

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D209/42

C07D405/12 A61K 31/40

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97191759.0

[43]公开日 1999 年 3 月 3 日

[11]公开号 CN 1209805A

[22]申请日 97.1.14 [21]申请号 97191759.0

[30]优先权

[32]96.1.19 [33]US [31]08/588,711

[86]国际申请 PCT/US97/00519 97.1.14

[87]国际公布 WO97/26243 英 97.7.24

[85]进入国家阶段日期 98.7.17

[71]申请人 纽罗根公司

地址 美国康涅狄格州

[72]发明人 帕梅拉·阿尔鲍格 刘 刚 肯尼斯·肖
阿兰·哈奇森

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

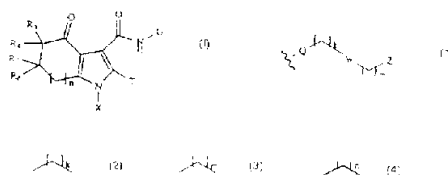
代理人 范明娥

权利要求书 9 页 说明书 30 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新型稠合的吡咯碳酰胺、新一类的 GABA 脑受体配位体

[57]摘要

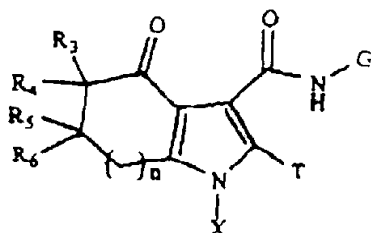
本发明包括式(I)结构或其可药用无毒性盐,其中 G 表示(1),其中的 Q 是可任选地被羟基或卤素单或双取代的芳基取代基;T 是卤素、氢、羟基、氨基或具有 1—6 个碳原子的烷氧基;W 是氧、氮、硫或任选取代的亚甲基;X 是氢、羟基或烷基;Z 是有机或无机取代基,它可任选地与 Q 上的取代基形成环;(2),(3)和(4)独立地表示任选取代的碳链;其中 k、m 和 n 独立地表示 0 或 1—3 的整数;R₃、R₄、R₅和 R₆相同或不同,是有机或无机取代基。这些化合物是对 GABA_A 脑受体的高选择性的激动剂,拮抗剂或反激动剂或对 GABA_A 脑受体的激动剂,拮抗剂或反激动剂的药物前体。这些化合物可用于诊断和治疗焦虑、睡眠和癫痫发作、苯并二氮杂䓬药物过量和增强记忆。



权 利 要 求 书

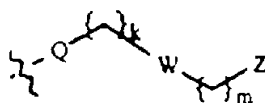
1. 下式的化合物或其可药用无毒性盐

5



式中:

10 G 表示



其中

15 Q 表示苯基、2-或3-噻吩基、或2-、3-或4-吡啶基,所有这些基团都可以被羟基或卤素原子单或双取代;

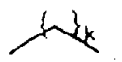
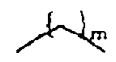
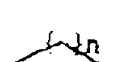
T 表示卤素、氢、羟基、氨基或具有1-6个碳原子的烷氧基;

W 表示氧、氮、硫、或 CR_7R_8 , 其中的 R_7 和 R_8 相同或不同并表示氢、烷基, 或 $R_7 - R_8$ 可以一起表示具有3-7个碳原子的环状部分;

20 X 表示氢、羟基、或烷基;

Z 表示羟基、烷氧基、具有3-7个碳原子的环烷基烷氧基、氨基、一-或二烷基氨基, 其中每个烷基独立地表示烷基或具有3-7个碳原子的环烷基、 NR_9COR_{10} , 其中 R_9 和 R_{10} 相同或不同并表示烷基或具有3-7个碳原子的环烷基; 或

25 Z 表示任选地通过 W 与 Q 相连以形成1-6元环;

 ,  和  独立地表示任选地被氢、卤素原子、或具有1-6个碳原子的直链或支链低级烷基取代的碳链;

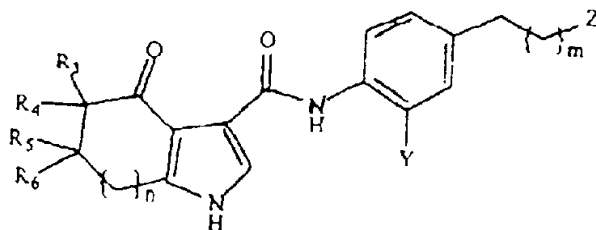
其中: k 表示0, 1, 2或3;

30 m 表示0, 1, 2或3; 和

式中：Y 表示氢、卤素或羟基。

5. 根据权利要求 1 的化合物，它是：

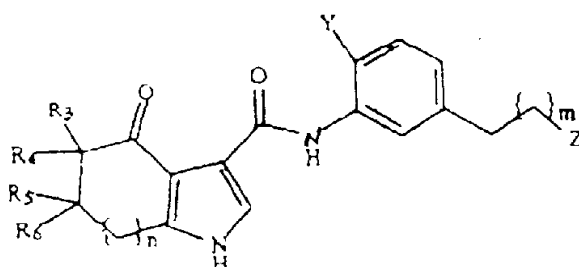
5



式中：Y 表示氢、卤素或羟基。

6. 根据权利要求 1 的化合物，它是：

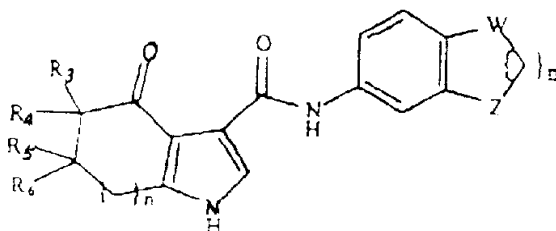
10



15 式中：Y 表示氢、卤素或羟基。

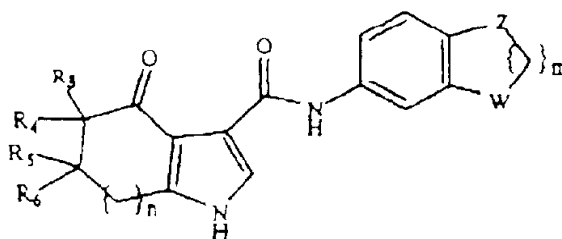
7. 根据权利要求 1 的混合物，它是：

20



8. 下式的化合物：

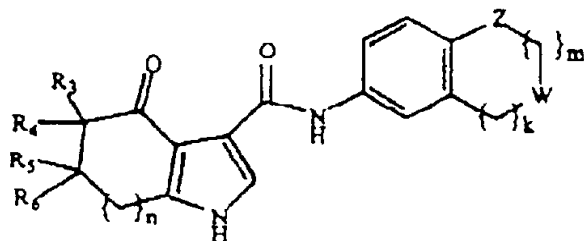
25



9. 下式的化合物：

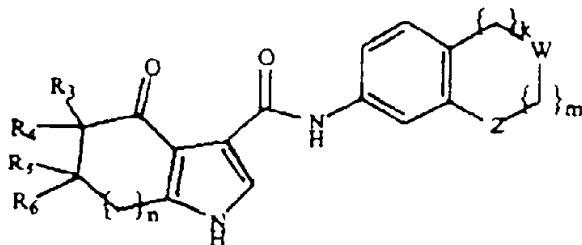
30

5



10. 下式的化合物:

10



11. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-[3-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

15

12. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-[4-(羟基乙氧基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

13. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-[4-(甲氧基乙氧基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

14. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-[4-(3-甲基氨基乙氧基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

20

15. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

16. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-[4-(氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

25

17. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

18. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

19. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-{4-[N-乙酰基-(甲基氨基甲基)苯基]}-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

30

20. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-[4-(乙基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

21. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(异丙基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

22. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(环丙基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

5 23. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

24. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(2-氨基乙基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

10 25. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(2-甲基氨基乙基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

26. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-4-氧-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

27. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚并[b]吡啶-3-碳酰胺。

15 28. 根据权利要求1的化合物,它是N-{4-[N-乙酰基-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺}。

29. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

20 30. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(羟基甲基)苯基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

31. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

32. 根据权利要求1的化合物,它是N-[3-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

25 33. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

34. 根据权利要求1的化合物,它是N-[3-(羟基甲基)苯基]-4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

30 35. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(羟基甲基)苯基]-4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

36. 根据权利要求1的化合物,它是N-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-4-

氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

37. 根据权利要求1的化合物,它是N-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

38. 根据权利要求1的化合物,它是N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噻星-6-基)-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

39. 根据权利要求1的化合物,它是N-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

40. 根据权利要求1的化合物,它是N-(2,2-二甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-基)-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

41. 根据权利要求1的化合物,它是N-(2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

42. 根据权利要求1的化合物,它是N-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺(化合物13)。

43. 根据权利要求1的化合物,它是N-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)-4-氧-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

44. 根据权利要求1的化合物,它是N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噻星-6-基)-4-氧-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

45. 根据权利要求1的化合物,它是N-(4H-1,3-苯并二噻星-7-基)-4-氧-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

46. 根据权利要求1的化合物,它是N-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)-4-氧-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚并[b]吡咯-3-碳酰胺。

47. 根据权利要求1的化合物,它是N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噻星-6-基)-4-氧-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚并[b]吡咯-3-碳酰胺。

48. 根据权利要求1的化合物,它是N-(2,2-二甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-基)-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

49. 根据权利要求1的化合物,它是N-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

50. 根据权利要求1的化合物,它是N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噻星-6-基)-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

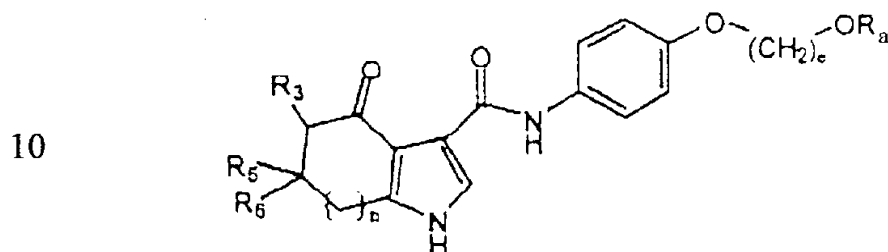
51. 根据权利要求1的化合物,它是N-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)-4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

52. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噻星-6-基)-4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

53. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-(4H-1,3-苯并二噻星-7-基)-4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

54. 根据权利要求1的化合物, 它是 N-[(2-羟基乙氧基)吡啶-5-基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

55. 下式的化合物:

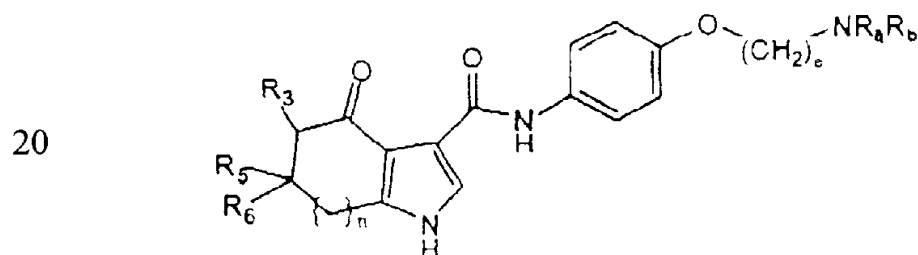


式中:

R_3 , R_5 和 R_6 独立地表示氢或烷基;

R_a 表示氢或烷基, 其中烷基可任选地被卤化; 和 e 表示 1 - 3 的整数。

56. 下式的化合物:

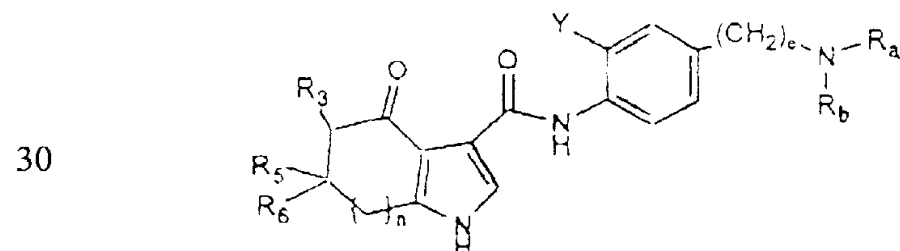


式中:

R_3 , R_5 和 R_6 独立地表示氢或烷基;

R_a 和 R_b 独立地表示氢或烷基; 和 e 表示 2 - 3 的整数。

57. 下式的化合物或其可药用盐:



式中:

R_3 , R_5 和 R_6 独立地表示氢或烷基;

R_a 表示氢、烷基或 $C_3 - 7$ 环烷基;

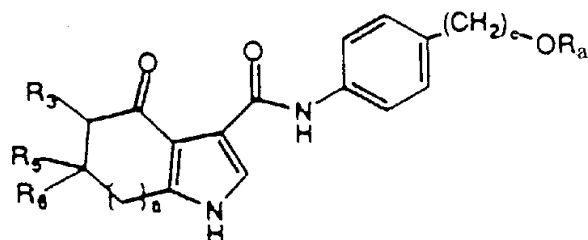
5 R_b 表示氢、烷基或酰基;

Y 表示氢或卤素; 和

e 表示 1 - 3 的整数。

58. 下式的化合物:

10



式中:

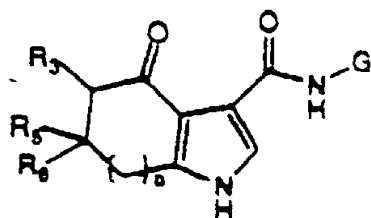
15 R_3 , R_5 和 R_6 独立地表示氢或烷基;

R_a 表示氢或烷基, 其中烷基可任选地被卤化; 和

e 表示 1 - 3 的整数。

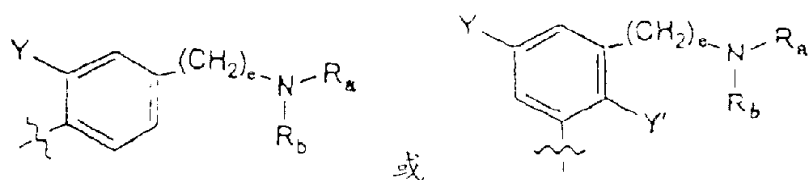
59. 下式的化合物:

20



其中 G 代表

25



其中 R_4 代表氢、烷基或 $C_3 - 7$ 环烷基

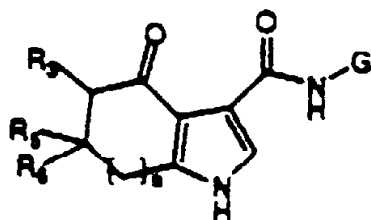
30 R_b 代表氢、烷基或酰基;

Y 和 Y' 独立地代表氢或卤素, 和

e 是 1 - 3 的整数。

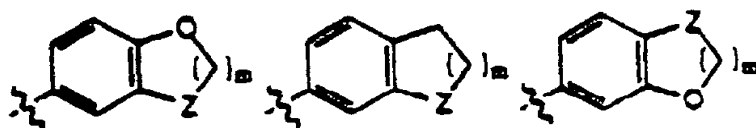
60. 下式的化合物

5



其中 G 代表

10



其中 Z 是氧、氮或亚甲基； m 是 1 或 2。

说明书

新型耦合的吡咯碳酰胺,

新一类的 GABA 脑

受体配位体

5

10

本发明涉及新型耦合的可选择性地结合到 GABA_A 受体上的吡咯碳酰胺 (pyrrolocarxamide)。本发明也涉及含有这类化合物的药物组合物。本发明还涉及这类化合物在治疗焦虑、睡眠和癫痫发作、以及苯并二氮杂革型药物过

15

20

25

γ -氨基丁酸 (GABA) 被看作是哺乳类动物脑中一种主要的抑制氨基酸传递介质。30 年来, 人们就已经证明它存在于脑中 (Roberts & Frankel,《生物化学杂志》 187: 55 - 63, 1950; Udenfriend,《生物化学杂志》 187: 65 - 69, 1950)。从那时起, 人们就已经进行了大量的努力来研究 GABA 在癫痫发作、睡眠、焦虑和识别的病因学中的应用 (Tallman 和 Gallager,《神经科学年评》 8: 21 - 44, 1985)。广泛地说, 尽管 GABA 在哺乳动物脑中分布不相同, 但是作为传递介质则占脑中突触的约 30 %。在脑的主要区域, GABA 与局部抑制神经元有关, 而仅在两个区域 GABA 是与较长投射有关。GABA 通过位于细胞体和神经末梢上两者的蛋白质的复合而起许多的传递作用; 人们将这些称为 GABA_A 受体。对 GABA 突触后的应答是通过在氯化物传导中的改变而传递的, 通常尽管不会不变, 但是这会引入细胞超极化。最近的研究表明, 与突触后的 GABA 应答有关的蛋白质的复合物是对许多结构上无关的化合物的主要作用位点, 这种化合物能修饰对 GABA 突触后的应答。根据相互作用的模式, 这些化合物能产生活性光谱 (无论镇静、抗焦虑和抗惊厥, 或者失眠、癫痫发作和焦虑)。

30

1, 4-苯并二氮杂革依然是世界上最普遍使用的一种药。市售苯并二氮杂革的原理是利眠宁、安定、氟胺安定和三唑苯并二氮革。这些化合物广泛用作抗焦虑药、催眠镇静剂、肌弛缓药和抗惊厥剂。许多这类化合物是有效的药: 这种药效表明了具有高亲合力的作用位点和对单个受体的特异性。早期的电生理学研究表明苯并二氮杂革的主要作用是增强 GABA 的抑制。苯并二氮杂革能够增强单突触腹侧根部反射 (GABA 传递活动) 突触前的抑制

(Schmidt 等人, 1967,《病理与药理学实验文献》 258: 69 - 82)。所有后来的电生理学研究 (Tallman 等人的综述, 1980,《科学》 207: 274 - 81, Haefley 等人, 1981,《药理学实验手册》, 33: 95 - 102) 已经确证了这种发现, 70 年代中期, 电生理学家有同感认为, 苯并二氮杂革能增强 GABA 的作用。

随着对苯并二氮杂革“受体”的发现和随后对 GABA 和苯并二氮杂革之间相互作用的性质的确定, 苯并二氮杂革与不同的神经递介质系统间行为上的重要相互作用似乎在很大程度上是由于 GABA 本身修饰这些系统的能力增强的缘故。各个修饰系统本身又与行为的表达有关。

根据高亲合性苯并二氮杂革结合位点 (受体) 的论证, 人们对这些相互作用的机械性质进行了研究。这类受体在所有脊椎动物种系发育的 CNS 中的存在要比多骨鱼(boney fishes)更新 (Squires & Braestrup 1977《自然》 166: 732 - 34, Mohler & Okada, 1977,《科学》 198: 854 - 51, Mohler & Okada, 1977,《英国精神病学》 133: 261 - 68)。通过使用氟化安定和各种其它化合物, 已经表明这些苯并二氮杂革结合位点达到了许多药理学受体的标准; 体外结合到这些位点上快速、可逆、立体异构的和可饱和的。在苯并二氮杂革从其结合位点取代安定的能力和在许多动物行为的实验中预见的苯并二氮杂革药效的活性两者之间已经表明了更重要的高效的相关性 (Braestrup & Squires 1978,《英国精神病学》 133: 249 - 60, Mohler & Okada, 1977,《科学》 198: 854 - 51, Mohler & Okada, 1977,《英国精神病学》 133: 261 - 68)。这些药物对人体的平均治疗剂量也与受体的效能有关 (Tallman 等人, 1980,《科学》 207: 274 - 281)。

在 1978 年, 清楚地认识到 GABA 和有关的类似物能在较低的亲合力 (1mM) 的 GABA 结合位点可相互作用以增强苯并二氮杂革与氯硝安定 (clonazepam) 敏感性位点的结合 (Tallman 等人, 1978,《自然》 274: 383 - 85)。这种增强是通过由于占居 GABA 位点使苯并二氮杂革结合位点的亲合力增加而引起的。该资料解释了 GABA 和苯并二氮杂革位点作为蛋白质的复合物的一部分而变构性地连接在膜上。对于许多 GABA 类似物来说, 提高安定结合的能力达最大 50 % 和抑制 GABA 对脑膜的结合达 50 % 是直接相关的。通过 GABA 受体拮抗剂 (+) 荷包牡丹硷阻滞了经 GABA 激动剂对苯并二氮杂革结合的增强; 立体异构体 (-) 荷包牡丹硷所具有的活性更低

(Tallman 等人, 1978, 《自然》 274: 383 - 85)。

在发现苯并二氮杂革的高亲和结合位点后不久, 还发现三唑并吡嗪在脑的许多区域, 以与受体异种性或负的合作性相容的方式能与苯并二氮杂革受体发生相互作用。在这些研究中, 在许多的脑区域, 包括皮质、海马和纹状体中, 观察到 Hill 系数明显地小于 1。在小脑中, 与苯并二氮杂革位点发生相互作用的三唑并吡嗪具有的 Hill 系数为 1 (Squires 等人, 1979, 《药、生物化学行为》 10: 825 - 30, Klepner 等人, 1979, 《药与生物化学行为》 11: 457 - 62)。因此, 人们预见在皮质、海马和纹状体中有多重苯并二氮杂革受体, 而在小脑中却没有。

10 根据这些研究, 在光学微量下进行了广泛的受体自体放射照相定位研究。尽管已经证明了受体的异种性 (Young & Kuhar 1980, 《药理学与实验治疗学》 212: 337 - 46, Young 等人, 1981, 《药理学与实验治疗学》 216: 425 - 430, Niehoff 等人, 1982, 《药理学与实验治疗学》, 221: 670 - 75), 但是从早期的研究来看, 在受体亚型的定位和与区域有关的行为之间未出现简单的关联。另外, 通过结合研究 (受体的异种性显示的自体放射照片) 预见在小脑中有一个受体 (Niehoff 等人, 1982, 《药理学与实验治疗学》, 221: 670 - 75)。

20 Sieghart & Karobath, 1980, 《自然》 286: 285 - 87 已经证明了在苯并二氮杂革位点两种明显的亚型的药物特异性的差异的物理基础。已经有报道, 在十二烷基硫酸钠的存在下, 进行凝胶电泳发现对苯并二氮杂革存在有几个分子量的受体。通过共价掺入放射性氟硝安定, 一种能共价标记所有受体类型的苯并二氮杂革来识别该受体。主要的标记带具有的分子量为 50000 - 53000, 55000 和 57000, 三唑并吡嗪抑制标记具有稍高的分子量形式 (53000, 55000, 57000) (Seighart 等人, 1983, 《欧洲药理学》 88: 25 291 - 99)。

在当时, 提出受体的多种形式可能表示“异受体”或受体的多个等位基因形式 (Tallman & Gallager, 1985, 《神经科学年评》 8: 21 - 44)。尽管通常对酶, 遗传学独特形式的受体的共性未经描述。但是, 当我们采用特定的放射性探针和电泳技术开始对受体进行研究时, 几乎可以确定, 出现异受体和调查人体精神病的病因学一样重要。

人们已经从牛和人的 cDNA 库中克隆出 GABA_A 受体的亚单位

(Schoenfield 等人, 1988; Duman 等人, 1989)。许多独特的 cDNAs 是作为通过克隆和表达的 GABA_A 受体复合物的亚单位来识别的。把它们分成 α , β , γ , δ , ϵ , 并且提供了 GABA_A 受体的异种性和独特领域的药理学的分子基础 (Shivvers 等人, 1980; Levitan 等人, 1989)。 γ 亚单位似乎能使类似苯并二氮杂革的药物修饰 GABA 应答 (Pritchett 等人, 1989)。在配位体结合到 GABA_A 受体的过程中, 低 Hill 系数的存在表明了亚型特异的药理学作用的独特轮廓。

在 GABA_A 受体上相互作用的药物能具有药理学活性光谱, 这取决于它们改变 GABA 作用的能力。例如, 根据 β -咔啉竞争性地抑制安定与其结合位点的结合的能力, 首先将它们分离出来 (Nielsen 等人, 1979, 《生命科学》25: 679 - 86)。受体结合测定不能完全预见有关这类化合物的生物活性: 激动剂、部分激动剂、反激动剂和拮抗剂能够抑制结合。当 β -咔啉结构被确定时, 能够合成许多的类似物并且测试这些化合物的行为。人们直接地认识到 β -咔啉能抵销安定行为的作用 (Tenen & Hirsch, 1980, 《自然》288: 609 - 10)。除了这些拮抗作用外, β -咔啉本身具有的固有活性与苯并二氮杂革相反; 它们作为反拮抗剂是已知的。

另外, 根据它们抑制苯并二氮杂革结合的能力, 研制了许多其它苯并二氮杂革受体的特异拮抗药。这些化合物中研究得最好的是咪唑二氮杂革 (Hunkeler 等人, 1981, 《自然》290: 514 - 516)。这种化合物是苯并二氮杂革和 β -咔啉结合的高亲合力的竞争抑制剂, 并能够阻滞这两类化合物的药理作用。它们本身对动物和人体具有很小的固有药理活性 (Hunkeler 等人, 1981, 《自然》290: 514 - 16; Darragh 等人, 1983, 欧洲, 《临床药理学》14: 569 - 70)。当对这种化合物的放射性标记形式进行研究时 (Mohler & Richards, 1981, 《自然》294: 763 - 65), 证明这种化合物能与苯并二氮杂革和 β -咔啉的相同的位点数发生相互作用, 并且这些化合物的相互作用完全是竞争性的。这种化合物是对结合到 GABA_A 受体的选择性配位体, 因为它们不具有受体亚型特异性并且测定了该受体的各种状态。

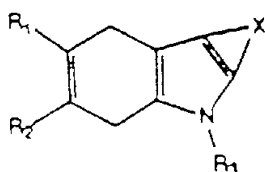
对与上述化合物类似的各种化合物的相互作用所进行的研究导致了这些化合物的分类。目前, 人们将具有与苯并二氮杂革类似的活性的这些化合物称为激动剂。具有与苯并二氮杂革相反活性的化合物称为反激动剂。阻滞两种活性型的化合物称为拮抗药。这种分类着重强调了这样一个事实, 即许

多不同化合物能产生药理作用的光谱，表明化合物能在相同的受体上发生相互作用，从而产生相反的作用，并且表明β-吡啶和拮抗剂和固有产生抗焦虑作用是不同义的。

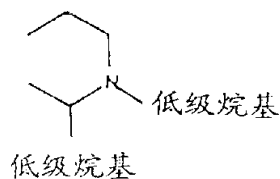
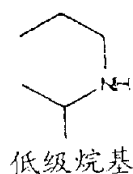
对与苯并二氮杂革受体发生相互作用的化合物的药理和行为特性进行的生物化学实验依然强调了与 GABA 的系统的相互作用。与表明因 GABA 而增加其亲合力的苯并二氮杂革相比 (Tallman 等人, 1978,《自然》 274: 383 - 85, Tallman 等人, 1980,《科学》 207: 274 - 81), 具有拮抗剂特性的化合物具有小的 GABA 位移 (即受体亲合力因 GABA 的改变) (Mohler & Richards1981,《自然》 294: 763 - 65), 反激动剂实际上表明因 GABA 而降低亲合力 (Braestrup & Nielson 1981,《自然》 294: 472 - 474)。因此, GABA 位移通常预测了所期望的化合物的行为特性。

已制备各种化合物如苯并二氮杂革激动剂和拮抗剂。例如, US3455943、4435403、4596808、4623649 和 4719210、DE3246932 和 Liebig's 的《化学记事》 1986, 1749 公开了分类的苯并二氮杂革激动剂和拮抗剂以及有关的抗抑制药和中枢神经系统活性化合物。

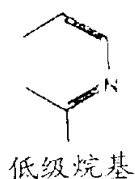
US3455943 公开了下式的化合物和其无毒性的酸加成盐:



式中: R_1 表示氢和低级烷氧基的基团; R_2 表示氢和低级烷氧基的基团; R_3 表示氢和低级烷基的基团; 和 X 表示选自以下基团的二价基团



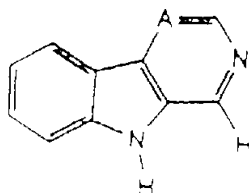
和



其它的参考文献例如 US4435403 和 DE3246932 公开了含有下列结构骨

架的化合物:

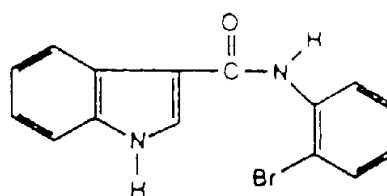
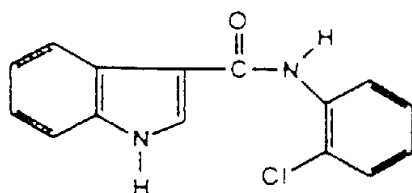
5



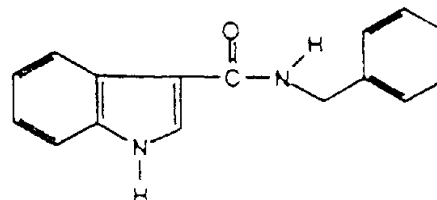
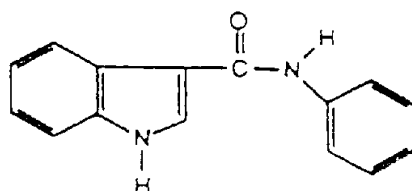
式中: A 表示碳或氮。

文献中也公开了各种咪唑-3-碳酰胺。例如,《有机化学杂志》42: 1883 - 1885 (1977) 公开了下列的化合物。

10

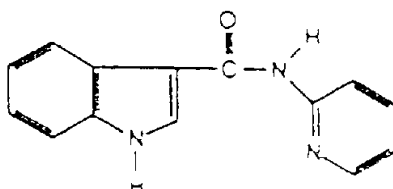


15



《杂环化学杂志》14: 519 - 520 (1977) 公开了下列的化合物:

20



25

这些咪唑-3-碳酰胺中没有一个在咪唑环的 4 位置上有氧取代基。

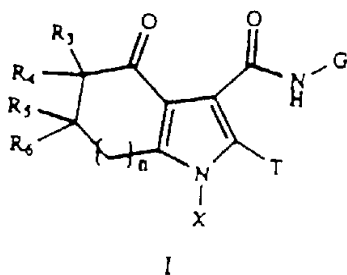
本发明提供了与 GABA_A 结合位点, 苯并二氮杂革受体发生相互作用的新型的式 I 化合物。

本发明提供了含有式 I 化合物的药用组合物。本发明还提供了用于诊断和治疗焦虑、睡眠和癫痫症、苯并二氮杂革药物过量和增强记忆的化合物。

30

因此, 在本发明宽范围的实施方式中提供了通式 I 的化合物或其可药用的无毒性盐:

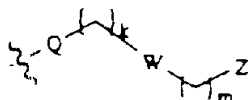
5



式中:

G 表示

10



其中

Q 表示苯基、2-或3-噻吩基、或2-、3-或4-吡啶基,所有这些基团可以被羟基或卤素原子单或双取代;

15

T 表示卤素、氢、羟基、氨基或具有1 - 6个碳原子的直链或支链低级烷氧基;

W 表示氧、氮、硫、或 CR_7R_8 , 其中的 R_7 和 R_8 相同或不同并表示氢、具有1 - 6个碳原子的直链或支链低级烷基,或 $R_7 - R_8$ 可以一起表示具有3 - 7个碳原子的环状部分;

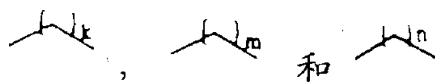
20

X 表示氢、羟基、或具有1 - 6个碳原子的直链或支链低级烷基;

Z 表示羟基、具有1 - 6个碳原子的直链或支链低级烷氧基、具有3 - 7个碳原子的环烷基烷氧基、氨基、一-或二烷基氨基,其中每个烷基独立地表示具有1 - 6个碳原子的直链或支链低级烷基或具有3 - 7个碳原子的环烷基、 NR_9COR_{10} , 其中 R_9 和 R_{10} 相同或不同并表示具有1 - 6个碳原子的直链或支链低级烷基或具有3 - 7个碳原子的环烷基; 或

25

Z 表示任选地通过 W 而与 Q 相连以形成1 - 6元环;



独立地表示任选地被氢、卤素原子、或具有1 - 6个碳原子的直链或支链低级烷基取代的碳链;

30

其中: k 表示0, 1, 2或3;

m 表示0, 1, 2或3; 和

n 表示 0, 1, 2 或 3;

R_3 , R_4 , R_5 和 R_6 相同或不同, 表示选自氢、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基、 $-\text{COR}_{11}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$, 其中 R_{11} 表示具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基或具有 3 - 7 个碳原子的环烷基; 或 $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, 其中 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自氢、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基、具有 3 - 7 个碳原子的环烷基、苯基、2-、3-或 4-吡啶基、或 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 形成吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、或 N-烷基哌嗪基的杂环基; 或

$R_3 - R_4$ 一起可形成具有 3 - 7 个碳原子的环状部分; 或

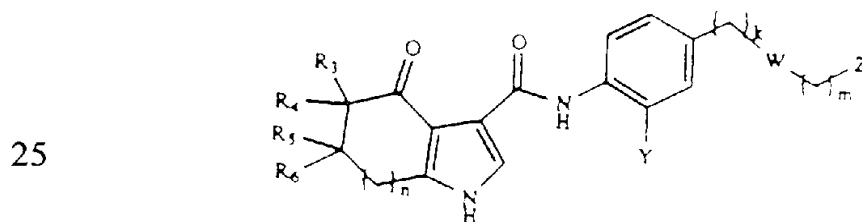
$R_5 - R_6$ 可一起形成具有 3 - 7 个碳原子的环状部分; 和

10 其中每个形成 R_3 、 R_4 、 R_5 或 R_6 取代基或其部分的烷基可以独立地被羟基或一-或二烷基氨基取代, 其中每个烷基独立地表示具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基或具有 3 - 7 个碳原子的环烷基。

这些化合物是高选择性的用于 GABA_A 脑受体的激动剂, 拮抗剂或反激动剂或用于 GABA_A 脑受体的激动剂, 拮抗剂或反激动剂的药物前体。换句话说, 在本发明的化合物都与 GABA_A 脑受体发生相互作用时, 它们不会显示出相同的生理学活性。因此, 这些化合物有助于诊断和治疗焦虑、睡眠和癫痫症、苯并二氮杂革药物过量和增强记忆。例如, 当这些化合物能竞争性地结合到苯并二氮杂革受体上时, 可用它们治疗苯并二氮杂革型药物过量。

20 本发明包括的新型化合物可以用上述的通式 I 或其可药用无毒性盐表示。

另外, 本发明包括式 II 的化合物

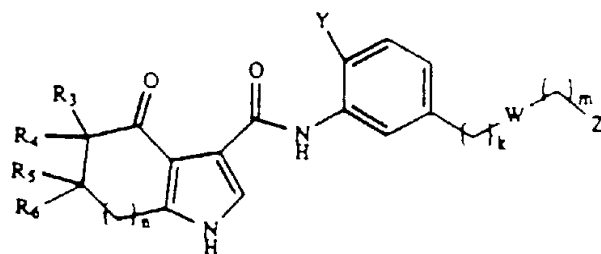


II

式中: Y 表示氢、卤素或羟基; 和 W, Y, Z, k, m, n, R_3 , R_4 , R_5 和 R_6 定义如上。

30 本发明还包括式 III 化合物

5

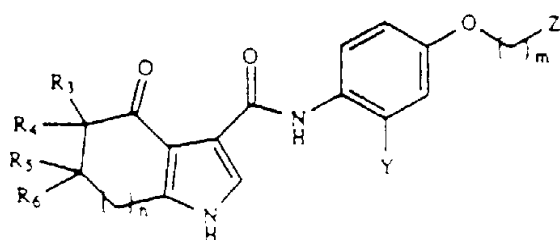


III

式中：Y 表示氢、卤素或羟基；和 W，Y，Z，k，m，n，R₃，R₄，R₅ 和 R₆ 定义如上。

本发明也包括式 IV 化合物

10

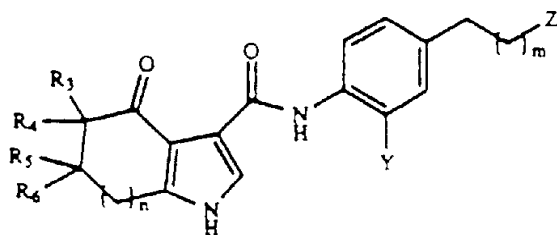


IV

式中：Y 表示氢、卤素或羟基；和 W，Y，Z，k，m，n，R₃，R₄，R₅ 和 R₆ 定义如上。

本发明也包括式 V 化合物

20



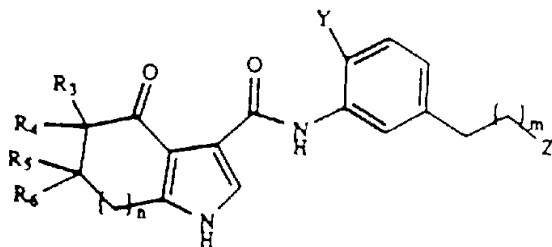
V

25 式中：Y 表示氢、卤素或羟基；和 W，Y，Z，k，m，n，R₃，R₄，R₅ 和 R₆ 定义如上。

本发明还包括式 VI 化合物

30

5

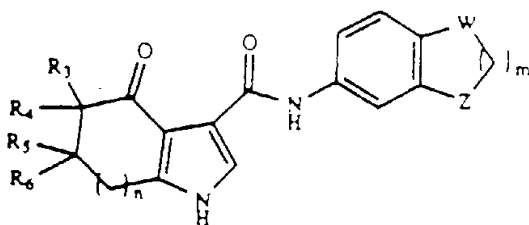


VI

式中: Y 表示氢、卤素或羟基; 和 W, Y, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ 和 R₆ 定义如上。

本发明也包括式 VII 化合物

10

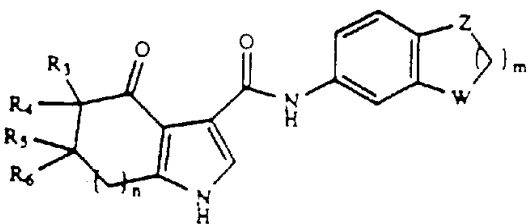


VII

式中: W, Z, m, n, R₃, R₄, R₅ 和 R₆ 定义如上。

本发明也包括式 VIII 化合物

20

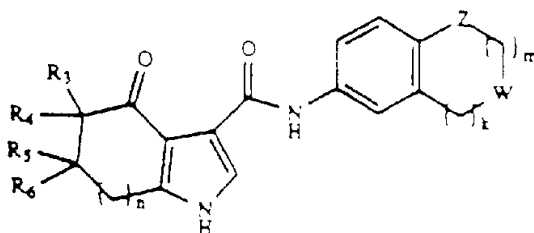


VIII

式中: W, Z, m, n, R₃, R₄, R₅ 和 R₆ 定义如上。

25

本发明也包括式 IX 化合物



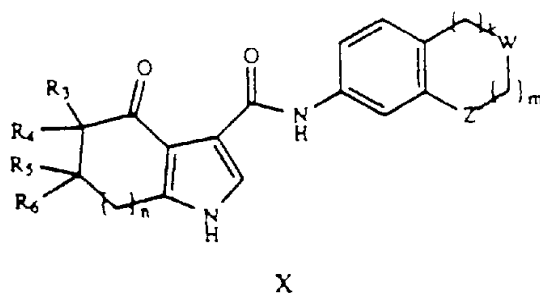
IX

30

式中: W, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ 和 R₆ 定义如上。

本发明也包括式 X 化合物

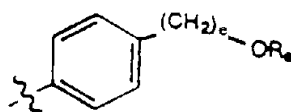
5



式中: W, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ 和 R₆ 定义如上。

10

本发明优选的 G 取代基包括如下的基团:



A

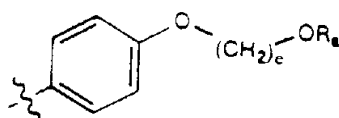
15

式中: R_a 表示氢或任选地烷基可被卤化的烷基; 和 e 表示 1 - 3 的整数。

式 A 中更优选的 G 取代基包括 e 表示 1, 2 或 3, 和 R_a 表示氢、甲基、乙基、异丙基或环丙基的基团。式 A 中特别优选的 G 取代基包括 e 表示 1, 2 或 3, 和 R_a 表示氢或甲基的基团。

另一个优选的 G 取代基如下式所示:

20



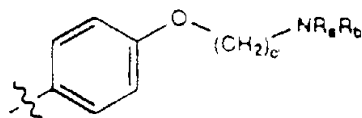
B

式中: R_a 表示氢或任选地烷基可被卤化的烷基; 和 e 表示 1 - 3 的整数。

25

式 B 中更优选的 G 取代基包括 e 表示 1, 2 或 3, 和 R_a 表示氢、甲基或乙基的基团。式 B 中特别优选的 G 取代基包括 e 为 1 或 2, 和 R_a 为氢或甲基的基团。

另一个优选的 G 取代基如下式所示:



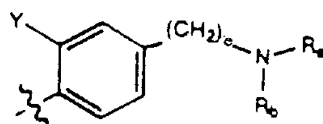
C

30

式中: R_a 和 R_b 独立地表示氢或烷基; 和 e 表示 2 - 3 的整数。

式 C 中更优选的 G 取代基包括 R_a 表示氢、甲基或乙基; 和 R_b 表示氢的基团。式 C 中特别优选的 G 取代基包括 e 表示 2; 和 R_a 为氢或甲基; 和 R_b 表示氢的基团。

5 另一个优选的 G 取代基如下式所示:



D

10 式中: R_a 表示氢、烷基或 $C_3 - 7$ 环烷基;

R_b 表示氢、烷基或酰基;

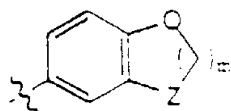
Y 表示氢或卤素原子; 和

e 表示 1 - 3 的整数。

式 D 中更优选的 G 取代基包括 Y 是氢或氟; 和 e 是 1 或 2 的基团。式 D

15 中特别优选的 G 取代基包括 Y 是氢或氟; e 是 1 或 2; 和 R_a 是氢、 $C_1 - 3$ 烷基或环丙基, 和 R_b 是氢、甲基或酰基的基团。

另一个优选的 G 取代基如下式所示:

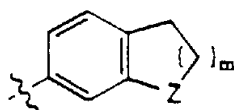


E

式中: Z 表示氧、氮或亚甲基; 和 m 表示 1 或 2。

式 E 中更优选的 G 取代基包括 Z 是氧, m 是 1 或 2 的基团。式 E 中另外特别优选的 G 取代基包括 Z 是氮, 和 m 是 1 或 2 的基团。

25 另一个优选的 G 取代基如下式所示:

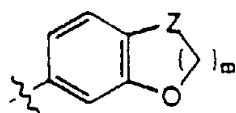


F

式中: Z 表示氧或氮; 和 m 表示 1 或 2。

式F中更优选的G取代基包括Z是氮，m是1或2的基团。

另一个优选的G取代基如下式所示：

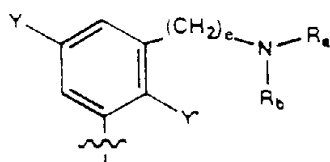


H

式中：Z表示氧、氮或亚甲基；和m表示1或2。

式H中更优选的G取代基包括Z是氮，m是1或2的基团。

另一个优选的G取代基如下式所示：



J

式中： R_a 表示氢、烷基或 C_3-7 环烷基；

R_b 表示氢、烷基或酰基；

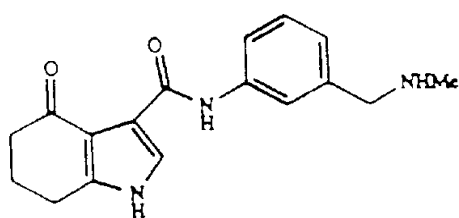
Y和Y'独立地表示氢或卤素；和

e表示1-3的整数。

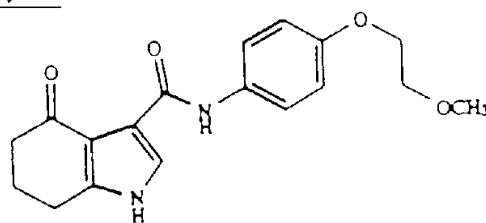
式J中更优选的G取代基包括Y和Y'独立地表示氢或氟；e表示1或2的基团。式J中特别优选的G取代基包括Y'独立地表示氢或氟；e表示1或2； R_a 表示氢、 C_1-3 烷基或环丙基，和 R_b 表示氢、甲基或酰基的基团。

下列表1中示出了本发明代表性的化合物。

表1

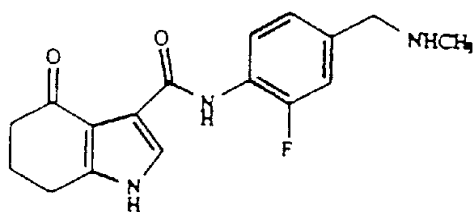


化合物1

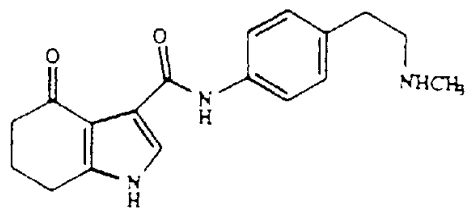


化合物2

5

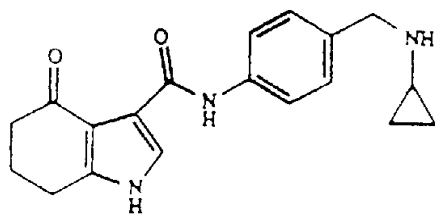


化合物 3

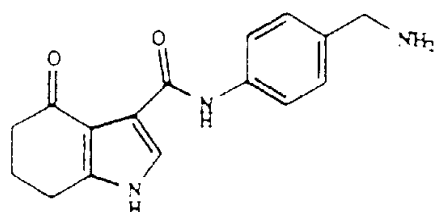


化合物 4

10

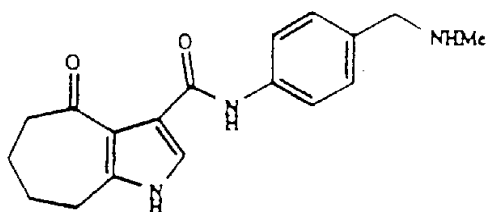


化合物 5

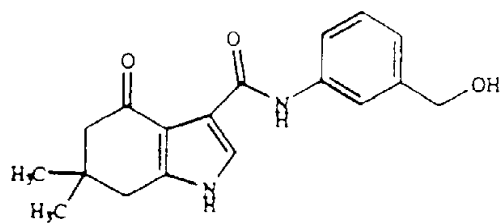


化合物 6

15

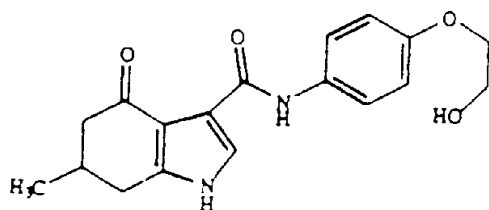


化合物 7

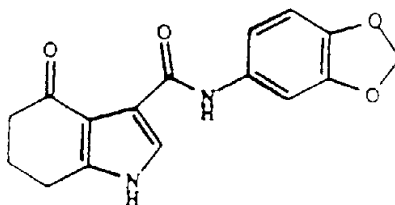


化合物 8

20

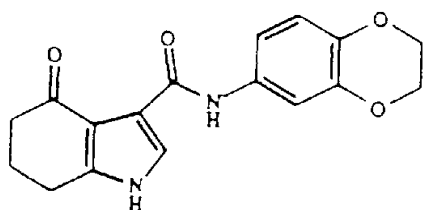


化合物 9

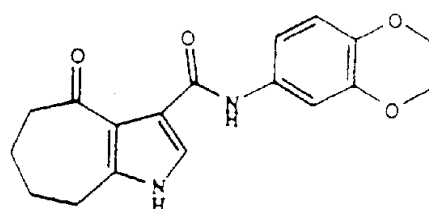


化合物 10

25



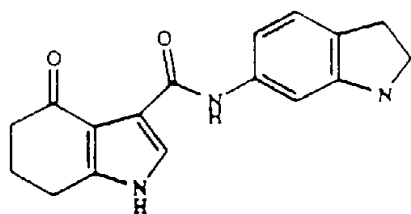
化合物 11



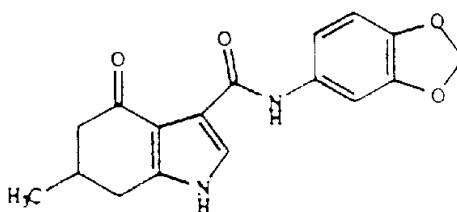
化合物 12

30

5

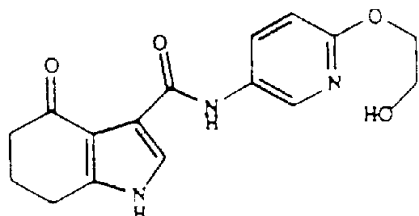


化合物 13



化合物 14

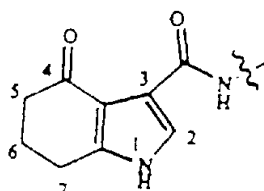
10



化合物 15

下面的数字用来标记在本发明化合物吡咯环部分上的位置:

15



20

由式 I 表示的本发明代表性化合物包括 (但不限于) 表 1 中的化合物和其可药用盐。无毒性的可药用盐包括诸如盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚磺酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、烷酸例如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, 其中 n 表示 0 - 4 等的酸的盐。作为本领域熟练的技术人员将会识别各种无毒性可药用的加成盐。

25

由式 I 表示的本发明代表性化合物包括 (但不限于) 表 1 中的化合物和其可药用盐。本发明也包括式 I 化合物的酰化的药物前体。作为本领域熟练的技术人员将会认识到各种合成工艺, 可用这些工艺来制备无毒性可药用的加成盐和由式 I 表示的化合物的酰化的药物前体。

30

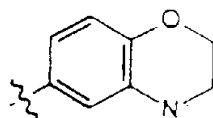
本发明中的“烷基”或“低级烷基”是指具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和 3-甲基戊基。

本发明中的“烷氧基”或“低级烷氧基”是指具有 1 - 6 个碳原子的直

链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基和3-甲基戊氧基。

本文中所使用的术语“苯并恶嗪基”是指下式的部分：

5



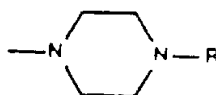
描述了苯并恶嗪-6-基。

本发明中使用的“卤素”是指氟、溴、氯和碘。

10

术语“2-羟基乙氧基”是指式- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 的基团。

本发明中使用的“N-烷基哌嗪基”是指下式的基团：



15

式中：R表示如上定义直链或支链低级烷基。

通过下面对 GABA_A 受体结合活性进行的测定，表明了本发明化合物的药物实用性。

20

按 Thomas 和 Tallman (《生物化学杂志》，156：9838 - 9842，《神经科学杂志》3：433 - 440，1983) 的描述进行测定。分割鼠皮组织并在 25 体积 (w/v) 的 0.05M Tris HCl 缓冲液 (pH7.4，4℃) 中均化。在冷却 (4℃) 下，以 20000xg 离心组织均化液 20 分钟。轻轻倒出上清液，再在相同体积的缓冲液中均化沉淀并以 20000xg 再次进行离心。轻轻倒出上清液，在 -20℃ 下将沉淀冷冻过夜。然后解冻沉淀，在 25 体积 (原始 wt/vol) 的缓冲液中再进行均化并将该过程进行两次。最后将沉淀悬浮在 50 体积 (w/vol) 的 0.05M Tris HCl 缓冲液 (pH7，40℃) 中。

25

30

培育液含有 100ml 的组织均化液，100ml 放射性配体 0.5nM ($^3\text{HRO15-1788}$ [$^3\text{H-Flumazenil}$] 特异活性 80Ci/mmol)，药物或阻滞剂和缓冲液加到总体积为 500ml。在 4℃ 下培育 30 分钟，然后通过 GFB 过滤器快速地进行过滤，以分离游离和结合的配位体。用新鲜的 0.05M Tris HCl 缓冲液 (pH7.4，4℃) 冲洗滤器两次，并在液体闪烁计数器中计数。向一些试管中加入 1.0mM 安定，测定非特异性结合。收集三份测定数据，计算平均值

加剂，以提供药物上精致和适口的制剂。片剂含有与无毒性的可药用赋形剂混合的活性组分，所用的赋形剂适合于制备片剂。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或硫酸钠；成粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或藻酸；粘合剂例如淀粉、明胶或阿拉伯树胶和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以未经涂覆，也可以用已知方法进行涂覆以延缓在肠胃道系统内的分解和吸收，从而在更长的时间内保持活性。例如，可以使用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯类的延缓时间的物质。

口服给药制剂也可以以硬明胶胶囊的形式存在，其中活性组分与惰性固态稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，还可以以软明胶胶囊的形式存在，其中活性组分与水或油性介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水性悬浮液含有与适合于制备水性悬浮液的赋形剂混合的活性组分。这类赋形剂是悬浮剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、氢丙基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶或阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂可以是天然的磷脂例如卵磷脂，或环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯、或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物例如十七烷烯氧鲸蜡醇、或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种香味剂和一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

油性悬浮液可以通过将活性组分悬浮在诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油的植物油中，也可以悬浮在诸如液体石蜡的矿物油中。油性悬浮液可以含有增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入如上所述的甜味剂和香味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过加入一种抗氧化剂例如抗坏血酸来保存。

适合于通过加入水而制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性组分。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂的实例是上面已经提及的那些物质。也可使用其它的赋形剂例如甜味剂、香味剂和着色剂。

本发明的药物组合物也可以以水包油型乳状液的形式存在。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或它们的混合物。合适

的乳化剂可以是天然的树胶例如阿拉伯胶或西黄蓍胶，天然磷脂例如大豆、卵磷脂和由脂肪酸和己糖醇、酞衍生的酯或偏酯，例如脱水山梨糖醇单油酸酯，以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯。乳状液也可含有甜味剂和香味剂。

- 5 糖浆和酞剂可以用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制。这类制剂还可含有润药、防腐剂、调味剂和着色剂。药物组合物可以以无菌可注射的水性悬浮液或油脂性悬浮液的形式存在。该悬浮液可以按已知的技术采用那些上文已经提及的合适的分散剂、润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂还可含有无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂的无菌可注射溶液和悬
- 10 浮液，例如 1，3-丁二醇的溶液。可以使用的可接受的赋形剂和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的固定油通常可用作溶剂或悬浮介质。对此，可以使用任何刺激性小的固定油，包括合成的单酸甘油酯或二酸甘油酯。另外，在注射制剂中使用诸如油酸的脂肪酸。

- 15 通式 I 的化合物也可以以栓剂的形式给药，用于直肠给药的药物。这些组合物可以通过使药物与合适的无刺激性的赋形剂混合而制备，所述赋形剂在常温下呈固态，而在直肠温度下呈液态，因而在直肠中融化，释放出药物。这类物质是可可油和聚乙二醇。

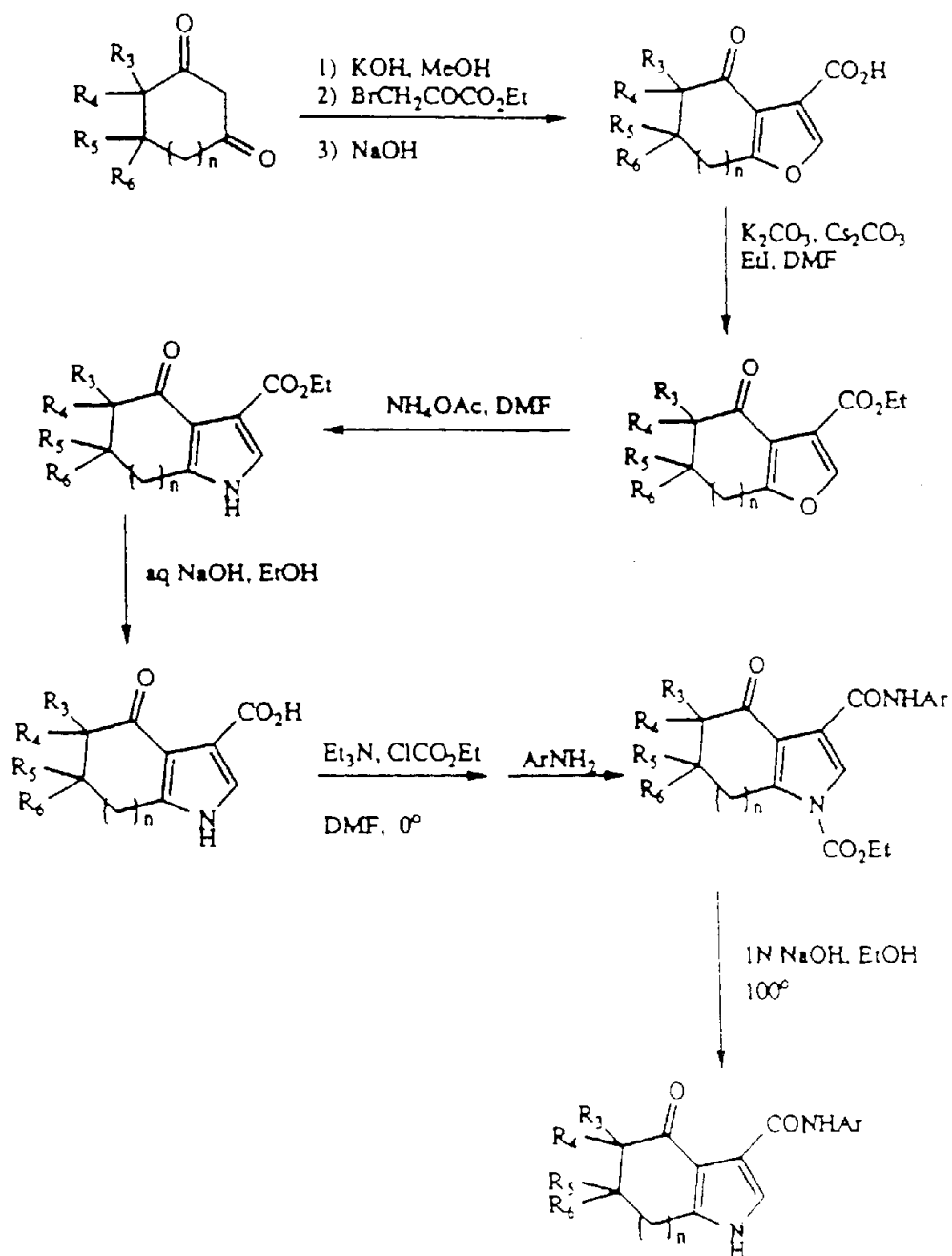
- 20 通式 I 的化合物可以以在无菌介质中肠胃外给药。取决于赋形剂和所用浓度的药物可以悬浮或溶解在赋形剂中。最好能使辅剂例如局部麻醉剂、防腐剂 and 缓冲剂溶解在赋形剂中。

在上述的治疗条件，使用的药物剂量为约 0.1 - 140mg/kg 体重/天（约 0.5mg - 7g/病人/天）。与载体物质混合以产生单个剂量形式的活性组分的含量将取决于治疗的宿主和具体的给药方式。药物计量单位通常含有约 1 - 500mg 的活性组分。

- 25 但是，应该清楚对于任何病人而言，具体的剂量将取决于各种因素，包括所使用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般的健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径和排泄速度、药物组合和进行治疗的特定疾病的严重性。

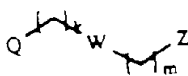
本发明化合物的制备过程示于以下流程 I。

流程 I



式中:

Ar 表示



5

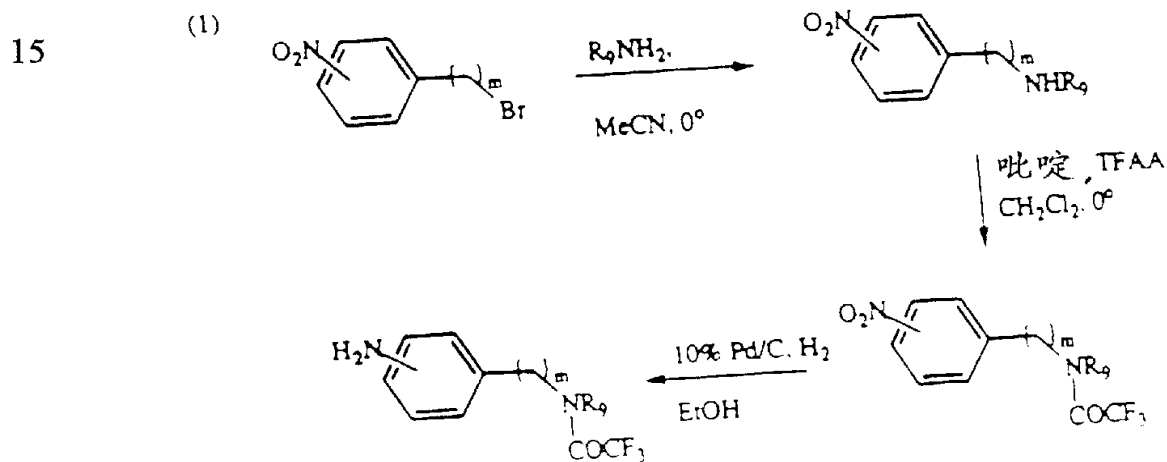
其中 Q, W, k, m, n, Z, R₃, R₄, R₅ 和 R₆ 定义如上。

正如下面的实施例描述的, 本领域的熟练的技术人员将会认识到可以改变原料并采用其它的步骤来制备本发明的化合物。

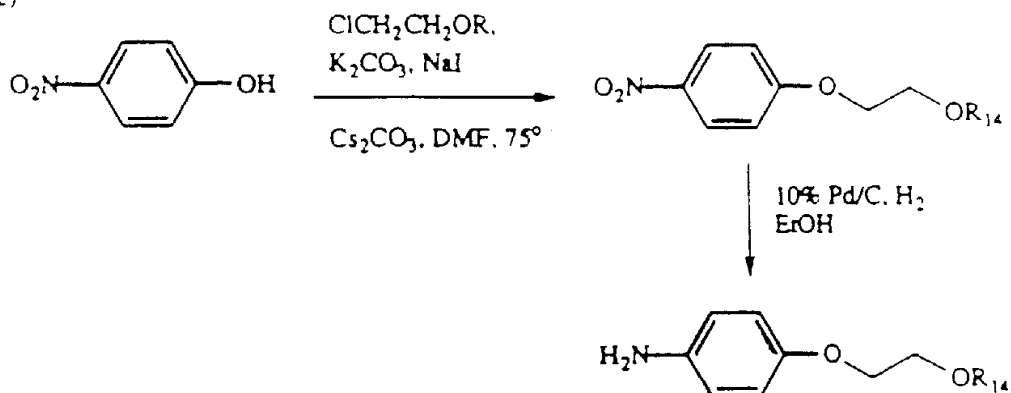
在某些情况下, 为了达到上述的转化, 必须将某些反应官能团保护起来。

10 通常, 所需保护的基团以及连接和除去这类基团所需的条件对于有机合成领域的技术人员来说是显而易见的。制备各种保护的苯胺衍生物的代表性实例示于流程 II (1), (2) 和 (3) 中。

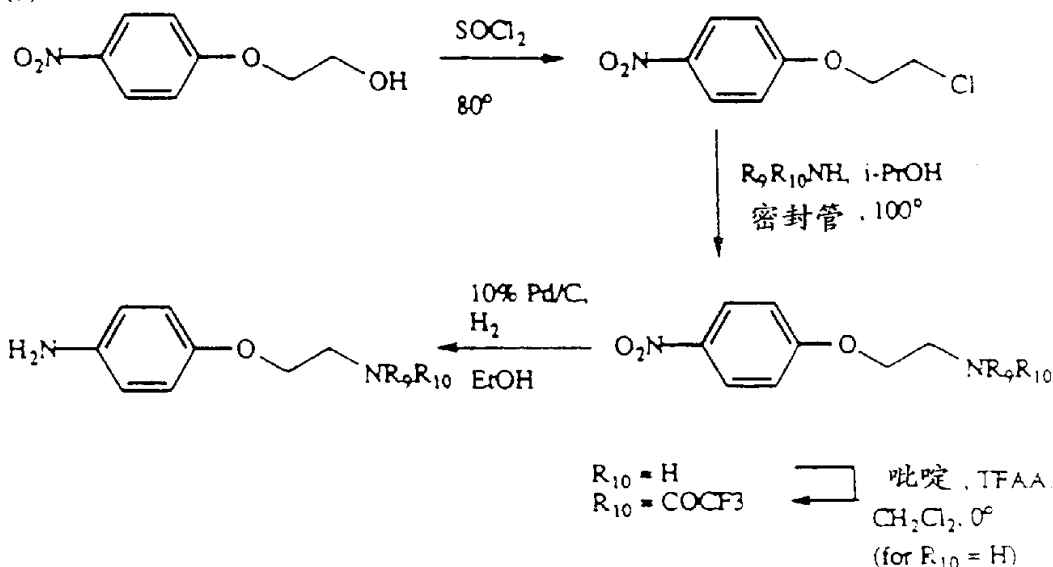
流程 II



(2)



(3)



在该申请中，所公开的所有文章和参考文件，包括专利引入本文完全是作为参考。

作为本领域熟练的技术人员将会认识到，在不脱离本发明的精神和范围下对本发明可进行的各种改变。下面通过实施例更详细地描述本发明，所述实施例不是对本文描述的本发明或具体步骤的范围或组合物进行限制。

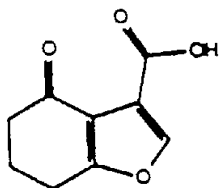
实施例 1

制备原料和中间产物

原料和各种中间产物可以从市售产品获得，用市售的有机化合物制备，或采用众所周知的合成方法制备。

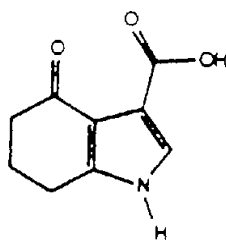
下面列出了本发明中间产物制备方法的代表性实例。

1. 4-氧-4,5,6,7-四氢苯并呋喃-3-羧酸



- 5 按照下面的步骤制备 4-氧-4,5,6,7-四氢苯并呋喃-3-羧酸。将氢氧化钾 (345g, 6.15mol) 溶解在甲醇 (1.2 L) 中, 然后在冰水浴上进行冷却。在 2 小时内, 将通过缓慢加热溶解的环己二酮 (714g, 6.15mol) 的甲醇 (1.2L) 溶液滴加到冷却搅拌的 KOH 溶液中。然后在 3 小时内, 滴加溴丙酮酸乙酯 (1200g, 6.15mol) 的甲醇 (1.5L) 溶液。使反应混合物达到室温并再搅拌
- 10 14.5 小时。当通过水浴冷却反应混合物时, 在 2.5 小时内, 滴加氢氧化钠 (492g, 12.4mol) 的水 (984mL) 溶液。在室温下搅拌 15.5 小时后, 在冰水浴上冷却反应混合物, 加入 500g 冰, 随后用浓盐酸 (约 1L) 酸化所得混合物至 pH1。真空浓缩反应混合物, 加入 1L 冰, 过滤出沉淀物, 用冰水进行冲洗 (3X200mL), 然后在 75 °C 的真空炉中干燥, 得到 4-氧-4,5,6,7-四氢
- 15 苯并呋喃-3-羧酸 (560g)。熔点: 137 - 138 °C。

2. 4-氧-4,5,6,7-四氢吲哚-3-羧酸酯



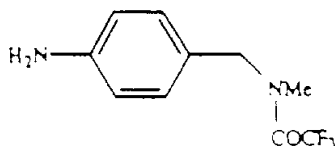
20

- 向搅拌的 4-氧-4,5,6,7-四氢苯并呋喃-3-羧酸 (640g, 3.55mol), 碳酸钾 (1.7kg, 10.65mol) 和碳酸铯 (100g, 0.32mol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (90L) 的混合物中加入碘乙烷 (1250g, 8.01mol)。在 60 °C 下加热混合物 2 小时。
- 25 在冷却到室温后, 过滤混合物, 用乙酸乙酯漂洗固体, 真空浓缩滤液。加入水 (2L), 随后用乙酸乙酯进行萃取 (2 × 2L); 用盐水冲洗合并的有机萃取液, 在硫酸镁上干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 4-氧-4,5,6,7-四氢苯并呋喃-3-羧酸乙酯 (642g)。加热该酯 (640g, 3.07mol) 和乙酸铵 (426g, 5.53mol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (320mL) 中的混合物至 100 °C 达 2 小时。真空浓缩
- 30 反应混合物, 加入冰水 (2.5L), 用二氯甲烷进行萃取 (2 × 3L); 用盐水冲洗合并的有机萃取液, 在硫酸镁上干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 4-氧-4,5,6,7-

四氢吡啶-3-羧酸乙酯 (357g)。将该酯 (170g ,0.82mol) 的乙醇 (250mL) 溶液和氢氧化钠 (165g ,4.1mol) 的水 (1L) 溶液的混合液加热回流 1 小时, 然后在冰水浴上冷却。滴加浓盐酸 (350mL), 过滤收集沉淀物, 用冰水洗涤三次, 在 75 °C 的真空炉中进行干燥, 得到 4-氧-4,5,6,7-四氢吡啶-3-羧酸酯

5 (125g)。熔点: 269 - 270 °C。

3. 4-[N-三氟乙酰基-(甲基氨基甲基)]苯胺



10

将对硝基苄基溴 (5.40g ,25mmol) 的乙腈 (60mL) 溶液滴加到 0 °C 下搅拌的甲基胺 (65mL ,40wt% ,0.75mol) 的乙腈 (50mL) 水溶液中。再搅拌 15 分钟后, 将溶液倒入盐水中, 用二氯甲烷萃取二次。用盐水冲洗合并的有机层, 在硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 4-(甲基氨基甲基)硝基苯 (4.04g)。

15

将三氟乙酐 (4.46mL ,31.6mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液滴加到 0 °C 下搅拌的 4-(甲基氨基甲基)硝基苯 (4.04g ,24.3mmol) 和吡啶 (2.16mL ,26.7mmol) 的二氯甲烷 (25mL) 溶液中。再搅拌 30 分钟后, 将溶液倒入 3.6N 的盐酸水溶液中, 用二氯甲烷进行萃取。用盐水洗涤有机层, 在硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 4-[N-三氟乙酰基-(甲基氨基甲基)]硝基苯 (6.55g)。

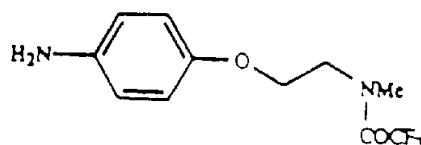
20

将粗 4-[N-三氟乙酰基-(甲基氨基甲基)]硝基苯 (6.55g) 溶解在乙醇 (75mL) 中, 并加入到在帕尔瓶中的 10 % Pd/C (655mg) 中, 在氢压 (50PSI) 下摇晃 4 小时。通过硅藻土过滤混合物, 真空浓缩, 得到 4-[N-三氟乙酰基-(甲基氨基甲基)]苯胺 (5.75g)。

25

按照上述流程 II 部分 (1) 的步骤, 以同样的方式制备 3-氨基烷基苯胺。

4. 4-氨基-(N-三氟乙酰基-2-甲基氨基乙氧基)苯



30

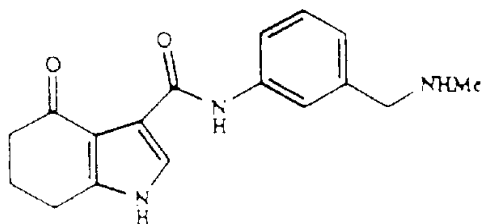
在 75 °C 下加热对硝基苯酚 (1.39g ,10mmol), 2-氯乙氧基三甲基硅烷 (3.2mL ,20mmol), 碳酸钾 (4.15g ,30mmol), 碳酸铯 (163mg ,0.5mmol) 和碘化钠 (149mg ,1mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的混合物 19.5 小时。冷却到室温后, 用乙酸乙酯稀释混合物并过滤。用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤滤液, 然后用水洗涤二次, 在硫酸镁上干燥, 过滤并真空浓缩, 并在硅胶 (1:1 乙酸乙酯/己烷) 上提纯, 得到 4-硝基-(2-羟基乙氧基) 苯 (1.25g)。

加热回流 4-硝基-(2-羟基乙氧基) 苯 (1.13g ,6.2mmol) 的亚硫酸(二) 氯 (10mL) 3 小时, 然后真空浓缩。在冰水浴上冷却残留物后, 加入碳酸氢钠饱和水溶液, 收集沉淀物, 用水冲洗并干燥, 得到 4-硝基-(2-氯乙氧基) 苯 (909mg)。

在密封管中, 于 100 °C 下加热 4-硝基-(2-氯乙氧基) 苯 (781mg ,3.9mmol) 和甲基胺水溶液 (15mL ,40wt%) 在异丙醇 (15mL) 中的混合物 4 小时。在冰水浴上冷却后, 将混合物倒入盐水中, 用二氯甲烷萃取二次, 在硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 4-硝基-(2-甲基氨基乙氧基) 苯 (697mg)。

向 0 °C 下的 4-硝基-(2-甲基氨基乙氧基) 苯 (766mg ,3.9mmol) 和吡啶 (0.35mL ,4.29mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中滴加三氟乙酰 (0.72mL ,5.08mmol)。在 0 °C 下搅拌 3.5 小时后, 将混合物倒入 1.2N 盐酸水溶液中, 并用二氯甲烷进行萃取。用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤有机层, 再用盐水进行洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 4-硝基-(N-三氟乙酰基-2-甲基氨基乙氧基) 苯 (1.06g)。在帕尔瓶中, 在氢压 (55PSI) 下, 用 10 % Pd/C 的乙醇溶液 (18mL) 处理该硝基化合物 2.25 小时, 得到 4-氨基-(N-三氟乙酰基-2-甲基氨基乙氧基) 苯 (709mg)。

实施例 2



化合物 I

向 0℃ 下搅拌的 4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧酸 (100mg ,0.6mmol) 和三乙胺 (0.15mL,1.1mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入氯甲酸乙酯 (0.1mL,1.1mmol)。再搅拌 1 小时后,加入 3-[N-三氟乙酰基-(甲基氨基甲基)]苯胺 (0.3g,1.3mmol)。搅拌反应混合物 4 小时,然后倒入氯化铵的饱和水溶液中,用乙酸乙酯萃取二次。依次地用盐水、2N 盐酸水溶液、盐水洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥,过滤并真空浓缩。向残留物中加入 15 % 的碳酸氢钾水溶液 (5mL) 和甲醇 (3mL), 然后加热回流 3 小时。冷却后,用乙酸乙酯萃取反应混合物,在硫酸钠上干燥有机层,过滤并真空浓缩,得到 N-[3-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。熔点: 130 - 132℃。

实施例 3

基本上按实施例 1 - 2 的步骤制备下列化合物:

- (a) N-[3-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 1); 熔点: 130 - 132℃。
- 15 (b) N-[4-(羟基乙氧基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 245 - 247℃。
- (c) N-[4-(甲氧基乙氧基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 2);
- (d) N-[4-(3-甲基氨基乙氧基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 233 - 236℃。
- 20 (e) N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 164 - 165℃。
- (f) N-[4-(氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 6); 熔点: >200℃。
- 25 (g) N-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 217 - 219℃。
- (h) N-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 3); 熔点: 186 - 188℃。
- (i) N-{4-[N-乙酰基-(甲基氨基甲基)苯基]}-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 204 - 206℃。
- 30 (j) N-[4-(乙基氨基甲基)苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺;

熔点: 194 - 195 °C。

(k) N-[4-(异丙基氨基甲基) 苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 164 - 166 °C。

(l) N-[4-(环丙基氨基甲基) 苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 5); 熔点: 171 - 173 °C。

(m) N-[4-(二甲基氨基甲基) 苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 216 - 218 °C。

(n) N-[4-(2-氨基乙基) 苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 85 - 90 °C。

10 (o) N-[4-(2-甲基氨基乙基) 苯基]-4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 4); 熔点: 197 - 200 °C。

(p) N-[4-(甲氧基甲基) 苯基]-4-氧-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

15 (q) N-[4-(甲基氨基甲基) 苯基]-4-氧-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚并[b]吡啶-3-碳酰胺 (化合物 7); 熔点: 173 - 175 °C。

(r) N-{4-[N-乙酰基-(甲基氨基甲基) 苯基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 159 - 161 °C。

(s) N-[4-(甲基氨基甲基) 苯基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 217 - 219 °C。

20 (t) N-[4-(羟基甲基) 苯基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 260 - 262 °C。

(u) N-[4-(2-羟基乙氧基) 苯基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 9); 熔点: 245 - 247 °C。

25 (v) N-[3-(甲基氨基甲基) 苯基]-4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 172 - 174 °C。

(w) N-[4-(2-羟基乙氧基) 苯基]-4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 268 - 270 °C。

(x) N-[3-(羟基甲基) 苯基]-4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 8); 熔点: 233 - 235 °C。

30 (y) N-[4-(羟基甲基) 苯基]-4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 245 - 247 °C。

(z) N-[4-(甲基氨基甲基) 苯基]-4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 230 - 232 °C。

(aa) N-(1,3 - 苯并二氧戊环(dioxol)-5-基) -4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 10); 熔点: 248 - 249 °C。

5 (bb) N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-6-基) -4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 11); 熔点: 254 - 256 °C。

(cc) N-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基) -4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 216 °C。

10 (dd) N-(2,2-二甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-基) -4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

(ee) N-(2,3-二氢-1H-吡啶-5-基) -4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 283 - 286 °C。

(ff) N-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基) -4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 13); 熔点: 322 - 323 °C。

15 (gg) N-(1,3-苯并二氧戊环-5-基) -4-氧-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

(hh) N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-6-基) -4-氧-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 241 - 243 °C。

20 (ii) N-(4H-1,3-苯并二噁星-7-基) -4-氧-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 251 - 252 °C。

(jj) N-(1,3-苯并二氧戊环-5-基) -4-氧-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚并[b]吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 210 - 212 °C。

(kk) N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-6-基) -4-氧-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚并[b]吡啶-3-碳酰胺 (化合物 12); 熔点: 222 - 223 °C。

25 (ll) N-(2,2-二甲基-1,3-苯并二氧戊环-5-基) -4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 155 - 157 °C。

(mm) N-(1,3-苯并二氧戊环-5-基) -4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 297 - 299 °C。

30 (nn) N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-6-基) -4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 290 - 292 °C。

(oo) N-(1,3-苯并二氧戊环-5-基) -4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-

吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 245 - 246 °C。

(pp) N- (2,3-二氢-1,4-苯并二噁星-6-基) -4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

(qq) N- (4H-1,3-苯并二噁星-7-基) -4-氧-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺; 熔点: 234 - 236 °C。

(rr) N- [(2-羟基乙氧基) 吡啶-5-基] -4-氧-6-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺 (化合物 15); 熔点: 221 - 223 °C。

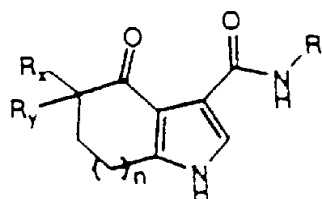
(ss) N- (3,4-二氢-1,4-苯并噁嗪-7-基) -4-氧-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-碳酰胺。

10

实施例 4

测定本发明范围内的各种化合物的水溶解性并与本发明范围外的化合物进行对比。评价式 II 包括的化合物:

15



20

25

30

II
水溶解性(μg/mm)

R_x

R_y

n

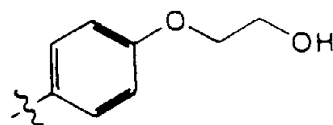
R

23

H

H

1

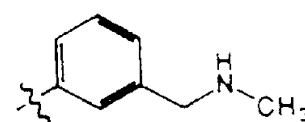


203

H

H

1

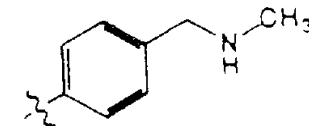


143

H

H

2

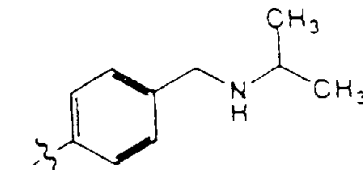


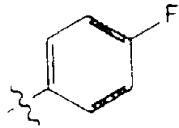
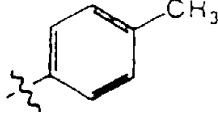
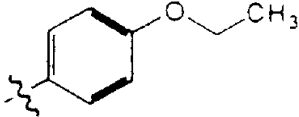
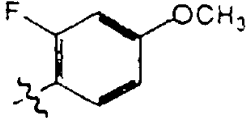
15

H

H

1



5	1.0	H	H	1	
	0.58	H	H	1	
10	0.34	H	H	1	
	0.26	CH3	CH3	1	

- 15 现在充分、清楚、简明和精确地描述了本发明和其制备和使用方式和方法，使得本领域内熟练的技术人员能够按相同的方式制备和使用。应该清楚上述本发明优选的实施方案在不脱离权利要求书中限定的本发明的精神和范围下可进行修饰。为了特别指出和清楚地确定与本发明主题有关的权利要求，下面的权利要求书包括了这个范围。