



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 88109032.8

〔51〕 Int.Cl⁴
C07D209/54__

〔43〕 公开日 1989年4月19日

〔22〕申请日 88.9.28

〔30〕优先权

〔32〕87.9.28 〔33〕US 〔31〕101,704

〔32〕88.9.13 〔33〕US 〔31〕244,229

〔71〕申请人 史密丝克莱恩贝克曼公司

地址 美国宾夕法尼亚州

〔72〕发明人 艾莉森·玛丽·巴杰尔

伊莱恩·尼古拉斯·奇斯曼

迈克尔·约翰·迪马丁诺

詹姆斯·伍德罗·多曼

克里斯托弗·凯文·米拉贝利

唐纳德·哈罗德·皮克尔

戴维·阿朗·许瓦兹

〔74〕专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 杨九昌

C07D221/20 C07D227/04

A61K 31/40 A61K 31/445

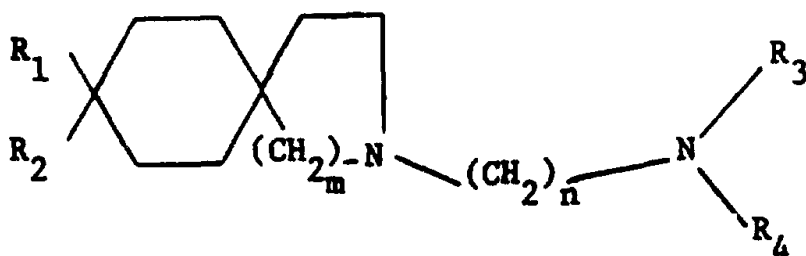
说明书页数: 42 附图页数:

〔54〕发明名称 免疫调节的氮杂螺烷

〔57〕摘要

一种含有可用于药物的载体或稀释剂和有效量的一种氮杂螺烷衍生物的药物组合物,一种对于需要免疫调节的动物的治疗方法,该方法包括将有效量的一种氮杂螺烷衍生物,以及某些氮杂螺烷衍生物施用于这种动物。

1. 下式的一种化合物或它的一种可作药用的盐、水合物或溶剂化物。



式 (IA)

式中：

n 是3-7

是1或2

R_1 和 R_2 是相同或不相同的并是选自氢或直链、支链或环烷基、其条件是 R_1 和 R_2 含有的碳原子总数加在一起时是4-10，或者 R_1 和 R_2 连在一起形成一个含有3-7个碳原子的环烷基，

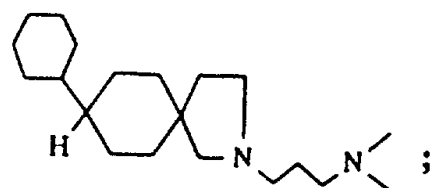
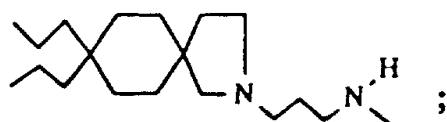
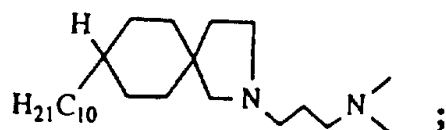
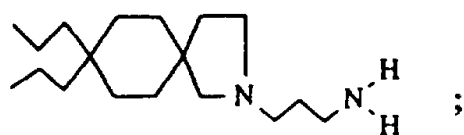
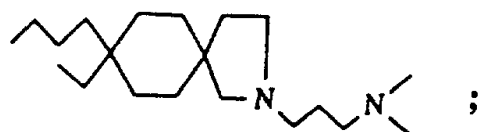
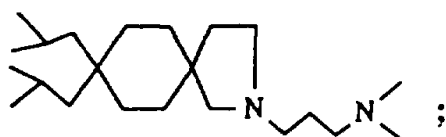
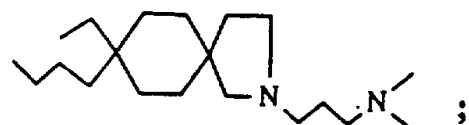
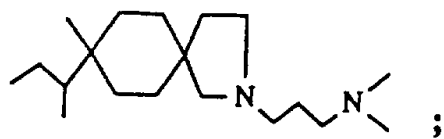
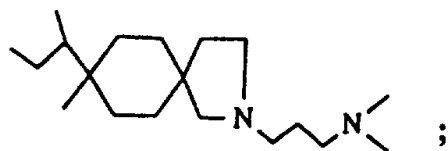
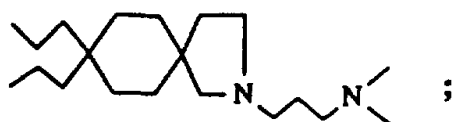
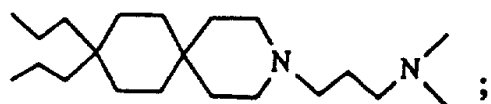
R_3 和 R_4 是相同或不相同的并且是选自氢或含有1-3个碳原子的直链烷基，或者 R_3 和 R_4 连在一起形成一个含有4-7个碳原子的环烷基；

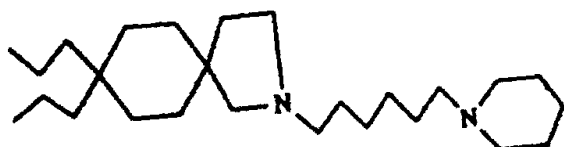
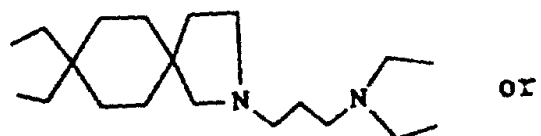
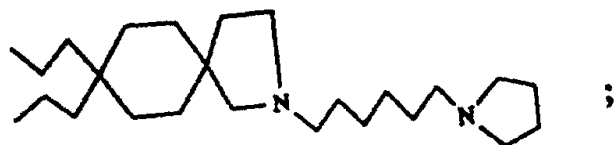
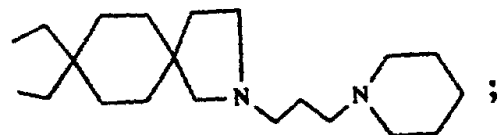
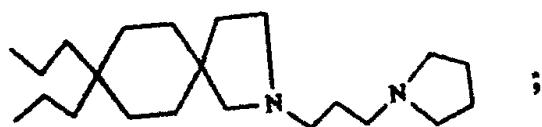
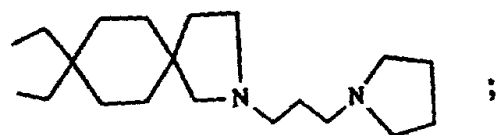
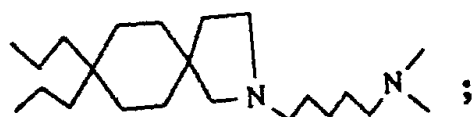
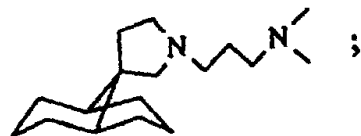
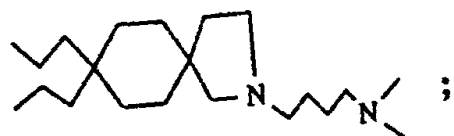
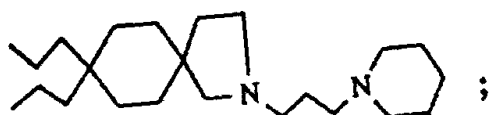
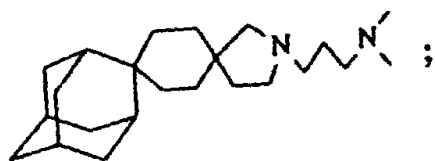
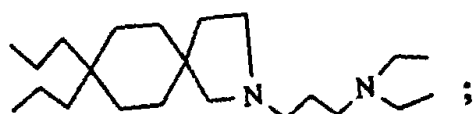
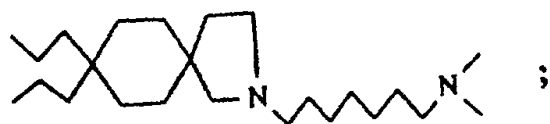
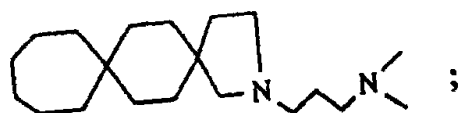
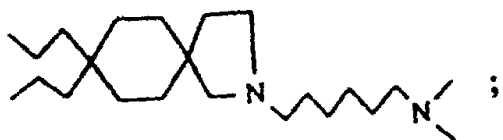
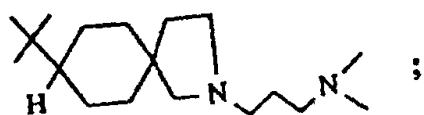
其条件是当 R_1 和 R_2 是 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ 时, R_3 和 R_4 是 CH_3 而 n 是1或2, n 不是3;进一步的条件是当 R_1 是H时, R_2 是 $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, R_3 和 R_4 是 CH_3 而 n 是1或2, n 不是3;另外进一步的条件是当 R_2 是H, R_1 是 $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, R_3 和 R_4 是 CH_3 而 n 是2, n 不是3;

2. 根据权利要求1的化合物，此化合物是：

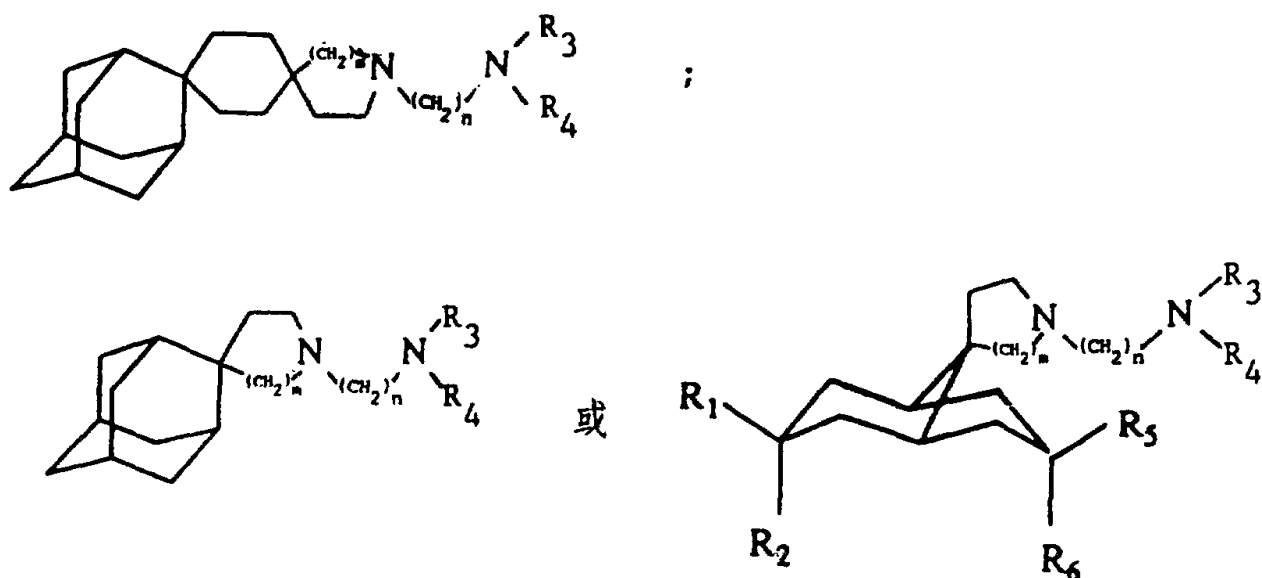


3. 根据权利要求1 的化合物，该化合物选自下列化合物





4. 一种下式的化合物或其一种可作药用的盐、水合物或溶剂化物



式 (II)

式中:

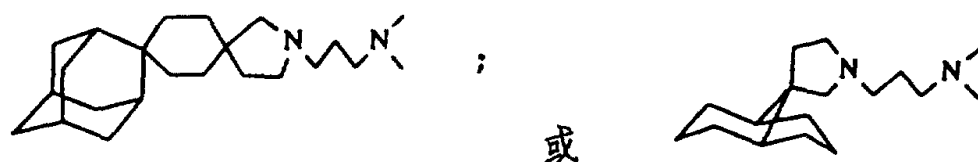
m 是3-7;

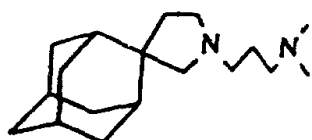
n 是1 或2;

R_1 、 R_2 、 R_5 和 R_6 是相同或不不同的并且是选自氢或甲基的基或基团;

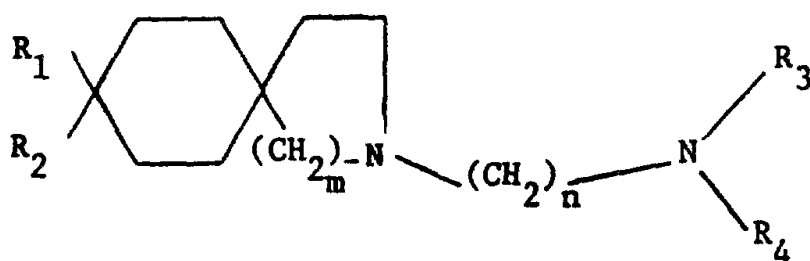
R_3 和 R_4 是相同或不不同的并且是选自氢或含有1-3 个碳原子的直链烷基; 或 R_3 和 R_4 连接在一起而形成一个含有4-7 个碳原子的环烷基。

5. 根据权利要求4 的化合物, 该化合物选自下列化合物:





6. 一种药物组合物，该组合物含有一种可在药物中应用的载体或稀释剂和有效量的一种下式的化合物或它的可作药用的盐、水合物或溶剂化物



式 (I)

式中：

n 是3-7

m 是1 或2

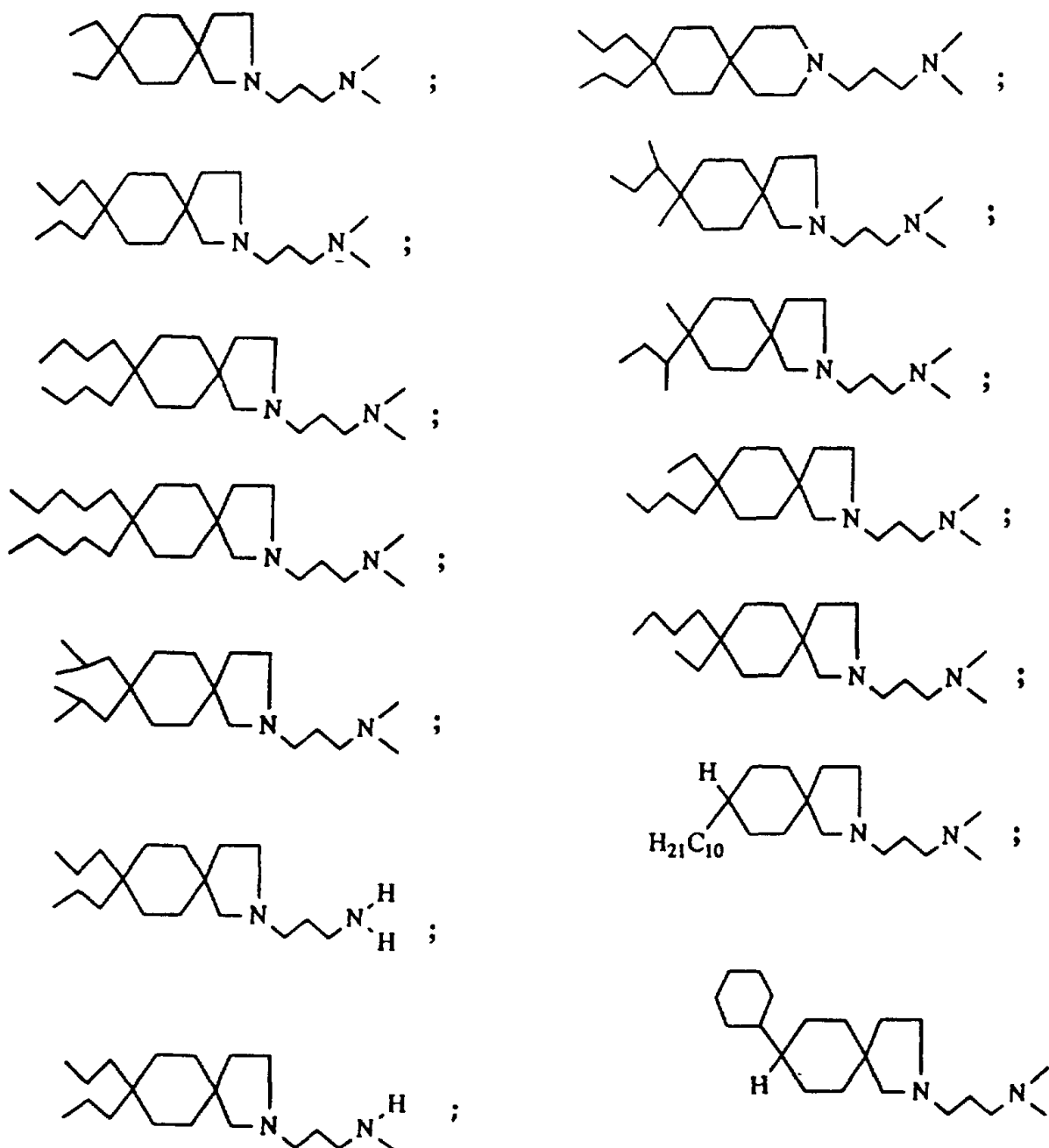
R_1 和 R_2 是相同或不相同的并且是选自氢或直链烷基、支链烷基或环烷基，其条件是 R_1 和 R_2 含有的碳原子总数当加在一起时是4-10；或 R_1 和 R_2 连接在一起而形成一个含有3-7 个碳原子的环烷基；

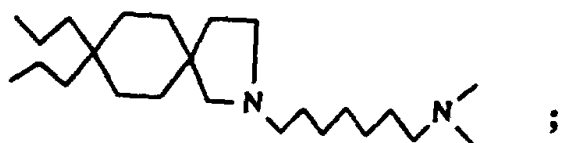
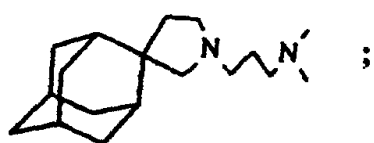
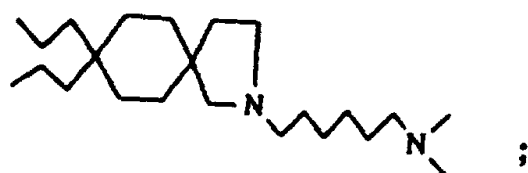
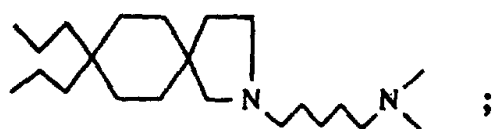
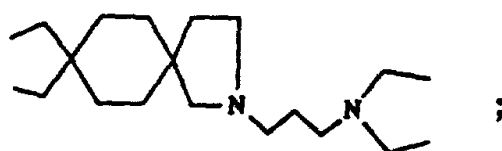
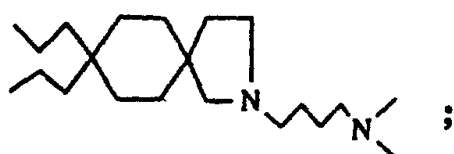
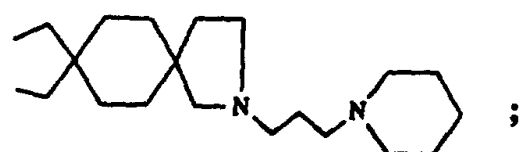
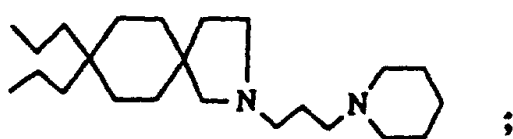
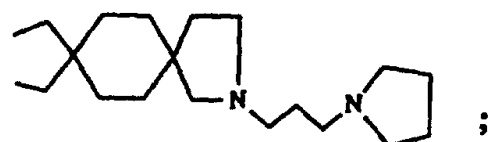
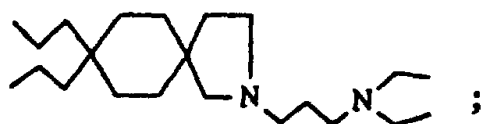
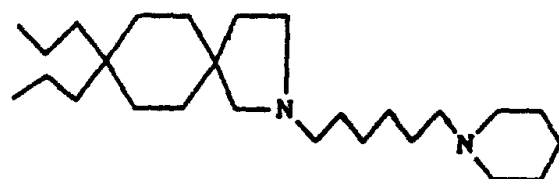
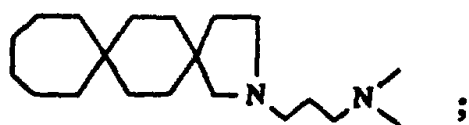
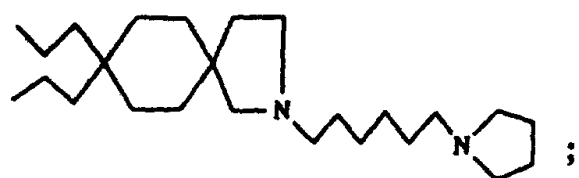
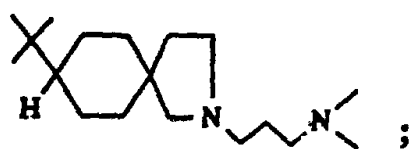
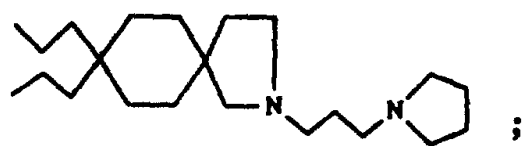
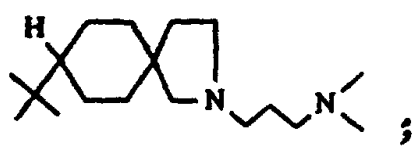
R_3 和 R_4 是相同或不相同的并且是选自氢或含有1-3 个碳原子的直链烷基；或 R_3 和 R_4 连接在一起形成一个含有4-7 个碳原子的环烷基。

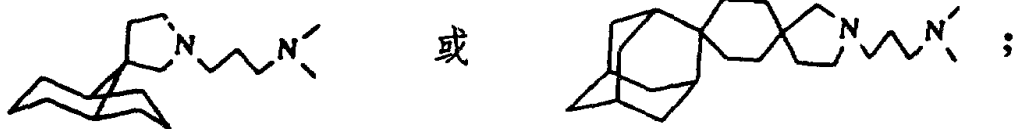
7. 根据权利要求6 的组合物，其中含有下式化合物：



8. 根据权利要求6 的组合物，其中的化合物是选自下列化合物：







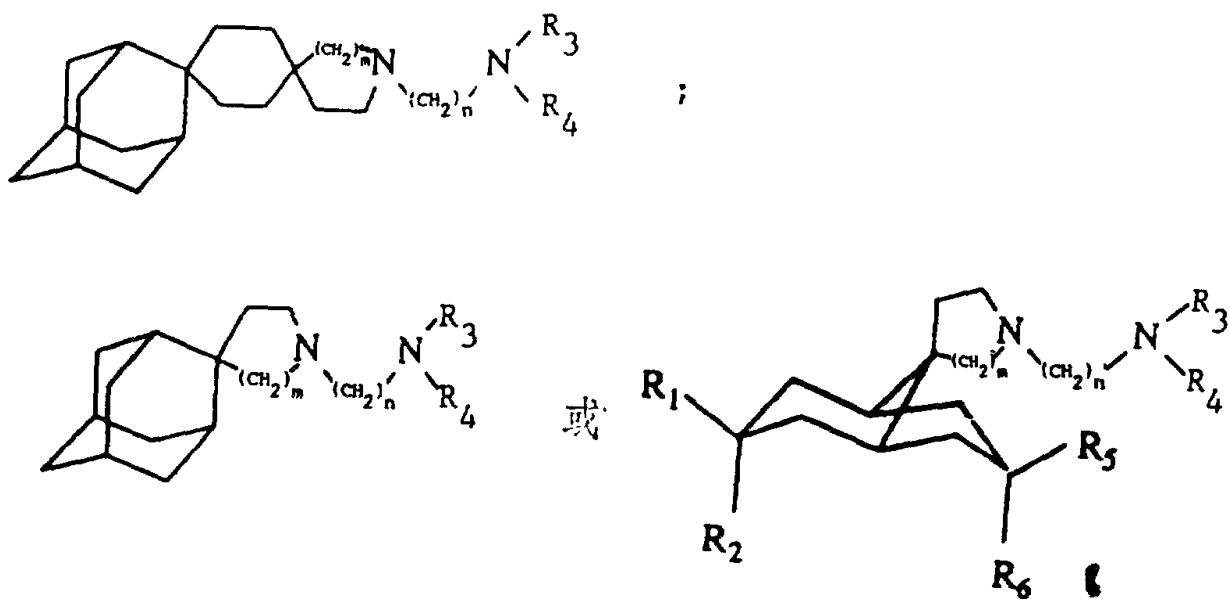
9. 根据权利要求6 的组合物，该组合物的剂型是适于口服用药的剂型。

10. 根据权利要求6 的组合物，该组合物的剂型是适于非胃肠道用药的剂型。

11. 根据权利要求6 的组合物，该组合物的剂型是适于以吸入方式用药的剂型。

12. 根据权利要求6 的组合物，该组合物的剂型是适于表皮用药的剂型。

13. 一种药物的组合物，该组合物含有一种可用于药物的载体或稀释剂以及有效量的一种下式的化合物或它的可作药用的盐、水合物或溶剂化物：



式 (II)

式中：

n 是3-7

m 是1 或2

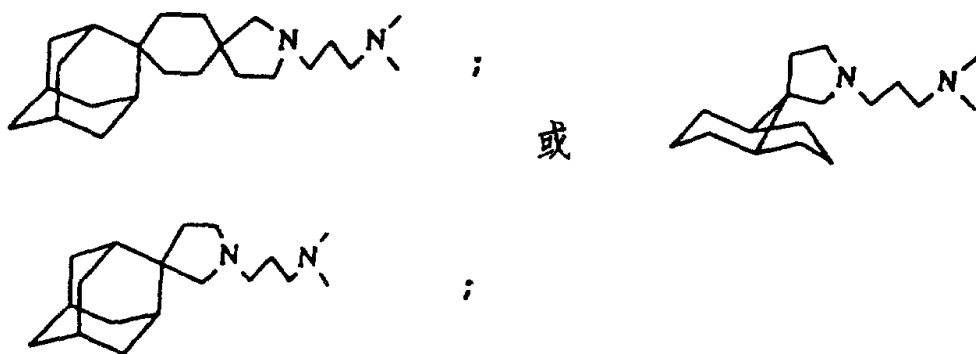
R_1 、 R_2 、 R_5 和 R_6 是相同或不不同的选自氢或甲基的基或基团，

R_3 和 R_4 是相同或不不同的并选自氢或含有1-3 个碳原子的直链烷基，

或者

R_3 和 R_4 连接在一起形成含有4-7 个碳原的环烷基。

14. 根据权利要求13的组合物，其中的化合物选自下列化合物：



15. 根据权利要求13的组合物，其剂型是适于口服的剂型。

16. 根据权利要求13的组合物，其剂型是适于非胃肠道用药的剂型。

17. 根据权利要求13的组合物，其剂型是适于以吸入方式用药的剂型。

18. 根据权利要求13的组合物，其剂型是适于表面用药的剂型。

免疫调节的氮杂螺烷

本发明涉及含非金属的螺环锗类似物、含有这种类似物和可在药物中应用的载体或稀释剂的一种药物组合物，和在需要时用以治疗动物的类风湿关节炎的方法，该方法包括以有效量的这种类似物施用于这类动物。

在1984年8月28日颁发的Geschickter等人的美国专利4,468,393号，要求保护应用含有多锗的螺环锗类似物治疗关节炎的方法的权利，这些类似物包括：

N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二甲基-8-锗螺[4,5]癸烷，
N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二乙基-8-锗螺[4,5]癸烷，
N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二丙基-8-锗螺[4,5]癸烷，

和

N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二丁基-8-锗螺[4,5]癸烷。

1987年3月31日颁发的，Tenoso等人的美国专利4,654,333号，要求保护的是治疗多发性硬化症的方法，该方法包括对患同样一种多发性硬化症的病人施用治疗有效量的选自下列一组化合物的一种螺环锗：

N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二甲基-8-锗螺[4:5]癸烷
N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二乙基-8-锗螺[4:5]癸烷
N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二丙基-8-锗螺[4:5]癸烷，

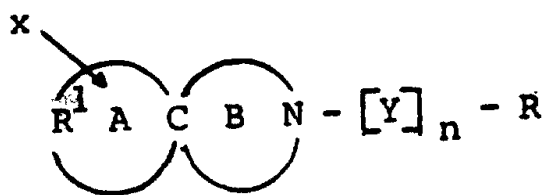
和

N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二丁基-8-锗螺[4:5]癸烷
Rice等人在J.Heterocycl.Chem.10(5),731-735(1973), (Rice I)中

发表了N-(2- 二甲基氨基丙基)-8,8-二甲基-2- 氮杂螺[4,5] 癸烷,N-(2- 二甲基氨基丙基)-8,8-二乙基-2- 氮杂螺[4,5] 癸烷,N-(3-二甲基氨基丙基)-9,9-二甲基-3- 氮杂螺[5,5] 十一烷, 和N-(3- 二甲基氨基丙基)-9,9-二乙基-3- 氮杂螺[5,5] 十一烷。Rice I叙述了对这些胺类的生物学评估, 表明对于在组织培养中生长的生长于人类癌细胞群中的癌细胞有显著的抑制作用。但是在Rice I中并没有公开或示意这些胺类有抗关节炎效能。

Rice等人在J.Heterocycl.Chem.,10(5),737-741,(1973),(Rice II)中发表了N-(2- 二甲基氨基丙基-8,8- 二甲基-8- 硅杂-2- 氮杂螺[4,5] 癸烷和N-(3- 二甲基氨基丙基)-9,9-二甲基-9- 硅杂-3- 氮杂螺[5,5] 十一烷, 并进一步叙述了这些化合物的生物学评估, 表明对于在组织培养中生长的人类癌细胞群具有抗细胞毒性的作用。但是Rice II中并没有公开或示意这些化合物有抗关节炎的效能。

在1966年6 月14日颁发的Rice等人的美国专利3,256,277 号(Rice III),要求保护的化合物是一种选自(1) 下列通式的一种化合物



式中A 是至少由5 个环原子组成的环, 除了R¹之外所有的环原子都是碳原子,R¹ 是选自由氧和硫组成的基团,X是选自至少有一个氢原子、低级烷氧基、低级烷基、低级链烯基、低级环烷基和单碳环芳基;B是具有5-6 个环原子的饱和环,B环的环原子除了碳原子外, 就

是氮原子;Y是选自最高由6个碳原子的亚烷基和链烯基组成的基团;n是0-1;而R是选自由低级烷基、低级链烯基、环低级烷基、环低级链烯基、低级烷基和二-低级烷基和链烯基氨基、选自由吗啉代、哌啶子基、吡咯烷基、哌嗪基、四氢呋喃基和它们的低级烷基和链烯基取代的衍生物,单碳环芳基、萘基、吡啶基、喹啉、呋喃基和低级烷氧基,(2)通式(1)的无毒性酸加成盐;和(3)通式(1)的无毒性酸季盐。

Rice III叙述了这些化合物的特性在于它们对神经和心血管系统的药理学效能。在Rice III中没有公开或示意这类化合物具有抗关节炎的效能。

在1966年11月1日颁发的Rice等人的美国专利3,282,947号(Rice IV)要求保护的是下列通式的化合物



式中R和R¹各选自下列基团中的一个不同的基团:

- (a) 氢
- (b) 低级烷基
- (c) 选自包括吡啶基、低级烷基和苯基低级烷基的基团组的芳烷基,
- (d) 二低级烷基氨基低级链烯基, 或
- (e) 羟基低级链烯基

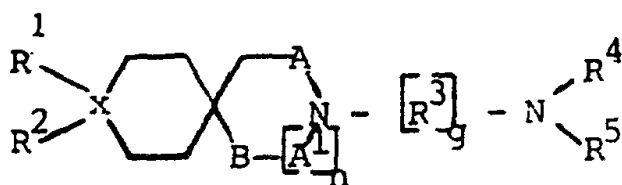
Rice IV叙述了这些化合物是有价值的中间物而且它们也有未确定药理学效能。在Rice IV中没有公开或示意这类胺具有抗关节炎的效能。

Rice 等人[J.Med.Chem.,6,388-402(1963),(Rice V)]发表了N-

二烷基氨基烷基氮杂螺环烷类的大基团的制备，并叙述了已经观察到整个基团具有有力的药理学效能（但未确定），而特别指出的是其中的某些化合物（如3-（3-二甲基氨基丙基-9-叔丁基-3-氮杂螺[5,5]十一烷对于在组织培养中的癌细胞具有明显的生长抑制效应和对人类癌细胞的目标临床效应。在Rice V中也没有公开或示意这些化合物具有抗关节炎效能。

Rice 在J.Heterocycl.Chem.,1(3),125-127(1964),(Rice VI),发表了对于多种对称和不对称的3,9-二氮杂螺[5,5]十一烷类的合成路线。在Rice VI中也没有公开或示意这些化合物具有任何生物学的效能。

Rice 等人在1974年7月23日颁发的美国专利3,825,546中要求保护具有下述结构式的化合物的权利

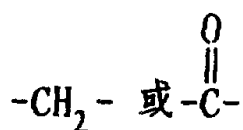


式中

R^1 和 R^2 是相同或不相同的具有1-4个碳原子的烷基

X=硅或锗

A 和 A^1 是相同的各是



$n=0$ 或1

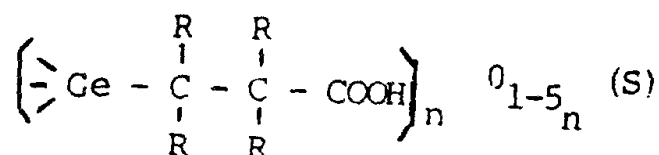
$B=\text{CH}_3$ (当 n 是1时) 或 B 与 A 相同 (当 n 是零时)

R^3 - 亚烷基或烯基

Y -2-6(当R³是亚烷基时) 或3-4(当R³是链烯基时)

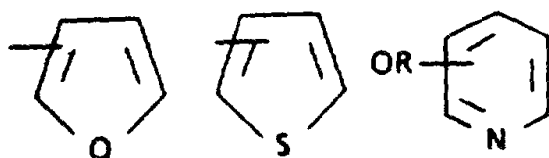
R⁴和R⁵是相同或不不同的具有1-4 个碳原子的低级烷基, 具有3-4 个碳原子的低级链烯基, 或者一起环化成选自吗啉代基、吡咯烷基、哌啶基和低级烷基(1-4个碳原子) 哌嗪(其中所说的低级烷基是连在末端氮原子上) 的杂环基团。Rice VII 叙述了这些化合物的双季盐类表现出抗高血压的效能并且特别适用于狗和其他动物, 以抑制神经节活性。在Rice VII 中并没有公开或示意这些化合物具有抗关节炎的效能。

在1986年7 月2 日公布的欧洲专利申请公开号EO,186,505 A2 中, Sanwa KK 提出了包括由下列通式表示的一种有机锆化合物的组合物的权利要求



式I

式中n 是1 或以上的整数,R是氢、烷基、-COOH、COOR'、苯基



R'是低级烷基, 和一种用于药剂的高分子载体。

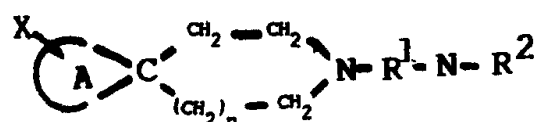
Sanwa KK公开了这些化合物没有免疫性促进作用但是却有免疫性的调节或控制作用。

DiMartino 等人报导了[J.Pharmacol. exp. Therapeut., 236, 103-110 (1986)] 关于螺环锍诱发抑制基因细胞的能力。

Badger 等人报导了[Immunopharmacol., 10, 201-207(1985)] 关于用螺环锍处理的正常大鼠会产生抑制基因细胞。

澳洲国家大学, PCT专利申请公布号NO 85/05031, 1985年11月21日公布, 提出了要求保护调节或抑制动物免疫反应的方法的权利要求, 该方法包括施用有效量的至少一种两亲物, 该两亲物能够在细胞表面进行作用以改进细胞的表面性质从而通过改变的细胞来抑制或修饰抗原的识别作用。最好是两亲物是一种阳离子表面活性剂, 如一种双链的季铵盐表面活性剂。

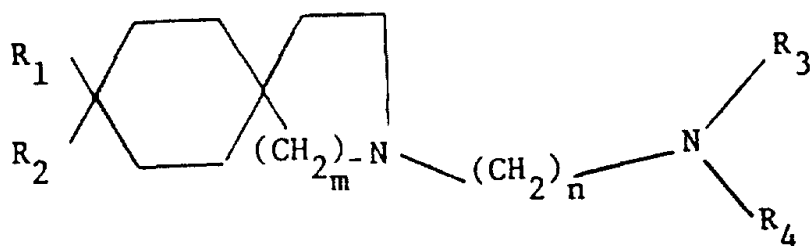
Gerschickter Fund (英国专利申请号929,739, 1963年6月26日公布) 公开了具有下述结构的氮杂螺烷化合物



式中A 是单或双环的至少含有5 个碳原的碳环, X是选自一个或多个氢、烷基和烷氧基, n是0 或1, R 是2 至6 个碳原子的亚烷基链, 或者是一种亚烷基如果在其2 至6 个碳原子的一个碳原子上被羟基取代, 则此种取代至少是发生在对于二个氮原子之一是 β 的位置上, R^2 是二烷基其中每个烷基具有1 至6 个碳原子, 或者亚烷基链与和它相连接的氮原子一起形成吗啉、哌啶、吡咯烷或哌嗪环, 或者在取代基团中含有1 至6 个碳原子的任何一个上述的这些环的烷基取代衍生物, 以及它们的无毒酸加

成盐。Gerschickter 专利还特别地公开了N-(3- 二甲基氨基丙基)-9-叔- 丁基-3- 氮杂螺(5,5) 十一烷。Gerschickter专利也公开了将这些化合物应用于神经和心血管系统的药理学上的效能。

本发明涉及下列通式的化合物或它的可做药用的盐、水合物或溶剂化物。



式(IA)

式中：

n 是3-7

m 是1 或2

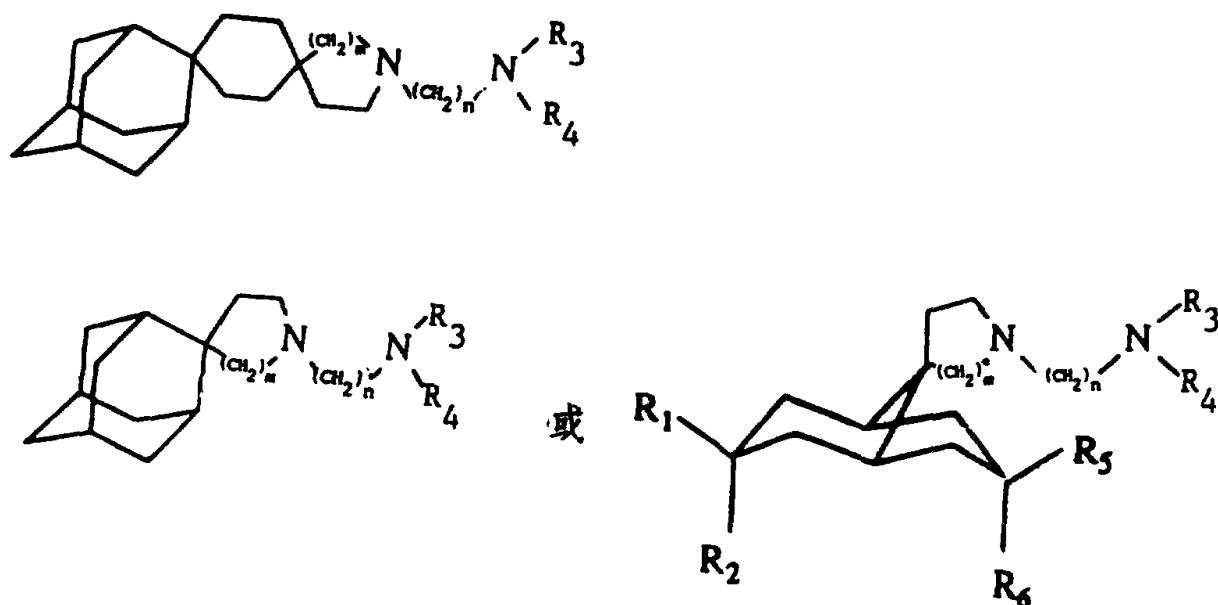
R_1 和 R_2 是相同或不不同的基团并是选自氢或直链、支链或环烷基，但以 R_1 和 R_2 含有的碳原子总数当加在一起时是4-10为条件，或者 R_1 和 R_2 连在一起形成一个含有3-7 个碳原子的环烷基，

R_3 和 R_4 是相同或不不同的选自氢或含有1-3 个碳原子的直链烷基，或 R_3 与 R_4 连接在一起形成含有4-7 个碳原子的环烷基，

倘若当 R_1 和 R_2 是 CH_3CH_2 、 R_3 和 R_4 是 CH_3 而 m 是1 或2, n 不是3,而且还进一步以当 R_1 是氢, R_2 是 $(CH_3)_2C$, R_3 和 R_4 是 CH_3 而 m 是1 或2, n 不是3 为条件，再进一步以当 R_2 是氢 R_1 是 $(CH_3)_3C$, R_3 和 R_4 是甲基而 m 是2, n

不是3 为条件；

本发明也涉及下列通式的化合物或它们的可作药物用的盐、水合物或溶剂化物。



式 (II)

式中：

n 是3-7；

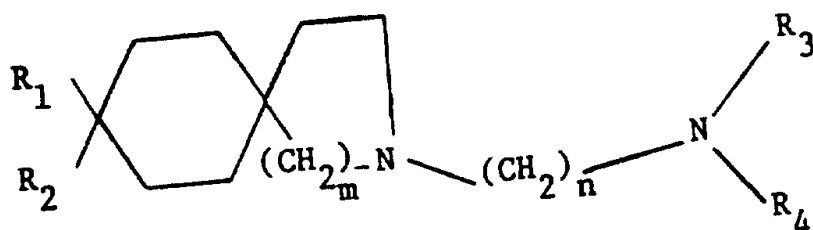
m 是1 或2；

R_1 、 R_2 、 R_5 和 R_6 是相同或不相同的选自氢或甲基的基团；

R_3 和 R_4 是相同或不相同的选自氢或含有1 至3 个碳原子的直链烷基的基团；或者 R_3 和 R_4 连在一起形成一个含有4-7 个碳原子的环烷基。

本发明涉及由可在药物中应用的载体或稀释剂和有效量的下列通式的化合物或它们的可作药物用的盐、水合物或溶剂化物组成的药物组合

物



式(I)

式中:

n 是3-7;

m 是1 或2;

R₁和R₂是相同或不相同的选自氢或直链、支链或环烷基的基团, 其条件是R₁和R₂含有的碳原子当加在一起时是4-10; 或R₁和R₂加在一起形成一个含有3-7 个碳原子的环烷基;

R₃和R₄是相同或不相同的选自氢或含有1-3 个碳原子的直链烷基; 或者R₃和R₄结合在一起形成一个含有4-7 个碳原子的环烷基。

本发明也涉及由可在药物中应用的载体或稀释剂和有效量的式(II)化合物组成的药物组合物。

本发明也涉及处理需要免疫调节的动物的方法, 此方法包括将有效量的式(I) 或式(II) 的化合物或其可用作药物的盐、水合物或溶剂化物施用于这种动物。

本专业的熟练技术人员将会认识到, 式(IA)的所有化合物都包括在式(I) 的范围内。

在下文表I 中列出了优选的式(I) 或式(II) 化合物，特别优选的化合物是表I 中的化合物#02 。

可做药用的盐和它们的制剂是本技术领域熟练的工作者所熟知的。式(I) 和式(II) 的化合物的优选的可用作药物的盐包括(但并不限于) 盐酸盐、二盐酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、乳酸盐、氢溴酸盐和硫酸盐，特别优选的是二盐酸盐。

式(I) 和式(II) 的化合物可以形成水合物或溶剂化物。本技术领域熟练的工作者都知道，当用水进行冻干时就会使所加入的化合物形成水合物，或当用适当的有机溶剂在溶液中浓缩时所加入的化合物就会形成溶剂化物。

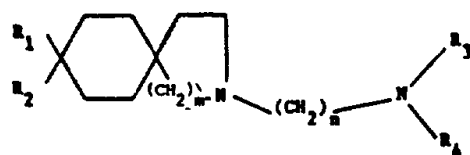
式(I) 和式(II) 的化合物可用在下文的实施例中所叙述的方法来制备。

式(I) 和式(II) 的所有化合物都可对动物(包括人类) 在需要免疫调节时作治疗用。这种免疫调节的效能是在大鼠体内应用佐药(与抗原混合而增加抗体原力和增强免疫应答的物质) 诱发的关节炎分析来确定，其结果列于表I 中，和/ 或应用抑制物细胞效能分析来确定，其结果列于表2 中。

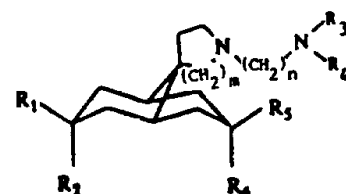
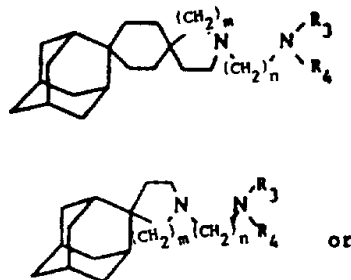
表 I

在佐药诱发的关节炎分析中

式(I) 和式(II) 的化合物效能



式 (I)



式 (II)

#(a)	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	b	c
01	1	3	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.57	30
02	1	3	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.35	30
03	1	3	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.88	30
04	1	3	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.41	30
05	1	3	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	CH ₃	0.97	30
06	2	3	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.90	30
07	1	3	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	1.52	30
08	1	3	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	1.02	30
09	1	3	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1.27	30
10	1	3	CH ₃	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	CH ₃	CH ₃	2.84	60
11	1	3	CH ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.15	15
12	1	3	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	4.00	30
13	1	3	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.78	30
14	1	3	H	cyclohexyl	CH ₃	CH ₃	0.98	30
15	1	3	H	(CH ₃) ₃ C	CH ₃	CH ₃	0.31	30
16	1	3	(CH ₃) ₃ C	H	CH ₃	CH ₃	0.90	30
17	1	3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.70	60
18	1	3	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	1.42	30
19	1	3	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	1.89	30
20	1	4	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.45	30
21	1	5	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	0.82	30
22	1	6	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.28	30
23	1	7	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1.57	30
24	1	3	Spiroadamantane		CH ₃	CH ₃	0.76	30
25	1	3	Adamantane		CH ₃	CH ₃	0.33	30
26	1	3	Bicyclo(3.3.1)nonan-9-one		CH ₃	CH ₃	0.92	30
27	1	3	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	1.03	30
28	1	6	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	.63	30
29	1	6	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	n. t.	
30	1	3	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	n. t.	
31	1	3	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	n. t.	
32	1	3	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	n. t.	

n. t. = 未试验

a) # = 化合物号。化合物号01至23和27至32属于式(I) 化合物号

b) AA大鼠% 与螺环锗有关的右爪抑制作用(16 天)

c) 剂量(mg/kg)

表 1(续)

d)精心制作的/改进的试验

用一次皮下注射将悬浮于白液体石蜡(透明国家处方)中的0.75 mgs *M.butyricum* 注射到后爪(左)的足掌内。被注射的爪即行发炎(体积增大)并在3-5天内达到最大程度(初步的伤害)。在此开始的阶段,动物表现出减少体重的增加。在延迟约10天后佐药引起的关节炎出现(第二次的伤害)并以非注射部位(右后爪)发炎、体重减轻和被注射的后爪的体积进一步增大为特征。

每日施以试验化合物,在注射佐药的当天开始,或者在17天中除了4,5、11和12天之外用药,或者连贯的11天或者连贯的17天用药。用对照的关节炎(赋形剂)组,比较处理组的爪体积以确定对初步(左爪,第3天)和第二次(右后爪,第16天)的伤害。将后爪浸在汞或水池中并记录相继发生的排出(水或汞)量,以测定后爪的体积。

e)明显的效能的说明(*)

当与发生关节炎的对照物相比较时,如果一种化合物对于受处理的动物组的发炎后爪的体积和/或关节炎计分,能产生统计学上明显的($P < 0.05$)降低百分之三十(30%)或以上,那么可认为这个化合物具有抗关节炎的效能。在对照组与试验组之间的明显区别的程度是由研究者“t”试验来确定的。从零天起体重的改变也在统计学上与关节炎对照组相比较。式(I)和式(II)的化合物在第16天的%抑制作用(右爪)被第16天螺环锗效能除而产生一个相对效能曲线图。注:在某些实验中,用表1中的化合物#2作为标准物而不用螺环锗(SG)作为标准。在AA大鼠型试验物中化合物#2比SG的效果好1.35倍。因此,所有化合物的效能通过乘以1.35这个因子而正规化为SG标准。

表 2
用式(I) 和式(II) 化合物^(c)
抑制物细胞的效能

化合物号 ^(a)	剂 量	抑制物细胞效能 ^(b)
1	30 mg/kg	88
2	30 mg/kg	172
3	30 mg/kg	176
4	7.5mg/kg	118
5	30 mg/kg	162
6	30 mg/kg	158
7	30 mg/kg	217
8	15 mg/kg	67
9	30 mg/kg	132
10	30 mg/kg	112
11	15 mg/kg	139
12	15 mg/kg	172
13	15 mg/kg	96
14		n. t.
15		n. t.
16		n. t.

表 2(续)
用式(I) 和式(II) 化合物^(c)
抑制物细胞的效能

化合物号(a)	剂 量	抑制物细胞的效能 ^(b)
17		n. t.
18	30 mg/kg	201
19	30 mg/kg	241
20	30 mg/kg	178
21	30 mg/kg	177
22	15 mg/kg	141
23	30 mg/kg	146
24	30 mg/kg	84
25	30 mg/kg	52
26	30 mg/kg	7
27	30 mg/kg	139
28	30 mg/kg	24
29	30 mg/kg	22
30	30 mg/kg	77
31	30 mg/kg	64
32	30 mg/kg	83

n. t. - 未试验

(a) 见表1 的化合物结构

(b) 按下述方法计算抑制物细胞的活性。绘制百分抑制物(应变量)对抑制物细胞数目(自变量)的对数(基数e)的关系曲线图,由此曲线图的数据点表示的在曲线(AUC)下面的区域是通过梯形的规则确定的。用梯形区域的累积的方法,梯形规则可提供AUC,此梯形的顶点的位置是处在邻近自变量的值和应变数的相关值处。将所有数据正规化为螺环锗(SG)标准。在一些实验中,将表1的化合物#2作为标准而不用螺环锗作为标准。在抑制物细胞分析中化合物#2比SG好1.72倍。因此,通过乘以这个因子而将所有的化合物活性正规化为SG标准(即SG=100,化合物#2=172)。

(c) 用来试验式(I)和式(II)化合物对抑制物细胞产生能力的分析方法是由Badger 等人所叙述的一种方法(Immunopharmacology,10,201-207(1985))。可简短叙述如下:

得自Charles River 繁殖实验室(Wilmington,MA,U.S.A)的雄性近亲交配的Lewis 大鼠。对大鼠保持供应水和常规的大鼠食物并用6至8周龄(160-180 g)的鼠作试验。在任何给定的实验中仅使用同龄、同系和同性别的大鼠。将得自Pharmacia Fine Chemicals(Piscataway NJ)的伴刀豆球蛋白A(con A),溶于RPMI-1640(Flow Laboratories,) Rockville ,MD)中,该溶液中添加有青霉素、链霉素和L-谷胺(Grand Island Biological Co.,Grand Island,NY)和添加10%热的-无活性的(56 °C,30 分钟)胎儿小牛血清。这种介质在下文中称为RPMI-10。将用于在体内处理的化合物溶于0.5%黄蓍胶中并每日口服一次。将取自动物的用式(I)和式(II)化合物处理的脾细胞,在RPMI-10中配成 5×10^6 /ml用于测定抑制物细胞的协调培养实验进行如下:首先将不同数目的推断抑制物细胞(0.15 至 5×10^5)加入96孔的圆底微滴定板(Linbor Flow Labs)上的100 μ l。RPMI-10中。然后将这些细胞放在 γ -小盒40中用137 Cs光源照射(2000 拉德)。向这些培养物中加入5

$\times 10^5$ 正常细胞和最适宜浓度的Con A($5 \mu\text{g}/\text{ml}$) 并将最终体积调整到 $200 \mu\text{l}$, 将细胞培养物在 37°C 在 5% 二氧化碳气氛中培育 72 小时并在培养的最后 16 小时用 $0.5 \mu\text{Ci} [^3\text{H}]$ 胸腺嘧啶脱氧核苷 (比活度 $1.9 \text{ Ci}/\text{mmol}$; Schwarz/Mann, Orangeburg, NY) 使之产生脉冲。用一种自动化的多种样品收集器收集细胞并用 Beckman 液体闪烁计数器计算与细胞结合的放射性, 通过应用研究者的 t 试验, 比较含有未反应细胞与含有已被处理的细胞的协同培养物的 Cpm 来测定抑制的活性。

上述表 2 表明了几种式 (I) 和式 (II) 的化合物在产生活体内抑制物细胞方面的效能。“产生的抑制物细胞”的意思是化合物诱发似抑制物细胞效能, 例如, 在体外共培养物测定中, 一种能够抑制一种正常细胞的免疫功能的细胞, 正如 Rich 和 Pierce 所述 [J. Exp. Med., 137, 649 (1973)]。将由被处理的动物取得的脾细胞用正常的细胞配成不同的浓度, 这些抑制物细胞也能够抑制混合的淋巴细胞反应、抗体合成和延迟型的过敏性反应。

本发明也涉及由可应用于药物的载体或稀释剂和有效量的式 (I) 或式 (II) 化合物组成的组合物。

式 (I) 或式 (II) 的化合物是以常规剂量形式施用的, 这种常规剂量形式是将式 (I) 或式 (II) 的化合物 (“活性组分”) 的治疗有效量 (即一种有效的免疫调节量) 与标准的药物载体或稀释剂根据常规的方法混合而制成。这些方法可以包括混合、粒化和压制或将组分适当地溶解成所需要的制剂。

所用的药物载体可以是例如一种固体或液体。典型的固体载体是乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、凝胶、琼脂、果胶、金合欢胶、硬脂酸镁、硬脂酸等等。典型的液体载体是糖浆、花生油、橄榄油、水等等。同样地, 所用的载体或稀释剂可以包括专业人员熟知的延迟释药的物质, 例如单硬脂酸甘油酯或双硬脂甘油酯单独或与蜡、乙基纤维素、羟基丙基

甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯等一起的双硬脂酸甘油酯。

可以应用广泛的各种药物剂型，因此，如果应用固体载体，则制剂可以是片剂、放在硬胶囊中的粉剂或小丸剂型或者以锭剂的剂型。固体载体的量的范围很广但优选的是从约25 mg 至约1 g。如果应用液体载体，制剂可以是糖浆、乳液、软胶囊、安瓿装的无菌注射液或悬浮液或非水液体悬浮液。

为了要得到一种稳定的水溶性剂量的型式，将式(I)或式(II)化合物的一种可在药物中应用的盐溶于有机酸或无机酸的水溶液中，如0.3 M 的琥珀酸溶液或优选的柠檬酸溶液，如果不能得到一种可溶性的盐的形式，则可将式(I)或式(II)的化合物溶于一种适当的潜溶剂或其混合物中。这种适当的潜溶剂的例子包括(但不限于此)乙醇、丙二醇、聚乙二醇300、聚山梨酸酯80、甘油等等，其浓度范围约为总容量的0-60%。

每种非胃肠道的剂量单位最好是含有约0.1 mg至约500 mg的活性组份的量。每种口服的剂量单位最好是含有约1 mg至1000 mg 的活性组份的量。

当根据本发明的方法将这类化合物施用于需要这种免疫调节的动物(包括人类)时，式(I)和式(II)的化合物全部起着免疫调节剂的作用。“免疫调节剂”这一名词的意义是每种式(I)或式(II)化合物都能够通过类似于抑制物细胞效能的诱发作用诱发免疫抑制作用(由在表2中叙述的它们在抑制物细胞分析中表现的活性而证明)和/或通过在由佐药诱发的关节炎分析中，次级伤害传递的免疫系统应答的发炎产生的统计学上明显的降低来诱发免疫抑制作用(见表1)。用免疫调节剂治疗的指征包括(但不限于)对下列所述的疾病的处理：

类风湿关节炎

系统性红斑狼疮

发性硬化症

急性移植/移植物排斥作用

重症肌无力

进行性的系统性硬化病

多发性骨髓瘤

特应性皮炎

超免疫球蛋白E

肝炎B 抗原阴性慢性的活性肝炎

淋巴瘤性甲状腺肿

家族性地中海热

突眼性甲状腺肿

自身免疫溶血性贫血

初期胆汁性肝硬化

肠炎病

本发明也涉及到应用式(I)或式(II)的化合物来处理需要免疫调节的动物,包括人类和他哺乳动物,这个处理包括对这些动物施以有效量的式(I)或式(II)化合物或它们的可做药用的盐、水合物或溶剂化物,名词“处理”的意思是预防或治疗学的治疗。将式(I)或式(II)化合物以足产生达到治疗或预防程度的这种免疫调节作用的量施用于需要免疫调节处理的动物。可将这种式(I)或式(II)化合物以常规的剂量形式用于这类动物,这种剂量形式是将式(I)或式(II)的化合物与通常可用于药物的载体或稀释剂根据已知的技术混合而制备成的。本技术领域熟练的人员将会认识到可在药物中应用的载体或稀释剂的形式和特性是由用来混合的活性组分的量、施药的途径和其他已知的可变因素来确定的。

式(I)或式(II)化合物的施药路线可以是口服的、非胃肠道的、

通过吸入或于皮肤表面的。在此应用的非胃肠道这一名词包括静脉注射、肌肉注射、皮下注射、直肠的、阴道的或腹膜内的施药。通常较好的非胃肠道施药是皮下注射或肌肉注射的形式。对于使用一种化合物每日非胃肠道的剂量方案最好每日从约0.1 mg至约1000 mg。每日口服的剂量方案最好从约1 mg至约2,000 mg。

式(I)和式(II)的化合物也可以用吸入法来施用。“吸入法”的意思是指由鼻和口吸入来施药。这种施药的适当剂型例如气雾剂配方或一种在定剂量的吸入剂，可以由常规的技术制备式(I)或式(II)化合物通过吸入法施药，每日的优选剂量每天约为10 mg 至约100 mg。

式(I)和式(II)的化合物也可以以表面方式施药。

在表皮施药所要求的有治疗效力的式(I)或式(II)的化合物(在下文中是指活性组分)的量，自然是随所选择的化合物，炎症情况的严重程度和性质，动物经受的处理而有所不同。并且最终是在于医生的处理能力。表面施药时式(I)或式(II)化合物的适合的免疫调节剂量是以每千克体重用1.5 μ g 至500mg,最优选的剂量是1 μ g 至50 mg/kg动物体重，例如5 μ g 至25 mg/kg；每日2-3次。在应用于皮肤时，每次应用从1 μ g 至几mg的活性组分，较好是每次应用从10 μ g 至100 μ g。

表面施药的意思是非系统的施药并包括将式(I)或式(II)的化合物在外部应用到表皮上、口腔前庭和将这种化合物敷到耳朵、鼻子、眼睛中，以及在该化合物不能够大量地进入血流中的部位，系统地施用的意思是以口服、静脉内、腹膜内和肌肉内的方式用药。

虽然可能以原化学药品单独作为活性成份施用，但最好是以药物配方出现。用于表面的用药方式时，活性组分含量可以从0.001%至10%重量/重量，例如从配方重量的1%至2%，虽然可以含有多至10%重量/重量，但是以不超过5%重量/重量较好，而最好是从配方的0.1%至1%重量/重量。

本发明的用于表面的配方，可作兽药又可用作人类的药品，含有一种活性组分与一种或多种可用于药物的载体，因此还可随意选择任何其他的治疗用的组分。载体必须是“可接受的”其含意是与配方的其他组分可以相容的，并且对于施用它的患者不是有害的。

适于表面用药的配方包括液体或半液体制剂，这些制剂适于穿透皮肤到达需要处理的部位，例如：涂抹油、洗液、乳剂、油膏或糊剂以及适于施用于眼、耳或鼻子的滴剂。

根据本发明的滴剂可以包含无菌水或油的溶液或悬浮液，而且可以将活性组份溶解于一种适合于杀菌剂和/或杀真菌剂和/或其他适合的防腐剂的水溶液中而且最好是包含表面活性剂的水溶液中来制备。然后将所得到的溶液通过过滤来澄清，再转移到一种适合的容器中，再将此容器加封和用高压消毒锅或保持在90-100℃半小时来进行消毒。另外，溶液也可以通过过滤消毒并用无菌的技术转移到容器中。适合含于滴剂的杀菌剂和杀真菌剂的实例是，硝酸苯汞或醋酸苯汞(0.002%)氯苄烷铵(0.010%)和乙酸双氯苯双胍己烷(0.01%)。适用于制备油性溶液的溶剂包括甘油、稀释的乙醇和丙二醇。

根据本发明的洗液，包括适用于皮肤或眼睛的洗液。一种眼用洗液可以包含任意选择地含有杀菌剂消毒水溶液，并可用类似于制备滴剂的方法来制备，用于皮肤的洗液或涂抹剂也可以包含一种快干和使皮肤凉快的药剂，如一种醇或酮，和/或一种增湿剂，如甘油或一种油如蓖麻油或花生油。

根据本发明的乳剂，油膏剂或糊剂是用于外部的活性组份的半固体配方，它们可以通过将磨细了的或粉状的活性成分单独或在溶液中或在一种水或非水流体悬浮液中，藉助适当的机械设备，与一种油脂基质或非油脂基质混合而制成。这类基质可以包括烃类如硬的软的或液体石蜡、甘油、蜂蜡、一种金属皂，一种粘液，一种天然来源的油、如杏仁油

、玉米油、花生油、蓖麻油或橄榄油、羊毛脂或其衍生物，或一种脂肪酸如硬脂酸或油酸，以及一种醇如丙二醇或聚乙二醇。配方中可以混入任何适当的表面活性剂如阴离子、阳离子或非离子表面剂，例如脱水山梨糖醇酯或它的聚氧乙烯衍生物。悬浮剂如天然树胶，纤维素衍生物或无机物质如硅质硅胶(silicaceous silicas)和其他的组分如羊毛脂也可包括在内。

本技术领域的工作者将会认识到，式(I)或(II)的化合物的最佳的个人剂量和施药间隔将由被处理的病情的性质和程度、用药的途径、形式和位置，以及被处理的具体动物而定，而这些最佳的因素可由常规的技术来确定。本技术领域的工作者也将会理解到最佳的处理过程，即在一定的天数中，每天给与的式(I)或式(II)化合物的剂量数目，可由技术熟练的工作者应用处理确定试验的常规途径来定出。

可以相信本技术领域的熟练工作者可以在没有进一步说明的情况下，应用前面的说明而可以最大限度的利用本发明。因此下面的实施例可被认为仅仅是说明本发明，而不是以任何方式限制本发明的范围。

实施例

组合物实施例

实施例A-胶囊组合物

以胶囊形式的本发明的药物组合物，是将50 mg 的式(I)或式(II)的化合物粉末，110 mg 乳糖、32 mg 滑石粉和8 mg硬脂酸镁，装到标准的由两部分套合的硬明胶胶囊中来制备的。

实施例B-可注射的不经胃肠道的组合物

以适用于注射用药形式的本发明的药物组合物，是将1.5%重量的式(I)或式(II)化合物在10% 体积的丙二醇和水中搅拌而制成。用过滤使溶液成为无菌溶液。

实施例C-油膏组合物

1.0 g 式(I) 或式(II) 的化合物加白色软石蜡至100.0 g 。将式(I) 或式(II) 的化合物先分散在小量的赋形剂中，再逐渐的加到大量的赋形剂中以制成平滑而均匀的产物。然后用此分散物装入软金属管中。

实施例D-表面用的乳剂组合物

式(I) 或式(II) 的化合物	1.0 g
Pola蜡 GP 200	20.0 g
无水羊毛脂	2.0 g
白色蜂蜡	2.5 g
羟基苯甲酸甲酯	0.1 g
蒸馏水	加至100.0 g

在60℃将Pola蜡、蜂蜡和羊毛脂一起加热。加入羟基苯甲酸甲酯并用高速搅拌使成均匀状态。然后将温度降至50℃。然后加入式(I) 或式(II) 的化合物并充分分散，用低速搅拌使此组合物冷却

实施例E-表面洗液组合物

式(I) 或式(II) 的化合物	1.0 g
单十二烷酸山梨糖酯	0.6 g
聚山梨酸酯20	0.6 g
鲸蜡硬脂酸基醇 (Cetostearyl Alcohol)	1.2 g
甘油	0.6 g
羟基苯甲酸甲酯	0.2 g
纯化水(英国药典)	加至100.00 ml

在75℃将羟基苯甲酸甲酯和甘油溶于70 ml 水中。在75℃将单十二烷酸山梨糖酯、聚山梨酸酯20和鲸蜡硬脂酸基醇在一起熔化并加到上述水溶液中。使所得到的乳浊液混匀，用连续的搅拌使之冷却，将在剩余

的水中形成悬浮液的式(I)或式(Ⅱ)化合物加到乳液中。搅拌整个悬浮液直至均匀。

实施F-滴眼液组合物

式(I)或式(Ⅱ)的化合物	0.5 g
羟基苯甲酸甲酯	0.01 g
羟基苯甲酸内酯	0.04 g
纯化水(英国药典)	加至100.00 ml

在75℃将羟基苯甲酸甲酯和丙酯溶于70 ml 纯化水中并使所得的溶液冷却。然后加入式(I)或式(Ⅱ)的化合物。通过一个过滤膜(0.22 μ m孔大小)过滤使溶液成为无菌,以无菌操作将溶液将溶液装到适当的无菌容器中。

实施例G-用吸入法施药的组合物

用于15-20 ml容量的一种气雾剂:用10 mg 式(I)或式(Ⅱ)的化合物与0.2%的润滑剂如聚山梨酸酯85或油酸混合,将此种混合物分散在一种发射剂如氟氯烷,最好是在1,2-二氯四氟乙烷和二氟氯甲烷中,并放入适于由鼻吸入或由口吸入用药物的适当的气雾剂容器中。

实施例H-适于吸入用药的组合物

适用于15-20 ml容量的气雾剂容器:将10 mg 式(I)或式(Ⅱ)化合物溶于乙醇(6-8 ml)中,加入0.1-0.2%的润滑剂如聚山梨酸酯85或油酸,将上述溶液分散在推进剂如氟氯烷、最好是在(1,2-二氯四氟乙烷和二氟氯甲烷的混合物中,并装入适合于由鼻吸入或由口吸入用药的一种适当的气雾剂容器中。

Ⅱ 合成的实施例

在下述实施例中,温度以百分度(℃)表示。根据下述合成实施例中的方法制备的式(I)和式(Ⅱ)的化合物,其元素分析和熔点列于表

3 和4 中。

氢化钠，碘化三甲基氧化铊、甲基乙烯基酮、氰基乙酸乙酯、吗啉、氢化铝锂、三氟化硼醚化物，庚-4- 酮、壬-5- 酮、十一烷-6- 酮、4-(1,1- 二甲基乙基) 环己酮、4-环己基环己酮、戊醛、烯丙基溴、十二烷醛、2,3-二甲基戊醛、2-乙基丁醛、2-乙基己醛、金刚烷酮、二环(3,3,1) 壬-9- 酮,3- 二甲基氨基丙胺、3-二乙基氨基丙胺、二异丁基胺、2,6-二甲基庚-4- 酮、环庚酮、乙酸酐、Triton B和3-甲基氨基丙胺可由Aldrich Chemicals (Milwaukee,Wisconsin,U.S.A)买到。3-(1- 哌啶) 丙胺是由1-哌啶丙腈(Aldrich Chemicals, Milwaukee Wisconsin,U.S.A)用氢化铝锂合成的。

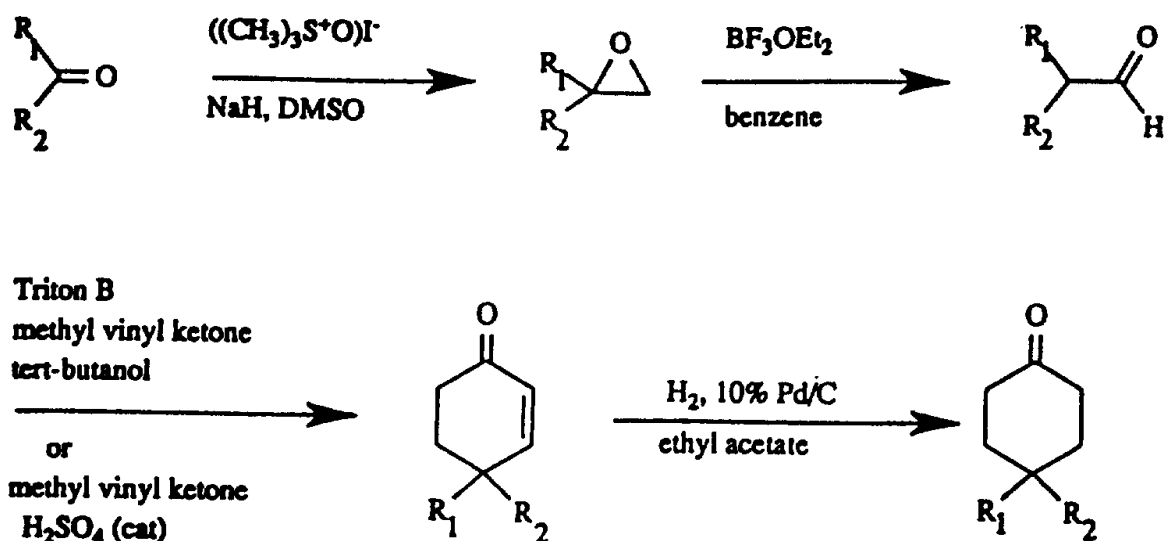
4-二甲基氨基丁胺和6-二甲基氨基己胺可由Pfaltz和Bauer (Waterbury,Connecticut ,U.S.A)购得。5-二甲基氨基戊胺和7-二甲基氨基庚胺可由Karl Industries (Aurora, Ohio,U.S.A) 购得。

3-氨基丙腈和3-(1- 吡咯啶) 丙胺可由Alfa Chemicals (Danvers , Massachusetts,U.S.A)购得。6-(1- 哌啶) 己胺是由6-溴己胺(Aldrich Chemicals)与哌啶的烷基化作用而接着用氢化锂铝还原两个步骤制备。用必需的溴腈和吡啶烷以相似的方法制备6-(1- 吡咯烷) 己胺。

第1 节： 4,4- 二取代的环己酮类的合成

示意图1 概述了由市售的酮或 α , α - 二取代的醛开始总的合成4,4-二取代的环己酮类

示意图1



下述实施例1-5,具体地叙述了从庚-4-酮合成4,4-二丙基环己酮,但是这些方法已经用来用下面列出的市售的酮制备下列环己酮

酮	环己酮
2,6-二甲基庚-4-酮	4,4-双(2-甲基丙基丙基)-
壬-5-酮	4,4-二丁基-
十一烷-6-酮	4,4-二戊基-
环庚酮	螺[5,6]十二烷-3-酮螺-
2-金刚烷酮	(环己烷-1,2-三环
	[3.3.1.1 ^{3,7}]癸烷-4-酮

在下列场合中 α , α -二取代的醛是可买到的而4,4-二取代的环己酮则由合成得到:

醛

2-乙基丁醛

2-乙基己醛

2,3-二甲基戊醛

环己酮

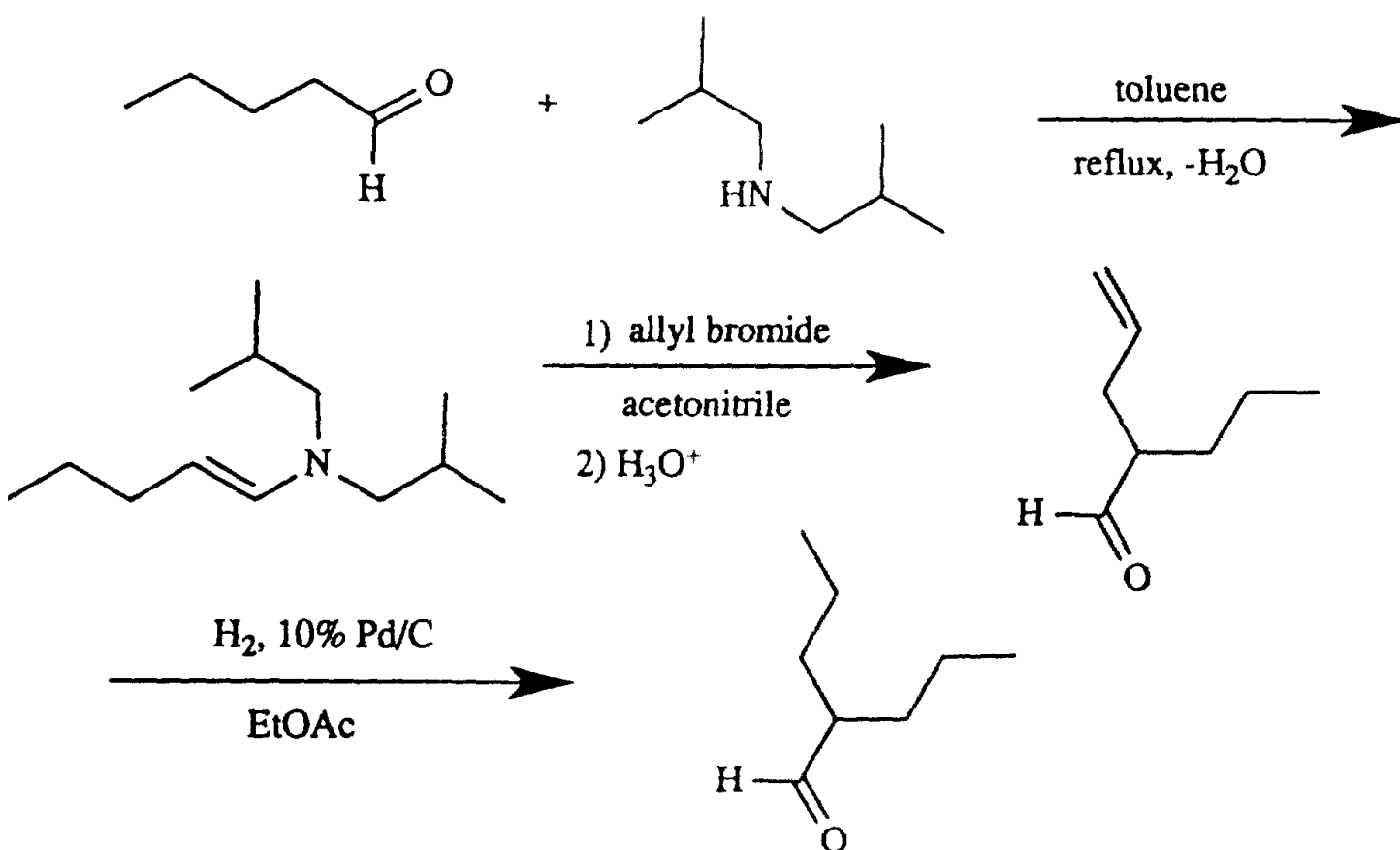
4,4-二乙基-

4,- 丁基-4- 乙基-

4-甲基-4-(1-甲基丙)-

第二个较好的生产路线特别是合成2-丙基戊醛叙述于示意图2 中。
在实施例5 和6 中概述了这些方法。

示意图2



实施例1: 2-丙基-1,2- 环氧戊烷

将二甲基亚砷(1 l/mole)缓慢地加到在惰性气氛下的用机械搅拌的氢化钠(1.1当量)和碘化三甲基氧化铈(1当量)的混合物中。有强烈的氢气逸出,并于气体逸出结束时,加入庚烷-4- 酮(0.4当量),并将反应混合物在75℃加热3-24小时。将反应混合物倒入水(3-5体积)中并用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥有机萃取物,过滤和浓缩以得到所需要的产物(85 % 产率)不需要进一步纯化就可以使用。

实施例2: 2-丙基戊醛

如实施例1 所述的制备方法,在冷却到0 °C的2-丙基-1,2- 环氧基戊烷(1当量)的苯溶液中加入三氟化硼乙醚化物(0.5当量)的苯溶液中。将反应混合物搅拌1 分钟并加入水使反应骤停,在进行相分离后,用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤有机相,用硫酸镁干燥,过滤浓缩而得到无色的油,将油蒸馏而得到所需的产品,是一种无色的油,产率75%,沸点(b.p.)60-63 ° /0.1mm。

实施例3: 4,4-二丙基环己-2- 烯酮

方法1:在一种碱(Triton B,0.05当量)的叔丁醇溶液中用分离添加漏斗在1 小时内同时加入2-丙基戊醛(1当量,按实施例2 所述的制备)和甲基乙烯基酮(1.2当量),因此温度维持在15℃以下,随后,在反应混合物中加入浓盐酸(0.02-0.2 当量)并将溶液浓缩至粘性油状,将此油溶于乙酸乙酯中,应用0.5 M 氢氧化钠溶液洗涤两次。用硫酸镁干燥有机相,在用Kugelrohr 蒸馏之后过滤并浓缩而得到所需要的产物,b.P. 75- 80℃ /0.05 mm,产率20-35%。

方法2:在2-丙基戊醛(1当量)和甲基乙烯基酮(1当量)的苯(440

ml/mol)溶液中加入浓硫酸(3 ml/mol),应用Dean-Stark水收集器在回流下加热反应混合物,继续回流3-5小时,观察到没有进一步分离出的水。将黑色的反应混合物冷却至室温,并用饱和碳酸氢钠洗涤。用硫酸镁干燥有机相,过滤并浓缩而得到深棕色的油。用Kugelrohr 蒸馏此油而得到一种无色油状的所需产品,沸点75-85 °/0.075mm,产率65-75%。

实施例4: 4,4-二丙基环己酮

在10% 披钨碳(0.1当量)的乙酸乙酯的悬浮液中加入如实施例3所述方法制备的4,4-二丙基环己-2-烯酮。在室温下应用Parr氢化装置以300 N/m²氢气氢化反应混合物,直到氢气的吸收停止(0.5-5小时)。通过硅藻土过滤以除去催化剂,浓缩滤液得一种无色油状的所需产物,产物不需进一步纯化就可以应用。产率98%。

实施例5: 2-丙基戊基-4-烯醛

将甲苯、戊醛(1当量)和二异丁胺(1-当量)合并,应用Dean-Stark 水份收集器在回流下加热。继续加热直到收集器中收不到水份(收集到1当量水)为止。将反应混合物冷却至室温,在减压下除去甲苯。在无色的残留物中加入乙腈(500 ml/mol),接着加入烯丙基溴(1.5当量)。将反应混合物回流加热16-24小时。

用缓冲液((乙酸(60ml)/ 乙酸钠(30 g)/ 水(300 ml))/mol)处理反应混合物并回流加热5小时,将清澈的橙棕色溶液冷至室温,再加入乙酸乙酯(300 ml/mol)和食盐水(150 ml/mol),随后用10% 盐酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液和食盐水洗涤有机相。用硫酸镁干燥有机萃取液、过滤并浓缩而得到一种棕色的油,分馏此油而得到所需的产物,沸点68-73 °/30 mm,产率50%。

实施例6 2-丙基戊醛

在一个Parr氢化作用瓶中装入10%的披钨碳(0.1当量)和乙酸乙酯。加入用实施例5的方法制备的2-丙基戊-4-烯醛的乙酸乙酯溶液,

在一Parr氢化作用装置中，在室温下用 300 N/m^2 氢气氢化此混合物直到停止吸收氢气为止。通过硅藻土过滤以除去催化剂，将滤液浓缩而得到一种无色油状的所需产物。此产物无需进一步纯化就可应用。

第1A节：4-取代的环己酮类的合成

在实施例7中叙述了4-癸基环己酮的合成。可相似地将其他的直链、支链或环 α -取代的醛转化成4-取代的环己酮类

实施例7：4-癸基环己酮的合成

在一种惰性气体的气氛下将碳酸钾(1当量)和吗啉(33当量)的混合物冷却至 -5°C ，再于30分钟内滴加十二烷醛(1当量)。使反应混合物热至室温并持续搅拌3-6小时。加入乙醚接着过滤和浓缩而得到粗制的吗啉一烯胺，将残留物蒸馏而得到所需的产物；沸点 $103-108^\circ / 0.07\text{ mm}$ ；产率70%。

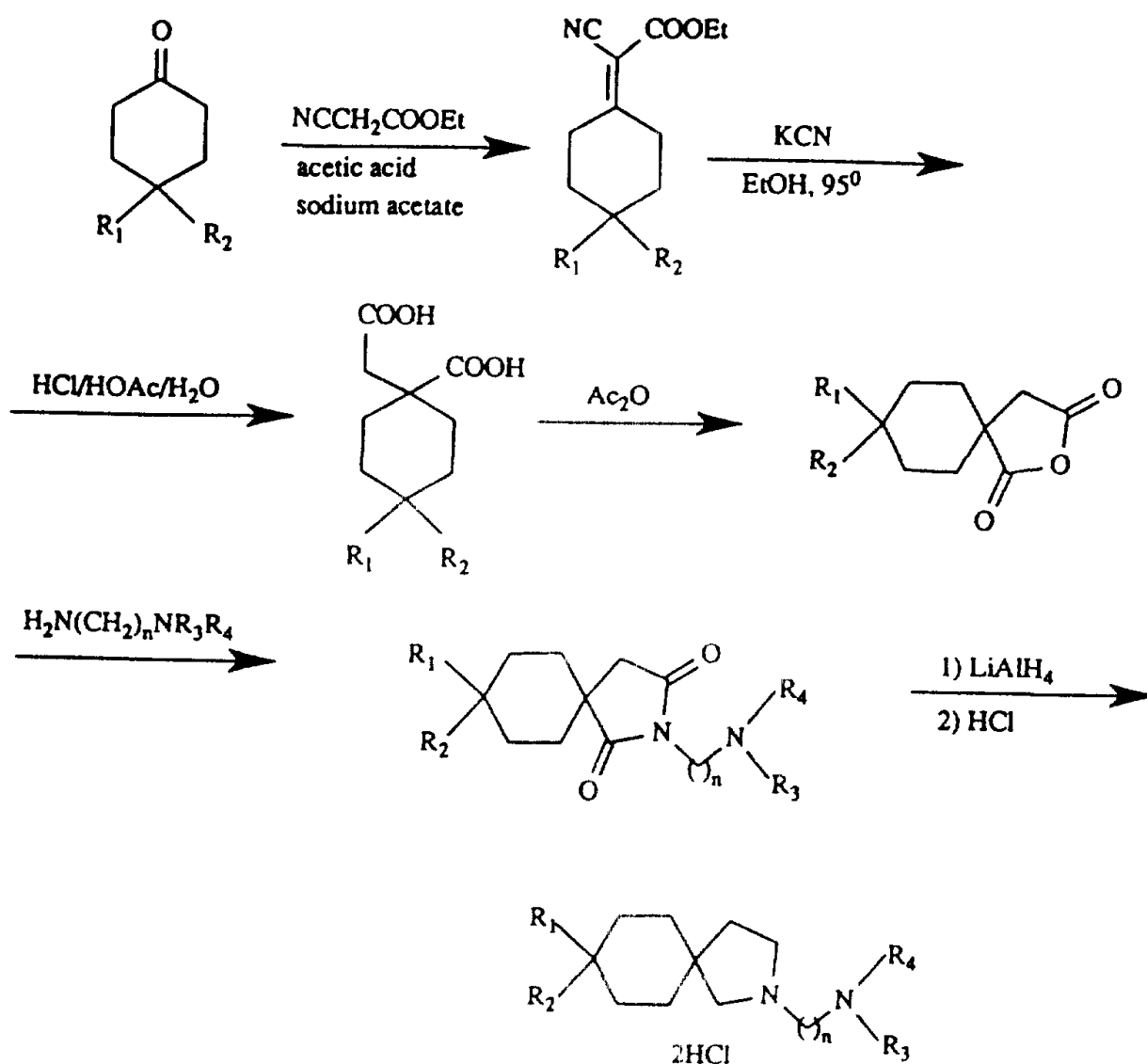
在一种惰性气体的气氛下，将上述吗啉一烯胺(1当量)和甲基乙烯基酮(1.05当量)混合并在室温搅拌过夜。再加入一种缓冲液((乙酸钠(70 g)/乙酸(700 ml)/乙醇(525 ml)/水(171-ml))/mol 在回流下加热4-6小时。在减压下除去挥发组份并将稠的棕色油残留物在乙酸乙酯和水之间分配。用水和食盐洗涤有机相，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩而生成淡棕色的粘性油。用Kugelrohr装置蒸馏这种油而得到一种无色粘性油的所需产物；沸点 $122-135^\circ / 0.22\text{ mm}$ ；产率40%。

将上面合成的环己酮用实施例6中所叙述的相似方法氢化生成4-癸基环己酮。此产物不需进一步纯化就可应用。

第2节： m 是1而 R_3 和 R_4 不是H的通式(I)的化合物

示意图3概述了由适当取代的环己酮类起始制得通式(I)的氮杂螺烷类似物的一般合成法，式中 m 是1， R_3 和 R_4 不是氢，而 n 、 R_1 和 R_2 的定义如前。

示意图3



乙酸

乙酸钠

下面的实施例8-12叙述了从4,4-二乙基环己酮合成2-(3-二甲基氨基丙基)-8,8-二乙基-2-氮杂螺环[4,5]癸烷二盐酸化物。用相似的方法,用下述环酮反应而得到通式I化合物的类似物的衍生物,包括:

4,4-二丙基环己酮
4,4-二丁基环己酮
4,4-二戊基环己酮
4,4-双(2-甲基丙基)环己酮
4-乙基-4-丁基环己酮
4-甲基-4-(1-甲基丙基)环己酮
4-环己基环己酮
4-癸基环己酮
4-(1,1-二甲基乙基)环己酮

实施例11叙述了一种酸酐与二甲基氨基丙胺反应生成所需要的亚酰胺。用相似同方法，将4,4-二丙基环己烷-1-羧基-1-乙酸酐与下列化合物缩合：

4-二甲基氨基丁胺
5-二甲基氨基戊胺
6-二甲基氨基己胺
7-二甲基氨基庚胺
3-二乙基氨基丙胺
3-(1-哌啶)丙胺
6-(1-吡啶)己胺
3-(1-吡咯烷)丙胺
6-(1-吡咯烷)己胺

接着如实施例12所述的进行还原，并随着盐酸化物的形成而得到所需要的产物。

以相似的方法由适当取代的环己酮衍生的任何酸酐，可以和上面列出的任何胺反应并随后按实施例12进行反应而得到所需要氮杂螺烷类似物。

实施例8: α - 氰基- α -(4,4-二乙基环亚己基) 乙酸乙酯

在4,4-二乙基环己酮(1当量)的甲苯溶液中加入氰基乙酸乙酯(1当量)、乙酸(0.2当量)和乙酸铵(0.1当量)。将此混合物回流加热,应用迪安-斯达克装置收集从反应中共沸地除去的水份。收集到1当量的水分后,将反应混合物冷却并用水和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥有机相,过滤并浓缩。应用Kugelrohr 装置通过蒸馏将残留物纯化,而得到一种无色油状的所需产品,沸点92-98 °/0.15 mm,产率80-95%。

实施例9: 4,4-二乙基环己烷-1- 羧基-1- 乙酸

在如上所述制备的 α - 氰基- α -(4,4-二乙基环亚己基) 乙酸乙酯(1当量)的乙醇溶液中加入氰化钾的水溶液(1.15 当量)。在50-58 °加热反应混合物3-9 小时,然后浓缩至干。用盐酸处理残留物并用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥合并的有机萃取液,过滤并浓缩。将残留物溶于乙酸/ 盐酸/ 水((4.5L/2L/0.21/mol)的混合物中然后回流加热2-5 天。在减压下除去挥发成份,再将固体残留物在水和乙酸乙酯中分配,用硫酸镁干燥有机萃取物,过滤并浓缩而得到一种白色固体的所需二酸。用乙酸乙酯重结晶而得到一种白色的结晶固体,熔点150-152 °,产率75-85%。

实施例10: 4,4-二乙基环己烷-1- 羧基-1- 乙酸酐

将按实施例9 所述的方法制备的4,4-二乙基环己烷-1- 羧基-1- 乙酸(1当量)溶于乙酸酐中并回流1-6 小时,用减压蒸馏除去过量的乙酸酐,在己烷中使残留物重结晶,熔点91-93 °,产率90-95%。

注:在起始的环己酮的4-位上的取代基不相同的情况下,其几何异构的酸酐可用己烷/ 乙酸乙酯混合物作洗脱剂在waters 500制备系统上用色谱法分离。

实施例11: 2-(3- 二甲基氨基丙基)-8,8-二乙基-2-

氮杂螺环[4,5] 癸烷-1,3- 二酮

在4,4-二乙基环己烷-1- 羧基-1- 乙酸酐(1当量) 的甲苯溶液中加入3-二甲基氨基丙胺(1.05 当量),应用迪安- 斯达克收集器加热回流反应混合物。接着在收集器中收集水份(1当量),将反应混合物在室温下冷却,在减压下除去溶剂,不需进一步纯化就可直接使用残留物。

实施例12: 2- (3-二甲基氨基丙基)-8,8-二乙基-2-氮杂螺环[4,5] 癸烷二盐酸化物

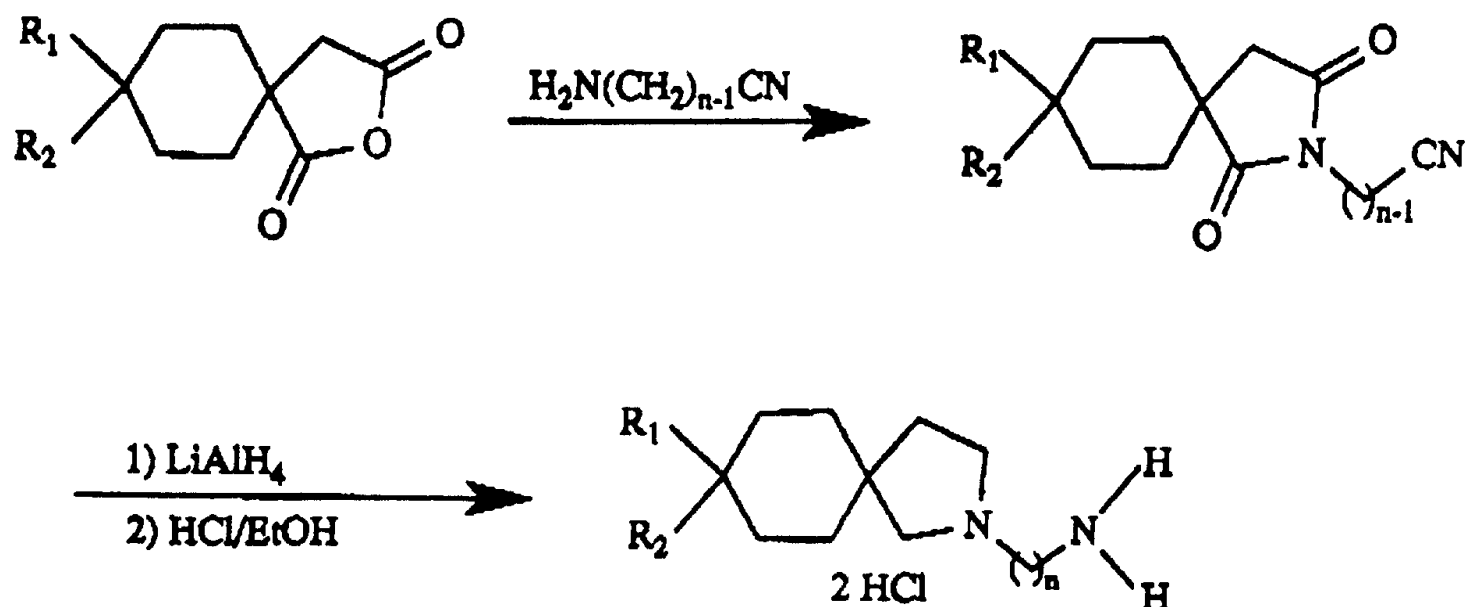
在氢化铝锂(4当量) 与乙酸乙酯的混合物中滴加用实施例11所述的方法制备的2-(3- 二甲基氨基丙基)-8,8-二乙基-2- 氮杂螺环[4,5] 癸烷-1,3- 二酮(1当量) 的乙醚溶液。加完之后,将反应混合物搅拌2-6 小时。用硫酸钠十水化物使过量的氢化物骤停作用,将所得的混合物过滤并将滤液浓缩而得到一种无色油的所需胺,产率90-95%。

将此油溶于最小量的无水乙醇中并加入氯化氢的乙醇冷溶液。在加入大量的乙醚时,形成一种白色的沉淀,用过滤将其分离出。乙醇中使此白色的固体重结晶,熔点298-299 ° (分解),产率90% 。

第3 节: m 是1 和 R_3 、 R_4 是H 的通式(I) 的化合物

示意图4 概述了由适当取代的环己酮来进行通式(I) 的氮杂螺环类似物的一般合成过程, m 是1, R_3 、 R_4 是H 而且 n 、 R_1 、 R_2 的定义如前。

示意图4



实施例13和14叙述了由4,4-二丙基环己烷-1-羧基-1-乙酸酐制备2-(3-氨基丙基)-8,8-二丙基-2-氮杂螺[4,5]癸烷二盐酸化物。

用实施例13和14相似的方法，可以由适当地取代的环己酮类和由早先叙述的方法衍生得来的酐与 ω -氨基烷基腈类 ($n=4-7$) 反应合成所需要的氮杂螺环类化合物 (式中 $R_3=R_4=H$)

实施例13: 2-(2-氰乙基)-8,8-二丙基-2-氮杂螺 [4,5]-癸烷-1,3-二酮

将类似于实施例10中制备4,4-二乙基衍生物方法所制得的4,4-二丙基环己烷-1-羧基-1-乙酸酐(1当量)加入到3-氨基丙烯腈(1.1当量)和甲苯中。应用迪安-斯达克收集器回流加热该反应混合物。收集水份(1当量)后，将反应混合物冷却至室温，在减压下除去溶剂。用柱色谱法(己烷/乙酸乙酯(2/1))提纯残留物而得到一种白色的固体，熔点 $117-117.5^\circ$ ，产率95%。

实施例14: 2-(3-氨基丙基)-8,8-二丙基-2-

氮杂螺 [4,5]-癸烷二盐酸化物

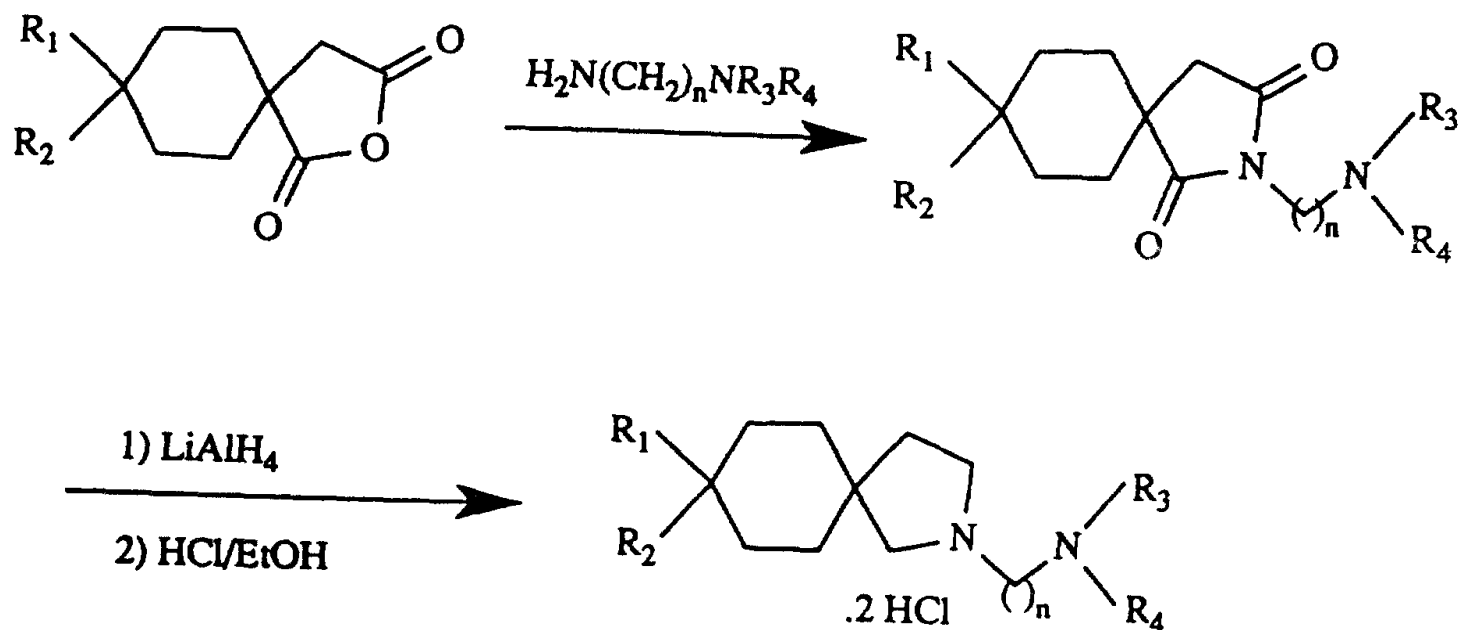
在氯化铝锂(4当量)的乙醚混合物中滴加用实施例13所述方法制得的2-(2-氯乙基)-8,8-二丙基-2-氮杂[4,4]癸烷-1,3-二酮(1当量)的乙醚溶液,加完后,将此反应混合物搅拌2-4小时。用硫酸钠十水化物使过量的氢化物作用骤停。过滤所得到的混合物并浓缩滤液。用制备型液体色谱法(硅胶;25%氢氧化铵甲醇溶液)纯化所得的液体,得到一种无色油的所需胺,产率73%。

将此油溶于最少量的无水乙醇中,再加入盐酸的乙醇溶液。将溶液浓缩而得到一种白色固体:熔点245-249 ° (分解),产率95%。

第4节: m 是1而 R_3 不是H和 R_4 是H的通式(I)化合物

示意图5概述了从适当取代的环己酮得通式(I)的氮杂螺环类似物的一般合成法, m 是1, R_3 和 R_4 之一是H,同时另一个不是H; n 、 R_1 和 R_2 的定义如前述。

示意图5



实施例：15和16叙述了从4,4-二丙基环己烷-1-羧基-1-乙酸酐合成2-(3-甲基氨基丙基)-8,8-二丙基-2-氮杂螺[4,5]癸烷二盐酸化物的方法。

按实施例15和16相似的方法，早先叙述的适当地取代的环己酮类和从其衍生的酐类与 ω -烷基氨基烷基胺类($n=4-8$)反应，生成 R_3 -烷基而 R_4-H 的氮杂螺环衍生物。

实施例15： 2-(3-甲基氨基丙基)-8,8-二丙基-2-
氮杂螺-[4,5]癸烷-1,3-二酮

在4,4-二丙基环己烷-1-羧基-1-乙酸酐(1当量)的甲苯溶液中加入3-甲基氨基丙胺(1.05当量)。应用迪安-斯达克收集器加热回流此反应混合物。水份的收集(1当量)后，将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。不需进一步纯化就可应用此残留物。

实施例16： 2-(3-甲基氨基丙基)-8,8-二丙基-2-
氮杂螺-[4,5]癸烷二盐酸化物

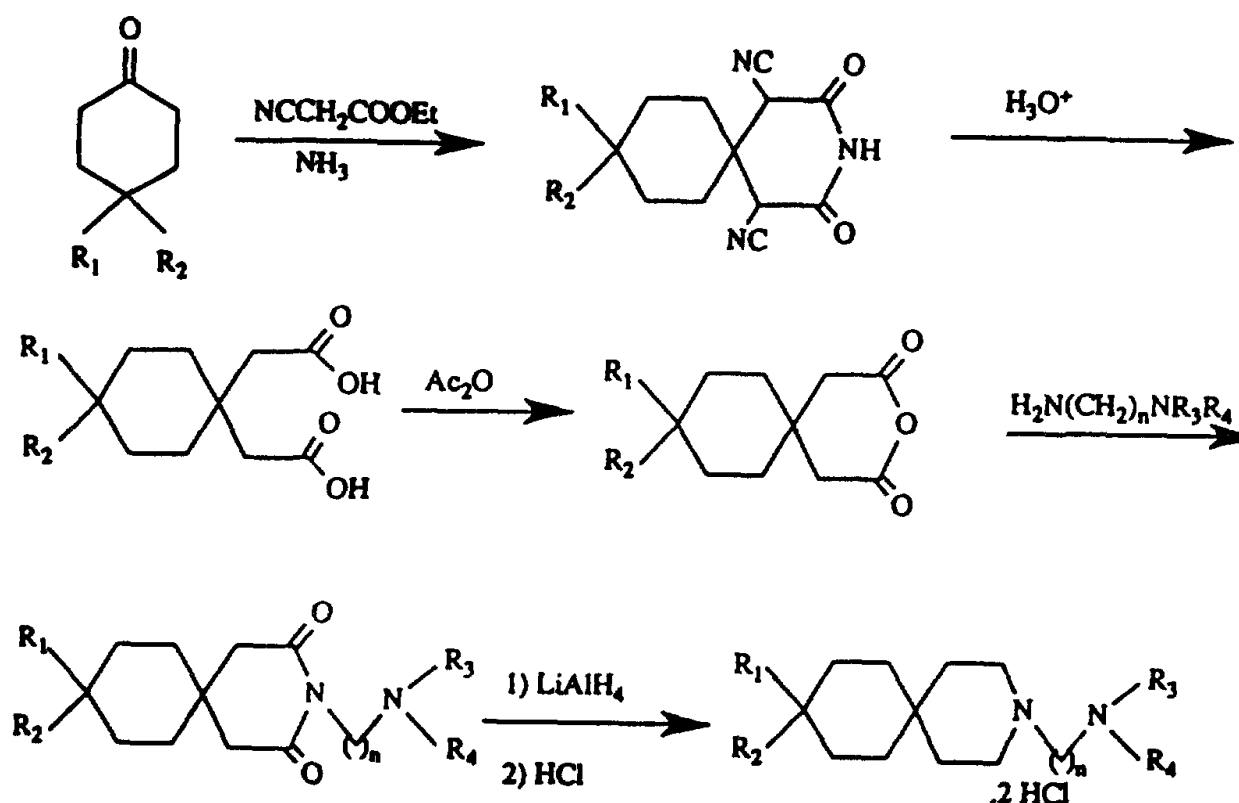
在氢化铝锂(4当量)与乙醚的混合物中逐滴加入如实施例15中所述而制备的2-(3-甲基氨基丙基)-8,8-二丙基-2-氮杂螺-[4,5]癸烷-1,3-二酮(1当量)的乙醚溶液。如实施例14那样使反应完成。用柱色谱法(硅胶;0.5%氢氧化铵甲醇溶液)提纯产物而得到一种无色的油，产率67%。

将此油溶于最少量的无水乙醇中并加入盐酸的乙醇溶液。当冷却时形成一种白色的沉淀，过滤分离出此沉淀，熔点258-260 $^{\circ}$ (分解)，产率84%。

第5节: 是2的通式(I)化合物

示意图6 概述了从适当取代的环己酮类开始制备烷基取代的氮杂螺[5,5]十一烷类似物的途径。

示意图6



下述实施例17-21 叙述了由4,4-二丙基环己酮制备3-(3- 二甲基氨基)丙基-4,9- 二丙基-3- 氮杂螺 [5,5] 十一烷二盐酸化物。

以相似的方法, 如早先叙述的(见第1 节1A和2)适当地取代的环己酮类和从其衍生的酞类如在本节所述那样, 可以如下反应:

a)按第2 节中的合成实施例所述的方式, 与二烷基氨基烷基胺进行反应, 得到 R_3 - R_4 二烷基的氮杂螺环衍生物。

b)按第3 节的合成实施例所述的方式, 与氨基烷基腈类进行反应,

生成 R_3-R_4-H 的氮杂螺烷衍生物。

c)按第4 节的合成实施例所述的方式，与烷基氨基烷基胺类进行反应，生成 R_3- 烷基而 R_4-H 的氮杂螺烷衍生物。

实施例17: 9,9-二丙基-1,5- 二氰-3- 氮杂
螺 [5,5]-十一烷-2,4- 二酮

在冷至0 °C的4,4-二丙基环己酮(1当量)和氰基乙酸乙酯(2当量)的乙醇溶液中，加入饱和的醇氨溶液。把反应混合物的瓶塞紧并使它在0 °C反应2 至7 天。滤出二氰基亚酰胺的铵盐沉淀物，挤压，用乙醚洗涤并干燥之。将干的盐溶于最少量的沸水中并乘热过滤。搅拌热滤液并用浓盐酸酸化，冷却后过滤分离出沉淀产物，得到所需要的亚酰胺，产率33% 。

实施例18: 4,4-二丙基环己烷-1,1- 二乙酸

将根据实施例17的方法制备的9,9-二丙基-1,5- 二氰基-3- 氮杂螺环[5,5] 十一烷2,4-二酮溶于浓盐酸/ 乙酸/ 水(4/7/1) 的溶液中，并将此溶液回流加热2-3 天。将此反应混合物冷却至室温，在旋转蒸发器上除去挥发物质。将残留物在水和乙酸乙酯之间分配。用食盐水洗涤有机相，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩而得到所需要的酸，再将此酸在乙酸乙酯/ 己烷中重结晶，产率35-50%。

实施例19: 4,4-二丙基环己烷-1,1- 二乙酸酐

将如实施例18所述而制备的4,4-二丙基己烷-1,1- 二乙酸溶于乙酸酐中并回流1-6 小时。减压蒸馏以除去过量的乙酸酐，将残留物在己烷中重结晶，熔点91-93 °C，产率90-95%。

实施例20: 3-(3- 二甲基氨基丙基)-9,9-二丙基-3-
氮杂螺 [5,5] 十一烷-2,4- 二酮

按实施例11所描述的类似方法，由实施例19所述制备的9,9-二丙基环己烷-1,1- 二乙酸酐(1当量)和3-二甲基氨基丙胺(1当量)制得亚酰

胺，产物是一种无色的油，不需要进一步纯化就可应用。

实施例21: 3-(3- 二甲基氨基丙基)-9,9-二丙基-3-氮杂螺 [5,5] 十一烷二盐酸化物

按实施例12相类似方法由氢化铝锂还原如实施例16所述而制备的3-(二甲基氨基) 丙基-9,9- 二丙基-3- 氮杂螺 [5,5] 十一烷-2,4- 二酮制得本标题胺。加入乙醚使粗制的白色固体沉淀出来，并在乙醇中重结晶，熔点 $> 320^{\circ}$ (分解)，产率85-90%。

第6 节：通式(II) 的多环氮杂螺环衍生物的合成

如在第1 节中所述，将金刚烷酮化成4,4-螺环取代的环己酮，随后再用第2 节所叙述的方法(实施例8-12) 将生成物转化成所需要的氮杂螺烷类似物，熔点:329-330 $^{\circ}$ 。

应用在第2 节中所述的方法(实施例8-12) 将金刚烷酮转化成所需的氮杂螺烷衍生物，熔点:300-302 $^{\circ}$ 。

2-金刚烷酮也可以发生如第5 节所述的反应而生成 $m=2$ 的氮杂螺烷衍生物。

从第2 节或第5 节中所述而合成的2-金刚烷酮而来的酸酐，以相似的方法可发生下述反应：

a)按第2 节的合成实施例中所述的方式与二烷基氨基烷胺反应，得到 R_3-R_4 -烷基的氮杂螺烷衍生物。

b)按第3 节的合成实施例中所述的方式与氨基烷基腈类反应，得到 R_3-R_4 -烷基的氮杂螺烷衍生物。

c)按第4 节的合成实施例中所述的方式与烷基氨基烷胺类反应，得到 R_3 - 烷基而 R_4-H 的氮杂螺烷衍生物。

双环[3.3.1] 壬烷-9- 酮发生与第2 节中相似的反应而得到所需要的氮杂螺烷衍生物，熔点303-304 $^{\circ}$ 这个酮也可以被类似地改变成2-金刚烷酮而生成相似地取代的二胺衍生物。

3,3-二甲基二环[3.3.1]壬烷-9-酮和3,3,7,7-四甲基二环[3.3.1]壬烷-9-酮(根据Y.Chan.Ph.D.Dissertation,University of Utah(1972)制备)可以相似地如上述用于母系统的进行反应。

表 3

根据合成实施例的方法制备的通式(I)和通式(II)的化合物的熔点(分解)

#(a)	m.p.(°C)
01	300-302
02	299-300
03	299-301
04	301-302
05	297-298
06	245-249
07	258-260
08	295-296
09	296-298
10	289-291
11	303-304
12	306-307
13	297-298
14	326-328
15	325-326
16	334-335
17	305-307
18	252-254
19	285-286
20	266-269
21	274-276
22	259-261
23	245-246
24	329-330
25	308-310
26	323-325
27	284-286
28	287-289
29	293-296
30	271-272
31	275-278
32	240-245

(a) 见表1 的结构式

表 4

根据合成实施例的方法制备的通式(I)和通式(II)的化合物的元素分析

#	分子式	分子量	计算值				实测值			
			C:	H:	N:	Cl:	C:	H:	N:	Cl:
01	C ₁₈ H ₃₈ N ₂ Cl ₂	353.5	61.17	10.83	7.93	20.06	60.98	10.78	7.64	20.01
02	C ₂₀ H ₄₂ N ₂ Cl ₂	381.5	62.97	11.10	7.34	18.59	62.73	10.97	7.32	18.42
03	C ₂₂ H ₄₆ N ₂ Cl ₂	409.5	64.52	11.32	6.84	17.31	64.69	11.34	6.82	
04	C ₂₄ H ₅₀ N ₂ Cl ₂	437.6	65.88	11.52	6.40	16.20	66.04	11.42	6.31	16.39
05	C ₂₂ H ₄₆ N ₂ Cl ₂	409.5	64.52	11.32	6.84	17.31	64.23	11.32	6.76	17.28
06	C ₁₈ H ₃₈ N ₂ Cl ₂	353.4	61.17	10.84	7.93	19.30	61.03	10.90	7.85	19.97
07	C ₁₉ H ₄₀ N ₂ Cl ₂	367.4	62.11	10.97	7.62	19.30	62.06	10.99	7.58	19.33
08	C ₂₁ H ₄₄ N ₂ Cl ₂	395.5	63.78	11.21	7.08	17.93	63.68	11.07	7.08	18.12
09	C ₁₉ H ₄₀ N ₂ Cl ₂	367.4	62.11	10.97	7.62	19.30	62.06	10.98	7.61	19.35
10	C ₁₉ H ₄₀ N ₂ Cl ₂	367.4	62.11	10.97	7.62	19.30	61.99	11.01	7.58	19.36
11	C ₂₀ H ₄₂ N ₂ Cl ₂	381.5	62.97	11.10	7.34	18.59	62.92	11.11	7.30	18.64
12	C ₂₀ H ₄₂ N ₂ Cl ₂	381.5	62.97	11.10	7.34	18.59	62.88	11.13	7.31	18.65
13	C ₂₄ H ₅₀ N ₂ Cl ₂	437.6	65.88	11.52	6.40	16.20	65.89	11.52	6.38	16.17
14	C ₂₀ H ₄₀ N ₂ Cl ₂	379.5	63.31	10.62	7.38	18.69	63.24	10.64	7.37	18.68
15	C ₁₈ H ₃₈ N ₂ Cl ₂	353.4	61.17	10.84	7.93	20.06	61.10	10.77	8.02	20.07
16	C ₁₈ H ₃₈ N ₂ Cl ₂	353.4	61.17	10.84	7.93	20.06	61.16	10.86	7.92	19.94
17	C ₂₀ H ₄₀ N ₂ Cl ₂	379.5	63.31	10.62	7.38	18.69	63.22	10.67	7.35	18.70
18	C ₂₂ H ₄₆ N ₂ Cl ₂	409.5	64.52	11.32	6.84	17.31	64.42	11.32	6.82	17.39
19	C ₂₃ H ₄₆ N ₂ Cl ₂	421.5	65.53	11.00	6.65	16.82	65.42	11.03	6.64	16.89
20	C ₂₁ H ₄₄ N ₂ Cl ₂	395.5	63.78	11.21	7.08	17.93	63.64	10.99	6.96	
21	C ₂₂ H ₄₆ N ₂ Cl ₂	409.5	64.52	11.32	6.84	17.31	64.59	11.30	6.78	17.30
22	C ₂₃ H ₄₈ N ₂ Cl ₂	423.6	65.22	11.42	6.61	16.74	65.05	11.29	6.57	
23	C ₂₄ H ₅₀ N ₂ Cl ₂	437.6	65.88	11.52	6.40	16.20	65.91	11.48	6.37	16.19
24	C ₂₃ H ₄₀ N ₂ Cl ₂	417.5	66.17	10.14	6.71	16.98	66.21	10.16	6.67	16.94
25	C ₁₈ H ₃₄ N ₂ Cl ₂	349.4	61.88	9.81	8.02	20.29	61.30	9.70	7.85	
26	C ₁₇ H ₃₄ N ₂ Cl ₂	337.4	60.52	10.16	8.30	21.02	60.55	10.12	8.31	
27	C ₂₂ H ₄₄ N ₂ Cl ₂	407.5	64.84	10.88	6.87	17.40	64.75	10.89	6.87	17.34
28	C ₂₅ H ₅₀ N ₂ Cl ₂	449.6	66.79	11.21	6.23	15.77	66.68	11.31	6.30	15.67
29	C ₂₈ H ₅₂ N ₂ Cl ₂	463.6	67.36	11.30	6.04	15.29	67.39	11.29	6.03	15.24
30	C ₂₀ H ₄₀ N ₂ Cl ₂	379.5	63.31	10.62	7.38	18.69	63.24	10.65	7.35	18.65
31	C ₂₁ H ₄₂ N ₂ Cl ₂	393.5	64.10	10.76	7.12	18.02	60.01	10.81	7.10	17.93
32	C ₂₀ H ₄₂ N ₂ Cl ₂	381.5	62.97	11.10	7.34	18.59	62.83	11.11	7.31	18.52

注：没有分析化合物0.3、20、22、25和26的氯化物组合物

虽然上面的说明和实施例充分地叙述了本发明及其优选的具体实施，但应该理解本发明并不限于详细公开在本权利要求范围内的具体实施。