

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 209/52 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780015158.4

[43] 公开日 2009年5月13日

[11] 公开号 CN 101432266A

[22] 申请日 2007.4.30

[21] 申请号 200780015158.4

[30] 优先权

[32] 2006.4.28 [33] EP [31] 06008887.9

[86] 国际申请 PCT/EP2007/003825 2007.4.30

[87] 国际公布 WO2007/128457 英 2007.11.15

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.27

[71] 申请人 埃斯特韦实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 M·A·佩里卡斯-布朗多

A·托伦斯-约弗

S·耶尼斯-明古茨

F·库瓦斯科多贝斯

C·加西亚格兰达

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜 范 赤

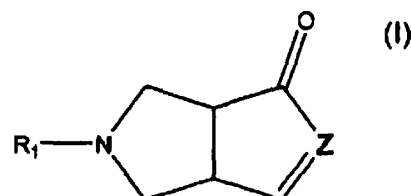
权利要求书9页 说明书38页

[54] 发明名称

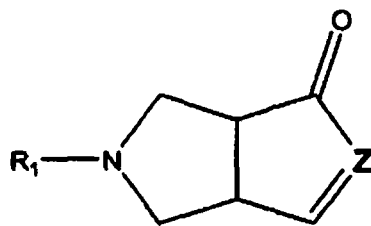
双环四氢吡咯化合物的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及应用 Pauson - Khand 反应制备通式 (I) 的取代双环四氢吡咯化合物的方法。



1. 一种利用 Pauson-Khand 反应制备通式 (I) 的取代双环四氢吡咯化合物的方法:



(I)

其中

R^1 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合; 任选至少单-取代的二苯甲基基团; $(C=O)-R^2$ 基团; $(C=O)-OR^3$ 基团; $(SO_2)-R^4$ 基团; $(C=O)-NR^5R^{5a}$ 基团;

Z 代表 $C-R^6$ 、 $C-CHR^7R^{7a}$ 、 $C-(C=O)-R^8$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-R^9$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团或 $C-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团;

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的

烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^5 和 R^{5a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^7 和 R^{7a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

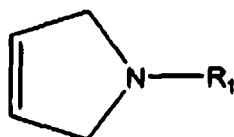
R^8 和 R^9 代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^{10} 和 R^{10a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少

单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

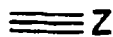
任选以一种立体异构体的形式存在，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋物的形式存在；或者以任何混合比率的至少两种立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体）的混合物形式存在；或者以其相应的盐，或其相应的溶剂化物的形式存在；

其中通式（II）的取代吡咯啉化合物在反应中任何时间利用Pauson-Khand 添加剂与通式（III）的乙炔化合物反应，得到通式（I）化合物，



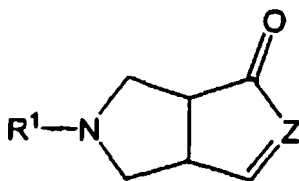
(II),

其中 R^1 具有上文给出的含义，



(III)

其中 Z 具有上文给出的含义，



(I)

其中 R¹ 和 Z 具有上文给出的含义。

2. 权利要求 1 的方法，其中

- 所述反应在有机溶剂中进行和/或
- 所述反应温度为 20°C ~ 120°C，优选 60°C ~ 100°C，最优选 75°C-95°C 和/或
- 所述反应时间为 1h ~ 48h，优选 12h ~ 24h 和/或
- CO₂ (CO)₈ 在所述反应中任何时间加入。

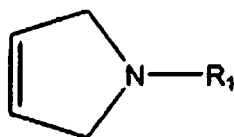
3. 权利要求 1 的方法，其中在

前面的步骤 A) 中，在 4°C ~ 100°C 温度下，通式 (III) 化合物和 CO₂ (CO)₈ 在有机溶剂中溶解/混悬并搅拌 0.5h ~ 4h，然后在步骤 B) 中，在 20°C ~ 100°C 下通式 II 化合物与 Pauson-Khand 添加剂一起加入并搅拌 1h ~ 48h;



(III),

(其中 Z 具有权利要求 1 的含义)，



(II)

(其中 R¹ 具有权利要求 1 的含义)。

4. 权利要求 3 的方法，其中所述通式 II 化合物和/或所述 Pauson-Khand 添加剂溶解在有机溶剂中然后在步骤 B) 加入到所述通式 III 化合物中。

5. 权利要求 2, 3 或 4 任一项的方法，其中所述有机溶剂为卤代的和/或脂肪族的，优选为卤代的和脂肪族的，最优选为 1,2-二氯乙烷。

6. 权利要求 3, 4 或 5 任一项的方法，其中在步骤 A) 中

- 所述反应温度为 10°C ~ 40°C，优选 20°C ~ 30°C，最优选为室温和/或

- 所述反应时间为 0.75h ~ 12h, 优选 1h ~ 4h, 最优选 1.5h ~ 2.5h。
- 7. 权利要求 3-6 任一项的方法, 其中在步骤 B) 中
 - 所述反应温度为 50°C ~ 120°C, 优选 60°C ~ 90°C, 最优选 75°C ~ 85°C 或室温和/或
 - 所述反应时间为 6h ~ 48h, 优选 12h ~ 36h, 最优选 18h ~ 24h。
- 8. 权利要求 1-7 任一项的方法, 其中所述通式 III 的化合物和所述通式 II 的化合物以等摩尔量 $\pm 20\%$ 反应。
- 9. 权利要求 2-7 任一项的方法, 其中所述通式 III 的化合物、所述通式 II 的化合物和 CO_2 (CO)₈ 以等摩尔量 $\pm 20\%$ 反应。
- 10. 权利要求 1-7 任一项的方法, 其中所述 Pauson-Khand 添加剂选自:

- 胺 N-氧化物类 (R_3NO)
- 4-甲基吗啉 N-氧化物
- 三甲胺 N-氧化物
- 胺类
- 环己胺
- 苄胺
- α -甲基苄胺
- 环辛胺
- 磷化氢-氧化物类 (R_3PO)
- 三丁基氧磷
- 亚砷类 (R-SO-R)
- 二甲基亚砷
- (-)-甲基-对-甲苯基亚砷
- 二烷基硫醚类 (R-S-R)
- 正-丁基甲基硫醚
- 甲基苯基硫醚
- 叔-丁基甲基硫醚
- 十二烷基甲基硫醚
- 4-甲基吗啉 N-氧化物
- 甲基苯基硫醚
- 环己胺

- 二甲基亚砷
- 氧化三辛基磷
- 环戊胺
- 反式-1,2-二氨基环己烷
- 2-氨基丁醇;

优选选自:

- 4-甲基吗啉 N-氧化物
- 三甲胺 N-氧化物
- 环己胺
- 苄胺
- α -甲基苄胺
- 环辛胺
- 三丁基氧磷
- 二甲基亚砷
- (-)-甲基-对-甲苯基亚砷
- 正-丁基甲基硫醚
- 甲基苯基硫醚
- 叔-丁基甲基硫醚
- 十二烷基甲基硫醚
- 4-甲基吗啉 N-氧化物
- 甲基苯基硫醚
- 环己胺
- 二甲基亚砷
- 氧化三辛基磷
- 环戊胺;

更优选选自:

- 4-甲基吗啉 N-氧化物
- 甲基苯基硫醚
- 环己胺
- 二甲基亚砷
- 氧化三辛基磷
- 环戊胺;

最优选选自：

- 环己胺
- 二甲基亚砷
- 氧化三辛基磷
- 环戊胺

11. 权利要求 1-10 任一项的方法，其中所述 Pauson-Khand 添加剂以等于所述通式 III 化合物的摩尔量的 1.5~5 倍，优选 3~4 倍的摩尔量加入。

12. 权利要求 1-11 的一项或多项的方法，其中对于所述制备的通式 (I) 化合物：

R^1 代表

烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、(C=O) R' 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} 烷基基团并且其中芳基基团可以被另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；

二苯甲基基团，其任选被一个或多个独立地选自下列基团的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH 或 SH；

Z 代表 $C-R^6$ ；和/或

R^6 代表

氢；

直链或支链 C_{1-6} 烷基基团，其任选被一个或多个独立地选自下列基团的取代基取代：F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ；

芳基基团，其任选被一个或多个独立地选自下列基团的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、任选至少单-取代的苯基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、(C=O) R' 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、N(C=O)- OR' 、 NHR' 、 $NR'R''$ ，其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} 烷基基团；

烷基-芳基基团，其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独

立地选自下列的取代基取代： C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、(C=O)R'、SR'、SOR'、 SO_2R' 、NHR'、NR'R"，其中各取代基的R'和任选R"独立地代表直链或支链 C_{1-6} 烷基基团；或

三甲基硅烷基。

13. 权利要求1-12的一项或多项的方法，其中所述制备的化合物选自：

[1] 2-苄基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[2] 5-苯基-2-((S)-1-苯乙基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[3] 2-(4-甲氧苄基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[4] 2-苄基-5-(4-氟苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[5] 2-苄基-5-(4-乙基苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[6] 2-苄基-5-(2-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[7] 2-苄基-5-(4-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[8] 2-苄基-5-(3-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[9] 2-苄基-5-(4-甲氧基苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[10] 2-苄基-5-(联苯-4-基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[11] 2-苄基-5-(4-叔丁基氨基甲酸酯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[12] 2-苄基-5-丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[13] 2-二苯甲基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡

咯-4 (6aH) -酮,

[14] 2,5-二苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH) -酮,

[15] 2-(4-氟苄基)-5-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH) -酮,

[16] 2-苄基-5-(三甲基硅烷基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH) -酮,

[17] 2-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH) -酮, 或

[18] 2-苄基-5-叔丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH) -酮,

任选以一种立体异构体的形式存在, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式存在; 或者以任何混合比率的至少两种立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体)的混合物形式存在; 或者以其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的形式存在。

14. 利用 Pauson-Khand 反应的制备方法, 其特征在于在 Pauson-Khand 反应中的添加剂为:

- 氧化三辛基磷或
- 环戊胺,

优选氧化三辛基磷。

双环四氢吡咯化合物的制备方法

发明领域

本发明涉及根据 Pauson-Khand 反应制备取代的双环四氢吡咯化合物的方法，尤其是那些对 σ 受体具有药理活性的化合物的制备方法。

发明背景

阿尔茨海默氏病 (AD) 是一种进行性、不可逆的脑功能障碍，其没有已知的病因或治疗方法。该疾病的症状包括记忆丧失、意识错乱、判断力损伤、人格改变、定向障碍以及语言技能丧失。阿尔茨海默氏病通常是致命的，是不可逆痴呆最通常的形式。

依据美国健康援助基金会 (AHAF)，超过 450 万的美国人认为患有阿尔茨海默氏病并且到 2050 年，数量可增加到 1320 万。在每一个国家，预期寿命在增加，阿尔茨海默氏病的发病率也在增加。阿尔茨海默氏病正悲惨地变为普遍疾病。有人估计目前全世界有 1800 万人患有阿尔茨海默氏病。预计到 2025 年这个数字将几乎加倍达到 3400 万人。

考虑到目前对这种不治之症没有有效治疗的事实，急需找到治疗 AD 的新办法。

σ 受体具有至少两个亚型，它们可以通过这些药理学活性药物的立体选择性异构体进行甄别。SKF 10047 对 σ -1 位点具有纳摩尔的亲和力，并且对 σ -2 位点具有微摩尔的亲和力。氟哌啶醇对两种亚型具有相似的亲和力。虽然已有研究表明孕酮是内源性 σ 配体之一，但内源性 σ 配体仍是未知的。可能的 σ 位点介导的药物效应包括谷氨酸盐受体功能、神经递质响应、神经保护、行为和认知的调节 (Quirion, R 等人, Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86)。大多数研究已显示 σ 结合位点 (受体) 是信号转导级联的质膜组件。已经将已报道的选择性 σ -配体药物评价为抗神经病药 (Hanner, M 等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077)。在 CNS、免疫和内分泌系统中 σ 受体的存在表明其可能作为这三个系统的连接物。

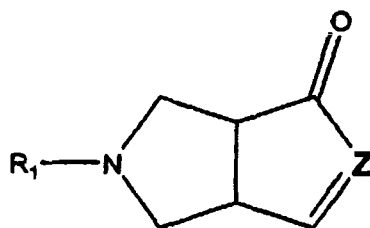
因此，与 σ 受体结合并适合调节这些受体的化合物用于预防和/或治疗与 σ 受体关联的疾病。

最近已经发现 σ -1受体可能涉及阿尔茨海默氏病的发病机理(Uchida等人, Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13:1062-1066)。

因此,本发明的目的是提供化合物,尤其是双环四氢吡咯,通过基于Pauson-Khand反应的制备方法得到巧妙的合成这些可药用(drugable)化合物的方法,尤其是得到那些对 σ 受体具有药理活性的化合物的方法。然后这些化合物可在制剂中用作活性成分并且特别地,这些活性成分将适合调节 σ 受体,更特别的是 σ -1受体。

通过提供一种根据Pauson-Khand反应制备下面给出的通式(I)的取代双环四氢吡咯化合物、其立体异构体、其相应的盐及相应的溶剂化物的方法达到所述目的。

因此,本发明的一个方面涉及一种制备通式(I)的取代双环四氢吡咯化合物的方法-利用Pauson-Khand反应。



(I)

其中

R^1 代表氢原子; 直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基; 饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团, 其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链烷基-环烷基基团, 其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团, 其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合; 支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团, 其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合; 任选至少单-取代的二苯甲基基团; $(C=O)-R^2$ 基团; $(C=O)-OR^3$ 基团; $(SO_2)-R^4$ 基团; $(C=O)-NR^5R^{5a}$ 基团;

Z 代表 $C-R^6$ 、 $C-CHR^7R^{7a}$ 、 $C-(C=O)-R^8$ 基团、 $C-CH_2(SO_2)-R^9$

基团、 $C-CH_2(SO_2)-NR^{10}R^{10a}$ 基团或 $C-(C=O)-NR^{10}R^{10a}$ 基团；

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^5 和 R^{5a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^7 和 R^{7a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

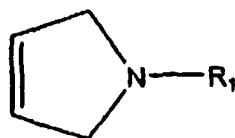
R^8 和 R^9 代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环

原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

R^{10} 和 R^{10a} 相同或不同，代表氢原子；直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基；饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团，其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链烷基-环烷基基团，其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团，其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合；支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团，其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合；

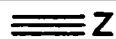
任选以一个立体异构体的形式，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋物的形式，或者以任何混合比率的至少两个立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体），或其相应的盐，或其相应的溶剂化物的混合物的形式；

其中通式 (II) 的一个取代的吡咯啉化合物在反应中任何时间利用 Pauson-Khand 添加剂与通式 (III) 的乙炔化合物反应，得到通式 (I) 化合物。



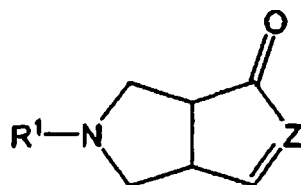
(III).

其中 R^1 具有上文给出的含义，



(III)

其中 Z 具有上文给出的含义，



(I)

其中 R¹ 和 Z 具有上文给出的含义。

在本发明的一个优选实施方案中，下述条件适用于通式(I)化合物：
如果 Z 代表 CH，则 R¹ 不可代表苄基基团。

Pauson-Khand 反应是本领域任何技术人员从课本上得知的众所周知的化学反应。参考文献包括下述文献，其通过引用全部包含在本说明书中：

- Coordination Chemistry Reviews, 188 (1999), 297-341;
- Tetrahedron, 56 (2000), 3263-3283;
- Synlett 1999, 6, 768-770;
- Chem. Eur. J. 2001, 7 (8), 1589-1595;
- Journal of Organometallic Chemistry, 354 (1988) 233-242;
- Synlett 1999, 6, 771-773;
- Org. Biomol. Chem., 2005, 3, 2396-2398.

然而，Pauson-Khand 反应从未用于上述合成并且令人吃惊地产生合成通式 I (新) 化合物的巧妙方法。

除非另外说明，本发明合成的化合物还旨在包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚替换，或碳被 ¹³C-或 ¹⁴C-富集的碳或 ¹⁵N-富集的氮替换以外，具有本结构的化合物在本发明的范围内。

术语“盐”应理解为表示本发明使用的活性化合物的任何形式，其中假定是离子形式或是带电荷的以及与平衡离子（阳离子或阴离子）配对或在溶液中。在这里，也理解为活性化合物与其它分子和离子的复合物，

特别是通过离子相互作用复合的复合物。

术语"生理学可接受的盐"在本发明上下文中表示任何盐,该盐如果适用于治疗尤其是如果用在或应用于人类和/或哺乳动物时,是生理可耐受的(多数时间表示是无毒的-尤其不是由平衡离子引起的毒性)。

这些生理学可接受的盐可以与阳离子或碱形成,并且在本发明上下文中,被理解为表示至少一个本发明所使用的化合物-通常是(去质子化)酸-作为阴离子与至少一个,优选生理耐受的无机阳离子的盐-尤其是用于人类和/或哺乳动物上。碱金属和碱土金属盐是特别优选的,并且还优选是 NH_4 盐,更特别是(单)-或(二)钠、(单)-或(二)钾、镁或钙盐。

这些生理学可接受的盐还可以与阴离子或酸形成,并且在本发明上下文中被理解为表示至少一个本发明使用的化合物-通常质子化,例如在氮上-作为阳离子与至少一个生理耐受的阴离子的盐-尤其是用于人类和/或哺乳动物上。在这里,在本发明上下文中特别地理解为,与生理耐受的酸形成的盐,就是说特别活性化合物与生理耐受的无机或有机酸的盐-尤其是用于人类和/或哺乳动物上。生理耐受的特别酸的盐的实例是下述酸的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸或柠檬酸。

本发明的化合物可以是晶体形式或作为游离的化合物或作为溶剂化物,并且旨在将那些形式包括在本发明的范围内。溶剂化的方法通常是本领域中公知的。合适的溶剂化物为药学可接受的溶剂化物。本发明的术语"溶剂化物"应被理解为表示本发明活性化合物的任何形式,其中该化合物通过非共价键与结合的另一个分子(最可能是极性溶剂)相连,尤其包括氢氧化物和醇化物例如甲醇化物。

本发明的术语"缩合"表示环或环体系与另一个环或环体系连接,因而术语"有环的(annulated)"或"成环的(annelated)"也被本领域技术人员用来指定此类连接。

本发明的术语"环体系"是指包含饱和、不饱和或芳香碳环环体系的环体系,该芳香碳环环体系含有任选至少一个杂原子作为环原子并且其任选至少单-取代。所述环体系可被其它碳环环体系如芳基基团、萘基基团、杂芳基基团、环烷基基团等缩合。

"任选至少一个杂原子作为环原子"定义为没有杂原子作为环原子、

一个杂原子作为环原子或多个杂原子作为环原子。

"任选至少单-取代"定义为在所述基中没有氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中一个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中多个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代（多取代）。

"任选单-或多取代"定义为在所述基中没有氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中一个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中多个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代（多取代）。

"任选取代"定义为在所述基中没有氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中一个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代，或在所述基中多个氢被另一个基例如 Cl、F 等所取代（多取代）。

如本发明所定义，环基基团/基包含任何饱和、不饱和或芳香碳环体系，该环体系含有任选至少一个杂原子作为环原子并且其任选至少单-取代。环基基团优选包含芳基、杂芳基、环烷基、杂环基和/或螺环体系。

如本发明所定义，杂环基基团/基包含任何饱和、不饱和或芳香碳环体系，该体系任选至少单-取代并且其含有至少一个杂原子作为环原子。这些杂环基优选的杂原子为 N、S 或 O。

如本发明所提及，脂肪族基/基团任选单-或多取代，并且可以是支链或直链、饱和或不饱和的。如本发明所定义，不饱和脂肪族基团包括烯基和炔基。如本发明所定义，饱和脂肪族基团包括烷基。优选的本发明脂肪族基包括但不限于甲基、乙基、乙烯基（乙烯基）、乙炔基、丙基、正丙基、异丙基、烯丙基（2-丙烯基）、1-丙炔基、甲基乙基、丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丁烯基、丁炔基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。本发明优选的脂肪族基的取代基是 C₁₋₄ 烷基基团、直链或支链 C₁₋₆ 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、氧代、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R"、NHR'、NR'R"，其中各取代基的 R' 和任选 R" 独立地代表直链或支链 C₁₋₆-烷基基团。

如本发明所提及，烷基是饱和的脂肪族基。它们可以是直链或支链并且任选被取代。

在这些基团中，C₁₋₂-烷基代表 C1-或 C2-烷基，C₁₋₃-烷基代表 C1-、

C2-或 C3-烷基, C₁₋₄-烷基代表 C1-、C2-、C3-或 C4-烷基, C₁₋₅-烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-或 C5-烷基, C₁₋₆-烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-或 C6-烷基, C₁₋₇-烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-或 C7-烷基, C₁₋₈-烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-或 C8-烷基, C₁₋₁₀-烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-或 C10-烷基并且 C₁₋₁₈-烷基代表 C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-、C10-、C11-、C12-、C13-、C14-、C15-、C16-、C17-或 C18-烷基。所述烷基优选是甲基、乙基、丙基、甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、如果取代还优选 CHF₂、CF₃ 或 CH₂OH 等。

术语 (CH₂)₃₋₆ 应被理解为表示 -CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-和 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; (CH₂)₁₋₄ 应被理解为表示 -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-和 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; (CH₂)₄₋₅ 应被理解为表示 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-和 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ 等。

如本发明所提及, 环烷基被理解为表示饱和和不饱和 (但不是芳香的) 环烃, 其可以任选被取代, 单或多取代。在这些基团中, 例如 C₃₋₄-环烷基代表 C₃-或 C₄-环烷基、C₃₋₅-环烷基代表 C₃-、C₄-或 C₅-环烷基等。关于环烷基, 术语还包括饱和环烷基, 其中至少一个碳原子可被任选杂原子优选 S、N、P 或 O 取代。然而, 只要环烷基不是芳香体系, 环中没有杂原子的单或多不饱和, 优选单不饱和环烷基也特别地归入术语环烷基。此外, C₃₋₄-环烷基代表 C₃-或 C₄-环烷基, C₃₋₅-环烷基代表 C₃-、C₄-或 C₅-环烷基, C₃₋₆-环烷基代表 C₃-、C₄-、C₅-或 C₆-环烷基, C₃₋₇-环烷基代表 C₃-、C₄-、C₅-、C₆-或 C₇-环烷基, C₃₋₈-环烷基代表 C₃-、C₄-、C₅-、C₆-、C₇-或 C₈-环烷基, C₄₋₅-环烷基代表 C₄-或 C₅-环烷基, C₄₋₆-环烷基代表 C₄-、C₅-或 C₆-环烷基, C₄₋₇-环烷基代表 C₄-、C₅-、C₆-或 C₇-环烷基, C₅₋₆-环烷基代表 C₅-或 C₆-环烷基且 C₅₋₇-环烷基代表 C₅-、C₆-或 C₇-环烷基。

环烷基的实例优选包括但不限于环丙基、2-甲基环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环庚基、环辛基、乙酰基、叔丁基、金刚烷基、吡咯啉、吡咯烷酮、吡唑啉、吡唑啉酮、氧代吡唑

啉酮、氮丙啶、乙酸乙酯、四氢吡咯、环氧乙烷、环氧丙烷、二环氧丙烷、四氢呋喃、二氧杂环己烷、二氧戊烷、氧硫杂环戊烷、噁唑烷、硫杂丙环、硫杂环丁烷、四氢硫杂茂 (thiolane)、thiane、噻唑烷、哌啶、哌嗪或吗啉。

如本发明所定义,环烷基任选被独立地选自下列的取代基单-或多取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、氧代、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团。

如本发明中所提出,芳基被理解为表示具有含有至少一个芳香环而即使在仅有的一个环中不含杂原子的环体系。这些芳基可任选被独立地选自下列的取代基单-或多取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、任选至少单-取代的苯基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、氧代、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $N(C=O)-OR'$ 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基基团。如果没有另外定义,优选的芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、苯并芴基 (fluoranthenyl)、茛基、四氢萘基 (tetralinyl) 或茚满基或蒽基,上述基团可任选被单-或多取代。

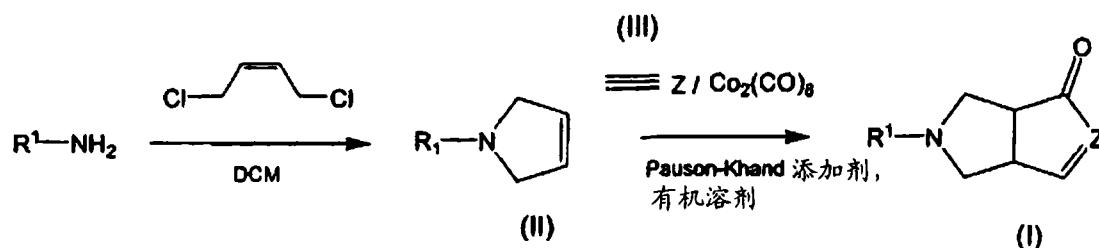
如本发明所定义,烷基-芳基包含直链或支链,任选至少单-取代烷基链,其结合到如上述所定义的芳基基团。优选的烷基-芳基是苄基基团,其中烷基链任选是支链或被取代。本发明的烷基-芳基的优选取代基是 F、Cl、Br、I、 NH_2 、SH、OH、 SO_2 、 CF_3 、羧基、氨基、氰基、氨基甲酰基、硝基、苯基、苄基、 $-SO_2NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基和/或 C_{1-6} -烷氧基。

杂芳基被理解为表示杂环体系,其具有至少一个芳香环,并且可任选包含一个或多个选自氮、氧和/或硫的杂原子,并且可任选被独立地选自下列的取代基单-或多取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、氧代、 $(C=O)R'$ 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} 烷基基团。优选的杂芳基的实例包括但不限于呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、苯并噻唑、吲哚、苯并三唑、苯并二氧戊烷、苯并二氧杂环己烷、苯并咪唑、吡唑和喹唑啉。

如本发明中所定义，烷基-杂芳基（或烷基-杂环基）基包含直链或支链，任选至少单-取代烷基链，其结合到如上述所定义的杂芳基（杂环基）基团。

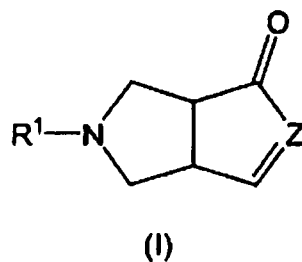
中间体（1-取代的-3-吡咯啉）到通式（I）化合物的反应的一般方案-通过 Pauson-Khand 反应-在下面的方案（I）中给出：

方案（I）

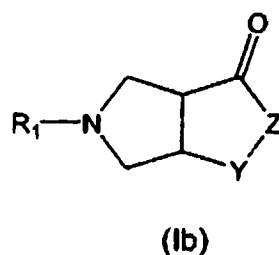


通式（II）的 1-取代-3-吡咯啉的合成是本领域技术人员众所周知的，并且描述于例如 JP2001278857、JP2001270862、Synthetic Communications 1990, 20(2), 227-230、Synthetic Communications 2004, 34(23), 4421 或 JP2005120067 中。

通式（Ib）化合物可以通过通式（I）化合物进行 1,4-加成反应获得，



其中 R¹ 和 Z 具有如上所述含义，得到通式（Ib）化合物，



其中 R¹ 和 Z 具有如上所述含义，并且 Y 代表 CH₂ 基团、C-R¹¹R¹² 基团、

CH-(C=O)-R¹⁶、CH-(SO₂)-R¹⁷基团、CH-(SO₂)-NR¹⁸R^{18a}基团或CH-(C=O)-NR¹⁸R^{18a}基团;

R¹¹和R¹²相同或不同,代表氢原子;直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团;直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基基团;饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团,其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;支链或直链烷基-环烷基基团,其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代烷基-芳基基团,其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团,其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合;- (SO₂)-R¹³-基团或-NR¹⁴R¹⁵-基团;

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷代表氢原子;直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基基团;饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团,其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;支链或直链烷基-环烷基基团,其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团,其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团,其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合;

R¹⁸和R^{18a}相同或不同,代表氢原子;直链或支链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的脂肪族基团;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷氧基基团;饱和或不饱和、任选至少单-取代、任选至少含有一个杂原子作为环原子的环基基团,其可与一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;支链或直链烷基-环烷基基团,其中烷基基团和/或环烷基基团任选至少单-取代;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-芳基基团,其中芳基基团可与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;支链或直链、饱和或不饱和、任选至少单-取代的烷基-杂环基基团,其中杂环基基团任选与另一个至少单-取代的单-或多环体系缩合;

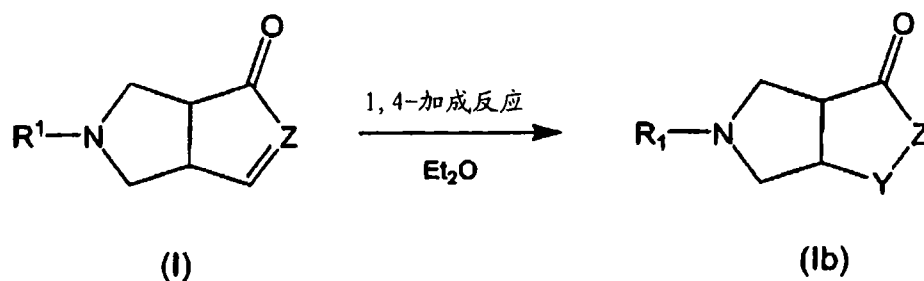
任选以一个立体异构体的形式，优选对映异构体或非对映异构体，外消旋体的形式，或者以任何混合比率的至少两个立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体），或其相应的盐，或其相应的溶剂化物的混合物的形式；

所述 1,4-加成反应的操作是本领域技术人员众所周知的并且优选在催化剂如碘化铜和非极性基质如例如 Et_2O 存在下进行。在该 1,4-加成中的试剂可以是金属的或非金属的。优选地，该试剂是金属的。

优选的金属试剂的实例为 Y-Li 和 Y-Mg_x ，其中 Y 代表 CH_2 基团、 $\text{C-R}^{11}\text{R}^{12}$ 基团、 CH-(C=O)-R^{16} 、 $\text{CH-(SO}_2\text{)-R}^{17}$ 基团、 $\text{CH-(SO}_2\text{)-NR}^{18}\text{R}^{18a}$ 基团或 $\text{CH-(C=O)-NR}^{18}\text{R}^{18a}$ 基团；并且取决于配基 Y ， x 是指 Mg 的原子价。

包含 Y 和 Z 形成的饱和键 (Y-Z) 的通式 (Ib) 化合物的一般方案在下述方案 (II) 中给出：

方案 (II)



在上述方法中，敏感基团或试剂的保护是必需的和/或想要的。常规保护基团的引入以及其移除可以通过本领域技术人员众所周知的方法进行。

如果通式 (I) 化合物本身以立体异构体混合物的形式获得，尤其是以对映异构体或非对映异构体的形式，所述混合物可以通过本领域技术人员已知的标准操作分离，例如色谱法或用手性试剂分段结晶。如果存在手性中心，化合物可以外消旋形式制备，或者通过对映专一性合成或拆分来制备单一的对映异构体。

通式 (I) 化合物、其相应的立体异构体，或其相应的盐的溶剂化物，优选氢氧化物，也可以通过本领域技术人员已知的标准操作获得。

如果需要,本发明的通式(I)化合物、其相应的立体异构体、或盐、或溶剂化物或任何中间体可以通过本领域技术人员已知的常规方法,例如色谱法或重结晶进行纯化和分离。

优选的是本发明的方法,其中

- 所述反应在有机溶剂中进行和/或
- 所述反应温度为 20°C ~ 120°C, 优选 60°C ~ 100°C, 更优选 75°C ~ 95°C 和/或

- 所述反应时间为 1h ~ 48h, 优选 12h ~ 24h 和/或

- $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 在所述反应中任何时间加入。

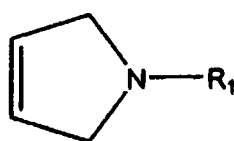
更优选的是本发明的方法,其中

前面的步骤 A) 中,在 4°C ~ 100°C 温度下,通式(III)化合物和 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 在有机溶剂中溶解/混悬并搅拌 0.5h ~ 4h,然后在步骤 B) 中,在 20°C ~ 100°C 下通式 II 化合物与 Pauson-Khand 添加剂一起加入并搅拌 1h ~ 48h。



(III),

(其中 Z 具有上述含义),



(III)

(其中 R¹ 具有上述的含义)

更优选的是本发明的方法,其中所述通式 II 化合物和/或 Pauson-Khand 添加剂溶解在有机溶剂中,然后在步骤 B) 加入到所述通式 III 化合物。

更优选的是本发明的方法,其中所述有机溶剂为卤代的和/或脂肪族的,优选为卤代的和脂肪族的,最优选为 1,2-二氯乙烷。

更优选的是本发明的方法,其中在步骤 A) 中

· 所述反应温度为 $10^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ ，优选 $20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ ，最优选室温和/或

· 所述反应时间为 $0.75\text{h} \sim 12\text{h}$ ，优选 $1\text{h} \sim 4\text{h}$ ，最优选 $1.5\text{h} \sim 2.5\text{h}$ 。
更优选的是本发明的方法，其中在步骤 B) 中

· 所述反应温度为 $50^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ ，优选 $60^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$ ，最优选 $75^{\circ}\text{C} \sim 85^{\circ}\text{C}$ 或室温和/或

· 所述反应时间为 $6\text{h} \sim 48\text{h}$ ，优选 $12\text{h} \sim 36\text{h}$ ，最优选 $18\text{h} \sim 24\text{h}$ 。

更优选的是本发明的方法，其中所述通式 III 化合物和所述通式 II 化合物以等摩尔量 $\pm 20\%$ 反应。

更优选的是本发明的方法，其中所述通式 III 的化合物、所述通式 II 的化合物和 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 以等摩尔量 $\pm 20\%$ 反应。

更优选的是本发明的方法，其中所述 Pauson-Khand 添加剂选自：

- 胺 N-氧化物类 (R_3NO)
- 4-甲基吗啉 N-氧化物
- 三甲胺 N-氧化物
- 胺类
- 环己胺
- 苄胺
- α -甲基苄胺
- 环辛胺
- 磷化氢-氧化物类 (R_3PO)
- 三丁基氧磷
- 亚砷类 (R-SO-R)
- 二甲基亚砷
- (-)-甲基-对-甲苯基亚砷
- 二烷基硫醚类 (R-S-R)
- 正-丁基甲基硫醚
- 甲基苯基硫醚
- 叔-丁基甲基硫醚
- 十二烷基甲基硫醚
- 4-甲基吗啉 N-氧化物
- 甲基苯基硫醚

- 环己胺
- 二甲基亚砷
- 氧化三辛基磷
- 环戊胺
- 反式-1,2-二氨基环己烷
- 2-氨基丁醇;

优选自:

- 4-甲基吗啉 N-氧化物
- 三甲胺 N-氧化物
- 环己胺
- 苜胺
- α -甲基苜胺
- 环辛胺
- 三丁基氧磷
- 二甲基亚砷
- (-)-甲基-对-甲苯基亚砷
- 正-丁基甲基硫醚
- 甲基苯基硫醚
- 叔-丁基甲基硫醚
- 十二烷基甲基硫醚
- 4-甲基吗啉 N-氧化物
- 甲基苯基硫醚
- 环己胺
- 二甲基亚砷
- 氧化三辛基磷
- 环戊胺;

更优选自:

- 4-甲基吗啉 N-氧化物
- 甲基苯基硫醚
- 环己胺
- 二甲基亚砷
- 氧化三辛基磷

· 环戊胺;

最优选:

- 环己胺
- 二甲基亚砷
- 氧化三辛基磷
- 环戊胺

Pauson-Khand 反应中的添加剂

如文献中所述, 下列添加剂已经在 Pauson-Khand 反应中用作启动子。(在此课题中的综述, 参见例如: *Coordination Chemistry Reviews*, 188 (1999), 297-341. *Tetrahedron*, 56 (2000), 3263-3283)

胺 N-氧化物类 (R_3NO)

实例:

4-甲基吗啉 N-氧化物

三甲胺 N-氧化物

胺类

实例:

环己胺

苜胺

α -甲基苜胺

环辛胺

和其它...

(参见例如: *Synlett* 1999, 6, 768-770. *Chem. Eur. J.* 2001, 7 (8), 1589-1595.)

磷化氢-氧化物类 (R_3PO)

三丁基氧磷 (在超声辐射条件中)

(参考文献: *Journal of Organometallic Chemistry*, 354 (1988) 233-242.

亚砷类 ($R-SO-R$)

二甲基亚砷

(-)-甲基-对-甲苯基亚砷

二烷基硫醚类 ($R-S-R$)

实例:

正-丁基甲基硫醚
 甲基苯基硫醚
 叔-丁基甲基硫醚
 十二烷基甲基硫醚
 和其它...

(参见 Synlett 1999, 6, 771-773. Org. Biomol. Chem., 2005, 3, 2396-2398.)

更优选的是本发明的方法, 其中制备所述通式 I 化合物

其中

R^1 代表

烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、(C=O) R' 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} 烷基基团并且其中芳基基团可以与另一个任选至少单-取代的单-或多环体系缩合;

二苯甲基基团, 其任选被一个或多个独立地选自下列基团的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH 或 SH;

Z 代表 $C-R^6$; 和/或

R^6 代表

氢;

直链或支链 C_{1-6} 烷基基团, 其任选被一个或多个独立地选自下列基团的取代基取代: F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 ;

芳基基团, 其任选被一个或多个独立地选自下列基团的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、任选至少单-取代的苯基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基团、F、Cl、I、Br、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、OH、SH、 NH_2 、(C=O) R' 、 SR' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $N(C=O)-OR'$ 、 NHR' 、 $NR'R''$, 其中各取代基的 R' 和任选 R'' 独立地代表直链或支链 C_{1-6} 烷基基团;

烷基-芳基基团, 其中烷基基团和/或芳基基团任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: C_{1-4} 烷基基团、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基基

团、F、Cl、I、Br、CF₃、CH₂F、CHF₂、CN、OH、SH、NH₂、(C=O)R'、SR'、SOR'、SO₂R'、NHR'、NR'R"，其中各取代基的R'和任选R"独立地代表直链或支链C₁₋₆烷基基团；或

三甲基硅烷基。

最优选的是如上所述的通式(I)化合物的合成，所述化合物选自：

[1] 2-苄基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[2] 5-苯基-2-((S)-1-苯乙基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[3] 2-(4-甲氧苄基)-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[4] 2-苄基-5-(4-氟苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[5] 2-苄基-5-(4-乙基苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[6] 2-苄基-5-(2-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[7] 2-苄基-5-(4-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[8] 2-苄基-5-(3-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[9] 2-苄基-5-(4-甲氧基苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[10] 2-苄基-5-(联苯-4-基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[11] 2-苄基-5-(4-叔丁基氨基甲酸酯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[12] 2-苄基-5-丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[13] 2-二苯甲基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮，

[14] 2,5-二苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)

-酮,

[15] 2-(4-氟苄基)-5-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[16] 2-苄基-5-(三甲基硅烷基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

[17] 2-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮, 或

[18] 2-苄基-5-叔丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮,

任选以一个立体异构体的形式, 优选对映异构体或非对映异构体, 外消旋物的形式, 或者以任何混合比率的至少两个立体异构体(优选对映异构体和/或非对映异构体), 或其相应的盐, 或其相应的溶剂化物的混合物的形式;

许多通式(I)化合物以及下面给出的, 其立体异构体、相应的盐以及相应的溶剂化物对 σ 受体具有高亲合力, 即它们是选择性 σ 受体的配体并且在这些受体上作为调节剂, 例如拮抗剂、反向激动剂或激动剂。

下面给出的这些通式(I)化合物、其立体异构体、其相应的盐以及相应的溶剂化物是毒理学上可接受的并且因此适合作为药物有效成分用于制备制剂。

一种优选的药物可接受的形式为晶体形式, 包括在药物组合物中的这种形式。对于盐和溶剂化物, 添加的离子和溶剂部分也必须是无毒的。本发明的化合物可存在不同的多晶形式, 本发明旨在包括所有这些形式。

在本发明的一个实施方案中, 制剂用于预防和/或治疗阿尔茨海默氏病。

在本发明的一个实施方案中, 制剂用于预防和/或治疗一种或多种选自下列的病症: 腹泻, 脂蛋白症, 偏头痛, 肥胖症, 关节炎, 高血压, 心律失常, 溃疡, 学习、记忆和注意力缺陷, 认知病症, 神经变性疾病, 脱髓鞘性病, 对包括可卡因、苯丙胺、酒精和尼古丁在内的药物和化学物质成瘾; 迟发性运动障碍, 缺血性中风, 癫痫, 中风, 应激, 癌症或精神病症状, 尤其是抑郁、焦虑或精神分裂症; 炎症或自身免疫疾病。

在本发明的一个实施方案中, 制剂用于预防和/或治疗一种或多种选

自下列的病症：甘油三酯水平增高、乳糜微粒血症、血 β 脂蛋白异常、高脂蛋白血症、高脂血症、混和性高脂血症、高胆固醇血症、脂蛋白血症、高甘油三酸酯血症、散发性高甘油三酸酯血症、遗传性高甘油三酸酯血症和/或血 β 脂蛋白异常。

在本发明的另一个实施方案中，制剂用于预防和/或治疗一种或多种选自下列的病症：疼痛，优选神经性疼痛、炎性疼痛或其他涉及异常性疼痛和/或痛觉增敏的疼痛病症。

所述制剂还可以包含一个或多个上文给出的通式(I)化合物、其立体异构体、其生理学上可接受的盐或其生理学上可接受的溶剂化物的任何组合。

本发明的另一方面是以下物质用于制备调节 σ 受体的制剂，优选用于预防和/或治疗阿尔茨海默氏病的应用：至少一个作为适当的有效成分的上文给出的通式(I)化合物，任选以一个立体异构体的形式，优选对映异构体或非对映异构体，外消旋物的形式，或者以任何混合比率的至少两个立体异构体（优选对映异构体和/或非对映异构体），或其相应的盐，或其相应的溶剂化物的混合物的形式，并且任选一个或多个可药用的辅料。

本发明的制剂可以是适于应用于人类和/或哺乳动物的任何形式，优选地人类包括婴儿、儿童和成人，并且可以通过本领域技术人员已知的标准操作制备。制剂的组合物根据给药途径可以改变。

本发明的制剂可以例如与常规可注射的液体载体，如水或适当的醇类组合非胃肠给药。此类可注射的组合物可以包含常规的注射药用辅料，如稳定剂、增溶剂和缓冲剂。这些制剂可以例如肌内、腹膜内或静脉注射。

固体口服组合物（与其液体口服组合物相比其是优选的）可通过混和、充填或压片的常规方法制备。重复混和操作可用于将活性剂分布在那些使用大量填充剂的整个组合物中。这类操作在本领域中是常规的。片剂可例如由湿法或干法制粒制备，并根据在通常药物实践中公知的方法任选包衣，尤其是使用肠溶衣进行包衣。

采用诸如西班牙和美国药典及类似参考文件中所描述或指出的标准方法制备所提及的制剂。

本发明的制剂也可以制备成可口服给予的固体或液体形式的组合

物，其包含一个或多个生理学相容的载体或辅料。这些组合物可包含常规组分例如粘合剂、填充剂、润滑剂和可接受的润湿剂。为了立即或延迟释放，组合物可以采取任何方便的形式，例如，片剂、丸剂、胶囊、锭剂、水或油溶液、混悬液、乳剂或使用前适于用水或其它适当的液体介质重制的干粉形式。

口服给药的液体形式还可以包含一定的添加剂，例如增甜剂、芳香剂、防腐剂以及乳化剂。还可以制备口服给药的的非水液体组合物，该组合物包含可食用油。此类液体组合物可以方便地以单元剂量包于例如，明胶胶囊中。

本发明的组合物也可以局部或经由栓剂给予。

人类和哺乳动物的日剂量可以改变，其取决于各自物种的基础因素或其它因素，如年龄、性别、体重或疾病程度等。人的日剂量可优选在每天一次或多次摄取期间给予 1~2000，优选 1~1500，更优选 1~1000 毫克有效成分。

本发明的另一方面涉及一种预防和/或治疗阿尔茨海默氏病的方法，所述方法包含给予受试者至少一个如上所述的通式(I)化合物，并且给予受试者任选至少一个另外的活性物质和/或任选至少一个辅助物质。

本发明的另一方面涉及一种预防和/或治疗以下病症的方法：腹泻，脂蛋白血症，偏头痛，肥胖症，甘油三酯水平增高，乳糜微粒血症，血 β 脂蛋白异常，高脂蛋白血症，高脂血症，混和性高脂血症，高胆固醇血症，脂蛋白血症，高甘油三酸酯血症，散发性高甘油三酸酯血症，遗传性高甘油三酸酯血症和血 β 脂蛋白异常，关节炎，高血压，心律失常，溃疡，学习、记忆和注意力缺陷，认知病症，神经变性疾病，脱髓鞘性病，对包括可卡因、苯丙胺、酒精和尼古丁在内的药物和化学物质成瘾；迟发性运动障碍，缺血性中风，癫痫，中风，应激，癌症或精神病症状，尤其是抑郁、焦虑或精神分裂症；炎症或自身免疫疾病。所述方法包括给予所述受试者至少一个如上所述的通式(I)化合物以及给予所述受试者任选至少一个另外的有效成分和/或任选至少一个辅助物质。

本发明的一个优选实施方案涉及一种预防和/或治疗以下疾病的方法：甘油三酯水平增高、乳糜微粒血症、血 β 脂蛋白异常、高脂蛋白血症、高脂血症、混合高脂血症、高胆固醇血症、脂蛋白血症、高甘油三酸酯血症、散发性高甘油三酸酯血症、遗传性高甘油三酸酯血症和/或血

β 脂蛋白异常。

本发明优选的其它方面涉及利用 Pauson-Khand 反应的制备方法,其特征在于,在 Pauson-Khand 反应中使用的添加剂为

- 氧化三辛基磷或
- 环戊胺,

优选氧化三辛基磷。

这些添加剂从未被用作 Pauson-Khand 反应的添加剂但却产生了令人吃惊地好的结果。

如上所述的 Pauson-Khand 反应是本领域任何技术人员众所周知的从课本上得知的化学反应。参考文献包括下述文献,其通过引用全部包含在本说明书中:

- Coordination Chemistry Reviews, 188 (1999), 297-341;
- Tetrahedron, 56 (2000), 3263-3283;
- Synlett 1999, 6, 768-770;
- Chem. Eur. J. 2001, 7 (8), 1589-1595;
- Journal of Organometallic Chemistry, 354 (1988) 233-242;
- Synlett 1999, 6, 771-773;
- Org. Biomol. Chem., 2005, 3, 2396-2398.

对于本发明第一方面(通式 I 化合物的制备方法),上文所述的 Pauson-Khand 反应的所有反应条件也适用于该反应(如果需要修改)。该反应条件尤其涵盖:

- 所述反应在有机溶剂中进行和/或
- 所述反应温度为 20°C ~ 120°C, 优选 60°C ~ 100°C, 最优选 75°C ~ 95°C 和/或
- 所述反应时间为 1h ~ 48h, 优选 12h ~ 24h 和/或
- $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 在所述反应中任何时间加入和/或
- 所述有机溶剂为卤代的和/或脂肪族的, 优选为卤代的和脂肪族的, 最优选为 1,2-二氯乙烷和/或
- 所述反应温度为 50°C ~ 120°C, 优选 60°C ~ 90°C, 最优选 75°C ~ 85°C 或室温和/或
- 所述反应时间为 6h ~ 48h, 优选 12h ~ 36h, 最优选 18h ~ 24h.

以下实施例帮助举例说明本发明。这些例子通过实施例单独提出并

且不限本本发明的一般精神。

实施例

Pauson-Khand 加成物合成的一般操作。向乙炔 (1.1 当量) (通式 III (见上文)) 的 1,2-二氯乙烷溶液中加入 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.1 当量) 并且在室温下搅拌混合物 2 小时。加入吡咯啉 (1 当量) (通式 II (见上文和下文不同的实施例 0)) 的 1,2-二氯乙烷溶液和添加剂 (二甲基亚砷或环己胺) (3.5 当量), 并且在 83°C 将混合物加热 20 小时。

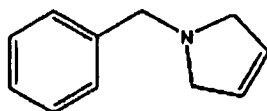
反应混合物通过硅藻土过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。浓缩滤液并且粗品通过快速色谱法纯化。

成功试验了另外的添加剂:

- 氧化三辛基磷和
- 环戊胺。

中间体 (根据通式 II) 的合成:

实施例 0: 1-苄基-3-吡咯啉

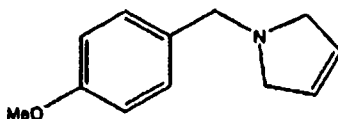


根据下列公开的方法进行细微的修改合成 1-苄基-3-吡咯啉: a) EP0985664, b) Synthetic Communications 13 (13), 1117-1123 (1983)。

向顺-1,4-二氯-2-丁烯 (0.76g, 5.77mmol) 的于 5°C 冷却的无水二氯甲烷 (4ml) 溶液中, 逐滴加入苄胺 (3.75g, 34.66mmol)。混合物在 5°C 下搅拌 10 分钟, 然后在室温下搅拌 24 小时。将白色固体过滤并用二氯甲烷洗涤。在 0°C 冷却滤出物, 并加入 HCl 37% (0.6ml)。过滤得到的白色固体并用二氯甲烷洗涤。浓缩滤液得到桔色油状物, 其通过快速色谱法纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (1:1), 得到产物 (0.76g, 82%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.38-7.21 (m, 5H), 5.78 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (s, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 139.67, 128.69, 128.34, 127.78, 126.96, 60.40, 59.70.

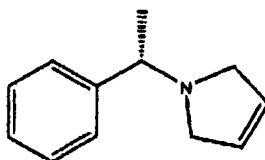
实施例 0-A: 1-(4-甲氧基苄基)-3-吡咯啉



向 1,4-二甲基硫酸基-2-丁烯 (2.15g, 11.64mmol) 的二氯甲烷 (40ml) 溶液中逐滴加入 4-甲氧基苄胺 (6ml, 44.24mmol), 并且在室温下搅拌溶液 20 小时。过滤固体并将滤液用水 (2x30ml) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗品通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷: 乙酸乙酯 3:1 至 1:1, 得到产物 (1.4g, 63%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.48 (s, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.83, 131.85, 129.83, 128.03, 114.31, 59.69, 59.56, 55.23.

实施例 0-B: 1-((S)- α -甲基苄基)-3-吡咯啉

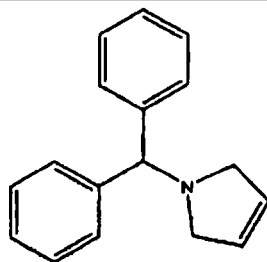


根据下列公开的方法进行细微的修改合成 1-((S)- α -甲基苄基)-3-吡咯啉: a) EP0985664, b) Synthetic Communications 34(23), 4421-4430 (2004)。

向 1,4-二甲基硫酸基-2-丁烯 (0.52g, 2.86mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中加入 (S)- α -甲基苄胺 (1.31g, 10.87mmol) 并且在室温下搅拌溶液 20 小时。将得到的固体过滤, 并将滤液用水 (2x30ml) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗品通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从己烷至己烷: 乙酸乙酯 1:1, 得到产物 (0.45g, 90%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.42-7.25 (m, 5H), 5.80 (s, 2H), 3.53 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 1.44 (d, $J=6.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 145.90, 128.47, 127.67, 127.28, 127.07, 65.30, 58.55, 23.50.

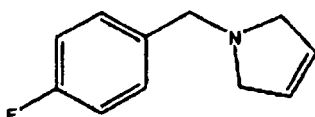
实施例 0-C: 1-(二苯甲基)-3-吡咯啉



向氨基二苯基甲烷 (9.70g, 51.46mmol) 的二氯甲烷 (6ml) 溶液中加入顺-1,4-二氯-2-丁烯 (1.18g, 9.02mmol)。混合物在室温下搅拌 20 小时。将白色固体过滤并用二氯甲烷洗涤。在 0℃ 冷却滤出物, 并小心加入 HCl 37% (2.5ml), 并将混悬液搅拌过夜。过滤得到的白色固体并用二氯甲烷洗涤, 并且滤出物用饱和 NaHCO₃ 溶液、水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。粗品通过快速色谱法纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至二氯甲烷: 甲醇 4%, 得到产物 (0.90g, 43%), 为白色固体。M.p. 90-91 °C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.54 (d, J=7Hz, 4H), 7.31 (t, J=7Hz, 4H), 7.19 (t, J=7Hz, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.43 (s, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 144.12, 128.56, 127.62, 127.50, 127.00, 76.00, 59.37.

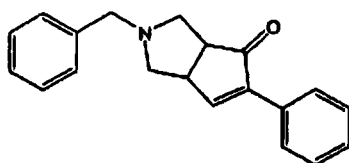
实施例 0-D: 1-(4-氟苄基)-3-吡咯啉



向顺-1,4-二氯-2-丁烯 (0.50g, 3.8mmol) 的于 0℃ 冷却的无水二氯甲烷 (4ml) 溶液中, 逐滴加入 4-氟苄基胺 (2.94g, 22.8mmol)。在 0℃ 下搅拌混合物 10 分钟, 然后在室温下搅拌 24 小时。过滤白色固体并用二氯甲烷洗涤。滤出物在 0℃ 下冷却并加入 HCl 10% 至 pH 值为微酸。过滤得到的白色固体并用二氯甲烷洗涤。浓缩滤液并且通过快速色谱法纯化残余物: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (1:1), 得到产物 (353mg, 52%), 为黄色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.31 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.46 (s, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.91 (d, J_{CF}=243Hz), 135.41, 130.14 (d, J_{CF}=8Hz), 127.78, 115.05 (d, J_{CF}=21Hz), 59.59, 59.52. MS (ES⁺) m/z: 178.1 (M+H⁺).

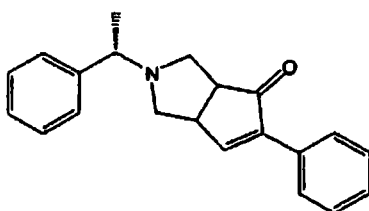
实施例 1: 2-苄基-5-苯基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由苯乙炔(5.0g, 48.3mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (16.5g, 48.3mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(7.0g, 43.9mmol)、二甲基亚砜(12.0g, 153.8mmol)和1,2-二氯乙烷(200ml)。纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至二氯甲烷: 甲醇 1%, 得到产物(5.9g, 46%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.72 (m, 2H), 7.65 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.18 (m, 8H), 3.49-3.63 (AB 体系, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.19 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.43 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.37 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.94, 159.74, 143.79, 138.30, 131.47, 128.45, 128.38, 128.34, 128.18, 58.91, 56.79, 55.89, 50.24, 42.58. MS (EI+) m/z : 289.14 (M^+).

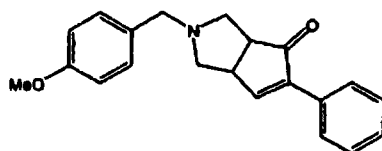
实施例 2: 5-苯基-2-(S)-1-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由苯乙炔(37mg, 0.35mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (121mg, 0.35mmol)、1-(S)- α -甲基-苄基-3-吡咯啉(56mg, 0.32mmol)、二甲基亚砜(72 μl , 1.01mmol)和1,2-二氯乙烷(2ml)。纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至二氯甲烷: 甲醇 1%, 得到产物(70mg, 71%), 为黄色油状物, 为两个非对映体的混合物(1:1)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.76-7.71 (m, 4H), 7.70 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.16 (m, 16H), 3.41 (d, $J=9\text{Hz}$), 3.38 (m, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 3.21 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.18 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J=9\text{Hz}$, 1 H), 2.96 (m, 1H), 2.94 (d, $J=9\text{Hz}$, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 2.63 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.31 (t, $J=9\text{Hz}$, 1 H), 2.21 (t, $J=9\text{Hz}$, 1 H), 1.30 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.29 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.33, 208.88, 160.05, 159.82, 143.72, 143.60, 131.51, 128.89, 128.50, 128.37, 128.31, 128.27, 127.93, 127.92, 127.16, 127.14, 126.90, 126.88, 126.84, 126.20, 64.31, 64.13, 55.53, 55.28, 55.16, 54.44, 50.11, 50.03, 42.39, 42.27, 41.74, 23.07, 22.65. MS (EI+) m/z : 304.15 ($\text{M}+\text{H}^+$).

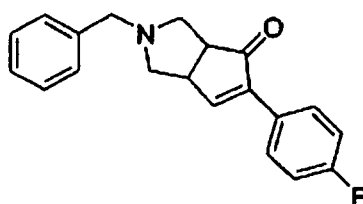
实施例 3: 2-(4-甲氧基苄基)-5-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由苯乙炔 (930mg, 8.93mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (3.0g, 8.93mmol)、1-(4-甲氧基)-苄基-3-吡咯啉 (1.3g, 6.86mmol)、二甲基亚砜 (2.1g, 27.47mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (30ml)。反应时间 48 小时。纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至二氯甲烷: 甲醇 1%, 得到产物 (985mg, 45%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.75-7.71 (m, 2H), 7.66 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.12 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.80 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.57-3.44 (AB 体系, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.17 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.82 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.42 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.36 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.07, 159.87, 158.53, 143.70, 131.46, 130.42, 129.56, 128.36, 127.14, 113.53, 58.25, 56.68, 55.77, 55.16, 50.22, 42.56. MS (EI+) m/z : 319.15 (M^+).

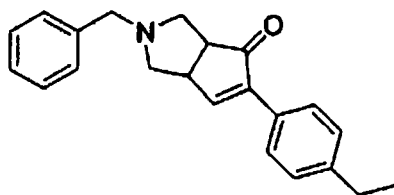
实施例 4: 2-苄基-5-(4-氟苄基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 1-乙炔基-4-氟苯 (151mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (200mg, 1.25mmol)、环己胺 (436mg, 4.39mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (1:1), 得到产物 (126mg, 33%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.75-7.71 (m, 2H), 7.63 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 3.63-3.50 (AB 体系, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.19 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.84 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.43 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.37 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.92, 164.04, 159.37, 142.72, 138.28, 128.99, 128.91, 128.45, 128.24, 128.19, 126.94, 115.41, 115.19, 58.91, 56.80, 55.87, 50.18, 42.53. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOF}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 308.1451; 实测值: 308.1446.

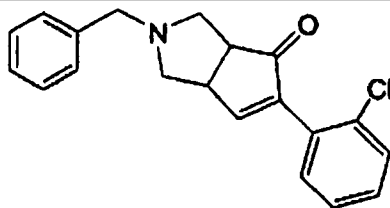
实施例 5: 2-苄基-5-(4-乙基苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 1-乙基-4-乙炔基苯 (168mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (200mg, 1.25mmol)、环己胺 (436mg, 4.39mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (1:1), 得到产物 (40mg, 10%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.65 (m, 2H), 7.61 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.17 (m, 7H), 3.64-3.49 (AB 体系, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.19 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.66 (q, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 2.44 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.37 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 1.24 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.17, 159.03, 144.69, 143.73, 138.49, 128.90, 128.45, 128.19, 127.90, 127.16, 126.89, 58.98, 56.89, 56.03, 50.27, 42.59, 28.70, 15.54. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 318.1858; 实测值 318.1854.

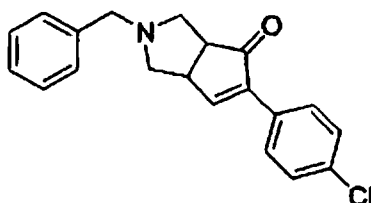
实施例 6: 2-苄基-5-(2-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 1-氯-2-乙炔基苯 (171mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (200mg, 1.25mmol)、二甲基亚砜 (343mg, 4.39mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (1:1), 得到产物 (128mg, 32%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.68 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.18 (m, 9H), 3.68-3.44 (AB 体系, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.20 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.86 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.46 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.38 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.26, 163.70, 143.22, 138.65, 133.05, 130.80, 129.80, 129.25, 128.29, 128.18, 126.89, 126.49, 58.73, 56.95, 55.66, 49.17, 43.37. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOCl}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 324.1155; 实测值 324.1140.

实施例 7: 2-苄基-5-(4-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。

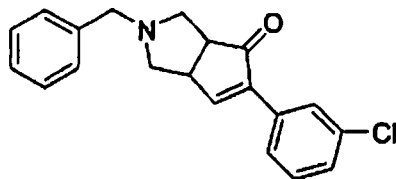


由 1-氯-4-乙炔基苯 (171mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (200mg, 1.25mmol)、二甲基亚砜 (343mg, 4.39mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (1:1), 得到产物 (148mg, 36%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.74 (m, 1H), 7.69 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 7H), 3.63-3.50 (AB 体系, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.19 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.85 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.43 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.38 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.53, 160.63, 142.63, 138.30, 134.36, 133.21, 129.65, 128.48, 128.26, 127.24, 127.00, 125.33, 58.94, 56.87, 55.84, 50.27, 42.69. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOCl}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 324.1155; 实测值 324.1144.

实施例 8: 2-苄基-5-(3-氯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二

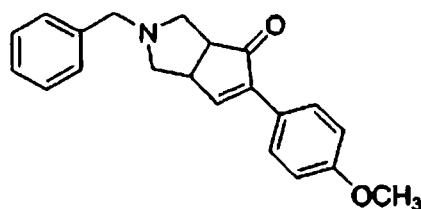
烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 3-氯-1-乙炔基苯 (171mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (200mg, 1.25mmol)、二甲基亚砜 (343mg, 4.39mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (1:1), 得到产物 (143mg, 35%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.69 (m, 2H), 7.67 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 5H), 3.64-3.50 (AB 体系, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.19 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.85 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.44 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.38 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.78, 159.93, 142.67, 138.31, 134.36, 129.89, 128.59, 128.47, 128.22, 126.97, 58.92, 56.85, 55.86, 50.24, 42.64. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NOCl}$ ($M+H^+$): 324.1155; 实测值 324.1150.

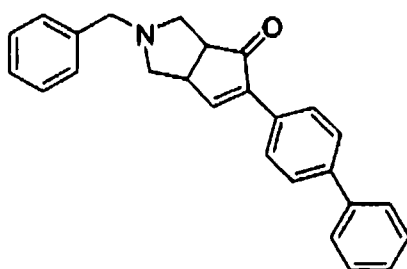
实施例 9: 2-苄基-5-(4-甲氧基苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 1-乙炔基-4-甲氧基苯 (166mg, 1.25mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (200mg, 1.25mmol)、二甲基亚砜 (343mg, 4.39mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (1:1), 得到产物 (166mg, 41%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.71 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.19 (m, 5H), 6.92 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64-3.50 (AB 体系, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.42 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.36 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.35, 159.78, 157.98, 143.09, 138.43, 128.47, 128.43, 128.19, 126.90, 124.12, 113.81, 59.00, 56.84, 56.08, 55.28, 50.26, 42.49. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 320.1651; 实测值 320.1649.

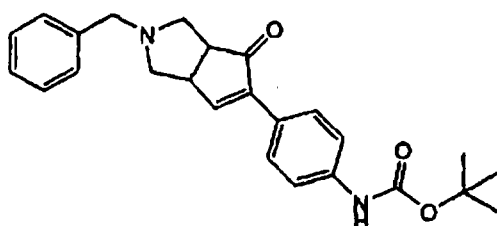
实施例 10: 2-苄基-5-(联苯-4-基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 4-乙炔基-1,1'-联苯 (246mg, 1.38mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (472mg, 1.38mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (200mg, 1.25mmol)、二甲基亚砜 (343mg, 4.39mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (20ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (2:1), 得到产物 (163mg, 35%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.82 (m, 2H), 7.71 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.47-7.20 (m, 8H), 3.65-3.50 (AB 体系, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.21 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.86 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.45 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.39 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.10, 159.65, 143.40, 141.21, 138.43, 131.80, 130.46, 128.78, 128.46, 128.22, 127.58, 127.41, 127.10, 127.05, 126.94, 58.98, 56.91, 50.32, 42.70. HRMS (ES+) m/z : 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 366.1858; 实测值 366.1848.

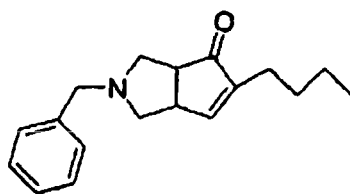
实施例 11: 2-苄基-5-(4-叔丁基氨基甲酸酯苯基)-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 4-乙炔基-Boc-苯胺 (202mg, 0.93mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (319mg, 0.93mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (135mg, 0.84mmol)、二甲基亚砜 (232mg, 2.96mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (14ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (10:1), 得到产物 (50mg, 15%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.62 (m, 2H), 7.53 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.10 (m, 7H), 3.55-3.43 (AB 体系, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.10 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.76 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.35 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.29 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 1.45 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 215.15, 158.64, 152.60, 143.05, 138.63, 138.41, 128.55, 128.27, 127.86, 126.95, 126.64, 126.21, 118.14, 81.20, 59.08, 56.81, 56.03, 50.34, 42.56, 28.38. MS (ES+) m/z : 405.21 ($\text{M}+\text{H}^+$).

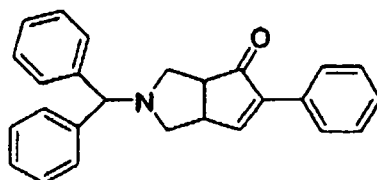
实施例 12: 2-苄基-5-丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 1-己炔 (26mg, 0.31mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (118mg, 0.34mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (50mg, 0.31mmol)、二甲基亚砜 (86mg, 1.1mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (2ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (1:1), 得到产物 (45mg, 53%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.30-7.16 (m, 5H), 7.11 (m, 1H), 3.61-3.46 (AB 体系, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.71 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.35 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.28 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 211.29, 158.46, 146.98, 138.62, 128.38, 128.13, 126.84, 58.91, 56.67, 55.98, 49.19, 43.03, 29.83, 24.42, 22.28, 13.83. MS (ES+) m/z : 270.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

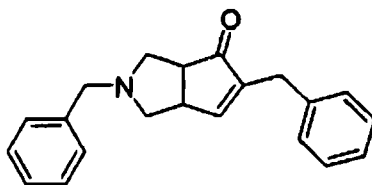
实施例 13: 2-二苯甲基-5-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由苯乙炔 (22mg, 0.21mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (90mg, 0.26mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (50mg, 0.31mmol)、二甲基亚砷 (58mg, 1.1mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (2ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (10:1), 得到产物 (16mg, 21%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.77 (m, 2H), 7.67 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.32-7.11 (m, 9H), 4.17 (s, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.16 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.80 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.31 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.91, 159.72, 144.01, 143.35, 142.99, 131.63, 128.51, 128.48, 127.30, 127.23, 127.02, 126.96, 74.38, 56.08, 55.46, 50.10, 42.35. **MS (ES+)** m/z : 366.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

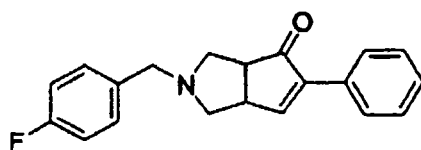
实施例 14: 2,5-二苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由 3-苄基-1-丙炔 (37mg, 0.31mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (107mg, 0.31mmol)、1-苄基-3-吡咯啉 (50mg, 0.31mmol)、二甲基亚砷 (86mg, 1.1mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (2ml)。纯化: 硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 (10:1), 得到产物 (44mg, 46%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.33-7.15 (m, 10H), 7.01 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 3.55 (AB system, 2H), 3.49 (AB 体系, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.70 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.36 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.25 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 210.51, 160.12, 146.32, 138.92, 138.59, 128.80, 128.43, 128.36, 128.17, 126.88, 126.18, 58.84, 56.71, 55.77, 49.21, 43.13, 31.13. **MS (ES+)** m/z : 304.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 15: 2-(4-氟苄基)-5-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。

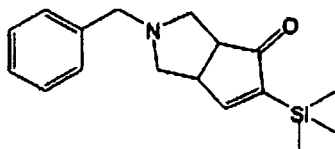


由苯乙炔 (29mg, 0.28mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (107mg, 0.31mmol)、

1-(4-氟)苄基-3-吡咯啉(50mg, 0.28mmol)、二甲基亚砜(77mg, 1.1mmol)和1,2-二氯乙烷(2ml)。纯化: 硅胶, 己烷:乙酸乙酯(5:1), 得到产物(41mg, 47%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.72 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 6.93 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.58-3.45 (AB 体系, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.17 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.40 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.35 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208.95, 159.58, 143.74, 134.22, 131.50, 129.96, 129.85, 128.50, 128.35, 127.21, 115.14, 114.81, 58.32, 56.87, 56.02, 50.05, 42.48. MS (ES+) m/z : 308.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

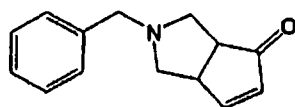
实施例 16: 2-苄基-5-(三甲基硅烷基)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。



由三甲基硅烷基乙炔(283mg, 2.82mmol)、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (96mg, 2.82mmol)、1-苄基-3-吡咯啉(300mg, 1.88mmol)、二甲基亚砜(588mg, 7.53mmol)和1,2-二氯乙烷(15ml)。纯化: 硅胶, 梯度从二氯甲烷至甲醇 8%, 得到产物(150mg, 28%), 为棕色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.62 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (m, 5H), 3.57 (AB 体系, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.79 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 0.24 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 215.10, 172.72, 147.88, 138.99, 128.29, 128.22, 126.86, 58.67, 56.84, 55.90, 49.80, 46.85, -1.76. HRMS 计算值 $\text{M}+\text{H}^+$: 286.1627, 观测值: 286.1619.

实施例 17: 2-苄基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮。

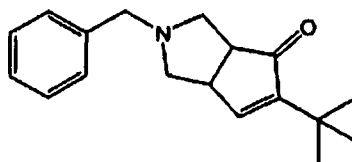


向 2-苄基-5-(三甲基硅烷基)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4(6aH)-酮(50mg, 0.17mmol)的甲醇(3ml)溶液中加入 K_2CO_3 (25mg, 0.17mmol), 并在室温下将混合物搅拌 18 小时。加入水并用乙酸乙酯萃

取，用饱和 NaCl 溶液洗涤，Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩。通过快速色谱法纯化：硅胶，梯度从二氯甲烷至甲醇 1%，得到产物 (18mg, 48%)，为黄色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.56 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=5.6Hz, 1H), 7.26 (m, 5H), 6.24 (dd, J₁=1.7Hz, J₂=5.6Hz, 1H), 3.55 (AB 体系, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.10 (d, J=9Hz, 1H), 2.79 (d, J=9Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.35 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 211.93, 165.69, 138.40, 134.92, 128.51, 128.26, 127.02, 58.90, 56.52, 55.49, 48.58, 45.58. HRMS 计算值 M+H⁺: 214.1232, 观测值: 214.1230.

实施例 18: 2-苄基-5-叔丁基-(3a,6a-顺)-1,2,3,3a-四氢环戊二烯并 [c]吡咯-4 (6aH) -酮。



向 3,3-二甲基-1-丁炔 (29mg, 0.34mmol) 的于 0℃ 冷却的 1,2-二氯乙烷 (1ml) 溶液中加入 Co₂(CO)₈ (118mg, 0.34mmol)，并且在 0℃ 下将混合物搅拌 15 分钟，然后在室温下搅拌 40 分钟。加入 1-苄基-3-吡咯啉 (50mg, 0.31mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (1ml) 和二甲基亚砜 (72μl, 1.01mmol) 的溶液，并在 83℃ 下将混合物加热 20 小时。反应混合物通过硅藻土过滤并用 CH₂Cl₂ 洗涤。浓缩滤液并通过快速色谱法纯化粗品：硅胶，二氯甲烷，得到产物 (11mg, 13%)，为黄色油状物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.29-7.17 (m, 5H), 7.08 (d, J=3Hz, 1H), 3.59-3.47 (AB 体系, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (d, J=9Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.68 (d, J=9Hz, 1H), 2.35 (t, J=9Hz, 1H), 2.30 (t, J=9Hz, 1H), 1.20 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 209.28, 156.44, 154.52, 128.27, 128.19, 126.88, 58.69, 58.78, 56.15, 50.23, 42.00, 31.72, 28.33. MS (EI⁺) m/z: 269.17 (M⁺).

生物活性

测试了本发明某些代表性化合物作为 σ (σ-1 和 σ-2) 抑制剂的活性。使用下列试验方案：

σ-1

使用具有某些修改的 (DeHaven-Hudkins 等人, 1992) 所述的方法

进行 σ_1 -受体的脑膜制备和结合测定。简而言之，在 10 体积 (w/v) 的 Tris-HCl 50mM 0.32M 蔗糖、pH7.4 的溶液中，使用 Kinematica Polytron PT 3000，在 15000 r.p.m. 下将豚鼠的脑匀浆 30 秒。在 4℃ 下，以 1000g 将匀浆物离心 10 分钟，收集上清液并在 4℃ 下，以 48000g 再次离心 15 分钟。在 10 体积的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM, pH7.4) 中重悬沉淀物，在 37℃ 下孵育 30 分钟，在 4℃ 下以 48000g 离心 20 分钟。此后，在新鲜的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM, pH7.4) 中重悬沉淀物并在冰上储存直至使用。

每一测定试管含有 10 μ L 的 [3 H] (+)-戊唑辛 (终浓度为 0.5nM)、900 μ L 的组织混悬液，使最终测定体积为 1mL 并且最终组织浓度为约 30mg 组织净重/mL。通过加入终浓度为 1 μ M 的氟哌啶醇确定非特异性结合。在使用 Schleicher & Schuell GF 3362 玻璃纤维滤纸 [先在 0.5% 聚乙烯亚胺溶液中浸渍至少 1 小时] 快速过滤来终止反应前，将全部试管在 37℃ 下孵育 150 分钟。然后使用 4mL 冷 Tris-HCl 缓冲液 (50mM, pH7.4) 洗涤滤纸 4 次。在加入闪烁鸡尾酒 (scintillation cocktail) 后，使样品平衡过夜。使用 Wallac Winspectral 1414 液体闪烁计数器，通过液闪光谱法 (liquid scintillation spectrometry) 确定放射性结合量。通过 Lowry 等人 (1951) 的方法确定蛋白浓度。

σ_2

使用具有某些修改的如 (Radesca 等人, 1991) 所述的方法进行 σ_2 -受体的结合研究。简而言之，在体积为 10ml/g 组织净重的冰冷的含有 320mM 蔗糖、pH7.4 的 10mM Tris-HCl (Tris-蔗糖缓冲液) 中，使用 Potter-Elvehjem 匀浆器 (500r.p.m., 10 次) 将 I 型 σ 受体 (σ_1) 敲除的小鼠的脑匀浆。然后，在 4℃ 下，以 1000g 将匀浆物离心 10 分钟，收集上清液。通过涡旋在 2mL/g 冰冷的 Tris-蔗糖缓冲液中重悬沉淀物并以 1000g 再次离心 10 分钟。在 4℃ 下，以 31000g 将合并的 1000g 上清液离心 15 分钟。通过涡旋将沉淀物在 3mL/g 10mM Tris-HCl 中重悬，并将混悬液在 25℃ 下保持 15 分钟。在以 31000g 离心 15 分钟后，通过温和 Potter-Elvehjem 匀浆化，将沉淀物重悬于容积 1.53ml/g 10mM、pH7.4 的 Tris-HCl 中。

测定试管含有 10 μ L 的 [3 H]-DTG (终浓度为 3nM)、400 μ L 的组织混悬液 (5.3mL/g, 50mM Tris-HCl, pH8.0)，使其最终分析体积为 0.5mL。

通过加入终浓度为 $1\mu\text{M}$ 的氟哌啶醇确定非特异性结合。在使用 Schleicher & Schuell GF 3362 玻璃纤维滤纸[先在 0.5% 聚乙烯亚胺溶液中浸渍至少 1 小时]快速过滤来终止反应前, 将全部试管在 25°C 下孵育 120 分钟。使用 5mL 体积的冷 Tris-HCl 缓冲液 (10mM, pH8.0) 洗涤滤纸 3 次。在加入闪烁鸡尾酒 (scintillation cocktail) 后, 使样品平衡过夜。使用 Wallac Winspectral 1414 液体闪烁计数器, 通过液闪光谱法 (liquid scintillation spectrometry) 确定放射性的结合量。通过 Lowry 等人 (1951) 的方法确定蛋白浓度。

参考文献

DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, and F. Y. Ford-Rice, 1992, "Characterization of the binding of [^3H](+)-pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain", *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.

Radesca, L., W.D. Bowen, and L. Di Paolo, B.R. de Costa, 1991, Synthesis and Receptor Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexylamines as High-Affinity σ Receptor Ligands, *J. Med. Chem.* 34, 3065-3074.

Langa, F., Codony X., Tovar V., Lavado A., Giménez E., Cozar P., Cantero M., Dordal A., Hernández E., Pérez R., Monroy X., Zamanillo D., Guitart X., Montoliu Ll., 2003, Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (Sigma1) knockout mice, *European Journal of Neuroscience*, Vol. 18, 2188-2196.

Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, and R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.* 193, 265.

得到的一些结果显示于表 (I) 中:

表 (I)

实施例	%结合 $\sigma 1$ $10^{-7}M$	%结合 $\sigma 1$ $10^{-8}M$
1	79.4	46.8
2	40.1	38
3	47.3	11.3
4	88.9	57.4
5	102.3	54
6	92.7	45.5
7	67.5	46.9
8	104.1	68.3
9	97.5	73.4
10	57.0	34.2
11	23.3	17.7
12	101.7	53.2
13	27.6	4.8
14	85.7	31.0
15	71.7	29.8
18	54.1	33.3