

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D403/04



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D403/06 C07D403/14

A61K 31/4196 A61K 31/454

A61K 31/496 A61K 31/506

A61P 25/06

[21] 申请号 02118468.2

[43] 公开日 2004 年 7 月 7 日

[11] 公开号 CN 1510034A

[22] 申请日 1998.9.2 [21] 申请号 02118468.2

分案原申请号 98124581.1

[30] 优先权

[32] 1997. 9. 3 [33] FR [31] 9710939

[71] 申请人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 G·拉维勒 O·默勒

C·瓦塞特斯-库卡伊

J-J·德斯克姆伯斯 T·沃比兰

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

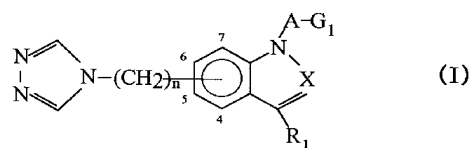
代理人 樊卫民

权利要求书 6 页 说明书 27 页

[54] 发明名称 新型吡唑化合物,其制备方法及含有
它们的药物组合物

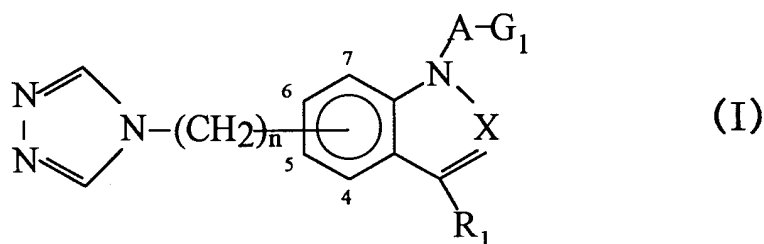
[57] 摘要

通式 I 所示化合物, 及含有该类化合物的药物, 式中, n 为 0 或 1, A 代表一个 σ 键或一个亚烷基或者亚链烯基, X 代表一个氮原子, R₁ 代表一个氢原子或者一个烷基, G₁ 代表说明书中定义的任何一种基团。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 通式(I)所示的化合物、其对映体与非对映异构体, 及其与可药用酸或碱的加成盐:



式中,

- n为0或1,

- A代表一个σ键或一个直链或支链(C₁-C₈)亚烷基或者直链或支链(C₁-C₈)亚链烯基,

- X代表一个氮原子,

- R₁代表一个氢原子或者一个直链或支链(C₁-C₆)烷基,

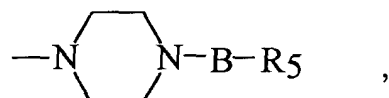
- G₁代表一个吡咯烷基或者一个哌啶基, 二者各可在环的任何一个节点上由直链或支链(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₃-C₇)环烷基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、腈基、羧基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧羰基、氨基甲酰基(可以被一个或两个直链或支链(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、取代或未取代的苯基和/或取代或未取代的苄基所取代或未取代)、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基所取代或未取代,

A上,

其中, 所述吡咯烷基和哌啶基可由任何一个环上的原子连到
或者G₁代表一个 $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ 基团,

式中, R₃和R₄分别代表一个氢原子、或者代表一个直链或支链的(C₁-C₆)

烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₃-C₇)环烷基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基或者取代或未取代的芳基，或者R₃和R₄同与之连接的氮原子一起形成一个基团：



式中，B代表一个σ键或者一个直链或支链(C₁-C₆)亚烷基，并且R₅代表一个氢原子或者一个直链或支链(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基，

“芳基”意指选自苯基和萘基的一个基团，

“杂芳基”意指选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、四唑基、吡嗪基及嘧啶基中的一个基团，

用来修饰术语“苯基”、“苄基”、“芳基”、“芳烷基”、“杂芳基”及“杂芳基烷基”的措词取代或未取代的意指所述各基团可以被一个或多个卤原子和/或直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、羟基和/或直链或支链(C₁-C₆)三卤代烷基所取代。

2. 权利要求1中所述的通式(I)所示化合物、其对映体与非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中所述三唑基或三唑甲基连在嘧啶基的6-位上。

3. 权利要求1中所述的通式(I)所示化合物、其对映体与非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中所述三唑基或三唑甲基连在嘧啶基的5-位上。

4. 权利要求1中所述的通式(I)所示化合物、其对映体与非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中n = 0。

5. 权利要求1中所述的通式(I)所示化合物、其对映体与非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中X代表一个氮原子。

6. 权利要求1中所述的通式(I)所示化合物、其对映体与非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐，其中A代表一个σ键或者一个直链或

支链的(C₁-C₆)亚烷基, G₁代表一个吡咯烷基或者一个哌啶基, 二者各可以在环的任何一个节点上由直链或支链(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₃-C₇)环烷基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、腈基、羧基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧羰基、氨基甲酰基(可以被一个或两个直链或支链(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、取代或未取代的苯基和/或取代或未取代的苄基所取代或未取代)、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基所取代或未取代,

或者G₁代表一个基团 $\text{—N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N—B—R}_5$, 式中, B代表一个σ键或者一个直链或支链(C₁-C₆)亚烷基, 并且R₅代表一个氢原子或者一个直链或支链(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基。

7. 权利要求1所述的通式(I)所示化合物, 以及该化合物的对映体和非对映异构体, 及其与可药用酸或碱的加成盐, 式中A代表一个直链

支链(C₁-C₆)亚烷基, G₁代表一个 $\text{—N} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$ 基团, 式中R₃和R₄各自或分别代表一个氢原子或者直链或支链的(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₃-C₇)环烷基-直链或支链的(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的芳基-直链或支链的(C₁-C₆)烷基, 或者取代或未取代的芳基。

8. 权利要求1所述的通式(I)所示化合物及该化合物的对映体和非对映异构体, 及其与可药用酸或碱的加成盐, 其中三唑基或三唑甲基连在吡唑基的6-位上, X代表一个氮原子, R₁代表一个氢原子, A代表一个σ键或者一个直链或支链的(C₁-C₆)亚烷基, 而G₁则代表在环的任何一个节点上由直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基所取代或未取代的一个吡咯烷基或一个哌啶基, 或者G₁代表在4-位氮原子上由直链或支链

(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基所取代或未取代的一个1-哌嗪基,

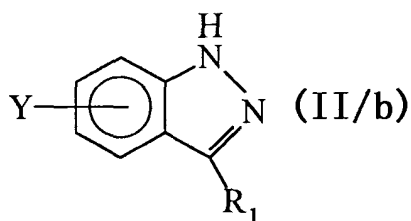
或者A代表一个直链或支链(C₁-C₆)亚烷基,同时G₁代表一个 $-\text{N} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{R}_3 \\ \searrow \text{R}_4 \end{smallmatrix}$ 基团,式中R₃和R₄各自分别代表一个氢原子或者直链或支链的(C₁-C₆)烷基。

9. 权利要求1中所述的通式(I)所示化合物及其与可药用酸的加成盐,所述化合物为1-(二甲氨基乙基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚。

10. 权利要求1中所述的通式(I)所示化合物及其与可药用酸的加成盐,所述化合物为1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚。

11. 通式(I)所示化合物的制备方法,其特征在于,

◆当通式(I)所示的所需化合物中,X代表一个氮原子时,以通式(II/b)所示的化合物作原料:



式中,Y和R₁的定义如上所述,

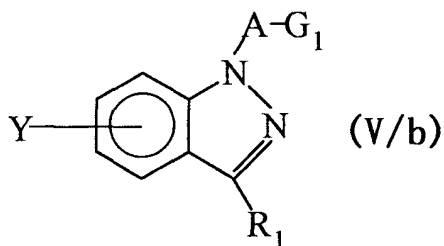
该原料化合物

-抑或通式(III/c)所示的化合物在碱性介质中进行缩合



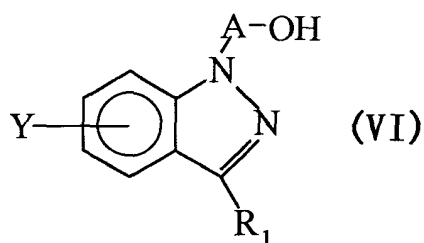
式中,A和G₁的定义如上所述,Hal代表一个卤原子,

生成通式(V/b)所示的化合物:



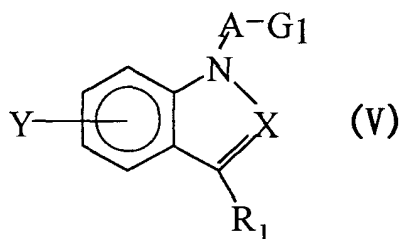
式中,A、Y、G₁和R₁的定义如上所述,

以及当 G_1 基团代表一个吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基时，需要时，在碱性介质中于氮原子上取代，或者经还原性胺化反应以羰基化合物取代，-抑或与上面定义的通式(III/b)所示的化合物缩合，生成通式(VI)所示的化合物：



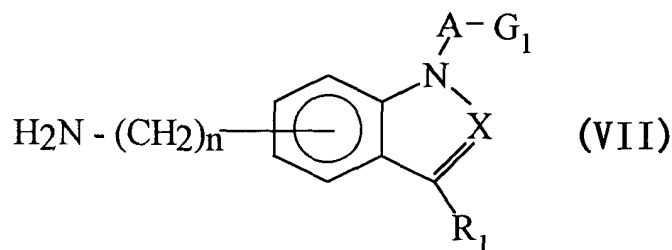
式中 Y、A 及 R_1 的定义如上所述，

所得化合物经溴化后，与通式 G_1H 所示、 G_1 的定义如通式(I)所述的化合物缩合，生成上述通式(V/b)所示的化合物，所述通式(V/a)和通式(V/b)所示的化合物构成通式(V)所示的所有化合物：



式中，X、Y、A、 R_1 和 G_1 的定义同通式(I)中所述，而且 Y 的定义如上所述，

通式(V)所示的化合物，经还原 Y 基团（当 Y 代表一个羟甲基时，于转变成叠氮化物后），生成通式(VII)所示的化合物：



通式(VII)中，n、X、A、 G_1 及 R_1 的定义如上所述，

使该化合物在酸性介质中与 N,N-二甲基甲酰胺吡嗪缩合，生成通式(I)所示的化合物，

- 非必须地将该化合物用常规提纯方法加以提纯，
- 非必须地用常规分离方法分离成其对映体，和
- 在适宜情况下，将其转化成与可药用酸或碱的加成盐，

-应当认识到,当Y含有一个羟基时,视所用试剂的情况而定,可对该基团加以保护或去保护。

12. 含有权利要求1至11任一项所述的至少一种化合物作为活性组分,单独或配以一种或多种惰性、无毒的可药用赋形剂或载体的药物组合物。

13. 权利要求12所述药物组合物,含有权利要求1至11任一项所述的至少一种活性组分、用于治疗静脉机能不全及相关疾病和/或治疗偏头痛及与脉管疾病相关的偏头痛。

新型吲唑化合物，其制备方法 及含有它们的药物组合物

本申请为1998年9月2日提交的申请号98124581.1的中国专利申请的分案申请。

本发明涉及新型吲唑和吲唑化合物及其制备方法，以及含有这类化合物的药物组合物。

文献中记载了许多吲唑化合物。其中许多吲唑化合物已用来研究其5-HT_{1D}~5-HT_{1-like}兴奋剂特性。举例来说，可予列举的文献有WO 97/11675、WO 97/06159、WO 96/04269及GB 2289465。专利说明书EP 135 781将吲唑化合物记载为具有神经安定特性的中枢止痛药(central analgesics)。

5-羟色胺(5-HT)受体又分成7大类，其中5-HT₁受体形成一个异质组，在该组中有许多受体尚未得以适当表征。

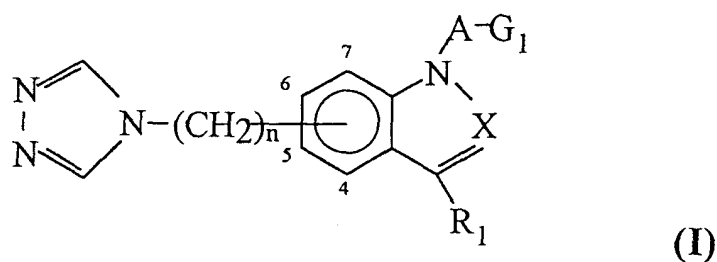
舒马坦是抗偏头痛剂中的一种，它能与被记载为5-HT_{1B}、5-HT_{1D}或者5-HT_{1-like}类型的受体5-HT₁相互作用(参见Sumner等，英国药理学杂志，105, 603, 1992, Olesen, La Recherche, 23, 160, 1992)。有人已提出，舒马坦对那些5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及5-HT_{1-like}受体的选择性是其涉及颈动脉脉管床选择性血管收缩(Saxena等，T. I. P. S., 10, 200, 1989)的抗偏头痛活性的主要原因(Macon等，医药化学杂志，37, 2509, 1994)。存在于静脉系统中的这样的受体也曾在脑中发现过，且其激活作用或抑制作用可在中枢神经系统的某些疾病的起源处(Clitherow等，医药化学杂志，37, 2253, 1994)。

本发明化合物尤因取代杂环氮原子的胺化侧链的存在和取代芳核的三唑结构的存在而具有新型结构。出乎意料的是，这种结构使本发明化合物对5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1-like}受体具有高度选择性。因此，在治疗静脉机能不全及相关疾病时，在治疗偏头痛和与偏头痛相关的疾病，“簇头痛”、疼痛、与血管疾病相关的偏头痛时，以及在治疗高血

压、肥胖症和饮食性疾病时，它们可以用作静脉强壮剂(venotonic agent)。

本发明化合物的活性已经药理学试验评定，该试验测量这些化合物对从狗或兔中分离出来的隐静脉的收缩电位，详见Humphrey等所述（英国药理学杂志，94, 1123, 1988）。

本发明涉及通式(I)所示的化合物：



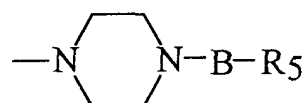
其对映体与非对映异构体，及其与可药用酸或碱的加成盐，式中，

- n 为0或1，
- A代表一个 σ 键或一个直链或支链的(C1-C8)亚烷基或者直链或支链的(C1-C8)亚链烯基，
- X代表一个氮原子或者一个C-R₂基团，其中R₂代表一个氢原子或者一个直链或支链的(C1-C6)烷基，
- R₁代表一个氢原子或者一个直链或支链的(C1-C6)烷基，
- G₁代表一个吡咯烷基或者一个哌啶基，二者各可以在环的任何一个节点上由直链或支链(C1-C6)烷基、(C3-C7)环烷基、(C3-C7)环烷基-直链或支链(C1-C6)烷基、腈基、羧基、直链或支链(C1-C6)烷氧羰基、氨基甲酰基(可以被一个或两个直链或支链(C1-C6)烷基、(C3-C7)环烷基、取代或未取代的苯基和/或取代或未取代的苄基所取代或未取代)、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C1-C6)烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳基-直链或支链(C1-C6)烷基所取代或未取代，

应该认识到,所述吡咯烷基和哌啶基可由任何一个环上的原子连到A上,

或者G₁代表一个 $-\text{N} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{R}_3 \\ \searrow \text{R}_4 \end{smallmatrix}$ 基团,

式中, R₃和R₄分别代表一个氢原子、或者代表一个直链或支链的(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₃-C₇)环烷基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基或者取代或未取代的芳基, 或者R₃和R₄同与之连接的氮原子一起形成一个基团:



式中, B代表一个σ键或者一个直链或支链(C₁-C₆)亚烷基, 并且R₅代表一个氢原子或者一个直链或支链(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基。

“芳基”意指选自苯基和萘基的一个基团。

“杂芳基”意指选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、四唑基、吡嗪基及嘧啶基中的一个基团。

用来修饰术语“苯基”、“苄基”、“芳基”、“芳烷基”、“杂芳基”及“杂芳基烷基”的措词取代或未取代的意指所述各基团可以被一个或多个卤原子和/或直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、羟基和/或直链或支链(C₁-C₆)三卤代烷基所取代。

在可药用酸之中, 可提及的非限制性例子有盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、甲磺酸、樟脑酸、草酸等。

在可药用碱之中, 可提及的非限制性例子有氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁基胺等等。

有利的是, 本发明涉及通式(I)所示、其中三唑基或三唑基甲基连在吡啶基或咪唑基6-位上的化合物。

本发明另一有利的方面涉及通式(I)所示、其中三唑基或三唑基甲基连在吡啶基或吡唑基5-位上的化合物。

本发明优选的化合物是n为0的那些化合物。

本发明优选涉及通式(I)所示、其中X代表一个CR₂基团且R₂优选为一个氢原子的化合物。

其它优选的通式(I)所示化合物为其中X代表一个氮原子的化合物。

在通式(I)所示的化合物中，R₁优选代表一个氢原子。

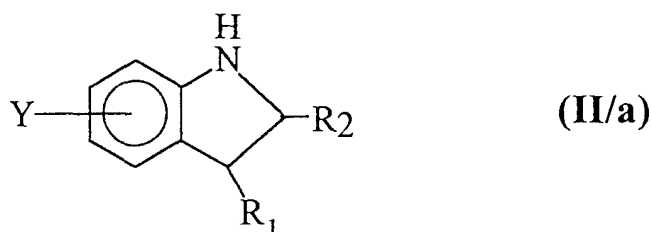
本发明优选涉及通式(I)所示的化合物，其中取代基A-G₁中A代表一个σ键或者一个直链或支链的(C₁-C₆)亚烷基，G₁代表一个取代或未取代的吡咯烷基（例如3-吡咯烷基）、哌啶基（例如4-哌啶基）或1-哌嗪基。在优选的取代基之中，提及一下下列基团是有利的：直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基、芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、杂芳基和/或杂芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基。所述吡咯烷基与哌啶基以在氮原子上取代为有利。

本发明另一优选的方面涉及通式(I)所示、其中A代表直链或支链(C₁-C₆)亚烷基且G₁代表一个 $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{smallmatrix}$ 基团的化合物，式中R₃和R₄各自分别代表一个氢原子，或者代表一个直链或支链(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、(C₃-C₇)环烷基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基或者取代或未取代的芳基。R₃和R₄以代表直链或支链(C₁-C₆)烷基为有利。

更具体地说，本发明涉及通式(I)所示的化合物，其中三唑基或三唑基甲基连在吡啶基或吡唑基的6-位上，X代表一个-CH-基团或者一个氮原子，R₁代表一个氢原子，A代表一个σ键或者一个直链或支链(C₁-C₆)亚烷基，同时G₁代表在环的任何节点上由直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基所取代或未取代的一个吡咯烷基或一个哌啶基，或者G₁代表由直链

或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳基-直链或支链(C₁-C₆)烷基在4-位氮原子上取代或未取代的一个1-哌嗪基, 或者A代表一个直链或支链的(C₁-C₆)亚烷基, 同时G₁代表一个 $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{smallmatrix}$ 基团, 式中R₃和R₄各自分别代表一个氢原子, 或者代表一个直链或支链(C₁-C₆)烷基。

本发明还涉及通式(I)所示化合物的制备方法, 该方法的特征在于,
◆当所需的通式(I)所示化合物中X代表一个C-R₂基团时, 以通式(II/a)所示的化合物作原料:



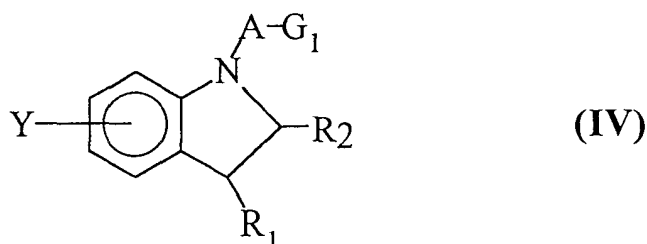
式中, R₁和R₂为通式(I)中所定义的基团, 如果在所需的通式(I)所示化合物中n为0, Y代表一个硝基, 或者如果在所需的通式(I)所示化合物中n为1, Y代表一个羟甲基,

该化合物

- 抑或与通式(III/a)所示的化合物缩合:

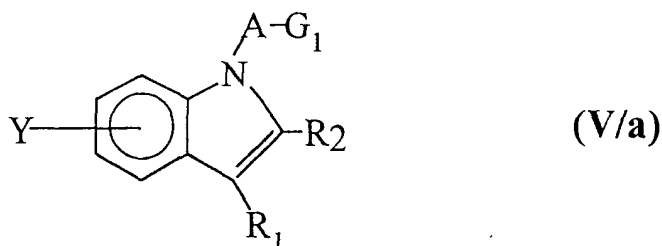


式中, A和G₁为通式(I)中所定义的基团, Z代表一个卤原子或一个甲酰基, 生成通式(IV)所示的化合物:



式中, A、Y、G₁、R₁及R₂的定义同上所述,

该化合物经氧化反应生成通式(V/a)所示的化合物:



式中, A、Y、G₁、R₁及R₂的定义同上所述,

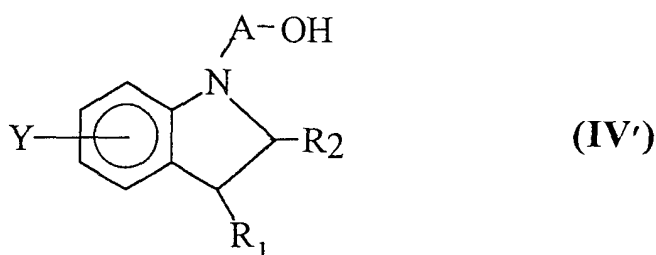
而且当G₁基团代表一个吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基时, 需要时可在碱性介质中, 于氮原子上进行取代, 或者经还原性胺化反应以羰基化合物取代,

- 抑或与通式(III/b)所示的化合物在碱性介质中进行缩合:



式中, A的定义如上所述,

生成通式(IV')所示的化合物

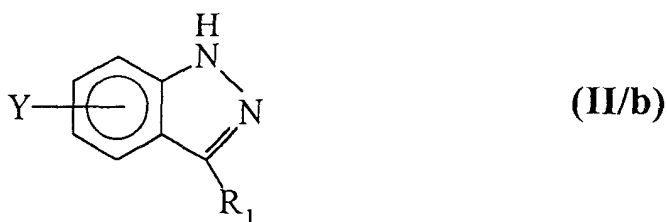


式中, Y、A、R₁及R₂的定义如上所述,

所得化合物经溴化及氧化后, 与通式G₁H所示、G₁定义如通式(I)所述的化合物缩合, 生成上述通式(V/a)所示的化合物,

或者,

◆当通式(I)所示的所需化合物中, X代表一个氮原子时, 以通式(II/b)所示的化合物作原料:



式中, Y和R₁的定义如上所述,

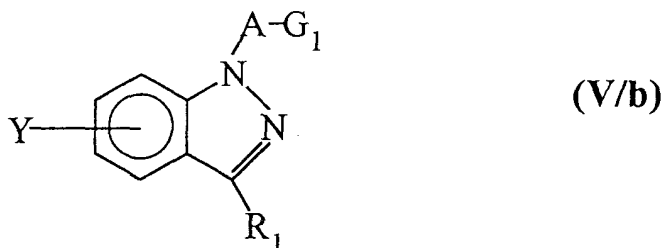
该原料化合物

- 抑或与通式(III/c)所示的化合物在碱性介质中进行缩合



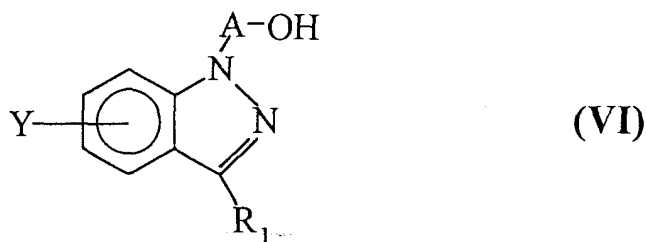
式中, A和G₁的定义如上所述, Hal代表一个卤原子,

生成通式(V/b)所示的化合物:



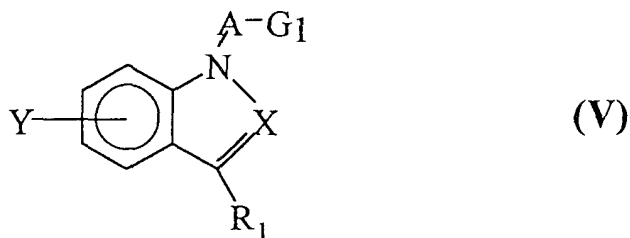
式中, A、Y、G₁和R₁的定义如上所述,

以及当G₁基团代表一个吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基时, 需要时, 在碱性介质中于氮原子上取代, 或者经还原性胺化反应以羰基化合物取代, 抑或与上面定义的通式(III/b)所示的化合物缩合, 生成通式(VI)所示的化合物:



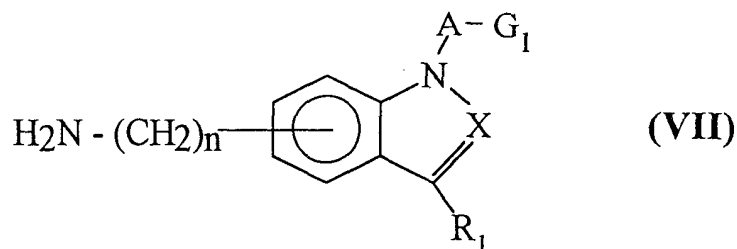
式中Y、A及R₁的定义如上所述,

所得化合物经溴化后, 与通式G₁H所示、G₁的定义如通式(I)所述的化合物缩合, 生成上述通式(V/b)所示的化合物, 所述通式(V/a)和通式(V/b)所示的化合物构成通式(V)所示的所有化合物:



式中, X、Y、A、R₁和G₁的定义同通式(I)中所述, 而且Y的定义如上所述,

通式(V)所示的化合物, 经还原Y基团(当Y代表一个羟甲基时, 于转化成叠氮化物后), 生成通式(VII)所示的化合物:



通式(VII)中, n 、 X 、 A 、 G_1 及 R_1 的定义如上所述, 使该化合物在酸性介质中与N,N-二甲基甲酰胺吡嗪缩合, 生成通式(I)所示的化合物,

- 非必须地将该化合物用常规提纯方法加以提纯,
- 非必须地用常规分离方法分离成其对映体,
- 在适宜情况下, 将其转化成与可药用酸或碱的加成盐,
- 应当认识到, 当Y含有一个羟基时, 视所用试剂的情况而定, 可对该基团加以保护或去保护。

本发明还涉及含有至少一种通式(I)所示化合物作为活性组分, 单独或配以一种或多种惰性、无毒的可药用赋形剂或载体的药物组合物。在本发明药物组合物中, 可予特别提及的是那些适于经口给药、非肠道给药或经鼻给药的组合物、片剂、糖衣丸、舌下片剂、明胶胶囊、锭剂、栓剂、霜剂、软膏、皮用凝胶等等。

可用的剂量因患者的年龄与体重、疾病性质与疾病严重程度以及给药方案而异, 给药方案可为经鼻、经直肠、经胃肠外或经口。对于每24小时给药1至3次的治疗, 单位剂量一般在1至500 mg的范围内变化。

下列实施例举例说明本发明, 且绝不限制本发明。所述化合物的结构已经常用的光谱技术予以确定。

实施例1: 1-(N-叔丁氧基羰基-吡咯烷-3-基甲基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶

步骤a: 1-(N-叔丁氧基羰基-吡咯烷-3-基甲基)-6-硝基-2,3-二氢吡啶在20℃下, 将91.5 mmol (19.4 g) 固态三乙酸基硼氢化钠缓缓加入到由60.8 mmol (12.1 g) 1-(叔丁氧基羰基)-3-甲酰吡咯烷、60.8 mmol (10 g)

6-硝基二氢吡啶和60.8 mmol (3.65 g)乙酸溶于100 ml二氯甲烷所成的溶液中。搅拌2小时后，以乙酸乙酯稀释反应混合物。先用水洗涤有机相至pH为8，再以二氯甲烷萃取水相。蒸发除去溶剂后，即得预期产物。

步骤b: 1-(N-叔丁氧羰基-吡咯烷-3-基甲基)-6-硝基吡啶

将100 g 二氧化锰加入到由63.4 mmol (20 g)前一步骤中所得化合物溶于1升甲苯所成的溶液中。回流加热反应混合物2小时。冷却后，滤除无机盐并浓缩滤液。以二氯甲烷/甲醇混合液(99/1)作洗脱液，在硅胶上对残留物进行色谱提纯，即得所需产物。

步骤c: 6-氨基-1-(N-叔丁氧羰基-吡咯烷-3-基甲基)吡啶

将28.1 mmol (9.7 g)前一步骤中所得化合物溶于350 ml乙醇所成的溶液，在氢气压力下和4.7 g碳负载的钨的存在下，搅拌15分钟。滤除催化剂，浓缩滤液，即得所需化合物。

步骤d: 1-(N-叔丁氧羰基-吡咯烷-3-基甲基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶

将由24.8 mmol前一步骤中所得化合物、24.6 mmol N,N-二甲基甲酰胺吡啶(按医药化学杂志, 1967, 1664中所述的方法制得)和300 mg 对甲苯磺酸溶于100 ml甲苯中所成的溶液回流加热12小时。冷却后，用水洗涤有机相，再用二氯甲烷萃取水相。合并各有机相并予浓缩，以二氯甲烷/甲醇/氨混合液(95/5/0.5)作洗脱液，在硅胶上对残留物进行色谱提纯，即得所需产物。

实施例2: 1-(二甲氨基乙基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤d所述的方法，以专利申请文件WO 95/32967中所述的6-氨基-1-(2-二甲氨基乙基)吡啶作原料，制得期望化合物。相应的二盐酸盐是通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用获得的。

熔点: 254-~256℃

实施例3: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-6-硝基-2,3-二氢吡啶

按实施例1中步骤a所述方法，以N-苄基-4-哌啶酮替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，制得期望产物。

步骤b: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-6-硝基吲哚

按实施例1中步骤b所述方法,以前一步骤中的化合物作原料,制得期望产物。

步骤c: 6-氨基-1-(1-苄基哌啶-4-基)吲哚

按实施例1中步骤c所述方法,以前一步骤中的化合物作原料,制得期望产物。

步骤d: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

按实施例1中步骤d所述方法,以前一步骤中的化合物作原料,继之通过用滴定过的盐酸乙醇溶液处理这种碱,制得期望产物。

实施例4: 1-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

步骤a: 1-(3-羟丙基)-6-硝基吲哚

将0.13 mol叔丁醇钾及0.13 mol 3-溴丙醇加入到由0.11 mol 6-硝基吲哚溶于400 ml二甲基甲酰胺所成的溶液中。在80℃下,将反应混合物加热3小时。冷却后,添加10%碳酸钾溶液300 ml,再以乙酸乙酯稀释该混合物。萁析后,以二氯甲烷萃取水相,合并有机相并浓缩之,在硅胶上进行色谱提纯,制得期望产物。

步骤b: 1-(3-溴丙基)-6-硝基吲哚

先往由0.1 mol前一步骤中所述化合物溶于300 ml 二氯甲烷所成的溶液中,加入0.12 mol四溴化碳,继而加入由0.12 mol 三苯基磷溶于100 ml二氯甲烷所成的溶液。室温下搅拌4小时后,浓缩反应混合物,在硅胶上进行色谱提纯,即得预期化合物。

步骤c: 1-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-6-硝基吲哚

将12 mmol 三乙胺和12 mmol 4-苄基哌啶加入到由10 mmol 前一步骤中所述化合物溶于30 ml 二乙酮所成的溶液中。室温下,搅拌反应混合物6小时。经水解后,以乙酸乙酯稀释反应混合物,并进行萃取。浓缩有机相,并在硅胶上进行色谱提纯,即得预期化合物。

步骤d: 6-氨基-1-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-吲哚

按实施例1中步骤c所述方法,用前一步骤所述的化合物作原料,制

得期望产物。

步骤e: 1-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤d所述方法,用前一步骤所述的化合物作原料,制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例5: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-6-硝基吡啶

按实施例4中步骤c所述方法,以4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪替代4-苄基哌啶制得期望产物。

步骤b: 6-氨基-1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-吡啶

按实施例1中步骤c所述方法,用前一步骤所述的化合物作原料,制得期望产物。

步骤c: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤d所述方法,用前一步骤所述的化合物作原料,制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

熔点: 130 ~ 132℃

实施例6: 1-(二甲氨基乙基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 1-(2-二甲氨基乙基)-6-硝基吡啶

将0.11 mol 叔丁醇钾加入到由0.11 mol (20 g) 6-硝基吡啶溶于400 ml 四氢呋喃所成的溶液中。完全溶解后,加入由0.24 mol (27 g) 2-氯乙基-N,N-二甲胺溶于300 ml 甲苯所成的溶液。回流加热反应介质3小时。冷却后,加入300 ml的10%碳酸钠溶液。以乙酸乙酯稀释混合物并萃取,继而用二氯甲烷萃取水相。有机相经浓缩后,用二氯甲烷/甲醇(98/2)混合液作洗脱液,在硅胶上色谱提纯残留物,即得预期化合物。

步骤b: 6-氨基-1-(2-二甲氨基乙基)吡啶

按实施例1中步骤c所述方法,以前一步骤中的化合物作原料,制得期望产物。

步骤c: 1-(2-二甲基氨基乙基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤d所述方法,以前一步骤中的化合物作原料,制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例7: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]-三唑-4-基)吡啶

步骤a: 1-(3-羟丙基)-6-硝基吡啶

按实施例4中步骤a所述方法,以6-硝基吡啶替代6-硝基吡啶,并在分离所产生的位置异构体后,制得期望产物。

步骤b: 1-(3-溴丙基)-6-硝基吡啶

按实施例4中步骤b所述方法,以前一步骤中的化合物作原料,制得期望产物。

步骤c: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-6-硝基吡啶

按实施例4中步骤c所述方法,以前一步骤中的化合物作原料,以4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪替代4-苄基哌嗪,制得期望产物。

步骤d: 6-氨基-1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-吡啶

按实施例1中步骤c所述方法,以前一步骤中的化合物作原料,制得期望产物。

步骤e: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]-三唑-4-基)吡啶

按实施例1中步骤d所述方法,以前一步骤中的化合物作原料,制得期望产物。

实施例8: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-6-硝基-2,3-二氢吡啶

按实施例1中步骤a所述方法,以N-甲基-4-哌啶酮替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷,制得期望产物。

步骤b: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-6-硝基吡啶

按实施例1中步骤b所述方法,以前一步骤中的化合物作原料,制得

期望产物。

步骤c: 6-氨基-1-(1-甲基哌啶-4-基)吲哚

按实施例1中步骤c所述方法, 以前一步骤中的化合物作原料, 制得期望产物。

步骤d: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

按实施例1中步骤d所述方法, 用前一步骤所述的化合物作原料, 制得期望产物。然后, 用滴定过的盐酸乙醇溶液将所得的碱转化成盐。

熔点: 195 ~ 198℃

实施例9: 1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

步骤a: 1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}-6-硝基吲哚

按实施例4中步骤c所述方法, 以N-(2-苯乙基)哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

步骤b: 6-氨基-1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}吲哚

按实施例1中步骤c所述方法, 用前一步骤所述的化合物作原料, 制得期望产物。

步骤c: 1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

按实施例1中步骤d所述方法, 用前一步骤所述的化合物作原料, 制得期望产物。然后, 用滴定过的盐酸乙醇溶液将所得碱转化成盐。

熔点: > 270℃

实施例10: 1-(吡咯烷-3-基甲基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐
在-10℃下, 以盐酸液流处理由30 mmol实施例1所述化合物溶于300 ml乙酸乙酯所成的溶液4分钟。滤出所产生的沉淀物并用乙醚冲洗, 即得标题化合物。

熔点: 206℃

实施例11: 1-[(N-乙基-吡咯烷-3-基)甲基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

步骤a: 1-[(吡咯烷-3-基)甲基]-6-硝基吲哚

按实施例10所述方法，用实施例1步骤b中所述化合物为原料，制得期望产物。

步骤b: 1-[(N-乙基-吡咯烷-3-基)甲基]-6-硝基吲哚

按实施例1中步骤a所述方法，以乙醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，用前一步骤中的化合物作原料，制得期望产物。

步骤c: 1-[(N-乙基吡咯烷-3-基)甲基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

按实施例1中步骤c和d所述方法，用前一步骤中的化合物作原料，制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例12: 1-{{N-(环己基甲基)吡咯烷-3-基}甲基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

步骤a: 1-{{N-(环己基甲基)吡咯烷-3-基}甲基}-6-硝基吲哚

按实施例1中步骤a所述方法，以环己烷羧甲醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，并使用实施例11步骤a中所述化合物作原料，制得期望产物。

步骤b: 1-{{N-(环己基甲基)吡咯烷-3-基}甲基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法，用前一步骤所述的化合物作原料，制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例13: 1-{{N-(2-呋喃甲基)吡咯烷-3-基}甲基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

步骤a: 1-{{N-(呋喃甲基)吡咯烷-3-基}甲基}-6-硝基吲哚

按实施例1中步骤a所述方法，以2-糠醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，并用实施例11中步骤a所述化合物作原料，制得期望产物。

步骤b: 1-{{N-(2-呋喃甲基)吡咯烷-3-基}甲基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法，用前一步骤所述的化合物作原

料，制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例14: 1-{{N-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基}甲基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 6-硝基-1-{{N-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基}甲基}吡啶

按实施例1中步骤a所述方法，以2-吡啶羧甲醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，并用实施例11中步骤a所述化合物作原料，制得期望产物。

步骤b: 1-{{N-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基}甲基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法，用前一步骤所述的化合物作原料，制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例15: 1-(4-哌啶基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 6-硝基-1-(1-乙酯基-4-哌啶基)吡啶

按实施例1中步骤a所述方法，以N-乙酯基-4-哌啶酮替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，制得期望产物。

步骤b: 1-(1-乙酯基-4-哌啶基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶

按实施例1中步骤c及d所述方法，用前一步骤所述的化合物作原料，制得期望产物。

步骤c: 1-(4-哌啶基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例10所述方法，用前一步骤中所述化合物为原料和用盐酸水溶液，制得期望产物。

实施例16: 1-[1-(2-吡啶基甲基)哌啶-4-基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 6-硝基-1-[1-(2-吡啶基甲基)-4-哌啶-4-基]吡啶

按实施例1中步骤a所述方法，以2-吡啶羧甲醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，并用实施例15中步骤a所述化合物作原料，制得期望产物。

步骤b: 1-[1-(2-吡啶基甲基)哌啶-4-基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法, 用前一步骤所述的化合物作原料, 制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例17: 1-[1-(2-呋喃基甲基)哌啶-4-基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

步骤a: 1-[1-(2-呋喃基甲基)哌啶-4-基]-6-硝基吲哚

按实施例1中步骤a所述方法, 以2-糠醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷, 并用实施例15中步骤a所述化合物作原料, 制得期望产物。

步骤b: 1-[1-(2-呋喃基甲基)哌啶-4-基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法, 用前一步骤所述的化合物作原料, 制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例18: 1-[1-(3-苯丙基)哌啶-4-基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

步骤a: 6-硝基-1-[1-(3-苯基-2-丙烯基)哌啶-4-基]-吲哚

按实施例1中步骤a所述方法, 以肉桂醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷, 并用实施例15中步骤a所述化合物作原料, 制得期望产物。

步骤b: 1-[1-(3-苯丙基)哌啶-4-基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法, 用前一步骤所述的化合物作原料, 制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例19: 1-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

步骤a: 1-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]-6-硝基吲哚

按实施例1中步骤a所述方法, 以环己烷羧甲醛替代1-(叔丁氧羰基)

基)-3-甲酰吡咯烷,并用实施例15中步骤a所述化合物作原料,制得期望产物。

步骤b: 1-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法,用前一步骤所述的化合物作原料,制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例20: 1-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法,在步骤c中以2-甲基哌啶替代4-苄基哌啶,制得期望产物。

实施例21: 1-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法,在步骤c中以4-甲基哌啶替代4-苄基哌啶,制得期望产物。

实施例22: 1-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法,在步骤c中以2,6-二甲基哌啶替代4-苄基哌啶,制得期望产物。

实施例23: 1-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法,在步骤c中以3,5-二甲基哌啶替代4-苄基哌啶,制得期望产物。

实施例24: 1-[2-(苄氨基)乙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法,在步骤a中以2-溴乙醇替代3-溴丙醇,在步骤c中以苄胺替代4-苄基哌啶,制得期望产物。

实施例25: 1-[3-(苄氨基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法,在步骤c中以苄胺替代4-苄基哌啶,制得期望产物。

实施例26: 1-[3-(苯氨基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 在步骤c中以苯胺替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例27: 1-[3-(环己基氨基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 在步骤c中以环己胺替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例28: 1-[3-(1-哌嗪基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 在步骤c中以大过量哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例29: 1-[3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 在步骤c中以4-苄基哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例30: 1-{3-[4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 在步骤c中以1-(2-吡啶基)哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例31: 1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 在步骤c中以1-甲基哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例32: 1-[3-(4-环己基哌嗪-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 在步骤c中以环己基哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例33: 1-{3-[4-(2-吡啶基甲基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 6-硝基-1-{3-[4-(2-吡啶基甲基)哌嗪-1-基]丙基}吡啶

按实施例1中步骤a所述方法，以2-吡啶羧甲醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，并用（实施例28中所述化合物制备方法中分离的）6-硝基-1-[(1-哌嗪基)丙基]吡啶作原料，制得期望产物。

步骤b: 1-{3-[4-(2-吡啶基甲基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法，用前一步骤所述的化合物作原料，制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例34: 1-{3-[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法，在步骤c中以1-(3-三氟甲基苯基)哌嗪替代4-苄基哌啶，制得期望产物。

实施例35: 1-[N-(叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)甲基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶

按实施例1中步骤a、c及d所述方法，以6-硝基吡啶替代6-硝基二氢吡啶，制得期望产物。

实施例36: 1-(3-吡咯烷基甲基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例10所述方法，用实施例35中所述化合物为原料，制得期望产物。

实施例37: 1-{[N-(环己基甲基)吡咯烷-3-基]甲基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 6-硝基-1-(3-吡咯烷基甲基)吡啶

按实施例10所述方法，用实施例35中所述化合物制备方法过程中分离的1-[N-(叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)甲基]-6-硝基吡啶为原料，制得期望产物。

步骤b: 1-{[N-(环己基甲基)吡咯烷-3-基]甲基}-6-硝基吡啶

按实施例1中步骤a所述方法，以环己烷羧甲醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，并用前一步骤中所述化合物作原料，制得期望产物。

步骤c: 1-{[N-(环己基甲基)吡咯烷-3-基]甲基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)

吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法，用前一步骤所述的化合物作原料，制得期望产物。相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例38: 1-([N-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]甲基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 6-硝基-1-([N-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]甲基)吡啶

按实施例1中步骤a所述方法，以2-吡啶羧醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，并用实施例37中步骤a所述化合物作原料，制得期望产物。

步骤b: 1-([N-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]甲基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法，用前一步骤所述的化合物作原料，制得期望产物。

相应的二盐酸盐经滴定过的盐酸乙醇溶液作用而制得。

实施例39: 1-(4-哌啶基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 6-硝基-1-(1-乙酯基-4-哌啶基)吡啶

按实施例1中步骤a所述方法，以N-乙酯基-4-哌啶酮替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，并用6-硝基吡啶作原料，制得期望产物。

步骤b: 1-(1-乙酯基-4-哌啶基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶

按实施例1中步骤c及d所述方法，用前一步骤所述的化合物作原料，制得期望产物。

步骤c: 1-(4-哌啶基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例10所述方法，用前一步骤中所述化合物为原料，并用盐酸水溶液，制得期望产物。

实施例40: 1-(N-苄基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 1-(N-苄基哌啶-4-基)-6-硝基吡啶

按实施例1中步骤a所述方法，以N-苄基-4-哌啶酮替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷，并用6-硝基吡啶作原料，制得期望产物。

步骤b: 1-(N-苄基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法, 用前一步骤所述的化合物作原料, 制得期望产物。

相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例41: 1-[N-(2-呋喃甲基)哌啶-4-基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 1-[N-(2-呋喃甲基)哌啶-4-基]-6-硝基吡啶

按实施例1中步骤a所述方法, 以2-糠醛替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷, 并用实施例39中步骤a所述化合物, 制得期望产物。

步骤b: 1-[N-(2-呋喃甲基)哌啶-4-基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法, 用前一步骤所述的化合物作原料, 制得期望产物。

相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例42: 1-(N-甲基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

步骤a: 1-(N-甲基哌啶-4-基)-6-硝基吡啶

按实施例1中步骤a所述方法, 以N-甲基-4-哌啶酮替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷, 制得期望产物。

步骤b: 1-(N-甲基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例1中步骤c及d所述方法, 用前一步骤所述的化合物作原料, 制得期望产物。

相应的二盐酸盐通过滴定过的盐酸乙醇溶液的作用而制得。

实施例43: 1-[3-(苄氨基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 用6-硝基吡啶作原料, 在步骤c中以苄胺替代4-苄基哌啶, 在步骤d中在镍存在下以肼为还原剂, 制得期望产物。

实施例44: 1-[3-(1-哌嗪基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 用6-硝基吡啶作原料, 在步骤c中以大过量哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例45: 1-{3-[4-(2-苄乙基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 用6-硝基吡啶作原料, 在步骤c中以4-(2-苄乙基)哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例46: 1-{3-[4-(3-三氟甲基苄基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 用6-硝基吡啶作原料, 在步骤c中以1-(3-三氟甲基苄基)哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例47: 1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 用6-硝基吡啶作原料, 在步骤c中以1-甲基哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例48: 1-[3-(4-环己基哌嗪-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

按实施例4中所述方法, 用6-硝基吡啶作原料, 在步骤c中以环己基哌嗪替代4-苄基哌啶, 制得期望产物。

实施例49至56中的化合物按前列各实施例中所述的方法, 用3-甲基-6-硝基吡啶作原料制得。

实施例49: 1-(二甲基氨基乙基)-3-甲基-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例50: 3-甲基-1-[(吡咯烷-3-基)甲基]-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例51: 3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例52: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-3-甲基-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例53: 1-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-3-甲基-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例54: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-3-甲基-6-

([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

实施例55: 3-甲基-1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

实施例56: 1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-3-甲基-6-([1,2,4]三唑-4-基)吲哚二盐酸盐

实施例57: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基甲基)吲哚二盐酸盐

步骤a: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-6-羟甲基吲哚

按实施例1中步骤a所述方法,以N-苄基哌啶酮替代1-(叔丁氧羰基)-3-甲酰吡咯烷,并用6-羟甲基吲哚(由相应羧酸制得)作原料,制得期望产物。

步骤b: 甲磺酸[1-(1-苄基哌啶-4-基)-6-吲哚基]甲基酯

向12 mmol (3.85 g)前一步骤所述化合物溶于50 ml二氯甲烷所成的溶液中,加入14.5 mmol (2 ml)三乙胺,并滴加14.5 mmol (1.12 ml)甲磺酰氯。室温下,搅拌反应混合物5小时。经水解并用二氯甲烷萃取后,以0.1 N盐酸水溶液洗涤有机相、干燥并浓缩,即得期望的化合物。

步骤c: 6-(叠氮甲基)-1-(1-苄基哌啶-4-基)吲哚

将21.6 mmol叠氮化钠加入到由10.8 mmol前一步骤中所述化合物溶于20 ml二甲亚砜所成的溶液中。室温下,搅拌反应混合物1小时。经水解后,用乙酸乙酯萃取反应介质,并将有机相干燥并浓缩,即得期望的产物。

步骤d: 6-氮甲基-1-(1-苄基哌啶-4-基)吲哚

按实施例1中步骤c所述方法,用前一步骤所述的化合物为原料,制得期望产物。

步骤e: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基甲基)吲哚二盐酸盐

按实施例1中步骤d所述方法,用前一步骤所述的化合物作原料,制得期望产物。

熔点: > 270℃ (分解)

以同样方式可制得实施例58至65中的化合物。

实施例58: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-6-([1,2,4]三唑-4-基-甲基)吡啶二盐酸盐

实施例59: 1-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-6-([1,2,4]三唑-4-基-甲基)吡啶二盐酸盐

实施例60: 1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基-甲基)吡啶二盐酸盐

实施例61: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基-甲基)吡啶二盐酸盐

实施例62: 1-{[N-(2-吡啶甲基)吡咯烷-3-基]甲基}-6-([1,2,4]三唑-4-基-甲基)吡啶二盐酸盐

实施例63: 1-(二甲氨基乙基)-6-([1,2,4]三唑-4-基-甲基)吡啶二盐酸盐

实施例64: 1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基-甲基)吡啶二盐酸盐

实施例65: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-6-([1,2,4]三唑-4-基-甲基)吡啶二盐酸盐

以类似于前列各实施例中所述的方法, 以5-硝基吡啶和5-硝基吡啶替代6-硝基吡啶和6-硝基吡啶作原料, 制得实施例66至79中的化合物。

实施例66: 1-(二甲氨基乙基)-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例67: 1-(吡咯烷-3-基甲基)-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例68: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例69: 1-[1-(2-吡啶基甲基)哌啶-4-基]-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例70: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例71: 1-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例72: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例73: 1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}-5-([1,2,4]三唑-4-基)

吡啶二盐酸盐

实施例74: 1-{3-[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例75: 1-(二甲氨基乙基)-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例76: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例77: 1-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例78: 1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例79: 1-{3-[4-(5-甲氧基噁啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-5-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

以同样方式, 用4-硝基吡啶作原料, 制得实施例80至85中的化合物。

实施例80: 1-(二甲氨基乙基)-4-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例81: 1-(吡咯烷-3-基甲基)-4-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例82: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例83: 1-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-4-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例84: 1-{3-[4-(5-甲氧基噁啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-4-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例85: 1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}-4-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

以同样方式, 用7-硝基吡啶作原料, 制得实施例86至90中的化合物。

实施例86: 1-(二甲氨基乙基)-7-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例87: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-7-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例88: 1-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-7-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

实施例89: 1-{3-[4-(2-苯乙基)哌嗪-1-基]丙基}-7-([1,2,4]三唑-4-基)

吡啶二盐酸盐

实施例90: 1-{3-[4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙基}-7-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶二盐酸盐

本发明化合物的药理学研究

实施例A: 隐静脉收缩

试验在先用戊巴比妥(30 mg/kg i.v.)麻醉过的狗(10~25 kg)或兔子(2~3 kg)的隐静脉上进行。所用隐静脉迅速取出并切成环状体。在保持37℃并盛装生理盐水溶液(组成以mM计: NaCl 118.3、KCl 4.7、CaCl₂ 2.5、MgSO₄ 1.2、KH₂PO₄ 1.2、NaHCO₃ 25.0、Ca-EDTA 0.026及葡萄糖 11.1)的容器中,各环状体装挂在两个吊钩之间。

生理盐水溶液中成泡鼓入由95% O₂和5% CO₂组成的混合气体。下部吊钩构成固定点,而上部吊钩连有等力传感器(isometric force sensor)。对这些组织施加1.5克的基底张力(狗)和1克的基底张力(兔)。试验用药物于使用前即时制备;将其溶于水中或二甲亚砜中。装载后,令标本静置60分钟,每隔30分钟进行一次冲洗操作。然后,在苯氧苄胺(5×10^{-8} M)存在下,将器官放置20分钟。在45分钟的过程中,进行多次相继洗涤操作,消除该药剂。经重新调节基底张力后,用KCl(100 mM)产生收缩。经洗涤并返回基准线后,用5-羟色胺(10^{-5} M)诱导收缩。

经洗涤并返回基准线后,加和计算累积剂量(10^{-9} 至 10^{-4} M),产生药物的剂量/响应曲线。

这种试验可测定本发明化合物的50%有效浓度(EC₅₀)。

EC₅₀以下述方式进行计算:先将张力值换算成相对于KCl诱导的最大效应的百分数。用按照Michaelis-Menten质量作用定律模型的非线性回归来测定有效浓度的50%(EC₅₀)。

结果

实施例5及6中的化合物分别使兔子隐静脉在0.30 μ M和0.12 μ M的EC₅₀值下发生收缩，并且最大响应分别为75%和87%。在狗的隐静脉上，实施例6中化合物的EC₅₀值为0.17 μ M，最大响应为47%。实施例5中化合物在浓度为100 μ M时，产生的最大收缩为6%。

实施例B: 药物组合物

制备1000片每片含有10mg活性成分的配方

实施例5中的化合物	10 g
羟丙基纤维素	2g
小麦淀粉	10 g
乳糖	100 g
硬脂酸镁	3 g
滑石粉	3 g