



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92105720.2

[51]Int.Cl⁶

C07D339 / 08

[45]授权公告日 1996 年 5 月 8 日

[24]颁证日 96.2.18

[21]申请号 92105720.2

[22]申请日 92.7.17

[30]优先权

[32]91.7.18 [33]CH[31]2144 / 91

[73]专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 J·F·伊莱亚森 H·拉马兹

F·A·考夫曼-施密德

C07D409 / 04

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

A61K 31 / 385

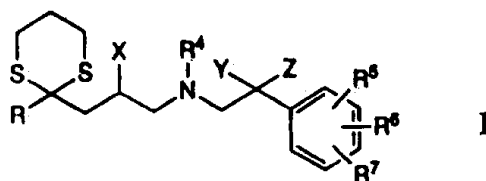
代理人 唐伟杰

权利要求书 4 页 说明书 48 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备二噻烷衍生物的方法

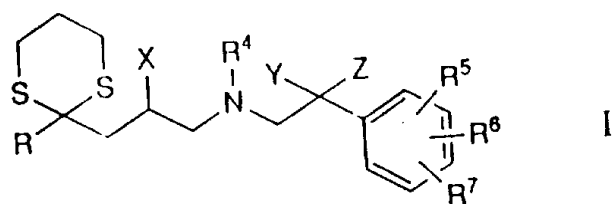
[57]摘要

下列通式化合物以及它们的酸加成盐的制备方法，式中各基团定义及该方法的描述详见说明书。上述化合物具有抗多重抵抗性恶性肿瘤细胞和抗氯喹抵抗性的显著性质的，并因此适于在肿瘤治疗中降低和 / 或限制对细胞生长抑制剂的多重抵抗性或在疟疾治疗中减低和 / 或限制氯喹抵抗性。

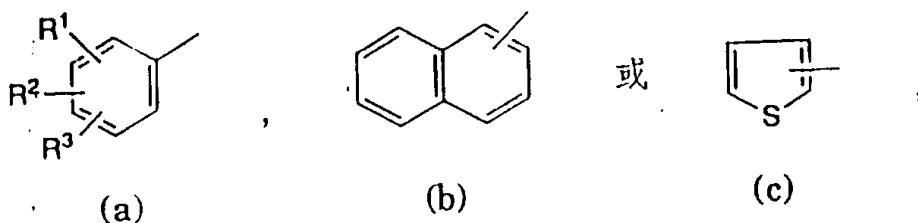


权 利 要 求 书

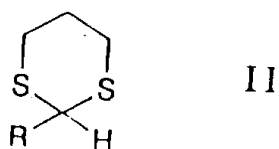
1. 制备下列通式化合物及其酸加成盐的方法



其中 R 表示下式基团

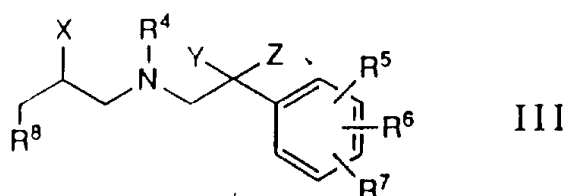


R^1, R^2 和 R^3 分别表示氢, 卤素, 低级烷基, 低级烷氧基, 或这些基团中相邻的两个一起表示亚甲基二氧基, 1,2-亚乙基二氧基, 1,3-亚丙基或 1,4-亚丁基; R^4 表示低级烷基; R^5, R^6 和 R^7 分别表示氢, 卤素, 低级烷基, 低级烷氧基; X 表示氢或低级烷基; 以及 Y 和 Z 一起表示二亚甲基, 1,3-亚丙基, 1,4-亚丁基或 1,5-亚戊基; 该方法包括将通式(II)化合物



基中 R 如上定义,

与下列通式化合物反应



其中 R^8 表示一离去基团和 X, Y, Z, R^4, R^5, R^6 和 R^7 如上定义,

如果需要, 将获得的式 I 的外消旋化合物解析成相应的对映体和/或,

如果需要, 将获得的式 I 的化合物转变成药用酸加成盐。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中 R^4 表示甲基。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中 X 表示甲基且此甲基所连接的碳原子具有(R)一或(S)一构型。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其中 R 表示式(a)或(b)的基团。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中 R 表示式(a)的基团和基团 R^1, R^2 和 R^3 中的一个表示氢和另外的两个基团分别表示低级烷

氧基，或它们中相邻的两个一起表示亚甲基二氧基或1,2-亚乙基二氧基或基团 R^1, R^2 和 R^3 中的两个表示氢和第三个基团表示卤素。

6. 根据权利要求5的方法，其中基团 R^5, R^6 和 R^7 中的一个表示氢和另外的两个基团分别表示低级烷基，或它们中相邻的两个一起表示亚甲基二氧基或1,2-亚乙基二氧基或基团 R^5, R^6 和 R^7 中的两个表示氢和第三个基团表示卤素，低级烷基，或低级烷氧基。

7. 根据权利要求6的方法，其中 Y 和 Z 一起表示1,3-亚丙基，1,4-亚丁基或1,5-亚戊基。

8. 根据权利要求1的方法，其中制备 $N-[[1-(3,4-二甲氧基苯基)环己基]甲基]-2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基-间-二噻烷-2-丙胺$ 。

9. 根据权利要求1的方法，其中制备外消旋- $N-[[1-(3,4-二甲氧基苯基)环己基]甲基]-\beta, N-二甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-间-二噻烷-2-丙胺$ 。

10. 根据权利要求1的方法，其中制备 $2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-[[1-(3,4-二甲氧基苯基)环戊基]甲基]-N-甲基-间-二噻烷-2-丙胺$ 。

11. 根据权利要求1的方法，其中制备外消旋- $2-(4-氯苯基)-N-[[1-(4-氧苯基)环丁基]甲基]-\beta, N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺$ 。

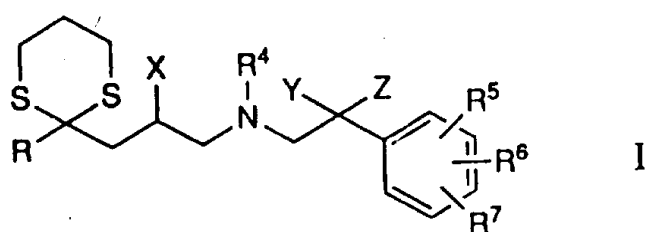
12. 根据权利要求1的方法，其中制备 $(S)-(+) - 2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-[[1-(3,4-二甲氧基苯基)环丁基]甲$

基] β , N -二甲基-间-二噻烷-2-丙胺。

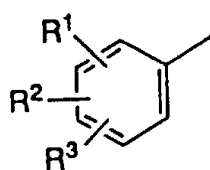
13. 根据权利要求 1 的方法, 其中制备(R)-(—)-2-(3,4-二甲氧基苯基)- N -[[1-(3,4-二甲氧基苯基)环丁基]甲基] β , N -二甲基-间-二噻烷-2-丙胺。

制备二噻烷衍生物的方法

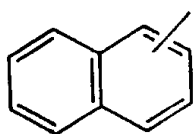
本发明涉及含硫化合物。特别是，本发明涉及下列通式化合物及其酸加成盐：



其中 R 表示下式的基团

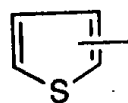


(a)



(b)

或



(c)

R^1 , R^2 和 R^3 分别表示氢, 卤素, 低级烷基, 低级烷氧基, 芳基—低级—烷氧基, 低级烷硫基, 三氟甲基或二—低级—烷氨基或者这些基团中相邻的两个一起表示亚甲基二氧基, 1, 2—亚乙基二氧基, 1, 3—亚丙基或 1, 4—亚丁基; R^4 表示低级烷基; R^5 , R^6 和 R^7 分别表示氢, 卤素, 低级烷基, 低级烷氧基或芳基—低级—烷氧基或者这些基团中相邻的两个一起表示亚甲基二氧基或 1, 2—亚乙基二氧基; X 表示氢或低级烷基; 以及 Y 和 Z 两者均表示氢或低级烷基或一起表示二亚甲基,

1, 3-亚丙基, 1, 4-亚丁基或 1, 5-亚戊基; 条件是 X 和 Z 不同时表示氢并且不包括外消旋-N-(3, 4-二甲氧基苯乙基)-2-(3, 4-二甲氧基苯基)-β, N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺。

这些化合物是新的并且以有价值的药效性质而著称。

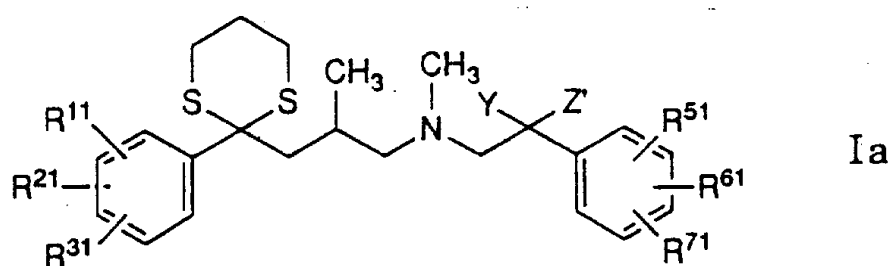
本发明的目的是式 I 化合物和它们自身药用酸加成盐和用作治疗活性物质以及这些化合物的制备, 含有它们的药物和此药物的制备以及用式 I 化合物和它们的药用酸加成盐控制或抵预疾病或改善健康状况, 特别是用于减低和/或限制在肿瘤治疗中对细胞生长抑制剂的多重抵抗性或用于减低和/或限制在疟疾治疗中氯奎的抵抗性。分别用外消旋-N-(3, 4-二甲氧基苯乙基)-2-(3, 4-二甲氧基苯基)-β, N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺及其药用酸加成盐减低和/或限制在肿瘤治疗中对细胞生长抑制剂的多重抵抗性或减低和/或限制在疟疾治疗中氯奎的抵抗性, 或用其制备相应的药物也是本发明的目的。

本说明书中所用的术语“低级烷基”表示具有 1-4 个碳原子的直链和支链饱和的烃基, 即甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基。术语“低级烷氧基”表示低级烷基醚基团, 其中的术语“低级烷基”具有上述含义, 即甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基和叔丁氧基。术语“卤素”包括氟, 氯, 溴和碘 4 个卤原子。术语“芳基”表示未取代和取代的苯基, 卤素, 低级烷基和低级烷氧基可作为其取代基。术语“离去基团”表示如卤素, 优选地是氯或溴, 等等的已知基团。

其中 R⁴ 表示甲基的式 I 化合物是优选的。X 优选地是表示甲基

并且与此甲基相连的碳原子具有 (R, S) —, (R) — 或 (S) — 构型, 特别是 (R) — 或 (S) — 构型。另外, 其中 R 表示式 (a) 或 (b) 基团, 特别是 R 表示其中基团 R^1 , R^2 和 R^3 表示氢和其它两个基团分别表示低级烷氧基, 特别是甲氧基, 或者它们相邻的两个一起表示亚甲基二氧基或 1, 2 — 亚乙基二氧基或者基团 R^1 , R^2 和 R^3 中的两个表示氢和第三个基团表示卤素, 特别是氯的式 (a) 基团的式 I 化合物是优选的。其中基团 R^5 , R^6 和 R^7 中的一个表示氢和另外的两个基团分别表示低级烷氧基, 特别是甲氧基, 或者它们中相邻的两个一起表示亚甲基二氧基或 1, 2 — 亚乙基二氧基或者基团 R^5 , R^6 和 R^7 中的两个表示氢和第三个基团表示卤素, 特别是氯。低级烷基, 特别是甲基, 或低级烷氧基, 特别是甲氧基的式 I 化合物也是优选的。优选地是, Y 和 Z 两者都表示氢或一起表示二亚甲基, 1, 3 — 亚丙基, 1, 4 — 亚丁基或 1, 5 — 亚戊基。

显然, 据上所述, 特别优选的式 I 化合物是下式所示的化合物:



其中基团 R^{11} , R^{21} 和 R^{31} 中的一个表示氢和另外的两个基团表示甲氧基或者它们相邻的两个一起表示亚甲基二氧基或 1, 2 — 亚乙基二氧基或者基团 R^{11} , R^{21} 和 R^{31} 中的两个表示氢和第三个基团表示氯, 基团 R^{51} , R^{61} 和 R^{71} 中的一个表示氢和

另外的两个基团表示甲氧基或它们中相邻的两个一起表示亚甲基二氧基或 1, 2-亚乙基二氧基或者基团 R^{51} , R^{61} 和 R^{71} 中的两个表示氢和第三个基团表示氯, 甲基或甲氧基以及 Y 和 Z 两者都表示氢或者一起表示二亚甲基, 1, 3-亚丙基, 1, 4-亚丁基或 1, 5-亚戊基。

具体优选的式 I 化合物是:

$N - \{ [1 - (3, 4 - \text{二甲氧基苯基}) \text{环己基}] \text{甲基} \} - 2 - (3, 4 - \text{二甲氧基苯基}) - N - \text{甲基-间-二噻烷-2-丙胺},$

外消旋- $N - \{ [1 - (3, 4 - \text{二甲氧基苯基}) \text{环己基}] \text{甲基} \} - \beta, N - \text{二甲基-2-} (3, 4, 5 - \text{三甲氧基苯基}) - \text{间-二噻烷-2-丙胺},$

$2 - (3, 4 - \text{二甲氧基苯基}) - N - \{ [1 - (3, 4 - \text{二甲氧基苯基}) \text{环戊基}] \text{甲基} \} - N - \text{甲基-间-二噻烷-2-丙胺},$

外消旋- $2 - (4 - \text{氯苯基}) - N - \{ [1 - (4 - \text{氯苯基}) \text{环丁基}] \text{甲基} \} - \beta, N - \text{二甲基-间-二噻烷-2-丙胺},$

$(S) - (+) - 2 - (3, 4 - \text{二甲氧基苯基}) - N - \{ [1 - (3, 4 - \text{二甲氧基苯基}) \text{环丁基}] \text{甲基} \} - \beta, N - \text{二甲基-间-二噻烷-2-丙胺},$

$(R) - (-) - 2 - (3, 4 - \text{二甲氧基苯基}) - N - \{ [1 - (3, 4 - \text{二甲氧基苯基}) \text{环丁基}] \text{甲基} \} - \beta, N - \text{二甲基-间-二噻烷-2-丙胺},$

$(R) - (-) - N - (3, 4 - \text{二甲氧基苯乙基}) - 2 - (3, 4 - \text{二甲氧基苯基}) - \beta, N - \text{二甲基-间-二噻烷-2-丙胺}$

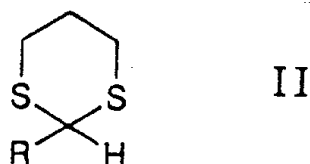
胺,

(S) - (+) - N - (3, 4 - 二甲氧基苯乙基) - 2 -
(3, 4 - 二甲氧基苯基) - β , N - 二甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙
胺,

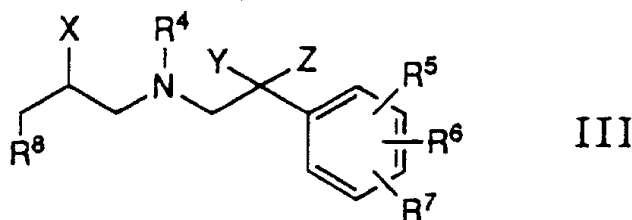
外消旋 - N - (4 - 氯苯乙基) - 2 - (4 - 氯苯基) - β , N
- 二甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺和

外消旋 - N - (3, 4 - 二甲氧基苯乙基) - β , N - 二甲基 -
2 - (2 - 萘基) - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺。

根据本发明的式 I 化合物的制备方法包括将下列通式化合物



其中 R 如上定义,
与下列通式化合物反应



其中 R^8 表示一离去基团以及 X, Y, Z, R^4 , R^5 , R^6 和
 R^7 如上定义,

如果需要, 将获得的式 I 的外消旋化合物解析成相应的对映体和/或,
如果需要, 将获得的式 I 化合物转变成可药用的酸加成盐。

式 II 化合物和式 III 化合物的反应可以按本来已知的方法进行。通
常, 反应是在反应条件下呈惰性的有机溶剂中和在约 -80°C 至 40°C

之间的温度下，优选地是在约 -20°C 至室温之间的温度下进行。如无水四氢呋喃和无水乙醚等的醚可以考虑作溶剂。反应是在如丁基锂等的强碱存在下进行。

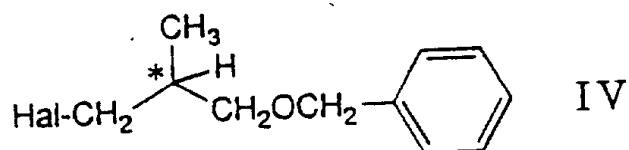
用作原料的上述式Ⅱ化合物是已知的。上述式Ⅲ化合物一部分是已知的而一部分是新的。因此，其中Y和Z不是氢的和/或X表示低级烷基的化合物是新的。它们可以按照本来已知的方法，即按照与制备已知化合物相似的方法制备。

通过用无机酸如氢卤酸，例如盐酸或氢溴酸，硫酸，磷酸等等或用有机酸如草酸，丙二酸，琥珀酸，氨基磺酸，富马酸，马来酸，抗坏血酸，水杨酸，酒石酸，柠檬酸，甲磺酸，苯磺酸，樟脑磺酸，乙烷二磺酸，蒽醌-1,5-二磺酸 (Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, Vol. 66, 1-16页) 等等处理，可将式Ⅰ化合物转变成酸加成盐。

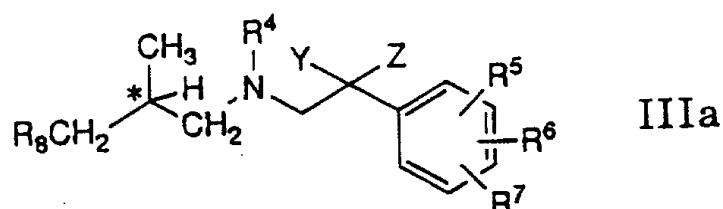
药用的式Ⅰ化合物的酸加成盐是优选的酸加成盐。如果在根据本发明的方法中获得的是式Ⅰ化合物的酸加成盐，则此盐可通过已知的方法，例如通过用碱处理，转变成相应的游离碱以及，如果需要，其可以被转变成另一种酸加成盐。含有不对称碳原子的式Ⅰ化合物可以以外消旋体或光学活性体存在并且不仅外消旋体而且光学活性体都是本发明的目的。

这些光学活性化合物可以通过下述方法获得，将外消旋体与手性酸反应，分离如此获得的非对映的盐的混合物，由如此获得的盐中分离出两种碱，并且如果需要，用酸将其转变成它们的药用酸加成盐。由于通常式Ⅰ化合物和它们的酸加成盐结晶相当困难，因此，本发明范围内的这一方法不是优选的。相反地，制备这些光学活性化合物优

选的方法是通过在合成最初时引入所需的手性中心，即用式 IV 的烷基卤



其已于文献中公开〔*Helv Chim Acta* 60, 925—944, (1977)〕并在上式中用星号标明了手性中心。用本身已知的方法进行随后的反应步骤以制备下列通式化合物



其中 Y, Z, R⁵, R⁶, R⁷ 和 R⁸ 如上定义。

对癌症患者治疗中失败的主要原因是对常规化学疗法的抵抗性。药物抵抗性的一种类型是指对细胞生长抑制剂的多重抵抗性（多重药物抵抗性）；这种多重抵抗性的特征在于对功能和结构无关的药物如阿霉素，长春花新碱，长春花碱，秋水仙碱和放线菌素 D 的交叉抵抗性。引起多重抵抗性的基因编码糖蛋白，即 Pgp，此糖蛋白作为赖能流出泵（an energy-dependent outflow pump）作用于细胞生长抑制剂。不同治疗和化学类别的一些药物具有部分或完全限制多重抵抗性的活性。公开的有钙离子通道阻滞剂戊脉安〔*Cancer Res.* 41 1967—1972, (1981)〕，三氟吡啦嗪，调钙蛋白拮抗剂〔*Cancer Res.* 42, 4730—4733, (1982)〕，奎尼丁，抗心律失常药〔*Cancer Res.* 44,

4303-4307, (1984)], 免疫抑制剂环孢多肽A [Br J. Cancer 54, 235-238, (1986)] 和外消旋-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-N-甲基-2-(2-萘基)-间-二噻烷-2-丙胺, 钙离子通道阻滞剂 [Eur. J. Med. Chem. 24, 493-496, (1989)]。

在每天的治疗中作为具体药物使用的戊脉安, 三氟吡啦嗪, 奎尼丁和环孢多肽A由于它们主要的药物活性, 因而不适于作控制多重抵抗性的药物。外消旋-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-N-甲基-2-(2-萘基)-间-二噻烷-2-丙胺, 比较有毒的亚萘基衍生物, 与本文公开的新的式I化合物相比具有明显低的活性并因此没有用于临床试验。现已发现式I化合物以及已知作为冠状扩张剂的外消旋-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺 [美国专利4, 003, 914] 作为减轻多重抵抗性的药物具有显著的活性并因此可以成功地与常用的细胞生长抑制剂结合治疗恶性肿瘤。外消旋-N-3,4-(二甲氧基苯乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺及常提及的式I化合物对细胞生长抑制剂多重抵抗性的减轻活性由下述方法说明:

将KB-8-5细胞, 对细胞生长抑制剂具有多重抵抗性的人细胞系, 和KB-3-1细胞, 相当敏感的细胞系 [Cell. Mol. Genet. 11, 117-126, (1985)] 和Science 232 643-645, (1986)] 于合适的培养基中培养 [Cancer Res. 94, 267-275, (1984)], EXP. Hematol 12, 559-567, (1984), Eliason, Ramuz 和

Kaufmann 在 Int. J. Cancer 46, 113-117, (1990)。

生物试验是以试验物对降低杀死50%细胞所需标准的细胞生长抑制剂浓度的能力为基准。试验以及细胞毒性的测定是以活细胞将3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物转变成相应的兰色甲臆(比色法测定)[J. Immunol. Methods 65, 55-63, (1985)]的能力为基准。将细胞于单独的容器中孵育2天,将选择地进行生物试验的化合物加到细胞培养基中,按此方法得到序列浓度 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M和 10^{-4} M。向其中加入连续4次稀释($3 \cdot 10^{-9}$ M, 10^{-8} M, $3 \cdot 10^{-8}$ M和 10^{-7} M的KB-8-5细胞和较KB-3-1细胞低30倍)的长春花新碱。孵育5天后,用甲臆的颜色反应测定细胞数。通过计算抵抗性减轻指数, RMI, 其为无试验物存在下长春花新碱的 IC_{50} 值与有试验物存在下长春花新碱的 IC_{50} 间的比值,进行评估。

$$RMI = \frac{IC_{50} \text{ (对照培养基)}}{IC_{50} \text{ (有试验物的培养基)}}$$

为了比较不同类别化合物的所有活性,定义 $RMI_{0.1}$ 为:用比 IC_{50} 值低十倍的浓度获得的试验物的RMI值($RMI_{0.1}$ 等于 $0.1 \cdot IC_{50}$ 的试验物的RMI)。将获得的一些式I化合物以及(+)和(-)戊脉安的结果编制于下表中,其中n表示试验次数。以下也给出了口服试验化合物后初步的细胞毒性数据(LD_{50} , 小鼠)。

	n	IC ₅₀ (mM)	长春花新碱 RMI _{0.1}	毒性 mg · kg ⁻¹ 口服 小鼠
A	2	14	216	1250 - 2500
B	2	14	159	625 - 1250
C	2	21	224	1000 - 2000
D	2	21	163	1000 - 2000
E	2	7.7	24	2500 - 5000
(+) 戊脉安	4	62	12	250 - 500
(-) 戊脉安	4	72	47	60 - 120

A = 外消旋-2-(4-氯苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-β, N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物,

B = 外消旋-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-β, N-二甲基-2-(4-甲苯基)-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物,

C = 外消旋-N-[(1-(3,4-二甲氧基苯基)环丁基)甲基]-β, N-二甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物,

D = 外消旋-2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-[(1-(3,4-二甲氧基苯基)环丁基)甲基]-β, N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物,

E = 外消旋-N-(4-氯苯乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-β, N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物。

式 I 的二噻烷, 外消旋-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-β, N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺及它们的盐具有显著的抗多重抵抗性恶性肿瘤细胞的性质。这些

化合物可以一起或单独与一种或多种常规抗癌药结合使用，此抗癌药如长春花属生物碱或表鬼臼脂素（如长春花新碱，长春花碱，长春花碱酰胺，表鬼臼毒吡喃葡萄糖或，表鬼臼毒噻吩糖苷），抗菌素（如阿霉素，道诺霉素，博来霉素，光神霉素），interchelators（如 amonafide），抗代谢物（如氟尿嘧啶）

或烷化剂（如环磷酰胺，顺铂）。因此本发明还涉及含有一种这种化合物和一种细胞生长抑制剂的在细胞生长抑制治疗中作为同时，单独或有计划分阶段使用的结合剂的药物。利用这种新的结合剂不仅能预防或极大地限制初期肿瘤的形成，也能预防或极大地限制转移瘤的形成。正如本文所述，这些化合物可以与细胞生长抑制剂一起或单独用药。但是，优选地是先通过口服单独服用这些化合物，然后再通过口服或非肠道给药施用细胞生长抑制剂。细胞生长抑制剂的剂量可以是较小的量或者小于常规治疗量。这些化合物的剂量依赖于患者的年龄，病情和体重以及依赖于用药方式。一般，口服情况下活性成分的剂量是约 $1 - 50 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ 体重，以及在以注射液形式非肠道用药情况下和在静脉内缓慢输注情况下活性成分的剂量是约 $0.1 \text{ mg} - 3 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ 体重。但可以理解的是，指示剂量仅作为实例，其可以根据在治疗情况下由主治医师的判断指明的严重程度来调节。

式 I 化合物及它们药用酸加成盐可以用作药物，例如以药剂的形式。药剂可以通过口服，例如以片剂，包衣片剂，糖衣丸，硬胶囊和软胶囊，溶液，乳剂或悬浮剂的形式。但也可以通过直肠用药，例如以栓剂形式，或非肠道用药，例如以注射液的形式。正如前面所述，含有式 I 化合物或其药用酸加成盐的药物也是本发明的一个目的，另

外制备此药物的方法其特征还在于将一种或多种式 I 化合物和/或其药用酸加成盐以及, 如果需要, 一种或多种治疗呈惰性的, 无机或有机赋形剂制成格林制剂形式。

在片剂, 包衣片剂, 糖衣丸和硬胶囊的制备中例如乳糖, 玉米淀粉或其衍生物, 滑石粉, 硬脂酸或其盐等可以用作赋形剂中。

适合于软胶囊的赋形剂是例如, 植物油, 蜡, 脂肪, 半固状或液体多元醇等。

制备溶液适合的赋形剂是例如水, 多元醇, 蔗糖, 转化糖, 葡萄糖等。

适合于注射液的赋形剂是例如水, 醇, 多元醇, 甘油, 植物油等。

适合于栓剂的赋形剂是例如天然或硬质油, 蜡, 脂肪, 半固状或液体多元醇等。

药剂也可以含有防腐剂, 增溶剂, 稳定剂, 润湿剂, 乳化剂, 甜味剂, 着色剂, 芳香剂, 改变渗透压的盐, 缓冲剂, 包衣剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它治疗有价值的物质。

下面的实施例用以说明本发明, 但并不做任何形式的限定。所给温度皆为摄氏温度。

实施例 1

(A) 18.6 克(0.0759 mol) 1-(3,4-二甲氧苯基)-1-环己腈 [J. Org. Chem. 36, 1308 (1971)] 溶于 300 ml 无水甲醇和 400 ml 液氨的混合物中, 溶液用 5.0 克阮内钴处理并在摇动的高压釜中, 在 70℃ 及压力为 10⁷ 帕条件下氢化。然后, 混合物冷却至 -20℃, 过滤, 溶

液减压蒸发。残余的油状物在 160° 、压力为390帕条件下蒸馏。这样，无色油状物1-(3,4-二甲氧苯基)-1-环己甲胺便已制成并直接用于下个步骤。

(B) 7.73克(0.031 mol) 1-(3,4-二甲氧苯基)-1-环己甲胺、4.3 ml (0.00348 mol) N-乙基吗啉及0.3克二甲氨基吡啶溶于100 ml 无水四氢呋喃中，冷却至 -10° 并在10分钟内用4.4 ml (0.0348 mol) 氯甲酸异丁酯处理。然后混合物在室温搅拌18小时，过滤后溶液减压蒸发。残余物溶于乙酸乙酯，此有机溶液先用1N盐酸洗涤，再用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥，然后减压蒸发。残余油状物用100 ml 无水四氢呋喃及2.35克(0.062 mol) 氢化锂铝处理，混合物加热回流2小时，然后冷却并用饱和硫酸钠溶液处理。过滤后蒸去溶剂，将所得油状物在 $153^{\circ}/260$ 帕条件下蒸馏，便制得无色油状物1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基-1-环己甲胺，并直接用于下一步骤。

(C) 3.40克(0.0129 mol) 1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基-1-环己甲胺溶于50 ml 无水二甲基甲酰胺，用3.57克(0.0258 mol) 无水碳酸钾处理。在 5° 搅拌混合物并用1.4 ml (0.0129 mol) 1-溴-3-氯-丙烷处理，然后先在 30° 搅拌4小时，再在室温搅拌16小时。室温减压蒸发除去溶剂，用水处理残留物。混合物用乙醚萃取三次，有机萃取液用硫酸镁干燥、过滤并减压蒸发。油状残余物在300帕， 195° 蒸馏，于是便得到无色粘稠油状物N-(3-氯丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环己甲胺，并直接用于下一步

驟。

(D) 2.56 克 (0.01 mol) 2-(3,4-二甲氧苯基)-间一二噻烷溶于 20 ml 无水四氢呋喃中, 置碘化瓶冷却至 -60°C , 同时充入无水氩气, 在 15 分钟内用滴加 4.68 ml (0.0075 mol) 丁基锂的己烷溶液处理, 保持温度在 -60°C 。然后, 在 -20°C 将溶液搅拌 2 小时, 再冷至 -60°C 并用滴加 1.70 克 (0.005 mol) N-(3-氯丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环己甲胺的 20 ml 无水四氢呋喃溶液处理。在 -20°C 放置 16 小时, 室温放置 4 小时后, 将溶液倒至冰水中, 混合物用乙醚洗涤三次, 醚的萃取液用硫酸镁干燥, 过滤并减压蒸发。残留油状物以甲苯/乙酸乙酯 (8:2) 过硅胶 60 层析柱进行色谱分析。蒸去溶剂后得到无色油状物, 将其溶于小量无水二噻烷, 并用过量的氯化氢的无水二噻烷溶液处理, 于是就得到泡沫状白色固体 N-[(1-(3,4-二甲氧苯基)环己基)甲基]-2-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基-间一二噻烷-2-丙基胺盐酸化物。

$\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$:

计算值: C 62.44, H 7.78, N 2.35 %

实测值: C 62.68, H 8.16, N 2.28 %.

实施例 2

与实施例 1 (D) 的方法相似, 由 2-(3,4,5-三甲氧苯基)-间一二噻烷及 N-(3-氯丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环己甲胺制得 N-[(1-(3,4-二甲氧苯基)环己基)甲基]-N-甲基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)-间

一二噻烷—2—丙胺盐酸化物固体。

$C_{32}H_{47}NO_5S_2 \cdot HCl$:

计算值: C 61.37, H 7.73, N 2.24 %

实测值: C 61.08, H 8.07, N 2.14 %.

实施例 3

(A) 与实施例 1 (C) 的方法相似, 由 1-(3, 4-二甲氧苯基)-N-甲基-1-环己基甲胺和 1-溴-2-甲基-3-氯丙烷制得外消旋-N-(3-氯-2-甲基丙基)-1-(3, 4-二甲氧苯基)-N-甲基环己甲胺, 该化合物为粘稠油状物, 直接用于以下步骤:

(B) 与实施例 1 (D) 的方法相似, 由 2-(3, 4-二甲氧苯基)-间一二噻烷及外消旋-N-(3-氯-2-甲基丙基)-1-(3, 4-二甲氧苯基)-N-甲基环己甲胺制得外消旋-N-([1-(3, 4-二甲氧苯基)环己基]甲基)-2-(3, 4-二甲氧苯基)- β , N-二甲基-间一二噻烷-2-丙胺, 是一种稠密的油状物。

$C_{32}H_{47}NO_4S_2$:

计算值: C 66.98, H 8.26, N 2.44 %

实测值: C 66.89, H 8.29, N 2.43 %.

实施例 4

与实施例 1 (D) 的方法相似, 由 2-(3, 4, 5-三甲氧苯

基) - 间一二噻烷及外消旋 - N - (3 - 氯 - 2 - 甲基丙基) - 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基环己甲胺制得外消旋 - N - ([1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环己基] 甲基) - β , N - 二甲基 - 2 - (3, 4, 5 - 三甲氧苯基) - 间一二噻烷 - 2 - 丙胺, 为粘稠油状物。

$C_{33}H_{49}NO_5S_2$:

计算值: C 65.64, H 8.18, N 2.32 %

实测值: C 65.63, H 8.21, N 2.34 %.

实施例 5

(A) 与实施例 1 (A) 方法相似, 由 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - 1 - 环戊基脒 [J. Org. Chem. 36, 1308 (1971)] 制得 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - 1 - 环戊甲胺, 为无色油状物, 直接用于下一步骤。

(B) 13.6 克 (0.058 mol) 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - 1 - 环戊甲胺溶于 100 ml 无水二氯甲烷中, 15 分钟内用 8.84 ml (0.0638 mol) 三氟乙酸酐处理并加热回流 2 小时, 再将混合物冷却并倒至 300 ml 冰水中。分离有机相, 用硫酸镁干燥并减压蒸发。固体残余物溶解于少量二氯甲烷中, 并用己烷分批处理, 这样便制得 N - ([1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环戊基] 甲基) - 2, 2, 2 - 三氟乙酰胺, 此固体熔点 109 - 110 °C, MS: 331 (M)⁺。

(C) 3.3 克 (0.01 mol) N - ([1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环戊基] 甲基) - 2, 2, 2 - 三氟乙酰胺溶于 200 ml

无水丙酮中，用 1.5 ml (0.0248 mol) 碘甲烷处理。在 $10-12^\circ\text{C}$ ，30 分钟内分批加入氢氧化钾粉末 2.75 克 (0.049 mol)。10 分钟后过滤混合物，将滤液减压蒸发。残留物加至 1.2 克 氢氧化钾与 100 ml 水配成的溶液中。加热回流 1 小时后，用乙醚萃取该溶液。有机层萃取液由硫酸镁干燥后蒸发，即制成无色油状物 1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基-1-环戊甲胺 (b. p. $145^\circ\text{C}/260\text{ 帕}$)，直接用于下一步骤。

(D) 与实施例 1 (C) 的方法相似，由 1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基-1-环戊甲胺和 1-溴-3-氯丙烷制成 N-(3-氯丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环戊甲胺，为粘稠油状物 (b. p. $170^\circ\text{C}/260\text{ 帕}$)，直接用于下一步骤。

(E) 与实施例 1 (D) 方法相似，由 2-(3,4-二甲氧苯基)-间-二噻烷和 N-(3-氯丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环戊甲胺制得 2-(3,4-二甲氧苯基)-N-([1-(3,4-二甲氧苯基)环戊基]甲基)-N-甲基-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物固体。

$\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$:

计算值: C 61.88, H 7.62, N 2.41 %

实测值: C 61.83, H 8.11, N 2.41 %.

实施例 6

与实施例 1 (D) 的方法相似，由 2-(3,4,5-三甲氧苯基)-间-二噻烷和 N-(3-氯丙基)-1-(3,4-二甲氧苯

基) - N - 甲基环戊甲胺制成 N - { [1 - (3, 4 - 二甲氧苯基)
- 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺, 为粘稠油状物。

$C_{31}H_{45}NO_5S_2$:

计算值: C 64.66, H 7.88, N 2.43 %

实测值: C 64.71, H 7.97, N 2.48 %.

实施例 7

(A) 与实施例 1 (C) 的方法相似, 由 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基 - 1 - 环戊甲胺和 1 - 溴 - 2 - 甲基 - 3 - 氯丙烷制成粘稠油状物外消旋 - N - (3 - 氯 - 2 - 甲基丙基) - 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基环戊甲胺 (b. p. $155^{\circ}C/390$ 帕), 直接用于下一步骤。

(B) 与实施例 1 (D) 的方法相似, 由 2 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - 间 - 二噻烷和外消旋 - N - (3 - 氯 - 2 - 甲基丙基) - 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基环戊甲胺制得外消旋 - 2 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - N - { [1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环戊基] 甲基 } - β , N - 二甲 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺 盐酸化物为泡沫状固体。

$C_{31}H_{46}ClNO_4S_2$:

计算值: C 61.42, H 7.95, N 2.05 %

实测值: C 61.09, H 7.70, N 1.87 %.

实施例 8

与实施例 1 (D) 的方法相似, 由 2 - (3, 4, 5 - 三甲氧苯

基) - 间一二噻烷和外消旋 - N - (3 - 氯 - 2 - 甲基丙基) - 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基环戊甲胺制得外消旋 - N - ([1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环戊基] 甲基) - β , N - 二甲基 - 2 - (3, 4, 5 - 三甲氧苯基) - 间一二噻烷 - 2 - 丙胺, 为粘稠油状物。

$C_{32}H_{47}NO_5S_2$:

计算值: C 65.16, H 8.03, N 2.37 %

实测值: C 64.97, H 8.12, N 2.43 %.

实施例 9

(A) 16.9 克 (0.1 mol) N - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯基) 乙基胺溶解在 30 ml 二甲基甲酰胺中, 用 20.7 克 (0.3 mol) 无水碳酸钾处理。混合物在 5 ° 搅拌并用 12.6 ml (0.11 mol) 1 - 溴 - 2 - 甲基 - 3 - 氯丙烷处理, 再在 30 °C 搅拌混合物 4 小时, 在 30 °C 减压蒸发除去溶剂, 残留物用水处理。分离出的油状物用乙醚萃取三次。有机萃取液用硫酸镁干燥, 减压蒸发。在 135 ~ 140 °C / 260 帕蒸馏残留的油状物从而获得无色油状物外消旋 - 4 - 氯 - N - (3 - 氯 - 2 - 甲基丙基) - N - 甲基苯乙胺, 直接用于下一步。MS: 260 (M)⁺。

(B) 2.77 克 (0.012 mol) 2 - (4 - 氯苯基) - 间一二噻烷和 10 ml 无水四氢呋喃置碘化烧瓶中冷却至 - 70 °C, 同时充入氩气, 并用 7.50 ml (0.0012 mol) 丁基锂的己烷溶液处理, 然后, 混合物在 - 20 °C 搅拌 2 小时, 在 - 70 °C 15 分钟内向反应瓶中滴加 2.50 克 (0.0096 mol) 外消

旋-4-氯-N-(3-氯-2-甲基丙基)-N-甲基苯乙胺的无水四氢呋喃溶液,尔后混合物在-20℃放置18小时,在室温放置3小时。将反应液倒入水中,用乙醚萃取三次。乙醚的萃取液由硫酸镁干燥并蒸发,残余油状物以甲苯/己烷(1:1)为洗脱液在硅胶上进行色谱层析,减压下蒸除溶剂,并将残余物温至50℃18小时得到外消旋-N-(4-氯苯乙基)-2-(4-氯苯基)-β,N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺,为粘稠油状物。

$C_{23}H_{29}Cl_2NS_2$:

计算值: C 60.78, H 6.43, N 3.08 %

实测值: C 60.81, H 6.49, N 3.04 %.

实施例 10

与实施例9(B)的方法相似,由2-[(3,4-亚甲基二氧基)苯基]-间-二噻烷和外消旋-4-氯-N-(3-氯-2-甲基丙基)-N-甲基苯乙胺制得外消旋-N-(4-氯苯乙基)-β-甲基-2-[(3,4-(亚甲基二氧基)苯基)-间-二噻烷-2-丙胺,为粘稠油状物。

$C_{24}H_{30}ClNO_2S_2$:

计算值: C 62.11, H 6.52, N 3.02 %

实测值: C 62.28, H 6.38, N 2.87 %.

实施例 11

与实施例9(B)的方法相似,由2-(3,4-二甲氧苯基)-间-二噻烷和外消旋-4-氯-N-(3-氯-2-甲基丙基)-

N-甲基苯乙胺制得外消旋-N-(4-氯苯基)-2-(3,4-二甲氧苯基)-β, N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺, 为粘稠油状物

$C_{25}H_{34}ClNO_2S_2$:

计算值: C 62.54, H 7.14, N 2.92 %

实测值: C 62.55, H 7.42, N 2.86 %.

实施例 1 2

与实施例 9 (A) 的方法相似, 由 N-甲基高藜芦基胺和外消旋-1-溴-2-甲基-3-氯丙烷制得外消旋-N-(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二甲氧基-N-甲基苯乙胺, 为一种无色油状物, 直接用于下一步。MS: 285 (M)⁺。

与实施例 9 (B) 的方法相似, 由 2-(4-氯苯基)-间-二噻烷和外消旋-N-(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二甲氧基-N-甲基苯乙胺制得外消旋-2-(4-氯苯基)-N-(3,4-二甲氧苯基)-β, N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺, 为一种粘稠油状物。

$C_{25}H_{34}ClNO_2S_2$:

计算值: C 62.54, H 7.14, N 2.94 %

实测值: C 62.61, H 7.15, H 2.87 %.

实施例 1 3

与实施例 9 (B) 的方法相似, 由 2-(4-甲苯基)-间-二噻烷和外消旋-N-(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二甲氧基

—N—甲基苯乙胺制得外消旋—N—(3,4—二甲氧苯乙基)—β, N—二甲基—2—(4—甲基苯基)—间—二噻烷—2—丙胺, 为一种粘稠油状物。

$C_{26}H_{37}NO_2S_2$:

计算值: C 67.93, H 8.11, N 3.05 %

实测值: C 68.06, H 8.23, N 3.01 %.

实施例 14

与实施例9 (B) 的方法相似, 由2—(2—萘基)—间—二噻烷和外消旋—N—(3—氯—2—甲基丙基)—3,4—二甲氧基—N—甲基苯乙胺制得一种无色油状物, 该产物在无水乙酸乙酯中用过量氯化氢转化成外消旋—N—(3,4—二甲氧苯乙基)—β, N—二甲基—2—(2—萘基)—间—二噻烷—丙胺的盐酸化物, 其被分离后为白色泡沫。

$C_{29}H_{37}NO_2S_2$ (free base):

计算值: C 70.26, H 7.52, N 2.83 %

实测值: C 70.63, H 7.74, N 2.64 %.

实施例 15

(A) 10.93 克 (0.056 mol) N—甲基高藜芦基胺溶于 50 ml 无水二甲基甲酰胺中, 在 5°C 用 15.7 克碳酸钾和 13.6 克 (0.056 mol) (R)—(—)—3—苄氧基—2—甲基丙基溴化物 [Helv. Chim. Acta 60, 940, (1977)] 处理, 混合物在室温搅拌 18 小时后减压蒸发。残余物溶于水和乙酸

乙酯的混合物中。有机萃取液以硫酸镁干燥，减压蒸发，残留物在 $218^{\circ}\text{C}/260$ 帕蒸馏，制得无色油状物 $\text{N}-\{(\text{S})-3-(\text{苄氧基})-2\text{-甲基丙基})-3,4\text{-二甲氧基}-\text{N}-\text{甲基苯乙胺}\}$ ，直接用于下一步骤。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+7.3^{\circ}$ ($c=1$ ，乙醇)。

(B) 12.8 克 (0.0358 mol) $\text{N}-\{(\text{S})-3-(\text{苄氧基})-2\text{-甲基丙基})-3,4\text{-二甲氧基}-\text{N}-\text{甲基苯乙胺}\}$ 溶于 50 ml 无水甲醇和 35.8 ml 2 N 盐酸，用 1.28 克 5% 钨/碳处理，室温常压下氢化。过滤，溶液减压蒸发。残留物溶于乙酸乙酯，用 5% 碳酸钠溶液洗涤。干燥并蒸去溶剂，残留油状物在 $155^{\circ}\text{C}/130$ 帕蒸馏，制得 $(\text{S})-3-\{(\text{3},4\text{-二甲氧苯乙基})\text{甲基氨基}\}-2\text{-甲基}-1\text{-丙醇}$ ，为无色油状物， $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+12.6^{\circ}$ ($c=1$ ，乙醇)。

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3$:

计算值: C 67.38, H 9.43, N 5.24 %

实测值: C 66.92, H 9.52, N 5.33 %.

(C) 5.83 克 (0.0218 mol) $(\text{S})-3-\{(\text{3},4\text{-二甲氧苯乙基})\text{甲基氨基}\}-2\text{-甲基}-1\text{-丙醇}$ 溶于 50 ml 二氯甲烷，用 2.4 ml 亚硫酸氯室温下处理，静置过夜然后减压蒸发，残余物于乙醚和碳酸氢钠溶液 (5%) 间配分。有机萃取液用硫酸镁干燥，减压蒸发。由 $\text{N}-\{(\text{S})-3\text{-氯}-2\text{-甲基丙基})-3,4\text{-二甲氧基}-\text{N}-\text{甲基苯乙胺}\}$ (一种油状物)，在乙酸乙酯中通入氯化氢制得 $\text{N}-\{(\text{S})-3\text{-氯}-2\text{-甲基丙基})-3,4\text{-二甲氧基}-\text{N}-\text{甲基苯乙胺}\}$ 盐酸化物，为一种固体，熔点为

109-110°C, $[\alpha]_D^{20} = -3.5^\circ$ ($c=1$, 乙醇)。

$C_{15}H_{24}ClNO_2 \cdot HCl$:

计算值: C 55.90, H 7.82, N 4.34 %

实测值: C 55.87, H 7.95, N 4.31 %.

(D) 与实施例 I (D) 的方法相似, 由 2-(3, 4-二甲氧苯基)-间-二噻烷和 N-[(S)-3-氯-2-甲基丙基]-3, 4-二甲氧基-N-甲基苄胺制得的无色油状物, 由过量氯化氢在无水乙酸乙酯中转变成(R)-N-(3, 4-二甲氧苄基)-2-(3, 4-二甲氧苯基)- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物, 为白色泡沫。

$C_{27}H_{39}NO_4S_2 \cdot HCl$:

计算值: C 59.81, H 7.44, N 2.58 %

实测值: C 59.47, H 7.54, N 2.77 %.

相应的草酸盐(1:1)的熔点为 131-132°C, 由乙腈中结晶制得, $[\alpha]_D^{25} = -19.6^\circ$ ($c=1$, 乙醇)。

$C_{27}H_{39}NO_4S_2 \cdot C_2H_2O_4$:

计算值: C 58.47, H 6.94, N 2.35 %

实测值: C 58.33, H 6.94, N 2.31 %.

相应的氨基磺酸盐(1:1)可通过将等量的碱和氨基磺酸水溶液常规冷冻干燥后制得。

$C_{27}H_{39}NO_4S_2 \cdot H_3NO_3S$:

计算值: C 53.80, H 7.02, N 4.65 %

实测值: C 53.76, H 7.35, N 4.29 %.

679 mg (R) - N - (3, 4 - 二甲氧苯乙基) - 2 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - β , N - 二甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺和 508 mg 抗坏血酸的 5 ml 水溶液按常规方法冷冻干燥。所得的抗坏血酸盐 (1 : 2) 在 50 °C 高真空条件下干燥两天, m. p. 75 °C, $[\alpha]_D^{25} = +24.7^\circ$ (c = 1, 乙醇)。

$C_{27}H_{39}NO_4S_2 \cdot 2C_6H_8O_6$:

计算值: C 54.60, H 6.46, N 1.63, S 7.47 %

实测值: C 54.22, H 6.37, N 1.80, S 7.24 %.

实施例 16

(A) 与实施例 15 (A) 的方法相似, 由 N - 甲基高藜芦基胺和 (S) - (+) - 3 - 苄氧基 - 2 - 甲基丙基溴化物 [Helv. Chim Acta 60, 940, (1977)] 制得 N - [(R) - 3 - (苄氧基) - 2 - 甲基丙基] - 3, 4 - 二甲氧基 - N - 甲基苯乙胺, 为无色油状物, 直接用于下一步。 $[\alpha]_D^{20} = -7.0^\circ$ (c = 0.9, 乙醇)。

(B) 与实施例 15 (B) 的方法相似, 由 N - [(R) - 3 - (苄氧基) - 2 - 甲基丙基] - 3, 4 - 二甲氧基 - N - 甲基苯乙胺制得 (R) - 3 - [(3, 4 - 二甲氧苯乙基) 甲氨基] - 2 - 甲基 - 1 - 丙醇, 为无色油状物, $[\alpha]_D^{20} = -12.2^\circ$ (c = 1,

乙醇)。

$C_{15}H_{25}NO_3$:

计算值: C 67.38, H 9.43, N 5.24 %

实测值: C 66.98, H 9.63, N 5.38 %.

(C) 与实施例 15 (C) 的方法相似, 由 (R) - 3 -
[(3, 4 - 二甲氧苯乙基) 甲氨基] - 2 - 甲基 - 1 - 丙醇制得 N -
[(R) - 3 - 氯 - 2 - 甲基丙基] - 3, 4 - 二甲氧基 - N - 甲
基苯乙胺油状物, 将其转化成盐酸化物固体, 熔点为 $109 - 110^{\circ}C$
(由乙酸乙酯), $[\alpha]_D^{20} = +3.5^{\circ}$ (c = 1, 乙醇)。

$C_{15}H_{24}ClNO_2 \cdot HCl$:

计算值: C 55.90, H 7.82, N 4.35 %

实测值: C 55.83, H 7.91, N 4.31 %.

(D) 与实施例 1 (D) 的方法相似, 由 2 - (3, 4 - 二甲
氧苯基) - 间 - 二噻烷和 N - [(R) - 3 - 氯 - 2 - 甲基丙基] -
3, 4 - 二甲氧基 - N - 甲基苯乙胺制得 (S) - N - (3, 4 - 二
甲氧苯乙基) - 2 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - β , N - 二甲基 - 间
- 二噻烷 - 2 - 丙胺盐酸化物, 为白色泡沫。

$C_{27}H_{39}NO_4S_2 \cdot HCl$:

计算值: C 59.81, H 7.44, N 2.58 %

实测值: C 59.69, H 7.59, N 2.58 %.

由乙腈中结晶的相应草酸盐 (1 : 1) 熔点为 $131 - 132^{\circ}C$,

$[\alpha]_D^{25} = +18.9^\circ$ ($c = 1$, 乙醇)。

$C_{27}H_{39}NO_4S_2 \cdot C_2H_2O_4$:

计算值: C 58.47, H 6.94, N 2.35, S 10.76 %

实测值: C 58.41, H 6.76, N 2.15, S 10.79 %.

由碱和氨基磺酸水溶液中常规冷冻干燥后制得相应的氨基磺酸盐
(1 : 1)。

$C_{27}H_{39}NO_4S_2 \cdot H_3NO_3S$:

计算值: C 53.80, H 7.02, N 4.65 %

实测值: C 53.76, H 7.35, N 4.29 %.

15.55 克 (30.7 mmol) (S) - N - (3, 4 - 二甲氧苯乙基) - 2 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - β , N - 二甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺和 10.83 克 (61.5 mmol) 抗坏血酸溶于 75 ml 水中, 用苏长岩 (Norit) 过滤, 用常规方法冻干。所得抗坏血酸盐 (1 : 2) 在 $50^\circ C$, 高真空下干燥 2 天, m. p. $75^\circ C$, $[\alpha]_D^{25} = +46.1^\circ$ ($c = 1$, 乙醇)。

$C_{27}H_{39}NO_4S_2 \cdot 2C_6H_8O_6$:

计算值: C 54.60, H 6.46, N 1.63, S 7.47 %

实测值: C 54.43, H 6.58, N 1.58, S 7.14 %.

实施例 17

(A) 与实施例 15 (A) 方法相似, 由 1 - (3, 4 - 二甲

氧苯基)环戊甲胺和(S)-(+) -3-苄氧基-2-甲基丙基溴化物制得无色油状物(R)-(-)-N-(3-苄氧基-2-甲基丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环戊甲胺,直接用于下一步骤。 $[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$ (c=1, 乙醇)。

(B) 与实施例15(B)方法相似,由(R)-(-)-N-(3-苄氧基-2-甲基丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环戊甲胺制得(R)-3-([(1-(3,4-二甲氧苯基)环戊基)甲基)氨基]-2-甲基-1-丙醇,为无色油状物,直接用于下一步骤。 $[\alpha]_D^{20} = -27.7^\circ$ (c=1, 乙醇)。

(C) 与实施例15(C)方法相似,由(R)-3-([(1-(3,4-二甲氧苯基)环戊基)甲基)氨基]-2-甲基-1-丙醇制得(R)-(-)-N-(3-氯-2-甲基丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环戊甲胺,为无色油状物,直接用于下一步。 $[\alpha]_D^{20} = -21.5^\circ$ (c=1, 乙醇)。

(D) 与实施例1(D)方法相似,由2-(3,4-二甲氧苯基)-间-二噻烷和(R)-(-)-N-(3-氯-2-甲基丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环戊甲胺制得(S)-(+) -2-(3,4-二甲氧苯基)-N-[(1-(3,4-二甲氧苯基)环戊基)甲基]- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺,为粘稠油状物。

$C_{31}H_{45}NO_4S_2$:

计算值: C 66.51, H 8.10, N 2.50 %

实测值: C 66.91, H 8.30, N 2.36 %.

实施例 18

(A) 25.7克(1.1 mol 当量)钠分成小块逐渐加入198克(1.1 mol)高藜芦酰胺的500 ml碳酸二乙酯的溶液中,此间维持温度大约为 100° 。然后,反应混合物加热回流1小时,减压蒸发,用冷水处理,用70 ml冰乙酸酸化,用乙醚萃取。将合并的有机萃取液干燥并蒸发。残余油状物高真空蒸馏,制得3,4-二甲氧苯基氰基乙酸乙酯, b. p. $170-172^{\circ}\text{C}/70$ 帕。高压液相色谱法分析其纯度 $>99\%$ 。

(B) 124.5克(0.5 mol)3,4-二甲氧苯基氰基乙酸乙酯的160 ml无水二甲基甲酰胺溶液于 $15-20^{\circ}\text{C}$ 加到84.5克(0.753 mol)叔丁醇钾的300 ml无水二甲基甲酰胺的悬浮液中,同时搅拌。1小时后慢慢滴加83.5 ml 1-溴-3-氯丙烷,保持温度在 $15-20^{\circ}$ 左右。16小时后,反应混合物高真空蒸发。残余物在乙醚和饱和氯化铵水溶液间分配。合并的有机萃取液干燥并减压蒸发,残余油状物高真空蒸馏,得145.7克[γ -氯丙基-3,4-二甲氧苯基]氰基乙酸乙酯, b. p. $195-201^{\circ}\text{C}/$ 帕。

(C) 145.7克(0.44 mol)[γ -氯丙基-3,4-二甲氧苯基]氰基乙酸乙酯溶于100 ml无水四氢呋喃中,将溶液加到50.2克(0.45 mol)叔丁醇钾的150 ml无水四氢呋喃的悬浮液中,30分钟内加完,同时轻微冷却并剧烈搅拌,反应液变成紫色。1小时后将溶液减压蒸发,残留物于乙醚和饱和氯化铵溶液间分配。有机萃取液干燥并减压蒸发。油状残留物高真空蒸馏,制得1-(3,4-二甲氧苯基)环丁腈, b. p. $162-165^{\circ}\text{C}/80$ 帕。

(D) 21.7 g (0.387 mol) 氢氧化钾加到 84.0 g (0.387 mol) 1-(3,4-二甲氧苯基)环丁腈的 100 ml 乙二醇溶液中, 混合物加热至 150° 18 小时。反应液在高真空浓缩至 40 ml, 用冷水稀释并用乙醚萃取。水溶液合并, 用 3 N 盐酸酸化并用乙醚萃取四次。乙醚萃取液经干燥后减压蒸发, 便制成 1-(3,4-二甲氧苯基)环丁羧酸, 为无色油状物, 高压液相测其纯度为 95.5%。

由乙醚中获得的相应二环己胺盐 (1:1) 为白色固体, 熔点为 119-120°。

$C_{25}H_{39}NO_4$:

计算值: C 71.91, H 9.41, N 3.35 %

实测值: C 71.70, H 9.55, N 3.32 %.

(E) 上面的酸 (66.1 g, 0.28 mol) 溶于 50 ml 甲苯中, 用 41 ml 亚硫酸氯处理, 混合物加热回流 2 小时后减压蒸发。残留物用 50 ml 甲苯稀释, 再将溶液减压蒸发。残留油状物溶于 200 ml 无水乙醚, 用 31 ml 甲胺慢慢处理, 同时冷却至大约 5°C, 在 -20°C 缩合。混合物室温搅拌过夜后于乙醚和 1 N 氢氧化钠溶液间配分。合并的有机萃取液经干燥并减压蒸发, 便制得 1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环丁甲酰胺, 经高压液相测纯度为 91.6%, 不用再纯化直接用于下一步骤。

(F) 将上面 N-甲基酰胺 64.4 g (0.26 mol) 的无水四氢呋喃悬浮液中, 同时搅拌。加热回流 24 小时后再加入 10.0 g 氢化锂铝, 再将悬浮液加热回流 2.5 小时。冷却至 5°C

后悬浮液小心地用饱和硫酸钠水溶液处理，所得的沉淀过滤除去并用四氢呋喃洗涤几次。蒸发有机溶液并将油状残留物经高真空蒸馏制得 1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环丁甲胺，为无色油状物，
b. p. 123-124 °C/8 帕。

相应的盐酸化物用氯化氢/二噁烷获得，熔点为 233-234 °C。

(G) 与实施例 1 (C) 方法相似，由 1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环丁甲胺和 1-溴-3-氯丙烷制得 N-(3-氯丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)环丁甲胺，为粘稠油状物 (b. p. 170 °C/260 帕)，直接用于下一步骤。

(H) 与实施例 1 (D) 方法相似，由 2-(3,4-二甲氧苯基)-间-二噻烷和 N-(3-氯丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)环丁甲胺制得 2-(3,4-二甲氧苯基)-N-[[1-(3,4-二甲氧苯基)环丁基]甲基]-N-甲基-间-二噻烷-2-丙胺，为粘稠油状物。

C₂₉H₄₁NO₄S₂:

计算值: C 65.50, H 7.77, N 2.63 %

实测值: C 65.28, H 7.90, N 2.53 %.

实施例 19

与实施例 1 (D) 方法相似，由 2-(3,4,5-三甲氧苯基)-间-二噻烷和 N-(3-氯丙基)-1-(3,4-二甲氧苯基)环丁甲胺制得 N-[[1-(3,4-二甲氧苯基)环丁基]甲基]-N-甲基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物固体。

$C_{30}H_{43}NO_5S_2 \cdot HCl$:

计算值: C 60.23, H 7.41, N 2.34 %

实测值: C 60.19, H 7.44, N 2.35 %.

实施例 2 0

与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2 - (3 , 4 - 1 , 2 - 亚乙基二氧基苯基) - 间 - 二噻烷和 N - (3 - 氯丙基) - 1 - (3 , 4 - 二甲氧苯基) 环丁甲胺制得 2 - (1 , 4 - 苯并二噁烷 - 6 - 基) - N - [(1 - (3 , 4 - 二甲氧苯基) 环丁基) 甲基] - N - 甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺盐酸化物固体。

$C_{29}H_{39}NO_4S_2 \cdot HCl$:

计算值: C 61.52, H 7.12, N 2.47 %

实测值: C 60.95, H 7.60, N 2.41 %.

实施例 2 1

与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2 - (3 , 4 - 二甲基苯基) - 间 - 二噻烷和 N - (3 - 氯丙基) - 1 - (3 , 4 - 甲氧苯基) 环丁甲胺制得 N - [(1 - (3 , 4 - 二甲氧苯基) 环丁基) 甲基] - 2 - (3 , 4 - 二甲基苯基) - N - 甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺盐酸化物固体。

$C_{29}H_{41}NO_2S_2 \cdot HCl$:

计算值: C 64.96, H 7.90, N 2.61 %

实测值: C 64.31, H 7.97, N 2.45 %.

实施例 2 2

与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2 - (3, 5 - 二甲氧苯基) - 间 - 二噻烷和 N - (3 - 氯丙基) - 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环丁甲胺制得 N - [[1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环丁基] 甲基] - 2 - (3, 5 - 二甲氧苯基) - N - 甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺粘稠油状物。

$C_{29}H_{41}NO_4S_2$:

计算值: C 65.50, H 7.77, N 2.63 %

实测值: C 64.98, H 7.82, N 2.56 %.

实施例 2 3

与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2 - (4 - 氯苯基) - 间 - 二噻烷和 N - (3 - 氯丙基) - 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环丁甲胺制得 2 - (4 - 氯苯基) - N - [[1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环丁基] 甲基] - N - 甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺盐酸化物固体。

$C_{27}H_{36}ClNO_2S_2 \cdot HCl$:

计算值: C 59.76, H 6.87, N 2.58 %

实测值: C 59.75, H 7.05, N 2.55 %.

实施例 2 4

(A) 40.6 g (0.173 mol) 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基环丁甲胺和 29.8 g (0.123 mol)

(S) - (+) - 3 - 苄氧基 - 2 - 甲基丙烷溴化物 [Helv Chim Acta 60 940 (1977)] 的混合物加热至 120 °C 2.5 小时,

同时充分搅拌。混合物冷却至室温后加入 200 ml 乙醚，抽滤除去形成的沉淀，用乙醚洗涤。乙醚溶液经 1 N 盐酸萃取三次，酸性萃取液经 1 N 氢氧化钠溶液碱化并用乙醚萃取三次。乙醚萃取液经干燥，蒸发并在硅胶上进行色谱层析，以正己烷/乙醚 (1 : 1) 为洗脱液，便制得 N - [(R) - 3 - (苄氧基) - 2 - 甲基丙基] - 3 , 4 - 二甲氧苯基 - N - 甲基环丁甲胺，为无色油状物， $[\alpha]_{D^{25}} = -9.2^{\circ}$ ($C = 0.6$, 乙醇)。

$C_{25}H_{35}NO_3$:

计算值: C 75.53, H 8.87, N 3.52 %

实测值: C 75.26, H 8.96, N 3.49 %.

(B) 35.7 g (0.09 mol) N - [(R) - 3 - (苄氧基) - 2 - 甲基丙基] - 3 , 4 - 二甲氧苯基 - N - 甲基环丁甲胺和 10.4 ml 苄基氯溶于 300 ml 无水乙醇，在氩气氛下，用 3.6 g 10 % 钨/碳处理，室温常压下氢化，直到氢化完毕。抽滤除去催化剂，无色溶液减压蒸发。残留油状物高真空 24 小时除去有机溶剂，制得 (R) - [[[1 - (3 , 4 - 二甲氧苯基) 环丁基] 甲基] 甲氨基] - 2 - 甲基 - 1 - 丙醇，为无色油状物， $[\alpha]_{D^{25}} = -32.2^{\circ}$ ($C = 1$, 乙醇)。

$C_{18}H_{29}NO_3$:

计算值: C 70.32, H 9.51, N 4.56 %

实测值: C 69.91, H 9.54, N 4.55 %.

(C) 26.7 g (0.087 mol) (R)-3-[(1-(3,4-二甲氧苯基)环丁基)甲基]甲氨基)-2-甲基-1-丙醇溶于160 ml无水二氯甲烷, 先用在无水二氯甲烷中的87 ml 1 N 盐酸处理, 然后用12.6 ml 亚硫酸氯处理。溶液室温搅拌过夜后减压浓缩。残留物于乙醚和5%碳酸钠溶液间分配。有机萃取液经干燥后减压蒸发。高真空室温下除去油状残留物中的有机溶剂, 制得N-[(R)-3-氯-2-甲基丙基]-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基环丁甲胺, 为无色油状物, 高压液相测其纯度为98.8%, $[\alpha]_D^{25} = -23.2^\circ$ (C=1, 乙醇)。

$C_{18}H_{28}ClNO_2$:

计算值: C 66.34, H 8.66, N 4.30, Cl 10.88 %

实测值: C 66.44, H 8.90, N 4.30, Cl 10.56 %.

(D) 34.6 g (0.135 mol) 2-(3,4-二甲氧苯基)-间-二噻烷溶于200 ml无水四氢呋喃, 置于磺化烧瓶中冷却至 $-78^\circ C$, 同时通入无水氯气, 15分钟内滴加84 ml (0.135 mol) 丁基锂己烷溶液, 温度保持在 $-78^\circ C$ 。然后溶液在 $-20^\circ C$ 搅拌1小时, 再冷却至 $-78^\circ C$, 滴加29.32 g (0.09 mol) N-[(R)-3-氯-2-甲基丙基]-1-(3,4-二甲氧苯基)-N-甲基-环丁甲胺的75 ml无水四氢呋喃溶液。 $-20^\circ C$ 16小时和室温2小时后溶液冷却至 $-10^\circ C$ 并用100 ml饱和氯化铵溶液处理。混合物减压浓缩至120 ml后用乙醚萃取。乙醚萃取液经3 N 盐酸萃取4次并用水萃取2次。水萃取先用冰处理, 然后用6 N 氢氧化钠溶液调至 pH 13并用乙醚萃取4次。

乙醚萃取液经硫酸镁干燥，过滤并减压蒸发。残留油状物在硅胶 60 上进行色谱层析，以氯仿／乙醇／乙酸（190：10：5）作洗脱剂。蒸馏溶剂混合物得无色油状物，室温高真空 24 小时除去其中的有机溶剂，制得（S）-（+）-2-（3，4-二甲氧苯基）-N-〔〔1-（3，4-二甲氧苯基）环丁基〕甲基〕-β，-N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺， $[\alpha]_D^{25} = +3.75^\circ$ （C=0.4，乙醇）。

$C_{30}H_{43}NO_4S_2$:

计算值: C 66.02, H 7.94, N 2.57 %

实测值: C 66.00, H 7.95, N 2.47 %.

此碱转化成相应盐酸化物，为一种无色泡沫， $[\alpha]_D^{25} = +4.4^\circ$ （C=1，乙醇）。

$C_{30}H_{43}NO_4S_2 \cdot HCl$:

计算值: C 61.08, H 7.62, N 2.41, S 11.01 %

实测值: C 61.31, H 7.57, N 2.38, S 10.91 %.

546 mg（1 mmol）上面提及的碱和 98 mg（1 mmol）氨基磺酸在室温 10 ml 水中搅拌至溶液清亮。溶液于 $-20^\circ C$ 冰冻并高真空下冻干。固体残留物高真空干燥 24 小时，制得（S）-2-（3，4-二甲氧苯基）-N-〔〔1-（3，4-二甲氧苯基）环丁基〕甲基〕-β，N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺氨基磺酸盐（1：1）， $[\alpha]_D^{25} = +2.2^\circ$ （C=1，乙醇）。

$C_{30}H_{43}NO_4S_2 \cdot H_3NO_3S$:

计算值: C 56.05, H 7.21, N 4.36, S 14.96 %

实测值: C 55.35, H 7.32, N 4.64, S 15.14 %.

实施例 2 5

(A) 与实施例 2 4 (A) 方法相似, 由 1 - (2, 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基环丁甲胺和 (R) - (-) - 3 - 苄氧基 - 2 - 甲基丙基溴化物 [Helv Chim Acta 60 940 (1977)] 制得 N - [(S) - 3 - (苄氧基) - 2 - 甲基丙基] - 3, 4 - 二甲氧苯基 - N - 甲基环丁甲胺, 为无色油状物, 高压液相测其纯度为 97.5%, $[\alpha]_D^{25} = +9.4^\circ$ (C = 0.6, 乙醇)。

(B) 与实施例 2 4 (B) 方法相似, 由 N - [(S) - 3 - (苄氧基) - 2 - 甲基丙基] - 3, 4 - 二甲氧苯基 - N - 甲基环丁甲胺, 氢气和钨/碳制成 (S) - 3 - [[[1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环丁基] 甲基] 甲氨基] - 2 - 甲基 - 1 - 丙醇, 为无色油状物, $[\alpha]_D^{25} = +29.9^\circ$ (C = 0.7, 乙醇)。

(C) 与实施例 2 4 (C) 方法相似, 由 (S) - 3 - [[[1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) 环丁基] 甲基] 甲氨基] - 2 - 甲基 - 1 - 丙醇和亚硫酸氯制得 N - [(S) - 3 - 氯 - 2 - 甲基丙基] - 1 - (3, 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基环丁甲胺, 一种无色油状物, 高压液相测纯度几乎为 100%, $[\alpha]_D^{25} = +21.9^\circ$ (C = 0.9, 乙醇), 直接用于下一步骤。

(D) 与实施例 2 4 (D) 方法相似, 由 2 - (3, 4 - 二甲

氧苯基) - 间 - 二噻烷, 丁基锂和 $N - [(S) - 3 - \text{氯} - 2 - \text{甲基丙基}] - 1 - (3, 4 - \text{二甲氧苯基}) - N - \text{甲基环丁甲胺}$ 制得
 $(R) - (-) - 2 - (3, 4 - \text{二甲氧苯基}) - N - [[1 - (3, 4 - \text{二甲氧苯基}) \text{环丁基}] \text{甲基}] - \beta, N - \text{二甲基} - \text{间} - \text{二噻烷} - 2 - \text{丙胺}$, $[\alpha]_D^{25} = -3.3^\circ$ ($C = 3$, 乙醇)。

$C_{30}H_{43}NO_4S_2$:

计算值: C 66.02, H 7.94, N 2.57, S 11.75 %

实测值: C 66.17, H 8.05, N 2.48, S 11.68 %.

将该碱转变成相应盐酸化物, 为无色泡沫。

$C_{30}H_{43}NO_4S_2 \cdot HCl$:

计算值: C 61.88, H 7.62, N 2.41, S 11.01, Cl 6.09 %

实测值: C 61.40, H 7.94, N 2.32, S 10.73, Cl 6.66 %.

与实施例 24 (D) 后部分方法相似, 由上述的碱和氨基磺酸制得 $(R) - 2 - (3, 4 - \text{二甲氧苯基}) - N - [[1 - (3, 4 - \text{二甲氧苯基}) \text{环丁基}] \text{甲基}] - \beta, N - \text{二甲基} - \text{间} - \text{二噻烷} - 2 - \text{丙胺氨基磺酸盐} (1 : 1)$

$C_{30}H_{43}NO_4S_2 \cdot H_3NO_3S$:

计算值: C 53.80, H 7.02, N 4.65 %

实测值: C 53.57, H 7.38, N 4.16 %.

实施例 26

(A) 与实施例 1 (C) 方法相似, 由 $1 - (3, 4 - \text{二甲氧}$

苯基) - N - 甲基环丁甲胺和 1 - 溴 - 2 - 甲基 - 3 - 氯丙烷制得外消旋 - N - (3 - 氯 - 2 - 甲基丙基) - 1 - (3 , 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基环丁甲胺, 为粘稠油状物 (b . p . 150 ° / 260 帕) 直接用于下一步骤。

(B) 与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2 - (3 , 4 , 5 - 三甲氧苯基) - 间 - 二噻烷和外消旋 - N - (3 - 氯 - 2 - 甲基丙基) - 1 - (3 , 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基环丁甲胺制成外消旋 - N - [[1 - (3 , 4 - 二甲氧苯基) 环丁基] 甲基] - β , N - 二甲基 - 2 - (3 , 4 , 5 - 三甲氧苯基) - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺, 为粘稠油状物。

$C_{31}H_{45}NO_5S_2$:

计算值: C 64.67, H 7.88, N 2.43 %

实测值: C 64.65, H 8.19, N 2.35 %.

实施例 27

与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2 - (4 - 氯苯基) - 间 - 二噻烷和外消旋 - N - (3 - 氯 - 2 - 甲基丙基) - 1 - (3 , 4 - 二甲氧苯基) - N - 甲基环丁甲胺制得外消旋 - 2 - (4 - 氯苯基) - N - [[1 - (3 , 4 - 二甲氧苯基) 环丁基] 甲基] - β , N - 二甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺, 为粘稠油状物。

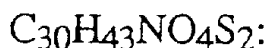
$C_{28}H_{38}ClNO_2S_2$:

Calc.: C 64.65, H 7.36, N 2.69 %

Found: C 65.22, H 7.54, N 2.74 %.

实施例 28

与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2-(3, 4-甲氧苯基)-间-二噻烷和外消旋-N-(3-氯-2-甲基丙基)-1-(3, 4-二甲氧苯基)-N-甲基环丁甲胺制得外消旋-2-(3, 4-二甲氧苯基)-N-[[1-(3, 4-二甲氧苯基)环丁基]甲基]- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺, 为一种粘稠油状物。



计算值: C 66.02, H 7.94, N 2.57 %

实测值: C 65.99, H 8.03, N 2.43 %.

实施例 29

(A)与实施例 1 (A) 方法相似, 由 1-(4-氯苯基)环丁腈 [按 J. Org Chem 36 1308 (1971) 由 4-氯苯基乙腈制备] 制取 1-(4-氯苯基)环丁甲胺, 为无色油状物 (b. p. 125 °C/650 帕), 直接用于下一步骤。

(B)与实施例 1 (B) 方法相似, 由 1-(4-氯苯基)环丁甲胺制取 1-(4-氯苯基)-N-甲基环丁甲胺, 为无色油状物 (b. p. 108 °C/260 帕), 直接用于下一步骤。

(C)与实施例 1 (C) 方法相似, 由 1-(4-氯苯基)-N-甲基环丁甲胺和 1-溴-3-氯丙烷制取 N-(3-氯丙基)-1-(4-氯苯基)环丁甲胺, 为粘稠油状物, 直接用于下一步骤。

(D)与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2-(3, 4, 5-三甲氧苯基)-间-二噻烷和 N-(3-氯丙基)-1-(4-氯苯基)环丁甲胺制取 N-[[1-(4-氯苯基)环丁基]甲基]-N-甲基

-2-(3, 4, 5-三甲氧苯基)-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物固体。

$C_{28}H_{38}ClNO_3S_2 \cdot HCl$:

计算值: C 58.73, H 6.86, N 2.45 %

实测值: C 58.02, H 7.29, N 2.27 %.

实施例 3 0

与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2-(4-氯苯基)-间-二噻烷和 N-(3-氯丙基)-1-(4-氯苯基)环丁甲胺制取 2-(4-氯苯基)-N-[(1-(4-氯苯基)环丁基)甲基]-N-甲基-间-二噻烷-2-丙胺, 为粘稠油状物。

$C_{25}H_{31}Cl_2NS_2$:

计算值: C 62.48, H 6.50, N 2.91 %

实测值: C 62.69, H 6.63, N 2.82 %.

实施例 3 1

与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2-(3, 4-二甲氧苯基)-间-二噻烷和 N-(3-氯丙基)-1-(4-氯苯基)环丁甲胺制取 N-[(1-(4-氯苯基)环丁基)甲基]-2-(3, 4-二甲氧苯基)-N-甲基-间-二噻烷-2-丙胺, 为一种粘稠油状物。

$C_{27}H_{36}ClNO_2S_2$:

计算值: C 64.07, H 7.17, N 2.77 %

实测值: C 63.97, H 7.37, N 2.64 %.

实施例 3 2

(A) 与实施例 1 (C) 方法相似, 由 1-(4-氯苯基)-N-甲基环丁甲胺和 1-溴-2-甲基-3-氯丙烷制取外消旋-N-(3-氯-2-甲基丙基)-1-(4-氯苯基)-N-甲基环丁甲胺, 为粘稠油状物, 直接用于下一步骤。

(B) 与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2-(3, 4-二甲氧苯基)-间-二噻烷和外消旋-N-(3-氯-2-甲基丙基)-1-(4-氯苯基)-N-甲基环丁甲胺制取外消旋-N-([1-(4-氯苯基)环丁基]甲基)-2-(3, 4-二甲氧苯基)- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物固体。



计算值: C 60.42, H 7.06, N 2.52 %

实测值: C 60.64, H 7.39, N 2.42 %.

实施例 3 3

与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2-(3, 4-1, 2-亚乙基二氧苯基)-间-二噻烷和外消旋-N-(3-氯-2-甲基丙基)-1-(4-氯苯基)-N-甲基环丁甲胺制取外消旋-2-(1, 4-苯并二噻烷-6-基)-N-([1-(4-氯苯基)环丁基]甲基)- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺, 为粘稠油状物。



计算值: C 64.90, H 7.00, N 2.70 %

实测值: C 65.12, H 7.17, N 2.80 %.

实施例 3 4

与实施例 1 (D) 方法相似, 由 2 - (4 - 氯苯基) - 间 - 二噻烷和外消旋 - N - (3 - 氯 - 2 - 甲基丙基) - 1 - (4 - 氯苯基) - N - 甲基环丁甲胺制取外消旋 - 2 - (4 - 氯苯基) - N - ([1 - (4 - 氯苯基) 环丁基] 甲基) - β , N - 二甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺盐酸化物, 为固体结晶, 用乙酸乙酯结晶的固体熔点为 135 - 136°C。

$C_{26}H_{33}Cl_2NS_2$:

计算值: C 58.81, H 6.45, N 2.64 %

实测值: C 58.49, H 6.61, N 2.56 %.

实施例 A

片剂

组成：

1) 外消旋 - 2 - (4 - 氯苯基) - N - [(1 - (4 - 氯苯基) - 环丁基) 甲基] - β , N - 二甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙 胺盐酸化物	2 7 5 mg
2) 粉状乳糖	1 3 5 mg
3) 白玉米淀粉	5 5 mg
4) 吡咯烷酮K	1 5 mg
5) 白玉米淀粉	1 5 mg
6) 滑石粉	3 mg
7) 硬脂酸镁	2 mg
片剂重	5 0 . 0 mg

制法：

将 1 - 3 充分混合。然后将混合物用 4 的水溶液润湿并揉，将获得的药团制成颗粒，干燥并筛过。将颗粒与 5 - 7 混合并压制成合适规格的片剂。

实施例 B

胶囊

组成：

1) 外消旋-2-(4-氯苯基)-N-
 { [1-(4-氯苯基)-环丁基] 甲基 }
 -β, N-二甲基-间-二噻烷-2-丙

胺盐酸化物 3 7 0 mg

2) 结晶乳糖 1 0 0 mg

3) 白玉米淀粉 2 0 mg

4) 滑石粉 9 mg

5) 硬脂酸镁 1 mg

胶囊装入量 5 0 0 mg

将活性成分与乳糖充分混合。然后将此混合物与玉米淀粉，滑石粉和硬脂酸镁混合并将混合物装入合适规格的胶囊中。

实施例 C

注射液

1) N-{ [1-(3, 4-二甲基苯基)
 环己基] 甲基 }-2-(3, 4-二甲氧基
 苯基)-N-甲基-间-二噻烷-2-丙胺
 盐酸化物 4 0 mg

2) 纯净结晶氯化钠 4 2 . 5 mg

3) 注射用水 加 5 ml

实施例 D

输液瓶

将 3 mg 长春花新碱硫酸盐和 3 0 0 mg N-{ [1-(3, 4-二

甲氧基苯基)环己基)甲基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-
-甲基-间-二噻烷-2-丙胺盐酸化物溶于250 ml 生理盐水中,
灭菌并于无菌条件下装入输液瓶中。

实施例E

片剂

组成:

1) (R)-(-)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺氨基磺酸盐	200 mg
2) 粉状乳糖	110 mg
3) 白玉米淀粉	55 mg
4) 吡咯烷酮K	15 mg
5) 白玉米淀粉	15 mg
6) 滑石粉	3 mg
7) 硬脂酸镁	2 mg
片剂重	400 mg

制法:

将1-3充分混合。然后此混合物用4的水溶液润湿并揉,将获得的药团制成颗粒,干燥并筛过。将颗粒与5-7混合并压制成合适规格的片剂。

实施例F

片剂

组成:

1) (S) - (+) - N - (3, 4 - 二甲氧基苯乙基) - 2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - β , N - 二甲基 - 间 - 二噻烷 - 2 - 丙胺 (1 : 2) - 抗坏血酸	2 0 0 mg
2) 粉状乳糖	1 1 0 mg
3) 白玉米淀粉	5 5 mg
4) 吡咯烷酮K	1 5 mg
5) 白玉米淀粉	1 5 mg
6) 滑石粉	3 mg
7) 硬脂酸镁	2 mg
片剂重	4 0 0 mg

制法:

将 1 - 3 充分混合。然后此混合物用 4 的水溶液润湿并揉，将获得的药团制成颗粒，干燥并筛过。将颗粒与 5 - 7 混合并压制成合适规格的片剂。

实施例G

按照实施例 A - F 中所描述的方法，同样地由下列优选的化合物及它们药物上可用的盐分别可以制备片剂，胶囊，注射液和输液瓶:

外消旋 - N - { (1 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 环己基) 甲基} - β , N - 二甲基 - 2 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) - 间 -

二噻烷-2-丙胺,

2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-([1-(3,4-二甲氧基苯基)环戊基]甲基)-N-甲基-间-二噻烷-2-丙胺,

外消旋-N-(4-氯苯乙基)-2-(4-氯苯基)- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺,

外消旋-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)- β , N-二甲基-2-(2-萘基)-间-二噻烷-2-丙胺,

(S)-(+)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-([1-(3,4-二甲氧基苯基)环丁基]甲基)- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺 和

(R)-(-)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-([1-(3,4-二甲氧基苯基)环丁基]甲基)- β , N-二甲基-间-二噻烷-2-丙胺。