

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>  
C07D495/10  
A61K 31/535



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98807411.7

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 16 日 [11] 授权公告号 CN 1153773C

[22] 申请日 1998.5.27 [21] 申请号 98807411.7  
[30] 优先权  
[32] 1997. 5.30 [33] JP [31] 141805/1997  
[86] 国际申请 PCT/JP1998/002308 1998.5.27  
[87] 国际公布 WO1998/054191 日 1998.12.3  
[85] 进入国家阶段日期 2000.1.20  
[71] 专利权人 三共株式会社  
地址 日本东京都  
[72] 发明人 西刚秀 山口武  
审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 曹 雯 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 22 页

[54] 发明名称 光学活性亚砒衍生物的盐  
[57] 摘要

下述化合物具有良好的口服吸收性，对于 NK<sub>1</sub>受体和 NK<sub>2</sub>受体两者均具有显著的拮抗活性。 1 - {2 - ((2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基) 吗啉 - 2 - 基) 乙基} 螺 ( 苯并 (c) 噻吩 - 1(3H), 4' - 哌啶) - (2S) - 氧化物的盐酸盐或富马酸盐。

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

1. 1 - {2 - [(2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基)吗啉 - 2 - 基] 乙基}螺[苯并(c)噻吩 - 1(3H), 4' - 吡啶] - (2S) - 氧化物的盐酸盐或富马酸盐。
- 5       2. 1 - {2 - [(2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基)吗啉 - 2 - 基] 乙基}螺[苯并(c)噻吩 - 1(3H), 4' - 吡啶] - (2S) - 氧化物的盐酸盐。
3. 1 - {2 - [(2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基)吗啉 - 2 - 基] 乙基}螺[苯并(c)噻吩 - 1(3H), 4' - 吡啶] - (2S) - 氧化物的富马酸盐。
- 10       4. 一种药物, 含有可药用稀释剂或载体以及药理有效量的权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物作为活性组分。
5. 用于预防或治疗速激肽介导性疾病的组合物, 含有可药用稀释剂或载体以及药理有效量的权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物
- 15       作为活性组分。
6. 用于抑制  $NK_1$  受体和/或  $NK_2$  受体的组合物, 含有可药用稀释剂或载体以及药理有效量的权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物作为活性组分。
7. 用于预防或治疗哮喘和/或支气管炎的组合物, 含有可药用稀
- 20       释剂或载体以及药理有效量的权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物作为活性组分。
8. 用于预防或治疗鼻炎的组合物, 含有可药用稀释剂或载体以及药理有效量的权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物作为活性组分。
- 25       9. 用于预防或治疗过敏的组合物, 含有可药用稀释剂或载体以及药理有效量的权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物作为活性组分。
10. 用于预防或治疗小便失禁的组合物, 含有可药用稀释剂或载体以及药理有效量的权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物作为活性
- 30       组分。
11. 用于预防或治疗溃疡性大肠炎的组合物, 含有可药用稀释剂或载体以及药理有效量的权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物作为

活性组分。

12. 权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物在制备速激肽介导性疾病的预防药或治疗药中的用途。

5 13. 权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物在制备  $NK_1$  受体和/或  $NK_2$  受体抑制剂中的用途。

14. 权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物在制备哮喘和/或支气管炎预防药或治疗药中的用途。

15. 权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物在制备鼻炎预防药或治疗药中的用途。

10 16. 权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物在制备过敏预防药或治疗药中的用途。

17. 权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物在制备小便失禁预防药或治疗药中的用途。

15 18. 权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物在制备溃疡性大肠炎预防药或治疗药中的用途。

## 光学活性亚砷衍生物的盐

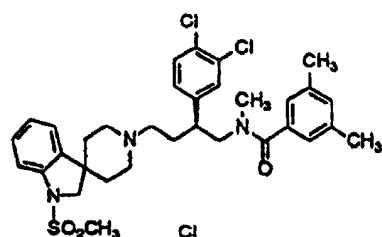
## 技术领域

- 5 本发明涉及对于物质P以及神经激肽A的受体具有优良拮抗作用的新型光学活性亚砷衍生物的盐。

## 背景技术

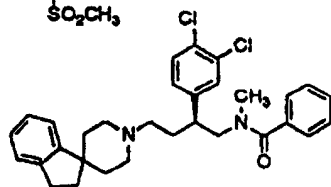
- 很少有对于物质P受体(NK<sub>1</sub>受体)以及神经激肽A受体(NK<sub>2</sub>受体)两者均具有拮抗作用的低分子量非肽型化合物的报告,但以下化合物A、B和C是已知的。但是,化合物B虽然在其说明书(WO9417045号)中指出对NK<sub>1</sub>受体以及NK<sub>2</sub>受体两者具有拮抗作用,但本发明人试验后发现在体外试验中对NK<sub>1</sub>受体的拮抗活性非常弱。而且,这些化合物存在口服给药时对NK<sub>1</sub>受体和NK<sub>2</sub>受体两者的拮抗作用不充分等问题。

15



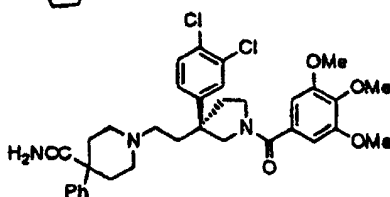
化合物A

WO 9429309(1994年)



化合物B

WO 9417045(1994年)



化合物C

WO 9426735(1994年)

## 发明描述

- 20 本发明人对于具有速激肽拮抗作用(特别是物质P拮抗作用、对于神经激肽A和B的拮抗作用)的衍生物的合成及其药理活性进行了长年坚持不懈的研究,结果发现新型螺[苯并[C]噻吩-1(3H),4'-吡啶]-2-氧化物具有S绝对构型的光学活性体的特定盐与上述

公知化合物相比, 具有更好的口服吸收性, 对于  $NK_1$  和  $NK_2$  两者的受体具有优良的拮抗活性, 从而完成了本发明。

本发明的目的在于提供上述化合物; 另外本发明的目的还在于提供一种以上述化合物为有效成分的药物, 特别是速激肽介导性疾病的  
5 预防药或治疗药(用于预防或治疗的组合物); 本发明进一步的目的在于使用上述化合物用于制备药物, 特别是速激肽介导性疾病的预防药或治疗药(用于预防或治疗的组合物)或将其药理有效量投给恒温动物的速激肽介导性疾病的预防方法或治疗方法。

这种预防药或治疗药例如是  $NK_1$  受体和/或  $NK_2$  受体抑制剂, 这种  
10 疾病例如焦虑、抑郁、精神病以及分裂症等中枢神经系统疾病; AIDS 痴呆、阿耳茨海默型老年性痴呆、阿耳茨海默氏病、唐氏综合症、脱髓鞘性疾病、肌肉萎缩性侧索硬化症、神经障碍、末梢神经障碍以及神经痛等神经变性疾病; 慢性闭塞性肺疾病、支气管炎、肺炎、支气管收缩、哮喘、咳嗽等呼吸器官疾病; 炎症性大肠疾病(IBD)、牛皮癣、结缔组织炎、骨关节炎、变性关节炎以及关节风湿等炎症性疾病;  
15 湿疹; 以及鼻炎等过敏性疾病; 对于藤本植物的过敏性疾病等过敏性疾病; 结膜炎、春季结膜炎、春季粘膜炎、各种炎症性眼病引起的血液-眼房水屏障破坏、眼房内压上升、缩瞳等眼科疾病; 接触性皮炎、特应性皮炎、荨麻疹以及其它湿疹样皮肤炎等皮肤病; 酒精依赖等癖  
20 嗜; 应激反应引起的躯体性疾病; 肩·手综合征等反射性交感神经营养障碍; 心境恶劣; 移植物排斥等不期望发生的免疫反应以及全身性红斑狼疮等与免疫增强或免疫抑制有关的疾病; 调节内脏的神经异常引起的疾病、大肠炎、溃疡性大肠炎、克罗恩氏病等消化器官疾病;  
X 射线照射以及化疗药、毒物、毒素、妊娠、前庭障碍、手术后疾病、  
25 肠胃闭塞、肠胃运动低下、内脏痛、偏头痛、颅内压增加、颅内压降低或各种药物给药后带来的副作用诱发的呕吐等呕吐; 膀胱炎、小便失禁等膀胱功能疾病; 胶原病、硬皮病、肝片吸虫感染引起的嗜酸性粒细胞增多; 心绞痛、偏头痛以及雷诺氏病等血管扩张或收缩引起的血流异常造成的疾病; 偏头痛、头痛、牙疼等感受伤害性疼痛。

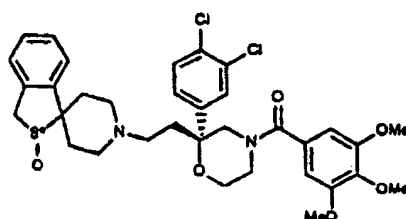
30 本发明的新型光学活性亚砷衍生物的盐为 1- {2- [ (2R) - (3, 4- 二氯苯基) - 4- (3, 4, 5- 三甲氧基苯甲酰基) 吗啉 - 2- 基] 乙基} 螺 [ 苯并 (c) 噻吩 - 1 (3H), 4'- 吡啶 ] - (2S) - 氧化物的盐酸盐

或富马酸盐。

另外，本发明的新型药物含有选自上述的化合物作为有效成分，本发明的新型速激肽介导性疾病预防药或治疗药含有选自上述的化合物作为有效成分，本发明的新型  $NK_1$  受体和/或  $NK_2$  受体抑制剂含有  
5 选自上述的化合物作为有效成分，本发明的新型哮喘和/或支气管炎预防药或治疗药含有选自上述的化合物作为有效成分，本发明的新型鼻炎预防药或治疗药含有选自上述的化合物作为有效成分，本发明的新型过敏预防药或治疗药含有选自上述的化合物作为有效成分，本发明的新型小便失禁预防药或治疗药含有选自上述的化合物作为有效  
10 成分。

另一方面，本发明制备药物的用途包括使用选自上述的化合物，本发明制备速激肽介导性疾病预防药或治疗药的用途包括使用选自上述的化合物，本发明制备  $NK_1$  受体和/或  $NK_2$  受体抑制剂的用途包括使用选自上述的化合物，本发明制备哮喘和/或支气管炎预防药或治  
15 疗药的用途包括使用选自上述的化合物，本发明制备鼻炎预防药或治疗药的用途包括使用选自上述的化合物，本发明制备过敏预防药或治疗药的用途包括使用选自上述的化合物，本发明制备小便失禁预防药或治疗药的用途包括使用选自上述的化合物。

在本发明的光学活性亚砷衍生物的盐中，“1- {2- [ (2R) - (3, 4-二氯苯基) - 4- (3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基] 乙基} 螺[苯并(c)噻吩-1(3H), 4'-吡啶] - (2S) - 氧化物”是指具有  
20 下述结构式(I)的化合物。



25 (式中  $>S^* \rightarrow O$  表示氧原子以 S 绝对构型结合到硫原子上的亚砷基。)

本发明的“1- {2- [ (2R) - (3, 4-二氯苯基) - 4- (3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基] 乙基} 螺[苯并(c)噻吩-1(3H),

4'-哌啶〕-(2S)-氧化物的盐酸盐或富马酸盐”中更优选盐酸盐。

而且本发明的“1-{2-[ (2R)-(3, 4-二氯苯基)-4-(3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基]乙基}螺[苯并(c)噻吩-1(3H), 4'-哌啶〕-(2S)-氧化物的盐酸盐或富马酸盐”由于在空气中放置或进行重结晶有时会吸收水分或重结晶溶剂形成溶剂化物, 这种盐也包括在本发明内。

制备本发明光学活性亚砷衍生物的盐可以首先按照后面所述的参考例合成“1-{2-[ (2R)-(3, 4-二氯苯基)-4-(3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基]乙基}螺[苯并(c)噻吩-1(3H), 4'-哌啶〕-(2S)-氧化物”, 再按照公知的方法将其制成盐酸盐或富马酸盐。

由于本发明的新型光学活性亚砷衍生物的盐对于物质 P 以及神经激肽 A 的受体具有优良的拮抗作用, 而且毒性也小, 作为速激肽介导性疾病的预防药或治疗药, 例如焦虑、抑郁、精神病以及分裂症等中枢神经系统疾病; AIDS 痴呆、阿耳茨海默型老年性痴呆、阿耳茨海默氏病、唐氏综合症、脱髓鞘性疾病、肌肉萎缩性侧索硬化症、神经障碍、末梢神经障碍以及神经痛等神经变性疾病; 慢性闭塞性肺疾病、支气管炎、肺炎、支气管收缩、哮喘、咳嗽等呼吸器官疾病; 炎症性大肠疾病(IBD)、牛皮癣、结缔组织炎、骨关节炎、变性关节炎以及关节风湿等炎症性疾病; 湿疹; 以及鼻炎等过敏性疾病; 对于藤本植物的过敏性疾病等过敏性疾病; 结膜炎、春季结膜炎、春季粘膜炎、各种炎症性眼病引起的血液-眼房水屏障破坏、眼房内压上升、缩瞳等眼科疾病; 接触性皮炎、特应性皮炎、荨麻疹以及其它湿疹样皮炎等皮肤病; 酒精依赖等癖嗜; 应激反应引起的躯体性疾病; 肩·手综合症等反射性交感神经营养障碍; 心境恶劣; 移植物排斥等不期望发生的免疫反应以及全身性红斑狼疮等与免疫增强或免疫抑制有关的疾病; 调节内脏的神经异常引起的疾病、大肠炎、溃疡性大肠炎、克罗恩氏病等消化器官疾病; X 射线照射以及化疗药、毒物、毒素、妊娠、前庭障碍、手术后疾病、肠胃闭塞、肠胃运动低下、内脏痛、偏头痛、颅内压增加、颅内压降低或各种药物给药后带来的副作用诱发的呕吐等呕吐; 膀胱炎、小便失禁等膀胱功能疾病; 胶原病、硬皮病、肝片吸虫感染引起的嗜酸性粒细胞增多; 心绞痛、偏头痛以

及雷诺氏病等血管扩张或收缩引起的血流异常造成的疾病；偏头痛、头痛、牙疼等感受伤害性疼痛的预防药或治疗药是有效的。

本发明光学活性亚砷衍生物的盐的给药形态例如可以是片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂或糖浆剂等口服或注射剂，或者是栓剂等非口服给药制剂，这些制剂可以使用赋形剂（例如乳糖、白糖、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇等糖衍生物；玉米淀粉、马铃薯淀粉、 $\alpha$ 淀粉、环糊精、羧甲基淀粉等淀粉衍生物；结晶纤维素、低取代度羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、内部交联的羧甲基纤维素钠等纤维素衍生物；阿拉伯胶；葡聚糖；茁霉多糖等有机赋形剂；以及轻质硅酸酐、合成硅酸铝、硅酸铝酸镁等硅酸盐衍生物；磷酸钙等磷酸盐；碳酸钙等碳酸盐；硫酸钙等硫酸盐等无机赋形剂）、润滑剂（例如硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁等硬脂酸金属盐；滑石粉；胶态二氧化硅；蜂蜡、鲸蜡等蜡类；硼酸；己二酸；硫酸钠等硫酸盐；乙二醇；富马酸；安息香酸钠；DL 亮氨酸；脂肪酸钠盐；十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁等十二烷基硫酸盐；硅酸酐、硅酸水合物等硅酸类；以及上述淀粉衍生物）、粘合剂（例如聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇以及上述赋形剂相同的化合物）、崩解剂（例如与上述赋形剂相同的化合物，以及交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯基吡咯烷酮等化学修饰后的淀粉·纤维素类）、稳定剂（例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯等对羟基苯甲酸酯类；氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇等醇类；氯代苯甲烃铵；苯酚；甲酚等酚类；乙汞硫代水杨酸钠；去氢醋酸；以及山梨酸）、矫味矫臭剂（例如通常使用的甜味剂、酸味剂、香料等）、稀释剂等添加剂，采用公知的方法制备。

其用量根据症状、年龄、给药方法等有所不同，例如口服给药时每一下限为 0.01mg/kg 体重（优选 0.1mg/kg 体重）上限为 100mg/kg 体重（优选 50mg/kg 体重），静脉给药时每一下限为 0.01mg/kg 体重（优选 0.05mg/kg 体重）上限为 100mg/kg 体重（优选 50mg/kg 体重），最好是根据症状 1 日 1 次乃至数次给药。

#### 发明的最佳实施方式

以下结合实施例、参考例、实验例以及制剂例更具体的说明本发明。

#### 实施例 1

1- {2- [(2R) - (3, 4- 二氯苯基) - 4- (3, 4, 5- 三甲氧基苯甲酰基) 吗啉 - 2- 基] 乙基} 螺 [ 苯并 (c) 噻吩 - 1(3H), 4'- 哌啶] - (2S) - 氧化物 盐酸盐

将 1- {2- [(2R) - (3, 4- 二氯苯基) - 4- (3, 4, 5- 三甲氧基苯甲酰基) 吗啉 - 2- 基] 乙基} 螺 [ 苯并 (c) 噻吩 - 1(3H), 4'- 哌啶] - (2S) - 氧化物 21.4g (31.8 毫摩尔) 溶解于 2- 丙醇 220ml 中, 在 0℃ 条件下用 20 分钟滴加 4N 盐酸二氧六环溶液 39.8ml (159 毫摩尔) 后, 搅拌 30 分钟。在减压条件下馏去反应溶剂, 浓缩至干燥。在其中加入二乙基醚 220ml, 在减压条件下反复进行蒸馏操作 2 次后, 在其中加入二乙基醚 110ml 使之结晶。过滤收集该结晶, 用二乙基醚洗涤, 得到目的化合物 20.99g。

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} + 38.0$  ( $c = 0.58$ , 甲醇)

熔点 162℃ ~ 166℃

核磁共振光谱 (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

13.2 (1H, br), 7.25-7.70 (7H, m), 6.74 (2H, s), 2.93-4.60 (14H, m),

4.49 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 4.10 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 3.87 以及 3.94 (共 9H, 各 s)

2.63 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 2.47 (1H, m), 2.20 (1H, m), 1.91 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ )

红外吸收光谱  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  (KBr):

3429, 2963, 2937, 2482, 2404, 1635, 1584

质谱 (FAB)  $m/z$ : 673 (游离型  $(\text{M} + \text{H})^+$ )

元素分析 (作为  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6\text{SCl}_3 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$  (%))

计算值: C:56.65、H:5.62、N:3.89、S:4.45、Cl:14.75

实测值: C:56.40、H:5.91、N:3.75、S:4.16、Cl:14.82

高效液相色谱分析:

柱: TSKgel ODS-80Ts (250 × 4.6mmφ) (TOSOH 株式会社生产)

溶剂: 0.1% 醋酸铵乙腈溶液 : 0.1% 醋酸铵水溶液 = 45:55

流速: 0.1ml/分

保留时间: 21.0 分

[ 实施例 2 ]

1 - {2 - [(2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基)吗啉 - 2 - 基] 乙基} 螺 [ 苯并 (c) 噻吩 - 1 (3H), 4' - 吡啶 ] - (2S) - 氧化物 富马酸盐

将富马酸 400mg (3.45 毫摩尔) 溶解于乙酸乙酯 230ml 中, 再加入  
 5 1 - {2 - [(2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基)吗啉 - 2 - 基] 乙基} 螺 [ 苯并 (c) 噻吩 - 1 (3H), 4' - 吡啶 ] - (2S) - 氧化物 2.32g (3.44 毫摩尔) 溶解, 放置 1 夜. 在减压条件下馏去反应溶剂, 将得到的残渣溶解于甲醇 5ml 中, 然后加入二异丙基醚 200ml 使之结晶. 过滤收集该结晶, 得到目的化合物 2.52g.

10  $[\alpha]^{25}_D + 24.9$  ( $c = 1.00$ , 甲醇)

熔点  $151^\circ\text{C} \sim 155^\circ\text{C}$

核磁共振光谱 (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

7.2-7.7 (7H, m), 6.62 (2H, s), 6.57 以及 6.55 (共 2H, 各 s),  
 4.54 (1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 3.94 (1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 1.8-4.5 (18H,  
 15 m),

3.77 以及 3.69 (共 9H, 各 s)

红外吸收光谱  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  (KBr):

3422, 2839, 1711, 1637, 1584, 1465, 1239, 1127

质谱 (FAB)  $m/z$ : 673 (游离型  $(M+H)^+$ )

20 元素分析 (作为  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{SCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (%))

计算值: C:56.50、H:5.49、N:3.47、S:3.97、Cl:8.78

实测值: C:56.77、H:5.39、N:3.34、S:3.55、Cl:8.33

[ 参考例 1 ]

螺 [ 苯并 [c] 噻吩 - 1 (3H), 4' - 吡啶 ] - (2S) - 氧化物 盐酸盐

25 [ 参考例 1(a) ] 1' - 叔丁氧基羰基 - 螺 [ 苯并 [c] 噻吩 - 1 (3H), 4' - 吡啶 ]

将 2 - 溴苯甲基硫醇 81.0g (0.40 摩尔) 溶解于四氢呋喃 800ml 中, 在  $-78^\circ\text{C}$  条件下用 6 小时滴加正丁基锂 (1.6 摩尔, 己烷溶液) 516ml (0.84 摩尔). 在相同的温度条件下搅拌所得反应混合物 1.5  
 30 小时后, 用 3 小时滴加 N - 叔丁氧基羰基 - 4 - 吡啶酮 79.5g (0.40 摩尔) 的四氢呋喃 80ml 溶液. 再搅拌 1 小时后, 在反应液中加入饱和氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取. 用饱和食盐水洗涤有机层后, 用

无水硫酸钠干燥。在减压条件下馏去溶剂，在残渣中加入 4N 硫酸 2 升，加热回流 14 小时。然后在冰水浴条件下用氢氧化钠 350g (8.75 摩尔) 调节为碱性，加入二叔丁基二碳酸酯 102g (0.47 摩尔)，搅拌 1 小时。用二氯甲烷萃取反应液，用饱和食盐水洗涤有机层后，用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂，采用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂：正己烷：乙酸乙酯 = 97:3) 精制残渣，得到目的化合物的白色晶体 56g。

熔点：131.0 ~ 132.5℃ (正己烷 - 乙酸乙酯)

核磁共振光谱 (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

7.28-7.24 (3H, m), 7.17-7.15 (1H, m), 4.23 (2H, br. s),  
4.19 (2H, s), 3.02 (2H, br. s), 2.07 (2H, dt,  $J=4.4, 13\text{Hz}$ ),  
1.88 (2H, m), 1.49 (9H, s)

红外吸收光谱  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  (KBr):

2970、1680、1428、1234、1163

质谱 (FAB)  $m/z$ : 306 (游离型  $(M+H)^+$ )

〔参考例 1(b)〕 1'-叔丁氧基羰基-螺〔苯并〔c〕噻吩-1(3H), 4'-吡啶〕-2-氧化物

将参考例 1(a) 得到的 1'-叔丁氧基羰基-螺〔苯并〔c〕噻吩-1(3H), 4'-吡啶〕 42.0g (0.14 摩尔) 溶解于氯仿 420ml 中，加入碳酸氢钠 12.7g (0.15 摩尔)，在冰水浴条件下逐次少量加入间氯过苯甲酸 28.0g (含量为 85%，0.14 摩尔)。再在冰水浴条件下搅拌 30 分钟后，加入碘化钾 10g，在室温下搅拌 30 分钟。用水、饱和食盐水洗涤反应液后，用无水硫酸镁干燥。减压馏去溶剂，采用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂：正己烷：乙酸乙酯 = 1:1) 精制残渣，得到目的化合物的白色晶体 42g。

熔点 103 ~ 107℃ (二异丙基醚)

核磁共振光谱 (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

7.37-7.32 (3H, m), 7.25-7.23 (1H, m), 4.37 (1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ),  
4.13 (2H, br. s), 4.05 (2H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 3.21 (2H, br. s),  
2.43 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.61 (1H, m),  
1.50 (9H, s)

红外吸收光谱  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$  (KBr):

2985、1686、1429、1368、1286、1167

质谱 (FAB)  $m/z$ : 322 (游离型  $(M+H)^+$ )

[参考例 1(c)] 螺[苯并[c]噻吩-1(3H), 4'-吡啶]-2-氧化物

将参考例 1(b)得到的 1'-叔丁氧基羰基-螺[苯并[c]-1(3H), 4-吡啶]-2-氧化物 42.0g (0.13 摩尔) 溶解于 2-丙醇 420ml 中, 在冰水浴条件下加入 4N 盐酸二氧六环溶液 150ml, 搅拌 4 小时。加入二乙基醚 200ml, 在冰水浴条件下放置 1 小时, 过滤收集析出的晶体, 将得到的晶体溶解于 5% 氢氧化钠水溶液 200ml 中。用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸钠干燥有机层后, 减压馏去溶剂, 得到白色无定形的目的化合物 21.7g。

[参考例 1(d)] 螺[苯并[c]噻吩-1(3H), 4'-吡啶]-(2S)-氧化物 (S)-(+)-杏仁酸盐

将参考例 1(c)得到的螺[苯并[c]噻吩-1(3H), 4'-吡啶]-2-氧化物 33.51g (0.15 摩尔) 加热溶解于乙腈 3350ml 中, 然后溶解 (S)-(+)-杏仁酸 11.52g (75.7 毫摩尔), 在室温下放置 1 夜。过滤收集析出的晶体, 得到目的化合物的白色晶体 19.62g。减压浓缩母液, 将残渣溶解于 5% 氢氧化钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机层后, 减压馏去溶剂, 得到残渣 22.01g (99.5 毫摩尔)。将残渣加热溶解于乙腈 2200ml 中, 然后溶解 (R)-(-)-杏仁酸 7.22g (47.5 毫摩尔), 在室温下放置 1 夜。过滤收集析出的晶体, 得到螺[苯并[c]噻吩-1(3H), 4'-吡啶]-(2R)-氧化物 (R)-(-)-杏仁酸盐的白色晶体 15.91g。再将母液减压浓缩, 将残渣溶解于 5% 氢氧化钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机层后, 减压馏去溶剂, 得到残渣 11.51g (52.0 毫摩尔)。将残渣加热溶解于乙腈 1100ml 中, 然后溶解 (S)-(+)-杏仁酸 3.95g (26.0 毫摩尔), 在室温下放置 1 夜。过滤收集析出的晶体, 得到目的化合物的白色晶体 4.73g。将得到的目的化合物合并, 将 24.00g 再次加热溶解于乙腈 9.6 升中, 在室温下放置 1 夜。得到析出的晶体 20.13g。衍生为 1'-叔丁氧基羰基-螺[苯并[c]噻吩-1(3H), 4'-吡啶]-(2S)-氧化物, 通过 HPLC 分析确认其光学纯度为 99.8% ee。

熔点 197~200°C

$[\alpha]_D^{24} + 78.3$  ( $c = 1$ , 甲醇)

红外吸收光谱  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$  (KBr):

3388、3029、1629、1332、1017

质谱 (EI)  $m/z$ : 221 (游离型  $M^+$ )

5 〔参考例 1(e)〕 1'-叔丁氧基羰基-螺〔苯并〔c〕噻吩-1(3H), 4'-吡啶〕-(2S)-氧化物

将参考例 1(d) 合成的 (S) - (+) - 杏仁酸盐 19.88 (53.2 毫摩尔) 溶解于 5% 氢氧化钠水溶液 200ml 中, 用二氯甲烷 (200ml  $\times$  3 次) 萃取。用无水硫酸镁干燥有机层后, 减压馏去溶剂。将得到的残渣 11.80g 溶解于二氯甲烷 300ml 中, 在冰水浴条件下依次加入三乙胺 10 11.2ml (79.8 毫摩尔)、二叔丁基二碳酸酯 17.4g (79.8 毫摩尔), 再室温下搅拌 1 夜。用二氯甲烷 200ml 稀释反应液, 用 10% 枸橼酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。减压馏去溶剂, 采用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 4:6 ~ 3:7) 精制残渣, 用二异丙基醚重结晶, 得到目的化合物的白色晶体 15 13.1g。

熔点 129.0 ~ 130.5 $^{\circ}\text{C}$  (二异丙基醚)

〔 $\alpha$ 〕  $D^{24} + 57.1$  ( $c = 1$ , 甲醇)

柱: Chiral Cel OD (250  $\times$  4.6mm $\phi$ )

洗脱溶剂: 正己烷: 2-丙醇 = 80:20

20 流速: 0.8ml/分

保留时间: 18.1 分

核磁共振光谱、红外吸收光谱以及质谱与参考例 1(b) 制备的外消旋体一致。

25 〔参考例 1(f)〕 螺〔苯并〔c〕噻吩-1(3H), 4'-吡啶〕-(2S) - 氧化物 盐酸盐

将参考例 1(e) 得到的 1'-叔丁氧基羰基-螺〔苯并〔c〕噻吩-1(3H), 4'-吡啶〕-(2S)-氧化物 13.0g (40.4 毫摩尔) 溶解于 2-丙醇 130ml, 在冰水浴条件下加入 4N 盐酸二氧六环 50ml, 搅拌 1 小时后, 再在室温下搅拌 6 小时。减压浓缩, 加入二乙基醚 200ml, 再 30 减压馏去 (3 次)。将得到的残渣用甲醇: 二乙基醚 = 1:2 的混合溶液 300ml 重结晶, 得到目的化合物的白色晶体 9.10g。

熔点 209.5 ~ 210.5 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{24} + 63.8$  ( $c = 1$ , 甲醇)

[参考例 2]

1'-叔丁氧基羰基-螺[苯并[c]噻吩-1(3H), 4'-吡啶]-(2S)-氧化物

- 5 将参考例 1(a)得到的 1'-叔丁氧基羰基-螺[苯并[c]噻吩-1(3H), 4'-吡啶] 250mg (0.82mmol) 溶解于二氯甲烷 5ml 中, 加入按照 F.A. Davis 等的方法 (J. Am. Chem. Soc., 114, 1428 (1992)) 合成的 (3'S, 2R) - (-) - N - (苯磺酰基) (3, 3-二氯樟脑基) 噁唑烷 308mg (0.82mmol), 在室温下搅拌 1 夜。然后, 在反应液中加入碘化
- 10 钾 500mg, 在室温下搅拌 30 分钟后, 依次用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂, 采用硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1:2) 精制残渣, 得到目的化合物 245mg。

光学纯度 94% ee

[参考例 3]

- 15 3-(3, 4-二氯苯基)-3-丁烯-1-醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚

[参考例 3(a)] 3-(3, 4-二氯苯基)-3-丁烯酸甲酯

- 将金属镁片 11.31g (0.47 摩尔) 加入到乙醚 300ml 中, 加入少量的碘, 放置 1 小时后, 缓慢滴加 1-溴-3, 4-二氯苯 102.87g (0.46
- 20 摩尔) 的乙醚 (150ml) 溶液。在反应液中加入乙醚 150ml 后, 缓慢加入无水氯化锌 60.33g (44.3 毫摩尔), 搅拌 1 小时。然后, 在反应液中加入二(三苯基膦)钯氯化物 3.10g (4.42 毫摩尔), 滴加双烯酮 34.15ml (42.8 毫摩尔) 的乙醚 (600ml) 溶液, 在室温下搅拌反应混合物 30 分钟。

- 25 将反应混合物注入到 1 升经冰水浴冷却的 1N 盐酸中, 用乙醚 (500ml  $\times$  3 次) 萃取, 合并有机层, 用 1N 氢氧化钠水溶液 (700ml  $\times$  3 次) 萃取。在冰水浴条件下用浓盐酸将水层调节为酸性后, 用乙醚萃取 (500ml  $\times$  3 次), 用无水硫酸镁干燥有机层。减压馏去溶剂, 将残渣溶解于甲醇 350ml 中, 加入浓硫酸 10ml 后, 加热回流 30 分钟。放
- 30 冷后, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 减压馏去甲醇, 用二氯甲烷 (200ml  $\times$  3 次) 萃取残渣。用无水硫酸镁干燥有机层后, 减压浓缩溶剂。减压蒸馏残渣, 得到淡黄色油状的目的化合物 69.13g (62%)。

沸点: 144 ~ 146 °C (5mmHg)

核磁共振光谱 (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm:

7.51 (1H, d, J=2.2Hz), 7.40 (1H, d, J=8.2Hz),

7.25 (1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 5.55 (1H, s), 5.30 (1H, s),

5 3.67 (3H, s), 3.49 (2H, s)

[参考例 3(b)] 3-(3, 4-二氯苯基)-3-丁烯-1-醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚

将氯化铝锂 11.76g (0.28 摩尔) 悬浊于无水四氢呋喃 500ml 中, 然后在氮气环境中在 0 °C 条件下用 15 分钟缓慢滴加参考例 3(a) 合成的 3-(3, 4-二氯苯基)-3-丁烯酸甲酯 69.06g (0.28 摩尔) 的无水四氢呋喃 (500ml) 溶液. 在相同温度下搅拌反应混合物 30 分钟后, 缓慢加入水 500ml 以及 10% 氢氧化钠水溶液 500ml, 再在室温下搅拌 1 小时。

15 通过硅藻土制品过滤反应混合物后, 用乙酸乙酯 (500ml × 3 次) 萃取滤液, 用无水硫酸镁干燥有机层后, 减压浓缩溶剂, 减压干燥残渣. 将其溶解于无水二甲基甲酰胺 250ml 后, 在冰水浴条件下依次加入三乙胺 47.12ml (0.34 摩尔)、4-二甲氨基吡啶 6.88g (0.06 摩尔) 以及叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物 50.96g (0.34 摩尔), 再在冰水浴条件下搅拌 2 小时。

20 在反应混合物中加入乙酸乙酯 1 升, 然后依次用冰水浴冷却后的 10% 盐酸、饱和食盐水洗涤, 之后用无水硫酸镁干燥. 减压馏去溶剂, 采用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 50:1 ~ 20:1) 精制残渣, 得到无色油状目的化合物 43.52g (47%)。

核磁共振光谱 (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm:

25 7.50 (1H, d, J=2.1Hz), 7.38 (1H, d, J=8.1Hz),

7.24 (1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 5.35 (1H, s), 5.16 (1H, s),

3.70 (2H, t, J=6.9Hz), 2.67 (2H, t, J=6.9Hz), 0.86 (9H, s),

0.00 (6H, s)

[参考例 4]

30 3-(3, 4-二氯苯基)-3-丁烯-1-醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚

[参考例 4(a)] 3-(3, 4-二氯苯基)-3-氧代-1-丙醇

将 3-(3, 4-二氯苯基)-3-氧代丙酸甲酯 119g(0.46 摩尔)溶解于乙醇 2.4 升中, 加入原甲酸甲酯 115ml(0.68 摩尔)以及对甲苯磺酸 4.4g(22.8 毫摩尔), 加热回流 8 小时。将反应液注入到 1 升饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取(700ml×3 次)。用饱和食盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂后, 将残渣溶解于四氢呋喃 800ml, 在冰水浴条件下用 1 小时滴加到氢化锂铝 25.9g(0.68 摩尔)的四氢呋喃 4 升的悬浊液中。在 0℃ 搅拌 2 小时后, 加入水 250ml、10% 氢氧化钠水溶液 125ml, 再在室温下搅拌 1 小时。通过硅藻土制品过滤反应混合物, 将滤液注入到 1 升饱和食盐水中, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 将残渣溶解于 500ml 氯仿中。在冰水浴条件下用 30 分钟滴加 50% 三氟醋酸 500ml, 再搅拌 30 分钟。用二氯甲烷 300ml 稀释反应液, 用水、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂, 采用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 9:1)精制残渣, 得到目的化合物的白色晶体 46g。

核磁共振光谱(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

8.05(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.79(1H, dd,  $J=2.0, 8.1\text{Hz}$ ),  
7.57(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 4.04(2H, m), 3.19(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ),  
2.44(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  消失)

〔参考例 4(b)〕3-(3, 4-二氯苯基)-3-氧代-1-丙醇 叔丁基二甲基甲硅烷基醚

将参考例 4(a)得到的 3-(3, 4-二氯苯基)-3-氧代-1-丙醇 46.0g(0.21 摩尔)溶解于二甲基甲酰胺 460ml 后, 在冰水浴条件下加入三乙胺 35ml(0.25 摩尔)以及叔丁基二甲基氯硅烷 38.0g(0.25 摩尔), 在 0℃ 条件下搅拌 2 小时。将反应液注入到水中, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂, 采用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 96:4)精制残渣, 得到目的化合物的白色晶体 66.1g。

核磁共振光谱(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

8.06(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J=2.0, 8.3\text{Hz}$ ),  
7.55(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 4.04(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ),  
3.13(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 0.85(9H, s), 0.04(6H, s)

[参考例 4(c)] 3-(3, 4-二氯苯基)-3-丁烯-1-醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚

将甲基三苯基𨾏溴化物 215g(0.60 摩尔)以及叔丁氧基钾 54g(0.48 摩尔)加入到干燥的苯 2 升中,在室温下搅拌 9 小时。将参考例 4(b)得到的 3-(3, 4-二氯苯基)-3-氧代-1-丙醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚 40g(0.12 摩尔)溶解于苯 800ml 中,用 2 个半小时缓慢滴加。在反应液中加入 1 升水,在冰水浴条件下搅拌 30 分钟。分液得到有机层后,用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂后,采用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷)精制残渣,得到目的化合物 23.5g。各种光谱数据与参考例 3(b)所得物质一致。

[参考例 5]

3-(3, 4-二氯苯基)-3-丁烯-1-醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚

将金属镁片 129mg(5.31 毫摩尔)加入到二乙基醚 2ml 中,加入少量的碘,然后滴加 3, 4-二氯溴苯 1.01g(4.47 毫摩尔)的二乙基醚(1ml)溶液,在氮气环境中,室温条件下搅拌 1 小时。将 3-碘-3-丁烯-1-醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚 500mg(1.60 毫摩尔)以及双三苯基膦钨(II)氯化物 34mg(0.048 毫摩尔)溶解于干燥的四氢呋喃 5ml 中,在氮气环境中,在室温下滴加预先调制的格氏试剂。在升高反应液温度的同时馏去二乙基醚后,在 60℃条件下搅拌 1 小时。将反应液注入到氯化铵水溶液中,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂,采用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷)精制残渣,得到目的化合物 422mg。各种光谱数据与参考例 3(b)得到的物质一致。

[参考例 6]

1-{2-[ (2R) - (3, 4-二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基] 乙基}螺[苯并[c]噻吩-1(3H), 4'-吡啶] - (2S) - 氧化物

[参考例 6(a)] 4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧-(2R)-(3, 4-二氯苯基)丁烷-1, 2-二醇

将(DHQD)<sub>2</sub>-PHAL(氢化奎尼丁 1,4-酞嗪二基二醚)790mg(1.01 毫摩尔)、K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>(铁氰化钾)100.19g(0.30 摩尔)、碳酸钾

42.06g(0.30 摩尔)以及四氧化锇(0.393M 甲苯溶液)0.516ml(0.20 摩尔)溶解于 2-甲基-2-丙醇 500ml 以及水 500ml 中,冷却到 0℃,加入 3-(3,4-二氯苯基)-3-丁烯-1-醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚 33.61g(0.10 摩尔),再在 0℃搅拌 5 小时。在其中加入亚硫酸钠 150g,室温下搅拌 1 小时后,用乙酸乙酯(800ml×3 次)萃取反应混合物,用无水硫酸镁干燥有机层。减压馏去溶剂后采用硅胶闪蒸塔色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=5:1~1:1)精制残渣,得到无色油状目的化合物 32.3g(87%)。

光学纯度: 97% ee

10  $[\alpha]_D^{24} + 11.39$  ( $c = 1.01$ , 甲醇)

核磁共振光谱(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ ppm:

7.57(1H, d,  $J=2.1$ Hz), 7.43(1H, d,  $J=8.1$ Hz),

7.24(1H, dd,  $J=8.1, 2.1$ Hz), 5.00(1H, s),

3.80(1H, ddd,  $J=10.4, 3.8, 3.8$ Hz), 3.5-3.7(3H, m),

15 2.51(1H, dd,  $J=8.0, 5.2$ Hz), 2.37(1H, ddd,  $J=15.0, 11.1, 4.0$ Hz),

1.86(1H, ddd,  $J=15.0, 2.9, 2.9$ Hz), 0.89(9H, s),

0.04(3H, s), -0.001(3H, s)

20 [参考例 6(b)] 4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧)-(2R)-(3,4-二氯苯基)-1-[N-(叔丁氧基羰基)-N-(2-羟乙基)氨基]-2-丁醇

将参考例 6(a)得到的 4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧-(2R)-(3,4-二氯苯基)丁烷-1,2-二醇 39.9g(109 毫摩尔)溶解于吡啶 80ml 中,加入对甲苯磺酰氯 31.3g(164 毫摩尔),在氮气环境中,室温条件下搅拌 2 天。用水稀释反应溶液,用乙酸乙酯萃取。用水和饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂,将残渣溶解于乙腈 600ml 中,加入高氯酸锂 35.0g(329 毫摩尔)以及 2-氨基乙醇 33.4g(547 毫摩尔),加热回流 16 小时。将反应溶液冷却到室温,用乙酸乙酯稀释后,用饱和食盐水洗涤,之后用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂后,将残渣溶解于热氯甲烷 700ml 中,加入三乙胺 22.8ml(164 毫摩尔)以及二叔丁基二碳酸酯 26.3g(120 毫摩尔),在室温下搅拌 12 小时。将反应溶液倒入水中,用二氯甲烷萃取。用饱

和食盐水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥后,减压馏去溶剂。采用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=4:1~7:3)精制残渣,得到目的化合物 49.9g.

$[\alpha]_D^{24} + 3.92$  ( $c = 0.72$ , 甲醇)

5 核磁共振光谱(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

7.30-7.75(3H, m), 5.30 及 5.57(计 1H, 各 br. s),

3.05-4.00(9H, m), 2.00-2.40(2H, m), 1.53(9H, s),

0.94(9H, s), 0.09(3H, s), 0.07(3H, s)

红外吸收光谱  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  (KBr):

10 3420、2957、2933、2885、2861、1687

质谱(FAB)  $m/z$ : 508  $((M+H)^+)$

[参考例 6(c)] 2-[4-叔丁氧基羰基-(2R)-(3,4-二氯苯基)吗啉-2-基]乙醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚

将参考例 6(b)得到的 4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧)-(2R)-(3,4-二氯苯基)-1-[N-(叔丁氧基羰基)-N-(2-羟乙基)氨基]-2-丁醇 49.9g(98.1 毫摩尔)和三苯基膦 30.9g(118 毫摩尔)溶解于干燥的甲苯 600ml 中,在氮气环境中,在室温条件下滴加偶氮二甲酸二乙酯的 40% 甲苯溶液 51.3g(118 毫摩尔),搅拌 2 小时。减压馏去溶剂,采用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=47:3~23:2)精制残渣,得到目的化合物 43.2g.

$[\alpha]_D^{24} + 32.67$  ( $c = 0.60$ , 甲醇)

核磁共振光谱(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

7.56(1H, br. s), 7.43(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.28(1H, dd,  $J=2.9\text{Hz}$ ),

3.00-4.55(8H, m), 1.80-2.10(2H, m), 1.35-1.60(9H, br. s),

25 0.85(9H, s), -0.01(6H, s)

红外吸收光谱  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ):

2957、2931、2859、1687

质谱(FAB)  $m/z$ : 490  $((M+H)^+)$

30 [参考例 6(d)] (2R)-(3,4-二氯苯基)-2-(2-羟乙基)吗啉盐酸盐

将参考例 6(c)得到的 2-[4-叔丁氧基羰基-(2R)-(3,4-二氯苯基)吗啉-2-基]乙醇叔丁基二甲基甲硅烷基醚 43.1g(87.9

毫摩尔)溶解于 4N 盐酸二氧六环溶液 600ml 中, 在 60℃ 下搅拌 4 小时。减压馏去溶剂后, 加入二乙基醚, 再减压馏去。将残渣用乙醇/乙酸乙酯重结晶, 得到目的化合物 24.1g.

$[\alpha]_D^{24} + 48.07$  ( $c = 0.57$ , 甲醇)

5 核磁共振光谱 (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm:

8.60-9.80 (2H, br. s), 7.72 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=9$ Hz),  
7.44 (1H, dd,  $J=2.9$ Hz), 4.53 (1H, br. s), 3.89 (1H, dt,  $J=4.13$ Hz),  
3.75 (1H, d,  $J=14$ Hz), 3.68 (1H, m), 3.30-3.45 (2H, m),  
2.93-3.13 (3H, m), 2.09 (1H, m), 1.90 (1H, m)

10 红外吸收光谱  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  (KBr):

3378、2966、2893、2812、2783、2724、2656、2530、1598

质谱 (FAB)  $m/z$ : 276  $((M+H)^+$  (游离型))

[参考例 6(e)] 2-[(2R)-(3, 4-二氯苯基)-4-(3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基]乙醇

15 将参考例 6(d) 得到的 (2R)-(3, 4-二氯苯基)-2-(2-羟乙基)吗啉 盐酸盐 22.9g (82.9 毫摩尔) 悬浊于二氯甲烷 500ml 中, 加入三乙胺 27.6ml (199 毫摩尔)、3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰氯 21.0g (91.0 毫摩尔) 以及 4-二甲氨基吡啶 100mg, 在室温下搅拌 12 小时。将反应液注入到水中, 用二氯甲烷萃取, 用饱和食盐水洗涤有机层后, 用  
20 无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂, 采用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 二氯甲烷: 丙酮 = 4:1 ~ 7:3) 精制残渣, 得到目的化合物 30.0g.

$[\alpha]_D^{24} + 30.65$  ( $c = 0.56$ , 甲醇)

核磁共振光谱 (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

6.80-7.80 (3H, m), 6.47 (2H, s), 3.40-4.80 (8H, m),  
25 3.84 及 3.86 (计 9H, 各 s), 1.75-2.25 (2H, m)

红外吸收光谱  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  (KBr):

3429、2940、2838、1630、1585

质谱 (EI)  $m/z$ : 469 ( $M^+$ )

30 [参考例 6(f)] 2-[(2R)-(3, 4-二氯苯基)-4-(3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基]乙醇 甲磺酸酯

将参考例 6(e) 得到的 2-[(2R)-(3, 4-二氯苯基)-4-(3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基]乙醇 30.0g (63.8 毫摩尔) 溶解

于二氯甲烷 500ml 中, 在冰水浴条件下依次加入三乙胺 11.5ml (83.0 毫摩尔) 和甲磺酰氯 5.93ml (76.6 毫摩尔), 在氮气环境中, 在室温下搅拌 2 小时。用二氯甲烷稀释反应液, 用 1N 盐酸、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂, 采用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 1:4 ~ 1:9)精制残渣, 得到目的化合物 34.8g。

$[\alpha]_D^{24} + 26.36$  ( $c = 0.66$ , 甲醇)

核磁共振光谱 (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

6.90 - 7.80 (3H, m), 6.52 (2H, s), 3.40-4.35 (8H, m),  
3.86 及 3.87 (计 9H, 各 s), 2.93 (3H, s), 2.10-2.55 (2H, m)

红外吸收光谱  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  (KBr):

2999、2966、2939、2875、1634、1585

质谱 (FAB)  $m/z$ : 548 ( $(M+H)^+$ )

[参考例 6(g)] 1 - {2 - [(2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基) 吗啉 - 2 - 基] 乙基} 螺 [苯并 [c] 噻吩 - 1 (3H), 4' - 吡啶] - (2S) - 氧化物

将参考例 6(f) 得到的甲磺酰基型化合物 15.00g (27.4 毫摩尔) 和螺 [苯并 [c] 噻吩 - 1 (3H), 4' - 吡啶] - (2S) - 氧化物盐酸盐 7.76g (30.1 毫摩尔)、碳酸氢钠 6.89g (82.0 毫摩尔)、碘化钾 6.81g (41.0 毫摩尔) 悬浊于无水二甲基甲酰胺 150ml 中, 在氮气环境中, 在 80℃ 加热 8 小时。将反应液注入到饱和食盐水 400ml 中, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥有机层后, 减压馏去溶剂。采用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂: 二氯甲烷: 乙醇 = 40:1 ~ 20:1)精制残渣, 用正己烷使之析出结晶, 得到目的化合物的白色晶体 15.5g。

$[\alpha]_D^{24} + 14.0$  ( $c = 1$ , 甲醇)

HPLC 分析:

柱: YMC-Pack ODS-A (250 × 4.6mmφ)

洗脱溶剂:  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 40:60$ 、0.1% 醋酸铵

流速: 1.0ml/分

保留时间: 23.7 分

核磁共振光谱 (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

7.1-7.8 (7H, m), 6.49 (2H, br. s), 4.31 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ),

- 3.99 (1H, d, J=16.8Hz), 3.86 及 3.84 (计 9H, 各 s),  
3.3-4.0 (6H, m), 1.5-3.1 (12H, m)  
红外吸收光谱  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  (KBr):  
2939、1636、1584、1464、1426、1329、1237、1128
- 5 质谱 (FAB)  $m/z$ : 673  $((M+H)^+)$   
元素分析 (作为  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  %)  
计算值: C:59.82, H:5.76, N:4.10, S:4.70, Cl:10.39  
实测值: C:60.20, H:6.14, N:4.04, S:4.54, Cl:10.38  
〔参考例 7〕
- 10 1 - {2 - [ (2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基) 吗啉 - 2 - 基] 乙基} 螺 [ 苯并 [c] 噻吩 - 1 (3H), 4' - 吡啶 ] - (2S) - 氧化物  
〔参考例 7(a)〕 2 - [ (2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基) 吗啉 - 2 - 基] 乙醛
- 15 将乙二酰氯 0.88ml (10.1 毫摩尔) 溶解于二氯甲烷 10ml 中, 在氮气环境中, 在  $-78^\circ\text{C}$  条件下滴加二甲基亚砜 0.79ml (11.1 毫摩尔) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液, 搅拌 30 分钟. 滴加参考例 6(e) 得到的 2 - [ (2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基) 吗啉 - 2 - 基] 乙醇 950mg (2.02 毫摩尔) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液, 搅拌 4 小时.
- 20 再加入三乙胺 2.24ml (16.2 毫摩尔), 在室温下搅拌 2 小时. 将反应液注入到水中, 用二氯甲烷萃取. 用水和饱和食盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥. 减压馏去溶剂, 采用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 二氯甲烷: 丙酮 = 23:2 ~ 21:4) 精制残渣, 得到目的化合物 878mg.  
〔 $\alpha$ 〕  $D^{24} + 36.15$  ( $c = 0.65$ , 甲醇)
- 25 核磁共振光谱 (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ :  
9.56 (1H, s), 6.90-7.80 (3H, m), 6.50 (2H, s), 3.40-4.60 (6H, m),  
3.85-3.87 (计 9H, 各 s), 2.70-3.05 (2H, m)  
红外吸收光谱  $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$  (KBr):  
2962、2930、2838、1723、1636、1585
- 30 质谱 (FAB)  $m/z$ : 468  $((M+H)^+)$   
〔参考例 7(b)〕 1 - {2 - [ (2R) - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基) 吗啉 - 2 - 基] 乙基} 螺 [ 苯并 [c] 噻吩 -

1(3H), 4'-吡啶] - (2S) - 氧化物

将参考例 7(a)得到的 2-[ (2R) - (3, 4- 二氯苯基) - 4- (3, 4, 5- 三甲氧基苯甲酰基)吗啉 - 2- 基] 乙醛 150mg(0.32 毫摩尔)和螺 [ 苯并[c]噻吩 - 1(3H), 4'-吡啶] - (2S) - 氧化物 盐酸盐 99mg(0.38 毫摩尔)溶解于甲醇 1ml 中, 加入分子筛 3A(粉末)100mg 和氟基硼氢化钠 209mg(3.33 毫摩尔), 在氮气环境中, 加热回流 8 小时。用硅藻土制品过滤反应液后, 将滤液注入到水中, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂, 采用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂: 二氯甲烷:甲醇 = 97:3~19:1)精制残渣, 得到目的化合物 184mg。各种光谱数据与参考例 6 合成的物质一致。

[ 实验例 1]

血管通透性亢进的抑制作用

使用健康正常的土拨鼠(体重 400g 左右, 哈特利(Hartley)雄性土拨鼠), 以泄漏的色素量作为指标考察对于 NK<sub>1</sub> 受体激动剂 substance P (SP)引起的血管通透性亢进的抑制作用。

在用戊巴比妥(30mg/kg, i. p.)麻醉的土拨鼠大腿静脉内投给色素(Evans blue: 40mg/kg), 然后直接静脉注射 SP(1μg/kg)引起血管通透性亢进。15 分钟后, 在氯仿麻醉下使土拨鼠致死, 按照 Harada 法(J. Pharm. Pharmacol. 23, 218(1971))测定泄漏到主要器官部位的色素量。将被测药物悬浊于 0.5% 的西黄蓍胶悬浊液中, 在 SP 引起病变 1 小时前口服, 通过被测药物给药组与非给药组的泄漏色素量求出其抑制作用。50% 抑制药用量(ID<sub>50</sub>)以及口服 3.3mg/kg 时的抑制率如表 1 所示。

[ 表 1]

表 1

| 被测药物       | ID <sub>50</sub> (mg/kg, p. o.) | 口服 3.3mg/kg 时的抑制率 (%) |
|------------|---------------------------------|-----------------------|
| 实施例 1 的化合物 | 5.1                             | 48.0                  |
| 实施例 2 的化合物 | -                               | 46.8                  |
| 化合物 A      | 10 以上                           | -                     |
| 化合物 C      | -                               | 44.1                  |

在体内  $NK_1$  受体拮抗试验中, 本发明的化合物与现有技术中的化合物 C 具有相同的活性。

#### [ 实验例 2 ]

##### 对气管收缩的抑制作用

5 使用健康正常的土拨鼠(体重 500g 左右, 哈特利(Hartley)雄性土拨鼠), 按照 Konzett-Roessler(Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. pharmacol. 195, 71(1940))的改良方法, 以气管内压作为指标考察对于  $NK_2$  受体激动剂  $[Nle^{10}] - NKA[4-10]$  引起的气管收缩的抑制作用。

10 给用戊巴比妥(30mg/kg, s.c.)麻醉的土拨鼠安装气管插管, 用弛肌抑制剂(gallamine 20mg/kg, i.v.)处理后, 迅速用恒体积呼吸泵(Ugo-Basile, 7025)进行 8ml/kg、60 次/分的人工换气。人工呼吸时的气管内压通过安装在气管插管支管上的压力传感器(日本光电, TP-200T)增幅、测量(日本光电, AP-601G), 记录于记录器(日本光电, WT-685G)。用阿托品(1mg/kg, i.v.)以及普萘洛尔(1mg/kg, i.v.)预处理, 5 分钟后于静脉内投给  $[Nle^{10}] - NKA[4-10]$  4 $\mu$ g/kg 引起气管收缩, 10 分钟以后测定气管内压。与实验例 1 同样调制被测药物, 在  $[Nle^{10}] - NKA[4-10]$  引起病变 1 小时前口服, 通过  
15 被测药物给药组和非给药组求出其抑制作用。50%抑制药用量(ID<sub>50</sub>)如表 2 所示。

(对于化合物 A, 由于在进行上述口服试验前采用静脉注射进行了试验, ID<sub>50</sub> 值为 10mg/kg 以上, 所以未进行口服试验。)

[ 表 2 ]

| 表 2        |                                 |
|------------|---------------------------------|
| 被测药物       | ID <sub>50</sub> (mg/kg, p. o.) |
| 实施例 1 的化合物 | 0.51                            |
| 实施例 2 的化合物 | 0.54                            |
| 化合物 C      | 35                              |

25 在体内的  $NK_2$  受体拮抗试验中, 本发明的化合物与现有技术中的化合物相比也具有显著优良的活性。

从上述表 1 和表 2 可知本发明的化合物对于  $NK_1$  受体以及  $NK_2$  受体两者均具有优良的拮抗作用。更具体的说, 本发明的化合物对于

NK<sub>1</sub>受体具有与现有技术相同程度的拮抗作用,而且对于NK<sub>2</sub>受体具有比现有技术更优良的拮抗作用。

〔制剂例 1〕

散剂

- 5 将实施例 1 的化合物 5g、乳糖 895g 以及玉米淀粉 100g 用混合机混合,得到散剂。每 1g 该散剂含有 5mg 实施例 1 的化合物。

〔制剂例 2〕

颗粒剂

- 10 将实施例 1 的化合物 5g、乳糖 865g 以及低取代度羟丙基纤维素 100g 混合后,加入 10% 羟丙基纤维素水溶液 300g 混练。将其挤出,用造粒机造粒,干燥,得到颗粒剂。每 1g 该颗粒剂含有 5mg 实施例 1 的化合物。

〔制剂例 3〕

胶囊剂

- 15 用 V 型混合机将实施例 1 的化合物 5g、乳糖 115g、玉米淀粉 58g 以及硬脂酸镁 2g 混合后,在每个 3 号胶囊中填充 180mg,得到胶囊剂。每 1g 该胶囊剂含有 5mg 实施例 1 的化合物。

〔制剂例 4〕

片剂

- 20 用混合机将实施例 1 的化合物 5g、乳糖 90g、玉米淀粉 34g、结晶纤维素 20g 以及硬脂酸镁 1g 混合后,用打片机打片,得到片剂。

工业实用性

- 25 由于本发明的新型光学活性亚砷衍生物的盐对于物质 P 以及神经激肽 A 受体具有优良的拮抗作用,而且毒性小,作为速激肽介导性疾病的预防药或治疗药是有效的。