



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 96100335.9

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07C233 / 11

[43]公开日 1996 年 11 月 13 日

[22]申请日 96.1.10

[30]优先权

[32]95.1.11 [33]FR[31]9500238

[71]申请人 阿迪尔公司

地址 法国库伯瓦

[72]发明人 D·莱希尔 E·福迈恩特劳斯  
P·德普雷奥斯 P·德拉格兰杰  
P·雷纳德  
B·瓜迪奥拉-莱默特利

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 唐伟杰

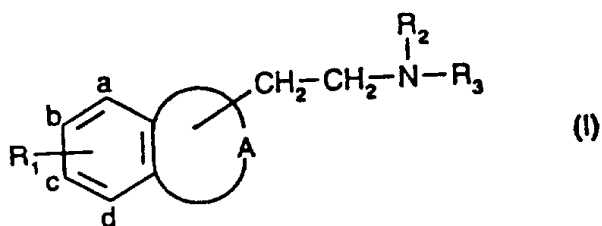
C07C233 / 13 C07C233 / 22  
C07C273 / 18 C07D335 / 12  
C07C327 / 42 C07D333 / 58  
C07D209 / 14 A61K 31 / 16  
A61K 31 / 38 A61K 31 / 40

权利要求书 10 页 说明书 58 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新烷基化杂环化合物,这类化合物的制备方法以及含这类化合物的药物组合物

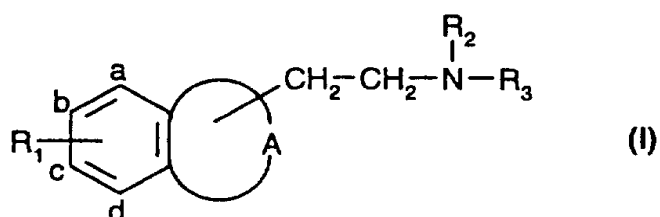
[57]摘要

本发明涉及通式 (I) 的化合物:

其中  $R_1, R_2, R_3$  和 A 的定义见说明书。

# 权 利 要 求 书

1. 通式(I)的化合物, 其中



$R_1$  为选自烷基, 取代烷基, 环烷基, 取代环烷基, 环烷基烷基, 取代环烷基烷基的基,

$A$  和与  $A$  连接的苯环形成环基, 该环基选自四氢萘基, 二氢萘基, 萘基, 苯并噻吩基, 2,3-二氢苯并噻吩基, 茚满基, 取代茚满基, 吲哚基和取代吲哚基,

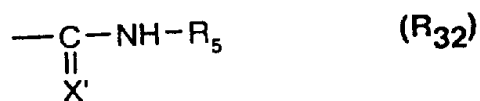
$R_2$  为氢或烷基,

$R_3$  为  $R_{31}$  基:



其中  $X$  为硫或氧,  $R_4$  为氢或  $R_{41}$  基,  $R_{41}$  基选自烷基, 取代烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 取代环烷基, 环烷基烷基和取代环烷基烷基,

$R_3$  或为通式( $R_{32}$ )的基, 其中



$X$  为硫或氧,  $R_5$  为氢或选自烷基, 取代烷基, 环烷基, 取代环烷基, 环烷基烷基和取代环烷基烷基,

只要不特别指出, 就应当理解通式(I)的以下表述:

“烷基”和“烷氧基”是指含 1 至 6 个碳原子的直链或支链基,

“烯基”和“炔基”是指含 2 至 6 个碳原子的直链或支链基,

“环烷基”是指含 3 至 8 个碳原子的基,

“取代烷基”是指该烷基被 1 个或多个选自卤素, “烷基”, 羟基和烷氧基的基取代,

“取代环烷基”和“取代环烷基烷基”是指这些基被 1 个或多个选自卤素, 烷基和氧的基取代,

“取代吡啶”和“取代茚满”是指这些基的 1 位氮原子上被选自  $-Ra$ ,  $-CORa$  或  $-COORa$  的基取代, 其中  $Ra$  为烷基, 苯基或苯烷基,

以及它们的对映异构体和非对映异构体。

2. 权利要求 1 的通式(I)的化合物, 单独满足或同时满足下面的条件,

$R_1$  为烷基,

$R_1$  为  $(C_2-C_6)$  烷基,

$R_1$  为乙基,

$R_1$  为丙基,

$R_1$  为丁基,

$A$  与和  $A$  相连的苯环形成四氢萘环,

$A$  与和  $A$  相连的苯环形成萘环,

$A$  与和  $A$  相连的苯环形成二氢萘环,

A 与和 A 相连的苯环形成苯并噻吩环,

A 与和 A 相连的苯环形成吲哚环,

A 与和 A 相连的苯环形成取代吲哚环,

$R_2$  为氢,

$R_2$  为烷基,

$R_3$  为通式(I)中定义的  $R_{31}$  基,

$R_3$  为通式(I)中定义的  $R_{32}$  基,

$R_4$  为氢原子,

$R_4$  为烷基,

$R_4$  为环烷基,

$R_4$  为烯基,

$R_5$  为氢,

$R_5$  为烷基,

$R_5$  为环烷基,

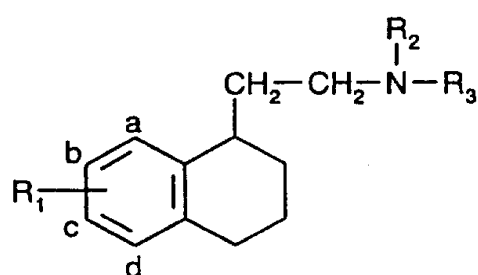
X 为氧,

X 为硫,

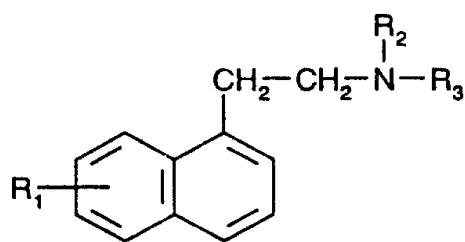
X' 为氧,或

X' 为硫。

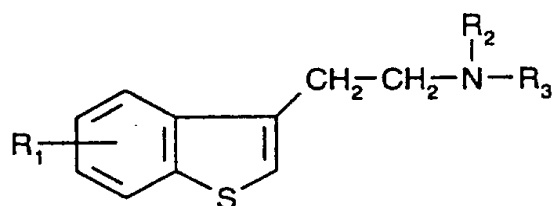
3. 分别对应于通式(1)至(5)的权利要求 1 的通式(I)的化合物:



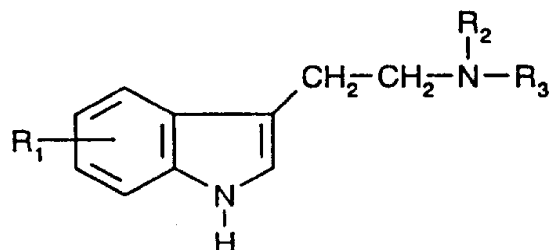
(1)



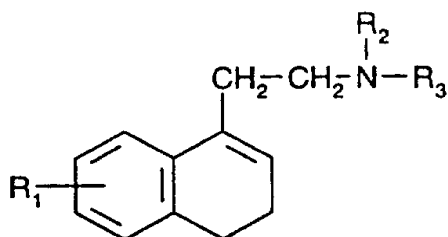
(2)



(3)



(4)



(5)

4. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为

*N*-[2-(5-乙基苯并噻吩-3-基)乙基]乙酰胺,

*N*-[2-(5-乙基苯并噻吩-3-基)乙基]环丁基甲酰胺,

*N*-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]乙酰胺,

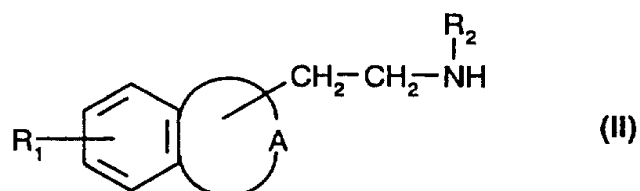
*N*-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]丁酰胺,

*N*-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]环丙基甲酰胺,

*N*-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]戊酰胺

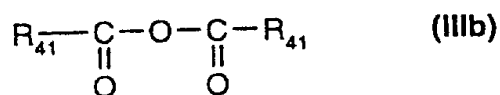
$N$ -[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]三氟乙酰胺。

5. 制备通式(I)的化合物的方法,该方法中通式(II)的

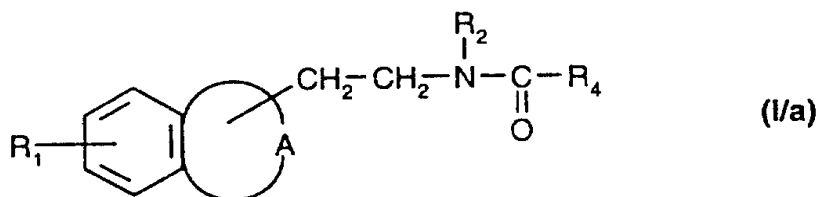


化合物,其中  $R_1$  和  $A$  的定义同权利要求 1,进行下述反应:

或者与甲酸反应,或者与通式(IIIa)或(IIIb)的化合物反应,其中  $R_{41}$  的定义同权利要求 1,  $Hal$

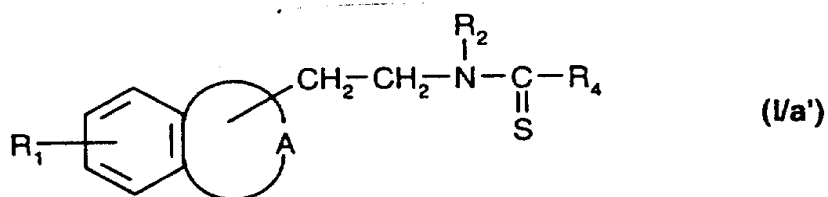


为卤素,以便制得通式(I/a)的化合物,其中



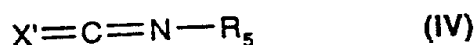
$R_1, R_2, R_4$  和  $A$  的定义同上,

通式 (I/a) 的化合物用 Larwesson's 试剂处理, 以便制得通式 (I/a') 的化合物, 其中  $R_1, R_2, R_4$

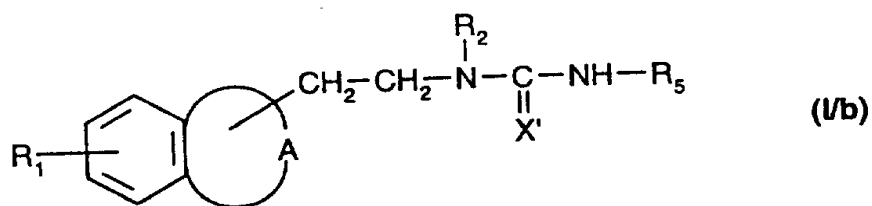


和  $A$  为定义同上,

或者与通式 (IV) 的化合物反应:



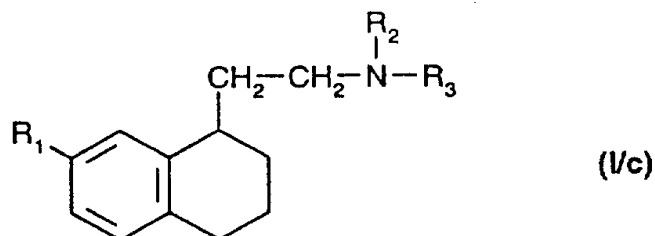
其中  $X'$  和  $R_5$  的定义同权利要求 1, 以便制备通式 (I/b) 的化合物, 其中  $R_1, R_2, R_5, A$  和  $X'$  的定



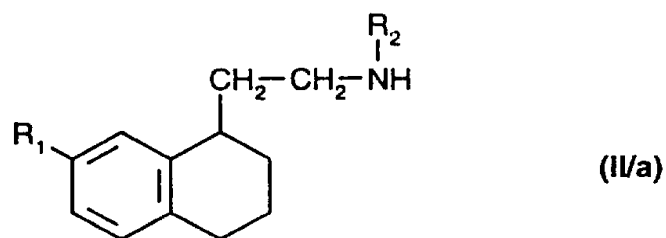
义同上, 通式 (I/a)、(I/a') 和 (I/b) 的化合物构成了权利要求 1 的通式 (I) 的化合物族, 适宜的话, 通式 (I) 的这些化合物可分离

成它们的不同的对映异构体或非对映异构体。

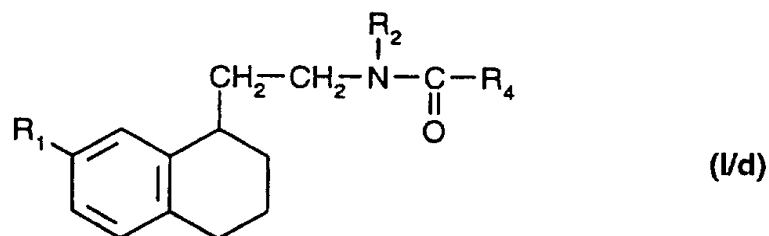
6. 权利要求 5 的制备通式 (I/c) 的化合物的方法:



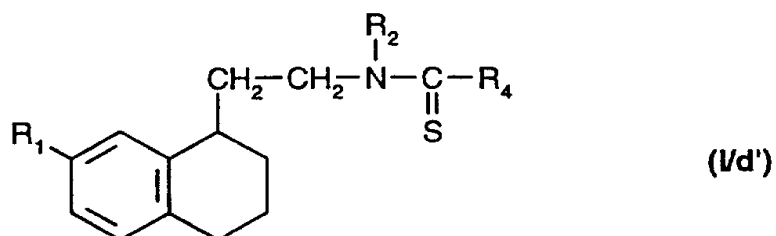
其中  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  的定义同权利要求 1, 在该方法中, 通式 (II/a) 的化合物, 其中  $R_1$  和  $R_2$  的定义



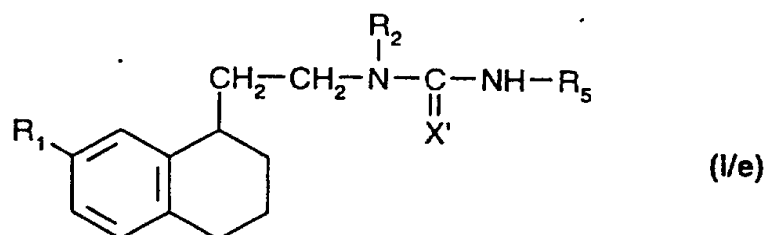
同上, 或者与权利要求 5 定义的通式 (III a) 或 (III b) 的化合物反应, 以便制备通式 (I/d) 的化合物, 其中  $R_1$



$R$  和  $R_4$  的定义同上, 通式(I/d)的化合物然后用 *Lawesson's* 试剂处理, 以便制备通式(I/d')的化合物, 其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_4$  的定义同上,



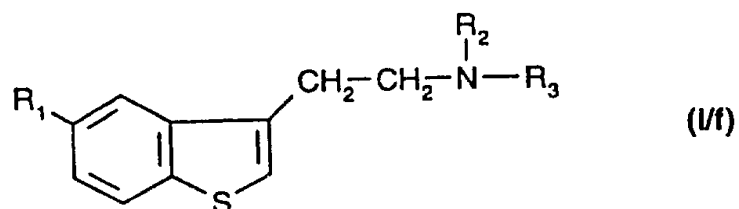
或者与上面定义的通式(IV)的化合物反应, 以便制备通式(I/e)的化合物, 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$  和  $X'$



的定义同上,

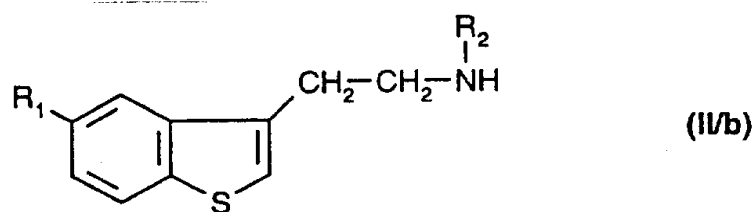
通式(I/d)、(I/d')和(I/e)的化合物构成通式(I/c)的化合物族, 通式(I/c)的这些化合物可能分离成它们的各种对映异构体或非对映异构体。

7. 制备通式(I/f)的方法, 其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  定义

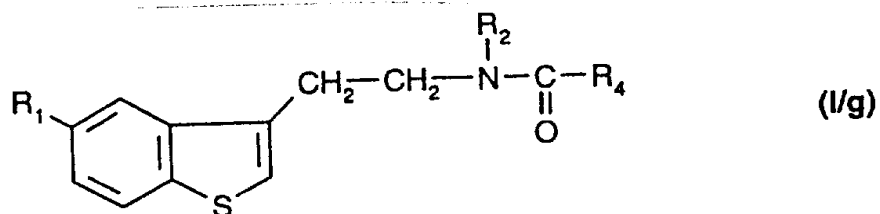


同权利要求 1,

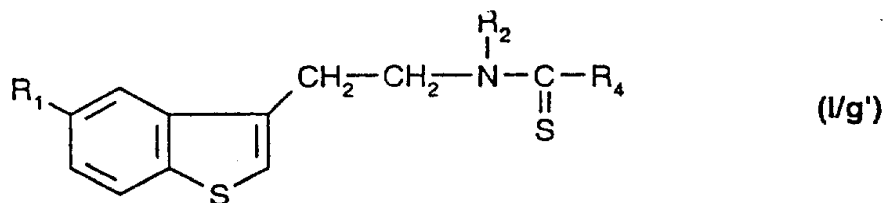
在该法中,通式(II/b)的化合物,其中  $R_1$  和  $R_2$  的



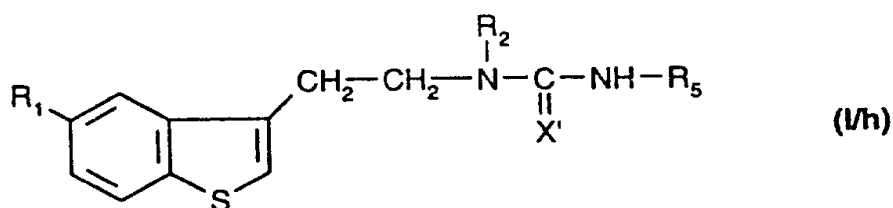
定义同上,或者与权利要求 5 中定义的通式(III a)或(III b)的化合物反应,以便制备通式(I/g)的化合物:



其中  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_4$  的定义同上,通式(I/g)的化合物然后用 Lawesson's 试剂处理,以便制备通式(I/g')的化合物,其中  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_4$  的定义同上,



或者与上面定义的通式(IV)的化合物反应,以便制备通式(I/h)的化合物,其中  $R_1, R_2, R_5$  和  $X'$  的



定义同上,

通式(I/g)、(I/g')和(I/h)的化合物构成通式(I/f)的化合物族,通式(I/f)的这些化合物可能分离成它们的各种对映异构体或非对映异构体。

8. 含权利要求1的通式(I)的化合物,及1种或多种可以药用的赋型剂的药物组合物。

9. 权利要求8的药物组合物,该组合物可用于治疗褪黑激素疾病。

10. 权利要求8的药物组合物,该组合物可用于治疗季节性抑郁、睡眠失调、心血管疾病,由于时区变化引起的失眠和疲劳,食欲不振和肥胖。

# 说 明 书

---

## 新烷基化杂环化合物,这类化合物的 制备方法以及含这类化合物的药物组合物

本发明涉及新烷基化杂环化合物,涉及这类化合物的制备方法,以及涉及含这类化合物的药物组合物。

本发明描述了一类新烷基化杂环化合物,这类化合物已被证实是褪黑激素受体的强有力的配基。

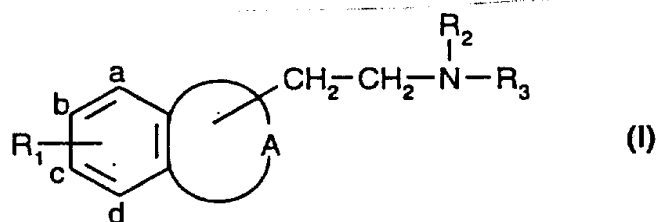
在过去的 10 年里,许多研究已经证实了褪黑激素(5-甲氧基-N-乙酰基色胺)在控制心节律和内分泌功能中的基本作用,褪黑激素受体也已经被定性和定位。

除它们对心节律的有益作用(*J. Neurosurg*, 1985, 63, PP321—341)和对睡眠失调的有益作用(*Psychopharmacology*, 1990, 100, PP222—226)外,作为褪黑激素系统的配基它们占有对中枢神经系统的有利的药理性质,尤其是具有抗焦虑和抗精神病性质(*Neuropharmacology of Pineal Secretions*, 1990, 8(3—4), PP264—272)和镇痛性质(*pharmacopsychiat*, 1987, 20, P222—223),以及占有治疗帕金森氏病(*J. Neurosurg*, 1985, 63, PP321—341)和阿尔莎海默病(*Brain Research*, 1990, 528, PP170—174)的性质。类似地,这类化合物已显示对某些癌症的治疗活性(*Melatonin—clinical Perspectives*, Pxford University Press, 1988, Page 164—165),显示排卵(*Science* 1987, 227, PP714—720)和对糖尿病的治

疗作用(*Clinical endocrinology*, 1986, 24, PP359—364)。

这类化合物使有可能作用于褪黑激素系统, 因而是临床用于治疗上述病理变化的优秀药物。

本发明涉及通式(I)的化合物以及其对映异构体和其非对映异构体, 其中



$R_1$  为选自烷基, 取代烷基, 环烷基, 取代环烷基, 环烷基烷基和取代环烷基烷基的基,

A 和与 A 连接的苯环形成环基, 该环基选自四氢萘基, 二氢萘基, 萘基, 苯并噻吩基, 2,3-二氢苯并噻吩基, 茚满基, 取代茚满基, 吲哚基和取代吲哚基,

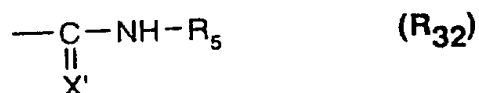
$R_2$  为氢或烷基,

$R_3$  为  $R_{31}$  基:



其中 X 为硫或氧,  $R_4$  为氢或  $R_{41}$  基,  $R_{41}$  选自烷基, 取代烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 取代环烷基, 环烷基烷基和取代环烷基烷基,

或  $R_3$  为  $R_{32}$  基:



其中  $X'$  为硫或氧,  $R_5$  为氢或选自烷基, 取代烷基, 环烷基, 取代环烷基, 环烷基烷基, 取代环烷基烷基的基,

而且应当理解到, 在通式(I)中, 只要不另加说明, 下面的术语就应这样看待:

“烷基”和“烷氧基”是指含 1 至 6 个碳原子的直链或支链基,

“烯基”和“炔基”是指含 2 至 6 个碳原子的直链或支链基,

“环烷基”是指含 3 至 8 个碳原子的基,

“取代烷基”是指该烷基被 1 个或多个取代基取代, 这些取代基自卤素, “烷基”, 羟基和烷氧基,

“取代环烷基”和“取代环烷基烷基”是指这些基被 1 个或多个取代基取代, 这些取代基选自卤素, 烷基和氧,

“取代吡啶基”和“取代茚满基”是指这些基的 1 位氮原子上被选自  $-Ra$ ,  $-CORa$  或  $-COORa$  的基取代, 其中  $Ra$  为烷基, 苯基或苯烷基。

本发明更特别地涉及通式(I)的化合物, 其中:

$R_1$  为烷基,

$R_1$  为  $(C_2-C_6)$  烷基,

$R_1$  为乙基,

$R_1$  为丙基,

$R_1$  为丁基,

A 与和 A 相连的苯环形成四氢萘环,

A 与和 A 相连的苯环形成萘环,

A 与和 A 相连的苯环形成二氢萘环,

A 与和 A 相连的苯环形成苯并噻吩环,

A 与和 A 相连的苯环形成吲哚环，  
 A 与和 A 相连的苯环形成取代吲哚环，

$R_2$  为氢，

$R_2$  为烷基，

$R_3$  为通式(I)中定义的  $R_{31}$  基，

$R_3$  为通式(I)中定义的  $R_{32}$  基，

$R_4$  为氢，

$R_4$  为烷基，

$R_4$  为环烷基，

$R_4$  为烯基，

$R_5$  为氢，

$R_5$  为烷基，

$R_5$  为环烷基，

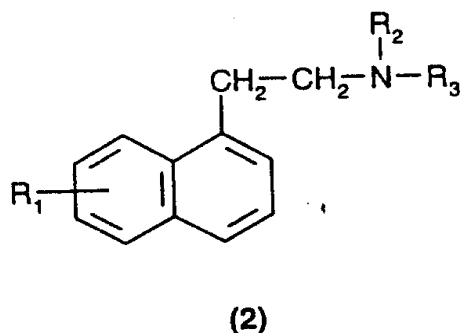
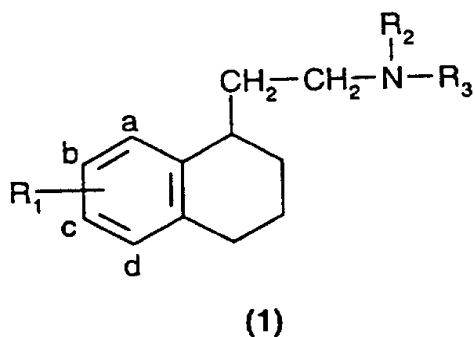
X 为氧，

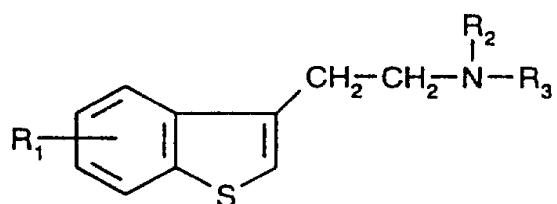
X 为硫，

$X'$  为氧，

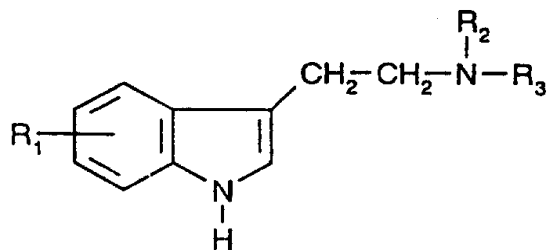
或  $X'$  为硫，这些条件既可以分别满足，也可以同时满足。

例如，本发明涉及分别与通式(1)至(5)对应的通式(I)的特定化合物。

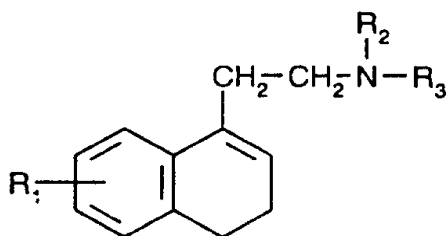




(3)



(4)



(5)

本发明特别涉及上面定义的通式(I)的化合物,例如涉及通式(1)至(5)的特定化合物,其中  $R_1$  处于

苯环的  $a$  位,

苯环的  $b$  位,

苯环的  $c$  位,

或苯环的  $d$  位。

例如,本发明涉及通式(I)的化合物,其中  $R_1$  处于苯环的  $b$  位。

本发明特别涉及下述化合物:

$N$ -[2-(5-乙基苯并噻吩-3-基)乙基]乙酰胺,

$N$ -[2-(5-乙基苯并噻吩-3-基)乙基]环丁基甲酰胺,

$N$ -[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]乙酰胺,

$M$ -[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]丁酰胺,

$N$ -[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]环丙基甲酰胺,

$N$ -[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]戊酰胺,

和

$N$ -[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]三氟乙酰胺。

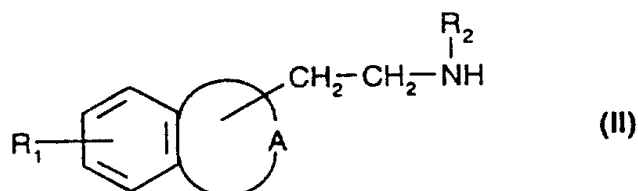
通式(I)中的烷基可以特别地从甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基和己基中选择。

通式(I)中的烷氧基可以从甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,异丁氧基,仲丁氧基,叔丁氧基,戊氧基和己氧基中选择。

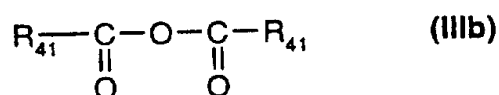
通式(I)中的卤素可以从溴,氯,氟和碘中选择。

通式(I)中的环烷基可以从环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基和环壬基中选择。

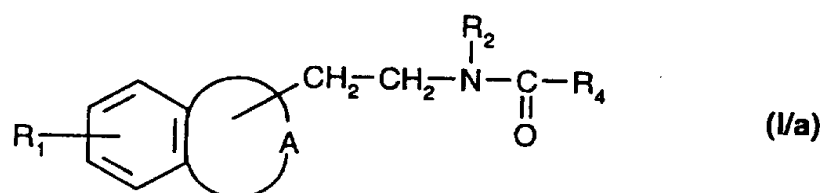
本发明还涉及通式(I)的化合物的制备方法,该法中用通式(II)的化合物,其中  $R_1$  和  $A$  的定义同通式(I),进行下述反应:



或与甲酸反应,或与通式(Ⅲa)或通式(Ⅲb)的化合物反应,以便制得通式(I/a)的化合物,

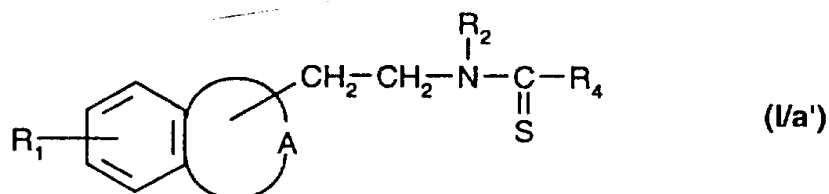


在通式(Ⅲa)和(Ⅲb)中,  $\text{R}_{41}$  的定义同通式(I),  $\text{Hal}$  为卤素,



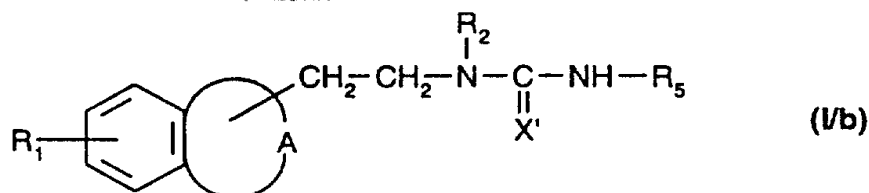
在通式(I/a)中  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4$  和  $\text{A}$  的定义同上

通式(I/a)的化合物再用 Lawesson's 试剂处理,以便制得通式(I/a')的化合物,



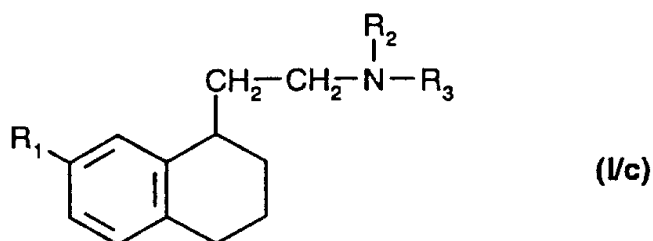
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  和  $A$  的定义同上，

或与通式(IV)的化合物反应，以便制得通式(I/b)的化合物，

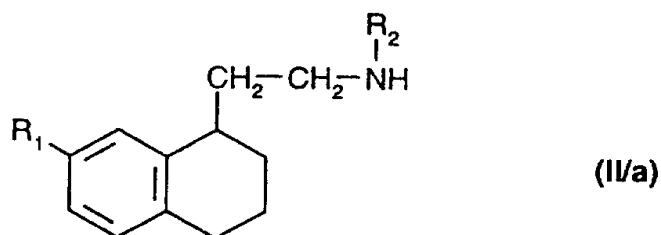


在通式(IV)中， $X'$  和  $R_5$  的定义同通式(I)，在通式(I/b)中， $R_1$ ， $R_2$ ， $R_5$ ， $A$  和  $X'$  的定义同上，通式(I/a)、(I/a') (I/b)的化合物构成了通式(I)的化合物族，适宜的话，通式(I)的化合物分离成它们的各种对映异构体或非对映异构体。

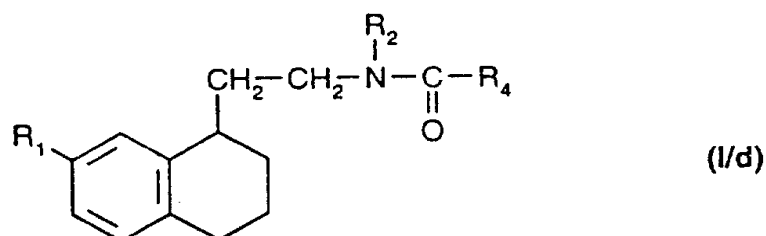
例如，本发明包括制备通式(I/c)的化合物的方法，其中  $R_1$ ， $R_2$  和  $R_3$  的定义同通式(I)，



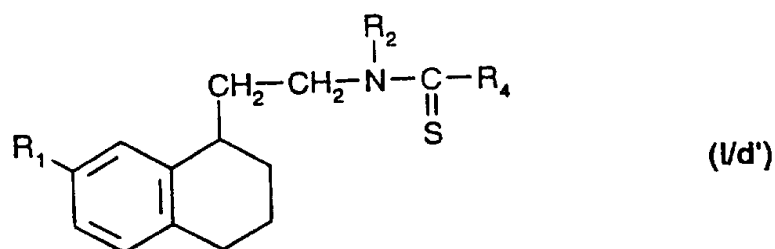
在该方法中通式(II/a)的化合物，其中  $R_1$  和  $R_2$  的



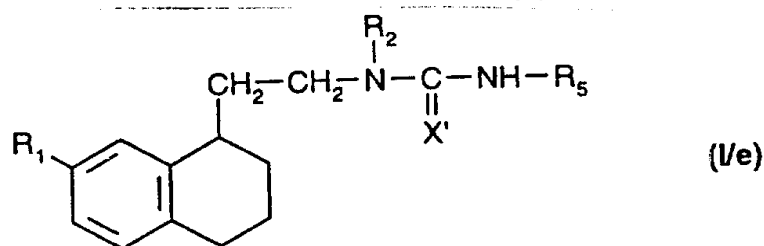
定义同上,或者与上面提到的通式(Ⅲa)或(Ⅲb)的化合物反应,以便制备通式(I/d)的化合物,



其中  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_4$  的定义同上,通式(I/d)的化合物然后用 Lawesson's 试剂处理,以便制备通式(I/d')的化合物,其中  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_4$  的定义同上,



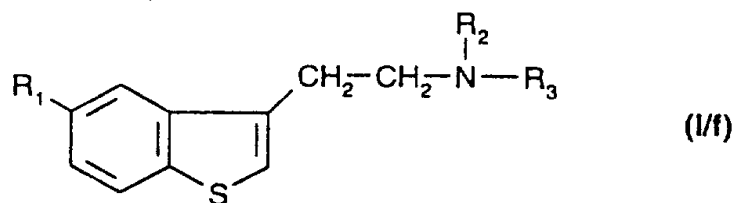
通式(Ⅱ/a)的化合物或者与上面描述的通式(Ⅳ)的化合物反应,以便制得通式(I/e)的化合物,其中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  和



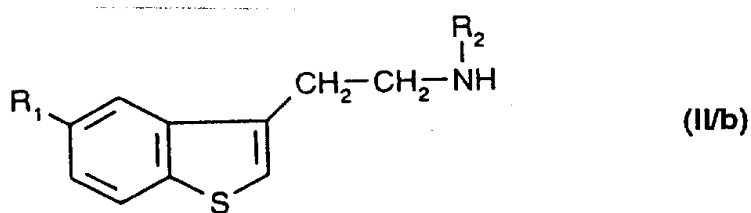
X'的定义同上,

通式(I/d), (I/d')和(I/e)的化合物构成通式(I/c)的化合物族, 通式(I/c)的化合物可以分离成它们的各种对映异构体或非对映异构体。

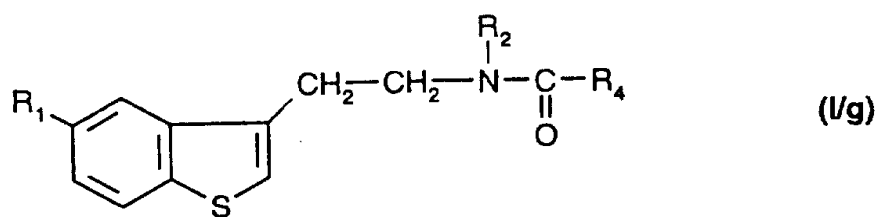
例如, 本发明包括通式(I/f)的化合物的制备方法, 其中  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  的定义同通式(I), 在



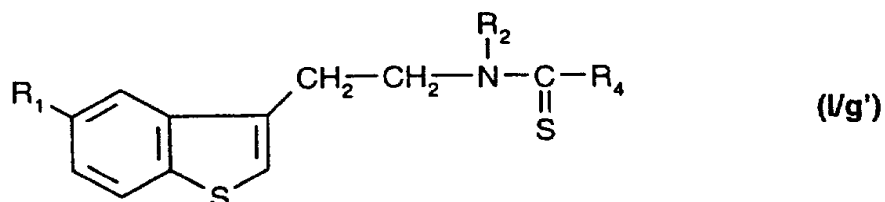
该方法中, 通式(II/b)的化合物, 其中  $R_1$  和  $R_2$  的定义同上, 或与上面定义的通式(III a)或(III b)的化合



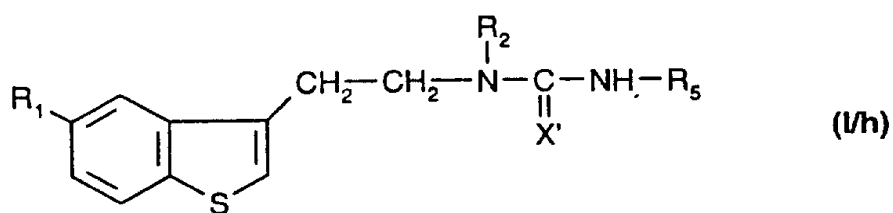
物反应, 以便制备通式(I/g)的化合物, 其中  $R_1$



$R_2$  和  $R_4$  的定义同上, 通式 (I/g) 的化合物然后再用 *Lawesson's* 试剂处理, 以便制备式 (I/g') 的化合物, 其中  $R_1, R_2$  和  $R_4$  的定义同上,



通式 (II/b) 的化合物或者与上面定义的通式 (IV) 的化合物反应, 以便制备通式 (I/h) 的化合物, 其中  $R_1, R_2, R_5$  和



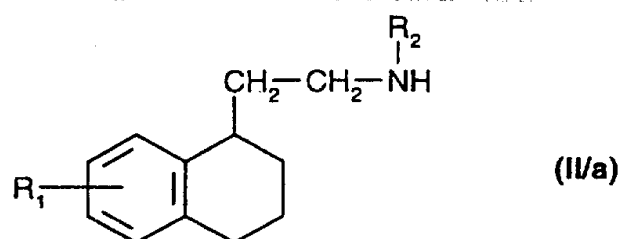
$X'$  的定义同上,

通式 (I/g)、(I/g') 和 (I/h) 的化合物构成了通式 (I/f) 的化合物族, 通式 (I/f) 的化合物有可能分离成它们的各种对映异构体

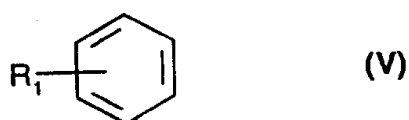
或非对映异构体。

上面描述的制备方法中的原料,或可以买到,或按照文献和后面给出的实施例中的方法容易制备。

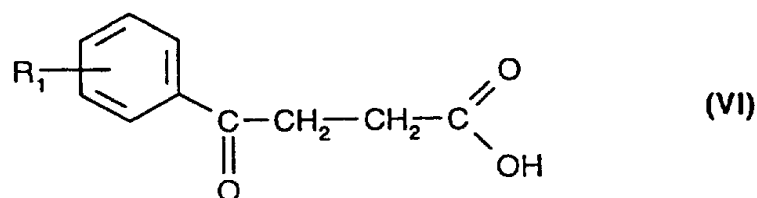
例如,可以制备通式(II/a)的化合物,其中



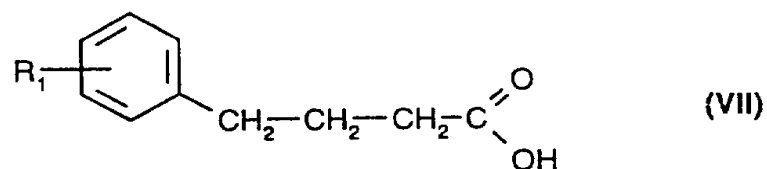
$R_1$  和  $R_2$  的定义同通式(I),制备时用通式(V)的化合物,其中  $R_1$  的定义同上,与丁二酸酐反应,



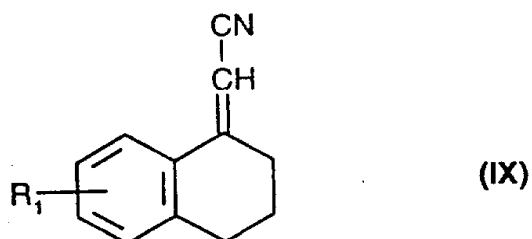
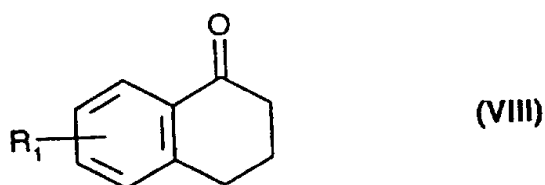
制备通式(VI)的化合物,其中  $R_1$  的定义同上,



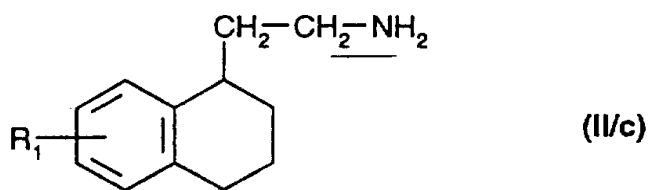
通式(VI)的化合物还原,制备通式(VII)的化合物,其中  $R_1$  的定义同上,然后通式(VI)的化合



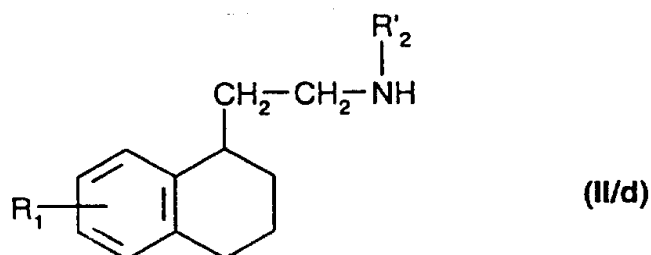
物环合,制得通式(VIII)的化合物,其中  $R_1$  的定义同上,通式(VIII)的化合物与二乙基胍甲基磷酸酯反应,制得通式(IX)的化合物,其中  $R_1$  的定



义同上,通式(IX)的化合物然后氢化,制备通式(II/c)的化合物,其中  $R_1$  的定义同上,通式(II/c)



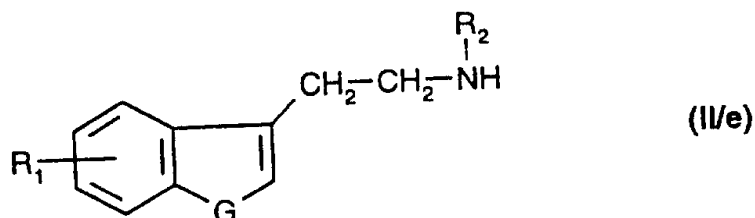
的化合物的氨基随意烷基化,得通式(II/d)的化合物,其中  $R_1$  的定义同上,  $R_2$  为( $C_1-C_6$ )烷基,



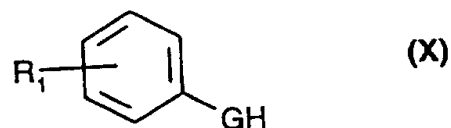
通式(II/c)和(II/d)的化合物构成通式(II/a)的化合物族,通式(II/a)的化合物可能分离成它们的对映异构体或非对映异构体,并可与可以药用的酸成盐。

上面描述的四氢萘结构的化合物芳构化使有可能制得可用来制备通式(I)的化合物的化合物,在通式(I)中A与A相连的苯环形成萘环。

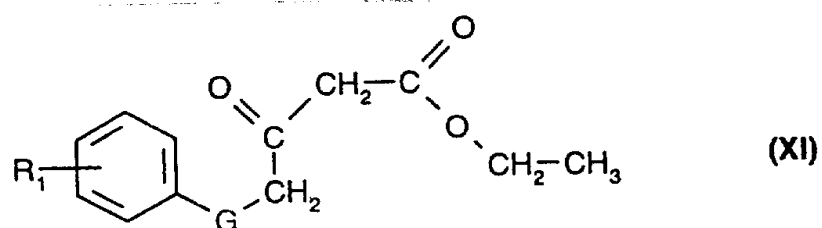
通式(II)的化合物的另一个制备实施例包括通式(II/e)化合物的制备方法,其中  $R_1$  和  $R_2$  的定义同



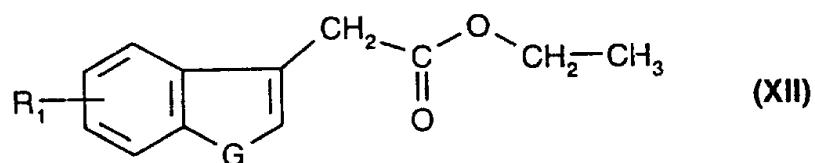
通式(I),  $G$  为硫或  $-NH$  基, 在该方法中通式(X)



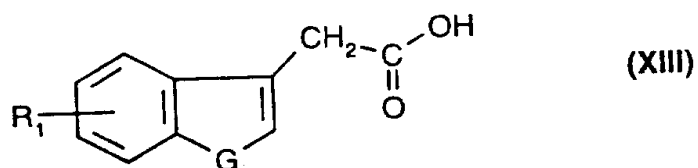
的化合物, 其中  $R_1$  和  $G$  的定义同上, 与 4-氯乙酰乙酸乙酯反应, 制备通式(XI)的化合物, 其



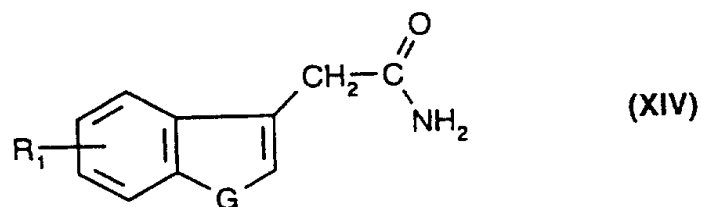
中  $R_1$  和  $G$  的定义同上, 通式(XI)的化合物环合, 制备通式(XII)的化合物, 其中  $R_1$  和  $G$  的定义同



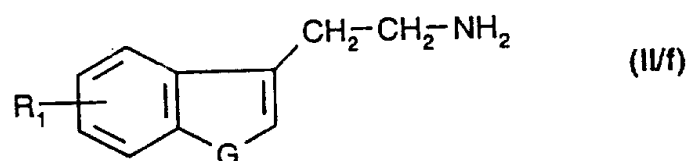
上,通式(XII)的化合物水解,制备通式(X III)的化合物,其中  $R_1$  的  $G$  的定义同上,通式(X III)的



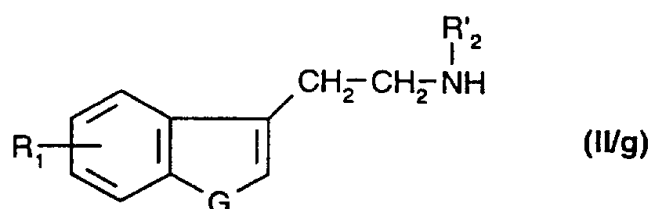
化合物酰胺化,得到通式(X IV)的化合物,其中



$R_1$  和  $G$  的定义同上,通式(X IV)的化合物脱水生成腈,然后再还原得到通式(II /f)的化合物,其



中  $R_1$  和  $G$  的定义同上, 通式(II/f)的化合物的氨基上随意烷基化, 得到通式(II/g)的化合物, 其中



$R_1$  和  $G$  的定义同上,  $R_2'$  为( $C_1-C_6$ )烷基,

通式(II/f)和(II/g)的化合物构成了通式(II/e)的化合物族, 通式(II/e)的化合物可与可以药用的酸成盐。

更特殊地, 当  $G$  为硫时, 通式(II/d)的化合物容易制备。

在可以用来与通式(II)的化合成生成加合盐的可以药用的酸中, 作为非限制性实例, 可以提到的有盐酸, 硫酸, 磷酸, 酒石酸, 苹果酸, 顺丁烯二酸, 反丁烯二酸, 草酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 樟脑酸和柠檬酸。

通式(I)的化合物具有对临床有益的药理性质。

本发明的化合物及含有这类化合物的药物组合物证明可用于治疗褪黑激素系统疾患。

药理研究确实表明,本发明的化合物无毒,对褪黑激素受体具有高选择性亲和力,对中枢神经系统具有显著活性,尤其是对睡眠失调和焦虑有治疗作用,以及具有抗精神病和镇痛作用,还对微循环具有治疗作用,这些活性使得本发明的产品可能用于治疗紧张,睡眠失调,焦虑,季节性抑郁,心血管疾病,由于时区变化导致的失眠和疲劳,恐慌症,忧郁症,食欲不振,肥胖,失眠,精神病,癫痫,帕金森氏病,老年痴呆,与正常或病理衰老有关的各种疾病,偏头痛,丧失记忆,阿尔茨海默病,以及大脑循环失调。在另一活性领域里,可以看出,本发明的产物具有免疫调节和抑制排卵的活性,而且它们可用于治疗肿瘤。

本发明的化合物将优选用于治疗季节性抑郁,睡眠失调,心血管疾病,由于时区变化引起的失眠和疲劳,食欲不振和肥胖。

例如,本发明的化合物将用于治疗季节性抑郁和睡眠失调。

本发明的另一个目标是含通式(I)的产物及一种或多种可以药用的赋型剂的药物组合物。

在本发明的药物组合物中,可以更特别提到的是那些适于口服、胃肠外、鼻腔经皮下、直肠、经舌、眼或呼吸给药的药物组合物,特别是简单的片剂或糖衣片、舌下含片、香囊、急救包、明胶胶囊、经舌服用剂(*glassettes*)、锭剂、栓剂、乳剂、油膏、皮肤凝胶、以及可饮用或可注射的安瓿。

剂量根据患者的性别、年龄和体重,给药途径,被治疗的症状的

性质而变化,或根据可能相关的治疗而变化,并考虑每 24 小时的剂量为 0.1mg 至 1g,分 1 次或 2 次服,更特别地为 1mg 至 100mg,例如为 1mg 至 10mg。

下面给出本发明的解释性实施例,这些实施例对本发明无任何限制。

#### 制备 1

2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺

步骤 A:4-氧代-4-(4-乙基苯基)丁酸

反应物:

乙苯        0.05mol(5ml)

三氯化铝   0.02mol(2.6g)

丁二酸酐   0.01mol(1g)

操作:5ml 乙苯和 216g 三氯化铝在 50ml 烧瓶中混合并用电磁搅拌。溶液在冰浴中冷却,然后加入 1g 丁二酸酐。反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时 30 分钟,然后室温搅拌 3 小时。

反应混合物倾入冰中。

该混合物用 1N 盐酸酸化(pH3-4)。用 3 倍体积乙醚萃取。有机层用 10% 碳酸钾水溶液洗 3 次。合并水层,加浓盐酸酸化。

滤出得到的沉淀,然后重结晶。

特性:

206.23g/mol    $C_{12}H_{14}O_3$

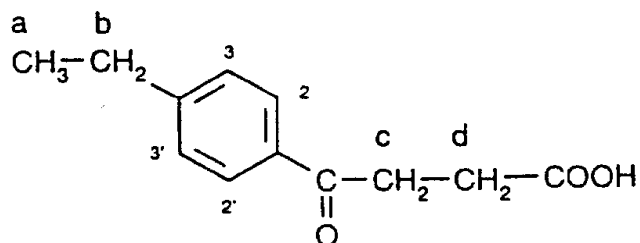
白色粉末

mp   106-108℃

Rf=0.36(丙酮/甲苯/环己烷,2/2/1 洗脱)

重结晶溶剂: 环己烷

产率: 57%

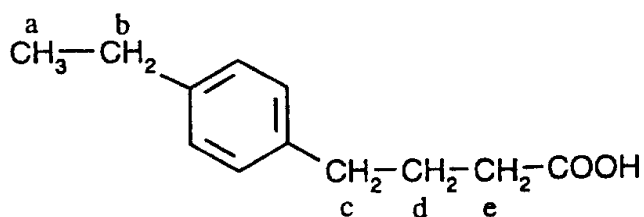


IR (  $\text{cm}^{-1}$  ) : 2960—2920 ( $\nu_{\text{CH}}$ , 烷基), 1710 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , 酸), 1670 ( $\nu_{\text{CO}}$ , 酮), 1600 ( $\nu_{\text{C=C}}$ , 芳环),

$^1\text{H NMR}$  (  $\delta$ , ppm, 80MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 1, 2 (t,  $J=6.60\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3(a)$  ), 2, 6 (m,  $J=6.60$ , 4H,  $\text{CH}_2(b)$  和  $\text{CH}_2(d)$  ), 3. 2 (t,  $J=6.60$ , 2H,  $\text{CH}_2(c)$  ), 7, 4 (d,  $J=8.80$ , 2H,  $H_3$  和  $H_5$  ), 7, 9 (d,  $J=8.80$ , 2H,  $H_2$  和  $H_6$  ), 12. 1 (m, 环 1H,  $\text{COOH}$  ),

MS ( $m/e$ ) : 206  $[M]^+$ , 207  $[M+1]^+$ ,

步骤 B: 4-(4-乙基苯基)丁酸



反应物:

4-氧代-4-(4-乙基苯基)丁酸 (来自步骤 A)

0. 012mol

(2.5g)

三乙基硅烷  $0.028\text{mol}(3.2\text{g})$

三氟乙酸  $0.12\text{mol}(19\text{ml})$

操作:

2.5g 4-氧代-4-(4-乙基苯基)丁酸溶解到 19ml 三氟乙酸中并用电磁搅拌器在 100ml 烧瓶中搅拌。往烧瓶中滴加 3.2g 三乙基硅烷。反应混合物室温搅拌 86 小时

反应混合物倾入冰中。用 3 倍体积乙醚萃取。有机层用 10% 碳酸钾水溶液洗 3 次。合并水层,然后加浓盐酸酸化至 pH3—4。

滤出得到的沉淀,然后重结晶。

特性:

$192.25\text{g/mol}, \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$

白色粉末

mp  $71-73^{\circ}\text{C}$

$R_f=0.67$ (丙酮/甲苯/环己烷,2/2/1 洗脱)

重结晶溶剂:水

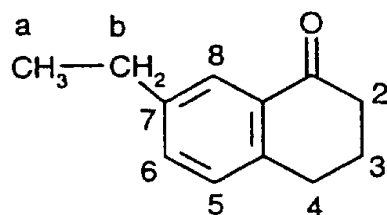
产率:65%

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 328—2780( $\nu_{\text{COOH}}$ ), 2940—2850( $\nu_{\text{CH}}$ , 烷基), 1680( $\nu_{\text{C=O}}$ , 酸), 1510( $\nu_{\text{C=C}}$ , 芳环)

$^1\text{HNMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 1.14(t,  $J=7.63\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3(a)$ ), 1.76(m, 2H,  $\text{CH}_2(d)$ ), 2.20(t,  $J=7.65\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2(e)$ ), 2.55(t, 4H,  $\text{CH}_2(c)$  和  $\text{CH}_2(b)$ ), 7.11(m, 6H, 芳香 H), 未观察到羧基质子信号。

MS( $m/e$ ): 192 $[M]^+$ , 193 $[M+1]^+$

### 步骤 C: 7-乙基-1-萘满酮



反应物:

4-(4-乙基苯基)丁酸(来自步骤 B)      0.013mol(2.5g)

聚磷酸      25g

操作:

将 25g 聚磷酸倾入 100ml 磨口圆底烧瓶中, 然后加入 215g 4-(4-乙基苯基)丁酸。混合物于 45℃ 搅拌 6 小时。反应混合物倾入冰中。用 3 倍体积乙醚萃取。有机层用 10% 碳酸钾溶液洗 3 次, 无水硫酸镁干燥, 蒸发至干。

得到的油状物用柱层析纯化。

特性:

174.23g/mol, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

无色油状物

R<sub>f</sub> = 0.35(甲苯/环己烷, 1/2 洗脱)

产率: 55%

IR (cm<sup>-1</sup>): 3010(ν<sub>CH</sub>, 芳烃), 2980—2860(ν<sub>CH</sub> 烷基), 1680(ν<sub>C=O</sub>, 酮), 1605(ν<sub>C=C</sub> 芳环)

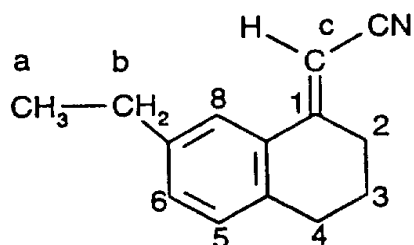
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 1.13(t, J = 7.68Hz, 3H, CH<sub>3</sub>(a)), 2.101(m, 2H, CH<sub>2</sub>(3)), 2.59(m, 4H, CH<sub>2</sub>(b) 和

$\text{CH}_2(4))$ , 2.88(t,  $J=5.77\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2(2))$ , 7.25(d,  $J=8.59\text{Hz}$ , 1H,  $H_5$ ), 7.39(dd,  $J=8.59\text{Hz}$ ,  $J=2.14\text{Hz}$ , 1H,  $H_6$ ), 7.70(d,  $J=2.14$ , 1H,  $H_8$ )

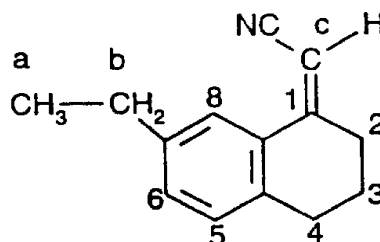
MS( $m/e$ ): 174[ $M$ ] $^+$ , 175[ $M+1$ ] $^+$

步骤 D:

2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙腈



E 异构体(85%)



Z 异构体(15%)

反应物:

7-乙基萘满酮 0.029mol(5g)

二乙基膦甲基磷酸酯 0.048mol(8.9g)

氢化钠 0.048mol(1.12g)

无水四氢呋喃 20ml

操作:

将氮气喷布到装有 20ml 无水四氢呋喃的 100ml 三颈圆底瓶中。在电磁搅拌下加 1.15g 氢化钠,然后滴加二乙基膦甲基磷酸酯。

反应混合物室温搅拌 1 小时,直至不再释放气体。在氮气流下加

入 7-乙基萘满酮,继续室温搅拌 24 小时。

反应混合物倾入冰中。用 3 倍体积乙醚萃取。有机层用水洗 3 次,无水硫酸镁干燥,蒸发至干。

得到的油状物用柱层析纯化。

特性:

197.27/mol,  $C_{14}H_{15}N$

无色油状物

$R_f=0.60$ (丙酮/甲苯/环己烷,5/3/2,洗脱)

产率:60%

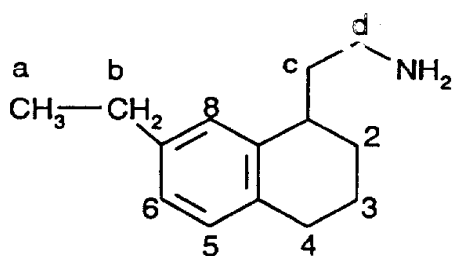
IR( $cm^{-1}$ ): 3050( $\nu_{CH}$  芳烃), 2960—2820( $\nu_{CH}$  烷基), 2200( $\nu_{CN}$ ), 1585( $\nu_{C=C}$  芳环)

$^1H$ NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): E 异构体, 1.22(t,  $J=8.04$ Hz, 3H,  $CH_3(a)$ ), 1.94(m, 2H,  $CH_2(3)$ ), 2.66(m, 2H,  $CH_2(2)$ ), 2.87(m, 4H,  $CH_2(b)$  和  $CH_2(4)$ ), 5.73(s, 1H,  $CH(c)$ ), 7.08(d,  $J=7.76$ Hz, 1H,  $H_5$ ), 7.16(m,  $J=7.76$ Hz, 1H,  $H_6$ ), 7.36(m, 1H,  $H_8$ ),

Z 异构体, 1.22(t,  $J=8.04$ Hz, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.94(m, 2H,  $CH_2(3)$ ), 2.66(m, 2H,  $CH_2(2)$ ), 2.87(m, 4H,  $CH_2(6)$  和  $CH_2(4)$ ), 5.23(s, 1H,  $CH(c)$ ), 7.08(d,  $J=7.76$ Hz, 1H,  $H_5$ ), 7.16(m,  $J=7.76$ Hz, 1H,  $H_6$ ), 8.14(m, 1H,  $H_8$ )

步骤 E

(R,S)2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺



反应物:

2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘叉-1-基)乙腈(来自步骤 D)

0.015mol

(3g)

绝对乙醇 150ml

阮瑞镍 0.5g

氢气 60 磅/平方英寸

操作:

在 250ml 热压器中将 3g 2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘叉-1-基)乙腈溶入 150ml 绝对乙醇中。往里加 0.5g 阮瑞镍。反应混合物在 60 磅/平方英寸的氢气压下, 60°C 搅拌 6 小时。反应混合物减压过滤。滤液蒸发至干。残留物溶入小体积用氯化氢气饱和的乙醚中。滤出生成的沉淀, 然后重结晶。

特性(盐酸盐)

239.78g/mol,  $C_{14}H_{22}ClN$

白色粉末

mp 116-118°C

$R_f=0.73$ (丙酮/甲苯/环己烷/三乙胺 0.5/3/2/1 洗脱)

产率: 49%

重结晶溶剂: 乙酸乙酯

IR( $cm^{-1}$ ): 3250-2500( $\nu_{NH_3^+}$ ), CN 峰消失, 1605( $\nu_{C=C}$  芳环)

<sup>1</sup> HNMR ( 300MHz, DMSO — d<sub>6</sub>, δ, ppm ): 1. 14 (t, J = 7. 04Hz, 3H, CH<sub>3</sub>(a)), 1. 67 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(c), CH<sub>2</sub>(2) 和 CH<sub>2</sub>(3)), 2. 63 (m, 7H, CH<sub>2</sub>(6), CH(d), CH(1) 和 CH<sub>2</sub>(4)), 6. 81—7. 11 (m, 3H, 芳香原子), 8. 00 (m, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

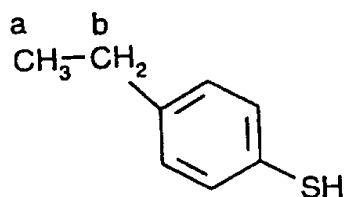
元素分析:

计算值 C70. 12%, H9. 25%, N5. 83%, Cl14. 79%

实测值 C70. 40%, H8. 96%, N5. 83%, Cl14. 69%

制备 2:2—(5—乙基苯并[b]噻吩—3—基)乙基胺

步骤 A:4—乙基苯硫醇



反应物:

4—乙基苯磺酰氯      0. 024mol(5g)

氢化锂铝              0. 096(3. 6g)

无水四氢呋喃          20ml

操作:

电磁搅拌下将 3. 6g 氢化锂铝加到装有 20ml 无水四氢呋喃的 100ml 圆底烧瓶中。混合物在冰浴中冷却后再滴加 5g 4—乙基苯磺酰氯。

反应混合物倾入冰中。水层用 3 倍体积乙醚萃取。有机层用水

洗,无水硫酸镁干燥,然后蒸发至干。得到的油状物用柱层析纯化。

特性:

138.23g/mol,  $C_8H_{10}S$

无色油状物

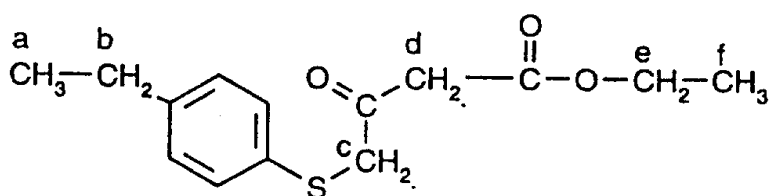
$R_f=0.85$ (丙酮/甲苯/环己烷,2/2/1 洗脱)

产率:70%

IR( $cm^{-1}$ ): 3080( $\nu_{CH}$ , 芳烃), 2960—2860( $\nu_{CH}$ , 烷基), 2560( $\nu_{SH}$ ), 1490( $\nu_{C=C}$ , 芳环)

$^1H$ NMR(80MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 1.25(t,  $J=7.80Hz$ ,  $CH_3(a)$ ), 2.65(q,  $J=7.80$ , 2H,  $CH_2(b)$ ), 3.40(s, 1H, SH, 可被重水交换), 7.20(m, 4H, 芳香原子)

步骤 B: 4-乙基苯硫基乙酰乙酸乙酯



反应物:

4-乙基苯硫醇(来自步骤 A)      0.025mol(3.2g)

4-氯乙酰乙酸乙酯      0.026mol(4.2g)

吡啶      0.1mol(8ml)

无水乙醚      10ml

操作:

在电磁搅拌下于 100ml 圆底烧瓶中将 3.2g 4-乙基苯硫醇和 8g 吡啶溶入 10ml 无水乙醚中。往里滴加 4.2g 4-氯乙酰乙酸乙酯。得到的溶液室温搅拌 2 小时后倾入冰中。有机相萃取, 用水洗, 无水硫酸镁干燥, 然后蒸发至干。得到的油状物用柱层析纯化。

特性:

266.22g/mol,  $C_{14}H_{18}O_3S$

无色油状物

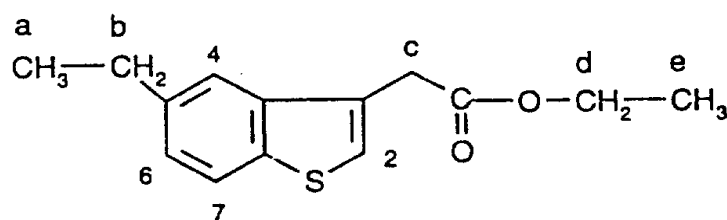
$R_f = 0.56$  (乙醚/己烷/石油醚, 2/2/1 洗脱)

产率: 50%

IR ( $cm^{-1}$ ): 2960—2860 ( $\nu_{CH}$ , 烷基) SH 峰消失, 1740 ( $\nu_{C=O}$  酯), 1710 ( $\nu_{C=O}$ , 酮), 1490 ( $\nu_{C=C}$  芳烃)。

$^1H$  NMR (80MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 1.20 (m, 6H,  $CH_3(a)$  和  $CH_3(f)$ ), 2.65 (q,  $J = 7.90$  Hz, 2H,  $CH_2(b)$ ), 3.70 (s, 2H,  $CH_2(c)$ ), 3.75 (s, 2H,  $CH_2(b)$ ), 4.20 (q,  $J = 7.90$ , 2H,  $CH_2(e)$ ), 7.20 (m, 4H, 芳香原子)

步骤 C: (5-乙基苯并[b]噻吩-3-基)乙酸乙酯



反应物:

4-乙基苯硫基乙酰乙酸乙酯 (来自步骤 B)      0.012mol (3g)

聚磷酸            30g  
甲苯                25ml  
五氧化二磷        0.7g

操作:

往装有 30g 聚磷酸的 250ml 圆底烧瓶中加 25ml 甲苯,接着加 0.7g 五氧化二磷。然后一次加入 4-乙基苯硫基乙酰乙酸乙酯,反应混合物于 50℃ 搅拌 5 小时。反应混合物倾入冰中。水层用 3 倍体积的乙醚萃取。合并有机层,用 3 倍体积水洗,无水硫酸镁干燥,然后蒸发至干。得到的油状物用柱层析纯化。

特性:

248.33g/mol,  $C_{14}H_{16}O_2S$

无色油状物

$R_f=0.74$ (乙醚/己烷/石油醚,2/2/1 洗脱)

产率:55%

IR( $cm^{-1}$ ):2956—2860( $\nu_{CH}$  烷基),1730( $\nu_{C=O}$  酯),酮的  $C=O$  峰消失,1580( $\nu_{C=C}$ ,芳环)

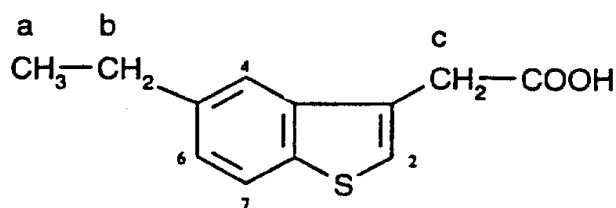
$^1H$ NMR(80MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , ppm):1.20(m, 6H,  $CH_3(a)$ )和  $CH_3(e)$ ),2.75(q,  $J=6.95Hz$ , 2H,  $CH_2(b)$ ),3.90(s, 2H,  $CH_2(c)$ ),4.15(q,  $J=6.90$ , 2H,  $CH_2(d)$ ),7.20(dd,  $J=8.35Hz$ ,  $J=1.40Hz$ , 1H,  $H_6$ ),7.60(m, 2H,  $H_2$  和  $H_4$ ),7.90d,  $J=8.35Hz$ , 1H,  $H_7$ )。

元素分析:

计算值 C67.70%, H6.49%, D12.88%

实测值 C67.64%, H6.54%, D12.88%

步骤 D:2-(5-乙基苯并[b]噻吩-3-基)乙酸



反应物:

(5-乙基苯并[*b*]噻吩-3-基)乙酸乙酯(来自步骤 c)

0.012mol(3g)

20%氢氧化钠水溶液      5ml

甲醇                              10ml

操作:

在 50ml 圆底烧瓶中将 3g 2-(5-乙基苯并[*b*]噻吩-3-基)乙酸乙酯溶于 10ml 甲醇中, 往里加 5ml 20% 氢氧化钠水溶液。反应混合物室温搅拌 14 小时。反应混合物倾入 50ml 水中, 然后用 2 倍体积乙醚萃取。水层中浓盐酸酸化至 pH3-4。滤出生成的沉淀, 然后重结晶。

特性:

220.28g/mol,  $C_{12}H_{12}O_2S$

白色粉末

mp 125-127°C

$R_f=0.74$ (乙醚/己烷/石油醚, 2/2/1 洗脱)

重结晶溶剂: 95% 乙醇/水(1/7)

产率: 50%

IR( $cm^{-1}$ ): 3200-2900( $\nu_{COOH}$ ), 2960-2840( $\nu_{CH}$ , 烷基), 1705

( $\nu_{C=O}$ , 羧酸), 酯羰基峰消失

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 1.18 (t,  $J=7.58\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3(a)$ ), 2.78 (q,  $J=7.58\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2(b)$ ), 3.89 (s, 2H,  $\text{CH}_2(c)$ ), 7.22 (m, 1H,  $H_6$ ), 7.36 (s, 1H,  $H_2$ ), 7.56 (m, 1H,  $H_4$ ), 7.76 (m,  $J=8.33\text{Hz}$ , 1H,  $H_7$ ), 9.50–10.50 (宽峰, 1H, COOH)

元素分析:

计算值 C65.42%, H5.49%, S14.56%, O14.53%

实测值 C65.32%, H5.53%, S14.65%, O14.50%

步骤 E: (5-乙基苯并[b]噻吩-3-基)乙酰胺

反应物

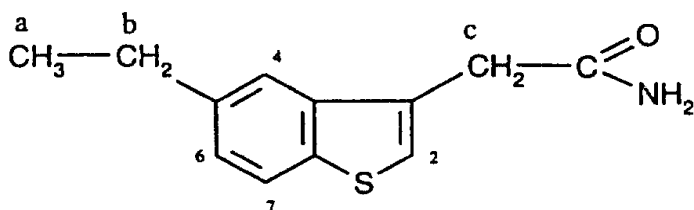
2-(5-乙基苯并[b]噻吩-3-基)乙酸(来自步骤 D)

0.006mol (1.4g)

氧化亚砷 0.24mol (2.9g)

氯仿 15ml

28%氨水 25ml



操作:

电磁搅拌下,在100ml烧瓶中将1.4g 2-(5-乙基苯并[*b*]噻吩-3-基)乙酸溶入15ml氯仿中。往里滴加2.86g氯化亚砷。溶液室温搅拌3小时后,减压浓缩。残留物溶入30ml乙醚,然后用滤纸过滤。滤液用冰水冷却。一次往里加25ml 28%氨水。滤出生成的沉淀,然后重结晶。

特性:

219.29g/mol  $C_{12}H_{23}NOS$

白色粉末

mp:201—203℃

$R_f=0.35$ (丙酮/甲苯/环己烷,5/3/2洗脱)

重结晶溶剂:己烷

产率:65%

IR( $cm^{-1}$ ):3340和3160( $\nu_{NH_2}$ ,酰胺),2940—2840( $\nu_{CH}$ ,烷基),羧酸C=O峰消失,1650( $\nu_{C=O}$ ,酰胺)

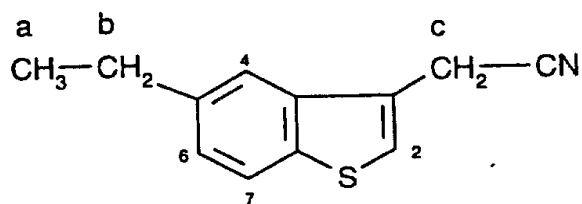
$^1H$ NMR(80MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , ppm):1.25(t,  $J=7.40Hz$ , 3H,  $CH_3(a)$ ), 2.75(q,  $J=7.40Hz$ , 2H,  $CH_2(b)$ ), 3.60(s, 2H,  $CH_2(c)$ ), 7.00(m, 2H,  $NH_2$ ), 7.20(dd,  $J=8.30Hz$ ,  $J=1.40Hz$ , 1H,  $H_6$ ), 7.50(s, 1H,  $H_2$ ), 7.65(d,  $J=1.40Hz$ , 1H,  $H_4$ ), 7.85(d,  $J=8.30Hz$ , 1H,  $H_7$ )

元素分析:

计算值 C65.72%, H5.97%, N6.39%

实测值 C65.91%, H6.05%, N6.59%

步骤F:(5-乙基苯并[*b*]噻吩-3-基)乙腈



反应物:

(5-乙基苯并[*b*]噻吩-3-基)乙酰胺(来自步骤 E)

0.0011mol(0.25g)

三乙胺 0.0025mol(0.25g)

三氟乙酸酐 0.0012mol(0.27g)

无水四氢呋喃 5ml

操作:

在 50ml 烧瓶中将 0.25g 2-(5-乙基苯并[*b*]噻吩-3-基)乙酰胺溶于 5ml 无水四氢呋喃, 然后加 0.25g 三乙胺。反应混合物在冰盐浴中冷却, 然后往里滴加 0.27g 三氟乙酸酐。反应溶液搅拌 1 小时, 然后减压浓缩至干。残留物溶入水中, 滤出生成的沉淀, 然后重结晶。

特性:

201.28g/mol  $C_{12}H_{11}NS$

白色粉末

mp 59—60°C

Rf=0.82(丙酮/甲苯/环己烷, 5/3/2)

产率: 62%

重结晶溶剂: 95%·乙醇/水(/)

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) : 酰胺  $\text{NH}_2$  峰消失, 2940—2830( $\nu_{\text{CH}}$  烷基), 2230( $\nu_{\text{CN}}$ ), 酰胺  $\text{C}=\text{O}$  峰消失,

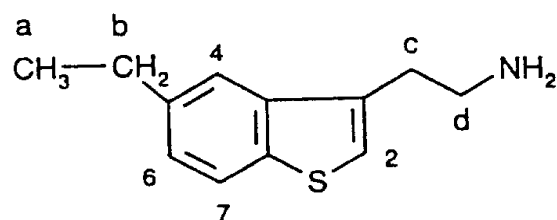
$^1\text{H NMR}$ (80MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 1.25(t,  $J=7.50\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$  (a)), 2.80(q,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$  (b)), 4.25(s, 2H,  $\text{CH}_2$  (c)), 7.30(dd,  $J=8.30\text{Hz}$ ,  $J=1.30\text{Hz}$ ), 7.70(m, 2H,  $\text{H}_2$  和  $\text{H}_4$ ), 7.95(d,  $J=8.30\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_7$ )

元素分析:

计算值 C71.60%, H5.51%, N6.96%

实测值 C71.78%, H5.68%, N6.99%

步骤 G: 2-(5-乙基苯并[b]噻吩-3-基)乙胺



反应物:

(5-乙基苯并[b]噻吩-3-基)乙腈(来自步骤 F)

0.004mol(0.7g)

氢化锂铝 0.01mol(0.4g)

三氯化铝 0.01mol(1.4g)

无水乙醚 25ml

操作:

电磁搅拌下, 在装有 25ml 无水乙醚的 100ml 烧瓶中加入 0.4g

氯化锂铝和 1.4g 三氯化铝,接着加 0.7g(5-乙基苯并[*b*]噻吩-3-基)乙腈。30 分钟后反应混合物在冰中水解,并加入 20ml 20% 氢氧化钠水溶液。

乙醚层萃取,用 2 倍体积水洗,无水硫酸镁干燥,用滤纸过滤。往溶液中吹入氯化氢气体,滤出生成的沉淀。盐酸盐用环己烷研磨纯化。

特性(盐酸盐)

247.77g/mol,  $C_{12}H_{16}ClNS$

白色粉末

mp 159—161°C

Rf=0.15(丙酮/甲苯/环己烷/三乙胺,5/3/2/1 洗脱)

产率:50%

IR( $cm^{-1}$ ): 3240—2600( $\nu_{NH_3^+}$ ), CN 峰消失

$^1H$ NMR(80MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1.30(t,  $J=7.50$ , 3H,  $CH_3(a)$ ), 2.75(q,  $J=7.50$ Hz, 2H,  $CH_2(b)$ ), 3.15(m, 4H,  $CH_2(c)$ 和  $CH_2(b)$ ), 7.20(m,  $J=8.35$ Hz, 1H,  $H_6$ ), 7.50(m, 1H,  $H_2$ ), 7.70(m, 1H,  $H_4$ ), 7.95(d,  $J=8.35$ Hz, 1H,  $H_7$ ), 8.20(m, 3H,  $NH_3^+$ )

元素分析:

计算值 C59.61% 值 H6.67%, N5.79%, Cl14.66%

实测值 C59.78%, H6.78%, N5.47%, Cl14.28%

制备 3: (R,S)2-(7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺

按制备 1 的方法实施,用甲苯代替乙苯,得标准化合物。

制备 4: (R,S)2-(7-丙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺

按制备 1 的方法实施,用丙苯代替乙苯,得标题化合物。

制备 5: (R,S)2-(7-丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺

按制备 1 的方法实施,用丁苯代替乙苯,得标题化合物。

制备 6:2-(5-甲基吡啶-3-基)乙胺

(按 *Biosci. , Biotechnol. , Biochem.* 1993, 57(7), PP1210-11 制备)

制备 7 至 12:

按制备 2 的方法实施,用适宜的反应物,得到下列产物:

制备 7:2-(5-丙基苯并[b]噻吩-3-基)乙胺

制备 8:2-(5-丁基苯并[b]噻吩-3-基)乙胺

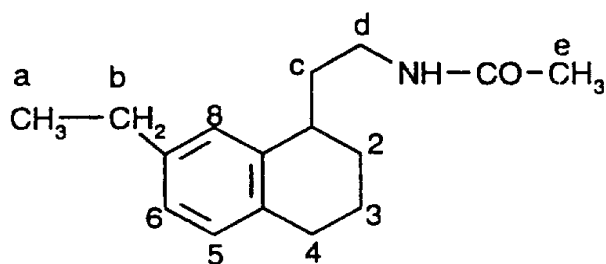
制备 9:2-(5-己基苯并[b]噻吩-3-基)乙胺

制备 10:2-(5-环丙基苯并[b]噻吩-3-基)乙胺

制备 11:2-(5-环丁基苯并[b]噻吩-3-基)乙胺

制备 12:2-(5-环丙基甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙胺

实施例 1: (R,S)N-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]乙酰胺



反应物:

(R,S)2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺盐酸盐 0.

0.008mol(2g)

乙酰氯 0.009mol(0.7g)

碳酸钾 0.024mol(1.7g)

氯仿 20ml

水 10ml

将制备 1 中得到的(R,S)2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺盐酸盐溶解到水/氯仿混合物(10/20)中,接着加入 3 当量碳酸钾。反应混合物在冰盐浴中冷却。在激烈的电磁搅拌下往里滴加 1.2 当量乙酰氯。继续搅拌 45 分钟。氯仿萃出,用 1N 盐酸水溶液洗,然后用水洗,无水硫酸镁干燥,蒸发至干。得到的残留物用色谱纯化。

特性:

245.35g/mol  $C_{16}H_{23}NO$

无色油状物

$R_f=0.43$ (丙酮/甲苯/环己烷 5/3/2 洗脱)

产率:62%

IR( $cm^{-1}$ ): 3260( $\nu_{NH}$ , 酰胺), 3060( $\nu_{CH}$  芳烃), 2980—2840( $\nu_{CH}$ , 烷基), 1630( $\nu_{CO}$  酰胺), 1540( $\nu_{C=C}$  芳环)

$^1H$ NMR(300MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 1.21(t,  $J=7.60Hz$ , 3H,  $CH_3(a)$ ), 1.80(m, 6H,  $CH_2(2)$ ,  $CH_2(3)$  和  $CH_2(c)$ ), 1.96(s, 3H,  $CH_3(e)$ ), 2.58(q,  $J=7.60Hz$ , 2H,  $CH_2(b)$ ), 2.72(m, 2H,  $CH_2(4)$ ), 2.81(m, 1H,  $CH(1)$ ), 3.37(m, 2H,  $CH_2(d)$ ), 5.63(m, 1H, 酰胺 NH), 6.96(m, 3H, 芳原子)。

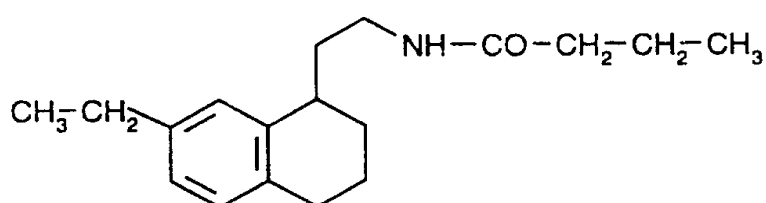
元素分析:

计算值 C78.32%, H9.45%, N5.71%

实测值 C77.97%, H9.43%, N5.59%

实施例2: (R,S)N-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]丁酰胺

按照实施例1的相同方法实施, 用丁酰氯代替乙酰氯, 得标题化合物。



反应物:

(R,S)2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺盐酸盐 0.008mol(2g)

丁酰氯 0.009mol(1g)

碳酸钾 0.024mol(3.3g)

氯仿 20ml

水 10ml

特性:

273.40g/mol  $C_{18}H_{27}NO$

白色粉末

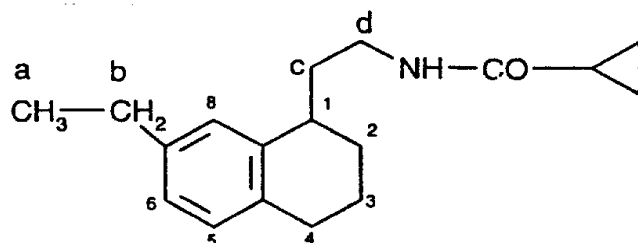
mp 54-56°C

产率:75%

用柱层析纯化,乙酸乙酯洗脱

实施例 3: (R,S)N-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]环丙基甲酰胺

按实施例 1 相同的方法实施,用环丙基甲酰氯代替乙酰氯,得标题化合物。



反应物:

(R,S)2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺盐酸盐 0.008mol(2g)

环丙基甲酰氯 0.009mol(1g)

碳酸钾 0.024mol(3.3g)

氯仿 20ml

水 10ml

特性:

271.39g/mol  $C_{18}H_{25}NO$

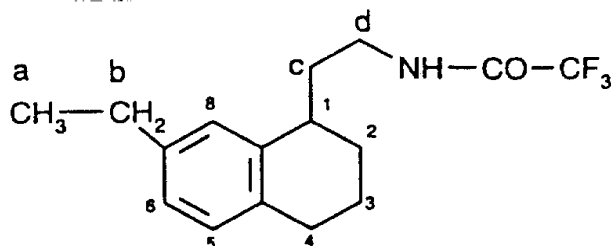
白色粉末

mp 95-97°C

产率:80%

重结晶溶剂:己烷

实施例 4: (R,S)N-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]三氟乙酰胺



反应物:

(*R,S*)2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺盐酸盐 0.008mol(2g)

三氟乙酸酐 0.009mol(2g)

吡啶 10ml

电磁搅拌下,在50ml烧瓶中将2g(*R,S*)2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺盐酸盐溶到10ml吡啶中。反应混合物冰浴冷却。往里滴加2g三氟乙酸酐。继续搅拌30分钟。反应混合物倾入冰中。水层用3倍体积乙醚萃取。合并有机层,用3倍体积水洗,无水硫酸镁干燥,减压浓缩。得到的残留物用柱层析纯化后重结晶。

特性:

299.33g/mol  $C_{16}H_{20}F_3NO$

白色粉末

mp 66—69℃

产率:60%

用柱层析纯化(乙酸乙酯洗脱)

重结晶溶剂:己烷

IR( $cm^{-1}$ ): 3280( $\nu_{NH}$ , 酰胺), 3070( $\nu_{CH}$ , 芳烃), 2960—2840( $\nu_{CH}$ , 烷基), 1630( $\nu_{C=O}$ , 酰胺), 1550( $\nu_{C=C}$  芳环),

$^1H$ NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1.21(t,  $J=7.59Hz$ , 3H,  $CH_3(a)$ ), 1.85(m, 6H,  $CH_2(c)$ ,  $CH_2(2)$ 和 $CH_2(3)$ ), 2.58(q,  $J=7.59Hz$ , 2H,  $CH_2(b)$ ), 2.73(m, 2H,  $CH_2(4)$ ), 2.84(m, 1H,  $CH(1)$ ), 3.74(m, 2H,  $CH_2(d)$ ), 6.52(m, 1H, NH), 6.97(m, 3H, 芳香)

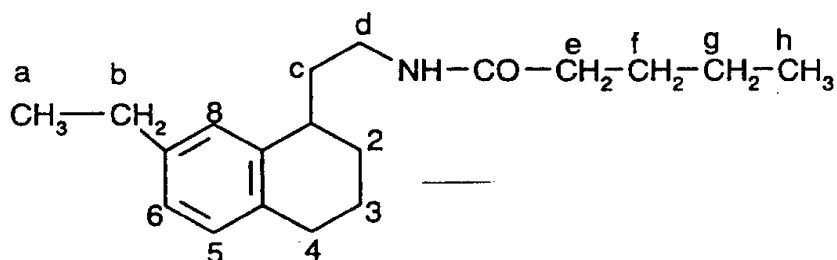
原子)

元素分析:

计算值  $C64.20\%$ ,  $H6.74\%$ ,  $N4.68\%$ ,  $F19.04\%$

实测值  $C64.13\%$ ,  $H6.70\%$ ,  $N4.62\%$ ,  $F18.78\%$

实施例 5:  $(R,S)N-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]戊酰胺$



按实施例 1 的相同方法实施,用戊酰氯代替乙酰氯,得标题化合物。

反应物:

$(R,S)2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺盐酸盐$  0.008mol(2g)

戊酰氯 0.009mol(1.1g)

碳酸钾 0.024mol(3.3g)

氯仿 20ml

水 10ml

特性:

287.43g/mol  $C_{18}H_{29}NO$

无色油状物

产率:65%

柱层析纯化,乙酸乙酯洗脱

IR( $\text{cm}^{-1}$ ):3290( $\nu_{\text{NH}}$ ,酰胺),2990—2820( $\nu_{\text{CH}}$  烷基),1630( $\nu_{\text{C=O}}$ ,酰胺),1530( $\nu_{\text{C=C}}$  芳环)

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm):0.91(t,  $J=7.29\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3(h)$ ), 1.21(t,  $J=7.59\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3(a)$ ), 1.33(m, 2H,  $\text{CH}_2(9)$ ), 1.75(m, 8H,  $\text{CH}_2(2)$ ,  $\text{CH}_2(3)$ ,  $\text{CH}_2(c)$ ,  $\text{CH}_2(f)$ ), 2.15(t,  $J=7.57\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2(e)$ ), 2.58(q,  $J=7.59\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2(b)$ ), 2.71(m, 2H,  $\text{CH}_2(4)$ ), 2.80(m, 1H,  $\text{CH}(1)$ ), 3.37(m, 2H,  $\text{CH}_2(d)$ ), 5.71(m, 1H, NH), 6.97(m, 3H, 芳香原子)。

实施例 6 至 12

按实施例 1 的相同方法实施,使用合适的酰氯或异(硫)氰酸酯,得到下列实施例的化合物:

实施例 6: (R,S)N—[2—(7—乙基—1,2,3,4—四氢萘—1—基)乙基]环丁基甲酰胺

实施例 7: (R,S)N—[2—(7—乙基—1,2,3,4—四氢萘—1—基)乙基]丙酰胺

实施例 8: (R,S)N—[2—(7—乙基—1,2,3,4—四氢萘—1—基)乙基]异丁酰胺

实施例 9: (R,S)N—[2—(7—乙基—1,2,3,4—四氢萘—1—基)乙基]—N'—甲基脌

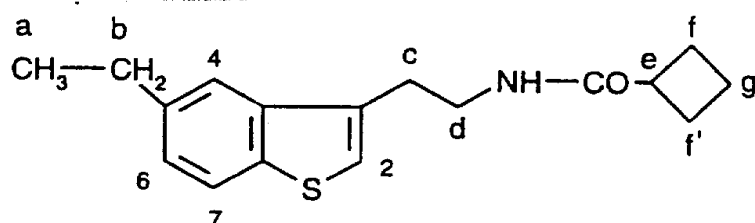
实施例 10: (R,S)N—[2—(7—乙基—1,2,3,4—四氢萘—1—基)乙基]—N'—丙基脌

实施例 11:  $(R,S)N-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]-N'$ -环丙基脲

实施例 12:  $(R,S)N-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]-N'$ -环丁基脲

实施例 13:  $(R,S)N-[2-(5-乙基苯并噻吩-3-基)乙基]$ 环丁基甲酰胺

按实施例 1 的相同方法实施, 用 2-(5-乙基苯并[*b*]噻吩-3-基)乙酰胺代替(2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙酰胺, 用环丁基甲酰氯代替乙酰氯, 得到标题化合物。



反应物:

2-(5-乙基苯并[*b*]噻吩-3-基)乙胺盐酸盐 0.001mol(0.25g)

碳酸钾 0.003mol(0.4g)

环丁基甲酰氯 0.0013mol(0.16g)

氯仿 16ml

水 8ml

特性:

286.40g/mol  $C_{17}H_{20}NOS$

白色粉末

*mp* 105—107℃

*Rf* = 0.70 (丙酮/甲苯/环己烷, 5/3/2 洗脱)

重结晶溶剂: 己烷

产率: 70%

*IR* ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3275 ( $\nu_{\text{NH}}$ , 酰胺), 3070 ( $\nu_{\text{CH}}$  芳烃), 2980—2840 ( $\nu_{\text{CH}}$ , 烷基), 1630 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , 酰胺), 1550 ( $\nu_{\text{C=C}}$ , 芳环)

*<sup>1</sup>H NMR* (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 1.25 (*t*,  $J = 7.53\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3(a)$ ), 1.97 (*m*, 6H,  $\text{CH}_2(f)$ ,  $\text{CH}_2(f')$  和  $\text{CH}_2(g)$ ), 2.57 (*q*,  $J = 7.53\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2(b)$ ), 2.95 (*m*, 3H,  $\text{CH}_2(c)$ ), 3.36 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2(d)$ ), 7.25 (*m*,  $J = 8.27\text{Hz}$ , 1H,  $H_6$ ), 7.40 (*s*, 1H,  $H_2$ ), 7.68 (*m*, 1H,  $H_4$ ), 7.85 (*m*, 2H,  $H_7$  和  $\text{NH}$ )

元素分析:

计算值 C 71.29%, H 7.04%, N 4.89%, Cl 11.20%

实测值 C 70.88%, H 7.32%, N 4.90%, Cl 11.02%

实施例 14: *N*—[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]乙酰胺

按照合成实施例 13 的化合物的相同方法实施, 用乙酰氯代替环丁基甲酰氯, 制得标题化合物。

特性:

247.36 g/mol  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NOS}$

*mp*: 87—88℃

实施例 15 至 24:

以 *N*—[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]乙酰胺为原料, 使用适宜的酰氯或异氰酸酯, 得到下述实施例的化合物:

实施例 15: *N*—[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]丁酰胺

mp 62—64℃

实施例 16:  $N$ —[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]丙酰胺

mp 92—93℃

实施例 17:  $N$ —[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]戊酰胺

mp 61—63℃

实施例 18:  $N$ —[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]环丙基甲酰胺

mp 92—94℃

实施例 19:  $N$ —[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]环己基甲酰胺

实施例 20:  $N$ —[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]— $N'$ —丙基脲

mp 137—139℃

实施例 21:  $N$ —[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]— $N'$ —甲基脲

mp 133—135℃

实施例 22:  $N$ —[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]— $N'$ —乙基脲

实施例 23:  $N$ —[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]— $N'$ —环丙基脲

实施例 24:  $N$ —[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]— $N'$ —环己基脲

实施例 25:  $N$ —[2—(5—乙基苯并噻吩—3—基)乙基]三氟乙酰胺

实施例 26:  $N$ —[2—(5—甲基吡啶—3—基)乙基]乙酰胺

按照实施例 1 的酰胺化反应的相同方法实施, 用 5-甲基色胺 (见制备 6) 和乙酰氯为反应物, 制得标题化合物。

#### 实施例 27 至 31

用 5-甲基色胺为原料, 采用合适的酰氯或异氰酸酯, 得到下列实施例的化合物:

实施例 27:  $N$ -[2-(5-甲基吲哚-3-基)乙基]环丙基甲酰胺

实施例 28:  $N$ -[2-(5-甲基吲哚-3-基)乙基]丁酰胺

实施例 29:  $N$ -[2-(5-甲基吲哚-3-基)乙基]三氟乙酰胺

实施例 30:  $N$ -[2-(5-甲基吲哚-3-基)乙基]- $N'$ -甲基脲

实施例 31:  $N$ -[2-(5-甲基吲哚-3-基)乙基]- $N'$ -丙基脲

实施例 32:  $(R,S)N$ -[2-(7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]乙酰胺

按照实施例 1 化合物酰胺化反应的相同方法实施, 用 2-(7-甲基-1,2,3,4-四氢萘基)乙胺 (来自制备 3) 和乙酰氯为反应原料, 得到标题化合物。

#### 实施例 33 至 36

以  $(R,S)2$ -(7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺为原料, 采用适当的酰氯和异氰酸酯, 得到下列实施例的化合物:

实施例 33:  $(R,S)N$ -[2-(7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]环丙基甲酰胺

实施例 34:  $(R,S)N$ -[2-(7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]- $N'$ -甲基脲

实施例 35:  $(R,S)N$ -[2-(7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]- $N'$ -丙基脲

实施例 36:  $(R,S)N-[2-(7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]丁酰胺$

实施例 37:  $(R,S)N-[2-(7-丙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]乙酰胺$

按照实施例 1 化合物酰胺化的相同方法实施, 和  $(R,S)2-(7-丙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺$  (来自制备 4) 为反应物, 制得标题化合物。

实施例 38 至 41

以  $(R,S)2-(7-丙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺$  为原料, 采用适当的酰氯和异氰酸酯, 得到下面实施例的化合物:

实施例 38:  $(R,S)N-[2-(7-丙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]环丙基甲酰胺$

实施例 39:  $(R,S)N-[2-(7-丙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]-N'-甲基脌$

实施例 40:  $(R,S)N-[2-(7-丙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]-N'-丙基脌$

实施例 41:  $(R,S)N-[2-(7-丙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]三氟乙酰胺$

实施例 42:  $N-[2-(7-丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙酰胺$

按照实施例 1 化合物的酰胺化相同方法, 用  $2-(7-丁基萘-1-基)乙胺$  (来自制备 5) 为反应物, 得到标题化合物。

实施例 43 至 46:

用  $2-(7-丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙胺$  为原料, 采用适当的酰氯或异氰酸酯, 得到下述实施例的化合物:

实施例 43:  $(R,S)N-[2-(7-丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]N'-甲基脲$

实施例 44:  $(R,S)N-[2-(7-丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]N'-丙基脲$

实施例 45:  $(R,S)N-[2-(7-丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]环丙基甲酰胺$

实施例 46:  $(R,S)N-[2-(7-丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]三氟乙酰胺$

实施例 47 至 52:

用来自制备 1 和 2 的化合物为原料,采用适宜的异氰酸酯,得到下述实施例的化合物:

实施例 47:  $(R,S)N-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]-N'-甲基硫脲$

实施例 48:  $(R,S)N-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]-N'-乙基硫脲$

实施例 49:  $(R,S)N-[2-(7-乙基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙基]-N'-丙基硫脲$

实施例 50:  $N-[2-(5-乙基苯并噻吩-3-基)乙基]-N'-甲基硫脲$

实施例 51:  $N-[2-(5-乙基苯并噻吩-3-基)乙基]-N'-乙基硫脲$

实施例 52:  $N-[2-(5-乙基苯并噻吩-3-基)乙基]-N'-丙基硫脲$

实施例 53 至 100

按照上面描述的方法实施,用来自制备 7 至 12 的化合物为原料,得到以下实施例的化合物:

实施例 53:  $N$ -[2-(5-丙基苯并噻吩-3-基)乙基]乙酰胺

实施例 54:  $N$ -[2-(5-丙基苯并噻吩-3-基)乙基]丙酰胺

实施例 55:  $N$ -[2-(5-丙基苯并噻吩-3-基)乙基]丁酰胺

实施例 56:  $N$ -[2-(5-丙基苯并噻吩-3-基)乙基]戊酰胺

实施例 57:  $N$ -[2-(5-丙基苯并噻吩-3-基)乙基]环丙基甲酰胺

实施例 58:  $N$ -[2-(5-丙基苯并噻吩-3-基)乙基]环丁基甲酰胺

实施例 59:  $N$ -[2-(5-丙基苯并噻吩-3-基)乙基]- $N'$ -甲基脲

实施例 60:  $N$ -[2-(5-丙基苯并噻吩-3-基)乙基]- $N'$ -丙基脲

实施例 61:  $N$ -[2-(5-丁基苯并噻吩-3-基)乙基]乙酰胺

实施例 62:  $N$ -[2-(5-丁基苯并噻吩-3-基)乙基]丙酰胺

实施例 63:  $N$ -[2-(5-丁基苯并噻吩-3-基)乙基]丁酰胺

实施例 64:  $N$ -[2-(5-丁基苯并噻吩-3-基)乙基]戊酰胺

实施例 65:  $N$ -[2-(5-丁基苯并噻吩-3-基)乙基]环丙基甲酰胺

实施例 66:  $N$ -[2-(5-丁基苯并噻吩-3-基)乙基]环丁基甲酰胺

实施例 67:  $N$ -[2-(5-丁基苯并噻吩-3-基)乙基]- $N'$ -甲基脲

实施例 68:  $N$ -[2-(5-丁基苯并噻吩-3-基)乙基]- $N'$ -丙基脲

实施例 69:  $N$ -[2-(5-己基苯并噻吩-3-基)乙基]乙酰胺

实施例 70:  $N$ -[2-(5-己基苯并噻吩-3-基)乙基]丙酰胺

实施例 71:  $N$ -[2-(5-己基苯并噻吩-3-基)乙基]丁酰胺

实施例 72:  $N$ -[2-(5-己基苯并噻吩-3-基)乙基]戊酰胺

实施例 73:  $N$ -[2-(5-己基苯并噻吩-3-基)乙基]环丙基甲酰胺

实施例 74:  $N$ -[2-(5-己基苯并噻吩-3-基)乙基]环丁基甲酰胺

实施例 75:  $N$ -[2-(5-己基苯并噻吩-3-基)乙基]- $N'$ -甲基脲

实施例 76:  $N$ -[2-(5-己基苯并噻吩-3-基)乙基]- $N'$ -丙基脲

实施例 77:  $N$ -[2-(5-环丙基苯并噻吩-3-基)乙基]乙酰胺

实施例 78:  $N$ -[2-(5-环丙基苯并噻吩-3-基)乙基]丙酰胺

实施例 79:  $N$ -[2-(5-环丙基苯并噻吩-3-基)乙基]丁酰胺

实施例 80:  $N$ -[2-(5-环丙基苯并噻吩-3-基)乙基]戊酰胺

实施例 81:  $N$ -[2-(5-环丙基苯并噻吩-3-基)乙基]环丙基甲酰胺

实施例 82:  $N$ -[2-(5-环丙基苯并噻吩-3-基)乙基]环丁基甲酰胺

实施例 83:  $N$ -[2-(5-环丙基苯并噻吩-3-基)乙基]- $N'$ -甲基脲

实施例 84:  $N-[2-(5\text{-环丙基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]-N'\text{-丙基脲}$

实施例 85:  $N-[2-(5\text{-环丁基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{乙酰胺}$

实施例 86:  $N-[2-(5\text{-环丁基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{丙酰胺}$

实施例 87:  $N-[2-(5\text{-环丁基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{丁酰胺}$

实施例 88:  $N-[2-(5\text{-环丁基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{戊酰胺}$

实施例 89:  $N-[2-(5\text{-环丁基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{环丙基甲酰胺}$

实施例 90:  $N-[2-(5\text{-环丁基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{环丁基甲酰胺}$

实施例 91:  $N-[2-(5\text{-环丁基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]-N'\text{-甲基脲}$

实施例 92:  $N-[2-(5\text{-环丁基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]-N'\text{-丙基脲}$

实施例 93:  $N-[2-(5\text{-环丙基甲基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{乙酰胺}$

实施例 94:  $N-[2-(5\text{-环丙基甲基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{丙酰胺}$

实施例 95:  $N-[2-(5\text{-环丙基甲基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{丁酰胺}$

实施例 96:  $N-[2-(5\text{-环丙基甲基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{戊酰胺}$

实施例 97:  $N-[2-(5\text{-环丙基甲基苯并噻吩}-3\text{-基})\text{乙基}]\text{环丙基甲酰胺}$

实施例 98:  $N$ -[2-(5-环丙基甲基苯并噻吩-3-基)乙基]环丁基甲酰胺

实施例 99:  $N$ -[2-(5-环丙基甲基苯并噻吩-3-基)乙基]- $N'$ -甲基脌

实施例 100:  $N$ -[2-(5-环丙基甲基苯并噻吩-3-基)乙基]- $N'$ -丙基脌

实施例 101:  $N$ -[2-(7-乙基萘-1-基)乙基]乙酰胺

实施例 102:  $N$ -[2-(7-乙基萘-1-基)乙基]环丙基甲酰胺

实施例 103:  $N$ -[2-(7-乙基萘-1-基)乙基]环丁基甲酰胺

实施例 104:  $N$ -[2-(7-乙基萘-1-基)乙基]三氟乙酰胺

实施例 105:  $N$ -[2-(7-乙基萘-1-基)乙基]- $N'$ -甲基脌

实施例 106:  $N$ -[2-(7-乙基萘-1-基)乙基]- $N'$ -丙基脌

实施例 107:  $N$ -[2-(7-甲基萘-1-基)乙基]乙酰胺

实施例 108:  $N$ -[2-(7-丙基萘-1-基)乙基]乙酰胺

实施例 109:  $N$ -[2-(7-丁基萘-1-基)乙基]乙酰胺

实施例 110:  $N$ -[2-(7-己基萘-1-基)乙基]乙酰胺

### 药理研究

#### 实施例 A: 急性毒性研究

8 只小鼠( $26 \pm 2\text{g}$ )为一组的多组小鼠口服给药后评价急性毒性。从治疗的 第一天和后来的 2 周, 每天都在固定的间隔里对动物进行观察。评价导致 50% 动物死亡的  $LD_{50}$ 。

本发明的化合物的  $LD_{50}$  大于  $1000\text{mg/kg}$ , 表明本发明的化合物为低毒化合物。

#### 实施例 B: 与褪黑激素受体的结合研究

## B<sub>1</sub>)羊垂体结细胞研究

按照标准技术在羊垂体结细胞上完成本发明的化合物与褪黑激素受体的结合研究。腺(性)垂体的垂体结由于具有高密度褪黑激素受体而确实成为哺乳动物的特征(见于 *Journal of Neuroendocrinology* Vol. (1), pp1—4(1989))。

操作:

- 1)在饱和实验中羊垂体结膜被用作靶组织,以便测定对 2—[<sup>125</sup>I]—碘褪黑激素的结合能力和亲和力。
- 2)在各种待测化合物与 2—[<sup>125</sup>I]—褪黑激素的竞争结合实验中,羊垂体结膜被用作靶组织。

每个实验都重复 3 次,每个化合物都测定不同的浓度范围。

得到的结果经统计学处理后使得有可能测定待测化合物的亲和力。

结果:

结果表明,本发明的化合物对褪黑激素受体具有很强的亲和力,该亲和力比褪黑激素本身还强。

## B<sub>2</sub>)鸡(原属家鸡)脑细胞膜研究

采用 12 天的鸡(原属家鸡)。鸡取来的当天于 13 小时至 17 小时之间处死。迅速取脑,于 -200℃ 冻结, -80℃ 保存。按照 Yuan 和 Pang 的方法制备膜(*Journal of Endocrinology* 128, pp475—482, 1991)。在膜存在下, 2—[<sup>125</sup>I]—褪黑激素在 pH7.4 的缓冲溶液中于 25℃ 孵育 60 分钟。该周期后,膜悬浮液过滤(见于 Whatnlan GF/C)。用 Beckmem<sup>®</sup> LS6000 液闪计数器测定漏斗上的放射活性。

使用的产品为:

2—[<sup>125</sup>I]—褪黑激素

褪黑激素

普通产品

原始分子

初筛中,分子在两种浓度( $10^{-7}M$  和  $10^{-5}M$ )下测试。每个结果都是 3 次独立测定的平均值。根据初筛结果保留的活性分子成为定量测定效应( $IC_{50}$ )的化合物。这些化合物使用 10 种不同的浓度进行试验。

这样一来,测得的本发明的优选化合物与亲和力对应的  $IC_{50}$  值表明,本发明的被测化合物对所述受体有很强的结合能力。

实施例 C:四—板试验

10 只小鼠为一组的数组小鼠经食管给予本发明的化合物。每组都服用胶态糖浆,被研究的化合物服药 30 分钟后,动物置入室中,该室的地板由四块金属构成。小鼠每由一块板走到另一块板,都接受 1 次中度放电( $0.35mA$ )。记录每分钟小鼠从一块板走到另一块板的次数。服用本发明的化合物后,可以明显增加所述的次数,表明本发明的化合物有抗焦虑活性。

实施例 D:本发明的化合物的大鼠运动心律活性

经过昼/夜交替循环驾驶中的褪黑激素的复杂性,大多数生理的、生化的和行为心律,使有可能建立研究褪黑激素配基的药理模型。

在一系列参数上,尤其在运动活性的心律上测定了本发明的化合物的效应,运动活性的心律代表了内源性心律钟的活性的可靠标

志。

在该研究中,评价了这类化合物对特殊实验模型的影响,即评价了把大鼠置于暂时隔离状态(永久黑暗)该类化合物的影响。

实验操作:

一月龄雄性 *Long Evans* 大鼠到达实验室后,便经受每 24 小时有 12 小时白昼的亮光循环(12:12LD)。

适应 2 至 3 周后,将动物放进一装有与记录系统相连的轮子的笼子,以便测定运动活性二期,从而监测大鼠的亮暗(LD)节律或心(DD)律。

一旦记录的节律提供了 12:12LD 亮/暗循环的稳定驱驶模型的证据,那么大鼠就被放进永久的黑暗(DD)。

2 周至 3 周后,当自由的非驱驶模型(节律反映内源性钟)明确建立时,大鼠每天服用本发明的化合物。

通过可以看见的节律活性进行下述观察:

由亮节律观察驱驶的活性节律,

在永久黑暗中观察节律驱驶模型的消失,

每日服用本发明化合物的驱驶节律;短暂或长期的影响。

一软件使得可能进行下述测定:

测定活性的持续时间和强度,测定动物在自由环境下,非驱驶条件下和治疗的节律周期,

通过光谱解析有可能解释心律和非心律组分的存在(例如次昼夜组分)。

结果:

可以明显看到,本发明的化合物使得有可能对经过褪黑激素系

统的心律产生强大的影响。

实施例 E: 抗心律失常活性

操作:

(参考 *Lawson J. W. et al., J. Pharmacol. Expert, Therap.* 160: 22—31, 1968)

3 只一组小鼠用氯仿麻醉前 30 分钟腹膜内注射被测化合物。然后动物观察 15 分钟。至少有 2 只小鼠观察不到心律失常和心跳不超过 200 次/分(对照组心跳为 400—480 次/分)表明显著的保护作用。

实施例 F: 抗血小板聚集活性

操作:

(参考: *Bertele V. et al., Science*, 220, 517—519, 1983, *Bertele V. et al., J. Pharmacol*, 85, 331—333, 1982)。

本发明的化合物(100 $\mu$ g/ml)用于测定对花生四烯酸钠(50 $\mu$ g/ml)引起的富血小板兔血浆的可逆性血小板聚集的抑制作用。

对极大聚集可以产生 50% 以上的抑制作用表明本发明的化合物有显著的活性。

这种体外试验表明, 本发明的化合物是治疗心血管疾病, 尤其是治疗血栓的优秀候选药物。

实施例 G: 延长出血时间

操作:

(参考 *Djana E. et al., Thrombosis Research*. 15, 191—197, 1979 *Butler K. D. et al., Thromb, Haemostasis*, 47, 46—49, 1982)

5 只小鼠一组口服本发明的化合物( 100mg/kg)1 小时后,剪去尾尖(0.5mm)。

小鼠立即垂直悬浮,小鼠的尾巴在装有 37℃ 等渗盐水的试管中浸入 2cm 深。

测得需要止血的时间为 15 秒。

使出血时间比对照组动物延长 50% 以上被认为本发明的化合物具有显著作用。

由于本发明的化合物可以延长出血时间,故该体内试验证实它们具有治疗心血管疾病的优点。

实施例 H: 低压氧试验

操作:

(参考 Gotti B., Depoortere H., *Circ, Cerebrale, Congness on Cerebral Circulation, Touloused*, 105—107, 1979)

在一组 3 只小鼠腹膜内给药( 100mg/kg) 前 30 分钟,放入氧压为 20cmHg 柱的笼子里。

在对中枢神经系统无抑制作用的情况下服用本发明的化合物的动物的存活时间比服用赋型剂的动物的存活时间延长 100%,表明本发明的化合物具有大脑保护活性。

实施例 I: 药物组合物: 片剂

每片含 5mg  $N-[2-(5-乙基苯并[b]噻吩-3-基)]乙酰胺$  片剂的 1000 片的配方:

$N-[2-(5-乙基苯并噻吩-3-基)]乙酰胺$  5g

小麦淀粉 20g

玉米淀粉 20g

|       |     |
|-------|-----|
| 乳糖    | 30g |
| 硬脂酸镁  | 2g  |
| 硅胶    | 1g  |
| 羟基纤维素 | 2g  |