



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95118794.5

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/405

[43]公开日 1996年11月27日

分案原申请号 93104036.1
 [22]申请日 93.3.4
 [30]优先权
 [32]92.3.5 [33]US[31]846640
 [71]申请人 美国辉瑞有限公司
 地址 美国纽约州
 [72]发明人 J·E·梅卡
 J·T·诺瓦考斯基

[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

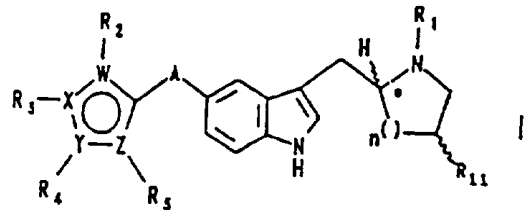
A61K 31/425 A61K 31/415
 C07D413/14 C07D417/14

权利要求书 4 页 说明书 34 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 吲哚衍生物

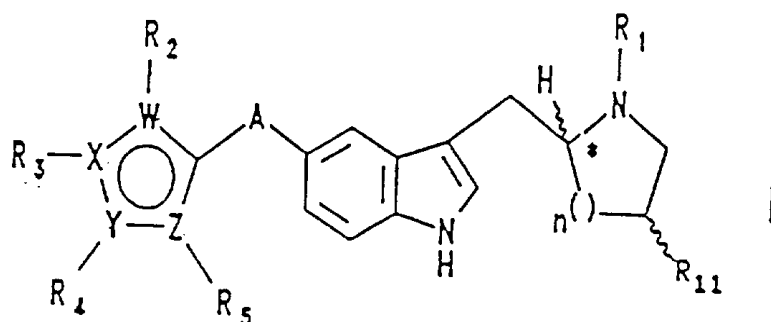
[57]摘要

以上式化合物或其可作药用的盐作为活性成分的药物组合物,式中 A,R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₁₁,W,X,Y,Z,和 n 的定义如说明书中所述。本发明的药物组合物是有用的精神治疗剂和有效的 5-羟色胺(5-HT₁)激动剂,可用于治疗抑郁,焦虑,饮食紊乱,肥胖,药物滥用,聚集性头痛,偏头痛,疼痛和慢性阵发性偏头痛及与血管疾病有关的头痛,以及其它由缺乏血清素激动的神经传递引起的疾病,也可用作中枢作用的抗高血压药和血管舒张药。



权 利 要 求 书

1. 一种用于治疗高血压, 抑郁, 焦虑, 饮食紊乱, 肥胖, 药物滥用, 聚集性头痛, 偏头痛, 疼痛和慢性阵发性偏头痛及与血管疾病有关的头痛的药物组合物, 该组合物包括用于治疗这些疾病有效量的如下所示的式(I)化合物和可在药物中应用的载体,

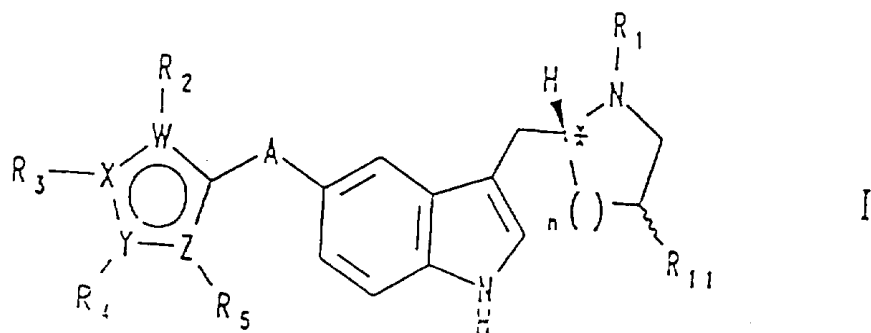


其中 A 代表一个直接的键, C_1-C_4 亚烷基或 C_1-C_4 亚链烯基; 在 $n()$ 中, n 是 0, 1 或 2, 当 n 是 0 时, $()$ 中不含任何原子, 当 n 是 1 时, $()$ 中为 $-CH_2-$ 基, 当 n 是 2 时, $()$ 中为 $-CH_2-CH_2-$ 基; R_1 是氢, C_1-C_6 烷基, 芳基, C_1-C_3 烷基芳基, C_1-C_3 烷基杂芳基或 $-(CH_2)_mR_6$; W, X, Y 和 Z 各自独立地为氧, 硫, 氮或碳, 其条件是 W, X, Y 或 Z 中至少有一个是氮, 而且当 W, X, Y 或 Z 是氧或硫时则不存在 R_2, R_3, R_4 或 R_5 ; 当 W, X, Y 或 Z 是氮或碳时, 则 R_2, R_3, R_4 和 R_5 各自独立地为氢, C_1-C_6 烷基, 芳基, C_1-C_3 烷基芳基, C_1-C_3 烷基杂芳基, 卤素, 氰基, 三氟甲基, 硝基, $OR_7, -NR_7R_8, -(CH_2)_5OR_7, -SR_7, -SO_2NR_7R_8, -NR_7SO_2R_8, -NR_7CO_2R_8, -CONR_7R_8$ 或 $-CO_2R_7$; R_2 和 R_3, R_3 和 R_4 或 R_4 和 R_5 中的一对可以一起形成 5 至

7元烷基环, 6元芳基环, 含有一个N, O或S杂原子的5至7元杂烷基环, 或含1或2个N, O或S杂原子的5至6元杂芳环; R_6 是氰基, 三氟甲基或 $-OR_9$; R_7 , R_8 和 R_9 各自独立地为氢, C_1 至 C_6 烷基, $-(CH_2)_mR_{10}$, C_1 至 C_3 烷基芳基或芳基; R_7 和 R_8 可以一起形成 C_4 至 C_7 烷基环; R_{10} 是氰基, 三氟甲基或 C_1 至 C_4 烷氧基; R_{11} 是氢, $-OR_{12}$, 或 $-NHCOR_{12}$; R_{12} 是 C_1 至 C_6 烷基, 芳基, 或 C_1 至 C_3 烷基芳基; m 是1, 2或3; s 是0, 1, 2或3; 并且上面的芳基和烷基芳基中的芳基部分各自独立地选自苯基或被取代的苯基, 其中所说被取代的苯基可以被1至3个选自 C_1 至 C_4 烷基, 卤素, 羟基, 氰基, 羧酰氨基, 硝基和 C_1 至 C_4 烷氧基的基团所取代。

2. 一种用于治疗由缺乏血清素激活的神经传递引起的疾病的药物组合物, 该组合物包括治疗该疾病有效量的权利要求1的式(I)化合物和可在药物中应用的载体。

3. 按照权利要求1或2的组合物, 其中的式I化合物是



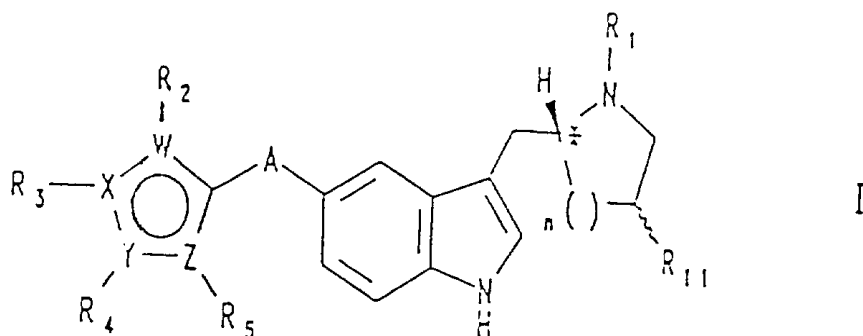
式中各基团的定义如权利要求1中所述, 其差向异构体结构中使用*号指示的立体异构位置是R绝对构型。

4. 按照权利要求3的组合物, 其中的式(I)化合物是顺式差向

异构体, 即 2R, 4R 绝对构型。

5. 按照权利要求 1 或 2 的组合物, 其中式 (I) 化合物中的 A 是一个直接的键或 $-\text{CH}_2-$; n 是 1; R_1 是氢, C_1-C_4 烷基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; Z 是氮; Y 是碳; W 和 X 各自独立地是氧, 硫, 氮或碳; R_{11} 是氢或 $-\text{OCH}_3$ 。

6. 按照权利要求 5 的组合物, 其中的式 I 化合物是



式中各基团的定义如权利要求 1 中所述, 其差向异构体结构中在用 * 号指示的立体异构位置是 R 绝对构型。

7. 按照权利要求 6 的组合物, 其中的式 (I) 化合物是顺式差向异构体, 即 2R, 4R 绝对构型。

8. 按照权利要求 1 的或 2 的组合物, 其中所说的式 (I) 化合物选自下述化合物中的一个化合物:

(R) - 5 - (4 - 苄基 - 1, 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 3 - (N - 甲基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1H - 吲哚;

(R) - 5 - (4 - 苄基 - 1, 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 3 - (吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1H - 吲哚;

(R) - 5 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 3 - (N - 甲基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1H - 吲哚;

(R) - 5 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 3 - (吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1H - 吲哚;

(R) - 5 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基甲基) - 3 - (N -

甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶, 以及

(R)-5-(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基甲基)-3-(吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶。

说明书

吲哚衍生物

本发明涉及吲哚衍生物，制备方法和用于其制备的中间体，含有它们的药物组合物及其医疗用途。本发明的活性化合物可用于治疗偏头痛和其他疾病。

美国专利 4, 839, 377 和 4, 855, 314 以及欧洲专利申请公开号 3 133 97 提到 5-取代 3-氨基吲哚。这些化合物可用于治疗偏头痛。

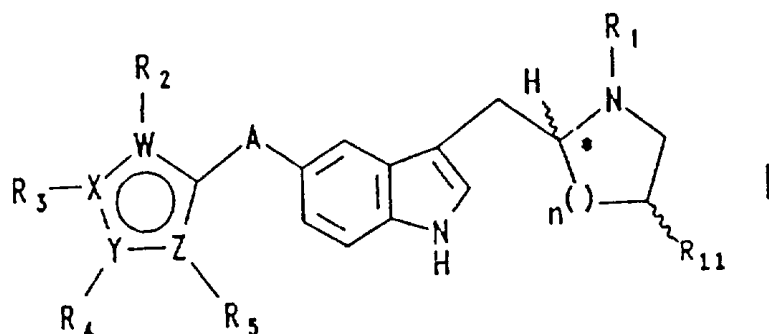
英国专利申请 0 402 79 提到 3-氨基-1H-吲哚-5-硫代酰胺和羧酰胺。这些化合物可用于治疗高血压，Raymond 病和偏头痛。

欧洲专利申请公开号 3 035 06 提到 3-多：氢吡啶基-5-取代-1H-吲哚。这些化合物具有 5-HT₁ 受体激动剂和血管收缩活性并可用于治疗偏头痛。

欧洲专利申请公开号 3 547 7 提到 N-哌啶基：吲哚基：乙基-烷烃磺酰胺衍生物。这些化合物具有 5-HT₁ 受体激动剂和血管收缩活性并可用于治疗偏头痛。

欧洲专利申请公开号 4 382 30, 4 947 74 和 497512 提到吲哚取代的 5 元杂芳基化合物。这些化合物具有 5-HT₁ 样受体激动剂活性并可用于治疗偏头痛和其它疾病，对这些疾病来说，其受体的选择性激动剂已被说明。

本发明涉及下式化合物及其药物上可接受的盐



其中A代表一个键，C₁ - C₄ 烷基或C₁ - C₄ 链烯基；n是0，1或2；R₁是氢，C₁ - C₆ 烷基，芳基，C₁ - C₃ 烷芳基，C₁ - C₃ 烷杂芳基或-(CH₂)_mR₆；W，X，Y和Z各自为氧，硫，氮或碳，条件是W，X，Y或Z至少一个是氮；R₂，R₃，R₄和R₅各自为氢，C₁ - C₆ 烷基，芳基，C₁ - C₃ 烷芳基，C₁ - C₃ 烷杂芳基，卤素，氰基，三氟甲基，硝基，OR₇，-NR₇R₈，-(CH₂)_sOR₇，-SR₇，-SO₂NR₇R₈，-NR₇SO₂R₈，-NR₇CO₂R₈，-CONR₇R₈或-CO₂R₇；R₂和R₃，R₃和R₄或R₄和R₅中的一组可以形成5至7元烷基环，6元芳环，含有一个杂原子(N，O或S)的5至7元杂烷基环，或含有1或2个杂原子(N，O或S)的5至6元杂芳环；R₆是氰基，三氟甲基，或-OR₉；R₇，R₈和R₉各自为氢，C₁至C₆ 烷基，-(CH₂)_mR₁₀，C₁至C₃ 烷芳基，或芳基；R₇和R₈一起可以形成C₄ - C₇ 烷基环；R₁₀是氰基，三氟甲基，或C₁ - C₄ 烷氧基；R₁₁是氢，-OR₁₂，或-NHCOR₁₂；R₁₂是C₁至C₆ 烷基，芳基或C₁至C₃ 烷芳基；m是1，2或3；s是0，1，2或3；上面的芳基和烷芳基中的芳基部分分别选自苯基或取代的苯基，其中所说

的取代的苯基可以被 1 至 3 个选自 C_1 至 C_4 烷基，卤素（如氟，氯，溴或碘），羟基，氰基，羧酰氨基，硝基及 C_1 至 C_4 烷氧基所取代。这些化合物可用于治疗偏头痛和其它疾病。

本发明化合物包括所有式 I 的光学异构体（如在任何手性部位的 R 和 S 立体构型（stereogenicity））及它们的外消旋，非对映异构或差向异构混合物。当 R_{11} 是氢时，式 I 中标有星号的手性碳具有 R 绝对构型的差向异构体为优选的，当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 0 或 1 时，式 I 中标有星号的手性碳具有 S 绝对构型的差向异构体为优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 及 n 是 2 时，式 I 中标有星号的手性碳具有 R 绝对构型的差向异构体为优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 0 时，顺式差向异构体 [氮杂环丁烷环上为 (2 S, 3 S) 绝对构型] 为特别优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 1 时，顺式差向异构体 [吡咯烷环上为 (2 S, 4 R) 绝对构型] 为特别优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 2 时，顺式差向异构体 [哌啶环上为 (2 R, 5 R) 绝对构型] 为特别优选的。

除非另有说明，这里所指的烷基以及这里所指的其它基团（如烷氧基）中的烷基可以是直链或支链的，也可以是环状的（如环丙基，环丁基，环戊基或环己基）或是直链或支链的并含有环状部分。

本发明的优选化合物是那些式 I 化合物，其中 A 是一个键或 $-CH_2-$ ； n 是 1； R_1 是氢， C_1 - C_4 烷基或 $-CH_2CH_2OCH_3$ ；Z 是氮；Y 是碳；W 和 X 分别是氧，硫，氮或碳；并且 R_2 ， R_3 和 R_4 如上定义。在前面所述的优选化合物中，当 R_{11} 是氢时，较优选的是在式 I 中标有星号的手性碳具有 R 绝对构型的差向异构体。在前

面所述的优选化合物中，当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 时，较优选的是式 I 中标有星号的手性碳具有 S 绝对构型的差向异构体。在前面所述的化合物中，当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 时，特别优选顺式差向异构体 [在吡咯烷环上为 (2 S , 4 R) 绝对构型] 。

下列化合物是特别优选的：

(R) - 5 - (4 - 苄基 - 1 , 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 3 - (N - 甲基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吲哚；

(R) - 5 - (4 - 苄基 - 1 , 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 3 - (吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吲哚；

(R) - 5 - (3 - 苄基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 3 - (N - 甲基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吲哚；

(R) - 5 - (3 - 苄基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 3 - (吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吲哚；

(R) - 5 - (3 - 苄基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基甲基) - 3 - (N - 甲基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吲哚；以及

(R) - 5 - (3 - 苄基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基甲基) - 3 - (吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吲哚。

本发明也涉及用于治疗高血压，抑郁，焦虑，饮食紊乱，肥胖，药物滥用，聚集性头痛，偏头痛，疼痛和慢性阵发性偏头痛以及与血管疾病有关的头痛的药物组合物，它包括在治疗这些疾病中有效量的式 I 化合物或其药物上可接受的盐和一种药物上可接受的载体。

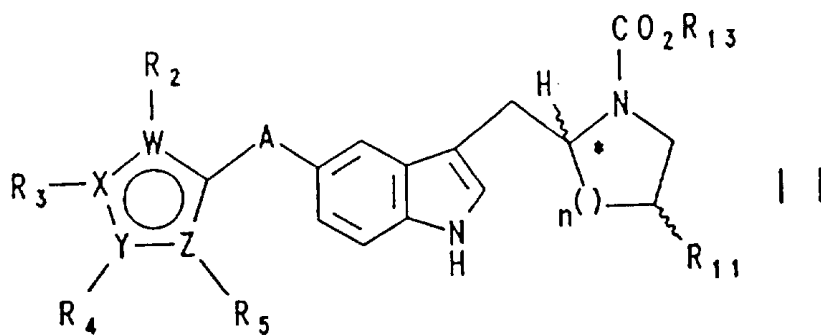
本发明也涉及治疗高血压，抑郁，焦虑，饮食紊乱，肥胖，药物滥用，聚集性头痛，偏头痛，疼痛和慢性阵发性偏头痛以及与血管疾病有关的头痛的方法，它包括给需要治疗的哺乳动物（如人）施用治

疗这些疾病中有效量的式 I 化合物或其药物上可接受的盐。

本发明也涉及用于治疗缺乏血清素激活的神经传递引起的疾病（如抑郁，焦虑，饮食紊乱，肥胖，药物滥用，聚集性头痛，偏头痛，疼痛及慢性阵发性偏头痛和与血管疾病有关的头痛）的药物组合物，它包括给需要治疗的哺乳动物（如人）施用在治疗这些疾病中有效量的式 I 化合物或其药物上可接受的盐。

本发明也涉及治疗由缺乏血清素激活的神经传递引起的疾病（如（抑郁，焦虑，饮食紊乱，肥胖，药物滥用，聚集性头痛，偏头痛，疼痛和慢性阵发性偏头痛以及与血管疾病有关的头痛）的方法，它包括给需要治疗的哺乳动物（如人）施用在治疗这些疾病中有效量的式 I 化合物或其药物上可接受的盐。

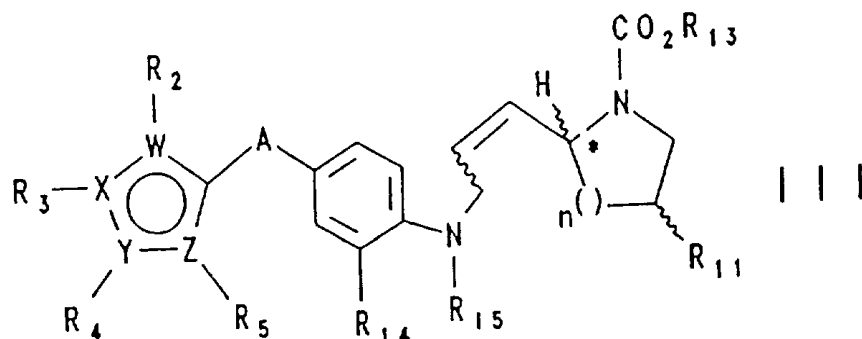
本发明也涉及下式化合物



其中 n 、 A 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_{11} 如上定义； R_{13} 是 $C_1 - C_6$ 烷基，芳基或烷芳基（优选苄基）。标有*的手性碳的式 II 化合物的 R 差向异构体为优选的。本发明化合物包括式 II 的所有光学异构体（如在任何手性部位的 R 和 S 立体构型（stereogenicity））及它们的外消旋，非对映异构或差向异构混合物。当 R_{11} 是氢时，在式 II 中标有星号的手性碳具有 R 绝对构型的差

向异构体为优选的，当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 0 或 1 时，在式 II 中标有星号的手性碳具有 S 绝对构型的差向异构体为优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 2 时，式 II 中标有星号的手性碳具有 R 绝对构型的差向异构体为优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 0 时，顺式差向异构体 [在氮杂环丁烷环上为 (2 S, 3 S) 绝对构型] 为特别优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 1 时，顺式差向异构体 [在吡咯烷环上为 (2 S, 4 R) 绝对构型] 为特别优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 2 时，顺式差向异构体 [在哌啶环上为 (2 R, 5 R) 绝对构型] 为特别优选的。

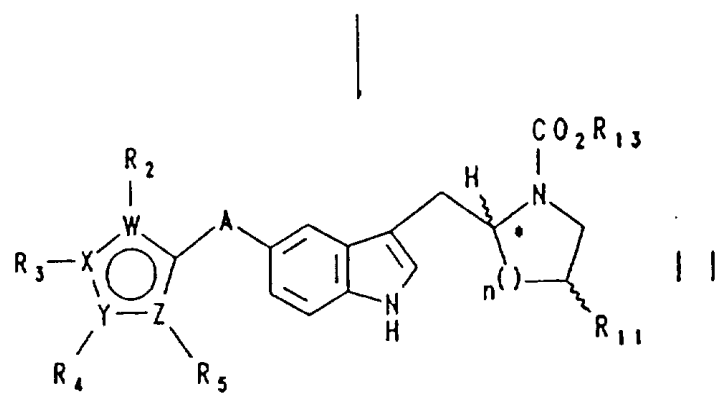
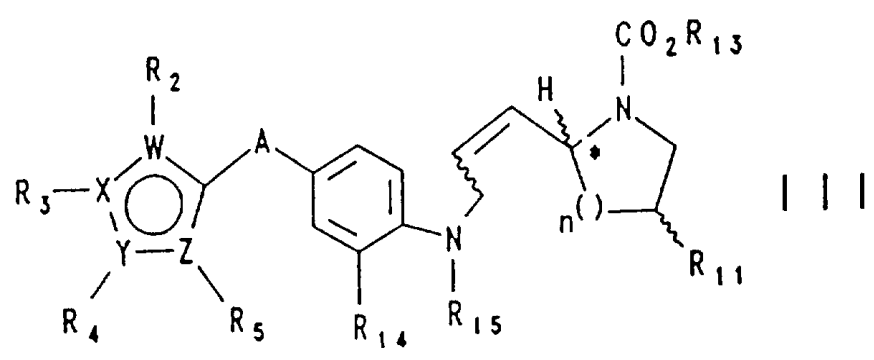
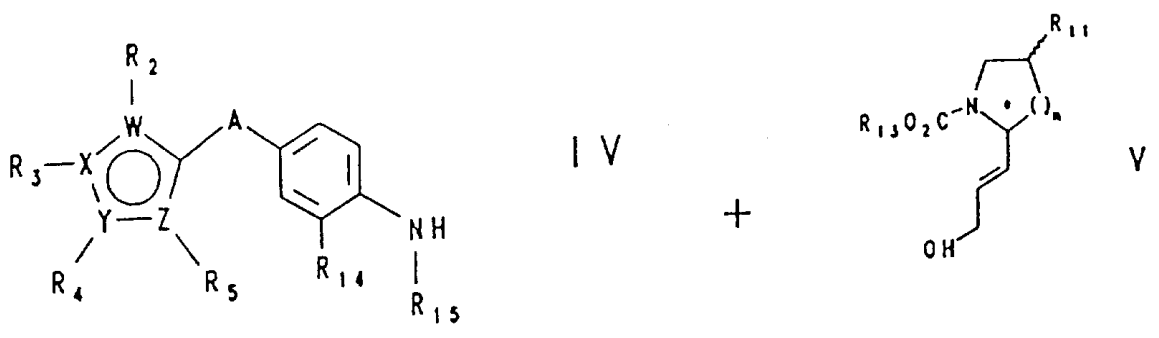
本发明也涉及下式化合物



其中 n 、 A 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{11} 和 R_{13} 如上定义； R_{14} 是卤素（如氟，氯，溴或碘 [优选溴或碘] ）；且 R_{15} 是 $-COCF_3$ ， $-SO_2CH_3$ ， $-SO_2Ph$ [Ph = 苯基] 或 $-CO_2C(CH_3)_3$ [优选 $-COCF_3$]。本发明化合物包括式 III 的所有光学异构体（如在任何手性部位的 R 和 S 立体构型 stereogenicity）及它们的外消旋，非对映异构或差向异构混合物。当 R_{11} 是氢时，在式 III 中标有星号的手性碳具有 R 绝对构型的差向异构体为优选的，当

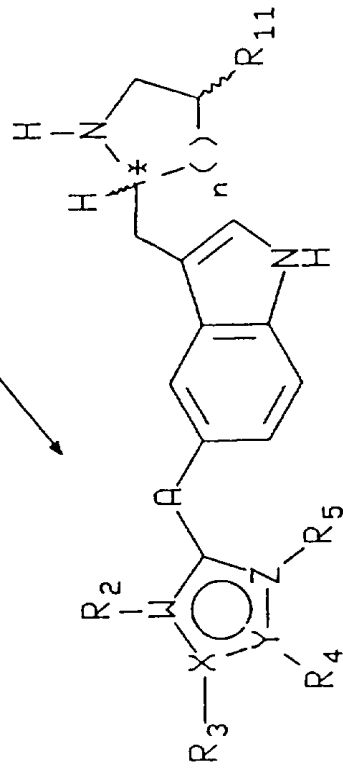
R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 0 或 1 时, 在式 III 中标有星号的手性碳具有 S 绝对构型的差向异构体为优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 2 时, 在式 III 中标有星号的手性碳具有 R 绝对构型的差向异构体为优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 0 时, 顺式差向异构体 [在氮杂环丁烷环上为 (2 S, 3 S) 绝对构型] 为特别优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 1 时, 顺式差向异构体 [在吡咯烷环上为 (2 S, 4 R) 绝对构型] 为特别优选的。当 R_{11} 是 $-OR_{12}$ 或 $-NHCOR_{12}$ 且 n 是 2 时, 顺式差向异构体 [在哌啶环上为 (2 R, 5 R) 绝对构型] 为特别优选的。式 III 化合物可用作制备式 II 化合物的中间体。

本发明化合物通过下列反应路线制备。

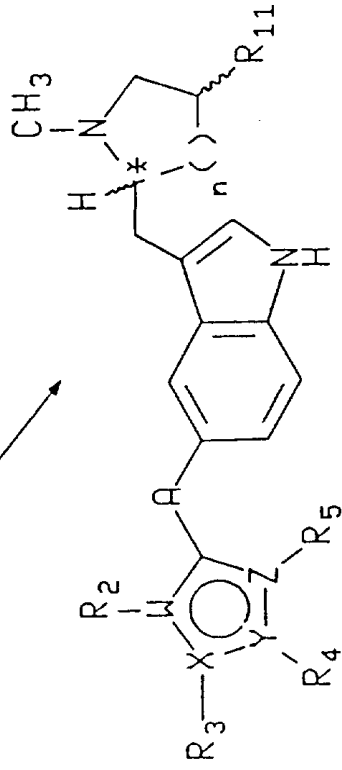


式 I I

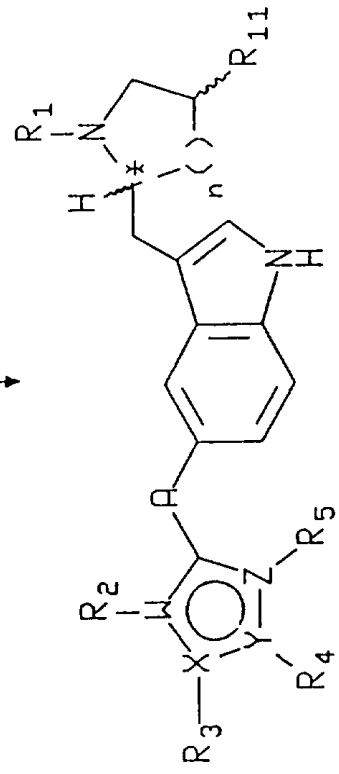
IA
(R₁ = H)



IB
(R₁ = CH₃)



IC
不是 H)



式 III 化合物可以在一种合适的溶剂中用磷和偶氮二羧酸酯将式 I V 和 V 化合物进行 Mitsunobu 偶合反应来制备, 其中 n , A, W, X, Y, Z, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 和 R_{15} 如上定义。合适的磷包括三烷基磷和三芳基磷, 优选三苯基磷。合适的偶氮二羧酸酯包括偶氮二羧酸二烷基酯, 优选二偶氮二羧酸二乙酯。合适的溶剂包括二氯甲烷, 醚类 (四氢呋喃, 二乙醚和 1, 4-二噁烷), N, N-二甲基甲酰胺和乙腈。优选的溶剂是四氢呋喃。反应可以在约 0 °C 至约 65 °C 的温度下进行, 最好在约 25 °C。

式 II 化合物可以在合适的隋性溶剂中用相转移催化剂和碱将式 III 化合物进行过渡金属催化环合来制备, 式 III 中 n , A, W, X, Y, Z, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} 和 R_{13} 如上定义, R_{14} 是卤素 (优选溴或碘) 及 R_{15} 是 $-\text{COCF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{Ph}$, 或 $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 优选三氟甲基乙酰基 [$-\text{COCF}_3$]。合适的催化剂包括钡盐如乙酸钡 (II) 或氯化钡 (II) (优选乙酸钡) 及铯盐如氯化三 (三苯基) 铯 (I)。合适的溶剂包括 N, N-二甲基甲酰胺, 乙腈和 N-甲基吡咯烷。优选的溶剂是 N, N-二甲基甲酰胺。合适的相转移催化剂包括四烷基铵卤化物, 并优选四正丁基铵氯化物。合适的碱包括叔胺, 碳酸氢钠和碳酸钠。优选的碱是三乙胺。反应在约 60 °C 至约 180 °C 的温度下进行, 优选从约 80 °C 至 100 °C。

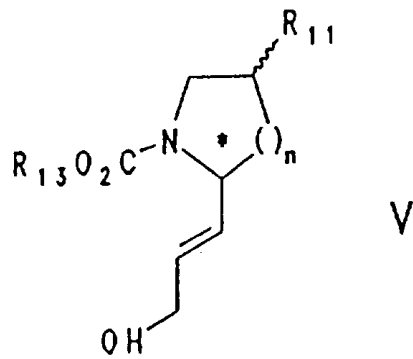
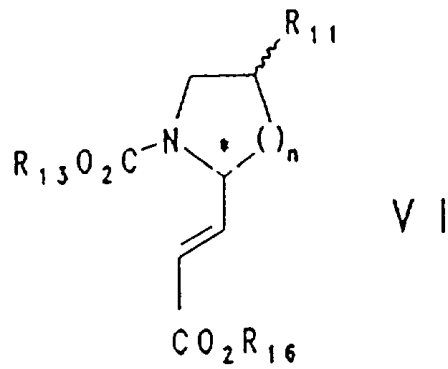
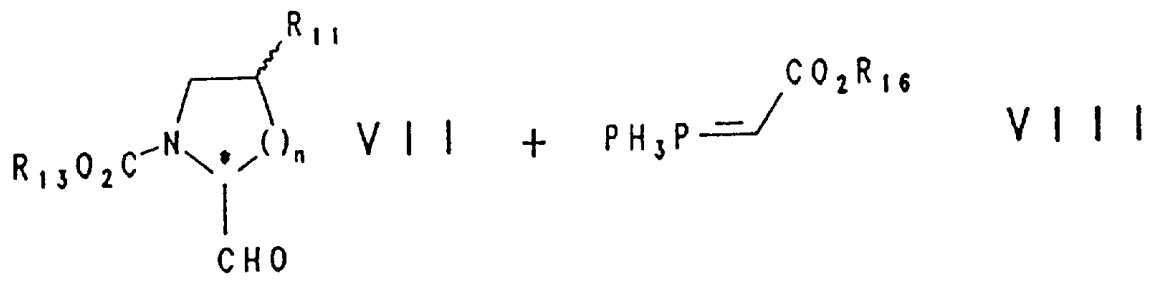
式 I B 化合物 ($R_1 = -\text{CH}_3$) 可以在隋性溶剂中用氢化物还原剂将式 II 化合物进行氢化物还原来制备。式 II 化合物中 n , A, W, X, Y, Z, R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 如上定义, R_{13} 选自 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, 芳基和烷芳基 (优选苄基)。合适的氢化物还原剂包括氢化铝锂, 二硼烷, 硼氢化锂和氨基钠。优选的试剂是氢化铝锂。合适的溶

剂包括醚类，如二乙醚，四氢呋喃，1，4-二噁烷和1，2-二甲氧基乙烷。优选的溶剂是四氢呋喃。还原是在约30℃至约100℃的温度下进行，优选从约65℃至约70℃。

式IA化合物($R_1 = H$)可以通过在氢气氛下最好在约1至3个大气压下用氢气源如甲酸铵或甲酸在隋性溶剂中将式II化合物进行催化还原来制备，式II中 n ， A ， W ， X ， Y ， Z ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 和 R_{13} 如上定义。合适的催化剂包括钨碳，阮内镍和氧化铂。优选的催化剂是钨碳，合适的溶剂包括 C_1 至 C_6 醇， N ， N -二甲基甲酰胺，乙酸乙酯和乙腈。优选的溶剂是乙醇。反应在约0℃至60℃的温度下进行，优选约25℃。

式IC化合物($R_1 \neq H$)也可以通过在隋性溶剂中用式 $R_1 - LG$ 的烷化剂和碱将式IA化合物($R_1 = H$)烷基化来制备，式IA化合物中 R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 ， R_{11} ， W ， X ， Y ， Z ， A 和 n 如上定义， LG 是合适的离去基团，除去氢外 R_1 如上定义。合适的离去基团的例子包括 $-I$ ， $-Br$ ， $-Cl$ ， $-OSO_2 Ph$ ， $-OSO_2 CH_3$ 和 $-OSO_2 CF_3$ 。合适的烷化剂包括烷卤化物(氯化物，溴化物或碘化物)，对甲苯磺酸烷基酯，甲磺酸烷基酯，三氟甲磺酸烷基酯， α ， β -不饱和酮， α ， β -不饱和酯， α ， β -不饱和酰胺和 α ， β -不饱和腈。优选烷基卤化物(碘化物)。合适的溶剂包括二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，乙腈，四氢呋喃，二乙醚，二噁烷， N ， N -二甲基甲酰胺，乙醇，丙醇和甲醇。优选的溶剂是乙腈。反应在约0℃至150℃的温度下进行，优选约25℃至65℃。

式V化合物通过下列反应路线来制备。



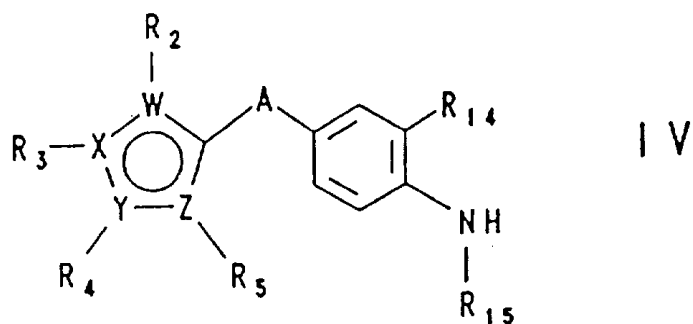
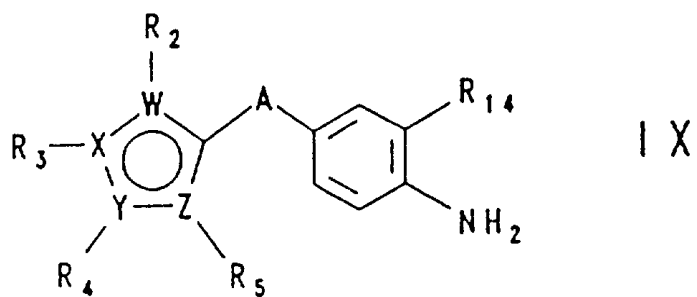
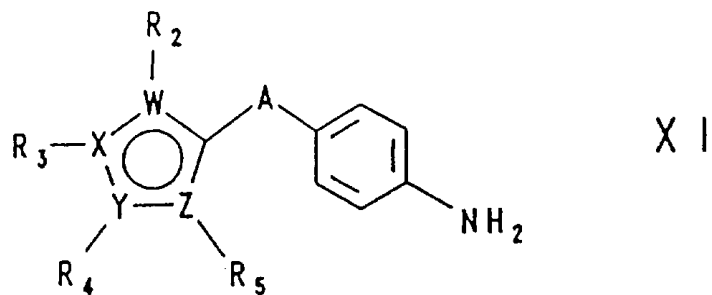
式V I化合物可以在合适溶剂中用式V II和V III化合物进行Wittig反应来制备，在式V II和V III化合物中n和R₁₃如上定义，R₁₆是C₁ - C₆烷基，芳基或烷芳基。合适的溶剂包括醚类如二乙醚，四氢呋喃和1,4-二噁烷。四氢呋喃是优选溶剂。反应在约-78℃至30℃的温度下进行，优选在约-78℃。

式V化合物可以通过在惰性溶剂中用氢化物还原剂将式V I化合物进行氢化物还原来制备，在式V I化合物中n，R₁₃和R₁₆如上定义。合适的氢化物还原剂包括氢化铝锂，硼氢化锂，硼氢化钠和氢化二异丁基铝。优选的试剂是氢化二异丁基铝。合适的溶剂包括醚类，如二乙醚，四氢呋喃，1,4-二噁烷和1,2-二甲氧基乙烷。优选的溶剂是四氢呋喃。还原在约-100℃至0℃的温度下进行，优选从约-80℃至-70℃。

式V II化合物可以用本领域技术人员已知的方法来制备，例如S. Kiyooka 等人在J. Org. Chem. 5409 (1989)中和Y. Hamada 等人在Chem. Pharm. Bull. 1921 (1982)中列出的方法。

式V III化合物既可以从商业上得到也可以用本领域技术人员已知的方法来制备，例如L. Fieser 和M. Fieser 在Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, Vol. 1, P 112 (1967)上列出的方法。

式I V化合物可以用下列反应路线来制备。



式 I X 化合物可以通过在合适溶剂中用合适的碱将式 X I 化合物与氯，溴或碘反应来制备，式 X I 化合物中 A，W，X，Y，Z， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上定义。优选与溴进行反应。合适的溶剂

包括 C₁ - C₆ 醇，二氯甲烷，氯仿或四氯化碳。优选的溶剂是甲醇。合适的碱包括三乙胺，吡啶，碳酸钠和碳酸氢钠。优选的碱是碳酸氢钠。反应在约 0 °C 至 65 °C 的温度下进行，优选在约 25 °C。

式 I V 化合物可通过式 I X 化合物（其中 A，W，X，Y，Z，R₂，R₃，R₄，R₅ 和 R₁₄ 定义如上）在合适的溶剂中，在合适的碱的存在下，与酰氯或式 R₁₅CO₂H 的对称酐反应而制备。优选的酰氯或酐为三氟乙酸酐。合适的溶剂包括二氯甲烷，氯仿以及醚类，包括四氢呋喃，乙醚和 1,4-二噁烷。优选的溶剂为二氯甲烷。合适的碱包括三乙胺，吡啶和碳酸氢钠。优选的碱为吡啶。反应在大约 0 °C 至 65 °C 的温度下进行，优选的温度为大约 25 °C。

式 X I 化合物可使用本领域技术人员已知的方法，如，按欧洲专利申请公开号 0 4 3 8 2 3 0 A₂ 描述的方法来制备。

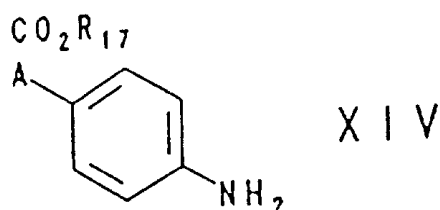
式 I X 化合物（其中 W 为氧，X 和 Z 为氮，Y 为碳）也可通过下式化合物一起



（其中 A，R₄，R₁₂ 定义如上，R₁₇ 为 C₁ - C₆ 烷基或芳基）在惰性溶剂中，在碱的存在下反应来制备 [P. Sauerberg, 等人, J. Med. Chem., 6 8 7 (1 9 9 1), G. A. Showell, J. Med. Chem., 1 0 8 6 (1 9 9 1) 和欧洲专利申请公开号, 0438230 A₂]。合适的溶剂包括醚类如四氢呋喃，1,4-二噁烷和乙醚，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳和 C₁ - C₆ 醇。优选的溶剂为四氢呋喃。

合适的碱包括金属钠，氢化钠，氢化钾，和叔丁醇钾。优选的碱为氢化钠。反应在大约 0 °C 到 101 °C 的温度下进行，优选温度为大约 66 °C。

如果从市场上购不到，式 XII 化合物可由式 XIV 化合物



(其中 A 和 R₁₇ 定义如上) 在合适的溶剂中，在合适的碱存在下与氯、溴，或碘反应来制备。优选的是与溴的反应。合适的溶剂包括 C₁ - C₆ 醇，二氯甲烷，氯仿，或四氯化碳。优选的溶剂为甲醇。合适的碱包括三乙胺，吡啶，碳酸钠，和碳酸氢钠。优选的碱为碳酸氢钠。反应在大约 0 °C 到 65 °C 的温度下进行。最优选的温度为大约 25 °C。

式 XIII 化合物可使用本领域技术人员已知的方法，例如，C. L. Bell. 等人，J. Org. Chem. 2873 (1964) 来制备。

式 XIV 化合物既可通过商业上获得，也可使用本领域技术人员已知的方法，例如，E. Ferber. 等人，Chem. Ber. , 839 (1939) 来制备。

性质上为碱性的式 I 化合物可与各种无机和有机酸形成多种不同的盐。尽管这样的盐必须为动物使用的药学上可接受的盐，但实际上常常先以药学上不可接受的盐将式 I 化合物从反应混合物中分离出来，再将其用碱性试剂简单地转化成游离的碱性化合物，随后再将游离碱转化成药学可接受的盐。本发明碱性化合物的酸加成盐可在水性溶剂介质中或在合适的有机溶剂如甲醇或乙醇中用实际上等当量的选择到

的无机酸或有机酸处理碱性化合物容易地来制备。小心地蒸去溶剂，可得到所需的固体盐。

用来制备本发明碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸为那些可形成无毒的酸加成盐，即含有药理学上可接受的阴离子的盐，如盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，硝酸盐，硫酸盐或硫酸氢盐，磷酸盐或酸式磷酸盐，乙酸盐，乳酸盐，柠檬酸盐或酸式柠檬酸盐，酒石酸盐或酒石酸氢盐，琥珀酸盐，马来酸盐，富马酸盐，葡糖酸盐，糖二酸盐，苯甲酸盐，甲磺酸盐和双羧萘酸盐 [即，1, 1' - 亚甲基 - 双 - (2 - 羧基 - 3 - 萘甲酸)] 盐的酸。

那些性质上为酸性的，即其中 R_2 含有羧化物的式 I 化合物可与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。该盐的实例包括碱金属或碱土金属盐。特别是钠盐和钾盐。这些盐都可使用常规的技术来制备。用来制备本发明药学上可接受的碱盐的作为试剂的碱为那些可与上述酸性式 I 化合物形成无毒碱盐的碱。这些无毒碱盐包括由药理学上可接受的阳离子如钠，钾，钙，镁等得到的盐，这些盐可通过用含有所需药理学上可接受的阳离子的水溶液处理相应的酸性化合物。随后，优选地在减压下，蒸干所得溶液而方便地被制备。另外，这种盐也可通过将酸性化合物的低级链烷醇溶液和所需的碱金属醇盐混在一起，并以与上述相同的方式蒸干所得溶液而制备。在这两种情况中，为了保证反应以所需最终产品的最大产率来完成，优选地使用化学计量的反应试剂。

式 I 化合物及其药学上可接受的盐（下文中也作为本发明活性化合物）可用于精神治疗中，为有效的 5 - 羟色胺（5 - HT₁）激动剂，也可用来治疗抑郁症，焦虑症，进食紊乱，肥胖，滥用药物，聚集性头痛（cluster headache），偏头痛，慢性阵发性偏头痛和与血管

疾病有关的头痛，疼痛，以及其他由缺乏血清素激活的神经传导而产生的疾病。这些化合物也可用作中枢作用的抗高血压药和血管舒张药。通过测试模拟Sumatriptan对分离了隐静脉条的狗的收缩程度可评估作为抗偏头痛剂的本发明活性化合物，[P. P. A. Humphrey 等人，Br. J. Pharmacol, 94, 1128 (1988)]。其效果可被甲硫噻庚嗪，一种已知的5-羟色胺拮抗剂阻断。已知Sumatriptan被用于偏头痛的治疗中，并在麻醉的狗的颈动脉血管抵抗中产生一种选择性的增强。已经知道[W. Fenwick 等人，Br. J. Pharmacol, 96, 83 (1989)]这是它的效果的基础。

按文献[D. Hoyer 等人，Eur. J. Pharm., Vol. 118, 13 (1985)]所述的使用大鼠皮质作为受体源而[³H]-8-OH-DPAT作为放射性配合基来测量5-HT_{1A}受体的方法及按照文献[R. E. Heuring and S. J. Peroutka, J. Neuroscience, Vol. 7, 894 (1987)]所述的使用牛尾作为受体源而[³H]5-羟色胺作为放射性配合基来测量5-HT_{1D}受体的方法在体外进行受体结合分析来测量5-羟色胺5-HT₁激动剂活性。在两个结合分析中，5-HT₁激动剂活性通过具有250 nM或更低亲和力(IC₅₀'s)的试剂测定。

本发明组合物可使用一种或更多的药学上可接受的载体按常规方法配制。这样本发明活性化合物可被配制成口服，口腔的，鼻内的，非肠道的（如，静脉内的，肌肉的或皮下的）或直肠施用的剂型或者适于吸入或吹入施用的形式。

对于口服给药，药物组合物可采用的形式有，如，按照常规方法用药学上可接受的赋形剂如粘合剂（如，预胶化玉米淀粉，聚乙烯吡

咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)；填充剂(如，乳糖，微晶纤维素或磷酸钙)；润滑剂(如，硬脂酸镁，滑石或硅石)；崩解剂(如，土豆淀粉或淀粉丙醇酸钠)；或润湿剂(如，十二烷基硫酸钠)制备的片剂或胶囊。片剂可按本领域熟知的方法包衣。可采用的口服液体制剂有，如，溶液，糖浆或悬浮液，或者作为用前与水或其他合适的溶媒结合的干产品。这样的液体制剂可按常规方法用药学上可接受的添加剂如悬浮剂(如，山梨醇糖浆，甲基纤维素或氢化食用脂肪)；乳化剂(如，卵磷脂或阿拉伯胶)；非水溶媒(如，杏仁油，油酯或乙醇)；和防腐剂(如，甲基或丙基对-羟基苯甲酸酯或山梨酸)来制备。

对于口腔用药，组合物可采用按常规方法配制的片剂或锭剂形式。

对于非肠道用药，本发明活性化合物可被配制成注射剂，包括使用常规导管插入术或灌输。注射剂可与加入的防腐剂配制在单剂量形式如安瓿或多次剂量形式容器中。组合物可采取的形式有如以油或水为溶媒的悬浮液，溶液或乳浊液，可含调配试剂如悬浮剂，稳定剂和/或分散剂。另外，活性组分使用前可为粉末形式，使用时用合适的溶媒，如无菌无热原的水再生。

本发明活性化合物也可配成直肠用组合物如栓剂或保留灌肠剂，例如，含常规栓剂基质如可可脂或其他甘油酯。

对于鼻内给药或吸入给药，本发明活性化合物可以溶液或悬浮液形式，从其被压入或泵入的泵喷雾容器中方便地送入，或者作为气雾剂从使用了合适的推进剂，如二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷，二氯四氟乙烷，二氧化碳或其它合适的气体的压力容器或喷雾器中方便地送入。至于压力气雾剂，剂量单位可通过提供送入计量的体积来决定。压力

容器或喷雾器可装入活性化合物的溶液或悬浮液。用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒（例如，由明胶制成）可含有本发明化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的混合物粉末。

对于普通成人治疗上述疾病（例如，偏头痛）口服，非肠道或口腔用药来说，本发明活性化合物的建议剂量为每单位剂量 0.1 到 200 mg 活性组分，例如，每天用药 1 到 4 次。

对于普通成人治疗上述疾病（如偏头痛）来说，优选使用的气雾剂是气雾剂的每个剂量或“puff”含 20 μ g 到 1000 μ g 本发明化合物。全天的使用的气雾剂的日剂量范围为 100 μ g 到 10 mg。每天可用药数次，例如 2，3，4 或 8 次，每次给药例如，1，2 或 3 剂量。

下列实施例说明本发明化合物的制备。熔点未校正。NMR 值以百万分之分数报告并从样品溶剂参考氘固定信号。比旋光率在室温下使用钠 D 线（589 nm）测量。除非另外说明，所有质谱使用电子轰击（EI，70 eV）条件完成。

商品试剂使用时不做进一步纯化。层析是指使用 32 - 63 μ m 硅胶填充并在氮气压力（闪式层析）条件下洗脱的柱层析。室温指 20 - 25 $^{\circ}$ C。

实施例 1

氢化物还原 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶形成 3 - (N - 甲基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶的一般方法

在 0 $^{\circ}$ C，将 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 1 - 基甲基) - 1 H - 吡啶（2.00 mmol）的无水四氢呋喃（5 ml）溶液迅速加入搅拌

着的氢化铝锂 (0 . 1 5 2 g , 4 . 0 0 mmol , 2 eq .) 的无水四氢呋喃 (1 0 ml) 混合物中。氮气氛下将所得混合物加热回流 3 小时。冷却反应混合物, 并依次加入水 (0 . 2 5 ml) , 1 5 % 氢氧化钠水溶液 (0 . 2 5 ml) , 及更多的水 (0 . 7 5 ml) 。将所得混合物在 2 5 °C 搅拌 3 0 分钟, 过滤, 并减压蒸发滤液。残留物用硅胶 (大约 5 0 g) 柱层析, 用二氯甲烷: 甲醇: 氢氧化铵 [9 : 1 : 0 . 1] 或其他适当的溶剂系统洗脱得到相应的 3 - (N - 甲基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶。

按照这种方法制备下列化合物:

A . (R) - 5 - (4 - 苄基 - 1 , 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 3 - (N - 甲基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶

使用 (R) - 5 - (4 - 苄基 - 1 , 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶。层析使用 5 % 三乙胺乙酸乙酯溶液, 得到标题化合物 (7 1 %) 白色固体: mp . 146.0 - 148.0 °C ; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.8, 157.1, 139.3, 137.3, 129.2, 128.5, 128.0, 126.4, 125.7, 123.2, 121.2, 117.6, 114.8, 113.2, 111.5, 66.6, 57.5, 40.8, 38.1, 31.4, 29.6, 21.9; LRMS (m/z , 相对强度) 387 (M^+ , 4) , 303 (34) , 155 (30) , 147 (17) , 115 (18) , 85 (63) , 84 (100) , 83 (57) ; $[\alpha]^{25} = +68^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$) , 分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 73.54; H, 6.56; N, 10.72。实测值: C, 73.50; H, 6.53; N, 10.57。

B . (R) - 5 - (3 - 苄基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 3 - (N - 甲基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶

使用 (R) - 5 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶。如上所述进行柱层析得到标题化合物 (34%) 褐色固体: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (dd, J= 8 和 2Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 6H), 7.12 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (q, J= 8Hz, 1H), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 2H); HRMS, $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ 计算值为 372.1945, 实测值为 372.1978。

C. (R) - 5 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基甲基) - 3 - (N - 甲基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶

使用 (R) - 5 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基甲基) - 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶。如上所述进行柱层析得到标题化合物 (24%) 米色树脂状物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.18 (m, 6H), 7.08 (dd, J= 8 和 2Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.22-3.07 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (q, J= 8Hz, 1H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H); HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ 计算值 386.2070, 实测值为 386.2074。

实施例 2

催化还原 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶生成 3 - (吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶的一般方法

根据作用物, 将 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶 (2.00 mmol) 和 10% 钨碳 (0.20 g) 在无水乙

醇 (15 mL) 中的混合物在氢气氛下 (3 atm) 摇 4 - 24 小时。将所得反应混合物用硅藻土过滤，并减压蒸出滤液。将残余物进行硅胶 (大约 10 g) 柱层析，用二氯甲烷：甲醇：氢氧化铵 [8 : 2 : 0 . 2] 溶液或其他适当的溶剂系统洗脱得到相应的 3 - 吡咯烷 - 2 - 基甲基 - 1 H - 吡啶。

按照这个方法制备下列化合物：

A . (R) - 5 - (4 - 苄基 - 1 , 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 3 - (吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶

使用 (R) - 5 - (4 - 苄基 - 1 , 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶，反应在 40 °C 进行 24 小时。用二氯甲烷：甲醇：氢氧化铵 [9 : 1 : 0 . 1] 层析得到标题化合物 (12%) 无定形固体：¹H NMR (CDCl₃) δ 9.1 (br s, 吡啶 NH), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 和 8.5 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 6H), 7.02 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.5 (br s, NH), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.03-2.73 (m, 4H), 1.94-1.61 (m, 3H), 1.49-1.38 (m, 1H);¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.9, 157.0, 139.2, 137.4, 129.2, 128.5, 127.7, 126.4, 125.5, 123.8, 121.2, 117.3, 114.3, 113.3, 111.7, 59.2, 46.0, 38.1, 31.5, 31.1, 24.9; HRMS C₂₃H₂₃N₃S 计算值 374.1615, 实测值 374.1691。

实施例 3

经钨催化环化 1 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基) - 3 - (N - (2 - 卤苯基) - N - 三氟乙酰氨基) - 丙烯生成 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶的一般方法

将 1 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基) - 3 - (N - (2 - 卤苯基) - N - 三氟乙酰氨基) 丙烯 (2 . 0 0 mmol) , 氯化四丁基铵 (2 . 0 0 mmol) , 和乙酸钡 (II) (0 . 0 8 9 g , 0 . 4 0 mmol , 0 . 2 eq) 在三乙胺 (8 mL) 和无水 N , N - 二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液中的混合物在氮气氛围中加热回流 2 小时。减压蒸发所得反应混合物并将残留物用乙酸乙酯 (2 5 mL) 和水 (2 5 mL) 分配。除去乙酸乙酯层, 用乙酸乙酯 (2 5 mL) 萃取水层。合并有机萃取物, 干燥 (MgSO₄) , 并减压蒸发。将残留物进行硅胶 (大约 5 0 g) 柱层析并用 4 0 % 乙酸乙酯的己烷溶液或其他合适的溶剂系统洗脱得到相应的 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶。

按此方法制备下列化合物:

A . (R) - 5 - (4 - 苄基 - 1 , 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶

使用 (R) - 1 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基) - 3 - (N - (2 - 溴 - 4 - (4 - 苄基 - 1 , 3 - 噻唑 - 2 - 基) 苯基) - N - 三氟乙酰氨基) 丙烯。用乙酸乙酯:己烷梯度 [1 : 3 到 2 : 5] 梯度洗脱层析得到标题化合物 (5 8 %) 的浅黄色泡沫状物: F A B L R M S (m / z , 相对强度) 5 0 9 (M H ⁺ , 3 7) , 5 0 8 (M ⁺ , 1 0 0) , 4 6 2 (5) , 3 7 2 (8) , 3 0 4 (3 3) ; F A B H R M S [C₃₁H₃₀N₃O₂S · H] ⁺ 计算值 509.2139, 实测值 509.2106。分析: C₃₁H₃₀N₃O₂S · 1/2C₄H₈O₂ [乙酸乙酯] 计算值: C, 7 1 . 7 1 ; H, 6 . 2 0 ; N, 7 . 6 0 。实测值: C, 7 1 . 5 5 ; H, 5 . 8 2 ; N, 7 . 6 4 。

B . (R) - 5 - (3 - 苄基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基)

- 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶

使用 (R) - 1 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基) - 3 - (N - (2 - 溴 - 4 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 苄基 - N - 三氟乙酰氨基) 丙烯。使用上述溶剂系统柱层析得到浅黄色树脂状标题化合物 (74%) : $R_f = 0.41$ (己烷 - EtOAc 50 : 50) ; HRMS $C_{30}H_{29}N_4O_3$ 计算值 493.2288, 实测值 : 493.2240。

C. (R) - 5 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基甲基) - 3 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶

使用 (R) - 1 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基) - 3 - (N - (2 - 溴 - 4 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基甲基) 苄基) - N - 三氟乙酰氨基) 丙烯。使用上述溶剂系统柱层析得到标题化合物 (61%) 褐色树脂状物 : $R_f = 0.063$ (己烷 - EtOAc 50 : 50) ; HRMS $C_{31}H_{31}N_4O_3$ 计算值 507.2396, 实测值 : 507.2387。

实施例 4

由 2 - 卤 - N - 三氟乙酰苯胺与 1 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基) - 3 - 羟基丙烯进行 Mitsunobu 偶合生成 1 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基) - 3 - (N - 2 - 卤苄基 - N - 三氟乙酰氨基) 丙烯的一般方法

在 0℃ 氮气氛围下将偶氮二甲酸二乙酯 (diethyl azodicarboxylate) (0.39 mL, 2.48 mmol, 1.25 eq) 滴加到搅拌的 1 - (N - 苯甲氧羰基吡咯烷 - 2 - 基) - 3 - 羟基丙烯 (R, 或 S, 或外消旋体, 2.00 mmol), 2 - 卤 - N - 三氟乙酰苯胺 (2.5 mmol,

1.25 eq), 和三苯基膦 (0.655 g, 2.50 mmol, 1.25 eq) 的无水四氢呋喃 (15 mL) 溶液中。2 小时中, 将反应溶液慢慢地温热到 25 °C, 然后在氮气氛下再搅拌 1.2 小时。减压蒸发所得反应溶液, 用硅胶 (大约 150 g) 柱层析残留物, 用合适的溶剂系统洗脱得到相应的 1-(N-苯甲氧羰基吡咯烷-2-基)-3-(N-(2-卤苯基)-N-三氟乙酰氨基)丙烯

按照这个方法制备下列化合物:

A. (R)-1-(N-苯甲氧羰基吡咯烷-2-基)-3-(N-(2-溴-4-(4-苄基-1,3-噻唑-2-基)苯基)-N-三氟乙酰氨基)丙烯

使用 4-(4-苄基-1,3-噻唑-2-基)-2-溴-1-三氟乙酰氨基苯和 (R)-1-(N-苯甲氧羰基吡咯烷-2-基)-3-羟基丙烯。使用在二氯甲烷中的 1-5% 乙醚梯度洗脱来进行层析得到白色泡沫状标题化合物 (97%); FAB L RMS (m/z , 相对强度) 686 (MH_2^+ , 100), 685 (MH^+ , 60), 684 (M^+ , 90), 640 (23), 578 (15), 441 (17), 371 (20), FAB HRMS [$C_{33}H_{29}BrF_3N_3O_3S \cdot H$] $^+$ [具有 ^{79}Br 和 ^{32}S] 计算值为 684.1145, 实测值为 684.1157。

(B). (R)-1-(N-苯甲氧羰基吡咯烷-2-基)-3-(N-(2-溴-4-(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-N-三氟乙酰氨基)丙烯

使用 4-(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-溴-1-三氟乙酰氨基苯和 (R)-1-(N-苯甲氧羰基吡咯烷-2-

-基)-3-羟基丙烯。使用5%乙醚的二氯甲烷洗脱液层析得到标题化合物(88%)的深黄色油: $R_f = 0.32$ (CHCl_3); LRMS (m/z , 相对强度) 669 (M^+ , 25)。

C. (R)-1-(N-苯甲氧羰基吡咯烷-2-基)-3-(N-(2-溴-4-(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基甲基)苯基)-N-三氟乙酰氨基)丙烯

使用4-(3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基甲基)-2-溴-1-三氟乙酰氨基苯和(R)-1-(N-苯甲氧羰基吡咯烷-2-基)-3-羟基丙烯。用5%的乙醚的二氯甲烷为洗脱液层析得到标题化合物(90%)的深黄色油: $R_f = 0.75$ ($\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$ 20:1); LRMS (m/z , 相对强度) 683 (M^+ , 18)。

实施例5

(R)-1-(N-苯甲氧羰基吡咯烷-2-基)-3-羟基丙烯

在-78℃氮气氛下,将二异丁基铝氢化物(在己烷中的1.0 M, 22.0 mL, 22.0 mmol, 2.2 eq)溶液滴入搅拌着的(R)-3-(N-苯甲氧羰基吡咯烷-2-基)-2-丙烯酸乙酯(3.03 g, 10.00 mmol)的无水四氢呋喃(75 mL)溶液中。将所得溶液在-78℃氮气氛下搅拌30分钟。然后,将反应溶液在2小时内温热到室温。加入碳酸氢钠饱和溶液(50 mL),用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取含水混合物。合并萃取液,干燥(MgSO_4),减压蒸发。用乙醚/己烷[1:1]洗脱液将残余物进行柱层析得到标题化合物的清澈无色油(1.41 g, 5.40 mmol, 54%);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 5.75-5.53 (m, 2H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.38 (br m, 1H), 4.06 (br d, $J=13.7$ Hz, 3H), 3.45 (br t, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.03-1.68 (m, 4H); $[\alpha]^{25} = +34^\circ$ (MeOH, $C=1.0$); HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 计算值 261.1365, 实测值 261.1356。

实施例 6

(R)-3-(N-苯甲氧羰基吡咯烷-2-基)-2-丙烯酸乙酯

在 -78°C 将 (羧乙氧基亚甲基)三苯基正膦 (2.09 g, 6.00 mmol, 1.2 eq) 固体分批加入搅拌着的 N-羧基苯甲氧基吡咯烷-2-羧醛 (N-carbobenzyloxypyrrolidine-2-carboxaldehyde) (1.17 g, 5.00 mmol) 的无水四氢呋喃溶液中。将所得反应混合物在室温氮气氛下搅拌 2 小时, 然后在氮气氛下加热回流 1 小时。减压蒸发反应混合物, 将残留物进行硅胶 (大约 100 g) 柱层析用 20% 乙醚的己烷洗脱, 得到标题化合物的清澈, 无色油 (1.11 g, 3.65 mmol, 73%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34-7.25 (m, 5H), 6.89-6.76 (m, 1H), 5.88-5.74 (m, 1H), 5.18-5.05 (m, 2H), 4.60-4.43 (m, 1H), 4.17 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) [注意: 由于氮原子缓慢翻转所致产物的两种构型可通过 NMR 谱显示出来] δ 166.3, 154.7, 147.9, 147.4, 136.6, 128.4, 127.9, 120.9, 66.9, 65.8, 60.4, 58.1, 57.7, 46.8, 46.4, 31.6, 30.8, 23.6, 22.8, 22.6, 15.3, 14.2。

实施例 7

从 2-卤苯胺和三氟乙酸酐反应合成 2-卤-N-三氟乙酰苯胺的一般方法

在 0 °C 氮气气氛下将三氟乙酸酐 (0 . 3 1 mL, 2 . 1 9 mmol, 1 . 1 eq.) 滴入搅拌着的 2-卤苯胺 (2 . 0 0 mmol) 和吡啶 (0 . 1 8 mL, 2 . 2 2 mmol, 1 . 1 eq) 的无水二氯甲烷 (1 0 mL) 溶液中。将所得反应混合物在 0 °C 氮气气氛下搅拌 3 小时。加入碳酸氢钠饱和溶液 (1 5 mL), 并用乙酸乙酯 (3 × 1 5 mL) 萃取含水混合物。合并萃取液, 干燥 (MgSO₄), 并减压蒸发。如果需要, 用硅胶 (大约 5 0 g) 将残留物柱层析, 用梯度乙酸乙酯己烷洗脱得到相应的 2-卤-N-三氟乙酰苯胺。

按此方法制备下列化合物:

A . 4 - (4 - 苄基 - 1 , 3 - 噻唑 - 1 - 基) - 2 - 溴 - 1 - 三氟乙酰氨基苯

使用 4 - (4 - 苄基 - 1 , 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 2 - 溴苯胺。萃取残留物用乙醚 / 己烷 [1 : 1 , 1 0 mL] 研制得到标题化合物 (9 2 %) 白色粉末: mp . 1 0 2 . 0 - 1 0 4 . 0 °C ; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 164.9, 158.0, 138.7, 134.1, 132.6, 130.1, 129.1, 128.6, 126.8, 126.6, 121.8, 115.2, 114.4, 38.0。分析: C₁₈H₁₂F₃ BrN₂ OS 计算值: C, 48.99; H, 2.74; N, 6.35。实测值: C, 48.72; H, 2.58; N, 6.29。

B . 4 - (3 - 苄基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 2 - 溴 - 1 - 三氟乙酰氨基苯

使用 4 - (3 - 苄基 - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 5 - 基) - 2 - 溴

苯胺。按上述方法柱层析得到标题化合物 (81%) 白色固体: mp. 152.0 - 153.0 °C $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.64 (br s, 1H), 8.53 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=8$ 和 2Hz , 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 4.14 (s, 2H), L R M S (m/z , 相对强度) 426 (M^+ , 85)。

C. 4 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基甲基) - 2 - 溴 - 1 - 三氟乙酰氨基苯

使用 4 - (3 - 苄基 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基甲基) - 2 - 溴苯胺。按上述方法柱层析, 得到标题化合物 (90%) 的黄色树脂状物: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.59 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.22 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 5H), 4.10 (s, 2H), 4.01 (s, 2H); L R M S (m/z , 相对强度) 440 (M^+ , 90)。

实施例 8

4 - (4 - 苄基 - 1, 3 - 噻唑 - 2 - 基) - 2 - 溴苯胺

在氮气氛下, 将 4 - 氨基 - 3 - 溴苯硫代酰胺 (1.66 g, 7.18 mmol) 和 1 - 氯 - 3 - 苄基丙酮 [Tarhouni, R. 等人, Tetrahedron Letters, 835 (1984)] (1.36 g, 8.07 mmol, 1.1 eq) 在无水乙醇 (18 mL) 中的混合物加热回流 2.5 小时。减压蒸发所得反应混合物, 将残留物用乙酸乙酯 (20 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 分配。移去乙酸乙酯层, 用乙酸乙酯 ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取水层。合并有机萃取液, 干燥 (MgSO_4), 减压蒸发。将残留固体用硅胶 (大约 175 g) 层析, 用梯度乙酸乙酯己烷 [1 : 4 到 1 : 1] 洗脱, 得到标题化合物 (68%) 的浅黄色固

体: mp. 110 - 115 °C; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 166.8, 157.1, 145.6, 139.1, 130.7, 129.1, 128.6, 126.9, 126.4, 125.4, 115.3, 113.2, 109.2, 38.0。分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{S}$ 计算值: C, 55.66; H, 3.79; N, 8.11。实测值: C, 55.36; H, 3.71; N, 7.92。

实施例 9

4-氨基-3-溴苯硫代酰胺

在 0 °C 将氯代氢气体以适当的速度通入搅拌着的 4-氨基-3-溴苯基脒 (6.92 g, 35.1 mmol) 和二硫代磷酸二乙酯 (17.7 mL, 105 mmol, 3 eq.) 的无水乙醇 (160 mL) 溶液中 30 分钟。所得反应混合物在室温下搅拌 12 小时, 然后通过减压蒸发除去溶剂。将残留物悬浮在饱和碳酸氢钠溶液 (25 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3 × 25 mL) 萃取该含水混合物。合并有机萃取液, 干燥 (MgSO_4), 减压蒸发。用硅胶 (大约 300 g) 层析残留物, 用梯度丙酮二氯甲烷 [1:50 到 1:20] 洗脱, 得到标题化合物 (1.02 g, 25%) 的无定形黄色固体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (br s, NH), 9.13 (br s, NH), 8.11 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=2.1$ 和 8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2NH); TLC: $R_f = 0.15$ [1% 乙醚二氯甲烷溶液]。

实施例 10

由相应的 4-氨基-3-卤苯甲酸烷基酯或 2-(4-氨基-3-卤苯基) 乙酸烷基酯。分别与苯乙酰胺脒缩合生成 2-卤-4-(1, 2, 4-噁二唑-5-基) 苯胺或 2-卤-4-(1, 2, 4

— 噁二唑—5—基甲基)苯胺的一般方法

将氢氧化钠(87 mg, 60%油分散液, 2 mmol)加入搅拌着的苯乙酰胺肟(0.33 g, 2.2 mmol, 1.1 eq) [C. L. Bell, 等人, J. Org. Chem., 2873 (1964)] 的无水THF (10 mL) 溶液中, 所得反应混合物加热回流30分钟。然后加入4—氨基—3—卤苯甲酸烷基酯或2—(4—氨基—3—卤苯基)乙酸烷基酯(1 mmol)无水THF (5 mL) 溶液, 再将反应液加热回流2小时。使反应混合物冷却到室温后加入水(10 ml)。用二氯甲烷(3×25 ml)萃取所得含水混合物。合并萃取液, 干燥(MgSO₄), 并减压蒸发。用硅胶(大约20 g)层析残留物, 用氯仿洗脱, 分别得到相应的2—卤—4—(1, 2, 4—噁二唑—5—基)苯胺或2—卤—4—(1, 2, 4—噁二唑—5—基甲基)苯胺,

按此方法制备下列化合物:

A. 4—(3—苄基—1, 2, 4—噁二唑—5—基)—2—溴苯胺

使用4—氨基—3—溴苯甲酸甲酯, 按上述方法柱层析得到标题化合物(33%)褐色固体; mp. 144—145°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (d, J= 2Hz, 1H), 7.82 (dd, J= 8 和 2Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 6.77 (d, J= 8Hz, 1H), 4.09 (s, 2H); L R M S (m/z, 相对强度) 330 (M⁺, 90)。

B. 4—(3—苄基—1, 2, 4—噁二唑—5—基甲基)—2—溴苯胺

使用2—(4—氨基—3—溴苯基)乙酸乙酯, 按上述方法柱层析得到黄色树脂状标题化合物(41%); ¹H NMR (CDCl₃)

δ 7.34-7.24 (m, 6H), 7.00 (dd, $J=8$ 和 2Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.01 (s, 2H); LRMS (m/z , 相对强度) 334 (M^+ , 15)。

实施例 11

溴化苯胺生产 2-溴苯胺的一般方法

在 0 °C 下将溴 (0.113 mL, 2.19 mmol, 1.1 eq) 滴入搅拌着的苯胺 (2.00 mmol) 和碳酸氢钠 (0.21 g, 2.50 mmol, 1.25 eq) 的甲醇 (10 mL) 溶液中。将所得反应混合物在 25 °C 搅拌 30 分钟。减压蒸发反应混合物, 并将残留物置于饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 中。用乙酸乙酯 (3 × 15 mL) 萃取含水混合物。合并萃取液, 干燥 ($MgSO_4$), 并减压蒸发。用硅胶 (大约 50 g) 柱层析残留物, 用合适的溶剂系统洗脱得到相应的 2-溴苯胺。

按这种方法制备下列化合物:

A. 4-氨基-3-溴苯基脒

使用 4-氨基苯基脒。用梯度乙酸乙酯己烷 [1:5 到 1:3] 洗脱进行层析得到标题化合物 (71%) 的白色固体: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.65 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=2.1$ 和 8.1Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.6 (br s, 2NH); TLC: $R_f=0.25$ [乙酸乙酯/己烷, 1:3]。

B. 4-氨基-3-溴苯甲酸甲酯

使用 4-氨基苯甲酸甲酯, 用乙酸乙酯己烷 [1:4] 洗脱进行层析得到标题化合物 (36%) 的橙色油: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.09 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=9$ 和 2Hz, 1H), 6.71

(d, J= 9Hz, 1H), 4.49 (br S, 2H), 3.84 (s, 3H); H R M S (m/z , 相对强度) 230 (M^+ , 100)。

C. 2-(4-氨基-3-溴苯基)乙酸乙酯

使用 2-(4-氨基苯基)乙酸乙酯, 用乙酸乙酯己烷 [1:4] 洗脱进行层析得到标题化合物 (25%) 淡棕色油: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (d, J= 2Hz, 1H), 7.02 (dd, J= 8 和 2Hz, 1H), 6.76 (dd, J= 8Hz, 1H), 4.11 (q, J= 7Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.23 (t, J= 7Hz, 3H); L R M S (m/z , 相对强度) 258 (M^+ , 100)。