

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90106982.5

[51]Int.Cl⁶

C07D491 / 10

[45]授权公告日 1995 年 8 月 2 日

[24]颁证日 95.5.18

[21]申请号 90106982.5

[22]申请日 90.8.10

[30]优先权

[32]89.8.10 [33]HU[31]4092 / 89

[73]专利权人 格德昂·理查德化工厂股份公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72]发明人 埃迪特·托特 约瑟夫·托雷

贝拉·赫格迪斯 拉兹洛·西波尼

C07D498 / 10

贝拉·基斯 埃娃·帕洛希

A61K 31 / 445

多拉·格鲁 伊斯特宛·拉兹洛兹凯

厄兹西伯特·拉波斯 福兰·奥斯

拉兹洛·加欧

[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 李 瑛

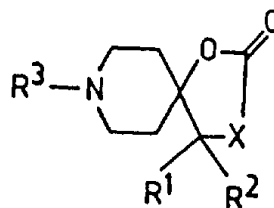
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 新的2-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷
衍生物的制备方法

[57]摘要

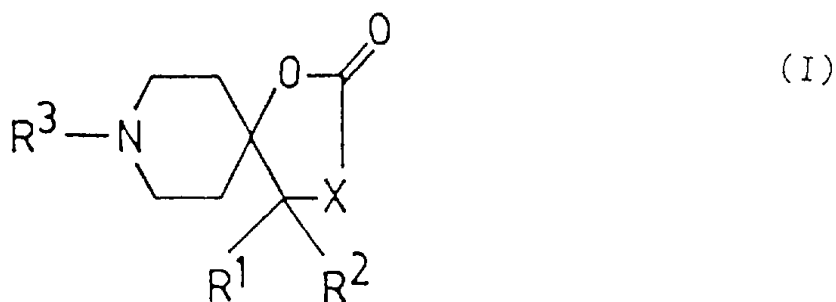
本发明涉及式(I)所示的新的2-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷衍生物,其酸加成盐和季铵盐的制备方法,式中X, R, R¹, R²和R³定义如说明书所述。



(I)

权 利 要 求 书

1. 制备式(I)所示的新的 2-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷衍生物及其酸加成盐和季铵盐的方法,



其中 X 为氧或 $>NR$ 基, 其中

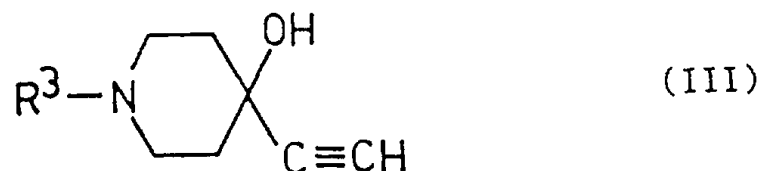
R 表示氢, C_{1-12} 烷基; C_{3-6} 环烷基; C_{6-10} 碳环芳基或 C_{6-10} 碳环芳基- C_{1-4} 烷基, 后两个基团的芳基部分可被一个或多个相同或不同的卤原子, 一个或多个 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基或三卤代甲基取代; 或甲苯磺酰基;

R^1 和 R^2 一起表示亚甲基, 或当 X 为 $>NR$ 基(其中 R 定义如上)时, R^1 和 R^2 之一可代表羟基, 另一个为甲基;

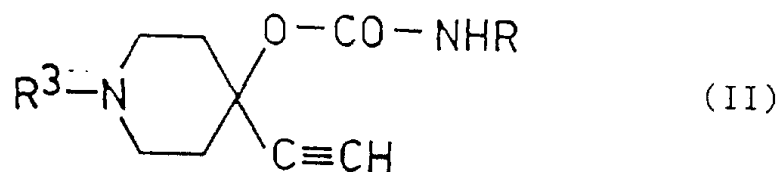
R^3 为氢、苄基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、苯氧羰基、苄氧羰基、甲酰基、哌啶-1-基羰基、吗啉-4-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基羰基、2-氯-3-烟酰氨基甲酰基或 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基,

该方法包括

a)使式(III)所示的 4-乙炔基-4-羟基哌啶 衍生物

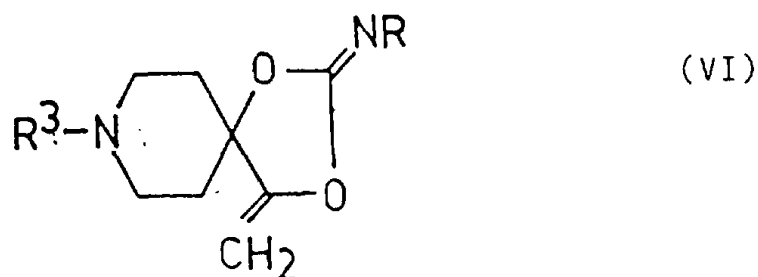


(其中 R^3 定义如上) 与式为 $R-\text{NCO}$ (其中 R 定义如上) 的异氰酸酯反应, 然后使所得式(II)所示的 4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物环化,



其中 R 和 R^3 定义如上,

a) 在酸性介质中, 使所得式(VI)所示的 2-亚氨基-1,3-二氧戊环衍生物的盐



(其中 R 和 R^3 定义如上)与水反应得到式(I)化合物,其中 X 为氧, R^1 和 R^2 一起代表亚甲基, R^3 定义如上;或

β) 在碱性介质中,得到式(I)化合物,其中 X 为 $>NR$ 基, R^1 和 R^2 一起代表亚甲基, R 和 R^3 定义如上;或

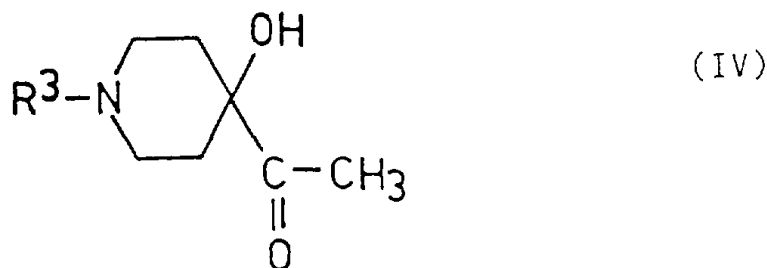
b) 在酸性介质中,使式(II)所示的 4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物环化,其中 R 和 R^3 定义如上,和使所得式(VI)所示的 2-亚氨基-1,3-二氧戊环衍生物的盐(其中 R 和 R^3 定义如上)与水反应,得到式(I)化合物,其中 X 为氧, R^3 定义如上, R^1 与 R^2 一起代表亚甲基;

或

c) 在碱性介质中,使式(II)所示的 4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物环化(其中 R 和 R^3 定义如上),得到式(I)化合物,其中 X 为 $>NR$ 基, R^1 和 R^2 一起代表亚甲基, R 和 R^3 定义如上;

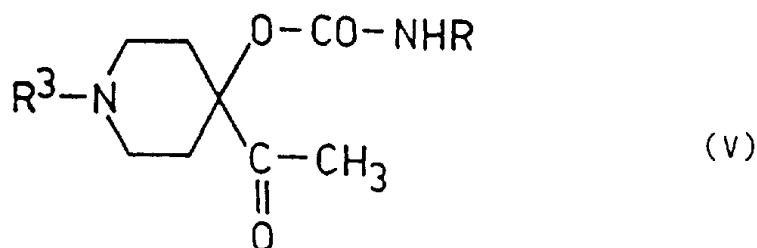
或

d) 使式(IV)的 4-乙酰基-4-羟基哌啶衍生物



(其中 R^3 定义如上)与式为 $R-NCO$ (其中 R 定义如上)的异氰

酸酯反应,和使如此形成的式(V)所示的 4-乙酰基-4-氨基甲酰氧基哌啶 衍生物环化,



其中 R 和 R^3 定义如上,得到式(I)化合物,其中 X 为 NR 基, R^1 和 R^2 之一为羟基,另一个为甲基, R 和 R^3 定义如上;

或

e) 使式(V)所示的 4-乙酰基-4-氨基甲酰氧基哌啶衍生物环化,其中 R 和 R^3 定义如上,得到式(I)化合物,其中 X 为 $>$ NR 基, R^1 和 R^2 之一为羟基,另一个为甲基, R 和 R^3 定义如上,然后,如果需要的话,

使制得的式(I)化合物(其中 X 为氧, R^3 定义如上, R^1 与 R^2 一起表示亚甲基)与式为 $\text{R}-\text{NH}_2$ (其中 R 定义如上)的胺反应,得到式(I)化合物,其中 X 为 $>\text{NR}$ 基, R^1 和 R^2 之一为羟基,另一个为甲基, R 和 R^3 定义如上;

和/或

使制得的式(I)化合物(其中 R^1 和 R^2 分别是甲基和羟基, R^3 如上所定义, X 代表氧)与式 $\text{R}-\text{NH}_2$ 胺(其中 R 如上所定义)反应,以制得式(I)化合物(其中 R^1 和 R^2 分别是甲基和羟基, R^3 如上所定

义, X 代表式=NR 基), 和/或

使制得的式(I)化合物(其中 R^1 和 R^2 之一代表羟基, 另一个为甲基, X 代表式=NR 基, R 和 R^3 如上所定义)脱水, 以制得式(I)化合物(其中 R^1 和 R^2 一起形成亚甲基), 或

在酸存在下, 使制得的式(I)化合物(其中 R^1 和 R^2 一起形成亚甲基, X 代表式=NR 基团, R 和 R^3 如上所定义)水化, 以制得式(I)化合物(其中 R^1 和 R^2 之一代表羟基, 另一个为甲基, 或

使制得的式(I)化合物(其中 X 代表式=NR 基, R, R^1 和 R^2 如上所定义, R^3 代表苄基, 苄氧羰基或甲酰基)转化成式(I)化合物(其中 R^3 代表氢原子), 或

用烷基、苯基或苯基烷基氯甲酸酯酰化制得的式(I)化合物(其中 X 代表式=NR 基, R, R^1 和 R^2 如上所定义, R^3 代表苄基), 并且, 如果需要的话, 使如此得到的化合物与哌嗪衍生物进一步反应, 或

使制得的式(I)化合物(其中 X 代表=NR 基, R, R^1 和 R^2 如上所定义, R^3 为氢)烷基化或酰基化, 得到式(I)化合物(其中 R^3 代表烷基或酰基), 或

使制得的式(I)化合物(其中 X, R, R^1 , R^2 和 R^3 定义如上)与酸反应, 得到酸加成盐和/或用碱处理所得到的式(I)化合物的盐(其中 X, R, R^1 , R^2 和 R^3 定义如上), 得到碱形式的式(I)化合物和/或将制得的式(I)化合物(其中 X, R, R^1 , R^2 和 R^3 定义如上)转化为其季铵盐。

2. 权利要求 1a) 项下所述的制备式(I)化合物的方法, 其中 X 为 $>N$ R 基, R^1 与 R^2 一起表示亚甲基, R 和 R^3 定义见式(I), 但 R^3 是 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基羰基和 2-氯烟酰氨基甲酰基

除外,该方法包括使式(III)所示的 4-乙炔基-4-羟基哌啶衍生物(其中 R^3 定义见式(I))与式为 $R-NCO$ (其中 R 定义见式(I))的异氰酸酯反应,以及在碱性介质中,使所得式(II)所示的 4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物(其中 R 和 R^3 定义如上)不经分离而一步环化。

3. 权利要求 1b) 项下所述的方法,该方法包括在有机溶剂中,在卤化氢存在下,使式(II)所示的 4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物环化,其中 R^3 和 R 定义见式(I)。

4. 权利要求 3 所述的方法,该方法包括用二噁烷作为有机溶剂和用氯化氢作为卤化氢。

5. 权利要求 3 所述的方法,该方法包括用冰醋酸作为有机溶剂和用溴化氢作为卤化氢。

6. 权利要求 1c) 项下所述的方法,该方法包括在 C_{1-4} 链烷醇中,在碱金属醇盐存在下,进行式(II)所示的 4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物的环化,其中 R 和 R^3 定义见式(I)。

7. 权利要求 6 所述的方法,该方法包括用乙醇或甲醇作为 C_{1-4} 链烷醇和用乙醇钠或甲醇钠作为碱金属醇盐。

8. 权利要求 1d) 项下所述的方法,该方法包括在同一反应混合物中进行式(IV)所示的 4-乙酰基-4-羟基哌啶衍生物(其中 R^3 定义见式(I))与式为 $R-NCO$ (其中 R 定义见式(I))的异氰酸酯的反应,以及进行式(V)所示的 4-乙酰基-4-氨基甲酰氧基

哌啶衍生物环化的方法,其中 R 和 R^3 定义见式(I)。

9. 权利要求 1e) 项下所述的方法,该方法包括在 C_{1-4} 链烷醇中,在碱金属醇盐存在下进行式(V)所示的 4-乙酰基-4-氨基甲酰氧基哌啶衍生物环化的方法,其中 R 和 R^3 定义见式(I)。

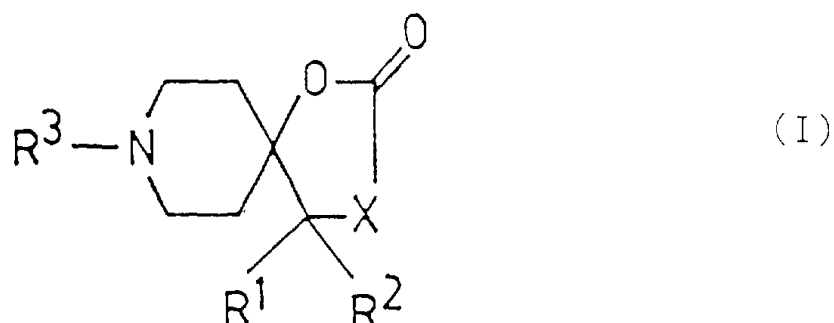
10. 权利要求 9 所述的方法,该方法包括用乙醇作为 C_{1-4} 链烷醇和用乙醇钠作为碱金属醇盐。

新的2-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺

[4, 5]癸烷衍生物

的制备方法

本发明涉及式 I 所示新的治疗上有效的2-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4, 5]癸烷衍生物,



其中 X 为氧或 $>NR$ 基, 其中

R 代表氢; C_{1-12} 烷基; C_{3-6} 环烷基; 碳环 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 碳环芳基- C_{1-4} 烷基, 后两个基团的芳基部分可被一个或多个相同或不同卤原子, 一个或多个 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基或三卤代甲基取代; 或甲苯磺酰基;

R^1 和 R^2 一起表示亚甲基, 或当 X 为 $>NR$ 基 (其中 R 定义如上) 时, R^1 和 R^2 之一可代表羟基, 另一个为甲基;

R^3 为氢、苄基、(C_{1-4} 烷氧基) 羰基、苯氧羰基、苄氧羰基、甲酰基、哌啶-1-基羰基、吗啉-4-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基羰基、2-氯-3-烟酰氨基甲酰基或 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基,

及其酸加成盐和季铵盐以及含有这些化合物的药物组合物。

本发明还涉及制备上述化合物和组合物的方法以及治疗方法。后者包括将治疗上有效量的式 (I) 化合物或其药物上可接受的酸加成盐或季铵盐引入病人体内。

式 (I) 的化合物可含有一个或多个不对称碳原子，因此，它们可以各种立体异构形式存在。此外，式 (I) 的化合物可以是碱，酸加成盐或季铵盐，外消旋物，单种旋光异构体及其混合物，所有这些都可以通过各种溶剂化物如水合物形式存在。这些化合物和混合物都落入本发明的范围。

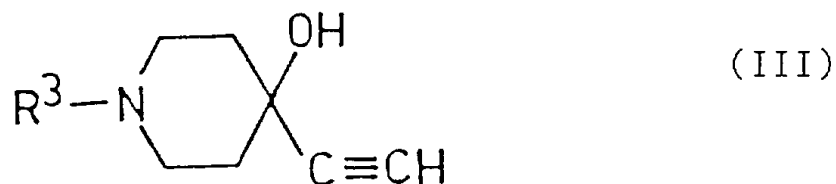
文献中介绍了许多适用于治疗的 2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺 [4, 5] 癸烷衍生物。这类化合物在下列出版物中有报导：C. A. 71, 91359 d (1969)；C. A. 78, 719668 t (1973)；C. A. 78, 23876 g (1973)；C. A. 81, 33153 a 和 105368 b (1974)；C. A. 95, 161765 * (1981)；DE 专利说明书 2, 013, 729, 2, 013, 668 和 2, 163, 000；BE 专利说明书 775, 984, 774, 170, 786, 631 和 825, 444；GB 专利说明书 1, 100, 281；公开的 NL 专利申请 7, 214, 689 以及美国专利说明书 3, 555, 033, 3, 594, 386, 4, 244, 961 和 4, 255, 432。

本发明的式 (I) 化合物与到目前为止已知的类似衍生物之间的实质性差别在于在螺癸烷结构 4 位和有时在 3 位上所结合的取代基的性质。

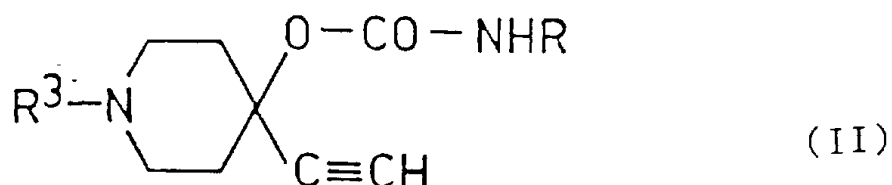
本发明的另一方面，提供一种制备式 (I) 化合物及其酸加成盐

和季铵盐的方法，该方法包括：

a) 使式(III)的4-乙炔基-4-羟基哌啶衍生物，

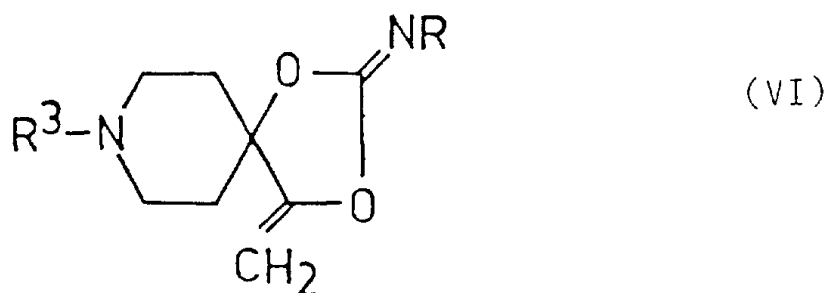


(其中 R^3 定义如上) 与式为 $\text{R}-\text{NCO}$ (其中 R 定义如上) 的异氰酸酯反应，然后使所得4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物(式II)环化，



其中 R 和 R^3 定义如上，

α) 在酸性介质中，使所得式(VI)所示的2-亚氨基-1,3-二氧戊环衍生物的盐



(其中 R 和 R^3 定义如上) 与水反应得到式(I)化合物，其中 X 为氧， R^1 和 R^2 一起表示亚甲基， R^3 定义如上；或

β) 在碱性介质中，得到式(I)化合物，其中 X 为 $>\text{NR}$ 基， R^1 和 R^2 一起表示亚甲基， R 和 R^3 定义如上；或

b) 在酸性介质中，使式(II)所示的4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物环化，其中 R 和 R^3 定义如上，和使得式(VI)所

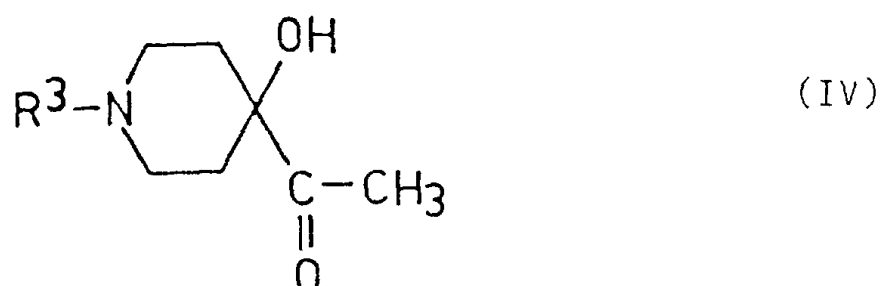
示的 2-亚氨基-1, 3-二氧戊环衍生物的盐 (其中 R 和 R³ 定义如上) 与水反应, 得到式 (I) 化合物, 其中 X 为氧, R³ 定义如上, R¹ 与 R² 一起表示亚甲基;

或

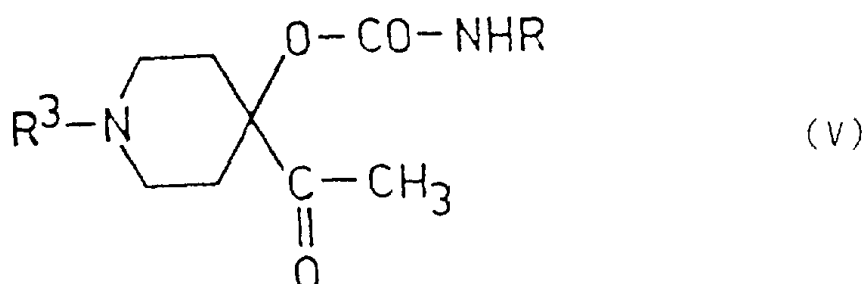
c) 在碱性介质中, 使式 (II) 所示的 4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物 (其中 R 和 R³ 定义如上) 环化, 得到式 (I) 化合物, 其中 X 为 >NR 基, R¹ 与 R² 一起表示亚甲基, R 和 R³ 定义如上;

或

d) 使式 (IV) 所示的 4-乙酰基-4-羟基哌啶衍生物,



(其中 R³ 定义如上) 与式为 R-NCO (其中 R 定义如上) 的异氰酸酯反应, 和使如此形成的式 (V) 所示的 4-乙酰基-4-氨基甲酰氧基哌啶衍生物环化,



其中 R 和 R³ 定义如上, 得到式 (I) 化合物, 其中 X 为 >NR 基, R¹ 和 R² 之一为羟基, 另一个为甲基, R 和 R³ 定义如上;

或

e) 使式 (V) 所示的 4-乙酰基-4-氨基甲酰氧基哌啶衍生物环化, 其中 R 和 R^3 定义如上, 得到式 (I) 化合物, 其中 X 为 $>NR$ 基, R^1 和 R^2 之一为羟基, 另一个为甲基, R 和 R^3 定义如上, 然后, 如果需要的话,

使制得的式 (I) 化合物 (其中 X 为氧, R^3 定义如上, R^1 与 R^2 一起表示亚甲基) 与式为 $R-NH_2$ (其中 R 定义如上) 的胺反应, 得到式 (I) 化合物, 其中 X 为 $>NR$ 基, R^1 和 R^2 之一为羟基, 另一个为甲基, R 和 R^3 定义如上;

和/或

将制得的式 (I) 化合物 (其中 X, R, R^1 , R^2 和 R^3 定义如上) 转变为另一种落入式 (I) 范围内的式 (I) 化合物;

和/或

使制得的式 (I) 化合物 (其中 X, R, R^1 , R^2 和 R^3 定义如上) 与酸反应, 得到酸加成盐和/或用碱处理所得到的式 (I) 化合物的盐 (其中 X, R, R^1 , R^2 和 R^3 定义如上), 得到碱形式的式 (I) 化合物和/或将制得的式 (I) 化合物 (其中 X, R, R^1 , R^2 和 R^3 定义如上) 转化为其季铵盐。

在本发明方法 a) 的第一步, 按已知方法 [Houben - Weyl : *Methoden der Organischen Chemie* Vol. VIII/3, Pages 137 to 147 (1952)] 使式 (III) 所示的 4-乙炔基-4-羟基哌啶衍生物与式为 $R-NCO$ 的异氰酸酯反应, 得到式 (II) 所示的 4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物, 其在酸性介质中按步骤 α) 或在碱性介质中按步骤 β) 环化。

按照步骤 α)，在酸性介质中使所得式 (II) 所示的 4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物环化，然后使如此形成的式 (VI) 所示的 2-亚氨基-1,3-二氧戊环衍生物的盐与水反应。环化反应在惰性有机溶剂（即在反应条件下为惰性的溶剂）中，在适宜的酸，最好是干燥卤化氢存在下进行。可使用下列物质作为溶剂：脂族或脂环族醚，如二乙醚、二丙醚、二异丙醚、二丁醚、四氢呋喃或二噁烷以及低级脂族羧酸，例如乙酸或丙酸。

作为卤化氢，可使用氯化氢、溴化氢、碘化氢或氟化氢。最好是氯化氢或溴化氢。用水处理如此形成的 2-亚氨基-1,3-二氧戊环氢卤酸盐后，可以酸加成盐的形式得到式 (I) 所示的 2-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷衍生物，根据需要，可按已知方法由此释放出碱。

所得到的式 (II) 所示的 4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物按步骤 β) 的环化反应是在碱存在下完成的。碱金属乙酸盐、碳酸盐、醇盐、氢氧化物和/或有机叔碱，例如，吡啶、三丙胺或甲基吡啶在环化反应中可用作碱催化剂；有机碱也可作为反应溶剂。其它适宜的溶剂有脂族醇，例如，甲醇、乙醇、丙醇或丁醇；脂族、脂环族或芳族烃，例如，己烷、环己烷、苯、甲苯或二甲苯；酰胺，例如，二甲基甲酰胺或 N-甲基-2-吡咯烷酮；醚，例如，二丁醚或二噁烷；腈，例如乙腈；亚砷，例如二甲亚砷，等；以及上述溶剂的混合物。反应也可在无任何溶剂情况下，例如以熔融状态进行。为了加速环化，可适当升高温度：反应最好在 40 °C 至反应混合物的沸点之间进行。反应宜于在惰性气体如氩气或氮气条件下进行。按照一个优选的实施方案，当 R^3 不是 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基羰基或 2-氯-

3-烟酰氨基甲酰基时，由式(III)所示的4-乙炔基-4-羟基哌啶衍生物与式为 $R-NCO$ 的异氰酸酯反应生成的式(II)所示的4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶衍生物不需分离，即可在适宜碱存在下在同一反应混合物中直接环化。

在本发明的方法b)和c)中，遵循在步骤 α)和 β)下所讨论的程序进行。

在本发明的方法d)中，使式(IV)所示的4-乙酰基-4-羟基哌啶衍生物与式为 $R-NCO$ 的异氰酸酯反应，然后将所得式(V)所示的4-乙酰基-4-氨基甲酰氧基哌啶衍生物环化。第一步骤的缩合反应是按已知方法进行的[Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie* Vol. VIII/3, Pages 137 to 147 (1952)]。如此制得的式(V)所示的4-乙酰基-4-氨基甲酰氧基哌啶衍生物最好在碱存在下环化。环化反应可在方法 α)步骤 β)所述的反应条件下进行。另外，按照该方法的一个优选实施方案，通过式(IV)所示的4-乙酰基-4-羟基哌啶衍生物与式为 $R-NCO$ 的异氰酸酯反应所得到的式(V)所示的4-乙酰基-4-氨基甲酰氧基哌啶衍生物不需分离即可在同一反应混合物中，在适宜碱存在下直接环化，

使用本发明的方法e)时，原则上遵循方法d)的第二步。

根据需要，可按已知方法将用方法 α)至e)所得到的式(I)化合物转变为落入式(I)范围内的其它化合物。

因此，通过使其中X为氧， R^1 和 R^2 一起表示亚甲基的式(I)化合物与式为 $R-NH_2$ 的胺反应，可得到其中X为 $>NR$ 基， R^1 和 R^2 之一为羟基，而另一个为甲基的式(I)化合物。该反应可在适

宜溶剂中或无任何溶剂情况下进行。例如适宜的溶剂为脂族，脂环族或芳脂族醇，如乙醇、丁醇、环己醇、苄醇；脂族或芳族烃，如己烷、庚烷、二甲苯、氯苯或硝基苯；醚，如二噁烷或二正丁醚；和有机叔碱，例如二甲基吡啶，三乙胺或吡啶；虽然过量的式 $R-NH_2$ 的胺也可作为反应溶剂。该程序可在室温至反应混合物沸点之间的某一温度下，最好在惰性气体，如氩气或氮气下进行。

如果需要，可将 R^1 和 R^2 分别为羟基和甲基的式(I)化合物脱水，得到其中 R^1 和 R^2 一起表示亚甲基的式(I)化合物。可按常规方法在常压或减压下完成脱水。异氰酸酯，脂族羧酸，脂族或芳族羧酸酐，路易斯酸，硫酸或芳族磺酸均可用于脱水反应。这一反应最好在有机溶剂中进行。例如适宜的溶剂为芳烃如苯、甲苯或二甲苯；醚如二噁烷、二正丁醚；或脂族羧酸如乙酸。按照这一反应的优选实施方案，例如，可以使用冰醋酸和乙酐的混合物或者可在对甲苯磺酸存在下在二甲苯中进行脱水，而反应中所形成的水可经共沸蒸馏除去。

如果需要，可通过另外的反应将水分子引入其中 R^1 和 R^2 一起代表亚甲基的式(I)化合物中，以得到 R^1 和 R^2 分别为羟基和甲基的式(I)化合物。这一水合反应是在含水介质中完成的，其中使用无机酸和/或有机酸，例如，可使用卤化氢、硫酸、磷酸、甲酸、芳族磺酸、草酸或三氟乙酸等。该反应可在 $5^\circ C$ 至反应混合物的沸点之间进行。

从其中 R^3 表示苄基或苄氧羰基的式(I)化合物中，可通过例如还原性解离除去这些基团，得到其中 R^3 为氢的式(I)化合物。这一还原反应可最好通过催化加氢进行。作为氢化催化剂，例如可使用金属，如铷、钇、铂、镍、铁、钴、铬、锌、钨、钼等以及它们的

氧化物和硫化物。催化加氢也可通过使用预先沉积在载体表面上的催化剂进行。例如这样的载体为炭、二氧化硅、氧化铝以及碱土金属的碳酸盐和硫酸盐。这一还原反应宜于在钨/炭存在下，在惰性溶剂中通过氢化完成。低级脂族醇、醚、酯以及脂族、环脂族或芳脂族烃或其混合物可用作溶剂。氢化反应可在大气压或较高压力下，在 20 °C 至反应混合物沸点之间的某一温度下完成。反应结束后，滤除催化剂，蒸发滤液，如果需要，例如可通过重结晶纯化所得产物。按照还原反应的优选实施方案，该方法可通过已知的催化转移氢化，用氢供体物质如甲酸、肼等，在钨/炭催化剂存在下进行。作为 R^3 的甲酰基可经还原而解离或者可使用肼或羟胺，在弱酸如乙酸存在下除去。该反应可在惰性有机溶剂，例如低级链烷醇，如甲醇或乙醇；或酰胺，例如二甲基乙酰胺；或醚，例如二噁烷；或上述溶剂的混合物中进行。反应介质可含有水。为加速反应，最好升高温度。因此，该反应最好在 40 °C 至反应混合物沸点之间的某一温度下进行。

作为式 (I) 化合物中 R^3 的氢可用已知方法被另一个基团取代；例如，它可经与苄基卤，最好是苄基氯或溴，宜在适用的碱，如碱金属或碱土金属碳酸盐或碳酸氢盐，有机叔碱或可用于结合反应中所形成的酸的过量式 (I) 化合物存在下反应被苄基取代。少量碱金属碘化物，例如碘化钾也可用于促进这一反应。

作为 R^3 的氢可通过与含有 (C 1 - 4 烷基) 羧基，苯氧羰基或苄氧羰基的反应性羧酸衍生物反应而被上述基团所取代。适宜的氯甲酸酯可用作反应性羧酸衍生物。这一反应便于在可用于结合反应中所形成的酸的碱存在下进行。为此，例如可使用上述碱。该反应可用一般可从文献中得知的方法进行。

作为 R^3 的氢可通过使用反应性甲酸衍生物而被甲酰基所取代。例如可用作反应性衍生物的有甲酸的氯化物，咪唑化物或最好是甲酸的混合酐。为使式 (I) 化合物甲酰化，例如可使用甲酸与乙酸的混合酐。然而，该反应也可采用任何其它已知的 N-酰化方法进行。

作为 R^3 的氢可通过适当取代的氯甲酰胺或异氰酸酯的反应而被 C 1-6 烷基氨基甲酰基、哌啶-1-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基或 2-氯-3-烟酰氨基甲酰基所取代。这一反应可在适当的惰性溶剂中，最好在碱存在下，在惰性气体如氩气或氮气下进行。可用作溶剂的有芳烃，例如苯、甲苯或二甲苯；醚，例如二乙醚、二异丙醚或二噁烷；卤化烃，例如二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷或氯仿；腈，例如乙腈；酰胺，例如 N-甲基-2-吡咯烷酮；有机叔碱，例如二甲基吡啶、三乙胺或吡啶。上述无机或有机叔碱是有用的酸结合剂。反应可在 0 °C 至反应混合物沸点之间的某一温度下进行。也可用这种方法进行与异氰酸酯基酯，例如异氰酸 2-氯-3-烟酰酯的反应，即原位制备异氰酸酯化合物并将欲酰化的式 (I) 化合物加入到含有异氰酸酯的反应混合物中。因此，例如可通过在惰性溶剂如 1, 2-二氯乙烷中使 2-氯烟酰胺与草酰氯反应制备异氰酸 2-氯-3-烟酰酯。

R^3 为苯氧羰基的化合物也可由 R^3 为苄基的式 (I) 化合物通过使之与氯甲酸苄酯反应来制备，通过使 R^3 为苯氧羰基的式 (I) 化合物与 N-(2-羟乙基)哌嗪反应，可得到 R^3 为 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基羰基的式 (I) 化合物。

如果需要，可用已知方法将式 (I) 化合物转化为其酸加成盐或季铵盐。为了制备酸加成盐，可使用无机或有机酸，例如卤化氢（如

盐酸和氢溴酸)以及硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、乙醇酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、抗坏血酸、柠檬酸、苹果酸、水杨酸、乳酸、苯甲酸、肉桂酸、天冬氨酸、谷氨酸、N-乙酰天冬氨酸或N-乙酰谷氨酸,还可使用链烷磺酸如甲磺酸或芳烃磺酸,例如对甲苯磺酸等。

例如,以将相应的酸加入到式(I)化合物溶于惰性溶剂如乙醇所制成的溶液中的方式可形成盐,所形成的盐可通过加入最好是不与水混溶的有机溶剂如乙醚而析出。为了制备季铵盐,最好使用低级烷基卤、链烯基卤或苄基卤或硫酸烷基酯。季铵化反应宜于在有机溶剂如丙酮、乙腈、乙醇或其混合物中,在室温至溶剂沸点的温度范围内进行。所得到的酸加成盐或季铵盐可经过滤分离,必要时,可通过重结晶纯化。

相反,相应的碱可经碱化处理从其盐中释放出来。

起始物是已知的或可按与文献所述类似的方法制得。

式(II)和(V)所示的化合物可按已知方法〔见例知: *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie Vol. VIII/3, pages 137 to 147 (1952)*〕通过分别使式(III)和(IV)所示的4-羟基哌啶衍生物与式为R-NCO的异氰酸酯反应而得到。

式(III)化合物可通过适当取代的4-哌啶衍生物按匈牙利专利说明书166,769的乙炔化反应或使用 *Farmaco (Paola)* Ed. Sci. 1234 (1957) 中所述的方法来制备。

式(V)所示的4-乙酰基-4-羟基哌啶衍生物可通过式(III)所示的相应4-乙炔基-4-羟基哌啶衍生物的水化〔见例如:

Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie
Vol. VII/2a, Pages 826 to 835 (1973)] 或通过式
(I)所示的相应 4-亚甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂-8-氮
杂螺[4, 5]癸烷衍生物的碱化处理而得到。

本发明的式(I)化合物是合成治疗上有效的螺癸烷衍生物中有用的中间体(例如见匈牙利专利申请 4093/89, 4094/89 和 4095/89), 此外, 它们具有特有的生物学活性(例如抗惊厥, 抗变态反应和降脂活性)。

本发明还涉及治疗癫痫病和变态反应性疾病和高脂水平。该方法包括给病人服用治疗上有效量的式(I)所示的活性成分或其药物上可接受的酸加成盐或季铵盐。

本发明可借助下列非限制性实例加以详细说明。

实例 1

8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂-8-氮杂螺〔4, 5〕癸烷的制备

在 20—50℃向含有 31.4 g 1-苄基-4-丁基氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶的 157 ml 无水二噁烷溶液中引入氯化氢气。静置过夜后, 将反应混合物置于 40—50℃水浴中减压蒸发。向蒸发残余物中加入 200 ml 水后, 用碳酸氢钠释放碱。过滤后, 用水洗涤固体沉淀物至不含氯, 干燥。在用活性炭澄清下由正己烷重结晶得到的粗产物, 得到标题化合物, 产率 80.6%, *m. p.*: 65—67℃。

$C_{15}H_{17}NO_3$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	69.48	6.61	5.40
实测 (%)	69.65	6.51	5.63

实例 2

8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂-8-氮杂螺〔4, 5〕癸烷的制备

5.16 g 1-苄基-4-氨基甲酰氧基-4-乙炔基哌啶在 30 ml 30% (重量) 溴化氢的乙酸溶液中于室温下搅拌 6 小时。减压蒸除溶剂并向残余物中加入 50 ml 水后, 用碳酸氢钠释放出碱。过滤固体产物, 用水洗涤至不含溴, 干燥并用正己烷重结晶, 得到标题化合物, 产率 59.3%, 其物理性质与实例 1 所列相同。

实例 3

3-〔2-(3, 4-二甲氧苄基)乙基〕-8-苄基-4-羧基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4,

5] 癸烷的制备

搅拌下将 19.9 g 2-(3,4-二甲氧苯基)乙胺分批加到 25.9 g 8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-1,3-二氮杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷的 35 ml 无水二甲苯溶液中。同时将反应混合物的温度升至 35-40℃。反应混合物于室温下静置过夜,然后用正庚烷稀释结晶反应混合物,过滤。用乙醇重结晶得到的固体物,得到标题化合物,产率 94%, $m \cdot p \cdot$: 181-183℃。

$C_{25}H_{32}N_2O_5$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	68.16	7.32	6.36
实测 (%)	68.53	7.18	6.50

采用适当的起始物, 以与上述相似的方式, 可制备下列化合物:

8-苄基-3-癸基-4-羧基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 111-112℃;

8-苄基-3-庚基-4-羧基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 116-117℃;

8-苄基-3-丁基-4-羧基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 122-123℃
(通过使用氯化氢的醚溶液析出盐酸盐, 熔点约为 260℃); 和

8-苄基-4-羧基-4-甲基-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 203-205℃
[盐酸盐 $m \cdot p \cdot$: 284-286℃(分解)]。

实例 4

8-苄基-4-羧基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷的制备

搅拌下将含有 13.2 g 8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-1,3-二氧杂-8-氮杂螺〔4,5〕癸烷的130 ml 无水乙醚溶液分批加到130 ml 氨水中,再搅拌30分钟,蒸除氨。过滤结晶沉淀物,用乙醚洗涤,干燥,得到标题化合物,产率97.2%,*m.p.*: 162-164°C。

$C_{15}H_{20}N_2O_3$ 分析:	C	H	N
计算(%)	65.19	7.29	10.14
实测(%)	65.24	7.43	10.28

也可使用25%氢氧化铵水溶液进行上述反应,所得产物的物理性质如上所列相同。

实例5

3,8-二苄基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷的制备

将含有34.8 g 1-苄基-4-苄基-氨基甲酰氧基-4-乙炔基吡啶和1.1 g 甲醇钠的350 ml 无水甲醇溶液回流4小时,冷却后使反应混合物在0°C保持30-60分钟,过滤结晶沉淀物,用甲醇重结晶,得到标题化合物,产率83%,*m.p.*: 113-114°C。

$C_{22}H_{24}N_2O_2$ 分析:	C	H	N
计算(%)	75.83	6.94	8.04
实测(%)	75.71	7.03	8.20

实例6

8-苄基-3-叔丁基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷的制备

搅拌下将 8.3 g 4-乙酰基-1-苄基-4-叔丁基氨基甲酰氧基哌啶在 100 ml 乙醇钠的乙醇溶液 (浓度 0.1 mol/l) 中回流 3-4 小时。冷却并向反应混合物中加入 10% (重量) 氯化铵水溶液后, 减压蒸除绝大部分溶剂。向残余物中加水, 滤出沉淀物, 用水洗涤至不含氯, 干燥, 最后用苯重结晶, 得到标题化合物, 产率 78%, $m \cdot p \cdot : 179-181^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	68.64	4.49	8.43
实测 (%)	68.75	8.57	8.65

实例 7

8-苄基-3-正庚基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

18.7 g 8-苄基-3-正庚基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的 40 ml 苄醇溶液在 160°C 加热 5 小时, 同时共沸蒸除反应中形成的水。然后减压蒸发该混合物。残余物用氯仿浸溶, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并减压蒸发。在用活性炭澄清下用正己烷重结晶粗产物, 得到标题化合物, 产率 81%, $m \cdot p \cdot : 47-48^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	74.12	9.05	7.86
实测 (%)	74.33	9.14	7.68

实例 8

3-苄基-8-苄氧羰基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

搅拌下, 将 72 ml 盐酸水溶液 (浓度 3 mol/l) 历时 20—30 分钟分批加到 3.92 g 3-苄基-8-苄氧羰基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的 8 ml 99% 甲酸的溶液中。滤出沉淀, 用水洗涤并干燥。用乙醇重结晶后, 得到标题化合物, 产率 89%, $m \cdot p \cdot$: 155—157°C。

$C_{23}H_{26}N_2O_5$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	67.30	6.38	6.82
实测 (%)	67.35	6.19	6.72

实例 9

8-(2-氯烟酰氨基甲酰基)-3-乙基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

11 g 8-(2-氯烟酰氨基甲酰基)-3-乙基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的 116 ml 浓度为 1 mol/l 的含水盐酸溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后冷却至 3—5°C。通过加入碳酸氢钠水溶液将反应混合物的 P^H 调至 6—7 后, 滤出沉淀, 用水洗涤至不含氯。产物经二甲基甲酰胺和二氯甲烷混合物重结晶, 得到标题化合物, 产率 75%, $m \cdot p \cdot$: 195—196°C。

$C_{17}H_{21}ClN_4O_5$ 分析	C	H	Cl	N
计算 (%)	51.45	5.33	8.93	14.12
实测 (%)	51.60	5.51	8.84	14.25

实例 10

8-苄基-3-环己基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-1-

氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷盐酸盐和游离碱的制备
 10 g 8-苄基-3-环己基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的100 ml 含水盐酸(浓度0.03 ml/l)溶液在室温下强烈搅拌20分钟。滤出沉淀, 用冰水洗涤, 室温下用固体氢氧化钾减压干燥, 得到标题化合物盐酸盐, 产率97%, $m \cdot p \cdot$: 308-310°C(分解)。

向该盐酸盐中加入等量1 N 氢氧化钠水溶液后, 将释放出的碱萃取入二氯甲烷, 用无水硫酸钠干燥有机相并减压蒸发。残余物经氯仿和苯的混合物重结晶, 得到标题化合物碱, 产率95%, $m \cdot p \cdot$: 207-208°C。

$C_{21}H_{30}N_2O_3$ 分析:	C	H	N
计算(%)	70.36	8.43	7.81
实测(%)	70.30	8.61	7.97

采用适当的起始物, 以与实例8、9或10所述相似的方式, 可制备下列化合物:

8-(2-氯烟酰氨基甲酰基)-3, 4-二甲基-4-羟基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 191-193°C;

3-叔丁基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-8-苯氧羰基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 164-165°C;

8-苄基-3-(4-氯苯基)-4-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷盐酸盐, $m \cdot p \cdot$: 298-299°C;

8-苄基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-3-丙基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷盐酸盐, $m \cdot p \cdot : 256-257^{\circ}\text{C}$;

3-苄基-8-叔丁基氨基甲酰基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot : 222-224^{\circ}\text{C}$;

8-乙基氨基甲酰基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-3-苄基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot : 234-236^{\circ}\text{C}$;

3-环己基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-8-丙基氨基甲酰基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot : 210-212^{\circ}\text{C}$;

3-丁基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-8-苯氧羰基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot : 136-137^{\circ}\text{C}$;

8-苄基-3-乙基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷盐酸盐, $m \cdot p \cdot : 268-269^{\circ}\text{C}$ 。

实例 11

8-苄基-4-羟基-3, 4-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷三氟乙酸盐和游离碱的制备
含有 1.4 g 8-苄基-3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的 10 ml 水和 1.14 g 三氟乙酸的混合物溶液在室温下搅拌 15 分钟。滤出结晶沉淀, 用水

洗涤，干燥，得到标题化合物，产率 97%， $m \cdot p \cdot$: 147—148℃。

通过向三氟乙酸盐中加入氢氧化钠溶液、释放游离碱， $m \cdot p \cdot$: 161—163℃。

$C_{16}H_{22}N_2O_3$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	66.18	7.64	9.65
实测 (%)	66.32	7.58	9.78

实例 1 2

8-苄基-3-(4-氯苄基)-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷和富马酸氢盐的制备

在氩气下搅拌含有 12.90 g 1-苄基-4-乙炔基-4-羧基吡啶、9.21 g 异氰酸 4-氯苯酯和 0.4 g 无水乙酸钠的混合物。反应是放热的，因此要冷却反应混合物使之保持最高为 140℃ 的温度。2 小时后，将反应混合物冷却至室温，溶于 150 ml 氯仿，氯仿相用水洗涤，无水硫酸钠干燥，然后减压蒸发。蒸发得到的残余物经乙腈重结晶，得到纯的标题化合物，产率 84%， $m \cdot p \cdot$: 189—191℃。

$C_{21}H_{21}ClN_2O_2$ 分析:	C	H	Cl	N
计算 (%)	68.38	5.74	9.61	7.59
实测 (%)	68.53	5.81	9.55	7.63

将溶于乙醇的等摩尔量富马酸加到该碱的苯溶液中，得到富马酸氢盐结晶性沉淀，然后过滤和干燥， $m \cdot p \cdot$: 230—232℃。

实例 1 3

8-苄基-3-正丁基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,

8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷和柠檬酸二氢盐的制备

氮气下于66 ml 2-甲基吡啶中在0.4 g 无水乙酸钾存在下将21.5 g 1-苄基-4-乙炔基-4-羟基哌啶和12.9 g 异氰酸正丁酯一起回流煮沸6小时。减压蒸除2-甲基吡啶并将残余物溶于苯后, 有机溶液用水洗涤, 无水硫酸镁干燥。经氧化铝层过滤后, 减压蒸发苯溶液。得到的粗产物用正庚烷重结晶, 得到纯的标题化合物, 产率78.5%, $m \cdot p \cdot$: 57-58°C.

$C_{19}H_{26}N_2O_2$ 分析:	C	H	N
计算(%)	72.58	8.33	8.91
实测(%)	72.55	8.53	9.06

将等摩尔量溶于乙醇的无水柠檬酸加到上述碱的无水乙醚溶液中, 再用乙醚稀释该溶液得到柠檬酸二氢盐结晶性沉淀, 然后过滤和干燥, $m \cdot p \cdot$: 148-150°C.

采用适当的起始物, 以与实例12或13相似的方式, 得到下列化合物:

8-甲酰基-4-亚甲基-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 171-172°C;

8-苄氧羰基-4-亚甲基-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 145-146°C;

4-亚甲基-2-氧代-3-苯氧羰基-3-苯基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 208-210°C;

8-苄基-3-环己基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 128-130°C (富马酸氢盐的熔点为207-208°C);

8-苄基-3-乙基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,
8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot : 103-104^{\circ}\text{C}$ (马来
酸氢盐, $m \cdot p \cdot : 184-186^{\circ}\text{C}$);

8-苄基-3-叔丁基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,
8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot : 116-117^{\circ}\text{C}$ (柠檬
酸二氢盐, $m \cdot p \cdot : 132-133^{\circ}\text{C}$);

8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3,
8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot : 134-135^{\circ}\text{C}$;

8-苄基-3-异丙基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂
-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot : 96-97^{\circ}\text{C}$;

8-苄基-3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,
8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷马来酸氢盐, $m \cdot p \cdot : 210-211$
 $^{\circ}\text{C}$;

8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-3-丙基-1-氧杂-3,
8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷柠檬酸二氢盐, $m \cdot p \cdot : 168-171$
 $^{\circ}\text{C}$.

实例 14

3, 4-二甲基-4-羟基-2-氧代-8-苯氧羰基-1-氧
杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的制备

在氩气下伴随搅拌将1.6 g 异氰酸甲酯的5 ml 吡啶溶液滴加
到5.3 g 4-乙酰基-4-羟基-1-苯氧羰基吡啶和0.2 g 甲
醇钠的10 ml 吡啶溶液中, 反应是放热的。加完后, 使反应混合物
回流2-3小时, 然后减压蒸除溶剂。蒸发残余物用苯浸溶, 溶液用
水洗涤至中性, 减压蒸发得到粗产物, 然后在用活性炭澄清下由乙酸

乙酯重结晶，得到结晶标题化合物，产率 61%， $m \cdot p \cdot : 166 - 168^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	59.99	6.29	8.74
实测 (%)	60.17	6.18	8.86

实例 15

3-叔丁基-8-乙氧羰基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

氮气下回流含有 4.3 g 4-乙酰基-1-乙氧羰基-4-羧基哌啶、6.0 g 异氰酸叔丁酯和 1 ml 三乙胺的混合物 6 小时。冷却并向反应混合物中加入 50 ml 氯仿后，有机相用水洗涤至中性，然后减压蒸除溶剂。得到的蒸馏残余粗产物用异丙醚重结晶，得到标题化合物，产率 44%， $m \cdot p \cdot : 104 - 105^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	60.79	8.16	9.45
实测 (%)	60.66	8.23	9.61

实例 16

3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

将 2 g 10% (重量) 钨/炭催化剂悬浮于 20 ml 水，然后在氮气下伴随搅拌将其加到 0-5°C 的 20.0 g 8-苄基-3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的 180 ml 甲醇溶液中。然后将 4.9 ml 肼水溶液 (浓度 48 g/100 ml) 导入混合物中，混合物在回流下微沸。用薄层

色谱 (TLC) 跟踪反应进程。反应结束后 (10—15 分钟), 冷却混合物, 滤除催化剂, 用甲醇洗涤。合并甲醇洗涤液和甲醇溶液, 减压蒸除溶剂。蒸发残余物由乙酸乙酯和异丙醚的混合物重结晶, 得到标题化合物, 产率 94%, $m \cdot p \cdot$: 92—93 °C。

$C_9H_{14}N_2O_2$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	59.32	7.74	15.37
实测 (%)	59.55	7.76	15.49

实例 17

4-亚甲基-2-氧代-3-正丙基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

在氩气下伴随搅拌将在 5 ml 水中含有 0.5 g 10% (重量) 钨/炭催化剂的悬浮液加到 0 °C 的 5.0 g 8-苄氧羰基-4-亚甲基-2-氧代-3-正丙基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的 45 ml 甲醇溶液中。向反应混合物中加入 1 ml 45.8% 胼水溶液, 回流 10—15 分钟。冷却至室温和滤除催化剂后, 减压蒸除溶剂, 蒸馏残余粗产物由苯重结晶, 得到标题化合物, 产率 95%, $m \cdot p \cdot$: 96—97 °C。

$C_{11}H_{18}N_2O_2$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	62.83	8.63	13.32
实测 (%)	63.00	8.57	13.47

采用适当的起始物, 以与实例 17 相似的方式, 制备下列化合物:

3-乙基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 106—108 °C;

3-异丙基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮

杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 151—152℃;

4-亚甲基-3-(1-萘基)-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 208—209℃;

3-丁基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, 油状物;

4-亚甲基-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 185—186℃;

3-叔丁基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 138—139℃;

3-庚基-4-羧基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 139—140℃;

3-〔2-(3, 4-二甲氧苯基)乙基〕-4-羧基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 190—191℃;

3-苄基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 77—79℃;

3-庚基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, 油状物;

3-癸基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, 油状物;

3-环己基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 141—142℃;

3-〔2-(3, 4-二甲氧苯基)乙基〕-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$:

107—109℃。

实例 18

4-亚甲基-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的制备

氮气下于 62—65℃ 搅拌 5.4 g 8-甲酰基-4-亚甲基-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, 3.0 g 水合肼和 3.6 g 乙酸的 54 ml 60% (体积) 乙醇水溶液。用 TLC 跟踪反应, 反应结束后, 减压蒸发混合物。将残余物浸溶于氯仿和饱和碳酸氢钠水溶液。分出氯仿相, 洗涤至中性, 无水硫酸镁干燥和减压蒸发。粗产物在用活性炭澄清下用乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物, 产率 41.0%, $m \cdot p \cdot$: 185—186℃。

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ 分析:

计算 (%)	68.83	6.60	11.47
实测 (%)	68.85	6.71	11.35

实例 19

4-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的制备

强烈搅拌和在 0.75 g 水合肼和 0.42 g 10% (重量) 钨/炭催化剂存在下回流含有 4.2 g 8-苯基-1-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的 42 ml 95% 甲醇溶液 30 分钟。将混合物冷却至室温后, 滤除催化剂, 用甲醇洗涤, 合并滤液和洗涤液, 然后减压蒸发。残余物用丙酮充分研制后, 滤出得到的结晶产物, 干燥, 得到标题化合物, 产率 95%, $m \cdot p \cdot$: 192—194℃。

$C_8H_{14}N_2O_3$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	51.60	7.58	15.04
实测 (%)	51.58	7.55	15.20

实例 20

3, 4-二甲基-4-羟基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷盐酸盐的制备

在 5.4 g 钨/炭催化剂存在下氢化 5.44 g 8-苄基-3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的 40 ml 1 N 盐酸溶液至消耗掉理论量氢。滤除催化剂后减压蒸发滤液至体积剩约 10 ml, 加入 40 ml 丙酮, 滤出结晶性沉淀, 干燥, 得到标题化合物, 产率 87%, $m \cdot p \cdot$: 272-274°C.

$C_9H_{16}N_2O_3$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	53.98	8.05	13.99
实测 (%)	54.16	8.15	14.20

实例 21

3-癸基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

室温下将 4.0 g 8-苄基-3-癸基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷与 4.0 g 10% (重量) 钨/炭催化剂一起在 40 ml 50% 甲酸水溶液中搅拌 2 小时。滤除催化剂, 减压蒸发溶液, 用碳酸氢钠水溶液处理残余物, 滤出固体物, 用氯仿和正己烷混合物重结晶后, 得到标题化合物, 产率 78.0%, $m \cdot p \cdot$: 139-140°C.

$C_{18}H_{34}N_2O_3$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	66.22	10.50	8.58
实测 (%)	66.31	10.64	8.41

实例 2 2

8-苄基-4-亚甲基-3-(1-萘基)-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

氮气下伴随搅拌回流 11.8 g 4-亚甲基-3-(1-萘基)-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷、5.8 ml 苄基氯、4.2 g 无水碳酸氢钠、0.5 g 碘化钾和 177 ml 甲乙酮的混合物 18 小时。反应完成后, 将混合物冷却, 减压蒸除溶剂。向残余物中加入氯仿和水并分开各相后, 用水洗涤有机相至不含氯, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸发。残余物在活性炭澄清下重结晶, 得到标题化合物, 产率 84%, $m \cdot p$: 130-131°C。

$C_{25}H_{24}N_2O_2$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	78.10	6.29	7.29
实测 (%)	78.19	6.37	7.37

实例 2 3

8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-3-(4-甲苯磺酰基)-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

氮气下伴随搅拌回流 3.2 g 4-亚甲基-2-氧代-3-(4-甲苯磺酰基)-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷、2.1 g 苄基溴、1.7 g 无水碳酸钾和 32 ml 甲基异丁基酮的混合物 8 小时。将反应混合物冷却至室温后, 滤除无机盐, 减压蒸发滤液。将残余物溶于 50 ml 苯, 用水洗涤至不含溴且呈中性, 用无水

硫酸钠干燥，减压蒸发。粗产物经乙醇重结晶，得到标题化合物，产率 84%， $m \cdot p \cdot$: 157—158℃。

$C_{22}H_{24}N_2SO_4$ 分析:	C	H	N	S
计算 (%)	64.05	5.86	6.79	7.77
实测 (%)	64.15	5.84	6.88	7.64

实例 24

8-苄氧羰基-3-环己基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的制备

氮气下伴随冷却将溶于 5 ml 氯仿的 3.5 ml 氯甲酸苄酯分批加到含有 5.0 g 3-环己基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷和 3.4 ml 三乙胺的 50 ml 氯仿溶液中，然后在室温下再搅拌反应混合物 30 分钟。向反应混合物中加水并分开各相后，氯仿相用水洗涤至中性，用无水硫酸钠干燥，然后减压蒸除溶剂。残余物用乙醇重结晶，得到标题化合物，产率 83%， $m \cdot p \cdot$: 104—105℃。

$C_{22}H_{28}N_2O_4$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	68.72	7.34	7.29
实测 (%)	68.66	7.44	7.33

采用适当的起始物，以与实例 24 相似的方式，得到下列化合物：

3-乙基-4-亚甲基-2-氧代-8-苄氧羰基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷， $m \cdot p \cdot$: 98—99℃；

3-环己基-4-亚甲基-2-氧代-8-苄氧羰基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷， $m \cdot p \cdot$: 188—189℃；
和

3-丁基-4-亚甲基-2-氧代-8-苯氧羰基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 94-95°C。

实例 2 5

8-甲酰基-4-亚甲基-3-正丙基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷的制备

将含有 4.6 g 4-亚甲基-2-氧代-3-正丙基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷的 35 ml 氯仿溶液滴加到由 4.4 ml 乙酸酐和 2.2 ml 甲酸就地制备的甲酸-乙酸混合酐中,然后在室温下搅拌混合物 30 分钟。搅拌下加入 8.4% (重量) 碳酸氢钠水溶液中和反应混合物和分开各相后,用水洗涤有机相,用无水碳酸钾干燥,减压蒸发。将残余物与乙醚混合,过滤,得到标题化合物,产率 96%, $m \cdot p \cdot$: 150-151°C。

$C_{12}H_{18}N_2O_3$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	60.48	7.61	11.76
实测 (%)	60.54	7.73	11.80

采用适当的起始物,以与实例 2 5 相似的方式,得到下列化合物:

3-叔丁基-8-甲酰基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 141-142°C;
和

3-环己基-8-甲酰基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 212-213°C。

实例 2 6

8-丁基氨基甲酰基-3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷的制备

氩气下伴随搅拌将 2.25 ml 异氰酸正丁酯滴到 3.6493-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷于 18 ml 乙腈的悬浮液中。反应是放热的,冷却使温度保持在 25-30℃。15 分钟后,减压蒸发反应混合物,白色固体蒸发残余物用乙酸乙酯重结晶,得到标题化合物,产率 91.3%,
m.p.: 129-130℃。

C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ 分析:	C	H	N
计算 (%)	59.76	8.24	14.94
实测 (%)	59.63	8.28	15.04

采用适当的起始物,以与实例 26 相似的方式,得到下列化合物:

3-环己基-4-亚甲基-2-氧代-8-丙基氨基甲酰基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷, m.p.: 157-158℃;

8-乙基氨基甲酰基-4-亚甲基-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷, m.p.: 196-197℃;

3-苄基-8-叔丁基氨基甲酰基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷, m.p.: 158-159℃; 和

8-丁基氨基甲酰基-3,4-二甲基-4-羟基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷, m.p.: 152-153℃。

实例 27

4-亚甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4,5〕癸烷的制备

在 0—5℃, 搅拌下将 3.9 g 4-甲基哌嗪-1-基羰基氯的 5 ml 氯仿溶液滴加到含有 4.9 g 4-亚甲基-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷和 7.4 ml 三乙胺的 74 ml 氯仿溶液中。然后, 室温下搅拌混合物 30 分钟。反应结束后, 氯仿相用水洗涤至不含氯, 用无水硫酸钠干燥, 然后减压蒸除溶剂。粗产物在用活性炭澄清下由乙醇重结晶, 得到标题化合物, 产率 83%, $m \cdot p \cdot$: 198—199℃。

$C_{20}H_{26}N_4O_3$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	64.84	7.07	15.12
实测 (%)	64.88	7.23	15.01

采用适当的起始物, 以与实例 27 相似的方式, 得到下列化合物:

3-甲基-4-亚甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 139—140℃;

3-环己基-4-亚甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 191—192℃;

4-亚甲基-2-氧代-3-(哌啶-1-基羰基)-3-丙基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 105—106℃;

3-叔丁基-4-亚甲基-2-氧代-8-(哌啶-1-基羰基)-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 149—150℃;

3-(4-氯苯基)-4-亚甲基-8-(吗啉-4-基羰基)

—2—氧代—1—氧杂—3, 8—二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 214—215°C;

4—亚甲基—8—(4—甲基哌嗪—1—基羰基)—2—氧代—3—丙基—1—氧杂—3, 8—二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 146—147°C; 和

3—丁基—4—亚甲基—8—(4—甲基哌嗪—1—基羰基)—2—氧代—1—氧杂—3, 8—二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot p \cdot$: 113—114°C。

实例 28

8—(2—氯烟酰氨基甲酰基)—3—异丙基—4—亚甲基—2—氧代—1—氧杂—3, 8—二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的制备
搅拌下将 5.8 g 草酰氯分批加到 6.2 g 2—氯烟酸酰胺的 150 ml 无水 1, 2—二氯乙烷溶液中, 然后使反应混合物在 85°C 加热 90 分钟。将混合物冷却至 0—5°C 后, 先加入 12.6 ml 三乙胺, 然后加入 8.4 g 3—异丙基—4—亚甲基—2—氧代—1—氧杂—3, 8—二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的 42 ml 无水 1, 2—二氯乙烷溶液, 加料分批量进行, 同时保持温度为 20—30°C。室温下搅拌混合物 30 分钟, 然后用 200 ml 1 N 氢氧化钠溶液和 100 ml 水相继提取。合并含水提取物, 加入乙酸酸化至 PH 5.5—6, 然后用 1, 2—二氯乙烷提取。有机溶液用水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸发。残余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 产率 54%, $m \cdot p \cdot$: 186—188°C。

$C_{18}H_{21}ClN_4O_4$ 分析: C H Cl N
计算 (%) 55.03 5.39 9.02 14.26

实测(%) 55.15 5.57 9.14 14.12

采用适当的起始物，与以实例28相似的方式，得到下列化合物：

8-(2-氯烟酰氨基甲酰基)-3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, *m.p.*: 196-198°C;

8-(2-氯烟酰氨基甲酰基)-3-乙基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, *m.p.*: 202-204°C;

8-(2-氯烟酰氨基甲酰基)-4-亚甲基-3-丙基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, *m.p.*: 185-184°C;

5-叔丁基-8-(2-氯烟酰氨基甲酰基)-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, *m.p.*: 179-181°C;

3-正丁基-8-(2-氯烟酰氨基甲酰基)-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, *m.p.*: 166-168°C;

8-(2-氯烟酰氨基甲酰基)-3-环己基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, *m.p.*: 217-218°C; 和

8-(2-氯烟酰氨基甲酰基)-4-亚甲基-2-氧代-3-苯基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, *m.p.*: 190-192°C。

实例29

3-(4-氯苯基)-8-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基羰基]-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷的制备

在20 ml 邻二甲苯中含有4.0 g 3-(4-氯苯基)-4-亚甲基-2-氧代-8-苯氧羰基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷和6.13 ml N-(2-羟乙基)哌嗪的混合物在氮气下回流60小时。冷却后,反应混合物用20 ml 二甲苯稀释,有机溶液先用含有5% (重量) 氢氧化钠的饱和氯化钠水溶液洗涤,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥和减压蒸除溶剂后,粗产物在用活性炭澄清下由苯和己烷混合物重结晶,得到标题化合物,产率67%, $m \cdot p \cdot$: 185-186°C。

$C_{21}H_{27}ClN_4O_4$ 分析:	C	H	Cl	N
计算 (%)	57.99	6.27	8.15	12.88
实测 (%)	57.78	6.35	8.30	13.05

采用适当的起始物, 以与实例29相似的方式, 得到下列化合物:

3-丁基-8-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基羰基]-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 101.5-102.5°C;

8-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基羰基]-3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 177-178°C;

3-叔丁基-8-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基羰基]-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 159-160°C;

3-环乙基-4-亚甲基-2-氧代-8-哌啶-1-基羰基)
-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 170
-171°C;

3-乙基-4-亚甲基-8-(吗啉-4-基羰基)-2-氧代
-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 160
-162°C;

4-亚甲基-8-(吗啉-4-基羰基)-2-氧代-3-苯基
-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 215
-216°C;

3-叔丁基-4-亚甲基-8-(吗啉-4-基羰基)-2-氧
代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 174
-175°C;

3-环己基-4-亚甲基-8-(吗啉-4-基羰基)-2-氧
代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 202
-203°C;

4-亚甲基-8-(吗啉-4-基羰基)-2-氧代-3-丙基
-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 146
-147°C;

3-丁基-4-亚甲基-8-(吗啉-4-基羰基)-2-氧代
-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 113
-114°C;

3-乙基-4-亚甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-
2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p \cdot$:
140-141°C; 和

3-叔丁基-4-亚甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p$: 143-144°C。

实例 30

3-叔丁基-4-亚甲基-2-氧代-8-苯氧羰基-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

于0°C氩气下伴随搅拌将3.6 g 氯甲酸苯酯的5 ml 二氯甲烷溶液滴加到6.3 g 8-苄基-3-叔丁基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的30 ml 二氯甲烷溶液中, 然后在室温下再搅拌反应混合物1小时。反应结束后, 混合物用35 ml 二氯甲烷稀释, 用4 N 氢氧化钠溶液提取, 用水洗至中性。用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸除溶剂。将正己烷加至残余物中, 滤出固体沉淀, 用异丙醇重结晶, 得到标题化合物, 产率82%, $m \cdot p$: 125-126°C。

$C_{19}H_{24}N_2O_4$ 分析:

	C	H	N
计算(%)	66.26	7.02	8.13
实测(%)	66.33	7.10	8.10

采用适当的起始物, 以与实例30相似的方式, 得到下列化合物:

3-苄基-8-苄氧羰基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, 油状物;

8-苄氧羰基-3-丁基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p$: 47-48°C;

8-乙氧羰基-3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷, $m \cdot p$: 121-122°C;

3-(3,4-二氟苯基)-4-亚甲基-2-氧代-8-苯氧羰基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 220-222°C;

3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-8-苯氧羰基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 118-119°C;
和

4-亚甲基-2-氧代-8-苯氧羰基-3-丙基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 96-98°C。

实例 31

8-苄基-3,4-二甲基-4-羧基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷和盐酸盐的制备

于11 ml 乙醇中含有5.2 g 8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷, 2.1 g 甲胺盐酸盐和2.1 g 粉化碳酸钾的悬浮液在氮气下搅拌2小时, 然后静置过夜。向反应混合物中加入水后, 滤出结晶沉淀, 用水洗涤, 粗产物用丙酮和二异丙醚混合物重结晶, 得到标题化合物, 产率88%, 其物理性能与实例10的碱相同。

用氯化氢的醚溶液处理该碱, 得到盐酸盐, $m \cdot p \cdot$: 277-279°C。

采用适当的起始物, 以与实例31相似的方式, 得到下列化合物:

8-苄基-3-〔2-(3,4-二羧苯基)乙基〕-4-羧基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷, $m \cdot p \cdot$: 105-106°C; 其马来酸氢盐的熔点为77°C。

实例 32

8-苄基-3-癸基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3,
8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的制备

采用 Dean-Stark 装置煮沸于 63 ml 二甲苯中含有 6.2 g
8-苄基-3-癸基-3-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-
3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷和 0.6 g 对甲苯磺酸一水合物的
混合物, 同时共沸蒸出反应中形成的水。反应结束后, 冷却反应混合
物, 用 5% (重量) 氢氧化钠水溶液萃取有机溶液, 并用水洗至中性。
二甲苯相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。在用活性炭澄清下由正己烷
重结晶蒸发残余物, 得到标题化合物, 产率 91%, $m \cdot p \cdot$: 51
- 52°C。

$C_{25}H_{38}N_2O_2$ 分析	C	H	N
计算 (%)	75.33	9.61	7.03
实测 (%)	75.41	9.69	7.15

采用适当的起始物, 以与实例 3 2 相似的方式, 得到下列化合物:

8-苄基-3-〔2-(3, 4-二甲氧苄基)乙基]-4-亚
甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, $m \cdot$
 $p \cdot$: 91-92°C; 和

3, 8-二苄基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-
二氮杂螺〔4, 5〕癸烷, 其物理性能同实例 4 所述。

实例 3 3

8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂
螺〔4, 5〕癸烷的制备

氮气下煮沸于 210 ml 二噁烷中含有 14.0 g 8-苄基-4
-羟基-4-甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺〔4,

5) 癸烷的溶液, 同时共沸蒸出反应中形成的水, 反应结束后, 减压蒸除二噁烷。残余物在用活性炭澄清下由乙醇重结晶, 得到标题化合物, 产率 62%, $m \cdot p \cdot$: 169–170°C。

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	69.74	7.02	10.84
实测 (%)	69.92	7.18	10.78

实例 3 4

8-苄基-3-甲基-4-亚甲基-2-氧代-1-氧杂-3, 8-二氮杂螺[4, 5]癸烷的制备

搅拌下使于 0°C 制备的 1.6 g 甲胺的 35 ml 二甲苯溶液流入 13.0 g 8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂-8-氮杂螺[4, 5]癸烷的 30 ml 二甲苯溶液中。反应是放热的, 因此, 反应混合物的温度升至 55–60°C。此后, 将多相反应混合物加热至 100–102°C, 在此温度下保持 10 分钟, 之后加入 0.2 g 对甲苯磺酸一水合物, 煮沸反应混合物, 同时共沸蒸出反应中形成的水。反应结束后, 使反应混合物降至室温, 用 5% (重量) 氢氧化钠水溶液洗涤, 分开各相后, 二甲苯相用水洗涤至中性。有机相用无水硫酸镁干燥, 减压蒸发, 残余物在用活性炭澄清下用乙醇和二异丙醚混合物重结晶, 得到标题化合物, 产率 96.7%, $m \cdot p \cdot$: 96–97°C。

$C_{16}H_{20}N_2O_2$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	70.56	7.40	10.29
实测 (%)	70.58	7.55	10.14

实例 3 5

8-苄基-4-亚甲基-2-氧代-3-丙基-1-氧杂-3,
8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的制备

在 96 ml 乙酸和 5.7 ml 乙酸酐的混合物中含有 9.6 g 8-苄基-4-羟基-4-甲基-2-氧代-3-丙基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺〔4, 5〕癸烷的溶液于氩气下回流 5 小时, 然后减压蒸除溶剂。向残余物中加入 5% (重量) 氢氧化钠水溶液至 $\text{pH} 10$, 混合物用苯提取, 有机相用水洗涤至中性。用无水硫酸钠干燥有机相, 然后减压蒸除苯。残余物用二异丙醚重结晶, 得到标题化合物, 产率 84%, $m \cdot p$: $70-71^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 分析:	C	H	N
计算 (%)	71.97	8.05	9.33
实测 (%)	72.18	8.16	9.12

实例 3 6

可由本发明的新化合物制备含有例如下列组分 (成分) 的药物组合物。

a) 片剂的制备

将 50.0 g 活性成分与 92 g 乳糖、40 g 马铃薯淀粉、4 g 聚乙烯吡咯烷酮、6 g 滑石、1 g 硬脂酸镁、1 g 胶体二氧化硅 (Aerosil) 和 6 g 超支链淀粉混合, 湿法造粒后, 挤压成每片含 50 mg 活性成分的片剂。

b) 糖衣片的制备

采用已知方法用由糖和滑石构成的涂层包被如上制备的片剂。用蜂蜡和巴西棕榈蜡的混合物抛光糖衣片。每一糖衣片重 250 mg。

c) 胶囊的制备

100 mg 活性成分、30 g 月桂基硫酸钠、280 g 淀粉、280 g 乳糖、4 g 胶体二氧化硅 (Aerosil) 和 6 g 硬脂酸镁充分混合，过筛后，将混合物装入硬胶囊，每个含 20 mg 活性成分。

d) 栓剂的制备

将计量用于每一栓剂的 100 mg 活性成分和 200 mg 乳糖充分混合。将 1700 mg 栓剂基料 (如 Witepsol 4) 熔融，冷却至 35°C，使用均化器将活性成分和乳糖的混合物混于其间。得到的产物倒入冷却的锥形模具内。每一栓剂重 2000 mg。

e) 悬液的制备

100 ml 悬液各组份：

活性成分	1.00 g
氢氧化钠	0.26 g
柠檬酸	0.30 g
Nipagin (4-羟基苯甲酸甲酯钠盐)	0.10 g
Carbopol 940 (聚丙烯酸)	0.30 g
96% 乙醇	1.00 g
木蓆调味剂	0.60 g
山梨糖醇 (70% 水溶液)	71.00 g
注射用蒸馏水	加至总量为 100 ml

强烈搅拌下将 Carbopol 以小批量加到 Nipagin 和柠檬酸的 20 ml 蒸馏水溶液中，所得溶液静置 10—12 小时，然后在搅拌下滴入上述给定量的氢氧化钠 1 ml 蒸馏水溶液、山梨糖醇水溶液和木蓆调味剂的乙醇溶液。将活性成分以小批量加到该混合物中，使用沉浸式均化器使其悬浮，最后加蒸馏水使悬浮液至 100 ml，并使糖浆悬浮液通过胶体磨机。