

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

A61K 31/40

/(C07D487/04, 20

9: 00, 209: 00)

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95120144.1

[45] 授权公告日 2001 年 5 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1066449C

[22] 申请日 1995.12.22 [24] 颁证日 2001.2.17

[21] 申请号 95120144.1

[30] 优先权

[32] 1994.12.22 [33] FR [31] 9415431

[73] 专利权人 阿迪尔公司

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 S·劳尔特 M·罗伯

J-C·兰斯洛特 H·普鲁尼尔

P·雷纳 B·法伊弗

B·瓜迪拉-莱迈特利

M-C·雷托里

[56] 参考文献

US4134894 1979. 1.16 C07D487/04

US5128364 1992. 7. 7 C07D487/04

审查员 田 欣

[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

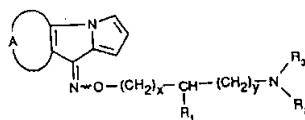
代理人 唐伟杰

权利要求书 8 页 说明书 61 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新的三环𬝰醚, 其制备方法和含它们的药
物组合物

[57] 摘要

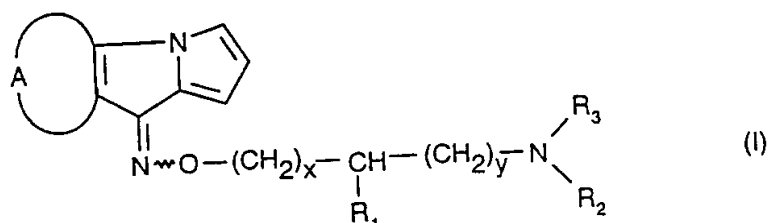
本发明涉及式(I)化合物, 其中 A, X, Y, R₁, R₂ 和 R₃
如说明书中定义。



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

权 利 要 求 书

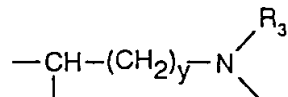
1. 通式 (I) 和 (I γ) 脞醚化合物, 其顺式或反式异构体,



其对映体或非对映异构体和其水合物和/或其与酸或碱形成的药用加成盐,

其中:

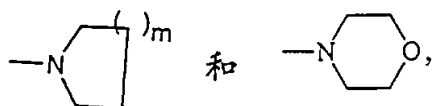
R_1 选自氢, 1-6 个碳原子的直链或支链烷基, 苯基, 羟基,
或 R_1 和 R_2 与下式



形成含氮原子的 5-8 员环系统,

R_2 和 R_3 分别独立选自氢, 1-6 个碳原子的直链或支链烷基,
苯基, 烷基部分为 1-4 个碳原子的直链或支链烷在的苯基烷基,
2, 3-二氢化茛基,

或 R_2 和 R_3 与氮原子一起形成选自下面的杂环:



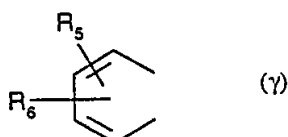
其中

m 为 1 或 2,

x 和 y 可相同或不同且分别独立代表 0, 1, 2, 3 或 4 的整数,

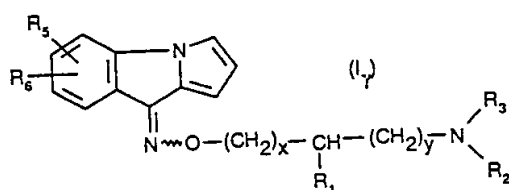
A 代表:

*式 (γ) 基团:



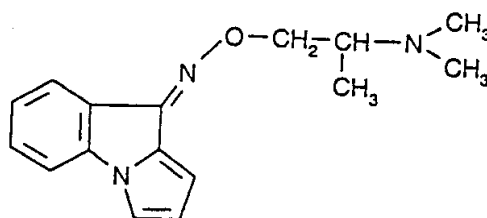
其中 R_5 和 R_6 相同或不同且分别独立选自: 氢, 1-6 个碳原子的直链或支链烷基和卤素,

并可携带它的杂环形成通式 (I_γ) 的吡咯并[1,2-a]吡啶:

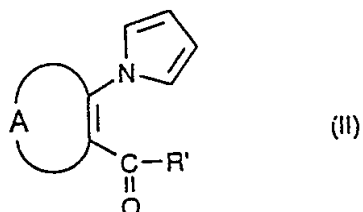


其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , x 和 y 如前定义。

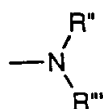
2. 权利要求 1 的化合物, 其中其为下式代表的 9- {[2- (N, N-二甲氨基) 正-丙-1-基氧] 亚氨基} 吡咯并[1,2-a]吡啶, 其分离或混合物形式的 Z 和 E 异构体和对映体, 及与酸所成的药用加成盐。



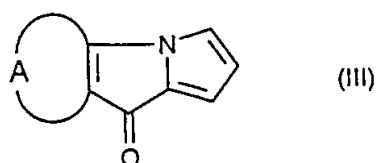
3. 权利要求 1 式 (I) 化合物的制备方法, 其特征在于: 在有或无溶剂存在下, 将式 (II) 化合物, 其中 A 如对式 (I) 的定义,



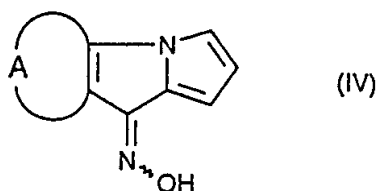
R' 代表羟基, 烷氧基或下式残基, 其中 R'' 和 R'''



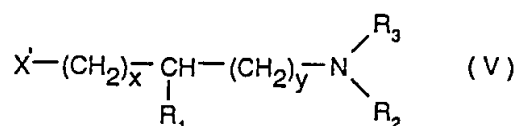
不是 H, 为烷基并可与氮原子一起形成选自吡咯烷, 哌啶和吗啉的环胺, 用磷酰氯环化, 环化后, 得到式 (III) 的三环酮:



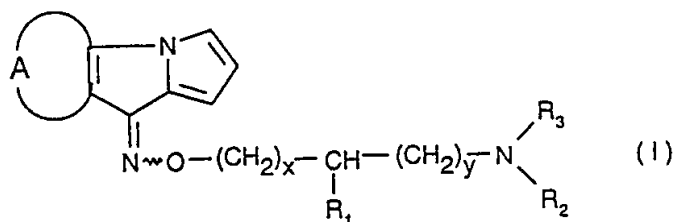
其中 A 如前所述, 然后与羟胺反应得到式 (IV) 肟:



其中 A 如前所述, 如必要或需要, 可先将式 (IV) 化合物分离成 E 和 Z 异构体, 然后与式 (V) 化合物反应,

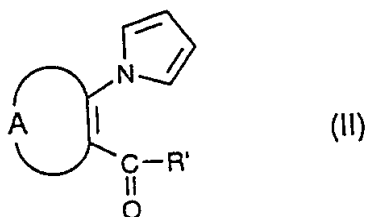


其中 R_1 , R_2 , R_3 , x 和 y 如权利要求 1 中定义, X' 代表离去基团, 其可为卤素或甲苯磺酸盐, 生成式 (I) 化合物:

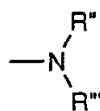


其中 A , R_1 , R_2 , R_3 , x 和 y 如前定义, 如必要和需要, 其可分离成其 Z 和 E 异构体, 及其可能的对映体或非对映体, 和/或用药用酸或碱转变为盐。

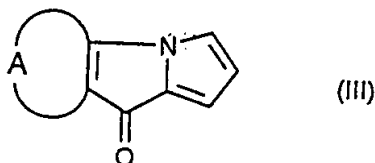
4. 权利要求 1 式 (I) 化合物的制备方法, 其特征在于: 在有或没有溶剂存在下, 将式 (II) 化合物



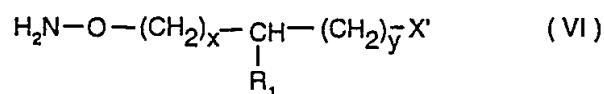
其中 A 如对式 (I) 定义, R' 代表羟基, 烷氧基或下式残基



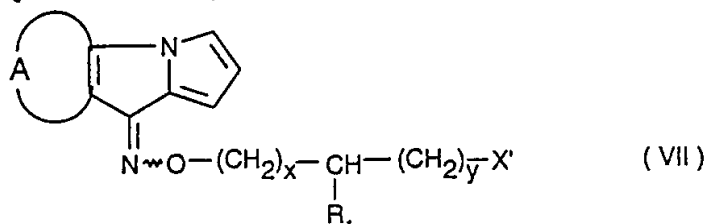
其中 R'' 和 R''' 不为 H , 可为烷基或与氮原子一起形成选自吡咯烷, 哌啶和吗啉的环胺, 用磷酰氯环化, 环化后, 得到式 (III) 的三环酮:



其中 A 如前定义，然后与式 (VI) 胺反应，其中

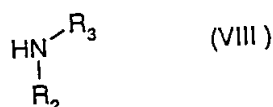


R_1 , x 和 y 如对式 (I) 定义, X' 代表离去基团, 如卤素或甲苯磺酸盐, 得到式 (VII) 化合物:

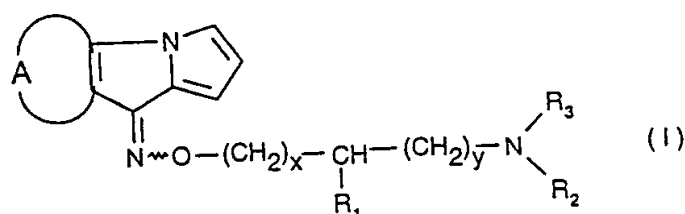


其中 A, R_1 , X' , x 和 y 如前定义, 式 (VII) 化合物可

a) 与式 (VIII) 胺反应

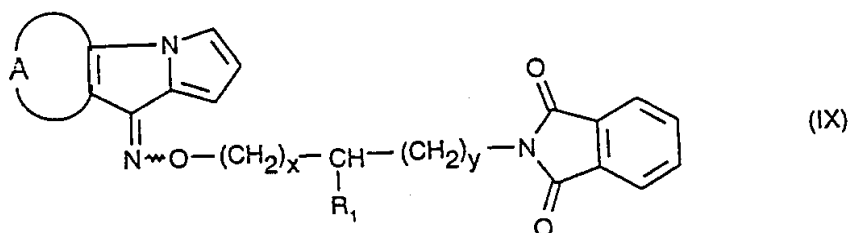


其中 R_2 和 R_3 如对式 (I) 定义, 生成式 (I) 化合物

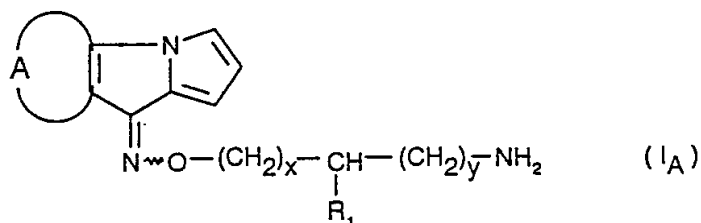


其中 A, R_1 , R_2 , R_3 , x 和 y 如前定义, 如必要和需要, 其可被分离成 Z 和 E 异构体和其可能的对映体或非对映体和/或用药用酸或碱转变成盐,

b) 或与苯邻二甲酰亚胺钾反应, 得到式 (IX) 苯邻二甲酰亚胺

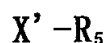


其中 A, R₁, x 和 y 如前定义, 然后在胍存在下水解, 生成式 (I_A) 化合物,

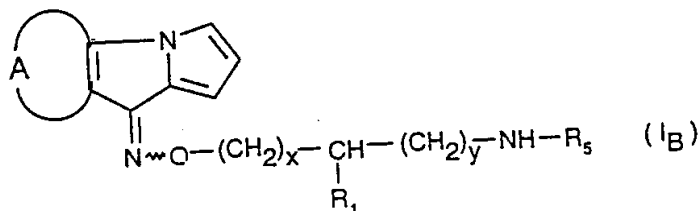


其中 A, R₁, x 和 y 如前定义, 其为式 (I) 化合物的特例, 其中 R₂ = R₃ = H, 如必要和需要, 其可被分离为 Z 和 E 异构体和可能的对映体或非对映体, 和/或用药用酸或碱转变为盐,

如需要, 式 (I_A) 化合物可用式 (X) 化合物烷基化,

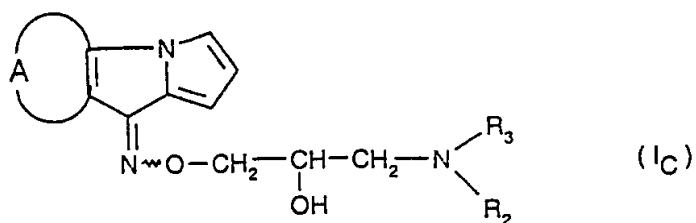


其中 X' 如前定义, R₅ 同 R₂, 条件是 R₅ 不为氢或任意取代的苯基, 生成式 (I_B) 化合物

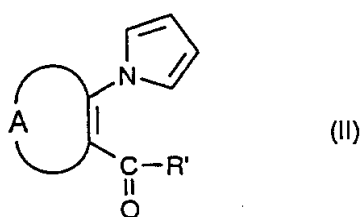


其中 A, R₁, R₅, x 和 y 如前定义, 式 (I_B) 化合物为式 (I) 化合物的特例, 如必要和需要, 其可被分离成 Z 和 E 异构体及其可能的对映体或非对映体和/或用药用酸或碱转变为盐。

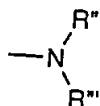
5. 式 (I_C) 化合物的制备方法



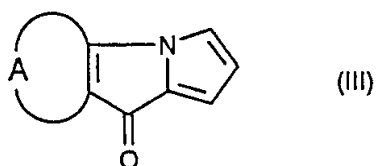
式(Ic)化合物是式(I)化合物的特例, 其中A, R_2 和 R_3 如对式(I)定义, $x=y=1$, R_1 为羟基, 该方法特征在于: 在无或有溶剂如二甲基甲酰胺存在下, 将式(II)化合物



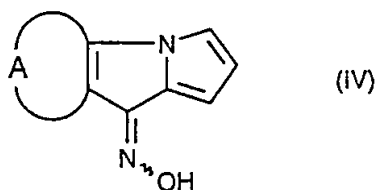
其中A如前定义, R' 代表羟基, 烷氧基或下式残基



其中 R'' 和 R''' 不是氢, 而是烷基或与氮原子一起形成选自吡咯烷, 哌啶和吗啉的环胺, 用磷酰氯环化, 环化后, 生成式(III)的三环酮, 其中A

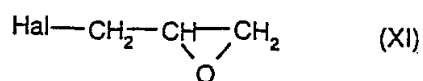


如前定义, 然后与羟胺反应得到式(IV)肟, 其中



A如前定义, 如必要和需要, 其可在用金属氢如氢化钠金属化后,

分离成 E 和 Z 异构体，然后与式 (XI) 表卤代醇反应，其中 Hal 代表卤原子，



将所形成的中间体与式 (VIII) 胺，其中 R₂ 和 R₃ 如



前定义，反应，生成如前定义的式 (Ic) 化合物，如必要和需要，其可被分离为其 Z 和 E 异构体及其可能的对映体或非对映体，和/或用酸或碱转变为其药用盐。

6. 药物组合物，其包括至少一种纯的式 (I) 化合物或其异构体的混合物或其一种与酸或碱所成的药用加成盐作为活性成分，及一种或多种药用赋形剂或载体。

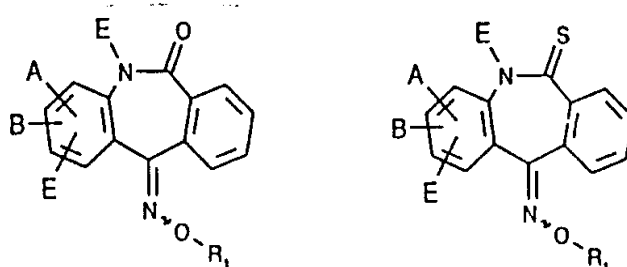
7. 权利要求 1 或 2 任一要求的化合物用于制备用于预防和治疗焦虑，抑郁，紧张，精神病，精神分裂症的强迫症状，中枢神经系统疾病，偏头痛，记忆障碍，饮食行为障碍，食物吞咽障碍，酒精中毒和痛疼，及呕吐和胃排空障碍的药物的用途。

说明书

新的三环胍醚,其制备方法和含它们的药物组合物

本发明涉及新的三环胍醚,其制备方法和含它们的药物组合物。

一些单或多环胍醚在文献中是已知的,具体可提到的有:拜尔公司的专利 EP544 168 和 EP544169,其要求了相应下面通式的胍醚:



所述化合物作为逆转录酶抑制剂可用于治疗逆病毒疾病如 AIDS。

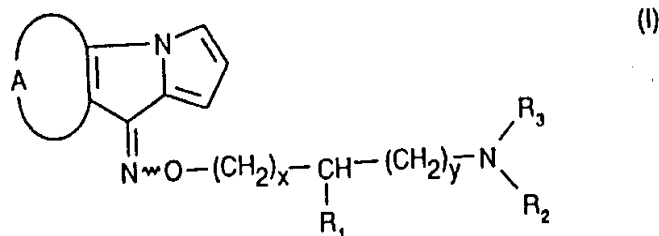
本申请人已发现了具有完全原三环结构的新胍醚,其出人意料地特征在于:其对 5HT_{2c} 和/或 5HT₃ 受体及 5-羟色胺再摄取部位有非常强的亲和性。该高亲和性与其对其它 5-羟色胺受体的主要选择性有关。

对 5HT_{2c} 和/或 5HT₃ 受体强烈结合的具有潜在和治疗价值的化合物是已知的并可参见下面文献:

有关化合物抑制 5-羟色胺摄取方面的同样应用可见 S. Z. LANGER 和 D. GRAHAM 所著的“5-羟色胺摄取的抑制剂”文献,其来自这样的工作“从细胞生物学到药理和治疗看 5-羟色胺”(D. M. VANHOUTPE 等人 (eds) 1993 Kluwer Academic Publisher, the Netherlands)。

本发明化合物的价值更大,这是因为它们在不同部位强有力且同时起作用,从而使它们在治疗上非常有价值。

本发明更具体涉及式(I) (I α), (I β)和(I γ)肟醚化合物,其顺式或反



式异构体,其对映体或非对映异体和其水合物和/或其与酸或碱形成的药用加成盐,

其中:

R₁ 选自:

氢,

烷基,

链烯基,

环烷基,

环烷基烷基,其中直链或支链烷基链含 1—4 个碳原子,

羟基,

烷氧基,

任意取代的苯基,

任意取代的苯基烷基,其中直链或支链烷基链含 1—4 个碳原

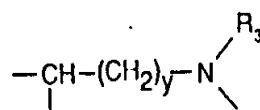
子

任意取代的苯氧基,和

任意取代的苯基烷氧基,其中直链或支链的烷基链含 1—4 个

碳原子,

或 R_1, R_2 与下式



一起形成含氮的 5—8 员环,

R_2 和 R_3 分别独立选自:

氢,

烷基,

链烯基,

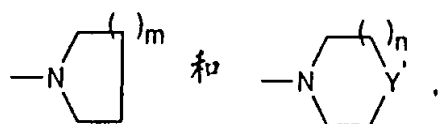
环烷基,

任意取代的 2,3—二氢化茛基,

环烷基烷基,其中直链或支链烷基链含 1—4 个碳原子,

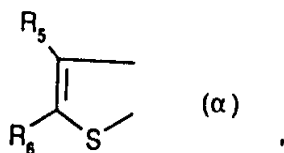
任意取代的苯基,和

或 R_2 和 R_3 与氮原子一起形成选自下面的杂环:

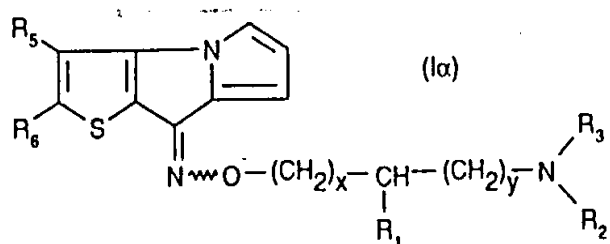


Y'选自自硫和基团 >N-R_4 .

* 式(a)基团:



- 4 -



其中 R_1, R_2, R_3, x 和 y 如前定义, R_5 和 R_6 可相同或不同并分别独立选自:

氢,

烷基,

羟基,

烷氧基,

卤素,

三氟甲基,

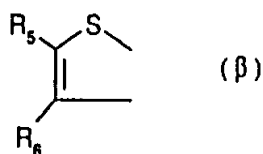
烷氧羰基,

任意取代的 $-(CH_2)_p$ -苯基, 其中 p 为 0, 1, 2, 3 或 4 的整数,

和

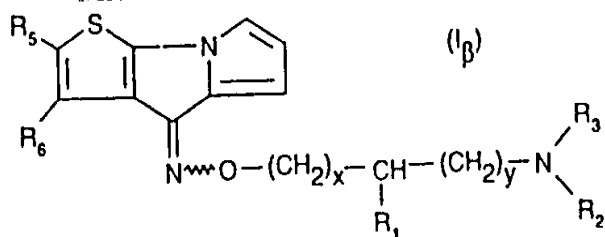
任意取代的 $-O-(CH_2)_{p'}$ -苯基, 其中 p' 为 0, 1, 2, 3 或 4 的整数,

* 式(β)基团:



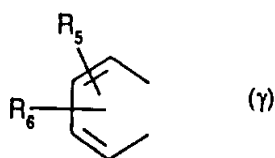
并可与携带它的杂环系统形成式(I_β)噻吩并[3,2- d]吡咯并

[1,2- α]吡咯:

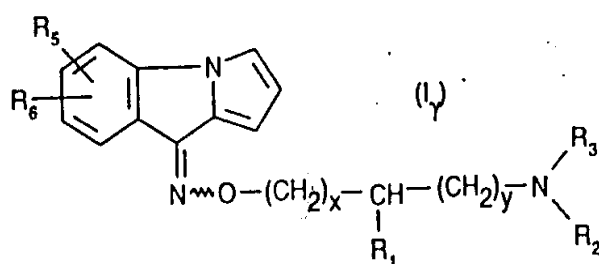


其中 $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, x$ 和 y 如前定义:

* 式(γ)基团:



并可与携带它的杂环形成通式(I $_{\gamma}$)的吡咯并[1,2- α]呋喃:



其中 R, R_2, R_3, R_5, R_6, x 和 y 如前定义。

需说明,除非特指,在本文中:

术语“烷基”和“烷氧基”代表含 1—6 个碳原子的直链或支链基团,

术语“链烯基”代表含 2—6 个碳原子的直链或支链的不饱和碳基团，

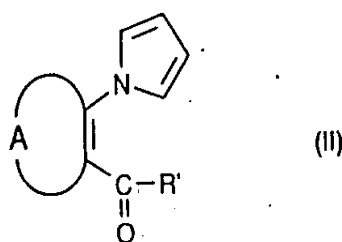
术语“环烷基”指 3—8 员碳环系统，

表达“任意取代的 2,3—二氢化茚基”，“任意取代的苯基”，“任意取代的苯氧基”，“任意取代的苯基烷基”，“任意取代的—(CH₂)_n—苯基”，“任意取代的—(CH₂)_n—苯基”，“任意取代的—O—(CH₂)_n—苯基”和“任意取代的苯基烷氧基”指苯基可被 1 或多个相同或不同取代基任意取代，取代基选自：烷基，烷氧基，羟基，卤素，三氟甲基，腈和硝基。

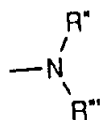
可用于与本发明化合物形成药用加成盐的酸举例有（但不限于此）：盐酸，硫酸，磷酸，酒石酸，苹果酸，马来酸，琥珀酸，富马酸，草酸，甲磺酸，乙磺酸，樟脑酸和柠檬酸。

可用于与本发明化合物形成药用加成盐的碱举例有（但不限于此）：氢氧化钠，钾，钙和铝，碱金属和碱土金属碳酸盐，和有机碱，如三乙胺，苄胺，二乙醇胺，叔丁胺，二环己胺和精氨酸。

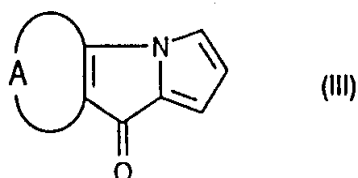
本发明还涉及制备式 (I) 化合物的方法，其特征在于：在有或无溶剂如 *N,N*—二甲基甲酰胺存在下，将式 (II) 化合物，其中 A 如式 (I) 的定义，



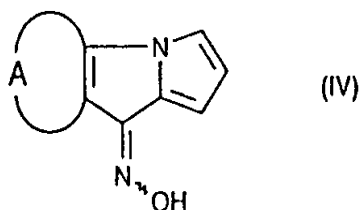
R' 代表羟基，烷氧基或下式残基，其中 *R''* 和 *R'''*



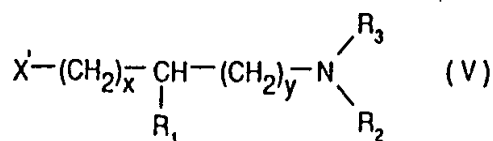
不是 H, 为烷基并可与氮原子一起形成选自吡咯烷, 哌啶和吗啉的环胺, 用磷酸氯环化, 环化后, 得到式(III)的三环酮:



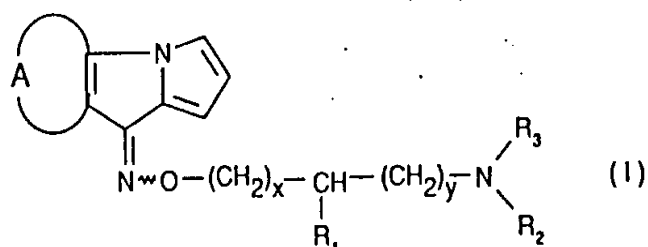
其中 A 如前所述, 然后与羟胺反应得到式(IV)肟:



其中 A 如前定义, 如必要或需要, 可先将式(IV)化合物分离成 E 和 Z 异构体, 然后与式(V)化合

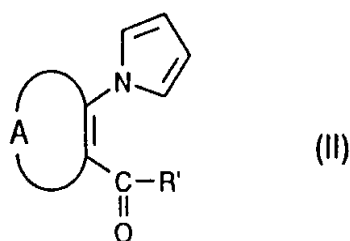


物反应, 其中 R_1, R_2, R_3, x 和 y 如对式(I)定义, X' 代表离去基团, 其可为卤素或甲苯磺酸盐, 生成式(I)化合物:

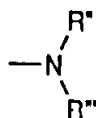


其中 A , R_1 , R_2 , R_3 , x 和 y 如前定义, 如必要和需要, 其可分离成其 Z 和 E 异构体, 及其可能的对映体或非对映体, 和/或用药用酸或碱转变为盐。

本发明还涉及制备式 (I) 化合物的方法, 其特征在于: 在有或没有溶剂如二甲基甲酰胺存在下, 将式 (II) 化合物

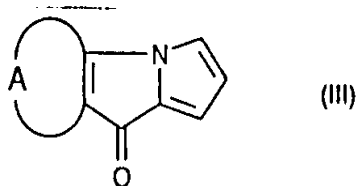


其中 A 如对式 (I) 定义, R' 代表羟基, 烷氧基或下式残基

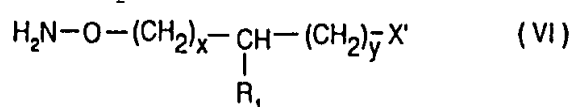


其中 R'' 和 R''' 不为 H , 可为烷基或与氮原子一起形成选自吡咯烷, 哌啶和吗啉的环胺, 用磷酸酐环化, 环化后, 得到式 (III) 的三环

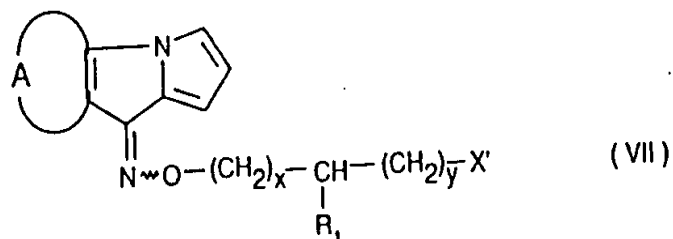
酮:



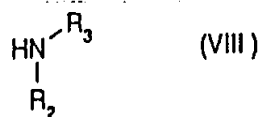
其中 A 如前定义, 然后与式(VI)胺反应, 其中



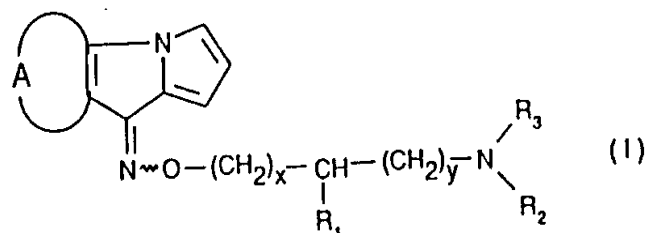
R_1 , x 和 y 如对式(I)定义, X' 代表离去基团, 如卤素或甲苯磺酸盐, 得到式(VII)化合物:



其中 A, R_1 , X' , x 和 y 如前定义, 式(VII)化合物可
a) 与式(VIII)胺反应

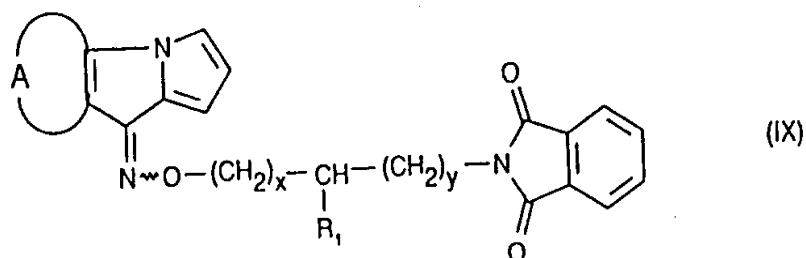


其中 R_2 物 R_3 如对式(I)定义, 生成式(I)化合物

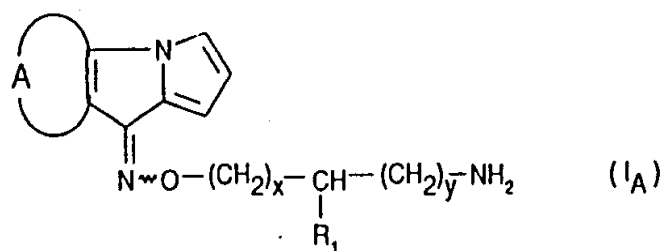


其中 A, R_1, R_2, R_3, x 和 y 如前定义, 如必要和需要, 其可被分离成 Z 和 E 异构体和其可能的对映体或非对映体和/或用药用酸或碱转变成盐。

b) 或与苯邻二甲酰亚胺钾反应, 得到式(IX)苯邻二甲酰亚胺

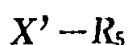


其中 A, R_1, x 和 y 如前定义, 然后在胼存在下水解, 生成式(I_A)化合物,

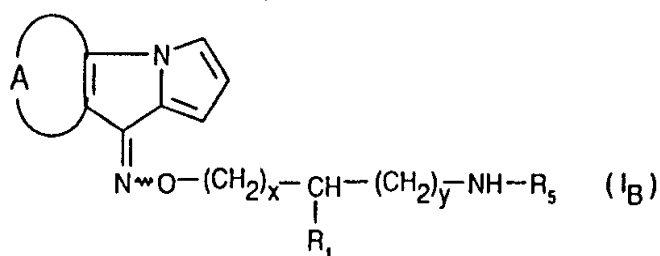


其中 A, R, x 和 y 如前定义, 其为式(I)化合物的特例, 其中 $R_2=R_3=H$, 如必要和需要, 其可被分离为 Z 和 E 异构体和可能的对映体或非对映体, 和/或用药用酸或碱转变为盐,

如需要,式(I_A)化合物可用式(X)化合物烷基化,

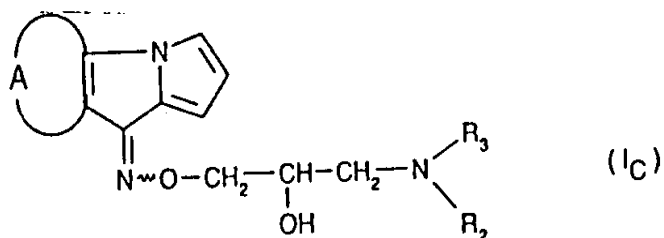


其中 X' 如前定义, R₅ 同 R₂, 条件是 R₅ 不为氢或任意取代的苯基, 生成式(I_B)化合物

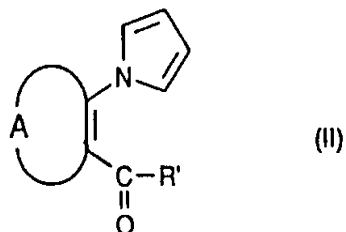


其中 A, R₁, R₅, x 和 y 如前定义, 式(I_B)化合物为式(I)化合物的特例, 如必要和需要, 其可被分离成 Z 和 E 异构体及其可能的对映体或非对映体和/或用药用酸或碱转变为盐。

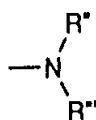
本发明还涉及制备式(I_C)化合物的方法,



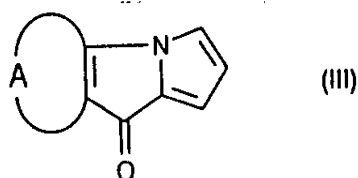
式(I_c)化合物是式(I)化合物的特例,其中 A, R₂, R₃ 如对式(I)定义, x=y=1, R₁ 为羟基,该方法特征在于:在有或无溶剂如二甲基甲酰胺存在下,将式(II)化合物



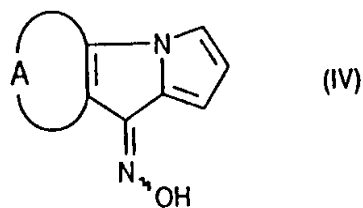
其中 A 如前定义, R' 代表羟基,烷氧基或下式残基



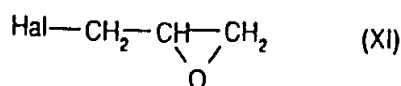
其中 R'' 和 R''' 不是氢,而是烷基或与氮原子一起形成选自吡咯烷,哌啶和吗啉的环胺,用磷酸酐环化,环化后,生成式(III)的三环酮,



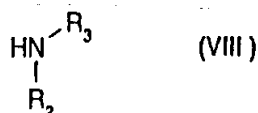
其中 A 如前定义,然后与羟胺反应得到式(IV)肟,其中



A 如前定义,如必要和需要,其可在用金属氢如氢化钠金属化后,分离成 E 和 Z 异构体,然后与式(XI)表卤代醇反应,其中 Hal 代表卤,



原子,将所形成的中间体与式(VIII)胺,其中 R_2 和 R_3 如



前定义,反应,生成如前定义的式(I_c)化合物,如必要和需要,其可被分离为其 Z 和 E 异构体及其可能的对映体或非对映体,和/或用酸或碱转变为其药用盐。

如必要,式(I), (I_A), (I_B), (I_C)化合物及用于上述方法的合成中间体可用一或多种纯化方法纯化,纯化方法选自:结晶,硅胶柱层析,手性或非手性相 HPLC,提取,过滤,通过活性炭和/或树脂。

用于上述方法的起始原料既可是市购产品也可是按文献中所述方法或本文后面所举的制备例由本领域普通技术人员很容易制备的产品。

式(I)化合物具有非常有价值的药理性质。

本申请人已发现本发明化合物对 5HT₃ 和/或 5HT_{2α} 5-羟色胺受体及 5-羟色胺再摄取部位有非常高的选择性亲和性。

除了通过受体结合研究(亲和性测定)在体外已清楚地证明了

非常高的亲和性外,本发明化合物的活性也已通过动物行为模型(本申请的实施例 B 和 C)在体内建立。

因此本发明化合物可用于预防和治疗焦虑,抑郁,紧张,精神病,精神分裂症的强迫症状,中枢神经系统疾病,偏头痛,记忆障碍,饮食行为障碍,食物吞咽障碍,酒精中毒和痛疼,及预防和治疗呕吐和胃排空障碍。

本发明还涉及药物组合物,其包括至少一种纯的式(I)化合物或其异构体的混合物或其一种与酸或碱所成的药用加成盐作为活性成份,及一种或多种药用赋形剂或载体。

举例提到的本发明组合物(但不限于此)指适于口服,非肠道,眼用,经皮或透皮,鼻,直肠,经舌或呼吸给药的组合物,尤其是注射剂,气雾剂,眼或鼻滴剂,片剂,舌下片剂,软明胶胶囊,硬明胶胶囊,锭剂,舌剂,栓剂,软膏,糊剂和凝胶剂。

所制得的制剂通常以剂量单位形式存在,并根据所治疗的疾病,患者的体重,年龄和性别,可含 0.01—100mg 活性成份,每天约药 1—3 次,优选 0.01—5mg 活性成份,更优选 0.1—5mg,例如 1mg。

下面的实施例用于说明本发明,但不意味着任何限制。

制备剂 1:3—(吡咯—1—基)噻吩—2—甲酸甲酯

于室温,将 20g(0.127mol) 将氨基噻吩—2—甲酸甲酯分小批加到 16.80g(0.127mol)2,5—二甲氧基四氢呋喃的 100ml 乙酸溶液中。室温搅拌 30 分钟后,再于 90℃ 搅拌 90 分钟,减压除去乙酸,将残余物溶于 100ml 2N 氢氧化钠溶液中,用乙醚提取。用水洗涤和用兽炭脱至无色后,浓缩醚相至干得标题化合物。

产率:68%

熔点:60°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1700(CO)

制备例 2:3-(吡咯-1-基)噻吩-2-甲酸

将 20g(0.096mol) (吡咯-1-基)噻吩-2-甲酸甲酯于 150ml 甲醇和 100ml 6N 氢氧化钠水溶液混合物中的溶液加热回流搅拌 3 小时。减压除甲醇,反应混合物用 100ml 酸化的水稀释,用 500ml 乙醚提取。倾析醚相,干燥,真空浓缩,用乙醚重结晶标题化合物。

产率:74%

熔点:170°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1675(CO),2980 和 2520(OH)

制备例 3:4-甲基-3-(吡咯-1-基)噻吩-2-甲酸甲酯

将 43.8g(0.292mol)4-氯吡啶盐酸盐和 38.59g(0.292mol) 2,5-二甲氧四氢呋喃于室温在 600ml 二 烷中搅拌 10 分钟。加入 50g(0.292mol) 4-甲基-3-氨基噻吩-2-甲酸甲酯,然后将悬浮液回流加热 3 小时。减压除去二 烷,残余物溶于 1 升水,用 1 升乙醚提取。醚相用水洗涤,倾析,用硫酸镁干燥,用兽炭脱至无色,减压浓缩,得标题化合物

产率:91%

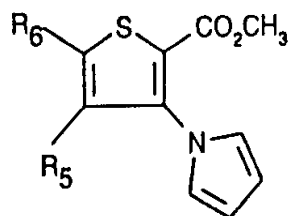
熔点:76°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1715(CO)

制备剂 4-8

按制备例 1 同样的方式进行,但用适宜取代的噻吩甲酸甲酯,

得相应制备例 4—8 的化合物。



制备例	R ₆	R ₅	$\nu \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$	熔点	产率	重结晶溶剂
4		H	1710 (CO)	104°C	76 %	乙醚
5		H	1700 (CO)	91 °C	82 %	乙醚
6	H		1720 (CO)	178°C	85 %	乙醇
7	H		1720 (CO)	140°C	70 %	乙醇
8	H		1710 (CO)	173 °C	92 %	乙腈

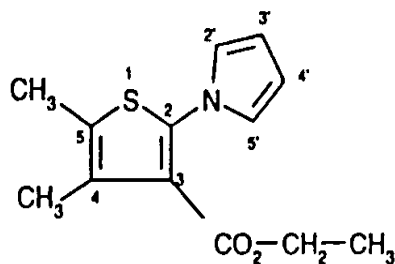
制备例 9: 4,5-二甲基-2-(吡咯-1-基)噻吩-3-甲酸乙

酯

按制备例 1 的方法进行, 得油状标题化合物

产率: 91%

红外: $\nu \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 1720 (C=O)



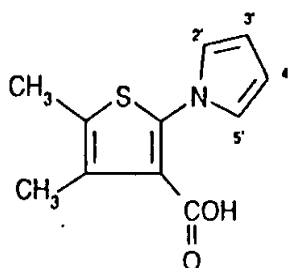
$^1\text{H NMR}$; $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$: 1.47 三重峰(3H, CH_2CH_3);
 2.57 单峰(3H, $\text{CH}_3(4)$); 2.67 单峰(3H, $\text{CH}_3(5)$);
 4.47 四重峰(2H, CH_2); 6.50 重合双峰(2H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$);
 7.20 重合双峰(2H, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{5'}$).

制备例 10: 4,5-二甲基-2-(吡咯-1-基)噻吩-3-甲酸
 由制备例 2 方法得到标题化合物。

产率: 84%

熔点: 156°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$: 2530(OH), 1670($\text{C}=\text{O}$)



$^1\text{H NMR}$; $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$: 2.28 单峰(3H, $\text{CH}_3(4)$);
 2.50 单峰(3H, $\text{CH}_3(5)$); 6.13 重合双峰(2H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$);
 6.84 重合双峰(2H, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{4'}$).

制备 11: N -[3-(吡咯-1-基)噻吩-2-基羧基]吡咯烷

将 10g (0.048mol), 3-(吡咯-1-基)噻吩-2-甲酸甲酯于
 40ml 吡咯烷中的悬浮液加热回流 7 小时。拌随搅拌将该溶液倾入
 800ml 冷水中, 吸滤所形成的沉淀, 用冷水洗涤, 然后用乙醚重结

晶。

产率:88%

熔点:110°C(乙醚)

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1600($\text{C}=\text{O}$)

制备例 12: N -[3-(吡咯-1-基)噻吩-2-基羰基]吗啉

按制备例 11 的同样方法,但用吗啉代替吡咯烷,得呈白色结晶形式的标题化合物。

产率:84%

熔点:100°C(乙醚)

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1615($\text{C}=\text{O}$)

制备例 13: N -[3-(吡咯-1-基)噻吩-2-基羰基]哌啶

按制备例 11 的同样方式进行,但用哌啶代替吡咯烷,得黄色结晶形式的标题化合物。

产率:80%

熔点:126°C(乙醚)

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1625($\text{C}=\text{O}$)

制备例 14: N -[3-(吡咯-1-基)-4-甲基噻吩-2-基羰基]吡咯烷

按制备例 11 的同样方式进行,但使用 4-甲基-3-(吡咯-1-基)噻吩-2-甲酸甲酯,得白色结晶形式的标题化合物。

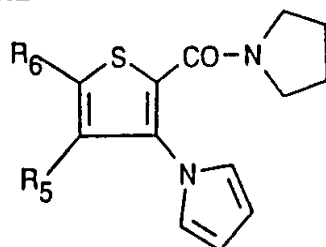
产率:83%

熔点:178°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1610($\text{C}=\text{O}$)

制备例 15-19

按制备例 11 的同样方式进行, 但用相应于制备例 4—8 的酯代替 3—(吡咯—1—基)噻吩—2—甲酸甲酯, 得相应制备例 15—19 的化合物。



制备例	R ₆	R ₅	$\nu \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$	熔点	产率	重结晶溶剂
15		H	1625 (CO)	139°C	80 %	乙醚
16		H	1620 (CO)	154 °C	60 %	乙腈
17	H		1620 (CO)	200°C	60 %	乙腈
18	H		1520 (CO)	144°C	70 %	乙醇
19	H		1610 (CO)	209 °C	58 %	乙腈

制备例 20: *N*-[4,5—二甲基—2—(吡咯—1—基)噻吩—3—基羰基]吡咯烷

步骤 A: 4,5—二甲基—2—(吡咯—1—基)—3—碳酰氯

将 4.45g (20.1mmol) 4,5—二甲基—2—(吡咯—1—基)噻吩—3—甲酸(制备例 10)于 10°C 溶于 150ml 苯中, 然后温和地加入 5.85g (28.1mmol) 五氯化磷。于 10°C 搅拌 1 小时后, 再于室温搅拌

2 小时, 过滤反应混合物, 减压除去苯。将残余物溶于 500ml 正己烷, 然后过滤, 减压除去正己烷。所得酰氯直接用于步骤 B。

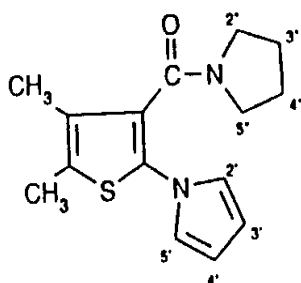
步骤 B: *N*-[4,5-二甲基-2-(吡咯-1-基)噻吩-3-基羰基]吡咯烷

将步骤 A 得到的酰氯于 0℃ 溶于 25ml 苯中, 然后按顺序滴加 2.92ml 三乙胺和 13.5ml 吡咯烷。搅拌该反应混合物 1 小时, 然后用 50ml 水稀释, 用 10N 盐酸酸化, 用 30ml 乙醚提取。用水洗涤醚相, 用硫酸镁干燥, 用兽炭脱至无色, 减压浓缩, 得标题化合物。

产率: 74%

熔点: 100℃

红外: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (KBr): 1615 (C=O)



$^1\text{H NMR}$: δ (ppm) ($\text{DMSO } d_6$): 1.70 多重峰 (4H, $\text{H}_{3'}$,

H_4''); 2.00 单峰(3H, $CH_{3(4)}$); 2.33 单峰(3H, $CH_{3(5)}$); 3.33 多重峰(4H, $H_{2''}$, $H_{3''}$); 6.20 三重峰(2H, $H_{3'}$, $H_{4'}$); 6.87 三重峰(2H, $H_{2'}$, $H_{5'}$)。

制备例 21: *N*-[2-(吡咯-1-基)噻吩-3-基羰基]吡咯烷

于室温, 将 50ml 吡咯烷滴加到 2-(吡咯-1-基)噻吩-3-基羰基叠氮化物(杂环, (1983), 20, 477)的 500ml 二氯甲烷溶液中。于室温搅拌该反应混合物 12 小时, 然后用每次 150ml 1N 盐酸洗 3 次, 再用 150ml 水洗。有机相于氯化钙上干燥, 随后浓缩至干, 生成油状的标题化合物:

产率: 73%

红外: γcm^{-1} (KBr): 1610 (C=O)

^1H NMR: δ (ppm) ($\text{DMSO } d_6$): 1.66 多重峰(4H); 2.80 多重峰(2H); 3.30 多重峰(2H); 6.20 多重峰(2H, $H_{3'}$, $H_{4'}$); 6.90 多重峰(2H, $H_{2'}$, $H_{5'}$); 7.03 双峰(1H, H_4); 7.31 双峰(1H, H_5)。

制备例 22

5-氯-2-(吡咯-1-基)苯甲酸

18.6ml (0.143ml) 2,5-二甲氧四氢呋喃与于 600ml 1,4-二氧烷中的 21.5g (0.143mol) 4-氯吡啶盐酸盐搅拌 10 分钟。加入 24.6g (0.143mol) 2-氨基-4-氯苯甲酸, 该混合的加热回流 4 小时。减压除去二氧烷, 残余物用 1 升水溶解, 用 800ml 乙醚提取。醚相用水洗涤, 然后用 500ml 饱和碳酸氢钠水溶液提取。水相用 10N 盐酸酸化, 然后用 800ml 乙醚提取。醚相用水洗, 倾析, 用硫酸镁干燥, 用普鲁脱至无色, 减压浓缩, 生成呈灰色粒状的标题化合物。

产率:95%

熔点:178°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:3000(COOH),1680(C=O)

制备例 23

N-[5-氯-2-(吡咯-1-基)苯甲酰基]吡咯烷

步骤 A:5-氯-2-(吡咯-1-基)苯甲酰氯于

10°C 将 10g(45.1mmol)5-氯-2-吡咯-1-基苯甲酸溶于 300 ml 苯,然后温和地加入 13.15g(63.1mmol;1.4 当量)五氯化磷。于 10°C 搅拌 1 小时后,再于室温搅拌 2 小时。过滤反应混合物,减压除去苯。残余物溶于 500ml 正己烷,然后过滤,减压除去正己烷。得到呈红色油状的酰氯,其直接用于步骤 B。

红外: γcm^{-1} :3100(CH),1750(C=O)

步骤 B:*N*-[5-氯-2-(吡咯-1-基)苯甲酰基]吡咯烷

于 0°C 将步骤 A 得到的酰氯溶于 50ml 苯中,随后滴加 6.5ml 三乙胺和 30ml 吡咯烷。搅拌该反应混合物 1 小时,然后用 100ml 水稀释,用 10N 盐酸酸化至 $\text{PH}=4$,用 300ml 乙醚提取。醚相用水洗,用硫酸镁干燥,用兽炭脱至无色,减压浓缩,生成油状标题化合物。

产率:79%

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:3100(=CH),1620(C=O)

制备例 24:5-甲基-2(吡咯-1-基)苯甲酸

按制备例 22 的同样方法进行,制得标题化合物,但用适宜的反应物。

产率:77%

熔点:124°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:3430(OH),1675(C=O)

制备例 25:*N*-[5-甲基-2-(吡咯-1-基)苯甲酰基]吡咯
烷

按制备例 23, 步骤 A 和 B 的同样方式进行, 制得标题化合物,
但用 5-甲基-2-(吡咯-1-基)苯甲酸作起始物。

熔点:69°C

红外: γcm^{-1} :2930-2880(=CH),1630(C=O)

制备例 26:2-(吡咯-1-基)苯甲酸

方法 A:

按制备例 22 和 24 的同样方法进行, 得标题化合物, 但用适宜的
反应物。

产率:91%

熔点:98°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:3460(OH),1680(C=O)

方法 B:

步骤 A:2-(吡咯-1-基)苯甲酸甲酯

将 17.14mol2, 5-二甲氧四氢呋喃和 19.84g4-氯吡啶盐酸
盐于 600ml1, 4-二 烷中于 25°C 搅拌 10 分钟, 然后加入 17.
12mol 氨基甲酸甲酯, 悬浮液加热回流 3 小时。减压除去二 烷后, 残
余物溶于 1 升水, 用乙醚提取。醚相用水洗, 倾析, 用硫酸镁干燥, 用
兽炭脱至无色, 然后减压浓缩, 得油状的标题化合物。

产率:92.7%

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:2940(=CH),1710(CO₂CH₃)

步骤 B: 2-(吡咯-1-基)苯甲酸

将前步得到的 24g 酯溶于 75ml 甲醇和 75ml 30% 氢氧化钠水溶液的混合物中。加热回流 5 小时后, 减压去除甲醇, 残余物溶于水, 用 10N 盐酸酸化, 过滤分离沉淀。沉淀溶于乙醚, 醚相用水洗, 用硫酸镁干燥, 用兽炭脱至无色, 然后减压浓缩, 得产率 65% 的标题化合物。

总产率: 60%

制备例 27: 4-氯-2-(吡咯-1-基)苯甲酸

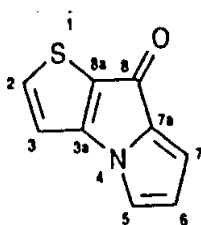
按制备例 22 和 24 的同样方法进行, 得标题化合物, 但用适宜反应物。

产率: 88.2%

熔点: 139°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$ 1670 (C=O)

制备例 28: 8H-噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯-8-酮



将 0.04mol N-[3-吡咯-1-基)噻吩-2-基羰基]吡咯烷 (制备例 11) 于 90ml 磷酰氯中的悬浮液加热回流 1 小时。沉淀后, 过滤分离形成的亚胺 (iminium) 盐, 用石油醚洗涤, 然后用乙醚洗, 然后再溶于水。水相通过滴加 2N 氢氧化钠碱化, 然后搅拌 1 小时后, 过滤分离形成的沉淀, 用水洗, 干燥, 再用乙醚重结晶。

产率:77%

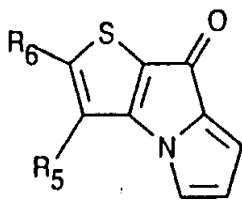
熔点:112°C

红外: $\nu\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1670(C=O)

该化合物也可通过用 N -[3-(吡咯-1-基)噻吩-2-基羰基]吗啉(制备例 12) 和 N -[3-(吡咯-1-基)噻吩-2-基羰基]哌啶(制备例 13)作起始物得到。

制备例 29-34

制备例 29-34 的化合物按制备例 28 的同样方式进行得到,但用适宜的酰胺代替 N -[3-(吡咯-1-基)噻吩-2-基羰基]吡咯烷



制备例	R ₆	R ₅	$\nu\text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$	熔点	产率	重结晶溶剂
29	H	CH ₃	1660 (CO)	134°C	72%	乙醚
30		H	1650 (CO)	196°C	60 %	乙腈
31		H	1660 (CO)	132°C	70 %	乙醚
32	H		1675 (CO)	186°C	78 %	乙腈
33	H		1670 (CO)	148°C	60 %	乙醇
34	H		1670 (CO)	164°C	62 %	乙醇

制备例 35: 8-羟基亚氨基噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯
将 0.011mol 8H-噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯-8-酮(制备例 28)和 0.0132mol 羟胺盐酸盐的 50ml 吡啶溶液加热回流 90 分钟。冷却并减压除去吡啶后, 残余物溶于 150ml 水, 用乙醚提取。醚相用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 生成以包括 70%Z 型和 30%E 型的混合物形式的标题化合物。

产率: 82.8%

熔点: 172°C

红外: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (KBr): 3360(OH)

制备例 36: 3-甲基-8-羟基亚氨基噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

按制备例 35 进行, 得到以包括 70%Z 和 30%E 型的混合物形式的标题化合物。

产率: 92%

熔点: 198°C (70%Z, 30%E 混合物)

红外: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (KBr): 1635(C=N)

通过用乙腈重结晶 Z 和 E 的混合物可得到纯 Z 异构体的 3-甲基-8-羟基亚氨基噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯。

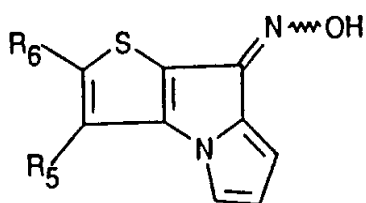
产率: 33%

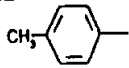
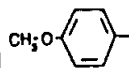
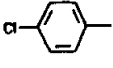
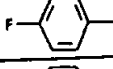
熔点: 204°C (纯 Z 异构体)

$^1\text{H NMR}$: ($\text{DMSO } d_6$): $\delta(\text{ppm})$: 2.03 单峰(3H, CH_3); 5.86 重合双峰(1H, H_6); 6.16 双峰(1H, H_7); 6.96 双峰(1H, H_5); 7.16 单峰(1H, H_2); 11.49 单峰(1H, $=\text{N}-\text{OH}$).

制备例 37—41

制备例 37—41 的化合物按制备例 35 的方法制得, 但用制备例 30—34 的化合物作起始物。



制备例	R ₆	R ₅	熔点	产率	重结晶溶剂	异构体
37		H	210°C	82%	乙腈	100% Z
38		H	188°C	76%	乙腈	80% Z 20% E
39	H		210°C	80%	乙腈	70% Z 30% E
40	H		228°C	72%	乙腈	100% Z
41	H		226°C	70%	乙腈	100% Z

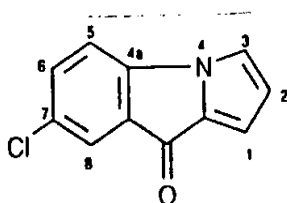
制备例 42: 7-氯吡咯并[1,2-a]吲哚-9-酮

将 8.5g (30.9mmol) *N*-[5-氯-2-(吡咯-1-基)苯甲酰基]吡咯烷(制备例 23)的 70ml 磷酸氯溶液于 100℃ 加热 35 小时。冷却后, 过滤分离形成的沉淀, 用石油醚洗涤以除去过量的磷酸氯, 然后再溶解于 30ml 水。水溶液通过滴加 10% 氢氧化钠溶液碱化, 过滤形成的沉淀, 用 100ml 乙酸乙酯提取。有机相用水洗, 用硫酸镁干燥, 用兽炭脱至无色, 减压浓缩, 生成 1.76g 标题化合物。

产率: 27%

熔点: 92℃

红外: γcm^{-1} (KBr): 3090(CH), 1675(C=O)



^1H NMR: δ (ppm): (DMSO d_6): 6.63 重合双峰(1H, H_2); 6.80 重合双峰(1H, H_1); 7.53—7.47—7.40 多重峰(4H, H_3, H_6, H_5, H_8)。

制备例 43: 7-甲基吡咯并[1,2-a]吲哚-9-酮

于 0℃, 将 1.36ml (14.9mmol) 磷酸氯加到 1.14ml (14.9mmol) 二甲基甲酰胺中, 然后加 3g (14.9mmol) 5-甲基-2-吡咯-1-苯甲酸(制备例 25)的 30ml 二甲基甲酰胺溶液。室温搅拌一夜后, 将反应混合物倾入 50ml 水中以进行水解, 用 200ml 乙醚

提取,然后按顺序用水,饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤。用硫酸镁干燥并用兽炭脱至无色后,浓缩醚相至干,生成标题化合物。

产率:35%

熔点:85°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1670($\text{C}=\text{O}$)

下面化合物按制备例 43 的同样方法得到:

制备例 44:吡咯并[1,2- α]吲哚-9-酮

产率:50%

熔点:126°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1670($\text{C}=\text{O}$)

制备例 45:6-氯吡咯并[1,2- α]吲哚-9-酮

产率:35%

熔点:181°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1670($\text{C}=\text{O}$)

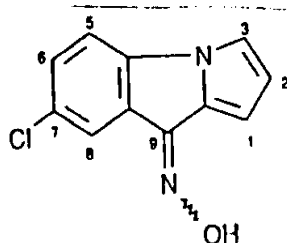
制备例 46:7-氯-9-羟亚氨基吡咯并[1,2- α]吲哚

加 3.9g(56.1mmol)羟胺盐酸盐到 46.g(22.6mmol)7-氯吡咯并[1,2- α]吲哚-9-酮的 80ml 吡啶溶液中,然后将反应混合物加热回流 3 小时。冷却后,减压除去吡啶,将残余物溶于水,用 300ml 乙醚提取。醚相用 100ml 0.5N 盐酸洗,然后用水洗,用硫酸镁干燥,用兽炭脱至无色,然后减压浓缩,得 4.18g 标题产物。

产率:84.6%

熔点:211°C

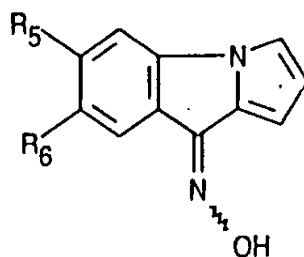
红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:3180,3060,2880,1490。



$^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$: 6.40 重合双峰(1H, H_2); 6.70 重合双峰(1H, H_1); 7.65—7.55 多重峰(4H, H_3, C_6H_3); 12.27 单峰(1H, OH)。

制备例 47—49

制备例 47—49 的化合物如制备例 46 所述制得, 但用制备例 43—45 的化合物作起始物。



制备例	R5	R6	熔点	产率	$^1\text{H NMR}$ $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$
47	H	CH ₃	187°C	77%	2.35 (s, 3H); 6.33 (dd, 1H); 6.65 (dd, 1H); 7.43-7.25 (m, 4H); 11.43 (s, OH)
48	H	H	186°C	80%	6.35 (dd, 1H); 6.65 (dd, 1H); 7.50-7.23-7.13 (m, 5H); 11.97 (m, 1H)
49	Cl	H	195°C	84%	6.38 (dd, 1H); 6.67 (dd, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.77 (d, 1H); 12.10 (s, 1H)

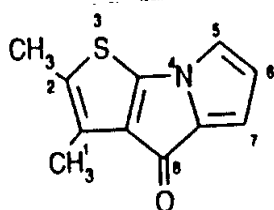
制备例 50: 1,2-二甲基-8H-噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯-8-酮

将 7.6g N-[4,5-二甲基-2-(吡咯-2-基)噻吩-3-基羰基]吡咯烷(制备例 20) 的 50ml 磷酸氯溶液于 100℃ 加热 35 分钟。冷却后, 过滤分离形成的沉淀, 用石油醚洗涤以除去过量磷酸氯, 然后再溶于 25ml 水。水相用 10% 氢氧化钠溶液碱化, 过滤形成的沉淀, 用 100ml 乙酸乙酯提取。有机相用水洗, 用硫酸镁干燥, 用兽炭脱至无色, 减压浓缩, 生成 2.8g 标题化合物。

产率: 49.7%

熔点: 95℃

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$: 1670(C=O)



$^1\text{HNMR}$: δ (ppm) ($\text{DMSO } d_6$): 2.03 单峰(3H, $\text{CH}_3(1)$); 2.20 单峰(3H, $\text{CH}_3(2)$); 6.05 重合双峰(1H, H_6); 6.93 重合双峰(1H, H_7); 7.20 重合双峰(1H, H_5).

制备例 51: 8H-噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯-8-酮

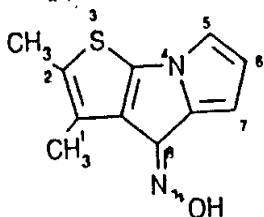
按制备例 50 所述制得标题化合物, 但使用 N-[2-吡咯-1-基)噻吩-3-基羰基]吡咯烷(制备例 21)作为起始物。

制备例 52

按制备 46 的同样方法得到标题化合物, 但用 1,2-二甲基-8H-噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯-8-酮作起始物。

产率: 83%

熔点: 180°C (分解)



$^1\text{H NMR}$: δ (ppm) ($\text{DMSO } d_6$): 2.17 单峰 (3H, $\text{CH}_3(1)$); 2.30 单峰 (3H, $\text{CH}_3(2)$); 6.13 重合双峰 (1H, H_6); 6.53 重合双峰 (1H, H_7); 7.15 重合双峰 (1H, H_5).

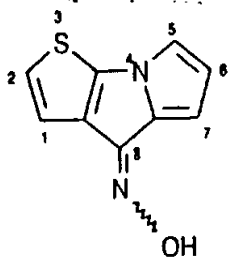
制备例 53: 8-羟亚氨基噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯
按制备例 52 的同样方法制得标题化合物, 但用 8H-噻吩并[2,3-b]吡咯[2,1-a]吡咯-8-酮 (制备例 51) 作起始物

产率: 90%

熔点: 250°C E 异构体,

190°C Z 异构体

红外: γcm^{-1} (KBr): 1635 ($\text{C}=\text{N}$)



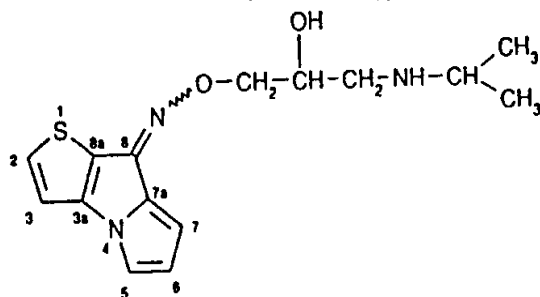
$^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO}, d_6)$:

E 异构体: 6.15(1H, H_6); 6.60(1H, H_7); 7.03(2H, H_1, H_2);
7.27(1H, H_5)

Z 异构体: 6.12(1H, H_6); 6.37(1H, H_7); 7.05(1H, H_2); 7.21
(1H, H_1); 2.26(1H, H_5).

实施例 1

8-[(3-异丙氨基-2-羟基-正-丙-1-基氧)亚氨基]噻吩并
[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯



步骤 A: (Z)-8-[(2,3-环氧丙-1-基)氧亚氨基]噻吩并
[2,3-d]吡咯并[2,1-a]吡咯

加 0.8g 氢氧化钠到 4g(0.021mole)8-羟基亚氨基噻吩并[2,3-
d]吡咯并[1,2-a]吡咯的 50ml 甲苯和 10ml 二甲基甲酰胺溶液
中。放置 15 分钟,然后加 2.85g(0.021mole)1-溴-2,3-环氧丙
烷。室温搅拌 7 小时后,将反应混合物倾入水,倾析,干燥,然后减压
浓缩至干。用环己烷重结晶所得固体,生成 Z 异构体。

产率: 35%

熔点:100℃

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1600($\text{C}=\text{N}$)

步骤 B:8-[3-异丙氨基-2-羟丙-1-基氧)亚氨基]噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

将 2g8-[(2,3-环氧丙-1-基)氧亚氨基]噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯(Z)加到 5ml 异丙胺水溶液中,然后于室温搅拌 10 分钟。水解后,用乙醚提取,所得残余油于 40℃溶于 30ml 异丙醇。加 1 当量草酸后,吸滤所形成的沉淀,用乙醚洗,用异丙醇/丙醇(60:40)混合物重结晶。

产率:65%(草酸盐)

熔点:草酸盐 196℃(50/50 Z/E 混合物)

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:(草酸盐)3120—2600(NH_2^+),1700($\text{C}=\text{O}$)。

实施例 2

8-[(3-环庚氨基-2-羟丙-1-基氧)亚氨基]噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

按实施例 1 的同样方法得到标题化合物,但用环庚胺代替步骤 B 中的异丙胺。

产率:51%

熔点:碱:118℃(50/50Z/E 混合物)

草酸盐:186℃:(50/50Z/E 混合物)。

实施例 3

(Z)-8-{[2-(N,N-二甲氨基)乙氧]亚氨基}3-甲基噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

将 1.32g 水加到 6.99g 碳酸钠的 200ml(无水丙酮中,然后加入 3.91g 1-氯-2-(N,N-二甲氨基)乙烷盐酸盐和 5g(Z)-8-羟亚氨基-3-甲基噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯[制备例 36]。反应混合物加热回流 40 小时,然后除去丙酮。残余物溶于 100ml 水,然后用 200ml 乙醚提取。醚相用水洗,倾析,用硫酸镁干燥,随后浓缩至干,生成油状的标题产物。

产率:77%

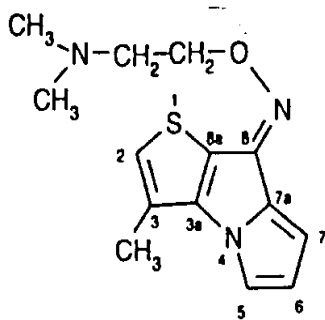
制备草酸盐

上面得到的 4g 油于 40℃溶于 50ml 异丙醇中,然后加 1.68g 草酸,加热回流 30 分钟。冷却后,过滤分离沉淀,用乙醚洗。然后干燥,得标题产物的草酸盐

产率:68%

熔点:200℃

红外: $\text{ycm}^{-1}(\text{KBr})$: 3006, 2700, 2540, 2500, 1725, 1610。



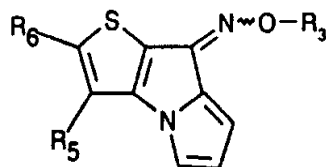
$^1\text{HNMR}$; $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$: 2.36 单峰(3H, CH_3); 2.80 单峰(6H, $2 \times \text{CH}_3$); 3.43 多重峰(2H, CH_2); 4.60 多重峰(2H,

CH_2); 6.20 裂开的双峰(1H, H_6); 6.53 裂开的双峰(1H, H_7); 7.30 裂开双峰(1H, H_5); 7.56 单峰(1H, H_2); 10.40 单峰(1H, NHO)。

用以 70% Z/30%E 混合物形式存在的 8-羟亚氨基噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯作起始物, 得以异构体混合物形式的标题化合物, 其中异构体间比例等于起始物中异构体间比例。

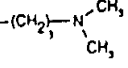
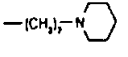
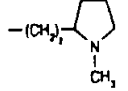
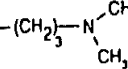
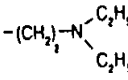
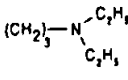
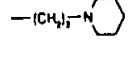
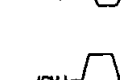
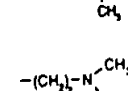
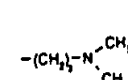
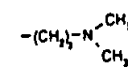
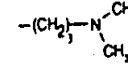
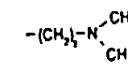
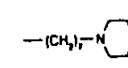
实施例 4-38

按实施例 3 的同样方法, 但用适宜的氨基卤代烷和 8-羟亚氨基噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯, 得下面实施例的化合物



实施例	R_6	R_5	R_3	盐	产率	异构体	熔点	红外 $\nu(\text{cm}^{-1})$
4	H	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	草酸盐	60 %	Z/E 80/20	168°C (乙腈)	1630 (C=N); 2480, 2680 (NH+)
5	H	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	草酸盐	50 %	Z/E 90/10	142°C (乙腈)	1600 (C=N); 2500, 2600 (NH+)
6	H	H	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	富马酸盐	20 %	Z/E 60/40	130°C (异丙醇)	1620 (C=N); 2640 (NH+)

实施例	R ₆	R ₅	R ₃	盐	产率	异构体	熔点	红外 ν (cm ⁻¹)
7	H	H		富马酸盐	40 %	Z/E 80/20	129°C (异丙醇)	1600 (C=N); 2620 (NH+)
8	H	H		富马酸盐	35 %	Z/E 90/10	110°C (乙腈/乙醚)	1620 (C=N); 2600 (NH+)
9	H	H		草酸盐	60 %	Z/E 90/10	160°C (乙腈)	1630 (C=N); 2600 (NH+)
10	H	H		草酸盐	40 %	Z/E 90/10	189°C (乙腈)	1620 (C=N); 2660 (NH+)
11	H	H		草酸盐	35 %	Z/E 80/20	201°C (乙腈)	1610 (C=N); 2680 (NH+)
12	H	H		草酸盐	55 %	Z/E 60/40	181°C (乙腈)	1600 (C=N); 2600 (NH+)
13	H	H		草酸盐	50 %	Z/E 70/30	176°C (乙腈)	1630 (C=N); 2680 (NH+)
14	H	CH ₃		富马酸盐	70 %	Z	188°C (乙腈)	1600 (C=N); 2500, 2660 (NH+)
15	H	CH ₃		富马酸盐	60 %	Z/E 80/20	130°C (乙腈)	1610 (C=N); 2500, 2640 (NH+)
16	H	CH ₃		富马酸盐	60 %	Z	200°C (乙腈)	1600 (C=N); 2500, 2640 (NH+)
17	H	CH ₃		草酸盐	52 %	Z	190°C (乙腈)	1610 (C=N); 2500, 2680 (NH+)
18	H	CH ₃		草酸盐	50 %	Z/E 80/20	149°C (乙腈)	1620 (C=N); 2500, 2660 (NH+)
19	H	CH ₃		富马酸盐	39 %	Z	169°C (异丙醇)	1600 (C=N); 2500, 2600 (NH+)
20	H	CH ₃		富马酸盐	30 %	Z	190°C (乙腈)	1630 (C=N); 2500, 2600 (NH+)
21	H	CH ₃		草酸盐	12 %	Z/E 60/40	123°C (异丙醇)	1620 (C=N); 2500, 2680 (NH+)
22	H	CH ₃		草酸盐	58 %	Z	166°C	1610 (C=N); 2500, 2900 (NH+)
23	H	CH ₃		草酸盐	65 %	Z	147°C	1610 (C=N); 2500, 2690 (NH+)
24		H		草酸盐	45 %	Z/E 80/20	201°C (乙腈)	1600 (C=N); 2500, 2640 (NH+)

实施 例	R ₆	R ₅	R ₃	盐	产率	异构体	熔点	红外 ν (cm ⁻¹)
25		H		草酸盐	40 %	Z/E 80/20	170°C (乙腈)	1600 (C=N); 2500, 2640 (NH+)
26		H		草酸盐	55 %	Z/E 80/20	130°C (乙腈)	1600 (C=N); 2520, 2620 (NH+)
27		H		草酸盐	35 %	Z/E 70/30	210°C (乙腈)	1630 (C=N); 2500, 2600 (NH+)
28		H		草酸盐	50 %	Z/E 60/40	191°C (乙腈)	1600 (C=N); 2540, 2600 (NH+)
29		H		草酸盐	15 %	Z Z	90°C (乙腈/ 乙醚)	1600 (C=N); 2500, 2600 (NH+)
30		H		草酸盐	65 %	Z/E 60/40	180°C (乙腈)	1600 (C=N); 2500, 2640 (NH+)
31		H		草酸盐	45 %	Z/E 60/40	198°C (乙腈)	1610 (C=N); 2540, 2700 (NH+)
32		H		草酸盐	45 %	Z/E 50/50	189°C (乙腈)	1600 (C=N); 2500, 2640 (NH+)
33		H		草酸盐	55 %	Z/E 50/50	199°C (乙腈)	1615 (C=N); 2500, 2620 (NH+)
34		H		草酸盐	60 %	Z/E 60/40	212°C (乙腈)	1600 (C=N); 2540, 2700 (NH+)
35	H			草酸盐	40 %	Z/E 50/50	165°C (乙醇)	1630 (C=N); 2700, 2640 (NH+)
36	H			草酸盐	30 %	Z/E 50/50	180°C (乙腈)	1620 (C=N); 2700, 2500 (NH+)
37	H			草酸盐	48 %	Z/E 50/50	170°C (乙腈)	1610 (C=N); 2700, 2500 (NH+)
38	H			草酸盐	50 %	Z/E 60/40	280°C (乙腈/ 异丙醇)	1620 (C=N); 2700, 2500 (NH+)

实施例 39

3-甲基-8-{[3-(*N,N*-二甲氨基)-1-苯基丙-1-基氧]亚氨基}噻吩并[2,3-*d*]吡咯并[1,2-*a*]吡咯

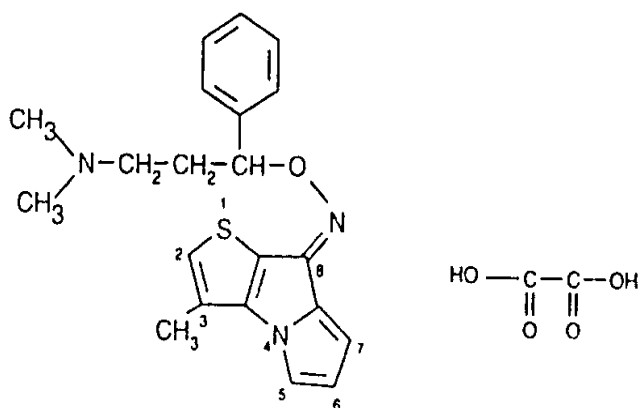
方法 A:

将 0.75g (25mmol) 氢氧化钠加到 1g (4.89mmol) (Z)-3-甲基-8-羟亚氨基噻吩并[2,3-*d*]吡咯并[1,2-*a*]吡咯 (制备例 36) 的 50ml 苯溶液中。反应混合物加热回流 1 小时后, 加入 1.15g (4.89mmol) *N,N*-二甲基-3-氯-3-苯丙胺盐酸盐, 并继续回流 2 小时。冷却后, 过滤掉沉淀, 减压浓缩滤液, 然后用乙醚提取。用水洗和干燥后, 浓缩有机相至干, 得到碱形式的标题化合物, 其随后在丙醇中用草酸转为盐。

产率: 6%

熔点: (草酸盐): 210°C (分解)

红外: γcm^{-1} (KBr) (草酸盐): 1710 (C=O)



^1H NMR: δ (ppm) ($\text{DMSO } d_6$): 2.33 多重峰(5H, CH_2 和 CH_3); 2.70 单峰(6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.00 三重峰(2H, CH_2-N); 5.30 多重峰(3H, CH , OH , NH^+); 6.10 重合双峰(1H, H_6); 6.40 重合双峰(1H, H_7); 7.30 多重峰(6H, H_9 和 C_6H_5); 7.50 单峰(1H, H_2)。

方法 B:

将 1g(Z)-3-甲基-8-羟亚氨基噻吩并[2,3-*d*]吡咯并[1,2-*a*]吡咯, 1.15gN,N-二甲基-3-氯-3-苯基丙氨盐酸盐和 0.8g 氢氧化钠于 100ml 甲醇中加热回流 26 小时。冷却后, 减压除去甲醇, 用乙醚提取残余物, 然后按方法 A 处理。

产率: 15%

实施例 40

(Z)-3-甲基-8-[(2-氨基-乙氧基)亚氨基]噻吩并[2,3-*d*]吡咯并[1,2-*a*]吡咯

步骤 A: (Z)-3-甲基-8-[(2-溴-乙氧基)亚氨基]噻吩并[2,3-*d*]吡咯[1,2-*a*]吡咯

按顺序将 2-氨基氧-1-溴乙烷氢溴酸盐, 1.5mol 冰乙酸和 1.6ml 吡啶加到 1.43g3-甲基-8H-噻吩并[2,3-*d*]吡咯并[1,2-*a*]吡咯-2-酮(制备例 29)的 70ml 乙醇悬浮液中。反应混合物加热回流 3 小时, 然后减压除去乙醇, 残余物用 100ml 乙醚提取。用水洗后, 干燥, 浓缩至干, 再溶于乙醚/石油醚(1:1)混合物中, 得粉状标题化合物。

产率: 23%

熔点: 92°C

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$: 2950, 2900, 1490

步骤 B: (Z)-3-甲基-8-[(2-苯二酰亚氨基-乙氧基)亚氨基]噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

将 0.98g 苯邻二甲酰亚胺钾加到 1.64g (Z)-8-[(2-溴-乙氧基)亚氨基]噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯的 30ml 二甲基甲酰胺溶液中, 然后将反应混合物加热回流 2 小时。冷却后, 将反应混合物倾入 200ml 水中, 然后用乙酸乙酯提取。有机相用水洗, 用硫酸镁干燥, 用兽炭脱至无色, 然后浓缩, 残余物溶于最小量的乙醚, 过滤并干燥。

产率: 55%

熔点: 157°C (乙腈/异丙醇, 8:2)

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$: 1710 (C=O)

步骤 C: (Z)-3-甲基-8-[(2-氨基-乙氧基)亚氨基]噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

加 0.3ml (6.1mmol) 胍水合物到 0.85g (2.2mmol) (Z)-3-甲基-8-[(2-苯二酰亚氨基-乙氧基)亚氨基]噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯的 50ml 乙醇/异丙醇 (1:1) 混合物溶液中。加热回流该反应混合物。回流该混合物 30 分钟后, 加 0.3ml 胍水合物, 再加热回流 90 分钟。冷却该反应混合物后, 过滤除去形成的沉淀, 减压浓缩滤液。乙醚提取残余物, 醚相用水洗, 用硫酸镁干燥, 用兽炭处理, 浓缩, 生成 200mg 油状标题产物(碱)。

制备草酸盐

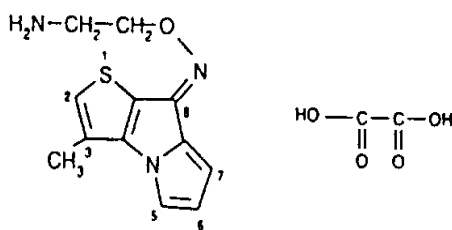
将上面得到的油溶于 40ml 异丙醇, 加 90mg 草酸, 加热回流 15 分钟。冷却后, 过滤分离形成的沉淀, 用异丙醇, 然后用无水乙醚

洗涤沉淀。

产率:18%

熔点(草酸盐):200℃:分解(乙腈)

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:17200 $\text{cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$



^1H NMR: $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$: 2.37 单峰(3H, CH_3); 3.20 三重峰(2H, CH_2-N); 4.37 三重峰(2H, $\text{O}-\text{CH}_2$); 6.20 三重峰(5H, $\text{H}_6, \text{NH}_3^+$ 和 OH); 6.50 重合双峰(1H, H_7); 7.23 重合双峰(1H, H_9); 7.50 单峰(1H, H_2)。

实施例 41

(Z)-3-甲基-8-{[2-(N-苄氨基)乙氧基]亚氨基}噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

按顺序将 1g (3.2mmol) (Z)-3-甲基-8-[(2-溴-乙氧基)亚氨基]噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯, 0.53g (3.8mmol) 碳酸钾和 0.51g (4.8mmol) 苄胺加到 20ml N,N-二甲基甲酰胺中。加热回流该反应混合物 3 小时, 冷却后, 倾入 100ml 水中, 用乙醚提取。醚相用水洗, 用硫酸镁干燥, 用兽炭脱至无色, 然后减压浓缩, 生成 0.7g 油状标题产物(碱)。

制备草酸盐

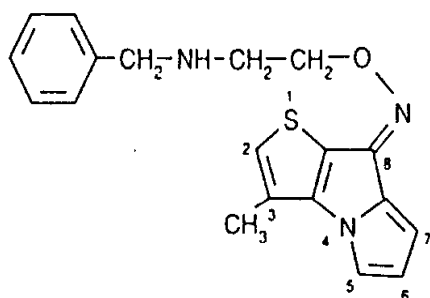
将上面所得油溶于 80ml 异丙醇, 然后加 0.2g 草酸。加热回流

该反应混合物 30 分钟,冷却后,过滤分离所形成的沉淀,用异丙醇洗,再用无水乙醚洗。

产率:25%

熔点(草酸盐):190°C:分解(乙腈)

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1715($\text{C}=\text{O}$)



^1H NMR: $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$: 2.43 单峰(3H, CH_3); 3.47 三重峰(2H, CH_2-NH); 4.30 单峰(2H, $\text{CH}_2-\Phi$); 4.60 三重峰(2H, OCH_2); 6.27 重合双峰(1H, H_6); 6.57 重合双峰(1H, H_7); 6.77 多重峰(3H, NH_2^+ , OH); 7.30 重合双峰(1H, H_5); 7.47 多重峰(6H, H_2 , C_6H_5)。

实施例 42

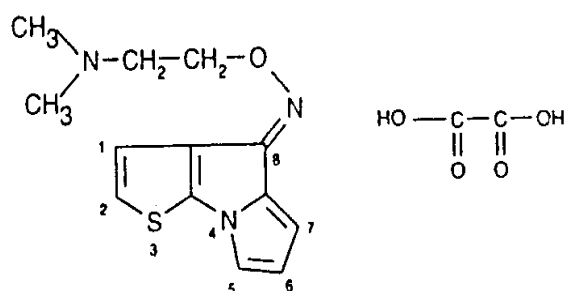
(Z)-8-((2-(N,N-二甲氨基)乙氧基)亚氨基)噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

按实施例 3 方法进行,但用 8-羟亚氨基噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯(制备例 53)代替(Z)-8-羟亚氨基-3-甲基噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯,得标题化合物的草酸盐,产率:

70%。

熔点(草酸盐): $>260^{\circ}\text{C}$: 分解(乙腈)

红外: γcm^{-1} (KBr) (草酸盐): 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 1635 ($\text{C}=\text{N}$),
1500, 1090, 960, 900, 835



$^1\text{HNMR}$: δ (ppm) ($\text{DMSO } d_6$): 2.75 单峰(6H, $2 \times \text{CH}_3$); 3.4 多重峰(2H, CH_2); 4.6 多重峰(2H, CH_2); 6.12 重合双峰(1H, H_7); 6.35 重合双峰(1H, H_8); 7.05 双峰(1H, H_2); 7.20 双峰(1H, H_1); 7.25 重合双峰(1H, H_6); 10.4 单峰(1H, OH)。

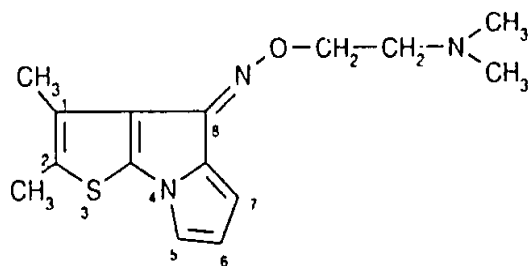
实施例 43

8-([2-(N,N-二甲氨基)乙氧基]亚氨基)-1,2-二甲基
噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

按实施例 42 方法进行, 但用 1,2-二甲基-8-羟亚氨基噻吩
并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯(制备例 52)作起始物, 得标题化
合物的草酸盐, 产率: 38%。

熔点(草酸盐): 176°C (乙腈)

红外: γcm^{-1} (KBr): 3380, 1710



$^1\text{H NMR}$: δ (ppm) ($\text{DMSO } d_6$): 2.13 单峰 (3H, $\text{CH}_{3(1)}$); 2.30 单峰 (3H, $\text{CH}_{3(2)}$); 2.77 单峰 (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.40 三重峰 (2H, CH_2N); 4.53 三重峰 (2H, OCH_2); 6.20 重合双峰 (1H, H_6); 6.40 多重峰 (2H, OH, NH^+); 7.67 重合双峰 (1H, H_7); 7.27 重合双峰 (1H, H_5)。

实施例 44—47

按实施例 42 方法进行, 得到如下:

实施例 44: 8-[(2-吗啉代-乙氧基)亚氨基]噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 45: 8-{[3-(N,N-二甲氨基)-1-苯基-正-丙-1-基氧]亚氨基}噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 46: 8-[(2-氨基-乙氧基)亚氨基]噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 47: 1,2-二甲基 8-[(2-氨基-乙氧基)亚氨基]噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 48: 8-[(3-异丙氨基-2-羟-正-丙-1-基氧)亚氨基]噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯。

标题化合物按实施例进行得到。

实施例 49:

7-氯-9-{[2-(N,N-二甲氨基)乙氧基]亚氨基}吡咯并
[1,2-a]吲哚

按顺序将 5ml 水, 0.94g(6.5mmol)1-氯-2-(N,N-二甲
氧基)乙烷盐酸盐和 1.19g(5.4mmol)7-氯-9-羟基亚氨基吡咯
并[1,2-a]吲哚(制备例 46)加到 1.56g(14.7mmol)碳酸钠的
100ml 丙酮溶液中,然后加热回流该反应混合物 36 小时。减压除去
丙酮,残余物溶于 50ml 水,用乙醚提取。醚相用水洗,用硫酸镁干
燥,用兽炭脱至无色,然后浓缩至干,生成油状标题产物(碱)。

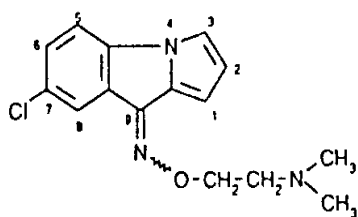
制备草酸盐

将上述油溶于 50ml 异丙醇,加入 1 当量草酸,该混合物于
40℃加热 15 分钟。冷却后,过滤分离形成的沉淀,然后干燥,生成
标题化合物的草酸盐。

产率:23%

熔点(草酸盐):176℃(乙腈)

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{kBr})$ 3410(OH);3030(CH);1710(C=O)

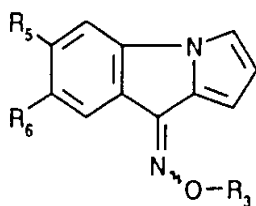


$^1\text{HNMR}$: $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$: 2.80 单峰(6H, $2 \times \text{CH}_3$); 3.43 多
重峰(2H, CH_2-N); 4.62 多重峰(2H, $\text{O}-\text{CH}_2$); 6.38 重合双峰
(1H, H_2); 6.82 重合双峰(1H, H_1); 7.55 多重峰(4H, $\text{H}_3, \text{C}_6\text{H}_3$);

10. 28(m, 2H, CO₂H)。

实施例 50—57

按实施例 49 的同样方法进行，但用适宜的氨基卤代烷基和 9-羟亚氨基吡咯并[1,2-a]吡啶，得到下面的化合物。



实例	R ₅	R ₆	R ₃	盐	产率	熔点	红外	NMR δ (ppm) (DMSO d ₆)
50	H	Cl		草酸盐 H ₂ O	37 %	150°C (升华) (乙腈)	3400 (OH); 1610 (C=N)	2.80 (s, 3H); 3.20-2.30-1.90 (m, 9H); 4.47 (m, 2H); 6.50 (m, 5H); 7.50 (m, 3H)
51	H	Cl		富马酸盐 H ₂ O	17 %	138°C (乙腈)	3420 (OH); 1610 (C=N)	1.30 (m, 3H); 2.50 (s, 6H); 2.93-3.38 (m, 2H); 4.43 (m, 1H); 6.32 (dd, 1H); 6.50 (2H); 6.70 (dd, 1H); 7.53 (m, 4H)
52	H	CH ₃		草酸盐	12 %	135°C (乙腈)	3410 (OH); 1600 (C=N)	1.35 (d, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.80 (s, 6H); 3.80-3.37 (m, 1H); 4.87-4.53 (m, 2H); 6.03 (m, 2H); 6.37 (dd, H ₂); 6.77 (dd, 1H); 7.53-7.43-7.30 (m, 4H)
53	H	CH ₃		草酸盐	40 %	190°C (乙腈)	3410 (OH); 1615 (C=N)	2.03 (m, 6H); 2.35 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 3.25 (m, 4H); 4.61 (m, 1H); 6.21 (m, 2H); 6.33 (dd, 1H); 6.63 (dd, 1H); 7.38-7.23 (m, 4H)
54	H	H		草酸盐	27 %	183°C (乙腈)	3430 (OH); 1610 (C=N)	2.80 (s, 6H); 3.43 (t, 2H); 4.60 (t, 2H); 6.33 (dd, 1H); 6.75 (dd, 1H); 7.63-7.15 (m, 5H)
55	H	H		草酸盐	41 %	142°C (乙腈)	3400 (OH); 1610 (C=N)	1.37 (d, 3H); 2.78 (s, 6H); 3.75-3.55 (m, 1H); 4.55 (m, 2H); 6.42 (m, 2H); 6.78-6.37 (m, 2H); 7.58-7.15 (m, 5H)
56	H	H		草酸盐	28 %	157°C (乙腈)	3410 (OH); 1620 (C=N)	3.28-1.90 (m, 10H); 3.53 (t, 2H); 4.17 (m, 2H); 6.55 (m); 6.33 (dd, 1H); 6.73 (dd, 1H); 7.53-7.10 (m, 5H)
57	Cl	H		0.5 草酸盐 H ₂ O	46 %	160°C (乙腈)	3420 (OH); 1600 (C=N)	1.33 (d, 3H); 2.77 (s, 6H); 3.73-3.27 (m, 1H); 4.53 (m, 2H); 6.40 (dd, 1H); 6.78 (dd, 1H); 7.23 (m, 3H); 7.63-7.53 (m, 2H); 7.77 (d, 1H)

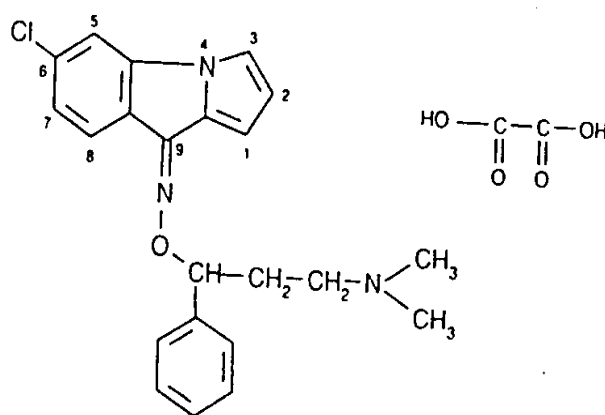
实施例 58

6-氯-9-{[3-(*N,N*-二甲氨基)-1-苯基-正-丙-1-基氧]亚氨基}吡咯并[1,2-*a*]吲哚

按实施例 39 进行,但用 6-氯-9-羟亚氨基吡咯并[1,2-*a*]吲哚代替(*Z*)-3-甲基-8-羟亚氨基噻吩并[2,3-*d*]吡咯并[1,2-*a*]吡咯,得到标题化合物,按制备的其草酸盐算的话,总产率为 23%

熔点(草酸盐):120°C 分解

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$:1705($\text{C}=\text{O}$)



^1H NMR; $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$:2.50 三重峰(2H, CH_2-N); 2.73 单峰(6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$);3.13 四重峰(2H, CH_2);5.07 多重峰(2H, OH,NH^+);5.40 多重峰(1H, CH);6.63 重合双峰(1H, H_2);7.87 重合双峰(1H, H_1);7.60—7.33 多重峰(8H, C_6H_3 和

C_6H_5); 7.77 重合双峰(1H, H₃)。

实施例 59:

9-[(2-氨基-乙氧基)亚氨基]吡咯并[1,2-*a*]吡啶步骤
A: 9-[(2-溴-乙氧基)亚氨基]吡咯并[1,2-*a*]吡啶

按实施例 40 的步骤 A 进行, 但吡咯并[1,2-*a*]吡啶-9-酮
代替 3-甲基-8*H*-噻吩并[3,2-*d*]吡咯并[2,1-*a*]吡咯-2-
酮, 得到 9-[(2-溴-乙氧基)亚氨基]吡咯并[1,2-*a*]吡啶, 产
率: 89%。

熔点: 65°C

步骤 B: 9-[(2-苯二酰亚氨基-乙氧基)亚氨基]吡咯并[1,2-
a]吡啶

按实施例 40 的步骤 B 进行, 但用 9-[(2-溴-乙氧基)亚
氨基]吡咯并[1,2-*a*]吡啶代替 (Z)-3-甲基-8-[(2-溴-乙
氧基)亚氨基]-噻吩并[3,2-*d*]吡咯并[1,2-*a*]吡咯, 得 9-[(2-
苯二酰亚氨基-乙氧基)亚氨基]吡咯并[1,2-*a*]吡啶, 产率
65%。

熔点: 195°C。

步骤 C: 9-[(2-氨基-乙氧基)亚氨基]吡咯并[1,2-*a*]吡啶

按实施例 40 的步骤 C 进行, 但用 9-[(2-苯二酰亚氨基-乙
氧基)亚氨基]吡咯并[1,2-*a*]吡啶代替 (Z)-3-甲基-8-[(2-
苯二酰亚氨基-乙氧基)亚氨基]噻吩并[3,2-*d*]吡咯并[2,1-
a]吡咯, 得到标题化合物, 然后制备其草酸盐。

总产率(草酸盐): 48%

熔点(草酸盐): 165°C 分解(乙腈)

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3280, 3090, 2940, 1710, 1620。

实施例 60:

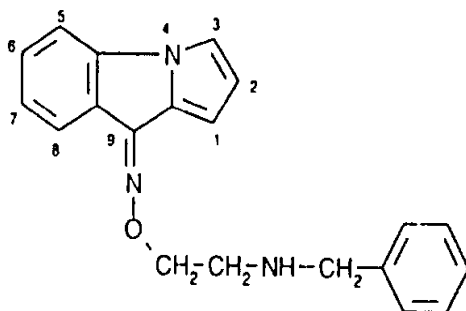
9-〔2-(N-苄氨基)乙氧基〕亚氨基〕吡咯并〔1,2- α 〕吲哚

按实施例 41 进行反应,得标题化合物的碱,然后用草酸将其转变为草酸盐。

总产率(草酸盐): 16%

熔点(草酸盐): 230°C 分解(乙腈)

红外: $\gamma\text{cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3200, 2830, 1710, 1620, 1480



$^1\text{H NMR}$, $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$: 3.33 多重峰(2H, CH_2NH); 4.20 单峰(2H, $\text{CH}_2-\Phi$); 4.57 多重峰(2H, CH_2O); 6.33 重合双峰(1H, H_2); 6.77 重合双峰(1H, H_1); 7.06 多重峰(2H, NH^+ , OH); 7.40 多重峰(10H, $\text{C}_6\text{H}_5, \text{H}_3, \text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7, \text{H}_8$)。

实施例 61-63

按实施例 59 进行,得到如下:

实施例 61: 6-氯-9-〔(2-氨基-乙氧基)亚氨基〕吡咯并〔1,2- α 〕吲哚

实施例 62: 7-氯-9-[(2-氨基-乙氧基)亚氨基]吡咯并
[1,2- α]吲哚

实施例 63: 7-甲基-9-[(2-氨基-乙氧基)亚氨基]吡咯并
[1,2- α]吲哚

实施例 64-67

按实施例 49 进行, 得到如下:

实施例 64: 9-[(2-吗啉代-乙氧基)亚氨基]吡咯[1,2- α]
吲哚

实施例 65: 9-[(2-哌啶子基-乙氧基)亚氨基]吡咯并[1,2- α]
吲哚

实施例 66: 7-氯-9-{ [2-(N,N-二甲氨基)乙氧基]亚
氨基}吡咯并[1,2- α]吲哚

实施例 67: 7-甲基-9-{ [3-(N,N-二甲氧基)-2-甲
基-正-丙-1-基氧]亚氨基}吡咯并[1,2- α]吲哚

实施例 68-69

按实施例 1 进行, 得到如下:

实施例 68: 9-[(3-异丙氨基-2-羟基-正-丙-1-基氧)
亚氨基]吡咯并[1,2- α]吲哚

实施例 69: 7-甲基-9-[(3-异丙氨基-2-羟基-正-1-
基氧]亚氨基]吡咯并[1,2- α]吲哚

实施例 70-72

按实施例 41 和 39 进行, 得到如下:

实施例 70: 8-{ [2-(N-2,3-二氢化茚-2-基氨基)乙氧
基]亚氨基}喹吩并[2,3- d]吡咯并[1,2- α]吡咯

实施例 71: 3-甲基-8-{[3-(N-2,3-二氢茚-2-基氨基)-1-苯丙-1-基氧]亚氨基}噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 72: 8-{[2-(N-甲基-N-(3-三氟甲基)苯丙-2-基)乙氧基]亚氨基}-3-甲基噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 73-80

按实施例 49 进行, 得到如下:

实施例 73: 9-{[2-(N-苄氨基)-正-丙-1-基氧]亚氨基}吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 74: 9-{[2-(N-苄氨基)-2-异丁基]亚氨基}吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 75: 9-{[2-(N-苄氨基)-2-苯基乙氧基]亚氨基}吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 76: 9-{[2-(N-苄基-N-甲氨基)-2-苯基乙氧基]亚氨基}吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 77: 9-{[2-(N-苄基氨基)-2-异丁基乙氧基]亚氨基}吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 78: 9-{[2-(N-苄乙氨基)-正-丙-1-基氧]亚氨基}吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 79: 9-{[2-(N-甲氨基)-2-苯乙基]亚氨基}吡咯并[1,2-a]吡咯

实施例 80: 9-{[2-(N-2,3-二氢茚-2-基氨基)乙氧基]亚氨基}吡咯并[1,2-a]吡咯

本发明化合物的药理研究

实施例 A: 本发明化合物的受体结合的研究

A-1: 本发明化合物对 5-HT₃ 5-羟色胺受体结合的研究

本发明化合物对 5-HT₃ 受体的结合是通过测量每个化合物对大鼠震颤后组织匀浆区中的³H-扎在普利(5-HT₃ 受体的专一配位体)的取代而测定的。

原始实验:

在 0.3—0.4nM³ 扎在普利(83ci/mmol)存在下,将等量(50—100μl)膜悬浮液(2.5—5.0mg 蛋白质/cm³)于 Tris-HCl 缓冲液(25mM, pH7.4)中,于 25℃ 培养 30 分钟,总体积 0.5cm³。该培养通过将样品通过 Whatman GF/B 过滤器过滤,然后洗涤并干燥而终止。通过在液体介质(Aguasol)中进行光谱测定来最终计算出留在滤器上的放射活性。在同样条件下用含 1μM 奥丹亚龙(5-HT₃ 拮抗剂)的样品评估非特异结合。通过加浓度不断增加的化合物到培养介质中得到的取代曲线被用来分析测定试验化合物对 5-HT₃ 受体的结合。

A-2: 本发明化合物对 5-羟色胺再摄取部位及 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂, 5-HT_{2C}, 5-HT₄ 5-羟色胺受体的结合研究

—通过在除去小脑的大鼠大脑中取代³H-帕罗西汀,对 5-羟色胺再摄取部位的结合,

—通过在猪前皮质和纹状体中取代 5-OH 色胺,对 5-HT₁ 受体的结合,

—通过在大鼠海马匀浆中取代 8-OH-DPAT,对 5-HT_{1A} 受体

的结合

—通过在大鼠皮质,纹状体和苍白球匀浆中取代 5-羟色胺,对 5-HT_{1B} 受体的结合,

—通过在大鼠皮质,纹状体和苍白球匀浆中取代 5-羟色胺,对 5-HT_{1D} 的结合,

—通过在大鼠前皮质匀浆中取代氨基碘代乙烯酮(aminoiodo Retane)丝氨酸,对 5-HT₂ 受体的结合,

—通过在大鼠前皮质和海马匀浆中取代 N-甲基关舒麦角,对 5-HT_{2C} 受体的结合,

—通过在豚鼠纹状体或海马中取代 GR113 808,对 5-HT₄ 受体的结合。

结论

本发明化合物对 5-HT₃ 和/或 5-HT_{2C} 5-羟色胺受体及 5-羟色胺再摄取部位显示出非常强的亲和性。这种强亲和性可通过对其它 5-羟色胺受体的高选择性来体现。本发明化合物的 IC₅₀ 值见下面表 1

表 1

对 5-羟色胺再摄取部位和 5-羟色胺受体的 IC_{50} 值

买施 例	5-羟色胺 再 取 部位	IC_{50} (M)								
		5-HT ₁	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT ₂	5-HT _{2C}	5-HT ₃		
3	1.2x10 ⁻⁷	2.2x10 ⁻⁶	5.8x10 ⁻⁶	2.7x10 ⁻⁶	4.8x10 ⁻⁷	3.1x10 ⁻⁶	2.1x10 ⁻⁶	1.1x10 ⁻¹⁰		
4	8.9x10 ⁻⁷	5.5x10 ⁻⁷	4.8x10 ⁻⁷	6.1x10 ⁻⁷	4.1x10 ⁻⁷	5.0x10 ⁻⁶	8.2x10 ⁻⁷	3.5x10 ⁻⁹		
13	6.0x10 ⁻⁷	1.6x10 ⁻⁵	> 10 ⁻⁴	3.1x10 ⁻⁵	1.1x10 ⁻⁵	1.4x10 ⁻⁵	1.0x10 ⁻⁶	2.0x10 ⁻⁹		
14	1.1x10 ⁻⁶	1.1x10 ⁻⁵	2.2x10 ⁻⁵	3.2x10 ⁻⁵	7.0x10 ⁻⁶	4.2x10 ⁻⁵	1.8x10 ⁻⁵	2.5x10 ⁻⁹		
15	1.3x10 ⁻⁷	1.1x10 ⁻⁵	2.1x10 ⁻⁵	6.4x10 ⁻⁶	4.0x10 ⁻⁶	1.3x10 ⁻⁵	8.4x10 ⁻⁷	5.0x10 ⁻⁹		
17	3.0x10 ⁻⁷	3.0x10 ⁻⁶	1.6x10 ⁻⁶	3.6x10 ⁻⁶	3.2x10 ⁻⁶	3.7x10 ⁻⁶	7.1x10 ⁻⁷	2.0x10 ⁻⁹		
18	2.6x10 ⁻⁷	5.1x10 ⁻⁶	5.7x10 ⁻⁶	1.4x10 ⁻⁵	7.5x10 ⁻⁶	5.2x10 ⁻⁶	1.2x10 ⁻⁶	4.0x10 ⁻⁹		
22	1.1x10 ⁻⁷	6.9x10 ⁻⁶	9.0x10 ⁻⁶	1.1x10 ⁻⁵	6.4x10 ⁻⁶	1.1x10 ⁻⁵	1.6x10 ⁻⁶	1.0x10 ⁻⁹		
23	5.0x10 ⁻⁶	9.6x10 ⁻⁶	5.2x10 ⁻⁵	2.4x10 ⁻⁵	1.1x10 ⁻⁵	1.4x10 ⁻⁵	2.0x10 ⁻⁶	5.4x10 ⁻⁹		
39	7.2x10 ⁻⁸	1.0x10 ⁻⁵	1.1x10 ⁻⁵	> 10 ⁻⁴	6.7x10 ⁻⁶	2.2x10 ⁻⁶	6.1x10 ⁻⁸	2.0x10 ⁻⁷		
40	5.8x10 ⁻⁷	9.0x10 ⁻⁷	3.1x10 ⁻⁶	9.2x10 ⁻⁷	2.7x10 ⁻⁶	1.5x10 ⁻⁵	1.8x10 ⁻⁷	2.4x10 ⁻⁸		
41	1.1x10 ⁻⁷	2.7x10 ⁻⁶	9.2x10 ⁻⁶	4.4x10 ⁻⁶	1.1x10 ⁻⁵	4.1x10 ⁻⁶	4.13x10 ⁻⁷	2.9x10 ⁻⁸		
49	1.2x10 ⁻⁵	2.4x10 ⁻⁶	2.1x10 ⁻⁵	1.4x10 ⁻⁶	3.1x10 ⁻⁶	7.6x10 ⁻⁶	1.1x10 ⁻⁵	8.6x10 ⁻⁸		
52	1.3x10 ⁻⁵	2.0x10 ⁻⁶	3.3x10 ⁻⁶	3.8x10 ⁻⁶	8.1x10 ⁻⁷	8.4x10 ⁻⁶	2.3x10 ⁻⁶	4.4x10 ⁻⁸		
53	2.4x10 ⁻⁵	8.3x10 ⁻⁶	1.4x10 ⁻⁵	3.5x10 ⁻⁵	5.5x10 ⁻⁶	2.2x10 ⁻⁵	6.0x10 ⁻⁶	3.7x10 ⁻⁸		
54	9.3x10 ⁻⁷	1.4x10 ⁻⁷	1.1x10 ⁻⁶	1.1x10 ⁻⁶	6.9x10 ⁻⁷	1.4x10 ⁻⁵	1.4x10 ⁻⁶	5.7x10 ⁻⁹		
55	3.2x10 ⁻⁷	2.8x10 ⁻⁶	3.8x10 ⁻⁶	4.4x10 ⁻⁶	1.4x10 ⁻⁶	1.2x10 ⁻⁵	4.1x10 ⁻⁶	5.3x10 ⁻⁹		

实施例 B: 抗焦虑活性研究—在小鼠上进行亮/暗笼试验

本发明化合物的抗焦虑作用是按在小鼠上进行的亮/暗笼试验来研究的(见 Grow ley et al(1981), *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 15, pp695—699)。

原始试验

该试验用两个相同大的且用 PVC 制做的笼子(20×20×14cm)。一个通过 100W 灯泡发生明亮(“冷”光),另一个是暗的。两个笼子通过小的不透明隔道(5×7cm)相互隔开。小鼠被单个引入到该隔道,一旦它们首次进入暗笼,通过与计算机连接的垫记录动物在亮笼停留的时间及暗笼和亮笼之间转移数目,5 分钟为一个周期。每个实验组包括最少 15 个动物。

结果

通过与对照组比较,通过腹膜内给药的本发明化合物可增加小鼠在亮笼中停留时间及增加在暗笼和亮笼间转移数目。这两个参数的明显增加表明了本发明化合物的优良抗焦虑活性。

表 II

抗焦虑活性研究

(亮/暗笼试验)

(结果以与对照细相比的百分比表示)

实施例 22	剂量:15mg/kg 腹膜内
亮笼中停留时间	+92%*
转移数目	+76%*

*: $P < 0.5$

实施例 C: 抗抑郁活性研究—小鼠强迫游泳试验

本发明化合物的抗抑郁试验是按小鼠强迫游泳试验研究的(见 *Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants* Porsolt R. D. et al, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, (1977), 229, PP. 327—336)。

原始试验

动物放在含水圆柱体(它们从中不能逃逸)6分钟。在本试验的后4分钟测量动物不动的周期。试验前给予单剂量的试验化合物(丙咪嗪作为对照药)。

结果

水中小鼠不动反映了小鼠本身状态的处于抑郁状态(它不能改变厌恶状态)。与对照比较,本发明化合物在试验非常明显地降低了小鼠不动期,这表明了其抗抑郁性质。

表 III

抗抑制活性研究

(强迫游泳试验)

(不动期用与对照组比较的百分比表示)

实施例	剂量 (mg/kg, 腹腔内)	
	32	64
3	-39% *	-86% ***
39	-53% **	—

* $P < 0.5$

$P < 0.01$

$P < 0.001$

实施例 D: 每片含 5mg (Z)-3-甲基-8-{[2-(N,N-二甲氨基)乙氧基]亚氨基}噻吩并[3,2-d]吡咯并[1,2-a]吡咯草酸盐的片剂

制备 1000 片的配方

(Z)-3-甲基-8-{[2-(N,N-二甲氨基)乙氧基]亚氨基}噻吩并[2,3-d]吡咯并[1,2-a]吡咯草酸盐

玉米淀粉	70g
小麦淀粉	70g
乳糖	300g
硬脂酸镁	1g
二氧化硅	1g
羟丙基纤维素	2g