

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D451/10

A61K 31/46 A61P 43/00



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01817144.3

[43] 公开日 2004年1月14日

[11] 公开号 CN1468236A

[22] 申请日 2001.9.28 [21] 申请号 01817144.3

[30] 优先权

[32] 2000.10.14 [33] DE [31] 10050994.0

[86] 国际申请 PCT/EP01/11226 2001.9.28

[87] 国际公布 WO02/32899 德 2002.4.25

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.10

[71] 申请人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 赫尔穆特·迈斯纳

格尔德·莫什豪泽

迈克尔·P·皮珀 杰拉尔德·波尔

理查德·赖克尔 乔格·斯佩克

罗尔夫·班霍尔泽

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 范明娥 张平元

权利要求书5页 说明书27页

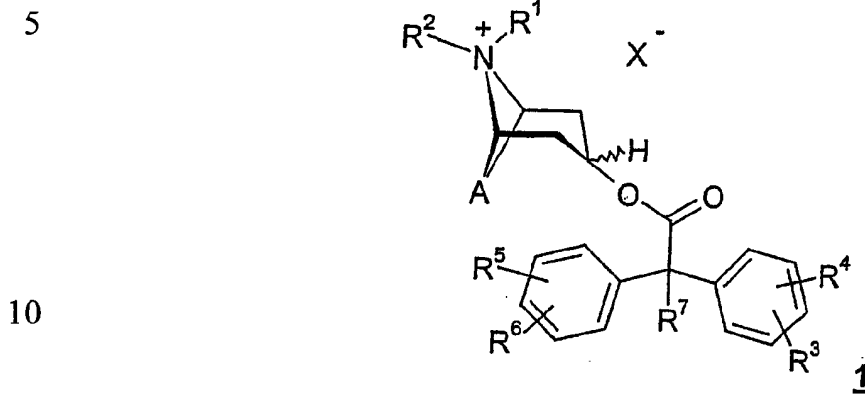
[54] 发明名称 可作为药物的新颖抗胆碱能制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明是有关通式I的新颖抗胆碱能制剂，其中A，X<sup>-</sup>及R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>，R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>基具有如权利要求及说明书中所述定义，其制法及其作为药物组合物的用途。

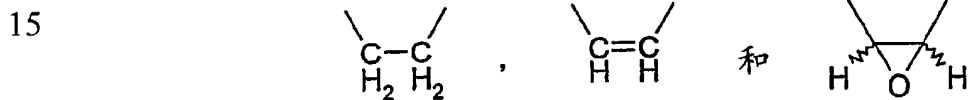
ISSN 1008-4274

## 1. 一种通式 1 的化合物



其中

A 表示双键基，它选自



X<sup>-</sup> 表示具有单一负电荷的阴离子，

R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，其可视需要被羟基或卤原子取代；

20 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 可相同或相异，分别表示氢，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，羟基，CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub> 或卤原子；

25 R<sup>7</sup> 表示氢，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-亚烷基-卤原子，卤原子-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-亚烷基-OH, CF<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-亚烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，-O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-卤原子，-O-COCF<sub>3</sub> 或卤原子，

25 视需要可以其个别光学异构物、个别对映异构物混合物或外消旋混合物形式存在，

其中，若 A 表示  时，

R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 表示甲基以及

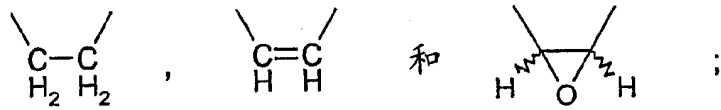
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 表示氢，

30 R<sup>7</sup> 不可同时为氢。

2. 如权利要求 1 的通式 1 化合物，

其中

A 表示双键基, 它选自



- 5 X<sup>-</sup> 表示带有单一负电荷的阴离子, 选自氯阴离子、溴阴离子、甲基硫酸根、4-甲苯磺酸根及甲烷磺酸根;
- R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 可相同或相异, 分别表示一个选自甲基、乙基、正丙基及异丙基的基团, 其可视需要被羟基或氟取代;
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 可相同或相异, 分别表示氢, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴, CN, CF<sub>3</sub> 或 NO<sub>2</sub>;
- 10 R<sup>7</sup> 表示氢, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, -CH<sub>2</sub>-F, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-OMe, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe, -CH<sub>2</sub>-OEt, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF<sub>3</sub>, -O-COCF<sub>3</sub>, 氟, 氯或溴,
- 15 视需要地可以其个别光学异构物、个别对映异构物混合物或外消旋混合物形式存在。

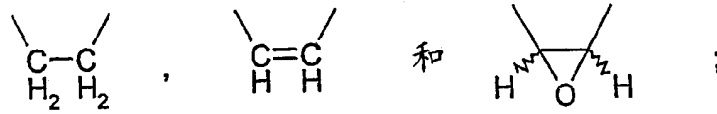
3. 如权利要求 1 或 2 中任一项的通式 1 化合物,

其中

- 20 A 表示双键基, 选自
- 
- The image shows three chemical structures representing different types of double bonds. The first is ethane (C-C with two H<sub>2</sub> groups). The second is ethene (C=C with two H atoms). The third is ethylene oxide (a three-membered ring with one oxygen atom and two carbons, each with an H atom).
- X<sup>-</sup> 表示带有单一负电荷的阴离子, 选自氯阴离子、溴阴离子及甲烷磺酸根;
- R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 可相同或相异, 分别表示一个选自甲基及乙基的基团, 其可视需要被羟基或氟取代;
- 25 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 可相同或相异, 分别表示氢, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, 羟基, 氟, 氯或溴;
- R<sup>7</sup> 表示氢, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, CF<sub>3</sub> 或氟,
- 30 视需要地可以其个别光学异构物、个别对映异构物混合物或外消旋混合物形式存在。

4. 如权利要求 1, 2 或 3 中任一项的通式 1 化合物, 其中

A 表示双键基，它选自



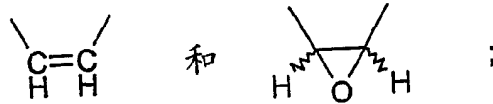
X<sup>-</sup> 表示溴阴离子；

- 5 R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 可相同或相异，分别表示一个选自甲基及乙基的基团；  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 可相同或相异，分别表示氢，甲基，甲氧基，氯或氟；  
 R<sup>7</sup> 表示氢，甲基或氟，

视需要地可以其个别光学异构物、个别对映异构物混合物或外消旋混合物形式存在。

- 10 5. 如权利要求 1 至 4 中任一项的通式 1 化合物，其中

A 表示双键基，它选自



X<sup>-</sup> 表示溴阴离子；

- 15 R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 可相同或相异，分别表示甲基或乙基；  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 可相同或相异，分别表示氢或氟；  
 R<sup>7</sup> 表示氢，甲基或氟，

视需要地可以其个别光学异构物、个别对映异构物混合物或外消旋混合物形式存在。

- 20 6. 一种如权利要求 1 至 5 中任一项的通式 1 化合物的用途，它用作药物。

7. 一种如权利要求 1 至 5 中任一项的通式 1 化合物的用途，它用于制备用于治疗疾病的药物，其中，对抗胆碱有治疗效果。

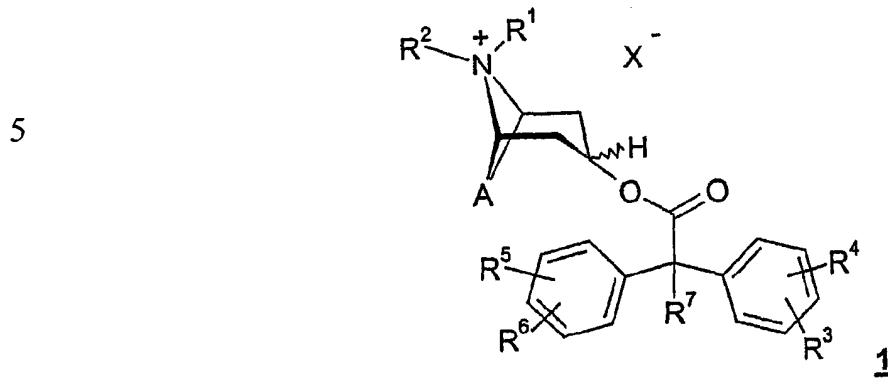
- 25 8. 一种如权利要求 1 至 5 中任一项的通式 1 化合物的用途，其用于制备治疗气喘、COPD(慢性阻塞性肺疾)、迷走神经诱发的窦性心博徐缓、心律障碍、胃肠道痉挛、泌尿道痉挛及月经不适的治疗用药。

9. 一种药物制剂，其含有作为活性物质的一种或多种权利要求 1 至 5 中任一项的通式 1 化合物或其生理上可接受的盐，视需要可与熟知赋形剂及/或载剂组合。

- 30 10. 如权利要求 9 的药物制剂，其特征在于，除了一种或多种式 1 化合物外，还含有至少另一种选自 β-模拟剂、抗过敏剂、PAF 拮抗剂、白三烯

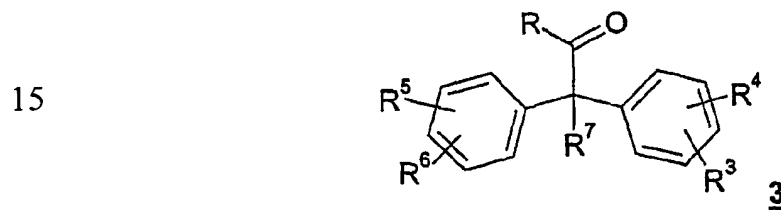
拮抗剂及类固醇的活性物质。

11. 一种制备通式 1 化合物的方法，

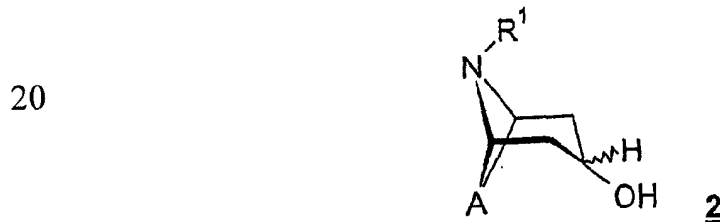


10

其中 A, X<sup>-</sup> 及 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 及 R<sup>7</sup> 基具有权利要求 1 至 5 的定义，其特征在于，在第一步骤，通式 3 化合物



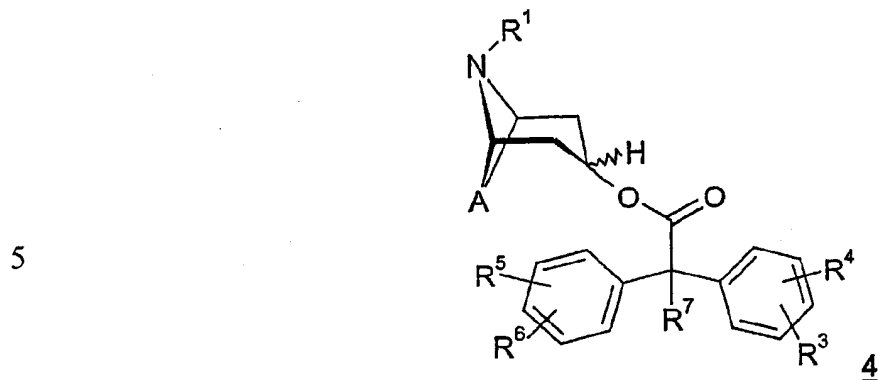
与式 2 化合物反应



式 3 中 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 及 R<sup>7</sup> 基定义如权利要求 1 至 5 中所述并且 R 表示氯或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

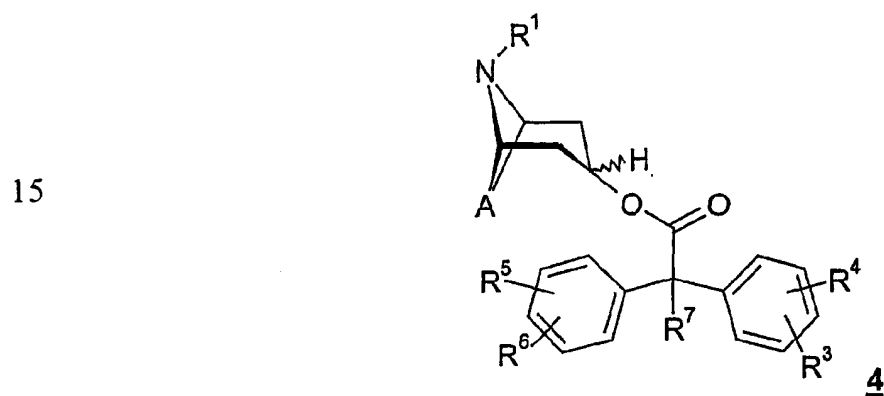
25 式 2 中 A 及 R<sup>1</sup> 定义如权利要求 1 至 5 中所述，  
而获得式 4 化合物

30



10 其中 A 及  $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6$  及  $R^7$  基定义如权利要求 1 至 5 中所述, 然后这种化合物通过与式  $R^2-X$  化合物(其中  $R^2$  及 X 定义如权利要求 1 至 5 中所述)反应而获得式 1 化合物。

12. 一种通式 4 的中间产物,



20 其中 A 及  $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6$  及  $R^7$  基定义如权利要求 1 至 5 中所述, 但

若 A 表示

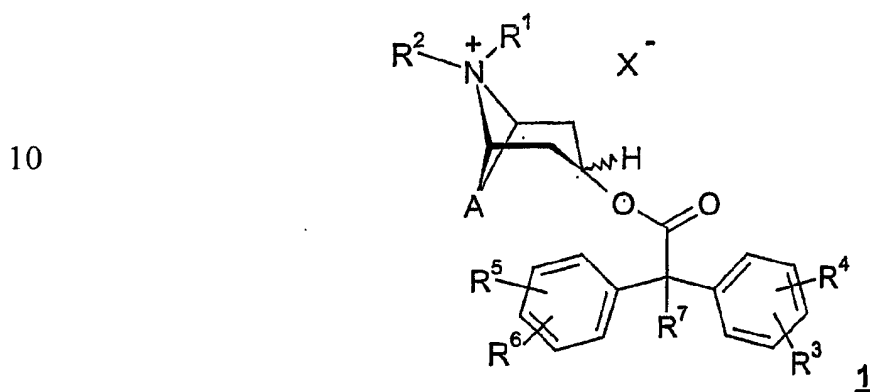
$$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} - \text{C} \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \end{array}$$

25 则  $R^1$  表示甲基及  
 $R^3, R^4, R^5$  及  $R^6$  表示氢,  
 则  $R^7$  不可为正丙基。

可作为药物的新颖抗胆碱能  
制剂及其制备方法

5

本发明是有关通式 1 的新颖抗胆碱能制剂



15

其中 A, X<sup>-</sup> 及 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 及 R<sup>7</sup> 基具有如权利要求及说明中所述定义、其制法及其用作药物的用途。

发明背景

20

抗胆碱能剂可用于多种疾病而具有治疗效果。特别值得一提的为治疗哮喘或 COPD(慢性阻塞性肺疾)。用于治疗这种疾病的, 由 WO 92/16528 提出具有东莨菪醇(scopin)、莨菪烯醇(Torpenol)或莨菪醇(Tropin)基本结构的抗胆碱能剂。

25 WO 92/16528 的目的是为了制备具有长期持续活性特征的抗胆碱能作用有效的制剂。为了解决这任务, WO 92/16528 揭示东莨菪醇、莨菪烯醇或莨菪醇的二苯乙醇酸酯。

30 用于治疗慢性病, 经常希望制备具有长效的药物。原则上, 要确保在有机体内较长时间具有疗效所需的活性物质浓度而不必经常再度投药。此外, 于较长时间间隔给予活性物质可大大增进病人健康。特别希望制备一种可通过每日投药一次(单剂)的治疗有用的药物。每日用药一次的优点使病人很快习惯于在一天的某个时间常规服用药物。

为了每日投药一次，活性物质必须满足特定要求。首先，于投药后须相当快速开始产生预定活性，以及理想上于随后相当长一段时间应尽可能具有恒定效果。另一方面，药物的活性持续时间实质上不超过约一日时间。理想上，活性物质表明具有这样的活性特性，以致可控制制备每日投药一次的药物，该药物含有治疗有益剂量的活性物质。

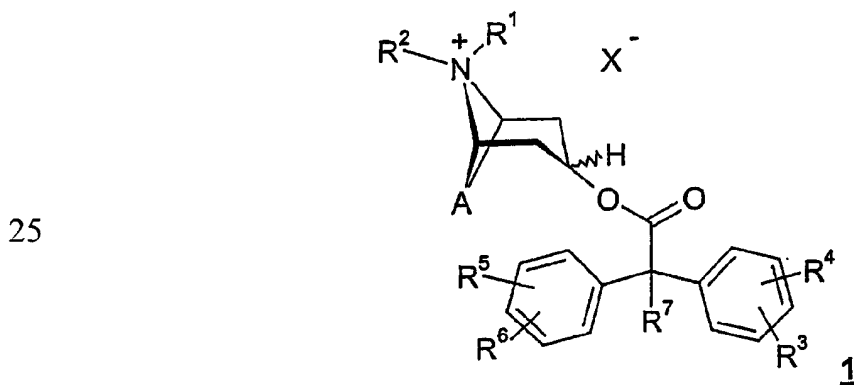
发明 WO 92/16528 揭示的东莨菪醇、莨菪烯醇及莨菪醇的二苯乙醇酸酯不符合这种高的要求。由于其作用时期极长，显著超过上述的约一日的时间，故无法用于每日一剂的治疗性投药。

因此，本发明的目的是提供新颖抗胆碱能制剂，新颖抗胆碱能剂由于其活性性质，可制备每日投药一次的药物。本发明的又一目的是制备一种以相当快速进入作用为其特征的化合物。本发明再一个目的是提供化合物，该化合物于快速开始作用后，于随后的冗长时间具有尽可能恒定的作用。本发明的又一目的是提供其活性持续时间以治疗有效的剂量实质上不超过约一日的时间。最后，本发明提供的化合物其具有的活性性质可确保对疗效的良好控制(换言之总疗效不会因物质于体内积聚而引发副作用)。

#### 发明的详细说明

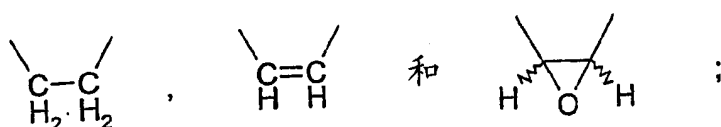
出乎意外地发现上述目的可通过通式 1 化合物而解决，其中 R<sup>7</sup> 基不是羟基。

这样本发明是关于通式 1 化合物



其中

30 A 表示双键基，它选自



$X^-$  表示具有单一负电荷的阴离子,

$R^1$  及  $R^2$  表示  $C_1$ - $C_4$ -烷基, 其可视需要而由羟基或卤原子取代;

5  $R^3, R^4, R^5$  及  $R^6$  可相同或相异, 分别表示氢,  $C_1$ - $C_4$ -烷基,  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基, 羟基,  $CF_3, CN, NO_2$  或卤原子;

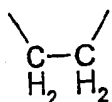
$R^7$  表示氢,  $C_1$ - $C_4$ -烷基,  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基,  $C_1$ - $C_4$ -亚烷基-卤原子, 卤原子- $C_1$ - $C_4$ -烷氧基,  $C_1$ - $C_4$ -亚烷基-OH,  $CF_3, -C_1$ - $C_4$ -亚烷基- $C_1$ - $C_4$ -烷氧基,  $-O-COC_1$ - $C_4$ -烷基,  $-O-C_1$ - $C_4$ -烷基-卤原子,  $-O-COCF_3$  或卤原子,

10

但

若 A

表示



时,

$R^1$  及  $R^2$  表示甲基以及

$R^3, R^4, R^5$  及  $R^6$  表示氢,

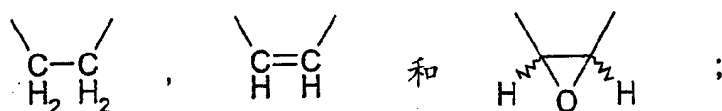
15 而  $R^7$  不可同时为氢。

优选通式 1 化合物为

其中

A 表示双键基, 它选自

20



$X^-$  表示带有单一负电荷的阴离子选自氯阴离子、溴阴离子、甲基硫酸根、4-甲苯磺酸根及甲烷磺酸根, 优选为溴阴离子,

$R^1$  及  $R^2$  可相同或相异, 分别表示一个选自甲基、乙基、正丙基及异丙基的基团, 其可视需要由羟基或氟取代, 优选为未经取代的甲基;

25

$R^3, R^4, R^5$  及  $R^6$  可相同或相异, 分别表示氢, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, 羟基, 氟, 氯, 溴,  $CN, CF_3$  或  $NO_2$ ;

$R^7$  表示氢, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基,  $-CH_2-F, -CH_2-CH_2-F, -O-CH_2-F, -O-CH_2-CH_2-F, -CH_2-OH, -CH_2-CH_2-OH, CF_3, -CH_2-OMe, -CH_2-CH_2-OMe, -CH_2-OEt, -CH_2-CH_2-OEt, -O-$

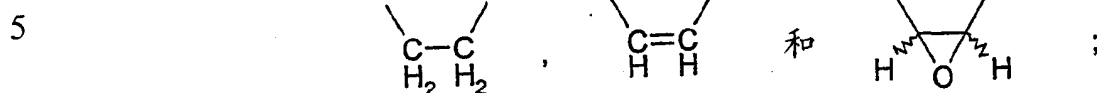
30

COMe, -O-COEt, -O-COCF<sub>3</sub>, -O-COCF<sub>3</sub>, 氟, 氯或溴。

特佳的通式 1 化合物为:

其中

A 表示双键基, 选自



X<sup>-</sup> 表示带有单一负电荷的阴离子, 选自氟离子、溴离子及甲烷磺酸根, 优选为溴离子,

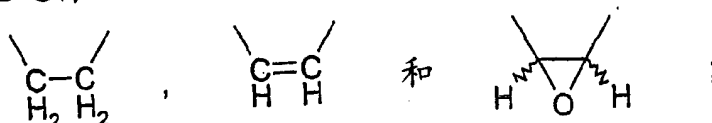
10 R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 可相同或相异, 分别表示一个选自甲基及乙基的基团, 其可视需要由羟基或氟取代, 优选为未经取代的甲基;

R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 可相同或相异, 分别表示氢, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, 羟基, 氟, 氯或溴;

R<sup>7</sup> 表示氢, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, CF<sub>3</sub> 或氟。

根据本发明优选的通式 1 化合物为, 其中

15 A 表示双键基, 它选自



X<sup>-</sup> 表示溴阴离子;

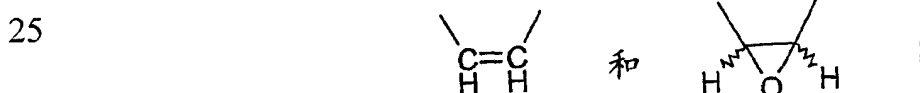
20 R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 可相同或相异, 分别表示一个选自甲基及乙基的基团, 优选为甲基;

R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 可相同或相异, 分别表示氢, 甲基, 甲氧基, 氯或氟;

R<sup>7</sup> 表示氢, 甲基或氟。

根据本发明特别重要的通式 1 化合物为, 其中

A 表示双键基, 它选自



X<sup>-</sup> 表示溴离子;

R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 可相同或相异分别表示甲基或乙基, 优选为甲基;

R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 可相同或相异分别表示氢或氟, 优选为氢;

30 R<sup>7</sup> 表示氢, 甲基, 或氟, 优选为甲基或氟并最佳为甲基。

本发明是关于式 1 化合物, 视需要, 呈个别光学异构体、个别对映异构

体混合物或外消旋混合物形式。

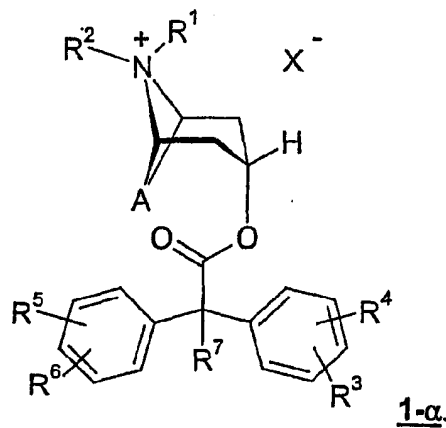
通式 1 化合物中  $R^3, R^4, R^5$  及  $R^6$  基若不是氢则可相对于“-C- $R^7$ ”基的键而位于邻、间或对位的位置。若  $R^3, R^4, R^5$  及  $R^6$  基中没有一个基表示氢，则  $R^3$  及  $R^5$  优选键连于对位而  $R^4$  及  $R^6$  优选键连于邻位或间位并最佳位于间位。

5 若  $R^3$  及  $R^4$  基之一及  $R^5$  及  $R^6$  基之一表示氢，则于各例中的另一基优选联结在间位或对位，最佳为对位。若  $R^3, R^4, R^5$  及  $R^6$  基都不是氢，则根据本发明的通式 1 化合物其中  $R^3, R^4, R^5$  及  $R^6$  以具有相同定义的为特佳。

根据本发明特别重要的通式 1 化合物，其中酯取代基在氮-双环基的  $\alpha$  位。这种化合物相应于通式 1- $\alpha$

10

15



根据本发明下列化合物特别重要：

20

- 莨菪烯醇 2,2-二苯基丙酸酯-甲基溴化物；
- 东莨菪醇 2,2-二苯基丙酸酯-甲基溴化物；
- 东莨菪醇 2-氟-2,2-二苯基乙酸酯-甲基溴化物；
- 莨菪烯醇 2-氟-2,2-二苯基乙酸酯-甲基溴化物；

25

除非另有说明，否则烷基为含 1 至 4 个碳原子的直链或支链基。例如：甲基，乙基，丙基或丁基。某些情况下分别使用缩写 Me, Et, Prop 或 Bu 来表示甲基，乙基，丙基或丁基。除非另有说明，否则丙基及丁基的定义包括这些基团全部可能的异构形式。这样，丙基包括正丙基及异丙基，丁基包括异丁基、仲丁基及叔丁基，等。

30

除非另有说明，否则亚烷基为含 1 至 4 个碳原子的支链及直链的双键烷基桥。例如：亚甲基，亚乙基，亚丙基或亚丁基。

除非另有说明，否则亚烷基-卤基团为含 1 至 4 个碳原子的支链及直链的双键烷基桥并通过卤原子而一、二-或三取代且优选为一取代。除非另有

说明，否则亚烷基-OH基为含1至4个碳原子的支链及直链的双键烷基桥其被羟基所一、二-或三取代且优选为一取代。

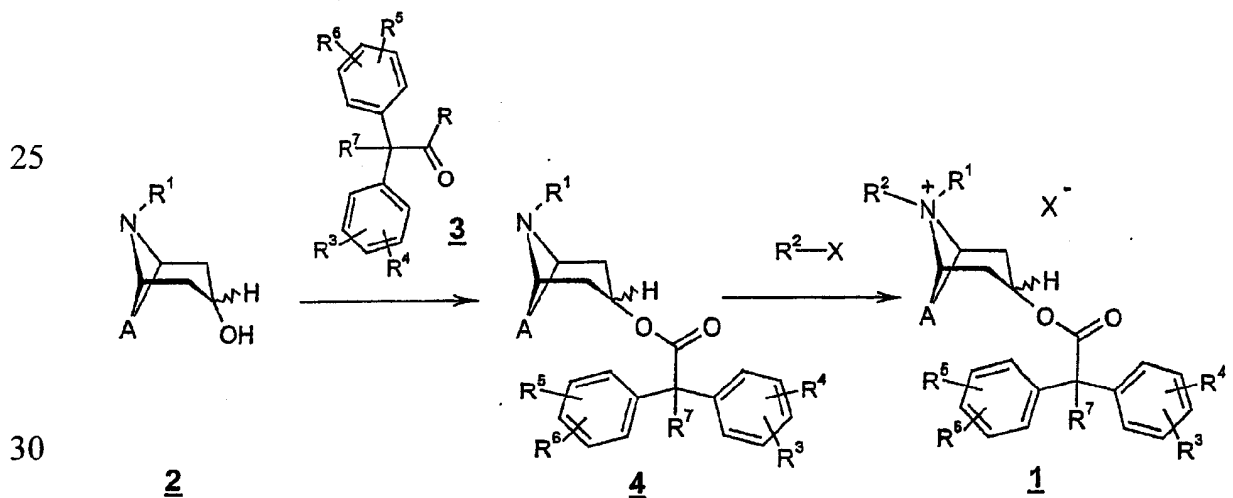
除非另有说明，否则烷氧基表示通过氧原子键联的含1至4个碳原子的支链及直链烷基。例如包括：甲氧基，乙氧基，丙氧基或丁氧基。缩写 MeO-，  
5 EtO-，PropO-或 BuO-用于某些情况下表示甲氧基，乙氧基，丙氧基或丁氧基。除非另有说明，否则丙氧基及丁氧基的定义包括这些基团全部可能的异构形式。这样例如丙氧基包括正丙氧基及异丙氧基，丁氧基包括异丁氧基、仲丁氧基及叔丁氧基等。有时，在本发明的范围内，使用烷氧基一词替代烷基氧基一词。如此甲氧基，乙氧基，丙氧基或丁氧基也表示甲基氧基、乙基氧基、  
10 丙基氧基或丁基氧基。

除非另有说明，否则亚烷基-烷氧基表示含1至4个碳原子的支链及直链双键烷基桥，它通过一个烷氧基所一、二-或三取代且优选为一取代。

这样除非另有说明，否则-O-CO-烷基表示通过酯基键联的含1至4个碳原子的支链及直链烷基。烷基是直接键联至酯基的羰基碳上。-O-CO-烷基-  
15 卤基也表示相同意义。-O-CO-CF<sub>3</sub>其表示三氟乙酸根。

于本发明范围内的卤原子表示氟、氯、溴或碘。除非另有说明，否则氟及溴为优选的卤原子。CO基表示羰基。

本发明化合物如后文说明部分可以类似于现有技术的已知程序制备(反应图1)。式3羧酸衍生物为现有技术已知的或可使用现有技术已知的合成方法  
20 法制得。若只有经过适当取代的羧酸为现有技术所已知，则式3化合物也可由这些化合物使用对应的醇并通过酸或碱催化的酯化反应而直接制得，或通过使用对应卤化剂而卤化直接制得。



反应图 1 :

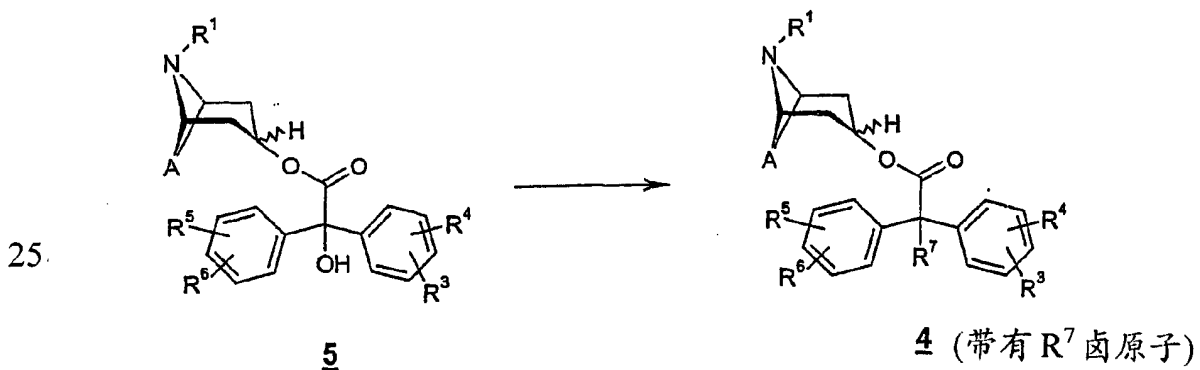
开始于式 2 化合物, 通式 4 的酯可通过与式 3 羧酸衍生物直接反应而获得, 其中 R 例如表示氯或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基。当 R 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基时, 这种反应例如可在钠熔体中于升高温度优选在约 50-150 °C 及最佳于约 90-100 °C 并于 5 于低压, 优选低于 500 毫巴及最佳低于 75 毫巴下进行。另外替代衍生物 3 其中 R 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基, 可使用对应酰氯(R 表示 Cl)。

这样得到的式 4 化合物可通过与其中 R<sup>2</sup> 及 X 定义如上反应的式 R<sup>2</sup>-X 反应而被转化成式 1 目标化合物。这合成步骤也可以类似 WO 92/16528 揭示的合成实例进行。

10 除了反应图 1 举例说明的合成式 4 化合物的程序外, 其中氮双环基为东莨菪醇衍生物则衍生物 4 可通过氧化(环氧化)而获得。其中氮-双环基为莨菪烯基的式 4 化合物。这反应可根据本发明进行如下。

化合物 4, 其中 A 表示 -CH=CH- 悬浮于极性有机溶剂, 优选悬浮于选自 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、二甲基乙酰胺及二甲基甲酰胺, 优选为二甲基甲酰胺的溶剂, 以及然后在约 30-90 °C 加热, 优选 40-70 °C 温度。然后加入适当氧化剂, 混合物于恒温搅拌 2 至 8 小时, 优选 3 至 6 小时。作为氧化剂为 15 五氧化钒混合过氧化氢, 最佳为过氧化氢-尿素配合物并组合五氧化钒。混合物以通常方式处理。产物依据结晶倾向而决定通过结晶或层析法纯化。

20 另外, 其中 R<sup>7</sup> 表示卤原子的式 4 化合物也可通过反应图 2 所示方法获得。



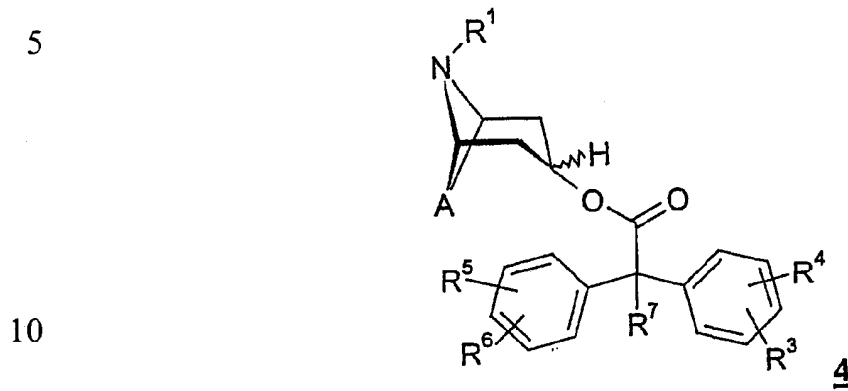
反应图 2 :

30 这里是式 5 二苯乙醇酸酯类使用适当卤化剂转化成其中 R<sup>7</sup> 表示卤原子的式 4 化合物。根据反应图 2 进行的卤化反应在现有技术中是众所周知的。

式 5 的二苯乙醇酸酯类可根据现有技术已知方法或类似方法(参考例如

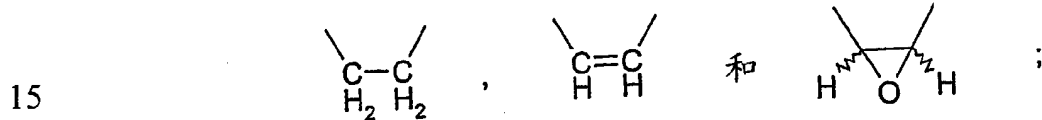
WO 92/16528)获得。

如反应图 1 所示, 通式 4 的中间产物具有关键性意义。这样在另一方面, 本发明是关于式 4 中间产物



其中

A 表示双键基, 它选自



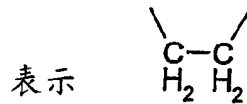
R<sup>1</sup> 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基, 其可视需要被羟基或卤原子所取代;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 可相同或相异, 分别表示氢, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基, 羟基, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub> 或卤原子;

20 R<sup>7</sup> 表示氢, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-亚烷基-卤原子, 卤原子-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-亚烷基-OH-, CF<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-亚烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基, -O-COC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-卤原子, -O-COCF<sub>3</sub> 或卤原子,

但

若 A



25 R<sup>1</sup> 表示甲基以及

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 表示氢,

则 R<sup>7</sup> 不是正-丙基。

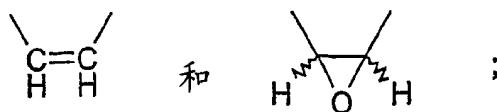
优选通式 4 化合物为

其中

30 A 表示双键基, 它选自



A 表示双键基，它选自



R<sup>1</sup> 可相同或相异，分别表示甲基或乙基，优选为甲基；

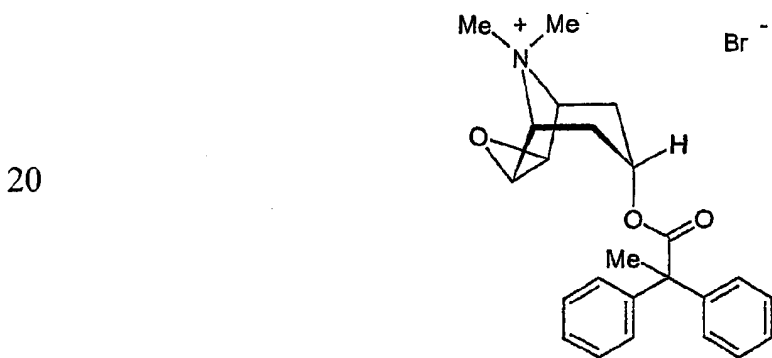
5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 可相同或相异，分别表示氢或氟，优选为氢；

R<sup>7</sup> 表示氢，甲基，或氟，优选为甲基或氟及最佳为甲基。

如同式 1 化合物，于式 4 中间物中，R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 基若不表示氢则可相对于“-C-OH”基的键，位于邻、间或对位位置。若 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 基中没有一个基表示氢，则 R<sup>3</sup> 及 R<sup>5</sup> 优选键联于对位而 R<sup>4</sup> 及 R<sup>6</sup> 优选键联于邻位  
10 或间位及最佳位于间位。基 R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 基中之一及 R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 基中之一表示氢，则于各例中的另一基优选联结于间位或对位，最佳为对位。若 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 基都不表示氢，则根据本发明的通式 4 化合物，其中 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 具有相同定义的为特佳。

后文叙述的合成例用于进一步举例说明本发明。但仅作为说明本发明的  
15 程序实例而非使本发明限于举例说明的主题中。

实例 1：东莨菪醇 2,2-二苯基丙酸酯-甲基溴化物：



1.1.: 2,2-二苯基丙酰氯 3a：

25 52.08 克(0.33 摩尔)草酰氯于 20 °C 缓慢滴加至 25.0 克(0.11 摩尔)2,2-二苯基丙酸的二氯甲烷(100 毫升)及 4 滴二甲基甲酰胺的悬浮液中。混合物于 20 °C 搅拌 1 小时及于 50 °C 搅拌 0.5 小时。蒸馏去除溶剂，留下的残余物可不经进一步纯化而用于下一步骤。

1.2.: 东莨菪醇 2,2-二苯基丙酸酯 4a：

30 步骤 1.1. 所得的残余物溶解于 100 毫升二氯甲烷，于 40 °C 逐滴加入 51.45 克(0.33 摩尔)东莨菪醇于 200 毫升二氯甲烷溶液。所得悬浮液于 40 °C 搅拌 2

小时，然后生成的沉淀经抽吸过滤，滤液首先使用水然后使用盐酸水溶液进行酸性萃取。合并水相以水性碳酸钠溶液调节为碱性，以二氯甲烷萃取，有机相以硫酸钠脱水，蒸干及盐酸盐由残余物中沉淀出。产物由乙腈通过再结晶纯化。

5 产率：20.85 克(=47 %理论值)

TLC: Rf 值：0.24(洗脱液：仲丁醇/甲酸/水 75:15:10)；

熔点：203-204 °C

1.3.: 东莨菪醇 2,2-二苯基丙酸酯-甲基溴化物：

10 11.98 克(0.033 摩尔)4a, 210 毫升乙腈，70 毫升二氯甲烷及 20.16 克(0.1 摩尔)46.92 % 溴甲烷于乙腈于 20 °C 混合且任其放置 3 日。溶液蒸发至干及残余物由异丙醇再结晶。

产率：11.34 克(=75 %理论值)；熔点：208-209 °C。

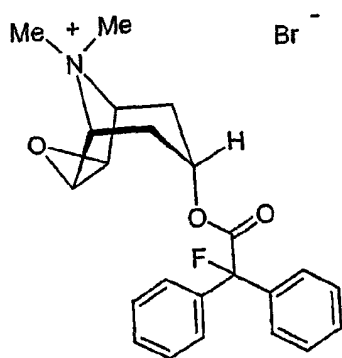
$C_{24}H_{28}NO_3 \times Br(458.4)$ ；

元素分析：计算值：C(62.89) H(6.16) N(3.06)

15 实测值：C(62.85) H(6.12) N(3.07)。

实例 2：东莨菪醇 2-氟 2,2-二苯基乙酸酯-甲基溴化物：

20



25 2.1.: 东莨菪醇二苯乙醇酸酯 5a：

东莨菪醇二苯乙醇酸酯的制备为现有技术所已知。描述于 WO 92/16528。

2.2.: 东莨菪醇 2-氟-2,2-二苯基乙酸酯 4b：

30 2.66 克(0.02 摩尔)三氟化二甲基氨基硫于 10 毫升二氯甲烷的溶液冷却至 0 °C，逐滴加入 5.48 克(0.015 摩尔)东莨菪醇二苯乙醇酸酯 5a 于 100 毫升二氯甲烷溶液。然后混合物又于 0 °C 搅拌 30 分钟及于 20 °C 搅拌 30 分钟。于

冷却时溶液混入水，加入碳酸氢钠(至 pH 7-8)并分离有机相。水相以二氯甲烷萃取，合并有机相以水洗涤，以硫酸钠脱水及蒸发至干。盐酸盐由残余物中沉淀并由乙腈再结晶。

产率：6.90 克(=85 %理论值)

5 熔点：227-230 °C。

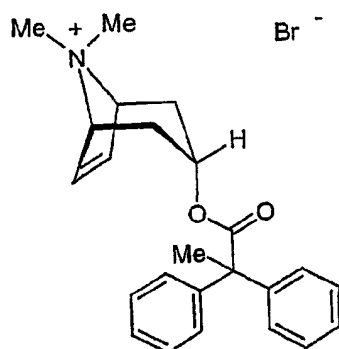
2.3.: 东莨菪醇 2-氟-2,2-二苯基乙酸酯-甲基溴化物:

2.88 克(0.0078 摩尔)东莨菪醇二苯乙醇酸酯的游离态碱以类似步骤 1.3 的程序反应。产物由异丙醇再结晶纯化。产率：2.62 克(=73 %理论值);

TLC : Rf 值 : 0.31(洗脱液同步骤 1.2); 熔点 : 130-134 °C。

10 实例 3 : 莨菪烯醇 2,2-二苯基丙酸酯-甲基溴化物:

15



3.1.: 2,2-二苯基丙酸甲酯 3b :

20 37.60 克(0.247 摩尔)DBU 于 20 °C 逐滴添加至 50.8 克(0.225 摩尔)2,2-二苯基丙酸及 200 毫升乙腈的悬浮液中。70.10 克(0.494 摩尔)甲基碘于 30 分钟内滴加至形成的溶液。然后混合物于 20 °C 搅拌过夜。蒸发去除溶剂，残余物使用乙醚/水萃取。有机相以水洗涤，以硫酸钠脱水及蒸发至干。

产率：48.29 克粘稠残余物 32(=89 %理论值)

3.2 : 莨菪烯醇 2,2-二苯基丙酸酯 4c :

25 4.80 克(0.02 摩尔)2,2-二苯基丙酸甲酯 3b，2.78 克(0.02 摩尔)莨菪烯醇及 0.046 克呈熔体的钠于沸水浴上于 75 毫巴加热 4 小时，偶尔振摇。冷却后，钠残余物以乙腈溶解，溶液蒸发至干及残余物以二氯甲烷/水萃取。有机相以水洗涤，以硫酸镁脱水及蒸发至干。

由残余物，4c 呈盐酸盐沉淀及由丙酮再结晶。

30 产率：5.13 克(=67 %理论值)

TLC : Rf 值 : 0.28(洗脱液 : 仲丁醇/甲酸/水 75:15:10);

熔点：134-135 °C。

3.3.: 莨菪烯醇 2,2-二苯基丙酸酯-甲基溴化物:

2.20 克(0.006 摩尔)4c 以类似实例 1 步骤 1.3 的方式反应。形成的晶体经抽吸过滤，以二氯甲烷洗涤，脱水然后由甲醇/乙醚再结晶。

5 产率：1.84 克(=66 % 理论值)；

TLC: Rf 值：0.11(洗脱液同步骤 1.2)；熔点：222-223 °C。

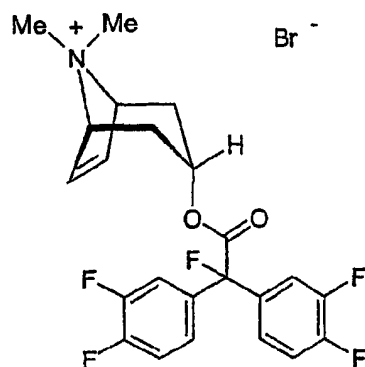
$C_{24}H_{28}NO_3 \times Br(442.4)$ ；

元素分析：计算值：C(65.16) H(6.38) N(3.17)

实测值：C(65.45) H(6.29) N(3.16)。

10 实例 4：莨菪烯醇 2-氟-2,2-双(3,4-二氟苯基)乙酸酯-甲基溴化物:

15



4.1.: 3,3',4,4'-四氟二苯乙醇酸乙酯 3c:

20 格利雅试剂(Grignard reagent)由 2.24 克(0.092 摩尔)镁屑，数小粒碘及 17.80 克(0.092 摩尔)1-溴-3,4-二氟-苯于 100 毫升 THF 中在 50 °C 下制备。卤化物全部加入后，混合物再搅拌 1 小时。这样得到的格利雅试剂于 10 °C-15 °C 下滴加至 18.81 克(0.088 摩尔)3,4-二氟苯基乙醇酸乙酯于 80 毫升 THF 溶液中并将所得混合物于 5 °C 搅拌 2 小时。白色悬浮液倒至冰/硫酸中进行后续处理，使用乙酸乙酯萃取，有机相以水洗涤，以硫酸镁脱水及蒸发至干。粗

25 产物通过柱层析方法纯化(洗脱液：甲苯)。

产率：10.80 克油 1(=38 % 理论值)。

4.2.: 莨菪烯醇 3,3',4,4'-四氟二苯乙醇酸酯 5b:

4.27 克(0.013 摩尔)3,3',4,4'-四氟二苯乙醇酸乙酯 3c，1.81 克(0.013 摩尔)莨菪烯醇及 0.03 克呈熔体的钠于沸水浴槽上于 75 毫巴加热 4 小时，偶尔

30 振摇。冷却后钠残余物以乙腈溶解，溶液蒸发至干及残余物以二氯甲烷/水萃取。有机相以水洗涤，以硫酸镁脱水及蒸发至干。

留下的残余物和 1:9 乙醚/石油醚混合，抽吸过滤并洗涤。

产率：2.50 克(=46 %理论值)

TLC：Rf 值：0.29(洗脱液：仲丁醇/甲酸/水 75:15:10)；

熔点：147-148 °C。

5 4.3.: 莨菪烯醇 2-氟-2,2-双(3,4-二氟苯基)乙酸酯 4d :

2.66 克(0.012 摩尔)三氟化双-(2-甲氧乙基)-氨基硫置于 10 毫升二氯甲烷中,于 20 分钟内于 15-20 °C 滴加入 0.01 摩尔 5b 于 65 毫升二氯甲烷的溶液中。

10 混合物于周围温度搅拌 20 小时,冷却至 0 °C,在彻底搅拌下小心混合 80 毫升水。然后混合物以碳酸氢钠水溶液小心调整至 pH 8,分离有机相,水相再度以二氯甲烷萃取,合并有机相以水洗涤,以硫酸镁脱水及蒸发至干。盐酸盐沉淀出及由乙腈/乙醚再结晶。

产率：2.60 克白色晶体(=57 %理论值)；

熔点：233 °C。

4.4: 莨菪烯醇 2-氟-2,2-双(3,4-二氟苯基)乙酸酯-甲基溴化物:

15 2.20 克(0.0052 摩尔)4d 以类似实例 1 步骤 1.3 的方式反应。生成的晶体经抽吸过滤,以二氯甲烷洗涤,脱水及然后由甲醇/乙醚再结晶。

产率：1.95 克(=72 %理论值)；

TLC：Rf 值：0.17(洗脱液：正丁醇/水/甲酸(浓)/丙酮/二氯甲烷 36:15:15:15:5)；熔点：247 °C

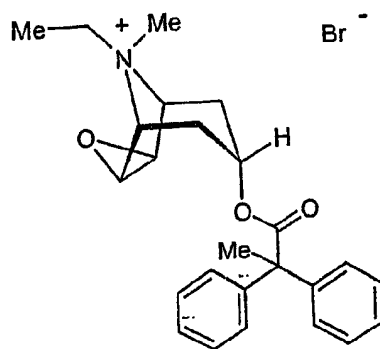
20  $C_{23}H_{21}F_5NO_2 \times Br(518.3)$ ；

元素分析：计算值：C(53.30) H(4.08) N(2.70)

实测值：C(53.22) H(4.19) N(2.69)。

实施例 5：东莨菪烯醇-2,2-二苯基丙酸酯-乙基溴化物:

25



30

1.81 克(0.005 摩尔)4a, 35 毫升乙腈及 1.64 克(0.015 摩尔)乙基溴于 20 °C

下混合并放置 3 日。溶液经蒸发至干及残余物由乙醇再结晶。

产率：1.38 克(=58 %理论值)；熔点：208-209 °C。

TLC: Rf 值：0.33(洗脱液同步骤 1.2)；熔点：210-211 °C。

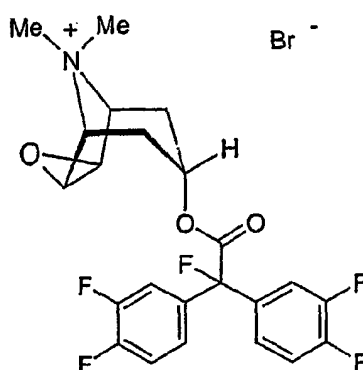
$C_{25}H_{30}F_5NO_3 \times Br(472.42)$ ；

5 元素分析：计算值：C(63.56) H(6.40) N(2.96)

实测值：C(63.49) H(6.24) N(2.88)。

实施例 6：东莨菪醇 2-氟-2,2-双(3,4-二氟苯基)乙酸酯-甲基溴化物：

10



15 6.1.: 东莨菪醇 3,3',4,4'-四氟二苯乙醇酸酯 5c：

3.61 克(0.011 摩尔)3,3',4,4'-四氟二苯乙醇酸乙酯 3c，1.71 克(0.011 摩尔)东莨菪醇及 0.03 克呈熔体的钠于沸水浴槽上于 75 毫巴加热 4 小时，偶尔振摇。冷却后钠残余物以乙腈溶解，溶液蒸发至干及残余物以二氯甲烷/水萃取。有机相以水洗涤，以硫酸镁脱水及蒸发至干。

20 留下的残余物加入 1:9 乙醚/石油醚中，抽吸过滤并洗涤。

产率：1.75 克(=36 %理论值)；

熔点：178-179 °C。

6.2.: 东莨菪醇 2-氟-2,2-双(3,4-二氟苯基)乙酸酯 4e：

25 0.6 毫升(0.0033 摩尔)三氟化双-(2-甲氧乙基)-氨基硫与 1.2 克(0.0028 摩尔)5c以类似实例 4 步骤 4.3 的方式反应。

产率：1.15 克无色油(=95 %理论值)

6.3.: 东莨菪醇 2-氟-2,2-双(3,4-二氟苯基)乙酸酯-甲基溴化物：

30 1.15 克(0.0026 摩尔)4e及 1.5 克(0.0079 摩尔)50 %甲基溴溶液以类似实例 1 步骤 1.3 的方式反应。形成的晶体经抽吸过滤，以二氯甲烷洗涤，脱水然后由丙酮再结晶。

产率：0.88 克(=63 %理论值)

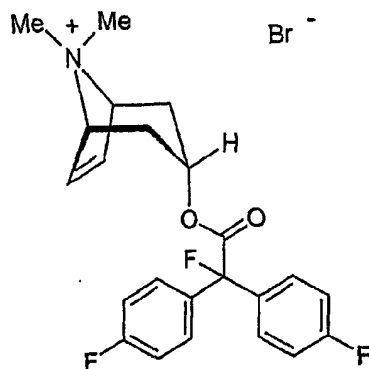
TLC : Rf 值 : 0.27(洗脱液 : 正丁醇/水/甲酸(浓)/丙酮/二氯甲烷  
36:15:15:15:5); 熔点 : 212 °C。

$C_{23}H_{21}F_5NO_3 \times Br(535.33)$ ;

实施例 7 : 莨菪烯醇 2-氟 2,2-双(4-氟苯基)乙酸酯-甲基溴化物 :

5

10



7.1.: 4,4'-二氟二苯乙醇酸甲酯 3d :

7.1.1.: 4,4'-二氟二苯乙醇酸

于约 100 °C, 将 24.62 克(0.1 摩尔)4,4'-二氟偶苯酰于 250 毫升二噁烷的  
15 溶液滴加至 49.99 克(1.25 摩尔)氢氧化钠薄片于 300 毫升水溶液中并搅拌 2  
小时。二噁烷大部分被蒸馏去除, 剩余水溶液以二氯甲烷萃取。当水溶液以  
硫酸酸化时, 生成的沉淀经抽取过滤, 洗涤及脱水。滤液以二氯甲烷萃取,  
有机相以硫酸钠脱水及蒸发至干。

产率 : 25.01 克(=95 %理论值); 熔点 : 133-136 °C

20 7.1.2.: 4,4'-二氟二苯乙醇酸甲酯

使 25.0 克(0.095 摩尔)4,4'-二氟二苯乙醇酸于 20 °C 添加至由 2.17 克(0.095  
摩尔)钠及 200 毫升乙醇新鲜制备的乙醇钠溶液并搅拌 3 小时。溶液蒸发至  
干, 残余物溶解于 DMF, 于 20 °C 滴加入 22.57 克(0.16 摩尔)甲基碘, 混合  
物搅拌 24 小时。以类似化合物 3b 的方式进行后续处理及纯化。

25 产率 : 21.06 克 11(=80 %理论值)

7.2.: 莨菪烯醇 4,4'-二氟二苯乙酸酯 5d :

11.13 克(0.04 摩尔)4,4'-二氟二苯乙醇酸乙酯 3d 及 5.57 克(0.04 摩尔)莨  
菪醇烯醇与 0.09 克钠以类似实例 3 步骤 3.2 的方式反应。产物由乙腈再结晶。

产率 : 10.43 克(=62 %理论值);

30 熔点 : 233-235 °C。

7.3 : 莨菪烯醇 2-氟-2,2-双(4-氟苯基)-乙酸酯 4f :

2.94克(0.013摩尔)三氟化双-(2-甲氧乙基)-氨基硫与3.85克(0.01摩尔)5d以类似实施例4步骤4.3与100毫升二氯甲烷反应。产物由乙腈呈盐酸盐形式再结晶。

产率：2.93克(=69%理论值)。

5 7.4：莨菪烯醇 2-氟-2,2-双(4-氟苯基)乙酸酯-甲基溴化物：

2.6克(0.0067摩尔)4f及1.9克(0.0079摩尔)50%甲基溴溶液以类似实施例1步骤1.3的方式反应。生成的晶体经抽取过滤，以二氯甲烷洗涤，脱水及然后由甲醇/乙醚再结晶。

产率：2.82克白色晶体(=87%理论值)

10 TLC: Rf值：0.55(洗脱液：根据实施例1步骤1.2)；

熔点：230-231℃。

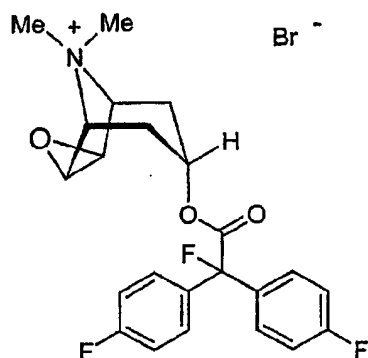
$C_{23}H_{23}F_3NO_2 \times Br(482.34)$ ；

元素分析：计算值：C(57.27) H(4.81) N(2.90)

实测值：C(57.15) H(4.84) N(2.96)。

15 实施例8：东莨菪醇 2-氟 2,2-双(4-氟苯基)乙酸酯-甲基溴化物：

20



8.1.: 东莨菪醇-4,4'-二氟二苯乙醇酸酯 5e：

4.22克(0.01摩尔)莨菪烯醇-4,4'-二氟二苯乙醇酸酯 5d 悬浮于80毫升  
25 DMF中。于内温约40℃时，加入2.57克(0.0273摩尔)过氧化氢-尿素于20  
毫升水以及0.2克(0.0011摩尔)氧化钒(V)，所得混合物于60℃搅拌4.5小  
时。冷却至20℃后，形成的沉淀经抽吸过滤，滤液以4N盐酸调整至pH3  
并混合硫代硫酸钠溶解于水。所得绿色溶液蒸发至干，残余物以二氯甲烷/  
30 水萃取。酸性水相以碳酸钠调整为碱性，以二氯甲烷萃取及有机相以硫酸钠  
脱水及浓缩。

然后于约15℃加入0.5毫升乙酰氯及搅拌1.5小时。使用0.1N盐酸萃

取后，水相调整为碱性，以二氯甲烷萃取，有机相以硫酸钠脱水及蒸发至干。  
盐酸盐由残余物沉淀出及由甲醇/乙醚再结晶。

产率：3.61 克白色晶体(=78 %理论值)；

熔点：243-244 °C。

5 8.2.：东莨菪醇 2-氟-2,2-双(4-氟苯基)乙酸酯 4g：

1.48 克(0.0067 摩尔)三氟化双-(2-甲氧乙基)-氨基硫与 2.0 克(0.005 摩尔)5e 以类似实施例 4 步骤 4.3 的方式在 80 毫升二氯甲烷中反应。产物由乙醇以盐酸盐形式再结晶。

产率：2.07 克(=94 %理论值)；熔点：238-239 °C。

10 8.3.：东莨菪醇 2-氟-2,2-双(4-氟苯基)乙酸酯-甲基溴化物：

1.6 克(0.004 摩尔)4g 及 1.14 克(0.0079 摩尔)50 % 甲基溴溶液以类似实例 1 步骤 1.3 的方式反应。生成的晶体经抽吸过滤，以二氯甲烷洗涤，脱水然后由乙腈再结晶。

产率：1.65 克白色晶体(=61 %理论值)

15 TLC: Rf 值：0.25(洗脱液：根据实施例 1 步骤 1.2)；

熔点：213-214 °C。

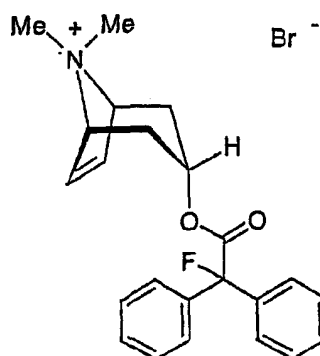
$C_{23}H_{23}F_3NO_3 \times Br(498.34)$ ；

元素分析：计算值：C(55.43) H(4.65) N(2.81)

实测值：C(54.46) H(4.67) N(2.80)。

20 实施例 9：莨菪烯醇 2-氟-2,2-二苯基乙酸酯-甲基溴化物：

25



9.1：莨菪烯醇二苯乙酸酯 5f：

莨菪烯醇二苯乙酸酯及其制法由 WO 92/16528 为已知。

30 9.2：莨菪烯醇 2-氟-2,2-二苯基乙酸酯 4h：

15.86 毫升(0.086 摩尔)三氟化双-(2-甲氧乙基)-氨基硫与 25 克(0.072 摩

尔)5f以类似实例4步骤4.3的方式在480毫升氯仿反应。产物由丙酮以其盐  
酸盐形式再结晶。产率：18.6克白色晶体(=67%理论值)；

熔点：181-182℃。

9.3：莨菪烯醇 2-氟-2,2-二苯基乙酸酯-甲基溴化物：

5 11.12克(0.032摩尔)4h及18.23克(0.096摩尔)50%甲基溴溶液以类似实  
施例1步骤1.3的方式反应。生成的晶体由乙腈再结晶。

产率：11.91克白色晶体(=83%理论值)；

TLC: Rf值：0.4(洗脱液：根据实施例4步骤4.4)；

熔点：238-239℃。

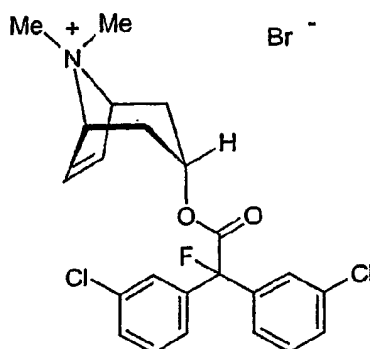
10  $C_{23}H_{25}FNO_2 \times Br(446.36)$ ；

元素分析：计算值：C(61.89)H(5.65)N(3.14)

实测值：C(62.04)H(5.62)N(3.17)。

实施例10：莨菪烯醇 2-氟-2,2-(3-氯苯基)乙酸酯-甲基溴化物：

15



20

10.1：3,3'-二氯二苯乙醇酸甲酯 3e：

10.1.1.：3,3'-二氯偶苯酰：

取100毫升乙醇于周围温度并加入50.0克(0.356摩尔)3-氯苯甲醛及4.54  
克(0.018摩尔)溴化3-乙基-5-(2-羟乙基)-4-甲基噻唑鎓。然后滴加入10.7克  
25 (0.11摩尔)三乙醇胺。混合物回流3小时及蒸发至干。残余物置于乙酸乙酯  
并用水、焦亚硫酸钠于水的溶液及碳酸钠溶液萃取。以硫酸镁脱水后蒸发至  
干。所得产物由异丙醇及石油醚再结晶。

产率：13.2克白色晶体(=13%理论值)；熔点：69-70℃。

13.0克这样制得的偶姻(Acyloin)于室温溶解于460毫升乙腈中，加入  
30 0.0867克三氯化钒-(V)并通入氧气。1.5小时后，溶液蒸发至干，以乙酸  
乙酯及水以及碳酸钠溶液萃取，以硫酸镁脱水及蒸发至干。剩余残余物与石

油醚/乙酸乙酯 95:5 一起搅拌。

产率：12.59 克黄色晶体(=97 %理论值)；熔点：116-117 °C。

10.1.2.: 3,3'-二氯二苯乙醇酸:

51.45 克(1.286 摩尔)氢氧化钠于 1000 毫升水中置于沸水浴内并彻底搅  
5 拌，逐滴加入 28.5 克(0.102 摩尔)3,3'-二氯偶苯酰于 700 毫升二噁烷的溶液，  
然后又搅拌 1 小时。冷却后蒸发去除二噁烷，残余物以水稀释并以乙醚萃取。  
有机相经酸化，以二氯甲烷萃取，以硫酸镁脱水，蒸发至干。

产率：32.7 克(=71 %理论值)

10.1.3.: 3,3'-二氯二苯乙醇酸甲酯:

10 由 100 毫升乙醇及 1.97 克(0.0855 摩尔)钠制备乙醇钠溶液，于其中逐滴  
加入 26.6 克(0.0855 摩尔)3,3'-二氯二苯乙醇酸于 50 毫升乙醇的溶液。然后混  
合物于周围温度搅拌 4 小时。蒸馏去除溶剂后，残余物溶解于 150 毫升 DMF  
及逐滴加入 24.27 克(0.171 摩尔)甲基碘，然后再搅拌 24 小时。以冰冷却下  
15 逐滴加入 300 毫升水及 200 毫升乙醚，分离各相，水相以乙醚萃取，然后有  
机相以碳酸钠溶液洗涤并与水振摇至成中性为止。以硫酸钠脱水后，混合物  
蒸发至干。

产率：22.91 克黄色油(=82 %理论值)

10.2.: 莨菪烯醇 3,3'-二氯二苯乙醇酸酯 5g:

22.9 克(0.074 摩尔)3,3'-二氯二苯乙醇酸甲酯 3e，15.37 克(0.11 摩尔)莨  
20 菪烯醇及 0.17 克呈熔体的钠于沸水浴上于 75 毫巴加热 4 小时并伴以偶尔振  
摇。冷却后，钠残余物以乙腈溶解，溶液蒸发至干，残余物以二氯甲烷/水萃  
取。有机相以水洗涤，以硫酸镁脱水及蒸发至干。

产物由乙腈以其盐酸盐形式再结晶。产率：16.83 克白色晶体(=50 %理  
论值)；

25 熔点：184-185 °C。

10.3.: 莨菪烯醇 2-氟-2,2-双(3-氯苯基)乙酸酯 4i:

1.48 克(0.0067 摩尔)三氟化双-(2-甲氧乙基)-氨基硫于 10 毫升二氯甲烷  
以及于 15-20 °C 于 20 分钟内逐滴加入 2.09 克 5g 于 65 毫升二氯甲烷的溶液。

混合物于周围温度搅拌 20 小时，冷却至 0 °C，充分搅拌下小心混合 80  
30 毫升水。然后混合物以碳酸氢钠水溶液小心调整至 pH 8，分离有机相，水相  
再以二氯甲烷萃取，合并有机相以水洗涤，以硫酸镁脱水及蒸发至干。盐酸

盐沉淀出及由乙腈/乙醚再结晶。

产率：1.20克白色晶体(=53%理论值)；

熔点：136-137℃。

10.4.：莨菪烯醇 2-氟-2,2-双(3-氯苯基)乙酸酯-甲基溴化物：

5 1.0克(0.002摩尔)4h以类似实例1步骤1.3的方式反应。形成的晶体经抽吸过滤，以二氯甲烷洗涤，脱水然后由甲醇/乙醚再结晶。

产率：0.82克白色晶体(=80%理论值)；

TLC: Rf 值：0.14(洗脱液：正丁醇/水/甲酸(浓)/丙酮/二氯甲烷 36:15:15:15:5)；熔点：180-181℃。

10  $C_{23}H_{23}Cl_2FNO_2 \times Br(515.25)$ ；

已经发现通式1化合物在治疗方面具有多种用途的特征。特别值得一提的，根据本发明的式1化合物基于其药物的有效性优选用作抗胆碱能制剂。这些用途包括例如治疗气喘或 COPD(慢性阻塞性肺疾)。通式1化合物也可用于治疗迷走神经诱发的窦性心搏徐缓以及治疗心律障碍。通常本发明化合物也可用于治疗痉挛例如胃肠道痉挛而具有疗效。也可用于治疗尿路痉挛及  
15 月经不适。上述列举的适应症范围内以使用本发明式1化合物治疗气喘及 COPD 特别重要。

通式1化合物可单独使用或组合其它本发明式1有效物质使用。

通式1化合物也可视需要组合其它药理活性物质。特别包括β-模拟剂、  
20 抗过敏剂、PAF-拮抗剂、白三烯拮抗剂以及皮质甾醇及这些活性物质的组合。

可与本发明式1化合物组合使用的β模拟剂包括选自下列列出的化合物：间羟舒喘灵酯(bambuterol)，双甲苯喘定(bitolterol)，豚喘定(carbuterol)，克喘素(clenbuterol)，酚丙喘宁(fenoterol)，福莫特罗(formoterol)，息喘酚  
25 (hexoprenaline)，三丁喘宁(ibuterol)，吡布特罗(pirbuterol)，普洛美喘清(procaterol)，利浦特罗(reproterol)，沙美特罗(salmeterol)沙芬特罗(sulphonterol)，特布他林(terbutaline)，丁氯喘(tulobuterol)，4-羟-7-[2-[[2-  
3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基]乙基]氨基}乙基]-2-(3H)-苯并噻唑酮，1-(2-  
氟-4-羟苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]乙醇，1-[3-(4-甲氧苄  
30 基-氨基)-4-羟苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]乙醇，1-[2H-5-  
羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并噻嗪-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲基氨基苯基)-2-甲基-2-

丙基氨基]乙醇, 1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇, 1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-正丁氧苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇, 1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁基氨基}乙醇, 5-羟基-8-(1-羟基-2-异丙基氨基丁基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3-(4H)-酮, 1-(4-氨基-3-氯-5-三氟甲基苯基)-2-(叔丁基氨基)乙醇以及 1-(4-乙氧羰基氨基-3-氟基-5-氟苯基)-2-(叔丁基氨基)乙醇, 视需要可呈其外消旋混合物、其对映异构体、非对映异构体及视需要地其药物可接受的酸加成盐及水合物形式。特佳的是作为  $\beta$ -模拟剂与本发明式 1 化合物组合使用的是选自下列活性物质:

10 丙喘宁(fenoterol), 福莫特罗, 沙美特罗, 1-[3-(4-甲氧苄基-氨基)-4-羟苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]乙醇, 1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲基氨基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇, 1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇, 1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-正丁氧苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇, 1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁基氨基}乙醇, 视需要地可呈其外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体及视需要其药物上可接受的酸加成盐及水合物形式。上述  $\beta$  模拟剂中, 以化合物福莫特罗及沙美特罗视需要地其外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体及视需要的其药物上可接受的酸加成盐及水合物形式特别重要。

20

本发明优选的  $\beta$ -模拟剂的酸加成盐优选的是选自氢氯酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、富马酸盐、甲烷磺酸盐及辛那芬盐(xinafoate)。特别优选的, 以沙美特罗为例, 是选自氢氯酸盐、硫酸盐及辛那芬盐的盐, 尤其是硫酸盐及辛那芬盐。本发明特别重要的盐类为沙美特罗  $\times$  1/2 硫酸盐及沙美特罗辛那芬盐。以福莫特罗为例, 以选自氢氯酸盐、硫酸盐及富马酸盐的盐为特佳, 尤其是氢氯酸盐及富马酸盐。根据本发明特别重要的为福莫特罗富马酸盐。

25

于本发明范围内, 可视需要与式 1 化合物组合使用的皮质甾醇表示选自下列化合物: 9-去氟肤轻松(flunisolide), 氯地米松(beclonethasone), 氟羟脱氢皮质醇(triamcinolone), 布地缩松(budesonide), 氟地松(fluticasone), 糠酸毛他松(mometasone), 夕可萘德(ciclesonide), 罗福萘德(rofleponide), GW

30

215864, KSR 592, ST-126 及地塞米松(dexamethasone)。在本发明范围的优选皮质甾醇是选自 9-去氟肤轻松、氟地米松、氟羟脱氢皮质醇、布地缩松、氟地松、糠酸毛他松、夕可萘德和地塞米松, 其中, 布地缩松、氟地松、糠酸毛他松和夕可萘德, 特别是布地缩松和氟地松特别重要。有时本发明范围可  
5 仅使用类固醇替代皮质甾醇。于本发明范围述及的类固醇也包括述及由有关类固醇形成的盐类或衍生物。可作为盐类或衍生物的实例包括: 钠盐、磺基苯甲酸酯, 磷酸盐, 异烟碱酸盐、乙酸盐、丙酸盐、磷酸二氢盐, 棕榈酸盐, 新戊酸盐或糠酸盐。皮质甾醇视需要也可以其水合物形式存在。

于本发明范围内, 可视需要与式 1 化合物组合使用的多巴胺激动剂是选  
10 自溴麦亭(bromocriptine)、卡麦角林(cabergolin)、 $\alpha$ -二氢麦角环肽(alpha-dihydroergocryptine)、麦角乙脲(lisuride)、硫丙麦角林(pergolide)、布来米帕索(pramipexol)、洛辛朵(roxindol)、洛平尼罗(ropinirol)、他里培克索(talipexol)、特麦角脲(tergurid)及皮渥札(viozan)的化合物。于本发明范围内作为式 1 化合物的组合配物以选自布来米帕索、麦角乙脲及皮渥札的多巴胺激  
15 动剂为佳, 以布来米帕索为特别重要。于本发明范围内, 涉及上述多巴胺激动剂也包括可能存在的药物上可接受的酸加成盐及其水合物。由上述多巴胺激动剂形成的生理上可接受的酸加成盐例如是选自氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸及马来酸的盐类的药物上可接受性盐。

20 根据本发明可与式 1 化合物组合使用的抗过敏剂例如包括依匹那丁(epinastin), 西替立嗪(cetirizin), 氮革斯丁(azelastin), 费索芬那定(fexofenadin), 左卡巴司汀(levocabastin), 氯雷他定(loratadine), 米卓拉丝汀(mizolastin), 酮替芬(ketotifen), 伊美达丝汀(emedastin), 迪美汀登(dimetinden), 氯马斯丁(clemastine), 巴米平(bamipin), 西克罗芬拉明  
25 (cexchloropheniramine), 屈米通(pheniramine), 苯吡甲醇胺(doxylamine), 氯苯氧胺(chlorphenoxamine), 萘苯拉明(dimenhydrinate), 苯海拉明(diphenhydramine), 异丙嗪(promethazine), 艾巴停(ebastin), 迪罗拉堤定(desloratidine)氯苯甲嗪(meclizine)。在本发明范围和本发明式 1 化合物组合使用的抗过敏剂优选选自依匹那丁、西替立嗪、氮革斯丁、费索芬那定、左  
30 卡巴司汀、氯雷他定、艾巴停、迪罗拉堤定及米卓拉丝汀, 其中, 以依匹那丁及迪罗拉堤定为特佳。在本发明范围内涉及的上述抗过敏剂, 也包括有关

其存在的药理上可接受的酸加成盐。

以下为与本发明式 1 化合物组合使用的 PAF 拮抗剂实例：

4-(2-氯苯基)-9-甲基-2-[3-(4-吗啉基)-3-丙酮-1-基]-6H-噻吩并-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂革，

5 6-(2-氯苯基)-8,9-二氢-1-甲基-8-[(4-吗啉基)羰基]-4H,7H-环戊基并-[4,5]噻吩并-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂革。

若式 1 化合物和其它活性物质组合使用，则优选在于前述各类化合物中以与类固醇类或  $\beta$ -模拟剂类组合使用。以和  $\beta$ -模拟剂，特别是具有长效作用的  $\beta$ -模拟剂组合特别重要。本发明式 1 化合物和沙美特罗或福莫特罗相组合的为特佳，而与福莫特罗组合最佳。

使用式 1 化合物的适当制剂包括片剂、囊剂、栓剂、液剂等。

根据本发明特别重要的(特别用于治疗气喘或 COPD 时)是通过吸入方式给药本发明化合物。药物有效化合物的比例为总组合物的 0.05 至 90 % 重量，优选 0.1 至 50 % 重量。适当片剂例如通过混合活性物质与已知赋形剂而获得，已知赋形剂例如惰性稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或乳糖，崩解剂如玉米淀粉或藻酸，粘合剂如淀粉或明胶，润滑剂如硬脂酸镁或滑石和/或延迟释放剂例如羧甲基纤维素、乙酸苯二甲酸纤维素或聚乙酸乙烯酯。片剂也可由多层组成。

类似的，包衣片可通过使用通常用于片剂包衣的物质例如可力丁(collidone)或虫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或糖，对类似片剂的方式制造的片芯进行包衣而制备。为了达到延迟释放或防止不相容，片芯也可由多层组成。同样，片剂包衣也可由多层组成以达到延迟释放，其中，可使用上文对片剂所述及的赋形剂即可。

含本发明的活性物质或其组合物的糖浆剂或酏剂可另外含有甜味剂如糖精、环己氨磺酸盐(cyclamate)、甘油或糖以及口味促进剂如芳香物质如香草素或橙萃取物。此外，也可含有悬浮助剂或增稠剂如羧甲基纤维素钠，湿润剂如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物，或保藏剂如对羟苯甲酸酯。

液剂是以通常方式制备，例如添加等渗剂，防腐剂如对羟苯甲酸酯类，或稳定剂如亚乙基二胺四乙酸的碱金属盐类，视需要可使用乳化剂及/或分散剂，其中，如使用水作为稀释剂，或视需要以有机溶剂也可作为溶剂或助溶剂；以及将溶液移至注射小瓶或安瓿或输注瓶内。

含有一种或多种活性物质或活性物质组合物的胶囊剂例如也可通过混合活性物质与惰性载体如乳糖或山梨糖醇并充填入明胶胶囊内而制备。

适当栓剂例如可通过与用于此项目的载体例如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物混合而制备。

- 5 作为赋形剂包括例如水,药物上可接受的有机溶剂例如链烷烃类(如石油馏分),植物源油类(例如花生油或芝麻油),一-或多官能醇类(如乙醇-或甘油),载体如天然矿石粉(例如高岭土、粘土、滑石、白垩),合成矿石粉(例如高度分散的硅酸及硅酸盐类),糖类(如蔗糖,乳糖及葡萄糖),乳化剂(例如木质素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯基吡咯烷酮),及润滑剂(例如硬胶酸镁、滑石、硬胶酸及月桂基硫酸钠)。
- 10 如硬胶酸镁、滑石、硬胶酸及月桂基硫酸钠)。

制剂给药可通过通常方法进行,用于治疗气喘或 COPD 时优选通过吸入给药。

- 经口投药时,片剂当然除了上述载剂外还可含有添加剂如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸二钙以及多种添加剂如淀粉优选为马铃薯淀粉、明胶等一起。此外,润滑剂如硬胶酸镁、月桂基硫酸钠及滑石可同时用于制片。以水性悬浮液剂为例,活性物质除了上述赋形剂外可与多种口味促进剂或色素组合。
- 15 此外,润滑剂如硬胶酸镁、月桂基硫酸钠及滑石可同时用于制片。以水性悬浮液剂为例,活性物质除了上述赋形剂外可与多种口味促进剂或色素组合。

- 根据本发明化合物的剂量当然大大依据投药途径及要治疗的疾病决定。当以吸入投药时,式 1 化合物因具有效果高的特征,即使于微克范围的剂量也有效。式 1 化合物也可有效用于高于微克范围,例如剂量是以克的范围。特别是当通过吸入以外的方法投药时,本发明化合物可以较高剂量投药(例如 1 至 1000 毫克的范围,但并不限于该范围)。
- 20 特别是当通过吸入以外的方法投药时,本发明化合物可以较高剂量投药(例如 1 至 1000 毫克的范围,但并不限于该范围)。

下列配方实例说明本发明而非限制其范围:

药物制剂实例

A) 片剂	每片
25 活性物质	100 毫克
乳糖	140 毫克
玉米淀粉	240 毫克
聚乙烯基吡咯烷酮	15 毫克
硬胶酸镁	<u>5 毫克</u>
30	500 毫克

经过精细研磨的活性物质、乳糖及部分玉米淀粉混合。混合物经过筛,

然后以聚乙烯基吡咯烷酮的水溶液湿润、混练、湿造粒及干燥。颗粒、剩余玉米淀粉及硬脂酸镁过筛并混合。混合物经压制而造成具有适当形状及大小的片剂。

B) <u>片剂</u>		每片
5	活性物质	80 毫克
	乳糖	55 毫克
	玉米淀粉	190 毫克
	微晶纤维素	35 毫克
	聚乙烯基吡咯烷酮	15 毫克
10	羧甲基淀粉钠	23 毫克
	硬脂酸镁	<u>2 毫克</u>
		400 毫克

15 经过精细研磨的活性物质、部分玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素及聚乙烯基吡咯烷酮混合，混合物经过筛，且使用剩余玉米淀粉及水加工成颗粒，颗粒经干燥及过筛。加入羧甲基淀粉钠及硬脂酸镁并混合，混合物经压制形成适当大小的片剂。

C) <u>安瓿溶液剂</u>	
	活性物质 50 毫克
	氯化钠 50 毫克
20	注射用水 5 毫升

活性物质溶解于水本身的 pH 或视需要地溶解于 pH 5.5 至 6.5 的水并添加氯化钠作为等渗剂。所得溶液以无热源过滤，滤液于无菌条件下移入安瓿内然后灭菌及熔封。安瓿含有 5 毫克、25 毫克及 50 毫克活性物质。

D) <u>定量气雾剂</u>	
25	活性物质 0.005
	脱水山梨醇三油酸酯 0.1
	一氟三氯甲烷及二氟二氯甲烷 2:3 加至 100

悬浮液移至附有定量阀的通常气雾剂容器内。优选每次喷出 50 微升悬浮液。若有所需，活性物质可以更高剂量定量(例如 0.02 % 重量比)。

30 E) <u>液剂(以毫克/100 毫升表示)</u>	
	活性物质 333.3 毫克

福莫特罗富马酸盐	333.3 毫克
氯苄烷铵	10.0 毫克
EDTA	50.0 毫克
盐酸(1N)	添加至 pH3.4

5 这种液剂可以通常方式制备。

F) 吸入用粉剂

活性物质	6 微克
福莫特罗富马酸盐	6 微克
乳糖一水合物	加至 25 毫克

10 吸入用粉末是由个别成分混合而以通常方式制造。

G) 吸入用粉剂

活性物质	10 微克
乳糖一水合物	加至 5 毫克

吸入用粉末是通过个别成分混合而以通常方式制造。