[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
A61K 31/445

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96107556.2

[43]公开日 1997 年 9 月 17 日

[11] 公开号 CN 1159325A

[22]申请日 96.5.24

[30]优先权

[32]95.5.26 [33]WO[31]PCT / IB95 / 00398

[71]申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

[72]发明人 B·L·切纳德 F·S·曼尼提

[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 黄革生

权利要求书 8 页 说明书 109 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 帕金森氏综合症的协同治疗

[57]摘要

本发明涉及治疗帕金森氏病的方法，即对患帕金森氏病的哺乳动物用前脑选择性 NMDA 拮抗剂和能够增强兴奋性由丘脑前外侧核向皮质反馈的化合物进行联合治疗。本发明还涉及含协同治疗剂的药物组合物。

权 利 要 求 书

1. 治疗哺乳动物帕金森氏病的方法，该法包括给所述患帕金森氏病的哺乳动物联合服用有效治疗量的前脑选择性 N－甲基－D－天冬氨酸盐（NMDA）拮抗剂和可以增强由丘脑前外侧核向皮质反馈兴奋性的药物。

2.权利要求 1 的方法，其中所述能够增强由立脑前外侧核向皮质反馈兴奋性的药物选自多巴胺激动剂，多巴胺 D_1 激动剂，多巴胺 D_2 激动剂、多巴胺/β－肾上腺素能受体激动剂，多巴胺/5－羟色胺摄入抑制剂/5－羟色胺－1A 激动剂，多巴胺/阿片激动剂，腺苷受体激动剂，α_2－肾上腺素能拮抗剂/多巴胺激动剂，α_2－肾上腺素能/多巴胺 D_2 激动剂，多巴胺摄入抑制剂，单胺氧化酶抑制剂，单胺氧化酶－B 抑制剂，COMT 抑制剂和左旋多巴。

3.权利要求 2 的方法，其中所述前脑选择性 NMDA 拮抗剂为 NR2B 亚型选择性拮抗剂。

4.权利要求 3 的方法，其中兴奋性反馈增强剂为左旋多巴。

5.权利要求 4 的方法，该方法还包括用左旋多巴脱羧酶抑制剂治疗所述哺乳动物。

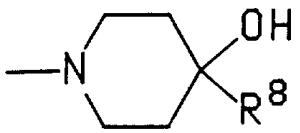
6.权利要求 5 的方法，其中所述 NR2B 亚型选择性 NMDA 拮抗剂为下面通式的化合物，

或它们的可以药用的酸加成盐，其中：

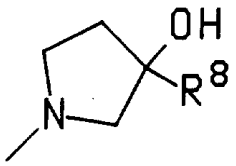
（a）R^2和R^5分开，R^1，R^2，R^3和R^4各自独立为氢、（C_1－C_6）烷基，卤素，CF_3，OH或OR^7，且R^5为甲基或乙基；或

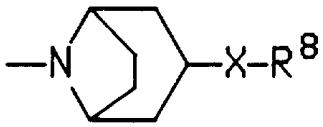
（b）R^2和R^5一块引入，为，形成色满－4－醇环，R^1，R^3和R^4各自独立为氢，（C_1－C_6）烷基，卤素，CF_3，OH或OR^7；

R^6为



；





；

R^7为甲基，乙基，异丙基或正丙基；

R^8为高达三个取代基随意取代的苯基，这些取代基各自独立选自（C_1－C_6）烷基、卤素或CF_3；X为O，S或$(CH_2)_n$；

n为零、1、2或3。

7.权利要求6的方法，其中所述的化合物为（+）－（1S，2S）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇。

8.权利要求7的方法，其中所述左旋多巴脱羧酶抑制剂为甲基多巴肼（Carbidopa）。

9.权利要求6的方法，其中所述化合物为（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇。

10.权利要求9的方法，其中所述左旋多巴脱羧酶抑制剂为甲基多巴肼。

11.权利要求6的方法，其中所述化合物为（3R，4S）－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇。

12.权利要求11的方法，其中所述左旋多巴脱羧酶抑制剂为甲基多巴肼。

13.药物组合物，该组合物包括治疗帕金森氏病有效量的前脑选择性NMDA拮抗剂和兴奋性反馈增强剂相结合，以及可以药用的稀释剂或载体。

14.权利要求13的药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（+）－（1S，2S）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇，所述的兴奋性反馈增强剂为左旋多巴。

15.权利要求14的药物组合物，该组合物还包含甲基多巴肼。

16.权利要求13的药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇，所述兴奋性反馈增强剂为左旋多巴。

17.权利要求16的药物组合物，该组合物还含甲基多巴肼。

18. 权利要求13的药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（3R，4S）－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇，所述兴奋性反馈增强剂为左旋多巴。

19.权利要求18的药物组合物，该组合物还含甲基多巴肼。

20.将第一种药物组合物与第二种药物组合物合用于治疗帕金森氏病，以达到获得的抗哺乳动物帕金森氏病效应强于分开服用所述第一种和第二种药物组合物获得的总效应，所述第二种药物组合物含一定量兴奋性反馈增强剂和可以药用的载体或稀释剂，所述第一种药物组合物含一定量前脑选择性NMDA拮抗剂和可以药用的载体或稀择释剂。

21.权利要求20中的第一种药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（+）－（1S，2S）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇。

22.权利要求20中的第一种药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇。

23.权利要求20中的第一种药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（3R，4S）－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇。

24.第一种药物组合物与第二种药物组合物联合使用，以期获得的抗哺乳动物帕金森氏病效应强于分开服用所述第一种和第二种药物组合物获得的效应，所述第二种药物组合物含一定量左旋多

巴，一定量左旋多巴脱羧酶抑制剂和可以药用的载体或稀释剂，所述第一种药物组合物含一定量前脑NMDA拮抗剂和可以药用的载体或稀释剂。

25.权利要求24的第一种药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（+）－（1S，2S）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇。

26.权利要求24的第一种药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇。

27.权利要求24的第一种药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（3R，4S）－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇。

28.第一种药物组合物与第二种药物组合物的联合应用，以期达到抗哺乳动物的帕金森氏病效应强于分开服用第一种和第二种药物组合物获得的总效应，所述第二种药物组合物含一定量前脑选择性NMDA拮抗剂和可以药用的载体或稀释剂，所述第一种药物组合物含一定量兴奋性反馈增强剂和可以药用的载体或稀释剂。

29.权利要求28的第一种药物组合物，其中所述兴奋性反馈增强剂为左旋多巴。

30.第一种药物组合物与第二种药物组合物的联合应用，以期获得的抗哺乳动物帕金森氏病效应强于分开服用所述第一种和第二种药物组合物获得的总效应，所述第二种药物组合物含一定量前脑NMDA选择性拮抗剂和一定量左旋多巴脱羧酶择抑制剂以及可以药用的载体或稀释剂，所述第一种药物组合物含一定量左旋多巴

和可以药用的载体或稀释剂。

31.第一种药物组合物与第二种药物组合物及第三种药物组合物联合应用，以期获得的抗哺乳动物帕金森氏病效应使于分开服用所述第一种和第二种药物组合物的总效应，所述第二种药物组合物含一定量左旋多巴和可以药用的载体或稀释剂，所述第三种药物组合物含左旋多巴脱羧酶抑制剂及可以药用的载体或稀释剂，所述第一种药物组合物含前脑选择性NMDA拮抗剂及可以药用的载体或稀释剂。

32.权利要求31的第一种药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（+）－（1S，2S）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇。

33.权利要求31的第一种药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇。

34.权利要求31的第一种药物组合物，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（3R，4S）－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇。

35.第一种药物组合物与第二种药物组合物及第三种药物组合物的联合应用，以期达到抗哺乳动物帕金森氏病的效应强于分开服用所述第一种和第二种药物组合物获得的总效应，所述第二种药物组合物含一定量前脑选择性NMDA拮抗剂和可以药用的载体或稀择释剂，所述第三种药物组合物含左旋多巴脱羧酶抑制剂和可以药用的载体或稀释剂，所述第一种药物组合物含一定量左旋多巴或可以药用的载体或稀释剂。

36.达到治疗哺乳动物帕金森氏病协同效应的方法，该法包括让所述哺乳动物服用2种治疗剂，它们选自：

（a）前脑选择性NMDA拮抗剂；

（b）兴奋性反馈增强剂；

其中（a）的单独用量和（b）的单独用量不足以达到治疗效应；

其中联合使用的疗效比分开服用该量的各个治疗剂产生的总疗效要强。

37.权利要求36的方法，其中一定量前脑选择性NMDA拮抗剂和一定量兴奋性反馈增强剂同时服用。

38.权利要求36的方法，其中一定量前脑选择性NMDA拮抗剂和一定量兴奋性反馈增强剂按任何次序顺序给药。

39.权利要求37的方法，其中兴奋性反馈增强剂为左旋多巴，还包括服用一定量甲基多巴肼。

40.权利要求38的方法，其中所述兴奋性反馈增强剂为左旋多巴，还包括服用一定量甲基多巴肼。

41.权利要求36的方法，其中所述前脑选择性拮抗剂选自（+）-（1S，2S）-1-（4-羟基苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶子基）-1-丙醇；（1S，2S）-1-（4-羟基-3-甲氧苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶子基）-1-丙醇；以及（3R，4S）-3-（4-（4-氟苯基）-4-羟基哌啶-1-基）色满-4，7-二醇。

42.权利要求41的方法，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（+）-（1S，2S）-1-（4-羟基苯基）-2-（4-羟

基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇。

43.权利要求41的方法，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇。

44.权利要求41的方法，其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（3R，4S）－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇。

说　明　书

帕金森氏综合症的协同治疗

本发明涉及帕金森氏病（以及帕金森氏综合症）的治疗领域。本发明特别涉及治疗患帕金森氏病的哺乳动物，包括给所述的哺乳动物服用协同量的前脑选择性N－甲基－D－天冬氨酸盐（后面用NMDA表示）拮抗剂和能够增加兴奋性由丘脑前外侧核向皮质反馈的化合物，以便使患帕金森氏病的哺乳动物重新建立兴奋性由丘脑前外侧核向皮质反馈的平衡。

帕金森氏综合症是一种隐袭性疾病，该病以进行性震颤、运动徐缓和强直等症状为特征。在症状开始出现的5～10年之内该病就可以致命。帕金森氏病的根本原因是nigrostriatal通路中的多巴胺能神经退化。这些多巴胺能神经是控制运动功能的神经反馈循环部分。这些神经退化造成该运动循环中的数种神经通路活性的毒性改变。这些变化的后果是，明显降低由丘脑前外侧向前运动皮质的反馈。这种反馈损失造成疾病的运动症状。

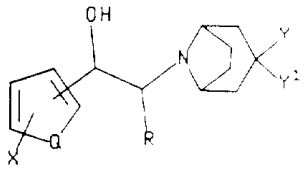
到目前为止，左旋多巴的治疗是帕金森氏综合症唯一成功的治疗。左旋多巴是多巴胺的前体。使用这种药物治疗可部分恢复引起nigrostriatal多巴胺能神经退化的纹状体中多巴胺的损失。使用左旋多巴大大提高了帕金森氏综合症病人生活质量和寿命。不过，用左旋多巴治疗帕金森氏综合症也存在不少欠缺。现在左旋多巴常常与左旋多巴脱羧酶抑制剂一块给药，例如与Carbidopa或benserazide

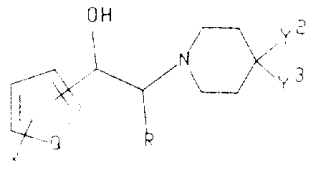
一块给药。这样就防止了左旋多巴在中枢神经系统外转化为多巴胺，并进一步改善了这种治疗的得/失比。不过，左旋多巴治疗毕竟仅仅治疗疾病症状，并不减缓或逆转疾病的进程。进一步说，在开始治疗的几年内，左旋多巴对该病运动症状的治疗效应也在下降。这种疗效降低还常常伴随发生严重的运动障碍和左旋多巴诱发的精神混乱、幻觉、妄想狂和谵妄。很明显，需要发展新的治疗策略，以便加强对帕金森氏综合症的治疗，同时减小引副作用，这些副作用使目前的治疗受到限制。

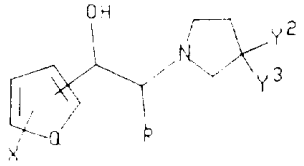
其它途径亦考虑用于治疗帕金森氏病。其中有些途径以取代丘脑中多巴胺功能损失为目标。这些途径有：包括多巴胺 D_1 受体激动剂、多巴胺 D_2 受体激动剂、多巴胺 D_5 受体激动剂和多巴胺/阿片受体激动剂在内的多巴胺受体激动剂；多巴胺摄入抑制剂；酪氨酸羟化酶兴奋剂；单胺氧化酶抑制剂和单胺氧化酶－B抑制剂；以及儿茶酚邻位甲基转移酶（COMT）抑制剂。还有其它治疗途径也在考虑之中，这些治疗途径的目标是通过各种机制恢复由丘脑前外侧向前运动皮质的反馈。这些途径有：AMPA 拮抗剂、γ－氨基丁酸（GABA）激动剂、aminergic 受体激动剂、毒蕈碱受体拮抗剂、腺苷调节剂、阿片受体拮抗剂、乳酸脱氢酶（LDH）兴奋剂、缩胆囊素（CCK）受体激动剂、缩胆囊素受体拮抗剂、腺苷受体激动剂、的素－1（IL－1）拮抗剂、生长因子、抗炎剂、抗氧化剂、免疫增强剂、血清素摄入抑制剂、以及 aminergic 再吸收抑制剂。尽管这些途径中有些已经显示了动物实验的基础，不过还没有一种治疗证实对人的帕金森氏病有效。

在美国专利 5，185，343；5，272，160 和 5，338，754

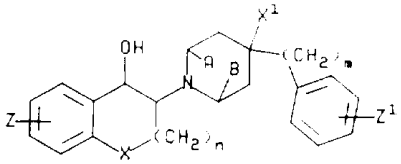
中 Chenard 发明了下面通式的化合物是 NMDA 拮抗剂，并可用于治疗帕金森氏病，所有这三个专利这里均作为参考文献。







在美国专利 5，356，905 中 Butler 发明了下面通式的化合物是 NMDA 拮抗剂，并可用于治疗帕金森氏病，该专利这里亦作为参考文献。



在美国专利 5，356，905 中 Butler 发明了下面通式的化合物是 NMDA 拮抗剂，并可用于治疗帕金森氏病，该专利这里亦作为参考文献。

对 Butler 和 Chenard 发明的 NMDA 拮抗剂进行筛选试验时 Williams 等发现（见于 Neuro,10,267-278 （1993）），它们是 NR2B 亚型选择性 NMOA 拮抗剂。对文献中报道的这些已经有了充分理解认识到“NR2A”、“NR2B”和“NR2D”等命名可用于描述大鼠 NMDA 受体，在其它哺乳动物包括人中也存在类似受体，而且有不同的命名。

本发明告诉我们，对含 NR2B 亚型的受体有选择性的前脑选择性 NMDA 拮抗剂亦可与左旋多巴产生协同作用，逆转帕金森氏病动物模型的运动缺损。NMDA 受体由 NR1 亚型和一种或多种 NR2 亚

型， NR2A， NR2B， NR2C 或 NR2D 组成（Monger et al.,Science,256,1217-1221(1992)）。已经发现， NR2B 选择性 NMDA 拮抗剂能够抑制含有 NR2B 亚型的 NMDA 受体，而对缺乏这种亚型的 NMDA 受体很少有效。到目前为止，文献中仅报道了在帕金森氏综合症动物模型上与左旋多巴有协同作用的非选择性 NMDA 拮抗剂。非选择性 NMDA 拮抗剂的例子有： MK801 、 CGS － 19.755 或 CNS － 1102 。本发明表明，正是含 NR2B 的 NMDA 受体是非选择性药物的重要作用位点。

使用本发明的前脑选择性 NMDA 拮抗剂时，服用一些别的 NMDA 拮抗剂出现的副作用或者观察不到，或明显降低。这样一来，本发明通过 NMDA 拮抗剂与左旋多巴协同使用，允许发挥左旋多巴的全部疗效。

本发明涉及治疗哺乳动物帕金森氏病的方法，该方法包括给所述患帕金森氏哺乳动物联合服用有效量前脑选择性 NMDA 拮抗剂和能够增加由丘脑前外侧核向皮质反馈兴奋性的试剂（兴奋性反馈增强剂）。

本发明范围内的优选的方法是按前面段落中所述的方法治疗患帕金森氏病的哺乳动物的帕金森氏病，其中能够增加由丘脑前外侧核向皮质反馈兴奋性的试剂选自多巴胺激动剂、多巴胺 D_1 激动剂、多巴胺 D_2 激动剂、多巴胺/β － 类胃上腺素能受体激动剂、多巴胺/5 － 羟色胺摄入抑制剂/5 － 羟色胺 － 1A 激动剂、多巴胺/阿片激动剂、腺苷受体激动剂、α_2 － 类肾上腺素能多巴胺 D_2 激动剂、多巴胺摄入抑制剂、单胺氧化酶 － β 抑制剂、 COMT 抑制剂和左旋多巴。

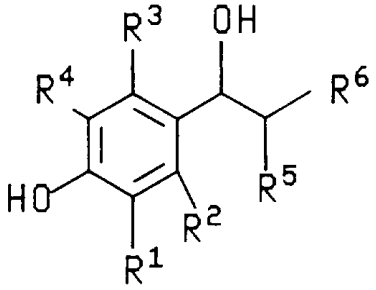
本发明范围内更优选的方法是前面段落中描述的方法，其中所

说的前脑选择性NMDA拮抗剂为NR2B亚型选择性NMDA拮抗剂。

本发明范围内更为优选的方法是前面段落中描述的方法，其中所说的兴奋性反馈增强剂为左旋多巴。

本发明范围内更为优选的方法是前面段落中描述的方法，其中包括用左旋多巴脱羧酶抑制剂治疗所述的哺乳动物。

本发明范围内更为优选的方法是前面段落中描述的方法，其中所说的NR2B亚型选择性NMDA拮抗剂或为下面通式的化合物或为它们的可以药用



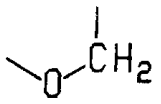
，

（I）

的酸的加成盐，其中

（a）R^2和R^5分别选择，R^1、R^2、R^3和R^4各自独立为氢、（C_1-C_6）烷基、卤素、CF_3、OH或OR^7，R^5为甲基或乙基；

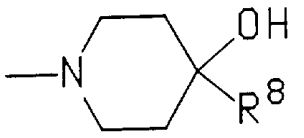
（b）R^2和R^5共同为

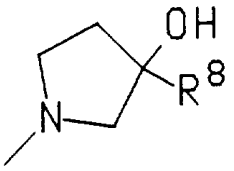


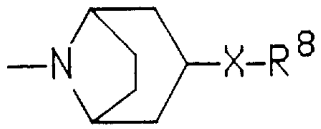
，

，形成色满－4－醇环，R^1、R^3和R^4各自独立为氢、（C_1-C_6）烷基，卤素、CF_3，OH或OR^7；

R^6为下面通式的基，



，




；

R^7为甲基、乙基、异丙基和正丙基；

R^8为被多达3个取代基随意取代的苯基，这3个取代基各自独立选自（C_1－C_6）烷基，卤素和CF_3；

X为O，S或（CH_2）$_n$；

n为零，1、2或3。

前面段落中描述的本发明范围内的3个化合物特别优选。这3个化合物是（+）－（1S，2S）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇；（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇；如（3R，4S）－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇。

前面段落中的本发明范围内的特别优选的方法包括同时服用左旋多巴脱羧酶抑制剂甲基多巴肼（Carbidopa）和一种特别优选的化合物。

本发明范围还包括药物组合物，药物组合物包括前脑选择性

NMDA 拮抗剂和兴奋性反馈增强剂的联合，使达到治疗帕金森氏病有效量，以及包括可以药用的稀释剂或载体。

特别优选的药物组合物是前面段落中描述的组合物，其中：

（a）所述前脑选择性 NMDA 拮抗剂为（+）-（1S，2S）-1-（4-羟基苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶子基）-1-丙醇，所述兴奋性反馈增强剂为左旋多巴；

（b）所述前脑选择性 NMDA 拮抗剂为（1S，2S）-1-（4-羟基-3-甲氧苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶子基）-1-丙醇，所述兴奋性反馈增强剂为左旋多巴；

（c）所述前脑选择性 NMDA 拮抗剂为（3R，4S）-3-（4-（4-氟苯基）-4-羟基哌啶-1-基）-色满-4，7-二醇，所述兴奋轩性反馈增强剂为左旋多巴。

本发明范围内的更特别优选的组合物是前面段落中描述的还包括甲基多巴肼的组合物。

本发明范围内还有一种情况是第一种药物组合物与第二种药物组合物联合使用，以便对患帕金森氏病哺乳动物的抗帕金森氏病效应比分开服用所述另一种药物组合物和第二种药物组合物得到的综合效应还强，它的第二种药物组合物由一定量兴奋性反馈增强剂和可以药用的载体或稀释剂组成，所述第一种药物组合物由一定量前脑选择性 NMDA 拮抗剂和可以药用的载体或稀释剂构成。

在前面段落中描述的本发明范围内的特别优先的组合物是这样一些组合物，这些组合物中：

（a）所述前脑选择性 NMDA 拮抗剂为（+）-（1S，2S）-1-（4-羟基苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶子基）

－1－丙醇；

（b）所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇；

（c）所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（3R，4S）－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇。

本发明范围内还有另一种情况是第一种药物组合物与第二种药物组合物联合使用，以便对患帕金森氏病哺乳动物的抗帕金森氏病效应比分开服用所述第一种药物组合物和第二种药物组合物得到的综合效应强，它的第二种药物组合物由一定量的左旋多巴，一定量的左旋多巴脱羧酶抑制剂和可以药用的载体或稀释剂组成，所述的第一种药物组合物由一定量的前脑选择性NMDA拮抗剂和可以药用的载体或稀释剂组成。

在前面段落中描述的本发明范围内的特别优选的组合物是这样一些组合物，这些组合物中：

（a）所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（+）－（1S，2S）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇；

（b）所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶子基）－1－丙醇；

（c）所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（3R，4S）－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7

一二醇。

本发明范围内还有一种情况是，第一种药物组合物与第二种药物组合物联合使用，以便对患帕金森氏病哺乳动物的抗帕金森氏病效应比分开用所述第一种药物组合物和第二种药物组合物得到的综合效应强，它的第二种药物组合物由一定量前脑选择性 NMDA 拮抗剂和可以药用的载体或稀释剂组成，所述第一种药物组合物由一定量兴奋性反馈增强剂和可以药用的载体或稀释剂组成。

前面段落中描述的本发明范围内的特别优选的组合物是其中所述兴奋性反馈增强剂为左旋多巴的组合物。

本发明范围内还有一种情况是，第一种药物组合物与第二种药物组合物联合使用，以便对患帕金森氏病哺乳动物的抗帕金森氏病效应比分开服用所述第一种药物组合物和第二种药物组合物得到的综合效应还强，它的第二种药物组合物由一定量前脑选择性 NMDA 拮抗剂和一定量左旋多巴脱羧酶以及可以药用的载体或稀释剂组成，所述第一种药物组合物由一定量左旋多巴组成。

本发明范围内还有一种情况是，第一种药物组合物与第二种药物组合物及第三种药物组合物联合使用，以便对患帕金森氏病的哺乳动物的抗帕金森氏病效应比分开服用所述第一种药物组合物和第二种药物组合物的综合效应还强，它的第二种药物组合物由一定量左旋多巴和可以药用的载体或稀释剂组成，所述第三种药物组合物由左旋多巴脱羧酶抑制剂及可以药用的载体或稀释剂组成，所述第一种药物组合物由前脑选择性 NMDA 拮抗剂和可以药用的载体或稀释剂组成。

前面段落中描述的本发明范围内的特别优选的组合物是这样一

些组合物，在这些组合物中：

（a）所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（+）-（1S，2S）-1-（4-羟基苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶子基）-1-丙醇；

（b）所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（1S，2S）-1-（4-羟基-3-甲氧基苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶子基）-1-丙醇；

（c）所述前脑选择性NMDA拮抗剂为（3R，4S）-3-（4-（4-氟苯基）-4-羟基哌啶-1-基）-色满-4，7-二醇。

本发明范围内的另一种情况是，第一种药物组合物与第二种药物组合物及第三种药物组合物联合使用，以便对患帕金森氏病的哺乳动物的抗帕金森氏病效应比分开服用所述第一种药物组合物和第二种药物组合物的综合效应还强，它的第二种药物组合物由一定量前脑选择性NMDA拮抗剂和可以药用的载体或稀释剂组成，所述第三种组合物由左旋多巴胺羧酶抑制剂和可以药用的载体或稀释剂组成，所述第一种药物组合物由一定量左旋多巴和可以药用的载体或稀释剂组成。

本发明内还有一种达到抗哺乳动物帕金森氏病协同效应的方法，该方法包括给需要治疗的哺乳动物服用两种治疗剂，它们选自：（a）前脑选择性NMDA拮抗剂；（b）兴奋性反馈增强剂，其中（a）的单独量和（b）的单独量都不足以达到治疗效果；而且其中服用的两种治疗剂的量产生的协同效应比分开服用该剂量的各治疗剂产生的综合治疗效应强。

前面段落中描述的本发明范围内的优选方法中一定量前脑选择性NMDA拮抗剂和一定量兴奋性反馈增强剂同时服用。

本发明范围内的另一个优选方法是紧前面段落之前的段落中描述的方法，其中一定量的前脑选择性NMDA拮抗剂和一定量兴奋性反馈增强剂接任意顺序依次服用。

本发明范围内的特别优选的方法是该段落的紧前两段中描述的方法，其中所述的方法再包括服用一定量的甲基多巴 。

特别优选的具体化中，本发明的目标是使患帕金森氏病的哺乳动物达到协同抗帕金森氏病效果的方法，该方法包括给所述的哺乳动物服用一定量的两种治疗剂，该两种治疗剂选自（a）前脑选择性NMDA拮抗剂和（b）兴奋性反馈增强剂，其中（a）的单独用量和（b）的单独用量均不足以达到治疗效应，而且，其中一定量的两种治疗剂产生的协同治疗效应比分开服用该量的各治疗剂产生的疗效的综合效应要强；其中所述前脑选择性NMDA拮抗剂选自（+）-（1S，2S）-1-（4-羟基苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶子基）-1-丙醇；（1S，2S）-1-（4-羟基-3-甲氧苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶子基）-1-丙醇；和（3R，4S）-3-（4-（4-氟苯基）-4-羟基哌啶-1-基）-色满-4，7-二醇。

“可以药用的酸的加合盐”的表述有意包括但不局限于盐酸盐，氢溴酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，磷酸盐，磷酸氢盐，磷酸二氢盐，醋酸盐，丁二酸盐，柠檬酸盐，酒石酸盐，乳酸盐，扁桃酸盐，甲磺酸盐，和对甲苯磺酸盐一类的盐。

将本发明的化合物的游离碱与适宜的酸反应，可以容易地制得

本发明的化合物的酸加合盐。当所述的盐为一元酸的盐（例如盐酸盐、氢溴酸盐、对甲苯磺酸盐、醋酸盐）、为二元酸的氢盐（例如硫酸氢盐、丁二酸单盐）或为三元酸的二氢盐（例如磷酸二氢盐、柠檬酸单盐）时，至少使用等摩尔或过量一摩尔的酸。不过，当希望得到的这类盐为硫酸盐、丁二酸单盐、磷酸氢盐或磷酸盐时，一般使用适合的等当量的酸进行反应。游离碱和酸常常在潜溶剂中反应，使期待的盐从中沉淀出来，或者可以通过浓缩分离出生成的盐和/或者加难溶的溶剂使盐分离出来。

本发明的详细描述

用于本发明协同治疗的前脑选择性NMDA拮抗剂容易制备。

本发明的通式（I）的化合物，当其中R^2和R^5一同引进形成色满－4－醇环，R^1、R^3和R^4为氢时，可按照美国专利5，356，905中描述的类似方法制备，该专利中的方法被本发明作为参考引用。

本发明的通式（I）的化合物，当其中R^2和R^5分别导入，R^1、R^2、R^3和R^4为氢时，可按照美国专利5，185，343；5，272，160和5，338，754中描述的类似方法制备，该专利中的方法被本发明作为参考引用。

本发明的通式（I）的化合物，当其中R^2和R^5一同引进形成色满－4－醇环，且R^1、R^3和R^4中至少有一个不为氢时，以及本发明的通式（I）的化合物，当其中R^2和R^5分别导入，且R^1、R^2、R^3和R^4中至少有一个不为氢时，可按照下面描述的方法制备。

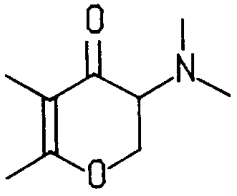
特殊地讲，通式（I）的化合物最一般地是由酚式醇中间体脱保护制备。用常规方法除去该类苯酚保持基。苯酚基最好以通常的

硅醚的形式保护，例如以三异丙基醚、叔丁基二甲基硅醚、三苯基硅醚和类似的醚保护，或以苄醚或取代苄醚的形式保护。除去所述硅烷基的最好方法是按1：1摩尔使用氟化四丁铵或别的合适氟盐在四氢呋喃一类的惰性溶剂中反应。适宜的反应温度为0～50℃，最好是室温，以便避免加热或冷却反应混合物带来的花费，并减小加热造成的产品分解事故。除去苄基或取代苄基醚的办法之一是在贵金属，例如在惰性溶剂中，在钯或镍的催化下使用常规的氢解反应，例如用10％钯碳为催化剂，最好在低压（例如1－10大气压），湿度为20～75℃，在甲醇或乙醇一类的对反应呈惰性的溶剂中进行反应。氢解的另一种方法是用甲酸铵作为氢源，在对应反应呈惰性的溶剂中低温反应（例如20℃至回流温度）。这种氢解反应的合适的对反应呈惰性溶剂包括醚类，例如乙醚、四氢呋喃或二氧六环；低级醇类，例如甲醇或乙醇；或它们的混合物。这种氢解反应的特别优选的溶剂组合为四氢呋喃与甲醇的混合物。

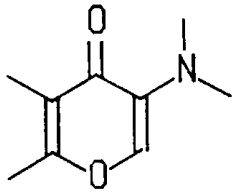
本文前面和后面其它地方用到的“对反应呈惰性的溶剂”是指不与原料，试剂，中间体或产物以一定方式发生副反应，使期待的产物的产率降低的溶剂。

其中酚羟基被保护的通式（I）的化合物可以按常规的方法使3－哌啶子基色满－4－酮、3－吡咯烷基色满－4－酮、3－（8－氮杂双环（3、2、1）辛基）－色满－4－酮，2－哌啶子基－4'－羟基苯基·乙基酮，2－吡咯烷基－4'－羟基苯基·乙基酮、2－（8－氮杂双环（3、2、1）辛基）－4'－羟基苯基·乙基酮，3－哌啶子基色满－4－酮，3－吡咯烷基色满－4－酮，或2－（8－氮杂双环（3、2、1）辛基色满酮氢化还原制备，例如就可以

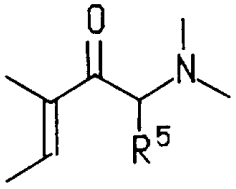
氢化还原，



，



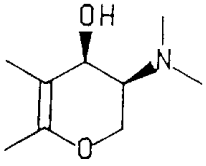
（B）　　（C）

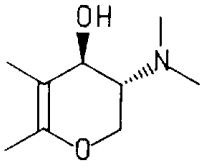


，

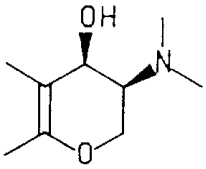
（D）

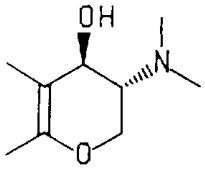
在一般的还原中常分别产生顺式和反式异构体的混合，



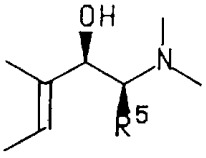


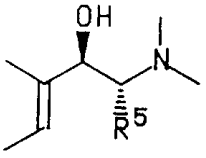
；





；





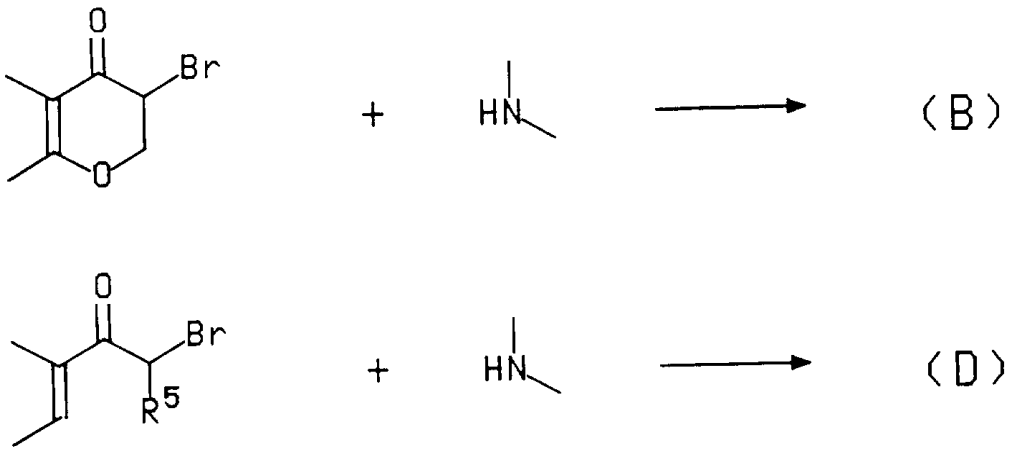
.

当然，在个别情况下常常是或者顺式或者反式异构体占优势。

进行这些氢化还原剂，常常使用常规的氢化还原剂，例如使用 $NaBH_4$ 或 $LiNH_4$。后者常常过量（例如 1： 1）使用，在四氢呋喃一类的对反应呈惰性的溶剂中反应，采用低温（例如－ 15 ℃至 75

℃）。酮基还原之后仍然处在适当位置的任何保护基都可按上面描述的方法除去。

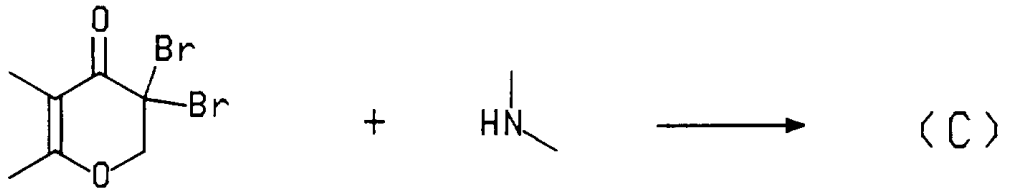
上面描述的（B）型中间体，其中R^2和R^5一块引入，和上面描述的（D）型中间体，其中R^2和R^5分别引入，一般按照对应的单溴色满酮衍生物的反应，分别与适当的取代哌啶，吡咯烷或8－氮杂双环（3、2、1）辛烷等反应制备：



应当认识到，用于这种目标的反应的文献方法中α－溴可以被别的亲核性取代基，例如被氯、烷基磺酰氧或芳基磺酰氧取代。该反应一般在典型的亲核性取代反应条件下进行。当两种反应物可以获得的难易程序大致相等时，投料的摩尔比大体相等；若一种反应物更容易获得，通常更偏向于让容易获得的反应物过量，以便促使双分子亲核性取代反应在短时间内完成。所说的反应一般在至少1摩尔当量碱存在下进行，如果胺衍生物本身容易得到就不必用别的碱，但更经常是用碱性强度至少与亲核性胺可比的三级胺催化；反

应在乙腈、乙醇、甲醇或类似的对反应呈惰性溶剂中进行。希望的话，可以加高达等摩尔或更多量的碘盐（例如 NaI， KI)催化反应。反应温度不是至关重要的因素，为了使反应在短时间内完成，反应温度常常偏高，但不应使反应温度高到引起产物分解。满意的温度范围一般是 20 ℃ ~ 120 ℃。通过这些文献报道应当认识到，使用高温反应时，有利的做法是小心地监测所述的反应，以便在可能的最短时间里终止反应，减少产物分解。合适的做法是在反应混合物的回流温度进行反应。

上面描述的类型（c）的中间体化合物，其中 R^2 和 R^5 一块引入，一般通过对应的α，α－二溴色满酮衍生物与适宜的取代哌啶、吡咯烷或 8－氮杂双环（3、2、1）辛烷反应制备，例如：



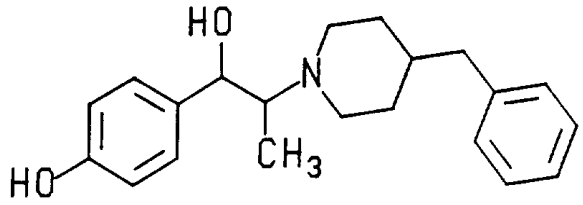
除额外使用至少等摩尔碱（以中和在同时发生的脱卤化氢反应中生成的 HBr）外，反应条件与上面描述的通过亲核性取代反应制备（B）和（D）型化合物的条件类似。

含 2 个不对称碳的通式（I）的化合物对应着 2 个外消旋体和 4 个光学活性化合物。外消旋体中的一个是上面标明的顺式异构体，另一个是反式异构体。使用光学活性的酸使生成非对映异构的酸加合盐，可将每种外消旋体拆分为一对映异构体。另外，用光学活性

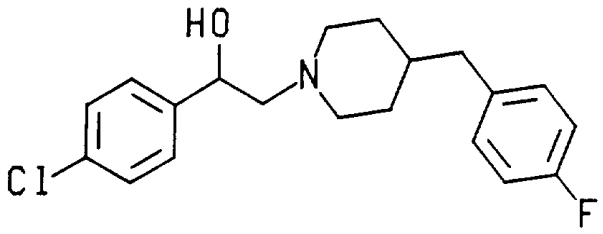
的酸或异氰酸酯可以使外消旋醇转变为对应的非对映异构酯或尿烷。这类共价键衍生物可用各种方法（例如色谱）分离。这类非对映异构酯通过标准方法，由醇与光学活性的酸或异氰酸酯反应生成，一般用酸的活泼衍生物，例如用酰氯、与氯甲酸烷基酯生成的混合酸酐，或用环二己基羰二亚胺一类的脱水剂偶联。一旦生成的非对映异构酯被分离，例如用色谱法分离后就应用常规方法水解，例如用酸或碱的水溶液水解，制得对映异构的、光学活性的通式（I）的醇化合物。本申请有意说明，本发明不限于后面特别作为例证的外消旋顺式和反式化合物，而包括本发明的通式（I）的化合物的所有光学活性对映异构体。

合成本发明化合物所需要的α－卤代酮原料，一般可以在文献报道的F－C酰化反应条件下或在其它芳香酰化条件下，由对应的酰卤与芳香卤化物反应制备。当酰卤羰基的α位不含卤素时，所述芳香酰化反应产物应在文献已知的标准溴化反应条件下反应。合成本发明化合物所需的其它原料和试剂都容易获得，或者由市面上购买，或按文献方法或按后面实施例中的方法制备。

应当理解到，其它前脑选择性NMDA拮抗剂，以及特别是NR2B亚型选择性NMDA拮抗剂都包括在本发明的范围内。包括在这类其它NMDA拮抗剂范围内的是通式（II）的化合物，亦称芐哌酚胺，以及通式（III）的化合物，亦称eliprodilo芐哌酚胺按美国专利3，509，164中描述的类似方法制备，该方法在本申请中引作参考文献。Eliprodil按美国专利4，690，931中描述的类似方法制备，该方法在本申请中亦引作参考文献。



（II）



（III）

正如下面的生物试验所示，本发明的通式（I）的化合物是前脑选择性 NMDA 拮抗剂。采用文献中的已知技术，给蛙卵母细胞注射表达哺乳动物 NR1 和 NR2A，NR1 和 NR2B，NR1 和 NR2C 或 NR1 和 NR2D 亚型 NMDA 受体的 RNA。这样可以确保特定的卵母细胞或者仅含 NR2A，NR2B，NR2C 亚型 NMDA 受体，或者仅含 NR2D 亚型受体。这样制备的蛙卵母细胞按照 Williams 等阐述的方法（见于 Neuron,10，267 - 278（1993））处理。对含 NR2B 受体的卵母细胞比其它 NMDA 受体显示更大效应的化合物为 NR2B 亚型选择性 NMDA 拮抗剂，而且为前脑选择性 NMDA 拮抗剂。

用下面的放射白显影实验显示通式（I）的化合物结合到大脑前脑区的受体上的情形。雄性 Sprague-Dawley 大鼠处死，取出大脑，迅速置于干冰粉上冷冻。将脑放置到安有 Tissue-Tek 的标本台上，并将 20 微米部分熔化到附有铬铝/凝胶的载物片上。使用前，这些载

物片一直于－20℃保存。载物片必须在48小时内使用。生物试验的当天，载物片升至室温，并于30℃在50毫摩尔，PH7.4的三羟甲基氨基甲烷盐酸，缓冲液（Tris HCl）中与氚化待测化合物（一般约10毫微摩尔）孵育20分钟。加100微摩尔非氚化待测化合物定义为非特异性结合。载体片反复用冰冷的缓冲溶液淋洗2至10秒种，然后用热风吹干。载物片在暗盒中4℃对氚敏胶片暴露14至18天。冲洗脱片、定影，干燥。检查载物片，显示氚化化合物结合到受体位点的脑部分。

报道过许多化合物及化合物族治疗帕金森氏病都有效。在这些化合物中，可以提高从丘脑前外侧核向皮质反馈兴奋性的化合物族（兴奋性反馈增强剂）属于本发明的范围。含兴奋性反馈增强剂的化合物族包括多巴胺激动剂、多巴胺D_1激动剂、多巴胺D_2激动剂，多巴胺/β－肾上腺素能受体激动剂、多巴胺/5－羟色胺摄入抑制剂/5－羟色胺－1A激动剂、多巴胺/阿片激动剂、腺苷受体激动剂、α－肾上腺素能拮抗剂/多巴胺激动剂、α_2－肾上腺素能/多巴胺D_2激动剂、多巴胺摄入抑制剂、单胺氧化酶－β抑制剂、COMT抑制剂和左旋多巴，但不局限于这些。

本发明的方法中有用的多巴胺激动剂包括二氢麦角隐亭、硫酞乙酯麦角酰胺（etisulergine）、AF－14、alaptide、pergolide和piribedil，但不局限于这些。本发明的方法中有用的多巴胺D_1激动剂包括A－68939、A－77636、dihgdrexine和SKF－38393，但不局限于这些。本发明的方法中有用的多巴胺D_2激动剂包括carbergoline、lisuride、N－0434、naxagolide、PD－118440、pramipexole、quinpirole和ropinirohe，但不局限于这

些。本发明的方法中有用的多巴胺/β－肾上腺素能受体激动剂包括DPDMS和dopexamine，但不局限于这些。本发明的方法中有用的多巴胺/5－羟色胺摄入抑制剂/5－羟色胺－1A激动剂包括roxindole，但不局限于roxindole。本发明的方法中有用的多巴胺/阿片激动剂包括NIH－10494，但不局限地NIH－10494。本发明的方法中有用的腺苷受体激动剂包括droxidopa、ibopamine和氯苯咪吲哚，但不局限于这些。本发明的方法中有用的α_2－肾上腺素能拮抗剂/多巴胺激动剂包括terguride，但不局限于terguride。本发明的方法中有用的α_2－肾上腺能/多巴胺D_2激动剂包括ergolines和talipexole，但不局限于这些。本发明的方法中有用的多巴胺摄入抑制剂包括GBR－12909、GBR－B069、GYKI－52895和NS－2141，但不局限于这些。本发明的方法中有用的单胺氧化酶－B抑制剂包括selegiline、N－（2－丁基）－N－甲基炔丙胺、N－甲基－N－（2－戊基）炔丙胺、AGN－1133、麦角衍生物、lazabemide、LU－53439、MD－2800 40和mofegiline，但不局限于这些。本发明的方法中有用的COMT抑制剂包括CGP－28014、entacapone和toleapone，但不局限于这些。这些化合物都是文献中熟知的化合物，且按照文献方法容易制备。

在本发明的方法中下述兴奋性反馈增强剂尤其有用：左旋多巴，美国专利3，405，159方法制备；二氢麦角隐亭，按美国专利3，755，328的方法制备；硫酞乙酯麦角酰胺和AF－14，均按美国专利4，348，392的方法制备；alaptide，按美国专利4，083，985的方法制备；pergolide，按美国专利4，166，182的方法制备；piribedil，按美国专利3，299，067的方法制备；

lisuride，按 Coll,Czech,CC， 25， 1992 （ 1960 ）中的方法制备; bromocri- ptine，按美国专利 3， 752， 814 的方法制备; 金刚烷胺，按美国专利 3， 152， 180 的方法制备; 3 － PPP，按欧洲专利 105， 243 的方法制备; A － 68930，按 J.Med.Chem.33,2848(1990)中的方法制备; A － 77636，按 J.Org.Chem.,5717115(1992)中的方法制备; SKF － 38393，按 J.Med.Chem.,23,973(1980)中的方法制备; N － 0434，按美国专利 4， 465， 692 中的方法制备; naxagolide，按美国专利 4， 202， 480 中的方法制备; PD － 118440，按美国专利 4， 650 805 中的方法制备; pramipexole，按美国专利 4， 886， 812 中的方法制备; quinpirohe，按 J.Med.Chem.,26,1112(1983)中的方法制备; ropinirole，按美国专利 4， 452， 808 中的方法制备; quinelorane，按美国专利 4， 501， 890 中的方法制备; DPDMS，按 Biochem 、 pharm,33， 2371 （ 1984 ）中的方法制备; dopexamine,按美国专利 5， 013， 760 中的方法制备; roxindohe，按美国专利 4， 251， 538 中的方法制备; NIH － 10494，按 J.Med.Chem,30,1906(1987)中的方法制备; droxidopa，按美国专利 3， 920， 728 中的方法制备; ibopamine，按美国专利 4， 218， 470 中的方法制备; 氯苯咪吲哚，按美国专利 3， 597， 445 中的方法制备; terguride，按美国专利 3， 804， 849 中的方法制备; GBR － 12909，按美国专利 4， 202， 896 中的方法制备; GBR － 13069，按 Eu.J.Chem, Chim, Ther.,15,363(1980)中的方法制备; GYKI － 52895，按德国专利 DE 3， 727， 226 中的方法制备; sehegiline，按荷兰专利 NL 660 5956 中的方法制备; N －叔丁基－ N －甲基炔丙胺和 N －甲基－ N －

（2－戊基）炔丙胺，二者均按 J.Med.Chem., 35,3705(1992)中的方法制备； AGN－1133，按美国专利3，201，470中的方法制备；lazabeonide，按美国专利4，764，522中的方法制备； MD－280040，按美国专利4，971，995中的方法制备； mofegiline，按美国专利4，454，158中的方法制备； CGP－28014，按照美国专利4，863，938中的方法制备； entacapone,按美国专利5，135，950中的方法制备； tolcapone，按奥大利亚专利90/603788中的方法制备；和 SDZ HDC 912 按美国专利4，950，672中的方法制备。这里提到的所有美国专利中的方法，构被引作参考文献。

上面说到的前脑选择性 NMDA 拮抗剂与上面说到的兴奋性反馈增强剂合用，协同治疗帕金森氏病。为确定前脑选择性 NMDA 拮抗剂和兴奋性反馈增强剂联合用药活性，使用 Greenamyre 等在 Anndal of Nearology,35,655－61（1994）中报道的方法，测定按适当比例将前脑选择性 NMDA 拮抗剂与兴奋性反馈增强剂联合用药的效应。

这里使用的前脑选择性 NMDA 拮抗剂和可以恢复兴备性由丘脑前外侧核向皮质反馈平衡的化合物（兴奋性反馈增强剂）的‘协同量”是指患帕金森氏病的哺乳动物联合服用所述两种药物的量足以显示比分开服用前脑选择性 NMDA 拮抗剂和兴奋性反馈增强剂观察到的作用的总和还强的量。

由于帕金森氏病的性质，前脑选择性 NMDA 拮抗剂和兴奋性反馈增强剂的协同作用将出现在宽的剂量范围里。由纹状体中脑突出的多巴胺神经的进行性死亡，导致帕金森氏病。由于这种神经死亡的临床效应随着病情的发展而累积，所以服用治疗剂时必须小心地

监测整个疾病过程。本发明根据治疗患帕金森氏病的哺乳动物的文献中的常规技术中的临床经验使得容易完成剂量监测。

单独使用左旋多巴的开始的典型剂量是患者按每天每公斤体重服 14 毫克。在疾病进展中剂量增加到极大耐受剂量，大约是每天每公斤体重 114 毫克。合用左旋多巴和甲基多巴肼时，开始的典型剂量是患者按每天每公斤体重服用 1.4 毫克左旋多巴。在疾病的进展中，剂量增至患者按每天每公斤体重服 11.4 毫克最大耐受量。甲基多巴肼伴随给药的剂量水平是每天每公斤患者体重至少 1.4 毫克。用（+）〔-（1S，2S）-1-（4-羟基苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶子基）-1-丙醇和左旋多巴治疗帕金森氏病时，前者的服用剂量范围是病人按每天每公斤体重服 15 至 100 微克，后者的初始剂量范围是患者按每天每公斤体重服 1.4 至 7.1 毫克。在协同治疗中病人按至少每天每公斤体重服 1.4 毫克甲基多巴肼时，左旋多巴的剂量是每天每公斤体重 0.14 至 0.71 毫克。左旋多巴的剂量可以按需增大到它的最大耐受量。不过，在帕金森氏病后期使用前脑选择性 NMDA 拮抗剂与左旋多巴协同治疗时，应事先排除增加左旋多巴的需要。

类似地，其它兴奋性反馈增强剂的协同剂量也应是单独使用发挥疗效剂量的 1/2 至 1/10，或者在帕金森氏病发展到后期，所述增强剂可以极大地耐受。本发明已通过治疗帕金森氏病人的文献中的内科资料完成了这类剂量跟踪。

本发明的协同治疗一般是以药物组合物的形式投药，药物组合物包括一种前脑选择性 NMDA 拮抗剂和一种兴奋性反馈增强剂，外加可以药用的载体或稀释剂。这类药物组合物配方时，一般是以适

合于给药的模式为原则，使用固体或液体赋型剂或稀释剂按常规方法配方。亦可改变一种方式，在协同治疗中将前脑选择性NMDA拮抗剂和兴奋性增强剂分别做成独立的剂量单元同时投药，以便使所述前脑选择性NMDA拮抗剂和所述兴奋性增强剂进入患者体内后产生协同作用。按照这些条件，前脑选择性NMDA拮抗剂配方成一种常规的药物组合物，兴奋性增强剂配方成另一种常规的药物组合物。当左旋多巴为兴奋性增强剂时，可随意给予左旋多巴脱羧酶抑制剂，例如给予甲基多巴肼。左旋多巴脱羧酶抑制剂一般作为分开的药物组合物给药。

本发明用于协同治疗的各个要素，即前脑选择性NMDA拮抗剂或它们的药物组合物和兴奋性反馈增强剂或它们的药物组合物，亦可以各自的组合物给药，当一块服用时，或者同时服用，或者依次服用，以便显示协同的抗帕金森氏病效应。

口服给药时，可使用片剂，该片剂含柠檬酸钠，碳酸钙和磷酸二钙一类的赋型剂，各种崩解剂，例如淀粉，最好是土豆或木薯淀粉，藻酸和一些络合硅酸盐，以及聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶一类的粘合剂。另外，制片剂时润滑剂也常常有用，例如硬脂酸镁，磺酸月桂酯钠，和滑石粉非常有用，当然不局限于这些。类似类型的固体组合物亦可填充到软塑或硬质明胶胶囊中；与此相联系的优选原料还包括乳糖或奶糖和高分子量的聚乙二醇，这些仅仅是作为范例，并不局限于这些。若希望使用水性悬浮剂和/或酏剂时，关键的活性成分可以和各种甜味剂，芳香剂，着色剂或染料合用，希望的话还可包括乳化剂和/或悬浮剂，以及稀释剂，例如水、乙醇，聚乙二醇、甘油和它们的各种类似的混合物。

这里和后面附的权力要求中使用的抗帕金森氏病这个术语是定义缓解帕金森氏病症状的效应。

后面的实施例是用来阐述而不是限制本发明的细节。

所有的非水溶液反应，适当地都在氮气保护下进行，以便提高收率。所有溶剂/稀释剂按照发表的标准方法干燥或以预先干燥的形式购自市场。所有反应或在电磁搅拌或在机械搅拌下进行。NMR 谱用 300MHz 仪器测定，单位为 ppm 。IR 谱的单位为 cm^{-1}，一般仅报道强信号。

实施例

实施例 1

（1R*，2R*）－1－（3－氟－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3－氟－4－三异丙基硅氧基－α－溴苯基·乙基酮（制备 1 的化合物，1.19g，2.95mmol），4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶（0.864g，4.43mmol）和三乙胺（1.03ml，7.38mmol）与乙醇（25ml）的混合物回流 4 小时后在室温下搅拌 64 小时。减压蒸除溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分出有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1.5×3 英寸）纯化，按下顺序洗脱：10％ 乙酸乙酯/己烷（350ml）；20％乙酸乙酯/己烷（150g）；20％乙酸乙酯/己烷（450ml），得 1－（3－氟－4－三异丙基硅氧基苯）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基吡啶－1－基）－丙－1－酮 0.437g(29%)，为黄色油状物：

NMR δ 7.88 (dd, J = 2, 11 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 5.5, 9 Hz, 1 H), 7.00 (t, J = 9 Hz, 1 H), 6.95 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.05 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.93-2.72 (m, 2 H), 2.72-2.53 (m, 2 H), 2.03 (sym m, 2 H), 1.82-1.58 (m, 3 H), 1.35-1.22 (m, 5 H), 1.10 (d, J = 7 Hz, 18 H).

硼氢化钠(0.027g,0.717mmol）和乙醇（10ml）的混合物搅拌10分钟后，加入1－（3－氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基吡啶－1－基）－丙－1－酮（0.371g，0.717mmol，溶于10ml乙醇）。反应混合物室温搅拌过夜的混合物浓缩后残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（0.75 × 3英寸，用己烷装柱）纯化，按下顺序洗脱：10%乙酸乙酯/己烷（200ml）；10%乙酸乙酯/己烷（100ml）和20%乙酸乙酯/己烷（200ml），得0.22g（59%）（1R*，2R*）－1－（3－氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇。乙醚重结晶的样品mp为159－160℃。

上面的反应产物（0.192g，0.37mmol）溶入四氢呋喃（10ml），然后加氟化四丁铵（0.407ml，0.407mmol，1M四氢呋喃溶液）。反应混合物于室温搅拌30分钟后浓缩。残留物在乙酸乙醌和水之间分配，然后分层。有机层用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩，得0.122g（91%）白色固体产物。将固体物与甲醇（6ml）制成浆状物，然后加甲磺酸（0.022ml，0.34mmol）。混

合物于沸腾温度下浓缩至0.5ml。冷却后得到白色结晶，过滤收集到0.062g(36%)（1R*，2R*）－1－（3－氟－4－羟基苯基）－2－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐，mp239－241℃。元素分析（$C_{20}H_{23}F_2NO_3 \cdot CH_4SO_4$）：计算值C，54.89，H，5.92，N.3.05；实测值C55.17，H6.08，N，3.11。

实施例2

（1R*,2R*）－1－（4－羟基－3－甲基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3－甲基－4－三异丙基硅氧基－α－溴丙酰苯酯(制备6的化合物，9.17g,22.97mmol），4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶（6.73g,34.45mmol)和三乙胺（8.0ml,57.4mmol)与乙醇（180ml）的混合物回流6小时。减压蒸去溶剂后残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分出有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析纯化（3×3.5英寸，己烷装柱），按以下程序洗脱：10％乙酸乙酯/己烷（100ml）；20％乙酸乙酯/己烷（700ml）；20％乙酸乙酯/己烷（1300ml）和25％乙酸乙酯/己烷（600ml）；得7.66g（65％）1－（3－甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为黄色泡泡糖状物，不经纯化即适于下步使用。该样品用乙酸乙酯/己烷重结晶，得白色晶体，mp78－82℃。

硼氢化钠（0.564g，14.92mmol）和乙醇（60ml）的混合物搅拌10分钟后，加1－（3－甲基－4－三异丙基硅氧基苯）－2

－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）丙－1－酮（7.66g,14.92mmol，溶于10ml甲醇），用乙醇淋洗2次，每次30ml。反应混合物室温搅拌过夜。过滤收集白色沉淀，干燥，得5.72g（74%）（1R*，2R*）－1－（3－甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，不经进一步纯化即适于下步反应使用，mp188－189℃。

上面的反应产物（5.72g，11.1mmol）溶于四氢呋喃（150ml），加氟化四丁铵（12.21ml,12.21mmol，1M四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌1小时后浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配，分层。有机层浓缩后与二氯甲烷制成浆状物。过滤收集生成的白色沉淀，干燥，得3.41g（85%）（1R*，2R*）－1－（4－羟基－3－甲基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇。该样品（0.16g，0.447mmol）转化为它的甲磺酸盐。将样品与甲醇（8ml）制成浆状物并加甲磺酸（0.029ml，0.45mmol）。混合物过滤，浓缩；残留物然后用乙醇重结晶，得1.52g（58%）甲磺酸盐，mp215－216℃。元素分析（$C_{21}H_{25}FNO_3 \cdot CH_4SO_4$），计算值C58.01;H6.64;N 3.07；实测值：C57.99，H 6.72；N,3.17。

实施例3

（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基－α－溴苯基-乙基酮(制备1g的化合物，1.50g，3.63mmol）、4－（4－氟苯基）－4

－羟基哌啶（1.00g，4.03mmol）、三乙胺（1.7ml，12.2mmol）及乙醇（30ml）的混合物回流4.5小时后，室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×5英寸，已烷装柱）纯化，按下操作洗脱：10％乙酸乙酯/已烷（750ml）；10％乙酸乙酯/已烷（250ml）和20％乙酸乙酯/已烷（500ml），得0.82g（41％）1－（3，5－二甲基－3－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为黄色泡泡糖状物，不经纯化即可适合下步反应使用，

NMR

δ 7.37 (s, 2 H), 7.36 (ABq, $\Delta\nu_{1\text{-}3}$= 30.5 Hz, J = 8.5 Hz, 4 H), 4.15 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.85-2.75 (m, 2 H), 2.67-2.53 (m, 1 H), 2.31 (s, 6 H), 2.25-1.97 (m, 2 H), 1.74-1.60 (m, 2 H), 1.60 (s, 1 H), 1.40-1.18 (m, 6 H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 18 H).

硼氢化钠（0.054g,1.43mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，然后加1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（0.77g,1.42mmol，溶于25ml乙醇）。反应混合物室温搅拌过夜。过滤收集生成的白色沉淀，干燥，得0.44g（56％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，不经纯化可直接用于下步反应；mp 211.5－212.5℃。

上面的反应产物（0.40g,0.73mmol）溶解到四氢呋喃（10ml）

中，加入氟化四丁铵（0.81ml,0.81mmol，1M 的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌 30 分钟后浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配，分出有机层。有机层用饱和食盐水洗，干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析纯化（1 × 3 英寸，己烷装柱），按下操作洗脱：50 %乙酸乙酯/己烷（300ml）；50 %乙酸乙酯/己烷（100ml）和乙酸乙酯（200ml），得 0.247g（88 %）（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇。取 0.24g（0.616mmol）该样品转变为甲磺酸盐。将样品与甲醇（15ml）制成浆状物，加甲磺酸（0,040ml，0.616mmol）。混合物过滤，浓缩；残留物用乙醇/水（9：1）重结晶，得 0.228g（58 %）甲磺酸盐，为蓬松的白色固体，mp 202 － 203 ℃。元素分析（$C_{22}H_{28}ClNO_3 \cdot CH_4SO_3$）：计算值，C56.84；H 6.64；N 2.88；实测值，C 57.01；H，6.83；N，2.94。

实施例 4

（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基－α－溴苯基·乙基酮（制备 18 的化合物，1.50g，3.63mmol）、4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶（0.78g,4.00mmol）和三乙胺（1.0ml,7.2mmol）与乙醇（30ml）的混合物回流 4.5 小时后室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 4 英寸，

己烷装柱）纯化，按下操作洗脱：10％乙酸乙酯/己烷（500ml）；20％乙酸乙酯/己烷（500ml），得0.96g（50％）1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为桔黄色泡泡糖状物，不经纯化可直接用于下步反应，NMR δ 7.74 (s, 2 H), 7.48-7.43 (m, 2 H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.15 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.90-2.77 (m, 3 H), 2.68-2.57 (m, 1 H), 2.31 (s, 6 H), 2.28-2.03 (m, 2 H), 1.77-1.66 (m, 2 H), 1.56 (s, 1 H), 1.41-1.19 (m, 5 H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 18 H).

硼氢化钠（0.065g,1.72mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，然后加1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（0.90g，1.71mmol，溶于25ml乙醇）。反应混合物室温搅拌到下周。过滤收集白色固体沉淀，干燥，得0.365g（40％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，不经纯化即适用于下步反应，mp 186.5－187℃。元素分析（$C_{31}H_{48}FNO_3Si \cdot 0.125H_2O$）：计算值，C69.69；H 9.15；N 2.62，实测值，C 69.65；H 9.29；N 2.57。

上面的反应产物（0.31g,0.95mmol）溶解到四氢呋喃（10ml）中，加氟化四丁铵（0.65ml，0.65mmol，1M四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌30分钟后浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，干燥，浓缩。残留物用闪式硅

胶柱层析纯化（1 × 3 英寸，己烷装柱），按下面的程序洗脱：50 % 乙酸乙酯/己烷（150ml）；50 % 乙酸乙酯/己烷（50ml）和乙酸乙酯（200ml），得 0.200g（91 %）（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇。0.194g(0.519mmol)该样品转化为甲磺酸盐。将该样品与甲醇（15ml）制成浆状物，加甲磺酸（0.034ml，0.524mmol）。混合物搅拌后浓缩，残留物用 9：1 乙醇/水重结晶，得甲磺酸盐（0.174g），为蓬松的白色固体；mp 179－180 ℃；元素分析（$C_{22}H_{28}FN_3 \cdot CH_4SO_3 \cdot 0.25H_2O$）：计算值，C 58.27；H6.91；N 2.95；实测值 C58.30；H，7.24，N3.00。

实施例 5

（1R*，2R*）－1－（3，5－二氟－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基－α－溴苯基·乙基酮（制备 20 的化合物，1.50g,3.56mmol）、4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶（1.00g,4.03mmol）和三乙胺（1.7ml，12.2mmol）与乙醇（30ml）的混合物回流 4.5 小时，然后室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 4 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10 % 乙酸乙酯/己烷（250ml）；10 % 乙酸乙酯/己烷（250ml）和 20 % 乙酸乙酯（250ml），得 0.79g（40 %）1－（3，5－二氟－4－三异丙

基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为桔黄色泡泡糖状物，不经进一步纯化即适用于下步反应，

NMR

δ 7.73 (long range coupled d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.37 (ABq, $\Delta\nu_{1\text{-}3}$ = 26.3 Hz, J = 8.7 Hz, 4 H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.95-2.81 (m, 2 H), 2.66-2.61 (m, 2 H), 2.17-1.93 (m, 2 H), 1.80-1.55 (m, 3 H), 1.39-1.21 (m, 5 H), 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 18 H).

硼氢化钠（0.058，1.40mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，然后加1－（3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（0.76g，1.38mmol，溶于20ml乙醇）。反应混合物室温搅拌到下周。过滤收集生成的白色沉淀，干燥，得0.43g（57％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，不经纯化即适用于下步反应；mp 192－192.5℃。元素分析（$C_{29}H_{42}ClF_2NO_3Si \cdot 0.25H_2O$）：计算值，C62.35；H7.67;N 2.51；实测值，C 62.37; H7.81 ;N2.73 。

上面的反应产物（0.39g, 0.70mmol）溶解到四氢呋喃（10ml）中，加氟化四丁铵（0.80ml, 0.80mmol,1M的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌30分钟后浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配后分层。有机层用饱和食盐水洗，干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×4英寸）纯化，按下程序洗脱：50％乙酸乙酯/己烷（200ml）；乙酸乙酯（200ml）；2％ 甲醇/乙酸乙酯（200ml）

和5％ 甲醇/乙酸乙酯（200ml），得0.232g（86％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二氟－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇。该样品（0.226g，0.589mmol）转化为甲磺酸盐。将该样品与甲醇（15ml）制成浆状物，加甲磺酸（0.038ml，0.587mmol）。混合物过滤，浓缩；残留物用9：1乙醇/水重结晶，得甲磺酸盐（0.240g），为白色固体，mp 239.5－240℃。元素分析（$C_{20}H_{22}ClF_2NO_3 \cdot CH_4SO_3 \cdot H_2O$）：计算值：C 50.65；H5.67；N 2.81，实测值，C50.94；H5.54；N 2.85。

实施例6

（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－羟基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基－α－溴苯基·乙基酮（制备18的化合物，2.00g，4.84mmol）、4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶（1.78g，7.26mmol）、三乙胺（1.4ml，10.0mmol）与乙醇（30ml）的混合物回流7.75小时，然后室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1.5×4英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10％乙酸乙酯/己烷（500ml）；25％乙酸乙酯/己烷（250ml，得1.39g（50％）1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为桔黄色泡泡糖状物，不经进一步纯化即适用于下步反应，

NMR δ 7.74 (s, 2 H), 7.60 (m, 4 H), 4.17 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.92-2.79 (m, 2 H), 2.71-2.58 (m, 1 H), 2.31 (s, 6 H), 2.25-2.00 (m, 2 H), 1.76-1.65 (m, 2 H), 1.41-1.18 (m, 6 H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 18 H).

硼氢化钠(0.090g, 2.38mmol)和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，然后加1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（1.30g,2.25mmol，溶于25ml乙醇）。反应混合物室温搅拌过夜。过滤收集生成的白色沉淀，干燥，得0.408g（31％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，不经进一步纯化即适合于下步反应，mp 177－177.5℃。元素分析（$C_{32}H_{48}F_3NO_3Si \cdot 0.25H_2O$）：计算值，C65.78; H8.37; N2.40，实测值，C65.65; H8.51; N2.57。

上面的反应产物（0.348g, 0.60mmol）溶解到四氢呋喃（10ml）中，加氢化四丁铵（0.60ml，0.60mmol，1M的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌过夜。反应混合物用水和乙醚稀释，激烈搅拌。滤出生成的固体，用乙醚洗，得0.166g（65％）产物。滤液用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗，干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×3英寸）纯化，按下面的程序洗脱：50％乙酸乙酯/己烷（100ml）；50％乙酸乙酯/己烷（100ml）和乙酸乙酯（75ml），得0.077g产物。按这种方法，得0.243g（96

%）（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－羟基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇。该产品转化为甲磺酸盐。将产品与9：1乙醇/水（5ml）制成浆状物，加甲磺酸（0.038ml,0.587mmol）。混合物过滤，滤液浓缩至大约0.5ml，收集产物，得0.184g甲磺酸盐，为白色固体，mp 147－148℃。元素分析（$C_{23}H_{28}F_3NO_3 \cdot CH_4SO_3 \cdot 1.25H_2O$）：计算值，C 53.18; H,6.42; N2.58，实测值，C53.18; H6.63; N,2.58。

实施例7

（1R*，2R*）－1－（3，5－二氯－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮(制备14的化合物，1.00g, 2.20 mmol）、4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶（0.64g,3.28mmol）、三乙胺（0.62ml，4.45mmol）和乙醇（20ml）的混合物回流6小时，然后室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×4英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10％乙酸乙酯/己烷（250ml）；10％乙酸乙酯/己烷（350ml），得0.12g（10％）1－（3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为桔黄色油状物，直接用于下步反应。

硼氢化钠(0.010g, 0.26mmol)和乙醇（1ml）的混合物搅拌10分钟，然后加1－（3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基）－2

－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（0.12g, 0.211 mmol，溶于4ml乙醇）。反应混合物室温搅拌过夜。反应混合物加水终止反应，40℃浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配，分层。分出的有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（0.75 × 4英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10％ 乙酸乙酯/己烷（200ml）；20％乙酸乙酯/己烷（150ml），得0.033g（27％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为黄色油状物，不经进一步纯化，即可用于下步反应。

上面的反应产物（0.033g, 0.058mmol）溶于四氢呋喃（5ml），加氟化四丁铵（0.060ml，0.060mmol，1M的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌3小时后浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配，分层。分离的有机层用饱和食盐水洗，干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析纯化（0.75 × 3英寸，己烷装柱），按下面的程序洗脱：25％乙酸乙酯/己烷（200ml）；50％ 乙酸乙酯/己烷（150ml），得0.014g（58％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二氯－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体。该样品转化为它的甲磺酸盐。将样品与甲醇制成浆状物，然后加甲磺酸（0.0022ml，0.0034mmol）。混合物浓缩；残留物用20：1乙醚/乙醇研磨，得0.013g甲磺酸盐，为白色固体；

NMR (D_2O / DMSO-d_6)

δ 7.70 (ABq, $\Delta\nu_{1\text{-}3}$ = 23.8 Hz, J = 8.5 Hz, 4 H), 7.42 (s, 2 H), 4.70 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.71-3.50 (m, 4 H), 3.37-3.32 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.60-2.42 (m, 2 H), 2.15-2.05 (m, 2 H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

实施例 8

（1R*，2R*）－1－（3，5－二氯－4－羟基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮(制备 14 的化合物，1.00g，2.20mmol），4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶（0.80g, 32.6mmol），三乙胺（0.62ml, 4.45mmol）与乙醇（20ml）的混合物回流 6 小时，然后室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 3 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10 %乙酸乙酯/ 己烷（250ml）；10 %乙酸乙酯/己烷（250ml），得 0.18g（13 %）1－（3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为黄色油状物，直接用于下步反应。

硼氢化钠（0.012g, 0.317mmol）和乙醇（1ml）的混合物搅拌 10 分钟后，加 1－（3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（0.18g, 0.291mmol，溶于 4ml 乙醇）。反应混合物室温搅拌过夜。混合物加水终止反应，40 ℃浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配，分层。分出有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，

浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（0.75 × 4 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10 % 乙酸乙酯/己烷（200ml）；20 % 乙酸乙酯/己烷（150ml），得 0.072g（40 %）（1R*, 2R*）－1－（3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为黄色油状物，不经进一步纯化即可用于下步反应。

上面的反应产物（0.072g,0.116mmol）溶入四氢呋喃（5ml）中，加氟化四丁铵（0.120ml, 0.120mmol，1M 四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌 3 小时，然后浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析纯化（0.75 × 4 英寸，己烷装柱），按下程序洗脱：25 % 乙酸乙酯/己烷（200ml）；50 % 乙酸乙酯/己烷（100ml），得 0.028g（52 %）（1R*，2R*）－1－（3，5－二氯－4－羟基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体。该样品转化为甲磺酸盐。将样品与甲醇制成浆状物，加甲磺酸（0.0039g, 0.006mmol）。混合物浓缩；残留物用 20：1 乙醚/乙醇研磨，得 0.022g 甲磺酸盐，为白色固体，mp 208－208.5 ℃，NMR (D_2O / DMSO-d_6) δ 7.49-7.42 (m, 6 H), 4.70 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.72-3.47 (m, 4 H), 3.36-3.28 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.55-2.33 (m, 2 H), 2.14-2.02 (m, 2 H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

实施例 9

（1R*，2R*）－1－（3，5－二氯－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基－α－溴苯基·乙基酮（制备 14 的化合物，1.00g，2.20mmol）、4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶（0.81g,3.26mmol）、三乙胺（0.93ml, 6.67mmol）与乙醇（20ml）的混合物回流 6 小时，然后室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分出有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 3 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10％乙酸乙酯/己烷（250ml）；10％乙酸乙酯/己烷（250ml），得 0.08g（6％）1－（3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为桔黄色油状物，直接用于下步反应。

硼氢化钠（0.010g, 0.26mmol）和乙醇（1ml）的混合物搅拌 10 分钟，然后加 1－（3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（0.08g, 0.137mmol，溶于 4ml 乙醇中）。反应混合物室温搅拌过夜。混合物加水终止反应，40 ℃浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配，分层。分出的有机层用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（0.75 × 4 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10％乙酸乙酯/己烷（200ml）；20％乙酸乙酯/己烷（150ml），得 0.03g（40％）（1R*，2R*）－1－（3，

5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为黄色油状物，不再纯化即适于使用。

上面的反应产物（0.30g，0.051mmol）溶入四氢呋喃（5ml）中，加氟化四丁铵（0.053ml,0.053mmol,1M 的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌3小时，然后浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析纯化（0.75 × 3 英寸，己烷装柱），按下程序洗脱：25％乙酸乙酯/己烷（200ml）；50％乙酸乙酯/己烷（150ml），得0.009g（41％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二氯－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体。该样品转化为甲磺酸盐。将样品与甲醇制成浆状物，加甲磺酸（0.0014ml，0.002mmol）。混合物浓缩，残留物用10：1乙醚/乙醇研磨，得0.0085g甲磺酸盐，为白色固体，mp223－223.5℃；NMR (D_2O) δ 7.54-7.46 (m, 6 H), 4.70 (d, 1 H partially obscured by the solvent), 3.74-3.53 (m, 4 H), 3.37 (br d, J = 13.2 Hz, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.60-2.27 (m, 2 H), 2.20-2.07 (m, 2 H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

实施例10

（1R*，2R*）－1－（3，5－二氯－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

4－苯甲酰氧基－3，5－二氯－α－溴代苯基·乙基酮（制备22的化合物，1.00g，2.82mmol）和4－（4－氟苯基）－1－羟基哌啶（1.1g，5.63mmol）及乙醇（25ml）的混合物回流过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分出有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×4英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：5％ 乙酸乙酯/己烷（500ml）；15％ 乙酸乙酯/己烷（500 ml）；20％乙酸乙酯/己烷（250ml），得0.59g（45％）1－（4－苯甲酰氧基－3，5－二氯苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为亮黄色油状物，不经进一步纯化即适合下步使用，

NMR δ 7.75 (long range coupled d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.48-7.30 (m, 7 H), 7.03 (long range coupled t, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 4.01 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.93 (dt, J = 2.6, 11.2 Hz, 1 H), 2.80-2.75 (m, 1 H), 2.70-2.60 (m, 2 H), 2.18-1.92 (m, 2 H), 1.81-1.62 (m, 2 H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3 H).

硼氢化钠（0.050g,1.32mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，然后加1－（4－苯甲酰氧基－3，5－二氯苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（0.55g, 1.17mmol，溶于20ml乙醇）。反应混合物室温搅拌过夜。过滤收集生成的白色沉淀，干燥，得0.34g产物。滤液于40℃减压浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用水洗和饱

和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×4英寸，已烷装柱）纯化，按下述程序洗脱：30％乙酸乙酯/已烷（300ml），得0.059g产物。按此法得0.393g（73％）（1R*，2R*）－1－（4－苯甲酰氧基－3，5－二氟苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，不经进一步纯化即适合于下步反应使用，mp 169-171°C; NMR δ 7.53-7.44 (m, 4 H), 7.41-7.30 (m, 3 H), 7.06 (long range coupled t, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.92 (long range coupled d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.27 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.18 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 3.08 (dt, J= 2.3, 11.6 Hz,1 H), 2.71-2.68 (m, 2 H), 2.59-2.48 (m, 2 H), 2.26-2.01 (m, 2 H), 1.83 (br d, J = 13.9 Hz, 2 H), 1.57 (s, 1 H), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 3 H).

上面的反应产物（0.34g, 0.721mmol）溶于四氢呋喃（10ml）和甲醇（10ml），并加甲酸铵（0.45g, 7.14mmol）和10％钯碳（0.19g）。反应混合物室温搅拌2小时，然后同硅藻土过滤。滤层用甲醇和水淋洗。滤液浓缩，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用水洗和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，以便不丢失原料。硫酸镁滤层溶在水中，滤出灰色固体，用水洗，空气干燥。灰色固体重0.195g，并用闪式硅胶柱洗析（1×4英寸）纯化。洗脱过程如下：50％乙酸乙酯/已烷（100ml）；乙酸乙酯（200ml）；10％甲醇/乙酸乙酯（200ml）；25％甲醇/乙酸乙酯（200ml）和50％甲醇/乙酸乙酯（200ml），得0.097g（36％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二氟－4－羟基苯基）－2－（4

－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体。该产品转化为它的甲磺酸盐。将该产品与甲醇（10ml）制成浆状物，然后加甲磺酸(0.017ml,0.262mmol）。混合物过滤，浓缩；残留物用9：1乙醇/水重结晶，得到的甲磺酸盐为白色结晶性固体；mp 239－239.5℃。元素分析（$C_{20}H_{22}F_3NO_3 \cdot CH_4SO_3$）：计算值，C52.82;H 5.49; N2.93；实测值，C52.80; H5.76; N 2.99。

实施例11

（1R*，2R*）－1－（3，5－二氟－4－羟基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

4－苯甲酰氧基－3，5－二氟－α－溴代苯基·乙基酮（制备22的化合物，1.14g, 3.21 mmol），4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶（0.87g,3.55mmol）、三乙胺（0.90ml，6.5mmol）和乙醇（25ml）的混合物回流1.75小时，然后室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×4英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：15％乙酸乙酯/己烷（500ml）；25％乙酸乙酯/己烷（250ml），得1.09g（65％）1－（4－苯甲酰氧基－3，5－二氟苯基）－2（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为亮桔黄色油状物，不经进一步纯化即适于下步反应：

NMR δ 7.74 (long range coupled d, J = 9.4 Hz, 2 H), 7.61 (s, 4H), 7.48-7.34 (m, 5 H), 5.32 (s, 2 H), 4.03 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.95-2.83 (m, 2 H), 2.67-2.62 (m, 2 H), 2.16-1.98 (m, 2 H), 1.81-1.67 (m, 2 H), 1.57 (br s, 1 H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

硼氢化钠（0.085g, 2.25mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，然后加1－（4－苯甲酰氧基－3，5－二氟苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－（羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（1.02g, 1.96mmol，溶于30ml甲醇）。反应混合物室温搅拌过夜。过滤收集生成的白色沉淀，干燥，得0.66g（65％）（1R*，2R*）－1－（4－苯甲酰氧基－3，5－二氟苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，不经进一步纯化即适用于下步反应；mp 201－202℃。元素分析（$C_{28}H_{28}F_5NO_3 \cdot 0.25H_2O$）：计算值，C 63.93; H5.46; N 2.66, 实测值，C63.98; H 5.49；N 2.70。

上面的反应产物（0.60g, 1.15mmol）溶解在四氢呋喃（15ml）和甲醇（15ml）中，加甲酸铵（0.73g, 11.6mmol）和10%钯碳（0.30g）。反应混合物室温搅拌2小时，然后用硅藻土过滤。滤层用乙醇和水淋洗。滤液浓缩，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用水洗和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得0.517g（1R*，2R*）－1－（3，5－二氟－4－羟基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体。0.50g(1.16mmol）该样品转化为它的甲磺酸盐。将该样品与甲醇（15ml）制成浆状物，然后加甲磺酸（0.075ml, 1.16mol）。混合物过滤，浓缩；残留物用9：1乙醇/水重结晶，得到甲磺酸盐（0.475g），为蓬松的白色固体，mp 218－219℃。

元素分析（$C_{21}H_{22}F_5NO_3 \cdot CH_4SO_3 \cdot 0.75H_2O$）：计算值，C 48.84；H 5.12; N 2.59；实测值，C 48.88;H 5.37; N2.59。

实施例 12

（1R*，2R*）－1－（3－氟－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3－氟－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮（制备 11 的化合物，1.25g,3.10mmol）、4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶（1.0g,4.03mmol），三乙胺（1.51ml, 10.85mmol）与乙醇（25ml）的混合物回流 4 小时。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 3.5 英寸，10 %乙酸乙酯/己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：己烷（150ml）；10 %乙酸乙酯/己烷（350ml）；20 %乙酸乙酯/己烷（300ml），得 0.535g（32 %）1－（3－氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为黄色油状泡泡糖样物，

NMR δ 7.87 (dd, J = 2, 11.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.95 (t, J = 8.5

Hz, 1 H), 4.07 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2.95-2.78 (m, 2 H), 2.78-2.57 (m, 2 H), 2.04 (sym m, 2 H), 1.78-1.64 (m, 2 H), 1.30 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.10 (d, J = 7 Hz, 18 H).

硼氢化钠（0.032g, 0.85mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌

10 分钟，然后加 1 －（3 －氟－ 4 －三异丙基硅氧基苯基）－ 2 －（4 －（4 －氯苯基）－ 4 －羟基哌啶－ 1 －基）－丙－ 1 －酮（0.454g, 0.850mmol，溶于 10ml 乙醇中）。反应混合物室温搅拌过夜。过滤收集生成的白色沉淀，得 0.245g （54 %）（1R*, 2R*）－ 1 －（3 －氟－ 4 －三异丙基硅氧基苯基）－ 2 －（4 －（4 －氯苯基）－ 4 －羟基哌啶－ 1 －基）－丙－ 1 －醇，

NMR δ 7.39 (ABq, $\Delta\nu_{1\text{-}3}$ = 35.2 Hz, J = 8.5 Hz, 4 H), 7.06 (dd, J = 2, 11.5 Hz, 1 H), 6.96-6.82 (m, 2 H), 5.15 (s, 1 H), 4.18 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.04 (dt, J = 2.5, 11.5 Hz, 1 H), 2.78-2.67 (m, 1 H), 2.67-2.52 (m, 3 H), 2.12 (sym m, 2 H), 1.80 (distorted d, J = 14 Hz, 2 H), 1.54 (s, 1 H), 1.36-1.19 (m, 3 H), 1.08 (d, J = 7 Hz, 18 H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

虽然该产品也含大约 8 %赤式非对映异构体，但不再纯化亦合乎反应所需。

上面的反应产物（0.220g, 0.41mmol）溶解到四氢呋喃（10ml）中，加氟化四丁铵（0.452ml，0.45mmol，1M 的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌 30 分钟，然后浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配，分层。分出的有机层用饱和食盐水洗，硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（0.75 × 3.5 英寸）纯化，按下程序洗脱：5 % 乙酸乙酯/己烷（100ml）；15 乙酸乙酯/己烷（200ml）；25 % 乙酸乙酯/己烷（200ml）；35 % 乙酸乙酯/己烷（200ml）；35 % 乙酸乙酯/己烷（200ml），得 0.106g （68 %）白色固体产物。该固体产物与甲醇（4ml）制成浆状物，然后加甲磺酸（0.018ml,0.28mmol）。混合物过滤，沸腾浓缩至 0.5ml，加

数滴乙醇。过滤收集冷却析出的白色结晶，得 0.084g（43 %）（1R*，2R*）－1－（3－氟－4－羟基苯基）－2－（4－（4－氯苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐，mp 223－235 ℃。元素分析（$C_{20}H_{23}ClFNO_3 \cdot CH_4SO_3$）：计算值，C52.99; H 5.72; N 2.94；实测值，C 53.06；H 5.91; N 3.03。

实施例 13

（1R*，2R*）－1－（3－氟－4－羟基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3－氟－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮（制备 11 的化合物，1.35g, 3.35mmol），4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶（1.15g, 4.69mmol）、三乙胺（1.20ml，8.38mmol），与乙醇（25ml）的混合物回流 4 小时。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 3.5 英寸，用 10 % 乙酸乙酯/己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：己烷（150ml）；10 % 乙酸乙酯/己烷（350ml）；20 % 乙酸乙酯/己烷（350ml），得 0.841g（44 %）1－（3－氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为黄色油状泡泡糖样物，NMR δ 7.88 (dd, J = 2, 11.5 Hz, 1 H), 7.80 (sym m, 1 H), 7.60-7.57 (m, 4 H), 6.96 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.08 (q, J = 7 Hz, 1 H), 3.32 (br m, 1 H), 2.95-2.78 (m, 2 H), 2.78-2.56 (m, 2 H), 2.08 (sym m, 2 H), 1.78-1.63 (m, 2 H), 1.31 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.10 (d, J = 7 Hz, 18 H).

硼氢化钠（0.049g, 1.30mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，然后加1－（3－氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（0.738g, 1.30mmol，溶于10ml乙醇），用5ml乙醇淋洗。反应混合物室温搅拌过夜。过滤收集生成的白色沉淀，得0.335g（45%）（1R*, 2R*）－1－（3－氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，NMR δ 7.63 (s, 4 H), 7.07 (dd, J = 2, 11.5 Hz, 1 H), 6.98-6.84 (m, 2 H), 5.13 (s, 1 H), 4.20 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.06 (sym m, 1 H), 2.81-2.71 (m, 1 H), 2.70-2.50 (m, 3 H), 2.15 (sym m, 2 H), 1.81 (distorted d, J = 14 Hz, 2 H), 1.59 (s, 1 H), 1.33-1.19 (m, 3 H), 1.08 (d, J = 7 Hz, 18 H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

虽然该产品中亦含大约70%赤式非对映异构体，但不再纯化即适于下步反应。

上面的反应产物（0.300g, 0.527mmol）溶解到四氢呋喃（10ml）中，加氟化四丁铵（0.58ml，0.58mmol，1M的四氢呋喃溶液）。反应物室温搅拌30分钟，然后浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配，分层。分出的有机层用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（0.75 × 3.5英寸）纯化，

按下程序洗脱：5％乙酸乙酯/己烷（100ml）；15％乙酸乙酯/己烷（200ml）；25％乙酸乙酯/己烷（200ml）；35％乙酸乙酯/己烷（350ml），得0.156g(72%)白色固态产物。该固体与甲醇（4ml）制成浆状物，然后加甲磺酸(0.025ml，0.38mmol)。混合物过滤，浓缩。残留物用乙醇重结晶，得0.085g（32％）（1R*，2R*）－1－（3－氟－4－羟基苯基）－2－（4－（4－三氟甲基苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐，mp155－157℃。元素分析（$C_{21}H_{23}F_4NO_3 \cdot CH_4SO_3$）：计算值，C 51.86; H5.34; N2.75；实测值，C 51.94; H5.58; N2.76。

实施例14

（1R*，2R*）－4－{2－（3－(4-氯苯基磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛－8－基）－1－羟丙基}－2－甲基苯酚

3－甲基－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮（制备6的化合物，1.25g,3.14mmol）、3－（4－氯苯基磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷（制备41的化合物，1.11g,4.40mmol）、三乙胺（1.09ml, 7.85mmol）和乙醇（17ml）的混合物回流16小时。减压蒸去溶剂，残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×4英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：己烷（150ml）；5％乙酸乙酯/己烷（300ml），得前馏份，丢弃；10％乙酸乙酯/己烷（200ml）；20％乙酸乙酯/己烷（150ml），得1.325g（74％）1－（3－甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－{3－（4－氯苯基磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛－8－基}－丙－1－酮，为黄色油状物，直接用于下步反应。

硼氢化钠（0.082g,2.18mmol）和乙醇（10ml）的混合物搅拌10分钟，然后加1－（3－甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－{3－（4－氯苯磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛－8－基}－丙－1－酮（1.247g, 2.18mmol，溶于5ml乙醇中），用2×5ml乙醇淋洗。反应混合物室温搅拌过夜，浓缩。残留物在二氯甲烷和水之间分配，分层。分出的有机层用饱和食盐水洗，干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×4英寸）纯化，按下程序洗脱：10％乙酸乙酯/己烷（200ml），20％乙酸乙酯/己烷（500ml），得0.475g(38%)（1R*，2R*）－1－（3－甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－{3－（4－氯苯磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛－8－基}－丙－1－醇，为油状物；

NMR δ 7.29(ABq, $\Delta\nu_{1\text{-}3}$ = 23 Hz, J = 8.5 Hz, 4 H), 7.07 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 2, 8 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.11 (br s, 1 H), 4.00 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.42 (br s, 1 H), 3.27 (sym m, 1 H), 3.16 (br s, 1 H), 2.59 (sym m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.90-1.51 (m, 8 H), 1.34-1.20 (m, 3 H), 1.08 (d, J = 7 Hz, 18 H), 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

虽然该产物中亦含大约10％赤式非对映异构体，但不再纯化仍适合使用。注意，再用25％乙酸乙酯/己烷（250ml）和30％乙酸乙酯/己烷（200ml）洗脱该闪式硅胶柱，可再得到0.291g它的赤式非对映异构体，为油状物。

上面的反应产物（0.475g,0.828mmol）溶解到四氢呋喃（14ml）中，加氟化四丁铵（0.91ml, 0.91mmol，1M的四氢呋喃

溶液）。反应混合物室温搅拌1小时，然后浓缩。残留物在二氯甲烷和水之间分配，分层。分到的有机层用饱和食盐水洗，干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（0.75 × 3英寸）纯化，按下程序洗脱：20％乙酸乙酯/己烷（150ml）；30％乙酸乙酯/己烷（200ml）；40％乙酸乙酯/己烷（300ml），得0.183g（52％）（1R*，2R*）－4－{2－（3－（4－氯苯基磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛－8－基－1－羟丙基}－2－甲基苯酚，为白色固体产物。样品用乙酸乙酯重结晶，mp 168－169℃；

NMR δ 7.31 (ABq, $\Delta\nu_{1-3}$ = 19.5 Hz, J = 8.5 Hz, 4 H), 7.09 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 2, 8 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.10 (br s, 2 H), 4.02 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.45 (br s, 1 H), 3.30 (sym m, 1 H), 3.22 (br s, 1 H), 2.62 (sym m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.92-1.68 (m, 5 H), 1.68-1.55 (m, 3 H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

实施例15

（1R*，2R*）－4－{2－（3－（4－氯苯基磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛－8－基－1－羟丙基}－2，6－二甲基苯酚

3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮（制备41的化合物，1.3g，3.14mmol）、3－（4－氯苯磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷（1.11g,4.40mmol）、三乙胺（1.09ml, 7.85mmol）与乙醇（17ml）的混合物回流16小时。减压蒸去溶剂，残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1

× 4 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：己烷（150ml）；5%乙酸乙酯/己烷（300ml），得前馏份弃去，10%乙酸乙酯/己烷（200ml）和 20%乙酸乙酯/己烷（150ml），得 1.175g（64%）1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（3－（4－氯苯基磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛－8－基）－丙－1－酮，为黄色油状物，直接用于下步反应。

硼氢化钠（0.070g, 1.86mmol）和乙醇（10ml）的混合物搅拌 10 分钟，加 1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－{3－（4－氯苯磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛－8－基}－丙－1－酮（1.09g, 2.86mmol, 溶于 5ml 乙醇），用 3 × 5ml 乙醇淋洗。反应混合物室温搅拌过夜。过滤收集生成的白色沉淀，干燥，得 0.22g 赤式产物（1R*，2S*）。滤液浓缩，残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 3.5 英寸）纯化，按下程序洗脱：10%乙酸乙酯/己烷（200ml）；20%乙酸乙酯/己烷（500ml），得 0.208g（19%）（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－{3－（4－氯苯磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛－8－基}－丙－1－醇，为油状物，

NMR δ 7.29 (ABq, $\Delta\nu_{1\text{-}3}$ = 22.5 Hz, J = 8.5 Hz, 4 H), 6.88 (s, 2 H), 5.08 (br s, 1 H), 3.98 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.41 (br s, 1 H), 3.26 (sym m, 1 H), 3.14 (br s, 1 H), 2.60 (sym m, 1 H), 2.22 (s, 6 H), 1.90-1.50 (m, 8 H), 1.34-1.20 (m, 3 H), 1.08 (d, J = 7 Hz, 18 H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

该产物含有 10 %以上的赤式非对映异构体，而且不再纯化即适于使用。用 20 %乙酸乙酯/己烷（ 250ml ）继续洗脱该闪式硅胶柱，得 0.126 赤式非对映异构体，为油状物， 0.346g 。

上面的反应产物（ 0.196g, 0.33mmol ）溶解到四氢呋喃（ 7ml ）中，加氟化四丁铵（ 0.37ml， 0.37mmol， 1M 的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌 1 小时，然后浓缩。残留物在二氯甲烷和水之间分配，分层。分离的有机层用饱和食盐水洗，干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（ 0.75 × 2.5 英寸）纯化，按下程序洗脱： 20 %乙酸乙酯/己烷（ 140ml ）； 30 %乙酸乙酯/己烷（ 200ml ）和 40 %乙酸乙酯/己烷（ 75ml ），得 0.144g （ 100 %）（ 1R*， 2R*）－ 4 －{2 －（ 3 －（ 4 －氯苯基磺酰基）－ 8 －氮杂双环（ 3， 2， 1）辛－ 8 －基）－ 1 －羟丙基}－ 2， 6 －二甲基苯酚，为亮黄色油状物。样品用乙酸乙酯重结晶， mp 143 － 144.5 ℃；

NMR δ 7.31 (ABq, $\Delta\nu_{1\text{-}3}$ = 19.5 Hz, J = 8.5 Hz, 4 H), 6.93 (s, 2 H), 5.19 (br s, 1 H), 4.59 (br s, 1 H), 3.98 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.45 (br s, 1 H), 3.29 (sym m, 1 H), 3.22 (br s, 1 H), 2.62 (sym m, 1 H), 2.23 (s, 6 H), 1.95-1.56 (m, 8 H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

实施例 16

（ 3R*， 4S*）－ 6 －氟 3 －（ 4 －（ 4 －氟苯基）－ 4 －羟基哌啶－ 1 －基)－色满－ 4， 7 －二醇

3，3－二溴－6－氟－7－苄氧色满－4－酮（制备31的化合物，0.91g, 2.12mmol）、4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶（0.83g,4.25mmol）、三乙胺（0.60ml, 4.30mmol）与乙腈（30ml）的混合物室温搅拌过夜。过滤收集生成的黄色沉淀。该沉淀用闪式硅胶柱层析（1 × 4英寸，二氯甲烷装柱）纯化，按下程序洗脱：2%甲醇/二氯甲烷（200ml）；3%甲醇/二氯甲烷（100ml），得0.16g（16%）7－苄氧－6－氟－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4－酮，不经进一步纯化直接用于下步反应。

硼氢化钠（0.13g, 3.44mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，加7－苄氧基－6－氟－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基－色满－4－酮（0.16g, 0.345mmol，溶于乙醇）。反应混合物室温搅拌过夜。加水终止反应，浓缩。残留物用水研磨，过滤得0.136g白色固体，直接用于下步反应。

上面的反应产物（0.13g, 0.28mmol）溶在四氢呋喃（6ml）和甲醇（6ml）中，加甲酸铵（0.18g, 2.85mmol）和10%钯碳（0.09g）。反应混合物室温搅拌过夜，然后用硅藻土过滤。滤层用甲醇淋洗。滤液浓缩，残留物用碳酸氢钠水溶液激烈搅拌。收集固体（0.057g），用乙醇重结晶，得0.022g（3R*, 4S*）－6－氟－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基)－色满－4，7－二醇，为白色固体，mp 160－161℃；

NMR (DMSO-d_6) δ 9.84 (br s, 1 H), 7.50 (dd, J = 5.6, 8.9 Hz, 2 H), 7.11 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 6.31 ((d, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.90 (br s, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.20 (dd, J = 2.3, 10.3 Hz, 1 H), 4.02 (t, J = 10.5 Hz, 1 H), 2.95 (br d, J = 10.8 Hz, 1 H), 2.85 (br d, J = 10.9 Hz, 1 H), 2.73-2.60 (m, 2 H), 2.57-2.52 (m, 1 H partially obscured by NMR solvent), 1.96-1.86 (m, 2 H), 1.56 (br d, J = 13.4 Hz, 2 H).

实施例 17

（3R*, 4S*）－5－溴－6－甲基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇

3，3－二溴－6－甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮、6－甲基－3，3，5－三溴－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮(制备34的化合物，10g)、4－（4－氟苯基)－4－羟基哌啶（0.79g, 4.05mmol）、三乙胺（0.60ml, 4.30mmol）和乙腈（30ml）的混合物室温搅拌30分钟。过滤收集生成的沉淀，得0.188g 5－溴－6－甲基－7－三异丙基硅氧基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4－酮。滤液用丙式硅胶柱层析（1×4英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：20％乙酸乙酯/己烷（100ml），得0.115g 6－甲基－7－三异丙基硅氧基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4－酮，为亮黄色固体，mp 193－195℃；20％乙酸乙酯/己烷（100ml）和40％乙酸乙酯/己烷（100ml）洗脱，得0.07g混合物；40％乙酸乙酯/己烷（100ml）和60％乙酸乙酯/己烷（400ml）洗脱，得0.30g 6－甲基－7－羟基－3－（4－（4－氟苯基)－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4－酮。

硼氢化钠（0.11g，2.91mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌

10 分钟，然后加 5 - 溴 - 6 - 甲基 - 7 - 三异丙基硅氧基 - 3 - （4 - （4 - 氟苯基）- 4 - 羟基哌啶 - 1 - 基）- 色满 - 4 - 酮（0.15g，0.285mmol，溶于 10ml 乙醇和 5ml 四氢呋喃。反应混合物室温搅拌到下周。加水终止反应，浓缩。残留物用水研磨，过滤，得 0.14g 乳白色固体。该固体用闪式硅胶柱层析（1 × 35 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：25 % 乙酸乙酯/己烷（200ml）和 30 % 乙酸乙酯/己烷（100ml）；30 % 乙酸乙酯/己烷（100ml）和 50 % 乙酸乙酯/己烷（150ml），0.094g（63 %）（3R*，4S*）- 5 - 溴 - 6 - 甲基 - 7 - 三异丙基硅氧基 - 3 - （4 - （4 - 氟苯基）- 4 - 羟基哌啶 - 1 - 基）- 色满 - 4 - 醇，为灰黄色固体，mp. 201 - 202.5 ℃。元素分析（$C_{30}H_{43}BrFNO_4Si$）：计算值，C 59.20; H 7.12; N 2.23；实测值，C 59.30; H 7.41; N2.25 。

上面的反应产物（0.09g，0.17mmol）溶解到四氢呋喃（5ml）中，加氟化四丁铵（0.175ml，0.175mmol，1M 的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌过夜，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 3 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：20 % 乙酸乙酯/己烷（200ml）；40 % 乙酸乙酯/己烷（200ml）；60 % 乙酸乙酯/己烷（100ml）；60 % 乙酸乙酯/己烷（100ml），得 0.045g（71 %）（3R*，4S*）- 5 - 溴 - 6 - 甲基 - 3 - （4 - （4 - 氟苯基）- 4 - 羟基哌啶 - 1 - 基）- 色满 - 4，7 - 二醇，为亮白色固体。该样品用乙醇/乙醚重结晶，得 0.035g 产品，mp 1915 - 196 ℃。元素分析（$C_{21}H_{23}BrFNO_4$）：计算值，C55.76；H5.13；N3.10；实测值，C55.70；H5.23；N3.07 。

实施例 18

（3R*，4S*）－6－甲基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇

6－甲基－7－羟基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4－酮（实施例17的化合物，0.30g，0.81mmol），碳酸钾（0.22g, 1.59mmol），溴苄（0.10ml, 0.84mmol）与丙酮的混合物回流6小时。反应混合物浓缩，残留物在2：1乙酸乙酯/四氢呋喃和水之间分配，加温使帮助溶解。有机层用水和饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩，得黄色固体。该固体用乙醚研磨，得0.31g（84％）7－苄氧基－6－甲基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4－酮，mp 245－245.5℃。元素分析（$C_{28}H_{26}FNO_4$）：计算值，C73.19；H5.70；N3.05，实测值，C72.87；H5.76；N3.21。

硼氢化钠（0.25g，6.61mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，然后加7－苄氧基－6－甲基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4－酮（0.30g，0.653mmol;溶于20ml乙醇和15ml四氢呋喃）。反应混合物室温搅拌过夜。再加硼氢化钠（0.12g），继续搅拌到下周。加水终止反应，浓缩。残留物用水研磨，过滤，得到原料与产物（2：1）的混合物。该混合物用热乙醇搅拌，过滤。收集的固体重0.2g，为纯原料，可以在该还原步骤循环使用。乙醇性滤液浓缩，得0.113g（3R*，4S*）－7－苄氧基－6－甲基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）色满－4－醇，mp 201－202℃。该产品直接用于下步反应。

上面的反应产物（0.080g, 0.173mmol）溶解到四氢呋喃（3ml）和乙醇（3ml）中，加甲酸铵（0.14g, 2.22mmol）和10%钯碳（0.06g）。反应混合物于室温搅拌到下周，因硅藻土过滤。滤层用四氢呋喃和乙醇淋洗。滤液浓缩，残留物用水研磨。收集到的固体（0.045g)用乙醇/乙醚重结晶，得0.030（46%）（3R*, 4S*）－6－甲基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇，为白色固体，mp173.5－174℃；NMR (DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1 H), 7.37-7.32 (m, 2 H), 6.94 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.71 ((s, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 4.55 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 4.43 (br s, 1 H), 4.01 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 3.83 (t, J = 10 Hz, 1 H), 2.81 (br d, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.69 (br d, J = 10.8 Hz, 1 H), 2.55-2.43 (m, 2 H), 1.85 (s, 3 H), 1.79-1.71 (m, 2 H), 1.40 (br d, J = 13.3 Hz, 2 H).

实施例19

（3R*，4S*）－6，8－二甲基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇

3，3，－二溴－6，8－二甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮（制备28的化合物，0.62g, 1.22mmol）、4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶（0.48g，2.46mmol）、三乙胺（0.68ml, 4.88mmol）与乙腈的混合物（20ml）在室温下搅拌过夜。反应混合物过滤，滤液浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×3英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗

脱：10％乙酸乙酯/己烷（250ml），得0.23g 3－溴－6，8－二甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮；20％乙酸乙酯/己烷（250ml），得0.14g（21％）6，8－二甲基－7－三异丙基硅氧基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4－酮，不再纯化即可使用。

硼氢化钠（0.082g, 2.17mmol）和乙醇（3ml）的混合物搅拌10分钟，由后加6，8－二甲基－9－三异丙基硅氧基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基－色满－4－酮（0.117g, 0.217mmol，溶于12ml乙醇和3ml四氢呋喃中）。反应混合物室温搅拌过夜。加水终止反应，浓缩。残留物用水研磨，过滤，得0.110g固体。该固体用闪式硅胶柱层析（1 × 4英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：25％乙酸乙酯/己烷（300ml）；25％乙酸乙酯/己烷（300ml），得0.064g（54％）（3R*,4S*）－6，8－二甲基－7－三异丙基硅氧基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4－醇，为白色固体，mp 198－199℃；

NMR δ 7.46 (dd, J = 5.5, 8.5 Hz, 2 h), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.95 (s, 1 h), 4.72 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.38 (dd, J = 2.9, 10.4 Hz, 1 H), 4.06 (t, J = 10.5 Hz, 1 H), 3.09 (br d, J = 11.1 Hz, 1 H), 2.80-2.68 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 2.11-2.02 (m, 4 H), 1.90-1.76 (m, 3 H), 1.38-1.21 (m, 3 H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 18 H).

上面的反应产物（0.060g, 0.110mmol）溶解在四氢呋喃

（5ml）中，加氟化四丁铵（0.115ml, 0.115mmol, 1M 的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌 1.5 小时，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 4 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：20 % 乙酸乙酯/己烷（200ml）；50 % 乙酸乙酯/己烷（200ml）；75 % 乙酸乙酯/己烷（400ml），得到无色油状物，固化后为 0.035g（81 %）（3R*，4S*）－6，8－二甲基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇，为白色固体。该固体用乙醇/乙醚重结晶，两批共得 0.016g 产物；

NMR (DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1 H), 7.52 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2 H), 7.12 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.29 (br d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.02 (t, J = 10.5 Hz, 1 H), 3:01 (br d, J = 10.7 Hz, 1 H), 2.89 (br d, J = 12.4 Hz, 1 H), 2.72-2.60 (m, 2 H), 2.54-2.49 (m, 1 H, partially obscurred by the NMR solvent), 2.08 (s, 3 H), 1.97-1.89 (s with overlapping m, 5 H), 1.58 (br d, J = 13 Hz, 2 H).

实施例 20

（3R*，4S*）－6，8－二甲基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4，7－二醇。

3－溴－6，8－二甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮（实施例 19 的化合物，0.23g，0.54mmol）、4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶（0.22g, 1.12mmol）、三乙胺（0.3ml, 2.15mmol）与乙腈（15ml）的混合物室温搅拌到下周。过滤收集生成的沉淀，用水和乙醚淋洗。该固体用闪式硅胶柱层析（1 × 4 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10 % 乙酸乙酯/己烷（100ml）；25 % 乙酸乙酯/己烷（200ml），得 0.065g（22 %）6，8－二

甲基－7－三异丙基硅氧基－3－（4－（4－氟苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－色满－4－酮，mp226.5－227℃。元素分析（$C_{31}H_{42}FNO_4Si$）：计算值，C68.98；H7.84；N.2.59；实测值，C69.00；H7.94；N2.37。该产品与实施例19的第一步分离到的产品相同，并按实施例19的方法转变为标题产物。

实施例21

（1R*，2R*）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇

4－苄氧基－α－溴－3－甲氧基苯基·乙基酮（制备46的化合物，1.00g，2.86mmol）、4－羟基－4－苯基哌啶（0.60g，3.39mmol），三乙胺（0.80ml，5.74mmol）与乙醇（30ml）的混合物回流3.5小时。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分出有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得1.25g（98％）1－（4－苄氧基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为亮桔黄色泡泡糖样物，不经进一步纯化即可用于下步反应；NMR δ 7.76 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.49-7.23 (m, 10 H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.16-4.11 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.94-2.62 (m, 4 H), 2.13 (dq, J = 4.3, 12.7 Hz, 2 H), 1.78-1.69 (m, 2 H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

硼氢化钠（0.10g, 2.64mmol）加乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，加1－（4－苄氧基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－酮（1.13g, 2.54mmol，溶于25ml乙醇）－反应混合物室温搅拌过夜。加水终止反应，40

℃减压浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得 1.16g（1R*，2R*）异构体和（1R*，2S*）异构体为 5：1 的混合粗产品。混合物先用乙醇/已烷重结晶，再用乙醇/乙醚重结晶，得 0.47g（41%）（1R*，2S*）－1－（4－苄氧基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇；mp131－132℃。元素分析（$C_{28}H_{33}NO_4$）：计算值、C75.14；H7.43；N3.13；实验值，C75.50；H7.33；N3.25。

上面的反应产物（0.40g，0.89mmol），10%钯碳（0.080g）、甲醇（25ml）和乙酸（0.5ml）的混合物在 50psi（初始压力）下室温氢化 5.5 小时，然后用硅藻土过滤。滤层用甲醇淋洗。滤液浓缩，残留物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机层，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。得到的亮黄色泡泡糖状物用乙醇重结晶，得 0.195g（61%）（1R*，2R*）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体，mp187.5－188℃。元素分析（$C_{21}H_{27}NO_4$）：计算值，C70.56；H7.61；N3.92；实测值 C70.44；H8.00；N3.78。

实施例 22

（1R*，2R*）－1－（3，4－二羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇

2－溴－1－（2，2－二苯基苯并（1，3）二恶茂－5－基）－丙－1－酮（制备 43 的化合物，2.00g，4.89mmol）－4－羟基－4－苯基哌啶（0.90g，5.08mmol）、三乙胺（1.40ml，

10.04mmol）与乙醇（50ml）的混合物回流过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙醚和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（2×5英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：20%乙酸乙酯/己烷（500ml），得前馏分，不作考虑；50%乙酸乙酯/己烷（500ml），得1.76g（71%）1-（2，2，-二苯基-苯并（1，3）二噁茂-5-）基-2-（4-羟基-4-苯基哌啶-1-基）-丙-1-酮，为亮棕黄色泡泡糖样物，不经进一步纯化即适合于下步反应；

NMR δ 7.81 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.64-7.13 (m, 15 H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.39-3.27 (m, 1 H), 2.94-2.59 (m, 3 H), 2.30-2.04 (m, 2 H), 1.74 (br t, J = 13.2 Hz, 2 H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

硼氢化钠（0.15g, 3.97mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，加1-（2，2-二苯基苯并（1，3）-二噁茂-5-基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶-1-基）-丙-1-酮（1.70g，3.36mmol，溶于20ml乙醇）。反应混合物室温搅拌至下周。收集白色沉淀，用乙醇和乙醚淋洗，室气中干燥，得1.35g粗产品。使产品先用乙醇/乙醚/己烷重结晶，再用乙醇/乙酸乙酯/二氯甲烷重结晶，得1.05g（61%）（1R*，2R*）-1-（2，2-二苯基苯并（1，3）二噁茂-5-基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶-1-基）-丙-1-醇；mp224-224.5℃。元素分析（$C_{33}H_{33}NO_4$）：计算值，C78.08；H6.55；N2.76；实测值，C78.16；H6.46；N2.72。

上面反应的产物（1.00g，1.907mmol），10％钯碳（0.175g），甲醇（50ml）和乙酸（10ml）的混合物室温下50psi（初始压力）氢化5小时。再加0.18g催化剂，继续催化氢化过夜。反应物用硅藻土过滤，滤层用甲醇淋洗。滤液浓缩，残留物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配，激烈搅拌1小时。分出有机层，水层用乙酸乙酯萃取2次。合并有机层，并用水和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×4英寸）纯化，按下程序洗脱：20％乙酸乙酯/己烷（500ml）；10％甲醇/乙酸乙酯（250ml），20％甲醇/乙酸乙酯（250ml）和50％甲醇/乙酸乙酯（250ml），得0.51g（75％）亮黄绿色固体。该固体用乙醇重结晶，得（1R*，2R*）－1－（3，4－二羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体，mp167－168℃。元素分析（$C_{20}H_{25}NO_4 \cdot 0.5C_2H_6O$）：计算值，C68.83；H7.70；N3.82；实测值，C68.78；H8.05；N3.70。

实施例23

（1R*，2R*）－1－（3－氟－4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐

3－氟－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基乙基酮（2.0g，4.96mmol）、4－羟基－4－苯基哌啶（1.1g，6.2mmol），三乙胺（0.9ml，6.5mmol）与乙醇（25ml）的混合物回流6.5小时减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×6英寸，己烷装柱）纯化。该产物用15％乙酸乙酯/

己烷洗脱，得 1.82g（73%）1－（3－氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－羟基）－4－苯基哌啶－1－基－丙－1－酮；为黄色油状物。NMR δ 7.91 (dd, J = 2, 12 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1 H), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.39-7.26 (m, 3 H), 6.98 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.07 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2.92-2.84 (m, 2 H), 2.69-2.64 (m, 2 H), 2.23-1.95 (m, 2 H), 1.82-1.70 (m, 2 H), 1.38-1.22 (m, 6 H), 1.12 (d, J = 7 Hz, 18 H).

硼氢化钠（0.12g, 3.17mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌10分钟，加1－（3－氟－4－三异丙基硅氧基苯基）2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基－丙－1－酮（1.41g, 2.82mmol, 溶于25ml乙醇）。反应混合物室温搅拌过夜，过滤收集白色沉淀，得0.14g（10%）（1R*, 2R*）－1－（3－氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇；mp140－141℃。元素分析（$C_{29}H_{44}NNO_3Si$）：计算值，C69.42；H，8.84；N2.79；实测值，C69.30，H9.06；N2.84。滤液用水破坏搅拌过夜，收集沉淀，水洗，室气干燥（1.5g）。该产物用乙醇重结晶，再得0.72g产物，共得0.86g（61%）。

上面的反应产物（0.72g，1.43mmol）溶解到四氢呋喃（10ml）中，加氟化四丁铵（1.45ml，1.45mmol，1M的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌过夜，浓缩。往残留物中加乙醚和水，激烈搅拌，收集白色固体，空气干燥，得0.5g游离碱。该产物溶入乙醇中，加甲磺酸（0.093ml, 1.43mmol）。混合物浓

缩，用乙醇重结晶，得 0.476g（75 %）（1R*,2R*）－1－（3－氟－4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇甲磺酸盐，mp198.5－199.5 ℃。元素分析（$C_{20}H_{24}FNO_3 \cdot CH_4SO_3$）：计算值 C57.13；H6.39；N3.17；实测值，C57.02；H6.45；N3.33。

实施例 24

（1R*，2R*）－1－（3，5－二氟－4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇，甲磺酸盐

3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮（2.46g，5.84mmol），4－羟基－4－苯基哌啶（1.55g，8.74mmol，三乙胺（1.6ml，11.5mmol）与乙醇（50ml）的混合物回流过夜。减压蒸去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×5 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10 %乙酸乙酯/己烷（250ml）；10 %乙酸乙酯/己烷（250ml）和 20 %乙酸乙酯/己烷（250ml），得 1.41g（47 %）1－（3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为桔黄色油状物。

NMR δ 7.73 (long range coupled d, J = 9 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.27-7.21 (m, 1 H), 4.00 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.91 (dt, J = 2.5, 13 Hz, 1 H), 2.79-2.76 (m, 1 H), 2.69-2.60 (m, 2 H), 2.19-1.93 (m, 3 H), 1.80-1.67 (m, 3 H), 1.39-1.27 (m, 6 H), 1.10 (d, J = 7 Hz, 18 H).

硼氢化钠（0.16g, 4.23mmol）和乙醇（5ml）的混合物搅拌

10 分钟，加 1 －（3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－酮（1.40g, 2.86mmol，溶于 20ml 乙醇）。反应混合物室温搅拌 3 天。加水终止反应，搅拌 4 小时。过滤收集生成的白色沉淀，用乙醇重结晶，得 0.46g（32％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇。

NMR δ 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 9 Hz, 2 H), 5.28 (s, 1 H), 4.18 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.10 (dt, J = 2.2, 11.7 Hz, 1 H), 2.73-2.69 (m, 2 H), 2.62-2.51 (m, 2 H), 2.30-2.06 (m, 2 H), 1.90-1.83 (m, 2 H), 1.36-1.20 (m, 3 H), 1.10 (d, J = 7 Hz, 18 H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 3 H).

元素分析（$C_{29}H_{43}F_2NO_3Si$）：计算值，C67.02；H8.34；N2.69；实测值，C66.77；H8.58；N2.71。

上面的反应产物（0.398g, 0.81mmol）溶解在四氢呋喃(13ml)中，加氟化四丁铵（0.89ml，0.89mmol，1M 的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌 2 小时，浓缩。加数滴饱和氯化铵水溶液，在氮气保护下蒸去溶剂。残留物用饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯搅拌，收集的白色沉淀用水和乙酸乙酯淋洗，干燥，得 0.185g 游离碱。该游离碱（0.150g）与甲醇制成浆状物，加甲磺酸（0.027ml，0.417mmol）。混合物过滤，沸腾浓缩至 0.5ml，加乙酸乙酯（2ml）。冷却和研磨后得到白色结晶，过滤收集沉淀，得 0.173g（91％）（1R*，2R*）－（3，5－二氟－4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇

甲磺酸盐， mp 216 - 218 ℃ 元素分析（$C_{20}H_{23}F_2NO_3 \cdot CH_4SO_3$: 计算值， C54.89； H5.92； N3.05；实测值， C54.70； H5.90； N2.91。

实施例 25

（1R*,2R*）- 1 -（3 - 甲基 - 4 - 羟基苯基）- 2 -（4 - 羟基 - 4 - 苯基哌啶 - 1 - 基）- 丙 - 1 - 醇甲磺酸盐

4 - 苄氧基 - 3 - 甲基 - α - 溴代苯基·乙基酮（2.48g, 7.45 mmol）、4 - 羟基 - 4 - 苯基哌啶（1.1g, 6.21mmol）、三乙胺（2.08ml, 14.9mmol）和乙醇（17ml）的混合物回流 6 小时。减压蒸去溶剂，残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 4 英寸， 10 % 乙酸乙酯/己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10 % 乙酸乙酯/己烷（500ml）； 20 % 乙酸乙酯/己烷(250ml); 50 % 乙酸乙酯/己烷（400ml），得 2.14g 粗产品。该产品用乙醚/己烷重结晶，得 1.41g（53 %）1 -（4 - 苄氧基 - 3 - 甲基苯基）- 2 -（4 - 羟基 - 4 - 苯基哌啶 - 1 - 基）- 丙 - 1 - 酮，为固体。 NMR δ 8.02 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.53-7.20 (m, 10 H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2.95-2.75 (m, 3 H), 2.64 (dt J = 2.5, 12 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.22-2.02 (m, 2 H), 1.82-1.70 (m, 2 H), 1.55 (br s, 1 H), 1.33 (d, J = 7 Hz, 3 H).

氢化锂铝（0.246g, 6.48mmol）和四氢呋喃（45ml）的混合物冷至 0 ℃，将 1 -（4 - 苄氧基 - 3 - 甲基苯基）- 2 -（4

－羟基－4－苄基哌啶－1－基）－丙－1－酮（1.39g, 3.24mmol）固体一次加入。反应混合物升温至室温，搅拌过夜。小心地加水（0.467ml）终止反应。搅拌4小时。浆状物用无水硫酸钠干燥，用硅藻土这滤，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析纯化1×3英寸，用20％乙酸乙酯/己烷装柱，按下程序洗脱：20％乙酸乙酯/己烷（150ml）；30％乙酸乙酯/己烷（250ml）和40％乙酸乙酯/己烷（250ml），得0.701g（50％）（1R*,2R*）－1－（4－苄氧基－3－甲基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体。

NMR δ

7.53-7.26 (m, 10 H), 7.17 (br d, 1 H), 7.11 (br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.21 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.08 (sym m, 1 H), 2.83-2.56 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), , 2.28-2.05 (m, 2 H), 1.84 (br d, J = 13.5 Hz, 2 H), 1.54 (s, 1 H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

上面的反应产物（0.69g, 1.6mmol）溶于四氢呋喃（30ml）和甲醇（30ml）中，加入甲酸铵（1.0g，16mmol）和10％钯碳（0.15g）。反应混合物室温搅拌2小时后用硅藻土过滤。滤层用乙醇和水洗。滤液浓缩，残留物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液搅拌。收集固体沉淀，用乙醚淋洗，空气中干燥，得0.611g（100％）（1R*，2R*）－1－（4－羟基－3－甲基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体。该固体用闪式硅胶柱层析纯化（1×3英寸，50％乙酸乙酯/己烷装柱），用50％乙酸乙酯/己烷至2％甲醇/乙酸乙酯梯度洗脱。合并含产品的馏份，浓缩，用硝基甲烷重结晶，得0.063g

（11.5%）纯游离碱型产物。元素分析（$C_{21}H_{27}NO_3$）：计算值，C73.87；H7.97；N4.10，实测值，C73.60；H8.21；N4.22。该产品转化为它的甲磺酸盐。将该产物与甲醇（数滴）制成浆状物，加甲磺酸（0.010ml, 0.152mmol）。混合物用异丙醇（1ml）稀释，沸腾浓缩至大约0.25ml。收集冷却过程中生成的结晶，得甲磺酸盐，为结晶性白色固体（0.053g）,mp196-197℃。

实施例26

（1R*,2R*）-1-（3，5-二甲基-4-羟基苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶-1-基）-丙-1-醇甲磺酸盐

4-苄氧基-3，5-二甲基-α-溴代苯基·乙基酮（2.59g，7.45mmol）、4-羟基-4-苯基哌啶（1.1g, 6.21mmol）、三乙胺（2.08ml, 14.9mmol）与乙醇（15ml）的混合物回流6小时。减压蒸去溶剂，残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱（1.5×3.5英寸，10%乙酸乙酯/己烷装柱）色谱纯化，按下程序洗脱：10%乙酸乙酯/己烷（500ml）；20%乙酸乙酯/己烷（250ml）；50%乙酸乙酯/己烷（400ml），得2.16g（79%）1-（4-苄氧基-3，5-二甲基苯基）-2-（4-羟基-4-苯基哌啶-1-基）-丙-1-酮，为桔黄色泡泡糖样物：NMR δ 7.82 (s, 2 H), 7.55-7.21 (m, 10 H), 4.87 (s, 2 H), 4.17 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2.93-2.78 (m, 3 H), 2.66 (dt J = 3, 12 Hz, 1 H), 2.35 (s, 6 H), 2.26-2.04 (m, 2 H), 1.95-1.69 (m, 3 H), 1.34 (d, J = 7 Hz, 3 H).

该产物虽含大约15％未鉴定的杂质，但不经进一步纯化即适于下步反应使用。

氢化锂铝（0.257g, 6.77mmol）和四氢呋喃（45ml）的混合物冷至0℃，一次加入1－（4－苄氧基－3，5－二甲基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－酮(1.50g，3.38mmol)。反应混合物升温至室温并搅拌过夜。用冰（0.487ml）小心地终止反应，搅拌4小时。浆状物用无水硫酸钠干燥，用硅藻土过滤，浓缩。残留物用闪式硅胶柱（1×3英寸，20％乙酸乙酯/己烷装柱）色谱纯化，按下程序洗脱：20％乙酸乙酯/己烷（100ml）；20％乙酸乙酯/己烷（100ml）和30％乙酸乙酯/己烷（250ml），得1.32g（66％）（1R*, 2R*）－1－（4－苄氧基－3，5－二甲基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为黄色固体。NMR δ 7.54-7.48 (m, 4 H), 7.47-7.25 (m, 6 H), 7.02 (s, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.19 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.09 (sym m, 1 H), 2.81-2.59 (m, 4 H), 2.29 (s, 6 H), , 2.30-2.25 (m, 2 H), 1.85 (br d, J = 13.5 Hz, 2 H), 1.54 (s, 1 H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

上面的反应产物（1.30g,2.92mmol）溶解在四氢呋喃（50ml）和甲醇（50ml）中，加甲酸铵（1.8g，29mmol）和10％钯碳（0.3g）。反应混合物室温搅拌2小时后用硅藻土过滤。滤层用乙醇和水淋洗。滤液浓缩，残留物在氯仿，饱和碳酸氢钠水溶液和少量丙酮之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，干

燥，浓缩，得0.886g（86％）（1R*，2R*）－1－（3，5－二甲基－4－羟基苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体。该产品转化为它的甲磺酸盐。将该产品与甲醇（几毫升）制成浆状物，然后加甲磺酸（0.163ml，2.52mmol。）混合物浓缩，残留物用乙醚研磨。存留下来的固体用异丙醇重结晶，得0.237g（24％）甲磺酸盐，mp203－204℃。元素分析（$C_{22}H_{29}NO_3 \cdot CH_4SO_3 \cdot 0.5H_2O$）：计算值，C59.78；H7.44；N3.04；实测值，C60.10；H7.63；N3.13。

实施例27

（1R，2R）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基－哌啶－1－基）－丙－1－醇和（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇

实施例21的产品溶解于乙醇中，用HPLC分离成它的对映异构体，色谱条件如下：柱：Chiralcel OD；流动相：25％乙醇/75己烷；温度：室温（约22℃）；检测：uv，215nm。在这些条件下，（1R，2R）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇，保留时间约9.12分；（1S，2S）－1－（4－羟基－3－甲氧苯基）－2－（4－羟基－4－苯基哌啶－1－基）－丙－1－醇，保留时间约16.26分。

制备1. 4－丙酰基－2－甲基苯酚

2－甲基苯酚（10.48g，96.91mmol）、丙酸（5.23ml，97.88mmol）和三氟甲磺酸（50g）的混合物于80℃加热30小时。

反应混合物冷却，倾入冰中，用氯仿萃取。分离有机层，用碳酸氢钠水溶液洗和饱和食盐水洗，干燥，过滤，浓缩，得棕色固体。残留物在 1.5mm Hg 下蒸馏，得两种馏份：25 – 150 ℃（前馏份，弃去）；160 ℃（5.58g, 35%）4 – 丙酰基 – 2 – 甲基苯酚，为白色结晶性固体。 mp 83-85°C; NMR δ 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

制备 2

4 – 丙酰基 – 2 – 甲基苯酚

往三氯化铝（51.8g, 0.388mol）和二氯甲烷（140ml）的混合物中加丙酰氯（11.25ml, 0.129mol），再加 2 – 甲基苯酚（7.0g, 64.73mmol，溶于 25ml 二氯甲烷，用 10ml 二氯甲烷淋洗）。反应混合物室温搅拌 2 小时，然后倾入冰中。分离有机层，用碳酸氢钠水溶液洗和饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钙干燥，浓缩到硅酸上。物料用闪式硅胶柱层析纯化（3.5 × 3 英寸），按下程序洗脱：己烷（200ml）；4 % 乙酸乙酯/己烷（1000ml）8 % 乙酸乙酯/己烷（2000ml），得 8.17g 4 – 丙酰基 – 2 – 甲基苯酚丙酸盐，为亮黄色油状物。 NMR δ 7.86 (s, 1 H), 7.82 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1 H), 2.98 (q, J = 7 Hz, 2 H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

上面的反应产物（7.61g, 34.57mmol）加到甲醇（100ml），

水（100ml）和氢氧化钾（3.88g, 68.14mmol）的混合物中，回流1.5小时。减压蒸去甲醇，残留物用6N盐酸酸化。水层用乙酸乙酯萃取。有机层用碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，干燥，浓缩，得5.29g（93%）4－丙酰基－2－甲基苯酚，为白色结晶性固体，该产品与制备1的产物相同。

制备3

4－三异丙基硅氧基－3－甲基苯基·乙基酮

往4－丙酰基－2－甲基苯酚(制备1和2的化合物，5.19g，31.63mmol）、咪唑（4.31g，63.26mmol）与二甲基甲酰胺（35ml）的混合物中加三异丙基氯硅烷（7.44ml, 34.79mmol，溶于15ml二甲基甲酰胺中，用2ml淋洗）。反应混合物室温搅拌15小时，然后倾到冰和1N氯化锂的混合物中。混合物用乙酸乙酯萃取3次。合并有机层，用1N氯化锂和饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩，得9.61g（95%）4－三异丙基硅氧基－3－甲基苯基·乙基酮，为黄色油状物，NMR表明该产物中含少量硅烷杂质，但可以不再纯化直接使用，该产品的NMR为：

NMR δ 7.80 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.94 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.33 (sym m, 3 H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.12 (d, J = 7 Hz, 18 H).

制备4

4－苄氧基－3－甲基苯基·乙基酮

溴苄（4.44ml, 37.34mmol）、碳酸钾（9.38g, 67.88mmol）、4－丙酰基－2－甲基苯酚（制备1和2的化合物，5.57g, 33.94

mmol）与丙酮（100ml）的混合物室温搅拌24小时。减压蒸去溶剂，残留物在水和二氯甲烷中分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析纯化（2×4英寸），按下程序洗脱；5%乙酸乙酯/己烷（300ml），前馏份弃去；5%乙酸乙酯/己烷（500ml）和10%乙酸乙酯/己烷（600ml），得8.03g（93%）4－苄氧基－3－甲基苯基·乙基酮，为白色结晶性固体；该产物不经进一步纯化即适用于后面的反应。

NMR δ 7.83-7.78 (m, 2 H), 7.48-7.31 (m, 5 H), 6.89 (d, J = 9 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 2.94 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

制备5

4－苄氧基－3－甲基－α－溴代丙酰氯

往4－苄氧基－3－甲基苯基·乙基酮（制备4的化合物，7.89g, 31.06mmol）与四氯化碳（80ml）的混合物中滴加溴（1.63ml, 31.68mmol，溶于20ml四氯化碳，用5ml淋洗），随着滴加，溴与反应液接触，溴色接近消失。反应混合物室温搅拌15分钟，然后加亚硫酸氢钠水溶液。反应混合物再搅拌30分钟。分离有机层，用碳酸氢钠水溶液洗和饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钙干燥，浓缩，得10.29g（99.5%）标题产物，为亮棕黄色固体，mp88.5－89.5℃，不经进一步纯化即可适用于下步反应。

制备6

4－三异丙基硅氧基－3－甲基－α－溴代苯基·乙基酮

往 4 － 三异丙基硅氧基 － 3 － 甲基苯基 · 乙基酮（制备 3 的化合物，9.35g，29.19mmol）与四氯化碳（100ml）的溶液中滴加溴（1.53ml, 29.77mmol，溶于 20ml 四氯化碳），随着滴加溴与反应溶液接触，溴的颜色几乎消失。反应混合物搅拌 15 分钟，加亚硫酸氢钠水溶液，混合物再搅拌 15 分钟。分离有机层，用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水溶液洗。有机层用无水硫酸钙干燥，浓缩，得 11.65g（100 %）4 － 三异丙基硅氧基 － 3 － 甲基 － α － 溴代苯基 · 乙基酮，为亮黄色油状物：

NMR δ 7.86 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.27 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.88 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.42-1.27 (m, 3 H), 1.13 (d, J = 7 Hz, 18 H).

该产物不经进一步纯化即可直接使用。

制备 7

4 － 丙酰基 － 2 － 氟苯酚

往三氯化铝（45.8g, 0.343mol）与二氯甲烷（140ml）的混合物中一次加入丙酰氯（10.85ml, 124.9mmol），然后加 2 － 氟苯酚（5.57ml, 62.44mmol，溶于 25ml 二氯甲烷，用 10ml 二氯甲烷淋洗）。混合物缓慢回流 5 小时，冷至室温，倾到冰上。分层，水层用二氯甲烷萃取。合并有机层，用碳酸氢钠水溶液洗和饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钙干燥，浓缩，得 11.43g（82 %）4 － 丙酰基 － 2 － 氟苯丙酸盐，为清亮的棕黄色油状物，不经测定直接使用。

上面的反应产物（10.76g，48.01mmol）加到甲醇(125ml)、

水（125ml）和氢氧化钾（5.39g, 56.11mmol）的混合物中。反应混合物回流2小时，冷却、减压蒸去甲醇。残留物用6N盐酸酸化，用乙酸乙酯萃取。有机层用碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，干燥，无水硫酸钙干燥，浓缩得到棕黄色固体。该棕黄色残留物用闪式硅胶柱层析（2 × 3英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：5%乙酸乙酯/己烷（800ml），弃去前馏份；10%乙酸乙酯/己烷（500ml）；25%乙酸乙酯/己烷(1000ml), 得5.56g（69%）4－丙酰基－2－氟苯酚，为白色固体：

mp 104-106°C; NMR δ 7.74 (dd, J = 2, 9.5 Hz, 1 H), 7.71-7.68 (m, 1 h), 7.05 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.82 (br s, 1 H), 2.93 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3 H).

制备8

4－丙酰基－2－氟苯酚

4－溴－2－氟苯酚（1.0g, 5.24mmol）与四氢呋喃（15ml）的混合物冷至－78℃，然后迅速滴加丁基锂（4.6ml, 11.5mmol, 2.5M溶液）。反应混合物搅拌12分钟，加N－甲基－N－甲氧基丙酰胺（制备9的化合物，0.735g, 6.28mmol，溶于1ml四氢呋喃，用1ml四氢呋喃淋洗）。反应混合物于－78℃搅拌5分钟，然后升温至室温。加数滴水，减压蒸去溶剂。残留物溶入二氯甲烷中，用氯化铵水溶液洗，饱和食盐水洗。有机层干燥并浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 2.5英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10%乙酸乙酯/己烷（250ml），弃去前馏份，20%乙酸乙酯/己烷（250ml）得0.186g黄色结晶性固体，NMR与制

备 7 的化合物同。

制备 9

N－甲基－N－甲氧基丙酰胺

N，O－二甲基羟胺盐酸盐（4.43g, 45.39mmol）和三乙胺（6.93ml, 49.71mmol）与二氯甲烷（150ml）的混合物冷至 0 ℃，滴加丙酰氯（3.76ml, 43.23mmol，溶于 25ml 二氯甲烷，用 25ml 二氯甲烷淋洗）。混合物升至室温，搅拌（周 0 反应混合物用水和饱和食盐水萃取，干燥，浓缩，得 3.08g（61 %）N－甲基－N－甲氧基丙酰胺，为黄色油状物：NMR δ 3.66 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 2.42 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

该产物不经进一步纯化即可直接使用。

制备 10

4－三异丙基硅氧基－3－氟苯基·乙基酮

4－丙酰基－2－氟苯酚（制备 7 的化合物，5.44g, 32.37mmol）、咪唑（4.41g, 64.74mmol），三异丙基氯硅烷（7.62ml, 35.60mmol)与二甲基甲酰胺（55ml）的混合物室温搅 15 小时。反应混合物倾到冰和 1N 氯化锂的混合物中。混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层，用 1N 氯化锂洗和饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩，得 10.5g（100 %）4－三异丙基硅氧基－3－氟苯基·乙基酮，为黄色油状物：

NMR δ 7.75-7.60 (m, 2 H), 6.95 (t, J = 8 Hz, 1 H), 2.92 (q, J = 7 Hz, 2 H), 1.25 (sym m, 3 H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.09 (d, J = 7 Hz, 18 H).

该产物不经进一步纯化即可直接使用。

制备 11

4 －三异丙基硅氧基－ 3 －氟－α －溴代苯基·乙基酮

往 4 －三异丙基硅氧基－ 3 －氟苯基·乙基酮（制备 10 的化合物， 10.27g, 31.67mmol ）与四氯化碳（ 110ml ）的溶液中滴加溴（ 1.66ml, 32.3mmol,溶于 20ml 四氯化碳）。（注：加入最初数滴溴后，溴的颜色不消失。为引发反应，加 1 滴 48 % HBr，搅拌 5 分钟，直至溴的颜色消失。然后滴加其余的溴。）混合物搅拌 15 分钟，加入亚硫酸氢钠水溶液，反应混合物再搅拌 15 分钟。分离有机层，用碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钙干燥，浓缩，得 11.68g （ 91 %） 4 －三异丙基硅氧基－ 3 －氟－α －溴代苯基·乙基酮，为黄色油状物：NMR δ 7.80-7.69 (m, 2 H), 6.99 t, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.20 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 1.89 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.28 (sym m, 3 H), 1.12 (d, J = 7 Hz, 18 H).

该产品不经进一步纯化即可直接使用。

制备 12

2， 6 －二氯－ 4 －苯基·乙基酮

2， 6 －二氯苯酚（ 10.10g, 61.96mmol ）、丙酸（ 3.34ml, 62.58mmol)与三氟甲磺酸（ 50g)的混合物于 80 ℃加热 24 小时。反应混合物冷至室温，倾到冰上，用氯仿萃取 3 次。合并有机层，用碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，浓缩，得 8.90g （ 66 %）2， 6 －二氯－ 4 －苯基·乙基酮，为棕黄色固体：

mp 50-52°C; NMR δ 7.89 (s, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 2.91 (q, J = 7 Hz, 2 H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3 H).

该产品不经进一步纯化即可直接使用。

制备 13

3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基·乙基酮

2，6－二氯－4－苯基·乙基酮（制备 12 的化合物，8.67g, 39.59mmol）、咪唑（5.39g, 79.18mmol）、三异丙基氯硅烷（9.32ml, 43.56mmol）与二甲基甲酰胺的混合物室温搅拌 15 小时。反应混合物倾到冰和 1N 氯化锂的混合物上。混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层，用 1N 氯化锂洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（3 × 3 英寸，己烷装柱）纯化，可按下程序洗脱：己烷（200ml）；2％乙酸乙酯/己烷（400ml）；5％乙酸乙酯/己烷（400ml）；5％乙酸乙酯/己烷（500ml）和 8％乙酸乙酯/己烷（200ml），得 5.72g 白色固体。该产物在 15mmHg 下进行 Kugelrhor 蒸馏，收集下述馏份:70 ℃（釜温）得前馏份弃去；130 ℃得前馏份弃去；150－170 ℃，得 3.84g（26％）3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基·乙基酮，为白色固体，NMR 表明含少量杂质，但不经进一步纯化即适用于下步反应。样品再次 Kugelrohr 蒸馏：

mp 74-76°C; NMR δ 7.88 (s, 2 H), 2.92 (q, J = 7 Hz, 2 H), 1.45 (sym m, 3 H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 7.5 Hz, 18 H).

制备 14

3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮

往3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基苯基·乙基酮（制备13的化合物，3.84g, 10.23mmol）与四氯化碳（45ml）的溶液中滴加溴（0.54ml, 10.48mmol,溶于5ml四氯化碳）。加过最初的数滴溴溶液之后，停止滴加直至溶液的红色消失，指示反应已经引发。恢复滴加溴溶液（滴加时间共20分钟）。反应混合物搅拌1小时，然后加亚硫酸氢钠水溶液，混合物再搅拌1.5小时。分离有机层，用碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩，得4.88g（100％）3，5－二氯－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮，为浅黄色油状物：

NMR δ 7.95 (s, 2 H), 5.15 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 1.89 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.53-1.42 (m, 3 H), 1.15 (d, J = 7.4 Hz, 18 H).

NMR谱亦表明产物中存在微量杂质，但不必进一步纯化即适用于下步反应。

制备15

2，6－二甲基－4－苯基·乙基酮

往氯化铝（32.0g，24mmol）与二氯甲烷（100ml）的混合物中一次加入丙酰氯（3.56ml, 40.95mmol），接着加在5分钟内加2，6－二甲基苯酚（5.0g, 40.93mmol,溶于25ml二氯甲烷）。室温搅拌1小时后，加第二份等当量丙酰氯（3.56ml）。反应混合物再搅拌2小时，小心地加水终止反应。混合物用乙醚萃取3次，合并有机层，用碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得8.18g（85％）2，6－二甲基－4－苯基·乙

基酮丙酸盐，为蜡状棕黄色固体。

NMR δ 7.68 (s, 2 H), 2.95 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.19 (s, 6 H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

虽NMR谱表明该产物亦含少量杂质，但不经进一步纯化即可用于下步反应。

上面的反应产物（8.18g, 34.91mmol）加到甲醇（100ml）、水（100ml）和氢氧化钾（3.9g, 69.5mmol）的混合物中，然后回流1小时。减压蒸去甲醇，残留物用6N HCl酸化至pH4。水层用乙醚萃取。有机层用碳酸氢钠水溶液洗2次，无水硫酸镁干燥，浓缩，得5.4g（87%）2，6－二甲基－4－苯基·乙基酮，为蜡状棕黄色固体。NMR δ 7.65 (s, 2 H), 5.47 (s, 1 H), 2.94 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.30 (s, 6 H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

制备16

2，6－二甲基－4－苯基·乙基酮

2，6－二甲基苯酚（10.5g, 85.95mmol）、丙酸（4.64ml, 86.81mmol）和三氟甲磺酸（59g）的混合物于80℃加热48小时，然后倾到冰上。混合物用氯仿萃取，有机层用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗。有机层干燥，浓缩，得暗桔黄色油性固体。残留物于1.5mmHg下进行Kugelrohr蒸馏，收集如下馏份：23－105℃（釜温）得前馏份，弃去；105－135℃，11.2g（73%）2，6－二甲基－4－苯基·乙基酮，为黄白色固体，NMR表示与制

备 15 的化合物相同。

制备 17

3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基·乙基酮

2，6－二甲基－4－苯基·乙基酮(制备 15 和 16 的化合物，3.0g, 16.83mmol）、咪唑（2.3g, 33.8mmol）、三异丙基氯硅烷（4.0ml, 18.7mmol）与二甲基甲酰胺（30ml）的混合物室温搅拌过夜。反应混合物倾到冰上，用乙醚萃取。有机层用 1N 氯化锂洗 2 次，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得 5.62g（100 %）3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基·乙基酮，为黄色固体。 mp 87-88.5°C; NMR δ 7.62 (s, 2 H), 2.94 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.30 (s, 6 H), 1.37-1.28 (m, 3 H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 18 H).

制备 18

3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮

往 3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基苯基·乙基酮（制备 17 的化合物，5.50g, 16.44mmol）与四氯化碳（60ml）的溶液中滴加溴（0.87g, 16.98mmol,溶于 15ml 四氯化碳）。最初数滴溴加入之后，停止滴加，直至溶液的红色消失，指示反应引发。恢复加溴（总滴加时间为 20 分钟）。反应混合物搅拌 30 分钟，加亚硫酸氢钠水溶液，混合物再搅拌 1 小时。分离有机层，用碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩，得 7.0g（100 %）3，5－二甲基－4－三异丙基硅氧基－α

－溴代苯基·乙基酮，为桔黄色固体。NMR δ 7.68 (s, 2 H), 5.28 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.31 (s, 6 H), 1.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.38-1.27 (m, 3 H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 18 H); ^{13}C NMR δ 192.66, 158.87, 132.77, 130.18, 128.61, 126.88, 41.52, 20.40, 18.07, 17.94, 17.70, 14.26, 12.29.

制备 19

3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基苯基·乙基酮

2，6－二氟－4－苯基·乙基酮（Indofine Chemicals company, Inc., P. O. Box 473, Somerville, New Jersey, 08876, U. S. A., 1.69g, 9.08mmol）、咪唑（1.24g, 18.2mmol），三异丙基氯硅烷（2.14ml, 10.0mmol）与二甲基甲酰胺（20ml）的混合物室温搅拌过夜。混合物倾到冰水中，用乙醚萃取 3 次。合并有机层，用 1N 氯化锂洗 2 次，水洗，饱和食盐水洗，然后用无水硫酸镁干燥，浓缩，得 3.06g（98 %）3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基苯基·乙基酮，为亮棕黄色固体。NMR δ 7.51 (long range coupled d, J = 8.5 Hz, 2 H), 2.92 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.35-1.19 (m, 6 H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 18 H).

制备 20

3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮

往 3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基苯基·乙基酮（制备 19 的化合物，3.0g, 8.76mmol）与四氯化碳（35ml）的混合物中滴加溴（0.46ml, 8.93mmol,溶于 5ml 四氯化碳）。滴加最初的数滴溴后，停止滴加，等待引发溴化反应。5 分钟后，加 1 滴 48 %

HBr。若再过5分钟颜色不消失，混合物加热至大约50℃。10分钟后反应被引发，再将剩余的溴液滴入（20分钟）。反应混合物搅拌15分钟，加碳酸氢钠水溶液，再搅拌30分钟。分离有机层，用水洗，碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水溶液洗。有机层用无水硫酸钙干燥，浓缩，得3.26g（88%）3，5－二氟－4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮，为白色固体。NMR δ 7.58 (long range coupled dd, J = 1.3, 7.3 Hz, 2 H), 5.14 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 1.89 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.36-1.20 (m, 3 H), 1.11 (d, J = 7.4 Hz, 18 H); ^{13}C NMR δ 190.50, 156.16, 156.09, 152.88, 152.81, 125.99, 113.05, 112.91, 112.82, 112.71, 40.75, 20.05, 17.16, 12.90.

制备21

3，5－二氟－4－苄氧基苯基·乙基酮

2，6－二氟－4－苯基·乙基酮（Indofine Chemicals Company, Inc., P. O. Box 473, Somerville, New Jersey, 08876, U. S. A., 2.5g, 13.43mmol）、碳酸钾（3.7g, 26.8mmol）、溴苄（1.75ml, 14.71mmol）与丙酮（40ml）的混合物室温搅拌过夜。混合物减压浓缩，残留物在乙醚和水之间分配。分离有机层，用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得油性固体。残留物用己烷研磨，得1.40g产物。母液用闪式硅胶柱层析纯化（1×4英寸），按下程序洗脱：己烷（200ml），得未计入的溴苄；20%乙酸乙酯/己烷（150ml）得0.38g产物。按此方式，得1.78g（48%）3，5－二氟－4－苄氧苯基·乙基酮，为白色固体。

NMR δ 7.56-7.32 (m, 7 H), 5.30 (s, 2 H), 2.91 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)

制备 22

3，5－二氯－4－苄氧基－α－溴代苯基·乙基酮

往 3，5－二氯－4－苄氧基苯基·乙基酮（制备 21 的化合物，1.78g, 6.44mmol）与四氯化碳（25ml）的溶液中滴加溴（0.34ml, 6.60mmol,溶于 5ml 四氯化碳）。最初数滴溴滴加后，停止滴加直至溶液的红色消失指示反应引发。恢复滴加溴（共 15 分钟）。反应混合物搅拌 1 小时，在氮气流下浓缩。残留物溶入乙醚中，用亚硫酸氢钠水溶液洗，碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，干燥，浓缩，得 2.16g（94％）3，5－二氯－4－苄氧基－α－溴代苯基·乙基酮，为淡黄色油状物。

NMR δ 7.58 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.47-7.32 (m, 5 H), 5.33 (s, 2 H), 5.11 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 1.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

虽然从 NMR 谱仍可以看到该产物中含少量原料，但不经进一步纯化即可适用于下步反应。

制备 23

2－乙酰氧基－2，6－二甲基－3，4，5，6－环己二烯－1－酮

往四乙酸铅（20.0g, 45.1mmol）与乙酸（33ml）的浆状物中于 15 分钟内滴加 2，6－二甲基苯酚（5.00g, 40.93mmol，溶于 27ml 乙酸）。反应混合物室温搅拌 2 小时，慢慢变为均匀的黄色。混合物用水稀释，用氯仿萃取 3 次。合并有机层，用水洗，

饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩，得黄色油状物。残留物于 0.4mmHg 进行 Kugelrohr 蒸馏。收釜温 75 - 85 ℃的蒸馏物（5.69g）为黄色油状物。3.2g 样品再用闪式硅胶柱层析（1 × 5 英寸）纯化，按下程序洗脱：己烷（500ml）；5 % 乙醚/己烷（500ml）和 10 % 乙醚/己烷（250ml），得 1.89g 2 - 乙酰氧基 - 2，6 - 二甲基 - 3、4、5、6 - 环己二烯 - 1 - 酮，为亮黄色蜡状固体。NMR

δ 6.80-6.76 (m, 2 H), 6.19-6.09 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 1.92 (d, J = 0.8 Hz, 3 H), 1.36 (s, 3 H).

制备 24

1，3 - 二乙酰氧基 - 2，4 - 二甲苯

往 2 - 乙酰氧基 - 2，6 - 二甲基 - 3，4，5，6 - 环己二烯 - 1 - 酮（制备 23 的化合物，0.5g, 2.77mmol）与乙酸酐（1ml）至冷至 0 ℃的混合物中缓慢加醚性三氟化硼（0.075ml）到烧瓶壁上。反应混合物于 0 ℃搅拌 15 分钟，然后升至室温，再搅拌 1 小时。加碳酸氢钠水溶液，混合物激烈搅拌 30 分钟。反应混合物用乙醚萃取。有机层用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得 0.59g（97 %）1，3 - 二乙酰氧基 - 2，4 - 二甲苯，为亮黄色油状物。NMR δ

7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H).

制备 25

1，3－二羟基－2，4－二甲苯

经氢化锂铝（0.56g, 14.76mmol）与乙醚（35ml）的浆状物中用注射器加 1，3－二乙酰氧基－2，4－二甲基苯（制备 24 的化合物，1.65g，7.42mmol，溶于 40ml 乙醚）。混合物搅拌过夜，小心地用 10 水硫酸钠（过量）终止反应。混合物用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得 0.62g（62％）1，3－二羟基－2，4－二甲苯，为亮黄色蜡状固体。NMR δ 6.83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.17 (s,

虽然 NMR 谱显示该产品含少量杂质，但不经进一步纯化即可用于下步反应。该产品时空气有点敏感，应在合成的当天使用。

制备 26

6，8－二甲基－7－羟基色满－4－酮

1，3－二羟基－2，4－二甲苯(制备 25 的化合物，0.62g, 4.49mmol）、3－氯丙酸（0.49g, 4.52mmol）和三氟甲磺酸（2ml）的混合物于 80 ℃加热 2.25 小时。反应混合物冷却后倾入氯仿中。该混合物用水萃取，水层再用乙醚萃取。合并有机层，无水硫酸镁干燥，浓缩，得 2，4－二羟基－3，5－二甲基－β－氯代苯基·乙基酮，为红色油状物。

上面的反应产物加到预先冷至 0 ℃的 50ml2N 氢氧化钠中。混合物搅拌 2 小时后，用 6N HCl 酸化至 pH1－2，用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层，用碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，无

水硫酸镁干燥，浓缩，得 0.55g（64 %，两步收率）6，8－二甲基－7－羟基色满－4－酮，为桔黄色固体。

NMR δ 7.59 (s, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H).

制备 27

6，8－二甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮

6，8－二甲基－7－羟基色满－4－酮(制备 26 的化合物，0.50g, 2.60mmol）、咪唑（0.35g, 5.14mmol）、三异丙基氯硅烷（0.61ml, 2.85mmol）与二甲基甲酰胺（10ml）的混合物室温搅拌过夜。反应混合物用水稀释，用乙醚萃取 2 次。合并有机层，用 1N 氯化锂洗 2 次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 4 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：5 % 乙酸乙酯/己烷（100ml）；5 % 乙酸乙酯/己烷（100ml）和 10 % 乙酸乙酯/己烷（150ml），得 0.529g（58 %）6，8－二甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮，为蜡状柠檬黄固体。

NMR δ 7.57 (s, 1 H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.40-1.26 (m, 3 H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 18 H); ^{13}C NMR δ 191.60, 160.25, 159.93, 125.91, 122.55, 116.15, 115.29, 67.24, 37.52, 17.91, 17.69, 17.38, 14.24, 12.28, 9.97.

虽然在 HNMR 的 1.06ppm 处观察到少量硅烷杂质，但该产物不必再纯化即可用于下步纯化。

制备 28

3，3－二溴－6，8－二甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮

往6，8－二甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮(制备27的化合物，0.50g，1.43mmol）与四氯化碳（10ml）的溶液中滴加溴（0.16ml, 3.11mmol,溶于5ml四氯化碳）。混合物室温搅拌1小时，然后加亚硫酸氢钠水溶液，混合物再搅拌30分钟。分离有机层，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得0.64g（89％）3，3－二溴－6，8－二甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮，为桔黄色固体。

NMR δ 7.64 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.38-1.15 (m, 3 H), 1.11 (d, J = 7.3 Hz, 18 H).

从NMR中还观察到产物中有一些微量杂质。然而该产物不经进一步纯化，即可直接用于下步反应。

制备29

6－氟－7－羟基色满－4－酮

1，3－二甲氧基苯（3.80ml, 29.0mmol）和N－氟二苯磺酰胺（4.21g, 29.21mmol）的混合物于60℃加热过夜。混合物冷却后用闪式硅胶柱层析（2×5英寸，用己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：3％乙酸乙酯/己烷（1000ml），得前馏份，弃去；3％乙酸乙酯/己烷（1000ml），得2.69g 2:1的2，4－二甲氧基氟苯与原料的混合物，该混合物直接用于下步反应。

上面的反应产物与乙酸（11ml）和48％HBr（11ml）混合后回流3小时。反应混合物浓缩后用闪式硅胶柱层析（2×5

英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10％乙酸乙酯/己烷（2000ml），得0.958（43％）2，4－二羟基氯苯，为蜡状白色固体，不经纯化直接用于下步反应。

2，4－二羟基氯苯（0.15g,1.17mmol）、3－氯丙酸（0.13g,1.20mmol）和三氟甲磺酸（1ml）的混合物于80℃加热3小时。反应混合物倾入水中，用乙醚萃取3次。合并有机层，用水和饱和食盐水洗，用无水硫酸镁干燥，浓缩，得2，4－二羟基－5－氯－β氯代苯基·乙基酮，为红色固体。

NMR δ 7.37 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 3.87 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.33 (t, J = 6.8 Hz, 2 H).

虽然该产品仍含一些残留的3－氯丙酸，但适合于下步反应。

上面的反应产物与2N氢氧化钠（15ml）合并后于室温搅拌过夜。反应混合物用1N HCl酸化至pH1－2，用乙酸乙酯萃取3次。合并有机层，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1×4英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：25％乙酸乙酯/己烷（300ml）；25％乙酸乙酯/己烷（200ml），得0.11g（52％，最后两步的收率）6－氯－7－羟基色满－4－酮，为白色固体。mp 222-223°C; NMR δ 7.61 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.70-5.58 (m, 1 H), 4.51 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2 H).

制备30

6－氯－7－苄氧基色满－4－酮

6－氯－7－羟基色满－4－酮（制备29的化合物，0.93g，5.11mmol）、溴苄（0.61ml, 5.13mmol）、碳酸钾（1.41g,10.2mmol）和丙酮（100ml）的混合物室温搅拌过夜。混合物冷

却，过滤，浓缩，得黄色固体。该固体用乙酸乙酯/乙醚重结晶，2批共得1.02g（73%）6－氟－7－苄氧基色满－4－酮，为乳白色结晶。

mp 155-156°C; NMR δ 7.58 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.46-7.33 (m, 5 H), 6.54 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 5.16 (d, 2 H), 4.50 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2 H).

元素分析（$C_{16}H_{13}FO_2$）：计算值，C70.58；H4.81；实测值，C70.45；H4.80。

制备31

3，3－二溴－6－氟－7－苄氧基色满－4－酮

6－氟－7－苄氧色满－4－酮(制备30的化合物，0.99g，3.64mmol）与四氯化碳（45ml）的混合物中滴加溴（0.37ml，7.18mmol，溶于5ml四氯化碳）。反应混合物室温搅拌过夜。往反应混合物中加水，过滤收集到87mg粉红色未鉴定的固体，弃去。滤液分层，有机层用水洗，碳碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得到对空气敏感的油状物（0.93g），这是溴化产物和原料的混合物。该混合物与乙酸乙酯（100ml）和溴化酮（0.6g, 2.69mmol）合并，回4流小时。加溴化酮（0.3g, 1.35mmol），反应混合物回流过夜。第三次加溴化酮（0.6g，2.69mmol），反应混合物继续回流过夜。混合物冷却，过滤，浓缩。残留物溶入乙酸乙酯，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得0.91g 3，3－二溴－6－氟－7－苄氧基色满－4－酮和溴化过头的产物的混合物。NMR的关键信号

出现在。 δ 7.69(t, J = 9.3 Hz), 7.63-7.32 (m), 6.62 (pair of d, J = 5.7 and 7 Hz), 5.19 (s), 4.70 (s).

该产品以粗品形态用于偶联实验。

制备 32

6 - 甲基 - 7 - 羟基色满 - 4 - 酮

1，3 - 二羟基 - 4 - 甲基苯（5.0g, 40.3mmol）、3 - 氯丙酸（4.38g, 40.36mmol）和三氟甲磺酸（20g）的混合物于 80 ℃加热过夜。反应混合物倾到水中，用 1:1 乙醚/乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机层，用水洗 2 次，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得桔黄色胶状物（7.6g）。

上面反应的胶状物与 2N 氢氧化钠（200ml）合并，回流过夜。混合物用 6N HCl 酸化至 pH1 - 2，用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层，用水洗，碳酸氢钠水溶液洗 2 次，饱和食盐水洗；无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1.5 × 4 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10 % 乙酸乙酯/己烷（500ml）；20 % 乙酸乙酯/己烷（500ml）；30 % 乙酸乙酯/己烷（500ml），得 3.1g 黄色固体。该固体用乙酸乙酯重结晶，得 1.66g（23 %，两步总收率）6 - 甲基 - 7 - 羟基色满 - 4 - 酮，为亮粉红色固体。 mp 185-186°C; NMR δ 7.66 (s, 1 H), 6.90 (br s, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 4.45 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.73 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H).

制备 33

6 - 甲基 - 7 - 三异丙基硅氧基色满 - 4 - 酮

6 - 甲基 - 7 - 羟基色满 - 4 - 酮(制备 32 的化合物, 1.50g, 8.42mmol)、咪唑 (1.15g, 16.9mmol)、三异丙基氯硅烷 (2.0ml, 9.2mmol) 与二甲基甲酰胺 (30ml) 的混合物室温搅拌过夜。反应混合物倾到水中, 用乙醚萃取 2 次。合并有机层, 用 1N 氯化锂洗 2 次, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 得 3.01g (100 %) 6 - 甲基 - 7 - 三异丙基硅氧基色满 - 4 - 酮, 为暗黄色油状物。

NMR δ 7.64 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.45 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.40-1.25 (m, 3 H), 1.09 (d, J = 7.3 Hz, 18 H).

该产物亦含少量杂质和残留的二甲基甲酰胺, 但适合于后面的反应。

制备 34

3, 3 - 二溴 - 6 - 甲基 - 7 - 三异丙基硅氧基色满 - 4 - 酮和 6 - 甲基 - 3, 3, 5 - 三溴 - 三异丙基硅氧基色满 - 4 - 酮

往 6 - 甲基 - 7 - 三异丙基硅氧基色满 - 4 - 酮 (制备 33 的化合物, 3.0g, 8.97mmol 与四氯化碳 (70ml) 的混合物中滴加溴 (0.93ml, 18.05mmol, 溶于 20ml 四氯化碳), 滴加时间为 15 分钟。反应混合物室温搅拌 1 小时后加亚硫酸氢钠水溶液。反应混合物搅拌 15 分钟, 分离有机层, 用碳酸氢钠水溶液洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 浓缩, 得桔黄色油状物。该油状物用闪式硅胶柱层析 (2 × 4 英寸)纯化,按下程序洗脱:己烷 (250ml); 3 % 乙醚/己烷 (500ml); 3 % 乙醚/己烷 (300ml), 得 2.61g 3,

3－二溴－6－甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮如6－甲基－3，3，5－三溴－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮的混合物，为无色油状物（产物比例大约为2.5:1）。3，3－二溴－6－甲基－7－三异丙基硅氧基色满－4－酮的NMR关键是 δ 7.77 (H at C-5), 6.38 (H at C-8), 4.68 (C-2 methylene), 2.19 (C-6 methyl).

制备35

3－三氟甲磺酰氧基－8－甲基－8－氮杂双环－（3，2，1）－辛烷

托品（14.2g, 0.10mol）溶到二氯甲烷（210ml）和三乙胺（23ml, 0.16mol）中。滴加三氟甲磺酰氯（9.3ml, 0.12mol），滴加速度为控制二氯甲烷微沸为宜。反应混合物室温搅拌1小时，然后用0.5N冷氢氧化钠溶液洗，水洗，饱和食盐水洗。有机层干燥后浓缩，得黄色固体。NMR δ 4.88 (t, 1 H), 3.10-3.05 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.20-2.10 (m, 2 H), 2.02-1.88 (m, 6 H).

制备36

3－（4－氟苯磺酰基）－8－甲基－8－氮杂双环－（3，2，1）辛烷

在上方装有机械搅拌的三颈园底烧瓶中加入用己烷洗2次使不含油的氢化钠（2.02g, 50.47mmol, 60%油分散物）和四氢呋喃（225ml），接着加4－氟噻酚（4.89ml, 45.89mmol, 溶于30ml

四氢呋喃，用20ml四氢呋喃淋洗）。由反应中自由释放氢气。氢气释放完后，一次加入纯固态3－三氟甲磺酰氧基－8－甲基－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷（制备35的化合物，9.42g, 45.89mmol），用50ml四氢呋喃淋洗。反应混合物回流过夜，然后冷却。减压蒸去溶剂，残留物溶到乙酸乙酯中。有机层用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩，得8.28g（72％）3－（4－氟苯磺酰基）－8－甲基－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷，为棕黄色油状物。 NMR δ 7.38 (dd, J = 5, 9 Hz, 2 H), 6.96 (long range coupled t, J = 9 Hz, 2 H), 3.22-3.08 (m, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.02-1.94 (m, 2 H), 1.83-1.64 (m, 4 H), 1.50 (ABq, $\Delta\nu_{1\text{-}3}$ =14.5 Hz, J = 6.5 Hz, 2 H).

制备37

3－（4－氟苯磺酰基）－8（2，2，2－三氯乙氧羰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷

3－（4－氟苯磺酰基）－8－甲基－8－氮杂双环（3，2，1）－辛烷（制备36的化合物，8.20g, 32.65mmol）、氯甲酸2，2，2－三氯乙酯（4.94ml, 35.92mmol）、碳酸钾（4.96g, 35.92mmol)和苯（140ml）的混合物回流过夜。减压蒸去溶剂，残留物溶入乙酸乙酯中。有机层用碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水溶液洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（3×4英寸）纯化，按下程序洗脱：己烷（350ml）；10％乙酸乙酯/己烷（400ml）得前馏份弃去；10％乙酸乙酯/己烷

（600ml）、20％乙酸乙酯/己烷（500ml）和30％乙酸乙酯/己烷（250ml），得10.32g（77％）3－（4－氟苯磺酰基）－8－（2，2，2－三氟乙氧羰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷，为白色固体。mp 65-67°C; NMR δ 7.40 (dd, J = 5.5, 9 Hz, 2 H), 6.98 (long range coupled t, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.72 (ABq, $\Delta\nu_{1-3}$ =60 Hz, J = 12 Hz, 2 H), 4.35 (sym m, 2 H), 3.32 (septet, J = 6 Hz, 1 H), 2.10-1.94 (m, 2 H), 1.94-1.58 (m, 6 H).

制备38

3－（4－氟苯磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷

3－（4－氟苯磺酰基）－8－（2，2，2－三氟乙氧羰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷（制备37的化合物，10.28g，24.92mmol），48％HBr（20ml）和乙酸（80ml）的混合物于110℃加热78小时。用4N氢氧化钠将反应物pH调至11，用二氯甲烷萃取。有机层用硅藻土过滤，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物进约Kugelrohr蒸馏（110℃釜温，1.5mmHg），得3.30g 3－（4－氟苯磺酰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷，为黄色油状物。NMR δ 7.41 (dd, J = 5.5, 9 Hz, 2 H), 7.00 (long range coupled t, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.11 (s, impurity), 3.55 (br t, J = 3.5 Hz, 2 H), 3.24 (sym m, 1 H), 2.58 (br s, 2 H, exchanges with D_2O, should integrate for 1 H), 1.90-1.77 (m, 4 H), 1.70-1.51 (m, 4 H).

该产品不经进一步纯化，直接使用。

制备 39

3－（4－氯苯磺酰基）－8－甲基－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷

在上面装有机械搅拌的三颈圆底烧瓶中加入用己烷洗至不含油的氢钠（2.03g, 50.91mmol, 60%油分散态）和四氢呋喃(200ml), 接着加 4－氯噻酚（6.69g, 46.28mmol,溶于 20ml 四氢呋喃）。反应自由释放氢气。氢气放尽后，加入 3－三氟甲磺酰氧基－8－甲基－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷（9.5g, 46.28mmol,溶于 70ml 四氢呋喃）。反应混合物回流过夜，冷却，用硅藻土过滤（乙醚淋洗）。滤液减压浓缩，残留物溶入乙醚。有机层用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩，得 8.08g（65%）3－（4－氯苯磺酰基）－8－甲基－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷，为棕黄色油状物。NMR δ 7.42-7.23 (m, 4 H), 3.22 (sym m, 1 H), 3.20-3.11 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.03-1.97 (m, 2 H), 1.82-1.66 (m, 4 H), 1.53 (ABq, $\Delta\nu_{1-3}$ =14.5 Hz, J = 6.5 Hz, 2 H).

制备 40

3－（4－氯苯磺酰基）－8－（2，2，2－三氟乙氧羰基）－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷

3－（4－氯苯磺酰基）－8－甲基－8－氮杂双环（3，2，1）辛烷（8.06g, 30.12mmol）、氯甲酸 2，2，2－三氟乙酯（4.56ml, 33.13mmol）、碳酸钾（4.58g, 33.13mmol）与苯（150ml）的混合物回流过夜。减压蒸去溶剂，残留物溶入乙酸乙酯。有机层用碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钙

干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（3 × 4 英寸）纯化，按下程序洗脱：己烷（350ml）；10 % 乙酸乙酯/己烷（500ml），得前馏份弃去；10 % 乙酸乙酯/己烷（500ml），20 % 乙酸乙酯/己烷（500ml）和 30 % 乙酸乙酯/己烷（250ml），得 9.26g（72 %）3 - （4 - 氯苯磺酰基）- 8 - （2，2，2 - 三氟乙氧羰基）- 8 - 氮杂双环（3，2，1）辛烷，为黄色固体。

mp 70-71.5°C; NMR δ 7.33 (long range coupled d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.26 (long range coupled δ, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.73 (ABq, $\Delta\nu_{1-3}$ =58 Hz, J = 12 Hz, 2 H), 4.43-4.30 (m, 2 H), 3.40 (septet, J = 6 Hz, 1 H), 2.10-1.56 (m, 8 H).

制备 41

3 - （4 - 氯苯磺酰基）- 8 - 氮杂双环（3，2，1）辛烷

3 - （4 - 氯苯磺酰基）- 8 - （2，2，2 - 三氟乙氧羰基）- 8 - 氮杂双环（3，2，1）辛烷（8.70g, 20.28mmol）、48 % HBr（17ml）和乙酸（68ml）的混合物于 110 ℃加热 78 小时。同 4N NaOH 将反应混合物的 pH 调至 11，用二氯甲烷萃取。有机层用硅藻土过滤，饱和食盐水洗 无水硫酸钙干燥，浓缩，得 3 - （4 - 氯苯磺酰基）- 8 - 氮杂双环（3，2，1）辛烷，为黄色油状物。产物经 Kugelrohr 蒸馏（110 - 130 ℃，釜温，105mmHg）得 4.1g（79 %）3 - （4 - 氯苯磺酰基）- 8 - 氮杂双环（3，2，1）辛烷，为几乎无色的油状物。

NMR δ 7.30 (m, 4 H), 3.54 (br t, J = 3.5 Hz, 2 H), 3.32 (sym m, 1 H), 1.97-1.72 (m, 5 H), 1.71-1.52 (m, 4 H).

制备 42

1－（2，2－二苯基－苯并（1，3）二恶茂－5基）－丙－1－酮

3，4－二羟基苯基·乙基酮（ICN Biomedicals, Inc., 3300 Hylound Ave., Costa Mesa, California, 92626, USA, 5.0g, 30mmol）和二氯二苯基甲烷（10.0ml, 52.1mmol）的混合物于 170℃加热 7 分钟。反应混合物冷却后倾入 1N 氢氧化钠中。混合物用乙醚萃取 2 次，合并有机萃取液，用水和饱和盐水萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（2×5 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：2%乙醚/己烷（500ml），得 0.84g 白色固体，暂定与 2－氯－1－（2，2－二苯基苯并（1，3）二恶茂－5－基）－丙－1－酮同；5%乙醚/己烷（250ml），得 1.9g 未鉴定的桔黄色油状物；5%乙醚/己烷（250ml），得 2.18g 回收的二氯二苯基甲烷；10%乙醚/己烷（500ml），得 4.82g（48%）1－（2，2－二苯基苯并（1，3）二恶茂－5－基）－1－酮，静置后固化。产物具有：mp 69－70.5℃。元素分析 $C_{22}H_{17}ClO_3$：C，79.98；H，5，49。实测值：C，80.05；H，5.34。

制备 43

2－溴－1－（2，2－二苯基－苯并（1，3）二恶茂－5－基）－丙－1－酮

将 1－（2，2－二苯基－苯并（1，3）二恶茂－5－基）－丙－1－酮（制备例 42 的化合物，4.70g, 14.23mmol）溶于四氯化碳（60ml），并滴加溴（0.74ml, 14.36mmol 于 10ml 四氯化

碳）。于室温搅拌反应 30 分钟，然后用饱和碳酸氢钠水溶液萃取。用水和盐水洗涤有机相，于无水硫酸镁上干燥，浓缩，得到 5.58g（96 %）2 - 溴 - 1 -（2，2 - 二苯基 - 苯并（1，3）二恶茂 - 5 - 基）- 丙 - 1 - 酮，为深橙色油状物：

NMR δ 7.68-7.37 (m, 12 H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.21 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 1.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

制备 44

4 - 苄氧基 - 3 - 羟基苯基 · 乙基酮

将 3，4 - 二羟基苯基 · 乙基酮（ICN Biomedicals, Inc., 3300 Hyland Ave., Costa Mesa, California, 92626, USA, 2.00g, 12.0 mmol）、苄基溴（1.43ml, 12.0mmol）、碳酸钾（3.33g, 24.1mmol）与丙酮（100ml）的混合物回流 24 小时。反应混合物冷却，过滤。滤液浓缩，残留物在乙酸乙酯和 0.25N 盐酸之间分配。分离有机层，用水洗和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1 × 5 英寸，己烷装柱）纯化，按下程序洗脱：10 % 乙酸乙酯/己烷（500ml）；30 % 乙酸乙酯/己烷（1000ml），得 0.88g（28 %）4 - 苄氧基 - 3 - 羟基苯基 · 乙基酮，为白色固体。NMR δ 7.58-7.52 (m, 2 H), 7.44-7.36 (m, 5 H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 2.94 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

制备 45

4 - 苄氧基 - 3 - 甲氧基苯基 · 乙基酮

4－苄氧基－3－羟基苯基·乙基酮(制备44的化合物，0.88g, 3.43mmol）、碳酸钾（0.95g, 6.87mmol）、碘甲烷（0.5ml, 8.0mmol）与丙酮（50ml）的混合物回流2小时后室温搅拌到下周。反应混合物过滤，滤液浓缩。残留物在乙醚和水之间分配。分离有机层，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，得0.88g（95％）4－苄氧基－3－甲氧基苯基·乙基酮，为白色固体。NMR δ 7.55 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1 H), 7.44-7.28 (m, 5 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.93 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

制备46

4－苄氧基－α－溴－3－甲氧基苯基·乙基酮

4－苄氧基－3－甲氧基苯基·乙基酮（制备45的化合物，0.84g, 3.11mol）溶解到四氯化碳（20ml）中，滴加溴（0.16ml, 3.11mmol,溶于5ml四氯化碳），滴加时间为10分钟。反应混合物室温搅拌30分钟。反应混合物倾入饱和碳酸氢钠水溶液中，分层。有机层用水洗和饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物溶到乙醚中，浓缩，此过程反复重复，除净产物中的残留四氯化碳。按该方法，得1.12g（100％）4－苄氧基－α－溴－3－甲氧基苯基·乙基酮，为蜡状亮桔黄色固体。NMR δ 7.58-7.54 (m, 3 H), 7.42-7.23 (m, 4 H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.25-5.21 (m, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 1.85 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

制备47

4－（3，5－二溴苯基）－4－羟基哌啶盐酸盐

1，3，5－三溴苯（15.75g，50.0mmol）与乙醚（500ml）

的溶液冷至－78℃，滴加丁基锂（20.8ml, 50.0mmol,2.4M 的己烷溶液），滴加时间为 30 分钟。反应混合物搅拌 30 分钟，然后在 30 分钟内滴加 1－叔丁氧羰基哌啶－4－酮（5.0g，25mmol，溶于 100ml 乙醚），用 20ml 乙醚淋洗。反应混合物于－78℃搅拌 2 小时，加水终止反应并使升温至室温。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（4×4 英寸）纯化，按下程序洗脱：1%乙酸乙酯/己烷（1000ml）；5%乙酸乙酯/己烷（1000ml）和 10%乙酸乙酯/己烷（1000ml），得未计量的原料三溴化物和 1，3－二溴苯；10%乙酸乙酯/己烷（1000ml）；15%乙酸乙酯/己烷（2000ml）；20%乙酸乙酯/己烷（2000ml），得 6.76g（62%）4－（3，5－二溴苯基）－4－羟基－1－叔丁氧羰基哌啶，为亮黄色泡泡糖状物。

NMR δ 7.56 (m, 3 H), 4.06 (br d, J = 13 Hz, 2 H), 3.21 (t, J = 13 Hz, 2 H), 1.93 (dt, J = 4.5, 13 Hz, 2 H), 1.80 (s, 1 H), 1.68 (d, J = 13 Hz, 2 H), 1.48 (s, 9 H).

该产品的纯度为 88%，含 12% 1－叔丁氧羰基哌啶－4－酮（NMR 三重峰为δ3.71 和 2.44）。该产物不经进一步纯化即适用于下步反应。

上面的反应产物（6.76g, 15.5mmol）溶解到乙醚（150ml）中，加氯化氢饱和的二氧六环（15ml）。混合物室温搅拌 30 分钟，冷至 0℃，往反应液中充 3 分钟氯化氢。反应混合物升温至室温，搅拌过夜。经反应混合物中充氮气以便除去氯化氢，滤出生成的沉淀，得 3.27g 乳白色固体。滤液再用氯化氢气饱和，搅拌

6小时。混合物再充氮气，收集沉淀（1.63g）。反复三次进行的盐酸化反应，又得0.45g产物。按该方式得5.45g（94%）4－（3，5－二溴苯基）－4－羟基哌啶盐酸盐，为乳白色固体。该产物不再纯化。

制备48

（1R*，2R*）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－3，5－二溴苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇

4－三异丙基硅氧基－α－溴代苯基·乙基酮（3.0g，7.79mmol），4－（3，5－二溴苯基）－4－羟基哌啶盐酸盐（制备47的化合物，2.89g，7.79mmol）、三乙胺（3.26ml，23.4mmol）和乙醇（200ml）的混合物回流过夜。减压除去溶剂，残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（2×4英寸）纯化，按下程序洗脱:1%乙酸乙酯/己烷（500ml）；5%乙酸乙酯/己烷（300ml），得未计量的原料酮；5%乙酸乙酯/己烷（700ml）和15%乙酸乙酯/己烷（300ml）；15%乙酸乙酯/己烷（1200ml），得3.55g（71%）1－（4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（3，5－二溴苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮，为白色碎泡泡糖样物。

NMR δ 8.03 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.57-7.53 (m, 3 H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J = 2, 9.5 Hz, 2 H), 2.77-2.70 (m, 1 H), 2.60 (dt, J = 2.5, 11.5 Hz, 1 H), 2.13-1.92 (m, 2 H), 1.74-1.56 (m, 3 H), 1.32 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.36-1.18 (m, 3 H), 1.12 (d, J = 7 Hz, 18 H).

硼氢化钠（0.21g,5.56mmol）和乙醇（50ml）的冰冷混合物搅拌10分钟，15分钟内滴加1－（4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（3，5－二溴苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－酮（3.55g，5.56mmol,溶于50ml乙醇）。反应混合物升温至室温，搅拌过夜。再加硼氢化钠（0.10g），反应混合物再搅拌6小时。收集白色沉淀，用乙醇淋洗，重0.84g。滤液用硼氢化钠（0.10g）处理，搅拌过夜。收集白色沉淀，用乙醇淋洗，重2。56g。合并沉淀（3.40g），用乙醇重结晶，得3.0g（84%）（1R*，2R*）－1－（4－三异丙基硅氧基苯基）－2－（4－（3，5－二溴苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为蓬松白色针状晶体，mp235－236.5℃。元素分析（$C_{29}H_{43}Br_2NO_3Si$）：计算值，C54.29；H6.76；N2.18；实测值，C54.17；H6.50；N2.35。

上面的反应产物（0.53g, 0.827mmol）溶入四氢呋喃（20ml）中，加氟化四丁铵（1.25ml, 1.25mmol, 1M的四氢呋喃溶液）。反应混合物室温搅拌1小时。浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析（1.5×3英寸），分离，按下程序纯化：25%乙酸乙酯/己烷（600ml),得前馏份,弃去；25%乙酸乙酯/己烷（200ml);25%乙酸乙酯/己烷（200ml）和50%乙酸乙酯/己烷（800ml），得0.20g（50%）（1R*2R*）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－（3，5－三溴苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，为白色固体，mp232－234 ℃。元素分析（$C_{20}H_{23}BrNO_2$）：计算值:用C49.51；H4.78;实测值：C69.79，H4.85；N2.76。

制备49

（1R*，2R*）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－（3，5－二氟代苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇

往（1R*，2R*）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－（3，5－二溴苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇（制备48的化合物，0.015g, 0.031mmol）与二氧六环（3ml）的溶液中加10％钯碳（0.013g）和三乙胺（0.015ml）。反应混合物通过冷冻解冻脱气，反复三次，然后在室温下在氩气（15居里）中暴露6小时。反应混合物用硅藻土过滤，滤层用甲醇（3ml）充分洗。滤液浓缩。残留物用甲醇（1ml）稀释，浓缩，除去任何转化杂质。该稀释/浓缩过程重复3次。残留物溶在乙醇（20ml）中，用Teflon滤器过得913m Ci活性。整批用硅胶柱层析（2.5 × 8cm）纯化，用乙酸乙酯洗脱，得156mCi（1R*，2R*）－1－（4－羟基苯基）－2－（4－（3，5－二氟代苯基）－4－羟基哌啶－1－基）－丙－1－醇，放射化学纯度高于98％，比活性度为42.8Ci/mmol。

制备50

3，5－二甲基－4－羟基苯基·乙基酮

2，6－二甲基苯酚（10.5g, 8.59mmol）、丙酸（4.64ml, 86.8mmol）和三氟甲磺酸（59g）的混合物于80℃加热48小时。反应混合物冷却，倾到冰上，用氯仿萃取。有机萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，干燥，浓缩，得暗油状固体。该固体经Kugelrohr蒸馏（鉴温105－135℃，1.5mmHg），得11.2g（73％）3，5－二甲基－4－羟基苯基·乙基酮为固体。

NMR δ 7.63 (s, 2 H), 5.30 (s, 1 H), 2.92 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.27 (s, 6 H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

制备 51

4 － 苄氧基 － 3， 5 － 二甲基苯基 · 乙基酮

3， 5 － 二甲基 － 4 － 羟基苯基 · 乙基酮（ 11.2g， 62.9mmol ）、溴苄（ 8.23ml, 69.2mmol ）、碳酸钾（ 17.4g, 125.8mmol ）与丙酮（ 200ml ）的混合物搅拌过夜。混合物过滤，蒸除溶剂。残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钙干燥，浓缩。残留物用闪式硅胶柱层析纯化（ 2.5 × 3.5 英寸，已烷装柱），接下程序洗脱： 5 % 乙酸乙酯/已烷（ 700ml ）； 7 % 乙酸乙酯/已烷（ 400ml ）和 10 % 乙酸乙酯/已烷（ 1500ml ），得 15.33g （ 91 % ） 4 － 苄氧基 － 3， 5 － 二甲基苯基 · 乙基酮，为亮黄色固体。

mp 67-68.5°C; NMR δ 7.66 (s, 2 H), 7.47-7.32 (m, 5 H), 4.83 (s, 2 H), 2.95 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.32 (s, 6 H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

制备 52

4 － 苄氧基 － α － 溴 － 3， 5 － 二甲基苯基 · 乙基酮

往 4 － 苄氧基 － 3， 5 － 二甲基苯基 · 乙基酮（ 15.19g， 56.6mmol ）与四氯化碳（ 160ml ）的溶液中滴加溴（ 2.98ml, 57.8mmol，溶于 40ml 四氯化碳中）。滴加完后，反应混合物搅拌 15 分钟，然后加亚硫酸钠水溶液，混合物再搅拌 30 分钟。分离有机层，用饱和碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，浓缩，得

19.55g（99%）4－苄氧－α－溴－3，5－二甲基苯基·乙基酮，为黄色固体，不经进一步纯化即适合于使用。

NMR δ 7.72 (s, 2 H), 7.52-7.30 (m, 5 H), 5.27 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 2.33 (s, 6 H), 1.88 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).