



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89103716.0

[51] Int. Cl⁴

C07D491/06

[43] 公开日 1989 年 12 月 20 日

[22] 申请日 89.6.1

[30] 优先权

[32] 88.6.1 [33] US [31] 200,816

[71] 申请人 史密丝克莱恩贝曼公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 约翰·约瑟夫·拉弗蒂

罗伯特·迈克尔·迪马林尼斯

约瑟夫·沃尔特·温斯拉夫斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 林玉贞

A61K 31/55

\\(C07D491/06,307:00,223:00)

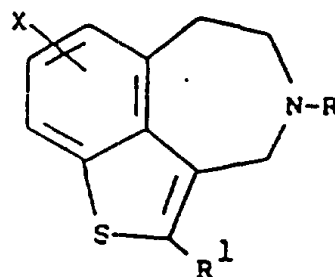
说明书页数:

附图页数:

[54] 发明名称 α -肾上腺素能受体拮抗剂

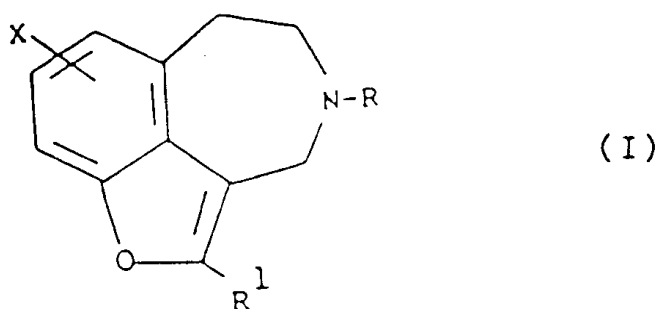
[57] 摘要

具有以下化学式的 α -肾上腺素能受体拮抗剂，用以生产包括这种拮抗剂的有 α -肾上腺素能受体拮抗作用的药物组合物以及用这种拮抗剂在哺乳动物体内产生 α -肾上腺素能拮抗作用的方法。



<20>

1. 制备式 (I) 化合物或其在药物上可接受的盐的方法,



(式中, X 为 H、Cl、Br、F、 ICF_3 、 C_{1-6} 烷基、 COR^{10} 、 CO_2R^{10} 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{11}$ 、CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 OR^{12} 、 SC_{1-6} 烷基、 $\text{S}(\text{CH}_2)_{0-6}$ 芳基、 SCF_3 , 或它们的任何多至 3 个取代基的组合;

R 为 H、 C_{1-6} 烷基, 或 C_{3-5} 链烯基;

R^1 为 W、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CWYZ}$ 、或 C_{3-5} 链烯基 (双键在 1-位上的除外);

R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 $(\text{CH}_2)_{0-6}$ 芳基;

R^{11} 和 R^{11} 分别为 H、 C_{1-6} 烷基或 $(\text{CH}_2)_{0-6}$ 芳基;

R^{12} 为 H、 C_{1-6} 烷基、 COR^{14} 或 SO_2R^{15} ;

R^{13} 分别为 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{14} 和 R^{15} 分别为 C_{1-6} 烷基或 $(\text{CH}_2)_{0-6}$ 芳基;

W 为 H、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、CN、 $\text{C}(\text{R}^{13})_2(\text{OR}^2)$ 、 CH_2SR^2 、 COR^2 、 COR^2 、 CONR^3R^4 、 $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 SO_3R^2 、 SO_2R^5 、 SOR^5 、 SR^5 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^3)(\text{OR}^4)$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^5(\text{OR}^3)$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^2)\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}^3\text{R}^4)_2$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^5(\text{NR}^3\text{R}^4)$ 、Cl、Br、F、I、 CF_3 或 $(\text{CH}_2)_{0-6}$ 芳基;

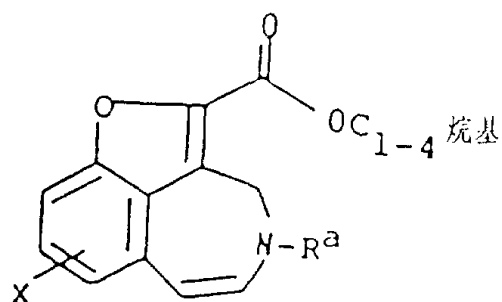
Y 和 Z 分别为 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^2 、 R^3 和 R^4 分别为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 链烯基、或 $(\text{CH}_2)_{0-6}$ 芳基;

R^f 和 R^b 分别为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 链烯基或 $(CH_2)_{0-6}$ 芳基，

该方法包括：

(a) 将式(A) 化合物



(其中X 和 R^f 如上所定义， R^a 为 C_{1-6} 烷基) 与烯胺还原剂进行反应：

(i) R^f 是 CH_2OH 的化合物：将上面生成的式(I) 化合物与酯还原剂反应，接着

· 与醛- 还原氧化剂反应(R^f 为 CHO 的化合物) 或

· 与卤化剂反应，接着还可以用选自氮、碳、硫或磷亲核试剂的Y 基置换卤化物(R^f 为 CH_2 -卤素或 CH_2 -Y 的化合物) 或

· 在碱存在下与 R^f - 卤素进行反应(R^f 如权利要求1 所定义)(R^f 为 CH_2OR^f 的化合物) 或

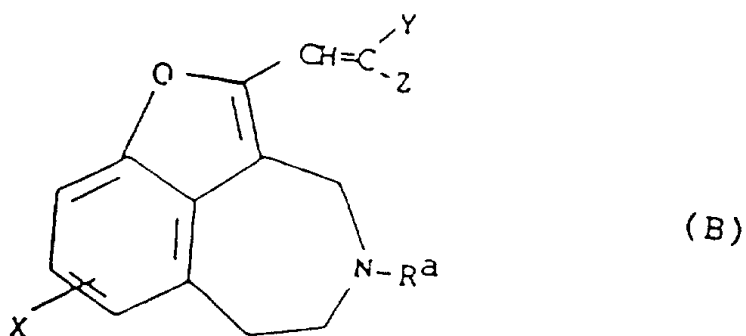
· 与醇还原剂反应(R^f 为 CH_3 的化合物) ；

(ii) R^f 是 CO_2H 的化合物：将上述式(I) 化合物与一水解剂反应，接着

· 与脱羧剂反应(R^f 为H 或卤素的化合物) 还可以接着进行卤化，或

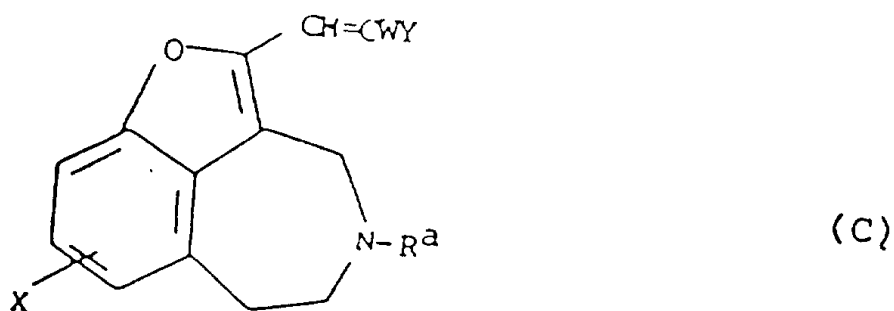
· 与卤化剂反应，接着 HNR^3R^4 胺反应(R^3 和 R^4 如权利要求1 所定义)(R^f 为 $CON R^3R^4$ 的化合物) ； 或

(b) 将式(B) 化合物



(其中X 和 R^a 定义如上, Y 和Z 分别为H 或 C_{1-t} 烷基) 与乙烯基还原剂进行反应; 或

(c) 将式(C) 化合物



(其中X、 R^a 、W 和Y 的定义如上) 与乙烯基还原剂进行反应, 接着还可在碱的存在下将所得到的式(I) 化合物与 C_{1-t} 烷基卤试剂进行反应;

此后, 需要时:

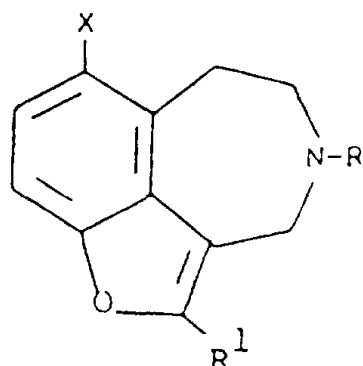
- 与卤代甲酸烷基反应, 接着再于酸性条件下与还原剂反应, 将R 是甲基的化合物转变成R 是H 的相应化合物;

- 与 $R^{7'}$ 是 C_{3-5} 链烯基的卤- $R^{7'}$ 化合物反应, 将R 是H 的化合物转变成R 是 C_{3-5} 链烯基的相应化合物; 以及

- 生成它们的药物上可接受的盐。

2. 制备式(Ia)的权利要求1 的化合物或其药物上可接受的盐的

方法，



(Ia)

X 为 H、Cl、Br、F、I、CF₃、C₁₋₆ 烷基、COR¹⁰、CO₂R¹⁰、CONR¹⁶R¹¹、CN、NO₂、NR¹²R¹³、OR¹²、SC₁₋₄ 烷基、S(CH₂)₀₋₆ 芳基，或 SCF₃；

R 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₅ 链烯基；

R¹ 为 W、(CH₂)₀₋₂ CWYZ，或 C₃₋₅ 链烯基（双键在 1-位上的除外）；

R¹⁰ 为 C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

R¹¹ 和 R¹⁶ 分别为 H、C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

R¹² 为 H、C₁₋₆ 烷基、COR¹⁴、或 SO₂R¹⁵；

R¹³ 分别为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R¹⁴ 和 R¹⁵ 分别为 C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

W 为 H、NO₂、C₁₋₆ 烷基、CH₂CH₂OH、CN、C(R¹³)₂(OR²)、CH₂SR²、COR²、CO₂R²、CONR³R⁴、SO₂NR³R⁴、SO₃R²、SO₂R⁵、SOR⁵、SR⁵、P(O)(OR³)(OR⁴)、P(O)R⁵(OR³)、P(O)R⁵R⁴、P(O)(OR²)NR³R⁴、P(O)(NR³R⁴)₂、P(O)R⁵(NR³R⁴)、Cl、Br、F 或 CF₃ 或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

Y 和 Z 分别为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

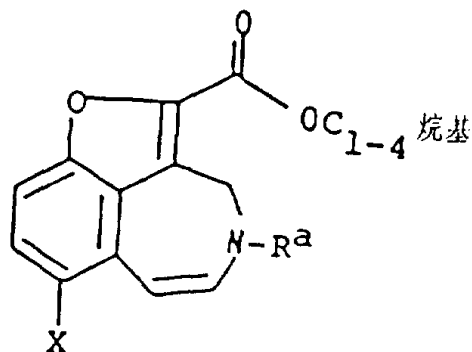
R²、R³ 和 R⁴ 分别为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 链烯基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基；

R⁵ 和 R⁶ 分别为 C₁₋₆ 烷基；

C₃₋₅ 链烯基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基)

该方法包括：

a) 将式(D) 化合物



(D)

(其中X 和R^f的定义如上, R^a为C₁₋₄ 烷基) 与烯胺还原剂进行反应:

(i) R¹是CH₂OH 的化合物: 将上面生成的式(I a)化合物与酯还原剂反应, 接着

· 与醛- 还原氧化剂反应(R¹为CHO 的化合物) 或

· 与卤化剂反应, 接着可以用选自氮、碳、硫或磷亲核试剂的Y 基置换卤化物(R¹为CH₂- 卤素或CH₂-Y 的化合物) 或

· 在碱存在下与R^f- 卤素反应(R^f如权利要求1 所定义)(R¹为CH₂OR^f的化合物) 或

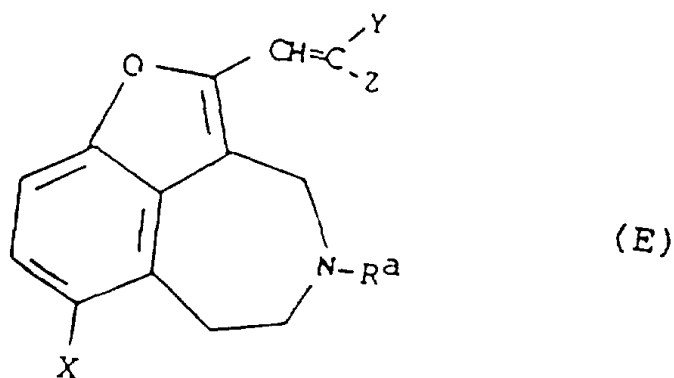
· 与醇还原剂反应(R¹为CH₃ 的化合物); 或

(ii) R¹是CH₂OH 的化合物: 将上面生成的式(I a)化合物与水解试剂反应, 接着还可以

· 与脱羧剂反应, 还可以接着进行卤化, (R¹为H 或卤素的化合物), 或

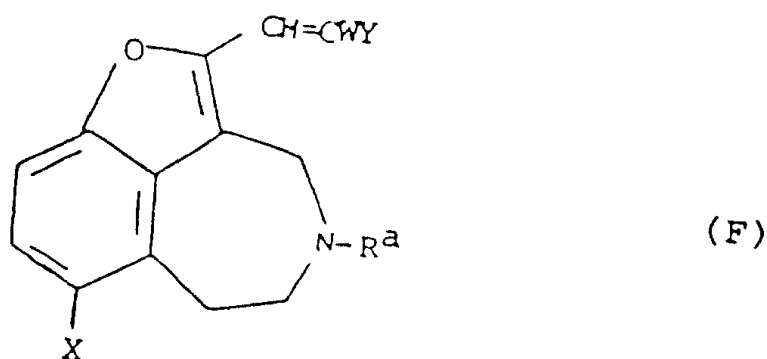
· 与卤化剂反应, 再与HNR³R⁴胺(R³和R⁴如权利要求1 中所定义) 反应(R¹为CONR³R⁴ 的化合物); 或

(b) 将式(E) 化合物



(式中X和 R^a 如上所定义, X和Y分别为H或 C_{1-6} 烷基)与乙烯基还原剂进行反应, 或

(c) 将式(F)化合物



(其中X、R、W和Y的定义如上)与乙烯基还原剂进行反应, 接着还可在碱存在下将所得到的式(I)化合物与 C_{1-6} 烷基-卤试剂进行反应;

此后, 需要时:

- 与卤代甲酸烷基酯反应, 接着在酸性条件下与还原剂反应, 将R为甲基的化合物转变成相应的R为H的化合物;

- 与卤- R^7 (R^7 为 C_{2-6} 烷基或 C_{3-5} 链烯基)化合物反应, 将R为H的化合物转变成相应的R为 C_{2-6} 烷基或 C_{3-5} 链烯基的化合物; 以及

- 生成它们的药物上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述方法, 其中所制备的化合物是X为1个或2个选自包括Cl、Br、F、I、CN或 $NR^{12}R^{13}$ 的取代基的化合物。

4 . 根据权利要求1-3 所述的任一方法，其中所制备的化合物是R₅为CH₃或H 的化合物。

5 . 根据权利要求4 所述的方法，其中所制备的化合物是7-氯-3,4,5,6- 四氢- 2,4-二甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因或其药物上可接受的盐。

6 . 根据权利要求4 所述的方法，其中所制备的化合物是2-溴-7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因或其药物上可接受的盐。

7 . 根据权利要求4 所述的方法，其中所制备的化合物是：

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醇；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醛；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸甲酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸2-丙烯酸酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 腈；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因；

7-氯-2- 乙基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡

庚因-2- 丙酸乙酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡
庚因-2- 丙醇；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2-〔(2-丙烯氧基)甲基〕呋喃并
〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2-〔(丙氧基)甲基〕呋喃并〔4,
3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2-〔(3-甲基-2- 丁烯氧基)甲基〕
呋喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2-〔(2-丙烯硫基)甲基〕呋喃并
〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡庚因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2-(三氟甲基)呋喃并〔4,3,2,-ef〕
〔3〕苯并吡庚因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕苯并吡
庚因-2- 甲酰胺；

N-丁基- 7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕
苯并吡庚因-2- 甲酰胺；

N,N-二甲基- 7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2,-ef〕
〔3〕苯并吡庚因-2- 甲酰胺；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-N-(苯甲基)呋喃并〔4,3,2,-ef〕
〔3〕苯并吡庚因-2- 甲酰胺；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-N-(2-苯乙基)呋喃并〔4,3,2,-ef〕
〔3〕苯并吡庚因-2- 甲酰胺；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-N,4- 二甲基-N-(2-苯乙基)呋喃并〔4,3,2,
-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲酰胺；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-N-(3-苯丙基)呋喃并〔4,3,2,-ef〕

(3) 苯并吡啶庚因-2- 甲酰胺;

7-氯-3,4,5,6-四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因-2- 丙酸苯甲酯;

2,7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因;

7-氯-2-〔(4-氯苯基) 甲氧基〕-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因;

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因-2- 甲醇;

7-氯-9- 二甲基氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因-2- 甲醇;

7-溴-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因-2- 甲醇;

7-二甲基氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因-2- 甲醇;

7-氰基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因-2- 羧酸乙酯;

7-氯-9- 二甲基氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因-2- 羧酸乙酯;

7-氯-9- 甲基氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因-2- 羧酸乙酯;

7,9-二氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因-2- 羧酸乙酯; 或

7-二甲基氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕 (3) 苯并吡啶庚因-2- 羧酸乙酯; 或它们的药物上可接受的盐。

8. 制备7-氯-3,4,5,6- 四氢-2,4- 二甲基咪喃并〔4,3,2,-ef〕

〔3〕 苯并吡庚因或其药物上可接受的盐的方法，该方法包括将7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕 苯并吡庚因-2-羧酸乙酯与氢化铝锂进行反应，接着在Pt/C或Pd/C催化剂存在下用氢进行还原。

9 . 制备2-溴-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2,-ef〕

〔3〕 苯并吡庚因或其药物上可接受的盐的方法，该方法包括用三氟乙酸将7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2,-ef〕〔3〕 苯并吡庚因-2-羧酸叔丁酯进行脱酯、用酮粉和喹啉进行脱羧，接着与溴进行反应。

10 . 制备药物组合物的方法，该方法包括将权利要求1所限定的式(I)化合物或其药物上可接受的盐和载体组合在一起。

11 . 使用权利要求1所限定的式(I)化合物或其药物上可接受的盐以制造处理 α -肾上腺素能受体拮抗作用为一因素的疾病的制剂。

α - 肾上腺素能受体拮抗剂

本发明涉及新型2-取代-3,4,5,6-四氢呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因化合物，为 α - 肾上腺素能受体拮抗剂。

自主神经系统分成胆碱能神经系统和肾上腺能神经系统。肾上腺能神经系统的神经介质—去甲肾上腺素是通过在感受器官或在神经末梢与受体（肾上腺素能受体）相互作用来发挥作用的。肾上腺素能受体主要有两种类型： α 型和 β 型，基于该受体对于一系列兴奋剂和拮抗剂的选择性，该肾上腺素能受体又可分成 α_1 和 α_2 亚型。

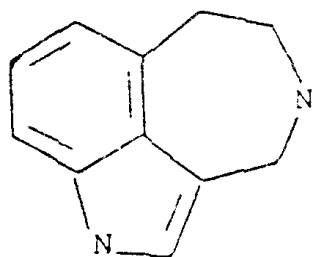
目前，大量的实验证据支持下列观点，即 α_2 亚型是一种不均一的肾上腺素能受体类（综述可见Timmermans and Van Zwieten, J. Med. Chem., 25, 1389 (1982)）。使用6-氯-9-(3-甲基-2-丁烯基氧基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并吡啶(SK & F 104078)的实验证明经典的肾上腺素能受体是不均一性的，可以分为SK & F 104078 一不敏感的和SK & F 104078 一敏感 α_2 肾上腺素能受体。后者都被称做结合后(post junctional) α_2 -肾上腺素能受体，或者最好称作 α_3 -肾上腺素能受体（美国专利No.4,683,229, 1987年 7月28日）。

长期以来 α - 肾上腺素能受体已作为周围血管弹性主要调节剂之一的努力目标以开发改变血管弹性的有效药物，用以治疗疾病，如高血压（因改变血管的阻力而产生治疗作用）。近临床使用的通过与 α - 肾上腺素能受体相互作用而显示其功能的抗高血压化合物包括甲基多巴、可乐宁和哌唑嗪。通过与 α - 肾上腺素能受体的相互作用以调节交感神经

健康状况的努力结果，得到了对 α_1 或 α_2 肾上腺素能受体多少有选择性的几个化合物。对 α_1 受体优先选择的兴奋剂包括苯福林和甲氧胺，对 α_2 受体优先选择的兴奋剂包括可乐宁、 α -甲基去甲肾上腺素体和萘胺唑啉。选择性 α -肾上腺素能受体拮抗剂的实例包括对 α_1 -肾上腺素能受体有高选择性的哌唑嗪和 α_2 -选择阻断剂育亨宾和rauwolscine。

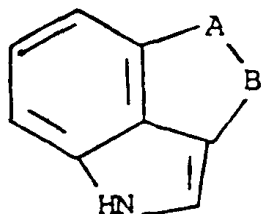
美国专利No.4,469,634 (1984年 9月 4日) 叙述了作为制备 α_2 肾上腺素能受体亲合树脂中间体和抗高血压剂的烯丙氧一和烯丙硫-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并吡啶因。

美国专利No.3,833,591、3,904,645 和3,906,000 公开了下述基本结构的取代物：



这些化合物是用作低血糖药。

国际申请WO 87/00522 叙述了4-氨基四氢苯并〔c,d〕吡啶的一系列化合物和具有下面通式的四氢吡啶并〔3,4,5-c,d〕吡啶化合物：



式中的A-B 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NRR})-\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}-\text{CH}_2$ 。这些化合物是用作高血压药的多巴胺兴奋剂。

本发明在于发现了各种2-取代-3,4,5,6-四氢呋喃并〔4,3,2-ef〕

〔3〕苯并吡啶庚因化合物，它们是 α - 肾上腺素能受体拮抗剂或能用以制备 α - 肾上腺素能受体拮抗剂。本发明较好的化合物包括：

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醇；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醛；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸甲酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-2,4- 二甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因；

2-溴- 7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸丙烯-2- 酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 腈；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因；

7-氯-2- 乙基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 丙酸乙酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 丙醇；

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(2-丙烯氧基)甲基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因,

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(丙氧基)甲基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因,

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(3-甲基-2-丁烯氧基)甲基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因,

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-((2-丙烯硫基)甲基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因,

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(三氟甲基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因,

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺,

N-丁基-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺,

N,N-二甲基-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺,

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-N-苯甲基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺,

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-N-(2-苯基乙基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺,

7-氯-3,4,5,6-四氢-N-4-二甲基-N-(2-苯乙基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺,

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-N-(3-苯丙基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺,

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-丙酸苯甲酯,

2,7-二氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因，

7-氯-2-[(4-氯苯基)甲氧基]-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇，

7-氯-9-二甲氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇，

7-溴-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇，

7-二甲氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇，

7-氰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯，

7-氯-9-二甲氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯，

7-氯-9-甲氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯，

7,9-二氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯，或

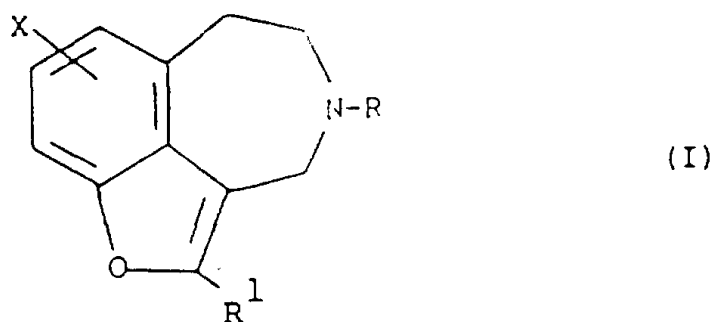
7-二甲氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯。

另一方面，本发明提供在哺乳动物（包括人类）体内拮抗 α -肾上腺素能受体的方法，此方法包括对试体内部施用有效量的2-取代-3,4,5,6-四氢呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因化合物。

本发明包括药物组合物，该组合物包括用于本发明方法的化合物和

适合的药物载体，这些组合物最好用于产生 α - 肾上腺素能受体拮抗作用，并含有有效量的用于本发明方法的化合物。

本发明的 α - 肾上腺素能受体拮抗剂或用于制备 α - 肾上腺素能受体拮抗剂的化合物或其药物上可接受的盐是以式 (I) 表示的：



式中：X 为 H、Cl、Br、F、I、CF₃、C₁₋₆ 烷基、COR¹⁰、CO₂R¹⁰、CONR¹¹R¹⁶、CN、NO₂、NR¹²R¹³、OR¹²、SC₁₋₄ 烷基、S(CH₂)₀₋₆ 芳基、SCF₃ 或其任何可多至三个取代基的组合，

R 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₅ 链烯基，

R¹ 为 W、(CH₂)₀₋₂ C^WY^Z 或 C₃₋₅ 链烯基（双链在 1-位的除外），

R⁰ 为 C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基，

R¹¹ 和 R¹⁶ 分别为 H、C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基，

R¹² 为 H、C₁₋₆ 烷基、COR¹⁴ 或 SO₂R¹⁵，

R¹³ 分别为 H 或 C₁₋₆ 烷基，

R¹⁴ 和 R¹⁵ 分别为 C₁₋₆ 烷基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基，

W 为 H、NO₂、C₁₋₆ 烷基、CH₂CH₂OH、CN、C(R¹³)₂(OR²)、CH₂SR²、COR²、CO₂R²、CONR³R⁴、SO₂NR³R⁴、SO₃R²、SO₂R⁵、SOR⁵、SR⁵、P(O)(OR³)(OR⁴)、P(O)R⁵(OR³)、P(O)R⁵R⁶、P(O)(OR²)NR³R⁴、P(O)(NR³R⁴)、P(O)R⁵(NR³R⁴)、Cl、Br、F、I、CF₃ 或 (CH₂)₀₋₆ 芳基，

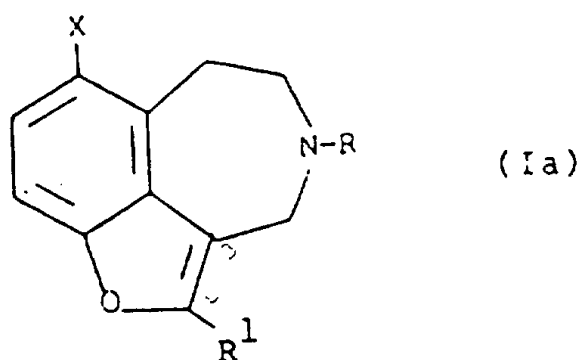
Y 和 Z 分别为 H 或 C₁₋₆ 烷基，

R²、R³ 和 R⁴ 分别为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 链烯基或 (CH₂)₀₋₆ 芳基，

R^5 和 R^6 分别为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 链烯基或 $(CH_2)_{0-6}$ 芳基。

C_{1-6} 烷基代表1至6个碳原子的直链或支链烷基， C_{3-5} 链烯基代表具有3至5个碳原子的直链或支链链烯基，芳基代表被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 CF_3 或CN取代或未取代的苯基，“其可能的组合”意即在苯基上可有多达3个的取代基的组合，可以用化学合成制取并且是稳定的。

式(Ia)包括目前较好的式(I)化合物及其药物上可接受的盐：



式中：

X 为H、Cl、F、Br、I、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 COR^{10} 、 CO_2R^{10} 、 $CONR^{11}R^{16}$ 、CN、 NO_2 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 OR^{12} 、 SC_{1-4} 烷基、 $S(CH_2)_{0-6}$ 芳基或 SCF_3 ；

R 为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-5} 链烯基；

R^1 为W、 $(CH_2)_{0-2}CWYZ$ 或 C_{3-5} 链烯基（双键在1-位上的除外）；

R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_{0-6}$ 芳基；

R^{11} 和 R^{16} 分别为H、 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_{0-6}$ 芳基；

R^{12} 为H、 C_{1-6} 烷基、 COR^{14} 或 SO_2R^{15} ；

R^{13} 分别为H、或 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 和 R^{15} 分别为 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_{0-6}$ 芳基；

W为H、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 CH_2CH_2OH 、CN、 $C(R^{13})(OR^2)$ 、 CH_2SR^2 、 COR^2 、 CO_2R^2 、 $CONR^3R^4$ 、 $SO_2NR^3R^4$ 、 SO_3R^2 、 SO_2R^5 、 SOR^5 、 SR^5 、

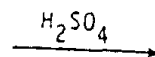
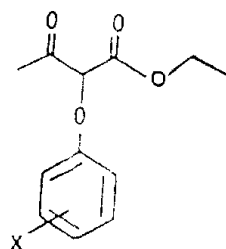
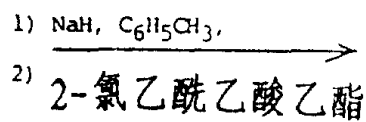
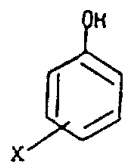
$P(O)(OR^3)(OR^4)$ 、 $P(O)R^5(OR^3)$ 、 $P(O)R^5R^6$ 、 $P(O)(OR^2)NR^3R^4$ 、
 $P(O)(NR^3R^4)$ 、 $P(O)R^5(NR^3R^4)$ 、Cl、Br、F、I、 CF_3 或 $(CH_2)_{0-6}$ 芳基，
 Y 和 Z 分别为H 或 C_{1-6} 烷基，

R^2 、 R^3 和 R^4 分别为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 链烯基或 $(CH_2)_{0-6}$ 芳基，

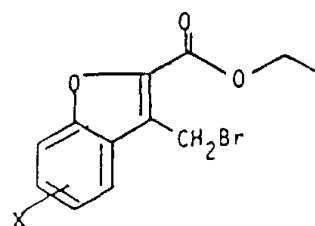
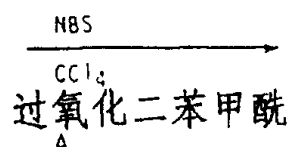
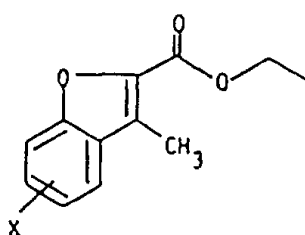
R^5 和 R^6 分别为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 链烯基或 $(CH_2)_{0-6}$ 芳基。

式(I) 化合物是反应式 I 至 IV 的合成路线制备的。反应式 I 至 IV 中的W、X、Y 和Z 如式(I) 所定义。

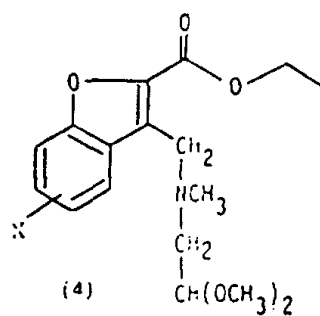
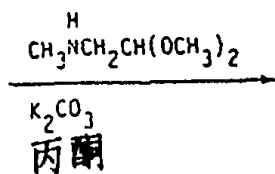
反应式 I



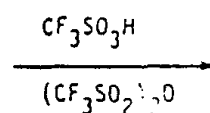
(1)



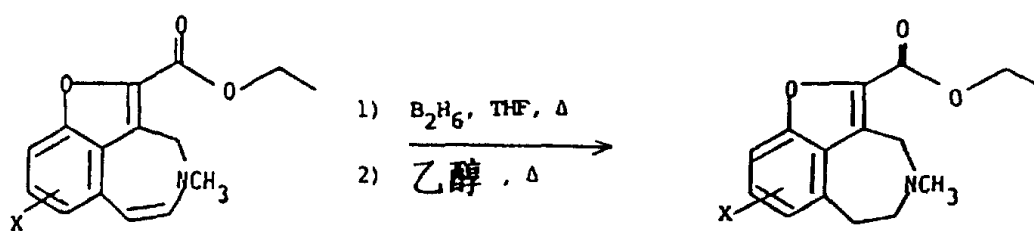
(3)



(4)

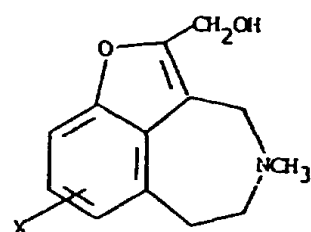
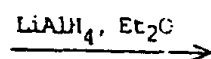


反应式 I (续)

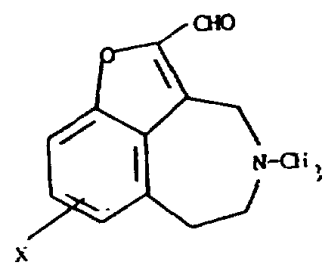
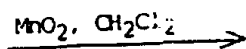


(5)

(6)



(7)



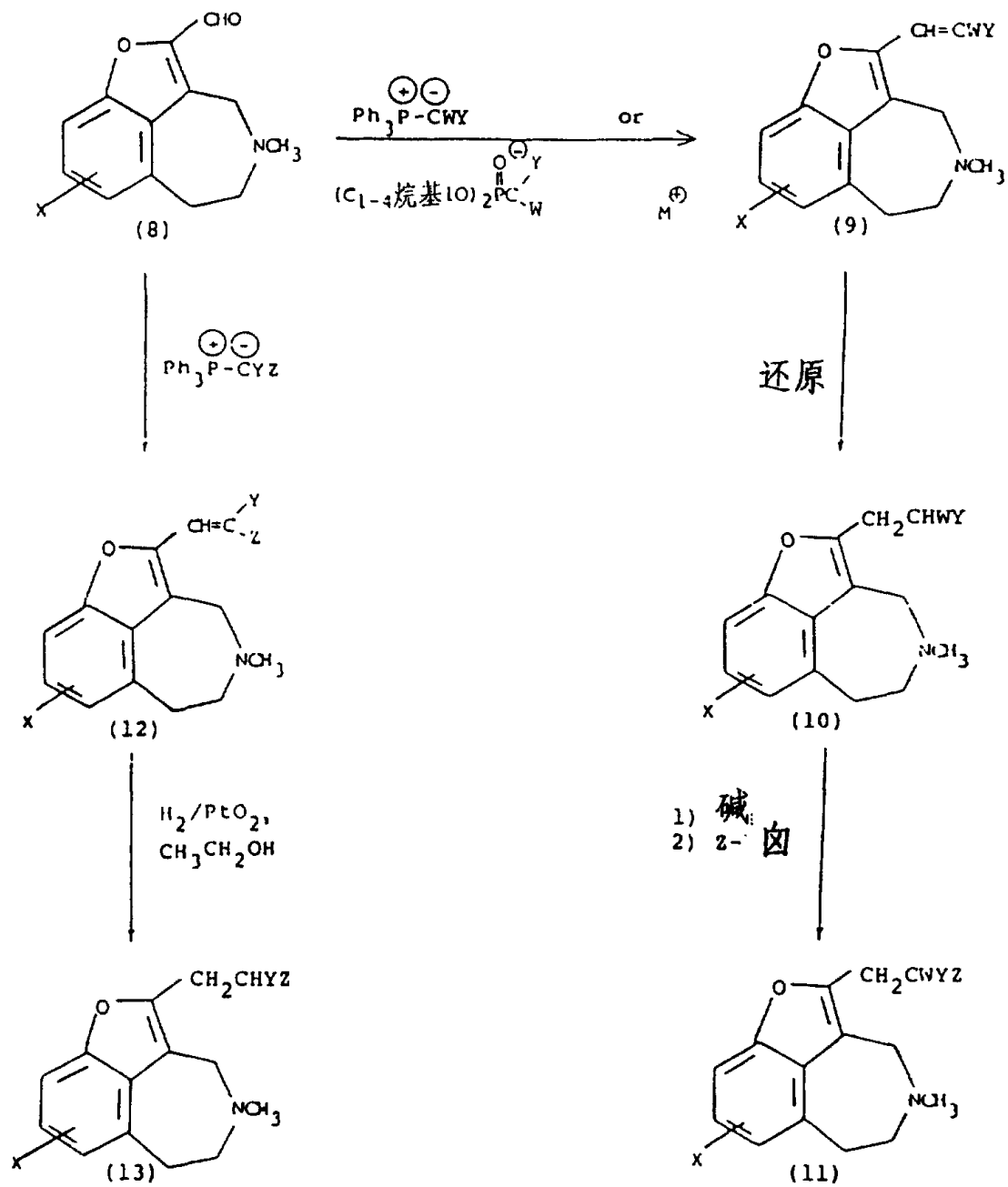
(8)

反应式 I 所示为式 (I) 化合物的合成, 化合物的2-位取代基为 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CHO 和 CH_2OH , 这些化合物是 α - 肾上腺素能受体拮抗剂, 它们也可以用作合成其他式 (I) 化合物的中间体。按反应式 I 的方法, 是将苯酚或取代的苯酚在适合的有机溶剂 (如甲苯) 中用碱 (如氢化钠) 处理。将所得到的苯酚钠与2-卤代乙酰乙酸 C_{1-4} 烷酯 (最好是2-氯乙酰乙酸乙酯) 在 $40-120^\circ\text{C}$ (最好是 80°C) 下加热, 得到2-(苯氧基) 乙酰乙酸 C_{1-4} 烷酯化合物(1)。取代的苯并吡喃化合物(2)是用强酸 (最好是硫酸) 在 -40°C 至 48°C (最好是 0°C) 下处理式(1)化合物制备的。

用卤化剂 (最好是N-溴琥珀酰亚胺-NBS) 和引发剂 (最好是过氧化二苯甲酰) 在惰性有机溶剂 (最好是四氯化碳) 中最好是在回流下处理式(2)化合物以制取式(3)化合物。式(4)化合物是将式(3)化合物溶于有机溶剂 (如丙酮) 并加适合的碱 (最好是碳酸钾) 和N-(C_{1-6} 烷基) 氨基乙醛二-(C_{1-4} 烷基) 缩醛 (最好是甲氨基乙醛缩二甲醇) 制备的。将式(4)化合物用酸 (最好是三氟甲磺酸) 在三氟甲磺酸酐中进行处理即可得到式(5)的烯胺化合物。在惰性有机溶剂 (如四氢呋喃) 中用一还原剂 (最好是乙硼烷) 处理式(5)化合物或者进行催化还原即可得到式(6)的苯并吡庚因化合物。

此后将式(6)化合物在惰性有机溶剂 (最好是乙醚) 中加入适合的还原剂 (最好是氢化铝锂-LAH), 便得到式(7)化合物。在惰性溶剂 (最好是二氯甲烷) 中用适合的氧化剂 (最好是二氧化锰) 处理式(7)化合物, 得到式(8)的苯并吡庚因-2- 甲醛化合物。

反应式 II



反应式 II 所示为2-位取代是 CH_2CWYZ 的式 (I) 化合物的合成。其中的X、W、Y、Z 和式 (I) 中所定义。按照反应式 II，在一适合的溶剂 (如乙醚) 中用碱 (如氢氧化钠) 处理，便可自式(8)化合物和一磷酸盐或磷酸盐得到式(9)化合物。磷酸盐或磷酸盐的选择应使W 和Y 与欲得到的式(11)化合物相同。与磷酸盐相关的金属正离子(M^+)来自用于此合成步骤中的碱。适合的金属离子有锂、钠和钾。

W 是CHO 的式(9)化合物是将式(8)化合物与二烷基磷酰基乙醛二烷基缩醛 (最好是二乙基磷酰基乙醛二乙基缩醛) 进行反应，接着进行酸水解制备的。

W 是 COR^2 、 CO_2R^5 、 SOR^5 、 SO_2R^5 、 SO_3R^2 、 $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{OR}^3(\text{OR}^4)$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^5(\text{OR}^3)$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^2)\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 或 $\text{P}(\text{O})\text{R}^5(\text{NR}^3\text{R}^4)$ 的式(10)化合物是在适合的溶剂 (如乙醇) 中用氢和适合的催化剂还原相应的式(9)化合物制备的。

W 是CHO 的式(9)化合物经催化还原成缩醛，接着用酸水解，生成W 是CHO 的式(10)化合物。

W 是 NO_2 或CN的式(9)化合物在适合的溶剂 (最好是异丙醇) 中用金属氢化物 (最好是硼氢化钠) 还原，生成W 是 NO_2 或CN的式(10)化合物。

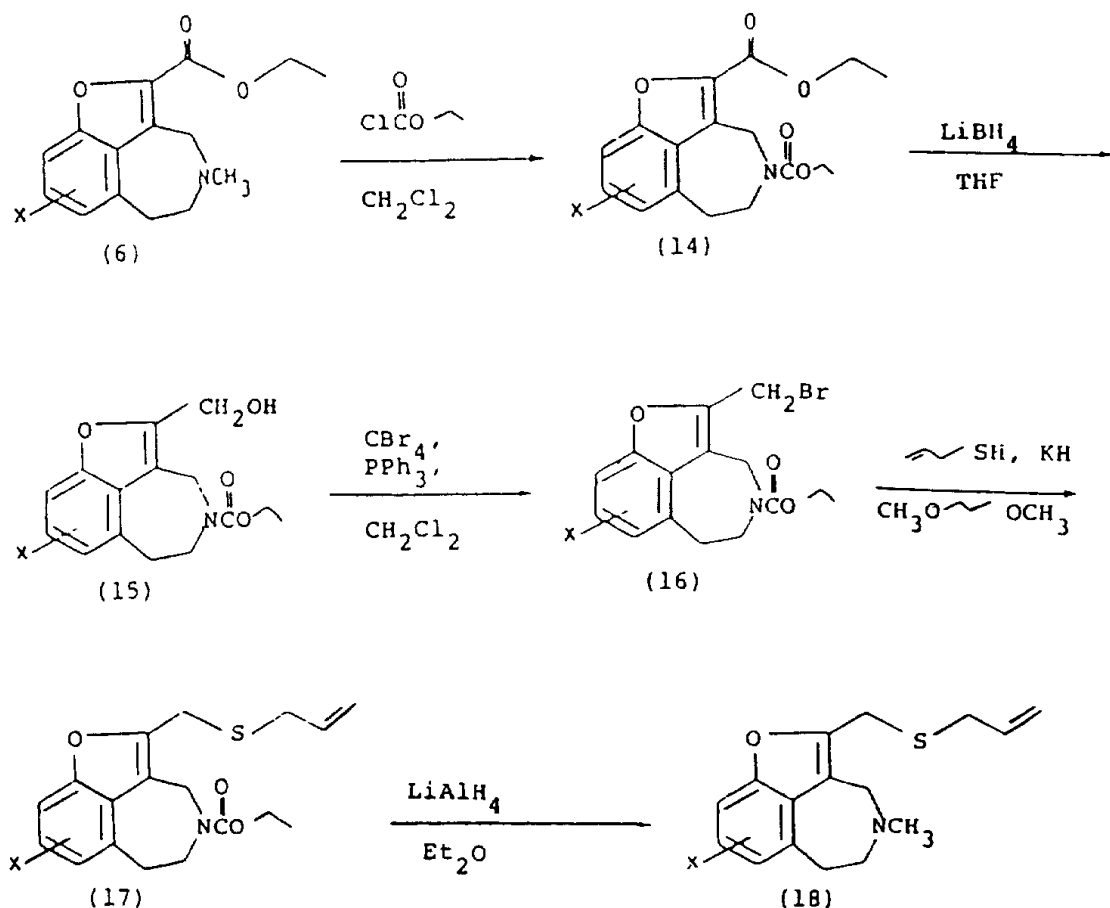
W 是 CO_2H 的式(10)化合物是将W 是 CO_2R^5 的式(10)化合物在乙酸中用强酸 (如盐酸) 水解制备的。W 是 CONR^3R^4 的式(10)化合物是用一已知的卤化剂 (如亚硫酸氯) 处理W 是 CO_2H 的式(10)化合物，然后与 HNR^3R^4 胺反应，或用 HNR^3R^4 胺处理W 是 CO_2R^5 的式(10)化合物。

在适合的惰性溶剂 (最好是四氢呋喃) 中用强碱 (如二异丙酰胺锂) 处理，可将式(10)化合物转变成式(11)化合物，得到的是用烷基卤或磺酸烷酯烷基化的阴离子。

式(12)化合物是由式(8)化合物在适合的溶剂 (如二甲基甲酰胺和乙

醚) 中用烷基三苯基磷鎓盐(如甲基三苯基磷鎓溴盐)和碱(如氢化锂)处理制备的。磷鎓盐的选择须使其Y和Z与欲制取的式(12)化合物的Y和Z相同。或(13)化合物是由式(12)化合物在适合的溶剂(如乙醇)用氢和适合的催化剂进行还原而制备的。

反应式 III



反应式Ⅲ所示是2-位取代基是W、 CH_2CWYZ 和 CWYZ 的式(I)化合物的形成,其中的X如式(I)所定义。按照反应式Ⅲ,式(14)化合物是用反应I的式(6)化合物以适合的卤代甲酸酯(最好是氯代甲酸乙酯)处理而制备的,也可采用其他的卤代甲酸酯,如氯代甲酸三氯乙酯。将式(14)化合物在适合的溶剂(最好是四氢呋喃)中用适合的还原剂(如硼氢化锂)处理便得到式(15)化合物。在适合的溶剂(最好是二氯甲烷)中用适合的卤化剂(如四溴化碳)和三苯磷处理式(15)化合物以制备式(16)化合物。

式(15)化合物在适合的溶剂(最好是二氯甲烷)中用适合的试剂(如亚硫酰氯或甲烷磺酰氯)和适合的碱(如三乙胺)处理也可转变为氯化物或磺酸酯。式(22)化合物的卤根或磺酸根在适合的溶剂(如乙腈)中经冠醚催化剂(如18-冠醚-6)催化可被亲核试剂(例如氰离子)所置换,生成2-位取代基是CWYZ的式(I)化合物,其中W为CN、Y和Z各为氢原子。此产物可以进一步制取2-位取代基是CWYZ,而W为CN、Y和Z各为C₁₋₆烷基或Y为氢原子Z的C₁₋₆烷基的式(I)化合物。这种化合物可在适合的惰性溶剂(最好是四氢呋喃)中用强碱(如二异丙酰胺锂)处理上述的式(I)化合物而形成,得到的是用烷基卤或磺酸烷基酯烷基化的阴离子以生产所需的式(I)化合物。

2-位取代基是(CH₂)₂CWYZ的式(I)化合物的形成方式与前述2-位取代基是CWYZ的化合物的制备方式相同。在这种情况下,原料醇是W为CH₂OH、Y和Z各为氢的反应式II中的式(11)化合物。这些式(11)化合物在适合的溶剂(最好是二氯甲烷)中用适合的试剂(如亚硫酰氯或甲烷磺酰氯)和适合的碱(如三乙胺)处理可转变成氯化物或磺酸酯。氯根或磺酸根可在适合的溶剂(如乙腈)中以冠醚(如18-冠醚-6)催化用亲核试剂(例如氰离子)置换,得到2-位取代基是(CH₂)₂CWYZ,而W为CN、Y和Z各为氢原子的式(I)化合物。上述式(I)化合物经在适合的惰性溶剂(最好是四氢呋喃)中用强碱(如二异丙酰胺锂)处理可制备所需的2-位取代基是(CH₂)₂CWYZ,其中W为CN、Y和Z各为C₁₋₆烷基或Y为氢原子Z为C₁₋₆烷基的式(I)化合物,得到是用烷基卤或磺酸烷基酯烷基化的阴离子。

2-位取代基是C₃₋₅链烯基(除双键在1-位外)的式(I)化合物可用Y和Z各为氢原子或Y为氢原子、Z为C₁₋₆烷基、W为CH₂OH的反应式II中的式(11)化合物制备。可将各种式(11)化合物用卤化剂(如亚硫酰氯)和适合的碱(如三乙胺)处理,得到相应的氯化物,可再用强碱

(如二异丙酰胺锂)处理,得到所需要的2-位取代基是 C_{3-5} 链烯基(除双键在1-位外)的式(I)化合物。

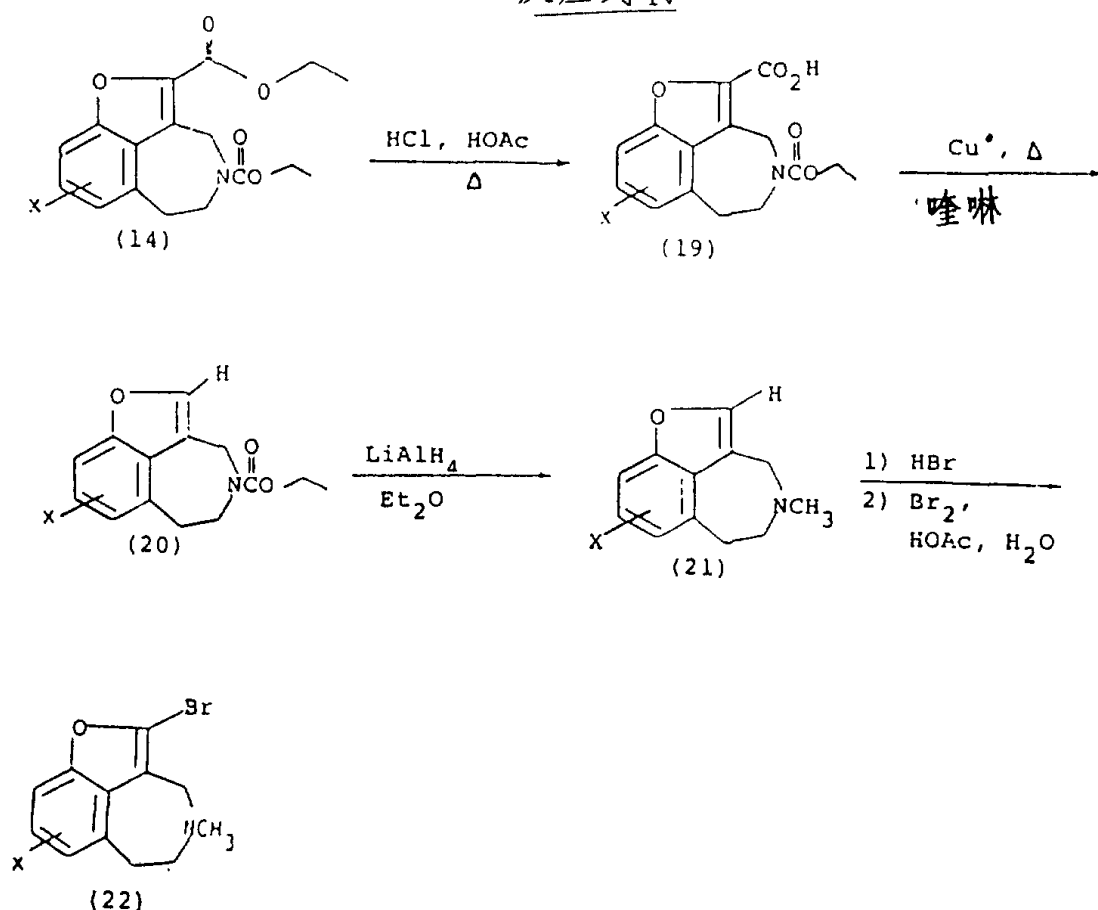
式(17)化合物是在适合的溶剂(如1,2-二甲氧基乙烷)中用烷基硫醇和适合的碱(最好是氢化钾)处理式(16)化合物而制备的。

式(18)化合物是在适合的溶剂(如乙醚)用适合的试剂(最好是氢化铝锂)还原式(17)化合物制备的。

式(16)化合物也可用各种已知的亲核试剂例如氮化合物(如亚硝酸盐)、碳化合物(如乙酸叔丁基锂)、硫化合物(如苯亚磺酸钠)和磷化合物(如亚磷酸三乙酯)处理,得到式(I)的化合物。

反应式I的式(7)化合物也可用卤化剂(如亚硫酰氯)处理,得到的卤代化合物类似于乙氧羰基被甲基取代的式(16)化合物。由式(7)化合物所得到的卤代化合物可用各种氮、碳、硫、磷化合物等亲核试剂处理,直接制取式(I)化合物。

反应式 IV



反应式IV说明2-位取代基是氢或卤素的式(I)化合物的制备方法。反应式IV中的X如式(I)所定义。按反应式IV的方法,是将式(14)化合物用强酸(最好是盐酸)在乙酸中水解,生成式(19)化合物。将式(19)化合物在150-250℃的温度(最好是200℃)下最好用铜粉和喹啉处理,进行脱羧,生成式(20)化合物。式(20)化合物再于适合的溶剂(如乙醚)中用适合的试剂(最好是氢化铝锂)还原,生成式(21)化合物。将式(21)化合物转变成氢溴化物并在适合的溶剂(如乙酸水溶液)中用适合的溴化剂(最好是溴)处理,得到式(22)化合物。

2-位取代基是氯的式(I)化合物的制备类似于用氯处理式(21)化合物,生成氢氯酸盐。

2-位取代基是苯基或 SR^5 基的式(I)化合物是在适合的溶剂(如四氢呋喃)中用锂化试剂(如丁基锂处理式(21)化合物制备的,生成相应的2-锂基衍生物。用二硫- $(R^5)_2$ (其中R如式(I)化合物所定义)处理此中间体,生成2- SR^5 基的化合物。另外,用卤化三烷基锡(如氯化三丁基锡)处理此2-锂基中间体,然后于钯催化剂(如氯化双(三苯膦)钯(II))存在下与芳基卤(如碘代苯)反应,生成2-位取代基是苯基的式(I)化合物。

反应式I-IV概括了R是甲基的式(I)化合物的制备方法。R不是甲基的其他式(I)化合物的制备是选择好用于制备式(4)化合物(反应式I)的N-(C_{1-6} 烷基)氨基乙醛二(C_{1-4} 烷基)缩醛,这样氮就可按目的被取代。另外,R不是甲基的式(I)化合物也可以在约50-100℃的温度下用卤代甲酸烷基酯(最好是氯代甲酸三氯乙酯)与R是甲基的式(I)化合物反应以生成氨基甲酸三卤代烷基酯的方法来制备。将此氨基甲酸酯溶于适合的有机溶剂(如四氢呋喃),加入酸(最好是乙酸)和还原剂(如锌粉),生成R是氢的产物。再将此产物与卤素- R^7 化合物反应(R^7 为 C_{2-6} 烷基或 C_{3-5} 链烯基),生成R分别为 C_{2-6} 烷基或 C_{3-5} 链

烯基的式(I) 化合物。

取代酚和2-卤代乙酰乙酸C₁₋₄ 烷基酯为反应式 I 的起始原料，有市场供应，也可用已知方法从可得到的原料进行合成。用于反应式 I - IV 的各反应物也可取自市场或用已知方法由可得到的原料进行合成。

式(I) 游离碱的药物上可接受的无毒性的酸加成盐是用本技术领域熟知的方法与有机酸或无机酸一起形成的。有代表性的适合的酸是马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、双羟萘酸、琥珀酸、二亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、天门冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、氢氯酸、氢溴酸、硫酸、环己基氨基磺酸、磷酸和硝酸。

因为式(I) 化合物是 α - 肾上腺素能受体拮抗剂，所以能用于处理需要改变血管阻力的心血管疾病，包括高血压、肺性高血压、充血性心力衰竭、心股缺血、心绞痛和末梢血管疾病。式(I) 化合物也用于处理良性前列腺肥大、糖尿病、青光眼。高眼压、肥胖症、胃肠能动性失调(包括阵挛性痉挛、过敏性肠道综合症和便秘)、阳痿和中枢神经紊乱(如抑郁症和老年痴呆症)。另外，本发明的化合物也可用于处理不适当的血小板聚集而引起的疾病。

本发明的某些化合物的 α - 肾上腺素能受体活性是用下述的体外实验体系测定的。

α_1 -肾上腺素能受体的拮抗活性是用兔主动脉测定的。将新西兰雄性白兔(2-4公斤) 用颈振荡致死，切除胸主动脉4cm，置于盛有冷的10°C) Krebs - Hensleit 溶液的皿内，将组织清除脂肪和结缔组织，切成约3mm 长的小段，用0.25mm 钨丝制成的挂钩将它们悬浮于10ml 组织浴中，一支挂钩固定在浴中的支承体上，其他挂钩用丝线连接到力- 置换换能器。

小段组织在进行药物试验前进行平衡 2 小时，此时的基础张力保持在 2gm。在平衡期间每间隔 30 分钟洗涤一次组织。Krebs - Hensleit 溶液含可卡因 6 μM 以阻止神经元的吸收，含 propranolol 1 μM 以阻止 β - 肾上腺素能受体。通常，在平衡期间组织要注入一次降肾上腺素 (0.1 μM) 以检查其生活能力。

在得到每段主动脉的降肾上腺素累积浓度- 响应曲线后，洗掉降肾上腺素，将欲试验的 α - 肾上腺素能受体拮抗剂加到浴中。组织与拮抗剂接触 30-60 分钟后，再测定拮抗剂存在下的降肾上腺素受体- 响应曲线。然后再洗涤组织，并加入 10 倍浓度的拮抗剂。平衡 30-60 分钟后，进行测定有拮抗剂存在下的第三次降肾上腺素浓度- 响应曲线。

按下述关系式测得拮抗剂的受体解离常数 (K_B):

$$K_B = \frac{\text{拮抗剂浓度}}{\text{剂量比} - 1}$$

(Furchgott, R.F., Handbook of Experimental Pharmacology, eds. Eichler, et al., pp. 283-335 (Springer 1972)。将每一拮抗剂浓度下所得到的 K_B 进行平均就得到每次实验的平均 K_B 。

化合物的 α_2 肾上腺素能受体拮抗活性的测定是用分离的、使之融合的豚鼠左前房。即从戊巴比妥麻醉的雄性豚鼠体内取出心脏，分离左前房，剔除房外组织并驾置于 2ml 的超融室内。组织以每分钟 30 次有节律地搏动，区域刺激的交感神经兴奋的间隔为 6 分钟，神经刺激响应是以神经被刺后的基础收缩和峰值收缩的收缩力之差来测定的。B-HT 920

(已知的 α_2 兴奋剂) 的浓度- 响应曲线的制备是在每一相继的刺激以后给予一增高的 B-HT 920 浓度下进行的。制备后将组织与进行试验的 α - 肾上腺素能受体拮抗剂一起融合 30 分钟，在拮抗剂存在下再测定 B-HT 920 的浓度- 效果曲线，数据以 K_B 报告，其定义已如上述。此试验体系的详情可见 Hieble, J.P. 和 R.G. Pendleton, Arch. Pharmacol.,

309, 217-224 (1979)。

α_3 -肾上腺素能受体拮抗活性的测定是用狗隐静脉(DSV)作试验体系的。此试验体系显示了能表见染色体结合后的 α_2 (α_3)肾上腺素能受体的适合的制备方法(Sullivan, A.T. & G.M. Drew, Arch.Pharmacol., 314, 249-58 (1980)。此试验体系是将麻醉的狗的侧隐静脉切除并切成4mm长的小段, 驾置方法与分离的兔主动脉的驾置方法相同。

感兴趣的化合物的 α_3 -肾上腺素能受体拮抗活性是用测量以试验化合物诱发的特定显效剂的剂量- 响应曲线的位移来测定的。 α_2 、 α_3 显效剂B-HT 920用于试验表 I 中所列的化合物。

现将用上述体外试验体系进行试验的有代表性的式(I)化合物列于表 I。对于一个或多个 α - 肾上腺素能受体亚型, 每一试验化合物都具有拮抗活性。

表 I

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因-2- 羧酸乙酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因-2- 甲醇；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因-2- 醛；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因-2- 羧酸甲酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因-2- 羧酸(2-丙烯酯)；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因-2- 腈；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因；

7-氯-2- 乙基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕
苯并吡啶因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因-2- 丙酸乙酯；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因-2- 丙醇；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2-〔(2-丙烯氧基)甲基〕呋喃并
〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2-〔(丙氧基)甲基〕呋喃并〔4,
3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因；

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2-〔(3-甲基-2- 丁烯氧基)甲基〕

呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-〔(2-丙烯硫基)甲基〕呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(三氟甲基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，

N-丁基-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，

N,N-二甲基-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-N-(苯甲基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-N-(2-苯乙基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，

7-氯-3,4,5,6-四氢-N,4-二甲基-N-(2-苯乙基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-N-(3-苯丙基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-丙酸苯甲酯，

2,7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因，

7-氯-2-〔(4-氯苯基)甲氧基〕-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶

因-2- 甲醇，

7-氯-9- 二甲氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕

〔3〕 苯并吡啶因-2- 甲醇，

7-溴-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕 〔3〕 苯并吡啶因-2- 甲醇，

7-二甲氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕 〔3〕 苯并吡啶因-2- 甲醇，

7-氰基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕 〔3〕 苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯，

7-氯-9- 二甲氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕 〔3〕 苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯，

7-氯-9- 甲氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕 〔3〕 苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯，

7,9-二氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕 〔3〕 苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯，

7-二甲氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕 〔3〕 苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯，

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- -2,4- 二甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕 〔3〕 苯并吡啶因，

2-溴- 7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕 〔3〕 苯并吡啶因，

本发明的一些化合物的抗高血压活性的测定是用自发性高血压大鼠模型。此活体试验的详细叙述见“Poesler, J.M. 等, J.Pharmacol. Exp. Ther., 236: 1-7 (1986)。

实例25的化合物以10mg/kg 口服后进行自发性高血压大鼠活体试验，没有观察到动脉血压的降低，为此将做较高剂量和以其他方法给药的试

验。

本发明的化合物与药用载体混合制成如胶囊、片剂或注射剂等方便的剂量形式后可得新型的药物组合物。药用载体可采用固体或液体。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙水合物、白土、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸；液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水和水。载体或稀释剂可包括任何缓释物质，如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，可以单独使用或与蜡合用。固体载体的用量范围较宽，但最好每剂量单位约25mg至约1g。如使用液体载体，制剂的形式将是糖浆、酏剂、乳液、软明胶囊、消毒注射液、水或非水液体悬浮液或溶液。

药物制剂是按照药剂师的常规技术制备的，包括混合、制粒、压片，需要时可制成各种片剂或混合剂、填充剂，适合时可将组分溶解，以制成所需的口服或非经肠道产品。

本发明的化合物在药物剂量单位中的使用量将为有效能的无毒量，为0.01-100mg/kg 的活性化合物，最好是0.1-50mg/kg 活性化合物。病人给药选择剂量为每天1-6 次，口服、直肠给药或局部给药，使用吸入或注射或连续浸渍的方法，但最好是口服给药，这对于病人比较方便。

下面的实例说明式(I)化合物的制备方法。如本文所限定和权利要求所述，这些实例并不限制本发明的范围。

实例1

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯

i) 2-(4-氯苯氧基) 乙酰乙酸乙酯

将60% 的氢氧化钠在矿物油(40g, 1mol) 中的分散体用干石油醚洗涤并悬浮于干甲苯(700ml) 中，在氩气保护下搅拌此悬浮液并滴加4-氯苯酚(128.6g, 1mol) 在干甲苯(300ml) 中的溶液小心处理。将所得到的悬

浮液搅拌 1 小时，加热至 80℃ 并滴加 2-氯乙酰乙酸乙酯 (165g, 1mol) 进行处理将内部温度保持在 80-85℃。所得溶液在 80℃ 下搅拌 4 小时，冷却后用冰小心处理。有机层用水 (3×200ml)、10% 氢氧化钠 (2×75ml)、水 (20ml) 和盐水 (100ml) 洗涤，硫酸镁干燥，过滤和浓缩。减压 (b.p. 126-132℃/0.1mm) 蒸馏所得到的油，得到 95g (37%) 2-(4-氯苯氧基) 乙酰乙酸乙酯。

ii) 5-氯-3-甲基-2-苯并呋喃羧酸乙酯

将 2-(4-氯苯氧基) 乙酰乙酸乙酯 (90.3g, 0.353mol) 滴加入在 0℃ 下搅拌的硫酸 (240ml)。所得悬浮液在 0℃ 下搅拌 3.5 小时，倾入碎冰，搅拌 0.5 小时。将混合物用甲苯提取，有机层用 5% 碳酸氢钠和水洗涤，以硫酸镁干燥，过滤、浓缩。粗产品经在环己烷中结晶，得到 54.5g (65%) 5-氯-3-甲基-2-苯并呋喃羧酸乙酯，m.p. 80-82℃。

iii) 3-溴甲基-5-氯-2-苯并呋喃羧酸乙酯

将上述产物 (52.5g, 0.22mol)、N-溴琥珀酰亚胺 (39.15g, 0.22mol) 和过氧化苯甲酰 (0.4g) 于四氯化碳中的溶液搅拌并回流 10 小时。将混合物冷却，过滤，滤液浓缩。粗产物在己烷中重结晶，得到 52.8g (76%) 标题化合物，m.p. 112-114℃。

iv) 5-氯-3-〔N-(2,2-二甲氧乙基)-N-甲基(氨基甲基)]-2-苯并呋喃羧酸乙酯

在氩气保护下将上述 iii) 之产物 (52.75g, 0.166mol)、甲氨基乙醛缩二甲醇 (19.0g, 0.167mol) 和碳酸钾 (45g) 在干丙酮 (600ml) 中的混合物搅拌 30 小时，过滤，滤液蒸发。残渣在乙醚和水之间进行分配，有机层用硫酸镁干燥，过滤，滤液浓缩，得到标题化合物，m.p. 58-60℃。

v) 7-氯-3,4-二氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯

将上述 (iv) 的产物 (8.5g, 24mmol) 滴加到三氯甲磺酸酐 (3ml) 和三

氟甲磺酸(30ml)的混合物中(氢气保护,水浴上搅拌),历时10分钟以将内部温度保持在 25-30℃。混合物经搅拌 0.5小时后,倾入搅拌的乙醚(750ml)和冰水(200ml)的混合物中,水相用碳酸钾小心碱化至 pH9.5。分层后,水相用乙醚(2×200ml)提取。合并有机相,以硫酸镁干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物。

vi) 7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯

将上述v)之产物在无水四氢吡喃(50ml)中的溶液加入甲氧烷在四氢吡喃(1M, 100ml, 0.1mol)中的溶液,在氢气保护和 0℃下搅拌。所得溶液经回流 3.5小时后,冷却,用乙醇小心处理,蒸发。残渣在绝对乙醇(125ml)中回流 1.5小时,浓缩。残油加乙醚(500ml)搅拌,将混合物过滤。滤液用氯化氢处理。所得之固体在乙醇中重结晶,得到标题化合物的盐酸盐, m.p. 244-247 °C。

实例2

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 甲醇

将7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯(5.1g, 17.4mmol (按实例1 制备) 无水乙醚(100ml)中的溶液滴加到氯化铝锂(0.85g, 23mmol) 无水乙醚(200ml)中的悬浮液,在 0℃下搅拌。将此混合物回流 2小时,冷却,用水(0.9ml)、15% 氢氧化钠(0.9ml)和水(2.7ml)小心处理。搅拌所得的悬浮液15分钟,过滤,滤液蒸发,得到标题化合物2.5g (57%), m.p. 124-128 °C。将此游离碱溶于乙醚,用氯化氢处理,得到7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 甲醇盐酸盐, m.p. 220-223 °C。

实例3

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶

因-2- 醛

将7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醇(按实例2 制备)(2.5g, 10mmol)无水二氯甲烷(100ml)中的溶液在氩气保护下与活化二氧化锰(25g)一起搅拌 2小时。混合物过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤, 浓缩滤液, 得到2.2g (88%)标题化合物, m.p.110-102 °C。此游离碱经用氯化氢处理后, 在乙醚中重结晶, 得到其盐酸盐, m.p.>240°C (分解)。

实例4

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸

将7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯(按实例1 制备)(1g, 3mmol)于6N- 盐酸(10ml)和乙酸(10ml)的悬浮液加热回流 6小时, 冷却, 过滤, 得到0.64g (71%)标题化合物的盐酸盐, m.p.>260°C (分解)。

实例5

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸甲酯

以7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯(按实例1 制备)(0.5g, 1.7mmol)于甲醇(5ml)中的溶液处理甲醇钠溶液〔由钠(43mg, 1.9mmol)和甲醇(5ml)制备〕。将混合物加热回流 3小时, 冷却, 浓缩。残渣在水和二氯甲烷间进行分配, 有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 溶于甲醇并用氯化氢处理。粗产物的盐酸盐先在甲醇/ 乙醚中重结晶, 再在乙醇中重结晶, 得到0.16g 标题化合物的盐酸盐, m.p.223-224 °C (分解)。

实例6

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚

因-2- 羧酸叔丁酯

将按实例1 制备化合物(3.9g, 13.3mmol)、5A分子筛(50g)、叔丁醇(21ml)和无水甲苯(250ml)用叔丁醇钾(0.5g)处理并在80℃下搅拌4小时。另加叔丁醇钾0.2g。2小时后将混合物过滤、滤液浓缩。残渣在水和乙醚之间分配。有机相经洗涤、干燥、浓缩后,得到结晶固体,经与石油醚共研磨,得到1.7g 40%标题化合物, m.p. 83-86℃。

实例7

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因-2- 羧酰氯

和

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶
因-2- 羧酸丙烯-2- 基酯

将按实例4 制备的盐酸盐(0.3g, 1mmol)和亚硫酸氯(30ml)的混合物进行搅拌并加热回流 3小时。混合物浓缩。残渣加己烷研磨,用氯仿处理,浓缩。用甲苯处理并浓缩,得到0.4g 7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 羧酰氯盐酸盐。

将此羧酰氯盐酸盐(0.22g, 0.7mmol)在四氢呋喃(10ml)中的悬浮液进行搅拌并用烯丙醇(0.2ml, 1.5mmol)和三乙胺(0.2ml, 1.4mmol)处理。将此混合物搅拌 4小时后倾入冰中,用氯仿提取。有机相用水洗涤,硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残渣以硅胶柱色谱法分离,乙酸乙酯/己烷(60:40)洗脱,合并含产物的馏份,以氯化氢乙醚溶液处理并浓缩。粗盐酸盐在甲醇中重结晶,得到7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 羧酸丙烯-2- 基酯盐酸盐, m.p. 212.5-214.5℃。

实例8

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶

因-2- 甲酰胺

将二甲胺鼓泡通入在 0℃ 下搅拌的按实例7 制备的盐酸盐(0.2g)于二氯甲烷(30ml)的悬浮液中 5分钟。再将此混合物搅拌1 小时,用10% 氢氧化钠水溶液和水提取,硫酸镁干燥,减压浓缩,得到标题化合物。

实例9

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醛肟

和7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 肟

将按实例3 制备的醛(0.65g, 2.6mmol)加入羟胺盐酸盐(0.36g, 5.2mmol)于乙醇(25ml)中的溶液并搅拌30分钟,过滤后得到标题化合物肟的盐酸盐。

将此盐酸盐和三乙胺(0.82g, 8.1mmol)于二氯甲烷(50ml)中的混合物进行搅拌、冷却至 -78℃并于10分钟内加入三氟甲磺酸酐(0.73g, 2.6mmol)于二氯甲烷(5ml)中的溶液进行处理。在 2小时内将此混合物的温度升至25℃,用水(3×10ml)和盐水(10ml)洗涤,干燥,浓缩。残渣进行硅胶色谱分离,用乙醚洗脱。合并含产物的馏份,用氯化氢乙醚溶液处理,得到0.25g (34%) 标题化合物肟的盐酸盐, m.p. >275℃ (分解)。

实例10

2-乙酰基- 7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕^{*}〔3〕苯并吡庚因。

在四氢咪喃中用溴化甲基镁处理按实例9 制备的肟,得得标题化合物。

实例11

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚

因

用氯代甲酸乙酯(1.2g, 11mmol)处理按实例6 制备的羧酸叔丁酯(0.8g 2.5mmol)于二氯甲烷(25ml)中的溶液,并在氩气保护下加热回流24小时。混合物经浓缩后,用二氯甲烷处理并浓缩。残渣溶于乙醚,过滤,滤液浓缩后得到0.5g (52%)7-氯-4-乙氧基羰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸叔丁酯, m.p. 122-124 °C。

上述产物羧酸叔丁酯(0.5g, 1.3mmol)在 0°C和氩气保护下溶于三氟乙酸(15ml)并搅拌 1小时,用冰处理此混合物,过滤出所得到的固体,洗涤并经完全干燥后,得到0.35g (83%) 7-氯-4-乙氧基羰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸, m.p. 250-255 °C。

将所得上述羧酸产物(0.35g, 1.1mmol)和活化铜粉(1g)在喹啉(5ml)中的混合物在氩气保护下加热至 200°C 30分钟。冷却后用乙醚稀释,过滤,用稀盐酸、碳酸氢钠水溶液和水洗涤滤液,干燥,浓缩,得到0.3g (100%) 7-氯-4-乙氧基羰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因。

用氢化铝锂(60mg)处理上述化合物(0.3g, 1.1mmol)于乙醚(15ml)中的溶液并搅拌16小时。混合物冷却后相继用水(0.07ml)、15% 氢氧化钠水溶液(0.07ml)和水(0.21ml)处理,再用乙醚稀释,搅拌并过滤。滤液浓缩,用氯化氢处理,得到95mg (35%) 标题化合物, m.p. >260°C。

实例12

7-氯-3,4,5,6-四氢-2,4-二甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因。

将按实例2 制备的化合物的盐酸盐和氧化铂(0.16g)在无水乙醇(100ml)中的混合物在氢压(30psi)下振摇 1小时。然后将混合物过滤,

浓缩，转变成游离碱并进行硅胶色谱分离，乙醚洗脱。集中含产物的馏份用氯化氢处理，得到0.21g (33%) 标题化合物盐酸盐，m.p. >260℃。

YM实例13

7-氯-2-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶。

将60%的氢化钠在矿油(1.0g, 25mmol)中的分散液用无水石油醚洗涤并悬浮于无水二甲基甲酰胺(50ml)和乙醚(50ml)中。在氩气中搅拌悬浮液并用溴化甲基三苯膦盐(10.7g, 30mmol)处理，然后搅拌45分钟，加入按实例3制备的7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕

〔3〕苯并吡啶-2-甲醛(4.5g, 18mmol)于二甲基甲酰胺(40ml)中的溶液，历时10分钟，将反应混合物搅拌1小时，倾入冰水中，用乙醚提取。合并有机相，用硫酸镁干燥，浓缩。固体残渣溶于己烷(200ml)并冷却至-20℃。倾出上清液，浓缩，用氯化氢乙醚溶液处理。粗产物在丙酮中重结晶，得到1.5g (30%) 7-氯-2-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶-2-盐酸盐，m.p. >250℃(分解)。

用实例12的一般步骤以7-氯-2-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶盐酸盐代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶-2-甲醇盐酸盐，在丙酮中重结晶后，得到0.16g (57%) 标题化合物的盐酸盐，m.p. 234℃。

实例14

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(2-甲丙基)咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶

将丁基锂于己烷中的溶液(2.6M, 1.3ml, 3.4mmol)加入在氩气保护和-15℃下搅拌的碘化异丙基三苯膦盐(1.5g, 3.4mmol)于新蒸四氢咪唑(20ml)中的悬浮液中。混合物在-10℃至-15℃下搅拌20分钟，

用按实例3 制备的7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕

〔3〕苯并吡啶因-2- 甲醛(0.8g, 3.2mmol)于四氢咪唑(15ml)中的溶液处理,以滴加方法,历时10分钟。将反应物搅拌 2小时,加3ml 乙醇终止反应,浓缩。残渣加乙醚研磨,蒸发有机相。残渣用硅胶色谱法分离,以氯仿洗脱。合并含产物馏份,蒸发,溶于乙醚,用氯化氢处理,得到7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2-(2-甲基-1- 丙烯基)咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因盐酸盐, m.p.270-272 °C(分解)。

用实例12的步骤,以7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2-(2-甲基-1- 丙烯基)咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因盐酸盐代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4- 甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 甲醇盐酸盐,得到标题化合物盐酸盐。

实例15

7,9-二氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯

使用实例1 的方法,以2,4-二氯苯酚代替4-氯苯酚,得到标题化合物盐酸盐。

实例16

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 丙酸乙酯

用己烷洗涤60% 的氢化钠于矿油(0.82g, 20.5mmol)中的分散液并将其悬浮在乙醚(210ml)中。在氩气保护下搅拌此悬浮液并用膦酰基乙酸三乙酯(4.5g, 22mmol)处理。将所得到的混合物搅拌 1小时并用按实例3 制备的7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 甲醛(4.9g, 20mmol)于乙醚(250ml)中的溶液处理。将反应搅拌 1.5小时,用水(25ml)终止反应。用水洗涤有机相,硫酸镁干燥,浓缩后得到黄色固体,与己烷混合后得到5.2g(81%)(E)-3-(7-氯-3,4,

5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-基)-2-丙烯酸乙酯, m.p. 118-121 °C。用氯化氢处理游离碱, 在乙醇中重结晶, 得到盐酸盐, m.p. >260 °C (分解)。

用实例12的一般步骤, 以上面所得的丙烯酸乙酯盐酸盐代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇盐酸盐, 得到0.15g (49%) 标题化合物的盐酸盐, m.p. 170-173 °C。

实例17

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-丙醇

用实例2的一般步骤, 以7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-丙酸乙酯代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯, 得到1.9g (76%) 标题化合物的盐酸盐, m.p. 208-210 °C。

实例18

7-氯-2-(3-氯丙基)-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因
和

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(2-丙烯基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因

用亚硫酸氯和三乙胺在氯仿中处理按实例17所制得的盐酸盐, 得到7-氯-2-(3-氯丙基)-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因盐酸盐。

将所得的化合物转变成游离碱, 再用二异丙酰胺锂在四氢呋喃中处理, 得到7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(2-丙烯基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因。

实例19

7-氯-3,4,5,6-四氢- α , α , 4-三甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕
苯并吡啶因-2-乙腈

将按实例2制备的7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇(0.01mol)于亚硫酸氯(30ml)中的溶液在氢气保护下加热回流,冷却,浓缩,得到7-氯-2-氯甲基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因盐酸盐。

在室温下将7-氯-2-氯甲基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因(5.0mmol)、氯化钾(10mmol)和18-冠醚-6(0.1mmol)在无水乙腈(25ml)中剧烈搅拌。过滤反应混合物,滤液浓缩至三分之一体积,用5%碳酸氢钠碱化并以二氯甲烷提取。有机相经干燥、浓缩后,得到7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-乙腈。

在-78℃下用二异丙酰胺锂(6.0mmol)处理所得到的化合物(3.0mmol)于无水四氢咪喃中的溶液。搅拌混合物并滴加甲基碘(6.0mmol)于无水四氢咪喃(5ml)中的溶液进行处理。搅拌反应混合物,用水终止反应,浓缩。用醚提取所得到的残渣,有机相经干燥、浓缩后得到标题化合物。

实例20

7-氯-3,4,5,6-四氢- α , α , 4-三甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕
苯并吡啶因-2-丁腈

按实例19的一般步骤,用按实例17制备的7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-丙醇代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇,制得标题化合物。

实例21

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-〔(2-丙烯氧基)甲基〕咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因

将35% 的氢化钾于矿油(1g, 8.3mmol) 中的分散液在1,2-二甲氧基乙烷(30ml)中搅拌并用按实例2 制备的7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 甲醇(2.1g, 8.3mmol) 于1,2-二甲氧基乙烷(35ml)中的溶液处理。在氩气保护下将此混合物搅拌20分钟, 用烯丙基碘(1.4g, 8.3mmol) 于1,2-二甲氧基乙烷(5ml) 中的溶液处理并搅拌16小时。用水(3ml) 处理混合物, 浓缩, 并用乙醚提取。有机相用水洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩。残渣用硅胶色谱法纯化, 以氯仿/ 甲醇(95:5)混合物洗脱。合并含产物的馏份, 浓缩后用氯化氢处理。粗盐酸盐在丙酮中重结晶, 得到1.2g(45%) 标题化合物的盐酸盐, m.p. 190-193 °C。

实例22

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2- 〔(丙氧基) 甲基〕呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因

用实例12的一般步骤, 以7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2- 〔(2-丙烯氧基) 甲氧〕呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因盐酸盐(按实例19制备) 代替7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕

〔3〕苯并吡啶因-2- 甲醇盐酸盐, 经丙酮重结晶, 制得标题化合物盐酸盐, m.p. 210-211°C。

实例23

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2- 〔(3-甲基-2- 丁烯氧基) 甲基〕呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因

使用实例21的方法, 以3-甲基-2- 丁烯基溴代替烯丙基碘, 制得标题化合物盐酸盐, m.p. 170-175 °C。

实例24

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-2- 〔(2-丙烯硫基) 甲基〕呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因

使用实例11的方法，以7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯（按实例1制备）代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸叔丁酯，在乙醇中重结晶后，得到2.85g（53%）7-氯-4-乙氧羰基-3,4,5,6-四氢呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯，m.p. 175-177 °C。

在氩气保护下搅拌所得产物（4g，14mmol）在四氢呋喃（90ml）中的溶液，用2M硼氢化锂〔在四氢呋喃（8.5ml，17mmol）中〕处理，接着用硼酸三甲酯（0.71ml）处理。混合物搅拌18小时，冷却，用10%氢氧化钠处理，浓缩，残渣在水和乙醚之间分配，有机相经干燥、浓缩后，得到2.9g（83%）7-氯-4-乙氧羰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇，m.p. 138-143 °C。

在0°C下将所得产物（1.7g，5.5mmol）和四溴化碳（2.4g，7.2mmol）于二氯甲烷（125ml）中的溶液进行搅拌并用三苯膦（2.23g，8.5mmol）处理。混合物在0°C搅拌20分钟，浓缩。残渣用硅胶色谱法纯化，以氯仿洗脱，制得1.2g（60%）2-溴甲基-7-氯-4-乙氧羰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因，m.p. 104-109 °C。

使用实例21的一般步骤，以烯丙基硫醇代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇，以所得产物代替烯丙基碘，制得0.55g（56%）7-氯-4-乙氧羰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因。

使用实例11的一般步骤，以所得的产物代替7-氯-4-乙氧羰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因，制得标题化合物盐酸盐，m.p. 190-193 °C。

实例25

2-溴-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯

并吡庚因

用溴(0.16g, 1mmol)处理按实例11制备的7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因氢溴酸盐(0.3g, 1mmol)于乙酸(25ml)和水(3ml)中的溶液并搅拌16小时, 混合物用溴(0.08g, 0.5mmol)〔在乙酸(1ml)中〕处理, 搅拌, 浓缩。粗产物在乙醇中重结晶后得到标题化合物的氢溴酸盐, m.p. >280℃(分解)。

实例26

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(三氟甲基)咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因

用溴(0.6g, 3.6mmol)于乙酸(5ml)中的溶液处理7-氯-4-乙氧羰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因(1.0g, 3.6mmol)(按实例11制备)于乙酸(45ml)中的溶液。混合物搅拌3小时, 过滤, 滤液浓缩。残渣用闪式硅胶色谱法(20%乙酸乙酯在己烷中的溶液)纯化, 得到0.6g 2-溴-7-氯-4-乙氧羰基-3,4,5,6-四氢咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因, m.p. 115-117℃。

在150℃下将所得产物(0.30g, 0.84mmol)、三氟甲基碘(0.66g, 3.4mmol)和活化铜粉(0.4g)于二甲基甲酰胺(10ml)中的混合物在不锈钢高压釜中加热24小时。冷却后用水(50ml)和乙酸乙酯(100ml)混合物稀释。过滤, 有机层用水(2×20ml)洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩。残渣用硅胶色谱法纯化, 制得0.06g 7-氯-4-乙氧羰基-2-三氟甲基-3,4,5,6-四氢咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因。

使用实例11的一般步骤, 用所得产物代替7-氯-4-乙氧羰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因, 制得(经硅胶色谱法纯化, 25%乙酸乙酯/己烷)标题化合物的盐酸盐, m.p. 256-260℃。

实例27

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-硝基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕
苯并吡啶因

使用实例25的一般步骤，以硝酸代替溴，制得标题化合物。

实例28

7-氯-3,4,5,6-四氢呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯

使用实例24的一般步骤，以氯代甲酸三氯乙基酯代替氯代甲酸乙酯，制得(83%) 7-氯-3,4,5,6-四氢-4-(三氯乙氧羰基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯，m.p. 154-156 °C。

将所得的化合物(5.0g, 11mmol)于四氢呋喃(200ml)和乙酸(20ml)中的溶液用锌粉(5g)处理并搅拌 3小时。混合物过滤，滤液浓缩。残渣用乙醚搅拌并用10% 氢氧化钠溶液碱化。过滤后将有机相用硫酸镁干燥，浓缩，得到2.3g (74%) 标题化合物，m.p. 112-115°C。

实例29

7-氯-4-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕
苯并吡啶因-2-甲醇

将按实例28制得的化合物(0.75g, 2.7mmol)和三乙胺(3ml)于无水四氢呋喃(25ml)中的溶液进行比较并用乙酰氯(1.0g, 12.7mmol)一次处理。20分钟后，将反应混合物过滤，浓缩。残渣分散在丙酮中。从滤液中得到0.54g (75%) 4-乙酰基- 7-氯-3,4,5,6-四氢呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯，m.p. 154-156 °C。

将所得产物(0.54g, 1.67mmol)于四氢呋喃(25ml)中的溶液滴加入到搅拌的氢化铝锂(0.126g, 3.3mmol)于乙醚(25ml)中的悬浮液，接着用水和氢氧化钠水溶液处理。产物用硅胶制备薄层色谱纯化，用10% 的乙醇/ 二氯甲烷溶剂展开，得到0.16g (22%) 标题化合物，呈无色油状。

实例30

7-氯-4-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕
苯并吡啶因-2-甲醛

使用实例3的一般步骤，以7-氯-4-乙基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇（按实例27制备）代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇，得到0.16g(100%)的标题化合物，m.p.60-62℃。

实例31

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因

和

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-4-(2-丙烯基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因

使用实例28的一般步骤，以7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯，得到7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因。

将所得产物于无水丙酮中的溶液用碳酸钾和烯丙基碘处理，得到7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因。

实例32

3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯

于60℃在氢压(40psi)下将按实例1制备的7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯(6.2g,19mmol)和10% Pd/C(0.8g)在无水乙醇中的混合物振摇5小时，混合物冷却，用酸洗二氧化硅过滤剂(Celite[®])过滤，浓缩，得到标题化合物的盐酸盐，m.p.>200℃(分解)。

实例33

3,4,5,6-四氢-4-甲基-7-硝基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸乙酯

在 0℃下搅拌按实例32制备的盐酸盐(5.7g, 19mmol)于硫酸(40ml)中的溶液并用70% 硝酸(1.7g, 19mmol)处理。混合物在 0℃下搅拌30分钟并加热至25℃30分钟。然后将混合物倾在冰上,用固体碳酸钠调至pH 9,用二氯甲烷(750ml)稀释,过滤。用硫酸镁干燥有机相,浓缩。粗产物在乙醇中重结晶,得到1.9g(33%)标题化合物, m.p.119-121℃。

实例34

7-氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸乙酯

使用实例12的一般步骤,以3,4,5,6-四氢-4-甲基-7-硝基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸乙酯(按实例33制备)代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-甲醇盐酸盐,制得标题化合物, m.p.115-118℃。

实例35

7-二甲氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸乙酯

用盐酸(0.7g)、37% 甲醛(3ml)和氧化铂(150mg)处理按实例33制得的化合物(0.8g, 2.6mmol)于乙醇(200ml)中的悬浮液。混合物在氢压(40psi)下振摇 2小时。过滤,减压浓缩。残渣溶于甲苯并减压浓缩。残渣溶于乙醇并用氯化氢处理,得到0.7g (70%)标题化合物的盐酸盐, m.p.>220℃(分解)。

实例36

3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-甲醇

使用实例2 的一般步骤，用按实例32制备的3,4,5,6-四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯，代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯，制得（在丙酮中重结晶）0.6g标题化合物的盐酸盐，m.p.216-218℃。

实例37

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醇

和

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醛

使用实例1 的一般步骤，以4-氯苯酚代替4-氯苯酚，制得7-氯-3,4,5,6-四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯。

使用实例2 的一般方法，以7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯代替7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯，制得7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醇。

或者使用实例11的一般步骤，用3,4,5,6-四氢-4- 甲基-7- 硝基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯（按实例33制备）代替7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸叔丁酯，制得4-乙氧羰基3,4,5,6-四氢- 7-硝基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯，m.p.172-173℃。

使用实例34的一般步骤，用上面所得的化合物代替3,4,5,6-四氢-4

- 甲基-7- 硝基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯，制得7-氨基-4- 乙氧基羰基-3,4,5,6- 四氢咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯，m.p.142-144℃。

于 5℃下搅拌上述所得到的化合物(0.9g, 2.7mmol)于乙醇(8ml)中的悬浮液并用60% 的氟硼酸(2.25ml)处理。混合物搅拌10分钟，用亚硝酸丁酯(0.45g)处理，搅拌30分钟，在 0℃下放置 4小时。用乙醚(250ml)稀释此溶液并在 3℃下放置16小时。从所得的混合物倾出有机相。残渣溶于二氯甲烷并减压浓缩，得到2,4-双(乙氧羰基)-3,4,5,6- 四氢咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-7- 重氮四氟硼酸盐。

将所得到的重氮化合物(0.95g, 2.2mmol)在 145-150℃和氩气保护下加热45分钟，残渣用乙醚淤浆化，过滤。减压浓缩滤液，残渣在乙醇中重结晶，得到4-乙氧羰基- 7-氟-3,4,5,6- 四氢咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯，m.p.142-143℃。

使用实例2 的一般步骤，用上述所得到的化合物代替7-氟-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯，得到7-氟-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醇盐酸盐，m.p. 228℃。

使用实例3 的一般步骤，用上述所得到的化合物代替7-氟-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醇，得到7-氟-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 甲醛。

实例38

7-溴-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2- 羧酸乙酯

使用实例1 的一般步骤，用4-溴苯酚代替4-氯苯酚，制得标题化合物。

另外，也可用实例39的一般步骤，用氢溴酸和氰化钠代替氢氯酸，用溴化亚铜代替氰化亚铜，制得标题化合物，m.p. 90-92℃。

实例39

7-氰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸乙酯，

7-氰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-甲醇

和

7-氰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-甲醛

在 0℃下将按实例34制备的7-氰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸乙酯(0.22g, 0.8mmol)溶于水(6ml)和3N盐酸(3.1ml)的混合物中。滴加亚硝酸钠(0.126g, 1.8mmol)于水(6ml)中的溶液处理该溶液。10分钟后将所得的含重氮盐的溶液滴加到甲苯(15ml)和氰化钠(0.3g, 6.1mmol)+氰化亚铜(0.12g, 1.3mmol)于水(10ml)中的溶液的混合物中，滴加时温度为60℃。将所得悬浮液搅拌30分钟，冷却，用饱和碳酸氢钠溶液(10ml)碱化。用甲苯提取水层，含并有机层用硫酸镁干燥。蒸掉溶剂，残渣用硅胶色谱法(5%乙醇/二氯甲烷)纯化，得到7-氰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸乙酯。用氯化氢处理游离碱后得到其盐酸盐，m.p. 258℃。

使用实例24的一般步骤，用7-氰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸乙酯代替7-氯-4-乙氧羰基-3,4,5,6-四氢咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-羧酸乙酯，制得7-氰基-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-甲醇。

使用实例3 的一般步骤，以上述所得醇化合物代替7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇，制得7-氯基-3,4,5,6-四氢-4-甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醛。

实例40

9-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯。

9-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇

和

9-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醛

使用实例37的一般步骤，以2-氯苯酚代替4-氯苯酚，得到9-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯、9-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醇和9-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲醛。

实例41

7-氯-3,4,5,6-四氢-N,N,4-三甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-磺酰胺

用过量的氯磺酸处理7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因（按实例11制备）并将此混合物小心倾入冰水，用二甲胺小心处理，得到标题化合物。

实例42

（7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基吡喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-基）膦酸二乙酯

用丁基锂(置乙醚中)处理2-溴-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因(按实例25制备),再用氯磷酸二乙酯处理,制得标题化合物。

实例43

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-(甲硫基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因

在-78℃和氩气保护下将仲丁基锂(置己烷中)(1.3M, 1.3ml, 1.7mmol)加入搅拌的按实例25制备的2-溴-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因(0.5g, 1.7mmol)于四氢呋喃(10ml)中的溶液。

用二甲二硫处理所得到的混合物,制得标题化合物。

实例44

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-苯基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因

按实例43的一般步骤,用氯化三丁基锡代替二甲二硫,得到三丁基-〔2-(7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-基)〕锡烷。用碘代苯和氯化双(三苯膦基)钯(Ⅱ)处理所得到的化合物,得到标题化合物。

实例45

7-氯-3,4,5,6-四氢- α ,4-二甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因-2-甲醇

将硼氢化钠加入在0℃下搅拌的2-乙酰基-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡庚因(按实例10制备)于甲醇中的溶液。混合物搅拌2小时,用水稀释,然后用乙醚提取。有机相用硫酸镁干燥,减压浓缩,制得标题化合物。

实例46

7-氯-3,4,5,6- 四氢- α , α , 4-三甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕
苯并吡啶因-2- 甲醇

将溴化甲基镁(置四氢呋喃中)加入在氩气保护下搅拌的7-氯-3,4,5,6-四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯(按实例1 制备)于四氢呋喃中的溶液。混合物搅拌 1小时后,用氢氧化铵碱化,乙醚提取。有机相用硫酸镁干燥,减压浓缩,得到油状物。油状物经硅胶色谱法(甲醇/ 二氯甲烷洗脱)纯化,得到标题化合物。

YM实例47

7-氯-2-〔〔4-(氯苯基) 甲氧基) 甲基〕〕-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因

使用实例21的一般步骤,以4-氯苯甲基氯代替烯丙基碘,得到标题化合物的盐酸盐, m.p.195-197 °C。

实例48

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2- 甲酰胺,

N-丁基- 7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕
苯并吡啶因-2- 甲酰胺;

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-N-(苯甲基) 呋喃并〔4,3,2-ef〕
〔3〕苯并吡啶因-2- 甲酰胺;

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-N-(2-苯乙基) 呋喃并〔4,3,2-ef〕
〔3〕苯并吡啶因-2- 甲酰胺;

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 二甲基-N-(2-苯乙基) 呋喃并〔4,3,2-ef〕
〔3〕苯并吡啶因-2- 甲酰胺;

7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基-N-(3-苯丙基) 呋喃并〔4,3,2-ef〕
〔3〕苯并吡啶因-2- 甲酰胺;

按照实例8的一般步骤并分别以氨、丁胺、苯甲胺、苯乙胺、N-甲基苯乙胺和3-苯基-1-丙胺代替二甲胺，分别得到：

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，m.p. 230℃，

N-丁基-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，m.p. 111℃，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-N-(苯甲基)咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，m.p. 147℃，

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-N-(2-苯乙基)咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺，m.p. 138.5-139.5℃，

7-氯-3,4,5,6-四氢-N,4-二甲基-N-(2-苯乙基)咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺盐酸盐，m.p. 225℃和

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-N-(3-苯丙基)咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-甲酰胺盐酸盐，m.p. 244-246℃。

实例49

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-丙酸苯甲酯

用60%的氢化钠于矿物油(14mg)中的分散液处理3-(7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-基)-2-丙酸乙酯(按实例16制备)于苯甲醇(2ml)中的溶液并搅拌16小时。混合物过滤，滤饼干燥，得到(E)-3-(7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-基)-2-丙烯酸苯甲酯，m.p. 240℃。

使用实例16的一般步骤，以上述所得化合物的盐酸盐代替(E)-3-(7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪唑并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-基)-2-丙烯酸乙酯盐酸盐，得到标题化合物盐酸盐，m.p. 172℃(分解)。

实例50

2,7-二氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因

将仲丁基锂(置己烷中)(1.3M, 1.3ml, 1.7mmol)加入在-78℃下以氩气保护的搅拌的按实例25制备的2-溴-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因(0.5g, 1.7mmol)于四氢咪喃(10ml)中的溶液。将此溶液搅拌10分钟并用N-氯琥珀酰亚胺(0.24g, 1.8mmol)于四氢咪喃(5ml)中的溶液处理, 搅拌15分钟。让其温度升至25℃, 再搅拌45分钟。混合物用水处理, 减压浓缩并在乙醚和水之间进行分配, 有机相用硫酸镁干燥, 减压浓缩。残渣用制备硅胶板(己醇/二氯甲烷洗脱)进行色谱纯化, 得到0.2g 2,7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因, m.p. 56-58℃。将所得化合物溶于乙醚, 用氯化氢处理, 得到0.16g (33%)标题化合物的盐酸盐, m.p. >338℃。

实例51

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-9-硝基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯

使用实例33的一般步骤, 用7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯盐酸盐(按实例1制备)代替3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯, 得到标题化合物, m.p. 124-125℃。

实例52

9-氨基-7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙酯

使用实例34的一般步骤, 以按实例51制备的化合物代替3,4,5,6-四氢-4-甲基-7-硝基咪喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-羧酸乙

酯，得到标题化合物，m.p. 172-175℃。

实例53

7,9-二氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶-2-羧酸乙酯

使用实例39的一般方法，用按实例52制备的化合物代替7-氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶-2-羧酸乙酯，并用氯化亚铜代替氰化钠/氯化亚铜，得到标题化合物的盐酸盐，m.p. >247℃。

实例54

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-9-(甲基氨基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶-2-羧酸乙酯

和

7-氯-9-二甲基氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶-2-羧酸乙酯

使用实例35的一般步骤，用按实例51制备的化合物代替3,4,5,6-四氢-4-甲基-7-硝基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶-2-羧酸乙酯，得到一混合物。将此混合物在制备硅胶板上进行色谱纯化（以乙酸乙酯/己烷(1:1)洗脱），得到：

7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-9-(甲基氨基)呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶-2-羧酸乙酯，m.p. >240℃（分解）和

7-氯-9-二甲基氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶-2-羧酸乙酯盐酸盐，m.p. 125-127℃。

实例55

7-二甲氨基-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶-2-甲醇，

7-溴-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶

因-2- 甲醇，和

7-氯-9- 二甲基氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕

〔3〕 苯并吡啶因-2- 甲醇

使用实例2 的一般步骤，分别用7-二甲基氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕 苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯（按实例35制备）、7-溴-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕 苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯（按实例38制备）和7-氯-9- 二甲基氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕 苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯（按实例54制备）代替7-氯-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕

〔3〕 苯并吡啶因-2- 羧酸乙酯，得到下列化合物：

7-二甲氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕 苯并吡啶因-2- 甲醇盐酸盐，m.p. >215℃，

7-溴-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕 苯并吡啶因-2- 甲醇盐酸盐，m.p. >228℃和

7-氯-9- 二甲基氨基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕

〔3〕 苯并吡啶因-2- 甲醇盐酸盐水合物，m.p. >145℃。

实例56

本发明化合物的口服剂型是将表Ⅱ中所示组分按比例过筛、混合、装入硬质明胶囊而制成。

表 Ⅱ

组 分	用量
7-氯-2- 乙基-3,4,5,6- 四氢-4- 甲基呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕 苯并吡啶因	50mg
硬脂酸镁	5mg
乳糖	75mg

实例57

将表Ⅲ中所示的蔗糖、硫酸钙二水合物和式(I)化合物混合,并用10%明胶溶液制粒。湿颗粒经过筛、干燥,再与淀粉、滑石和硬脂酸混合,过筛、压片。

表 Ⅲ

组 分	用量
7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基呋喃并 〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因-2-丙醇	100mg
硫酸钙二水合物	150mg
蔗糖	20mg
淀粉	10mg
滑石	5mg
硬脂酸	3mg

实例58

将75mg 7-氯-3,4,5,6-四氢-4-甲基-2-〔(2-丙烯氧基)甲基〕呋喃并〔4,3,2-ef〕〔3〕苯并吡啶因分散于25ml生理盐水中以制备注射剂

施用于哺乳动物(包括人类)的化合物,能够以足够的速率和足够的量代谢成为式(I)化合物或代谢成任何式(I)化合物活性代谢产物以产生式(I)化合物的生理活性的,是式(I)化合物的等同物。这样的化合物也包括在本发明的药物组合物和本发明的方式的使用之中。

上面已说明了本发明的最佳实施方案,但本发明并不限于在此公开的内容,并且所有在下述权利要求范围内的改变都在本发明范围之内。