

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96104624.4

C07D471/04
C07D491/048
C07D495/04 A61K 31/44
//(C07D471/04,22
1:00,209:00)
(C07D491/048,221:
00,307:00)
[11]授权公告号 CN 1058967C

[45]授权公告日 2000年11月29日

[22]申请日 1996.4.12 [24]颁证日 2000.10.21

[21]申请号 96104624.4

[30]优先权

[32]1995.4.14 [33]FR [31]9504504

[73]专利权人 阿迪尔公司

地址 法国库伯瓦

[72]发明人 M-C·维奥德 G·吉尔奥迈特

D·马泽斯 H·宛德波尔

P·佩纳德 B·法伊弗

P·德拉格兰奇

[56]参考文献

EP527687 1993.2.17 C07D209/16

审查员 陈真

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 孙爱

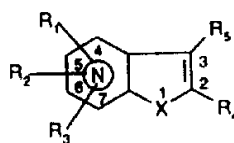
权利要求书 10 页 说明书 92 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的吡啶化合物,其制备方法及其药物组
合物

[57]摘要

本发明涉及式(I)化合物:

其中:R₁,R₂,R₃,R₄,R₅和 X 定义如说明书。其制备
方法和含该化合物的药品。

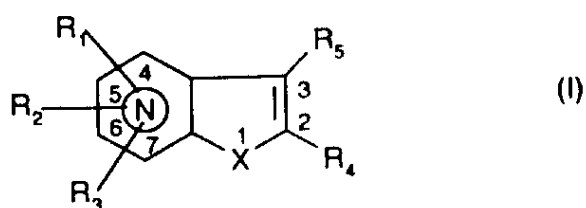


(I)

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 化合物, 其对映体和非对映异构体及其与药学上可接受的酸或碱形成的加成盐:



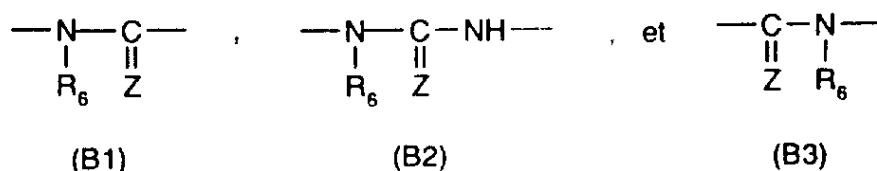
其中

· R_1 , R_2 , R_3 和 R_4 , 各自独立, 表示氢或选自卤素, 羟基, R_5 和 $-O-R_5$ 的基团; 其中 R_5 选自烷基, 由一个或多个卤原子取代的烷基, 三烷基甲硅烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基和取代的芳烷基;

· R_5 表示式 $-A-B-Y$ 基团, 其中

- A 表示未取代或由一个或多个烷基取代的 ($C_1 - C_6$) 亚烷基链,

- B 表示 B_1 , B_2 或 B_3 基团:

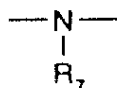


其中 Z 表示氧或硫, R_6 表示氢或选自烷基, 环烷基, 环烷基烷

基，芳基和芳烷基，

· Y 表示选自烷基，由一个或多个卤原子取代的烷基，链烯基，炔基，环烷基和环烷基烷基的基团 Y_1 ；当 B 表示基团 B_1 或 B_2 时，Y 也可表示氢，

· 以及 X 表示氧，硫或基团



其中 R_7 表示氢或选自烷基，芳基，取代芳基，芳烷基和取代的芳烷基的基团；或者 R_7 表示定义如上的式 - A - B - Y 基团，在这种情况下， R_5 表示选自定义如上的 R_1 ， R_2 ， R_3 和 R_4 所定义的基团，

限制条件是

- 式 (I) 化合物不能是 N - [2 - (1H - 吡咯并 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺，

- 以及当式 (I) 的吡啶环的氮原子在杂环的 7 - 位， R_1 为杂环 4 - 位烷基而 R_2 ， R_3 和 R_4 表示氢时， R_7 不能表示苯基，

其中具体定义如下：

- 术语“烷基”和“烷氧基”表示含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链基团，

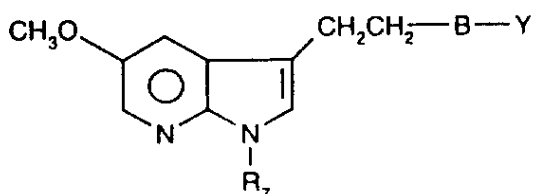
- 术语“链烯基”和“炔基”表示含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链不饱和基团，

- 术语“环烷基”表示 3 到 8 个碳原子的基团，

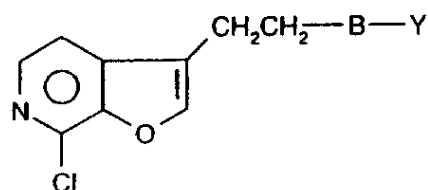
- 术语“芳基”表示苯基，萘基或吡啶基，

- 限定“芳基”和“芳烷基”的术语“取代的”表示这些基团在其芳环上可被一个或多个选自卤素，烷基，烷氧基，羟基和被一个或多个卤原子取代的烷基取代。

2. 权利要求 1 所要求的式 (I) 化合物，其中该化合物由下列式 (12) 和 (13) 表示：



(12)



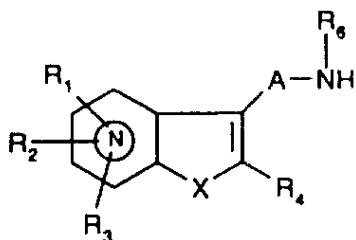
(13)

其中 R₇， B 和 Y 定义如权利要求 1。

3. 权利要求 1 所要求的化合物，其中该化合物为 N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺。

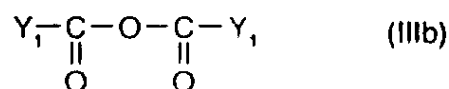
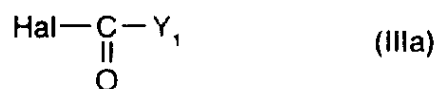
4. 权利要求 1 所要求的化合物，其中该化合物为 N - [2 - (7 - 氯咪喃并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺。

5. 制备权利要求 1 所要求的化合物的方法，在该方法中，当 B 表示如权利要求 1 定义的 B₁ 或 B₂ 基团时，将式 (II) 表示的胺：



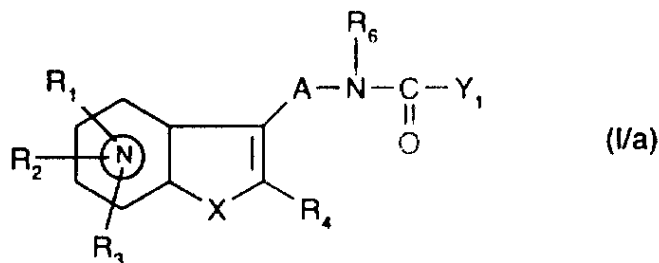
(II)

其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A 和 X 定义如权利要求 1,
- 与式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物:



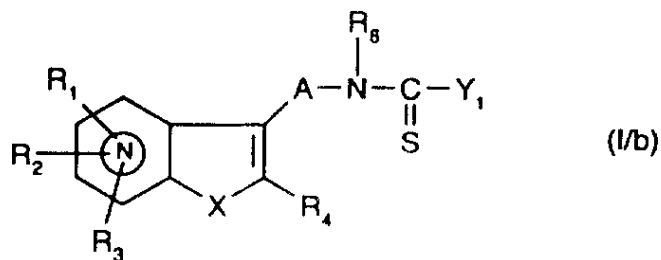
其中酸酐 (IIIb) 可为混合酐或对称酐,

其中 Y_1 定义如权利要求 1 而 Hal 表示卤原子, 反应, 于是得到
式 (I/a) 化合物:

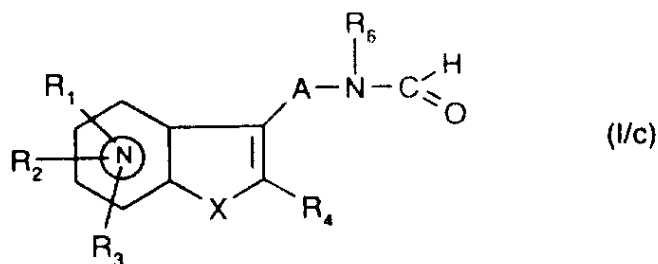


其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A , Y_1 和 X 定义如上,

然后将式 (I/a) 化合物与 Lawesson 试剂反应得到式 (I/b)
化合物:



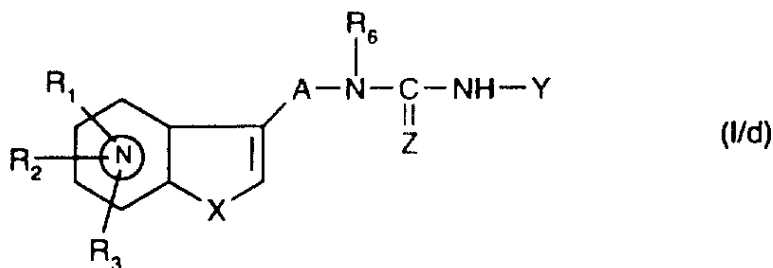
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A , Y_1 和 X 定义如上,
 - 或与甲酸反应, 得到式 (I/c) 化合物:



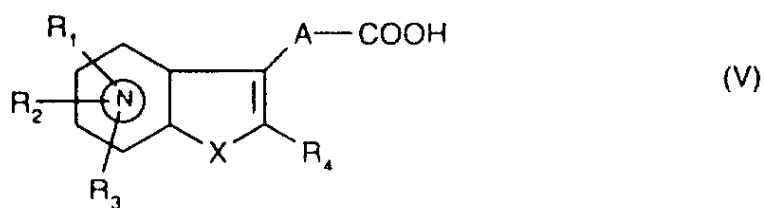
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A 和 X 定义如上,
 - 或与式 (IV) 化合物



其中 Y 和 Z 定义如权利要求 1, 反应 , 于是得到式 (I/d) 化合物:



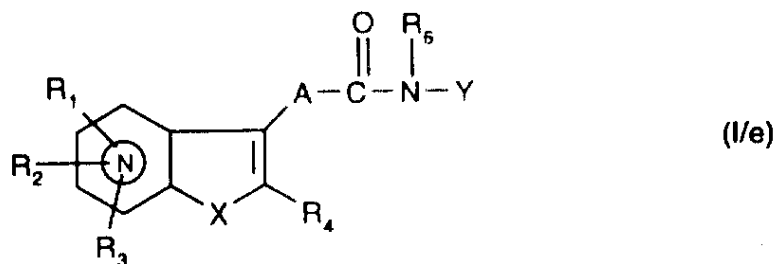
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , A , X , Y 和 Z 定义如上, 在该方法中, 当 B 表示如式权利要求定义的 B_3 时, 式 (V) 表示的化合物:



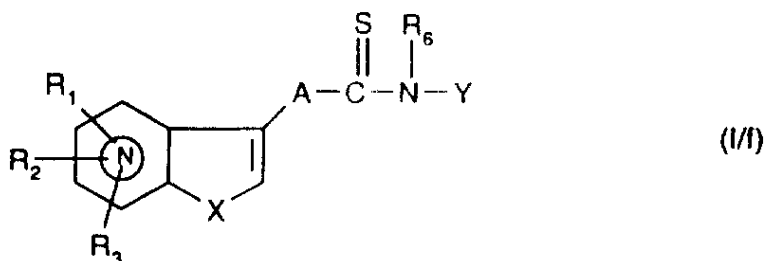
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A 和 X 定义如权利要求 1,
与式 (VI) 表示的胺:



其中 R_6 和 Y 定义如权利要求 1, 反应, 得到式 (I/e) 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A , X 和 Y 定义如上, 然后
将式 (I/e) 化合物与 Lawesson 试剂反应, 得到式 (I/f) 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A , X 和 Y 义如上,

显然, 当定义如权利要求 1 的 R_7 表示定义如权利要求 1, 的式 - $A - B - Y$ 基团时, 制备方法与上述相似, 一方面, 式 (IIIa), (IIIb), 甲酸和 (IV) 反应剂, 划者, 另一方面, 式 (VI) 反应剂, 分别与式 - $A - NH - R_6$ 或 - $A - COOH$ 反应, 连接于权利要求 1 中的吡咯并吡啶杂环的 1 位,

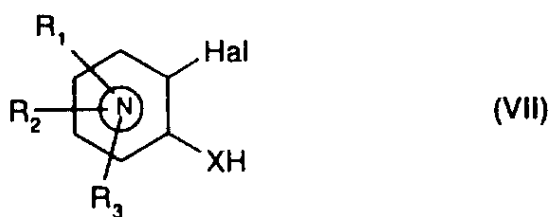
如果需要得到的式 (I) 化合物可被:

- 按照一种或一种以上选自结晶, 层析, 萃取, 过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化,

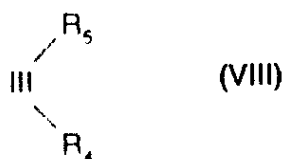
- 分离, 适当时, 以纯的形式或以混合物的形式, 分离成为其可能的对映体或非对映体,

- 或与药学上可接受的酸或碱成盐.

6. 制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法, 该方法包括将式 (VII) 化合物



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如权利要求 1, 而 Hal 表示卤原子, 与式 (VIII) 化合物



其中 R_4 和 R_5 定义如权利要求 1， 缩合，

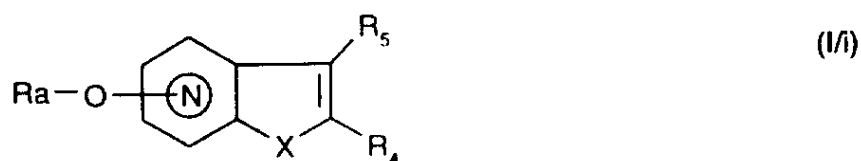
如果需要，得到的式 (I) 化合物可被：

- 按照一种或一种以上选自结晶，层析，萃取，过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化，

- 分离，适当时，以纯的形式或以混合物的形式，分离成为其可能的对映体或非对映体。

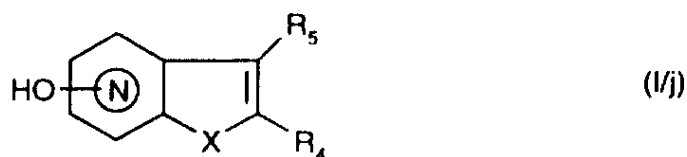
- 或与药学上可接受的酸或碱成盐。

7. 制备特定的权利要求 1 所要求的式 (I) 化合物，式 (I/i) 化合物的方法，



其中 R_4 ， R_5 和 X 定义如权利要求 1，

该方法包括将基团 R_a 接在式 (I/j) 化合物上，



其中 R_4 ， R_5 和 X 定义如上，

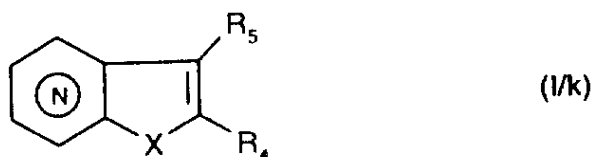
如果需要得到的式 (I/i) 化合物可被：

- 按照一种或一种以上选自结晶，层析，萃取，过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化，

- 分离, 适当时, 以纯的形式或以混合物的形式, 分离成为其可能的对映体或非对映体,

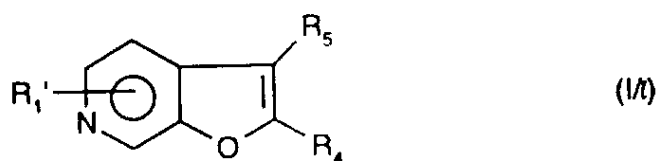
- 或与药学上可接受的酸或碱成盐.

8. 制备特定的权利要求 1 所要求的式 (I) 化合物, 式 (I/k) 化合物的方法,



其中 R₄, R₅ 和 X 定义如权利要求 1,

该方法包括将特定的权利要求 1 的式 (I) 化合物, 式 (I/l) 化合物的酸处理,



其中 R₄, R₅ 和 X 定义如上而 R'₁ 是卤原子,

如果需要, 得到的式 (I/k) 化合物可被:

- 按照一种或一种以上选自结晶, 层析, 萃取, 过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化,

- 分离, 适当时, 以纯的形式或以混合物的形式, 分离成为其可能的对映体或非对映体,

- 或与药学上可接受的酸或碱成盐.

9. 含与一种或一种以上药学上可接受的赋形剂混合的, 权利要

求 1 所要求的式 (I) 化合物, 或其与药学上可接受的酸或碱形成的加成盐的药物组合物.

10. 权利要求 9 所要求的药物组合物, 其中该药物组合物被用于治疗褪黑激素系统疾病.

说明书

新的吡啶化合物，其制备方法及其药物组合物

本发明涉及新的吡啶化合物，它们的制备方法以及含有它们的药物组合物。

本发明描述被证明为非常有效的褪黑激素能受体配体。

近十年中，很多研究已证实褪黑激素（5-甲氧基-N-乙酰噻胺）在控制昼夜节律和内分泌功能中的基本作用，而且褪黑激素受体已被表征及定位。

除了它们对昼夜节律紊乱（*J. Neurosurg* 1985,63,pp321-341）和睡眠障碍（*Psychopharmacology*,1990,100pp 222-226）具有改善作用外，褪黑激素能系统的配体对中枢神经系统具有有利药理性质，特别是抗焦虑和抗精神活动性质（*Neuropharmacology of Pineal Secretions*,1990,8(3-4),pp 264-272）和止痛性质（*Pharmacopsychiat.*,1987, 220, pp 222 - 223）以及治疗帕金森氏病（*J. Neurosurg* 1985,63,pp321-341）和阿尔茨海默氏病（*Brain Research*,1990,528,pp170-174）方面的特性。类似地，这些化合物对某些癌症（*Melatonin-Clinical Perspectives*,Oxford Universty Press,1988,pp 164-165）、对非卵（*Science* 1987,227,pp714-720）和对糖尿病（*Clinical endocrinology*,1986,24,pp 359-364）也具有活性。

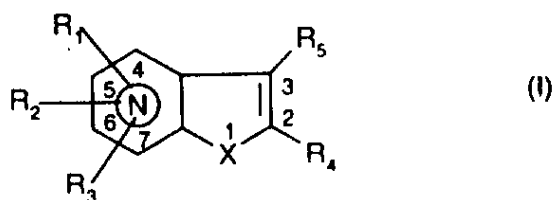
因而，对从事与褪黑激素能系统疾病有关的病理学治疗的临床

医师来说，可作用于褪黑激素能系统的化合物是极好的药品。

N - [2 - (1H - 吡咯并 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺被文献公开 (Farmaco Ed.Sci,1964,19, pp 741-750) 。

4 - 甲基 - 1 - 苯基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶衍生物也被文献公开 (Yakhontov L.N.et al:Chemical Alstracts,vol 64(1) 1966 colonne 19584a (Khim.Gyeterotsikl.Soedin.,akad,Nauk,Latv SSR,1966(1) pp80-4)和 Chemical Akstiacts,Vol 64(1) 1966 column 5057d(Biol.aktivn.soedin.akad.Nank.SSR,1965,pp83-90)，但是，未提及它们的药理活性，这些化合物被作为制备 12 - 氮杂 - β - 咪啉衍生物的中间体而描述。

本发明涉及式 (I) 化合物，其对映体和非对映异构体及其与药学上可接受的酸或碱形成的加成盐：



其中

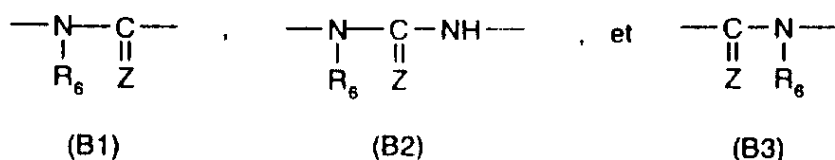
· R_1 , R_2 , R_3 和 R_4 , 各自独立, 表示氢或选自卤素, 羟基, R_5 和 $-O-R_5$ 的基团; 其中 R_5 选自烷基, 由一个或多个卤原子取代的烷基, 三烷基甲硅烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基和取代的芳烷基;

· R_5 表示式 $-A-B-Y$ 基团, 其中

- A 表示未取代或由一个或多个烷基取代的 ($C_1 - C_6$) 亚烷

基链,

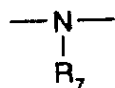
- B 表示 B₁, B₂ 或 B₃ 基团:



其中 Z 表示氧或硫, R₆ 表示氢或选自烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基和芳烷基,

· Y 表示选自烷基, 由一个或多个卤原子取代的烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基和环烷基烷基的基团 Y₁; 当 B 表示基团 B₁ 或 B₂ 时, Y 也可表示氢,

· 以及 X 表示氧, 硫或基团



其中 R₇ 表示氢或选自烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基和取代的芳烷基的基团; 或者 R₇ 表示定义如上的式 - A - B - Y 基团, 在这种情况下, R₅ 表示选自定义如上的 R₁, R₂, R₃ 和 R₄ 所定义的基团,

限制条件是

- 式 (1) 化合物不能是 N - [2 - (1H - 吡咯并 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺,

以及当式 (I) 的吡啶环的氮原子在杂环的 7 - 位, R₁ 为杂环

4 - 位烷基而 R_2 , R_3 和 R_4 表示氢时, R_7 不能表示苯基,

其中具体定义如下:

- 术语“烷基”和“烷氧基”表示含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链基团,

- 术语“链烯基”和“炔基”表示含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链不饱和基团,

- 术语“环烷基”表示 3 到 8 个碳原子的基团,

术语“芳基”表示苯基, 萘基或吡啶基,

- 限定“芳基”和“芳烷基”的术语“取代的”表示这些基团的其芳环上可被一个或多个选自卤素, 烷基, 烷氧基, 羟基和被一个或多个卤原子取代的烷基取代.

本发明特别涉及下述式 (I) 化合物, 其中, 共同或单独地,

- R_1 , R_2 和 R_3 同时表示氢,

- R_1 , R_2 和 R_3 之一表示选自卤素, 烷氧基和烷基的基团而另两个表示氢原子,

- A 表示亚甲基链,

- A 表示亚乙基,

- A 表示 1, 3 - 亚丙基链,

- B 表示 $-N(R_6) - C(=Z) -$

- B 表示 $-N(R_6) - C(=Z) - NH -$

- B 表示 $C(=Z) - N(R_6) -$

- Z 表示氧,

- Z 表示硫,

- Y 表示烷基,

- Y 表示环烷基,

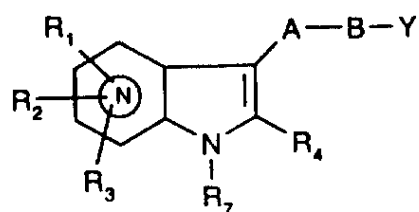
- X 表示氧,

- X 表示硫,

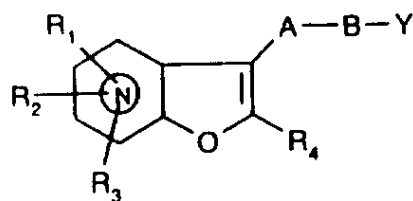
以及 X 表示 - N (R₇) - 基.

例如, 本发明涉及与下列式 (1) 到 (11) 相应的特定的式 (I)

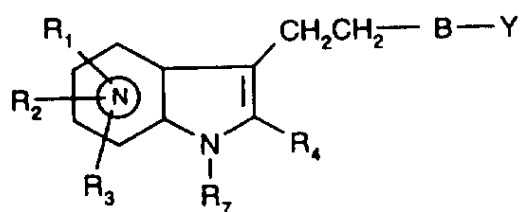
化合物:



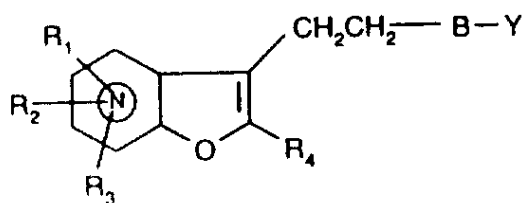
(1)



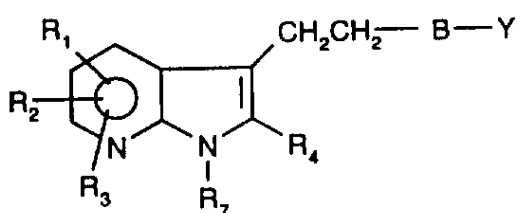
(2)



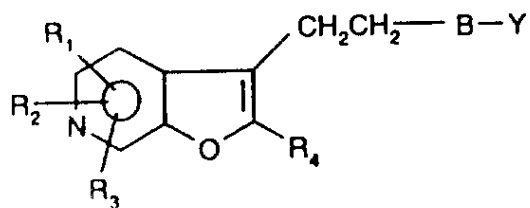
(3)



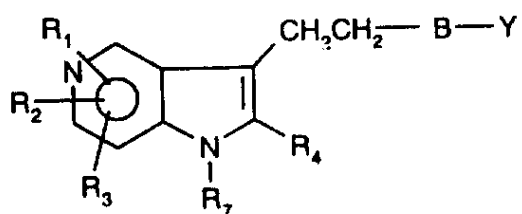
(4)



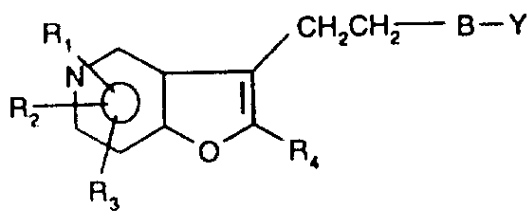
(5)



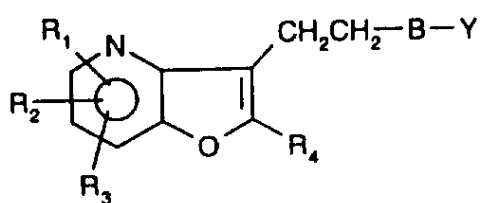
(6)



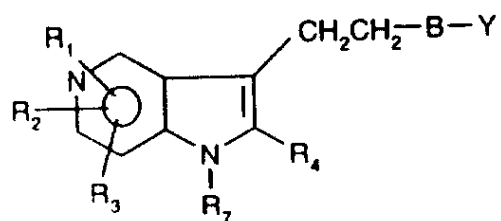
(7)



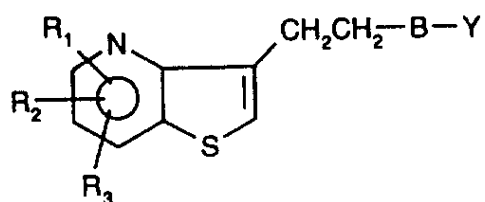
(8)



(9)



(10)



(11)

其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A , X 和 Y 义如上,

显然, 当定义如权利要求 1 的 R_7 表示定义如权利要求 1, 的式 - $A - B - Y$ 基团时, 制备方法与上述相似, 一方面, 式 (IIIa), (IIIb), 甲酸和 (IV) 反应剂, 划者, 另一方面, 式 (VI) 反应剂, 分别与式 - $A - NH - R_6$ 或 - $A - COOH$ 反应, 连接于权利要求 1 中的吡咯并吡啶杂环的 1 - 位,

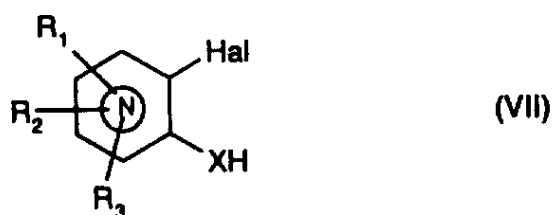
如果需要得到的式 (I) 化合物可被:

- 按照一种或一种以上选自结晶, 层析, 萃取, 过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化,

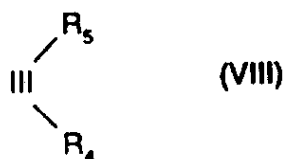
- 分离, 适当时, 以纯的形式或以混合物的形式, 分离成为其可能的对映体或非对映体,

- 或与药学上可接受的酸或碱成盐.

6. 制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法, 该方法包括将式 (VII) 化合物



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如权利要求 1, 而 Hal 表示卤原子, 与式 (VIII) 化合物

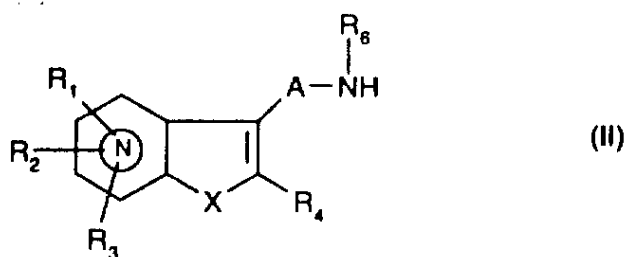


1, 3 - 亚丙基, 1, 4 - 亚丁基, 1, 5 - 亚戊基和 1, 6 - 亚己基。

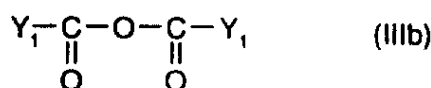
在可用来与本发明化合物形成加成盐的药学上可接受的酸中, 可提及的非限制性例子为盐酸, 硫酸, 磷酸, 酒石酸, 苹果酸, 马来酸, 富马酸, 草酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 樟脑酚和柠檬酸。

在可用来与本发明化合物形成加成盐的药学上可接受的碱中, 可提及的非限制性例子为氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢氧化钙或氢氧化铝, 碱金属碳酸盐, 碱土金属碳酸盐和有机碱如三乙胺, 苄基胺, 二乙醇胺, 叔丁胺, 二环己基胺和精氨酸。

本发明也涉及式 (I) 化合物的制备方法, 在该方法中, 当 B 表示如式 (I) 定义的 B₁ 或 B₂ 基团时, 式 (II) 表示的胺:

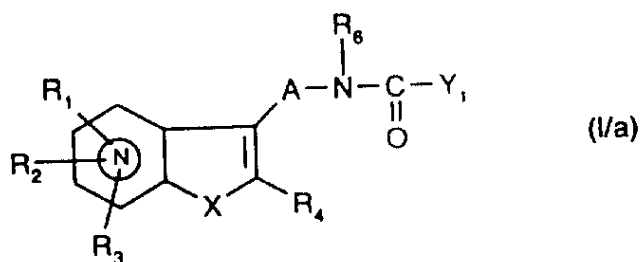


其中 R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, A 和 X 定义如式 (I), 与式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物

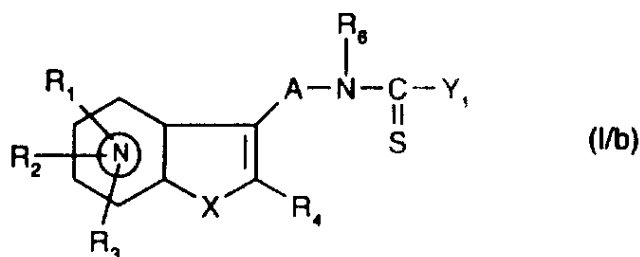


其中酸酐 (IIIb) 可为混合酐或对称酐,

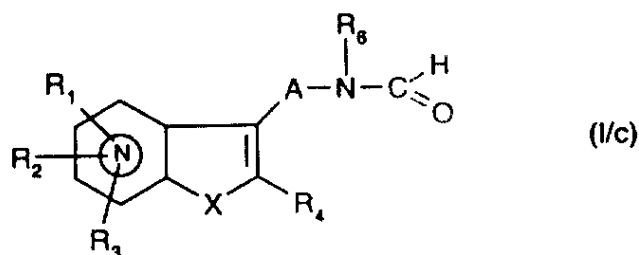
其中 Y_1 定义如式 (I) 而 Hal 表示卤原子, 反应于是得到式 (I/a) 化合物:



其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, A, Y_1$ 和 X 定义如上, 然后将式 (I/a) 化合物与 Lawesson 试剂反应得到式 (I/b) 化合物:



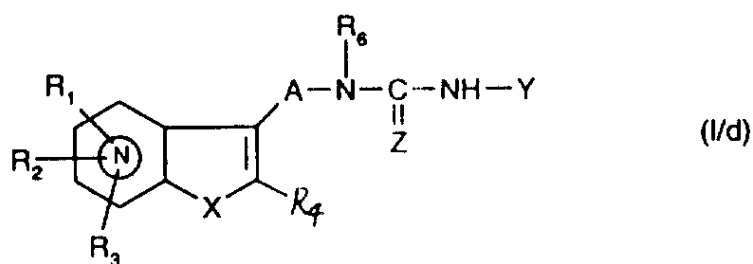
其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, A, Y_1$ 和 X 定义如上,
- 或与甲酸反应, 得到式 (I/c) 化合物:



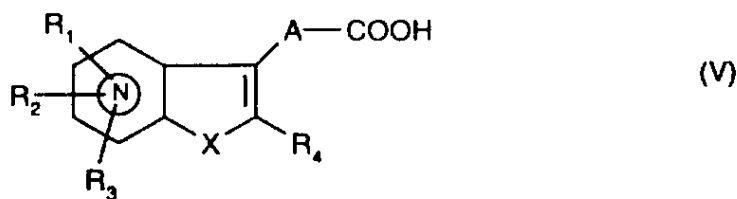
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A 和 X 定义如上,
- 或与式 (IV) 化合物



其中 Y 和 Z 定义如式 (I), 反应于是得到化合物 (I/d):



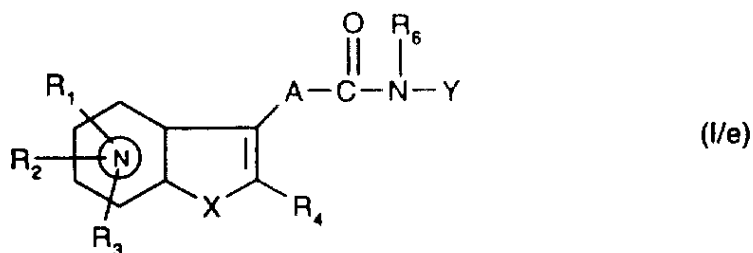
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A , X , Y 和 Z 定义如上,
在该方法中, 当 B 表示如式 (I) 定义的 B_3 时, 式 (V) 表示
的化合物:



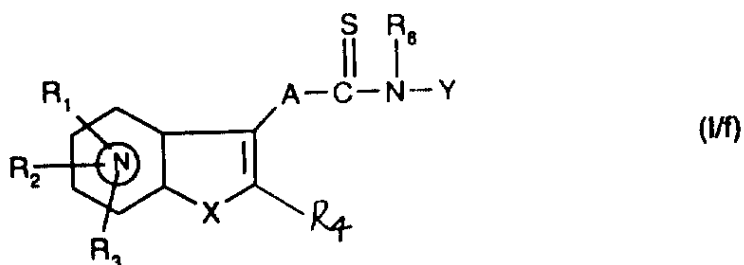
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A 和 X 定义如式 (I),
与式 (VI) 表示的胺:



其中 R_6 和 Y 定义如式 (I)，反应，得到式 (I/e) 化合物：



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A , X 和 Y 定义如上，然后将式 (I/e) 化合物与 Lawesson 试剂反应，得到式 (I/f) 化合物：



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , A , X 和 Y 定义如上，

显然，式 (I) 的 R_7 表示定义如式 (I) 的式 $-\text{A}-\text{B}-\text{Y}$ 基团时，制备方法与上述相似，一方面，式 (IIIa)，(IIIb)，甲酸和 (IV) 反应剂，或者，另一方面，式 (VI) 反应剂，分别与式 $-\text{A}-\text{NH}-\text{R}_6$ 或 $-\text{A}-\text{COOH}$ 基团反应，连接于式 (I)

吡咯并吡啶杂环的 1 - 位,

得到的式 (I) 化合物可被:

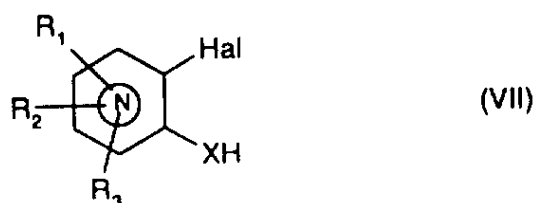
- 按照一种或一种以上选自结晶, 层析, 萃取, 过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化,

- 分离, 适当时, 以纯的形式或以混合物的形式, 分离成为其可能的对映体或非对映体,

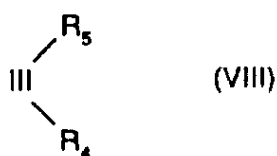
- 或与药学上可接受的酸或碱成盐.

本发明也涉及通过将式 (I/h) 化合物, 其中 R_6 为氢原子的特定的式 (I) 化合物, 烷基化制备式 (I/g) 化合物, 其中 R_6 不为氢的特定的式 (I) 化合物, 的方法.

本发明也涉及式 (I) 化合物的制备方法, 该方法中, 式 (VII) 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如式 (I) 而 Hal 表示卤原子, 与式 (VIII) 化合物



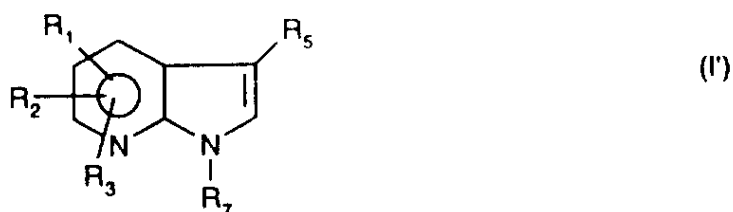
其中 R_4 和 R_5 定义如式 (I), 缩合, 得到的式 (I) 化合物可被:

- 按照一种或一种以上选自结晶, 层抑, 萃取, 过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化,

- 分离, 适当时, 以纯的形式或以混合物的形式, 被分离成为其可能的对映体或非对映体.

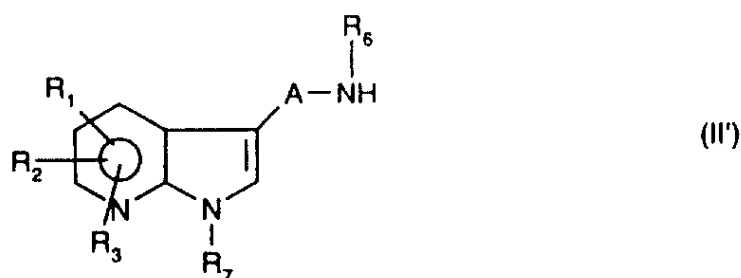
- 或与药学上可接受的酸或碱成盐.

例如, 本发明涉及式 (I') 化合物的制备方法



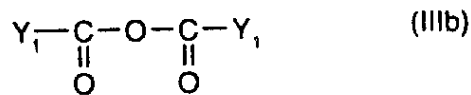
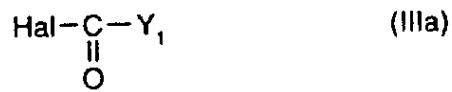
其中 R₁, R₂, R₃, R₅ 和 R₇ 定义如式 (I),

该方法中, 当 B 表示如式 (I) 定义的 B₁ 或 B₂ 基团时, 式 (II') 表示的胺:



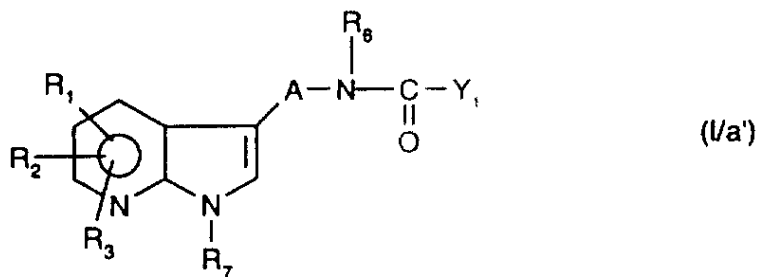
其中 R₁, R₂, R₃, R₆, R₇ 和 A 定义如式 (I), 与

- 式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物:



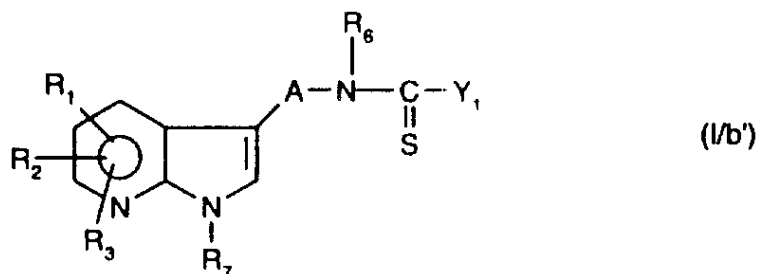
其中酸酐 (IIIb) 可为混合酐或对称酐,

其中 Y_1 定义如式 (I) 而 Hal 表示卤原子, 反应于是得到式 (I/a') 化合物:



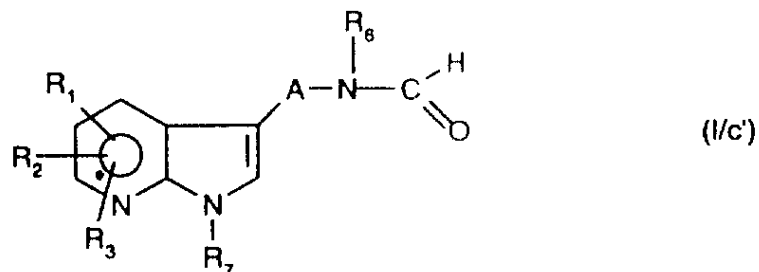
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , A 和 Y_1 , 定义如上,

然后将式 (I/a') 化合物与 Lawesson 试剂反应得到式 (I/b') 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , A 和 Y_1 定义如上,

- 或与甲酸反应, 得到式 (I/c') 化合物:

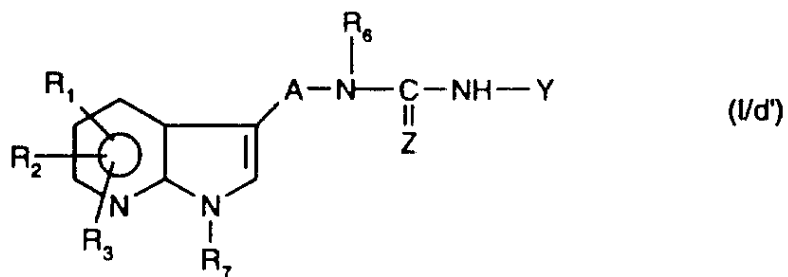


其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 和 A 定义如上,

- 或与式 (IV) 化合物:

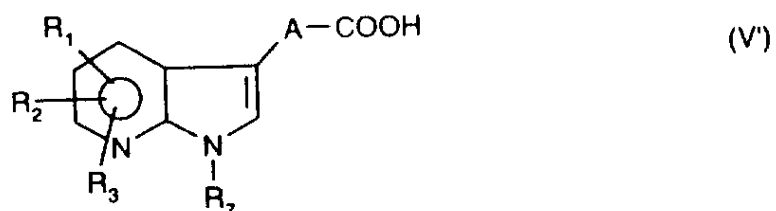


其中 Y 和 Z 定义如式 (I), 反应于是得到化合物 (I/d'):



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , A , Y 和 Z 定义如上,

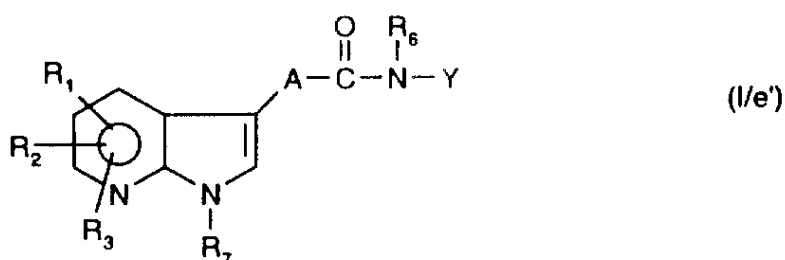
在该方法中, 当 B 表示如式 (I) 定义的 B_3 时, 式 (V') 表示的化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_7 和 A 定义如式 (I), 与式 (VI) 表示的胺:



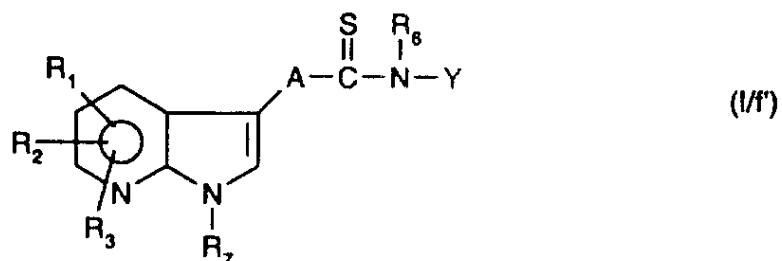
其中 R_6 和 Y 定义如式 (I), 反应, 得到式 (I/e') 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , A 和 Y 定义如上,

然后将式 (I/e') 化合物与 Lawesson 试剂反应, 得到式 (I/f)

化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , A 和 Y 定义如下,

式 (I/a'), (I/b'), (I/c'), (I/d'), (I/e') 和 (I/f')

化合物共同组成式 (I') 化合物

如果需要, 将式 (I') 化合物

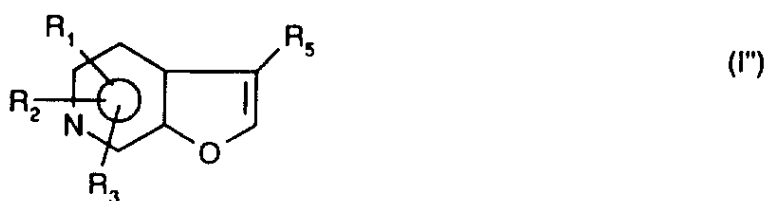
- 按照一种或一种以上选目结晶, 层析, 萃取, 过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化,

- 分离, 适当时, 以纯的形式或以混合物的形式, 分离成为其可能的对映体或非对映体,

- 或与药学上可接受的酸或碱加成盐.

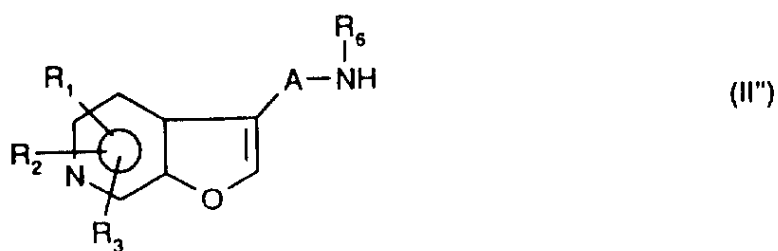
本发明也涉及通过将式 (I/h') 化合物, 其中 R_6 为氢原子的特定的式 (I') 化合物, 烷基化制备式 (I/g') 化合物, 其中 R_6 不为氢的特定的式 (I) 化合物, 的方法.

例如, 本发明涉及式 (I'') 化合物的制备方法

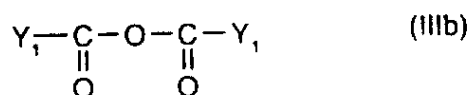


其中 R_1 , R_2 , R_3 和 R_5 定义如式 (I)

在该方法中, 当 B 表示如式 (I) 定义的 B_1 或 B_2 基团时, 式 (II'') 表示的胺:

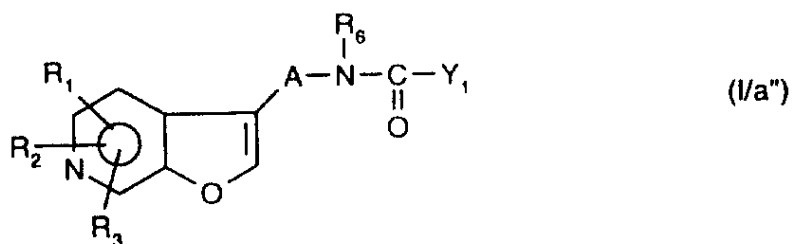


其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 和 A 定义如式 (I), 与
- 式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物:



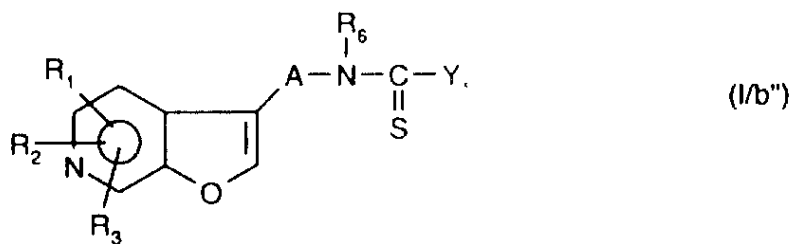
其中酸酐 (IIIb) 可为混合酐或对称酐,

其中 Y_1 定义如式 (I) 而 Hal 表示卤原子, 反应, 于是得到式
(I/a'') 化合物:

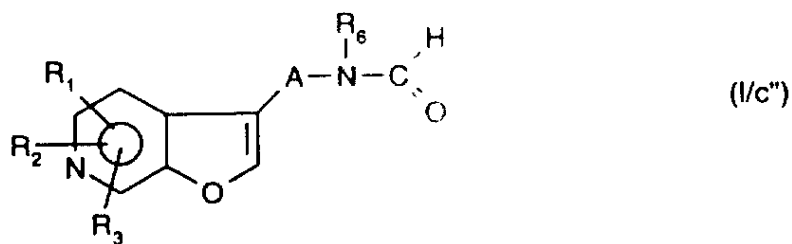


其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , A 和 Y_1 定义如上,

然后将式 (I/a'') 化合物与 Lawesson 试剂反应得到式 (I/b'') 化合物:



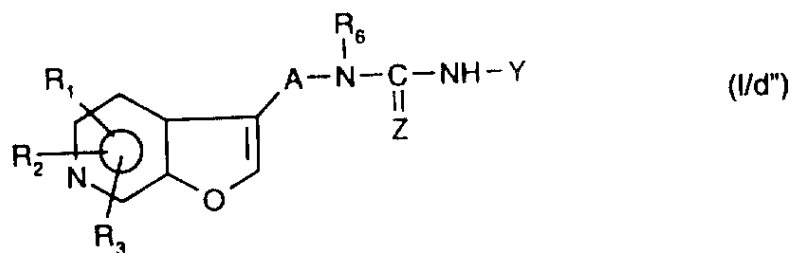
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , A 和 Y_1 定义如上,
- 或与甲酸反应, 得到式 (I/c'') 化合物:



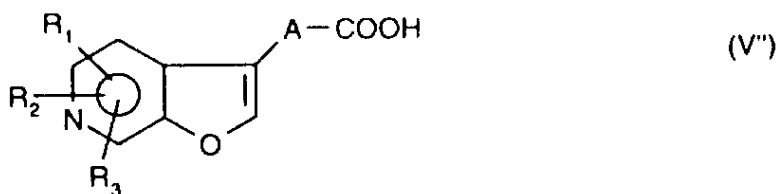
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 和 A 定义如上,

- 或与式 (IV) 化合物: $Z=C=N-Y$ (IV)

其中 Y 和 Z 定义如上, 反应, 于是得到式 (I/d'') 化合物:



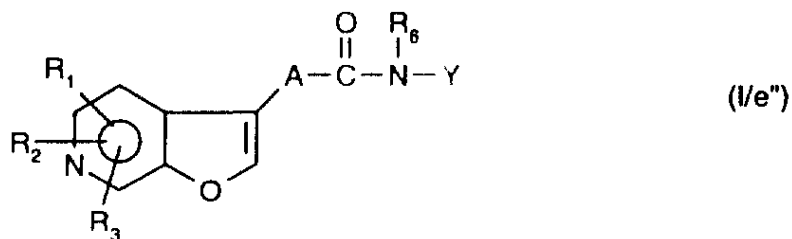
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , A , Y 和 Z 定义如上,
 和在该方法中, 当 B 表示如式 (I) 定义的 B_3 时,
 式 (V'') 表示的化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 A 定义如式 (I),
 与式 (VI) 表示的胺:

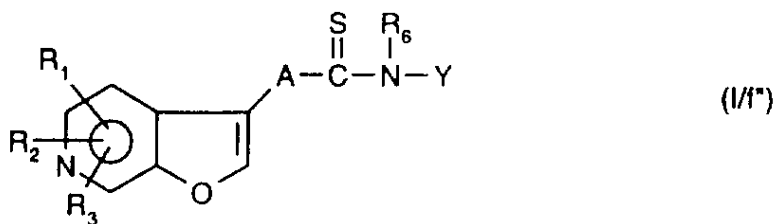


其中 R_6 和 Y 定义如式 (I), 反应, 得到式 (I/e'') 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , A 和 Y 定义如上,

然后将式 (I/e'') 化合物与 Lawesson 试剂反应, 得到式 (I/f'')
 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , A , X 和 Y 定义如上,
 式 (I/a''), (I/b''), (I/c''), (I/d''), (I/e'') 和 (I/f'') 化合物共同组成式
 (II'') 化合物,

如果需要, 将式 (I'') 化合物

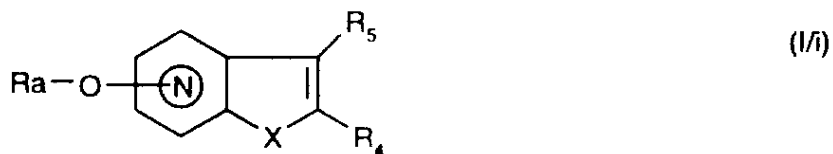
- 按照一种或一种以上选自结晶, 层析, 萃取, 过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化,

- 分离, 合适时, 以纯的形式或混合物的形式, 分离成其可能的对映体或非对映体,

- 或与药学上可接受的酸或碱成盐.

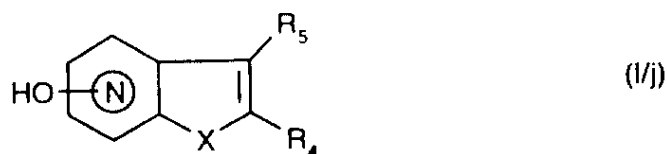
本发明也涉及通过将 (I/h'') 化合物, 其中 R_6 为氢原子的特定的式 (I'') 化合物, 烷基化制备式 (I/g'') 化合物, 其中 R_6 不为氢的特定的式 (I) 化合物, 的方法.

本发明也涉及特定的式 (I) 化合物, 式 (I/i) 化合物的制备方法,



其中 R_a , R_4 , R_5 和 X 定义如式 (I),

该方法包括, 将基团 R_a 接在 (I/i) 化合物上,



其中 R_4 , R_5 和 X 定义如上,

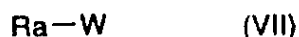
如果需要, 将式 (I/i) 化合物

- 按照一种或一种以上选自结晶, 层析, 萃取, 过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化,

- 分离, 适当时, 以纯的形式或以混合物的形式, 分离成为其可能的对映体或非对映体,

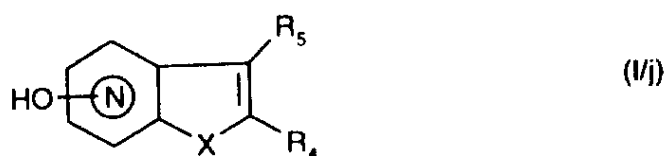
- 或与药学上可接受的酸或碱成盐.

例如, 可使用式 (VII) 化合物进行基团 R_a 的接上



其中 R_a 定义如上, W 表示卤素或离去基团.

式 (I/j) 化合物

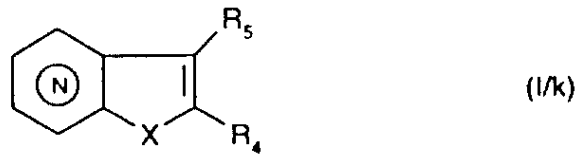


其中 R_4 , R_5 和 X 定义如式 (I)

可由相应的烷氧基化的化合物脱羧而获得.

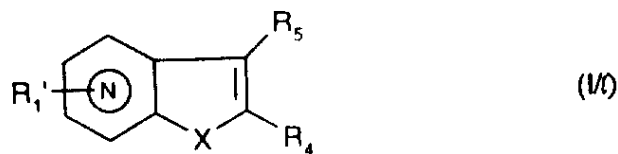
例如, 上述脱羧可在 BBr_3 或 AlX''_3 混合物, R_bSH 的作用下进行, 其中 X'' 为卤素而 R_b 为烷基.

本发明也涉及特别的式 (I) 化合物, 式 (I/k) 化合物的制备方法,



其中 R_4 , R_5 和 X 定义如式 (I),

该方法包括, 将特定的式 (I) 化合物, 式 (I/l) 化合物酸处理,



其中 R_4 , R_5 和 X 定义如上而 R_1' 为卤原子,

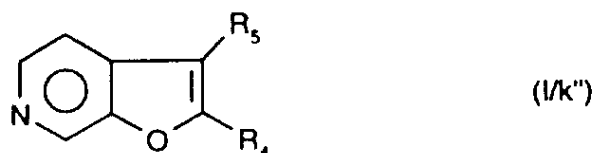
如果需要, 将式 (I/k) 化合物,

- 按照一种或一种以上选自结晶, 层析, 萃取, 过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化,

- 分离, 适当时, 以纯的形式或以混合物的形式, 分离成为其可能的对映体或非对映体,

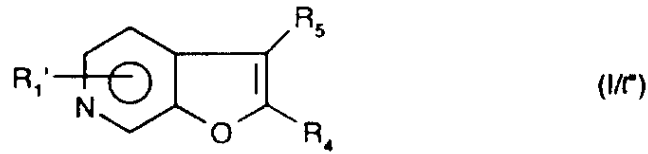
- 或与药学上可接受的酸或碱成盐.

本发明也涉及特定的式 (I) 化合物, 式 (I/k'') 化合物的制备:



其中 R_4 和 R_5 定义如式 (I)，

该方法包括将特定的式 (I) 化合物，式 (I/l'') 酸处理，



其中 R_4 和 R_5 定义如上而 R' 为卤原子，

如果需要，将式 (I/k'') 化合物，

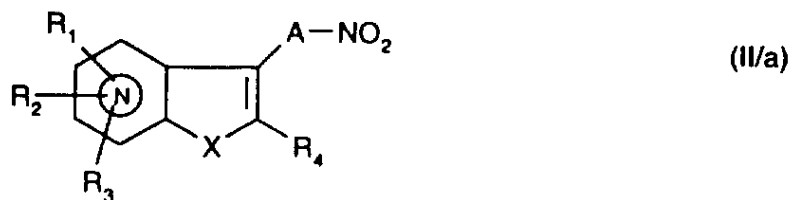
- 按照一种或一种以上选自结晶，层析，萃取，过滤和通过活性炭或树脂的纯化方法纯化，

- 分离，适当时，以纯的形式或以混合物的形式，分离成为其可能的对映体或非对映体，

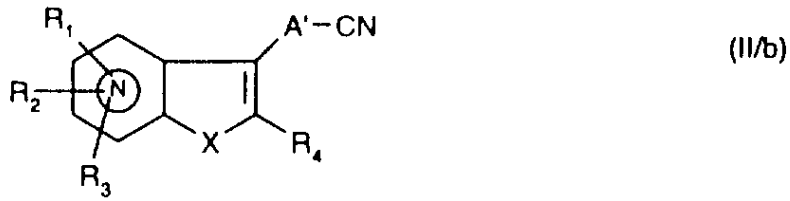
- 或与药学上可接受的酸或碱成盐。

用于上述制备方法的原料既为市售的，也可由本领域技术人员按照文献及下列制备例得到。

例如，式 (II) 化合物可由本领域技术人员将式 (II/a) 硝基化合物还原，

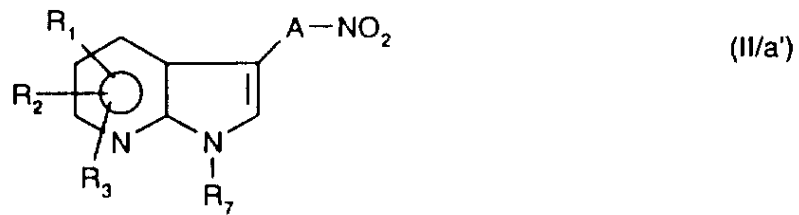


其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A 和 X 定义如式 (I),
 或将式 (II/b) 化合物氢化,

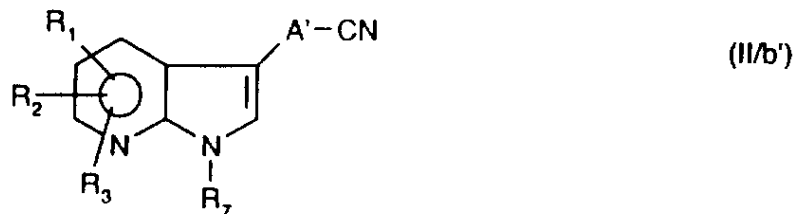


其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 和 X 定义如式 (I) 而 A' 表示未取代
 或由一个或一个以上的烷基取代的 ($C_1 - C_5$) 亚烷基链, 而制得.

例如式 (II') 化合物可由本领域技术人员将式 (II/a') 硝基化
 合物还原,



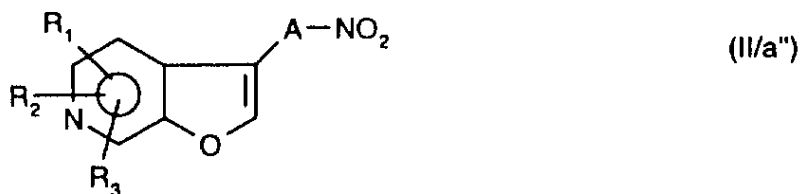
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_7 和 A 定义如式 (I),
 或将式 (II/b') 化合物氢化,



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 R_7 定义如式 (I) 而 A' 表示未取代或由

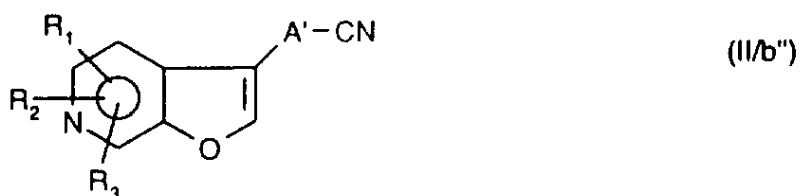
一个或一个以上的烷基取代的 (C₁ - C₅) 亚烷基醚, 而制得.

例如式 (II'') 化合物可由本领域技术人员将式 (II/a'') 硝基化合物还原,



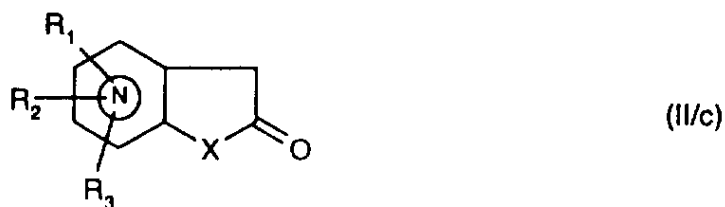
其中 R₁, R₂, R₃ 和 A 定义如式 (I),

或将式 (II/b'') 化合物氢化,



其中 R₁, R₂ 和 R₃ 定义如式 (I) 而 A' 表示未取代的或由一个或一个以上的烷基取代的 (C₁ - C₅) 亚烷基链, 而制得.

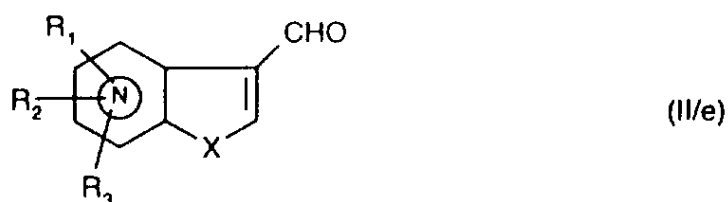
例如, 当 R₄ 为氢时, 式 (II/a) 化合物可由下述步骤容易地制备, 将式 (II/c) 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如式 (I), 还原, 得到式 (II/d) 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如上, 然后将其与 N,N -二甲基甲酰胺反应, 得到式 (II/e) 化合物:



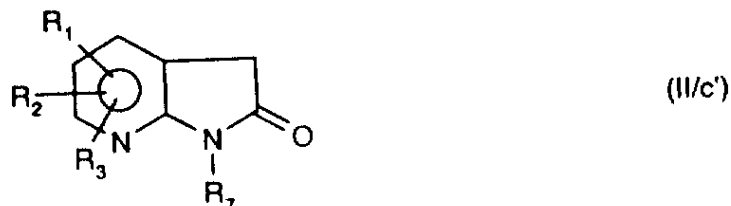
其中 R_1 , R_2 , R_3 , 和 X 定义如上, 然后将其与式 (II/f) 硝基化合物:



其中 A_2 为未取代的或由一个或一个以上的烷基取代的 ($C_1 - C_5$) 烷基, 任意地氢化后, 得到定义如上的式 (II/a) 化合物.

例如, 式 (II/a') 化合物可由下述步骤容易地制备,

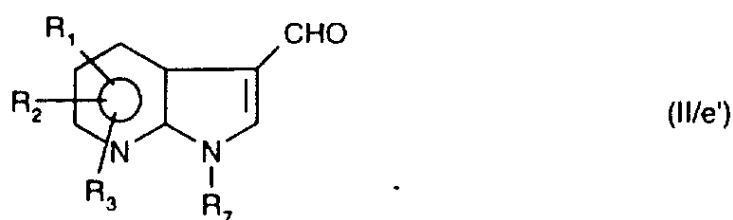
将式 (II/c') 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 R_7 定义如式 (I), 还原, 得到式 (II/d') 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 R_7 定义如上, 然后将其与 N, N - 二甲基酰胺反应, 得到式 (II/e') 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 R_7 定义如上, 然后将其与式 (II/f) 硝基化合物:

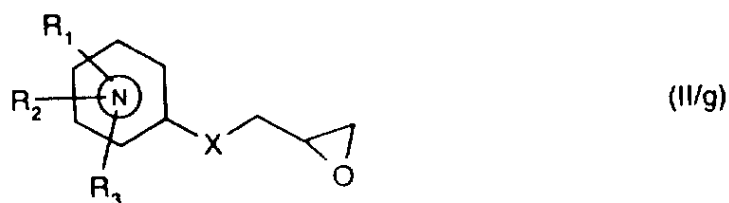


其中 A_2 为未取代的或由一个或一个以上的烷基取代的 ($C_1 - C_5$) 烷基, 任意地氢化后, 得到定义如上的式 (II/a') 化合物.

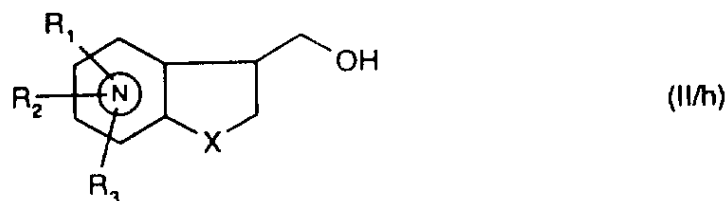
当 A 表示亚乙基时, 式 (II/b) 化合物可由本领域技术人员容

易地制备如下,

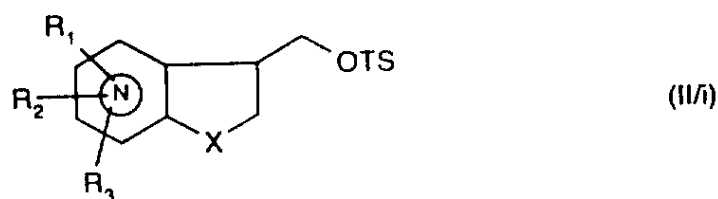
将式 (II/g) 化合物:



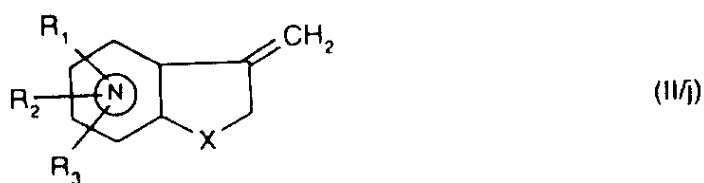
其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如式 (I), 环化, 得到式 (II/h) 化合物:



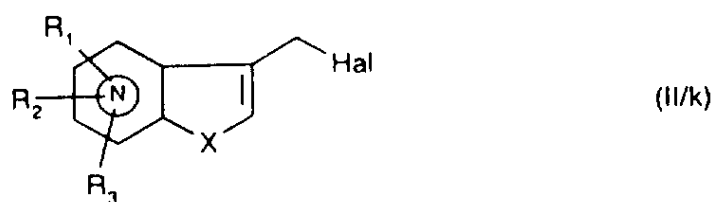
其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如上, 然后, 将其与甲苯磺酰氯反应, 得到式 (II/i) 化合物:



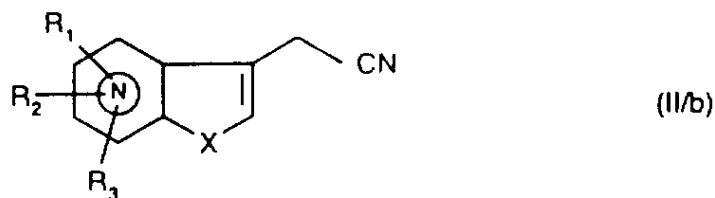
其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如上, 而 T_s 表示甲苯磺酰基, 然后将其与 1, 4 - 二氮杂环 [2 - 2 - 2] 辛烷反应, 得到式 (II/j) 化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如上, 然后将其卤化, 得到式 (II/k) 化合物:



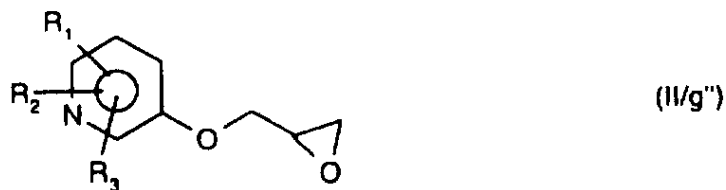
其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如上, 而 Hal 表示卤原子, 由该化合物制备其 A 表示亚乙基链的相应的式 (II/b) 氰基衍生物:



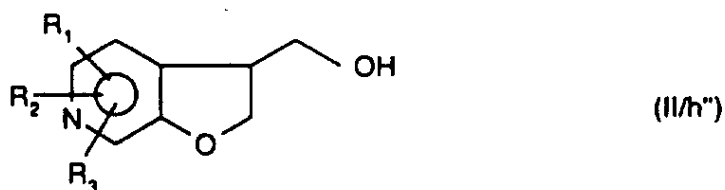
其中 R_1 , R_2 , R_3 和 X 定义如上.

当 A 表示亚乙基时, 式 (II/b'') 化合物可由本领域技术人员容易地制备如下,

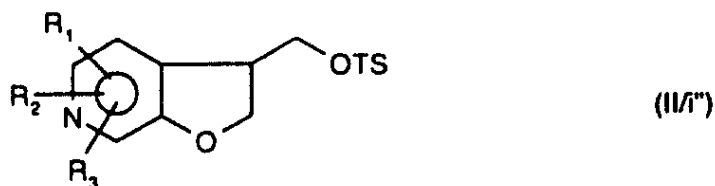
将式 (II/g'') 化合物:



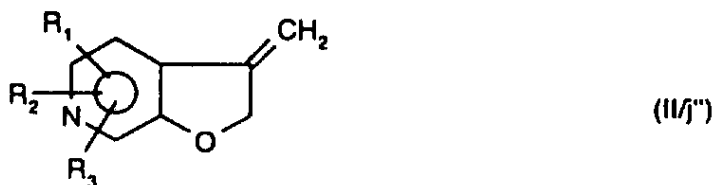
其中 R_1 , R_2 和 R_3 定义如式 (I), 环化, 得到式 (II/h'') 化合物:



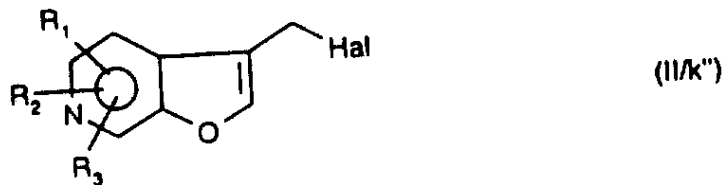
其中 R_1 , R_2 和 R_3 定义如上, 然后将其与甲苯磺酰氯反应, 得到式 (II/i'') 化合物:



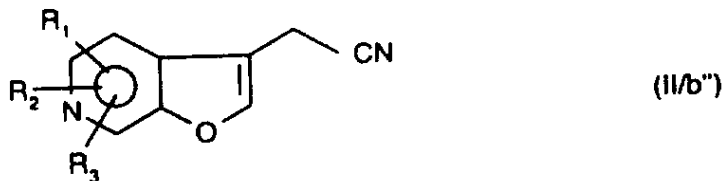
其中 R_1 , R_2 和 R_3 定义如上, 而 T_s 表示甲苯磺酰基, 然后将其与 1,4-二氮杂环 [2-2-2] 辛烷反应, 得到式 (II/j'') 化合物:



其中 R_1 , R_2 和 R_3 定义如上, 然后将其卤化, 得到式 (II/k'') 化合物:



其中 R_1 , R_2 和 R_3 定义如上, 而 Hal 表示卤原子, 由该化合物制备其 A 表示亚乙基链的相应的式 (II/b'') 氰基衍生物:



其中 R_1 , R_2 和 R_3 定义如上.

式 (I) 化合物具有在临床上非常有利的药理活性.

本发明化合物以及含有它的药物组合物被证实可用于褪黑激素能系统疾病的治疗.

本发明的衍生物的药理学研究实际上已经显示, 它们无毒, 对褪黑激素受体具有选择性和非常高的亲合性, 对中枢神经系统具有相当大的活性, 特别地, 对睡眠紊乱治疗性质, 抗焦虑, 抑制精神和止痛性质以及对微循环系统的治疗性质已被发现. 本发明产物可用于治疗紧张, 睡眠紊乱, 焦虑, 季节性抑郁症, 心血管疾病, 由时区改变导致的失眠和疲劳, 精神分裂症, 惊恐发作, 忧郁症, 食

欲紊乱，银屑病，肥胖，失眠，精神病，癫痫，帕金森氏病，老年性痴呆，与正常或病理衰老有关的各种疾病，偏头痛，记忆丧失，阿尔茨海默化病和大脑循环疾病。在另一活性领域，本发明表现出具有排卵和免疫调节性质，它们可用于抗癌的治疗中。

该化合物将优选地用于治疗季节性抑郁症，睡眠紊乱，心血管疾病，由时区改变导致的失眠和疲劳，食欲紊乱和肥胖。

例如，该化合物可用于治疗季节性抑郁症和睡眠紊乱。

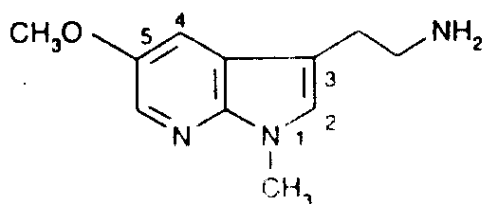
本发明的另一主题是含与一种或一种以上药学上可接受的赋形剂混合的式 (I) 化合物或其与药学上可接受的酸或碱形成的加成盐的药物组合物。

在本发明药物组合物中，可被特别指出的是适于口服，肠胃外，鼻，经皮或透皮，直肠，经舌，眼或呼吸给药的药物组合物，特别是包衣或不包衣的片剂，舌下片剂，香粉剂，小袋剂，明胶胶囊，舌部药剂 (glossettes)，锭剂，栓剂，乳膏，软膏，皮肤凝胶和饮用或注射用安瓿剂。

剂量随患者的性别、年龄和体重，给药途径，所治疗病症的性质，或可能的联合治疗而变化，其范围在每 24 小时 0.1mg 到 1g 之间，更特别地在 1 到 100mg 之间，例如 1 到 10mg 之间。

下列实施例说明本发明，而不以任何方式限制本发明

制备例 1: 3 - (2 - 氨基乙基) - 5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶



步骤 A: 1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶

氩气氛下, 将吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.00g; 16.93mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (DMF) (15.0cm³)。在 0℃, 30 分钟内, 加入氯化钠 (60% 油中) (0.96g, 40.0mmol; 1.5eq)。在 0℃ 搅拌 30 分钟后, 滴加入碘代甲烷 (1.49cm³; 24.02mmol; 1.5eq)。温热至室温后, 将反应介质持续搅拌 1 小时, 然后减压蒸去二甲基甲酰胺, 将残渣溶于水, 用二氯甲烷萃取, 用硅胶柱提纯 (石油醚 (PE)): (乙酸乙酯 (EtoAc))(7:3), 使标题化合物以 99% 的产率被分离。产物为桔黄色油状物。

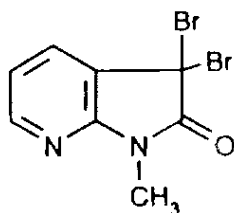
红外 (IR) 光谱分析

(薄膜): $\nu = 1597\text{cm}^{-1}(\text{c}=\text{c}, \text{Ar})$

NMR 光谱分析 (¹H NMR) (CDCl₃)

δ (ppm) 3.85 (s, 3H, CH₃), 6.40 (d, 1H, H-3, $J_{3-2} = 3.3$ Hz), 7.01 (dd, 1H, H-5, $J_{5-4} = 7.4$ Hz, $J_{5-6} = 5.2$ Hz), 7.13 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 3.3$ Hz), 7.85 (d, 1H, H-4, $J_{4-5} = 7.4$ Hz), 8.29 (d, 1H, H-6, $J_{6-5} = 5.2$ Hz).

步骤 B: 3,3-二溴-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶



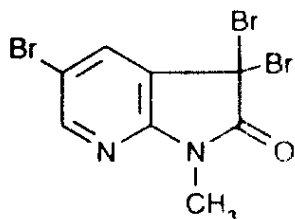
将上一步骤中制得的化合物 (5.5g;42.3mmol) 的叔丁醇 (80cm³) 溶液中加入吡啶翁过溴酸盐(40.58g;127.0mmol;3.0eq) . 将此介质在室温下搅拌 2 小时. 减压蒸发浓缩溶剂后, 将粗产品溶于水, 然后用乙酸乙酯萃取. 蒸发后, 得到桔黄色固体. 收率 93 % .

熔点 (m.p.):180 °C

IR(KBr):V=1738cm⁻¹(C=O),

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 3.33 (s, 3H, CH₃), 7.11 (dd, 1H, H-5, J₅₋₄ = 7.4 Hz, J₅₋₆ = 5.2 Hz), 7.85 (d, 1H, H-4, J₄₋₅ = 7.4 Hz), 8.27 (d, 1H, H-6, J₆₋₅ = 5.2 Hz).

步骤 C: 3, 3, 5 三溴-1 甲基-2 氧代-2, 3-二氢吡咯并 [2, 3-b] 吡啶



α)用从步骤 B 制备的化合物合成

将步骤 B 制得的化合物 (12.46g;40.7mmol) 溶于 DMF (150cm³) 中. 在滴加入溴 (4.17cm³; 81.4mmol;2eq) 后, 在室温条件下将反应介质持续搅拌 15h. 减压蒸掉溶剂, 将产物溶于水, 用二氯甲烷萃取. 将溶剂蒸发掉, 立即用石油醚洗涤残留的桔黄色固体. 干燥后, 得到标题化合物, 收率 85 % .

β) 用从步骤 A 制备的化合物合成.

将步骤 A 制得的化合物 (2.00g;15.1mmol) 溶于叔丁醇

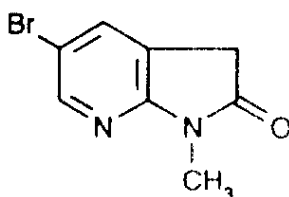
(132cm³) 中。缓缓加入等量水 (132cm³)。用滴液漏斗滴加入溴 (9.28cm³; 181.2mmol;12.0eq)。在室温下搅拌 24 小时后, 减压蒸去叔丁醇。将混和物溶于 NaHCO₃ 中调 PH 值至中性, 然后过滤, 干燥后得到标题化合物, 收率 91 %。

m.p. = 210°C

IR (KBr) : $\nu = 1747 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 3.33 (s, 3H, CH₃), 7.95 (d, 1H, H-4, J₄₋₆ = 2.2 Hz), 8.31 (d, 1H, H-6, J₆₋₄ = 2.2 Hz).

步骤 D: 5 - 溴 - 1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 2, 3 - 二氢吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶



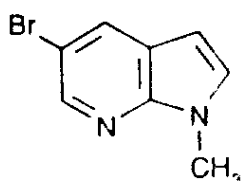
将上步制得的化合物 (0.327g ;0.85mmol) 溶解于乙酸中。在室温及氩气氛下加入锌 (4.3g;8.5mmol;10eq)。在同样温度条件下搅拌 30 分钟, 然后过滤反应介质并减压蒸发。将粗产物在中性 PH 值下用乙酸乙酯萃取, 然后用硅胶柱 (PE: EtOAc 7 : 3) 提纯。得到标题化合物, 为桔黄色固体, 收率 98 %。

m.p. = 149°C

IR (KBr) : $\nu = 1713 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

¹H NMR (CDCl₃) δ = 3.28 (s, 3H, CH₃), 3.55 (s, 2H, CH₂), 7.59 (s, 1H, H-4), 8.25 (s, 1H, H-6).

步骤 E: 5-溴-1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶



在 2g(8.81mmol) 上步制得的化合物在 40cm³ 无水四氢呋喃 (THF) 中的溶液中滴加 26.4cm³ (52.85mmol;6eq) 二甲基甲砷烷硫醚配合物的 THF 溶液 (2M), 回流 2 小时后, 将溶剂蒸发掉, 将反应粗产物溶于 20cm³ 甲醇及 30cm³ 2N HCl 中, 回流 30 分钟后, 将甲醇蒸发掉, 然后用饱和碳酸氢钠溶液中和反应介质, 将产物用二氯甲烷萃取, 用硫酸镁干燥有机相, 然后浓缩, 此反应粗产物直接用于氧化步骤。

将 4.72g(17.61mmol) 二水合乙酸锰 (III) 悬浮于 77cm³ 冰醋酸中, 将上述反应粗产物溶于 81cm³ 冰醋酸中制成溶液, 加入到此混悬液中, 在 75℃ 下放置 1 小时, 蒸去溶剂, 将此中间产物水解, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 然后用乙酸乙酯萃取, 用硫酸镁干燥、浓缩, 用硅胶柱纯化 (洗脱液: CH₂Cl₂), 得到淡黄色固态产物。

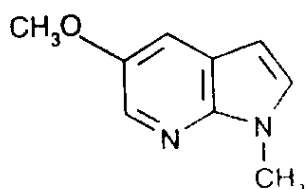
产率: 74 %

m.p. = 48°C

IR (KBr): $\nu = 3015 \text{ cm}^{-1}$ (C=C), $\nu = 1575 \text{ cm}^{-1}$ (C=C)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.87 (s, 3H, CH₃), 6.39 (d, 1H, J₂₋₃ = 3.3 Hz, H-3), 7.18 (d, 1H, J₃₋₂ = 3.3 Hz, H-2), 8.01 (d, 1H, J₄₋₆ = 2.2 Hz, H-4), 8.34 (d, 1H, J₆₋₄ = 2.2 Hz, H-6).

步骤 F: 1-甲基-5-甲氧吡咯并[2,3-b]吡啶



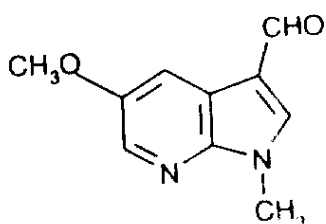
向 1.37g(6.49mmol) 上步制得的化合物于 23.6cm³ 甲醇和 36.5 cm³ 无水 DMF 的溶液中加入 18.6g(344.02mmol) 甲醇钠和 1.86g (12.98mmol) 溴化铜。回流 1 小时后在真空条件下挥发掉溶剂，将粗产物用 50cm³ 水水解然后用盐酸 (6N) 中和。产物用二氯甲烷萃取。有机相用硫酸镁干燥、浓缩。用硅胶柱提纯 (洗脱液: EtOAc:PE, 1 : 1)，得到 930mg 黄色液状预期的产物。

Yield: 88 %

IR (NaCl) : $\nu = 3100 \text{ cm}^{-1}$ (C=C), $\nu = 1590 \text{ cm}^{-1}$ (C=C)

¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.86 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, CH₃), 6.36 (d, 1H, J₃₋₂ = 3.3 Hz, H-3), 7.15 (d, 1H, J₂₋₃ = 3.3 Hz, H-2), 7.41 (d, 1H, J₄₋₆ = 2.7 Hz, H-4), 8.12 (d, 1H, J₆₋₄ = 2.7 Hz, H-6).

步骤 G: 3-甲酰基-5-甲氧基-1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶



将 20.6cm³ DMF 冷却到 ℃，在其中缓慢加入 1.09cm³ (1.80g; 11.73mmol) 磷酰氯，无温度升高。然后再滴加溶于 17cm³ DMF 的

1.73g(10.67mmol) 上步制得的化合物。在 80 ℃ 保持 15 分钟后，蒸去溶剂，将粗产物水解，用氢氧化钠溶液 (50%) 中和，然后用乙酸乙酯萃取，有机相用硫酸镁干燥，浓缩。经硅胶柱提纯 (洗脱液: EtOAc) 后地环己烷/异丙醇混和液 (60cm³/5cm³) 中重结晶。得到标题醛类化合物，为白色固体。

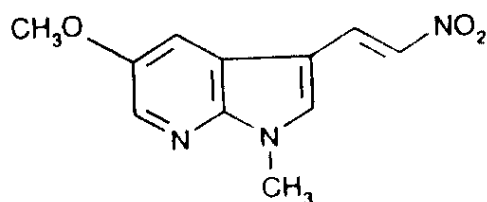
产率: 71 %

m.p.=105~106 ℃

IR (KBr) $\nu = 3100 \text{ cm}^{-1}$ (C=C), $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.92 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, CH₃), 7.79 (s, 1H, H-2), 8.06 (d, 1H, J₄₋₆ = 2.9 Hz, H-4), 8.19 (d, 1H, J₆₋₄ = 2.9 Hz, H-6), 9.95 (s, 1H, CHO).

步骤 H: 5 - 甲氧基 - 1 - 甲基 3 - (2 - 硝基乙烯基) - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶



将 1.44g (7.55mmol) 上步制备的化合物溶于 36cm³ 硝基甲烷中。加入 1.16g(18.93mmol) 无水乙酸铵，将此混合物在 120 ℃ 保持 3 小时 30 分钟。完全冷却后，产物在介质中析出。用烧结漏斗过滤，用乙醚洗涤几次。得到 1.47g 黄色固体。

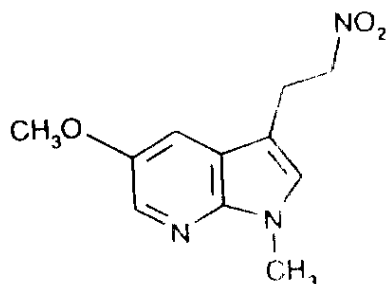
产率: 83 %

熔点 = 185 ℃

IR (KBr): $\nu = 1610 \text{ cm}^{-1}$ (NO₂)

¹H NMR(CDCl₃): δ 3.93 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, CH₃), 7.49 (d, 1H, J₄₋₆ = 2.6 Hz, H-4), 7.63 (s, 1H, H-2), 7.65 (d, 1H, J = 14.2 Hz, CH), 8.20 (d, 1H, J = 14.2 Hz, CH), 8.21 (d, 1H, J₆₋₄ = 2.6 Hz, H-6).

步骤 I: 5-甲氧基-1-甲基-3-(2-硝基乙基)吡咯并[2,3-b]吡啶



在 100mg (4.29×10^{-4} mmol) 上步制备的化合物溶于 7.8cm^3 氯仿和 2.7cm^3 异丙醇的溶液中加入 215mg 硅胶 (230 - 400 目) 并接着分批加入 40mg (1.07mmol) 氯化硼钠. 室温放置 30 分钟后, 再加入 40mg (1.07mmol) 氯化硼钠. 30 分钟后, 用硅藻土过滤混合液, 将滤液浓缩, 用硅胶柱纯化 (洗脱液: EtOAc:PE 1 : 1) 得到 65mg 预期的产物, 为淡黄色固体.

产率: 64 %

熔点 = 59 - 60 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.43 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 3.82 (s, 3H, CH_3), 3.90 (s, 3H, CH_3), 4.63 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 7.02 (s, 1H, H-2), 7.32 (d, 1H, $J_{4-6} = 2.9$ Hz, H-4), 8.13 (d, 1H, $J_{6-4} = 2.9$ Hz, H-6).

步骤 J: 3-(2-氨基乙基)-5-甲氧基-1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶

α) 从步骤 I 制备的化合物合成

将 50mg (2.12×10^{-4} mol) 上步制备的化合物溶于 1cm^3 甲醇中.

加入 10mg 阮内镍后, 将此混合物在氢气压下在 60 °C 保持 2.5 小时。冷却后, 用硅藻土将镍滤去, 用二氯甲烷漂洗。将滤液浓缩得到 40mg 油状的预期的胺, 此产物不需纯化, 用于下步反应。

产率: 92 %

IR (NaCl) : $\nu = 3300 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ (NH_2)

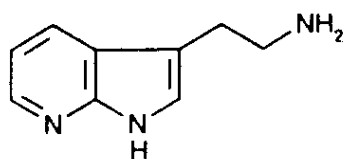
RMN ^1H (CDCl_3) : δ 1.56 (broad s, 2H, NH_2), 2.84 (t, 2H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, CH_2), 3.00 (t, 2H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, CH_2), 3.82 (s, 3H, CH_3), 3.89 (s, 3H, CH_3), 7.00 (s, 1H, H-2), 7.38 (d, 1H, $J_{4-6} = 2.8 \text{ Hz}$, H-4), 8.11 (d, 1H, $J_{6-4} = 2.8 \text{ Hz}$, H-6).

β) 从步骤 H 制备的化合物合成

将从步骤 H 制得的化合物溶于 4cm^3 四氢呋喃和 4cm^3 二恶烷中制成溶液, 然后加入悬浮 390mg (2.36mmol) 氯化铝锂的 2cm^3 四氢呋喃中。完全加入后, 原料被耗尽。逐渐加入 0.09cm^3 水, 0.09cm^3 的 15 % 氢氧化钠和 0.27cm^3 水, 将过量的氯化物破坏。15 分钟后, 将沉淀过滤, 用二氯甲烷洗涤。将滤液浓缩, 得到油状的 70mg 胺类化合物, 此产物不需纯化, 将在下步合成中使用。

产率: 79 %

制备例 2: 3 - (2 - 氨基乙基) 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶



制备例 2

步骤 A: 3 - (2 - 硝基乙烯基) 1H - 吡咯并 [2, 3 - b]

吡啶

按制备例 1 制备, 但要从步骤 H 开始, 并用 3 - 甲酰 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 (Verbiscar A.J., J. Med. Chem., 15, 1972, 149-152) 作为原料.

产率: 88 %

熔点: 分解温度 > 225 °C

IR (KBr) : $\nu = 3300 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ (NH); $\nu = 1615 \text{ cm}^{-1}$ (NO₂)

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.26 (dd, 1H, J_{5,4} = 4.7 Hz, J_{5,6} = 8.1 Hz, H-5), 8.07 (d, 1H, J = 13.5 Hz, CH), 8.37 (d+s, 3H, J = 13.5 Hz, CH + H-6 + H-2), 8.49 (d, 1H, J₅₋₄ = 8.1 Hz, H-4), 12.7 (broad s, 1H, NH).

步骤 B: 3 - (2 - 硝基乙基) - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b]

吡啶

产率: 61 %

熔点 = 145 °C

IR (KBr) : $\nu = 3300 - 2500 \text{ cm}^{-1}$ (NH); $\nu = 1525 \text{ cm}^{-1}$ (NO₂)

¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.49 (t, 1H, J = 7.1 Hz, CH₂), 4.67 (t, 1H, J = 7.1 Hz, CH₂), 7.13 (dd, 1H, J₅₋₄ = 7.8 Hz, J₅₋₆ = 4.6 Hz, H-5), 7.23 (s, 1H, H-2), 7.92 (dd, 1H, J₄₋₆ = 1.3 Hz, J₄₋₅ = 7.8 Hz, H-4), 8.35 (dd, 1H, J₆₋₄ = 1.3 Hz, J₆₋₅ = 4.6 Hz, H-6), 10.25 (broad s, 1H, NH).

步骤 C: 3 - (2 - 氨基乙基) 1H - 吡咯并 [2, 3 - b]

吡啶

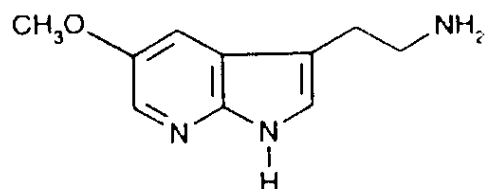
产率: 化学计量

油状

IR (NaCl) : $\nu = 3300 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ (NH₂)

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.70 (broad s, 2H, NH₂), 2.69 - 2.84 (m, 4H, 2xCH₂), 7.00 (dd, 1H, J₅₋₄ = 7.8 Hz, J₅₋₆ = 4.7 Hz, H-5), 7.21 (s, 1H, H-2), 7.92 (dd, 1H, J₄₋₆ = 1.5 Hz, J₄₋₅ = 7.8 Hz, H-4), 8.16 (dd, 1H, J₆₋₄ = 1.5 Hz, J₆₋₅ = 4.7 Hz, H₆), 11.29 (broad s, 1H, NH).

制备例 3: 3 - (2 - 氨基乙基) 5 - 甲氧基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶



制备例 3

步骤 A: 3, 3, 5 - 三溴 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氢吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

将 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 (10g; 0.084mmol) 加入到叔丁醇 (660cm³) 和水 (660cm³) 中制成溶液, 在室温下滴加入溴 (54cm³; 1.05mmol), 搅拌 19 小时后, 蒸去叔丁醇, 将残留的水相用饱和碳酸氢化钠水溶液碱化, 过滤得到所需化合物, 在存在有五氧化二磷的真空状态下蒸干, 得到 26.7g 棕色油状标题化合物。

产率: 85 %

熔点 = 157 °C

IR (KBr): $\nu = 3300 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ (NH₂), $\nu = 1746 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.98 (d, 1H, J₄₋₆ = 2.7 Hz, H-4), 8.33 (d, 1H, J₆₋₄ = 2.7 Hz, H-6), 10.39 (s, 1H, NH)

步骤 B: 5 - 溴 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氢吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

将上步制得的化合物 15g;13.5mmol 加入到乙酸 (100cm³) 中制成溶液, 在氩气氛和室温条件下, 分批加入锌粉

(8.8g;135mmol)。剧烈搅拌 3 小时后, 用水将反应介质水解, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 用硫酸镁干燥后, 将有机相蒸发并加入甲苯共蒸发, 残留的固体用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液:

CH₂Cl₂:MeOH,95 : 5), 得到桔黄色固体状标题化合物 (2.2g)。

产率: 76 %

熔点 = 250 °C

IR (KBR) : ν : 3300-3000 cm⁻¹ (NH), ν : 1728 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 4.10 (s, 2H, CH₂), 7.67 (d, 1H, J₄₋₆ = 2.3 Hz, H-4), 8.07 (d, 1H, J₆₋₄ = 2.3 Hz, H-6), 11.06 (s, 1H, NH).

步骤 C: 5 - 溴 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

在 0 °C 下, 向上步制备的化合物 (2g;9.4mmol) 在四氢呋喃 (50cm³) 的悬浮液中, 在氩气氛条件下和在无水介质中, 滴加氢硼化物四氢呋喃配合物于四氢呋喃 (37.6cm³; 37.6mmol) 中的溶液将反应物在室温条件下搅拌 35 分钟, 蒸发至干, 将残渣溶于 6N 的盐酸水溶液中加热至固体完全溶解, 冷却后, 溶液用 6N 氢氧化钠水溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸镁干燥, 蒸发, 将残渣溶于乙酸中 (20cm³), 在室温下, 加入到乙酸锰 (III) 二水合物 (4.1g;15.28mmol) 在乙酸 (20cm³) 中的悬浮液中, 在 75 °C 搅拌 45 分钟, 将溶液蒸干, 并用甲苯共蒸发; 将残渣溶于水中, 用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取 (4 次), 有机相用硫酸镁干燥, 蒸发, 将所得残渣用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: PE : EtOAc,6:1), 得到 920mg 微黄色固体。

产率: 50 %

熔点 = 176 °C

IR (KBr): $\nu = 3300-3000 \text{ cm}^{-1}$ (NH)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.39 (d, 1 H, $J_{3-2} = 2.9 \text{ Hz}$, H-3), 7.30 (d, 1H, $J_{2-3} = 2.9 \text{ Hz}$, H-2), 8.01 (d, 1H, $J_{4-6} = 2.2 \text{ Hz}$, H-4), 8.29 (d, 1H, $J_{6-4} = 2.2 \text{ Hz}$, H-6), 10.9 (s, 1 H, NH).

步骤 D: 5 - 甲氧基 - 1H - 吡咯并 [2 , 3 - b] 吡啶

上步制备的化合物 (986mg;5.0mmol), 甲醇钠 (14.3g ;265 mmol) 和溴化亚铜 (1.43g;10.01mmol) 的混合物悬浮于二甲基甲酰胺 (32cm^3) 和甲醇 (20cm^3) 中, 然后加热回流 2 小时 30 分钟. 蒸去溶剂后, 将残渣溶于水并用乙酸乙酯萃取; 用 2N 盐酸水溶液将水相调到 PH 值呈中性, 然后用乙酸乙酯萃取 2 次以上. 用水洗有机相, 用 MgSO_4 干燥, 蒸发得到固体, 经硅胶柱纯化 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1), 即得该甲氧基化产物, 为微黄色固体 (530mg) .

产率: 72 %

熔点 = 162 °C

IR (KBr): $\nu = 3300-3000 \text{ cm}^{-1}$ (NH)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 6.38 (d, 1H, $J_{3-2} = 2.9 \text{ Hz}$, H-3), 7.28 (d, 1 H, $J_{2,3} = 2.9 \text{ Hz}$, H-2), 7.41 (d, 1 H, $J_{4-6} = 2.6 \text{ Hz}$, H-4), 8.06 (d, 1 H, $J_{6-4} = 2.6 \text{ Hz}$, H-6), 10.26 (s, 1H, NH).

步骤 E: 3 - 甲酰 - 5 - 甲氧基 1H - 吡咯并 [2 , 3 - b] 吡啶

在氩气氛、无水介质中, 维持 0 °C 的条件下, 将磷酰氯 (1.5cm^3 ;15.5mmol) 滴加入二甲基甲酰胺中. 十分钟后, 用套管将上步制备的化合物溶于二甲基甲酰胺 (5cm^3) 中制成的溶液加

入。将反应物在 0℃ 下搅拌 30 分钟，然后逐渐加热到 80℃。将混合物搅拌 2 小时后蒸干，置于水中，水相用 50% 氢氧化钠溶液碱化，用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗，用硫酸镁干燥后蒸干，残渣用硅胶柱纯化（洗脱液：PE/EtOAc, 2 : 1, 然后 1 : 1 然后 1 : 2）。得到黄色固态化合物（113mg）。

产率：41%

m.p. 191℃ 以上分解

IR (KBr) : $\nu = 3300-3000 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1657 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.79 (s, 3H, OCH₃), 7.85 (d, 1 H, $J_{4,6} = 3.0 \text{ Hz}$, H-4), 8.04 (d, 1 H, $J_{6,4} = 3.0 \text{ Hz}$, H-6), 8.32 (s, 1 H, H-2), 9.83 (s, 1 H, CHO), 12.50 (s, 1 H, NH).

步骤 F: 5-甲氧基-3-(2-硝基乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

在乙酸胺（285mg; 3.7mmol）的存在下，将上步制备的化合物（260mg; 1.48mmol）溶于硝基甲烷（8cm³）中，在 90℃ 加热 3 小时。蒸去溶剂后，得到硝基乙烯基化合物，为黄色固体（166mg）

产率：51%

m.p. = 231°C

IR (KBr) : $\nu = 3300 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1500 \text{ cm}^{-1}$ (NO₂)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.97 (d, 1 H, $J_{4,6} = 2.7 \text{ Hz}$, H-4), 8.08 (d, 1 H, $J_{6,4} = 2.7 \text{ Hz}$, H-6), 8.14 (d, 1H, $J = 13.4 \text{ Hz}$, CH), 8.30 (s, 1 H, H-2), 8.37 (d, 1 H, $J = 13.4 \text{ Hz}$, CH), 12.57 (s, 1 H, NH).

步骤 G: 5-甲氧基-3-(2-硝基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

在二氧化硅存在下，在氩气氛和无水介质中，将上步制备的硝

基乙烯基衍生物 (155mg;0.71mmol) 悬浮于异丙醇 (14cm³) 和氯仿 (4.3cm³) 中。分批加入氢硼化钠 (140mg;3.55mmol)。在室温下搅拌 2 小时后, 将反应液用硅藻土过滤, 固体残渣用氯仿和异丙醇洗涤数次。挥去溶剂后用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: CH₂Cl₂: MeOH 99 : 1); 得到标题化合物, 为白色固体 (90mg)

产率: 58 %

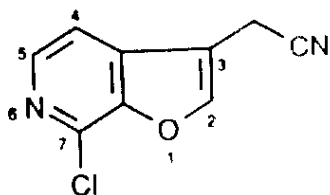
m.p.=125 °C 以上分解

IR (KBr): $\nu = 3300-3000 \text{ cm}^{-1}$ (NH); $\nu = 1540 \text{ cm}^{-1}$ (NO₂)
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.31 (t, 2 H, J = 7.1 Hz, CH₂), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 4.82 (t, 2 H, J = 7.1 Hz, CH₂), 7.67 (s, 1 H, H-2), 8.05 (d, 1 H, J₄₋₆ = 2.8 Hz, H-4), 8.40 (d, 1 H, J₆₋₄ = 2.8 Hz, H-6), 12.0 (s, 1 H, NH).

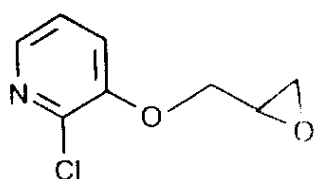
步骤 H: 3 - (2 - 氨基乙基) 5 - 甲氧基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

在氨气氛、在阮内镍存在下, 在 60 °C 下将上步制备的化合物 (85mg;0.38mmol) 在甲醇 (2cm³) 中剧烈搅拌 22 小时, 将反应液用硅藻土过滤, 固体残渣用甲醇洗涤。蒸去溶剂后, 在氨气氛下将固体残渣 (72mg;0.38mmol) 悬浮于二氯甲烷中。

制备例 4 : 7 - 氯 - 3 - 氰基甲基咪唑并 [2, 3 - c] 吡啶



步骤 A: 2 - 氯 - 3 - (环氧乙烷 - 2 - 基 - 甲氧基) 吡啶



在 0℃下，将 15g(132mmol) 2-氯-3-吡啶溶于 100cm³ DMF 中，用刮勺分批加入 6.34g(158.6mmol)60% 氢氧化钠(预洗过)。在氩气氛、室温条件下将此混合液搅拌 45min。将溶于 25cm³ DMF 的 103.5cm³ (1.32mmol) 3-氯-1,2-环氧丙烷加入其中，在 60℃下继续搅拌 3 小时。冷却到室温后，将 DMF 蒸去，将混合物用 200cm³ 水水解然后用 CH₂Cl₂ 萃取，有机相用 MgSO₄ 干燥，然后蒸发，将此环氧化物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱液: EtOAc : PE 7 : 3)。得到 20.1g 纯产物，为白色固体。

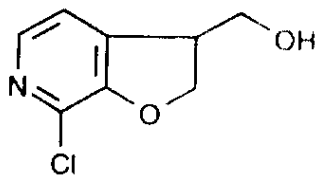
收率: 81%

熔点: 34 - 36℃

IR (KBr): $\nu = 3030 \text{ cm}^{-1}$ (CH₂ epoxide), $\nu = 1280$ and 1200 cm^{-1} (C-O-C)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.78 (dd, 1H, J = 2.9 Hz, J = 4.6 Hz, Ar-O-CH₂-CH-CH₂); 2.88 (t, 1H, J = 4.6 Hz, Ar-O-CH₂-CH-CH₂), 3.32 - 3.36 (m, 1H, CH-CH₂), 4.00 (dd, 1H, J = 5.9 Hz, J = 11.4 Hz, Ar-O-CH₂-CH), 4.32 (dd, 1H, J = 2.9 Hz, J = 11.4 Hz, Ar-O-CH₂-CH), 7.14 (dd, 1H, J = 4.4 Hz, J = 8.1 Hz, H_{pyr}), 7.23 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{pyr}), 7.97 (d, 1H, J = 4.4 Hz, H_{pyr}).

步骤 B: 7-氯-3-羟基甲基-2,3-二氢咪喃并[2,3-c]吡啶



将 1g(5.39mmol) 上步制备的化合物溶于 10cm³ 四氢呋喃中，在 -78℃ 下，15 分钟内，加入溶解于 8cm³ THF 的 5.4cm³(10.8mmol) 二异丙基酰胺锂 (2M)。搅拌 5 分钟后，在 -78℃ 下将混合物用 20cm³ 水水解，然后将混合物升至室温。将 THF 蒸去，用 CH₂Cl₂ 萃取后，有机相用 MgSO₄ 干燥，蒸发，用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: EtOAc:PE:3:1)，得到 0.7g 标题化合物，为白色固体。

产率: 70 %

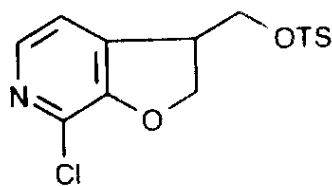
m.p. = 110-112°C

IR (KBr): $\nu = 3500 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ (OH); $\nu = 1215 \text{ cm}^{-1}$ (C-O-C)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.96 (t, 1H, J = 4.1 Hz, OH), 3.72 - 3.81 (m, 1H, CH), 3.82 - 3.86 (m, 2H, CH₂-OH), 4.60 (dd, 1H, J = 5.9 Hz, J = 8.8 Hz, O-CH₂), 4.78 (t, 1H, J = 8.8 Hz, O-CH₂), 7.17 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H_{pyr}), 7.93 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H_{pyr}).

MS *m/z* 186 (M+1).

步骤 C: 7-氯-3-苯甲磺酰氧基甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶



在 0℃ 下，将 1.54g(8.08mmol) 甲苯磺酰氯溶于 15cm³ 无水

CH₂Cl₂ 中形成的溶液, 加入到上步制备的化合物溶于 25cm³ CH₂Cl₂ 和 2.25cm³ (16.2mmol) 三乙胺制成的混合物中. 在室温下持续搅拌 24 小时. 在真空下蒸发后, 将粗产物用硅胶柱色谱法提纯(洗脱液: PE: EtOAc, 3:1), 分离出 1.72g 纯产物, 为白色固体.

收率: 94 %

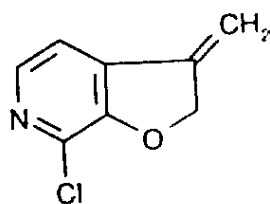
m.p. = 139 - 140°C

IR (KBr) : $\nu = 1634$ and 1171 cm^{-1} (O-SO₂)

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.88 - 3.97 (m, 1H, CH), 4.09 - 4.21 (m, 2H, CH₂ OTS), 4.44 (dd, 1H, J = 9.9 Hz, J = 6.0 Hz, O-CH₂), 4.71 (t, 1H, J = 9.9 Hz, O-CH₂), 7.06 (d, 1H, J = 4.9 Hz, H_{pyr}), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{arom}), 7.71 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{arom}), 7.75 (d, 1H, J = 4.9 Hz, H_{pyr}).

MS *m/z* 340 (M+1)

步骤 D: 7 - 氯 - 3 - 亚甲基 - 2, 3 - 二氢咪喃并 [2, 3 - c] 吡啶



将 3g (8.84mmol) 上步制备的化合物溶于 30cm³ 乙腈中, 随后, 在室温下, 加入 1, 4 - 二氮杂环 [2.2.2] 辛烷. 在惰性气氛下, 在 80 °C 持续搅拌 4 小时. 在真空下蒸发后, 粗产品用硅胶色谱柱法提纯 (洗脱液: PE/EtOAc 1/1) 得到 1.28g 纯产物, 为白色固

体。

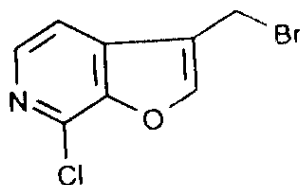
产率: 87 %

m.p. = 98 - 100°C

IR (KBr): $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1}$ (C=CH₂)

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.24 (t, 2H, J = 2.9 Hz, O-CH₂), 5.31 (m, 1H, =CH₂), 5.67 (m, 1H, CH₂), 7.24 (d, 1H, J = 4.4 Hz, H_{pyr}), 7.99 (d, 1H, J = 4.4 Hz, H_{pyr}).

步骤 E: 3-溴甲基-7-氯咪唑并[2,3-c]吡啶



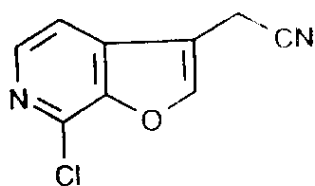
将 1g(5.97mmol) 上制备的化合物溶于 30cm³ CCl₄ 中, 在其中加入一刮勺 2, 2'-偶氮二异丁腈和 6.56(1.08mmol) N-溴丁二酰亚胺。在惰性气体条件下, 将反应物用 75W 灯加热回流 4 小时。冷却到室温后, 将溶剂蒸去。将混合物用 50cm³ 水水解, 然后用 CH₂Cl₂ 萃取。有机相用 MgSO₄ 干燥, 然后蒸发。粗产品用胶色谱法纯化(洗脱液: PE: EtOAc, 8:2)。得到 1.08g 纯产物, 为白色固体。

收率: 74 %

m.p. = 105°C

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.51 (s, 2H, CH₂), 7.55 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H_{pyr}), 7.80 (s, 1H, CH), 8.28 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H_{pyr}).

步骤 F: 7-氯-3-氯甲基咪唑并[2,3-c]吡啶



在室温下，将 270mg(4.15mmol) KCN 加入 680mg(2.77mmol) 上步制备的化合物在 15cm³ DMF 的溶液中，连续搅拌 5 小时。将 DMF 在真空条件下蒸去，粗产物用硅胶柱色谱法纯化（洗脱液：PE：EtOAc 6:4）。得到 477mg 产物，为白色固体。

收率：90 %

IR (KBr) : $\nu = 2230 \text{ cm}^{-1}$ (CN)

¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.69 (s, 2H, CH₂) ; 7.44 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H_{pyr}) ; 7.76 (s, 1H, CH) ; 8.20 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H_{pyr}).

制备例 5：3 - (2 - 氨基乙基) - 4 - 甲基 - 1 - 苯基吡咯并 [2, 3 - c] 吡啶

制备例 6：3 - (2 - 氨基乙基) 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

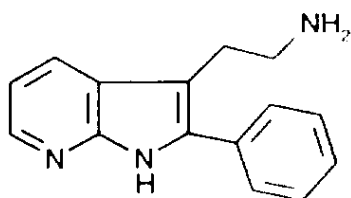
制备例 7：3 - (2 - 氨基乙基) - 1, 4 - 二甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

制备例 8：3 - (2 - 氨基乙基) - 1, 2 - 二甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

制备例 9：3 - (2 - 氨基丁基) - 1 - 苯基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

制备例 10：3 - (2 - 氨基乙基) - 5 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 苯基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

制备例 11: 3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - 苯基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶



preparation 11

步骤 A: 1 - 苯磺酰基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

在 0 °C、氮气氛下，在无水介质中，将氢氧化钠碎粉 (5.3g, 132mmol) 悬浮于二氯甲烷 (55cm³) 中；连续加入氯化苄基三乙基铵 (250mg; 1.1mmol) 和 7 - 氨基吡啶 (5g; 42.3mmol)。接着滴入溶于二氯甲烷 (17cm³) 中的苯磺酰氯 (6.8cm³; 52.9mmol)。在 0 °C 搅拌 15 分钟，然后在室温下搅拌 2 小时。介质用烧结漏斗过滤，固体用二氯甲烷洗涤。蒸去溶剂后，残渣用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯 3: 1) 得到 10.7g 白色固体。

收率: 98 %

m.p. = 134 °C

IR (KBr): $\nu = 1370 \text{ cm}^{-1}$ (SO₂), $\nu = 1175 \text{ cm}^{-1}$ (SO₂)

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.45 (d, 1H, J_{3,2} = 2.8 Hz, H-3), 7.48-7.63 (未分解多重峰, 5H, 芳氢, H-2, H-4), 7.11 (dd, 1H, J_{5,6} = 4.4 Hz, J_{5,4} = 8.0 Hz, H-5), 7.76 (d, 1H, J = 7.4 Hz, 芳氢), 8.15 (d, 1H, J = 7.4 Hz, 芳氢), 8.32 (d, 1H, J_{6,5} = 4.4 Hz, H-6).

步骤 B: 1 - 苯磺酰基 - 2 - 三甲基甲锡烷基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

在氩气氛、无水介质中将上步制备的化合物溶于存在 N, N, N', N'-四甲基 1, 2-乙二胺 (2.9cm³; 19.4mmol) 的四氢呋喃 (100cm³) 中; 在 -22℃ 下将 2M 二异丙基氯化锂溶液加入到上述混合物中。在 -22℃ 下搅拌 30 分钟后, 加入溶于四氢呋喃 (40cm³) 中的氯化四甲基锡; 将反应液搅拌 30 分钟, 然后加入水。用二氯甲烷萃取 (3 次) 后, 有机相用硫酸镁干燥, 然后蒸发, 用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯 8: 1); 得到 6.15g 白色固体。

收率: 76 %

m.p. = 139-140°C

IR (KBr): $\nu = 1364 \text{ cm}^{-1}$ (SO₂), $\nu = 1167 \text{ cm}^{-1}$ (SO₂)

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.49 (s, 9H, Sn(CH₃)₃), 6.73 (s, 1H, H-3), 7.10 (dd, 1H, J₅₋₆ = 4.4 Hz, J₅₋₄ = 8.1 Hz, H-5), 7.42-7.56 (m, 4H, 芳氢, H-4), 7.75, (d, 1H, J = 7.35 Hz, 芳氢), 8.12 (d, 1H, J = 7.35 Hz, 芳氢), 8.31 (d, 1H, J₆₋₅ = 4.4 Hz, H-6).

步骤 C: 1-苯磺酰基-2-苯基吡咯并 [2, 3-b] 吡啶

在氩气氛、无水介质中将上步制得的化合物 (6.44g; 15.3mmol)、碘代苯 (2cm³; 18.36mmol)、氯化苄基三乙基胺 (3.5g; 15.3mmol) 和氯化双(三苯磷)钨(II)溶于乙腈 (180cm³), 加热回流 44 小时; 再加入氯化双(三苯磷)钨(II) (540mg; 0.76mmol) 后, 再加热回流 20 小时。蒸干反应介质, 在硅胶柱上纯化残渣 (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯 5: 1) 可得 2.7g 棕色固体。

产率: 53 %

m.p. = 66°C

IR (KBr) : $\nu = 1399 \text{ cm}^{-1}$ (SO₂), $\nu = 1187 \text{ cm}^{-1}$ (SO₂)

¹H NMR (CDCl₃) : δ 6.50 (s, 1H, H-3), 7.16-7.56 (m, 10H, 芳氢), 7.77 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J_{5,4} = 8.1 Hz, H-5), 7.87 (d, 1H, J_{4,5} = 8.1 Hz, H-4), 8.47 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H-6)

步骤 D: 3-乙酰基-2-苯基-1-吡咯并[2,3-b]

吡啶

在氩气氛下, 在 0°C 下和无水介质条件下将三氯化磷

(0.550cm³, 5.86mmol) 滴加到 DMF 中 (10cm³); 将此混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟, 然后溶于 DMF (30cm³) 的上步制备产物 (1.31g; 3.9mmol) 加入其中. 将此介质在 0°C 搅拌 30 分钟然后加热到 80°C 保持 14 小时; 在甲苯存在条件下将反应物蒸干, 将残渣溶于水用 50% 氢氧化钠碱化; 水相用乙酸乙酯萃取 (4 次). 将不溶于水和乙酸乙酯的残渣在加热条件下溶于 6M 盐酸, 此酸溶液用 50% 氢氧化钠碱化, 用乙酸乙酯萃取 (3 次). 合并的有机相用硫酸镁干燥, 然后蒸发, 将固体用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: 二氯甲烷: 甲醇 99: 1)

产率: 76%

熔点: 高于 250°C

IR (KBr) : $\nu = 3447 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1667 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.30 (dd, 1H, J₅₋₆ = 5.2 Hz, J₅₋₄ = 7.7 Hz, H-5), 7.58-7.62 (m, 3H, 芳氢), 7.80-7.83 (m, 2H, 芳氢), 8.38 (d, 1H, J₆₋₅ = 5.2 Hz, H-6), 8.50 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-4), 9.96 (s, 1H, CHO), 12.94 (s, 1H, H-1).

步骤 E: 3-(2-硝基乙烯基)-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

在氩气氛、无水介质中, 在乙酸铵 (705mg; 9.1mmol) 存在下,

将上步制备的化合物 (675mg;3.0mmol) 溶解于硝基甲烷 (45cm³) 中。回流 20 小时后, 将反应物冷却到 0 ℃, 用烧结漏斗过滤, 将得到的黄色固体用二氯甲烷和水洗涤。干燥后, 得到 593mg 黄色固体。

收率: 74 %

熔点: 高于 250 ℃

IR (KBr): $\nu = 3431 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1584 \text{ cm}^{-1}$ (NO₂), $\nu = 1315 \text{ cm}^{-1}$ (NO₂)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.29-8.53 (系列未分解的多重峰, 芳氢和烯氢, 10 H), 13.10 (s, 1H, H-1).

步骤 F: 3 - (2 - 硝基乙基) 2 苯基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

在氨气氛、无水介质中, 在 230 - 400 目硅石 (1.14g) 和氢硼化钠 (210mg,5.5mmol) 的存在下, 将上步制备的化合物 (585mg,2.2mmol) 悬浮于氯仿 (46cm³) 和异丙醇 (23cm³) 中。在室温下搅拌 4 小时, 加入乙酸直至气体停止产生; 将混合物用硅藻土过滤, 将固体残渣用二氯甲烷和甲醇洗涤。蒸发掉溶剂, 用硅胶柱纯化 (洗脱液: 二氯甲烷: 甲醇 99: 1), 得到 554mg 白色固体。

产率: 94 %

m.p. = 180°C

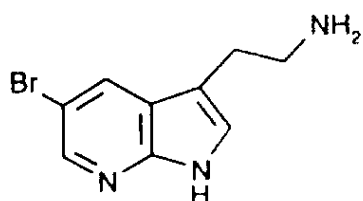
IR (KBr): $\nu = 3449 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1539 \text{ cm}^{-1}$ (NO₂)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.52 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH₂), 4.81 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH₂-NO₂), 7.09 (dd, 1H, J = 5.2 Hz, J = 8.6 Hz, H-5), 7.41-7.66 (未分解的多重峰, 5 H, 芳氢), 8.07 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-4), 8.23 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H-6), 11.92 (s, 1H, H-1).

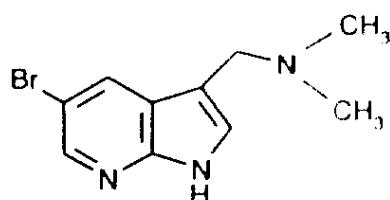
步骤 G: 3 - (2 - 氨基乙基) - 2 苯基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

在氢气压为 55 psi, 在一定量的氧化铂催化剂存在下, 将上步制备的化合物 (50mg;0.19mmol) 置于乙酸中搅拌, 在室温下搅拌 21 小时, 用硅藻土过滤, 蒸掉溶剂, 得到油状物, 直接用于乙酰化反应。

制备例 12: 3 - (2 - 氨基乙基) 5 - 溴 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶



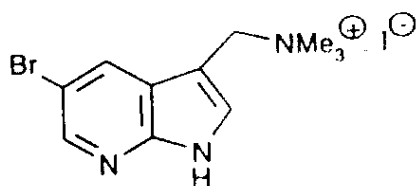
步骤 A: 5 - 溴 - 3 - 二甲基氨基甲基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶



将制备例 3 步骤 C 中制备的 5 - 溴 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 (1.0g;5.1mmol)、多聚甲醛 (330mg) 和氯化二甲基铵 (840mg) 在叔丁醇 (30cm³) 中的混合物加热回流 24 小时, 再加入多聚甲醛 (110mg) 和氯化二甲基铵 (380cm³), 然后将反应介质回流搅拌 18 小时, 将反应介质蒸发至干; 将残渣溶于水中加

入浓盐酸使 PH = 1. 将水相用乙醚洗涤 3 次, 然后用氢氧化钠调 PH 值至 10. 用乙酸乙酯将水相萃取 (3 次), 将有机相用硫酸镁干燥, 然后蒸干, 得到油状物直接用于下步反应.

步骤 B: 3 - (5 - 溴 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶) 甲基三甲铵碘化物.



将上步制备的化合物 (5.1mmol, 相当于使用的 5 - 溴 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶的量) 置于丙酮 (20cm³) 和碘代甲烷 (0.635cm³; 10.2mmol) 中, 加入少量甲醇防止铵的附聚作用. 将此反应混合物在室温下搅拌 24 小时然后蒸干, 得到白色固体, 于下步反应使用.

步骤 C: 5 - 溴 - 3 - 氟基甲基 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

在氟化钾 (1.65g; 25.5mmol = 5 倍于 5 - 溴 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶的量) 存在下, 将上步制备的化合物溶于二甲基甲酰胺 (25cm³) 中. 在室温下搅拌 24 小时, 然后在 50 ℃ 保持 48 小时, 在反应介质中加入氟化钾 (1.65g; 25.5mmol) 然后在 50 ℃ 搅拌 15 小时. 在甲苯存在下, 蒸发反应混合物, 将残渣置于乙酸乙酯中, 用水洗涤 (3 次), 然后用盐水洗涤 (1 次). 将有机相用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到固体. 用硅胶柱纯化 (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙

酯 2: 1), 得到 460mg 白色固体。

收率: 3 步后为 38 %

m.p. = 169°C

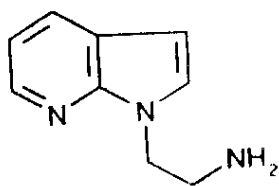
IR (KBr): $\nu = 2260 \text{ cm}^{-1}$ (CN), $\nu = 3132 \text{ cm}^{-1}$ (NH)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.07 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CN}$), 7.56 (s, 1H, H-2), 8.30 (s, 1H, H-4), 8.32 (s, 1H, H-6), 11.94 (s, 1H, H-1).

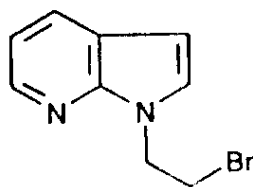
步骤 D: 3 - (2 - 氨基乙基) 5 - 溴 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶

在氩气氛、0°C 下, 将上步制备的化合物 (100mg; 0.42mmol) 溶于无水四氢呋喃中, 在其中滴加入甲硼烷基四氢呋喃溶液 (1.26 cm^3 的 1.0M 溶液; 1.26mmol)。将反应物在回流下搅拌 6 小时, 然后蒸发至干; 将残渣置于 6M 盐酸中加热至沉淀溶解。将溶液冷却后, 加入 50% 氢氧化钠调 pH 到 10; 水相用乙酸乙酯萃取 (2 次)。用硫酸镁干燥后, 蒸发有机相, 得到油状物, 于下步反应中使用。

制备例 13: 1 - 氨基乙基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶



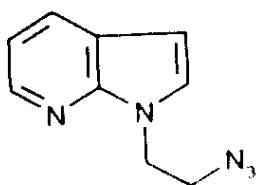
步骤 A: 1 - 溴乙基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶



在惰性气体条件下，将 7-氮杂吲哚（或吡咯并〔2,3-b〕吡啶）（1g;8.47mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）（5cm³）中，将氢氧化钠（油中 60%）（0.51g;21.2mmol）缓慢加入到反应混合物中。在室温下搅拌 1 小时，将 7-氮杂吲哚形成的阴离子溶液用等压滴液漏斗滴加到 1,2-二溴乙烷（7.3cm³;84.7mmol）溶于 DMF（4cm³）制成的溶液中。蒸发掉 DMF 后，将残渣用 H₂O 水解，然后用乙酸乙酯萃取；有机相用 MgSO₄ 干燥。蒸掉溶剂，用硅胶柱纯化（PE/EtOAc,8:2）。将标题化合物以 67% 的收率分离，为油状物。

¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) : 3.76 (t, 2H, CH₂, J_{CH2-CH2} = 6.6 Hz), 4.68 (t, 2H, CH₂, J_{CH2-CH2} = 6.6 Hz), 6.46 (d, 1H, H-3, J₃₋₂ = 2.7 Hz), 7.07 (dd, 1H, H-5, J₅₋₆ = 4.8 Hz, J₅₋₄ = 7.9 Hz), 7.27 (d, 1H, H-2, J₂₋₃ = 3.7 Hz), 7.91 (dd, 1H, H-4, J₄₋₅ = 7.9 Hz, J₄₋₆ = 1.5 Hz), 8.30 (dd, 1H, H-6, J₆₋₅ = 4.8 Hz, J₆₋₄ = 1.5 Hz)

步骤 B: 1-叠氮基乙基吡咯并〔2,3-b〕吡啶



将上步制备的化合物（1.2g;5.33mmol）溶解于 DMF（30cm³），在惰性气体条件下，将其加入叠氮化钠（NaN₃）（1.04g;16mmol）溶于 DMF（30cm³）中制成的溶液中。在室温下反应 15 小时。蒸掉溶剂，用水解，用 EtOAc 萃取，有机相用 MgSO₄

干燥，然后蒸干，粗产物用硅胶柱纯化（PE/EtOAc 8/2），得到标题化合物，为油状，产率 84 %

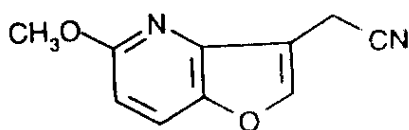
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm): 3.60 (t, 2H, CH_2 , $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 5.2$ Hz), 4.31 (t, 2H, CH_2 , $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 5.2$ Hz), 4.31 (t, 2H, CH_2 , $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 5.2$ Hz), 6.38 (d, 1H, H-3, $J_{3-2} = 3.3$ Hz), 6.96 (dd, 1H, H-5, $J_{5-4} = 7.7$ Hz, $J_{5-6} = 4.7$ Hz), 7.13 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 3.3$ Hz), 7.8 (dd, 1H, H-4, $J_{4-5} = 7.7$ Hz, $J_{4-6} = 1.5$ Hz), 8.22 (dd, 1H, H-6, $J_{6-4} = 1.5$ Hz, $J_{6-5} = 4.7$ Hz).

步骤 C: 1-氨基乙基吡咯并[2,3-b]吡啶

将上步制备的化合物（1.15g;6.14mmol）溶解于乙醇（ 7cm^3 ）中。加入 Lindlar 钯（165mg,15%重量比），将反应介质置于氢气中，在室温下保持 2 小时。用硅藻土过滤，蒸干，得到化学计量的油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm): 3.17 (t, 2H, CH_2 , $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 5.9$ Hz), 4.3 (t, 2H, CH_2 , $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_2} = 5.9$ Hz), 6.44 (d, 1H, H-3, $J_{3-2} = 3.3$ Hz), 7.04 (dd, 1H, H-5, $J_{5-4} = 7.7$ Hz, $J_{5-6} = 4.8$ Hz), 7.23 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 3.3$ Hz), 7.89 (dd, 1H, H-4, $J_{4-5} = 7.7$ Hz, $J_{4-6} = 1.5$ Hz), 8.27 (dd, 1H, H-6, $J_{6-4} = 1.5$ Hz, $J_{6-5} = 4.8$ Hz).

制备例 14: 3-氰基甲基-5-甲氧基咪喃并[2,3-b]吡啶



步骤 A: 2-碘代-5-(环氧乙基-2-甲氧基)吡啶
将 1.84g(8.33mmol) 5-羟基-2-碘代吡啶溶于 18cm^3

DMF，冷却到 0℃。分批加入 220mg(9.10mmol)氯化钠。在室温下保持 30 分钟后，滴加入 6.5cm³ (7.70g;53.26mmol) 3-氯-1,2-环氧丙烷溶于 3cm³ DMF 制成的溶液。在 60℃ 保持 2 小时。蒸去溶剂。将残渣置于 H₂O 中，用 CH₂Cl₂ 萃取。干燥后浓缩有机相，将产物于硅胶柱上纯化；洗脱液：乙酸乙酯：石油醚 5：5。

得到 2g 桔黄色固体 (熔点 = 43 - 44℃)

产率：84%

步骤 B：(2,3-二氢-5-碘代咪喃并[2,3-b]吡啶) 甲醇

将 1g(3.01mmol) 上步制备的化合物溶于 10cm³ 无水四氢咪喃，冷却到 -78℃。滴加入 5cm³ 四氢咪喃稀释的 3.01cm³ (7.22mmol) 2M 二异丙酰胺锂。在 -78℃ 下保持 2 小时，将混合物用 20cm³ 水水解，用 CH₂Cl₂ 萃取。用 MgSO₄ 干燥后，浓缩有机相。产物用普通硅胶柱纯化；洗脱液：乙酸乙酯：石油醚 2：1 得到 620mg 黄色固体 (熔点 = 120℃)，产率 = 62%

步骤 C：5-碘代-3-甲苯磺酰氧基甲基咪喃并[2,3-b]吡啶

将 1.85g(6.68 10⁻³ mmol) 上步制备的化合物溶于 60cm³ 无水二氯甲烷，冷却到 0℃。滴入 2.3cm³ (2.03g;20.03mmol) 三乙胺，随后滴入 1.91g(10.01mmol) 甲苯磺酰氯溶于 20cm³ 二氯甲烷制成的溶液。在室温下保持 30 分钟后，蒸发掉溶剂，产物用普通硅胶柱纯化；洗脱液：乙酸乙酯：石油醚 1：3。得到 2.54g 白色固体，产率：88%

步骤 D：5-甲氧基-3-甲基咪喃并[2,3-b]吡啶

将 2.54g(5.89mmol) 上步制备的化合物溶于 25cm³DMF, 在其中加入了 1.27g(23.57mmol) 甲醇钠. 在 80℃ 保持 1 小时 30 分钟后, 加入 320mg(5.89mmol;eq) 甲基氧化钠. 3 小时后, 将溶剂蒸中, 将残渣溶于水中, 用 CH₂Cl₂ 萃取. 有机相用 MgSO₄ 干燥. 蒸掉溶剂后, 将溶剂在硅胶柱上纯化; 洗脱液: 乙酸乙酯: 石油醚 1: 3.

得到 580mg 无色油状物, 产率 = 60 %

步骤 E: 3-溴甲基-5-甲氧基咪喃并[2,3-b]吡啶

将在 7cm³ 无水四氯化碳中的 350mg(2.14mmol) 上步制备的化合物 400mg(2.5mmol) 水重结晶的 NBS (N-溴丁二酰亚胺) 和一满勺 2, 2'-偶氮双-2-甲基丙腈加热回流 9 小时 30 分. 将溶剂蒸掉, 将残渣用硅胶柱纯化; 洗脱剂: 乙酸乙酯: 石油醚 5: 95.

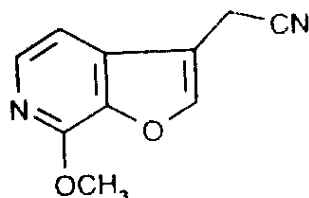
制得 340mg 桔黄色固体 (熔点: 86 - 87℃), 产率: 65 %

步骤 F: 3-氰基甲基-5-甲氧基咪喃并[2,3-b]吡啶

将 340mg(1.40mmol) 上步制备的化合物溶于 10cm³ DMF, 在其中加入 150mg(2.25mmol) 氰化钾. 在室温下保持 10 小时, 蒸发掉溶剂, 将残渣用硅胶柱纯化. 洗脱剂: 乙酸乙酯: 石油醚 1: 2

得 220mg 白色固体 (熔点: 95 - 96℃), 产率: 83 %

制备例 15: 3-氰基甲基-7-甲氧基咪喃并[2,3-c]吡啶



步骤 A: 3-甲基-7-甲氧基-2,3-二氢咪喃并[2,3-c]吡啶

在室温下, 将制备例 4 步骤 C 制备的化合物 (2.25g; 6.65 mmol) 溶解于 30cm³N, N-二甲基甲酰胺在其中加入 1.44g (26.6mmol) 甲醇钠。在惰性气体条件下在 80℃ 下连续搅拌。在真空条件下蒸发。粗产物用 CH₂Cl₂ 萃取。有机相用 MgSO₄ 干燥, 然后在真空下蒸发。产物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱液: PE: EtOAc 6:4), 得到 0.84g 黄色油状纯产物。

产率: 78 %

MS *m/z* 164 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.18 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 3H, O-CH₃), 7.03 (d, 1H, J = 6Hz, H_{pyr}), 7.87 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H_{pyr}).

步骤 B: 3-溴甲基-7-甲氧基咪喃并[2,3-c]吡啶:

将上步制备的化合物 (0.84g; 5.15mmol) 溶于 15cm³ CCl₄, 在其中加入一满勺 AIBN 和 0.963g (5.411mmol) N-溴丁二酰亚胺。反应介质在惰性气体条件下, 用 75W 灯加热回流 4 小时。冷却到室温后, 将溶剂蒸干, 将混合物用 30cm³ 水水解然后用 CH₂Cl₂ 萃取。有机相用 MgSO₄ 干燥, 然后蒸干, 粗产物硅胶柱色谱法纯化(洗脱液: EP: EtOAc, 8:2)。回收得到 0.573g 标题化合物。

产率: 46 %

m.p.: 110-111°C

IR (cm⁻¹) (KBr): 1230 et 1210 (C-O-C-)

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.07 (s, 3H, O-CH₃), 4.51 (s, 2H, CH₂), 7.19 (d, 1H J = 5.15 Hz, H_{pyr}), 7.69 (s, 1H, CH), 7.94 (d, 1H, J = 5.15 Hz, H_{pyr})

步骤 C: 3-氰基甲基-7-甲氧基咪唑并[2,3-c]吡啶

在室温下, 将 155mg(2.38mmol)KCN 加入 360mg(1.48mmol) 上步所得化合物在 10cm³ DMF 中的溶液中. 继续搅拌 5 小时, 真空蒸除 DMF, 然后将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂: PE: EtOAc 6:4). 得到 210mg 白色固体状预期产物

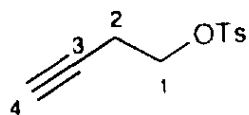
产率: 75 %

IR (KBr): 2235 cm⁻¹ (CN)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.72 (s, 2H, CH₂), 4.11 (s, 3H, O-CH₃), 7.12 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H_{pyr}), 7.72 (s, 1H, CH), 7.97 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H_{pyr}).

制备例 16: 4-乙酰氨基-1-三甲基甲硅烷基-1-丁炔

步骤 A: O-甲基-3-丁炔-1-醇



在 0 ℃, 将二氯甲烷 (15cm³) 中的甲苯碘酰氯 (1.5g; 7.85mmol) 加入 3-丁炔-1-醇 (0.540cm³; 7.13mmol) 和三乙胺 (2cm³; 14.3mmol) 在二氯甲烷 (15cm³) 中的溶液中. 在室温下搅拌 6 小时后, 将反应物用水水解并用二氯甲烷萃取 (两次). 将有机相用水洗涤 (3 次), 用硫酸镁干燥, 蒸发. 将残留物用硅胶柱纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 5: 1), 得到一个油状物 (1.37g).

产率: 86 %

步骤 B: O-甲苯磺酰基-4-三甲基甲硅烷基-3-丁炔-1-醇



在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 在氩气氛及无水介质中, 将 1.6M 己烷 (18.9cm^3 ; 30.2mmol) 中的丁基锂滴入上步所得化合物 ($6.45\text{g}; 28.8\text{mmol}$) 的四氢呋喃 (130cm^3) 溶液中, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时后, 慢慢地加入三甲基甲硅烷基氯 (5.5cm^3 ; 43.1mmol)。将反应产物在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌 15 分钟, 在室温搅拌 1 小时后, 用水水解。将反应介质用二氯甲烷萃取 (两次) 并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 将残留物用硅胶柱纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 95: 5), 得到 7.71g 油状物。

产率: 90 %

步骤 C: 4-叠氮基-1-三甲基甲硅烷基-1-丁炔



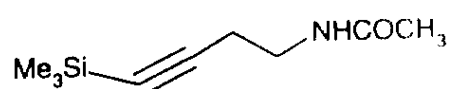
在室温, 在氩气氛及无水介质中, 将上步所得化合物 ($5.45\text{g}; 18.4\text{mmol}$) 和叠氮化钠 ($3.6\text{g}; 55.2\text{mmol}$) 在二甲基甲酰胺 (25cm^3) 中的混合物搅拌 48 小时。将反应介质用乙酸乙酯稀释并用水洗涤 (5 次)。用硫酸镁干燥后, 蒸发溶剂, 得到一个油状物 (3.08g), 该产物直接被还原。

步骤 D: 4-氨基-1-三甲基甲硅烷基-1-丁炔



在氩气氛及无水介质中，将上步所得化合物
 (1.96g, 11.7mmol) 在乙醚 (80cm³) 中的溶液滴入氯化铝锂
 (560mg, 14.6mmol) 在乙醚 (40cm³) 中的悬浮液中。室温搅拌 6
 小时后，用 0.570cm³ 水； 0.570cm³ 15 % 氢氧化钠和 1.71cm³ 水水解
 反应物；用硅藻土过滤反应介质，并用乙醚和 1, 4 - 二噁烷洗涤
 残留物。蒸发溶剂，得到一个油状物，该产物直接被乙酰化。

步骤 E: 4 - 乙酰氨基 - 1 - 三甲基甲硅烷基 - 1 - 丁炔



在 0 °C，在氩气氛及无水介质中，将乙酸酐 (1.3cm³;
 14.0mmol) 慢慢地加入上步所得化合物溶于二氯甲烷 (30cm³) 和
 吡啶 (2.6cm³) 中形成的溶液中。室温搅拌 22 小时后，将反应介质
 用水水解并用二氯甲烷萃取。将有机相用水 (5 次) 和盐水 (两次)
 连续地洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发。将油状残留物用硅胶柱纯化 (洗
 脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 2: 1)，得到 1.50g 白色固体。

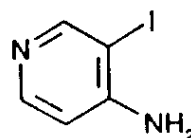
产率: 70 %， 3 步

m.p. = 84°C

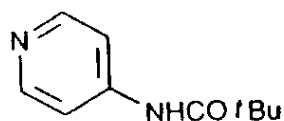
IR (KBr): ν : 3268 cm⁻¹ (NH), ν : 1655 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.15 (s, 9H, Si (CH₃)₃), 1.99 (s, 3H, COCH₃), 2.43 (t, 2H, J₃₋₄ = 6.0 Hz, H-3), 3.38 (q, 2H, J₄₋₃ = J₄₋₅ = 6.0 Hz, H-4), 5.76 (s, 1H, NH).

制备例 17: 4 - 氨基 - 3 - 碘代吡啶



步骤 A: 4 - 叔 - 丁酰氨基吡啶



在 0 ℃, 在氩气氛及无水介质中, 将二氯甲烷 (2cm³) 中的新戊酰氯 (1.4cm³; 11.7mmol) 慢慢加入 4 - 氨基吡啶

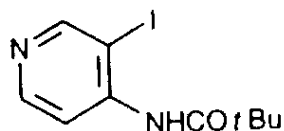
(1g; 10.6mmol) 和三乙胺 (1.9cm³; 13.25mmol) 在二氯甲烷 (15cm³) 中的溶液中, 将反应物在 0 ℃ 搅拌 10 分钟, 在室温搅拌 2 小时, 然后用二氯甲烷稀释并用水洗涤 (两次), 用硫酸镁干燥后, 蒸发溶剂, 将残留物在硅胶柱上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 99:

1) 得到 1.7g 白色固体.

产率: 91 %

熔点: 135 ℃

步骤 B: 3 - 碘 - 4 - 叔丁酰氨基吡啶



在 - 78 ℃, 在氩气氛及无水介质中, 将 1.6M 丁基锂在己烷 (37cm³; 59.25mmol) 中的溶液滴入上步所得化合物 (4.4g; 24.7mmol) 和四亚甲基二胺 (8.9cm³; 59.25mmol) 在四氢呋喃 (100cm³) 中的溶液中, 在 - 20 ℃ 到 - 10 ℃ 的温度下搅拌 1 小时 30 分钟后, 在 - 78 ℃, 通过输送装置将碘 (9.4g; 37.05mmol)

在 THF (20cm³) 中的溶液加入反应物中。将反应介质在 - 78 ℃ 搅拌 10 分钟，在室温搅拌 30 分钟，随后加入水；将反应介质用乙酸乙酯萃取 (两次) 并将有机相用饱和硫代硫酸钠溶液和水洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发溶剂，将残留物用硅胶柱纯化 (洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 1：1)，得到 6.16g 白色固体。

产率： 82 %

熔点： 158 ℃

步骤 C： 4 - 氨基 - 3 - 碘代吡啶

将上步所得化合物 (2.21g; 7.3mmol) 在 10 % 硫酸水溶液 (73cm³) 中的悬浮液搅拌回流 15 小时。冷却后，将该溶液用 50 % 氢氧化钠碱化并用乙酸乙酯萃取 (两次)。用硫酸镁干燥，蒸发溶剂，通过硅胶色谱法纯化 (洗脱剂：二氯甲烷：甲醇 95：5) 得到 1.54g 白色固体。

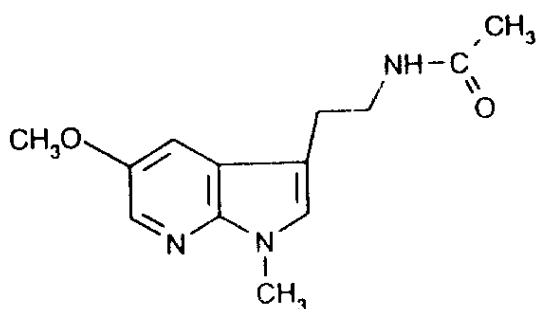
产率： 97 %

m.p.: 80-81℃

IR (KBr) : ν : 3525 cm⁻¹ (NH₂)

¹H NMR (CDCl₃) : δ 4.69 (s, 2H, NH₂), 6.59 (d, 1H, J₅₋₆ = 5.15 Hz, H-5), 8.11 (d, 1H, J₆₋₅ = 5.15 Hz, H-6), 8.57 (s, 1H, H-2).

实施例 1： N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺



在 0℃, 将 0.08cm³ 吡啶和 0.04cm³ 乙酸酐(4.0 × 10⁻⁴ mol; 42mg) 加入 70mg (3.42 × 10⁻⁴ mol) 制备例 1 所得化合物放在 0.7cm³ 无水二氯甲烷中的溶液中。在 0℃ 放置 30 分钟后, 将反应介质用 1cm³ 水水解, 用饱和碳酸氢钠中和, 并用二氯甲烷萃取。用硫酸镁干燥后, 蒸发有机相。用硅胶柱纯化产物, 得到固体状产物 (70mg)

产率: 83 %

m.p. = 115 - 116°C

IR (KBr): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.98 (s, 3H, CO-CH₃); 2.91 (t, 2H, J = 6.8 Hz, CH₂), 3.56 (q, 2H, J = 6.8 Hz, CH₂), 3.83 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, CH₃), 5.50 (broad s, 1H, NH), 6.99 (s, 1H, H-2), 7.38 (d, 1H, J₄₋₆ = 2.7 Hz, H-4), 8.12 (d, 1H, J₆₋₄ = 2.7 Hz, H-6).

MS *m/z* 248 (M+1)

实施例 2: N - [2 - (1H - 吡咯并 [2, 3 -] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

除原料用制备例 2 产物外, 按实施例 1 操作, 得到标题化合物。

产率: 54 %

m.p. = 168°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.75 (s, 3H, CH₃); 2.78 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂), 3.29 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂), 7.05 (dd, 1H, J₅₋₄ = 7.8 Hz, J₅₋₆ = 4.7 Hz, H-5), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.95 (d, 1H, J₄₋₅ = 7.8 Hz, H-4), 8.13 (d, 1H, J₆₋₅ = 4.7 Hz, H-6).

MS *m/z* 204 (M+1)

实施例 3: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

在 0℃, 氮气氛下, 先将吡啶 (86cm³) 后将乙酸酐 (43cm³);

0.46mmol) 加入制备例 3 化合物在二氯甲烷 (1cm³) 中的悬浮液中 (该溶液变得透明); 将反应物在 0℃ 搅拌 2 小时 30 分钟, 在室温搅拌 1 小时 (出现沉淀); 将反应介质用水水解, 将水相用二氯甲烷萃取两次, 用乙酸乙酯萃取两次, 并用水洗涤有机相, 用 MgSO₄ 干燥, 蒸发溶剂, 通过硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH 9:1) 残留物, 得到微黄色固体状标题化合物 (33mg)。

产率: 37% 两步

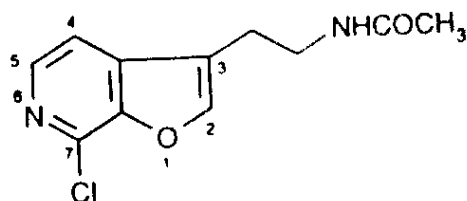
m.p. = 159°C

IR (KBR): $\nu = 3300-3000 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$ (CO)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.73 (s, 3H, CO-CH₃); 2.81 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH₂), 3.38 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH₂), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 7.63 (d, 1H, J_{2,1} = 2.4 Hz, H-2), 7.95 (d, 1H, J_{4,6} = 2.7 Hz, H-4), 8.37 (t, 1H, J = 7.6 Hz, NH-CO), 8.40 (d, 1H, J_{6,4} = 2.7 Hz, H-6), 11.9 (broad s, 1H, H-1)

MS (m/z): 234 (M+1)

实施例 4: N - [2 - (7 - 氯咪唑并 [2, 3 - c] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺



将 31mg (0.52mmol) 阮内镍和 125mg (1.56mmol) 乙酸钠连续地加入 200mg(1.04mmol) 制备例 4 所得的化合物在 10cm³ 乙酸酐中的溶液中, 在 50℃ 氢气气氛下, 连续搅拌 12 小时, 冷却至室温后,

用硅藻土滤去催化剂。蒸干后，将产物用 25cm³ 水水解并用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机相用 MgSO₄ 干燥，然后真空蒸发。将产物通过硅胶柱色谱法纯化（洗脱剂：CH₂Cl₂：MeOH 95:5）。得到 187mg 固体状纯产物。

产率： 75 %

m.p. = 104°C

IR (KBr) : $\nu = 3310 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

¹H NMR (CDCl₃ + D₂O) : δ 1.97 (s, 3H, CH₃), 2.92 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH₂), 3.57 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH₂), 7.48 (d, 1H, J = 5.3 Hz, H_{pyr}), 7.66 (s, 1H, CH), 8.21 (d, 1H, J = 5.3 Hz, H_{pyr}).

MS m/z 239 (M+1)

实施例 5 : N - [2 - (咪喃并 [2, 3 - c] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

将 200mg(0.84mmol) 实施例 4 中所得化合物溶于 15cm³ 乙酸中，接着加入 308mg(4.7mmol) 锌。在 60 °C，在氩气氛下，连续搅拌 5 小时。冷却至室温后，用棉绒滤除催化剂。蒸干后，将产物用 5 % NaHCO₃ 水解，并用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机相用 MgSO₄ 干燥，然后真空蒸发。将产物通过硅胶柱色谱法纯化（洗脱剂：CH₂Cl₂：MeOH， 95： 5），得到 144mg 固体状纯产物。

产率： 84 %

m.p. 90°C

IR (KBr) : $\nu = 3290 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

¹H NMR (CDCl₃ + D₂O) : δ 1.95 (s, 3H, CH₃), 2.91 (t, 2H, J = 6.7 Hz, CH₂), 3.57 (t, 2H, J =

6.7 Hz, CH₂), 7.52 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H_{pyr}), 7.58 (s, 1H, H_{pyr}), 8.42 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H_{pyr}), 8.85 (s, 1H, H_{pyr}).

MS *m/z* 205 (M+1)

实施例 6 到 22:

以合适的酰氯或酸酐代替乙酸酐, 按实施例 1 操作, 得到下列实施例的化合物:

实施例 6: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 丙酰胺

实施例 7: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 丁酰胺

实施例 8: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 戊酰胺

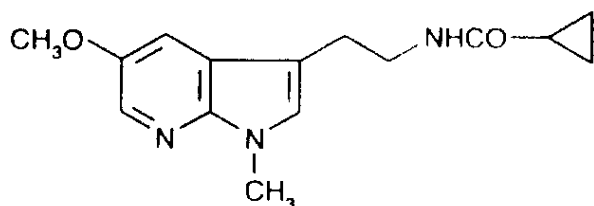
实施例 9: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 己酰胺

实施例 10: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 3 - 基) 乙基] 2 - 碘乙酰胺

实施例 11: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 三氟乙酰胺

实施例 12: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 异戊酰胺

实施例 13: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 环丙基甲酰胺



在 0℃, 将 0.37cm³ (2.63mmol) 三乙胺和 0.24cm³ (2.63mmol) 环丙基甲酰氯加入 450mg (2.19mmol) 制备例 1 化合物在 9cm³ 无水二氯甲烷中的溶液中。在 0℃ 放置 1 小时后, 将反应介质用水水解, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 并用二氯甲烷萃取。用无水硫酸镁干燥后, 蒸发有机相。用硅胶柱纯化 (洗脱剂 = 乙酸乙酯) 后得到黄色固体状产物。

产率: 77 %

m.p.: 133°C

IR (KBr) : $\nu = 3233 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1639 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.64-0.70 (m, 2H, 环丙基), 0.91-0.97 (m, 2H, 环丙基), 1.18-1.26 (m, 1H, 环丙基), 2.88 (t, 2H, J = 6.6 Hz, Ar-CH₂-), 3.54 (q, 2H, J = 6.6 Hz, -CH₂-NH), 3.79 (s, 3H, N-CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 5.65-5.78 (未分解的多重峰; 1H, NH), 6.97 (s, 1H, H-2), 7.35 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-4), 8.08 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-6).

MS m/z : 274 (M+1)

实施例 14: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 环丁基甲酰胺

实施例 15: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 环戊基甲酰胺

实施例 16: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 环己基甲酰胺

实施例 17: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 环丙基甲基甲酰胺

实施例 18: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 烯丙基甲酰胺

实施例 19: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 异丁酰胺

实施例 20: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 丙烯基甲酰胺

实施例 21: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 溴乙酰胺

实施例 22: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 庚酰胺

实施例 23: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 甲酰胺

以甲酸代替乙酸酐, 按实施例 1 操作, 得到标题化合物。

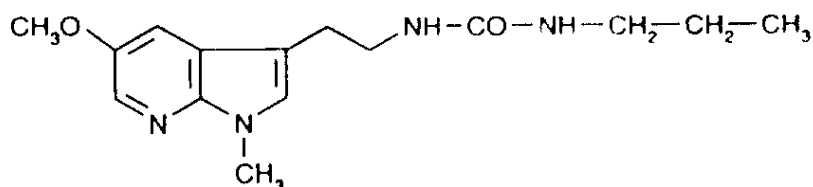
实施例 24 到 32:

以合适的异硫氰酸酯或异氰酸酯代替乙酸酐, 按实施例 1 操作, 得到下列实施例化合物:

实施例 24: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 甲基脲

实施例 25: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 乙基脲

实施例 26: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 丙基脲



在 0℃, 将 0.40cm³ (2.75mmol) 三乙胺和 0.26cm³ (2.75 mmol) 异氰酸丙酯加入 470mg (2.29mmol) 制备例 1 化合物在 5cm³ 无水二氯甲烷中的溶液中。在 0℃ 放置 2 小时后, 将反应介质用水水解, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 并用二氯甲烷萃取。用硫酸镁干燥后, 蒸发有机相。用硅胶柱纯化 (洗脱剂 = 乙酸乙酯) 后, 得到黄色固体状产物 (490mg)。

产率: 74 %

m.p.: 102-103°C

IR (KBr): $\nu = 3233 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1625 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.88 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₃), 1.46 (六重峰 2H, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₃), 2.90 (t, 2H, J = 6.6 Hz, Ar-CH₂), 3.07 (q, 2H, J = 6.6 Hz, CH₂-NH-CO-), 3.48 (q, 2H, J = 7.4 Hz, CO-NH-CH₂), 3.79 (s, 3H, N-CH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.20-4.29 未分解的多重峰 (1H, NH), 4.31-4.40 (未分解的多重峰, 1H, NH), 6.97 (s, 1H, H-2), 7.37 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-4), 8.09 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-6).

MS m/z: 291 (M+1)

实施例 27: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 丙基脲

3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 丁基脲

实施例 28: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2,

3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 甲基硫脲

实施例 29: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2,

3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 乙基硫脲

实施例 30: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2,

3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 丙基硫脲

实施例 31: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2,

3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 丁基硫脲

实施例 32: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2,

3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 环丙基脲

实施例 33 到 38:

使用合适的反应剂, 按实施例 2 操作, 得到下列实施例化合物:

实施例 33: N - [2 - (1 - H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 丙酰胺

实施例 34: N - [2 - (1 - H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 环丙基甲酰胺

实施例 35: N - [2 - (1 - H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 环丁基甲酰胺

实施例 36: N - [2 - (1 - H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 三氟乙酰胺

实施例 37: N - [2 - (1 - H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] N' - 甲基脲

实施例 38: N - [2 - (1 - H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡

啉 - 3 - 基) 乙基] N' - 丙基脲

实施例 39 到 44:

使用合适的反应剂, 按实施例操作, 得到下列实施例化合物:

实施例 39: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啉 - 3 - 基) 乙基] 丙酰胺

实施例 40: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啉 - 3 - 基) 乙基] 环丙基甲酰胺

实施例 41: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啉 - 3 - 基) 乙基] 环丁基甲酰胺

实施例 42: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啉 - 3 - 基) 乙基] 三氟乙酰胺

实施例 43: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啉 - 3 - 基) 乙基] N' - 甲基脲

实施例 44: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啉 - 3 - 基) 乙基] N' - 丙基脲

实施例 45 到 50:

使用合适的反应剂, 按实施例 4 操作, 得到下列实施例化合物:

实施例 45: N - [2 - (7 - 氯喹啉并 [2, 3 - c] 吡啉 - 3 - 基) 乙基] 丙酰胺

实施例 46: N - [2 - (7 - 氯喹啉并 [2, 3 - c] 吡啉 - 3 - 基) 乙基] 环丙基甲酰胺

实施例 47: N - [2 - (7 - 氯喹啉并 [2, 3 - c] 吡啉 - 3 - 基) 乙基] 环丁基甲酰胺

实施例 48: N - [2 - (7 - 氯喹啉并 [2, 3 - c] 吡啉 -

3-基)乙基]三氟乙酰胺

实施例 49: N - [2 - (7 - 氯咪喃并 [2, 3 - c] 吡啶 -

3-基)乙基] N' - 甲基脲

实施例 50: N - [2 - (7 - 氯咪喃并 [2, 3 - c] 吡啶

3-基)乙基] N' - 丙基脲

实施例 51 到 56:

由实施例 45 到 50 的化合物开始, 按实施例 5 操作, 得到下列
实施例化合物:

实施例 51: N - [2 - (咪喃并 [2, 3 - c] 吡啶 - 3 - 基)

乙基] 丙酰胺

实施例 52: N - [2 - (咪喃并 [2, 3 - c] 吡啶 - 3 - 基)

乙基] 环丙基甲酰胺

实施例 53: N - [2 - (咪喃并 [2, 3 - c] 吡啶 - 3 - 基)

乙基] 环丁基甲酰胺

实施例 54: N - [2 - (咪喃并 [2, 3 - c] 吡啶 - 3 - 基)

乙基] 三氟乙酰胺

实施例 55: N - [2 - (咪喃并 [2, 3 - c] 吡啶 - 3 - 基)

乙基] N' - 甲基脲

实施例 56: N - [2 - (咪喃并 [2, 3 - c] 吡啶 - 3 - 基)

乙基] N' - 丙基脲

实施例 57 到 62:

由制备例 5 到 10 化合物开始, 按实施例 1 操作, 得到下列实施
例化合物:

实施例 57: N - [2 - (4 - 甲基 - 1 - 苯基吡咯并 [3, 2

- c) 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 58: N - [2 - (1H 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 59: N - [2 - (1, 4 - 二甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 60: N - [2 - (1, 2 - 二甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 61: N - [2 - (1 - 苯基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 62: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 苯基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 63 到 71:

使用上述合成方法, 使用合适的反应剂, 得到下列实施例化合物。

实施例 63: N - [2 - (5 - 乙氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 64: N - [2 - (5 - 丙氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 65: N - [2 - (5 - 丁氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 66: N - [2 - (5 - 烯丙氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 67: N - [2 - (5 - (丁 - 2 - 烯氧基) - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

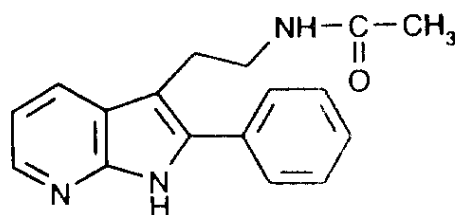
实施例 68: N - [2 - (5 - (丙 - 2 - 烯氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基) 乙酰胺

施实例 69: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 乙基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基) 乙酰胺

实施例 70: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 苄基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基) 乙酰胺

实施例 71: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (4 - 氟苄基) 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基) 乙酰胺

实施例 72: N - [2 - (2 - 苄基 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基) 乙酰胺



在 0 ℃, 在氩气氛和无水介质中, 将乙酸酐 (0.015cm³; 0.15mmol) 慢慢地加入制备例 11 化合物在二氯甲烷 (3cm³) 和含有吡啶 (0.030cm³) 的数滴 1, 4 - 二噁烷中的混合物中。室温搅拌 3 小时后, 将反应混合物用水水解, 并用乙酸乙酯萃取; 将有机相用水洗涤 (两次), 并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 用硅胶柱纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 98: 2), 得到 30mg 白色固体。

产率: 57% 两步

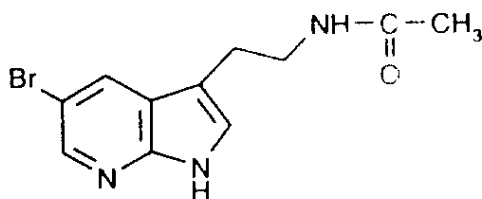
m.p.: 217°C

IR (KBr) : $\nu = 3642 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1636 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.75 (s, 3H, CH_3), 2.95 (t, 2H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$) 3.31 (q, 2H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.07 (dd, 1H, $J_{5-6} = 5.4 \text{ Hz}$, $J_{5-4} = 8.7 \text{ Hz}$, H-5), 7.39 (m, 1H, 芳氢), 7.50 (t, 2H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 芳氢), 7.68 (d, 2H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 芳氢), 7.96 (d, 1H, $J_{4-5} = 8.7 \text{ Hz}$, H-4), 7.98 (t, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$, NH-COCH_3), 8.21 (d, 1H, $J_{6-5} = 5.4 \text{ Hz}$, H-6), 11.75 (s, 1H, H-1).

MS m/z : 280 (M+1)

实施例 73: N - [2 - (5 - 溴 - 1H - 吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺



在 0 °C 氨气氛下, 将吡啶 (0.064 cm^3) 和乙酸酐 (0.032 cm^3 ; 0.34mmol) 加入制备例 12 制备的化合物在二氯甲烷 (5 cm^3) 和数滴 1, 4 - 二噁烷中的悬浮液中; 将反应混合物在室温搅拌 2 小时. 将反应介质用水水解, 并用乙酸乙酯萃取 (两次). 用硫酸镁干燥, 蒸发溶剂, 通过硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 98: 2), 得到白色固体 (60mg).

产率: 51 % 两步

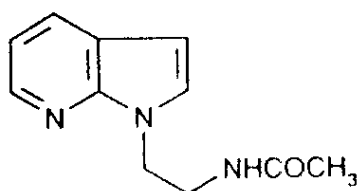
m.p. : 209°C

IR (KBr) : $\nu = 3264$ and 3151 cm^{-1} (NH), $\nu = 1643 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.77 (s, 3H, COCH_3), 2.77 (t, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$, CH_2), 3.28 (q, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.33 (s, 1H, H-2), 7.88 (t, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$, NH-CO-), 8.16 (d, 1H, $J = 2.6 \text{ Hz}$, H-4), 8.22 (d, 1H, $J = 2.6 \text{ Hz}$, H-6), 11.59 (s, 1H, H-1).

MS m/z : 283 (M+1)

实施例 74: N - [2 - (吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 1 - 基)
- 乙基] 乙酰胺



将制备例 13 所得化合物 (500mg;310mmol)溶于 6cm^3 二氯甲烷。加入冰浴中的 0.752cm^3 吡啶和 0.879cm^3 乙酸酐。将此混合搅拌 2 小时。将其用水水解,并用二氯甲烷萃取。掺入二氯甲烷并用甲苯蒸除吡啶。将产物用硅胶柱纯化(洗脱剂 CH_2Cl_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5%),然后用环己烷重结晶。

产率: 73 %

m.p.: 85°C

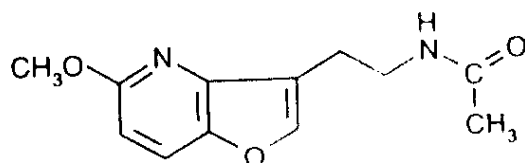
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.15 (s, 3H, COCH_3), 3.65-3.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 4.41-4.50 (m, 2H, N-CH_2), 6.50 (d, 1H, H₃), 6.72-6.80 (m, 1H, N-H), 7.12 (dd, 1H, H₅ arom), 7.22 (d, 1H, H₂), 7.98 (d, 1H, H₄), 8.32 (d, 1H, H₆)

MS m/z : 204 (M+1)

IR : $\nu = 3302 \text{ cm}^{-1}$ (NH), $\nu = 1635 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

实施例 75: N - [2 - (5 - 甲氧基咪唑并 [2, 3 - b] 吡

吡啶-3-基)乙基]乙酰胺



在 310mg(1.65mmol) 制备例 14 化合物于 25cm³ 乙酸酐中的溶液中加入 43mg(8.24 × 10⁻⁴mmol) 在乙醇然后在乙酸酐中预洗过的阮内镍, 然后加入 203mg(2.47mmol) 乙酸钠. 在 50℃ 在氢气气氛中, 连续搅拌 4 小时 45 分钟, 滤除溶剂. 将残留物转入水中, 并用 CH₂Cl₂ 萃取. 用硫酸镁干燥后, 浓缩有机相. 将产物用硅胶柱纯化, 用乙酸乙酯洗脱. 用环己烷重结晶后, 得到 290mg 白色固体

(m.p.=85℃)

产率: 75%

IR : 3312 cm⁻¹ (NH); 1632 cm⁻¹ (C=O); 1620 cm⁻¹ (C=O)

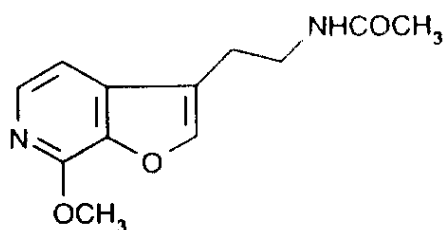
¹H NMR (CDCl₃): 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.94 (t, 2H, CH₂-CH₂-NH), 3.02 (q, 2H, CH₂-CH₂-NH), 4.19 (s, 3H, CH₃-O), 5.35-5.55 未分解的多重峰 1H, (NH), 7.18 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H₂), 7.99 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H₃).

MS m/z : 235 (M+1)

实施例 76 到 80:

使用适于上述实施例中所述流程的反应剂, 按相似的方法, 得到下列实施例化合物.

实施例 76: N - [2 - (7 - 甲氧基咪唑并 [2, 3 - c] 吡啶 - 3 - 基) - 乙基] 乙酰胺



在 176mg(0.935mmol)制备例 15 得到的化合物于 10cm³ 乙酸酐中的溶液中连续地加入 27mg (0.467mmol) 阮内镍和 115mg(1.4 mmol) 乙酸钠. 在 50 ℃ 氢气氛下, 连续搅拌4小时 . 冷却至室温后, 用硅藻土滤除催化剂. 蒸干后, 将产物用 25cm³ 水水解并用 CH₂Cl₂ 萃取. 将有机相用硫酸镁干燥并用 CH₂Cl₂ 萃取. 通过硅胶柱色谱法纯化 (洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH 95: 5), 得到 176mg 固体状产物.

产率: 82 %

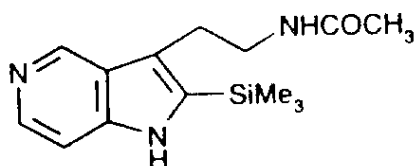
m.p. : 99-100°C

IR (KBr) : 3030 cm⁻¹ (NH) ; 1610 cm⁻¹ (C=O) ; 1080 cm⁻¹ (C-O-C)

¹H NMR (CDCl₃ + D₂O) : δ 1.89 (s, 3H, CH₃), 2.83 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH₂), 3.50 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH₂), 4.07 (s, 3H, O-CH₃), 7.06 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H_{pyr}), 7.48 (s, 1H, CH), 7.87 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H_{pyr}).

实施例 77: N - [2 - (5 - 甲氧基 - 2 - 苯基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

实施例 78: N - [2 - (2 - 三甲基甲硅烷基吡咯并 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺



在 100 °C, 在氩气氛及无水介质中, 将存在于三乙胺(0.380cm³; 2.7mmol)中的制备例 16 (200mg;0.91mmol) 和 17 (334mg;1.82mmol) 化合物与六甲基磷酰二胺 (4cm³) 中的双(三苯基膦)钼(II) 氯化物 (64mg;0.091mmol) 搅拌 15 小时; 反应开始进行不久将 64mg 双(三苯基膦)钼(II) 氯化物和 0.380cm³ 三乙胺加入反应介质. 将反应物在 100 °C 搅拌 22 小时, 然后用乙酸乙酯和甲醇稀释; 将有机相用水洗涤 (6 次), 用硫酸镁干燥, 蒸发. 将残留物用硅胶柱纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 85: 15), 得到 75mg 米色固体.

产率: 30 %

m.p.75 °C 以上分解

IR (KBr): ν : 3253 cm⁻¹ (NH); ν : 1653 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.37 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.79 (s, 3H, COCH₃), 2.94 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH₂-N), 3.23 (q, 2H, J = 6.6 Hz, Ar-CH₂), 7.40 (d, 1H, J₇₋₆ = 5.8 Hz, H-7), 8.03 (t, 1H, J = 6.6 Hz, NH-CO), 8.15 (d, 1H, J₆₋₇ = 5.8 Hz, H-6), 8.90 (s, 1H, H-4), 11.20 (s, 1H, H-1).

MS m/z: 276 (M+1)

实施例 79: N - [2 - (5 - 苯基吡咯并 [3, 2 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

F: 181 °C

实施例 80: N - [2 - (5 - 甲氧基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺

药理研究

实例 A：急性毒性研究

在对一组 8 只小鼠（ 26 ± 2 克）给药后评定急性毒性。在给药的第一天及给药后的两星期的每一天中，以有规律的间隔观察动物。计算 50 % 动物死亡导致的 LD₅₀。

对所研究的大部分化合物来说，试验化合物的 LD₅₀ 大于 $1000\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，这说明本发明化合物毒性很低。

实例 B：与褪黑激素受体结合的研究

B1) 对羊结节部细胞的研究

按照标准的技术，对羊结节部细胞进行本发明化合物与褪黑激素受体结合的研究。实际上，在哺乳动物中，腺垂体结节部以褪黑激素受体的密度高为特征（*Journal of Neuroendocrinology* 1989,vol.(1),pp 1-4）。

程序

1) 制备羊结节部膜并将其用作饱和实验中的靶组织以测定对 2 - [¹²⁵I] - 碘褪黑激素的结合的能力和亲和力。

2) 将羊结节部膜作为靶组织，用于各种试验化合物的与 2 - 碘褪黑激素结合的比较实验。

各实验都以三份进行，以不同的浓度范围试验各化合物。

统计学处理后，所得结果可测定试验化合物的亲和力。

结果

结果显示本发明化合物对褪黑激素受体具有很强的亲和力，其亲和力强于褪黑激素本身的亲和力。

B2) 对鸡（*Gallus domesticus*）脑细胞膜的研究

实验动物为 12 天龄的鸡 (*Gallus domesticus*)。它们到达当天的 13.00h 到 17.00h 间, 将它们处死, 迅速将脑取出并在 $-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻并在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 贮存。按 Yuan 和 Pang 的方法 (*Journal of Endocrinology* 1991,128,pp475-482) 制备膜。在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 在膜的存在下, 将 2 - [^{125}I] - 碘褪黑激素在 PH7.4 的缓冲溶液中温育 60 分钟。之后, 过滤膜悬浮液 (Whatman GF/C)。使用 Beckman[®] LS6000 液体闪烁计数器测量留在滤器上的放射性。

使用的物质为:

- 2 - [^{125}I] - 碘褪黑激素
- 褪黑激素
- 普通物质
- 试验化合物

在初级筛选中, 以 2 种化合物浓度 (10^{-7} 和 10^{-5}M) 试验。各个结果为 $n=3$ 次的不同测量的平均值。试验化合物还要作其药效 (IC_{50}) 的定量测定。该数值是在 10 种不同的浓度下得到的。

结果, 得到优选的本发明化合物的 IC_{50} 值。该数值与亲和力有关, 显示试验化合物的结合非常强。

实例 C: 四板实验

将本发明化合物经食管对每组 4 只小鼠的实验动物给药。每组都接收胶糖浆状物。被研究的化合物给药后 30 分钟, 将实验动物放在地板由四块金属板组成的房间。实验动物每次从一块板到另一块板都接收一个轻微的放电 (0.35mA)。记录一分钟内通过的次数。给药后, 本发明化合物显著地增加了通过次数, 这说明本发明衍生物具有抗焦虑活性。

实例 D：本发明化合物对大鼠运动的二十四小时节律的作用
褪黑激素的作用涉及，经交替出现的白天/黑夜周节，大部分生理的，生化的和行为的二十四小时节律，这使建立药理模型寻找褪黑激素配体成为可能。

通过一些参数，特别是通过运动活性的二十四小时节律，经表示内源的昼夜生物种的活性的可靠标志，来试验化合物的作用。

在该研究中，通过特别的实验方法，即将大鼠置于短暂隔离（永久性黑暗）的方法，评定该化合物的活性。

实验程序

当一月龄的雄性 Long Evans 大鼠运到实验室时，将它们置于每 24 小时见光 12 小时的见光周期（12：12LD）。

适应 2 到 3 周后，将它置于装有益于检测运动活性期的与记录系统连接的轮盘的笼中，由此检查昼夜（LD）或二十四小时（DD）节律。

一旦 12：12LD 见光周期的节律记录稳定地运转使将大鼠置于永久性黑暗中（DD）。

两到三周后，自由活动，无作用曲线（体内生物钟反射的节律）被清楚地确认，将试验化合物每日对大鼠给药。

由于活动节律作用可观察到：

- 由见光节律作用的活动节律，
- 对于永久性黑暗节律的作用曲线的消失，
- 每日使用试验化合物产生的节律，短时或长期效果。

应用计算机软件可以：

- 测量活动的持续时间和强度，动物在自由、在无作用条件下

以及处理期间的节律的周期,

- 通过频谱分析, 可证实二十四小时和非二十四小时神经元组的存在。

结果

该实验清楚地显示, 本发明化合物对褪黑激素能系统的二十四小时节律有强的功效。

实例 E: 本发明化合物对局部缺血的微循环的作用

本项研究在结扎髂总动脉后的雄性大鼠 (Spragne-Dawley) 辜提肌上进行。

将该肌肉置于透明的容器中, 在其中注入用 5/95% CO₂/N₂ 混合气体平衡的碳酸氢盐缓冲溶液。测量第一次或第二次冲洗 Chromaster 时, 血红细胞的速度和小动脉的直径, 计算小动脉血的流量。相同的数据可由四种类型的小静脉得到。

- 相同类型的测量被同时进行;
- 在常规冲洗的辜提肌上;
- 在结扎后的辜提肌上, 即结扎后 2, 7, 14 及 21 天后的局部缺血的辜提肌上。

两组动物被研究:

- 未处理的对照组
- 以每天 0.1mg · mg⁻¹ 的量口服本发明化合物的处理组。

相对于对照组, 在处理动物中未观察到其正常灌注的辜提肌中的血红细胞速度或脉管直径有差异。

另一方面, 在局部缺血的辜提肌中, 相对于对照组, 被处理的动物的小动脉的平均直径被扩张。在处理 21 天的情况下, 血红细胞

的速度仍正常。

实际上，在处理动物中，结扎7天后的血红细胞速度和血流量与非局部缺血辜提肌中得到的值无明显差异。该结果是在不改变小动脉血压的情况下得到的。

该结果表明，用本发明化合物长期处理可改善局部缺血区域的微循环和血的冲洗。

实例 F：免疫反应的兴奋作用

将羊血红细胞对每组六只小鼠的实验动物给药。六天中给各组小鼠皮下注射本发明化合物，给对照组安慰剂。使小鼠独处四周，之后，不再注射本发明化合物而再次注射羊血红细胞。再次注射后3天评定免疫反应。用本发明化合物处理的组的统计学结果较好。

实例 G：抗心律失常活性

程序：

(Ref:LAWSON J.W.et al.J.Pharmacol.Exper.Therap. 1968, 160,pp 22-31)

在暴露于氯仿醉前30分钟时，将试验化合物对每组3只小鼠的实验动物腹膜内给药。然后观察动物15分钟。无心律失常的记录，心律为200次跳动/分钟以上（对照组：400 - 480次跳动/分钟），至少两只动物显示明显的保护作用。

实例 H：药物组合物：片剂

制备1000片含单剂量为5mg的N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺的片剂
N - [2 - (5 - 甲氧基 - 1 - 甲基吡咯并 [2, 3 - b] 吡啶 - 3 - 基) 乙基] 乙酰胺 5g

小麦淀粉.....	20g
玉米淀粉.....	20g
乳糖.....	30g
硬脂酸镁.....	2g
二氧化硅.....	1g
羟丙基纤维素.....	2g