

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D453/02

A61K 31/445



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93118177.1

[45]授权公告日 1997 年 12 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1036652C

[22]申请日 93.9.29 [24]颁证日 97.9.13

[21]申请号 93118177.1

[30]优先权

[32]92.9.30 [33]FR[31]9212083

[73]专利权人 艾尔夫·萨诺费股份有限公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 X·埃蒙斯-阿尔特 P·格乌莱

V·普罗埃托 D·范·布罗克

[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 董嘉扬

[56]参考文献

EP474567 1992. 3.11 C07D295/13

审查员 陈 真

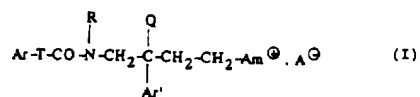
权利要求书 8 页 说明书 57 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 碱式季酰胺,其制备方法及其药物组合物

[57]摘要

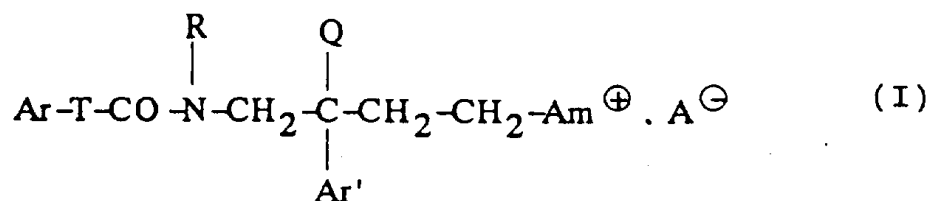
本发明涉及如下式的碱式季酰胺

式中各基团定义详见说明书。这些化合物适于
制成药剂用于治疗包括速激肽系统在内的病理情
况。



权 利 要 求 书

1. 碱式季酰胺, 通式为



式中

—Ar 是任选的取代单、二或三环芳族或杂芳族基团;

—T 是直链键, 羟亚甲基, 烷氧亚甲基, 其中烷氧基是 $\text{C}_1\text{—C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{—C}_5$ 亚烷基;

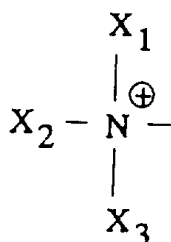
—Ar 是未取代的或单或多取代的苯基, 取代基选自: 卤原子, 优选氯或氟原子、三氟甲基、 $\text{C}_1\text{—C}_4$ 烷氧基或 $\text{C}_1\text{—C}_4$ 烷基, 所述取代基可以是相同的或不相同的、噻吩基、苯并噻吩基、萘基或吡啶基;

—R 是氢或 $\text{C}_1\text{—C}_4$ 烷基, 或 $\text{C}_1\text{—C}_4\text{—}\omega\text{—}$ 烷氧基 ($\text{C}_2\text{—C}_4$) 烷基, 或 $\text{C}_2\text{—C}_4\text{—}\omega\text{—}$ 烷酰氧基 ($\text{C}_1\text{—C}_4$) 烷基;

—Q 是氢;

或 Q 和 R 共同构成 1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基；

$-Am^{\oplus}$ 是下述基

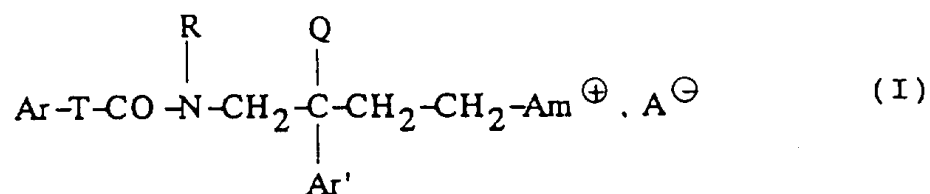


式中 X_1 、 X_2 和 X_3 与氮原子键合形成任选为本基或基所取代的氮杂二环或氮杂三环体系；

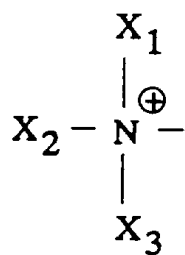
$-A^{\ominus}$ 是药用阴离子。

2. 根据权利要求 1 的碱式季酰胺，其中 $Am^{\oplus}$ 所代表的基在它的氮杂二环或氮杂三环体系中含 5—9 个碳原子。

3. 根据权利要求 1 或 2 中式 (I) 的碱式季酰胺



式中 Ar 、 T 、 Ar' 、 R 及 Q 同权利要求 1 中所规定的, 其中 $Am^{\oplus}$ (在式(I)中) 是下述基



且选自下列氮杂二环或氮杂三环体系:

- (a) 1-氮杂二环[2,2,0]己烷
- (b) 1-氮杂二环[3,1,0]己烷
- (c) 1-氮杂二环[2,2,1]庚烷
- (d) 1-氮杂二环[2,2,2]辛烷
- (e) 1-氮杂二环[3,2,1]辛烷
- (f) 1-氮杂二环[3,2,2]壬烷
- (g) 1-氮杂二环[3,3,1]壬烷
- (h) 六氢-1H-吡咯嗪-4

(i) 八氢吡啶-4

(j) 八氢-2H-喹啉-5

(k) 1-氮蒽三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷

(l) 4-苯基-1-氮蒽二环[2.2.2]辛烷,

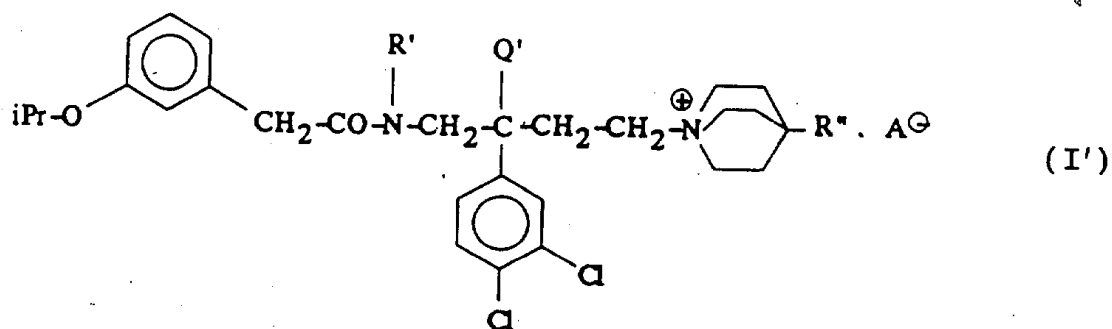
以及 $A^{\ominus}$ 是药用阴离子。

4. 根据权利要求 1

的碱式季酰胺,

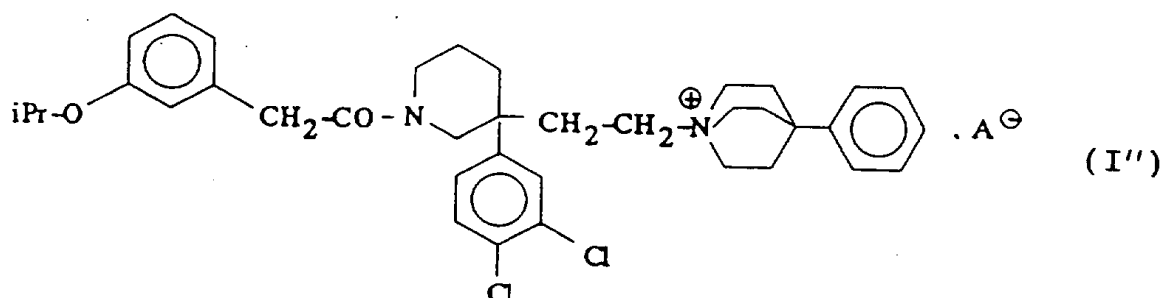
其中 T 、 R 、 Ar' 及 Q 同对(I)所规定的, $Am^{\oplus}$ 是 1-氮蒽二环[2.2.2]辛烷基或 4-苯基-1-氮蒽二环[2.2.2]辛烷基, Ar 是 C_1-C_4 烷氧基取代的苯基以及 $A^{\ominus}$ 是药用阴离子。

5. 根据权利要求 1 的碱式季酰胺, 通式为



式中 R' 和 Q' 分别是甲基和氢; 2-乙酰氧乙基和氢; 或 R' 和 Q' 一起构成 1,3-亚丙基, R'' 是氢或苯基以及 $A^{\ominus}$ 是药用阴离子。

6. 根据权利要求 1 的碱式季酰胺, 通式为

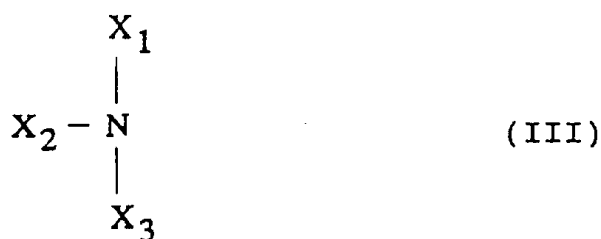
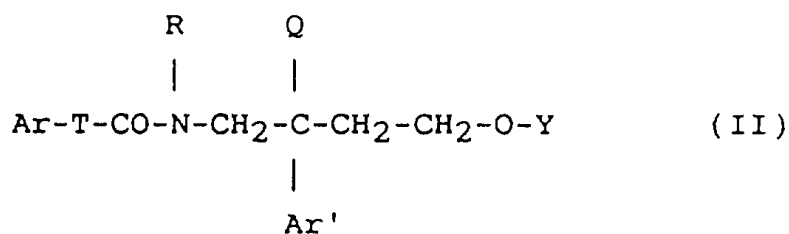


式中 $A^{\ominus}$ 是药用阴离子。

7. 根据权利要求 1 的碱式季酰胺, 其中 $A^{\ominus}$ 是选自氯离子、溴离子、碘离子、硫氢酸根、甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根及乙酸根。

8. 根据权利要求 1 的碱式季酰胺, 它为 (+)-1-[2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-[(3-异丙氧基苯基)乙酰]哌啶-3-基]乙基]-4-苯基-1-氯鎓二环[2.2.2]辛烷氯化物。

9. 制备式(I)化合物的方法, 该法包括在极性的非质子传递溶剂中在室温与 120℃ 之间用式(III)环叔胺与式(II)衍生物反应

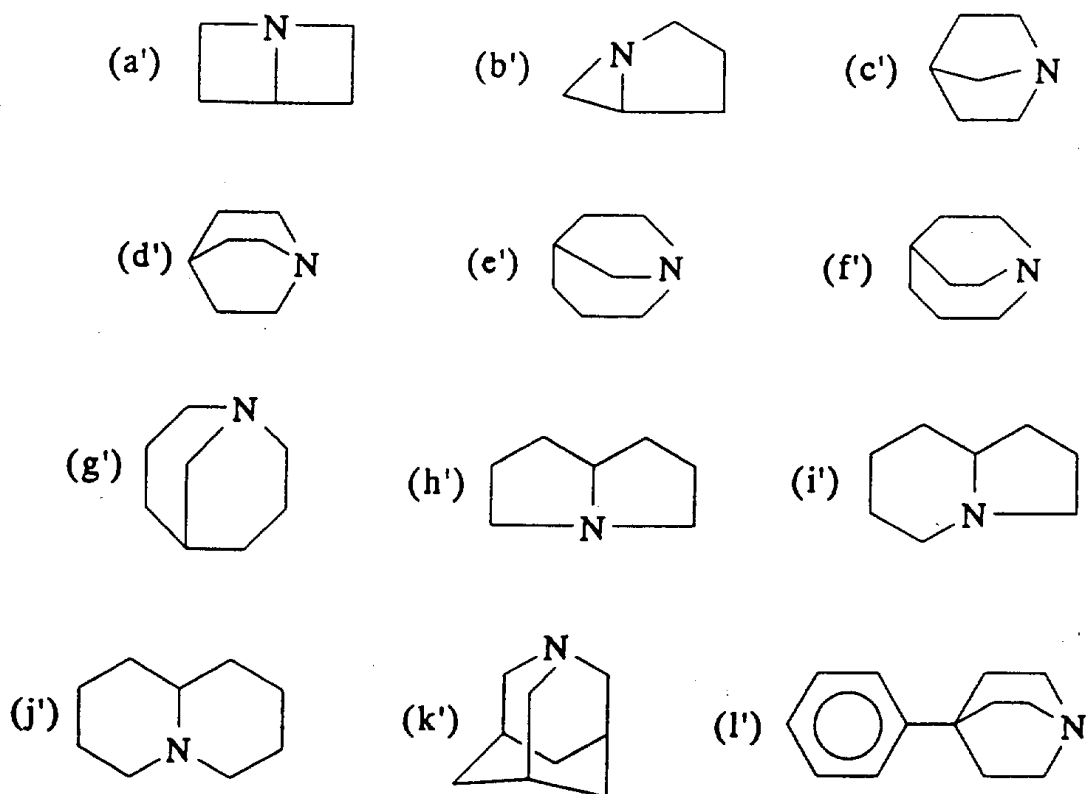


式中 Y 为任何可去除基团,优选甲磺酰基或苯磺酰基;

式中 X_1 、 X_2 和 X_3 与氮原子一起键合形成任选为苯基或杂基所取代的氮杂二环或氮杂三环体系,如果适宜,用另一种药用阴离子交换所得季铵盐中阴离子。

10. 根据权利要求 9 的方法,其中环叔胺(III)在它的氮杂二环或氮杂三环体系中含 5—9 个碳原子。

11. 根据权利要求 9 或 10 的方法,其中环叔胺(III)选自



12. 用于治疗与速激肽系统有关的病症的药物组合物，其中根据权利要求 1 的式 (I) 化合物作为活性要素存在。

13. 根据权利要求 12 的药物组合物, 该组合物为剂量单位形式, 其中活性要素是与至少一种药物赋形剂相混合的。

14. 根据权利要求 13 的组合物, 其中含 0.5—1000mg 活性要素。

15. 根据权利要求 14 的组合物, 其中含 2.5—250mg 活性要素。

说明书

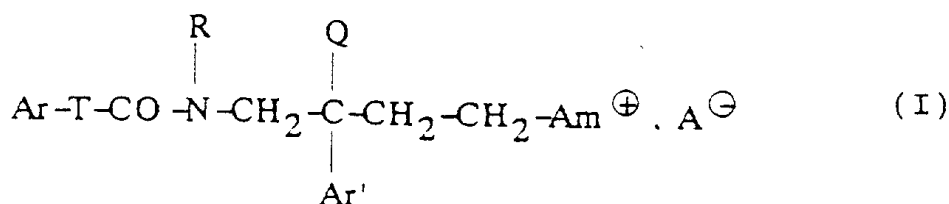
碱式季酰胺,其制备方法及其药物组合物

本发明涉及新的碱式季酰胺、它们的制备方法及其作为活性要素的药物组合物。

具体地说,本发明涉及用于治疗包括速激肽系统的病理现象的新一类碱式季酰胺,如疼痛(*D. Regoli* 等, *Life Sciences*, 1987, 40, 109—117)、变态反应及炎症(*J. E. Morlay* 等, *Life Sciences*, 1987, 41, 527—544)、血液循环不足(*J. Losay* 等, 1977, *Substance P*, *Von Euler, U. S. and Pernow ed.*, 287—293, *Raven Press, New York*, 胃肠紊乱(*D. Regoli* 等, *Trends, Pharmacol. Sci.*, 1985, 6, 481—484)及呼吸失调(*J. Mizrahi* 等, *Pharmacology*, 1982, 25, 39—50),这些实例不是对本发明的限制也不是专有的。

速激肽受体(如 *P(sp)* 物质、神经激肽 *A(NK_A)*, 神经激肽 *B(NK_B)* 的内源性配体已经被描述过, (神经激肽 *A(NK_A)* *S. J. Bailey* 等 1983, *Substance P*, *Skrabanck ed.* 16—17 *Boole Press, Dublin* 和神经激肽 *B(NK_B)* *S. P. Watson, Life Sciences*, 1983, 25, 797—808)。

因此,根据其中一种特征,本发明涉及如下式的碱式季酰胺:



式中

—Ar 是任选的取代的单、二或三环芳族或杂芳族基团;

—T 是直接键,羟亚甲基,烷氧亚甲基,其中烷氧基是 C_1-C_4 或 C_1-C_5 亚烷基;

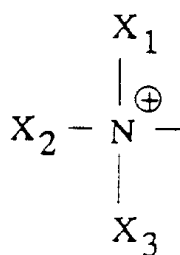
—Ar' 是未取代的或为选自卤原子,优选氯或氟原子、三氟甲基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基取代基的单或多取代的苯基,(所述的取代基可以相同也可以不相同)、噻吩基、苯并噻吩基、萘基或吲哚基;

—R 是氢或 C_1-C_4 烷基, 或 $\text{C}_1-\text{C}_4-\omega$ -烷氧基
(C_2-C_4)烷基,或 $\text{C}_2-\text{C}_4-\omega$ -烷酰氧基(C_1-C_4)烷基;

—Q 是氢;

或 Q 和 R 共同构成 1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基;

—Am[⊕] 是如下式的基团;



式中 X_1 、 X_2 和 X_3 与氮原子成键形成任选被苯基或萘基取代的氮杂二
环或氮杂三环体系；

— A^- 是药用阴离子。

药用阴离子通常是用于使产物的季铵离子成盐后供药物用，优
选为氯离子、溴离子、碘离子、硫酸氢根离子、甲基磺酸根离子、对甲
苯磺酸根离子、乙酸根和苯磺酸根离子。

具体地说，式(I)中 Ar 是单、二或三环芳族或杂芳族基团，它们
能携带一个或多个取代基，其中芳碳环或芳杂环中碳原子是直接
与 T 相连。

更具体地说， Ar 基可以是未取代的或可以是任选地含一个或
多个取代基的苯基基团。

若 Ar 是苯基基团，可以优选单或二取代物，特别是 2,4—位取
代也可在如 2,3—、4,5—、3,4—位或 3,5—位取代；也可以是三取代
物，特别是在 2,4,6—位取代也可在如 2,3,4—、2,3,5—、2,4,5—位
或 3,4,5—位取代，四取代物如 2,3,4,5—位取代或五取代物。苯基
基团的取代基可以是： F ； Cl ； Br ； I ； CN ； OH ； NH_2 ； $NH-CONH_2$ ；

NO_2 ; CONH_2 ; CF_3 ; C_1-C_{10} 烷基, 优选 C_1-C_4 烷基、甲基或乙基是优选的, 以及如正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或正戊基、己基或正己基、辛基或正辛基、壬基或正壬基或癸基或正癸基; 含 2—10 碳原子的链烯基, 优选含 2—4 碳原子, 例如乙烯基、烯丙基、丙—1—烯基、异丙烯基、丁烯基或丁—1—烯—1—、—2—、—3—或—4—基、丁—2—烯—1 基、丁—2—烯—2 基、戊烯基、己烯基或癸烯基; 含 2—10 碳原子的炔基, 优选含 2—4 碳原子, 如乙炔基、丙—1—炔—1—基、炔丙基、丁炔基或丁—2—炔—1—基、戊炔基或癸炔基; 含 3—8 碳原子环烷基, 优选 5 或 6 个碳原子, 环戊基或环己基是优选的, 以及, 例如环丙基、环丁基、1—、2—或 3—甲基环戊基, 1—、2—、3—或 4—甲基环己基、环庚基或环辛基; 含 4—11 碳原子双环烷基(优选 7 个碳原子), 外或内—2 降冰片基是优选的, 以及如 2—异冰片基或 5—茨基; 含 1—5 碳原子的羟烷基(优选 1—2 碳原子), 羟甲基和 1—或 2—羟乙基是优选的, 以及如 1—羟丙—1—基、2—羟丙—1—基、3—羟丙—1—基、1—羟丙—2—基、1—羟丁—1—基或 1—羟戊—1—基; 含 1—10 碳原子的烷氧基(优选 1—4 碳原子), 异丙氧基或乙氧基是优选的, 以及如正丙氧基、甲氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基或癸氧基; 含 2—10 碳原子的烷氧基烷基, 优选 2—6 碳原子, 例如烷氧基甲基或烷氧基乙基, 如甲氧基甲基或 1—或 2—甲氧基乙基, 1—或 2—正丁氧基乙基或 1—或 2—正辛氧基乙基; 含

高达 10 碳原子烷氧基烷氧基烷基, 优选 4—7 碳原子, 如烷氧基烷氧基甲基如 2—甲氧基乙氧基甲基、2—乙氧基乙氧基甲基或 2—异丙氧基乙氧基甲基、或烷氧基烷氧基乙基如 2—(2—甲氧基乙氧基)乙基或 2—(2—乙氧基乙氧基)乙基); 含 2—10 碳原子烷氧基烷氧基, 优选含 3—6 碳原子, 如 2—甲氧基乙氧基、2—乙氧基乙氧基或 2—正丁氧基乙氧基; 含 2—10 碳原子链烯氧基, 优选 2—4 碳原子, 烯丙氧基是优选的, 以及如乙烯氧基、丙烯氧基、异丙烯氧基、丁烯氧基如丁—1—烯—1—、—2—、—3—或 4—基氧基、丁—2—烯—1—基氧基或丁—2—烯—2—基氧基、戊烯氧基、己烯氧基或癸烯氧基; 具有高达 10 碳原子链烯氧基烷基, 优选 3—6 碳原子, 例如烯丙氧基甲基; 含 2—10 碳原子的炔氧基, 优选 2—4 碳原子, 炔丙基氧基是优选的, 以及如乙炔基氧基、丙—1—炔—1—基氧、丁炔基氧或丁—2—炔—1—基氧, 戊炔基氧或癸炔基氧; 含 3—10 碳原子的炔氧基烷基, 优选 3—6 碳原子, 如乙炔基氧甲基、炔丙基氧甲基或 2—(丁—2—炔—1—基氧)—乙基; 含 3—8 碳原子的环烷氧基, 优选 5—6 碳原子, 环戊氧基或环己氧基是优选的, 以及如环丙氧基、环丁氧基、1—、2—或 3—甲基环戊氧基、1—、2—、3—、或 4—甲基环己氧基、环庚氧基或环辛氧基; 含 1—10 碳原子的烷硫基, 优选 1—4 碳原子, 甲硫基或乙硫基是优选的, 以及正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、己硫基、辛硫基、壬硫基或癸硫基; 含 2—10 碳原子的烷基硫烷基, 优选 2—6 碳原子, 如甲硫基

甲基、2-甲硫基乙基或2-正丁硫基乙基；酰氨基，即含1-7碳原子的烷酰氨基，优选1-4碳原子，甲酰氨基和乙酰氨基是优选的，以及丙酰氨基、丁酰氨基、异丁酰氨基、戊酰氨基、己酰氨基或庚酰氨基，或芳酰氨基或苄基氨基；酰氨基烷基、含2-8碳原子的烷酰氨基烷基，优选3-6碳原子，如甲酰氨基乙基、乙酰氨基乙基、丙酰氨基乙基、正丁酰氨基乙基、甲酰氨基丙基、乙酰氨基丙基、丙酰氨基丙基、甲酰氨基丁基或乙酰氨基丁基，以及丙酰氨基丁基或丁酰氨基丁基；含1-6碳原子的酰氧基，优选2-4碳原子，乙酰氧基、丙酰氧基或丁酰氧基是优选的，以及如甲酰氧基、戊酰氧基或己酰氧基；含2-5碳原子烷氧羰基，优选2或3个碳原子，甲氧羰基和乙氧羰基是优选的，以及，如正丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基或叔丁氧羰基；含4-8个碳原子的环烷氧羰基，优选6或7个碳原子，环戊氧羰基和环己氧羰基是优选的，以及环丙氧羰基、环丁氧羰基或环庚氧羰基；含2-4碳原子烷氧羰基氨基如甲基氨基羰基氨基、乙基氨基羰基氨基或丙基氨基羰基氨基；含3-7个碳原子的二烷基氨基羰基氨基，优选3-5个碳原子，二甲氨基羰基氨基是优选的，以及二正丙基氨基羰基氨基或二异丙基氨基羰基氨基；(吡啶烷-1-基)羰基氨基；含4-8碳原子的环烷基氨基羰基氨基，优选6或7个碳原子，环戊基氨基羰基氨基和环己基氨基羰基氨基是优选的，以及环丙基氨基羰基氨基，环丁基氨基羰基氨基或环庚基氨基羰基氨基；含3

—9 个碳原子的烷基氨基羰基氨基烷基, 优选 4—7 个碳原子, 甲氨基羰基氨基乙基、乙氨基羰基氨基乙基、乙氨基羰基氨基丙基及乙氨基羰基氨基丁基是优选的, 以及, 如甲氨基羰基氨基甲基、正丙氨基羰基氨基丁基及正丁氨基羰基氨基丁基; 含 4—11 碳原子的二烷氨基羰基氨基烷基, 如二甲氨基羰基氨基甲基、二乙氨基羰基氨基乙基、二乙氨基羰基氨基丙基及二乙氨基羰基氨基丁基; (吡咯烷—1—基)羰基氨基乙基; (哌啶—1—基)羰基氨基乙基; 含 5—12 碳原子环烷基氨基羰基氨基烷基, 优选 8—11 碳原子, 环戊基氨基羰基氨基乙基、环戊基氨基羰基氨基丙基、环戊基氨基羰基氨基丁基、环己基氨基羰基氨基乙基、环己基氨基羰基氨基丙基及环己基氨基羰基氨基丁基是优选的, 以及, 如环丙基氨基羰基氨基乙基或环庚基氨基羰基氨基乙基; 含 3—12 碳原子烷氧基羰基氨基烷基, 优选 4—9 个碳原子, 甲氧基羰基氨基乙基、乙氧基羰基氨基乙基、正丙氧基羰基氨基乙基、异丙氧基羰基氨基乙基、正丁氧基羰基氨基乙基、异丁氧基羰基氨基乙基、仲丁氧基羰基氨基乙基、叔丁氧基羰基氨基乙基、乙氧基羰基氨基丙基、正丁氧基羰基氨基丙基、乙氧基羰基氨基丁基及正丁氧基羰基氨基丁基是优选的, 以及, 如正丙氧基羰基氨基丙基、正丙氧基羰基氨基丁基或异丙氧基羰基氨基丁基; 含 5—12 碳原子环烷氧基羰基氨基烷基, 优选 8—11 个碳原子, 环戊氧基羰基氨基乙基、环戊氧基羰基氨基丙基、环戊氧基羰基氨基丁基、环己氧基羰基氨基乙基、环己氧基羰基氨基丙基及环己氧基羰基氨基丁基是优选的, 以及,

如环丙氧基羰基氨基甲基或环庚氧基羰基氨基乙基;含 2—5 碳原子甲氧酰烷基,优选 2 个碳原子,甲氧酰甲基是优选的,以及甲氧酰乙基、甲氧酰丙基或甲氧酰丁基;含 3—9 碳原子烷氧基羰基烷基,优选 3—6 个原子,甲氧基羰基乙基、乙氧基羰基甲基、正丙氧基羰基甲基、异丙氧基羰基甲基、正丁氧基羰基甲基、异丁氧基羰基甲基、仲丁氧基羰基甲基及叔丁氧基羰基甲基是优选的,以及,如乙氧基羰基乙基、乙氧基羰基丙基、乙氧基羰基丁基、丙氧基羰基丁基或正丁氧基羰基丁基;含 4—11 碳原子二烷氧基羰基烷基,优选 4—8 个碳原子,二甲氧基羰基甲基、二乙氧基羰基甲基及二正丙氧基羰基甲基是优选的,以及,如二乙氧基羰基乙基、二乙氧基羰基丙基或二乙氧基羰基丁基;(吡啶烷—1—基)羰基甲基;(哌啶—1—基)羰基甲基;(哌啶—1—基)羰基乙基;含 5—12 碳原子环烷氧基羰基烷基,优选 7 或 8 碳原子,环戊氧基羰基甲基及环己氧基羰基甲基是优选的,以及,如环丙氧基羰基甲基、环丁氧基羰基甲基,环庚氧基羰基甲基、环己氧基羰基乙基、环己氧基羰基丙基或环己氧基羰基丁基;含 3—10 碳原子烷氧基羰基烷氧基,优选 3—5 碳原子,甲氧基羰基甲氧基是优选的,以及,如甲氧基羰基乙氧基或甲氧基羰基丙氧基;含 4—10 碳原子二烷氧基羰基烷氧基,优选 4—7 个碳原子,如二甲氧基羰基甲氧基或二乙氧基羰基乙氧基;(哌啶—1—基)羰基甲氧基;和含 5—11 碳原子环烷氧基羰基烷氧基,优选 7 或 8 个碳原子,如环戊氧基羰基甲氧基或环己氧基羰基甲氧基。

Ar 基可以是二环芳族基团如 1-或 2-萘基或 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-茛基, 其中一个或多个键可以被氢化, 所述基团可能是未取代的或任意地含有一个或多个取代基如: 卤素, 具体地说是氟原子以及烷基、苯基、氟基、羟烷基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、氧代、烷基羰基氨基、烷氧基羰基和硫代烷基基团, 其中烷基为 C_1-C_4 。

Ar 基可以是吡啶基、噻二唑基、吲哚基、吲唑基、咪唑基、苯并咪唑基、喹啉基、苯并三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异喹啉基、苯并噁唑基、苯并噁嗪基、苯并二噁星基(*benzodioxinyl*)、异噁唑基、苯并吡喃基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、苯并吡喃基、异苯并呋喃基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茛基、二氮杂萘基、喹唑啉基、吡啶基、异噻唑基、异苯并二氢吡喃基、或苯并二氢吡喃基基团, 其中一个或多个双键可以被氢化, 所述的基团可能是未取代的或任意地含有一个或多个取代基如: 烷基、苯基、氟基、羟烷基、羟基、烷基羰基氨基、烷氧基羰基及硫代烷基基团, 其中烷基是 C_1-C_4 。

有利的是: Ar 基为未取代的或用卤原子, 具体地说为氯或氟原子、三氟甲基、 C_1-C_4 烷基、羟基或 C_1-C_4 烷氧基取代的单或多取代的苯基、未取代的或用卤素、三氟甲基、 C_1-C_4 烷基、羟基或 C_1-C_4 烷氧基、吡啶基、噻吩基、吲哚基、喹啉基、苯并噻吩基或咪唑基取代的单或多取代的萘基。

具体优选的化合物是式 (I) 中的 Ar 为异丙氧基(有利的 在 3

位上)取代的苯基。

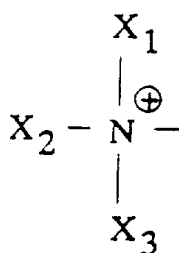
式(I)中, T 优选亚甲基。

取代基 R 和 Q 分别优选甲基和氢; 2-甲氧乙基和氢; 2-乙酰氧乙基和氢; 或 R 和 Q 共同构成 1,3-亚丙基。

取代基 Ar' 优选为两个氯原子取代的苯基, 更具体地说是取代在 3 和 4 位上。

以 $Am^{\oplus}$ 表示的基优选含有 5—9 个碳原子的氮杂二环或氮杂三环。

在式(I)中以取代基 $Am^{\oplus}$ 代表的基



优先选自下列氮杂二环或氮杂三环体系:

(a) 1-氮杂二环[2,2,0]己烷

(b) 1-氮杂二环[3,1,0]己烷

(c) 1-氮杂二环[2,2,1]庚烷

(d) 1-氮杂二环[2,2,2]辛烷

(e) 1-氮杂二环[3,2,1]辛烷

(f) 1-氮杂二环[3,2,2]壬烷

(g) 1-氮杂二环[3,3,1]壬烷

(h) 六氢-1H-吡咯嗪-4

(i) 八氢吡啶嗪-4

(j) 八氢-2H-喹嗪-5

(k) 1-氮杂三环[3,3,1,1^{3,7}]癸烷

(l) 4-苯基-1-氮杂二环[2,2,2]辛烷,

基团(d)和(l)是特别优选的。

根据本发明特别优选的含酰胺季铵盐是式(I)中同时具有下列基团的那些化合物:

-Ar' 是 3-异丙氧基苯基基团;

-T 是亚甲基基团;

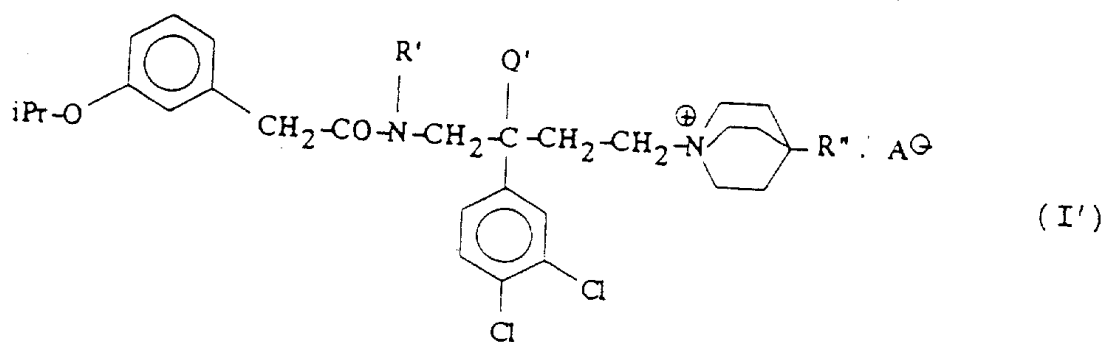
-R 和 Q 分别是甲基和氢; 2-乙酰氧乙基和氢; 或 R 和 Q 共同形成 1,3-亚丙基基团;

-Ar' 是 3,4-二氯苯基;

-Am[⊕] 是如上述规定的(d)或(l);

-A[⊖] 是药用阴离子, 优选氯离子或甲磺酸根和苯磺酸根离子。

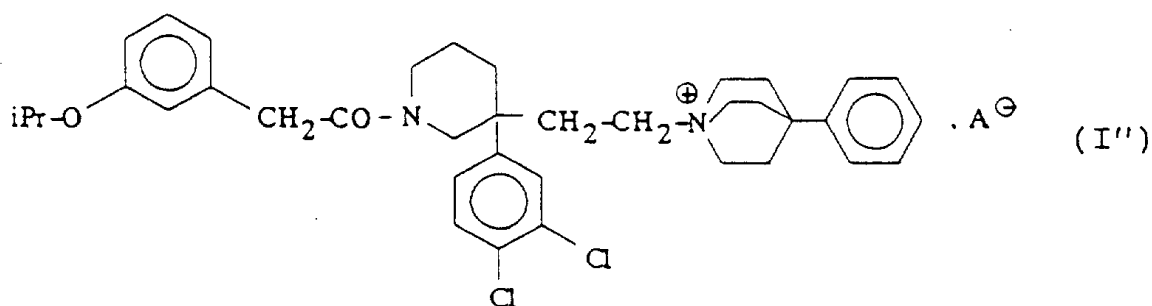
产物(式(I'))是有效的 P 物质拮抗物,



式中 *iPr* 是异丙基、*R'* 和 *Q* 分别是甲基和氢；2-乙酰氧乙基和氢；或 *R'* 和 *Q'* 共同构成 1,3-亚丙基基团，*R''* 是氢或苯基基团，*A*[⊖] 是如上述所述规定的，特别是甲磺酸根，氯离子和苯磺酸根离子。

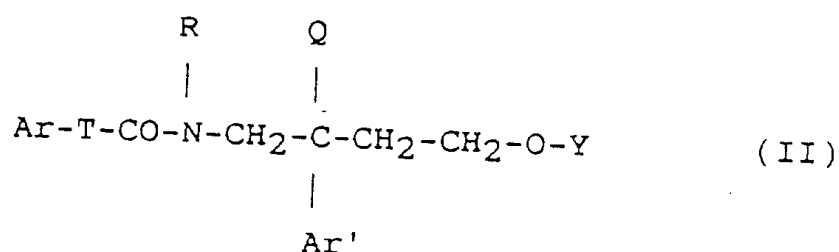
式 (I') 化合物 (其中 *R'* 和 *Q'* 共同构成 1,3-亚丙基基团) 是极有效的并显示出对神经激肽-1 受体较 *P* 物质本身有更大的亲和力。因此，它们构成了本发明优选的特征。

在这些化合物中式 (I'') 的那些化合物是最有价值的，



式中 $A^{\ominus}$, 为药用阴离子, 特别是甲磺酸根, 氯离子和苯磺酸根离子。

根据另一种特征, 本发明涉及上述式(I)化合物的制备方法, 包括用式(III)环叔胺处理式(II)的衍生物,



式中 Y 为任何可去除基团, 优选甲磺酰基或苯磺酰基。

式中 X_1 、 X_2 和 X_3 与氮原子一起成键形成任选地为苯基或萘基所取代

的氮杂二环或氮杂三环体系，在有机溶剂中，在室温与 120℃ 之间的温度下分离产物，或者根据需要用另一种药用阴离子交换所得到的季铵盐中的甲磺酸根阴离子。

所采用的有机溶剂优选极性的非质子传递溶剂，如乙腈、*N,N*-一二甲基甲酰胺或 *N,N*-一二甲基苯基乙酰胺，但采用醚（如四氢呋喃、二恶烷或甲基叔丁基醚）或酮（如甲基乙基酮）也是可能的，乙腈是特别优选的。

如上所指的温度范围内，优选温度为 70—90℃。如果采用乙腈作溶剂，反应可在反应混合物的回流温度下顺利地进行。

按该法制得的产物用常见技术进行离析，如浓缩溶剂，然后用水洗涤残留物，再以常规技术纯化（如用层析法或重结晶）。

由式 III 叔胺与式 II 甲磺酰氧衍生物间反应生成的甲磺酸根阴离子可以就地或在 A^- 是甲磺酸根离子的化合物 (I) 离析后用常规方法与另一种阴离子 A^- 进行交换，例如在溶液中进行交换（如盐酸溶液情况下 A^- 是氯阴离子）或者用化合物 (I) 在离子交换树脂（如 *Amberlite IRA 68* 或 *Duolite A375*）上洗脱的方法与另一种阴离子进行阴离子并换。

用作本发明方法的起始物的式 (II) 的衍生物可按下述方案 1 制备，式中指出：

对路线 A: $Q=H$; $R=H$, C_1-C_4 烷基

对路线 B: $R+Q=-(CH_2)_n-$, 其中 $n=2, 3, 4$

在方案 1 中, 各步反应以代表性方式来表示以便指出所述的反应类型, 如采用的是已知的方法则未予列出。

因此, 如在路线 A 第 2 步和路线 B 第 6 步中“ H_2 ”指腈的还原反应, 如催化氢化反应(在氨的存在下以乙醇中 *Raney Ni* 催化氢生成伯胺 IV)。

在路线 A 的第 2 步中, 术语“烷基化”指还原反应后伯胺经烷基化反应, 该反应可直接用烷基卤或硫酸酯进行, 或者间接用羰基基团的酰化和还原的方法。例如, 伯胺(IV)与氯甲酸乙酯反应并经乙氧基羰基的还原产生式(IV)化合物, 其中 R 是甲基, 如在 EP-0428434 和 EP-0474561 中所述的。 R 是 C_2-C_4 烷基的式(IV)化合物的制备可用 C_2-C_4 链烷酸氯化物(或其它官能衍生物)取代氯甲酸乙酯并还原所生成的 N -酰化衍生物的羰基基团, 用乙基乙二酰乙酯, 半丙二酸乙酯或半琥珀酸二酯代替氯甲酸乙酯得到例如相应的 N -乙酰基衍生物。然后用传统的方法还原羰基得到 O -乙酰化的或 O -烷基化的 ω -羟基(C_2-C_4)烷基衍生物, 以得到式 IV 的 ω -烷酰氧基烷基衍生物或 ω -烷氧烷基衍生物, 其中 R 为 ω -(C_2-C_4)烷酰氧(C_2-C_4)烷基或 ω -(C_1-C_4)烷氧(C_2-C_4)烷基。同样, 用氯代 ω -(C_1-C_4)烷氧(C_2-C_4)羧酸代替氯甲酸烷基酯, 然后如上述方法还原, 直接得到式 IV 的 ω -烷氧烷基衍生物, 其中 R 为 ω -(C_1-C_4)烷氧(C_2-C_4)烷基。为了制备式 IV 化合物(R

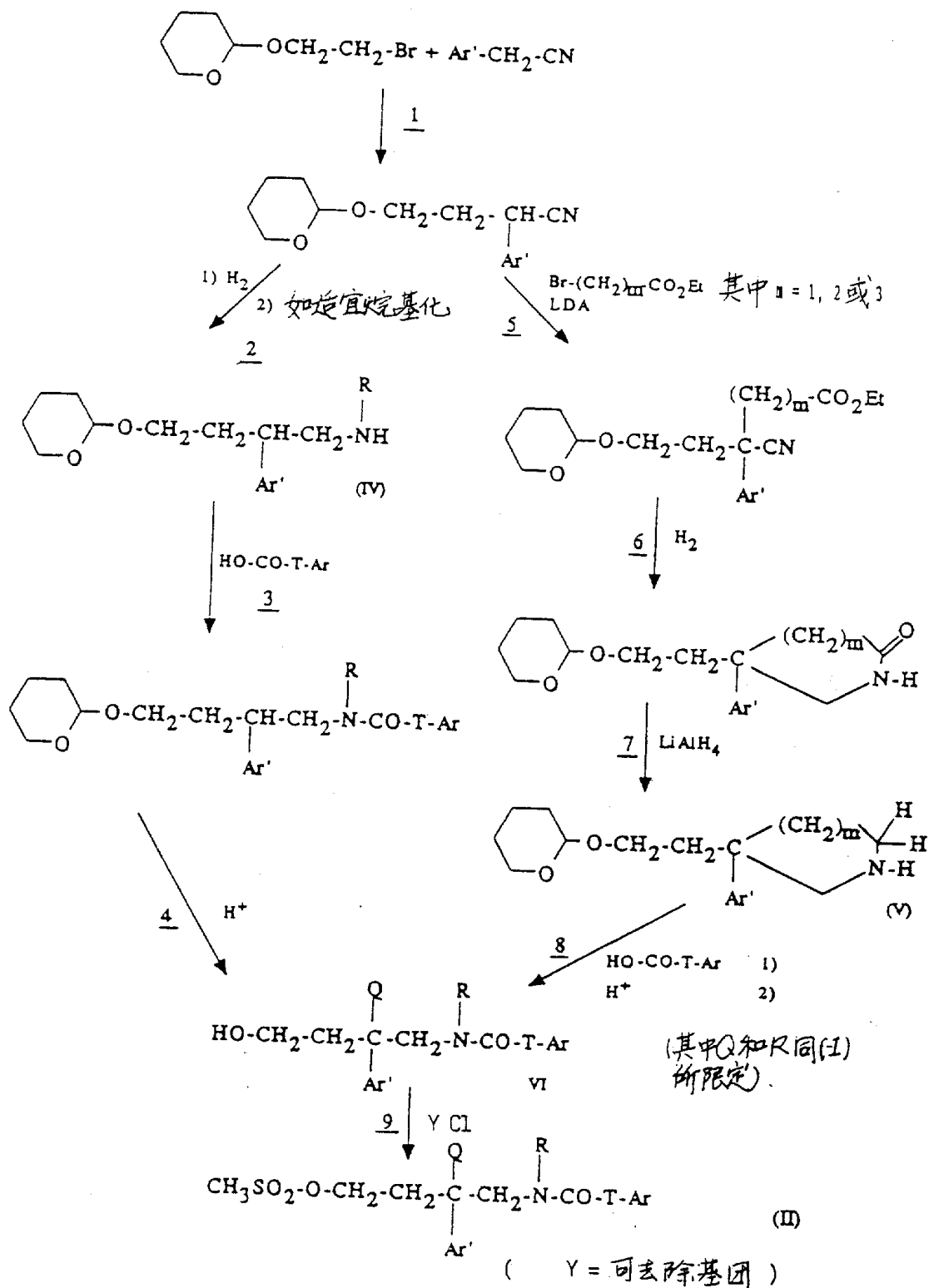
=甲基)可用碳酸二叔丁基酯($\text{BOC}-\text{O}-\text{BOC}$)代替氯甲酸乙酯。

同样,例如在路线 A 的第 4 步中,“ H^+ ”是指四氢吡喃基氧基团在以下文献中熟知的条件下进行酸解。

路线 A

方案 1

路线 B



取代基 Ar 的意义随用于第 3 步和第 8 步中一种 $HO-CO-T-Ar$ 酸的官能衍生物的形式选择而定。所有这些酸在文献中都为大家所熟知,容易根据文献而制备或可商购。

取代基 Ar 的意义随腈 $Ar'-CH_2-CN$ 的选择而定,随与 2-四氢吡喃基氧-1-溴乙烷的反应而定,对产物进行氢化和 N -烷基化(可适宜,步骤 2)得到胺。

方案 1 中路线 A(其中 $R=H$, 烷基, $Q=H$)已在文献及专利申请 $EP-A-0428434$ 和 $EP-A-0474561$ 中叙述。

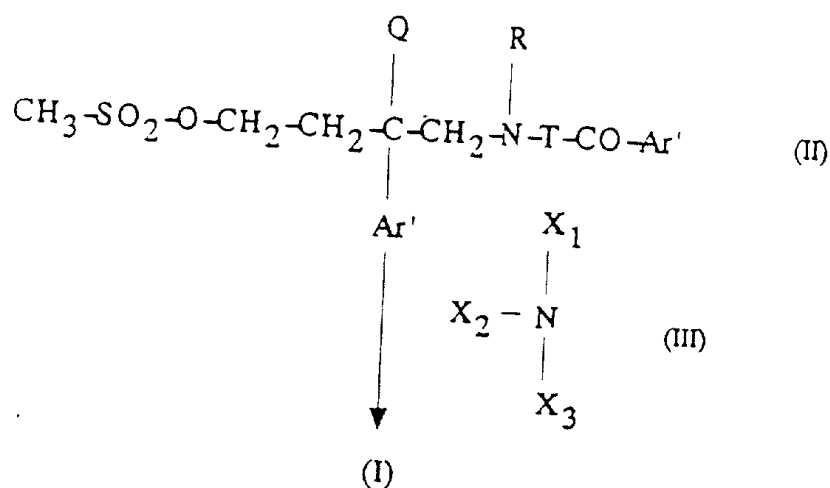
方案 1 中路线 B 涉及对本领域技术熟练人员所熟知的一系列反应,如腈在二异丙基酰胺锂(LDA)的存在下与溴化的衍生物进行烷基化反应(步骤 5),接着腈在催化剂存在下进行还原,在环化期间(步骤 6)得到的中间产物酰胺还原后生成相应的胺(步骤 7),如根据 A. V. El'tsov 等, *Biol. Soedin., Akad. Nauk SSSR*, 1965, 109-12 (CA, 1965, 63, 16299)。

方案 1 的两条路线,某些步骤的反应条件是相同的,因此,步骤 2(路线 A)和步骤 6(路线 B)的还原反应是同样条件下进行的。同样,步骤 7(路线 B)和 N -酰化衍生物的还原反应或乙氧基羰基在步骤 2(路线 B)的间接烷基化反应在相同的条件下发生。最后,步骤 3(路线 A)与步骤 8(路线 B)的酰化作用是在相同的条件下进行的。

根据本发明制备化合物(I)的方法在于衍生物(II)根据下面方

案 2 与式 (III) 叔胺进行反应, 衍生物 (II) 是由醇 (IV) 与 YCl 衍生物如甲磺酰氯或苯磺酰氯 (步骤 9) 反应制备的。

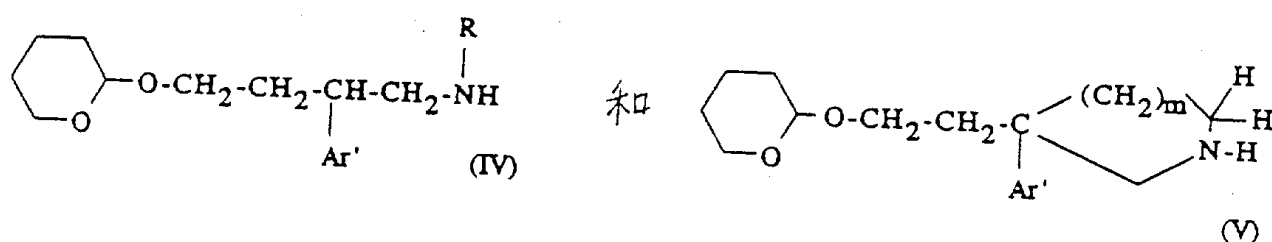
方 案 2



外消旋混合物 (I) 的拆开使对映体 (I^*) 的分离成为可能, 这也构成本发明的一部分。

但是, 在中间产物氨基醇阶段拆开外消旋混合物是优选的, 氨基

醇能够与光学活性酸生成盐。氨基醇相当于根据方案 1 的步骤 2(路线 A)得到的化合物(IV)和根据方案 1 的步骤 7(路线 B)得到的化合物(V)的酸介质中通过水解使化合物脱保护后得到的化合物,



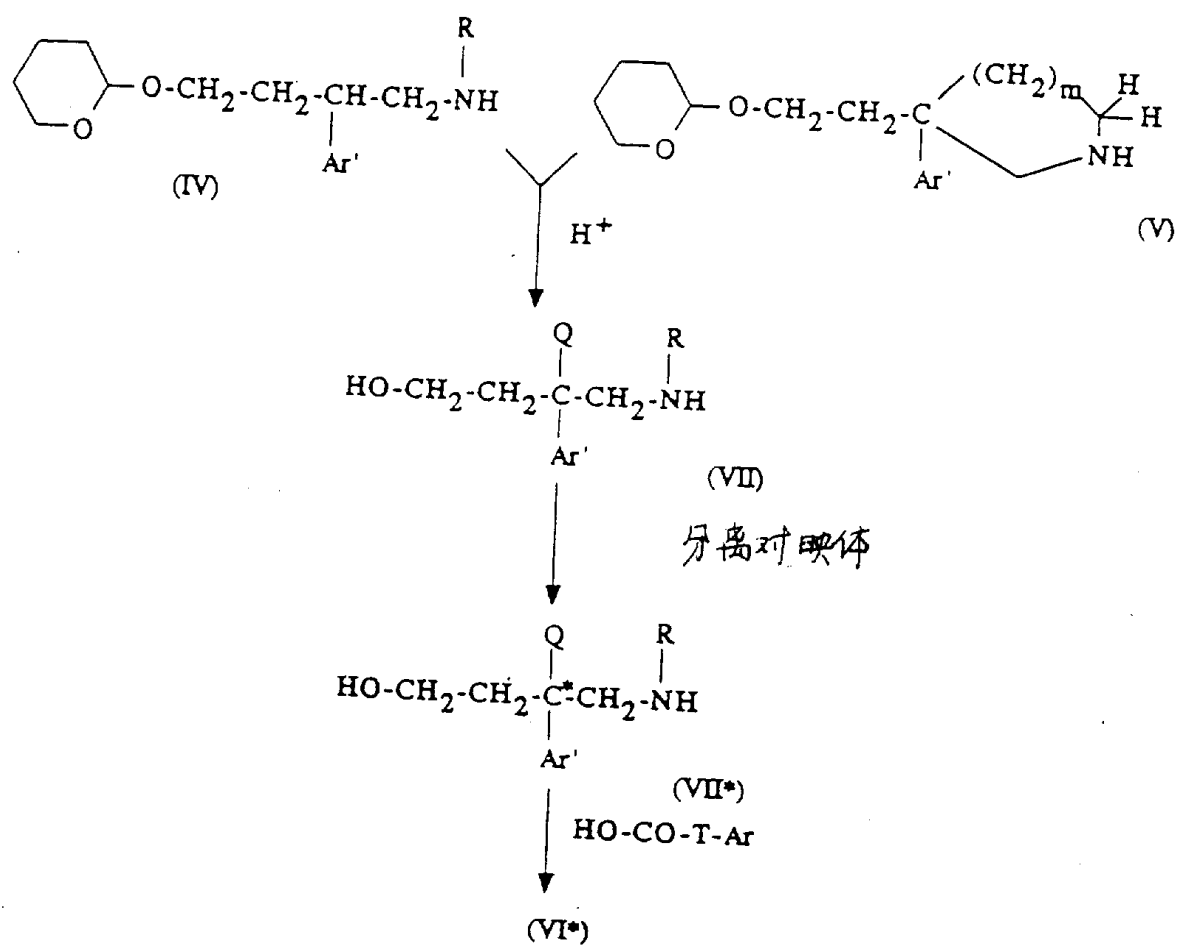
式中 Ar' 和 R 同对(I)所规定的, m 为 1、2 或 3。

然后采用通常的方法如结晶或手性制备高压色谱法分离对映体。光学纯化合物的制备在下面方案 3 中加以说明, 其中“*”指以该符号表征的碳原子有确定的构型(+)或(-)。

在方案 3 中所指出的最后一步是与游离酸反应来完成的, 但是也可用能与分子上羟基和氨基起反应的官能衍生物来实现。在这种情况下再次保护羟基是需要的, 例如与二氢吡喃形成四氢吡喃醚。

根据方案 3 化合物(VI*)的制备方法已在 EP-A-0428434 和 EP-A-0474561 中叙述, 其中 R 为氢或 C_1-C_4 烷基以及 Q 为氢。

方案 3

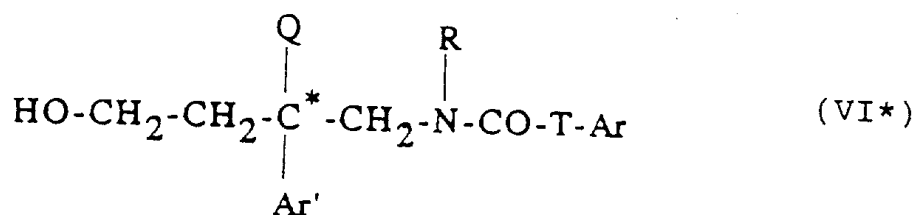


以相同的方法制备光学纯式 (VI*) 化合物, 其中 Q 和 R 键合

形成 1,2 亚乙基, 1,3-亚丙基或 1,4-亚丁基。

具体地说, 在 (VII) 的对映体分离后得到的化合物 (VII*) 在偶合剂存在下用常规方法与式 $Ar-T-COOH$ 的酸相偶联。如前面所指出的, 采用该酸的官能衍生物是可能的, 如酸本身用环己基碳化二亚胺或用苯并三唑基-N-三氧二甲氨基磷六氟磷酸盐 (BOP) 进行适当的活化, 例如, 要不然就用能与胺反应的官能衍生物之一如酸酐、混合酐、酰基氯或活性酯 (如对硝基苯基酯)。

然后将生成的式 (VI*) 化合物



根据方案 1 的步骤 9 与 YCl 衍生物反应, 产生光学纯的衍生物 (II)。

式 (I) 产物 (其中 T 是羟亚甲基、 C_1-C_4 烷氧亚甲基或 C_2-C_5 亚烷基基团, 具有两不对称中心。在此情况下, 非对映异构体及纯异构体可通过光学纯氨基醇与光学纯的或外消旋的酸 $HO-CO-$

T-Ar 的反应来制备;在后一种情况,非对映异构体可通过例如层析法进行分离。

与叔胺(III)的反应使根据本发明制备光学纯的产物(I)成为可能。

式(III)胺是文献中描述过的胺。

在这些胺中,优选含 5—9 个碳原子的环体系和氮原子,举例如下:

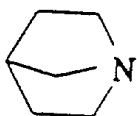
[a'] 1-氮杂二环[2,2,0]己烷,依照 C、A、Grob 等, *Helv. Chim. Acta*, 1964, (47), 8, 2145—55 制备。



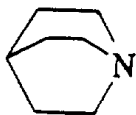
[b'] 1-氮杂二环[3,1,0]己烷,依照 A、L、Logothetis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, (85), 4, 749—754 制备。



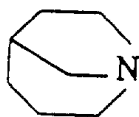
[c'] 1-氮杂二环[2,2,1]庚烷, 依照 Gassman 等, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, (90), 5, 1355—6 制备。



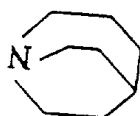
[d'] 1-氮杂二环[2,2,2]辛烷或奎宁环



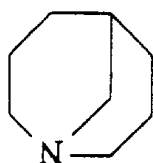
[e'] 1-氮杂二环[3,2,1]辛烷, 依照 B. Thill 等, *J. Org. Chem.*, 1968, (33), 12, 4376—80 制备。



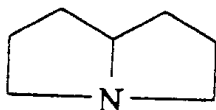
[f'] 1-氮杂二环[3,2,2]壬烷, 依照 C. Ruggles 等, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, (110), 17, 5692—8 制备



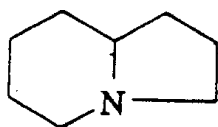
[g'] 1-氮杂二环[3,3,1]壬烷的制备, 依照 S. Miyano 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 5, 1057—64 制备



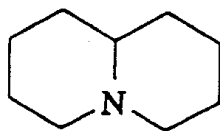
[h'] 六氢-1H吡咯嗪-4, 依照 P. Edwards 等, *Tetrahedron Letters*, 1984, (25), 9, 939—42 制备



[i'] 八氢吲哚嗪—4, 依照 *J. Chastanet* 等, *J. Org. Chem.*, 1985, (50), 16, 2910—14 制备

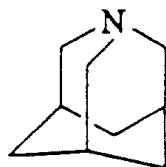


[j'] 八氢—2H 喹嗪—5, 依照 *P. Edwards* 等, *Tetrahedron Letters*, 1984, (25), 9, 934—42 制备

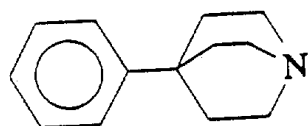


[k'] 1-氮杂三环[3.3.1,1^{3,7}]癸烷或 1-氮杂金刚烷, 依照 *Y.*

Bubnov 等, *J. Organomet. Chem.*, 1991, 412(1-2), 1-8 制备



[11] 4-苯基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷或 4-苯基-奎宁环, 依照 T. Rerrine, *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 1484-1489 制备。



上述式(I)化合物也包括一个或多个氢原子或碳原子为它们的放射性同位素(如氘或碳-14)取代的化合物。这类标记化合物用于研究, 代谢或药物动力学研究以及在生物化学试验中作为受体配体。

根据本发明的化合物已接受生物化学试验。

根据 M. Cascieri 等, *J. Biol. Chem.*, 1983, 258, 5158-5164 和

D. D. Paya 等, *J. Immunol.*, 1984, 133, 3260—3265, 化合物(I)对小鼠皮质膜和 IM9 淋巴母细胞所作的试验它对 P 物质的约束显示拮抗性质。

受试的化合物中, (+)-1-[2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-[(3-异丙氧基苯基)乙酰基]哌啶-3-基]乙基]-4-苯基-1-氮翁二环[2.2.2]辛烷氯化物(化合物 4)证明是 P 物质的 NK1 受体的有效拮抗剂: 它抑制 P 物质对它的受体的约束, 在各种生物化学试验中其抑制常数(K_i)为 10—20pM。

具体地说, 本发明的化合物是药物组合物中活性要素, 其毒性与其用作药物是相匹配的。

上述式(I)化合物的日服剂量对受试的哺乳动物为每千克体重 0.01—100mg, 优选的日服剂量为 0.1—50mg/kg。对于人类每天的优选服用量为 0.5—4000mg/天, 更具体的为 2.5—1000mg/天, 随受试人年龄或治疗方式(如预防性或治疗性的)而不同。

作为药物, 式(I)化合物通常以剂量单位给药, 所述的剂量单位优选地配制成药物组合物, 在该组合物中其活性要素是与药用赋形剂相混合的。

因此, 根据另一特征, 本发明涉及以式(I)化合物作为活性要素的药用组合物。

在供口腔、舌下、皮下、肌肉、静脉、经表皮、局部或直肠给药的本发明药用组合物中, 活性要素以给药单位形式给予动物和人类用

药, 活性要素能与常规药物载体相混合。合适的给药单位形式包括口服型如片剂、明胶胶囊、粉剂、颗粒和溶液或用于口服的悬浮液、舌下的和口腔给药型, 皮下的、肌肉的静脉的、鼻内或眼内给药型和直肠给药型。

在制备片剂型的固体组合物时, 主要活性要素与药用赋形剂如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石粉、阿拉伯树胶等相混合。片剂可用蔗糖或其它合适的物质包裹或者将它们制成具有延长或延迟其活性作用的形式, 能连续释放预定量的活性要素。

明胶胶囊型的制备是将活性要素与稀释剂混合并将所得的混合物倾入软的或硬的明胶胶囊中。

糖浆或酏剂型的制备可含活性要素、甜味剂(优选无热量的), 以及用作防腐剂的羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯, 食用香料及适用的色素。

水悬浮性颗粒或粉剂含与分散剂或润湿剂相混合的或与悬浮剂(如聚乙烯吡咯烷酮)相混合的活性要素以及甜味或校味剂。

直肠给药使用栓剂是有效的, 栓剂是采用在直肠温度下熔化的粘结剂(如可可脂或聚乙二醇)制备的。

非直肠的、鼻内或眼内给药, 采用水悬浮液、等渗盐溶液或无菌的含具有药理上能配伍的分散剂和/或润湿剂(如丙二醇或丁二醇)的注射溶液。

采用气雾剂以吸入药剂的方式服药, 气雾剂含例如脱水山梨醇

三油酸酯或油酸，以及三氯氟甲烷、二氯氟甲烷、二氯四氟乙烷任何其它具有生物上相容性的喷射气体。

活性要素也能与一种或多种载体或添加剂(如果适宜)配制成微胶囊。

在每一剂量单位中，式(I)活性要素的量应适于预计的每日剂量。一般，每一剂量单位可根据给药剂量的需要给药的类型作相应的调整，例如，片剂、明胶胶囊等、香囊、安瓿、糖浆等以及滴剂，因这种剂量单位含0.5—1000mg活性要素，优选2.5—250mg，每天给药1—4次。

根据另一特征，本发明涉及供制备药剂的式(I)产物的应用，该药剂适用于治疗由于与速激肽尤其是P物质过量相关联而生理上失调症，和呼吸，胃肠，泌尿，免疫或心血管系统的有赖于速激肽的病理学，和中枢神经系统的有赖于速激肽的病征以及疼痛和偏头痛。

然而，非限制性实例有：

—例如由偏头痛、由癌症和心绞痛病人疼痛、由骨关节炎和风湿性关节炎引起的剧痛和慢性疼痛；

—炎症如慢性呼吸疾病梗阻，哮喘，多态反应，鼻炎，过敏和花粉或螨过敏，风湿性关节炎，骨关节炎，牛皮癣，溃疡性结肠炎，节段性回肠炎，盲肠炎(过敏性结肠炎)，前列腺炎，神经性膀胱炎，尿道炎，肾炎；

—由免疫细胞功能减退或刺激引起的免疫系统疾病，如风湿性

关节炎,牛皮癣,节段性回肠炎,糖尿病,狼疮;

—中枢神经系统疾病如焦虑,压抑,精神病态,精神分裂症,躁狂,痴呆,癫痫,帕金森病,老年性痴呆,嗜药症,唐氏综合症,和亨廷顿舞蹈病以及神经变性疾病;

—胃肠系统疾病,如恶心,过敏性结肠炎,胃和十二指肠溃疡,腹泻,分泌过多;

—心血管系统疾病如血管性偏头疼,浮肿,血栓碎裂,心绞痛和血管痉挛。本发明也包括在上述指出的剂量下治疗所述疾病的方法。

下面实施例说明本发明但并不意味着对其限制。

产物的熔点, *m.p.*, 是在 *Koffler* 加热台上测定的。

制备

A. 氨基醇(VII)和(VII*)

制备 I: 方案 1—路线 A

(a) α —(2—四氢吡喃基氧乙基)—3,4—二氯苯乙腈

将 16.5g 80% 氢化钠在油中的分散体悬浮在 200ml 干燥的四氢呋喃中。在 20°C 下, 30 分钟内滴加含 100g 3,4—二氯苯乙腈溶于 500ml 四氢呋喃的溶液, 然后在室温下搅拌反应混合物 2 小时。将混合物冷却至 -20°C, 加入含 118g 1—溴—2—四氢吡喃基氧乙烷与 100ml 四氢呋喃的溶液, 可将混合物温热至室温, 2 小时后, 加入 50g 氯化铵溶于 3 升水的溶液。用 1.5 升乙醚进行萃取, 萃取液用饱和 NaCl 溶液洗涤、倾析, $MgSO_4$ 干燥并在真空下浓缩。

残留物用硅胶层析,用 CH_2Cl_2 与乙酸乙酯(95/5 V/V)作为洗脱剂。纯净产物馏分在真空下浓缩得 118g 油状产物。

(b) 2-(2-四氢吡喃基氧乙基)-3,4-二氯苯基乙胺:

将上述制得的 118g 腓溶解在 700ml 无水乙醇中,加入 300ml 浓氨水,加完后在氮气吹扫下加入 *Raney* 镍(用量为腓的 10%)。然后在室温和常压下在氢气氛中进行氢化。

在 4 小时内吸收 16 升氢气,用 *Celite* 滤除催化剂,滤液在真空下浓缩,残留物在饱和 NaCl 溶液中处理,用乙醚萃取后并用 MgSO_4 干燥,得到 112g 油状产物。

(c) 2-(2-羟乙基)-3,4-二氯苯基乙胺:

将按(b)所制得的 81g 产物溶解在 38ml 甲醇中。

加入 80ml 用氯化氢在乙醚中的饱和溶液,将温度保持在 20—25°C 之间。在室温下搅拌混合物 30 分钟然后浓缩至干。残留物溶解在 250ml 水中,用乙醚洗涤两次,用 NaOH 溶液碱化并用 CH_2Cl_2 萃取。用 MgSO_4 干燥后,将萃取物浓缩至干,将残留物溶于 800ml 异丙醚中,用 *Celite* 滤除不溶物质,滤液在真空条件浓缩至约 300ml 并引入氨基醇晶种,将混合物搅拌过夜。

滤出晶体、用异丙醚冲洗然后用正戊烷冲洗,得到 30.2g 预期的产物, $M. P. = 90-91^\circ\text{C}$ 。

(d) 2-(2-羟乙基)-3,4-二氯苯基乙胺(+):

将按(c)步得到的 44.7g 产物在 300ml 甲醇中的溶液加到沸腾

的含 29gD(—) — 酒石酸在 800ml 的甲醇溶液中。

让混合物冷却到室温并搅拌 4 小时。滤出产物并用乙醇冲洗 然后用乙醚冲洗, 得到 34.1g 酒石酸盐。

产物在 1.75l 甲醇中重结晶得到 26.6g 酒石酸盐。

$$[\alpha]_D^{25} = -4.2^\circ (C=1, \text{在 } H_2O \text{ 中})$$

将酒石酸盐溶于 120ml 水中, 用 NaOH 溶液碱化并用 CH_2Cl_2 萃取两次, 萃取液在 $MgSO_4$ 上干燥并浓缩至干。残留物溶于少量异丙醚中, 加入正戊烷, 过滤混合物得到 15.4g 产物。M. P. = 79—80°C

$$[\alpha]_D^{25} = +9.4^\circ (C=1, \text{在 } CH_3OH \text{ 中})$$

(e)N—甲基—2—(2—羟乙基)—3,4—二氯苯基乙胺(+)

盐酸盐:

(e1)N—[4—(2—羟乙基)—2—(3,4—二氯苯基)丁基]氨基甲酸乙酯

按上述步骤(d)得到的 15g 产物溶解在 200ml CH_2Cl_2 中, 加入 9.9ml 三乙胺。

将混合物冷却到 0°C, 在该温度下逐滴加入 6.3ml 氯甲酸乙酯在 30ml CH_2Cl_2 中的溶液, 15 分钟后用水洗涤混合物然后用 HCl 稀溶液洗涤, 其后再用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。在 $MgSO_4$ 上干

燥后浓缩至干得 20g 油状产物。

(e2) 乙氧基羰基还原成甲基

将按上述步骤(d)得到的 20g 产物在 150ml 无水四氢呋喃中的溶液加到 5.1g 氢化铝锂在 60ml 无水四氢呋喃的悬浮液中, 将混合物回流 1 小时。用 20ml 水进行水解, 滤除无机物, 将滤液浓缩至干。将所得的油相溶于 100ml 丙酮中, 加入氯化氢在乙醚中饱和溶液直至 pH 达到 1, 加毕, 加入乙醚直到出现混浊。搅拌混合物 1 小时。滤出结晶体系并用少量丙酮洗涤然后再用乙醚洗涤, 得到 11g N-甲基-2-(2-羟乙基)-3,4-二氯苯基乙胺盐酸盐。M. P. = 129°C

$$[\alpha]_D^{25} = +8.4^\circ (C=1, \text{在 } CH_3OH \text{ 中})$$

(f) N-甲基-2-(2-羟乙基)-3,4-二氯苯基乙胺(-)

盐酸盐:

按照上述步骤由 L(+)-酒石酸作起始物得到(-)对映体。M. P. = 129°C

$$[\alpha]_D^{25} = -8.4^\circ (C=1, \text{在 } CH_3OH \text{ 中})$$

制备 II: 方案 1-路线 B, m=1

(a) 3,4-二氯- α -(2-四氢吡喃基氧乙基)苯乙腈

将 20g 55-60% 氢化钠在油中的分散体悬浮在 200ml 干燥四氢呋喃中, 在 20°C 下, 30 分钟内滴加 85g 3,4-二氯苯乙腈在 500ml

四氢呋喃中的溶液,然后在室温下搅拌反应混合物 2 小时。向由此得到冷却至 -20°C 的混合物中加入 98g 2-溴-乙氧基四氢吡喃在 100ml 四氢呋喃中的溶液,可将混合物温热至室温,2 小时后,加入 50g 氯化铵在 3 升水中的溶液。用 1.5 升乙醚进行萃取,萃取液用饱和 NaCl 溶液洗涤,滤去洗涤液,在 MgSO_4 上干燥并在真空下浓缩。

残留物用硅胶层析,用二氯甲烷作为洗脱剂。纯净的产物馏分在真空下浓缩,得到 86.3g 油状物。

(b) β -四氢吡喃基氧乙基- β -氟基- β (3,4-二氯苯基)丙酸乙酯

将按照上述步骤(a)制得的 21g 腓溶解在 100ml 四氢呋喃中,在室温下滴加 0.067mol 二异丙酰胺锂在 100ml 四氢呋喃中的溶液,反应混合物在室温下搅拌 1 小时。然后加入 12g 溴乙酸乙酯至将混合物在 50°C 下加热 2 小时。冷却混合物,倾入氯化铵饱和溶液中并用乙醚萃取,萃取液用水洗涤,醚相用倾析法分离出, Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。残留物用硅胶层析以二氯甲烷/乙酸乙酯(100/1, V/V)作为洗脱剂。浓缩纯净馏分得 13g 预期的化合物。

(c) 4-(2-四氢吡喃基氧乙基)-4-(3,4-二氯苯基)-2-吡咯烷酮

将上述制得的 13g 化合物溶解在 250ml 乙醇和 40ml 氨水中,在室温和常压下在 Raney 镍存在下进行氢化。在理论体积的氢气

被吸收时,用硅藻土过滤反应混合物,真空浓缩滤液。残留物用水处理并用乙醚萃取,醚相用水洗涤,在 MgSO_4 上干燥并真空浓缩: $m=8.6\text{g}$

(d) 3-(2-四氢吡喃氧乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

将上述制备的 3.9g 4-(2-四氢吡喃氧乙基)-4-(3,4-二氯苯基)-2-吡咯烷酮溶解在 50ml 四氢呋喃中并将其加入到已加热 60°C 的含 0.9g 氢化铝锂的悬浮液中。反应混合物在 60°C 下加热 1 小时然后冷却。加入 1ml 水、1ml 4N 氢氧化钠和钠和 3ml 水。滤除无机物,真空浓缩滤液。将残留物溶于乙醚中用 MgSO_4 干燥并真空浓缩,得到 3.4g 预期的产物。

(e) 3-(2-羟乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

向 3.4g 3-四氢吡喃氧乙基-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷在 20ml 甲醇中的溶液加入氯化氢的醚溶液直至 pH 达到 1。在室温下搅拌混合物半小时并浓缩至干,残留物用水处理,用氢氧化钠溶液碱化并用二氯甲烷萃取,萃取液用饱和 NaCl 溶液洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥并蒸发至干,得到油状物。

将该油状物溶于 20ml 异丙醚/乙醚混合物(50/50 V/V)中,搅拌并过滤后,产物用乙醚洗涤并在真空下在 P_2O_5 上干燥。 $m=2.6\text{g}$
制备 III: 方案 1-路线 B, $m=2$

(a) γ -(2-四氢吡喃基氧乙基)- γ -氰基- γ -(3,4-二氯苯基)丁酸乙酯

将按上述步骤(a)制备的 21g 腈溶于 100ml 四氢呋喃中,在室温下滴加 0.067mol 二异丙酰胺锂在 100ml 四氢呋喃的溶液,反应混合物在室温下搅拌 1 小时,然后加入 12g 溴丙酸乙酯并将混合物在 50℃下加热二小时。冷却混合物,倾入饱和氯化铵溶液中并用乙醚萃取,萃取液用水洗涤,醚相用倾析法分离,在 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。残留物用硅胶层析纯化,用二氯甲烷/乙酸乙酯(100/1 V/V)作为洗脱剂。浓缩纯净的馏分得到 13g 预期的化合物。

(b) 5-(2-四氢吡喃基氧乙基)-5-(3,4-二氯苯基)-2-哌啶酮

将上述制备的 13g 化合物溶解于 250ml 乙醇和 40ml 氨水中,在室温和常压下有 Raney 镍存在下进行氢化。在理论体积的氢气已被吸收,用 Celite 过滤反应混合物,真空浓缩滤液。残留物用水处理并用乙醚萃取,醚相用水洗涤,在 MgSO_4 上干燥并真空浓缩。m = 9g

(c) 3-(2-四氢吡喃基氧乙基)-3-(3,4-二氯苯基)哌啶

将上述制备的 3.9g 5-(2-四氢吡喃基氧乙基)-5-(3,4-二氯苯基)哌啶溶解在 50ml 四氢呋喃中并将其加入到已加热至 60℃含 0.9g 氢化铝锂的悬浮液中。反应混合物在 60℃下加热 1 小时然后冷却。加入 1ml 水、1ml 4N 氢氧化钠溶液和 3ml 水、滤除无机物,真空浓缩滤液。将残留物溶于乙醚,在 MgSO_4 上干燥并真空浓缩,得到 3.4g 预期的产物

(d) 3-(2-羟乙基)-3-(3,4-二氯苯基)哌啶:

化合物(V)

向 55g 3-(2-四氢吡喃基氧乙基)-3-(3,4-二氯苯基)哌啶在 200ml 甲醇中的溶液加入氯化氢在醚中的饱和溶液直至 pH 达到 1。在室温下搅拌混合物半小时并浓缩至干,残留物用水处理,用氢氧化钠溶液碱化并用二氯甲烷萃取、萃取液用饱和 NaCl 溶液洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥并蒸发至干,得到油状物。

将该油状物溶于 200ml 异丙醚/乙醚混合物(50/50 V/V)中,搅拌并过滤后,产物用乙醚洗涤并在真空下在 P_2O_5 上干燥,得 45g 预期的产物。M. P = 122°C

(e) 3-(2-羟乙基)-3-(3,4-二氯苯基)哌啶(+)-
化合物(V*)

将 23.54g L(+)-酒石酸在 750ml 100°C 乙醇中的溶液加到由上述得到的 43g 产物在 250ml 100°C 乙醇的回流溶液中。反应混合物回流半小时并让其冷却到室温,滤出得到的晶体,用 100°C 乙醇洗涤,在 50°C ,在 P_2O_5 上经真空干燥,得到 31g 酒石酸酯。

在 540ml 100°C 乙醇中重结晶后并过滤,酒石酸酯用乙醚洗涤并在 P_2O_5 上真空干燥,得到 25g 酒石酸酯。

$$[\alpha]_D^{20} = +8.5^\circ (C=1, \text{在 } \text{H}_2\text{O} \text{ 中})$$

然后将酒石酸盐溶于水,用氢氧化钠溶液中和并用 CH_2Cl_2 萃

取, 萃取液用水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥并蒸发至干。油状物溶于乙醚/异丙醚混合物中, 滤出结晶, 用醚洗涤并在 50°C 经真空下干燥, 得 13.5g 碱。M. P = 138°C

$$[\alpha]_D^{20} = +8.2^\circ (C=1, \text{在 } \text{CH}_3\text{OH} \text{ 中})$$

(f) 3-(2-羟乙基)-3-(3,4-二氯苯基)哌啶 (一)

按照上述步骤由 D(一)酒石酸作起始物得到(一)对映体。M. P = 139°C

$$[\alpha]_D^{20} = -8.4^\circ (C=1, \text{在 } \text{CH}_3\text{OH} \text{ 中})$$

制备 IV: 方案 1-路线 B, $m=3$

(a) δ -(2-四氢吡喃基氧乙基)- δ -氯基- δ -(3,4-二氯苯基)戊酸乙酯

将 4.6g 60% NaH 分次加到含 36g 上述 3,4-二氯- α -[(2-四氢吡喃氧)乙基]苯乙腈(按照制备 II(a)制备的)在 100ml 二甲基甲酰胺的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌 3 小时并冷却到 0°C , 然后加入 22.4g 4-溴丁酸乙酯在 40ml 二甲基甲酰胺中的溶液。在室温下搅拌反应混合物 3 小时, 将其倾入水中, 用乙醚萃取, 萃取液用饱和 NaCl 溶液洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 减压浓缩。所得残液用硅胶色谱提纯, 以甲苯作洗脱液, 得 24g 预期的产物。

(b) 6-(2-四氢吡喃基氧乙基)-6-(3,4-二氯苯基)迫位氢-2

—氮杂^草酮(azepinone)

将上述得到的 8g 产物溶解于 120ml 乙醇中, 在常压和室温下有 Raney 镍存在下进行氢化。

在理论体积的氢被消耗后滤去催化剂, 滤液进行真空浓缩。

所得的油状物溶于 20ml 二甲苯中, 将反应混合物回流 48 小时。将其蒸发, 所得的残留物用硅胶层析方法纯化, 用二氯甲烷/甲醇(100/1 V/V)作为洗脱剂, 得到 4g 油状的预期产物。

(c)3—(2—四氢吡喃基氧乙基)—3—(3,4—二氯苯基)迫位氮杂^草。

按前面的步骤(d)将由上述制得的 2g 产物和 0.49g 氯化铝作为起始物制备得到 1.7g 油状的预期的产物。

(d)3—(2—羟乙基)—3—(3,4—二氯苯基)氮杂^草

按在前面的步骤(e)将由上述所得的 1.7g 产物作为起始物制备得到 1.3g 预期的产物。

B—取代苯乙酸

B. 13—异丙氧基苯基乙酸

制备 V.1

3—异丙氧基苯基乙酸在文献中是未知的, 但是能用熟知制备的烷氧基苯基乙酸的方法制备

(a)3—羟苯基乙酸乙酯

55g 3—羟苯基乙酸在 400ml 100°乙醇溶液在浓 H_2SO_4 存在

下回流过夜。将其蒸发至干,残留物溶于乙醚中用水洗涤,然后用饱和的 NaHCO_3 水溶液洗涤。在 MgSO_4 上干燥后接着蒸发,得到 58g 油状物。

(b) 3-异丙氧基苯基乙酸乙酯

上述制得的 58g 产物、88g K_2CO_3 和 108g 2-异丙烷在 300ml DMF 中的溶液在 $80-100^\circ\text{C}$ 加热 8 小时。真空下蒸去 DMF 残留物溶于乙酸乙酯中并用 10% K_2CO_3 水溶液洗涤。用 MgSO_4 干燥后接着蒸发,用硅胶层析纯化残留物,以 CH_2Cl_2 作为洗脱剂,得到 61g 油状物。

(c) 3-异丙氧基苯基乙酸

31g 由上述制得的产物和 20g NaOH 在 400ml 乙醇中的溶液回流 2 小时,蒸发至干,将其残留物溶于水中用浓 HCl 酸化。用乙醚进行萃取,萃取液用水洗涤,在 MgSO_4 上干燥并浓缩至干,得 27g 预期酸。 $M.P. = 33-35^\circ\text{C}$

B. 2-碘-5-异丙氧基苯基乙酸

制备 V. 2

2-碘-5-异丙氧基苯基乙酸在文献中是未知的,但可用已知的方法制备,例如按照 R. E. Counsel 等人在 *J. Med. Chem.*, 1973, 16, 16, 684-687 的介绍用 2-碘代丙烷取代苄基氯。

15g 如此制得的 2-碘-5-异丙氧基苯基乙腈溶于 160ml 有 18g KOH 存在的乙醇中,然后回流混合物 2 小时。真空浓缩,残液溶

于水,再用乙醚洗涤,加 HCl 酸化水相至 pH 为 1,乙醚萃取,用水洗涤萃取物, Na_2SO_4 干燥,过滤。真空浓缩,残液用硅胶色谱提纯,以 $CH_2Cl_2-CH_3OH$ (100/2 V/V) 作洗脱液,纯馏分浓缩后得 8g 油状预期产物。MNR 谱 (200 MHz) : 1.2ppm—2 CH_3 ; 3.5ppm—1 CH_2 ; 4.6ppm—1 CH ; 6.6ppm—1 H 芳环的; 6.9ppm—1 H 芳环的; 7.6ppm—1 H 芳环的。

C. 酰基衍生物(VI)和磺酰氧衍生物(II)

制备(VI): 方案 1—路线 B, $m=1$

(a) 3—(2—羟乙基)—3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—异丙氧基苯基)乙酰吡咯烷

2.25ml 三乙胺和其后 2.6g 上述制备的 3—(2—羟乙基)—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷加到 1.9g 3—异丙氧基苯基乙酸在 50ml CH_2Cl_2 中的溶液中,将混合物冷却至 $0^{\circ}C$,加入 4.42g BOP,让反应混合物温热到室温。30 分钟后,真空浓缩混合物,将残留物溶于乙醚中并依次用水、稀 $NaOH$ 溶液、饱和 $NaCl$ 溶液、稀 HCl 溶液、饱和 $NaCl$ 溶液和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤。醚相在 $MgSO_4$ 上干燥、过滤并在真空下浓缩,得到 3.6g 预期的产物。

(b) 3—(2—甲磺酰氧乙基)—3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—异丙氧基苯基)乙酰吡啶烷

将上述制得的产物 2.2g 溶解于 50ml CH_2Cl_2 中,并将其冷却至 $0^{\circ}C$ 。加入 1.5g 三乙胺然后滴加 0.57g 甲磺酰氯。将反应混合物在

0℃保持 15 分钟, 然后真空浓缩, 残留物溶于醚中。用水洗涤、醚相用 MgSO_4 干燥、过滤并真空浓缩。残留物用硅胶层析, 以庚烷/乙醚乙酯(50/50 V/V)到高达纯 乙酸乙酯作洗脱剂。

真空浓缩纯净的产物馏分, 然后使残留物在乙醚/异丙醚混合物中凝固, 得到 2.5g 预期的产物。

制备 VII: 方案 1—路线 B, $m=2$

(a) 光学纯 3-(2-羟乙基)-3-(3,4-二氯苯基)-1-[(3-异丙氧基苯基)乙酰]哌啶

将 22.5ml 三乙胺和然后按上述制备 III(f)制得的 3-(2-羟乙基)-3-(3,4-二氯苯基)哌啶(-)22g 加到 16g 3-异丙氧基苯基乙酸在 500ml CH_2Cl_2 中的溶液中。将混合物冷却至 0℃, 然后加入 42.6g BOP, 让反应混合物温热到室温。30 分钟后真空浓缩混合物, 将残留物溶于乙醚中并依次用水、稀 NaOH 溶液、饱和 NaCl 溶液、稀 HCl 溶液、饱和 NaCl 溶液、及 NaHCO_3 溶液洗涤。醚相在 MgSO_4 上干燥, 过滤、真空浓缩, 得到 36g 光学纯 产物。

(b) 3-(2-甲磺酰基氧乙基)-3-(3,4-二氯苯基)-1-[(3-异丙氧基苯基)乙酰]哌啶(+)

将上述制得的产物 36g 溶解于 500ml CH_2Cl_2 中, 将溶液冷却到 0℃。加入 11.5ml 三乙胺, 然后滴加 6.3ml 甲磺酰氯。让反应混合物在 0℃保持 15 分钟然后真空浓缩, 残留物溶于乙醚中并用水洗涤, 醚相在 MgSO_4 上干燥、过滤并真空浓缩。残留物用硅胶层析, 用庚烷

/乙酸乙酯(50/50 V/V)至高达纯乙酸乙酯作为洗脱剂。

真空浓缩纯产物馏分,然后使残留物在乙醚/异丙醚混合物中凝固,得 37.5g 产物。M.P=72°C

$$[\alpha]_D^{20} = +25.7^\circ (C=1, \text{在 } CHCl_3 \text{ 中})$$

(c)3-(2-苯磺酰基氧乙基)-3-(3,4-二氯苯基)-1-[(3-异丙氧苯基)乙酰基]哌啶

4.6ml 三乙胺和 4.3ml 苯磺酰氯滴加到 11.3g 制备 VII (a) 制得的产品在 160ml CH_2Cl_2 中,溶液冷却至 0°C。于室温,反应混合物静置 18 小时,依次用 100ml HCl , 100ml 10% Na_2SO_4 和 100ml 水处理。滤除有机相, Na_2SO_4 干燥,真空浓缩。残液用硅胶色谱分析,以环己烷/ $AcOEt$ (80/20 V/V) 作洗脱液。纯产品馏分经浓缩得 8.4g 预期产品。

制备 VIII: 方案 1—路线 B, $m=3$

(a)3-(2-羟乙基)-3-(3,4-二氯苯基)-1-[(3-异丙氧苯基)乙酰基]哌啶氮杂卓。

将 1.2g 三乙胺和然后按上述制备的 1.15g 3-(2-羟乙基)-3-(3,4-二氯苯基)氮杂卓加到 0.76g 3-异丙氧基苯基乙酸在 50ml CH_2Cl_2 中的溶液中。将混合物冷却到 0°C,加入 1.77g BOP,让反应混合物温热到室温。30 分钟后,真空浓缩混合物并将残留物溶于乙醚中,依次用水、稀 $NaOH$ 溶液、饱和 $NaCl$ 溶液、稀 HCl 溶

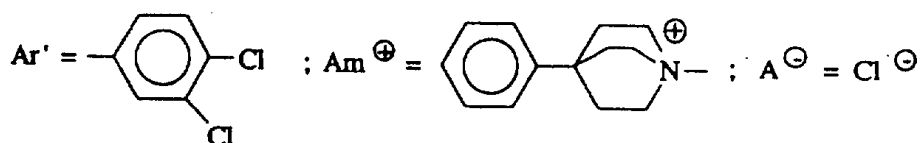
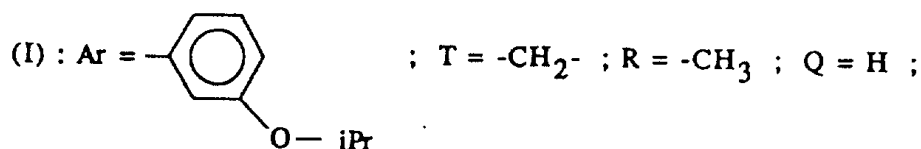
液,饱和 NaCl 溶液及 NaHCO_3 溶液洗涤。醚相在 MgSO_4 上干燥、过滤并真空浓缩,得 1.8g 产物。

(b) 3-(2-甲磺酰基氧乙基)-3-(3,4-二氯苯基)-1-[(3-异丙氧基苯基)乙酰]吡啶氮杂卓

将 1.8g 上述制备的产物溶解于 50ml CH_2Cl_2 中,将溶液冷却到 0°C ,加入 0.38g 三乙胺,然后滴加 0.44g 甲磺酰氯。使反应混合物在 0°C 保持 15 分钟,然后真空浓缩。将残留物溶于乙醚中用水洗涤,醚相在 MgSO_4 上干燥、过滤及真空浓缩。残留物用硅胶层析,以庚烷/乙酸乙酯(50/50 V/V)至高达纯乙酸乙酯作为洗脱剂。

真空浓缩纯产物馏分,然后使残留物在乙醚/异丙醚混合物中凝固,得到 2g 预期的产物。

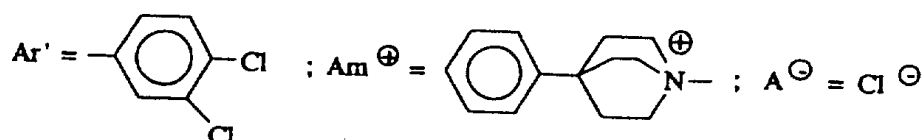
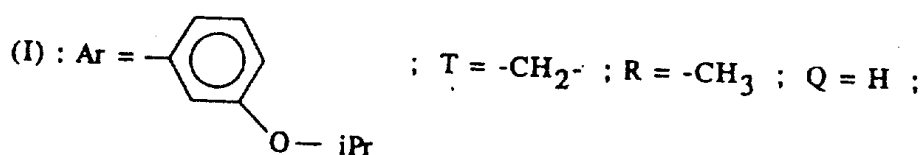
实施例 1



将 0.75g 4-苯基奎宁环(根据 *T. Perrine, J. Org. Chem.*, 1957, 22, 1484-1487 合成的)和 1g N -[2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基氧丁基]- N -甲基-(3-异丙氧基苯基)羧酰胺(根据 *EP-A-0428434* 制备的)溶解于 5ml 乙腈中。将反应混合物回流 4 小时,然后真空浓缩、残留物溶于 CH_2Cl_2 中然后依次用 2N HCl 溶液、饱和 $NaCl$ 溶液洗涤,有机相在 $MgSO_4$ 上干燥。过滤及真空浓缩。使残留物在乙醚中凝固,得 0.39g 1-[3-(3,4-二氯苯基)-4-(N -甲基-3-异丙氧基苯基乙酰氨基)]-4-苯基-1-氮翁-二环[2,2,2]辛烷氯化物(化合物 1)。

$M. P = 98-100^{\circ}C$

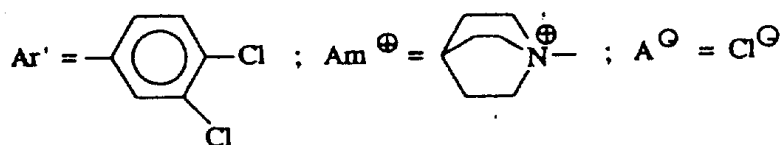
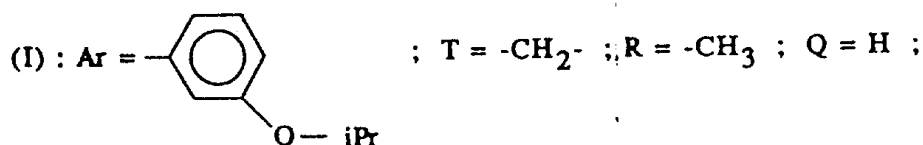
实施例 2



采用光学纯衍生物(—)-N-[2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基氧丁基]-N-甲基-(3-异丙氧基苯基)-羧酸酰胺作为起始物质(根据 EA-O-0428434 制备)按实施例 1 的步骤制得光学纯衍生物(—)-1-[3-(3,4-二氯苯基)-4-(N-甲基-3-异丙氧基苯基乙酰氨基)丁基]-4-苯基-1-氮翁二环[2,2,2]辛烷氯化物(化合物 2)m. p=97-99°C。

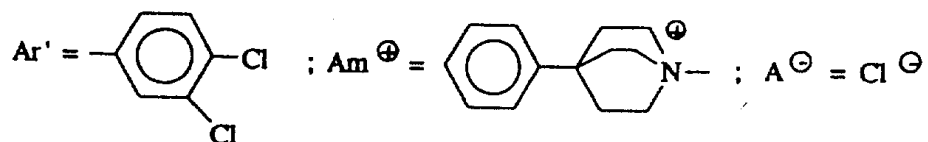
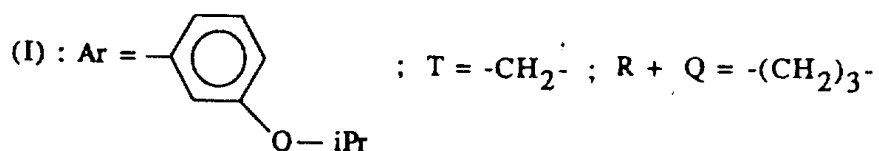
$$[\alpha]_D^{20} = -47.2^\circ (C=1, \text{在 } CH_3OH \text{ 中})$$

实施例 3



采用奎宁环作为叔胺按实施例 1 的步骤制得 1—〔3—(3,4—二氯苯基)—4—(N—甲基—3—异丙氧基苯基乙酰氨基)丁基〕—1—氮翁二环〔2,2,2〕辛烷氯化物(化合物 3), *m. p* = 68—70°C。

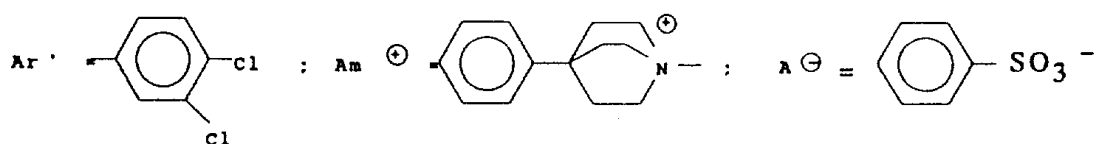
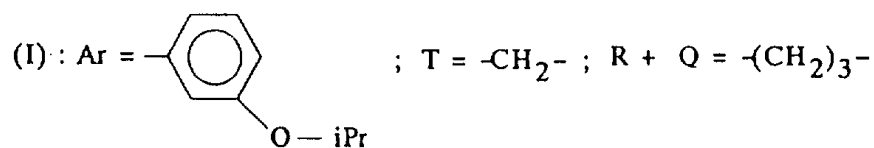
实施例 4



将 2.25g 4-苯基奎宁环和根据制备 VII(b) 制备的 3.17g 甲磺酸酯溶解在 30ml 乙腈中, 将反应混合物回流 10 小时。真空浓缩混合物并将残留物溶于 CH_2Cl_2 中, 依次用 3N HCl 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤。有机相在 MgSO_4 上干燥。过滤及真空浓缩。残留物从丙酮/乙醚混合物中沉淀, 得到 2.8 光学纯 (+)-1-[2-(3-(3,4-二氯苯基)-1-[(3-异丙氧基苯基)-乙酰]哌啶-3-基)乙基]-4-苯基-1-氮杂二环[2,2,2]辛烷氯化物(化合物 4), $M.P = 132^\circ\text{C}$

$$[\alpha]_D^{20} = +16.3^\circ (\text{C}=1, \text{在 } \text{CH}_3\text{OH} \text{ 中})$$

实施例 5



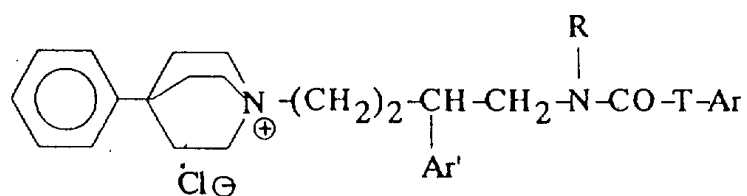
2. 65g 4-苯基奎宁环和 8.3g 制备 VII(C) 制得的苯磺酸酯溶于 40ml 乙腈中, 反应混合物回流 6 小时。真空浓缩, 残液溶于 CH_2Cl_2 , 依次用 1% 苯磺酸水溶液和水洗涤。有机相 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。用异丙醚沉淀残液, 得 8g 光学纯的 (+)-1-[2-{3-(3,4-二氯苯基)-1-[3-异丙氧苯基]乙酰基}哌啶-3-基]乙基]-4-苯基-1-氮杂二环[2,2,2]辛烷苯磺酸酯(化合物 5) $M. p. = 195.5^\circ\text{C}$

5). $M. p. = 195.5^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} = -50.7^\circ (C=1, \text{在 } \text{CH}_3\text{OH} \text{ 中})$

用实施例 1-5 的方法制备列于下表的化合物 6-12。

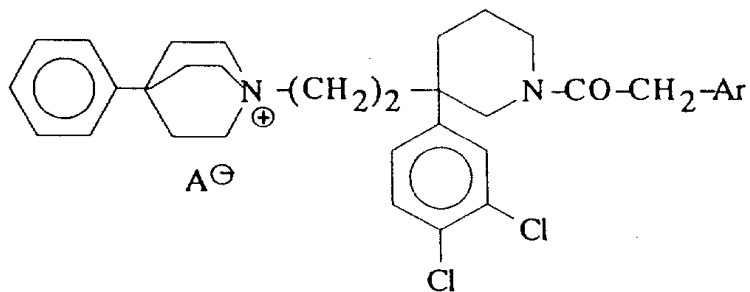
表 I



实施例 n°	Ar'	R	T	Ar	M.p. ; in °C 和/或 [α] _D *
6		CH ₃	-		150 -57, 9°
7		CH ₃	-		178
8		CH ₃	-CH ₂ -		97
9		H	-		104-106

* 旋转力[α]_D, 于 20℃, C=1 在 CH₃OH 中测定。

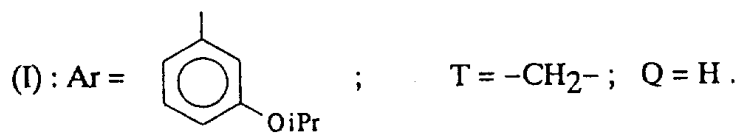
表 II



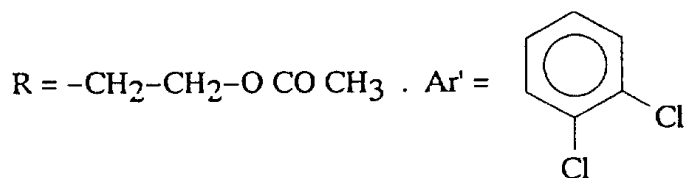
实施例 n°	Ar	A [⊖]	M.p. ; °C 和/或 [α] _D
10		Cl [⊖]	125 ; -16,0°
11		Br [⊖]	196-198
12		Cl [⊖]	156-160 +11,0°

5

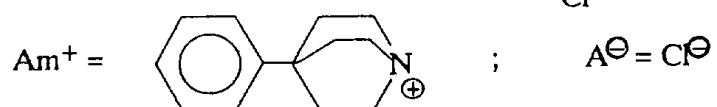
实施例 13



10



15



8. 2g 乙基草酰氯滴加到 19g 从制备(I)步骤(b)得到的 2-(2-四氢吡喃基氧乙基)-3,4-二氯苯基乙胺和 7g 三乙胺的溶液中。于室温反应混合物搅拌1小时, 减压浓缩。残液溶于乙醚, 依次用水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。残液用硅胶色谱分析, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(100/1 \text{ V/V})$ 作洗脱液, 得 16g 油状 N-乙基-2-(2-(2-四氢吡喃基氧乙基)-3,4-二氯苯基)乙胺。

步骤 2

16g 上述得到产物溶于 40ml THF, 于 50℃滴加到 1.7g LiAlH_4 在 5ml THF 的悬浮液中。反应混合物回流4小时, 冷却, 水解, 过滤并减压浓缩。残液用硅胶色谱分析, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(100/5 \text{ V/V})$ 作洗脱液, 得 14g 油状 N-(2-羟乙基)-2-(2-(2-四氢吡喃基氧乙基)-3,4-二氯苯基)乙胺。

步骤 3

于 0℃, 3.55g BOP 加到 2.4g 上述制备产物, 1.1g 三乙胺和 1.3g 3-异丙氧基乙酸于 60ml CH_2Cl_2 的溶液中。于 0℃, 反应混合物搅拌 1 小时, 依次减压浓缩, 溶于 AcOET, 水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。残液用硅胶色谱分析, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(100/3 \text{ V/V})$ 作洗脱液, 得 2.2g 油状 N-(2-羟乙基)-N-3-异丙氧苯基乙酰基-2-(2-(2-四氢吡喃基氧乙基)-3,4-二氯苯基)乙胺。

步骤 4

0.41g 乙酰氯加到 2.2g 上述得到产品于 10ml CH_2Cl_2 的溶液中, CH_2Cl_2 中有 0.56g 三乙胺。反应混合物搅拌 1 小时, 依次减压浓缩, 乙醚洗涤, 水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 2g 油状 $N-(2\text{-乙酰氧乙基})-N-3\text{-异丙氧苯基乙酰基}-2-(2\text{-四氢吡喃基氧乙基})-3, 4\text{-二氯苯基乙胺}$ 。

步骤 5

2g 上述得到的油状物溶于 20ml 用 HCl 饱和的甲醇, 于室温混合物搅拌 1 小时。反应混合物减压浓缩, 残液溶于 AcOET , 水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 硅胶色谱分析, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(100/3 \text{ V/V})$ 作洗脱液, 得 1.2g 油状 $N-(2\text{-乙酰氧基})-N-(3\text{-异丙氧苯基乙酰基})-2\text{-羟乙基}-3, 4\text{-二氯苯基乙胺}$ 。

步骤 6

0.5g 上述产物溶于 10ml CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 中有 0.11g 三乙胺。加入 0.125g 甲磺酰氯, 于室温, 反应混合物搅拌 30 分钟。反应混合物减压浓缩, 残液依次溶于 AcOET , 水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 0.5g 油状 $N-(2\text{-乙酰氧乙基})-N-(3\text{-异丙氧苯基乙酰基})-2\text{-甲磺酰氧乙基}-3, 4\text{-二氯苯基乙胺}$ 。

步骤 7

0.5g 上述产物和 0.25g 4-苯基奎宁环溶于 1ml 二甲基甲酰胺, 反应混合物于 80°C , 加热 2 小时。反应混合物倾入水中, 依次用 AcOET 萃取, 水洗涤, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 减压浓缩, 残液用硅胶色谱分析, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(100/5 \text{ V/V})$ 作洗脱液。纯馏分减压浓

缩,残液溶于 CH_2Cl_2 ,用乙醚沉淀,得 0.45g 1-[3,4-(3-二氯苯基)-4-(N-(2-乙酰氧乙基)-3-异丙氧苯基乙酰氧基)丁基]-1-氧双环[2,2,2]辛烷氯化物(化合物 13)。M. p 90—92°C。

实施例 14

片剂组成

化合物 4	250mg
乳糖	80mg
交联的 <i>Polyvidone</i>	20mg
甲基羟丙基纤维素	10mg
氢化蓖麻油	40mg

实施例 15

肠溶片组成:

片剂:

化合物 4	250mg
羟丙基纤维素	6mg
乳糖	62mg
微晶纤维素	60mg
羧甲基淀粉	12mg
聚乙二醇 6000	10mg

包衣:

<i>Endrager</i> L 100	1mg
-----------------------	-----

邻苯二甲酸二丁酯	1mg
异丙醇(蒸发的)	28mg

实施例 16

口服溶液,组成:

化合物 4	100mg
乙醇	100mg
丙二醇	50mg
<i>Polyvidone</i> 赋形剂	20mg
甘油	50mg
合成香料	2.5mg
纯水	qsp 1.0mg

实施例 17

注射用悬浮液含:

化合物 4	50mg
多乙氧基醚 80	1.5mg
聚亚氧乙基乙二醇	20mg
对羟基苯甲酸甲酯和丙酯	1.5mg
山梨醇	30mg
<i>Polyvidone</i> 赋形剂	10mg
注射用水	qsp 1mg

实施例 18

明胶胶囊组成:

化合物 4	2.5—250mg
改性玉米淀粉	50mg
滑石粉	25mg
无水胶态二氧化硅	1mg
硬脂酸	10mg
乳糖	qsp 100mg
明胶胶囊	

实施例 19

栓剂组成:

化合物 4	150mg
固态半合成甘油酯	qsp