

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/60

C07D211/78

C07D401/06 C07D409/06

A61K 31/445

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95191845.1

[45] 授权公告日 2002 年 4 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1083431C

[22] 申请日 1995.1.3 [24] 颁证日 2002.4.24

[21] 申请号 95191845.1

[30] 优先权

[32] 1994.1.4 [33] DK [31] 0019/94

[32] 1994.11.9 [33] DK [31] 1290/94

[86] 国际申请 PCT/DK95/00002 1995.1.3

[87] 国际公布 WO95/18793 英 1995.7.13

[85] 进入国家阶段日期 1996.8.28

[73] 专利权人 诺沃-诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

[72] 发明人 K·E·安德逊 U·B·奥尔森

H·彼得逊 F·C·格龙瓦尔德

U·索尼瓦尔德 T·K·约根森

H·S·安德逊

[56] 参考文献

US3177211A 1965.4.6

审查员 李越

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

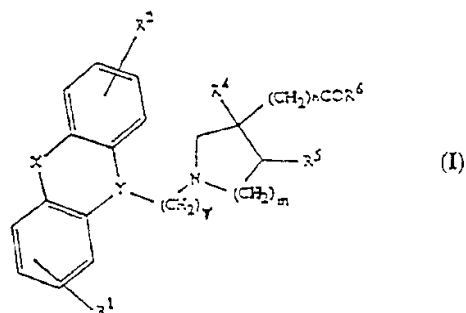
代理人 卢新华 王景朝

权利要求书 4 页 说明书 28 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新的杂环化合物

[57] 摘要

本发明涉及新的 N-取代氮杂环羧酸及其酯(I), 其中取代的烷基链构成 N-取代基或其盐的一部分, 并涉及它们的制备方法, 含有它们的组合物, 以及它们在临床治疗疼痛, 痛觉过敏和/或炎症中的用途, 在这些炎症中 C 类纤维神经诱发神经源性疼痛或发炎而使其起着病理心理学作用。

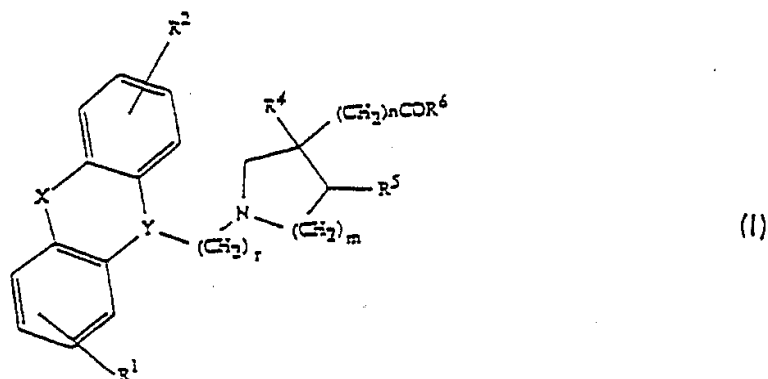


知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物或其药物上可接受的盐,



其中 R^1 和 R^2 分别为氢, 卤素, 三氟甲基, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基; Y 是 $>\underline{N}-CH_2-$, $>\underline{CH}-CH_2-$ 或 $>\underline{C}=CH-$, 其中只有下划线的原子为环系成员; X 是 $-O-$, $-S-$, $-CR^7R^8-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $NR^9-(C=O)-$, $-O-CH_2-$, $-(C=O)-$ 或 $-(S=O)-$, 其中 R^7 , R^8 和 R^9 分别为氢或 C_{1-6} 烷基; r 是 1, 2 或 3; m 是 1 或 2; 当 m 是 1 时 n 是 1, 当 m 是 2 时 n 是 0; R^4 和 R^5 分别代表氢, 当 m 是 2 时, R^4 和 R^5 可以一起代表一个键; R^6 是 OH 或 C_{1-8} 烷氧基, 条件是化合物 10-(3-(3-甲酯基-1-哌啶基)丙基)吩噻嗪和 10-(3-(3-己酯基-1-哌啶基)丙基)吩噻嗪除外。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 选自下列的化合物及其药物上可接受的盐:

(R)-1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[a, d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

(S)-1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[a, d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[a, d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-1, 2, 5, 6-四氢-3-哌啶羧酸;

(R)-1-(3-(氟-9-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

1-(3-(5H-二苯并[a, d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

1-(3-(噻吨-9-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

(R)-1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

(R)-1-(4-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丁基)-3-哌啶羧酸;

5 (R)-1-(2-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)乙基)-3-哌啶羧酸;

(R)-1-(3-(3-氯-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

(R)-1-(3-(10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

10 (R)-1-(3-(10H-吩 噻 嗪-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

(S)-1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-吡咯烷羧酸;

15 (R)-1-(3-(3-甲基-10, 11-二氢-5H-二苯并[a, d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

(R)-1-(3-(2-三氟甲基-10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

(R)-1-(3-(5-氧-10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

20 (R)-1-(3-(11H-10-氧杂-5-氮杂-5H-二苯并[a, d]环庚-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-1, 2, 5, 6-四氢-3-哌啶羧酸;

(R)-1-(3-(6, 7-二氢-5H-二苯并[b, g]吡啶-12-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

25 (R)-1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[a, d]环庚-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

(R)-1-(3-(3-甲氧基-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

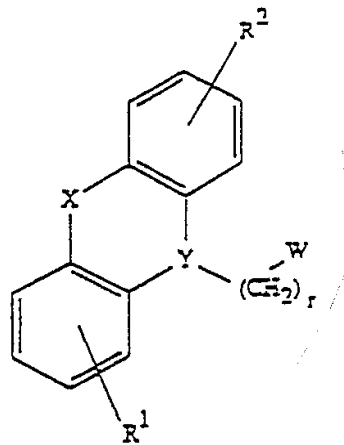
30 (R)-1-(3-(10-甲基-11-氧-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, e][1, 4]二吡啶-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸;

(R)-1-(3-(9(H)-氧-10H-吡啶-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸。

3. 一种制备权利要求 1 化合物的方法, 其特征在于

a) 将式 II 化合物,

5

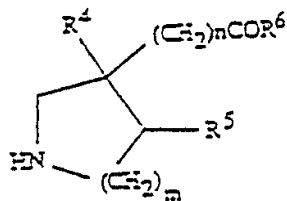


(II)

10

其中 R^1 , R^2 , X, Y 和 r 如权利要求 1 定义, W 是适当的离去基团:
卤素, 对甲苯磺酸酯或甲磺酸酯, 与式 III 化合物反应,

15



(III)

20 其中 R^4 , R^5 , R^6 , m 和 n 如权利要求 1 定义, 生成式 I 化合物; 或

b) 水解其中 R^6 是 C_{1-8} 烷氧基的式 I 化合物, 生成其中 R^6 是 OH 的式 I 化合物。

4. 一种药物组合物, 含有作为活性成分的权利要求 1 化合物和药用载体或稀释剂。

25 5. 根据权利要求 4 的药物组合物, 其单位剂量含有 0.5 - 1000mg 权利要求 1 化合物。

6. 根据权利要求 4 的药物组合物, 包括有效量的权利要求 1 的化合物和药用载体或稀释剂。

7. 根据权利要求 6 的药物组合物, 其单位剂量含有 0.5-1000mg 的
30 权利要求 1 的化合物。

8. 权利要求 1 的化合物在用于制备治疗神经原性炎症的药物方面的用途, 其中权利要求 1 的化合物包括 10-(3-(3-甲酯基-1-哌啶基)丙

基)-吩噻嗪和 10-(3-(3-己酯基-1-哌啶基)丙基)-吩噻嗪。

说明书

新的杂环化合物

发明领域

本发明涉及新的 N - 取代氮杂环羧酸及其酯，其中取代的烷基链构成 N - 取代基或其盐的一部分，并涉及它们的制备方法，含有它们的组合物，以及它们在临床治疗疼痛，痛觉过敏和/或炎症中的用途，在这些炎症中 C 类纤维神经诱发神经原性疼痛或发炎而使其起着病理心理学作用。

发明背景

神经系统对炎症反应的有着深刻的影响。敏感神经的逆向刺激会导致局部血管舒张及血管渗透性增加 (Janecso et al., Br. J. Pharmacol., 1967, 31, 138-151)，在注射已知存在于敏感神经中的肽后可以观察到相似的相应。由此及其它数据可以假设，从敏感神经末梢释放的肽是在组织中引起许多炎症反应的介质，所说组织有：皮肤，关节，尿道，眼睛，脑（脊）膜，胃肠和呼吸道。因此，抑制敏感神经肽的释放和/或活性可用于治疗，例如，关节炎，皮炎，鼻炎，哮喘，膀胱炎，牙龈炎，血栓性静脉炎，青光眼，胃肠疾病或偏头痛。

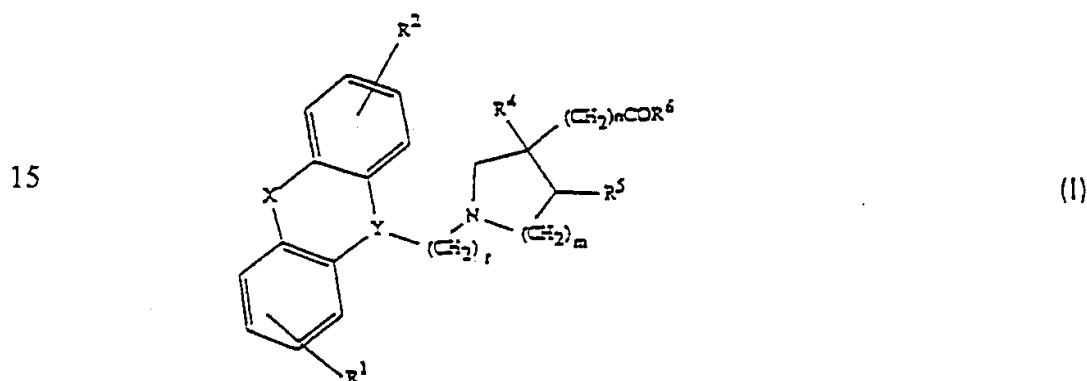
在 US 4,383,999，US 4,514,414，EP 236342 和 EP 231996 中，一些 N - (4,4 - 二取代的 - 3 - 丁烯基) - 氮杂环羧酸衍生物被作为 GABA 摄入的抑制剂要求保护。在 EP 342635 和 EP 374801 中，其中脞醚基团和乙烯基醚基团分别构成 N - 取代基的 N - 取代的 - 氮杂环羧酸被作为 GABA 摄入的抑制剂要求保护。进而，在 WO 9107389 和 WO 9220658 中，N - 取代的 - 氮杂环羧酸被作为 GABA 摄入的抑制剂要求保护。EP 221572 也要求对 1 - 芳氧基烷基吡啶 - 3 - 羧酸作为 GABA 摄入抑制剂进行保护。

除了上面摘录的参考文献外，US 3,074,953 公开了 1 - (3 - (10, 11 - 二氢 - 5H - 二苯并[a,d]环庚 - 5 - 亚基) - 1 - 丙基) - 4 - 苯基 - 4 - 哌啶羧酸乙酯作为神经治疗药物。与上述化合物类似的 1 - 取代的 - 4 - 苯基 - 4 - 哌啶羧酸酯衍生物也被认为是止痛药 (J. Med.

Chem., 1967, 10, 627-635 和 J. Org. Chem., 1962, 27, 230-240), 镇痛药和神经治疗药. 在 JP 49032544, JP 48040357, FR 2121423, GB 1294550 和 DE 2101066 中, 1-取代的-4-二烷基氨基-4-哌啶甲酰胺被公开为神经治疗药物, 用于治疗精神分裂症和作为炎症抑制剂. 此外, US 3,177,211 公开了 10-((氨基氨基甲酰基-1-哌啶基)烷基)吩噻嗪用作降压药, 止恶心药, 解热药和镇静剂. 在实施例 7 中特别叙述了化合物 10-(3-(3-甲酯基-1-哌啶基)丙基)吩噻嗪和 10-(3-(3-乙酯基-1-哌啶基)丙基)吩噻嗪.

发明内容

10 本发明涉及式 I 新的 N-取代的氮杂环羧酸及其酯或其药物上可接受的盐,



20 其中 R^1 和 R^2 分别为氢, 卤素, 三氟甲基, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基; Y 是 $\underline{>N-CH_2-}$, $\underline{>CH-CH_2-}$ 或 $\underline{>C=CH-}$, 其中只有下划线的原子为环系成员; X 是 $-O-$, $-S-$, $-CR^7R^8-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH_2$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $NR^9-(C=O)-$, $-O-CH_2-$, $-(C=O)-$ 或 $-(S=O)-$, 其中 R^7 , R^8 和 R^9 分别为氢或 C_{1-6} 烷基; r 是 1, 2 或 3; m 是 1 或 2; 当 m 是 1 时 n 是 1, 当 m 是 2 时 n 是 0; R^4 和 R^5 分别代表氢, 当 m 是 2 时, R^4 和 R^5 可以一起代表一个键; R^6 是 OH 或 C_{1-8} 烷氧基.

25

式 I 化合物可以几何或光学异构体形式存在, 这里包括所有的异构体及其混合物. 异构体可以用标准方法如色谱技术或适当盐分级结晶来分离.

30 优选地, 式 I 化合物以单独的几何或光学异构体形式存在.

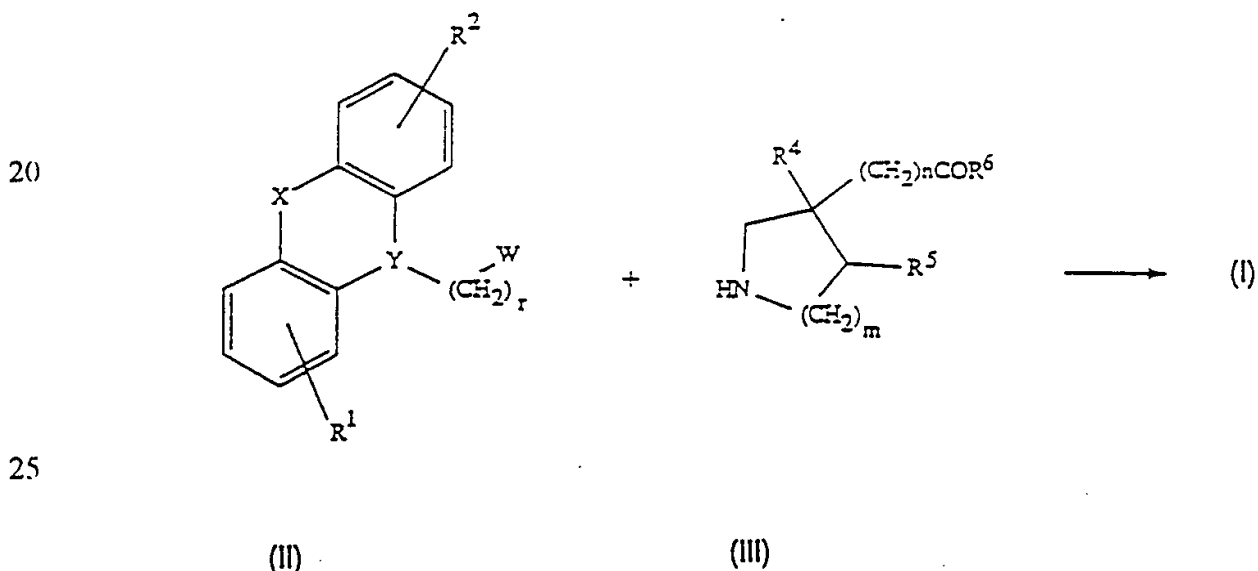
本发明化合物可任意以药物上可接受的酸加成盐形式存在; 或者, 如果羧酸基团没有酯化, 以药物上可接受的金属盐存在; 或者, 任意被烷

Science, 66, 2(1977)的药物上可接受的盐, 这里引作参考。

这里所用术语“患者”包括能够获得神经原性炎症治疗效果的任何哺乳动物。该术语尤其针对人类患者, 但不仅限于此。

已经说明, 式 I 新化合物能够抑制神经原性炎症, 包括由敏感 C 类纤维神经的周边和中心末端释放神经肽引起的炎症。实验可以证明, 在福尔马林引发的疼痛或爪水肿的动物模型 (Wheeler and Cowan, Agents Actions 1991, 34, 264-269) 中, 式 I 新化合物表现出强有力的抑制作用。式 I 化合物可用于治疗所有疼痛, 痛觉过敏和/或炎症, 其中 C 类纤维神经诱发神经原性疼痛或发炎而使其起着病理心理学作用, 例如, 急性疼痛如偏头痛, 手术后疼痛, 烧伤, 挫伤, (带状) 疱疹后疼痛, 以及急性发炎引起的疼痛; 慢性疼痛和/或炎症的实例有: 各种类型的神经病(糖尿病, 外伤后, 中毒后), 神经痛, 风湿性关节炎, 脊椎炎, 痛风, 肠炎, 前列腺炎, 癌痛, 慢性头痛, 咳嗽, 气喘, 慢性胰腺炎, 皮炎包括牛皮癣和自身免疫性皮炎, 骨质疏松痛。

式 I 化合物可用下列方法制备:



式 II 化合物, 其中 R^1 , R^2 , X , Y 和 r 定义如上, W 是适当的离去基团如卤素, 对甲苯磺酸酯或甲磺酸酯, 与式 III 氮杂环化合物反应, 其中 R^4 , R^5 , R^6 , m 和 n 定义如上, 生成式 I 化合物。这种烷基化反应可以在溶剂如丙酮, 二丁醚, 2-丁酮, 甲乙酮, 乙酸乙酯, 四氢呋喃

(THF) 或甲苯中, 在一种碱如碳酸钾和一种催化剂如碱金属碘化物存在下, 在溶剂的回流温度下进行 1 - 120 小时。如果已经制成其中 R⁶ 是烷氧基的酯, 则其中 R⁶ 是 OH 的式 I 化合物可以通过该酯水解制备, 优选在室温和碱金属氢氧化物水溶液和醇如甲醇或乙醇的混合物中, 例如, 进行 0.5 - 6 小时。

式 II 和 III 化合物可以用现有技术熟练人员熟悉的方法很容易地制备。

在某些条件下, 对用于上述方法的中间体进行保护可能是必要的, 例如, 用适当保护基保护式 III 化合物。例如, 可以将羧酸基团酯化。这些基团的引入和除去如 “ Protective Group in Organic Chemistry ” J.F.W. McOrnie ed. (New York, 1973) 所述。

药理学方法

主要采用 Wheeler-Aceto 和 Cowan (Agents Action 1991, 34, 265-269) 方法评价本发明化合物在小鼠体内对福尔马林引发的疼痛或浮肿的抑制效果。

给约 20g 的 NMRI 雌鼠的左后爪注射 20 μ l 1% 福尔马林, 然后将动物放在加热 (31 $^{\circ}$ C) 的桌上, 并给疼痛反应评分。1 小时后动物被杀死并放血。取下动物的左、右后爪分别称重, 重量差表示福尔马林注射爪的水肿反应情况。

一些有代表性的化合物对福尔马林引发的疼痛反应的抑制效果记录于表 1。

表 1

以 0.1mg/kg 剂量使用本发明化合物对福尔马林引发的疼痛反应的抑制效果

实施例号	抑制疼痛比例 (%)
4	50
5	13
7	35
10	35
11	29

至于上表所用的剂量, 其变化取决于所用的式 I 化合物, 给药方式和需要治疗的疾病。然而总之, 一般每日 1 至 5 次使用约 0.5 - 1000mg 式

I 化合物是安全的，优选约 1 - 500mg，任意以缓释形式使用。通常，适于口服给药形式的剂量约为 0.5 - 1000mg，优选约 1 - 500mg 式 I 化合物，并混有药物载体或稀释剂。

5 式 I 化合物可以药物上可接受的酸加成盐形式，或者，如果可能，以金属或低级烷基铵盐的形式给药。这些盐的形式表现出与游离碱形式基本相同量级的活性。

本发明还涉及含有式 I 化合物或其药物上可接受的盐的药物组合物，而且，这些组合物通常都含有药物载体或稀释剂。

10 含有本发明化合物的组合物可以用常规技术制备成常规形式的药剂，如囊剂，片剂，溶液或悬浮液。

所用药物载体可以是常规固体或液体载体。固体载体的实例有：乳糖，石膏粉，蔗糖，滑石，明胶，琼脂，果胶，金合欢（阿拉伯树胶），硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例有：糖浆，花生油，橄榄油和水。

15 类似地，载体或稀释剂还包括现有技术已知的任何时间延迟材料，如一硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，单独或与石蜡混合使用。

如果口服制剂采用固体载体，则可制成片剂，或以粉末或丸粒形式放于硬明胶胶囊中，或制成锭剂或糖锭形式。固体载体的用量变化范围很大，但一般约为 25mg - 1g。如果采用液体载体，则制剂形式可以是糖浆，乳液，软胶囊或无菌注射液，如水或无水液体悬浮液或溶液。

20 总之，本发明化合物以每单位剂量含有 50 - 200mg 活性组分本身或与药物上可接受的载体一起分散于单位药剂中。

本发明化合物的剂量为 1 - 500mg/d，例如，给患者如人每次的剂量约为 100mg。

采用常规制片技术制备典型片剂含有：

25 芯：

活性化合物（如化合物本身或其盐）	100mg
胶状二氧化硅（Areosil®）	1.5mg
纤维素，微晶（Avicel®）	70mg
改性纤维素树胶（Ac-Di-Sol®）	7.5mg
硬脂酸镁	

包衣：

HPMC	约 9mg
------	-------

*Mywacett® 9-40 T

约 0.9mg

*酰化单酸甘油酯，在包膜中用作增塑剂。

给药途径可以是能将活性化合物有效地运送到适当的或需要作用的位置的任何途径，如口服或非肠道给药，例如直肠、经表皮（transdermal）、皮下、鼻内、肌肉、静脉内、尿道内给药，或制成眼液或软膏给药，口服是优选途径。

实施例

下列实施例将进一步说明制备式 I 化合物和含有它们的制剂的制备方法，但不能理解为对本发明的限制。

10 以下，TLC 代表薄层色谱，THF 代表四氢呋喃， CDCl_3 是氘代氯仿， DMSO-d_6 是六氘代二甲基亚砜。本发明化合物的结构由元素分析或 NMR 确定，标题化合物中特征质子的峰在适当的地方出现。 $^1\text{H-NMR}$ 移位(δ H)以百万分之几(ppm)给出。M.p.代表熔点并用 $^\circ\text{C}$ 表示；而且未经修正。柱色谱采用 W.C. Still 等人, J. Org. Chem. (1978), 43, 2923-2925
15 所述技术，在 Merck 硅胶 60 (Art. 9385) 上进行。HPLC 分析用 $5\ \mu\text{m}$ C18 $4 \times 250\text{mm}$ 柱进行，用 20 - 80 % 0.1% 三氟乙酸/乙腈和 0.1% 三氟乙酸/水在 $35\ ^\circ\text{C}$ 梯度洗脱 30 分钟。用作起始原料的化合物或是已知化合物，或是可以用本质上已知的方法很容易制备的化合物。

实施例 1a

20 (R)-1-(3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸盐盐酸盐

将环丙基溴化镁的无水 THF 溶液（由环丙基溴化物(12.1g, 0.10mol)，镁屑(2.45g, 0.10mol)和无水 THF(65ml)制备）置于氮气气氛中，滴加 10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-酮（10.4g, 0.05mol）的无水 THF（25ml）
25 溶液。滴完后将混合物加热回流 30 分钟。反应混合物在冰浴中冷却，小心加入饱和氯化铵（50ml）。用 2N 盐酸中和混合物，并用乙醚（ $2 \times 200\text{ml}$ ）萃取。干燥（ Na_2SO_4 ）合并的有机萃取液，真空蒸发溶剂，得到 13.1g 粗 5-环丙基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-醇。

将上面得到的粗醇（13.1g）溶解于二氯甲烷（150ml），并滴加三
30 甲基甲硅烷基溴化物（9.2g, 0.06mol）的二氯甲烷（50ml）溶液。加完后，在室温搅拌混合物 15 分钟，并加水（50ml）。分离各相，有机相用饱和碳酸氢钠（ $2 \times 50\text{ml}$ ）洗涤。干燥（ Na_2SO_4 ）有机相，真空蒸

发溶剂，得到 16.5g 粗 5-(3-溴-1-亚丙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯为固体。

5 将上述粗溴化物 (6.3g, 20mmol)，(R)-3-哌啶羧酸乙酯 (4.7g, 30mmol)，碳酸钾 (5.5g, 40mmol) 和丙酮 (50ml) 的混合物在室温搅拌 124 小时。过滤混合物并真空蒸发溶剂。油状剩余物在硅胶上纯化 (200g，乙酸乙酯/正庚烷 = 1/1)，得到 4.4g (R)-1-(3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸乙酯为油。 $R_f = 0.38$ (SiO₂; 乙酸乙酯/正庚烷 = 1:1)。

10 将上述酯 (4.4g, 11mmol) 溶解于乙醇 (40ml)，并加入 4N 氢氧化钠 (8.3ml)。将混合物在环境温度下剧烈搅拌 7 小时。加入二氯甲烷 (700ml)，接着用 2.5N 盐酸调节至 pH1。分离各相，干燥 (MgSO₄) 有机相，真空蒸发溶剂。剩余物用丙酮蒸发两次，然后用丙酮和乙醚的混合物研磨。过滤分离出固体并将之在空气中干燥，得到 2.2g 标题化合物为固体。

15 M.p. 206-208 °C。

元素分析 C₂₄H₂₇NO₂·HCl:

计算值: C, 72.4%; H, 7.1%; N, 3.5%;

实测值: C, 72.1%; H, 7.3%; N, 3.3%。

用类似实施例 1a 所述方法制备下列化合物:

20 实施例 1b

(S)-1-(3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸二盐酸盐

25 M.p. 216-218°C. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ_H 1.43 (bs, 1H), 1.78 (bs, 2H), 1.96 (bs, 1H), 2.5 (bd, 1H, CH-COOH), 2.84 (bm, 2H), 3.16 (bs, 2H), 3.26 (bs, 4H), 3.34 (s, 4H), 5.78 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H, C=CH-CH₂), 7.12-7.29 (m, 7H).

实施例 1c

30 1-(3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-1,2,5,6-四氢-3-吡啶羧酸盐盐酸盐

M.p. 140-145 °C。

元素分析 C₂₄H₂₅NO₂·HCl·C₃H₆O:

计算值: C, 71.4%; H, 7.1%; N, 3.1%;

实测值: C, 71.5%; H, 6.9%; N, 3.1%.

实施例 1d

(R)-1-(3-(氟-9-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸盐盐酸盐

5 M.p. 217-219 °C.

元素分析 $C_{22}H_{23}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$:

计算值: C, 70.6%; H, 6.5%; N, 3.7%; Cl, 9.5%;

实测值: C, 70.8%; H, 6.6%; N, 3.5%, Cl, 9.4%.

实施例 1e

10 (R)-1-(3-(3-甲基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸盐盐酸盐

M.p. 218-221 °C.

元素分析 $C_{24}H_{29}NO_2 \cdot HCl$:

计算值: C, 72.87%; H, 7.35%; N, 3.40%;

15 实测值: C, 72.60%; H, 7.58%; N, 3.24%.

实施例 2

1-(3-(5H-二苯并[a,d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸钠盐

20 将环丙基溴化镁的无水 THF 溶液 (由环丙基溴化物(8.0g, 0.067mol), 镁屑(1.3g, 0.053mol)和无水 THF(35ml)制备)置于氮气氛中, 滴加 5H-二苯并[a,d]环庚-5-酮 (6.0g, 0.028mol) 的无水 THF (15ml) 溶液. 滴完后将混合物加热回流 30 分钟. 反应混合物在冰浴中冷却, 小心加入饱和氯化铵 (35ml). 混合物用水 (50ml) 稀释, 并用乙醚 (2 × 50ml) 萃取. 用水洗涤合并的有机萃取液, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空蒸发溶剂, 得到 8.6g 粗 5-环丙基-5H-二苯并[a,d]环庚-5-醇.

25 在上述粗醇 (8.6g) 中加入冰乙酸 (60ml). 混合物在冰浴中冷却, 并加入冰乙酸 (30ml) 和 47 % 氢溴酸 (15ml) 的混合物. 将混合物搅拌 30 分钟, 倒入水 (300ml) 中用乙醚 (2 × 100ml) 萃取. 用水洗涤合并的有机相, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空蒸发溶剂, 得到的剩余物从乙醚重结晶, 得到 6.8g 5-(3-溴-1-亚丙基)-5H-二苯并[a,d]环庚烯为固体. M.p. 30 88-89 °C.

将上述溴化物 (5.0g, 16mmol), 3-哌啶羧酸乙酯 (3.2g, 20mmol), 碳酸钾 (7.3g, 53mmol) 和丙酮 (150ml) 的混合物加热回流 15 小时.

过滤混合物并真空蒸发溶剂。将油状剩余物溶解于乙酸乙酯（60ml），用2N盐酸（2 × 30ml）洗涤。干燥有机相并真空蒸发溶剂。将剩余物溶解于丙酮（25ml），用氯化氢气体处理，并用乙醚（120ml）稀释混合物。浓缩溶剂，油状剩余物被真空干燥，得到5.6g 1-(3-(5H-二苯并[a,d]环庚-5-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸乙酯盐酸盐为非晶形固体。

将上述酯（4.5g, 11mmol）溶解于乙醇（80ml），并加入32%氢氧化钠（180ml）。将混合物加热回流1小时。在冷却的反应混合物中加入二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物。分离各相，水相用活性炭处理并通过微孔（0.22 μm）过滤。真空蒸发滤液中的溶剂，剩余物溶解于水和二氯甲烷（1:3）的混合物中。分离各相，干燥（MgSO₄）有机相，真空蒸发溶剂。剩余物溶解于水并冷冻干燥，得到3.0g 标题化合物为非晶形固体。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5.47 (t, 1H); 6.94 (s, 2H).

实施例 3

15 1-(3-(噻吨-9-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸盐酸盐

将环丙基溴化镁的无水 THF 溶液（由环丙基溴化物(18.2g, 0.15mol), 镁屑(2.9g, 0.12mol)和无水 THF(80ml)制备）置于氮气气氛中，滴加噻吨-9-酮（12.7g, 0.06mol）的无水 THF（70ml）溶液。滴完后将混合物加热回流20分钟。反应混合物在冰浴中冷却，小心加入饱和氯化铵（70ml）。用水稀释混合物，并用乙醚（2 × 100ml）萃取。用水洗涤合并的有机萃取液，干燥（Na₂SO₄）并真空蒸发溶剂，得到25.2g 粗 9-环丙基-9H-噻吨-9-醇。

在上述粗醇（25.2g）中加入冰乙酸（120ml）。混合物在冰浴中冷却，并加入冰乙酸（60ml）和47%氢溴酸（30ml）的混合物。将混合物搅拌30分钟，倒入水（600ml）中用乙醚（3 × 200ml）萃取。用水洗涤合并的有机相，干燥（Na₂SO₄）并真空蒸发溶剂，得到19.5g 粗 9-(3-溴-1-亚丙基)-9H-噻吨。R_f = 0.35 (SiO₂; THF/庚烷 = 1:9)。

将上述粗溴化物（2.0g, 6.3mmol），3-哌啶羧酸乙酯（1.2g, 7.5mmol），碳酸钾（2.9g, 21mmol）和丙酮（60ml）的混合物在室温搅拌3小时，然后加热回流16小时。过滤混合物并真空蒸发溶剂。将油状剩余物在硅胶上纯化（二氯甲烷/甲醇 = 98:2），得到1.3g 1-(3-(噻吨-9-亚基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸乙酯为油。R_f = 0.21 (SiO₂; 二氯甲烷/甲醇

= 98:2).

将上述酯 (0.74g, 1.8mmol) 溶解于乙醇 (25ml), 并加入 40% 氢氧化钠 (6ml)。将混合物加热回流 1 小时。加入 10% 盐酸 (25ml), 接着加入二氯甲烷 (150ml)。分离各相, 有机相用水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 真空蒸发溶剂, 得到 0.6g 标题化合物为固体。M. p. 150-160 °C。将样品溶解于丙酮并用乙醚沉淀。过滤分离形成的固体, 然后真空干燥。

元素分析 C₂₂H₂₃NO₂S, HCl, 1/2H₂O:

计算值: C, 64.3%; H, 6.1%; N, 3.4%;

10 实测值: C, 64.0%; H, 6.2%; N, 3.5%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.74 (t, 1H).

实施例 4

(R)-1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡庚因-5-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸盐盐酸盐

15 向保持在氮气氛中的 10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡庚因 (8.1g, 0.040mol) 的无水二丁醚 (60ml) 中小心加入氢化钠 (1.6g, 0.040mol, 60%油分散液)。将反应混合物加热回流 4 小时, 然后冷却至 80°C。加入 3-溴-1-丙基四氢-2-吡喃醚 (10.7g, 0.048mol), 再加热回流 16 小时。加水 (20ml) 冷却反应混合物, 并分离各相。蒸发掉有机相中的溶剂, 剩余物溶解于甲醇 (150ml) 和 4N HCl (50ml) 的混合溶液中。混合物被加热至回流 15 分钟, 然后在室温搅拌 1 小时。加水 (250ml) 后混合物用乙酸乙酯 (2 × 200ml) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机萃取液, 过滤和真空蒸发溶剂。这样得到的剩余物再用正庚烷和乙酸乙酯 (3:2) 作洗脱剂在硅胶上 (200g) 进一步色谱纯化, 得到 5.5g 3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡庚因-5-基)-1-丙醇为油。R_f = 0.30 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

25 将上述醇 (3.0g, 12mmol) 溶解于甲苯 (100ml), 并加入三乙胺 (4.0ml)。滴加甲磺酰氯 (1.5g, 19mmol), 加完后, 在室温搅拌混合物 2 小时。加水并分离各相。干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂, 将得到的剩余物溶解于丙酮 (50ml)。向该溶液中加入 (R)-3-吡啶羧酸乙酯酒石酸盐 (5.4g, 18mmol) 和碳酸钾 (4.1g, 30mmol), 再将该混合物加热回流 3 天。混合物冷却后过滤, 真空蒸发溶剂, 得到的残余物

溶解于乙醚。用 5% 酒石酸溶液 (2 × 200ml) 萃取所得混合物, 用乙醚洗涤合并的水相萃取液, 并用碳酸钾溶液调节 pH 至 7-8。将中和的水混合物用乙酸乙酯 (2 × 200ml) 萃取, 合并的乙酸乙酯萃取液用水和盐水洗涤并干燥 (MgSO₄)。真空蒸发溶剂, 得到的剩余物溶解于乙醚 (50ml), 并用硅胶过滤, 得到 2.8g (R)-1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶因-5-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸乙酯为油。

将上述酯 (2.8g, 7.1mmol) 溶解于乙醇 (10ml), 并加入 4N 氢氧化钠 (5.3ml)。将混合物在室温下搅拌 10 小时。加入浓盐酸直到酸性反应 (pH1)。所得混合物用二氯甲烷 (300ml) 萃取, 将有机相干燥 (MgSO₄), 真空蒸发溶剂。泡状剩余物用丙酮再蒸发一次, 得到 2.3g 标题化合物为非晶形固体。

元素分析 C₂₃H₂₈N₂O₂, HCl, H₂O:

计算值: C, 65.9%; H, 7.5%; N, 6.7%;

实测值: C, 66.1%; H, 7.6%; N, 6.2%。

15 实施例 5

(R)-1-(4-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶因-5-基)-1-丁基)-3-吡啶羧酸盐

向保持在氮气中的 10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶因 (16.2g, 0.083mol) 的无水二丁醚 (120ml) 溶液中小心加入氢氧化钠 (3.2g, 0.08mol, 60%油分散液)。将反应混合物加热回流 4 小时, 然后冷却至 80℃。加入 4-氯-1-丁基四氢-2-吡喃醚 (18.5g, 0.096mol), 再加热回流 16 小时。冷却至室温后加水 (40ml), 并分离各相。蒸发有机相至干, 剩余物溶解于甲醇 (300ml) 和 4N HCl (100ml) 的混合溶液中。混合物被加热至回流 15 分钟, 然后在室温搅拌 1 小时。加水 (500ml) 后混合物用乙酸乙酯 (6 × 200ml) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机萃取液, 过滤和蒸发溶剂。这样得到的剩余物再用正庚烷和乙酸乙酯 (3:2) 作洗脱剂在硅胶上 (400g) 进行色谱纯化, 得到 13.1g (59%) 4-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶因-5-基)-1-丁醇为油, 在冰箱中放置过夜后固化。R_f = 0.34 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述醇 (5.4g, 0.02mol) 溶解于甲苯 (160ml), 并加入三乙胺 (7ml)。滴加甲磺酰氯 (2.5ml, 0.032mol), 加完后, 搅拌混合物 2 小时。加水并分离各相。干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂, 将得

到的剩余物溶解于丙酮 (85ml)。向该溶液中加入(R)-3-哌啶羧酸乙酯酒石酸盐 (9.0g, 0.03mol) 和碳酸钾 (7.0g, 0.051mol), 再将该混合物加热回流 16 小时。冷却至室温后通过助滤剂 (硅藻土) 过滤, 蒸发除去溶剂。将残余物溶解于乙醚 (100ml), 并用 5% 酒石酸溶液 (3×125ml) 萃取。用乙醚洗涤合并的水相萃取液, 并用碳酸钾溶液调节 pH 至 7-8。将中和的水混合物用乙酸乙酯 (4×200ml) 萃取, 合并的乙酸乙酯萃取液用水和盐水洗涤并干燥 (MgSO₄)。真空蒸发溶剂, 得到 2.6g 1-(4-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶因-5-基)-1-丁基)-3-哌啶羧酸乙酯为油。再用二氯甲烷和甲醇 (99.2:0.8) 作洗脱剂在硅胶上 (65g) 用柱色谱进一步纯化。R_f = 0.20 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述酯 (1.5g, 0.0037mol) 溶解于乙醇 (10ml), 并加入氢氧化钠 (0.52g) 的水 (2ml) 溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入浓盐酸使 pH<1 (2ml)。加入二氯甲烷 (75ml), 接着加水 (50ml), 然后分离各相。干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂。剩余物中加入丙酮 (15ml) 后再蒸发一次。在干燥白色产物中加入丙酮 (30ml), 过滤和干燥后得到 1.3g (84%) 标题化合物为白色固体。

M. p. 222-224°C。

元素分析 C₂₄H₃₀N₂O₂, HCl:

计算值: C, 69.47%; H, 7.53%; N, 6.75%;

实测值: C, 69.26%; H, 7.88%; N, 6.50%。

实施例 6

(R)-1-(2-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶因-5-基)-乙基)-3-哌啶羧酸盐

在装有磁搅拌器、温度计、加料漏斗和洗涤器的 500ml 圆底烧瓶中, 将 10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶因 (19.5g, 0.10mol) 溶解于无水甲苯 (100ml)。缓慢加入氯乙酰氯 (13.6g, 0.12mol), 混合物在 95°C 加热 30 分钟, 然后冷却至室温。搅拌下加入 0.2N NaOH (50ml), 再加入甲苯 (100ml), 并分离各相。有机相用 0.2N NaOH (3×50ml) 洗涤至 pH>10, 然后用水 (3×50ml) 和盐水 (50ml) 洗。干燥 (MgSO₄) 后有机相被真空蒸发, 得到的油状剩余物被放置过夜结晶。该产物有相当高的产率, 并且无需进一步纯化即可用于下步反应。

在氮气氛中将上述粗酰胺 (20.0g, 0.074mol) 溶解于无水 THF

(150ml), 并冷至 5℃。加入硼氢化钠 (2.3g, 0.06mol), 接着缓慢滴加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (9.4ml, 0.076mol)。将反应混合物继续搅拌过夜。再加入 NaBH_4 (20g, 0.053mol) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6ml, 0.049mol), 并继续搅拌过夜。滴加甲醇 (20ml) 并搅拌 1 小时, 加水 (80ml) 以溶解沉淀的盐, 接着加乙酸乙酯 (100ml)。分离各相, 水相用乙酸乙酯 (2×100ml) 萃取。合并的有机萃取液用水 (4×100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤。真空蒸发溶剂, 剩余物用甲苯提取两次。粗产物在硅胶 (400g) 上用二氯甲烷作洗脱剂进行柱色谱纯化, 得到 15.0g (79%) 5-(2-氯乙基)-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶庚因。R_f = 0.70 (SiO₂; 二氯甲烷)。

10 将上述氯化物 (10.0g, 0.039mol) 溶解于丙酮 (175ml), 并加入碘化钾 (3.3g)。向该溶液中加入 (R)-3-吡啶羧酸乙酯酒石酸盐 (18.0g, 0.06mol), 并加入碳酸钾 (14.0g, 0.12mol), 混合物被加热至回流 72 小时。冷至室温后用助滤剂 (硅藻土) 过滤, 蒸发除去溶剂。剩余物在硅胶 (300g) 上用庚烷和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物作洗脱剂进行柱色谱纯化, 得到 1.6g (11%) (R)-1-(2-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶庚因-5-基)-乙基)-3-吡啶羧酸乙酯为油。R_f = 0.34 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

20 将上述酯 (1.28g, 0.0034mol) 溶解于乙醇 (10ml), 并添加 NaOH (0.52g) 的水 (2ml) 溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入浓 HCl 使 pH < 1 (2ml)。加入二氯甲烷 (75ml), 接着加水 (50ml), 然后分离各相。干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂。剩余物中加入丙酮 (15ml) 后再蒸发一次。在干燥白色产物中加入丙酮 (30ml), 过滤和干燥后得到 1.1g (80%) 标题化合物为白色固体。

M. p. 246-248℃。

25 元素分析 C₂₂H₂₆N₂O₂, HCl, 1/4H₂O:

计算值: C, 67.44%; H, 7.02%; N, 7.15%;

实测值: C, 67.72%; H, 7.23%; N, 7.01%。

实施例 7

30 (R)-1-(3-(3-氯-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶庚因-5-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸盐

在装有磁搅拌器、温度计、氮气入口和加料漏斗的 100ml 圆底烧瓶中, 将 3-氯-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶庚因 (1.3g, 0.0056mol) 溶解于

无水甲苯 (30ml)。氮气下缓慢加入乙基丙二酰氯 (1.01g, 0.0067mol)。将反应混合物加热回流 2 小时, 然后冷却至室温。搅拌下加入 0.2N NaOH (2.5ml) 和水 (30ml)。再加入甲苯 (100ml), 并分离各相。有机相用水 (3 × 50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤。干燥 (MgSO₄) 后有机相被真空蒸发, 得到的油状剩余物。该产物有相当高的产率, 并且无需进一步纯化即可用于下步反应。

将 LiAlH₄ (920mg, 0.024mol) 置于装有温度计、磁搅拌器和加料漏斗的干燥 250ml 三颈圆底烧瓶中。氮气下加入无水甲苯 (40ml), 接着缓慢加入 THF (4ml)。用冰水浴保持温度在 15 - 25℃。将上述酰胺 (2.1g, 0.0061mol) 溶解于无水 THF (12ml), 并缓慢加到 LiAlH₄ 浆液中。温度保持在 20 - 25℃。将反应混合物在室温搅拌过夜。滴加水 (1ml), 接着是 4N NaOH (1ml), 最后加水 (3ml)。用助滤剂 (硅藻土) 滤除所得沉淀, 甲苯溶液用 MgSO₄ 干燥。粗产物在硅胶 (75g) 上用庚烷和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物作洗脱剂进行柱色谱纯化, 得到 0.9g (50%) 3-(3-氯-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙醇为油。R_f = 0.36 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述醇 (870mg, 0.003mol) 溶解于甲苯 (25ml), 并加入三乙胺 (1ml)。滴加甲磺酰氯 (0.5ml, 0.006mol), 并将反应混合物搅拌 2 小时。加水 (100ml), 接着再加甲苯 (100ml), 并分离各相。干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂, 得到的剩余物溶解于甲乙酮 (50ml)。向该溶液中加入 (R)-3-吡啶羧酸乙酯酒石酸盐 (1.4g, 0.0047mol) 和碳酸钾 (1.0g, 0.0072mol), 混合物被加热回流 24 小时。用助滤剂 (硅藻土) 过滤后蒸发除去溶剂, 剩余物在硅胶 (100g) 上用庚烷和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物作洗脱剂进行柱色谱纯化, 得到 1.0g (79%) (R)-1-(3-(3-氯-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸乙酯为油。R_f = 0.34 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述酯 (500mg, 0.0012mol) 溶解于乙醇 (4ml), 并加入 NaOH (0.2g) 的水 (1ml) 溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入浓 HCl 使 pH < 1 (0.75ml)。加入二氯甲烷 (75ml), 接着加水 (50ml), 然后分离各相。干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂。剩余物从乙酸乙酯结晶, 过滤和干燥后得到 0.4g (68%) 标题化合物为白色固体。

M. p. 135-138℃.

元素分析 $C_{23}H_{27}N_2O_2 \cdot HCl, 3/4H_2O$:

计算值: C, 61.48%; H, 6.57%; N, 6.23%;

实测值: C, 61.35%; H, 6.67%; N, 5.70%.

实施例 8a

5 (R)-1-(3-(10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸盐盐酸盐

在氮气气氛中向吩噻嗪 (4.0g, 0.02mol) 的无水二甲基甲酰胺 (100ml) 溶液中小心加入氢化钠 (1.0g, 0.025mol, 60%油分散液)。将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后加入 1 - 溴 - 3 - 氯丙烷 (8.0g, 0.05mol), 并将混合物搅拌过夜。加入氯化铵 (2.0g, 0.04mol), 继续
10 搅拌 30 分钟后将溶液倒入水 (300ml) 中。混合物用二氯甲烷 ($2 \times 200ml$) 萃取。干燥 ($MgSO_4$) 合并的有机萃取液, 过滤和蒸发溶剂。这样得到的剩余物再用正庚烷和乙酸乙酯 (9:1) 作洗脱剂在硅胶 (250g) 上进行柱色谱纯化, 得到 4.4g (80%) 10-(3-氯丙基)-10H-吩噻嗪为油。 $R_f = 0.55$ (SiO_2 ; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

15 将碘化钾 (10.0g, 0.06mol) 溶解于甲乙酮 (100ml) , 并加热回流 1 小时。将上述氯化物 (2.64g, 0.09mol) 溶解于甲乙酮 (10ml) 中, 并加到碘化钾溶液中。将混合物加热回流 3 小时。冷至约 60 °C 后, 加入(R)-3-哌啶羧酸乙酯酒石酸盐 (2.64g, 0.009mol) 和碳酸钾 (2.0g, 0.014mol)。将该混合物加热回流 24 小时, 然后在室温搅拌 24 小时。用助滤剂 (硅藻土) 过滤后蒸发除去溶剂。剩余物用庚烷和乙酸乙酯 (6:4) 的混合物作洗脱剂在硅胶 (150g) 上进行柱色谱纯化, 得到 2.5g (87 %) (R)-1-(3-(10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸乙酯为油。 $R_f = 0.20$ (SiO_2 ; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

25 将上述酯 (1.7g, 0.0043mol) 溶解于乙醇 (15ml) , 并加入 NaOH (0.63g) 的水 (2.5ml) 溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入浓盐酸使 $pH < 1$ (2.5ml)。加入二氯甲烷 (100ml) , 接着加水 (50ml) , 然后分离各相。干燥 ($MgSO_4$) 有机相, 真空蒸发溶剂。剩余物中从乙醚中结晶, 接着加入少量二氯甲烷。这样, 过滤和干燥后得到 0.3g (18 %) 标题化合物为白色固体。将滤液蒸发, 得到 1.08g (62%)产物。

30 M.p. 123-128 °C.

元素分析 $C_{21}H_{25}N_2O_2S \cdot HCl, 5/4H_2O$

计算值: C, 58.95%; H, 6.43%; N, 6.55%;

实测值: C, 59.19%; H, 6.52%; N, 6.17%.

用类似实施例 8a 所述方法制备下列化合物:

实施例 8b

(R)-1-(3-(2-三氟甲基-10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸盐盐酸盐

M.p. 198-200°C. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 1.45 (bs, 1H), 1.79-2.13 (bm, 4H), 2.76-3.44 (bm, 8H), 4.06 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.12-7.42 (m, 6H).

实施例 8c

10 (R)-1-(3-(5-氧-10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸盐盐酸盐

将 10-(3-氯丙基)-10H-吩噻嗪 (2g, 0.007mol) 溶解于冰乙酸 (40ml) 中, 并加入 30% 过氧化氢水溶液 (2.25ml, 0.022mol). 混合物在氮气下搅拌 48 小时, 然后放置过夜. 滤除沉淀的结晶, 用水 (2 × 20ml) 和乙醚 (2 × 50ml) 洗涤, 然后真空干燥, 得到 1.38g (64%) 10-(3-氯丙基)-10H-吩噻嗪-5-氧化物为浅棕色结晶. M.p. 171-173 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.35 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.61 (dt, 2H), 8.09 (dd, 2H).

20 用类似于实施例 8a 的方法, 只是用 10-(3-氯丙基)-10H-吩噻嗪-5-氧化物代替 10-(3-氯丙基)-10H-吩噻嗪, 制备标题化合物.

M.p. > 280°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 1.46 (bd, 1H), 1.84 (bs, 2H), 2.01 (bd, 1H), 2.28 (bs, 2H), 2.89 (bd, 2H), 3.39 (bm, 2H), 3.54 (bd, 1H), 4.39 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-), 7.41 (m, 2H), 7.79 (d, 4H), 8.03 (d, 2H), 10.95 (bs, 1H), 12.85 (bs, 1H).

实施例 9

(R)-1-(3-(10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸盐盐酸盐

30 在氮气气氛中向吩噻嗪 (3.7g, 0.02mol) 的无水二甲基甲酰胺 (100ml) 溶液中小心加入氢化钠 (1.2g, 0.03mol, 60%油分散液). 将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后加入 1-溴-3-氯丙烷 (8.0g, 0.05mol), 并将混合物搅拌过夜. 加入氯化铵 (2.0g, 0.04mol), 继续

搅拌 30 分钟后将溶液倒入水(300ml)中。混合物用二氯甲烷(2×200ml)萃取。干燥(MgSO₄)合并的有机萃取液,过滤和真空蒸发溶剂。这样以高产率而且无需进一步纯化即可使用的 10-(3-氯丙基)-10H-吩噻嗪为油。R_f= 0.68 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

- 5 将碘化钾(10.0g, 0.06mol)溶解于甲乙酮(100ml),并加热回流 1 小时。将上述氯化物(5.2g, 0.02mol)溶解于甲乙酮(10ml)中,并加到碘化钾溶液中。将混合物加热回流 3 小时。冷至约 60℃后,加入(R)-3-吡啶羧酸乙酯酒石酸盐(5.3g, 0.018mol)和碳酸钾(4.0g, 0.028mol)。将该混合物加热回流 24 小时,然后在室温搅拌 24 小时。
- 10 用助滤剂(硅藻土)过滤后真空蒸发除去溶剂。剩余物用庚烷和乙酸乙酯(1:1)的混合物作洗脱剂在硅胶(250g)上进行柱色谱纯化,得到 5.2g(67%)(R)-1-(3-(10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸乙酯为油。R_f= 0.25 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

- 15 将上述酯(2.34g, 0.006mol)溶解于乙醇(25ml),并加入 NaOH(0.9g)的水(3.5ml)溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入浓盐酸使 pH<1(3.5ml)。加入二氯甲烷(150ml),接着加水(70ml),然后分离各相。干燥(MgSO₄)有机相,真空蒸发溶剂,得到 1.8g(77%)产物。为进一步纯化该产物,将其用乙醚、乙酸乙酯和丙酮洗涤,得到 1.2g(50%)标题化合物。

- 20 M. p. 217-220℃。

元素分析 C₂₁H₂₄N₂O₃, HCl:

计算值: C, 64.86%; H, 6.48%; N, 7.20%;

实测值: C, 64.56%; H, 6.70%; N, 6.89%。

实施例 10

- 25 (S)-1-(3-(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸盐

- 在氮气气氛中向 10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]吡啶(8.1g, 0.040mol)的无水二丁醚(60ml)溶液中小心加入氢化钠(1.6g, 0.04mol, 60%油分散液)。将反应混合物加热回流 4 小时,然后冷却至 80℃。加入 3-溴-1-丙基 四氢-2-吡喃醚(10.7g, 0.048mol),并将混合物加热回流 16 小时。冷至室温后加水(20ml),然后分离各相。蒸发有机相至干,剩余物溶解于甲醇(150ml)和 4N HCl(50ml)的混合物。混合物加
- 30

热回流 15 分钟，然后在室温搅拌 1 小时。加水 (250ml) 并用乙酸乙酯 (2 × 200ml) 萃取混合物。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机萃取液，过滤和真空蒸发溶剂。这样得到的剩余物再用正庚烷和乙酸乙酯 (3:2) 的混合物作洗脱剂在硅胶 (200g) 上进行柱色谱纯化，得到 5.5g (54%) 3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙醇为油。在冰箱中放置过夜后固化。R_f = 0.30 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述醇 (2.5g, 0.0099mol) 溶解于无水 THF (20ml)，并在氮气下加入三乙胺 (2.0ml)。滴加甲磺酰氯 (0.77ml, 0.0099mol)，加完后将反应混合物搅拌 45 分钟，然后过滤。在滤液中加入三乙胺 (3.4ml)，接着加入 (S)-3-吡啶羧酸乙酯酒石酸盐 (4.55g, 0.015mol)。将混合物加热回流 48 小时，然后在室温下放置 7 天。用助滤剂 (硅藻土) 过滤后真空蒸发除去溶剂。剩余物用二氯甲烷和甲醇 (9:1) 的混合物作洗脱剂在硅胶 (200g) 上进行柱色谱纯化，得到 0.4g (9%) (S)-1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸乙酯为油。R_f = 0.30 (SiO₂; 二氯甲烷/甲醇 = 9:1)。

将上述酯 (0.35g, 0.89mmol) 溶解于乙醇 (3ml)，并加入 12N NaOH (0.26ml)。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时，再加入 4N HCl 至 pH < 1 (1ml)。加入二氯甲烷 (50ml)，然后分离各相。干燥 (MgSO₄) 有机相，真空蒸发溶剂。剩余物用丙酮蒸发两次，干燥后得到 0.2g (62%) 标题化合物为白色非晶形固体。

HPLC 保留时间 = 21.36 分。

元素分析 C₂₃H₂₈N₂O₂, HCl, 3/4H₂O:

计算值: C, 66.65%; H, 7.42%; N, 6.76%;

实测值: C, 66.99%; H, 7.48%; N, 6.36%。

25 实施例 11

1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-吡咯烷乙酸盐酸盐

在氮气氛围中将按实施例 10 所述制备的 3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙醇 (2.0g, 0.0079mol) 溶解于无水 THF (25ml)，并加入三乙胺 (2.75ml)。滴加甲磺酰氯 (0.61ml, 0.0079mol)，加完后将反应混合物搅拌 45 分钟。过滤混合物，在滤液中加入 3-吡咯烷乙酸甲酯 (2.4g, 0.012mol)。混合物被加热回流 4 小时，然后在室温下搅拌

48 小时。加入三乙胺 (2.2ml)，并将混合物加热回流 24 小时。冷却至室温后真空蒸发除去溶剂，剩余物用二氯甲烷和甲醇 (9:1) 的混合物作洗脱剂在硅胶 (125g) 上进行柱色谱纯化，得到 0.9g (27%) 1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-吡咯烷乙酸甲酯为油。R_f = 0.15 (SiO₂; 二氯甲烷/甲醇/乙酸 = 20:2:1)。

将上述酯 (0.85g, 0.0022mol) 溶解于乙醇 (6ml)，并加入 0.5N NaOH。通过添加 0.25N NaOH 保持约 pH12 3 天。加入稀 HCl (约 1N) 至 pH7，然后真空蒸发溶剂。剩余物用二氯甲烷，甲醇和乙酸 (20:2:1) 的混合物作洗脱剂在硅胶 (50g) 上进行柱色谱纯化。产品部分用二氯甲烷提取，得到 0.04g (3.8%) 1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-吡咯烷乙酸非晶形产物。

HPLC 保留时间 = 21.66 分。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1.68 (1H, m), 2.01 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.63 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.13 (6H, m), 3.80 (2H, t), 6.92 (2H, t), 7.01 (2H, m), 7.06-7.18 (4H, m)。

实施例 12

(R)-1-(3-(11H-10-氧杂-5-氮杂-5H-二苯并[a, d]环庚-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸盐盐酸盐

在装有磁搅拌器、温度计和加料漏斗的 500ml 圆底烧瓶中，将类似 J. Med. Chem., 7, (1964), 609 中所述方法制备的 5, 11-二氢-10-氧杂-5-氮杂-二苯并[a, d]环庚烯 (4.0g, 0.02mol) 溶解于无水甲苯 (50ml)，并缓慢加入 3-溴丙酰氯 (4.2g, 0.024mol)。将反应混合物加热至 95℃ 30 分钟，然后冷却至室温。搅拌的同时加入 0.2N NaOH (10ml)。加入甲苯 (50ml)，并分离各相。有机相用 0.2N NaOH (3 × 20ml) 调至 pH>10，然后用水 (3 × 20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤。干燥 (MgSO₄) 后有机相被真空蒸发，得到一种油状物。所得产物有相当高的产率，并且无需进一步纯化即可用于下步反应。

在氮气气氛中将上述粗酰胺 (3.5g, 0.01mol) 溶解于无水 THF (20ml)，并冷至 5℃。加入硼氢化钠 (0.31g, 0.008mol)，接着缓慢滴加三氟化硼乙醚合物 (2.0ml, 0.016mol)。将反应混合物继续搅拌过夜。再加入硼氢化钠 (1.2g, 0.032mol) 和三氟化硼乙醚合物 (5ml,

0.040mol), 并继续搅拌过夜。加水以溶解沉淀的盐, 接着加乙酸乙酯(100ml)。分离各相, 水相用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。合并的有机萃取液用水(4×100ml)和盐水(100ml)洗涤。干燥(MgSO₄)后真空蒸发溶剂, 粗产物在硅胶(200g)上用二氯甲烷作洗脱剂进行柱色谱纯化, 得到 0.8g (13%) 产物 3-溴-1-(11H-10-氧杂-5-氮杂-5H-二苯并[a, d]环庚-5-基)丙烷。R_f = 0.62 (SiO₂; 二氯甲烷)。

将碘化钾(3.0g, 0.018mol)溶解于甲乙酮(50ml), 并加热回流 30 分钟。将上述溴化物(0.8g, 0.0025mol)溶解于甲乙酮(20ml), 然后加到碘化钾溶液中。混合物被加热回流 90 分钟。冷却至 60℃后, 加入(R)-3-哌啶羧酸乙酯酒石酸盐(0.8g, 0.0027mol)和碳酸钾(0.62g, 0.0053mol)。将混合物加热回流 24 小时, 然后在室温搅拌 48 小时。用助滤剂(硅藻土)过滤后真空蒸发除去溶剂。剩余物在硅胶(100g)上用庚烷和乙酸乙酯(1:1)的混合物作洗脱剂进行柱色谱纯化, 得到 0.4g (37%) (R)-1-(3-(11H-10-氧杂-5-氮杂-5H-二苯并[a, d]环庚-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸乙酯为油。R_f = 0.17 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述酯(0.37g, 0.00094mol)溶解于乙醇(5ml), 并添加 NaOH (0.13g) 的水(0.5ml)溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入浓 HCl 使 pH<1 (0.5ml)。加入二氯甲烷(50ml), 接着加水(10ml), 然后分离各相。干燥(MgSO₄)有机相, 真空蒸发溶剂。剩余物用丙酮蒸发两次, 用乙酸乙酯蒸发一次, 干燥后得到 0.3g (77%) 标题化合物为非晶形化合物。

HPLC 保留时间 = 22.57 分。

元素分析 C₂₂H₂₆N₂O₃, HCl, 1/2C₄H₈O₂:

计算值: C, 64.49%; H, 6.99%; N, 6.27%;

实测值: C, 64.32%; H, 7.05%; N, 5.99%。

实施例 13

1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶因-5-基)-1-丙基)-1, 2, 5, 6-四氢-3-吡啶羧酸盐

在氮气氛围中将按实施例 4 所述制备的 3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶因-5-基)-1-丙醇(1.75g, 0.0069mol)溶解于无水 THF(20ml)。加入三乙胺(1.44ml), 接着滴加甲磺酰氯(0.54ml, 0.0069mol), 加完后将反应混合物搅拌 45 分钟。过滤混合物, 在滤液中加入 1, 2, 5, 6-四氢-

3-吡啶羧酸乙酯盐酸盐 (1.99g, 0.01mol) 和三乙胺 (2.4ml)。混合物在室温下搅拌 9 天。再加入 THF, 并将混合物过滤, 然后真空蒸发除去溶剂。剩余物用庚烷和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物作洗脱剂在硅胶 (100g) 上进行柱色谱纯化, 得到 2.1g (78%) 1-(3-(10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶因-5-基)-1-丙基)-1, 2, 5, 6-四氢-3-吡啶羧酸乙酯为油。R_f = 0.25 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述酯 (1.7g, 0.0044mol) 溶解于乙醇 (10ml), 并加入 4N NaOH (2.7ml)。混合物在室温搅拌 3 小时。加入 4N HCl (3.8ml), 接着加二氯甲烷 (100ml), 然后分离各相。干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂, 得到 1.3g (76%) 标题化合物为白色非晶形产物。

HPLC 保持时间 = 21.16 分。

元素分析 C₂₃H₂₆N₂O₂, HCl, H₂O:

计算值: C, 66.26%; H, 7.01%; N, 6.72%;

实测值: C, 66.57%; H, 7.21%; N, 6.33%。

15 实施例 14

(R)-1-(3-(6, 7-二氢-5H-二苯并[b, g]吡啶因-12-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸盐酸盐

在装有磁搅拌器、温度计和加料漏斗的 100ml 圆底烧瓶中, 将类似 Chem. Phar. Bull., 26, (1978), 942 中所述方法制备的 5, 6, 7, 12-四氢-二苯并[b, g]吡啶因 (2.1g, 0.01mol) 溶解于无水甲苯 (60ml), 并缓慢加入乙基丙二酰氯 (2.0g, 0.013mol)。将反应混合物加热回流 2 小时, 然后冷却至室温。搅拌的同时加入 0.2N NaOH (5ml) 和水 (60ml)。加入甲苯 (100ml), 并分离各相。有机相用水 (3 × 75ml) 和盐水 (75ml) 洗涤。干燥 (MgSO₄) 后有机相被真空蒸发, 得到 3.1g (95%) 3-(6, 7-二氢-5H-二苯并[b, g]吡啶因-12-基)-3-氧代丙酸乙酯为油。

将 LiAlH₄ (1.4g, 0.037mol) 置于装有温度计、磁搅拌器和加料漏斗的干燥的 250ml 三颈圆底烧瓶中。氮气下加入无水甲苯 (60ml), 接着加入 THF (6ml)。用水/冰浴保持温度在 15 - 25℃。搅拌 30 分钟后将上述酰胺 (3.0g, 0.0093mol) 溶解于无水甲苯 (18ml), 并在 20 - 25℃ 将之加到 LiAlH₄ 浆液中。室温下搅拌反应混合物过夜。缓慢滴水 (1.5ml), 接着加 4N NaOH (1.5ml), 最后再加水 (4.5ml)。用助滤剂 (硅藻土) 滤出所得沉淀, 甲苯溶液用 MgSO₄ 干燥, 并真空蒸发。

粗剩余物在硅胶 (75g) 上进行柱色谱纯化, 用庚烷和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物作洗脱剂, 得到 0.4g (48%) 3-(6,7-二氢-5H-二苯并[b,g]吡辛因-12-基)-1-丙醇为油。R_f = 0.37 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述醇 (1.2g, 0.0045mol) 溶解于甲苯 (25ml), 并加入三乙
5 胺 (1.5ml)。滴加甲磺酰氯 (0.75ml, 0.009mol), 并将反应混合物
搅拌 2 小时。加水 (100ml), 接着加入甲苯 (100ml), 并分离各相。
干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂, 将得到的剩余物溶解于甲乙酮
(75ml)。向该溶液中加入 (R)-3-吡啶羧酸乙酯酒石酸盐 (2.1g,
0.007mol) 和碳酸钾 (1.5g, 0.011mol)。将混合物加热回流 24 小时,
10 然后在室温搅拌 8 天。用助滤剂 (硅藻土) 过滤后真空蒸发除去溶剂。
剩余物在硅胶 (75g) 上用庚烷和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物作洗脱剂
进行柱色谱纯化, 得到 1.1g (61%) (R)-1-(3-(6,7-二氢-5H-二苯
并[b,g]吡辛因-12-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸乙酯为油。R_f = 0.29 (SiO₂;
正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

15 将上述酯 (500mg, 0.0012mol) 溶解于乙醇 (7ml), 并添加 NaOH
(0.2g) 的水 (1.5ml) 溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入浓
HCl 使 pH<1 (0.75ml)。加入二氯甲烷 (100ml), 接着加水 (50ml),
然后分离各相。干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂。剩余物用丙酮
(15ml) 再蒸发一次, 加入乙酸乙酯, 过滤产物并用乙醚洗涤, 干燥
20 后得到 0.4g (71%) 标题化合物为非晶形化合物。

HPLC 保留时间 = 22.70 分。

元素分析 C₂₄H₃₀N₂O₂, HCl, 1/4C₄H₈O₂:

计算值: C, 68.72%; H, 7.56%; N, 6.41%;

实测值: C, 69.12%; H, 7.94%; N, 6.12%。

25 实施例 15

(R)-1-(3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-基)-1-丙基)-3-吡
啶羧酸盐

在装有磁搅拌器、温度计和加料漏斗的 50ml 圆底烧瓶中, 在氮气下
将氢化钠 (0.8g, 0.02mol, 60%分散于油中) 悬浮于无水甲苯。加入 10,11-
30 二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-腈 (3.0g, 0.014mol, 用类似 J. Med. Chem.,
6, (1963), 251 中所述方法制备) 的无水甲苯 (15ml) 溶液。将反应混
合物加热回流 30 分钟, 然后加热回流 150 分钟。冷却至约 50℃后滴加 3-

溴丙基四氢吡喃醚 (4.5g, 0.02mol) 的无水甲苯 (6ml) 溶液。将反应混合物加热回流 5 小时, 然后在室温搅拌过夜。滤出沉淀的盐后用 1N HCl (100ml) 洗涤溶液, 再用甲苯 (100ml) 稀释, 最后用水洗涤。干燥 (MgSO_4) 后有机相被真空蒸发, 得到 7.2g (99%) 5-(3-(四氢吡喃-2-氧基)-1-丙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-腈。

氮气下将氯化钠 (3.5g, 0.045mol, 50% 悬浮于甲苯) 加到 100ml 三颈圆底烧瓶中。将上述腈 (4.0g, 0.011mol) 溶解于无水甲苯 (50ml) , 并加到烧瓶中。反应混合物被加热回流 16 小时。冷却至室温后小心加水 (100ml) , 再加入甲苯。有机相用稀 HCl 洗涤。干燥 (MgSO_4) 后有机相被真空蒸发, 得到 3.0g (81%) 粗 2-(3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-基)-1-丙氧基)四氢吡喃为油。

将上述四氢吡喃 (3.0g, 0.009mol) 溶解于甲醇 (30ml) , 并加入 4N HCl (10ml)。将反应混合物加热回流 15 分钟, 然后在室温下回流 1 小时。加水 (50ml) , 水相用乙酸乙酯 ($3 \times 75\text{ml}$) 萃取。干燥 (MgSO_4) 有机萃取液, 过滤并真空蒸发溶剂, 得到的剩余物在硅胶 (100g) 上进行柱色谱纯化, 用正庚烷和乙酸乙酯 (2:1) 的混合物作洗脱剂, 得到 0.6g (24%) 3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-基)-1-丙醇为油。 $R_f = 0.37$ (SiO_2 ; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述醇 (0.55g, 0.002mol) 溶解于甲苯 (25ml) , 并加入三乙胺 (1ml) 。滴加甲磺酰氯 (0.5ml, 0.006mol) , 并将反应混合物搅拌 2 小时。加水 (75ml) , 接着加入甲苯 (100ml) , 并分离各相。干燥 (MgSO_4) 有机相, 真空蒸发溶剂, 将得到的剩余物溶解于甲乙酮 (50ml) 。向该溶液中加入 (R)-3-哌啶羧酸乙酯酒石酸盐 (1.0g, 0.0033mol) 和碳酸钾 (0.75g, 0.0055mol) 。将混合物加热回流 24 小时, 然后在室温搅拌 72 小时。用助滤剂[硅藻土 (hyflo)]过滤后真空蒸发除去溶剂。剩余物在硅胶 (50g) 上用庚烷和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物作洗脱剂进行柱色谱纯化, 得到 0.25g (29 %) (R)-1-(3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸乙酯为油。 $R_f = 0.21$ (SiO_2 ; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述酯 (240mg, 0.00061mol) 溶解于乙醇 (4ml) , 并添加 NaOH (0.1g) 的水 (1ml) 溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 加入浓 HCl 使 $\text{pH} < 1$ (0.4ml)。加入二氯甲烷 (100ml) , 接着加水 (50ml) , 然后

分离各相。干燥 (MgSO_4) 有机相, 真空蒸发溶剂。剩余物用丙酮再蒸发一次, 加入乙酸乙酯, 过滤产物并用乙醚洗涤, 干燥后得到 0.2g (73%) 标题化合物为非晶形产物。

MS(EI) 363.2 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$, 15%)。

5 元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2$, HCl , $3/2\text{H}_2\text{O}$:

计算值: C, 67.52%; H, 7.74%; N, 3.28%;

实测值: C, 67.70%; H, 7.77%; N, 3.44%。

实施例 16

10 (R)-1-(3-甲氧基-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]吡啶因-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸盐盐酸盐

在装有磁搅拌器、温度计、 N_2 入口和加料漏斗的 100ml 圆底烧瓶中, 将 3-甲氧基-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]吡啶因 (1.2g, 0.0053mol) 溶解于无水甲苯 (30ml)。氮气下缓慢加入乙基丙二酰氯 (1.01g, 0.0067mol)。将反应混合物加热回流 2 小时, 然后冷却至室温。搅拌的同时加入 0.2N NaOH (2.5ml) 和水 (30ml)。加入甲苯 (100ml), 并分离各相。有机相用水 ($3 \times 50\text{ml}$) 和盐水 (50ml) 洗涤。干燥 (MgSO_4) 后有机相被真空蒸发, 得到油状剩余物。该产物有相当高的产率, 而且无需进一步纯化即可用于下步反应。

20 将 LiAlH_4 (800mg, 0.021mol) 置于装有温度计、磁搅拌器和加料漏斗的干燥的 250ml 三颈圆底烧瓶中。氮气下加入无水甲苯 (40ml), 接着缓慢加入 THF (4ml)。用水/冰浴保持温度在 $15 - 25^\circ\text{C}$ 。搅拌 30 分钟后将上步得到的酰胺 (1.96g, 0.0053mol) 溶解于无水甲苯 (1ml), 并在 $20 - 25^\circ\text{C}$ 将之加到 LiAlH_4 浆液中。室温下搅拌反应混合物过夜。滴加水 (1ml), 接着加 4N NaOH (1ml), 最后再加水 (3ml)。用助滤剂 (硅藻土) 滤出所得沉淀, 甲苯溶液用 (MgSO_4) 干燥, 并真空蒸发除去溶剂。粗剩余物在硅胶 (75g) 上进行柱色谱纯化, 用庚烷和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物作洗脱剂, 得到 0.9g (61%) 产品 3-(3-甲氧基-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]吡啶因-5-基)-1-丙醇为油。 $R_f = 0.25$ (SiO_2 ; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

30 将上述醇 (900mg, 0.0032mol) 溶解于甲苯 (25ml), 并加入三乙胺 (1.1ml)。滴加甲磺酰氯 (1.0ml, 0.013mol), 并将反应混合物搅拌 2 小时。加水 (100ml), 接着加入甲苯 (100ml), 并分离各相。干燥

(MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂, 将得到的剩余物溶解于甲乙酮 (50ml)。向该溶液中加入(R)-3-吡啶羧酸乙酯酒石酸盐 (1.44g, 0.0048mol) 和碳酸钾 (1.1g, 0.008mol)。将混合物加热回流 24 小时, 然后在室温搅拌 72 小时。用助滤剂 (硅藻土 hyflo) 过滤后真空蒸发除去溶剂。剩余物在硅胶 (50g) 上用庚烷和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物作洗脱剂进行柱色谱纯化, 得到 0.2g (14%) 1-(3-(3-甲氧基-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f]吡啶-5-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸乙酯为油。R_f = 0.15 (SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

将上述酯 (190mg, 0.00045mol) 溶解于乙醇 (4ml), 并添加 NaOH (0.1g) 的水 (1ml) 溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入浓 HCl 使 pH<1 (0.4ml)。加入二氯甲烷 (100ml), 接着加水 (50ml), 然后分离各相。干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发溶剂。剩余物用丙酮再蒸发一次, 加入乙酸乙酯, 过滤产物并用乙醚洗涤, 干燥后得到 0.13g (67%) 标题化合物为非晶形产物。

HPLC 保留时间 = 22.25 分。

元素分析 C₂₄H₃₀N₂O₃, HCl, 2H₂O:

计算值: C, 61.74%; H, 7.50%; N, 6.00%;

实测值: C, 61.83%; H, 7.51%; N, 5.98%。

实施例 17

(R)-1-(3-(10-甲基-11-氧-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, e][1, 4]二吡啶-5-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸盐

向保持在氮气中的 11-氧-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, e][1, 4]二吡啶 (10g, 0.048mol, Synthesis, (1985), 550) 的无水二甲基甲酰胺 (100ml) 中加入氢化钠 (2.1g, 0.052mol, 60%分散于油中), 然后将反应混合物搅拌 1.5 小时。保持温度在 30℃ 以下缓慢加入甲基碘 (3.27ml, 0.052mol), 并将混合物搅拌过夜。用饱和氯化铵 (20ml) 淬灭反应, 然后倒入冰水 (300ml) 中。滤出固体并用足够的水洗涤, 干燥, 得到 10.4g 粗 10-甲基-11-氧-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, e][1, 4]二吡啶。将其用甲醇 (200ml) 结晶, 得到 6.7g (63%) 10-甲基-11-氧-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, e][1, 4]二吡啶。M. p. 210-211℃。

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ_H 3.37 (s, 3H, N-CH₃), 6.90 (t, 1H) 6.97 - 7.14 (m, 4H), 7.24 - 7.36 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.91 (bs, 1H, NH)。

氮气下将 10-甲基-11-氧-10,11-二氢-5H-二苯并[b,e][1,4]二吡
庚因 (5g, 0.022mol) 溶解于 THF (50ml)。冰浴冷却的同时缓慢加入
正丁基锂 (9.1ml, 0.025mol, 23% 己烷溶液), 并搅拌 30 分钟。室温
下缓慢加入 2-(3-溴-1-丙氧基)四氢-2H-吡喃 (6.28g, 0.027mol) 的
5 无水 THF (10ml) 溶液。反应混合物加热至 60℃ 1 小时, 并在室温搅拌
过夜。用饱和氯化铵 (20ml) 淬灭反应, 然后倒入冰水 (200ml) 中。
混合物用二氯甲烷 (3 × 150ml) 萃取。合并的有机萃取液用水 (2 × 80ml)
洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂, 得到的剩余物 (9.8g)
在硅胶 (900ml) 上进行柱色谱纯化, 用二氯甲烷和乙酸乙酯 (6:1)
10 的混合物作洗脱剂, 得到 5.7g (69%) 10-甲基-5-(3-(四氢-2H-吡喃-
2-氧基)-1-丙基)-5,10-二氢-5H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-11-酮为
油。R_f = 0.57 (SiO₂; 二氯甲烷/乙酸乙酯 = 8:2)。

将 10-甲基-5-(3-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)-1-丙基)-5,10-二氢-5H-
二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-11-酮 (5.6g, 0.015mol) 溶解于冰乙酸
15 (40ml)、THF (20ml) 和水 (10ml) 的混合物中, 并将混合物在 45℃ 加
热 6 小时。加水 (200ml), 然后用乙酸乙酯 (4 × 100ml) 萃取。合并的
有机萃取液用水 (4 × 100ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶
剂, 得到的剩余物 (5.3g) 在硅胶 (500ml) 上进行柱色谱纯化, 用乙酸
乙酯和正庚烷 (3:1) 的混合物作洗脱剂, 得到 2.3g (53%) 10-甲基-5-(3-
20 羟基-1-丙基)-5,10-二氢-5H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-11-酮为白色晶
体。R_f = 0.34 (SiO₂; 乙酸乙酯/正庚烷 = 3:1)。M. p. 177-178℃。

氮气中将 10-甲基-5-(3-羟基-1-丙基)-5,10-二氢-5H-二苯并
[b,e][1,4]二吡庚因-11-酮 (2g, 0.007mol) 溶解于无水 THF (50ml)
和三乙胺 (3ml) 的混合物中。滴加甲磺酰氯 (0.69ml, 0.009mol) 的
25 THF (10ml), 并将反应混合物搅拌 1 小时。真空蒸发除去溶剂, 将剩
余物溶解于二氯甲烷 (200ml)。有机溶液用水 (3 × 50ml) 洗涤, 干
燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂, 得到 3.0g 3-(11-氧-10-甲基-10,11-
二氢-5H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-5-基)-1-丙基甲磺酸酯为糖浆。

将上述甲磺酸酯 (2.5g, 0.007mmol), (R)-3-哌啶羧酸乙酯酒石酸盐
30 (2.56g, 0.0083mol) 和无水碳酸钾 (5.81g, 0.042mol) 的甲乙酮 (50ml)
的混合物在氮气下加热回流 60 小时。过滤反应混合物, 滤饼用足量的
乙酸乙酯洗涤。合并的有机相依次用饱和氯化铵 (1 × 100ml)、水 (2

× 100ml) 和盐水 (1 × 50ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂, 得到的粗产物 3.13g (R)-1-(3-(10-甲基-11-氧-10, 11-二氢-5H-二苯并[b, e][1, 4]二吡啶因-5-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸乙酯不用进一步纯化即可使用。

5 将上述酯 (2.5g, 0.006mol) 溶解于乙醇 (20ml) 和水 (10ml) 的混合物中。加入氢氧化钠 (0.3g, 0.007mol), 反应混合物在室温下搅拌过夜。加水 (300ml), 混合物用乙醚 (2 × 100ml) 和乙酸乙酯 (1 × 100ml) 洗涤。水相用浓 HCl (2.2ml) 酸化, 用二氯甲烷 (3 × 100ml) 洗涤。蒸发掉水, 得到的泡沫用丙酮和 2-丙醇 (1:1) (3 × 50ml) 研
10 制, 然后真空蒸发。剩余物溶解于丙酮 (100ml) 和 2-丙醇 (30ml) 的混合物, 加入乙醚 (100ml), 并将混合物搅拌过夜。滤出沉淀, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 1.14g (45%) 标题化合物为白色晶体。

M. p. 204-206°C.

元素分析 C₂₃H₂₇N₃O₃, HCl, 7/4H₂O:

15 计算值: C, 59.86%; H, 6.88%; N, 9.11%;

实测值: C, 59.93%; H, 6.97%; N, 8.97%.

实施例 18

(R)-1-(3-(9(H)-氧-10H-吡啶-10-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸盐盐酸盐
20 氮气下向吡啶酮 (15g, 0.077mol) 的无水二甲基甲酰胺 (200ml) 中分四批加入氢化钠 (3.7g, 0.092mol, 60%分散于油中)。搅拌反应混合物直到放气停止。滴加 2-(3-溴-1-丙氧基)四氢-2H-吡喃 (21.7g, 0.092mol) 的无水二甲基甲酰胺 (100ml) 溶液。加热反应混合物至 80 °C 4 小时, 然后在室温搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水 (800ml), 用乙酸乙酯 (4 × 200ml) 萃取。合并的乙酸乙酯萃取液用水 (3 × 300ml)
25 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂, 剩余物溶解于乙醚 (150ml)。滤除无变化的起始原料, 真空蒸发溶剂, 剩余物从 96% 乙醇 (150ml) 结晶, 过滤并用乙醇 (96%, 30ml) 和乙醚 (50ml) 洗涤。这个过程重复两次, 得到 8.5g (33%) 10-(3-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)-1-丙基)吡啶-9-酮为黄色晶体。M. p. 140.5-141.5°C.

30 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_H 1.50 - 2.00 (m, 6 H), 2.22 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.53 (dt, 2H), 4.63 (t, 1H), 7.24 - 7.32 (dd, 2H), 7.61 - 7.76 (m, 4H), 8.58 (dd, 2H).

用实施例 17 相同方法将 10-(3-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)-1-丙基)吡啶-9-酮转化成标题化合物。

M.p. > 280°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 1.48 (bs, 1H), 1.89 (bm, 2H), 2.02 (bd, 1H), 2.30 (bs, 2H), 2.98 (bd, 2H), 3.42 (bm, 4H), 3.62 (bs, 1H), 4.57 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-), 7.37 (t, 2H), 7.86 (dt, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.38 (dd, 2H), 11.00 (bs, 1H), 12.85 (bs, 1H).