

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01804429.8

C07D487/04

A61K 31/395

C07D513/04

C07D471/04

C07D498/04

A61P 43/00

//(C07D487/04,209:00)

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1206230C

[22] 申请日 2001.1.31 [21] 申请号 01804429.8

[30] 优先权

[32] 2000. 2. 1 [33] DE [31] 10004157.4

[86] 国际申请 PCT/EP2001/001011 2001.1.31

[87] 国际公布 WO2001/057042 德 2001.8.9

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.1

[71] 专利权人 默克勒有限公司

地址 德国乌尔姆

[72] 发明人 H-G·施特里格尔 S·劳弗

K·托尔曼 S·特里斯

审查员 徐 赤

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 林柏楠 刘金辉

(C07D513/04,277:00,209:00)

(C07D471/04,221:00,209:00)

(C07D513/04,279:00,20:00)

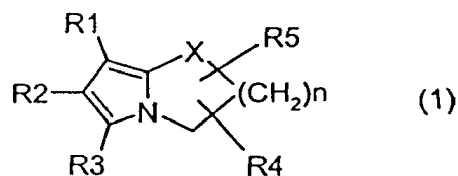
(C07D498/04,265:00,09:00)

权利要求书 3 页 说明书 38 页

[54] 发明名称 4-吡啶基-和 2,4-噻啶基-取代的吡咯衍生物及其在药学中的应用

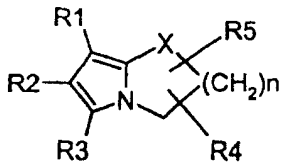
[57] 摘要

本发明涉及式(1)的 4-吡啶基-和 2,4-噻啶基-取代的吡咯衍生物及其在药学中的应用, 其中的变量具有说明书中所述的含义。本发明的化合物具有免疫调节和/或促细胞分裂素释放抑制作用, 因而可用于治疗与免疫系统失调有关的疾病。



ISSN 1008-4274

1. 下式 I 的 4-吡啶基-或 2,4-嘧啶基-取代的吡咯衍生物:



I

其中,

基团 R^1 、 R^2 和 R^3 之一为 4-吡啶基、2,4-嘧啶基或 3-氨基-2,4-嘧啶基, 此基团任选地被一个或两个 C_1 - C_4 -烷基或卤原子取代,

基团 R^1 、 R^2 和 R^3 中的第二个基团为苯基或噻吩基, 此基团任选地被一个或两个 C_1 - C_4 -烷基或卤原子取代, 和

基团 R^1 、 R^2 和 R^3 中的第三个基团为 H、 CO_2H 、 CO_2C_1 - C_6 -烷基、 CH_2OH 或 C_1 - C_6 -烷基,

R^4 和 R^5 彼此独立地为 H 或 C_1 - C_6 -烷基,

X 为 CH_2 、S 或 O, 和

n 为 1 或 2,

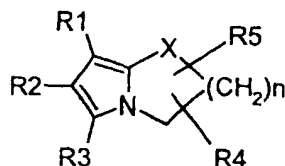
以及所示化合物的光学异构体和生理学上耐受的盐。

2. 如权利要求 1 所要求的式 I 的化合物, 其中, 基团 R^1 、 R^2 和 R^3 中的第二个基团为氟-或氯-取代的苯基或噻吩基。

3. 如权利要求 1 所要求的式 I 的化合物, 其中, 基团 R^1 、 R^2 和 R^3 中的第二个基团为 4-氟苯基或 5-氯噻吩-2-基。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所要求的式 I 的化合物, 其中, 基团 R^1 、 R^2 和 R^3 中的第三个基团为 CO_2H 。

5. 如权利要求 1 所要求的式 I 的化合物, 其中的变量具有以下含义:



X	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
CH ₂	1	CO ₂ Et	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
CH ₂	1	4-吡啶基	CO ₂ Et	4-F-苯基	H	H
CH ₂	1	CO ₂ H	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
CH ₂	1	CH ₂ OH	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
CH ₂	1	CH ₃	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
CH ₂	1	H	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
CH ₂	1	CO ₂ Et	4-吡啶基	2-噻吩基-	H	H
CH ₂	1	4-吡啶基	CO ₂ Et	2-噻吩基-	H	H
CH ₂	1	CO ₂ H	4-吡啶基	2-噻吩基-	H	H
CH ₂	1	H	4-吡啶基	2-噻吩基-	H	H
CH ₂	1	CO ₂ Et	4-吡啶基	5-Cl-2-噻吩基-	H	H
CH ₂	1	4-吡啶基	CO ₂ Et	5-Cl-2-噻吩基-	H	H
S	1	CO ₂ Et	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
S	1	4-吡啶基	CO ₂ Et	4-F-苯基	H	H
S	1	CO ₂ H	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
S	1	CH ₂ OH	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
S	1	CH ₃	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
S	1	H	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
CH ₂	2	CO ₂ Et	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
CH ₂	2	4-吡啶基	CO ₂ Et	4-F-苯基	H	H
CH ₂	2	CH ₂ OH	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
CH ₂	2	CH ₃	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
CH ₂	2	H	4-吡啶基	4-F-苯基	H	H
CH ₂	1	CO ₂ Et	4-F-苯基	4-吡啶基	H	H
CH ₂	1	4-F-苯基	CO ₂ Et	4-吡啶基	H	H
CH ₂	1	CH ₂ OH	4-F-苯基	4-吡啶基	H	H
CH ₂	1	CH ₃	4-F-苯基	4-吡啶基	H	H

CH ₂	1	H	4-F-苯基	4-吡啶基	H	H
S	2	4-吡啶基	4-F-苯基	H	CH ₃	CH ₃
O	2	4-吡啶基	4-F-苯基	H	CH ₃	CH ₃
CH ₂	1	苯基	4-F-苯基	4-吡啶基	H	H

6. 一种药物组合物, 包含至少一种权利要求 1-5 之一所要求的化合物, 如果合适的话, 还共同包含药学上可接受的赋形剂和/或添加剂。

7. 至少一种权利要求 1-5 之一所要求的化合物用于制备治疗与免疫系统失调有关的疾病的药物组合物的应用。

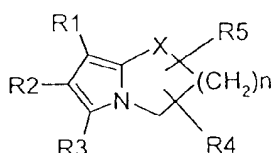
4-吡啶基-和 2,4-嘧啶基-取代的吡咯衍生物及其在药学中的应用

本发明涉及具有免疫调节和促细胞分裂素释放抑制作用的 4-吡啶基-和 2,4-嘧啶基-取代的吡咯衍生物，含有这些化合物的药物组合物，及它们在药学中的应用。

已知抑制 5-脂肪氧合酶(5-LO)和环氧合酶-1 和-2(Cox-1 和 Cox-2)的药学活性吡咯里嗪化合物。

例如，在以下文献中描述了具有抗炎活性的吡咯里嗪(pyrrolizine)化合物：Arch. Pharm. 319, 231-234 (1986), 318, 661-663 (1985), 318, 663-664 (1985), 319, 500-505 (1986), 319, 749-755 (1986), 327, 509-514 (1994), 330, 307-312 (1997)和 J. Med. Chem. 1987, 30, 820-823 和 1994, 37, 1894-1897。这种类型中最有希望的化合物是 6-(4-氯苯基)-7-苯基-2,3-二氢吡咯并[1,2-a]吡咯化合物 ML 3000，参见 Drugs of the Future(未来药物), 1995, 20, (10): 1007-1009。它抑制促细胞分裂素、血栓烷和前列腺素的释放。对促细胞分裂素和前列腺素形成的抑制作用在此结构中得到均衡，这里没有观察到对环氧合酶-1 和-2(Cox-1 或 Cox-2)纯抑制作用的有害效果和增加促细胞分裂素的形成。在所有这些化合物中，吡咯里嗪结构的 1 位未被取代。

WO 95/32970、WO 95/32971 和 WO 95/32972 涉及下式的化合物：



其中，

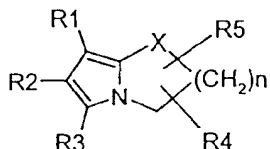
基团 R^1 、 R^2 和 R^3 之一或两个基团可以是单环或双环基、芳基、杂环基，此基团具有至少一个氧、硫和/或氮原子。这些化合物具有抗炎作用。

进一步稠合的吡咯化合物及结构上类似的化合物如在以下文献中所述：US 5,260,451、US 4,546,100 和 US 4,584,297；US 4,684,658；US 5,631,122；US 3,920,672、US 4,536,512；US 5,552,422；US 4,539,400；US

4,719,218; EP 608 133 A、DE 198 45 446 A、PCT/EP 99/09057 和 DE 100 01 166。没有公开这些化合物具有免疫调节或促细胞分裂素释放-抑制作用。

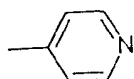
令人惊奇的是，已发现某些在吡咯环上具有 4-吡啶基取代基的稠合的吡咯化合物具有免疫调节和促细胞分裂素释放抑制作用。

因此，本发明涉及式 I 的 4-吡啶基-和 2,4-嘧啶基-取代的吡咯衍生物及其在药学中的应用：

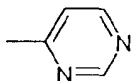


其中，

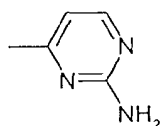
基团 R¹、R² 和 R³ 之一为下式的基团：



(4-吡啶基)



(2,4-嘧啶基) 或



(3-氨基-2,4-嘧啶基)，

此基团任选地被一或两个 C₁-C₄-烷基或卤原子取代，

基团 R¹、R² 和 R³ 中的第二个基团为苯基或噻吩基，此基团任选地被一个或两个卤原子取代，和

基团 R¹、R² 和 R³ 中的第三个基团为 H、CO₂H、CO₂C₁-C₆-烷基、CH₂OH 或 C₁-C₆-烷基，

R⁴ 和 R⁵ 彼此独立地为 H 或 C₁-C₆-烷基；

X 为 CH₂、S 或 O，和

n 为 1 或 2;

以及所示化合物的光学异构体、生理学上耐受的盐和生理学上易水解的酯。

在本发明的情况下，生理学上耐受的盐可以是酸加成盐或碱加成盐。关于酸加成盐，使用无机酸如盐酸、硫酸或磷酸，或有机酸如酒石酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、苹果酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡糖酸等等。

碱加成盐包括式 I 的化合物与无机碱的盐，如氢氧化钠或氢氧化钾，或与有机碱的盐，如单或双或三乙醇胺。

例如，式 I 的化合物的生理学上易水解的酯为烷基酯、新戊酰氧基甲基酯、乙酸基甲基酯、2-苯并[c]咪喃酮基酯、茛满基酯和甲氧基甲基酯。

如果本发明的化合物具有不对称中心，则包括外消旋体和光学异构体（对映体、非对映体）。

表述“C₁-C₆-烷基”包括直链或支链烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正、异或叔丁基、仲丁基、正戊基和正己基。

表述“卤素”包括氟、氯、溴或碘原子，特别是氟或氯原子。

如果基团 R¹、R² 和 R³ 中的第二个基团为苯基，则优选此基团被卤原子，特别是氟原子取代。优选卤原子位于 4 位。

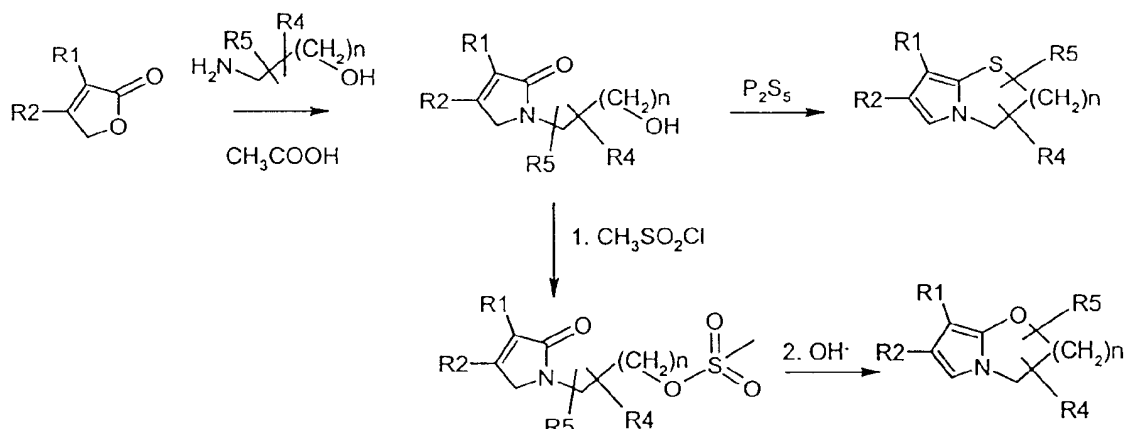
如果基团 R¹、R² 和 R³ 中的第二个基团为噻吩基，则优选此基团在 2 位结合。如果 2-噻吩基被取代，则优选被卤原子取代，特别是在 5 位被取代。

根据多种方法完成本发明化合物的制备，这些方法取决于芳基的位置和杂芳基 R¹、R² 和 R³ 的性质。

与 WO 95/32970、WO 95/32971 和 WO 95/32972 中所述的方法类似地制备[α]-杂环稠合的吡咯化合物，其中，X=S 或 O。

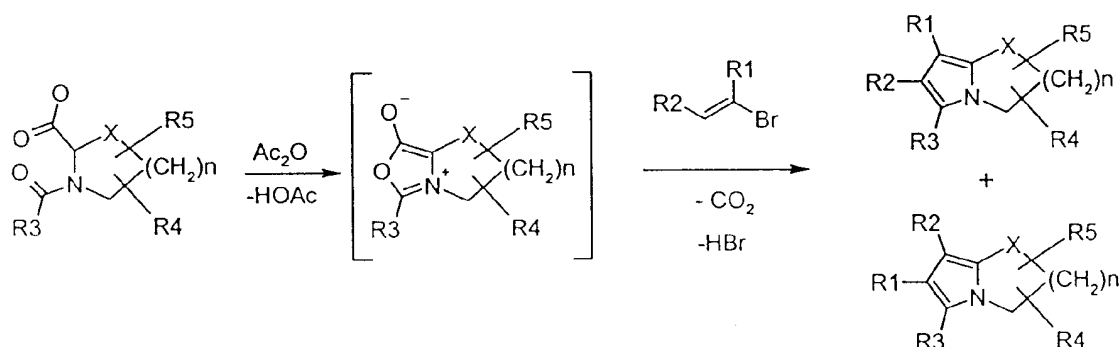
实施例 23 和 24 描述了 5H-咪喃-2-酮前体如何与氨基醇的乙酸盐缩合得到 1-羟基烷基-2-吡咯酮，其中用适宜的缩合剂(这里是 P₂S₅ 或甲磺酰氯)提供了[α]-杂环稠合的吡咯化合物(路线 1)。

路线 1



以 1,3-偶极环化加成的方式, 由适宜的 M ü nchnone 或悉尼酮前体化合物和适宜的亲双烯体或亲偶极体合成吡咯里嗪、中氮茛及它们的 1-硫杂类似物, 优选吡啶和嘧啶基在 5 或 6 位(R^3)和 6 或 7 位(R^2)(路线 2)。

路线 2



在这种情况下, 可以一方面通过 M ü nchnone/悉尼酮组分, 另一方面通过亲偶极组分引入吡啶或嘧啶基。所用的亲偶极体为脱氢肉桂酸酯、3-取代的乙酰基羧酸酯、2-卤代肉桂酸或 2-卤代丙烯酸酯和硝基苯乙烯。

在吡咯里嗪组成的组中, 使用脯氨酸的 N-酰基衍生物(吡咯烷-2-甲酸, 比较实施例 1-9、19、20、22)形成悉尼酮; 在噻唑并[2,1-b]吡咯(比较实施例 10-14)组成的组中, 使用[1,3]-噻唑烷-2-甲酸的 N-酰基衍生物; 而在中氮茛组成的组中, 使用同系的哌啶-2-甲酸(比较实施例 15-18)。

例如, 将 2-溴-3-(4-吡啶基)-丙烯酸乙酯环加成到即时产生的 N-(4-氟苯甲酰基)-脯氨酸的 M ü nchnone 上得到实施例 1 的酯, 将 2-溴-3-(4-氟苯基)-

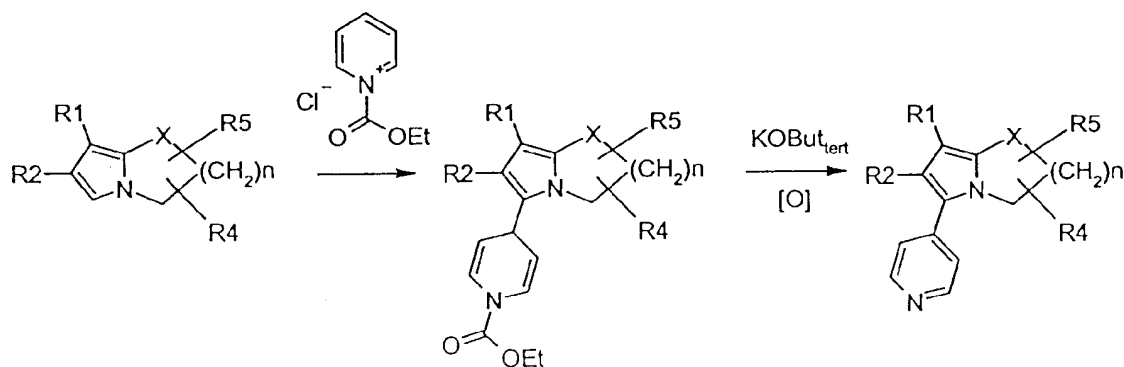
丙烯酸乙酯环加成到 N-(异烟酰基)-脯氨酸的 Müchnone 上得到实施例 19 的吡咯里嗪甲酸乙酯, 而将 2-溴-3-(4-氟苯基)丙烯酸乙酯环加成到分子内环化的 3-(4-氟苯甲酰基)-[1,3]-噻唑烷-2-甲酸得到实施例 10 的吡咯里嗪化合物。

使用 1-硝基苯乙烯和 N-芳酰基脯氨酸, 直接得到 7-(或 1-)未取代的 5,6-(或 2,3-)二芳基吡咯里嗪化合物。

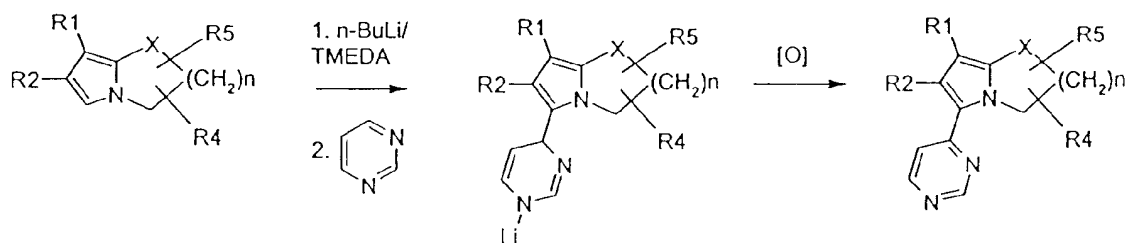
1-氟-4-(2-硝基乙烯基)-苯与 1-吡啶-4-羧基吡咯烷-2-甲酸(N-异烟酰基脯氨酸)反应得到实施例 22 的化合物。

然后还可以将吡啶和嘧啶取代基引到吡咯里嗪和中氮茚以及它们的硫杂和氧杂类似物的活化吡咯位置(路线 3 和 4)。6-(4-氟苯基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪与由氯甲酸乙酯和吡啶得到的活性 1-乙氧基羰基-吡啶鎓氯化物反应得到实施例 21 的化合物($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = 4\text{-氟苯基}$)。

路线 3



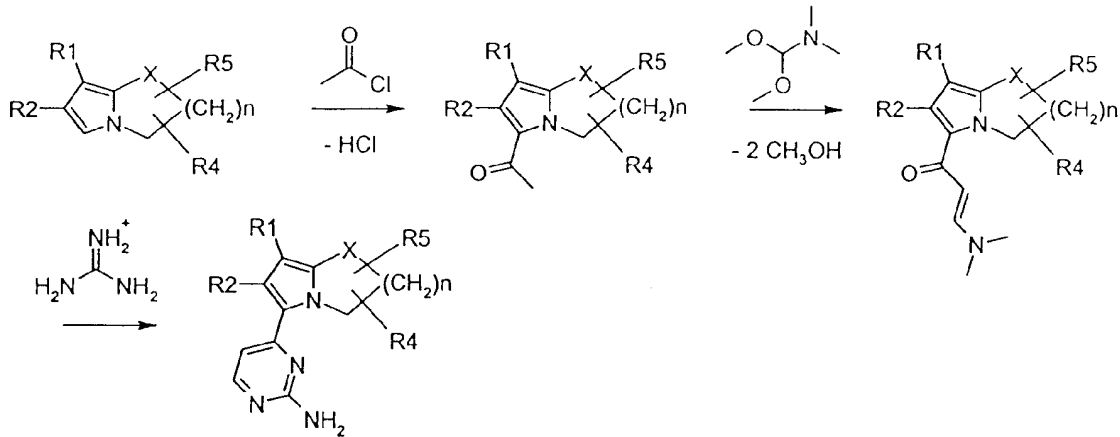
路线 4



具体而言, 可以从单芳基取代的化合物的酰基衍生物开始, 通过与二甲基甲酰胺二甲基缩醛和脒的缩合, 而合成 3-氨基-2,4-嘧啶取代基(路线 5)。

可以根据这种方法将 3-氨基-2,4-嘧啶取代基引到吡咯里嗪和中氮茛系统的吡咯环上的各个活性、未取代的位置。

路线 5



本发明化合物在体外和体内表现出免疫调节和促细胞分裂素释放-抑制作用。因此，它们适于治疗与免疫系统失调有关的疾病。例如，它们用于治疗自体免疫疾病、癌症、多发性硬化、关节炎、炎性肠病、脓毒性休克、成年呼吸窘迫综合症和移植。

可以将本发明的化合物作为单独治疗活性化合物或与其它治疗活性化合物的混合物进行给药。它们本身可以给药，但一般它们以药物组合物的形式给药，即作为活性化合物与适宜的药学载体或稀释剂的混合物。这些化合物和组合物可以口服或肠道外给药，但优选它们为口服剂型。

药物组合物和药学载体或稀释剂的类型取决于目标给药类型。例如口服组合物可以作为片剂或胶囊出现，并可以含有常规赋形剂，如粘合剂(例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、西黄芪胶或聚乙烯吡咯烷酮)、填充剂(例如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘氨酸)、润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇或二氧化硅)、分解剂(例如淀粉)或湿润剂(例如月桂酰硫酸钠)。口服液体制剂可以是含水或油悬浮液、溶液、乳液、糖浆、酞剂或喷雾剂的形式等，或者作为用于和水或其它适宜的载体重组的无水粉末的形式出现。这种类型的液体制剂可以含有常规添加剂，如助悬剂、调味剂、稀释剂或乳化剂。关于肠道外给药，可以使用含常规药学载体的溶液或悬浮液。

本发明的化合物或组合物可以大约 0.5mg 至大约 100mg 每 kg 体重每天的剂量施用于哺乳动物(人或动物)。它们可以单独剂量或多剂量给药。在以下试验系统的帮助下研究了这些化合物的作用谱。

使用人全血的体外试验方法

37°C下,在 CO₂ 恒温箱(5% CO₂; 95%湿气饱和的空气)中用试验物质将人钾-EDTA 全血(400μl)预培养 15 分钟。然后在 37°C 下的 CO₂ 恒温箱(5% CO₂; 95%湿气饱和的空气)中用 1μg/ml 的 LPS(E.coli 026:B6)刺激样品 4 小时。将样品置于冰上终止反应,加入 DPBS 缓冲液,然后离心(1000×g; 15 分钟)。将血浆上清液用于通过 ELISA 法进行 IL-1β 和 TNFα 定量。

使用 PBMCs 的体外试验方法

通过密度梯度离心(Histopaque[®]-1.077)从 1:3 稀释的人钾-EDTA 全血中分离单核细胞(PBMCs)。进行 2 步 DPBS 缓冲液洗涤之后,将单核细胞再悬浮在巨噬细胞-SFM 培养基中,并调节至细胞数为 1×10⁶ 细胞/ml。

37°C下,在 CO₂ 恒温箱(5% CO₂; 95%湿气饱和的空气)中用试验物质将人钾-EDTA 全血(390μl)预培养 15 分钟。然后在 37°C 下的 CO₂ 恒温箱(5% CO₂; 95%湿气饱和的空气)中用 1μg/ml 的 LPS(E.coli 026:B6)刺激样品 4 小时。将样品置于冰上终止反应,加入 DPBS 缓冲液,然后离心(15880×g; 12 分钟)。将上清液用于通过 ELISA 法进行 IL-1β 和 TNFα 定量。

用于测定 5-脂肪氧合酶抑制作用的体外试验系统

将人粒细胞用作 5-脂肪氧合酶的来源。通过钙离子载体 A 23187 刺激而由内源性花生四烯酸形成 LTB₄(白三烯 B₄)。根据已知方法分离粒细胞并完成酶反应(参见 Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 307-312 (1997))。

在不连续 Percoll[®] 梯度离心器上离心用肝素防凝固的血,并移出粒细胞层。在红细胞溶解以后,将粒细胞洗涤数次,然后调节至特定的细胞数。接着在加入 Ca²⁺ 之后,在试验的物质存在或不存在下,用钙离子载体 A

23187 引发酶反应。1.5 分钟后白三烯合成停止。离心出样品并稀释上清液。通过 ELISA 法定量测定 LTB₄。

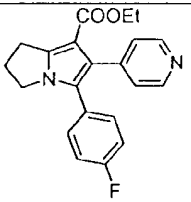
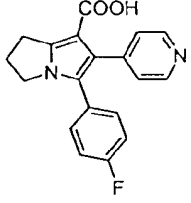
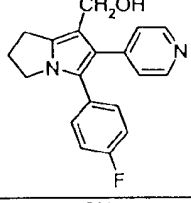
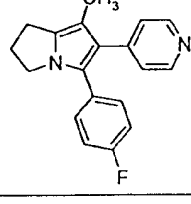
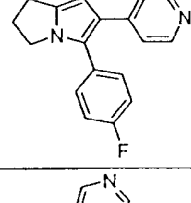
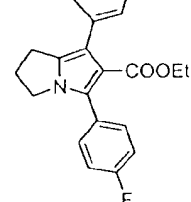
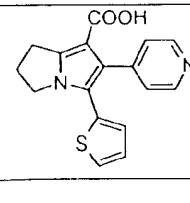
用于测定环氧合酶-1 抑制作用的体外试验系统

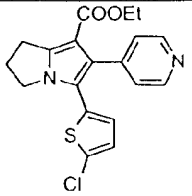
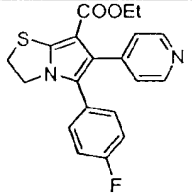
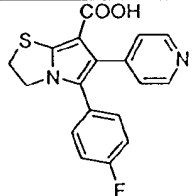
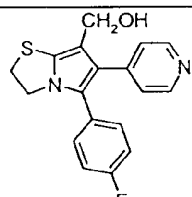
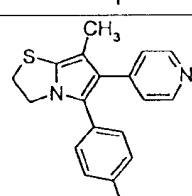
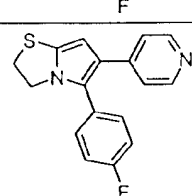
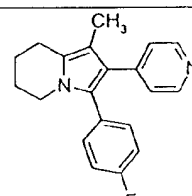
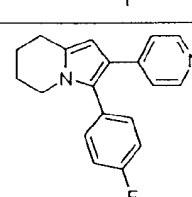
在此试验系统中，通过 ELISA 法测定在加入钙离子载体之后由人血小板形成前列腺素 E₂ 的数量。在此方法中，在不连续 Percoll[®] 梯度离心器上离心后得到血小板。完成酶反应，并大体上如 5-脂肪氧合酶抑制作用的测定完成代谢产物的测定。差别在于培养时间方面。而且，有必要加入血栓烷合成抑制剂(参见 Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 307-312 (1997))。

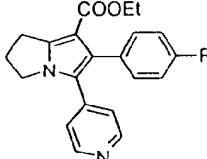
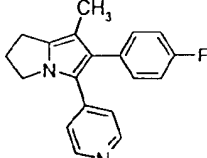
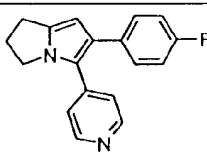
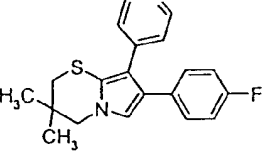
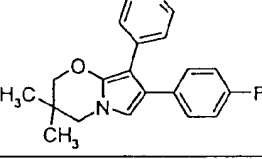
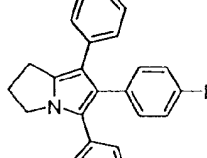
用于测定环氧合酶-2 抑制作用的体外试验系统

4℃ 下用试验物质将 COX2 (来自羊胎盘) 预培养 10 分钟，然后在 25℃ 下用花生四烯酸(5μM) 刺激 10 分钟。将双氯芬酸用作对照(IC₅₀(COX2) = 3.0 10⁻⁶M)。在 3 种稀释液(10⁻⁷、10⁻⁶、10⁻⁵ M) 中完成测定。用 ELISA 法对 PG₂ 浓度进行定量(参见 Mitchell J. A. 等人, Proc. Nat. Acad. Sci. 90: 11693-11697 (1993))。

表 1: 试验化合物对炎性调节剂释放的影响(以 μmol 表示的 IC_{50} 值, 且以 $\mu\text{mol}[\mu\text{mol}/\%]$ 表示抑制百分比):

实施例	结构:	COX-1	COX-2	5-LO	TNF α	IL-1 β
1A		-	-	-	PBMC: 10/13 全血方法 30	PBMC: 10/21 全血方法 30
2		-	-	-	PBMC: 10/37 全血方法 16	PBMC: 10/17 全血方法 2.9
3		-	5.7	3.7	PBMC: 4.0 全血方法 28	PBMC: 5.0 全血方法 22
4		1.9	3.4	2.4	PBMC: 6.0 全血方法 41	PBMC: 5.7 全血方法 59
5		-	5.8	0.027	PBMC: 1.4 10/88 1/44	PBMC: 10/-
1B		-	n.d.	2.0	PBMC: 1.4 10/60 1/12	PBMC: 1.4 10/- 1/+
7		10/40			全血方法 48	全血方法 52

9A		10/11		1.3	PBMC: 10/38 全血方法 38	PBMC: 10/47 全血方法 22
10A		3.4	6.1	0.065	PBMC: 10.0 全血方法 30	PBMC: >100.0 全血方法 30
11		10/33	-	10/30	PBMC: 6.8 全血方法 100/45	PBMC: 2.3 全血方法 100/45
12					PBMC: 10/44 全血方法 45	PBMC: 7.6 全血方法 76
13		10/45		0.04	PBMC: 8.1 全血方法 41	PBMC: 10/43 全血方法 80
14		2.3		2.4	PBMC: 7.6 全血方法 -	PBMC: 8.5
17		10/48		2.2	PBMC: 4.0 全血方法 39	PBMC: 10.0/67 1.0/0.0 全血方法 33
18		10/35	1.6	3.3	PBMC: 10.0/65 1.0/33 0.1/16 全血方法 37	PBMC: 7.5 全血方法 36

19A		2.9	5.5	2.05	PBMC: 10.0/60 1.0/0	PBMC: 10.0/21 1.0/0
21		0.13	PBMC: 0.34 全血方法 6.0 10/33	-	PBMC: 26	PBMC: 5.6 全血方法 37
22		0.23	1.5	0.67	PBMC: 10/34	PBMC: 10/59 1/+
23		10/83 1.0/0 3.5	PBMC: 10/50 1/10 4.0	0.05	PBMC: 10/79 1/0	PBMC: 1/19
24			4.0	1.35	PBMC: 10/42	PBMC: 10/48
25		-	-	-	PBMC: 87	PBMC: 100/+++

PBMC: 外周血液单核细胞

实施例 1A: 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯

a) N-(4-氟苯甲酰基)-脯氨酸

将 L-脯氨酸 (15.0 g, 130 mmol) 溶于 NaOH (5%, 150 ml, 190 mmol) 并在冰浴 (0-5 °C) 上冷却溶液。剧烈搅拌下滴加 4-氟苯甲酰氯 (19.0 g, 120 mmol), 停止冷却并继续搅拌 1 小时。用 HCl (10% 浓度, 45 ml) 酸化反应混合物后, 沉淀出大块酰胺, 将其粉碎, 用水悬浮, 抽滤出来, 并用水洗涤 (50ml)。用 P₂O₅ 真空干燥此物质: 24.41 g。

M.p.: 174.0 °C, **产率:** 79%; **C₁₂H₁₂FNO₃**; **MW = 237.23.**

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1735, 1605, 1585, 1514, 1440, 1230, 1180, 1161, 856, 762 513; -

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.64 - 7.57 (m, 2H,); 7.16 - 7.07 (m, 2H); 4.78 - 4.71 (m, CH); 3.63 - 3.57 (CH₂); 2.36 - 1.85 (m; 2 CH₂).

b) 溴乙酯基亚甲基三苯基正磷

将乙酯基甲基三苯基磷溴化物(43 g, 100 mmol)溶于水(100 ml),并在冰浴上冷却。0-5 °C下滴加 NaOH (10%, 40ml, 100mmol)直至达到 pH 9。分离出沉淀的树脂状物质,用醚蒸煮,并抽滤出形成的结晶(31g, 87%)。在暗处,用干燥箱中的 CaCl₂干燥此物质。

将干燥的化合物(乙酯基亚甲基三苯基正磷, 30 g, 0.086 mol)溶于 CH₂Cl₂(160ml),并在冰浴中将溶液冷却至 5 °C。缓慢滴加在 CH₂Cl₂(40ml)中的溴(13.9g, 0.087mol)溶液,并将此批料再搅拌 30 分钟直至溴着色消失。

首先用水(50ml)洗涤有机相,然后在分离漏斗中用 NaHCO₃ 溶液(100ml)洗涤两次直至所有的 HBr 被中和。用无水 Na₂SO₄干燥 CH₂Cl₂相并真空浓缩。从丙酮/正己烷(60 ml, 2 : 1)中结晶残余物。用此混合物(40ml)洗涤结晶并真空干燥: 27.5 g。

M.p.: 151.9 °C, **产率:** 75%; **C₂₂H₂₀BrO₂P**; **MW = 427.28.**

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2981, 1650, 1583, 1434, 1301, 1101, 693; -

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 7.73 - 7.44 (m; 15H, ar.); 3.935 (q; J=7 Hz, 2H); 0.885 (t; J=7 Hz, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 162.5, 149.8, 141.8, 137.9, 123.7, 118.1, 63.2, 14.1.

c) 2-溴-3-(4-吡啶基)-丙烯酸乙酯

在排除光线下将溴-乙酯基亚甲基三苯基正磷(9.0 g, 21 mmol)溶于甲苯(60 ml),然后加入在甲苯(9 ml)中的异烟碱醛(4-吡啶醛, 2.14 g, 20 mmol)。在暗处和室温下将此批料搅拌 16 小时。然后将溶液真空浓缩,用醚(40ml)

蒸煮残余物，并从结晶固体中抽滤出醚相。再用醚(10ml)洗涤结晶 2 次，并真空浓缩收集的醚溶液。用 Al_2O_3 柱色谱法(cc)纯化保留的残余物(6.63 g)，用醚/正己烷混合物(2:1)洗脱。所寻求的物质分部分 1-5 出现: 4.9 g 暗褐色油，产率: 95.7%; $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$; MW = 256.10.;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]: 8.72 - 8.69 / 7.66 - 7.63 (AA'BB'; 4H, ar.); 8.12 (s, 1H); 4.43 - 4.32 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH_2); 1.44 - 1.37 (t; $J=7.1\text{ Hz}$, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]: 162.5,; 149.8,; 141.8,; 137.9,; 123.7,; 118.1,; 63.2,; 14.1

d) 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯

将 N-(4-氟苯甲酰基)-脯氨酸(9.48 g, 40 mmol)悬浮在乙醚(60 ml)中，在回流容器中在氩气氛下升温至 80°C 直到获得澄清溶液(20 分钟)，然后用在甲苯(10ml)中的 2-溴-3-(4-吡啶基)-丙烯酸乙酯(12.28 g, 8 mmol)进行逐滴处理(8 分钟)，并将反应容器浸入预备的热油浴(120°C)。回流加热深色混合物 21 小时，于是 tlc 法再也检测不到原料(Al_2O_3 ; 乙酸乙酯/正己烷 1:1)。冷却反应液，用乙酸乙酯 (50 ml)进行处理，并倒出有机上清液。加热下用乙酸乙酯(30ml)将沉淀在烧瓶内的固体蒸煮 2 次。合并上清液和乙酸乙酯溶液并真空浓缩。在乙酸乙酯(200 ml)中溶解残余物，并用水(100 ml)、 NaHCO_3 溶液(100ml)和再次用水(100ml)洗涤乙酸乙酯相至中性，干燥(无水 Na_2SO_4)并浓缩。从浓缩的乙酸乙酯相(30ml)中结晶出浅棕色固体。抽滤之后，洗涤(乙酸乙酯)并在干燥后，剩余 2.93g 所寻求的产物。

浓缩母液后，进一步得到 2.1g 结晶物，此结晶物是产物和副产物的混合物。

产率: 21%, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$; MW = 350.40。

30 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2985, 1695, 1510, 1222, 1136, 1093, 839, 584, 525

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.46 - 8.43 / 7.14 - 7.11 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.10 - 6.92 (m; 4H, ar.); 4.22 - 4.12 (q; $J=7.1\text{Hz}$, 2H); 4.02 - 3.95 (t; $J=7.2\text{Hz}$, 2H); 3.27 - 3.19 (t; $J=7.5\text{Hz}$, 2H); 2.63 - 2.48 (m; $J=7.3\text{Hz}$, 2H); 1.24 - 1.17 (t; $J=7.2\text{Hz}$, CH_3)

35

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 164.5, 148.9, 145.2, 143.5, 131.1, 131.0, 127.2, 156.0, 115.8, 115.4, 59.4, 46.8, 26.6, 26.4, 14.3.

实施例 1B: 3-(4-氟苯基)-1-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-2-甲酸乙酯

CC 分离根据实施例 1A, d) 所得的混合的结晶物(2.1 g):

在 Al_2O_3 -醚/THF 9 : 1 上分离: 馏分 6-9: 物质 1A (1.15 g)

馏分 10-12: 1A+1B 的混合物;

馏分 13 - 结束: 物质 1B (0.3 g);

产率: 0.3 g (2%) $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$; MW = 350.40.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2983, 1702, 1600, 1523, 1489, 1435, 1218, 1171, 1161, 1028, 849, 834,

^1H -NMR (CDCl_3) δ [ppm] = 8.56 - 8.53 / 7.32 - 7.29 (m; 4H, -吡啶基); 7.48 - 7.41 / 7.16 - 7.07 (m; 4H, ar.); 4.09 - 3.99 (q; $J=7.1\text{Hz}$, 2H); 3.92 - 3.85 (t; 7.1Hz , CH_2); 3.03 - 2.95 (t; $J=7.3\text{Hz}$, CH_2); 2.58 - 2.48 (quin; $J=5.4\text{Hz}$, CH_2); 1.02 - 0.94 (t; $J=7.2\text{ Hz}$, CH_3)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 165.1; 163.8; 160.1; 149.2; 143.7; 136.7; 133.0; 131.8; 131.6; 127.8; 123.8; 115.2; 114.8; 59.7; 46.1; 27.0; 24.5; 13.7

实施例 2: 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸

在 KOH 乙醇溶液(10%, 10 ml, 18 mmol) 中将 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯(实施例 1A, 1.0 g, 2.8 mmol) 回流 16 小时。然后真空蒸发乙醇, 并在水(10ml) 中溶解残余物, 并用稀 HCl 中和直至游离酸完全沉淀。抽滤出此沉淀, 用水洗涤并真空干燥。得到 0.78g.

M.p.: 分解; 产率: 85%; $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$; MW = 322.34.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1683, 1602, 1512, 1149; -

^1H -NMR (CDCl_3 / d_6 -DMSO) δ [ppm] = 8.40 - 8.37 / 7.19 - 7.16 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.07 - 6.92 (m; 4H, ar.); 3.98 (t; $J=7.1\text{Hz}$, CH_2); 3.23 (t; $J=7.4\text{ Hz}$, CH_2) 2.92 (s; OH); 2.54 (t; $J=7.3\text{Hz}$, CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 / d_6 -DMSO): δ [ppm] = 165.8, 164.2, 159.3, ; 148.4, ;
145.3, ; 143.6, 131.2, 131.0, 127.4, 127.3, 126.5, 126.0,
123.8, 115.6, 115.2, 105.9, 46.6, 26.5, 26.2.

实施例 3: [3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-基]-甲醇

氩气氛下将 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯 (实施例 1A, 4.56 g, 13 mmol) 溶于无水 THF (100 ml), 并通过注射器套管经隔膜滴加双甲氧基乙氧基铝氢化物(Vitride^R)(20 分钟)。50℃下将混合物搅拌 2 小时, 此时通过 tlc(Al_2O_3 -乙酸乙酯/正己烷 3:7) 不再检测到原料, 然后将其冷却。小心地将 H_2O (25 ml) 滴加到反应溶液中, 然后将其真空浓缩(THF 蒸发), 并用乙酸乙酯(10ml)处理有机残余物水溶液。进行相分离。用水(40ml)洗涤有机相 2 次, 用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩(5.0g)。从二乙醚(10 ml)中结晶出红棕色、树脂状残余物。晶体用乙酸乙酯(5ml)和乙醚(5ml)洗涤。剩余 3.67g 所寻求的化合物。

产率: 91.5%; $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$; MW = 308.35;

^1H -NMR (CDCl_3): δ [ppm] = 8.43 - 8.40 and 7.21-7.18 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.18 - 7.12 (m; 2H, ar.); 7.05 - 6.95 (m; 2H, ar.); 4.55 (s; CH_2); 3.96 (t; J=7.0 Hz, CH_2); 3.01 (t; J=7.3 Hz, CH_2); 2.53 (quin; J=7.1 Hz, CH_2).

实施例 4: 5-(4-氟苯基)-7-甲基-6-(4-吡啶基)-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪

将[3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-基]-甲醇(3.08 g, 10 mmol)与氢碘酸(57%, 18 ml, 134 mmol HI)一起在 120℃(回流)的油浴中加热。45 分钟后将最初未溶解的物质分散在这一批料中, 且通过 tlc(醚, Al_2O_3)不再检测到原料(rf=0.05)(产物 rf= 0.9, 碘化物 rf= 0.6)。冷却(1 小时)后, 用 50ml 水稀释溶液, 并覆盖 100ml 乙酸乙酯层。用饱和 Na_2CO_3 溶液(30ml)小心地中和水相并进行相分离。再次用乙酸乙酯(50ml)萃取水相, 采用硫代硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 2%浓度, 40 ml)溶液将合并的乙酸乙酯萃取物脱色, 并在再次用水(50ml)洗涤之后, 用无水 Na_2SO_4 干燥。真空蒸发溶剂后,

剩余 2.28g 残余物, 用 CH_2Cl_2 /乙酸乙酯将其凝固得到树脂状物质。通过 $\text{CC}(\text{Al}_2\text{O}_3/\text{醚})$ 法将所述物质纯化, 在二异丙醚中结晶通过蒸发溶剂而从馏分(馏分 1-17, 1.74 g)中得到的物质。得到 1.37 g 纯化合物。

产率: 47%; $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2$; MW = 292.36

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] = 8.45 - 8.41 / 7.07 - 7.03 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.17 - 6.93 (m; 4H, ar.); 3.945 (t; J=6.9 Hz, CH_2); 2.88 (t; J=7.2 Hz, CH_2); 2.51 (quin; J=7.0 Hz, CH_2); 2.10 (s; CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 164.2; 159.2; 149.5; 144.7; 135.5; 130.7; 130.6; 128.6; 128.5; 124.9; 124.6; 122.8; 115.7; 115.3; 108.4; 46.1; 27.2; 23.3; 10.5

实施例 5: 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪

首先在室温下, 使用氢碘酸(57%, 7.5 ml, 56 mmol HI)将 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯(实施例 1A, 2.63 g, 7.5 mmol)溶解。通过加热至 70°C 而使在数分钟后再次结晶出的氢碘酸再次进入溶液, 并将混合物回流 2 小时。此时, 大约 45 分钟和 1 小时之后, 在每一种情况下进一步加入 2 部分 HI (57%, 3 ml, 45 mmol)。反应时间过去后, 通过 $\text{tlc}(\text{Al}_2\text{O}_3, \text{醚-THF } 9:1)$ 不再检测到原料($\text{rf} = 0.4$)。为了分离产物($\text{rf} = 0.55$), 将在冷却时形成的结晶的氢碘化物产物沉淀抽滤出来, 通过用水洗涤(3 次 10ml)纯化附着的 HI 并干燥。分离 2.57g 氢碘化物(84.3%)。

碱的分离:

将 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪氢碘化物(3.68 g, 9 mmol)悬浮在 CH_2Cl_2 (150ml)中并和饱和 NaHCO_3 溶液(100ml)一起剧烈搅拌。然后分离出 CH_2Cl_2 相, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。在少量的醚中溶解残余物, 抽滤出形成的结晶并干燥: 2.39g。

产率: 80%, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2$; MW = 278.33。

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1594, 1525, 1508, 1426, 1356, 1216, 833, 787; -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] = 8.38 - 8.35 / 7.11 - 7.09 (AA'BB'; 4H, -

吡啶基); 7.31 - 7.24 (m; 2H, ar.); 7.11 - 7.02 (m; 2H, ar.);
 6.15 (s; 1H); 3.89 (t; J=7.0Hz, CH₂); 2.945 (t; J=7.2Hz, CH₂);
 2.51 (quin; J=7.0Hz, CH₂); -
¹³C-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 160.0, 157.0, 149.2, 145.0, 137.7,
 131.2, 131.1, 128.8, 122.0, 116.1, 115.6, 99.8, 45.9, 27.4,
 24.5

实施例 6A: 3-(2-噻吩基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯

a) N-(2-噻吩基-羰基)-脯氨酸

将 L-脯氨酸(2.42 g, 21 mmol)溶于 NaOH (5%, 30 ml, 38 mmol), 并在冰浴(5 °C)上冷却溶液。搅拌下缓慢滴加噻吩-2-碳酰氯(2.93 g, 20 mmol)(10-15 分钟), 在此过程中, 温度不应超过 7 °C。5-7 °C 下将混合物搅拌 1 小时, 除去冷却并在室温下继续搅拌 1 小时。用 HCl (10% 浓度, 12 ml) 将反应混合物酸化后, 沉淀出油形式的酰胺。用乙酸乙酯(300 ml)萃取此油, 用水(200 ml)多次洗涤乙酸乙酯相, 干燥(无水 Na₂SO₄), 并真空蒸发溶剂。用热水(20ml)将残余物(4.16 g)悬浮两次, 抽滤掉, 并用二异丙醚(10ml)洗涤。真空下用 P₂O₅ 干燥此物质(tlc: RP 18/MeOH, rf = 0.75): 3.87 g。

M.p.: 143.0 °C, 产率: 81.6%; C₁₂H₁₂FNO₃; MW = 237.23。

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 3091, 3078, 1717, 1601, 1524, 1439,
 1406, 1262, 1240, 1195, 773, 757, 736; -

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 7.70 and 7.68 (d; J=3.7Hz, 1H) 7.62 and
 7.59 (d; J=5.0Hz, 1H) 7.16 -7.12 (dd; 1H) 4.85-4.79 (m; 1H)
 3.94-3.87 (m; CH₂) 2.50 (m; 1H) 2.12 (m; 3H);

b) 3-(2-噻吩基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯

60 °C 下将 N-(2-噻吩基-羰基)-脯氨酸(4.69 g, 21 mmol)溶于乙酐 (15 ml)(15 分钟), 将 2-溴-3-(4-吡啶基)-丙烯酸乙酯(6.40 g, 25 mmol)加到澄清溶液中, 并于 90 °C 下将混合物加热 16 小时, 由此使 tlc 样品(Al₂O₃-乙酸乙酯/THF 9 : 1)不再指示原料。用乙酸乙酯(120 ml)处理冷却的反应混合物并与饱和溶液(80 ml)一起剧烈搅拌 15 分钟, 并用水(50ml)稀释。分离出乙酸乙酯相, 再用三部分乙酸乙酯(150ml)萃取水相, 并合并这些有机相, 用饱

和 Na_2CO_3 溶液(50ml)洗涤, 并在干燥(无水 K_2CO_3)干燥之后, 真空浓缩。得到 8g 残余物, 将此残余物溶于少量乙酸乙酯, 并通过 $\text{CC}(\text{Al}_2\text{O}_3\text{-乙酸乙酯/正己烷 } 2:1)$ 纯化。

馏分 6-12: 含有查找的物质, 它从乙醚/二异丙醚中结晶, 抽滤出并干燥: 2.63 g。

产率: 37%, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 338.43;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8.52 - 8.49$ / $7.23 - 7.20$ (AA'BB'; 4H, -吡啶基和 -噻吩); 6.925 (dd; $J=3.6\text{Hz}$, 1H); 6.75 (d; $J=3.5\text{Hz}$, 1H); 4.20 - 4.07 (m; 4H, CH_2); 3.23 (t; $J=7.5\text{Hz}$, CH_2); 2.575 (quin; $J=7.3\text{Hz}$, CH_2); 1.173 (t; $J=7.1\text{Hz}$, CH_3)

馏分 13-15: 与实施例 6B 的产物一起的混合馏分: 0.23 g

实施例 6B: 3-(2-噻吩基)-1-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-2-甲酸乙酯

来自实施例 6A 的 CC 纯化($\text{Al}_2\text{O}_3\text{-乙酸乙酯/正己烷 } 2:1$):

馏分 19-30: 含有位置异构化合物, 它同样从乙醚/二异丙醚中结晶为纯形式, 抽滤出此物质并干燥: 0.19g。

馏分 31-结束: 含有被 N-(2-噻吩基-羰基)-脯氨酸污染的化合物 6B

产率: 2.7%, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 338.43;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8.56 - 8.53$ (AA'BB'; 2H, -吡啶基); 7.43 - 7.40 (d; $J=3.1\text{Hz}$, 1H, -噻吩); 7.30 - 7.29 (m; 3H, -吡啶基和 -噻吩); 7.12 - 7.08 (dd; $J=3.7\text{ Hz}$, 1H); 4.15 - 3.99 (m; 4H, CH_2); 2.99 (t; $J=7.3\text{ Hz}$, CH_2); 2.53 (quin; $J=7.2\text{Hz}$, CH_2); 1.035 (t; $J=7.2\text{ Hz}$, CH_3).

实施例 7: 3-(2-噻吩基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸

类似于实施例 2:

60°C 下在 KOH 乙醇溶液(8%, 15 ml, 21 mmol)中将 3-(2-噻吩基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯(实施例 6A, 1.5 g, 4.4 mmol)搅

拌 16 小时, 真空蒸发乙醇, 将残余物悬浮在水(40 ml)中, 并在冰浴中用稀 H_3PO_4 (8%)使其变为 pH 4。抽滤出形成的红棕色沉淀物, 用水洗涤并真空干燥。得到 1.17 g。

M.p.:分解; **产率:** 85%; $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$; **MW = 322.34**。

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1676, 1604, 1567, 1420, 1305, 1196, 1012, 852, 702; -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] = 8.49 - 8.46 / 7.53 - 7.50 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.335 (d; $J=3.1\text{Hz}$, 1H, -噻吩); 7.00 (d; $J=3.7\text{Hz}$, 1H); 6.81 (dd, 1H, -噻吩); 4.79 (s, OH) 4.07 (t; $J=7.1\text{ Hz}$, CH_2); 3.28 (t; $J=7.3\text{Hz}$, CH_2); 2.585 (m; CH_2) .

实施例 8: 5-(2-噻吩基)-6-(4-吡啶基)-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪

在氩气氛下, 在 10ml 烧瓶中, 通过浸入 250 °C 金属浴而加热 3-(2-噻吩基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸(实施例 7, 0.2 g, 0.64 mmol)。立即排出 CO_2 , 此物质熔化并变黑。冷却后, 在 CH_2Cl_2 (10 ml) 中溶解凝固的玻璃状熔化物, 并通过 Al_2O_3 (TSC, Baker)过滤。用二乙醚洗脱滤饼。将洗脱液浓缩并在冷的乙醚/二异丙醚中结晶: 白色结晶 0.04g。

产率: 23%; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$; **MW = 266.37**。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] = 8.44 - 8.41 / 7.27 - 7.24 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.385 (dd, 1H, -噻吩); 7.07 (d; 2H, -噻吩); 6.99-6.97 (d; 1H, -噻吩); 6.16 (s; 1H); 3.955 (t; $J=7.1\text{ Hz}$, CH_2); 2.94 (t; $J=7.3\text{ Hz}$, CH_2); 2.52 (quin; $J=7.2\text{ Hz}$, CH_2) .

实施例 9A: 3-(5-氯-2-噻吩基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯

a) 5-氯-2-噻吩基碳酰氯

将 5-氯-噻吩-2-甲酸(4.0 g, 24.6 mmol)溶于二氯乙烷(10 ml), 并加入亚硫酸氯(SOCl_2 , 2.7 ml, 4.4 g, 37 mmol), 在用接种一滴 DMF 后, 将此批料加热至 50 °C(IT)。此反应过程由 tlc(SiO_2 /醚: 产物 rf 0.8, 原料 rf 0.1-0.3)监控。1.5 小时和 2.5 小时后, 在每种情况下加入 SOCl_2 (5 滴)。4.5 小时后, 在旋转蒸发器上浓缩灰黄色溶液, 并分馏残余物: 50mbar 和 110 °C 蒸

馏温度下得到 4.0 g 产物(89.9%)。

产率: 4.0 g (90%); $C_5H_2Cl_2OS$; MW = 181.04.

1H -NMR ($CDCl_3$:) δ [ppm] = 7.80 / 7.05 (AB; 2H, $J_{(AB)} = 4$ Hz)

b) N-(5-氯-2-噻吩基-羧基)-脯氨酸

搅拌(10-15 分钟)下将 5-氯-噻吩-2-碳酰氯(3.62 g, 20mmol)缓慢滴加到冰浴中冷却至 5°C 的在 NaOH (5%, 32 ml, 40 mmol)中的 L-脯氨酸 (2.42 g, 21 mmol)溶液, 温度不能超过 9°C。5-7°C 下将混合物搅拌 30 分钟, 在此过程中, 缓慢地形成沉淀, 加入水(8ml)将其再次转入溶液。室温下将此批料再搅拌 90 分钟。用 HCl (10%浓度, 12 ml, pH 3.5)酸化反应混合物后, 经搅拌 30 分钟沉淀出结晶形式的酰胺。抽滤出结晶, 用水(200ml)多次洗涤并干燥: 结晶物 1 = 2.61 g。

用 HCl 将母液酸化至 pH 1-2, 并同样抽滤出大量沉淀, 用水洗至中性并干燥: 结晶物 2: 2.17 g。

两种结晶物均为寻求的物质: 总产量 4.78 g。

产率: 92%; $C_{10}H_{10}ClNO_3S$; MW = 259.71.

1H -NMR ($CDCl_3$:) δ [ppm] = 8.50 (s; OH) 7.43 / 6.94 (AB; 2H, -噻吩, $J_{(AB)} = 4$ Hz); 4.77 - 4.72 (m; 1H); 3.91 - 3.77 (m; CH_2); 2.37 - 2.12 (m; 4H, CH_2).

c) 3-(5-氯-2-噻吩基)-2-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯

50°C (IT)下将 N-(5-氯-2-噻吩基-羧基)-脯氨酸(1.1 g, 4.2 mmol)溶于 乙酐(3ml)(15 分钟), 将 2-溴-3-(4-吡啶基)-丙烯酸乙酯(1.29 g, 5.0 mmol)加到此透明溶液中, 并在 90°C 下将混合物加热 22 小时, 由此使 tlc 样品(Al_2O_3 -乙酸乙酯/THF 9 : 1)不再指示原料。

用乙酸乙酯(50 ml)和水(50 ml)处理冷却的反应混合物, 并剧烈搅拌 15 分钟。进行相分离, 用饱和 NaCl 溶液(50ml) 处理水相, 以促进相分离, 并进一步用三份乙酸乙酯(150ml)萃取。

然后, 用饱和 Na_2CO_3 溶液(50ml)将水相中和至 pH7-8, 并再次用乙酸乙酯(50ml)萃取。

收集并合并乙酸乙酯相，用饱和 Na_2CO_3 溶液(50 ml)和水(50 ml)洗涤，并在干燥(无水 K_2CO_3)后，真空浓缩。得到 1.2g 残余物，将此残余物溶于少量 THF 并通过 $\text{CC}(\text{Al}_2\text{O}_3)$ (300 g)-醚/THF 9 : 1)进行纯化。

馏分 1-30: 含有寻求的物质，它从乙醚/二异丙醚中结晶出来，将它抽滤出来并干燥: 0.6 g.

产率: 38%, $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 372.88;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.54 - 8.51 / 7.30 - 7.28 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 6.75 / 6.53 (AB; 2H, -噻吩, $J_{(\text{AB})} = 4 \text{ Hz}$); 4.20 - 4.04 (m, 4H, CH_2); 3.22 (t; $J=7.5\text{Hz}$, CH_2) 2.59 (quin; $J=7.3\text{Hz}$, CH_2); 1.17 (t; $J=7.1\text{Hz}$, CH_3).

实施例 9B : 3-(5-氯-2-噻吩基)-1-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-2-甲酸乙酯

来自实施例 9A 的 CC 纯化(Al_2O_3 -醚/THF 9 : 1):

馏分 35-60: 含有位置异构化合物，它同样从乙醚/二异丙醚中结晶为纯形式，将其抽滤出并干燥: 0.11 g.

产率: 1.5%, $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 372.88;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.56 - 8.53 / 7.34 - 7.31 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.03 / 6.91 (AB; 2H, -噻吩, $J_{(\text{AB})} = 4 \text{ Hz}$); 4.17 - 3.99 (q + t; 4H, CH_2); 3.00 (t; $J=7.3\text{Hz}$, CH_2); 2.545 (quin; $J=7.2\text{Hz}$, CH_2); 1.07 (t; $J=7.1\text{Hz}$, CH_3).

实施例 10A: 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并-[2,1-b]-噻唑-7-甲酸乙酯

a) 噻唑烷-2-甲酸乙酯

将甲苯(15 ml)稀释的乙醛酸乙酯(50%, 在甲苯中, 40.92 g, 0.2 mol)冷却至 5°C , 加入羟基乙胺盐酸盐(22.72 g, 0.2 mol), 并缓慢滴加饱和 NaHCO_3 溶液(8.7%浓度, 120 ml)(2 小时)。滴加期间温度保持在 15°C 以下。室温下将 2 相系统搅拌 16 小时。GC 法检查反应: HP17, 10 m, 0.53 mm; 温度: 120°C (0.5 分钟), $20^\circ\text{C}/\text{分}$, 180°C (1 分钟), 注入 220°C , 分解 280°C ; rt 2.57.

然后, 分离出甲苯相, 并用醚(150ml)萃取水相(pH 7-8)。用 Na_2SO_4 (无

水)干燥甲苯相和醚相, 浓缩并纯化油状残余物: 26.9 g。

产率(粗): 83.5%, $C_6H_{11}NO_2S$, 161.22 g/mol;

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3303, 2980, 2939, 1733, 1672, 1516, 1443, 1369, 1282, 1182, 1026; -

1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 4.92 (s, 1H); 4.25 (q, 2H, $J=7.1Hz$); 3.66 (m, 1H); 3.10 - 2.95 (m, 2H); 2.90 - 2.78 (m, 1H); 2.44 (s, OH); 1.305 (t, 3H, $J=7.1Hz$).

b) 3-(4-氟苯甲酰基)-噻唑烷甲酸乙酯

室温下噻唑烷-2-甲酸乙酯 (24.12g, 0.15mol) 的无水 CH_2Cl_2 (80 ml) 溶液用 4-氟苯甲酰氯(23.78, 0.15 mol)的无水 CH_2Cl_2 (20 ml)溶液逐滴处理。将溶液加热至 $38^\circ C$, 溶剂开始沸腾并释放出 HCl。保持回流加热 4 小时。

搅拌下(30 分钟)用 Na_2CO_3 溶液(100 ml)萃取 CH_2Cl_2 相, 用水(50 ml)洗涤并分离。用 Na_2SO_4 (无水)干燥并浓缩。从二异丙醚(30ml)中结晶残余物, 用二异丙醚(25ml)洗涤并干燥: 34.07 g。

产率: 80.2%, $C_{13}H_{14}FNO_3S$, MW = 283.32;

1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 7.52 (m; 2H, ar.); 7.17 - 7.05 (m; 2H, ar.); 4.30 - 4.20 (q; $J=7.1 Hz$, CH_2); 3.98-3.87 (m; CH_2); 3.32 - 3.19 (m; 1H); 3.09 - 2.98 (m; 1H); 1.305 (t; $J=7.1 Hz$, CH_3).

c) 3-(4-氟苯甲酰基)-噻唑烷甲酸

将 3-(4-氟苯甲酰基)-噻唑烷甲酸乙酯(28.33 g, 0.1 mol)悬浮在 KOH 乙醇溶液(5% 浓度, 165 ml, 0.15 mol)中, 然后在 $50^\circ C$ 下(IT)下将混合物加热 2 小时。用水(100ml)和稀磷酸(8%, 150 ml)将冷却的溶液酸化(pH 2-3)。加入水(150ml)而将沉淀的盐再次转入溶液。用二乙醚(500ml)萃取水溶液, 用饱和 NaCl 溶液(100 ml)洗涤醚萃取物, 用 Na_2SO_4 (无水)干燥并真空浓缩。从二异丙醚(40ml)中结晶残余物: 24.87g。

产率: 97.5%, $C_{11}H_{10}FNO_3S$, MW = 255.27;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.64 (s; 1H, OH); 7.59 - 7.53 (m; 2H, ar.); 7.19 - 7.09 (m; 2H, ar.); 5.64 (s; CH); 3.98 - 3.92 (m; CH_2); 3.36 - 3.24 (m; CH_2); 3.11-3.01 (m; CH_2).

d) 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并-[2,1-b]-噻唑-7-甲酸乙酯

用 2-溴-3-(4-吡啶基)-丙烯酸乙酯 (13.8 g, 54 mmol) 处理在 90°C 下得到在乙醚(60ml)中的 3-(4-氟苯甲酰基)-噻唑烷-甲酸(12.76 g, 0.05 mol) 透明溶液, 并在 80°C (IT) 下搅拌 4 天。真空浓缩黑色反应混合物, 并在冷却后用 MeOH(10 ml) 处理。反应完成后, 再次真空浓缩残余的乙醚, 并在加热下将残余物(30g)完全溶于 MeOH(7 ml)。室温下结晶产物 10A(TLC: Al_2O_3 , 乙酸乙酯/正己烷 6 : 4; $\text{rf} = 0.45$)。抽滤出晶浆, 收集结晶(2.6 g), 并将母液置于冷却处(0°C)得到进一步的结晶部分(2.16 g): 4.42 g (24%)。

过滤后, 用 CH_2Cl_2 (20 ml) 稀释母液, 并通过少量 Al_2O_3 过滤。用 CH_2Cl_2 (150ml) 洗涤 Al_2O_3 并浓缩洗脱液: 5.78 g (产物 A 的混合物, $\text{rf} = 0.45$ 和 B, $\text{rf} = 0.5$)。

用少量冷 MeOH 洗涤两种结晶部分中的黄色结晶并干燥:

产率: 24%, $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 368.43;

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3066, 2992, 2786, 1722, 1692, 1627, 1520, 1377, 1226, 1147, 820, 596; -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.57 - 8.55 / 7.33 - 7.30 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.47 - 7.40 (m; 2H, ar.); 7.18 - 7.10 (m; 2H, ar.); 4.11 - 3.99 (q + t; 4H, CH_2); 3.69 (t; $J=7.0$ Hz, CH_2); 0.98 (t; $J=7.1$ Hz, CH_3).

实施例 10B: 5-(4-氟苯基)-7-(4-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并-[2,1-b]-噻唑-6-甲酸乙酯

使用乙酸乙酯/正己烷 (6 : 4) 洗脱剂, 通过 Al_2O_3 上的 CC 法, 从实施例 10A 得到的产物 A($\text{rf} = 0.45$) 和 B ($\text{rf} = 0.5$) 的混合物(5.78 g) 中, 获得少部分的纯产物 10B:

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 368.43;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8.44 - 8.41 / 7.36 - 7.33$ (AA'BB'; 4H, ar.); 7.11 - 7.00 (m; 4H, ar.); 4.28 - 4.15 (m; 4H); 3.77 - 3.70 (m; 2H); 1.275 (t; CH_3 , $J=7.1$ Hz).

实施例 11: 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并-[2,1-b]-噻唑-7-甲酸

在 KOH 的乙醇溶液(10%, 10 ml, 18 mmol)中, 通过回流煮沸而在 4 小时内完全分解实施例 10A 的化合物(1.0 g, 2.7 mmol)。真空浓缩乙醇母液, 在水(40ml)中溶解盐状残余物, 并用 H_3PO_4 (8%)将过量的碱中和(pH 4-5)至悬浮液没有呈现出胶状稠度。抽滤出固体, 用水洗涤并在真空恒温箱中用 P_2O_5 干燥 24 小时: 0.87 g 灰黄色粉末。

M.p. 210.5 °C, 产率: 94.6%; $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, MW = 340.38;

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3399, 1672, 1599, 1534, 1494, 1228, 1160. -

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO / CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8.55 - 8.52 / 7.91 - 7.87$ (AA'BB'; 2H, -吡啶基); 7.50 - 7.43 (m, 2H); 7.19 - 7.10 (m, 2H); 4.14 (t; $J=7.1\text{Hz}$, CH_2); 3.83 (t; $J=7.2\text{Hz}$, CH_2); -

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO / CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 165.3, 164.6, 159.7, 148.5, 142.7, 140.2, 134.6, 131.5, 131.4, 130.5, 127.22, 127.15, 122.8, 114.8, 114.4, 47.3, 34.4.$

实施例 12: [5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2,3-二氢吡咯-[2,1-b]-噻唑-7-基]-甲醇

50°C 下将实施例 10A 的化合物(0.37 g, 1.0 mmol)溶于无水 THF (7 ml), 并在 55°C 下与在甲苯中的双甲氧基乙氧基铝氢化钠溶液(Vitride^R, 70%浓度, 0.80 ml, 2.8 mmol)一起保持 7 小时。冷却后, 在冰浴中, 用少量的水分解过量的氢化钠, 并搅拌悬浮液直至完成形成沉淀。抽滤出沉淀, 并用水洗涤直至洗涤相的反应物为中性: 0.27 g.

产率: 82%, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{OS}$, MW = 326.40;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 8.76 - 8.55 / 7.59 - 7.55$ (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.51 - 7.44 (m; 2H, ar.); 7.20 - 7.11 (m; 2H, ar.); 4.49 (s; CH_2); 4.17 (t; $J=7.0$ Hz, CH_2); 3.73 (t; $J=7.0$ Hz, CH_2).

实施例 13: 5-(4-氟苯基)-7-甲基-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡咯并-[2,1-b]-噻唑

50℃下使实施例 12 的化合物(2.05 g, 6.3 mmol)进入处在无水乙腈(16 ml)、冰醋酸(1.6 ml)和少量无水 DMF 的混合物中的溶液, 加入碘化钠(2.35 g, 15.7 mmol), 然后滴加三甲基甲硅烷基氯(TMSCl, 1.6 ml, 1.37 g, 12.7 mmol)。将此批料的温度于 50℃下保持 2 小时。将冰醋酸(1.6ml)和锌粉(2.87 g, 44 mmol)分三部分加入, 并在 80℃下将混合物搅拌 16 小时。冷却混合物, 用少量水处理, 并用 CH₂Cl₂ 萃取。用无水 Na₂SO₄ 干燥 CH₂Cl₂ 萃取物, 并浓缩。在 THF 中溶解所得的残余物并使用 THF 通过 Al₂O₃(50 g) 进行洗脱。由蒸发 THF 后得到的残余物(1.4g), 使用丙酮得到 0.6g 灰黄色物质(94%; HPLC: RP 18; 乙腈/NaH₂PO₄ 缓冲液 70 : 30), 加热下在 MeOH 中重结晶此物质: 0.43g 灰黄色粉末。

M.p. 208 °C; 产率: 23%, C₁₈H₁₅FN₂S, MW = 310.4;

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1596, 1557, 1533, 1499, 1420, 1361, 1303, 1226, 1158, 1098, 1053, 989, 852, 822, 735, 721, 529; -
¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 8.57 (2H, -吡啶基); 7.35 - 7.27 (m; 4H, -吡啶基和芳基); 7.19 - 7.10 (m; 2H, ar.); 4.12 (t; J=7.0 Hz, CH₂); 3.72 (t; J=7.0 Hz, CH₂); 2.23 (s; CH₃).
¹³C-NMR (d₆-DMSO / CDCl₃): δ [ppm] = 164.6, 159.7, 147.7, 145.2, 132.6, 131.0, 130.8, 129.8, 127.5, 121.4, 119.4, 116.0, 115.6, 113.3, 47.9, 35.3, 12.8.

实施例 14: 5-(4-氟苯基)-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡咯-[2,1-b]-噻唑

在氩气氛下, 将 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并-[2,1-b]-噻唑-7-甲酸(实施例 11, 120 mg, 0.35 mmol)首先在 140℃的油浴中加热 2 小时, 然后在 180℃的油浴中加热 3 小时。冷却至室温后, 将棕红色熔化饼状物与少量 EtOH 蒸煮。抽滤出未溶解的红棕色物质, 用醚洗涤并干燥: 0.07 g。

产率: 67%, C₁₇H₁₃FN₂S, MW = 296.37;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.46 - 8.43 / 7.64 - 7.61 (AA'BB'; 4H, 吡啶基); 7.44 - 7.37 (m; 2H, ar.); 7.20 - 7.11 (m; 2H, ar.); 6.67 (s; CH); 4.35 (t; J=7.2 Hz, CH_2); 3.95 (t; J=7.2 Hz, CH_2).

实施例 15A: 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-5,6,7,8-四氢中氮茛-1-甲酸乙酯

a) 1-(4-氟苯甲酰基)-哌啶-2-甲酸

5°C(冰浴冷却)下用 4-氟苯甲酰氯(19.83 g, 0.125 mol)逐滴处理溶于 NaOH (5%, 200 ml, 0.25 mol)的 D,L-哌啶酸(16.15 g, 0.125 mol), 1 小时后形成晶浆, 在再次加入酸性氯化物之前用水(50ml)将其溶解。在 10-15°C下将此批料搅拌 4 小时。

加入水(220 ml)使形成的沉淀几乎完全进入溶液(pH = 8-9), 并使用醚(160ml)除去酸性氯化物基团和其它中性杂质。加入 HCl (10%浓度)从碱水中沉淀目标产物直至达到 pH 2。用乙醚(300ml)萃取 HCl 酸性悬浮液, 分离出醚相, 干燥(无水 Na_2SO_4)并真空浓缩。从醚(20 ml)中结晶残余物(8% 4-氟苯甲酸): 28.67g。

产率: 72%, $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$, MW = 251.3;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.30 (br; 1H, OH); 7.50 - 7.35 (m; 2H, ar.); 7.20 - 7.00 (m; 2H, ar.); 5.50 (m; 1H, CH_xN); 4.70 - 4.4 (m; 1H, CH_AH_B); 3.75 - 3.60 (m; 1H, CH_AH_B); 3.35 - 3.15 (m; 1H, CH_AH_B); 2.45 - 2.30 (m; 1H, CH_AH_B); 1.9 - 1.3 (m; 4H, CH_AH_B).

b) 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-5,6,7,8-四氢中氮茛-1-甲酸乙酯

80°C下将 1-(4-氟苯甲酰基)-哌啶-2-甲酸(17.6 g, 0.07 mol)溶于乙酐 (45 ml), 然后溶于 2-溴-3-(4-吡啶基)-丙烯酸乙酯(22.4 g, 0.087 mol)。大约 10 分钟后结束 CO_2 的强烈排出。将反应物混合物在 130°C(回流)下保持 20 小时。冷却后, 加入 CH_2Cl_2 (100 ml)和水(50 ml), 将混合物剧烈搅拌 10 分钟, 然后进行相分离。再次用 CH_2Cl_2 (150 ml)萃取水相, 用饱和 Na_2CO_3 溶液(50 ml)洗涤合并的有机相至中性, 干燥(无水 Na_2SO_4), 并浓缩。剩下 29.26 g 粗产物。用 NaOH 碱化酸性水相, 沉淀出黑团块, 此团块部分溶于 CH_2Cl_2 (200 ml)并含有残留的所寻求的化合物。

合并 CH_2Cl_2 相的残余物和粗产物部分(30g), 在 CH_2Cl_2 (30 ml)中溶解,

并在 Al_2O_3 (2300 g) 上使用醚/THF (9 : 1) 进行纯化:

馏分 4-12: 12.5 g 产物 15A, 此化合物从二异丙醚/正己烷(10ml, 1:1) 中结晶。抽滤出结晶并干燥: 9.3 g (36.6%)。

产率: 9.3 g (36.6%) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$; MW = 364.42。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]: 8.39 - 8.36 / 7.04 - 7.02 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.13 - 6.93 (m; 4H, ar.); 4.12 (q; $J=7.11$ Hz, CH_2); 3.705 (t; $J=3$ Hz, CH_2); 3.21 (t; $J=2$ Hz, CH_2); 1.98-1.85 (m, 2 CH_2 , 4H); 1.09 (t; $J=7.1$ Hz, CH_3)。

实施例 15B: 3-(4-氟苯基)-1-(4-吡啶基)-5,6,7,8-四氢中氮茛-2-甲酸乙酯

CC 纯化实施例 15A 的化合物, b), 在 Al_2O_3 上用-醚/THF 9 : 1 分离: 馏分 13-19: 2.35g 的物质 15B。

来自二异丙醚/正己烷的结晶(1 ml, 1 : 1): 1.66 g。

产率: 6.6%; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$; MW = 364.42。

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ [ppm] =: 8.50 - 8.45 (AA', 2 H, 吡啶基); 7.45 - 7.37 (m, 2H, ar.); 7.30 - 7.15 (m, 4H, ar. + BB' 吡啶基); 3.80 (q, 2H, $J=7.0$ Hz, OCH_2); 3.65 - 3.55 (m, 2H, CH_2); 2.75 - 2.65 (m, 2H CH_2); 1.80 - 1.60 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 0.757 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, CH_3)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 164.10, 162.09 (d, $J=243.4$ Hz), 148.80, 143.29, 135.61, 132.840 (d, $J=8.4$ Hz), 128.58, 127.816 (d, $J=3.3$ Hz), 124.91, 117.61, 114.91 (d, $J=21.4$ Hz), 111.33, 58.96, 44.35, 22.71, 22.34, 19.93, 13.52。

实施例 16: [3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-5,6,7,8-四氢中氮茛-1-基]-甲醇

在氩气氛和室温下, 用在甲苯(Vitride^R 70%, 2.9 ml, 10 mmol) 中的 $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ 溶液逐滴处理在无水 THF (15 ml) 中的 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-5,6,7,8-四氢中氮茛-1-甲酸乙酯(实施例 15A, 2.55 g, 7 mmol) 溶液, 并在 40°C 下搅拌此批料 24 小时直至原料完全消失(tlc Al_2O_3 /乙酸乙酯: 原料 rf = 0.8; 产物 rf = 0.5)。加入水(2ml)破坏过量的氢化物, 然后真空除去 THF, 并在乙酸乙酯中溶解此残余物。用水洗涤乙酸乙酯相

直至洗涤相的反应物为中性(60ml)。用无水 Na_2SO_4 干燥乙酸乙酯相，并浓缩：剩余 2.15 g 残余物。

产率：95%； $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$ ；MW = 322.4。

IR (KBr)： $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3243, 2946, 1600, 1534, 1511, 1221, 994, 840, 579； -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] = 8.40 - 8.37 / 7.15 - 7.12 (AA'BB'； 4H, - 吡啶基)； 7.17 - 7.12 (m； 2H, ar.)； 7.07 - 6.98 (m； 2H, ar.)； 4.55 (s； CH_2)； 3.80 - 3.70 (m； CH_2)； 3.00 - 2.90 (m； CH_2)； 1.95 - 1.90 (m； 4H, CH_2)。

实施例 17: 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2-(4-吡啶基)-5,6,7,8-四氢中氮茛

将[3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-5,6,7,8-四氢-中氮茛-1-基]-甲醇(实施例 16, 3.52 g, 11 mmol)和氢碘酸(57%, 20 ml, 0.15 mol)的混合物加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ ，并在反应过程中用 tlc(Al_2O_3 , 醚)检查。45 分钟后，不再检测到原料($\text{rf} = 0.2$)(产物： $\text{rf} = 0.7$)。

用乙酸乙酯(100ml)处理冷却的反应混合物，振荡下用饱和 Na_2CO_3 溶液萃取，并用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液脱色，然后用水洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥乙酸乙酯相并浓缩。通过 CC(Al_2O_3 , 醚/THF 9 : 1)纯化残余物：

馏分 4-11 产生 1.6 g 产物，它从二异丙醚中结晶出来：1.02 g

产率：30.4%； $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2$ ；MW = 306.4。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] = 8.40 - 8.36 / 7.00 - 6.97 (AA'BB'， 4H, - 吡啶基)； 7.18-7.11 (m； 2H, ar.)； 7.04 - 6.96 (m； 2H, ar.)； 3.75 - 3.70 (m； CH_2)； 2.83 - 2.78 (m； CH_2)； 2.08 (s； 3H, CH_3)； 1.95 - 1.85 (m； 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$)； -

5 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)： δ [ppm] = 164.5, 159.6, 149.1, 144.5, 132.6, 132.4, 128.6, 128.2, 128.1, 126.9, 124.6, 119.9, 115.7, 115.3, 11.9, 44.4, 23.8, 22.0, 20.9。

实施例 18: 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-5,6,7,8-四氢中氮茛

60 $^{\circ}\text{C}$ 下混合 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-5,6,7,8-四氢中氮茛-1-甲酸乙酯(实施例 15A, 2.92 g, 8 mmol)和氢碘酸(57%, 16.0 ml, 27 g, 120 mmol)，并在

120 °C 下保存。加热下将最初沉淀的氢碘化物再次溶解(10 分钟)。通过 tlc(Al_2O_3 , 醚/THF 9 : 1)检查此反应过程。30 分钟后,完全转化(原料 rf = 0.6; 产物 rf = 0.8)。在冰浴中冷却混合物。

抽滤出结晶碘化物形式的沉淀,通过水(6×5ml)洗涤而纯化附着的 HI, 并真空干燥(恒温箱, P_2O_5)。分离 2.68g (79.5%)氢碘化物。

使用 NaOH 中和结晶母液,并用乙酸乙酯萃取。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液将乙酸乙酯相脱色,然后用水洗涤。用无 Na_2SO_4 干燥乙酸乙酯相,并浓缩: 0.44 g 产物(碱)。

碱的分离:

将 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪氢碘化物(2.68 g, 9.2mmol)悬浮在 CH_2Cl_2 (150ml)中并和饱和 NaHCO_3 溶液(40ml)一起剧烈搅拌。然后分离出 CH_2Cl_2 相,用无水 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩至小体积(5ml)。用二异丙醚洗涤形成的结晶并干燥: 1.66 g。

产率: 72.2%, $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2$; MW = 292.36

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] = 8.32 - 8.29 / 7.01 - 6.98 (AA'BB', 4H, -吡啶基); 7.30 - 7.21 (m; 2H, ar.); 7.16 - 7.06 (m; 2H, ar.); 6.21 (s; 1H); 3.70 - 3.64 (m, CH_2); 2.91 - 2.85 (m; CH_2); 1.98 - 1.80 (m; 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); -

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 165.0, 160.1, 149.3, 144.2, 132.8, 132.6, 130.4, 126.1, 128.5, 128.4, 121.6, 119.2, 116.1, 115.7, 104.2, 44.3, 23.6, 23.4, 20.9.

实施例 19A: 2-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯

a) 1-(吡啶-4-羧基)-吡咯烷-2-甲酸苄基酯

3 °C(冰浴冷却)下用异烟酰氯盐酸盐(1.78 g, 0.01 mol)分部分处理溶于吡啶(80 ml)的 L-脯氨酸-苄基酯盐酸盐(2.42 g, 0.01 mol), IT 升至 10 °C。移去冰浴后,将混合物搅拌 5 小时,此批料变绿色。

在旋转蒸发器上除去过量的吡啶,并用水(40ml)和醚分离所得的残余物。醚相分离后,用醚(60ml)萃取水相。收集醚相,用水(20ml)洗涤,干燥

(无水 Na_2SO_4)并真空浓缩。在高度真空下干燥残余物: 2.96 g.

产率: 85%, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, MW = 310.36;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.72 - 8.69 / 7.43 - 7.40 (AA'BB', 4H, -吡啶基); 7.37 (s; 5H); 5.260 / 5.188 (AB, $J_{\text{AB}} = 12.3$ Hz, OCH_2Ph); 4.765 - 4.695 (m, CH_X , 1H); 3.610 - 3.395 (m, 2H, CH_AH_B); 2.140 - 1.875 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_A\text{H}_B\text{-CH}_X$).

b) 1-(吡啶-4-羰基)-吡咯烷-2-甲酸

室温下将 1-(吡啶-4-羰基)-吡咯烷-2-甲酸苄基酯(4.0 g, 11.5 mmol)溶于 THF 和无水乙醇(1 : 1, 30 ml)的混合物中, 用在活性碳上的钨 (10%, 0.7 g) 进行处理。然后排空三次并用来自气球的氢代替真空。在大气压和室温下将混合物氢化 16 小时。然后, 反应混合物不再含有原料(tlc Al_2O_3 /正己烷乙酸乙酯 (1 : 1); 原料: rf = 0.2-0.4 和产物: rf = 0.0)。

从催化剂(G4)中除去产物溶液, 真空浓缩并在高度真空下干燥, 2.95 g (>100%), 根据 gc 的含量大约为 60% 浓度。

c) 2-溴-3-(4-氟苯基)-丙烯酸乙酯

在排除光线的情况下, 使溴乙酯基亚甲基三苯基正膦(实施例 1A, b; 9.0 g, 21 mmol)进入甲苯(60 ml)溶液, 然后加入在甲苯(9 ml)中的 4-氟-苯甲醛(2.48g, 20mmol)溶液。室温下在黑暗中将溶液搅拌 16 小时, 真空浓缩, 用醚(40ml)处理残余物, 用醚洗涤在此过程中沉淀的结晶(2×10 ml)。

真空浓缩收集的醚溶液并用醚/正己烷混合物(1 : 1, 5 ml)处理残余物(7.82 g)。分离出在此期间保持未溶解的沉淀并用醚/正己烷混合物(1 : 1)洗涤。在浓缩时, 其中仍剩余 6.06g 残余物, 通过 $\text{CC}(\text{SiO}_2, \text{醚/正己烷 } 1 : 1)$ 将此物质纯化。此所寻求的物质呈现为馏分 1-2: 黄棕色油, 4,72 g。

产率: 99.6%; $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrFO}_2$; MW = 273.10.;

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2983, 1724, 1601, 1508, 1261, 1235, 1195, 1161, 1040, 833; -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.18 (s; 1H); 7.91 - 7.84 (m, 2H, ar.); 7.16 - 7.07 (m; 2H, ar.) 4.36 (q; $J=7.2\text{Hz}$, CH_2); 1.38 (t; $J=7.1\text{Hz}$, CH_3); -

^{13}C -NMR (CDCl_3 :) δ [ppm] = 163.4 (d, J = 250 Hz), 163.2, 139.4, 138.7, 132.4 (d, J = 9 Hz), 129.9, 115.55 (d, 24 Hz), 112.9, 62.7, 15.1.

d) 2-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯

在保持温度 150℃ 的油浴中将 1-(吡啶-4-羰基)-吡咯烷-2-甲酸(实施例 19A, b; 60%, 1.5 g, 4.1 mmol)、2-溴-3-(4-氟苯基)-丙烯酸乙酯(实施例 19A, c; 1.0 g, 4 mmol)和乙醚(10 ml)的混合物回流加热 21 小时。冷却和真空浓缩(旋转蒸发器)后, 沉淀出针状物。用醚/乙酸乙酯(1:2)处理浓缩的结晶悬浮液并抽滤出结晶。将母液完全浓缩并通过 $\text{CC}(\text{Al}_2\text{O}_3\text{-醚/THF } 9:1)$ 纯化残余物:

馏分 3-5: 产物 19A, 此物质从醚中结晶。抽滤出结晶并干燥: 0.12 g.

产率: 8.5%, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$; MW = 350.4.

^1H -NMR (CDCl_3) δ [ppm] = 8.45 - 8.42 / 6.97 - 6.94 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.23 - 7.15 / 7.02 - 6.93 (AA'BB'; 4H, ar.); 4.20 - 4.09 (q, CH_2O ; + t, CH_2 , 4H); 3.23 (t; $J=7.5\text{Hz}$, 2H); 2.58 (quin; $J=7.2\text{Hz}$, 2H, CH_2); 1.18 (t; $J=7.1\text{Hz}$, CH_3)

实施例 19B: 1-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-2-甲酸乙酯

CC 纯化实施例 19A 的化合物, d)

用 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-醚/THF } 9:1$ 分离: 馏分 7-20, 来自醚的结晶: 0.05 g.

产率: 3%; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$; MW = 350.4.

^1H -NMR (CDCl_3) δ [ppm] = 8.67 - 8.64 / 7.40-7.37 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.39-7.32 / 6.98- 6.93 (m; 4H, ar.); 3.97 (t; 2H, $J=7.1$ Hz); 2.94 (t; 2H, $J=7.2\text{Hz}$); 2.62 - 2.48 (m; 2H); 0.975 (t; $J=7.1\text{Hz}$, CH_3).

实施例 20: [2-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-基]-甲醇

氩气氛下将 2-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-1-甲酸乙酯(实施例 19A, 0.15 g, 0.43 mmol)溶于无水 THF (4 ml), 并在 40℃ 和排除湿气的情况下, 在每一种情况下以 1 小时的间隔分四部分滴加二氢-双(2-甲氧基-乙氧基)铝酸钠溶液(Vitride^R, 70%在甲苯中, 0.9 ml, 4.5 mmol)。在最后一

次加入后 1 小时, 通过 tlc(Al_2O_3 -乙酸乙酯/正己烷 3 : 7) 不再检测到原料。然后, 将混合物冷却。用水(20ml)和乙酸乙酯(20ml)分离反应溶液, 并通过 HCl(3%) 将水相中和至 pH 6-7。进行相分离并通过振荡采用乙酸乙酯(20ml) 将水相萃取 3 次。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并真空浓缩: 0.21 g。

产率: > 100%; $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$; MW = 308.36.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.41 - 8.38 / 7.05 - 7.01 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.26 - 7.20 (m; 2H, ar.); 7.04 - 6.97 (m; 2H, ar.); 4.47 (s; CH_2O); 4.12 (t; $J=7.0$ Hz, CH_2N); 3.01 (t; $J=7.3$ Hz, CH_2); 2.57 (quin; $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2).

实施例 21: 6-(4-氟苯基)-7-甲基-5-(4-吡啶基)-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪

a) 2-乙基-1-吡咯啉

将在无水 THF(180 ml) 中的氢氧化钠(60% 在石蜡中, 36 g, 0.9 mol) 悬浮在具有滴液漏斗和回流冷凝器的 1 升 3-颈烧瓶中, 并将悬浮液温和地回流加热 10 分钟。将在无水 THF (35 ml) 中的丙酸乙酯(33.7 g, 0.33 mol) 和 1-乙烯基-2-吡咯烷酮(33.34 g, 0.3 mol) 的混合物滴加到煮沸的悬浮液(10 分钟), 并在搅拌下回流加热 3.5 小时。

冷却至 10°C (冰浴) 后, 用饱和氯化铵溶液(300ml) 破坏和中和过量的氢氧化钠(小心! H_2), 并再剧烈搅拌 10 分钟以排出此时的热混合物(30°C) 释放的氨。分离出沉淀的 THF 相, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。弃去沉淀在油相的石蜡层。将得到的红色油状产物部分(3-丙酰基-1-乙烯基-2-吡咯烷酮, 51.2 g, 大约 92%) 不经进一步纯化用于制备 2-乙基-1-吡咯啉:

B.p.= 140.20°C (760 托), 产率: 102%, $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$, MW = 167.21.

IR (NaCl): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2955, 2925, 2854, 1698, 1633, 1456, 1427, 1387, 1327, 1273, 1114, 979; -

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.08 - 6.95 (CH); 4.52 - 4.42 (CH_2); 3.74 - 3.67 (CH); 3.60 - 3.41 (CH_2); 3.13 - 2.96 (CH); 2.69 - 2.51 (CH_2); 2.23 - 2.09 (CH); 1.08 (t, $J = 7$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 205.3 (C=O), 168.4 (C=O), 129.1 (C-H), 95.6 (CH_2), 55.2 (C-H), 43.1 (CH_2), 35.9 (CH_2), 19.3 (CH_2), 7.3 (CH_3)

在具有滴液漏斗和带回流冷凝器的水分离器的 3-颈烧瓶中, 将 HCl (20%, 300 ml) 加热至轻度沸腾。从滴液漏斗滴加在 THF(60ml) 中的粗 3-丙酰基-1-乙烯基-2-吡咯烷酮(40.4 g, 240 mmol)(10 分钟), 并将此批混合物保持在 100 °C(IT)。弃去收集在水分离器中收集的乙醛/THF 混合物(47 ml)。将此混合物保持在此温度下 6 小时, 冷却并用醚萃取(200 ml)。从 HCl-酸性水相中, 通过在寒冷(5-10 °C)下碱化至 pH9-10 而沉淀 2-乙基-1-吡咯啉。在二乙醚(150ml)中处理沉淀的油, 并用二乙醚(300ml)萃取水相。合并醚相, 干燥(K₂CO₃)并在弱真空(240 mmHg, 45 °C)下浓缩。得到 18.4 g 2-乙基-1-吡咯啉, 为一种黄色油(大约 94%)。

B.p. = 109.5 (760 mmHg); 产率: 79%, C₆H₁₁N, MW = 97.16.

IR (NaCl): 1/λ (cm⁻¹) 3378, 2969, 2937, 2870, 1644, 1462, 1454, 1431, 1371, 1300, 1144, 1093, 1019, 961; -

¹HNMR (CDCl₃): d (ppm) = 3.38 - 3.76 (m; CH₂); 2.52 - 2.34 (m; 2 CH₂); 1.89 (quin.; CH₂, J=7.8 Hz); 1.15 (t; CH₃, J=7.6Hz);

¹³CNMR (CDCl₃): d (ppm) = 179.8, 60.5, 36.9, 26.8, 22.4, 10.6.

b) 6-(4-氟苯基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪

在 500ml 烧瓶中, 将 2-溴-1-(4-氟苯基)-1-乙烯酮(19.53 g, 90 mmol) 分部分加到油状乙基-1-吡咯啉(17.55 g, 180 mmol) 中, 在加入之间冷却放热反应混合物。在油浴(100 °C)中搅拌加热反应组分的混合物(30 分钟)。用 tlc 监测反应的过程。用 CH₂Cl₂ (250 ml) 处理冷却的混合物, 并在分离漏斗中, 用两部分 HCl (3%, 40 ml) 将沉淀的盐洗出来。用水(50 ml)洗涤 CH₂Cl₂ 相, 干燥(无水 Na₂SO₄)并浓缩。作为残余物, 剩下 14.04 g 6-(4-氟苯基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪, 为一种棕色粘油(大约 90%)。

产率: 72%; C₁₄H₁₄FN, MW = 215.27.

¹HNMR (CDCl₃): d (ppm) = 7.39 - 7.30 (m, 2H, F-ar.); 7.08 - 6.98 (m, 2H, F-ar.); 6.67 (s, 1H, 5-H); 3.954 (t; 2H, CH₂, J=7 Hz); 2.801 (t; 2H, CH₂, J=7 Hz); 2.487 (quin.; CH₂, J=7 Hz); 2.125 (s; 3H, CH₃);

¹³CNMR (CDCl₃): d (ppm) = 161.04 (d, C-F, J=242 Hz), 135.58 (d, J=2.0 Hz), 133.51 (d, J=2 Hz), 128.87 (d, J = 7.5 Hz); 127.65;

115.025 (d, $J = 20.9$ Hz); 111.11 (吡咯 -C-H); 106.71; 46.47;
27.44; 23.14; 10.86.

c) 4-[2-(4-氟苯基)-1-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯里嗪-3-基]-4H-吡啶-1-甲酸乙酯

首先在 0°C(冰浴)下用吡啶 (1.6 ml, 1.58 g, 20 mmol)处理在 CH₂Cl₂ (55 ml)中的 6-(4-氟苯基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪(1.72 g, 8.0 mmol)溶液 (10 分钟)。在温度升至 3-6°C以后, 除去冷却试剂, 并在室温下将混合物搅拌 1 小时, 然后加热至沸腾温度(36°C)15 分钟。然后在再回流 1 小时后, 在每一种情况下进一步滴加 2 份吡啶(每一种 0.8 ml, 10 mmol)和氯甲酸(每一种 1.05 g, 10 mmol), 并在总共 3 小时以后终止反应。将深色批料溶液倒入冰水(100 ml), 搅拌 15 分钟, 然后进行相分离。用 CH₂Cl₂ (100 ml)萃取水相, 并用水(50 ml)洗涤合并的有机相, 干燥(无水 Na₂SO₄)并浓缩。作为残余物, 剩下 2.69 g 深色油(91.9%粗品), 它仍含有未反应的 6-(4-氟苯基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪残余物, 并不经进一步纯化而用于下一步骤。

产率: 91%; C₂₂H₂₃FN₂O₂; MW = 366.44.

d) 6-(4-氟苯基)-7-甲基-5-(4-吡啶基)-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪

将叔丁醇钾(3.36 g, 30 mmol)加到室温下得到的在叔丁醇(30ml)中的实施例 21, c 的二氢吡啶化合物 (1.83 g, 5 mmol)的溶液, 先在室温和导入 1 小时空气的情况下强烈搅拌混合物, 然后回流 1 小时。浓缩溶液, 用水(40ml)溶解残余物, 并用乙酸乙酯(100ml)萃取。用水(20ml)洗涤乙酸乙酯相, 干燥(无水 Na₂SO₄)并浓缩。尝试从醚(3 ml)中结晶此残余物(1.03 g) 没有成功。

通过 CC(Al₂O₃, 醚)完成对此物质的纯化:

从馏分 33-42 中得到的残余物从醚中结晶: 0.14 g.

产率: 10%; C₁₉H₁₇FN₂; MW = 292.36.

¹H-NMR (CDCl₃) δ[ppm] = 8.40 - 8.37 / 7.00-6.97 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.20 - 7.11 (m; 2H, ar.); 7.06 - 6.96 (m; 2H, ar.); 4.10 (t; $J=7.0$ Hz, CH₂); 2.885 (t; $J=9.4$ Hz, CH₂); 2.54 (quin; $J=7.1$ Hz, CH₂), 1.99 (s; CH₃).

实施例 22: 6-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪**a) 1-氟-4-(2-硝基乙烯基)-苯**

将在冰醋酸(68ml)中的 4-氟苯甲醛(12.4 g, 0.1 mol)、无水乙酸铵 (7.8 g, 0.101 mol)和硝基甲烷(8.1 ml, 9.15 g, 0.15 mol)回流加热(110℃)3.5 小时。用冰水(80ml)处理冷却的混合物, 由此结晶出棕色针状物。在冰浴上冷却 30 分钟后, 抽滤出结晶, 用水(60ml)洗涤并用 P₂O₅ 真空干燥(恒温箱)16 小时: 13.2 g (81.8%)。

加热下从乙酸(50%, 130 ml)中再结晶晶体: 用水(60ml)洗涤冷却结晶的浅灰绿色结晶(2 部分), 并如上述进行干燥: 9.76 g, 和 1.09 g。

产率: 67% (10.8 g), C₈H₆FN₂; MW = 167.14.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3111, 1637, 1595, 1501, 1341, 1230, 1164, 965, 827, 515; -

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 8.02 - 7.96 (d, 1H, J=13.7Hz, -C_bH=CH_aNO₂); 7.60-7.50 (m, 3H, ar. + -C_bH=CH_aNO₂); 7.20 - 7.11 (t, 2H, J=8.5Hz, ar.).

b) 6-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)-2,3-二氢-1H-吡咯里嗪

用 1-氟-4-(2-硝基乙烯基)-苯(1.32 g, 7.9 mmol)处理 80℃ 下溶于乙醚(16 ml)的 1-(吡啶-4-羰基)-吡咯烷-2-甲酸(实施例 19A, b; 60%, 2.0 g, 5.5 mmol), 并加热至 130℃(IT)。在 110℃ 下开始释放 NO₂ 和 CO₂, 60 分钟后释放完全。在 110-130℃ 下总共 2 小时后, 将此批料冷却并在室温下静置 16 小时。

用水(70ml)和乙酸乙酯(50ml)分离混合物, 分离出有机相, 用乙酸乙酯(100ml)萃取 H₂O 相, 干燥(无水 Na₂SO₄)合并的乙酸乙酯相并浓缩。

通过 CC(Al₂O₃, 醚)完成产物分离: 馏分 17-60, (rf = 0.5): 来自二异丙醚的残余结晶, 0.32 g (针状, 来自母液 0.1g 的第二结晶部分)。

产率: 16.6% (0.32 g), C₁₈H₁₅FN₂; MW = 278.33.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] = 8.49 - 8.45 / 7.13 - 7.10 (AA'BB'; 4H, -吡啶基); 7.25 - 7.17 (m; 2H, ar.); 6.99 - 6.90 (m; 2H, ar.);
 25 6.03 (s; H, 吡咯里嗪 -C5-H); 4.06 (t; $J=7.0\text{Hz}$, CH_2); 2.95 (t; $J=7.3\text{Hz}$, CH_2); 2.54 (quin; $J=7.2\text{Hz}$, CH_2); -
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 164.0, 159.2, 150.0, 140.6, 139.6, 132.8, 132.7, 130.1, 130.0, 128.3, 122.8, 115.6, 115.2, 120.1, 46.9, 27.5, 24.5.

实施例 23: 7-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-8-吡啶-4-基-3,4-二氢-2H-吡咯并[2,1-b][1,3]-噻嗪

a) 4-(4-氟苯基)-3-吡啶-4-基-5H-咪喃-2-酮

将冰冷却下制备的在 MeOH(220 ml) 中的叔丁醇钾溶液(33.7g, 0.3mmol)滴加到在无水 MeOH(150ml) 中的 4-吡啶基乙酸盐(25.9g, 0.15mol) 中。室温下搅拌 1 小时后, 真空蒸馏出甲醇, 并在无水 DMF(250ml) 中溶解钾盐残余物。部分(5g)搅拌 2-溴-1-(4-氟苯基)-乙烯酮(23.9 g, 0.11 mol), 并在室温下继续搅拌混合物 2 小时。然后将其倒入水(1.5 l), 用 CHCl_3 (250ml) 搅拌萃取 30 分钟, 并在分离漏斗中分离出 CHCl_3 相。用 CHCl_3 (300 ml) 萃取分离出的水相, 并用水(200ml) 洗涤合并的 CHCl_3 萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将深绿色半结晶残余物与 EtOH(50ml) 一起煮沸, 抽滤出结晶, 用 EtOH (20 ml) 洗涤并干燥: 18.8 g 黄绿色结晶。

M.p. 157.0 °C; 产率: 50%, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$; MW = 255.25;

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1746, 1647, 1602, 1509, 1233, 1161, 1037, 827, 839; -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] = 8.68 - 8.64 (m, 2H, AA' 吡啶基); 7.38 - 7.26 (m, 4H, BB' 吡啶基 + F-ar.); 7.14 - 7.05 (m, 2H, F-ar.); 5.19 (s, 2H, CH_2); -

b) 4-(4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-3-吡啶-4-基-1,5-二氢吡咯-2-酮

将等摩尔量的新戊醇胺(3-羟基-2,2-二甲基丙基胺, 36.3 g, 0.35 mol) 和冰醋酸(21.0 g, 0.35 mol) 均匀混合, 同时排出热, 将仍然温热的混合物降至

控温油浴中, 将其加热至 105°C(IT)。分 4 部分将 4-(4-氟苯基)-3-吡啶-4-基-5H-咪喃-2-酮 (17.8 g, 0.07 mol) 搅拌至此乙酸新戊醇铵(15 分钟), 并再将反应混合物加热 1.5 小时。用饱和 NaHCO₃ 溶液和乙酸乙酯(50 ml)处理冷却的反应混合物, 并强烈搅拌(30 分钟)。抽滤出沉淀结晶, 用乙酸乙酯洗涤, 并真空干燥: 12.3 g。

产率: 52%, C₂₀H₂₁FN₂O₂; MW = 340.40

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 3410, 1662, 1598, 1506, 1381, 1228, 1049, 831; -

¹H-NMR (CDCl₃) δ[ppm] = 8.63 - 8.59 (m, 2H, AA' 吡啶基.); 7.351 - 7.225 (m, 4H, BB' 吡啶基. + F-ar.); 7.085 - 6.995 (m, 2H, F-ar.); 4.44 (s, 2H, C-5-CH₂); 3.40 (s, 2H, CH₂OH); 3.27 (br, 2H, CH₂N); 1.88 (br, OH), 1.00 (s, 6H, CH₃).

c) 7-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-8-吡啶-4-基-3,4-二氢-2H-吡咯并[2,1-b][1,3]-噻嗪

紧密研磨 4-(4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-3-吡啶-4-基-1,5-二氢-吡咯-2-酮(5.1 g, 15 mmol)和五硫化二磷(P₂S₅, 2.5 g, 11.2 mmol), 然后在氩气氛下在油浴中将研碎物加热至 210°C, 持续 3 小时。将凝固的玻璃状物溶于乙酸乙酯 (40 ml)和 NaOH (10%, 40 ml)。分离出乙酸乙酯相, 用水洗涤, 干燥(无水 Na₂SO₄), 并浓缩。通过 CC(SiO₂/乙酸乙酯)纯化残余物(3.8 g):

由馏分 2 得到残余物(rf = 0.9)从二异丙醚结晶: 0.6 g.

产率: 11.8%, C₂₀H₁₉FN₂S; MW = 338.45.

IR (KBr): 1/λ (cm⁻¹) = 3432, 1964, 1597, 1535, 1498, 1385, 1212, 1164, 991, 840, 816, 591, 517; -

¹H-NMR (CDCl₃) δ[ppm] = 8.465 - 8.430 (m, 2H, AA' 吡啶基.); 7.262 - 7.05 (m, 4H, BB' 吡啶基. + F-ar.); 7.00 - 6.935 (m, 2H, F-ar.); 6.71 (s, 1H, CH=); 3.70 (s, 2H, CH₂); 2.80 (s, 2H, CH₂); 1.22 (s, 6H, C(CH₃)₂); -

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel Int. [%]) = 340 (9), 339 (28), 338 (100), 282 (8), 281 (30).

实施例 24: 7-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-8-吡啶-4-基-3,4-二氢-2H-吡咯并[2,1-b][1,3]-噁嗪

用吡啶 (2.82 g, 35.6 mmol) 处理溶于 CH_2Cl_2 (30ml) 的 4-(4-氟苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-3-吡啶-4-基-1,5-二氢-吡咯-2-酮 (实施例 23, b; 2.55 g, 7.5 mmol), 然后滴加甲磺酰氯(3.84 g, 33.8 mmol), 并在室温下将混合物搅拌 16 小时。加入水(20 ml), 并在搅拌 15 分钟后, 在分离漏斗中进行相分离。首先用饱和 NaHCO_3 溶液(10 ml)洗涤 CH_2Cl_2 相至中性, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。在 KOH 乙醇溶液(25 ml, 2 N)中溶解所得到的二甲磺酸酯(+单甲烷-磺酸酯)残余物(1.9g, 51%), 并在氩气氛下加热回流 16 小时。然后, 用半饱和氯化钠溶液(150ml)进行稀释, 并用乙酸乙酯进行萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥乙酸乙酯萃取物并浓缩。从二异丙醚中结晶残余物(0.8 g), 抽滤出结晶并真空干燥: 0.3 g 结晶。

M.p. 173.0 °C, 产率: 12.4%, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$; MW = 322.39.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2962, 2870, 1599, 1549, 1505, 1389, 1217, 1142, 1006, 992, 823, 835, 809, 580; -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] = 8.371 - 8.340 (m, 2H, AA' 吡啶基); 7.262 - 7.10 (m, 4H, BB' 吡啶基 + F-ar.); 7.05 - 6.90 (m, 2H, F-ar.); 6.19 (s, 1H, CH=); 3.95 (s, 2H, CH_2); 3.71 (s, 2H, CH_2); 1.185 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); -

GC-MS (70 eV) $m/e=322$ (100%); 293(>10%), 238.