

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号

CN 1020102C



[12] 发明专利申请说明书

[21] 专利号 ZL 88106592

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

C07D 453 / 02

[45]授权公告日 1993年3月17日

[24]颁证日 93.1.3

[21]申请号 88106592.7

[22]申请日 88.9.7

[30]优先权

[32]87.9.8 [33]US [31]094360

[73]专利权人 伊莱利利公司

地 址 美国印第安纳州

[72]发明人 马林·洛伊斯·科恩

威廉·布赖恩特·莱斯菲尔德

C07D 471 / 08 A61K 31 / 49

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 二环羧酸酯和二环羧酰胺的制备方法

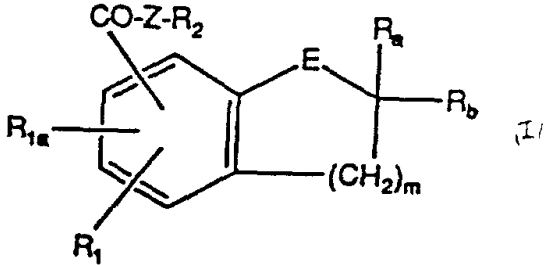
[57]摘要

本发明提供了二环羧酸酯和二环羧酰胺、它们的药用制剂和制备方法,以及它们在治疗哺乳动物的周期性偏头痛、呕吐、胃肠道疾病、精神分裂症或焦虑症中的应用。

1

## 利要求书

1. 制备式 I 化合物或其药物上可接受的盐的方法，式 I 为：



式中：

Ra 和 Rb 各自独立地是甲基；

E 是 O、NH 或 S；

R1 和 R1a 各自独立地是氢、甲基、卤素、C1-C3 烷氧基、(C1-C3 烷基)-S(O)t-、三氟甲基、氨基、羟基、(CH3)2NSO2- 或 (C1-C4 烷基)CONH-；

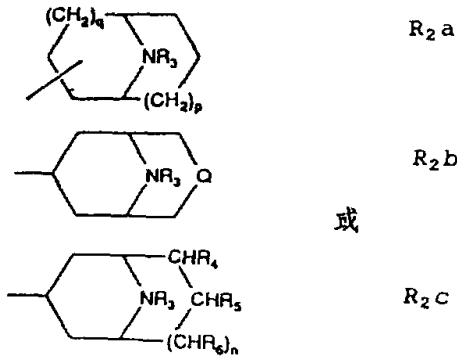
m 是 1 或 2；

t 是 0、1 或 2；

Z 是 O 或 NH；以及

R2 是奎宁环 N-氧化物、1-氮杂二环[3.3.1]壬-4-基

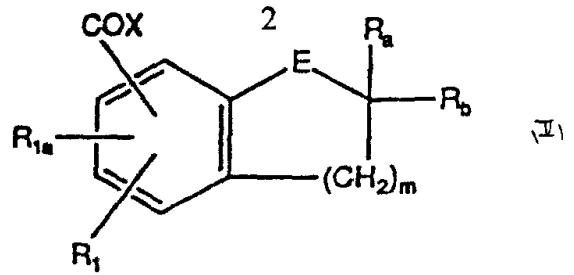
1]壬-4-基



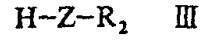
式中：

R3 是 C1-C3 烷基；p 和 q 各自独立地是 0-2 的整数；Q 是 O 或 S；n 是 0 或 1；当 n 是 0 时，R4 和 R5 之一是 C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷氧基羰基、羟基或由羟基、C1-C4 烷氧基、或 C1-C4 酰氧基任选地取代的 C1-C4 烷基，R4 和 R5 的另一个是氢或 C1-C4 烷基；当 n 是 1 时，R4、R5 和 R6 之一是 C1-C4 烷基，R4、R5 和 R6 的其它 2 个各自独立地是氢或 C1-C4 烷基，该制备方法包括：

(a) 将式 II 化合物与式 III 化合物反应，式 II 为：

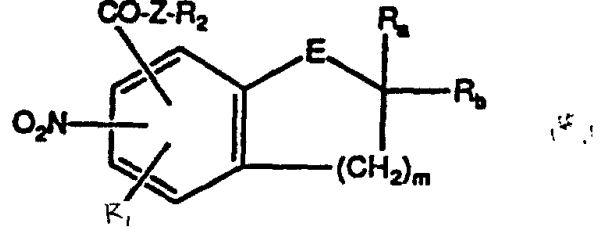


式中：X 是 OH 或羧酸活化基团，R1、R1a、R2、Rb、E 和 m 的定义同上，式 III 为：



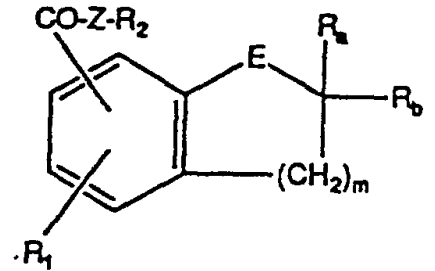
式中：Z 和 R2 的定义同上，

(b) 氢化下式所示的硝基化合物，得到式中 R1a 是氨基的式 I 化合物：



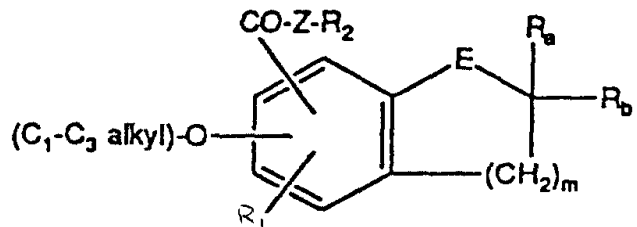
式中：R1、R2、Ra、Rb、E、Z 和 m 的定义同上，或

(c) 卤化下式所示的化合物，产生式中 R1a 是卤素的式 I 化合物：



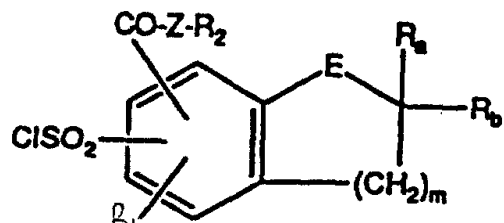
式中：R1、R2、Ra、Rb、E、Z 和 m 的定义同上，或

(d) 将下式所示的烷氧基化合物与去烃剂反应，产生式中 R1a 是羟基的式 I 化合物：



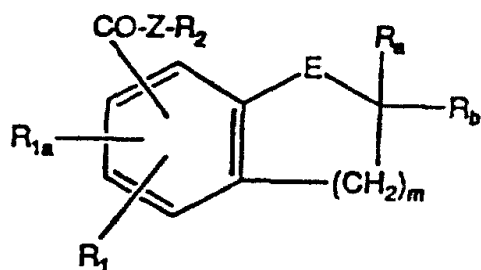
式中：R1、R2、Ra、Rb、E、Z 和 m 的定义同上，或

(e) 将下式所示的化合物与二甲胺反应，产生式中 R1a 是 (CH3)2NSO2- 的式 I 化合物：



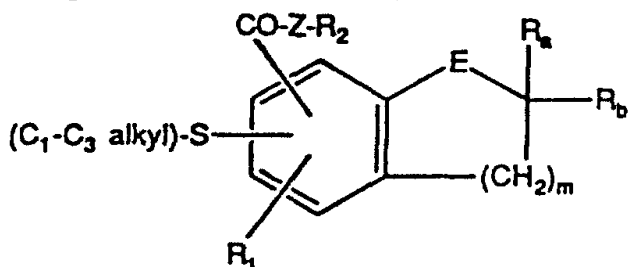
式中:  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $E$ 、 $Z$  和  $m$  的定义同上, 或

(f) 将下式所示的化合物与  $C_1$ - $C_3$  烷基卤反应,



式中:  $R_1$ 、 $R_{10}$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $E$ 、 $Z$  和  $m$  的定义同上,  $R_2$  是  $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$  或  $R_{2c}$  而  $R_3$  是氢, 或

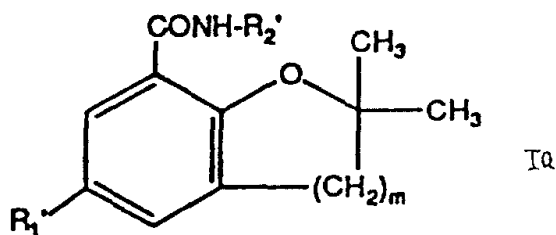
(g) 将下式所示的化合物与氧化剂反应,



式中:  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $E$ 、 $Z$  和  $m$  的定义同上, 以及

(h) 将生成的产品任选地转化为药物上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述方法, 制备式 I a 化合物或其药物上可接受的盐, 式 I a 为:



式中:  $m$  是 1 或 2,  $R_1$  是氢、甲基、氟、溴或氯,  $R_2'$  是内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基或内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基。

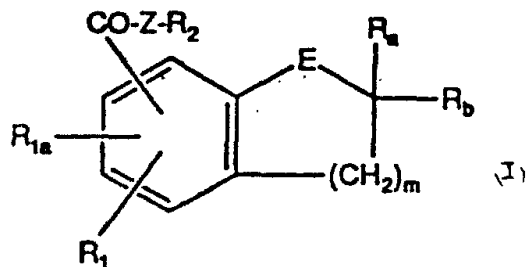
3. 根据权利要求 1 所述方法, 制备内-5-氯-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺或其药物上可接受的盐。

本发明涉及作为特异的 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂应用的

新颖二环酯和二环酰胺。

目前正在研制可能治疗周期性偏头痛的各种治疗剂。例如, 据报导, MDL-72222 (托品 3, 5-二氯苯甲酸酯) 可阻断 5-羟基色胺 (5-HT) 的 M 受体 (现称为 5-HT 受体), 从而提供抗周期性偏头痛作用 (参见 Bradley 等人, Neuropharmacology, 25 (6), 563 页, 1986 年)。文献报导的其它 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂包括 Beecham 化合物 112-574 (包含在欧洲专利申请 No.158, 265 中) 和 Merrell-Torauide 化合物 105-834 (包含在美国专利 No.4, 486, 441 中)。所有这些化合物均是取代苯甲酸的托品, 托品类酯或托品类酰胺。

本发明提供了式 I 化合物和其药物上可接受的盐, 式 I 为:



式中:

$R_a$  和  $R_b$  分别独立地为氢、甲基或乙基, 或与之连接的碳原子结合在一起, 形成  $C_3$ - $C_6$  环烷基环, 前提是  $R_a$  和  $R_b$  不能同时都为氢;

$E$  是 O、NH 或 S;

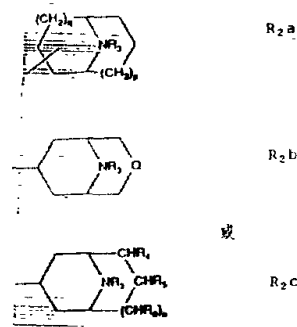
$R_1$  和  $R_{1a}$  分别独立地是氢、甲基、卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基、 $(C_1$ - $C_3$  烷基) -S (O) <sub>t</sub>、三氟甲基、氨基、羟基、 $(CH_3)_2NSO_2$ -或  $(C_1$ - $C_4$  烷基 CONH-;

$m$  是 1 或 2;

$t$  是 0、1 或 2;

$Z$  是 O 或 NH; 以及

$R_2$  是奎宁环、奎宁环 N-氧化物、1-氮杂二环[3.3.1]壬-4-基;



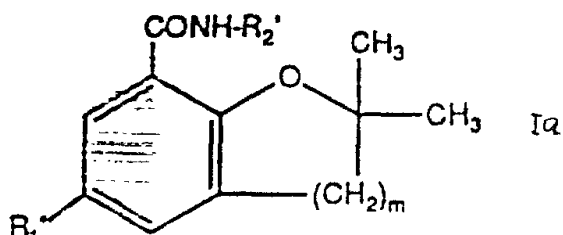
式中:

$R_3$  是  $C_1-C_3$  烷基,  $p$  和  $q$  分别独立地是 0-2;  $Q$  是 O 或 S;  $n$  是 0 或 1; 当  $n$  是 0 时,  $R_4$  和  $R_5$  之一是  $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷氧基羰基、羟基或由羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  酰氧基任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基,  $R_4$  和  $R_5$  的另一个是氢或  $C_1-C_4$  烷基; 当  $n$  是 1 时,  $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  之一是  $C_1-C_4$  烷基,  $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  的其它 2 个分别独立地是氢或  $C_1-C_4$  烷基。

在 WO84/03281 中同样提供  $R_2$  的许多官能度和取代基部份, 目前使用的这些取代基的定义(其范围符合本说明书所提出的)被认为与本文所报导是一致的。

术语“ $C_3-C_6$  环烷基环”指的是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。术语“ $C_1-C_3$  烷氧基”指的是甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。术语“ $C_1-C_4$  烷基”指的是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基, 以及包括其本身定义内的术语“ $C_1-C_3$  烷基”。术语“卤素”包括氟、氯和溴。

本发明最佳化合物是式 I a 的化合物和其在药物上可接受的盐, 式 I a 为:



式中:  $m$  是 1 或 2,  $R_1$  是氢、甲基、氟、溴或尤其是氯,  $R_2'$  是托烷环, 即, 内 (或 3 $\alpha$ ) 8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、奎宁环, 即, 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基、或内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基。

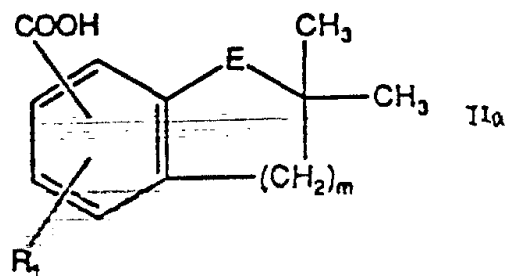
本发明的药物上可接受的盐包括与适宜的酸的加成盐, 所述的酸包括无机酸, 或有机酸, 所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸或磷酸, 所述有机酸包括有机羧酸, 如: 乙醇酸、马来酸、羟基马来酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸等, 或有

机磺酸, 如: 甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸或萘-2-磺酸。除上述药物上可接受的盐之外, 其它酸成盐, 例如由苦味酸或草酸得到的酸成盐, 也可以用作纯化本发明化合物的中间体, 或作为制备其它药物上可接受盐时用的中间体。此外, 这些盐还有鉴别或表征本发明化合物的用途。

在本发明范围内还可考虑包括化合物的水合物或其各种盐, 或与乙醇或其它无毒溶剂一起形成的溶剂化物。

当  $R_4$  和  $R_6$  不同, 或者  $R_4$ 、 $R_5$  或  $R_6$  不是氢时, 可能得到各种立体异构体。同样,  $R_2$  环可在  $\alpha$  位或  $\beta$  位。本发明包括所有单独异构体和其各种混合物。

本发明的第二方面是提供中间体式 II a 的芳基羧酸化合物:



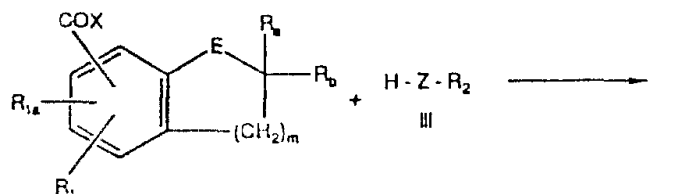
式中:

$m$  是 1 或 2;

$E$  是 O、NH 或 S,  $R_1$  是氢、甲基、卤素、三氟甲基、 $(C_1-C_3)$  烷基-S(O)<sub>1</sub> 或甲氧基。这些化合物可用来制备式 I 的许多化合物 (如下文实例所述)。

本发明的第三方面是提供制备式 I 化合物的方法。

本发明化合物可按照图解 1 制备:



其中 X 是 OH 或诸如氯、溴、 $C_1-C_4$  酰氧基 (混合酐) 之类的羧酸活化剂。

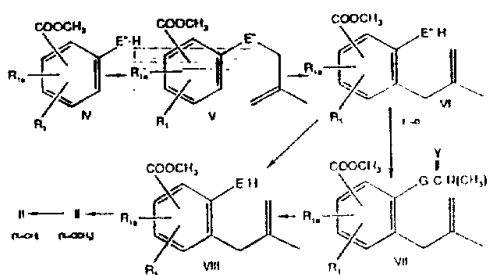
式 II (其中 X 是活化剂) 和 III 之间的反应, 在现有技术中是众所周知的, 如美国专利 4,486,441 号、欧洲专利申请 158,265 号和 WO84/03281 所述, 最好用过量试剂 (如亚硫酸氯) 处理, 使羧酸 (式 II, 其中 X 是 OH) 转化

为相应的酰基氯(式II, 其中X是-Cl)。当使用亚硫酸酰氯时, 它最好既用作试剂又用作溶剂。通常将该反应混合物回流加热1-3小时, 使反应完全。然后, 用适当的胺或醇III处理, 生成的酰基氯。一般采用1至2倍摩尔的过量III。此外, 最好采用惰性溶剂(如甲苯), 使反应更易于进行。当采用溶剂时, 该混合物最好在惰性气氛下回流加热, 使反应完全。这种方法的其它变量, 包括不同浓度、摩尔比例、溶剂等, 对本领域的专业人员而言是显而易见的。例如, 一种方法是可使用肽偶合试剂, 如1, 1'-羰基二咪唑基和式II羧酸, 接着将III引入该反应混合物中。

用以制备中间体II和III的一般化学方法是众所周知的, 尤其在WO84/03281中, 采用了式III的许多种胺。这些组分和其它必要的中间体可从市场上购得(见文献), 或者可按现有技术的已知方法制备。

此外, 中间体II的制备方法与WO84/03281所述的方法相似。下述图解2提供了制备2, 2-二甲基6.5二环化合物的优选方法:

图解2



式中:

G和Y之一为O, 另一为S, E<sup>n</sup>为O或NH。

按照图解2, 用2-甲基-2-丙烯基溴化物或氯化物, 使式IV苯酚或苯胺烷基化, 产生中间体V。通常在温度大约为室温至反应混合物的回流温度下, 通过将两种接近当量摩尔的试剂与酸性清除剂(例如碳酸钾)和惰性溶剂(如丙酮)一起加热, 完成这种转化。然后, 该烷基化中间体V经克莱森重排作用, 得到式VI苯酚或苯胺。最好在非反应

溶剂(如1-甲基-2-吡咯烷酮)中, 将V加热至大约150-200℃, 完成这种重排。

为制备本发明的二氢苯并噻吩, 用二甲基硫代氯甲酰氯化物处理中间体VI(E<sup>n</sup>=O), 得到VI(G=O; Y=S)。这种转化包括通常使用强碱(如氢氧化钠)和非反应溶剂(如二甲基甲酰胺)的标准的酰基化过程。在220-230℃左右加热约10分钟, 这种硫羧酸衍生物经重排, 得到相应的硫羧中间体VII(G=S; Y=O), 用碱(如氢氧化钠)处理后, 该硫羧中间体VII产生游离硫羧衍生物VIII(E=S)。这种水解也可能将酯水解, 所述酯可用常规方法再酯化。另一方面, VIII(E=S)的酸性类似物可用于后续的环化作用。

用90%甲酸在回流温度下加热2-3小时, 可以使VIII转化为二环酯II(X=OCH<sub>3</sub>)。如上所述, 就E是S的特殊情况而言, 用由盐酸气体饱和的醇(如甲醇或乙醇)处理羧酸; 或处理酯, 可以完成这种转化。这种转化不仅导致环合, 而且还再酯化了游离酸, 若将此反应混合物回流16-20小时, 后者的转化最为有效的。

此外, 可在非活性溶剂如氯仿中, 用溴化氢处理式VIII中间体, 制备相应的烷基溴中间体。该中间体可被离析, 或者就地经醇钠或经KOH处理, 将该中间体直接用于制备II(X=OH)。参见美国专利No.3, 860, 619。

用标准的水解法, 可使式II酯转化为羧酸中间体(II, X=OH)。一般而言, 用无机碱(如氢氧化钾或氢氧化钠)水溶液处理酯, 回流2-3小时, 足以使酯转化为游离酸。实现这种转化的其它方法, 对本领域的专业人员来说是显而易见的。

通过类似于图解2指示的方法, 采用适当起始材料, 以及通过下文所述的其它方法, 或现有技术(如WO84/03281)提供的方法, 可以制备有关6.6二环系化合物及其R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>的烷基变异物。

可以完成本发明化合物的其它转化和互换, 例如, 可将氨基引入二环部分的苯上, 或作为式II和IIa所示的中间体, 或作为式I所示的最终产品。一般通过使用硝酸和硫酸混合物的中间体或最终产品的直接硝化, 引入1个或2个硝基。在5%钨-炭催化剂存在下, 于非活性溶剂如乙酸乙酯中, 通过氢化可容易地完成硝基转化为胺的反应。可用时或相继地引入1个或2个硝基, 即, 在第一个硝基

转化为胺后，再引入另一个硝基。

在中间体或最终产品阶段，还可直接引入卤素基团。一般用卤化剂（如于吡啶中的二氯化碘代苯），或某种类似卤化剂，处理中间体或最终产品，可以完成上述过程。类似地，可从中间体或最终产品除去卤素基团，形成类似氢取代的衍生物。这最好将中间体或最终产品置于氢化条件下来完成。

其它转化和互换对本领域的专业人员来说是显而易见的。例如，可以用适当试剂使相应的烷氧基（特别是甲氧基）取代的中间体或最终产品脱烷基，制备羟基取代的化合物。可有效地，使这种转化得以实现的优选试剂为熔融的盐酸吡啶。类似地，在低温下，于惰性溶剂如二氯乙烷中，用氯磺酸处理原中间体或最终产品，继之用二甲胺处理，可将 N, N-二甲亚磺酰氨基基团引到二环的苯环上。根据具体的取代基和所需取代基的位置，可以确定进行这种转化的具体顺序，这对本领域专业人员而言是显而易见的。

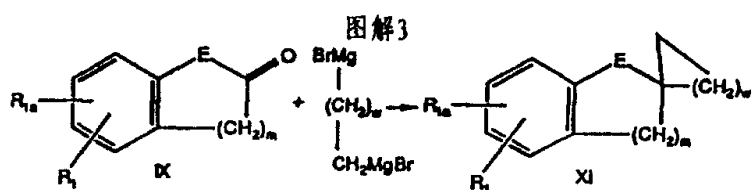
另一种转化作用是在该分子的  $R_2$  部分上使用保护基团，该保护基团可被去除，生成的仲氨基团经再烷基化，得到本发明化合物。例如，可将  $R_2$  是苄基的  $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$  和  $R_{2c}$  类似物引入最终产品中，得到相应的 N-苄基关联物。可用标准方法，如将中间体置于氢化条件下，除去 N-苄基，然后，可在有任选的酸清除剂（如碳酸钠）存在下，于惰性溶剂四氢呋喃或异丙醇中，用适当的  $C_1-C_4$  烷基卤，将生成的仲胺烷基化。其它此类保护基团和脱保护法对熟悉本领域的人而言是显而易见的。

在  $0^\circ\text{C}$  下，用弱氧化剂处理，例如，用过氧化氢的甲醇溶液）和间-氯过苯甲酸（MCPBA）的二氯甲烷溶液或碱金属高碘酸盐的醇水溶液处理，可使硫代衍生物和本发明中间体（ $t$  是 0）转化为相应的亚砷（ $t$  是 1）化合物。在  $20-30^\circ\text{C}$  下，用强氧化剂，例如过氧化氢的乙酸溶液或间-氯过苯甲酸的二氯甲烷溶液，处理硫代或亚砷化合物，可制备相应的砷（ $t$  是 2）。

用以制备本发明中间体和化合物的中间体 IV 和其它必要试剂是市售得可从到和从文献中得知的，并可用已知方法制备。此外，本领域的专业人员可以识别，在无损于这些化合物的合成的情况下，可对上述所要求保护的中间体和化合物的制备方法进

行各种变更。例如，可采用别的酯类作为保护基团、前体，将羧基团直接引入二环的苯环上（科尔柏-施密特反应）等。此外，可将某种  $R_1$  取代基直接引入苯环上。例如，用碘苯、氯和吡啶处理（参见 Murakami 等人 Chem.Pharm.Bull.19, 1696 页（1971 年），或用 N-氯琥珀酰亚胺的二甲基甲酰胺溶液（美国专利 4, 623, 657 号）处理，可引入氯基。

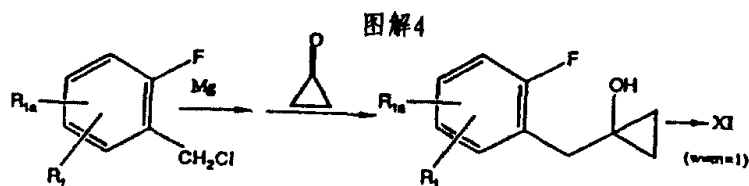
本发明的螺环烷基化合物可用许多方法制备，如图解 3 所示：



式中 W 是 1-4。在美国专利第 4, 329, 459 号中一般地叙述了这种方法。在此将此篇文献作为参考而加入本文中。这个反应是双格利雅反应。在二环核上合成和引入螺环，然后，如上所述，将中间体 XI 羧化。

在  $W=1$ （螺环丙基化合物）的特殊情况下，可用多种方法之任一种，将式 IX 酮转化为相应的外亚甲基化合物。例如见 Pine 等人在 J.A.C.S.102 (9), 3270 页（1980 年）上介绍的钛铝配位法。然后，按 Simmons 和 Smith 在 J.A.C.S., 81, 4256 页（1959 年）上介绍的方法，用二碘甲烷和锌铜处理，可使处亚甲基衍生物转化为螺环丙基化合物。还可参见 Organic Reactions, 20, 第 1 章 109 页。

还可根据美国专利 4, 623, 657 号或其明显的变更方法，制备式 XI 的三环化合物。图解 4 提供了一个实施例，说明这个参考文件使用的化学方法：



下述实施例进一步说明本发明中间体和化合物

的制备方法。这些实施例仅说明本发明，并不用来限制本发明的范围。其中：通过红外线，质子核磁共振或质谱分析进一步确证结构，所以化合物分别以“IR”、“NMR”或“MS”来标明。

#### 实施例 1

##### 2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并噻吩-7-羧酸

A.2-(2-甲基-2-丙烯氧基)-苯甲酸、甲酯的制备。

将 152g 水杨酸甲酯、99g 3-氯-2-甲基丙烯、151.8g 碳酸钾和 500ml 丙酮的混合物回流加热过夜。冷却后，该混合物用二乙醚和乙酸乙酯提取。合并有机提取液，用 10% 氯化钠溶液和水洗涤两次，用硫酸钠干燥并真空浓缩。将生成的液体真空蒸馏。在 120-121℃ 和 1.5 托下收集馏分，得到 76.2g 所需要的副标题中间体。NMR, MS.

分析  $C_{12}H_{14}O_3$ ;

计算值: C, 69.89; H, 6.84;

实际值: C, 70.02; H, 6.93.

B.2-羟基-3-(2-甲基-2-丙烯基)苯甲酸、甲酯的制备

将 76.2g 实施例 1A 的中间体的溶液置于 150ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中，回流加热 6 小时，然后，将该混合物真空蒸馏，在 104-109℃ 和 1.2 托下，收集馏分，得到 60.6g 所需要的副标题中间体。MS.

分析  $C_{12}H_{14}O_3$ ;

计算值: C, 69.89; H, 6.84;

实际值: C, 69.87; H, 6.89.

C.2-[二甲氨基(硫代甲基)氧基]-3-(2-甲基-2-丙烯基)苯甲酸、甲酯的制备。

将 16g 60% 氢氧化钠的油溶液加到 1 升无水二甲基甲酰胺中。在充氮下搅拌后，滴入 81.7g 2-羟基-3-(2-甲基-2-丙烯基)苯甲酸、甲酯的二甲基甲酰胺溶液。在室温下搅拌后，于 1 小时内，加入 49.6g 二甲基硫代氨基甲酰氯化物的二甲基甲酰胺溶液。将该反应混合物在室温下搅拌过夜，然后倒在冰上，用二乙醚和乙酸乙酯提取。合并有机提取液，依次用 10% 氢氧化钠溶液和水洗涤，用硫酸钠干燥，并真空浓缩。将残留物真空蒸馏，在 162-168℃ 和 0.6 托下分馏，得到 69.9g 所需要的副标题中间体。NMR, MS.

分析  $C_{15}H_{19}NO_3S$ ;

计算值: C, 61.41; H, 6.53; N, 4.77;

实际值: C, 64.87; H, 7.45; N, 4.37.

D.2-[(二甲氨基)羰硫基]-3-(2-甲基-2-丙烯基)苯甲酸、甲酯的制备。

将实施例 1c 的中间体 (69.5g) 加热至 220-230℃ 保持 10 分钟。冷却后，将残留物真空蒸馏。在 153-155℃ 和 0.1 托下收集馏分，合并保留的蒸馏残留物，用硅胶高压液相色谱法提纯，用 20% 乙酸乙酯的甲苯溶液洗脱。合并适当的馏分，经真空浓缩，得到 41.8g 所需要的副标题中间体。MS, IR, NMR.

分析  $C_{15}H_{19}NO_3S$ ;

计算值: C, 61.41; H, 6.53; N, 4.77;

实际值: C, 61.40; H, 6.30; N, 5.05.

E.2-巯基-3-(2-甲基-2-丙烯基)苯甲酸的制备。将 41.8g 实施例 1D 的中间体与 175ml 甲醇和 12g 氢氧化钠一起回流加热 18 小时。将该反应混合物倒入冰水中，用乙酸乙酯提取。用盐酸处理水层使其呈酸性，再用乙酸乙酯提取。用水洗涤有机相，用硫酸钠干燥，经真空浓缩，得到 28.8g 所需要的副标题中间体。m.p. 89-92℃. NMR, MS.

分析  $C_{11}H_{12}O_2S$ ;

计算值: C, 63.43; H, 5.81;

实际值: C, 63.69; H, 5.89.

F.2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并噻吩-7-羧酸、甲酯的制备。

将 23.8g 实施例 1E 的中间体和 1 升甲醇的混合物用氯化氢气体饱和，然后回流过夜。将该溶液真空浓缩，倒入水中，用乙酸乙酯提取。有机相用水洗涤，用硫酸钠干燥，经真空浓缩，得到 24.1g 所需要的副标题中间体的油状物。MS.

分析  $C_{12}H_{14}O_3S$ ;

计算值: C, 64.83; H, 6.35;

实际值: C, 64.56; H, 6.33.

G.2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并噻吩-7-羧酸的制备。

将 24.1g 实施例 1F 的酯产品与 50g 氢氧化钠和 200ml 水一起回流加热 2-3 小时。冷却后，用二乙醚和乙酸乙酯提取该混合物。用盐酸将水层酸化，再用乙酸乙酯和二乙醚提取。合并后者这些有机提取液，用水洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩。

生成的固体用乙酸乙酯/己烷结晶, 得到 8.8g 所需要的标题中间体, m.p.179-182°C. NMR, MS.

分析  $C_{11}H_{12}O_2S$ :

计算值: C, 63.43; H, 5.81;

实际值: C, 63.18; H, 6.10.

#### 实施例 2-14

按实施例 1G 的方法, 由相应的甲酯制备下述化合物. 由实施例 1A、1B 和经改变的 1F 方法 (其中使用 90%甲酸代替氯化氢/甲醇混合物) 得出酯中间体的一般制备方法. 按实施例 1A 方法, 用稀丙基溴代替 3-氯-2-甲基丙烯, 继之用同样方法进行后续的转化, 制备-2-单甲基衍生物. 除非另外指出, 得率可表示为酯产量的摩尔百分比.

2.2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并咪喃-7-羧酸, 82%得率 (根据 2-甲基-2-丙烯氧基中间体), m.p.135-137°C. NMR, MS.

分析  $C_{11}H_{12}O_3$ :

计算值: C, 68.74; H, 6.29;

实际值: C, 69.04; H, 6.47.

3.3, 2-二甲基-4-氯-2, 3-二氢苯并咪喃-7-羧酸, 87%得率, m.p.195-197°C.

分析  $C_{11}H_{11}ClO_3$ :

计算值: C, 58.29; H, 4.89;

实际值: C, 58.55; H, 4.76.

4.2, 2-二甲基-5-氯-2, 3-二氢苯并咪喃-7-羧酸, 71%得率从 2-甲基-2-丙烯基酚中间体制得), m.p.158.5-160°C, NMR, MS.

分析  $C_{11}H_{11}ClO_3$ :

计算值: C, 58.29; H, 4.89;

实际值: C, 58.08; H, 4.65.

5.2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并咪喃-5-羧酸, 61%得率, m.p.174-176°C, NMR, MS.

分析  $C_{11}H_{12}O_3$ :

计算值: C, 68.74; H, 6.29;

实际值: C, 68.51; H, 6.34.

6.2, 2, 5-三甲基-2, 3-二氢苯并咪喃-7-羧酸, 82%得率, m.p.170-172°C, NMR, MS.

分析  $C_{12}H_{14}O_3$ :

计算值: C, 69.89; H, 6.84;

实际值: C, 70.19; H, 6.89.

7.2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并咪喃-4-羧

酸, 66%得率, (从 2-甲基-2-丙烯基酚中间体制得), m.p.174-176°C. MS, NMR.

分析  $C_{11}H_{12}O_3$ :

计算值: C, 68.74; H, 6.29;

实际值: C, 68.89; H, 6.25.

8.2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并咪喃-6-羧酸, 80%得率, m.p.138-141°C. NMR, MS.

分析  $C_{11}H_{12}O_3$ :

计算值: C, 68.74; H, 6.29;

实际值: C, 68.50; H, 6.08.

9.2-甲基-5-甲氧基-2, 3-二氢苯并咪喃-7-羧酸, 100%得率, (经由溴中间体从 2-烯丙基酚中间体制得), m.p.120-121°C.

分析  $C_{11}H_{12}O_4$ :

计算值: C, 63.45; H, 5.81;

实际值: C, 63.22; H, 5.87.

10.2, 2-二甲基-7-氯-2, 3-二氢苯并咪喃-5-羧酸, 72%得率, m.p.189-190°C.

分析  $C_{11}H_{11}ClO_3$ :

计算值: C, 58.29; H, 4.89;

实际值: C, 58.40; H, 4.93.

11.2-甲基-5-氟-2, 3-二氢苯并咪喃-7-羧酸, 72%得率, m.p.129.5-131.5°C.

分析  $C_{10}H_9FO_3$ :

计算值: C, 61.23; H, 4.62;

实际值: C, 61.41; H, 4.78.

12.2-甲基-2, 3-二氢苯并咪喃-7-羧酸, 88%得率, (从 2-(2-溴丙基)-苯酚中间体制得), m.p.125-127°C.

分析  $C_{10}H_{10}O_3$ :

计算值: C, 67.03; H, 6.19

实际值: C, 67.23; H, 5.99.

13.2-甲基-5-氯-2, 3-二氢苯并咪喃-7-羧酸, 21%得率, (从 2-(2-溴丙基)酚中间体得到), m.p.184-188°C.

分析  $C_{10}H_9ClO_3$ :

计算值: C, 56.49; H, 4.27;

实际值: C, 56.56; H, 4.38.

14.2, 2-二甲基-5-甲氧基-2, 3-二氢苯并咪喃-7-羧酸, 68%得率, m.p.140-142°C.

分析  $C_{12}H_{14}O_4$ :

计算值: C, 64.85; H, 6.35;

实际值: C, 64.99; H, 6.25.

### 实施例 15

#### 2, 2-二甲基苯并二氢吡喃-8-羧酸

##### A.2- (3-甲基-3-羟基丁基) 苯酚的制备.

在 40 分钟内, 将 44.4g 二氢香豆素的四氢呋喃 (THF) 溶液加到 200ml 3M 氯化甲基镁的 THF 溶液和 150ml THF 中, 再加入 150ml THF, 产生放热反应, 经冷却后, 在室温下, 将该混合物搅拌过夜. 用 50ml 饱和氯化铵溶液和 100ml 水冷却并处理该溶液. 搅拌 1 小时后, 将该混合物加到冰水中, 用二乙醚提取, 有机层用水提取, 再用硫酸钠干燥, 经真空浓缩, 得到 57.5g 所需要的副标题中间体, m.p. 113-115°C.

##### B.2, 2-二甲基苯并二氢吡喃的制备

将 57.5g 实施例 15A 的苯酚溶于 320ml 乙酸和 120ml 20% 硫酸中, 回流加热 45 分钟. 将该溶液冷却, 加到水中; 用二乙醚提取. 有机层用 200ml 10% 氢氧化钠和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩. 在 83-85°C 及约 5 托下真空蒸馏, 得到 36.3g 所需要的副标题中间体.

##### C.2, 2-二甲基苯并二氢吡喃-8-羧酸的制备

在室温下, 于 1 小时内将 27g 2, 2-二甲基苯并二氢吡喃的二乙醚溶液加到 1.6M 正丁基锂的己烷溶液和 150ml 二乙醚中. 然后将该溶液回流加热 160 分钟, 冷却, 倒入干冰/二乙醚中. 待该混合物升至室温, 倒入冰水中, 分离各有机层. 有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 经真空浓缩, 得到 21g 固体. 将水层酸化, 生成的沉淀物用二乙醚/乙酸乙酯提取. 用水洗涤有机提取液, 用硫酸钠干燥, 经真空浓缩, 得到 9g 固体. 合并两种分离的固体, 用硅胶层析, 用 10% 乙酸乙酯的甲苯溶液洗脱, 合并适当的馏分, 真空浓缩, 得到 9.8g 所需要的标题中间体, m.p. 90-92°C.

$C_{12}H_{14}O_3$  元素分析:

计算值: C, 69.89; H, 6.84;

实际值: C, 69.84; H, 7.12.

### 实施例 16

内-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基) 苯并[b]噻吩-7-羧酰胺 (Z) -2-丁烯二酸盐

将 8.8g 2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并噻吩-7-羧酸和 119g 亚硫酸氯的混合物回流加热 3 小时.

将该混合物真空浓缩后, 与甲苯共沸, 加入无水甲苯, 将该溶液冷却至 5°C, 滴入 7g 托胺的甲苯溶液. 将该反应回流加热过夜. 冷却后, 将该混合物加入冰水中, 使其呈碱性, 用二乙醚/乙酸乙酯提取. 用 6N 盐酸洗涤有机层两次, 将含水提取液合并, 冷却然后用氢氧化钠溶液处理, 使其呈碱性, 经乙酸乙酯提取. 用水洗涤乙酸乙酯溶液两次, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到 11.6g 标题产品: 是油状游离碱. 然后制备马来酸盐. 在醇/二乙醚/乙酸乙酯中结晶, 得到 11.5g 所需要的标题产品, m.p. 197-199°C, NMR, MS.

分析  $C_{23}H_{30}N_2O_5S$ :

计算值: C, 61.86; H, 6.77; N, 6.27;

实际值: C, 61.58; H, 6.84; N, 6.10.

### 实施例 17-42

按实施例 16 的方法, 使用适当的托烷的胺或醇衍生物, 通过酰基氮由相应羧酸制备下述产品.

17. 内-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基) -7-苯并噻吩羧酰胺 (Z) -2-丁烯二酸盐, 61% 得率, m.p. 163-164°C.

分析  $C_{23}H_{30}N_2O_6$ :

计算值: C, 64.17; H, 7.02; N, 6.51;

实际值: C, 64.20; H, 7.25; N, 6.29.

18. 内-4-氯-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基) -7-苯并噻吩羧酰胺 (Z) -2-丁烯二酸盐, 100% 得率, m.p. 198-200°C.

分析  $C_{23}H_{29}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 59.42; H, 6.29; N, 6.03;

实际值: C, 59.58; H, 6.38; N, 6.23.

19. 内-5-氯-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基) -7-苯并噻吩羧酰胺 (Z) -2-丁烯二酸盐, 74% 得率, m.p. 184-186°C.

分析  $C_{23}H_{29}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 59.42; H, 6.29; N, 6.03;

实际值: C, 59.23; H, 6.18; N, 6.14.

20. 内-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基) -5-苯并噻吩羧酰胺 (Z) -2-丁烯二酸盐, 83% 得率, m.p. 193-195°C.

分析  $C_{23}H_{30}N_2O_6$ :

计算值: C, 64.17; H, 7.02; N, 6.51;

实际值: C, 63.89; H, 6.85; N, 6.42.

21.内-2, 3-二氢-2, 2, 5-三甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 65% 得率, m.p.173-174°C.

分析  $C_{24}H_{32}N_2O_6$ :

计算值: C, 64.85; H, 7.26; N, 6.03;

实际值: C, 64.59; H, 7.41; N, 6.29.

22.内-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-4-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 27% 得率, m.p.182-184°C.

分析  $C_{23}H_{30}N_2O_6$ :

计算值: C, 64.17; H, 7.03; N, 6.51;

实际值: C, 63.95; H, 6.80; N, 6.72.

23.内-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 43% 得率, m.p.174-176°C.

分析  $C_{23}H_{30}N_2O_6$ :

计算值: C, 64.17; H, 7.02; N, 6.51;

实际值: C, 64.11; H, 6.97; N, 6.52.

24.内-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基酯 (Z)-2-丁烯二酸盐, 51% 得率, m.p.174-176°C.

分析  $C_{23}H_{29}NO_7$ :

计算值: C, 64.02; H, 6.77; N, 3.25;

实际值: C, 64.02; H, 6.79; N, 3.21.

25.内-5-氯-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基酯 (Z)-2-丁烯二酸盐 48% 得率, m.p.175-177°C.

分析  $C_{23}H_{28}ClNO_7$ :

计算值: C, 59.29; H, 6.06; N, 3.01;

实际值: C, 59.19; H, 6.15; N, 2.93.

26.内-2, 2-二甲基-5-氯-2, 3-二氢-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基酯 (Z)-2-丁烯二酸盐 86% 得率, m.p.222-224°C.

分析  $C_{23}H_{28}ClNO_7$ :

计算值: C, 59.29; H, 6.06; N, 3.01;

实际值: C, 59.42; H, 5.88; N, 2.81.

27.dl-内-2, 3-二氢-5-甲氧基-2-甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 62% 得率, m.p.172-174°C.

分析  $C_{23}H_{30}N_2O_7$ :

计算值: C, 61.87; H, 6.77; N, 6.27;

实际值: C, 61.62; H, 6.81; N, 6.10.

28.dl-内-2-甲基-5-甲氧基-2,3-二氢-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基酯 (Z)-2-丁烯二酸盐, 22% 得率, m.p.162-164°C.

分析  $C_{23}H_{29}NO_8$ :

计算值: C, 61.73; H, 6.53; N, 3.13;

实际值: C, 61.45; H, 6.68; N, 3.35.

29.内-2, 2-二甲基-7-氯-2, 3-二氢-5-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基酯 (Z)-2-丁烯二酸盐, 20% 得率, m.p.154-156°C.

分析  $C_{23}H_{28}ClNO_7$ :

计算值: C, 59.29; H, 6.06; N, 3.01;

实际值: C, 59.06; H, 6.31; N, 2.95.

30.外-2, 2-二甲基-5-氯-2, 3-二氢-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐 63% 得率, m.p.129-120.5°C.

分析  $C_{23}H_{29}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 58.28; H, 6.38; N, 5.91;

实际值: C, 58.65; H, 6.62; N, 5.72.

31.dl-内-5-氟-2, 3-二氢-2-甲基-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基酯 (Z)-2-丁烯二酸盐, 24% 得率, m.p.154-156°C.

分析  $C_{22}H_{26}FNO_7$ :

计算值: C, 60.68; H, 6.02; N, 3.22;

实际值: C, 60.94; H, 6.21; N, 3.30.

32.dl-内-5-氯-2, 3-二氢-2-甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐 31% 得率, m.p.196-198°C.

分析  $C_{22}H_{27}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 58.60; H, 6.04; N, 6.21;

实际值: C, 58.88; H, 6.26; N, 6.17.

33.dl-内-2, 3-二氢-2-甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z) - 2-丁烯二酸盐, 43% 得率, m.p.144-146°C.

分析  $C_{22}H_{28}N_2O_6$ :

计算值: C, 63.45; H, 6.78; N, 6.73;

实际值: C, 63.72; H, 7.00; N, 6.75.

34.dl-内-5-氟-2, 3-二氢-2-甲基-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基酯 (Z) - 2-丁烯二酸盐, 18% 得率, m.p.170-172°C.

分析  $C_{22}H_{26}ClNO_7$ :

计算值: C, 58.47; H, 5.80; N, 3.10;

实际值: C, 58.93; H, 6.02; N, 3.28.

35.dl-内-2, 3-二氢-2-甲基-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基酯 (Z) - 2-丁烯二酸盐, 36% 得率, m.p.178-179°C.

分析  $C_{22}H_{27}NO_7$ :

计算值: C, 63.30; H, 6.52; N, 3.36;

实际值: C, 63.40; H, 6.76; N, 3.60.

36.内-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-8-苯并二氢吡喃羧酰胺 (Z) - 2-丁烯二酸盐, 39% 得率, m.p.172-174°C.

分析  $C_{24}H_{32}N_2O_6$ :

计算值: C, 64.85; H, 7.26; N, 6.30;

实际值: C, 64, 62; H, 7.24; N, 6.22.

37.内-2, 3-二氢-2, 2, 5-三甲基-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基酯 (Z) - 2-丁烯二酸盐, 36% 得率, m.p.167-168°C.

分析  $C_{24}H_{31}NO_7$ :

计算值: C, 64.70; H, 7.01; N, 3.14;

实际值: C, 64.46; H, 6.74; N, 2.95.

38.dl-外-2, 3-二氢-2-甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z) - 2-丁烯二酸盐, 48% 得率, m.p.134-135°C.

分析  $C_{22}H_{28}N_2O_6$ :

计算值: C, 63.45; H, 6.78; N, 6.73;

实际值: C, 63, 15; H, 6, 53; N, 6.47.

39.外-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z) - 2-丁烯二酸盐, 42% 得率, m.p.171-173°C.

分析  $C_{23}H_{30}N_2O_6$ :

计算值: C, 64.17; H, 7.02; N, 6.51;

实际值: C, 64, 49; H, 7.10; N, 6.69.

40.dl-内-2, 3-二氢-2, 5-二甲基-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基酯 (Z) - 2-丁烯二酸盐, 6% 得率, m.p.161-164°C.

分析  $C_{23}H_{29}NO_7$ :

计算值: C, 64.02; H, 6.77; N, 3.28;

实际值: C, 64.24; H, 6.54; N, 3.52.

41.内-2, 3-二氢-2, 2-三甲基-5-甲氧基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z) - 2-丁烯二酸盐, 65% 得率, m.p.189-190°C.

分析  $C_{24}H_{32}N_2O_7$ :

计算值: C62.59; H, 7.00; N, 6.08;

实际值: C, 62, 30; H, 7.17; N, 6.03.

42.内-5-氟-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z) - 2-丁烯二酸盐, 50% 得率, m.p.178-180°C

分析  $C_{23}H_{29}FN_2O_6$ :

计算值: C61.60; H, 6.52; N, 6.25;

实际值: C, 61.31; H, 6.77; N, 6.15.

#### 实施例 43-46

以实施例 2-14 所述相同方法制备下述中间体  
43.2, 2-二甲基-2, 3-二氢-6-氟苯并咪唑-7-羧酸, 58% 得率, m.p.164-166°C.

分析  $C_{11}H_{11}ClO_3$ :

计算值: C, 58.29; H, 4.89;

实际值: C, 58, 15; H, 4.92;.

44.4-氨基-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-7-苯并咪唑羧酸, 71% 得率 (从甲酯的 N-甲酰衍生物制得), m.p.166-169°C.

分析  $C_{11}H_{13}NO_3$ :

计算值: C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76;

实际值: C, 63.48; H, 6.55; N, 6.85.

45.2, 2-二甲基-4-甲氧基-2, 3-二氢苯并咪

喃-7-羧酸, 69%得率, m.p.174-175℃.

分析  $C_{12}H_{14}O_4$ :

计算值: C, 64.85; H, 6.35;

实际值: C, 64.77; H, 6.19.

46.2, 3-二氢-2, 2-二甲基-6-氯-7-苯并咪喃羧酸, 74%得率, m.p.143-145℃.

分析  $C_{11}H_{11}FO_3$ :

计算值: C, 62.85; H, 5.27;

实际值: C, 62.87; H, 5.13.

#### 实施例 47

5-氨基-4-氯-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-7-苯并咪喃羧酸

A, 4-氯-5-硝基-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-7-苯并咪喃羧酸的制备.

在 28 分钟内, 将 10g 4-氯-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-7-苯并咪喃羧酸加到通过外冰浴冷却至 5℃ 的 40ml 硝酸和 40ml 硫酸的混合物中. 在 5℃ 下搅拌 10 分钟后, 将该混合物搅拌加入冰中. 过滤收集生成的固体, 用水洗涤. 经空气干燥后, 残留物用乙酸乙酯/己烷结晶两次, 得到 3.5g 所需要的副标题中间体. m.p.260-262℃

分析  $C_{11}H_{10}ClNO_3$ :

计算值: C, 48.64; H, 3.71; N, 5.16;

实际值: C, 48.36; H, 3.81; N, 5.30.

B. 5-氨基-4-氯-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-7-苯并咪喃羧酸的制备.

在 5% 钨炭存在下, 将 7.53g 实施例 47A 的硝基中间体的 150ml 乙酸乙酯混合物置于氢气氛中 16 小时. 过滤该反应混合物. 浓缩滤液, 得到的残留物用乙酸乙酯/己烷结晶, 得到 5.1g 所需要的标题中间体. m.p.185-187℃

分析  $C_{11}H_{10}ClNO_3$ :

计算值: C, 55.13; H, 4.21; N, 5.84;

实际值: C, 59.91; H, 4.50; N, 5.61.

#### 实施例 48

5-氯-4-甲氧基-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-7-苯并咪喃羧酸

通过外干冰/丙酮浴, 将 4-甲氧基-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-7-苯并咪喃羧酸甲酯, 7.1g 吡啶和 400ml 四氢咪喃的混合物冷却至 -30℃. 将 27.5g 二氯化碘代苯的 100ml 无水四氢咪喃溶液滴入上述混合物中滴加完毕后, 将该反应混合物在室

温下搅拌过夜. 经真空浓缩, 加水, 并使该混合物经蒸汽蒸馏, 将乙酸乙酯和二乙醚加到残留物中. 用水洗涤有机混合物, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩. 按照实施例 1G 的方法, 用 15g 氢氧化钠和 200ml 水处理 11g 这种产品, 得到 7.6g 所需要的标题中间体. m.p.165-166.5℃

分析  $C_{12}H_{13}ClO_4$ :

计算值: C, 56.15; H, 5.11;

实际值: C, 56.04; H, 5.21.

按照相同方法, 将 19.9g 4-氨基-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-7-苯并咪喃羧酸甲酯转化为 20.1g 4-氨基-5-氯-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-7-苯并咪喃羧酸. m.p.176-178℃

分析  $C_{11}H_{12}ClNO_3$ :

计算值: C, 54.67; H, 5.01; N, 5.80

实际值: C, 54.43; H, 5.22; N, 5.74.

#### 实施例 49-58

按照实施例 16 的方法, 通过由亚硫酸氯制备或经三氯化磷处理产生的相应羧酸酰基氯, 由该羧酸和适当的胺制备下述化合物.

49.2.3-二氢-5-氯-2, 2-二甲基-N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-7-苯并咪喃羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 75%得率. m.p.195-197℃

分析  $C_{22}H_{27}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 58.60; H, 6.04; N, 6.21

实际值: C, 58.46; H, 6.01; N, 6.20.

50.内-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-6-氯-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪喃羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 70%得率, m.p.198.5-200℃.

分析  $C_{23}H_{29}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 59.42; H, 6.29; N, 6.03;

实际值: C, 59.16; H, 6.24; N, 5.96.

51.内-7-氯-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪喃羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 79%得率, m.p.194-196℃.

分析  $C_{22}H_{29}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 59.42; H, 6.29; N, 6.03;

实际值: C, 59.48; H, 6.23; N, 6.00.

52.内-2, 3-二氢-4-甲氧基-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-

苯并咪唑羧酰胺 (Z) -2-丁烯二酸盐, 50% 得率, m.p.194-195°C.

分析  $C_{24}H_{32}N_2O_7$ :

计算值: C, 62.59; H, 7.00; N, 6.08;

实际值: C, 62.80; H, 7.11; N, 6.09.

53. N-(1-氮杂二环[2, 2, 2]辛-3-基)-3, 4-二氢-2,2-二甲基-2H-1-苯并咪唑-8-羧酰胺 (Z) -2-丁烯二酸盐, 36% 得率 m.p.169-170°C.

分析  $C_{22}H_{30}N_2O_6$ :

计算值: C, 64.17; H, 7.02; N, 6.51,

实际值: C, 46.00; H, 7.03; N, 6.46.

54. 内-5-氯-2,3-二氢-2,2-二甲基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺(Z)-2-丁烯二酸盐, 20% 得率, m.p. 175-177°C.

分析  $C_{24}H_{31}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 60.18; H, 6.52; N, 5.85,

实际值: C, 60.42; H, 6.75; N, 6.03.

55. 内-2,3-二氢-2,2-二甲基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 36% 得率, m.p.153-154°C.

分析  $C_{24}H_{32}N_2O_6$ :

计算值: C, 65.48; H, 7.47; N, 6.11;

实际值: C, 65.25; H, 7.24; N, 6.01.

56. 内-2,3-二氢-4-氨基-5-氯-2,2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺(Z)-2-丁烯二酸盐, 45% 得率, m.p.211-213°C.

分析  $C_{23}H_{30}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 57.56; H, 6.30; N, 8.76;

实际值: C, 57.42; H, 6.28; N, 8.63.

57. 内-5-氯-2,3-二氢-4-甲氧基-2,2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 49% 得率, m.p.179-180°C.

分析  $C_{24}H_{31}ClN_2O_7$ :

计算值: C, 58.24; H, 6.31; N, 5.66;

实际值: C, 57.96; H, 6.48; N, 5.78.

58. 5-氟-2,3-二氢-2,2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 50% 得率, m.p.178-180°C.

分析  $C_{23}H_{29}FN_2O_6$ :

计算值: C, 61.60; H, 6.52; N, 6.25;

实际值: C, 61.31; H, 6.77; N, 6.15.

#### 实施例 59

内-5-[(二甲基氨基)磺酰基]-2,3-二氢-2,2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺(Z)-2-丁烯二酸盐.

A. 5-[(二甲基氨基)磺酰基]-2,3-二氢-2,2-二甲基-7-苯并咪唑羧酸的制备.

将 58g 氯磺酸冷却至 10°C, 保持温度在 10-15°C 之间, 缓慢加入 19.2g 2,2-二甲基-2,3-二氢-7-苯并咪唑羧酸的 300ml 二氯甲烷溶液. 当加料完毕, 该混合物在冰浴中搅拌 2 小时, 倒入冰水中, 过滤回收所生成白色沉淀物. 将该固体加到冷却至 10°C 的大约 200ml 40% 二甲胺的水溶液中. 将该混合物搅拌过夜后, 用 6N 盐酸酸化. 过滤回收所生成白色沉淀物. 残留物用乙酸乙酯/己烷结晶, 得到 5.7g 所需要的副标题中间体. m.p.211-212°C.

分析  $C_{13}H_{17}NSO_5$ :

计算值: C, 52.16; H, 5.72; N, 4.68;

实际值: C, 52.44; H, 5.79; N, 4.64.

B. 内-5-[(二甲基氨基)磺酰基]-2,3-二氢-2,2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺(Z)-2-丁烯二酸盐.

按照实施例 16 的方法, 将 5.7g 实施例 59A 的苯并咪唑羧酸转化为酰基氯, 并与托胺反应, 得到 7.0g 所需要的标题产品. m.p.202-203°C.

分析  $C_{23}H_{33}N_3SO_4$ :

计算值: C, 55.85; H, 6.56; N, 7.28;

实际值: C, 55.93; H, 6.56; N, 7.65.

#### 实施例 60

2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺(Z)-2-丁烯二酸盐.

在 60Psi 和 40-50°C 下, 将 2.4g 2, 3-二氢-5-氯-2, 2-二甲基-N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺, 0.51g 三乙胺, 0.3g 5% 钨炭和 100ml 乙醇的混合物氢化过夜. 将该混合物冷却, 过滤, 真空浓缩, 并转化为马来酸盐, 用乙醇/二乙醚结晶, 得到 2.0g 所需要的标题产品. m.p.182-185°C.

分析  $C_{22}H_{28}N_2O_6$ :

计算值: C, 63.45; H, 6.78; N, 6.73;

实际值: C, 63.58; H, 6.91; N, 6.86.

#### 实施例 61

内-2, 2-二甲基-6-氯-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-8-苯并二氢吡喃羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐。

按照实施例 48 的一般方法, 使 1.96g 内-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-8-苯并二氢吡喃羧酰胺(Z)-丁烯二酸盐 50ml 氯仿, 1.02ml 吡啶和 1.24g 二氯碘代苯起反应。经处理后, 用乙醇/乙酸二乙酯结晶, 离析出 350mg 所需要的标题产品。m.p.210-211℃。

分析  $C_{24}H_{31}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 60.18; H, 6.52; N, 5.85;

实际值: C, 59.94; H, 6.47; N, 5.75.

#### 实施例 62

内-2, 3-二氢-5-羟基-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐

在 180℃、充氮下, 将 1.4g 内-2, 3-二氢-5-甲氧基-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺和 11.5g 盐酸吡啶的混合物加热 3 小时。把熔融混合倒在冰上, 搅拌过夜。用氢氧化钠处理使该溶液呈碱性, 经乙酸乙酯提取, 将二氧化碳气体吹入上述碱溶液, 以调节 pH 值。用乙酸乙酯提取, 浓缩有机溶液, 将得到的残留物转化为马来酸盐。用乙醇/二乙醚结晶后, 离析本标题产品 (114mg)。m.p.228-231℃。

分析  $C_{23}H_{30}N_2O_7$ :

计算值: C, 61.87; H, 6.77; N, 6.27;

实际值: C, 61.67; H, 7.00; N, 6.21;

#### 实施例 63

由相应的酰基氯和适当的 8-苄基-托胺衍生物制备下述苄基衍生物。这些化合物可用作中间体, 这是因为它们可被脱保护 (参见实施例 64), 经适当的烷基化剂烷基化后, 可制得本发明化合物 (参见实施例 65)。

内-2, 3-二氢-2-甲基-N-(8-苄基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 70%得率。m.p.183-184℃。

分析  $C_{28}H_{32}N_2O_6$ :

计算值: C, 68.28; H, 6.55; N, 5.69;

实际值: C, 67.98; H, 6.54; N, 5.39;

内-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-苄基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 49%得率。m.p.186-187℃。

分析  $C_{29}H_{34}N_2O_6$ :

计算值: C, 68.76; H, 6.77; N, 5.53;

实际值: C, 67.97; H, 6.94; N, 5.63;

内-5-氯-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-苄基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺, 59%得率。

分析  $C_{23}H_{29}ClN_2O_2$ :

计算值: C, 70.66; H, 6.88; N, 6.59;

实际值: C, 70.39; H, 7.00; N, 6.43;

外-2-甲基-2, 3-二氢-N-(8-苄基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 82%得率。m.p.125-127℃。

分析  $C_{28}H_{32}N_2O_6$ :

计算值: C, 68.28; H, 6.55; N, 5.67;

实际值: C, 68.00; H, 6.61; N, 5.47;

外-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-N-(8-苄基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 83%得率。m.p.208.5-210℃。

分析  $C_{29}H_{34}N_2O_6$ :

计算值: C, 68.76; H, 6.77; N, 5.53;

实际值: C, 68.74; H, 7.03; N, 5.68;

#### 实施例 64

内-5-氯-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐

在温度约 25-30℃下, 使 3.4g 5-氯-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-苄基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺、2.0g 10% 钨-炭、0.7ml 浓盐酸和 200ml 乙酸混合物氢化。在氢吸收停止后, 过滤该反应混合物, 真空浓缩滤液, 经高压液相色谱纯化 1g 残留物, 用 24% 乙醇和 1% 氢氧化铵的乙酸乙酯溶液作洗脱液进行洗脱。合并所需要的馏分, 经真空浓缩, 转化为马来酸盐。用乙醇/二乙醚再结晶, 得到 623mg 所需要的标题中间体。m.p.210-212℃。

分析  $C_{22}H_{27}ClN_2O_6$ :

计算值: C, 58.60; H, 6.04; N, 6.21;

实际值: C, 58.89; H, 6.14; N, 6.42;

#### 实施例 65

在碳酸钠存在下, 用适当的 ( $C_1-C_3$ ) 烷基碘的四氢呋喃溶液或异丙醇处理, 可使实施例 64 的脱苄化中间体转化为本发明所要求的 N-烷基衍生物。

#### 实施例 66

5-溴-2, 3-二氢-2, 2-二甲基苯并咪唑-7-羧酸

将 2-甲基-2-丙烯基 5-溴-3-(2-甲基-2-丙烯基)-2-羧基苯甲酸酯和 90% 甲酸一起回流加热, 由此制得本标题中间体; 得率 20%。

分析  $C_{11}H_{11}BrO_3$ :

计算值: C, 48.73; H, 4.09;

实际值: C, 48.73; H, 4.13.

#### 实施例 67-69

按照实施例 16 的方法, 由相应的苯并咪唑羧酸和适当的胺制备下述化合物。

67, 内-5-溴-2, 2-二甲基-2, 3-二氢-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 16% 得率, m.p. 185-187°C.

分析  $C_{23}H_{29}BrN_2O_6$ :

计算值: C, 54.23; H, 5.74; N, 5.50;

实际值: C, 54.22; H, 5.79; N, 5.47;

68, 2, 2-二甲基-2, 3-二氢-5-氟-N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 31% 得率, m.p. 199-200°C.

分析  $C_{22}H_{27}FN_2O_6$ :

计算值: C, 60.82; H, 6.26; N, 6.45;

实际值: C, 61.07; H, 6.22; N, 6.34;

69, 内-5-氟-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐, 16% 得率, m.p. 111-112°C.

分析  $C_{24}H_{31}FN_2O_6$ :

计算值: C, 62.33; H, 6.76; N, 6.06;

实际值: C, 62.28; H, 6.70; N, 5.85;

本发明的其它化合物的例子, 包括:

内-5-甲硫基-2, 3-二氢-2, 2-二甲基

-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺。

内-5-甲磺酰基-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺。

内-5-甲亚磺酰基-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺。

5-甲硫基-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺。

5-甲亚磺酰基-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺。

5-甲磺酰基-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺。

内-5-甲硫基-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺。

内-5-甲亚磺酰基-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺。

内-5-甲磺酰基-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺。

6-氯-3, 4-二氢-2, 2-二乙基-N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。

3, 4-二氯-2, 2-二乙基-N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。

内-6-氯-3, 4-二氢-2, 2-二乙基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。

内 3, 4-二氯-2, 2-二乙基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。

内-6-氯-3, 4-二氢-2, 2-二乙基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。

内-3, 4-二氢-2, 2-二乙基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。

6-氟-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-N-(1-氟杂二环[2.2.2]辛-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。6-氟-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-N-(1-氟杂二环[2.2.2]辛-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。

内-6-氟-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-N-(9-甲基-9-氟杂二环[3.3.1]壬-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。

内-6-氟-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-N-(9-甲基-9-氟杂二环[3.3.1]壬-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。

内-6-氟-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氟杂二环[3.3.1]辛-3-基)-2H-1-苯并吡喃-8-羧酰胺。

本发明的另一方面是提供了式 I 化合物或其药物上可接受的盐在治疗哺乳动物的周期性偏头痛、呕吐、胃肠疾病、精神分裂症或焦虑症中的应用，这种应用包括对所述哺乳动物施以有效量的式 I 化合物。

本发明的式 I 化合物是长效的口服有效特异性 5-HT<sub>1</sub> 受体拮抗剂，用来治疗周期性偏头痛。基于这一机理，本发明化合物还可用来治疗呕吐、晕动、肠局部缺血病、糖尿病患者胃轻瘫 (diabetic gastric paresis)、机械性胃肠道松弛、其它因外科及产科引起的胃肠痛或腹部痛性痉挛，以及用来治疗中枢神经系统 (CNS) 疾病，例如精神分裂症和焦虑症。通过这些化合物抑制由静脉注入鼠体的 5-HT 诱发的 Von 贝佐尔德氏-雅里施系 (Bezold-Jarisch) 反射的程度，可估计这些化合物拮抗 5-HT 的能力 (参见 Paintal, *Physiol.Rev.*, 53, 159 页 (1973 年))。通过静脉途径施药时，在施用 5-HT 之前 15 分钟，本发明化合物对抑制血清素诱发的 Bezold-Jarisch 反射是有效的，结果概括于下述表 1: (见表 1)

这些化合物还可用作止吐剂。这种用途由实施例 19 的化合物作例证。该化合物从 ED 35.6mcg/kg i. v. 有效地阻止因顺铂诱发 (Cisplatin-induced) 的狗呕吐。由于 5HT 受体一般处于胃肠 (GI) 道，因此，其它可能的用途包括治疗胃肠道的其它疾病，例如局部缺血肠病和食管回流等。

本发明的又一方面提供药用组合物，其中包

括式 I 化合物或其药物上可接受的盐，以及与之结合的 I 种或多种药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明的式 I 化合物可通过各种途径施用，这些途径包括；口服、直肠、经皮、皮下、静脉、肌内或鼻内给药。通常以药用组合物形式使用这些化合物，可采用制药技术中众所周知的方法，制备此类组合物。这种组合物至少包括一种活性化合物。因此，本发明包括药用组合物，它包含作为活性成分的式 I 化合物，以及与之结合的药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在制作本发明组合物时，通常将活性成分与载体混合，或用载体稀释活性成分，或将活性成分在呈胶囊、小药囊、纸或其它容器形式的载体内。当载体用稀释剂时，它可以是起活性成分的媒介物、赋形剂或培养基作用的固体、半固体或液体材料。因此，该组合物可呈以下形式：片剂、丸剂、粉剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、配剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆、烟雾剂 (为固体或在液体介质中)、含高达 10% (重量) 活性化合物的软膏、软胶囊和硬胶囊、栓剂、无菌注射液和无菌包装粉剂。

适宜的载体、赋形剂和稀释剂的若干实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄著胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水糖浆、甲基纤维素、羟苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯、滑石粉、硬脂酸镁和矿物油。这些制剂还可包含润滑剂、润湿剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂、增甜剂或香味剂。根据众所周知的现有技术，可配制本发明组合物，以便对患者施药后，能快速供给、持续或延迟释放活性成分。

所述组合物通常含活性成分约 1% 至 95% (重量)，最好以单位剂型配料，每一剂量约含 0.5 至 500mg 活性成分，通常以 1 含约 1 至 300mg 活性成分。术语“单位剂型”指的是物理分散单位适于人或其它哺乳动物用的单元剂量，每一单位含有计算出可产生所期治疗作用的预定量活性成分，以及与之结合的适宜的药用载体。

该活性化合物在宽剂量范围内都是有效的，每天的典型剂量一般约在 0.020 至 50mg/kg (体

重)。就成年人的治疗而言, 剂量范围最好约 0.02 至 10mg/kg, 以单次量或均分量形式用药。然而, 实际施用化合物的量由医生根据有关因素确定, 这些因素包括: 治疗条件、所用化合物的选择、选择的施药途径、年龄、体重和各个患者对药物的反应, 以及患者症状的严重性, 因此, 上述剂量范围决不限制本发明范围。

下述制剂实例可用作本发明任一药用化合物的活性成分, 这些实例仅说明本发明, 决不限制本发明范围。

#### 实施例 70

用下述成分制备硬质胶囊:

重量 (mg/胶囊)

内-5-氯-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]-辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐	250
干淀粉	200
硬脂酸镁	10

混合上述成分, 以 460mg 重量装入硬质胶囊。

#### 实施例 71

用以下成分制备片剂:

重量 (mg/片)

d-内-5-氯-2, 3-二氢-2-乙基-2-甲基-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]-辛-3-基酯 (Z)-2-丁烯二酸盐	250
微晶纤维素	400
烟雾二氧化硅	10
硬脂酸	5

掺合这些组分, 压制成片剂, 每片重 665mg。

#### 实施例 72

制备含下述组分的烟雾剂溶液: 重量%

1-2,3-二氢-2-甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]-辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺盐酸化物	0.25
乙醇	29.75
发射剂 (氯二氟甲烷)	70.00

将活性化合物与乙醇混合, 该混合物加到一冷却至-30℃的一部分发射剂 22 中, 转送至充填装

置, 然后将所需的量加到不锈钢容器中, 用剩余发射剂稀释。然后, 将阀门装置固定于该容器。

#### 实施例 73

每片含 60mg 活性成分的片剂, 由如下组分构成:

4-氟-2, 3-二氢-2, 2-二乙基-7-苯并咪唑羧酸、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]-辛-3-基酯乳糖酸盐	60mg
淀粉	45mg
微量纤维素	35mg
聚乙烯吡咯烷酮(10%水溶液)	4mg
羧基甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
滑石粉	1mg
总计	150mg

将活性成分、淀粉和纤维素通过 45 目美国筛子, 充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得粉末混合, 然后通过 14 目美国筛子。将如此制造的颗粒在 50-60℃干燥, 通过 18 目美国筛子。将羧基甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石粉先通过 60 目美国筛子, 然后, 混合后加到所述颗粒中, 在压片机上压制成每片重 150mg 的片剂。

#### 实施例 74

每粒含 80mg 药物的胶囊剂由如下组分构成:

2, 3-二氢-2, 2, 5-三甲基-N-(8-乙基-8-氮杂二环[3.2.1]-辛-3-基)-7-苯并咪唑羧酰胺 (Z)-2-丁烯二酸盐	80mg
淀粉	59mg
微晶纤维素	59mg
硬脂酸镁	2mg
总计	200mg

将活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁掺合, 通过 45 目美国筛子, 以 200mg 重量装入硬质胶囊。

#### 实施例 75

每粒含 225mg 活性成分的栓剂, 由如下组分构成:

内-2, 3-二氢-2, 2-二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]-辛-3-基)-5-苯并噻吩羧酰胺	225mg
饱和脂肪酸甘油酯	加至 2, 000mg

使活性成分通过 60 目美国筛子，先悬浮于饱和脂肪酸甘油酯，再用最小热需量熔化，然后将该混合物装入标定 2g 容量的栓剂模子，使之冷却。

#### 实施例 76

每 5ml 剂量含 50mg 药物的悬浮液，由如下组分组成：内-4-氯-2, 3-二氢-2, 2-

二甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环 [3.2.1]辛-3-基)吡啶羧酰胺	50mg
羧基甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25ml
苯甲酸溶液	0.10ml
香料	适量
色料	适量
净水	加至 5ml

使药物通过 45 目美国筛子，与羧基甲基纤维素钠和糖浆混合，形成调匀糊剂。搅拌加入一些由水稀释的苯甲酸溶液、香料和色料，然后，加入足量的水，制成所要求容量的悬浮液。

表 1

抑制鼠体内血清素诱发的 Bezold-Jarisch 反射的作用

实施例的化合物(编号)	抑制鼠体内反射的百分比(mg / kg I.V.)			
	0.03	0.01	0.003	0.001
16		0.1		
17	82	53	-2	
18		1.2		
19			90	66
20		16		
21		87	11	0.3
22		-4		
23		-8		
24		38	21	
25		83	19	10
26		2		
27		20		
28		4		
29		-4		
30		67	26	
31		32		
32		80	80	58
33	57	22		
34		69	51	6
35		31		
36		76		4
37		4		
38	51	26		
39	82	53	-2	
40		67	14	3
41		-1		
49		89	40	
50		-3		
52			-7	
53			93	50
54		94	84	
55			88	
56		89	25	
57		3		
58		71		
60			87	25
61		91	30	
62		54		