



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101230033 B

(45) 授权公告日 2011.03.09

(21) 申请号 200810082809.8

(22) 申请日 2005.02.18

(30) 优先权数据

0401690 2004.02.20 FR

(62) 分案原申请数据

200580005456.6 2005.02.18

(73) 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

(72) 发明人 P·卡萨拉 A-M·科勒 A·戴诺

L·伯特 P·莱斯塔格

B·洛克哈特

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 凌立

(51) Int. Cl.

C07D 209/52 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 5703091 A, 1997.12.30, 说明书全文.

审查员 张瑶

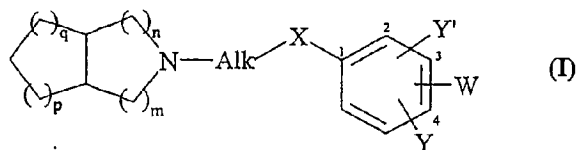
权利要求书 5 页 说明书 27 页

(54) 发明名称

氮杂双环衍生物、其制备方法及包含其的药物组合物

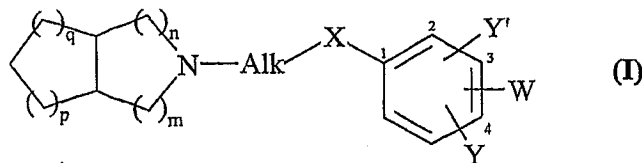
(57) 摘要

本发明涉及通式(I)的化合物、其对映异构体、非对映异构体及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐:



其中:m和n可以相同或不同,分别代表包括0和2在内的0至2的整数,这两个整数之和为2至3,包括2和3在内,p和q可以相同或不同,分别代表包括0和2在内的0至2的整数,Alk代表亚烷基、亚烯基或亚炔基链,X代表氧原子、硫原子或-N(R)-基团,其中R代表氢原子或烷基,Y、Y'和W如说明书中所定义。

1. 式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐：



其中：

● m 和 n 相同或不同, 分别代表包括 0 和 2 在内的 0 至 2 的整数, 这两个整数之和为 2 至 3, 包括 2 和 3 在内,

● p 和 q 相同或不同, 分别代表包括 0 和 2 在内的 0 至 2 的整数,

● Alk 代表亚烷基,

● Y 和 Y' 相同或不同, 分别代表氢原子或卤素元素,

● X 代表氧原子或 -N(R)- 基团, 其中 R 代表氢原子或烷基,

● W 代表选自氰基、-N(R₁)-Z₁-R₂ 和 -Z₂-NR₁R₂ 的基团, 其中当 W 代表选自氰基时, X 代表氧原子或 NR 基团,

其中：

-Z₁ 代表 -C(O)-、* -C(O)-N(R₃)-,

-Z₂ 代表 -C(O)-,

-R₁、R₂ 和 R₃ 相同或不同, 分别代表氢原子、任选取代的烷基、烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基,

其中：

- 术语“烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烃链,

- 术语“烷氧基”是指烷基 - 氧基团, 其中直链或支链烷基含有 1 至 6 个碳原子,

- 短语“任选取代的芳氧基”是指其中芳基被任选取代的基团,

- 术语“酰基”是指其中 R_a 代表氢原子或烷基的 R_aC(O)- 基团,

- 术语全卤烷基是指含有 1 至 3 个碳原子和 1 至 7 个卤素原子的直链或支链碳链,

- 术语“亚烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链二价基,

- 术语“芳基”是指苯基、萘基、2,3- 二氢茛基、茛基、二氢萘基或四氢萘基,

- 术语“环烷基”是指含有 3 至 11 个碳原子并任选含有 1 或 2 个不饱和键的烃单环或双环,

- 对术语环烷基和芳基使用的短语“任选取代”是指 i) 这些基团被 1 至 3 个相同或不同的选自烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、卤素、羟基、巯基、全卤烷基、硝基、未取代的或被一个或两个烷基取代的氨基、酰基、在氮原子上任选被一个或两个烷基取代的氨羰基、在氮原子上任选被烷基取代的酰氨基、烷氧羰基、羧基、磺基和氰基的取代基取代, 或 ii) 这些基团被芳基、环烷基或苄基取代; 所述芳基任选在具有非芳族部分和芳族部分的基团的非芳族部分上被一个或两个氧基取代, 并且所述环烷基任选被一个或两个氧基取代,

- 对术语烷基使用的短语“任选取代”是指这些基团被 1 个或 2 个相同或不同的选自烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、烷氧基、卤素、羟基、巯基、硝基、氨基、酰基、氨羰基、酰氨基、烷氧羰基、羧基、磺基、氰基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基和任选取代的芳氧基

的基团取代。

2. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 q 是 1。

3. 根据权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 n 是 1。

4. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 m 是 1。

5. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 m 是 2。

6. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 p 是 1。

7. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 p 是 2。

8. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 X 代表氧原子。

9. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 X 代表 $-N(R)-$ 基团。

10. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 Y 和 Y' 代表氢原子。

11. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 W 位于所述苯基的 4- 位上。

12. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 W 代表氰基。

13. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 W 代表 $-N(R_1)-Z_1-R_2$ 基团。

14. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 W 代表 $-Z_2-NR_1R_2$ 基团。

15. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 Z_1 代表 $-C(O)-$ 。

16. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 相同或不同, 分别代表氢原子或选自环烷基、烷氧基、任选取代的苯基、萘基和任选被下列基团取代的烷基:

- 任选取代的苯基,
- 或环烷基,
- 或一个或两个烷氧基, 或
- 苯氧基。

17. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 W 代表 $-C(O)-NR_1R_2$ 基团, 其中 R_1 和 R_2 分别独立地代表烷基或氢原子。

18. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸或碱的加成盐, 其中 W

代表 $-N(R_1)-C(O)-R_2$ 基团, 其中 R_1 和 R_2 分别独立地代表烷基或氢原子。

19. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸的加成盐, 所述化合物是 4-(3-六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基丙氧基) 苄腈。

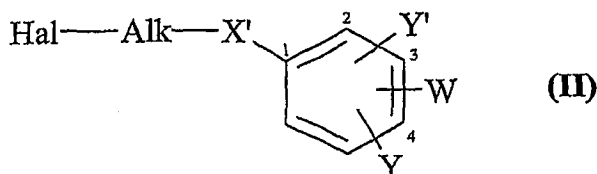
20. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸的加成盐, 所述化合物是 4-[3-(六氢环戊 [c]-吡咯 -2-(1H)-基丙氧基) 苯甲酰胺]。

21. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸的加成盐, 所述化合物是 4-[3-(六氢环戊 [c]-吡咯 -2-(1H)-基) 丙氧基]-N-甲基-苯甲酰胺。

22. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸的加成盐, 所述化合物是 4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基) 丙氧基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺。

23. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其与一种或多种可药用酸的加成盐, 所述化合物是 N-[4-(3-六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基丙氧基) 苯基] 乙酰胺。

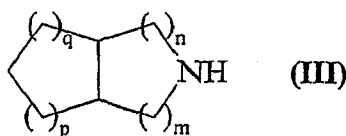
24. 制备根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的方法, 其中使用式 (II) 化合物作为原材料:



其中:

Alk 如权利要求 1 所定义, Hal 代表卤素原子, X' 代表氧原子或 $-N(p)-$ 基团, 其中 (p) 代表氢原子、常规的氮原子保护基或烷基, 且 W、Y 和 Y' 如权利要求 1 所定义,

式 (II) 的化合物在任选脱保护之后, 在碱性介质中与式 (III) 的双环缩合产生式 (I) 化合物:



其中:

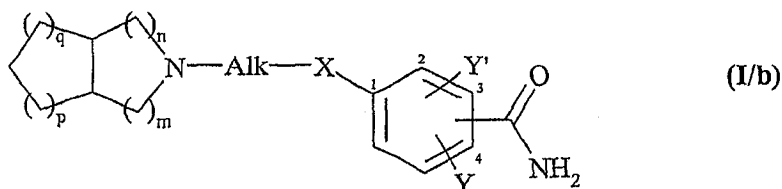
n、m、p 和 q 如权利要求 1 所定义,

式 (I) 化合物

- 任选按照常规分离技术分离为立体异构体,

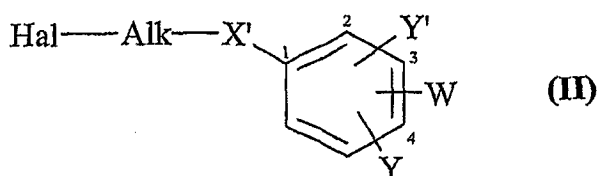
- 按照文献中描述的已知步骤制备试剂 (II) 和 (III)。

25. 制备式 (I/b) 化合物的方法, 其中使用式 (II) 化合物作为原材料:



其中:

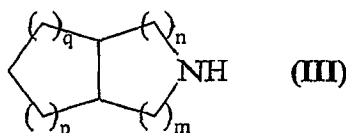
Alk、n、m、p、q、X、Y 和 Y' 如权利要求 1 中所定义



其中：

Alk 如权利要求 1 中所定义，Hal 代表卤素原子，X' 代表氧原子或 -N(p)- 基团，其中 (p) 代表氢原子、常规的氮原子保护基或烷基，且 W 为氰基、Y 和 Y' 如权利要求 1 中所定义，

式 (II) 的化合物在任选脱保护之后，在碱性介质中与式 (III) 的双环缩合产生式 (I) 化合物：

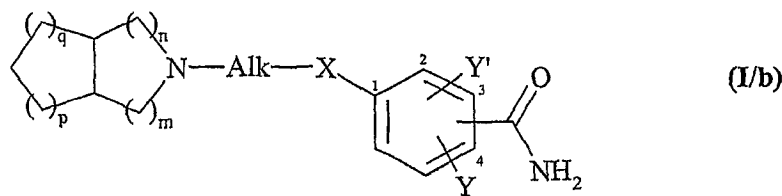


其中：

n、m、p 和 q 如权利要求 1 中所定义，

其中产生的式 (I) 化合物中 W 是氰基，

所得的式 (I) 化合物与氢氧化钠或氢氧化钾反应，产生式 (I/b) 的化合物：



所述式 (I/b) 化合物

- 任选按照常规分离技术分离为立体异构体，

- 按照文献中描述的已知步骤制备试剂 (II) 和 (III)。

26. 制备根据权利要求 24 或 25 的式 (I) 或 (I/b) 化合物的方法，其中产生的式 (I) 或 (I/b) 化合物用一种或多种可药用酸或碱转化成加成盐。

27. 药物组合物，其仅包含至少一种根据权利要求 20-21 或 23 中任一项的化合物及其加成盐，或包含至少一种所述化合物及其加成盐以及一种或多种可药用的惰性非毒性赋形剂。

28. 根据权利要求 27 的药物组合物，其包含至少一种根据权利要求 20-21 或 23 中任一项的化合物及其加成盐，用作治疗与大脑老化和神经变性疾病相关的认知缺陷以及治疗心境障碍、惊厥发作、注意力不足多动障碍、肥胖症的药物。

29. 根据权利要求 27 的药物组合物，其包含至少一种根据权利要求 20-21 或 23 中任一项的化合物及其加成盐，用作治疗与阿尔茨海默症、帕金森病、皮克病、科尔萨科夫病和血管来源的额前叶或皮层下痴呆相关的认知缺陷的药物。

30. 包含至少一种根据权利要求 20-21 或 23 中任一项的化合物及其加成盐的根据权利要求 27 的药物组合物在制备用于治疗与大脑老化和神经变性疾病相关的认知缺陷以及治疗心境障碍、惊厥发作、注意力不足多动障碍、肥胖症的药物中的应用。

31. 包含至少一种根据权利要求 20-21 或 23 中任一项的化合物及其加成盐的根据权利要求 27 的药物组合物在制备用于治疗与阿尔茨海默症、帕金森病、皮克病、科尔萨科夫病

和血管来源的额前叶或皮层下痴呆相关的认知缺陷的药物中的应用。

氮杂双环衍生物、其制备方法及其包含其的药物组合物

[0001] 本发明涉及新型氮杂双环化合物，其制备方法及其包含其的药物组合物。

[0002] 本发明的化合物由于它们在体内与中枢组胺能系统的相互作用，因此从药理学角度特别重要，并且它们可用于治疗大脑老化相关的神经疾病、心境障碍、进食行为障碍和睡眠 / 觉醒周期障碍以及注意力不足多动障碍。

[0003] 出生时预期寿命的增加导致的人口老龄化同时引起了与年龄有关的神经疾病（尤其是阿尔茨海默症）发生率的大幅提高。大脑老化，尤其是与年龄有关的神经疾病的主要临床表现为记忆和认知功能缺陷，这些可能引起痴呆。

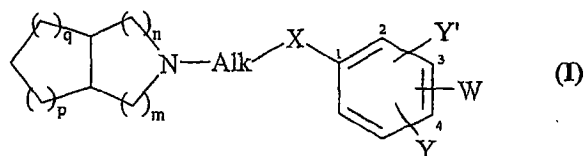
[0004] 关于中枢神经系统，近来的神经药理学研究已经证实，组胺经由中枢组胺能系统在生理或病理生理机制中起到神经递质或神经调质的作用 (Pell 和 Green, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, 9, 209-254 ; Schwartz 等, *Physiol. Rev.*, 1991, 71, 1-51)。因此，已经证实，组胺在多种生理和行为过程（例如温度调节、神经内分泌调节、昼夜节律、强直状态、运动功能、攻击性、进食行为、学习和记忆功能以及突触可塑性）中发挥作用，(Hass 等, *Histaminergic neurones : morphology and function*, Boca Raton, FL : CRC Press, 1991, 第 196-208 页 ; Brown 等, *Prog. Neurobiology*, 2001, 63, 637-672)。

[0005] 对动物进行的研究已经证实，组胺的内源突触外含量的提高能够促进机敏状态、促进学习和记忆过程并调节食物摄取并且能够阻遏惊厥发作 (Brown 等, *Prog. Neurobiol.*, 2000, 63, 637-672 ; Passani 等, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24, 107-113)。因此，对于能够提高组胺的中枢转换或释放的化合物，其可能的治疗适应征是治疗与大脑老化和与神经变性疾病有关的认识缺陷，例如阿尔茨海默症、皮克病、科尔萨科夫病和血管或其他来源的额前叶 (frontal) 或皮层下痴呆，以及治疗心境障碍、惊厥发作和注意力不足多动障碍。此外，研究已经表明，在参与饱满感调节的中枢下丘脑核层面 (level) 的组胺注射减少了大鼠进食，此外，在遗传型肥大大鼠中已经证明了组胺能传送的机能减退 (Machidori 等, *Brain Research*, 1992, 590, 180-186)。因此，进食行为障碍和肥胖症也是本发明化合物的可能治疗适应征。

[0006] 许多文献描述了包含八氢环戊 [b] 吡咯或八氢环戊 [c] 吡咯部分的化合物 [美国 2, 962, 496 ; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 10, 1009-1010 ; *Tetrahedron*, 1991, 47 (28), 5161-5172 ; *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29 (28), 3481-3482 ; *J. Med. Chem.*, 1973, 16 (4), 394-397]。已知这些化合物中的一些用于治疗心血管疾病，尤其是高血压，或用作局部麻醉剂，其他一些已经从与催化的分子内环化或环加成型化学反应有关的机制方面进行了研究。另一方面，对于这些化合物，还没有文献描述或提到其作为中枢组胺能系统激活剂的体内活性，这是本申请人要求的这些化合物的新型性。

[0007] 更特别地，本发明涉及式 (I) 化合物：

[0008]



[0009] 其中：

[0010] ● m 和 n 可以相同或不同，分别代表包括 0 和 2 在内的 0 至 2 的整数，这两个整数之和为 2 至 3，包括 2 和 3 在内，

[0011] ● p 和 q 可以相同或不同，分别代表包括 0 和 2 在内的 0 至 2 的整数，

[0012] ● Alk 代表亚烷基、亚烯基或亚炔基链，

[0013] ● Y 和 Y' 可以相同或不同，分别代表氢原子、卤素元素或烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚硫酸基、烷基磺酰基、巯基、羟基、全卤烷基、硝基、未取代的或被一个或两个烷基取代的氨基、酰基、在氮原子上任选被一个或两个烷基取代的氮羰基、在氮原子上任选被烷基取代的酰氨基、烷氧羰基、羧基、磺基或氰基，

[0014] ● X 代表氧原子、硫原子或 $-N(R)-$ 基团，其中 R 代表氢原子或烷基，

[0015] ● W 代表选自氰基，此时 X 代表氧原子或 NR 基团、 $-N(R_1)-Z_1-R_2$ 和 $-Z_2-NR_1R_2$ 的基团，

[0016] 其中：

[0017] $-Z_1$ 代表 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_4)-$ 、 $^*-C(O)-N(R_3)-$ 、 $^*-C(S)-N(R_3)-$ 、 $^*-C(NR_4)-N(R_3)-$ 、 $^*-C(O)-O-$ 、 $^*-C(S)-O-$ 或 $-S(O)_r-$ ，其中 $r = 1$ 或 2 ，且 * 对应于与 $N(R_1)$ 的连接，

[0018] $-Z_2$ 代表 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_4)-$ 、 $-S(O)_r-$ ，或一条键，

[0019] $-R_1$ 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可以相同或不同，分别代表氢原子、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基，

[0020] $-$ 或 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 与携带它们的一个或多个原子一起形成任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基，

[0021] 本发明还涉及它们的对映异构体、非对映异构体以及它们与一种或多种可药用酸或碱的加成盐，

[0022] 其中：

[0023] - 术语“烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烃链，

[0024] - 术语“链烯基”是指含有 3 至 6 个碳原子和 1 至 3 个双键的直链或支链基，

[0025] - 术语“炔基”是指含有 3 至 6 个碳原子和 1 至 3 个三键的直链或支链基，

[0026] - 术语“烷氧基”是指烷基-氧基团，其中直链或支链烷链含有 1 至 6 个碳原子，

[0027] - 短语“任选取代的芳氧基”是指其中芳基被任选取代的基团，

[0028] - 术语“酰基”是指其中 R_a 代表氢原子或烷基的 $R_aC(O)-$ 基团，

[0029] - 术语全卤烷基是指含有 1 至 3 个碳原子和 1 至 7 个卤素原子的直链或支链碳链，

[0030] - 术语“亚烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链二价基，

[0031] - 术语“亚烯基”是指含有 2 至 6 个碳原子和 1 至 3 个双键的直链或支链二价基，

[0032] - 术语“亚炔基”是指含有 2 至 6 个碳原子和 1 至 3 个三键的直链或支链二价基，

[0033] - 术语“芳基”是指苯基、萘基、2,3-二氢化茛基、茛基、二氢萘基或四氢萘基，

[0034] - 术语“杂芳基”是指单环或双环基团，其中至少一个环是芳族的，该基团含有 5 至 11 个环元和 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子，

[0035] - 术语“环烷基”是指含有 3 至 11 个碳原子并任选含有 1 或 2 个不饱和键的烃单

环或双环,

[0036] - 术语“杂环烷基”是指含有 4 至 11 个环元并含有 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子,饱和的或含有 1 或 2 个不饱和键的单环或双环基团,

[0037] - 对术语环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基使用的短语“任选取代”是指 i) 这些基团可以被 1 至 3 个相同或不同的选自烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚硫酸基、烷基磺酰基、卤素、羟基、巯基、全卤烷基、硝基、未取代的或被一个或两个烷基取代的氨基、酰基、在氮原子上任选被一个或两个烷基取代的氨羰基、在氮原子上任选被烷基取代的酰氨基、烷氧羰基、羧基、磺基和氰基的取代基取代,或 ii) 这些基团可以被芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基或苄基取代;应理解的是,芳基或杂芳基还可以在含有非芳族部分和芳族部分的基团的非芳族部分上被一个或两个氧基取代,并且环烷基或杂环烷基也可以被一个或两个氧基取代,

[0038] - 对术语烷基、链烯基或炔基使用的短语“任选取代”是指这些基团可以被 1 个或 2 个相同或不同的选自烷硫基、烷基亚硫酸基、烷基磺酰基、烷氧基、卤素、羟基、巯基、硝基、氨基、酰基、氨羰基、酰氨基、烷氧羰基、羧基、磺基、氰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳氧基的取代基取代。

[0039] 在药用酸中可以提及但不限于,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、草酸、丁二酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、甲磺酸、樟脑酸等。

[0040] 在药用碱中可以提及但不限于,氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺等。

[0041] 优选的芳基是苯基。

[0042] 有利地,本发明的化合物是式 (I) 中 q 为 1 的化合物。

[0043] 本发明的一个有利的实施方案涉及 n 代表 1 的化合物。

[0044] 本发明的优选化合物是 m 为 1 的化合物。

[0045] 本发明的其他优选化合物是 m 为 2 的化合物。

[0046] 本发明的优选化合物是 p 为 1 的化合物。

[0047] 本发明的其他优选化合物是 p 为 2 的化合物。

[0048] 本发明的尤为有利的实施方案涉及 X 代表氧原子或硫原子(更有利地为氧原子)的式 (I) 化合物。

[0049] 本发明的另一尤为有利的实施方案涉及 X 代表 $-N(R)-$ 基团(更有利为 NH) 的式 (I) 化合物。

[0050] 在一个优选实施方案中,式 (I) 的本发明化合物中的基团 Y 和 Y' 均代表氢原子。

[0051] 在本发明的另一优选实施方案中,在式 (I) 的本发明化合物中,基团 Y 代表氢原子且基团 Y' 代表卤素原子或烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚硫酸基、烷基磺酰基、巯基、羟基、全卤烷基、硝基、未取代的或被一个或两个烷基取代的氨基、酰基、在氮原子上任选被一个或两个烷基取代的氨羰基、在氮原子上任选被烷基取代的酰氨基、烷氧羰基、甲酰基、羧基、磺基或氰基。更优选地, Y' 代表卤素原子。

[0052] 尤为有利的化合物包括 $A1k$ 代表亚烷基链(更优选为亚丙基)的本发明化合物。

[0053] 本发明的尤为有利的化合物涉及 W 位于苯基 4- 位的式 (I) 化合物。

[0054] 本发明的另一有利的实施方案涉及 W 代表氰基的式 (I) 化合物。

[0055] 有利地,式 (I) 化合物是 W 代表 $-N(R_1)-Z_1-Z_2$ 基团的那些化合物。

[0056] 同样有利地,式(I)化合物是包含W代表 $-Z_2-NR_1R_2$ 基团的那些化合物。

[0057] 优选的 Z_2 基团选自 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_4)-$ 和 $S(O)_r-$ 。更优选地, Z_2 代表 $-C(O)-$ 基团。

[0058] 本发明的其他优选化合物是 Z_2 代表键的那些化合物。

[0059] 优选的 Z_1 基团选自 $-C(O)-$ 、 $^*-C(S)-$ 、 $^*-C(O)-N(R_3)-$ 、 $^*-C(S)-N(R_3)-$ 、 $^*-C(O)-O-$ 和 $-S(O)_2-$,优选 $-C(O)-$ 和 $^*-C(O)-N(R_3)-$ (更优选为 $-C(O)-$)。

[0060] 本发明的尤为有利的实施方案涉及下述式(I)化合物:其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可以相同或不同,分别代表

[0061] ●氢原子;

[0062] ●烷氧基;

[0063] ●环烷基(优选环丙基、环丁基或环己基);

[0064] ●任选取代的苯基(优选被一个或两个选自硝基、卤素、三卤烷基、烷基和烷氧基的取代基取代);

[0065] ●萘基;

[0066] ●杂芳基(优选选自噻吩基、呋喃基、吡啶基、苯并呋喃基和亚甲基二氧苯基);

[0067] ●烷基;

[0068] ●或被下列基团取代的烷基:

[0069] -被任选取代(优选被一个或两个选自卤素、三卤烷基、烷基和烷氧基的取代基取代)的苯基取代,

[0070] -或被环烷基(优选环丙基)取代,

[0071] -或被杂环烷基(优选吗啉基、哌嗪基、哌啶基)取代,

[0072] -或被杂芳基(优选噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基)取代,

[0073] -或被一个或两个烷氧基(优选甲氧基)取代,或

[0074] -被苯氧基取代。

[0075] 本发明的另一尤为有利的实施方案涉及下述式(I)化合物,其中W代表选自 $-N(R_1)-C(O)-NR_2R_3$ 、 $-N(R_1)-C(S)-NR_2R_3$ 、 $-C(O)-NR_1R_2$ 和 $-C(S)-NR_1R_2$ 的基团,其中 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 与携带它们的一个或多个原子一起形成杂环烷基或哌啶并吡啶基。

[0076] 优选的杂环烷基是含有6或7个环元的饱和单环基团,其除了氮原子外,还任选含有另一选自氮、氧和硫的杂原子;或含有6至10个环元的饱和双环基团,其除了氮原子,还任选含有另一选自氮、氧和硫的杂原子。

[0077] 本发明的另一尤为有利的实施方案涉及下述式(I)化合物,其中W代表 $-Z_2-NR_1R_2$ 基团,其中 Z_2 代表键; R_1 和 R_2 与携带它们的氮原子一起,形成杂芳基(优选咪唑基或三唑基),或 R_1 代表氢原子或烷基,且 R_2 代表芳基或杂芳基(优选杂芳基,更优选选自喹啉基、异喹啉基、喹啉基和嘌呤基)。

[0078] 有利地,式(I)化合物是下述化合物,其中W代表 $-C(O)-NR_1R_2$ 基团,其中 R_1 和 R_2 分别独立地代表烷基或氢原子,或 R_1 和 R_2 与携带它们的氮原子一起形成选自下列基团的基团:任选被烷基或苯基取代的哌嗪基;任选被烷基或苯基取代的哌啶基;氮杂环庚烷基(azepanyl);吗啉基;硫代吗啉基;八氢环戊吡咯基;二氢喹啉基和四氢喹啉基。

[0079] 本发明的尤为有利的实施方案涉及W代表 $-C(O)-NR_1R_2$ 基团,其中 R_1 和 R_2 分别独

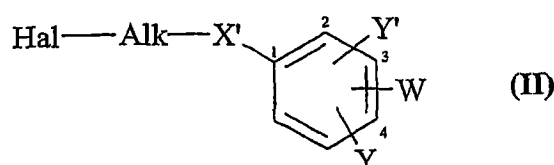
立地代表烷基或氢原子的式 (I) 化合物。

[0080] 本发明的另一尤为有利的实施方案涉及 W 代表 $-N(R_1)-C(O)-R_2$ 基团, 其中 R_1 和 R_2 分别独立地代表烷基或氢原子的式 (I) 化合物。

[0081] 在本发明的优选化合物中, 可以更具具体地提及 4-(3-六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基丙氧基) 苄腈、4-[(3-六氢环戊 [c]-吡咯 -2(1H)-基丙氧基) 苯甲酰胺、4-[3-(六氢环戊 [c]-吡咯 -2(1H)-基) 丙氧基]-N-甲基苯甲酰胺、4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基) 丙氧基]-N,N-二甲基苯甲酰胺和 N-[4-(3-六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基丙氧基) 苯基] 乙酰胺。

[0082] 本发明还涉及式 (I) 化合物的制备方法, 其特征在于其使用式 (II) 的化合物作为原材料:

[0083]

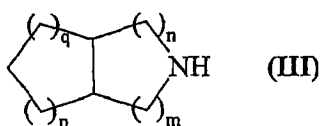


[0084] 其中:

[0085] Alk 如式 (I) 所定义, Hal 代表卤素原子, X' 代表氧原子、硫原子或 $-N(p)$ -基团, 其中 (p) 代表氢原子、常规的氮原子保护基或烷基, 且 W、Y 和 Y' 如式 (I) 所定义,

[0086] 式 (II) 的化合物在任选脱保护之后, 在碱性介质中与式 (III) 的双环缩合, 产生式 (I) 化合物:

[0087]

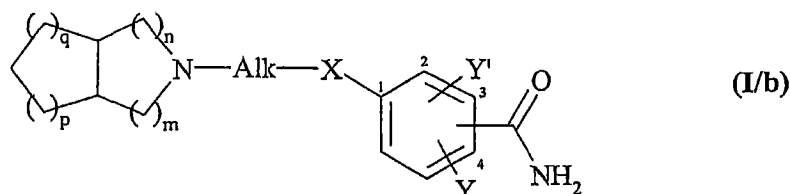


[0088] 其中:

[0089] n、m、p 和 q 如式 (I) 所定义,

[0090] 当 W 代表氰基时, 式 (I) 化合物任选与氢氧化钠或氢氧化钾反应, 产生式 (I/b) 的化合物:

[0091]



[0092] 其是式 (I) 化合物的一个特别例子, 其中 Alk、n、m、p、q、X、Y 和 Y' 如式 (I) 所定义,

[0093] 式 (I) 化合物

[0094] - 如果期望, 可以按照常规提纯技术进行提纯,

[0095] - 任选按照常规分离技术分离为立体异构体,

[0096] - 如果期望, 用一种或多种可药用酸或碱转化成加成盐,

[0097] 应理解的是：

[0098] - 可以在上述方法的过程中被认为合适的任何时候，对原料试剂 (II) 的一个或多个基团羰基、硫代羰基、氨基、烷基氨基进行保护，然后在缩合之后，根据合成的需要进行脱保护，

[0099] - 按照文献中描述的已知步骤制备试剂 (II) 和 (III)。

[0100] 本发明还涉及包含至少一种式 (I) 化合物作为活性成分（单独或与一种或多种可药用的惰性非毒性赋形剂或载体组合）的药物组合物。

[0101] 在本发明的药物组合物中，可以更具体地提及适合口服、胃肠道外、鼻或经皮给药的片剂或糖衣丸、舌下片剂、明胶胶囊剂、锭剂、栓剂、乳膏剂、软膏剂、皮肤用凝胶剂等的组合物。

[0102] 有效剂量根据患者年龄和体重、疾病的性质和严重程度以及给药途径（其可以是口服、鼻、直肠或胃肠道外给药）而变化。通常，对于每 24 小时给药 1 至 3 次的治疗，单位剂量为 0.05 至 500 毫克。

[0103] 下列实施例阐述，但不以任何方式限制本发明。通过常规光谱法和光谱测定技术确定所述化合物的结构。

[0104] 所用原材料是已知产品或按照已知步骤制备的产品。

[0105] 制备 1 :N-(4-氯丁基)-N-(4-氰基苯基)乙酰胺

[0106] 将 9 克 (54.1 毫摩尔) N-(4-氰基苯基)乙酰胺溶于 100 毫升 THF。将该混合物冷却至 0°C，然后逐滴加入 51 毫升的 nBuLi 在己烷中的 1.6N 溶液 (1.5 当量)。使该溶液静置 1 小时以回到室温，然后冷却至 0°C，接着逐滴加入 9.9 毫升 1-氯-4-碘丁烷 (81 毫摩尔)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 18 小时，然后用氯化铵 (100 毫升) 的饱和水溶液水解并用乙酸乙酯萃取。合并有机相，经硫酸镁干燥并浓缩。在二氧化硅上通过色谱法提纯（洗脱剂：石油醚 / 乙酸乙酯：1/1），产生含有预期产物的黄色油。

[0107] 制备 2 :N-(3-氯丙基)-N-(4-氰基苯基)乙酰胺

[0108] 实验步骤与制备 1 相同，但用 1-氯-3-碘丙烷代替 1-氯-4-碘丁烷。

[0109] 制备 3 :N-(2-氯乙基)-N-(4-氰基苯基)乙酰胺

[0110] 实验步骤与制备 1 相同，但用 1-氯-2-碘乙烷代替 1-氯-4-碘丁烷。

[0111] 实施例 1 :4-(3-六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基丙氧基) 苄腈草酸盐

[0112] 步骤 1 :4-(3-氯丙氧基) 苄腈

[0113] 将 0.47 克 (0.004 摩尔) 4-羟基苄腈、0.63 克 (0.004 摩尔) 1-溴-3-氯丙烷和 1.95 克 (0.006 摩尔) 碳酸铯在 10 毫升乙腈中的混合物回流加热 5 小时。

[0114] 步骤 2 :4-(3-六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基丙氧基) 苄腈草酸盐

[0115] 在环境温度下将 0.44 克 (0.004 摩尔) 八氢环戊 [c] 吡咯* 和 0.30 克 (0.002 摩尔) 碘化钠加入步骤 1 的反应混合物中，继续回流加热 16 小时。滤出沉淀物并用乙腈漂洗。将滤液浓缩至干。将残余物溶于二氯甲烷。所得溶液先用氢氧化钠溶液、再用水萃取，经硫酸镁干燥并浓缩至干。将残余物通过制备色谱技术在 Lichroprep RP-18 相上提纯。从乙醇中重结晶出草酸盐形式的标题产物。

[0116] * 按照 Roussi 和 Zang 的方法合成八氢环戊 [c] 吡咯 (Tetrahedron Lett., 1988, 29, 3481)。

[0117] ESI⁺: [M+H]⁺271.1810 (理论值: 271.1810)

[0118] 实施例 2: 4-(2-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基乙氧基)苄腈草酸盐

[0119] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 1-溴-2-氯乙烷代替步骤 1 中的 1-溴-3-氯丙烷。

[0120] 元素微量分析:

[0121]	C%	H%	N%
[0122] 计算值	62.42	6.40	8.09
[0123] 实测值	62.09	6.38	8.09

[0124] 实施例 3: 4-(4-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丁氧基)苄腈草酸盐

[0125] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 1-溴-4-氯丁烷代替步骤 1 中的 1-溴-3-氯丙烷。

[0126] 元素微量分析:

[0127]	C%	H%	N%
[0128] 计算值	63.28	6.89	7.31
[0129] 实测值	63.14	6.78	6.91

[0130] 实施例 4: N-[4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)-苯基]乙酰胺草酸盐

[0131] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 N-(4-羟基苯基)乙酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0132] ¹H NMR-(DMSO-d₆): δ (ppm): 1.40-1.80(m, 6H); 2.00(s, 3H); 2.10(quint, 2H); 2.80(m, 4H); 3.25(t, 2H); 3.60(m, 2H); 4.00(t, 2H); 6.90(d, 2H); 7.50(d, 2H); 9.80(s, 1H).

[0133] 实施例 5: N-[3-(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)-苯基]乙酰胺草酸盐

[0134] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 N-(3-羟基苯基)乙酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0135] 元素微量分析:

[0136]	C%	H%	N%
[0137] 计算值	61.21	7.19	7.14
[0138] 实测值	61.06	7.28	7.06

[0139] 实施例 6: N-乙基-4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)-苯甲酰胺

[0140] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 N-乙基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0141] 元素微量分析:

[0142]	C%	H%	N%
[0143] 计算值	71.12	8.92	8.85
[0144] 实测值	72.52	9.10	8.80

[0145] 实施例 7: N-环戊基-4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)-苯甲酰胺草酸盐

[0146] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 N-环戊基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0147] 实施例 8:N-环戊基-N-乙基-4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2-(1H)-基丙氧基)-苯甲酰胺草酸盐

[0148] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-环戊基-N-乙基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0149] 实施例 9:N,N-二乙基-4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2-(1H)-基丙氧基)-苯甲酰胺草酸盐

[0150] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N,N-二乙基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0151] 元素微量分析:

[0152]	C%	H%	N%
[0153] 计算值	63.57	7.89	6.45
[0154] 实测值	63.37	7.93	6.34

[0155] 实施例 10:N,N-二环丙基-4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2-(1H)-基丙氧基)-苯甲酰胺草酸盐

[0156] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N,N-二环丙基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0157] 实施例 11:2-{3-[4-(1-氮杂环庚烷基羰基)苯氧基]丙基}八氢环戊[c]吡咯草酸盐

[0158] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(1-氮杂环庚烷基羰基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0159] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(硫代吗啉代羰基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0160] 实施例 13:2-{3-[4-(吗啉代羰基)苯氧基]丙基}八氢环戊[c]吡咯草酸盐

[0161] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(吗啉代羰基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0162] 元素微量分析:

[0163]	C%	H%	N%
[0164] 计算值	61.59	7.19	6.25
[0165] 实测值	61.50	7.21	6.30

[0166] 实施例 14:2-{3-[4-(1-哌嗪基羰基)苯氧基]丙基}八氢环戊[c]吡咯草酸盐

[0167] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(1-哌嗪基羰基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0168] 实施例 15:2-[4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)苯甲酰基]-二氢异吲哚啉草酸盐

[0169] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基羰基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0170] 实施例 16:5-溴-2-[4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)苯甲酰基]-二氢异吲哚啉草酸盐

[0171] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-[(5-溴-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)羰基]

基]-苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0172] 实施例 17: 2-{3-[4-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基羰基)苯氧基]-丙基}八氢环戊[c]吡咯草酸盐

[0173] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 4-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基羰基)-苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0174] 元素微量分析:

[0175]	C%	H%	N%
[0176] 计算值	62.65	7.21	5.41
[0177] 实测值	63.14	7.30	5.47

[0178] 实施例 18: 4-[(4-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丁基)氨基]-苄腈草酸盐

[0179] 步骤 1: N-(4-氰基苯基)-N-(4-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丁基)-乙酰胺

[0180] 将制备 1 中合成的 2 克 (8 毫摩尔) 氯化物与 1.5 克八氢环戊[c]吡咯 (2 当量) 和 12 毫克 NaI (0.01 当量) 一起溶于 65 毫升乙醇。将混合物回流加热 18 小时, 然后在真空中蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯, 然后用 N 氢氧化钠溶液洗涤。经硫酸镁干燥有机相, 浓缩并在二氧化硅上通过柱色谱法提纯 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙醇: 9/1), 产生 1.4 克预期产物。

[0181] 步骤 2: 4-[(4-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丁基)氨基]苄腈草酸盐

[0182] 在上述步骤中制备的化合物 (423 毫克) 在 2.6 毫升乙醇中的溶液中加入 133 毫克 (1.5 当量) 乙醇化钠。将混合物回流加热 5 小时, 然后在真空中浓缩。将残余物溶于二氯甲烷, 用水洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 接着蒸发溶剂。通过柱色谱法提纯 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙醇/氢氧化铵: 10/0.5/0.25), 可以获得 330 毫克产物。将 260 毫克该化合物溶于乙醇, 然后加入 2.5 当量溶于乙醇的草酸, 从而使盐沉淀。

[0183] ESI⁺: [M+H]⁺284.2085 (理论值: 284.2127)

[0184] 实施例 19: 4-[(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙基)氨基]苄腈草酸盐

[0185] 实验步骤与实施例 18 相同, 但用制备 2 的试剂代替制备 1 的试剂。

[0186] 元素微量分析:

[0187]	C%	H%	N%
[0188] 计算值	63.49	7.01	11.69
[0189] 实测值	63.22	7.04	11.47

[0190] 实施例 20: 4-[(2-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基乙基)氨基]苄腈草酸盐

[0191] 实验步骤与实施例 18 相同, 但用制备 3 的试剂代替制备 1 的试剂。

[0192] 元素微量分析:

[0193]	C%	H%	N%
[0194] 计算值	60.81	6.49	11.56
[0195] 实测值	60.60	6.00	11.30

[0196] 实施例 21: 4-[(4-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丁基)氨基]-苯甲酰胺草酸盐

[0197] 将 436 毫克实施例 18 的化合物溶于 4 毫升乙醇。将 86 毫克氢氧化钾 (1 当量) 溶于 1.5 毫升水, 然后加入醇溶液中。将混合物回流加热 1.5 小时, 然后蒸发至干。将残余物溶于二氯甲烷。将所得溶液用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 然后在真空中浓缩。产物以草酸盐

形式结晶。

[0198] ESI⁺: [M+H]⁺302.2212 (理论值: 302.2232)

[0199] 实施例 22: 4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)苯甲酰胺草酸盐

[0200] 实验步骤与实施例 21 相同, 但使用实施例 1 的化合物作原材料。

[0201] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0202]			
[0203] 计算值	60.30	6.93	7.40
[0204] 实测值	60.21	6.65	7.31

[0205] 实施例 23: 4-[(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙基)氨基]-苯甲酰胺草酸盐

[0206] 实验步骤与实施例 21 相同, 但使用实施例 19 的化合物作原材料。

[0207] 实施例 24: 4-[(2-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基乙基)氨基]-苯甲酰胺草酸盐

[0208] 实验步骤与实施例 21 相同, 但使用实施例 20 的化合物作原材料。

[0209] 实施例 25: N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-甲基丙酰胺草酸盐

[0210] 实验步骤与实施例 31 相同, 但用 2-甲基丙酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0211] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0212]			
[0213] 计算值	61.20	7.66	6.45
[0214] 实测值	61.32	7.47	6.24

[0215] 实施例 26: N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2,2-二甲基丙酰胺

[0216] 实验步骤与实施例 31 相同, 但用 2,2-二甲基丙酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0217] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0218]			
[0219] 计算值	73.22	9.36	8.13
[0220] 实测值	73.69	9.33	8.20

[0221] 实施例 27: N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-环丙烷甲酰胺

[0222] 实验步骤与实施例 31 相同, 但用环丙烷甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0223] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0224]			
[0225] 计算值	73.14	8.59	8.53
[0226] 实测值	72.04	8.67	8.31

[0227] 实施例 28: N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-环丁烷甲酰胺

[0228] 实验步骤与实施例 31 相同, 但用环丁烷甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0229] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0230]			

- [0231] 计算值 73.65 8.83 8.18
- [0232] 实测值 73.24 8.68 8.12
- [0233] 实施例 29:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-环己烷甲酰胺
- [0234] 实验步骤与实施例 31 相同,但用环己烷甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。
- [0235] 元素微量分析:
- [0236] C% H% N%
- [0237] 计算值 74.56 9.25 7.56
- [0238] 实测值 74.20 9.38 7.40
- [0239] 实施例 30:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-4-硝基苯甲酰胺
- [0240] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 4-硝基苯甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。
- [0241] 元素微量分析:
- [0242] C% H% N%
- [0243] 计算值 67.46 6.65 10.26
- [0244] 实测值 68.18 6.60 10.31
- [0245] 实施例 31:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-4-氟苯甲酰胺
- [0246] 步骤 1:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯胺
- [0247] 在 6N 盐酸中回流加热 1.5 克实施例 4 的化合物以使其酸解,由此获得标题化合物。然后将混合物浓缩并在 20 毫升水和 10 毫升 1N 氢氧化钠溶液中制成碱性,随后用二氯甲烷萃取。通过有机相的浓缩获得白色固体 (1.08 克)。
- [0248] 步骤 2:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-4-氟苯甲酰胺
- [0249] 将 0.24 克 (1mM) 上述步骤中合成的化合物溶于 2.5 毫升无水四氢呋喃,然后在冰浴中冷却。逐滴依次加入 0.21 毫升 (1.5mM) 三乙胺和 0.26 克 (1mM) 4-氟苯甲酰氯。混合物置于冰浴中并搅拌,然后在环境温度中放置 16 小时并搅拌。用乙酸乙酯稀释该溶液,并用 (6N) 氢氧化钠溶液萃取,用水洗涤,然后经硫酸镁干燥并浓缩。通过从乙醇中重结晶,以草酸盐形式获得标题产物 (参看实施例 18 的步骤 2)。
- [0250] 元素微量分析:
- [0251] C% H% N%
- [0252] 计算值 72.23 7.12 7.32
- [0253] 实测值 72.26 7.10 7.34
- [0254] 实施例 32:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-氟苯甲酰胺
- [0255] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 2-氟苯甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。
- [0256] 元素微量分析:
- [0257] C% H% N%
- [0258] 计算值 72.23 7.12 7.32

- [0259] 实测值 72.01 7.03 7.28
- [0260] 实施例 33:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2,4-二氟苯甲酰胺
- [0261] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 2,4-二氟苯甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。
- [0262] 元素微量分析:
- | [0263] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0264] 计算值 | 68.98 | 6.54 | 7.00 |
| [0265] 实测值 | 69.02 | 6.72 | 6.99 |
- [0266] 实施例 34:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-4-三氟甲基苯甲酰胺
- [0267] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 4-三氟甲基苯甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。
- [0268] 元素微量分析:
- | [0269] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0270] 计算值 | 66.65 | 6.29 | 6.48 |
| [0271] 实测值 | 66.64 | 6.39 | 6.51 |
- [0272] 实施例 35:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-三氟甲基苯甲酰胺
- [0273] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 2-三氟甲基苯甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。
- [0274] 元素微量分析:
- | [0275] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0276] 计算值 | 66.65 | 6.29 | 6.48 |
| [0277] 实测值 | 66.36 | 6.34 | 6.36 |
- [0278] 实施例 36:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-4-甲氧基苯甲酰胺草酸盐
- [0279] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 4-甲氧基苯甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。
- [0280] 元素微量分析:
- | [0281] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0282] 计算值 | 64.45 | 6.66 | 5.78 |
| [0283] 实测值 | 64.57 | 6.65 | 5.78 |
- [0284] 实施例 37:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-萘甲酰胺
- [0285] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 2-萘甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。
- [0286] 元素微量分析:
- | [0287] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0288] 计算值 | 78.23 | 7.29 | 6.76 |

[0289] 实测值 78.36 7.26 6.81

[0290] 实施例 38 :N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-1-萘甲酰胺草酸盐

[0291] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 1-萘甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0292] 元素微量分析:

[0293] C% H% N%

[0294] 计算值 69.03 6.39 5.55

[0295] 实测值 68.57 6.33 5.68

[0296] 实施例 39 :N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-呋喃甲酰胺

[0297] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 2-呋喃甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0298] 元素微量分析:

[0299] C% H% N%

[0300] 计算值 71.16 7.39 7.90

[0301] 实测值 70.90 7.44 7.87

[0302] 实施例 40 :N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-噻吩甲酰胺

[0303] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 2-噻吩甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0304] 元素微量分析:

[0305] C% H% N% S%

[0306] 计算值 68.08 7.07 7.56 8.65

[0307] 实测值 68.21 7.09 7.50 8.52

[0308] 实施例 41 :N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-异烟酰胺

[0309] 实验步骤与实施例 31 相同,但用异烟酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0310] 元素微量分析:

[0311] C% H% N%

[0312] 计算值 72.30 7.45 11.50

[0313] 实测值 72.63 7.57 11.44

[0314] 实施例 42 :N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-苯并[h]噻吩-3-甲酰胺

[0315] 实验步骤与实施例 31 相同,但用苯并[b]噻吩-3-甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0316] 元素微量分析:

[0317] C% H% N% S%

[0318] 计算值 71.40 6.71 6.66 7.62

[0319] 实测值 71.00 6.89 6.57 7.41

[0320] 实施例 43 :N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-苯基乙酰胺

[0321] 实验步骤与实施例 31 相同,但用苯基乙酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0322] 元素微量分析:

[0323] C% H% N%

[0324] 计算值 76.16 7.99 7.40

[0325] 实测值 76.33 8.00 7.26

[0326] 实施例 44:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺草酸盐

[0327] 实验步骤与实施例 31 相同,但用(3,4-二甲氧基苯基)乙酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0328] 元素微量分析:

[0329] C% H% N%

[0330] 计算值 63.62 6.86 5.30

[0331] 实测值 63.32 6.72 5.22

[0332] 实施例 45:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-(2-噻吩基)乙酰胺

[0333] 实验步骤与实施例 31 相同,但用(2-噻吩基)乙酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0334] 元素微量分析:

[0335] C% H% N% S%

[0336] 计算值 68.72 7.34 7.28 8.34

[0337] 实测值 68.57 7.45 7.20 8.92

[0338] 实施例 46:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2,2-二苯基乙酰胺草酸盐

[0339] 实验步骤与实施例 31 相同,但用二苯基乙酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0340] 元素微量分析:

[0341] C% H% N%

[0342] 计算值 70.57 6.66 5.14

[0343] 实测值 70.15 6.72 5.18

[0344] 实施例 47:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-3-苯基丙酰胺草酸盐

[0345] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 3-苯基丙酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0346] 元素微量分析:

[0347] C% H% N%

[0348] 计算值 67.20 7.10 5.80

[0349] 实测值 66.85 7.14 5.74

[0350] 实施例 48:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-2-甲氧基乙酰胺草酸盐

[0351] 实验步骤与实施例 31 相同,但用甲氧基乙酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。

[0352] 元素微量分析:

- [0353] C% H% N%
- [0354] 计算值 56.96 6.98 6.09
- [0355] 实测值 57.28 6.77 6.05
- [0356] 实施例 49:N'-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-N,N-二甲脲
- [0357] 实验步骤与实施例 31 相同,但用二甲基酰胺氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。
- [0358] 元素微量分析:
- [0359] C% H% N%
- [0360] 计算值 68.85 8.82 12.68
- [0361] 实测值 68.84 9.09 12.29
- [0362] 实施例 50:N-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯基}-4-吗啉并甲酰胺
- [0363] 实验步骤与实施例 31 相同,但用 4-吗啉并甲酰氯代替步骤 2 中的 4-氟苯甲酰氯。
- [0364] 元素微量分析:
- [0365] C% H% N%
- [0366] 计算值 67.53 8.37 11.25
- [0367] 实测值 67.67 8.67 11.41
- [0368] 实施例 51:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-苯基-苯甲酰胺草酸盐
- [0369] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-羟基-N-苯基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0370] 元素微量分析:
- [0371] C% H% N%
- [0372] 计算值 75.79 7.74 7.69
- [0373] 实测值 75.46 7.82 7.60
- [0374] 实施例 52:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-(4-氟苯基)苯甲酰胺
- [0375] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(4-氟苯基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0376] 元素微量分析:
- [0377] C% H% N%
- [0378] 计算值 72.23 7.12 7.32
- [0379] 实测值 71.85 7.23 7.31
- [0380] 实施例 53:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)苯甲酰胺
- [0381] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0382] 元素微量分析:
- [0383] C% H% N%

[0384] 计算值 70.57 6.91 6.86

[0385] 实测值 70.46 7.06 7.08

[0386] 实施例 54:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-环己基苯甲酰胺草酸盐

[0387] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-环己基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0388] 元素微量分析:

[0389] C% H% N%

[0390] 计算值 74.56 9.25 7.56

[0391] 实测值 74.11 9.30 7.36

[0392] 实施例 55:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-甲基-N-环己基苯甲酰胺草酸盐

[0393] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-甲基-N-环己基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0394] 元素微量分析:

[0395] C% H% N%

[0396] 计算值 65.80 8.07 5.90

[0397] 实测值 65.06 7.64 6.07

[0398] 实施例 56:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N,N-二环己基苯甲酰胺草酸盐

[0399] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N,N-二环己基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0400] 元素微量分析:

[0401] C% H% N%

[0402] 计算值 76.95 9.80 6.19

[0403] 实测值 76.23 9.86 6.11

[0404] 实施例 57:2-{3-[4-(1-哌啶基羰基)苯氧基]丙基}八氢环戊[c]吡咯草酸盐

[0405] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-哌啶并羰基苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0406] 元素微量分析:

[0407] C% H% N%

[0408] 计算值 61.09 7.18 5.70

[0409] 实测值 61.05 7.33 5.60

[0410] 实施例 58:1-{4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]苯甲酰基}-1,2,3,4-四氢喹啉草酸氢盐

[0411] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(3,4-二氢-1(2H)-喹啉基羰基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0412] 元素微量分析:

[0413] C% H% N%

[0414] 计算值 63.33 6.40 5.72

- [0415] 实测值 63.47 6.61 5.16
- [0416] 实施例 59:2-[3-(4-[哌啶并哌啶并羰基苯氧基)丙基]八氢环戊[c]吡咯草酸氢盐
- [0417] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-哌啶并哌啶并羰基苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0418] 元素微量分析:
- | [0419] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0420] 计算值 | 57.82 | 6.98 | 6.32 |
| [0421] 实测值 | 57.51 | 7.17 | 6.27 |
- [0422] 实施例 60:2-(3-{4-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基]苯氧基}丙基)八氢环戊[c]吡咯草酸氢盐
- [0423] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基]苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0424] 元素微量分析:
- | [0425] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0426] 计算值 | 54.45 | 6.26 | 7.06 |
| [0427] 实测值 | 54.82 | 6.51 | 7.00 |
- [0428] 实施例 61:2-(3-{4-[(4-苄基-1-哌嗪基)羰基]苯氧基}丙基)八氢环戊[c]吡咯草酸盐
- [0429] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-[(4-苄基-1-哌嗪基)羰基]苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0430] 元素微量分析:
- | [0431] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0432] 计算值 | 56.90 | 6.04 | 5.85 |
| [0433] 实测值 | 58.55 | 6.39 | 6.43 |
- [0434] 实施例 62:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-(1-苄基-哌啶基)苯甲酰胺
- [0435] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(1-苄基哌啶基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0436] 元素微量分析:
- | [0437] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0438] 计算值 | 75.45 | 8.52 | 9.10 |
| [0439] 实测值 | 75.36 | 8.52 | 9.07 |
- [0440] 实施例 63:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-(环丙基甲基)苯甲酰胺
- [0441] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(环丙基甲基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0442] 元素微量分析:
- | [0443] | C% | H% | N% |
|--------|----|----|----|
|--------|----|----|----|

[0444] 计算值 73.65 8.83 8.18

[0445] 实测值 72.99 8.92 8.80

[0446] 实施例 64:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-苄基苯甲酰胺草酸盐

[0447] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-苄基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0448] 元素微量分析:

[0449] C% H% N%

[0450] 计算值 76.16 7.99 7.40

[0451] 实测值 76.20 8.06 7.41

[0452] 实施例 65:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-苄基-N-甲基苯甲酰胺

[0453] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-苄基-N-甲基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0454] 元素微量分析:

[0455] C% H% N%

[0456] 计算值 67.20 7.10 5.80

[0457] 实测值 66.85 7.17 5.82

[0458] 实施例 66:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-苄基-N-(4-甲氧基苯基)苯甲酰胺草酸盐

[0459] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-苄基-N-(4-甲氧基苯基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0460] 元素微量分析:

[0461] C% H% N%

[0462] 计算值 68.97 6.66 4.87

[0463] 实测值 68.18 6.50 4.86

[0464] 实施例 67:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-(4-甲基苄基)苯甲酰胺

[0465] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(4-甲基苄基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0466] 元素微量分析:

[0467] C% H% N%

[0468] 计算值 76.50 8.22 7.14

[0469] 实测值 76.28 8.19 7.06

[0470] 实施例 68:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-(3-甲基苄基)苯甲酰胺

[0471] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(3-甲基苄基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0472] 元素微量分析:

- [0473] C% H% N%
- [0474] 计算值 76.50 8.22 7.14
- [0475] 实测值 76.01 8.31 6.96
- [0476] 实施例 69 :4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基)丙氧基]-N-(2-甲基苄基)苯甲酰胺
- [0477] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(2-甲基苄基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0478] 元素微量分析:
- [0479] C% H% N%
- [0480] 计算值 76.50 8.22 7.14
- [0481] 实测值 76.38 8.32 7.05
- [0482] 实施例 70 :4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基)丙氧基]-N-(4-三氟甲基苄基)苯甲酰胺
- [0483] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(4-三氟甲基苄基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0484] 元素微量分析:
- [0485] C% H% N%
- [0486] 计算值 67.25 6.55 6.27
- [0487] 实测值 67.24 6.47 6.23
- [0488] 实施例 71 :4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基)丙氧基]-N-(3-三氟甲基苄基)苯甲酰胺草酸盐
- [0489] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(3-三氟甲基苄基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0490] 元素微量分析:
- [0491] C% H% N%
- [0492] 计算值 60.44 5.82 5.22
- [0493] 实测值 59.40 5.77 5.07
- [0494] 实施例 72 :4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基)丙氧基]-N-(4-吡啶基甲基)苯甲酰胺
- [0495] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(4-吡啶基苄基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0496] 元素微量分析:
- [0497] C% H% N%
- [0498] 计算值 72.79 7.70 11.07
- [0499] 实测值 72.11 7.56 10.81
- [0500] 实施例 73 :4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基)丙氧基]-N-糠基苯甲酰胺
- [0501] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-糠基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0502] 元素微量分析:

[0503] C% H% N%

[0504] 计算值 71.71 7.66 7.60

[0505] 实测值 70.68 7.77 7.56

[0506] 实施例 74:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-[2-(2-噻吩基)乙基]苯甲酰胺

[0507] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-[2-(2-噻吩基甲基)乙基]-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0508] 元素微量分析:

[0509] C% H% N% S%

[0510] 计算值 69.31 7.59 7.03 8.05

[0511] 实测值 69.28 7.63 6.89 8.01

[0512] 实施例 75:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)苯甲酰胺

[0513] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0514] 元素微量分析:

[0515] C% H% N%

[0516] 计算值 71.65 8.02 6.19

[0517] 实测值 71.80 8.09 6.16

[0518] 实施例 76:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-[2-(1-吡啶基)乙基]苯甲酰胺

[0519] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-[2-(1-吡啶基)乙基]-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0520] ¹H NMR-(DMSO D₆): δ (ppm): 1.20-1.75(m, 12H); 1.90(quint, 2H); 2.15(m, 2H); 2.30-2.50(m, 8H); 2.60(m, 4H); 3.55(quad, 2H); 4.05(t, 2H); 7.00(d, 2H); 7.80(d, 2H); 8.20(t, 1H).

[0521] 实施例 77:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-(2-吗啉并乙基)苯甲酰胺

[0522] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(2-吗啉并乙基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0523] 元素微量分析:

[0524] C% H% N%

[0525] 计算值 68.80 8.79 10.46

[0526] 实测值 68.62 8.84 10.34

[0527] 实施例 78:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯甲酰胺草酸氢盐

[0528] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0529] 元素微量分析:

- [0530] C% H% N%
- [0531] 计算值 56.24 6.29 9.72
- [0532] 实测值 55.99 6.44 9.60
- [0533] 实施例 79 :4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基) 丙氧基]-N-(2-苯氧基乙基) 苯甲酰胺
- [0534] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 N-(2-苯氧基乙基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0535] 元素微量分析:
- [0536] C% H% N%
- [0537] 计算值 73.50 7.89 6.86
- [0538] 实测值 72.76 7.82 6.85
- [0539] 实施例 80 :4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基) 丙氧基]-N-(2-甲氧基乙基) 苯甲酰胺草酸盐
- [0540] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 N-(2-甲氧基乙基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0541] 元素微量分析:
- [0542] C% H% N%
- [0543] 计算值 60.54 7.39 6.42
- [0544] 实测值 61.07 7.54 6.49
- [0545] 实施例 81 :4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基) 丙氧基]-N-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基) 乙基] 苯甲酰胺草酸盐
- [0546] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 N-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基) 乙基]-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0547] 元素微量分析:
- [0548] C% H% N%
- [0549] 计算值 59.99 7.55 5.83
- [0550] 实测值 59.54 7.44 5.60
- [0551] 实施例 82 :4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基) 丙氧基]-N-(叔丁氧基) 苯甲酰胺
- [0552] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 N-(叔丁氧基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0553] 元素微量分析:
- [0554] C% H% N%
- [0555] 计算值 69.97 8.95 7.77
- [0556] 实测值 70.05 9.00 7.69
- [0557] 实施例 83 :4-[3-(六氢环戊 [c] 吡咯 -2(1H)-基) 丙氧基]-N-(2-乙基丁基) 苯甲酰胺草酸盐
- [0558] 实验步骤与实施例 1 相同, 但用 N-(2-乙基丁基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0559] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0560]			
[0561]	计算值	64.91	8.28
[0562]	实测值	64.93	8.38

	C%	H%	N%
[0561]	计算值	64.91	8.28
[0562]	实测值	64.93	8.38

	C%	H%	N%
[0562]	实测值	64.93	8.38

[0563] 实施例 84:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-异丙基苯甲酰胺
实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-异丙基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0564] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0565]			
[0566]	计算值	72.69	9.15
[0567]	实测值	73.10	9.36

	C%	H%	N%
[0566]	计算值	72.69	9.15
[0567]	实测值	73.10	9.36

	C%	H%	N%
[0567]	实测值	73.10	9.36

[0568] 实施例 85:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-(叔丁基)苯甲酰胺草酸盐

[0569] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(叔丁基)-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0570] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0571]			
[0572]	计算值	63.57	7.89
[0573]	实测值	63.82	8.12

	C%	H%	N%
[0572]	计算值	63.57	7.89
[0573]	实测值	63.82	8.12

	C%	H%	N%
[0573]	实测值	63.82	8.12

[0574] 实施例 86:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-丙基苯甲酰胺草酸盐

[0575] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-丙基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0576] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0577]			
[0578]	计算值	62.84	7.67
[0579]	实测值	63.24	8.09

	C%	H%	N%
[0578]	计算值	62.84	7.67
[0579]	实测值	63.24	8.09

	C%	H%	N%
[0579]	实测值	63.24	8.09

[0580] 实施例 87:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N,N-二甲基苯甲酰胺草酸盐

[0581] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N,N-二甲基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0582] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0583]			
[0584]	计算值	58.53	6.92
[0585]	实测值	58.51	6.99

	C%	H%	N%
[0584]	计算值	58.53	6.92
[0585]	实测值	58.51	6.99

	C%	H%	N%
[0585]	实测值	58.51	6.99

[0586] 实施例 88:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N,N-二丙基苯甲酰胺草酸盐

[0587] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N,N-二丙基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0588] 元素微量分析:

[0589]		C%	H%	N%
[0590]	计算值	64.91	8.28	6.06
[0591]	实测值	64.73	8.39	5.94

[0592] 实施例 89:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-乙基-N-甲基苯甲酰胺草酸盐

[0593] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-乙基-N-甲基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0594] 元素微量分析:

[0595]		C%	H%	N%
[0596]	计算值	59.34	7.15	6.02
[0597]	实测值	59.26	7.16	5.91

[0598] 实施例 90:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-丙基-N-甲基苯甲酰胺草酸盐

[0599] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-丙基-N-甲基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0600] 元素微量分析:

[0601]		C%	H%	N%
[0602]	计算值	63.57	7.89	6.45
[0603]	实测值	63.62	8.11	6.38

[0604] 实施例 91:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-异丙基-N-甲基苯甲酰胺草酸盐

[0605] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-异丙基-N-甲基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0606] 元素微量分析:

[0607]		C%	H%	N%
[0608]	计算值	63.57	7.89	6.45
[0609]	实测值	63.95	8.30	6.37

[0610] 实施例 92:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-(叔丁基)-N-甲基苯甲酰胺草酸盐

[0611] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-(叔丁基)-N-甲基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0612] 元素微量分析:

[0613]		C%	H%	N%
[0614]	计算值	64.26	8.09	6.25
[0615]	实测值	63.81	8.10	6.20

[0616] 实施例 93:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-N-甲基苯甲酰胺

[0617] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 N-甲基-4-羟基苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。

[0618] 元素微量分析:

- [0619] C% H% N%
- [0620] 计算值 71.49 8.67 9.26
- [0621] 实测值 71.35 8.85 9.18
- [0622] 实施例 94:4-[3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基]-3-溴苯甲酰胺草酸盐
- [0623] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-羟基-3-溴苯甲酰胺代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0624] ESI⁺: [M+H]⁺367.1031 (理论值:367.1021)
- [0625] 实施例 95:2-{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯氧基]丙基}八氢环戊[c]-吡咯草酸氢盐
- [0626] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(1H-咪唑-1-基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0627] 元素微量分析:
- [0628] C% H% N%
- [0629] 计算值 55.68 5.88 8.40
- [0630] 实测值 55.81 5.57 8.51
- [0631] 实施例 96:2-{3-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基]丙基}八氢环戊[c]吡咯草酸盐
- [0632] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0633] 元素微量分析:
- [0634] C% H% N%
- [0635] 计算值 59.69 6.51 13.92
- [0636] 实测值 58.83 6.39 13.35
- [0637] 实施例 97:N-[4-(3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)苯基)-N-(2-噁啉基)胺草酸盐
- [0638] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(2-噁啉基氨基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0639] 元素微量分析:
- [0640] C% H% N%
- [0641] 计算值 59.92 6.37 12.42
- [0642] 实测值 59.43 6.47 11.67
- [0643] 实施例 98:N-[4-(3-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)苯基)-2-喹啉基胺草酸氢盐
- [0644] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(2-喹啉基氨基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0645] 元素微量分析:
- [0646] C% H% N%
- [0647] 计算值 61.37 5.86 7.40

- [0648] 实测值 61.49 6.02 7.32
- [0649] 实施例 99:N-[4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)苯基]-2-异喹啉基胺
- [0650] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(1-异喹啉基氨基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0651] 元素微量分析:
- | [0652] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|-------|
| [0653] 计算值 | 77.49 | 7.54 | 10.84 |
| [0654] 实测值 | 76.81 | 7.68 | 10.68 |
- [0655] 实施例 100:N-[4-(3-六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基丙氧基)苯基]-9H-嘌呤-6-基胺
- [0656] 实验步骤与实施例 1 相同,但用 4-(9H-嘌呤-6-基氨基)苯酚代替步骤 1 中的 4-羟基苄腈。
- [0657] 元素微量分析:
- | [0658] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|-------|
| [0659] 计算值 | 66.64 | 6.92 | 22.20 |
| [0660] 实测值 | 66.84 | 7.03 | 21.81 |
- [0661] 实施例 101:4-(3-八氢-2(1H)-异喹啉基丙氧基)苄腈
- [0662] 实验步骤与实施例 1 相同,但用十氢异喹啉代替步骤 2 中的八氢环戊[c]吡咯。按照 Wiktop. B 的方法 (J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2617) 合成十氢异喹啉。
- [0663] 元素微量分析:
- | [0664] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0665] 计算值 | 64.93 | 7.27 | 7.21 |
| [0666] 实测值 | 63.93 | 7.03 | 7.01 |
- [0667] 实施例 102:4-(3-八氢-2H-异吲哚-2-基丙氧基)苄腈草酸盐
- [0668] 实验步骤与实施例 1 相同,但用八氢异吲哚代替步骤 2 中的八氢环戊[c]吡咯。按照 Matsuki 等人的方法 (Chem. Pharm. Bull., 1994, 42(1), 9-18) 合成八氢异吲哚。
- [0669] 元素微量分析:
- | [0670] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0671] 计算值 | 64.15 | 7.00 | 7.48 |
| [0672] 实测值 | 63.86 | 6.89 | 7.55 |
- [0673] 实施例 103:4-(4-八氢-2(1H)-异喹啉基丁氧基)苄腈草酸盐
- [0674] 实验步骤与实施例 3 相同,但用十氢异喹啉代替步骤 2 中的八氢环戊[c]吡咯。
- [0675] 元素微量分析:
- | [0676] | C% | H% | N% |
|------------|-------|------|------|
| [0677] 计算值 | 68.98 | 7.29 | 6.66 |
| [0678] 实测值 | 64.54 | 7.25 | 6.73 |
- [0679] 实施例 104:4-(3-八氢-2H-异吲哚-2-基丙氧基)苯甲酰胺
- [0680] 步骤 1:4-(3-八氢-2H-异吲哚-2-基丙氧基)苄腈

[0681] 实验步骤与实施例 1 相同,但用八氢异吲哚代替步骤 2 中的八氢环戊 [c] 吡咯。

[0682] 步骤 2:4-(3-八氢-2H-异吲哚-2-丙氧基)苯甲酰胺

[0683] 实验步骤与实施例 21 相同,但用上述步骤的化合物代替实施例 18 的化合物。

[0684] ESI⁺: [M+H]⁺303.2072(理论值:303.2073)

[0685] 实施例 105:N-甲基-4-(3-八氢-2H-异吲哚-2-丙氧基)苯甲酰胺

[0686] 实验步骤与实施例 1 相同,但在步骤 1 中用 N-甲基-4-羟基苯甲酰胺代替 4-羟基苄腈,并在步骤 2 中用八氢异吲哚代替八氢环戊 [c] 吡咯。

[0687] ESI⁺: [M+H]⁺317.2240(理论值:317.2229)

[0688] 实施例 106:N,N-二甲基-4-(3-八氢-2H-异吲哚-2-丙氧基)苯甲酰胺

[0689] 实验步骤与实施例 1 相同,但在步骤 1 中用 N,N-二甲基-4-羟基苯甲酰胺代替 4-羟基苄腈,并在步骤 2 中用八氢异吲哚代替八氢环戊 [c] 吡咯。

[0690] 元素微量分析:

	C%	H%	N%
[0691]			
[0692] 计算值	72.69	9.15	8.48
[0693] 实测值	72.25	9.21	8.37

[0694] 本发明化合物的药理学研究

[0695] 实施例 A:N^t-甲基组胺在 NMRI 小鼠中的大脑剂量

[0696] 按照 Taylor 等人的方法 (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267) 进行的本研究的目的是评测本发明的化合物作为 H3 型中枢组胺能受体拮抗剂的间接体内活性。通过口服被研究的化合物后测量 N^t-甲基组胺 (组胺的主要代谢物) 的中枢水平来揭示这种活性。N^t-甲基组胺大脑浓度的提高表明通过阻碍 H3 型中枢组胺能受体而提高了组胺的转换。

[0697] 通过口服本发明的化合物或其载体 (20 毫升 / 千克) 治疗 NMRI 小鼠 (18-20 克)。药理治疗后两个小时,处死动物,取出脑,在液氮中冷冻,称重并在 0.1N HClO₄ 中在 4°C 均浆。离心均浆 (15000g, 17 分钟, 4°C)。取出上清液并分成等分试样。将等分试样在液氮中冷冻并储存在 -80°C 直至对它们进行分析。

[0698] 通过毛细管电泳和激光诱导荧光的组合进行 N^t-甲基组胺中枢水平的测定。(J. Chromatogr. A., 1996, 755, 99-115)。N^t-甲基组胺的组织水平表示成纳克 / 克新鲜脑。用单因素方差分析,然后如果需要,用补充分析 (Dunnett' s 检验) 来比较用载体 (对照) 治疗的动物和用本发明化合物治疗的动物 (n = 5 / 组) 的 N^t-甲基组胺中枢水平。

[0699] 结果表明,口服 3 至 10 毫克 / 千克剂量的本发明化合物能够将 N^t-甲基组胺的内源大脑浓度提高 50% 以上。作为例子,在 3 毫克 / 千克的剂量下,实施例 4、22 和 93 的化合物分别将 N^t-甲基组胺的内源大脑浓度提高了 52%、33% 和 90%,而在 10 毫克 / 千克的口服剂量下,实施例 22 的化合物将 N^t-甲基组胺的内源大脑浓度提高了 85%。这些结果证明本发明化合物是大脑组胺能系统的有效激活剂,并且通过口服途径具有活性,作用持续时间为至少数小时。

[0700] 实施例 B:药物组合物

[0701] 均含有 100 毫克剂量的 1000 片的制备配方:

[0702] 实 施 例 2 2 的 化 合 物..... 100 克

- [0703] 羟丙基纤维素
..... 20 克
- [0704] 聚乙烯吡咯烷酮
..... 20 克
- [0705] 小麦淀粉
..... 150 克
- [0706] 乳糖
..... 900 克
- [0707] 硬脂酸镁
..... 30 克