

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D231/12

C07D231/18 C07D401/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95193419.8

[43]公开日 1997 年 5 月 14 日

[11] 公开号 CN 1149870A

[22]申请日 95.5.4

[30]优先权

[32]94.6.6 [33]US[31]08 / 254,820

[86]国际申请 PCT / IB95 / 00318 95.5.4

[87]国际公布 WO95 / 33727 英 95.12.14

[85]进入国家阶段日期 96.12.3

[71]申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约

[72]发明人 G · M · 比里特 W · M · 小韦尔奇

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

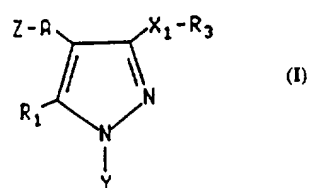
代理人 张元忠

权利要求书 11 页 说明书 51 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 具有促皮质激素释放因子拮抗剂活性的
取代的吡唑

[57]摘要

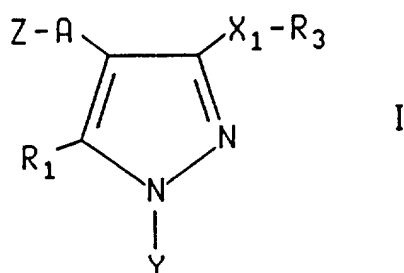
式中 (I) 化合物, 其中 A、R₁、R₃、X₁、Y
和 Z 如本文中定义, 具有促皮质激素释放因子
(CRF 拮抗剂) 的活性。它们用于治疗由 CRF 所诱导
的疾病, 如与紧张和焦虑相关的疾病。



(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1 式 1 化合物及其与可药用酸加成的盐,



其中

A 为 CH_2 ;

R_1 为氢;直链或支链 C_1-C_6 烷基;含一个或两个非相邻双键的 C_3-C_6 烷基;羟基; $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$; SH ; $\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$; $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 或 C_3-C_6 烷氧基;吗啉基,哌啶基或芳基,该芳基可由 1—3 个氟、氯、溴、羟基, $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, SH , $\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, 氨基, $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})_2$, 或者由碘, 硝基或氰基中的一个取代, 所述芳基选自苯基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡啶基, 喹啉基, 吡嗪基, 嘧啶基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 异噻唑基, 苯并异噻唑基, 异恶唑基, 苯并异恶唑基, 三唑基, 吡唑基, 吡咯基, 吲哚基, 氮杂吲哚基, 恶唑基, 苯并恶唑基, 吡咯烷基和噻唑烷基;

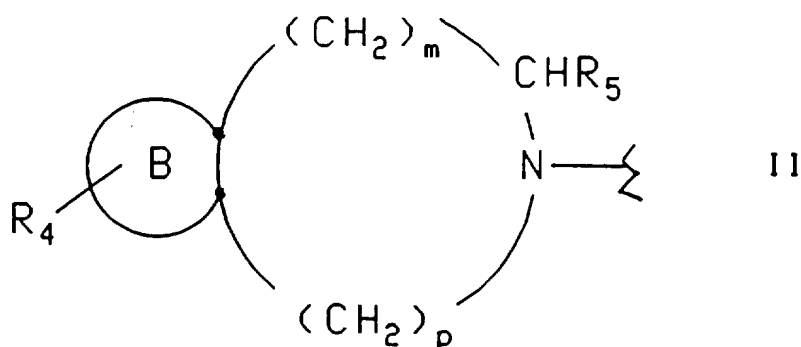
R_3 为直链 C_1-C_6 烷基, 支链 C_3-C_8 烷基, C_3-C_8 链烯基, 其中当 X_1 为杂原子时, 双键不与 X_1 相邻, C_3-C_7 环烷基 $(\text{CH}_2)_n$, 其中 n 为 0—4, 或 $(\text{CH}_2)_q\text{O}_1\text{R}_{19}$, 其中 q 为 0, 1, 或 2, Q_1 为 O, S, NH, N $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, 或当 X_1 不为共价键时的共价键, 并且 R_{19} 为氢, 直链 C_1-C_6 烷基, 支链 C_3-C_8 烷基, C_3-C_8 烯基, C_3-C_6 环烷基或 C_3-C_6 环烷基— (CH_2) , 假设当 q 为 1 时, X_1 和 Q_1 不同时为杂原子;

X_1 为共价键, CH_2 , O, S, 或 NR, 其中 R 为氢, 直链 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基或支链 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 烷基;

Y 为苯基, 该苯基可由 1—3 个氟, 氯, 溴, 甲酰基, $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基, $\text{C}_3\text{—C}_{10}$ 支链烷基, $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基或三氟甲基取代, 或者由羟基, 碘, 氰基, 硝基, 氨基, $\text{NH}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{—C}_4)(\text{C}_1\text{—C}_2 \text{ 烷基})$, $\text{COO}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})$, $\text{CO}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{—C}_2 \text{ 烷基})$, SO_2NH_2 , $\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})$, $\text{S}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$, $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$ 中的一个取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{—C}_4$ 烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基可以由一个或两个氟, 氯, 羟基, $\text{C}_1\text{—C}_4$ 烷氧基, 氨基, 甲基氨基, 二甲基氨基或乙酰基取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{—C}_4$ 烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基可以含一个双键或三键; 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡啶基, 喹啉基, 吡嗪基, 嘧啶基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 异噻唑基, 苯并异噻唑基, 异噁唑基, 苯并异噁唑基, 三唑基, 吡唑基, 吡咯基, 吲哚基, 氮杂吲哚基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 吡咯烷基; 噻唑烷基, 吗啉基, 或哌啶基, 其中的任一基团都可以由 1—3 个氟, 氯, 溴或甲基中的任意一个取代, 或者由一个三氟甲基取代; 并且

Z 为

(a)



其中 B 环为苯基, 萘基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 噻唑基, 三唑基, 吡咯基, 吡唑基, 咪唑基, 噻吩基或吲哚基, 其中任一基团都可以由甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氟, 氯, 溴或碘取代; 或者 B 环为饱和的 5 元或 6 元碳环或具有一或两个双键的部分不饱和环;

R_4 为氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴, 碘或三氟甲基;

R_5 为氢, 直链 C_1-C_6 烷基, 支链 C_3-C_8 烷基, C_3-C_8 链烯基, 或 $(CH_2)_0-X_2-(CH_2)_r-Q_2-R_6$;

X_2 和 Q_2 各独立地为 O, S, NH, $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 或者 X_2 和 Q_2 中的一个可以为共价键价;

R_6 为氢, 直链 C_1-C_6 烷基, 支链 C_3-C_8 烷基或 C_3-C_8 链烯基;

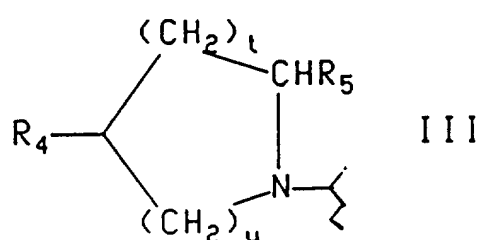
m 为 0 或 1;

o 为 1 或 2;

P 为 1 或 2; 并且

r 为 0, 1, 或 2

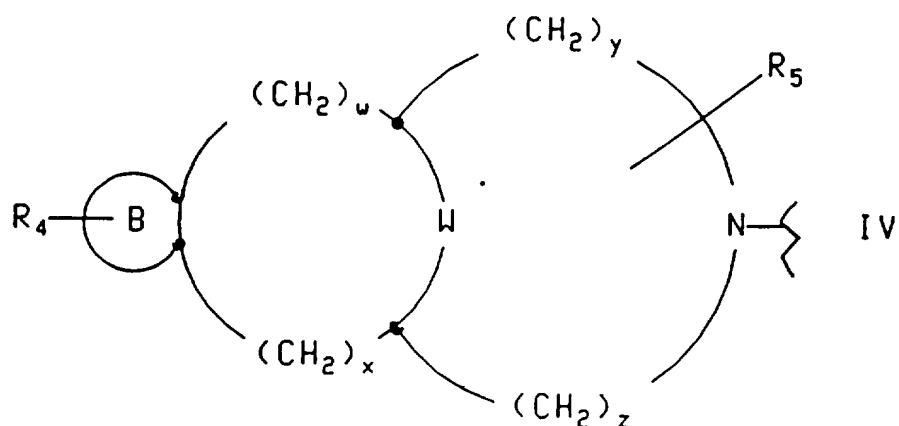
(b)



其中 R_4 和 R_5 如上定义, 并且 t 和 u 各独立地为 1 或 2;

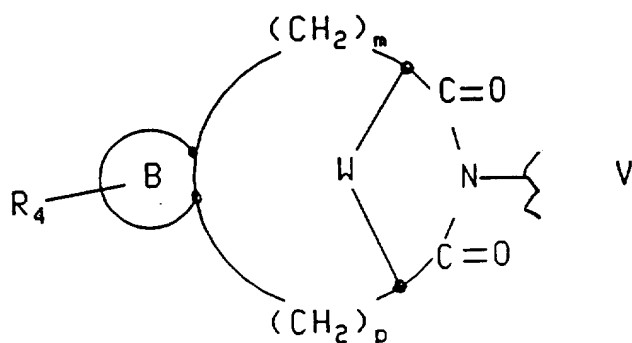
(C)— NR_7R_8 , 其中 R_7 和 R_8 各独立地为氢, C_1-C_6 直链烷基, 支链 C_3-C_8 烷基, C_3-C_8 链烯基, $(CH_2)_v$, CH_2OH , $(CH_2)_vNR_9R_{10}$, 其中 v 为 0—3, 并且 R_9 和 R_{10} 各独立地为氢, 或直链 C_1-C_6 烷基; $(C_3-C_{12} \text{ 环烷基}) (CH_2)_n$, $(C_6-C_{10} \text{ 二环烷基}) (CH_2)_n$, 苯并的 C_3-C_6 环烷基, C_1-C_6 羟基烷基, 苯基 $(CH_2)_n$ 其中任一基团都可以由一个或两个羟基, 氟, 氯, 溴, C_1-C_5 烷基, 或 C_1-C_5 烷氧基取代; 或者 R_7 和 R_8 可以与氮连接到一起形成饱和的或部分不饱和的 5 元至 7 元环, 该环含 O, S, NH 或 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 中的一个并且该环可以由 C_1-C_6 烷基, 羟基或苯基取代, 其中任何双键不与任何杂原子相邻; 并且 n 为 0—4;

(d)



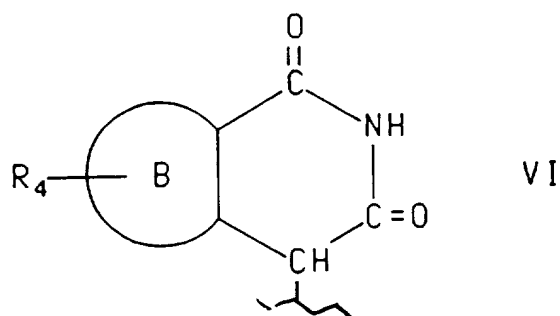
其中 B, R_4 和 R_5 如上定义, w, x, y 和 z 各独立地为 1 或 2, 并且 w 为 $(CH_2)_q$, 其中 q 如上定义; $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})$; 或氧;

(e)



其中 B, W, R_4 , m 和 p 如上定义;

(f)



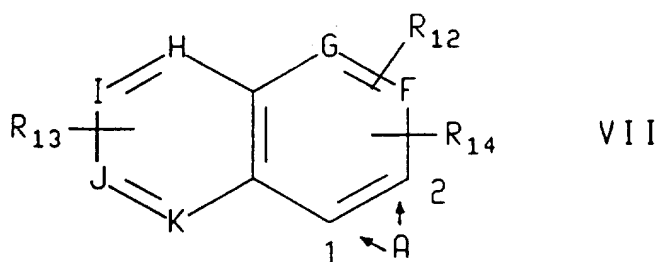
其中 B 和 R_4 如上定义;

(g) $O(CH_2)_v R_{11}$

其中 V 为 0—3 并且 R_{11} 为直链 C_1-C_6 烷基, 支链 C_3-C_8 烷基, 苯基, 萘基, 1,2,3,4—四氢化萘基; 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡啶基, 喹啉

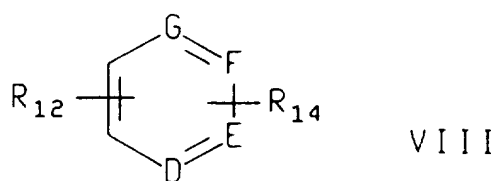
基,吡嗪基,嘧啶基,咪唑基,苯并咪唑基,呋喃基,苯并呋喃基,噻唑基,苯并噻唑基,异噻唑基,苯并异噻唑基,异噁唑基,苯并异噁唑基,三唑基,吡唑基,吡咯基,吲哚基,氮杂吲哚基,噁唑基,苯并噁唑基,吡咯烷基,噻唑烷基,吗啉基,哌啶基或噻吩基,其中任一基团都可以由一个或两个氟,氯,溴,甲基或三氟甲基中的任意一个取代;

(h)



其中 A 如上定义并且连接到 1 或 2 位,同时 R_{14} 分别连接到 2 或 1 位;F,G,H,I,J 和 K 独立地为 C 或 N,假设 H,I,J 和 K 中不超过三个为 N,其中不超过两个为相邻 N; R_{12} 和 R_{13} 各独立地为氢,直链 C_1-C_6 烷基,支链 C_3-C_8 烷基, C_3-C_8 链烯基,氟,氯,溴,三氟甲基,羟基,巯基, C_1-C_{12} 烷氧基, C_1-C_{12} 硫代烷基,或者 C_3-C_{12} 链烯氧基,或者 C_3-C_{12} 硫代链烯基,其中双键不与氧或硫相邻;并且 R_{14} 为羟基, C_1-C_{12} 烷氧基, C_3-C_{12} 链烯氧基,其中双键不与氧相邻,或 $-X_2-(CH_2)_vQ_2R_6$,其中除 Q_2 不为硫外, X_2 , r , Q_2 和 R_6 如上(a)段定义,或者 R_{14} 为 $NR_{15}R_{16}$ 其中 $R_{15}R_{16}$ 各独立地为氢,直链 C_1-C_6 烷基,支链 C_3-C_8 烷基, C_3-C_8 链烯基,其中双键不与氮相邻,或 C_3-C_7 环烷基 $-(CH_2)_n$,其中 n 如上定义,或者 R_{15} 和 R_{16} 与氮一起形成与苯缩合或未与苯缩合的,饱和的 5 元或 6 元环;或

(i)



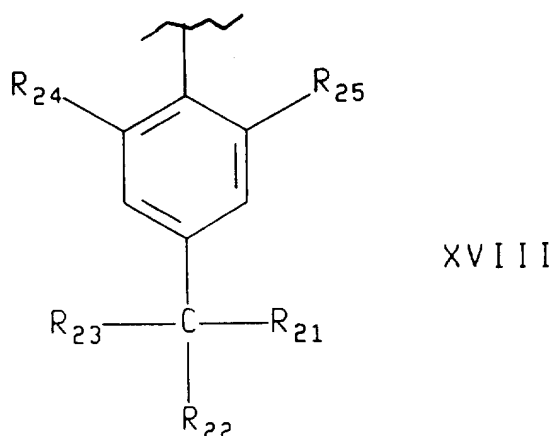
其中 D,E,F, 和 G 独立地为 C 或 N,假设 D,E,F 和 G 中不超过两个为 N, R_{12} 和 R_{14} 如上(h)段的定义,将上述定义的 A 连接到式 VIII 中的

一个碳上,并且 R_{14} 连接到与连接 A 的碳相邻的碳上。

2. 权利要求 1 的化合物,其中 Y 为 2,4,6—三取代苯基。

3. 权利要求 1 的化合物,其中 Y 为 2,4,6—三氟苯基,2,6—二氟—4—三氟甲基苯基,2,6—二溴—4—氟—苯基,2,6—二甲基—4—溴苯基或 2,4,6—三甲基苯基。

4. 权利要求 1 化合物,其中 Y 为



其中

R_{21} 为氢或 OR_{26} ;

R_{22} 和 R_{23} 各独立地为氢, $C_1—C_6$ 烷基或 ($C_3—C_6$ 环烷基) $(CH_2)_a$, 其中 a 为 1 或 2; 或者

R_{22} 和 R_{23} 与它们所连接的碳一起形成 $C_3—C_6$ 环烷基或含一个氮或氧可有可无地和一个羰基的 $C_3—C_6$ 杂环, 其中氮和氧都不与连接 R_{21} , R_{22} 和 R_{23} 的碳相邻;

R_{26} 为氢, $C_1—C_6$ 烷基, ($C_3—C_6$ 环烷基) $(CH_2)_b$; 其中 b 为 0, 1 或 2, ($C_1—C_3$ 烷基)— $C(O)—$, ($C_1—C_3$ 烷基) $SO_2—$, 或 ($C_1—C_3$ 烷基) $_2NC(O)—$; 并且

R_{24} 和 R_{26} 各独立地为氢, $C_1—C_6$ 烷基, ($C_1—C_6$ 环烷基)— $(CH_2)_a—$, 其中 a 为 1 或 2, 或者支链烷基。

5. 权利要求 1 的化合物,其中 X_1R_3 为乙基, 甲硫基或甲磺酰基。

6. 权利要求 1 的化合物,其中 R_1 为 ($C_1—C_6$) 烷基。

7. 权利要求 1 的化合物,其中 Z 为 NR_7R_8 , 其中 R_7 为苯基或由

氟, 氯, 三氟甲基, 硝基, 甲基或甲氧基中的一个取代的苯基。

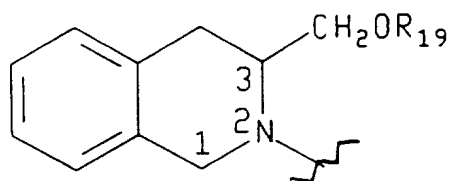
8. 权利要求 7 的化合物, 其中 R_8 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或甲基。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为由 R_5 , 即 $(\text{CH}_2)_0-\text{X}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{Q}_2-\text{R}_6$ 取代的 1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R_5 为 $(\text{CH}_2)_k\text{OH}$, 其中 k 为 1—4, 或者 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_6$ 。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为 1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基, 其中 R_5 在 3 位被取代, 并且在 3 位的绝对构型为 S 或 R 或 R,S 。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为式



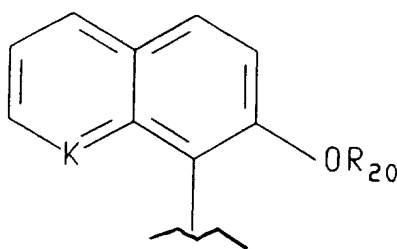
通过从 (+)-3-羟甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉得到的衍生物来测定 3 位的绝对构型, 其中 R_{19} 为甲基, 乙基, 异丙基, 环丙基亚甲基, 或 2-羟乙基。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 如上在 (h) 中的定义。

14. 权利要求 12 的化合物, 其中将 A 连接到 1 位, 将 R_{14} 连接到 2 位并且为 $\text{X}_2-(\text{CH}_2)_r\text{Q}_2\text{R}_6$ 。

15. 权利要求 14 的化合物, 其中 F, G, H, I 和 J 各为碳, k 为碳或氮, 并且 R_{14} 为 2-甲氧基, 2-乙氧基, 2-异丙氧基, 或 2-环丙基甲氧基。

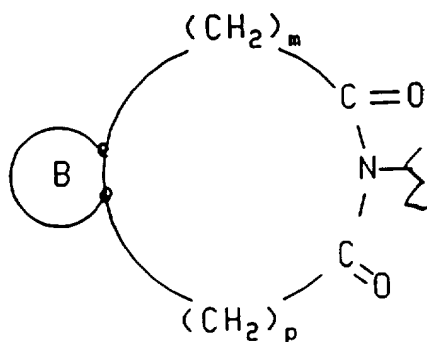
16. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为



其中 K 为 C 或 N 并且 R_{20} 为甲基, 乙基、异丙基, 环丙基亚甲基, 甲氧基亚乙基或羟基亚乙基。

17. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 如上在 (a) 中的定义, B 为苯基, P 和 m 各为 1, 并且 R_5 为 CH_2OCH_3 或 $CH_2OCH_2CH_2OH$ 。

18. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为



其中 B 为苯基, m 为 0, 并且 P 为 1。

19. 权利要求 1 的化合物, 为 1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—1H—吡唑; 4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—1—[4—(1—甲氧基—1—甲基乙基)—2,6—二甲基苯基]—1H—吡唑; 2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—甲氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 2—[3,5—二乙基—1—(4—乙基—2,6—二甲基苯基)—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 2—[1—(2,6—二甲基—4—丙基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 2—{4—[4—(3—乙氧基甲基—3,4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基}—丙—2—醇; 2—{3,5—二乙基—1—[4—(1—甲氧基—1—甲基乙基)—2,6—二甲基苯基]—1H—吡唑—4—基甲基}—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 2—{3,5—二乙基—1—[4—(1—甲氧基乙基)—2,6—二甲基苯基]—1H—吡唑—4—基甲基}—3—乙氧基甲基—1,2,

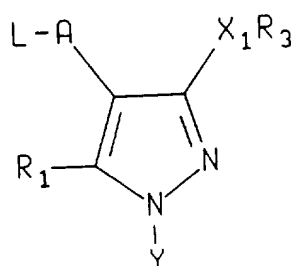
3,4—四氢异喹啉; 1—{4—[4—(3—乙氧基甲基—3,4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基—3,5—二甲基苯基}—丙—1—醇; 3—乙氧基甲基—2—{1—[4—(1—乙氧基丙基)—2,6—二甲基苯基]—3,5—二乙基—1H, 吡唑—4—基甲基}—1,2,3,4—四氢异喹啉; 3—{4—[4—(3—乙氧基甲基—3,4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基)—3,5—二乙基吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基}—戊—3—醇, 或 2—[1—4—溴—2,6—二甲基苯基)—3—乙基—5—甲磺酰基—1H—吡唑—4—基—甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉, 所有的取代四氢异喹啉衍生物, 其中所有取代的四氢异喹啉衍生物都是在四氢异喹啉基 3 位上的 R 绝对构型。

20. 一种组合物, 用于治疗 (a) 由促皮质激素释放因子诱导或促进的疾病或 (b) 炎症如风湿性关节炎, 疼痛, 气喘病, 牛皮癣和变态反应; 焦虑, 包括一般性焦虑, 惊慌, 恐怖症, 强迫观念与行为症, 和创伤后紧张症; 由紧张引起的睡眠障碍; 疼痛知觉, 如纤维肌痛 (fibromyalgia); 情绪紊乱, 如抑郁, 包括严重的抑郁, 和产后的抑郁; 精神抑郁症; 两极细胞病; 躁忧性气质; 疲劳症; 紧张引起的头痛; 癌症; 过敏性肠道综合症, 包括节肠段回肠炎, 结肠强直和结肠痉挛; 免疫系统疾病, 包括免疫功能障碍和人类免疫缺陷性病毒 (HIV) 感染; 神经变性疾病, 如老年性痴呆; 胃肠道疾病; 饮食障碍, 如厌食和贪食 nervosa; 出血性紧张; 药物和酒精戒断症; 药物成瘾, 紧张引起的精神病发作; 甲状腺 (euthyroid) 疾病综合症; 不适宜的抗腹泻症激素 (ADH); 和生育问题。该组合物包含治疗所述疾病有效量的权利要求 1 化合物和可药用载体。

21. 一种方法, 用于治疗 (a) 由促皮质激素释放因子诱导或促进的疾病或 (b) 炎症如风湿性关节炎, 疼痛, 气喘病, 牛皮癣和变态反应; 焦虑, 包括一般性焦虑, 惊慌, 恐怖症, 强迫观念与行为症, 和创伤后紧张症; 由紧张引起的睡眠障碍; 疼痛知觉, 如纤维肌痛 (fibromyalgia); 情绪紊乱, 如抑郁, 包括严重的抑郁, 和产后的抑郁; 精神抑郁症; 两极细胞病; 躁忧性气质; 疲劳症; 紧张引起的头痛; 癌症;

过敏性肠道综合症,包括节肠段回肠炎,结肠强直和结肠痉挛;免疫系统疾病,包括免疫功能障碍和人类免疫缺陷性病毒(HIV)感染;神经变性疾病,如老年性痴呆;胃肠道疾病;饮食障碍,如厌食和贪食 nervosa;出血性紧张;药物和酒精戒断症;药物成瘾,紧张引起的精神病发作;甲状腺(euthyroid)疾病综合症;不适宜的抗腹泻症激素(ADH);和生育问题。经方法包括给予需要该治疗的受试者权利要求1化合物。

22. 下式化合物



其中 A 为 CH_2 , R_1 如权利要求 1 中的定义, R_3 为直链 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基, 支链 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 烷基, $\text{C}_3\text{—C}_8$ 链烯基其中当 X_1 为氧或硫时, 双键不与 N 或 X_1 相邻; $\text{C}_3\text{—C}_7$ 环烷基 $(\text{CH}_2)_n$, 其中 n 为 0, 1, 2, 3, 或 4; 或 $(\text{CH}_2)_q\text{Q}_1\text{R}_6$, 其中 q 为 0, 1 或 2, Q_1 为 O, S, NH, $\text{N}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$ 或共价键, 并且 R_6 为氢, 直链 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基, 支链 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 烷基, $\text{C}_3\text{—C}_8$ 烯基, $\text{C}_3\text{—C}_6$ 环烷基, 或 $\text{C}_3\text{—C}_6$ 环烷基 $(\text{CH}_2)_n$, 其中 n 为 0—4, 假设 q 为 1 时, X_1 和 Q_1 不能同时为杂原子;

X_1 为共价键, CH_2NR , 其中 R 为氢或直链 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基, O, 或 S;

Y 为苯基, 该苯基可由 1—3 个氟, 氯, 溴, 甲酰基, $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基, $\text{C}_3\text{—C}_{10}$ 支链烷基, $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基或三氟甲基取代, 或者由羟基, 碘, 氰基, 硝基, 氨基, $\text{NH}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{—C}_4)(\text{C}_1\text{—C}_2 \text{ 烷基})$, $\text{COO}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})$, $\text{CO}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{—C}_2 \text{ 烷基})$, SO_2NH_2 , $\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1\text{—C}_4 \text{ 烷基})$, $\text{S}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$, $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$ 中的一个取代, 其中所述 $\text{C}_1\text{—C}_4$ 烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基可以由一个或两个氟, 氯, 羟基, $\text{C}_1\text{—C}_4$

烷氧基, 氨基, 甲基氨基, 二甲基氨基或乙酰基取代, 其中所述 C_1 — C_4 烷基和 C_1 — C_6 烷基可以含一个双键或三键; 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡啶基, 喹啉基, 吡嗪基, 嘧啶基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 异噻唑基, 苯并异噻唑基, 异噁唑基, 苯并异噁唑基, 三唑基, 吡唑基, 吡咯基, 吲哚基, 氮杂吲哚基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 吡咯烷基; 噻唑烷基, 吗啉基, 或哌啶基, 其中的任一基团都可以由 1—3 个氟, 氯, 溴或甲基中的任意一个取代, 或者由一个三氟甲基取代; 并且

L 为氟, 溴、碘、羟基, $O(C=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})OSO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, OSO_1 芳基, 其中所述芳基为苯基, 该苯基可由 1—3 个氟, 氯, 溴, 羟基, $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, SH , $S(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 氨基, $NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 或一个碘, 硝基或氰基取代。

说明书

具有促皮质激素释放因子拮抗剂活性的取代的吡唑

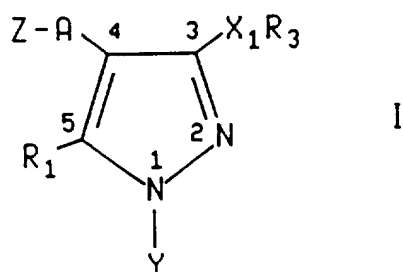
发明背景

本发明涉及取代的吡唑,含吡唑的药用组合物,及其在治疗与紧张有关的病症和其它疾病中的应用。该化合物具有促皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂活性。

CRF 拮抗剂在美国专利 4,605,642 和 5,063,245 中分别指肽和吡唑啉酮(pyrazolinones)。在文献(例如在美国专利 5,063,245)中阐述了 CRF 拮抗剂的重要性,将该文献引入本文供参考。最近, M.J.Owens 等在 Pharm Rev., Vol. 43,425—473 页(1991)中发现了 CRF 拮抗剂所具有的不同活性的概要,也引入本文供参考。根据这两篇文献和其它文献中所描述的研究,认为 CRF 拮抗剂可有效地治疗大量与紧张有关的疾病,如紧张引起的抑郁,焦虑,头痛,过敏性肠道综合症,炎症,免疫抑制,人类免疫缺陷性病毒(HIV)感染,早老性痴呆,胃肠道疾病,厌食 nervosa, 出血性紧张,药物和酒精戒断症,药物成瘾和生育问题。

发明概要

本发明涉及下式化合物及其可药用酸加成盐



其中

A 为 CH_2 ;

R_1 为氢;直链或支链 C_1 — C_6 烷基;含一个或两个非相邻双键的

C_3-C_6 烷基;羟基; $O(C_1-C_6$ 烷基); SH ; $S(C_1-C_6$ 烷基); $SO_2(C_1-C_6$ 烷基); C_3-C_6 环烷基;吗啉基;哌啶基,或芳基,该芳基可由 1—3 个氟,氯,溴,三氟甲基,羟基, $O(C_1-C_6$ 烷基), $O(C_1-C_6$ 烷基), SH , $S(C_1-C_6$ 烷基),氨基, $NH(C_1-C_6$ 烷基), $N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$,或者由碘,硝基,或氰基中的一个取代,所述芳基选自苯基,噻吩基,苯并噻吩基,吡啶基,喹啉基,pyrazinoly,嘧啶基,咪唑基,苯并咪唑基,呋喃基,苯并呋喃基,噻唑基,苯并噻唑基,异噻唑基,苯并异噻唑基,异恶唑基,苯并异恶唑基,三唑基,吡唑基,吡咯基,吲哚基,氮杂吲哚基,恶唑基,苯并恶唑基,吡咯烷基和噻唑烷基;

R_3 为直链 C_1-C_6 烷基,支链 C_3-C_8 烷基, C_3-C_8 链烯基,其中当 X_1 为杂原子时,双键不与 X_1 相邻,或 C_3-C_7 环烷基 $(CH_2)_n$,其中 n 为 0—4,或 $(CH_2)_qQ_1R_{19}$,其中 q 为 0, 1 或 2, Q_1 为 O, S, NH, N(C_1-C_6 烷基);当 X_1 不为共价键时的共价键,并且 R_{19} 为氢,直链 C_1-C_6 烷基,支链 C_3-C_8 , C_3-C_8 链烯基, C_3-C_6 环烷基或 C_3-C_6 环烷基 (CH_2) ;

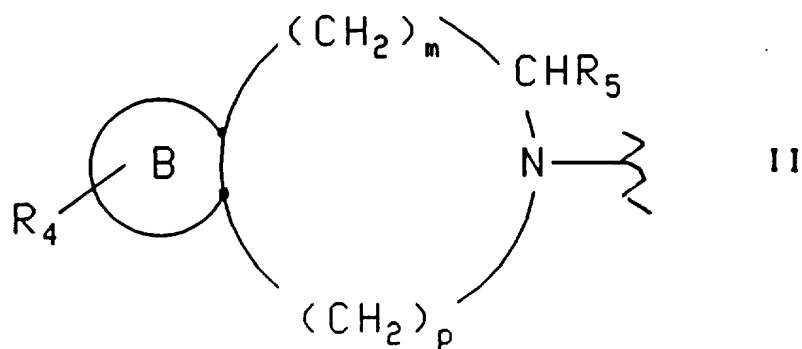
X_1 为共价键, CH_2 , O, S, 或 NR, 其中 R 为氢或直链 C_1-C_6 烷基或支链 C_3-C_8 烷基;

Y 为苯基,该苯基可由 1—3 个氟,氯,溴,甲酰基, C_1-C_6 烷基, C_3-C_{10} 支链烷基, C_1-C_6 烷氧基或三氟甲基取代,或者由羟基,碘,氰基,硝基,氨基, $NH(C_1-C_4$ 烷基), $N(C_1-C_4)(C_1-C_2$ 烷基), $COO(C_1-C_4$ 烷基), $CO(C_1-C_4$ 烷基), $SO_2NH(C_1-C_4$ 烷基), $SO_2N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_2 烷基), SO_2NH_2 , $NHSO_2(C_1-C_4$ 烷基), $S(C_1-C_6$ 烷基), $SO_2(C_1-C_6$ 烷基)中的一个取代,其中所述 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_6 烷基可以由一个或两个氟,氯,羟基, C_1-C_4 烷氧基,氨基,甲基氨基,二甲基氨基或乙酰基取代,其中所述 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_6 烷基可以含一个双键或三键;噻吩基,苯并噻吩基,吡啶基,喹啉基,pyrazinoly,嘧啶基,咪唑基,苯并咪唑基,呋喃基,苯并呋喃基,噻唑基,苯并噻唑基,异噻唑基,苯并异噻唑基,异恶唑基,苯并异恶唑基,三唑基,吡唑基,吡咯基,吲哚基,氮杂吲哚

基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 吡咯烷基; 噻唑烷基, 吗啉基, 或哌啶基, 其中的任一基团都可以由 1—3 个氟, 氯, 溴或甲基中的任意一个取代, 或者由一个三氟甲基取代; 并且

Z 为

(a)



其中 B 环为苯基, 萘基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 哒嗪基, 三唑基, 吡咯基, 吡唑基, 咪唑基, 噻吩基或吲哚基, 其中任一基团都可以由甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氟, 氯, 溴或碘取代; 或者 B 环为饱和的 5 元或 6 元碳环或具有一或两个双键的部分不饱和环;

R_4 为氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴, 碘或三氟甲基;

R_5 为氢, 直链 C_1-C_6 烷基, 支链 C_3-C_8 烷基, C_3-C_8 链烯基, 或 $(CH_2)_0-X_2-(CH_2)_r-Q_2-R_6$;

X_2 和 Q_2 各独立地为 O, S, NH, N(C_1-C_6 烷基), 或者 X_2 和 Q_2 中的一个可以为共价键价;

R_6 为氢, 直链 C_1-C_6 烷基, 支链 C_3-C_8 烷基或 C_3-C_8 链烯基;

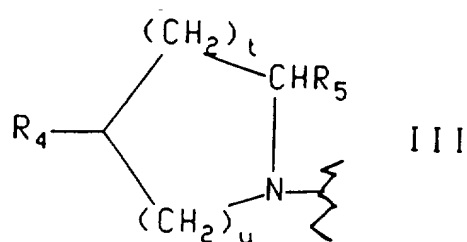
m 为 0 或 1;

o 为 1 或 2;

P 为 1 或 2; 并且

r 为 0, 1, 或 2

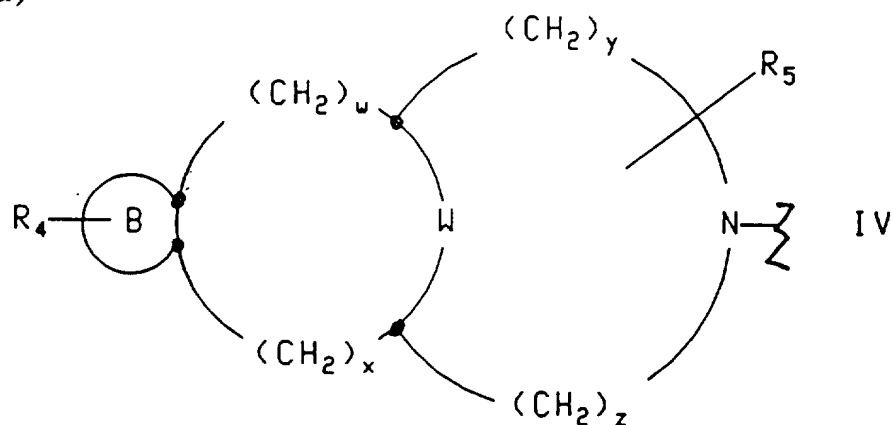
(b)



其中 R_4 和 R_5 如上定义, 并且 t 和 u 各独立地为 1 或 2;

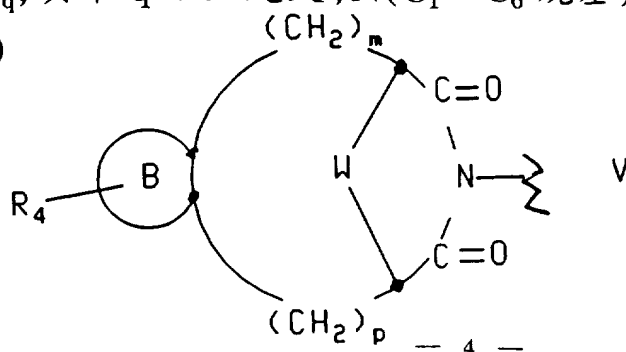
(C)— NR_7R_8 , 其中 R_7 和 R_8 各独立地为氢, $C_1—C_6$ 直链烷基, 支链 $C_3—C_8$ 烷基, $C_3—C_8$ 链烯基, $(CH_2)_v$, CH_2OH , $(CH_2)_vNR_9R_{10}$, 其中 v 为 0—3, 并且 R_9 和 R_{10} 各独立地为氢, 或直链 $C_1—C_6$ 烷基; $(C_3—C_{12}$ 环烷基) $(CH_2)_n$, $(C_6—C_{10}$ 二环烷基) $(CH_2)_n$, 苯并的 $C_3—C_6$ 环烷基, $C_1—C_6$ 羟基烷基, 苯基 $(CH_2)_n$ 其中任一基团都可以由一个或两个羟基, 氟, 氯, 溴, $C_1—C_5$ 烷基, 或 $C_1—C_5$ 烷氧基取代; 或者 R_7 和 R_8 可以与氮连接到一起形成饱和的或部分不饱和的 5 元至 7 元环, 该环含 O, S, NH 或 $N(C_1—C_6 \text{ 烷基})$ 中的一个并且该环可以由 $C_1—C_6$ 烷基, 羟基或苯基取代, 其中任何双键不与任何杂原子相邻; 并且 n 为 0—4;

(d)



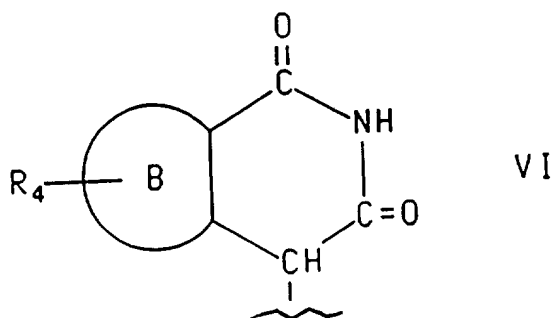
其中 B , R_4 和 R_5 如上定义, w , x , y 和 z 各独立地为 1 或 2, 并且 w 为 $(CH_2)_q$, 其中 q 如上定义; $N(C_1—C_6 \text{ 烷基})$; 或氧;

(e)



其中 B, W, R₄, m 和 p 如上定义;

(f)

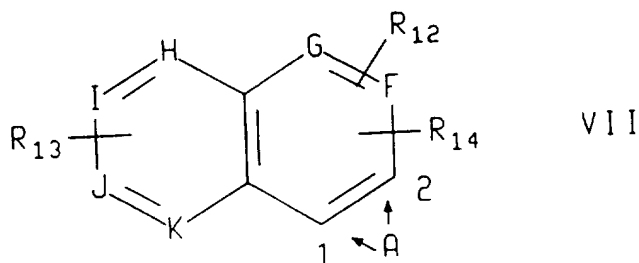


其中 B 和 R₄ 如上定义;

(g) O(CH₂)_vR₁₁

其中 V 为 0—3 并且 R₁₁ 为直链 C₁—C₆ 烷基, 支链 C₃—C₈ 烷基, 苯基, 萘基, 1, 2, 3, 4—四氢化萘基; 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡啶基, 喹啉基, 吡嗪基 (pyrazinoly), 嘧啶基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 异噻唑基, 苯并异噻唑基, 异噁唑基, 苯并异噁唑基, 三唑基, 吡唑基, 吡咯基, 吲哚基, 氮杂吲哚基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 吡咯烷基, 噻唑烷基, 吗啉基, 哌啶基或噻吩基, 其中任一基团都可以由一个或两个氟, 氯, 溴, 甲基或三氟甲基中的任意一个取代;

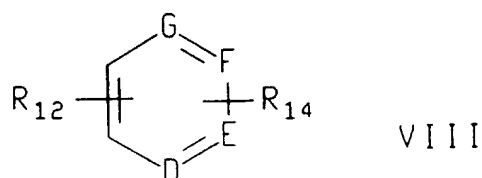
(h)



其中 A 如上定义并且连接到 1 或 2 位, 同时 R₁₄ 分别连接到 2 或 1 位; F, G, H, I, J 和 K 独立地为 C 或 N, 假设 H, I, J 和 K 中不超过三个为 N, 其中不超过两个为相邻 N; R₁₂ 和 R₁₃ 各独立地为氢, 直链 C₁—C₆ 烷基, 支链 C₃—C₈ 烷基, C₃—C₈ 链烯基, 氟, 氯, 溴, 三氟甲

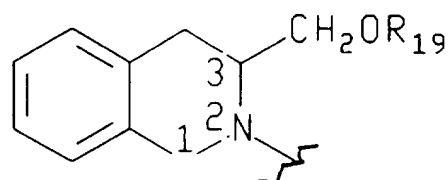
基, 羟基, 巯基, C_1-C_{12} 烷氧基, C_1-C_{12} 硫代烷基, 或者 C_3-C_{12} 链烯氧基或者 C_3-C_{12} 硫代链烯基, 其中双键不与氧或硫相邻; 并且 R_{14} 为羟基, C_1-C_{12} 烷氧基, C_3-C_{12} 链烯氧基, 其中双键不与氧相邻, 或 $-X_2-(CH_2)_r-Q_2R_6$, 其中除 Q_2 不为硫外, X_2, r, Q_2 和 R_6 如上(a)段定义, 或者 R_{14} 为 $NR_{15}R_{16}$ 其中 $R_{15}R_{16}$ 各独立地为氢, 直链 C_1-C_6 烷基, 支链 C_3-C_8 烷基, C_3-C_8 链烯基, 其中双键不与氮相邻, 或 C_3-C_7 环烷基 $-(CH_2)_n$, 其中 n 如上定义, 或者 R_{15} 和 R_{16} 与氮一起形成与苯缩合或未与苯缩合的, 饱和的 5 元或 6 元环; 或

(i)



其中 D, E, F, 和 G 独立地为 C 或 N, 假设 D, E, F 和 G 中不超过两个为 N, R_{12} 和 R_{14} 如上(h)段的定义, 将上述定义的 A 连接到式 VIII 中的一个碳上, 并且 R_{14} 连接到与连接 A 的碳相邻的碳上。

式 I 中优选的化合物为那些化合物, 其中 Z 为由 R_5 取代的 1, 2, 3, 4—四氢喹啉—1—基, R_5 为 $(CH_2)_0-X_2-(CH_2)_r-Q_2-R_6$, 或者更优选 R_5 为 $(CH_2)_KOH$ (其中 K 为 1—4), 或 $CH_2OCH_2CH_2OR_6$ 。其它优选的化合物是那些化合物, 其中 Z 为 1, 2, 3, 4, —四氢异喹啉—2—基, 其中 R_5 在 3 位取代, 并且在 3 位的绝对构型为 S 或 R 或 R, S。进一步优选的化合物为那些化合物, 其中 Z 为式



通过从 (+)—3—羟甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉衍化来测定在 3 位的绝对构型, 其中 R_{19} 为甲基, 乙基, 异丙基, 环丙基亚甲基, 或正羟乙基, 并且更优选其中 XR_3 为乙基或甲硫基, Y 为 2, 6—二氯—4—三氯甲基苯基, 2, 4, 6—三氯苯基, 2, 4, 6—三甲基苯基, 2, 6—二甲基

—4—溴苯基, 或 2,6—二溴—4—氟苯基, 并且 R_1 为甲基或乙基。

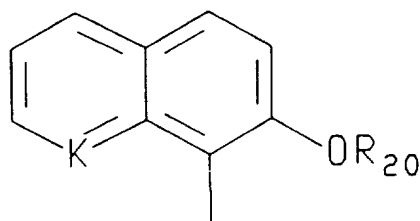
更特定的式 I 化合物为那些化合物, 其中 Z 如上(n)中的定义, 并且尤其 A 连接到 1 位上, 并且 R_{14} 在 2 位上, 为 $X_2 - (CH_2)_2 Q_2 R_6$; 或者 A 连接到 1 位上, F, G, H, I, J 和 K 各为碳, 并且 R_{14} 为 2—甲氧基, 2—乙氧基, 2—异丙氧基, 或 2—环丙基甲氧基; 或者

A 连接到 1 位上, K 为氮, F, G, H, I 和 J 各为碳, 并且 R_{14} 在 2 位, 为 $X_2 - (CH_2)_r Q_2 R_6$; 或者

A 连接到 1 位上, K 为氮, F, G, H, I 和 J 各为碳, 并且 R_{14} 在 2 位, 为甲氧基, 乙氧基, 异丙氧基, 或环丙基甲氧基, $HOCH_2CH_2O-$ 或 $CH_3OCH_2CH_2O-$; 或者

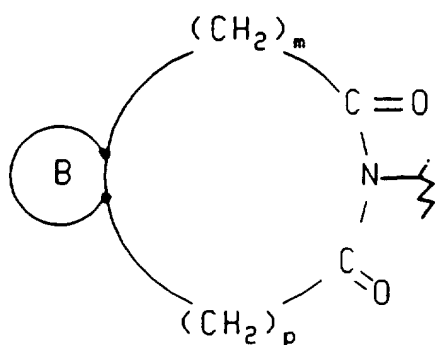
A 在 1 位上并且 R_{14} 在 2 位上, 为乙氧基, 异丙氧基, 环丙基甲氧基, $HOCH_2CH_2O$ 或 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 。

更特定的式 I 化合物包括那些化合物, 其中 Z 为



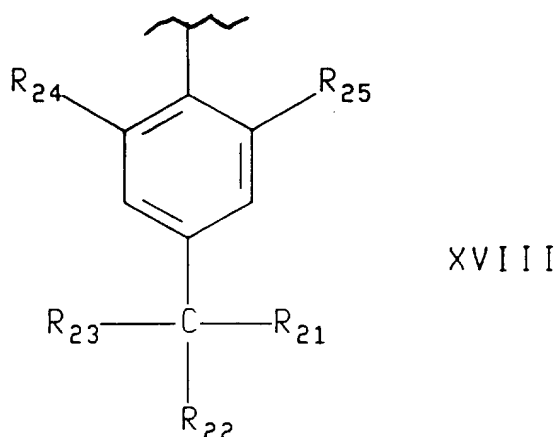
其中 K 为 C 或 N 并且 R_{20} 为甲基, 乙基, 异丙基, 环丙基亚甲基, 甲氧基亚乙基, 羟基亚乙基, 并且尤其 $X_1 R_3$ 为乙基或甲硫基。Y 为 2, 6—二氟—4—三氟甲基苯基, 2, 4, 6—三氟苯基或 2, 6—二溴—4—氟苯基, 并且 R_1 和 R_2 各为甲基或乙基。

其它更特定的化合物是那些式 I 化合物, 其它 2 如(a)中的定义, B 为苯基, p 和 m 各为 1, 并且 R_5 为 CH_2OCH_3 或者 $CH_2OCH_2CH_2OH$; 和那些化合物, 其中 Z 为



本发明更特定的式 I 化合物包括那些化合物, 其中 Y 在 2, 4 和 6 位各有一个取代基的三取代苯基, 例如, 2, 4, 6—三氯苯基, 2, 6—二甲基—4—溴苯基, 2, 6—二氯—4—三氟甲基苯基, 2, 6—二氯—4—三氟苯基或 2, 4, 6—三甲苯基。

其它更特定的式 I 化合物为那些化合物, 其中 Y 为



其中 R_{21} 为氢或 OR_{26} ; R_{22} 和 R_{23} 各独立地为氢, C_1 — C_6 烷基或 (C_3 — C_6 环烷基) $(CH_2)_a$, 其中 a 为 1, 或 2; 或者 R_{22} 和 R_{23} 与它们所连接的碳一起形成 C_3 — C_6 环烷基或含一个氮或氧, 可有可无地和一个羰基的 C_3 — C_6 杂环, 其中, 氮和氧都不与连接 R_{21} , R_{22} 和 R_{23} 的碳相邻; R_{26} 为氢; C_1 — C_6 烷基, (C_3 — C_6 环烷基) $(CH_2)_b$ —, 其中 b 为 0, 1 或 2, (C_1 — C_3 烷基)— $C(O)$ —, (C_1 — C_3 烷基) SO_2 —, 或 (C_1 — C_3 烷基) $_2NC(O)$ —; 并且 R_{24} 和 R_{25} 各独立地为氢, C_1 — C_6 烷基, (C_1 — C_6 环烷基)— $(CH_2)_a$ —其中 a 为 1 或 2, 或 C_3 — C_{10} 支链烷基。

其它更特定的式 I 化合物包括那些化合物, 其中 X_1R_3 为乙基, 或甲硫基, 化合物, 其中 R_1 为 (C_1 — C_6) 烷基和化合物, 其中 Z 为 NR_7R_8 并且 R_7 为苯基或由氟, 氯, 硝基, 甲基或甲氧基之一取代的苯基, 并且 R_8 如上定义, 优选地为 $(CH_2)_3OH$, CH_2CH_2OH 或甲基。

尤其优选的式 I 化合物包括 3—甲氧基甲基—2—[3—甲基—5—甲硫基—1—(2, 4, 6—三氯苯基)—1H—吡唑—4—基甲基]—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉; (3R)—3—甲氧基甲基—2—[3—甲基—5—甲硫基—1—(2, 4, 6—三氯苯基)—1H—吡唑—4—基甲基]—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉; 3—甲氧基甲基—2—[3—甲基—5—甲硫基—1—

(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—1H,吡唑—4—基甲基]—1,2,3,4—四氢异喹啉;{2—[3—甲基—5—甲硫基—1—(2,4,6—三氯苯基)—1H—吡唑—4—基甲基]—1,2,3,4—四氢异喹啉—3—基}甲醇;{2—[3—甲基—5—甲硫基—1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—1H,吡唑—4—基甲基]—1,2,3,4—四氢异喹啉—3—基}甲醇;2—{1—(2,6—二氯—4—三氟甲基—苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—萘—2—基氧}—乙醇;2—{8—[1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—喹啉—7—基氧}—乙醇;2—[3,5—二乙基—1—(2,4,6—三氯苯基)—1H—吡唑—4—基甲基]—3—甲氧基—甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉;1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—3,5—二乙基—4—(2—甲氧基萘—1—基甲基)—1H—吡唑;2—{2—[1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—1,2,3,4—四氢异喹啉—3—基甲氧基}—乙醇;2—{1—[3,5—二乙基—1—(2,4,6—三甲基苯基)—1H—吡唑—4—基—甲基]—萘—2—基氧}—乙醇;2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—甲氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉;2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉;和2—{2—[3,5—二乙基—1—(2,4,6—三甲基苯基)—1H—吡唑—4—基甲基]—1,2,3,4—四氢异喹啉—3—基甲氧基}—乙醇。

特别优选的式 I 化合物进一步包括 2—[1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—甲氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉;2—[3,5—二乙基—1—(2,4,6—三甲基苯基)—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉,2—[1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—3,5—二乙基—1H,吡唑—4—基甲基]—3—甲氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉,和 2—[3,5—二乙基—1—(2,4,6—三甲基苯基)—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基 1,2,3,4—四氢异喹啉。

最优选的式 I 化合物包括 1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—

4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—1H—吡唑; 4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—1—[4—(1—甲氧基—1—甲基乙基)—2,6—二甲基苯基]—1H—吡唑; 2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—甲氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 2—[3,5—二乙基—1—(4—乙基—2,6—二甲基苯基)—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 2—[1—(2,6—二甲基—4—丙基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 2—{4—[4—(3—乙氧基甲基—3,4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基}—丙—2—醇; 2—{3,5—二乙基—1—[4—(1—甲氧基—1—甲基乙基)—2,6—二甲基苯基]—1H—吡唑—4—基甲基}—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 2—{3,5—二乙基—1—[4—(1—甲氧基乙基)—2,6—二甲基苯基]—1H—吡唑—4—基甲基}—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉; 1—{4—[4—(3—乙氧基甲基—3,4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基—3,5—二甲基苯基}—丙—1—醇; 3—乙氧基甲基—2—{1—[4—(1—乙氧基丙基)—2,6—二甲基苯基]—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基}—1,2,3,4—四氢异喹啉; 和 3—{4—[4—(3—乙氧基甲基—3,4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基)—3,5—二乙基吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基}—戊—3—醇, 其中所有取代的四氢异喹啉衍生物都是由关于光学部位的(+)-3—羟基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉, 和(R)-2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3—乙基—5—甲磺酰基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉衍生的。

本发明包括式 1A 化合物(未显示)及其可药用酸加成盐。除了 A 为 $\text{CH}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$, $\text{C}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})_2$, $\text{C}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})(\text{C}_3\text{—C}_8 \text{ 烯基})_2$, 或 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_3\text{—C}_8 \text{ 烯基})$ (其中 n 为 0—4) 外, 式 1A 化合

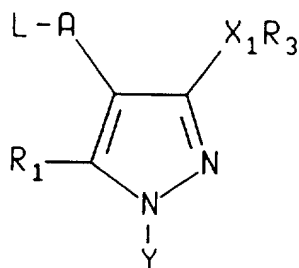
物与式 I 化合物完全相同。

本发明也涉及药用组合物,用于治疗(a)由促皮质激素释放因子诱导或促进的疾病或(b)炎症如风湿性关节炎,疼痛,气喘病,牛皮癣和变态反应;焦虑,包括一般性焦虑,惊慌,恐怖症,强迫观念与行为症,和创伤后紧张症;由紧张引起的睡眠障碍;疼痛知觉,如纤维肌痛(fibromyalgia);情绪紊乱,如抑郁,包括严重的抑郁,和产后的抑郁;精神抑郁症;两极细胞病;躁忧性气质;疲劳症;紧张引起的头痛;癌症;过敏性肠道综合症,包括节肠段回肠炎,结肠强直和结肠痉挛;免疫系统疾病,包括免疫功能障碍和人类免疫缺陷性病毒(HIV)感染;神经变性疾病,如老年性痴呆;胃肠道疾病;饮食障碍,如厌食和贪食 nervosa;出血性紧张;药物和酒精戒断症;药物成瘾,紧张引起的精神病发作;甲状腺(euthyroid)疾病综合症;不适宜的抗腹泻症激素(ADH);和生育问题。该药用组合物包含治疗所述疾病有效量的上述定义的式 I 化合物,和可药用载体。优选的本发明组合物是含上述优选的式 I 化合物的那些组合物。

本发明进一步涉及通过给予需要治疗的受试者在该治疗中有效量的上述式 I 化合物来治疗由促皮质激素释放因子诱导或促进的疾病的方法,和通过给予需要该治疗的受试者在该治疗中有效量的上述式 I 化合物来治疗下列疾病的方法,所述疾病包括炎症,如(a)由促皮质激素释放因子诱导或促进的疾病或(b)炎症如风湿性关节炎,疼痛,气喘病,牛皮癣和变态反应;焦虑,包括一般性焦虑,惊慌,恐怖症,强迫观念与行为症,和创伤后紧张症;由紧张引起的睡眠障碍;疼痛知觉,如纤维肌痛(fibromyalgia);情绪紊乱,如抑郁,包括严重的抑郁,和产生的抑郁;精神抑郁症;两极细胞病;躁忧性气质;疲劳症;紧张引起的头痛;癌症;过敏性肠道综合症,包括节肠段回肠炎,结肠强直和结肠痉挛;免疫系统疾病,包括免疫功能障碍和人类免疫缺陷性病毒(HIV)感染;神经变性疾病,如老年性痴呆;胃肠道疾病;饮食障碍,如厌食和贪食 nervosa;出血性紧张;药物和酒精戒断症;药物成瘾,紧张引起的精神病发作;甲状腺(euthyroid)疾病综合症;不适宜的抗腹泻症激素(ADH);和生育问题。优选的本发明方法是给

予上述优选的式 I 化合物的那些方法。

本发明也涉及下式的中间体化合物



其中 A 为 CH_2 , R_1 如上参考式 I 的定义, R_3 为直链 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基, 支链 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 烷基, $\text{C}_3\text{—C}_8$ 链烯基其中当 X_1 为氧或硫时, 双键不与 N 或 X_1 相邻; $\text{C}_3\text{—C}_7$ 环烷基 $(\text{CH}_2)_n$, 其中 n 为 0, 1, 2, 3, 或 4; 或 $(\text{CH}_2)_q\text{Q}_1\text{R}_6$, 其中 q 为 0, 1 或 2, Q_1 为 O, S, NH, $\text{N}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$ 或共价键, 并且 R_6 为氢, 直链 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基, 支链 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 烷基, $\text{C}_3\text{—C}_8$ 烯基, $\text{C}_3\text{—C}_6$ 环烷基, 或 $\text{C}_3\text{—C}_6$ 环烷基 $(\text{CH}_2)_n$, 其中 n 为 0—4, 假设 q 为 1 时, X_1 和 Q_1 不能同时为杂原子;

X_1 为共价键, CH_2NR , 其中 R 为氢或直链 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基, O, 或 S;

Y 为苯基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡啶基, 喹啉基, 吡嗪基, 嘧啶基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 异噻唑基, 苯并异噻唑基, 异恶唑基, 苯并异恶唑基, 三唑基, 吡唑基, 吡咯基, 吲哚基, 氮杂吲哚基, 恶唑基, 苯并恶唑基, 吡咯烷基; 噻唑烷基, 吗啉基, 或哌啶基, 其中的任一基团都可以由 1—3 个氟, 氯, 溴或甲基中的任意一个取代, 或者由一个三氟甲基取代; 假设 Y 不是未取代的苯基, 并且

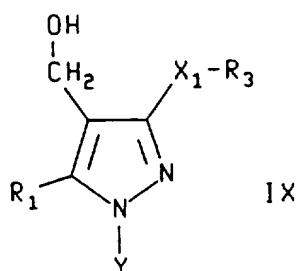
L 为氟, 溴、碘、羟基, $\text{O}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})\text{OSO}_2(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$, OSO_1 芳基, 其中所述芳基为苯基, 该苯基可由 1—3 个氟, 氯, 溴, 羟基, $\text{O}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$, SH, $\text{S}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$, 氨基, $\text{NH}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})_2$ 或一个碘, 硝基或氰基取代。

本发明的详细说明

无论本文何时提到 $(\text{CH}_2)_q\text{Q}_1\text{R}_{19}$ 和 $(\text{CH}_2)_0-\text{X}_2-(\text{CH}_2)_r\text{Q}_2\text{R}_6$, 当 q 或 r 分别为 1 时, 那么 X_1 和 Q_1 , X_2 和 Q_2 分别不同时为杂原子。

当 R_1 或 r 为杂环基时, 该基团通过碳原子连接。

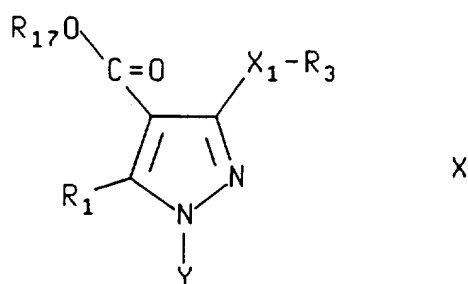
通过将式 IX 化合物与式 ZH 化合物反应, 其中 Z 如上定义, 可以制备式 I 化合物。



其中 R_1 , X_1 和 Y 如上参考式 I 的定义。

通常, 在大约 $0-85^\circ\text{C}$ 的温度下 (通常在室温下) 进行该反应。通常在溶剂中进行反应, 所述溶剂在反应条件下是惰性的, 例如乙腈。与 ZH 反应前, 首先在大约 $-10^\circ-50^\circ\text{C}$ 下, 在惰性溶剂如二氯甲烷中, 在酸中和剂如三乙胺存在下, 将式 IX 化合物与活化的磺酸如甲磺酰氯反应。

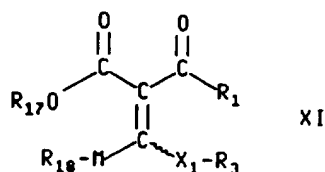
通过在大约 $-10^\circ-80^\circ\text{C}$ 下, 在反应惰性溶剂如四氢呋喃或醚中, 将式 X 化合物与还原剂如二异丁基铝氢化物反应, 可以制备式 IX 化合物。



其中 R_1 , X_1 和 Y 如上参考式 I 的定义并且 R_{17} 为 C_1-C_6 烷基。

通过将式 XI 化合物与式 $\text{Y}-\text{NHNH}_2$ 化合物反应, 可以制备式

X 化合物。

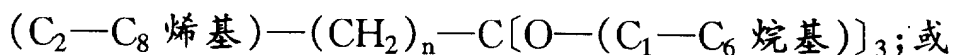
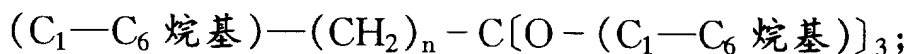


其中除 X_1 不为 SO_2 外, X_1, R_1, R_3 和 Y 如上参考式 I 的定义, m 为 O 或 S, R_{17} 如上参考式 X 的定义, 并且 R_{18} 为 C_1-C_6 烷基。通常, 至少在 $50-150^\circ C$ 下 (通常在反应混合物的回流温度下), 在溶剂如 C_1-C_8 醇中, 进行反应。式 XI 中的波浪线 $\sim$ 表示, 该化合物的任一异构都包括在内, 与所采用的表示立体异构体的习惯相同。

通过在已知的反应条件下, 用氧化剂如间—氯过苯甲酸处理, 可以由相应的式 X 化合物, 其中 R_1 为 $S(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 来制备式 X 化合物, 其中 R_1 为 $SO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。

通过在大约 $-10^\circ-40^\circ C$ 下, 在适宜的溶剂或溶剂混合物如二甲基亚砷或二甲基甲酰胺中, 在二硫化碳存在下, 将适宜的 β —酮酯与碱如氢化钠反应, 然后用适宜的烷基化试剂如甲基碘来处理产生的二价阴离子, 得到 3,3—二甲基硫代丙烯酸衍生物 XI, 其中 R_{18} 为 R_3 为 CH_3 并且 M 为 X_1 为 S, 可制备上述式 XI 化合物。在碱存在下, 式 XI 化合物 (其中 M 为 X_1 为 S 并且 R_3 为 R_{18} 为 C_1-C_6 烷基) 与醇 R_3OH 的反应产生式 XI 化合物相应的制剂, 其中 R_{18} 为 R_3 并且 M 为 X_1 为 O。

在大约 $0^\circ-100^\circ C$ 的温度下, 在适宜的溶剂如乙酸乙酯中, 适宜的 β —酮酯与下式中的一种邻酯反应:



$R_{19}Q_1(CH_2)_q-X_1-(CH_2)_n-C[O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})]_3$, 其中除 X_1 不是 SO_2 外, n, R_{19}, Q_1, q 和 X_1 如上参考式 I 的定义,

得到式 XI 化合物, 其中 R_{18} 为 C_1-C_6 烷基, M 为 O, X_1 为 CH_2 或共价键, 并且 R_3 分别为 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-(CH_2)_n$; $(C_2-C_8 \text{ 烯基})-(CH_2)_n$, 和 $R_{19}Q_1(CH_2)_q-X_1-(CH_2)_n$, 其中 $n, q, R_{19}Q_1$ 和 X_1 如上

定义。

在大约 0° — 100°C 的温度下, 在适宜的溶剂如乙醇中, 式 XI 化合物(其中 M 为 X_1 为 S 并且 R_3 为 R_{18} 为 C_1 — C_6 烷基)与胺如 RNH_2 或 RR_3NH 反应得到式 XI 化合物, 其中 R_{18} —M 和 X_1 — R_3 中的一个或二者各为 RNH 或 NRR_3 , 其中 R 如上参考式 I 的定义并且 R_3 为直链烷基, 支链 C_3 — C_8 烷基, 或 C_3 — C_8 烯基, 其中双键不与氮相邻。

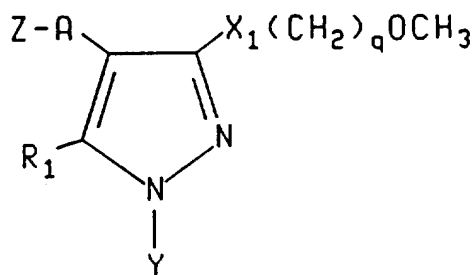
通过将相应的化合物烷基化, 其中 R_5 或 R_4 分别为 $(\text{CH}_2)_0$ — X_2 — $(\text{CH}_2)_2$ — Q_2 — R_6 和 $-X_2$ — $(\text{CH}_2)_r$ — Q_2 — R_6 , 其中 R_6 为氢并且 Q_2 为氧, 可以制备式 I 化合物, 其中 Z 如上在 (a), (h) 或 (i) 段的定义, 其中 R_5 或 R_4 为 $X_2(\text{CH}_2)_r$ — Q_2 — R_6 , 其中 Q_2 为氧, 并且除 R_6 不为氢外, X_2 , r 和 R_6 都如前面的定义。在这些实例中, 其中 R_5 和 R_4 具有末端羟基, 在大约 55°C — 100°C 下, 在溶剂如二甲基甲酰胺中, 羟基首先与强碱如碱金属氢化物, 例如锂, 钠或钾的氢化物反应。

然后, 将得到的碱金属的醇盐与式 $\text{HO}(\text{CH}_2)_r$ — Q_2 — R_6 的烷基或芳基磺酰酯反应, 其中, 除氢外, R_6 如上 (a) 段的定义。该反应在 50° — 100°C 下, 在溶剂如二氯甲烷或甲苯存在下进行。可按照上述激活式 IX 化合物的相同方法来制备上述磺酰酯。

可以用其它强碱, 包括有机金属碱如正丁基锂或胺的阴离子碱如二异丙基酰胺锂来代替上述碱金属氢化物。在该实例中, 可以在大约为 -5° — 65°C 的温度下, 在四氢呋喃中, 进行金属醇盐形成反应。

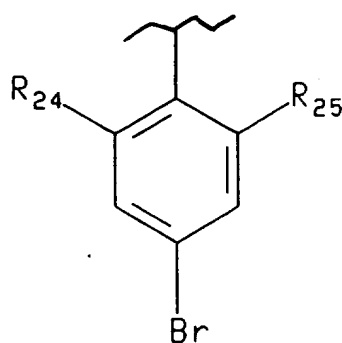
可以用同样的烷基化作用, 从相应的化合物, 其中 X_1R_3 为羟基, 来制备式 I 化合物, 其中 X_1 为氧并且 R_3 为 $(\text{CH}_2)_q$ — Q_1 — R_{19} , 其中除 R_{19} 不为羟基外, q , Q_1 和 R_{19} 如上参考式 I 的定义。

如上所述, 式 IX 化合物, 其中 R_3 为 $(\text{CH}_2)_q$ — Q_1 — R_6 , 其中 q 如上参考式 I 的定义, Q_1 为 O 并且 R_6 为甲基, 与 ZH 反应, 形成下式化合物



这些化合物可以与脱甲基试剂反应,形成相应的化合物,其中 R_6 为氢。如先前的技术中所述,适宜的脱甲基试剂为三溴化硼与碘化钠和 15—冠醚—5 合用。如上所述,在酸中和剂存在下,首先用活化的磺酸来激活式 IX 化合物。

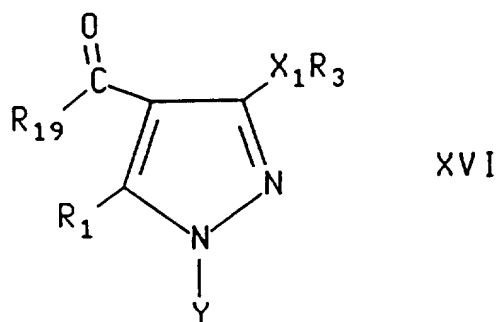
制备某式 I 化合物(其中 Y 为式 X V III)的另一方法是利用式 I (其中 Y 为下式)作为起始物



将起始物质与有机锂试剂如($C_1—C_6$ 烷基)锂,特别是正丁基锂反应,形成相应的锂化合物,其中由锂取代溴。简单地用水中止反应,产生相应的化合物,其中由氢取代锂。锂化合物与 N,N—二甲基甲酰胺的反应引起由甲酰基取代锂。锂化合物与式 $R_{22}R_{23}C=O$ 醛或酮(其中 R_{22} 和 R_{23} 参考式 X V III 的定义)的反应产生相应的化合物,其中由 $R_{22}R_{23}OH$)基取代锂。通过先与氢化钠反应,再与 $R_{26}X_3$ 反应,其中除氢外, R_{26} 参考式 X V III 的定义,并且 X_3 为溴,氯或碘,可以将 $R_{22}R_{23}C(OH)$ 中的羟基转换成 OR_{26} ,其中除氢外, R_{26} 参考式 X V III 的定义。锂化合物与式 $R_{22}R_{23}HCX_3$ 的反应,其中 X_3 如上定义,并且 R_{22} 和 R_{23} 独立地为氢, $C_1—C_6$ 烷基或($C_3—C_6$ 环烷基) $(CH_2)_a$ (其中 a 为 1 或 2);或者, R_{22} 和 R_{23} 与它们所连接的碳一起形成 $C_3—C_6$ 环烷基,产生相应的式 I 化合物,其中 Y 为式 X V III,其中 R_{21} 为氢,并且 R_{22} 和 R_{23} 如上定义。

通过用常规方法,例如在乙醚或四氢呋喃中,在大约 -78° — $50^{\circ}C$ 下,将式 X 化合物与式 $R_{19}MgHal$ Grignard 试剂反应,其中 R_{19} 为 $C_1—C_6$ 烷基或 $(CH_2)_n(C_3—C_8$ 烯基)(其中 n 为 0—4),得到下式

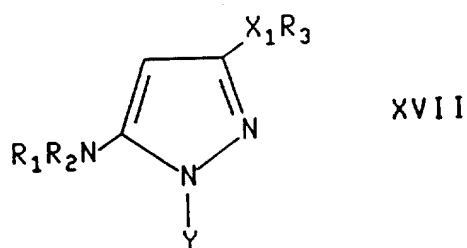
的酮



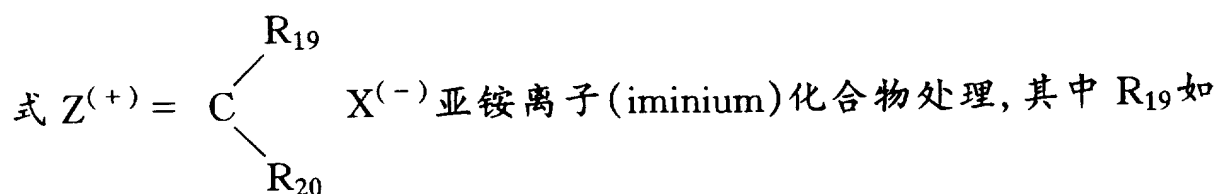
可以制备式 1A 化合物, 其中 A 为 $\text{CH}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})$, 或 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ ($\text{C}_3\text{—C}_8 \text{ 烯基}$)(其中 n 为 0—4)(含有式 1B, 未显示), 在标准酸催化的脱水条件下, 通过与式 ZH 化合物反应, 其中 Z 为如上定义的(a)、(d)可以将酮 X VI 转化成相应的烯胺。通过在加压和稀有金属催化剂存在下, 用氢氢化或在乙醚或四氢呋喃(THF)中, 用氢化物如钠或锂的氰基氢硼化物还原, 可以将烯胺转化为式 1A 化合物, 其中 A 为 CHR_{19} 。

或者, 通过在氢化物还原剂如钠或锂的氰基氢硼化物存在下, 将化合物 X VI 与 ZH 反应, 其中 Z 为如上定义的(a)–(d), 可以制备式 1B 化合物。

通过在回流下, 将式 X 化合物与浓盐酸反应形成下式化合物



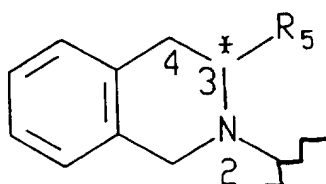
可以制备式 1A 化合物, 其中 A 为 $\text{C}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})_2$, 或 $\text{C}(\text{C}_1\text{—C}_6 \text{ 烷基})(\text{C}_3\text{—C}_8 \text{ 烯基})$ 。可以将化合物 X VII 溴化(例如用 THF 中的溴化吡啶 翁)形成相应的式 X VII(未显示)的 4—溴化物, 它可以形成 4—金属化物, 如在乙醚中, 在 -78°C 下, 用叔丁基锂将其金属化, 然后用



上定义, R_{20} 为 R_{19} , Z 为上述定义的(a) - (d), 并且 X 为卤素。

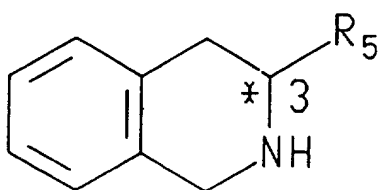
通过用强碱如在乙醚或 THF 中的叔丁基锂处理式 I 化合物, 其中 Z 为(h)或(i)并且其它取代基如上参考式 I 的定义, 然后, 在同样的溶剂中, 用式 $R_{19}X$ 的卤代物烷基化, 其中 R_{19} 和 X 如上定义, 可制备式 1A 化合物, 其中 A 为 CHR_{19} , 其中 R_{19} 如上定义, Z 为如上定义的(h)或(i)并且 R^{14} 不具有酸性氢, 如羟基。

当本发明化合物包含手性中心时, 已知本发明包括该化合物的外消旋混合物和各对映体。例如, 当本发明化合物(其中 Z 为 1, 2, 3, 4—四氢异喹啉基)3 位的 Z 由 R_5 取代时, 其中除氢外, R_5 如上参考式 I 的定义, 它具有手性中心, 如下所示:



其中用星号表示手性中心。

优选的式 I 本发明化合物包括在 3 位具有绝对构型的那些化合物, 其中在 3 位由 R_5 取代 1, 2, 3, 4—四氢异喹啉基, 它们是由下式中间化合物 ZH 的右旋⁽⁺⁾对映体产生的



其中 R_5 为羟甲基或(C_1 — C_6 烷氧基)甲基。

在常规方法中, 通过用—化学当量的可药用酸处理式 I 或 IA 游离碱的溶液或悬浮液来制备酸加成盐。用常规的浓缩或结晶技术来分离盐。适宜的酸的实例包括乙酸, 乳酸, 琥珀酸, 马来酸, 酒石酸, 枸橼酸, 葡萄糖酸, 抗坏血酸, 苯甲酸, 肉桂酸, 富马酸, 硫酸, 磷酸, 盐酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 氨基磺酸, 磺酸如甲磺酸, 苯磺酸, 对甲苯磺酸及相关的酸。

可以以单剂量或多剂量形式, 单独或与可药用载体一起给予新

的,本发明式 I 或 IA 化合物。适宜的药用载体包括惰性固体稀释剂或填充剂,灭菌水溶液或各种有机溶剂。由新的式 I 或 IA 化合物和可药用载体结合形成的药用组合物可以很容易地以各种剂型给予,所述剂型包括片剂,粉剂,锭剂,糖浆剂,注射液等。如果需要,这些药用组合物可包含另外的组分如矫味剂,粘合剂,赋形剂等。因此,为了口服给药,含有各种赋形剂如枸橼酸钠,碳酸钙和磷酸钙的片剂可以与各种崩解剂如淀粉,藻酸和某些复合的硅酸盐,与粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖,明胶和阿拉伯胶一起使用。因此,为了便于压片,常使用润滑剂如硬脂酸镁,十二烷基硫酸钠和滑石粉。也可以将类似的固体组合物作为填充剂在软的或硬的填充明胶胶囊中使用。优选的物质包括乳糖和高分子量的聚乙二醇。当需要水性悬浮液或酏剂口服给药时,可以将必需活性组分与各种甜味剂或矫味剂,着色物质或染料,如果需要,与乳化剂和悬浮剂,以及与稀释剂如水,乙醇,丙二醇,甘油及其混合物一起合用。

为了非肠道给药,可使用新的式 I 化合物在芝麻油或花生油,水性聚乙二醇,或在灭菌水溶液中的溶液。如果需要,应该将该水溶液适当地缓冲并且首先应该用足够的盐水或葡萄糖将液体稀释剂调为等渗的。这些特定水溶液尤其适于静脉,肌肉,皮下和腹膜内给药。通过本领域技术人员熟知的标准技术,可以很容易地获得所使用的无菌水性介质。

因此,有代表性地当治疗皮肤炎症时,可以给予本发明化合物,并且按照标准药学习惯,可通过霜剂凝胶剂,冻胶剂,糊剂和软膏剂的方式给予。

如通常医生所知的那样,给予式 I 或 IA 化合物的有效剂量依赖于所选择的给药途径和其它因素如病人的年龄和体重。该剂量也依赖于要治疗的疾病。通常,每天的剂量大约为每公斤待治疗病人体重 0.1—50mg。通常治疗炎症时需要的每日剂量大约为 0.1—100mg/kg,治疗胃肠道疾病以及厌食 nervosa,出血性紧张,药物和酒精戒断综合症及生育问题时,需要的每日剂量大约为 0.1—50mg/kg,可以以单次剂量或三次分剂量的形式给予每日剂量。

在 Endocrinology, 116, 1653 – 1659(1985)和 Peptides 10, 179 – 188 (1989)中,描述了测定式 I 或 IA 化合物的 CRF 拮抗剂活性的方法,它测定试验化合物与 CRF 受体的结合活性。通常,式 I 化合物的结合活性大约为 0.2 纳摩尔—10 微摩尔。

下列实施例说明本发明。Et 指乙基。

实施例 1

A, 3,3—二甲基硫代—2—乙烯基丙烯酸乙酯

在 16—18℃ 下,用 2.64g(110mmol)无油氢化钠分批处理在经火焰干燥过的 300ml 烧瓶中的 6.50(50.0mmol)乙酰乙酸乙酯和 4.18g(3.30ml, 55.0mmol)二硫化碳在 60ml 无水二甲基亚砷中的溶液。最后再加入 100ml 二甲基亚砷以便于搅拌。加完后,将深红色溶液搅拌 75 分钟并且用 15.62g(6.85ml, 110mmol)碘代甲烷中止反应。在室温下,将反应混合物搅拌过夜。将溶液倾入水中并用乙醚提取。将提取物用水洗涤,干燥并蒸发,得到红色油状物,该油状物无需进一步纯化即可用于下一步中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J=7$), 2.28 (3H, s), 2.37 (6H, s), 4.21 (2H, q, $J=7$).

B. 4—乙氧基羰基—5—甲基—3—甲硫基—1—(2,4,6—三氯苯基)吡唑。

将 1.22g(5.23mmol)3,3—二甲硫基—2—乙酰基丙烯酸乙酯和 1.11g(5.23mmol)2,4,6—三氯苯基胂在 12ml 乙醇中的混合物加热回流 2 小时,将冷却的反应混合物倾入冷水中并将产物提取到乙醚中。将乙醚提取物干燥并蒸发,将残渣在硅胶柱上层析,使用 6:1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂,得到 1.12g(56%)所需产品的结晶固体, m. p. 95 – 98℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (3H, t, $J=7$), 2.30 (3H, s), 2.49 (3H, s.), 4.31 (2H, q, $J=7$), 7.47 m(2H, s).

C. 2—(5—甲基—3—甲硫基—1—(2,4,6—三氯苯基)吡唑—4—基)甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉

在干燥的氮气下,在冰浴中,将 0.340g(0.89mmol)4—乙氧基羰

基—5—甲基—3—甲硫基—1—(2,3,6—三氯苯基)吡唑在 10ml 四氢呋喃中的溶液冷却至 0℃, 然后加入 2.37ml 在甲苯(3.56mmol)中的氢化二异丁基铝的 1.5m 溶液。将反应混合物温热至室温并搅拌 2 小时。然后小心地加入水, 并将产物提取到无水乙醚中, 蒸发掉乙醚, 得到无需进一步纯化即可用于下一步中的产物。

¹H-NMR :

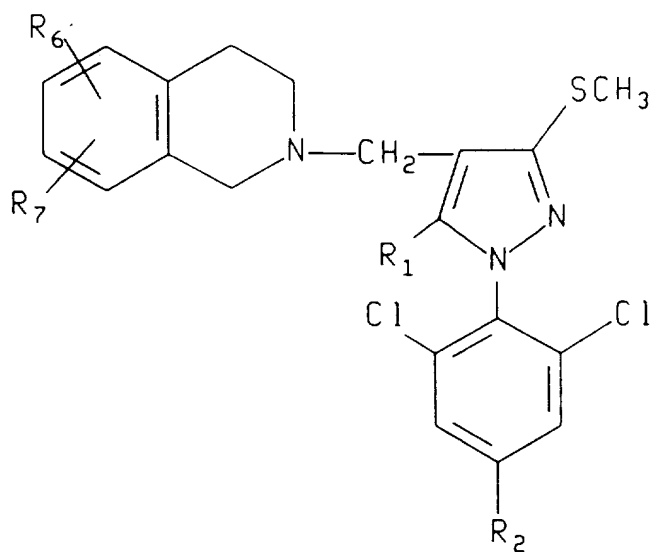
(CDCl₃) δ 2.07 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.56 (2H, d, J=7), 7.45 (2H, s).

在 0—50℃ 下, 将上述产物溶解在 10ml 二氯甲烷 0.62ml(0.45g, 4.45mmol)三乙胺中并用 0.21ml(0.31g, 2.67mmol)甲磺酰氯处理, 在室温下 1 小时后, 将反应混合物倾入水中并用乙酸乙提取。用盐水和硫酸镁干燥产物的溶液, 并将溶液蒸发掉得到无需进一步纯化即可用于下一步中的中间体的甲磺酸盐。

将上述反应的产物(0.98mmol)溶解在 10ml 乙腈中并用 0.45ml(0.475g, 3.57mmol)1,2,3,4—四氢异喹啉处理。在几分钟的时间内, 溶液变暗再变亮, 然后在室温下搅拌过夜。将形成的固体过滤并弃去, 将滤液浓缩并在硅胶上层析, 用 4:1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到产物的游离碱。将该物质溶解在乙醚中, 并用氯化氢(气体)在乙醚中的溶液处理, 得到产物的盐酸盐, m. p. 205—207℃(经过三个反应后的总产率为 53%)分析计算(C₂₁H₂₀N₃SCl₃、C, 51.55; H, 4.33; N, 8.59。实测, C, 51.01; H, 4.69; N, 8.40。

实施例 2

按照实施例 1 的方法来制备下列化合物。



R ₁	R ₂	R ₆	R ₇	物理数据(m. p. 在℃下)
CH ₃	Cl	H	H	m.p. 205-207
CH(CH ₃) ₂	Cl	H	H	m.p. 209-210
CH(CH ₃) ₂	Cl	OCH ₃	OCH ₃	m.p. 140-142
R ₁	R ₂	R ₆	R ₇	物理数据(m. p. 在℃下)
苯基	CF ₃	H	H	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ 2.59 (s, 3H), 2.74 (2H, t, J=7), 2.89 (2H, t, J=7), 3.54 (2H, s), 3.64 (2H, s), 6.98-7.01 (1H, m), 7.07-7.15 (3H, m), 7.25-7.32 (3H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.60 (2H, m).

实施例 3

A. 4—甲氧基羰基—3,5—庚二酮

用 1.19g (50mmol) 氢化钠处理在 100ml 乙醚中的 6.5g (50mmol) 丙酰乙酸甲酯的溶液, 并将混合物搅拌 2 小时。将混合物冷却至 5℃, 并且经 5 分钟的时间, 滴加 6.93g (6.51ml, 75mmol) 丙酰氯。在室温下, 将反应混合物搅拌过夜, 然后倾入水中。用硫酸将反应混合物酸化并将产物提取到乙醚中, 用水洗涤并干燥。蒸发, 得到需要的产物, 纯度足够用于下列反应中, 产率 88 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.08 (6H, t, $J=7$), 2.58 (4H, q, $J=7$), 3.66 (1H, s), 3.74 (3H, s).

B. 1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—3,5—二乙基吡唑—4—羧酸甲酯

将在 50ml 乙醇中的 7.5g (40mmol) 步骤 A 化合物和 11.85g (48mmol) 2,6—二氯—4—三氟甲基苯基胂的溶液加热回流 8 小时。通过蒸发除掉乙醇, 将残渣在乙酸乙酯和稀盐酸之间分配。将有机提取物干燥并蒸发, 得到 43 % 产率的所需产物的栗色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.08 (3H, t, $J=7$), 1.24 (3H, t, $J=7$), 2.22 (2H, q, $J=7$), 2.94 (2H, q, $J=7$), 3.86 (3H, s), 7.46 (2H, s).

C. 1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基] 甲醇。

在 0℃ 下, 经 5 分钟时间, 用 44.1ml 1.5M 氢化二异丁基铝的甲苯溶液处理 8g (20mmol) 步骤 B 化合物在 50ml 四氢呋喃 (THF) 中的溶液。在 0℃ 下, 将反应搅拌 2 小时, 然后用水小心地中止。将产物提取到乙酸乙酯中并干燥, 蒸发, 得到产率为 46 % 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 (3H, t, $J=7$), 1.26 (3H, t, $J=7$), 2.44 (2H, q, $J=7$), 2.70 (2H, q, $J=7$), 4.54 (2H, s), 7.66 (2H, s).

D. 1—[3,5—二乙基—1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—1H—吡唑—4—基甲基] 萘—2—醇

用 50mg (2.1mmol) 氢化钠处理 303mg (2.1mmol) 2—萘酚在 5ml 无水乙醚中的溶液并将混合物搅拌 15 分钟。将在 5ml 无水乙

醚中的 368mg (1.0mmol) 步骤 C 化合物和 126mg (0.174ml, 1.22mmol) 三乙胺的溶液冷却至 0℃ 并用 114mg (0.077ml, 1.0mmol) 甲磺酰氯处理。通过过滤除掉三乙胺盐酸盐, 并将滤液加到上述 2-萘酚钠的悬浮液中, 在室温下, 将反应混合物搅拌 12 小时, 将反应混合物在水和乙醚之间分配, 将有机提取液干燥并蒸发, 得到产率为 29% 的所需产物。

¹H-NMR

(CDCl₃) δ 1.00 (3H, t, J=7), 1.20 (3H, t, J=7), 2.44 (2H, q, J=7), 2.72 (2H, q, J=7), 4.58 (2H, s), 6.96 - 7.84 (8H, m).

E. 3.5-二乙基-4-(2-甲氧基萘-1-基甲基)-1-(2,6-二氧-4-三氟甲基苯基)-1H-吡唑。

用 5mg (0.20mmol) 氢化钠处理 100mg (0.20mmol) 步骤 D 的化合物在 5ml 无水 THF 中的溶液并搅拌 15 分钟。然后加入 85mg (0.037ml, 0.60mmol) 碘代甲烷并在室温下, 将混合物搅拌过夜。用水将反应混合物骤冷并将产物提取到乙酸乙酯中, 干燥并蒸发。闪式柱层析后得到所需产物的白色固体。

m.p. 96 - 98°C. ¹H-NMR

(CDCl₃) δ 0.6 (3H, t, J=7), 1.04 (3H, t, J=7), 2.06 (2H, q, J=7), 2.51 (2H, q, J=7), 3.90 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.18 - 7.34 (3H, m), 7.58 (2H, s), 7.70 - 7.84 (3H, m).

实施例 4

8-[1-(2,6-二氧-4-三氟甲基苯基)-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基-甲基]-喹啉-7-醇

按照实施例 3D 的一般方法, 通过用 7-羟基异喹啉代替萘酚, 利用 264mg (0.75mmol) 实施例 3C 的化合物作为起始物质来制备标题化合物 [45mg 油状物, 闪式柱层析后分离 (硅胶, 过 40 微米筛用体积比为 1:4 的乙酸乙酯/己烷洗脱)]

¹H-NMR(CDCl₃): 0.83 (3H, t), 1.09 (3H, t), 2.37 (2H, q), 2.50 (2H, q), 4.64 (2H, s), 7.14 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.70 (2H, s).

实施例 5

A. 2—{1—[1—(2,6—二氯—4—三氯甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—萘—2—基氧基}—乙醇叔丁基—二甲基甲硅烷基酯

在几分钟的时间内,向实施例 3D 化合物(150mg, 0.30mmol)的四氢呋喃(1.0ml)溶液中滴加氢化钠(37mg 60% 氢化钠的矿物油分散液; 22.2mg, 0.93mmol 氢化物); 加入 1—碘—2—(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙烷(858mg, 0.30mmol); 搅拌反应物并在 45℃ 下加热 48 小时。再加入另一份 1—碘—2—(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙烷(858mg, 0.30mmol); 在 45℃ 下, 将反应物再加热 18 小时。真空除掉溶剂, 将残渣提取到乙酸乙酯/水(每次 100ml)中。用每次 30ml 的乙酸乙酯提取分离的水层两次。将合并的提取液干燥(无水硫酸钠)并真空浓缩至油状物(1.95g)。全部样品经闪式柱层析(硅胶, 过 40 微米筛; 用体积比为 5:95 的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到标题化合物(40mg)的油状物。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.10(6H, s), 0.60 (3H, t), 0.90 (9H, s), 1.10 (3H, t), 2.10 (2H, q), 2.56 (2H, q), 4.00 (2H, q), 4.20 (2H, q), 4.32 (2H, s), 7.25-7.38 (3H, m), 7.65 (2H, s), 7.73-7.87 (3H, m).

B 2—{1—[1—(2,6—二氯—4—三氯甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—萘—2—基氧基}—乙醇

在室温下, 将步骤 A 化合物(40mg, 0.06mmol)的四氢呋喃(0.4ml)溶液和四丁基铵氟化物(123μl 1.00M 四氢呋喃溶液, 0.123mmol)搅拌 3 小时。真空除掉溶剂, 并将残渣提取到乙酸乙酯/水(每次 60ml)中。用相同体积的水提取分离的有机相两次, 经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩至油状物(49mg)。全部样品经闪式柱层析(硅胶, 过 40 微米筛; 用体积比为 3:7 的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到标题化合物(24mg)的非晶形固体。

¹H-NMR(CDCl₃): 0.58(3H, t), 1.15 (3H, t), 1.99 (1H, broad), 2.07 (2H, q), 2.58 (2H, q), 3.99 (2H, m), 4.23 (2H, t), 4.32 (2H, s), 7.2-7.45 (3H, overlapping multiplets), 7.66 (2H, s), 7.80 (2H, dd), 7.91 (1H, d).

实施例 6

A {2—[1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉—3—基} 甲醇

将 368mg (1.0 mmol) [1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基] 甲醇在 10ml 二氯甲烷中的溶液和 0.2ml (2.5mmol) 三乙胺冷却到 0—5℃, 向其中加入 0.92ml (1.2mmol) 甲磺酰氯并在 0—5℃ 下, 将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后加入 1ml 乙腈和 1ml 二甲基甲酰胺并将反应混合物加热回流过夜。用水和乙酸乙酯溶解冷却的反应混合物并将有机提取液干燥、蒸发至橙色油状物, 通过闪式柱层析纯化, 得到产率为 45% 的所需产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (3H, t, $J=7$), 1.21 (3H, t, $J=7$), 2.28 (2H, q, $J=7$), 2.60 (2H, q, $J=7$), 2.92-3.04 (1H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.50-3.90 (7H, m), 6.90-7.24 (4H, m), 7.68 (2H, s).

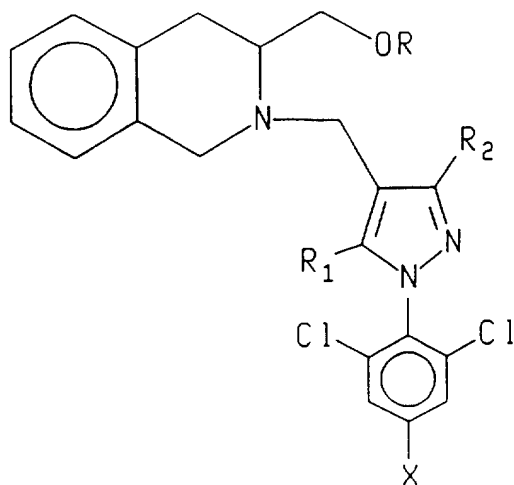
B. 2—[1—(2,6—二氯—4—三氟甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—甲氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉

用 10mg (0.42mmol) 氢化钠处理 200mg (0.39mmol) 步骤 A 化合物在 5ml THF 中的溶液并在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 0.1ml (1.6mmol) 碘甲烷并在室温下, 将反应混合物搅拌 24 小时。用水将反应物骤冷并将产物提取到乙酸乙酯中, 干燥并蒸发。粗品经硅胶闪式层析, 得到产率为 26% 的所需产物的无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J=7$), 1.20 (3H, t, $J=7$), 2.39 (2H, q, $J=7$), 2.65 (2H, q, $J=7$), 2.88-2.96 (1H, m), 3.16-3.20 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.55-3.78 (7H, m), 6.90-7.24 (4H, m), 7.65 (2H, s).

实施例 7

按照实施例 6 的方法, 制备下列化合物。

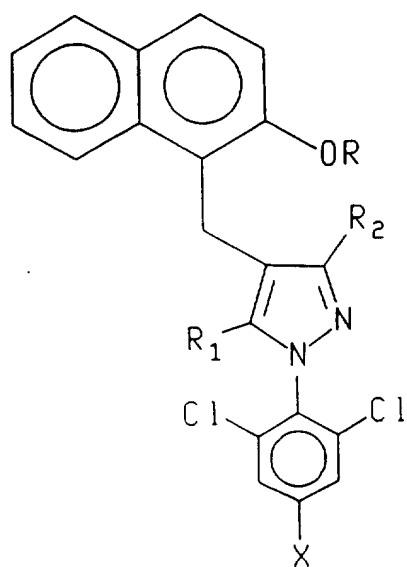


	R	R ₁	R ₂	X	¹ H-NMR
消旋体	H	CH ₃	SCH ₃	Cl	(CDCl ₃) δ 1.84 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.88 (2H, d of d, J=7.7), 3.22 (1H, m), 3.40-3.66 (5H, m), 3.79 (1H, d, J=7), 6.88-7.14 (4H, m), 7.40 (2H, s).
消旋体	CH ₃	CH ₃	SCH ₃	Cl	(CDCl ₃) δ 1.96 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.80 (1H, ab quartet, J=7.2), 2.82 (1H, ab quartet, J=7.20), 3.6 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.34-3.74 (6H, m), 6.88-7.10 (4H, m), 7.40 (2H, s).
对映体	H	CH ₃	SCH ₃	Cl	(CDCl ₃) δ 1.80 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.88 (2H, d of d, J=7.7), 3.20 (1H, m), 3.40-3.66 (5H, m), 3.79 (1H, d, J=7), 6.88-7.14 (4H, m), 7.40 (2H, s).
对映体	CH ₃	CH ₃	SCH ₃	Cl	(CDCl ₃) δ 1.96 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.80 (1H, ab quartet, J=7.20), 2.82 (1H, ab quartet, J=7.20) 3.16 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.34-3.74, (6H, m), 6.88-7.10 (4H, m), 7.40 (2H, s).

	R	R ₁	R ₂	X	¹ H-NMR
消旋体	H	CH ₃	SCH ₃	CF ₃	(CDCl ₃) δ 2.06 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, ab quartet, J=7, 30), 2.72 (1H, ab quartet, J=7, 30), 3.20 (1H, m), 3.50-3.80 (6H, m), 6.88-7.12 (4H, m), 7.65 (2H, s).
消旋体	CH ₃	CH ₃	SCH ₃	CF ₃	(CDCl ₃) δ 2.12 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.78 (1H, ab quartet, J=7, 16), 2.80 (1H, ab quartet, J=7, 16), 3.18 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.50-3.90 (6H, m), 6.92-7.16 (4H, m), 7.64 (2H, s).
消旋体	H	Et	Et	Cl	(CDCl ₃) δ 0.84 (3H, t, J=7), 1.22 (3H, t, J=7), 2.28 (2H, q, J=7), 2.60 (2H, q, J=7), 2.56 (1H, d of d, J=7, 15), 3.26 (1H, m), 3.50-3.86 (6H, m), 6.96-7.08 (4H, m), 7.42 (2H, s).
消旋体	CH ₃	Et	Et	Cl	(CDCl ₃) δ 0.92 (3H, t, J=7), 1.20 (3H, t, J=7), 2.38 (2H, q, J=7), 2.66 (2H, q, J=7), 2.80 (1H, ab quartet, J=7, 40), 2.82 (1H, ab quartet, J=7, 40), 3.16 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.35-3.74 (6H, m), 6.92-7.10 (4H, m), 7.40 (2H, s).
对映体	H	Et	Et	Cl	(CDCl ₃) δ 0.86 (3H, t, J=7), 1.20 (3H, t, J=7), 2.26 (2H, q, J=7), 2.58 (2H, q, J=7), 2.54 (1H, d of d, J=7, 15), 2.95 (1H, d of d, J=7, 15), 3.24 (1H, m), 3.48-3.84 (6H, m), 6.90-7.08 (4H, m), 7.40 (2H, s).

实施例 8

按照实施例 3 和 5 的方法, 制备下列化合物。



R	R ₁	R ₂	X	¹ H-NMR
CH ₃	CH ₃	SCH ₃	Cl	(CDCl ₃) δ 1.48 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.18-7.38 (3H, m), 7.32 (2H, s), 7.68-7.88 (3H, m).
CH ₃	Et	Et	CF ₃	(CDCl ₃) δ 0.60 (3H, t, J=7), 1.04 (3H, t, J=7), 2.08 (2H, q, J=7), 2.46 (2H, q, J=7), 3.90 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.16-7.34 (3H, m), 7.58 (2H, s), 7.70-7.84 (3H, m).
H	CH ₃	CH ₃	Cl	(CDCl ₃) δ 1.80 (3H, s), 2.10 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=7), 7.26 (1H, t, J=7), 7.36 (2H, s), 7.37 (1H, t, J=7), 7.55 (1H, d, J=7), 7.72 (1H, d, J=7), 7.78 (1H, d, J=7).
CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	(CDCl ₃) δ 1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.21-7.40 (3H, m), 7.40 (2H, s), 7.71-7.86 (3H, m).

R	R ₁	R ₂	X	¹ H-NMR
CH ₃	Et	Et	CF ₃	(CDCl ₃) δ 0.6 (3H, t, J=7), 2.06 (3H, t, J=7), 2.08 (2H, q, J=7), 2.46 (2H, q, J=7), 3.90 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.18-7.36 (2H, m), 7.60 (2H, s), 7.71 (2H, d, J=8), 7.81 (2H, d, J=8).

实施例 9

A 3,5—二乙基—1—(2,4,6—三甲基苯基)吡唑

将 7.46g (0.04mol) 2,4,6—三甲基苯基胼盐酸盐, 5.12g (0.40mol) 3,5—庚二酮和 4.18ml (0.60mol) 三乙胺在 100ml 纯乙醇中的溶液回流过夜。将溶剂从冷却的反应混合物中蒸发掉, 并将残渣在水和乙酸乙酯之间分配。用盐水和硫酸镁干燥有机提取液, 蒸发掉溶剂, 得到产率为 95% 的所需产物。该化合物无需进一步纯化即可用于下面的反应中。

¹H-NMR (CDCl₃): .11 (3H, t, J=7), 1.24 (3H, t, J=7), 1.90 (6H, s), 2.22 (2H, q, J=7), 2.28 (3H, s), 2.65 (2H, q, J=7), 5.96 (1H, s), 6.86 (2H, s).

B. 4—溴—3,5—二乙基—1—(2,4,6—三甲基苯基)吡唑

在搅拌下, 将 6.4g (0.04mmol) 溴在 20ml 冰醋酸中的溶液滴加到 9.00g (37mmol) 3,5—二乙基—1—(2,4,6—三甲基苯基)吡唑在 100ml 冰醋酸中的溶液中。在室温下放置 1 小时后, 在减压下蒸发掉醋酸, 并将残渣溶解在乙酸乙酯中。用饱和碳酸氢钠洗涤该溶液以便除掉残余的乙酸, 用盐水和硫酸镁干燥, 并在 rotovap 上浓缩。产物为褐色固体 (10.26g, 纯化)。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.92 (3H, t, J=7), 1.15 (3H, t, J=7), 1.86 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.32 (2H, q, J=7), 2.60 (2H, q, J=7), 6.82 (2H, s).

C. 3,5—二乙基—1—(2,4,6—三甲基苯基)吡唑—4—甲醇

在经火焰干燥的三颈圆底烧瓶中, 在干燥氮气下, 将 1.0g (3.1mmol) 4—溴—3,5—二乙基—1—(2,4,6—三甲基苯基)吡唑在

10ml 无水乙醚中的溶液与 3.85ml 在戊烷中的 1.7m 叔丁基锂混合。1 小时后, 用 0.355ml 氯甲酸乙酯处理反应混合物并温热至室温。用水将反应混合物骤冷并加入乙酸乙酯。再次用乙酸乙酯提取水层, 合并有机提取液, 用盐水和硫酸镁干燥, 然后在 rotovap 上除掉溶剂。通过气相色谱(GC)分析测定该产物, 即, 3, 5—二乙基—4—乙氧基羰基—1—(2, 4, 6—三甲基苯基)吡唑的纯度为 59%。

将大约 3.1mmol 的该物质溶解在 10ml 乙醚中并在干燥氮气下冷却至 0℃, 然后经大约 10 分钟的时间加入 7ml(10mmol)在甲苯中的 1.5M 二异丁基铝氢化物。将反应混合物在 0℃ 下搅拌直至通过 GC 观察不到起始物质, 然后用水骤冷。将产物提取到乙酸乙酯中, 用盐水和硫酸镁干燥并浓缩。将残渣在硅胶柱上闪式层析, 用 4:1 和 1:1 的己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到所需产物的油状物, 其量为 0.565g(两次反应的产率为 69%)。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.94 (3H, t, J=7), 1.23 (3H, t, J=7), 1.88 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.35 (2H, t, J=7), 2.66 (2H, q, J=7), 4.50 (2H, s), 6.82 (2H, s).

D. (R)—{2—[3, 5—二乙基—1—(2, 4, 6—三甲基苯基)—1H—吡唑—4—基甲基]—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉—3—基}甲醇

向在 25ml 三颈瓶中, 在干燥氮气下冷却至 0℃ 的 272mg(1.0mmol)3, 5—二乙基—1—(2, 4, 6—三甲基苯基)吡唑—4—甲醇在 5ml 二氯甲烷中的溶液中加入 0.2ml(2.5mmol)三乙胺和 0.092ml(2.0mmol)甲磺酰氯。在 0℃ 下, 将该混合物搅拌 15 分钟, 然后加入在 1ml 50:50 二甲基甲酰胺/乙腈中的 0.648g(4.0mmol)(+)-3—羟甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉。将反应混合物加热回流过液, 直到通过 TLC 不能看见起始物质。用水稀释冷却的反应混合物并用乙酸乙酯提取产物。干燥(盐水洗, 硫酸镁)并蒸发, 粗品在硅胶上层析, 用 10:1 和 5:1 的己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 184mg(44%)所需产物。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.80 (3H, t, J=7), 1.18 (3H, t, J=7), 1.92 (6H, s), 2.21 (2H, q, J=7), 2.28 (3H, s), 2.55 (2H, q, J=7), 2.97 (2H, d of d, J=7), 3.25 (1H, m), 3.50 - 3.66 (5H, m), 3.80

(2H, d, J=12), 6.82 - 7.16 (6H, m).

E. (R)-2-[3,5-二乙基-1-(2,4,6-三甲基苯基)-1H-吡唑-4-基-甲基]-3-甲氧基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

在干燥氮气下, 将 150mg(0.36mmol) {2-[3,5-二乙基-1-(2,4,6-三甲基苯基)-1H-吡唑-4-基-甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基} 甲醇在 5ml THF 中的溶液搅拌, 同时加入 11mg(0.43mmol) 无油氢化钠。将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后加入 0.044ml(0.72mmol) 碘甲烷。将反应混合物搅拌过夜, 并用水稀释。将产物提取到乙酸乙酯中, 并用盐水和硫酸镁干燥有机提取液并蒸发。通过在硅胶上层析, 用 10:1 和 5:1 的己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂分离产物, 得到 84mg(52%) 金黄色的油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.86 (3H, t, J=7), 1.20 (3H, t, J=7), 1.92 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.32 (2H, q, J=7), 2.63 (2H, q, J=7), 2.83 (2H, d of ABq), 3.17 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.34 - 3.38 (1H, m), 3.54 - 3.76 (5H, m), 6.83 - 7.16 (6H, m).

实施例 10

1-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯

将在乙醇(23ml)中含有 3-氧-2 丙酰基-戊酸甲酯(3.5g, 0.019mol), 4-溴-2,6-二甲基苯基肼(4.75g 0.019mol) 和三乙胺(1.8ml, 0.013mol) 的反应混合物加热回流 5 小时。真空除掉乙醇并用二氯甲烷/水(每次 15ml) 提取残渣。分离水相并用等体积份的二氯甲烷提取两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机提取液并真空浓缩, 得到黄色固体, 通过过滤除掉。将滤液浓缩, 得到红-橙色油状物(6.6g)。全部样品闪式层析(硅胶, 过 40 微米筛; 用体积比为 1:8 的乙酯乙酯/己烷洗脱) 得到标题化合物(1.1g) 淡黄色非晶形固体。

(CDCl_3) δ 1.01 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.94 (6H, s), 2.61 (2H, q), 2.90 (2H, q), 3.86 (3H, s), 7.28 (2H, s).

实施例 11

[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基]—甲醇

向干冰/丙酮浴冷却的 1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—羧酸甲酯(1.1g, 3.1mmol) 在无水四氢呋喃(8ml)的溶液中,滴加二异丁酸铝氢化物(1.0M 的甲苯液;10ml, 10mmol)。15 分钟后,将反应混合物升温至 0℃—5℃ 并在该温度下搅拌 2.5 小时。通过加入 2ml 水将反应物骤冷,真空除掉有机溶剂。用乙酸乙酯提取残渣混合物,无水硫酸钠干燥得到的提取液,真空浓缩,得到标题化合物的黄色油状物(0.77g)。

(CDCl₃) δ 0.99 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.93 (6H, s), 2.38 (2H, q), 2.70 (2H, q), 4.54 (2H, d), 7.28 (2H, s).

实施例 12

(R)—{2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—1,2,3,4—四氢异喹啉—3—基}—甲醇。

向冰浴冷却的 [1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—1,2,3,4—四氢异喹啉—3—基—甲醇(770mg, 2.3mmol) 和三乙胺(0.382ml, 2.7mmol) 在二氯甲烷(10ml)的溶液中滴加甲磺酰氯(0.194ml, 2.5mmol)。在 0—5℃ 下,将反应物搅拌 30 分钟后,加入(+)-3-羟甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉(1.49g, 9.1mmol) 和无水 N,N—二甲酰胺(2.2ml), 并将得到的反应混合物加热(50℃ 油浴下)21 小时。真空除掉溶剂,并用乙酸乙酯/水(每次 10ml)提取残渣。用等体积份的新鲜的乙酸乙酯提取水相两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机层并真空浓缩,得到黄色油状物(1.5g)。闪式层析(硅胶,过 40 微米筛;用体积比为 1:5 的乙酸乙酯/己烷洗涤),得到标题化合物(0.45g)的淡黄色油状物。

(CDCl₃) δ 0.84 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.95 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.25 (2H, q), 2.58 (3H, overlapping 2H, q + 1H, dd), 2.99 (1H, dd), 3.26 (1H, t), 3.61 (5H, m), 3.82 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.13 (3H, m), 7.27 (2H, s).

实施例 13

(R)—2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—

1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉

向室温下的(R)—{2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—1,2,3,4—四氢异喹啉—3—基}—甲醇(0.45g, 0.93mmol)在无水四氢呋喃(12ml)的溶液中加入氢化钠(224mg 60%氢化钠矿物油分散液; 5.6mmol 氢化钠)。搅拌5分钟后,一次加入碘乙烷(0.37ml, 47mmol)。然后将反应混合物搅拌21小时。真空除掉溶剂,并用乙酸乙酯/水(每次10ml)提取残余的残渣。分离出水相,用等体积的新鲜的乙酸乙酯提取两次,经无水硫酸钠干燥合并的有机相,并真空浓缩,得到黄色油状物(0.67g)。闪式层析(硅胶,过40微米筛;用体积比为1:6的乙酸乙酯/己烷洗脱),得到标题化合物的淡黄色油状物(332mg)。

(CDCl₃) δ 0.86 (3H, t), 1.19 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.94 (6H, s), 2.34 (2H, q), 2.68 (2H, q), 2.76 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 3.20 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.67 (5H, m), 6.92 (1H, m), 7.09 (3H, m), 7.24 (2H, s).

实施例 14

(R)—2—{4—[4—(3—乙氧基甲基—3,4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基)3,5—二乙基—吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基}—丙—2—醇

向冷却至-78℃下的正丁基锂溶液(2.5M 己烷溶液; 0.16ml, 0.39mmol)中,滴加(R)—2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉(180mg, 0.35mmol)在无水四氢呋喃(1.0ml)中的溶液。在-78℃下搅拌10分钟后,加入无水丙酮(0.078ml, 1.1mmol)。将得到的混合物升温至室温,并在该温度下搅拌1小时。通过加入氯化铵水溶液(2ml)使反应物骤冷,然后用乙酸乙酯/水(每次5ml)提取。用等体积的氯化铵水溶液提取分离的有机相。用新鲜等体积份的乙酸乙酯提取合并的水性提取液。经无水硫酸钠干燥合并的有机提取液,并真空浓缩,得到黄色的油。全部样品闪式层析(硅胶,过40微米筛;用体积比1:2的乙酸乙酯/己烷洗脱),得到标题化合物的淡黄色油状物。

(CDCl₃) δ 0.88 (3H, t), 1.17 and 1.20 (6H, two overlapping t), 1.52 (6H, s), 1.85 (1H, s), 1.95 (6H, s), 2.33 (2H, q), 2.63 (2H, q), 2.74 (1H, dd), 2.93 (1H, dd), 3.19 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.44 (2H, q), 3.56-3.78 (5H, m), 6.92 (1H, m), 7.08 (3H, m), 7.16 (2H, s).

实施例 15

(R)—2—{3, 5—二乙基—1—[4—(1—甲氧基—1—甲基乙基)—2, 6—二甲基苯基]—1H—吡唑—4—基甲基}—3—乙氧基甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

向室温下的 (R)—{4—[4—(3—乙氧基甲基—3, 4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基—3, 5—二乙基—吡唑—1—基)]3, 5—二甲基苯基}—丙—2—醇 (29mg, 0.059mmol) 在无水四氢呋喃 (0.8ml) 的溶液中, 一次性加入氢化钠 (24mg 60% 氢化钠矿物油分散液; 0.59mmol 氢化钠)。搅拌 5 分钟后, 加入碘甲烷 (0.037ml, 0.5mmol), 并在室温下, 将得到的反应混合物搅拌 12 小时。然后用乙酸乙酯/水 (每次 5ml) 提取反应混合物。用新鲜的等体积份的乙酸乙酯提取分离的水性提取液两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机提取液, 并真空浓缩至黄色的固体 (35mg)。重力柱层析 (硅胶, 过 40 微米筛; 用体积比为 1:2 的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到标题化合物 (5mg) 的油状物。

(CDCl₃) δ 0.89 (3H, t), 1.20 and 1.23 (6H, two overlapping t), 1.50 (6H, s), 1.96 (6H, s), 2.37 (2H, q), 2.66 (2H, q), 2.77 (1H, dd), 2.96 (1H, dd), 3.08 (3H, s), 3.22 (1H, m), 3.30-3.90 (8H, overlapping m), 6.94 (1H, m), 7.10 (overlapping 3H m and 2H s).

实施例 16

(R)—4—[4—(3—乙氧基甲基—3, 4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基)—3, 5—二乙基—吡唑—1—基]—3, 5—二甲基苯甲醛

向冷却至 -78℃ 下的正丁基锂溶液 (2.5M 己烷溶液; 0.043ml, 0.11mmol) 中, 滴加 (R)—2—[1—(4—溴—2, 6—二甲基苯基)—3, 5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉 (50mg, 0.098mmol) 在无水四氢呋喃 (0.2ml) 的溶液。在 -78℃ 下搅拌 10 分钟后加入无水 N, N—二甲基甲酰胺 (0.

0.23ml, 0.29mmol)。将得到的混合物升温至室温并搅拌 1 小时。通过加入氯化铵水溶液(1ml)使反应物骤冷,然后用乙酸乙酯提取(每次 5ml)。用等体积的氯化铵水溶液洗涤分离的有机提取液,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到黄色的油状物(70mg)。闪式层析(硅胶,过 40 微米筛;用体积比为 1:4 的乙酸乙酯/己烷洗脱),得到标题化合物(14mg)的淡黄色油状物。

(CDCl₃) δ 0.87 (3H, t), 1.19 and 1.20 (6H, 2 overlapping t), 2.05 (6H, s), 2.35 (2H, q), 2.67 (2H, q), 2.76 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 3.22 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.47 (2H, q), 3.69-3.90 (5H, m), 6.94 (1H, m), 7.11 (3H, m), 7.63 (2H, s), 9.96 (1H, s).

实施例 17

(R)—4—[4—(3—乙氧基甲基—3,4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基]—
甲醇

在室温下,向(R)—4—[4—(3—乙氧基甲基—3,4—二氢—1H—异喹啉—2—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基—苯甲醛(14mg, 0.030mmol)在甲醇(0.7ml)的溶液中,加入硼氢化钠(5mg, 0.12mmol),将反应混合物搅拌 0.5 小时,然后用氯化铵的水溶液(1ml)骤冷。用乙酸乙酯/氯化钠水溶液(每次 2ml)提取混合物。有机提取液经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到标题化合物(14mg)的纯无色油状物。

(CDCl₃) δ 0.85 (3H, t), 1.18 and 1.20 (6H, 2 overlapping t), 1.93 (6H, s), 2.32 (2H, q), 2.65 (2H, q), 2.75 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 3.20 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.58-3.80 (5H, m), 4.55 (2H, s), 6.94 (1H, m), 6.98 (2H, s), 7.10 (3H, m).

实施例 18

(R)—2—[3,5—二乙基—1—(4—乙基—2,6—二甲基苯基)—
1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉

向冷却至 -78℃ 下的正丁基锂溶液(2.5M 己烷溶液;0.062ml, 0.16mmol)中,滴加(R)—2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉(72mg, 0.14mmol)在无水四氢呋喃(0.2ml)中的溶液。

在 -78°C 下搅拌 10 分钟后, 加入无水碘乙烷(0.056ml, 0.70mmol)。将得到的反应混合物温热至室温, 并搅拌 1 小时。通过加入氯化铵水溶液(1ml)使反应物骤冷, 然后用乙酸乙酯/水(每次 5ml)提取。用等体积份的氯化铵水溶液洗涤分离的有机提取液, 经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到黄色油状物(46mg)。闪式层析(硅胶, 过 40 微米筛; 用体积比为 1:5 的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到标题化合物的淡黄色油状物(10mg)。

(CDCl_3) δ 0.89 (3H, t), 1.09, 1.20 and 1.12 (9H, 3 overlapping t), 2.94 (6H, s), 2.35 (2H, q), 2.57 (2H, q), 2.65 (2H, q), 2.76 (1H, dd), 2.95 (1H, dd), 3.21 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.58-3.79 (5H, m), 6.90 (2H, s), 6.95 (1H, m), 7.10 (3H, m)。

实施例 19

1—[1—(4—溴—2, 6—二甲基苯基)—3, 5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—萘—2—酚

用氢氧化钠(60%矿物油分散液, 0.632g, 15.8mmol)处理 2—萘酚(2.28g, 15.8mmol)在 20ml 乙醚中的溶液, 并在室温下, 将混合物搅拌 20 分钟。将甲磺酰氯(0.677ml, 8.7mmol)滴加到冰浴冷却的[1—(4—溴—2, 6—二甲基苯基)—3, 5—二乙基—1H—吡唑—4—基]—甲醇(2.68g, 7.9mmol)和三乙胺(1.38ml, 9.9mmol)在乙醚(25ml)的溶液中。在 0°C — 5°C 下, 将混合物搅拌 15 分钟; 并在室温下搅拌 20 分钟, 然后将该混合物加到上述 2—萘酚钠的悬浮液中。在室温下搅拌 16 小时后, 用二氯甲烷/碳酸氢钠稀溶液(分别为 150ml 和 100ml)提取反应混合物。用 50ml 份的二氯甲烷提取水相两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机提取液, 并真空浓缩至油状物(5.65g)。用乙酸乙酯/己烷(分别为 5ml 和 45ml)研制全部样品, 过滤, 得到标题化合物 1.15g 的无色固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.67 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.95 (s, 6H), 2.16 (q, 2H), 2.59 (q, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H)。

实施例 20

1—(4—溴—2, 6—二甲基苯基)—4—(2—乙氧基—萘—1—基

甲基)—3,5—二乙基—1H—吡唑

将氢氧化钠(60%矿物油分散液, 0.337g, 8.4mmol)分次加入 1—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—萘—2—酚(1.30g, 8.4mmol)在 12ml 无水四氢呋喃的溶液中。搅拌 5 分钟后,加入碘乙烷(1.12ml, 14mmol),并在室温下,将得到的反应混合物搅拌 16 小时。真空除掉溶剂,并用二氯甲烷/水(每次 25ml)提取残渣。用 25ml 份的新鲜二氯甲烷提取水相两次,并真空浓缩至油状固体(1.92g)。全部样品闪式层析(硅胶,过 40 微米筛;用体积比为 6:94 的乙酸乙酯/己烷洗脱),得到 1.1g 标题化合物的灰白色固体。

^{13}C NMR (CDCl_3): 154.1, 153.4, 142.3, 139.2, 137.5, 133.5, 130.8, 129.2, 128.4, 128.1, 125.8, 123.9, 123.2, 122.2, 121.5, 114.2, 114.1, 64.8, 20.2, 19.8, 17.6, 17.2, 15.3, 13.7, 12.9.

实施例 21

2—{4—[4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基}—丙—2—醇

向在干冰—丙酮浴中冷却的正丁基锂溶液(0.18ml, 2.5M 己烷溶液, 0.045mmol)中,滴加 1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—1H—吡唑(0.2000g, 0.41mmol)在 1.0ml 无水四氢呋喃的中溶液。搅拌 10 分钟后,加入无水丙酮(0.090ml, 1.23mmol),将得到的混合物搅拌 10 分钟。在室温下,通过加入饱和氯化铵水溶液(0.5ml)骤冷前,将反应物搅拌 2 小时。用乙酸乙酯/盐水(每次 25ml)提取水相两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机提取液,真空浓缩至油状物(190mg),全部样品闪式层析(硅胶,过 40 微米筛,用体积比为 3:7 的乙酸乙酯/己烷洗脱),得到标题化合物的无色粘性油状物(110mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.56 (3H, t), 1.07 (3H, t), 1.44 (3H, t), 1.51 (6H, s), 1.88 (6H, s), 2.02 (2H, q), 2.51 (2H, q), 4.16 (2H, q), 4.30 (2H, s), 7.11 (2H, s), 7.18-7.36 (3H, m), 7.62-7.78 (2H, m), 7.83 (1H, d).

实施例 22

4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3, 5—二乙基—1—[4—(1—甲氧基—1—甲基乙基)—2, 6—二甲基苯基]—1H—吡唑

将氢氧化钠(60%矿物油分散液, 0.042g, 1.1mmol)分次加入 2—[4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3, 5—二乙基—吡唑—1—基]—3, 5—二甲基苯基—丙—2—醇(0.100g, 0.21mmol)在无水四氢呋喃(THF)的溶液中。搅拌 5 分钟后, 加入碘甲烷(0.132ml, 2.1mmol), 并在室温下, 将得到的混合物搅拌 16 小时。然后用二氯甲烷/碳酸氢钠稀溶液(每次 10ml)提取反应混合物。用 10ml 新鲜二氯甲烷提取水相。经无水硫酸钠干燥合并的有机相, 并真空浓缩, 得到 150mg 油状残渣。闪式层析(硅胶, 过 40 微米筛; 用体积比为 1:4 的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到标题化合物(80mg)的非晶形固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.60 (3H, t), 1.09 (3H, t), 1.47 (3H, t), 1.50 (6H, s), 1.90 (6H, s), 2.06 (2H, q), 2.54 (2H, q), 3.05 (3H, s), 4.20 (2H, q), 4.32 (2H, s), 7.08 (2H, s), 7.24-7.37 (3H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 7.86 (1H, d).

实施例 23

4—[4—(2—乙氧基萘—1—基甲基)—3, 5—二乙基—吡唑—1—基]—3, 5—二甲基—苯甲醛

将 1—(4—溴—2, 6—二甲基苯基)—4—(2—乙氧基—萘—1—基乙基)—3, 5—二乙基—1H—吡唑(0.400g, 0.81mmol)在 2.0ml 无水 THF 的中溶液滴加到干冰—丙酮浴冷却的正丁基锂溶液中(2.5M 己烷溶液, 0.358ml, 0.90mmol)。搅拌 10 分钟后, 加入无水二甲基甲酰胺(0.188ml, 2.43mmol)。30 分钟后, 除去冷却浴, 将混合物搅拌 1 小时。通过加入 0.25ml 饱和氯化铵水溶液, 将反应物骤冷。搅拌 5 分钟后, 将反应混合物与乙酸乙酯/盐水(每次 20ml)充分混合。然后用等体积份的新鲜的乙酸乙酯提取水相两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机提取液, 真空浓缩, 得到油状物(400mg), 全部样品闪式层析(硅胶, 过 40 微米筛, 用体积比 1:4 的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到标题化合物(100mg)的油状物。

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 191.9, 154.1, 153.8, 143.7, 142.2, 138.4, 136.1, 133.4, 129.3, 129.2, 128.4, 128.2, 125.9, 123.8, 123.2, 121.3, 114.4, 114.2, 64.7, 20.3, 19.7, 17.6,

17.4, 15.3, 13.7, 12.9.

实施例 24

4—[4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基]—甲醇

将硼氢化钠(0.127g, 3.35mmol)加到 4—[4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基]—3,5—二甲基—苯甲醛(0.370g, 8.4mmol)在 10ml 甲醇的溶液中。搅拌 30 分钟后,通过加入 1ml 盐水将反应物骤冷。真空除去溶剂,并用二氯甲烷/盐水(每次 10ml)提取残渣。用 10ml 份的新鲜二氯甲烷提取水相两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机提取液,并真空浓缩,得到油状物(490mg),全部样品闪式层析(硅胶,过 40 微米筛,用体积比为 1:1 的乙酸乙酯/己烷洗脱),得到标题化合物(380mg)的油状无色固体。

^{13}C NMR (CDCl_3): 154.1, 153.0, 142.4, 141.7, 136.8, 133.5, 129.2, 128.3, 128.1, 125.8, 124.0, 123.2, 121.6, 114.2, 113.7, 64.8, 64.1, 20.2, 19.8, 17.6, 17.3, 15.3, 13.9, 12.9.

实施例 25

1—{4—[4—[2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基]—丙—1—醇

将 1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—1H—吡唑(0.200g, 0.41mmol)在 1.0ml 无水四氢呋喃中的溶液滴加到干冰—丙酮冷却的 2.5M 正丁基锂(0.179ml, 0.45mmol)在己烷的溶液中。将反应混合物搅拌 10 分钟后,除去冷却浴,并搅拌 2 小时。加入 0.5ml 饱和氯化铵水溶液使反应物骤冷。搅拌 10 分钟后,用二氯甲烷/盐水(每次 10ml)提取反应混合物。用新鲜 10ml 份的二氯甲烷提取水相两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机提取液,并真空浓缩,得到油状物(216mg)。全部样品闪式层析(硅胶,过 40 微米筛;用体积比 3:7 的乙酸乙酯/己烷洗脱),得到 133mg 标题化合物的油状物。

^{13}C NMR (CDCl_3): 154.1, 152.9, 145.4, 142.4, 137.0, 136.7, 136.6, 133.5, 129.2, 128.4, 128.1, 125.8, 125.7, 125.1, 124.0, 123.2, 121.6, 114.2, 113.7, 64.8, 32.1, 20.2,

19.8, 17.6, 17.4, 17.3, 15.3, 13.9, 12.9, 10.2.

实施例 26

4—(2—乙氧基萘—1—基甲基)—1—[4—(1—乙氧基—丙基)—2,6—二甲基苯基]—3,5—二乙基—1H—吡唑

将氢化钠(60%矿物油分散液, 0.031g, 0.78mmol)分次滴加到1—{4—[4—(2—乙氧基—萘—1—基甲基)—3,5—二乙基—吡唑—1—基]—3,5—二甲基苯基}—丙—1—醇(0.123g, 0.26mmol)在0.5ml无水四氢呋喃的溶液中, 搅拌5分钟后, 加入碘乙烷(0.104ml, 1.3mmol)并在室温下将得到混合物搅拌16小时。加入第二份氢化钠(0.031g 60%氢化钠矿物油分散液; 0.78mmol), 接着加入第二份碘乙烷(0.104ml, 1.3mmol)。在室温下搅拌4小时后, 将反应混合物与二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液(每次10ml)充分混合。然后用10ml份的新鲜二氯甲烷提取水相两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机提取液, 并真空浓缩, 得到190mg残渣。全部样品闪式层析(硅胶, 过40微米筛, 用体积比1:4的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到标题化合物(45mg)的油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.57 (t, 3H), 0.84 (t, 3H), 1.08 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.46 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.03 (q, 2H), 2.52 (q, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.05 (t, 1H), 4.19 (q, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 7.84 (d, 1H).

实施例 27

(R)—2—[1—(2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉

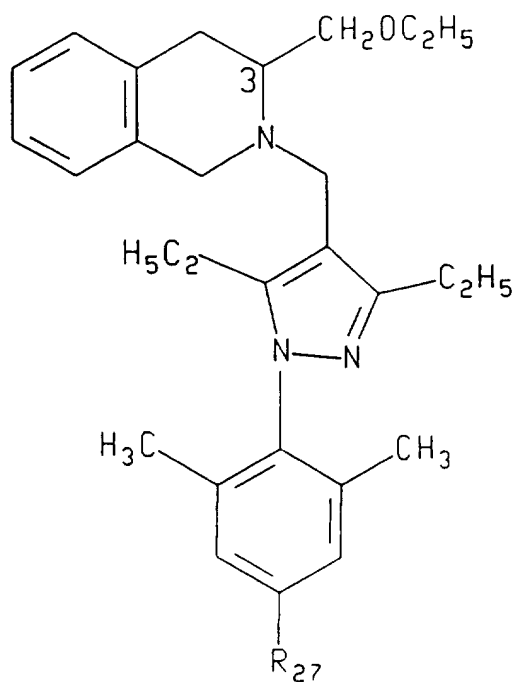
向冷却至 -78°C 下的正丁基锂溶液(2.5M 己烷溶液; 0.028ml, 0.071mmol)滴加(R)—2—[1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3,5—二乙基—1H—吡唑—4—基甲基]—3—乙氧基甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉(33mg, 0.065mmol)在无水四氢呋喃(0.1ml)的溶液中。在 -78°C 下搅拌10分钟后, 加入水(0.1ml)。将得到的混合物升温至室温并搅拌20分钟。通过加入氯化铵水溶液(1ml)将反应物骤冷, 然后用乙酸乙酯/水(5ml)提取。用等体积的氯化铵水溶液洗涤

分离的有机提取液,经无水硫酸钠干并真空浓缩,得到黄色的油状物(17mg)。闪式层析(硅胶,过 40 微米筛;用体积比为 1:5 的乙酸乙酯/己烷洗脱),得到标题化合物(2mg)的黄色油状物。

(CDCl₃) δ 0.87 (3H, t), 1.19 and 1.22 (6H, 2 overlapping t), 1.97 (6H, s), 2.33 (2H, q), 2.65 (2H, q), 2.75 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 3.21 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.59-3.78 (5H, m), 6.93 (1H, m), 7.19 (5H, m), 7.26 (1H, d).

实施例 28

按照前面实施例的方法制备下列式 A 化合物。



R ₂₇	¹ H-NMR
正丙基	(CDCl ₃) δ 0.89 and 0.92 (6H, 2 重叠 t), 1.20 and 1.22 (6H, 2 重叠 t), 1.57 (3H, s), 1.61 (2H, q), 1.95 (3H, s), 2.35 (2H, q), 2.52 (2H, t), 2.66 (2H, q), 2.77 (1H, dd), 2.95 (1H, dd), 3.22 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.47 (2H, q), 3.60-3.80 (5H, m), 6.88 (2H, s), 6.96 (1H, m), 7.11 (3H, m).
正丁基	(CDCl ₃) δ 0.89 and 0.92 (6H, 2 重叠 t), 1.20 and 1.22 (6H, 2 重叠 t), 1.33 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.94 (6H, s), 2.36 (2H, q), 2.55 (2H, t), 2.66 (2H, q), 2.77 (1H, dd), 2.96 (1H, dd), 3.22 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.47 (2H, q), 3.58-3.80 (5H, m), 6.88 (2H, s), 6.95 (1H, m), 7.11 (3H, m).
2-甲基-丙基	(CDCl ₃) δ 0.87 and 0.89 (9H, 重叠 6H d and 3H t), 1.19 (6H, 2 重叠 t), 1.30 (1H, m), 1.90 (6H, s), 2.33 (2H, q), 2.38 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.64 (2H, q), 2.75 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 3.20 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.45 (2H, q), 3.56-3.78 (5H, m), 6.82 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.08 (3H, m).

R_{27}	$^1\text{H-NMR}$
CH_2OCH_3	(CDCl_3) δ 0.86 (3H, t), 1.19 and 1.21 (6H, 2 重疊 t), 1.97 (6H, s), 2.33 (2H, q), 2.66 (2H, q), 2.76 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 3.20 (1H, m), 3.38 (4H, 重疊 3H, s and 1H, m), 3.46 (2H, q), 3.58-3.78 (5H, m), 4.40 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.05 (2H, s), 7.10 (3H, m).
$\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{CH}_3^1$	(CDCl_3) δ 0.87 (3H, t), 1.19 and 1.21 (6H, 2 重疊 t), 1.43 (3H, d), 1.95 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.34 (2H, q), 2.42 (1H, m), 2.65 (2H, q), 2.74 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 3.21 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.59-3.79 (5H, m), 4.79 (1H, 寬 q), 6.95 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.07 (4H, 重疊 1H, s and 3H, m).
$\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5^1$	(CDCl_3) δ 0.87 and 0.89 (6H, 2 重疊 t), 1.19 and 1.21 (6H, 重疊 t), 1.72 (2H, q), 1.95 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.33 (2H, q), 2.65 (2H, q), 2.75 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 3.20 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.45 (2H, q), 3.58-3.77 (5H, m), 4.49 (1H, t), 6.93 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.09 (3H, m).
$\text{C}^*\text{H}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3^1$	(CDCl_3) δ 0.89 (3H, t), 1.18 and 1.20 (6H, 2 重疊 t), 1.40 (3H, d), 1.97 (6H, s), 2.36 (2H, q), 2.65 (2H, q), 2.76 (1H, dd), 2.95 (1H, dd), 3.21 (4H, 重疊 3H, s and 1H, m), 3.38 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.59-3.79 (5H, m), 4.23 (1H, q), 6.95 (1H, m), 7.10 (2H, s), 7.10 (3H, m).
$\text{C}^*\text{H}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{C}_2\text{H}_5^1$	(CDCl_3) δ 0.84 and 0.86 (6H, 2 重疊 t), 1.14, 1.18 and 1.20 (9H, 3 重疊 t), 1.60 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.94 (6H, s), 2.33 (2H, q), 2.63 (2H, q), 2.74 (1H, dd), 2.93 (1H, dd), 3.19 (1H, m), 3.28 (2H, q), 3.35 (1H, m), 3.45 (2H, q), 3.58-3.80 (5H, m), 4.02 (1H, t), 6.92 (1H, m), 6.97 (2H, s), 7.08 (3H, m).
$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}_2\text{H}_5$	(CDCl_3) δ 0.87 (3H, t), 1.12 (3H, t), 1.17 and 1.20 (6H 重疊 t), 1.49 (6H, s), 1.95 (6H, s), 2.34 (2H, q), 2.63 (2H, q), 2.74 (1H, dd), 2.93 (1H, dd), 3.20 (2H, q), 3.38 (1H, m), 3.45 (2H, q), 3.58-3.78 (5H, m), 7.13 (1H, m), 7.10 (5H, 重疊 2H, s and 3H, m).

R ₂₇	¹ H-NMR
C [*] H(OC ₂ H ₅)cyclopropyl ¹	(CDCl ₃) δ 0.13 (1H, m), 0.42 (2H, m), 0.63 (1H, m), 0.90 (3H, t), 1.18, 1.19, 1.22 (9H, 3 重疊 t), 1.98 (6H, s), 2.37 (2H, q), 2.66 (2H, q), 2.77 (1H, dd), 2.96 (1H, dd), 3.22 (1H, m), 3.40 (3H, 重疊 2H, q and 1H, m), 3.56 (2H, q), 3.60-3.80 (7H, 重疊 m), 6.96 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.12 (3H, m).
C(C ₂ H ₅) ₂ OH	(CDCl ₃) δ 0.75 (6H, t), 0.86 (3H, t), 1.21 (6H, 2 重疊 t), 1.69 (1H, s), 1.80 (4H, m), 1.97 (6H, s), 2.34 (2H, q), 2.66 (2H, q), 2.76 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 3.21 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.59-3.79 (5H, m), 6.93 (1H, m), 7.07 (3H, m), 7.10 (2H, s).
C(C ₂ H ₅) ₂ OCH ₃	(CDCl ₃) δ 0.70 (6H, t), 0.86 (3H, t), 1.20 and 1.22 (6H, 2 重疊 t), 1.68-2.18 (4H, 重疊 m), 1.98 (6H, s), 2.35 (2H, q), 2.68 (2H, q), 2.78 (1H, dd), 2.96 (1H, dd), 3.08 (3H, s), 3.22 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.48 (2H, q), 3.52 (1H, s), 3.60-3.80 (5H, m), 6.96 (1H, m), 7.08 (2H, s), 7.12 (3H, m).

1. S 和 R 构型都是在 C^{*} 部位形成的。

所有式 A 化合物都是由 (+)-3-羟甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉衍生的并且是在四氢异喹啉基 3 位的 R 构型。

实施例 29

A. 3, 3-二甲硫基-2-丙酰基丙烯酸乙酯

将在干燥氮气下, 在 250ml 三颈圆底烧瓶中的 5.0g (34.6mmol) 丙酰基乙酸乙酯在 100ml DMSO 中的溶液冷却到大约 18℃, 并加入 8.34ml (138mmol) 二硫化碳, 再滴加 3.05g (76.2mmol) 60% NaH。在室温下将得到的溶液搅拌 2 小时, 然后经 10 分钟的时间加入 4.74ml (76.2mmol) 碘甲烷。在室温下将反应混合物搅拌过夜并倾入冰中。将需要的化合物提取到 100ml 乙醚中。用水洗涤有机提取液一次, 然后经无水硫酸钠干燥并蒸发至棕色油状物, 该油状物无需进一步纯化即可用于下面的反应中。通过 GCMS 分析已知产物的纯度为 93%。

B. 1-(4-溴-2, 6-二甲基苯基)-3-乙基-5-甲硫基-

1H—吡唑—4—羧酸乙酯

在干燥 N_2 环境下, 将在 250ml RBP 中的 8.58g(34.5mmol)3,3—二甲硫基—2—丙酰基丙烯酸乙酯, 8.67g(34.5mmol)4—溴—2,6—二甲基苯基胂盐酸盐和 7.31g(69.0mmol)碳酸钠在 150ml 乙醇中的溶液回流一周末。将反应混合物冷却至室温并蒸发成微红色固体。将该物质在 150ml 水和 200ml 二氯甲烷(CH_2Cl_2)之间分配。分离有机层, 经硫酸钠干燥成树胶状物质, 经硅胶柱层析, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 得到 2.6g 纯品的黄色油状物。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, $J=7$), 1.40 (3H, t, $J=7$), 1.94 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.93 (2H, q, $J=7$), 4.36 (2H, q, $J=7$), 7.30 (2H, s).

C. 1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3—乙基—5—甲磺酰基—1H—吡唑—4—羧酸乙酯

将在 125ml 三颈 RBF 中的 2.6g(6.56mmol)1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3—乙基—5—甲硫基—1H—吡唑—4—羧酸乙酯在 50ml THF 中的溶液在 N_2 下搅拌并冷却至 $17^\circ C$ 。然后加入 0.826g(9.80mmol)无水碳酸氢钠, 并加入溶解在 40ml THF 中的 6.79g(1.96mmol)间—氯过苯甲酸。在加入过程中, 允许反应混合物的温度升至 $20^\circ C$ 以上。1 小时后, 等份试样的检查表明, 反应混合物中含有大约 34% 的砷和大约 66% 的中间体亚砷并在室温下搅拌过夜后, 完成向砷的转化。加入 50ml 20% 亚硫酸氢钠溶液, 将得到的反应混合物搅拌 15 分钟。用 50ml 水稀释反应混合物并将产物提取到 100ml CH_2Cl_2 中。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机提取液两次, 用 20% 亚硫酸氢钠溶液洗涤一次。经无水硫酸钠干燥有机层并蒸发得到所需产物(2.91g)的树胶样物质。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 2.28 (3H, t, $J=7$), 1.42 (3H, t, $J=7$), 1.97 (6H, s), 2.93 (2H, q, $J=7$), 3.39 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7$), 7.29 (2H, s).

D. [1—(4—溴—2,6—二甲基苯基)—3—乙基—5—甲磺酰基—1H—吡唑—4—基] 甲醇

将在 50ml 三颈 RBF 中的 3.0g(7.0mmol)1—(4—溴—2,6—二

甲基苯基)—5—乙基—3—甲磺酰基—1H—吡唑—4—羧酸乙酯在 25ml 乙醚中的溶液在 N_2 环境下搅拌, 并滴加 3.39ml/M 氢化锂铝在乙醚中的溶液。在室温下将反应混合物搅拌 2 小时。然后加入过量硫酸钠的十水合物。将该混合搅拌过周末, 然后过滤, 并将得到的固体蒸发, 得到黄色树脂样物质。将该残渣在硅胶上层析。用 30:1 CH_2Cl_2/CH_3OH 洗脱, 得到 1.0g 所需产物。

1H -NMR

($CDCl_3$) δ 1.29 (3H, s, J=7), 1.98 (6H, s), 2.76 (2H, q, J=7), 2.83 (1H, t, J=7), 2.98 (3H, s), 4.74 (2H, d, J=7), 7.30 (2H, s).

E. {2—[1—(4—溴—2, 6—二甲苯基)—3—乙基—5—甲磺酰基—1H—吡唑—4—基甲基]—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉—3—基} 甲醇

在安装有磁搅拌棒, 温度计, 滴液漏斗的 50ml 三颈 RBF 中和在 N_2 环境下, 加入 861mg (2.23mmol) 1—(4—溴—2, 6—二甲苯基)—5—乙基—3—甲磺酰基—1H—吡唑—4—基 甲醇和 25ml CH_2Cl_2 。在冰浴中冷却该溶液并加入 2.92ml (19.6mmol) 二氮杂二环十一碳烷。然后滴加 862mg (11.15mmol) 在 5ml CH_2Cl_2 中的甲磺酰氯溶液并在冰浴温度下, 将得到的溶液搅拌 30 分钟。将反应混合物倾入冰水中并加入 40ml CH_2Cl_2 分离有机层并用冷的盐水洗涤两次, 然后经硫酸钠干燥, 蒸发, 得到黄色树脂样物质。

将该树脂样物质溶解在 25ml 乙腈中并用 399mg 3—羟甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉和 945mg (8.92mmol) 碳酸钠处理。在室温下, 将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后在 65℃ 下回流 3 小时。将冷却的反应混合物在水和 CH_2Cl_2 之间分配并用另外的 CH_2Cl_2 提取水层两次。将合并的有机层干燥并蒸发得到树脂样物质, 将该物质在硅胶上层析, 用 $CH_2Cl_2:CH_3OH$ 20:1 作为洗脱剂, 得到所需产物的黄色树脂样物质, 660mg。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.20 (3H, t, J=7), 1.96

(3H, s), 2.00 (3H, s), 2.54 (2H, q, J=7), 2.70-3.00 (3H, m), 3.13 (3H, s), 3.60-4.00 (6H, m), 6.85-7.40 (6H, m).

F (R) — 3 — 乙氧基甲基 — 1, 2, 3, 4 — 四氢异喹啉

向 500mg(3.06mmol)(+)-3-羟甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉在 10ml DMSO 的溶液中加入 122mg(3.06mmol) NaH(60% 的 NaH 油分散液)并在室温下将混合物搅拌 45 分钟。用注射器加入 0.403ml(3.06mmol)硫酸二乙酯。泡沫产生并在大约 15 分钟的时间里消退。然后在室温下将反应混合物搅拌过夜并倾入水中。将产物提取到乙酸乙酯中,干燥并蒸发为油状物。将该油状物在硅胶上层析,得到所需产物的油状物,190mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t, $J=7$), 2.29 (1H, broad s), 2.55-2.70 (2H, m), 3.09-3.18 (1H, m), 3.41 (1H, t, $J=7$), 3.50-3.59 (3H, m), 4.06 (2H, ABq, $J=5, 21$), 7.00-7.13 (4H, m).

G. (R)-2-[1-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-3-乙基-5-甲磺酰基-1H-吡唑-4-基甲基]-2-乙氧基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

在安装有磁搅拌棒,温度计,滴液漏斗的 50ml 三颈 RBF 中和在 N_2 环境下,加入 327mg(0.85mmol) 1-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-3-乙基-5-甲磺酰基-1H-吡唑-4-基] 甲醇和 20ml CH_2Cl_2 。将该溶液在冰浴中冷却并加入 1.02g(6.77mmol)二氮杂二环十一碳烷。然后滴加 484mg(4.23mmol)甲磺酰氯在 5ml CH_2Cl_2 中的溶液并在冰浴温度下,将得到的溶液搅拌 30 分钟。将反应混合物倾入冰水中并加入 40ml CH_2Cl_2 。分离有机层并用冷盐水洗涤两次,然后经硫酸钠干燥,蒸发,得到黄色树脂样物质。

将该树脂样物质溶解在 25ml 乙腈中并用 180mg(0.94mmol) (R)-3-乙氧基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉和 359mg(3.38mmol) 碳酸钠。在室温下,将反应混合物搅拌 15 分钟,然后在 65°C 下回流 3 小时。将冷却的反应混合物在水和 CH_2Cl_2 之间分配并用另外的 CH_2Cl_2 提取水层两次。将合并的有机层干燥并蒸发,得到黄色树脂样物质。将该物质在硅胶上层析,用 40:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 洗脱,得到 292mg 所需产物的黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (3H, t, $J=7$), 1.27 (3H, t, $J=7$), 1.95 (6H, s), 2.74 (2H, q, $J=7$), 2.75-2.77 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.25-4.11 (9H, m), 6.97-7.29 (6H, m).

下列实施例说明中间体的制备

制备 1

外消旋的(1,2,3,4—四氢—异喹啉—3—基)甲醇
[也称作(±)—3—羟甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉]

向充分搅拌,冰浴冷却的 1,2,3,4—四氢异喹啉—3—羧酸盐(75g, 0.351mol Aldrich Chemical Co.)在无水甲醇(600ml)中的溶液中,经 10 分钟时间分次加入甲醇钠(37.92g, 0.702mol)固体。快速搅拌 30 分钟后,除掉甲醇并将残渣真空干燥过夜。将全部样品在无水四氢呋喃中搅拌使有机部分完全溶解。经 20 分钟的时间(缓慢放热)以快速的液流,将氢化锂铝在四氢呋喃(351ml, 0.351mol)中形成的 1.0 M 溶液加入到充分搅拌的混合物中。然后将反应混合物充分回流 2 小时。在 5℃ 下,通过小心加入 15% 氢氧化钠水溶液将反应物骤冷。将混合物过滤,将滤液真空浓缩,形成黄色固体。将全部样品溶解在二氯甲烷(400ml)中,并过滤除掉残余的有机盐。真空除掉溶剂,得到标题化合物的橙色固体(47.01g, 70% 产率), TLCR₁(硅胶板, U. V. 检测, 体积比为 5:95 甲醇/二氯甲烷):

0.46; ¹³C NMR(CDCl₃): 135.4,

134.1, 129.3, 126.3, 126.1, 125.9, 65.4, 55.0, 47.8, 30.9.

制备 2

(1,2,3,4—四氢异喹啉—3—基)—甲醇的右旋对映体(也称作 (+)—3—羟甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉)

向(±)—3—羟甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉(制备 1; 47.01g, 0.288mol)在异丙醇(159ml)的溶液中,加入(S)—(+)—苯乙醇酸(43.81g, 0.288mol)在异丙醇(159ml)中的溶液,将得到的溶液在室温下放置 48 小时,在此期间,形成深橙色结晶块。将分离的结晶固体(13.06g)溶解在热的异丙醇(63ml)中。在室温下放置 1 小时后,通过过滤分离刚形成的结晶固体(8.2g, m. p. 138℃)。用 63ml 和 60ml 体积的异丙醇,重结晶两次,分别得到 7.08g 和 6.76g 结晶物质。(在每次重结晶中,在室温下过滤前,结晶过程持续 2 小时)。结

晶过程结束后,观察到 m.p 为 138—139℃。将全部样品溶解在二氯甲烷水中(分别为 300ml 和 100ml),其 pH 调至 9.5(碳酸钾)。分离两相,用三个 50ml 份的新鲜二氯甲烷提取水部分。干燥合并的有机提取液(无水碳酸钠)并真空浓缩,得到溶解或未溶解的标题化合物的无色非晶形固体(2.02g, 8.6% 产率)。[α]_D²⁰ + 103° (C = 1.83, CH₂Cl₂); ¹³C NMR (CDCl₃): 与制备 1 中所制备的外消旋化合物的结果一致。

制备 3

(1,2,3,4—四氢异喹啉—3—基)—甲醇的左旋对映体[也称作 (—)—3—羟甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉]

用(R)—(—)—苯乙醇酸代替制备 2 方法中的(S)—(+)—苯乙醇酸(并利用制备 1 中制备的 17.9g 醇胺),得到左旋的标题化合物(0.65g, 7.3% 产率)的无色非结晶形固体。[α]_D²⁰ —100.4° (CH₂Cl₂, C = 1.43); ¹H NMR 和 ¹³C NMR (CDCl₃): 与外消旋制备 1) 和右旋(制备 2) 产物所观察到的结果一致。

制备 4

3,5—二乙基—1—(2,4,6—三氯苯基)—吡唑—4—羧酸甲酯

将 11.0g (60.0mmol) 2—丙酰基—3—酮戊酸甲酯和 11.26g (65.0mmol) 2,4,6—三氯苯基肼在 50ml 乙醇中的溶液在氮气下回流直至起始物质消失。真空除掉溶剂并将残渣在乙酸乙酯和稀盐酸之间分配。干燥有机层并蒸发,得到产物的灰白色固体,该产物无需进一步纯化即可用于下面的反应中。

¹H-NMR: (CDCl₃) δ 1.02 (3H, t, J=7), 1.21 (3H, t, J=7), 2.62 (2H, q, J=7), 2.86 (2H, q, J=7), 3.82 (3H, s), 7.42 (2H, s).