

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/00

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/135 A61K 31/42

A61K 31/425 A61K 31/435

A61K 31/47 A61K 31/34

A61K 31/38 G01N 33/50

C07D307/81 C07D333/58

C07D333/20 C07D307/52

[11]公开号 CN 1275909A

[21] 申请号 98810196.3

[43]公开日 2000 年 12 月 6 日

[22]申请日 1998.10.14 [21]申请号 98810196.3

[30]优先权

[32]1997.10.14US [33]US [31]08/950,359

[86]国际申请 PCT/EP98/06651 1998.10.14

[87]国际公布 WO99/18941 英 1999.4.22

[85]进入国家阶段日期 2000.4.14

[71]申请人 阿克佐诺贝尔公司

地址 荷兰阿纳姆

[72]发明人 F·A·迪杰克 S·J·A·格罗夫

I·C·卡莱尔 S·N·桑恩

D·R·雷 G·S·F·路格特

D·雷森

[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 周中琦

权利要求书 6 页 说明书 42 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 I_h-调制剂

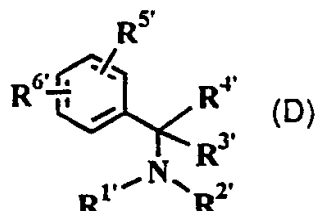
[57]摘要

本发明涉及 I_h通道调制剂在制备用于精神病学领域的
药剂方面的用途。本 发明涉及某些新型甲胺衍生物，
用于制备它们的方法，含有它们的药物制剂以 及它们在
医疗领域特别是在用于精神病学领域中的用途。

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

权 利 要 求 书

1. I_h 通道调制剂在制备用于治疗或预防精神障碍的药物中的用途，条件是所述的调制剂不是通式 (D) 的化合物



其中

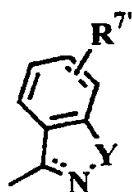
$R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以相同或不同，它们各自选自 C_{6-12} 芳基， C_{2-14} 杂芳基， C_{6-12} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{2-14} 杂芳基 C_{1-6} 烷基（其中所述的烷基，芳基或杂芳基部分可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述的取代基选自 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， C_{4-6} 环烯基， C_{6-12} 芳基， C_{2-14} 杂芳基，卤素，氨基，羟基，卤代 C_{1-6} 烷基，硝基， C_{1-6} 烷基硫代，氨基磺酰， C_{1-6} 烷基磺酰基，羟基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基羰基，羧基，羧基 C_{1-6} 烷基，甲酰胺和 C_{1-6} 烷基甲酰胺），氢， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基， C_{4-6} 环烯基， C_{2-6} 链烯基， C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基（其中所述的烷基，环烷基，环烯基，链烯基，炔基或烷氧基烷基部分可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述的取代基选自氨基，卤素，羟基， C_{1-6} 烷基甲酰胺，甲酰胺，羧基， C_{1-6} 烷氧基羰基， C_{1-6} 烷基羧基和羧基 C_{1-6} 烷基）或 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 之一如上文所定义且其中一个是羟基；

$R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 可以相同或不同，它们各自选自 C_{6-12} 芳基， C_{2-14} 杂芳基， C_{6-12} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{2-14} 杂芳基 C_{1-6} 烷基（其中所述的烷基，芳基或杂芳基部分可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述的取代基选自 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， C_{4-6} 环烯基， C_{6-12} 芳基， C_{2-14} 杂芳基，卤素，氨基，羟基，卤代 C_{1-6} 烷基，硝基， C_{1-6} 烷基硫代，氨基磺酰， C_{1-6} 烷基磺酰基，羟基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基羰基，羧基，羧基 C_{1-6} 烷

基, C_{1-6} 烷基甲酰胺和甲酰胺), 氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基, C_{4-6} 环烯基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{2-6} 链烯基, 卤代 C_{2-6} 炔基, 氰基, 羧基, C_{1-6} 烷基羧基和羧基 C_{1-6} 烷基 (其中所述的烷基, 环烷基, 环烯基, 链烯基, 炔基或烷氧基烷基部分可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述的取代基选自氨基, 羟基, C_{1-6} 烷基甲酰胺, 甲酰胺, 羧基, C_{1-6} 烷氧基羧基, C_{1-6} 烷基羧基和羧基 C_{1-6} 烷基); 或 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 之一与 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 之一以及与之相连接的 N 原子一起形成 5-或 6-节杂环。

$R^{5'}$ 代表选自卤素, 氢, C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个环取代基; 且

$R^{6'}$ 代表下列通式的单环取代基:



其中虚线代表任选键; Y 是氧或 $-NR^{8'}$ (其中 $R^{8'}$ 是氢或 C_{1-6} 烷基) 且 $R^{7'}$ 代表一个或多个选自氢, 卤素, 卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基。

2. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述的精神障碍是抑郁症, 焦虑或精神病。

3. 根据权利要求 1 或 2 的用途, 其中所述 I_h 通道调制剂在一种 I_h 通道调制剂的功能性测试中具有 pIC_{50} 大于 5。

4. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述的 pIC_{50} 在 6 - 9 的范围。

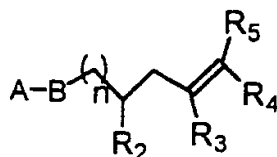
5. I_h 通道调制测试用来鉴定用于治疗或预防精神障碍的化合物的

用途。

6. 根据权利要求 5 的测试的用途, 所述试验包括下列步骤:

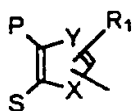
- 取脑切片, 或一种经培养的脑切片, 或外周神经系统的神经节, 或中枢和/或外周神经组织的原代细胞培养物, 或表达 I_h 通道的细胞系;
- 培养和/或暴露这些细胞和组织到测试化合物; 并
- 测定这些测试化合物是否影响 I_h 通道的传导性和/或开放的可能性。

7. 通式 (I) 的化合物或其生理上可接受的盐或其溶剂化物



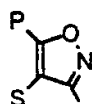
(I)

其中 A 是选自 (a), (b) 或 (c) 的基团:



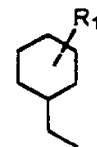
(a)

或



(b)

或



(c)

其中 Y 是 CH 或 N

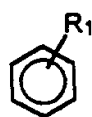
X 是 O, S, CH=CH 或 CH=N;

P 和 S 可以相同或不同, 它们各自代表氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氰基, 卤素, 三氟甲基, 苯基或吡咯, 其中苯基或吡咯部分可以任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基所取代; 或 P 和 S 与和它们结合的乙烯基一起形成 1,2-亚苯基, 吡啶二基 (包括 2,3-和 3,4-吡啶二基) 或 1-环己烯-1,2-二基, 这些基团可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述的取代基选自氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氰基, 卤素, 三氟甲基, 苯基和吡咯, 其中所述的苯基或吡咯部分可以任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基所

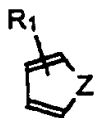
取代;

R_1 代表选自氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氰基, 卤素, 三氟甲基, 苯基或吡咯的一个或多个环取代基, 其中所述的苯基或吡咯部分可以任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基所取代;

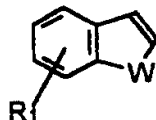
B 是衍生自芳香基团的二价碳基, 所述的芳香基团选自 (d), (e) 或 (f):



(d)



(e)



(f)

其中 Z 是 O 或 S; W 是 O, S 或 $CH=CH$; R_1 如上文所定义;

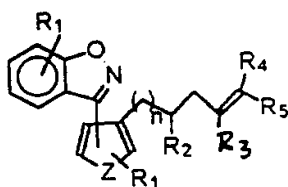
R_2 是 NH_2 ;

R_3 , R_4 和 R_5 可以相同或不同, 它们各自代表卤素, C_{1-4} 烷基或氢; 或 R_3 和 R_4 一起形成一种碳-碳键;

n 是 0 或 1;

条件是当 A 是基团 (b) 时, 其中 P 和 S 与和它们结合的乙烯基一起形成 1,2-亚苯基, 该基团可以任选地被一个或多个选自氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氰基, 卤素, 三氟甲基, 苯基或吡咯的取代基所取代, 其中所述的苯基或吡咯部分可以任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基所取代; R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 如上文所定义且 n 是 0; 那么 B 是基团 (e) 或 (f)。

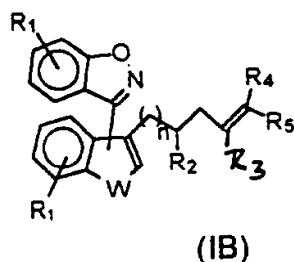
8. 根据权利要求 7 的具有通式 (IA) 的化合物或其生理上可接受的盐或其溶剂化物



(IA)

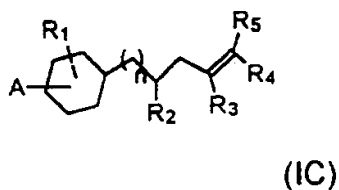
其中 Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 如权利要求 7 中所定义且 n 是 0。

9. 根据权利要求 7 的具有通式 (IB) 的化合物或其生理上可接受的盐或其溶剂化物



其中 W, R₁, R₂, R₃, R₄ 和 R₅ 如权利要求 7 中所定义且 n 是 0。

10. 根据权利要求 7 的通式 (IC) 的化合物或其生理上可接受的盐或其溶剂化物



其中 A, R₁, R₂, R₃, R₄ 和 R₅ 如权利要求 7 中所定义且 n 是 0 或 1; 优选 n 是 0;

条件是 A 不是如下定义的基团 (b), 其中 P 和 S 与和它们结合的乙烯基一起形成 1,2-亚苯基, 该基团可以任选地被一个或多个选自氢, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₃ 烷氧基, 氰基, 卤素, 三氟甲基, 苯基或吡咯的取代基所取代, 其中所述的苯基或吡咯部分可以任选地被卤素或 C₁₋₃ 烷基所取代; R₂, R₃, R₄ 和 R₅ 如权利要求 1 中所定义且 n 是 1。

11. 如权利要求 7-10 中任一项所定义的通式 (I) 的化合物或其生理上可接受的盐或其溶剂化物, 其用于治疗。

12. 如权利要求 7-10 中任一项所定义的通式 (I) 的化合物或其生理上可接受的盐或其溶剂化物在制备用于治疗或预防精神障碍的药物

中的用途。

13. 含有如权利要求 7-10 中任一项所定义的通式 (I) 的化合物或其生理上可接受的盐或其溶剂化物及其药物上可接受的载体的药物制剂。

说明书

I_h - 调制剂

本发明涉及 I_h 通道调制剂在制备用于精神病学领域的药剂方面的用途。本发明涉及某些新型甲胺衍生物，用于制备它们的方法，含有它们的药物制剂以及它们在医疗领域特别是在用于精神病学领域中的用途。

超极化活化的阳离子电流 (I_h)，也表示为异常的或不规则的整流器电流 (分别为 I_q 和 I_{AR})，是一种由 I_h 通道携带的膜电流，其特征在于它在静息膜电位周围或以下的电位处活化。它由钠和钾离子所携带并且是唯一不通过锂离子的。该电流以约 -30 mV 逆流且活化的时间常数随膜电位，温度，胞内 cAMP 浓度，和其它调制剂而改变，不过一般在室温下 -120 mV 时约为 200 ms。 I_h 被 1-5 mM 铯 (Cs^+) 所阻断 (Pape H. C. (1996) 《生理学回顾年鉴》 (Annu. Rev. Physiol.) 58: 299-327)。 I_h 通道不由 1 mM 钡 (Ba^{2+}) 所阻断。

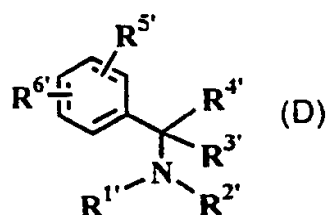
Pape H. C. (《神经科学》 (Neuroscience) 1994, 59 (2), 363-73) 证实称作特异性减慢心律药的 zatebradine (UL-FS49) 及其衍生物 DK-AH268 能够在 $1E-5 - 1E-3$ M 浓度范围内降低基于 I_h 的传导性。显然所涉及的机理是在选通特性中无改变的使用依赖性阻断。也具有选择性减慢心律特性的 ZD7288 (4-(N-乙基-N-苯氨基)-1,2-二甲基-6-(甲氨基)-嘧啶-氯化物) 被证实能够阻断 I_h ，具有 $2E-6$ M 的 IC_{50} (Harris, N. C. 和 Constanti, A., 1995, 《神经生理学杂志》 (J. Neurophysiol.), 74 (6): 2366-2378)。认为 ZD7288 是 I_h 的选择性阻断剂，因为它不能显著影响其它细胞生物电特性。ZM227189，一种 ZD7288 的碘化三嗪鎓衍生物的数据已经在先被公开 (Harris, N. C., Libri, V. 和 Constanti, A., 1994, 《神经科学通讯》 (Neurosci. Lett.), 176: 221-225)。

目前已经令人意外地发现 I_h 通道调制剂可有效地治疗或预防精神

障碍包括抑郁症，焦虑和精神病。

因此，本发明提供了 I_h 通道调制剂在制备用于治疗或预防精神障碍包括抑郁症，焦虑和精神病的药剂中的用途。

本发明进一步涉及 I_h 通道调制剂在制备用于治疗或预防精神障碍的药剂方面的用途，条件是所述的调制剂不是通式 (D) 的化合物或其药物上可接受的盐或其溶剂化物：



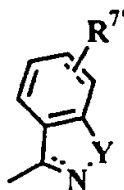
其中 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以相同或不同，它们各自选自 C_{6-12} 芳基， C_{2-14} 杂芳基， C_{6-12} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{2-14} 杂芳基 C_{1-6} 烷基（其中所述的烷基，芳基或杂芳基部分可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述的取代基选自 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， C_{4-6} 环烯基， C_{6-12} 芳基， C_{2-14} 杂芳基，卤素，氨基，羟基，卤代 C_{1-6} 烷基，硝基， C_{1-6} 烷基硫代，氨基磺酰， C_{1-6} 烷基磺酰基，羟基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基羰基，羧基，羧基 C_{1-6} 烷基，甲酰胺和 C_{1-6} 烷基甲酰胺），氢， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基， C_{4-6} 环烯基， C_{2-6} 链烯基， C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基（其中所述的烷基，环烷基，环烯基，链烯基，炔基或烷氧基烷基部分可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述的取代基选自氨基，卤素，羟基， C_{1-6} 烷基甲酰胺，甲酰胺，羧基， C_{1-6} 烷氧基羰基， C_{1-6} 烷基羧基和羧基 C_{1-6} 烷基）或 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 之一如上文所定义且其中一个是羟基；

$R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 可以相同或不同，它们各自选自 C_{6-12} 芳基， C_{2-14} 杂芳基， C_{6-12} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{2-14} 杂芳基 C_{1-6} 烷基（其中所述的烷基，芳基或杂芳基部分可以任选地被一个或多个取代基所取代，所述的取代基选自 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， C_{4-6} 环烯基， C_{6-12} 芳基， C_{2-14} 杂芳基，卤素，氨基，羟基，卤代 C_{1-6} 烷基，硝基， C_{1-6} 烷基硫代，氨基磺酰，

C_{1-6} 烷基磺酰基, 羟基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 羧基, 羧基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基甲酰胺和甲酰胺), 氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基, C_{4-6} 环烯基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{2-6} 链烯基, 卤代 C_{2-6} 炔基, 氰基, 羧基, C_{1-6} 烷基羧基和羧基 C_{1-6} 烷基 (其中所述的烷基, 环烷基, 环烯基, 链烯基, 炔基或烷氧基烷基部分可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述的取代基选自氨基, 羟基, C_{1-6} 烷基甲酰胺, 甲酰胺, 羧基, C_{1-6} 烷氧基羰基, C_{1-6} 烷基羧基和羧基 C_{1-6} 烷基); 或 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 之一与 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 之一以及与之相连接的 N 原子一起形成 5-或 6-节杂环。

$R^{5'}$ 代表选自卤素, 氢, C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的一个或多个环取代基; 且

$R^{6'}$ 代表下列通式的单环取代基:



其中虚线代表任选键; Y 是氧或 $-NR^{8'}$ (其中 $R^{8'}$ 是氢或 C_{1-6} 烷基) 且 $R^{7'}$ 代表一个或多个选自氢, 卤素, 卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基。

上述通式 (D) 的化合物公开在国际专利申请 PCT/EP 97/01904 (作为 WO 97/40027 公开; AKZO Nobel N. V.) 中。对通式 (D) 的化合物本身没有试图给予保护。正如通过抑制小鼠埋藏行为所测定的, 在本申请中表明通式 (D) 中有代表性的化合物证实 I_h 通道调制剂与精神活性之间的关系。

I_h 通道调制剂可以改变 I_h 通道传导性和/或 I_h 通道开放的可能性。这些术语对于本领域技术人员来说是众所周知的或在文献中有描述, 例如, 参见 Hille, B. 《可兴奋膜的离子通道》(第 2 版), Sinauer Associates Inc. Sunderland, Massachusetts, 1992 和《单一通道记录》(第 2 版), Sakmann, B. 和 Neher, E. (编辑), Plenum, Press, New York, 1995. I_h 通道调制剂包括可抑制通道传导性和/或开放可能

性的药剂且特别是作为通过测定由活化或抑制或阻断 I_h 电流所产生的 I_h 电流和/或膜电位改变所评估的可阻断 I_h 通道的那些调制剂。更具体地说, I_h 通道调制剂包括在本文中所述 I_h 通道功能性检测试验中具有的 IC_{50} 在 $1E-5 - 1E-12 \text{ mol. l}^{-1}$ (pIC_{50} 为 5 - 12) 或更优选在 $1E-6 - 1E-9 \text{ mol. l}^{-1}$ (pIC_{50} 为 6 - 9) 范围的调制剂。

本发明的 I_h 通道调制剂进一步包括在 I_h 通道功能性检测试验中表现出超过对一种或多种 (包括 2, 3 或 4 种) 公知离子通道诸如在功能性检测试验中所测定的电压依赖性 Na^+ , K^+ 和 Ca^{2+} 通道的活性在效能上具有至少 5 倍的选择性的药剂 (方法参见例如 Ogata, N., Yoshii, M. 和 Narahashi, T., 1989, 《大脑研究》 (Brain Res.) 476: 140-144)。更具体地说是 5 - 10 倍的选择性且优选 10 倍或 10 倍以上的选择性。在 I_h 通道功能性检测试验中, I_h 通道调制剂表现出超出对下列情况的活性至少 5 倍的在效能上的选择性: 对一种或多种 (包括 2, 3 或 4 种) 公知的单胺能受体诸如用于去甲肾上腺素, 5-羟色胺, 多巴胺, GABA, 谷氨酸和甘氨酸的 G-蛋白偶联受体和用于 5-羟色胺, GABA, 谷氨酸和甘氨酸的配体活化离子通道或单胺能摄取位点诸如用于去甲肾上腺素, 5-羟色胺, 多巴胺, GABA, 谷氨酸和甘氨酸的膜转运蛋白; 正如公知为对该类受体或转运蛋白具有特异性的功能性和/或结合检测试验中所测定的。更特别的是 5 - 10 倍的选择性且优选 10 倍或 10 倍以上的选择性也包括在本发明的范围内。本发明范围内所包括的是具有一种或多种上述特征的 I_h 通道调制剂。

抑郁症情况是那些在《精神障碍的诊断和统计手册》第 4 修订版, American Psychiatric Association, Washington, D. C. (1994) 中被分类为情感障碍的疾病情况, 若没有另外特别提及, 包括情绪障碍, 其它特异性情感障碍以及双极性和抑郁性障碍, 在治疗这些抑郁症的情况中, 通式 (I) 的化合物及其药物上可接受的盐和溶剂化物是特别有用的。

通式 (I) 的化合物或其药物上可接受的盐或其溶剂化物在人体治疗中的其它用途包括治疗下列疾病:

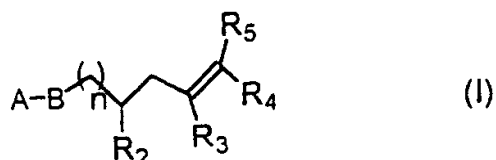
- 焦虑症，包括恐惧性神经症，恐慌性神经症，焦虑性神经病，外伤后紧张性障碍和急性应激反应障碍。
- 注意力缺乏性疾病。
- 饮食疾病，包括肥胖，神经性厌食和贪食症。
- 人格障碍，包括边缘人格障碍。
- 精神分裂症和其它精神障碍，包括分裂情感性精神障碍，妄想狂（dilusional）障碍，分担类精神障碍，短暂性精神病和精神病。
- 嗜眠症-猝倒综合征。
- 物质相关性精神障碍。
- 性功能障碍。

本发明进一步提供了在动物例如包括人在内的哺乳动物中治疗或预防精神障碍，包括上述任选的障碍或疾病的方法，该方法包括对所述的动物给予有效量的 I_h 通道调制剂的步骤。

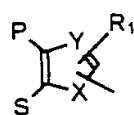
本发明的进一步特征包括用 I_h 通道调制检测试验来鉴定用于治疗或预防精神障碍的化合物的用途。例如，这类检测试验可以包括下列步骤：取脑切片，或一种经培养的脑切片，或外周神经系统的神经节，或中枢和/或外周神经组织的原代细胞培养物，或表达 I_h 通道的细胞系以便培养和/或暴露这些细胞和组织到测试化合物；目的在于评估这些检测化合物是否影响 I_h 电流和/或由活化或抑制或阻断 I_h 电流所导致的膜电位的改变。

本发明在其范围内还包括是 I_h 通道调制剂的化合物，它们包括那些新型 I_h 通道调制剂，这些调制剂具有上述的 IC_{50} 和 pIC_{50} 值和/或在 I_h 通道功能性检测试验中的超过对一种或多种（包括 2，3 或 4 种）公知离子通道的活性的选择性和/或超过对如上所述的一种或多种（包括 2，3 或 4 种）公知单胺能受体或摄取位点的活性的选择性；条件是所述的化合物不是上述通式（D）的化合物。

本发明进一步包括通式（I）的化合物（甲胺衍生物）或其生理上可接受的盐或其溶剂化物：

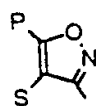


其中 A 是选自 (a), (b) 或 (c) 的基团:



(a)

或



(b)

或



(c)

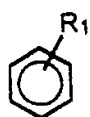
其中 Y 是 CH 或 N

X 是 O, S, CH=CH 或 CH=N;

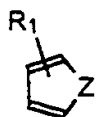
P 和 S 可以相同或不同, 它们各自代表氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氰基, 卤素, 三氟甲基, 苯基或吡咯, 其中苯基或吡咯部分可以任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基所取代; 或 P 和 S 与和它们结合的乙烯基一起形成 1,2-亚苯基, 吡啶二基 (包括 2,3-和 3,4-吡啶二基) 或 1-环己烯-1,2-二基, 这些基团可以任选地被一个或多个取代基所取代, 所述的取代基选自氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氰基, 卤素, 三氟甲基, 苯基和吡咯, 其中所述的苯基或吡咯部分可以任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基所取代;

R_1 代表选自氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氰基, 卤素, 三氟甲基, 苯基或吡咯的一个或多个环取代基, 其中所述的苯基或吡咯部分可以任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基所取代;

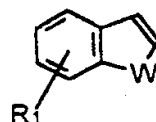
B 是衍生自芳香基团的二价碳基, 所述的芳香基团选自 (d), (e) 或 (f):



(d)



(e)



(f)

其中 Z 是 O 或 S; W 是 O, S 或 CH=CH; R_1 如上文所定义;

R_2 是 NH_2 ;

R_3 , R_4 和 R_5 可以相同或不同, 它们各自代表卤素, C_{1-4} 烷基或氢;

或 R_3 和 R_4 一起形成一种碳-碳键；

n 是 0 或 1；

条件是当 A 是基团 (b) 时，其中 P 和 S 与和它们结合的乙烯基一起形成 1,2-亚苯基，该基团可以任选地被一个或多个选自氢， C_{1-4} 烷基， C_{1-3} 烷氧基，氰基，卤素，三氟甲基，苯基或吡咯的取代基所取代，其中所述的苯基或吡咯部分可以任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基所取代； R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上文所定义且 n 是 0；那么 B 是基团 (e) 或 (f)。

本文所用作为基团或基团部分的术语烷基指的是直链或支链的烷基基团。这类烷基基团包括甲基，乙基，异丙基，正丙基，正丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，异戊基，新戊基，正己基，异己基和新己基。涉及的链烯基基团包括可以是 E-或 Z-型的基团或其混合物且当它们含有至少三个碳原子时，它们可以是支链的。具体链烯基基团的实例包括乙烯基，烯丙基，丁烯基，异丁烯基，戊烯基，异戊烯基，己烯基，异己烯基，新己烯基和 1-甲基-2-丙烯基。术语烷氧基和炔基具有本领域普通技术人员可以理解的含义且包括直链或支链的基团。烷氧基基团的实例包括甲氧基和乙氧基且炔基基团的实例包括乙炔基，丙炔基和丁炔基。

本文所用的术语环烷基和环烯基具有本领域普通技术人员可以理解的含义且包括环丙基，环丁基，环丁烯基，环戊基，环戊烯基，环戊二烯基，环己基，环己烯基和环己二烯基。

术语卤素包括氯，溴，氟和碘。术语卤代 C_{1-6} 烷基指的是其中一个或多个氢被卤素所取代的烷基基团且优选含有一个，两个或三个卤原子。这类基团的实例包括三氟甲基和氟代异丙基。

本文所用作为基团或基团部分的术语芳基指的是 C_{6-12} 芳基的芳香基团且包括一或两个 C_6 芳香环。该术语包括了稠合环系以及通过一种连接基例如 -N-，-C-，-O-或-S-或一种键连接的环系。这类基团的实例包括苯基，萘基和联苯基。

本文所用作为基团或基团部分的术语杂芳基指的是 C_{2-14} 杂芳基的芳香基团，它们任选被一个或多个取代基所取代，所述的取代基独立

地选自氢，卤素， C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基且包括含有一个或多个（例如一个至三个）杂原子的一个或两个 C_{5-7} 芳香环，所述的杂原子选自氧，硫和氮。该术语包括如上文所定义的取代基 R_6 ，稠合环系以及通过一种连接基例如 -N-，-C-，-O- 或 -S- 或一种键连接的环系。这类基团的实例包括 1,2-苯并异噻唑基，吡啶基，噻二唑基，吡唑基，苯并呋喃基，喹啉基，噻吩基和异喹啉基。

术语 5-和 6-节杂环指的是饱和或部分饱和的 5-和 6-节环。这类饱和的基团的实例包括哌啶基和吡咯烷基，而部分饱和的基团的实例包括四氢吡啶基。

术语卤代 C_{1-6} 烷基指一种烷基，其中一个或多个氢被卤素取代且优选含有一个，两个或三个卤原子。该基团的实例包括三氟丁基和三氟甲基。

术语卤代 C_{1-6} 链烯基指的是一种链烯基基团，其中一个或多个氢被卤素所取代且该链烯基基团优选含有一个，两个或三个卤原子。所述的卤原子可以位于饱和或不饱和的碳原子上。这类基团的实例包括 2-氯丙烯基，3,3-二氯丙烯基和 1,1-二氯丙烯基。

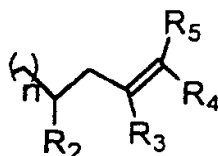
术语卤代 C_{2-6} 炔基指的是一种炔基基团，其中一个或多个氢被卤素所取代且该炔基基团优选含有一个，两个或三个卤素基团。该术语包括含有末端卤原子的炔基基团。这类基团的实例包括 3-氯丙炔基和 3-溴丙炔基。

可以理解的是某些通式 (I) 的化合物及其盐和溶剂化物可以含有一个或多个手性中心并作为包括非对映体和对映体在内的立体异构体存在。本发明在其范围内包括上述立体异构体且通式 (I) 化合物的各 (R) 和 (S) 对映体中的每一种及其盐和溶剂化物基本上是游离的，即涉及低于 5%，优选低于 2%，特别是低于 1% 的其它对映体和任选比例的这类对映体的混合物，包括基本上含有等量的两种对映体的外消旋混合物。

通式 (I) 中的环取代基 R_1 可以位于任选的一个或多个可得的环位置中。单环取代基的具体实例包括 4-氯，2-和 4-氟或 4-甲基-。多

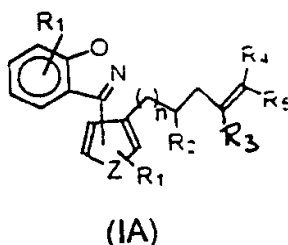
取代基的实例包括 2-氟-4-甲基, 4-氯-3-氟和 3,4-二氯。

在通式 (I) 中, A 基团可以与 B 基团通过任何可得的碳原子连接而反之亦然。B 基团可以通过任何可得的 B 基团的环碳原子与侧链中的碳原子连接:

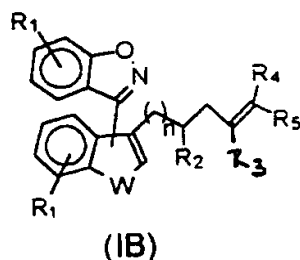


例如, 当基团 A 具有结构 (a) 时, 那么 B 基团可以与任选杂环的碳连接。当基团 A 具有结构 (b) 时, 那么 B 基团与 A 基团在 3 位上连接, 而当 A 基团具有结构 (c) 时, 那么 B 基团通过亚甲基的碳连接。当 B 基团具有结构 (d) 时, 那么 A 基团可以连接在任选位置上, 但优选在相对于侧链的邻位。当 B 基团具有结构 (e) 或 (f) 时, 那么 A 基团可以连接在 2-或 3-的位置上。

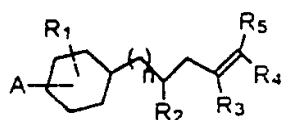
通式 (I) 的化合物进一步包括下列通式 (IA), (IB) 和 (IC) 的化合物或其生理上可接受的盐或其溶剂化物:



其中 Z, R₁, R₂, R₃, R₄ 和 R₅ 如上文所定义且 n 为 0;



其中 W, R₁, R₂, R₃, R₄ 和 R₅ 如上文所定义且 n 为 0; 和



(IC)

其中 A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 如上文所定义且 n 是 0 或 1; 优选 n 是 0; 条件是 A 不是如下定义的基团 (b), 其中 P 和 S 与和它们结合的乙烯基一起形成 1,2-亚苯基, 该基团可以任选地被一个或多个选自氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氰基, 卤素, 三氟甲基, 苯基或吡咯的取代基所取代, 其中所述的苯基或吡咯部分可以任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基所取代; R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 如上文所定义且 n 是 0。

在下文中可以将通式 (I), (IA), (IB) 和 (IC) 的化合物以及本文中属于通式 (I) 范围的化合物称作本发明的化合物。

通式 A 中基团的实例包括苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 萘基, 异噻唑基, 苯硫基, 呋喃基, 异噁唑基, 喹啉基, 异噁唑并吡啶基 (isoxazolopyridinyl), 4,5,6,7-四氢-苯并异噁唑基 (4,5,6,7-tetrahydro-benzisoxazolyl), 异喹啉基, 苯并呋喃基, 苯并苯硫基, 苯并异噻唑基, 吡啶基, 苯基和苄基。上述基团中的每一个均可以任选被选自氢, 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氰基, 三氟甲基, 苯基和吡咯所取代, 其中所述的苯基或吡咯部分可以任选被卤素或 C_{1-3} 烷基所取代。这类取代基包括 2-甲氧基苄基, 3-甲氧基苄基, 4-氟苯基, 3-氟苯基, 3-三氟甲基苯基, 3,5-二甲基异噁唑-4-基, 5-氟苯并呋喃-2-基和 5-氟苯并苯硫-2-基。

二价碳基团 B 的实例是那些衍生自苯, 呋喃, 苯并呋喃或噻吩的基团。

优选的本发明 A 基团包括异噁唑并吡啶基, 萘基, 苯并呋喃基, 苯并苯硫基, 苯基, 取代的苯基, 四氢苯并异噁唑基, 异喹啉基, 噻唑基, 呋喃基, 苄基。

优选的基团 B 来源于苯基或噻吩基。

最优选的 R_1 包括氢, 氟, 氯, 甲基, 三氟甲基, 和甲氧基。

基团 R_3 , R_4 和 R_5 优选是氢。

对于治疗用途来说，通式 (I)，(IA)，(IB) 和 (IC) 的化合物的盐是那些其中抗衡离子是药物上可接受的化合物。然而，发现非药物上可接受的酸和碱的盐也可以例如应用于制备或纯化药物上可接受的化合物。所有药物上可接受的或不可接受的盐均包括在本发明的范围内。

药物上可接受的酸加成的盐包括那些来源于无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸诸如盐酸，氢溴酸，氢碘酸，磷酸，偏磷酸，硝酸和硫酸；所述的有机酸诸如酒石酸，乙酸，三氟乙酸，柠檬酸，苹果酸，乳酸，马来酸，丙二酸，富马酸，苯甲酸，抗坏血酸，丙酸，乙醇酸，葡萄糖酸，琥珀酸和甲磺酸以及芳基磺酸，例如对甲苯磺酸。

本发明优选的盐包括盐酸，富马酸[(E)丁烯二酸]和马来酸[(Z)丁烯二酸]加成的盐。

本发明的溶剂化物包括水合物。

在本发明另外的方面中，提供了用于医疗领域，更具体地说是治疗或预防精神障碍的通式 (I)，(IA)，(IB) 和 (IC) 的化合物及其药物上可接受的盐和溶剂化物。

本发明进一步包括用于治疗患或易患精神障碍或任何上述障碍或疾病的动物例如包括人在内的哺乳动物的方法，该方法包括给予有效量的通式 (I)，(IA)，(IB) 和 (IC) 的化合物或其药物上可接受的盐或其溶剂化物的步骤。

在另一个方面中，本发明提供了通式 (I)，(IA)，(IB) 和 (IC) 的化合物或其药物上可接受的盐或其溶剂化物在制备用于治疗或预防精神障碍或任何上述障碍或疾病的药剂方面的用途。

当然，要求达到治疗作用的 I_h 通道调制剂或通式 (I)，(IA)，(IB) 或 (IC) 或其药物上可接受的盐或其溶剂化物（在本文中也被称为活性组分）的量会根据特定的化合物，给药途径，接受者的年龄和疾病情况以及所治疗的特定障碍或疾病而改变。

适于上述任选疾病的日剂量在 0.01 - 100 mg/kg 接受者体重（例如人）/日的范围，优选 0.1 - 50 mg/kg 体重/日的范围且最优选 0.1

- 10 mg/kg 体重/日的范围。可以将所需的剂量在全天内以合适的间隔分一，二，三，四，五或多次的亚剂量进行给药。

尽管能够单独给予所述的活性组分，但是活性组分优选以药物制剂的形式出现。因此，本发明进一步提供了含有 I_h 通道调制剂或通式 (I)，(IA)，(IB) 或 (IC) 或其药物上可接受的盐或其溶剂化物及其药物上可接受的载体和任选其它治疗剂的药物制剂。所述的载体必须是与所述制剂中其它组分在相兼容的含义上“可接受的”并且对其接受者来说是无害的。

制剂包括适于口服，直肠，鼻部，局部（包括经皮，颊和舌下），阴道或非经胃肠道（包括皮下，肌内，静脉内，皮内和玻璃体内）给药的那些制剂。所述的制剂可以通过药剂学领域中众所周知的方法来制备，例如使用诸如 Gennaro 等在《Remington's 药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences) 第 18 版, Mack Publishing company, 1990, 特别是参见第 8 部分：药物制剂及其制备) 中所述的那些方法。这类方法包括将所述的活性组分与构成一种或多种助剂的载体进行结合的步骤。这类助剂包括那些本领域常规的助剂，诸如填充剂，粘合剂，稀释剂，崩解剂，润滑剂，着色剂，调味剂和润湿剂。

适于口服给药的制剂以分散单位的形式存在，诸如各自含有预定量的活性组分的药丸，片剂或胶囊；可以以粉末或颗粒形式存在；可以以溶液或悬浮液形式存在。所述的活性组分还可以以大药丸或糊剂的形式存在或可以包含在脂质体中。

用于直肠给药的制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式存在。

对于非经胃肠道给药来说，合适的制剂包括含水或非水的无菌注射剂。这些制剂可以包含在例如密封管形瓶和安瓿这样的单元剂量或多剂量容器中并且可以在仅在使用前需要添加无菌液体载体例如水的冻无水的（冷冻无水的干燥）条件下保存。

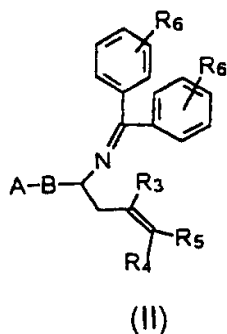
适于经鼻吸入给药的制剂包括可以借助于可计量的加压气雾剂，喷雾器或吸入剂而生成的精细粉末或烟雾。

本发明进一步包括下列用于制备通式 (I)，(IA)，(IB) 和 (IC)

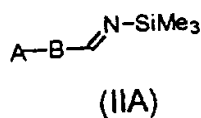
的化合物的方法。

根据本发明的另一个方面，提供了一种用于制备通式 (I) 化合物或其生理上可接受的盐或其溶剂化物的方法，该方法包括：

(A) 使通式 (II) 的化合物与一种水解剂反应，其中 R_6 是氢或卤素；

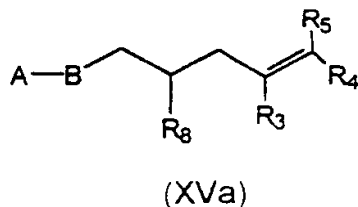


(B) 使通式 (IIA) 的亚胺与一种合适的有机金属试剂在有惰性溶剂存在的条件下进行反应；



或

(C) 对于通式 (I) 的化合物，其中 n 是 1 来说，还原通式 (XV) 的化合物



其中 R_8 是叠氮基，且 A, B, R_3 , R_4 和 R_5 如上述所定义；且

如果必要或需要，在上述的 A-C 步骤后，可以以任何顺序进行下列进一步的步骤中的任何一步或多步：

(i) 除去任何残留的保护基；

(ii) 将通式 (I) 的化合物或其被护形式转化成另外的通式 (I) 的化合物或其被护形式；

(iii) 将通式 (I) 的化合物或其保护形式转化成通式 (I) 化合物的药物上可接受的盐或溶剂化物或其被护形式;

(iv) 将通式 (I) 化合物的药物上可接受的盐或溶剂化物或其被护形式转化成通式 (I) 的化合物或其被护形式;

(v) 将通式 (I) 化合物的药物上可接受的盐或溶剂化物或其被护形式转化成另一种通式 (I) 的药物上可接受的盐或溶剂化物;

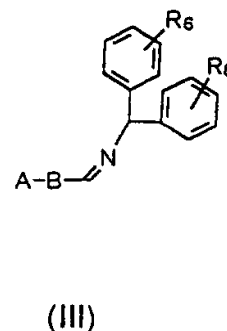
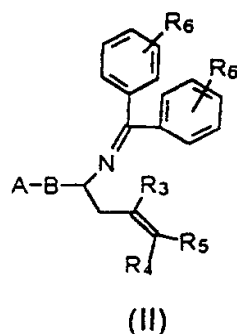
(vi) 如果获得的通式 (I) 的化合物为 (R) 和 (S) 对映体的混合物, 那么拆开所述的混合物以便获得所需的对映体;

(vii) 从一种固相树脂裂解通式 (I) 的化合物。

在下列描述中, 除非另有说明, 符号 A, B, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 和 n 具有它们在通式 (I) 中的含义。

可以通过水解通式 (II) 的化合物来实现工艺 A, 其中 R_6 是氢或卤素, 优选是对-氟。该反应可以在有酸例如 1 M HCl 的丙酮溶液存在的情况下方便地进行。

通式 (II) 的化合物可以由通式 (III) 的化合物来制备, 例如通过脱质子化作用, 一般通过在 $-100^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$ 的温度下在惰性溶剂诸如四氢呋喃中添加碱优选叔丁醇锂; 随后添加试剂 $R_4R_5C=C(R_3)CH_2L^1$, 其中 L^1 是合适的离去基团, 如甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯(triflate)或卤原子包括碘, 氯或溴。这种一般方法由 C. Giafranco 等描述(《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1996, 61, 5134)。



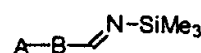
通式 (III) 的化合物, 其中 R_6 如上文所述, 可以通过使通式 (IV)

的醛类与一种合适的二芳基甲胺诸如二苯基或双-对氯苯基甲胺反应来制备。该反应可以通过在极性溶剂例如二氯甲烷中蒸馏或使用无水的干燥剂诸如四氯化钛，硫酸镁或使用分子筛以共沸的方式进行。

在一种可选择的方法 B 中，通过下列方法可以制备通式 (I) 的化合物：在 $-100^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$ 的温度下，一般在室温下，在有惰性溶剂诸如己烷，甲苯或四氢呋喃存在的情况下，使通式 (IIA) 的中间产物亚胺（诸如由通式 (IV) 的醛类和双（三甲基硅烷基）氯化锂制备）与一种合适的有机金属试剂诸如格利雅试剂或来源于 $\text{R}_4\text{R}_5\text{C} = \text{C}(\text{R}_3)\text{CH}_2\text{L}^2$ 的锂或锌试剂反应，其中 L^2 是一种合适的离去基团诸如氯或溴原子。这种一般方法由 D. J. Hart 等描述（《有机化学杂志》（J. Org. Chem.）1983, 48, 289）。



(IV)



(IIA)

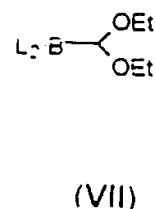
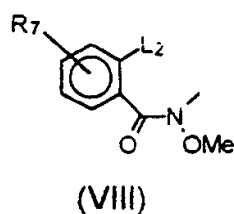
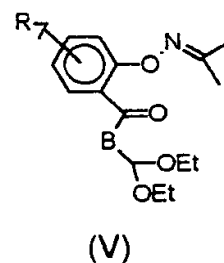
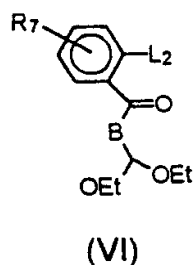
通过使用合适的三烷基芳基甲锡烷基试剂诸如 A-SnBu_3 与合适的溴或碘芳基醛 B(Y)(HO) ，其中 Y 是溴或碘原子的分子间钯偶合反应可以制备通式 (IV) 的醛类。该反应可以在 $80 - 115^{\circ}\text{C}$ 下使用钯催化剂诸如四（三苯膦）钯 (0) 于无水二甲苯溶液中方便地进行或在 $50 - 100^{\circ}\text{C}$ 下通过在碱性介质诸如溶于甲苯-乙醇混合物的 2 N 碳酸钠水溶液中使用芳基硼酸试剂诸如 A-B(OH)_2 与溴或碘芳基醛类反应并使用上述催化剂来进行。可选择的是，这种偶合反应可以通过使用到目前为止所述的反应条件使合适的芳基或杂芳基衍生物 A-L^2 与市售可得 2-甲酰苯硼酸反应来进行，其中 L^2 是一种合适的离去基团，诸如氯，溴或碘原子。

通式 $\text{R}_4\text{R}_5\text{C} = \text{C}(\text{R}_3)\text{CH}_2\text{L}^1$ 和 $\text{R}_4\text{R}_5\text{C} = \text{C}(\text{R}_3)\text{CH}_2\text{L}^2$ 的试剂可以商购得到。

通式 (IV) 的醛类，其中 A 代表苯并异噻唑-3-基，可以由通式 (VI)

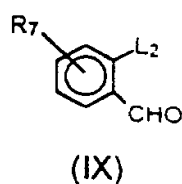
的化合物经通式 (V) 的中间产物, 使用由 Schutske G. M. 所述的用于合成 3-苯基-1,2-苯并异噻唑的方法 (《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1984, 49, 180-183) 来制备, 其中 R_7 是氢或卤素且 L_2 是一种离去基团, 诸如硝基或卤素, 优选氟原子。对所述的醛的水解可以在 20-100℃ 的温度下使用各种催化剂, 例如稀酸诸如盐酸来进行。

通式 (VI) 的化合物 (其中 R_7 代表氢或卤素原子, 特别是氟或氯) 可以通过向通式 (VIII) 的化合物中添加来源于通式 (VII) 化合物的有机金属试剂, 使用本领域普通技术人员众所周知的方法来制备, 其中 L_2 是一种合适的离去基团, 诸如卤原子包括碘, 氟, 溴或氯。

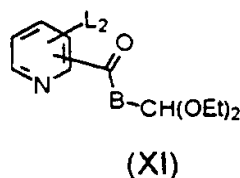
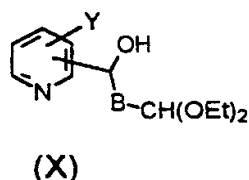


通式 (VIII) 的化合物可以商购获得或使用由 S. Nahm 和 S. Weinreb 在《四面体通讯》(Tetrahedron Lett.) 1981, 22, 3815 中所述的一般方法, 使用本领域普通技术人员众所周知的方法由商购的化合物来制备, 其中 R_7 是预先给定的。

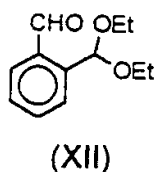
在一种可选择的方法中, 通式 (VI) 的化合物可以通过向通式 (IX) 的醛中添加上述试剂 (VII), 随后通过下述方法对醇 (X) 进行氧化方法来制备, 其中 L_2 和 R_7 如上述所定义。



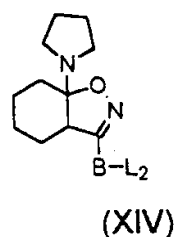
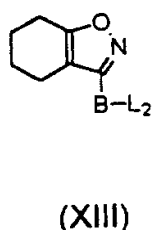
通式 (IV) 的醛类, 其中 A 是吡啶并异噁唑, 可以通过将通式 (X) 的化合物氧化而生成通式 (XII) 的化合物来制备, 其中吡啶环上的两个取代基具有邻位。氧化反应一般可以在室温下使用三氧化铬和代卡利特的二氯甲烷悬浮液来进行或通过使用其它用于将醇类氧化成酮类诸如三氧化铬的吡啶溶液或二氧化锰的甲苯溶液的本领域众所周知的方法在 50-100℃ 的温度下进行。随后按照上述用于通式 (IV) 的酮类的方式处理这些酮类, 从而得到相应的通式 (IV) 的醛类, 其中 A 是吡啶并异噁唑基团。



通式 (X) 的化合物可以通过使合适的锂氟(lithio fluoro)或氯吡啶衍生物 (来源于通过用氨基化锂碱诸如二异丙氨基化锂处理的相应的氟或氯吡啶) 与醛 (XII) 反应来制备。此后者的醛可以由通过用正丁基锂处理邻溴苯甲醛缩二乙醇, 随后使用本领域众所周知的方法使之与二甲基甲酰胺反应而制备。



通式 (IV) 的醛类, 其中 A 代表 4,5,6,7-四氢-1,2-苯并异噁唑, 可以由通过用烷基锂试剂诸如丁基锂, 随后用二甲基甲酰胺处理的通式 (XIII) 的化合物来制备, 其中 L² 是卤原子例如溴或氯。



通式 (XIII) 的化合物可以由通式 (XIV) 的化合物在有酸存在的情况下通过除去吡咯烷单元来制备。

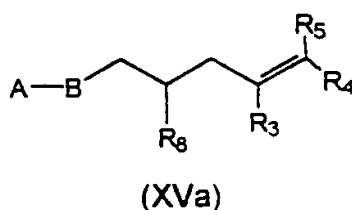
通式 (XIV) 的化合物可以通过 M. E. Kuehne 等在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1964, 29, 1582 的文献中所述的 1,3-偶极加成反应来制备。

通式 (IV) 的醛类, 其中 A 是异噻唑或取代的异噻唑, 可以由通过用烷基锂试剂诸如丁基锂, 随后用二甲基甲酰胺处理的通式 (XV) 的化合物来制备, 其中 L^2 是卤原子例如溴或氯且 P 和 S 如上所述。



通式 (XV) 的化合物, 其中 P 和 S 如上所述, 可以与 M. E. Kuehne 等在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1964, 29, 1582 的文献中所述类似的方法通过 1,3-偶极加成反应, 随后在原位脱去卤化氢而由通式 (XVI) 的化合物来制备, 其中 P 和 S 如上所述。

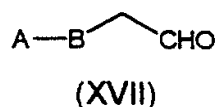
根据第三种一般方法 C, 通式 (I) 的化合物, 其中 R_2 是氨基且 $n = 1$, 可以通过在有钨或锡复合物存在的情况下使通式 (XVa) 的化合物与一种合适的还原剂例如氢化铝锂, 硼氢化钠或肼反应来制备, 其中 R_8 是叠氨基。可选择的是, 该反应可以例如在 $20^\circ\text{C} - 60^\circ\text{C}$ 下, 在合适的溶剂诸如水和乙醚或四氢呋喃的混合物中使用氢和合适的氢化催化剂或使用三苯膦来进行。



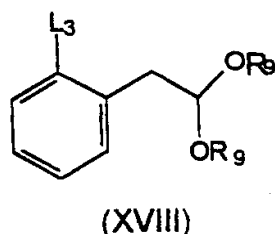
通式 (XVa) 的化合物, 其中 R_8 是叠氨基, 可以在升温例如 $20^\circ\text{C} - 60^\circ\text{C}$ 下由通式 (XVa) 的化合物, 其中 R_8 是羟基, 与三苯膦, 偶氮

二甲酸二乙酯和二苯基磷酰基叠氮的混合物在非极性溶剂诸如甲苯或苯中来制备；或在升温条件下使通式 (XVa) 的化合物与无机叠氮化物盐在极性溶剂中反应来制备，其中 R_9 是如上文所述经取代的离去基团。

通式 (XVa) 的化合物，其中 R_8 是羟基，可以在 $-100^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ ，一般在室温下，在有惰性溶剂诸如己烷，甲苯或四氢呋喃存在的情况下通过使通式 (XVII) 的化合物与一种合适的有机金属试剂诸如格利雅试剂或来源于 $R_4R_5C = C(R_3)CH_2L^2$ 的锂或锌试剂反应来制备，其中 L^2 是一种合适的离去基团，诸如氯或溴原子。



通式 (XVII) 的化合物可以通过上文所述的方法，使用由文献 (B. Wunsch, 《药理学记录》(Arch. Pharm.) (Weinheim) 1990, 323, 493) 中所述方法制备的醛类诸如 (XVIII) 来制备，其中 L_3 是卤素诸如氯或溴且 R_{10} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-5} 环烷基。



本发明进一步包括上文所述的所有新型中间产物。

下列实施例仅用来解释本发明而不以任何方式来限定本发明的范围。

实施例 1

下部分描述的方法用于

A) 测定化合物在大鼠背根神经节 (DRG) 细胞中抑制超极化活化的内向阳离子电流 I_h 的效能；将这种作用测定为 I_h 活化速率的降低并表示为半数最大有效浓度 (IC_{50}) 或这种 IC_{50} 的负对数 (称作 pIC_{50})。

B) 测定化合物抑制小鼠大理石埋藏行为 (BUR) 的效能。

方法

A) 超极化活化的阳离子电流 (I_h)

分离的 DRG 神经元培养物

为了获得 E 15 DRGs, 将怀孕的 Wistar 大鼠处死。取出胚胎并将带有与两侧连接的 DRG 的脊髓进行分离且将其收集在 Hanks 平衡盐溶液 (HBSS; Gibco) 中。从脊髓中分离出 DRG 并收集在不含 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的 HBSS 中。通过在 37°C 下用 0.25% 胰蛋白酶溶液培养 30 分钟而启动分离完整 DRG 的过程。通过稀释所述的酶并离心而终止胰蛋白酶消化 (1 分钟; 2500 rpm)。抽吸上清液后, 用 DMEMF 10 (DMEM, 用 10% 胎牛血清 (Hyclone), 6 g/l 葡萄糖和 2 mM L-谷氨酰胺进行了补充) 研磨组织沉淀并以 1700 rpm 离心 10 分钟。将分离的 DRG 细胞重新悬浮于培养基 (含有 50 ng/ml NGF 2.5S (Alomone labs) 的 DMEMF 10) 中, 计数并将其以 $1-2 \cdot 10^5$ 细胞的密度铺在 24 孔组织培养平板内的胶原蛋白 (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 和/或聚-L-赖氨酸 (10-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 包被的玻璃盖玻片上。将平板保持在 37°C 和 5% CO_2 下的加湿培养箱中 72 小时。如果必要通过以 $5 \cdot 10^{-7}$ M 添加阿糖胞苷 (Ara-c) 来抑制神经胶质细胞的增殖。3 天后补充新鲜培养基。随后每 3-4 天改变一次培养基。

电生理测定

用全细胞电压钳法对 DRG 细胞进行取样。将玻璃电极从带有丝极的厚壁硼硅酸盐毛细管 (1 mm 外径) 中拉出。移液管的电阻为 2-5 $\text{M}\Omega$ 。补充串联电阻 (5-15 $\text{M}\Omega$) 用于确保在测定实际膜电位中测定的电位误差低于 2 mV。将细胞容量 (10-75 pF) 补偿用于补偿电容性电流。胞外溶液含有 (以 mM 为单位): NaCl 140; KCl 5; CaCl_2 2; MgCl_2 1; D (+) 葡萄糖 5.6; HEPES 5; 蔗糖 30; pH=7.4。移液管中的溶液含

有 (以 mM 为单位): K-葡糖酸 119; NaCl 5; KCl 13; CsCl 2; CaCl₂ 1; EGTA 10; HEPES 10; pH=7.2。在室温 (20℃) 下和空气中用不同浓度 (1 E-9 - 1 E-4 M) 的溶于胞外溶液中的测试化合物将细胞预培养 1.5 小时以上。选择在相衬显微镜下看起来具有明显晕圈的外观为圆形的大细胞, 因为它们几乎全部具有 I_h。应用 PCLAMP® 软件, 使用 Digidata 1200® 模拟-数字界面 (两者均来自 Axon Instruments) 来获得数据。为了活化 I_h, 将细胞保持在 -63 mV 并跃变到 -123 mV (对液体接点电位校正后的电位)。使用 PCLAMP® 软件选择具有可靠性的微量电流, 取平均数并符合一级指数 (使 60 - 950 ms 适于避免由瞬时电流导致的偏差)。在不同药物浓度下 I_h 的活化时间常数 (τ) 来源于这种符合性。将 I_h 的活化速率常数定义为 K_{act} = 1/τ。

抑制 I_h 的 (p) IC₅₀ 的测定

pIC₅₀ 是 (-) log 化合物浓度, 此处 I_h 活化速率常数 K_{act} 降低了 50%。通过使用逻辑函数, 应用 PRISM® 软件 (Graphad Inc.) 使 K_{act} 符合所述浓度的对数可以充分估计化合物的 pIC₅₀。所选择的函数是:

$$K_{act} = A / (1 + 10^{(\log([化合物]) + pIC_{50})})$$
; A 是 [化合物] = 0 M 时的 K_{act}。

取所有对照测定值的平均数得到 A = 3.52 s⁻¹ 并在本研究中使得所有化合物的最大 K_{act} 趋于该值。通常在浓度-作用相关性中正常评估的 Hill 斜率看起来大约为 1 且随后固定在该值。固定 Hill 斜率, 最小 (K_{act} = 0 s⁻¹) 和最大 (K_{act} = 3.52 s⁻¹) 值的优点在于仅仅是必须从有限的数值点中来评估一个参数, 这会增加评估值的准确性。

B) 小鼠中的大理石埋藏行为 (BUR)

主要根据 Treit 等在 (1981)《药理学和生物化学动态》(Pharmacol. Biochem. Behav.) 15; 619-626 中所述的方法来进行本检测试验。

将结果表示为 BUR log (ED₅₀) (s. c.)。它是与注射安慰剂小鼠相比产生对埋藏行为 50% 的抑制作用的有效剂量 (以 μmol · Kg⁻¹ 为

单位) 的对数。

结果

A: 表 1 中所列的数据证明在一系列苯甲胺衍生物的体内活性 (正如抑制小鼠埋藏行为试验所测定的) 与 I_h 抑制作用之间存在高度的相关性。

表 1. 化合物诱发抑制 I_h 活化速率常数 (表示为 pIC_{50} (平均值 $\pm$ SE) 的效能) 和小鼠埋藏行为 (表示为 $\log(ED_{50})$ 的效能; ED_{50} , 以 $\mu\text{mol/kg}$ 为单位) 数据的小结

	$PIC_{50}-I_h$	SE	$\log(ED_{50}-BUR)$
2-(1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -甲基-苯甲胺盐酸盐	5.24	0.20	1.27
2-(6-氯-1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺盐酸盐	6.44	0.18	0.32
(S)-(-)-2-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-5-氯- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐(utenedioate)	5.98	0.24	0.70
(S)-(-)-2-(6-氯-1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐	6.13	0.14	0.40
(S)-(-)-2-(6-氯-1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺盐酸	6.79	0.19	0.08
2-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-N-苄基-苯甲胺乙二酸盐	5.06	0.12	1.65
(R)-2-(1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -丙烯基-苯甲胺盐酸盐	5.12	0.11	1.73
(S)-2-(1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -丙烯基-苯甲胺盐酸盐	6.48	0.17	0.11
2-(1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -甲基-苯甲醇	5.50	0.16	1.46
2-(1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -丁基-苯甲胺盐酸盐	5.98	0.19	0.95

B: 如抑制小鼠埋藏行为试验所测定的本发明大量甲胺衍生物的体内活性如表 II 和表 III 中所示。这些化合物同样表明了 Ih 通道调制作用与小鼠埋藏行为之间的相关性。

表 2. 小鼠埋藏行为 (以 mg/kg 表示的效能)

实施例	<i>BUR sc ED₅₀</i> (mg/kg)
15 (4) = 2-苯基- α -丙烯基-苯甲胺盐 酸盐	8.6
15 (6) = 2-(萘-1-基)- α -丙烯基- 苯甲胺盐酸盐	11.6
15 (25) = 2-(4,5,6,7-四氢-1,2-苯 并异噻唑-3-基)- α -丙烯基-苯甲胺 (Z)-丁烯二酸盐	3.2
16 (2) = 2-(异喹啉-4-基)- α -丙烯 基-苯甲胺 (E)-丁烯二酸盐	9.9
16 (4) = 2-(噻唑-2-基)- α -丙烯基 -苯甲胺 (E)-丁烯二酸盐	9
15 (14) = 2-(5-氯噻吩-2-基)- α - 丙烯基-苯甲胺 (Z)-丁烯二酸盐	19
15 (34) = 2-(3-氯甲基苯基)- α -丙 烯基-苯甲胺 (E)-丁烯二酸盐	6.9
15 (37) = 2-(4-氯-2-氯苯基)- α - 丙烯基-苯甲胺 (E)-丁烯二酸盐	9
16 (7) = 2-(异噻唑并[4,5-c]吡啶-3- 基)- α -丙烯基-苯甲胺 (Z)-丁烯二 酸盐	7.6
16 (6) = 2-(异噻唑并[5,4-c]吡啶-3- 基)- α -丙烯基-苯甲胺 (E)-丁烯二 酸盐	3.8

表 3. 小鼠埋藏行为 (以 mg/kg 表示的效能)

化合物	BUR sc ED ₅₀ (mg/kg)	I _h 幅度
实例 16 (5) = 2-(异噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)- α -丙烯基-苯甲胺(Z)-丁烯二酸盐	1.7	在 1 E-5 M 时的 抑制作用达 90 %

实施例 2: 2-(2-氟-4-甲基苯基)苯甲醛

将溶于 50 ml 按 9: 1 混合的甲苯-乙醇混合物中的 2 g 的 4-溴-3-氟甲苯, 1.75 g 的 2-甲酰苯-硼酸, 0.36 g 的四(三苯膦)-钯(0)和 11.6 ml 的 2 N 碳酸钠水溶液的混合物加热至 100℃, 持续 3 小时。将该混合物冷却至室温, 用 100 ml 二氯甲烷稀释并用含有 5 ml, 0.88 M 氨的 50 ml, 5% 的碳酸氢钠洗涤。用硫酸钠无水的干燥有机层并在减压条件下蒸发至无水的。将所得油状物通过硅胶色谱法进行纯化, 其中使用乙酸乙酯-庚烷(1: 3)进行洗脱, 从而得到 1.62 g 的 2-(2-氟-4-甲基苯基)苯甲醛, 它是一种油状物, GC-M. S. (E. I.) (M/Z): 214 [M⁺].

用一种类似的方式制备下列物质:

2-(苯并[b]噻吩-3-基)苯甲醛, 原料为 3-溴苯并噻吩(通过 J. Szmuszkowicz 和 E. J. Modest 在《美国化学协会杂志》(J. Am. Chem. Soc.) 1950, 72, 571 中所述的方法制备), GC-M. S. (E. I.) (M/Z): 238[M⁺];

2-(萘-2-基)苯甲醛, 原料为 2-溴萘, ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 10.03 (CHO);

2-(苯并[b]呋喃-3-基)苯甲醛, 原料为 3-溴苯并呋喃(通过 D. S. Noyce 和 R. W. Nichols 在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1972, 37, 4311 中所述的方法制备), GC-M. S. (E. I.) (M/Z): 222[M⁺];

2-苯基苯甲醛, 原料为碘代苯, GC-M. S. (E. I.) (M/Z): 182[M⁺];

2-(2-甲氧基苯基)苯甲醛, 原料为 2-溴茴香醚, GC-M. S. (E. I.)

(M/Z) : 212[M⁺];

2-(萘-1-基)苯甲醛, 原料为 1-溴萘, GC-M. S. (E. I.) (M/Z) : 232[M⁺];

2-(喹啉-3-基)苯甲醛, 原料为 3-溴喹啉, 熔点为 83 - 85℃;

2-(噻吩-3-基)苯甲醛, 原料为 3-溴噻吩, IR: 1694 cm⁻¹;

2-(噻吩-2-基)苯甲醛, 原料为 2-溴噻吩, IR: 1691 cm⁻¹;

2-(异喹啉-4-基)苯甲醛, 原料为 4-溴异喹啉, GC-M. S. (E. I.) (M/Z) : 233[M⁺];

2-(吡啶-3-基)苯甲醛, 原料为 3-溴吡啶, ¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 10.00 (CHO);

2-(4-吡咯啉基苯基)苯甲醛, 原料为 1-(4-碘苯基)吡咯, ¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ 10.04 (CHO);

2-(噻唑-2-基)苯甲醛, 原料为 2-溴噻唑, 熔点为 76 - 77℃;

2-(4-苯基-3-氟苯基)苯甲醛, 原料为 4-溴-3-氟联苯基, 熔点为 107 - 108℃;

2-(呋喃-3-基)苯甲醛, 原料为 3-溴呋喃, GC-M. S. (E. I.) (M/Z) : 196[M⁺];

2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯甲醛, 原料为 3,5-二甲基-4-碘异噁唑, 熔点为 128 - 129℃;

2-苄基苯甲醛, 原料为 苄基溴, ¹H-NMR(200Mhz, CDCl₃) δ 10.25 (CHO);

2-(2-氯苯基)苯甲醛, 原料为 2-溴氯苯, GC-M. S. (E. I.) (M/Z) : 215[M⁺-H];

2-(5-氯噻吩-2-基)苯甲醛, 原料为 2-溴-5-氯噻吩, 熔点为 101 - 103℃;

2-(3-氟-4-甲基苯基)苯甲醛, 原料为 4-溴-2-氟甲苯, GC-M. S. (E. I.) (M/Z) : 214[M⁺];

2-(3-氟-4-氯苯基)苯甲醛, 原料为 4-溴-2-氯-1-氟苯, GC-M. S. (E. I.) (M/Z) : 234[M⁺];

2-(3-甲氧基苄基)苯甲醛, 原料为 1-溴甲基 3-甲氧基苯, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 10.25 (CHO);

2-(2-甲氧基苄基)苯甲醛, 原料为 1-溴甲基-2-甲氧基苯 (由 H. B. Misra 和 J. P. Shukla 在《印度化学协会杂志》(J. Indian. Chem. Soc.) 1951, 28, 277 中所述的方法制备), $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 10.35 (CHO);

2-(3-氟基苄基)苯甲醛, 原料为 3-溴苄腈, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 9.95 (CHO);

2-(5-氟-2-甲基苄基)苯甲醛, 原料为 2-溴-4-氟甲苯, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 9.92 (CHO);

2-(4-甲基苄基)苯甲醛, 原料为 4-溴甲苯, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 10.00 (CHO);

2-(3-氟-甲基苄基)苯甲醛, 原料为 3-溴苯并三氟化物, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 9.96 (CHO);

2-(4-氟苄基)苯甲醛, 原料为 4-氟溴苯, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 9.98 (CHO);

2-(2-氟苄基)苯甲醛, 原料为 1-溴-2-氟苯, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 9.91 (CHO);

2-(4-氟-2-氟苄基)苯甲醛, 原料为 1-溴-4-氟-2-氟苯, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 9.92 (CHO);

2-(5-氟-2-甲基苄基)苯甲醛, 原料为 2-溴-4-氟甲苯, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 9.75 (CHO);

2-(3-氟-2-甲基苄基)苯甲醛, 原料为 2-溴-5-氟甲苯, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 9.72 (CHO)。

实施例 3: 2-(苯并噁唑-2-基)苯甲醛

在氮气环境中将溶于 300 ml 无水二甲苯中的 12.5 g 的 2-三丁基甲锡烷基苯并噁唑 (通过 P. Jutzi 和 W. Gilge 在《有机金属化学杂志》(J. Organometallic. Chem.) 1983, 246, 159 中所述的方法,

使用低毒性的三丁基氯化锡取代三甲基氯化锡来制备), 5.66 g 的 2-溴苯甲醛和 0.46 g 的四(三苯膦)-钯(0)的混合物加热至 115℃, 持续 12 小时。将该反应混合物冷却至室温并在减压条件下蒸发至无水的。将所得油状物通过硅胶色谱法进行纯化, 其中使用乙酸乙酯-庚烷(1: 5)进行洗脱, 从而得到 5.8 g 的 2-(苯并噻唑-2-基)苯甲醛, GC-M. S. (E. I.) (M/Z): 223 [M⁺].

用一种类似的方式制备下列物质:

2-(苯并噻唑-2-基)苯甲醛, 原料为 2-三丁基甲锡烷基苯并噻唑(通过 P. Jutzi 和 W. Gilge 在《有机金属化学杂志》(J. Organometallic. Chem.) 1983, 246, 159 中所述的方法, 使用低毒性的三丁基氯化锡取代三甲基氯化锡由苯并噻唑来制备), 熔点为 117 - 120℃.

实施例 4: 2-(苯并[b]呋喃-2-基)苯甲醛

在氮气环境中将溶于 50 ml 按 9: 1 混合的甲苯-乙醇混合物中的 3 g 的苯并[b]呋喃-2-硼酸, 3.14 g 的 2-溴苯甲醛, 0.56 g 的四(三苯膦)-钯(0)和 17 ml 的 2 N 碳酸钠水溶液的混合物加热至 100℃, 持续 10 小时。将该混合物冷却至室温, 用 100 ml 二氯甲烷稀释并用含有 5 ml, 0.88 M 氨的 50 ml, 5% 的碳酸氢钠洗涤。将有机层用硫酸钠无水的干燥并在减压条件下蒸发至无水的, 从而得到 2-(苯并[b]呋喃-2-基)苯甲醛, 它是一种棕色树脂, GC-M. S. (E. I.) (M/Z): 222 [M⁺].

用一种类似的方式制备下列物质:

2-(苯并[b]噻吩-2-基)苯甲醛, 原料为 2,4,6 三(2-苯并[b]噻吩基)环三硼氧烷(通过 R. P. Dickinson 和 B. Iddon 在《化学协会杂志》(J. Chem. Soc.) (C) 1970, 1926 中所述的方法制备), ¹H-NMR (200Mhz, CDCl₃) δ 10.25 (CHO);

2-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基)苯甲醛, 原料为 2,4,6 三(2-(5-氟苯并[b]噻吩基))环三硼氧烷(通过 R. P. Dickinson 和 B. Iddon

在《化学协会杂志》(J. Chem. Soc.) (C) 1970, 1926 中所述的方法制备), 原料自身由 5-氯苯并[b]噻吩制备(通过 B. Fevrier, G Dupas, J. Bourguignon 和 G. Queguiner 在《杂环化学杂志》(J. Heterocyclic. Chem.) 1983, 30, 1085 中所述的方法制备), $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 10.24 (CHO);

2-(5-氯苯并呋喃-2-基)苯甲醛, 原料为 5-氯苯并呋喃-2-硼酸(通过 R. P. Dickinson 和 B. Iddon 在《化学协会杂志》(J. Chem. Soc.) (C) 1970, 1926 中所述的方法制备), 原料自身由 5-氯苯并[b]呋喃制备(通过 T. Ota, S. Hasegawa, S. Inoue 和 K. Sato 在(J. Chem. Soc., Perkin. Trans.) 1, 1988, 3029 中所述的方法制备), $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 10.36 (CHO)。

实施例 5: 2-(3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-7a-吡咯烷并-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-溴苯

在室温下用外冷却法向 6.3 g 的 2-溴苯并呋基氯化物 (A. Q. Hussein, M. M. El-Abadelah, W. S. Sabri 在《杂环化学杂志》(J. Heterocyclic. Chem.) 1983, 20, 301 中所述) 溶于 100 ml 二氯甲烷所得到的搅拌的溶液中逐滴加入 9.4 g 的 1-吡咯烷并环己烯 (通过 M. E. Kuehne 在《美国化学协会杂志》(J. Am. Chem. Soc.) 1959, 81, 5400 中所述的方法制备)。将所述的溶液搅拌 19 小时, 然后蒸发并加入 150 ml 水并用两部分 200 ml 的二氯甲烷萃取所述的悬浮液。用 100 ml 盐水洗涤合并的有机层并蒸发至产生一种油状物。向该油状物中加入 35 ml 甲醇并滤出结晶产物, 从而得到 5 g 的 2-(3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-7a-吡咯烷并-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-溴苯, 熔点为 134°C 。

用一种类似的方式制备下列物质:

2-溴-(5-苯基异噻唑-3-基)苯, 原料为 α -溴苯乙烯; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.96 (CHCN);

2-溴-(5-甲基异噻唑-3-基)苯, 原料为 2-溴丙烯; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.51 (Me);

2-溴-(异噁唑-3-基)苯, 原料为乙烯基溴; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)
d 6.97 (CHCN);

实施例 6: 2-(4,5,6,7-四氢-1,2-苯并异噁唑-3-基)-溴苯

在室温下向 5.8 g 的 2-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-7a-吡咯烷并-1,2-苯并噁唑-3-基)-溴苯溶于 60 ml 甲醇所得到的搅拌溶液中加入 100 ml 的浓盐酸并将该溶液回流 20 分钟。将所述的溶液冷却至室温并用 10 M 氢氧化钾溶液中和。用 400 ml, 然后用 200 ml 二氯甲烷萃取该溶液并用硫酸钠无水的干燥合并的有机层并蒸发至产生 4.5 g 的 2-(4,5,6,7-四氢-1,2-苯并异噁唑-3-基)-溴苯, 为一种树脂, GC-M.S. (E.I.)
(M/Z): 277[M⁺].

实施例 7: 2-(4,5,6,7-四氢-1,2-苯并异噁唑-3-基)-苯甲醛

在-40℃的温度下, 在磁性搅拌下向 4.1 g 的 2-(4,5,6,7-四氢-1,2-苯并异噁唑-3-基)-溴苯溶于 100 ml 乙醚所得到的溶液中加入 11 ml, 1.5 M 的丁基锂的己烷溶液。将反应体系温至-20℃并在该温度下保持 5 分钟。通过加入 1.3 ml 的 N,N-二甲基甲酰胺而使锂物质骤冷。向反应体系中加入 100 ml 饱和氯化铵并用两部分 200 ml 的乙醚萃取该溶液。用硫酸钠无水的干燥合并的有机层并蒸发至产生 3.5 g 的 2-(4,5,6,7-四氢-1,2-苯并异噁唑-3-基)-苯甲醛, GC-M.S. (E.I.)
(M/Z): 226[M-H]⁺.

用一种类似的方式制备下列物质:

2-(5-苯基异噁唑-3-基)苯甲醛, 原料为 2-溴-(5-苯基异噁唑-3-基)苯, 熔点为 90-97℃;

2-(5-甲基异噁唑-3-基)苯甲醛, 原料为 2-溴-(5-甲基异噁唑-3-基)苯, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) d 2.54 (Me);

2-(异噁唑-3-基)苯甲醛, 原料为 2-溴-(异噁唑-3-基)苯, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) d 6.63 (CHCN).

2-(异噁唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-苯甲醛, 原料为(4-氯吡啶-3-基)-2-(二乙氧基甲基)-苯甲烷; $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 10.26 (CHO)。

实施例 12: 3-溴-2-(二乙氧基甲基)-苯并[b]呋喃

向 2.6 g 3-溴-2-苯并[b]呋喃甲醛 (参见 M. Cugnon de Sevrécourt 和 M. Robba 在《法国化学协会简报》(Bull. Chim. Soc. Fr.) 1977, 142 中所述) 溶于 2.7 ml 原甲酸三乙酯所得到的溶液中加入 33 mg 的对甲苯磺酸并将该溶液在室温下搅拌过夜。用 5% 的碳酸钠稀释该溶液并用乙醚萃取。将乙醚萃取物用硫酸钠无水的干燥并蒸发至得到 3-溴-2-(二乙氧基甲基)-苯并[b]呋喃, 为一种液体, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 5.76 (CH₂OEt)。

用一种类似的方式制备下列物质:

3-溴-4-(二乙氧基甲基)-噻吩, 原料为 4-溴-3-噻吩甲醛 (由 D. W. Hawkins, B. Iddon, D. S. Longthorne 和 P. J. Rosyk 在 (J. Chem. Soc., Perkin. Trans.) 1, 1994, 2735 中所述的方法制备), $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 5.52 (CH₂OEt)。

实施例 13: 2-(二乙氧基甲基)-3-(2-氟苯甲酰基)-苯并[b]呋喃

在 -100℃ 下和氮气中向 3 g 3-溴-2-(二乙氧基甲基)-苯并[b]呋喃溶于 80 ml 无水的乙醚所得到的溶液中加入 17.4 ml, 1.4 M 叔丁基锂的己烷溶液。将该溶液在低温下搅拌 2 小时, 然后加入 2.76 g N-甲氧基-N-甲基-2-氟苯甲酰胺溶于 20 ml 无水的乙醚所得到的溶液并在低温下搅拌 10 分钟。接着使该溶液缓慢升温至 0℃, 加入水并分离有机层, 用水洗涤并用硫酸钠无水的干燥且蒸发。使用 0-50% 甲苯的己烷溶液洗脱的重力色谱法得到 0.91 g 的 2-(二乙氧基甲基)-3-(2-氟苯甲酰基)-苯并[b]呋喃, 为一种油状物, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 5.76 (CH₂OEt)。

用一种类似的方式制备下列物质:

2-(二乙氧基甲基)-5-(2-氟苯甲酰基)-噻吩, 原料为 2-溴-5-(二乙氧基甲基)-噻吩 (参见 D. J. Chadwick, J. Chambers, P. K. Hodgson, G. D. Meakins 和 R. L. Snowden 在 (J. Chem. Soc., Perkin. Trans.) 1, 1994, 2735 中所述), $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 5.75 (CH₃OEt);

2-(二乙氧基甲基)-4-(2-氟苯甲酰基)-噻吩, 原料为 3-溴-5-(二乙氧基甲基)-噻吩 (参见 D. J. Chadwick, J. Chambers, P. K. Hodgson, G. D. Meakins 和 R. L. Snowden 在 (J. Chem. Soc., Perkin. Trans.) 1, 1994, 2735 中所述), $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 5.72 (CH₃OEt);

3-(二乙氧基甲基)-4-(2-氟苯甲酰基)-噻吩, 原料为 3-溴-4-(二乙氧基甲基)-噻吩, $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 6.04 (CH₃OEt);

2-(二乙氧基甲基)-3-(2-氟苯甲酰基)-噻吩, 原料为 3-溴-2-(二乙氧基甲基)-噻吩 (参见 D. J. Chadwick, J. Chambers, P. K. Hodgson, G. D. Meakins 和 R. L. Snowden 在 (J. Chem. Soc., Perkin. Trans.) 1, 1994, 2735 中所述), $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 6.13 (CH₃OEt);

2-(二乙氧基甲基)-3-(2-氟苯甲酰基)-呋喃, 原料为 3-溴-2-(二乙氧基甲基)-呋喃 (参见 D. J. Chadwick, J. Chambers, P. K. Hodgson, G. D. Meakins 和 R. L. Snowden 在 (J. Chem. Soc., Perkin. Trans.) 1, 1994, 2735 中所述), $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 5.90 (CH₃OEt)。

实施例 14: 3-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-苯并[b]呋喃甲醛

向 0.21 g 丙酮肟溶于 10 ml 无水的四氢呋喃所得到的溶液中加入 0.32 g 的叔丁醇钾并将该悬浮液搅拌 1 小时。向该悬浮液中加入 0.9 g 2-(二乙氧基甲基)-3-(2-氟苯甲酰基)-苯并[b]呋喃溶于 10 ml 四氢呋喃所得到的溶液。将所得溶液回流 4.5 小时然后冷却至室温并加入盐水。将所述的混合物用乙醚萃取并用水洗涤所述的有机萃取物且

用硫酸钠无水的干燥。蒸发得到 0.99 g 未鉴定的粗产物 O-[2-[2-(二乙氧基甲基)-3-苯并[b]呋喃酰基]苯基]-脞-2-丙酮, 将其溶于 10 ml 乙醇并加入 10 ml 的 2 M 盐酸。将该混合物回流 3 小时并冷却至室温并收集沉淀且从二氯甲烷-乙醚中重结晶, 从而得到 0.11 g 的 3-(苯并异噻唑-3-基)-2-噻吩甲醛, 熔点为 173-174℃。

用一种类似的方式制备下列物质:

5-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-噻吩甲醛, 原料为 2-(二乙氧基甲基)-5-(2-氟苯甲酰基)-噻吩, 熔点为 179-182℃;

4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-噻吩甲醛, 原料为 2-(二乙氧基甲基)-4-(2-氟苯甲酰基)-噻吩, 熔点为 152-155℃;

4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-噻吩甲醛, 原料为 3-(二乙氧基甲基)-4-(2-氟苯甲酰基)-噻吩, 熔点为 150-153℃;

3-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-噻吩甲醛, 原料为 2-(二乙氧基甲基)-3-(2-氟苯甲酰基)-噻吩, 熔点为 154.5-155.5℃;

3-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-呋喃甲醛, 原料为 2-(二乙氧基甲基)-3-(2-氟苯甲酰基)-呋喃, 熔点为 191-192℃。

实施例 15: 2-(苯并[b]呋喃-2-基)- α -丙烯基-苯甲胺盐酸盐

在氮气环境中向 0℃ 下冷却的 3.0 g 2-(苯并[b]呋喃-2-基)-苯甲醛溶于 60 ml 四氢呋喃所得到的溶液中加入 16.2 ml, 1 M 双(三甲硅烷基)胺化锂的己烷溶液。在 0℃ 下搅拌 20 分钟后加入 16.2 ml, 1 M 烯丙基溴化镁的四氢呋喃溶液并将所得溶液在 0℃ 下搅拌 40 分钟, 然后将其温至室温 1 小时以上。加入饱和的氯化铵水溶液并将该混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠无水的干燥并在减压条件下蒸发至无水的, 从而得到一种棕色油状物。将该化合物用硅胶色谱法纯化, 其中使用 5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。将纯化合物溶于甲醇并通过加入盐酸的甲醇溶液而转化成其盐酸盐且通过加入乙醚而开始结晶。过滤结晶出的盐而得到 2.4 g 的 2-(苯并[b]呋喃-2-基)- α -丙烯基-苯甲胺盐酸盐, 熔点为 225-227℃。

用一种类似的方式制备下列物质:

- (1) 2-(苯并[b]噻吩-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(Z)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(苯并[b]噻吩-3-基)-苯甲醛, 熔点为 185-187℃;
- (2) 2-(萘-2-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(Z)-丁烯二酸盐
原料为 2-(萘-2-基)-苯甲醛, 熔点为 182-185℃;
- (3) 2-(苯并[b]呋喃-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺盐酸盐, 原料为 2-(苯并[b]噻吩-3-基)-苯甲醛, 熔点为 160-165℃;
- (4) 2-苄基- α -2-丙烯基-苯甲胺盐酸盐, 原料为 2-苄基苯甲醛, 熔点为 214-218℃;
- (5) 2-(2-甲氧基苄基)- α -2-丙烯基-苯甲胺盐酸盐, 原料为 2-(2-甲氧基苄基)-苯甲醛, 熔点为 236-240℃;
- (6) 2-(萘-1-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺盐酸盐, 原料为 2-(萘-1-基)-苯甲醛, 熔点为 102-107℃;
- (7) 2-(噻吩-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(噻吩-3-基)苯甲醛, 熔点为 196-198℃;
- (8) 2-(噻吩-2-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(噻吩-2-基)苯甲醛, 熔点为 196-197℃;
- (9) 2-(4-吡咯啉基苄基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(4-吡咯啉基苄基)-苯甲醛, 熔点为 213-215℃;
- (10) 2-(4-苄基-3-氟苄基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(4-苄基-3-氟苄基)苯甲醛, 熔点为 205-208℃;
- (11) 2-(呋喃-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(呋喃-3-基)苯甲醛, 熔点为 183-185℃;
- (12) 2-苄基- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-苄基苯甲醛, 熔点为 181-183℃;
- (13) 2-(2-氯苄基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(2-氯苄基)苯甲醛, 熔点为 189-191℃;
- (14) 2-(5-氯噻吩-2-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(5-氯噻吩-2-基)苯甲醛, 熔点为 192-199℃;

(15) 2-(2-氟-4-甲基苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(2-氟-4-甲基苯基)苯甲醛, 熔点为 209-211℃;

(16) 2-(3-氟-4-甲基苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(3-氟-4-甲基苯基)苯甲醛, 熔点为 194-196℃;

(17) 2-(3-氟-4-氯苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(3-氟-4-氯苯基)苯甲醛, 熔点为 192-194℃;

(18) 2-(3-甲氧基苄基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(3-甲氧基苄基)苯甲醛, 熔点为 163-165℃;

(19) 2-(2-甲氧基苄基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(2-甲氧基苄基)苯甲醛, 熔点为 172-174℃;

(20) 2-(苯并噁唑-2-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(苯并噁唑-2-基)苯甲醛, 熔点为 202-204℃;

(21) 2-(苯并噻唑-2-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺盐酸盐, 原料为 2-(苯并噻唑-2-基)苯甲醛, 熔点为 240-242℃;

(22) 2-(苯并[b]噻吩-2-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺盐酸盐, 原料为 2-(苯并[b]噻吩-2-基)苯甲醛, 熔点为 106-108℃;

(23) 2-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺盐酸盐, 原料为 2-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基)苯甲醛, 熔点为 104-106℃;

(24) 2-(5-氯苯并呋喃-2-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺盐酸盐, 原料为 2-(5-氯苯并呋喃-2-基)苯甲醛, 熔点为 226-228℃;

(25) 2-(4,5,6,7-四氢-1,2-苯并异噁唑-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(Z)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(4,5,6,7-四氢-1,2-苯并异噁唑-3-基)苯甲醛, 熔点为 144-145℃;

(26) 2-(1,2-苯并异噁唑-3-基)- α -2-丙烯基-2-噻吩甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 3-(苯并异噁唑-3-基)-2-噻吩甲醛, 熔点为 173-178℃;

(27) 4-(1,2-苯并异噁唑-3-基)- α -2-丙烯基-2-呋喃甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 3-(1,2-苯并异噁唑-3-基)-2-呋喃甲醛, 熔点为 158-165℃;

(28) 4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -2-丙烯基-2-噻吩甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-噻吩甲醛, 熔点为 161-164℃;

(29) 5-(1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -2-丙烯基-2-噻吩甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 5-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-噻吩甲醛, 熔点为 182-189℃;

(30) 4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -2-丙烯基-3-噻吩甲胺(E)-丁烯二酸盐(2:1 盐), 原料为 4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-噻吩甲醛, 熔点为 188-190℃;

(31) 3-(1,2-苯并异噻唑-3-基)- α -2-丙烯基-2-苯并[b]呋喃甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 3-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-苯并[b]呋喃甲醛, 熔点为 210-216℃;

(32) 2-(5-氟-2-甲基苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(5-氟-2-甲基苯基)苯甲醛, 熔点为 190-192℃;

(33) 2-(4-甲基苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(4-甲基苯基)苯甲醛, 熔点为 198-200℃;

(34) 2-(3-氟甲基苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(3-氟甲基苯基)苯甲醛, 熔点为 194-196℃;

(35) 2-(4-氟苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(4-氟苯基)苯甲醛, 熔点为 201-203℃;

(36) 2-(2-氟苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(2-氟苯基)苯甲醛, 熔点为 225-226℃;

(37) 2-(4-氯-2-氟苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(4-氯-2-氟苯基)苯甲醛, 熔点为 213-215℃;

(38) 2-(5-氯-2-氟苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(5-氯-2-氟苯基)苯甲醛, 熔点为 179-184℃;

(39) 2-(3-氯-2-甲基苯基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(3-氯-2-甲基苯基)苯甲醛, 熔点为 192-196℃;

(40) 2-(5-苯基异噻唑-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯



二酸盐，原料为 2-(5-苯基异噻唑-3-基)苯甲醛，熔点为 165-180℃；

(41) 2-(5-甲基异噁唑-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(Z)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(5-甲基异噁唑-3-基)苯甲醛, 熔点为 130-138℃。

实施例 16: 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐

向 1 g 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯甲醛和 2.4 g 无水硫酸镁的搅拌的悬浮液中加入 0.86 ml 的二苯基甲胺并持续搅拌过夜。通过代卡利特过滤反应物并将滤液蒸发至得到一种油状物,在添加乙醚并冷却至 4℃ 时该油状物结晶,从而得到 1.55 g 的 N-[2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-亚苄基]-1,1-二苯基甲胺,其熔点为 165-167℃。将 0.81 g N-[2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-亚苄基]-1,1-二苯基甲胺溶于 15 ml 四氢呋喃所得到的搅拌的溶液冷却至 -78℃ 并逐滴加入 6.6 ml, 1 M 的溶于四氢呋喃的叔丁醇钾溶液。将该红紫色溶液搅拌 15 分钟,然后快速加入 0.57 ml 的烯丙基溴并将反应体系缓慢温至室温。用 25 ml 饱和氯化铵水溶液稀释所述的反应混合物并将其萃取入二氯甲烷。将合并的有机萃取物用硫酸钠无水的干燥,接着蒸发至得到粗产物 N-(二苯基亚甲基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺,由于它不稳定,因此没有鉴定。将该粗产物溶于 15 ml 的丙酮并加入 5 ml, 1 M 的盐酸。将该溶液搅拌过夜,然后通过蒸发除去丙酮并将粗产物重新溶于 20 ml 的二氯甲烷。将该溶液用两部分 20 ml, 2 N 的盐酸萃取。将合并的酸萃取物用 10 ml 的二氯甲烷洗涤且然后用 4 N 的氢氧化钠溶液碱化。合并碱性萃取物并用三部分 20 ml 的二氯甲烷重新萃取,将合并的有机萃取物用硫酸钠无水的干燥并蒸发至得到 153 mg 的产物。将该产物溶于 1 ml 的甲醇并加入 73 mg 的富马酸。通过用乙醚研制并冷却至 4℃ 而使产物结晶,从而得到 167 mg 的 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐,其熔点为 198-200

℃。

用一种类似的方式制备下列物质:

(1) 2-(喹啉-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(喹啉-3-基)苯甲醛, 熔点为 194-197℃;

(2) 2-(异喹啉-4-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(异喹啉-4-基)苯甲醛, 熔点为 246-248℃;

(3) 2-(嘧啶-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(嘧啶-3-基)苯甲醛, 熔点为 75-77℃;

(4) 2-(噻唑-2-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(噻唑-2-基)苯甲醛, 熔点为 156-161℃;

(5) 2-(异噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(Z)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(异噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)苯甲醛, 熔点为 187-188℃(有偏差);

(6) 2-(异噁唑并[5,4-c]吡啶-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(异噁唑并[5,4-c]吡啶-3-基)苯甲醛, 熔点为 183-188℃;

(7) 2-(异噁唑并[4,5-c]吡啶-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(Z)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(异噁唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醛, 熔点为 151-153℃;

(8) 2-(异噁唑-3-基)- α -2-丙烯基-苯甲胺(E)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(异噁唑-3-基)苯甲醛, 熔点为 150-175℃。

实施例 17: 2-(3-氰基苄基)- α -2-丙炔基-苯甲胺

向 3.58 g 2-(3-氰基苄基)苯甲醛和 10.4 g 无水硫酸镁的搅拌的悬浮液中加入 3.6 ml 的二苄基甲胺并持续搅拌过夜。通过代卡利特过滤反应物并将滤液蒸发至得到一种油状物, 在添加乙醚并冷却至 4℃ 时该油状物结晶, 从而得到 4.11 g 的 N-[2-(3-氰基苄基)-亚苄基]-1,1-二苄基甲胺, 其熔点为 113-115℃。将 1.0 g N-[2-(3-氰基苄基)-亚苄基]-1,1-二苄基甲胺溶于 15 ml 四氢呋喃所得到的搅拌

的溶液冷却至 -78°C 并逐滴加入 6.7 ml, 1 M 的溶于四氢呋喃的叔丁醇钾溶液。将该红紫色溶液搅拌 20 分钟, 然后快速加入 0.9 ml 的炔丙基溴并使反应体系缓慢温至室温。用 25 ml 饱和氯化铵水溶液稀释所述的反应混合物并将其萃取入二氯甲烷。将合并的有机萃取物用硫酸钠无水的干燥, 接着蒸发至得到粗产物 N-(二苯基亚甲基)-2-(3-氰基苄基)- α -2-丙炔基-苯甲胺, 由于它不稳定, 因此没有鉴定。将该粗产物溶于 20 ml 的丙酮并加入 5 ml, 1 M 的盐酸。将该溶液在室温下搅拌 3 小时然后冷却至 4°C 过夜。通过蒸发除去丙酮并将粗产物重新溶于 20 ml 的二氯甲烷。将该溶液用两部分 20 ml, 2 N 的盐酸萃取。将合并的酸萃取物用 10 ml 的二氯甲烷洗涤且然后用 4 N 的氢氧化钠溶液碱化。合并碱性萃取物并用三部分 20 ml 的二氯甲烷重新萃取, 将合并的有机萃取物用硫酸钠无水的干燥并蒸发至得到 120 mg 的产物。将该产物溶于 1 ml 的甲醇并加入 57 mg 的富马酸。通过用乙醚研制并冷却至 4°C 而使产物结晶, 从而得到 120 mg 的 2-(3-氰基苄基)- α -2-丙炔基-苯甲胺 (E)-丁烯二酸盐, 其熔点为 $182-184^{\circ}\text{C}$ 。

用一种类似的方式制备下列物质:

2-(异噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)- α -2-丙炔基-苯甲胺 (Z)-丁烯二酸盐, 原料为 2-(异噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基) 苯甲醛, 熔点为 $180-185^{\circ}\text{C}$ (分解)。

实施例 18: [2-(2-二甲氧基乙基)-苯基](2-氟苯基)-甲酮

在氮气环境中将 10.0 g 2-(2-溴苯基) 乙醛缩二甲醇 (B. Wunsch, 《药理学记录》 (Arch. Pharm.) (Weinheim) 1990, 323, 493) 溶于 100 ml 无水四氢呋喃所得到的搅拌的溶液冷却至 -78°C 。向这一溶液中加入 29.3 ml, 1.6 M 正丁基锂的己烷溶液。将该溶液温至 30°C 30 分钟, 在此过程中形成沉淀。将该悬浮液重新冷却至 -78°C 并通过套管加入 7.46 g N-甲氧基-N-甲基-2-氟苯甲酰胺溶于 100 ml 四氢呋喃所得到的溶液。将该溶液温至室温并搅拌 1 小时, 然后通过加入 100 ml 水使之骤冷并用 300 ml, 然后用 200 ml 二氯甲烷萃取。用硫酸钠无

水的燥合并的有机萃取物并蒸发至得到粗产物，将该粗产物通过硅胶色谱法纯化，其中用 15% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，从而得到 6.81 g 的[2-(2-二甲氧基乙基)-苯基](2-氟苯基)-甲酮， $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.29 (CH_3)。

实施例 19: [2-(1,2-苯并异噁唑-3-基)-苯基]乙醛

向 1.91 g 丙酮肟溶于 40 ml 四氢呋喃所得到的溶液中加入 2.93 g 的叔丁醇钾。将该悬浮液搅拌 30 分钟，然后加入 6.81 g [2-(2-甲氧基乙基)-苯基](2-氟苯基)甲酮溶于 30 ml 四氢呋喃所得到的溶液并将该溶液加热至回流 12 小时。将该溶液冷却至室温并用 100 ml 水稀释，然后用 200 ml，接着用 100 ml 乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用 100 ml 盐水洗涤，然后用硫酸钠无水的燥并蒸发至得到 7.91 g 的粗产物 O-[2-(2-甲氧基乙基)-苯甲酰基]-肟-2-丙酮。将该物质溶于 90 ml 乙醇并加入 90 ml, 2 N 盐酸。将所得混合物加热至回流 3 小时。冷却至室温后，通过蒸发除去大部分有机溶剂并用 200 ml，然后用 100 ml 二氯甲烷萃取残余的水溶液。将合并的有机萃取物用 100 ml 盐水洗涤然后用硫酸钠无水的燥，并蒸发至得到 6.9 g 所需产物及其相应的醛缩二乙醇的混合物。将该物质重新溶于 30 ml 氯仿并冷却至 0°C 。向该溶液中加入 10 ml 50% 三氟乙酸的水溶液并将所得的混合物在 0°C 下搅拌 3 小时，然后在室温下搅拌 12 小时。通过加入 100 ml 水使反应体系骤冷并用 200 ml 然后用 100 ml 二氯甲烷萃取所述的水溶液。将合并的有机萃取物用 100 ml 5% 碳酸钠溶液洗涤，接着用硫酸钠无水的燥并蒸发至得到 5.5 g 的粗产物 2-[2-(1,2-苯并异噁唑-3-基)-苯基]乙醛， $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 9.75 (CHO)。

实施例 20: 3-[2-(2-羟基-4-戊烯基)苯基]-1,2-苯并异噁唑

在 -78°C 下和氮气环境中向 2 g 2-[2-(1,2-苯并异噁唑-3-基)苯基]乙醛溶于 50 ml 四氢呋喃所得到的搅拌的溶液中加入 10 ml, 1 M 烯丙基溴化镁的乙醚溶液。将该溶液温至室温并进一步搅拌 2 小时，然后通过加入 50 ml 饱和氯化铵水溶液使之骤冷。将水层用 150 ml,

然后用 100 ml 二氯甲烷萃取并将合并的有机萃取物用硫酸钠无水的干燥并蒸发至得到粗产物，将该粗产物通过色谱法纯化，其中使用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，从而得到 1g 的 3-[2-(2-羟基-4-戊烯基)苯基]-1,2-苯并异噻唑， $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 5.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$)。

实施例 21: 3-[2-(2-叠氮基-4-戊烯基)苯基]-1,2-苯并异噻唑

在 0℃ 下向 1.0 g 3-[2-(2-羟基-4-戊烯基)苯基]-1,2-苯并异噻唑和 1.0 g 三苯磷溶于 20 ml 四氢呋喃所得到的搅拌的溶液中加入 0.56 ml 偶氮二甲酸二乙酯，随后逐滴加入 1.36 ml 二苯基磷酰基叠氮化物。在 0℃ 下将该溶液搅拌 1 小时，然后温至室温并进一步搅拌 2 小时。用 50 ml 水使反应体系骤冷并用 100 ml，然后用 50 ml 二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠无水的干燥并蒸发至得到粗产物，将该粗产物通过硅胶色谱法纯化，其中使用 7% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，从而得到 0.65 g 的 3-[2-(2-叠氮基-4-戊烯基)苯基]-1,2-苯并异噻唑， $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 5.68 ($\text{CH}=\text{CH}_2$)。

实施例 22: 3-[2-(2-氨基-4-戊烯基)苯基]-1,2-苯并异噻唑 (E)-丁烯二酸盐

在 -40℃ 下和氮气环境中向 631 mg 3-[2-(2-叠氮基-4-戊烯基)苯基]-1,2-苯并异噻唑溶于 10 ml 无水四氢呋喃所得到的搅拌的溶液中加入 2.07 ml, 1 M 氢化铝锂的乙醚溶液。将反应混合物温至室温然后加热至 60℃ 1 小时。冷却至室温并用 4 N 氢氧化钠小心骤冷后，加入 50 ml 水并用 100 ml，然后用 50 ml 二氯甲烷萃取产物。将合并的有机萃取物用硫酸钠无水的干燥并通过蒸发除去溶剂，得到粗产物，将该粗产物通过硅胶色谱法纯化，其中使用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱，得到 315 mg 3-[2-(2-氨基-4-戊烯基)苯基]-1,2-苯并异噻唑。将该产物溶于 1 ml 甲醇并加入 131 mg 的富马酸。通过加入乙醚并冷却至 4℃ 而产生 313 mg 的 3-[2-(2-氨基-4-戊烯基)苯基]-1,2-苯并异噻唑 (E)-丁烯二酸盐的结晶，熔点为 170 - 172℃。