

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl.⁴

C07D 213/61

A61K 31/44



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 86 1 00228 A

CN 86 1 00228 A

[43] 公开日 1986年10月29日

[21]申请号 86 1 00228

[22]申请日 86. 1. 15

[30]优先权

[32]85. 1. 16[33]瑞士[31]187/85

[71]申请人 弗·哈夫曼—拉罗切有限公司

地址 瑞士4002巴塞尔

[72]发明人 简·马里·克萨尔 阿尔布里特·埃登霍弗
亨利·拉姆茨

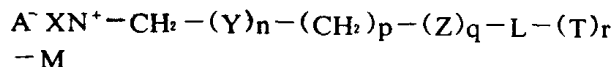
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 唐 跃 穆德俊

[54]发明名称 多环盐的制备方法

[57]摘要

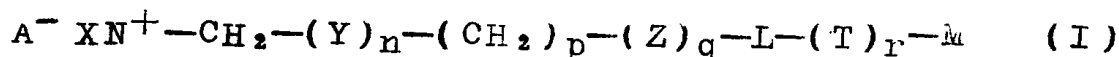
式(I)的盐可阻止在肠肝循环中肠对胆固醇和胆汁盐的再吸收。含有季氮原子的这些盐可以由相应的胺作原料来制备,式(I)中各符号如说明书中所定义。



(I)

242/8604245/12

1、制备分子式(I)的多环盐的方法。



其中:

A^- 为强有机酸或无机酸的负离子;

XN^+ 为被 R^1 、 R^2 和 R^3 取代的吡啶鎓、喹啶鎓、噻唑鎓或咪唑鎓;

n 、 q 和 r 为数字 1 或 0, p 为 1~15 之间的整数;

Y 为基团 CH_2 、 $C(H, OH)$ 或 $C(O)$;

Z 为 O 、 S 、 CH_2 、 $C(O)$ 、 NQ^1 、 SO_2 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(Q^1)$ 或 $N(Q^1)C(O)$;

L 为被 R^4 取代的对亚苯基;

M 为被 R^5 和 R^6 取代的苯基;

T 与 Z 相同或为 $C(CH_3)_2$ 、 C_2H_4 、 $C(Q^2)=C(Q^3)$ 、 $C\equiv C$ 、 $CH_2C(O)$ 、 $C(O)CH_2$ 、 CH_2O 或 OCH_2 ;

R^1 为 Ar 基、 $Ar-C_{1-4}$ 烷基、 ArO 或 $ArC(O)$;

Ar 为被 R^7 、 R^8 和 R^9 取代的苯基;

R^2 及 R^3 为 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_6H_5 , 但咪唑鎓基 XN^+ 上的 3 一位氮原子须被 Ar 、 $Ar-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 烷基取代;

R^4 到 R^9 为 H 、卤素、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 C_{1-4} -(烷基、烷氧基、烷硫基或烷基磺酰)、 $SO_2N(R, Q)$,

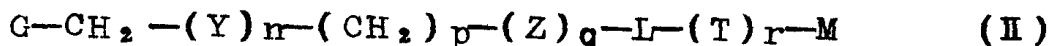
$C(O)N(Q^4, Q^5)$ 、 $C(O)Q^4$ 、 $C(O)OQ^4$ 或 $OC(O)Q^4$;

R 、 Q 、 Q' 、 Q'' 和 Q''' 为H或 C_{1-4} —烷基；

Q' 及 Q'' 为 C_{1-4} —烷基；

制备这种多环盐的方法包括：

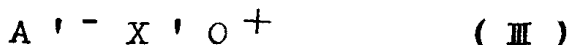
a) 用以分子式(II)表示的化合物与芳香胺 XN 作用， XN 相应地被取代成为 XN^+ 正离子；



式中 G 为一离去基团，或是和羟亚甲基 Y 生成一个环氧化物；

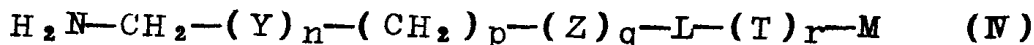
b) 通过吡喃𨾏盐与一个胺的作用：

吡喃𨾏盐的分子式为



其中 A'^- 为 BF_4^- 、 ClO_4^- 或 PF_6^- 等负离子， $X' O^+$ 为被 R' 、 R'' 和 R''' 取代的吡喃𨾏。

胺的分子式为



其中 XN^+ 、 n 、 p 、 q 、 r 、 Y 、 Z 、 T 、 L 及 M 与前面给出的意义相同。

吡喃𨾏盐与胺作用后，再用 A^- 把得到的盐的 A'^- 负离子置换下来。

2、按照权利要求1的盐的制备方法，其特征在于使用相应的原料，使 Y 为羟亚甲基。

3、按照权利要求1或2的盐的制备方法，其特征在于用相应的原料，使其中的 XN^+ 为对位被 R' 取代的吡啶𨾏。

4、按照权利要求1或2或3的盐的制备方法，其特征在于用相应的原料，使其中的 A^- 为 Cl^- 或 Br^- ； XN^+ 为对—苯基吡啶𨾏或对—苯甲酰基吡啶𨾏； p 为1、2、8或11各数； q 为1； n 和 r 为1或0； Y 为 $CHOH$ ； Z 为O、S、NH或 $C(O)NH$ ； R' 、 R''

和 R^6 为 H；或 R^4 为 CH_3 ； R^7 为 F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCH_3 或 SO_2CH_3 ，并均在 (T)_r 的对位；T 为 C(O)、O、S、 SO_2 、 CH_2 、 C_2H_4 、NH、 $C(O)CH_2$ 或 $NHC(O)$ 。

5、制备氯化 1-[2-羟基-3-[对-(对-硝基苯甲酰)苯氧基]丙基]-4-苯基吡啶鎓的方法，其特征在于用相应的原料。

6、制备以下各个产物之一的方法，其特征在于用相应的原料：

氯化 1-[12-(对-苯乙基苯氧基)十二烷基]-4-苯基吡啶鎓；

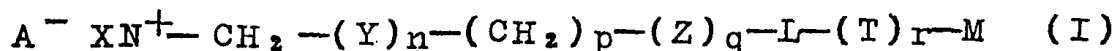
氯化 1-[3-[对-[(对-氯苯基)硫]苯氧基]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓；

氯化 1-[3-[对-(对-氟基苯甲酰)苯氧基]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓；

溴化 1-[9-(对-苯乙基苯氧基)壬基]-4-苯基吡啶鎓。

7、一种药用制剂的制备方法，此药用制剂特别适用于阻止在肠肝循环中肠对胆固醇和胆汁盐的再吸收，这种制备方法特征在于将按照权利要求 1-6 制得的任何一种盐加入适当的草本制剂的药物中。

8、通过权利要求 6 的方法或一个与其化学上明显等效的方法制备的符合分子式 (I) 的多环盐，



其中 A^- 、 XN^+ 、Y、Z、L、T、M、n、p、q 和 r 的意义与第一项权利要求中所给的意义相同。

9、通过权利要求 2 的方法或一个与其化学上明显等效的方法制备的权利要求 9 的盐，其中 Y 为羟亚甲基。

10、通过权利要求 3 的方法或一个与其化学上明显等效的方法制备的权利要求 8 或 9 的盐，其中 XN^+ 为对位被 R^1 取代的吡啶鎓。

11、通过权利要求4的方法或一个与其化学上明显等效的方法制备的权利要求8或9或10的盐,其中 A^- 为 Cl^- 或 Br^- ; XN^+ 为对一苯基吡啶鎓或对一苯甲酰基吡啶鎓; p为1、2、8或11各数; $q=1$; n和r为1或0; Y为 $CHOH$; Z为O、S、NH或 $C(O)NH$; R^4 、 R^5 和 R^6 为H; 或 R^4 为 CH_3 ; R^5 为在 $(T)_r$ 对位的F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCH_3 或 SO_2CH_3 ; T为 $C(O)$ 、O、S、 SO_2 、 CH_2 、 C_2H_4 、NH、 $C(O)CH_2$ 或 $NHC(O)$ 。

12、通过权利要求5的方法或一个与其化学上明显等效的方法制备的氯化1-[2-羟基-3-[对-(对一硝基苯甲酰)苯氧基]丙基]-4-苯基吡啶鎓。

13、通过权利要求6的方法或一个与其化学上明显等效的方法制备的以下各个产物之一:

氯化1-[12-(对一苯乙基苯氧基)十二烷基]-4-苯基吡啶鎓;

氯化1-[3-[对-[(对一氯苯基)硫]苯氧基]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓;

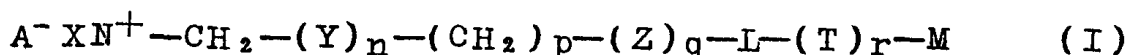
氯化1-[3-[对-(对一氟基苯甲酰)苯氧基]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓;

溴化1-[9-(对一苯乙基苯氧基)壬基]-4-苯基吡啶鎓。

多 环 盐 的 制 备 方 法

本发明所涉及的是新型多环盐，这类盐的制备方法以及这种盐作为药物的应用。

这类多环盐的分子式为：



其中：

A^- 为强有机酸或无机酸的负离子；

XN^+ 为被 R^1 、 R^2 和 R^3 取代的吡啶鎓、嘧啶鎓、噻唑鎓或咪唑鎓；

n 、 q 和 r 为数字 1 或 0， p 为 1~15 之间的整数；

Y 为基团 CH_2 、 $C(H, OH)$ 或 $C(O)$ 。

Z 为 O 、 S 、 CH_2 、 $C(O)$ 、 NQ^1 、 SO_2 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(Q^1)$ 或 $N(Q^1)C(O)$ ；

L 为被 R^4 取代的对一亚苯基；

M 为被 R^5 和 R^6 取代的苯基；

T 与 Z 相同或为 $C(CH_3)_2$ 、 C_2H_4 、 $C(Q^2)=C(Q^3)$ 、 $C\equiv C$ 、 $CH_2C(O)$ 、 $C(O)CH_2$ 、 CH_2O 或 OCH_2 ；

R^1 为 Ar 基、 $Ar-C_{1-4}$ 一烷基、 ArO 或 $ArC(O)$ ；

Ar 为被 R^7 、 R^8 和 R^9 取代的苯基；

R^2 及 R^3 为 H 、 C_{1-4} 一烷基、 C_{1-4} 一烷氧基或 C_6H_5 ，但咪唑鎓基 XN^+ 上的 3 一位氮原子须被 Ar 、 $Ar-C_{1-4}$ 一烷基或 C_{1-4} 一烷基取代；

R^4 到 R^7 为 H、卤素、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 C_1-4 —(烷基、烷氧基、烷硫基或烷基磺酰)、 SO_2 、 $N(R, Q)$ 、 $C(O)N(Q^4, Q^7)$ 、 $C(O)Q^4$ 、 $C(O)OQ^4$ 或 $OC(O)Q^4$;

R 、 Q 、 Q^4 、 Q^2 和 Q^7 为 H 或 C_1-4 —烷基;

Q^4 及 Q^7 为 C_1-4 —烷基。

上述的 C_1-4 基可以是直链，也可以是支链。例如：甲基、乙基、异丙基、甲氧基、甲硫基和甲磺酰基。强有机酸或无机酸负离子的例子分别有： C_1-4 —烷基磺酰氧基、苯磺酰氧基和甲苯磺酰氧基，以及 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 ClO_4^- 、 SO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 和 NO_3^- 。

分子式 (I) 表示的盐可以发生水合作用。这种水合作用可以发生在制造过程中，同时，由于起始无水的式 (I) 盐的吸湿性质，它可以逐渐成为水合盐。此外，分子式 (I) 表示的盐可以含一个或一个以上的不对称碳原子，因而它能以具有光活性的对映体、非对映体或以其混合物，例如外消旋物的形式存在。

分子式 (I) 所示的盐中， XN^+ 为对位被 R^1 取代的吡啶鎓的较好，特别是满足下述的盐： A^- 为 Cl^- 或 Br^- ； XN^+ 为对一苯基吡啶鎓或对一苯甲酰基吡啶鎓； p 的数值为 1、2、8 或 11； $q=1$ ； n 和 r 为 1 或 0； Y 为 $CHOH$ ； Z 为 O、S、NH 或 $C(O)NH$ ； R^4 、 R^7 和 R^6 为 H；或 R^4 为 CH_3 ； R^7 为在 $(T)_r$ 对位的 F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCH_3 或 SO_2CH_3 ；而 T 为 $C(O)$ 、O、S、 SO_2 、 CH_2 、 C_2H_4 、NH、 $C(O)CH_2$ 或 $NHC(O)$ 。

以下便是这些较好的盐的实例：

氯化 1—〔2—羟基—3—〔对—(对—硝基苯甲酰)苯氧基〕丙基〕—4—苯基吡啶鎓；

氯化 1—〔12—(对—苯乙基苯氧基)十二烷基〕—4—苯基吡

啉；

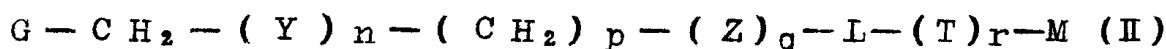
氯化 1 — [3 — [对 — [(对 — 氯苯基) 硫] 苯氧基] — 2 — 羟丙基] — 4 — 苯基吡啉；

氯化 1 — [3 — [对 — (对 — 氟基苯甲酰) 苯氧基] — 2 — 羟丙基] — 4 — 苯基吡啉；

溴化 1 — [9 — (对 — 苯乙基苯氧基) 壬基] — 4 — 苯基吡啉。

可以通过以下两种方法制备由分子式 (I) 表示的盐：

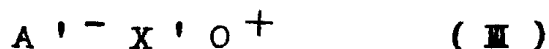
a) 用以分子式 (II) 表示的化合物与芳香胺 XN 作用， XN 相应地被取代为 XN^+ 正离子，



式中 G 为一离去基团，或和羟亚甲基 Y 生成一个环氧化物。

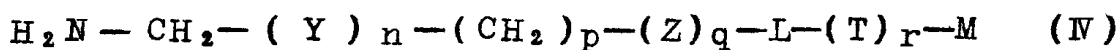
b) 通过吡喃盐与一个胺作用，再把得到的盐中的 A'^- 用 A^- 置换出来。

吡喃盐的分子式为：



其中 A'^- 为 BF_4^- ， ClO_4^- 或 PF_6^- 等负离子， $X' O^+$ 为被 R^1 ， R^2 和 R^3 取代的吡喃。

胺的分子式为：



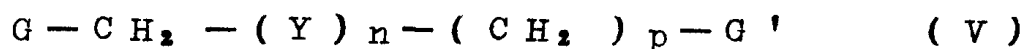
其中 XN^+ 、 n 、 p 、 q 、 r 、 Y 、 Z 、 T 、 L 及 M 与前面所给出的意义相同。

分子式 (II) 所表示的化合物中的离去基团 G 可以是：氯、溴、碘、甲磺酰氧基、苯磺酰氧基及甲苯磺酰氧基。胺 XN 与含有离去基团的化合物 (II) 的反应，可在反应混合物的回流温度下进行；如果反应所用的溶剂为芳香烃（例如甲苯或苯）、二甲基甲酰胺 (DMF) 或乙腈，反应温度可以方便地选择在 $80^\circ C$ 上下或室温，这决定于所用的试剂。

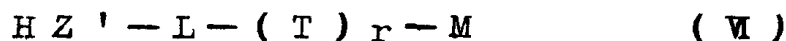
胺 XN 和环氧化物 (II) 的反应可以在水, 二氧六环或四氢呋喃 (THF) 等溶剂中进行, 反应介质要呈酸性 ($PH < 8$), 较为方便的是在含有相应的负离子 A^- 的酸的存在下进行。反应温度为反应混合物的回流温度, 合适的温度是 $70^\circ C$ 左右。

若用甲苯或 DMF 作溶剂, 吡喃鎓盐 (III) 与胺 (IV) 的反应可在 $0^\circ C \sim$ 室温下进行。

分子式 (II) 所表示的化合物当其中 $(Z)_q$ 等于 Z' 并代表 O、S、N (Q') 或 $OC(O)$ 时, 可通过 (V) 和 (VI) 之间的反应制备:



其中 G' 为一离去基团



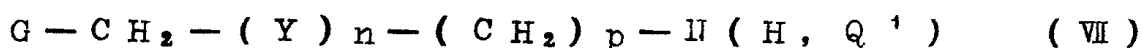
对于分子式 (II) 的卤化物, 例如 $(Z)_q$ 为氧的溴化物的制备, 可以使分子式 (V) 的二溴化物与分子式 (VI) 的一个酚在碱 (例如氢氧化钠) 的存在下进行反应, 溶剂可以是乙醇, 反应温度可以在 $80^\circ C$ 。要制备分子式 (II) 所对应的环氧化物, 可以使分子式 (V) 的氯代环氧化物 (例如 3-氯-1, 2-环氧丙烷) 与一个酚 (VI) 在碱性介质 (如吡啶) 中进行反应, 反应温度要高。要制备分子式 (II) $(Z)_q$ 为 NH 基的环氧化物, 可以使氯代环氧化物 (V) 与分子式 (VI) 的苯胺衍生物在碳酸钾的存在下加热反应, 反应温度要高, 例如在回流温度下。

在分子式 (II) 表示的化合物中, 当 Y 为羟亚甲基, Z 为氧, G 为甲磺酰氧基, 苯磺酰氧基或甲苯磺酰氧基时, 可用分子式 (II) 的相应的二醇 (其中 G 为 OH) 为起始原料来制备。这里的二醇的制备是通过分子式 (VI) 表示的相应酚与一个 3-甲苯磺酰氧基-1, 2-丙二醇的丙酮化合物相作用, 并使得到的二氧戊环开环。这一制备方法如实例

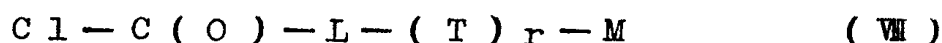
七所述。

当 $(Z)_q$ 为硫时，分子式 (II) 所表示的化合物可被氧化成相应的含磺酰基 $(Z)_q$ 的化合物 (II)。例如用间一氯过苯甲酸或过氧化氢和醋酸作氧化剂。

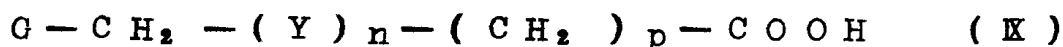
当 $(Z)_q$ 为 $N(Q')C(O)$ 时，类似前面讲过的胺 XN 和含有离去基团的化合物 (II) 的反应，分子式 (II) 所表示的化合物可以通过式 (VII) 的胺与式 (VIII) 的酰氯反应制得。胺的分子式为：



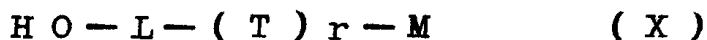
酰氯的分子式为：



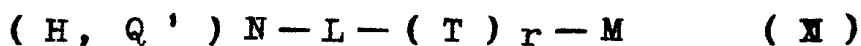
当 $(Z)_q$ 为 $C(O)O$ 或 $C(O)N(Q')$ 时，分子式 (II) 所表示的化合物可以通过已知方法使式 (IX) 的一个酸或此羧酸的衍生物（例如酰氯或酸酐）与式 (X) 的酚进行酯化制得。酸的分子式可以写作：



酚的分子式可以写作：

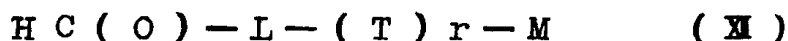


或者通过已知方法与式 (XI) 的胺反应。胺的分子式为：

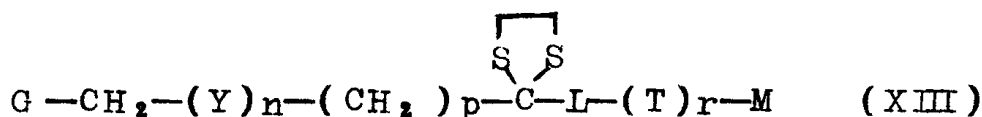


例如分子式 (IX) 表示的酸的酰氯（如 3-氯丙酰基氯）可以和分子式 (XI) 表示的一个胺，在氢氧化钠溶液存在下，于氯仿作溶剂的溶液中反应，得到一个由分子式 (II) 表示的酰胺，其中 $(Z)_q$ 为 $CONH$ 基。

当 $(Z)_q$ 为羰基或亚甲基时，分子式 (II) 表示的化合物的制备是通过已知方法，例如使一个分子式为 (XII)



的醛与 1, 3-丙二硫醇和丁基锂反应, 再使得到的锂盐与分子式 (v) 表示的卤化物 (其中 G' 代表卤素) 作用, 然后再与硫酸汞和甲醇反应, 使得到的式 (XIII) 酮缩硫醇转化成相应的式 (II) 表示的酮, 其中 (Z)_q 为羰基。酮缩硫醇的分子式为:



如果在阮内镍的存在下, 氢化酮缩硫醇, 则得到相应的式 (II) 表示的化合物, 其中 (Z)_q 为亚甲基。

吡喃翁盐 (见分子式 III) 可用已知的方法制备。例如可用相应的 α-或 γ-吡喃酮或 1, 5-二酮及 1, 5-二醛为起始原料进行制备。

式 (IV) 表示的胺可用已知方法制备。例如以二甲基甲酰胺为溶剂, 通过分子式 (II) 的卤化物与邻苯二甲亚酰胺钾反应, 然后将得到的邻苯二甲酰亚胺在乙醇中与水合肼作用。

分子式 (I) 表示的盐具有有价值的药理作用, 特别是这些盐可以阻止在肠肝循环中肠对胆固醇和胆汁盐的再吸收。因此, 可以用于控制和预防象高胆固醇血、动脉粥样硬化和肥胖病等疾病。

通过以下的动物实验, 可以证实这些盐能够阻止肠对胆固醇的再吸收:

给鼠猴口服所研究的物质, 同时喂给一种含有蛋白质、淀粉、三油酸甘油酯和 [26-¹⁴C] 一胆固醇的食物, 随后收集两天半的粪便, 取吃进的食物和排泄的粪便中含有的放射性胆固醇的差作为再吸收胆固醇的量, 用再吸收的量占服药前得到的对照值的百分数来表示胆固醇的再吸收值 (记作 CHORES)。下面的表中列出了用本发明的一些代表性产品所做试验而得出的结果, 其中对于每个试验化合物都列出了服用剂量 (微摩尔/公斤, 口服), 同时给出了不同情况下的 CHORES 值。此外, 表中还给出了试验化合物的急性毒性 (老鼠一次口服的急性毒性)

值。

分子式 (I) 表示的 化合物 (给出的是实 例序号)	剂 量 (微摩尔 / 公斤 , 口服)	C H O R E S (% 对照值)	急性毒性 (毫克 / 公斤 , 口服)
1	3 0	3 1	5 0 0 0
2 A) e)	3 0	4 5	5 0 0 0
2 A) o)	3 0	4 4	5 0 0 0
4 A) d)	3 0	4 7	
4 A) e)	3 0	3 9	

本发明的产品可以作为药物使用,例如可以制成药用制剂。如可口服的片剂、包衣片剂、糖衣药丸、硬的或软的胶囊,制成溶液、乳状液或悬浮液。

可用无药用活性的无机或有机载体与本发明的产物一起制成药用制剂。例如乳糖、玉米淀粉、滑石粉,硬脂酸及其盐都可以做成片剂、有包层的片剂、糖衣药丸和硬胶囊。植物油、蜡、脂肪、半固体和液体的多元醇类化合物适合于作软胶囊。然而这也要看活性物质的性质,在软胶囊的情况下,通常不需要载体。水、多元醇类化合物、蔗糖,转化糖及葡萄糖等适合作溶液或糖浆的载体。

药剂中还可以含有防腐剂、助溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、增香剂、用以改变渗透压的盐、缓冲剂、涂布剂或抗氧化剂。也可以含有其他在治疗上有用的物质。

正如前文所述,含有分子式 (I) 表示的盐的药物也在本发明的一个目的,即提供一种这种药物的制备方法,其中包括将一种或一种以上的本发明的产品,以及将一种或一种以上其他有药用价值的物质加到草

本制剂的药物中。

可以在很大范围内改变服药剂量。当然，这要适合于各个情况的个别需要。一般而言，口服，日剂量约50毫克到3克（大约200毫克~1克更好）应该是合适的。

实 例一

将2.06克（6.88毫摩尔）4-（2,3-环氧丙氧基）-4'-硝基二苯甲酮溶于50毫升二氧六环和25毫升水中，再加入1.06克（6.88毫摩尔）4-苯基吡啶。温度控制在70℃，在搅拌下加入1N盐酸，使 $\text{pH} < 8$ 。在70℃搅拌18小时后，冷却反应混合物至20℃，然后加入300毫升水，再以200毫升氯仿萃取三次。干燥并浓缩有机相，使残余物在丙酮中重结晶，得到氯化1-〔2-羟基-3-〔对-（对-硝基苯甲酰）苯氧基〕丙基〕-4-苯基吡啶鎓。产率：50%。熔点：240℃

原料环氧化物（熔点：120-122℃）的制备方法与实例2B）a）类似。

实 例二

2A）用与实例一类似的方法制备：

2A）a）氯化1-〔3-〔对-氟苯甲酰〕苯氧基〕-2-羟丙基-4-苯基吡啶鎓，熔点：234℃

2A）b）氯化1-〔3-〔对-（对-氟苯甲酰）苯氧基〕-2-羟丙基〕-4-苯基吡啶鎓，熔点：220℃

2A）c）氯化1-〔3-〔对-（对-溴苯甲酰）苯氧基〕-2-羟丙基〕-4-苯基吡啶鎓，熔点：180℃

2A）d）氯化1-〔3-〔对-（对-甲氧苯甲酰）苯氧基〕-2-羟丙基〕-4-苯基吡啶，熔点：207℃

2A）e）氯化1-〔3-〔对-（对-氟基苯甲酰）苯氧基〕-

2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 245°C

2 A) f) 氯化 1-[3-[(1-苯甲酰-邻-甲基)-氧]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 192°C

2 A) g) 氯化 1-[3-(对-苯甲酰苯氧基)-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 201°C

2 A) h) 氯化 1-[3-[对-甲磺酰基)苯甲酰]苯氧基]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 148°C

2 A) i) 氯化 1-[3-[对-[对-氯苯甲酰)苯胺基]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 248°C

2 A) j) 氯化 1-[3-[-(对-氯苯甲酰)苯基]硫]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 229°C

2 A) k) 氯化 1-[3-(对-苯甲基苯氧基)-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 220°C

2 A) l) 氯化 1-[3-[对-(氯苯氧基)苯氧基]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 208°C

2 A) m) 氯化 1-[3-(对-苯胺基苯氧基)-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 216°C

2 A) n) 氯化 1-[2-羟基-3-[对-[(硝基苯基)硫]苯氧基]-丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 234°C

2 A) o) 氯化 1-[3-[对-[(对-氯苯基)硫]苯氧基]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 187°C

2 A) p) 氯化 1-[3-[对-[(对-溴苯基)磺酰基]苯氧基]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 223°C

2 A) q) 氯化 1-[3-[对-(对-氯苯甲酰胺基)苯氧基]-2-羟丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 216°C

2 A) r) 氯化 1-[2-羟基-3-(对-苯甲酰甲基苯氧基)]

丙基〕—4—苯基吡啶鎓，熔点：249℃

2 A) s) 氯化 1—〔3—(4—联苯氧基)—2—羟丙基〕—4—苯基吡啶鎓，熔点：204℃

2 B) a 制备实例 2 A) f) 所用的原料环氧化物，按下列方法制备：

于反应器中加入 10·6 克 4—羟基—3—甲基苯甲酰基苯、50 克 3—氯—1, 2—环氧丙烷和 3 滴吡啶，在蒸汽浴中加热 12 小时后，减压蒸除过量的 3—氯—1, 2—环氧丙烷。将所得残余物溶于 20 毫升氯仿，并加入 20 毫升 3 N 氢氧化钠溶液后，在室温下振荡之。分出有机相，用水洗，蒸去溶剂至干。4—(2, 3—环氧丙氧基)—3—甲基苯甲酰基苯便从油状物中结晶出来。用乙醇重结晶后，产物的熔点为 56~58℃。

2 B) b) 以下的这些作为实例 2 A) e) 到 2 A) r) 原料的环氧化物的制备方法与实例 2 B) a) 的类似：

对—〔对—(2, 3—环氧丙氧基)苯甲酰〕苯基氰，熔点：
100~101℃，实例 2 A) e)

4—(2, 3—环氧丙氧基)—4'—(甲磺酰基)苯甲酰基苯，
熔点：165~167℃，实例 2 A) h)

4—氯—4'—〔(2, 3—环氧丙基)硫〕苯甲酰基苯，熔点：
94~95℃，实例 2 A) j)

1—〔对—(苯氧基)苯氧基〕—2, 3—环氧丙烷，熔点：
113~114℃(甲醇)，实例 2 A) k)

1—〔对—(对—氯苯氧基)苯氧基〕—2, 3—环氧丙烷，熔点：
49~52℃(乙酸乙酯—石油醚)，实例 2 A) l)

2, 3—环氧丙基对—(对—硝基苯硫)苯基醚，熔点：96~
99℃(甲醇—氯仿)，实例 2 A) n)

1—〔对—氯苄基硫〕苯氧基〕—2, 3—环氧丙烷, 熔点: 61~62°C (异丙醚), 实例 2 A) o)

对—〔(对—溴苄基)磺酰基〕—苄基 2, 3—环氧丙基醚, 熔点: 126~128°C (异丙醇), 实例 2 A) p)

对—氯—4'—(2, 3—环氧丙氧基) N—苯甲酰苯胺, 熔点: 181°C (异丙醇), 实例 2 A) q)

4'—(2, 3—环氧丙氧基)—2—苄基苯乙酮, 熔点: 85~86°C (异丙醇), 实例 2 A) r)

2 B) c) 实例 2 A) i) 产物的原料 (环氧化物) 的制备:

于反应器中加入 23.2 克 4—氯—4'—氨基苯甲酰基苯、9.2 克 3—氯—1, 2—环氧丙烷和 7 克碳酸钾, 加热回流 15 小时。真空蒸除过量的 3—氯—1, 2—环氧丙烷后, 用水和氯仿将固体残余物分开, 从有机相得到 4—氯—4'—〔(2, 3—环氧丙基)氨基〕苯甲酰基苯。用甲醇重结晶两次后, 产物熔点为 128~129°C。

实 例 三

将 3 克 (9.39 毫摩尔) 1—(3—溴丙氧基)—4—(2—苄乙基)苯和 5 克 4—苄基吡啶溶于 60 毫升甲苯中, 加热此溶液至 100°C 并维持 24 小时后, 冷却至 20°C。过滤、在二氯甲烷—丙酮中重结晶, 得产物溴化 1—〔3—(对—苄乙基苯氧基)丙基〕—4—苄基吡啶鎓, 产率: 70%, 熔点: 128°C

其中原料溴化物的制备方法如下:

将 1.4 克对—(2—苄乙基)苯酚溶于 10 毫升乙醇中, 将所得溶液加到由 0.282 克氢氧化钠和 10 毫升乙醇配制成的溶液中。再加入 1.44 毫升 1, 3—二溴丙烷。然后, 将此混合物加热到 80°C, 维持此温度 2 小时后, 任其自然降温至室温, 过滤。滤液用旋转式蒸发器蒸干, 将得到的干燥残余物溶于二氯甲烷, 通过硅胶加以提纯。得 1

—(3-溴丙氧基)—4-(2-苯乙基)苯, 为无色油状物。

实 例 四

4 A) 与实例三类似。

4 A) a) 由3-苯基吡啶制备溴化1-[3-(对-苯乙基苯氧基)丙基]-3-苯基吡啶鎓, 熔点: 155°C

4 A) b) 由4-苯基嘧啶制备溴化1-[3-(对-苯乙基苯氧基)丙基]-4-苯基嘧啶鎓, 熔点: 169°C

4 A) c) 由4-苯甲酰基吡啶制备溴化4-苯甲酰基-1-[3-(对-苯乙基苯氧基)丙基] 吡啶鎓, 熔点: 161°C

4 A) d) 由9-溴代壬基对苯乙基-苯醚(熔点: 31°C)制备溴化1-[9-(对-苯乙基苯氧基)壬基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 147°C

4 A) e) 由12-溴代十二烷基对-苯乙基-苯基醚(熔点: 50~51°C)制备溴化1-[12-(对-苯乙基苯氧基)十二烷基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 120°C

4 A) f) 由1-[对-(3-溴代丙氧基)苯基]-2-苯基-1-乙酮(熔点: 120°C)制备溴化4-苯基-1-[3-[对-(苯乙酰基)苯氧基]丙基]-吡啶鎓, 熔点: 189°C

4 A) g) 由4-(3-溴代丙氧基)苯甲酰基苯(熔点: 75~76°C, 由甲醇重结晶)制备溴化1-[3-(对-苯甲酰基苯氧基)丙基]-4-苯基吡啶鎓, 油状物。

4 A) h) 由4'-(3-溴代丙氧基)-4-氯代苯甲酰基苯(熔点: 73~75°C, 用甲醇重结晶)制备溴化1-[3-[对-(对-氯代苯甲酰)苯氧基]丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 211°C

4 A) i) 由4-(3-氯代丙酰胺基)苯甲酰基苯制备氯化1-[2-[对-(对-苯甲酰基)氨基甲酰基]乙基]-4-苯基吡啶鎓,

熔点: 251°C

4 A) j) 由 1-(3-溴代丙氧基)-4-(对-氯代苯氧基) 苯(沸点: 155-160°C/0.98 Torr (七)) 制备溴化 1-[3-[对-(对-氯代苯氧基) 苯氧基] 丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 172°C

4 A) k) 由 4-(3-溴代丙氧基)-4'-硝基苯甲酰基苯制备溴化 1-[3-[对-(对-硝基苯甲酰) 苯氧基] 丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 222°C

4 A) l) 由 4-(12-溴代十二烷氧基)-4'-硝基苯甲酰基苯制备溴化 1-[12-[对-(对-硝基苯甲酰) 苯氧基] 十二烷基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 126~127°C

4 A) m) 由 4-(3-溴代丙氧基)-4'-三氟甲基苯甲酰基苯制备溴化 1-[3-[对-(对-三氟甲基苯甲酰) 苯氧基] 丙基]-4-苯基吡啶鎓, 熔点: 173~177°C

4 B) 实例 4 A) i) 产物的原料(氯代物)的制备方法如下:

将 3.95 克对-氨基苯甲酰基苯溶于 100 毫升氯仿中, 再加入 2.6 克 3-氯代丙酰氯和 26 毫升 1 N 的氢氧化钠溶液后, 在室温下搅拌。反应完后, 分出有机相, 并用水、1 N 盐酸和水依次洗, 干燥、蒸发, 最后得到一个油状物。在甲醇中重结晶后得产物 4-(3-氯代丙酰胺基) 苯甲酰基苯, 熔点: 135~136°C

实 例 五

首先使强碱型苯乙烯-二乙烯苯离子交换树脂(牌号: IRA 400) 带上氯离子, 实例三给出的溴化物产物通过这种离子交换树脂后变成氯化 1-[3-(对-苯乙基苯氧基) 丙基]-4-苯基吡啶鎓, 产率: 95%, 熔点: 126°C.

实 例 六

用类似实例五的方法制备氯化物：

6 a) 由实例 4 A) h) 给出的溴化物制备氯化 1 - [3 - [对 - (对 - 氯代苯甲酰) 苯氧基] 丙基] - 4 - 苯基吡啶鎓，熔点：196 °C；

6 b) 由实例 4 A) k) 给出的溴化物制备氯化 1 - [3 - [对 - (对 - 硝基苯甲酰) 苯氧基] 丙基] - 4 - 苯基吡啶鎓，熔点：201 ~ 203 °C；

6 c) 由实例 4 A) l) 给出的溴化物制备氯化 1 - [12 - [(对 - 硝基苯甲酰) 苯氧基] 十二烷基] - 4 - 苯基吡啶鎓，熔点：146 °C；

6 d) 由实例 4 A) m) 给出的溴化物制备氯化 1 - [3 - [对 - (对 - 三氟甲基苯甲酰) 苯氧基] 丙基] - 4 - 苯基吡啶鎓，熔点：170 ~ 172 °C。

实 例 七

反应条件与实例三类似。向 120 毫升甲苯中加入 9.5 克 (20.15 毫摩尔) 对甲苯磺酸 [(S) - 2 - 羟基 - 3 - [对 - (对 - 硝基苯甲酰) 苯氧基] 丙基] 酯和 10 克 4 - 苯基吡啶，反应后得 4.6 克氯化 1 - [(R) - 2 - 羟基 - 3 - [对 - (对 - 硝基苯甲酰) 苯氧基] 丙基] - 4 - 苯基吡啶鎓，熔点：238 °C， $[\alpha]_D^{20}$ ：+43.8° (c : 0.8 % , 甲醇)

原料甲苯磺酸酯的制备方法如下：

a) 将 1 克 4 - 羟基 - 4' - 硝基苯甲酰基苯加到 8 毫升 DMF (其中含有 110 毫克氢化钠) 中，加热反应混合物至 40 ~ 50 °C，维持加热 30 分钟。而后加入 1.29 克 (R) - 3 - 甲苯磺酰氧基 - 1, 2 - 丙二醇的丙酮化合物和微量碘化钠，在氩气保护下油浴加热到 150 °C，并维持此温度 4 小时。反应完毕后，纯化产品。得 930 毫克 (64 %) 4 - [[(S) - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 二氧戊环 -

4-基] 甲氧基] -4'-硝基苯甲酰基苯。熔点：92~93℃，
[α]_D²⁰：+5.3° (c：1%，甲醇)。

b) 将0.5克上步得到的二氧戊环衍生物溶于5毫升THF中，
再将此溶液加到0.5毫升25%的盐酸溶液里，在室温下搅拌3小时。
反应完毕后得到420毫克(95%) 4-[(R)-2,3-二羟基
丙氧基] -4'-硝基苯甲酰基苯。熔点：104~105℃，
[α]_D²⁰：-7.17° (c：0.6%，甲醇)

c) 将500毫克由b)步得到的二醇溶于7.5毫升二氯甲烷中，
再把此溶液加到0.75毫升吡啶和299毫克甲苯磺酰氯的混合物中，
在室温下搅拌24小时。反应完毕后，得到500毫克(67%)所需
要的甲苯磺酸酯。[α]_D²⁰：+4.99° (c：0.8%，甲醇)

实 例 A

用已知方法制备具有以下组成的片剂：

分子式(I)表示的盐	200毫克
微晶纤维素	155毫克
玉米淀粉	25毫克
羟丙基甲基纤维素	20毫克
滑石	25毫克
	425毫克