

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D211/12

A61K 31/445 C07D401/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96198170.9

[43]公开日 1998 年 12 月 9 日

[11] 公开号 CN 1201453A

[22]申请日 96.9.5

[30]优先权

[32]95.9.8 [33]FR[31]95/10512

[32]95.9.8 [33]FR[31]95/10513

[86]国际申请 PCT/FR96/01362 96.9.5

[87]国际公布 WO97/09309 法 97.3.13

[85]进入国家阶段日期 98.5.8

[71]申请人 合成实验室公司

地址 法国勒普莱西-罗班松

[72]发明人 P·拉德诺伊斯 J·弗罗斯特

P·帕少 P·格奥格

M·-C·雷诺内斯 R·巴尔施

李维德 P·马加特

R·杜邦

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

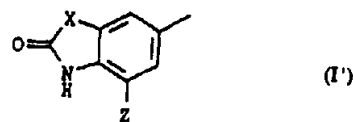
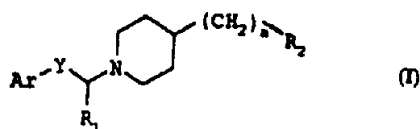
代理人 邵红 钟守期

权利要求书 2 页 说明书 24 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 4-(环烷基)-吡啶和4-(环烷基烷基)吡啶
衍生物,其制备方法及其在药物中的应用

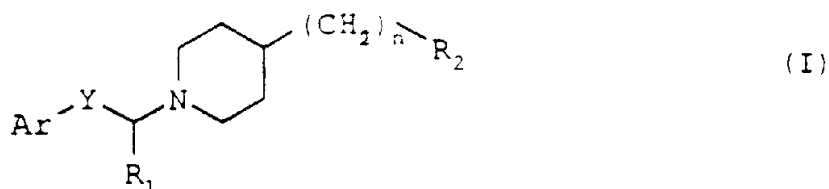
[57]摘要

用通式(I)表示的化合物,式中 Ar 表示 a) 被卤原子取代的苯基,或者 b) 通式(I')的基团,其中式中 X 表示通式为-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-的基团, Z 表示氢原子或卤原子或者甲基, Y 表示通式为-CH₂-, -CO-或-CHOH-的基团, R₁ 表示氢原子或甲基, R₂ 表示 C₃~C₇ 的环烷基,以及 n 表示 0、1、2 或 3 的数字。它在制药业中作为神经营养剂和神经保护剂的应用。



权 利 要 求 书

1. 对应于通式 (I) 的, 任意呈纯光学异构体或这些异构体混合物形式的, 处于自由碱或加合盐状态的化合物,



式中, Ar 表示

c) 被卤原子取代的苯基, 或者

d) 通式 (I') 的基团



15 式中 X 表示通式为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 的基团, Z 表示氢原子或卤原子或者甲基,

Y 表示通式为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CHOH}-$ 的基团,

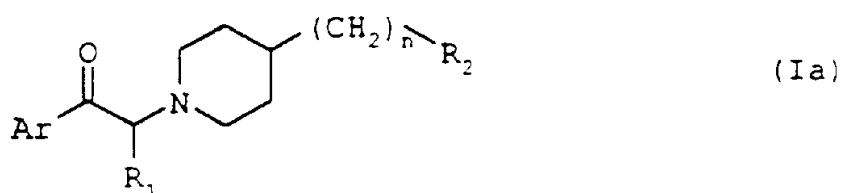
R_1 表示氢原子或甲基,

20 R_2 表示 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ 的环烷基, 以及

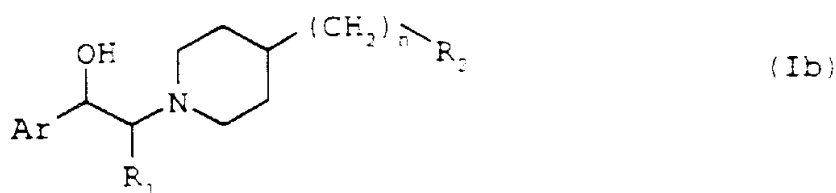
n 表示 0、1、2 或 3 的数字。

2. 如权利要求 1 的化合物的制备方法, 其特征在于, 首先让式中 Ar 如权利要求 1 所定义、Hal 表示卤原子的通式 (II) 卤代酮与 n 和 R_2 如权利要求 1 所定义的通式 (III) 的哌啶反应, 得到通式 (Ia) 的酮, 式中当 Y 表示 $-\text{CO}-$ 时, 它相当于通式 (I),





然后, 如果希望的话, 还原此酮, 得到通式 (Ib) 的醇, 当 Y 表示 -CHOH- 时, 它相当于通式 (I),



然后, 如果希望得到式中 Y 表示 -CH₂-基团、Ar 表示卤原子取代苯基的通式 (I) 的化合物, 就可以通过与亚硫酸氯反应还原式中 Y 表示 -CH₂-基团、Ar 表示卤原子取代苯基的通式 (Ib) 的醇, 然后用氢化锂铝处理含氯的中间体, 或者为了得到式中 Y 表示 -CH₂-基团、Ar 表示如在权利要求 1 中所定义的通式 (I') 的基团的通式 (I) 化合物, 首先借助于三乙基硅烷和三氟乙酸还原式中式中 Ar 表示如在权利要求 1 中所定义的通式 (I') 的基团、Hal 表示卤原子的通式 (II) 的卤代酮, 以得到通式 (IV) 的卤化衍生物, 然后让后者与式中 n 和 R₂ 都如在权利要求 1 中所定义的通式 (III) 的取代哌啶反应。



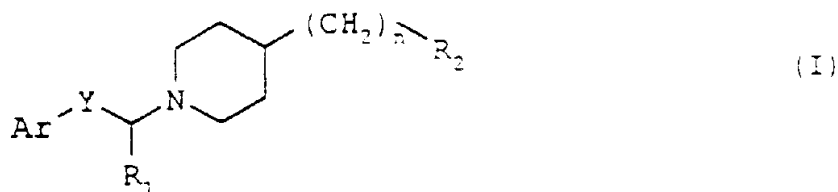
3. 药物, 其特征不在于, 它含有如权利要求 1 的化合物。

4. 药物组合物, 其特征不在于, 它含有与赋形剂结合的如权利要求 1 的化合物。

说明书

4-(环烷基)-哌啶和 4-(环烷基烷基)哌啶衍生物, 其制备方法及其在药物中的应用

本发明的化合物符合通式 (I):



式中, Ar 表示

- a) 被卤原子取代的苯基, 或者
- b) 通式 (I') 的基团



式中 X 表示通式为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 的基团, Z 表示氢原子或卤原子或者甲基,

Y 表示通式为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CHOH}-$ 的基团,

R_1 表示氢原子或甲基,

R_2 表示 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ 的环烷基, 以及

n 表示 0、1、2 或 3 的数字。

本发明的化合物可以以自由碱的形式或与酸加合盐的状态存在。

另外, 当 Y 表示 $-\text{CHOH}-$ 时, 这个基团的碳原子是不对称的; 同样, 当 R_1 表示甲基时, 其包含的碳原子也是不对称的。因此, 按照本发明的化合物, 根据情况不同, 呈光学异构体的形式或这些异构体的混合物的形式。

按照本发明, 可以通过如下方案 1 表示的方法制备通式 (I) 的化合物。

按照式子 1, 首先让式中 Ar 如前面所定义、Hal 表示卤原子的通式 (II) 卤代酮与 n 和 R_2 如前面所定义通式 (III) 的哌啶反应, 得到通式 (Ia) 的酮, 式中当 Y 表示 $-\text{CO}-$ 时, 它相当于通式 (I)。

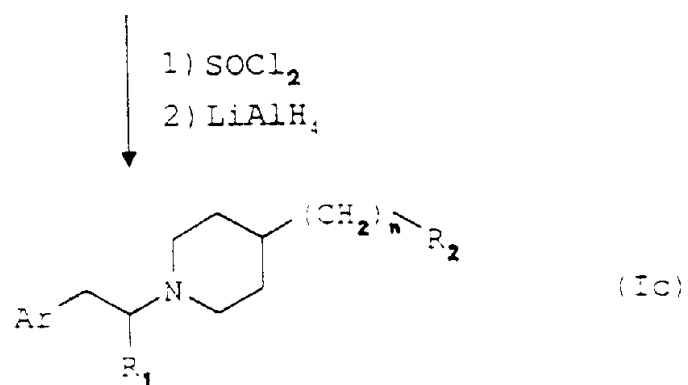
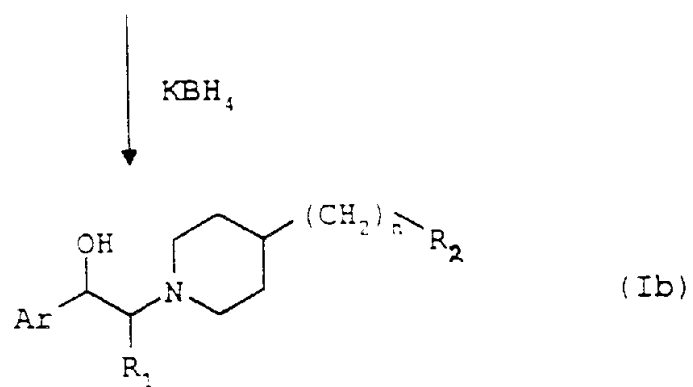
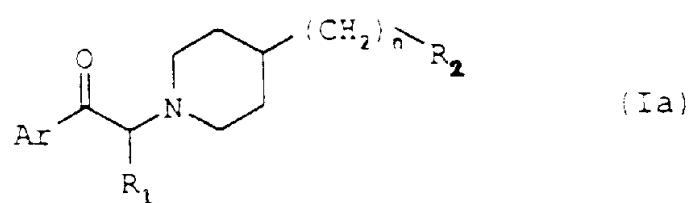
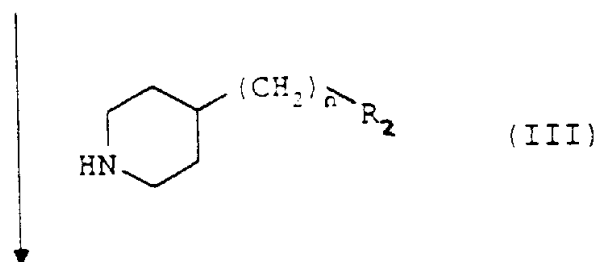
如果希望的话，随后可以借助于比如碱金属的硼氢化物还原此酮，得到通式 (Ib) 的醇，式中当 Y 表示 $-\text{CHOH}-$ 时，它相当于通式 (I)。

这两步的反应条件是本专业的技术人员所公知的。

5 为了得到式中 Y 表示 $-\text{CH}_2-$ ，Ar 表示卤原子取代的苯基，随后可以通过比如与亚硫酸氯反应，使醇还原，然后用氢化锂铝对氯化中间体进行处理。

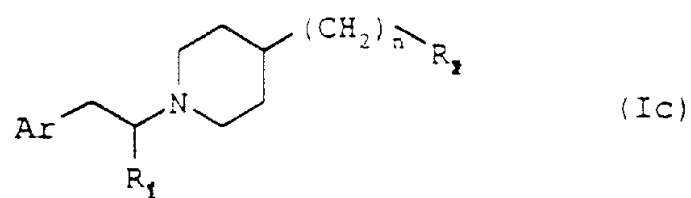
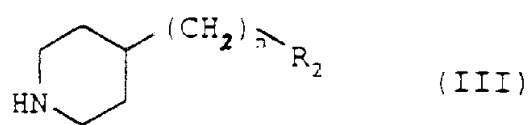
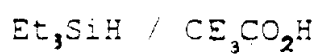
10 为了得到式中 Y 表示 $-\text{CH}_2-$ ，Ar 表示通式 (I') 的基团，按照方案 2，首先借助于三乙基硅烷和三氟醋酸还原式中 Ar 表示通式 (I') 的基团，而 Hal 表示卤原子的通式 (II) 的卤代酮，按照在专利申请书 EP-0281309 中叙述的方法，以得到通式 (IV) 的衍生物，随后使此后一种化合物与式中 n 和 R_2 如前面所定义的通式 (III) 的取代吡啶在传统的条件下反应，比如在如 N,N-二甲基甲酰胺的溶剂中，在如碳酸钠的碱存在下。

方案 1



方案 2

5



通式 (II) 的原料化合物可以在市场上购得, 也在专利申请书 EP-0109317、EP-0281309、EP-0351282 和 FR-2684379 中有叙述。

式中 $n=2$, R_2 表示环己基的通式 (III) 的化合物在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) (1957) 22 1376 和专利 US-4005093 和 US-4028366 中有叙述。式中 $n=1$ 或 3 R_2 表示环己基的通式 (III) 的化合物在专利 US-4261891 中提到过但没有说明。

其它的通式 (III) 化合物是新型化合物, 作为在本制备通式 (I) 的化合物使用的方法中必需的中间体构成本发明的一部分。

通过比如在含铑碳存在下对式中 R_2 表示苯基的类似化合物进行催化加氢可以得到式中 $n=0$ 、1 或 3, R_2 表示环己基的通式 (III) 的化合物。

其它的通式 (III) 的化合物可以在吡啶-4-甲醛和由环己基卤得到的含磷内鎓盐之间进行 Wittig 反应, 然后经全氢解还原中间体得到, 也可以按照在专利 US-3914227 中叙述的方法, 通过将 4-甲基吡啶烷基化, 然后在氧化铂存在下进行催化加氢还原环烷基烷基吡啶而得到。

下面的实施例详细说明几种本发明化合物的制备。微量元素分析和红外及核磁共振谱证实了所得到的化合物的结构。

在标题中括号里表示的化合物的序号对应于后面给出的表 A 和表 B 中的序号对应的化合物。

实施例 1 (No. 16A 化合物)

1-(4-氯苯基)-2-[4-[2-(环己基) 乙基] 吡啶-1-基] 乙酮

1. 1. 4-[2-(环己基) 乙基] 吡啶盐酸盐

在 Parr 烧瓶中加入 20g (0.088mol) 4-(2-苯基乙基) 吡啶盐酸盐、2g5% 的碳载铑和 200mL 1N 的盐酸, 在 50℃ 和大约 0.35Mpa 压力下进行加氢 15 小时。

过滤分离催化剂, 蒸发滤液, 用乙醇和甲苯的混合物浸提进行干燥, 得到 17g 白色晶体产物, 将其原样用于下一步。

1. 2. 1-(4-氯苯基)-2-[4-[2-(环己基) 乙基] 吡啶-1-基] 乙酮

在环境温度下搅拌 8g (0.0343mol) 2-溴-1-(4-氯苯基) 乙酮、6.7g (0.0343mol) 4-[2-(环己基)-乙基]-吡啶、30g 碳酸钾和 150mL 乙腈的混合物 8 小时, 静止放置过夜。

在水中洗涤, 过滤分离不溶物并干燥。得到 10.1g 化合物。

熔点: 71~72℃.

实施例 2 (No. 1A 化合物)

(±)-α-(4-氯苯基)-4-[2-(环己基)乙基]哌啶-1-乙醇盐酸盐

在烧瓶中加入 10.1g (0.029mol) 1-(4-氯苯基)-2-[4-[2-(环己基)乙基]哌啶-1-基]乙酮、300mL 甲醇和 30mL 水, 温热混合物使之溶解, 以分小份的方式加入 5g 硼氢化钾, 在环境温度下搅拌混合物 6 小时。

加入水, 然后加入 3N 的盐酸并静置过夜。

过滤回收固体, 用丙酮洗涤并用 2-丙醇重结晶。

得到 4.4g 盐酸盐

熔点: 245℃ (分解)。

实施例 3 (No. 4A 化合物)

(±)-α-(4-氯苯基)-4-[(环己基)甲基]-β-甲基哌啶-1-乙醇盐酸盐, 赤式异构体

3.1. 4-[(环己基)甲基]哌啶盐酸盐。

在 1L 的高压釜中加入 50g (0.285mol) 4-(苯基甲基)哌啶、500mL 甲醇、30mL 浓盐酸和 5g 5% 的碳载铑, 在 80℃ 和大约 7Mpa 下加氢 6 小时。

让混合物冷却, 过滤分离催化剂, 减压蒸发滤液。用丙酮洗涤残渣, 干燥。

得到 49g 白色晶体化合物, 原样用于下一步。

熔点: 303~305℃。

3.2. (±)-1-(4-氯苯基)-2-[4-[(环己基)甲基]-哌啶-1-基]丙酮

在环境温度下搅拌 9g (0.0364mol) 2-溴-1-(4-氯苯基)丙酮、6.5g (0.0359mol) 4-[(环己基)甲基]哌啶、30g 碳酸钾和 150mL 乙腈的混合物 8 小时, 让该混合物静置过夜。将其溶于水, 过滤回收不溶物, 干燥并原样用于下一步。

3.3. (±)-α-(4-氯苯基)-4-[(环己基)甲基]-β-甲基哌啶-1-乙醇盐酸盐, 赤式异构体

在烧瓶中加入 6g (0.0172mol) (±)-1-(4-氯苯基)-2-[4-[(环己基)甲基]-哌啶-1-基]丙酮、200mL 甲醇、25mL 醋酸和 20mL 水, 按分小份方式加入 4g 硼氢化钾, 让其静置过夜。

加入水, 然后加入盐酸, 蒸出部分溶剂, 将生成的晶体甩干, 用水洗涤, 在 2-丙醇中重结晶并干燥。

得到 4.7g 盐酸盐。

熔点: 262~264℃。

实施例 4 (No. 5A 化合物)

(±)-α-(4-氯苯基)-4-[(环己基)甲基]-β-甲基哌啶-1-乙醇盐酸盐, 苏式异构体

在烧瓶中加入 6g (0.0172mol) (±)-1-(4-氯苯基)-2-[4-[(环己基)甲基]-哌啶-1-基]丙酮、200mL 甲醇、四氢呋喃直至得到溶液, 然后加入 20mL 水, 以分小份的方式加入 4g 硼氢化钾, 在环境温度下搅拌混合物 5 小时。加入水, 过滤分离不溶物, 用二氯甲烷和丙酮 (97/3) 的混合物洗脱用硅胶柱色谱提纯。

在蒸发极性较小的馏分后在乙醇中重结晶, 得到 2.3g 化合物。

熔点: 118~119℃。

实施例 5 (No. 8A 化合物)

(±)-α-(4-氯苯基)-4-(环己基)-哌啶-1-乙醇

5.1. 4-(环己基)哌啶盐酸盐

在 Parr 烧瓶中加入 10g (0.0645mol) 4-苯基吡啶、1g 5% 的碳载铑、100mL 1N 的盐酸和 10mL 浓盐酸, 在 50 和 0.35Mpa 压力下加氢 13 天 (在第一周后加入 0.5g 催化剂)。

过滤分离催化剂, 在滤液中加入几滴浓盐酸, 蒸发浓缩, 用乙醇洗提两次。干燥后得到 11.8g 白色固体。

熔点: 310~311℃。

5.2. (±)-α-(4-氯苯基)-4-(环己基)-哌啶-1-乙醇

制备 2.03g (0.01mol) 4-(环己基)哌啶、2.33g (0.01mol) 2-溴-1-(4-氯苯基)乙醇、2.12g 碳酸钠、40mL 乙醇和 10mL 水的悬浮液, 回流加热 1 小时。冷却该混合物, 加入 4.4g 硼氢化钾, 在环境温度下搅拌 2 天。

加入水, 过滤回收沉淀, 用水洗涤并干燥。

得到 2.88g 化合物。

熔点: 135~136℃。

实施例 6 (No. 9A 化合物)

(±)-α-(4-氯苯基)-4-[3-(环己基)丙基]-哌啶-1-乙醇

6.1. 4-[3-(环己基)-丙基]哌啶盐酸盐

在 Parr 烧瓶中加入 20.3g (0.1mol) 4-(3-苯基丙基)哌啶、2g 5% 的碳

载铑和 200mL 1N 的盐酸，在 50℃ 和 0.35Mpa 下进行加氢 40 小时。

过滤分离催化剂，蒸发滤液，将残渣溶于甲苯和乙醇的混合物，重新蒸发，将白色晶体残渣溶解在 50mL 加入 5% 盐酸的热 2-丙醇中，冷却溶液，加入 50mL 乙醚，搅拌该悬浮液，过滤回收白色沉淀，用乙醚洗涤并干燥。

得到 15.86g 盐酸盐。

熔点：229℃。

6.2. (±)- α -(4-氯苯基)-4-[3-(环己基)丙基]-哌啶-1-乙醇

制备 1.84g (0.0075mol) 4-[3-(环己基)-丙基]哌啶盐酸盐、1.75g (0.0075mol) 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮、1.6g 碳酸钠、40mL 乙醇和 10mL 水的悬浮液，回流加热 1.5 小时。

冷却混合物，加入 3.59g 硼氢化钾，在环境温度下搅拌过夜。加入 10mL 水，过滤回收沉淀，用水洗涤，在五氧化二磷存在下进行干燥。

得到 2.45g 化合物。

熔点：85~86℃。

实施例 7 (No. 12A 化合物)

1-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-[(环己基)甲基]-哌啶盐酸盐

在烧瓶中加入 3.0g (0.0089mol) α -(4-氯苯基)-4-[3-(环己基)甲基]-哌啶-1-乙醇在 25mL 中的悬浮液，用冰浴冷却该悬浮液，加入 3mL 亚硫酸氯在 10mL 甲苯中的溶液，在环境温度下搅拌该混合物 5.5 小时。

减压蒸发溶剂，用甲苯洗涤残渣以除去所有的微量的亚硫酸氯，蒸发溶剂，将残渣溶解于 60mL 四氢呋喃，逐滴将该悬浮液倒入 0.7g 氢化锂铝在 15mL 四氢呋喃中的悬浮液中，边搅拌变稠的混合物，逐渐加热并在回流下保持 1.5 小时。

放置冷却，用 40mL 水和 30mL 乙酸乙酯溶解混合物，分离有机相并减压蒸发溶剂。

用二氯甲烷和甲醇 (95/5) 的混合物洗脱，在硅胶柱子上色谱提纯该残渣。

在丙醇中制备盐酸盐，在 30mL 2-丙醇重结晶后，最好分离出 0.77g 化合物。

熔点：284~285℃。

实施例 8 (No. 14 化合物)

1-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-[2-(环己基)乙基]-哌啶盐酸盐

在烧瓶中加入 3.0g (0.0085mol) $(\pm)\text{-}\alpha\text{-(4-氯苯基)-4-[2-(环己基)乙基]-哌啶-1-乙醇}$ 在 25mL 甲苯中的悬浮液，用冰浴冷却此悬浮液，加入 3mL 亚硫酸氯在 10mL 甲苯中的溶液，在环境温度下搅拌该混合物 5.5 小时。减压蒸发溶剂，用甲苯洗涤残渣，以除去所有微量亚硫酸氯。蒸发溶剂，用 60mL 四氢呋喃洗涤残渣，逐滴将此悬浮液倒入 0.7g 氢化锂铝在 10mL 四氢呋喃的悬浮液中，在搅拌混合物的同时，回流加热 1.5 小时，然后静置过夜。

用 40mL 水和 30mL 乙酸乙酯溶解，分离有机相，减压蒸发溶剂。

用二氯甲烷和甲醇 (95/5) 的混合物洗脱，在硅胶柱子上色谱提纯该残渣。

将碱溶解在乙醇中，并加入盐酸直至 pH 值等于 1 来制备盐酸盐，在 2-丙醇中重结晶后，最终分离 0.30g 化合物。

熔点: 290~291°C。

实施例 9 (No. 7A 化合物)

$(\pm)\text{-}\alpha\text{-(4-氯苯基)-4-[(环戊基)甲基]-哌啶-1-乙醇}$

9.1. 4-[(环戊基)甲基]-哌啶盐酸盐 (第一方案)

9.1.1. 4-[(环戊基)甲基]-哌啶

在 -78°C 下在 1L 的三口烧瓶中冷凝 300mL 氨，并在此温度下加入 100mL 乙醚，分小份加入 8.28g (0.36mol) 钠，搅拌鲜兰色混合物 15 分钟，滴加 30g (0.32mol) 4-甲基吡啶，颜色由蓝变为黄。然后维持在 -78°C 下加入 47.68g (0.32mol) 溴代环戊烷在 100mL 乙醚中的溶液，在 -78°C 小保持搅拌 2 小时。

加入氯化铵，用温水浴蒸发氨和乙醚。

用 200mL 乙醚和 100mL 水溶解残渣，再用乙醚萃取三次。用水洗涤有机相两次，再用硫酸镁干燥，过滤并减压蒸发溶剂。得到 10g 油状粗产物，将其减压蒸馏。

得到 2g 产物，原样用于下面的步骤中。

9.1.2. 4-[(环戊基)甲基]-哌啶盐酸盐

在 Parr 烧瓶中加入 1.6g 4-[(环己基)甲基]哌啶在 80mL 的乙醇/1N 的盐酸 (1/1) 混合物和 300mg 氧化铂中的溶液，在 25°C 和 0.35Mpa 下加氢。

过滤分离催化剂，减压蒸发溶剂，在残渣中加入碳酸氢钠饱和水溶液，用乙酸乙酯萃取混合物三次。用水洗涤有机相两次，再用饱和氯化钠水溶液洗涤一次，用硫酸镁干燥，过滤并减压蒸出溶剂。

得到 1.6g 产物，用甲醇和氨的混合物 (95/5) 洗脱，将产物进行硅胶柱

色谱提纯到 25%。

得到 1.6g 呈游离碱形式的提纯产物。

将碱溶解于 0.1N 盐酸在 2-丙醇中的溶液里，然后在乙酸乙酯和甲醇的混合物中重结晶，制得盐酸盐。

熔点：275℃。

9.2. 4-[(环戊基)甲基]-哌啶盐酸盐 (第二方案)

9.2.1. 环戊基三苯基溴化磷

在惰性气氛下，在 200 加热 17.57g (0.067mol) 三苯基磷和 10g (0.067mol) 溴代环戊烷的混合物 2 小时。冷却混合物，加入苯，搅拌，过滤收集形成的沉淀，在乙酸乙酯和甲醇的混合物中重结晶。

得到 16g 产物

熔点：260℃。

9.2.2. 4-[(环亚戊基)甲基]-吡啶 4-[(环戊基)甲基]-哌啶

在惰性气氛下，在 250mL 的三口烧瓶中加入 8.88g (0.022mol) 环戊基三苯基溴化磷在 100mL 四氢呋喃中的溶液，冷却至-78，滴加 13.75mL 的 1.6M 丁基锂的己烷溶液，搅拌变成红色的混合物 30 分钟，然后滴加 2.359g (0.022mol) 溶于 50mL 四氢呋喃的吡啶-4-甲醛，在-78℃搅拌混合物 1 小时，然后在环境温度下搅拌 3 小时。

加入 50mL 水和 100mL 乙酸乙酯，分离水相，用乙酸乙酯萃取三次，用水洗涤有机相两次，再用饱和氯化钠水溶液洗涤一次，用硫酸镁干燥，过滤并减压蒸出溶剂。

得到 10g 粗产物，在用硅胶柱色谱提纯后，得到 2.69g 化合物。

9.2.3. 4-[(环戊基)甲基]-哌啶盐酸盐

在 Parr 烧瓶中加入 4.815g (0.030mol) 4-[(环亚戊基)甲基]吡啶在 180mL 甲醇和 1N 盐酸的 1/1 混合物中的溶液，加入 2.5g Adams 催化剂 (氧化铂)，在 25 和 0.35Mpa 下加氢。过滤分离催化剂，减压浓缩过滤液，在残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯萃取混合物三次，用水洗涤有机相两次，再用饱和氯化钠水溶液洗涤一次，用硫酸镁干燥，过滤和减压蒸出溶剂。

得到 5g 粗产物，在用甲醇和氨混合物 (95/5) 洗脱，经硅胶柱色谱提纯到 25%。

得到 4.9g 纯碱式化合物，在 0.1N 盐酸在 2-丙醇的溶液中，由该碱式化合物形成盐酸盐。

熔点: 275~276℃。

9.3. (±)-α-(4-氯苯基)-4-[(环戊基)甲基]-哌啶-1-乙醇

在 100mL 的烧瓶中加入 0.57g (0.0024mol) 2-溴-1-(4-氯苯基) 乙酮、500mg (0.0024mol) 4-[(环戊基)甲基]-哌啶盐酸盐、0.52g (0.0049mol) 碳酸钠、
5 13mL 乙醇和 3mL 水, 在 80℃ (水浴温度) 加热混合物 1.5 小时。

冷却混合物, 加入 1g 硼氢化钾, 搅拌混合物并放置过夜。

加入 26mL 水, 搅拌此悬浮液, 过滤分离固体, 用水洗涤, 在五氧化二磷存在下干燥。

得到 0.7g 产物, 用二氯甲烷和乙醇混合物 (95/5) 洗脱, 进行硅胶柱色
10 谱提纯。

重结晶和干燥后, 最终分离出 0.366g 化合物。

熔点: 104~105℃。

实施例 10 (No. 3A 化合物)

(±)-α-(4-氯苯基)-4-[-(环己基)甲基]-哌啶-1-乙醇

15 在 500mL 烧瓶中加入 7g (0.03mol) 2-溴-1-(4-氯苯基) 乙酮、5.44g (0.03mol) 4-[(环己基)甲基]哌啶、3.18g (0.03mol) 碳酸钠、160mL 乙醇和 40mL 水, 回流加热混合物 2 小时。

静置恢复到环境温度, 加入 10g 硼氢化钾, 在环境温度下搅拌 30 分钟, 静置过夜。

20 将混合物倒入 320mL 水中, 过滤分离出黄色沉淀, 在五氧化二磷存在下干燥。得到 8.8g 粗产物, 用二氯甲烷和甲醇的混合物 (90/10) 洗脱, 对粗产物进行硅胶柱色谱提纯。得到 6.36g 化合物, 将其在乙醇中重结晶。

熔点: 122~123℃。

实施例 11 (No. 10A 化合物)

25 (+)-α-(4-氯苯基)-4-[-(环己基)甲基]-哌啶-1-乙醇

在氮气气氛下, 在 500mL 烧瓶中加入 2.8g (0.0083mol) (±)-α-(4-氯苯基)-4-[-(环己基)甲基]-哌啶-1-乙醇、2.37g (0.01mol) (-) 酒石酸二异丙酯和 80mL 二氯甲烷, 加入 4.95g 或 5.14mL 四异丙氧基钛, 混合物的颜色转成黄色。用丙酮-干冰浴冷却至-25℃, 加入 1.53mL 3.3M 的叔丁基过氧化氢在甲苯
30 中的溶液, 然后在-25℃搅拌 2.5 小时。

加入 80mL 乙醚、4mL 水和 5mL 30% 的碳酸钠, 边剧烈搅拌, 边让混合物温度恢复到环境温度, 然后静置一夜。

过滤除去白色沉淀(钛盐), 蒸发过滤液。得到 1.67g 白色结晶固体, 用乙酸乙酯洗脱对其进行硅胶柱色谱提纯。得到 0.53g 白色晶体, 在乙醇中重结晶两次, 最终分离出 0.21g 右旋对映体 (ee=92.6%)。

熔点: $140^{\circ}\text{C}\sim 141^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+46.0^{\circ}$ ($c=1$; CHCl_3)。

5 实施例 12 (No. 11A 化合物)

(-)- α -(4-氯苯基)-4-[(环己基)甲基]-哌啶-1-乙醇

按照前面一个实施例所叙述的方法操作, 使用右旋酒石酸二异丙酯代替左旋的。由 3.36g (0.01mol) 外消旋体最终分离出 0.38g 左旋对映体 (ee=90.5%)。

10 熔点: $140^{\circ}\text{C}\sim 141^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-46.0^{\circ}$ ($c=1$; CHCl_3)。

实施例 13 (No. 18A 化合物)

($\pm$)- α -(4-氯苯基)-4-[(环庚基)甲基]-哌啶-1-乙醇

13.1. 4-[(环庚基)甲基]-哌啶盐酸盐

15 使用适合于 4-[3-(环庚基)甲基]-哌啶盐酸盐的方法(第二方案), 用溴代环庚烷代替溴代环戊烷。

熔点: 260°C 。

13.2. ($\pm$)- α -(4-氯苯基)-4-[(环庚基)甲基]-哌啶-1-乙醇

20 搅拌 0.4g (0.00171mol) 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮、0.4g (0.00171mol) 4-[(环庚基)甲基]哌啶和 0.4g 碳酸钠在 20mL 乙醇和 5mL 水中的溶液, 回流加热该混合物 2 小时。

冷却并加入 0.8g 硼氢化钾, 在环境温度下维持搅拌一夜。

25 加入 40mL 水, 用乙酸乙酯萃取水相, 先用水, 再用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 用硫酸镁干燥, 再减压蒸出溶剂。用二氯甲烷和乙醇的混合物(95/5)洗脱, 用硅胶柱色谱提纯该残渣。在用乙醇重结晶后, 最终分离出 0.097g 化合物。

熔点: $116^{\circ}\text{C}\sim 117^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 14 (No. 9B 化合物)

5-[2-[4-(2-环己基乙基)哌啶-1-基]-1-氧代乙基]-3H-吡啶-2-酮

30 在一个 500mL 烧瓶中, 加入 3.14g (0.015mol) 5-(氯代乙酰基)-3H-吡啶-2-酮、3.47g (0.015mol) 4-(2-环己基乙基)哌啶盐酸盐、3.17g (0.03mol) 碳酸钠、80mL 乙醇和 20mL 水, 回流加热该混合物 1.5 小时。

放置冷却, 将其倒入 200mL 水中, 过滤分离沉淀, 用乙醚洗涤, 在五氧

化二磷存在下进行干燥。

得到 4g 粗产物，用二氯甲烷和甲醇的混合物（95/5）洗脱，将其进行硅胶柱色谱提纯，然后在乙醇中重结晶。

在用乙醚洗涤，并在五氧化二磷存在下干燥后，最终分离出 0.96g 化合物。

熔点：180~181℃。

实施例 15 (No. 4B 化合物)

(±)-5-[2-[4-(2-环己基乙基)哌啶-1-基]-1-羧乙基]-3H-吲哚-2-酮

在一个 500mL 烧瓶中，加入 3.14g (0.015mol) 5-(氯代乙酰基)-3H-吲哚-2-酮、3.47g (0.015mol) 4-(2-环己基乙基)哌啶盐酸盐、3.18g (0.03mol) 碳酸钠、100mL 乙醇和 20mL 水，在 120℃（水浴温度）加热该混合物 1.5 小时。

在冰浴中冷却，加入 6.61g 硼氢化钾，在环境温度下搅拌该混合物一夜。

将其倒入 200mL 水中，搅拌 10 分钟，过滤分离沉淀，用水和石油醚洗涤，在五氧化二磷存在下进行干燥。

得到 4.34g 粗产物，用二氯甲烷和甲醇的混合物（90/10）洗脱，将其进行硅胶柱色谱提纯。

在重结晶和干燥后，最终分离出 1.48g 化合物。

熔点：210~211℃。

实施例 16 (No. 8B 化合物)

5-[2-[4-(2-环己基乙基)哌啶-1-基]乙基]-3H-吲哚-2-酮

16.1. 5-(2-氯乙基)-3H-吲哚-2-酮

在一个 500mL 烧瓶中，加入 15g (0.0715mol) 5-(氯代乙酰基)-3H-吲哚-2-酮在三氟醋酸中的悬浮液，用冰浴冷却该混合物，滴加 26.13g (0.164mol) 三乙基硅烷，放置混合物恢复到环境温度，保持搅拌一夜。

将混合物倒入 300mL 冰水中，搅拌 15 分钟，过滤收集淡褐色沉淀，用水和己烷洗涤，在五氧化二磷存在下进行干燥。

得到 13.75g 化合物，原样用于下面的步骤中。

16.2. 5-[2-[4-(2-环己基乙基)哌啶-1-基]乙基]-3H-吲哚-2-酮

在一个 500mL 烧瓶中，加入 2.9g (0.015mol) 5-(氯代乙酰基)-3H-吲哚-2-酮、3.47g (0.015mol) 4-(2-环己基乙基)哌啶盐酸盐、3.17g (0.03mol)

碳酸钠、50mL N,N-二甲基甲酰胺, 在 120 (浴温) 加热该混合物 5 小时。

加入 150mL 水, 搅拌 30 分钟, 过滤分离栗色沉淀, 在五氧化二磷存在下进行干燥。

得到 4.56g 粗产物, 用二氯甲烷和甲醇的混合物 (90/10) 洗脱, 将其进行硅胶柱色谱提纯。

在 2-丙醇中重结晶、用乙醚洗涤和在五氧化二磷存在下干燥后, 最终分离出 0.85g 化合物。

熔点: 190~191℃。

实施例 17 (No. 7B 化合物)

10 6-[2-[4-(2-环己基乙基)哌啶-1-基]-1-氧代乙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

在一个 500mL 烧瓶中, 加入 3.35g (0.015mol) 6-(氯代乙酰基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、3.47g (0.015mol) 4-(2-环己基乙基)哌啶盐酸盐、3.17g (0.03mol) 碳酸钠、80mL 乙醇和 20mL 水, 回流加热该混合物 1.5 小时。

15 放置冷却, 将其倒入 200mL 水中, 搅拌 15 分钟, 过滤分离沉淀, 用水洗涤, 在五氧化二磷存在下进行干燥。

得到 5.4g 粗产物, 用二氯甲烷和甲醇的混合物 (90/10) 洗脱, 将其进行硅胶柱色谱提纯, 然后在乙醇中重结晶。

20 在用乙醚洗涤, 并在五氧化二磷存在下干燥后, 最终分离出 3.82g 化合物。

熔点: 176~177℃。

实施例 18 (No. 3B 化合物)

(±)-6-[2-[4-(2-环己基乙基)哌啶-1-基]-1-羟乙基]-8-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

25 在一个 500mL 烧瓶中, 加入 3.62g (0.015mol) 6-(氯代乙酰基)-8-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、3.47g (0.015mol) 4-(2-环己基乙基)哌啶盐酸盐、3.18g (0.03mol) 碳酸钠、80mL 乙醇和 20mL 水, 回流加热该混合物 1.5 小时。

放置冷却, 加入 6.5g 硼氢化钾, 在环境温度下搅拌该混合物一夜。

30 加入 160mL 水, 搅拌 15 分钟, 过滤分离淡褐色沉淀, 用水和石油醚洗涤, 在五氧化二磷存在下进行干燥。

得到 5g 粗产物, 用二氯甲烷和甲醇的混合物 (90/10) 洗脱, 将其进行硅胶柱色谱提纯。

在重结晶和在五氧化二磷存在下干燥后，最终分离出 2.7g 化合物。

熔点：154~155℃。

实施例 19 (No. 5B 化合物)

6-[2-[4-(2-环己基乙基)哌啶-1-基]-乙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

19.1. 6-(2-氯乙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

在一个烧瓶中加入 5.36g (0.024mol) 6-(氯代乙酰基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮和 18.5mL 三氟醋酸，在冰浴中冷却该悬浮液，滴加 8.77mL (0.055mol) 三乙基硅烷，在环境温度下搅拌混合物 16 小时。

将其倒入 100mL 冰水中，搅拌 15 分钟，过滤分离沉淀，先用水，再用己烷洗涤，在五氧化二磷存在下干燥。

得到 5g 化合物。

熔点：163~164℃。

19.2. 6-[2-[4-(2-环己基乙基)哌啶-1-基]-乙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

在 500mL 烧瓶中加入 3.14g (0.015mol) 6-(2-氯乙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、3.47g (0.015mol) 4-(2-环己基乙基)哌啶盐酸盐、3.18g (0.03mol) 碳酸钠、50mL N,N-二甲基甲酰胺，在 120℃ (浴温) 加热混合物 4.5 小时。

加入 150mL 水，在冰浴中搅拌 30 分钟，过滤分离沉淀，用水洗涤并在五氧化二磷存在下干燥。

得到 4.70g 粗产物，用二氯甲烷和甲醇混合物 (90/10) 洗脱，将其进行硅胶柱色谱提纯。

在 2-丙醇中重结晶、用乙醚洗涤和在五氧化二磷存在下干燥以后，最终分离出 2.5g 化合物。

熔点：192~193℃。

实施例 20 (No. 6B 化合物)

(±)-7-[2-[4-(2-环己基乙基)哌啶-1-基]-1-羟乙基]-1,3,4,5-四氢苯并[b]吲哚因-2-酮

在 500mL 的烧瓶中加入 3.56g (0.015mol) 7-(氯代乙酰基)-1,3,4,5-四氢苯并[b]吲哚因-2-酮、3.47g (0.015mol) 4-(2-环己基乙基)哌啶盐酸盐、3.18g (0.03mol) 碳酸钠、80mL 乙醇和 20mL 水，回流加热混合物 2 小时。

静置冷却，加入 6g 硼氢化钾，在环境温度下搅拌混合物过夜。

加入 160mL 水, 搅拌 2 小时, 过滤分离沉淀, 用水洗涤和在五氧化二磷存在下干燥。

得到 5.1g 粗产物, 用二氯甲烷和甲醇的混合物 (90/10) 洗脱, 将其用硅胶柱色谱提纯。

5 在丙醇中重结晶和干燥后, 最终分离出 3g 化合物。

熔点: 188~189℃。

实施例 21 (No. 17B 化合物)

6-[2-[4-(3-环己基丙基)哌啶-1-基]-1-氧代乙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

10 在烧瓶中加入 1.0g (0.0041mol) 4-[3-(环己基)丙基]哌啶、1.10g (0.0041mol) 6-(溴代乙酰基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、0.87g (0.0082mol) 碳酸钠、20mL 乙醇和 5.5mL 水, 回流加热此悬浮液 2.5 小时。

将混合物冷却至 0, 在此温度下搅拌 20 分钟, 加入 35mL 水, 在 0 下维持搅拌 15 分钟, 过滤回收清栗子色的沉淀, 用水洗涤晶体和在五氧化二磷存在下干燥。在 2-丙醇中重结晶、先后用水和己烷洗涤和干燥后, 得到 1.23g 化合物。

熔点: 179℃。

实施例 22 (No. 10B 化合物)

20 (±)-6-[2-[4-(3-环己基丙基)哌啶-1-基]-1-羟乙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

在烧瓶中加入 5.5g (0.0138mol) 6-[2-[4-(3-环己基丙基)哌啶-1-基]-1-氧代乙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、80mL 乙醇和 20mL 0.5N 的盐酸, 再加入 6g 硼氢化钾, 在环境温度下搅拌化合物一夜。

25 加入 160mL 水, 搅拌 30 分钟, 过滤分离沉淀, 用水洗涤和干燥。得到 5.2g 粗产物, 用二氯甲烷和甲醇混合物 (90/10) 洗脱, 将其用硅胶柱色谱提纯。

在乙醇中重结晶和干燥后, 最终分离出 4.24g 化合物。

熔点: 151~152℃。

实施例 23 (No. 16B 化合物)

6-[2-[4-(环己基)哌啶-1-基]-乙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

30 制备 0.565g (0.00277mol) 4-(环己基)哌啶盐酸盐、0.70g (0.00276mol) 6-(2-溴代乙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、0.59g (0.0055mol) 碳酸钠和 9.5mL N,N-二甲基甲酰胺的悬浮液, 在 120℃ (浴温) 加热混合物 5.5 小时。

静置冷却，过滤回收固体，用水洗涤晶体。

得到 0.73g 产物，用二氯甲烷和甲醇混合物（94/6）洗脱，将其用硅胶柱色谱提纯。

在含有少量甲醇的 200mL 丙酮中重结晶、过滤、先后用水和己烷洗涤，以及干燥后，最终分离出 0.466g 晶体。

熔点：212~214℃。

实施例 24 (No. 19B 化合物)

6-[2-[4-[(环戊基)甲基]哌啶-1-基]-乙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

制备 0.30g (0.00147mol) 4-[(环戊基)甲基]哌啶盐酸盐、0.375g (0.00147mol) 6-(2-溴代乙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、0.313g (0.00298mol) 碳酸钠和 5.5mL N,N-二甲基甲酰胺的悬浮液，在 130℃ (浴温) 加热混合物 3 小时。

静置冷却，加入 12mL 水，搅拌 15 分钟，过滤回收固体，先用水，再用己烷洗涤晶体。

得到 0.39g 产物，用二氯甲烷和甲醇混合物（94/6）洗脱，将其用硅胶柱色谱提纯。

在含有少量甲醇的 60mL 丙酮中重结晶、过滤、先后用水和己烷洗涤，以及干燥后，最终分离出 0.217g 晶体。

熔点：172~174℃。

实施例 25 (No. 29B 化合物)

6-[2-[4-[(环庚基)甲基]哌啶-1-基]-乙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

在烧瓶中加入 0.2g (0.000854mol) 4-[(环庚基)甲基]哌啶盐酸盐、3.5mL N,N-二甲基甲酰胺、0.22g (0.000854mol) 6-(2-溴代乙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、0.184g (0.001728mol) 碳酸钠的悬浮液，回流加热混合物 3.25 小时。

将其冷却，用 8mL 水洗涤，过滤收集沉淀，并干燥。

得到 0.23g 产物，用二氯甲烷和甲醇混合物（94/6）洗脱，将其用硅胶柱色谱提纯。

分离出 0.21g 固体，在 80mL 丙酮中重结晶，最终得到 0.146g 化合物。

熔点：154~155℃。

下面的表 A 和表 B 表明几种本发明的化合物的化学结构和物理性质。

在“R₂”栏中，“C₅H₉”表示环戊基，“C₆H₁₁”表示环己基，而“C₇H₁₃”表

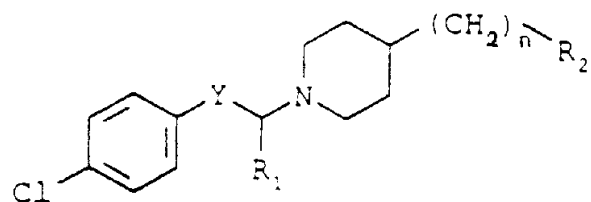
示环庚基。

在“异构体 (Isom)”栏中，“±”表示外消旋，“+”表示右旋对映体，“-”表示左旋对映体，“/”表示对映的化合物，“E”表示赤式非对映立构体，而“T”表示苏式非对映立构体。

在“盐”一栏中，“-”表示处于碱态的化合物，而“HCl”表示盐酸盐。

在“F (°C)”一栏中，“d表示在熔点时分解。

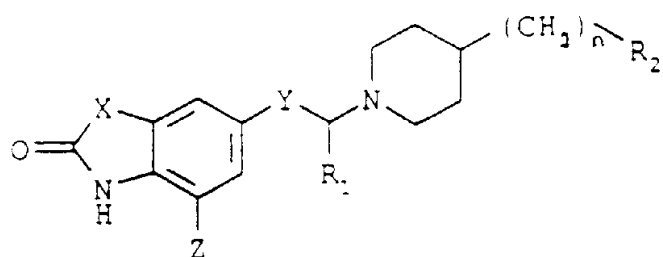
表 A



N°	Y	R ₁	R ₂	n	异构体	盐	F (°C)
1A	CHOH	H	C ₆ H ₁₁	2	(±)	HCl	245 (d)
2A	CHOH	CH ₃	C ₆ H ₁₁	2	(±) E	HCl	230-244 (d)
3A	CHOH	H	C ₆ H ₁₁	1	(±)	-	122-123
4A	CHOH	CH ₃	C ₆ H ₁₁	1	(±) E	HCl	262-264
5A	CHOH	CH ₃	C ₆ H ₁₁	1	(±) T	-	118-119
6A	CHOH	CH ₃	C ₆ H ₁₁	2	(±) T	-	114-115
7A	CHOH	H	C ₅ H ₉	1	(±)	-	104-105
8A	CHOH	H	C ₆ H ₁₁	0	(±)	-	135-136
9A	CHOH	H	C ₆ H ₁₁	3	(±)	-	85-86
10A	CHOH	H	C ₆ H ₁₁	1	(+)	-	140-141
11A	CHOH	H	C ₆ H ₁₁	1	(-)	-	140-141
12A	CH ₂	H	C ₆ H ₁₁	1	/	HCl	284-285
13A	CH ₂	H	C ₆ H ₁₁	0	/	HCl	300-301
14A	CH ₂	H	C ₆ H ₁₁	2	/	HCl	290-291
15A	CH ₂	H	C ₆ H ₁₁	3	/	HCl	241-242
16A	CO	H	C ₆ H ₁₁	2	/	-	71-72
17A	CO	H	C ₆ H ₁₁	3	/	HCl	210-211
18A	CHOH	H	C ₇ H ₁₃	1	(±)	-	116-117
19A	CH ₂	H	C ₅ H ₉	1	/	HCl	284-285

注: 对于序号 10A 和 11A 化合物的旋光指数分别为 +46° 和 -46° (c=1; CHCl₃)

表 B



5

N°	X	Y	Z	R ₁	R ₂	n	异构体	盐	F (°C)
1B	(CH ₂) ₂	CHOH	H	H	C ₆ H ₁₁	2	(±)	-	192-193
2B	(CH ₂) ₂	CHOH	8-CH ₃	H	C ₆ H ₁₁	2	(±)	-	192-193
3B	(CH ₂) ₂	CHOH	8-F	H	C ₆ H ₁₁	2	(±)	-	154-155
4B	CH ₂	CHOH	H	H	C ₆ H ₁₁	2	(±)	-	210-211
5B	(CH ₂) ₂	CH ₂	H	H	C ₆ H ₁₁	2	/	-	192-193
6B	(CH ₂) ₃	CHOH	H	H	C ₆ H ₁₁	2	(±)	-	188-189
7B	(CH ₂) ₂	CO	H	H	C ₆ H ₁₁	2	/	-	176-177
8B	CH ₂	CH ₂	H	H	C ₆ H ₁₁	2	/	-	190-191
9B	CH ₂	CO	H	H	C ₆ H ₁₁	2	/	-	180-181
10B	(CH ₂) ₂	CHOH	H	H	C ₆ H ₁₁	3	(±)	-	151-152
11B	(CH ₂) ₂	CO	H	H	C ₆ H ₁₁	1	/	-	191-193
12B	(CH ₂) ₂	CHOH	H	H	C ₆ H ₁₁	1	(±)	-	190-192
13B	(CH ₂) ₂	CH ₂	H	H	C ₆ H ₁₁	1	/	-	169-171
14B	(CH ₂) ₂	CO	H	H	C ₆ H ₁₁	0	/	-	190-192
15B	(CH ₂) ₂	CHOH	H	H	C ₆ H ₁₁	0	(±)	-	230-232
16B	(CH ₂) ₂	CH ₂	H	H	C ₆ H ₁₁	0	/	-	212-214
17B	(CH ₂) ₂	CO	H	H	C ₆ H ₁₁	3	/	-	179
18B	(CH ₂) ₂	CH ₂	H	H	C ₆ H ₁₁	3	/	-	150-152
19B	(CH ₂) ₂	CH ₂	H	H	C ₅ H ₉	1	/	-	172-174
20B	CH ₂ -	CO	H	H	C ₆ H ₁₁	1	/	-	164-166
21B	CH ₂ -	CHOH	H	H	C ₆ H ₁₁	1	(±)	-	179-181
22B	CH ₂ -	CH ₂	H	H	C ₆ H ₁₁	1	/	-	160-162

N°	X	Y	Z	R ₁	R ₂	n	异构体	盐	F (°C)
23B	CH ₂	CO	H	H	C ₅ H ₁₁	0	/	-	179-181
24B	CH ₂	CHOH	H	H	C ₆ H ₁₁	0	(±)	-	204-206
25B	CH ₂	CO	H	H	C ₆ H ₁₁	3	/	-	154-156
26B	CH ₂	CH ₂	H	H	C ₆ H ₁₁	0	/	-	187-189
27B	(CH ₂) ₂	CHOH	H	H	C ₅ H ₉	1	(±)	-	189-191
28B	(CH ₂) ₂	CO	H	H	C ₅ H ₉	1	/	-	162-164
29B	(CH ₂) ₂	CH ₂	H	H	C ₇ H ₁₃	1	/	-	154-155
30B	(CH ₂) ₂	CHOH	H	H	C ₇ H ₁₃	1	(±)	-	190-192
31B	CH ₂	CH ₂	H	H	C ₆ H ₁₁	3	/	-	154-156
32B	CH ₂	CHOH	H	H	C ₆ H ₁₁	3	(±)	-	164-166
33B	CH ₂	CO	H	H	C ₅ H ₉	1	/	-	157-159
34B	CH ₂	CH ₂	H	H	C ₅ H ₉	1	/	-	162-164
35B	CH ₂	CHOH	H	H	C ₅ H ₉	1	(±)	-	173-175
36B	CH ₂	CH ₂	H	H	C ₇ H ₁₃	1	/	-	156-158

本发明的化合物进行了实验，证实了它作为药物化合物是有意义的。

本发明的化合物通过对大鼠坐骨神经的再生作用表明了它在生物体内的神经营养性能。

5 在通过局部冻伤损害大鼠的坐骨神经以后来评价这个影响。冻伤损害破坏了坐骨神经纤维，在损害处和在全段远段该神经发生沃勒变性。这种损害保留了神经外鞘，这使得在可再生的条件下神经会再生。再生的过程在损害后的几小时内从近端开始。用损伤后 8 天的钳夹试验来测量感觉神经的再生速度。

10 动物是体重约 250g 的 Sprague Dawley 种 (Iffa Credo) 成年雄鼠。在用戊巴比妥钠 (60mg/Kg) 麻醉之后，用酒精消毒大腿皮肤，在股二头肌接合点附近切开。在分开侧肌和股二头肌后暴露坐骨神经。在坐骨神经三叉上方的神经外膜处用显微缝线 (Ethilon™ 黑 10—0) 找出损害点。神经损害是借助于预先在液氮中冷却的铜制冷极在 1mm 处经 6 次冷冻-解冻循环进行的。然后闭合伤口，服用用抗菌素胺苯磺胺 (Exoceptoplix®)。将动物单个关起，每天进行监测。在手术后，将动物分成每 6 个一组的几组：

15 — 受损的对照组，它们在损伤后 10 分钟和 6 小时，经腹膜内注射 0.1% 的吐温 80，然后从第二天至第八天，每天两次。

— 治疗的受损动物，它们在损伤后 10 分钟和 6 小时，经腹膜内注射在 0.1% 的吐温 80 中剂量为 0.3、1 或 3mg/Kg 的所研究的化合物，然后从第二天至第八天，每天两次。

20 手术之后 8 天，将动物轻微麻醉，暴露出坐骨神经，进行钳夹实验。观察出现再生感觉纤维尖端处的反射应答（动物后肢肌肉收缩）。这一点由显微缝线做了标志。然后抽出神经，在手术显微镜下，在毫米纸上测量在损伤点和远端显微缝线之间的距离。在抽出了神经以后，用过量的戊巴比妥杀死动物。

25 我们看到，对于服药的动物，服用本发明的化合物比对照组由多于 10% 的感觉纤维增大了通过距离。

也通过对本发明的化合物对坐骨神经在由长春花新碱治疗引起的损伤后再生的影响，在动物体内研究了本发明的化合物的神经营养性能。

30 长春花新碱是一种用来治疗某些癌症的长春花生物碱，它的作用机理已经很好地确定。长春花新碱固定在胞质蛋白 tubuline 上，并干扰其聚合成为微管。微管是参与损伤后神经再生的主要因子。实际上，微管将要保证新合成的大分子的轴突的输送，被送到神经的远端，以保证生长锥的形成和伸展。因此，服用长春花新碱干扰了快速的轴突输送，根据服用剂量的不同，延缓或抑

制了损伤后神经的再生。

实验模型：在用戊巴比妥麻醉以后，在 J_0 天，在 1.5 分钟内压碎大鼠的右坐骨神经。第二天 (J_1)，动物单独接受服用 0.2mg/Kg 的长春花新碱。在 J_7 天，通过钳夹试验评价再生的速度。与对照组的没有用测试化合物治疗的动物相比，0.2mg/Kg 的长春花新碱剂量在 J_7 天评价时，降低了大约 20% 的再生距离。给动物服用测试化合物时，在 J_0 到 J_6 天每天两次，在 J_0 天是损伤后 10 分钟和 6 小时，在 J_1 至 J_6 天，是早晚间隔 6 小时。

在此试验中，活性最高的化合物对于服用长春花新碱的动物，增加其受损坐骨神经的再生速度 12~14%。

本发明的化合物也对大鼠的大脑皮层中的 [^3H] 苄哌酚醇 结合的抑制作用进行了试验。见肖马克 (Schoemaker) 等人在《欧洲药理学杂志》(Eur. J. Pharmacol.) 1990, 183, 1670 上的文章。

将 150~230g 的 Sprague-Dawley 雄鼠杀死，用 Ultra-Turrax™ (Ikawerk 公司) 或 Polytron™ (Kinematica 公司) 设备在 20 倍体积的 50Mm (在 25℃ 下 Ph=7.4) 冰冻缓血酸胺-盐酸缓冲液中将大脑皮层均化。在 10 分钟内在 45000g 的离心机中洗涤均化物两次，将沉淀物重新悬浮在新鲜的缓冲液中。最终的沉淀物被溶解于 20 倍体积的同样的缓冲液中。将 100 μL 一份的这种悬浮液在 37℃ 下在含有 0.5nM 的 [^3H] 苄哌酚醇 (比活性：30~35Ci/mmol) 最终体积 1000 μL 中培养 30 分钟，培养时可以有也可以没有竞争物存在。培养后，用 0.05% 的聚亚乙基亚胺预处理过的 Whatman GF/B™ 过滤器过滤回收膜，然后用 5mL 冰冻的缓冲液洗涤两次。

用 10 μM 的苄哌酚醇测定非特异性结合，按照常用的方法分析数据，计算出 CI_{50} 的浓度，这是抑制 50% 的 [^3H] 苄哌酚醇结合的浓度。

活性最高的化合物的 CI_{50} 低于 25nM。

最后，用小鼠进行了该化合物的脑局部缺血效果的试验。

局部缺血是由于静脉快速注射氯化镁造成的心脏骤停引起的。在此试验中，测量“存活时间”，即从注射氯化镁的瞬间到每只小鼠可观察到的最后一次呼吸运动之间的时间间隔。这最后一次呼吸运动被看作是中枢神经系统活动的最后标志。大约在注射氯化镁之后 19 秒出现呼吸停止。

用每 10 个一组雄性小鼠 (Charles River CD1) 进行研究。在试验前让小鼠自由饮食。在腹膜内给药本发明的化合物后 10 分钟测量存活时间。结果以在 10 个接受了该化合物的一组小鼠测量的存活时间和在 10 个接受了液体赋

形剂的一组小鼠测量的存活时间之间的差值的形式给出。在存活时间的变化和该化合物剂量之间的比用图记下来呈半对数曲线的关系。

用这条曲线能够计算出“3秒效果剂量”(DE₃)即比10只未服药的对照组小鼠存活时间延长3秒的该化合物的剂量(mg/Kg)。

5 延长3秒存活时间同时是统计的和可重现的。

经腹膜途径给药，活性最高的化合物，其D_{E3} 低于或等于25mg/Kg。

试验的结果表明，本发明的化合物具有神经营养性能和神经保护性能。

它可以用来治疗外周神经疾病，比如外伤性神经疾病（神经切断或压碎）或局部缺血、代谢性神经疾病（糖尿病、尿毒症）、感染性、醇中毒性和药物中毒性神经疾病、基因性神经疾病、运动神经原病变，比
10 如脊柱肌萎缩和肌萎缩性侧索硬化。

它也可以用来治疗和预防大脑疾病，比如局部缺血连续发作、心跳或呼吸骤停、血栓形成或大脑栓塞，用于治疗大脑衰老、多处梗塞致持续性痴呆，比如早老性痴呆或皮克综合症，用于治疗橄榄体桥小脑萎缩和其它神经变性疾病，比如亨廷敦舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化，用于治疗颅部和脊柱外伤，用于
15 预防继惊厥之后的或在神经系统有肿瘤存在引起的神经损害，用于治疗由于SIDA引起的神经病学改变，用于治疗和预防糖尿病致视网膜病、光感神经变性和与青光眼有关的视网膜疾病。

本发明的化合物还能够与其它血栓溶解剂比如rt-PA（人体来源的重组纤维蛋白溶酶原组织活化剂）一起使用，用于治疗血栓栓塞型脑梗死，与降低
20 眼内压的化合物一起使用，用于治疗青光眼，还可以与抗癌药一起使用以减小抗癌药的副作用（神经性疾病等）。

为此，它们可以与适当的赋形剂一起使用制成各种适合于经肠道服用、非肠道服用的剂形，比如片剂、糖衣丸剂、胶冻剂、胶囊剂、锭剂、可口服或
25 注射的溶液或悬浮液，日服用的剂量为1~1000mg活性物。