



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 03132849.0

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1193014C

[22] 申请日 1998. 12. 25 [21] 申请号 03132849.0
分案原申请号 98802886.7

[30] 优先权

[32] 1997. 12. 26 [33] JP [31] 366757/1997

[71] 专利权人 第一三得利制药株式会社
地址 日本东京[72] 发明人 水野章 柴田诚 龟位智惠
深见治一 猪俣则夫

审查员 陈 宁

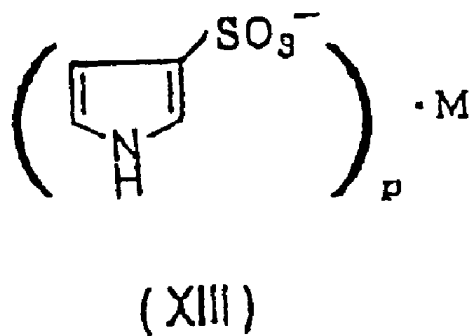
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 39 页

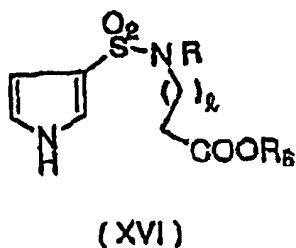
[54] 发明名称 新的吡咯磺酰胺化合物

[57] 摘要

本发明涉及式 XIII 吡咯-3-磺酸或其盐, 它们的制备方法, 其中, M 代表氢离子, 碱金属离子, 碱土金属离子或季铵离子, 以及当 M 代表氢离子, 碱金属离子或季铵离子时 p 代表 1, 而当 M 代表碱土金属离子时 p 代表 2, 它们是制备吡咯磺酰胺化合物的中间体。

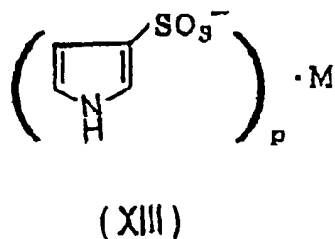


1. 下式 (XVI) 表示的化合物,



其中, R 代表氢原子, 直链或支链 $C_1 - C_8$ 烷基, $C_3 - C_8$ 环烷基, R_6 代表氢原子或羧基保护基团, 并且, l 表示 0 或 1。

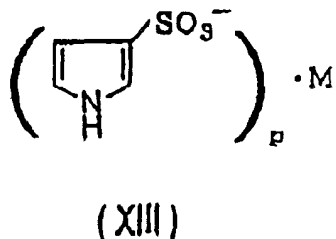
2. 下面式 (XIII) 表示的化合物,



其中, M 代表氢离子, 碱金属离子, 碱土金属离子或季铵离子, 以及当 M 代表氢离子, 碱金属离子或季铵离子时 p 代表 1, 而当 M 代表碱土金属离子时 p 代表 2。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 在式 (XIII) 中, M 是钠离子, 而 p 是 1。

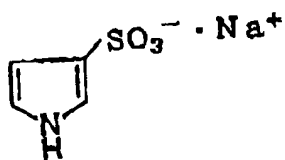
4. 制备权利要求 2 中式 (XIII) 化合物的方法,



其中 M 和 p 如权利要求 2 所定义, 其包括用三氧化硫·吡啶复合物处

理吡咯。

5. 制备下面式 (XIIIa) 表示的化合物的方法,



(XIIIa)

包括用三氧化硫·吡啶复合物处理吡咯, 然后与碳酸钠, 碳酸氢钠或氢氧化钠反应。

新的吡咯磺酰胺化合物

本发明是申请日为1998年12月25日的中国专利申请98802886.7的分案申请,原案的发明题目为“新的吡咯磺酰胺化合物”。

技术领域

本发明涉及新的吡咯磺酰胺化合物。更具体地,本发明涉及吡咯并[2,3-e][1,2]噻嗪化合物,吡咯并[3,4-e][1,2]噻嗪化合物,吡咯并[2,3-f][1,2]硫杂吡啶庚因(thiazepine)化合物和吡咯并[3,4-f][1,2]硫杂吡啶庚因化合物及其盐,所述化合物及盐具有很强的 α_1 -阻断作用和5-羟色胺-2受体拮抗作用,因此被用作预防或治疗高血压,心力衰竭,局部缺血性心脏病如心绞痛,心肌梗塞和PTCA后再狭窄(post-PTCA restenosis),脑血管紊乱如脑梗塞和蛛网膜下出血后留下的脑后遗症,周围循环紊乱如闭塞性动脉硬化,闭塞性血栓脉管炎和雷诺氏病;它们的制备方法;及其作为有效成分的药物。

背景技术

通常,有很多化合物被认为是对循环系统有作用的药物,包括多种被开发成血管舒张药的化合物。

在这些血管舒张药中,以哌唑嗪为代表的 α_1 -阻断剂是大量现行开发工作的主题,其优点在于:

- (1) 它们的抗高血压作用很强并且是阳性的;
- (2) 它们对脂类和碳水化合物的代谢没有副作用;及
- (3) 甚至,它们可以容易被用于患有并发症的高血压患者。

除哌唑嗪之外,目前临床应用的 α_1 -阻断剂的实例还包括布那唑嗪,四唑嗪(tetrazosin),乌拉地尔和多沙唑嗪。而且,同时具有 α_1 -阻断作用和抗5-羟色胺作用的药物具有减少基于 α_1 -阻断作用的低血压作用引起的副作用的可能性,例如起立性低血压和反射性心动过速,因此,预期其成为优越的高血压治疗剂。

另外,高血压一般有加强血小板聚集的能力和形成血栓的趋势,进而发展成局部缺血性心脏病或周围循环系统紊乱。已知,5-羟色胺是参与形成血栓的因素之一。5-羟色胺是大量含于血小板中的化合物,

它是血液的组分,并且在中枢神经系统中起神经递质作用。在血小板中,在受到凝血烷 A_2 , ADP, 胶原等刺激后, 5-羟色胺被释放出来, 而且, 通过血小板和血管平滑肌细胞中 5-羟色胺-2 受体的活化作用 5-羟色胺协同作用于各种血小板聚集因素的释放, 并且通过 α_1 受体作用于去甲肾上腺素引起的血管收缩, 因此诱使血小板强烈聚集和血管收缩 [P.M. Vanhoutte, 《心血管药理学杂志》 (Journal of Cardiovascular Pharmacology), 第 17 卷 (Suppl. 5), S6-S12 (1991)]。

还知道, 5-羟色胺加强血管平滑肌细胞的增生 [S. Araki 等人, 《动脉硬化症》 (Atherosclerosis), 第 83 卷, 第 29-34 页 (1990)]。人们已经认识到, 尤其是在动脉硬化症或心肌梗塞情况下内皮细胞受到损伤时, 血管收缩作用和 5-羟色胺产生的血栓形成作用将会被恶化, 因此会减少甚至停止向心肌, 脑和周围器官供血 [P. Golino 等人, 《新英格兰医学杂志》 (The New England Journal of Medicine), 第 324 卷, No. 10, 第 641-648 页 (1991); Y. Takiguchi 等人, Thrombosis and Haemostasis, 第 68(4) 卷, 第 460-463 页 (1992); A.S. Weyrich 等人, 《美国生理学杂志》 (American Journal of Physiology), 第 263 卷, H349-H358 (1992)]。正是由于 5-羟色胺或 5-羟色胺-2 受体的这种作用, 人们正在从各方面努力试图将 5-羟色胺-2 受体拮抗剂用作心脏, 脑和周围组织局部缺血症的治疗剂。

根据上述观点, 人们希望同时具有 α_1 -阻断作用和 5-羟色胺-2 受体拮抗作用的药物还具有血管舒张作用, 抗血小板作用和血管平滑肌细胞增生抑制作用, 并且还能成为不仅预防和治疗高血压, 而且预防和治疗循环系统疾病, 例如, 心力衰竭, 局部缺血性心脏病如心绞痛, 心肌梗塞和 PTCA 后再狭窄, 脑血管紊乱如脑梗塞和蛛网膜下出血后留下的脑后遗症, 周围循环紊乱如闭塞性动脉硬化, 闭塞性血栓脉管炎和雷诺氏病的极为有效的药物。

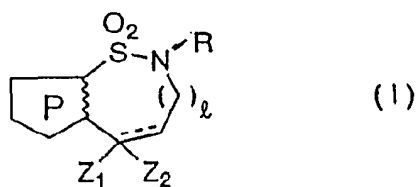
迄今已有报道, 一些药物同时具有 α_1 -阻断作用和 5-羟色胺-2 受体拮抗作用。但是, 在效力、对其他受体的选择性, 毒性, 副作用和/或类似方面仍有许多问题有待解决。因此, 急需提供更好的化合物。

根据上述情形,本发明者对同时具有 α_1 -阻断作用和5-羟色胺-2受体拮抗作用并且具有低毒性和较少副作用,因此可用于预防和治疗所有循环系统疾病,如高血压,心力衰竭,局部缺血性心脏病,脑血管紊乱和周围循环系统紊乱的化合物进行了广泛的研究。结果发现,吡咯并[2,3-e]噻嗪化合物,吡咯并[3,4-e]噻嗪化合物,吡咯并[2,3-f]硫杂吲庚因化合物和吡咯并[3,4-f]硫杂吲庚因化合物可以满足这种要求。

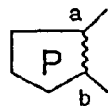
此外,过去还没有过具有吡咯并[2,3-e]噻嗪结构,吡咯并[3,4-e]噻嗪结构,吡咯并[2,3-f]硫杂吲庚因结构和吡咯并[3,4-f]硫杂吲庚因结构的药物,甚至在具有这种结构的化合物的合成方面也没有过报道。

发明内容

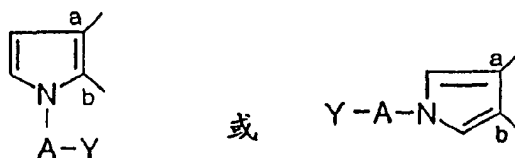
本发明是在上述发现基础上完成的。本发明第一个目的是提供吡咯磺酰胺化合物或其盐,所说吡咯磺酰胺化合物由下式(I)表示,



其中,式

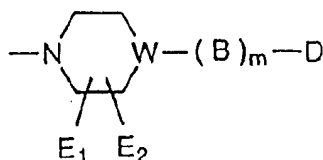


代表的P环指由下列结构式表示的吡咯环,



其中,A代表取代或未取代的亚烷基,取代或未取代的亚烯基或取代或未取代的亚炔基;

Y代表式



其中, W 代表 CH, C=或氮原子; 而且,

当 W 代表 CH 时, m 代表 0 或 1, B 代表羰基, 磺酰基, 亚烷基, 亚烯基, $-C(OH)R_1$ -基团, 其中 R_1 代表取代或未取代的芳基, $-CHR_2$ -基团, 其中 R_2 代表取代或未取代的芳基, 或取代或未取代的环状或无环缩醛基团; 当 W 代表 C=时, m 代表 1, B 代表式



基团, 其中双键是与 W 偶合, R_3

代表取代或未取代的芳基或取代或未取代的芳烷基; 当 W 代表氮原子时, m 代表 0 或 1, B 代表羰基, 磺酰基, 亚烷基, 亚烯基或 $-CHR_4$ -基团, 其中 R_4 代表取代或未取代的芳基;

E_1 和 E_2 各代表氢原子或低级烷基; 及

D 代表取代或未取代的芳香烃或取代或未取代的芳香杂环基;

l 代表 0 或 1;

虚线表示存在或不存在一个键; 当虚线表示的键存在时, Z_2 不存在但 Z_1 代表氢原子, 而当虚线表示的键不存在时, Z_1 代表氢原子而 Z_2 代表羟基; 或者 Z_1 和 Z_2 结合在一起代表氧原子或 NOR_5 基团, 其中 R_5 代表氢原子, 取代或未取代的烷基, 取代或未取代的芳烷基或取代或未取代的芳基; 及

R 代表氢原子, 直链或支链烷基, 环烷基, 环烷基-烷基或取代或未取代的芳烷基。

本发明另一个目的是提供吡咯磺酰胺化合物 (I) 或其盐的制备方法。

本发明还一个目的是提供含有吡咯磺酰胺化合物 (I) 或其可药用盐作为有效成分并可用于治疗或以其他方式治疗循环系统疾病的药物。

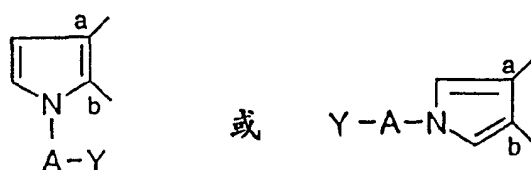
在本发明吡咯磺酰胺化合物 (I) 中, R 基团的优选实例包括氢原

子；有 1-8 个碳原子的直链或支链烷基，优选甲基，乙基，正丙基，异丙基和正戊基；有 3-8 个碳原子的环烷基，如环丙基，环戊基和环己基；有 4-8 个碳原子的环烷基-烷基，如环丙基甲基，环己基甲基和环己基乙基；有 7-22 个碳原子的芳烷基，如二苯基甲基，苄基和苯乙基。每个这些基团中的一个或多个氢原子可以被数个卤原子，如氟，氯和/或溴原子，有 1-4 个碳原子的烷基，优选甲基和/或乙基，和/或有 1-4 个碳原子的烷氧基，优选甲氧基和/或乙氧基取代。特别优选的 R 基团可以包括氢原子，甲基和乙基。

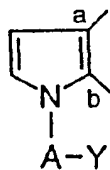
另外，本发明化合物(I)中 Z_1 和 Z_2 基团的优选实例包括下列组合：当虚线表示的键存在时， Z_2 不存在而 Z_1 代表氢原子；当虚线表示的键不存在时， Z_1 代表氢原子而 Z_2 代表羟基，或 Z_1 和 Z_2 结合在一起代表氧原子或 NOR_5 基团。

NOR_5 基团中的 R_5 的优选实例包括氢原子；有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基，优选甲基和乙基；有 6-14 个碳原子的芳基，如苯基和萘基；有 7-22 个碳原子的芳烷基，如苄基和苯乙基。每个这些基团中的一个或多个氢原子可以被数个卤原子，如氟，氯和/或溴原子，有 1-4 个碳原子的烷基，优选甲基和/或乙基，和/或有 1-4 个碳原子的烷氧基，优选甲氧基和/或乙氧基取代。其中，特别优选氢原子和甲基。

另外，本发明吡咯磺酰胺化合物(I)中的 P 环代表下列吡咯环之



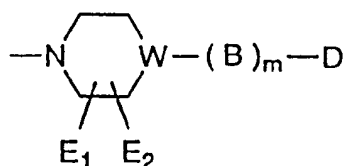
其中，A 和 Y 定义如上。其中，特别优选的是下式表示的吡咯环：



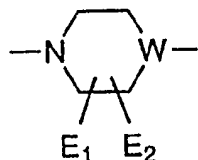
其中，A 和 Y 定义如上。

另一方面, A 基团的优选实例包括有 2-10 个碳原子的直链或支链亚烷基, 如亚乙基, 三亚甲基, 四亚甲基, 五亚甲基和八亚甲基; 有 4-10 个碳原子的直链或支链亚烯基, 如 2-亚丁烯基和 3-亚戊烯基; 有 4-10 个碳原子的直链或支链亚炔基, 如 2-亚丁炔基和 3-亚戊炔基。每个这些基团中的一个或多个氢原子可以被数个卤原子, 如氟, 氯和/或溴原子取代。其中, 特别优选三亚甲基, 四亚甲基和五亚甲基。

在环 P 中, Y 是下式基团,



其中, B, D, E₁, E₂, W 和 m 定义如上。A 基团为下式表示的基团



其中 E₁, E₂ 和 W 定义如上, 包括在上述基团中的所说基团是从哌啶或哌嗪衍生的杂环基, 而且, 环上两个或少于两个氢原子可以被有 1-4 个碳原子的烷基, 优选甲基和/或乙基取代。

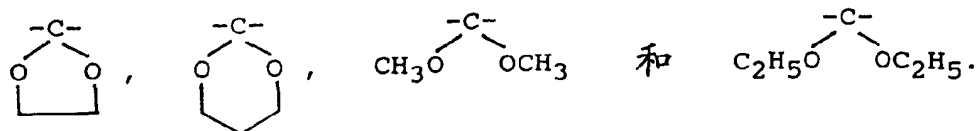
当上述基团是从哌啶衍生的杂环基时, m 代表 0 或 1 (条件是, 当 W 代表 C= 时 m 代表 1) 及 B 代表羰基, 磺酰基, 亚烷基 (有 1-4 个碳原子的亚烷基, 特别优选亚甲基), 亚烯基 (有 2-5 个碳原子的亚烯基, 特别优选 2-亚丙烯基), -C(OH)R₁-基团, 其中 R₁ 是有 6-14 个碳原子的芳基, 如苯基或萘基, 其中一个或多个氢原子可以被取代, -CHR₂-基团, 其中 R₂ 是有 6-14 个碳原子的芳基, 如苯基或萘基, 其中一个或多个氢原子可以被下式基团取代,



其中双键是与 W 偶合时, R₃ 代表有 6-14 个碳原子的芳基, 如苯基或萘基, 或者有 7-22 个碳原子的芳烷基, 如苄基或苯乙基, 而且这些基团可以是取代的形式, 或环状或无环缩醛基团, 其中一个或多个

氢原子可以被取代。

环状或无环缩醛基团的实例包括



在上述 B 的定义中, R_1 , R_2 和 R_3 上取代基的优选实例可以包括一个或多个有 1-4 个碳原子的烷基, 如甲基和乙基; 有 6-14 个碳原子的芳基, 如苯基和萘基; 卤原子, 如氟原子, 氯原子和溴原子; 有 1-4 个碳原子的烷氧基, 如甲氧基和乙氧基; 羟基; 氰基; 及硝基。

另外, 环状或无环缩醛上的取代基的实例有卤原子, 如氟原子, 氯原子和溴原子; 有 1-4 个碳原子的烷基, 如甲基和乙基; 有 6-14 个碳原子的芳基, 如苯基和萘基; 有 7-22 个碳原子的芳烷基, 如苄基和苯乙基; 以及有 1-4 个碳原子的亚烷基, 如亚甲基和亚乙基。

至于说特别优选的 B, 可以是羰基。

当杂环基是从哌嗪衍生的基团时, m 代表 0 或 1 (优选 0) 及 B 代表羰基, 磺酰基, 亚烷基 (优选有 1-4 个碳原子的亚烷基, 特别优选亚甲基), 亚烯基 (优选有 3-6 个碳原子的亚烯基, 特别优选 2-亚丙烯基), $-CHR_4$ -基团, 其中 R_4 代表有 6-14 个碳原子的芳基, 如苯基或萘基。

上述 R_4 可以进一步被取代, 例如, 被一个或多个卤原子, 如氟, 氯和/或溴原子, 有 1-4 个碳原子的烷基, 优选甲基和/或乙基, 有 1-4 个碳原子的烷氧基, 优选甲氧基和/或乙氧基, 硝基, 氰基, 羧基和/或羟基取代。

作为上述 B 的优选实例, 优选取代或未取代的苯基亚甲基。

基团 D 的优选实例包括有 6-28 个碳原子的芳香烃, 优选苯基, 其中一个或多个氢原子可以被取代, 和萘基, 其中一个或多个氢原子可以被取代。

基团 D 的其他优选实例可以包括芳香杂环基, 优选其中每个都是单环或双环, 并含有三个或少于三个杂原子, 如吡啶基, 嘧啶基, 苯

并异噻唑基, 苯并异噻唑基, 吡唑基和咪唑基, 其中一个或多个氢原子可以被取代。杂原子的实例可以包括氧原子, 硫原子和氮原子。

上述芳香烃基团或芳香杂环基的取代基的实例包括卤原子, 如氟, 氯和溴; 有 1-4 个碳原子的烷基, 优选甲基和/或乙基; 有 1-4 个碳原子的烷氧基, 优选甲氧基和/或乙氧基; 有 6-14 个碳原子的芳基, 如苯基和萘基; 有 7-22 个碳原子的芳烷基, 如苄基和苯乙基; 有 7-22 个碳原子的芳烷氧基, 优选苄氧基; 氰基; 羧基; 烷氧羰基 (优选其中醇部分有 1-6 个碳原子); 低级烷基磺酰基氨基 (优选其中烷基部分有 1-4 个碳原子); 氨基甲酰基; 和羟基。

基团 D 的优选实例包括可以被或未被一个或多个卤原子, 烷氧基和/或羟基取代的苯基; 可以被或未被一个或多个卤原子取代的苯并异噻唑基; 可以被或未被一个或多个卤原子取代的苯并异噻唑基; 可以被或未被一个或多个卤原子取代的吡唑基。特别优选的是未被取代的苯基; 和被一个或多个氟原子, 甲氧基和/或羟基取代的苯基。

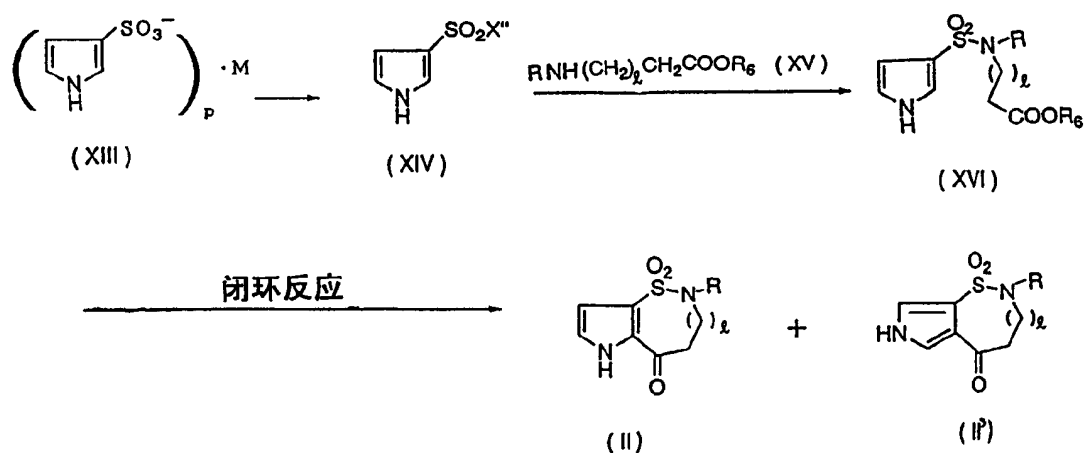
本发明化合物 (I) 中有许多具有异构体形式。值得注意的是, 这些异构体及其混合物都属于本发明范畴。

本发明吡咯磺酰胺化合物 (I) 可以通过多种方法制备。然而, 制备每种化合物 (I) 的优选方法是, 例如, 采用吡咯磺酰胺化合物 (II) 或 (II'), 它们可以用下述方法 1 以及下述方法 2 中的任何一种方法制备。

方法 1:

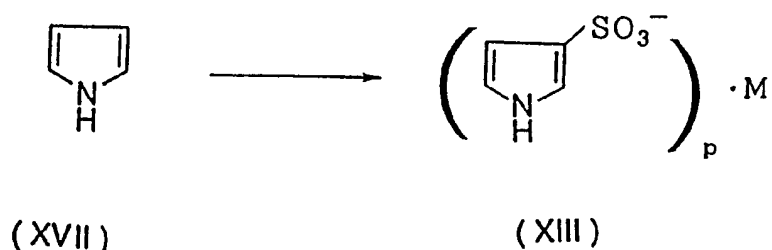
用作起始原料的吡咯磺酰胺化合物 (II) 和 (II') 可以, 例如, 用以下方法合成:

可以根据下列反应路线得到式 (II) 和 (II') 表示的化合物, 即通过将式 (XIII) 表示的吡咯-3-磺酸或其盐转变成式 (XIV) 表示的吡咯-3-磺酰卤, 然后将 α -氨基乙酸, β -氨基丙酸或其衍生物 (XV) 或者它们的有机或无机酸盐与化合物 (XIV) 反应, 而且, 如果需要, 进行脱保护反应, 得到式 (XVI) 表示的化合物, 然后将如此得到的化合物进行闭环反应。



其中，M 代表氢离子，碱金属离子，碱土金属离子或季铵离子；当 M 代表氢离子，碱金属离子或季铵离子时，p 代表 1，而当 M 代表碱土金属离子时，p 代表 2；X'' 代表氯原子或溴原子；R₆ 代表氢原子或羧基保护基；R 和 l 定义如上。

上述路线中式 (XIII) 表示的化合物中 M 的实例有氢离子；碱金属离子，如钠离子和钾离子；碱土金属离子，如钡离子；及季铵离子，如吡啶鎓离子。式 (XIII) 表示的化合物可以由以下过程得到，即将磺酰化剂如三氧化硫·吡啶复合物作用于吡咯 (XVII)，而且，如果需要，用酸如盐酸或硫酸或者碱如氢氧化钠，碳酸钠，碳酸氢钠或氢氧化钡处理所得化合物。



其中，M 和 p 定义如上。

此外，通过在不参加反应的溶剂，如乙醚或甲苯中，将五氯化磷

或五溴化磷作用于化合物 (XIII) 可以得到化合物 (XIV)。另外, 作为化合物 (XV) 中 R_6 表示的羧基保护基, 除了低级烷基如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基和叔丁基以及有 7-20 个碳原子的芳烷基如苄基和 9-蒎基甲基之外, 在 T.W. Greene 的《有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis)》(John Wiley & Sons, Inc.) 中所述的常用保护基等均可使用。

此外, 作为化合物 (XVI) 合成方法的说明还应提到在化合物 (XIV) 中加碱的方法, 并且, 根据需要, 引入 α -氨基乙酸, β -氨基丙酸或其衍生物 (XV), 或者它们的有机或无机酸盐。所说碱的有用实例包括有机碱, 如三乙胺和吡啶, 以及无机碱, 如碳酸氢钠, 碳酸钾和氢氧化钠。

将如此得到的化合物 (XVI) 进行环化反应, 任选在通过各种适当的方法, 如酸或碱作用或催化还原反应, 除去保护基之后。该环化反应是在室温至 170°C , 优选 $80-120^{\circ}\text{C}$, 通过用有机酸如甲磺酸, 无机酸如硫酸或多磷酸, 或这些无机酸或有机酸的混合物, 以及五氧化磷一起处理混合物 (XVI) 进行。在这种情况下, 可以根据需要加入不参加反应的溶剂。

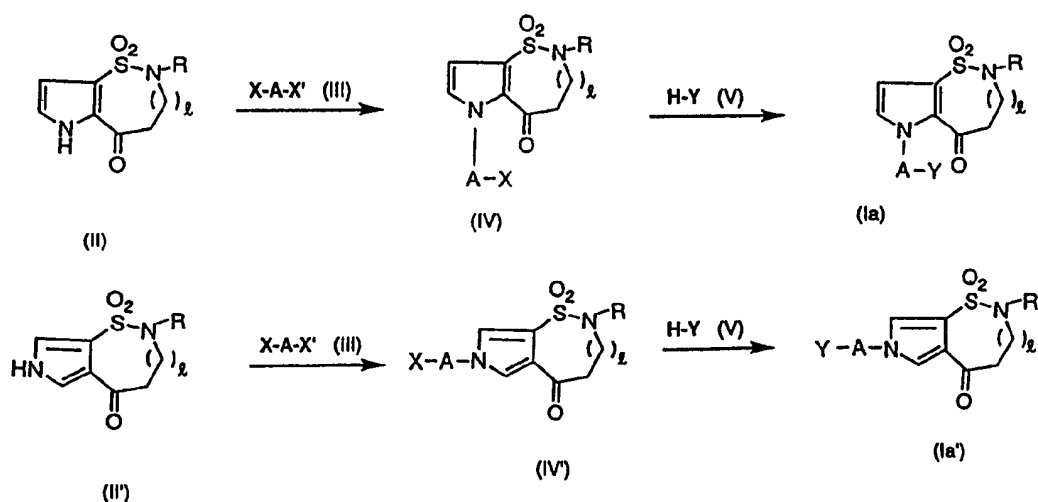
此外, 任选在 R_6 是氢原子的化合物 (XVI) 中加入催化剂如二甲基甲酰胺之后, 环化反应也可以通过用草酰氯, 亚硫酰氯, 亚硫酰溴, 草酰溴, 光气, 三氯化磷, 三溴化磷, 磷酰氯, 磷酰溴等处理化合物 (XVI), 将其转化成相应的酰卤, 然后在 -20°C 至回流温度, 在 Lewis 酸如氯化铝, 溴化铝, 三氯化硼·乙醚合物或四氯化锡存在下, 在溶剂如二氯甲烷, 1,2-二氯乙烷或硝基甲烷中处理所得酰卤进行。在上述反应中, 通过改变反应条件, 可以各种比例得到化合物 (II) 和化合物 (II')。

方法 2:

在吡咯磺酰胺化合物 (I) 中, 其中 Z_1 和 Z_2 结合在一起代表氧原子的化合物 (Ia) 和化合物 (Ia') 可以, 例如用下列任何一种方法合成。

方法 (a)

可以根据下列反应路线得到各化合物 (Ia) 或化合物 (Ia'), 即通过式 (II) 或 (II') 表示的化合物与式 (III) 表示的化合物反应, 将化合物 (II) 或 (II') 转变成式 (IV) 或 (IV') 表示的化合物, 然后将式 (V) 表示的含氮化合物或其盐与化合物 (IV) 或 (IV') 反应得到。



其中, A, R, Y 和 1 定义如上, X 和 X' 代表相同或不同的离去基团。

在上述反应中, 化合物 (II) 或 (II') 向化合物 (IV) 或 (IV') 的转化可以通过用有机或无机碱处理化合物 (II) 或 (II'), 然后与化合物 (III) 反应, 或在碱存在下引起化合物 (III) 对化合物 (II) 或 (II') 的作用来实现。

化合物 (III) 中的基团 X 和 X' 是离去基团, 其实例有卤原子如氯和溴原子, 烷基磺酰氧基如甲磺酰氧基, 及芳基磺酰氧基如对甲苯磺酰氧基。

无机碱或有机碱的实例包括碳酸钠, 碳酸钾, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢化钠, 三乙胺, 乙醇钠和叔丁醇钾。另外, 适用于该反应的溶剂的实例有丙酮, 2-丁酮, 乙腈, 二甲亚砜, 二噁烷和甲苯。该反应可以在 -20℃ 至回流温度下进行。

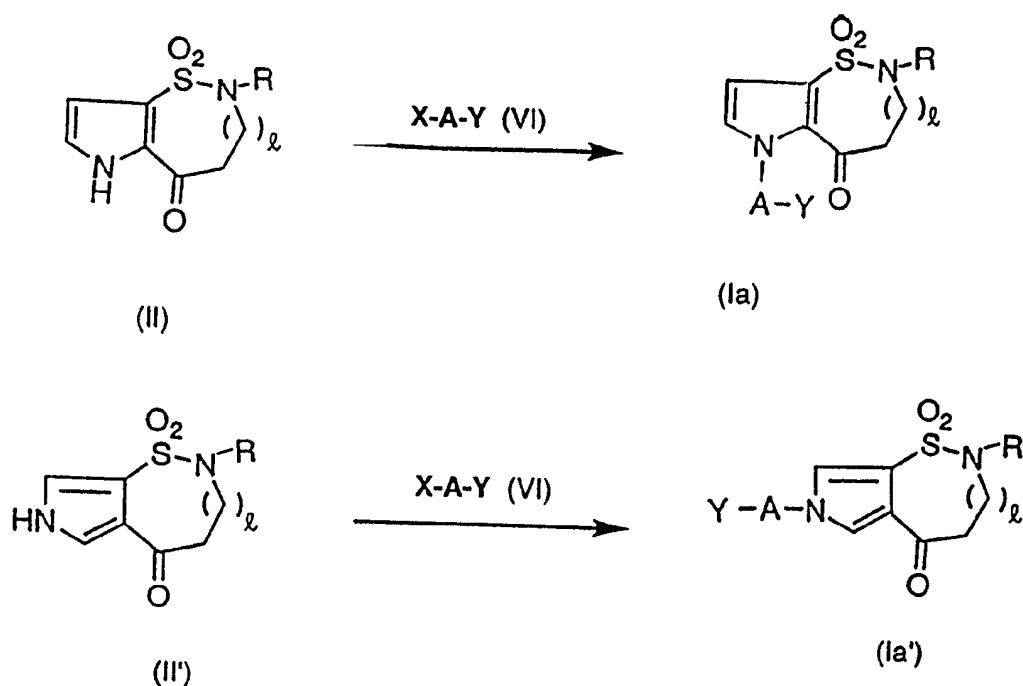
为了从如此得到的化合物 (IV) 或 (IV') 制备化合物 (Ia) 或 (Ia'),

只需将化合物 (IV) 或 (IV') 与含氮化合物 (V) 或其有机酸盐或无机酸盐, 任选加入有机碱如三乙胺, 吡啶, 可力丁 (又称三甲吡啶) 或叔丁醇钾, 或无机碱如碳酸钾, 碳酸钠, 碳酸氢钠, 氢氧化钾或氢氧化钠, 以及碱金属碘化物如碘化钾或碘化钠, 以无溶剂方式, 或者在上面例举的溶剂或甲醇或乙醇等溶剂中, 在室温至 150℃ 下反应即可。

含氮化合物 (V) 的实例包括 1- 苯基哌嗪, 1- (2- 氟苯基) 哌嗪, 1- (3- 氟苯基) 哌嗪, 1- (4- 氟苯基) 哌嗪, 1- (4- 羟基苯基) 哌嗪, 1- (2- 氯苯基) 哌嗪, 1- (3- 氯苯基) 哌嗪, 1- (4- 氯苯基) 哌嗪, 1- (2- 甲氧基苯基) 哌嗪, 1- (3- 甲氧基苯基) 哌嗪, 1- (4- 甲氧基苯基) 哌嗪, 1- (4- 甲磺酰氨基苯基) 哌嗪, 1- (4- 氟基苯基) 哌嗪, 1- (4- 氨基甲酰基苯基) 哌嗪, 1- (4- 甲氧羰基苯基) 哌嗪, 1- (2- 吡啶基) 哌嗪, 1- (2- 嘧啶基) 哌嗪, 1- 苄基哌嗪, 1- 二苯基甲基哌嗪, 1- 肉桂酰基哌嗪, 1- 苯甲酰基哌嗪, 1- (4- 苄氧基苯甲酰基) 哌嗪, 1- (4- 羟基苯甲酰基) 哌嗪, 1- (2- 糠酰基) 哌嗪, 1- (1,2- 苯并异噁唑-3-基) 哌嗪, 1- (1,2- 苯并异噻唑-3-基) 哌嗪, 4- 苯基哌啶, 4- 苄基哌啶, α, α -双(4-氟苯基)-4-哌啶甲醇, 4- (4- 氟苯甲酰基) 哌啶, 4- 苯甲酰基哌啶, 4- (4- 甲氧基苯甲酰基) 哌啶, 4- (4- 氯苯甲酰基) 哌啶, 4- (6- 氟-1,2- 苯并异噁唑-3-基) 哌啶, 4- (6- 氟-1,2- 苯并异噻唑-3-基) 哌啶, 4- (6- 氟-1H- 吡啶-3-基) 哌啶, 4- [(4- 氟苯基) 磺酰基]哌啶, 4- [双(4- 氟苯基) 亚甲基]哌啶, 及 4- (4- 氟苯甲酰基) 哌啶乙(烯) 缩醛。这些化合物既是本领域已知的, 又可以通过本领域目前已知的方法或类似于这些已知方法的方法很容易获得的。

方法 (b)

另外, 还可以根据下列反应路线, 通过式 (VI) 表示的含氮化合物与式 (II) 或 (II') 表示的化合物反应获得,



其中, A, R, X, Y 和 1 定义如上。

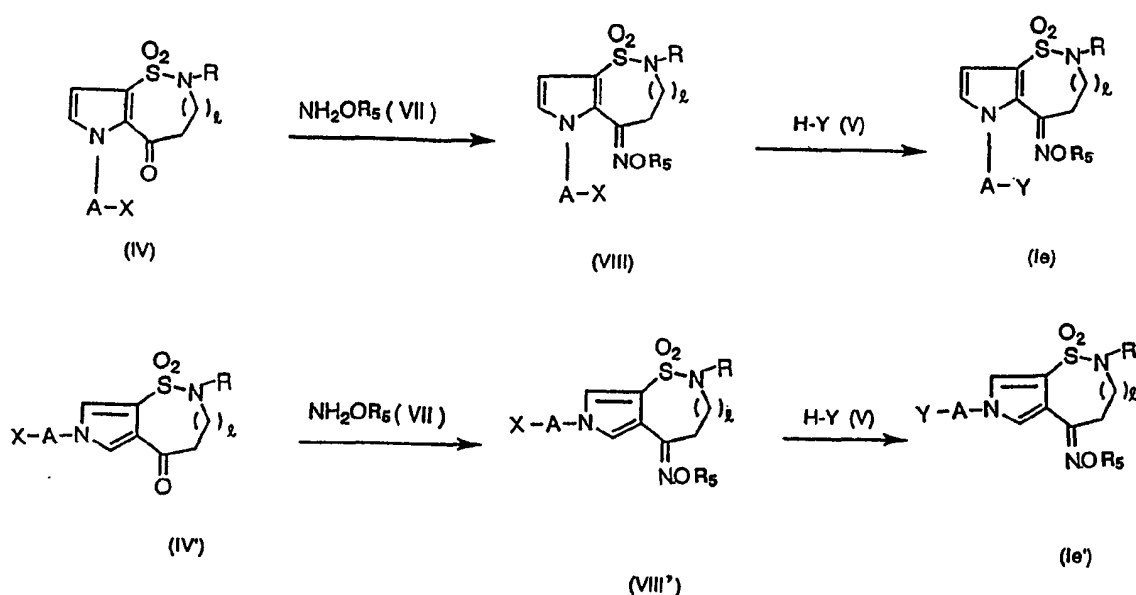
从化合物 (II) 或 (II') 向化合物 (Ia) 或 (Ia') 的转化可以在用有机碱或无机碱处理化合物 (II) 或 (II') 之后, 或在无机碱或有机碱存在下, 通过其与化合物 (VI) 反应来实现。反应条件类似于从化合物 (II) 向化合物 (IV) 的转化反应和上述方法 2 的方法 (a) 中所用条件。另外, 化合物 (VI) 可以通过化合物 (III) 与化合物 (V) 以本领域目前已知的方式反应来合成。

方法 3:

在吡咯磺酰胺化合物 (I) 中, 其中 Z_1 和 Z_2 结合在一起代表 NOR_5 的化合物 (Ic) 和化合物 (Ic') 及化合物 (Ie) 和化合物 (Ie') 可以, 例如用下列任何一种方法合成。

方法 (a)

可以根据下列反应路线得到各化合物 (Ie) 或化合物 (Ie'), 即通过羟胺或其衍生物 (VII) 或其盐与式 (IV) 或 (IV') 表示的化合物反应, 然后再与含氮化合物 (V) 反应得到。



其中, A, R, R_5 , X, Y 和 l 定义如上。

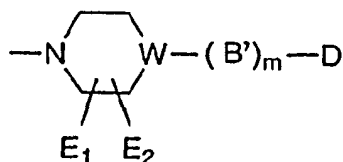
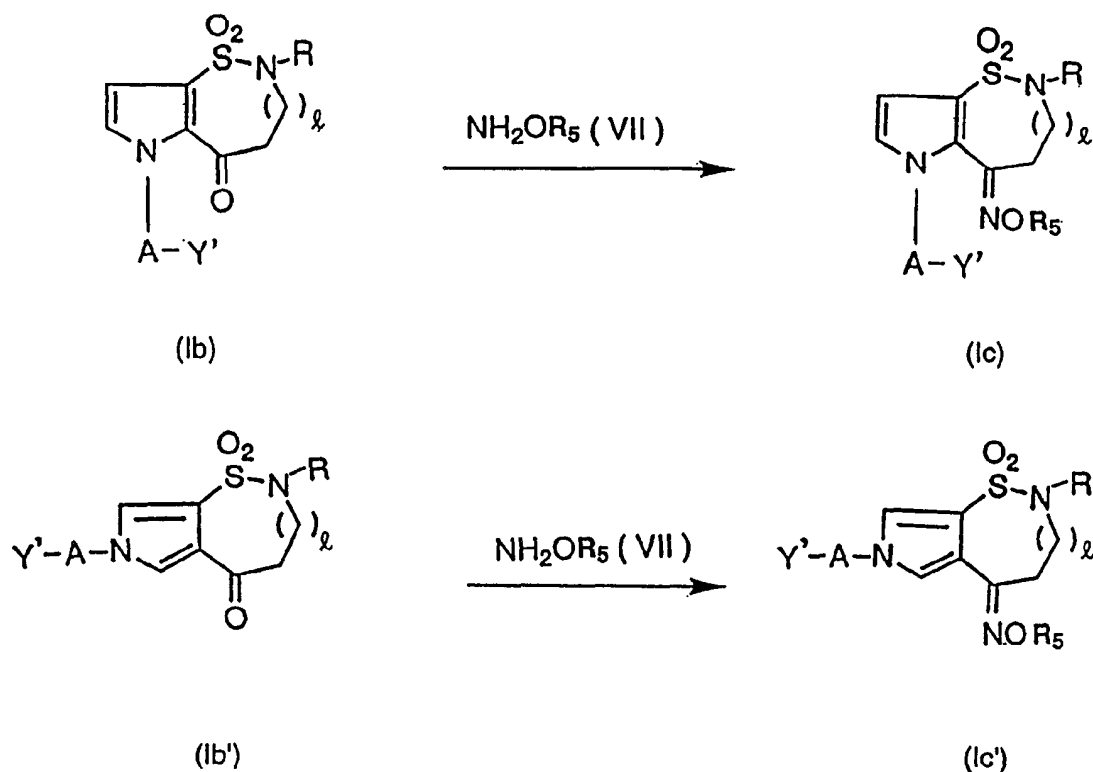
化合物 (IV) 或 (IV') 与羟胺或其衍生物 (VII) 之间的反应, 如果需要, 是在有机碱如吡啶, 三乙胺, 可力丁或乙酸钠, 或者无机碱如碳酸钾或氢氧化钠存在下进行。所用的羟胺或其衍生物 (VII) 也可以其有机酸盐或无机酸盐形式。

该反应在 0°C 至回流温度, 优选在 $0-100^{\circ}\text{C}$ 下进行, 根据需要, 可加入适当的溶剂, 如甲醇, 乙醇, 丙醇, 四氢呋喃, 二甲基甲酰胺或二甲亚砜。

此外, 从如此得到的化合物 (VIII) 或 (VIII') 向化合物 (Ie) 或 (Ie') 的转化反应可以在类似于上述方法 2 的方法 (a) 中从化合物 (IV) 向化合物 (Ia) 转化的反应条件下进行。

方法 (b)

根据下列反应程线, 使羟胺或其衍生物 (VII) 或其盐与化合物 (Ib) 或 (Ib') 反应, 得到各化合物 (Ic) 或 (Ic')。



其中，当 W 代表 CH 时，B' 代表磺酰基，亚烷基，亚烯基， $-\text{C}(\text{OH})\text{R}_1-$ 基团，其中 R_1 代表取代或未取代的芳基， $-\text{CHR}_2-$ 基团，其中 R_2 代表取代或未取代的芳基，或者是环状或无环缩醛基团；当 W 代表 C= 时，B' 代表式 $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{=C} \end{array}$ 基团，

其中，双键是与 W 偶合， R_3 代表取代或未取代的芳基或取代或未取代的芳烷基；

当 W 代表氮原子时，B' 代表羰基，磺酰基，亚烷基，亚烯基或 $-\text{CHR}_4-$ 基团，其中 R_4 代表取代或未取代的芳基；及

D, E_1 , E_2 和 m 定义如上；及

A, R, R₅ 和 1 定义如上。

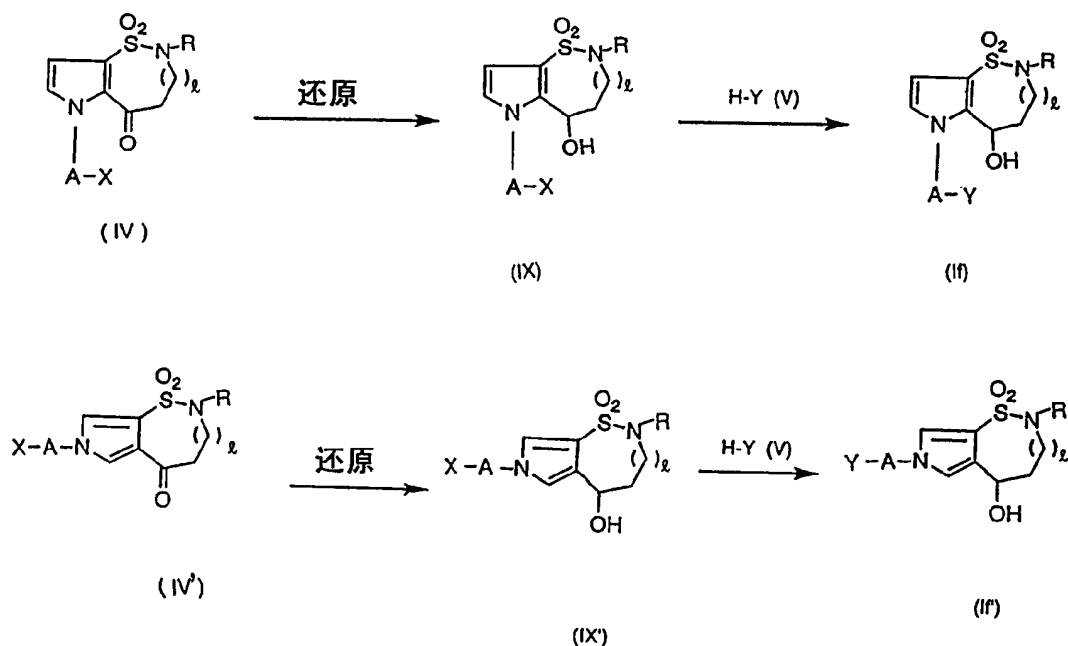
从化合物 (Ib) 或 (Ib') 向化合物 (Ic) 或 (Ic') 的转化反应可以在类似于上述方法 3 的方法 (a) 中从化合物 (IV) 向化合物 (VIII) 的转化反应的条件下进行。

方法 4:

在吡咯磺酰胺化合物 (I) 中, 其中 Z₁ 代表氢原子且 Z₂ 代表羟基的化合物 (Id) 和 (Id') 及化合物 (If) 和 (If') 分别可以用下列任何一种方法合成。

方法 (a)

可以根据下列反应路线得到各化合物 (If) 或 (If'), 即通过还原式 (IV) 或 (IV') 表示的化合物, 然后使含氮化合物 (V) 与其反应得到。



其中, A, R, X, Y 和 1 定义如上。

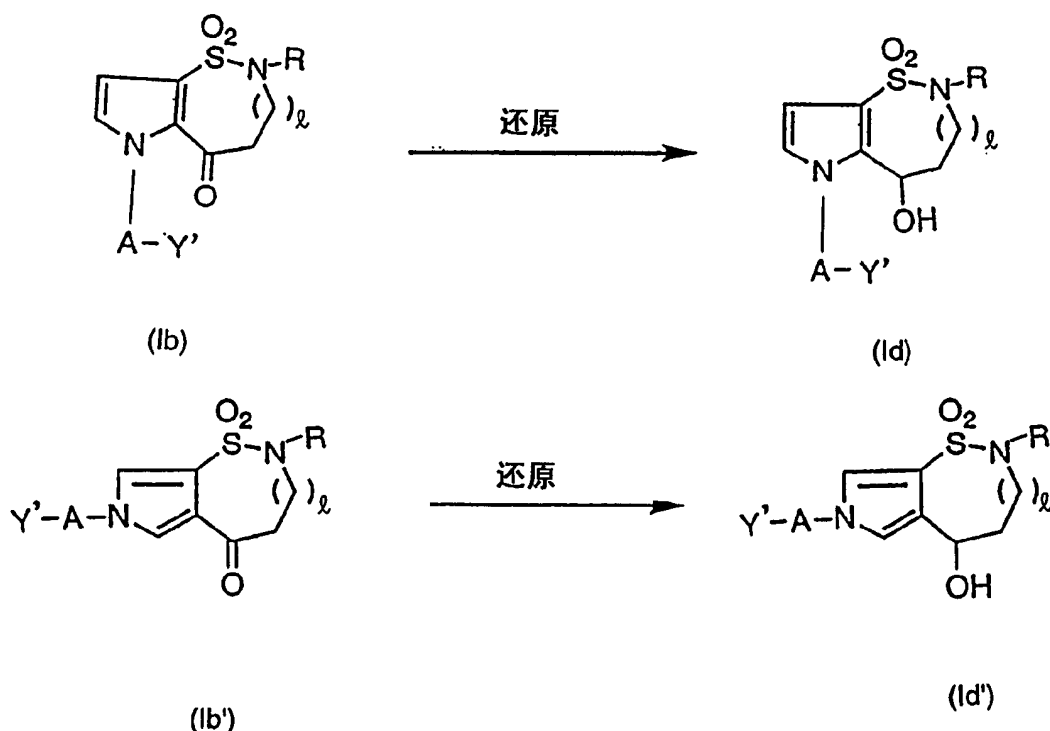
化合物 (IV) 或 (IV') 向化合物 (IX) 或 (IX') 的转化反应是在 -78°C 至回流温度, 优选 -20°C 至室温下, 在常用溶剂中, 用还原剂如硼氢化钠, 硼氢化钾或氰基硼氢化钠处理式 (IV) 或 (IV') 表示的化合物实现的。

从化合物 (IX) 或 (IX') 向化合物 (If) 或 (If') 的转化反应可

以在类似于上述方法 2 的方法 (a) 中从化合物 (IV) 向化合物 (Ia) 的转化反应的条件下进行。

方法 (b)

根据下列反应路线, 通过还原式 (Ib) 或 (Ib') 表示的化合物, 得到各化合物 (Id) 或 (Id')。



其中, A, R, Y' 和 l 定义如上。

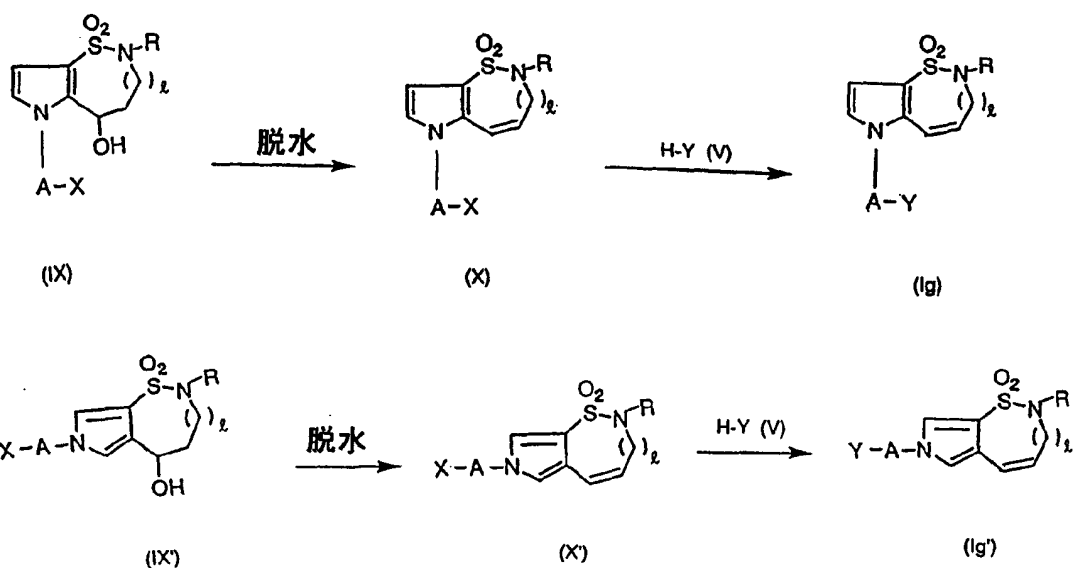
从化合物 (Ib) 或 (Ib') 向化合物 (Id) 或 (Id') 的转化反应可以在类似于上述方法 4 的方法 (a) 中从化合物 (IV) 向化合物 (IX) 的转化反应的条件下进行。

方法 5:

在吡咯磺酰胺化合物 (I) 中, 其中虚线表示的键存在且 Z_1 代表氢原子的化合物 (Ig) 和 (Ig') 可以用下列任何一种方法合成。

方法 (a)

可以根据下列反应路线得到各化合物 (Ig) 或 (Ig'), 即将式 (IX) 或 (IX') 表示的化合物进行脱水反应, 得到式 (X) 或 (X') 表示的化合物, 然后将含氮化合物 (V) 与化合物 (X) 或 (X') 反应得到。



其中, A, R, X, Y 和 1 定义如上。

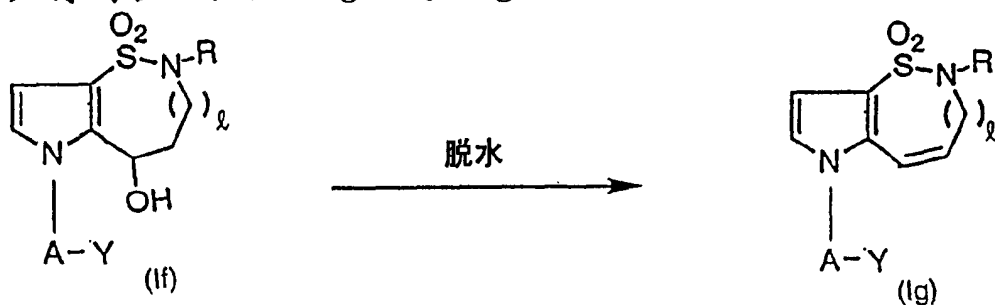
在上述反应中, 从化合物 (IX) 或 (IX') 向化合物 (X) 或 (X') 的转化反应是在 $-20-100^{\circ}\text{C}$, 优选在 -20°C 至室温下, 在溶剂如水, 甲醇, 乙醇, 乙酸乙酯, 氯仿或甲苯中, 通过用酸如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 甲磺酸或对甲苯磺酸处理化合物 (IX) 或 (IX') 实现的。

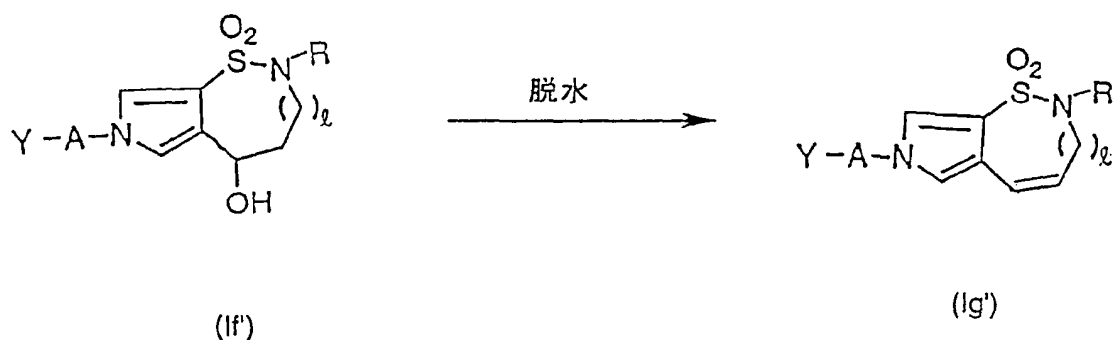
或者, 在溶剂如二氯甲烷, 氯仿或甲苯中, 使甲磺酰氯, 对甲苯磺酰氯, 三氯化磷, 磷酰氯, 亚硫酰氯等和碱如三乙胺, 吡啶或可力丁与化合物 (IX) 或 (IX') 反应来实现向化合物 (X) 或 (X') 的转化。

从化合物 (X) 或 (X') 向化合物 (Ig) 或 (Ig') 的转化反应可以在类似于上述方法 2 的方法 (a) 中从化合物 (IV) 向化合物 (Ia) 转化的条件下进行。

方法 (b)

根据下列反应路线, 将式 (If) 或 (If') 表示的化合物进行脱水反应, 得到各化合物 (Ig) 或 (Ig')。





其中，A，R，Y和l定义如上。

在上述反应中，从化合物(If)或(If')向化合物(Ig)或(Ig')的转化反应可以在类似于上述方法5的方法(a)中从化合物(IX)向化合物(X)转化的条件下进行。

如果需要，根据上述方法得到的本发明化合物(I)可以分别与各种酸中的一种反应而将该化合物转变成盐。所得盐可用重结晶或柱色谱法进行纯化。

适于吡咯磺酰胺化合物(I)向其盐转化的酸的实例包括无机酸，如盐酸，硝酸，硫酸，磷酸和氢溴酸；及有机酸，如马来酸，富马酸，酒石酸，乳酸，柠檬酸，乙酸，甲磺酸，对甲苯磺酸，肥酸(或称己二酸)，棕榈酸和鞣酸。

另外，本发明化合物(I)还包括那些含有不对称中心的化合物。每个外消旋混合物可以通过许多方法中的一种或几种进行分离，进而得到纯旋光性物质。例如，可用的方法包括：

- (1) 用光学活性柱进行分离。
- (2) 经过重结晶进行分离，然后用光学活性酸将其转变成盐。
- (3) 通过酶反应进行分离。
- (4) 结合使用上述方法(1) - (3)进行分离。

用上述方法得到的吡咯磺酰胺化合物(I)及其盐对5-羟色胺-2有很强的阻断作用，此点将在下文中通过试验加以说明。而且发现，本发明化合物(I)中还包括有 α_1 -阻断作用的化合物。从毒性试验结果可见，本发明化合物(I)及其盐具有很高的安全性。因此，本发明

化合物及其盐可用作治疗循环系统疾病，如局部缺血性心脏病，脑血管紊乱，周围循环系统紊乱和高血压的药物。

当本发明吡咯磺酰胺化合物(I)被用作药物时，可用其本身直接以有效剂量给药。或者，用各种已知方法将其制成多种制剂形式后给药。

药物制剂的实例包括口服给药的制剂形式，如片剂，胶囊剂和糖浆，以及胃肠外给药的制剂形式，如注射剂和栓剂。无论使用哪种制剂形式，都可以使用适于制剂配方的各种已知液体或固体填充剂或载体。

这些填充剂或载体的实例包括聚乙烯吡咯烷酮，阿拉伯胶，明胶，山梨糖醇，环糊精，黄耆胶，硬脂酸镁，滑石，聚乙二醇，聚乙烯醇，二氧化硅，乳糖，结晶纤维素，蔗糖，淀粉，磷酸钙，植物油，羧甲基纤维素，月桂基硫酸钠，水，乙醇，甘油，甘露糖醇，糖浆等。

当用本发明化合物(I)作药物时，给药剂量要根据给药目的，所要给药的患者年龄，体重，身体条件等而变化。对于口服给药，日剂量通常约为0.01-1000mg。

具体实施方式

下面将通过下列实施例和试验进一步详细说明本发明。但是，应该注意，下列实施例并不限制本发明。

实施例1 3-吡咯磺酸钠(化合物1)的合成

将30.0g(447mmol)吡咯，75.0g(471mmol)三氧化硫·吡啶复合物和250mL 1,2-二氯乙烷的混合物回流16小时。通过离心除去反应混合物的上层。在剩余物中依次加入150mL水和30g碳酸钠。待所得混合物沸腾后减压蒸馏掉溶剂。在剩余物中加入乙醇-水(9:1 v/v, 500mL)，然后回流1小时。将反应混合物进行热过滤，然后让滤液冷却下来。收集沉淀的晶体，用冷乙醇和乙醚洗涤，减压干燥，得到17.0g粉末状晶体。

实施例2 2-(3-吡咯磺酰胺)乙酸苄酯(化合物2)的合成

将16.9g(100mmol)化合物1和22.9g(110mmol)五氯化磷的750mL乙醚悬浮液在室温下搅拌2小时，然后回流4小时。待反应混

合物冷却下来后进行过滤。依次用水（两次），冷碳酸氢钠饱和水溶液，冰水和冷氯化钠饱和水溶液洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相，然后减压浓缩，得到 11.2g 3-吡咯磺酰氯，为粗结晶体。

将整个如此得到的粗晶体，32.6g (96.6mmol) 对甲苯磺酸甘氨酸苄酯，19.6g (193mmol) 三乙胺和 250mL 四氢呋喃（以下简称“THF”）的混合物回流 6 小时之后减压浓缩反应混合物。在剩余物中加入乙酸乙酯。所得混合物依次用 10% 柠檬酸水溶液，水和氯化钠饱和水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。在甲醇中加热的同时用活性炭处理剩余物，然后从甲醇重结晶，得到 12.6g 标题化合物（产率 43%）。

实施例 3 3-（3-吡咯磺酰胺）丙酸苄酯（化合物 3）的合成

将通过实施例 2 方法得到的 1.66g (10mmol) 3-吡咯磺酰氯，7.03g (20mmol) 对甲苯磺酸β-丙氨酸苄酯，4.05g (40mmol) 三乙胺和 100mL THF 的混合物回流 16 小时。减压浓缩反应混合物，然后在剩余物中加入乙酸乙酯。依次用碳酸氢钠饱和水溶液，水，10% 柠檬酸水溶液，水和氯化钠饱和水溶液洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。用硅胶柱色谱（Merck & Co. Inc. No.9385）（在以下实施例中使用相同的硅胶）纯化剩余物（洗脱剂：乙酸乙酯/己烷 = 1/1），得到 2.82g 标题化合物（产率 92%）。

实施例 4 2- [N-甲基-（3-吡咯磺酰胺）]乙酸乙酯（化合物 4）的合成

将 19.87g (120mmol) 用实施例 2 方法获得的 3-吡咯磺酰氯和 27.65g (180mmol) 肌氨酸乙酯盐酸盐悬浮于 400mL THF。搅拌下加入 36.43g (360mmol) 三乙胺的 100mL THF 溶液，然后回流 16 小时。过滤反应混合物，减压浓缩滤液，然后在剩余物中加入乙酸乙酯。有机相依次用 10% 柠檬酸水溶液，水，碳酸氢钠饱和水溶液，水和氯化钠饱和水溶液洗涤。将所得有机溶液用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。剩余物从乙酸乙酯-异丙醚重结晶，得到 18.49g 标题化合物（产率 63%）。

实施例 5 3-[N-甲基-(3-吡咯磺酰胺)]丙酸乙酯(化合物 5)的合成

在冰冷却且搅拌的条件下向 994mg (6mmol) 用实施例 2 方法获得的 3-吡咯磺酰氯的 40mL THF 溶液中慢慢加入 1.18g (9mmol) 3-甲基氨基丙酸乙酯和 911mg (9mmol) 三乙胺的 10mL THF 溶液, 然后回流 16 小时。以实施例 4 类似的方式进行预处理, 剩余物经硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 = 1/1), 得到 1.24g 标题化合物(产率 80%)。

实施例 6 2-(3-吡咯磺酰胺)乙酸(化合物 6)的合成

向 4.85g (16mmol) 化合物 2 的 150mL THF 溶液中加入 480mg 10% 钯-炭, 接着, 在氢气流下室温中搅拌 15 小时。过滤反应混合物, 减压浓缩滤液。剩余物从乙腈重结晶, 得到 2.87g 标题化合物(产率 88%)。

实施例 7 3-(3-吡咯磺酰胺)丙酸(化合物 7)的合成

向 19.60g (64mmol) 化合物 3 的 400mL THF 溶液中加入 1.96g 5% 钯-炭, 接着, 在氢气流下室温中搅拌 4 小时。过滤反应混合物, 减压浓缩滤液。剩余物从乙酸乙酯重结晶, 得到 11.96g 标题化合物(产率 86%)。

实施例 8 2-[N-甲基-(3-吡咯磺酰胺)]乙酸(化合物 8)的合成

将 4.93g (20mmol) 化合物 4 和 60mL 1N 氢氧化钠水溶液的混合物在 50℃ 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 1 小时。在反应混合物中加入 6N 盐酸使其酸化。冰冷却所得混合物, 过滤收集沉淀的晶体, 用水洗涤, 然后干燥。减压浓缩滤液, 在剩余物中加入乙酸乙酯。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。将剩余物和上面得到的晶体合并, 然后从乙酸乙酯-己烷重结晶, 得到 4.11g 标题化合物(产率 94%)。

实施例 9 3-[N-甲基-(3-吡咯磺酰胺)]丙酸(化合物 9)的合成

将 16.46g (63mmol) 化合物 5 和 253mL 1N 氢氧化钠水溶液的混合物在 60℃ 搅拌 6 小时。在反应混合物中加入 6N 盐酸使其酸化。加入氯化钠使其饱和。所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。剩余物从乙酸乙酯-苯重结晶，得到 13.05g 标题化合物（产率 89%）。

实施例 10 2, 3, 4, 5-四氢吡咯并[2, 3-e][1, 2]噻嗪-4-酮 1, 1-二氧化物（化合物 10）和 2, 3, 4, 6-四氢吡咯并[3, 4-e][1, 2]噻嗪-4-酮 1, 1-二氧化物（化合物 11）的合成

冰冷却下将 5.00g (24.5mmol) 化合物 6, 4.27mL (49mmol) 草酰氯, 120mL THF 和 3 滴 DMF 混合, 然后将所得混合物搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物。在剩余物中加入 120mL 1, 2-二氯甲烷, 然后在冰冷却及搅拌的同时加入 6.53g (49mmol) 氯化铝。将如此得到的混合物在同样温度下搅拌 2.5 小时。冰冷却下加入 43mL 6N 盐酸, 然后加入氯化钠使其饱和。所得混合物用 THF 萃取三次。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱分离（洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 = 1/1 至 2/1 梯度洗脱）, 得到 2.27g 化合物 10 和 62mg 化合物 11（产率分别为 50% 和 1%）。

实施例 11 2-甲基-2, 3, 4, 5-四氢吡咯并[2, 3-e][1, 2]噻嗪-4-酮 1, 1-二氧化物（化合物 12）的合成

将 436mg (2mmol) 化合物 8 和 24g 多磷酸的混合物在 80℃ 油浴上搅拌 30 分钟。冰冷却反应混合物, 然后加入约 30mL 冰水。加入 4N 氢氧化钠水溶液将 pH 值调节至 5。用氯化钠将其饱和。所得混合物用 THF 萃取三次。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱纯化（洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 = 1/1）, 得到 134mg 标题化合物（产率 33%）。

实施例 12 3, 4, 5, 6-四氢-2H-吡咯并[2, 3-f][1, 2]硫杂吡啶-5-酮 1, 1-二氧化物（化合物 13）和 3, 4, 5, 7-四氢-2H-吡咯并[3, 4-f][1, 2]硫杂吡啶-5-酮 1, 1-二氧化物（化合物 14）的合成

冰冷却下将 436mg (2mmol) 化合物 7, 1mL (11mmol) 草酰氯, 40mL THF 和 1 滴 DMF 混合, 然后将所得混合物在室温搅拌 20 小时。减压浓缩反应混合物。在剩余物中加入 50mL 1,2-二氯甲烷, 然后在冰冷却及搅拌的同时加入 533mg (4mmol) 氯化铝。将如此得到的混合物在室温搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水中, 然后用乙酸乙酯萃取两次。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱分离 (洗脱剂: 甲醇/氯仿 = 1/19), 得到 73mg 化合物 13 和 59mg 化合物 14 (产率分别为 18% 和 14%)。

实施例 13 3,4,5,6-四氢-2H-吡咯并[2,3-f][1,2]硫杂吡啶因-5-酮 1,1-二氧化物 (化合物 13) 和 3,4,5,7-四氢-2H-吡咯并[3,4-f][1,2]硫杂吡啶因-5-酮 1,1-二氧化物 (化合物 14) 的合成 (另一种方法)

将 6.00g (27.5mmol) 化合物 7 和 300g 多磷酸的混合物在 100℃ 油浴上搅拌 1 小时。冰冷却反应混合物, 然后将其倒入冰水中。加入浓氢氧化钠水溶液将 pH 值调至 4。用类似实施例 11 的方式进行预处理。剩余物经硅胶柱色谱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 = 2/1), 得到 2.50g 化合物 13 和 497mg 化合物 14 (产率分别为 46% 和 9%)。

实施例 14 2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-吡咯并[2,3-f][1,2]硫杂吡啶因-5-酮 1,1-二氧化物 (化合物 15) 和 2-甲基-3,4,5,7-四氢-2H-吡咯并[3,4-f][1,2]硫杂吡啶因-5-酮 1,1-二氧化物 (化合物 16) 的合成

将 500mg (2.15mmol) 化合物 9 和 25g 多磷酸的混合物在 80℃ 油浴上搅拌 1 小时。冰冷却反应混合物, 然后将其倒入冰水中。用氯化钠将其饱和, 所得混合物用 THF 萃取三次。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。剩余物经氧化铝柱色谱分离 (Merck & Co. Inc. No. 1097) (洗脱剂: 乙酸乙酯) 后再用硅胶柱色谱进一步分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 = 1/1), 得到 175mg 化合物 15 和 36mg 化合物 16 (产率分别为 38% 和 8%)。

实施例 15 5-(4-氯丁基)-2-甲基-2,3,4,5-四氢吡咯并

[2,3-e][1,2]噻嗪-4-酮 1,1-二氧化物 (化合物 17) 的合成

将 400mg (2mmol) 化合物 12, 1.37g (8mmol) 1-溴-4-氯丁烷和 1.11g (8mmol) 碳酸钾的 20mL 2-丁酮悬浮液回流 3 小时。过滤反应混合物, 减压浓缩滤液。剩余物经硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 = 1/2), 得到 582mg 标题化合物 (产率 100%)。

实施例 16 6-(4-氯丁基)-2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-吡咯并[2,3-f][1,2]硫杂吡啶-5-酮 1,1-二氧化物 (化合物 18) 的合成

将 429mg (2mmol) 化合物 15, 1.37g (8mmol) 1-溴-4-氯丁烷和 1.11g (8mmol) 碳酸钾的 30mL 2-丁酮悬浮液回流 20 小时。减压浓缩反应混合物。在剩余物中加入 10% 柠檬酸水溶液, 然后用氯仿萃取所得混合物三次。有机相依次用水和氯化钠饱和水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 = 1/2), 得到 535mg 标题化合物 (产率 88%)。

实施例 17 7-(4-氯丁基)-2-甲基-3,4,5,7-四氢-2H-吡咯并[3,4-f][1,2]硫杂吡啶-5-酮 1,1-二氧化物 (化合物 18) 的合成

将 257mg (1.2mmol) 化合物 16, 823mg (4.8mmol) 1-溴-4-氯丁烷和 663mg (4.8mmol) 碳酸钾的 30mL 2-丁酮悬浮液回流 20 小时。用类似于实施例 16 的方式进行后处理。剩余物经硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 = 1/1), 得到 306mg 标题化合物 (产率 84%)。

实施例 18 5-(4-氯丁基)-4-羟亚氨基-2-甲基-2,3,4,5-四氢吡咯并[2,3-e][1,2]噻嗪-4-酮 1,1-二氧化物 (化合物 20) 的合成

将 145mg (0.5mmol) 化合物 17, 104mg (1.5mmol) 羟胺盐酸盐和 123mg (1.5mmol) 乙酸钠的 15mL 甲醇悬浮液回流 166 小时。减压浓缩反应混合物, 然后在剩余物中加入碳酸钾饱和水溶液。用氯仿萃取所得混合物两次。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 氯仿), 得到 69mg

标题化合物（产率 45%）。

实施例 19 6-（4-氯丁基）-5-羟亚氨基-2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-吡咯并[2,3-f][1,2]硫杂吡啶因 1,1-二氧化物（化合物 21）的合成

将 152mg (0.5mmol) 化合物 18, 174mg (2.5mmol) 羟胺盐酸盐和 205mg (2.5mmol) 乙酸钠的 20mL 乙醇悬浮液回流 20 小时。减压浓缩反应混合物，然后在剩余物中加水。用氯仿萃取所得混合物三次。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：甲醇/氯仿 = 3/97），得到 116mg 标题化合物（产率 73%）。

实施例 20 5-[4-[4-（4-氯苯甲酰基）哌啶子基]丁基]-2-甲基-2,3,4,5-四氢吡咯并[2,3-e][1,2]噻嗪-4-酮 1,1-二氧化物（化合物 22）的合成

将 145mg (0.5mmol) 化合物 17, 134mg (0.55mmol) 4-（4-氯苯甲酰基）哌啶盐酸盐, 185mg (2.2mmol) 碳酸氢钠和 165mg (1.1mmol) 碘化钠的 20mL 乙腈悬浮液回流 50 小时。用类似于实施例 18 的方式进行预处理。剩余物经硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：甲醇/氯仿 = 3/97），得到 220mg 标题化合物（产率 95%）。

实施例 21 5-[4-[4-（4-氯苯基）哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-2,3,4,5-四氢吡咯并[2,3-e][1,2]噻嗪-4-酮 1,1-二氧化物（化合物 23）的合成

将 233mg (0.8mmol) 化合物 17, 216mg (1.2mmol) 1-（4-氯苯基）哌嗪, 166mg (1.2mmol) 碳酸钾和 240mg (1.6mmol) 碘化钠的 20mL 乙腈悬浮液回流 23 小时。用类似于实施例 18 的方式进行后处理。剩余物经硅胶柱色谱纯化（洗脱剂：甲醇/氯仿 = 1/49），得到 291mg 标题化合物（产率 84%）。

实施例 22 7-[4-[4-（2-甲氧基苯基）哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-3,4,5,7-四氢-2H-吡咯并[3,4-f][1,2]硫杂吡啶因-5-酮 1,1-二氧化物（化合物 24）的合成

将 152mg (0.5mmol) 化合物 19, 144mg (0.75mmol) 1-(2-甲氧基苯基) 哌嗪, 104mg (0.75mmol) 碳酸钾和 150mg (1mmol) 碘化钠的 20mL 乙腈悬浮液回流 17 小时。用类似于实施例 18 的方式进行后处理。剩余物经硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 甲醇/氯仿 = 1/19), 得到 160mg 标题化合物(产率 99%)。

实施例 23 5-[3-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-2,3,4,5-四氢吡咯并[2,3-e][1,2]噻嗪-4-酮 1,1-二氧化物(化合物 25)的合成

将 200mg (1mmol) 化合物 12, 385mg (1.5mmol) 1-(3-氯丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪和 207mg (1.5mmol) 碳酸钾的 15mL 2-丁酮悬浮液回流 24 小时。过滤反应混合物, 减压浓缩滤液。剩余物经硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 氯仿), 得到 335mg 标题化合物(产率 80%)。

实施例 24 6-[3-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]丙基]-2-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-吡咯并[2,3-f][1,2]硫杂吡啶因 1,1-二氧化物(化合物 26)的合成

将 214mg (1mmol) 化合物 15, 385mg (1.5mmol) 1-(3-氯丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪和 207mg (1.5mmol) 碳酸钾的 20mL 2-丁酮悬浮液回流 17 小时。用类似于实施例 18 的方式进行后处理。剩余物经硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 = 4/1), 得到 400mg 标题化合物(产率 92%)。

实施例 25 6-[3-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]丙基]-3,4,5,6-四氢-2H-吡咯并[2,3-f][1,2]硫杂吡啶因-5-酮 1,1-二氧化物(化合物 27)的合成

将 200mg (1mmol) 化合物 13, 257mg (1mmol) 1-(3-氯丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪和 138mg (1mmol) 碳酸钾的 20mL 二噁烷悬浮液回流 16 小时。过滤反应混合物, 减压浓缩滤液。剩余物经硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 甲醇/氯仿 = 3/37), 得到 116mg 标题化合物(产率 28%)。

实施例 26 5-[4-[4-(4-氯苯甲酰基)哌啶子基]丁基]-4

- 脞基 - 2 - 甲基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢吡咯并[2, 3-e][1, 2]噻嗪 1, 1 - 二氧化物 (化合物 28) 的合成

将 61mg (0.2mmol) 化合物 20, 54mg (0.22mmol) 4 - (4 - 氟苯甲酰基) 哌啶盐酸盐, 74mg (0.88mmol) 碳酸氢钠和 66mg (0.44mmol) 碘化钠的 10mL 乙腈悬浮液回流 29 小时. 用类似于实施例 20 的方式进行后处理和纯化, 得到 75mg 标题化合物 (产率 79%) .

实施例 27 6 - [4 - [4 - (4 - 氟苯甲酰基) 哌啶子基] 丁基] - 5 - 脞基 - 2 - 甲基 - 3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 吡咯并[2, 3-f][1, 2]硫杂吡啶 1, 1 - 二氧化物 (化合物 29) 的合成

将 110mg (0.34mmol) 化合物 21, 83mg (0.34mmol) 4 - (4 - 氟苯甲酰基) 哌啶盐酸盐和 102mg (0.68mmol) 碘化钠的 10mL 乙腈悬浮液回流 17 小时. 用类似于实施例 18 的方式进行预处理. 剩余物经硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 甲醇/氯仿 = 11/189), 得到 108mg 标题化合物 (产率 64%) .

实施例 28 5 - [4 - [4 - (4 - 氟苯基) 哌嗪 - 1 - 基] 丁基] - 4 - 脞基 - 2 - 甲基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢吡咯并[2, 3-e][1, 2]噻嗪 1, 1 - 二氧化物 (化合物 30) 的合成

将 174mg (0.4mmol) 化合物 23 和 111mg (1.6mmol) 羟胺盐酸盐的 10mL 吡啶悬浮液在 80℃ 油浴上搅拌 24 小时. 用类似于实施例 21 的方式进行后处理和纯化, 得到 159mg 标题化合物 (产率 88%) .

实施例 29 5 - [3 - [4 - (4 - 氟苯基) 哌嗪 - 1 - 基] 丙基] - 4 - 脞基 - 2 - 甲基 - 2, 3, 4, 5 - 四氢吡咯并[2, 3-e][1, 2]噻嗪 1, 1 - 二氧化物 (化合物 31) 的合成

将 168mg (0.4mmol) 化合物 25 和 111mg (1.6mmol) 羟胺盐酸盐的 10mL 吡啶悬浮液在 60℃ 油浴上搅拌 21 小时. 用类似于实施例 18 的方式进行后处理. 剩余物经硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: 甲醇/氯仿 = 1/99), 得到 144mg 标题化合物 (产率 83%) .

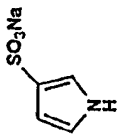
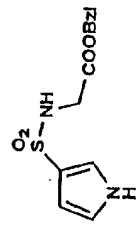
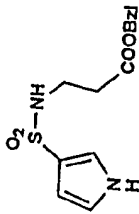
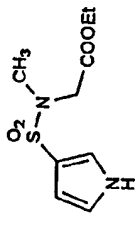
实施例 30 6 - [3 - [4 - (4 - 氟苯基) 哌嗪 - 1 - 基] 丙基] - 5 - 脞基 - 2 - 甲基 - 3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 吡咯并[2, 3-f][1, 2]硫杂吡啶

因 1,1-二氧化物（化合物 32）的合成

将 174mg (0.4mmol) 化合物 26, 56mg (0.8mmol) 羟胺盐酸盐和 66mg (0.8mmol) 乙酸钠的 20mL 甲醇悬浮液回流 17 小时。用类似于实施例 20 的方式进行后处理和纯化，得到 119mg 标题化合物（产率 66%）。

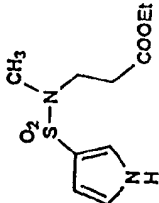
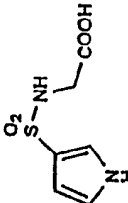
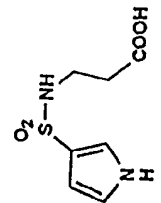
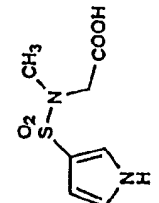
实施例 1-30 所得化合物的物理数据示于表 1-8。

表 1

化合物 编号	结构式	性质 m. p. (重结晶溶剂)	NMR (δ ppm)* (): 实测频率	IR (cm^{-1}) (): 测量方法
1		无色粉状晶体 $\geq 250^\circ\text{C}$	(400MHz) ($\text{D}_2\text{O}/\text{TSP}-d_4$ **) 6.44 (1H, s), 6.89 (1H, t, J=2.3Hz), 7.23 (1H, s)	(KBr) 3588, 3287, 1539, 1487, 1186, 1078, 1055, 932, 750, 684, 654
2		无色粉状晶体 132.0-134.0°C (甲醇)	(270MHz) ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$) 3.63 (2H, d, J=6.6Hz), 5.08 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=2.0Hz), 6.85 (1H, m), 7.25 (1H, d, J=2.0Hz), 7.30-7.41 (5H, m), 7.56 (1H, t, J=6.6Hz), 11.49 (1H, br. s)	(KBr) 3333, 3292, 1732, 1443, 1386, 1355, 1314, 1236, 1149, 1105, 1050, 863, 739
3		无色粉状晶体 80.0-81.0°C (乙酸乙酯-己烷)	(270MHz) 2.60 (2H, t, J=5.9Hz), 3.24 (2H, m), 4.99 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.47 (1H, m), 6.80 (1H, q, J=2.64Hz), 7.27-7.42 (6H, m), 8.68 (1H, br. s)	(KBr) 3418, 3276, 1743, 1725, 1530, 1415, 1320, 1198, 1140, 1074, 996, 892, 804, 747, 680
4		无色棱柱形晶体 79.0-81.0°C (乙酸乙酯-异丙醚)	(400MHz) 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 2.86 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 6.48 (1H, m), 6.83 (1H, m), 7.30 (1H, m), 8.86 (1H, br. s)	(KBr) 3325, 3127, 1733, 1528, 1337, 1231, 1149, 1026, 768

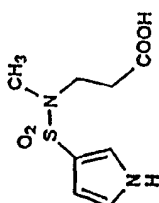
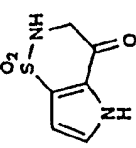
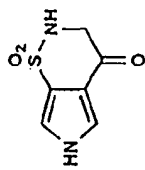
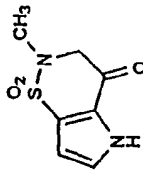
* 除非另有具体说明, 否则用 TMS 作为内部标准在 CDCl_3 中进行测量。** TSP- d_4 =3-(三甲基硅烷基)丙酸钠- d_4 。

表 2

化合物 编号	结构式	性质 m. p. (重结晶溶剂)	NMR (δ ppm)* (): 实测频率	IR (cm^{-1}) (): 测量方法
5		无色油	(400MHz) 1. 26(3H, t, J=7.1Hz), 2. 62(2H, t, J=7.2Hz), 2. 75(3H, s), 3. 28(2H, t, J=7.2Hz), 4. 14(2H, q, J=7.1Hz), 6. 45(1H, m), 6. 84(1H, m), 7. 26(1H, m), 9. 09(1H, br. s)	(膜) 3354, 1732, 1377, 1325, 1141, 1044, 961, 713
6		浅黄色粉状晶体 151.5-152.5°C (乙腈)	(270MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 3. 46(2H, d, J=6.6Hz), 6. 30(1H, dd, J=2.0Hz, 4. 6Hz), 6. 85(1H, dd, J=2.0Hz, 4. 6Hz), 7. 25(1H, m), 7. 28(1H, t, J=6.6Hz), 11. 48(1H, br. s), 12. 58(1H, br. s)	(KBr) 3349, 3294, 1720, 1420, 1317, 1257, 1232, 1140, 1050, 843, 810, 743
7		无色粉状晶体 107.0-108.0°C (乙酸乙酯)	(270MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 2. 35(2H, t, J=7.3Hz), 2. 91(2H, m), 6. 30(1H, m), 6. 88(1H, m), 7. 00(1H, m), 7. 25(1H, m), 11. 49(1H, br. s), 12. 20(1H, br. s)	(KBr) 3324, 3264, 1724, 1537, 1490, 1407, 1368, 1303, 1269, 1231, 1186, 1147, 1128, 1085, 1060, 1046, 947, 927, 827, 726
8		无色棱柱形晶体 130.5-132.0°C (乙酸乙酯-己烷)	(400MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 2. 66(3H, s), 3. 66(2H, s), 6. 34(1H, m), 6. 92(1H, m), 7. 34(1H, m), 11. 64(1H, br. s), 12. 70(1H, br. s)	(KBr) 3363, 1720, 1529, 1452, 1408, 1333, 1250, 1228, 1149, 1089, 1044, 1021, 939, 898, 771

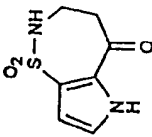
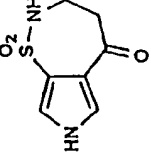
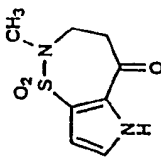
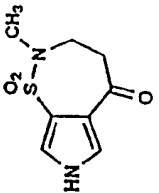
* 除非另有具体说明, 否则用 TMS 作为内部标准在 CDCl₃ 中进行测量。

表 3

化合物 编号	结构式	性质 m. p. (重结晶溶剂)	NMR (δ ppm) *	IR (cm^{-1}) (): 测量方法
9		无色棱柱形晶体 105.0-107.0°C (乙酸乙酯-苯)	(270MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 2.47 (2H, t, J=7.3Hz), 2.59 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=7.3Hz), 6.32 (1H, m), 6.93 (1H, m), 7.32 (1H, m), 11.69 (1H, br. s), 12.29 (1H, br. s)	(KBr) 3401, 1706, 1523, 1318, 1256, 1230, 1147, 1126, 1049, 953, 754
10		无色粉末状晶体 204°C (分解) (乙腈)	(270MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 3.98 (2H, d, J=7.3Hz), 6.59 (1H, t, J=2.0Hz), 7.32 (1H, t, J=2.0Hz), 8.22 (1H, t, J=7.3Hz), 12.86 (1H, br. s)	(KBr) 3250, 1671, 1439, 1393, 1315, 1240, 1177, 1146, 1107, 761
11		无色粉末状晶体 226.0-229.0°C (乙腈)	(400MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 3.90 (2H, s), 7.50 (1H, d, J=1.9Hz), 7.58 (1H, d, J=1.6Hz), 8.12 (1H, br. s), 12.42 (1H, br. s)	(KBr) 1660, 1543, 3282, 1660, 1543, 1515, 1419, 1364, 1323, 1232, 1178, 1158, 1139, 1082, 1064, 985, 843, 804, 777, 712
12		浅黄色棱柱形晶体 169.0-175.5°C (乙酸乙酯-己烷)	(400MHz) 2.95 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=2.5Hz), 7.18 (1H, s), 9.83 (1H, br. s)	(KBr) 3248, 3131, 1666, 1464, 1390, 1343, 1296, 1236, 1182, 1147, 1118, 1092, 1006, 920, 780, 710, 674

* 除非另有具体说明, 否则用 TMS 作为内部标准在 CDCl₃ 中进行测量。

表 4

化合物 编号	结构式	性质 m. p. (重结晶溶剂)	NMR (δ ppm)* (): 实测频率	IR (cm^{-1}) (): 测量方法
1 3		无色棱柱形晶体 184.0-186.0°C (乙醇)	(400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) 2.89(2H, t, J=5.8Hz), 3.49(2H, m) 6.56(1H, d, J=2.7Hz), 7.17(1H, d, J=2.7Hz), 7.86(1H, br.), 12.33(1H, br. s)	(KBr) 3350-3000, 1610, 1440, 1381, 1318, 1227, 1144, 875, 775, 696
1 4		浅棕色粉末状晶体 183.0-187.0°C (乙醇-异丙醚)	(400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) 2.85(2H, m), 3.40(2H, m), 7.40(1H, d, J=2.1Hz), 7.44(1H, d, J=2.1Hz), 7.71(1H, br.), 12.08(1H, br. s)	(KBr) 3263, 1621, 1512, 1419, 1344, 1303, 1270, 1131, 1080, 696
1 5		无色棱柱形晶体 195.0-197.0°C (乙醇-异丙醚)	(270MHz) (DMSO- d_6 /TMS) 2.84(3H, s), 2.98(2H, m), 3.73(2H, m), 6.57(1H, d, J=2.6Hz), 7.20(1H, d, J=2.6Hz), 12.51(1H, br. s)	(KBr) 3283, 1630, 1531, 1384, 1322, 1220, 1143, 1016, 960, 863, 765, 732
1 6		无色针状晶体 132.0-136.0°C (乙酸乙酯-己烷)	(270MHz) (DMSO- d_6 /TMS) 2.77(3H, s), 2.87(2H, m), 3.64(2H, m), 7.43-7.49(2H, m), 12.20(1H, br. s)	(KBr) 3330, 1638, 1500, 1322, 1225, 1120, 868, 788, 731

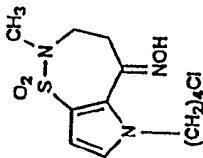
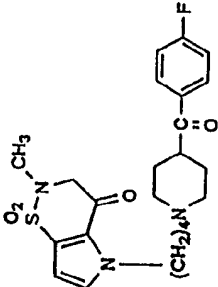
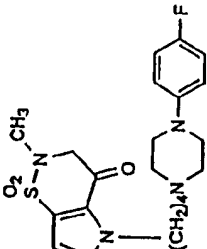
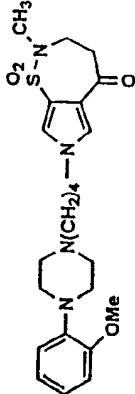
* 除非另有具体说明, 否则用 TMS 作为内部标准在 CDCl₃ 中进行测量。

表 5

化合物 编号	结构式	性质 m. p. (重结晶溶剂)	NMR (δ ppm) * (): 实测频率	IR (cm^{-1}) (): 测量方法
1 7		黄色油	(400MHz) 1. 79 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=6.3Hz), 4.16 (2H, s), 4.38 (2H, t, J=7.2Hz), 6.56 (1H, d, J=2.7Hz), 7.02 (1H, d, J=2.7Hz)	(膜) 3131, 2960, 1671, 1508, 1475, 1393, 1341, 1205, 1160, 1111, 1061, 1001, 918, 721, 650
1 8		无色油	(400MHz) 1. 78 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.22 (2H, m), 3.47-3.58 (4H, m), 4.32 (2H, t, J=7.2Hz), 6.67 (1H, d, J=2.8Hz), 6.89 (1H, d, J=2.8Hz)	(膜) 1658, 1470, 1395, 1332, 1190, 1153, 720
1 9		无色棱柱形晶体 123.5-125.5°C (乙酸乙酯-异丙醚)	(400MHz) 1. 78 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.02 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.3Hz), 3.69 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=7.1Hz), 7.21 (1H, d, J=2.5Hz), 7.31 (1H, d, J=2.5Hz)	(KBr) 1651, 1526, 1330, 1152, 1033, 870, 840, 735, 705
2 0		无色棱柱形晶体 107.5-108.5°C (乙酸乙酯-己烷)	(400MHz) 1. 77 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.54 (2H, t, J=6.4Hz), 4.25 (2H, t, J=7.2Hz), 4.59 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=2.9Hz), 6.77 (1H, d, J=2.9Hz), 7.45 (1H, s)	(KBr) 3348, 1479, 1456, 1409, 1326, 1314, 1204, 1158, 1112, 1079, 986, 934, 753, 700

* 除非另有具体说明, 否则用 TMS 作为内部标准在 CDCl_3 中进行测量。

表 6

化合物 编号	结构式	性质 m. p. (重结晶溶剂)	NMR (δ ppm)* (): 实测频率	IR (cm^{-1}) (): 测量方法
2 1		无色油	(400MHz) 1.73 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.09 (2H, m), 3.51 (2H, t, J=6.4Hz), 3.62 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=7.2Hz), 6.58 (1H, d, J=3.0Hz), 6.66 (1H, d, J=3.0Hz), 8.08 (1H, s)	(膜) 3405, 2958, 1324, 1192, 1146, 967, 736
2 2		黄色油 [一盐酸盐] 浅黄色粉状晶体 203.0-206.5°C (乙醇-乙醚)	(400MHz) 1.53 (2H, m), 1.76-1.92 (6H, m), 2.12 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=7.2Hz), 2.92 (3H, s), 2.95 (2H, m), 3.20 (1H, m), 4.13 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=7.3Hz), 6.53 (1H, d, J=2.7Hz), 7.00 (1H, d, J=2.7Hz), 7.13 (2H, m), 7.95 (2H, m)	(膜) 2945, 1674, 1597, 1506, 1475, 1392, 1343, 1206, 1158, 1001, 918, 854, 736
2 3		浅黄色棱柱形晶体 92.0-93.5°C (乙酸乙酯-己烷)	(400MHz) 1.54 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=7.3Hz), 2.57 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.10 (4H, m), 4.14 (2H, s), 4.37 (2H, t, J=7.3Hz), 6.54 (1H, d, J=2.7Hz), 6.86 (2H, m), 6.95 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=2.7Hz)	(KBr) 2821, 1668, 1509, 1475, 1394, 1340, 1233, 1156, 1002, 918, 830, 739, 712, 664
2 4		无色粉状晶体 122.5-123.5°C (乙酸乙酯-异丙醚)	(400MHz) 1.53 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=7.2Hz), 2.57-2.66 (4H, m), 2.86 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.04-3.13 (4H, m), 3.68 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=7.2Hz), 6.83-7.03 (4H, m), 7.20 (1H, d, J=2.5Hz), 7.32 (1H, d, J=2.5Hz)	(KBr) 2819, 1663, 1526, 1498, 1322, 1237, 1150, 1028, 755, 719

* 除非另有具体说明, 否则用 TMS 作为内部标准在 CDCl₃ 中进行测量。

试验

对于本发明一些化合物, 其抗- α_1 作用和抗5-羟色胺(5-HT)作用将用下文所述方法进行研究。一些代表性化合物的研究结果示于表9。

(1) 抗- α_1 作用

将各雄性 Hartley 天竺鼠(体重 300 - 500g)的胸大动脉切下, 制成螺旋状的一段, 然后在 1g 张力以下悬浮于装有台氏液(溶液中已经充有 95% O_2 和 5% CO_2 的混合气体)的 Magnus 圆筒中, 并保持在 37℃。用等长(isometric)传感器(“TB-612J”, Nihon Kohden Corporation 制造)和压力前置放大器(“AP-620G”, Nihon Kohden Corporation 制造)测量张力的变化。用热笔写记录器记录等长张力(“WT-647G”, Nihon Kohden Corporation 制造)。将由 $10^{-5}M$ 去甲肾上腺素(NE)引起的紧张性收缩记为 100%, 测定以 $10^{-8}M$ 和 $10^{-7}M$ 的水平添加各种试验药物后造成的收缩百分比, 记为 α_1 作用。

(2) 抗-5-羟色胺(5-HT)作用

将各雄性 Hartley 天竺鼠(体重 300 - 500g)的肠系膜动脉上部切下, 制成螺旋状的一段, 然后在 0.3g 试验张力以下悬浮于装有台氏液(溶液中已经充有 95% O_2 和 5% CO_2 的混合气体)的 Magnus 圆筒中, 并保持在 37℃。用等长(isometric)传感器(“UL-10”, SHINKOH K. K 制造)和压力前置放大器(“DSA-605A”, SHINKOH K. K 制造)测量张力的变化。用笔写记录器记录等长张力(“VP-6537A”, NATIONAL K. K 制造)。将由 $10^{-5}M$ 5-羟色胺(5-HT)引起的收缩记为 100%, 测定有 $10^{-7}M$ 和 $10^{-6}M$ 的各种试验药物存在后 $10^{-5}M$ 5-羟色胺(5-HT)的收缩百分比, 记为抗-5-HT 作用。

(3) 结果

表 9

化合物编号	抗 5-HT 作用 (占对照组的%)		抗 α_1 作用 (占对照组的%)	
	10^{-7}M	10^{-6}M	10^{-8}M	10^{-7}M
22	80.4	41.1	66.6	43.2
26	95.5	47.5	95.2	55.6
28	73.5	30.2	80.0	45.8
29	79.0	32.5	83.1	33.4

本发明吡咯磺酰胺化合物 (I) 及其盐有很强的 α_1 -阻断作用和 5-羟色胺-2 阻断作用。因此, 本发明能够提供针对所有循环系统疾病, 如高血压, 心力衰竭, 局部缺血性心脏病, 脑血管紊乱和周围循环系统紊乱的预防剂和治疗剂。