

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D227/04



# [12] 发明专利说明书

C07D498/04 A61K 31/40

A61K 31/44 A61K 31/425

A61K 31/535

[21] ZL 专利号 99101800.1

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1144789C

[22] 申请日 1999.2.10 [21] 申请号 99101800.1

[30] 优先权

[32] 1998. 2. 10 [33] EP [31] 98102246.0

[71] 专利权人 弗·哈夫曼 - 拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 A·阿兰尼 B·布特尔特曼

M-P·海茨·内德哈特

E·皮纳德 R·怀勒

审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

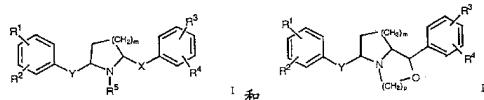
代理人 刘金辉 隗永良

权利要求书 4 页 说明书 17 页

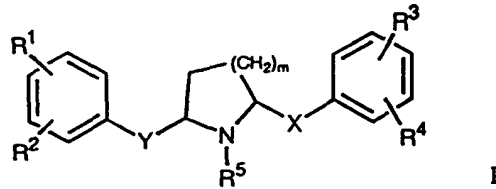
[54] 发明名称 吡咯烷和哌啶衍生物、其制备方法及应用

[57] 摘要

本发明涉及一种以下通式的吡咯烷和哌啶衍生物及其药学上可接受的加成盐在治疗由于 NMDA 受体亚型的过度活跃而引起的疾病中的应用：其中：  
R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>彼此独立为氢、低级烷氧基、羟基、卤素、-CONH<sub>2</sub>或 -C(O)O- 低级烷基，或一起为 -O-CH<sub>2</sub>-O-；R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>彼此独立为氢、低级烷氧基、苯氧基、卤素、羟基、-CONH<sub>2</sub>或 -SCH<sub>3</sub>，或一起为 -O-CH<sub>2</sub>-O-；R<sup>5</sup>为氢或低级烷基；X 和 Y 彼此独立为 -CH(OH)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-C(O)- 或 -CH(低级烷氧基)-；以及 m、n 和 p 是 1 或 2。



1. 以下通式的吡咯烷和哌啶衍生物及其药学上可接受的加成盐在制备用于治疗由于 NMDA 受体亚型的过度活跃而引起的疾病的药物中的应用:



其中:

$R^1$  和  $R^2$  彼此独立为氢、直链或支链  $C_1-C_4$  烷氧基、羟基、卤素、 $-CONH_2$  或  $-C(O)O-$  直链或支链  $C_1-C_4$  烷基、或一起为  $-O-CH_2-O-$ ;

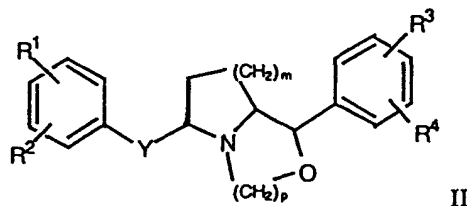
$R^3$  和  $R^4$  彼此独立为氢、直链或支链  $C_1-C_4$  烷氧基、苄氧基、卤素、羟基、 $-CONH_2$  或  $-SCH_3$ 、或一起为  $-O-CH_2-O-$ ;

$R^5$  为氢或直链或支链  $C_1-C_4$  烷基;

X 和 Y 彼此独立为  $-CH(OH)-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-$  或  $-CH$ (直链或支链  $C_1-C_4$  烷氧基)-; 以及

m 和 n 是 1 或 2。

2. 以下通式的吡咯烷衍生物及其药学上可接受的加成盐在制备用于治疗由于 NMDA 受体亚型的过度活跃而引起的疾病的药物中的应用:



其中:

$R^1$  和  $R^2$  为氢;

$R^3$  和  $R^4$  彼此独立为氢、苄氧基或羟基;

Y 为  $-(CH_2)_2-$ ; 以及

m 是 1;

p 是 1 或 2。

3. 根据权利要求 1 或 2 的式 I 或 II 化合物的应用, 其中治疗适应症包括由中风或脑外伤引起的急性形式的神经变性; 慢性形式的神经变性, 其选自早老性痴呆、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病或肌萎缩性侧索硬化; 与细菌或病毒感染有关的神经变性以及精神分裂症、焦虑和抑郁。

4. 根据权利要求 1 的式 I 化合物的应用, 其中  
 X 为  $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、Y 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、m 为 1 或  
 X 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、Y 为  $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、m 为 1 或  
 X 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、Y 为  $-\text{CH}_2-$ 、m 为 1 或  
 X 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、Y 为  $-\text{C}(\text{O})-$ 、m 为 1 或  
 X 为  $-\text{CH}_2-$ 、Y 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、m 为 2,  
 而其它取代基如权利要求 1 所定义。

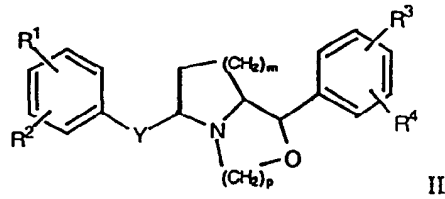
5. 根据权利要求 4 的式 I 化合物的应用, 该化合物为:  
 4-[(RS)-羟基-[(2SR,5RS)-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯酚,  
 2-氟-4-[(RS)-羟基-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯酚,  
 4-[(RS)-羟基-[(2SR,5RS)-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯-1,2-二醇,  
 4-[(RS)-羟基-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯酚,  
 4-[羟基-[(2RS,6SR)-6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-2-基]-甲基]-苯酚,  
 (2RS,5RS)-4-[5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基甲基]-苯酚,  
 (2RS,5RS)-4-(5-苯乙基-吡咯烷-2-基-甲基)-苯-1,2-二醇,  
 (2RS,6SR)-4-[6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-2-基甲基]-苯酚, 或  
 (2RS,5RS)-与(2RS,5SR)-(4-羟基-苯基)-[5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲烷酮的混合物。

6. 根据权利要求 2 的式 II 化合物的应用, 其中 Y 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  为氢,  $\text{R}^4$  为羟基而 m 和 p 为 1。

7. 根据权利要求 6 的式 II 化合物的应用, 该化合物为:  
 (1RS,5SR,7aRS)-4-(5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c]噁唑-1-基)-苯酚, 或

(1RS,5RS,7aSR)-4-(5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c]噁唑-1-基)-苯酚。

8. 下式的化合物及其药学上可接受的加成盐:



其中,

$R^1$  和  $R^2$  为氢;

$R^3$  和  $R^4$  彼此独立为氢、苄氧基或羟基;

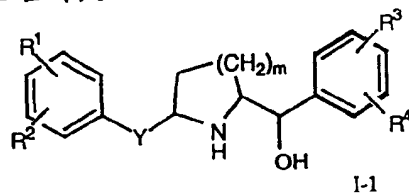
Y 为  $-(CH_2)_2-$ ; 以及

m 是 1;

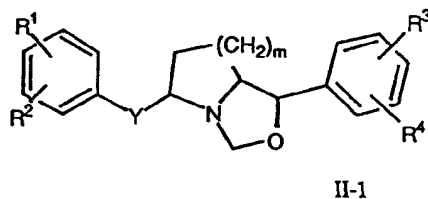
p 是 1 或 2。

9. 一种制备根据权利要求 8 的式 II 化合物或其药学上可接受的加成盐的方法, 该方法包括:

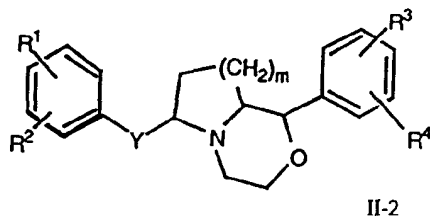
a) 使下式的化合物:



通过与  $CH_2O$  反应而将其环化为下式的化合物:



或通过氯乙酰氯在甲醇钠存在下反应并随后与  $LiAlH_4$  反应而将其环化为下式的化合物:



其中， $R^1$ - $R^4$ 、Y 和 m 如权利要求 8 所定义，或

b) 将式 II 化合物脱去苄基，其中  $R^3$  和/或  $R^4$  为苄氧基，或

c) 将一个或多个取代基  $R^1$ - $R^4$  在权利要求 8 的定义范围内进行改性，并且如果需要，将所得的化合物转化成药学上可接受的酸加成盐。

10. 一种含有一种或多种根据权利要求 8 的化合物和药学惰性赋形剂的药物。

## 吡咯烷和哌啶衍生物、其制备方法及应用

### 发明领域

本发明涉及吡咯烷和哌啶衍生物及其药学上可接受的加成盐在治疗由于 NMDA 受体亚型的过度活跃而引起的疾病和/或制备相应药物中的应用、新的吡咯烷和哌啶衍生物及其制备方法和包含它们的药物。

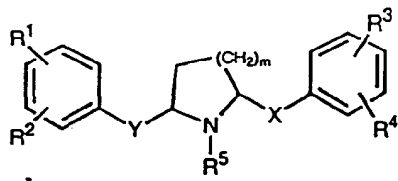
### 发明背景

在急性和慢性形式的神经变性的病理状态下，NMDA 受体的过度活跃是引起神经元细胞死亡的关键因素。NMDA 受体由两个亚族的成员组成，也就是来源于不同基因的 NR-1(8 种不同的剪接变体)和 NR-2(A 到 D)。来自两个亚族的成员在不同的脑区域表现为不同的分布。NR-1 成员和不同的 NR-2 亚单位的异种结合导致了 NMDA 受体表现出不同的药理学特性。NMDA 受体亚型的特异性阻滞剂的可能治疗适应症包括由中风或脑外伤等引起的急性形式的神经变性；慢性形式的神经变性如早老性痴呆、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病或 ALS(肌萎缩性侧索硬化)；与细菌或病毒感染有关的神经变性和诸如精神分裂症、焦虑和抑郁等的疾病。

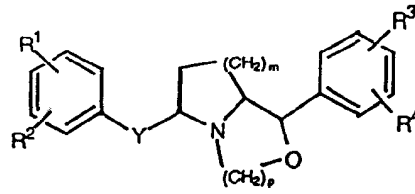
### 发明内容

本发明的目的是下面所述式 I 和 II 的化合物在治疗或预防由于各 NMDA 受体亚型的过度活跃而引起的疾病中的应用，它们包括由中风或脑外伤等引起的急性形式的神经变性；慢性形式的神经变性如早老性痴呆、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病或 ALS(肌萎缩性侧索硬化)；与细菌或病毒感染有关的神经变性和诸如精神分裂症、焦虑和抑郁等的疾病；这些化合物在制备相应的药物中的应用；下面所述式 II 的新颖化合物；制备这些新颖化合物的方法，含有它们的药物；上述种类的这些化合物在制备相应的药物中的应用。

本发明一方面涉及以下通式的吡咯烷和哌啶衍生物及其药学上可接受的加成盐在治疗由于 NMDA 受体亚型的过度活跃而引起的疾病和/或制备相应的药物中的应用：



I 和



II

其中:

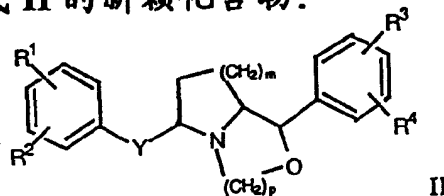
$R^1$  和  $R^2$  彼此独立为氢、低级烷基、羟基、卤素、 $-\text{CONH}_2$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -低级烷基、或一起为  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ;

$R^3$  和  $R^4$  彼此独立为氢、低级烷氧基、苄氧基、卤素、羟基、 $-\text{CONH}_2$  或  $-\text{SCH}_3$ 、或一起为  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ;

$R^5$  为氢或低级烷基;

$X$  和  $Y$  彼此独立为  $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$  或  $-\text{CH}(\text{低级烷氧基})-$ ; 以及  $m$ 、 $n$  和  $p$  是 1 或 2。

本发明另一方面涉及式 II 的新颖化合物:



II

其中  $R^1$ - $R^4$ 、 $Y$ 、 $m$  和  $p$  具有上述含义。

本发明再一方面涉及式 II 化合物的制备方法及包含它们的药物。

### 发明详述

式 I 的化合物和它们的盐为已知化合物。它们被描述为具有治疗以下疾病的活性:

- 由于眼内压力升高而引起的眼病如青光眼(US 4,558,066),
- 心血管疾病(EP 114 758、US 4,548,951 和 EP 115 413),
- 高血压、心律失常和血管(vasal)充血(EP 71 399),
- 高血压、心律失常和过敏性疾病(EP 50 370)和
- 支气管扩张药活性(US 3,941,796)。

现在惊奇地发现本发明的化合物是 NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)-受体-亚型选择性阻滞剂, 它们在神经元活性和可塑性的调节方面具有关键的作用, 从而使它们在调介包括学习和记忆形成以及机能的 CNS 发育的过程中发挥关键性的作用。

以下对本发明说明书中所用一般性术语的定义在所述的这些术语单独出现或结合出现的地方都适用。

本文所用的术语“低级烷基”指的是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2-丁基和叔丁基。

术语“卤素”指的是氯、碘、氟和溴。

术语“低级烷氧基”指的是其中烷基残基如以上定义的基团。

本发明的化合物可以可能的立体异构形式制备，并且可以立体化学上纯净的形式存在：同时含有来自总数为4的对映体对中的一对成员的外消旋混合物，或所有非对映异构形式中某些的混合物。本发明意欲包括所有这些可能性。

优选的式 I 化合物为这些，其中，

X 为  $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、Y 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、m 为 1，或

X 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、Y 为  $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、m 为 1，或

X 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、Y 为  $-\text{CH}_2-$ 、m 为 1，或

X 为  $-\text{CH}_2-$ 、Y 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、m 为 2，或

X 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、Y 为  $-\text{C}(\text{O})-$ 、m 为 1，而其它取代基如上所述。

特别优选以下化合物：

4-[(RS)-羟基-[(2SR, 5RS)-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯酚、

2-氟-4-[(RS)-羟基-[(2SR, 5SR)-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯酚、

4-[(RS)-羟基-[(2SR, 5RS)-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯-1,2-二醇、

4-[(RS)-羟基-[(2SR, 5SR)-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯酚、

4-羟基-[(2RS, 6SR)-6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-2-基]-甲基]-苯酚、

(2RS, 5RS)-4-[5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基甲基]-苯酚、

(2RS, 5RS)-4-(5-苯乙基-吡咯烷-2-基-甲基)-苯-1,2-二醇、

(2RS, 6SR)-4-[6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-2-基甲基]-苯酚和

(2RS, 5RS)-与 (2RS, 5SR)-(4-羟基-苯基)-[5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲烷酮(methanone)的混合物。

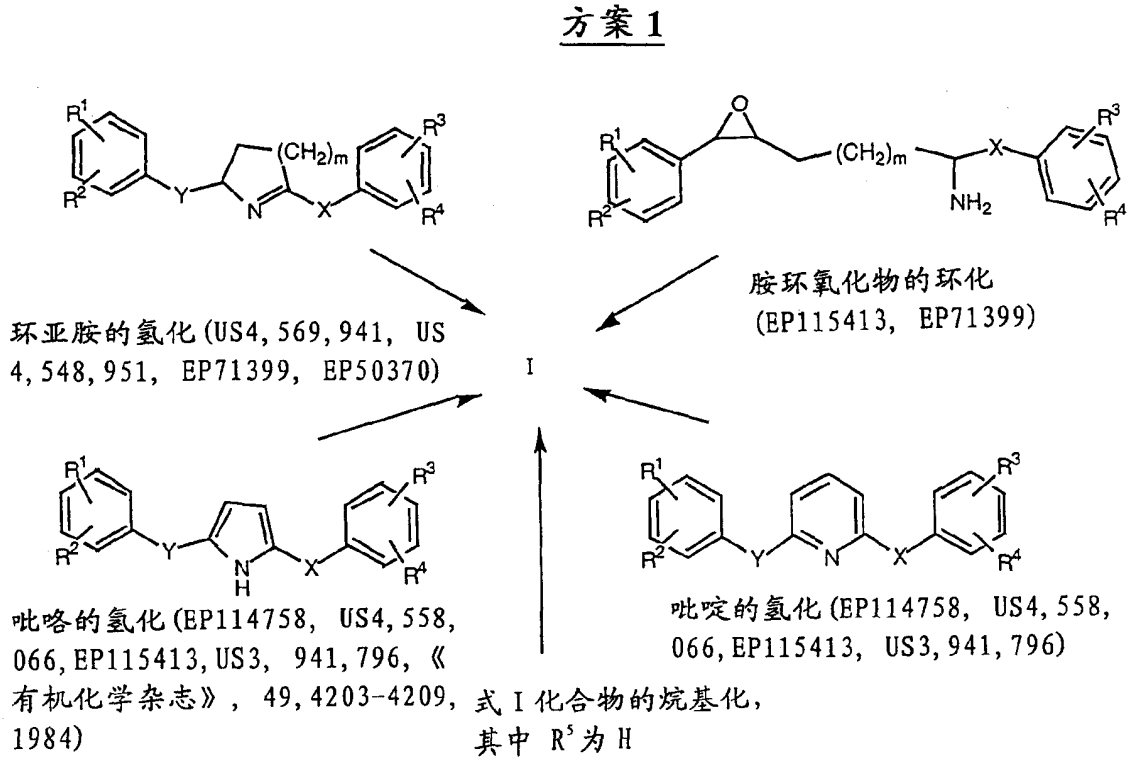
优选的式 II 化合物为这些，其中

Y 为  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  为氢， $\text{R}^4$  为羟基而 m 和 p 为 1。

特别优选下列化合物：

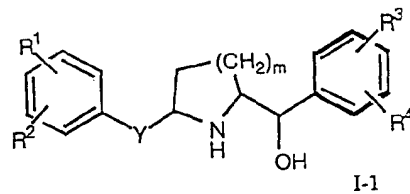
(1RS,5SR,7aRS)-4-(5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑-1-基)-苯酚和  
(1RS,5RS,7aSR)-4-(5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑-1-基)-苯酚。

如前所述，式 I 的化合物为已知化合物。它们可以根据方案 1 的反应来制备。

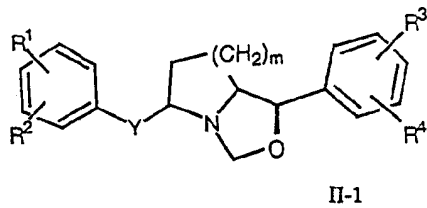


可通过本领域中已知的方法制得式 II 的新颖化合物及其药学上可接受的盐，例如通过下述的方法，这些方法包括：

a)使下式的化合物：

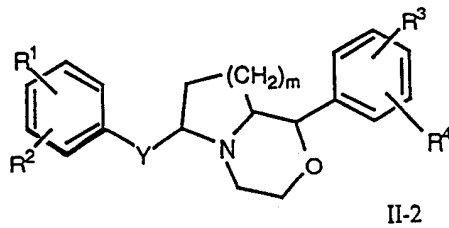


通过与一种可用于形成噁唑环的化合物反应而将其环化为下式的化合物：



或通过一种可用于形成吗啉环的化合物反应而将其环化为下式的化

合物:



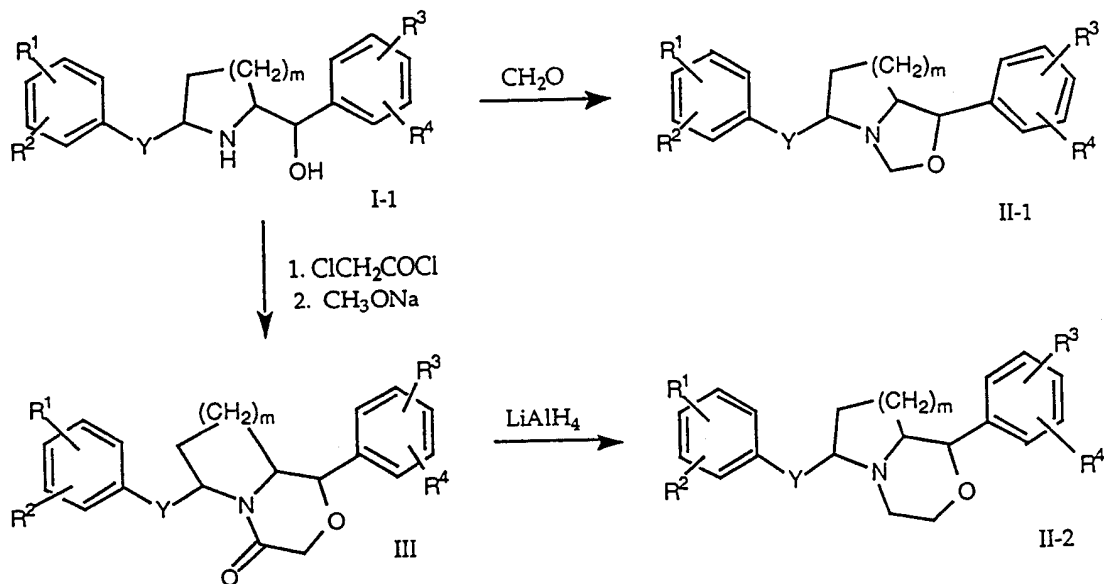
其中,  $R^1$ - $R^4$ 、 $Y$  和  $m$  具有上述含义, 或

b) 将式 II 化合物脱去苄基, 其中  $R^3$  和 / 或  $R^4$  为苄氧基, 或

c) 将一个或多个取代基  $R^1$ - $R^4$  在上述定义范围内进行改性, 并且如果需要, 将所得的化合物转化成药学上可接受的酸加成盐。

方案 2 显示了由式 I 化合物制备式 II 化合物的方法。

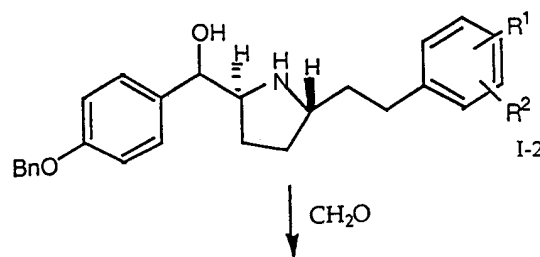
### 方案 2

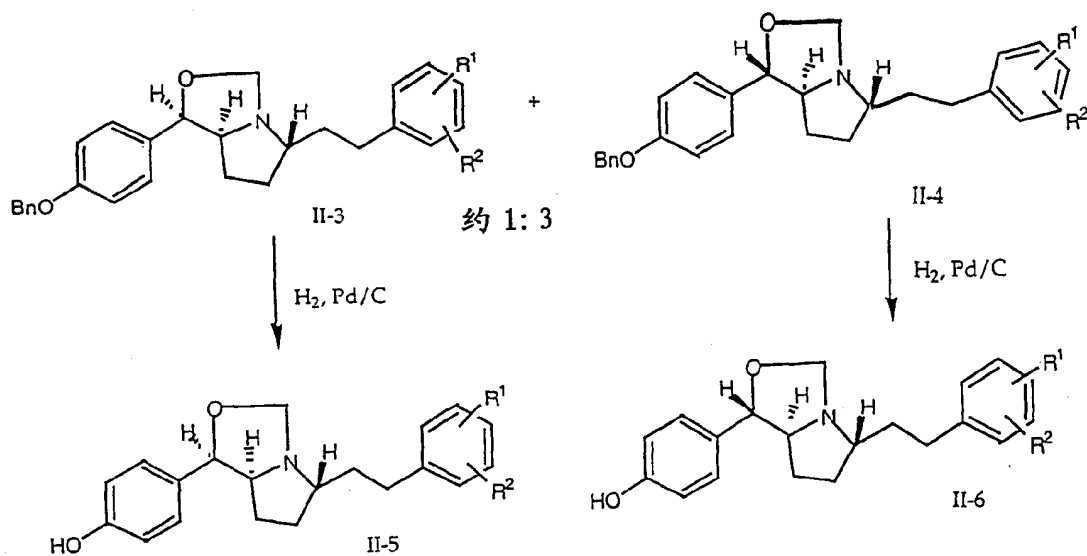


其中,  $R^1$ - $R^4$ 、 $Y$  和  $m$  具有上述的含义。

可以根据方案 3 和 4 制得特定的异构体:

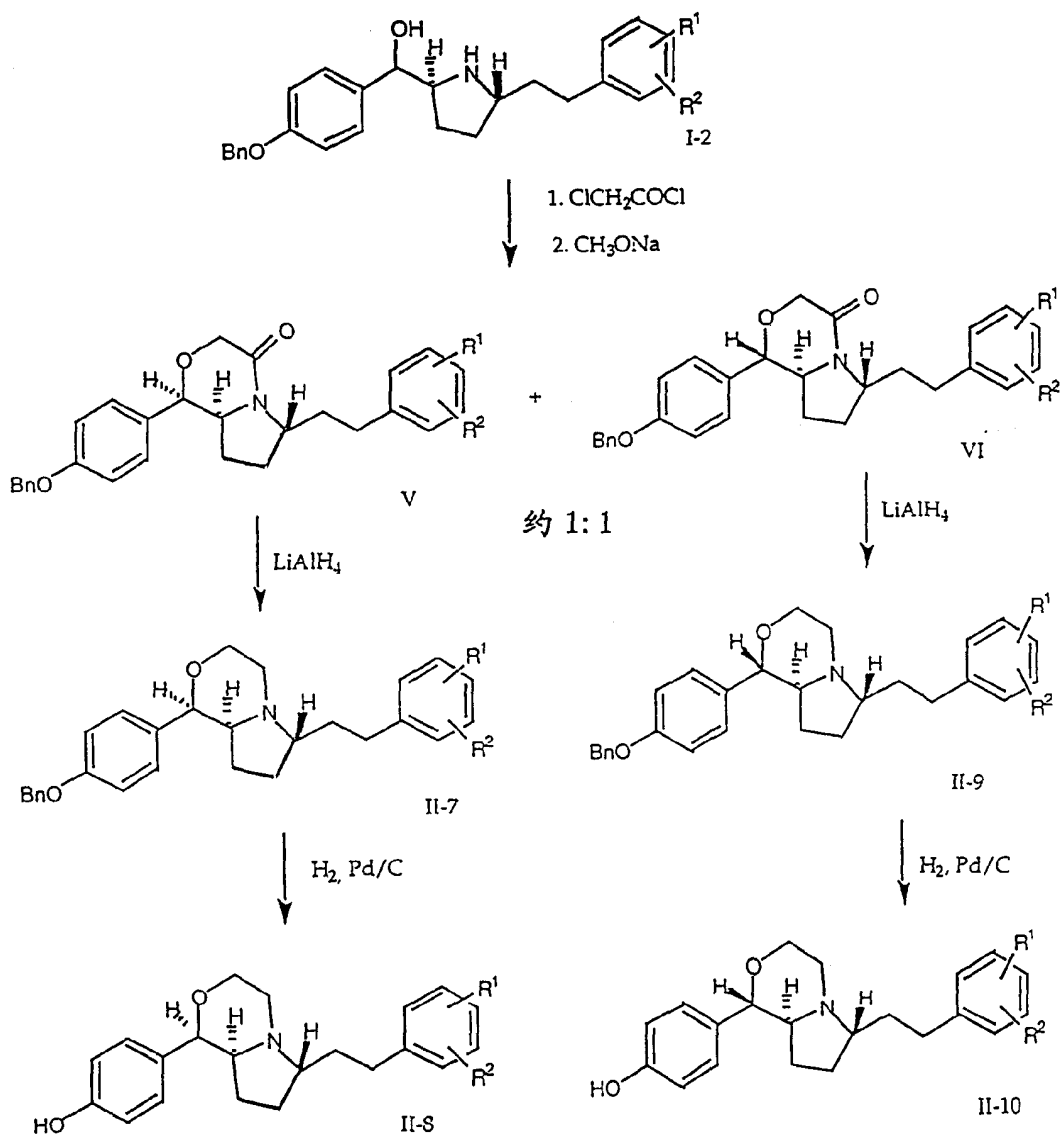
### 方案 3





其中  $R^1$  和  $R^2$  具有上述的含义。

方案 4



其中  $R^1$  和  $R^2$  具有上述的含义。

在实施例 35-42 对上述方法进行了详细说明。

如前所述，式 I 化合物及其药学上可接受的加成盐具有有价值的药效特性。它们是 NMDA-受体亚型选择性阻滞剂，在神经元活性和可塑性的调节方面具有关键的作用，从而使它们在调介 CNS 的发育过程以及学习和记忆形成中发挥关键性的作用。

根据下文给出的试验对这些化合物进行研究。

#### 方法

**3H-Ro 25-6981 结合**(Ro25-6981 为  $[R-(R^*,S^*)]-a-(4-羟基-苯基)-b-甲基-4-(苯基-甲基)-1-哌啶丙醇$ )。

所用的雄性 Füllinsdorf 白化鼠重量在 150-200g 之间。采用 Polytron(10,000rpm, 30 秒)将扣除小脑和延髓的整脑在 25 倍体积的冷 Tris-HCl 50mM、EDTA10mM、pH 7.1 的缓冲液中进行均化而制得膜。将该匀浆在 4℃ 下以 48,000g 离心 10 分钟。采用 Polytron 将该小团再次悬浮在相同体积的缓冲液中，并将该匀浆在 37℃ 下培育 10 分钟。在离心后，将该小团在相同的缓冲液中进行均化并在 -80℃ 下冷冻至少 16 小时但不超过 10 天。为进行结合试验，将该匀浆在 37℃ 下解冻、离心并将该小团如上所述在 5mM Tris-HCl、pH 7.4 的冷缓冲液中进行三次洗涤。将最终的小团再次悬浮在相同的缓冲液中并以 200 $\mu$ g 蛋白质/ml 的最终浓度使用。

采用 5mM Tris-HCl、pH 7.4 的缓冲液进行 3H-Ro25-6981 结合实验。采用 5nM 的 3H-Ro25-6981 进行置换实验，而采用 10 $\mu$ M 的四氢异喹啉来测定非特异性结合，一般非特异性结合占总数的 10%。该培育时间为在 4℃ 下进行 2 小时并通过 Whatmann GF/B 玻璃纤维滤器 (Unifilter-96, Packard, 苏黎士, 瑞士) 过滤而终止该试验。采用冷缓冲液将该过滤器洗涤 5 次。在加入 40mL 的 microscint40(Canberra

Packard S.A., 苏黎士, 瑞士) 之后在 Packard Top-count 微量培养板闪烁计数器上计数该过滤器上的放射性。

使用最少 8 个浓度测量化合物效果, 并至少重复一次。采用非线性回归计算程序对所收集的正态化值进行分析得出  $IC_{50}$ , 它的可信度为 95% 的相对上限和下限(RS1, BBN, USA)。

如此检测出根据本发明的优选化合物的活性范围为 0.02-0.1 (以  $\mu M$  计)。

以下已被测试的式 I 化合物优选在本发明中使用。

实施 例号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	m
1	H	H	4-OH	H	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
2	4-OCH <sub>3</sub>	H	4-OH	3-F	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
3	4-OH	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	2
4	4-OH	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	1
5	H	H	4-OH	3-OH	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
6	4-OCH <sub>3</sub>	H	4-OH	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	2
7	4-OH	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-C(O)-	1
8	4-OH	3-OH	H	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	1
9	4-OCH <sub>3</sub>	H	4-OH	3-OH	H	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
10	4-OH	3-OH	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	1
11	4-OH	3-OH	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	1
12	一起为 -OCH <sub>2</sub> O-		H	H	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
13	4-OH	3-CONH <sub>2</sub>	一起为 -OCH <sub>2</sub> O-		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1
14	H	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
15	H	H	H	H	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
16	4-OCH <sub>3</sub>	H	4-OH	3-CONH <sub>2</sub>	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1

17	4-OH	3-CONH <sub>2</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1
18	4-OH	H	4-OH	3-OH	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
19	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
20	4-OH	H	4-OH	3-OH	H	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
21	4-OCH <sub>3</sub>	H	4-OH	3-SCH <sub>3</sub>	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
22	H	H	4-OH	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1
23	4-OH	3-OH	4-OH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	1
24	4-OH	3-CONH <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1
25	一起为 -O-CH <sub>2</sub> -O-		一起为 -O-CH <sub>2</sub> -O-		H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
26	一起为 -O-CH <sub>2</sub> -O-		H	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1
27	4-OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	一起为 -O-CH <sub>2</sub> -O-		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1
28	4-OCH <sub>3</sub>	H	一起为 -O-CH <sub>2</sub> -O-		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1
29	4-OH	3-CONH <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1
30	4-OH	3-CONH <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1
31	4-OCH <sub>3</sub>	H	4-OH	H	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
32	4-OCH <sub>3</sub>	H	4-OH	3-OH	H	-CH(OH)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1
33	4-OH	3-COOCH <sub>3</sub>	一起为 -O-CH <sub>2</sub> -O-		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1
34	一起为 -O-CH <sub>2</sub> -O-		4-OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH(OH)-	1

优选的化合物为实施例 1-26、31 和 32 的化合物，即：

- (1) 4-[(RS)-羟基-[(2SR, 5RS)-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯酚，
- (2) 2-氟-4-[(RS)-羟基-[(2SR, 5SR)-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯酚，

- (3) 4-[羟基-[(2RS, 6SR)-6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-2-基]-甲基]-苯酚,
- (4) (2RS, 5RS)-4-[5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基甲基]-苯酚,
- (5) 4-[(RS)-羟基-[(2SR, 5RS)-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯-1,2-二醇,
- (6) (2RS, 6SR)-4-[6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-2-基甲基]-苯酚,
- (7) (2RS, 5RS)-与 (2RS, 5SR)-(4-羟基-苯基)-[5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲烷酮的混合物,
- (8) (2RS, 5RS)-4-(5-苯乙基-吡咯烷-2-基甲基)-苯-1,2-二醇,
- (9) (2RS, 5RS)-4-[5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基甲基]-苯-1,2-二醇,
- (10) (2RS, 5RS)-4-(1-丁基-5-苯乙基-吡咯烷-2-基甲基)-苯-1,2-二醇,
- (11) (2RS, 5RS)-4-(5-苯乙基-1-丙基-吡咯烷-2-基甲基)-苯-1,2-二醇,
- (12) (RS)-[(2SR, 5SR)-5-(2-苯并[1.3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基-甲醇,
- (13) 5-[(RS)-(2SR, 5SR)-5-(2-苯并[1.3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-羟基-甲基]-2-羟基-苯甲酰胺,
- (14) (2RS, 5RS)-2-苄基-5-苯乙基-吡咯烷,
- (15) (RS)-[(2SR, 5SR)-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-苯基-甲醇,
- (16) 2-羟基-5-[(RS)-羟基-[(2SR, 5SR)-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯甲酰胺,
- (18) 4-[(RS)-羟基-[(2SR, 5RS)-5-[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯-1,2-二醇,
- (19) (RS)-[(2SR, 5SR)-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-苯基-甲醇,

(20) 4-[(2RS,5SR)-5-[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基甲基]-苯-1,2-二醇,

(21) 4-[(RS)-羟基-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲基]-2-甲硫基-苯酚,

(22) 4-[2-[(2RS,5SR)-5-[(SR)-羟基-苯基-甲基]-吡咯烷-2-基]-乙基]-苯酚,

(23) (2RS, 5RS)-4-[5-[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-1-丙基-吡咯烷-2-基甲基]-苯-1,2-二醇,

(24) 5-[(RS)-[(2SR,5SR)-5-(2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基)-吡咯烷-2-基]-羟基-甲基]-2-羟基-苯甲酰胺,

(25)(RS)-苯并[1.3]间二氧杂环戊烯-5-基-[(2SR,5SR)-5-(2-苯并[1.3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-甲醇,

(26) (RS)-苯并[1.3]间二氧杂环戊烯-5-基-[(2SR,5SR)-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-甲醇,

(31) 4-[(RS)-羟基-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯-1,2-二醇,

(32) 4-[(RS)-羟基-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基]-甲基]-苯酚.

已对以下式 II 化合物进行了测试:

实施例号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Y	m	p
35	H	H	4-OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1	2
36	H	H	4-OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1	2
37	H	H	4-OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1	1
38	H	H	4-OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1	1

实施例 35-38 的化合物为:

(35) (1RS,6SR,8aRS)-4-(6-苯乙基-六氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-1-基)-苯酚,

(36)(1RS,6RS,8aSR)-4-(6-苯乙基-六氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-1-基)-苯酚,

(37)(1RS,5RS,7aSR)-4-(5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑-1-基)-苯酚, 和

(38)(1RS,5SR,7aRS)-4-(5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑-1-基)-苯酚。

本文所述的式 I 和式 II 化合物及其盐可与药学惰性赋形剂一起结合成为标准的药物剂型, 例如与常规的药学助剂结合在一起用于口服或胃肠外给药, 例如这些助剂为有机或无机惰性载体材料, 如水、明胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、植物油、树脂、聚亚烷基二醇等等。固体形式的药物制剂实例为片剂、栓剂、胶囊; 液体形式的药物制剂实例为溶液、悬浮液或乳剂。药学助剂包括防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、改变渗透压或作为缓冲剂的盐。这些药物制剂也可以含有其它的治疗活性物质。

式 I 和式 II 化合物每天所给的剂量随所用的具体化合物、所选择的给药途径和接受者的情况而变。具有代表性的式 I 和 II 化合物给药方法为通过口服和胃肠外的给药途径。式 I 和 II 化合物的口服配方优选为成人每天的给药剂量范围为 1mg 到 1000mg。式 I 和 II 化合物胃肠外给药的配方优选为成人每天的给药剂量范围为 5 到 500mg。

在以下的实施例中对本发明进行进一步说明。

### 实施例 35

(1RS,6SR,8aRS)-4-(6-苯乙基-六氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-1-基)-苯酚

将(1RS,6SR,8aRS)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-六氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪(0.09g, 0.22mmol)溶于 MeOH(5ml), 并在 C 上的 Pd 存

在下，于室温和大气压力下对其进行氢化4小时。在对进行过滤和蒸发溶剂后，通过硅胶（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 19:1）对残余物进行色谱分析而得到(1RS,6SR,8aRS)-4-(6-苯乙基-六氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-1-基)-苯酚(25mg, 35%)，它是一种粉红色的固体，熔点为 170-172 °C，MS: m/e=324.3(M+H<sup>+</sup>)。

根据实施例 35 的一般性方法可制得实施例 36 至 38 的化合物。

### 实施例 36

(1RS,6RS,8aSR)-4-(6-苯乙基-六氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-1-基)-苯酚

由(1RS,6RS,8aSR)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-六氢-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪制得该标题化合物；MS:m/e=324.3(M+H<sup>+</sup>)。

### 实施例 37

(1RS,5RS,7aSR)-4-(5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c]-噁唑-1-基)-苯酚

由(1RS,5RS,7aSR)-1-(4-苄氧基-苯基)-5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑制得该标题化合物；MS:m/e=310.3(M+H<sup>+</sup>)。

### 实施例 38

(1RS,5SR,7aRS)-4-(5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑-1-基)-苯酚

由(1RS,5SR,7aRS)-1-(4-苄氧基-苯基)-5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑制得该标题化合物；熔点为 176 °C，MS:m/e=310.2(M+H<sup>+</sup>)。

### 实施例 39

(1RS,5RS,7aSR)-1-(4-苄氧基-苯基)-5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑和(1RS,5SR,7aRS)-1-(4-苄氧基-苯基)-5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑

在甲醛水溶液(以 36%的浓度溶于水，2ml)的存在下，将(RS)-和(SR)-[(2RS,5SR)-4-苄氧基-苯基]-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-甲醇(0.24g,

0.62mmol)的混合物于室温条件下搅拌 2 小时。接着用 H<sub>2</sub>O(10ml)稀释反应混合物，用 1N 的 NaOH 碱化至 pH 为 13，并用乙醚(3×20ml)进行萃取。通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 对合并的有机相进行干燥，并对其进行浓缩。通过硅胶(己烷-乙酸乙酯 1:1)对残余物进行色谱分析而得到黄色固体状、熔点为 101-103 °C、MS:m/e=400.3(M+H<sup>+</sup>)的(1RS,5RS,7aSR)-1-(4-苄氧基-苯基)-5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑(0.065g, 26%)和白色固体状、熔点为 94-95 °C、MS:m/e=400.3(M+H<sup>+</sup>)的(1RS,5SR,7aRS)-1-(4-苄氧基-苯基)-5-苯乙基-四氢-吡咯并[1,2-c] 噁唑。

#### 实施例 40

(1RS,6RS,8aSR)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-六氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪

将 THF(1ml)中的(1RS,6RS,8aSR)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-四氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-4-酮(0.12g, 0.28mmol)溶液滴加至 0 °C 的 THF(1ml)中的 LiAlH<sub>4</sub>(0.021g, 0.56mmol)的悬浮液中。将反应混合物于室温下搅拌 2 小时，接着冷却至 0 °C，并用 H<sub>2</sub>O(25ml)、5N 的 NaOH(25ml)、H<sub>2</sub>O(75ml)依次进行处理。将反应混合物于室温下搅拌 30 分钟，并加入 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。在过滤以后，将溶剂蒸发得到无色油状、MS:m/e=414.5(M+H<sup>+</sup>)的(1RS,6RS,8aSR)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-六氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪。

根据实施例 40 的一般性方法制得实施例 41 的化合物。

#### 实施例 41

(1RS,6SR,8aRS)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-六氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪

通过(1RS,6SR,8aRS)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-四氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-4-酮制得该标题化合物；MS:m/e=414.2(M+H<sup>+</sup>)。

### 实施例 42

(1RS,6RS,8aSR)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-四氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-4-酮和(1RS,6SR,8aRS)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-四氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-4-酮

在 5 °C 下用氯乙酰氯(96ml, 1.2mmol)对二噁烷(10ml) 中的(RS)-和(SR)-[(2RS,5SR)-4-苄氧基-苯基]-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-甲醇(0.38g, 1mmol)和三乙胺(0.42ml, 3mmol)的混合物进行处理。于室温下搅拌 1.2 小时后, 用 H<sub>2</sub>O(10ml)对反应混合物进行骤冷, 用 1N 的 HCl 酸化至 pH 为 2, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×30ml)进行萃取。通过饱和的 NaCl(20ml)洗涤合并的有机相, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>对其进行干燥, 并对其进行浓缩。将残余物溶于甲苯(8ml), 并在甲醇钠(0.13g, 2.4mmol)存在下回流 4 小时。将反应混合物冷却至室温并蒸发溶剂。用 H<sub>2</sub>O(10ml)稀释残余物, 用 1N 的 HCl 酸化至 pH 为 2, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×30ml)进行萃取。用 H<sub>2</sub>O(20ml)洗涤合并的有机相, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>对其进行干燥, 并对其进行浓缩。通过硅胶(己烷-乙酸乙酯 4:1, 然后 1:1)对残余物进行色谱分析而得到黄色油状、MS:m/e=428.4(M+H<sup>+</sup>)的(1RS,6RS,8aSR)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-四氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-4-酮(0.125g, 30%), 和黄色油状、MS:m/e=428.3(M+H<sup>+</sup>)的(1RS,6SR,8aRS)-1-(4-苄氧基-苯基)-6-苯乙基-四氢-吡咯并[2,1-c][1,4] 噁嗪-4-酮(0.127g, 30%)。

可以通过《有机化学杂志》, 1984,49,4203-4209 所述的对吡咯进行氢化的方法来制得(RS)-和(SR)-[(2RS,5SR)-4-苄氧基-苯基]-5-苯乙基-吡咯烷-2-基]-甲醇。

### 实施例 A

#### 片剂配方(湿造粒)

	成分	mg/片剂		
1. 活性化合物	5	25	100	500
2. 无水乳糖 DTG	125	105	30	150
3. Sta-Rx1500	6	6	6	30
4. 微晶纤维素	30	30	30	150

5.硬脂酸镁	1	1	1	1
总量	167	167	167	831

制备过程:

- 1.将第 1、2、3 和 4 项混合,并用纯净水进行造粒,
- 2.在 50 ℃ 下干燥颗粒,
- 3.使该颗粒经过合适的研磨装置,
- 4.加入第 5 项并混合 3 分钟,在合适的压机上进行压制。

胶囊配方

	成分	mg/胶囊		
1.活性化合物	5	25	100	500
2.含水乳糖	159	123	148	-----
3.玉米淀粉	25	35	40	70
4.滑石	10	15	10	25
5.硬脂酸镁	1	2	2	5
总量	200	200	300	600

制备过程:

- 1.将第 1、2 和 3 项在合适的混合器中混合 30 分钟,
- 2.加入第 4 和 5 项并混合 3 分钟,
- 3.装填于合适的胶囊中。

片剂配方 (湿造粒)

	成分	mg/片剂		
1.活性化合物	5	25	100	500
2.无水乳糖	125	105	30	150
3.Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.微晶纤维素	30	30	30	150

---

<b>5.硬脂酸镁</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
<b>总量</b>	<b>167</b>	<b>167</b>	<b>167</b>	<b>835</b>

**制备过程:**

- 1.将第 1、 2、 3 和 4 项混合，并用纯净水进行造粒，
- 2.在 50 ℃下干燥该颗粒，
- 3.使该颗粒经过合适的研磨装置，
- 4.加入第 5 项并混合 3 分钟，在合适的压机上进行压制。