

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D493/04

C07D405/12

C07D311/58 A61K 31/35

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94193152.8

[45]授权公告日 2000年5月3日

[11]授权公告号 CN 1052006C

[22]申请日 1994.8.12 [24]颁证日 2000.1.22

[21]申请号 94193152.8

[30]优先权

[32]1993.8.19 [33]EP [31]93202441.7

[32]1993.8.19 [33]EP [31]93202442.5

[32]1993.8.19 [33]EP [31]93202443.3

[86]国际申请 PCT/EP94/02703 1994.8.12

[87]国际公布 WO95/05383 英 1995.2.23

[85]进入国家阶段日期 1996.2.17

[73]专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72]发明人 G·R·E·范朗门

M·F·L·迪布卢恩

P·T·B·P·韦格尼克

W·G·弗尔舒伦

M·F·J·施洛芬

[56]参考文献

EP-A-0352613 1990.1.31

WOA9317017 1993.9.2

审查员 穆森昌

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

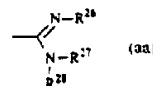
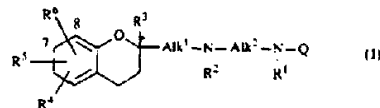
代理人 刘元金 谭明胜

权利要求书 8 页 说明书 52 页 附图页数 0 页

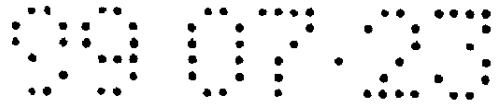
[54]发明名称 血管收缩剂二氢苯并吡喃衍生物,制备方法和用途

[57]摘要

本发明涉及通式(I)的化合物、其药物上可接受的酸加成盐及其立体化学异构形式,也描述了药物组合物、制备和作为药剂的用途。式中各符号的定义见说明书。

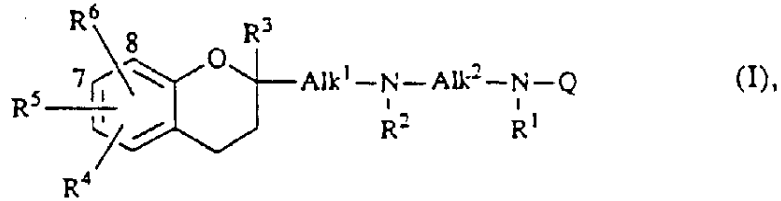


ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1. 下式(I)的二氢苯并吡喃衍生物、其药物上可接受的酸或碱加成盐或其立体化学异构体,



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^4 是氢, 卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^5 和 R^6 代表 R^{5a} 和 R^{6a} , 其中 R^{5a} 和 R^{6a} 合在一起形成一个二价基, 所述二价基与二氢苯并吡喃部分的7位和8位相连, 且具有下式结构



上述二价基中可以有1或2个氢原子被 C_{1-6} 烷基取代;

n 是3或4;

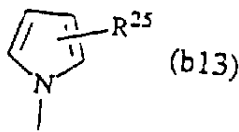
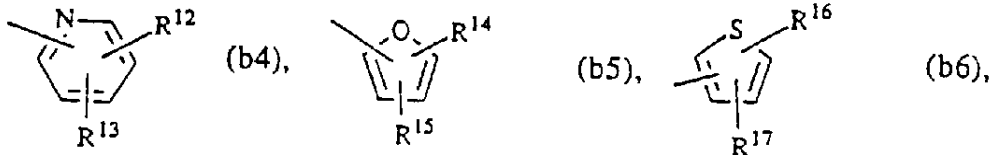
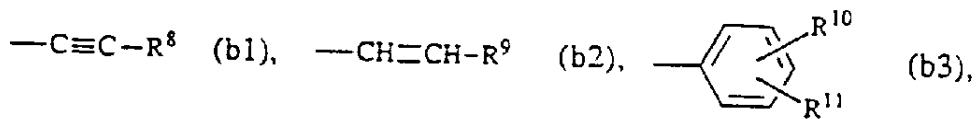
每个 X 独立地是 $-\text{O}-$;

每个 m 独立地是2或3;

每个 Y 独立地是 -O-;

每个 t 独立地是 1 或 2;

或者 R⁵ 和 R⁶ 代表 R^{5b} 和 R^{6b}, 其中 R^{5b} 是氢, 而 R^{6b} 是羧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧羰基 C₁₋₆ 烷基、三卤甲基、C₁₋₆ 烷氧羰基 C₁₋₆ 烷基-S-、羧基 C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-S(O)-、芳基-S-、芳基-S(O)-, 或者 R^{6b} 是下式的基团



式中

R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是氢、羧基、C₁₋₆ 烷氧羰基;

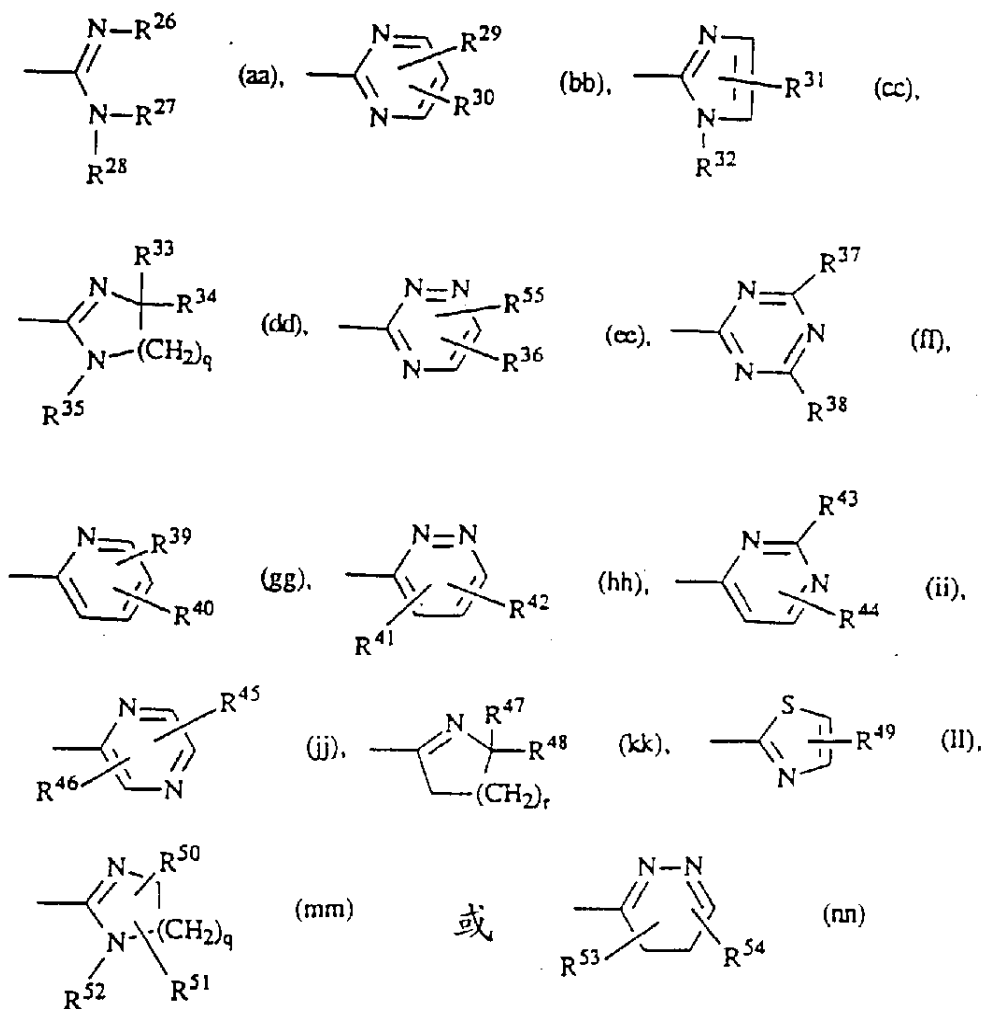
R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷ 和 R²⁵ 各自独立地是氢、卤素或 C₁₋₆ 烷基;

或者 R⁵ 和 R⁶ 代表 R^{5c} 和 R^{6c}, 在这种情况下 R⁴ 只能是氢, 而且 R^{5c} 和 R^{6c} 各自独立地是氢、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基;

Alk¹ 是 C₁₋₅ 链烷二基;

Alk² 是 C₂₋₁₅ 链烷二基;

Q 是下式的基团



式中

R^{26} 是氢、氰基或氨基羰基;

R^{27} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或芳基 C_{1-6} 烷基;

R^{28} 是氢或 C_{1-6} 烷基; 或

R^{27} 和 R^{28} 合在一起形成任选地被 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪;

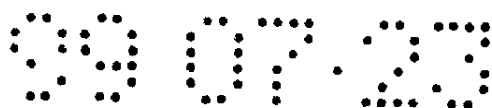
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{35} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{41} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{49} 和 R^{52} 均是氢;

R^{29} 、 R^{30} 、 R^{36} 和 R^{55} 各自独立地是氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或芳基 C_{1-6} 烷基;

q 是 1 或 2;

R^{33} 和 R^{34} 各自是氢, 或与它们相连的碳原子合在一起形成 $C(O)$;

R^{39} 和 R^{40} 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或氨基羰基;



R^{42} 是氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、氨基羰基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基;

R^{43} 是氢、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、一或二(C_{1-6} 烷基)氨基、哌啶基;

r 是 1 或 2;

R^{47} 和 R^{48} 各自是氢, 或者它们和与其相连的碳原子合在一起形成 $C(O)$;

R^{53} 和 R^{54} 各自独立地是氢或羟基;

R^{50} 是氢且 R^{51} 是羟基; 或者 R^{50} 和 R^{51} 合在一起形成 $(CH_2)_3$ 或 $(CH_2)_4$ 的二价基;

芳基是苯基, 可任选地被羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代;

其条件是: 当 R^4 是氢且 R^5 和 R^6 代表 R^{5c} 和 R^{6c} 时, Q 必须是: 通式(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm)、(nn)的基团; 通式(aa)的基团, 式中 R^{27} 是 C_{3-6} 环烷基或芳基 C_{1-6} 烷基; 通式(aa)的基团, 式中 R^{27} 和 R^{28} 同与之相连的氮原子合在一起形成一个任选地被 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪; 通式(bb)的基团, 式中 R^{29} 是一个与氮原子毗邻的碳原子上的羟基; 通式(dd)的基团, 式中 R^{35} 是氢, 且 R^{33} 和 R^{34} 同与之相连的碳原子合在一起形成 $C(O)$; 或通式(ee)的基团, 式中 R^{55} 是芳基 C_{1-6} 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同权利要求 1;

R^5 和 R^6 代表 R^{5a} 和 R^{6a} , 其中在通式(a7)和(a8)中 t 是 2;

Q 是通式(aa)、(bb)、(cc)、式中 q 是 1 或 2 的(dd)、式中 R^{55} 是氢的(ee)、(ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、式中 q 是 1 或 2 的(kk)或(ll)的基团。

3. 按照权利要求 1 的化合物, 其中:



R¹、R²、R³和R⁴的定义同权利要求1;

R⁵和R⁶代表R^{5b}和R^{6b}, R^{5b}是氢且R^{6b}是羧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧羰基C₁₋₆烷基、三卤甲基,或者是通式(b1)、(b2)、(b3)、(b4)、(b5)、(b6)、(b7)、(b8)、(b9)、(b10)、(b11)或(b12)的基团;

Q是通式(aa)、(bb)、(cc)、式中q是1或2的(dd)、式中R⁵⁵是氢的(ee)、(ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、式中q是1或2的(kk)或(II)的基团。

4. 权利要求1的化合物,其中:

R¹、R²、R³的定义同权利要求1;

R⁴是氢;

R⁵和R⁶代表R^{5c}和R^{6c};

Q是通式(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、式中q是1或2的(kk)或(II)的基团;或是通式(bb)的基团,式中R²⁹是一个与氮原子毗邻的碳原子上的羟基;或是通式(dd)的基团,式中R³⁵是氢且R³³和R³⁴同与它们连接的碳原子合在一起形成C(O),且q是1或2。

5. 按照权利要求1的化合物,其中所述化合物是:

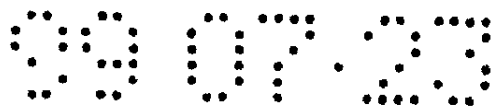
N-[(2,3,4,7,8,9-六氢苯并[2,1-b:3,4-b']二吡喃-2-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺;

N-[(2,3,4,7,8,9-六氢环戊二烯并[h]-1-苯并吡喃-2-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺;

(±)-N-[(2,3,4,8,9,10-六氢苯并[2,1-b:3,4-b']二吡喃-2-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺;

N-[(3,4,7,8,9,10-六氢-2H-萘并[1,2-b]吡喃-2-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺;

N-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-N'-[(2,3,4,7,8,9-六氢环戊二烯并[h]-1-苯并吡喃-2-基)甲基]-1,3-丙二胺;



4, 5, 6-四氢-2-嘧啶基)-1, 3-丙二胺;

N-[(2, 3, 4, 7, 8, 9-六氢环戊二烯并[h]-1-苯并吡喃-2-基)甲基]-N'-(1, 4, 5, 6-四氢-2-嘧啶基)-1, 3-丙二胺;

N-[(2, 3, 7, 8-四氢-9H-吡喃并[2, 3-f]-1, 4-苯并二噁英-9-基)甲基]-N'-(1, 4, 5, 6-四氢-2-嘧啶基)-1, 3-丙二胺;

N-[(3, 4, 7, 8, 9, 10-六氢-2H-萘并[1, 2-b]吡喃-2-基)甲基]-N'-(1, 4, 5, 6-四氢-2-嘧啶基)-1, 3-丙二胺;

3-[6-氟-3, 4-二氢-2-[[[3-(2-嘧啶基氨基)丙基]氨基]甲基]-2H-1-苯并吡喃-8-基]-2-丙烯酸甲酯;

N-[[6-氟-8-(2-咪喃基)-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基]甲基]-N'-2-嘧啶基-1, 3-丙二胺;

N-[[6-氟-3, 4-二氢-8-(2-噻吩基)-2H-1-苯并吡喃-2-基]甲基]-N'-(1, 4, 5, 6-四氢-2-嘧啶基)-1, 3-丙二胺;

N-[(3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基]-N'-(3, 4, 5, 6-四氢-2-吡啶基)-1, 3-丙二胺;

N⁴-[3-[[[3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基]氨基]丙基]-N²-甲基-2, 4-嘧啶二胺;

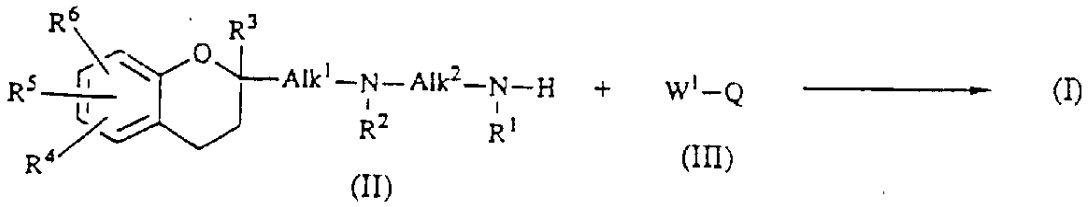
以上述化合物的药物上可接受的酸加成盐或立体化学异构体。

6. 一种药物组合物, 含有药物上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1-5 中任一权利要求的化合物。

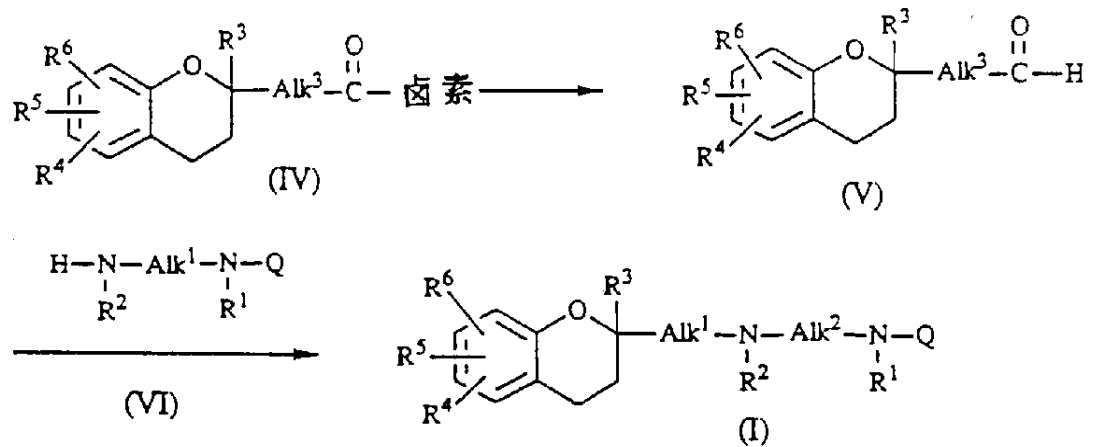
7. 权利要求 1-5 中任一权利要求的化合物在制备预防或治疗过度血管舒张为特征的疾病的药物中的用途。

8. 权利要求 1 的化合物的制备方法, 其特征在于:

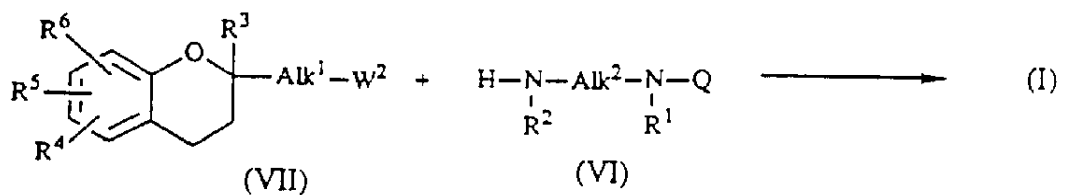
(a) 让通式(II)的中间体, 式中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Alk¹ 和 Alk² 的定义同权利要求 1, 与通式(III)的试剂反应, 式中 Q 的定义同权利要求 1, 且 W¹ 是一个反应离去基团

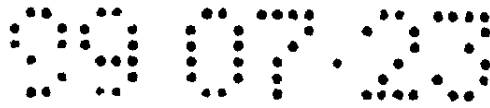


(b) 让通式(IV)的酰基衍生物还原, 式中 R³、R⁴、R⁵和 R⁶的定义同权利要求 1, Alk³是 C₁₋₄ 链烷二基, 再用所生成的通式(V)的醛使通式(VI)的中间体发生还原性 N-烷基化, 式中 R¹、R²、Alk²和 Q 的定义同权利要求 1;

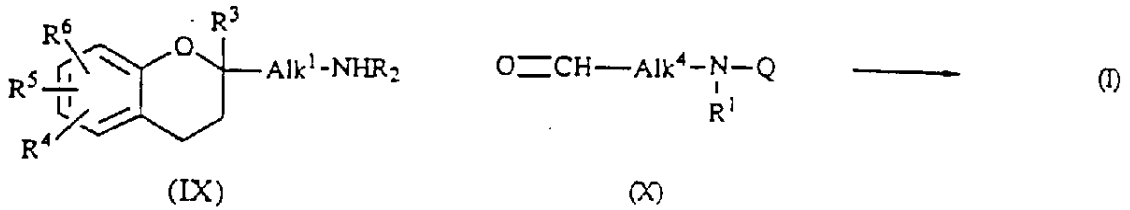


(c) 用通式(VII)的中间体使通式(VI)的胺发生 N-烷基化, 式中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Q 和 Alk¹的定义同权利要求 1, 且 W²是反应离去基团;





(d) 用通式(X)的醛, 式中 R^1 和 Q 的定义同权利要求 1, 且 Alk^4 是 C_{2-14} 链烷二基, 使通式(IX)的胺发生还原性 N-烷基化, 式中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Alk^1 的定义同权利要求 1:



以及任选地通过官能团转化反应使通式(I)的各化合物相互转化; 而且如果愿意, 可使通式(I)的化合物转化成有治疗活性的无毒酸加成盐, 或反之, 可以用碱使酸加成盐转化成游离碱形式; 和/或制备其立体化学异构体。

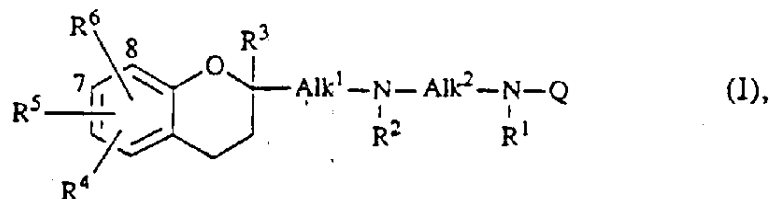
说明书

血管收缩剂二氢苯并吡喃衍生物, 制备方法和用途

本发明涉及新型二氢苯并吡喃衍生物, 其制备工艺, 含有此类衍生物的药物组合物及其作为药剂的用途, 尤其用于预防和/或治疗以过度血管舒张、特别是偏头疼为特征的疾病。

偏头疼是一种非致死性疾病, 每十个人中就有一人患这种病。其主要症状是头痛; 其它症状包括呕吐和畏光。多年来, 最广泛采用的偏头疼治疗涉及麦角生物碱给药, 然而, 这类药物显示出若干有害的副效应。最近, 有人采用一种色胺衍生物即sumatriptan 作为新型抗偏头疼药。现在, 我们惊讶地发现, 本新型二氢苯并吡喃衍生物显示出类5-HT₁拮抗活性, 因而可用于治疗以过度血管舒张、特别是偏头疼为特征的疾病。

本发明涉及如下通式的化合物



其药物上可接受的酸或碱加成盐, 及其立体化学异构形式, 式中:

R¹、R²和R³各自独立地是氢或C₁₋₆烷基;

R⁴是氢, 卤素, C₁₋₆烷基, 羟基, C₁₋₆烷氧基, 芳氧基或芳基甲氧基;

R⁵和R⁶代表R^{5a}和R^{6a}。

其中 R^{5a} 和 R^{6a} 合在一起形成一个二价基，连接到该二氢苯并吡喃部分的 7 位和 8 位上，且其通式为

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$	(a1),	$-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-$	(a9),
$-(\text{CH}_2)_n-$	(a2),	$-\text{Z}-(\text{CH}_2)_t-$	(a10),
$-(\text{CH}_2)_m-\text{X}-$	(a3),	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}-$	(a11),
$-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-$	(a4),	$-\text{Z}-\text{CH}=\text{CH}-$	(a12),
$-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}-$	(a5),	$-\text{NH}-\text{C}(\text{A})=\text{N}-$	(a13),
$-\text{X}-\text{CH}=\text{CH}-$	(a6),	$-\text{O}-\text{C}(\text{A})=\text{N}-$	(a14),
$-\text{O}-(\text{CH}_2)_l-\text{Y}-$	(a7),	$-\text{N}=\text{C}(\text{A})-\text{O}-$	(a15);
$-\text{Y}-(\text{CH}_2)_l-\text{O}-$	(a8),		

这些二价基中可以有 1 或 2 个氢原子被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基或 C_{1-6} 烷基 $-\text{S}(\text{O})-$ 取代；

n 是 3 或 4；

每个 X 独立地是 $-\text{O}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{S}(\text{O})-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ ， $-\text{C}(\text{O})-$ ， $-\text{NR}^7-$ ；

每个 m 独立地是 2 或 3；

每个 Y 独立地是 $-\text{O}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{S}(\text{O})-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ ， $-\text{C}(\text{O})-$ ， $-\text{NR}^7-$ ；

Z 是 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ， $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ， $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ， $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ；

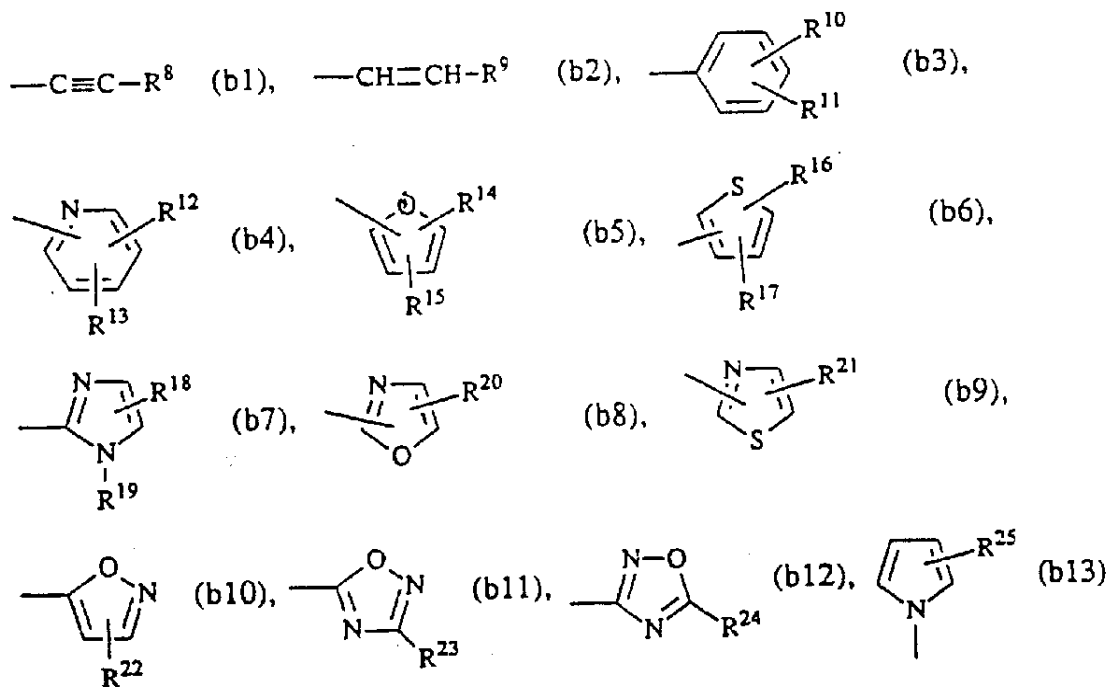
每个 t 独立地是 1 或 2；

R^7 是氢， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基羰基或 C_{1-6} 烷基 $-\text{S}(\text{O})-$ ；

每个 A 独立地是羟基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基；

或者 R^5 和 R^6 代表 R^{5a} 和 R^{6b} ，其中 R^{5b} 是氢而 R^{6b} 是羟基 C_{1-6} 烷基，羰基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基，三卤甲基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基 $-\text{S}-$ ，羧基 C_{1-6} 烷基 $-\text{S}-$ ， C_{1-6} 烷基 $-\text{S}-$ ， C_{1-6} 烷基 $-\text{S}(\text{O})-$ ，芳基 $-\text{S}-$ 。

芳基-S(O)-, 或 R^{6b} 是如下通式的基团



R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是氢、羧基、C₁₋₆ 烷氧羰基, 氨基羰基, 一或二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基羰基;

R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 各自独立地是氢、卤素或 C₁₋₆ 烷基;

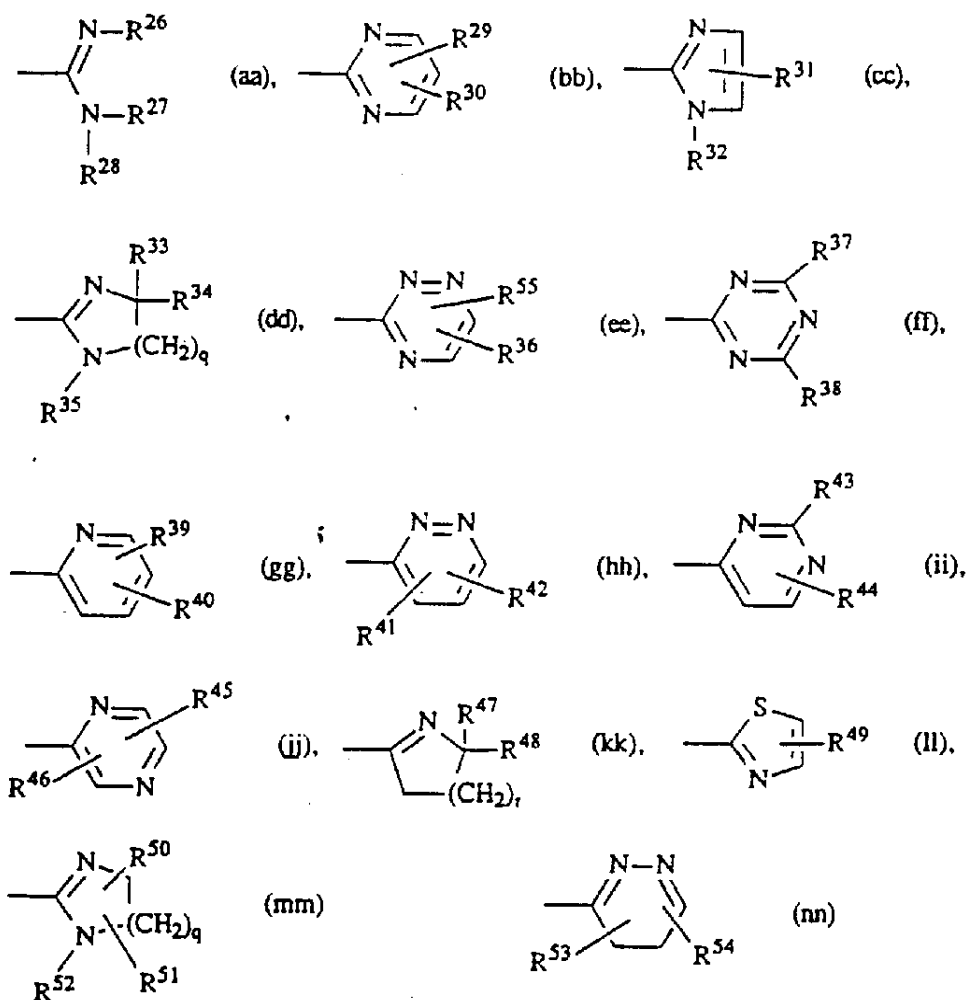
R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴ 和 R²⁵ 各自独立地是氢或 C₁₋₆ 烷基;

或者 R⁸ 和 R⁹ 代表 R^{5c} 和 R^{6c}, 在这种情况下 R⁴ 只能是氢; 且 R^{5c} 和 R^{6c} 各自独立地是氢, 卤素, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 链烯基, C₃₋₆ 链炔基, 羟基, C₁₋₆ 烷氧基, 氰基、氨基 C₁₋₆ 烷基, 羧基, C₁₋₆ 烷氧羰基, 硝基, 氨基, 氨基羰基, C₁₋₆ 烷基羰基氨基, 或一或二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基;

Alk¹ 是 C₁₋₅ 链烷二基;

Alk² 是 C₂₋₁₅ 链烷二基;

Q 是如下通式的基团



式中

R^{26} 是氢、氰基、氨基羰基或 $C_1 - C_6$ 烷基；

R^{27} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 链烯基、 C_{3-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基或芳基 C_{1-6} 烷基；

R^{28} 是氢或 C_{1-6} 烷基；或

R^{27} 和 R^{28} 合在一起形成一个通式为 $-(CH_2)_4-$ 、 $-C(CH_2)_5$ 的二价基，或一个任选地有 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪；

R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、

R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{53} 、 R^{54} 、和 R^{55} 各自独立地是氢，羟基，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，芳氧基，芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷硫基，氰基，氨基，一或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基，一或二 (C_{3-6} 环烷基) 氨基，氨基羰基， C_{1-6} 烷氧羰基氨基， C_{1-6} 烷氨基羰基氨基，哌啶基，吡咯烷基；

R^{32} 、 R^{35} 和 R^{52} 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基，或芳基 C_{1-6} 烷基；

q 是 1、2 或 3；

R^{33} 和 R^{34} 各自是氢，或同它们与之相连的碳原子合在一起，它们可形成 $C(O)$ ；

r 是 1、2 或 3；

R^{47} 和 R^{48} 各自是氢，或同它们与之相连的碳原子合在一起，它们可形成 $C(O)$ ；

R^{49} 是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^{50} 是氢且 R^{51} 是羟基；或 R^{50} 和 R^{51} 合在一起可以形成通式为 $(CH_2)_3$ 或 $(CH_2)_4$ 、任选地有 C_{1-6} 烷基取代的二价基；

芳基是苯基，任选地有羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代；

其先决条件是，当 R^4 是氢且 R^5 和 R^6 代表 R^{50} 和 R^{51} 时，则 Q 必须是通式 (gg) 、 (hh) 、 (ii) 、 (jj) 、 (kk) 、 (ll) 、 (mm) 、 (nn) 的基团；通式 (aa) 的基团，式中 R^{27} 是 C_{3-6} 环烷基或芳基 C_{1-6} 烷基；通式 (aa) 的基团，式中 R^{27} 和 R^{28} 同它们与之相连的氮原子合在一起形成一个任选地有 C_{1-6} 烷基取代的哌啶；通式 (bb) 的基团，式中 R^{29} 是一个与氮原子毗邻的碳原子上的羟基；通式 (dd) 的基团，式中 R^{35} 是氢，且 R^{33} 和 R^{34} 同它们与之相连的

碳原子合在一起形成C(O)；通式(ee)的基团，式中R⁵⁵是芳基C₁₋₆烷基。

通式(1)的一些化合物也可以以其互变异构形式存在。这样的形式虽然没有明确地在上述通式中指出，但也旨在纳入本发明的范围。

在上述定义中和下文所使用的，卤素定义为氟、氯、溴和碘：

C₁₋₆烷基定义为1~6个碳原子的直链和支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等；C₃₋₆链烯基定义为3~6个碳原子且含有一个双键的直链和支链烃基，例如，2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基等；且所述C₃₋₆链烯基中与氮原子连接的碳原子较好是饱和的；C₃₋₆链炔基定义为3~6个碳原子且包含一个叁键的直链和支链烃基，例如，2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、3-己炔基等；且所述C₃₋₆链炔基中与氮原子连接的碳原子较好是饱和的；C₃₋₆环烷基系指环丙基、环丁基、环戊基和环己基；C₁₋₅链烷二基定义为1~5个碳原子的二价直链和支链饱和烃基，例如，亚甲基、1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基或1,5-戊二基及其支链异构体；C₂₋₁₅链烷二基定义为2~15个碳原子的二价直链与支链饱和烃基，例如，1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,5-戊二基、1,6-己二基、1,7-庚二基、1,8-辛二基、1,9-壬二基、1,10-癸二基、1,11-十一烷二基、1,12-十二烷二基、1,13-十三烷二基、1,14-十四烷二基、1,15-十五烷二基，及其支链异构体。C₁₋₄链烷二基、C₂₋₆链烷二基和C₂₋₁₄链烷二基等术语以类似方式定义。“C(O)”这一术语系指羰基。

以上提到的药物上可接受的酸加成盐系指包括通式 (I) 化合物能生成的、有治疗活性的无毒酸加成盐形式。后者可以方便地通过用下列适当的酸处理其碱形式得到，像无机酸，例如，氢卤酸，如氢氟酸、氢溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等；或有机酸，例如，乙酸，丙酸，羟基乙酸，2-羟基丙酸，2-氧代丙酸，乙二酸，丙二酸，丁二酸，(Z) - 2 - 丁烯二酸，(E) - 2 - 丁烯二酸，2-羟基丁二酸，2,3-二羟基丁二酸，2-羟基-1,2,3-丙三酸，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，4-甲基苯磺酸，环己烷氨基磺酸，2-羟基苯甲酸，4-氨基-2-羟基苯甲酸等。反之，这种盐形式可以通过用碱处理而转化成游离碱形式。

含有酸性质子的通式 (I) 化合物也可以通过用适当有机碱和无机碱处理而转化成其有治疗活性的无毒金属或胺加成盐形式。适当碱盐形式包括，例如，铵盐，碱金属盐和碱土金属盐，如锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐等，与有机碱生成的盐，如苄基青霉素 G 盐、N-甲基-D-葡萄糖胺盐、海巴明（青霉素）盐，和与氨基酸生成的盐，如精氨酸盐，赖氨酸盐等。反之，这种盐可以通过用酸处理而转化成游离酸形式。

加成盐这一术语也包括通式 (I) 化合物能生成的水合物和溶剂加成形式。这样的形式的实例是诸如水合物、醇合物等。

以上使用的“立体化学异构形式”这一术语定义通式 (I) 化合物可能具有的一切可能异构体形式。除非另有提及或指出，否则这些化合物的化学名代表一切可能的立体化学异构形式的混合物，所述混合物包含该基本分子结构的一切非对映体和对映体。更具体地说，立体原中心 (stereogenic centers) 可以有 R - 或 S - 构型；二价环状饱和烃基上的取代基可以有顺式构型也可以有反式构型，而 C₃₋₆

链烯基可以有 E - 或 Z - 构型。通式 (I) 化合物的立体化学异构形式显然旨在纳入本发明的范围内。

R^1 适用的是甲基或氢, 较好 R^1 是氢;

R^2 适用的是甲基或氢, 较好 R^2 是氢;

R^3 适用的是甲基或氢, 较好 R^3 是氢;

R^4 适用的是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 较好 R^4 是氢;

当 R^5 和 R^6 代表 R^{5a} 和 R^{6a} 时,

则 R^{5a} 和 R^{6a} 适用的是形成通式 (a1)、(a2)、(a3)、(a4)、(a7)、(a8)、(a11) 或 (a12) 的二价基,

X 适用的是 O、S 或 $S(O)_2$, 较好 X 是 O 或 $S(O)_2$,

Y 适用的是 O 或 S, 较好 Y 是 O;

Z 适用的是 $-O-C(O)-$ 或 $-C(O)-O-$;

当 R^5 和 R^6 代表 R^{5b} 和 R^{6b} 时,

则 R^{6b} 适用的是羟基 C_{1-6} 烷基, 三卤甲基, 或通式 (b1)、(b2)、(b3)、(b4)、(b5)、(b6) 或 (b13) 的基团,

R^{6b} 较好在该二氢苯并吡喃部分的 8 位,

R^8 适用的是氢或 C_{1-6} 烷氧羰基, 较好 R^8 是氢,

R^9 适用的是氢或 C_{1-6} 烷氧羰基, 较好 R^9 是氢或甲氧羰基,

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地适用的是氢或 C_{1-6} 烷基, 较好 R^{10} 和 R^{11} 是氢或甲基,

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地适用的是氢或羟基,

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地适用的是氢或 C_{1-6} 烷基, 较好 R^{14} 和 R^{15} 是氢,

R^{16} 和 R^{17} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基, 较好 R^{16} 和 R^{17} 都是氢;

R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 较好是氢；
 当 R^5 和 R^6 代表 R^{5C} 和 $6C$ 时；
 则 R^{5C} 和 $6C$ 适用的是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基，较好 R^{5C} 和 R^{6C} 是
 氢、氟、氯、甲基或乙基；
 Alk^1 适用的是 C_{1-3} 链烷二基，较好 Alk^1 是亚甲基；
 Alk^2 适用的是 C_{2-6} 链烷二基，较好 Alk^2 是1,3-丙二基；
 当Q是通式(aa)的基团时；
 R^{26} 适用的是氢、氟基、氨基羧基或甲基，较好 R^{26} 是氢或氟基；
 R^{27} 适用的是氢或 C_{1-6} 烷基，较好 R^{27} 是氢、甲基或乙基；
 R^{28} 适用的是氢或 C_{1-6} 烷基，较好 R^{28} 是氢或甲基；
 是通式(bb)的基团时，
 R^{29} 和 R^{30} 各自独立地适用的是氢、羟基、卤素、甲基、较好
 R^{29} 和 R^{30} 都是氢，或 R^{29} 是氢而 R^{30} 是羟基；
 是通式(cc)的基团时，
 R^{31} 适用的是氢、羟基，较好 R^{31} 是氢；
 R^{32} 适用的是氢或苯甲基，较好 R^{32} 是氢；
 是通式(dd)的基团时，
 q 较好是2，
 R^{33} 和 R^{34} 较好都是氢；
 R^{35} 适用的是氢或苯甲基，较好 R^{35} 是氢；
 是通式(ee)的基团时，
 R^{36} 适用的是氢、卤素或甲基，较好 R^{36} 是氢或氟，
 R^{55} 适用的是氢或苯甲基；
 是通式(ff)的基团时，

R^{37} 和 R^{38} 各自独立地适用的是氢、卤素或甲基，较好 R^{37} 和 R^{38} 是氢或氟；

是通式 (gg) 的基团时，

R^{39} 和 R^{40} 各自独立地适用的是氢、羟基、氟或甲基，较好 R^{39} 和 R^{40} 都是氢，或 R^{39} 是氢而 R^{40} 是羟基；

是通式 (hh) 的基团时，

R^{41} 和 R^{42} 各自独立地适用的是氢、羟基、卤素或甲基，较好 R^{41} 和 R^{42} 都是氢，或 R^{41} 是氢而 R^{42} 是氟；

是通式 (ii) 的基团时，

R^{43} 和 R^{44} 各自独立地适用的是氢、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氨基、一或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基，较好 R^{43} 是氢、氟、甲硫基或氨基而 R^{44} 是氢；

是通式 (jj) 的基团时，

R^{45} 和 R^{46} 各自独立地适用的是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基，较好 R^{45} 和 R^{46} 是氢或氟；

是通式 (kk) 的基团时，

r 较好是 2，

R^{47} 和 R^{48} 较好都是氢；

是通式 (ll) 的基团时，

R^{49} 适用的是氢或甲基，较好的是氢；

是通式 (mm) 的基团时，

R^{50} 和 R^{51} 适用的是合在一起形成一个化学式为 $(CH_2)_4$ 的二价基；

R^{51} 适用的是氢；

是通式 (nn) 的基团时,

R^{53} 适用的是氢, 而 R^{54} 适用的是羟基; 和芳基较好是苯基。

一组特殊化合物是通式 (I) 的这样一些化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如同通式 (I) 之下的定义, 且其中 R^5 和 R^6 代表 R^{5a} 和 R^{6a} , 其中在通式 (a7) 和 (a8) 中 l 是 2; Q 是通式 (aa)、(bb)、(cc)、(dd) (其中 q 是 1 或 2)、(ee) (其中 R^{55} 是氢)、(ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk)、(其中 q 是 1 或 2)、(ll) 的基团。

另一组特殊化合物是通式 (I) 的这样一些化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 如同通式 (I) 之下的定义, R^4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基; R^5 和 R^6 代表 R^{5b} 和 R^{6b} , R^{5b} 是氢而 R^{6b} 是羟基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基、三卤甲基、通式 (b1)、(b2)、(b3)、(b4)、(b5)、(b6)、(b7)、(b8)、(b9)、(b10)、(b11)、(b12) 的基团; Q 是通式 (aa)、(bb)、(cc)、(dd)、(其中 q 是 1 或 2)、(ee) (其中 R^{55} 是氢)、(ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk) (其中 q 是 1 或 2) 或 (ll) 的基团。

还有另一组特殊化合物是通式 (I) 的这样一些化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 如同通式 (I) 之下的定义, R^4 是氢, 且 R^5 和 R^6 代表 R^{5c} 和 R^{6c} , 而 Q 是通式 (gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk) (其中 q 是 1 或 2)、(ll) 的基团; 通式 (bb) 的基团, 其中 R^{29} 是一个毗邻氮原子的碳原子上的羟基; 或通式 (dd) 的基团, 其中 R^{35} 是氢, 且 R^{33} 的 R^{34} 同它们与之相连的碳原子合在一起形成 $C(O)$ 而 q 是 1 或 2。

有价值的化合物是通式 (I) 的这样一些化合物, 其中 R^2 是氢。

另一些有价值的化合物是通式 (I) 的这样一些化合物, 其中 R^3 是氢。

特定的化合物是通式 (I) 的这样一些化合物, 其中 R^5 和 R^6 代表 R^{5a} 和 R^{6a} , 且 Q 是通式 (bb) 的基团, 其中 R^{29} 和 R^{30} 是氢; 或 Q 是通式 (dd) 的基团, 其中 q 是 1 或 2, 且 R^{31} 和 R^{32} 都是氢。

另一些特定的化合物是通式 (I) 的这样一些化合物, 其中 R^5 和 R^6 代表 R^{5b} 和 R^{6b} , R^{5b} 是氢, 且 R^{6b} 是 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、三卤甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基 - S -、 C_{1-6} 烷基 - S -、芳基 - S -、芳基 - S (O) - 或 R^{6b} 是通式 (b1) (其中 R^8 是氢)、(b2) (其中 R^9 是 C_{1-6} 烷氧基羰基)、(b3) (其中 R^{10} 和 R^{11} 都是氢)、(b4) (其中 R^{12} 和 R^{13} 都是氢)、(b5) (其中 R^{14} 和 R^{15} 都是氢)、(b6) (其中 R^{16} 是氢或卤素而 R^{17} 是氢) 或 (b13) (其中 R^{25} 是氢) 的基团; Q 是通式 (bb) 的基团, 其中 R^{29} 和 R^{30} 是氢, 或 Q 是通式 (dd) 的基团, 其中 q 是 1 或 2, 且 R^{31} 和 R^{32} 都是氢。

还有其它特定的化合物是通式 (I) 的这样一些化合物, 其中 R^4 是氢, R^5 和 R^6 代表 R^{5c} 和 R^{6c} , R^{5c} 是氢, 且 R^{6c} 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基; Q 是通式 (aa) 的基团, 其中 R^{26} 是氢、氰基或氨基羰基, R^{27} 是芳基 C_{1-6} 烷基且 R^{28} 是氢或 C_{1-6} 烷基, 或 R^{27} 和 R^{28} 同它们与之相连的氮原子合在一起形成一个在 N 上有 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪环; 通式 (bb) 的基团, 其中 R^{29} 是一个毗邻氮原子的碳原子上的羟基; 通式 (dd) 的基团, 其中 R^{35} 是氢, 且 R^{33} 和 R^{34} 同它们与之相连的碳原子合在一起形成 $C(O)$; 通式 (ee) 的基团, 其中 R^{36} 是羟基且 R^{55} 是芳基 C_{1-6} 烷基; 通式 (gg) 的基团,

其中 R^{39} 和 R^{40} 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或氨基羰基；通式 (hh) 的基团，其中 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或氨基羰基；通式 (ii) 的基团，其中 R^{44} 是氢，而 R^{43} 是氢、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氨基、一或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、哌啶基；通式 (jj) 的基团，其中 R^{45} 和 R^{46} 都是氢；通式 (kk) 的基团，其中 R^{47} 和 R^{48} 都是氢；通式 (ll) 的基团，其中 R^{49} 是氢；通式 (mm) 的基团，其中 R^{50} 是氢， R^{51} 是羟基，或 R^{50} 和 R^{51} 合在一起形成化学式 $(CH_2)_4$ 的二价基团，且 R^{52} 是氢；或通式 (nn) 的基团，其中 R^{53} 是氢，且 R^{54} 是羟基。

优选的化合物是：

$N - [(2,3,4,7,8,9 - \text{六氢苯并} [2,1-b : 3,4-b'] \text{二吡喃} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N' - 2 - \text{嘧啶基} - 1,3 - \text{丙二胺}$ ；

$N - [(2,3,4,7,8,9 - \text{六氢环戊二烯并} [h] - 1 - \text{苯并吡喃} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N' - 2 - \text{嘧啶基} - 1,3 - \text{丙二胺}$ ；

$(\pm) - N - [(2,3,4,8,9,10 - \text{六氢苯并} [2,1-b : 3,4-b'] \text{二吡喃} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N' - 2 - \text{嘧啶基} - 1,3 - \text{丙二胺}$ ；

$N - [(3,4,7,8,9,10 - \text{六氢} - 2H - \text{萘并} [1,2-b] \text{吡喃} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N' - 2 - \text{嘧啶基} - 1,3 - \text{丙二胺}$ ；

$N - (4,5 - \text{二氢} - 1H - \text{咪唑} - 2 - \text{基}) - N' - [(2,3,4,7,8,9 - \text{六氢环戊二烯并} [h] - 1 - \text{苯并吡喃} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - 1,3 - \text{丙二胺}$ ；

$N - [(2,3,4,7,8,9 - \text{六氢苯并} [2,1-b : 3,4-b'] \text{二吡喃} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N' - (1,4,5,6 - \text{四氢} - 2 - \text{嘧啶基}) - 1,3 - \text{丙二胺}$ ；

$N - [(2,3,4,7,8,9 - \text{六氢环戊二烯并} [h] - 1 - \text{苯并吡喃} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N' - (1,4,5,6 - \text{四氢} - 2 - \text{嘧啶基}) - 1,3 - \text{丙二胺} ;$

$N - [(2,3,7,8 - \text{四氢} - 9H - \text{吡喃并} [2,3-f] - 1,4 - \text{苯并二噁英} - 9 - \text{基}) \text{甲基}] - N' - (1,4,5,6 - \text{四氢} - 2 - \text{嘧啶基}) - 1,3 - \text{丙二胺} ;$

$N - [(3,4,7,8,9,10 - \text{六氢} - 2H - \text{萘并} [1,2-b] \text{吡喃} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N' - (1,4,5,6 - \text{四氢} - 2 - \text{嘧啶基}) - 1,3 - \text{丙二胺} ;$

$3 - [6 - \text{氟} - 3,4 - \text{二氢} - 2 - [[[3 - (2 - \text{嘧啶基氨基}) \text{丙基}] \text{氨基}] \text{甲基}] - 2H - 1 - \text{苯并吡喃} - 8 - \text{基}] - 2 - \text{丙烯酸甲酯} ;$

$N - [[6 - \text{氟} - 8 - (2 - \text{咪喃基}) - 3,4 - \text{二氢} - 2H - 1 - \text{苯并吡喃} - 2 - \text{基}] \text{甲基}] - N' - 2 - \text{嘧啶基} - 1,3 - \text{丙二胺} ;$

$N - [[6 - \text{氟} - 3,4 - \text{二氢} - 8 - (2 - \text{噻吩基}) - 2H - 1 - \text{苯并吡喃} - 2 - \text{基}] \text{甲基}] - N' - (1,4,5,6 - \text{四氢} - 2 - \text{嘧啶基}) - 1,3 - \text{丙二胺} ;$

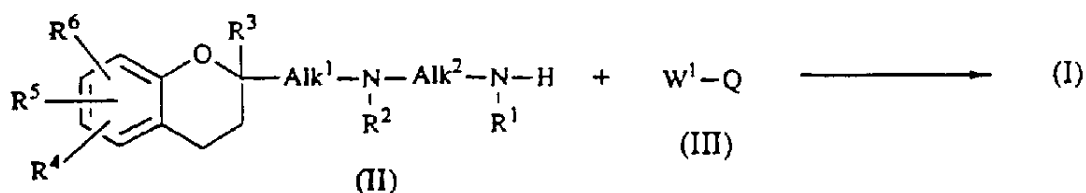
$N - [(3,4 - \text{二氢} - 2H - 1 - \text{苯并吡喃} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] - N' - (3,4,5,6 - \text{四氢} - 2 - \text{吡啶基}) - 1,3 - \text{丙二胺} ;$

$N^4 - [3 - [[(3,4 - \text{二氢} - 2H - 1 - \text{苯并吡喃} - 2 - \text{基}) \text{甲基}] \text{氨基}] \text{丙基}] - N^2 - \text{甲基} - 2,4 - \text{嘧啶二胺} , \text{其药物上可接受的酸加成盐及其立体化学异构形式。}$

通式 (I) 的化合物一般可以通过让通式 (II) 的二胺与通式 (III) 的试剂反应来制备, 式中 W^1 是一个反应性离去基团, 例如, 卤素如氟、溴; 烷氧基如甲氧基、乙氧基等; 芳氧基如苯氧基等; 烷

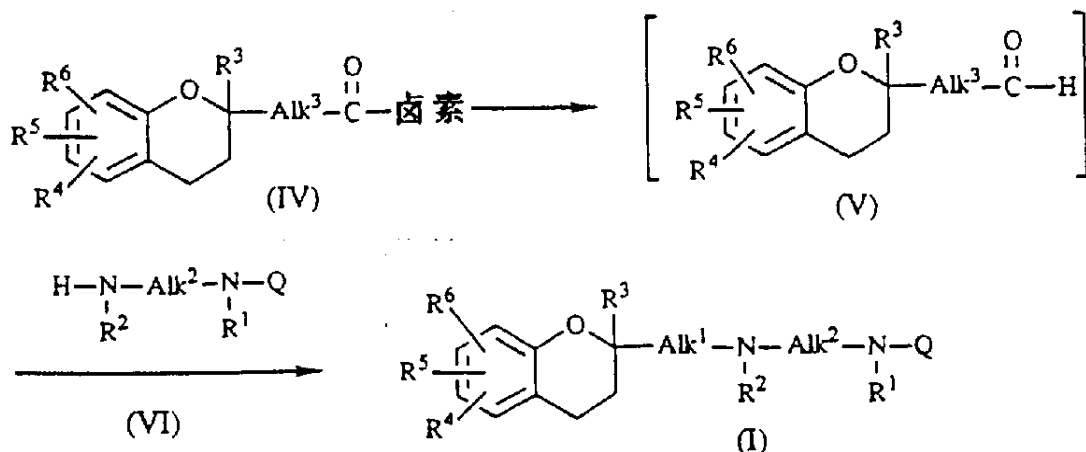
硫基如甲硫基、乙硫基等；芳硫基如苯硫基等。

在通式 (II)、(III) 和以下的所有通式中，变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Alk^1 、 Alk^2 和 Q 除非另有具体说明，否则均与通式 (I) 中的定义相同。



所述反应可以在一种适用溶剂，例如，醇如乙醇等，卤代烃如三氯甲烷等，或醚如四氢呋喃、1,4-二噁烷等，芳烃如甲苯等，或其混合物中，使通式 (II) 的二胺与通式 (III) 的试剂一起搅拌来进行。任选地可以添加一种碱，例如，碱金属碳酸盐如碳酸钠或钾，碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠或钾，一种适用的有机碱如 N,N -二乙基乙胺、吡啶等碱，以吸收反应进程期间可能生成的酸。提高温度可以加快反应速度。较好的是，反应是在反应混合物的回流温度进行的。

通式 (I) 的化合物一般也可以通过用通式 (V) 的一种适用醛使通式 (VI) 的氨基衍生物发生还原性 N -烷基化来制备，式中 Alk^3 是一个直链键或 C_{1-4} 链烷二基。



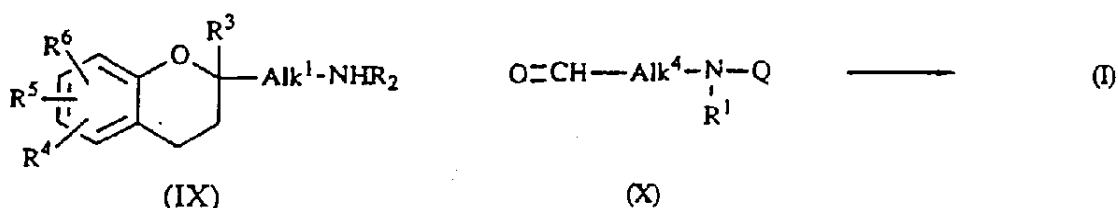
所述反应是在一种适用溶剂，例如，一种醇如乙醇等，一种醚如四氢呋喃等，一种芳族溶剂如甲苯等，或其混合物中搅拌反应物来进行的。任选地，可以使用一种水分离器除去反应进程期间生成的水。然后，得到的亚胺可以在一种适用溶剂，例如，一种醇如甲醇、乙醇等，一种醚如四氢呋喃等，一种羧酸酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等，或一种羧酸如乙酸、丙酸等中，用活泼氢化物试剂如硼氢化钠或在适用催化剂如炭载钨、炭载铂、阮内镍等上催化加氢使之还原。任选地，这个反应可以在高温和/或高压下进行。

通式 (V) 的中间体醛可以通过使通式 (IV) 的酰基衍生物还原来制备，式中 Alk^3 的定义同上。该酰卤可以通过让对应的酸与一种卤代试剂如亚硫酸二氯、三氯化磷、三溴化磷、草酰氯等反应来制备。后一个反应可以在过量的卤化试剂中或在适当溶剂例如卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷等，芳烃如甲苯等，醚类如四氢呋喃、1,4-二噁烷等，或偶极非质子传递溶剂如N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺等中进行。搅拌和提高温度可能适合于提高反应速度。

通式 (IV) 的酰卤的所述还原可以，例如，在适当溶剂例如醚类如四氢呋喃等中，较好在与偶极非质子传递溶剂如N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺等的掺合物中，用一种催化剂如炭载钨、硫酸钡载钨、炭载铂等催化加氢来进行。任选地，可以添加一种催化剂毒物，例如，噻吩、喹啉硫等。

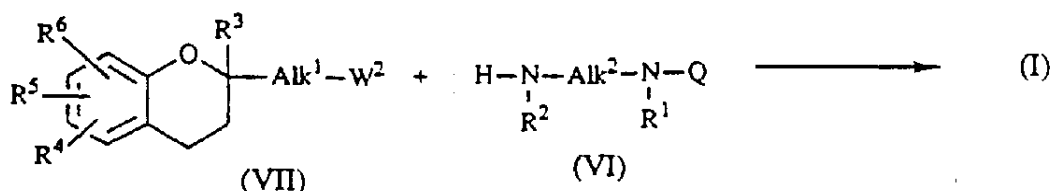
从通式 (IV) 的中间体开始到得到通式 (I) 的化合物的反应序列可以作为一种单釜程序 (one-pot procedure) 来进行，其 R^a 和 R^b 代表 R^{5a} 和 R^{6a} 的通式 (V) 中间体定义为通式 (V-a) 中间体；其 R^a 和 R^b 代表 R^{5b} 和 R^{6b} 的通式 (V) 中间体定义为通式 (V-b) 中间体。通式 (V-a) 和 (V-b) 的中间体被认为是新型的。

通式 (I) 的化合物也可以通过通式 (IX) 的胺与通式 (X) 的醛进行还原性 N - 烷基化来制备, 式中 Alk^4 是 C_{2-14} 链烷二基。反应条件类似于对通式 (V) 中间体与通式 (VI) 中间体的反应所描述的条件。



其中 R^5 和 R^6 代表 R^{5a} 和 R^{6a} 的通式 (IX) 中间体在以下表示为通式 (IX - a) 中间体; 其 R^5 和 R^6 代表 R^{5b} 和 R^{6b} 的通式 (IX) 中间体在以下表示为通式 (IX - b) 中间体。通式 (IX - a) 和 (IX - b) 的中间体被认为是新型的。

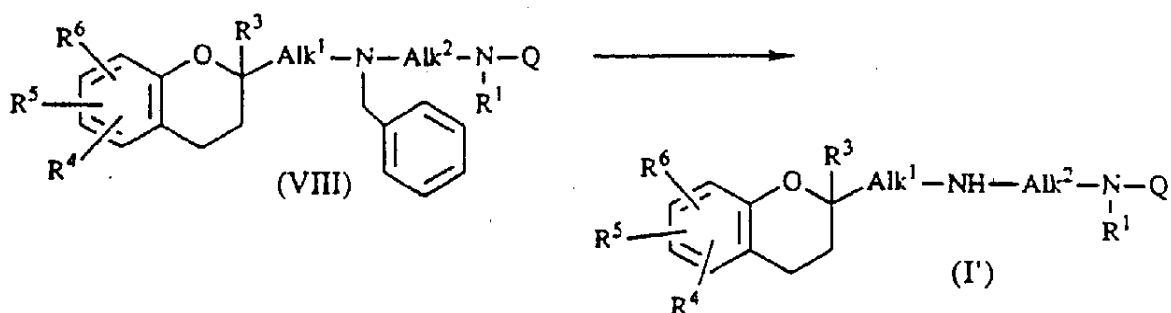
通式 (I) 的化合物也可以通过让通式 (VI) 的胺与通式 (VII) 的中间体发生 N - 烷基化来制备, 式中 W^2 是一个活泼离去基团, 例如, 卤素如氯、溴或碘, 磺酰氧基如甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基等, 反应可在适当溶剂例如酮类如 2 - 丁酮等, 醚类如四氢呋喃等, 芳烃如甲苯等, 偶极非质子传递溶剂如 N, N - 二甲基甲酰胺、N, N - 二甲基乙酰胺、二甲基亚砷等中进行。



搅拌和加热可以提高反应速度。任选地，可以添加一种适用的碱以吸收反应进程期间生成的酸，例如，可以添加碱金属碳酸盐如碳酸钠或钾，碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠或钾，适当有机碱如N，N-二乙基乙胺、吡啶等。

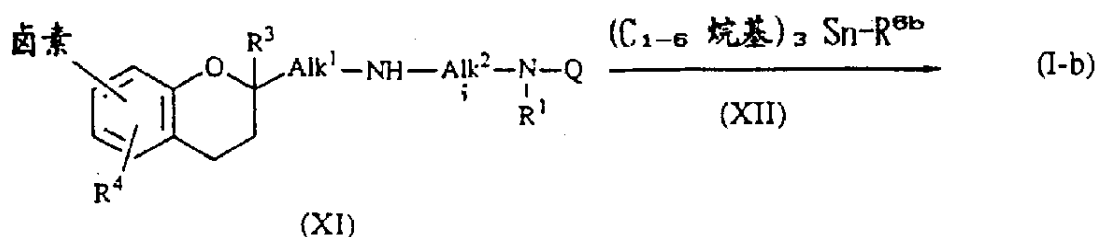
其 R^5 和 R^6 代表 R^{5a} 和 R^{6a} 的通式 (VII) 中间体在以下称为通式 (VII-a) 中间体；其 R^5 和 R^6 代表 R^{5b} 和 R^{6b} 的通式 (VII) 中间体在以下称为通式 (VII-b) 中间体。通式 (VII-a) 和 (VII-b) 的中间体被认为是新型的。

其 R^2 是氢的通式 (I) 化合物，所述化合物用通式 (I') 代表，可通过通式 (VIII) 中间体的脱苄基作用来制备。



所述脱苄基作用可以按照技术上已知的步骤进行，例如，在适当溶剂例如醇类如甲醇、乙醇、2-丙醇等，醚类如1,1'-氧连二乙烷、四氢呋喃、2,2'-氧连二丙烷等中，用适当催化剂如炭载铂、炭载钯进行催化加氢。任选地可以采用高温高压。

其 R^5 和 R^6 代表 R^{5b} 和 R^{6b} 的通式 (I) 化合物称为通式 (I-b) 化合物。通式 (I-b) 化合物可以通过通式 (XI) 的卤代、较好是碘代的二氢苯并吡喃衍生物的芳族取代来制备。所述芳族取代可以，例如，在适用溶剂中并在适当催化剂例如四(三苯膦)钯的存在下用通式 (XII) 的试剂进行。



通式 (I) 各化合物也可以通过官能团转换而互相转化。例如，其 Q 代表嘧啶基或吡啶基的通式 (I) 化合物可以按照技术上已知的催化加氢步骤转化成四氢类似物。此外，带有一个 C₃₋₆ 链炔基或 C₃₋₆ 链烯基的通式 (I) 化合物可以按照技术上已知的加氢技术转化成带有 C₁₋₆ 烷基的对应化合物。带有氰基的通式 (I) 化合物可以按照技术上已知的加氢技术转化成带有氨基甲基取代基的对应化合物。带有烷氧基取代基的化合物可以通过用一种适当酸性试剂例如氢卤酸如氢溴酸或三溴化硼等处理该烷氧基化合物，使之转化成带羟基的化合物。带有氨基取代基的化合物可以按照技术上已知的 N - 酰化或 N - 烷基化步骤进行 N - 酰化或 N - 烷基化。以上提到的中间体是新型的，而且可以按照诸如实验部分所说明的技术上已知步骤制备。

本发明化合物的纯粹立体化学异构形式可以通过运用技术上已知步骤获得。非对映异构体可以用物理分离方法例如选择性结晶和色谱技术如液相色谱法分离。对映体可以通过用有光学活性的酸使其非对映异构体盐选择性结晶而彼此分离。所述纯粹立体化学异构形式也可以从适当起始原料的对应纯粹立体化学异构形式衍生，其先决条件是该反应能以立体专一方式发生。较好的是，如果希望得到一种专一的立体异构体，则所述化合物将用立体专一制备方法合成。这些方法最好采用对映体纯的起始原料。

通式 (I) 化合物、其药物上可接受的酸加成盐及其立体化学异构形式具有令人感兴趣的药理学性质：它们显示出类似 5 HT₁ 的拮抗活性。本发明化合物有显著的血管收缩活性。它们可用来预防或治疗与血管舒张有关的病症。例如，它们可用于治疗以头侧疼痛为特征或与此有关的病症，例如簇状头痛和与血管失调有关的头痛，特别是偏头疼。这些化合物也可用于治疗静脉机能不全和治疗与低血压有关的症症。

通式 (I) 化合物的血管收缩活性可以用以下方法测定：“狗皮肤静脉适度冷却引起的 α - 肾上腺素能受体亲和自发变化”一文 (American Journal of Physiology 234 (4), H330-H337, 1978) 中所述的离体试验，或药理实例中所述的试验，其中对猪基底动脉试验了本发明化合物的类血清素反应。

鉴于其有用的药理性质，本发明化合物可以根据给药目的配制成各种药物形式。为制备本发明的药物组合物，把有效量的、作为活性组分呈碱或酸加成盐形式的一种特定化合物与一种药物上可接受的载体组合成均匀混合物，该载体可以因给药所希望的制剂形式而异取各种各样的形式。这些药物组合物理想地是单元剂量形式，较好适用于经口、经直肠、经皮或非经肠注射给药。例如，在制备经口剂量形式的组合物时，可以采用任何一种常用药物介质，例如，在经口液体制剂如悬浮液剂、糖浆剂、酏剂和溶液剂的情况下可以使用水、二醇类、油类、醇类等；或在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况下可以使用固体载体，如淀粉类、糖类、高岭土、润滑剂类、粘合剂类、崩解剂等。由于其便于给药、片剂和胶囊剂是最具优势的经口剂量单元形式，在这种情况下显然采用固体药物载体。对于非经肠组合物，载体通常包括无菌水，至少大部分是无菌水，尽管可以包括诸如有助于溶解的其

它组分。例如，可以制备可注射溶液剂，其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖混合溶液。也可以制备可注射悬浮液剂，在这种情况下可以采用适用液体载体、悬浮剂等。在适用于经皮给药的组合物中，载体任选地包括穿透增强剂和/或适用润滑剂，任选地并用微小比例的任何一种适用添加剂，这些添加剂对皮肤不造成显著有害效应。所述添加剂可能有利于对皮肤给药和/或可能有助于制备所希望的组合物。这些组合物可以用各种方式例如贴剂(transdermal patch)、点滴(spot-on)、软膏等方式给药。特别好的是把上述药物组合物配制成便于给药和剂量均等的剂量单元形式。本说明书和权利要求书中使用的剂量单元形式系指物理上分立的、适用于作为单元剂量的单元，每个单元包含经计算能产生预期疗效的预定量活性组分，配合所需要的药物载体。这类剂量单元形式的实例是片剂(包括裸芯或有包衣的片剂)、胶囊剂、丸剂、粉包剂、糯米纸囊剂、可注射溶液剂或悬浮液剂、茶匙剂、汤匙剂等，及其分装的多剂量药剂。

因此，本发明化合物可作为药剂用于治疗与血管舒张有关的病症，更具体地说，可用于治疗低血压、静脉机能不全、特别是属于偏头疼的头侧疼痛。本发明化合物也提供对患有与血管舒张有关的病症如低血压、静脉机能不全、尤其属于偏头疼的头侧疼痛的温血动物施用有效量的通式(I)化合物、其药物上可接受的酸加成盐或其立体异构形式的治疗方法。熟悉本门技术的人员从以下介绍的试验结果可以容易地确定这个有效量。一般地说，预期有效量为 $1\ \mu\text{g}/\text{kg}\sim 1\ \text{mg}/\text{kg}$ 体重，具体地说，是 $2\ \mu\text{g}/\text{kg}\sim 200\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。全天按适当时间间隔以2个、3个、4个或多个分剂量方式施用所需剂量可能是恰当的。所述分剂量可以配制成单元剂量形式，例如，每单元剂量形式含有 $0.005\sim 20\text{mg}$ 、尤其 $0.1\text{mg}\sim 10\text{mg}$ 有效组分。

以下实例旨在说明而不限制本发明范围的一切有关方面。

实验部分

A. 其 R^a 和 R^b 代表 R^{5a} 和 R^{6a} 的通式 (I) 化合物及其中间体的制备

实例 1 - a

a) 2,3-二氢-1H-茛-4-酚 (0.37mol) 和乙酸酐 (0.37mol) 在硫酸 (300ml) 中的混合物在室温搅拌 1 小时。把反应混合物倾入水和 1,1'-氧连二乙烷的混合物中。有机层分离、干燥 ($MgSO_4$)、过滤, 蒸发溶剂, 得到 75g (>100% 粗残留物) 乙酸 2,3-二氢-1H-茛-4-酚酯 (中间体 1 - a)。

b) 中间体 (1 - a) (0.37 mol) 加热到 100°C。添加氯化铝 (200g), 反应混合物在 120°C 搅拌 1 小时。反应混合物冷却、加冰, 随后添加水和浓盐酸的混合物。此混合物用 1,1'-氧连二乙烷萃取。有机层分离、用活性炭处理、干燥 ($MgSO_4$)、过滤, 滤液蒸发。残留物蒸馏纯化 (油泵, 110°C), 得到 29g 1 - (2,3-二氢-4-羟基-1H-茛-5-基) 乙酮 (中间体 2 - a)。

c) 甲基钠 (24g) 在甲基 (300ml) 中搅拌。滴加草酸二乙酯 (0.16mol) 的中间体 (2 - a) (0.16mol) 在甲苯 (10ml) 中的混合物。此混合物搅拌、回流 2 小时。得到的沉淀物滤出、干燥。此固体在盐酸 (10ml) 和乙酸 (500ml) 的混合物中搅拌。反应混合物搅拌、回流 1 小时。将此混合物倾入水中。得到的沉淀物滤出、干燥 (真空), 得到 21g 4,7,8,9-四氢-4-氧代环戊二烯并 [h] - 1 - 苯并吡喃-2-羧酸 (中间体 3 - a)。

d) 中间体 (3 - a) (0.09mol) 在乙酸 (200ml) 中的混合物用活性炭载钯 (1g) 作为催化剂加氢。在吸收氢 (3 当量) 之后,

将催化剂滤出。蒸发溶剂。残留物真空干燥，得到21g (±) -2,3,4,7,8,9-六氢环戊二烯并[h]-1-苯并吡喃-2-羧酸(中间体4-a)。

e) 中间体(4-a)(0.11mol)在四氢呋喃(250ml)中的混合物在氮气流下搅拌。添加1,1'-羰基二-1H-咪唑(0.11mol)，反应混合物在室温搅拌2小时。然后，将其冷却到-80℃。滴加氢化二异丁基铝的甲苯溶液(20%)(0.33mol)，反应混合物在-80℃搅拌2小时。混合物用甲醇分解，然后倾入水中。混合物酸化，然后用1,1'-氧连二乙烷萃取。分离的有机层干燥(MgSO₄)、过滤，蒸发溶剂，得到12g (±) -2,3,4,7,8,9-六氢环戊二烯并[h]-1-苯并吡喃-2-甲醛(中间体5-a)。

用类似方法也制备了：

(±) -2,3,7,8-四氢-9H-吡喃并[2,3-f]-1,4-苯并二噁英-9-甲醛(中间体6-a)；

(±) -2,3,4,8,9,10-六氢苯并[1,2-b:3,4-b']二吡喃-2-甲醛(中间体7-a)；

(±) -2,3,4,7,8,9-六氢苯并[2,1-b:3,4-b']二吡喃-2-甲醛(中间体8-a)。

实例 2-a

a) 4-氧代-4H-萘并[1,2-b]吡喃-2-羧酸(12g)和2-甲氧基乙醇(100ml)的混合物在作为催化剂的活性炭载钨(10%)(2g)的存在下，在常压、室温下加氢。在吸收计算量的氢之后，将催化剂滤出，蒸发滤液，得到7g(61.4%)3,4-二氢-2H-萘并[1,2-b]吡喃-2-羧酸(中间体9-a)。

b) 中间体 (9-a) (7g)、乙醇 (160ml) 和硫酸的混合物搅拌、回流 1 小时。反应混合物蒸发，用水收集油状残留物。在用氢氧化钠处理后，产物用二氯甲烷萃取。萃取物干燥、过滤、蒸发，得到 5g (63.5%) 3,4-二氢-2H-萘并 [1,2-b] 吡喃-2-羧酸乙酯 (中间体 10-a)。

c) 中间体 (10-a) (0.03mol) 在氨饱和的甲醇 (200ml) 中的混合物在室温搅拌过夜。沉淀物滤出，用甲醇洗涤。产品无需进一步纯化就使用，得到 6.6g (97%) (±) -3,4-二氢-2H-萘并 [1,2-b] 吡喃-2-甲酰胺 (中间体 11-a)。

d) 中间体 (11-a) (0.0291mol) 和硼氢化钠 (0.1455mol) 在 1,4-二噁烷 (50ml) 中的混合物在氮气下冷却至 0°C。滴加乙酸 (0.1455mol) 的 1,4-二噁烷 (20ml) 溶液，混合物搅拌、回流 2 小时 30 分钟。混合物蒸发至干。向残留物中加水。混合物用浓 HCl 酸化，搅拌 30 分钟。混合物用 50% NaOH 溶液碱化，用二氯甲烷萃取。有机层干燥、过滤、蒸发至干。残留物转化成盐酸盐，然后析出。残留物 (2.9g) 用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: CH₂Cl₂ / CH₃OH 9.75 / 0.25) 纯化。将纯级分收集、蒸发，得到 2.4g (39%) (±) -3,4-二氢-2H-萘并 [1,2-b] 吡喃-2-甲胺 (中间体 12-a)。

用类似方法也制备了：

(±) -3,4,7,8,9,10-六氢-2H-萘并 [1,2-b] 吡喃-2-甲胺 (中间体 13-a)。

实例 3-a

中间体 (5-a) (0.03mol) 和苯甲胺 (0.073mol) 在 2,2'-氧连二丙烷 (250ml) 和 N,N-二甲基乙酰胺 (10ml) 中的混合物用

活性炭载钨 (10%) (1 g) 作为催化剂进行加氢。在吸收氢 (1 当量) 之后, 把催化剂滤出。滤液蒸发。残留物在水和1,1'-氧连二乙烷的混合物中搅拌。将有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤、蒸发溶剂, 得到6.5g (±) - 2,3,4,7,8,9-六氢-N-(苯甲基)环戊二烯并 [h] - 1-苯并吡喃-2-甲胺 (中间体14-a)。

实例 4 - a

中间体 (14-a) (0.02mol) 和 2-丙烯腈 (0.2mol) 在乙醇 (100ml) 中的混合物搅拌、回流过夜。蒸发溶剂。残留物溶于甲醇中。添加活性炭载钨 (10%) (2 g), 混合物进行加氢。在吸收氢 (3 当量) 之后, 将催化剂滤出, 蒸发滤液, 得到5.2g (±) - N-[(2,3,4,7,8,9-六氢环戊二烯并 [h] - 1-苯并吡喃-2-基) 甲基] - 1,3-丙二胺 (中间体15-a)。

实例 5 - a

6-氧代-2,3-二甲基-6H-咪喃并 [3,2-h] [1] 苯并吡喃-8-羧酸乙酯 (0.1mol) 在甲醇 (250ml) 中的溶液, 在4%噻吩溶液 (10 ml) 的存在下, 用钨含量5%的活性炭载钨 (2 g) 作为催化剂, 在170°C (加压) 进行10小时加氢。在吸收氢 (3 当量) 之后, 把催化剂滤出, 蒸发滤液。残留物用闪急硅胶柱色谱法 (洗脱剂: CH₂Cl₂) 纯化。收集所希望的级分, 蒸发溶剂, 得到20g (72.9%) (±) - 7,8-二氢-2,3-二甲基-6H-咪喃并 [3,2-h] [1] 苯并吡喃-8-羧酸乙酯 (中间体16-a)。

实例 6 - a

中间体 (8-a) (6.9g不纯固体) 和 N-2-咪啉基-1,2-丙二胺 (0.02mol) 在甲醇 (200ml) 中的混合物, 在4%噻吩溶液 (1 ml) 的存在下, 用10%活性炭载钨 (2 g) 作为催化剂进行加

氢。在吸收氢（1当量）之后，将催化剂滤出。蒸发滤液。残留物用硅胶柱色谱法（洗脱剂： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5）纯化。收集纯级分，蒸发溶剂。残留物溶解在2-丙酮中，并转化成乙二酸盐（1:2）。把这种盐滤出、干燥（真空；60℃），得到7.8g（73.0%）（±）-N-[（2,3,4,7,8,9-六氢苯并[2,1-b:3,4-b']二吡喃-2-基）甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺·乙二酸盐（1:2）；mp. 190.4℃（化合物1-a）。

实例7-a

中间体（13-a）（0.0088mol）和3-（2-嘧啶基氨基）丙醛（0.0112mol）在甲醇（100ml）中的混合物在Parr装置中，在室温和3atm，用活性炭载钯（10%）（1g）作为催化剂进行加氢。在吸收氢（1当量）之后，把催化剂滤出，滤液蒸发至干。残留物用硅胶柱色谱法（洗脱剂： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 97/3）纯化。将几乎纯碎的级分收集、蒸发。残留物再次用硅胶柱HPLC（洗脱剂： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5）纯化。将纯级分收集、蒸发，得到0.85g（27%）（±）-N-[（3,4,7,8,9,10-六氢-2H-萘并[1,2-b]吡喃-2-基）甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺；mp. 57.6℃（化合物5-a）。

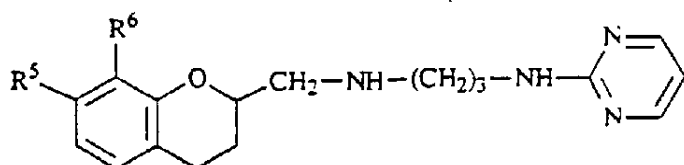
实例8-a

中间体16-a（0.072mmol）溶于甲苯（250ml）/H（100ml）中。溶液冷却至-70℃。滴加1.5M氢化二异丁基铝己烷溶液（0.1mol），混合物在-70℃搅拌1小时。滴加甲醇（15ml），让反应混合物的温度回升至室温。把混合物倾入水中，用盐酸酸化，用二乙醚萃取。分离的有机层干燥、过滤、蒸发溶剂。残留物溶于甲醇（150ml）中。添加N-2-嘧啶基-1,3-丙二胺（0.06mol），混合物在4%噻吩

溶液 (10 ml) 存在下, 用炭载钨 (少量) 作为催化剂进行加氢。在吸收 H_2 (1 当量) 之后, 把催化剂滤出, 蒸发滤液。残留物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: CH_2Cl_2 / CH_3OH 90/10) 纯化。收集三组级分, 蒸发溶剂, 得到残留物 (1)、(2) 和 (3) (12g)。残留物 (3) 的样品 (3.6g) 溶于 2-丙酮中, 用乙二酸· H_2O (0.020mol) 的 2-丙酮溶液转化成乙二酸盐 (1 : 2)。沉淀物滤出、干燥, 得到 4.5g (46.1%) (\pm) - N - [(7,8-二氢-2,3-二甲基-6H-咪喃并 [3,2-h] [1] 苯并吡喃-8-基) 甲基] - N' - 2-咪啉基-1,3-丙二胺·乙二酸盐 (1 : 2); mp. 208.8°C (化合物 7-a)。残留物 (2) 用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: CH_2Cl_2 / CH_3OH 85/15) 再纯化。收集所希望的级分, 蒸发溶剂。残留物 (1.8g) 溶于乙醇中, 并用乙二酸 (0.010mol) 转化成乙二酸盐 (1 : 2)。沉淀物滤出、干燥, 得到 1.1g (3.3%) (\pm) - N - 2-咪啉基 - N' - [(3,6,7,8-四氢-2,3-二甲基-2H-咪喃并 [3,2-h] [1] 苯并吡喃-8-基) 甲基] - 1,3-丙二胺·乙二酸盐 (1 : 2); mp. 171.2°C (化合物 8-a)。

制备了下列化合物:

表 2 - a



化合物号	实例号	R5, R6	物理数据
1-a	6-a	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-	mp. 190.4°C / . 2 (COOH) ₂
2-a	6-a	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	mp. 118.2°C / . 2 HCl . 1/2 H ₂ O
3-a	6-a	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	mp. 199.0°C / . 2 (COOH) ₂
4-a	6-a	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	mp. 197.6°C / . 2 (COOH) ₂ . H ₂ O
5-a	7-a	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	mp. 57.6°C
6-a	7-a	-CH=CH-CH=CH-	mp. 226.3°C / . (COOH) ₂
7-a	8-a	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-O-	mp. 208.8°C / . (COOH) ₂
8-a	8-a	-CH(CH ₃)-CH(CH ₃)-O-	mp. 171.2°C / . (COOH) ₂
16-a	6-a	-O-CH ₂ -O-	mp. 169.3°C / . 2 (COOH) ₂ . 1/2H ₂ O

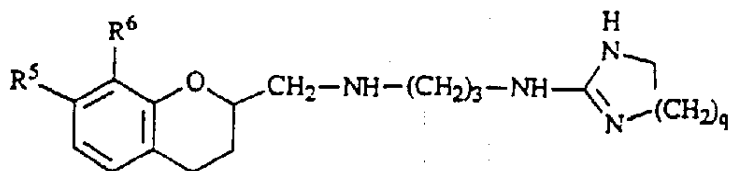
实例 9 - a

中间体 (15-a) (0.02mol) 和 2-甲硫基咪唑 · 一盐酸盐 (0.02mol) 在乙醇 (100ml) 中的混合物搅拌、回流 16 小时。蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: CH₂Cl₂ / CH₃OH / (CH₃OH / NH₃) 90 / 9 / 1) 纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂。残留物溶于 2-丙醇中, 用 HCl / 2-丙醇转化成盐酸盐。将该盐滤出、干燥, 得到 2.4g (±) - N - (4,5-二氢-1H-咪唑-2-基) - N' - [(2,3,4,7,8,9-六氢环戊二烯并[h]-1-苯并吡喃-2-基) 甲基] - 1,3-丙二胺 · 二盐酸盐 · 半水合物; mp. 189.7°C (化合物 9-a)。

实例10-a

化合物 (1 - a) (0.0099mol) 在甲醇 (300ml) 中的混合物在 4 % 噻吩溶液 (1 ml) 的存在下, 用活性炭载钯 (10 %) (2 g) 作为催化剂进行加氢。在吸收氢 (2 当量) 之后, 把催化剂滤出。滤液蒸发, 残留物用甲醇结晶。把沉淀物滤出、干燥。这一级分用甲醇重结晶。把沉淀物滤出、干燥, 得到 0.9g (16.9%)。把母液蒸发。残留物干燥, 得到 0.4g (7.5%) (±) - N - [(2,3,4,7,8,9-六氢苯并 [2,1-b : 3,4-b'] 二吡喃 - 2 - 基) 甲基] - N' - (1,4,5,6-四氢 - 2 - 嘧啶基) - 1,3-丙二胺 · 乙二酸盐 (1 : 2) ; mp. 226.9°C (化合物 10-a)。

表 2 - a



化合物号	实例号	R ⁵ , R ⁶	q	物理数据
9-a	9-a	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1	mp. 189.7°C / . 2 HCl . 1/2 H ₂ O
10-a	10-a	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-	2	mp. 226.9°C / . 2 (COOH) ₂
11-a	10-a	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2	mp. 210.0°C / . 2 HCl
12-a	10-a	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	2	mp. 209.1°C / . 2 (COOH) ₂
13-a	10-a	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2	. 2 HCl . 2 H ₂ O
14-a	10-a	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-O	2	mp. 210.9°C / . 2 (COOH) ₂
15-a	10-a	-CH(CH ₃)=CH(CH ₃)-O	2	mp. 206.4°C / . 2 (COOH) ₂
17-a	10-a	-O-CH ₂ -O-	2	mp. 199.1°C / . 2 (COOH) ₂

B. 其 R⁵ 和 R⁶ 代表 R^{5b} 和 R^{6b} 的通式 (I) 化合物及其中间体的制备

实例 1 - b

a) 6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇(0.093mol)溶于乙酸(100ml)中。一氯化碘(0.150mol)加热至35℃,作为一种流体添加到6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇的乙醇溶液中。反应混合物搅拌、回流24小时。混合物冷却、倾注到冰(200ml)上,这种混合物用CH₂Cl₂萃取。分离的有机层干燥、过滤、蒸发。残留物用闪急硅胶柱色谱法(洗脱剂:CH₂Cl₂)纯化。收集所希望的级分,蒸发溶剂,得到23.6g(72.2%)(±)-6-氟-3,4-二氢-8-碘-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇乙酸酯(中间体1-b)。

b) 中间体1-b(0.035mol)溶于N,N-二乙基乙胺(250ml)。让N₂通过该溶液鼓泡15分钟。添加氯化二(三苯膦)钯(II)(0.00042mol)和碘化亚铜(0.0015mol)。添加三甲基甲硅烷基乙炔(0.056mol),反应混合物(在N₂流下)在50℃搅拌30分钟。把这种发黑的混合物冷却,蒸发溶剂。残留物溶于氨饱和的甲醇(50ml)中,在室温搅拌4小时。蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3)纯化,收集所希望的级分(几种化合物的混合物),蒸发溶剂。残留物(7.1g)溶于二氟甲烷(150ml)中。添加N,N-二乙基乙胺(15ml),随后添加4-甲基苯磺酰氯(0.035mol),反应混合物在室温搅拌过夜。加水(150ml)。分离有机层。水层用CH₂Cl₂(150ml)洗涤,合并的有机层干燥(MgSO₄)、过滤、蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法(洗脱剂:CH₂Cl₂)纯化。收集纯级分,蒸发溶剂,得到7.16g(56.8%)。这一级分用DIPE重结晶。把沉淀物滤出、干燥,得到4.27g(33.9%)(±)-8-乙炔基-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇4-甲基

苯磺酸酯：mp. 120.2°C (中间体 2 - b)。

用类似方法也制备了：

(±) - 3 - [6 - 氟 - 3,4 - 二氢 - 2 - [[[(4 - 甲基苯基) 磺酰] 氧] 甲基] - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] - 2 - 丙烯酸甲酯 (中间体 3 - b)。

实例 2 - b

(±) - 6 - 氟 - 3,4 - 二氢 - 8 - 碘 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 羧酸甲酯 (0.026mol)、(三氟甲基) 三甲基甲硅烷 (0.081mol)、碘化亚铜 (0.1mol) 和氟化钾 (0.081mol) 在 DMF (50 ml) 和 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮 (50 ml) 的混合物中的悬浮液在 60°C 搅拌 3 小时。冷却的反应混合物倾入氯化铁 (III) (200g) 和盐酸 (50ml) 的水 (300ml) 溶液中。此混合物用二乙醚 (150ml) 萃取三次。合并的有机层用 5% Na₂ S₂ O₃ 水溶液洗涤 (脱色)、干燥 (MgSO₄)、过滤、蒸发溶剂。残留物用闪急硅胶柱色谱法 (洗脱剂：CH₂ Cl₂) 纯化。收集纯级分、蒸发溶剂，得到 5.7g (78.8%)。这个级分用 DIPE 重结晶。把沉淀物滤出、干燥，得到 1.2g (16.6%) (±) - 6 - 氟 - 3,4 - 二氢 - 8 - (三氟甲基) - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 羧酸甲酯：mp. 71.8°C (中间体 4 - b)。

实例 3 - b

a) 中间体 1 - b (0.022mol)、2 - 三丁基甲锡烷基咪喃 (0.024mol) 和四 (三苯膦) 钯 (0.0005mol) 的 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮 (50 ml) 溶液在 100°C 搅拌 16 小时。冷却的反应混合物倾入水 (200ml) 中，此混合物用 DIPE (200ml) 萃取。分离的有机层干燥、过滤、蒸发溶剂。残留物在氨饱和的甲醇 (50 ml) 中搅拌 16 小时。蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂：CH₂ Cl₂ / 己烷

50/50, 逐渐升级至纯CH₂Cl₂)纯化。收集所希望的级分, 蒸发溶剂, 得到4.5g (82.4%) (±)-6-氟-8-(2-咪喃基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇(中间体5-b)。

b) 4-甲基苯磺酰氯(0.021mol)添加到中间体5-b(0.018mol)的CH₂Cl₂(50ml)溶液中, 添加N,N-二乙基乙胺(5ml), 反应混合物在室温搅拌24小时。反应混合物倾入水中, 此混合物用CH₂Cl₂萃取。分离的有机层干燥、过滤、蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法(洗脱剂: CH₂Cl₂/己烷 50/50)纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂。残留物在DIPE中搅拌, 把白色沉淀物滤出, 干燥、得到5.2g (71.8%) (±)-6-氟-8-(2-咪喃基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇4-甲基苯磺酸酯; mp. 110.4°C (中间体6-b)。

用类似方法也制备了:

(±)-6-氟-3,4-二氢-8-(2-噻吩基)-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇4-甲基苯磺酸酯(中间体7-b);

(±)-6-氟-3,4-二氢-8-苯基-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇4-甲基苯磺酸酯(中间体8-b);

(±)-6-氟-3,4-二氢-8-(2-吡啶基)-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇4-甲基苯磺酸酯(中间体9-b);

(±)-8-(乙硫基)-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇甲磺酸酯; mp. 107.7°C (中间体10-b); 和

(±)-6-氟-3,4-二氢-8-(苯硫基)-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇甲磺酸酯(中间体11-b)。

实例4-b

中间体11-b(0.016mol)的二氯甲烷(15ml)溶液滴加到

Al_2O_3 (16g; 中性, 湿) 和 $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (0.016mol) 的二氯甲烷 (65 ml) 混合物中。反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物过滤、用 CH_2Cl_2 洗涤, 滤液干燥 (MgSO_4)、过滤、蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 97.5/2.5) 纯化。收集所希望的级分, 蒸发溶剂。残留物 (7.2g) 用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: CH_2Cl_2 , 逐渐升级至 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3)$ 50/50) 再纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂, 得到 3.8g (61.8%) (\pm)-6-氟-3,4-二氢-8-(苯亚磺酰)-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇甲磺酸酯 (中间体 12-b)。

实例 5-b

a) (\pm)-6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羧酸甲酯 (0.26mol) 添加到搅拌的硝酸 (300ml) 中。反应混合物在 40°C 搅拌 10 分钟。反应混合物在 60°C 搅拌 60 分钟。混合物倾入水中。把所生成的沉淀滤出。滤液用 CH_2Cl_2 萃取。分离的有机层蒸发, 留下 3.3g 残留物, 得到 3.3g (\pm)-6-氟-3,4-二氢-8-硝基-2H-1-苯并吡喃-2-羧酸 (中间体 13-b)。

b) 1M $(\text{CH}_3)_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ 和二氯甲烷溶液 (0.28mol) 滴加到中间体 13-b (0.25mol) 的四氢呋喃 (800ml) 混合物中, 在 N_2 气流下搅拌。蒸馏法脱除约 60ml 溶剂。反应混合物搅拌、回流 2 小时。混合物冷却, 用 CH_3OH 分解, 倾入 $\text{H}_2\text{O} / \text{NaOH}$ 中, 此混合物用 CH_2Cl_2 萃取。分离的有机层用水洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤、蒸发溶剂, 得到 5.9g (\pm)-6-氟-3,4-二氢-8-硝基-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇 (104% 粗残留物) (中间体 14-b)。

c) 中间体 14-b (0.25mol)、3,4-二氢-2H-吡喃 (0.50mol) 和盐酸 2-丙醇溶液 (0.5ml) 在三氯甲烷 (700ml) 中的混合物在水

浴上搅拌 3 小时。反应混合物用 10% NaOH 溶液洗涤。把有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤、蒸发溶剂, 得到 8.1 g (±) - 6-氟-3, 4-二氢-8-硝基-2-[[(四氢-2H-吡喃-2-基) 氧] 甲基]-2H-1-苯并吡喃 (104% 粗残留物) (中间体 15-b)。

d) 中间体 15-b (0.47 mol) 的甲醇 (600 ml) 混合物在 4% 喹吩溶液 (3 ml) 的存在下, 用钯含量 10% 的活性炭载钯 (5 g) 作为催化剂进行加氢。在吸收 H₂ (3 当量) 之后, 把催化剂滤出, 蒸发滤液, 得到 130 g (98.3%) (±) - 6-氟-3, 4-二氢-2-[[(四氢-2H-吡喃-2-基) 氧] 甲基]-2H-1-苯并吡喃-8-胺 (中间体 16-b)。

e) 中间体 16-b (0.036 mol)、2,5-二甲氧基四氢呋喃 (0.22 mol) 和 PTSA (催化量) 在 DMF (140 ml) 中的混合物在 100°C 搅拌 90 分钟。蒸发溶剂。残留物溶解在 CH₂Cl₂ 中。此有机溶液用水洗涤一次, 干燥 (MgSO₄)、过滤、蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: CH₂Cl₂) 纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂, 得到 6.6 g (55.3%) (±) - 6-氟-3, 4-二氢-8-(1H-吡咯-1-基)-2-[[(四氢-2H-吡喃-2-基) 氧] 甲基]-2H-1-苯并吡喃 (中间体 17-b)。

f) 10% 盐酸溶液 (25 ml) 添加到中间体 17-b (0.019 mol) 的甲醇 (65 ml) 混合物中。反应混合物在室温搅拌 60 分钟。蒸发溶剂。残留物在 CH₂Cl₂ 和 H₂O 之间分配。有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤、蒸发溶剂。残留物在玻璃过滤器上用硅胶纯化 (洗脱剂: CH₂Cl₂ / CH₃OH 98 / 2), 收集纯级分, 蒸发溶剂, 得到 3.4 g (72.4%) (±) - 6-氟-3, 4-二氢-8-(1H-吡咯-1-

基) - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲醇 (中间体 18 - b) 。

g) N, N - 二乙基乙胺 (7 ml) 滴加到中间体 18 - b (0.024mol) 和甲磺酰氯 (0.035mol) 的 2 - 丙酮 (30 ml) 混合物中, 搅拌、用冰浴冷却。反应混合物搅拌 1 小时。混合物过滤, 蒸发滤液。残留物溶解在 $\text{CH}_2 \text{Cl}_2$ 中。此有机溶液用盐酸水溶液洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤、蒸发溶剂, 得到 7.6g (97.3%) (\pm) - 6 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 8 - (1 H - 吡咯 - 1 - 基) - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲醇甲磺酸酯 (中间体 19 - b) 。

实例 6 - b

Br_2 (0.01mol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液滴加到 (\pm) - 6 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 8 - (2 - 噻吩基) - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲醇 4 - 甲基苯磺酸酯 (0.01mol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中, 在 0°C 搅拌。把反应混合物倾入水中。有机层分离、干燥、过滤、蒸发溶剂。残留物用 DIPE 结晶。把沉淀物滤出、干燥, 得到 3.8g (76.4%) (\pm) - 8 - (5 - 溴 - 2 - 噻吩基) - 6 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并 - 2 - 甲醇 4 - 甲基苯磺酸酯 (中间体 20 - b) 。

实例 7 - b

氧化钙 (5g) 添加到中间体 2 - b (0.0125mol) 和 N - 2 - 噻啉基 - 1,3 - 丙二胺 (0.019mol) 的四氢呋喃 (100ml) 溶液中, 反应混合物在 150°C (压力容器) 搅拌过夜。反应混合物冷却、过滤。蒸发滤液。残留物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: $\text{CH}_2 \text{Cl}_2$, 逐渐升级至 $\text{CH}_2 \text{Cl}_2 / \text{CH}_3 \text{OH}$ 90/10) 纯化。收集 2 个所希望的级分、蒸发溶剂, 得到 1.2g 纯级分。此级分溶解在甲醇 (100ml) 中, 用乙二酸水合物 (0.620g) 转化成乙二酸盐 (1 : 1)。此混合物浓缩, 添加 2 - 丙酮, 把所生成的沉淀物滤出、干燥, 得到 1.2g (22.3%) (\pm)

-N-[(8 - 乙炔基 - 6 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 基) 甲基] - N' - 2 - 嘧啶基 - 1, 3 - 丙二胺 · 乙二酸盐 (1 : 1) : mp. 201.1°C (化合物 1 - b)。

实例 8 - b

氢化二异丁基铝的甲苯溶液 (20%) (22 ml) 滴加到中间体 4 - b (0.018mol) 的甲苯 (50 ml) 溶液中, 在 -70°C 搅拌。此混合物在 -70°C 搅拌 1 小时。添加甲醇 (10 ml) , 使混合物回升至室温, 倾入水中, 用 HCl 酸化, 然后用二氯甲烷萃取。蒸发分离的有机层。残留物与 N - 嘧啶基 - 1, 3 - 丙二胺 (0.014mol) 的混合物在 4% 喹吩溶液 (2 ml) 的存在下用钨 (2 g) 作为催化剂进行加氢。在吸收氢 (250ml) 之后, 把催化剂滤出, 蒸发滤液。残留物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: CH₂ Cl₂ / CH₃ OH 90/10) 纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂。残留物 (2.2g) 溶解在乙醇 (50 ml) 中, 用乙二酸 (0.024mol) 转化成乙二酸盐 (1 : 1) 。把沉淀物滤出、干燥。此级分用甲醇 (300ml) 重结晶。把沉淀物滤出、干燥, 得到 0.950g (13.6%) (±) - N - [[6 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 8 - (三氟甲基) - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 基] 甲基] - N' - 2 - 嘧啶基 - 1, 3 - 丙二胺 · 乙二酸盐 (1 : 1) ; mp. 216.3°C (化合物 2 - b)。

实例 9 - b

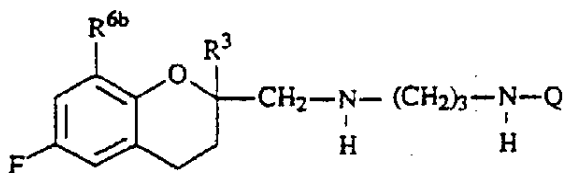
化合物 2-b 的游离碱 (0.00313mol) 和乙二酸二水合物 (0.00635mol) 的甲醇 (50 ml) 溶液用活性炭载钨 (1 g) 作为催化剂在 50°C 加氢 2 小时。在吸收氢 (2 当量) 之后, 把催化剂滤出, 浓缩滤液。所生成的沉淀滤出 (*) 、干燥, 得到 0.310g (17.2%) 产物。对应的 (*) 滤液用 2 - 丙酮处理, 所生成的沉淀滤出、干燥, 得到 0.500g (27.7%) (±) - N - [[6 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 8 - (三氟甲基)

- 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 基] 甲基] - N' - (1,4,5,6 - 四氢 - 2 - 嘧啶基 - 1,3 - 丙二胺 · 乙二酸盐 (1 : 2) · 半水合物 ; mp. 177.1°C (化合物 3 - b) 。

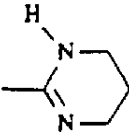
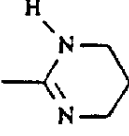
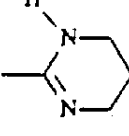
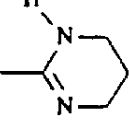
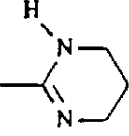
实例 10 - b :

在氮气流下反应。Bu₃SnSCH₂COOEt (0.011mol) 的甲苯 (40ml) 溶液滴加到中间体 1 - b (0.011mol) 和四 (三苯膦) 钯 (0.00029mol) 的甲苯 (160ml) 混合物中。反应混合物搅拌、回流过夜。反应混合物冷却、用 10% KF 溶液洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤、蒸发溶剂。残留物在玻璃过滤器上用硅胶纯化 (洗脱剂 : CH₂Cl₂ / (CH₃OH / NH₃) 95 / 5)。收集所希望的级分。蒸发溶剂。残留物溶解在 2 - 丙酮中并转化成乙二酸盐 (1 : 2)。把沉淀物滤出、干燥 (真空, 60°C), 得到 4.4g (65.1%) (±) - [[6 - 氟 - 3,4 - 二氢 - 2 - [[[3 - (2 - 嘧啶基氨基) 丙基] 氨基] 甲基] - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] 硫] 乙酸乙酯 · 乙二酸盐 (1 : 2) ; mp. 154.4°C (化合物 17 - b) 。

表 1 - b



化合物号	实例号	R ^{6b}	Q	物理数据
1-b	1-b	-C≡CH	2-嘧啶基	mp. 201.1°C / .(COOH) ₂
2-b	2-b	-CF ₃	2-嘧啶基	mp. 216.3°C / .(COOH) ₂

化合物号	实例号	R ^{6b}	Q	物理数据
3-b	3-b	-CF ₃		mp. 177.1°C/ .2 (COOH) ₂ . 1/2 H ₂ O
4-b	1-b	-CH=CH-C(=O)OCH ₃	2-哌啶基	(E) .2 (COOH) ₂
5-b	1-b	2-咪喃基	2-哌啶基	mp. 192.8°C/ .2 (COOH) ₂
6-b	1-b	2-噻吩基	2-哌啶基	mp. 205.8°C/ .3/2 (COOH) ₂
7-b	3-b	2-噻吩基		mp. 216.8°C/ .2 (COOH) ₂
8-b	1-b	5-溴-2-噻吩基	2-哌啶基	mp. 191.5°C/ .2 (COOH) ₂
9-b	3-b	-(CH ₂) ₂ -C(O)-OCH ₃		mp. 209.6°C/ .2 (COOH) ₂
10-b	1-b	苯基	2-哌啶基	mp. 159.2°C/ .2 (COOH) ₂
11-b	1-b	2-吡啶基	2-哌啶基	mp. 158.9°C/ (E)-2-丁烯二酸盐(1:1)
12-b	1-b	-S-CH ₂ -CH ₃	2-哌啶基	mp. 160.6°C/ 2 (COOH) ₂
13-b	1-b	苯硫基	2-哌啶基	mp. 181.0°C/ 2 (COOH) ₂
14-b	1-b	苯亚磺酰基	2-哌啶基	mp. 129.4°C/ 2 (COOH) ₂
15-b	1-b	1H-吡咯-1-基	2-哌啶基	mp. 162.1°C/ 2 (COOH) ₂
16-b	3-b	1H-吡咯-1-基		mp. 177.7°C/ .2 (COOH) ₂
17-b	4-b	-S-CH ₂ -C(=O)-O-CH ₂ CH ₃	2-哌啶基	mp. 154.4°C/ 2 (COOH) ₂
18-b	3-b	2-吡啶基		mp. 186.3°C/ .2 (COOH) ₂

C. 其 R⁵ 和 R⁶ 代表 R^{5c} 和 R^{6c} 的通式 (I) 化合物及其中间体的制备

实例 1 - c

3,6-二氯吡嗪 (0.168mol)、1,3-丙二胺 (0.84mol) 和碳酸钠 (0.17mol) 在乙醇 (500ml) 中的混合物搅拌、回流过夜。反应混合物用代卡利特 (dicalite) 过滤。蒸发滤液。残留物用乙腈结晶。晶体滤出、干燥, 得到 20.7g N-(6-氯-3-吡嗪基)-1,3-丙二胺; mp. 124.9°C (中间体 1-c)。

用类似方法也制备了:

N-3-吡嗪基-1,3-丙二胺·二盐酸盐; mp. 210.9°C (中间体 2-c)。

N-(6-甲基-3-吡嗪基)-1,3-丙二胺 (中间体 3-c)。

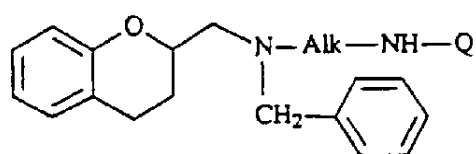
实例 2 - c

a) (±)-3-[[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基](苯甲基)氨基]丙腈 (0.069mol) 的甲醇 (250ml) 混合物用阮内镍 (5g) 作为催化剂进行加氢。在吸收氢 (2当量) 之后, 把催化剂滤出、蒸发滤液, 得到 20g (94%粗残留物) (±)-N-[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基]-N-(苯甲基)-1,3-丙二胺 (中间体 4-c)。

b) 中间体 (4-c) (0.01mol) 和 2-甲硫基-4(1H)-咪唑酮 (0.01mol) 的混合物在 150°C 加热 2 小时。残留物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: CH₂Cl₂ / CH₃OH 95 / 5) 纯化。收集纯级分, 蒸发溶剂。残留物用 HCl / 2-丙醇转化成盐酸盐 (1 : 2), 用 1,1'-氧二乙烷结晶。把盐滤出、干燥, 得到 2.8g (56.5%) (±)-2-[[(3-[[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基](苯甲基)氨基]丙基]氨基]-4(1H)-咪唑酮·二盐酸盐·一水合物; mp. 150.2°C (中间体 5-c)。

用类似方法制备了下列中间体：

表 1 - c



中间体号	Alk	Q	物理数据
5-c	-(CH ₂) ₃ -	4-羟基-2-吡啶基	mp. 150.2°C/ .2HCl.H ₂ O
6-c	-(CH ₂) ₂ -	4-羟基-6-甲基-2-吡啶基	mp. 212.1°C/ .2HCl
7-c	-(CH ₂) ₂ -	4-羟基-6-丙基-2-吡啶基	mp. 190.5°C/ .2HCl
8-c	-(CH ₂) ₃ -	2-吡嗪基	-
9-c	-(CH ₂) ₃ -	5-氯-2-吡啶基	mp. 111.3°C/ .2HCl.1/2H ₂ O
10-c	-(CH ₂) ₃ -	2-氯-4-吡啶基	-
11-c	-(CH ₂) ₃ -	2-甲氧基-4-吡啶基	-
12-c	-(CH ₂) ₃ -	2-(二甲氨基)-4-吡啶基	-
13-c	-(CH ₂) ₃ -	2-(1-哌啶基)-4-吡啶基	-
14-c	-(CH ₂) ₃ -	2-(甲氨基)-4-吡啶基	-

实例 3 - c

a) 2-氯糠基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (0.47mol) 在N,N-二甲基乙酰胺 (100ml)、4% 噻吩溶液 (3ml) 和2,2'-氧二丙烷 (400ml) 中的混合物用10% 活性炭载钨 (5g) 作为催化剂进行加氢。在吸收氢 (1当量) 之后, 把催化剂滤出, 蒸发滤液。残留物、乙酸钾 (20g) 和苯甲胺 (50g) 在N,N-二甲基乙酰胺 (2ml) 和甲醇 (300ml) 中用活性炭载钨 (10%) (5g) 作为催化剂进行加

氢。在吸收氢（1当量）之后，把催化剂滤出，蒸发滤液。残留物在甲醇（500ml）中用活性炭载钯（10%）（5g）作为催化剂进行加氢。在吸收氢（1当量）之后，把催化剂滤出，蒸发滤液。残留物用1,1'-氧二乙烷收集，用NaOH溶液洗涤。有机层干燥（MgSO₄）、过滤、蒸发。残留物（70g）在70℃（0.1mmHg）蒸馏，得到48.7g（63.5%）（±）-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲胺（中间体15-c）。

b）中间体15-c（0.12mol）和2-丙烯腈（0.12mol）在乙醇（235ml）中的混合物搅拌、回流4小时。蒸发溶剂，得到27g粗残留物（±）-3-[[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基]氨基]丙腈（中间体16-c）。

c）中间体16-c（0.12mol）在氢饱和甲醇（500ml）中的混合物用兰尼镍（6g）作为催化剂进行加氢。在吸收氢（2当量）之后，把催化剂滤出、蒸发滤液。残留物用蒸馏法纯化，得到24g（90.8%）（±）-N-[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基]-1,3-丙二胺（中间体17-c）。

B. 最终化合物（-c）的制备

实例4-c

中间体1-c（0.058mol）、3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醛（0.064mol）和乙酸钾（7.1g）在甲醇（200ml）中的混合物在4%噻吩溶液（1ml）的存在下用5%活性炭载铂（2g）作为催化剂进行加氢。在吸收氢（1当量）之后，把催化剂滤出。蒸发滤液。残留物溶解在H₂O/CH₂Cl₂中，用NaOH碱化。有机层分离、干燥（MgSO₄）、过滤、蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法（洗脱剂：CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10）纯化。收集2个级分。第一个级分蒸发。残留物用2-丙醇结晶。把晶体滤出、干燥。第二个级分蒸发，残留

物用 2-丙醇结晶。把晶体滤出、干燥，得到 3.09g (16%) (\pm) -N-(6-氯-3-咪唑基)-N'-[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基]-1,3-丙二胺；mp. 107.8°C (化合物 1-c)。

实例 5-c

中间体 5-c (0.005mol) 在甲醇 (250ml) 中用活性炭载钯 (2g) 作为催化剂进行加氢。在吸收氢 (1 当量) 之后，把催化剂滤出。蒸发溶剂。残留物 (2g) 用甲醇重结晶。把晶体滤出、干燥，得到 0.7g (36%) (\pm) -2-[[3-[[[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基]氨基]丙基]氨基]-4(1H)-嘧啶酮·二盐酸盐 (化合物 8-c)。

实例 6-c

中间体 17-c (0.03mol) 和 2-甲硫基-4(1H)-嘧啶酮 (0.03mol) 在 2-甲氧基乙醇 (50ml) 中的混合物搅拌、回流过夜。蒸发溶剂。残留物在水中搅拌，用二氯甲烷萃取。分离的有机层干燥 ($MgSO_4$)、过滤、蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂： $CH_2Cl_2 / (CH_3OH / NH_3) 95 / 5$) 纯化。收集纯级分、蒸发溶剂。这一级分溶解在 2-丙酮中，并转化成乙二酸盐 (2:3)。这种盐过滤、用甲醇结晶。把固体 (1.2g) 滤出、干燥，得到 1.0g (7.4%) (\pm) -2-[[3-[[[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基]氨基]丙基]氨基]-4(3H)-嘧啶酮·乙二酸盐 (2:3)；mp. 206.7°C (化合物 9-c)。

实例 7-c

(\pm)-N²-[3-[[[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲基]氨基]丙基]-N⁴,N⁴-二甲基-2,4-嘧啶二胺·

二盐酸盐 (0.0067mol) 在甲醇 (150ml) 中的混合物, 在盐酸的 2-丙醇溶液 (2ml) 存在下, 用活性炭载钯 (10%) (2g) 作为催化剂进行加氢。在吸收氢 (2 当量) 之后, 把催化剂滤出。蒸发滤液, 残留物用甲醇结晶 2 次。把晶体滤出、干燥, 得到 0.32g (13.1%) (±)-2-[[3-[[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基) 甲基] 氨基] 丙基] 氨基]-5,6-二氢-4(3H)-嘧啶酮·二盐酸盐; mp. 273.6°C (化合物 12-c)。

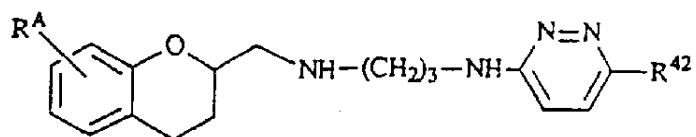
实例 8-c

化合物 17-c (0.02mol) 在甲醇 (200ml) 中的混合物用 10% 活性炭载钯 (2g) 作为催化剂进行加氢。在吸收氢 (2 当量) 之后, 把催化剂滤出。蒸发滤液。残留物溶解在 2-丙醇中, 用 HCl/2-丙醇转化成盐酸盐 (1:2)。把这种盐滤出、干燥, 得到 5.61g (75%) (±)-N-[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基) 甲基]-N'-(3,4,5,6-四氢-2-吡啶基)-1,3-丙二胺·二盐酸盐; mp. 211.1°C (化合物 15-c)。

实例 9-c

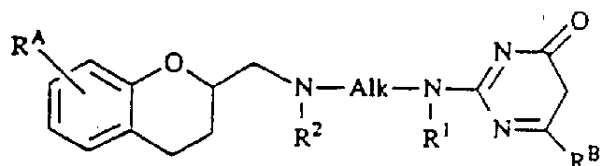
化合物 19-c 的游离碱 (0.0145mol) 和兰尼镍 (5g) 在四氢呋喃 (150ml) 中的混合物搅拌、回流 1 小时。把催化剂滤出、蒸发滤液。残留物溶解在 2-丙酮中, 并转化成乙二酸盐 (1:2)。把这种盐滤出 (3g), 用甲醇 (600ml) 重结晶。把晶体滤出、干燥, 得到 2.5g (36.2%) (±)-N-[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基) 甲基]-N'-4-嘧啶基-1,3-丙二胺·乙二酸盐 (1:2); mp. 222.2°C (化合物 20-c)。

表 2 - c



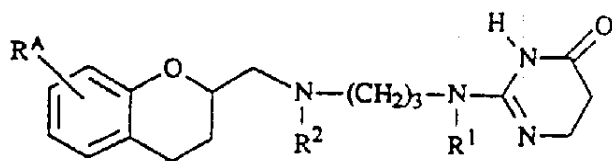
化合物号	实例号	R ^A	R ⁴²	物理数据
1-c	4-c	H	Cl	mp. 107.8°C
2-c	4-c	H	H	mp. 169.7°C .2HCl.1/2H ₂ O
3-c	4-c	H	CH ₃	mp. 158.7°C/ .2HCl.1/2H ₂ O
4-c	4-c	H	Cl	mp. 203.1°C/ [α] _D ²⁰ = -48.51° (c = 1% 在甲醇中) / (-)-(R).2HCl
5-c	4-c	6-F	Cl	mp. 229.3°C/ [α] _D ²⁰ = -27.00° (c = 1% 在甲醇中) / (-)-(R).2HCl
6-c	4-c	6-F	Cl	mp. 243.2°C/ [α] _D ²⁰ = +33.67° (c = 1% 在甲醇中) / (+)-(S).2HCl
7-c	6-c	7-CH ₂ -CH ₃	Cl	mp. 223.9°C/ .2HCl
25-c	4-c	8-OCH ₃	Cl	mp. 182.6°C/ .2HCl . H ₂ O
26-c	5-c	H	CN	mp. 192.3°C/ (COOH) ₂
27-c	5-c	H	OH	mp. 191.1°C/ (COOH) ₂
28-c	5-c	H	-C(=O)-NH ₂	mp. 211.7°C/ (COOH) ₂

表 3 - c



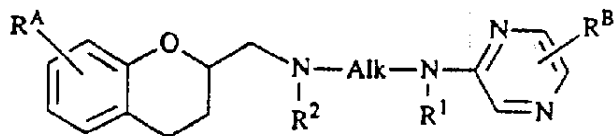
化合物号	实例号	RA	R ²	R ¹	Alk	R ^B	物理数据
8-c	5-c	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	.2HCl
9-c	6-c	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	mp. 206.7°C/ .3/2 (COOH) ₂
10-c	6-c	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	(CH ₂) ₂ CH ₃	mp. 227.9°C/ .2HCl
11-c	6-c	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	H	mp. 227.6°C/ .2HCl

表 4 - c



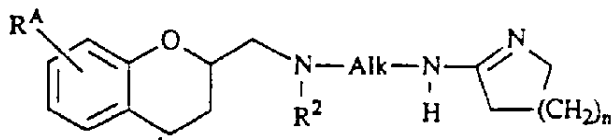
化合物号	实例号	RA	R ²	R ¹	物理数据
12-c	7-c	H	H	H	mp. 273.6°C/ .2HCl

表 5 - c



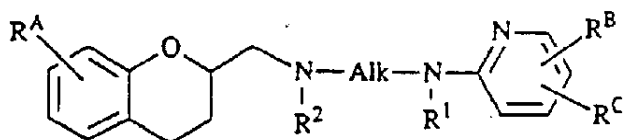
化合物号	实例号	RA	R ²	R ¹	Alk	R ^B	物理数据
13-c	6-c	6-F	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	mp. 198.1°C/ .2HCl
14-c	5-c	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	mp. 188.9°C/ .2HCl

表 6 - c



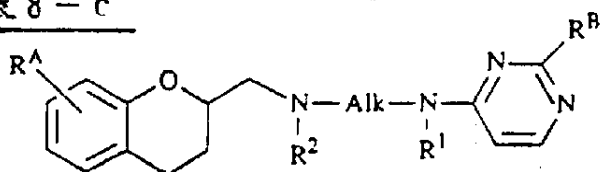
化合物号	实例号	R ^A	R ²	Alk	R ^B	n	物理数据
15-c	8-c	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	2	mp. 211.1°C/ .2HCl

表 7 - c



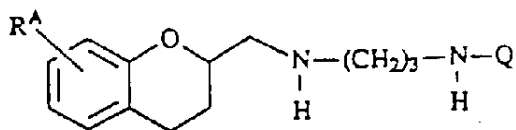
化合物号	实例号	R ^A	R ²	Alk	R ¹	R ^B	R ^C	物理数据
16-c	4-c	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	mp. 182.6°C/ .2HCl
17-c	4-c	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	6-CH ₃	3-C(=O)NH ₂	mp. 246.9°C/ .2HCl.H ₂ O

表 8 - c



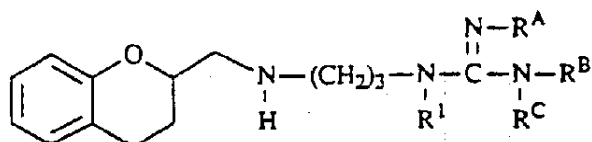
化合物号	实例号	R ^A	R ²	R ¹	Alk	R ^B	物理数据
18-c	6-c	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-S-CH ₃	mp. 225.8°C/ .2(COOH) ₂
19-c	10-c	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	mp. 222.2°C/ .2(COOH) ₂
20-c	10-c	H	CH ₂ CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -	H	mp. 117.4°C/ .2(COOH) ₂ .1/2 H ₂ O
21-c	5-c	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-O-CH ₃	mp. 179.6°C/ .2(COOH) ₂
22-c	5-c	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-N(CH ₃) ₂	mp. 204.6°C/ .2(COOH) ₂
23-c	5-c	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	1-吡啶基	mp. 206.8°C/ .2(COOH) ₂
24-c	5-c	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	-NH-CH ₃	mp. 188.1°C/ .2(COOH) ₂

表 9 - c



化合物号	实例号	RA	Q	物理数据
29-c	6-c	6-F	2-噻唑基	mp. 145.3°C / .2 HCl
30-c	5-c	H		mp. 156.2°C
31-c	5-c	H		mp. 214.1°C
32-c	5-c	H		mp. 184.9°C / (COOH) ₂
33-c	6-c	H		mp. 168.2°C

表 10 - c



化合物号	实例号	R ¹	R ^A	R ^B	R ^C	物理数据 (mp. °C) / 碱 / 盐
34-c	6-c	H	CN	2-苯乙基	甲基	159.4 / .2 (COOH) ₂
35-c	9-c	H	H	2-苯乙基	甲基	198.5
36-c	6-c	H	CN	(2-甲氧基苯基)甲基	甲基	166.1 / (COOH) ₂
37-c	9-c	H	H	(2-甲氧基苯基)甲基	甲基	191.9 / 2 HCl
38-c	6-c	H	CN	4-甲基-1-哌嗪基		171.6
39-c	6-c	CH ₃	CN	苯甲基	甲基	142.9 / (COOH) ₂
40-c	9-c	H	H	环己基	H	242.5 / 2HCl
41-c	9-c	H	C(=O)NH ₂	环己基	H	201.5 / 2HCl

D. 药理学实例

实例 1 - d

数段取自猪（用戊巴比妥钠麻醉）的基底动脉制成能在器官浴中记录等长张力的样品。把这些制品浸在Krebs-Henseleit溶液中。该溶液保持在37℃，用95% O₂ - 5% CO₂ 混合物充气。把这些制品拉伸，直至得到2克的稳定基础张力。

用血清素（ $3 \times 10^{-7} M$ ）使这些制品收缩。测定对添加血清素的响应，随后把血清素洗掉。重复这个步骤，直至得到稳定的响应。随后对该器官浴施用试验化合物，测定该制品的收缩。这种收缩响应表达为以前测定的对血清素的响应的百分率。最低活性浓度定义为能给出对血清素的响应的50%的浓度。

在表 3 中，列出了通式（I）各化合物的最低活性浓度。

表 1 - d

化合物号	最低活性浓度 (M)
1-a	$3 \cdot 10^{-8}$
2-a	$3 \cdot 10^{-7}$
4-a	$1 \cdot 10^{-6}$
5-a	$3 \cdot 10^{-7}$
9-a	$1 \cdot 10^{-8}$
10-a	$3 \cdot 10^{-9}$
11-a	$3 \cdot 10^{-8}$
12-a	$3 \cdot 10^{-8}$
13-a	$3 \cdot 10^{-7}$

表 2 - d

化合物号	最低活性浓度 (M)
1-b	$1 \cdot 10^{-7}$
3-b	$3 \cdot 10^{-7}$
4-b	$3 \cdot 10^{-8}$
5-b	$3 \cdot 10^{-8}$
6-b	$1 \cdot 10^{-7}$
7-b	$3 \cdot 10^{-9}$

表 3 - d

化合物号	最低活性浓度 (M)
1-c	$1 \cdot 10^{-6}$
3-c	$1 \cdot 10^{-7}$
4-c	$1 \cdot 10^{-7}$
5-c	$3 \cdot 10^{-7}$
12-c	$1 \cdot 10^{-6}$
13-c	$< 3 \cdot 10^{-7}$
14-c	$1 \cdot 10^{-7}$
15-c	$3 \cdot 10^{-8}$
16-c	$1 \cdot 10^{-6}$
18-c	$1 \cdot 10^{-7}$
19-c	$3 \cdot 10^{-7}$
21-c	$1 \cdot 10^{-7}$
22-c	$1 \cdot 10^{-6}$
23-c	$3 \cdot 10^{-7}$
24-c	$3 \cdot 10^{-8}$

E. 组合物实例

所有这些实例中使用的“活性组分”(A.I.)均系指通式(1)化合物、其药物上可接受的酸加成盐或其立体化学异构形式。

实例 1 - e : 经口滴剂

500g A. I. 溶解在 60 ~ 80 °C 的 0.5L 2-羟基丙酸和 1.5L 聚乙二醇中。在冷却至 30 ~ 40 °C 之后, 添加 3.5L 聚乙二醇, 混合物充分搅拌。然后添加 1750g 糖精钠的 2.5L 纯水溶液, 边搅拌边添加 2.5L 可可芳香剂和使总体积为 5.0L 的适量聚乙二醇, 提供一种含有 1.0 mg/ml A. I. 的经口滴剂溶液。把所形成的溶液灌入适用容器中。

实例 2 - e : 经口溶液剂

9g 4-羟基苯甲酸甲酯和 1g 4-羟基苯甲酸丙酯溶解在 4L 沸腾的纯化水中。在 3L 这种溶液中先溶解 1.0g 2,3-二羟基丁二酸, 然后溶解 2.0g A. I.。后一种溶液与前一种溶液的剩余部分合并, 向其中添加 12L 1,2,3-丙三醇和 3L 70% 山梨醇溶液。把 4.0g 糖精钠溶解在 0.5L 水中, 添加 2ml 覆盆子和 2ml 鹅莓露。把后一种溶液与前者合并, 加适量水, 使总体积为 2.0L, 提供一种每茶匙(5ml)含 5mg 活性组分的经口溶液剂。所形成的溶液灌装到适用容器中。

实例 3 - e : 胶囊剂

2.0g A. I.、6g 十二烷基硫酸钠, 5.6g 淀粉, 5.6g 乳糖, 0.8g 胶体二氧化硅, 和 1.2g 硬脂酸镁, 一起猛烈搅拌。随后把所形成的混合物灌装到 1000 个适用的硬化明胶胶囊中, 每个胶囊含有 2.0mg 活性组分。

实例 4 - e : 包衣片剂

片芯制备

100g A. I.、570g 乳糖和 200g 淀粉的混合物充分混合, 然后 5g 十

二烷基硫酸钠和10g聚乙烯基吡咯烷酮的约200ml水溶液加湿。这种湿粉末混合物过筛、干燥、再次过筛。然后添加100g微晶纤维素和15g加氢植物油。整体充分混合，压片，给出10,000片，每片含10mg活性组分。

包衣

向10g甲基纤维素的75ml变性乙醇溶液中添加5g乙基纤维素的150ml二氯甲烷溶液。然后添加75ml二氯甲烷和2.5ml 1,2,3-丙三醇。10g聚乙二醇熔融并溶解在75ml二氯甲烷中。把后一种溶液添加到前者中，然后添加2.5g十八烷酸镁、5g聚乙烯基吡咯烷酮和30ml浓色素悬浮液，整体混匀。在一台涂布设备中用由此得到的混合物涂布片芯。

实例5-e：可注射溶液剂

1.8g 4-羟基苯甲酸甲酯和0.2g 4-羟基苯甲酸丙酯溶解在约0.5L注射用沸水中。在冷却到约50℃之后，边搅拌边添加4g乳酸、0.05g丙二醇和4g A.I.。把该溶液冷却到室温，补加足以使总量达到1L的注射用水，给出一种含4mg/ml A.I.的溶液。此溶液用过滤法（U.S.P.XV11 P.811）灭菌，灌装到无菌容器中。

实例6-e：栓剂

3g A. I. 溶解在3g 2,3-二羟基丁二酸的25ml聚乙二醇400溶液中。12g表面活性剂(SPAN®)和足以使总量为300g的甘油三酸酯(Witepsol 555®)一起熔融。后一种混合物与前一种溶液充分混合由此得到的混合物倾入温度为37~38℃的模具中，形成100个栓剂，每个含有30mg/ml A.I.。

实例 7 - e : 可注射溶液剂

60 g A.I.和 12 g 苜醇充分混合, 添加足以使总量为 1 l 的芝麻油, 给出一种含有 60 mg/ml A.I. 的溶液。此溶液灭菌并灌装到无菌容器中。