

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C211/35

A61K 31/135

A61P 37/00

A61P 35/00

A61P 9/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00808821.7

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1210250C

[22] 申请日 2000.6.8 [21] 申请号 00808821.7

[30] 优先权

[32] 1999.6.11 [33] FR [31] 99/07396

[86] 国际申请 PCT/FR2000/001575 2000.6.8

[87] 国际公布 WO2000/076953 法 2000.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.11

[71] 专利权人 圣诺菲-合成实验室公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 R·博伊格格赖恩 B·布里

M·布里 P·卡塞拉斯

J·M·赫尔伯特 P·莱尔

D·尼萨托 R·保罗

J·C·维尔尼雷斯

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

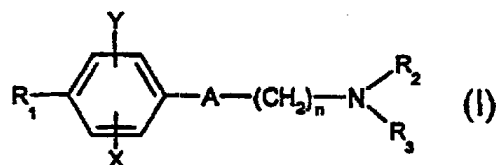
代理人 马崇德 姜建成

权利要求书 4 页 说明书 63 页

[54] 发明名称 苯衍生物、其制备方法以及含有它们的药用组合物

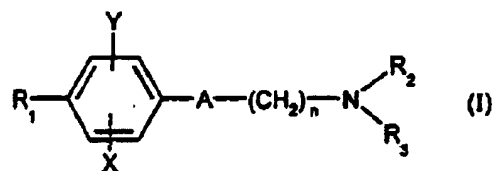
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物,其中 A、X、Y、n、R₁、R₂和 R₃如权利要求1中定义。所述化合物特异性地结合到 σ 受体上,特别是周围神经系统的 σ 受体。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 下式的化合物或这些化合物与可药用的酸的加成盐, 或其溶剂化物:



5

其中:

-A代表选自以下的基团:

-C≡C-, -CH=CH-; -CH₂-CH₂-

-n 等于 1 或 2;

10 -X代表氢、氯、氟原子或甲基或甲氧基;

-Y代表H原子或Cl或F原子;

-R₁代表1-或2-金刚烷基或金刚烷-2-醇基;

-R₂代表H原子或任选用三氟甲基取代的C₁-C₄烷基;

-R₃代表C₅-C₇环烷基。

15 2. 如权利要求1的化合物或这些化合物与可药用的酸的加成盐, 或其溶剂化物, 其中:

-A代表选自如下的基团:

-C≡C-, -CH=CH-; -CH₂-CH₂-

-n 等于 1 或 2;

20 -X代表H、Cl、F或甲基或甲氧基;

-Y代表H原子或Cl或F原子;

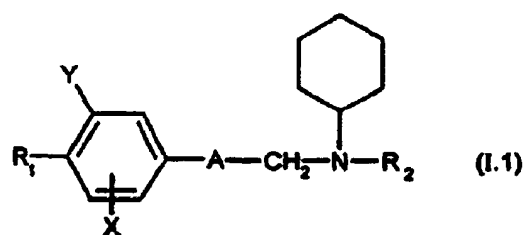
-R₁代表1-或2-金刚烷基;

-R₂代表任选用三氟甲基取代的C₁-C₄烷基;

-R₃代表C₅-C₇环烷基。

25 3. 如权利要求1或2的化合物或这些化合物与可药用的酸的加成盐, 或其溶剂化物, 其中溶剂化物为水合物。

4. 如权利要求1或2的化合物或这些化合物与可药用的酸的加成盐, 或其溶剂化物, 化合物的通式为:



其中：

-A代表选自如下的基团：

5 -C≡C-； -CH=CH-； -CH₂-CH₂-

-X代表H原子或Cl原子；

-Y代表H原子或Cl原子；

-R₁代表1-或2-金刚烷基；

-R₂代表C₂-C₃烷基。

10 5. 如权利要求4的化合物或这些化合物与可药用的酸的加成盐，或其溶剂化物，其中溶剂化物为水合物。

6. 如权利要求1或2的化合物，其中A代表(Z)构型的-CH=CH-。

7. 如权利要求1或2的化合物，其中X代表Cl原子且Y代表H或Cl原子。

15 8. 如权利要求1的化合物，其中R₁代表1-或2-金刚烷基。

9. 如权利要求1的化合物或其与可药用的酸的加成盐，或其溶剂化物，选自：

-[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基-3-氯苯基)丙烯-2-基]环己基乙胺；

-[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基苯基)丙烯-2-基]环己基乙胺；

20 -[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基-3,5-二氯苯基)丙烯-2-基]环己基乙胺；

-[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基-3,5-二氯苯基)丙烯-2-基]环己基(2-甲基乙基)胺。

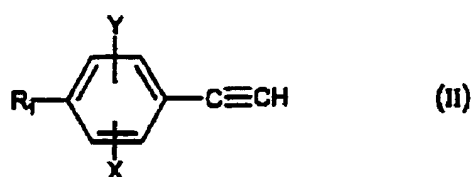
25 10. 如权利要求9的[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基-3,5-二氯苯基)丙烯-2-基]环己基乙胺或其与可药用的酸的加成盐，溶剂化物。

11. 如权利要求9或10的化合物或其与可药用的酸的加成盐，或其溶剂化物，其中溶剂化物为水合物。

12. 如权利要求10的[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基-3,5-二氯苯基)丙烯-2-基]环己基乙胺富马酸盐。

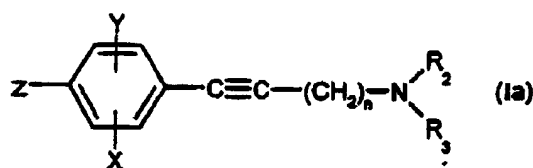
13. 一种制备权利要求1的化合物的方法, 其中A代表 $-C\equiv C-$ 基团, 特征在于:

- 5 a) 或者, 当 $n=1$ 时, 在下式的苯乙炔衍生物、甲醛和胺(1) HNR_2R_3 之间进行曼尼希反应:



- 10 其中 R_1 、X和Y如权利要求1的(I)所定义的, R_2 和 R_3 如权利要求1的(I)中所定义的;

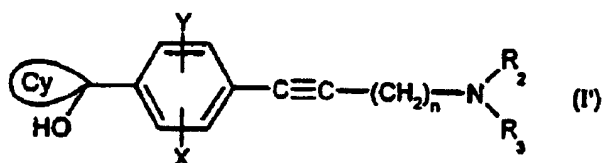
- b) 或者, 在碱和金属催化剂存在下, 下式化合物



- 15 其中X、Y、n、 R_2 和 R_3 如权利要求1的(I)中定义的, 并且Z代表Br、I或三氟甲磺酸根, 和式 $R_1-B(OR)_2$ 的硼衍生物(2)之间进行Suzuki偶合, 其中R代表H或烷基或芳基, R_1 如权利要求1的(I)所定义;

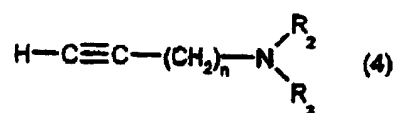
- c) 或者, 当 R_1 代表1-或2-金刚烷基时, 在碱存在下在Z代表I或Br

原子的化合物(Ia)和相应于其中 R_1 由  表示的酮(3)之间进行偶合, 从而得到下式的中间化合物:



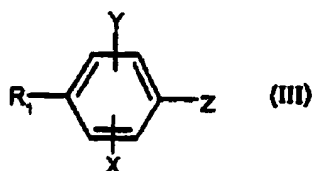
其中X、Y、n、R₂和R₃如权利要求1的(I)中定义的；然后将所述化合物(I')还原；

d) 或者，在下式胺：



5

其中n、R₂和R₃如权利要求1的(I)中定义的，和下式化合物之间进行偶合反应：



10 其中R₁、X和Y如权利要求1的(I)中定义的，并且Z代表Br或I原子或三氟甲基磺酸根。

14. 一种制备权利要求1的化合物的方法，其中A代表-CH=CH-基团，其特征在于用初生氢或者在环己烯存在下进行化合物(I)的氢化，其中A代表乙炔基-C≡C-，以便以Z和E异构体的混合物形式制备烯基化合物(I)，或者在载于载体上的金属催化剂存在下进行该氢化，以便以Z形式制备烯基化合物(I)，或者A代表乙炔基-C≡C-的化合物(I)与金属氢化物反应，从而制备E形式的烯基化合物(I)。

15. 一种制备权利要求1的化合物的方法，其中A代表-CH₂-CH₂-基团，其特征在于对A代表-CH=CH-或-C≡C-基团的化合物(I)进行氢化。

20 16. 一种用于对抗肿瘤细胞增生，用于降低免疫活性或用于治疗心律紊乱的药用组合物，含有权利要求1的化合物作为活性成分。

17. 如权利要求16的药用组合物，其中含有权利要求10的化合物作为活性成分。

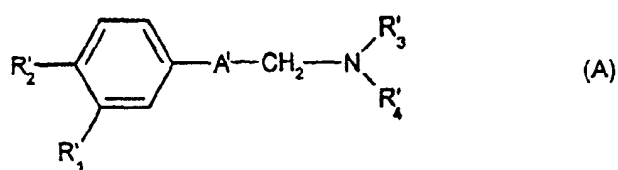
苯衍生物、其制备方法以及含有它们的药用组合物

本发明涉及含有烷基和环烷基取代的氨基官能团的苯衍生物，特别是与 σ 受体，尤其是与周围神经系统的 σ 受体相结合的苯衍生物；
5 本发明还涉及这些化合物的制备方法及其在药用组合物中的用途，特别是作为免疫抑制剂。

借助于几个配体已证实了 σ 受体。首先可以提到的是鸦片制剂化合物，即6,7-苯并吗啡烷或SKF-10,047，更具体地说是手性化合物
10 (+) SKF-10,047(W. R. Martin等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1976, 197, 517-532; B. R. Martin等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984, 231, 539-544)。这些化合物中，最常用的是(+) N-烯丙基去甲美他佐辛或(+) NANM和(+) 喷他佐辛。一种精神安定剂，氟哌啶醇，也是 σ 受体的配体，它是(+) 3-(3-羟苯基)-1-丙基哌啶或(+) 3-PPP(B. L.
15 Largent等, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984, 81, 4983-4987)。

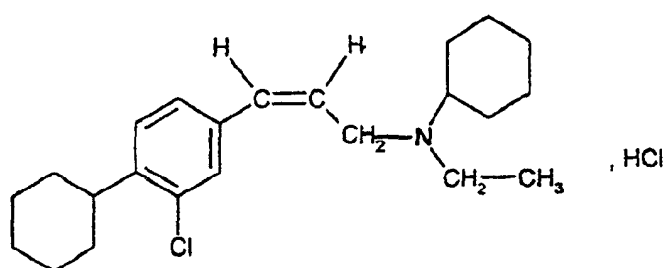
US 4709094描述了胍衍生物，它们作为 σ 受体的特异性配体具有高度活性，并且尤其可以提到的是二-(O-甲苯基)胍，或DTG。按照E. Weber等, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1986, 83, 8784-8788用DTG
20 标记这些受体以及按照B. L. Largent等, J. Pharmacol. Exp. Ther. USA 1986, 238, 739-748用配体(+) SKF-10,047和(+) 3-PPP标记这些受体，通过放射自显影法已对大脑中的 σ 受体的解剖学分布进行了研究。放射自显影法研究可以清楚地鉴定大脑中的 σ 受体并将其与其它鸦片受体以及与苯环利定受体区分开。 σ 受体尤其是富含于中心神经系统中并集中在大脑干、边缘系统和涉及调节情绪的区域中。还在
25 各种周围组织中发现了 σ 受体。将至少两种 σ 受体区分开： σ -1受体和 σ -2受体。(+) SKF-10,047类型的配体选择性地与 σ -1受体结合，而其它配体如DTG、氟哌啶醇或(+) 3-PPP显示与 σ -1受体和 σ -2受体同时有较大的亲和力。

EP 461986描述了下式的化合物：



它们选择性地与这些 σ 受体结合并具有免疫抑制活性。

在这一系列化合物中，特别地研究了下式化合物，(Z)-[3-(3-
5 氯-4-环己基苯基)烯丙基]环己基乙胺盐酸盐：



例如可以参见 Biological Chemistry 1997, 272 (43),
27107-27115; Immunopharmacology and Immunotoxicology 1996,
10 18 (2), 179-191。然而，式(A)的化合物具有特异性能，这可能被
认为是一缺陷。这涉及在代谢过程中出现的性能：对已知为CYP 2D6
的细胞色素的依赖性。

在1957年，第一次设想遗传差异可以归因于对医药产品响应的变
异。氧化代谢显示出了个体和种族之间的很大差异。在以后15年进行
15 的研究显示，多基因细胞色素P450 (CYP) 家族的功能表达的变异造成
了这些差异。其中已在人体中鉴定出的仅仅几个同种型细胞色素P450
具有氧化代谢药品的作用。可以参见Xenobiotica, 1986, 16,
367-378。时至今日，在它们的临床重要性的基础上已鉴定出CYP
1A2、CYP 2A6、CYP 2C9、CYP 2D6、CYP 2C19、CYP 2E1和CYP 3A4。
20 目前，估计CYP 3A4、CYP 2D6和CYP 2C9本身(并且不同程度地)归因
于90%的药品的氧化代谢作用。尽管这些同种型的功能表达经过调节
并受大量环境和生理要素的影响，但是这些遗传因子具有最显著的影
响，它强调通过多形性在氧化药品中所起的重要作用。已对一定数量
的这些多形性进行了研究(特别是对CYP 2C19和CYP 2D6)。更具体地

说, 已证实了CYP 2D6的多形性在异喹胍的4-羟基化作用中的临床重要性(Clin. pharmacol. Ther. 1991, 50, 233-238)。CYP 2D6的遗传多形性可归因于30多种重要医药产品的成问题的代谢并影响高达10%的高加索人(代谢慢的人)。现已显示, 这种同种型控制了药品如
 5 抗心律失常药、 β -阻滞剂、抗高血压药、抗心绞痛药、精神安定剂和抗抑制药的生物转化。除了少数之外, 这些药品都用于长期治疗的精神病药和心血管药。

药动力学结果尤其具有定量顺序: 缓慢代谢的个体其无变化产品的水平高于其它的。这些定量上的差异对治疗指数小的分子具有相当
 10 大的临床影响。

因此遗传达到影响了个体之间观察到的功效和副作用的差异。因此, 重要的是确定当存在酶的遗传缺陷时是否能改变药品的代谢。

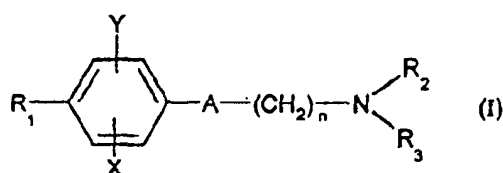
按照本发明, 现已发现适于 σ 受体, 特别是周围神经系统的 σ 受体的新型精细苯(benzène affins)衍生物, 它们具有免疫抑制活性,
 15 但是其代谢速度低和/或CYP 2D6很少或者没有参与氧化过程。

本发明的化合物还具有抗肿瘤活性, 特别是它们抑制癌细胞的增生。

而且, 已显示这些新型化合物在心血管领域, 更具体地说是控制心率方面具有活性。

20 本发明的化合物还在编程性细胞死亡方面具有活性。

因此, 按照本发明的一个方面, 本发明涉及下式的化合物和这些化合物与可药用的酸的加成盐, 及其溶剂化物和水合物:



25 其中:

-A代表选自以下的基团:

-C $\equiv$ C-, -CH=CH-; -CH₂-CH₂-

-n 等于 1 或 2;

-X代表氢(H)、氯(Cl)、氟(F)原子或甲基或甲氧基;

-Y代表H原子或Cl或F原子;

5 -R₁代表用甲基一取代、二取代、三取代或四取代的环己基; 用F或Cl原子或用甲氧基一取代或二取代的苯基; 环庚基、叔丁基、二环丙基甲基、二环[3.2.1]辛基、4-四氢吡喃基、4-四氢硫代吡喃基或者1-或2-金刚烷基(adamantyl)或金刚烷-2-醇基; 或R₁代表苯基, 在这种情况下应理解为X和Y都不是H;

-R₂代表H原子或任选用三氟甲基取代的(C₁-C₄)烷基;

-R₃代表(C₅-C₇)环烷基。

10 术语“烷基”意思是直链或支链、饱和的烃基一价基团。

术语“(C₁-C₄)烷基”意思是含有1-4个碳原子的烷基基团。

按照本发明的另一方面, 本发明涉及式(I)的化合物和这些化合物与可药用酸的加成盐, 及其溶剂化物和水合物, 其中:

-A代表选自如下的基团:

15 -C≡C-, -CH=CH-; -CH₂-CH₂-

-n 等于1或2;

-X代表H、Cl、F原子或甲基或甲氧基;

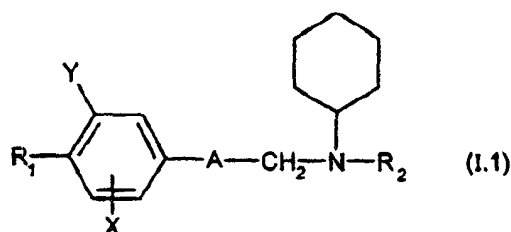
-Y代表H原子或Cl或F原子;

20 -R₁代表用甲基一取代、二取代、三取代或四取代的环己基; 用F或Cl原子或用甲氧基一取代或二取代的苯基; 环庚基、叔丁基、二环丙基甲基、二环[3.2.1]辛基、4-四氢吡喃基、4-四氢硫代吡喃基或者1-或2-金刚烷基; 或R₁代表苯基, 在这种情况下应理解为X和Y都不是H;

-R₂代表任选用三氟甲基取代的(C₁-C₄)烷基;

25 -R₃代表(C₅-C₇)环烷基。

按照本发明的另一方面, 本发明涉及下式的化合物和这些化合物与可药用酸的加成盐, 及其溶剂化物和水合物:



其中

5 -A代表选自如下的基团:

-C≡C-; -CH=CH-; -CH₂-CH₂-

-X代表H或Cl原子;

-Y代表H原子或Cl原子;

10 -R₁代表用甲基一取代、二取代、三取代或四取代的环己基; 用Cl原子、甲氧基或一个或两个F原子取代的苯基; 叔丁基或者1-或2-金刚烷基; 或R₁代表苯基, 在这种情况下应理解为X和Y两者都代表Cl原子; -R₂代表(C₂-C₃)烷基。

15 按照本发明的另一方面, 本发明涉及式(I)和(I.1)的化合物和这些化合物与可药用酸的加成盐, 及其溶剂化物和水合物, 其中: A代表(Z)构型的-CH=CH-。按照本发明的另一方面, 本发明涉及上面定义的化合物和这些化合物与可药用酸的加成盐, 及其溶剂化物和水合物, 其中X代表Cl原子且Y代表H或Cl原子。

20 按照本发明的另一方面, 本发明涉及上面定义的化合物和这些化合物与可药用酸的加成盐, 及其溶剂化物和水合物, 其中: R₁代表3, 3, 5, 5-四甲基环己基或3, 3-二甲基环己基或4, 4-二甲基环己基、用F原子一取代或二取代或者在4位上用Cl原子取代的苯基; 或者1-或2-金刚烷基。

以下化合物及其与可药用酸的盐, 及其溶剂化物和水合物构成本发明的另一方面:

25 -[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基-3-氯苯基)丙烯-2-基]环己基乙胺;

-[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基苯基)丙烯-2-基]环己基乙胺;

-{(Z)-3-[4-(4, 4-二甲基环己基)-2-氯苯基]丙烯-2-基}环己

基乙胺；

-[(Z)-3-(4-金刚烷-1-基-3-氯苯基)丙烯-2-基}环己基乙胺；

-[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基-3,5-二氯苯基)丙烯-2-基]环己基乙胺；

- 5 -[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基-3,5-二氯苯基)丙烯-2-基]环己基(2-甲基乙基)胺。

尤其是，本发明涉及[(Z)-3-(4-金刚烷-2-基-3,5-二氯苯基)丙烯-2-基]环己基乙胺及其与可药用酸的盐，及其溶剂化物和水合物。

本发明化合物的盐是按照本领域技术人员公知的技术制备的。

- 10 本发明式(I)化合物的盐包括无机酸或有机酸的盐，该盐可使式(I)化合物和其可药用的盐分离或适当结晶。适合的酸可以提到的有：苦味酸、草酸或具有光学活性的酸，例如酒石酸、二苯甲酰酒石酸、苯乙醇酸或樟脑磺酸，以及形成生理上可接受的盐的那些酸，例如形成盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸二氢盐、马来酸
- 15 盐、富马酸盐、2-萘磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

在式(I)化合物的盐中，其盐酸盐最为优选。

当本发明的化合物含有一个或多个不对称碳时，该化合物的光学异构体形成本发明的组成部分。

- 20 当本发明的化合物呈现立体异构现象时，例如轴-赤道型或Z-E型，本发明包括该化合物的所有立体异构体。

- 本发明不仅包括纯异构体形式的式(I)化合物，而且包括任意比例的异构体混合物形式的式(I)化合物。通过常规分离技术将化合物(I)以纯异构体形式分离：例如可以使用光学活性的酸或碱使外消旋混合物的盐进行分级重结晶，其原理为公知，或者通过手性相或非手性相的常规层析技术；例如，可以利用在硅凝胶或C₁₈-接枝硅凝胶上分离，用例如氯化溶剂/醇的混合物洗脱。上面式(I)化合物还包括其中一个或多个H、C或卤素原子，特别是Cl或F原子，被其放射性同位素如氚或碳-14代替的那些化合物。这些标记过的化合物可用于生化
- 25 实验中受体配体的代谢或药动学的调查研究。

- 30 任选地存在于式(I)化合物和其反应中间物中的官能团可以用保护基团以永久形式或者临时形式保护起来，从而确保所需化合物的特定合成。按照本领域技术人员公知的技术进行该保护和去保护反应。

“胺、醇、酚硫醇或羧酸的临时保护基团”意思是例如Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W.和Wuts P.G.M.编辑, John Wiley et Sons, 1991以及Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag中所述的那些保护基团。本领域技术人员能够选择这些适宜的保护基团。式(I)化合物可以包括随后以一步或

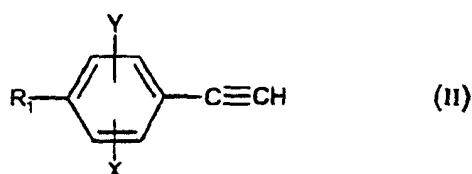
5 几步产生其它功能的前体基团。

本发明的主题还包括一种制备式(I)化合物的方法, 特征在于:

1) 当A代表 $-C\equiv C-$ 基团时:

a) 或者, 如果 $n=1$, 在下式的苯乙炔衍生物、甲醛和胺(1) HNR_2R_3

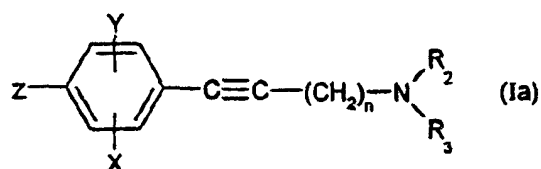
10 之间进行曼尼希(Mannich)反应:



其中 R_1 、X和Y如(I)所定义的, R_2 和 R_3 如(I)中所定义的;

b) 或者, 在碱和金属催化剂存在下, 在下式化合物

15

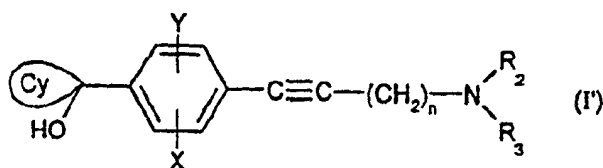


其中X、Y、n、 R_2 和 R_3 如(I)中定义的, 并且Z代表溴(Br)、碘(I)或三氟甲磺酸根(OTf), 和式 $R_1-B(OR)_2$ 的硼衍生物(2)之间进行Suzuki偶合, 其中R代表H原子或烷基或芳基;

20 c) 或者, 当 R_1 代表用甲基一取代、二取代、三取代或四取代的环己基; 环庚基、4-四氢吡喃基、4-四氢硫代吡喃基或金刚烷基时, 在碱存在下化合物(Ia) (Z代表I或Br原子) 与酮(3) (相应于其中 R_1 由

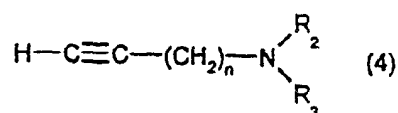


表示) 之间进行偶合, 从而得到下式的中间化合物:

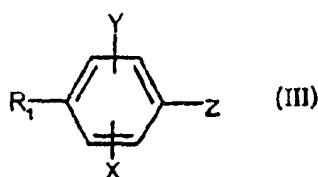


其中X、Y、n、R₂和R₃如(I)中定义的；然后在选择性条件下将所述化合物(I')还原；

5 d) 或者，在下式胺：



其中n、R₂和R₃如(I)中定义的，和下式化合物之间进行偶合反应：



10

其中R₁、X和Y如(I)中定义的，并且Z代表Br或I原子或三氟甲基磺酸根(triflate或OTf)；

2) 当A代表-CH=CH-基团时，用初生氢或者在环己烯存在下进行化合物(I)的氢化，其中A代表乙炔基-C≡C-，以便以Z和E异构体的混合物形式制备烯基化合物(I)，或者在载于载体上的金属催化剂存在下
15 下进行该氢化，以便以Z形式制备烯基化合物(I)；或者化合物(I)，其中A代表乙炔基-C≡C-，与金属氢化物反应，从而制备E形式的烯基化合物(I)；

3) 当A代表-CH₂-CH₂-基团时，对化合物(I)进行氢化，该化合物
20 (I)中A代表-CH=CH-或-C≡C-基团。

优选在80-90℃的温度下，在例如1,2-二甲氧基乙烷或1,4-二噁烷的极性溶剂中加热进行本发明方法的步骤1a，可以使用催化剂促进该缩合反应，例如氯化铜II或氯化铜III的金属盐。

在本方法的步骤1b中, 优选在Z代表OTf的化合物(Ia)与式 $R_1-B(OH)_2$ 的硼衍生物(2)之间进行该Suzuki偶合。该反应是在有碱, 例如碱金属或碱土金属的氢氧化物、烷醇化物、磷酸盐或碳酸盐, 尤其是磷酸钾或碳酸钠, 存在下进行的。该反应是在金属催化剂存在下, 例如铜、锡, 或者优选钯催化剂, 如任选具有如氯化锂的卤化物作为助催化剂的四(三苯基膦)钯的存在下进行的。操作过程是在60-80℃的温度下在惰性溶剂如甲苯或1,2-二甲氧基乙烷或, 优选在任选具有部分醇如乙醇的甲苯/水溶液两相介质中加热进行的。

Suzuki偶合反应已在许多出版物中进行了研究, 例如Synth. Commun. 1981, 11 (7), 513-519和J. Org. Chem. 1993, 58 (8), 2201-2208。硼酸(2) $R_1-B(OH)_2$ 可商购获得或由相应的卤代, 优选溴代衍生物 R_1Br 在例如叔丁基锂的碱存在下通过例如硼酸三甲酯的作用常规合成。

在步骤1c中, 偶合优选在Z代表溴原子的化合物(Ia)上, 在例如正丁基锂的碱存在下, 在惰性溶剂, 优选二乙醚中, 在低温下进行, 优选温度范围是-80至-70℃。(I')还原为(I)是在选择性条件下进行的, 例如根据Tetrahedron, 1995, 51, 11043-11062中所述的方法, 在乙腈/含氯溶剂如二氯甲烷的混合物中通过一氯三甲基甲硅烷和碘化钠的作用, 接着在锌存在下用乙酸处理, 或者另一选择是通过氢碘酸的作用或者在三氯甲磺酸中通过四硼氢化钠作用的碘氢化。

在本方法的步骤1d中, 偶合是在由钯催化剂、一种或多种叔胺和任选氯化锂的情况下进行的。优选使用化合物(III), 其中Z代表三氟甲基磺酸根, 并且该过程将在钯催化剂如四(三苯基膦)钯或二氯二(三苯基膦)钯或任选助催化剂如碘化铜存在下进行。当Z代表三氟甲基磺酸根时, 还使用氯化锂。该偶合反应优选在三乙胺和吡啶存在下在反应混合物中回流进行。就这类偶合反应而言, 已知有Sonogashira偶合, 这可以参见J. Org. Chem. 1993, 58, 7368-7376和1998, 63, 1109-1118; Syn. Lett. 1995, 1115-1116和Synthesis, 1987, 981。

为了制备Z形式的化合物(I), 其中A代表 $-CH=CH-$ 基团, 通常在环己烯和载于载体上的金属催化剂, 例如在载于硫酸钡或碳酸钙上的钯或阮内镍(Raney nickel)或者, 优选Lindlar催化剂, 存在下, 在对反应为惰性的溶剂如石油醚或醇性溶剂中进行该氢化。为了制备E形式

的化合物(I), 优选使用的金属氢化物为在惰性溶剂如甲苯中的二异丁基氢化铝(DIBALH)。

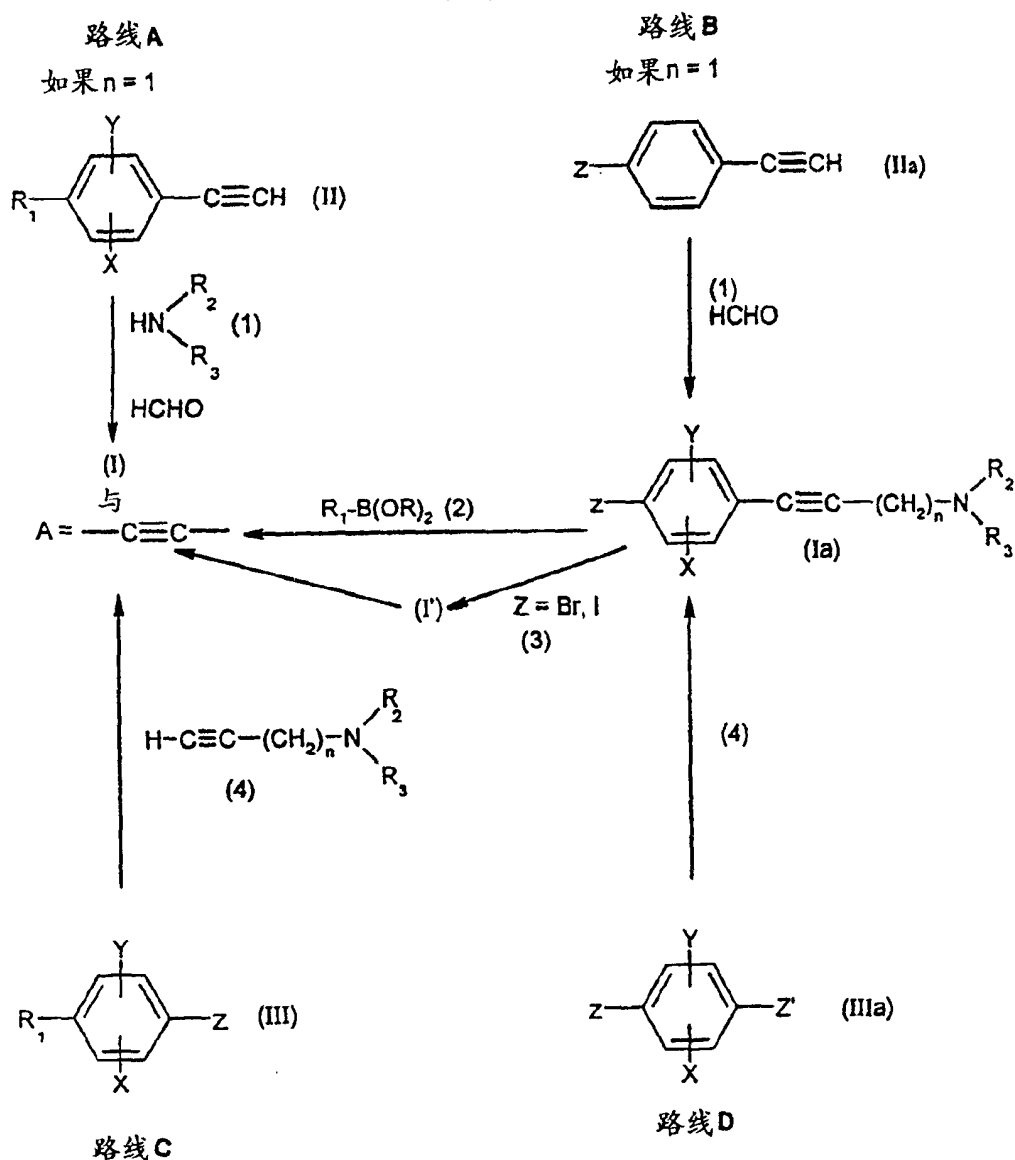
为了制备化合物(I), 其中A代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基团, 通常在醇, 例如乙醇中在催化剂如氧化铂或优选碳载钯(Pd/C)存在下进行氢化。

- 5 就将上面所用的烯烃和炔烃还原的技术而言, 可以参见“Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications in Organic Chemistry”, Robert L. Augustine, 1965, Marcel Dekker, Inc. 纽约。

在下面图式1中描述了化合物(I), 其中A代表乙炔基 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, 的常规制备方法:

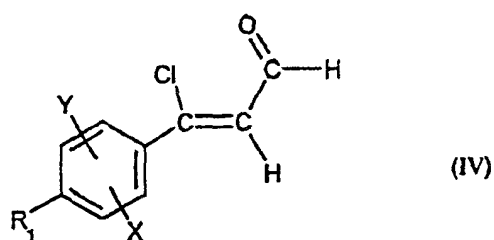
10

图式1



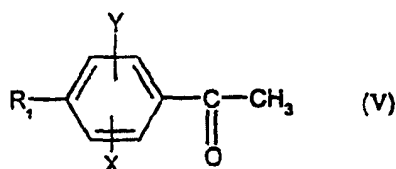
在图式1中, $A = -C \equiv C-$, 并且X、Y、n、 R_1 、 R_2 和 R_3 如(I)中定义, R代表H原子或烷基或芳基, Z代表Br或I原子或三氟甲基磺酸根, 并且当Z代表Br或I时Z'代表三氟甲基磺酸根, 否则Z'代表Br或I原子。本文下面详述偶合反应标为路线D中取代基Z和Z'的性质的重要性。

- 5 化合物(II)是通过在碱性介质中, 优选在例如四氢呋喃或者, 优选1,4-二噁烷的溶剂中、溶剂回流温度下通过氢氧化钠的作用处理下式氯丙烯醛获得的:



- 10 其中X、Y和 R_1 如(I)中定义。

氯丙烯醛(IV)是由下式的苯乙酮通过Vilsmeier复合物的作用制备的:



- 15 其中X、Y和 R_1 如(I)中定义。例如使用(氯亚甲基)二甲基氯化铵(一种商业Vilsmeier复合物)或者一种由二取代的甲酰胺与草酰氯、磷酰氯或碳酰氯混合获得的Vilsmeier复合物。该过程通常是在含氯溶剂或醚中在 -20°C 至 40°C 的温度下进行的。尤其使用在例如二氯甲烷或1,2-二甲氧基乙烷的溶剂中在 -10°C 至 10°C 的温度下由二甲基甲酰胺和草酰氯获得的Vilsmeier复合物。
- 20

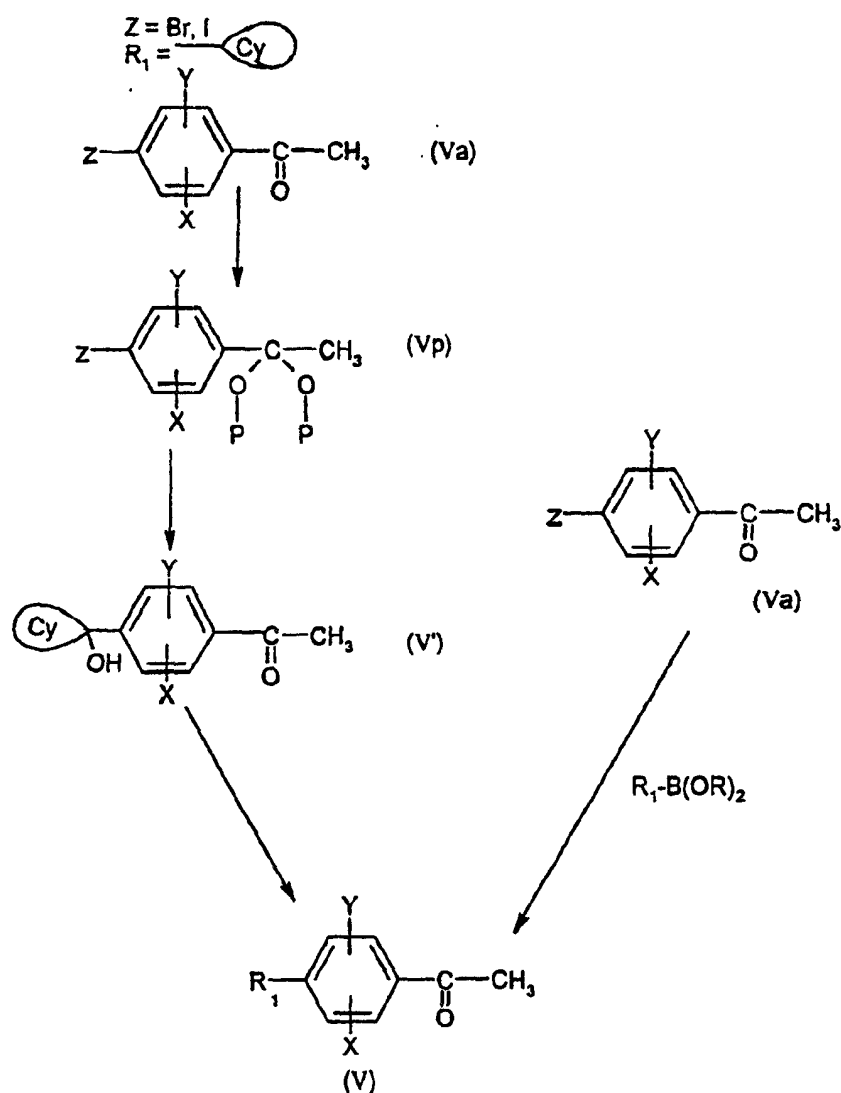
就这类反应而言, 可以参见例如J. Chem. Soc. (C) 1970, 2484-2488和Angew. Chem. Internat. Ed. 1963, 2, 98-99。

该苯乙酮(V)为已知或者根据已知方法制备, 例如 Gazz. Chim. Ital. 1949, 79, 453-457和J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 1651-1652

中所述的。

图式2描述了用于制备化合物(V)的方法。

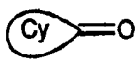
图式 2



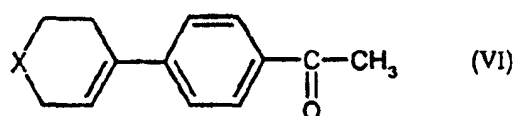
5

在图式2中, X、Y和 R_1 如(I)中定义, Cy如(I')中定义, Z代表Br或I原子或OTf, R代表H原子或烷基或芳基, P代表酮官能团的保护基团如甲基。

10 化合物(V)可以由化合物(Va)通过硼化合物 $\text{R}_1\text{-B(OR)}_2$ (2)的作用, 如由所述的(Ia)转化为(I)而直接获得。化合物(Va)的酮官能团也可以按常规得到保护, 例如在相应醇中在例如对甲苯磺酸的酸存在

下通过原甲酸三烷基酯的作用。由此获得化合物(Vp)，它在由(Ia)转化为(I')中所述的条件下与酮  反应。通过在酸性介质中水解将该酮官能团去保护，从而得到化合物(V')。所述化合物(V')然后在(I')转化为(I)中所述的温和条件下还原。

- 5 在某些情况下，例如当 R_1 代表 4,4-二甲基环己基或 4-四氢吡喃基时，可以形成下式的中间化合物：



- 10 其中 $X = O$ 或 $-C(CH_3)_2$ ，在该酮官能团例如在甲醇中在碳载钨存在下预先保护并氢化之后，接着该酮官能团去保护，从而得到所需化合物(V)。

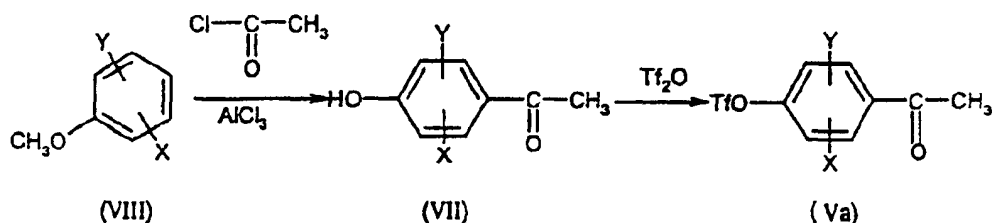
- 15 X和/或Y都不是H的化合物(V)可以由 $X = Y = H$ 的化合物(V)通过本领域技术人员已知的方法获得。例如，当X和/或Y代表Cl原子时，在有路易斯酸，优选三氯化铝存在下在含氯溶剂如二氯甲烷中优选在0℃下通过气态氯的作用进行该芳族核的氯化。

化合物(Va)可商购获得或者可以按照本领域技术人员已知的方法制备。

例如，当Z代表三氟甲基磺酸根时，化合物(Va)可以如图式3中所示制备：

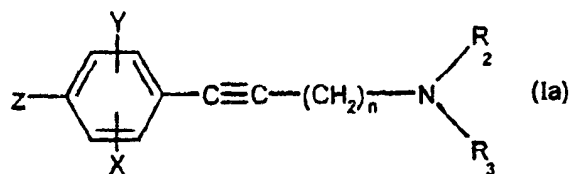
20

图式 3



在图式3中，X和Y如(I)中定义。化合物(VIII)可商购获得或者按常规制备。

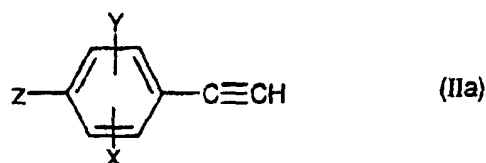
按照本发明另一方面，本发明的主题还为下式(Ia)的化合物：



其中X、Y、n、R₂和R₃如(I)中定义，并且Z代表Br或I原子或OTf。这些化合物是新的并且构成化合物(I)合成中的关键中间物。

本发明还涉及一种制备衍生物(Ia)的方法，特征在于：

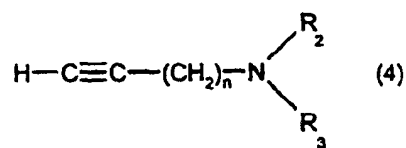
- 或者，当n=1时，在下式的苯乙炔衍生物、甲醛和胺(1) HNR₂R₃之间进行曼尼希反应：



10

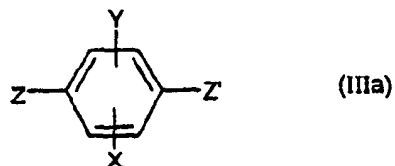
其中X和Y如(I)中定义，并且Z代表Br或I原子或OTf；

- 或者，在有钨催化剂、一种或多种叔胺和任选氯化锂存在下，下式的胺



15

其中R₂、R₃和n如(I)中定义的，与下式的衍生物之间进行偶合反应：



其中X和Y如(I)中定义，Z代表Br或I原子或三氟甲基磺酸根，并且如

果Z代表三氟甲基磺酸根时Z'代表Br或I原子, 否则Z'代表三氟甲基磺酸根。

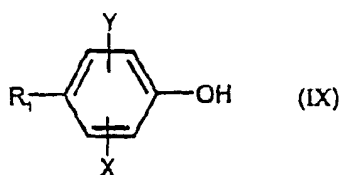
该曼尼希反应是在与从(II)向(I)转化中所述条件相同的条件下进行的。

- 5 用于化合物(III)和(4)偶合时所述的 Sonogashira 反应用于化合物(III_a)和(4)之间的偶合。当Z代表三氟甲基磺酸根并且Z'代表Br或I原子时, 在没有氯化锂的情况下进行该过程。另一方面, 当Z代表Br或I原子且Z'代表三氟甲基磺酸根时, 在氯化锂存在下进行该过程。使用氯化锂可以引导该偶合反应的方向。

- 10 按常规制备炔丙基胺(4) (当n=1时), 例如按照 Tetrahedron Lett. 1989, 30 (13), 1679-1682, 用胺(1) HNR₂R₃ 和 3-溴丙炔为原料在乙腈中于50-80℃的温度下通过碳酸钾的作用。

由下式的相应醇在吡啶中通过三氟甲磺酸酐(anhydride triflique)的作用按常规获得Z=OTf的化合物(III):

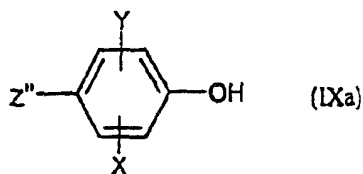
15



其中X、Y和R₁如(I)中定义。

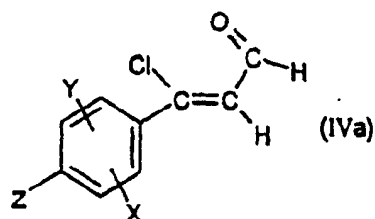
醇(IX)本身是根据前面所述由(Ia)转化为(I)或者由(Va)转化为(V)的方法由下式化合物获得的:

20



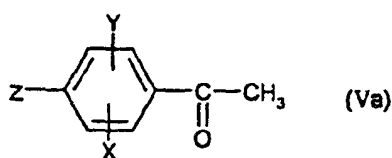
其中Z''代表Br或I原子。化合物(IXa)可商购获得或者可以按照本领域技术人员公知的技术制备。

化合物(IIa)是由下式的氯丙烯醛制备的:



其中 X 和 Y 如 (I) 中定义, 并且 Z 代表 Br 或 I 原子或 OTf, 它本身是由下式的苯乙酮按照由 (IV) 转化为 (II) 或者由 (V) 转化为 (IV) 中所

5 述的方法获得的:



其中 X、Y 和 Z 如上述 (IVa) 中定义。

本发明的化合物的目的是要进行生化和药理研究。式 (I) 的化合物及其可药用盐、水合物和溶剂化物特异性地与 σ 受体, 特别是也称之为 σ -2 受体的周围神经系统受体相结合。

10

在豚鼠脑膜上使用 ^3H -(+)-3PPP 作为配体, 按照 De Haven-Hudkins 等在 Life Science 1993, 53, 41-48 中所述方法对 σ -1 受体的亲和力进行了体外研究。 (+)-喷他佐辛特异性地与 σ -1 受体结合。豚鼠脑膜片是按照常规方法制备的。在有 0.5 nM $[\text{}^3\text{H}]$ -(+)-喷他佐辛存在下将该膜制品 (0.3 mg 蛋白质/ml) 在 37°C 下培养 150 分钟。在 10 μM (+)-喷他佐辛存在下测定其非特异性结合。然后将这些膜过滤并清洗 3 次。分析滤出物, 从而测定特异性结合的 $[\text{}^3\text{H}]$ -喷他佐辛部分。在这些条件下, 本发明的化合物的 IC_{50} 值为 0.1 nM 与 100

15

20 nM 之间, 其实例都在下面。

在体外在大鼠脾膜上使用 $[\text{}^3\text{H}]$ -DTG 作配体, 按照 R. Paul 等在 Journal of Neuroimmunology 1994, 52, 183-192 中所述方法测定本发明化合物与 σ -2 受体相互作用的能力。在 20°C 下将该膜制品 (1 ml) 用 2 nM $[\text{}^3\text{H}]$ -DTG 培养 90 分钟。在 10 μM DTG 或氟哌啶醇存在下评

价非特异性结合的量。将这些膜过滤并清洗 2 次，分析滤出物，从而测定特异性结合的 [^3H]-DTG 的量。本发明的化合物具有 1 nM 与 100 nM 之间的 σ -2 活性。

- 5 1-还在下面所示的免疫抑制活性测定中测定本发明的化合物。

D-半乳糖胺、SEB 和 LPS 是从 Sigma Chemical Co (St Louis, MO) 获得的。SEB 含有低于 0.00029% 的内毒素 (test "limulus amoebocyte lysate" Bioproduct, Walkersville, MD)。将这些分子溶于磷酸盐缓冲液；将本发明的化合物溶于含有 5% 乙醇、5% Tween 80 和 90% 10 水的溶液中。

所用小鼠为从 Charles River 饲养场 (élevage) (法国) 获得的 6-8 周龄雌性 Balb/C 小鼠和从 IFFA CREDO 饲养场 (Domaine des Oncins, BP 0109, 69592 L'Arbresle Cedex, 法国) 获得的 8 周龄 C57BL/6 和 B6D2F1 小鼠。

- 15 细胞因子测定：5 只小鼠在注射 LPS (10 μg /小鼠静脉注射) 30 分钟之后或者口服 1 小时之后，经腹膜注射这些化合物或者只注射溶剂。在注射 LPS 1 小时 30 分钟之后，通过后眼眶或心脏穿刺术抽取血样。将这些样品离心并获取血清。在分析之前将血清贮存于 -80°C 下。借助 ELISA 试剂盒 (Genzyme, Cambridge) 测定 TNF- α 和 IL-10 的 20 含量。按照使用注意上表征的说明进行测定。

毒素休克：将这些化合物经腹膜内给药到 10 只动物。30 分钟之后，将 SEB (肠毒素葡萄球菌 B, Sigma St. Louis, MO) 以 10 μg /小鼠的比例经静脉内给药，并给予 D-半乳糖胺 (20 mg/小鼠，经腹膜内)。

- 25 48 小时之后观察死亡情况。

GVH (Graft-Versus-Host) 疾病：将测定化合物或只是溶剂 (作为对照例) 经腹膜内注射到雌性 B6D2F1 ($\text{H2}^b \times \text{H2}^d$) 小鼠内。4 小时之后，给它们注射 7.5×10^7 C57BL/6 (H2^b) 小鼠脾单核细胞，从而引发该 GVH。移植 1 周后杀死所有动物，测定因 GVH 引起的脾重量的增 30 加。

$$\text{计算以下指数: } I = \frac{\text{脾的重量 (实施例)}}{\text{动物的重量 (实施例)}} \bigg| \frac{\text{脾的重量 (对照例)}}{\text{动物的重量 (对照例)}}$$

$$\text{结果按照如下表示: } PS = \frac{I_{\text{实施例-1}}}{I_{\text{对照例-1}}} \times 100$$

其中 PS: 脾肿大的百分数。

- 测定T细胞增生: 使用Balb/C小鼠脾制备悬液。首先在使用无菌蒸馏水进行短时低渗休克的过程中将红细胞溶解。将剩余细胞(白细胞)用预先调整至pH 6.6的培养基(RPMI 1640, 含2%热失活的胎牛血清、2mM L-葡萄糖胺、1 mM丙酮酸钠、100 UI/ml青霉素、100 µg/ml链霉素和15 mM PIPES)洗涤2次。使用锥虫蓝技术测定通过该方法制备的细胞生存力, 总是超过95%。
- 在有 2 µg/ml SEB 的情况下将浓度为 6×10^6 个细胞/ml 的脾细胞与测定产品在平底 96-孔平皿 (Falcon, Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ) 中培养。将 4 个孔制备各自浓度的测定产品。在 37°C 下在细胞培养箱(环境: 95%空气+5% CO₂)中培养 4 天。然后向每个培养孔中加入 2 µCi 氚化胸腺嘧啶核苷 (Amersham, Les Ullis, 法国)。4 个小时之后, 使用 skatron (Pharmacia LKB, Piscataway, NJ) 将这些细胞回收在玻璃纤维过滤器 (Filtermat A, Wallac, Turku, Finland) 上。在适合的液体闪烁计数器 (Betaplate, Pharmacia LKB) 中测定加入并结合在该过滤器上的放射性。

根据这些生化和行为测定期间观察到的结果, 本发明的化合物因此显示出免疫抑制活性。

2-本发明化合物的另一个测试目的是显示它们抑制肿瘤细胞和癌细胞增生的能力。

- 测定 MDA/MB231 细胞的增生(激素非依赖性乳癌): 在含 10% 经过热失活的胎牛血清、1 mM 丙酮酸钠、100 UI/ml 青霉素和 100 µg/ml 链霉素的 DMEM 培养基 (Gibco Laboratories, Grand Island, NY) 中通过连续通路将 MDA/MB231 细胞保持在体外。

为了测定增生, 将浓度为 2×10^5 /ml 的细胞和测定产品在含

10 μ g/ml 牛胰岛素(Sigma)和 10 μ g/ml 去铁铁传递蛋白(Sigma)的 RPMI 1640 培养基中与平底 96 孔平皿(Falcon, Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ)中培养。3 个孔中制备各自浓度的测定产品。于 37 $^{\circ}$ C 下在细胞培养箱(环境: 95%空气+5% CO₂)培养 4 天。然后向每个培养孔中加入 2 μ Ci 氘化胸腺嘧啶核苷(Amersham, Les Ullis, 法国)。24 个小时之后, 使用胰蛋白酶 EDTA(Gibco)将这些细胞分开, 并使用 skatron (Pharmacia LKB, Piscataway, NJ)将这些细胞回收在玻璃纤维过滤器(Filtermat A, Wallac, Turku, Finland)上。在适合的液体闪烁计数器(Betaplate, Pharmacia LKB)中测定加入并结合在该过滤器上的放射性。

3 - 本发明的化合物的再一个测试目的是证实它们在心血管领域中的价值。

在麻醉大鼠中测定本发明化合物对再输注心律失常的抗心率失常的效果。该实验是在正常紧张情况下对体重为 250-300g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠进行的。这些动物是从 IFFA CREPO 饲养场获得的。这些动物保持在标准实验室条件下并给食标准食物: A04 (UAR)。随意供给水。

用于该研究的闭塞和再输注技术相应于 Manning 等(Circ. Res. 1984, 55, 545-548)和 Kane 等(Br. J. Pharmacol. 1984, 82, 349-357)所述的方法, 并略有改进。

这些动物用戊巴比妥钠以 60 mg/kg 的比例经腹膜内麻醉, 切开气管并通以周围空气(Harward 呼吸器)。将一导管(PE10)放置在颈静脉中, 用于静脉内注射测定产品。将皮下针头放置在动物的四条腿上, 记录心电图(ECG), 经常 DII (Gould ES1000 或在 polygraphe Astromed 7400 上)。进行胸廓切开术之后, 将一线放置在左前下冠状动脉上, 靠近其起点, 与该动脉相连。该线的两端通过一塑料管, 并将其放置在心脏表面上, 正好在冠状动脉上。通过在线的末端施加一张力持续 5 分钟将该冠状动脉闭塞, 并通过释放该张力进行再输注。通过一恒温盖子对动物的温度进行控制并将其保持在 37 $^{\circ}$ C。

为了研究该静脉路径给药, 将产品溶于 75% PEG-400/蒸馏水的混合物中并在连接该动脉之前 5 分钟注射。产品以 0.1 ml/100 g 大鼠的

体积注射。对照组接收该溶剂。

为了研究口服路径给药，将产品悬浮于0.6%甲基纤维素中，并在连接该冠状动脉之前的120分钟通过管饲法对清醒动物给药。将产品以1 ml/100g大鼠的体积给药。对照组接收该溶剂。

5 在再输注期间通过ECG按照Lambeth Conventions (Cardiovasc, Res., 1988, 22, 447-455)分析以下心律失常(研究持续10分钟):

- 心室期外收缩(ESV),

- 心室心动过速(TV), 假定TV为至少4个ESV的演替群丛(Succession),

10 - 心室颤动(FV),

- 和通过致命心室颤动或通过心脏停搏的死亡率。

这些心律失常是以呈现该结果(频率)的动物的百分数表示的。

将这些动物分成4-10个动物一组。每只动物仅接收一种剂量产品。经静脉注射和口服一样，这些产品通过降低或消除FV的死亡率和频率来防止动物再输注心律失常。而且，当它们经静脉给药时，某些产品降低和/或消除这些TV和ESV的频率。

通过对人肝微粒体部分的体外代谢研究可以证实CYP 2D6的参与。最常用的观念是通过其特异性抑制剂抑制酶：以20倍的其 K_i 值使用奎尼丁，该 K_i 为相对酶的活性成分的抑制常数的绝对值。

20 在特异性代谢反应中，各种模型可以证实CYP 2D6的参与。

- 可以使用含所有人肝同种型并在有氧化还原辅因子(NADPH)并在有或没有20倍相对于CYP 2D6的 K_i 值的奎尼丁存在下培养的人肝微粒体部分。在有奎尼丁的情况下观察到代谢降低，可能与CYP 2D6同种型的抑制有关，因此使其能够参与到所研究的代谢路径中。

25 - 也可以使用由仅表达一同种型人细胞色素P-450 (GENTEST Corp.)的转染细胞制备的微粒体部分。

- 也可以使用能够进行相I和II代谢反应的原始培养物中的人肝细胞。在这种情况下，在有或没有奎尼丁，一种粉末状特异性CYP 2D6抑制剂，的情况下动力学地培养24小时。可以参见J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 321-332。

30 将本发明的化合物具体进行如下研究：

- 所述化合物与人肝微粒体部分和NADPH(氧化还原辅因子)以及

在有或没有奎尼丁的情况下培养。在有奎尼丁的情况下观察到的代谢抑制程度反映出 CYP 2D6 在所述化合物代谢中的参与程度。该方案可用于肝微粒体部分的代谢为一有效范围时(即大于或等于 10%的最初底物量)。

5 - 当所述化合物对肝微粒体的代谢太小, 以致不能定量精确抑制时, 或者当需要其它证明时, 在原始培养物中对人肝细胞动力学地进行 24 小时的其它、更深入的研究。然后通过可以在有奎尼丁存在下观察到的所述化合物的内部清除的降低证实 CYP 2D6 在整个肝代谢中的参与程度。

10 - 所得结果说明了, 本发明的化合物代谢程度低和/或 CYP 2D6 很少参与氧化过程。

这些化合物以其药理活性剂量没有观察到毒性信号, 因此其毒性可与其作为药品的用途相容。

15 本发明的化合物具有特殊的定义, 并且可以有益地用作药品, 特别是治疗希望降低免疫活性的病症, 以及与炎症性疾病有关的病症。作为非限制性导向, 可以提到的有: 具有自身免疫成分的病症, 例如类风湿关节炎、红斑狼疮; 因脱髓鞘引起的病症, 例如多发性硬化症、克罗恩氏病、特应性皮炎、糖尿病或移植排斥反应、移植物对抗宿主的反应、器官移植病症或牛皮癣、或其它自身免疫眼色素层炎、贝赫切特氏病和某些脊椎关节炎、动脉粥样硬化、哮喘、纤维化疾病、肺
20 特发性纤维症、胆囊纤维症、肾小球性肾炎、类风湿脊椎炎、骨关节炎、痛风、骨和软骨再吸收、骨质疏松症、佩吉特病、眼视网膜炎、细菌性休克、败血症、内毒素休克、成人呼吸窘迫综合征、石棉沉着病、石棉沉着病、肺结节病、大肠溃疡炎、肌萎缩侧索硬化、阿耳茨
25 海默氏病、帕金森氏病、散播性红斑狼疮、血动力学休克、局部缺血病(心肌梗塞、心肌局部出血、冠状血管痉挛、胸肌绞痛、心脏机能不全、心脏病发作)、局部缺血后再灌注发作、疟疾、分支杆菌感染、脑膜炎、麻风、病毒性感染(HIV, 巨细胞病毒、疱疹病毒)、与爱滋病有关的机会感染、结核病、牛皮癣、特应性皮炎和接触性皮炎、恶
30 病质和与辐射有关的损伤。

本发明的化合物也可用于限定肿瘤细胞增生的任何病理过程的治疗中。该细胞增生可以为激素敏感型或者可以是激素非敏感型。更

具体地说,可以设想这些化合物的用途的临床应用包括因肿瘤细胞增生导致的病症,特别是成神经胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、淋巴瘤、骨髓瘤、黑色素瘤、白血病、结肠癌、和结肠、上皮细胞、肝脏、肺、乳房、卵巢、胰腺、膀胱或前列腺癌。因此可以有益地使用本发明的化合物作为打算对抗肿瘤细胞增生的药品,特别是作为抗肿瘤剂或抗癌剂。

也可将它们用于心血管领域,更具体地说,用于治疗心律紊乱。

本发明的化合物在其神经保护性活性及其对细胞凋亡(l'apoptose)活性方面也是非常有益的。

10 本发明的化合物在治疗上述病症,以及打算治疗所述病症的药物的制备方面的用途,形成了本发明的组成部分。

本发明的目的因此还为含有本发明化合物和可药用的盐、其溶剂化物或水合物、以及合适赋形剂的药用组合物。

根据药用形式以及所需的给药方式选择所述的赋形剂。

15 在口服给药、舌下给药、皮下给药、肌肉内给药、静脉内给药、局部给药、气管内给药、鼻内给药、透皮给药、直肠给药或眼内给药用的本发明药用组合物中,上面式(I)或其可能的盐、溶剂化物或水合物的活性成分可以单位剂型给药,与常规药用载体混合,对预防或治疗上面紊乱或病症的动物或人给药。给药的适宜单位剂型包括口服途径形式如片剂、凝胶胶囊、粉剂、颗粒和口服溶液或悬液;舌下、口腔、气管内和鼻内给药形式;皮下、肌肉内或静脉内给药形式;和直肠给药形式。就局部涂敷而言,本发明的化合物可以乳膏、软膏、洗剂或滴眼剂使用。

25 为了获得所需的预防或治疗效果,活性成分的剂量可以为0.2mg-15mg/kg 体重/天。

每一单位剂量可以含有10mg-300mg,优选25mg-75mg活性成分和药用载体。该单位剂量可以每天给药1-5次,以便每天的给药量为10mg-1500mg,优选25mg-375mg。

30 当制备片剂形式的固体组合物时,将主要活性成分与药用载体混合,药用载体例如有明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石粉、阿拉伯胶等。这些片剂可以用蔗糖、纤维素衍生物或其它适宜材料包衣,或者它们可以经过处理,以便它们具有延长的或缓释的活性,以便它们

连续地释放预定量的活性成分。

通过将活性成分与稀释剂混合并将获得的混合物倒入软或硬凝胶胶囊中，从而获得凝胶胶囊制剂。

糖浆或酞剂形式或用于以液滴形式给药的制剂可以含有活性成分和甜味剂，优选无热值甜味剂，作为抗菌剂的羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯、以及增香剂和适宜的染料。

水分散性粉末或颗粒可以含有与分散剂、润湿剂或悬浮剂如聚乙烯吡咯烷酮、以及甜味剂或矫味剂混合的活性成分。

就直肠给药而言，使用在直肠温度下熔融的粘合剂如可可脂或聚乙二醇制备的栓剂。

就非肠道给药而言，使用水悬浮液、等渗生理盐水或可注射的无菌液，它们含有药用可兼容的分散剂和/或润湿剂，例如丙二醇或丁二醇。

活性成分还可以任选与一种或多种载体或添加剂，或者与例如聚合物或环糊精基质(贴剂，持续释放形式)配制成微胶囊的形式。

与上面的式(I)产品或其可药用的盐、溶剂化物和水合物一起，本发明的组合物可以含有可用于治疗上述病症的其它活性成分

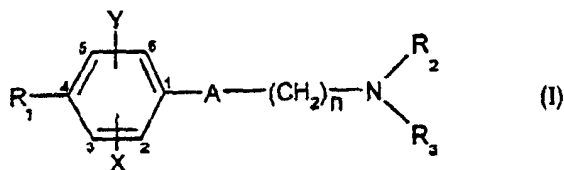
因此，本发明的目的还有混合含有几种活性成分的药用组合物，其中一种是本发明的化合物。

下面的制备和实施例非限制性地描述本发明。熔点是按照Micro-Köfler技术测定的。

除非另有说明，核磁共振谱(RMN)是在二甲亚砜中在200 MHz下获得的，并且化学位移是以p.p.m表示的。

下面所用的缩写如下：

s=单纯态；m=多重态；d=双重线态；t=三重线态；q=四重线态
化合物(I)中的苯基通常按照以下编号：



制备 1

1-溴-4-(1,1-二甲氧基乙基)苯; 化合物 Vp

(Vp): X=Y=H; Z=Br; P=CH₃

在室温下将 19.905g 1-(4-溴苯基)乙基酮、101.4 ml 甲醇、0.22g 对甲苯磺酸水合物和 19.9ml 原甲酸三甲酯的混合物搅拌 6 小时。溶液用 1%氢氧化钾的甲醇溶液中和,并在减压下浓缩。将所得油吸收到石油醚中,过滤除去沉淀物,滤液在减压下蒸发。将化合物 IVp 蒸馏提纯;产率=96%;沸点 (T_{bb}) =82℃ (在 0.03 mbar (1 mbar=1×10² 帕) 的压力下)。

制备 2

4,4-二甲基环己酮, 化合物 3.1

10 a) 4,4-二甲基环己-2-烯酮

在室温下将 1 ml 浓硫酸加入 450 ml 苯中的 81 ml 丁-3-烯-2-酮和 88 ml 2-甲基丙酸酐中,之后将反应混合物回流 13 小时,从而通过共沸夹带除去水。冷却到室温之后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用水洗涤。有机相用硫酸镁干燥,溶剂在减压下蒸发掉。蒸馏之后,分离 31.1g 所需化合物;沸点 (T_{bb}) =78℃ (在 22 mbar 的压力下)。

b) 在高压釜中在 5 bar 压力并有 1.6g 的 5%碳载钨存在下将 100 ml 戊烷中的 31.1g 4,4-二甲基环己-2-烯酮氢化。将反应混合物过滤并在减压下将溶剂蒸发掉。

20 制备 3

4-溴-3,5-二氯苯酚, 化合物 IXa.1

a) N-(3,5-二氯苯基)乙酰胺

将 200 ml 吡啶滴加到 3000 ml 氯仿中的 100g 3,5-二氯苯胺中,接着加入 90 ml 乙酸酐。在室温下将反应混合物搅拌 12 小时。在减压下将溶剂蒸发掉并,将所得残余物从 1000 ml 乙酸乙酯中再结晶;熔点 (F) =182℃。

b) N-(4-溴-3,5-二氯苯基)乙酰胺

在 6 小时内将稀释于 82 ml 乙酸中的 21.3 ml 溴加到 420 ml 乙酸中的 84.86 g N-(3,5-二氯苯基)乙酰胺和 34g 乙酸钠中。室温下 12 小时之后,在 50℃下将反应混合物加热 5 小时。在减压下将溶剂蒸发掉。所得残余物在异丙醇中再结晶; F=224℃。

c) 4-溴-3,5-二氯苯胺

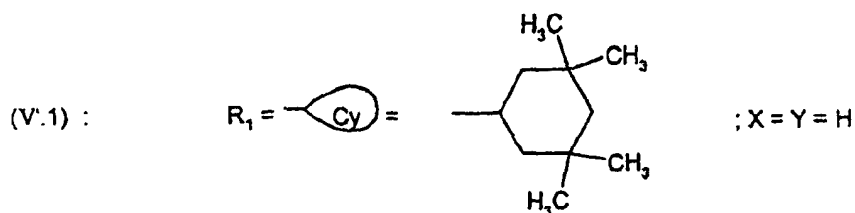
将 670 ml 乙二醇中的 202 g N-(4-溴-3,5-二氯苯基)乙酰胺和 220 g 氢氧化钠(以 50%水溶液)在 120℃下搅拌 5 小时,然后在室温下搅拌 12 小时。加入 3000 ml 水,将混合物过滤,有机相用硫酸镁干燥,在减压下将溶剂蒸发掉。所得残余物在环己烷中结晶; F=132

5 ℃。
d) 在 5℃下将 100 g 4-溴-3,5-二氯苯胺边搅拌边加入到 125 ml 水和 90 ml 浓硫酸的混合物中。将 230 g 碎冰加入到反应混合物中,接着加入在 70 ml 水中的 29 g 亚硝酸钠,并将该反应混合物搅拌 15 分钟。将该反应混合物快速加入到升温到 160℃且由 280 ml 浓硫酸和 200 ml 水组成的混合物中,并将该反应混合物在 160℃下搅拌 1 小时。将该反应混合物倒在水/碎冰混合物上并用二氯甲烷提取。有机相用硫酸镁干燥,并在减压下将溶剂蒸发掉。所得残余物在硅胶柱上通过色层法提纯,用 4/6(v/v)环己烷/二氯甲烷混合物洗脱。

¹H RMN: 10.5 (s, 1H); 7.0 (s, 2H)。

15 制备 4

1-[4-(1-羟基-3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]乙基酮, 化合物 V'.1

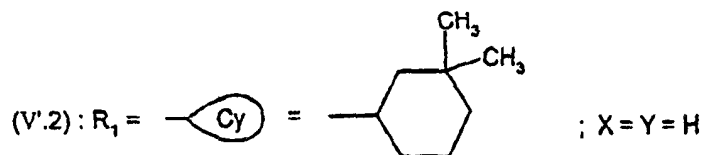


20 在-78℃下将 27.5 ml 于己烷中的 1.6 M 正丁基锂溶液滴加到 100 ml 四氢呋喃中的 10 g 1-溴-4-(1,1-二甲氧基乙基)苯(化合物 Vp)中。在该温度下将该反应混合物搅拌 2 小时。在 20 分钟内加入 20 ml 四氢呋喃中的 6.92 ml 3,3,5,5-四甲基环己酮溶液,并在-78℃下将该反应混合物搅拌 1 小时。恢复到室温之后,加入 140 ml 氯化铵饱和和水溶液。倾析分离,水相用二乙醚提取,将有机相合并,用硫酸镁干燥,在减压下将溶剂蒸发掉。所得油在硅胶柱上通过色层法提纯,用 95/5(v/v)环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱: 产率=88%; F=135

25 ℃。

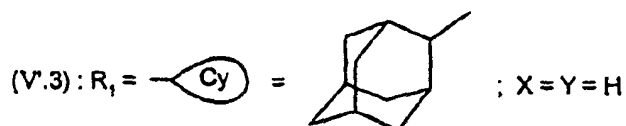
以相同方式制备以下化合物:

1-[4-(羟基-3,3-二甲基环己基)苯基]乙基酮, 化合物 V'.2



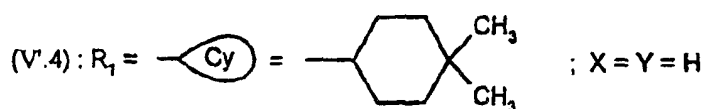
F = 99°C.

5 1-[4-(羟基金刚烷-2-基)苯基]乙基酮, 化合物 V'.3



^1H RMN: 7.9 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 4.8 (s, 1H); 2.6-1.4 (m, 18H).

1-[4-(羟基-4,4-二甲基环己基)苯基]乙基酮, 化合物 V'.4

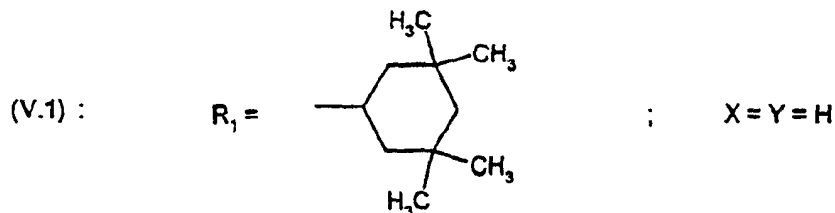


F = 88°C.

10

制备 5

1-[4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]乙基酮, 化合物 V.1



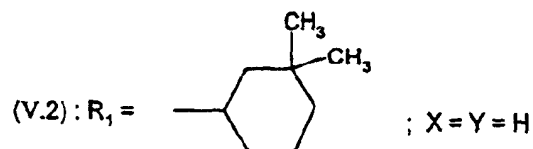
15 在 45 分钟内将 38.1 ml 一氯三甲基甲硅烷加入到 230 ml 无水乙腈中的 40.45 g 1-[4-(羟基-3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]乙基酮

(化合物 V'.1) 和 56.21 g 碘化钠的溶液中。在加入过程中，将温度保持在 35℃-40℃。搅拌 2 小时之后，加入 40 ml 乙腈和 39.4 ml 乙酸。接下来，在室温下边搅拌边按份地加入 29.4 g 细粉末锌。剧烈搅拌下将该混合物回流加热 4 小时。冷却到室温之后，通过硅藻土 (célite) 将反应介质过滤，然后用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤。在减压下将有机相浓缩并将所得油在硅胶柱上通过色层法提纯，用 95/5(v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱；产率=68%；F=54℃。

以相同方式获得以下化合物：

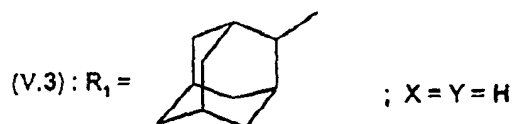
1-[4-(3,3-二甲基环己基)苯基]乙基酮，化合物 V.2

10



^1H RMN : 7.8 (d,2H) ; 7.2 (d,2H) ; 2.7 (m,1H) ; 2.5 (s,3H) ; 1.8-1.1 (m,8H) ; 1.0 (s,3H) ; 0.9 (s,3H).

1-(4-金刚烷-2-基苯基)乙基酮，化合物 V.3



F = 75°C.

15 制备 6

1-[4-(4,4-二甲基环己-1-烯基)苯基]乙基酮，化合物 VI.1

a) 1-[4-(1,1-二甲氧基乙基)苯基]-4,4-二甲基环己醇

在 -78℃ 下将 328 ml 环己烷中的 1.6 M 丁基锂溶液加入到 1100 ml 四氢呋喃中的 117 g 1-溴-4-(1,1-二甲氧基乙基)苯中，并在 -78℃ 下将该反应混合物搅拌 2 小时。在此相同温度下加入溶于 210 ml 四氢呋喃中的 66 g 4,4-二甲基环己烷溶液，在 -78℃ 下将该反应混合物搅拌 1 小时。加入碎冰将反应混合物水解。倾析有机相，将其用硫酸镁干燥，并在减压下将溶剂蒸发掉。所得化合物从 500 ml 正己烷

中再结晶; F=88℃.

- b) 在惰性环境下将 300 ml 二氯甲烷中的 99.32 g 1-[4-(1,1-二甲氧基乙基)苯基]-4,4-二甲基环己醇和 151 g 碘化钠加入到 600 ml 乙腈中, 并将反应混合物加热到 30℃. 加入 102 ml 氯化一氯三甲基甲硅烷, 接着在 65℃下分份加入 300 ml 乙腈和 47 ml 乙酸的混合物, 并在室温下将该反应混合物搅拌 12 小时. 将反应混合物过滤并用二氯甲烷提取. 所得残余物在硅胶柱上通过色层法提纯, 用 99/1(v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱.

制备 7

- 10 1-[4-(4,4-二甲基环己基)苯基]乙基酮, 化合物 V. 4

a) 1-(1,1-二甲氧基乙基)-4-(4,4-二甲基环己-1-烯基)苯

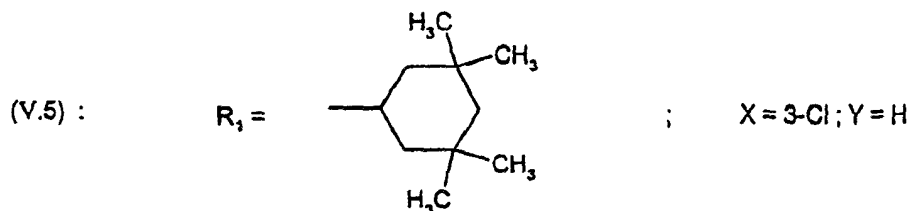
- 在室温和 0.5 g 对甲苯磺酸(PTSA)和 13ml 原甲酸三甲酯存在下将 250 ml 甲醇中的 36.13 g 1-[4-(4,4-二甲基环己-1-烯基)苯基]乙基酮(化合物 VI. 1)搅拌 12 小时. 在减压下将溶剂部分蒸发掉. 加入 50%甲醇中的氢氧化钾溶液, 然后在减压下将溶剂蒸发掉. 将所得残余物溶解于二异丙醚中, 然后在减压下将溶剂蒸发掉.

- b) 将 250 ml 甲醇中的 a) 中获得的化合物在有 3 g 5%碳载钯存在下进行氢化. 将反应混合物过滤, 在减压下将溶剂蒸发掉, 所得残余物溶解于二氯甲烷中. 在二氧化硅存在下将反应混合物搅拌 12 小时并过滤, 在减压下将溶剂蒸发掉, 所得残余物在硅胶柱上通过色层法提纯, 用 99/1(v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱; F=60℃.

制备 8

1-[3-氯-4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]乙基酮 (éthanone), 化合物 V. 5

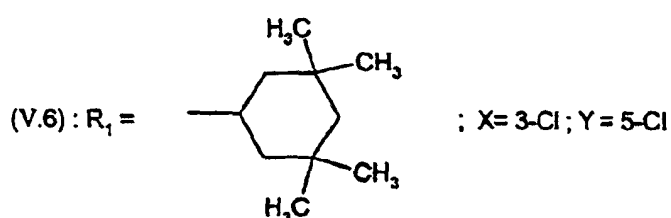
25



在惰性环境下于 0℃将 40.25 g 氯化铝加入到 350 ml 二氯甲烷中, 接着加入溶于二氯甲烷中的 5 g 1-[4-(3,3,5,5-四甲基环己基)

- 苯基]乙基酮(化合物 V. 1)。在 0℃下搅拌 2 小时之后, 将 17.1 ml 氯气($d=1.565$, 是在-78℃的液态下测定的)吹泡入该反应物中。恢复到室温之后, 在反应混合物中加入水/冰混合物。用二氯甲烷提取, 倾析、有机相用硫酸镁干燥并在减压下浓缩。残余物在硅凝胶柱上提纯, 用 7/3 (v/v) 环己烷/二氯甲烷混合物洗脱; 产率=74%; $F=64^{\circ}\text{C}$ 。通过色层法还将以下二氯化合物分离:

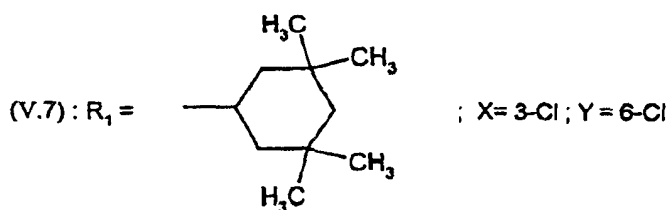
1-[3, 5-二氯-4-(3, 3, 5, 5-四甲基环己基)苯基]乙基酮, 化合物 V. 6



$^1\text{H RMN}$: 7.9 (s,1H); 7.8 (s,1H); 3.9 (m,1H); 2.5 (s,3H); 2.1 (m,2H); 1.2 (m,4H); 1.0 (s,6H); 0.9 (s,6H).

10

1-[3, 6-二氯-4-(3, 3, 5, 5-四甲基环己基)苯基]乙基酮, 化合物 V. 7

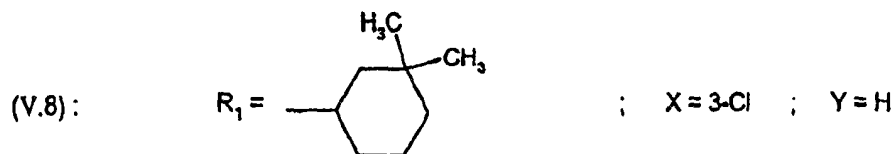


$^1\text{H RMN}$: 7.6 (s,1H); 7.2 (s,1H); 3.3 (m,1H); 2.6 (s,3H); 1.5 (m,2H); 1.2 (m,4H); 1.1 (s,6H); 0.9 (s,6H).

15

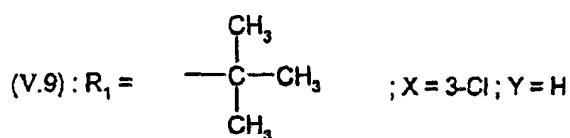
按照对化合物 V. 5 所述的操作步骤, 将以下化合物分离:

1-[3-氯-4-(3, 3-二甲基环己基)苯基]乙基酮, 化合物 V. 8



$^1\text{H RMN}$: 7.9 (1H,s) ; 7.8 (d,1H) ; 7.4 (d,1H) ; 3.1 (m,1H) ; 2.5 (s,3H) ; 1.8-1.1 (m,8H) ; 0.9 (s,3H) ; 0.8 (s,3H).

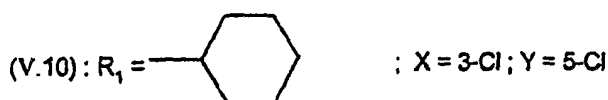
1-(3-氯-4-叔丁基苯基)乙基酮, 化合物 V. 9



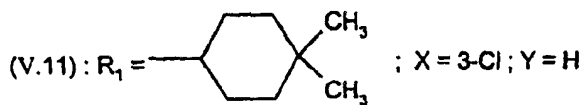
$^1\text{H RMN}$: 7.8 (s,1H) ; 7.7 (d,1H) ; 7.5 (d,1H) ; 2.5 (s,3H) ; 1.4 (s,9H).

5

1-(3,5-氯-4-环己基苯基)乙基酮, 化合物 V. 10



1-[3-氯-(4,4-二甲基环己基)苯基]乙基酮, 化合物 V. 11



$^1\text{H RMN}$: 7.9(s,1H) ; 7.8(d,1H) ; 7.5(d,1H) ; 2.8(m,1H) ; 2.5(s,3H) ; 1.8-1.1(m,8H) ; 0.95(s,3H) ; 0.9(s,3H)

制备 9

1-[(3-氯-4-羟基)苯基]乙基酮, 化合物 VII. 1

(VII. 1): X=3-Cl; Y=H

15 在惰性环境下将 167 g 三氯化铝加入到 500 ml 1,2-二氯乙烷中的 63.5 ml 2-氯-1-甲氧基苯中, 然后滴加溶于 200 ml 1,2-二氯乙烷中的 167 g 乙酰氯。在 45℃ 下将反应混合物加热 48 小时。将该反

应混合物倒在水/冰混合物上并用二氯甲烷提取，在减压下将溶剂蒸发掉，并将所得残余物在硅胶上通过色层法提纯，用 90/10 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。化合物 VII.1 从环己烷中再结晶； $F=107^{\circ}\text{C}$ 。

5 制备 10

环己基乙基丙-2-炔基胺，化合物 (4.1)

将 20 ml 80% 3-溴丙炔滴加到 300 ml 乙腈中的 30.3 ml 环己基乙胺和 29.7 g 碳酸钾中。在 50°C 下将该反应混合物加热 12 小时，并在 80°C 下加热 6 小时。将所得混合物过滤并在减压下将溶剂蒸发掉。化合物 V.1 通过蒸馏提纯。

$^1\text{H RMN}$: 3.3 (s,2H); 3.0 (s,1H); 2.5 (q,2H); 2.4 (m,1H); 1.8-1.1 (m,10H); 1.0 (t,3H)。

以相同方式制备以下化合物:

环己基甲基丙-2-炔基胺，化合物 4.2

15 环己基异丙基丙-2-炔基胺，化合物 4.3

制备 11

环己基乙基丁-3-炔基胺，化合物 (4.4)

a) 丁-3-炔(4-甲基苯基)磺酸酯

20 在 80°C 下将 74.8 g 甲苯磺酰氯加到 36 ml 吡啶中。将反应混合物冷却到 15°C ，然后加入 25 g 丁-3-炔-1-醇。在室温下将反应混合物搅拌 12 小时，然后在 15°C 下加入 70 ml 水，所得混合物用二乙醚提取，然后将有机相用稀硫酸水溶液洗涤，然后用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤。该有机相用硫酸钠干燥并在减压下将溶剂蒸发掉。

$^1\text{H RMN}$: 7.8(d,2H); 7.4(d,2H); 4.0(t,2H); 3.8(s,1H); 2.5(t,2H); 2.4(s,3H)

25

b) 将 100 ml 二甲基甲酰胺中的 57.9 g 在 a) 中获得的化合物、21.7 g 碳酸氢钠和 35.7 ml 环己基乙胺回流 12 小时。将该反应混合物倒入水中并用二乙醚提取。有机相用硫酸镁干燥，并在减压下将溶剂蒸发掉。蒸馏之后，将所需胺分离；沸点 (T_{Eb}) = $92-94^{\circ}\text{C}$ (在 13 mbar 的压力下)。

30

制备 12

4-乙酰基-2-氯苯基三氟甲基磺酸酯, 化合物 Va. 1

(Va. 1): X=3-Cl; Y=H; Z=OTf

在 0℃ 下将 26.2 ml 三氟甲基磺酸酐滴加到 700 ml 吡啶中的 26.7 g 1-[(3-氯-4-羟基)苯基]乙基酮(化合物 VII. 1)中。在 0℃ 下将反应混合物搅拌 36 小时, 在减压下将溶剂蒸发掉, 将残余物溶解于二氯甲烷中的 0.1 N 盐酸中。倾析, 有机相用硫酸镁干燥, 并在减压下将溶剂蒸发掉。所得残余物在硅胶柱上通过色层法提纯, 用 95/5 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。

10

 $^1\text{H RMN}$: 8.2 (s,1H); 8.0 (d,1H); 7.8 (d,1H).

以相同方式制备以下化合物:

4-乙酰基-2,6-二氯苯基三氟甲基磺酸酯, 化合物 Va. 2

(Va. 2): X=3-Cl ; Y=6-Cl ; Z=OTf

15

 $^1\text{H RMN}$: 8.2 (s,2H); 2.6 (s,3H).

4-溴-2-氯苯基三氟甲基磺酸酯, 化合物 IIIa. 1,

以 4-溴-2-氯苯酚为原料

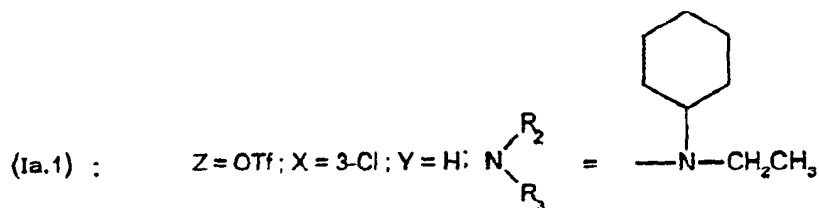
(IIIa. 1) x=3-Cl ; Y=H

20

 $^1\text{H RMN}$: 8.1 (s,1H); 7.7 (d,1H); 7.6 (d,1H).

制备 13

2-氯-4-[3-(环己基乙氨基)丙-1-炔基]苯基三氟甲基磺酸酯, 化合物 Ia. 1



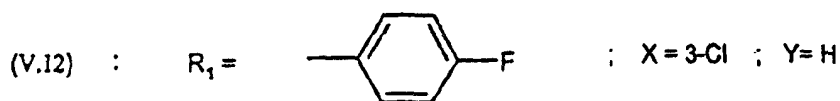
- 在惰性环境下将 2.14 g 环己基乙基丙-2-炔基胺 (化合物 VII. 1) 加到 4 g 4-溴-3-氯苯基三氟甲基磺酸酯 (化合物 IIIa. 1)、0.06g 碘化铜、10 ml 吡啶和 20 ml 三乙胺中, 接着加入 0.413 g 二氯二(三苯基膦)钯 VI 催化剂。将反应混合物回流加热 2 小时, 然后在室温下静置 12 小时。将所得混合物过滤并在减压下将溶剂蒸发掉。残余物在硅胶柱上通过色层法提纯, 用从 100/0 到 99/1 (v/v) 变化的二氯甲烷/乙醇混合物洗脱。所得化合物溶解于二氯甲烷中并过滤, 在减压下将溶剂蒸发掉; 产率=76%。

$^1\text{H RMN}$: 7.8 (s, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.5 (d, 1H); 3.6 (s, 2H); 2.6 (q, 2H); 2.4 (m, 1H); 1.9-1.1 (m, 10H); 0.9 (t, 3H).

10

制备 14

1-[3-氯-4-(4-氟苯基)苯基]乙基酮, 化合物 V. 12

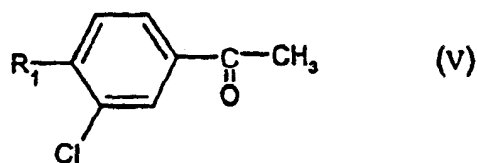


- 将 19.7 g 4-乙酰基-2-氯苯基三氟甲基磺酸酯 (化合物 X. 1)、10 g 4-氟苯磺酸、2 g 四(三苯基膦)钯、84.5 ml 水中的 17.9 g 碳酸钠、591 ml 甲苯、200 ml 乙醇和 5.51 g 氯化锂在惰性环境下于 60℃ 搅拌 8 小时。然后在室温下将反应混合物搅拌 12 小时。将所得混合物过滤并在减压下将滤液中的溶剂蒸发掉。所得残余物在硅胶柱上通过色层法提纯, 用 97/3 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱; 产率=94%。

$^1\text{H RMN}$: 8.0 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.3 (m, 2H); 2.6 (s, 3H).

以相同方式制备下表 1 中给出的化合物 V. 13-V. 17:

表 1



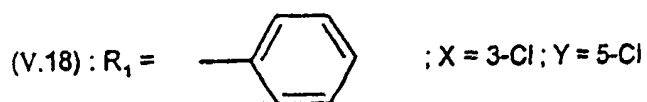
化合物	R ₁	¹ H RMN
V.13		8.1 (s,1H) ; 7.9 (d,1H) ; 7.5 (m,2H) ; 7.2 (m,3H) ; 2.6 (s,3H)
V.14		8.0 (s,1H) ; 7.9 (d,1H) ; 7.6 (m,3H) ; 7.3 (m,1H) ; 2.6 (s,3H)
V.15		8.0 (s,1H) ; 7.9 (d,1H) ; 7.6 (d,1H) ; 7.4-7.1 (m,3H) 2.6 (s,3H)
V.16		8.0 (s,1H) ; 7.9 (d,1H) ; 7.5 (m,5H) ; 2.6 (s,3H)

表 1 (续 1)

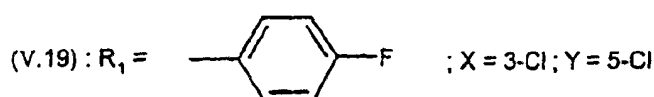
5

化合物	R ₁	¹ H RMN
V.17		8.0 (s,1H) ; 7.9 (d,1H) ; 7.5 (d,1H) ; 7.4 (m,2H) ; 7.0 (m,2H) ; 3.8 (s,3H) ; 2.6 (s,3H)

1-(2,6-二氯联苯基-4基)乙基酮, 化合物 V. 18

¹H RMN : 8.0 (s,2H) ; 7.4 (m,3H) ; 7.2 (m,2H) ; 2.6 (s,3H).

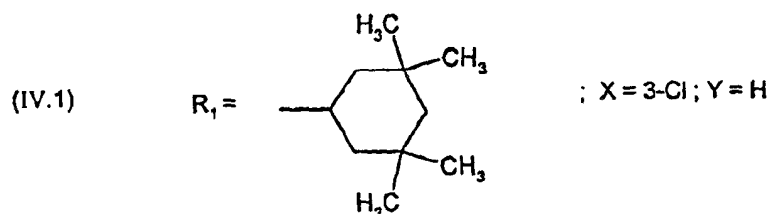
1-(2,6-二氯-4'-氟联苯基-4-基)乙基酮, 化合物 V. 19



$^1\text{H RMN}$: 8.0 (s,2H); 7.3 (m,4H); 2.6 (s,3H).

制备 15

5 3-氯-3-[3-氯-4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]丙烯醛, 化合物 IV. 1

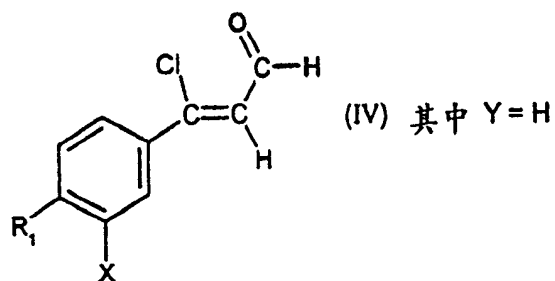


10 在 -5°C 至 2°C 的温度下将 3.51 ml 草酰氯滴加到 3.72 ml 二甲基甲酰胺和 20 ml 无水二氯甲烷的溶液中, 然后在室温下将反应混合物搅拌 30 分钟。再快速加入溶于 10 ml 二氯甲烷中的 3.92g 1-[3-氯-4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]乙基酮(化合物 V. 6)溶液, 之后在室温下将反应混合物搅拌 12 小时。将反应混合物倒入水/冰混合物中, 然后加入 20 ml 2.84 M 乙醇钠的水溶液。所得混合物用 50 ml 碳酸氢钠溶液和 50 ml 水洗涤, 倾析, 有机相用硫酸镁干燥并在减压下将溶剂蒸发掉。所得油在硅胶柱上通过色层法提纯, 用 97/3 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。

$^1\text{H RMN}$: 10.2 (d,1H); 7.7 (s,1H); 7.5 (d,1H); 7.3 (d,1H); 6.6 (d,1H); 3.4 (m,1H); 1.5 (m,2H); 1.3 (m,4H); 1.1 (s,6H); 0.9 (s,6H).

20 以相同方式制备下表 2 和 3 中给出的化合物 IV. 2-IV. 17:

表 2



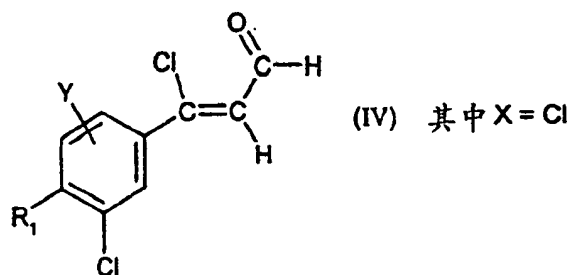
化合物	R ₁	X	F; °C 或 ¹ H RMN
IV.2		H	10.1 (d,1H) ; 7.8 (m,2H); 7.4 (m,2H) ; 6.9 (m,1H); 2.9 (m,1H) ; 1.4-0.8 (18H)
IV.3		H	146
IV.4		H	
IV.5		H	
IV.6		Cl	10.0(d,1H) ; 7.8(s,1H);7.7(d,1H) ; 7.4(d,1H) ; 7.0(d,1H) ; 3.1(m,1H) ; 1.8- 1.1(m,8H) ;1.0(s,3H) ; 0.9(s,3H)
IV.7		Cl	
IV.8		Cl	139
IV.9		Cl	

表 2 (续 1)

化合物	R ₁	X	F; °C 或 ¹ H RMN
IV.10		Cl	
IV.11		Cl	
IV.12		Cl	
IV.13		Cl	10.1(d,1H) ; 8.0(s,1H) ; 7.9(d,1H) ; 7.6-7.3(m,3H) ; 7.1(m,2H) ; 7.0(d,1H);3.8(s,3H)
IV.14		Cl	10(d,1H) ; 7.9(s,1H) ; 7.8(d,1H) ; 7.5(d,1H) ; 7.0(d,1H) ; 4.8(m,1H) ; 1.7-1.1(m,8H) ; 0.95(s,3H) ; 0.9(s,3H)

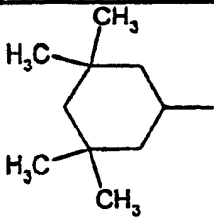
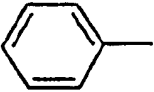
表 3

5



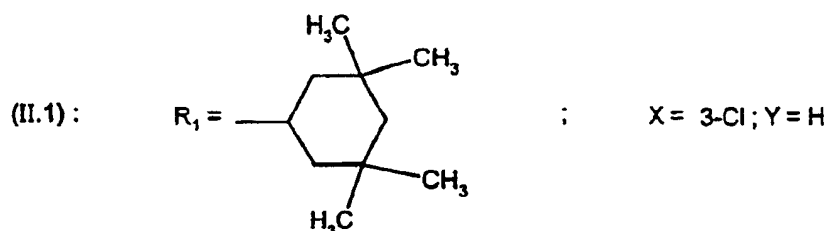
化合物	R ₁	Y	F; °C 或 ¹ H RMN
IV.15		5-Cl	10.1 (d,1H) ; 8.0 (s,1H) ; 7.9 (s,1H) ; 7.1 (d,1H) ; 3.9 (m,1H) ; 2.1 (m,2H) ; 1.3 (m,4H) ; 1.1 (s,6H) ; 0.9 (s,6H)

表 3 (续 1)

化合物	R ₁	Y	F; °C 或 ¹ H RMN
IV.16		6-Cl	10.0 (d,1H); 7.8-7.4 (m,2H); 6.6 (d,1H); 3.2 (m,1H); 1.6-1.2 (m,6H); 1.0 (s,6H); 0.9 (s,6H)
IV.17		5-Cl	108

制备 16

- 5 3-氯-4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基乙炔, 化合物 II. 1



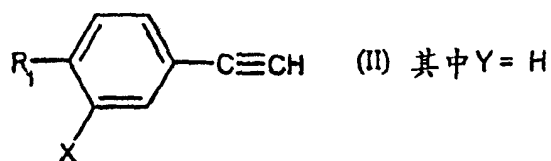
- 10 在惰性环境和剧烈搅拌下将 5.3 g 氢氧化钠溶于 150 ml 水中。加入 80 ml 1,4-二噁烷并将该混合物加热回流。快速加入溶于 130 ml 1,4-二噁烷的 15 g 3-氯-3-[3-氯-4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]丙烯醛(化合物 IV. 1)溶液, 将反应混合物保持回流 1 小时。恢复到室温之后, 将反应混合物倒入大量二氯甲烷中。倾析, 有机相用硫酸镁干燥并在减压下将溶剂蒸发掉。残余物在硅胶柱上通过色谱法提纯, 用环己烷洗脱; 产率=80%。

15

¹H RMN: 7.5 (s,1H); 7.3 (m,2H); 4.2 (s,1H); 3.2 (m,1H); 1.4 (m,2H); 1.2 (m,4H); 1.0 (s,6H); 0.9 (s,6H).

以相同方式制备下表 4 和 5 中给出的化合物 II. 2-II. 15:

表 4



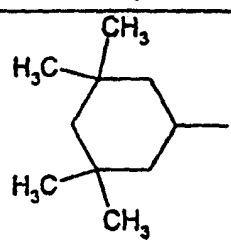
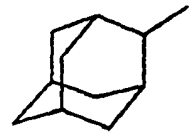
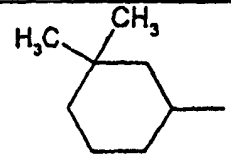
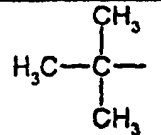
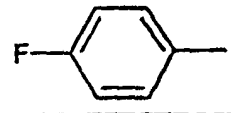
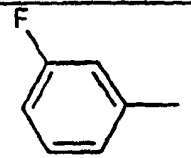
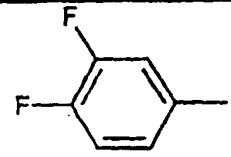
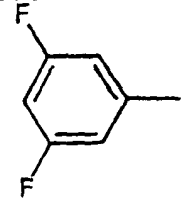
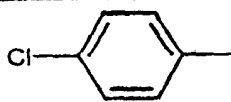
化合物	R ₁	X	F; °C 或 ¹ H RMN
II.2		H	7.3 (d,2H); 7.2 (d,2H); 4.1 (s,1H); 2.9 (m,1H); 1.5-1.1 (m,6H); 1.0 (s,6H); 0.9 (s,6H)
II.3		H	
II.4		Cl	7.4 (s,1H); 7.3 (d,1H); 7.2 (d,1H); 4.0 (s,1H); 3.0 (m,1H); 1.7-1.0 (m,8H); 0.9 (s,3H); 0.8 (s,3H)
II.5		Cl	7.4 (m,3H); 4.2 (s,1H); 1.3 (s,9H)
II.6		Cl	7.6 (s,1H); 7.4 (m,6H); 4.3 (s,1H)
II.7		Cl	7.7 (s,1H); 7.5 (m,3H); 7.3 (m,3H); 4.3 (s,1H)
II.8		Cl	7.7 (s,1H); 7.5 (m,4H); 7.3 (m,1H); 4.3 (s,1H)
II.9		Cl	
II.10		Cl	78

表 4 (续 1)

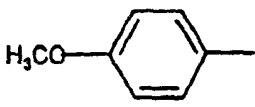
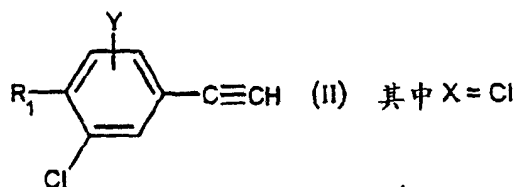
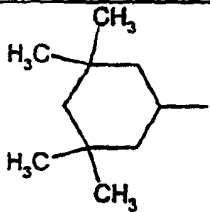
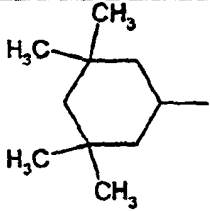
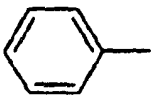
化合物	R ₁	X	F ; °C 或 ¹ H RMN
II.11		Cl	7.6 (s,1H) ; 7.4 (d,1H) ; 7.3 (m,3H) ; 7.0 (d,2H) ; 4.3 (s,1H) ; 3.8 (s,3H)
II.12		Cl	7.5(s,1H) ; 7.4(m,2H) ; 4.2(s,1H) ; 2.8(m,1H) ; 1.7-1.2(m,8H) 0.95(s,3H) ; 0.9(s,3H)

表 5

5



化合物	R ₁	Y	F ; °C 或 ¹ H RMN
II.13		5-Cl	7.6 (s,1H); 7.5 (s,1H) ; 4.4 (s,1H) ; 3.9 (m,1H) ; 2.0 (t,2H) ; 1.2 (m,4H) ; 1.1 (s,6H) ; 0.9 (s,6H)
II.14		6-Cl	7.6 (s,1H) ; 7.4 (s,1H) ; 4.6 (s,1H) ; 3.2 (m,1H) ; 1.5-1.1 (m,6H) ; 1.0 (s,6H) ; 0.9 (s,6H)
II.15		5-Cl	7.7 (s,2H) ; 7.4 (m,3H) ; 7.2 (d,2H) ; 4.5 (s,1H)

制备 17

3,5-二氟苯硼酸, 化合物 2.1

在-78℃下将 91.5 ml 叔丁基锂加到 300 ml 二乙醚中的 20 g 1-
 10 溴-3,5-二氟苯中。在-78℃下将反应混合物搅拌 1 小时, 然后加入
 14.2 ml 硼酸三乙酯。在-78℃下将反应混合物搅拌 1 小时, 然后在

室温下搅拌 12 小时。加入 200 ml 的 1N 盐酸水溶液。所得混合物用二乙醚提取，有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤并用硫酸镁干燥，在减压下将溶剂蒸发掉。残余物溶解于环己烷中并通过过滤分离所得沉淀物。

5

$^1\text{H RMN}$: 7.4 (m, 3H); 7.2 (m, 2H).

制备 18

4-溴-3-氯苯乙酮，化合物 Va. 3

(Va. 3); X=3-Cl ; Y=H ; Z=Br

- 10 在 0℃ 下将 250 ml 二氯甲烷中的 100 g 4-溴苯乙酮溶液滴加到 600 ml 二氯甲烷中的 133.34 g 氯化铝中。在 0℃ 下搅拌 2 小时之后，在 0℃ 下将 28.3 ml 预先冷冻过的 (-75℃) 氯吹泡于该介质中。在室温下将反应混合物搅拌 12 小时，然后水解。倾析，用二氯甲烷提取，有机相用硫酸镁干燥，在减压下将溶剂蒸发掉。所得残余物在己烷中重结晶；产率=57%；F=80℃。

15

制备 19

3-氯-3-(4-溴-3-氯苯基)丙烯醛，化合物 IVa. 1

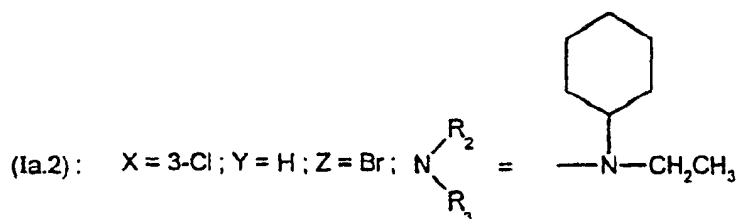
(IVa. 1): X=3-Cl ; Y=H ; Z=Br

- 20 在 3-6℃ 的温度和剧烈搅拌下将 15.08 ml 草酰氯加到 200 ml 二氯甲烷中的 16 ml 二甲基甲酰胺中。恢复到室温之后，将混合物搅拌 30 分钟，之后加入 40 ml 二氯甲烷中的 13.4 g 4-溴-3-氯苯乙酮(化合物 Va. 3)溶液中。在室温下将反应混合物搅拌 12 小时，然后加入 50 ml 水中的 18.9 g 乙酸钠溶液使反应混合物水解。室温下搅拌 30 分钟之后倾析，用二氯甲烷提取，有机相用硫酸镁干燥并在减压下将溶剂蒸发掉。所得残余物用环己烷重结晶；产率=87%；F=134℃。

25

制备 20

[3-(4-溴-3-氯苯基)丙-2-炔基]环己基乙胺，化合物 Ia. 2



a) 1-溴-2-氯-4-乙炔基苯

在惰性环境下将 40 g 氢氧化钠溶于 230 ml 水中，加入 120 ml 1,4-二噁烷并将反应混合物加热到 80℃。加入溶于 400 ml 1,4-二噁烷中的 17.5 g 3-氯-3-(4-溴-3-氯苯基)丙烯醛溶液，并在 80℃ 下将反应混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却到室温，然后加入 2300 ml 二氯甲烷。倾析，有机相用水洗涤并用硫酸镁干燥。将溶于二氯甲烷/1,4-二噁烷的该化合物溶液就此用于下一步。

10 b) [3-(4-溴-3-氯苯基)丙-2-炔基]环己基乙胺

将 36% 甲醛水溶液加到 400 ml 1,2-二甲氧基乙烷中的 10.36 ml 乙基环己胺中。在 0.54 g 氯化铜 II 二水合物存在下将该溶液加到上面获得的化合物溶液中。在回流下将反应混合物搅拌 4 小时，然后回复至室温。将所得混合物过滤，在减压下将溶剂蒸发掉，然后将所得残余物在硅胶柱上通过色层法提纯，用 99/1 (v/v) 二氯甲烷/乙醇混合物洗脱。所得化合物溶解于二乙醚中并将氯化氢以泡吹入。将所得沉淀过滤出来并干燥，得到为盐酸盐形式的化合物。

$^1\text{H RMN}$: 7.7 (d,1H); 7.6 (s,1H); 7.2 (d,1H); 3.5 (s,2H); 2.6 (q,2H); 2.4 (m,1H); 1.8-1.1 (m,10H); 0.9 (t,3H).

20 制备 21

2-氯-4-(4,4-二甲基环己基)苯酚，化合物 IX.1

a) 2-氯-4-(1-羟基-4,4-二甲基环己基)苯酚

在 -78℃ 下将 100 ml 己烷中的 1.6 M 正丁基锂溶液加到 150 ml 四氢呋喃中的 15.1 g 4-溴-2-氯苯酚中，并在 -78℃ 下将该反应混合物搅拌 1 小时。加入 10.1 g 4,4-二甲基环己酮(化合物 3.1)，将该反应混合物在 -78℃ 下再搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌 12 小时。

反应混合物用 1N 盐酸溶液水解并用乙酸乙酯提取。有机相用硫酸镁干燥，并在减压下将溶剂蒸发掉。所得固体在硅凝胶柱上通过色层法提纯，用从 98/2 到 90/10 (v/v) 变化的环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。得到 11.8 g 固体。

5

$^1\text{H RMN}$: 7.4(s,1H) ; 7.2(d,2H) ; 6.9(d,2H) ; 4.5(s,1H) ; 1.9-1.1(m,8H) ; 0.9(s,6H)

b) 50ml 57% 氢碘酸水溶液加到 200 ml 乙酸中的 11.8 g 2-氯-4-(1-羟基-4,4-二氯环己基) 苯酚中。将反应混合物回流 3 小时，并在减压下将溶剂蒸发掉。加入 40% 氢氧化钠水溶液、碳酸钠水溶液和硫酸氢钠水溶液，所得混合物用二乙醚提取。有机相经硫酸镁干燥，并在减压下将溶剂蒸发掉。所得化合物在硅凝胶柱上通过色层法提纯，用 95/5 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。

10

$^1\text{H RMN}$: 9.8(s,1H) ; 7.1(s,1H) ; 7(d,1H) ; 6.9(d,1H) ; 1.9(m,1H) ; 1.6-1.2(m,8H) ; 0.9(s,6H)

15

按照相同步骤制备化合物 IX. 2-IX. 4:
4-(金刚烷-2-基)-3,5-二氯苯酚，化合物 IX. 2
是由化合物 IXa. 1 和金刚烷-2-酮获得的

$^1\text{H RMN}$: 10.1(s,1H) ; 6.8(s,2H) ; 3.4(s,1H) ; 2.4(s,2H) ; 2.3-1.4(m,12H)

20

4-(金刚烷-2-基) 苯酚，化合物 IX. 3

$^1\text{H RMN}$: 9.1(s,1H) ; 7.1(d,2H) ; 6.7(d,2H) ; 2.8(s,1H) ; 2.4(s,2H) ; 1.9-1.4(m,12H)

4-(金刚烷-2-基)-3-氯苯酚，化合物 IX. 4

$^1\text{H RMN}$: 9.8(s,1H) ; 7.1(s,1H) ; 7.0(d,1H) ; 6.9(d,1H) ; 2.8(s,1H) ; 2.3(m,2H) ; 1.9(m,5H) ; 1.7(m,5H) ; 1.5(m,2H)

25

制备 22

4-(四氢吡喃-4-基)苯酚, 化合物 IX. 5

a) 4-(3,6-二氢吡喃-4-基)苯酚

5 在-40℃下,向溶于 150 ml 四氢呋喃中的 12.7 g 4-溴苯酚中加入溶于 100 ml 的己烷中的 1.6 M 丁基锂,接着加入 8.1 g 4-四氢吡喃酮。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时,然后用 1 N 盐酸水解。所得混合物用二乙醚提取几次,有机相用硫酸镁干燥,并在减压下将溶剂蒸发掉。所得固体在硅胶柱上通过色层法提纯,用从 90/10 到 80/20 (v/v) 变化的环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。

10

$^1\text{H RMN}$: 9.4(s,1H); 7.2(d,1H); 6.7(d,1H); 6.0(t,1H); 4.1(d,2H); 3.7(t,2H); 2.4(t,2H)

b) 在有 550 mg 的 10%碳载钨存在下在 100 ml 甲醇中将 5.5 g 4-(3,6-二氢吡喃-4-基)苯酚氢化 3 小时。将混合物过滤,然后在减压下将溶剂蒸发掉。

$^1\text{H RMN}$: 9.1(s,1H); 7(d,2H); 6.6(d,2H); 3.9(m,2H); 3.4(m,2H); 2.6(m,1H); 1.6(m,4H)

15

以相同方式制备以下化合物:

4-(4,4-二甲基环己基)苯酚, 化合物 IX. 6

$^1\text{H RMN}$: 9(s,1H); 7(d,2H); 6.7(d,2H); 2.2(m,1H); 1.6-1.2(m,8H); 0.9(s,6H)

20

制备 23

4-(金刚烷-2-基)-3,5-二氟苯酚, 化合物 IX. 7

a) 2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)金刚烷-2-醇

由 4-溴-3,5-二氟苯基甲基醚和在 1 当量正丁基锂存在下按照制备 22a) 中所述的步骤获得。

25

b) 在回流温度下将 19 g 上面步骤中获得的产物、200 ml 氢碘酸和 200 ml 乙酸搅拌 1 夜。回复到室温之后,将该反应混合物倒入碎冰/ NaHSO_3 混合物中。用 1N 氢氧化钠 (soude) 溶液中和之后,所

得混合物用二氯甲烷提取。有机相用硫酸镁干燥，并在减压下将溶剂蒸发掉。

制备 24

2-氯-4-(4,4-二甲基环己基)苯基三氟甲基磺酸酯，化合物
5 III.1

在 5℃ 下将 8.2 ml 三氟甲基磺酸酐加到 60 ml 吡啶中的 9.7 g 2-氯-4-(4,4-二甲基环己基)苯酚(化合物 IX.1)中，并在 0℃ 下将反应混合物静置 30 分钟，然后在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物水解，然后用二氯甲烷提取。有机相用硫酸镁干燥，并在减压下将溶剂蒸发掉。所得残余物溶解于甲苯中，然后在减压下将溶剂蒸发掉。所得残余物在硅胶柱上通过色层法提纯，用从 100/0 到 99/1 (v/v) 变化方式的环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。获得 15 g 该化合物。

$^1\text{H RMN}$: 7.7(s,1H) ; 7.5(d,1H) ; 7.4(d,1H) ; 2.5(m,1H) ; 1.6-1.2(m,8H) ; 0.92(s,3H) ; 0.86(s,3H).

15 按照相同步骤制备化合物 III.2-III.7:

4-(金刚烷-2-基)-3,5-二氯苯基三氟甲基磺酸酯，化合物 III.2

$^1\text{H RMN}$: 7.7(d,1H) ; 7.6(d,1H) ; 3.6(m,1H) ; 3.0-1.0(m,14H)

4-(金刚烷-2-基)苯基三氟甲基磺酸酯，化合物 III.3

20

$^1\text{H RMN}$: 7.5(d,2H) ; 7.4(d,2H) ; 3.0(s,1H) ; 2.4(s,2H) ; 1.9(m,5H) ; 1.8-1.5(m,7H)

4-(金刚烷-2-基)-3-氯苯基三氟甲基磺酸酯，化合物 III.4

$^1\text{H RMN}$: 7.6-7.4(m,3H) ; 3.0(s,1H) ; 2.4(m,2H) ; 1.9(m,5H) ; 1.8-1.4(m,7H)

25

4-(金刚烷-1-基)苯基三氟甲基磺酸酯，化合物 III.5

$^1\text{H RMN}$: 7.5(d,2H) ; 7.3(d,2H) ; 2.1(m,3H) ; 1.8(m,6H) ; 1.7(m,6H)

4-(四氢吡喃-4-基)苯基三氟甲基磺酸酯, 化合物 III.6

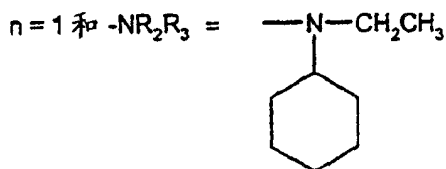
$^1\text{H RMN}$: 7.4(s,4H); 3.9(m,2H); 3.4(m,2H); 2.8(m,1H); 1.7(m,4H)

4-(4,4-二甲基环己基)苯基三氟甲基磺酸酯, 化合物 III.7

5

$^1\text{H RMN}$: 7.4-7.3(m,4H); 2.6(m,1H); 1.6-1.2(m,8H); 0.93(s,3H); 0.90(s,3H)

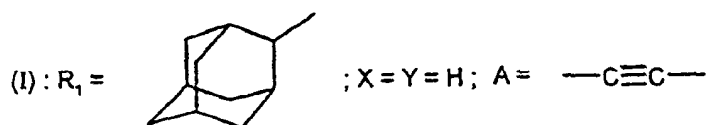
除非另有说明, 下面实施例的化合物都是式(I)的化合物, 其中:



10

实施例 1

[3-(4-金刚烷-2-基苯基)丙-2-炔基]环己基乙胺盐酸盐



15 将 8.6 ml 36% 甲醛加到 100 ml 1,2-二甲氧基乙烷中的 11.2 ml 环己基乙胺中, 并在室温下连续搅拌 2 小时。将该溶液加到 400 ml 1,2-二甲氧基乙烷中的 16 g 2-(4-乙基苯基)金刚烷(化合物 II.3) 和 0.58 g 氯化铜 II 二水合物的混合物中。将反应混合物加热回流 2 小时, 然后在减压下将溶剂蒸发掉。所得化合物溶解于二乙醚中, 通
20 入氯化氢, 将所得沉淀物过滤出来并干燥; $F=24^\circ\text{C}$ (HCl , 0.5 H_2O)。

以相同方式制备下面给出的实施例 2-12 的化合物。

实施例 2

[3-[4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]丙-2-炔基]环己基乙胺盐酸盐

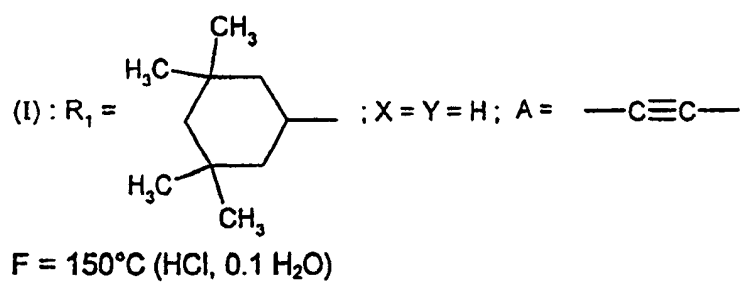
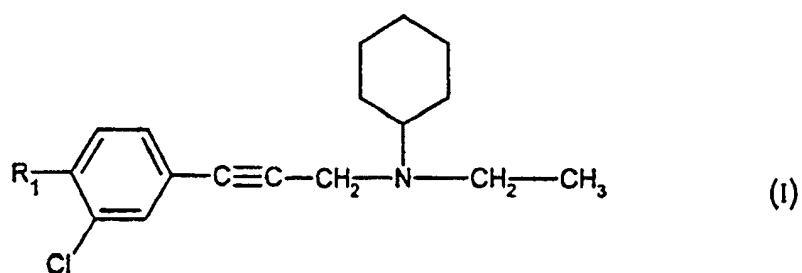


表 6



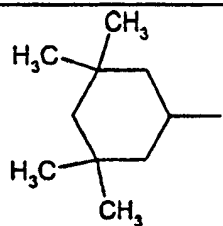
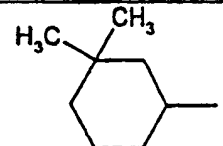
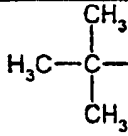
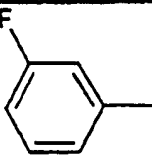
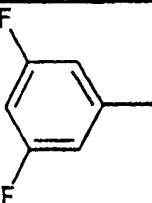
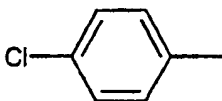
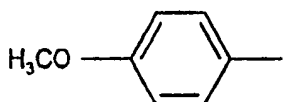
实施例	R_1	$F; ^{\circ}\text{C}$ (盐, 水合物)
3		99 HCl
4		137 HCl
5		156 HCl 0.1 H_2O
6		148 HCl 0.2 H_2O

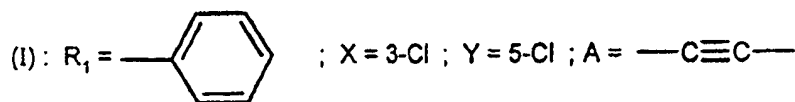
表 6 (续 1)

实施例	R ₁	F; °C (盐, 水合物)
7		130 HCl 0.2 H ₂ O
8		0.96(t,3H); 1.2-1.8(m,11H); 2.6(q,2H); 3.6(s,1H) 7.1-7.4(m,5H); 7.6(s,1H)
9		172 HCl
10		50 (糊状) HCl 0.7 H ₂ O
11		(a) HCl

(a) ¹H RMN : 7.4(m,2H) ; 7.3(d,1H) ; 3.6(s,2H) ; 3.4(m,1H) ; 2.8(m,1H) ; 2.6(q,2H) ; 1.3-0.9(m,27H)

实施例 12

5 [3-(2,6-二氯联苯-4-基)丙-2-炔基]环己基乙胺盐酸盐

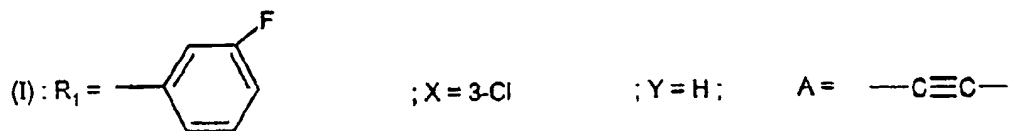


F = 205°C (HCl).

实施例 13

化合物与实施例 7 中的相同, 但是以不同方式制备。

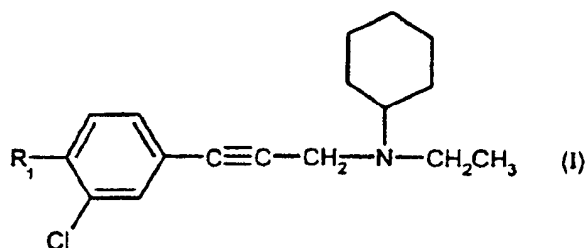
10 3-(2-氯-3'-氟联苯-4-基)丙-2-炔基]环己基乙胺盐酸盐

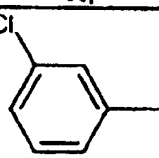
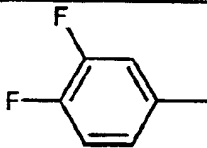


在惰性环境下将 3.4 g 2-氯-4-[3-(环己基乙氨基)丙-1-炔基]苯基三氟甲基磺酸酯(化合物 Ia. 1)、1.23 g 3-氯苯硼酸、10.4 ml 水中的 2.2 g 碳酸钠、0.68 g 氯化锂、75 ml 甲苯、25 ml 乙醇和 0.7 g 四(三苯基膦)钯回流搅拌 4 小时。将所得混合物过滤，在减压下将溶剂蒸发掉并将所得残余物在硅胶柱上通过色层法提纯，用 99/1 (v/v) 二氯甲烷/乙醇混合物洗脱。所得化合物溶解于二乙醚中并通入氯化氢。将所得混合物过滤并在减压下将溶剂蒸发掉。F=130 °C (HCl, 0.2 H₂O)。

以相同方式制备下面实施例 14 和 15 中的化合物：

表 7

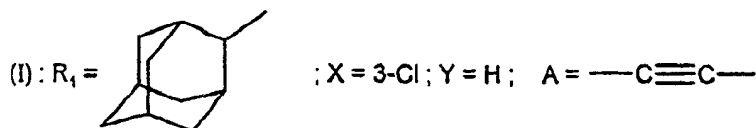


实施例	R_1	F; °C (盐, 水合物)
14		155 HCl
15		139 HCl 0.3 H ₂ O

15

实施例 16

[3-(4-金刚烷-2-基-3-氯苯基)丙-2-炔基]环己基乙胺盐酸盐



a) 2-{2-氯-4-[3-(环己基乙氧基)丙-1-炔基]苯基}金刚烷-2-醇

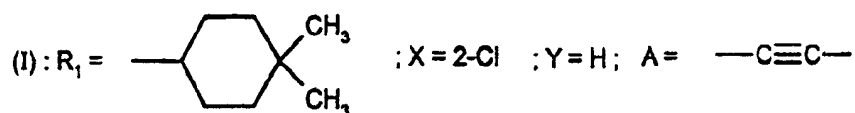
- 5 将[3-(4-溴-3-氯苯基)丙-2-炔基]环己基乙胺盐酸盐用醚中的1N氢氧化钠溶液处理,得到其碱。在-75℃下将30.5 ml 己烷中的15%正丁基锂溶液加到200 ml 二乙醚中的17.5 g [3-(4-溴-3-氯苯基)-丙-2-炔基]环己基乙胺中,并在-75℃下连续搅拌1小时30分钟。仍然在-75℃下,加入100 ml 二乙醚中的7.51 g 金刚烷-2-酮,然后在-75℃下将反应混合物搅拌2小时。

15 将反应混合物回复到室温并连续搅拌1小时。将反应混合物水解并用二乙醚提取,有机相经硫酸镁干燥并在减压下将溶剂蒸发掉。所得残余物在硅胶柱上经色层法提纯,并用从100/0到99/1 (v/v)变化方式的二氯甲烷/乙醇混合物洗脱。将所得化合物直接用于下一步。

- 20 b) 9.78g 碘化钠加到50 ml 乙腈和25 ml 二氯甲烷中的11.12 g 上面获得的化合物中,接着加入6.63 ml 一氯三甲基硅烷。在30℃下将反应混合物搅拌2小时,接着加入25 ml 乙腈、5.12 g 锌粉末和2.99 ml 乙酸。在80℃下将反应混合物加热3小时,使其回复到室温,过滤,用二乙醚洗涤并用二氯甲烷提取,在减压下将溶剂蒸发掉。所得残余物在硅胶柱上通过色层法提纯,用97/3 (v/v)甲苯/乙醇混合物洗脱,然后用92.5/7.5 (v/v)环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。所得化合物溶解于二乙醚中,通入氯化氢气体制备其盐酸盐,将所得沉淀物过滤出来并干燥; F=110℃ (HCl, 0.3 H₂O)。

25 实施例 17

{3-[4-(4,4-二甲基环己基)-2-氯苯基]丙-2-炔基}环己基乙胺盐酸盐



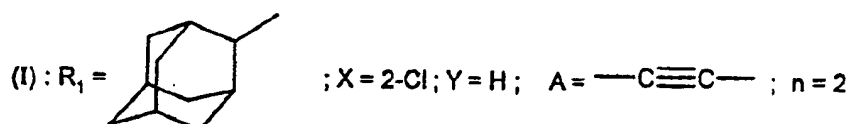
在惰性环境下将 1.42 g 二氯二(三苯基膦)钯加到 8.03 g 环己基
 乙基丙-2-炔基胺(化合物 4.1)、15 g [4-(4,4-二甲基环己基)-2-
 5 氯苯基]三氟甲基磺酸酯(化合物 III.1)、0.19 g 碘化铜、200 ml 三
 乙胺中的 3.4 g 氯化锂和 100 ml 吡啶中。将反应混合物加热回流 12
 小时。在减压下将溶剂蒸发掉,并将所得残余物在硅胶柱上通过色
 层法提纯,用从 95/5 到 90/10 (v/v)变化方式的环己烷/乙酸乙酯混
 合物洗脱。所得残余物溶解于二乙醚中。过滤分离出该盐酸盐,然后
 10 通入氯化氢气体。所得残余物由乙酸乙酯重结晶。

$^1\text{H RMN}$: 11(s,11H) ; 7.6-7.4(m,2H) ; 7.3(d,1H) ; 4.3(s,2H) ; 3.2(m,2H) ; 1.5(m,1H) ;
 2.2-1.1(m,22H) ; 0.9(d,6H).

以相同方式制备下面实施例 18-28 的化合物:

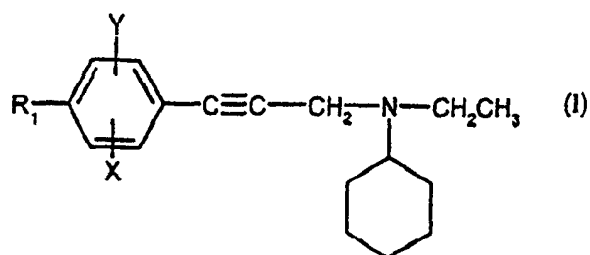
实施例 18

15 [4-(4-金刚烷-2-基-2-氯苯基)丁-3-炔基]环己基乙胺盐酸盐



$^1\text{H RMN}$: 7.5(d,1H) ; 7.4(s,1H) ; 7.3(d,1H) ; 3.4-3.2(m,4H) ; 3.1(m,2H) ; 3.0(s,1H) ;
 2.4(s,2H) ; 2.0-2.1(m,26H).

表 8



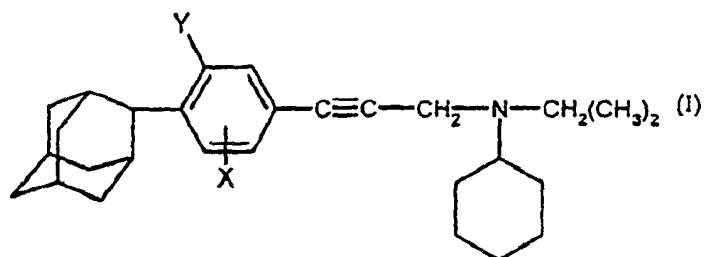
实施例	R ₁	X	Y	F; °C 或 ¹ H RMN (盐, 水合物)
19		3-Cl	5-Cl	7.5(d,1H); 7.2(d,1H); 4.3(s,2H); 3.3(m,3H); 2.6-1.1(m,28H) HCl
20		H	H	186 HCl 0.8 H ₂ O
21		H	H	134
22		H	H	152 HCl

表 8 (续 1)

实施例	R ₁	X	Y	F; °C 或 ¹ H RMN (盐, 水合物)
23 ^(a)		3-Cl	6-Cl	196 HCl
24		3-F	5-F	132 HCl
25		3-Cl	5-Cl	210 HCl

^(a) 使用 4-溴-3-甲氧基苯酚为原料根据实施例 17 相同的合成方案
5 而制备 (J. Am. Chem. Soc. 1926, 48, 3129)

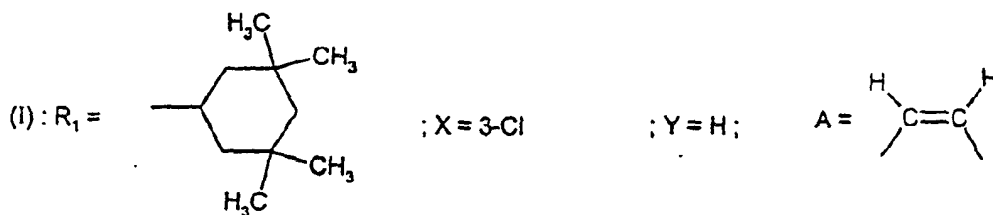
表 9



实施例	X	Y	sel	¹ H RMN
26	H	H	HCl	10.3(s,1H) ; 7.4(m,4H) ; 4.3(s,2H) ; 3.8(m,1H) ; 2.4(s,2H) ; 2.1-1.1(m,30H)
27	2-Cl	H	HCl	10.4(s,1H) ; 7.6(d,1H) ; 7.5(s,1H) ; 7.4(d,1H) ; 4.4(s,2H) ; 3.8(m,1H) ; 3.4(m,1H) ; 2.9(s,1H) ; 2.4(s,2H) ; 2.1-1.2(m,28H)
28	3-Cl	Cl	HCl	10.3(s,1H) ; 7.6(s,2H) ; 4.3(s,2H) ; 3.5-1.0(m,32H)

实施例 29

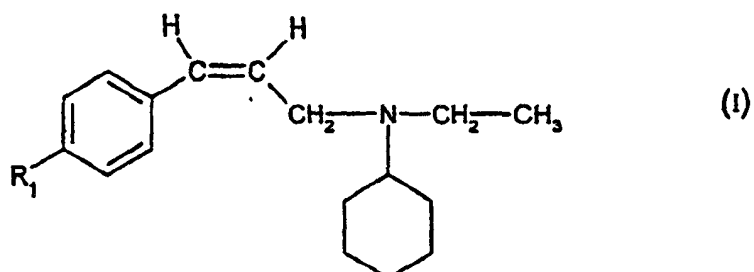
- 5 {(Z)-3-[3-氯-4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]丙烯-2-基}环己基乙胺盐酸盐

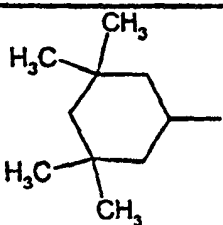
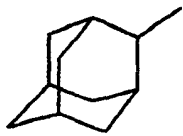
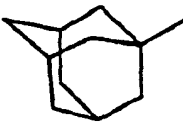


- 10 在惰性环境和大气压并有 3 ml 环己烯和 0.3 g 用 3.5% 铅中毒的碳酸钙载钯 (Lindlar 催化剂) 存在下将 50 ml 石油醚中的 3 g 实施例 3 的化合物进行氢化。将反应混合物通过硅藻土过滤, 将溶剂蒸发掉并将所得残余物在硅凝胶柱上通过色层法提纯, 用 95/5 (v/v) 二氯甲烷/乙醇混合物洗脱。所得油残余物溶解于二乙醚中并通入氯化氢气体。将沉淀物过滤出来并在减压下干燥。以 83% 的产率将实施例 29
- 15 的化合物分离; F=158°C (HCl, 0.1 H₂O)。

以相同方式制备下面给出的实施例 30-54 的化合物:

表 10



实施例	R ₁	F; °C (盐, 水合物)
30		170 HCl
31		182 HCl
32		138 HCl 0.3 H ₂ O

5

表 10 (续 1)

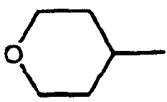
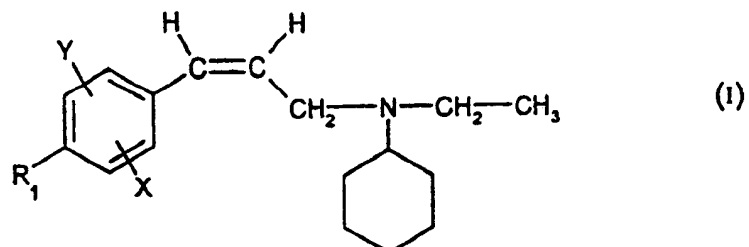
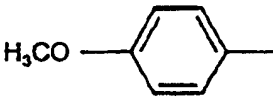
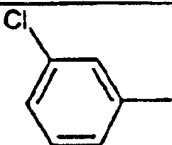
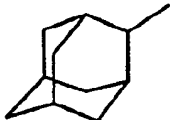
实施例	R ₁	F; °C (盐, 水合物)
33		152
34		162 HCl

表 11



实施例	R ₁	X	Y	F; °C (盐, 水合物)
35		3-Cl	H	155 HCl
36		3-Cl	H	114 HCl 0.5 H ₂ O
37		3-Cl	H	144 HCl 0.3 H ₂ O
38		3-Cl	H	105 HCl 1.1 H ₂ O
39		3-Cl	H	108 HCl 0.6 H ₂ O
40		3-Cl	H	138 HCl

表 11 (续 1)

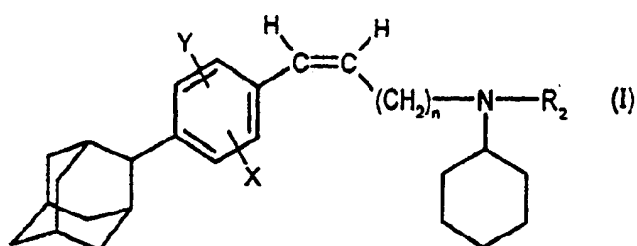
实施例	R ₁	X	Y	F; °C (盐, 水合物)
41		3-Cl	H	160 HCl
42		3-Cl	H	70 HCl 0.7 H ₂ O
43		3-Cl	H	102 HCl 0.4 H ₂ O
44 ^(a)		3-Cl	5-Cl	188 HCl
45 ^(b)		3-Cl	H	161 HCl
46		2-Cl	H	195 HCl

(a) 以相应碱为原料, 按照如下制备其富马酸盐:

5 将 1 g 碱溶于 50 ml 异丙醇中。在 50°C 下将 0.26 g 富马酸也溶于 100 ml 异丙醇中。将含有这些原料的溶液倒入温热的富马酸溶液中。在室温下将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后在减压下将溶剂蒸发掉。所得晶体用乙醚洗涤, 然后由乙腈重结晶; F=158°C (富马酸盐)。以相同方式制备其马来酸盐: F=166°C (马来酸盐)。

(b) 其富马酸盐是由相应碱制备的; F=104°C (富马酸盐)

表 12



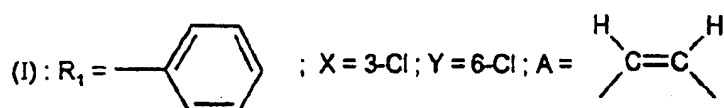
实施例	X	Y	n	R ₂	F: °C (盐, 水合物)
47	H	H	1	-CH(CH ₃) ₂	(a) HCl
48	3-Cl	H	1	-CH(CH ₃) ₂	HCl 0.75 H ₂ O
49	3-Cl	5-Cl	1	-CH(CH ₃) ₂	226 HCl
50	2-Cl	H	1	-CH(CH ₃) ₂	162 HCl; H ₂ O
51 ^(b)	3-Cl	5-Cl	1	-CH ₃	204 HCl
52	3-Cl	5-Cl	2	-CH ₂ CH ₃	90 HCl; 0.2 H ₂ O

(a) 质量 ES⁺: 392.4 (MH⁺)、251.3 和 135.3

(b) 使用化合物 4.2 作原料按照实施例 44 的相同合成方案制备的。

实施例 53

[(Z)-3-(2,6-二氯联苯-4-基)丙烯-2-基]环己基乙胺盐酸盐

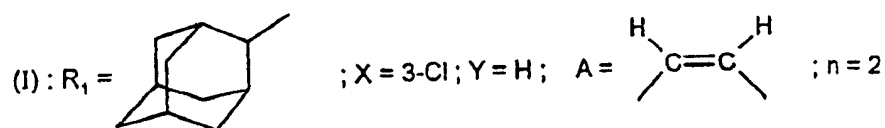


F = 120°C (HCl).

10

实施例 54

[(Z)-4-(4-金刚烷-2-基-3-氯苯基)丁烯-3-基]环己基乙胺盐酸盐



$F = 178^\circ\text{C} (\text{HCl})$.

按照实施例 44 中的相同合成方案制备下表 13 中的化合物:

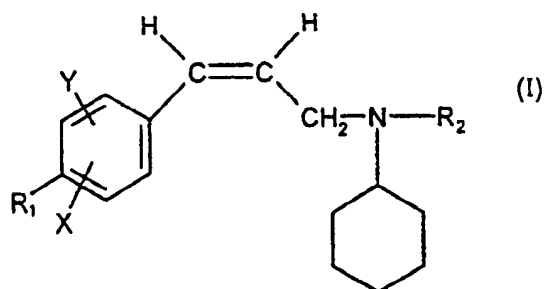


表13

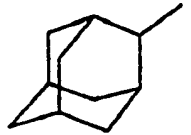
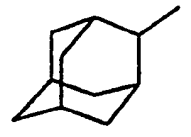
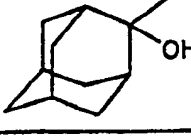
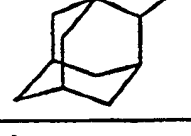
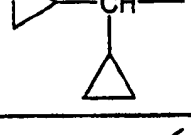
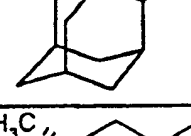
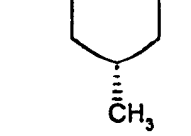
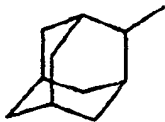
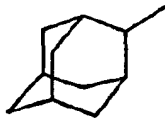
实施例	X	Y	R_1	R_2	$F; ^\circ\text{C}$ 盐, 水合物
55	3-F	5-F		$-\text{C}_2\text{H}_5$	182 HCl
56 ^(a)	3-OCH ₃	H		$-\text{C}_2\text{H}_5$	树胶质的 (gommeux) HOC(O)CF ₃
57	3-Cl	5-Cl		$-\text{C}_2\text{H}_5$	210 HCl 0.2 H ₂ O
58	3-Cl	6-Cl		$-\text{C}_2\text{H}_5$	165 HCl
59	3-Cl	-H		$-\text{C}_2\text{H}_5$	140 HCl
60 ^(b)	2-Cl	6-Cl		$-\text{C}_2\text{H}_5$	174 HCl
61	-H	-H		$-\text{C}_2\text{H}_5$	142 HCl

表 13 (续 1)

实施例	X	Y	R ₁	R ₂	F; °C 盐, 水合物
62	2-Cl	-H		-C ₂ H ₅	208 HCl
63	3-Cl	5-Cl		-H	152 HCl

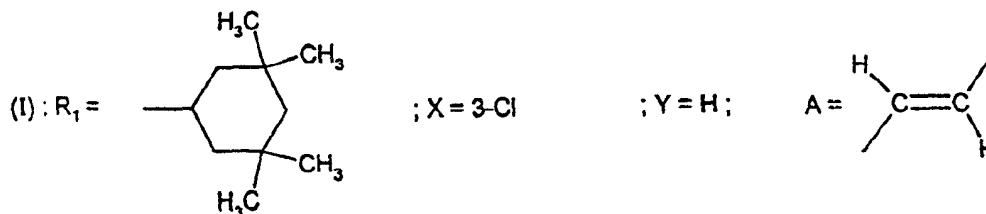
(a) 使用 4-溴-3-甲氧基苯酚作为原料 (J. Am. Chem. Soc 1926, 48, 3129)

5 (b) 使用 4-溴-2,6-二氯苯酚作为原料 (J. Am. Chem. Soc 1933, 55, 2125-2126)

实施例 64

{(E)-3-[3-氯-4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]丙烯-2-基}环己基乙胺盐酸盐

10



在惰性环境下, 将 24.3 ml 甲苯中的 1 M 二异丁基氢化铝 (DIBALH) 溶液滴加到 40 ml 甲苯中的 4 g 实施例 4 的化合物的溶液中。在 40 °C 下将反应混合物搅拌 1 小时, 然后将其倒入水/冰混合物中并加入 15 氢氧化钠, 直到 pH 等于 7。所得混合物用二氯甲烷提取, 倾析, 有机相用硫酸镁干燥并在减压下将溶剂蒸发掉。残余物溶解于二乙醚中并通入氯化氢气体。将所得沉淀物过滤并干燥; F=169 °C (HCl, 0.2 H₂O)。

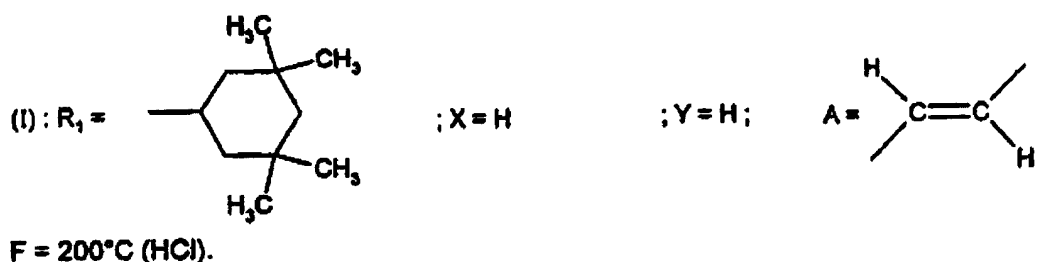
按照实施例 64 所述的步骤制备下面实施例 65-67 的化合物。

20

实施例 65

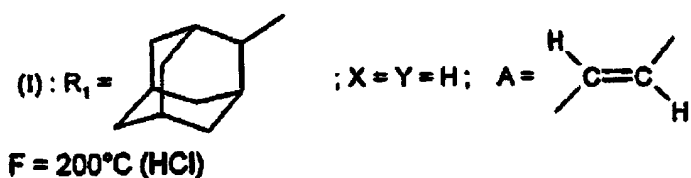
{(E)-3-[4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]丙烯-2-基}环己基

乙胺盐酸盐



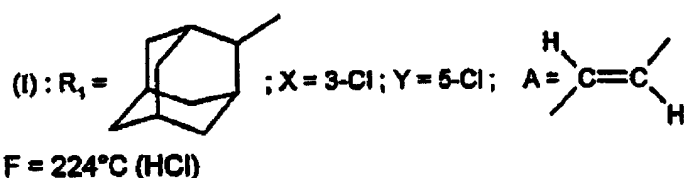
实施例 66

5 { (E)-3-[4-(2-金刚烷基)苯基]丙烯-2-基} 环己基乙胺盐酸盐



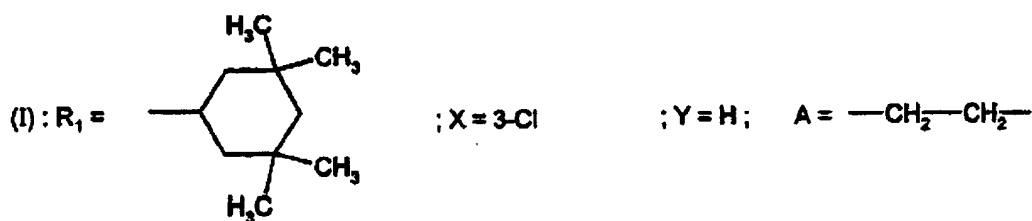
实施例 67

10 酸盐
{ (E)-3-[4-(2-金刚烷基)-3,5-二氯苯基]丙烯-2-基} 环己基乙胺盐



实施例 68

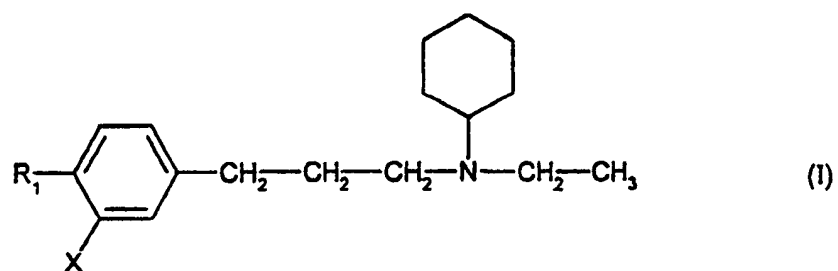
{ 3-[3-氯-4-(3,3,5,5-四甲基环己基)苯基]丙基} 环己基乙胺盐酸盐



- 在 0.4 g 10%碳载钨和 50 ml 乙醇存在下, 将 4 g 实施例 3 的化合物氢化。将反应混合物过滤, 在减压下将滤液蒸发, 并将所得残余物在硅凝胶柱上提纯, 用 97/3 (v/v) 甲苯/乙醇混合物洗脱。将所得油残余物溶解于二乙醚中并通入氯化氢(鼓泡)。将所得沉淀物过滤并干燥; F=154°C (HCl)。
- 5

以相同方式制备下面给出的实施例 69-78 的化合物:

表 14



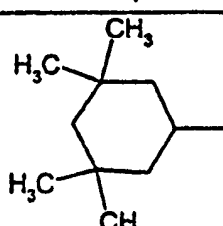
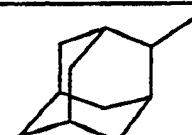
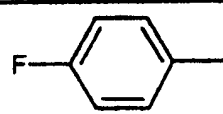
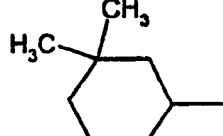
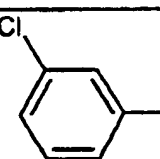
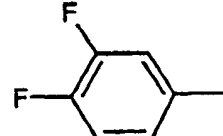
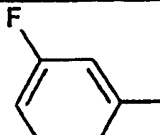
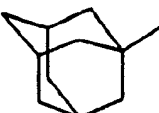
实施例	R ₁	X	F; °C (盐, 水合物)
69		H	170 HCl 0.2 H ₂ O
70		H	182 HCl 0.6 H ₂ O
71		Cl	129 HCl
72		Cl	184 HCl
73		Cl	102 HCl 1.2 H ₂ O
74		Cl	104 HCl
75		Cl	88 HCl 0.7 H ₂ O

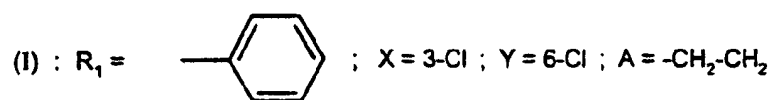
表 14 (续 1)

实施例	R ₁	X	F; °C (盐, 水合物)
76		H	228 HCl

5

实施例 77

[3-(2, 6-二氯苯基-4-基)丙基]环己基乙胺盐酸盐

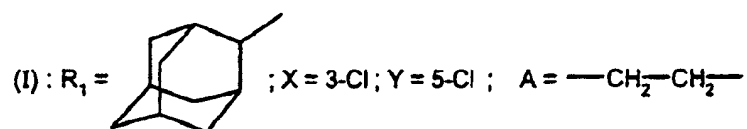


F = 128°C (HCl)

实施例 78

10

{-3-[4-(2-金刚烷基)-3, 5-二氯苯基]丙基}环己基乙胺盐酸盐



F = 220°C (HCl)