



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 96105542.1

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

C07D409 / 14

[43]公开日 1996年12月18日

[22]申请日 96.3.1

[30]优先权

[32]95.3.2 [33]US[31]396825

[71]申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 R·R·克伦肖 E·H·吕迪格

D·W·史密夫 C·所罗门

J·耶维希

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

A61K 31 / 495

// (C07D409 / 14,209 : 14,239 : 42,  
285 : 10)

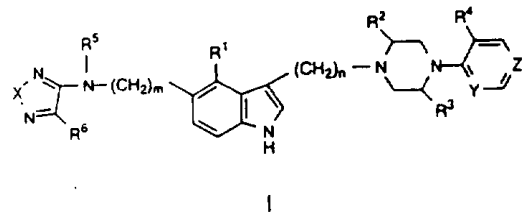
权利要求书 3 页 说明书 39 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 治疗偏头痛的吲哚烷基-吡啶基和嘧啶基咪唑的 1,2,5-噻二唑衍生物

[57]摘要

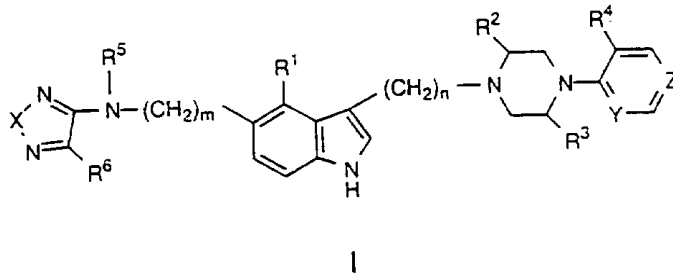
式 I 的一系列新的吲哚烷基咪唑基吡啶和嘧啶 5- (3, 4-二氨基-1, 2, 5-噻二唑和 S-氧化物) 的衍生物被用于减轻血管性头痛。

在式 I 中, X 选自 S, SO 和 SO<sub>2</sub>。



# 权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物或其可药用酸加成盐和 / 或溶剂化物



式中

$R^1$  选自氢原子、卤原子、低级烷基和低级烷氧基；

$R^2$ 、 $R^3$  和  $R^5$  各自独立地选自氢原子和低级烷基；

$R^4$  为低级烷氧基；

$R^6$  为氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基和低级烷氧基；

$X$  为选自  $S$ 、 $SO$  和  $SO_2$ ；

$Y$  和  $Z$  各自独立地选自  $N$  和  $CH$ ，只是  $Y$  和  $Z$  不能同时均为  $CH$ ；

$m$  为选自 0 和 1 至 3 的整数；以及

$n$  为选自 1 至 5 的整数。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中  $Y$  和  $Z$  为  $N$ 。

3.根据权利要求1的化合物,其中X为SO。

4.根据权利要求3的化合物,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 为氢原子。

5.根据权利要求3的化合物,其中m为0, n为3。

6.根据权利要求3的化合物,其中 $R^4$ 为甲氧基。

7.根据权利要求3的化合物,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 为氢原子, $R^4$ 为甲氧基;Y和Z为N;m为0, n为3。

8.根据权利要求7的化合物,该化合物选自其中 $R^6$ 为氨基、甲氨基、二甲氨基和甲氧基的化合物组成的组。

9.一种治疗血管性头痛的方法,该方法包括给血管性头痛患者施用治疗有效量的权利要求1的化合物。

10.一种治疗血管性头痛的方法,该方法包括给血管性头痛患者施用治疗有效果的权利要求3的化合物。

11.一种治愈血管性头痛的方法,该方法包括给开始患有血管性头痛的病人施用预防有效量的权利要求1的化合物。

12.一种治愈血管性头痛的方法,该方法包括给开始患有血管性头痛的病人施用预防有效量的权利要求3的化合物。

13.一种适用于给血管性头痛病潜在患者或患者系统给药的单位剂量形式的药物组合物,它包含药用载体以

及约 1~500mg 权利要求 1 的化合物。

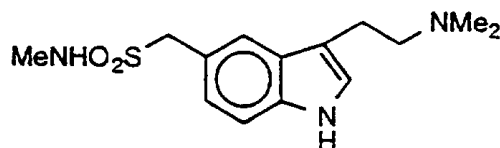
14. 一种适用于给血管性头痛病潜在的患者或患者系统给药的、单位剂量形式的药物组合物，它包含药用载体以及约 1~500mg 权利要求 3 的化合物。

# 说明书

## 治疗偏头痛的吲哚烷基-吡啶基和 嘧啶基哌嗪的 1,2,5-噻二唑衍生物

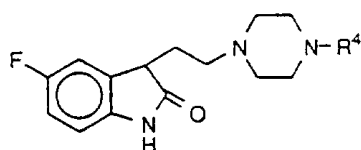
本发明总的来说涉及具有药物和生物作用性能的杂环化合物及其制备与用途。本发明特别涉及 1, 4-二取代哌嗪衍生物, 其中一个取代基为 1, 2, 5-噻二唑、1, 2, 5-噻二唑-1-氧化物或 1, 2, 5-噻二唑-1, 1-二氧化物取代的吲哚-3-基-烷基基团, 另一个取代基为吡啶环或嘧啶环。这些化合物具有独特的血清素构型以及代谢稳定性, 这就使它们可用于治疗血管性头痛如偏头痛或簇形头痛。

*Dowie* 等人在出版的专利申请 GB2, 124, 210 中公开了可用于治疗偏头痛的一系列 3-烷基氨基-吲哚衍生物。在后来的 *Oxford* 的专利申请 GB2, 162, 522 (1986 年 2 月 5 日出版) 中, 特别要求保护这系列化合物中的一种。在文献中, 此特定的化合物被叫做 *Sumatriptan* (i)。



(i) Sumatriptan

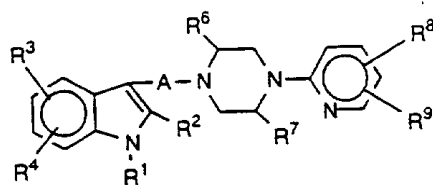
在欧洲专利申请 EPA354, 094 中, Manoury 等人公开了一系列新的二氢吲哚衍生物。这些化合物被描述成能够用于治疗包括抑郁症、焦虑症和偏头痛的各种中枢神经系统疾病。这些化合物具有结构式 (ii)



(ii)

其中  $R^4$  为芳基、吡啶基或喹啉基。

在 US4, 954, 502 中, Smith 等人公开了一系列结构式 (iii) 的 1, 4-二取代哌嗪衍生物, 这些衍生物可用作抗抑郁剂。



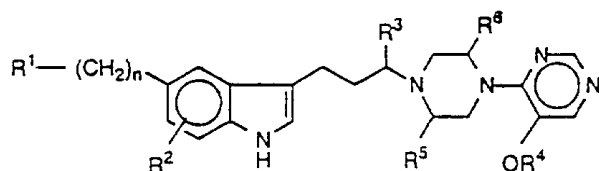
(iii)

吲哚取代基  $R^3$  和  $R^4$  为氢原子、烷基、烷氧基、烷硫基、卤原子、羰基酰胺和三氟甲基。

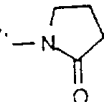
在 US5, 077, 293 中, Smith 等人提供了另一系列的治疗抑郁症的 1, 4-二取代哌嗪, 其中吡啶基由嘧啶

基来代替。

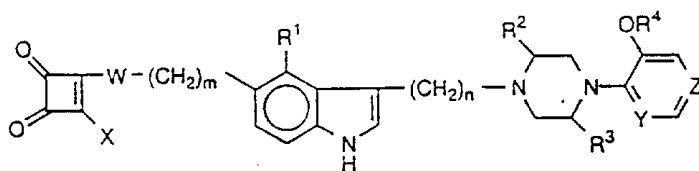
更相关的背景文献是 US5, 300, 506, 更早公开的治疗偏头痛的烷氧基嘧啶衍生物, 其结构式 (iv) 为



(iv)

其中 5-吲哚取代基 ( $R^1$ ) 特别包括氨基、烷氧基、酰胺基、烷基磺酰氨基和 

最相关的文献当属我们先前的专利申请 USSN08/122, 266, 公开了治疗偏头痛的结构式 (V) 的化合物。



(v)

这些化合物均未提及本发明的新的吡啶基或嘧啶基哌嗪的 5-噻二唑 (及其氧化物) 取代的吲哚-3-基-烷基衍生物可用于治疗偏头痛和簇形头痛。

偏头痛是各种类型头痛中的一种, 它还包括簇形头痛和其它被认为从病原学看与血管有联系的头痛。这些头痛通常被归类为血管性头痛。有关近来头痛及其治疗

方法可参见：*Chepter13: "Drugs Used to Treat Migraine and Other Headaches" is Drug Evaluations, 6th Edn., 1986, pages 239-253, American Medical Association, W.B.Saunders Co.Philadelphia, PA.*

频繁且无规律的头痛折磨着许多人，这种头痛常常是非常剧烈而且时间不长。治疗这类头痛的典型方法是服用温和的止痛药，如阿司匹林或对乙酰氨基酚。这类头痛非常常见，尽管使人感到痛苦和烦恼，但极少使人致残或衰弱。然而，血管类型的慢性复发头痛通常会使患者疼痛难忍而抱怨医生，这种头痛经常会使人致残。

尽管对于头痛还没有一个公认的分类体系，本发明的血管性头痛主要是指偏头痛和簇形头痛。偏头痛包括通常类型或传统类型的头痛，还包括本领域技术人员熟悉的偏头痛的变异类型。另外如中毒性血管头痛和高血压性头痛、慢性阵发性偏头痛，还有一些肌肉收缩头痛以及血管与肌肉混全的头痛，都可归类于与血管相关的头痛而且都可以利用本发明来治疗。本领域的技术人员应当理解，没有一种单个的治疗方法对于所有被诊断为相同头痛症状的患者是有效的，因此有必要提出有关头痛分类的不定因素。

过去最常用于治疗头痛的药物分为如下几组：

麦角生物碱，

$\beta$ -阻滞剂，

钙通道阻滞剂，



抗抑郁药，以及  
上述药剂的混合物，

血管性头痛至今不能完全治愈，其原因就在于缺少一种对所有患者同一类型头痛均有效的治疗方法。最近能得到的抗偏头痛药物 *Sumatriptan* 在治疗患者偏头痛方面取得了一些成功，但仍存在一些不足。进一步的复杂性还在于用于治疗偏头痛的药物长期使用时能造成依赖性，这类药如麦角胺宁。本发明另一个重要的考虑是使当今使用的比较有效的治疗偏头痛药剂如麦角和羟甲丙基甲基麦角酰胺能够在长效服用时具有有限的副作用。

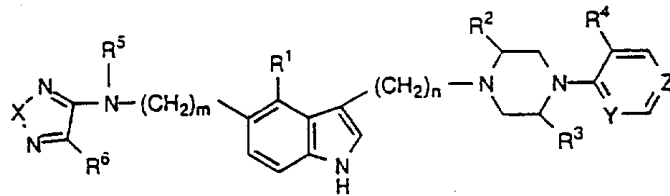
因此，需要一种安全且有效的药物用来治疗偏头痛及其相关疾病，既能治愈可怕的头痛又能减轻既定的头痛。

本发明的目的是使用新的 5-(3, 4-双氨基-1, 2, 5-噻二唑-1-氧化物)-取代的吡啶基和嘧啶基哌嗪吲哚-3-基-烷基衍生物治疗血管性头痛，特别是偏头痛和簇形头痛；本发明的目的还在于提供其制备方法及其药物组合物和医疗用途。

本发明的方法是试图减轻血管性或血管性相关的头痛，其中偏头痛和簇形头痛是最熟知的具体例症。本方法实质上包括了给需要此类治疗的患者服用 5-噻二唑(或 S-氧化物)取代的吡啶基或嘧啶基哌嗪吲哚-3-基-烷基衍生物、或其可药用的盐和/或溶剂化物。对于本

方法的服法，口服或经鼻 (*transnasal*) 施用含目的抗偏头痛药剂的药物组合物为优选。

广义地讲，本发明涉及具有抗偏头痛血清素性能的式 I 的吡啶基或嘧啶基哌嗪的吲哚-3-基-烷基衍生物。



在式 I 中， $R^1$  为选自氢原子、卤原子、低级烷基和低级烷氧基的取代基。

$R^2$ 、 $R^3$  和  $R^5$  各自独立地选自氢原子和低级烷基。在优选的化合物中， $R^2$  和  $R^3$  不能同时为低级烷基。

$R^4$  为低级烷氧基。

$R^6$  为选自氨基、低级烷基氨基、双-低级烷基氨基和低级烷氧基。

$m$  可取整数 1~3 或 0， $n$  可取整数 1~5。在优选的化合物中， $m$  取 0， $n$  取 3。

$X$  为选自  $S$ 、 $SO$  和  $SO_2$ ，优选的化合物中  $X$  为  $SO$ 。

$Y$  和  $Z$  各自为选自  $N$  和  $CH$ ，但  $Y$  和  $Z$  不可同时为  $CH$ 。

另外，式 I 化合物还包含了所有可药用酸加成盐和 / 或溶剂化物，本发明还包括立体异构体以及光学异构

体，如对映体混合物及个别对映体和非对映体。由于本发明系列中特定化合物的结构非对称性，因而出现了上述异构体。单一异构体的分离是通过使用本领域专业人员公知的方法完成的。

术语“低级烷基”是指含 1~4 个碳原子的直链和支链碳基团。这些基团是碳链，它们可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、1-丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基。

低级烷氧基是指与氧原子相连的  $C_{1-4}$  烷基基团。噻二唑基也包含亚砷 ( $SO$ ) 和砷 ( $SO_2$ ) 的衍生物。

选择适当的 Y 和 Z，吡啶环或者嘧啶环是确定的。

本发明可药用的酸加成盐是指那些抗衡离子对盐的毒性或药理活性不能具有很大作用的盐，这些盐本身也是式 I 为基础上的药物等同物。它们对医疗用途通常是优先的。在有些情况下，它们的具有的一些物理性能使得在药物制剂中更需要这些盐，如溶解性、不吸湿性、与片剂相关的可压缩性以及用于药物目的其它成分的相容性。这些盐通常是通过混合式 I 的碱与被选择的酸形成的，其中在含过量常用惰性溶剂的溶液中反应为优选，所述溶剂如水、乙醚、苯、甲醇、乙醇、乙酸乙酯和乙腈。在式 I 物质中一个盐的阴离子被另一个阴离子置换的条件下，上述盐也可通过复分解或用离子交换树脂处理制得。所述置换的条件是允许通过如从溶液中沉淀成从溶剂萃取或者通过从离子交换树脂洗脱或保留于离子交换树脂分离所需的物质形式。为了生成式 I 物质

的盐，可药用的酸包括硫酸、磷酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、柠檬酸、乙酸、苯甲酸、肉桂酸、富马酸、扁桃酸、硝酸、粘酸、马来酸、羟乙磺酸、棕榈酸、庚酸等等。

式 I 化合物可以通过采用方案 A 和 B 所示的合成工艺和化合物制备而得。

特定的化合物及其合成还将在下文的特别实例部分详细讨论。

在合成方案中， $R^1$  至  $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $m$  和  $n$  如上文定义，符号  $Q$  代表合成的有机离去基团部分，如甲苯磺酰基、甲磺酰基、卤离子、硫酸根、磷酸根等等。

方案 A 提出了  $X$  为  $SO$  或  $SO_2$  时式 I 化合物的合成工艺。方案 B 是  $X$  为  $S$  时的合成工艺。所述合成工艺是由式 (6) 的 5-氨基取代的中间产物进行的，其中杂环取代的哌嗪部分已经引入到了分子结构中。合成路径的修正不仅可以确定噻二唑部分所需的  $R^6$  取代基（如所示的  $R^4$  或  $NR^2R^3$ ），而且还可以确定所需  $R^5$  取代基是  $H$  还是烷基。为了合成  $R^5$  为烷基的产物，在方案 A 和 B 进一步反应之前，中间产物 (6) 应是单- $N$ -烷基化的。

方案 A 揭示的合成工艺实质上包括合成具有与 5 位吡啶环相连的终端氨基的吡啶基烷基哌嗪基杂环部分，如化合物 (6)。该中间产物与 3, 4-二烷氧基噻二唑的 1-氧化物或 1, 1-二氧化物 (3) 反应生成  $R^6$  为烷氧基 ( $R^4$ ) 的式 I 产物。利用胺取代噻二唑的烷氧基部分即可

得到该产物， $R^6$  为氨基的式 I 产物如化合物 (I-2)。如上所述，为了得到中间产物以及  $R^5$  为烷基基团的产物，中间产物 (6) 可以在其 5-吡啶基-氨基终端 N-烷基化。

方案 B 的工艺包括了含噻二唑环的产物 (X 仅为 S) 的合成。此工艺先前公开在关于一系列组胺  $H_2$ -受体拮抗剂的 U.S. 4, 440, 933 和 4, 600, 779 中，在此只是应用。这些美国专利在此引作参考。方案 B 实质上揭示了化合物 (6) 中间产物与 1, 2-二烷氧基取代的乙二酰亚胺反应生成式 (7) 中间化合物。化合物 (7) 与 N, N'-硫代二苯邻二甲酰亚胺反应生成噻二唑的类似物产物 (I-3)。与方案 A 相同，化合物 (I-3) 的噻二唑基烷氧基取代基 ( $R^6 = R^4$ ) 也可被胺取代而生成  $R^6$  为氨基的式 (I-4) 产物。

方案 C 涉及用于方案 A 和 B 的中间化合物的合成路线；作为实例，方案 C 提出了为这些方案提供起始中间化合物的一些特殊的合成工艺。

方案 A、B 和 C 采用的反应及其应用对于有机合成领域的专业人员是熟悉的，反应条件和反应物的改良都应当是可以理解的。熟练的合成化学专家一定知道如何利用这些工艺去制备特殊的式 I 化合物，包括本发明所包含的却未具体公开的其它化合物。对于本领域技术人员来讲，为制备相同化合物，方法稍有变化也应当是显然的。为得到更详细的描述，有代表性的合成实例将在

下文的特别实例部分提供。

通过累集数据表明血清素与病理生理学联系在一起，所述数据包括偏头痛发作后血清素代谢物排泄的增加和偏头痛发作过程中血小板血清素含量的减少。这后一作用对偏头痛显得很特别，而不是痛苦和紧张的结果。（Anthony 等人，“*plasma Serotonin in migraine and stress*”，*Arch Neurol.*1967, 16: 544-552)。更重要地，在患偏头痛时，肌肉注射利血平会降低血浆血清素并诱导典型的偏头痛类型的头痛。这种诱导的头痛可通过静脉缓慢注射血清素肌酸酐硫酸盐而得到减轻。（Kimball 等人，“*Effect of serotonin in migraine patients,*”*Neurology N.Y.*1960, 10: 107-111)。

尽管血清素在治疗偏头痛方法中已显示出其效果，但由于副作用其在偏头痛中使用已被排除。所述副作用如坐立不安、恶心、虚弱、呼吸深快、面部潮红以及机能异常。（Lance 等，“*The control of Cranial arteries by humoral mechanisms and its relation to the migraine syndrome,*”*Headache,* 1967, 7:93 - 102)。因此，能够治疗偏头痛而又没有其它作用的更特殊的血清素药剂是潜在的用于治疗偏头痛药物。收集的结果已得到了如下的概念：具有血清素受体  $5-HT_{1D}$  亚型选择性的化合物在治疗偏头痛方面具有临床作用。为此，本发明的化合物表明了与  $5-HT_{1D}$  位点的极强的亲和性。我们感兴趣的式 I 化合物具有很大的潜能，其中这些化合物的  $IC_{50}$

值小于 100 毫微摩尔 (nmolar)。优选化合物的  $IC_{50}$  值在 10 毫微摩尔以下。

5-HT<sub>1D</sub> 结合性能的确是通过采用如 Heuring 和 Peroutka, *J. Neurosci.* 7 (3), 1987, 894-903 中描述的方法完成的, 只是有很小的改变。使用氘化血清素可以确定本发明化合物体外的  $IC_{50}$  (nM) 试验值。

除了 5-HT<sub>1D</sub> 结合试验数据, 本发明化合物在犬隐静脉的静脉模型中诱发收缩的能力进一步揭示了其在治疗血管性头痛的有用性。优选的化合物已证明其潜能与血清素本身相当或高于血清素本身。另外, 本发明化合物显示其在体外鼠肝匀浆中的潜能远远大于早期公开在 USSN08/122, 266 中吲哚-squarate 系列化合物的能力。所有上述药理试验均表明本发明化合物对治疗偏头痛有效。

本发明的另一方面提供了一种治疗偏头痛的方法, 该方法包括给患者系统服用治疗有效量式 I 化合物或其可药用的盐。期望服用式 I 化合物能够治愈早期阶段发作的偏头痛, 还能治疗既定的血管性头痛。

式 I 化合物的服法和剂量与参考文献 GB2, 162, 522A 中的参考化合物 Sumatriptan 可采用相同的方式。尽管本化合物可通过鼻内施用和口服, 其剂量和剂量规范都必须视情况仔细施用, 应当具有极好的职业判断并考虑到受者的年龄、体重和病情、施用途径以及疾病的性质和严重性。当非肠道施用时, 每天剂量大约从 0.05

至  $10\text{mg}/\text{kg}$ ,  $0.1$  至  $2\text{mg}/\text{kg}$  优选; 口服时, 每天剂量大约从  $1$  至  $50\text{mg}/\text{kg}$ , 大约  $5$  至  $20\text{mg}/\text{kg}$  优选。在有些情况下, 较小的剂量就能获得足够的治疗效果, 而在另一些情况下则需较大的剂量。系统施用是指口服、鼻内施用、直肠施用和非肠道施用 (即肌内、静脉内和皮下施用)。一般地, 结果会发现为了达到同样的效果, 口服本发明的化合物所需活性成分的剂量比通过鼻内或非肠道给药的剂量要大。根据好的临床经验, 优选的是在一定浓度水平上服用本化合物, 既能治疗偏头痛产生作用而又不造成任何有害或不适当的副作用。

为了治疗偏头痛, 本发明的化合物既可以作为单个治疗剂, 又可以与其它治疗剂混合。作为治疗, 化合物经常是以药物组合物形式给出, 该组合物包含治疗偏头痛剂量的式 I 化合物或其可药用的盐以及可药用的载体。每单位剂量含大约  $1$  至  $500\text{mg}$  有效成分的药物组合物为优选, 组合物通常被制备成片剂、锭剂、胶囊、粉剂、水或油悬浮剂、糖浆、酏剂和水溶液。

当然, 使用的药物组合物的性质取决于所需的给药路径。例如, 口服药物应是片剂或胶囊形式, 可含常规的赋形剂如粘合剂 (如淀粉) 和湿润剂 (如月桂基硫酸钠)。含常规药物载体的式 I 化合物的溶液或悬浮液将用于鼻内和非肠道给药的组合物, 如水溶液用于静脉内注射、油性悬浮液用于肌内注射。



构成本发明的化合物及其制备方法和生物作用将从下述的实施例中表现得更完全，这些实施例给出仅仅是说明本发明，而不是限制本发明的大小或范围。在用来说明上文合成过程的下面实施例中，温度是以摄氏度表示，熔点未经修正。核磁共振 (NMR) 光谱特征是指化学位移 ( $\delta$ )。该位移是以相对于四甲基硅烷作为参比标准的 ppm 值表示的。在  $^1\text{H}$  NMR 光谱数据中各种位移报告的相对面积对应于分子中特定官能基类型的氢原子数目。对于多重性，位移的特征被描述为宽单峰 (bs)、单峰 (s)、多重峰 (m)、七重峰 (hept)、四重峰 (q)、三重峰 (t) 或双峰 (d)。使用的缩略词有  $\text{DMSO}-d_6$  (氘代二甲基亚砷)、 $\text{CDCl}_3$  (氘代氯仿)，此外均为惯用语。红外 (IR) 光谱描述仅仅包括具有官能基团鉴定值的吸收波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )。使用净相或溴化钾 (KBr) 作为稀释剂来确定 IR。以重量百分数表达元素分析结果。

下列的实施例详细描述了式 I 化合物的制备以及各步工艺的合成中间产物。对于本领域的技术人员来讲，物质和方法的修正均可制备本发明公开的其它化合物，这是显然的。从上文的描述及下文的实施例可以相信本领域的技术人员有能力最充分地利用本发明。另外，合成特定中间产物以及在 3 位和 4 位具有氨基取代基的 1, 2, 5-噻二唑化合物的实例已经公开了。参见如 Crenshaw 和 Algieri, U.S.4, 374, 248 和 U.S.4, 600, 779; Montzka, U.S.4, 440, 933。这些美国专利在此

引出作为参考，从而为确定本发明中间产物和产物提供了可能性。

#### A. 中间化合物的制备

包含在本发明方案中的制备合成中间产物的一些有代表性的步骤在下文中给出了。大多数起始物质和确定的中间产物在市场上能够购到或者其合成工艺在化学文献中已经能够得到，因此有机合成化学领域中的技术人员能够充分利用它们。

#### 实施例 1

5-[ (5-硝基-1H-吡啶-3-基) 甲基 ]-2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮

应用 *Flaugh* 的工艺步骤 (*D. S. Farlow, M. E. Flaugh, S. D. Horvath, E. R. Lavignino, P. Pranc, Org. Prep, Proc, Int., 1981, 13, 39.*)。这样在室温下，将 5-硝基吡啶 (50.0g, 0.32mol)、*Meldrum* 酸 (46.0g, 0.32mol)、37% 甲醛水溶液 (26.0ml, 0.32mol) 和脯氨酸 (1.8g, 0.016mol) 的 200ml 乙腈溶液搅拌 18 小时。过滤所得的粘稠黄色浆液，并用乙腈清洗滤饼，然后用丙酮、最后用乙醚清洗。在真空中干燥此物质，得到亮黄色固体标题化合物 (80.0g, 81%)，熔点 182°C (分解)。浓缩母液，然后用水稀释，收集所得固体并如前述清洗和干燥，得到暗黄色固体二次产物 (7.0g)。总产率 = 87.0g (89%)；*IR (KBr)* 3330, 1767, 1732  $cm^{-1}$ ； $^1H$

NMR(DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  11.64(s, 1H), 8.63(d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.96(dd,  $J=9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.49(d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.33(d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 4.84(t,  $J=4.6$  Hz, 1H), 3.45(d,  $J=4.5$  Hz, 2H), 1.78(s, 3H), 1.55(s, 3H). 元素分析  $C_{15}H_{14}N_2O_6$  计算值 :C, 56.60; H, 4.43; N, 8.80. 实测值 :C, 56.62; H, 4.41; N, 8.91.

### 实施例 2

#### 5-硝基-3-(1H-吡啶) 丙酸乙酯

向[5-(5-硝基吡啶-3-基) 甲基]-2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮 (10.0g, 0.031mol) 的吡啶 (80ml) 和无水乙醇 (20ml) 混合物的溶液中加入 0.1g 铜粉, 在氩气气氛中加热回流混合物 2 小时。过滤冷却后的混合物, 蒸发滤液。用乙醚-二氯甲烷研制所得的残留物, 得到固体标题化合物 (7.3g, 89%)。熔点 118-121°C : IR(KBr) 3330, 1730  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  11.59(brs, 1H), 8.53(d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.97(dd,  $J=9.0, 2.3$  Hz, 1H), 7.49(d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.40(d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 4.03(q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.02(t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 2.67(t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.13(t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

### 实施例 3

#### 3-(3-羟基丙基) -5-硝基-1H-吡啶

在 0°C、氩气气氛中, 向 95%  $LiAlH_4$  (2.20g, 0.058mol) 的 60ml 无水四氢呋喃 (THF) 悬浮液中加入 5-硝基-3-吡啶丙酸乙酯 (7.03g, 0.028mol) 的 100ml 无

水 THF 溶液，搅拌 20 分钟后，混合物通过小心加入 3ml  $H_2O$  骤冷。搅拌所得悬浮液 10 分钟，然后过滤，滤饼用另加的 THF 清洗。蒸发滤液，在乙醚中溶解残留物并干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 和蒸发，用己烷研制所得固体，从而得到黄色固体标题化合物 (4.30g, 70%)，熔点 107-110°C : IR(KBr) 3480, 3180, 1625  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8.60(d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 8.35(br s, 1H), 8.11(dd,  $J=9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.38(d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.16(m, 1H), 3.75(t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 2.91(t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.07-1.93(m, 2H), 1.37(br s, 1H).

#### 实施例 4a

3-(3-溴丙基)-5-硝基-1H-吡啶

在 0°C，氩气气氛中，向三苯基膦 (6.70g, 0.025mol) 的 80ml 乙腈溶液中加入 3-[3-羟基丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (实施例 3) (4.30g, 0.020mol) 的 75ml 乙腈溶液，再加入  $CBr_4$  (9.00g, 0.027mol) 的 25ml 乙腈溶液。在室温下搅拌混合物 3 小时，再蒸发并通过色谱纯化残留物 ( $SiO_2$ /乙酸乙酯-己烷, 1: 9 然后 1: 4) 得到固体标题化合物 (4.60g, 84%)，熔点 92-95°C: IR(纯) 3420, 1330  $cm^{-1}$ ,  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8.59(d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 8.40(br s, 1H), 8.13(dd,  $J=9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.40(d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.21(d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 3.45(t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.99(t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.26(m, 2H).

### 实施例 4b

#### 3-[3-碘丙基]-5-硝基-1H-吡啶

将 3-[3-羟基丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (1.13g, 5.06mmol) 的 20ml 乙腈溶液冷却至 0℃, 依次利用三乙胺 (1.05ml, 7.59mmol) 和 甲磺酰氯 (0.43ml, 5.6mmol) 处理, 搅拌混合物 30 分钟。反应混合物利用 30ml 水骤冷, 有机相萃取到乙酸乙酯中。干燥 ( $MgSO_4$ ) 有机萃取物并真空浓缩。将粗的残留物溶解在 20ml 含 KI (1.7g, 10.1mmol) 的乙腈中, 并加热回流 3 小时。冷却反应混合物, 在真空除去溶剂。残留物溶解在 100ml 乙酸乙酯中并用水洗。干燥 ( $MgSO_4$ ) 产乙酸乙酯相, 残留物通过快速柱色谱纯化 (20% 乙酸乙酯的己烷溶液), 从而得黄色固体标题化合物 (1.37g, 4.20mmol, 83%) : 熔点 95-98℃ ;  $^1H$  NMR( $DMSO-d_6, 300MHz$ )  $\delta$  8.53(d,  $J=2.3Hz, 1H$ ), 7.97(dd,  $J=2.3, 9.0Hz, 1H$ ), 7.51(d,  $J=9.0Hz, 1H$ ), 7.43(s, 1H), 3.30(t,  $J=6.7Hz, 2H$ ), 2.84(t,  $J=7.7Hz, 2H$ ), 2.11(m, 2H); IR (KBr) 1330, 1510, 810  $cm^{-1}$ ; MS( $m/e$ ) 330( $M^+$ ). 元素分析:  $C_{11}H_{11}IN_2O_2$  计算值: C, 40.02, H, 3.36, M, 8.48. 实测值: C, 40.26; H, 3.27; N, 8.51.

### 实施例 5a

#### 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-硝基-1H-吡啶

在氩气气氛中, 将 5-硝基-3-(3-溴丙基) 吡啶

(0.57, 2.0mmol)、1-(5-甲氧基-4-吡啶) 哌嗪 (0.47g, 2.4mmol)、KI (0.40g, 2.4mmol) 和二异丙基乙胺 (1.75ml, 10.0mmol) 混合物的 20ml 乙腈溶液加热回流 6 小时。用乙酸乙酯稀释冷却过的反应混合物, 并清洗 ( $H_2O$ , 盐水)。利用二氯甲烷反相萃取水相; 清洗 ( $H_2O$ , 盐水) 合并有机相, 并干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 和蒸发。所得残留物通过色谱纯化 ( $SiO_2/CH_2Cl_2-MeOH, 95:5$ ) 得到固体, 再利用二氯甲烷-己烷研制得到黄色固体标题化合物 (0.55g, 70%), 熔点 163-166°C: IR(KBr) 3440, 3175, 1578, 1320  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR( $CDCl_3, 200MHz$ )  $\delta$  8.60(d,  $J=2.1Hz, 1H$ ), 8.47(br s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.11(dd,  $J=9.0, 2.2Hz, 1H$ ), 8.47(br s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.11(dd,  $J=9.0, 2.2Hz, 1H$ ), 7.89(s, 1H), 7.38 \* d,  $J=9.0Hz, 1H$ ), 7.18(d,  $J=2.0Hz, 1H$ ), 3.86(s, 3H), 3.8-3.9(m, 4H), 2.86(t,  $J=7.4Hz, 2H$ ), 2.59(t,  $J=4.9Hz, 4H$ ), 2.50(t,  $J=7.5Hz, 2H$ ), 2.05-1.90(m, 2H). 元素分析:  $C_{20}H_{24}N_6O_3 \cdot H_2O \cdot 0.1CH_2Cl_2$  计算值: C, 57.08; H, 6.24; N, 19.87. 实测值: C, 57.37; H, 5.85; N, 19.53.

#### 实施例 5b

3-[3-[4-(3-甲氧基-4-吡啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-硝基-1H-吡啶

将 3-[3-碘丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (1.4g, 4.2mmol)、1-(3-甲氧基-4-吡啶基)-哌嗪 (0.98g, 5.09mmol) 和  $K_2CO_3$  (1.4g, 10.2mmol) 混合物的 30ml

乙腈溶液加热回流 4 小时。冷却反应混合物，搅拌 12 小时。分离溶剂，残留物溶解在乙酸乙酯和水中。分离水层并用乙酸乙酯萃取。干燥 ( $MgSO_4$ ) 并浓缩有机萃取物，通过快速硅胶色谱纯化 (5% 甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液) 胶质残余物。得到黄色固体标题化合物 ( 0. 6g, 36% ) :

IR(KBr) 3600, 2400, 1600, 1520, 1330, 1250, 815  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR( $DMSO-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.52(d,  $J=2.2Hz$ , 1H), 8.10(s, 1H), 8.02(d,  $J=5.3Hz$ , 1H), 7.96(dd,  $J=2.3, 9.0Hz$ , 1H), 7.48(d,  $J=9.0Hz$ , 1H), 7.42(s, 1H), 6.81(d,  $J=5.4Hz$ , 1H), 3.84 ( s , 3 H ) , 3 . 2 1 ( b r s , 4 H ) , 3.07(dd,  $J=6.4, 14.7Hz$ , 2H), 2.79(t,  $J=14.7Hz$ , 2H), 2.66(br s, 4H), 1.97(m, 2H); MS( $M/e$ ) 395( $M^+$ ) .

#### 实施例 5c

3-[3-[4-(2-吡啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-硝基-1H-吡啶

将 3-[3-溴丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (1.4g, 4.2mmol)、1-(2-吡啶基)-哌嗪 (0.98g, 5.09mmol) 和  $K_2CO_3$  (1.4g, 10.2mmol) 混合物的 30ml 乙腈溶液加热回流 4 小时。冷却反应混合物，分离溶剂，残留物溶解在乙酸乙酯和水中。分离水层并用乙酸乙酯萃取。干燥 ( $MgSO_4$ ) 并浓缩有机萃取物，通过快速硅胶色谱纯化 (5% 甲醇的二氯甲烷) 胶质残余物，得到黄色固体标题化合物 ( 0. 6g, 36% ) :

IR (KBr) 3182, 1520, 1330  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ 8.52(d, J=2.24Hz, 1H), 8.80(dd, J=1.8, 4.8Hz, 1H), 7.95(dd, J=2.25, 9.0Hz, 1H), 7.52-7.49(m, 2H), 7.41(s, 1H), 6.79(d, J=8.6Hz, 1H), 6.60(t, J=6.6Hz, 1H), 3.46(t, J=4.7Hz, 4H), 2.78(t, J=7.4Hz, 2H), 2.42(t, J=5.0Hz, 1H), 2.34(t, J=6.9Hz, 4H), 1.82(dt, J=7.4, 46.9Hz, 2H); MS(m/e) 365( $M^+$ ). 元素分析:  $C_{20}H_{23}N_5O_2$  计算值: C, 65.73, H, 6.34, N, 19.16; 实测值 C, 65.35, H, 6.26, N, 18.87.

#### 实施例 5d

3-[3-[ (3-甲氧基-2-吡啶基) -1-哌嗪基]丙基]-5-硝基-1H-吡啶

将 3-(3-溴丙基)-5-硝基-1H-吡啶 (0.88g, 3.11mmol)、 $K_2CO_3$  (0.43g, 3.11mmol)、KI (0.52g, 3.11mmol) 和 1-(3-甲氧基-2-吡啶基)哌嗪 (0.60g, 3.11mmol) 混合物的 50ml 乙腈溶液加热回流 5 小时。冷却、过滤并浓缩混合物。通过快速柱色谱法纯化 (以 5% 甲醇的二氯甲烷作为洗脱液) 残留物, 得到黄色泡沫标题化合物 (1.2g, 99%) : IR (KBr) 3300, 1520, 1330, 1240  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ 8.54(d, J=2.2Hz, 1H), 7.97(dd, J+2.2, 9.9Hz, 1H), 7.77(m, 1H), 7.50(d, J=9.0Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.24(d, J=7.75Hz, 1H), 6.90(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.333 (b r)



*s*,2H),2.80(*t*, $J=7.3\text{Hz}$ ,2H),1.93(*m*,2H);MS(*m/e*)395( $M^+$ ).

### 实施例 6

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-氨基-1H-吡啶

向 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-硝基-吡啶 (0.550g, 1.39mmol) 的乙醇 (120ml) 和 THF (40ml) 混合物的溶液中加入 10% 钨-炭 (0.30g)。在 40psi 下将混合物在帕尔摇动器上氢化 18 小时。然后通过硅藻土过滤混合物, 用另加的乙醇-THF 清洗催化剂, 蒸发滤液, 得到实质上很纯的褐色泡沫标题化合物 (0.557g, 100%)。用过量的甲醇 HCl 处理此物质的样品 (0.143g), 用丙酮稀释得到的溶液, 从而得到沉淀。过滤沉淀, 然后从乙醇结晶得到 0.100g 略带紫色的固体, 熔点 192°C (分解): IR (KBr) 3410, 3200, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  11.22(*br s*, 1H), 10.20(*br s*, 2H), 8.60(*m*, 1H), 8.20(*m*, 1H), 8.20(*s*, 1H), 7.55(*d*,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.45(*d*,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.35(*d*,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.07(*dd*,  $J=8.6, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 4.89-4.82(*m*, 2H), 3.91(*s*, 3H), 3.8-3.0(*br m*, 8H), 2.76(*m*, 2H), 元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0.4\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  计算值: C, 45.29; H, 6.08; N, 15.85. 实测值: C, 45.32; H, 5.97; N, 15.59.

### 实施例 7

## 4-甲基-5-氨基-3-(3-羟基丙基)吡啶

### A.4-甲基吡啶

在氩气气氛下，将 3-硝基-邻-二甲苯 (13.4ml, 0.1mol)、二甲基甲酰胺二甲醇缩醛 (40ml, 0.3mol) 和吡咯烷 (10ml, 0.12mol) 混合物的 200ml 无水 DMF 溶液加热到 120~130°C (油浴温度) 21 小时。将冷却的混合物注入到冷水 (400ml) 中，并用乙醚 (4×200ml) 萃取。清洗 (H<sub>2</sub>O, 4×100ml)、干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 和蒸发醚溶液，得到暗红色粘的油状物。该油状物用 150ml 乙酸乙酯溶解，加入 1.5g 10% 的钨-炭，并在 50psi 下在 Parr 摇动器中氢化 1 小时。然后过滤反应混合物，用另加的乙酸乙酯洗涤催化剂，蒸发滤液得到暗红紫色油状物。通过快速色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>/二氯甲烷-石油醚, 1:1) 该油状物得到纯的淡黄褐色 4-甲基吡啶 (8.85g, 68%) 油状物：  
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 11.04 (br s, 1H), 7.29 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 6.9, 0.8 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

### B.1-乙酰基-4-甲基二氢吡啶

向 4-甲基吡啶 (7.433g, 0.0567mol) 的 100ml 冰醋酸中在 1.5 小时内分批加入 NaCNBH<sub>3</sub>。然后真空浓缩反应混合物，加入水，再用 10N NaOH 碱化溶液。利用乙酸乙酯 (X3) 萃取所得的混合物，清洗 (盐水)、干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并蒸发有机萃取物，得到油状物，快速色谱

纯化 ( $\text{SiO}_2$  / 乙酸乙酯-己烷, 1:4) 该油状物得到纯的油状 4-甲基二氢吲哚 (6.962g, 92%):  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6, 200\text{MHz}$ )  $\delta$ 6.78(*t*,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.33(*d*,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.30(*d*,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 5.36(*br s*, 1H), 3.38(*t*,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.81(*t*,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.11(*s*, 3H).

所得油状物 (6.945g, 0.0522mol) 在 10ml 乙酸酐中溶解。放热反应接着发生了, 并在 15 分钟后, 混合物已经固化。随后在真空中分离挥发物, 得到固体。利用乙醚研制该物质, 得到 6.317g 白色结晶固体 1-乙酰基-4-甲基二氢吲哚, 熔点 110-111°C。蒸发上清液, 用己烷研制所得的残留物, 得到另外的 2.191g 纯产品。总产量 = 8.508g (93%) : IR(*neat*)  $1649\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6, 200\text{MHz}$ )  $\delta$ 7.86(*d*,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.03(*t*,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.80(*d*,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.08(*t*,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.03(*t*,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.18(*s*, 3H), 2.13(*s*, 3H)。元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$  计算值: C, 75.39; H, 7.48; N, 8.00。实测值: C, 75.41; H, 7.53; N, 7.95。

#### C.4-甲基-5-硝基二氢吲哚

将 1-乙酰基-4-甲基二氢吲哚 (8.260g, 0.0372mol) 的 50ml 浓硫酸溶液冷却至 5°C, 然后滴加  $\text{HNO}_3$  以维持内部温度 5-10°C。滴加完成后, 混合物保温 15 分钟, 然后注入 500ml 碎冰块, 搅拌所得的浆状物直至冰块全部溶解。然后过滤悬浮液, 用水清洗滤饼,

残留物在二氯甲烷中溶解。分离有机相，用二氯甲烷 (X3) 反萃取水相。干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 并蒸发合并的有机相，得到暗黄色固体。色谱纯化 ( $9 \times 10cm SiO_2$  填塞 / 二氯甲烷，然后二氯甲烷-乙腈，95:5) 该固体，得到 1-乙酰基-4-甲基-5-硝基二氢吲哚和 1-乙酰基-4-甲基-7-硝基二氢吲哚的不可分混合物 (8.09g, 78%)，其比例为 9:1 (大约)：  
 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6, 200MHz$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J=8.9Hz, 0.88H$ ), 7.89 (d,  $J=8.9Hz, 0.88H$ ), 7.54 (d,  $J=8.3Hz, 0.12H$ ), 7.03 (d,  $J=8.3Hz, 0.12H$ ), 4.18 (t,  $J=8.7Hz, 2H$ ), 3.14 (t,  $J=8.7Hz, 2H$ ), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

向 1-乙酰基-4-甲基-5 (7) 硝基二氢吲哚 (8.049g, 0.0366mol) 的 75ml 甲醇悬浮液中加入 25ml Claisen 碱 (参见 *Fieser & Fieser, Reagents for Organic Syntheseci, Vol.1, Pg.153*), 在蒸汽浴上温热所得混合物，直至变成均质。浓缩冷却后的反应混合物，用水稀释，过滤所得的悬浮液，得到橙褐色固体。用二氯甲烷 (X3) 萃取滤液，干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 并蒸发有机萃取物，得到固体。色谱纯化 ( $SiO_2$  / 乙醚-己烷，1:1，然后氯仿) 合并的固体得到两部分。部分 1 用乙醚溶解，溶液用脱色炭处理，过滤 (硅藻土) 并蒸发得到暗橙色固体 4-甲基-7-硝基二氢吲哚 (0.575g, 9%，熔点 125-、127°C；IR (KBr) 3395, 1623, 1596  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6, 200MHz$ )  $\delta$  7.83 (br

*s*,1H),7.55(*d*, $J=8.8\text{Hz}$ ,1H),6.36(*d*, $J=8.8\text{Hz}$ ,1H),3.75(*t*, $J=8.6\text{Hz}$ ,1H),2.99(*t*, $J=8.6\text{Hz}$ ,2H),2.15(*s*,3H),元素分析: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  计算值:C,60.66;H,5.66;N,15.72.实测值:C,60.99;H,5.71;N,15.48.

部分2再经色谱纯化(氯仿),得到的固体再用乙醚研制,得到橙色结晶固体4-甲基-5-硝基二氢吡啶(4.813g, 74%), 熔点  $169-171^\circ\text{C}$ : IR(KBr) 3330, 1598  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,200MHz)  $\delta$ 7.85(*d*, $J=8.8\text{Hz}$ ,1H),7.04(*b* *r* *s*,1H),6.33(*d*, $J=8.8\text{Hz}$ ,1H),3.63(*t*, $J=8.8\text{Hz}$ ,1H),2.98(*t*, $J=8.8\text{Hz}$ ,2H),2.38(*s*,3H).元素分析: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  计算值:C,60.66;H,5.66;N,15.72,实测值:LC,60.66;H,5.47;N,15.74.

#### D.4-甲基-5-硝基吡啶

向4-甲基-5-硝基二氢吡啶(4.767g, 0.0268mol)的100ml甲醇悬浮液中立即加入2,3-二氯-5,6-二氨基-1,4-苯醌(6.697g, 0.0295mol),在室温下搅拌所得混合物1小时。然后蒸发反应混合物,用二氯甲烷溶解残留物。利用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(X4)洗涤溶液,并干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和蒸发,得到固体。从乙酸乙酯-己烷( $-20^\circ\text{C}$ )中结晶该固体,得到绿黄色针状标题化合物(4.161g)。熔点: $179-180^\circ\text{C}$  色谱纯化( $\text{SiO}_2$ /乙酸乙酯-己烷,1:1)母液,又得到0.417g纯产物。总产量=4.578g(97%):

$IR(KBr) 3318, 1604, 1585 cm^{-1}$ ;  $^1H NMR(DMSO-d_6, 200 MHz) \delta 11.72(b r s, 1H), 7.81(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.56(t, J=2.8 Hz, 1H), 7.39(d, J=8.9 Hz, 1H), 6.79(m, 1H), 2.75(s, 3H)$ . 元素分析:  $C_9H_8N_2O_2$  计算值: C, 61.35; H, 4.58; N, 15.90. 实测量: C, 61.32; H, 4.40; N, 15.96.

E.5- (4-甲基-5-硝基吲哚-3-基甲基) -2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮

采用 *Flaugh* 的步骤。由此在室温下, 将 4-甲基-5-硝基吲哚 (0.880g, 5.00mmol)、*Meldrum* 酸 (0.864g, 6.00mmol)、37% 甲醛水溶液 (0.5ml, 6.0mmol) 和 *D, L*-脯氨酸 (0.029g, 0.25mmol) 的 25ml 乙腈溶液搅拌 72 小时。得到的黄色浆状物在  $-20^\circ C$  环境下保存, 然后过滤冷混合物。用冷的乙腈和乙醚清洗滤饼, 然后真空干燥, 得到金丝雀黄固体标题化合物 (1.055g, 64%), 熔点  $196-198^\circ C$  (分解):  $IR(KBr) 3338, 1782, 1742 cm^{-1}$ ;  $^1H NMR(DMSO-d_6, 200 MHz) \delta 11.46(b r s, 1H), 7.61(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.32(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.25(d, J=2.4 Hz, 1H), 4.74(t, J=5.0 Hz, 1H), 3.64(d, J=4.9 Hz, 1H), 2.80(s, 3H), 1.84(s, 3H), 1.69(s, 3H)$ , 元素分析:  $C_{16}H_{16}N_2O_6$  计算值: C, 57.83; H, 4.85; N, 8.43. 实测量: C, 57.42; H, 4.68; N, 8.52.

F.4-甲基-5-硝基-3-吲哚丙酸乙酯

在氩气气氛中, 向 5-[ (4-甲基-5-硝基吲哚-3-

基) 甲基-2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮 (1.009g, 3.04mmol) 的吡啶 (18ml) 和无水乙醇 (2ml) 混合物的溶液中加入 0.05g 铜粉, 并将混合物加热回流 2 小时。过滤冷却了的混合物, 真空蒸发滤液, 得到粘稠褐色油状物。用乙酸乙酯溶解该物质, 清洗 (1N HCl, 饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液、盐水)、干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并蒸发该溶液, 得到黄色固体。用乙醚研制, 得到褐色固标题化合物 (423mg)。通过蒸发上清液并再用乙醚研制, 可回收另外的 166mg 产品。总产量 = 671mg (80%)。从乙酸乙酯-己烷中结晶出分析样品, 得到褐色晶体, 熔点 105-106°C: IR (KBr) 3340, 1717, 1517, 1335  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  11.47 (br s, 1H), 7.63 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (s, 1H), 4.06 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.18 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 1.16 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$  计算值: C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14。实测值: C, 60.76; H, 5.74; N, 10.00

#### G.4-甲基-5-硝基-3-(3-羟基丙基) 吡啶

在 0°C, 氩气气氛下, 向 95%  $\text{LiAlH}_4$  (0.378g, 9.44mmol) 的 10ml 无水 THF 悬浮液中加入 4-甲基-5-硝基-3-吡啶丙酸乙酯 (0.650g, 2.36mmol) 的 2ml 无水 THF 溶液。5 分钟后移去冷却浴, 在室温下继续搅拌 30 分钟。通过顺序加入 0.4ml 水、0.4ml 15% NaOH 水溶液及

1.2ml 水, 使反应骤冷。用乙酸乙酯稀释所得的悬浮液, 然后过滤, 再用另外的乙酸乙酯清洗滤饼。蒸发滤液, 色谱纯化 ( $\text{SiO}_2$  / 二氯甲烷-乙酸乙酯, 2:1) 残留物, 得到固体标题化合物 (0.458g, 83%), 从乙酸乙酯-己烷结晶出分析样品, 得到黄橙色针状物, 熔点  $129-130^\circ\text{C}$ :  $\text{IR}(\text{KBr}) 3543, 3210, 1616, 1520, 1330\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 200\text{MHz}) \delta 11.43(\text{br s}, 1\text{H}), 7.63(\text{d}, J=8.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.30(\text{d}, J=8.7\text{Hz}, 1\text{H}), 7.29(\text{s}, 1\text{H}), 4.51(\text{t}, J=5.2\text{Hz}, 1\text{H}), 5.20(\text{dt}, J=6.2, 5.4\text{Hz}, 2\text{H}), 2.91(\text{t}, J=7.7\text{Hz}, 2\text{H}), 2.78(\text{s}, 3\text{H}), 1.78(\text{m}, 2\text{H})$ . 元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  计算值: C, 61.52; H, 6.02; N, 11.96. 实测值: C, 61.23; H, 5.85; N, 11.90.

#### H.4-甲基-5-氨基-3-(3-羟基丙基) 吡啶

4-甲基-5-硝基-3-(3-羟基丙基) 吡啶 (0.365g, 1.56mmol) 的 20ml 无水乙醇溶液中加入 10% 钨-炭 (0.150g), 在 50Psi 下, 将混合物在 Parr 摇动器上氢化 0.5 小时。通过硅藻土填塞过滤混合物, 用另外的乙醇清洗催化剂, 蒸发滤液得到固体标题化合物 (0.280g, 88%)。从乙酸乙酯结晶出分析样品, 得到米色针状物, 熔点  $141-142^\circ\text{C}$ :  $\text{IR}(\text{KBr}) 3388, 3180, 1618\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 200\text{MHz}) \delta 10.20(\text{br s}, 1\text{H}), 6.87(\text{d}, J=8.8\text{Hz}, 1\text{H}), 6.83(\text{s}, 1\text{H}), 6.50(\text{d}, J=8.3\text{Hz}, 1\text{H}), 4.43(\text{t}, J=5.2\text{Hz}, 1\text{H}), 4.12(\text{s}, 2\text{H}), 3.47(\text{dt}, J=6.4, 5.3\text{Hz}, 2\text{H}), 2.79(\text{t}, J=7.7\text{Hz}, 2\text{H}), 2.31(\text{s}, 3\text{H}), 1.73(\text{m}, 2\text{H})$ . 元



素分析  $C_{12}H_{16}N_2O$  计算值: C, 70.55; H, 7.90; N, 13.72. 实测值: C, 70.41; H, 7.89; N, 13.55.

### 实施例 8

3, 4-二甲氧基-1, 2, 5-噻二唑-1, 1-二氧化物

在 1 分钟内, 将 3, 4-二甲氧基-1, 2, 5-噻二唑 (1.48g, 10.1mmol) [根据 *J. Org. Chem.*, 40, 2749 (1975) 中描述的步骤制备] 的 20ml 氯仿溶液加入搅拌的间-氯过苯甲酸 (4.11g, 20.3mmol, 测定 85%) 的 60ml 氯仿溶液中。在环境温度下搅拌 1 小时后, 将混合物加热至回流温度 8 小时, 然后在环境温度下搅拌 1 小时。用  $NaHCO_3$  水溶液和水萃取反应混合物, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 有机相, 减压过滤和蒸发有机相。用甲醇处理残留物并过滤, 得到 1.03g 产品。从甲醇中重结晶得到标题化合物, 熔点  $200\sim 202^\circ C$ :

元素分析:  $C_4H_6N_2O_4S$  计算值  
: C, 26.97; H, 3.39; N, 15.72; S, 18.00; 实 测 量 :  
C, 26.82; H, 3.18; N, 16.09; S, 18.00.

### 实施例 9

3, 4-二甲氧基-1, 2, 5-噻二唑-1-氧化物

在氮气气氛中, 将草二亚胺酸二甲基酯 (4.0gm, 34.5mmol) 和吡啶 (5.71ml, 5.58gm, 70.6mmol) 的 8ml  $CH_2Cl_2$  溶液滴加到亚硫酸氯 (2.61ml, 4.25gm, 34.7mmol) 的 18ml  $CH_2Cl_2$  冷溶液中, 其中滴加速度以控制反应温度保持在  $0\sim 15^\circ C$ 。在环境温度下搅拌 20 分

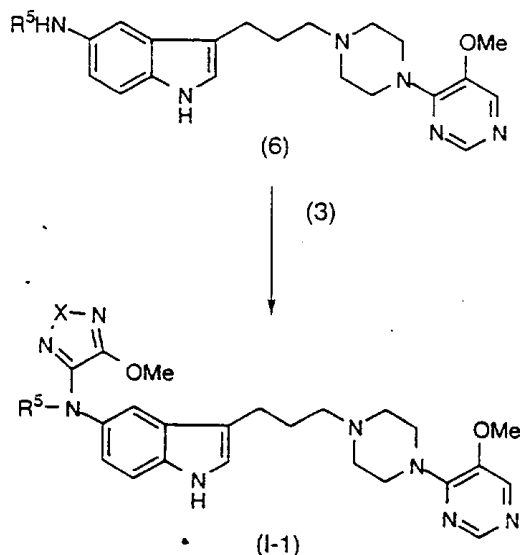
钟之后，用 2 份 11ml 的 0.055N HCl 水溶液清洗反应混合物。用 2 份 20ml 的  $CH_2Cl_2$  萃取水相，干燥合并的有机相，在减压下将有机相蒸干。从异丙醇中重结晶固体残留物，得到 3.0gm 标题化合物，熔点 137-139°C。

### B. 式 I 产物

#### 1. 式 I-1 产物 ( $X = SO, SO_2$ )

##### 实施例 10

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-氨基吲哚  
 ]-5-(1-氧代-4-甲氧基-1, 2, 5-噻二唑-3-基) 氨基  
 吲哚

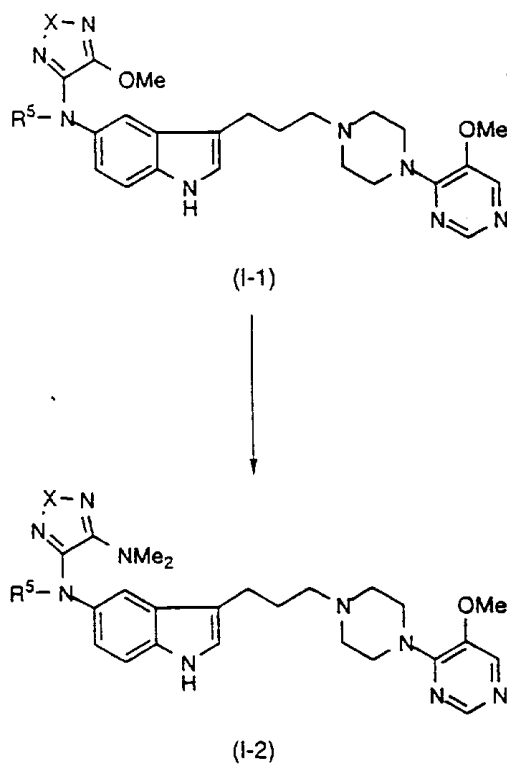


在室温下，将 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-氨基吲哚 (0.366g, 1.0mmol) 和 3, 4-二甲氧基-1, 2, 5-噻二唑-1-氧化物 (3) (0.162g, 1.0mmol, 参见 US4, 374, 248) 的 20ml 甲醇溶液搅拌 30 分钟，然后加热回流 4 小时。蒸发冷却了的

混合物，利用二氯甲烷研制残留物，得到 0.323g 固体。色谱纯化 ( $SiO_2 / CH_2Cl_2 - MeOH$ , 95 : 5, 然后  $CHCl_2 - MeOH - NH_4OH$ , 95 : 4.5 : 0.5) 该物质得到黄色固体标题化合物 (0.150g, 30%), 熔点  $164^\circ C$  (分解) :  $IR(KBr) 3330(br), 1605, 1580, 1130 cm^{-1}$ ;  $^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz) \delta 10.85(s, 1H), 10.38(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.7(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 4.17(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.68(s, 4H), 2.69(t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.37(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.84(m, 2H)$ . 元素分析 :  $C_{23}H_{28}N_8O_3S \cdot H_2O$  计算值 :  $C, 53.68; H, 5.88; N, 21.78$ . 实测值 :  $C, 53.87; H, 5.88; N, 21.63$ .

## 2. 式 I-2 产物

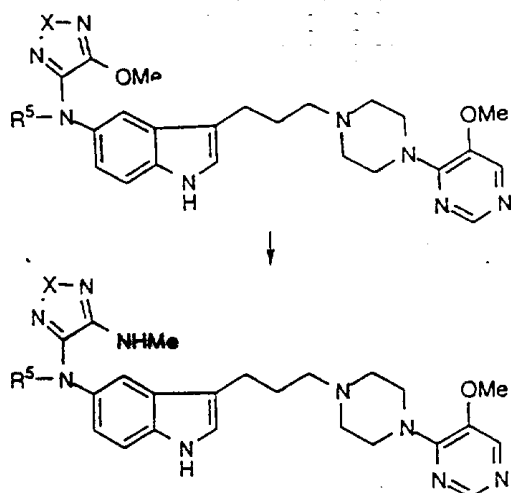
### 实施例 11



在 $-10^{\circ}\text{C}$ 约30分钟内,将无水二甲胺吹进50ml无水乙醇中。在此冷溶液中加入3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-(1-氧代-4-甲氧基-1,2,5-噻二唑-3-基)氨基吡啶(实施例8)(0.190g, 0.38mmol)溶液,然后在室温下搅拌所得溶液1小时。蒸发反应混合物,得到灰白色固体,色谱纯化( $\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH}$ , 95:5, 然后 $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH}-\text{NH}_4\text{OH}$ , 95:4.5:0.5至90:9:1)该固体,得到灰白色固体标题化合物(0.130g, 62%), 熔点  $150^{\circ}\text{C}$  (分解):  $\text{IR}(\text{KBr}) 3310(\text{br}), 1628, 1608, 1575\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 200\text{ MHz}) \delta 10.88(\text{br s}, 0.5\text{H}), 9.88(\text{br s}, 0.5\text{H}), 8.51(\text{br s}, 1\text{H}), 8.23(\text{s}, 1\text{H}), 8.11(\text{s}, 1\text{H}), 8.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.38(\text{s}, 2\text{H}), 7.18(\text{s}, 1\text{H}), 3.83(\text{s}, 3\text{H}), 3.70(\text{br s}, 4\text{H}), 3.00(\text{s}, 3\text{H}), 2.71(\text{m}, 2\text{H}), 2.50(\text{m}, 9\text{H}), 1.86(\text{m}, 2\text{H})$ . 元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{O}_2\text{S} \cdot 1.9\text{H}_2\text{O} \cdot 0.04\text{CH}_2\text{Cl}_2$  计算值: $\text{C}, 52.76; \text{H}, 6.42; \text{N}, 23.04$ . 实测值: $\text{C}, 52.37; \text{H}, 6.02; \text{N}, 23.50$ .

### 实施例 12

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-(1-氧代-4-甲基氨基-1,2,5-噻二唑-3-基)氨基吡啶

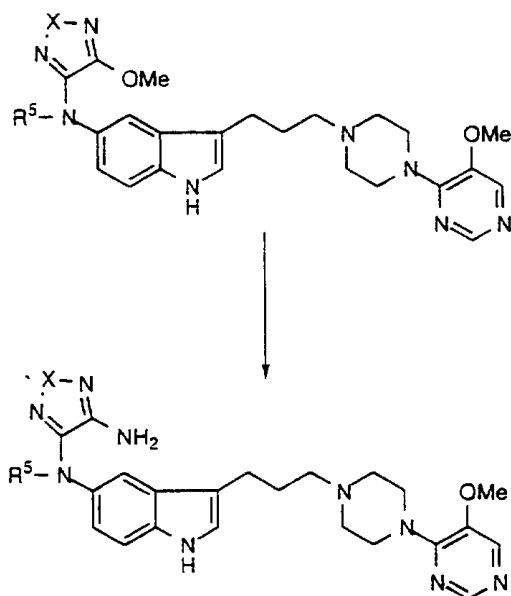


在 $-10^{\circ}\text{C}$ ，约30分钟内，将无水甲胺吹进50ml无水乙醇中。在此冷溶液中加入3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-(1-氧代-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基吡啶(实施例8)(0.200g, 0.40mmol)溶液，在室温下搅拌所得溶液3小时。然后蒸发反应混合物，得到固体，研制该固体得到浅黄色固体纯产物(0.120g, 60%)。从含水DMSO中重结晶该物质，得到浅黄色固体标题化合物(0.100g, 47%)，熔点

150-158 $^{\circ}\text{C}$ ；  
 $\text{IR}(\text{KBr}) 3310(\text{br}), 1626, 1608, 1575 \text{ cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$   
 $\text{NMR}(\text{DMSO}-d_6, 200\text{MHz}) \delta 10.86(\text{br s}, 1\text{H}), 9.84(\text{br s}, 1\text{H}), 8.47(\text{br s}, 1\text{H}), 8.22(\text{s}, 1\text{H}), 8.09(\text{s}, 1\text{H}), 8.01(\text{s}, 1\text{H}), 7.37(\text{s}, 2\text{H}), 7.17(\text{s}, 1\text{H}), 3.82(\text{s}, 3\text{H}), 3.67(\text{br s}, 4\text{H}), 3.00(\text{br s}, 3\text{H}), 2.70(\text{m}, 2\text{H}), 2.54-2.33(\text{m}, 6\text{H}), 1.83(\text{m}, 2\text{H})$ 。元素分析： $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_2\text{S} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.15\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$  计算值： $\text{C}, 52.72; \text{H}, 6.17; \text{N}, 23.76$ 。实测值： $\text{C}, 52.90; \text{H}, 6.21; \text{N}, 23.39$ 。

### 实施例 13

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-(1-氧代-4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基吲哚



在 $-10^{\circ}\text{C}$ 、约15分钟内，将无水氨吹进40ml无水乙醇中。在此冷溶液中加入3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-5-(1-氧代-4-甲氧基-1,2,5-噁二唑-3-基)氨基吲哚（实施例8）(0.175g, 0.35mmol)的10ml无水乙醇溶液，在室温下搅拌所得的溶液1小时。然后蒸发反应混合物，得到黄色胶体。色谱纯化( $\text{SiO}_2 / \text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_4\text{OH}$ , 90:9:1)该物质得到黄色胶体，接着用过量的甲醇HCl处理。蒸发所得溶液，残留物用丙酮研制，得到为黄色固体的标题化合物的盐酸盐(0.160g, 76%)，熔点 $158^{\circ}\text{C}$ (分解)

IR(KBr) 3380(br), 3200(br), 1628, 1574, 1543  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  10.0-11.3(m, 2H), 8.64(br s, 1H), 8.29(br s, 1H), 8.20(br s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.35(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.96-7.22(m, 1H), 4.89(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.62(m, 4H), 3.16(m, 4H), 2.77(m, 2H), 2.14(m, 2H). 元素分析  
:  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{CH}_4\text{O}$  计算值  
: C, 44.40; H, 5.74; N, 21.00. 实测值: C, 44.44; H, 6.14; N, 21.25.

### C. 生物试验步骤

#### 实施例 14

##### 犬侧向隐静脉中的激动剂研究

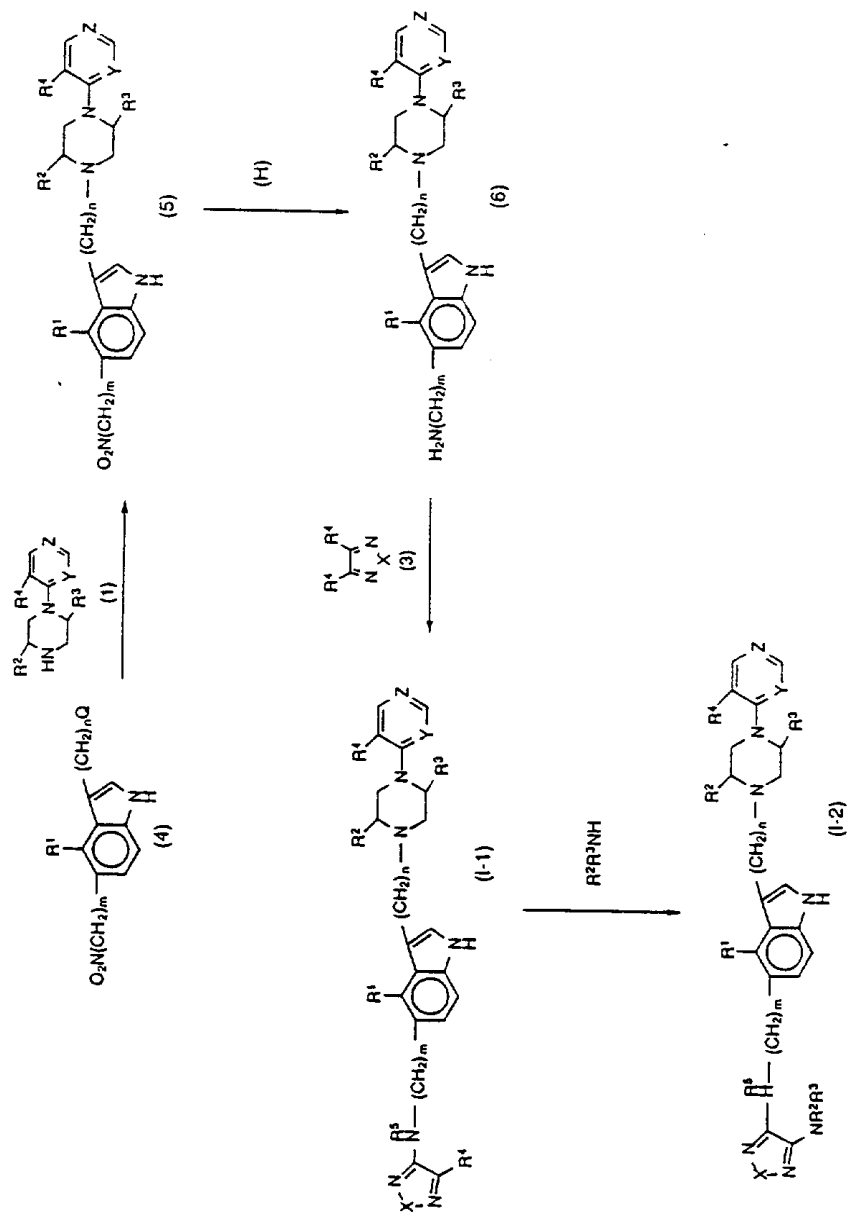
侧向隐静脉是从麻醉狗中获得的，并经粘接材料修整过，将脉管切成 2-3mm 的环节，安置在组织浴中的不锈钢钢丝上，该组织浴含有 20ml 改进的 *Kreb* 缓冲液，并向内不断充进 5%  $\text{CO}_2$  / 95%  $\text{O}_2$  气体，保温 37°C。静态张力人为地调节至 1g，并保持，直至达到稳定基线，平衡 1 小时。在平衡期间，组织浴溶液每 15 分钟调换一次。

将酮色林、阿托品和美吡拉敏以浓度为  $1\mu\text{m}$  加入以阻滞 5-HT<sub>2</sub>、胆碱能作用和组胺作用。15 分钟后，当存在拮抗药时，血清素浓度响应曲线以累积形式存在。总之，组织浴清洗数次，张力调节在 1g，组织在 45-60 分钟期限内返回平衡。拮抗药又加到组织浴中，15 分钟后，产生被选择试验的化合物的浓度响应曲线。每个脉管节仅暴露于一种试验化合物中。

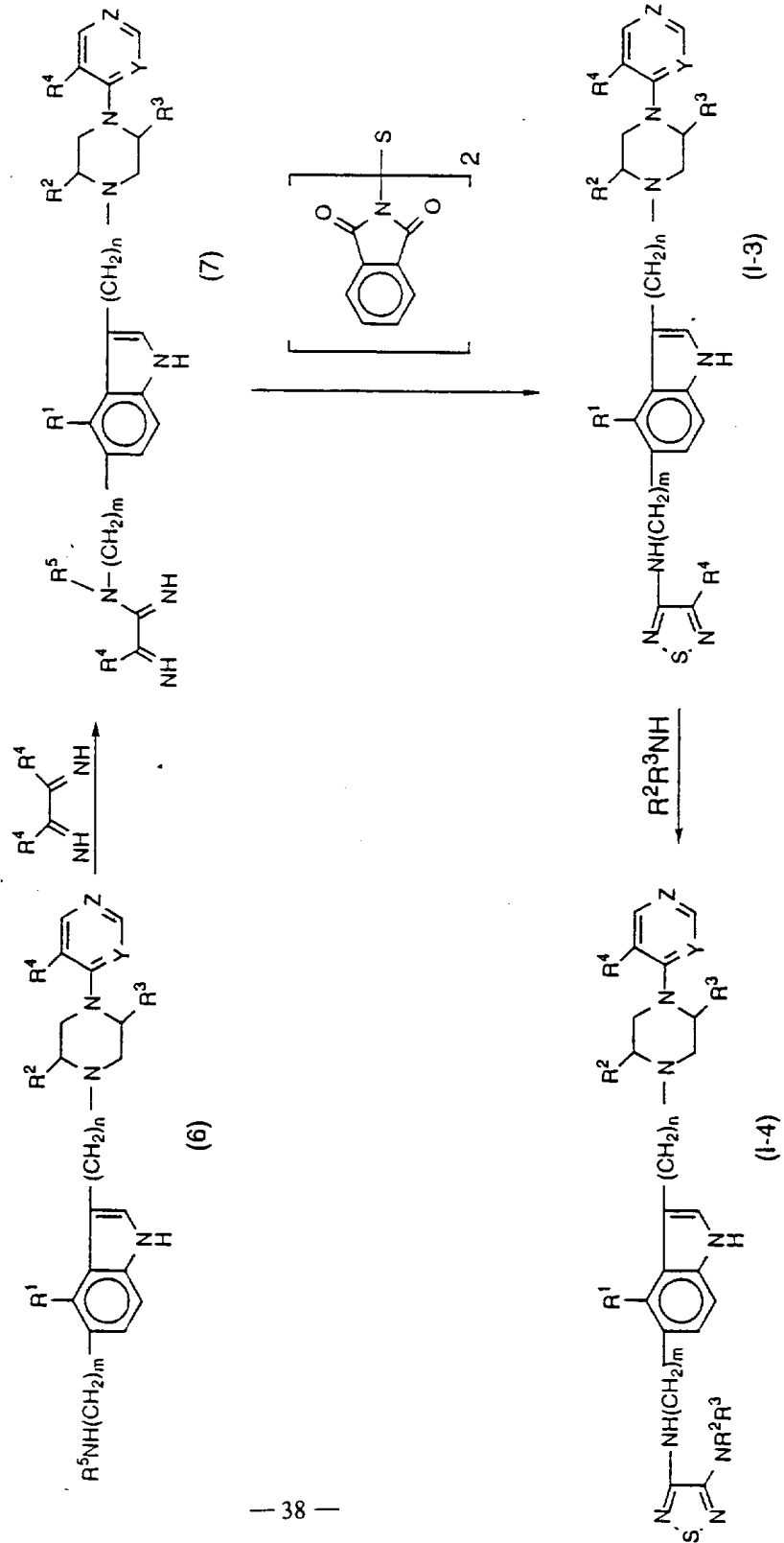
试验化合物的活性以在相同血管性制剂中相对于5-HT (任意指定值 1.0) 的相对效能和效力的形式表示。



方案 A  
式 I 产物 ( $X=SO, SO_2$ ) 示范性合成



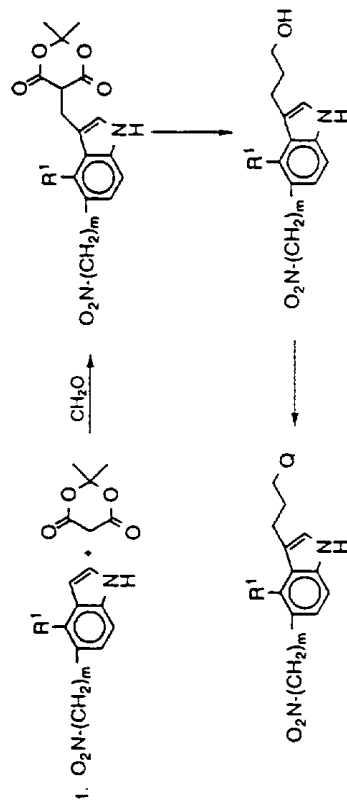
方案 B  
式 I 产物 (X=S) 示范性合成



## 方案 C

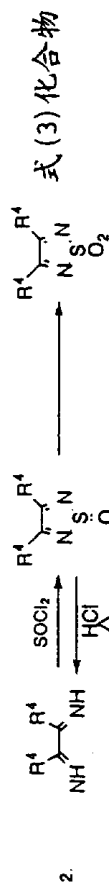
### 中间体合成

下列合成反应试图提供一些已知方法的实例，所述方法是指制备用在方案 A 和 B 过程中化学中间体的方法。



式(4)化合物

间-氯过苯甲酸



( Crenshaw and Algieri, U.S. 4,374,248)

间-氯过苯甲酸

