



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103694252 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 02

(21) 申请号 201410014382. 3

(22) 申请日 2014. 01. 14

(71) 申请人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眼大道
639 号

(72) 发明人 陈国华 肖芳芳

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006. 01)

A61K 31/496 (2006. 01)

A61P 7/02 (2006. 01)

A61P 9/10 (2006. 01)

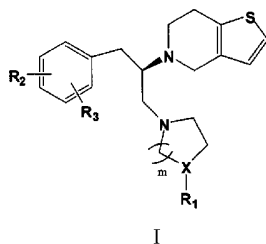
权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

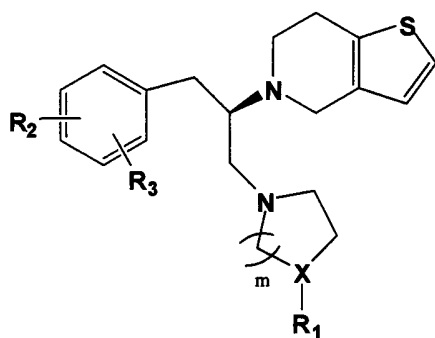
一种噻吩并吡啶类化合物及其抗血小板聚集
活性

(57) 摘要

本发明公开了一种噻吩并吡啶类化合物及其药
学上可接受的盐, 结构如式 I 所示, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 m 的定义同说明书, 本发明还公开了该
噻吩并吡啶类化合物的合成方法和其在抗血小板
聚集方面的活性, 以及在血栓性疾病上的应用。



1. 一种如通式 I 所示的噻吩并吡啶类化合物及其药学上可接受的盐：



I

m 为 0-3；

其中 X 代表 N、O 或 S；

R_1 代表氢、取代或未取代苯基、 $-\text{COR}_4$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烃基，该烃基可以被以下任意一个或多个基团取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤素取代的烷氧基、卤素、羟基、硝基、腈基、苯基、被取代的苯基、被取代的五、六元杂环（杂原子可以同时或分别为硫、氧、氮）、芳基、被取代的芳基、无取代或单取代或双取代的氨基；

上述 R_4 代表氢、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 的烷烃、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 卤素取代的烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 卤素取代的烷氧基、苯基、被取代的苯基、被取代的五、六元杂环（杂原子可以同时或分别为硫、氧、氮）、芳基、被取代的芳基；

R_2 、 R_3 基团，和上述 R_1 中取代或未取代苯基上的基团可以同时或分别代表氢、卤素、腈基、羟基、羧基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷烃、被卤素、羟基、硝基、氨基、腈基、单取代氨基、双取代氨基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷烃、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、被卤素、羟基、硝基、氨基、腈基、单取代氨基、双取代氨基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{OCOR}_6$ 、 $-\text{NHCOR}_7$ 、 $-\text{CONR}_8$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、氯甲酰基；

上述 $R_5\text{-R}_{11}$ 为 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 的烃基，可以被以下任意一个或多个基团取代：卤素、羟基、硝基、氨基、腈基、单取代氨基、双取代氨基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 X 为 N。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 m 为 2。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的直链或支链的烃基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_2 、 R_3 均为氢。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，本发明所述的该化合物的药学上可接受的盐是指无机酸盐和有机酸盐，其中无机酸盐有硫酸氢盐、硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硝酸盐；有机酸盐有乙酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、草酸盐、枸橼酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、丙酮酸盐。

7. 如权利要求 1 和 6 所述的化合物，其药学上可接受的盐为草酸盐。

8. 如权利要求 1 所述的化合物，其中式 I 代表的化合物所示如下：

(1) (R)-5-[1-苄基-2-(4-甲基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

(2) (R)-5-[1-苄基-2-(4-乙基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

(3) (R)-5-[1-苄基-2-(4-E 丙基哌嗪基)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

(4) (R)-5-[1-苄基-2-(4-正丁基哌嗪基)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

(5) (R)-5-[1-苄基-2-(4-烯丙基哌嗪基)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

(6) (R)-5-[1-苄基-2-(4-正己基哌嗪基)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

(7) (R)-5-[1-苄基-2-(4-环戊基哌嗪基)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

(8) (R)-5-[1-苄基-2-(4-异丙基哌嗪基)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐。

9. 如权利要求 1 所述的化合物,其在抗血小板聚集方面的作用以及在心绞痛、心肌梗死、冠状动脉粥样硬化等心血管疾病方面的应用。

一种噻吩并吡啶类化合物及其抗血小板聚集活性

技术领域：

[0001] 本发明涉及噻吩并吡啶类化合物的抗血小板聚集活性以及在心脑血管疾病的应用，属于医药技术领域。

背景技术：

[0002] 心脑血管疾病是一种严重威胁人类，特别是 50 岁以上中老年人健康的常见病，全世界每年死于心脑血管疾病的人数高达 1500 万人，居各种死因首位。心脑血管疾病已成为人类死亡病因最高的头号杀手！心脑血管疾病具有“发病率高、致残率高、死亡率高、复发率高，并发症多”即“四高一多”的特点，目前，我国心脑血管疾病患者已经超过 2.7 亿人！我国每年死于心脑血管疾病近 300 万人，占我国每年总死亡病因的 51%。因此预防和治疗心脑血管疾病药物的开发成为近年来关注和研究的重点。

[0003] 在心脑血管疾病中，血小板的激活和聚集起了核心作用，因而研究抑制血小板激活与聚集成为研究热点。在正常的血管中，血小板处于静息状态，当血管壁受损暴露血管内皮下的基质，血小板就会通过其表面的膜蛋白 GPIb 和 vWF 因子结合而粘附于内皮下的胶原组织，并且通过其表面的胶原受体 GP I a/IIa 和 GPV I 直接与胶原结合，从而牢固的粘附于内皮下胶原组织从而发生一系列反应，如花生四烯酸 (AA) 代谢，产生血栓烷 A2 (TXA2) 和释放细胞内颗粒内容物 ADP，最终导致血小板 GPIIb/IIIa 复合物的构型改变，形成粘附分子受体，其与纤维蛋白原的结合而使血小板之间相互粘附、聚集，在血管破损处形成早期的止血血栓。同时通过血小板的释放产物，可以进一步引起血管收缩，刺激白细胞，损伤内皮细胞，促进血液凝固，导致血栓形成。ADP 是血小板激活、聚集效应放大的重要激动剂，通过阻断 ADP 受体来抑制血小板作用已经成为阻止病理性血栓形成（冠心病、脑血管病、肺栓塞、血栓静脉炎等）及心肌梗死、不稳定性心绞痛、周围血管疾病等的重要手段。

[0004] 氯吡格雷是目前临床一线的 ADP 受体抑制剂类抗血小板药，是一种新型、高效、安全的抗凝血药。它最先由法国的赛诺菲公司公开在专利中，并与 1986 年研制开发成功。1998 年 3 月首先在美国上市，随后进入欧洲、加拿大、澳大利亚以及新加坡等多国市场，国内外需求量逐年上升。是目前临床上最常使用的抗血小板药物之一，年销售额达 70 亿美元。氯吡格雷是不可逆的 P2Y₁₂ 受体阻断剂，具有很强的抗血小板聚集活性，此外，该类药物还可抑制 ADP 介导的 α 颗粒的释放，长久有效阻止内皮损伤部位的血栓形成。与其它抗血小板药物相比，具有疗效好、费用低、不良反应小等优点，但也存在不可忽视的缺点，如：起效慢、血小板抑制作用的个体差异大、对血小板的不可逆作用等，而且还存在血栓性血小板减少性紫癜和溶血尿毒综合症。因此，在原来的基础上再进行改造，寻找更加安全、有效的该类药物已成为抗血小板药物研究的热点。本研究参照氯吡格雷及其同系列的药物结构，同时考虑 ADP 受体拮抗剂的构效关系，设计了一系列噻吩并吡啶化合物，并进行了抗血小板聚集性的测定，期望活得效果更佳的新化合物。

发明内容：

[0005] 本发明的目的在于提供一种新的噻吩并吡啶类化合物,其抗血小板聚集作用可用于治疗血栓引起的心脑血管疾病,可制成新的抗血栓药物。

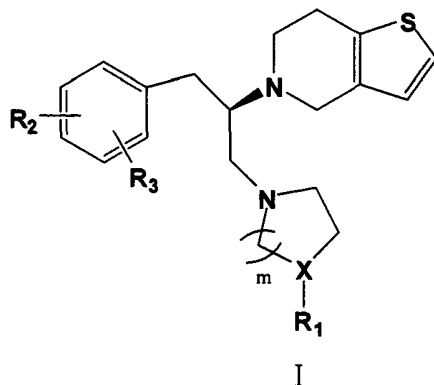
[0006] 本发明的另一个目的在于公开了其药学上可接受的药用盐。

[0007] 本发明再一个目的在于提供一种新的噻吩并吡啶类化合物及其药用盐的制备方法。

[0008] 本发明还有一个目的在于公开该噻吩并吡啶类化合物的抗血小板聚集活性和其在由血栓引起的心脑血管疾病的应用。

[0009] 本发明涉及如式 I 所示的化合物及其药学上可接受的盐：

[0010]



[0011] m 为 0-3；

[0012] 其中 X 代表 N、O 或 S；

[0013] R_1 代表氢、取代或未取代苯基、 $-\text{COR}_4$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基,该烷基可以被以下任意一个或多个基团取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤素取代的烷氧基、卤素、羟基、硝基、腈基、苯基、被取代的苯基、被取代的五、六元杂环（杂原子可以同时或分别为硫、氧、氮）、芳基、被取代的芳基、无取代或单取代或双取代的氨基；

[0014] 上述 R_4 代表氢、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 的烷烃、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 卤素取代的烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 卤素取代的烷氧基、苯基、被取代的苯基、被取代的五、六元杂环（杂原子可以同时或分别为硫、氧、氮）、芳基、被取代的芳基；

[0015] R_2 、 R_3 基团,和上述 R_1 中取代或未取代苯基上的基团可以同时或分别代表氢、卤素、腈基、羟基、羧基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷烃、被卤素、羟基、硝基、氨基、腈基、单取代氨基、双取代氨基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷烃、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、被卤素、羟基、硝基、氨基、腈基、单取代氨基、双取代氨基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{OCOR}_6$ 、 $-\text{NHCOR}_7$ 、 $-\text{CONR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、氯甲酰基；

[0016] 上述 $R_5\text{-R}_{11}$ 为 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 的烷基,可以被以下任意一个或多个基团取代：卤素、羟基、硝基、氨基、腈基、单取代氨基、双取代氨基；

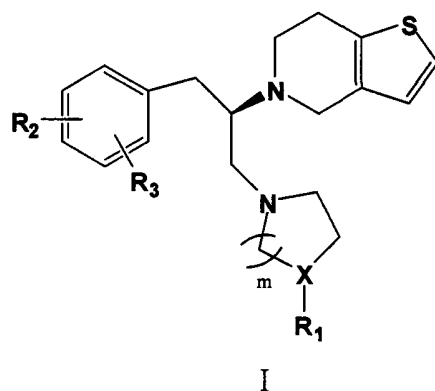
[0017] 本发明所述的该化合物的药理上可接受的盐是指无机酸盐和有机酸盐,其中无机酸盐有硫酸氢盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硝酸盐；有机酸盐有乙酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、草酸盐、枸橼酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、丙酮酸盐；

[0018] 本发明具有结构式 I 的化合物及其药学上可接受的盐,较佳的化合物为 $X = \text{N}$, $m = 2$, R_1 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的直链或支链的烷基, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$ ；

[0019] 本发明具有结构式 I 的化合物及其药学上可接受的盐,较佳的药用盐为草酸盐；

[0020] 本发明具有结构式 I 的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分化合物为：

[0021]



[0022]

	m	R ₁	R ₂ , R ₃
I ₁	2		H
I ₂	2		H
I ₃	2		H
I ₄	2		H
I ₅	2		H
I ₆	2		H
I ₇	2		H
I ₈	2		H

[0023] I₁: (R)-5-[1-苄基-2-(4-甲基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

[0024] I₂: (R)-5-[1-苄基-2-(4-乙基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

[0025] I₃: (R)-5-[1-苄基-2-(4-正丙基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

[0026] I₄: (R)-5-[1-苄基-2-(4-正丁基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

[0027] I₅: (R)-5-[1-苄基-2-(4-烯丙基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

[0028] I₆: (R)-5-[1-苄基-2-(4-正己基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

[0029] I₇: (R)-5-[1-苄基-2-(4-环戊基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

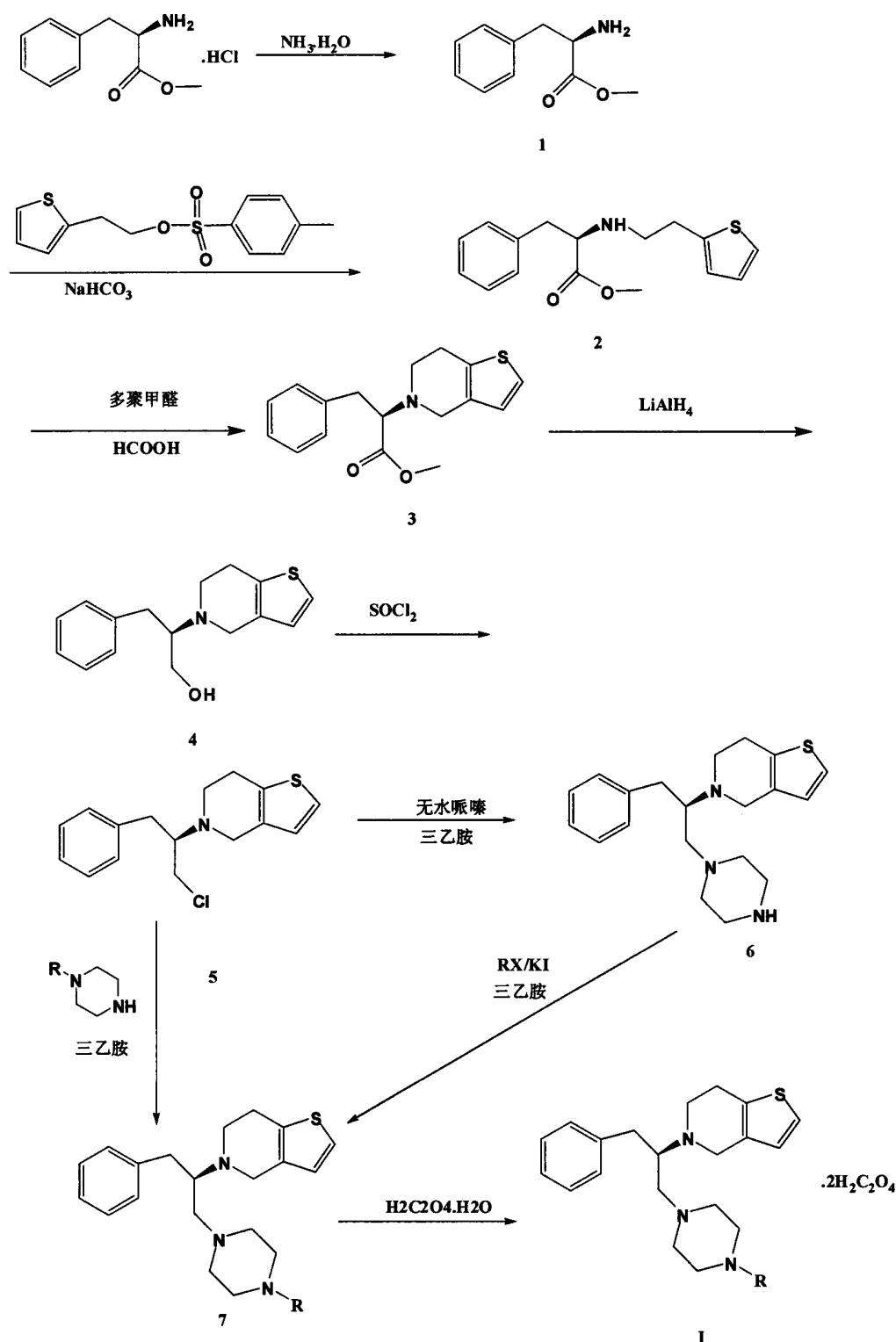
[0030] I₈: (R)-5-[1-苄基-2-(4-异丙基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐

[0031] 同时化合物 I 的制备方法如下：

[0032] 以 L- 苯丙氨酸甲酯盐酸盐为原料,用氨水将其游离出来后与 2- 噻吩乙醇对甲苯磺酸酯反应生成中间体 2((R)-2-[2-(噻吩 -2- 基) 乙氨基] 苯丙酸甲酯),在多聚甲醛、无水甲酸的条件下发生环合反应得到中间体 3((R)-2-[(4,5,6,7- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶)-5- 基] 苯丙酸甲酯),用四氢铝锂将中间体 3 的酯基还原成醇羟基后与氯化亚砷发生卤代反应,然后直接与 N- 取代哌嗪反应,或先与无水哌嗪反应,再与卤代烃作用得到终产物的游离碱,最后与草酸成盐即得终产物。

[0033] 合成路线如下：

[0034]



[0035] 通过药理实验,可得到该氯吡格雷衍生物的抗血小板聚集的活性:

[0036] 实验材料:

[0037] 药品及试剂:本发明合成的化合物(I₁-I₈);阳性对照药硫酸氢氯吡格雷(福建广生堂药业股份有限公司);0.5% CMC-Na的生理盐水溶液;

[0038] 动物:雄性大鼠,南京医科大学实验动物中心所提供;

[0039] 仪器:Thermo Scientific Heraeus Multifuge X3R离心机(北京金业德祥科技有限公司),LG-PABER-I四通道血小板聚集凝血因子测试仪(北京中勤世帝科学仪器有限

公司)；

[0040] 实验方法：

[0041] 选取健康雄性 SD 大鼠，体重 200g-250g，随机分组，包括空白溶剂对照组、硫酸氢氯吡格雷阳性对照组以及 I₁-I₈ 实验组，共 10 组，每组 3 只。硫酸氢氯吡格雷以及候选化合物用 0.5% CMC-Na 生理盐水配制，剂量为 3mg/ml，临用前配制。实验前大鼠禁食 24 小时，实验当天大鼠称重，按 30mg/kg 灌胃给药，正常组给予 2ml 的 0.5% CMC-Na 生理盐水。给药 2 小时后，大鼠腹腔注射戊巴比妥钠 (2%，40mg/kg) 麻醉，自颈总动脉取血，每只至少获得 6ml 收集于预先含 1ml 的 3.8% 枸橼酸钠溶液的抗凝管中，颠倒抗凝管 8 次以使血液与枸橼酸钠溶液充分混合。

[0042] 收集所有血样后，制备富血小板血浆 (PRP) 和贫血小板血浆 (PPP)，具体过程如下：全血于 1800rpm 离心 10 分钟，小心分离上层液体，获得 PRP，剩余血浆于 3000rpm 离心 10 分钟，分离上层液体，获得 PPP。分离的 PPP 和 PRP 室温保存，在 2 小时内进行抗血小板聚集测试。

[0043] 所获 PRP 采用 LG-PABER-I 四通道血小板聚集凝血因子测试仪 (北京中勤世帝科学仪器有限公司)，按公司提供操作流程测定 ADP (终浓度 1.08um) 诱导的血小板最大聚集百分率。

[0044] 药理活性数据如下：

[0045]

组别	血小板最大聚集率 (%)	血小板聚集抑制率 (%)
溶剂	53.1 ± 4.6	
硫酸氢氯吡格雷	31.8 ± 7.3	40.0
I ₁	39.4 ± 5.6	44.6
I ₂	40.2 ± 8.1	24.3
I ₃	46.7 ± 1.7	11.9
I ₄	45.9 ± 6.7	13.5
I ₅	31.9 ± 5.1	39.8
I ₆	30.4 ± 5.4	42.7
I ₇	38.6 ± 7.3	27.3
I ₈	35.1 ± 8.1	33.8

[0046] 结论：化合物 I₁ 和 I₆ 抗血小板聚集效果优于硫酸氢氯吡格雷，但无统计学差异，化合物 I₅ 抗血小板聚集效果与硫酸氢氯吡格雷无差异，其它化合物抗血小板聚集效果显著低于硫酸氢氯吡格雷，但是仍显著高于溶剂组。可见化合物 I₁ 和 I₆ 有继续开发的潜力，为开

发抗血小板聚集药物提供了新的途径。

[0047] 具体实施方案如下：

[0048] 实施例 1：

[0049] (R)-5-[1-苄基-2-(4-甲基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐(I₁)

[0050] 在 25ml 的茄形瓶中加入 (0.6g, 0.0021mol) 中间体 5((R)-5-(1-苄基氯乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶)、5ml 乙腈、0.43ml 三乙胺、0.03g KI 和 (1.15ml, 0.0105mol) N-甲基哌嗪, 搅拌, 回流反应 11 小时。将溶剂旋除后加入 10ml 乙酸乙酯、5ml 水, 搅拌 10 分钟, 静置, 分出有机层, 水层用乙酸乙酯萃取 (10ml×3), 合并有机层, 用水洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 旋干得 0.64g 黄色油状物粗品, 过柱得浅黄色油状物纯品 0.41g。收率 57.1%。IR(KBr, cm⁻¹) ν: 3061, 3024, 2934, 2838, 2874, 1602, 1494, 1455, 1374, 1283, 1165, 1083, 1050, 1012, 747, 698; ¹H NMR(300MHz CDCl₃) δ: 2.26(3H, s, -NCH₃), 2.28-2.98(16H, m, -PhCH₂NCH₂CH₂-saifen-, -CH₂N(CH₂)₄NCH₃), 3.16-3.18(1H, m, -(CH₂)₂CH-N-), 3.73-3.92(2H, m, -N-CH₂-saifen-), 6.73-6.74(1H, d, J = 6.0Hz, -CH = CH-S), 7.11-7.12(1H, d, J = 6.0, -CH = CH-S-), 7.20-7.28(5H, m, ArH); ESI-MS m/z: 356.2[M+H]⁺。

[0051] 取 0.3g 游离碱在异丙醇条件下加草酸成盐, 得浅黄色固体 (I₁) 0.44g, 收率 97.8%, 熔点: 166-168°C。

[0052] 实施例 2：

[0053] (R)-5-[1-苄基-2-(4-乙基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐(I₂)

[0054] 参照 I₁ 的合成方法合成 I₂ 的游离碱 0.38g。收率 55.6%。IR(KBr, cm⁻¹) ν: 3061, 3024, 2927, 2808, 2360, 1602, 1452, 1379, 1275, 1165, 1013, 749, 698; ¹H NMR(300MHz CDCl₃) δ: 1.05-1.09(3H, t, -NCH₂CH₃), 2.26-3.00(18H, m, -PhCH₂NCH₂CH₂-saifen-, -CH₂N(CH₂)₄NCH₂CH₃), 3.17-3.19(1H, m, -(CH₂)₂CH-N-), 3.73-3.92(2H, m, -N-CH₂-saifen-), 6.73-6.75(1H, d, J = 6.0Hz, -CH = CH-S), 7.06-7.08(1H, d, J = 6.0Hz, -CH = CH-S-), 7.11-7.29(5H, m, ArH); ESI-MS m/z: 370.3[M+H]⁺。

[0055] 取 0.2g 游离碱在异丙醇条件下加草酸成盐, 得浅黄色固体 (I₂) 0.29g, 收率 98.3%, 熔点: 168-169°C。

[0056] 实施例 3：

[0057] (R)-5-[1-苄基-2-(4-正丙基哌嗪基)]乙基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐(I₃)

[0058] 在 25ml 的茄形瓶中加入 (0.54g, 0.0016mol) 中间体 6((R)-5-(1-苄基哌嗪乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶)、5ml 乙腈、0.03g KI、0.33ml 三乙胺和 (0.29ml, 0.032mol) 溴代正丙烷, 搅拌, 回流 12 小时。抽滤, 滤液旋干后、加 10ml 二氯甲烷溶解, 饱和 NaCl 洗, 水洗, 无水 NaSO₄ 干燥, 过滤, 旋干得褐色油状物的粗品 0.33g, 过柱纯化得淡黄色油状物 0.25g。收率 40.6%。IR(KBr, cm⁻¹) ν: 3060, 3021, 2929, 1739, 1601, 1456, 1384, 1275, 1261, 1073, 749, 700; ¹H NMR(300MHz CDCl₃) δ: 0.86-0.93(3H, t, -N(CH₂)₂CH₃), 1.45-1.55(2H, m, -NCH₂CH₂CH₃), 2.26-2.98(18H, m, -PhCH₂NCH₂CH₂-saifen-, -CH₂N(CH₂)₄NCH₂

CH_3), 3.17-3.19 (1H, m, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{N}-$), 3.75-3.93 (2H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{saifen}-$), 6.74-6.76 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH}-\text{S}$), 7.07-7.09 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH}-\text{S}$), 7.19-7.29 (5H, m, ArH); ESI-MS m/z : 384.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0059] 取 0.2g 游离碱在异丙醇条件下加草酸成盐, 得白色固体 (I_3) 0.28g, 收率 97.2%。熔点: 171-172°C。

[0060] 实施例 4:

[0061] (R)-5-[1-苄基-2-(N-正丁基哌嗪)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐 (I_4)

[0062] 参照 I_3 的合成方法合成 I_4 的游离碱 0.33g。收率 41.6%。IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3061, 3025, 2928, 2807, 1738, 1650, 1602, 1495, 1455, 1376, 1311, 1275, 1162, 1013, 738, 698; ^1H NMR (300MHz CDCl_3) δ : 0.89-0.94 (3H, t, $-\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.27-1.35 ($-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.41-1.49 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.25-2.97 (18H, m, $-\text{PhCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-\text{saifen}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3.18 (1H, m, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{N}-$), 3.74-3.92 (2H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{saifen}-$), 6.73-6.75 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH}-\text{S}$), 7.06-7.08 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH}-\text{S}$), 7.18-7.29 (5H, m, ArH); ESI-MS m/z : 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0063] 取 0.2g 游离碱在异丙醇条件下加草酸成盐, 得白色固体 0.28g (I_4), 收率 96.6%, 熔点: 176-178°C。

[0064] 实施例 5:

[0065] (R)-5-[1-苄基-2-(N-烯丙基哌嗪)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐 (I_5)

[0066] 参照 I_3 的合成方法合成 I_5 的游离碱 0.2g。收率 40.3%。IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3062, 3005, 2932, 2807, 1643, 1602, 1495, 1455, 1380, 1332, 1275, 1159, 1012, 920, 770, 740, 699; ^1H NMR (300MHz CDCl_3) δ : 2.28-3.02 (18H, m, $-\text{PhCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-\text{saifen}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3.19 (1H, m, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{N}-$), 3.73-3.92 (2H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{saifen}-$), 5.13-5.21 (2H, m, $-\text{CH} = \text{CH}_2$), 5.85-5.87 (1H, m, $-\text{CH} = \text{CH}_2$), 6.73-6.75 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH}-\text{S}$), 7.06-7.08 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH}-\text{S}$), 7.11-7.29 (5H, m, ArH); ESI-MS m/z : 382.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0067] 取 0.1g 游离碱在异丙醇条件下加草酸成盐, 得白色固体 (I_5) 0.14g, 收率 96.6%。熔点: 190-191°C。

[0068] 实施例 6:

[0069] (R)-5-[1-苄基-2-(N-正己基哌嗪)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐 (I_6)

[0070] 参照 I_3 的合成方法合成 I_6 的游离碱, 得黄色油状物 0.37g。收率 66.9%。IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3025, 2925, 2854, 1601, 1487, 1459, 1384, 1261, 1072, 1022, 801, 749, 698; ^1H NMR (300MHz CDCl_3) δ : 0.86-0.89 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.22-1.35 (8H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2.23-2.99 (18H, m, $-\text{PhCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-\text{saifen}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3.19 (1H, m, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{N}-$), 3.74-3.91 (2H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{saifen}-$), 6.73-6.75 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH}-\text{S}$), 7.06-7.08 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH}-\text{S}$), 7.11-7.28 (5H, m, ArH); ESI-MS m/z : 426.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0071] 取 0.2g 游离碱在异丙醇条件下加草酸成盐,得白色固体 (I_6) 0.28g, 收率 99.6%, 熔点: 198-200°C。

[0072] 实施例 7:

[0073] (R)-5-[1-苄基-2-(N-环戊基哌嗪)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐 (I_7)

[0074] 参照 I_3 的合成方法合成 I_7 的游离碱。得黄色油状物 0.21g。收率 39.4%。IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3005, 2955, 2805, 1602, 1455, 1379, 1275, 1260, 1012, 747, 700; ^1H NMR (300MHz CDCl_3) δ : 1.27-1.84 (8H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_4$), 2.36-2.97 (17H, m, $-\text{PhCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-saifen-}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NCH}(\text{CH}_2)_4$), 3.19 (1H, m, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH-N-}$), 3.73-3.92 (2H, m, $-\text{N-CH}_2\text{-saifen-}$), 6.73-6.75 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH-S}$), 7.06-7.08 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH-S-}$), 7.11-7.28 (5H, m, ArH); ESI-MS m/z : 410.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0075] 取 0.1g 游离碱在异丙醇条件下加草酸成盐,得白色固体 (I_7) 0.14g, 收率 98.0%, 熔点: 195-196°C。

[0076] 实施例 8:

[0077] (R)-5-[1-苄基-2-(N-异丙基哌嗪)]乙基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]并吡啶草酸盐 (I_8)

[0078] 参照 I_3 的合成方法合成 I_7 的游离碱。得黄色油状物 0.19g。收率 38.5%。IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3061, 2926, 2809, 1738, 1602, 1454, 1382, 1275, 1128, 1014, 750, 698; ^1H NMR (300MHz CDCl_3) δ : 1.03-1.06 (6H, d, $J = 9\text{Hz}$), 2.35-2.99 (17H, m, $-\text{PhCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-saifen-}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.17-3.19 (1H, m, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH-N-}$), 3.74-3.91 (2H, m, $-\text{N-CH}_2\text{-saifen-}$), 6.73-6.75 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH-S}$), 7.06-7.08 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH} = \text{CH-S-}$), 7.18-7.28 (5H, m, ArH); ESI-MS m/z : 384.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0079] 取 0.1g 游离碱在异丙醇条件下加草酸成盐,得白色固体 (I_8) 0.14g, 收率 95.2%, 熔点: 171-172°C。