

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D207/48



# [12] 发明专利说明书

C07D417/04 C07D405/04

C07D401/04 A61K 31/40

A61K 31/4025 A61K 31/4439

A61P 25/00

[21] ZL 专利号 00805530.0

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1150165C

[22] 申请日 2000.3.18 [21] 申请号 00805530.0

[30] 优先权

[32] 1999.3.25 [33] EP [31] 99106004.7

[86] 国际申请 PCT/EP2000/002431 2000.3.18

[87] 国际公布 WO00/058285 英 2000.10.5

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.25

[71] 专利权人 弗·哈夫曼 - 拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 V·穆特尔 E·维拉 J·维驰曼

审查员 彭晓琦

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 刘金辉 隗永良

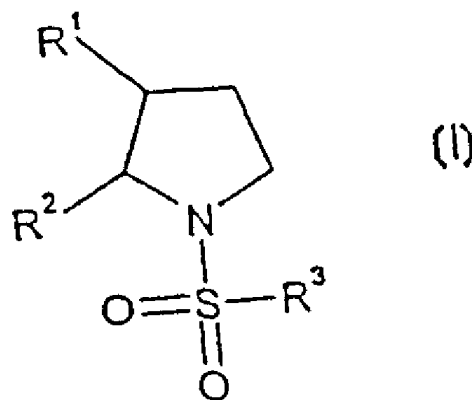
权利要求书 3 页 说明书 33 页

[54] 发明名称 用于治疗中枢神经系统紊乱的 1 - 芳基磺酰基 - 2 - 芳基 - 吡咯烷衍生物

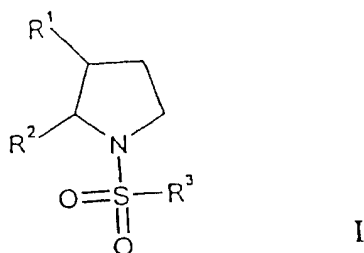
的中枢神经系统紊乱。

[57] 摘要

本发明涉及通式 (I) 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 代表氢、低级烷基或羟基 - 低级烷基; R<sup>2</sup> 代表可以被 1 到 3 个选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、氰基、CF<sub>3</sub> 或 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 的取代基选择性取代的咪唑基、噻吩基、吡啶基或苯基; R<sup>3</sup> 代表可以被 1 到 3 个选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、乙酰基、氰基、羟基 - 低级烷基、-CH<sub>2</sub>-吗啉-4-基、低级烷基 - 氧基 - 低级烷基、低级烷基 - N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或 CF<sub>3</sub> 的取代基选择性取代的萘基或苯基; R<sup>4</sup> 各自独立地代表氢或低级烷基, (RS) - 2 - 苯基 - 1 - (甲苯 - 4 - 磺酰基) - 吡咯烷和 (RS) - 1 - (甲苯 - 4 - 磺酰基) - 2 - p - 甲基 - 吡咯烷除外, 以及它们的可药用盐。上面描述的化合物是代谢向性 (metabotropic) 谷氨酸受体拮抗剂或兴奋剂, 因此可用于治疗相应



## 1. 通式 I 的化合物



其中

$R^1$  代表氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基;

$R^2$  代表可以被 1 到 3 个选自(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷氧基、卤素、氰基、CF<sub>3</sub> 或-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 的取代基选择性取代的咪唑基、噻吩基、吡啶基或苯基;

$R^3$  代表可以被 1 到 3 个选自(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷氧基、卤素、乙酰基、氰基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>-吗啉-4-基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基-氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或 CF<sub>3</sub> 的取代基选择性取代的萘基或苯基;

$R^4$  各自独立地代表氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基;

(RS)-2-苯基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷、(RS)-1-(甲苯-4-磺酰基)-2-对-甲基-吡咯烷、N-甲苯磺酰基-顺式-3-甲基-2-苯基吡咯烷、3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷-2-基]吡啶和 N-甲苯磺酰基-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡咯烷除外, 以及它们的可药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  代表氢或甲基;  $R^2$  代表可以被卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、CF<sub>3</sub> 或-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 选择性取代的苯基; 和它们的可药用盐。

3. 根据权利要求 1 和 2 中任意一项的化合物, 它是

(RS)-2-(3-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷,

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-苯基-吡咯烷,

(RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,

(RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,

(RS)-1-苯磺酰基-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,  
 (RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,  
 (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-2-磺酰基)-吡咯烷,  
 (RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-对-甲苯基-吡咯烷,  
 (RS)-1-(4-乙基-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,  
 (RS)-1-(甲苯-4-磺酰基)-2-间-甲苯基-吡咯烷,  
 (RS)-2-(3-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,  
 (RS)-2-(3,4-二氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,  
 (RS)-2-(3-氟-4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,  
 (RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-二甲基氨基-3-氟-苯基)-吡咯烷,  
 (RS)-1-(甲苯-4-磺酰基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯烷,  
 (RS)-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,  
 (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯磺酰基)-吡咯烷,  
 (RS)-2-(N, N-二甲氨基-苯基)-1-(4-氟-苯磺酰基)-吡咯烷,  
 (R)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,  
 (S)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,  
 (RS)-2-(4-乙基-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,  
 (RS)-2-(4-乙基-苯基)-1-(4-氟-苯磺酰基)-吡咯烷,  
 (S)-2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,  
 (R)-2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,  
 (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(4-甲氧甲基-苯磺酰基)-吡咯烷, 或  
 (2RS, 3RS)-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷。

4. 根据权利要求1的化合物, 其中  $R^1$  代表氢, 和  $R^2$  代表咪喃基、噻吩基或吡啶基。

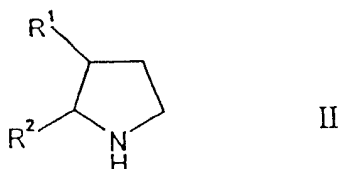
5. 根据权利要求1和4中任意一项的化合物, 它是  
 (RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-噻吩-2-基-吡咯烷,  
 (RS)-2-噻吩-2-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷或  
 (RS)-2-噻吩-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷。

6. 一种药物, 含有根据权利要求1的化合物以及它们的可药用盐和可

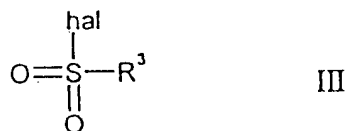
药用赋形剂。

7. 根据权利要求 1 的化合物以及它们的可药用盐在制备用于控制或预防与 mGluR 活化有关的急性和/或慢性神经紊乱的药物中的用途。

8. 一种用于制备根据权利要求 1 的式 I 化合物以及它们的可药用盐的方法，该方法包括使式 II 的化合物



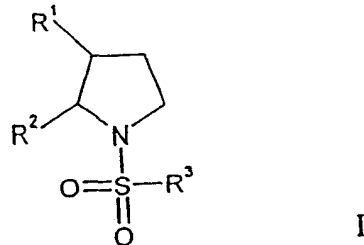
其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 如权利要求 1 所定义，  
与式 III 的化合物反应



其中 R<sup>3</sup> 如权利要求 1 所定义且 hal 为卤素，  
并且，非必要地，将式 I 的化合物中的官能团转变成如权利要求 1 定义的  
其它官能团，非必要地，将式 I 的化合物转变成可药用盐。

用于治疗中枢神经系统紊乱  
的 1-芳基磺酰基-2-芳基-吡咯烷衍生物

本发明涉及通式为(I)的 1-芳基磺酰基-2-芳基-吡咯烷衍生物



其中

$R^1$  代表氢或低级烷基;

$R^2$  代表可以被 1 到 3 个选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、氰基、 $CF_3$  或  $-N(R^4)_2$  的取代基选择性取代的咪喃基、噻吩基、吡啶基或苯基;

$R^3$  代表可以被 1 到 3 个选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、乙酰基、氰基、羟基-低级烷基、 $-CH_2-$ 吗啉-4-基、低级烷基-氧基-低级烷基、低级烷基- $N(R^4)_2$  或  $CF_3$  的取代基选择性取代的萘基或苯基;

$R^4$  各自独立地代表氢或低级烷基,  
以及它们的可药用盐。

除了(RS)-2-苯基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷、(RS)-1-(甲苯-4-磺酰基)-2-对-甲苯基-吡咯烷、N-甲苯磺酰基-顺式-3-甲基-2-苯基吡咯烷、3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷-2-基]吡啶或 N-甲苯磺酰基-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡咯烷之外的式(I)的化合物是新的化合物。在 J. Org. Chem., 51, (1986)4089-4090 中描述了这些化合物的制备。另外,在 Liebigs Ann. Chem., 762, (1972)93-105 中描述了(RS)-2-苯基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷的制备。

令人吃惊地发现通式(I)的化合物是一种代谢向性

(metabotropic) 谷氨酸受体拮抗剂和/或兴奋剂。式 ( I ) 的化合物因为其有价值的治疗特性而受到关注。

在中枢神经系统 ( CNS ) 中, 刺激的传导是通过由神经元释放的神经递质与神经受体之间的相互作用而实现的。

L-谷氨酸, 在 CNS 中最普遍的一种神经递质, 在大量生理活动中起到关键作用。谷氨酸依赖性刺激受体分成两大族。第一大族形成配体控制的离子通道。metabotropic 谷氨酸受体 ( mGluR ) 属于第二大族, 还属于 G-蛋白偶联受体家族。

目前, 这些 mGluR 中已知八种不同的成员, 它们中的一些甚至还有亚型。在结构参数的基础上, 对于次生代谢物的合成的不同影响, 和对低分子量化合物的不同的亲合力, 可以将这八种受体再分成三个亚族。

mGluR1 和 mGluR5 属于族 I, mGluR2 和 mGluR3 属于族 II, mGluR4 和 mGluR6、mGluR7 和 mGluR8 属于族 III。

属于第一族的 metabotropic 谷氨酸受体的配体可用于治疗和预防诸如精神病、精神分裂症、老年性痴呆、认知紊乱和记忆缺失这类急性和/或慢性神经紊乱, 以及慢性和急性疼痛。

与此相关的其它治疗指征是由旁路手术或移植引起的大脑功能受限、脑供血不足、脊髓受伤、头部受伤、由于妊娠引起的组织缺氧、心脏停搏和低血糖。另外的治疗指征是亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化 ( ALS )、由 AIDS ( 艾滋病 ) 引起的痴呆、眼睛受伤、视网膜病变、自发性帕金森综合症或药物引起的帕金森综合症, 以及导致谷氨酸功能缺陷的情况, 诸如肌肉痉挛、惊厥、偏头疼、尿失禁、烟碱成瘾、鸦片成瘾、焦虑症、呕吐、运动障碍和抑郁症。

本发明的目标是式 ( I ) 的化合物和它们自身的可药用盐, 和作为药用活性物质, 它们的制备, 基于根据本发明的化合物的药物, 和它们的产品, 以及根据本发明的化合物在控制或预防前面所述种类的疾病方面的用途, 和分别用于相应的药物的制备。

在本发明的领域内优选的式 ( I ) 的化合物是, 其中

$R^1$  代表氢或甲基;

$R^2$  代表可以被卤素、低级烷基  $CF_3$  或  $-N(CH_3)_2$  的取代基选择性取代的咪喃基、噻吩基、吡啶基或苯基;

除了 (RS)-2-苯基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷、(RS)-1-(甲苯-4-磺酰基)-2-对-甲苯基-吡咯烷、N-甲苯磺酰基-顺式-3-甲基-2-苯基吡咯烷、3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷-2-基]吡啶和 N-甲苯磺酰基-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡咯烷和它们的盐之外。

下面是这种化合物的例子:

- (RS)-2-(3-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,
- (RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷,
- (RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-苯基-吡咯烷,
- (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,
- (RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,
- (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,
- (RS)-1-苯磺酰基-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,
- (RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,
- (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-2-磺酰基)-吡咯烷,
- (RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-对-甲苯基-吡咯烷,
- (RS)-1-(4-乙基-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,
- (RS)-1-(甲苯-4-磺酰基)-2-间-甲苯基-吡咯烷,
- (RS)-2-(3-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,
- (RS)-2-(3,4-二氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,
- (RS)-2-(3-氟-4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,
- (RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-二甲基氨基-3-氟-苯基)-吡咯烷,
- (RS)-1-(甲苯-4-磺酰基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯烷,
- (RS)-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,
- (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯磺酰基)-吡咯烷,
- (RS)-2-(N,N-二甲氨基-苯基)-1-(4-氟-苯磺酰基)-吡咯烷,
- (R)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,
- (S)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷,

(RS) -2-(4-乙基-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,  
 (RS) -2-(4-乙基-苯基)-1-(4-氟-苯磺酰基)-吡咯烷,  
 (S) -2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,  
 (R) -2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷,  
 (RS) -2-(4-氟-苯基)-1-(4-甲氧甲基-苯磺酰基)-吡咯烷, 和  
 (2RS, 3RS) -2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

还优选式 I 的化合物中

$R^1$  代表氢, 和

$R^2$  代表咪喃基、噻吩基或吡啶基;

下面是这些化合物的例子:

(RS) -1-(4-氟-苯磺酰基)-2-噻吩-2-基-吡咯烷,

(RS) -2-噻吩-2-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷和

(RS) -2-噻吩-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷。

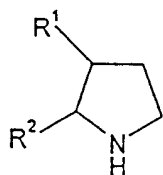
本发明除外消旋物之外还包括所有立体异构的形式。

用于本说明书中的术语“低级烷基”表示有 1-7 个碳原子, 优选 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃残基, 如甲基、乙基、正丙基, 异丙基等。

术语“低级烷氧基”表示前面定义的低级烷基残基经氧原子结合。

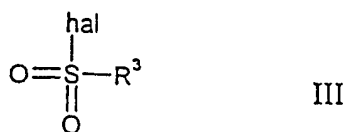
术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

通式 I 的化合物和它们的可药用盐可通过式 II 的化合物



II

和式 III 的化合物反应来制备。



并且, 如果需要, 将式 I 的化合物中的官能团转化成为另一个官能团, 并且, 如果需要, 将式 I 的化合物转化成为可药用盐。

根据本发明, 被适当取代的式 II 的化合物, 例如 (RS)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷, 与适当的式 III 的化合物, 例如甲苯-4-磺酰氯进行反应。反应根据已知的方法, 在室温下、惰性溶剂 (如二氯甲烷) 中进行 16 个小时。在溶剂蒸发后, 将混合物溶解在水中, 并用适当的溶剂 (例如乙酸乙酯) 萃取, 然后用已知方法纯化。

特别情况下, 氟基可被氢化成为氨基或在卤代低级烷基中的卤素原子可以被胺基取代, 或转化成醚。

氢化优选与阮内镍在室温常压下反应, 并且可用已知方法使氨基烷基化。

苄基氯衍生物的醚的形成可用如下方法很方便的进行: 包含卤代低级烷基的通式 I 的化合物, 例如 (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(4-氯甲基-苯磺酰基)-吡咯烷与 MeOH (甲醇) 中的甲醇钠在 50°C 下反应 80 个小时, 然后用已知方法纯化。

用胺基取代卤代低级烷基中的卤素原子可按如下方式很容易地进行: 包含卤代低级烷基的通式 I 的化合物, 例如 (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(4-氯甲基-苯磺酰基)-吡咯烷与 DMF (二甲基甲酰胺) 中的吗啉在 80°C 下反应 17 个小时, 然后用已知方法纯化。

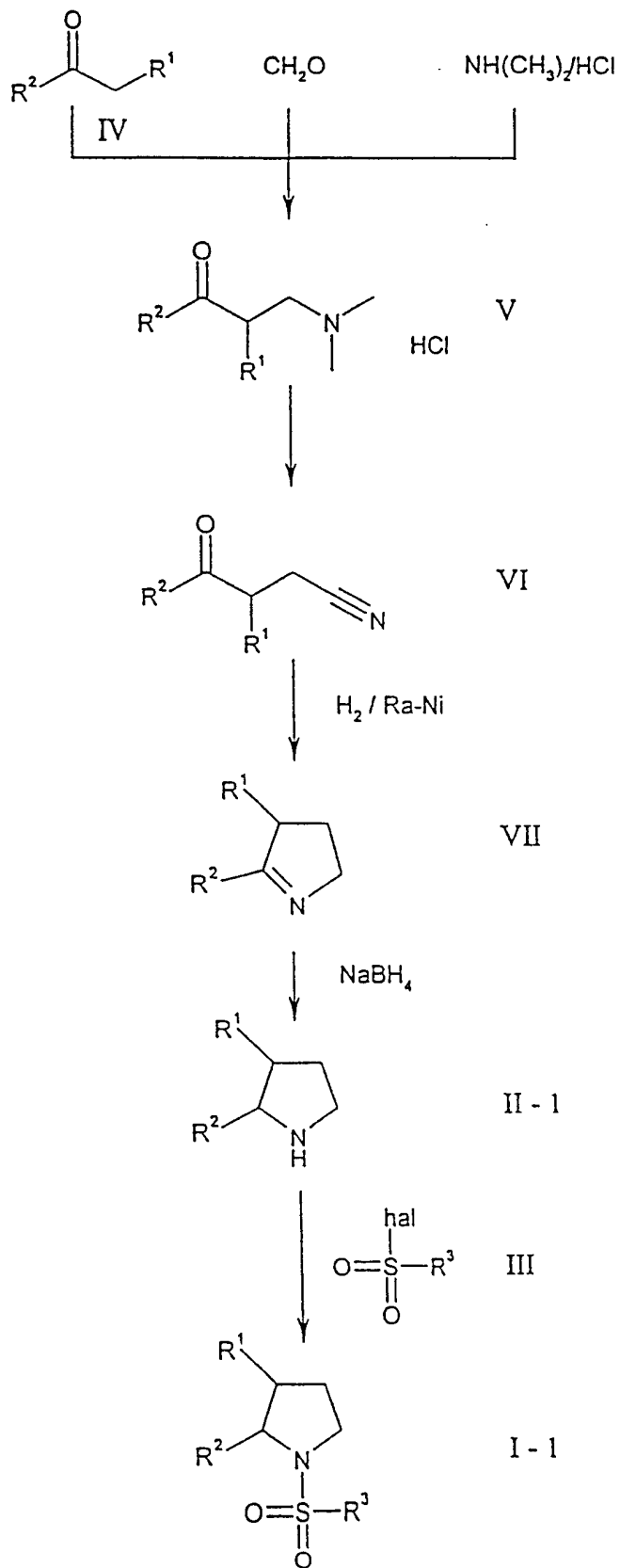
可根据已知的方法并考虑到待转换成盐的化合物的特性, 很容易地制备可药用盐。无机或有机酸, 例如, 盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸或柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、醋酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对-甲苯磺酸等适合用于碱性通式 I 的化合物的可药用盐的形成。包含碱金属或碱土金属的化合物, 例如钠、钾、钙、镁等, 碱性胺或碱性氨基酸适合用于形成酸性化合物的可药用盐。

流程图 1 给出了从已知化合物开始制备通式 I 的化合物的概要。

根据本领域技术人员所熟知的方法引入通式 I 的化合物的取代基  $R^1$ 。  
实施例 1-91 将详细描述通式 I 的代表性化合物的制备。

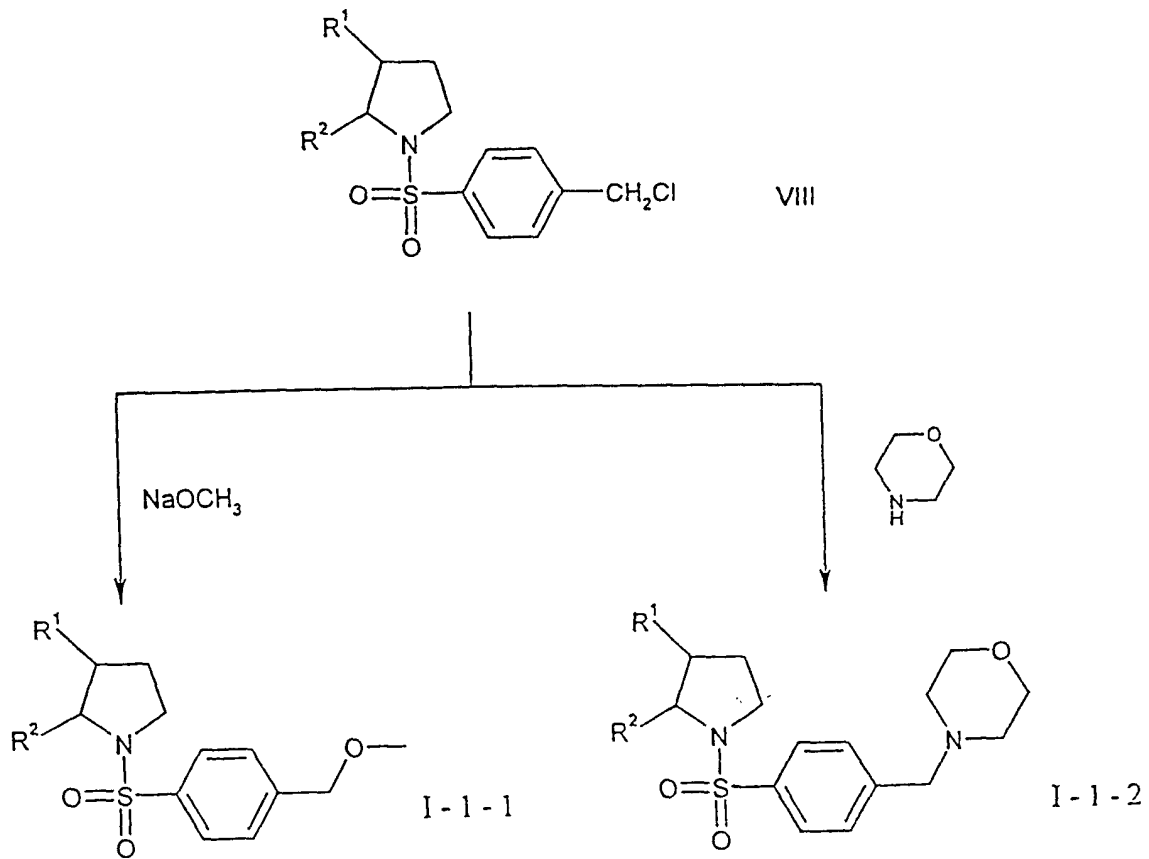
流程图 2 和流程图 3 给出了在实施例 85-87 中详细描述的通式 I 的化合物中的官能团的转化的概要。

流程图 1

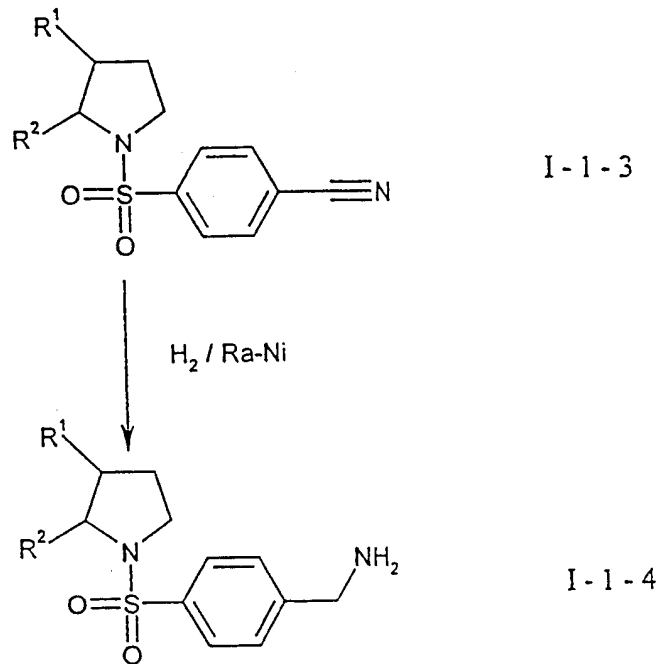


$R^1$  是氢或低级烷基，而其它取代基具有前面给出的意义。

流程图 2



## 流程图 3



如上面提到的，式 I 的化合物和它们的可药用盐是 **metabotropic** 谷氨酸受体兴奋剂和/或拮抗剂，可用于治疗或预防诸如精神病、精神分裂症、早老年性痴呆、认知紊乱和记忆缺失这类急性和/或慢性神经紊乱，以及慢性和急性疼痛。其它治疗指征是由旁路手术或移植引起的大脑功能受限、脑供血不足、脊髓受伤、头部受伤、由于妊娠引起的组织缺氧、心脏停搏和低血糖。另外的治疗指征是早老年性痴呆、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、由 AIDS (艾滋病) 引起的痴呆、眼睛受伤、视网膜病变、自发性帕金森综合症或药物引起的帕金森综合症，以及导致谷氨酸功能缺陷的情况，诸如肌肉痉挛、惊厥、偏头疼、尿失禁、烟碱成瘾、精神病、鸦片成瘾、焦虑症、呕吐、运

动障碍和抑郁症。

本发明的化合物是族 I 的 mGlu 受体兴奋剂和/或拮抗剂。已经显示实施例 1-4, 6, 8, 9, 11-14, 16, 19, 21, 25, 26, 28, 29, 31, 38, 39, 40, 42, 48, 55, 56, 58, 60, 69, 72, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 88, 89 和 90 的化合物显示有兴奋活性, 其它特别的实施例对 mGlu 受体具有拮抗活性。用下面描述的分析进行测定这些化合物显示活性, 用量为小于或等于  $50 \mu\text{M}$ , 一般是小于或等于  $30 \mu\text{M}$ , 理想的是小于或等于  $0.5 \mu\text{M}$  的。

下面的表显示一些比活性数据:

实施例号	兴奋剂/拮抗剂	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
3	兴奋剂	8.22
4	兴奋剂	0.23
88	兴奋剂	0.62
7	拮抗剂	8.00
18	拮抗剂	1.37
36	拮抗剂	0.56

从 S. Nakanishi 教授 ( Kyoto, Japan ) 那里获得的编码大鼠 mGlu 1a 受体的 cDNA 用 Schlager 等, New Dev. New Appl. Anim. Cell Techn., Proc. ESACT Meet., 15<sup>th</sup>(1998), 105-112 和 117-120 描述的方法瞬间转染到 EBNA 细胞。mGlu 1a 转染的 EBNA 细胞与 Fluo-3 AM ( 终浓度为  $0.5 \mu\text{M}$  )  $37^{\circ}$  下温育 1 小时, 然后用测定缓冲液 ( 补充 Hank's 盐和 20mM HEPES. 的 DMEM ) 洗 4 次, 进行  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  的测量。用荧光成像板读数器 ( FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA ) 进行  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  的测定。当化合物作为拮抗剂进行评估时, 它们以  $10 \mu\text{M}$  谷氨酸作为兴奋剂作对照进行测试。

用输入 Origin 软件 ( 微软公司, Northampton, MA, USA ) 的迭代非线性曲线, 抑制 ( 拮抗剂 ) 或兴奋 ( 兴奋剂 ) 曲线符合一个有四个参数的对数等式给出 EC<sub>50</sub>、IC<sub>50</sub> 和 Hill 系数。

式 I 的化合物和它的可药用盐可用作药物, 例如, 以药剂的形式。

该药剂可以以例如片剂、包衣片、糖丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或悬浮液的形式口服。然而，也可以经直肠，例如以栓剂的形式，或胃肠道外，例如以注射液的形式服用。

式 I 的化合物和它的可药用盐可以用药用的惰性、无机或有机载体进行处理，以生产药剂。乳糖、玉米淀粉或它的衍生物、滑石粉、硬脂酸或它的盐等可被用作例如片剂、包衣片、糖丸和硬明胶胶囊的载体。适合用作软胶囊的载体的是，例如，菜油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等，这取决于活性物质的特性，然而，在软明胶胶囊的情况下通常不需要载体。用于制备溶液和糖浆的合适的载体是，例如，水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。诸如乙醇、多元醇、甘油、菜油等辅料，可用于式 I 的化合物水溶性盐的水性注射液，但是通常不需要。栓剂所用的适当的载体是，例如，天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

另外，该药剂可包含保存剂、加溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、食用香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以包含其它有价值的治疗用物质。

如前面所提到的，本发明的还一个目标是包含式 I 的化合物和它的可药用盐和治疗用惰性赋形剂的药物，关于生产这种药物的方法包括：将一种或多种式 I 的化合物或它的可药用盐，如果需要，还有一种或多种其它治疗用有价值的物质与一种或多种治疗用惰性载体一起形成盖仑制剂形式。

剂量可在一个较宽的范围内变化，当然，将满足每种特定情况的个体需要。一般来说，对所有描述的指征，口服或肠胃外服用的有效剂量为 0.01-20mg/kg/天之间，优选 0.1-10mg/kg/天的剂量。因此，用于体重 70 公斤的成人的日服剂量在每天 0.7-1400 毫克之间，优选每天 7 到 700 毫克之间。

最后，如前所述，本发明的还一个目标是用式 I 的化合物和它的可药用盐生产特别是控制或预防前面所述种类的急性和/或慢性神经紊乱的药物。

## 实施例 1

(RS)-2-(3-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

a) 3-二甲氨基-1-(3-氟-苯基)-丙-1-酮氢氯化物 (1: 1)

3-氟-乙酰苯 (10.5 克, 75.7 毫摩尔), 低聚甲醛 (3.79 克, 126 毫摩尔), 二甲胺氢氯化物 (6.17 克, 75.7 毫摩尔), HCl (0.2 毫升) 和乙醇 (17 毫升) 搅拌的混合物回流 1.5 个小时。澄清的溶液冷却到 0°C, 加入乙醚 (100 毫升)。收集形成的白色固体, 用乙醚洗涤和从 EtOH/乙醚再结晶, 以生成为白色固体的产品 (10.2 克, 58%), m.p. 152<sup>0</sup> 和 MS: m/e=195 (M<sup>+</sup>)。

b) 4-(3-氟-苯基)-4-氧代-丁腈

3-二甲氨基-1-(3-氟-苯基)丙-1-酮氢氯化物 (5.20 克, 22.4 毫摩尔), 和氰化钾 (2.19 克, 33.6 毫摩尔) 搅拌的混合物回流 17 个小时, 蒸发, 溶解于水中 (150 毫升), 用乙酸乙酯 (2 × 120 毫升) 萃取。合并的有机层用水 (120 毫升)、盐水 (120 毫升)、3N 硫酸 (100 毫升) 和盐水 (100 毫升) 洗涤, 硫酸镁 (MgSO<sub>4</sub>) 干燥, 蒸发, 然后得到橙色的油状物 (2.15 克), 它再用硅胶柱层析 (乙酸乙酯/己烷 1: 3) 纯化, 生成灰黄色固体的产品 (1.68 克, 42%), m.p. 46<sup>0</sup>C 和 MS: m/e=177 (M<sup>+</sup>)。

c) 5-(3-氟-苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯

4-(3-氟-苯基)-4-氧代-丁腈 (1.60 克, 9.03 毫摩尔) 溶解在 MeOH (45 毫升) 和 3.5N MeOH-NH<sub>3</sub> (45 毫升) 中的溶液在 Ra-Ni 上, 室温下氢化 16 小时。将催化剂过滤掉, 蒸发滤液, 粗制品用硅胶柱层析 (乙酸乙酯/甲苯 1: 2) 纯化, 生成无色的油产品 (1.16 克, 79%), MS: m/e=163 (M<sup>+</sup>)。

d) (RS)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷

向搅拌的 5-(3-氟-苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯(1.10 克,6.74 毫摩尔)的甲醇(40 毫升)溶液中加入 0°C 的硼氢化钠(0.51 克,13.4 毫摩尔),该反应混合物在室温下搅拌 1 小时,然后另加入硼氢化钠(0.25 克,6.61 毫摩尔)并继续搅拌 1 小时。混合物蒸发,溶解在饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(70 毫升)中,用二氯甲烷(2×70 毫升)萃取。合并的有机层用盐水(70 毫升)洗涤,(MgSO<sub>4</sub>)干燥并蒸发。粗制品用硅胶柱层析(二氯甲烷/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 15:1:0.1)纯化,生成无色的油状产品(0.77 克,69%),MS: m/e=165 (M<sup>+</sup>)。

#### e) (RS)-2-(3-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

向搅拌的(RS)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷(0.24 克,1.45 毫摩尔)和三乙胺(0.40 毫升,2.87 毫摩尔)的二氯甲烷溶液(40 毫升)中加入 0°C 的甲苯-4-磺酰氯(0.42 克,2.20 毫摩尔)。混合物在室温下搅拌 16 小时,蒸发后,溶解在水(40 毫升)中,然后用乙酸乙酯(2×40 毫升)萃取。合并的有机层用水(40 毫升)、盐水(40 毫升)洗涤,(MgSO<sub>4</sub>)干燥并蒸发。粗制品用乙酸乙酯/己烷重结晶纯化,生成白色固体产品(0.38 克,83%),m.p. 116°C,MS: m/e=319 (M<sup>+</sup>)。

### 实施例 2

#### (RS)-1-(4-氯-苯磺酰基)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷

标题化合物,一种白色固体,m.p. 126°C,MS: m/e=339 (M<sup>+</sup>),根据实施例 1e 的一般方法,从(RS)-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

### 实施例 3

#### (RS)-4-[1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-吡啶

标题化合物,一种灰黄色固体,m.p. 158°C,MS: m/e=302 (M<sup>+</sup>),根据实施例 1e 的一般方法,从(RS)-4-(2-吡咯烷基)-吡啶和甲苯-4-磺酰氯制备。

#### 实施例 4

(RS)-2-苯基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 109<sup>0</sup>C, MS: m/e=301 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-苯基-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

#### 实施例 5

(RS)-1-苯磺酰基-2-苯基-吡咯烷

标题化合物，一种亮粉色固体，m.p. 116<sup>0</sup>C, MS: m/e=287 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-苯基-吡咯烷和苯磺酰氯制备。

#### 实施例 6

(RS)-1-(4-氯-苯磺酰基)-2-苯基-吡咯烷

标题化合物，一种淡粉色固体，m.p. 119<sup>0</sup>C, MS: m/e=321 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-苯基-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 7

(RS)-1-苯磺酰基-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 100<sup>0</sup>C, MS: m/e=305 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和苯磺酰氯制备。

#### 实施例 8

(RS)-2-(4-氯-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 121<sup>0</sup>C, MS: m/e=335 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(4-氯-苯基)-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 9

(RS) -1-(4-氯-苯磺酰基) -2-(4-氯-苯基) -吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 159<sup>0</sup>C, MS: m/e=335 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(4-氯-苯基) -吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

### 实施例 10

(RS) -2-(4-氯-苯基) -1-(甲氧基-苯磺酰基) -吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 134<sup>0</sup>C, MS: m/e=335 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(4-氯-苯基) -吡咯烷和 4-甲氧基-苯磺酰氯制备。

### 实施例 11

(RS) -1-(4-氯-苯基) -2-(4-氟苯基) -吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 118<sup>0</sup>C, MS: m/e=339 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(4-氟-苯基) -吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

### 实施例 12

(RS) -2-(4-氯-苯基) -1-(甲苯-4-磺酰基) -吡咯烷

标题化合物, 一种灰白色固体, m.p. 128<sup>0</sup>C, MS: m/e=319 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(4-氯-苯基) -吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 13

(RS) -1-苯磺酰基-2-(4-氯-苯基) -吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 122<sup>0</sup>C, MS: m/e=321 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(4-氯-苯基) -吡咯烷和苯磺

酰氯制备。

#### 实施例 14

(RS) -4-[1-(4-氯-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-吡啶

标题化合物，一种白色固体，m.p. 177<sup>0</sup>C, MS: m/e=322 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -4-(吡咯烷-2-基)-吡啶和 4-氯-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 15

(RS) -1-苯磺酰基-2-(3-氟-苯基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 96<sup>0</sup>C, MS: m/e=305 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(3-氟-苯基)-吡咯烷和苯磺酰氯制备。

#### 实施例 16

(RS) -1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷

标题化合物，一种亮棕色固体，m.p. 121<sup>0</sup>C, MS: m/e=324.2 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 17

(RS) -2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-3-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种亮棕色固体，m.p. 102<sup>0</sup>C, MS: m/e=319 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和甲苯-3-磺酰氯制备。

#### 实施例 18

(RS) -2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-2-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种无色的油状物，MS: m/e=319 (M<sup>+</sup>)，根据

实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和甲苯-2-磺酰氯制备。

#### 实施例 19

(RS) -1-(甲苯-4-磺酰基)-2-对-甲苯基-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 124<sup>0</sup>C, MS: m/e=315 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-对-甲苯基-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

#### 实施例 20

(RS) -1-(4-氯-苯磺酰基)-2-对-甲苯基-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 129<sup>0</sup>C, MS: m/e=335 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-对-甲苯基-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 21

(RS) -1-(4-乙基-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 78<sup>0</sup>C, MS: m/e=333 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-乙基-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 22

(RS) -2-(4-氟-苯基)-1-(4-异丙基-苯磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 77<sup>0</sup>C, MS: m/e=347 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-异丙基-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 23

(RS) -1-(4-氟-苯磺酰基)-2-对-甲苯基-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 112<sup>0</sup>C, MS: m/e=319 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-对-甲苯基-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 24

(RS) -1-(4-氟-苯磺酰基) -2-(4-甲氧基-苯基) -吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 133<sup>0</sup>C, MS: m/e=352 (M+H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-甲氧基-苯基) -吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 25

(RS) -2-(4-甲氧基-苯基) -1-(甲苯-4-磺酰基) -吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 122<sup>0</sup>C, MS: m/e=332 (M+H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-甲氧基-苯基) -吡咯烷和 甲苯-4-磺酰氯制备。

#### 实施例 26

(RS) -1-(4-溴-苯磺酰基) -2-(4-氟-苯基) -吡咯烷

标题化合物，一种灰白色固体，m.p. 131<sup>0</sup>C, MS: m/e=315 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-氟-苯基) -吡咯烷和 4-溴-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 27

(RS) -1-{4-[2-(4-氟-苯基) -吡咯烷-1-磺酰基]-苯基}-乙酮

标题化合物，一种灰棕色固体，m.p. 148<sup>0</sup>C, MS: m/e=348 (M+H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-氟-苯基) -吡咯烷和 4-乙酰基-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 28

**(RS)-1-(4-甲氧基)-2-间-甲苯基-吡咯烷**

标题化合物，一种灰白色固体，m.p. 79<sup>0</sup>C, MS: m/e=315 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-间-甲苯基-吡咯烷和 4-甲氧基苯磺酰氯制备。

**实施例 29****(RS)-1-(4-氯-苯磺酰基)-2-间-甲苯基-吡咯烷**

标题化合物，一种灰白色固体，m.p. 78<sup>0</sup>C, MS: m/e=335 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-间-甲苯基-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

**实施例 30****(RS)-1-(4-氯-苯磺酰基)-2-间-甲苯基-吡咯烷**

标题化合物，一种灰白色固体，m.p. 80<sup>0</sup>C, MS: m/e=319 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-间-甲苯基-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

**实施例 31****(RS)-2-(3-氯-苯基)-1-(4-甲氧基)-吡咯烷**

标题化合物，一种灰白色固体，m.p. 107<sup>0</sup>C, MS: m/e=335 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(3-氯-苯基)-吡咯烷和 4-甲氧基苯磺酰氯制备。

**实施例 32****(RS)-1-(4-氯-苯磺酰基)-2-(3-氯-苯基)-吡咯烷**

标题化合物，一种亮棕色固体，m.p. 99<sup>0</sup>C, MS: m/e=355 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(3-氯-苯基)-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

### 实施例 33

(RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(4-氟基-苯磺酰基)-吡咯烷

标题化合物, 一种灰白色固体, m.p. 147<sup>0</sup>C, MS: m/e=330(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-氟基-苯磺酰氯制备。

### 实施例 34

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(3-甲氧基-苯基)-吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 95<sup>0</sup>C, MS: m/e=351(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(3-甲氧基-苯基)-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

### 实施例 35

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-噻吩-2-基-吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 97<sup>0</sup>C, MS: m/e=312.1(M+H<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-噻吩-2-基-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

### 实施例 36

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-噻吩-2-基-吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 84<sup>0</sup>C, MS: m/e=328.1(M+H<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-噻吩-2-基-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

### 实施例 37

(RS)-2-噻吩-2-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 108<sup>0</sup>C, MS: m/e=308.2(M+H<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-噻吩-2-基-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 38

(RS) -2-(3, 4-二氟-苯基) -1-(甲苯-4-磺酰基) 吡咯烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 127<sup>0</sup>C, MS: m/e=338.2(M+H<sup>+</sup>),  
根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(3, 4-二氟-苯基) -吡咯烷  
和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 39

(RS) -1-(4-氯-苯磺酰基) -2-(3, 4-二氟-苯基) -吡咯烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 121<sup>0</sup>C, MS: m/e=358.1(M+H<sup>+</sup>),  
根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(3, 4-二氟-苯基) -吡咯烷  
和 4-氯-苯磺酰氯制备。

### 实施例 40

(RS) -1-(4-氯-苯磺酰基) -2-(4-二甲氨基-3-氟-苯基) -吡咯  
烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 99<sup>0</sup>C, MS: m/e=383.2(M+H<sup>+</sup>),  
根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(4-二甲氨基-3-氟-苯基) -  
吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

### 实施例 41

(RS) -1-(对-甲苯磺酰基) 2-(4-二甲氨基-3-氟-苯基) -吡咯烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 66<sup>0</sup>C, MS: m/e=363.1(M+H<sup>+</sup>),  
根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(4-二甲氨基-3-氟-苯基) -  
吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 42

(RS) -2-(3-氯-4-氟-苯基) -1-(甲苯-4-磺酰基) -吡咯烷  
标题化合物, 一种灰白色固体, m.p. 96<sup>0</sup>C, MS: m/e=354.2

( $M+H^+$ ), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(3-氯-4-氟-苯基)-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

#### 实施例 43

(RS)-1-(4-氯-苯磺酰基)-2-(3-氯-4-氟-苯基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 119<sup>0</sup>C, MS: m/e=374.2 ( $M+H^+$ ), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(3-氯-4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 44

(RS)-2-(3-氯-4-氟-苯基)-1-(4-氟-苯磺酰基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 116<sup>0</sup>C, MS: m/e=358.1 ( $M^+$ ), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(3-氯-4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 45

(RS)-1-(4-氯-苯磺酰基)-2-(4-二甲氨基-3-氯-苯基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 103<sup>0</sup>C, MS: m/e=398 ( $M^+$ ), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(4-二甲氨基-3-氯-苯基)-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 46

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-二甲氨基-3-氯-苯基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 119<sup>0</sup>C, MS: m/e=382 ( $M^+$ ), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(4-二甲氨基-3-氯-苯基)-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

## 实施例 47

(RS) -2-(3, 4-二氯-苯基) -1-(甲苯-4-磺酰基) -吡咯烷

标题化合物, 一种灰白色固体, m.p. 136<sup>0</sup>C, MS: m/e=369(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(3, 4-二氯-苯基) -吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

## 实施例 48

(RS) -1-(甲苯-4-磺酰基) 2-(4-三氟甲基-苯基) -吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 99<sup>0</sup>C, MS: m/e=369(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(4-三氟甲基-苯基) -吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

## 实施例 49

(RS) -1-(4-氯-苯磺酰基) -2-(4-三氟甲基-苯基) -吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 107<sup>0</sup>C, MS: m/e=3(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(4-三氟甲基-苯基) -吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

## 实施例 50

(RS) -1-(4-氯-苯磺酰基) -2-(4-三氟甲基-苯基) -吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 114<sup>0</sup>C, MS: m/e=373(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(4-三氟甲基-苯基) -吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

## 实施例 51

(RS) -2-(2-氯-苯基) -1-(甲苯-4-磺酰基) -吡咯烷

标题化合物, 一种白色固体, m.p. 149<sup>0</sup>C, MS: m/e=336.2(M+H<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS) -2-(2-氯-苯基) -吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 52

(RS)-2-(2-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 143<sup>0</sup>C, MS: m/e=320.3 (M+H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(2-氟-苯基)-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 53

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(2-氟-苯基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 134<sup>0</sup>C, MS: m/e=340 (M+H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(2-氟-苯基)-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

### 实施例 54

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(2-氟-苯基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 108<sup>0</sup>C, MS: m/e=324.2 (M+H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(2-氟-苯基)-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

### 实施例 55

(RS)-2-噻吩-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 114<sup>0</sup>C, MS: m/e=308.2 (M+H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-噻吩-3-基-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 56

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-噻吩-3-基-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 120<sup>0</sup>C, MS: m/e=328.1 (M+H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-噻吩-3-基-吡咯烷和 4-

氯-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 57

(RS) -1-(4-氯-苯磺酰基) -2-噻吩-3-基-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 135<sup>0</sup>C, MS: m/e=312.1 (M+H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-噻吩-3-基-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 58

(RS) -2-(4-氯-3-甲基-苯基) -1-(甲苯-4-磺酰基) -吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 103<sup>0</sup>C, MS: m/e=349 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-氯-3-甲基-苯基) -吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

#### 实施例 59

(RS) -2-(4-氯-苯基) -1-(4-丙基-苯磺酰基) -吡咯烷

标题化合物，一种无色油状物，MS: m/e=347 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-氯-苯基) -吡咯烷和 4-丙基-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 60

(RS) -2-(4-氯-苯基) -1-(4-三氟甲基-苯磺酰基) -吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 85<sup>0</sup>C, MS: m/e=373 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS) -2-(4-氯-苯基) -吡咯烷和 4-三氟甲基-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 61

(RS) -2-(4-氯-苯基) -1-(2, 4, 6-三甲基-苯磺酰基) -吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 111<sup>0</sup>C, MS: m/e=347 (M<sup>+</sup>)，

根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 2, 4, 6-三甲基-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 62

(RS)-1-(3-氯-4-甲基-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 134<sup>0</sup>C, MS: m/e=353 (M<sup>+</sup>),  
根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 3-  
氯-4-甲基-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 63

(RS)-1-(2-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种灰白色固体, m.p. 91<sup>0</sup>C, MS: m/e=323 (M<sup>+</sup>),  
根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 2-  
氟-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 64

(RS)-1-(3-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种灰白色固体, m.p. 101<sup>0</sup>C, MS: m/e=323 (M<sup>+</sup>),  
根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 3-  
氟-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 65

(RS)-1-(2-氰基-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种亮绿色固体, m.p. 101<sup>0</sup>C, MS: m/e=330 (M<sup>+</sup>),  
根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 2-  
氰基-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 66

(RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(萘-2-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物, 一种灰白色固体, m.p. 166<sup>0</sup>C, MS: m/e=355(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和萘-2-磺酰氯制备。

#### 实施例 67

(RS)-2-(2, 4-二甲基-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种灰白色固体, m.p. 130<sup>0</sup>C, MS: m/e=329(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(2, 4-二甲基-苯基)-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

#### 实施例 68

(RS)-2-(2, 4-二甲基-苯基)-1-(4-氟-苯磺酰基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种灰白色固体, m.p. 134<sup>0</sup>C, MS: m/e=333(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(2, 4-二甲基-苯基)-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 69

(RS)-2-咪喃-2-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 58<sup>0</sup>C, MS: m/e=291(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-咪喃-2-基-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

#### 实施例 70

(RS)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-咪喃-2-基-吡咯烷  
标题化合物, 一种白色固体, m.p. 69<sup>0</sup>C, MS: m/e=295(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-咪喃-2-基-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

#### 实施例 71

(RS)-1-(4-氯-苯磺酰基)-2-咪喃-2-基-吡咯烷

标题化合物，一种黄色油状物，MS:  $m/e=311 (M^+)$ ，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-咪喃-2-基-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

实施例 72

(RS)-2-(4-N,N-二甲氨基-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体， $m.p. 132^{\circ}C$ ，MS:  $m/e=345.3 (M+H^+)$ ，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(4-N,N-二甲氨基-苯基)-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

实施例 73

(RS)-2-(4-N,N-二甲氨基-苯基)-1-(4-氯-苯磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体， $m.p. 109^{\circ}C$ ，MS:  $m/e=349.4 (M+H^+)$ ，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(4-N,N-二甲氨基-苯基)-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

实施例 74

(RS)-2-(4-N,N-二甲氨基-苯基)-1-(4-氯-苯磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体， $m.p. 117^{\circ}C$ ，MS:  $m/e=365.2 (M+H^+)$ ，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(4-N,N-二甲氨基-苯基)-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

实施例 75

(RS)-1-苯磺酰基-2-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体， $m.p. 95^{\circ}C$ ，MS:  $m/e=355 (M^+)$ ，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯烷和苯磺酰氯制备。

## 实施例 76

(R)-1-(4-氯-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 119<sup>0</sup>C, MS: m/e=339 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法，从 (R)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

## 实施例 77

(S)-1-(4-氯-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 120<sup>0</sup>C, MS: m/e=339 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法，从 (S)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

## 实施例 78

(RS)-2-(4-乙基-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 92<sup>0</sup>C, MS: m/e=330.3 (M+H<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(4-乙基-苯基)-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

## 实施例 79

(RS)-2-(4-乙基-苯基)-1-(4-氯-苯磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 94<sup>0</sup>C, MS: m/e=350.3 (M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法，从 (S)-2-(4-乙基-苯基)-吡咯烷和 4-氯-苯磺酰氯制备。

## 实施例 80

(RS)-2-(4-乙基-苯基)-1-(4-氟-苯磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 93<sup>0</sup>C, MS: m/e=334.2 (M+H<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法，从 (S)-2-(4-乙基-苯基)-吡咯烷和 4-氟-苯磺酰氯制备。

### 实施例 81

(R)-2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 136<sup>0</sup>C,  $[\alpha]_D^{20}=+174^0$  (c=0.1 在氯仿中)，MS: m/e=319 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (R)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 82

(S)-2-(4-氟-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 136<sup>0</sup>C,  $[\alpha]_D^{20}=-172^0$  (c=0.1 在氯仿中)，MS: m/e=319 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (S)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 83

(RS)-3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-吡啶

标题化合物，一种白色固体，m.p. 112<sup>0</sup>C, MS: m/e=302 (M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 3-(吡咯烷-2-基)-吡啶和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 84

(RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(羟甲基-苯磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种白色固体，m.p. 107<sup>0</sup>C, MS: m/e=336.2 (M+H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-羟甲基-苯磺酰氯制备。

### 实施例 85

(RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(4-甲氧甲基-苯磺酰基)-吡咯烷

根据实施例 1e 的一般方法，从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-溴甲基-苯磺酰氯制备的 (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(4-氯甲基-

苯磺酰基)-吡咯烷(0.50克,1.41毫摩尔),与甲醇钠在甲醇 MeOH 中, 50<sup>0</sup>C, 反应 80 小时, 在 EE/己烷结晶后产生从 0.28 克(52%)的标题化合物, 为白色固体, m.p. 115<sup>0</sup>C, MS: m/e=349 (M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 86

(RS)-4-{4-[2-(4-氟-苯基)-吡咯烷-1-磺酰基-苄基]-吗啉富马酸盐(1:1)

根据实施例 1e 的一般方法, 从 (RS)-2-(4-氟-苯基)-吡咯烷和 4-溴甲基-苯磺酰氯制备的 (RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(4-氯甲基-苯磺酰基)-吡咯烷(0.50克,1.41毫摩尔), 与吗啉反应(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 80<sup>0</sup>C, 17 小时), 随后形成富马酸盐(MeOH, 乙醚), 生成标题化合物, 为灰白色固体, m.p. 136<sup>0</sup>C, MS: m/e=405.4(M+H<sup>+</sup>)。

#### 实施例 87

(RS)-4-[2-(4-氟-苯基)-吡咯烷-1-磺酰基]-苯甲胺富马酸盐(1:0.5.)

(RS)-2-(4-氟-苯基)-1-(4-氟基-苯磺酰基)-吡咯烷(Ra-Ni, MeOH-NH<sub>3</sub>) 氢化, 随后形成富马酸盐(MeOH, 乙醚), 生成标题化合物, 为白色固体, m.p. 207<sup>0</sup>C, MS: m/e=335.2(M+H<sup>+</sup>)。

#### 实施例 88

(2RS, 3RS)-和(2RS, 3SR)-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷的混合物

标题化合物, 一种灰白色固体, m.p. 94<sup>0</sup>C, MS: m/e=333(M<sup>+</sup>), 根据实施例 1e 的一般方法, 从(2RS, 3RS)-和(2RS, 3SR)-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

#### 实施例 89

(2RS, 3RS)-和(2RS, 3SR)-1-(4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-

### 苯基)-3-甲基-吡咯烷的混合物

标题化合物，一种灰白色固体，m.p. 87<sup>0</sup>C，MS: m/e=354.2 (M + H<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从(2RS, 3RS)-和(2RS, 3SR)-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-吡咯烷和 4-氟苯-磺酰氯制备。

### 实施例 90

(2RS, 3RS)-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-(甲苯-4-磺酰基)-吡咯烷

标题化合物，一种灰白色固体，m.p. 112<sup>0</sup>C，MS: m/e=333(M<sup>+</sup>)，根据实施例 1e 的一般方法，从(2RS, 3RS)-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-吡咯烷和甲苯-4-磺酰氯制备。

### 实施例 A

以常规方法生产下列组成的片剂：

	毫克/片
活性成分	100
粉末状乳糖	95
白玉米淀粉	35
聚乙烯吡咯烷酮	8
羧甲基淀粉钠	10

硬脂酸镁	2
片剂重量	250

### 实施例 B

以常规方法生产下列组成的片剂:

	毫克/片
活性成分	200
粉末状乳糖	100
白玉米淀粉	64
聚乙烯吡咯烷酮	12
羧甲基淀粉钠	20
硬脂酸镁	4
片剂重量	400

### 实施例 C

制备具有下列组成的胶囊:

	毫克/胶囊
活性成分	50
结晶状乳糖	60
微晶纤维素	34
滑石	5
硬脂酸镁	1
胶囊填充重量	150

具有适当的颗粒大小的活性成分、结晶状乳糖和微晶纤维素彼此混合均匀，过筛后加入滑石和硬脂酸镁混合。终混合物装入到适当尺寸的硬明胶胶囊内。