

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D491/10

A61K 31/445

//



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 88109138.3

[45]授权公告日 1997 年 12 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1036653C

[22]申请日 88.10.5 [24]颁证日 97.9.27

[21]申请号 88109138.3

[30]优先权

[32]87.10.5 [33]JP[31]252104 / 87

[32]87.11.12[33]JP[31]286297 / 87

[32]88.4.5 [33]JP[31]84327 / 88

[73]专利权人 山之内制药株式会社

地址 日本国东京都

[72]发明人 塚本绅一 长冈均 白田真治

原田正富 日村隼也

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 王丽川

[56]参考文献

US4321379 1982. 1. 1 C07D491 / 10

审查员 穆森昌

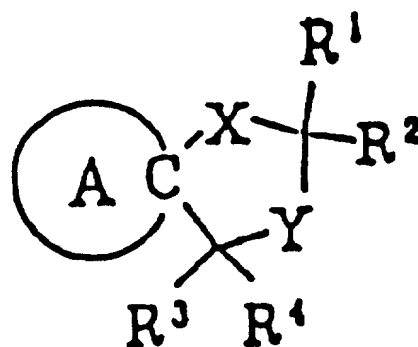
权利要求书 5 页 说明书 63 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含吡啶环的螺杂环化合物的制备方法

[57]摘要

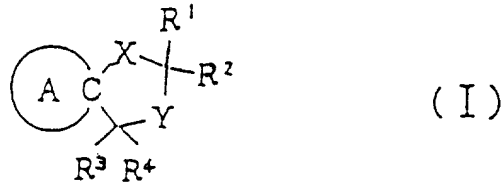
以下列通式表示的杂环螺环化合物及其盐的制备方法:

上述化合物作用于毒绳 碱乙酰胆碱受体, 由此活化中枢神经系中的乙酰胆碱神经功能。



权 利 要 求 书

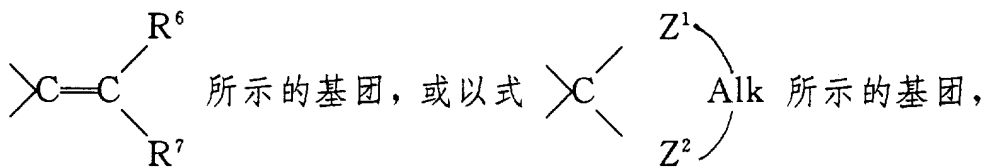
1. 式(I)化合物或式(I)化合物的盐的制备方法:



式中 AC 代表哌啶环, 其中氮原子可有选自 $\text{C}_1\text{---C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{---C}_2$ 烷酰基或 $\text{C}_1\text{---C}_4$ 烷氧基羰基的取代基, 以及哌啶环的氮原子可通过低级亚烷基桥连接到螺结构的公共碳原子以外的其它环碳原子上,

X: 氧原子或硫原子,

Y: 羰基 $\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---} \end{array} \right]$ 、以式 >CH---R^5 所示的基团, 以式



R^1, R^2 和 R^3 : 可相同的或不同的, 各自代表氢原子或 $\text{C}_1\text{---C}_2$ 烷基,

R^4 : 氢原子, $\text{C}_1\text{---C}_2$ 烷氧羰基,

R^5 : 卤原子, 羟基或 $\text{C}_1\text{---C}_2$ 烷氧基,

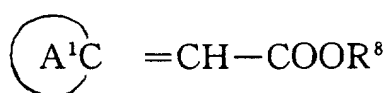
R^6 和 R^7 : 可相同或不同的, 各自代表氢原子或 $\text{C}_1\text{---C}_2$ 烷基,

Z^1 和 Z^2 : 可相同或不同的, 各自代表氧原子或硫原子,

Alk: $\text{C}_1\text{---C}_2$ 亚烷基

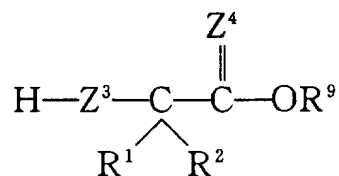
其特征在于:

a) 将以下结构式的化合物



式中 $\textcircled{\text{A}^1\text{C}}$ 代表哌啶环,其中氮原子可有选自 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷酰基、 C_1-C_2 烷氧羰基的取代基或可有氨基保护基团,哌啶环上的氮原子可通过低级亚烷基桥连接到螺结构的公共碳原子以外的其它环碳原子上; R^8 代表 C_1-C_2 烷基,

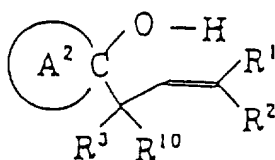
与以下结构式的化合物进行反应



式中 R^1 和 R^2 为相同或不同的,各代表氢原子或 C_1-C_2 烷基; R^9 代表 C_1-C_2 烷基; Z^3 代表氧原子或硫原子; Z^4 代表氧原子;

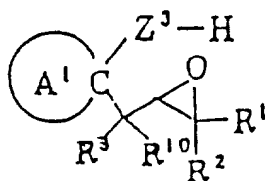
如果需要,除去氨基保护基;如果需要,按已知的方法制备成盐;
或

b) 将以下结构式的化合物与碘反应



式中 R^1, R^2 和 R^3 如上述所定义; $\textcircled{\text{A}^2\text{C}}$ 代表哌啶环,其中的氮原子可以有选自 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷酰基、 C_1-C_2 烷氧羰基的取代基,或有氨基的保护基团,且哌啶环上的氮原子可通过低级亚烷基桥连接到螺结构的公共碳原子以外的其它环碳原子上; R^{10} 代表氢原子或 C_1-C_2 烷基

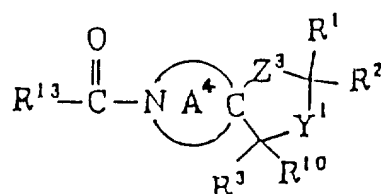
如果需要, 除去保护基团; 如果需要, 按已知的方法制备成盐;
c) 将以下结构式的化合物进行环构化反应



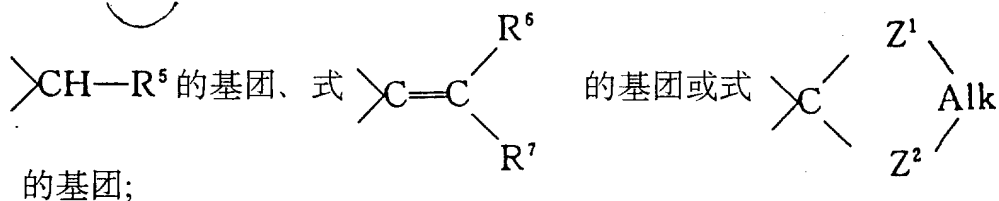
式中 A^1C 代表哌啶环, 其中氮原子可以有选自 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ 烷酰基、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ 烷氧羰基的取代基, 或有氨基保护基, 哌啶环上的氮原子可通过低级亚烷基桥连接到螺结构的公共碳原子以外的其它环碳原子上; R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^3 和 R^{10} 代表上述相同的定义

如果需要, 除去保护基; 如果需要, 按已知的方法制备成盐。

d) 将如下结构式的化合物进行还原反应



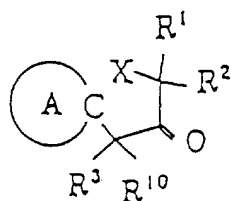
式中 NA^4C 代表哌啶环, 其中氮原子没有任何取代基, Y^1 代表式



R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^3 和 R^{10} 意义同上; R^{13} 为氢原子或 $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 烷基

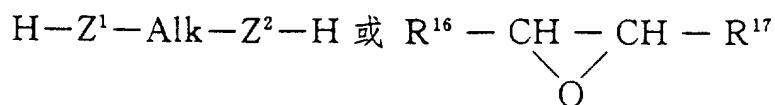
如果需要, 除去保护基; 如果需要, 按已知的方法制备成盐;

e) 将以下结构式的化合物



式中 $\textcircled{\text{AC}}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{10} 和 X 意义同上

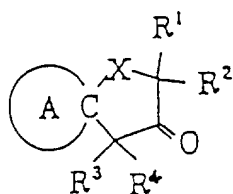
与以下结构式的化合物进行反应



式中 R^{16} 和 R^{17} 相同或不同地, 代表氢原子、甲基或乙基, Z^1 和 Z^2 意义同上

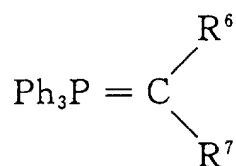
如果需要, 除去保护基团; 如果需要, 按已知的方法制备成盐;

f) 将以下结构式的化合物



式中 $\textcircled{\text{AC}}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 X 意义同上

与以下结构式的化合物进行反应



式中 R^6 和 R^7 意义同上

如果需要,除去保护基;如果需要,按已知的方法制备成盐。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于用相应的起始化合物制备化合物 2,8-二甲基-3-亚甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]-癸烷及其富马酸盐。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于用相应的起始化合物制备化合物 2-乙基-8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮及其富马酸盐或马来酸盐或草酸盐。

说明书

含哌啶环的螺杂环化合物的制备方法

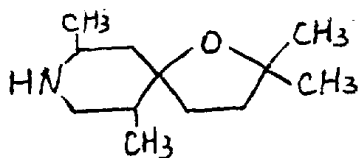
本发明是关于医药的,尤其有关作为由神经变性引起的疾病的预防治疗剂而有用的新型杂环螺环化合物及其盐以及它们的制法。

在中枢神经系统方面,乙酰胆碱是与认识机能、精神机能等有关的重要的神经传递物质。中枢胆碱功能低下会引起阿耳茨海默病、阿耳茨海默病型老年痴呆、亨廷顿舞蹈病、皮克病、晚发性运动障碍等等各种神经系统及精神病学上的病。在这些神经变性疾病中,尤其是有关记忆、认识等的核心症状被认为是由于中枢乙酰胆碱神经的功能低下所引起的。历来为了改善这种核心症状,一直试着用毒扁豆碱等乙酰胆碱酯酶抑制剂、胆碱和磷酸酯胆碱等乙酰胆碱前体及槟榔碱等乙酰胆碱受体激动剂[例如,参照平井俊策著的临床神经科学,1,200(1983)]。然而,不是未发现这些试验有任何治疗效果,就是即使发现了一些效果,但有副作用强或治疗范围狭等多个缺点。因而现在希望能有治疗上述疾病的有效的、副作用少的有选择性的乙酰胆碱神经机能激活药。

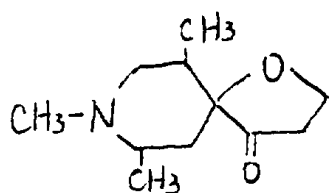
一方面,以下述通式(I)所示的本发明化合物是哌啶或具有特定的桥结构的哌啶与四氢呋喃或四氢化噻吩形成螺结构的化合物。作为具有这种骨架的化合物众所周知的有如 1-氧杂-8-氮螺杂[4.5]

癸烷骨架() (Chem. Abstr. 50 13899i), 而在本发明

化合物中还含有骨架本身是新型的化合物。并且,作为具有这种骨架的化合物,例如以

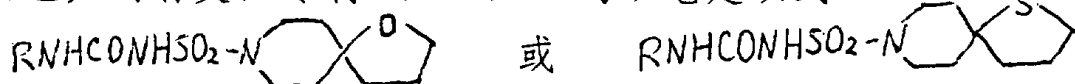


所示的化合物



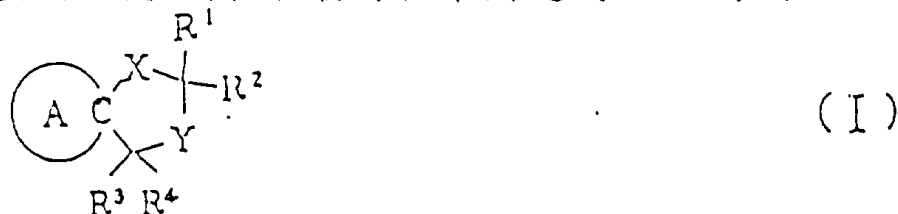
(Chem. Abstr. 70 96659r),

以 所示的化合物 (Chem. Abstr. 74 111879r) 等是已知的。还有作为与具有这种骨架的化合物有关连的专利, 已知的有美国专利 3,305,556 号, 它是以式



等表示的化合物为权利要求的。在这些文献、专利中, 一点也没有述及关于作为起因于神经变性的疾病的预防治疗剂的用途。

本发明所提供的化合物可由下列通式 (I) 表示。



[式中的记号有如下的意义。

A 环: 代表哌啶环, 其中氮原子可以被低级烷基、低级烷酰基或低级烷氧基羰基所取代, 和/或可通过低级亚烷基桥连接到螺结构的公共碳原子以外的其它环碳原子上,

X: 氧原子或硫原子。

Y: 羰基 $\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---} \end{array} \right]$, 硫羰基 $\left[\begin{array}{c} \text{S} \\ || \\ \text{---C---} \end{array} \right]$, 以式 ---CH---R^5 所示的

基, 以式 $\text{---C}=\text{C} \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \diagup \\ \text{R}^7 \end{array}$ 所示的基, 或以式 $\text{---C} \begin{array}{c} \text{Z}^1 \\ \diagup \\ \text{Z}^2 \end{array} \text{---Alk}$ 所示的基。

R^1, R^2 和 R^3 : 可相同或不同地, 为氢原子或低级烷基。

R^4 : 氢原子, 低级烷基, 羧基、低级烷氧羰基或低级链烷基。

R^5 : 卤原子, 羟基、巯基、低级烷氧基, 低级烷硫基、低级酰氧基 (低级 alkanoyloxygroup) 或低级酰硫基 (低级 alkanoylthiogroup)。

R^6 和 R^7 : 可相同或不同系氢原子或低级烷基。

Z^1 和 Z^2 : 可相同或不同系氧原子或硫原子。

Alk: 低级亚烷基。

以下详细描述本发明的化合物。

只要不是预先特别指定, 在本说明书的一般式的定义中“低级”这一用语指碳数 1 至 6 个的直链或支链碳链。

因此, 作为低级烷基具体例如可举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基等。

还有, 作为低级烷氧基可例举甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基(正戊氧基)、异戊氧基、叔戊氧基、新戊氧基、2-甲基丁氧基、1,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基等。

作为低级烷硫基是上述低级烷氧基中的氧原子变成硫原子所形成的, 具体地说有甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、新戊硫基、2-甲基丁硫基、1,2-二甲基丙硫基、1-乙基丙硫基、己硫基等。

作为低级烷氧羰基可例举甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、异戊氧羰基、新戊氧羰基、叔戊氧羰基、己氧羰基等由炭数 1~6 个的直链或支链状醇与羧基所成的酯基。

还有, 作为低级酰基可举碳数 1~6 个的直链或分支状的, 具体地有甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、三甲基乙酰基(特戊酰)基、己酰基等。

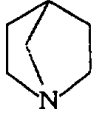
作为低级烷酰氧基具体可例举甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基、异戊酰氧基、三甲基乙酰氧基、己酰氧基等。

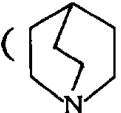
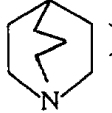
还有,“低级烷酰硫基”是相当于上述低级烷酰氧基中氧基氧原子被硫原子取代后成的基团,具体例有甲酰硫基、乙酰硫基、丙酰硫基、丁酰硫基、异丁酰硫基、戊酰硫基、异戊酰硫基、三甲基乙酰硫基、己酰硫基等。

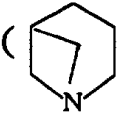
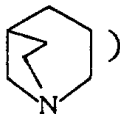
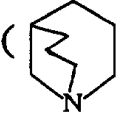
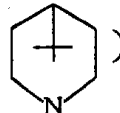
Alk 所指的低级亚烷基,以与 $\begin{array}{c} Z^1 - \\ \diagup C \diagdown \\ Z^2 - \end{array}$ 一起构成环的碳原子

数为 2 个或 3 个、可以在 1 个以上的该碳原子上有上述低级烷基取代结构的亚烷基为好,具体的可例举乙撑基、丙撑基、1 或 2-甲基乙撑基、1 或 2-乙基乙撑基、1 或 2-丙基乙撑基、1 或 2-异丙基乙撑基、1 或 2-丁基乙撑基、1,2-二甲基乙撑基、1,2-二乙基乙撑基、1-乙基-2-甲基乙撑基、2-乙基-1-甲基乙撑基、1 或 2 或 3-甲基丙撑基、1 或 2 或 3 乙基丙撑基、1 或 2 或 3-丙基丙撑基、1 或 2 或 3-异丙基丙撑基、1,2 或 1,3 或 2,3-二甲基丙撑基、1,2 或 1,3 或 2,3-二乙基丙撑基、1,2,3-三甲基丙撑基、1,2,3-三乙基丙撑基等为代表例。

卤原子无特别限定,氟、氯、溴、碘原子全部可列举。

A 环表示的“该哌啶环的氮原子与未螺合的任意碳原子可通过低级亚烷基桥连接到螺结构的公共碳原子以外的其它环碳原子上”指哌啶环的氮原子通过前述低级亚烷基与哌啶环的碳原子(未螺合的任意碳原子)桥连而形成的饱和二环。具体例可列举,1-氮杂双环[2,2,1]庚烷()、1-氮杂双环[2,2,2]辛烷(即奎宁环)

()、1-氮杂双环[3,2,2]壬烷()、1-氮杂双环[3,1,1]庚烷

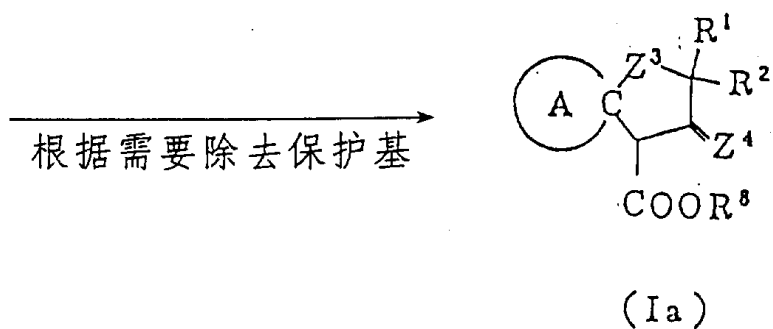
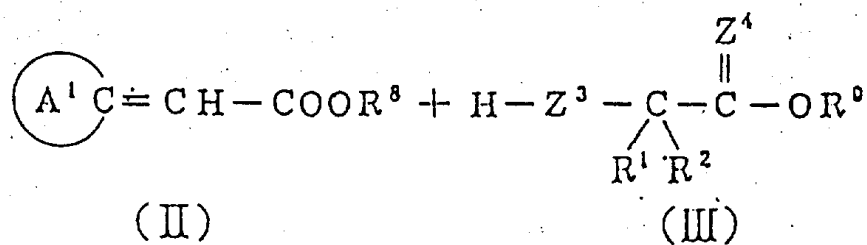
()、1-氮杂双环[3,2,1]辛烷()、1-氮杂双环[3,3,1]壬烷()、7,7-二甲基-1-氮杂双环[2,2,1]庚烷()等。

由通式(I)所示的本发明的化合物可形成盐。在本发明中包括化合物(I)的盐。作为这样的盐可列举与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸，甲酸、醋酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苹果酸、酒石酸、甲磺酸、乙磺酸等的有机酸，天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸的酸加成盐。

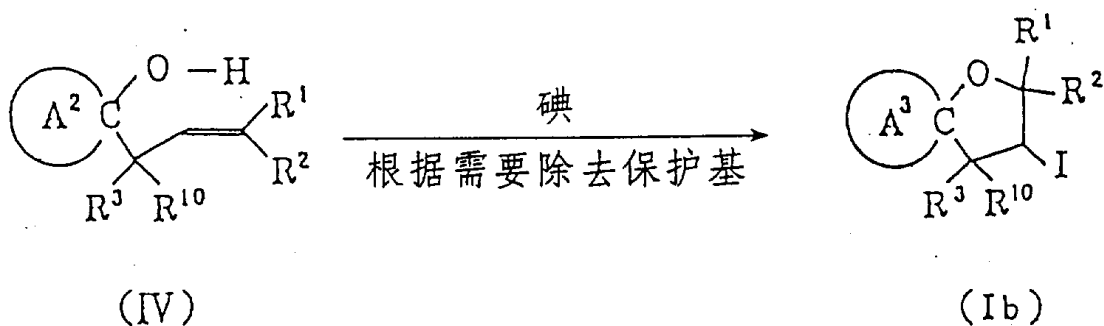
还有本发明的化合物根据取代基的种类不同，有含不对称碳原子或双链的情况，处于这样的化合物存在光学异构体、几何异构体。本发明的化合物中包括这些各种异构体的混合物或单种异构体。

(本说明书)包括本发明化合物(1)的制法。本发明的化合物(1)具有带有氮原子的杂环和氧杂烷环结合成螺的骨架，而且对杂环氮或氧杂环戊烷上用各种基团进行取代，考虑到这些化学结构的特点适用制取的合成方法便有好几种。

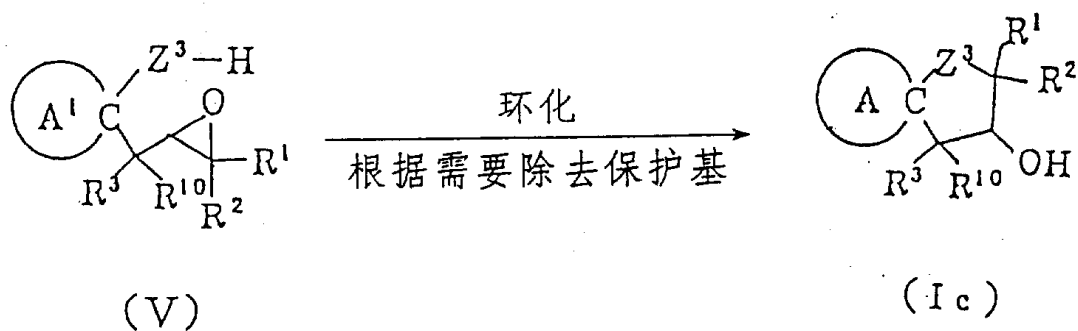
第一种制法



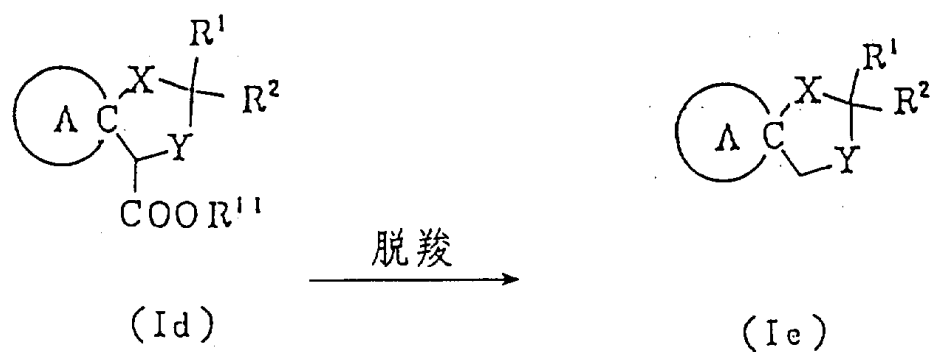
第二种制法



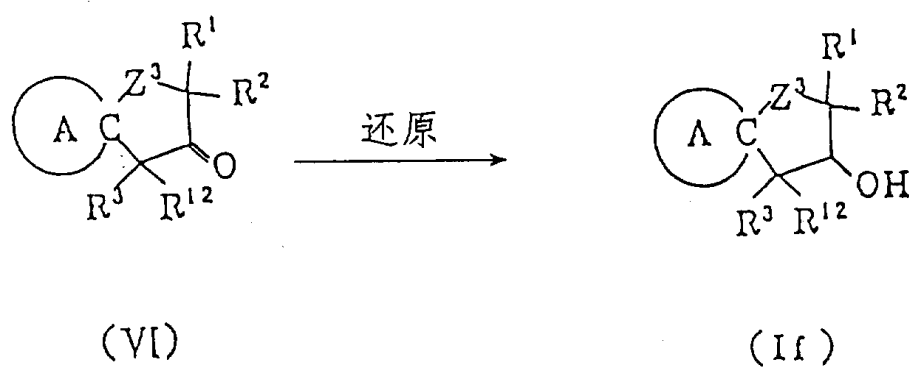
第三种制法



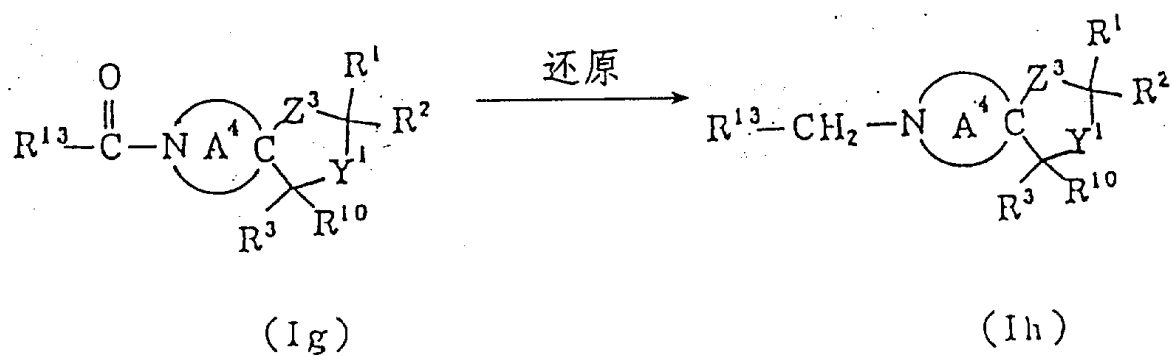
第四种制法



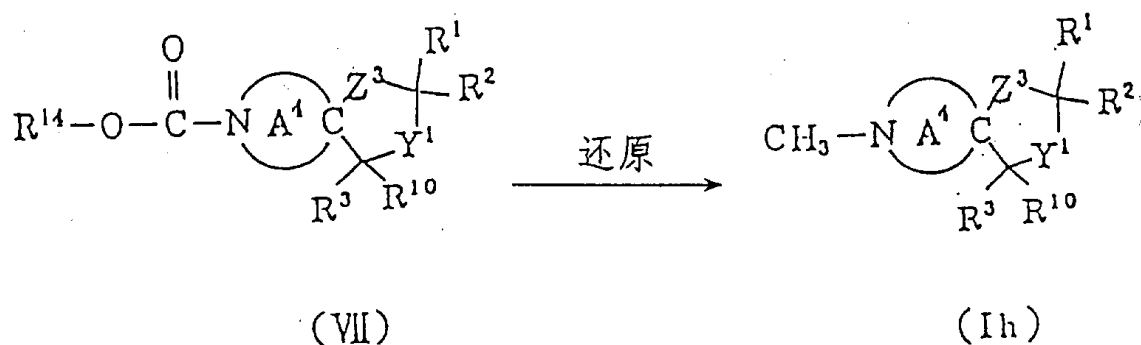
第五种制法



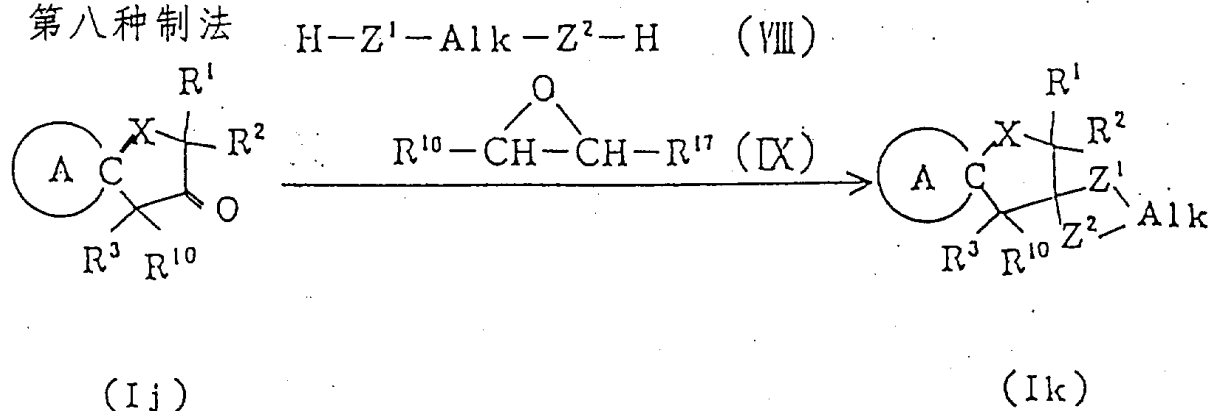
第六种制法



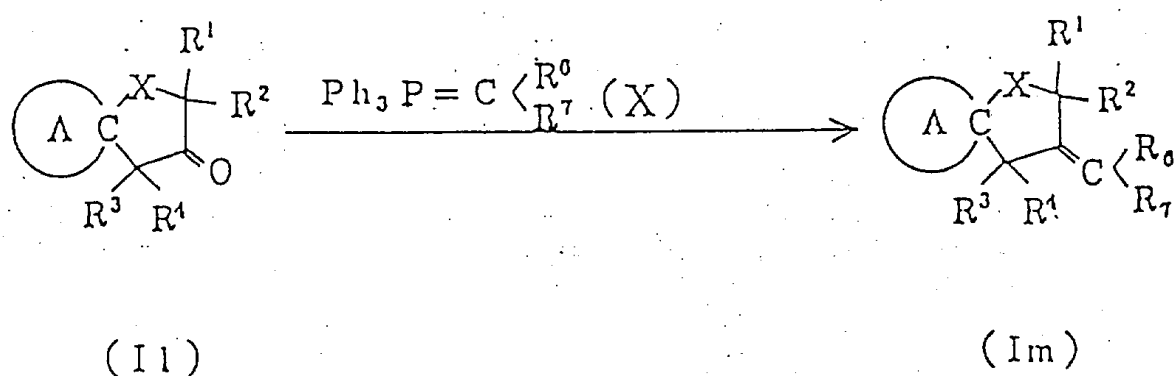
第七种制法



第八种制法



第九种制法



[上述反应式中, A 环, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、X、Y、Z¹、Z² 和 Alk 的意义同前, 其它的记号意义如下:

A¹ 环: 代表哌啶环, 其中氮原子可以被低级烷基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、或氨基的保护基所取代, 和/或可通过低级亚烷基桥连

接到螺结构的公共碳原子以外的其它环碳原子上；

A² 环：代表哌啶环，其中氮原子可以被低级烷基、低级烷酰氧基或氨基的保护基所取代，和/或可通过低级亚烷基桥连接到螺结构的公共碳原子以外的其它环碳原子上；

A³ 环：代表哌啶环，其中氮原子可以被低级烷酰基或低级烷酰氧基取代，和/或可通过低级亚烷基桥连接到螺结构的公共碳原子以外的其它环碳原子上；

A⁴ 环：作为环结构，氮原子为没有叔碳的哌啶环；

Y¹：以式 >CH-R^{15} 表示的基，以式 $\text{>C}=\text{C}\begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$ 表示的基

或以式 $\text{>C}\begin{matrix} \text{Z}^1 \\ \text{Z}^2 \end{matrix}\text{Alk}$ 表示的基；

Z³ 和 Z⁴：一样或不一样，是氧原子或硫原子；

R⁸ 和 R⁹：一样或不一样的低级烷基；

R¹⁰：氢原子或低级烷基；

R¹¹：氢原子或低级烷基；

R¹²：氢原子、低级烷基、羧基或低级烷氧羰基；

R¹³：氢原子或碳数 1~5 的低级烷基；

R¹⁴：低级烷基；

R¹⁵：羟基、巯基、低级烷氧基或低级烷硫基；

Ph：苯基；

R¹⁶和 R¹⁷：一样的或不一样的，氢原子或低级烷基。]

以下详述各种制法。

第 1 种制法

作为本发明化合物的制法有种种环化法。用通式(Ia)表示的化合物可以用以下的方法就是使以通式(Ⅱ)表示的杂环又醋酸酯和以

通式 (Ⅲ) 表示的羟基(或巯基)烷基羧酸[或硫代羧酸(thiocarboxylic acid)]酯进行缩合环化反应,并根据需要除去保护基以利于制备。

这个方法是通过使化合物(Ⅱ)和化合物(Ⅲ)的碱金属盐反应或使化合物(Ⅱ)和化合物(Ⅲ)在碱的存在下反应而进行的。化合物(Ⅱ)和化合物(Ⅲ)或其碱金属盐的用量可令各自大致等摩尔或一种稍稍过剩摩尔。反应在惰性有机溶剂中在冷却或室温下进行较为有利。作为所用的有机溶剂具体的例如可用二甲基亚砷、四氢呋喃、N、N-二甲基甲酰胺、苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等非质子系有机溶剂,特别好的溶剂是二甲基亚砷、四氢呋喃。化合物(Ⅲ)的碱金属盐可由化合物(Ⅲ)与氢氧化钠等碱最好在水条件下反应来制备。还有,在不用盐的场合下添加的碱可列举与制造盐用的碱同样的碱。

作为氨基的保护基有叔丁氧羰基等的尿烷型保护基,甲酰基、乙酰基、丙酰基等酰基型保护基,苄基、二苄甲基、三苄甲基等苄基型保护基等,一般只要是用作氨基保护基的任何一种都可以,氨基保护基的除去可依常法进行,尿烷型保护基是在酸或碱的存在下,酰基型保护基是在酸的存在下及苄基型保护基是通过催化还原来进行的。所用的酸可举盐酸、三氟醋酸、氢溴酸-醋酸等,碱可举氢氧化钠、氢氧化钾等。

再者,原料化合物(Ⅱ)如参考例 3 中所示的那样通过以下的方法即易于得到,即把带有保护基、低级烷基、低级烷酰基、低级烷氧羰基的氧杂环化合物和二烷基膦羧基醋酸低级烷基酯,在碱的存在下,冷却或室温下,在二甲氧基乙烷、二噁烷、四氢呋喃等的惰性溶剂中反应;或用通常的维梯希(Wittig)反应,在必要时除去保护基的方法。

第 2 种制法

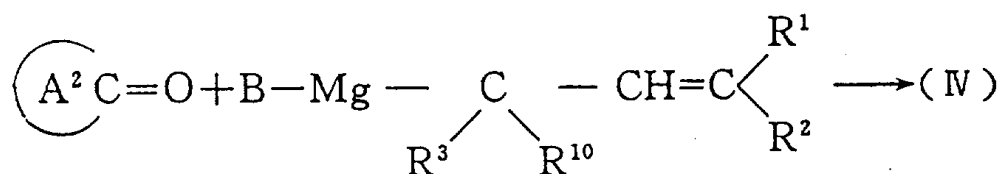
通式(Ib)所示的 3-碘杂环式螺环化合物可用碘处理通式(IV)所示的链烯基取代的杂环醇,接着根据需要去保护基的方法来制备。实施反应的有利条件是:

把化合物(IV)溶解在对反应惰性的有机溶剂中,加入多于化合物(IV)化学当量碘的溶解在碱水中的溶液,然后在冷却或室温下反应。

作为所用的有机溶剂可举出二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、苯、甲苯、二甲苯、二甲基亚砷等非质子系有机溶剂;此外作为碱可举出碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾等。

保护基的种类及其除去方法同第一种制法所述。

还有,在这个反应中的原料化合物(IV)是新型物质,照下述反应式中记载的那样,可以让氧杂环化合物与用常法从链烯基卤化物与镁所制得的格氏试剂作用而易得。



(式中, A^2 环, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{10} 的意义同上, B 是卤素原子。)

第 3 种制法

本发明化合物中通式(Ic)所示的化合物的制法为:将式(V)所表示的环氧化合物环化,接着按需除去保护基。

这个环化反应的进行是在对化合物(V)的反应惰性的有机溶剂溶液中在四氯化锡、四氯化钛或三氟化硼-乙醚络合物等的路易氏酸的存在下反应后加入碱。

作为有机溶剂,以二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、苯、甲苯、二甲苯、二甲基亚砷等非质子系有机溶剂为好。还有,碱只要能中和分去生成的盐酸和金属盐就行,三乙胺、三甲胺、吡啶、皮考啉、卢剔啶、二甲基苯胺等有机碱、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾等

无机碱中的任一种都可以。

该反应通常以冷却或室温下进行较为有利。

此外,保护基的种类和除去方法同第一种制法中所载。

第 4 种制法

通式(I e)表示的本发明化合物可以用常法使 4 位上是羧基或低级烷氧羰基的对应化合物(I d)脱羧制备。

脱羧反应可以在加酸后加热,最好在加热回流下进行。此外,当 4 位上是低级烷氧羰基时,也可以采用加入对化合物(I d)来说是等当量或过量的氯化钠在二甲基甲酰胺或二甲基亚砷等对反应惰性的有机溶剂中加热的方法。此外,第一种制法继续进行适用本法时,不必特地把第一种制法的产物分离,可以以酸性水溶液回流而得化合物(I e)。

第 5 种制法

本发明化合物有可能用还原方法制备。可接受还原基团的种类而采用各种方法。

第 5 种制法是将 3 位羰基化合物相应还原为 3 位羟基化合物(I f)。

这个方法在甲醇、乙醇、异丙醇等醇类,四氢呋喃、二噁烷等对反应惰性的溶剂中,加入可使 3 位羰基选择性还原的还原剂,例如硼氢化钠、氢氰化硼钠等氢化硼化合物后进行即可。反应温度设定为常温。

第 6 种制法

通式(I h)所示的 N-低级烷基化合物也可以通过 N-位上由低级烷羰基取代的原料化合物(I g)的还原来制备。

反应在乙醚、四氢呋喃、二噁烷等有机溶剂中进行。在经常使用的酰胺还原剂中,以氢化铝锂等氢化铝化合物还原为好。反应温度可定为室温或加热。

第 7 种制法

本发明化合物中用通式(I i)表示的 N-甲基化合物可用通式(VII)所示的 N-位被尿烷型的基团取代后的化合物的还原来制备。

在这个反应中用由氢化铝锂和硫酸制得的铝烷(AlH_3 , 氢化铝)较好, 在四氢呋喃、乙醚、二噁烷等有机溶剂中加入该还原剂, 然后在室温下或加热下进行处理。

第 8 种制法

由通式(I k)所示的环状酮缩醇可用常规合成环状酮缩醇类的方法制备。例如当用以通式(I j)表示的相应羰基化合物作原料时, 以二醇类、羟基链烷硫醇(hydroxyalkdanethiol)类或链烷二硫醇类(VIII)或环氧化合物(IX)与之作用可得化合物(I k)。

反应的进行是用一般反应的惰性有机溶剂, 特别是在适宜于共沸脱水的有机溶剂例如苯、甲苯、二甲苯等中, 用化合物(I j)和与其对应的等摩尔或过量摩尔的化合物(VIII)在酸催化剂的存在下, 最好一边在迪安-斯达克(Dean-Stark)共沸脱水装置等中一边脱水一边加热回流。这时, 酸催化剂可以用己二酸、草酸、吡啶盐酸盐等, 特别用对-甲苯磺酸更有利。此外, 在二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、乙醚、二噁烷、四氢呋喃等惰性溶剂中三氟化硼-乙醚络合物、四氯化锡等路易氏酸的存在下使之反应时, 不需特地脱水和加热即可获得所需产物。此外, 当以环氧化合物(IX)作原料时, 在通常的二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等惰性溶剂中在氯化亚锡或三氟化硼-乙醚络合物的存在下在常温或加温下使之反应, 或在四乙基溴化铵的存在下于高压釜中 $80\sim 150^\circ\text{C}$ 下反应即可以制备。

第 9 种制法

用通式(I m)所示的 3 位被烷叉基取代的化合物是将 3 位是羰基的对应化合物(I l)与相应的烷基三苯基膦(X)作用来制备的。

这个反应在不参与反应的有机溶剂例如二甲基亚砷、二甲基甲

酰胺、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、苯、甲苯、二甲苯等非质子系有机溶剂中使化合物(II)和与其大致等摩尔或过量摩尔的化合物(X)在冷却下或加热下反应较好。化合物(X)可以通过使对应的烷基三苯基磷卤化物在上述溶剂中与等摩尔或过量摩尔的碱在冷却下或加热来制备。合适的碱可举氢化钠,正丁基锂等为例。

其它制法

本发明化合物可采用上述之处的种种方法制备。

例如酯类可用相对应的羧酸或其活性衍生物与低级醇或低级烷基卤化物等的醇成份的活性衍生物,必要的话在缩合剂或碱的存在下进行反应等的常规酯化法来制备。相反,有游离羧基的本发明化合物可通过把对应的酯作原料进行常规水解法而易于制备。硫代羧酸及其酯类也可以同样地制备。

此外,3位是硫代羰基的化合物除上述第一种制法外可用五硫化磷或拉威尔松试剂(Lawelsson's reagent)(但此时以酰胺、酯不共存时使用为好)与3位是羰基的化合物作用来制备。

此外,对于N位被低级烷基取代的化合物可适用从对应的N-游离化合物出发使使用低级烷基卤化物的常规的N-烷基化反应,或可将低级烷醛在硼氢化钠、硼氢氰化钠等还原剂的共存下反应来制备。还有,N位被低级酰基取代的化合物可通过使低级链烷酸或其活性衍生物,必要的话在碱的存在下的常规酰胺化(方法)制备。

3位是巯基的化合物的本发明化合物的制备:即使带保护基的3位上为羟基的化合物,先将其成磺酸酯接着与硫代醋酸

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{CH}_3\text{C}-\text{SH}) \end{array}$$
等硫代羧酸作用,然后水解,根据需要再脱除保护基或采用第6种或第7种制法生成对应的N-烷基化合物。

3位是硫醚的化合物可用低级烷基卤化物或低级烷基磺酸酯(最好是对-甲苯磺酸酯)与上述所得到的3位是巯基的化合物或其

碱金属盐(当是巯基化合物时在碱的存在下)作用的常规方法来制备。

3 位是醚的化合物可用低级烷基碘化物等低级烷基卤化物在碱的存在下与即使带保护基的相应的 3 位为羟基的化合物反应来制备。如有必要则可去掉保护剂,或可采用第 6 或第 7 种制法而制得 N-烷基化合物后再制备。

这样制得的本发明化合物(I)可以以游离的形式或作为其盐而分离精制。盐可以用通常适用的成盐反应来制备。

分离、精制可采用分液、抽提、浓缩、结晶、过滤、重结晶、各种层析法等通常使用的化学操作来进行。

还有在本发明化合物中,如前述的那样,可以几何异构体、外消旋体、光学异构体、非对映(立体)异构体等异构体单独形式或作为混合物存在。几何异构体的分离和精制可通过采用适当的原料化合物或利用几何异构体相互间物理化学性质的差异来进行。还有光学异构体和非对映(立体)异构体可通过选用适当的原料化合物或一般的外消旋体分离法[例如用一般的光学活性酸(酒石酸)使成非对映(立体)异构体盐继之光学分割法等]和非对映(立体)异构体分离法(例如用分级结晶或层析法等分离)而成为纯的异构体。

还有,在上述第 1~9 种制法和其它制法中,在连续地进行其中几种制法的场合,即使是没有进行(有关)保护基的说明的制法,也可以在带保护基的状态下实施。

本发明的化合物(I)能通过作用于毒蝇蕈碱性乙酰胆碱受体,激活中枢神经系统乙酰胆碱神经机能。

在阿尔察默病患者的海马、扁桃体、大脑皮质中已发现胆碱乙酰转换酶、乙酰胆碱酯酶的有意义的减少[(Davies, p. Maloney A. J. F., Lancet, ii, 1043(1976)],此时因为在谷氨酸脱羧酶或酪氨酸羟化酶、多巴胺- β -羟化酶、一元胺酸化酶等中没有显著的变化,故推测

引起了在脑的广大部位中的乙酰胆碱神经系的机能低下 [Divies, P. Brain Res. 171, 319(1979)]。而且暗示出阿尔察默病和老年痴呆的记忆、认识损伤与乙酰胆碱神经脱落或机能低下密切相关 [Whitehouse, P. J. et al., Science 215, 1237, (1982), Perry, E. K. et al., Brit. Med. J. 2, 1457 (1978)]。

毒蝇蕈碱性乙酰胆碱受体可分类成二种亚类 M_1 、 M_2 (Trends Pharmacol. Sci. Supl. (1984))。

M_1 多分布在大脑皮质、海马、纹状体等除小脑外的中枢各部位和自主神经节等神经组织, M_2 多分布在小脑和平滑肌、心肌、腺等末梢组织 [Vickroy, T. W. et al., Fecl. Proc., 43 2785 (1984)]。从动物实验暗示出 M 与学习行为有关 [Canfield, M. P. C et al., J. Pharmacol. 35, 131 (1983)] 而 M 与心抑制、震颤等有关 (Mutschler, E., Lambrecht, G., Trends Pharmacol. Sci. Suppl., 39 (1983), Palacios, J. M. et al., Eur. J. Pharmacol. 125, 45 (1986))。

根据以上所说, 可以认为持有 M 选择性的毒蝇蕈碱性兴奋剂 (agonist) 有改善老年痴呆的记忆、认识损伤的可能性。

本发明的化合物是具有对 M_1 具有选择性的亲合性的, 可以利用来治疗中枢神经系的变性方面起因的疾病, 特别是由于乙酰胆碱机能低下引起的疾病, 例如阿尔察默病、阿尔察默病型老年痴呆、亨廷顿舞蹈病、皮克病、晚发性运动障害等疾病。

本发明化合物 (I) 的评价可通过用动物检测抗健忘作用、震颤惹起作用、使用大鼠大脑膜标品的与标示化合物结合的波及作用。以下记述方法的概略, 代表性的例子示于表 1 中。

1) 对大鼠的东莨菪碱诱发记忆障碍的改善。

东莨菪碱诱发记忆障碍的改善是用以 Jarvik 等的方法 (Jarvik, M. E et al., Psychol. Rep. 21, 221 (1967)) 为标准的型受动回避

试验,测定东莨菪碱溴化氢 1mg/kg 经腹腔给药对大鼠的记忆障碍的改善效果。与东莨菪碱溴化氢投药的同时该(试验)化合物经皮下投药。

2)引起小白鼠的震颤作用

把该化合物经皮下投药,求出发现震颤的最少用量。

3)对受体结合的作用

[3H]pirenzepine 对于大鼠大脑皮质 M 受体的结合作用研究是用把瓦特生等(Watsons)的方法 [Watson, M. et al., Life Science 31, 2019(1982)]改变一部分的方法, [3H]奎宁环基苄化物(QNB)对大鼠小脑 M₂ 受体的结合研究是用 Yamamura 和 Snyder 的方法 [(Yamamura, H. I., Snyder, S. H., Proc. Natl. Acad. Sci. V. S. A., 71(5), (1974)]为标准测定的。

化合物	表 1 行动作用量 mg/kg. SC		受体结合 IC ₅₀ (μ N)	
	抗东莨菪碱 诱发记忆障碍	引起震颤 作用	pirezepine	QNB
实施例 5	0.5	>30	3.32	25.1
实施例 15	0.03	>30	0.37	2.14
实施例 22	0.03	>30	0.039	0.71
实施例 29	0.03	>30	0.048	0.64
实施例 33	0.03	>30	0.017	0.31
实施例 36	0.3	>30	1.26	8.96
氧代 1,4-二吡咯烷-2-丁炔 (oxotremoeine)	0.2	0.2	0.068	0.0049
槟榔碱	2.5	5	0.85	0.73

如上表中明确表明,本发明的化合物有出色的抗健忘作用及引起震颤作用。

本发明化合物(I)可以原样使用,也可以与药理方面允许的恰

当的载体、赋形剂、稀释剂混合以粉剂、粒剂、片剂、胶囊剂、注射剂（静脉内、皮下、肌肉内）、栓剂等的形式经口腔或不经口腔服药。

本发明化合物(I)的服药量按化合物(I)的种类、服药患者的年令、体重、症状或投药途径等的不同而异。例如对于成人的服药量，注射用约为 0.001 ~ 10mg，最好是 0.01 ~ 0.1mg，(一次用药量)经口腔服用，约 0.05 ~ 500mg，最好是 0.1 ~ 10mg (一次服药量)，每日 1 ~ 3 次。

为更详细地说明本发明记述以下实施例。而本发明原料化合物中也含有新化合物。其制法附于参考例中。

实施例 1



在装有温度计、滴液漏斗、氯化钙管的三口烧瓶中加入 60% 油性氢化钠 4 克，用己烷洗去油分。加入干燥的乙醚 150ml，搅拌。在 5 ~ 10℃ 下加入乳酸乙酯为 11.8 克的乙醚溶液 50ml，在室温下搅拌约 3 小时则停止产生氢气。在减压下蒸馏掉乙醚，加二甲基亚砜 80ml。把该二甲基亚砜溶液冷却到约 15℃，加 1-甲基-4-吡啶叉乙酸乙酯 18.3 克。在室温下搅拌约 20 小时。将反应混合物注入 200ml 冰水中，滴入浓盐酸至溶液的酸性(pH)达到约 4，接着加入碳酸氢钠使成弱碱性(pH ~ 8)。把氯化钠加入该水溶液达饱和，用氯仿 300ml 萃取 3 次，把合起来的氯仿溶液用饱和食盐水洗后用无水硫酸镁干燥，在减压下蒸馏掉氯仿。得到含二甲基亚砜多量的油状混合物 16 克。把它吸附于硅胶层析柱上，用氯仿-甲醇-浓氨水(容积比 10G : 1 : 0.1)混合溶液洗提而得 2.9 克 2,8-二甲基-3-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷-4-羧酸乙酯(固体)。

理化性状:

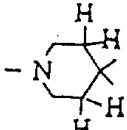
质谱分析值(m/z): 255, 181, 136

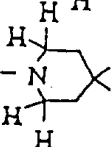
红外吸收光谱(KBr)cm :

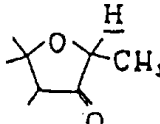
3500[宽峰], 1672, 1552

核磁共振谱[CDCl₃(重氯仿), TMS(四甲基硅烷)内标] δ ppm;

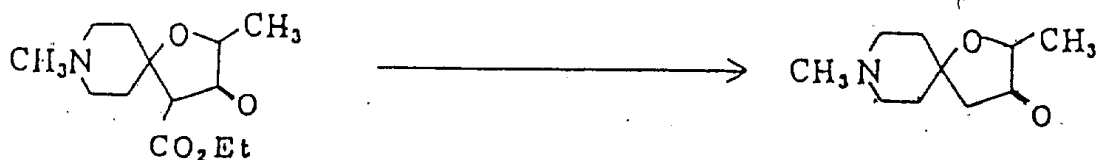
1.16~1.48 (m, 6H, -OCH₂CH₂CH₃, C-CH₃)

1.7~2.0 (m, 4H, ) , 2.32 (s, 3H, CH₃N<)

2.3~2.8 (m, 4H, ) ,

4.0~4.2 (m, 3H, -OCH₂CH₃, )

实施例 2



把 2,8-二甲基-3-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷-4-羧酸乙酯 3.08 克溶解于 50ml 1N 盐酸水溶液中, 回流 8 小时。放冷后用冰浴冷却, 加入 20% 氢氧化钠水溶液使成碱性。用氯仿(约 80ml)萃取 3 次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗, 用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸馏掉溶剂, 此时得 2 克黄色残留物。将其吸附于硅胶层析柱, 用氯仿-甲醇(体积比 20:1)洗提得 1.8 克 2,8-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]-癸-3-酮(油状)。把它溶于乙醚中, 加入盐酸乙醇而得相应的盐酸盐结晶。

理化性状:

熔点 179~181°C (分解)

元素分析值 (C₁₀H₁₈NO₂Cl)

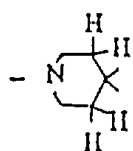
	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	54.67	8.26	6.38	16.14
实验值	54.40	8.27	6.31	16.35

质谱分析值 (m/z): 183, 110

红外吸收谱 (KBr)cm : 3500(宽峰), 2400~2700, 1754

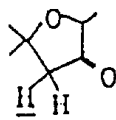
核磁共振谱 (CDCl, TMS 内标)δppm:

1.30 (d, 3 H, J=7.2 Hz, C-CH₃), 1.8~2.5 (m, 4 H,



),

2.48 (s, 2 H,



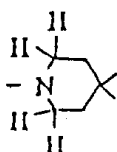
),

2.80 (d,

3 H, J=5.4 Hz, CH₃-N⁺),

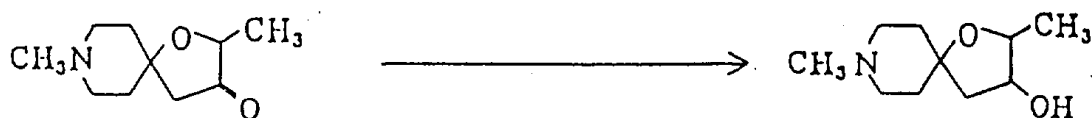


3.0~3.5 (m, 4 H, -N-), 3.98 (q, 1 H,



J=7.2 Hz, >CH-CH₃)

实施例 3



把 2,8-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-3-酮 200mg 溶于 7ml 乙醇中, 在室温下加入硼氢化钠 25mg。在室温下搅拌 2 小时。用冰水冷却反应混合物后加入 6N 盐酸水溶液使成酸性(约 pH4), 取下冰水浴, 搅拌 20 分钟后在减压下蒸馏去乙醇。把残留物装于硅胶层析柱, 用氯仿-甲醇-浓氨水(体积比 5:1:0.1)洗提而得 200mg 3-羟基-2,8-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷(油状)。把它溶于乙醚

中,加盐酸乙醇得相应盐酸盐(白色结晶)。

理化性状:

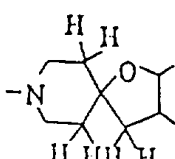
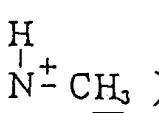
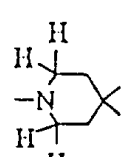
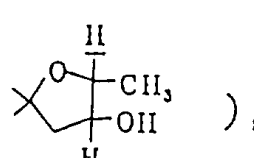
熔点 174~178°C

元素分析值(作为 $C_{10}H_{20}NO_2Cl$)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	54.17	9.09	6.32	15.99
实验值	53.90	9.22	6.27	16.05

质谱分析值(m/z): 185, 168, 110

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内标) δ ppm:

1.25 (m, 3H, C-CH₃), 1.6~2.6 (m, 6H, ) , 3.74 (d, 3H, J=4.5 Hz, ) ,
3.0~3.4 (m, 4H, ) , 3.8~4.3 (m, 2H, ) ,

实施例 4



把 730mg 2,8-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-3-酮, 2.25ml 乙二醇, 836mg 对甲苯磺酸一结晶水化物加入 30ml 苯中, 用迪安·斯达克共沸脱水装置边脱水, 边搅拌 3 小时。把反应混合物注入

30ml 含 1.26g 碳酸氢钠的水溶液中，用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥，在减压下蒸馏去氯仿。残留物吸附于硅胶层析柱，用氯仿-甲醇-浓氨水(容积比 20 : 1 : 0.1)使之洗提出而得到 640mg 10, 14-二甲基-1,4,13-三氧杂-10-氮杂螺[4.1.5.2]十四烷(油状)。把它溶于异丙醇中，滴入马来酸的异丙醇溶液作成对应的马来酸盐，用二氯甲烷-乙醚进行重结晶。

物理化学特性

熔点 106~108 °C

元素分析值(作为 $C_{16}H_{25}NO_7$)

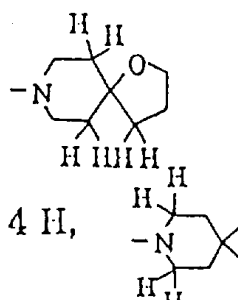
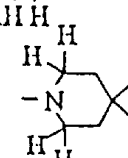
	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	55.97	7.34	4.08
实验值	55.81	7.14	4.04

质谱分析值(m/z): 227, 182, 110

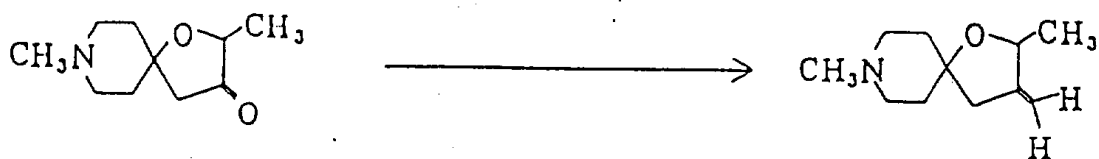
红外吸收光谱 (KBr)cm : 3500, 2960, 2710, 1590

核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内标) δ ppm:

1.15 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, C-CH₃), 1.9~2.1 (m, 6H,

, 2.78 (s, 3H, CH₃N<), 3.0~3.5 (m, 4H, ), 3.8~3.1 (m, 5H, -O $\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}$ -, -O- $\underline{\text{CH}_2}$ -
 $\times 2$), 6.28 (s, 2H, $\underline{\text{HC}}=\text{C}< \times 2$)

实施例 5



取 272mg 油性氢化钠 (60%) 放于烧瓶内, 在氩气流中用正己烷洗去油分再在减压下蒸馏去正己烷。加入二甲基亚砷 8ml, 在 60~70℃ 下加热约 1 小时。把这样所得的淡绿色溶液用冰冷却, 加入甲基三苯基溴化磷 2.43g。加热至约 40℃, 固体即溶解成黄赤色溶液。冷却至约 30℃, 加入 2,8-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-酮 590mg, 在室温下搅拌约 2 小时。把反应混合物注入 50ml 的冰水中, 用氯仿萃取。用饱和食盐水洗萃取液再用无水硫酸镁干燥之, 在减压下蒸馏去氯仿。残留物装至硅胶层析柱用氯仿-甲醇 (体积比 10:1) 洗提而得 320mg 2,8-二甲基-3-亚甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (油状)。把它溶于乙醚中, 加盐酸-乙醇而得相应的盐酸盐结晶。

理化性状:

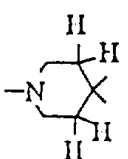
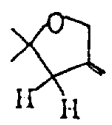
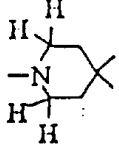
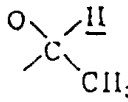
熔点 190~191 °C

元素分析值 (作为 $C_{11}H_{20}NOCl + 0.3H_2O$)

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	59.21	9.31	6.27
实验值	59.10	9.07	6.29

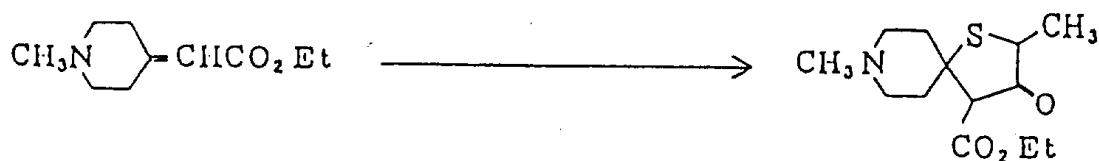
质谱分析值 (m/z): 181, 166, 96

核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内部标准) δ ppm:

1.30 (d, 3H, $J=5.4\text{ Hz}$, C-CH₃), 1.6~2.4 (m, 4H, ) , 2.56 (m, 2H, ) , 2.76 (s, 3H, CH₃-N<), 2.9~3.5 (m, 4H, ) , 4.45 (m, 1H, ) , 4.89 (m, 1H, =C<)), 5.02 (m, 1H, =C<))

同样可得富马酸盐。(熔点:104~6 °C)

实施例 6



用与实施例 1 同样的方法,即在带温度计、滴液漏斗、氯化钙管的三口烧瓶中加入 1.04g 的 60% 油性氢氧化钠,用己烷洗涤油分。加 35ml 干燥乙醚,搅拌。在 5~10°C 下加入硫代乳酸甲酯 3.2g 的 15ml 乙醚溶液。在 5~10°C 下再加入 20ml 甲醇。在室温下搅拌约 30 分钟。在减压下蒸馏去乙醚和甲醇。加入 20ml 二甲基亚砜。把这个二甲基亚砜溶液冷却到约 15°C,加 4.76g 1-甲基-4-哌啶叉乙酸乙酯。在室温下搅拌约 20 小时。把反应混合物注入至 100ml 冰水中,加浓盐酸使成酸性(pH $\leq$ 4)。接着加入碳酸氢钠使成弱碱性(pH $\leq$ 8)。用 150ml 氯仿萃取该溶液 3 次。合起来的氯仿层用饱和食盐水洗后用无水硫酸镁干燥之。减压蒸掉氯仿得橙红色油状物 7.84 克。将其装至硅胶层析柱上用氯仿-甲醇-浓氨水(体积比 30:1:0.1)混合溶液洗提得 1.89g 2,8-二甲基-3-氧合-1-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-羧酸乙酯(固体)。溶解于乙醚,用盐酸-乙醇处理即得相应的

盐酸盐。

理化性状：

熔点 161~164 °C

元素分析值 (作为 $C_{13}H_{22}NO_3SCl + 0.8H_2O$)

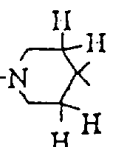
	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	48.45	7.38	4.35
实验值	48.50	7.01	4.32

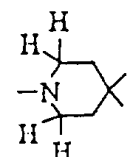
质谱分析值(m/z): 271, 238, 225, 197.

红外吸收光谱 (KBr)cm : 3540, 3470, 1660, 1620.

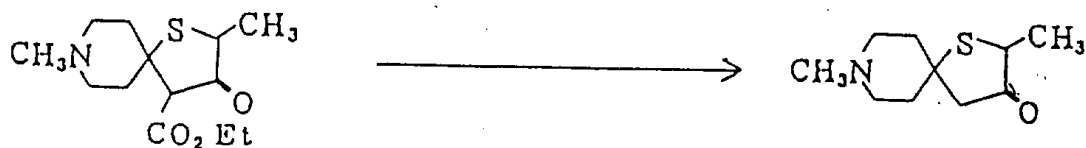
核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内标)

δ ppm : 1.50 (t, 3 H, $J=7.2$ Hz, $-OCH_2CH_3$), 1.54
(d, 3 H, $J=7.2$ Hz, $>CH-CH_3$), 1.7~2.0 (m,

4 H, $-N$ ), 2.78 (s, 3 H, $CH_3-N<$),

2.9~3.6 (m, 4 H, ), 4.19 (q, 1 H,

$J=7.2$ Hz, $S-CH-CH_3$), 4.44 (q, 2 H, $J=7.2$
Hz, $-OCH_2CH_3$)



与实施例 2 同样, 合成 2,8-二甲基-1-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-酮 (油状) 再作成盐酸盐。

理化性状:

熔点 210~213 °C

元素分析值 $[C_{10}H_{18}NOSCl(0.5H_2O)]$

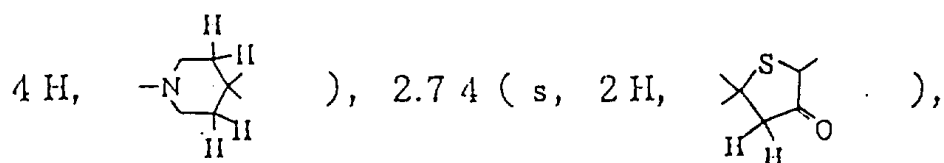
	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	49.07	7.82	5.72
实验值	49.15	7.63	5.77

质谱分析值(m/z): 199, 166, 110

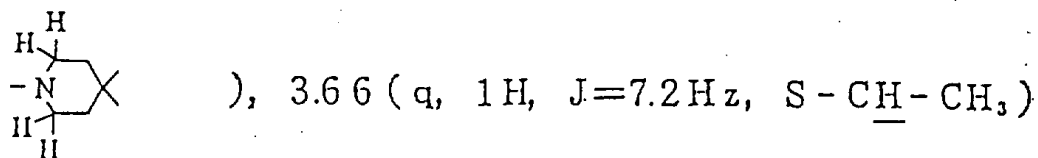
红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3500, 2950, 2700, 1736

核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内标)

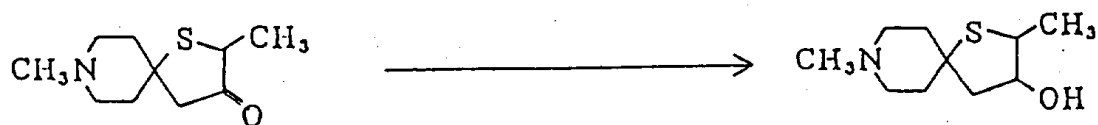
δ ppm: 1.44 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, C-CH₃), 1.9~2.8 (m,



2.80 (s, 3H, CH₃-N<), 2.9~3.5 (m, 4H,



实施例 8



与实施例 3 同样, 合成 3-羟基-2,8-二甲基-1-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(油状), 再作成盐酸盐。

理化性状:

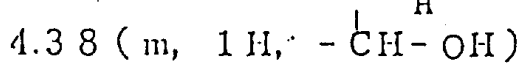
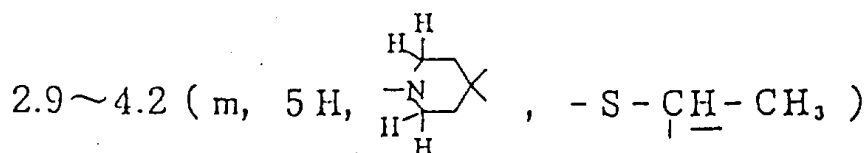
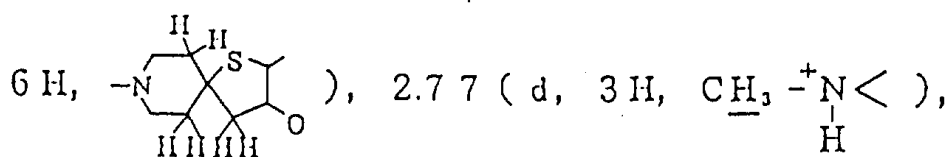
熔点 $225 \sim 229^{\circ}\text{C}$

质谱分析值(m/z): 201, 168, 110

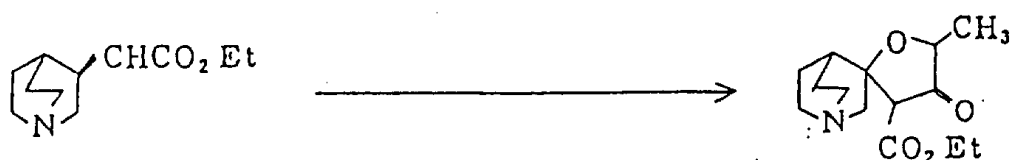
红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3400, 2970, 2930, 2700.

核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标) δppm :

$\delta\text{ ppm}$: 1.32 (d, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$, C- CH_3), 1.8~2.7 (m,



实施例 9

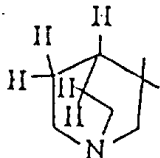


与实施例 1 同样进行用 3-奎宁环亚基乙酸乙酯(ethyl 3-quinuclidylideneacetate)代替 1-甲基-4-哌啶叉乙酸乙酯合成 5'-甲基-4-氧合螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'-氧杂烷环]-3'-羧酸乙酯。

质谱分析值(m/z): 268, 267, 221, 194, 166

红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3480, 2990~2890, 1745, 1675

核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

δ ppm: 1.30 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.43 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3)-\text{CH}_3$), 1.5~2.2 (m, 5H, ) , 2.6~3.05 (m, 6H, $>\text{N}-\text{CH}_2-\times 3$), 4.04~4.32 (m, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3)-\text{CH}_3$)

实施例 10



与实施例 2 同样, 合成 4'5'-二氢-5'-甲基螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃]-4'-酮, 溶于乙醚, 加盐酸-乙醇而得相应的盐酸盐。

理化性状:

熔点 $188\sim 190^\circ\text{C}$ (分解)

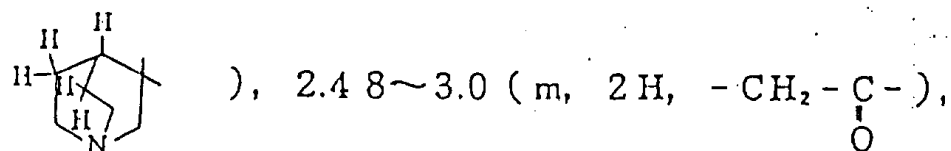
元素分析值 ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}$)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	57.02	7.83	6.04	15.30
实验值	56.72	7.76	5.95	15.28

质谱分析值 (m/z): 195, 138, 96

核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

δ ppm : 1.33 (m, 3H, C-CH₃), 1.65~2.60 (m, 5H,



3.2~3.7 (m, 6H, N-CH₂ × 3)

3.85~4.25 (m, 1H, O-CH-CH₃)

实施例 11



与实施例 3 同样进行, 合成 4'-羟基-5'-甲基螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'-氧杂环烷], 溶于乙醚后, 加盐酸乙醇而得相应的盐酸盐。

理化性状:

熔点 162~166 °C

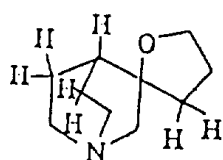
元素分析值[C₁₁H₂₀NO₂Cl(0.2H₂O)]

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	55.66	8.62	5.90
实验值	55.77	8.58	5.93

质谱分析值(m/z): 197, 180, 139

核磁共振谱 (CDCl₃, TMS 内标)

δ ppm : 1.1~1.3 (m, 3H, C-CH₃), 1.5~2.6 (m, 7H,



), 3.5~3.6 (m, 6H, >N-CH₂- × 3),

3.8~4.35 (m, 2H, -O- $\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-$)

参考例 1



1-乙酰基-4-哌啶酮 19.4g 溶于乙醚(80ml)和四氢呋喃(40ml)的混合液中。以常规法将巴豆基氯和镁制成 0.5 摩尔的格氏试剂 275ml 在 10℃ 以下慢慢滴入其中。在室温下搅拌过夜该混合液后用冰水冷却。慢慢加入饱和氯化铵水 100ml 以分离有机层。用氯仿萃取水层。有机层浓缩后吸附于硅胶层析柱。用含 3% 甲醇的醋酸乙基-正-己烷(1:1)的混合液洗提。而得 16.9g 1-乙酰基-4-羟基-4-(1-甲基-2-丙烯基)哌啶, 为油状物。

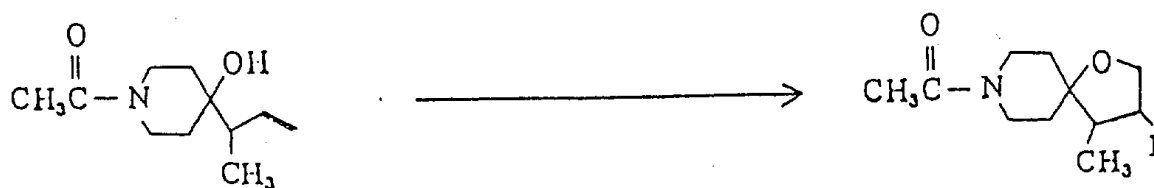
核磁共振谱 (CDCl₃, TMS 内标)

δ ppm : 1.04 (d, 3H, $\text{>CH}-\underline{\text{CH}_3}$), 2.10 (s, 3H, $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 2.0~2.3 (m, 1H, $\text{>}\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\underline{\text{H}}$), 5.0~5.24 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{C}<\underset{\text{H}}{\text{H}}$), 5.6~6.0 (m, 1H, $-\underset{\text{H}}{\text{CH}}=\text{CH}_2$)

红外吸收光谱[NEET] cm^{-1} : 3436, 2988, 1622, 1278, 1250
 质谱分析值(m/z):

197(M^+), 180, 154, 142

实施例 12



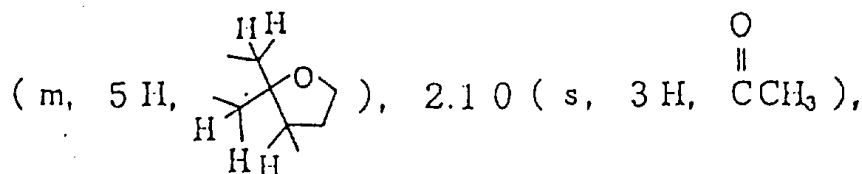
把 1-乙酰基-4-羟基-4-(1-甲基-2-丙烯基)吡啶 1.78g 溶解于二氯甲烷 60ml 中并用冰水冷却之。加入 24ml 水后在搅拌下加碳酸氢钠 1.51 克、碘 3.45 克。在冰水冷却下搅拌 10 分钟，随后在室温下搅拌 4 小时，分离有机层和水层，用二氯甲烷萃取水层 3 次。合并有机层后干燥，然后蒸掉溶剂。残留物吸附于硅胶层析柱，用含 3% 甲醇的醋酸乙酯-正己烷(1:1)混合液洗提，即得 8-乙酰基-3-碘代-4-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷非对映异构体的混合物 1.55g。由乙醚和正己烷的混合物使其结晶，可得一个纯的异构体。熔点 135 ~ 137 $^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析值 ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{I}$)

	C(%)	H(%)	N(%)	I(%)
理论值	40.88	5.61	4.33	39.27
实验值	40.79	5.50	4.22	39.46

核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标) δ ppm:

δ ppm : 1.06 (d, 3 H, $J = 5.4 \text{ Hz}$, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.3~2.0

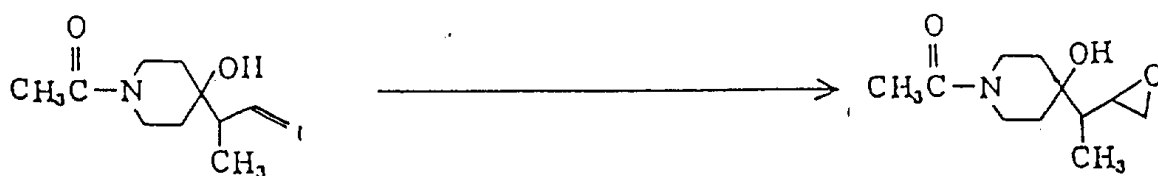


2.6~3.1 (m, 1 H, $>\text{C}(\text{I})-\text{H}$), 3.2~4.7 (m, 6 H, $>\text{N}-\text{CH}_2-\times 2, -\text{O}-\text{CH}_2-$)

红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 1642, 1456, 1428, 1028.

质谱分析值 (m/z): FAB—MS 324

参考例 2



把 4.76g 1-乙酰基-4-羟基-4-(1-甲基-2-丙烯基)哌啶溶于 50ml 二氯甲烷中, 加入间氯过苯甲酸 60g。在室温下搅拌 3 日后滤去不溶物。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液洗 5 次。把水层合并后再次用二氯甲烷萃取。把全部有机层合并干燥后蒸馏掉溶剂。残留物用 300ml 硅胶作柱层析。用氯仿或含有 2% 甲醇的氯仿洗提而分离出二种非对映(立体)异构体产物。用薄板层析(TLC)得到极性较小的非对映(立体)异构体(A) 1.62g, 极性较大的非对映(立体)异构体(B) 1.66g, 及两者的混合物 0.14g 分离产物均为非晶体。

1-乙酰基-4-羟基-4-[1-(2-环氧乙烷基)乙基]哌啶 (A) 的理化性状:

核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

质谱分析值(m/z): 213(M^+), 195, 170, 142, 124

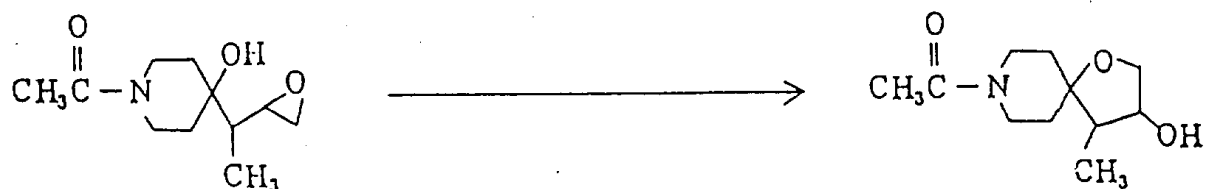
1-乙酰基-4-羟基-4-[1-(2-环氧乙烷基)乙基]哌啶 (B) 的理化性状:

核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内标)

δ ppm : 1.0 (d, 3 H, $CH-CH_3$), 1.24 (m, 1 H, $CH_3\overset{|}{C}-\underline{H}$),
 1.7 (m, 4 H, $-N\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \end{array}$), 2.1 (s, 3 H, CH_3CO),
 2.48 (m, 1 H, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \end{array}$), 2.8 (m, 2 H, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$)

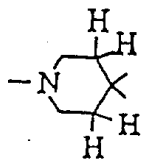
质谱分析值(m/z): 213(M^+), 170, 142, 124

实施例 13



把 1.2g 1-乙酰基-4-羟基-4-[1-(2-环氧乙烷基)乙基]哌啶 (B) 溶于 80ml 二氯甲烷, 冷却至 -40°C , 加 1.77g 四氯化锡后在室温下搅拌 2 日。用冰冷却反应混合物, 加三乙胺 2ml。减压浓缩后残留物作硅胶层析。用含有 1%~5% 甲醇的氯仿洗提, 可得无定形非对映(立体)异构体的 8-乙酰基-3-羟基-4-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (B) 0.83g。

核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内标)

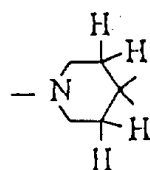
δ ppm : 1.0 (d, 3H, CH-CH₃), 1.3~2.0 (5H, ,
 $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$), 2.08 (s, 3H, CH₃CO)

质谱分析值(m/z): 213(M⁺), 195, 182, 170, 124

对参考例 2 产物的非对映(立体)异构体(A)也进行同样操作, 可得 8-乙酰基-3-羟基-4-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (A)。

核磁共振谱 (CDCl₃, TMS 内标)

δ ppm : 1.02 (d, 3H, CH-CH₃), 1.3~2.1 (m, 5H,

, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$), 2.20 (s, 3H, CH₃CO)

质谱分析值(m/z): 213(M⁺), 195, 182, 170, 124

实施例 14

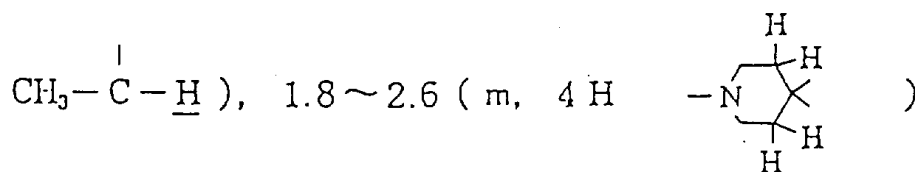


把 0.83g 8-乙酰基-3-羟基-4-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (B) 溶解于 20ml 干燥四氢呋喃中, 然后滴入 1.01g 氢化锂铝与 25ml 四氢呋喃的混合液中。加热回流 3 小时后用冰水冷却, 顺次缓缓滴入 1.1ml 水、1.1ml 的 10% 氢氧化钠, 用硅藻土过滤反应混合物, 将不溶物用四氢呋喃和醋酸乙酯充分洗涤, 把滤液和洗涤液合并、浓缩, 残留物作硅胶柱层析, 用氯仿: 甲醇: 氨水(40:10:1)洗

提而得油状的 8-乙基-3-羟基-4-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (B) 异构体。把它用盐酸-甲醇处理成盐酸盐。产量 0.4 克。熔点 150 ~ 155 °C

核磁共振谱 (CDCl₃, TMS 内标)

δ ppm : 1.02 (d, 3H, $-\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_3$), (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$



质谱分析值(m/z): 200(M+1), 184, 170, 138, 110, 84

红外吸收光谱(KBr)cm⁻¹: 3388, 2948, 2688, 1418, 1034, 908

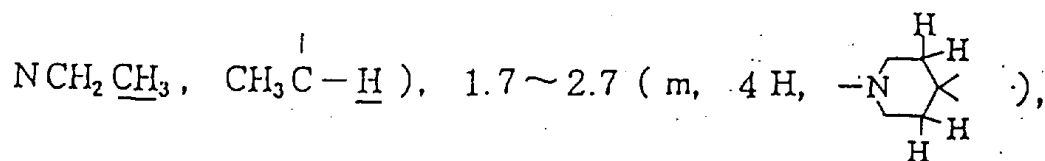
上述的(A)异构体用实施例 13 的生成物的非对映(立体)异构体(A)为原料,也可以同样的方法合成。其盐酸盐的理化性状: 熔点 200 ~ 204 °C

元素分析值(C₁₁H₂₂ClNO₂)

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	56.04	9.41	5.94
实验值	55.75	9.28	5.89

核磁共振谱 (CDCl₃, TMS 内标)

δ ppm : 1.16 (d, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.3 ~ 1.7 (t 及 m, 4H,



2.8~3.6 (m, 7 H, $-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-\times 3$, OH), 3.7~4.1
(m, 2 H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$).

质谱分析值(m/z): 199(M^+), 184, 172, 138, 124, 110, 84

红外吸收光谱(KBr) cm^{-1} :

3364, 2948, 2672, 1428, 1062, 1050

实施例 15



在带有温度计、滴液漏斗、氯化钙管的三口烧瓶中加入 2g 60% 油性氢化钠, 用己烷洗去油分, 加入干燥乙醚 75ml, 搅拌。在 5~10℃ 下加入 α -羟基正丁酸乙酯 6.6g 在乙醚 25ml 中的溶液, 在室温下搅拌约 3 小时后则停止放出氢气。减压蒸去乙醚, 加 40ml 二甲基亚砜。把这个二甲基亚砜溶液冷却至约 15℃, 加 9.15g 1-甲基-4-哌啶叉乙酸乙酯。在室温下搅拌约 15 小时, 将反应混合物注入至 100ml 冰水中, 加浓盐酸使成酸性($\text{pH} \approx 2$), 再加浓盐酸 4ml, 回流约 6 小时。冷却后用冰水浴冷却, 加 20% 氢氧化钠水溶液使成碱性, 用 150ml 氯仿一次, 各 100ml 二次进行萃取, 合并后的萃取液用食盐水洗, 再用无水硫酸镁干燥, 减压下蒸馏去溶剂得到 4.96g 红褐色油状物。把它作硅胶柱层析, 用氯仿-甲醇(体积比 30:1)洗提而得 1.38g 2-乙基-8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-酮(油状)。把它溶解于乙醚中, 加盐酸-乙醇得相应的盐酸盐。

质谱分析值(m/z): 197, 168, 110

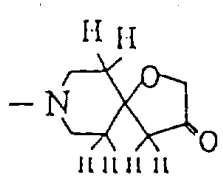
红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :

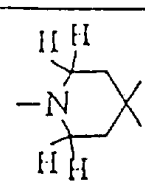
3476 (宽频带响应), 2980, 2728, 1756

核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

δ ppm : 0.96 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$; $-\text{CH}_2 - \text{CH}_3$),

2.45 (m, 2H, $-\text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} -$), 2.83 (s, 3H,

$-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}^+} - \text{CH}_3$), 1.5 ~ 2.8 (m, 6H, ),

3.0 ~ 3.6 (m, 4H, ),

3.90 (m, 1H, $-\text{O} - \overset{\text{Et}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} -$)

同样操作, 可得富马酸盐、马来酸盐、草酸盐。

(熔点: 富马酸盐 = $77 \sim 90^\circ\text{C}$,

马来酸盐 = $126 \sim 8^\circ\text{C}$,

草酸盐 = $160 \sim 2^\circ\text{C}$)

实施例 16



与实施例 5 同样操作, 用 2,8-二甲基-1-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-酮合成 2,8-二甲基-3-亚甲基-1-硫杂-8-氮杂[4.5]癸烷。将其乙醇溶液用盐酸-乙醇处理, 即得相应的盐酸盐。

熔点 197~200 °C

质谱分析值(m/z): 197, 164, 96

红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3480 (宽峰), 2948, 2484, 1660, 1482

核磁共振光谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

δ ppm : 1.42 (d, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{>CH}-\underline{\text{CH}}_3$),

1.8 ~ 2.0 (m, 2H, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \diagup \\ \text{H} \end{array}$),

2.40 ~ 3.16 (m, 6H, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{S} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$),

2.76 (d, 3H, $J = 6 \text{ Hz}$, $\underline{\text{CH}}_3 - \text{N}^+ \text{H}$),

3.4 ~ 3.6 (m, 2H, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \diagup \\ \text{H} \end{array}$),

4.0 (m, 1H, $\text{>CH}-\underline{\text{CH}}_3$),

4.94 (m, 1H, $\text{>C} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$),

5.0 (m, 1H, $\text{>C} = \text{C} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$)

实施例 17



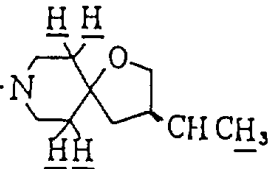
与实施例 5 同样操作, 用乙基三苯基溴化磷合成 3-乙叉-2,8-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷, 把它溶于乙醚中, 加盐酸-乙醇得相应的盐酸盐。

质谱分析值(m/z): 195, 110

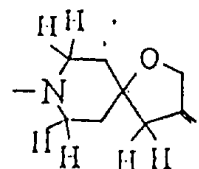
红外吸收光谱(纯品) cm^{-1} : 2980, 1660, 1078

核磁共振谱 (DMSO-d_6 , TMS 内标)

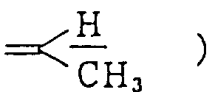
δ ppm : 1.26 (d, 3H, $J = 5.9 \text{ Hz}$, $>\text{CHCH}_3$),

1.48 ~ 1.90 (m, 7H, )

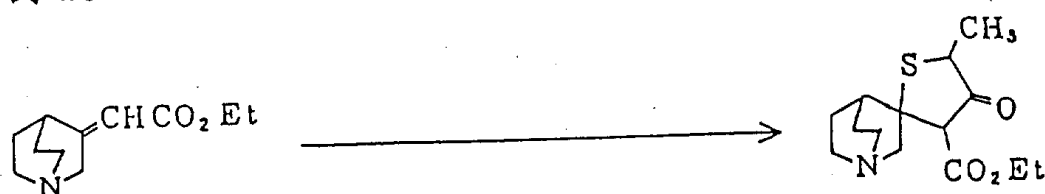
2.70 (s, 3H, $\text{CH}_3 - \text{N}^+\text{H}$), 2.21 ~ 2.64

(m, 6H, ) ,

4.26 ~ 4.78 (m, 1H, $>\text{CH} - \text{CH}_3$),

5.06 ~ 5.52 (m, 1H, )

实施例 18



与实施例 6 同样操作, 用 3-噻吩环亚基乙酸乙酯代替 1-甲基-

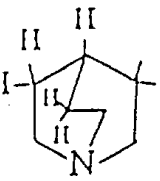
4-哌啶叉乙酸乙酯合成 4,5'-二氢-5'-甲基-4'-氧代螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'-(3H)-噻吩]-3'-羧酸乙酯。

质谱分析值(m/z): 283, 237, 210

红外吸收光谱 (纯品) cm^{-1} : 2948, 1748, 1728

核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

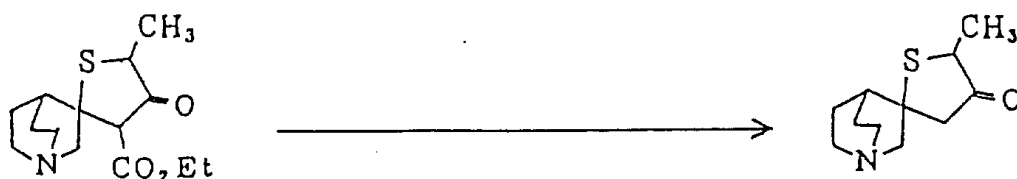
δ ppm : 1.20 ~ 1.56 (m, 6H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $>\text{CHCH}_3$),

1.5 ~ 2.2 (m, 5H, ) ,

2.7 ~ 3.1 (m, 6H, $>\text{N}-\text{CH}_2-\times 3$),

4.0 ~ 4.2 (m, 3H, $>\text{CHCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

实施例 19



与实施例 2 同样操作合成 4',5'-二氢-5'-甲基螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'-(3'H)-噻吩]-4'-酮, 溶于乙醇后, 加盐酸-乙醇从而得相应的盐酸盐。

熔点 207~210 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

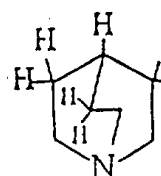
质谱分析值(m/z): 211, 141, 122, 96

红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :

3464 (宽峰), 2950, 2480, 1736

核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

δ ppm : 1.42, 1.45 (d $\times$ 2, 3H, $J = 6.3$ Hz, $>\text{CHCH}_3$),

1.8 ~ 2.6 (m, 5H, ) ,

2.68 ~ 3.21 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$),

3.2 ~ 3.9 (7H, $>\text{N}^+_{\text{H}}-\text{CH}_2-\times 3$, $>\text{CHCH}_3$)

实施例 20



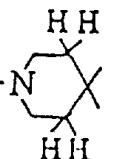
与实施例 4 同样操作,用 2-巯基乙醇合成 10,14-二甲基-1,13-二氧杂-4-硫杂-10-氮杂二螺[4.1.5.2]十四烷,使之溶于异丙醇中,加入当量的马来酸而得相应的马来酸盐。

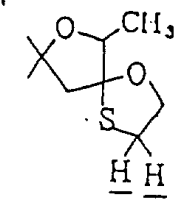
质谱分析值(m/z): 243, 182, 156

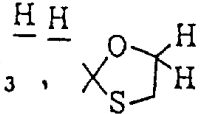
红外吸收光谱 (净) cm^{-1} : 2950, 1088, 1058

核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

δ ppm : 1.22, 1.24 (d $\times$ 2, 3H, $J = 5.9$ Hz,

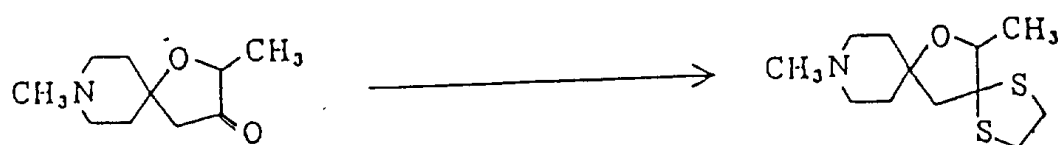
$>\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.78 ~ 2.40 (m, 6H, $-\text{N}$ , $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.76 (s, 3H, CH_3-NH^+), 2.68 ~ 3.52

(m, 6H, $>\text{N}^+-\text{CH}_2-$ $\times$ 2, )

3.84 ~ 4.36 (m, 3H, $>\text{CH}-\text{CH}_3$, )

6.28 (s, 2H, $\text{H}-\text{C}=\text{C} < \times 2$)

实施例 21



在氩保护下用冰冷却 0.5g 2,8-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-酮的 10ml 二氯甲烷溶液, 加入 1,2-乙二硫醇 0.45ml, 接着在保持液体温度 10°C 的同时滴入 2ml 三氟化硼·乙烯络化合物。在同样温度下搅拌 1 小时后把反应液注入 20% 氢氧化钠水溶液 30ml 中。滤去不溶物, 用醋酸乙酯萃取滤液, 用饱和食盐水洗净有机层后用无水硫酸钠干燥。经减压浓缩所得残留物作硅胶柱层析, 用氯仿-甲醇-浓氨水(容积比 20 : 1 : 0.1)洗提, 由此得 0.46 克 10,14-二甲基-13-氧杂-1,4-二硫杂-10-氮杂二螺[4.1.5.2]十四烷。把所得化合物溶于甲醇中, 通过加入当量的马来酸的甲醇溶液得相应的马来酸盐。

熔点 $114 \sim 115^\circ\text{C}$

元素分析值 ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_2$)

C(%) H(%) N(%) S(%)

理论值 51.18 6.71 3.73 17.08

实验值 50.87 6.57 3.66 17.28

质谱分析值 (m/z): 259, 231, 187

红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 2940, 1584, 1092, 1066

核磁共振谱 (DMSO- d_6 , TMS 内标)

δ ppm : 1.23 (d, 3H, $J = 5.9 \text{ Hz}$, $>\text{CH}-\text{CH}_3$),

1.60 ~ 2.04 (m, 4H, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{H H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H H} \end{array}$),

2.49 (s, 2H, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{S} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H H} \end{array}$),

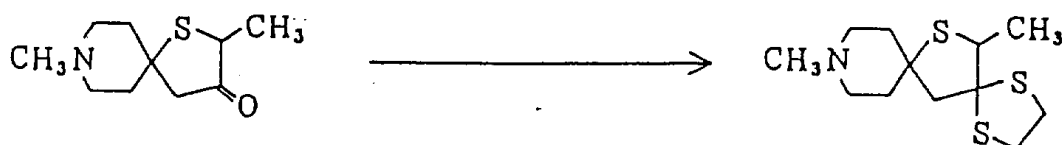
2.76 (s, 3H, $\text{CH}_3 - \text{N}^+ \text{H}$),

3.00 ~ 3.42 (m, 8H, $>\text{N}^+_{\text{H}} - \text{CH}_2 - \times 2$,
 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \times 2$), 4.06 (q, 1H,

$J = 5.9 \text{ Hz}$, $>\text{CH}-\text{CH}_3$),

6.03 (s, 2H, $\text{CH} = \text{C} \begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO}_2 - \end{array} \times 2$)

实施例 22



与实施例 21 同样操作, 用 2,8-二甲基-1-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-酮合成 10,14-二甲基-1,4,13-三硫杂-10-氮杂二螺[4.1.5.2]十四烷, 将其溶于异丙醇中, 通过加入当量的马来酸的异丙醇溶液得对应的马来酸盐。

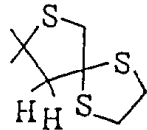
质谱分析值 (m/z): 275, 242, 110

红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :

3460 (宽峰), 2950, 1582, 1472

核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内标)

δ ppm : 1.40(d, 3H, $J=6.5$ Hz, $>\underline{CH}-\underline{CH}_3$),

2.4 ~ 2.8 (m, 2H, )

2.80 (s, 3H, $\underline{CH}_3 - ^+N\dot{H}$),

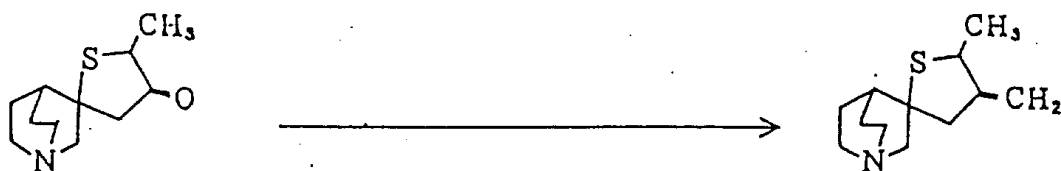
3.30 (s, 4H, $-S-CH_2-\times 2$),

3.69 (q, 1H, $J=6.5$ Hz, $>\underline{CH}-CH_3$),

1.9 ~ 3.5 (8H),

$\begin{matrix} CO_2^- \\ | \\ H\dot{C}=C<\times 2 \end{matrix}$
6.28 (s, 2H, $H\dot{C}=C<\times 2$)

实施例 23



与实施例 5 同样操作, 用 5'-甲基螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'-硫杂噻吩]-4'-酮合成 5'-甲基-4'-亚甲基螺[1-氮杂双环[2.2.2]-辛烷-3,2'-硫杂环戊烷], 将其溶解于乙醇中, 加入盐酸-乙醇得对应的盐酸盐。

熔点: 164 ~ 168 °C

元素分析值 ($C_{12}H_{20}NSCl + 0.1H_2O$)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理论值	58.21	8.22	5.66	12.94
实验值	58.11	7.96	5.92	12.94

质谱分析值 (m/z): 209, 176, 139, 96

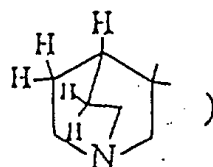
红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} :

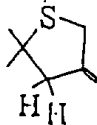
3480 (宽峰), 2930, 2580, 1655

核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内标)

δ ppm : 1.42, 1.44 (d $\times$ 2, 3H, $J = 6.3$ Hz,

>CH - CH₃), 1.8 ~ 2.5 (m, 5H,



2.7 ~ 2.9 (m, 2H, ) , 3.18 ~

3.58 (m, 6H, >N⁺H - CH₂ - $\times$ 3),

4.02 (m, 1H, >CH - CH₃), 4.88 ~

5.10 (m, 2H, >=CH₂)

参考例 3



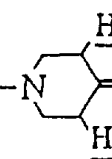
把 4g 油性氢氧化钠(60%) 悬浊于干燥 1,2-二甲氧基乙烷 200ml 中, 在约 20℃ 下滴入 23.6g 乙酸乙酯基膦酸二乙酯。滴入后在同温度下搅拌约 1 小时。在 30℃ 以下向上述溶液滴入 17.1g N-乙氧羰基-4-哌啶酮, 再搅拌 2 小时后在减压下蒸去 1,2-二甲氧基乙烷。在残留物中加入水 100ml, 醋酸乙酯 100g, 振摇后分层。每次用 100ml 醋酸乙酯萃取水层二次, 合并有机层, 水洗有机层后用无水硫酸镁干燥, 再在减压下蒸去溶剂, 得 25.7 克 N-乙氧羰基-4-哌啶叉乙酸乙酯(无色固体)。

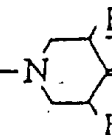
质谱分析值 (m/z): 241, 212, 196, 168

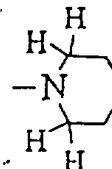
红外吸收光谱 (KBr)cm⁻¹: 2990, 1718, 1686

核磁共振谱 (CDCl₃, TMS 内标)

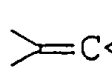
δ ppm : 1.28 (t × 2, 6H, J = 7.2 Hz, -OCH₂CH₃)

× 2), 2.3 (m, 2H, ) ,

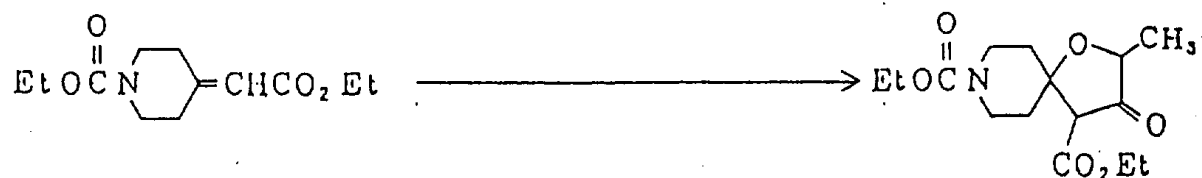
2.95 (m, 2H, ) , 3.55 (m,

4H, ) , 4.16 (q × 2, 4H,

J = 7.2 Hz, -OCH₂CH₃ × 2) ,

5.72 (m, 1H, ))

实施例 24



与实施例 1 一样操作,得 8-乙氧羰基-2-甲基-3-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-羧酸乙酯(油状)。

质谱分析值 (m/z): 313, 284, 268, 239

红外吸收光谱 (纯品) cm^{-1} : 2990, 1776, 1738, 1704

核磁共振光谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

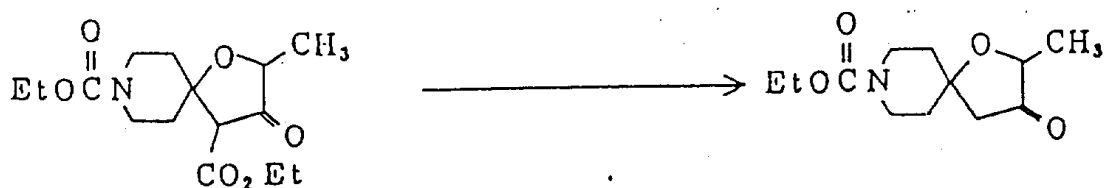
δ ppm : 1.18 ~ 1.50 (m, 9H, $>\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$,

$-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3 \times 2$), 1.5 ~ 2.1 (m, 4H, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \text{H} \end{array}$),

4.0 ~ 4.4 (m, 5H, $>\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$,

$-\text{O}\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3 \times 2$), 3.1 ~ 4.1 (m, 4, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \text{H} \end{array}$)

实施例 25



把 8-乙氧羰基-2-甲基-3-氧代-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-

羧酸乙酯 2.74g 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 10 μ l 中, 加入氯化钠 512mg, 水 315 μ l, 在 140 ~ 150 $^{\circ}$ C 的油浴中加热搅拌约 2 小时。注入冰水 30ml 中用氯仿萃取。用食盐水洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后在减压下蒸掉溶剂。残留物用硅胶柱层析分离, 以正己烷-醋酸乙酯 (体积比 1 : 1) 混合溶剂洗提, 得 1.54g 8-乙氧羰基-2-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-酮 (油状)。

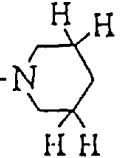
质谱分析值 (m/z): 241, 212, 196, 140

红外吸收光谱 (纯品) cm^{-1} : 2990, 2960, 1764, 1700

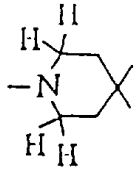
核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

δ ppm : 1.28 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),

1.32 (d, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $>\text{CHCH}_3$),

1.50 ~ 1.90 (m, 4H, ) ,

2.38 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 3.28 ~ 3.90

(m, 4H, ) ,

4.03 (q, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $>\text{CHCH}_3$)

4.15 (q, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)

实施例 26



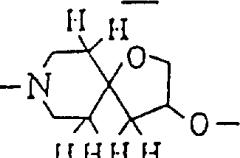
与实施例 3 同样地反应,用醋酸乙酯-正己烷(体积比 1:1)作为洗提液,经硅胶层析柱精制而得 8-乙氧羰基-3-羟基-2-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(油状)。

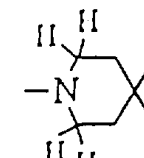
质谱分析值 (m/z): 244 ($M+1$), 225, 198

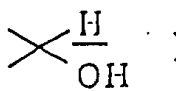
红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3464 (宽峰), 2948, 1682

核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内标)

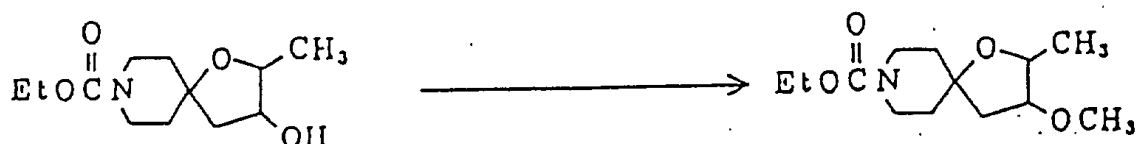
δ ppm : 1.20 ~ 1.36 (m, 6H, $>CHCH_3$, $-O-CH_2CH_3$),

1.50 ~ 2.24 (m, 6H, ) ,

3.28 ~ 3.80 (m, 4H, ) ,

3.84 ~ 4.30 (m, 4H, $-OCH_2CH_3$, $>CHCH_3$, )

实施例 27



把 8-乙氧羰基-3-羟基-2-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 93mg 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 1ml 中, 用冰冷却, 加入 16.7mg 油性氢氧化钠(60%) 在冰冷却下搅拌 30 分钟。接着加碘甲烷 26.2 μ l, 在室温下搅拌约 24 小时。把反应混合物注入冰水 5ml 中, 用氯仿萃取。用食盐水洗萃取液, 无水硫酸镁干燥。在减压下蒸去溶剂, 所得残留物吸附于硅胶层析柱, 用醋酸乙酯-正己烷(体积比 1:1)混合溶剂洗提, 得 8-乙酯基-3-甲氧基-2-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 47mg (油状)。

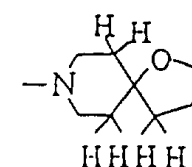
质谱分析值 (m/z): 257, 225, 180, 154

红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 2990, 2950, 1704, 1242

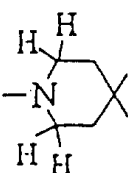
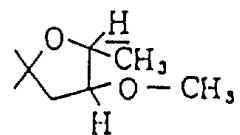
核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

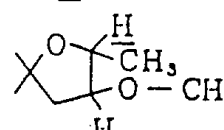
δ ppm : 1.24 (t, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$),

1.24 (d, 3H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $>\text{CH}-\text{CH}_3$),

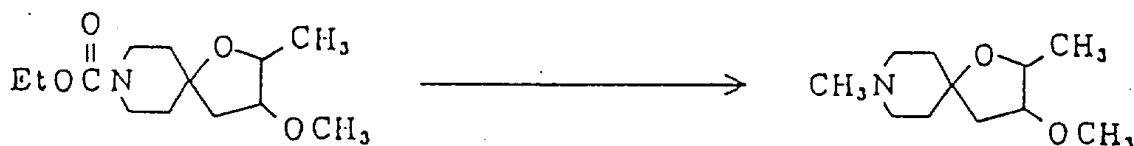
1.5 ~ 2.0 (m, 6H, ),

3.30 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.20 ~ 3.85 (m,

5H, , ),

3.94 ~ 4.24 (m, 3H, ),
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)

实施例 28



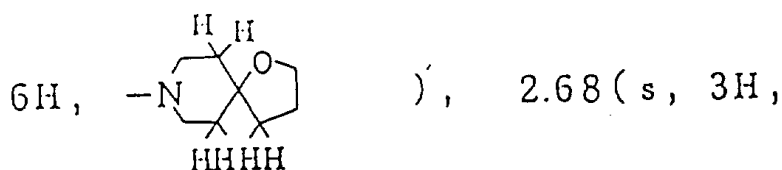
使 1.05g 氢化铝锂悬浊于 35ml 无水四氢呋喃中，冷却至 0℃。保持反应液的温度为 0~7℃ 的同时在其中滴入 100% 硫酸 0.92ml。滴入后再在相同温度下搅拌 30 分钟。在同样温度下滴入有 711mg 8-乙氧羰基-3-甲氧基-2-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷的 7ml 无水呋喃的溶液，再在相同温度下搅拌 1 小时，加入 35ml 乙醚，再慢慢加入 2.6g 硫酸钠 10 结晶水合物，搅拌 30 分钟，以珠层体作为过滤助剂过滤该白色悬浊液，滤饼用乙醇-氯仿(1:5)洗涤。把滤液和洗涤液合并、减压浓缩，把残留物制成氯仿溶液，置无水硫酸镁上干燥。在减压下蒸掉氯仿，残留物吸附于硅胶层析柱，用氯仿-甲醇-浓氨水(容积比 10:1:0.1)混合溶剂洗提，由此得 3-甲氧基-2,8-二甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 400mg(油状)。把它溶解于乙醚中，加盐酸-乙醇，而得相应的盐酸盐。

质谱分析值 (m/z): 199, 184, 168, 110

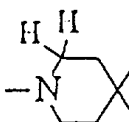
红外吸收光谱 (KBr) cm^{-1} : 3480 (宽峰) 2960, 2675, 1640, 1475, 1100

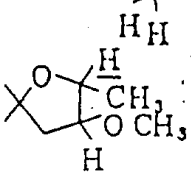
核磁共振谱 (DMSO- d_6 , TMS 内标)

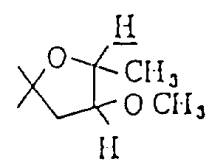
δ ppm : 1.15 (d, 3H, $>\text{CHCH}_3$), 1.5~2.2 (m,



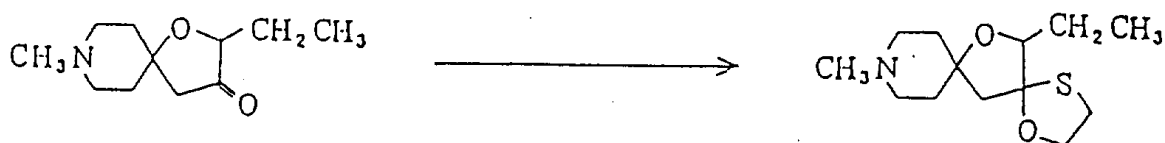
$\text{CH}_3-\overset{+}{\text{N}}\text{H}$), 3.22 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$),

2.9 ~ 3.4 (m, 4H, ) , 3.45 ~

3.66 (m, 1H, ) , 3.84

~ 4.12 (m, 1H, ))

实施例 29

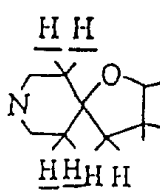


在氩保护下, 用冰冷却 0.53g 2-乙基-8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺 [4.5] 癸-3-酮在 32ml 二氯甲烷中的溶液, 加入 2-巯基乙醇 384 μ l。接着加入 2.05ml 三氯化硼·乙烯络合物。取下冰浴, 在室温下搅拌 16 小时, 在冰水冷却下把反应液注入 20% 氢氧化钠水溶液 23ml 中。搅拌约 15 分钟后分层, 用氯仿萃取水层, 合并后的有机层用饱和食盐水洗净后用无水硫酸镁干燥。在减压下浓缩后把残留物吸附于硅胶层析柱, 用氯仿-甲醇-浓氨水 (容积比 20 : 1 : 0.1) 洗提得 460mg 14-乙基-10-甲基-1,13-二氧杂-4-硫杂-10-氮杂双螺 [4.1.5.2] 十四烷 (油状)。把它溶于异丙醇中用马来酸处理成相应的马来酸盐。

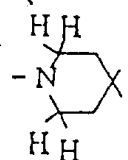
质谱分析值 (m/z): 257, 196, 110

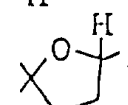
核磁共振谱 (CDCl_3 , TMS 内标)

δ ppm : 0.9 ~ 1.2 (m, 3H, $>\text{CH}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$)

1.5 ~ 2.3 (m, 8H, ),

2.78 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}-\text{N}^+\text{H}$),

2.9 ~ 3.5 (m, 6H,  , $-\text{S}-\text{CH}_2-$),

3.68 ~ 4.40 (m, 3H,  , $-\text{O}-\text{CH}_2-$),

6.28 (s, 2H, $>\text{C}=\text{C}<\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{COO}- \end{smallmatrix} \times 2$)

实施例 30



与实施例 4 同样操作,合成 10,14-二甲基-1,4-二氧杂-13-硫杂-10-氮杂双螺[4.1.5.2]十四烷,可在异丙醇中加马来酸,而得相应的马来酸盐。

熔点 143 ~ 145 °C

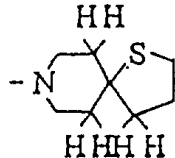
元素分析值 ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理论值	53.46	7.01	3.90	8.92
实验值	53.21	6.86	3.74	8.94

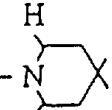
质谱分析值 (m/z): 243, 210

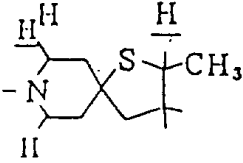
核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内标)

δ ppm : 1.24 (d, 3H, $J = 7\text{ Hz}$, $>\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$),

2.08 ~ 2.30 (m, 6H, ) ,

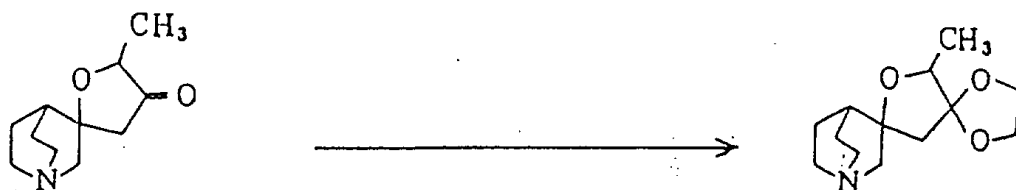
2.76 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3 - \text{N}^+\text{H}$),

2.70 ~ 3.10 (m, 2H, ) ,

3.30 ~ 3.60 (m, 3H, ) ,

4.0 (s, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2- \times 2$), 6.18 (s, 2H, $>\text{C}=\text{C}<\overset{\text{H}}{\text{COO}} \times 2$)

实施例 31



与实施例 4 同样操作, 合成 5'-甲基双螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'-氧杂环戊烷-4',2''-[1,3]二氧杂环戊烷, 在甲醇中用富马酸处理, 得对应的富马酸盐。

熔点 158 ~ 159 °C

元素分析值 ($C_{17}H_{25}NO-$)

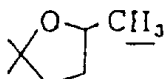
C(%) H(%) N(%)

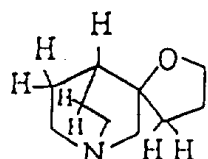
理论值 57.45 7.09 3.94

实验值 57.43 7.14 3.89

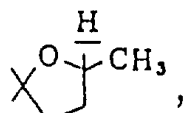
质谱分析值 (m/z): 239, 196, 139

核磁共振谱 (DMSO-d₆, TMS 内标)

δ ppm : 1.08 (d, 3H, ) ,

1.4 ~ 2.4 (m, 7H, ) ,

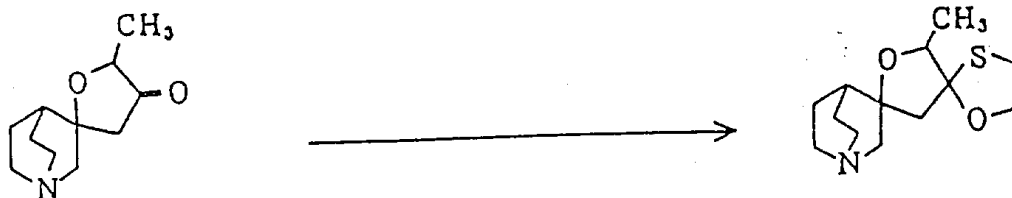
2.8 ~ 3.3 (m, 6H, $>\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \times 3$) ,

3.75 ~ 4.05 (m, 5H, ) ,

- O - CH_2 - $\times 2$) ,

6.48 (s, 2H, $>\text{C} = \text{C} < \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{COO}^- \end{smallmatrix} \times 2$)

实施例 32



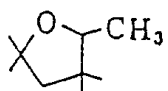
与实施例 29 同样操作, 合成 5'-甲基双螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'-氧杂环戊烷-4',2''-[1,3]氧杂硫杂环戊烷], 在甲醇中用富马酸处理, 可得相应的富马酸盐。

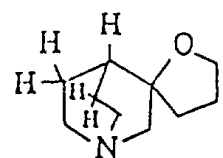
熔点 134 ~ 136 °C

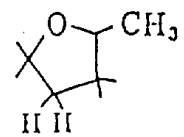
元素分析值 ($C_{17}H_{25}NO_6S$)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理论值	54.97	6.78	3.77	8.63
实验值	54.75	6.71	3.76	8.80

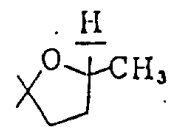
核磁共振谱 (DMSO- d_6 , TMS 内标)

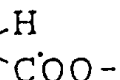
δ ppm : 1.15 (d, 3H, ) , 1.4 ~ 2.2 (m,

5H, ) ,

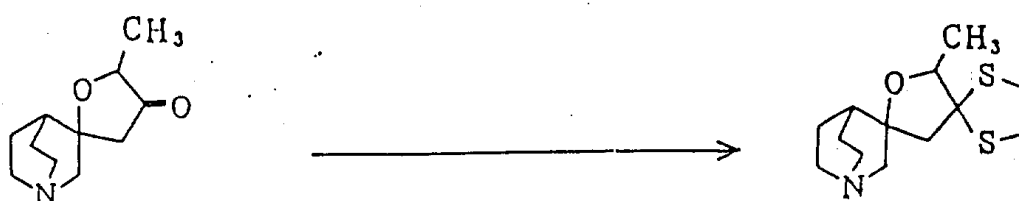
2.2 ~ 2.7 (m, 2H, ) ,

2.8 ~ 3.4 (m, 8H, $>N^+H-CH_2-$ $\times 3$,
-S-CH₂-) ,

3.85 ~ 4.40 (m, 3H, ) , -O-CH₂-) ,

6.48 (s, 2H, $>C=C<$  $\times 2$)

实施例 33



与实施例 29 同样操作,合成 5'-甲基双螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'-氧杂环戊烷-4',2''-[1,3]二硫杂环戊烷。作硅胶柱层析,用氯仿-甲醇混合溶剂洗提,可得先洗提出的化合物(异构体 A)和后洗提出的化合物(异构体 B)。分别溶于乙醇中,均用富马酸处理,由此可得相应的富马酸盐。

理化性状:

异构体 A 的富马酸盐

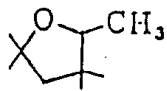
熔点 $184 \sim 186^{\circ}\text{C}$

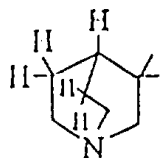
元素分析值 (作为 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_2$)

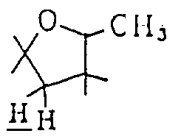
	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理论值	52.69	6.50	3.61	16.55
实验值	52.56	6.37	3.58	16.55

质谱分析值 (m/z): 271, 238, 210

核磁共振谱 (DMSO- d_6 , TMS 内标)

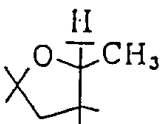
δ ppm: 1.27 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$, ) ,

1.5 ~ 2.2 (m, 5H, ) ,

2.68 (s, 2H, ) , 2.8 ~ 3.6 (m,

6H, $>\text{N}^+\text{H}-\underline{\text{CH}_2}-\times 3$),

3.3 (s, 4H, $-\text{S}-\text{CH}_2-\times 2$), 3.00 (q, 1H,

$J = 7\text{Hz}$, , 6.48 (s, 2H,

$>\text{C}=\text{C}<\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{COO}- \end{smallmatrix} \times 2$)

异构体 B 的富马酸盐

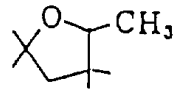
熔点 196 ~ 197 °C

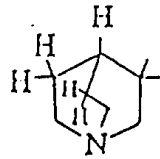
元素分析值 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_2$)

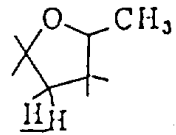
	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理论值	52.69	6.50	3.61	16.55
实验值	52.47	6.42	3.52	16.59

质谱分析值 (m/z): 271, 238, 210

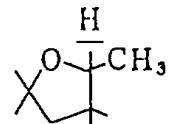
核磁共振谱 (DMSO- d_6 , TMS 内标)

δ ppm : 1.24 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$, ,) ,

1.5 ~ 2.2 (m, 5H, ,) , 2.5 ~

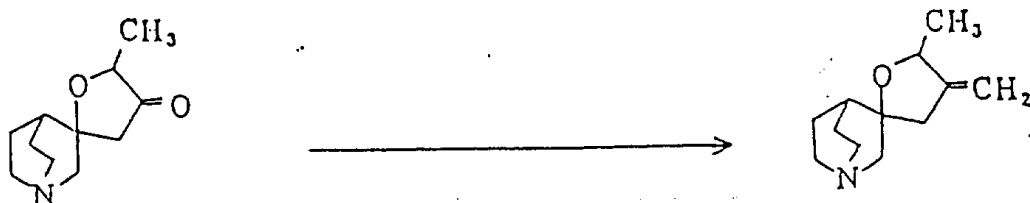
2.9 (m, 2H, ,) , 2.85 ~ 3.40

(m, 6H, $>\text{N}^+\text{H}-\underline{\text{CH}_2}-\times 3$), 3.25 (s, 4H, $-\text{S}-\text{CH}_2-\times 2$), 4.08 (q, 1H, $J = 7\text{Hz}$,

,) , 6.48 (s, 2H,

$>\text{C}=\text{C}<\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{COO}- \end{smallmatrix} \times 2$)

实施例 34



与实施例 5 同样操作, 合成 5'-甲基-4'-亚甲基螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'-氧杂环戊烷], 在甲醇中用富马酸处理而得相应的富马酸盐。

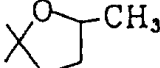
熔点 172~173 °C

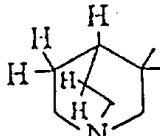
元素分析值 (C₁₆H₂₃NO₅)

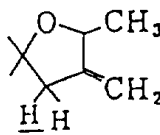
	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	62.12	7.49	4.53
实验值	62.08	7.53	4.44

质谱分析值 (m/z): 193, 96

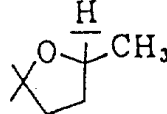
核磁共振谱 (DMSO-d₆, TMS 内标)

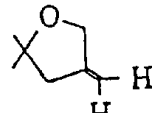
δ ppm : 1.24 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$, ) ,

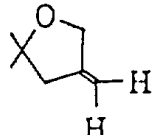
1.40 ~ 2.30 (m, 5H, ) ,

2.35 ~ 3.00 (m, 2H, ) ,

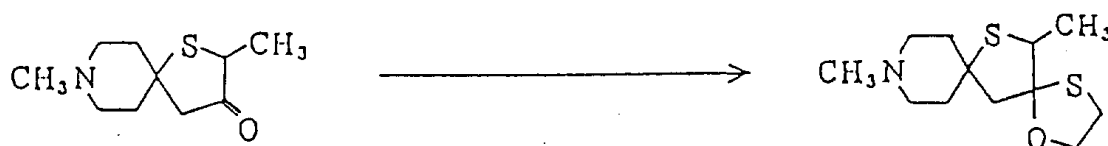
2.80 ~ 3.30 (m, 6H, $>\text{N}^+\text{H}-\text{CH}_2-\times 3$) ,

4.20 ~ 4.60 (m, 1H, ) ,

4.90 (m, 1H, ) ,

5.01 (m, 1H, ) ,
 6.48 (s, 2H, $>C=C< \begin{smallmatrix} H \\ COO^- \end{smallmatrix} \times 2$)

实施例 35



与实施例 29 同样操作，合成 10,14-二甲基-1-氧杂-4,13-二硫杂-10-氮杂双螺[4.1.5.2]十四烷，在甲醇中用富马酸处理，而得相应的富马酸盐。

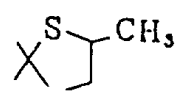
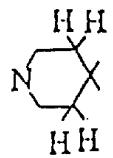
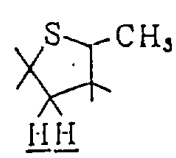
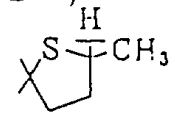
熔点 153 ~ 156 °C

元素分析值 (C₁₆H₂₃NO₅S₂)

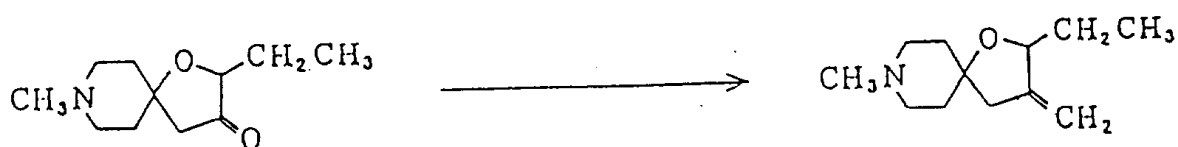
	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	51.18	6.71	3.73
实验值	50.75	6.73	3.66

质谱分析值 (m/z): 259, 226, 198

核磁共振谱 (DMSO-d₆, TMS 内标)

δ ppm : 1.12 ~ 1.30 (d × 2, 3H, ) ,
 1.6 ~ 2.10 (m, 4H, ) ,
 2.0 ~ 2.5 (m, 2H, ) ,
 2.4 ~ 2.9 (m, 7H, $\text{CH}_3 \text{N}^+ \text{H}$, $>\text{N}^+ \text{H}-\text{CH}_2-$ × 2) ,
 2.9 ~ 3.1 (m, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) , 3.25 ~ 3.75
 (q × 2, 1H, ) , 3.84 ~ 4.40 (m,
 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$) , 6.56 (s, 2H, $>\text{C}=\text{C}< \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{COO} \end{smallmatrix} \times 2$)

实施例 36



与实施例 5 同样操作,合成 2-乙基-8-甲基-3-亚甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷,在醋酸乙酯中,用氯化氢乙醚溶液处理而得相应的盐酸盐。

熔点 142 °C

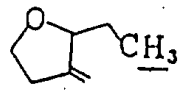
元素分析值 ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{ClNO}$)

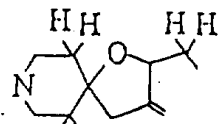
	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理论值	62.19	9.57	6.04	15.30
实验值	61.80	9.47	5.94	15.15

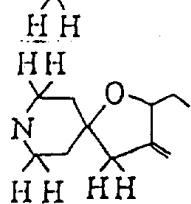
质谱分析值 (m/z): 195, 96

红外吸收谱 (KBr) cm^{-1} : 1668

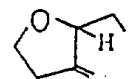
核磁共振谱 (DMSO- d_6 , TMS 内标)

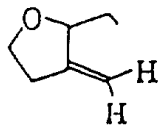
δ ppm : 0.90 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$, ) ,

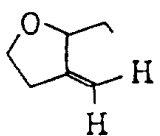
1.16 ~ 2.28 (m, 6H, ) ,

2.36 ~ 3.51 (m, 6H, ) ,

2.72 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{N}^+\text{H}$) ,

4.08 ~ 4.40 (m, 1H, ) ,

4.88 ~ 4.96 (m, 1H, ) ,

4.98 ~ 5.07 (m, 1H, ) ,

11.0 (br, 1H, HCl)

处方例:

片剂

把 0.5 份重量的实施例 5 化合物和 4.5 份重量的乳糖混合粉碎, 在此混合物中加入 47.1 份重量乳糖, 22.5 份重量结晶纤维素和 0.4 份重量硬脂酸镁后混合均匀, 用制片机加压成形而制得 75mg/片的片剂。

胶囊剂

把 0.5 份重量实施例 15 的化合物和 4.5 份重量乳糖混合粉碎,

在此混合物中加入 14.3 份重量乳糖、60 份重量玉米淀粉和 20 份重量硬脂酸镁后混合均匀，把它按每一胶囊 210mg 的比例，充填到 3 号明胶硬胶囊中成为胶囊制剂。