

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

# [12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92111584.9

C07D495/04  
C07D493/04  
C07D471/04 A61K 31/44  
//(C07D495/04,22  
1:00,333:00)

[45]授权公告日 1999年1月20日

[11]授权公告号 CN 1041730C

[22]申请日 92.9.9 [24]颁证日 98.10.3

[21]申请号 92111584.9

[30]优先权

[32]91.9.9 [33]JP [31]227875/91

[32]92.5.29 [33]JP [31]138529/92

[73]专利权人 三共株式会社

地址 日本东京

共同专利权人 宇部兴产株式会社

[72]发明人 小池博之 浅井史敏 杉立收宽  
木村富美夫 井上辉比古 西野繁荣  
津崎康则

审查员 43 22

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

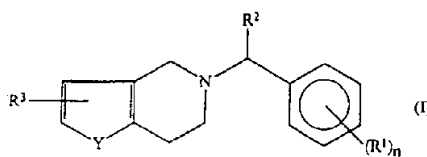
权利要求书 7 页 说明书 125 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 氢化吡啶衍生物的制备方法

[57]摘要

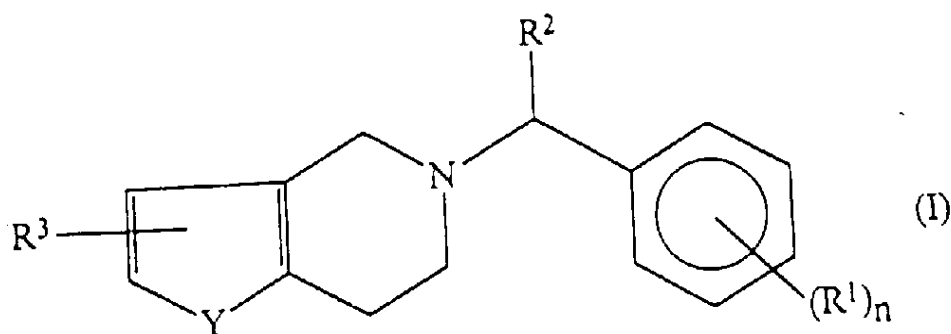
本发明公开了一种如下所示的式(I)化合物和其互变异构体及其盐的制备方法以及含有至少一种式(I)化合物或其互变异构体或其盐作为活性成分的药用组合物的制备方法,

式中:  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Y 和 n 的定义如说明书中所述。本发明的化合物和组合物具有抑制血小板聚集的能力,因而可用于治疗和预防血栓和栓塞。



# 权 利 要 求 书

1.一种如式(I)的化合物或其互变异构体或该式(I)的化合物或该互变异构体的可作药物应用的盐的制备方法, 其中,



R<sup>1</sup>表示一种卤原子;

R<sup>2</sup>表示: 含有1 - 10个碳原子的链烷酰基, 含有2 - 10个碳原子且被卤素取代的链烷酰基、含有4 - 8个碳原子的环烷羰基、含有4 - 8个碳原子且被卤素取代的环烷羰基、被卤素取代的苯甲酰基或5, 6 - 二氢 - 1, 4, 2 - 二噁嗪 - 3 - 基;

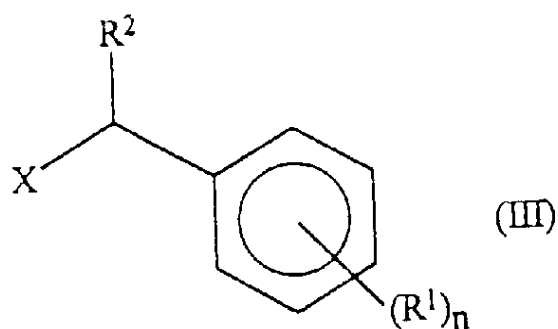
R<sup>3</sup>表示: 氢原子、含有1 - 4个碳原子的烷氧基、含有1 - 18个碳原子的链烷酰氧基、其中烷酰基部分含有1 - 6个碳原子而烷氧基部分含有1 - 4个碳原子的烷酰氧基烷氧基、含有2 - 5个碳原子的烷氧羰基氧基、氨基、含有1 - 18个碳原子的烷酰氨基或硝基;

Y表示氧原子或硫原子; 和

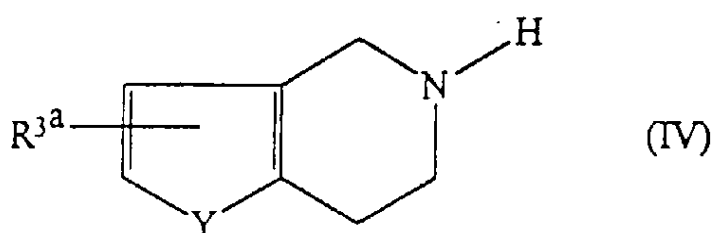
n为1或2的整数, 当n为2时, 由R<sup>1</sup>表示的基团相互间可以是相同的或不同的,

该方法包括如下的步骤:

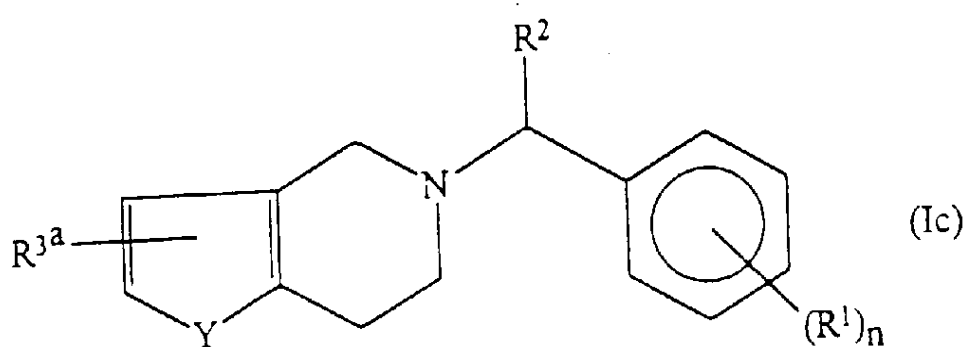
将如下的式(III)化合物



式中： $R^1$ 、 $R^2$ 和 $n$ 的定义如上所述而 $X$ 表示卤素原子，  
与如下的式(IV)化合物反应

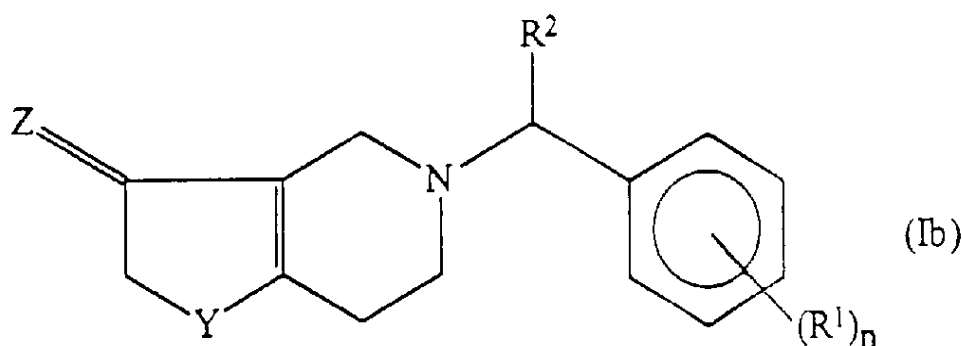
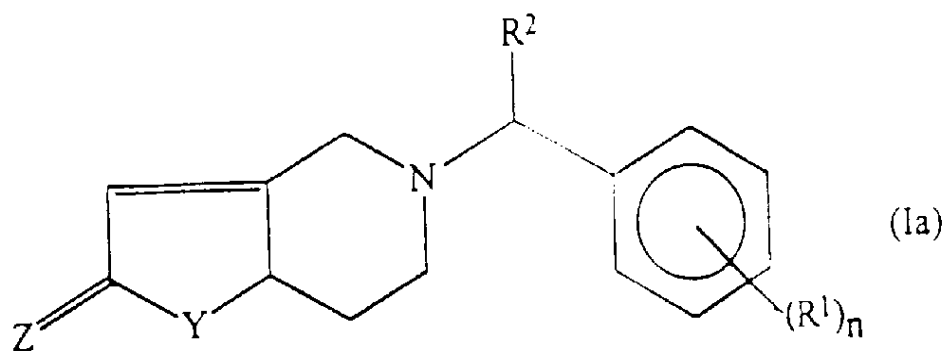


式中： $Y$ 的定义如上所述而 $R^{3a}$ 表示氢原子或羟基或硝基，  
得到如下的式(Ic)化合物。



式中： $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $n$ 和 $Y$ 的定义如上所述，  
如需要，可将由 $R^{3a}$ 代表的羟基或硝基转化成由 $R^3$ 代表的任何其他基团。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中选择反应试剂和反应条件, 以制备具有式(Ia) 或(Ib)的互变异构体,



式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y$  和  $n$  定义如权利要求 1 中所述,  $Z$  表示式 = NH 的基团或氧原子。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中选择反应试剂和反应条件, 以制备式(I)的化合物或其盐, 其中  $R^2$  代表含有 2 - 6 个碳原子的烷酰基、含有 2 - 6 碳原子并被至少一个氟原子或氯原子取代的烷酰基, 含有 4 - 7 个碳原子的环烷基羰基、含有 4 - 7 个碳原子并被至少一个氟原子或氯原子取代的环烷基羰基、被至少一个氟原子或氯原子取代的苯甲酰基或 5, 6 - 二氢 - 1, 4, 2 - 二噁嗪 - 3 - 基。

4. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其中选择反应试剂和反应条件, 以制备式(I)的化合物或其盐, 其中  $R^2$  表示含有 2 - 6 个碳原子的链烷酰基、含有 2 - 6 个碳原子且被至少一个氟原子或氯原子取代的链烷酰基、含有 4 - 7 个碳原子的环烷基羰基、含有 4 - 7 个碳原子且被

至少一个氟原子或氯原子取代的环烷基、具有至少一个氟或氯取代基的被取代苯甲酰基或5, 6-二氢-1, 4, 2-二噁嗪-3-基;  
和

$R^3$ 表示氢原子、含有1-4个碳原子的烷基、含有1至18个碳原子的烷酰氧基, 其中烷酰基部分含有1-5个碳原子的烷酰氧基甲氧基、含有2-5个碳原子的烷氧基羰氧基、氨基或含有1-18个碳原子的烷酰基氨基。

5.根据权利要求1的方法, 其中选择反应试剂和反应条件以制备式(I)化合物或其盐, 其中 $R^2$ 表示含有2-6个碳原子的烷酰基、含有2-6个碳原子并被至少一个氟原子取代的烷酰基、含有4至7个碳原子的环烷基羰基、或被至少一个氟原子取代的环烷基羰基。

6.根据权利要求1的方法, 其中选择反应试剂和反应条件以制备式(I)化合物或其盐, 其中 $R^3$ 表示氢原子、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、其中的烷酰基部分含有1至5个碳原子的烷酰氧基甲氧基、含有1-12个碳原子的烷酰氧基、含有2-5个碳原子的烷氧基羰氧基、或氨基。

7.根据权利要求1或2的方法, 其中选择反应试剂和反应条件以制备式(I)的化合物或其盐, 其中,

$R^2$ 表示含有2-6个碳原子的链烷酰基、含有2-6个碳原子且被至少一个氟原子取代的链烷酰基、含有4-7个碳原子的环烷基羰基、含有4-7个碳原子且被至少一个氟原子取代环烷基羰基;

$R^3$ 表示氢原子、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、其链烷酰基部分具有1-5个碳原子的链烷酰氧基甲氧基、含有1-12个碳原子的链烷酰氧基、含有2-5个碳原子的烷氧基羰氧基、或氨基。

8.根据权利要求1的方法, 其中选择反应试剂和反应条件以制备式(I)化合物或其盐, 其中 $R^3$ 表示氢原子、新戊酰氧基甲氧基、含有2

- 10个碳原子的烷酰氧基、含有2 - 5个碳原子的烷氧基羰氧基或(5-甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧环戊烯 - 4 - 基) 甲氧基。

9.根据权利要求1的方法, 其中选择反应试剂和反应条件的制备式(I)化合物其中Y表示硫原子。

10.根据权利要求1或2的方法, 其中选择反应试剂和反应条件, 以制备式(I)的化合物或其盐, 其中:

$R^2$ 表示含有2 - 6个碳原子的链烷酰基、含有2 - 6个碳原子且被至少一个氟原子取代的链烷酰基、含有4 - 7个碳原子的环烷羰基、或被至少一个氟原子取代的环烷羰基;

$R^3$ 表示氢原子、新戊酰氧基甲氧基、含有2 - 10个碳原子的链烷羰基氧基、含有2 - 5个碳原子的烷氧羰基氧基;

Y表示硫原子。

11.根据权利要求1的方法, 其中选择反应试剂和反应条件以制备式(I)化合物或其盐, 其中 $R^2$ 表示乙酰基、丙酰基、被至少一个氟原子取代的乙酰基或丙酰基、环丙基羰基、环丁基羰基或被至少一个氟原子取代的环丙基羰基或环丁基羰基。

12.根据权利要求1的方法, 其中选择反应试剂和反应条件以制备式(I)化合物或其盐, 其中 $R^3$ 表示氢原子、新戊酰氧基甲氧基、含有2 - 6个碳原子的烷酰氧基或含有2 - 5个碳原子的烷氧羰氧基。

13.根据权利要求1的方法, 其中选择反应试剂和反应条件以制备式(I)化合物或其盐, 其中 $R^1$ 表示氟原子或氯原子。

14.根据权利要求1或2的方法, 其中选择反应试剂和反应条件以制备式(I)化合物或其盐, 其中:

$R^1$ 表示氟原子或氯原子;

$R^2$ 表示乙酰基、丙酰基、被至少一个氟原子取代的乙酰基或丙酰基、环丙基羰基、环丁基羰基、或被至少一个氟原子取代的环丙

基羰基或环丁基羰基;

$R^3$  表示氢原子、新戊酰氧基甲氧基、含有 2 - 6 个碳原子的烷酰氧基或含有 2 - 5 个碳原子的烷氧羰氧基; 以及

Y 表示硫原子。

15. 根据权利要求 1 的方法, 其中选择反应试剂和反应条件的制备式(I)化合物或其盐, 其中 n 是 1。

16. 根据权利要求 4 的方法, 其中选择反应试剂和反应条件的制备式(I)化合物或其盐, 其中 n 是 1。

17. 根据权利要求 7 的方法, 其中选择反应试剂和反应条件以制备式(I)化合物或其盐, 其中 n 是 1。

18. 根据权利要求 10 的方法, 其中选择反应试剂和反应条件的制备式(I)化合物或其盐, 其中 n 是 1。

19. 根据权利要求 13 的方法, 其中选择反应试剂和反应条件以制备式(I)化合物或其盐, 其中 n 是 1。

20. 根据权利要求 1 的方法, 其中选择反应试剂和反应条件, 以制备下述化合物或其可作药物应用的盐:

5 - (2 - 氟 -  $\alpha$  - 丙酰苄基) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并[3,2-c]吡啶;

5 - ( $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并[3,2-c]吡啶;

5 - (2 - 氯 -  $\alpha$  - 环丙基羰基苄基) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并[3,2-c]吡啶;

2 - 乙氧基 - 5 - ( $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并[3,2-c]吡啶;

5 - ( $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基) - 2 - 丙氧基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并[3,2-c]吡啶;

2 - 丁酸基 - 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并[3,2-c]吡啶;

5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 2 - 新戊酸基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并[3,2-c]吡啶;

5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 2 - 新戊酸基甲氧基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并[3,2-c]吡啶;

2 - 叔丁氧羰基氧基 - 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并[3,2-c]吡啶;

5 - ( 2 - 氟 -  $\alpha$  - 环丙基羰基苄基 ) - 2 - 氧 - 2, 4, 5, 6, 7, 7a - 六氢噻吩并[3,2-c]吡啶和/或其互变异构体;

5 - ( 2 - 氟 -  $\alpha$  - 丙酰基苄基 ) - 2 - 氧 - 2, 4, 5, 6, 7, 7a - 六氢噻吩并[3,2-c]吡啶和/或其互变异构体;

5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 2 - 氧 - 2, 4, 5, 6, 7, 7a - 六氢噻吩并[3,2-c]吡啶和/或其互变异构体;

5 - [  $\alpha$  - ( 2 - 氟环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 2 - 氧 - 2, 4, 5, 6, 7, 7a - 六氢噻吩并[3,2-c]吡啶和/或其互变异构体。



# 说明书

---

## 氢化吡啶衍生物的 制备方法

本发明涉及一系列新的四氢噻吩并 [ 3 , 2 - C ] 吡啶衍生物和这些衍生物的呋喃并和吡咯并同系物, 本发明还提供了用于制备这些衍生物的工艺和方法, 以及使用这些衍生物用作抑制血小板聚集成份的组合物。

人们已经知道了许多四氢噻吩并吡啶和四氢呋喃并吡啶衍生物, 据报告其中的某些化合物具有抑制血小板聚集的能力。例如 U S 4 0 5 1 1 4 1、4 0 7 5 2 1 5、4 1 2 7 5 8 0、4464377 和 4 5 2 9 5 9 6 均公开了这种类型的化合物, 尽管并不是每一篇均公开了这些化合物能抑制血小板聚集。据信, 最相关的现有技术为 U S 4 0 5 1 1 4 1, 该文献中公开了 5 - ( 2 - 氟苄基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四氢噻吩并 [ 3 , 2 - C ] - 吡啶; 和 U S 4 5 2 9 5 9 6, 该文献 公开了 5 - ( 2 - 氟 -  $\alpha$  - 甲氧基羰基苄基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四氢噻吩并 [ 3 , 2 - C ] 吡啶。

然而, 目前已公开的这些化合物均存在一些缺陷, 主要是这些化合物在给药后为展示它们的活性需要很长的时间。因而, 就要寻求这种类型的新化合物, 要求这些化合物能够很快地表现出它们的改善的活性和能力。

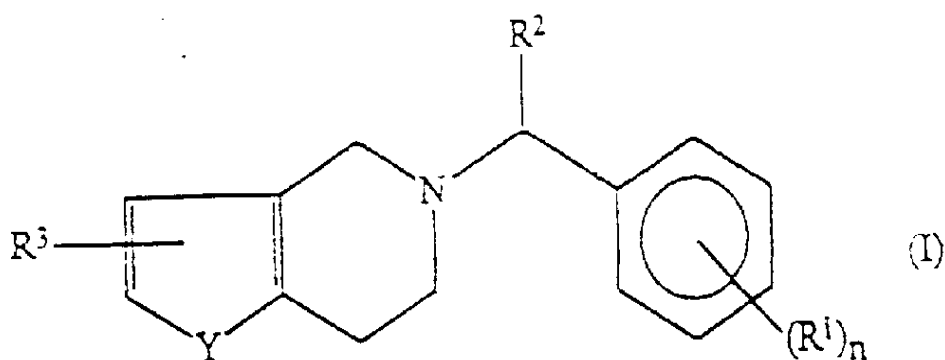
现在，我们已发现了一系列新的四氢噻吩并[3,2-c]吡啶衍生物和这些衍生物的咪喃并和吡咯并同系物，它们抑制血小板聚集的能力得到改善。

因而，本发明的一个目的是提供一系列新的这种类型的化合物。

进而，本发明的更具体的目的是提供对血小板聚集具有抑制活性功能的该类化合物。

本发明的其它目的和优点从下述描述中会看得更清楚。

本发明的化合物为如式(I)的这些化合物，和式(I)的化合物的互变异构体，式(I)化合物及其互变异构体的药物上可接受的盐：



其中， $R^1$  代表一种：氢原子、具有1~4个碳原子的烷基、卤原子、具有1~4个碳原子且至少1个卤原子的卤代烷基、羟基、具有1~4个碳原子的烷氧基、具有1~4个碳原子且至少一个卤原子的卤代烷氧基、具有1~4个碳原子的烷硫基、具有1~4个碳原子和至少1个卤原子的卤代烷硫基、氨基、具有1~5个碳原子的链烷酰基。

具有 2 ~ 5 个碳原子和至少一个卤原子的卤代链烷酰基、羧基、具有 2 - 5 个碳原子的烷氧基羰基、氨基甲酰基、氰基、硝基、具有 1 ~ 4 个碳原子的链烷磺酰基、具有 1 ~ 4 个碳原子和至少 1 个碳原子的卤代链烷磺酰基、或氨磺酰基。

$R^2$  代表一种：具有 1 ~ 10 个碳原子的链烷酰基、具有 2 ~ 10 个碳原子并至少用一个选自下面定义的取代基 A 的取代基取代的取代链烷酰基、具有 3 ~ 6 个碳原子的链烯酰基、具有 3 ~ 6 个碳原子并至少用一个选自下面定义的取代基 A 取代的取代链烯酰基，具有 4 ~ 8 个碳原子的环烷基羰基、具有 4 ~ 8 个碳原子并至少用一个选自下述定义的取代 A 取代的取代环烷基羰基、至少被一个选自下面定义的取代基 B 取代的取代苯甲酰基、或 5, 6 - 二氢 - 1, 4, 2 - 二噁嗪 - 3 - 基。

$R^3$  代表一种：氢原子、羟基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基、具有 1 ~ 4 个碳原子并至少被一个选自下面定义的取代基 C 取代的取代烷氧基、芳烷基部分如下定义的芳烷氧基、具有 1 ~ 18 个碳原子的链烷酰氧基；具有 3 ~ 6 个碳原子的链烯酰氧基、具有 4 ~ 8 个碳原子的环烷羰基氧基、芳羰基氧基，其中芳基部分如下定义，具有 2 ~ 5 个碳原子的烷氧羰基氧基、芳烷氧羰基氧基、其中芳烷基部分如下定义，2 - 苯并 (C) 咪唑酮氧基、(5 - 甲基 - 2 - 氧 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲氧基、(5 - 苯基 - 2 - 氧 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲氧基、如式 - N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> 的基团，

其中 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 分别单独选自：氢原子、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基和具有 1 ~ 4 个碳原子且至少被一个选自下面定义的取代基 C 的取代基取代的取代烷基；

芳烷基，其中芳烷基部分如下定义，具有1~18个碳原子的链烷酰氨基、具有3~6个碳原子的链烯酰氨基、具有4~8个碳原子的环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、其中，芳基部分如下定义，具有2~5个碳原子的烷氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、其中芳烷基部分如下定义，2-苯并(C)咪唑酮基氨基、(5-甲基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氨基、(5-苯基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氨基或硝基；

Y代表-NH或氧原子或硫原子；和

n为1~5的整数，且当n为2~5的整数时，由R<sup>1</sup>所表示的基团可以是相同的，也可以是不同的；

所说的取代基A选自：卤原子、羟基、具有1~4个碳原子的烷氧基和氰基；

所说的取代基B选自：具有1~4个碳原子的烷基、卤原子和具有1~4个碳原子的烷氧基；

所说的取代基C选自：具有1~4个碳原子的烷氧基、具有1~6个碳原子的链烷酰氧基和芳羰基氧基、其中芳基如下定义；

所说的芳烷基、芳烷氧基羰基氧基、芳基烷氨基和芳烷氧基羰基氨基中的芳烷基部分是具有1~4个碳原子，被至少一种如下定义的芳基取代的烷基；

所说的芳基、芳基羰基氧基团和芳基羰基氨基的芳基部分在碳环链上具有6~10碳原子；该碳链为未取代的，或者是被至少一种选自如下定义的取代基D所取代的；和

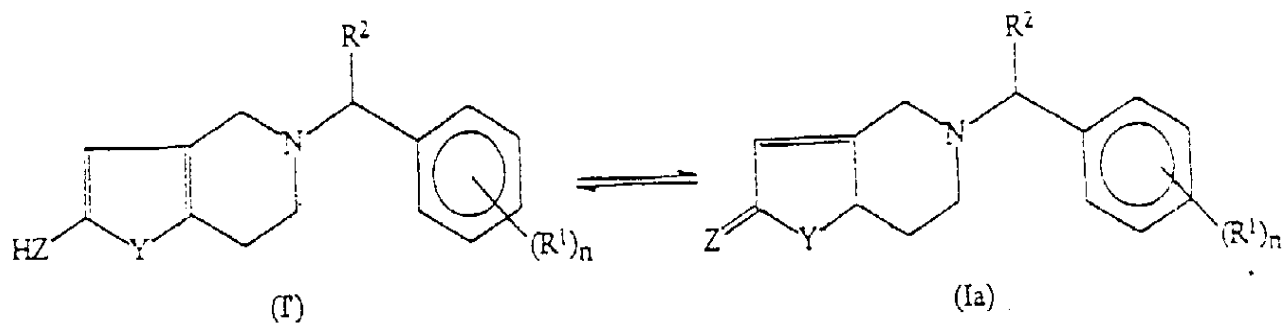
所说的取代基D选自上面R<sup>1</sup>定义的基团和原子，只是除了氢原子。

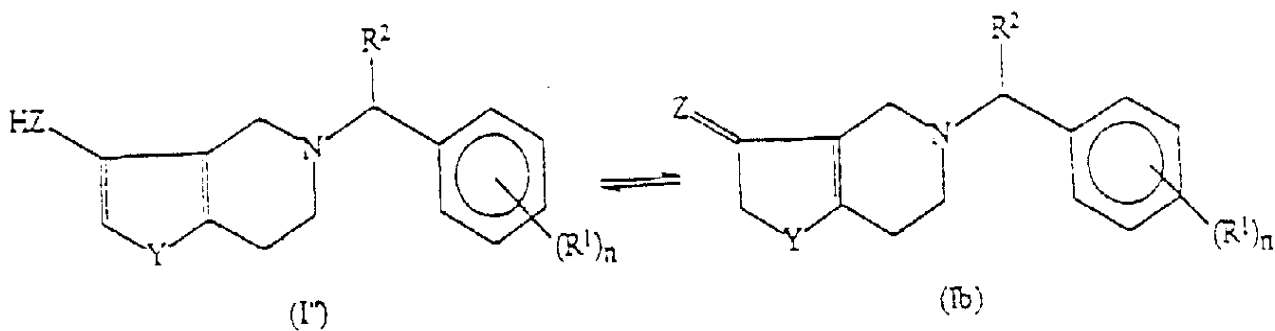
本发明也提供了一种用于血栓或栓塞的预防及治疗的药物组合物，它包含有效量的血小板聚集抑制剂，并混有药物可接受的载体或稀释剂，其中所说的抑制剂至少为一种式(I)的化合物，或者其互变异构体，或者是其药物上可接受的盐。

本发明更进一步地提供了一种用于预防和治疗血栓或栓塞的方法，该方法包括对哺乳动物以有效量的血小板聚集抑制剂给药，如对人体给药，其中所说的抑制剂至少为一种式(I)的化合物，或其互变异构体。或其药物上可接受的盐。

本发明也提供了用于制备这些化合物的方法，它们将在下面的详述中更仔细地被描述。

当本发明的化合物在2-或3-位上具有氨基或羟基时(如R<sup>3</sup>代表2-或3-位上的氨基或羟基)，它们以酮-烯醇互变异构体存在，即：





其中，Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和n如上定义，Z代表=NH或氧原子。这些互变异构体可为易于分离的，也可不是，如果是易于分离的，那么它们可采用本领域已知的方法来分离。在任何情况下，本发明均包含单个的被分开的互变异构体，也包含其混合物；分开的互变异构体和它们的混合物均可被用于本发明的组合物和方法。具体而言，式(Ia)的互变异构体是优选的。

本发明的化合物中，R<sup>1</sup>代表一种烷基，它可以是直链的，或者是带支链的，碳原子数为1~4，其实例包括：甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，其中优选具有1~3个碳原子的烷基，更优选的是甲基或乙基。

R<sup>1</sup>代表一种卤原子，它可以是氟、氯、溴或碘原子，优选氟或氯原子。

R<sup>1</sup>代表一种卤代烷基，烷基部分可以是上面举例的任一种烷基，烷基部分被一种或多种卤原子（例如，氟、氯、溴、碘）取代。原则上讲，对烷基上取代的卤原子的数目没有严格限定，取代的卤原子的数目仅受到可以取代的原子的数目的限制。但一般说来，优选1~5

个卤原子取代基，更好的是1~3个。该基团的具体实例包括：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、3-氯丙基、2-氟丁基、3-氟丁基、4-氟丁基和4-氯丁基。优选的是氟代和氯代取代基，更优选的是氟取代基。氟甲基、二氟甲基和三氟甲基是最优选的，特别是三氟甲基。

R<sup>1</sup>代表烷氧基，它可以是具有1~4个碳原子的直链或支链的烷氧，其实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。其中，优选的具有1~3个碳原子的烷氧基，更优选的是甲氧基和乙氧基。

R<sup>1</sup>代表卤代烷氧基，烷氧基部分可以为上述举例的任一种烷氧基，它可被一种或多种卤素原子（如氟、氯、溴或碘）取代。原则上讲对烷氧基上的卤代取代基的数目没有严格限定，它仅仅受可取代的原子数的限制。但是，一般说来，1~5个卤原子取代基是优选的，更优选的是1~3个卤原子的取代基。该类基团的具体实例包括：氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2-溴乙氧基、2-碘乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、2-氟丙氧基、3-氟丙氧基、3-氯丙氧基、2-氟丁氧基、3-氟丁氧基、4-氟丁氧基和4-氯丁氧基。氟代烷氧基是优选的。氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基是最优选的，特别是三氟甲氧基。

R<sup>1</sup>代表烷硫基，它可以是具有1~4个碳原子的直链或支链的烷硫基。其实例包括：甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、

异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基。其中，优选具有1~3个碳原子的烷基硫代基团，更优选的是甲硫基和乙硫基。

$R^1$  代基卤代烷硫基，烷硫基部分可以为上述举例的任何一种烷硫基，它可被一种或多种卤素原子（如氟、氯、溴或碘）取代。原则上讲，对烷硫基基团的卤原子的取代数目没有严格限制，只受可取代的原子的数目的限定。但是，一般说来，优选1~5个卤素取代基，更优选的是1~3个取代基。该类取代基的具体实例包括：氟甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、2-氟乙硫基、2-氯乙硫基、2-溴乙硫基、2-碘乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基、2,2,2-三氯乙硫基、2-氟丙硫基、3-氟丙硫基、3-氯丙硫基、2-氟丁硫基、3-氟丁硫基、4-氯丁硫基、4-氟丁硫基。优选的是氟取代基团。氟甲硫基、二氟甲硫基和三氟甲硫基是最优选的，特别是三氟甲硫基。

$R^1$  代表一种链烷酰基，它为具有1~5个碳原子且可为直链或支链的基团。其实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基和新戊酰基。其中甲酰基和乙酰基是优选的。

$R^1$  代表一种卤代链烷酰基，它为具有2~5个碳原子且可为直链或支链的。其实例包括：氟乙酰基、二氟乙酰基、三氟乙酰基、氯乙酰基、三氯乙酰基、溴乙酰基、碘乙酰基、3-氟丙酰基、4-氟丁酰基和5-氟戊酰基。其中，优选的是氟取代的链烷酰基，氟乙酰基、二氟乙酰基和三氟乙酰基是更为优选的，最好为三氟乙酰基。

$R^1$  代表一种烷氧基羰基，它为具有2~5个碳原子的直链或支链的烷氧基羰基。烷氧基部分具有1~4个碳原子。具体实例包括：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、



异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基。其中，优选具有1~3个碳原子的烷氧基羰基，更优选的是甲氧基羰基和乙氧基羰基。

R<sup>1</sup> 代表一种链烷磺酰基，它为具有1~4个碳原子且可为直链或支链的链烷磺酰基，其实例包括：甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙磺酰基、丁磺酰基、异丁磺酰基、仲丁磺酰基和叔丁磺酰基。其中，优选具有1~3个碳原子的链烷磺酰基基团，更优选的是甲磺酰基和乙磺酰基。

R<sup>1</sup> 代表一种卤代链烷磺酰基，其链烷磺酰基部分可以为上述举例的任何一种链烷磺酰基且可被一种或多种卤原子（如氟、氯、溴、碘）取代。原则上讲，对链烷磺酰基进行取代的卤原子数并无严格的限制，它仅受到可取代的原子的数目的限定。一般说来，优选1~5个卤原子取代基，更好的是1~3个卤原子的取代基。这类取代基的具体实例包括：氟甲磺酰基、二氟甲磺酰基、三氟甲磺酰基、二氯甲磺酰基、三氯甲磺酰基、2-氟乙磺酰基、2-氯乙磺酰基、2-溴乙磺酰基、2-碘乙磺酰基、2,2,2-三氟乙磺酰基、2,2,2-三氯乙磺酰基、2-氟丙磺酰基、3-氟丙磺酰基、3-氯丙磺酰基、2-氟丁磺酰基、3-氟丁磺酰基、4-氟丁磺酰基和4-氯丁磺酰基，优选氟取代和氯取代的链烷磺酰基，最好是氟代链烷磺酰基。氟甲磺酰基、二氟甲磺酰基、三氟甲磺酰基为最优选的，特别是三氟甲磺酰基。

在上述的基团和原子中，特别优选R<sup>1</sup> 应代表一种：氢原子、具有1~4个碳原子的烷基、卤原子、具有1~4个碳原子的氟代烷基、羟基；具有1~4个碳原子的烷氧基、具有1~4个碳原子的氟代烷氧基，具有1~4个碳原子的烷硫基、具有1~4个碳原子的氟代烷

硫基、氨基；具有1~5个碳原子的链烷酰基、具有2~5个碳原子的氟代链烷酰基、氨基甲酰基、氰基、硝基、具有1~4个碳原子的链烷磺酰基、具有1~4个碳原子的氟代链烷磺酰基或氨基磺酰基。

$R^1$  较好地是代表一种：氢原子、甲基、乙基、卤原子、氟代甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、氟代甲氧基、甲硫基、氟代甲硫基、甲酰基、乙酰基、氟代乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、氨基甲酰基、氰基、硝基、甲磺酰基、乙磺酰基、氟代甲磺酰基、或氨基磺酰基。

$R^1$  更好地是代表一种：卤原子、三氟甲基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、氰基、或硝基。

$R^1$  最好代表一种：氟原子、氯原子或三氟甲基、特别优选氟原子或氯原子。

用 $n$ 表示的 $R^1$ 取代基的数目为1~5，但如果存在位阻现象时， $n$ 值的最大值可小于5。 $n$ 优选的为1~3，更好的是1或2。在苯环上 $R^1$ 取代基的位置优选在对或邻位，更优选的是邻位。

$R^2$ 代表一种具有1~10个碳原子的链烷酰基基团，它可以是直链或支链的，其具体实例是甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基和癸酰基，其中优选具有2~6个碳原子的基团，特别是乙酰基、丙酰基、和异丁酰基，其中乙酰基和丙酰基为最优选的。

这些具有2~10个碳原子由 $R^2$ 表示的链烷酰基基团可以被如下定义的一种或多种取代基A所取代。这些取代基A的实例包括：

卤原子，如氟、氯、溴和碘原子；

羟基：

具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基，如相应于 R' 的上述举例的那些；  
和

氨基。

就这些取代基以及这里所定义的所有的取代基而言，对取代基的数目没有具体的限定，除了可能被可取代的位置的数目影响以及被空间限制的影响的情况以外。但是，一般来说，优选 1 ~ 3 个该类的取代基。

该类取代的链烷酰基的具体实例包括：氟乙酰基、二氟乙酰基、三氟乙酰基、氯乙酰基、三氯乙酰基、溴乙酰基、碘乙酰基、3-氟丙酰基、3-氯丙酰基、3-溴丙酰基、3-碘丙酰基、4-氟丁酰基、4-氯丁酰基、5-氟戊酰基、羟基乙酰基、3-羟基丙酰基、4-羟基丁酰基、5-羟基戊酰基、甲氧基乙酰基、3-甲氧丙酰基、4-甲氧丁酰基、5-甲氧戊酰基、乙氧基乙酰基、3-乙氧丙酰基、4-乙氧丁酰基、5-乙氧戊酰基、氰基乙酰基、3-氰基丙酰基、4-氰基丁酰基、和 5-氰基戊酰基，其中，优选氟乙酰基、二氟乙酰基、三氟乙酰基、氯乙酰基、3-氟丙酰基、3-氯丙酰基、羟基乙酰基、3-羟基丙酰基、甲氧基乙酰基、3-甲氧基丙酰基、乙氧基乙酰基、氰基乙酰基和 3-氰基丙酰基。更为优选的是氟乙酰基、二氟乙酰基、三氟乙酰基、氯乙酰基、3-氟丙酰基、羰基乙酰基、甲氧基乙酰基、乙氧基乙酰基和氰基乙酰基。最优选的基团是氟乙酰基、二氟乙酰基、三氟乙酰基、氯乙酰基、3-氟丙酰基、羟基乙酰基、甲氧基乙酰基和氰基乙酰基，特别是氟乙酰基；二氟乙酰基、三氟乙酰基。

$R^2$  代表一种 3 ~ 6 个碳原子的链烯酰基，它可以是直链或支链的基团，其实例包括：丙烯酰基、甲基丙烯酰基、2-丁烯酰基、2-戊烯酰基和 2-己烯酰基，其中优选的是丙烯酰基和甲基丙烯酰基。

这些链烯酰基也可以被如上举例和定义的一种或多种取代基 A 取代。这类被取代了的基团的具体实例包括：3-氟丙烯酰基、3-氯丙烯酰基和 3-氰基丙烯酰基，其中，3-氟丙烯酰基最为优选。

$R^2$  代表一种具有 4 ~ 8 个碳原子的环烷基羰基基团，它自身具有 3 ~ 7 个环碳原子。这些基团的实例包括：环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基和环庚基羰基，其中，优选的是环丙基羰基和环丁基羰基。

这些环烷基羰基基团可以被如上举例及定义的一种或多种取代基 A 取代。这类取代了的基团具体实例包括：2-氟环丙基羰基、2, 2-二氟环丙基羰基、2-氯环丙基羰基、2-溴环丙基羰基、2-氟环丁基羰基、2-氯环丁基羰基、2-氟环戊基羰基、2-氯环戊基羰基、2-氟环己基羰基、2-氯环己基羰基、2-羟基环丙基羰基、2-羟基环丁基羰基、2-羟基环戊基羰基、2-羟基环己基羰基、2-甲氧基环丙基羰基、2-甲氧基环丁基羰基、2-甲氧基环戊基羰基、2-甲氧基环己基羰基、2-乙氧基环丙基羰基、2-乙氧基环丁基羰基、2-乙氧基环戊基羰基、2-乙氧基环己基羰基、2-氰基环丙基羰基、2-氰基环丁基羰基、2-氰基环戊基羰基、2-氰基环己基羰基，其中优选的是：2-氟环丙基羰基、2, 2-二氟环丙基羰基、2-氯环丙基羰基、2-氟环丁基羰基、2-氯环丁基羰基、2-氟环戊基羰基、2-氯环己基羰基、2-羟基环丙基羰基、2-甲氧基环丙基羰基、2-乙氧基环丙基羰基和 2-氰基环

丙基羰基，更为优选的是 2-氟环丙基羰基、2-氯环丙基羰基、2-氟环丁基羰基、2-甲氧基环丙基羰基，最优选的是 2-氟环丙基羰基。

$R^2$  代表一种取代的苯甲酰基，它是由至少一种取代基 B 取代的，取代基 B 选自：1~4 个碳原子的烷基、卤原子、1~4 个碳原子的烷氧基，所有这些都与相应  $R^1$  表示的基团和原子的实例相同。取代基的数目可以是 1~5，只要不存在位阻现象。但优选的是 1~3 个取代基，更好的是 1 或 2。这类取代的苯甲酰基的具体实例包括：2-氟苯甲酰基、3-氟苯甲酰基、4-氟苯甲酰基、2,4-二氟苯甲酰基、2,4,6-三氟苯甲酰基、2,3,4,5,6-五氟苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、2,4-二氯苯甲酰基、4-甲基苯甲酰基、2,4-二甲基苯甲酰基、4-乙基苯甲酰基、2,4-二乙基苯甲酰基、4-甲氧基苯甲酰基、2,4-二甲氧基苯甲酰基、4-乙氧基苯甲酰基和 2,4-二乙氧基苯甲酰基。其中，优选 4-氟苯甲酰基和 2,4-二氟苯甲酰基。

$R^3$  代表一种烷氧基，它为具有 1~4 个碳原子且可为直链或支链的基团，并且，它也可作为相应  $R^1$  的上面举例的任何一种烷氧基。该基团可为未取代的，也可以具有一种或多个选自如上定义的取代基 C，其具体实例如下：

1~4 个碳原子的烷氧基，如相应于  $R^1$  的上面举例过的烷氧基基团：

具有 1~6 个碳原子的链烷酰氧基，它可以是直链的或支链的，如：甲酸基、乙酸基、丙酸基、丁酸基、异丁酸基、戊酸基、异戊酸基、新戊酸基或己酸基，其中优选 1~5 个碳原子的基团，更优选的

是乙酸基、丙酸基、丁酸基和新戊酸基，和

芳烷基氧基，其中，芳基部分如上定义，例如下面举例的相应于  $R^3$  的芳烷基氧基。

该种取代的烷氧基基团的具体实例包括：甲氧甲氧基、乙氧甲氧基、丙氧甲氧基、丁氧甲氧基、2-甲氧乙氧基、2-乙氧乙氧基、甲酸基甲氧基、乙酸基甲氧基、丙酸基甲氧基、2-乙酸基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、2-丙酸基乙氧基、3-乙酸基丙氧基、4-乙酸基丁氧基、戊酸基甲氧基、新戊酸基甲氧基、苯甲酸甲氧基、萘甲酸基甲氧基、对甲苯甲酸基甲氧基、对氯苯甲酸基甲氧基、2-苯甲酸基乙氧基、3-苯甲酸基丙氧基和4-苯甲酸基丁氧基，其中，最优选的是新戊酸基甲氧基。

$R^3$  代表一种芳基烷氧基基团，烷氧基部分为具有1~4，优选1~3个碳原子的烷氧基，如相应于  $R^1$  上面举例的那些，特别是甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。芳基部分如上定义，具有6~10个，优选6或10个环碳原子。芳基的实例包括：苯基、1-萘基和2-萘基和被一种或多种取代基D取代的基团，该取代基如上定义，其实例相应于由  $R^1$  表示的相同的基团和原子。烷氧基部分可被一种或多种芳基取代，最大取代可能性仅由可取代的位置决定，也可能受位阻现象影响。但1~3个芳基通常是优选的，1或2更为优选，最好为1。芳基烷氧基的具体实例包括：苯甲氧基、1-萘甲氧基、2-萘甲氧基、苯乙氧基、 $\alpha$ -甲基苯甲氧基、3-苯丙氧基、2-苯丙氧基、1-苯丙氧基、4-苯丁氧基、二苯甲氧基和三苯甲氧基（其中，苯甲氧基和苯乙氧基为优选基团），该基团可以被一种或多种取代基D取代。

$R^3$  代表一种链烷酰氧基基团，它可以是直链或支链的基团，具有 1 ~ 18 个碳原子。这类基团的实例包括：甲酸基、乙酸基、丙酸基、丁酸基、异丁酸基、戊酸基、异戊酸基、新戊酸基、己酸基、庚酸基、辛酸基、壬酸基、癸酸基、十二酸基、十四酸基、十六酸基和十八酸基，其中，1 ~ 12 个碳原子的基团为优选的，更为优选的是 2 ~ 10 个碳原子的基团，进一步优选的是 2 ~ 5 个碳原子的基团，特别是：乙酸基、丙酸基、丁酸基、新戊酸基、壬酸基、癸酸基；其中，最优选的是乙酸基；丙酸基、丁酸基和新戊酸基。

$R^3$  代表一种链烯酰氧基基团，它可以是直链或支链的基团，且具有 3 ~ 6，优选 3 或 4 个碳原子。该类基团的具体实例包括：丙烯酰氧基、甲基丙烯酰氧基、2-丁烯酰氧基、2-戊烯酰氧基和 2-己烯酰氧基，其中，优选丙烯酰氧基和甲基丙烯酰氧基。

$R^3$  代表一种环烷羰基氧基基团，它具有 4 ~ 8 个，优选 4 ~ 7 个碳原子，环烷基自身具有 3 ~ 7 个环碳原子。这类基团的实例包括：环丙羰基氧基、环丁羰基氧基、环戊羰基氧基、环己羰基氧基和环庚羰基氧基，其中，环丙羰基氧基和环丁羰基氧基特别优选。

$R^3$  代表一种芳羰基氧基基团，芳基部分如上定义，这类基团的实例包括：苯甲酸基、1-萘甲酸基、2-萘甲酸基、邻、间、对甲苯甲酸基、邻、间、对氯苯甲酸基、邻、间、对氟苯甲酸基、邻、间、对甲氧基苯甲酸基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-和 3,5-二氯苯甲酸基、2,4-二氟苯甲酸基和 2,4,6-三氟苯甲酸基，优选的是苯甲酸基。

$R^3$  代表一种烷氧基羰基氧基基团，它具有 2 ~ 5 个碳原子的直链或支链的烷氧基羰基氧基，烷氧基部分具有 1 ~ 4 个碳原子，实例

包括：甲氧羰基氧基、乙氧羰基氧基、丙氧羰基氧基、异丙氧羰基氧基、丁氧羰基氧基、异丁氧羰基氧基、仲丁氧羰基氧基、和叔丁氧羰基氧基。其中，优选烷氧基部分具有1~3个碳原子的烷氧基羰基氧基和叔丁氧羰基氧基，更优选的是甲氧羰基氧基、乙氧羰基氧基和叔丁氧羰基氧基。

$R^3$  代表一种芳烷氧基羰基氧基，烷氧基部分为具有1~4个，优选1~3个碳原子的烷氧基，如相应于 $R^1$ 上面举例过的那些，特别是甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。芳基部分如上定义，它具有6~10，优选6或10个环碳原子。芳基的实例包括：苯基、1-萘基和2-萘基，以及被一种或多种如上定义的取代基D取代了的基团，取代基D相应于由 $R^1$ 表示的相同的基团和原子而给出其实例。烷氧基部分可以被一个或多个芳基取代，被取代的最大数目仅受可取代的位置的个数决定，也可能受空间的限制；但是1~3芳基通常是优选的，更好的是1或2个，最好是1个。这类芳烷氧基羰基氧基的具体实例包括：苯甲氧基羰基氧基、1-萘甲氧基羰基氧基；2-萘甲氧基羰基氧基；苯乙氧基羰基氧基、 $\alpha$ -甲基苯甲氧基羰基氧基、3-苯丙氧基羰基氧基、2-苯丙基羰基氧基、1-苯丙氧基羰基氧基、4-苯丁氧羰基氧基、二苯甲氧基羰基氧基、三苯甲氧基羰基氧基（其中，优选苯甲氧基羰基氧基），该类基团可以被一个或多个取代基D取代。

$R^3$  代表一种如式 $-NR^aR^b$ 的基团， $R^a$ 和 $R^b$ 分别各选自：氢原子；1~4个碳原子的烷基、1~4个碳原子的取代烷基，它至少被一种取代基取代，该取代基选自如上定义的取代基C。用 $R^aR^b$ 表示的烷基的实例为如上 $R^1$ 中给出的那些，由



$R^a$ 和 $R^b$ 表示的取代的烷基的实例为相应于取代的烷氧基的取代烷基，如上 $R^2$ 中给出的那些。这些如式 $-NR^aR^b$ 的基团的具体实例包括：氨基、甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基、二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、二丁氨基、甲乙氨基、甲丙氨基、N-(甲氧甲基)氨基、N-(2-甲氧乙基)氨基、N-(乙酰基甲基)氨基、N-(新戊酸基甲基)氨基、N-(苯甲酰基甲基)氨基、N-(2-乙酰基乙基)氨基、N-(2-新戊酸基乙基)氨基和N-(2-苯甲酰乙基)氨基，优选的是氨基、甲氨基、乙氨基、N-(乙酰基甲基)氨基和N-(新戊酸基甲基)氨基。

$R^3$ 表示一种芳烷氨基基团，其烷基部分为1~4个碳原子的烷基，优选的1~3个碳原子的烷基，如上面 $R^1$ 中所举例的那些，特别是甲基、乙基、丙基或异丙基。芳基部分如上定义，它具有6~10个，优选6或10个环碳原子。芳基的实例为苯基、1-萘基和2-萘基，以及被上述定义的一个或多个取代基D取代的基团，其实例为由 $R^1$ 表示的相同的基团和原子。烷基部分可被一个或多个芳基取代，其最大值仅受可取代的位置的个数的限制，也可能受空间效应的作用，但是，通常优选1~3芳基，更优选的是1或2个，最好为1个。芳烷氨基的具体实例包括：苄基氨基、N-(1-萘甲基)氨基、N-(2-萘甲基)氨基、苯乙基氨基、N-( $\alpha$ -甲基苄基)氨基、N-(3-苯丙基)氨基、N-(2-苯丙基)氨基、N-(1-苯丙基)氨基、N-(4-苯丁基)氨基、二苯甲基氨基、三苯甲基氨基(其中优选苄基氨基)，该类基团可被一个或多个取代基D取代。

$R^3$ 代表一种链烷酰氨基基团，它可以是直链或支链的基团，具

有 1 ~ 18 个碳原子。该类基团的实例包括：甲酰胺基、乙酰胺基、丙酰胺基、丁酰胺基、异丁酰胺基、戊酰胺基、异戊酰胺基、新戊酰胺基、己酰胺基、庚酰胺基、辛酰胺基、壬酰胺基、癸酰胺基、十二酰胺基、十四酰胺基、十六酰胺基和十八酰胺基其中，优选具有 1 ~ 12 个碳原子的基团，更优选的是 2 ~ 10 个碳原子的基团，最优选的是 2 ~ 5 个碳原子的基团，特别是乙酰胺基、丙酰胺基、丁酰胺基、新戊酰胺基、壬酰胺基、癸酰胺基、其中最佳的是乙酰胺基、丁酰胺基和新戊酰胺基、丙酰胺基。

$R^3$  代表一种链烯酰氨基基团，它可以是具有 3 ~ 6 个碳原子的直链或支链的基团。该类基团的实例包括：丙烯酰氨基、甲基丙烯酰氨基、2-丁烯酰氨基、2-戊烯酰氨基和 2-己烯酰氨基，其中，优选的是丙烯酰氨基和甲基丙烯酰氨基。

$R^3$  代表一种环烷基羰基氨基基团，它具有 4 ~ 8 个碳原子，环烷基自身具有 3 ~ 7 个环碳原子。这类基团的实例包括：环丙羰基氨基、环丁羰基氨基、环戊羰基氨基、环己羰基氨基和环庚羰基氨基，其中，优选的是环丙羰基氨基和环丁羰基氨基。

$R^3$  代表芳基羰基氨基基团，芳基部分如上定义，这类基团的实例包括：苯甲酰氨基、1-萘甲酰氨基、2-萘甲酰氨基、邻、间、对甲苯甲酰氨基、邻、间、对氯苯甲酰氨基、邻、间、对氟苯甲酰氨基、邻、间、对甲氧苯甲酰氨基、2,4-二氯苯甲酰氨基、2,4-二氟苯甲酰氨基和 2,4,6-三氟苯甲酰氨基，优选的是苯甲酰氨基。

$R^3$  代表一种烷氧基羰基氨基基团，它可以是具有 2 ~ 5 个碳原子的直链或支链的烷基羰基氨基基团，烷氧基有 1 ~ 4 个碳原子，

实例包括：甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基、丙氧羰基氨基、异丙氧羰基氨基、丁氧羰基氨基、异丁氧羰基氨基、仲丁氧羰基氨基、叔丁氧羰基氨基。其中，优选烷氧基为 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基羰基氨基和叔丁氧羰基氨基，更为优选的是甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基和叔丁氧羰基氨基。

$R^2$  代表一种芳烷氧基羰基氨基基团，烷氧基部分为具有 1 ~ 4，优选 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基，如上述  $R^1$  举例的那些，特别是甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。芳基部分如上定义，它具有 6 ~ 10 个，优选 6 或 10 个环碳原子。芳基的实例包括：苯基、1-萘基和 2-萘基和被一个或多个取代基 D 取代的该类基团，其实例为由  $R^1$  表示的相同的基团和原子。烷氧基部分可被一个或多个芳基取代，其最大值仅受可取代位置的个数的限制，也可能受空间效应的作用，但是，通常优选 1 ~ 3 个芳基，更优选的是 1 或 2 个，最好为 1 个。芳烷氧基羰基氨基基团的具体实例包括：苄氧基羰基氨基、N-(1-萘甲氧基羰基氨基)、N-(2-萘甲氧基羰基)氨基、苯乙氧基羰基氨基、W-( $\alpha$ -甲基苄氧基羰基)氨基、N-(3-苯丙氧基羰基)氨基、N-(2-苯丙氧基羰基)氨基、N-(1-苯丙氧基羰基)氨基、N-(4-苯丁氧基羰基)氨基、二苯甲氧基羰基氨基和三苯甲氧基羰基氨基（其中，优选苯甲氧基羰基氨基）；和被一个或多个取代基 D 取代的这些基团。

Y 代表式 -NH- 的基团或一个硫原子或氧原子，优选硫原子。

$R^3$  可以在四氢吡咯并吡啶基、四氢噻吩并吡啶基或四氢咪喃吡啶基的 2 位或 3 位，但优选的是 2 位，特别是当 Y 为氧或硫原子时，即在四氢噻吩并吡啶基或四氢咪喃并吡啶基上。

在本发明的化合物中，由  $R^2$  表示的基团与之相连接的碳原子为非对称的碳原子，其它的碳原子可为非对称的，因而相应地该类化合物会形成旋光异构体。虽然在这里该化合物均以单一分子式表示，但本发明包括了单个的、分隔开的异构体和混合物，还包括其外消旋体。当采用立体有择合成技术或采用旋光活性化合物作原材料时，可以直接制备单个异构体；另一方面，如果制备了异构体的混合物，可以采用常规的拆开技术而得到单个的异构体。

此外，当本发明的化合物具有一个或多个碳碳双键或者具有一个或多个二取代的环烷基部分时，它们会形成顺或反异构体，本发明包括了单个的、分隔开的异构体和其混合物。

本发明的化合物也能形成酸式加成盐。对于这些盐的性能并没有严格的限定，只要这些盐可作治疗使用以及它们是药物上可接受的就可。当它们可用作非治疗用途，如作其它制剂的中间体和可能更具活性的化合物的时候，这种限定就不是必要的了。这类酸式加成盐的实例包括：具有无机酸的盐，特别是氢卤酸（如氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸或盐酸）、硝酸、碳酸、硫酸或磷酸；具有低级烷基磺酸的盐，如甲磺酸、三氟甲磺酸或乙磺酸；具有芳基磺酸的盐，如苯磺酸或对甲苯磺酸；具有有机羧酸的盐，如乙酸、丙酸、丁酸、富马酸、酒石酸、草酸、丙二酸、马来酸、苹果酸；琥珀酸、苯甲酸、扁桃酸、抗坏血酸、乳酸、葡糖酸、或柠檬酸。

本发明的化合物也可容易地形成水合物，它们也构成本发明的一部分。

此外，当  $R^3$  表示一种氨基或取代的氨基时，制得的化合物可与金属离子形成一种复合盐，这类复合盐也构成本发明的一部分。这类

复合盐的实例包括具有氯化钙、氯化镁、氯化锌、氯化铁、氯化锡和氯化镍。

本发明优选的化合物为式 ( I ) 的化合物和其互变异构体及其盐，其中，

( A )  $R^1$  表示一种：氢原子，1~4个碳原子的烷基、卤原子、1~4个碳原子且至少一个氟原子的氟代烷基、羟基、1~4个碳原子的烷氧基、1~4个碳原子且至少一个氟原子的氟代烷氧基、1~4个碳原子的烷硫基、1~4个碳原子且至少一个氟原子的氟代烷硫基、氨基、1~5个碳原子的链烷酰基、2~5个碳原子且至少一个氟原子的氟代链烷酰基、2~5个碳原子的烷氧羰基、氨基甲酰基、氰基、硝基、1~4个碳原子的链烷磺酰基、1~4个碳原子且至少一个氟原子的氟代链烷磺酰基或氨磺酰基。

( B )  $R^2$  表示一种：2~6个碳原子的链烷酰基、2~6个碳原子且被至少一种选自下述的取代基  $A'$  取代的取代链烷酰基、4~7个碳原子的环烷羰基、4~7个碳原子且被至少一种选自下述的取代基  $A'$  取代的取代环烷羰基、具有至少一个氟取代基的取代苯甲酰基或5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-基：和

所说的取代基  $A'$  选自：氟原子、氯原子、羟基、甲氧基、乙氧基和氰基。

( C )  $R^3$  代表一种：氢原子、羟基、1~4个碳原子的烷氧基、烷氧基部分具有1~4个碳原子的烷氧甲氧基、链烷酰基部分具有1~5个碳原子的链烷酸氧基甲氧基、未取代的或被至少一种选自如下定义的取代基  $D'$  取代的苄氧基、1~18个碳原子的链烷酰氧基、3~4个碳原子的链烯酰氧基、4~7个碳原子的环烷羰基氧基、未取

代的或被至少一种选自如下定义的取代基 D' 取代的、苯甲酰基、2~5 个碳原子的烷氧基羰基氧基、未取代的或被至少一种选自如下定义的取代基 D' 取代的苄氧基羰基氧基、Z-苯并 [c] 咪喃酮基氧基、(5-甲基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧基、(5-苯基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧基；如式 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 的基团：

其中，R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 单独地选自：氢原子、甲基、乙基或 R<sup>a</sup> 表示氢原子而 R<sup>b</sup> 表示链烷酰氧基甲基，其中链烷酰基部分具有 1~5 个碳原子；苄氧基、1~18 个碳原子的链烷酰氨基、3 或 4 个碳原子的链烯酰氨基，6 或 7 个碳原子的环烷基羰基氨基、未取代或被至少一种选自下面定义的取代基 D' 取代的苯甲酰氨基、2~5 个碳原子的烷氧基羰基氨基、或者未取代的或被至少一种选自如下定义的取代基 D' 取代的苄氧基羰基氨基；和

所说的取代基 D' 选自：氟原子、氯原子、甲基、甲氧基。

(D) Y 代表氧原子或硫原子。

其中，优选这样的化合物：其中 R' 是如上 (A) 定义的，R<sup>2</sup> 为如上 (B) 定义的，R<sup>3</sup> 为如上 (C) 定义的，Y 为如上 (D) 定义的。

本发明更优选的化合物为式 (I) 的化合物和其互变异构体和其盐，其中，

(E) R' 代表一种：氢原子、甲基、乙基、卤原子、被至少一个氟原子取代的甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、被至少一个氟原子取代的甲氧基、被至少一个氟原子取代的甲硫基、甲酰基、乙酰基、被至少一个氟原子取代的乙酰基、2~4 个碳原子的烷氧羰基、氨基甲

酰基、氰基、硝基、甲磺酰基、乙磺酰基、被至少一个氟原子取代的甲磺酰基或氨磺酰基。

(F)  $R^2$  代表一种：2~6个碳原子的链烷酰基、2~6个碳原子且被至少一个氟原子取代的取代链烷酰基、4~7个碳原子的环烷基羰基、或者被至少一个氟原子取代的环烷基羰基。

(G)  $R^3$  代表一种：氢原子、羟基、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、甲氧甲氧基、链烷酰基部分具有1~5个碳原子的链烷酰氧基甲氧基、苄氧基、1~12个碳原子的链烷酰氧基、3或4个碳原子的链烯酰氧基、4~7个碳原子的环烷基羰基氧基、苯甲酰基、2~5个碳原子的烷氧基羰基氧基、苄氧基羰基氧基、2-苯并(C)咪唑酮基氧基、(5-甲基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基、(5-苯基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基、氨基或叔丁氧羰基氧基。

其中，优选这样的化合物：其中  $R^1$  为如上(E)所定义的， $R^2$  为如上(F)定义的， $R^3$  为如上(G)定义的。Y为如上(D)定义的。

本发明的进一步优选的化合物为式(I)的化合物和其互变异构体和其盐，其中，

(H)  $R^1$  表示一种：卤原子、三氟甲基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、氰基或硝基。

(I)  $R^3$  表示一种：卤原子、羟基、新戊酰基甲氧基、2~10个碳原子的链烷酰氧基、2~5个碳原子的烷氧基羰基氧基或(5-甲基-2-氧-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基。

( J ) Y 为硫原子。

其中，优选这样的化合物，其中  $R^1$  为如上 ( H ) 定义的， $R^2$  为如上 ( F ) 定义的， $R^3$  为如上 ( I ) 定义的，Y 为如上 ( J ) 定义的。

本发明最优选的化合物为式 ( I ) 的化合物和其互变异构体和其盐，其中，

( K )  $R^1$  表示氟或氯原子。

( L )  $R^2$  表示一种：乙酰基、丙酰基、被至少一个氟原子取代的取代乙酰基或丙酰基、环丙基羰基、环丁基羰基、或被至少一个氟原子取代的取代环丙基羰基或环丁基羰基。

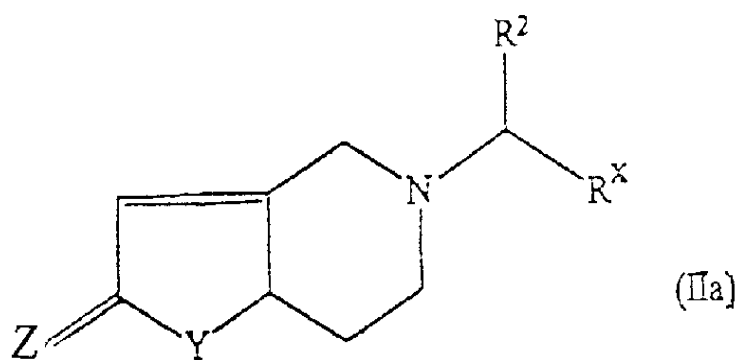
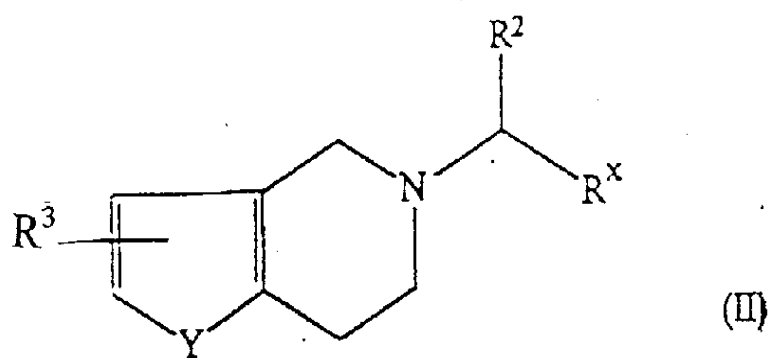
( M )  $R^3$  表示一种：氢原子、羟基、新戊酸基甲氧基、2~6 个碳原子的链烷酰氧基、或 2~5 个碳原子的烷氧羰基氧基。

其中，优选这样的化合物：其中  $R^1$  为如上 ( K ) 定义的， $R^2$  为如上 ( L ) 定义的， $R^3$  为如上 ( M ) 定义的，Y 为如上 ( J ) 定义的。

在所有的上述化合物中，优选  $n$  为 1~3，特别是 1 或 2，最好为 1。

本发明优选化合物的具体实例为式 ( II ) 或 ( II a ) 的化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3 / Z$  和 Y 在表 1 中定义。在表 1 中“ $R^3 / Z$ ”开头的一栏中、“ $R^3$ ”指式 ( II ) 的化合物，“Z”指式 ( II a ) 的化合物：





表中，使用下列简略词以表示某一取代基：

Ac	乙酰基
Ac <sub>r</sub>	丙烯酰基
<u>t</u> Boc	叔丁氧羰基
B <sub>o</sub> z	苯甲酰基
<u>c</u> Bu	环丁基
<u>t</u> Bu	叔丁基
B <sub>u</sub> n	丁烯酰基
B <sub>y</sub> r	丁酰基

<u>i</u> Byr	异丁酰基
Bz	苯基
Bzc	苯氧羰基
Car	氨基甲酰基
Dcn	癸酰基
Ddoz	5, 6-二氢-1, 4, 2-二噁嗪-3-基
Et	乙基
Et c	乙氧羰基
Fo	甲酰基
<u>c</u> H p	环庚基
<u>c</u> H x	环己基
Hx n	己酰基
Lau	十二酰基
Me	甲基
Mec	甲氧羰基
Mod	(5-甲基-2-氧-1, 3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基
N n n	壬酰基
PLt	十六酰基
Ph	苯基
Ph t h	2-苯并(c)呋喃酮基
Piv	新戊酰基
<u>c</u> P n	环戊基
<u>c</u> P r	环丙基

P r n 丙酰基

V a 戊酰基

i V a . 异戊酰基

表 1

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
1	(II)	Ph	Ddoz	H	S
2	(II)	2-FPh	Ddoz	H	S
3	(II)	2-ClPh	Ddoz	H	S
4	(II)	2-CNPh	Ddoz	H	S
5	(II)	2-NO <sub>2</sub> Ph	Ddoz	H	S
6	(II)	2-CF <sub>2</sub> Ph	Ddoz	H	S
7	(II)	2,6-diFPh	Ddoz	H	S
8	(II)	2-F,6-ClPh	Ddoz	H	S
9	(II)	2-FPh	Ac	H	S
10	(II)	2-ClPh	Ac	H	S
11	(II)	2-CNPh	Ac	H	S
12	(II)	2-NO <sub>2</sub> Ph	Ac	H	S
13	(II)	2-CF <sub>3</sub> Ph	Ac	H	S
14	(II)	2,6-diFPh	Ac	H	S
15	(II)	2-F,6-ClPh	Ac	H	S
16	(II)	2,4-diFPh	Ac	H	S
17	(II)	2-F,6-CNPh	Ac	H	S
18	(II)	Ph	Prn	H	S
19	(II)	2-FPh	Prn	H	S
20	(II)	2-ClPh	Prn	H	S
21	(II)	2-BrPh	Prn	H	S
22	(II)	2-IPh	Prn	H	S
23	(II)	2-HOPh	Prn	H	S
24	(II)	2-NO <sub>2</sub> Ph	Prn	H	S
25	(II)	2-Cl,5-NH <sub>2</sub> Ph	Prn	H	S
26	(II)	2-CNPh	Prn	H	S
27	(II)	2-F,5-HOOCPh	Prn	H	S
28	(II)	2-F,4-MePh	Prn	H	S

表 1 (续)

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
29	(II)	2-CF <sub>3</sub> Ph	Prn	H	S
30	(II)	2-F,4-MeOPh	Prn	H	S
31	(II)	2-CHF <sub>2</sub> OPh	Prn	H	S
32	(II)	2-CF <sub>3</sub> OPh	Prn	H	S
33	(II)	3-CH <sub>2</sub> FOPh	Prn	H	S
34	(II)	4-MeSPh	Prn	H	S
35	(II)	2-CHF <sub>2</sub> SPh	Prn	H	S
36	(II)	3-CF <sub>3</sub> SPh	Prn	H	S
37	(II)	2-MeSO <sub>2</sub> Ph	Prn	H	S
38	(II)	2-EtSO <sub>2</sub> Ph	Prn	H	S
39	(II)	2-CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Ph	Prn	H	S
40	(II)	4-CarPh	Prn	H	S
41	(II)	3-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Ph	Prn	H	S
42	(II)	2-FOPh	Prn	H	S
43	(II)	2-AcPh	Prn	H	S
44	(II)	2-CF <sub>3</sub> COPh	Prn	H	S
45	(II)	2,6-diFPh	Prn	H	S
46	(II)	2-F,6-ClPh	Prn	H	S
47	(II)	2,4,6-triFPh	Prn	H	S
48	(II)	2,3,4,5,6-pentaFPh	Prn	H	S
49	(II)	2-F,6-CNPh	Prn	H	S
50	(II)	2-F,6-NO <sub>2</sub> Ph	Prn	H	S
51	(II)	2,6-diF,4-MePh	Prn	H	S
52	(II)	2,4-diClPh	Prn	H	S
53	(II)	2-F,4-FOPh	Prn	H	S
54	(II)	2-Cl,4-MecPh	Prn	H	S
55	(II)	2-F,6-CHF <sub>2</sub> OPh	Prn	H	S
56	(II)	2-Cl,4-EtPh	Prn	H	S

表 1 (续)

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>z</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
57	(II)	2-F, 5-EtOPh	Pin	H	S
58	(II)	Ph	cPrCO	H	S
59	(II)	2-FPh	cPrCO	H	S
60	(II)	2-ClPh	cPrCO	H	S
61	(II)	2-BrPh	cPrCO	H	S
62	(II)	2-IPh	cPrCO	H	S
63	(II)	2-HOPh	cPrCO	H	S
64	(II)	2-NO <sub>2</sub> Ph	cPrCO	H	S
65	(II)	2-Cl, 5-NH <sub>2</sub> Ph	cPrCO	H	S
66	(II)	2-CNPh	cPrCO	H	S
67	(II)	2-F, 5-HOOCPh	cPrCO	H	S
68	(II)	2-F, 4-MePh	cPrCO	H	S
69	(II)	2-CF <sub>3</sub> Ph	cPrCO	H	S
70	(II)	2-F, 4-MeOPh	cPrCO	H	S
71	(II)	2-CHF <sub>2</sub> OPh	cPrCO	H	S
72	(II)	2-CF <sub>3</sub> OPh	cPrCO	H	S
73	(II)	3-CH <sub>2</sub> FOPh	cPrCO	H	S
74	(II)	4-MeSPh	cPrCO	H	S
75	(II)	2-CHF <sub>2</sub> SPh	cPrCO	H	S
76	(II)	3-CF <sub>3</sub> SPh	cPrCO	H	S
77	(II)	2-MeSO <sub>2</sub> Ph	cPrCO	H	S
78	(II)	2-EtSO <sub>2</sub> Ph	cPrCO	H	S
79	(II)	2-CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Ph	cPrCO	H	S
80	(II)	4-CarPh	cPrCO	H	S
81	(II)	3-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Ph	cPrCO	H	S
82	(II)	2-FOPh	cPrCO	H	S
83	(II)	2-AcPh	cPrCO	H	S
84	(II)	2-CF <sub>3</sub> COPh	cPrCO	H	S

表 1 (续)

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
85	(II)	2,6-diFPh	cPrCO	H	S
86	(II)	2-F,6-ClPh	cPrCO	H	S
87	(II)	2,4,6-triFPh	cPrCO	H	S
88	(II)	2,3,4,5,6-pentaFPh	cPrCO	H	S
89	(II)	2-F,6-CNPh	cPrCO	H	S
90	(II)	2-F,6-NO <sub>2</sub> Ph	cPrCO	H	S
91	(II)	2,6-diF,4-MePh	cPrCO	H	S
92	(II)	2,4-diClPh	cPrCO	H	S
93	(II)	2-F,4-HOPh	cPrCO	H	S
94	(II)	2-Cl,4-EtPh	cPrCO	H	S
95	(II)	2-F,6-CHF <sub>2</sub> OPh	cPrCO	H	S
96	(II)	2-Cl,4-EtPh	cPrCO	H	S
97	(II)	2-F,5-EtOPh	cPrCO	H	S
98	(II)	2-FPh	3-FPrn	H	S
99	(II)	2-ClPh	3-FPrn	H	S
100	(II)	2-CNPh	3-FPrn	H	S
101	(II)	2,6-diFPh	3-FPrn	H	S
102	(II)	2-F,6-ClPh	3-FPrn	H	S
103	(II)	2-F,6-CNPh	3-FPrn	H	S
104	(II)	2-NO <sub>2</sub> Ph	3-FPrn	H	S
105	(II)	2-F,4-CNPh	3-FPrn	H	S
106	(II)	2-FPh	cBuCO	H	S
107	(II)	2-ClPh	cBuCO	H	S
108	(II)	2-CNPh	cBuCO	H	S
109	(II)	2-FPh	HOCH <sub>2</sub> CO	H	S
110	(II)	2-ClPh	HOCH <sub>2</sub> CO	H	S
111	(II)	2-CNPh	CF <sub>3</sub> CO	H	S
112	(II)	2-FPh	CF <sub>3</sub> CO	H	S

表 1 (续)

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
113	(II)	2-ClPh	CF <sub>3</sub> CO	H	S
114	(II)	2-FPh	Fo	H	S
115	(II)	2-ClPh	Fo	H	S
116	(II)	2-FPh	Byr	H	S
117	(II)	2-ClPh	Byr	H	S
118	(II)	2-FPh	iByr	H	S
119	(II)	2-ClPh	iByr	H	S
120	(II)	2-FPh	Va	H	S
121	(II)	2-ClPh	Va	H	S
122	(II)	2-FPh	Piv	H	S
123	(II)	2-F, 6-ClPh	Piv	H	S
124	(II)	2-FPh	iVa	H	S
125	(II)	2-ClPh	Hxn	H	S
126	(II)	2-FPh	Dca	H	S
127	(II)	2-ClPh	1-Bun	H	S
128	(II)	2-FPh	cPnCO	H	S
129	(II)	2-FPh	cHxCO	H	S
130	(II)	2-FPh	cHpCO	H	S
131	(II)	2-FPh	CH <sub>2</sub> FCO	H	S
132	(II)	2-FPh	CHF <sub>2</sub> CO	H	S
133	(II)	2-ClPh	CHF <sub>2</sub> CO	H	S
134	(II)	2-CNPh	CHF <sub>2</sub> CO	H	S
135	(II)	2-FPh	MeO-CH <sub>2</sub> CO	H	S
136	(II)	2-ClPh	MeO-CH <sub>2</sub> CO	H	S
137	(II)	2-FPh	NC-CH <sub>2</sub> CO	H	S
138	(II)	2-ClPh	NC-CH <sub>2</sub> CO	H	S
139	(II)	2,6-diFPh	NC-CH <sub>2</sub> CO	H	S
140	(II)	2-FPh	3-ClPrn	H	S



表 1 (续)

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
141	(II)	2-ClPh	3-ClPrn	H	S
142	(II)	2-FPh	3-HOPrn	H	S
143	(II)	2-ClPh	3-HOPrn	H	S
144	(II)	2-FPh	3-MeOPrn	H	S
145	(II)	2-FPh	3-CNPrn	H	S
146	(II)	2-FPh	4-FByr	H	S
147	(II)	2-ClPh	4-ClByr	H	S
148	(II)	2-FPh	4-FBoz	H	S
149	(II)	2-ClPh	4-FBoz	H	S
150	(II)	2-CNPh	4-FBoz	H	S
151	(II)	2-FPh	2,4-diFBoz	H	S
152	(II)	2-ClPh	2,4-diFBoz	H	S
153	(II)	2-NO <sub>2</sub> Ph	2,4-diFBoz	H	S
154	(II)	2-FPh	3-BrPrn	H	S
155	(II)	2-FPh	3-IPrn	H	S
156	(II)	2-FPh	Ac	H	O
157	(II)	2-ClPh	Ac	H	O
158	(II)	2-CNPh	Ac	H	O
159	(II)	2-NO <sub>2</sub> Ph	Ac	H	O
160	(II)	2-FPh	Prn	H	O
161	(II)	2-ClPh	Prn	H	O
162	(II)	2-CNPh	Prn	H	O
163	(II)	2-NO <sub>2</sub> Ph	Prn	H	O
164	(II)	2-FPh	3-FPrn	H	O
165	(II)	2-ClPh	3-FPrn	H	O
166	(II)	2-CNPh	3-FPrn	H	O
167	(II)	2-NO <sub>2</sub> Ph	3-FPrn	H	O
168	(II)	2-FPh	ClPrCO	H	O

表 1 (续)

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
169	(II)	2-ClPh	cPrCO	H	O
170	(II)	2-CNPh	cPrCO	H	O
171	(II)	2-NO <sub>2</sub> Ph	cPrCO	H	O
172	(II)	2,6-diFPh	cPrCO	H	O
173	(II)	2-F,6-ClPh	cPrCO	H	O
174	(II)	2,6-diFPh	4-FBoz	H	S
175	(II)	2-FPh	cPrCO	2-NO <sub>2</sub>	S
176	(II)	2-FPh	cPrCO	2-NH <sub>2</sub>	O
177	(II)	2-FPh	cPrCO	2-NH <sub>2</sub>	S
178	(II)	2-FPh	cPrCO	2-AcNH	O
179	(II)	2-FPh	cPrCO	2-AcNH	S
180	(II)	2-FPh	cPrCO	2-ByrNH	O
181	(II)	2-FPh	cPrCO	2-ByrNH	S
182	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PivNH	S
183	(II)	2-FPh	cPrCO	2-tBocNH	O
184	(II)	2-FPh	cPrCO	2-tBocNH	S
185	(II)	2-FPh	cPrCO	2-HO	O
186	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-HO	S
187	(II)	2-FPh	Prn	2-HO	S
188	(II)	2-FPh	cPrCO	2-HO	S
189	(II)	2-FPh	cPrCO	2-AcO	O
190	(II)	2-FPh	cPrCO	2-AcO	S
191	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PrnO	O
192	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PrnO	S
193	(II)	2-FPh	cPrCO	2-ByrO	O
194	(II)	2-FPh	cPrCO	2-ByrO	S
195	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PivO	O
196	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PivO	S

表 1 (续)

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
197	(II)	2-FPh	cPrCO	2-VaO	S
198	(II)	2-FPh	cPrCO	2-HxnO	S
199	(II)	2-FPh	cPrCO	2-NnnO	S
200	(II)	2-FPh	cPrCO	2-DcnO	S
201	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PltO	S
202	(II)	2-FPh	cPrCO	2-BozO	S
203	(II)	2-FPh	cPrCO	2-tBocO	S
204	(II)	2-FPh	cPrCO	2-tBuO	S
205	(II)	2-FPh	cPrCO	2-BzO	S
206	(II)	2-FPh	cPrCO	2-MeOCH <sub>2</sub> O	S
207	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PivCCH <sub>2</sub> O	S
208	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PhtnO	S
209	(II)	2-FPh	cPrCO	2-ModO	S
210	(II)	2-FPh	cPrCO	2-MeO	S
211	(II)	2-FPh	cPrCO	2-EtO	S
212	(II)	2-FPh	cPrCO	2-LauO	S
213	(II)	2-FPh	cPrCO	2-Acro	S
214	(II)	2-FPh	cPrCO	2-cHxCOO	S
215	(II)	2-FPh	cPrCO	2-MecO	S
216	(II)	2-FPh	cPrCO	2-EtcO	S
217	(II)	2-FPh	cPrCO	2-FcNH	S
218	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PrnNH	S
219	(II)	2-FPh	cPrCO	2-MeNH	S
220	(II)	2-FPh	cPrCO	2-EtNH	S
221	(II)	2-FPh	cPrCO	2-NMe <sub>2</sub>	S
222	(II)	2-FPh	cPrCO	2-AcrNH	S
223	(II)	2-FPh	cPrCO	2-cHxCONH	S
224	(II)	2-FPh	cPrCO	2-MecNH	S

表 I (续)

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
225	(II)	2-FPh	cPrCO	2-EtcNH	S
226	(II)	2-FPh	cPrCO	2-BozNH	S
227	(II)	2-FPh	cPrCO	2-BozO	O
228	(II)	2-FPh	cPrCO	2-tEocO	O
229	(II)	2-FPh	Prn	2-NO <sub>2</sub>	S
230	(II)	2-FPh	cPrCO	2-BzcO	S
231	(II)	2-FPh	cPrCO	2-BzcNH	S
232	(IIa)	2-FPh	cPrCO	O	O
233	(IIa)	2-ClPh	cPrCO	O	S
234	(IIa)	2-FPh	Prn	O	S
235	(IIa)	2-FPh	cPrCO	O	S
236	(II)	2-FPh	Prn	2-AcO	S
237	(II)	2-FPh	Prn	2-PrnO	S
238	(II)	2-FPh	Prn	2-ByrO	S
239	(II)	2-FPh	Prn	2-PivO	S
240	(II)	2-FPh	Prn	2-VaO	S
241	(II)	2-FPh	Prn	2-HxnO	S
242	(II)	2-FPh	Prn	2-MecO	S
243	(II)	2-FPh	Prn	2-EtcO	S
244	(II)	2-FPh	Prn	2-tEocO	S
245	(II)	2-FPh	Prn	2-BozO	S
246	(II)	2-FPh	Prn	2-NH <sub>2</sub>	S
247	(II)	2-FPh	Prn	2-AcNH	S
248	(II)	2-FPh	Prn	2-PrnNH	S
249	(II)	2-FPh	Prn	2-ByrNH	S
250	(II)	2-FPh	Prn	2-tBocNH	S
251	(II)	2-FPh	Prn	2-BzcNH	S
252	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-AcO	S

表 I (续)

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
253	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-PrnO	S
254	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-ByrO	S
255	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-PivO	S
256	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-VaO	S
257	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-HxnO	S
258	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-MecO	S
259	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-EtcO	S
260	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-tBocO	S
261	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-BozO	S
262	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-NH <sub>2</sub>	S
263	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-AcNH	S
264	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-PrnNH	S
265	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-ByrNH	S
266	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-tBocNH	S
267	(II)	2-ClPh	cPrCO	2-EtcNH	S
268	(II)	2-FPh	cPrCO	2-MeOCH <sub>2</sub> NH	S
269	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PhthNH	S
270	(II)	2-FPh	cPrCO	2-MedNH	S
271	(II)	2-FPh	cPrCO	2-PivOCH <sub>2</sub> NH	S
272	(II)	2-FPh	2-FcPrCO	H	S
273	(II)	2-FPh	2-FcPrCO	H	O
274	(II)	2-FPh	2-FcPrCO	2-OH	S
275	(IIa)	2-FPh	2-FcPrCO	O	S
276	(II)	2-FPh	2-FcPrCO	2-AcO	S
277	(II)	2-FPh	2-FcPrCO	2-ByrO	S
278	(II)	2-FPh	2-FcPrCO	2-PivO	S
279	(II)	2-FPh	2-FcPrCO	2-PivOCH <sub>2</sub> O	S
280	(II)	2-ClPh	2-FcPrCO	H	S

表 1 (续)

化合物号	通式	R <sup>x</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /Z	Y
281	(II)	2-ClPh	2-FcPrCO	2-OH	S
282	(IIa)	2-ClPh	2-FcPrCO	O	S
283	(II)	2-ClPh	2-FcPrCO	2-AcO	S
284	(II)	2-ClPh	2-FcPrCO	2-ByrO	S
285	(II)	2-ClPh	2-FcPrCO	2-PivO	S
286	(II)	2-ClPh	2-FcPrCO	2-PivOCH <sub>2</sub> O	S
287	(II)	2-FPh	2,2-diFcPrCO	H	S
288	(II)	2-FPh	2,2-diFcPrCO	2-OH	S
289	(IIa)	2-FPh	2,2-diFcPrCO	O	S
290	(II)	2-FPh	2,2-diFcPrCO	2-AcO	S
291	(II)	2-FPh	2,2-diFcPrCO	2-ByrO	S

上面列举的化合物中，优选于下列化合物，即化合物编号为：

2, 3, 7, 9, 10, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73,  
74, 75, 76, 77, 78, 11, 12, 19, 20, 24, 26, 29, 58.  
59, 60, 61, 62, 63, 64, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85,  
86, 89, 90, 98, 99, 106, 107, 108, 109, 111, 112,  
113, 114, 115, 117, 118, 119,  
120, 121, 122, 124, 125, 128, 129, 131, 132, 133, 135,  
137, 140, 142, 144, 149, 151, 156, 160, 168, 177, 184,  
186, 187, 188, 190, 192, 194, 196, 197, 198, 199, 200,  
201, 203, 204, 206, 207, 208, 209, 210, 233, 234, 235,  
236, 238, 239, 252, 253, 254, 255, 274, 275, 276, 277,  
278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288,  
289 和 290,

其中更优选下列编号化合物 9, 10, 19, 20, 59,

60, 63, 64, 66, 69, 71, 72, 75, 76, 83, 84, 85, 86, 98,  
106, 113, 116, 118, 120, 122, 125, 128, 129, 131, 132,  
186, 187, 188, 190, 192, 194, 196, 197, 198, 199, 200,  
203, 207, 209, 233, 234, 235, 236, 238, 239, 252, 253,  
254, 255, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 281, 282, 283,  
284, 285 和 286

最优选的化合物是下述编号的化合物：

19. 5 - ( 2 - 氟代 -  $\alpha$  - 丙酰苄基 ) - 4, 5, 6, 7 - 四  
氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶；

59. 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟代苄基 ) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶;

60. 5 - ( 2 - 氟代 -  $\alpha$  - 环丙基羰基苄基 ) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶;

190. 2 - 乙酰基 - 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟代苄基 ) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶;

192. 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟代苄基 ) - 2 - 丙酸基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶;

194. 2 - 丁酸基 - 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟代苄基 ) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶;

196. 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟代苄基 ) - 2 - 新戊酸基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶;

197. 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟代苄基 ) - 2 - 戊酸基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶;

198. 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟代苄基 ) - 2 - 己酸基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶;

203. 2 - t - 丁氧基羰基 - 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟代苄基 ) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶;

207. 5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟代苄基 ) - 2 - 新戊酸甲氧基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶;

233. 5 - ( 2 - 氟代 -  $\alpha$  - 环丙基羰基苄基 ) - 2 - 氧代 - 2, 4, 5, 6, 7, 7a - 六氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶及其互变异构体;

234. 5 - ( 2 - 氟代 -  $\alpha$  - 丙酰基苄基 ) - 2 - 氧代 - 2,



4, 5, 6, 7, 7a-六氢噻吩并[3, 2-c]吡啶及其互变异构体；

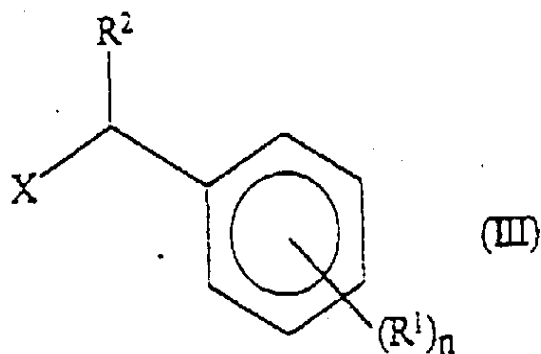
235、5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟代苄基)-2-氧代-2, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢噻吩并[3, 2-c]吡啶及其互变异构体；

252、2-乙酰基-5-(2-氟代- $\alpha$ -环丙基羰基苄基)-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶；

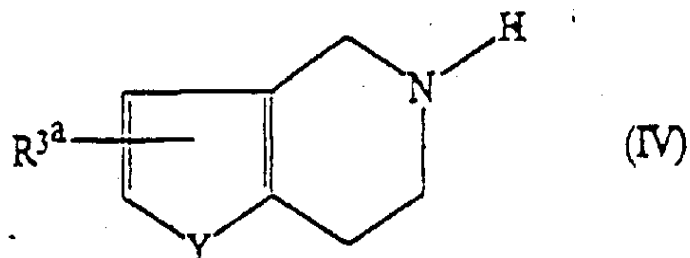
275、5[ $\alpha$ -(2-氟代环丙基羰基-2-氟代苄基)]-2-氧代-2, 4, 5, 6, 7, 7a-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶及其互变异构体；

276、2-乙酰基-5-[ $\alpha$ -(2-氟代环丙基羰基-2-氟代苄基)]-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶。

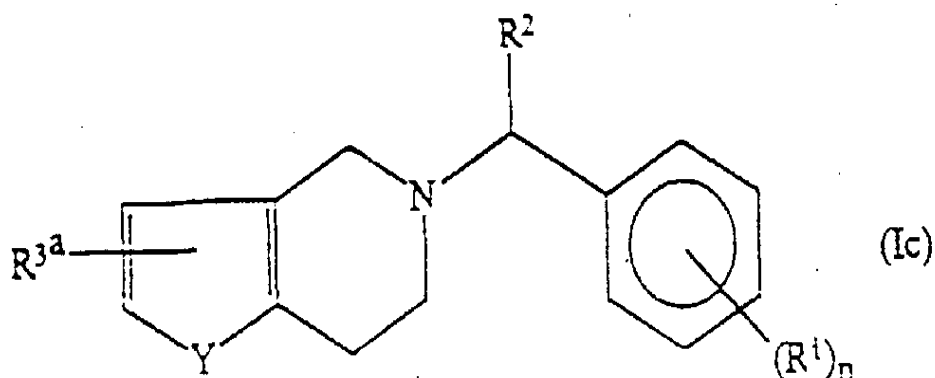
可采用各种方法制备本发明的化合物，这些方法的一般技术已为制备这类化合物的领域所公知。例如，可通过使式(III)化合物：



(式中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $n$  的定义同上， $x$  表示卤原子如氟、氯、溴或碘原子，优选氯或溴原子) 与式(IV)化合物：



(式中 Y 定义同上,  $R^{3a}$  表示氢原子或羟基或硝基) 反应, 得到式 (Ic) 化合物:

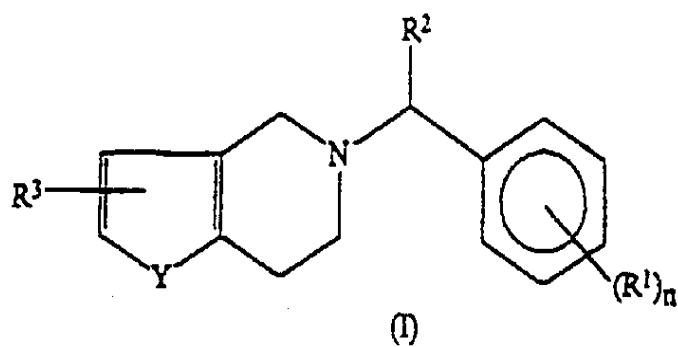
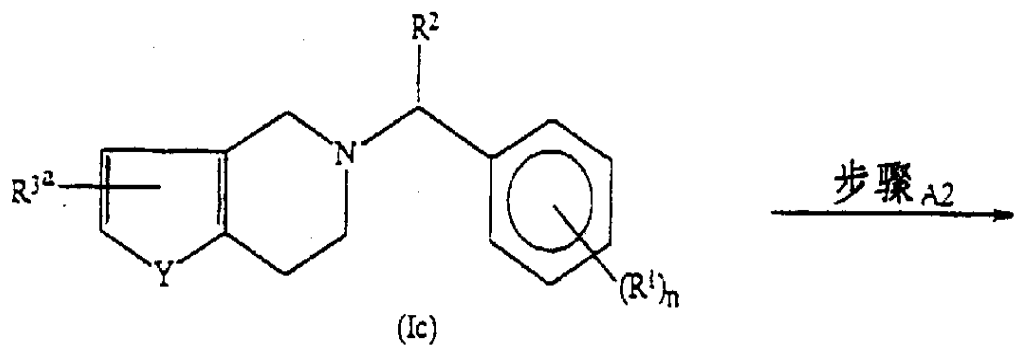
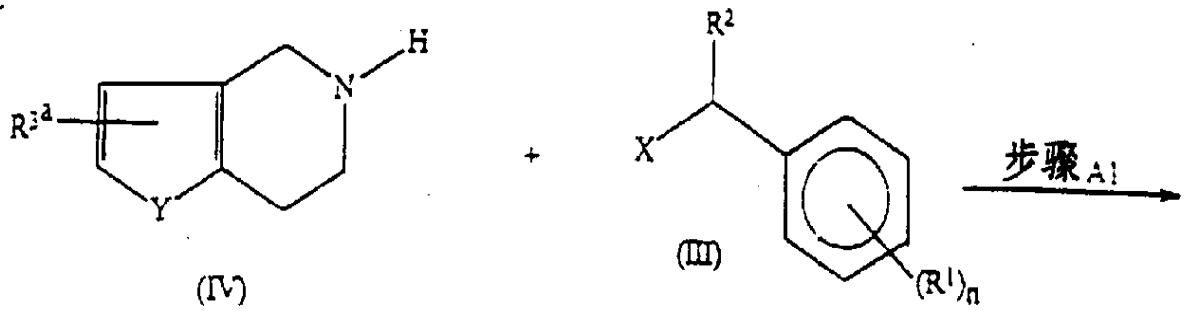


(式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $n$  和 Y 的定义同上), 来制备本发明化合物。

必要时, 可使式 (Ic) 化合物再经一种或一种以上的适宜反应, (如下详述), 将由  $R^{3a}$  表示的羟基或硝基转变成上述由  $R^3$  表示的任何其它基团。

这些反应可汇于下列反应流程 A 中:

反應流程 A:



上面各式中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $X$ 、 $Y$ 和 $n$ 定义同上。

该反应流程的步骤A1中，使式(III)取代的苄基卤化物与式(IV)的缩合氢化吡啶基化合物反应，得到式(Ic)化合物。该反应可在有或无惰性溶剂(优选有惰性溶剂)及有或无碱(优选有碱)存在下进行。

对所用碱的性质无特殊限制，已知可用于这类反应的任何碱均可用于本发明。适宜碱的实例包括：有机胺如三乙胺、三丁胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、甲基吡啶、二甲基吡啶、可力丁、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯或1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5烯；碱金属醇盐如甲醇钠，乙醇钠或t-丁醇钠；碱金属碳酸盐如碳酸钠或碳酸钾。其中优选碱金属碳酸盐。对碱的用量无限制，但通常推荐的用量为与式(III)原料等摩尔到该等摩尔的5倍。如用过量的式(IV)原料，亦可起到碱的作用。同样，如作为碱的有机胺过量，该过量胺可另外充当溶剂。

反应一般且优选在溶剂存在下进行。对所用溶剂性质无特别限制，只要其对反应或对所用试剂无有害作用，且可至少在一定程度上溶解所用试剂。适宜溶剂的实例包括：醚如二乙醚，四氢呋喃或二噁烷；酮如乙酮或甲乙酮；酯如乙酸乙酯；醇如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇；腈如乙腈；酰胺如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮或六甲基磷酸三酰胺；及亚砷如二甲亚砷。其中优选酰胺和亚砷。

反应可在很宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。发现通常在 $0^{\circ}\text{C}$ - $200^{\circ}\text{C}$ (更好从室温- $150^{\circ}\text{C}$ )温度下进行反应很方便。反应时间亦可在很宽范围内变化，取决于多种因素，

显见的有反应温度及所用试剂和溶剂的性质。不过，只要反应在上述优选条件下进行，一般 1 - 2 4 hr . (更好 2 - 1 5 hr . ) 足以。

反应完成后，可用常规手段从反应混合物中回收式 ( I c ) 的化合物。例如，如化合物立即形成晶体，可只用过滤分离。或者，适宜的回收手段包括：加水，必要时中和混合物；用水不溶混有机溶剂提取混合物；干燥提取物；蒸出溶剂。必要时，可用常规手段对由此得到的产物进一步提纯，如用重结晶或用各种色谱技术如预制的薄层色谱或柱色谱，最好是柱色谱法。

在该反应优选的是第二步骤，即步骤 A 2 中，生成的式 ( I c ) 化合物必要时可转化成式 ( I ) 化合物。该反应可涉及任何一种或一种以上的下列反应：

( 1 ) 当  $R^{3'}$  表示一羟基时，该羟基的烷基化：芳烷基化或酰基化反应；

( 2 ) 当  $R^{3'}$  表示一硝基时，将该硝基转化成氨基的反应；

( 3 ) 上述 ( 2 ) 中所述的氨基的烷基化、芳烷基化或酰基化反应；

步骤 A 2 ( 1 ) 中羟基的烷基化、芳烷基化或酰基化反应在惰性溶剂中，碱存在下进行，可使式 ( I c ) (  $R^{3'}$  表示一羟基 ) 的羟基化合物与一相应的烷基化、芳烷基化或酰基化试剂，如烷基卤、芳烷基卤、酰基卤或酸酐反应。该化合物的性质当然取决于需要引入式 ( I ) 化合物中的那个基团的性质。不过，适宜化合物的可例举如下：

1 - 4 个碳原子的烷基卤，如甲基碘、乙基溴、乙基碘、丙基氯、丙基溴、丁基氯或丁基碘；

7 - 1 4 碳原子的芳烷基卤，如苄基氯、苄基溴、对 - 甲基苄基

氯、对-甲氧基苄基氯、对-氯代苄基氯、对-氟代苄基氯或萘基甲基氯。

被1-4个碳原子的烷氧基，被1-6个碳原子的链烷酰氧基或被7-11个碳原子的芳烷基氧基取代的1-4个碳原子的烷基卤，如甲氧基甲基氯、1-甲氧基乙基氯、2-甲氧基乙基氯、1-甲氧基丙基氯、1-甲氧基丁基氯、乙氧基甲基氯、丙氧基甲基氯、丁氧基甲基氯、乙酸基甲基氯、1-乙酸基乙基氯、2-乙酸基乙基氯、1-乙酸基丙基氯、1-乙酸基丁基氯、丙酸基甲基氯、丁酸基甲基氯、戊酸基甲基氯、新戊酸基甲基氯、苯甲酸基甲基氯、1-苯甲酸基乙基氯、对-甲基苯甲酸基甲基氯、对-甲氧基苯甲酸基甲基氯、对-氯代苯甲酸基甲基氯、对-氟代苯甲酸基甲基氯、或萘甲酸基甲基氯；

2-18个碳原子的链烷酰基卤或一个这种相应的酸与甲酸的混合物酸酐，如乙酰氯，丙酰氯，丁酰氯，丁酰溴，戊酰氯，异戊酰氯，新戊酰氯，己酰氯，壬酰氯，癸酰氯，月桂酰氯，棕榈酰氯，硬脂酰氯，甲酸与乙酸的混合酸酐，乙酸酐、丙酸酐或丁酸酐；

3-6个碳原子的链烯酰氯如丙烯酰氯，甲基丙烯酰氯，巴豆酰氯或2-己烯酰氯；

环烷基部分带3-7个碳原子的环烷基羰基卤，如环丙烷羰基氯，环丁烷羰基氯，环戊烷羰基氯，环己烷羰基氯，或环庚烷羰基氯。

芳基部分带6-10个碳原子的芳基羰基卤，如苯甲酰氯，对-甲基苯基酰氯，对-甲氧基苯甲酰氯，对-氯代苯甲酰氯，对-氟代苯甲酰氯或萘甲酰氯；

烷氧基部分带1~4个碳原子的烷氧基羰基卤，或烷基部分带1

— 4 个碳原子的碳酸酐烷基酯，如甲氧基羰基氯、乙氧基羰基氯、丙氧基羰基氯、异丙氧基羰基氯、丁氧基羰基氯、t-丁氧基羰基氯、二碳酸二甲酯、二碳酸二乙酯、二碳酸二丙酯、二碳酸二异丙酯、二碳酸二丁酯、或二碳酸二-t-丁酯。

芳烷基部分带 7 - 14 碳原子的芳烷氧基羰基卤，如苄氧基羰基氯、对-甲基苄氧基羰基氯、对-甲氧基苄基羰基氯、对-氯代苄氧基羰基氯、对-氟代苄氧基羰基氯、或苯甲氧基羰基氯；

2-苯并[c]咪喃酮基卤化物，如 2-苯并[c]咪喃酮基氯；或取代的甲基卤化物如（5-甲基-或 5-苯基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基）甲基氯。

所用的碱对本发明并不重要，只要其对分子的其它部分无有害影响即可，所以，通常用于这类反应的任何碱均可同样用于本发明，适宜碱的实例包括：碱金属氢化物如氯化锂或氯化钠、碱金属的烷醇盐如甲醇钠，乙醇钠或 t-丁醇钾；碱金属碳酸盐如碳酸钠或碳酸钾；及碱金属氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾。当然，优选碱金属氢化物。

反应通常且优选在溶剂中进行。对所用溶剂性质无特殊限制，只要其对反应或对所用试剂无有害影响，且可至少在一定程度上溶解各试剂即可。适宜溶剂的实例包括，醚如二乙醚，四氢咪喃或二噁烷；酮如乙酮或甲乙酮；酯如乙酸乙酯；腈如乙腈；酰胺如 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮或六甲基磷酸二酰胺；及亚砷如二甲亚砷。其中优选酰胺。

反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般反应在 -10 °C - 100 °C（最好 0 °C - 50 °C）温度间进行较方便，尽管其可随式 (Ic) 化合物性质和溶剂而变化。反应时

间亦可在较宽范围内变化，取决于多种因素，主要有反应温度及所用试剂和溶剂的性质。不过，只要反应在上述优选条件下进行，一般 30 min - 24 hr . (较好 1 - 10 hr. ) 足以。

步骤 A 2 (2) 包括将式 (1c) 化合物中  $R^{3a}$  表示的硝基转变成氨基的反应最好在惰性溶剂中，酸存在下，使式 (1c) 中  $R^{3a}$  表示硝基的硝基化合物与一还原剂如一金属粉末反应。适宜的还原金属粉末包括铁、锡或锌的粉末。其中优选铁粉或锡粉。

适宜的酸包括：无机酸如盐酸或硫酸；有机酸如乙酸、三氟乙酸、甲磺酸或对-甲苯磺酸。其中优选盐酸或乙酸。

反应通常且优选在溶剂中进行。对所用溶剂性质无特殊限制，只要其对反应或对所用试剂无有害影响，且可至少在一定程度上溶解各试剂即可。适宜溶剂的实例包括：水；醚如二乙醚，四氢呋喃或二噁烷；醇如甲醇或乙醇；如上所述用于反应的酸，或这些溶剂中任意两种或两种以上的混合物。其中优选水与一种酸的混合物。

反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般反应在  $-10^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$  (较好  $0^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ ) 温度间进行较方便，尽管其可随式 (1c) 原料的性质和溶剂而变化。反应时间亦可在较宽范围内变化，取决于多种因素，主要是反应温度及所用试剂和溶剂的性质。不过，只要反应在上述优选条件下进行，一般 15 min - 20 hr. (较好 30 min - 10 hr. ) 足以。如果反应在一有机酸中且在一后述步骤 A 2 (3) 时将提到的酸酐存在下进行。则该反应生成氨基-酰化的化合物。

将硝基转变成氨基的反应，也可按与下述反应流程 C 的步骤 C 2 (4) 类似的方式进行，这种情况下， $R^1$  包括的任何硝基基团同时



转变成氨基。

氨基的烷基化、芳烷基化或酰基化反应，可通过使其中  $R^3$  表示一氨基和式 (Ic) 氨基化合物与一相应的烷基卤、芳烷基卤，酰基卤或酸酐 [例如：1 - 4 个碳原子和烷基卤；被 1 - 4 个碳原子的烷氧基、1 - 6 个碳原子的烷氧基或芳基部分带 6 - 10 个碳原子的芳氧基取代的 1 - 4 个碳原子的烷基卤；7 - 14 个碳原子的芳烷基卤；2 - 18 个碳原子的链烷酰卤或一相应酸与甲酸的混合酸酐；3 - 6 个碳原子的链烯酰卤、环烷基部分带 3 - 7 个碳原子的环烷基羰基卤；芳基部分带 6 - 10 个碳原子的芳基羰基卤；烷氧基部分带 1 - 4 个碳原子的烷氧基羰基卤；烷基部分带 1 - 4 个碳原子的碳酸酐烷基酯；芳烷基部分带 7 - 14 个碳原子的芳烷基氧基碳酸酐；2 - 苯并 [c] 咪喃酮基卤；或 (5 - 甲基 - 或 5 - 苯基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲基卤，全部如上述步骤 A 2 (1) 时所例举的] 的反应实现。该反应通常且优选在惰性溶剂中和碱存在下进行。如需制备 1 - 4 个碳原子的单烷基氨基化合物，优选与式 (I) 化合物等摩尔量的烷基卤；加一方在，如所需化合物是每一烷基部分带 1 - 4 个碳原子的二烷基氨基化合物，则优选量为每摩尔式 (I) 化合物用的约 2 摩尔以上的 1 - 4 个碳原子的烷基卤。

反应基本上同步骤 A 1 所用反应，且可在上述该反应的反应条件下，碱及溶剂中进行。

待反应或上述任一种反应结束后，采用常规手段从反应混合物中回收目的化合物。例如，一种适用的回收方法包括：滤出任何不溶物；向滤液中加水；必要时中和该得到的混合物；用水不溶混性有机溶剂如乙酸乙酯提取之；干燥并蒸掉溶剂。必要时，可用常规手段，如重

结晶或各种色谱技术，如预制的薄层色谱或柱色谱，主要是柱色谱进一步提纯上述回收的产物。

如该领域所周知的，可用常规手段制备式 ( I ) 化合物的盐。如，用一种酸如盐酸或马来酸，在惰性溶剂如二乙醚或二异丙醚中与式 ( I ) 化合物反应，再过滤回收析出的结晶。

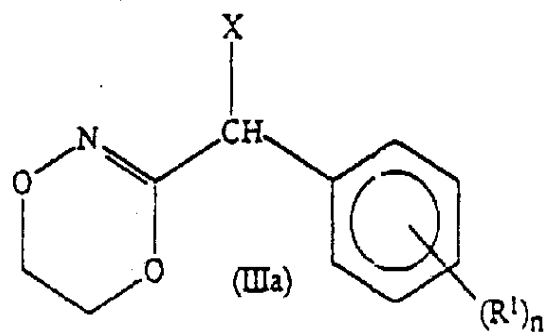
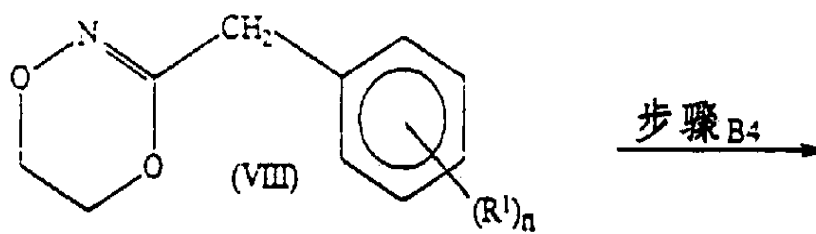
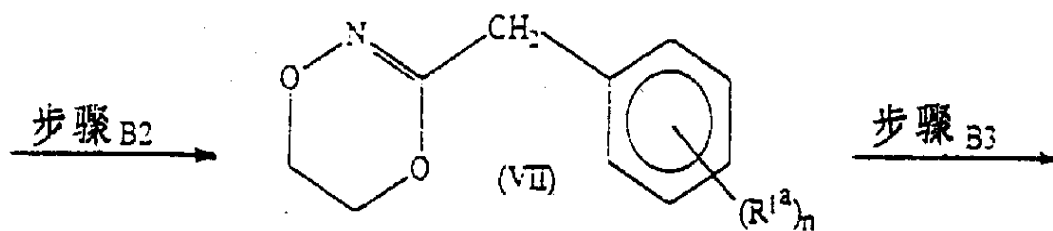
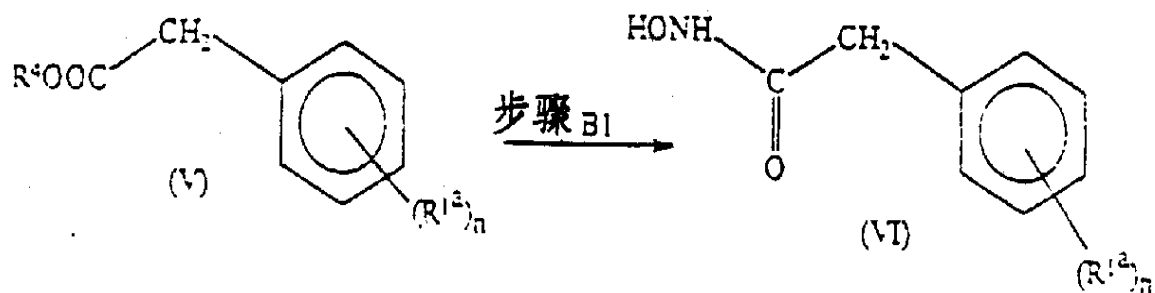
可采用常规手段如分步结晶或液相色谱法，通过用相应的式 ( II ) 旋光苄基卤作原料，或通过式 ( I ) 的外消旋化合物的光学离析作用，制备式 ( I ) 的旋光化合物。

用作原料之一的式 ( IV ) 的缩合氢化吡啶基化合物是公知的，也可容易地采用任何公知方法制出 [ 如，M. Podesta et al. , Eur . J. Med Chem .Chim . Ther . 9 (5) , 487 - 490 (1974) ; 日本专利申请公开昭 6 1 - 2 4 6 1 8 6 ]。其中 R<sup>3</sup> 为带硝基的式 ( IV ) 化合物是公知的，也可制备如下：

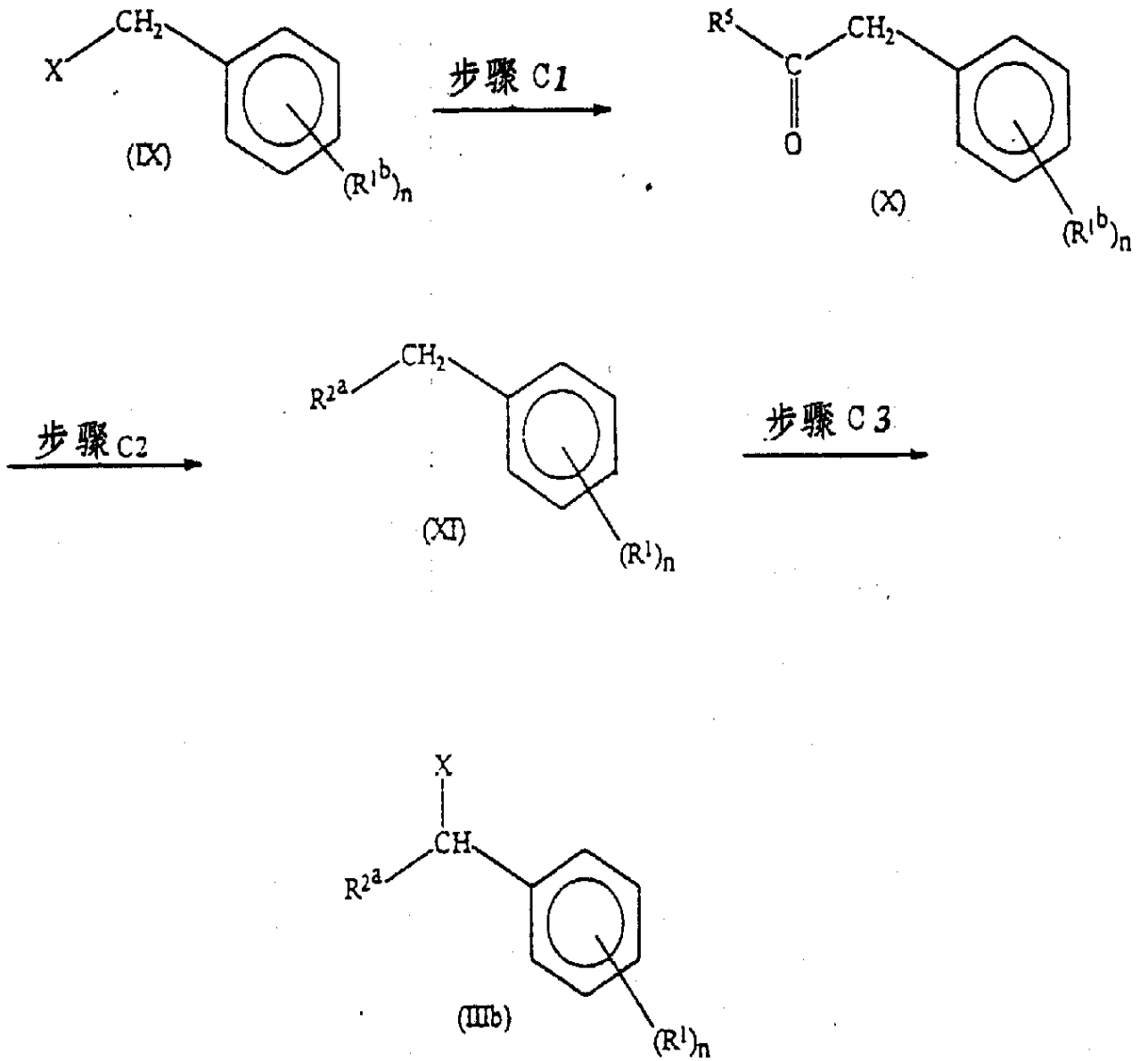
对相当于式 ( IV ) 化合物但其中 R<sup>3</sup> 是一氢原子的化合物 [ 该化合物不难用任何公知方法制成，( 如日本专利申请公开昭 6 2 - 1 0 3 0 8 8 所述 ) ] 中的亚氨基进行保护。保护反应可按类似于上述反应流程 A 的步骤 A 2 ( 3 ) 的方式进行。保护基团可是如一酰基基团，如上面例举的带 1 - 1 8 个碳原子的链烷酰基。然后在一适宜温度如 0 °C - 5 0 °C 下，一惰性溶剂中 ( 该溶剂可是如一脂族酸如乙酸或丙酸，或酸酐如乙酸酐或丙酸酐，或其任两种或两种以上的混合物 )，使该被保护化合物与一硝化剂 ( 如发烟硝酸或无水硝酸 ) 反应一段时间如 1 5 min - 5 hr.，最后，在一适宜温度如 20 °C - 100 °C 下，再与一酸 ( 如盐酸水溶液或硫酸水溶液 ) 反应一段时间如 1 5 min - 5 hr.，脱掉该保护基团。

采用如下述反应流程 B、C、D 和 E 的方法，可很容易制出另一原料式 ( III ) 化合物。

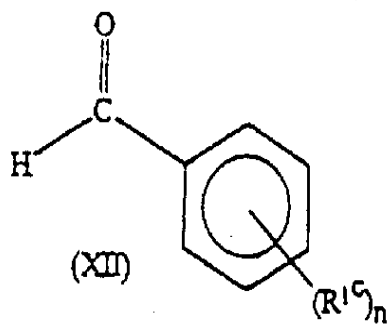
反应流程 B:



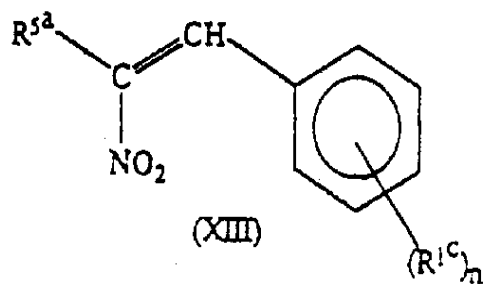
反应流程 C:



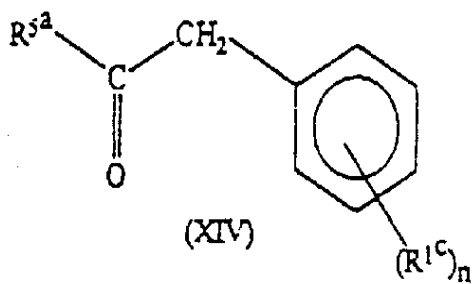
反应流程 D



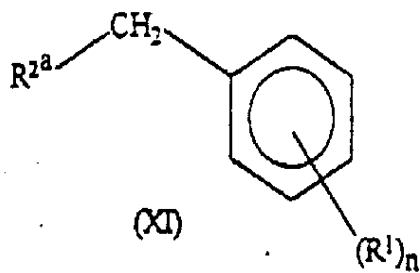
步骤 D1



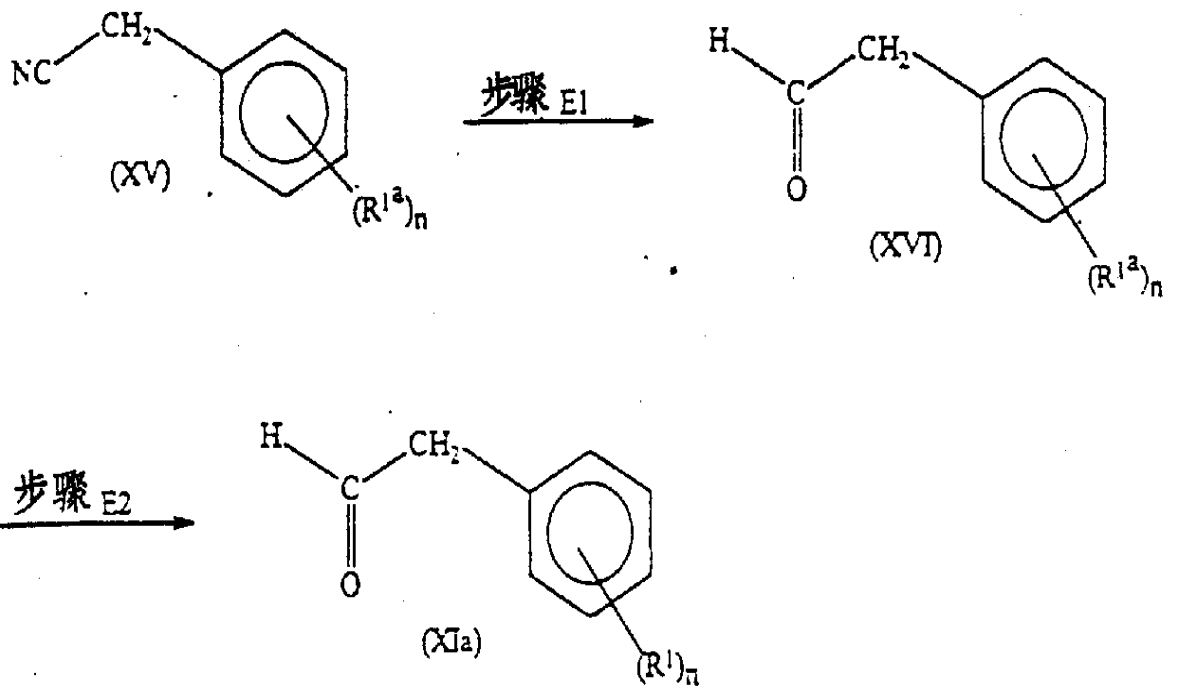
步骤 D2



步骤 D3



反应流程 E:



这些分子式中， $R^1$ 、 $X$ 和 $n$ 的定义同上。

$R^{1a}$ 表示氢原子，1-4个碳原子的烷基、卤原子，带1-4个碳原子和至少一个卤原子的卤代烷基，羟基，1-4个碳原子的烷氧基，带1-4个碳原子和至少一个卤原子的卤代烷氧基，1-4个碳原子的烷硫基，带1-4个碳原子和至少一个卤原子的卤代烷硫基，氨基，链烷酰基部分带1-5个碳原子的保护的链烷酰基，卤代链烷酰基部分带2-5个碳原子和至少一个卤原子的保护的卤代链烷酰基，氨基甲酰基，硝基，1-4个碳原子的烷磺酰基，带1-4个碳原子和至少一个卤原子的卤代烷磺酰基，或氨磺酰基。即，除腈基、羧基和烷氧基羰基外， $R^{1a}$ 表示的基团同 $R^1$ ，且链烷酰基和卤代链烷酰基均是受保护的。

$R^{1b}$ 表示氢原子，1-4个碳原子的烷基，卤原子，带1-4个碳原子和至少一个卤原子的卤代烷基，被保护羟基，1-4个碳原子烷氧基，带1-4个碳原子和至少一个卤原子的卤代烷氧基，1-4个碳原子的烷硫基，带1-4个碳原子和至少一个卤原子的烷硫基，链烷酰基部分带1-5个碳原子的被保护的链烷酰基，卤代链烷酰基部分带2-5个碳原子和至少一个卤原子的被保护卤代烷链酰基，硝基，1-4个碳原子的烷磺酰基，或带1-4个碳原子和至少一个卤原子的卤代烷磺酰基。即，除氨基，腈基，羧基，氨基甲酰基，氨磺酰基和烷氧基羰基外， $R^{1b}$ 表示的基团同 $R^1$ ，且链烷酰基，卤代链烷酰基和羟基均是受保护基团。

$R^{1c}$ 表示的基团同上述 $R^1$ ，只是1-5个碳原子的链烷酰基和2-5个碳原子的卤代链烷酰基是受保护基团。

除二氢二噁嗪基外， $R^{2a}$ 表示的基团同上述 $R^2$ 。



$R^4$  表示 1 - 4 个碳原子烷基。

$R^5$  表示氢原子，1 - 9 个碳原子烷基，带 1 - 9 个碳原子且被选自上述取代基 A 中至少一个取代基所取代的取代烷基，2 - 5 个碳原子的链烯基，带 2 - 5 个碳原子且被选自上述取代基 A 中至少一个取代基取代的取代的链烯基，3 - 7 个碳原子环烷基，带 3 - 7 个碳原子且被选自上述取代基 A 中至少一个取代基取代的取代的环烷基，被选自上述取代基 B 中至少一个取代基取代的苯基，同时，取代基 A 中的任何羟基都是被保护羟基。即， $R^5$  表示上述  $R^2$  中各组中的任一组（除二氢二噁嗪基外），但无端羰基。

$R^{5a}$  表示由  $R^5$  表示的各组中的任一组，但取代基 A 的羟基不受保护。

对用于保护 1 - 5 个碳原子链烷酰基或 2 - 5 个碳原子卤代链烷酰基的保护基的性质无特殊限制，在有机化学领域中，通常用于保护醛和酮的任何保护基均可采用。实例包括下式所示带羰基部分的缩醛或缩酮：



式中  $R^6$  和  $R^7$  相同或不同，各表示 1 - 4 个碳原子烷基（如甲基，乙基，丙基，异丙基或丁基），或  $R^6$  和  $R^7$  一起形成一 2 或 3 个碳原子亚烷基（如亚乙基或三亚甲基）。优选  $R^6$  和  $R^7$  各为甲基或乙基或  $R^6$  和  $R^7$  一起形成亚乙基或三亚甲基的缩醛或缩酮。

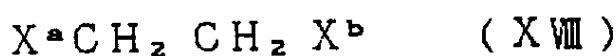
可用于该反应的羟基保护基团的性质并不重要，任何已知用于这

类反应的羟基保护基团均可用于本发明。这类基团的实例包括衍生自环醚的基团，如四氢吡喃基或四氢呋喃基。

反应流程 B 中，制备式 (IIIa) 化合物；即式 (III) 中  $R^2$  为二氢二噁嗪基的化合物。

该反应流程的步骤 B<sub>1</sub> 中，使式 (V) 化合物与羟胺或与羟胺的无机酸盐（如盐酸盐或硫酸盐）在惰性溶剂（如醇如甲醇或乙醇）中，碱（如碱金属醇盐如甲醇钠，乙醇钠或 t-丁醇钾）存在下，适宜温度，优选 0 °C - 150 °C（更优选约室温至 100 °C）时，反应一段适宜时间，优选 1 - 24 hr，（更优选 2 - 15 hr），制备式 (VI) 化合物。

该反应流程步骤 B<sub>2</sub> 中，制备式 (VII) 化合物时，使式 (VI) 化合物与式 (XVIII) 化合物反应：



式中  $X^a$  和  $X^b$  相同或不同，各表示一卤原子。反应一般且优选在溶剂中进行。对所用溶剂性质无特殊限制，只要其对反应或对所用试剂无有害影响，且可至少为在一定程度上溶解各试剂即可。适宜溶剂的实例包括：水和醇如甲醇或乙醇。反应亦优选在碱存在下进行，碱的性质对本发明亦不重要。这类碱的实例包括：碱金属碳酸盐如碳酸钠或碳酸钾；碱金属氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾。反应又可在较宽范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。通常在 0 - 200 °C（最好约室温 - 150 °C）范围内进行反应较方便。反应时间亦可变化较大，这取决于多种因素，主要有反应温度及所用反应试剂和溶

剂的性质。不过，只要在上述优选条件下进行反应，一般 1 - 2 4 hr (最好 2 - 1 5 hr) 足以。

反应流程的步骤 B 3 是任选的，生成式 (VIII) 化合物，且可由下列反应中的一个或数个组成：

- (1) 脱除 R<sup>1</sup> 中的链烷酰基或卤代链烷酰基保护基；
- (2) 将 R<sup>1</sup> 中的卤原子转变成腈基；
- (3) 将 R<sup>1</sup> 中的卤原子转变成羧基，随后，必要时，将羧基转变成烷氧基部分带 1 - 4 个碳原子的烷氧基羰基。

该反应流程的步骤 B 3 (1) 中，脱除链烷酰基或卤代链烷酰基保护基的反应，可按有机化学领域惯用的常规方式进行。如，如保护基是缩醛或缩酮，则使相应的式 (VII) 化合物与一酸 (如无机酸如盐酸，硫酸或硝酸；或有机酸如乙酸，三氯乙酸，甲磺酸或对一甲苯磺酸) 反应。反应通常且优选在溶剂中进行。对所用溶剂性质无特殊限制，只要其对反应或反应所用试剂无有害影响，且可至少在一定程度上溶解各试剂即可。适宜溶剂的实例包括：水和醇，如甲醇或乙醇。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般在 0 - 100 °C (最好约室温 - 50 °C) 范围内进行反应较好。反应时间亦可变化很大，取决于多种因素，主要是反应温度和所用试剂及溶剂的性质。不过，只要在上述优选条件下进行反应，10 min. - 5 hr. (最好 30 min. - 2 hr.) 通常足以。

该反应流程步骤 B 3 (2) 中卤原子转变为氰基时，最好使相应的式 (VII) 化合物与一金属氰化物如氰化钠、氰化钾或氰化铜反应。反应一般且优选在溶剂中进行。对所用溶剂性质无特殊限制，只要其对反应或反应所用试剂无有害影响且可至少在一定程度上溶解各试剂

即可。适宜溶剂的实例包括：酰胺如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺；醚如二乙醚或四氢呋喃。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般在 $0^{\circ}\text{C} - 200^{\circ}\text{C}$ （最好约室温到 $150^{\circ}\text{C}$ ）温度间进行反应较好。反应时间亦可变化很大，取决于多种因素，主要是反应温度，和所用试剂及溶剂的性质。不过，只要反应按上述优选条件进行，通常 $1 - 24\text{ hr.}$ （最好 $2 - 15\text{ hr.}$ ）足以。

该反应程度步骤B 3 (3)中卤原子向羧基的转变反应，优选使相应的式(VII)化合物与镁反应。反应通常且优选在溶剂中进行。对所用溶剂性质无特殊限制，只要其对反应或所用试剂无有害影响，且可至少在一定程度上溶解各试剂即可。适宜溶剂的实例包括：醚如二乙醚或四氢呋喃。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般在 $0^{\circ}\text{C} - 150^{\circ}\text{C}$ （最好约室温 $- 100^{\circ}\text{C}$ ）温度下反应较好。反应时间亦可变化很大，取决于多种因素，主要有反应温度及所用试剂和溶剂的性质。不过，只要反应按上述优选条件进行， $30\text{ min} - 24\text{ hr.}$ （最好 $1 - 10\text{ hr.}$ ）时间通常足以。生成的格林试剂在如 $0^{\circ}\text{C} - 150^{\circ}\text{C}$ （最好室温 $- 100^{\circ}\text{C}$ ）温度下，与二氧化碳气体反应一段适宜时间，如 $30\text{ min} - 24\text{ hr.}$ （最好 $1 - 10\text{ hr.}$ ）。

必要时，生成的羧基向 $1 - 4$ 个碳原子烷氧基羰基的转变，可通过使相应的羧酸与 $1 - 4$ 个碳原子醇如甲醇、乙醇、丙醇、异醇或丁醇在一酸（如无机酸如盐酸、硫酸或硝酸；或有机酸如乙酸、三氟乙酸、甲磺酸或对-甲苯磺酸）存在下反应完成。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般在 $0^{\circ}\text{C} -$

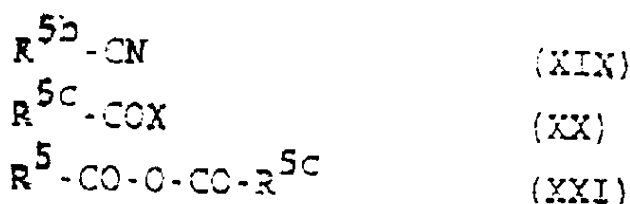
100℃（最好约室温-50℃）温度下进行反应较好。反应时间亦可变化很大，取决于多种因素，主要有反应温度及所用试剂和溶剂的性质。不过，只要反应在上述优选条件下进行，通常30min-5hr.（优选1-2hr.）的时间足以。该反应一般采用过量较多的1-4个碳原子醇（该醇是试剂之一）作溶剂，而不用任何其它溶剂。

步骤B4中，制备式(IIIa)化合物是使式(VII)化合物与一卤代酰亚胺如N-氯代琥珀酰亚胺，N-溴代琥珀酰亚胺，或N-碘代琥珀酰亚胺，在一自由基引发剂如过氧化苯甲酰存在下反应，或使该式(VII)化合物与卤素如氯、溴或碘，在一惰性溶剂（如卤代烃，优选卤代脂肪族烃如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳）中反应。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般在0℃-100℃（最好约室温-50℃）温度下进行反应较好。反应时间亦可变化很大，取决于多种因素，主要有反应温度和所用试剂及溶剂的性质。不过，只要反应在上述优选条件下进行，通常30min-20hr（最好1-15hr.）时间足以。

反应流程C中，制备式(IIIb)化合物。这是式(III)中R<sup>2</sup>被R<sup>2'</sup>代替的化合物，即上述R<sup>2</sup>定义中除二氢二噁嗪基外的任何基团。

该反应流程步骤C1中，制备式(X)化合物是使式(IX)化合物与镁在惰性溶剂（如醚如二乙醚或四氢呋喃）中反应。生成格林试剂。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般在0℃-150℃（最好室温-100℃）温度进行反应较好。反应时间亦可变化很大，取决于多种因素，主要有反应温度和所用试剂及溶剂的性质。不过，只要反应按上述优选条件进行，30

min-24 hr. (最好 1-10 hr.) 的时间通常足以。生成的格林试剂再与式 (XIX)、(XX) 或 (XXI) 的化合物反应:



式中  $R^5$  和  $X$  定义同上;  $R^{5b}$  表示  $R^5$  代表的基团中的任一基团。但带氟基取代基的基团除外;  $R^{5c}$  表示除氢原子外,  $R^5$  代表的基团中的任一基团。反应可在较宽温度范围内进行, 精确的反应温度对本发明并不重要。一般在  $0^\circ\text{C}-150^\circ\text{C}$  (最好室温- $100^\circ\text{C}$ ) 温度下进行反应较好。反应时间亦可变化很大, 取决于多种因素, 重要有反应温度和所用试剂及溶剂的性质。不过, 只要反应按上述优选条件进行, 30 min-24 hr. (最好 1-10 hr.) 的时间通常足以。

反应流程 C 的步骤 C 2 包括下列任选反应中的一种或数种:

- (1) 脱除  $R^{1b}$  中链烷酰基或卤代链烷酰基保护基;
- (2) 脱除  $R^{1b}$ 、 $R^5$  等中的羟基保护基、
- (3) 将  $R^{1b}$  中的卤原子转变成氟基, 再任选转变成氨基甲酰基, 再任选转变成羧基, 最好任选转变成烷氧基部分带 1-4 个碳原子的烷氧基羰基;
- (4)  $R^{1b}$  中的硝基转变成氨基;
- (5)  $R^{1b}$  中的烷硫基转变成氨磺酰基。

步骤 C 2 (1) 中脱除链烷酰基或卤代链烷酰基保护基和步骤 C 2 (2) 中脱除羟基保护环醚基的反应, 按与反应流程 B 的步骤

B 3 ( 1 ) 类似方式进行，如上所述。

步骤 C 2 ( 3 ) 中卤原子转变成氰基的反应，按类似于上述反应流程 B 的步骤 B 3 ( 2 ) 的方式进行。反应中，最好不用取代基 R<sup>n</sup> 中带卤原子的式 ( X ) 化合物作原料。如采用取代基 R<sup>n</sup> 中带卤原子的化合物，亦可将该卤原子转变成氰基。

将氰基依次转变成氨基甲酰基和羧基的反应，可通过使相应式 ( X ) 化合物与无机酸水溶液 ( 如硫酸水溶液，盐酸水溶液或硝酸水溶液 ) 反应实现。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般在 0 °C - 2 0 0 °C ( 最好约室温 - 1 0 0 °C ) 温度下进行反应较好。反应时间亦可变化较大，取决于多种因素，主要有反应温度和所用试剂及溶剂的性质。不过，只要反应在上述优选条件下进行，1 - 2 4 hr. ( 最好 2 - 1 5 hr. ) 时间通常足以。反应中，可通过调节酸浓度，选择制备氨基甲酰化合物或羧基化合物。例如，在约 9 0 % 硫酸中反应可得到氨基甲酰化合物，再在约 6 0 % 硫酸中反应，可转变成羧基化合物。

将羧基转变成烷氧基部分带 1 - 4 个碳原子的烷氧基羧基化合物的反应，可按与上述反应流程 B 的步骤 B 3 ( 3 ) 类似的方式进行。

步骤 C 2 ( 4 ) 中将硝基转变成氨基时，使式 ( X ) 的相应化合物与氢气 ( 优选 1 - 5 atm. ) 在惰性溶剂 ( 如醇如甲醇或乙醇 ) 及还原性催化剂 ( 如阮内镍，钨 / 碳或氧化铂 ) 存在下反应。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应时间对本发明并不重要。一般反应在 0 °C - 1 5 0 °C ( 最好室温 - 1 0 0 °C ) 温度下进行较好。反应时间亦可变化很大，取决于多种因素，主要有反应温度及所用试剂和溶剂的性质。不过，只要反应按上述优选条件进行，3 0 min - 2 4 hr.

(最好 1 - 10 hr.) 的时间通常足以。

步骤 C 2 (5) 中将烷硫基转化成氮磺酰基时, 可使相应式 (X) 化合物与一卤化剂 (如氯或溴) 在惰性溶剂 (如水, 有机酸如乙酸或丙酸或其任两种或两种以上的混合物) 中反应, 生成磺酰卤。反应可在较宽温度范围内进行, 精确的反应温度对本发明并不重要。一般反应在  $-10^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$  (最好  $-5^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ ) 温度下进行较好。反应时间亦可变化很大, 取决于多种因素, 主要有反应温度和所用试剂及溶剂。不过, 只要反应在上述优选条件下进行, 30 min - 24 hr. (最好 1 - 10 hr.) 时间足以。生成的磺酰卤再与氨在惰性溶剂 (如水或醇, 如甲醇或乙醇) 中, 在如  $0^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$  (最好室温  $-50^{\circ}\text{C}$ ) 温度下反应一段适宜时间, 如 30 min - 24 hr. (最好 1 - 10 hr.)。

反应流程 C 的步骤 C 3 中, 使步骤 C 2 中制备的式 (XI) 化合物进行卤化反应, 制成式 (III b) 化合物。该反应基本上与上述反应流程 B 的步骤 B 4 相同, 可采用相同试剂和反应条件。

反应流程 D 提供了另一条制备式 (XI) 化合物的路线, 该化合物亦可用反应流程 C 步骤 C 2 制备。

反应流程 D 的步骤 D 1 中, 使式 (XII) 化合物与式 (XXII) 化合物:



(式中  $\text{R}^{\text{a}}$  定义同上) 反应制备式 (XIII) 化合物。反应通常且最好在溶剂中进行。对所用溶剂性质无特殊限制, 只要其对反应或对所



用试剂无有害影响，且可至少在一定程度上溶解各试剂即可。适宜溶剂的实例包括有机酸如乙酸或丙酸。反应通常且优选在碱如有机酸的铵盐如乙酸铵。丙酸铵或苯甲酸铵存在下进行。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般反应在约室温— $200^{\circ}\text{C}$ （最好 $50^{\circ}\text{C}$ — $150^{\circ}\text{C}$ ）温度下进行较好。反应时间亦可变化较大，取决于多种因素，主要有反应温度和所用试剂及溶剂的性质。不过，只要反应在上述优选条件下进行， $1-24\text{ hr}$ 。（最好 $2-15\text{ hr}$ 。）时间通常足以。

反应流程D的步骤D<sub>2</sub>中，制备式(XIV)化合物时，使式(XIII)化合物与一还原剂（如锌或铁）在惰性溶剂（如有机酸，如乙酸或丙酸）及水存在下进行。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般反应在约室温— $250^{\circ}\text{C}$ （最好 $50^{\circ}\text{C}$ — $150^{\circ}\text{C}$ ）温度下进行较好。反应时间亦可变化较大，取决于多种因素，主要有反应温度及所用试剂和溶剂的性质。不过，只要反应按上述优选条件进行，通常 $30\text{ min}-24\text{ hr}$ 。（最好 $1-10\text{ hr}$ 。）时间足以。

该反应流程的步骤D<sub>3</sub>是任选的，包括脱除R<sup>1</sup>中的链烷酰基或卤代链烷酰基保护基。脱除保护基反应与反应流程B的步骤B<sub>3</sub>所用反应基本相同，可采用同样试剂和反应条件。

反应流程E提供了制备式(XI)化合物的另一路线，该化合物亦可在反应流程C的步骤C<sub>2</sub>中制备，当式(XI)化合物中R<sup>2</sup>为甲酰基时，即为式(XIa)化合物。

反应流程E的步骤E<sub>1</sub>中，使式(XV)化合物与一还原剂〔如氢化铝，如三(t-丁氧基)氢化铝锂或氢化铝锂〕。反应通常且优

选在溶剂中进行。对所用溶剂性质无特殊限制，只要其对反应或对所用试剂无有害影响，且可至少在一定程度上溶解各试剂即可。适宜溶剂的实例包括醚，如二乙醚或四氢呋喃。反应可在较宽温度范围内进行，精确的反应温度对本发明并不重要。一般反应在 $-30^{\circ}\text{C}-50^{\circ}\text{C}$ （最好 $0^{\circ}\text{C}$ -室温）温度下进行较好。反应时间亦不变化很大，取决于多种因素，主要有反应温度及所用试剂和溶剂。不过只要反应按上述优选条件进行，通常 $1-24\text{ hr}$ 。（最好 $2-15\text{ hr}$ 。）时间足以。

反应流程E的步骤E<sub>2</sub>是任选的，包括下列反应中的一种或数种：

(1) 脱除 $\text{R}^1$ 中的链烷酰基或卤代链烷酰基保护基；

(2) 将 $\text{R}^1$ 中的卤原子转化成氰基，必要时可再转变成羧基，最后，必要时可再转变成烷氧基羰基。

这些反应基本上与上述与反应流程C的步骤C<sub>2</sub>有关的反应相同，可采用相同试剂和反应条件。

这些反应中任一反应完成后，可采用常规手段，从反应混合物中回收目的化合物。例如，如有不溶物，滤出，如反应溶液是酸性或碱性，中和之。可通过蒸出溶剂，或加水，用水不溶性有机溶剂如乙酸乙酯提取生成的混合物，干燥提取液，蒸掉溶剂，回收目的产物。必要时，可用常规手段如重结晶或各种色谱技术如预制薄层色谱或柱色谱，较好是柱色谱法进一步提纯上述回收的产物。

或者，如目的产物是羧基衍生物，可采用下列步骤从反应介质中回收之：使反应溶液呈碱性；用水不溶混性有机溶剂如乙酸乙酯提取生成的混合物；中和水层；用水不溶混性有机溶剂如乙酸乙酯提取目的化合物；干燥提取液；蒸掉溶剂。

如上所述制备的本发明化合物可转变成酸式加成盐和 / 或采用该领域公知方法与金属离子配合。

### 生物活性

本发明的式 ( I ) 化合物及其互变异构体, 盐和配合物具有极好的抑制血小板聚集的活性, 所以可用于预防并治疗血栓和栓塞。这些活性由下列实验例具体说明, 实验采用该领域公知的技术, 提供在人体和其它哺乳动物身上这种活性的模型。

### 实验例 1

#### 延长鼠的流血时间

按每组 10 只将 ICR 种雄鼠 ( 由 Japan Charles River Inc . 提供 ) 分成若干组供实验用。进行流血实验前, 将待试药样悬浮在 5 % W / V 阿拉伯胶水溶剂中, 按 3 mg / Kg 剂量给鼠连续口服 3 天, 即 48 hr . , 24 hr . 和 4 hr . 。实验时, 用常规器械将每只鼠缚住, 从尾端向上切下 5 mm。将余下的 2 cm 尾端浸入保温在 37 °C 的生理盐水中。将血流连续停止 15 sec . 的时间记作血流停止点。将割断尾部到血流停止点之间的时间记作流血时间。观察的血流时间最长为 5 min , 且即使血流超过 5 min 情况下, 血流时间仍记作 5 min ( 300 sec . ) 。结果示于表 2。用本发明的一些化合物及两种现有技术化合物进行实验。

表中每一本发明化合物用前面表 1 中该化合物的标号及后面说明其制备方法的实例号作标志。现有技术化合物标示如下:

化合物 A : 5 - ( 2 - 氯代苄基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四氢噻吩并  
[ 3 , 2 - c ] 吡啶;

化合物 B : 5 - ( 2 - 氯代 -  $\alpha$  - 甲氧基羰基苄基 ) - 4 , 5 , 6 ,

## 实验例 2

### 血小板聚集的抑制

按每组 4 只将 S D 种雌鼠 (由 Japan Charles River Inc. 提供) 分成几组供实验用。将待测试药样悬浮在 5%W/V 阿拉伯胶水溶液中, 实验前 4 h r. 给鼠口服。作为对照, 给对照组鼠服无药物的 5%W/V 阿拉伯胶水溶液。根据 P. Lumley 和 P. P. A. Humphrey 的方法 [J. Pharmacol. Method 6, 153-166 (1981)] 并部分改性, 进行血小板聚集实验。从麻醉鼠的腹动脉取 5.4 ml 血样于作为抗凝剂的 0.6 ml 的 3.8% (W/V) 柠檬酸钠溶液中。将得到的含柠檬酸盐的血样倒入试管, 每管 1.2 ml, 37℃ 下搅拌 (1000 rpm)。初步加热 2 min, 从每管取出 0.3 ml 血样, 用自动血细胞计数器 (E-4000, Sysmex) 测出血小板数; 将其作为加料前的血小板计数。再将管内 0.9 ml 血样与 0.1 ml 的 0.05 M 腺苷二磷酸 (ADP) 溶液或与 0.1 ml 胶原悬浮液 (0.06 mg/ml) 混合, 诱发血小板聚集。加 ADP 2 min 或加胶原液 4 min 后, 取 0.3 ml 血样, 测出血小板计数, 将其作为加料后的血小板计数。用下列方程计算血小板聚集速度。

$$100 \times (\text{加料血小板计数} - \text{加料后血小板计数}) / \text{加料前血小板计数}$$

抑制效果计作与对照组相比, 用药组的抑制百分数。结果示于表 2。

表 2

实例号	化合物号	实验例 1		实验例 2	
		流血时间 (hr.), 3mg/kg	1 mg/kg	% 抑制 3 mg/kg	10 mg/kg
5	60	2.20	-	74.2	100
6	19	2.13	-	29.3	97.8
12	59	>2.75	57.1	98.1	-
20	235	>2.75	98.8	-	-
22	233	2.30	-	-	98.9
23	190	>2.75	100	-	-
25	194	>2.75	100	-	-
26	196	>2.75	97.6	-	-
化合物 A		1.00	-	-	3.7*
化合物 B		1.80	-	25.7	98.8

\* 按 30 mg/Kg 剂量：

供治疗或预防用药时，本发明化合物可单独给药，或与一种或数种常规载体，稀释剂或添加剂混合后给药。可用任何便利方式如口服或非肠道方式给药，且根据需用给药方式选择制剂。化合物可以如粉末、颗粒、片剂，胶囊和注射形式给药。剂量可随病的轻重和性质以及患者的症状、年令、体重和给药方式而变。不过，口服用药时，通常建议的剂量为口服 1 - 1000 mg，最好 10 - 500 mg，静脉注射剂量为 0.5 - 500 mg，最好 5 - 250 mg。化合物可一次或分次服用，如一天 1 - 3 次，取决于症状。

用下面非限制性实例进一步说明本发明化合物的制备过程，同时这些实例所用某些原料的制备过程用其后的制备过程说明。

### 例 1

5 - ( 2 - 氯代 -  $\alpha$  - 三氟乙酰基苄基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四氢噻吩并 [ 3 , 2 - c ] 吡啶 ( 化合物号 1 1 3 )

将 1 0 ml 二氯甲烷加到 0 . 3 9 g ( 2 . 6 mmol ) 4 , 5 , 6 , 7 - 四氢噻吩并 [ 3 , 2 - c ] 吡啶氢氯化物和 0 . 2 8 g ( 2 . 6 mmol ) 碳酸钠中，再将 0 . 6 7 g ( 2 . 2 mmol ) 2 - 氯 -  $\alpha$  - 三氟乙酰基苄基溴与 1 0 ml 二氯甲烷的溶液缓慢加入上述混合物，同时在室温下搅拌。室温下搅拌该混合物 3 hr . 。结束时，加入 2 0 0 ml 乙酸乙酯，分离有机层，用氯化钠饱和水溶液洗涤，并置在无水硫酸镁上干燥。减压蒸出溶剂，使剩余物经过氧化硅胶柱色谱，用 1 0 0 : 4 ( 体积 ) 甲苯和乙酸乙酯混合物，得到 0 . 3 1 g 无色油状标题化合物。

红外吸收光谱 ( 薄膜 ) 最大  $\text{cm}^{-1}$  : 1 6 8 5 、 1 7 0 5

核磁共振光谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

2 . 9 0 - 3 . 0 4 ( 2 H , 多峰 ) ;

3 . 9 0 ( 1 H , 三峰 ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

4 . 0 1 ( 1 H , 三峰 ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

5 . 5 1 ( 1 H , 双峰 ,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$  ) ;

5 . 5 8 ( 1 H , 双峰 ,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$  ) ;

6 . 8 2 ( 1 H , 双峰 ,  $J = 5 . 4 \text{ Hz}$  ) ;

7 . 1 9 ( 2 H , 双峰 ,  $J = 5 . 4 \text{ Hz}$  ) ;

7 . 3 6 - 7 . 5 8 ( 4 H , 多峰 ) ;

质谱 (CI,  $m/z$ ): 360 ( $M^+ + 1$ )。

此处及下文质谱中, “CI” 指“化学离子化”。

### 实例 2

5 - [ 2 - 氯 -  $\alpha$  - ( 5, 6 - 二氢 - 1, 4, 2 - 二噁嗪 - 3 - 基 ) - 苄基 ] - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶及其盐酸盐 ( 化合物号 3 )

2 ( a ) 按与例 1 类似的方法, 但用等摩尔量的 2 - 氯 -  $\alpha$  - ( 5, 6 - 二氢 - 1, 4, 2 - 二噁嗪 - 3 - 基 ) 苄基溴 ( 其制备如制备方法 18 所述 ) 代替 2 - 氯 -  $\alpha$  - 三氟乙酰基苄基溴, 得到无色油状标题化合物, 收率 77%。

核磁共振光谱 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2.77 - 2.94 (4H, 多峰);

3.63 (1H, 双峰,  $J = 14.4$  Hz);

3.79 (1H, 双峰,  $J = 14.4$  Hz);

3.96 - 4.02 (1H, 多峰);

4.08 - 4.14 (1H, 多峰);

4.27 - 4.32 (1H, 多峰);

4.36 - 4.42 (1H, 多峰);

4.75 (1H, 单峰);

6.70 (1H, 双峰,  $J = 5.4$  Hz);

7.07 (1H, 双峰,  $J = 5.4$  Hz);

7.20 - 7.90 (4H, 多峰);

质谱 (CI,  $m/z$ ): 349 ( $M^+ + 1$ )。

2 ( b ) 将上述步骤 (a) 得到的 2.7g 标题化合物溶于 100ml 二

乙醚，室温下向该混合液中吹入氯化氢气体，收集析出的结晶，得到

2.3 g 无色粉末状标题化合物的盐酸盐，熔点  $104 - 107^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析：

计算值： $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ ：

C, 49.52%；H, 5.13%；N, 6.80%。

实验值：C, 49.81%；H, 4.73%；N, 6.56%。

### 例 3

5 - [ 2 - 氟 -  $\alpha$  - ( 5, 6 - 二氢 - 1, 4, 2 - 二噁嗪 - 3 - 基 ) - 苄基 ] - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶及其盐酸盐 ( 化合物号 2 )

3 (a) 按与例 1 类似的方法，只是用等摩尔量的 2 - 氟 -  $\alpha$  - ( 5, 6 - 二氢 - 1, 4, 2 - 二噁嗪 - 3 - 基 ) 苄基溴 ( 其制备如制备方法 19 所述 ) 代替 2 - 氟 -  $\alpha$  - 三氟乙酰基苄基溴，得到无色油状标题化合物，收率 50%。

核磁共振光谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm：

2.73 - 2.98 ( 4 H, 多峰 )；

3.63 ( 1 H, 双峰,  $J = 13.8 \text{ Hz}$  )；

3.79 ( 1 H, 双峰,  $J = 13.8 \text{ Hz}$  )；

3.95 - 4.18 ( 2 H, 多峰 )；

4.23 - 4.45 ( 2 H, 多峰 )；

4.61 ( 1 H, 单峰 )；

6.70 ( 1 H, 双峰,  $J = 5.4 \text{ Hz}$  )；

7.09 ( 1 H, 双峰,  $J = 5.4 \text{ Hz}$  )；

7.20 - 7.80 ( 4 H, 多峰 )。



质谱 (CI, M/Z): 333 (M<sup>+</sup> + 1);

3 (b) 重复例 2 (b) 方法, 用上述步骤 (a) 制备的标题化合物, 得到无色粉末状标题化合物的盐酸盐, 熔点 108 - 112 °C, 收率 81%。

元素分析:

计算值: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · HCl · H<sub>2</sub>O:

C, 52.78%; H, 5.21%; N, 7.24%;

实验值: C, 53.19%; H, 4.99%; N, 7.16%。

#### 例 4

5 - [2, 6 - 二氟 - α - (5, 6 - 二氢 - 1, 4, 2 - 二噁嗪 - 3 - 基) - 苄基] - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶 (化合物号 7)

按与例 1 类似方法, 只是用等摩尔量的 2, 6 - 二氟 - α - (5, 6 - 二氢 - 1, 4, 2 - 二噁嗪 - 3 - 基) 苄基溴 (制备如制备方法 20 所述) 代替 2 - 氯 - α - 三氟乙酰基苄基溴, 得到无色粉末状标题化合物, 熔点 151 - 153 °C, 收率 8%。

核磁共振光谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.81 - 2.93 (4H, 多峰);

3.62 (1H, 双峰, J = 14.0 Hz);

3.79 (1H, 双峰, J = 14.0 Hz);

4.00 - 4.10 (2H, 多峰);

4.26 - 4.36 (2H, 多峰);

4.59 (1H, 单峰);

6.70 (1H, 双峰, J = 5.4 Hz);

7.08 (1 H, 双峰,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ );

7.20 - 7.80 (4 H, 多峰)。

质谱 (CI,  $M/Z$ ): 351 ( $M^+ + 1$ )

元素分析:  $C_{17}H_{16}F_2N_2O_2S$ :

计算值: C, 58.27%; H, 4.60%; N, 8.00%;

实验值: C, 58.22%; H, 4.61%; N, 7.79%。

### 例 5

5 - (2 - 氯 -  $\alpha$  - 环丙基羰基苄基) - 4, 5, 6, 7 - 四氢  
噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶及其硫酸盐 (化合物号 60)

5(a) 按与例 1 类似的方法, 只是用等摩尔量的 2 - 氯 -  $\alpha$  - 环丙  
基羰基苄基溴代替 2 - 氯 -  $\alpha$  - 三氟乙酰基苄基溴, 得到黄色油状标  
题化合物, 收率 66%。

核磁共振光谱 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.78 - 0.90 (2 H, 多峰);

0.96 - 1.06 (2 H, 多峰);

2.15 - 2.29 (1 H, 多峰);

2.83 - 2.94 (4 H, 多峰);

3.56 (1 H, 双峰,  $J = 4.3 \text{ Hz}$ );

3.72 (1 H, 多峰,  $J = 4.3 \text{ Hz}$ );

5.06 (1 H, 单峰);

6.68 (1 H, 双峰,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ );

7.06 (1 H, 双峰,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ );

7.10 - 7.70 (4 H, 多峰)。

质谱 (CI,  $M/Z$ ): 332 ( $M^+ + 1$ ), 262。

5 (b) 重复与例 2 (b) 类似的方法, 用上述步骤 (a) 制备的标题化合物, 只是用添加浓硫酸代替向反应混合物吹入氯化氢气体。得到标题化合物硫酸盐的白色结晶, 熔点  $184 - 186^{\circ}\text{C}$ , 收率 70%。

元素分析:

计算值:  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  :

C, 50.28%; H, 4.69%; N, 3.26%;

实验值: C, 50.43%; H, 4.53%; N, 2.87%。

### 例 6

5 - (2 - 氟 -  $\alpha$  - 丙酰基苄基) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶及其马来酸盐 (化合物编号 19)

6 (a) 将 1.85 g (11.13 mmol) 1 - (2 - 氟代苄基) - 2 - 丁酮 (按制备方法 9 制备) 溶于 30 ml 四氯化碳, 室温下, 30 min 内, 向该溶液滴加 1.78 g 溴与 15 ml 四氯化碳的溶液。室温下搅拌上述混合物 5 hr. 后, 加入水。用氯仿提取反应混合物, 提取液于无水硫酸镁上干燥。减压蒸出溶剂后, 从该提取液中得到粗制 2 - 氟 -  $\alpha$  - 丙酰基苄基溴。向该粗制品中加入 1.95 g (11.13 mmol) 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶氢氯化物, 3.38 g (24.45 mmol) 无水碳酸钾和 30 ml 二甲基甲酰胺, 并在室温下搅拌该混合物 5 hr.。搅拌结束时, 加入甲苯, 滤出不溶物后, 减压蒸馏浓缩滤液。使得到的剩余物经过硅胶柱色谱, 用 19 : 1 (体积) 甲苯和乙酸乙酯混合物, 得到 1.17 g 浅黄色油状标题化合物。

红外吸收光谱 (薄膜)  $\nu_{\text{最大}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1715。

核磁共振光谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

- 1. 0 3 ( 3 H, 三峰,  $J = 7.0 \text{ Hz}$  );
- 2. 5 0 ( 2 H, 四峰,  $J = 7.0 \text{ Hz}$  );
- 2. 8 0 - 2. 9 5 ( 4 H, 多峰 );
- 3. 5 3 ( 1 H, 双峰,  $J = 11.0 \text{ Hz}$  );
- 3. 6 3 ( 1 H, 双峰,  $J = 11.0 \text{ Hz}$  );
- 4. 7 5 ( 1 H, 单峰 );
- 6. 6 7 ( 1 H, 双峰,  $J = 5.7 \text{ Hz}$  );
- 7. 0 5 ( 1 H, 双峰,  $J = 5.7 \text{ Hz}$  );
- 7. 1 0 - 7. 5 5 ( 4 H, 多峰 )。

质谱 ( CI, M/Z ): 304 (  $M^+ + 1$  ), 246。

6 (b) 重复与例 2 (b) 类似的方法, 用上述步骤 (a) 制备的标题化合物, 用添加马来酸代替向反应混合物吹入氯化氢气, 得到标题化合物的马来酸盐的无色粉末, 熔点  $101 - 103 \text{ }^\circ\text{C}$ , 收率 54%。

元素分析:

计算值:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNOS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ :

C, 58.86%; H, 5.41%; N, 3.27%;

实验值: C, 59.19%; H, 5.33%; N, 3.19%。

### 例 7

5 - (  $\alpha$  - 乙酰基 - 2 - 氯化苄基 ) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶及其盐酸盐 ( 化合物号 1.0 )

7 (a) 按与例 6 类似的方法, 只是用等摩尔量的 1 - ( 2 - 氯代苯基 ) - 2 - 丙酮 ( 按制备方法 1.0 制备 ) 代替 1 - ( 2 - 氯代苯基 ) - 2 - 丁酮, 得到浅黄色油状标题化合物, 收率 44%。

红外光谱 ( 薄膜 )  $\nu_{\text{最大}} \text{ cm}^{-1}$ : 1715。

核磁共振光谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

2.13 ( 3 H, 单峰 );

2.70 - 2.95 ( 4 H, 多峰 );

3.50 ( 1 H, 双峰,  $J = 10.0 \text{ Hz}$  );

3.70 ( 1 H, 双峰,  $J = 10.0 \text{ Hz}$  );

4.93 ( 1 H, 单峰 );

6.65 ( 1 H, 双峰,  $J = 5.7 \text{ Hz}$  );

7.05 ( 1 H, 双峰,  $J = 5.7 \text{ Hz}$  );

7.10 - 7.75 ( 4 H, 多峰 )。

质谱 ( CI,  $M/Z$  ) : 306 (  $M^+ + 1$  ), 262。

7 ( b ) 重复与例 2 ( b ) 类似的方法, 用上述步骤 ( a ) 制备的标题化合物, 得标题化合物的盐酸盐的浅黄色粉末, 熔点  $98 - 101^\circ\text{C}$ 。  
收率 70 %。

元素分析:

计算值:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNOS} \cdot \text{HCl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ :

C, 54.70%; H, 5.16%; N, 3.98%;

实验值: C, 55.09%; H, 4.97%; N, 3.80%。

### 例 8

5 - ( 2 - 氯 -  $\alpha$  - 丙酰基苄基 ) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩  
并 [ 3, 2 - c ] 吡啶及其盐酸盐 ( 化合物号 20 )

8 ( a ) 按类似例 6 的方法, 只是用等摩尔量的 1 - ( 2 - 氯代苄基 )  
- 2 - 丁酮 ( 按制备方法 11 制备 ) 代替 1 - ( 2 - 氯代苄基 ) - 2  
- 丁酮, 得到浅黄色油状标题化合物, 收率 32 %。

核磁共振光谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

- 1. 05 (3H, 三峰,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ );
- 2. 31 - 2.58 (2H, 多峰);
- 2. 75 - 3.00 (4H, 多峰);
- 3. 48 (1H, 双峰,  $J = 14.5 \text{ Hz}$ );
- 3. 68 (1H, 双峰,  $J = 14.5 \text{ Hz}$ );
- 4. 97 (1H, 单峰);
- 6. 65 (1H, 双峰,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ );
- 7. 05 (1H, 双峰,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ );
- 7. 10 - 7.65 (4H, 多峰)。

质谱 (CI, M/Z): 320 ( $M^+ + 1$ )。

8 (b) 重复类似例 2 (b) 的方法, 用上述步骤 (a) 制出的标题化合物, 得到标题化合物的盐酸盐的浅黄色粉末, 熔点  $110 - 115^\circ\text{C}$ , 收率 25%。

元素分析:

计算值:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNOS} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

C, 54.55%; H, 5.92%; N, 3.74%;

实验值: C, 54.39%; H, 5.59%; N, 3.73%。

### 例 9

5 - (2-氟- $\alpha$ -己酰基苄基) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [3, 2-c] 吡啶 (化合物号 125)

按类似例 6 的方法, 只是用等摩尔量的 1 - (2-氟代苄基) - 2 - 庚酮 (按制备方法 12 制备) 代替 1 - (2-氟代苄基) - 2 - 丁酮得到黄色油状标题化合物, 收率 10%。

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.90 (3 H, 三峰,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ );  
 1.10 - 1.60 (6 H, 多峰);  
 2.40 (2 H, 三峰,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ );  
 2.75 - 3.00 (4 H, 多峰);  
 3.50 (1 H, 双峰,  $J = 14.5 \text{ Hz}$ );  
 3.70 (1 H, 双峰,  $J = 14.5 \text{ Hz}$ );  
 5.00 (1 H, 单峰);  
 6.65 (1 H, 双峰,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ );  
 7.05 (1 H, 双峰,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ );  
 7.10 - 7.60 (4 H, 多峰)。

质谱 (CI,  $M/Z$ ): 362 ( $M^+ + 1$ ), 262。

#### 例 10

5 - ( $\alpha$ -乙酰基 - 2-氟代苄基) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [3, 2-c] 吡啶及其马来酸盐 (化合物号 9)

10 (a) 按类似例 6 的方法, 只是用等摩尔量的 1 - (2-氟代苄基) - 2-丙酮代替 1 - (2-氟代苄基) - 2-丁酮, 得到标题化合物浅黄色油, 收率 55%。

红外吸收光谱 (薄膜)  $\nu_{\text{最大}} \text{ cm}^{-1}$ : 1715。

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta \text{ ppm}$ :

2.18 (3 H, 单峰);  
 2.80 - 2.95 (4 H, 多峰);  
 3.55 (1 H, 双峰,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ );  
 3.65 (1 H, 双峰,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ );  
 4.72 (1 H, 单峰);

6.65 (1H, 双峰,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ );

7.05 (1H, 双峰,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ );

7.10 - 7.55 (4H, 多峰)。

质谱 (CI,  $M/Z$ ): 290 ( $M^+ + 1$ ) 246。

10 (b) 重复类似例 2 (b) 的方法, 用上述步骤 (a) 制出的标题化合物, 只是用添加马来酸代替向混合物吹入氯化氢气, 得到标题化合物的马来酸盐的浅黄色粉末, 熔点  $104 - 106^\circ\text{C}$ , 收率 61%。

元素分析:

计算值:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FNOS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ :

C, 57.96%, H, 5.10%; N, 3.38%;

实验值: C, 58.36%; H, 4.94%; N, 3.39%。

### 例 11

5 - ( $\alpha$ -环丁基羰基 - 2-氟代苄基) - 4, 5, 6, 7-四氢噻吩并 [3, 2-c] 吡啶及其马来酸盐 (化合物号 106)

11 (a) 按类似例 6 的方法, 只是用等摩尔量的环丁基 2-氟代苄基酮 (按制备方法 13 制备) 代替 1 - (2-氟代苄基) - 2-丁酮, 得到标题化合物的浅黄色油, 收率 24%。

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.70 - 2.55 (6H, 多峰);

2.80 - 3.00 (4H, 多峰);

3.50 (1H, 双峰,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ );

3.62 (1H, 双峰,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ );

3.70 - 3.90 (1H, 多峰, );

4.73 (1H, 单峰);



6.65 (1H, 双峰,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ );

7.05 (1H, 双峰,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ );

7.10 - 7.50 (4H, 多峰)。

质谱 (CI,  $M/Z$ ): 330 ( $M^+ + 1$ ), 246。

11(b) 重复类似例2(b)的方法, 用上述步骤(a)制出的标题化合物, 用添加马来酸代替向混合物吹入氯化氢气, 得到标题化合物的马来酸盐的无色粉末, 熔点  $99 - 104^\circ\text{C}$ , 收率 57%。

元素分析:

计算值:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNOS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ :

C, 60.78%; H, 5.54%; N, 3.08%;

实验值: C, 60.97%; H, 5.48%; N, 2.94%。

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.70 - 2.30 (6H, 多峰);

3.10 - 3.30 (4H, 多峰);

3.68 - 3.82 (1H, 多峰);

4.30 (2H, 宽单峰);

5.55 (1H, 单峰);

6.30 (2H, 单峰);

6.72 (1H, 双峰,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ );

7.20 (1H, 双峰,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ );

7.25 - 7.60 (4H, 多峰)。

### 例 12

5 - ( $\alpha$ -环丙基羰基 - 2-氟代苄基) - 4, 5, 6, 7-四氢噻吩并 [3, 2-c] 吡啶及其盐酸盐 (化合物号 59)

1 2 (a) 按类似例 6 的方法, 只是用等摩尔量的环丙基 2-氟代苄基酮 (按制备方法 8 制备) 代替 1-(2-氟代苄基)-2-丁酮, 得到无色油状标题化合物, 收率 69%。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.78-0.90 (2H, 多峰);

0.98-1.11 (2H, 多峰);

2.22-2.34 (1H, 多峰);

2.72-2.98 (1H, 多峰);

3.58 (1H, 双峰,  $J = 4.2$  Hz);

3.68 (1H, 双峰,  $J = 4.2$  Hz);

4.85 (1H, 单峰);

6.68 (1H, 双峰,  $J = 4.9$  Hz);

7.06 (1H, 双峰,  $J = 4.9$  Hz);

7.20-7.60 (4H, 多峰)。

质谱 (CI, M/Z): 316 ( $M^+ + 1$ ), 246。

1 2 (b) 重复类似例 2 (b) 的方法, 用上述步骤 (a) 得到的标题化合物, 得到标题化合物的盐酸盐的白色结晶, 熔点 171-173 °C, 收率 75%。

元素分析:

计算值: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FNOS · HCl:

C, 61.44%; H, 5.44%; N, 3.98%;

实验值: C, 61.37%; H, 5.74%; N, 3.85%。

### 例 1 3

5-( $\alpha$ -丁酰基-2-氟代苄基)-4, 5, 6, 7-四氢噻

吩并 [3, 2-c] 吡啶及其马来酸盐 (化合物号 116)

1.3 (a) 按类似例 6 的方法, 只是用等摩尔量的 1-(2-氟代苯基)-2-戊酮代替 1-(2-氟代苯基)-2-丁酮, 得到浅黄色油状标题化合物, 收率 41%。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.82 (3H, 三峰,  $J = 9.5$  Hz);

1.45-1.70 (2H, 多峰);

2.41 (2H, 三峰,  $J = 8.0$  Hz);

2.75-2.95 (4H, 多峰);

3.55 (1H, 双峰,  $J = 13.0$  Hz);

3.62 (1H, 双峰,  $J = 13.0$  Hz);

4.75 (1H, 单峰);

6.65 (1H, 双峰,  $J = 6.0$  Hz);

7.05 (1H, 双峰,  $J = 6.0$  Hz);

7.10-7.55 (4H, 多峰)。

质谱 (CI, M/Z): 318 ( $M^+ + 1$ ), 246。

1.3 (b) 重复类似例 2 (b) 的方法, 用上述步骤 (a) 制出的标题化合物, 用添加马来酸代替向混合物吹入氯化氢气, 得到标题化合物的马来酸盐的无色粉末, 熔点 89-90°C, 收率 36%。

元素分析:

计算值: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FNOS · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:

C, 60.96%; H, 5.58%; N, 3.23%;

实验值: C, 60.69%; H, 5.43%; N, 3.01%。

### 例 1 4

5 - ( 2 - 氟 -  $\alpha$  - 戊酰基苄基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四氢噻吩并 [ 3 , 2 - c ] 吡啶及其马来酸盐 ( 化合物号 1 2 0 )

1 4 (a) 按类似例 6 的方法只是用等摩尔量的 1 - ( 2 - 氟代苄基 ) - 2 - 己酮 ( 按制备方法 6 制备 ) 代替 1 - ( 2 - 氟代苄基 ) - 2 - 丁酮, 得到浅黄色油状标题化合物, 收率 4 6 %。

核磁共振谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

0 . 8 3 ( 3 H , 三峰 ,  $J = 8 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

1 . 1 2 - 1 . 3 5 ( 2 H , 多峰 ) ;

1 . 4 0 - 1 . 7 0 ( 2 H , 多峰 ) ;

2 . 4 5 ( 2 H , 三峰 ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  ) ;

2 . 6 0 - 2 . 9 0 ( 4 H , 多峰 ) ;

3 . 5 2 ( 1 H , 双峰 ,  $J = 1 4 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

3 . 6 5 ( 1 H , 双峰 ,  $J = 1 4 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

4 . 7 5 ( 1 H , 单峰 ) ;

6 . 6 5 ( 1 H , 双峰 ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

7 . 0 5 ( 1 H , 双峰 ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

7 . 1 0 - 7 . 5 0 ( 4 H , 多峰 ) 。

质谱 (  $\text{CI}$  ,  $\text{M}^+ / \text{Z}$  ) : 3 3 2 (  $\text{M}^+ + 1$  ) , 2 4 6 。

1 4 (b) 重复类似例 2 (b) 的方法, 用上述步骤 (a) 制出的标题化合物, 但用添加马来酸盐代替向混合物吹入氯化氢气, 得到标题化合物的马来酸盐的无色粉末, 熔点  $9 2 - 9 3 ^\circ \text{C}$ , 收率 2 6 %。

元素分析:

计算值:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FNOS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  :

C, 61.73%; H, 5.86%; N, 3.13%;  
实验值: C, 61.38%; H, 5.88%; N, 2.59%。

### 例 15

5 - (2 - 氟 -  $\alpha$  - 新戊酰基苄基) - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶及其盐酸盐 (化合物号 122)

15 (a) 按类似例 6 的方法, 只是用等摩尔量的 1 - (2 - 氟代苯基) - 3, 3 - 二甲基 - 2 - 丁酮 (按制备方法 7 制备) 代替 1 - (2 - 氟代苯基) - 2 - 丁酮, 得到浅黄色的油状标题化合物, 收率 87%。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

- 1.10 (9H, 单峰);
- 2.74 - 3.00 (4H, 多峰);
- 3.55 (1H, 双峰,  $J = 15.0$  Hz);
- 3.66 (1H, 双峰,  $J = 15.0$  Hz);
- 5.23 (1H, 单峰);
- 6.63 (1H, 双峰,  $J = 6.0$  Hz);
- 7.03 (1H, 双峰,  $J = 6.0$  Hz);
- 7.10 - 7.55 (4H, 多峰)。

质谱 (CI, M/Z): 332 ( $M^+ + 1$ ), 246。

15 (b) 重复类似例 2 (b) 的方法, 用上述步骤 (a) 制出的标题化合物, 得到标题化合物的盐酸盐的浅黄色粉末, 熔点 85 - 90°C, 收率 34%。

元素分析:

计算值: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FNOS · HCl · H<sub>2</sub>O:

C, 59.14%; H, 6.23%; N, 3.63%;  
实验值: C, 58.99%; H, 6.57%; N, 3.17%。

### 例 1 6

5 - [ 2 - 氯 -  $\alpha$  - ( 4 - 氟代苯甲酰基 ) 苄基 ] - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶及其盐酸盐 ( 化合物号 1 4 9 )

1 6 (a) 按类似例 6 的方法, 只是用等摩尔量的 2 - 氯代苄基 4 - 氟代苯基酮 ( 按制备方法 2 2 制备 ) 代替 1 - ( 2 - 氯代苄基 ) - 2 - 丁酮。得到浅黄油状标题化合物, 收率 5 8 %。

核磁共振谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m:

2.80 - 3.00 ( 4 H, 多峰 );

3.63 ( 1 H, 双峰,  $J=16.0\text{Hz}$  );

3.80 ( 1 H, 双峰,  $J=16.0\text{Hz}$  );

5.80 ( 1 H, 单峰 );

6.63 ( 1 H, 双峰,  $J = 6.0\text{Hz}$  );

7.00 - 7.60 ( 6 H, 多峰 );

7.59 - 8.15 ( 2 H, 多峰 );

质谱 (  $\text{CI}$ ,  $M/Z$  ): 386 (  $M^+ + 1$  ), 262。

1 6 (b) 重复类似例 2 (b) 的方法, 用上述步骤 (a) 制出的标题化合物, 得到标题化合物的盐酸盐的黄棕色粉末, 熔点 121 - 130  $^{\circ}\text{C}$ , 收率 40 %。

元素分析:

对  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClFNOS} \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  的计算值为:

C, 58.47%; H, 4.44%; N, 3.25%;

试验值:

C, 58.25%; H, 4.86%; N, 3.48%。

### 例 17

5-(2-氟- $\alpha$ -异丁酰苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶及其马来酸盐(118号化合物)

17(a) 按照一种与例6所述相似的工艺,区别是用相当量的2-氟苄基异丙酮(用制备方法23所述方法制备)代替1-(2-氟苄基)-2-丁酮,得到产率为44%的黄色油状的标题所述的化合物。

核磁共振谱(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.95 (3H, 双峰,  $J = 7.0$  Hz);

1.10 (3H, 双峰,  $J = 7.0$  Hz);

2.60-2.80 (1H, 多重峰);

2.80-2.95 (1H, 多重峰);

3.50 (1H, 双峰,  $J = 11.0$  Hz);

3.65 (1H, 双峰,  $J = 11.0$  Hz);

4.90 (1H, 单峰);

6.65 (1H, 双峰,  $J = 5.7$  Hz);

7.05 (1H, 双峰,  $J = 5.7$  Hz);

7.10~7.50 (4H, 多重峰)。

质谱(CI, M/Z): 318 ( $M^+ + 1$ ), 246。

17(b) 利用上述步骤(a)制备的标题化合物,重复与例2(b)所述的相似的工艺,区别是用马来酸代替氯化氢气体吹入该混合物,得到无色粉状的标题化合物的马来酸盐,熔点为96-98°C,产率为42%。

元素分析：

对  $C_{18}H_{20}FNOS - C_4H_4O_4$  的计算值（理论值）为：

C, 61.02%；H, 5.59%；N, 3.23%。

试验值：C, 60.74%；H, 5.52%；N, 3.23%。

### 例 18

5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 2 - 硝基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶及其氢氯化物 ( 175 号化合物 )

18 (a) 按照与例 6 相似的工艺，区别是用相当量的环丙基 - 2 - 氟苄基酮 ( 用制备 18 所述方法制备 ) 代替 1 - ( 2 - 氟苯基 ) - 2 - 丁酮和用 2 - 硝基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶氢氯化物 ( 用制备 24 所述方法制备 ) 代替 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶氢氯化物，得到棕色油状的标题化合物，产率为 72%。

核磁共振谱 (  $CDCl_3$  )  $\delta$  ppm:

0.82 - 0.92 ( 2H, 多重峰 );

1.01 - 1.11 ( 2H, 多重峰 );

2.00 - 2.20 ( 1H, 多重峰 );

2.75 - 3.05 ( 4H, 多重峰 );

3.61 ( 2H, 单峰 );

4.91 ( 1H, 单峰 );

7.10 - 7.45 ( 4H, 多重峰 );

7.55 ( 1H, 单峰 )。

质谱 ( CI, M/Z ): 361 (  $M^+ + 1$  ), 291。

18 (b) 使用上述步骤 (a) 制备的标题化合物，重复与例 2 (b)



相似的工艺，得到熔点为  $161-168^{\circ}\text{C}$  的白色晶体状标题化合物的氢氯化物，产率为 79%。

元素分析：

对于  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$  的计算值：

C, 54.47%; H, 4.57%; N, 7.06%;

试验值：C, 54.47%; H, 4.63%; N, 6.89%。

### 例 19

5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢糠 [3,2-c] 吡啶及其氢氯化物 (168 号化合物)

19(a) 按照与例 12 相似的工艺，区别是用相当量的 4,5,6,7-四氢糠 [3,2-c] 吡啶 (用制备 25 所述方法制备) 代替 4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶氢氯化物，得到棕色油状的标题化合物，产率为 21%。

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.75-0.95 (2H, 多重峰);

0.98-1.10 (2H, 多重峰);

2.15-2.31 (1H, 多重峰);

2.65-3.05 (4H, 多重峰);

3.40-3.60 (2H, 多重峰);

4.90 (1H, 单峰);

6.15 (1H, 双峰,  $J = 5.0\text{ Hz}$ );

7.05-7.55 (5H, 多重峰);

质谱 (CI,  $M/Z$ ): 300 ( $M^+ + 1$ ), 230。

19(b) 使用上述步骤 (a) 制备的标题化合物，重复与例 2 (b)

相似的工艺，得到熔点为 154 - 155 °C 的白色晶体状标题化合物的氯化物的，产率为 39%。

元素分析：

$C_{15}H_{18}FNO_2 \cdot HCl$  的理论值：

C, 64.38%; H, 5.70%; N, 4.17%;

试验值：C, 64.37%; H, 5.80%, N, 4.19%。

### 例 20

5 - (α - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基) - 2 - 氧 - 2, 4, 5, 6, 7, 7α - 六氢噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶及其氯化物 (235 号化合物)。

20 (a) 按照与例 12 类似的工艺，区别是用相当量的 2 - 氧 - 2, 4, 5, 6, 7, 7α - 六氢噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶氯化物代替 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶氯化物，得到棕色油状的标题化合物，产率为 32%。向该化合物中加入二异丙醚引起结晶，得到白色晶体，熔点为 123 - 125 °C。

相信得到的 5 - (α - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基) - 2 - 氧 - 2, 4, 5, 6, 7, 7α - 六氢噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶 (235 号化合物) 中含有少量互变异构的 5 - (α - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基) - 2 - 羟基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶 (188 化合物)，未将其从中分离出来。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.75 - 0.96 (2H, 多重峰);

0.99 - 1.14 (2H, 多重峰);

1.83 - 2.01 (1H, 多重峰);

2.02 - 2.17 (1H, 多重峰);

2.25 - 2.45 和 2.47 - 2.62 (共2H, 各为多重峰);

2.85 及 3.10 (共2H, 各双峰,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ );

3.88 - 4.01 及 4.03 - 4.16 (共2H, 各为多重峰);

4.85 和 4.89 (共1H, 各为单峰);

6.03 和 6.06 (共1H, 各为单峰);

7.10 - 7.45 (4H, 多重峰);

质谱 (CI,  $M/Z$ ): 332 ( $M^+ + 1$ ), 262。

元素分析:

$C_{18}H_{18}FN_2O_2S$  的理论值:

C, 65.23%; H, 5.48%; N, 4.23%;

试验值: C, 65.09%; H, 5.55%; N, 4.20%。

20 (b) 使用上述步骤 (a) 制备的标题化合物, 重复与例 2 (b) 相似的工艺, 得到熔点  $104 - 109^\circ\text{C}$  的白色晶体状标题化合物的氢氯化物, 产率为 46%。

### 例 21

5 - (2-氟- $\alpha$ -丙酰苄基) - 2-氧-2, 4, 5, 6, 7, 7 $\alpha$ -六氢噻吩并 [3, 2-c] 吡啶及其氢氯化物 (234号化合物)

21 (a) 按照与例 20 相似的工艺, 区别是用相当量的 1 - (2-氟苄基) - 2-丁酮 (用制备 9 所述方法制备) 代替环丙基 - 2-氟苄基酮, 得到棕色油状的标题化合物, 产率为 36%。

相信得到的 5-(2-氟- $\alpha$ -丙酰苄基)-2-氧-2,4,5,6,7,7 $\alpha$ -六氢噻吩并[3,2-c]吡啶(234号化合物)中含有少量互变异构的 5-(2-氟- $\alpha$ -丙酰苄基)-2-羟基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶(187化合物)。

核磁共振谱(CDC1<sub>3</sub>) $\delta$  ppm:

1.00 (3H, 三重峰,  $J = 9.1$  Hz);

1.82-1.98 (1H, 多重峰);

2.25-2.50 (4H, 多重峰);

2.85及3.05 (共2H, 各为双峰,  $J = 14.0$  Hz);

3.84-3.95及4.04-4.17 (共2H, 各为多重

峰):

4.72及4.76 (共1H, 各为单峰);

6.03及6.07 (共1H, 各为单峰);

7.15-7.40 (4H, 多重峰);

质谱(CI.M/Z): 320 ( $M^+ + 1$ ), 262。

21(b) 使用上述步骤(a)制备的标题化合物, 重复与例2(b)相似的工艺, 得到熔点为110-115°C的白色晶体状标题化合物的氢氯化物, 产率为78%。

### 例 2 2

5-(2-氟- $\alpha$ -环丙基羰基苄基)-2-氧-2,4,5,6,7,7 $\alpha$ -六氢噻吩并[3,2-c]吡啶(233号化合物)。

按照与例5相似的工艺, 区别是用相当量的2-氧-2,4,5,6,7,7 $\alpha$ -四六氢噻吩并[3,2-c]吡啶氢氯化物代替4,

5, 6, 7-四氢噻吩并 [3, 2-c] 吡啶氢氯化物, 得到一黄色油状物。使该油从二异丙醚中结晶, 得到熔点为 119-123°C 的浅棕色晶体状标题化合物, 产率为 8%。

相信得到的 5-(2-氯- $\alpha$ -环丙基羰基苄基)-2-氧-2, 4, 5, 6, 7, 7 $\alpha$ -六氢噻吩并 [3, 2-c] 吡啶 (233号化合物) 含有少量互变异构的 5-(2-氯- $\alpha$ -环丙基羰基苄基)-2-羟基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并 [3, 2-c] 吡啶 (186号化合物)。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

- 0.75-1.10 (4H, 多重峰);
- 1.75-2.10 (2H, 多重峰);
- 2.25-2.70 (2H, 多重峰);
- 2.90-3.30 (2H, 多重峰);
- 3.75-4.20 (2H, 多重峰);
- 5.09和5.10 (共1H, 各为单峰);
- 5.98和6.07 (共1H, 各为单峰);
- 7.10-7.50 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, M/Z): 348 (M<sup>+</sup> + 1), 278。

### 例 2 3

2-乙酰基-5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并 [3, 2-c] 吡啶 (190号化合物)

将 2.6克 (7.8毫摩尔) 5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-2-氧-2, 4, 5, 6, 7, 7 $\alpha$ -六氢噻吩并 [3, 2-c] 吡啶 (按例 20方法制备的) 溶解在一种由 10毫升二甲基甲酰

胺和 5 毫升乙醚组成的混合液中，尔后在冰冷条件下向得到的溶液中加入 0.35 克 (8.6 毫摩尔) 氯化钠在矿物油中形成的 60% (W/W) 的分散液；随后在相同温度下搅拌该混合物 20 分钟，此后在室温下再搅拌 3 小时。在该时间结束时，将 300 毫升乙酸乙酯加到混合物中，然后冲洗四次，每次用 50 毫升氯化钠饱和水溶液，分离出有机层并用无水硫酸钠干燥，并在减压下蒸发除去溶剂。用 100:3 (体积比) 的甲苯和醋酸乙酯混合物作洗脱液，对得到的残留物在硅胶柱中进行色谱分离，得到一种黄色油。使该油在二异丙醚中结晶，得到熔点为 120 ~ 121.5 °C 的白色晶体状标题化合物，产率为 65%。

红外吸收光谱 (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1758、1704。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.80 - 0.95 (2H, 多重峰);

0.99 - 1.16 (2H, 多重峰);

2.27 - (3H, 单峰);

2.21 - 2.34 (1H, 多重峰);

2.70 - 2.95 (4H, 多重峰);

3.47 (1H, 双峰,  $J = 15.0 \text{ Hz}$ );

3.57 (1H, 双峰,  $J = 15.0 \text{ Hz}$ );

4.83 (1H, 单峰);

6.27 (1H, 单峰);

7.10 - 7.55 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, M/Z): 374 ( $M^+ + 1$ ), 304。

元素分析:

$C_{20}H_{20}FNO_3$  S 的理论值：

C, 64.32%; H, 5.40%; N, 3.75%;

试验值：C, 64.46%; H, 5.39%; N, 3.73%。

#### 例 2 4

5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 2 - 丙酸基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶 ( 192 号化合物 )

按照与例 2 3 相似的工艺, 区别是用相当量的丙酸酐代替乙酰, 得到熔点为 101 - 102 °C 的白色晶体状标题化合物, 产率为 16 %。

红外吸收光谱 ( KBr )  $\nu_{\max}$   $cm^{-1}$ : 1705、1760。

核磁共振谱 (  $CDCl_3$  )  $\delta$  ppm:

0.75 - 0.90 ( 2H, 多重峰 );

0.90 - 1.10 ( 2H, 多重峰 );

1.21 ( 3H, 三重峰,  $J = 6.7$  Hz );

2.15 - 2.37 ( 1H, 多重峰 );

2.55 ( 2H, 四重峰,  $J = 6.7$  Hz );

2.65 - 2.95 ( 4H, 多重峰 );

3.40 - 3.60 ( 2H, 多重峰 );

4.80 ( 1H, 单峰 );

6.25 ( 1H, 单峰 );

7.05 - 7.55 ( 4H, 多重峰 )。

质谱 ( CI,  $M/Z$  ): 388 ( $M^+ + 1$ ), 318。

元素分析:

$C_{21}H_{22}FNO_3$  S 的理论值:

C, 65.10%; H, 5.72%; N, 3.61%;  
试验值: C, 64.86%; H, 5.72%; N, 3.61%。

### 例 2 5

2-丁酰氧基-5-( $\alpha$ -环丙基羧基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶(194号化合物)

按照与例 2 3 相似的工艺区别是用相当量的丁酸酐代替乙酐,得到熔点为 84-85℃ 的白色晶体状标题化合物,产率为 39%。

红外吸收光谱(KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1756、1706。

核磁共振谱(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.75-1.10 (7H, 多重峰);

1.65-1.85 (2H, 多重峰);

2.21-2.34 (1H, 多重峰);

2.49 (2H, 三重峰,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ );

2.70-3.00 (4H, 多重峰);

3.52 (2H, 宽三重峰,  $J = 16.0 \text{ Hz}$ );

4.82 (1H, 单峰);

6.25 (1H, 单峰);

7.05-7.55 (4H, 多重峰)。

质谱(CI, M/Z): 402 ( $M^+ + 1$ ), 332。

元素分析:

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> S 的理论值:

C, 65.81%; H, 6.03%; N, 3.49%;

试验值: C, 65.92%; H, 5.91%; N, 3.41%。



## 例 2 6

5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 2 - 新戊酰氧基 - 4 ,  
5 , 6 , 7 - 四氢噻吩并 [ 3 , 2 - c ] 吡啶 ( 1 9 6 号化合物 )

按照与例 2 3 相似的方法, 区别是用相当量的新戊酸酐代替乙酰酐,  
得到熔点为 9 1 - 9 4  $^{\circ}\text{C}$  的白色晶体状标题化合物, 产率为 4 4 %。

红外吸收光谱 ( K B r )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1 7 4 9 、 1 7 0 0 。

核磁共振谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

0 . 7 9 - 0 . 9 2 ( 2 H , 多重峰 ) ;

0 . 9 8 - 1 . 0 9 ( 2 H , 多重峰 ) ;

1 . 3 1 ( 9 H , 单峰 ) ;

2 . 2 3 - 2 . 3 6 ( 1 H , 多重峰 ) ;

2 . 7 0 - 2 . 9 5 ( 4 H , 多重峰 ) ;

3 . 4 7 ( 1 H , 双峰,  $J = 1 4 . 5 \text{ Hz}$  ) ;

3 . 5 8 ( 1 H , 双峰,  $J = 1 4 . 5 \text{ Hz}$  ) ;

4 . 8 3 ( 1 H , 单峰 ) ;

6 . 2 6 ( 1 H , 单峰 ) ;

7 . 0 5 - 7 . 5 5 ( 4 H , 多重峰 ) 。

质谱 ( C I ,  $M/Z$  ) : 4 1 6 (  $M^+ + 1$  ) , 3 4 6 。

元素分析:

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FNO}_3$  S 的理论值:

C, 6 6 . 4 8 % ; H, 6 . 3 1 % ; N, 3 . 3 7 % ;

试验值: C, 6 6 . 2 1 % ; H, 6 . 4 0 % ; N, 3 . 3 8 % 。

## 例 2 7

5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 2 - 壬酰氧基 - 4 , 5 ,

6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶(199号化合物)

使1.0克(3.0毫摩尔)5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-2-氧-2, 4, 5, 6, 7, 7 $\alpha$ -六氢噻吩[3, 2-c]吡啶(如例20那样制备的)溶解在15毫升二甲基甲酰胺中, 并在冰冷条件下, 按顺序加入0.18克(4.5毫摩尔)氯化钠在矿物油中形成的60%(W/W)的分散液和0.82毫升(4.5毫摩尔)壬酰氯。然后使得到的反应混合物在同样温度下搅拌30分钟, 此后在室温下再搅拌5小时, 尔后向混合物中加入300毫升醋酸乙酯, 然后按顺序用碳酸氢钠饱和水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤。分离有机相, 用无水碳酸钠干燥, 并在减压下蒸发除去溶剂。利用100:2(体积比)的甲苯和醋酸乙酯混合物作洗脱液, 对得到的残留物进行硅胶柱色谱分离, 得到一种黄色油状物。使油在石油醚中结晶, 得到熔点为45~48℃的白色晶体状标题化合物。产率为40%。

核磁共振谱(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.80-1.80(19H, 多重峰);

2.21-2.32(1H, 多重峰);

2.53(2H, 三重峰, J=7.5 Hz);

2.70-2.95(4H, 多重峰);

3.48(1H, 双峰, J=15.0 Hz);

3.57(1H, 双峰, J=15.0 Hz);

4.84(1H, 单峰);

6.27(1H, 单峰);

7.05-7.55(4H, 多重峰);

质谱(CI, M/Z): 472(M<sup>+</sup>+1), 402。

元素分析：

$C_{27}H_{34}FN O_3$  S 的理论值：

C, 68.76%；H, 7.27%；N, 2.97%

试验值：C, 68.56%；H, 7.49%；N, 2.97%。

### 例 2 8

5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-2-癸酰氧基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶及其氢氯化物(200号化合物)

28(a) 按照与例27相似的工艺,区别是用相当量的癸酰氯代替壬酰氯,得到黄色油状的标题化合物,产率为40%。

核磁共振谱( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

0.80-1.80 (21H, 多重峰);

2.18-2.32 (1H, 多重峰);

2.52 (2H, 三重峰,  $J = 7.5$  Hz);

2.70-2.97 (4H, 多重峰);

3.50 (1H, 双重峰,  $J = 14.5$  Hz);

3.59 (1H, 双重峰,  $J = 14.5$  Hz);

4.85 (1H, 单峰);

6.26 (1H, 单峰);

7.20-7.55 (4H, 多重峰)。

质谱(CI,  $M/Z$ ): 486 ( $M^+ + 1$ ), 416。

28(b) 使用上述步骤(a)制备的标题化合物,重复与例2(b)相似的方法,区别是用二异丙醚代替二乙醚作溶剂,得到熔点为62-64℃的黄色晶体状标题化合物的氢氯化物,产率为81%。

元素分析：

$C_{28}H_{36}FNO_3S \cdot HCl$  的理论值：

C, 64.41%；H, 7.14%；N, 2.68%；

试验值：C, 64.12%；H, 7.05%；N, 2.63%。

### 例 29

5 - (  $\alpha$  - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) - 2 - 棕榈酰氧基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶 ( 201 号化合物 )

按照与例 27 相似的工艺，区别是用相当量的棕榈酰氯代替壬酰氯，得到熔点为 66 - 68 °C 的白色晶体状标题化合物，产率为 21 %。

核磁共振谱 (  $CDCl_3$  )  $\delta$  ppm :

0.80 - 1.80 ( 33H, 多重峰 ) ;

2.20 - 2.32 ( 1H, 多重峰 ) ;

2.51 ( 2H, 三重峰,  $J = 7.5$  Hz ) ;

2.70 - 2.95 ( 4H, 多重峰 ) ;

3.48 ( 1H, 双峰,  $J = 15.0$  Hz ) ;

3.58 ( 1H, 双峰,  $J = 15.0$  Hz ) ;

4.84 ( 1H, 单峰 ) ;

6.26 ( 1H, 单峰 ) ;

7.10 - 7.55 ( 4H, 多重峰 ) ;

质谱 ( CI, M/Z ) : 570 (  $M^+ + 1$  ), 500。

元素分析：

$C_{34}H_{48}FNO_3S$  的理论值：

C, 71.66%；H, 8.49%；N, 2.46%；

试验值：C, 71.72%；H, 8.62%；N, 2.43%。

### 例 3 0

2-叔丁氧基羰基氧-5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶(203号化合物)

按照与例23相似的工艺,区别是用相当量的二叔丁基碳酸氢盐代替乙酸酐,得到熔点为98-99℃的白色晶体状标题化合物,产率为15%。

核磁共振谱(CDC1<sub>3</sub>) $\delta$  ppm:

0.80-0.90(2H,多重峰);

0.98-1.09(2H,多重峰);

1.55(9H,单峰);

2.20-2.34(1H,多重峰);

2.70-2.95(4H,多重峰);

3.40-3.60(2H,多重峰);

4.83(1H,单峰);

6.27(1H,单峰);

7.07-7.52(4H,多重峰);

质谱(CI, M/Z): 432(M<sup>+</sup>+1), 362。

元素分析:

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>4</sub>S的理论值是:

C, 64.02%; H, 6.07%; N, 3.25%;

试验值: C, 63.57%; H, 6.03%; N, 3.27%。

### 例 3 1

2-氨基-5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,

7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶(177号化合物)

将5毫升盐酸加到0.4克5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-2-硝基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶氢氯化物(如例18那样制备)中, 然后在搅拌的同时将0.23克锡粉加到所得到的混合物中, 此后在室温下再搅拌该混合物1小时。向反应混合物加入10毫升水, 然后用二氯甲烷萃取。除去二氯甲烷层, 通过减压蒸发使含水层浓缩至干, 然后在二乙醚中结晶, 得到浅黄色粉末状的标题化合物与氯化锡的络合物, 产率为72%。

核磁共振谱(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

0.95-1.05 (2H, 多重峰);

1.20-1.35 (2H, 多重峰);

1.85-1.99 (1H, 多重峰);

3.60-3.80 (2H, 多重峰);

6.07 (1H, 单峰);

7.35-7.80 (4H, 多重峰);

### 例 3 2

2-乙酰氨基-5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶(179号化合物)

将1.85克(5.13毫摩尔)5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-2-硝基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶(如例18那样制备)溶解在一种由20毫升醋酸和2毫升乙酸酐组成的混合液中, 然后在室温下边搅拌边加入1.85克铁粉; 随后在同样温度下再搅拌90分钟。该时间结束时, 向反应混合物加入水和氯仿, 并用碳酸钠中和该混合物。滤出沉淀的无机盐, 分离

剩余有机层，并用氯仿萃取含水层。合并有机层和萃取液，在无水硫酸镁上干燥，然后在减压条件下蒸馏除去溶剂。用6：4（体积）的甲苯和醋酸乙酯混合物作洗脱液，对所得残留物进行硅胶柱色谱分离，得到1.86克标题化合物。在二异丙醚中结晶，得到1.37克白色晶体状标题化合物，熔点为155~159℃。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.78 - 0.94 (2H, 多重峰);

0.98 - 1.12 (2H, 多重峰);

2.17 (3H, 单峰);

2.15 - 2.32 (1H, 多重峰);

2.70 - 2.99 (4H, 多重峰);

3.50 (1H, 双峰, J = 11.4 Hz);

3.60 (1H, 双峰, J = 11.4 Hz);

4.86 (1H, 单峰);

6.27 (1H, 单峰);

7.10 - 7.55 (4H, 多重峰);

7.80 - 8.00 (1H, 宽单峰);

质谱 (CI, M/Z): 373 (M<sup>+</sup> + 1), 303。

元素分析:

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 的理论值:

C, 64.49%; H, 5.68%; N, 7.52%;

试验值: C, 64.38%; H, 5.50%; N, 7.38%。

### 例 3 3

2-丁酰氨基-5-(α-环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,

6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶(1, 81号化合物)

按照与例32所述相似的工艺, 区别是用相当量的丁酸和丁酸酐代替醋酸和乙酸酐, 得到熔点为154~157℃的白色晶体状标题化合物, 产率为6.1%。

核磁共振谱(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm:

- 0.78-0.94 (2H, 多重峰);
- 0.90-1.10 (5H, 多重峰);
- 1.65-1.82 (2H, 多重峰);
- 2.21-2.39 (3H, 多重峰);
- 2.69-2.95 (4H, 多重峰);
- 3.47 (1H, 双峰, J = 11.4 Hz);
- 3.56 (1H, 双峰, J = 11.4 Hz);
- 4.81 (1H, 单峰);
- 6.25 (1H, 单峰);
- 7.10-7.60 (4H, 多重峰);
- 7.70 (1H, 单峰)。

质谱(CI, M/Z): 401 (M<sup>+</sup> + 1), 331。

元素分析:

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S的理论值:

C, 65.97%; H, 6.29%; N, 6.99%;

试验值: C, 65.95%; H, 6.36%; N, 6.95%。

例34

光学活性的5-(α-环丙基羰基-2-氟苄基)-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶(59号化合物)



用液相色谱 [柱: DAICEL CHIRALPAC AD (商品名, 1 cm × 2.5 cm); 洗脱液: 己烷、异丙醇和二乙胺体积比为 1000 : 40 : 1 的混合物; 柱温: 35 °C; 流量: 4 毫升/分] 将 0.3 克 5-( $\alpha$ -环丙基羧基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 (如例 12 所述那样制备) 分离成各馏分, 得到光学活性异构体 A [保留时间: 8.3 分; 比旋光角  $[\alpha]_D^{25}$ : -109.4° (C=1.80, CHCl<sub>3</sub>)] 和异构体 B [保留时间: 9.9 分; 比旋光角  $[\alpha]_D^{25}$ : +100.1° (C=1.90, CHCl<sub>3</sub>) ]。

将异构体 A 和 B 分别溶入二乙醚中, 然后让氯化氢气体作用在得到的溶液上, 分别得到 0.13 克和 0.12 克白色晶体状的异构体 A 和异构体 B 的氢氯化物。

异构体 A 的氢氯化物熔点为 106 ~ 110 °C。

元素分析:

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FNOS · HCl · 3/4 H<sub>2</sub>O 的理论值:

C, 59.17%; H, 5.65%; N, 3.83%;

试验值: C, 59.06%; H, 5.74%; N, 3.90%。

异构体 B 的氢氯化物熔点为 105 - 110 °C。

元素分析:

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FNOS · HCl · 1/2 H<sub>2</sub>O 理论值:

C, 59.91%; H, 5.59%; N, 3.88%;

试验值: C, 59.80%; H, 5.84%; N, 3.79%。

### 例 35

5-( $\alpha$ -环丙基羧基-2-氟苄基)-2-新戊酰氧基甲氧基

-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c']吡啶(207号化合物)

将1.0克(3.0毫摩尔)5-( $\alpha$ -环丙基羰基-2-氟苄基)-2-氧-2, 4, 5, 6, 7, 7 $\alpha$ -六氢噻吩并[3, 2-c']吡啶(如例20那样制备)溶于20毫升二甲基甲酰胺中, 然后在室温下向该溶液加入100毫克(0.6毫摩尔)碘化钾和0.13克(3.3毫摩尔)氯化钠在矿物油中形成的60%的分散液; 再在同样温度下搅拌混合物10分钟。该时间结束时, 在10分钟长的时间内向形成的混合液中滴入一种由0.43毫升(3.0毫摩尔)新戊酰氧甲基氯在5毫升二甲基甲酰胺中形成的溶液, 所得到的混合物在室温下再搅拌30分钟。向反应混合物加入300毫升醋酸乙酯, 洗涤该混合物三次, 每次用50毫升碳酸氢钠的饱和水溶液。用无水硫酸钠干燥有机层, 并在减压下蒸发除去溶剂。利用甲苯和醋酸乙酯体积比为100:3的混合物为洗脱液, 对得到的残留物进行硅胶柱色谱分离, 得到无色油状的标题化合物, 产率为15%。

红外吸收光谱(薄膜)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1715、1702。

核磁共振谱(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.79-0.93(2H, 多重峰);

0.99-1.14(2H, 多重峰);

1.22(9H, 单峰);

2.18-2.31(1H, 多重峰);

2.65-2.95(4H, 多重峰);

3.44(1H, 双峰,  $J = 15.5 \text{ Hz}$ );

3.55(1H, 双峰,  $J = 15.5 \text{ Hz}$ )

4.84 (1H, 单峰);

5.57 (2H, 单峰);

6.04 (1H, 单峰);

7.05 - 7.50 (4H, 多重峰);

质谱 (CI, M/Z): 446 (M<sup>+</sup> + 1), 376。

### 例 3 6

5 - (α - 环丙基羰基 - 2 - 氟苄基) - 2 - 甲氧基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [3, 2 - c] 吡啶及其氢氯化物 (210号化合物)

3 6 (a) 重复与例 3 5 相似的工艺, 区别是用相当量的甲基碘代替新戊酰氧甲基氯和碘化钾, 得到黄色油状的标题化合物, 产率为 45%。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.80 - 0.92 (2H, 多重峰);

1.00 - 1.10 (2H, 多重峰);

2.20 - 2.36 (1H, 多重峰);

2.65 - 2.96 (4H, 多重峰);

3.42 (1H, 双峰, J = 14.5 Hz);

3.55 (1H, 双峰, J = 14.5 Hz);

3.80 (3H, 单峰);

4.82 (1H, 单峰);

5.80 (1H, 单峰);

7.10 - 7.60 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, M/Z): 346 (M<sup>+</sup> + 1), 276。

3 6 (b) 使用上述步骤 (a) 制备的全部标题化合物, 按照与例 2 (b) 相似的工艺, 得到熔点为  $102 \sim 106^{\circ}\text{C}$  的白色晶体状标题化合物的氢氯化物, 产率为 78%。

元素分析:

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  理论值:

C, 58.38%; H, 5.67%; N, 3.58%;

试验值: C, 58.08%; H, 5.77%; N, 3.53%。

### 例 3 7

5 - [  $\alpha$  - ( 2 - 氟代环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) ] - 2 - 氧 - 2, 4, 5, 6, 7, 7  $\alpha$  - 六氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶 ( 275 号化合物 )

按照与例 1 所述相似的工艺, 区别是用相当量的 2 - 氧 - 2, 4, 5, 6, 7, 7  $\alpha$  - 六氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶氢氯化物和 2 - 氟 -  $\alpha$  - ( 2 - 氟代环丙基羰基 ) 苄基溴 ( 如制备 27 那样制备 ) 代替 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶氢氯化物和 2 - 氟 -  $\alpha$  - 三氟乙酰苄基溴, 得到黄色油状的标题化合物, 产率为 31%。

相信生成的 5 - [  $\alpha$  - ( 2 - 氟代环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) ] - 2 - 氧 2, 4, 5, 6, 7, 7  $\alpha$  - 六氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶 ( 275 号化合物 ) 含有少量互变异构的 5 - [  $\alpha$  - ( 2 - 氟代环丙基羰基 - 2 - 氟苄基 ) ] - 2 - 羟基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢噻吩并 [ 3, 2 - c ] 吡啶 ( 274 号化合物 ), 未将其从中分离出来。

红外吸收光谱 ( 薄膜 )  $\nu$  最大  $\text{cm}^{-1}$ : 1680。

核磁共振谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm:

1.48 - 1.55 (2H, 多重峰);  
1.85 - 2.01 (2H, 多重峰);  
2.30 - 2.51 (2H, 多重峰);  
2.53 - 2.90 (1H, 多重峰);  
3.00 - 3.20 (2H, 多重峰);  
3.83 - 4.01 和 4.03 - 4.18 (共2H, 各为多重峰);  
4.46 - 4.60 和 4.79 - 4.92 (共2H, 各为多重峰);  
6.05 和 6.09 (共1H, 各为单峰);  
7.10 - 7.45 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, M/Z): 350 ( $M^+ + 1$ ), 262。

#### 制备 1

3-(2-氯苄基)-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪

在回流条件下加热一种由 5.0 克 (29.3 毫摩尔) 邻氯苯乙酸和 0.3 克对甲苯磺酸一水合物在 50 毫升甲醇中形成的溶液 6 小时。该时间结束时, 向反应混合物中加入 3.1 克 (44 毫摩尔) 盐酸胺, 接着加入 2.1 克甲醇钠。尔后在回流条件下加热得到的反应混合物 10 小时。然后向得到的反应混合物中加入 14.2 克 (103 毫摩尔) 碳酸钾和 5.1 毫升 1,2-二溴乙烷, 接着加入 15 毫升水。在回流条件下再加热反应混合物 10 小时。该时间结束时, 将 200 毫升醋酸乙酯加到反应混合物中, 分离出有机层, 用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤, 并在无水硫酸钠上干燥; 在减压下蒸馏除去溶剂。使用甲苯和醋酸乙酯体积比为 9:1 的混合物作洗脱液, 对得到的残

留物进行硅胶柱色谱分离。得到 4.9 克油状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

3.67 (2H, 单峰);

4.05 (2H, 三重峰, J = 4.2 Hz);

4.29 (2H, 三重峰, J = 4.2 Hz);

7.10 - 7.40 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, M/Z): 212 (M<sup>+</sup> + 1), 176。

### 制备 2

3-(2-氟苄基)-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪

重复与制备 1 所述相似的方法, 区别是用相当量的邻氟苯乙酸代替邻氯苯乙酸, 得到无色油状的标题化合物, 产率为 45%。

质谱 (CI, M/Z): 196 (M<sup>+</sup> + 1), 109。

### 制备 3

3-(2,6-二氟苄基)-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪

重复与制备 1 所述相似的方法, 区别是用相当量的 2,6-二氟苯乙酸代替邻氯苯乙酸, 得到无色油状的标题化合物, 产率为 45%。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

3.61 (2H, 单峰);

4.04 (2H, 三重峰, J = 4.1 Hz);

4.30 (2H, 三重峰, J = 4.1 Hz);

6.80 - 7.30 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, M/Z): 214 (M<sup>+</sup> + 1), 127。

#### 制备 4

##### 2-氟苄基环丙酮

将 10 毫升无水二乙醚加到 0.45 克 (18.5 毫摩尔) 金属镁上, 然后向形成的混合物缓慢滴入一种由 2.0 毫升 (15.4 毫摩尔) 2-氟苄基溴在 10 毫升二乙醚中形成的溶液, 同时搅拌, 此后在室温下搅拌混合物 1 小时。在 30 分钟时间内缓慢滴入一种由 1.1 毫升环丙酮在 10 毫升二乙醚中形成的溶液, 然后在室温下搅拌该混合物 2 小时, 该时间结束时, 向反应混合物加入氯化铵的饱和水溶液, 并在室温下搅拌该混合物 15 分钟。此后向反应混合物加入 200 毫升醋酸乙酯, 分离去有机层, 该顺序用水, 碳酸氢钠饱和水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 然后减压蒸馏除去溶剂。用甲苯和醋酸乙酯体积比为 9:1 的混合物作洗脱液, 对得到的残留物进行硅胶柱色谱分离, 得到 2.0 克无色油状的标题化合物。

红外吸收光谱 (薄膜)  $\nu_{\text{最大}} \text{ cm}^{-1}$ : 1695。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.86 - 0.92 (2H, 多重峰);

1.06 - 1.12 (2H, 多重峰);

1.96 - 2.02 (1H, 多重峰);

3.98 (2H, 单峰);

7.10 - 7.50 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, M/Z): 195 (M<sup>+</sup> + 1), 159。

#### 制备 5

##### 1-(2-氟苄基)-2-戊酮

重复与制备 4 相似的方法，区别是用相当量的 2-氟苄基溴和丁腈代替 2-氯苄基溴和环丙腈，得到无色油状的标题化合物，产率为 3.6%。

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.90 (3H, 三重峰,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ );

1.52 - 1.73 (2H, 多重峰);

2.45 (2H, 三重峰,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ );

3.70 (2H, 单峰);

7.00 - 7.30 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI,  $m/z$ ): 181 ( $M^+ + 1$ ), 109。

#### 制备 6

1-(2-氟苄基)-2-己醇

重复与制备 4 相似的方法，区别是用相当量的 2-氟苄基溴和戊腈代替 2-氯苄基溴和环丙腈得到无色油状的标题化合物，产率为 4.6%。

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.90 (3H, 三重峰,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ );

1.20 - 1.39 (2H, 多重峰);

1.50 - 1.65 (2H, 多重峰);

2.50 (2H, 三重峰,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ );

3.70 (2H, 单峰);

7.00 - 7.30 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI,  $m/z$ ): 195 ( $M^+ + 1$ ), 109。



### 制备 7

1 - ( 2 - 氟苯基 ) - 3, 3 - 二甲基 - 2 - 丁酮

重复与制备 4 相似的方法, 区别是用相当量的 2 - 氟苄基溴和叔丁腈代替 2 - 氟苄基溴和环丙腈, 得到无色油状的标题化合物, 产率为 42%。

核磁共振谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm:

1.25 ( 9H, 单峰 );

3.80 ( 2H, 单峰 );

7.00 - 7.30 ( 4H, 多重峰 )。

质谱 ( CI,  $m/z$  ): 195 (  $M^+ + 1$  ), 109。

### 制备 8

环丙基 - 2 - 氟苄基酮

重复与制备 4 相似的方法, 区别是用相当量的 2 - 氟苄基溴和环丙腈代替 2 - 氟苄基溴和环丙腈, 得到无色油状的标题化合物, 产率为 70%。

核磁共振谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm:

0.82 - 0.98 ( 2H, 多重峰 );

1.03 - 1.17 ( 2H, 多重峰 );

1.92 - 2.06 ( 1H, 多重峰 );

3.86 ( 2H, 单峰 );

7.10 - 7.30 ( 4H, 多重峰 )。

质谱 ( CI,  $m/z$  ): 179 (  $M^+ + 1$  )。

### 制备 9

1 - ( 2 - 氟苯基 ) - 2 - 丁酮

9 (a) 1 - ( 2 - 氟苯基 ) - 2 - 硝基 - 1 - 丁烯

将 3.0 毫升醋酸加到 4.73 克 ( 38.11 毫摩尔 ) 2 - 氟代苯甲醛; 4.41 克 ( 49.49 毫摩尔 ) 硝基丙烷和 3.23 克 ( 41.90 毫摩尔 ) 醋酸铵中, 回流加热同时搅拌形成的混合物 4 小时。该时间结束时, 使反应混合物冷却到室温, 用碳酸氢钠水溶液中和, 并用二乙醚萃取。用无水硫酸镁干燥萃取液, 然后将二甲苯加到溶液中。通过减压蒸发浓缩该混合液, 得到 7.4 克浅黄色油状标题化合物。

核磁共振谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

1.25 ( 3 H, 三重峰,  $J = 6.5 \text{ Hz}$  );

2.80 ( 2 H, 四重峰,  $J = 6.5 \text{ Hz}$  );

7.00 - 7.60 ( 4 H, 多重峰 );

8.03 ( 1 H, 单峰 )。

质谱 (  $\text{CI}$ ,  $m/z$  ) : 196 (  $\text{M}^+ + 1$  ), 149。

9 (b) 1 - ( 2 - 氟苯基 ) - 2 - 丁酮

将 100 毫升 90% (  $\text{V/V}$  ) 的含水醋酸加到 7.4 克 1 - ( 2 - 氟苯基 ) - 2 - 硝基 - 1 - 丁烯 [ 上述步骤 (a) 制备的 ] 中, 然后边加热边向得到的溶液中分份加入 12.11 克 ( 190 毫摩尔 ) 锌粉。边搅拌边在回流条件下加热该混合物 4 小时。该时间结束后, 将反应混合物放置一夜, 然后滤出沉淀的结晶并用甲苯冲洗。将滤液与甲苯洗涤液合并, 通过减压蒸发浓缩该混合液。用甲苯作洗脱液, 对残留物进行硅胶柱色谱分离。得到 1.85 克浅棕色油状的标题化合物。

核磁共振谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

1. 05 (3 H, 三重峰,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ );

2. 53 (2 H, 四重峰,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ );

3. 73 (2 H, 单峰);

7. 00 - 7. 40 (4 H, 多重峰)。

质谱 (CI,  $m/z$ ): 167 ( $M^+ + 1$ ), 109。

#### 制备 10

##### 1 - (2 - 氯苯基) - 2 - 丙酮

按照与制备 9 相似的方法, 区别是用相当量的 2 - 氯代苯甲醛和硝基乙烷代替 2 - 氯代苯甲醛和硝基丙烷, 得到棕色油状的标题化合物, 产率为 27%。

核磁共振谱 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 20 (3 H, 单峰);

3. 85 (2 H, 单峰);

7. 15 - 7. 45 (4 H, 多重峰)。

质谱 (CI,  $m/z$ ): 169 ( $M^+ + 1$ ), 125。

#### 制备 11

##### 1 - (2 - 氯苯基) - 2 - 丁酮

按照与制备 9 相似的方法, 区别是用相当量的 2 - 氯代苯甲醛代替 2 - 氯代苯甲醛, 得到浅黄色油状的标题化合物, 产率为 17%。

质谱 (CI,  $m/z$ ): 183 ( $M^+ + 1$ ), 125。

#### 制备 12

##### 1 - (2 - 氯苯基) - 2 - 庚酮

按照与制备 9 相似的方法, 区别是用相当量的 2 - 氯代苯甲醛和硝基己烷代替 2 - 氯代苯甲醛和硝基丙烷, 得到浅黄色油状的标题化

合物，产率为17%。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.90 (3H, 三重峰, J = 8.0 Hz);

1.20 - 1.40 (4H, 多重峰);

1.50 - 1.70 (2H, 多重峰);

2.50 (2H, 三重峰, J = 10.0 Hz);

3.80 (2H, 单峰);

7.20 - 7.60 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, m/z): 225 (M<sup>+</sup> + 1), 125。

### 制备13

#### 环丁基 2-氟苄基酮

将20毫升无水二乙醚加到1.06克(4.4毫摩尔)金属镁中,再向该混合物中缓慢地滴入一种由7.56克(4.0毫摩尔)2-氟苄基溴在10毫升二乙醚中形成的溶液,同时搅拌;然后在室温下继续搅拌该混合物1小时。在2小时时间内,将得到的溶液慢慢滴入一种由4.74克(4.0毫摩尔)环丁烷碳酰氟在30毫升四氢呋喃中形成的溶液中,同时在甲醇干冰浴中冷却,然后在2小时内,边搅拌边使该混合物返回室温。该时间结束时,将100毫升水和150毫升二乙醚加入反应混合物中,分离出有机层,用无水硫酸镁干燥,并通过减压蒸发浓缩。用甲苯和己烷体积比为9:1的混合物为洗脱液,对得到的残留物进行硅胶柱色谱分离,得到2.97克浅黄色油状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.65 - 2.40 (6H, 多重峰);

3.31 - 3.48 (1H, 多重峰);

3.67 (2H, 单峰);

7.00 - 7.30 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, m/z): 193 ( $M^+ + 1$ ), 137。

#### 制备 14

##### 5-氯-1-(2-氯苄基)-2-戊酮

按照与制备 13 所述相似的方法, 区别是用相当量的 2-氯苄基溴和 4-氯代丁酰氯代替 2-氯苄基溴和环丁烷碳酰氯, 得到黄色的油状标题化合物, 产率为 79%。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.96 - 2.15 (2H, 多重峰);

2.69 (2H, 三重峰,  $J = 7.7$  Hz);

3.56 (2H, 三重峰,  $J = 7.7$  Hz);

3.86 (2H, 单峰);

7.10 - 7.50 (4H, 多重峰)。

#### 制备 15

##### 1-(2-氯苄基)-3,3,3-三氟-2-丙酮

将 10 毫升无水二乙醚加到 0.9 克 (37.0 毫摩尔) 金属镁中, 然后在 30 分钟内, 边剧烈搅拌边向形成的混合物中加入一种由 3.9 毫升 (30.8 毫摩尔) 2-氯苄基氯在 10 毫升二乙醚中形成的溶液; 随后再在室温下搅拌混合物 1 小时。向形成的混合物中慢慢滴入一种由 4.3 毫升 (30.8 毫摩尔) 三氟乙酸酐在 40 毫升四氢呋喃中形成的溶液, 同时冷却到约  $-70^\circ\text{C}$ , 然后边搅拌边使混合液恢复室温, 时限为 1 小时; 此后, 将混合物放置过夜。该时间结束

时，将 200 毫升醋酸乙酯放入形成的反应混合物中，分离有机层，按顺序用 1 N 盐酸水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤，用无水碳酸钠干燥，并通过减压蒸发浓缩。用甲苯和醋酸乙酯体积比为 10 : 2 的混合物为洗脱液，对得到的残留物进行硅胶柱色谱分离，得到 5.7 克黄色油状的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

4.16 (2H, 单峰);

7.10 - 7.50 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, m/z): 223 (M<sup>+</sup> + 1), 125。

#### 制备 16

##### 2-氯-α-三氟乙酰苄基溴

将 2.0 克 (9.0 毫摩尔) 1-(2-氯苄基)-3,3,3-三氟-2-丙酮溶解在 30 毫升四氯化碳中，然后向溶液加入 0.46 毫升 (9.0 毫摩尔) 溴，再在室温下搅拌 10 小时。该时间结束时，向反应混合物中加入亚硫酸氢钠，在室温下搅拌该混合物 15 分钟，此后通过过滤除去不溶物。通过减压蒸发浓缩滤液，并使用甲苯和醋酸乙酯体积比为 10 : 2 的混合物作洗脱液，对残留物进行硅胶柱色谱分离，得到 0.87 克黄色油状的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

6.39 (1H, 单峰);

7.30 - 7.70 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, m/z): 302 (M<sup>+</sup> + 2), 300 (M<sup>+</sup>),

221。

### 制备 17

#### 2-氯- $\alpha$ -(4-氯代丁酰)苄基溴

按照与制备 16 所述相似的工艺, 区别是用相当量的 1-(2-氯苄基)-5-氯-2-戊酮代替 1-(2-氯苄基)-3, 3, 3-三氟-2-丙酮。得到黄色油状的标题化合物, 产率为 72%。

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2.01 - 2.14 (2H, 多重峰);

2.40 - 2.90 (2H, 多重峰);

3.49 - 3.61 (2H, 多重峰);

5.98 (1H, 单峰);

7.20 - 7.60 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI, m/z): 311 (M<sup>+</sup> + 1), 231。

### 制备 18

#### 2-氯- $\alpha$ -(5, 6-二氢-1, 4, 2-二噁嗪-3-基)苄基溴

将 4.0 克 (19 毫摩尔) 3-(2-氯苄基)5, 6-二氢-1, 4, 2-二噁嗪 (如制备 1 那样制备) 溶解在 40 毫升四氯化碳中, 然后向溶液加入 4.1 克 (23 毫摩尔) N-溴-丁二酰亚胺和 0.2 克过氧化苯甲酰, 然后搅拌并加热 8 小时。该时间结束时, 向溶液加入 100 毫升醋酸乙酯和 100 毫升己烷, 并在室温下搅拌 30 分钟; 通过过滤除去不溶物。通过减压蒸发浓缩滤液, 得到 4.8 克黄色油状的标题化合物。

质谱 (CI, m/z): 292 (M<sup>+</sup> + 3), 290 (M<sup>+</sup> + 1), 212。

### 制备 19

2-氯- $\alpha$ -(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)

苄基溴

按照与制备 18 相似的方法, 区别是用相当量的 3-(2-氯苄基)-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪(如制备 2 那样制备)代替 3-(2-氯苄基)-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪, 得到红色油状的标题化合物, 产率为 98%。

质谱(CI,  $m/z$ ): 276 ( $M^+ + 3$ ), 194。

### 制备 20

2,6-二氯- $\alpha$ -(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)-苄基溴

按照与制备 18 相似的方法, 区别是用相当量的 3-(2,6-二氯苄基)-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪(如制备 3 那样制备)代替 3-(2-氯苄基)-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪, 得到红色油状的标题化合物, 产率为 57%。

质谱(CI,  $m/z$ ): 294 ( $M^+ + 3$ ), 214。

### 制备 21

2-氯- $\alpha$ -环丙基羰基苄基溴

按照与制备 18 所述相似的方法, 区别是用相当量的 2-氯苄基环丙酮(如制备 4 那样制备)代替 3-(2-氯苄基)-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪, 得到红色油状的标题化合物, 产率为 83%。

核磁共振谱(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.80-1.20 (4H, 多重峰);



2.04 - 2.16 (1H, 多重峰);

6.18 (1H, 单峰);

7.20 - 7.60 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI,  $m/z$ ): 275 ( $M^+ + 3$ ), 193。

### 制备 2 2

#### 2-氟苄基-4-氟苯基酮

按照与制备 1 3 相似的方法, 区别是用相当量的 2-氟苄基溴和 4-氟代苯酰氯代替 2-氟苄基溴和环丁烷碳酰氯, 得到无色粉末状标题化合物, 产率为 34%。

核磁共振谱 ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

4.40 - (2H, 单峰);

7.10 - 7.45 (6H, 多重峰);

8.04 - 8.10 (2H, 多重峰)。

质谱 (CI,  $m/z$ ): 249 ( $M^+ + 1$ ), 213。

### 制备 2 3

#### 2-氟苄基异丙酮

按照与制备 4 相似的方法, 区别是用相当量的 2-氟苄基氯和异丁腈代替 2-氟苄基溴和环丙腈, 得到无色油状的标题化合物, 产率为 25%。

核磁共振谱 ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (6H, 双峰,  $J = 7.5$  Hz);

2.75 (1H, 七重峰,  $J = 7.5$  Hz);

3.78 (2H, 单峰);

6.97 - 7.30 (4H, 多重峰)。

质谱 (CI,  $m/z$ ): 181 ( $M^+ + 1$ ), 109。

### 制备 24

2-硝基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶氢氯化物

24(a) 5-乙酰基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶

将 35.1 克 (200 毫摩尔) 4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶氢氯化物和 38.57 克 (200 毫摩尔) 在甲醇中的 28% (W/V) 的甲醇钠加入 200 毫升乙醇中, 在室温下搅拌形成的混合物 1 小时。滤出沉淀的无机盐, 并通过减压蒸发浓缩滤液至干。立即向残留物加入 50 毫升乙酸酐, 同时搅拌, 并在室温下继续搅拌混合物 1 小时。然后通过减压蒸发混合物至干, 并用甲苯和醋酸乙酯体积比为 6:4 的混合物为洗脱液, 对得到的残留物进行硅胶柱色谱分离, 得到 29.32 克黄色油状的标题化合物。

24(b) 5-乙酰基-2-硝基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶

在 10 至 18 °C 下于 1 小时内, 将 20 毫升含有 5.43 克 (30 毫摩尔) 5-乙酰基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[3, 2-c]吡啶 [如上述步骤(a) 那样制备] 的乙酸酐溶液滴加到 30 毫升含 4.2 克 (60 毫摩尔) 90% 发烟硝酸的乙酸溶液中, 然后在 不高于 18 °C 的温度下搅拌该混合物 1 小时。再将反应混合物倒入冰水中, 并用二氯甲烷萃取。分离出有机层, 按顺序用碳酸氢钠饱和水溶液和水洗涤, 再用无水硫酸镁干燥。然后通过减压蒸馏除去溶剂, 使得到的残留物在己烷和甲苯混合液中结晶, 得到 4.46 克黄色晶

体状标题化合物。

核磁共振谱 (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

2.19 和 2.21 ( 共 3 H, 各为单峰 );

2.82 - 3.05 ( 2 H, 多重峰 );

3.80 和 3.95 ( 共 2 H, 各为三重峰,  $J = 5.7 \text{ Hz}$  );

4.55 和 4.66 ( 共 2 H, 各为单峰 );

7.66 ( 1 H, 单峰 )。

质谱 ( CI,  $m/z$  ) : 227 (  $M^+ + 1$  )。

24 (c) 2-硝基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶氢氯化物

将 2.38 克 ( 10.53 毫摩尔 ) 5-乙酰基-2-硝基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶 [ 如上述步骤 (b) 那样制备 ] 在 60 毫升 10% ( W/V ) 的盐酸水溶液中回流加热 2 小时。然后通过减压蒸发将反应混合物浓缩至干, 得到 2.19 克棕色晶体状标题化合物。

核磁共振谱 (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  p p m :

3.22 ( 2 H, 三重峰,  $J = 6.2 \text{ Hz}$  );

3.60 ( 2 H, 三重峰,  $J = 6.2 \text{ Hz}$  );

4.31 ( 2 H, 单峰 );

7.87 ( 1 H, 单峰 )。

质谱 ( CI,  $m/z$  ) : 185 (  $M^+ + 1$  )。

#### 制备 25

4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶

将 3.7 克 ( 46 毫摩尔 ) 37% 二甲醛水溶液在室温下滴加到

5. 1克(4.6毫摩尔)2-咪喃基乙胺[该化合物例如已由Brit., J. Pharmacol., 9, 376(1954)所描述]中, 搅拌得到的混合物约15分钟, 此后用二乙醚萃取。用水洗涤有机萃取液, 并用无水硫酸钠干燥, 然后通过减压蒸馏除去二乙醚。向残留物加入5毫升二甲基甲酰胺, 在室温下将得到的溶液滴加到1.5毫升含3.6克(10.0毫摩尔)无水氯化氢的二甲基甲酰胺中。随后搅拌得到的混合物3小时。该时间结束时, 通过减压蒸馏除去大部分二甲基甲酰胺, 然后向残留物加水和0.1N的氯化钠水溶液, 以使将其pH值调节到约为1.1; 尔后用氯仿萃取该混合物。用水洗涤有机萃取液, 并用无水硫酸钠干燥。然后通过减压蒸发除去氯仿, 并用氯仿和甲醇体积比为50:1的混合液作洗脱液, 对得到的残余物进行硅胶柱色谱分离, 得到棕色油状的标题化合物, 产率为27%。

核磁共振谱(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

3.10 - 3.20 (4H, 多重峰);

3.70 - 3.80 (2H, 多重峰);

6.20 (1H, 单峰);

7.27 (1H, 单)。

质谱(CI, m/z): 124 (M<sup>+</sup> + 1)。

### 制备26

#### 2-氟苄基-2-氟代环丙酮

重复与制备13相似的方法, 区别是用相当量的2-氟代环丙基碳酰氯代替环丁基碳酰氯, 得到无色油状的标题化合物, 产率为27%。

核磁共振谱(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1. 38 - 1. 58 ( 2H, 多重峰 );

2. 34 - 2. 56 ( 1H, 多重峰 );

3. 90 ( 2H, 单峰 );

4. 54 - 4. 61 和 4. 86 - 4. 93 ( 共 1H, 各为多重峰 );

7. 05 - 7. 35 ( 4H, 多重峰 )。

质谱 ( CI,  $m/z$  ) : 197 (  $M^+ + 1$  ), 109。

### 制备 27

2-氟- $\alpha$ -(2-氟代环丙基羰基)苄基溴

重复与制备 18 相似的方法, 区别是用相当量的 2-氟苄基-2-氟代环丙酮代替 3-(2-氟苄基)-5, 6-二氢-1, 4, 2-二噁嗪, 得到无色油状的标题化合物, 产率为 76%。

核磁共振谱 (  $CDCl_3$  )  $\delta$  ppm:

1. 44 - 1. 73 ( 2H, 多重峰 );

2. 54 - 2. 76 ( 1H, 多重峰 );

4. 54 - 4. 68 和 4. 85 - 4. 99 ( 共 1H, 各为多重峰 );

5. 93 ( 1H, 单峰 );

7. 05 - 7. 60 ( 4H, 多重峰 )。

质谱 ( CI,  $m/z$  ) : 277 (  $M^+ + 2$  ), 275 (  $M^+$  )  
195。