mmol)，升至室温搅拌 1 小时，减压旋干溶

剂, 加入 5 mL 超干 THF 溶解, 降温至 0°C, 加入 60% 钠氢 (36 mg, 0.9 mmol), 升至室温搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 74 mg 白色固体化合物 4a-(2,5-二甲基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (28-6), 产率 38.1%。LCMS: m/z=260.2(M+H)⁺。

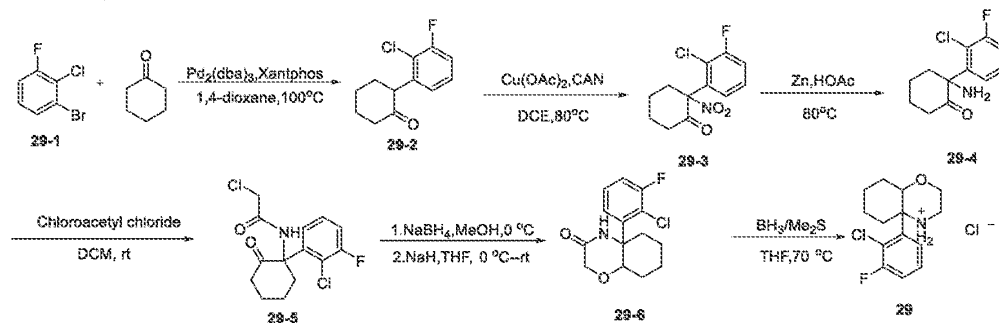
步骤六: 4a-(2,5-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (28) 的合成:

氮气保护下, 将 28-6 (73 mg, 0.28 mmol) 溶于 3 mL 超干 THF 中, 加入四氢呋喃/二甲硫醚, 70°C 搅拌 12 小时, 降至室温后, 滴加 MeOH 淬灭, 加入 1 N HCl 搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干, 少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后冻干。得到 29 mg 白色粉末 4a-(2,5-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (28), 产率 42.6%。LCMS: m/z=246.2(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.43 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 4.49 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.00 (q, J = 13.4 Hz, 1H)。

20 化合物 29 的合成

4a-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 29) 的合成



步骤一: 2-(2-氯-3-氟苯基)环己酮 (29-2) 的合成

在氮气保护下, 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (349 mg, 0.38 mmol), Xantphos (419 mg, 0.76 mmol) 和碳酸铯 (27 g, 84.04 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (50 mL), 加入 2-氯-3-氟溴苯 (8 g, 38.20 mmol) 和环己酮 (7.5 g, 76.40 mmol), 100°C 加热 20 小时, 冷却后 EA 和水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析色谱
5 分离纯化, 得 5.32 g 黄色油状物 2-(2-氯-3-氟苯基)环己酮 (**29-2**), 产率 61.4 %。

步骤二: 2-(2-氯-3-氟苯基)-2-硝基环己酮 (**29-3**) 的合成

将 **29-2** (5.32 g, 23.5 mmol) 溶于 DCE (40 mL) 中加入醋酸铜 (2.13 g, 11.7 mmol) 和硝酸铯铵 (32 g, 58.8 mmol), 80°C 加热 12 小时, 将反应液过滤, EA 洗
10 涤, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得 2.46 g 黄色油状物 2-(2-氯-3-氟苯基)-2-硝基环己酮 (**29-3**), 产率 38.6 %。

步骤三: 2-(2-氯-3-氟苯基)-2-氨基环己酮 (**29-4**) 的合成

在氮气保护下将 **29-3** (2.46 g, 9.05 mmol) 溶于醋酸 (20 mL) 中, 加入锌粉 (3.53 g, 54.3 mmol), 80°C 加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10,
15 用乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到无色油状物 2-(2-氯-3-氟苯基)-2-氨基环己酮 (**29-4**) 809 mg 产率 37 %。

步骤四: 2-氯-N-(1-(2-氯-3-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**29-5**) 的合成

氮气保护下, 取 **29-4** (440 mg, 1.95 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL), 加入超干三乙胺 (0.5 mL, 3.7 mmol), 0°C 滴加氯乙酰氯 (266 μL , 3.35 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 分析原料消失, 将反应液直接浓缩, 硅胶柱层析色谱分离
20 纯化得到白色固体 2-氯-N-(1-(2-氯-3-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**29-5**) 875 mg, 产率 82.1 %。LCMS: $m/z = 302.05$ ($M+H$)⁺。

步骤五: 4a-(2-氯-3-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**29-6**) 的
25 合成

取 **29-5** (800 mg, 2.51 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 甲醇溶解后, 在 0°C 缓慢加入硼氢化钠 (95 mg, 2.51 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干, 加入 5 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60% 钠氢 (120 mg, 3.01 mmol), 反应 10

小时后,用饱和食盐水淬灭,乙酸乙酯萃取,将有机相浓缩,硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 4*a*-(2-氯-3-氟苯基)六氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-酮 (29-6) 460 mg,产率 64.6 %。LCMS: $m/z = 284.1$ ($M+H$)⁺。

步骤六: 4*a*-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 29)

5 的合成

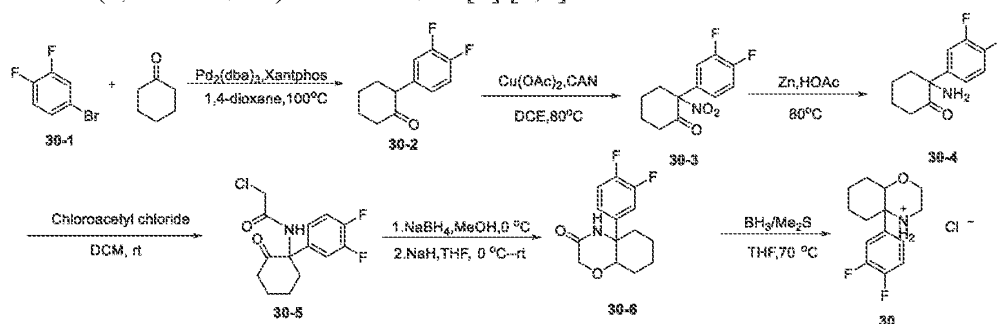
氮气保护下,将 29-6 (460 mg, 1.62 mmol) 溶于超干 THF (10 mL) 中,加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (4 mL, 8 mmol, 2.0 M), 70°C 回流 12 小时,冷却后滴加少量甲醇淬灭,加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟,用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取,有机层无水硫酸钠干燥,得到化合物 29 粗品。

10 用 HPLC 分离纯化该化合物 29 粗品,纯化产物浓缩后,加少量盐酸,冻干,得到白色固体 4*a*-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 360 mg,产率 82.4 %。LCMS: $m/z = 270.1$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.60 (s, 1H), 8.44 – 8.18 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 1H), 4.68 – 4.47 (m, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.51 (dd, $J = 34.6, 13.4$ Hz, 2H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.33 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.21 – 2.02 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.54 (m, 2H), 0.99 – 0.81 (m, 1H)。

化合物 30 的合成

20 4*a*-(3,4-二氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 30) 的合成



步骤一: 2-(3,4-二氟苯基)环己酮 (30-2) 的合成

在氮气保护下,将 Pd₂(dba)₃ (237 mg, 0.26 mmol), Xantphos (300 mg, 0.52

mmol) 和碳酸铯 (18.6 g, 57 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL), 加入 3,4-二氟溴苯 (5 g, 25.9 mmol) 和环己酮 (5.1 g, 51.8 mmol), 100°C 加热 20 小时, 冷却后 EA 和水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得 2.1 g 黄色油状物 2-(3,4-二氟苯基)环己酮 (**30-2**), 产率 38.6 %。

5 步骤二: 2-(3,4-二氟苯基)-2-硝基环己酮 (**30-3**) 的合成

将 **30-2** (2.1 g, 10 mmol) 溶于 DCE (30 mL) 中加入醋酸铜 (1 g, 5 mmol) 和硝酸铈铵 (13.7 g, 25 mmol), 80°C 加热 12 小时, 将反应液过滤, EA 洗涤, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得 0.96 g 黄色油状物 2-(3,4-二氟苯基)-2-硝基环己酮 (**30-3**), 产率 37.8 %。

10 步骤三: 2-(3,4-二氟苯基)-2-氨基环己酮 (**30-4**) 的合成

在氮气保护下将 **30-3** (0.96 g, 3.78 mmol) 溶于醋酸 (10 mL) 中, 加入锌粉 (1.47 g, 22.7 mmol), 80°C 加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10, 用乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到无色油状物 2-(3,4-二氟苯基)-2-氨基环己酮 (**30-4**) 354 mg 产率 41.6 %。LCMS: $m/z = 226.1$ ($M+H$)⁺

15 步骤四: 2-氯-N-(1-(3,4-二氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**30-5**) 的合成

氮气保护下, 取 **30-4** (354 mg, 1.57 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL), 加入超干三乙胺 (0.3 mL, 1.73 mmol), 0°C 滴加氯乙酰氯 (125 μ L, 1.57 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 分析原料消失, 将反应液直接浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 2-氯-N-(1-(3,4-二氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**30-5**) 218 mg, 产率 46 %。LCMS: $m/z = 302.1$ ($M+H$)⁺。

20 步骤五: 4a-(3,4-二氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**30-6**) 的合成

取 **30-5** (218 mg, 0.72 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 甲醇溶解后, 在 0°C 缓慢加入硼氢化钠 (27 mg, 0.72 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干, 加入 5 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60% 钠氢 (35 mg, 0.86 mmol), 反应 10 小时后, 用饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 4a-(3,4-二氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**30-**

6) 88 mg, 产率 48.3 %。LCMS: $m/z = 268.1 (M+H)^+$ 。

步骤六: 4*a*-(3,4-二氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **30**) 的合成

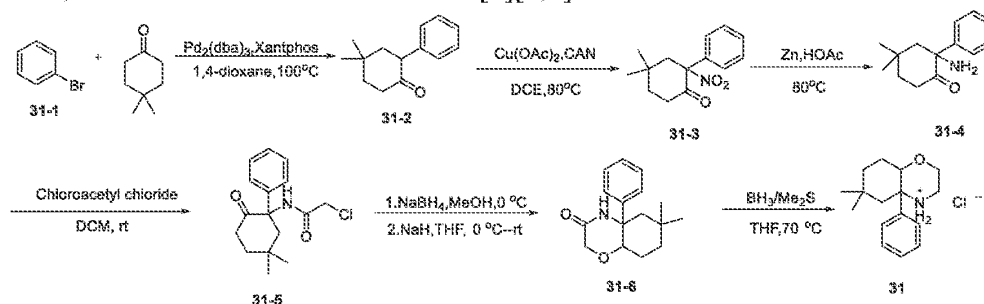
氮气保护下, 将 **30-6** (88 mg, 0.33 mmol) 溶于超干 THF (5 mL) 中, 加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (1.6 mL, 3.3 mmol, 2.0 M), 70°C 回流 12 小时, 冷却后滴加少量甲醇淬灭, 加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟, 用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 得到化合物 **30** 粗品。

用 HPLC 分离纯化该化合物 **30** 粗品, 纯化产物浓缩后, 加少量盐酸, 冻干, 得到白色固体 4*a*-(3,4-二氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 42 mg, 产率 50 %。LCMS: $m/z = 254.1 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.45 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 12.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 46.4$ Hz, 2H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.28 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.07 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.50 (m, 2H), 1.10 – 0.92 (m, 1H)。

化合物 31 的合成

6,6-二甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **31**) 的合成



步骤一: 4,4-二甲基-2-苯基环己酮 (**31-2**) 的合成

在氮气保护下, 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (292 mg, 0.32 mmol), Xantphos (370 mg, 0.64 mmol) 和碳酸铯 (22.8 g, 70.2 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (30 mL), 加入溴苯 (5 g, 31.9 mmol) 和 4,4-二甲基环己酮 (8.04 g, 63.7 mmol), 100°C 加热 20 小时, 冷却后 EA 和水萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析色

谱分离纯化,得 3.64 g 黄色油状物 4,4-二甲基-2-苯基环己酮 (**31-2**),产率 56.4 %。

步骤二: 4,4-二甲基-2-硝基-2-苯基环己酮 (**31-3**) 的合成

将 **31-2** (3.64 g, 18 mmol)溶于 DCE (40 mL) 中加入醋酸铜(1.63 g, 9 mmol)
5 和硝酸铈铵(24.7 g, 45 mmol), 80°C加热 12 小时, 将反应液过滤, EA 洗涤, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得 1.65 g 黄色油状物 4,4-二甲基-2-硝基-2-苯基环己-1-酮 (**31-3**), 产率 37 %。

步骤三: 4,4-二甲基-2-氨基-2-苯基环己酮 (**31-4**) 的合成

在氮气保护下将 **31-4** (1.65 g, 6.67 mmol)溶于醋酸 (15 mL) 中, 加入锌粉
10 (2.1 g, 33.4 mmol), 80°C加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10, 用乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到无色油状物 4,4-二甲基-2-氨基-2-苯基环己酮 (**31-4**) 221 mg 产率 15.2 %。LCMS: m/z= 218.1 (M+H)⁺

步骤四: 2-氯-N-(5,5-二甲基-2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (**31-5**) 的合成

15 氮气保护下, 取 **31-4** (221 mg, 1.02 mmol) 溶于超干 DCM (5 mL), 加入超干三乙胺 (0.2 mL, 1.12 mmol), 0°C滴加氯乙酰氯 (81 μ L, 1.02 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 分析原料消失, 将反应液直接浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 2-氯-N-(5,5-二甲基-2-氧代-1-苯基环己基)乙酰胺 (**31-5**) 168 mg, 产率 56 %。LCMS: m/z= 294.1 (M+H)⁺。

20 步骤五: 6,6-二甲基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**31-6**) 的合成

取 **31-5** (168 mg, 0.57 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 3 mL 甲醇溶解后, 在 0°C缓慢加入硼氢化钠 (43 mg, 1.14 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干, 加入 5 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60%钠氢 (46 mg, 1.14 mmol), 反应 10 小
25 时后, 用饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 6,6-二甲基-4a-苯基六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**31-6**) 113 mg, 产率 76.3 %。LCMS: m/z= 260.1 (M+H)⁺。

步骤六: 6,6-二甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **31**)

的合成

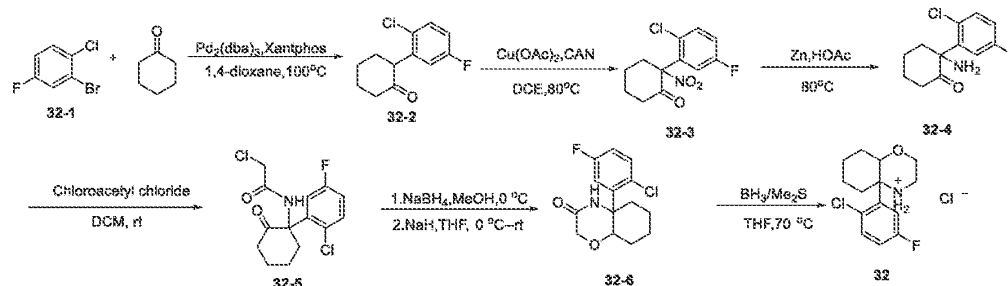
氮气保护下，将 **31-6** (113 mg, 0.44 mmol) 溶于超干 THF (5 mL) 中，加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (2.2 mL, 4.4 mmol, 2.0 M)，70°C 回流 12 小时，冷却后滴加少量甲醇淬灭，加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟，用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取，有机层无水硫酸钠干燥，得到化合物 **31** 粗品。

用 HPLC 分离纯化该化合物 **31** 粗品，纯化产物浓缩后，加少量盐酸，冻干，得到白色固体 6,6-二甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **31**) 44 mg，产率 40.7%。LCMS: $m/z = 246.2$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.22 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 16.6$ Hz, 2H), 4.38 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 12.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.02–2.88 (m, 1H), 2.88–2.75 (m, 1H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.29–2.17 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 1H), 1.58 (td, $J = 13.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.49–1.39 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.24 (s, 3H).

15 化合物 32 的合成

4*a*-(2-氯-5-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **32**) 的合成



步骤一：2-(2-氯-5-氟苯基)环己酮 (**32-2**) 的合成

在氮气保护下，将 Pd₂(dba)₃ (349 mg, 0.38 mmol)，Xantphos (419 mg, 0.76 mmol) 和碳酸铯 (27 g, 84.04 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (50 mL)，加入 2-氯-5-氟溴苯 (8 g, 38.20 mmol) 和环己酮 (7.5 g, 76.40 mmol)，100°C 加热 20 小时，冷却后 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱层析色谱分离纯化，得 5.58 g 黄色油状物 2-(2-氯-5-氟苯基)环己酮 (**32-2**)，产率 64.4%。LCMS: $m/z = 227.1$ ($M+H$)⁺。

步骤二：2-(2-氯-5-氟苯基)-2-硝基环己酮 (**32-3**) 的合成

将 **32-2** (5.31 g, 23.43 mmol) 溶于 DCE (50 mL) 中加入醋酸铜(2.1 g, 11.71 mmol)和硝酸铯铵(32 g, 58.6 mmol), 80°C加热 12 小时, 将反应液过滤, EA 洗涤, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得 2.7 g 黄色油状物 2-(2-氯-5-氟苯基)-2-硝基环己酮 (**32-3**), 产率 42 %。

步骤三：2-(2-氯-5-氟苯基)-2-氨基环己酮 (**32-4**) 的合成

在氮气保护下将 **32-3** (2.7 g, 9.94 mmol) 溶于醋酸 (30 mL) 中, 加入锌粉 (3.23 g, 49.7 mmol), 80°C加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10, 用乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到无色油状物 2-(2-氯-5-氟苯基)-2-氨基环己酮 (**32-4**) 658 mg 产率 27.4 %。LCMS: $m/z = 242.1 (M+H)^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**32-5**) 的合成

氮气保护下, 取 **32-4** (431 mg, 1.78 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL), 加入超干三乙胺 (0.5 mL, 3.57 mmol), 0 °C滴加氯乙酰氯 (284 μ L, 3.57 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 分析原料消失, 将反应液直接浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 2-氯-N-(1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**32-5**) 363 mg, 产率 64.1 %。LCMS: $m/z = 318.0 (M+H)^+$ 。

步骤五：4a-(2-氯-5-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**32-6**) 的合成

取 **32-5** (363 mg, 1.14mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 甲醇溶解后, 在 0°C缓慢加入硼氢化钠 (86 mg, 2.28 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干, 加入 5 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60 %钠氢 (91 mg, 2.28 mmol), 反应 10 小时后, 用饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 4a-(2-氯-5-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**32-6**) 176 mg, 产率 54.5 %。LCMS: $m/z = 284.0 (M+H)^+$ 。

步骤六：4a-(2-氯-5-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **32**) 的合成

氮气保护下, 将 **32-6** (176 mg, 0.62 mmol) 溶于超干 THF (5 mL) 中,

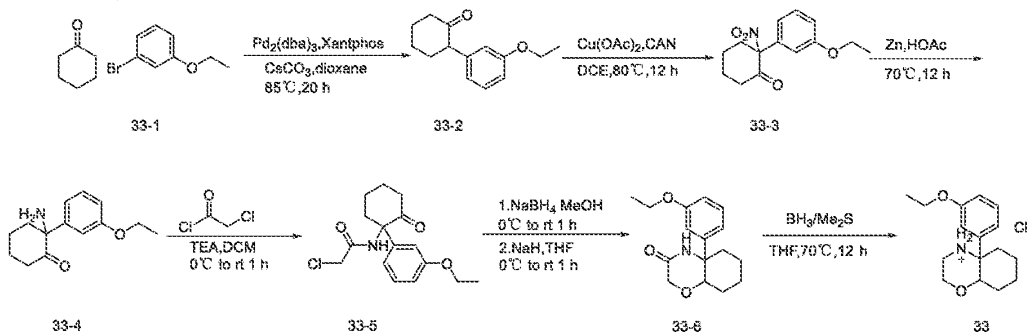
加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (1.55 mL, 3.1 mmol, 2.0 M), 70°C 回流 12 小时, 冷却后滴加少量甲醇淬灭, 加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟, 用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 得到化合物 **32** 粗品。

用 HPLC 分离纯化该化合物 **32** 粗品, 纯化产物浓缩后, 加少量盐酸, 冻干, 得到白色固体 4 α -(2-氯-5-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 360 mg, 产率 82.4 %。LCMS: m/z= 270.1 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.53 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 9.1, 7.0, 2.9 Hz, 1H), 4.61 – 4.44 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 28.5, 13.0 Hz, 2H), 2.87 (q, J = 10.3 Hz, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.68 – 1.52 (m, 2H), 0.89 (q, J = 14.1 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -112.59 (dt, J = 11.5, 6.2 Hz).

化合物 33 的合成

4 α -(3-乙氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (化合物 **33**) 的合成



步骤一: 2-(3-乙氧基苯基)-1-环己酮 (**33-2**) 的合成

氮气保护下, 将 Pd₂(dba)₃ (229 mg, 0.25 mmol)、Xantphos (289 mg, 0.50 mmol)、碳酸铯 (17.8 g, 54.80 mmol) 溶于超干二氧六环 30 mL, 加入 **33-1** (5 g, 24.90 mmol)、环己酮 (4.9 g, 49.80 mmol)。85°C 搅拌 20 小时。冷却至室温后硅藻土过滤, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 快速硅胶色谱分离, 得到 2.79 g 淡黄色液体 2-(3-乙氧基苯基)-1-环己酮 (**33-2**), 产率 51.4%。LCMS: m/z=219.1(M+H)⁺。

步骤二：2-(3-乙氧基苯基)-2-硝基环己酮 (**33-3**) 的合成

氮气保护下，将硝酸铈铵 (21.0 g, 38.34 mmol)、醋酸铜 (2.3 g, 12.78 mmol)、**33-2** (2.79 g, 12.78 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (40 mL)。80°C 搅拌 12 小时，降至室温后，DCM 稀释，硅藻土过滤反应液，DCM 洗涤浓缩后快速硅胶色谱法分离纯化得到 1.03 g 淡黄色固体 2-(3-乙氧基苯基)-2-硝基环己酮 (**33-3**)，产率 30.7%。

步骤三：2-(3-乙氧基苯基)-2-氨基环己酮 (**33-4**) 的合成

氮气保护下，将 **33-3** (1.0 g, 3.80 mmol) 溶于 10 mL 甲醇中，加入 10 mL 冰醋酸，缓慢加入 1.24 g 锌粉。80°C 搅拌 12 小时，加入 2 M NaOH 调 pH 为 10，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，快速硅胶色谱分离纯化。得到 603 mg 黄色液体 2-(3-乙氧基苯基)-2-氨基环己酮 (**33-4**)，产率 68.1%。LCMS: $m/z=234.1$ (M+H)⁺。

步骤四：2-氯-N-(1-(3-乙氧基苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**33-5**) 的合成

氮气保护下，将 **33-4** (600 mg, 2.57 mmol) 溶于 10 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺 (312 mg, 3.09 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯 (290 mg, 2.57 mmol)，室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 533 mg 无色固体 2-氯-N-(1-(3-乙氧基苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**33-5**)，产率 67.1%。LCMS: $m/z=310.1$ (M+H)⁺。

步骤五：4 α -(3-乙氧基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (**33-6**) 的合成

氮气保护下，将 **33-5** (500 mg, 1.62 mmol) 溶于 8 mL 超干甲醇中，降温至 0°C，加入硼氢化钠 (61 mg, 1.62 mmol)，升至室温搅拌 1 小时，减压旋干溶剂，加入 10 mL 超干 THF 溶解，降温至 0°C，加入 60% 钠氢 (78 mg, 1.94 mmol)，升至室温搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应，DCM 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 410 mg 白色固体 4 α -(3-乙氧基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (**33-6**)，产率 92.1%。LCMS: $m/z=276.1$ (M+H)⁺。

步骤六：4 α -(3-乙氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪盐酸盐 (**33**) 的合成

氮气保护下, 将 **33-6** (374 mg, 1.36 mmol) 溶于 12 mL 超干 THF 中, 加入硼烷/二甲硫醚, 70°C 搅拌 12 小时, 降至室温后, 滴加 MeOH 淬灭, 加入 1 N HCl 搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干, 少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后加入 1 N HCl 冻干。

5 得到 142 mg 白色粉末 4 α -(3-乙氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (**33**), 产率 35.2%。LCMS: m/z=262.2(M+H)⁺。

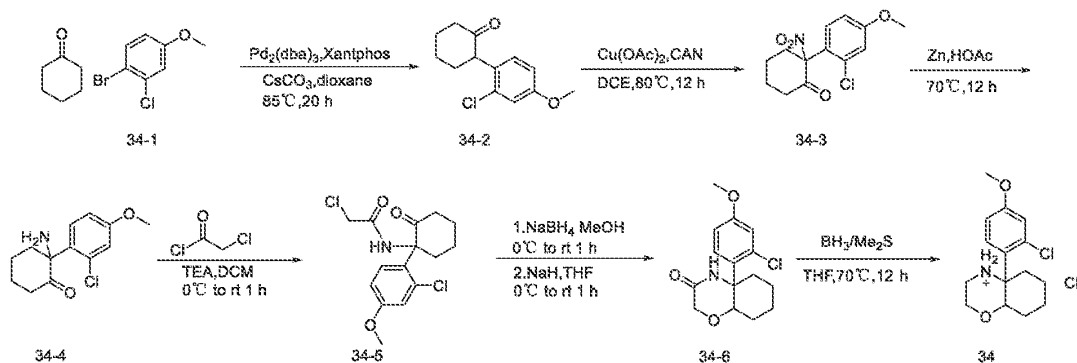
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.38 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.42 (td, *J* = 11.9, 4.2 Hz, 1H), 4.26 – 4.00 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.24 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.10

10 (ddt, *J* = 16.4, 12.4, 6.3 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (q, *J* = 13.7 Hz, 1H)。

化合物 34 的合成

4 α -(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **34**) 的合成

15 成



步骤一: 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)环己酮 (**34-2**) 的合成

氮气保护下, 将 Pd₂(dba)₃ (201 mg, 0.22 mmol)、Xantphos (260 mg, 0.45 mmol)、碳酸铯 (16.2 g, 49.72 mmol) 溶于超干二氧六环 30 mL, 加入 **34-1** (5 g, 22.60 mmol)、环己酮 (4.4 g, 45.20 mmol)。85°C 搅拌 20 小时。冷却至室温后硅藻土过滤, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 快速硅胶色谱分离, 得到 2.13 g 黄白色固体 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)环己酮 (**34-2**), 产率 30.7%。LCMS: m/z=239.1(M+H)⁺。

20

步骤二：2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-硝基环己酮 (**34-3**) 的合成

氮气保护下，将硝酸铈铵(11.2 g, 20.40 mmol)、醋酸铜(1.2 g, 6.80 mmol)、**34-2** (1.6 g, 6.80 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (20 mL)。80°C 搅拌 12 小时，降至室温后，DCM 稀释，硅藻土过滤反应液，DCM 洗涤浓缩后快速硅胶色谱法
5 分离纯化得到 819 mg 黄色液体 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-硝基环己酮 (**34-3**)，产率 42.2%。

步骤三：2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氨基环己酮 (**34-4**) 的合成

氮气保护下，将 **34-3**(819 mg, 2.90 mmol) 溶于 8 mL 甲醇中，加入 8 mL 冰醋酸，缓慢加入 940 mg 锌粉。80°C 搅拌 12 小时，加入 2 M NaOH 调 pH 为
10 10，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，快速硅胶色谱分离纯化。得到 477 mg 黄色液体 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氨基环己酮 (**34-4**)，产率 65.1%。LCMS: $m/z=254.1 (M+H)^+$ 。

步骤四：2-氯-N-(1-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**34-5**) 的合成

15 氮气保护下，将 **34-4**(470 mg, 1.86 mmol) 溶于 8 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺(226 mg, 2.23 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯(210 mg, 1.86 mmol)，室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 129 mg 黄白色固体 2-氯-N-(1-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**34-5**)，产率 21.0%。LCMS: $m/z=330.0 (M+H)^+$ 。

20 步骤五：4 α -(2-氯-4-甲氧基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (**34-6**) 的合成

氮气保护下，将 **34-5**(120 mg, 0.36 mmol) 溶于 5 mL 超干甲醇中，降温至 0°C，加入硼氢化钠(14 mg, 0.36 mmol)，升至室温搅拌 1 小时，减压旋干溶剂，加入 5 mL 超干 THF 溶解，降温至 0°C，加入 60% 钠氢(18 mg, 0.43 mmol)，
25 升至室温搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应，DCM 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 48 mg 白色固体 4 α -(2-氯-4-甲氧基苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (**34-6**)，产率 45.3%。LCMS: $m/z=296.1 (M+H)^+$ 。

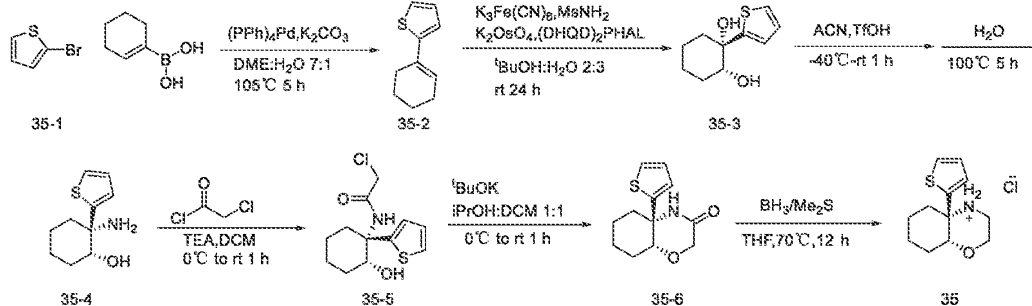
步骤六：4 α -(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (**34**) 的合成

氮气保护下，将 **34-6** (48 mg, 0.16 mmol) 溶于 3 mL 超干 THF 中，加入硼烷/二甲硫醚，70°C 搅拌 12 小时，降至室温后，滴加 MeOH 淬灭，加入 1 N HCl 搅拌 1 小时，饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9，EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干，少量 MeOH 溶解，HPLC 分离纯化后加入 1 N HCl 冻干。得到 34 mg 白色粉末 4 α -(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (**34**)，产率 66.9%。LCMS: m/z=282.1(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.56 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.62 – 4.45 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 2.93 (q, *J* = 10.9, 10.1 Hz, 1H), 2.25 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 0.94 (q, *J* = 13.7 Hz, 1H)。

15 化合物 35 的合成

(4aR,8aS)-4 α -(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (化合物 **35**) 的合成



步骤一：2-(环己烯-1-基)噻吩 (**35-2**) 的合成

20 氮气保护下，将碳酸钾 (3.4 g, 24.54 mmol) 溶于乙二醇二甲醚：水 (35:5 mL) 混合溶液中，加入 **35-1** (2 g, 12.27 mmol)、1-环己烯基硼酸 (1.6 g, 12.27 mmol)、四(三苯基磷)钯 (570 mg, 0.49 mmol)，105°C 回流 5 小时。冷却至室温后加入水和 EA 萃取，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱分离，得到 1.1 g 无色液体 2-(环己烯-1-基)噻吩 (**35-2**)，产率 54.7%。LCMS: m/z=165.1(M+H)⁺。

步骤二: (1S,2R)-1-(2-噻吩基)环己烷-1,2-二醇 (35-3) 的合成

在烧瓶中加入水 (9.37 mL), 依次加入铁氰化钾 (6.6 g, 20.07 mmol)、无水碳酸钾 (2.8 g, 20.07 mmol)、甲基磺酰胺 (636 mg, 6.69 mmol)、二水合钼酸钾 (1.2 mg, 0.003 mmol)、(DHQD)₂PHAL (13 mg, 0.017 mmol)、35-2 (1.1 g, 6.69 mmol) 和叔丁醇 (6.25 mL), 剧烈搅拌 2 天。加入 EA 溶解产物, 过滤, 滤液分离水层。有机层加入 2 M NaOH 剧烈震荡洗除甲基磺酰胺, 无水硫酸钠干燥, 快速硅胶色谱分离, 得到 1.05 g 黄白色固体 (1S,2R)-1-(2-噻吩基)环己烷-1,2-二醇 (35-3), 产率 79.1%。LCMS: $m/z=181.1(M-OH)^+$ 。

步骤三: (1R,2S)-2-氨基-2-(2-噻吩基)环己烷-1-醇 (35-4) 的合成

氮气保护下, 将 35-3 (1.0 g, 10.24 mmol) 溶于 8 mL 乙腈中, 冷却至 -40°C, 缓慢加入三氟甲磺酸 (1.5 g, 10.24 mmol), 升至室温搅拌 1 小时后加入 8 mL 水搅拌 10 分钟。加热至 100°C, 剩余水溶液在 100°C 下回流 5 小时。冷却至室温后, 加入 DCM 分层, 丢弃有机层, 水相在冰浴下用 50% NaOH 调 pH 为 13, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 220 mg 黄白色固体 (1R,2S)-2-氨基-2-(2-噻吩基)环己烷-1-醇 (35-4), 产率 21.8%。LCMS: $m/z=181.1^+$ 、 183.0^+ 。

步骤四: 2-氯-N-((1S,2R)-2-羟基-1-(2-噻吩基)环己基)乙酰胺 (35-5) 的合成

氮气保护下, 将 35-4 (220 mg, 1.12 mmol) 溶于 5 mL 超干 DCM 中, 加入三乙胺 (136 mg, 1.34 mmol), 降温至 0°C, 滴加氯乙酰氯 (126 mg, 1.12 mmol), 室温搅拌 1 小时, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 173 mg 淡黄色液体 2-氯-N-((1S,2R)-2-羟基-1-(2-噻吩基)环己基)乙酰胺 (35-5), 产率 56.7%。LCMS: $m/z=274.0(M+H)^+$ 。

步骤五: (4aS,8aR)-4 α -(2-噻吩基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (35-6) 的合成

氮气保护下, 将 35-5 (173 mg, 0.63 mmol) 溶于 1 mL 超干 DCM 中, 降温至 0°C, 加入异丙醇 (1 mL)、叔丁醇钾 (233 mg, 2.08 mmol), 升至室温搅拌 1 小时。加入 2 M HCl 调 pH 为 7, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后快速硅胶色谱分离。得到 117 mg 白色固体 (4aS,8aR)-4 α -(2-噻吩基)六氢-2H-

苯并[b][1,4]恶嗪-3(4*H*)-酮 (35-6)，产率 78.5%。LCMS: $m/z=238.1(M+H)^+$ 。

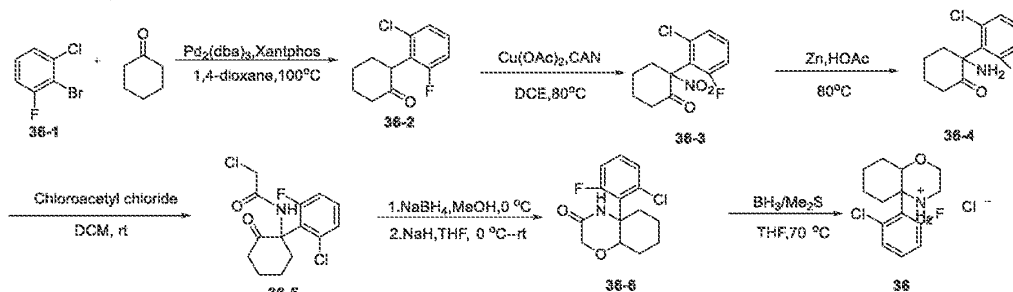
步骤六: (4*aR*,8*aS*)-4*α*-(2-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[b][1,4]恶嗪盐酸盐 (35) 的合成

氮气保护下，将 35-6(117 mg, 0.49 mmol)溶于 4 mL 超干 THF 中，加入硼烷/二甲硫醚，70°C 搅拌 12 小时，降至室温后，滴加 MeOH 淬灭，加入 1 N HCl 搅拌 1 小时，饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9，EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干，少量 MeOH 溶解，HPLC 分离纯化后加入 1 N HCl 冻干。得到 58 mg 白色粉末(4*aR*,8*aS*)-4*α*-(2-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[b][1,4]恶嗪盐酸盐(35)，产率 46.0%。LCMS: $m/z=224.1(M+H)^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.96 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.09 – 3.86 (m, 2H), 3.20 – 3.00 (m, 1H), 2.58 – 2.36 (m, 3H), 1.92 – 1.40 (m, 5H), 1.39 – 1.30 (m, 1H)。

化合物 36 的合成

4*a*-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[b][1,4]恶嗪盐酸盐 (化合物 36) 的合成



步骤一: 2-(2-氯-6-氟苯基)环己酮 (36-2) 的合成

在氮气保护下，将 Pd₂(dba)₃ (437 mg, 0.478 mmol)，Xantphos (553 mg, 0.955 mmol) 和碳酸铯 (34 g, 105 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (50 mL)，加入 2-氯-6-氟溴苯 (10 g, 47.75 mmol) 和环己酮 (9.4 g, 95.5 mmol)，100°C 加热 20 小时，冷却后 EA 和水萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱层析色谱分离纯化，得 4.57 g 黄色油状物 2-(2-氯-6-氟苯基)环己酮 (36-2)，产率 42%。

步骤二: 2-(2-氯-6-氟苯基)-2-硝基环己酮 (36-3) 的合成

将 **36-2** (4.57 g, 20.2 mmol) 溶于 DCE (40 mL) 中加入醋酸铜(1.83 g, 10.1 mmol)和硝酸铈铵(27.7 g, 50.5 mmol), 80°C加热 12 小时, 将反应液过滤, EA 洗涤, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得 2.3 g 黄色油状物 2-(2-氯-6-氟苯基)-2-硝基环己酮 (**36-3**), 产率 42 %。

5 步骤三: 2-(2-氯-6-氟苯基)-2-氨基环己酮 (**36-4**) 的合成

在氮气保护下将 **36-3** (2.3 g, 8.5 mmol) 溶于醋酸 (20 mL) 中, 加入锌粉 (2.7 g, 42.3 mmol), 80°C加热 12 小时, 冷却后用 2 M 氢氧化钠溶液调 pH>10, 用乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化, 得到无色油状物 2-(2-氯-6-氟苯基)-2-氨基环己酮 (**36-4**) 471 mg, 产率 23 %。LCMS: $m/z = 242.1 (M+H)^+$ 。

步骤四: 2-氯-N-(1-(2-氯-6-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**36-5**) 的合成

15 在氮气保护下, 取 **36-4** (471 mg, 1.95 mmol) 溶于超干 DCM (10 mL), 加入超干三乙胺 (0.3 mL, 1.95 mmol), 0 °C滴加氯乙酰氯 (155 μ L, 1.95 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 分析原料消失, 将反应液直接浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 2-氯-N-(1-(2-氯-6-氟苯基)-2-氧代环己基)乙酰胺 (**36-5**) 542 mg, 产率 87.4 %。LCMS: $m/z = 318.0 (M+H)^+$ 。

步骤五: 4a-(2-氯-6-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**36-6**) 的合成

20 取 **36-5** (542 mg, 1.7mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 甲醇溶解后, 在 0°C缓慢加入硼氢化钠 (129 mg, 3.41 mmol), 搅拌 30 分钟后旋干, 加入 5 mL THF 溶解后, 冰浴下加入 60 %钠氢 (136 mg, 3.41 mmol), 反应 10 小时后, 用饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 硅胶柱层析色谱分离纯化得到白色固体 4a-(2-氯-6-氟苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (**36-6**) 326 mg, 产率 67.6 %。LCMS: $m/z = 284.1 (M+H)^+$ 。

25 步骤六: 4a-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **36**) 的合成

在氮气保护下, 将 **36-6** (326 mg, 1.15 mmol) 溶于超干 THF (10 mL) 中, 加入硼烷二甲硫醚的 THF 溶液 (2.9 mL, 5.74 mmol, 2.0 M), 70°C回流 12 小

时, 冷却后滴加少量甲醇淬灭, 加入 2 M 盐酸室温搅拌 30 分钟, 用 2 M 氢氧化钠溶液中和后加入 EA 萃取, 有机层无水硫酸钠干燥, 得到化合物 **36** 粗品。

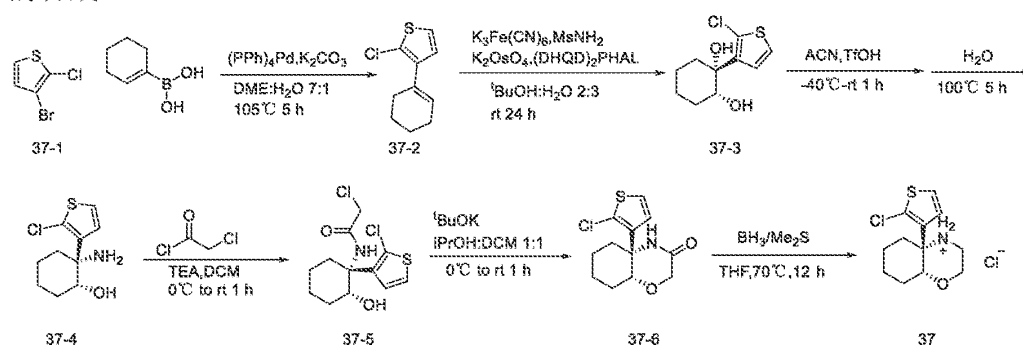
用 HPLC 分离纯化该化合物 **36** 粗品, 纯化产物浓缩后, 加少量盐酸, 冻干, 得到白色固体 4*a*-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪盐酸盐 225 mg, 产率 72.6 %。LCMS: $m/z = 270.1 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.58 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 12.3, 8.4$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.93 – 2.75 (m, 1H), 2.38 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.77 – 1.51 (m, 3H), 0.85 (q, $J = 13.1$ Hz, 2H)。

化合物 37 的合成

(4*aS*,8*aS*)-4*a*-(2-氯-3-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪盐酸盐 (化合物 **37**)

的合成



步骤一: 2-氯-3-(环己烯-1-基)噻吩 (**37-2**) 的合成

氮气保护下, 将碳酸钾 (4.2 g, 30.30 mmol) 溶于乙二醇二甲醚: 水 (35: 7 mL) 混合溶液中, 加入 **37-1** (2 g, 10.10 mmol)、1-环己烯基硼酸 (1.4 g, 11.2 mmol)、四(三苯基磷)钯 (583 mg, 0.50 mmol), 105°C 回流 5 小时。冷却至室温后加入水和 EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 快速硅胶色谱分离, 得到 1.78 g 无色液体 2-氯-3-(环己烯-1-基)噻吩 (**37-2**), 产率 89.0%。

步骤二: (1*R*,2*R*)-1-(2-氯-3-噻吩基)环己烷-1,2-二醇 (**37-3**) 的合成

在烧瓶中加入水 (12.5 mL), 依次加入铁氰化钾 (8.9 g, 26.97 mmol)、

无水碳酸钾 (3.7 g, 26.97 mmol)、甲基磺酰胺 (855 mg, 8.99 mmol)、二水合
铁酸钾 (1.7 mg, 0.005 mmol)、(DHQD)₂PHAL(18 mg, 0.023 mmol)、**37-2**(1.7 g,
8.99mmol)和叔丁醇 (8.3 mL), 剧烈搅拌 2 天。加入 EA 溶解产物, 过滤, 滤
液分离水层。有机层加入 2 M NaOH 剧烈震荡洗除甲基磺酰胺, 无水硫酸钠干
燥, 快速硅胶色谱分离, 得到 910 mg 白色固体(1R,2R)-1-(2-氯-3-噻吩基)环己
5 烷-1,2-二醇 (**37-3**), 产率 43.5%。LCMS: m/z=215.0 (M-OH)⁺。

步骤三: (1R,2R)-2-氨基-2-(2-氯-3-噻吩基)环己烷-1-醇 (**37-4**) 的合成

氮气保护下, 将 **37-3**(910 mg, 3.92 mmol)溶于 6 mL 乙腈中, 冷却至 -40°C,
缓慢加入三氟甲磺酸 (1.2 g, 7.84 mmol), 升至室温搅拌 1 小时后加入 6 mL
10 水搅拌 10 分钟。加热至 100°C, 剩余水溶液在 100°C下回流 5 小时。冷却至
室温后, 加入 DCM 分层, 丢弃有机层, 水相在冰浴下用 50% NaOH 调 pH 为
13, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 649 mg 白色黏液(1R,2R)-2-氨基-2-
(2-氯-3-噻吩基)环己烷-1-醇 (**37-4**), 产率 71.4%。LCMS: m/z=232.0(M+H)⁺。

步骤四: 2-氯-N-((1R,2R)-1-(2-氯-3-噻吩基)-2-羟基环己基)乙酰胺 (**37-5**)
15 的合成

氮气保护下, 将 **37-4**(649 mg, 2.80 mmol)溶于 12 mL 超干 DCM 中, 加入
三乙胺 (340 mg, 3.36 mmol), 降温至 0°C, 滴加氯乙酰氯 (317 mg, 2.80 mmol),
室温搅拌 1 小时, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后快速硅胶色谱分
离纯化。得到 534 mg 淡黄色液体 2-氯-N-((1R,2R)-1-(2-氯-3-噻吩基)-2-羟基环
20 己基)乙酰胺 (**37-5**), 产率 61.9%。LCMS: m/z=308.0(M+H)⁺。

步骤五: (4aR,8aR)-4 α -(2-氯-3-噻吩基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮
(**37-6**) 的合成

氮气保护下, 将 **37-5**(534 mg, 1.73 mmol)溶于 4 mL 超干 DCM 中, 降温
至 0°C, 加入异丙醇 (4 mL)、叔丁醇钾 (776 mg, 6.92 mmol), 升至室温搅
拌 1 小时。加入 2 M HCl 调 pH 为 7, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩
25 后快速硅胶色谱分离。得到 286 mg 白色固体(4aR,8aR)-4 α -(2-氯-3-噻吩基)六氢
-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (**37-6**), 产率 61.1%。LCMS: m/z=274.0(M+H)⁺。

步骤六: (4aS,8aS)-4 α -(2-氯-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪盐酸盐 (**37**)

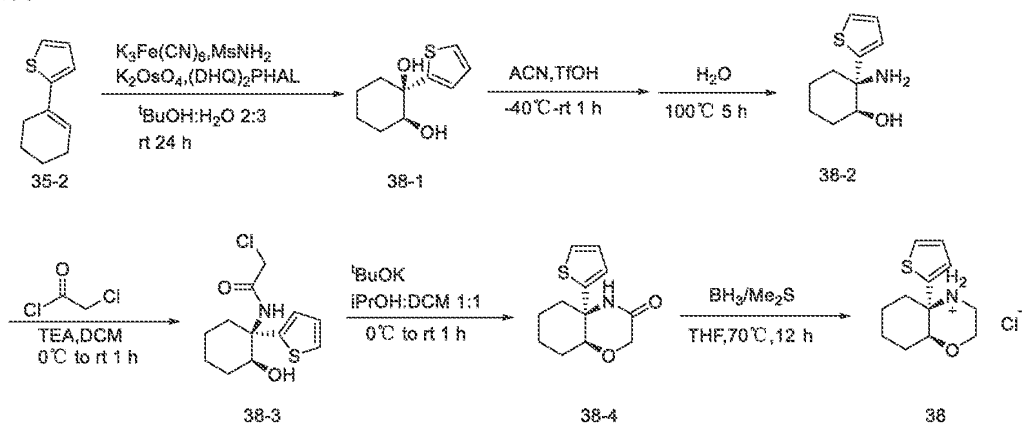
的合成

氮气保护下, 将 **37-6** (286 mg, 1.05 mmol) 溶于 5 mL 超干 THF 中, 加入硼烷/二甲硫醚, 70°C 搅拌 12 小时, 降至室温后, 滴加 MeOH 淬灭, 加入 1 N HCl 搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干, 少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后加入 1 N HCl 冻干。得到 198 mg 白色粉末 (4aS,8aS)-4 α -(2-氯-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (**37**), 产率 73.3%。LCMS: m/z=258.0(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.83 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.19 (dq, *J* = 18.6, 9.5 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.43 (td, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.42 – 1.19 (m, 2H)。

化合物 38 的合成

(4aS,8aR)-4 α -(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (化合物 **38**) 的合成



步骤一: (1R,2S)-1-(2-噻吩基)环己烷-1,2-二醇 (**38-1**) 的合成

在烧瓶中加入水 (9.37 mL), 依次加入铁氰化钾 (6.6 g, 20.07 mmol)、无水碳酸钾 (2.8 g, 20.07 mmol)、甲基磺酰胺 (636 mg, 6.69 mmol)、二水合铁酸钾 (1.2 mg, 0.003 mmol)、 $(DHQ)_2PHAL$ (13 mg, 0.017 mmol)、**35-2** (1.1 g, 6.69 mmol) 和叔丁醇 (6.25 mL), 剧烈搅拌 1 天。加入 EA 溶解产物, 过滤, 滤液分离水层。有机层加入 2 M NaOH 剧烈震荡洗除甲基磺酰胺, 无水硫酸钠

干燥，快速硅胶色谱分离，得到 1.16 g 白色固体(1R,2S)-1-(2-噻吩基)环己烷-1,2-二醇 (**38-1**)，产率 87.8%。LCMS: $m/z=181.1(M-OH)^+$ 。

步骤二: (1S,2R)-2-氨基-2-(2-噻吩基)环己烷-1-醇 (**38-2**) 的合成

氮气保护下，将 **38-1**(1.2 g, 5.85 mmol)溶于 9 mL 乙腈中，冷却至-40°C，
5 缓慢加入三氟甲磺酸 (1.7 g, 11.70 mmol)，升至室温搅拌 1 小时后加入 9 mL 水搅拌 10 分钟。加热至 100°C，剩余水溶液在 100°C下回流 5 小时。冷却至室温后，加入 DCM 分层，丢弃有机层，水相在冰浴下用 50% NaOH 调 pH 为 13，EA 萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩得到 300 mg 淡黄色粉末(1S,2R)-2-氨基-2-(2-噻吩基)环己烷-1-醇 (**38-2**)，产率 26.0%。LCMS: $m/z=181.1^+$ 。

10 步骤三: 2-氯-N-((1R,2S)-2-羟基-1-(2-噻吩基)环己基)乙酰胺 (**38-3**) 的合成

氮气保护下，将 **38-2**(300 mg, 1.52 mmol)溶于 5 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺(184 mg, 1.82 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯(172 mg, 1.52 mmol)，室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离
15 纯化。得到 101 mg 黄色液体 2-氯-N-((1R,2S)-2-羟基-1-(2-噻吩基)环己基)乙酰胺 (**38-3**)，产率 24.4%。LCMS: $m/z=274.0(M+H)^+$ 。

步骤四: (4aR,8aS)-4 α -(2-噻吩基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (**38-4**) 的合成

氮气保护下，将 **38-3**(101 mg, 0.37 mmol)溶于 1 mL 超干 DCM 中，降温
20 至 0°C，加入异丙醇 (1 mL)、叔丁醇钾 (166 mg, 1.48 mmol)，升至室温搅拌 1 小时。加入 2 M HCl 调 pH 为 7，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离。得到 46 mg 白色固体(4aR,8aS)-4 α -(2-噻吩基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (**38-4**)，产率 52.9%。LCMS: $m/z=238.1(M+H)^+$ 。

25 步骤五: (4aS,8aR)-4 α -(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (**38**) 的合成

氮气保护下，将 **38-4**(48 mg, 0.20 mmol)溶于 1 mL 超干 THF 中，加入硼烷/二甲硫醚，70°C搅拌 12 小时，降至室温后，滴加 MeOH 淬灭，加入 1 N HCl 搅拌 1 小时，饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9，EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机

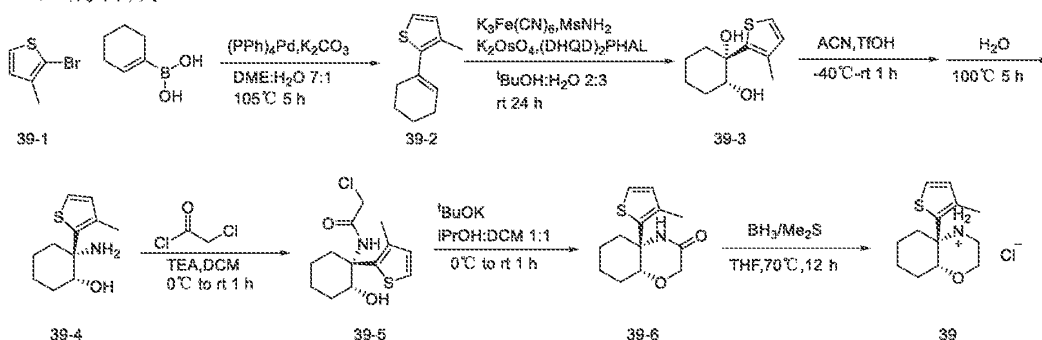
相后减压旋干, 少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后加入 1 N HCl 冻干。得到 23 mg 白色粉末(4aR,8aS)-4 α -(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐(**38**), 产率 52.9%。LCMS: m/z=224.1(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.95 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 31.2, 4.3 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.95 (dd, *J* = 37.8, 12.1 Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.60 – 2.33 (m, 3H), 1.90 – 1.30 (m, 6H).

化合物 39 的合成

(4aR,8aS)-4 α -(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (化合物

10 39) 的合成



步骤一: 2-(环己烯-1-基)-3-甲基噻吩 (39-2) 的合成

氮气保护下, 将碳酸钾 (3.1 g, 22.60 mmol) 溶于乙二醇二甲醚: 水 (35: 5 mL) 混合溶液中, 加入 **39-1** (2 g, 11.30 mmol)、1-环己烯基硼酸 (1.4 g, 11.30 mmol)、四 (三苯基磷) 钯 (519 mg, 0.45 mmol), 105°C 回流 5 小时。冷却至室温后加入水和 EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 快速硅胶色谱分离, 得到 2.2 g 无色液体 2-(环己烯-1-基)-3-甲基噻吩 (**39-2**), 产率 100%。

步骤二: (1S,2R)-1-(3-甲基-2-噻吩基)环己烷-1,2-二醇 (39-3) 的合成

在烧瓶中加入水 (18.0 mL), 依次加入铁氰化钾 (12.6 g, 38.19 mmol)、无水碳酸钾 (5.3 g, 38.19 mmol)、甲基磺酰胺 (1.2 g, 12.73 mmol)、二水合钨酸钾 (23 mg, 0.063 mmol)、(DHQD)₂PHAL (247 mg, 0.32 mmol)、**39-2** (2.2 g, 12.73 mmol) 和叔丁醇 (12.0 mL), 剧烈搅拌过夜。加入 EA 溶解产物, 过滤, 滤液分离水层。有机层加入 2 M NaOH 剧烈震荡洗除甲基磺酰胺, 无水硫酸钠

干燥，快速硅胶色谱分离，得到 2.6 g 白色固体(1S,2R)-1-(3-甲基-2-噻吩基)环己烷-1,2-二醇 (39-3)，产率 95.9%。LCMS: $m/z=195.1(M-OH)^+$ 。

步骤三：(1R,2S)-2-氨基-2-(3-甲基-2-噻吩基)环己烷-1-醇 (39-4) 的合成

氮气保护下，将 39-3(1.0 g, 4.71 mmol)溶于 8 mL 乙腈中，冷却至-40℃，
5 缓慢加入三氟甲磺酸 (1.4 g, 9.43 mmol)，升至室温搅拌 1 小时后加入 8 mL
水搅拌 10 分钟。加热至 100℃，剩余水溶液在 100℃下回流 5 小时。冷却至
室温后，加入 DCM 分层，丢弃有机层，水相在冰浴下用 50% NaOH 调 pH 为
13，EA 萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩得到 190 mg 淡黄色固体(1R,2S)-2-氨基-
2-(3-甲基-2-噻吩基)环己烷-1-醇 (39-4)，产率 19.1%。LCMS: $m/z=195.0^+$ 。

10 步骤四：2-氯-N-((1S,2R)-2-羟基-1-(3-甲基-2-噻吩基)环己基)乙酰胺 (39-5)
的合成

氮气保护下，将 39-4(190 mg, 0.90 mmol)溶于 4 mL 超干 DCM 中，加入
三乙胺(109 mg, 1.08 mmol)，降温至 0℃，滴加氯乙酰氯(101 mg, 0.90 mmol)，
室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分
15 离纯化。得到 116 mg 淡黄色油状化合物 2-氯-N-((1S,2R)-2-羟基-1-(3-甲基-2-噻
吩基)环己基)乙酰胺 (39-5)，产率 45.0%。LCMS: $m/z=310.0(M+Na)^+$ 。

步骤五：(4aS,8aR)-4 α -(3-甲基-2-噻吩基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-
酮 (39-6) 的合成

氮气保护下，将 39-5(116 mg, 0.40 mmol)溶于 1 mL 超干 DCM 中，降温
20 至 0℃，加入异丙醇 (1 mL)、叔丁醇钾 (134 mg, 1.20 mmol)，升至室温搅
拌 1 小时。加入 2 M HCl 调 pH 为 7，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩
后快速硅胶色谱分离。得到 52 mg 淡黄色固体(4aS,8aR)-4 α -(3-甲基-2-噻吩基)
六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (39-6)，产率 52.0%。LCMS:
 $m/z=252.0(M+H)^+$ 。

25 步骤六：(4aR,8aS)-4 α -(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐
(39) 的合成

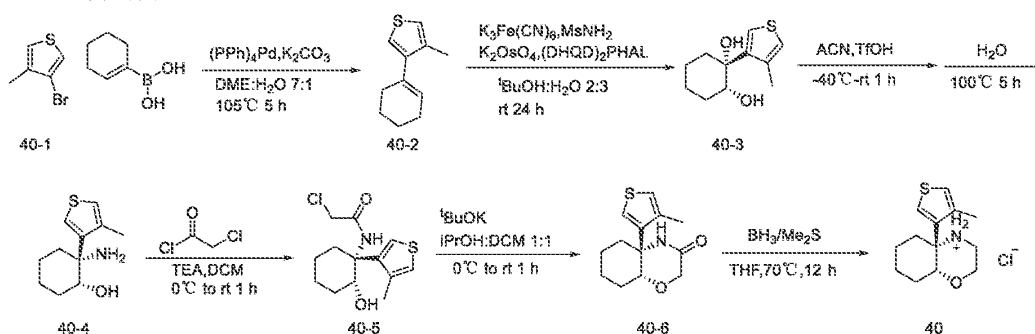
氮气保护下，将 39-6(52 mg, 0.20 mmol)溶于 2 mL 超干 THF 中，加入硼
烷/二甲硫醚，70℃搅拌 12 小时，降至室温后，滴加 MeOH 淬灭，加入 1 N HCl

搅拌 1 小时，饱和 NaHCO_3 溶液调 pH 为 8-9，EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干，少量 MeOH 溶解，HPLC 分离纯化后加入 1N HCl 冻干。得到 28 mg 白色粉末(4aR,8aS)-4 α -(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (**39**)，产率 59.5%。LCMS: $m/z=238.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.85 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.77 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.04–3.87 (m, 2H), 3.16 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.62–2.44 (m, 6H), 1.87–1.52 (m, 5H), 1.50–1.34 (m, 2H)。

化合物 40 的合成

- 10 (4aR,8aR)-4 α -(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (化合物 40) 的合成



步骤一：3-(环己烯-1-基)-4-甲基噻吩 (**40-2**) 的合成

- 15 氮气保护下，将碳酸钾 (3.1 g, 22.60 mmol) 溶于乙二醇二甲醚：水 (35:5 mL) 混合溶液中，加入 **40-1** (2 g, 11.30 mmol)、1-环己烯基硼酸 (1.4 g, 11.30 mmol)、四(三苯基磷)钯 (519 mg, 0.45 mmol)，105°C 回流 5 小时。冷却至室温后加入水和 EA 萃取，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱分离，得到 1.9 g 无色液体 3-(环己烯-1-基)-4-甲基噻吩 (**40-2**)，产率 93.0%。

步骤二：(1R,2R)-1-(4-甲基-3-噻吩基)环己烷-1,2-二醇 (**40-3**) 的合成

- 20 在烧瓶中加入水 (15.0 mL)，依次加入铁氰化钾 (10.4 g, 31.46 mmol)、无水碳酸钾 (4.4 g, 31.46 mmol)、甲基磺酰胺 (997 mg, 10.48 mmol)、二水合铁酸钾 (19 mg, 0.052 mmol)、 $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (204 mg, 0.26 mmol)、**40-2** (1.9 g, 10.48 mmol) 和叔丁醇 (10.0 mL)，剧烈搅拌过夜。加入 EA 溶解产物，过

滤，滤液分离水层。有机层加入 2 M NaOH 剧烈震荡洗除甲基磺酰胺，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱分离，得到 2.0 g 无色油状化合物(1R,2R)-1-(4-甲基-3-噻吩基)环己烷-1,2-二醇 (**40-3**)，产率 87.4%。LCMS: $m/z=195.1(M-OH)^+$ 。

步骤三：(1R,2R)-2-氨基-2-(4-甲基-3-噻吩基)环己烷-1-醇 (**40-4**) 的合成
5 氮气保护下，将 **40-3**(1.0 g, 4.71 mmol)溶于 8 mL 乙腈中，冷却至 -40°C，缓慢加入三氟甲磺酸 (1.4 g, 9.43 mmol)，升至室温搅拌 1 小时后加入 8 mL 水搅拌 10 分钟。加热至 100°C，剩余水溶液在 100°C 下回流 5 小时。冷却至室温后，加入 DCM 分层，丢弃有机层，水相在冰浴下用 50% NaOH 调 pH 为 13，EA 萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩得到 214 mg 无色黏液(1R,2R)-2-氨基-2-(4-甲基-3-噻吩基)环己烷-1-醇 (**40-4**)，产率 21.5%。LCMS: $m/z=195.1^+$ 。

步骤四：2-氯-N-((1R,2R)-2-羟基-1-(4-甲基-3-噻吩基)环己基)乙酰胺 (**40-5**) 的合成

氮气保护下，将 **40-4**(214 mg, 1.01 mmol)溶于 5 mL 超干 DCM 中，加入三乙胺(122 mg, 1.21 mmol)，降温至 0°C，滴加氯乙酰氯(114 mg, 1.01 mmol)，
15 室温搅拌 1 小时，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 177 mg 无色油状化合物 2-氯-N-((1R,2R)-2-羟基-1-(4-甲基-3-噻吩基)环己基)乙酰胺 (**40-5**)，产率 61.2%。LCMS: $m/z=288.0(M+H)^+$ 。

步骤五：(4aR,8aR)-4 α -(4-甲基-3-噻吩基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (**40-6**) 的合成

20 氮气保护下，将 **40-5**(177 mg, 0.61 mmol)溶于 2 mL 超干 DCM 中，降温至 0°C，加入异丙醇 (2 mL)、叔丁醇钾 (206 mg, 1.83 mmol)，升至室温搅拌 1 小时。加入 2 M HCl 调 pH 为 7，EA 萃取，无水硫酸钠干燥有机相，浓缩后快速硅胶色谱分离。得到 81 mg 白色固体(4aR,8aR)-4 α -(4-甲基-3-噻吩基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(**40-6**)，产率 52.9%。LCMS: $m/z=252.1(M+H)^+$ 。

25 步骤六：(4aR,8aR)-4 α -(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (**40**) 的合成

氮气保护下，将 **40-6**(81 mg, 0.32 mmol)溶于 2 mL 超干 THF 中，加入硼烷/二甲硫醚，70°C 搅拌 12 小时，降至室温后，滴加 MeOH 淬灭，加入 1 N HCl

搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO_3 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干, 少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后加入 1N HCl 冻干。得到 46 mg 白色粉末(4aR,8aR)-4 α -(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (**40**), 产率 61.3%。LCMS: $m/z=238.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

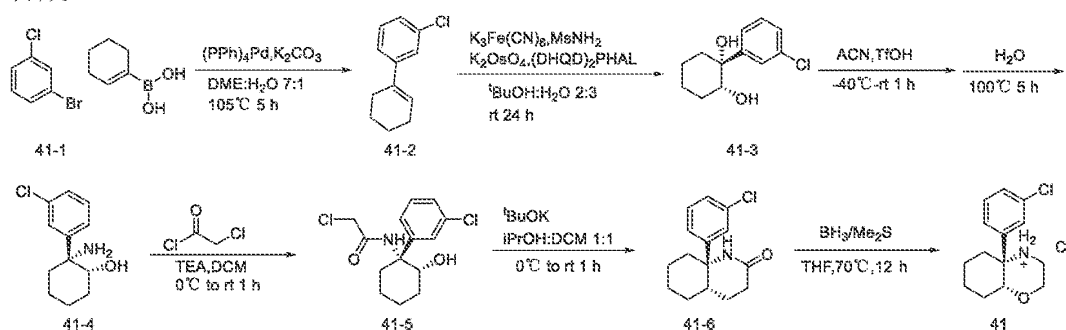
- 5 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 9.59 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.63 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.93 (td, $J=13.4, 12.8, 9.6$ Hz, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 2.52 (d, $J=30.7$ Hz, 6H), 2.00 (s, 1H), 1.70 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.63 – 1.49 (m, 2H), 1.41 – 1.24 (m, 2H).

10 化合物 41 的合成

由消旋的化合物 9 经过手性柱或者 SFC 拆分, 均无法分开分别得到化合物 41 和化合物 42。使用如下手性合成方法可以得到。

(4aR,8aR)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪盐酸盐 (化合物 41) 的

合成



15

步骤一: 3'-氯-2,3,4,5-四氢-1,1'-联苯 (**41-2**) 的合成

- 20 氮气保护下, 将碳酸钾 (5.8 g, 41.80 mmol) 溶于乙二醇二甲醚: 水 (70:10 mL) 混合溶液中, 加入 **41-1** (4 g, 20.90 mmol)、1-环己烯基硼酸 (2.6 g, 20.90 mmol)、四(三苯基磷)钯 (965 mg, 0.83 mmol), 105°C 回流 5 小时。冷却至室温后加入水和 EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 快速硅胶色谱分离, 得到 3.0 g 无色液体 3'-氯-2,3,4,5-四氢-1,1'-联苯 (**41-2**), 产率 74.7%。

步骤二: (1R,2R)-1-(3-氯苯基)环己烷-1,2-二醇 (**41-3**) 的合成

在烧瓶中加入水 (11.0 mL), 依次加入铁氰化钾 (7.7 g, 23.43 mmol)、

无水碳酸钾 (3.2 g, 23.43 mmol)、甲基磺酰胺 (743 mg, 7.81 mmol)、二水合
铁酸钾 (15 mg, 0.039 mmol)、(DHQD)₂PHAL(152 mg, 0.20 mmol)、**41-2**(1.5 g,
10.48 mmol)和叔丁醇 (7.3 mL), 剧烈搅拌过夜。加入 EA 溶解产物, 过滤,
滤液分离水层。有机层加入 2 M NaOH 剧烈震荡洗除甲基磺酰胺, 无水硫酸钠
5 干燥, 快速硅胶色谱分离, 得到 756 mg 无色油状化合物(1R,2R)-1-(3-氯苯基)
环己烷-1,2-二醇 (**41-3**), 产率 42.7%。LCMS: m/z=209.0(M-OH)⁺。

步骤三: (1R,2R)-2-氨基-2-(3-氯苯基)环己烷-1-醇 (**41-4**) 的合成

氮气保护下, 将 **41-3**(3.5 g, 15.43 mmol)溶于 26 mL 乙腈中, 冷却至-40°C,
缓慢加入三氟甲磺酸 (4.6 g, 30.86 mmol), 升至室温搅拌 1 小时后加入 26 mL
10 水搅拌 10 分钟。加热至 100°C, 剩余水溶液在 100°C下回流 5 小时。冷却至
室温后, 加入 DCM 分层, 丢弃有机层, 水相在冰浴下用 50% NaOH 调 pH 为
13, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 434 mg 白色固体(1R,2R)-2-氨基-2-
(3-氯苯基)环己烷-1-醇 (**41-4**), 产率 12.5%。LCMS: m/z=226.1(M+H)⁺。

步骤四: 2-氯-N-((1R,2R)-2-羟基-1-(3-氯苯基)环己基)乙酰胺 (**41-5**) 的合
15 成

氮气保护下, 将 **41-4**(434 mg, 1.93 mmol)溶于 8 mL 超干 DCM 中, 加入
三乙胺(390 mg, 3.86 mmol), 降温至 0°C, 滴加氯乙酰氯(239 mg, 2.12 mmol),
室温搅拌 1 小时, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后快速硅胶色谱
分离纯化。得到 125 mg 淡黄色油状化合物 2-氯-N-((1R,2R)-2-羟基-1-(3-氯苯基)
20 环己基)乙酰胺 (**41-5**), 产率 21.5%。LCMS: m/z=302.0(M+H)⁺。

步骤五: (4aR,8aR)-4 α -(3-氯苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (**41-6**) 的合成

氮气保护下, 将 **41-5**(125 mg, 0.41 mmol)溶于 2 mL 超干 DCM 中, 降温
至 0°C, 加入异丙醇 (2 mL)、叔丁醇钾 (139 mg, 1.24 mmol), 升至室温搅
25 拌 1 小时。加入 2 M HCl 调 pH 为 7, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩
后快速硅胶色谱分离。得到 93 mg 白色固体(4aR,8aR)-4 α -(3-氯苯基)六氢-2H-苯
并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (**41-6**), 产率 86.1%。LCMS: m/z=266.0(M+H)⁺。

步骤六: (4aR,8aR)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪盐酸盐 (**41**) 的

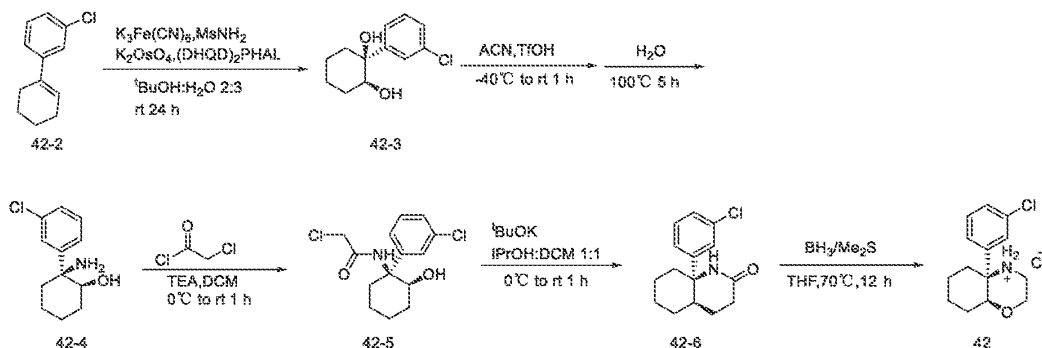
合成

氮气保护下, 将 **41-6** (93 mg, 0.35 mmol) 溶于 4 mL 超干 THF 中, 加入硼烷/二甲硫醚, 70°C 搅拌 12 小时, 降至室温后, 滴加 MeOH 淬灭, 加入 1 N HCl 搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干, 少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后加入 1 N HCl 冻干。得到 40 mg 白色粉末 (4aR, 8aR)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (**41**), 产率 46.0%。LCMS: m/z=252.1(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.81 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.38 (s, 0H), 3.92 (s, 2H), 2.50 (dd, *J* = 49.6, 12.2 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.79 – 1.58 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.42 – 1.17 (m, 2H)。

化合物 42 的合成

(4aS, 8aS)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 **42**) 的合成



步骤一: (1S, 2S)-1-(3-氯苯基)环己烷-1,2-二醇 (**42-3**) 的合成

在烧瓶中加入水 (11.0 mL), 依次加入铁氰化钾 (7.7 g, 23.43 mmol)、无水碳酸钾 (3.2 g, 23.43 mmol)、甲基磺酰胺 (743 mg, 7.81 mmol)、二水合铈酸钾 (15 mg, 0.039 mmol)、(DHQD)₂PHAL (152 mg, 0.20 mmol)、**42-2** (1.5 g, 10.48 mmol) 和叔丁醇 (7.3 mL), 剧烈搅拌过夜。加入 EA 溶解产物, 过滤, 滤液分离水层。有机层加入 2 M NaOH 剧烈震荡洗除甲基磺酰胺, 无水硫酸钠干燥, 快速硅胶色谱分离, 得到 788 mg 无色油状化合物 (1S, 2S)-1-(3-氯苯基)环

己烷-1,2-二醇 (42-3), 产率 44.5%。LCMS: $m/z=209.0(M-OH)^+$ 。

步骤二: (1S,2S)-2-氨基-2-(3-氯苯基)环己烷-1-醇 (42-4) 的合成

氮气保护下, 将 42-3(3.5 g, 15.43 mmol)溶于 26 mL 乙腈中, 冷却至-40°C, 缓慢加入三氟甲磺酸 (4.6 g, 30.86 mmol), 升至室温搅拌 1 小时后加入 26 mL
5 水搅拌 10 分钟。加热至 100°C, 剩余水溶液在 100°C下回流 5 小时。冷却至室温后, 加入 DCM 分层, 丢弃有机层, 水相在冰浴下用 50% NaOH 调 pH 为 13, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 641 mg 白色固体(1S,2S)-2-氨基-2-(3-氯苯基)环己烷-1-醇 (42-4), 产率 18.4%。LCMS: $m/z=226.1(M+H)^+$ 。

步骤三: 2-氯-N-((1S,2S)-2-羟基-1-(3-氯苯基)环己基)乙酰胺 (42-5) 的合成

10 氮气保护下, 将 42-4(641 mg, 2.83 mmol)溶于 12 mL 超干 DCM 中, 加入三乙胺(572 mg, 5.66 mmol), 降温至 0°C, 滴加氯乙酰氯(353 mg, 3.12 mmol), 室温搅拌 1 小时, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩后快速硅胶色谱分离纯化。得到 116 mg 淡黄色油状化合物 2-氯-N-((1S,2S)-2-羟基-1-(3-氯苯基)环己基)乙酰胺 (42-5), 产率 13.6%。LCMS: $m/z=302.0(M+H)^+$ 。

15 步骤四: (4aS,8aS)-4 α -(3-氯苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (42-6) 的合成

氮气保护下, 将 42-5(116 mg, 0.38 mmol)溶于 2 mL 超干 DCM 中, 降温至 0°C, 加入异丙醇 (2 mL)、叔丁醇钾 (129 mg, 1.24 mmol), 升至室温搅拌 1 小时。加入 2 M HCl 调 pH 为 7, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩
20 后快速硅胶色谱分离。得到 90 mg 白色固体(4aS,8aS)-4 α -(3-氯苯基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (42-6), 产率 89.1%。LCMS: $m/z=266.0(M+H)^+$ 。

步骤五: (4aS,8aS)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐 (42) 的合成

25 氮气保护下, 将 42-6(110 mg, 0.42 mmol)溶于 4 mL 超干 THF 中, 加入硼烷/二甲硫醚, 70°C搅拌 12 小时, 降至室温后, 滴加 MeOH 淬灭, 加入 1 N HCl 搅拌 1 小时, 饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干, 少量 MeOH 溶解, HPLC 分离纯化后加入 1 N HCl 冻干。得到 30 mg 白色粉末(4aS,8aS)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐(42),

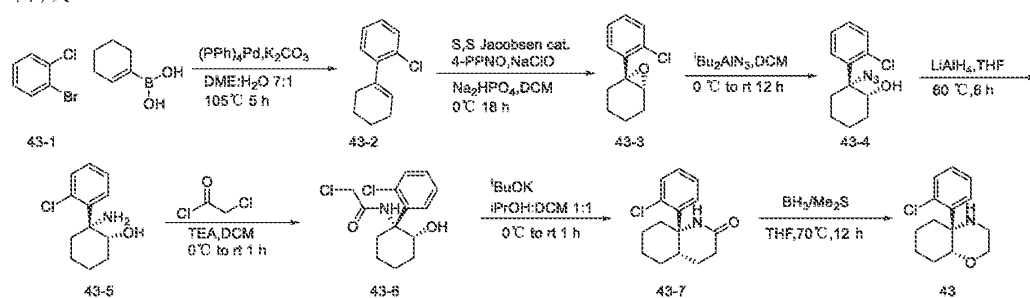
产率 36.6%。LCMS: $m/z=252.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 9.83 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 4.39 (s, 0H), 3.94 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.51 (dd, $J=49.1, 11.3$ Hz, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.78 – 1.58 (m, 1H), 1.51 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 1.41 – 1.20 (m, 2H).

化合物 43 的合成

由消旋的化合物 11 经过手性柱或者 SFC 拆分, 均无法分开分别得到化合物 43 和化合物 44。使用如下手性合成方法可以得到。

10 (4aR,8aR)-4 α -(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[*b*][1,4]噁嗪盐酸盐 (化合物 43) 的合成



步骤一: 2'-氯-2,3,4,5-四氢-1,1'-联苯 (43-2) 的合成

氮气保护下, 将碳酸钾 (5.8 g, 41.80 mmol) 溶于乙二醇二甲醚: 水 (70:10 mL) 混合溶液中, 加入 43-1 (4 g, 20.90 mmol)、1-环己烯基硼酸 (2.6 g, 20.90 mmol)、四(三苯基磷) 钯 (965 mg, 0.83 mmol), 105°C 回流 5 小时。冷却至室温后加入水和 EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 快速硅胶色谱分离, 得到 3.3 g 无色液体 2'-氯-2,3,4,5-四氢-1,1'-联苯 (43-2), 产率 83.1%。

步骤二: (1R,6R)-1-(2-氯苯基)-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷 (43-3) 的合成

20 将 43-2 (2 g, 10.38 mmol)、S,S-Jacobsen cat (330 mg, 0.52 mmol) 和 4-苯基吡啶-N-氧化物 (355 mg, 2.08 mmol) 溶于 14 mL DCM 中, 降温至 0 °C 加入 42 mL 预冷的 bleach buffer (8 mL 11-15% 次氯酸钠溶液和 34 mL 0.05M 磷酸氢二钠)。反应物在 0 °C 下剧烈搅拌 18 h。反应完全后, 分离两相, 水相用 DCM 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 快速

硅胶色谱分离，得到 370 mg 淡黄色液体(1R,6R)-1-(2-氯苯基)-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷 (**43-3**)，产率 17.1%。LCMS: $m/z=209(M+H)^+$ 。

步骤三：(1R,2R)-2-叠氮-2-(2-氯苯基)环己烷-1-醇 (**43-4**) 的合成

氮气保护下，将叠氮化钠 (347 mg, 5.34 mmol) 溶于 DCM(10 mL)中，
5 降温至 0 °C 缓慢加入二异丁基氯化铝 (3.3 mL, 2.67 mmol)，升至室温搅拌 12 h。降温至 0 °C 加入 **43-3**(370 mg, 1.78 mmol)的 DCM(30 mL)溶液，升至室温继续反应 3 h。向反应液中加入 2 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，过滤，DCM 洗涤滤饼，水相用 DCM 萃取两次，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥后直接旋干得到 400 mg 淡黄色油状化合物
10 (1R,2R)-2-叠氮-2-(2-氯苯基)环己烷-1-醇 (**43-4**)，产率 89.7%。

步骤四：(1R,2R)-2-氨基-2-(2-氯苯基)环己基-1-醇 (**43-5**) 的合成

氮气保护下，将 **43-4**(575 mg, 2.29 mmol)溶于 15 mL THF 中，降温至 0 °C，加入氢化铝锂 (348 mg, 9.16 mmol)。升至 60 °C 回流 12 h。降至室温后，依次滴加 2 mL H₂O、6 mL 15% NaOH 溶液、2 mL H₂O 淬灭反应，硅
15 藻土过滤，DCM 洗涤滤饼，滤液分层，水相用 DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱分离得到 **43-5**。LCMS: $m/z=227(M+H)^+$ 。

步骤五：2-氯-N-((1R,2R)-1-(2-氯苯基)-2-羟基环己基)乙酰胺 (**43-6**) 的合成

氮气保护下，将 **43-5**(225 mg, 1.00 mmol)溶于 4 mL DCM 中，加入三乙
20 胺 (202 mg, 2.00 mmol)，降温至 0 °C 滴加氯乙酰氯 (124 mg, 1.10 mmol)，滴毕升至室温反应 1 h。加入 DCM 和水萃取反应液，有机相用无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱法分离得到 2-氯-N-((1R,2R)-1-(2-氯苯基)-2-羟基环己基)乙酰胺 (**43-6**)。LCMS: $m/z=303(M+H)^+$ 。

步骤六：(4aS,8aS)-8a-(2-氯苯基)八氢喹啉-2(1H)-酮 (**43-7**) 的合成

25 氮气保护下，将 **43-6**(179 mg, 0.59 mmol)溶于 2 mL DCM 中，降温至 0 °C 加入异丙醇 (2 mL)、叔丁醇钾 (200 mg, 1.77 mmol)，加毕升至室温搅拌 1 h。滴加 2 M HCl 中和至 pH=7，EA 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱法分离得到(4aS,8aS)-8a-(2-氯苯基)八氢

喹啉-2(1*H*)-酮 (43-7)。LCMS: $m/z=266(M+H)^+$ 。

步骤七: (4a*R*,8a*R*)-4a-(2-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪盐酸盐 (43) 的合成

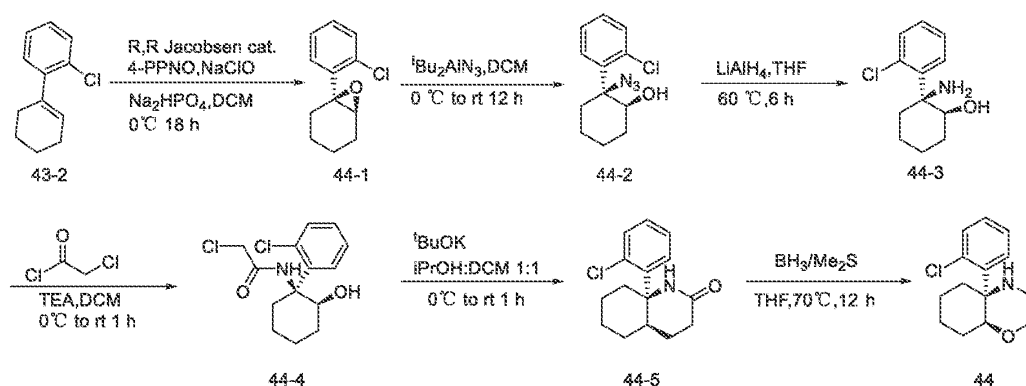
氮气保护下, 将 43-7(121 mg, 0.46 mmol)溶于 2 mL THF 中, 滴加硼烷
5 /二甲硫醚 (2.3mL, 4.6 mmol), 70℃搅拌 12 h, 降至室温后, 滴加 MeOH
淬灭, 加入 1 N HCl 搅拌 1 h, 饱和碳酸氢钠溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取。
无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干, 少量甲醇溶解后 HPLC 分离纯化后加入
1 N HCl 冻干得到(4a*R*,8a*R*)-4a-(2-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪盐酸盐
(43)。LCMS: $m/z = 252 (M+H)^+$ 。

10

化合物 44 的合成

参照化合物 43 的合成, 用相同的路线, 使用 43-2 出发经过五步反应得到
化合物 44

(4a*S*,8a*S*)-4a-(2-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]恶嗪盐酸盐 (化合物 44) 的
15 成



步骤一: (1*S*,6*S*)-1-(2-氯苯基)-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷 (44-1) 的合成

将 43-2(2 g, 10.38 mmol)、R,R Jacobsen cat(330 mg, 0.52 mmol)和 4-苯
20 基吡啶-N-氧化物 (355 mg, 2.08 mmol) 溶于 14 mL DCM 中, 降温至 0 °C
加入 42 mL 预冷的 bleach buffer (8 mL 11-15%次氯酸钠溶液和 34 mL 0.05M
磷酸氢二钠)。反应物在 0 °C 下剧烈搅拌 18 h。反应完全后, 分离两相,

水相用 DCM 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱分离得到 500 mg 淡黄色液体(1S,6S)-1-(2-氯苯基)-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷 (**44-1**)，产率 23.2%。LCMS: $m/z=209(M+H)^+$ 。

步骤二：(1S,2S)-2-叠氮-2-(2-氯苯基)环己烷-1-醇 (**44-2**) 的合成

5 氮气保护下，将叠氮化钠 (469 mg, 7.21 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中，降温至 0 °C 缓慢加入二异丁基氯化铝 (4.5 mL, 3.60 mmol)，升至室温搅拌 12 h。降温至 0 °C 加入 **44-1** (500 mg, 2.40 mmol) 的 DCM (30 mL) 溶液，升至室温继续反应 3 h。向反应液中加入 4 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，过滤，DCM 洗涤滤饼，水相用 DCM 萃取两次，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥后直接旋干得到 511 mg 深黄色液体(1S,2S)-2-叠氮-2-(2-氯苯基)环己烷-1-醇 (**44-2**)，产率 84.9%。

步骤三：(1S,2S)-2-氨基-2-(2-氯苯基)环己基-1-醇 (**44-3**) 的合成

15 氮气保护下，将 **44-2** (511 mg, 2.03 mmol) 溶于 14 mL THF 中，降温至 0 °C，加入氢化铝锂 (309 mg, 8.14 mmol)。升至 60 °C 回流过夜。降至室温后，依次滴加 2 mL H₂O、6 mL 15% NaOH 溶液、2 mL H₂O 淬灭反应，硅藻土过滤，DCM 洗涤滤饼，滤液分层，水相用 DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱法分离得到 157 mg 淡黄色固体(1S,2S)-2-氨基-2-(2-氯苯基)环己基-1-醇 (**44-3**)，产率 34.4%。LCMS: $m/z=227(M+H)^+$ 。

步骤四：2-氯-N-((1S,2S)-1-(2-氯苯基)-2-羟基环己基)乙酰胺 (**44-4**) 的合成

20 氮气保护下，将 **44-3** (157 mg, 0.70 mmol) 溶于 4 mL DCM 中，加入三乙胺 (142 mg, 1.40 mmol)，降温至 0 °C 滴加氯乙酰氯 (87 mg, 0.77 mmol)，滴毕升至室温反应 1 h。加入 DCM 和水萃取反应液，有机相用无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱法分离得到 179 mg 淡黄色黏液 2-氯-N-((1S,2S)-1-(2-氯苯基)-2-羟基环己基)乙酰胺 (**44-4**)，产率 84.8%。LCMS: $m/z=303(M+H)^+$ 。

25 步骤五：(4aR,8aR)-8a-(2-氯苯基)八氢喹啉-2(1H)-酮 (**44-5**) 的合成

氮气保护下，将 **44-4** (179 mg, 0.59 mmol) 溶于 2 mL DCM 中，降温至 0 °C 加入异丙醇 (2 mL)、叔丁醇钾 (200 mg, 1.77 mmol)，加毕升至室温搅拌 1 h。滴加 2 M HCl 中和至 pH=7，EA 萃取，有机相用饱和食盐水洗

涤，无水硫酸钠干燥，快速硅胶色谱法分离得到 121 mg 白色固体(4aR,8aR)-8a-(2-氯苯基)八氢喹啉-2(1H)-酮(**44-5**)，产率 91.6%。LCMS: $m/z=266(M+H)^+$ 。

步骤六：(4aS,8aS)-4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪盐酸盐 (**44**) 的合成

- 5 氮气保护下，将 **44-5**(121 mg, 0.46 mmol)溶于 2 mL THF 中，滴加硼烷/二甲硫醚 (2.3mL, 4.6 mmol)，70℃搅拌 12 h，降至室温后，滴加 MeOH 淬灭，加入 1 N HCl 搅拌 1 h，饱和碳酸氢钠溶液调 pH 为 8-9，EA 萃取。无水硫酸钠干燥有机相后减压旋干，少量甲醇溶解后 HPLC 分离纯化后加入 1 N HCl 冻干得到(4aS,8aS)-4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪盐酸盐
- 10 (**44**)。LCMS: $m/z = 252 (M+H)^+$ 。

生物学实验方法

测试例一：NMDA 受体介导的电流在 HEK293 细胞上的检测

1. 人源 NMDA 受体 GluN1 和 GluN2A 亚单位在 HEK293 细胞中的表达

- 15 转染前一天，将 HEK293 细胞接种在放有 10 mm 玻璃片的 24 孔板中，并提前用多聚赖氨酸包被玻璃片以增加细胞的贴附能力。加入含 10% FBS 的 DMEM 培养基，37℃，5% CO₂ 培养箱培养。待 18-24 小时细胞融合至 60%-70% 时，用脂质体转染法将含有人源 GluN1 和 GluN2A 的 TRE-GluN1-GluN2A 以及 tTA、pCAG-EGFP 的质粒 cDNA 转染至 HEK293 中(TRE-GluN1-GluN2A:
- 20 tTA: pCAG-EGFP 为 0.2 μ g : 0.2 μ g : 0.02 μ g)。转染前更换新的 DMEM 培养基，并在培养基中加入 1 μ g/mL Dox (强力霉素, doxycycline) 诱导稳定表达，加入 100 μ M D-APV 和 10 mM MgCl₂ 避免 NMDAR 过表达造成的细胞兴奋性毒性。转染约 24 小时后选取有绿色荧光的细胞进行电生理记录。

2. HEK293 细胞的全细胞膜片钳记录

- 25 将接种有 HEK293 细胞的玻璃片置于记录槽中，以 4 mL/min 的速度灌流细胞外液 (NaCl 140 mM, KCl 2.8 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 1 mM, 甘氨酸 0.1 mM, pH7.2)。ALA-VC³ 八通道压力灌流系统的通道中分别充灌用于洗涤的细胞外液，含有谷氨酸 (100 μ M) 的细胞外液，以及含有谷氨酸和待测化合物的

细胞外液，滴速约 1 滴/秒，10 μ L/滴。在荧光显微镜下选取绿色荧光强度适中、贴壁较好的 HEK293 细胞进行记录，并将灌流系统的给药微玻管置于距待记录细胞约十个细胞处，药物在空气的压力下（0.02 MPa）喷向细胞表面。玻璃电极使用微电极拉制仪拉制，电阻为 4-6 M Ω ，并充灌电极内液（CsCl 125 mM, HEPES 10 mM, EGTA 11 mM）。利用微电极操纵仪将玻璃电极缓慢推向细胞，将电极贴附在细胞膜后给予负压，使电极尖端和细胞膜之间形成 1 G Ω 以上的高阻封接，再给予负压吸破细胞膜形成全细胞记录模式。在形成全细胞记录模式后将细胞膜电位钳制在 -70 mV，通过灌流系统依次向细胞膜表面喷射含 100 μ M 谷氨酸的细胞外液，含 100 μ M 谷氨酸和待测化合物的细胞外液，以及细胞外液，喷射时间依次为 10 s，20 s，10 s，以记录 NMDA 受体介导的电流和评估待测化合物对含 GluN2A 的 NMDAR 的抑制作用。实验过程由 pCLAMP 10.6 控制，利用 Digidata 1440A 数模转换器完成刺激信号的产生、反馈信号的采集。

部分化合物检测结果如图 1 和 2 所示。图中纵坐标为标准化电流比，表示氯胺酮（ketamine）和化合物在 10 μ M 浓度下给药后 NMDAR 所介导的电流与给药前 NMDAR 所介导的电流的比值。化合物对 NMDAR 所介导的电流抑制作用越强，该比值越小。氯胺酮作为阳性对照。结果显示，化合物 1、16 具有与氯胺酮近似的抑制效果，化合物 4、7、9-11、17、26-28 具有较强的抑制作用，化合物 2、3、5、8、12、14、18、20-22、24 对 NMDAR 所介导的电流均有不同程度的抑制作用。

本文化合物对 NMDAR 所介导的电流抑制百分率 = (给药后 NMDAR 所介导的电流) / 给药前 NMDAR 所介导的电流 * 100%。结果显示，化合物 1、10、16、26、32、35、37、41 和 42 具有与氯胺酮接近的抑制效果。

各化合物对 NMDAR 所介导的电流抑制百分率结果如表 1 所示。

表 1: 化合物对 NMDAR 所介导的电流抑制百分率

化合物编号	电流抑制百分率	化合物编号	电流抑制百分率
氯胺酮 (Ketamine)	101.8%	23	9.25%
1	115.35%	24	73.72%
2	55.97%	25	11.21%
3	21.2%	26	91.96%
4	83.69%	27	85.6%
5	54.53%	28	87.76%
7	86.39%	29	85.65%
8	28.90%	30	86.62%
9	88.76%	31	71.58%
10	98.32%	32	101.54%
11	85.0%	33	76.44%
12	33.73%	34	48.61%
14	45.21%	35	118.33%
16	106.94%	36	42.53%
17	86.6%	37	100.09%
18	84.42	38	88.60%
19	17.79%	39	81.89%
20	64.86%	40	89.28%
21	71.47%	41	92.93%
22	45.82%	42	104.88%

测试例二：高剂量毒性测试

1. 实验在安静的环境下进行，实验前动物需要称重并在实验房间适应至少 30 分钟。
2. 用 0.9%生理盐水溶解待测化合物，浓度为 10mg/ml 的。根据小鼠体重

分别腹腔注射（i.p.）对应体积的化合物，使其剂量为目标给药剂量。

3. 将给药后的小鼠分别放入透明的观察箱中，录像并观察记录小鼠的行为变化，观察期约一小时。（注意事项：观察期内，若小鼠趴着不动，用手去翻小鼠，检查小鼠的翻正反射（righting reflex, RR）是否消失，若消失，即为麻醉状态，记录小鼠麻醉的时间）。

4. 一小时观察结束后，将小鼠放回饲养笼，并用 75%酒精擦拭观察箱，以免上一轮动物残留的信息（如动物的大、小便等气味）影响下次测试结果。更换下一轮动物，继续实验。

高剂量（150 毫克/千克体重）毒性测试结果总结如表 2 所示，氯胺酮给药后小鼠死亡，化合物 9 给药后可见小鼠麻醉状态持续半小时后恢复正常，化合物 11 给药后小鼠活动减少持续半小时后恢复正常。结果表明本发明化合物比氯胺酮具有更好的安全性。

表 2

化合物	观察期表现
化合物 9	麻醉状态持续半小时
化合物 11	活动减少持续半小时
氯胺酮	死亡

中等剂量（100 毫克/千克体重）测试结果总结如表3所示。化合物9引起小鼠间歇性走路摇晃、趴着不动、尾部僵直（发作约10秒）等行为，根据啮齿类动物癫痫样行为量表评分，化合物9引起小鼠癫痫样行为最高评分为3；而其手性异构体化合物41和42给药后未见明显异常，小鼠仅表现为轻微走路摇晃，根据啮齿类动物癫痫样行为量表评分，化合物41和42引起小鼠癫痫样行为最高评分为1。化合物11引起小鼠活动减少，化合物11引起小鼠癫痫样行为最高评分为1；而其手性异构体化合物43和44给药后未见明显异常。结果表明本发明化合物手性异构体比消旋体相比有更好的安全性。癫痫状态打分根据啮齿动物癫痫状态打分表进行打分。

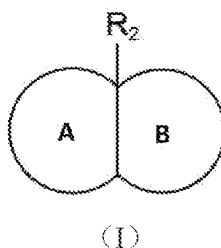
表3：小鼠给药后观察期表现总结

化合物	观察期表现	化合物编号	观察期表现
化合物 9	中等癫痫（评分为 3）	11	轻度癫痫（评分为 1）
化合物 41	轻微摇晃，评分 0~1 之间	43	无异常
化合物 42	轻微摇晃，评分 0~1 之间	44	无异常

啮齿类动物癫痫样行为量表评分	
评分	行为表型
0	无异常行为
1	走路不稳/运动能力降低/不动
2	全身阵挛/颤抖/扭动
3	尾部僵直/摆尾
4	前肢挛缩
5	全身性痉挛/抽搐
6	惊跳或奔跑性痉挛发作
7	全身性强直-阵挛发作
8	死亡

权 利 要 求 书

1. 下式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



式中：

环 A 为取代或未取代的含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元杂环；

10 环 B 为取代或未取代、饱和或不饱和的 3-10 元碳环；

R_2 为取代或未取代的 3-8 元环烷基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基或取代或未取代的 4-10 元杂环基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

15 环 A 含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；优选地，环 A 的环原子数为 5-8 个；优选地，环 A 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-NR_aR_b$ 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；和/或

20 环 B 为 5-8 元饱和碳环；优选地，环 B 为 6 元饱和碳环；优选地，环 B 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-NR_aR_b$ 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；和/或

基的取代基取代, 其中, 所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基; 和/或

R_2 为 3-8 元环烷基、6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基, 优选为苯基、萘基、噻吩基或呋喃基; 优选地, R_2 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-NR_aR_b$ 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代, 其中, 所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基。

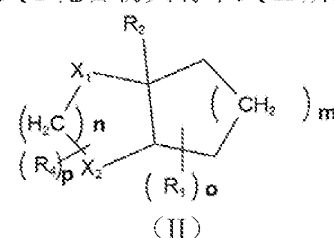
3. 如权利要求 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物, 其特征在于,

环 A 含有 1 个 N 原子和 1 个 O 原子, 环 A 的环原子数为 5-8 个, 且环 A 任选地被 1-3 个 C1-C4 烷基取代;

环 B 为 5-8 元饱和碳环, 且环 B 任选地被 1-3 个 C1-C4 烷基取代;

15 R_2 为 6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基, 优选为苯基或噻吩基, 且 R_2 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代。

4. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物, 其特征在于, 所述式 I 化合物具有下式 II 所示结构:



式中:

X_1 为 NH 或 O;

25 X_2 为 NH 或 O;

各 R_1 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的

C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；

5 R₂ 如权利要求 1-3 中任一项所定义；

各 R₄ 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-

10 C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；

n 和 m 各自独立为 1、2 或 3；

o 和 p 各自独立为 0、1、2 或 3。

5. 如权利要求 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢

15 产物，其特征在于，

R₁ 选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基；优选地，R₁ 为 C1-C4 烷基；和/或

o 为 0、1 或 2；和/或

R₂ 为 3-8 元环烷基、6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基，优选为苯基、萘基、

20 噻吩基或呋喃基；优选地，R₂ 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；优选地，

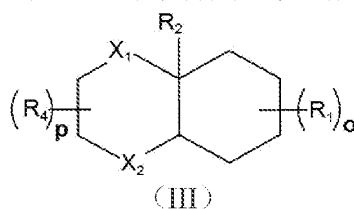
25 R₂ 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代；和/或

各 R₄ 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基；优选地，

各 R_4 独立为 C1-C4 烷基；和/或

p 为 0、1 或 2。

6. 如权利要求 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 II 化合物具有下式 III 所示结构：



式中：

X_1 为 NH 或 O；

- 10 X_2 为 NH 或 O；

- 各 R_1 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-NR_aR_b$ 、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；

R_2 如权利要求 4 所定义；

各 R_4 如权利要求 4 所定义；

o 和 p 各自独立为 0、1、2 或 3。

7. 如权利要求 6 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

各 R_1 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基；优选地， R_1 为 C1-C4 烷基；和/或

o 为 0、1 或 2；和/或

- 25 R_2 为 3-8 元环烷基、6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基，优选为苯基、萘基、噻吩基或呋喃基；优选地， R_2 任选地被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、

卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；优选地，
5 R₂ 任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤代 C1-C4 烷氧基的取代基取代；和/或

各 R₄ 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基；优选地，各 R₄ 独立为 C1-C4 烷基；和/或

10 p 为 0、1 或 2。

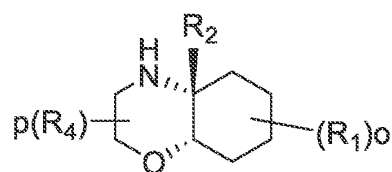
8. 如权利要求 1~7 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述 R₂ 为苯基或噻吩基。

9. 如权利要求 1~8 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映
15 异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述 R₂ 为苯基。

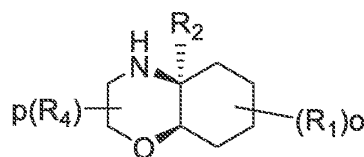
10. 如权利要求 1~9 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述 R₂ 任选地被卤素取代。

20 11. 如权利要求 1~10 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述 R₂ 任选地被 1、2 或 3 个 Cl 取代。

12. 如权利要求 6 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢
25 产物，其特征在于，所述式 III 化合物具有下式 IIIa 或 IIIb 所示结构：



IIIa



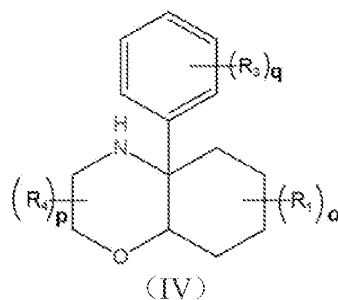
IIIb

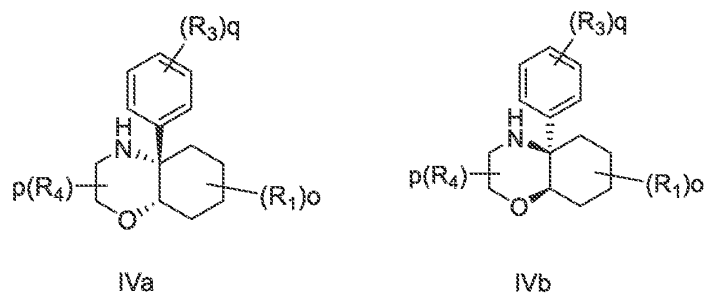
其中, 所述 R_1 、 R_2 、 R_4 、 o 和 p 如实施例 6 或 7 所定义。

13. 如权利要求 8 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物, 其特征在于, o 为 0, 即 R_1 不存在, 或 o 为 1, R_1 为甲基, 如 6-甲基; R_2 为任选被选自邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C3 烷氧基、间位取代的 C1-C3 烷氧基、对位取代的 C1-C3 烷氧基、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的卤代 C1-C3 烷基和间位取代的卤代 C1-C3 烷氧基中的 1 个或 2 个取代的 6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基, 优选地, 所述 6-14 元芳基为苯基或萘基, 所述 5-10 元杂芳基为噻吩基或呋喃基; p 为 0, 即 R_4 不存在。

14. 如权利要求 12 或 13 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物, 其特征在于, R_2 为任选被邻位取代的 Cl 和/或间位取代的 Cl 取代的苯基或噻吩基。

15. 如权利要求 6 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物, 其特征在于, 所述式 III 化合物具有下式 IV、IVa 或 IVb 所示结构:





式中：

R_1 如权利要求 6 所定义；

各 R_3 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的
 5 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
 -NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰
 基，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和羟
 基取代的 C1-C4 烷基；

各 R_4 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的
 10 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
 -NR_aR_b、羧基、氰基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基和 C1-C6 酰
 基的取代基取代，其中，所述 R_a 和 R_b 各自独立选自 H、C1-C4 烷基、卤代 C1-
 C4 烷基和羟基取代的 C1-C4 烷基；

o 、 p 和 q 各自独立为 0、1、2 或 3。

15 16. 如权利要求 15 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、
 非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代
 谢产物，其特征在于，

各 R_1 独立选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基和
 C2-C4 炔基；优选地， R_1 为 C1-C4 烷基；和/或

20 o 为 0、1 或 2；和/或

各 R_3 独立选自卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4
 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基；优选
 地，各 R_3 独立选自 C1-C4 烷氧基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和卤
 代 C1-C4 烷氧基；和/或

q 为 0、1 或 2；和/或

各 R₄ 独立为卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、羟基取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基；优选地，各 R₄ 独立为 C1-C4 烷基；和/或

5 p 为 0、1 或 2。

17. 如权利要求 15 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，o 为 0，即 R₁ 不存在，或 o 为 1，R₁ 为甲基，如 6-甲基；q 为 0，即 R₃ 不存在，或 q 为 1 或 2，各 R₃ 独立选自卤素（如 F、Cl），C1-C4 10 烷基，C1-C3 烷氧基，卤代 C1-C3 烷基和卤代 C1-C3 烷氧基，优选选自邻位取代的 F、间位取代的 F、对位取代的 F、邻位取代的 Cl、间位取代的 Cl、邻位取代的 C1-C3 烷氧基、间位取代的 C1-C3 烷氧基、对位取代的 C1-C3 烷氧基、邻位取代的 C1-C4 烷基、间位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的 C1-C4 烷基、对位取代的卤代 C1-C3 烷基和间位取代的卤代 C1-C3 烷氧基中的 1 个或 2 个；15 p 为 0，即 R₄ 不存在。

18. 权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：

4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

20 4a-(2-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

4a-(3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

4a-(4-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

25 6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

6-乙基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

4a-(3-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪；

- 4*a*-(2-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(4-氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(4-甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
5 4*a*-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
8-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
5-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
7-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4-甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
10 3,3-二甲基-5*a*-苯基十氢苯并[*b*][1,4]奥氮平;
4*a*-(3-甲氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2,6-二甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
15 4*a*-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2,3-二氯苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-异丙基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2,5-二甲基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
20 4*a*-(3,4-二氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
6,6-二甲基-4*a*-苯基八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-氯-5-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(3-乙氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
25 (4*a*R,8*a*S)-4*a*-(2-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
4*a*-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
(4*a*S,8*a*S)-4*a*-(2-氯-3-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;
(4*a*S,8*a*R)-4*a*-(2-噻吩基)八氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪;

- (4aR,8aS)-4 α -(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
(4aR,8aR)-4 α -(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
(4aR,8aR)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
(4aS,8aS)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
5 (4aR,8aR)-4 α -(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪; 和
(4aS,8aS)-4 α -(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪;
优选地, 所述药学上可接受的盐包括;
4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐;
4a-(2-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐;
10 4a-(3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐;
4a-(4-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
15 6-乙基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(3-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(2-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
20 4a-(4-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(4-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4a-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐;
8-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
5-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
25 7-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪甲酸盐;
4-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐;
3,3-二甲基-5a-苯基十氢苯并[b][1,4]奥氮平盐酸盐;
4a-(3-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐;

- 4a-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
4a-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
4a-(2,6-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
4a-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
5 4a-(2,3-二氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
4a-(2-异丙基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
4a-(2,5-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
4a-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
4a-(3,4-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
10 6,6-二甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
4a-(2-氯-5-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
4a-(3-乙氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
4a-(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4aR,8aS)-4a-(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
15 4a-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4aS,8aS)-4a-(2-氯-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4aS,8aR)-4a-(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4aR,8aS)-4a-(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4aR,8aR)-4a-(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
20 (4aR,8aR)-4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4aS,8aS)-4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；
(4aR,8aR)-4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐；和
(4aS,8aS)-4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪盐酸盐。

19. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有权利要求 1-18 中
25 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互
变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，和药学上
可接受的载体。

20. 如权利要求 19 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为

麻醉剂或镇痛剂。

21. 权利要求 1-18 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物在制备治疗或预防 NMDA 受体介导的疾病中的应用，或在制备麻醉剂或镇痛剂中的应用。

22. 如权利要求 21 所述的应用，其特征在于，所述 NMDA 受体介导的疾病选自：脑缺血、创伤性脑损伤、梗塞、中风、阿尔茨海默症、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症、自闭症、癫痫、抗 NMDA 受体脑炎、神经性疼痛，以及由 NMDA 受体活化引起的其他神经系统事件或神经变性；优选地，所述 NMDA 受体介导的疾病为抑郁症、精神分裂症或癫痫。