



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92100139.8

[51] Int.CI⁵

C07D405 / 12

[43] 公开日 1992年6月24日

分案原申请号 87100978.1
 [22] 申请日 87.1.28
 [30] 优先权
 [32] 86.1.30 [33] FR [31] 8601279
 [71] 申请人 德拉格朗热实验室公司
 地址 法国希利-马扎林
 [72] 发明人 雅克琳·弗朗塞西尼
 若塞特·马尔加里

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 杨九昌

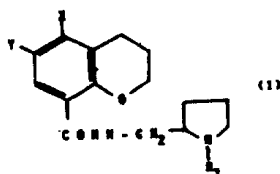
C07D311 / 02
 / / (C07D405 / 12, 311 : 02, 207 : 08)

说明书页数: 32 附图页数:

[54] 发明名称 苯并二氢吡喃羧酰胺衍生物的制备方法

[57] 摘要

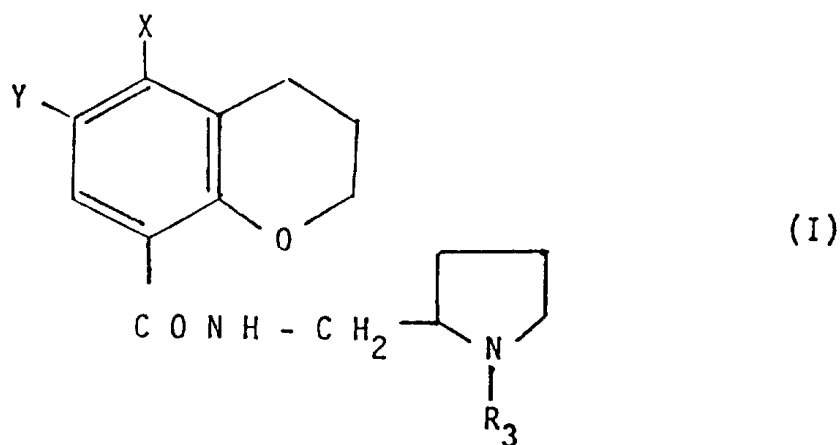
本发明涉及下式所示新的苯并二氢吡喃-羧酰胺衍生物, 及其可用作药物的酸加成盐和旋光异构体, 以及它们的制备方法, 本发明的化合物可用作药物特别是用作精神抑制药。



<20>

权 利 要 求 书

1. 一种制备式 (I) 所表示的苯并二氢吡喃羧酰胺衍生物或它们的可在药物中应用的酸加成盐或它们的旋光异构体的方法



式中:

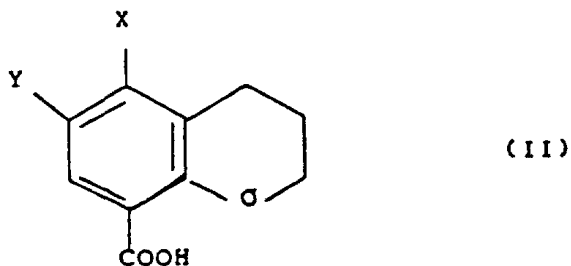
R_3 是 C_{1-3} -烷基、 C_{3-4} 链烯基、 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷基或 C_{5-7} -环烯基- C_{1-3} -烷基,

X 是氢原子、甲基或氨基,

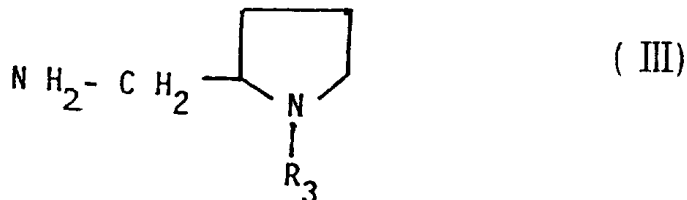
Y 是氢原子或氯原子、 C_{1-3} -烷基氨基磺酰基、 C_{1-3} -烷磺酰基或 C_{3-6} -环烷基甲基磺酰基,

该方法包括:

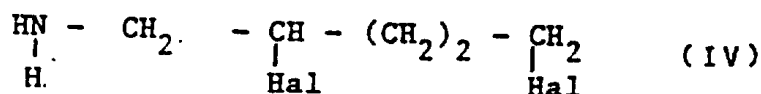
用式 (III) 所表示的胺处理式 (II) 所表示的酸或它们的一种活性衍生物:



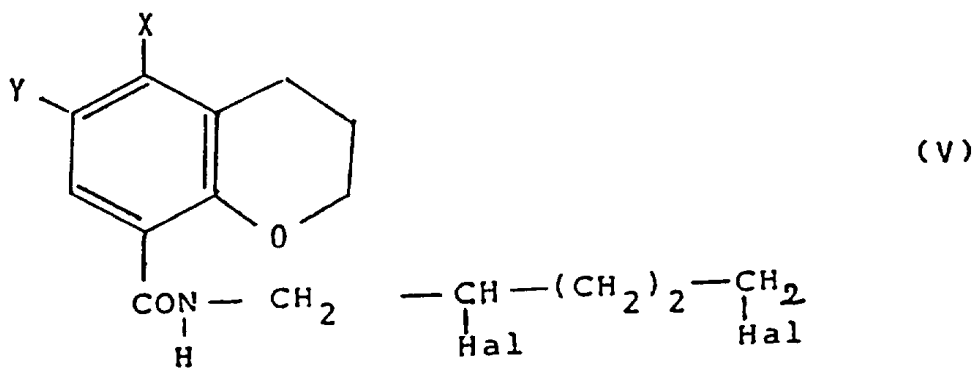
式中：X和Y的定义与在式（I）中所述的定义相同



式中：R³的定义与在式（I）中所述相同
 或者，用式（IV）所表示的二卤代烷基胺处理式（II）所表示的酸或它们的一种活性衍生物：



式中：Hal 代表卤原子
 然后用式（VI）所表示的胺处理所得的式（V）化合物



式中：X、Y和Hal 的定义同前



式中：R₃的定义与在式（I）中所述相同

2. 根据权利要求1的方法，其中制备N-(1-环己烯基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-甲基氨磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺是通过6-甲基氨磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸和1-环己烯基甲基-2-氨基甲基吡咯烷反

应。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中制备 N-(1-烯丙基-2-吡咯烷基甲基)-6-环丙基甲基磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺是通过 6-环丙基甲基磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸和 1-烯丙基-2-氨基吡咯烷反应。

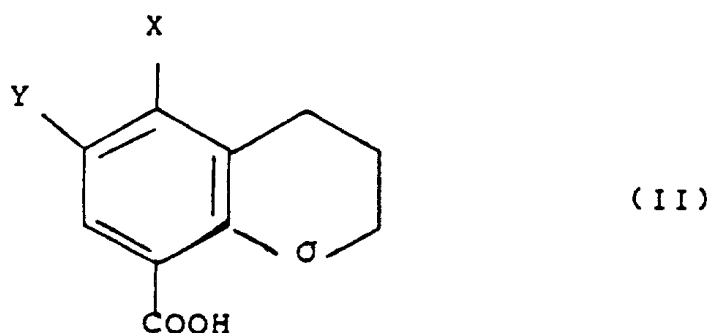
4. 根据权利要求 1 的方法，其中制备 N-(1-环丙基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-环丙基甲基磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺是通过 6-环丙基甲基磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸和 1-环丙基甲基-2-氨基吡咯烷反应。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中制备 N-(1-环丙基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺是通过 6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸和 1-环丙基甲基-2-氨基吡咯烷反应。

6. 根据权利要求 1 的方法，其中制备 N-(1-环己烯基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺是通过 N-(2,5-二氯戊基)-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺和 1-环己烯基甲胺反应。

7. 根据权利要求 1 的方法，其中制备 N-(1-环己烯基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-氯苯并二氢吡喃-8-羧酰胺是通过 6-氯苯并二氢吡喃-8-羧基氯和 1-环己烯基甲基-2-氨基吡咯烷反应。

8. 根据权利要求 1 的方法，其中式 (II) 化合物



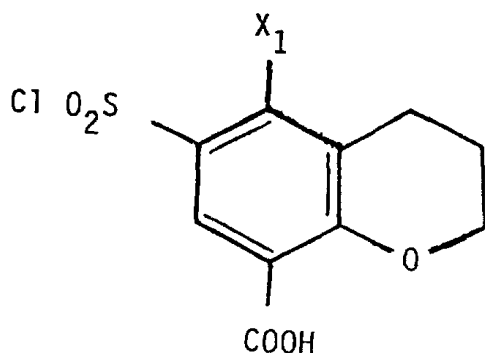
式中：X 是氢、氨基或甲基，

Y 是C₁₋₃-烷基氨磺酰基、C₁₋₃-烷磺酰基C₃₋₆-环烷基甲磺酰基

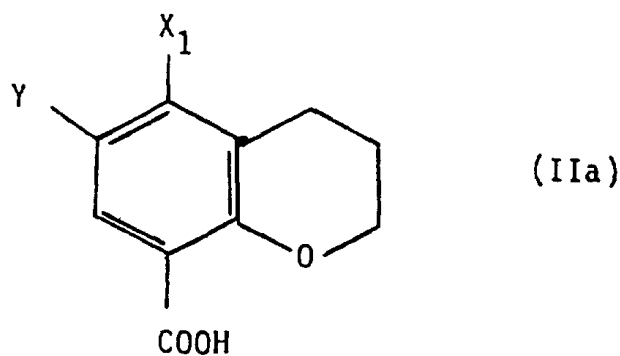
是通过以下的方法制备的。

(a) 用RNH₂或RX

式中: R是C₁₋₃-烷基, X 代表卤原子
处理如下式的6-氯磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸



式中: X₁是氢、溴或甲基,
以得到如下式(IIa)的一种酸



式中: X₁的定义与上述相同, Y是C₁₋₃-烷基氨磺酰基或C₁₋₃-烷基磺酰基

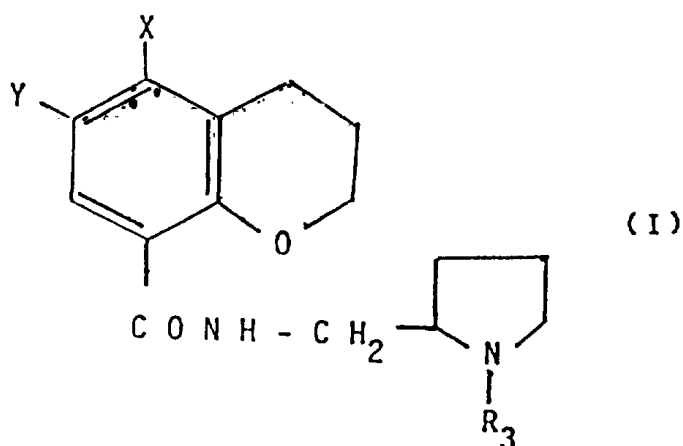
并用氨处理其中X₁是溴原子的式(IIa)的酸, 以得到其中X是氨基的式(II)的相应的酸。

或者

(b) 用过氧化氢处理6-环烷基甲硫基苯并二氢吡喃-8-羧酸，其中所述的环烷基是C₃₋₆环烷基。

苯并二氢吡喃羧酰胺
 衍生物的制备方法

本发明涉及新的式 (I) 苯并二氢吡喃羧酰胺衍生物及其可作药物应用的酸加成盐和旋光异构体, 还涉及式 (I) 化合物的制备方法,



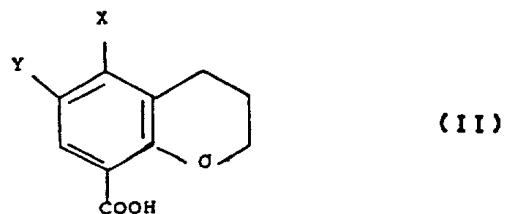
其中:

R_3 是 C_{1-3} -烷基、 C_{3-4} 链烯基、 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷基或 C_{5-7} -环烯基- C_{1-3} -烷基,

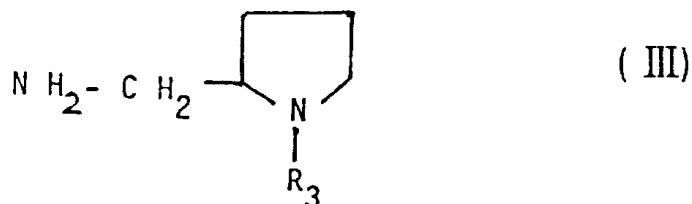
X 是氢原子、甲基或氨基,

Y 是氢原子或氯原子、 C_{1-3} -烷基氨磺酰基、 C_{1-3} -烷磺酰基或 C_{3-6} -环烷基甲基磺酰基,

由式 (II) 所表示的酸或该酸的一种活性衍生物与式 (III) 胺反应, 可以制得这些化合物,

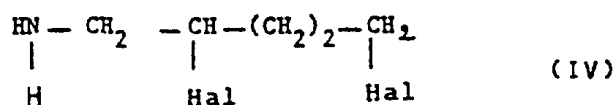


其中：R 和 Y 的定义如前

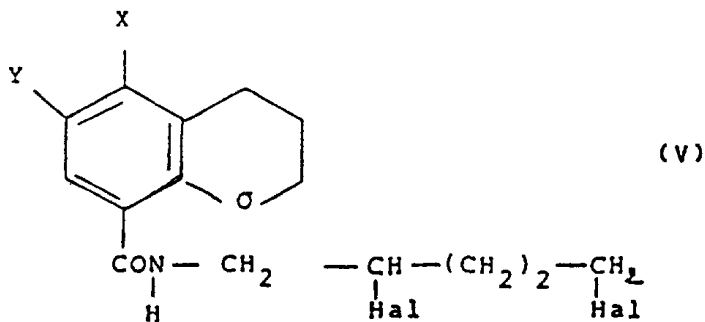


其中：R₃ 的定义如前。

式 (I) 化合物也可由下述方法制得：即由前述定义的式 (II) 酸，或该酸的一种活性衍生物，与式 (IV) 二卤代烷基胺反应，然后将所得式 (V) 化合物与式 (VI) 胺反应即得：



其中：Hal 代表卤原子，



其中：X, Y 和 Hal 的定义如前，



其中：R₃ 定义如前。

在本发明的方法中所用的式 (II) 酸的活性衍生物特别包括：酰

卤，酯，对称酸酐和混合酸酐。

式(Ⅱ)酸的活性衍生物可在其制备之后直接用于，或从反应介质中分离之后用于酰胺化反应。

酰胺化反应可以在溶剂(如，丙酮，甲乙酮，氯仿，二甲基甲酰胺)的存在下进行。

本发明化合物可以碱的形式分离，或者与无机或有机酸反应转化成酸加成盐。

式(Ⅰ)化合物的旋光异构体可由下述方法制得：即，相应的外消旋化合物与一具有旋光活性的酸化合，或者式(Ⅱ)酸与式(Ⅲ)胺的旋光异构体反应，或者由式(Ⅲ)胺与式(Ⅱ)酸的旋光异构体反应制得。

下列实例对本发明化合物的制备作了详细说明：

实例1：N-(1-环己烯基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-甲基
氨磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

6-氯磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸

将930毫升氯磺酸加到1升的园底烧瓶中，然后分次少量加入165克苯并二氢吡喃-8-羧酸，同时通过冷却维持温度于0°到10°C之间。将该溶液在10°C搅拌1小时，在常温下放置过夜。然后通过外部冷却和向烧瓶内加冰维持温度于0°C，不断搅拌下将溶液分次少量地倒在冰上。

将形成的结晶沥干，水洗，于空气中干燥。

所得重量=254克(收率=99%)。

6-甲基氨磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸

将207克40%的甲胺水溶液加到1升的园底烧瓶中，然后分

次加入123克充分研磨的6-氯磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸，同时通过冷却将温度维持在0°至5℃之间。

将该混合物在5℃保温45分钟，然后让其升温。用1升水将所得溶液稀释，过滤，然后用125毫升浓盐酸酸化。将所得的酸沥干，水洗，于50℃干燥。

所得重量=107克(熔点=204℃；收率=90%)

N-(1-环己烯基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-甲基氨磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

将76克6-甲基氨磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸，200毫升氯仿和28.5克三乙胺加到1升的园底烧瓶中。将瓶内物质冷却至0℃，然后滴加30.5克氯甲酸乙酯，同时通冰浴冷却将温度维持在0℃至5℃之间。将该混合物在该温度搅拌30分钟，并于0°至5℃之间滴加溶于50毫升氯仿中的55.5克1-环己烯基甲基-2-氨基甲基吡咯烷溶液。

随后使温度上升，并使该反应混合物放置过夜。用水提出所得溶液，蒸掉氯仿。加入1.8升水后加热使盐酸盐结晶再溶解。过滤沸腾着的溶液，加入30%的氢氧化钠使之碱化至酚酞变色为止。将所形成的油冷却，滗掉水层，用二氯甲烷提取。将含二氯甲烷的溶液用碳酸钾干燥，然后蒸发二氯甲烷，最后减压蒸至恒重。

将所得126克产物在加热下再溶于250毫升无水乙醇中。将冷却形成的结晶沥干，用乙醇洗涤，干燥。得到99.5克产物，于200毫升乙醇中重结晶。

所得重量=90.5克，(熔点=144.5℃-145.5℃；收率=72%)

实例2 N-(1-乙基-2-吡咯烷甲基)-6-环丙基甲基磺酰

基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺
6-巯基苯并二氢吡喃-8-羧酸

将238克6-氯磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸和645毫升乙酸加到一个6升的园底烧瓶中。将该混合物加热到80℃，加入384克锡，然后将该混合物冷却到50℃。滴加1720毫升盐酸($d = 1.18$)，同时通过先用冰浴冷却，然后再用水浴加热，将温度维持在55℃至60℃之间。在60℃继续加热3小时，将该溶液倒入6升水中。将形成的沉淀物沥干，先用1升稀盐酸，然后用水洗涤，最后在空气中干燥。

所得重量=168克，(熔点=130°-133℃；收率=93%)

6-环丙基甲硫基苯并二氢吡喃-8-羧酸

在一3升的园底烧瓶中，将90克氢氧化钾溶解在90毫升水中，然后加入900毫升乙醇和137克6-巯基苯并二氢吡喃-8-羧酸。滴加到162克90%的甲苯磺酸环丙甲基酯中去。

将该混合物加热迴流3小时，蒸除一部分醇，用水溶解剩余物。

所得溶液用活性炭过滤，然后用浓盐酸酸化。

将形成的结晶沥干，用水洗，晾干。

所得重量=177克(熔点=85℃；分子量=295；以干重计算，收率=91%)

6-环丙基甲磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸

将177克6-环丙基甲硫基苯并二氢吡喃-8-羧酸，780毫升乙酸和366毫升含110毫升过氧化氢的溶液加到一个3升的园底烧瓶中。将该反应物在水浴上加热5小时，将该溶液用活性炭过滤，蒸除一部分乙酸。

用水溶解残余物，将得到的固体抽干，水洗，于40°—50℃干燥。

所得重量=146克(收率=82%)

N-(1-乙基-2-吡咯烷甲基)-6-环丙基甲基磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

将100克6-环丙基甲基磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸，500毫升氯仿和34克三乙胺加到一个2升的园底烧瓶中。将该反应物冷却到0℃，滴加37克氯甲酸乙酯，同时通过冷却将温度维持在0°—5℃。将该混合物在5℃搅拌30分钟，然后滴加47.5克1-乙基-2-氨基吡咯烷，同时维持温度于5°至10℃之间。将该反应物在10℃搅拌1小时，然后使温度上升。

略微减压蒸除氯仿，用水和盐酸溶解残余物。

所得溶液用活性炭过滤，然后用20%氨水使之碱化至酚酞变色为止。

将形成的固体沥干，用水洗涤，于40℃干燥。

得到110克产物，将其溶解在210毫升异丙醇中，然后加入溶有9.8克氯化氢气体的25毫升异丙醇溶液，直到甲基红变色为止。将所形成的盐酸盐沥干，用异丙醇洗涤，干燥，然后溶解在450毫升水中。

该溶液用活性炭过滤，用20%的氨水使之碱化，直到酚酞变色为止。

得到87克米色产物(熔点=104°—105°)，该产物再次纯化。

将87克碱溶解在160毫升异丙醇中，加入溶有7.8克氯化氢

气体的异丙醇溶液，直到甲基红变色为止。将形成的结晶沥干，用异丙醇洗涤，于40℃干燥。

得到91克盐酸盐，将其溶解在220毫升水中，该溶液用活性炭过滤，然后用20%的氨水碱化，直到酚酞变色为止。将形成的结晶沥干，用水洗涤，于40℃干燥。

所得重量=82.5克，(熔点=106°-106.5℃；收率=60%)

实例3 N-(1-烯丙基-2-吡咯烷基甲基)-6-环丙基甲基磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

将102克6-环丙基甲基磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸，350毫升丙酮，35克三乙胺加到一个1升的园底烧瓶中。将该混合物冷却到0℃，然后滴加37克氯甲酸乙酯，然后在0°至5℃之间搅拌混合物20分钟，随后滴加48克1-烯丙基-2-氨基吡咯烷，同时维持温度于5°至10℃之间。然后使温度上升将该混合物搅拌2小时。将三乙胺盐酸盐沉淀物沥干，在水浴上蒸掉丙酮，最后用减压蒸馏，直到恒重为止。用水溶解残余物，用乙酸酸化至PH=4。所得溶液用活性炭过滤，再用20%的氨水使之碱化直到酚酞变色为止。馏出形成的油，用二氯甲烷萃取，含二氯甲烷的溶液用碳酸钾干燥。然后蒸除二氯甲烷，最后用减压蒸馏，直到恒重为止。

得到134克油状产物，用300毫升醚溶液，晾干，然后于50℃干燥。

所得重量=124克(熔点=100℃，收率=86%)

将120克碱溶解在240毫升无水乙醇中，然后加入溶有10.5克氯化氢气体的50毫升乙醇溶液，直到甲基红变色为止。冷

却下盐酸盐结晶，在约 10 °C 将其沥干，先用乙醇，然后用水洗涤，晾干，然后于 45 °C 干燥。

将所得的 102 克盐酸盐溶解在水中，加入活性炭，使其接触 1 小时，然后将该混合物过滤，用 20 % 的氨水将该溶液碱化，加入醚以促使结晶生成。将生成的结晶沥干，用水洗涤，晾干，然后在烘箱中于 50 °C 烘干。

所得的 90 克碱在 180 毫升 95 % 的乙醇中重结晶，将结晶沥干，洗涤，于 50 °C 干燥，然后在 60° - 65 °C 干燥 1 天。

所得重量 = 78.5 克，(熔点 = 114 °C，纯化收率 = 65 % 总收率 = 56 %)。

实例 4 N - (1 - 环丙基甲基 - 2 - 吡咯烷基甲基) - 6 - 环丙基甲磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酰胺

将 63 克 6 - 环丙基甲基磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酸，250 毫升氯仿和 21.5 克三乙胺加到一个 1 升的园底烧瓶中。将该混合物冷却到 5 °C，滴加 23 克氯甲酸乙酯，同时维持温度于 0° 至 5 °C 之间。然后将该反应物在 5 °C 搅拌 30 分钟，随后在 5 °C 至 10 °C 滴加 35.5 克 1 - 环丙基甲基 - 2 - 氨基甲基吡咯烷。将该混合物在 10 °C 搅拌 1 小时，然后边升温边搅拌 2 小时。略微减压蒸除大部分氯仿，用水和盐酸溶解残余物，用水携带法除去剩余的氯仿，稀释得到 600 毫升的溶液，然后用 20 % 氨水碱化，直到酚酞变色为止。所形成的油加入醚后生成结晶。

将所得到的产物沥干，用水洗涤，晾干，所得重量 = 89 克 (收率 = 97 %)。

将 89 克碱溶解在 210 毫升无水乙醇和 24 克 85 % 的磷酸中。

将形成的结晶沥干，洗涤，干燥。

将所得的 87 克磷酸盐溶解在含少量偏亚硫酸氢钠的 800 毫升水中。所得溶液用活性炭过滤，然后在少量醚存在下用 20% 的氨水碱化。

将形成的结晶沥干，用水洗涤，于 30℃ 干燥。

所得到的 69 克碱在 140 毫升异丙醇中重结晶。沥干后干燥，得到 55 克产物，在加热条件下将该产物再溶解在 110 毫升异丙醇中，煮沸溶液用活性炭过滤，该碱经冷却结晶，沥干，用异丙醇洗涤，于 30℃ 干燥。

所得重量 = 43.5 克，(熔点 = 95℃ - 95.5℃，纯化收率 = 50%，总收率 = 48%)

实例 5 N - (1 - 环丙基甲基 - 2 - 吡咯烷基甲基) - 6 - 乙磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酰胺盐酸盐

6 - 乙磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酸

将 461 毫升水，100 克无水亚硫酸钠和 134 克碳酸氢钠加到一个 3 升的园底烧瓶中。将该混合物加热到 70℃，同时搅拌，然后在 70° - 80℃ 之间少量分次地加入 147 克 6 - 氯磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酸。然后在 70° - 80℃ 之间保温 2 小时。

将该溶液冷却到 20℃，加入 106 毫升 30% 的氢氧化钠，530 毫升乙醇和 249 克碘乙烷。将该混合物加热到迴流温度，该反应温度在反应期间逐渐升高，在加热 18 至 20 小时后，从最初的 60℃ 升至 82℃。冷却后，加水于该反应混合物中，该溶液用活性炭过滤，用浓盐酸酸化至刚果红变色为止。将形成的沉淀物沥干，用水洗，于 40℃ 干燥。

所得重量 = 121 克, (熔点 = 156° - 157°C; 收率 = 84.5%)

N - (1 - 环丙基甲基 - 2 - 吡咯烷基甲基) - 6 - 乙磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酰胺

将 80.5 克 6 - 乙磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酸, 440 毫升丙酮和 30 克三乙胺加到一个 1 升的园底烧瓶中。将该混合物冷却至 0°C, 滴加 32.5 克氯甲酸乙酯, 同时维持温度于 0° 至 5°C 之间。

将该混合物在 5°C 搅拌 30 分钟, 然后冷却下滴加 46 克 1 - 环丙基甲基 - 2 - 氨基吡咯烷。将该混合物搅拌 1 小时, 同时使其温度上升, 然后将三乙胺盐酸盐沥干。蒸除丙酮, 最后进行减压蒸馏, 直到恒重为止, 将残余物溶解在水和盐酸中。所得溶液用活性炭过滤, 然后用 20% 的氨水碱化至酚酞变色为止。

出形成的油, 用二氯甲烷提取, 含二氯甲烷的溶液用碳酸钾干燥。蒸除二氯甲烷, 最后进行减压蒸馏, 直到恒重为止。

所得重量 = 115 克 (收率 = 95%)

N - (1 - 环丙基甲基 - 2 - 吡咯烷基甲基) - 6 - 乙磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酰胺盐酸盐

将 130 克 N - (1 - 环丙基甲基 - 2 - 吡咯烷基甲基) - 6 - 乙磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酰胺溶解在 230 毫升乙醇中, 然后加入溶有 12 克氯化氢气体的 20 毫升无水乙醇溶液, 直到甲基红变色为止。

接种后形成结晶, 沥干, 用无水乙醇洗涤, 晾干, 然后于 60°C 干燥。

将所得的 106 克盐酸盐在加热条件下重新溶解在 212 毫升无

水乙醇中，该煮沸的溶液用活性炭过滤，冷却后，将形成的结晶沥干，用无水乙醇洗涤，用醚洗，晾干，然后于60℃干燥之。

所得重量=96克，(熔点=182-183℃；收率=68%)

实例6 N-(1-环丙基甲基-2-吡咯烷基甲基)-5-氨基-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

4-溴水杨酸甲酯

将460克66%的氢溴酸，820毫升水和209克4-氨基水杨酸甲酯加到一个4升的园底烧瓶中，将所得的悬浮液冷却至0℃，然后滴加溶有92克亚硝酸钠的90毫升水溶液，同时维持温度于0°-5℃之间。

将该混合物搅拌1小时。

将498克66%的氢溴酸，185毫升水和125克溴化亚铜加到一个6升的园底烧瓶中。温度上升至40℃。然后将前述得到的溶液滴加到该溶液中，反应本身保持温度在45°-50℃之间。

溴化的酯分离出油层，经冷却变成固体。

将所得的固体沥干，用水洗涤，再用10%盐酸洗涤，然后将它重新溶解在醚中。含醚溶液用10%的盐酸洗涤，直到Cu²⁺消失为止，然后用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去醚后减压蒸馏剩余产物。

收集在14 mmHg，142°-158℃蒸出的产物，该产物与所期结构相符。

得到236克结晶产物(收率=82%，熔点=38℃)

2-烯丙氧基-4-溴苯甲酸甲酯

将139克研磨过的碳酸钾，470毫升乙腈，16克氯化苄基三丁基铵和136克烯丙基溴加到一个3升的园底烧瓶中，分次少量

地加入236克研磨过的4-溴水杨酸甲酯，将该混合物在猛烈搅拌下加热迴流5小时，然后稍微减压蒸除一部分乙腈，用水溶解残余物。得到2-烯丙氧基-4-溴苯甲酸甲酯沉淀，将其沥干，用水洗涤，晾干。

所得重量=280克(熔点=62℃)

2-羟基-3-烯丙基-4-溴苯甲酸甲酯

将93克2-烯丙氧基-4-溴苯甲酸甲酯加到一个500毫升的园底烧瓶中，将该烧瓶缓缓地加热至产物熔化。将该产物加热到沸点，然后停止加热，反应因本身放热而得以进行。

相同的操作重复两次，每次用93克产物，合并三次试验的产品，蒸馏，收集在0.1-0.3mmHg和105°-115℃蒸出的馏份。

所得重量=254克，(收率=91%)

2-乙酰氧基-3-烯丙基-4-溴苯甲酸甲酯

将254克2-羟基-3-烯丙基-4-溴苯甲酸甲酯和191克乙酸酐加到一个1升的园底烧瓶中，然后加入2毫升硫酸。

将该混合物在水浴上加热3小时，然后将所得到的溶液倒入冰水中。

将形成的结晶产物沥干，用水洗涤，先在常温下干燥，然后在常有风扇的烘箱内干燥。

所得重量=272克(收率=93%，熔点=59℃)

2-乙酰氧基-3-(γ-溴丙基)-4-溴苯甲酸甲酯

将282克2-乙酰氧基-3-烯丙基-4-溴苯甲酸甲酯，850毫升四氯化碳和7克过氧化苯甲酰加到一个3升的园底烧瓶中，将所得溶液冷却到-5℃，然后通入溴化氢气流，直到反应混合物的

重量约为 110 克为止。在整个吸收过程中，将温度维持在 -5° — 0°C 之间。

将反应混合物在 -5° ~ 0°C 间搅拌 2 小时，然后使温度升高。

将 3 升水加入所得溶液中，分出有机层，用四氯化碳提取水层。

合并有机层，用冰冷却的 4% 的碳酸氢钠溶液洗到中性，然后用硫酸钠干燥。

蒸除四氯化碳，最后减压蒸馏至恒重为止。将剩下的产物在加热下再溶解在 450 毫升异丙醇中。

将冷却后得到的结晶沥干，用异丙醇洗涤，在鼓风烘箱内于 20°C 干燥。

所得重量 = 256 克 (收率 = 72%，熔点 = 83°C)

5-溴苯并二氢吡喃-8-羧酸

将 326 克 2-乙酰氧基-3-(γ -溴丙基)-4-溴苯甲酸甲酯和 1655 毫升 10% 的氢氧化钠加到一个 4 升的园底烧瓶中，并将该混合物加热回流 1 小时。

将沸水加入该溶液中，然后加入浓盐酸，直到刚果红变色为止。

冷却后将所得产物沥干，用水洗涤，于 50°C 干燥。

所得重量 = 210 克 (收率 = 99%，熔点 = 167°C)

5-溴-6-氯磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸

将 817 毫升氯磺酸加到一个 2 升的园底烧瓶中，分次少量地加入 210 克 5-溴苯并二氢吡喃-8-羧酸。温度上升至 40°C 。

添料完成后，该混合物在水浴上于 40°C 加热 4 小时。搅拌下将所得溶液倒在冰上，并通过外冷却将温度维持在 0°C 。将生成的沉淀物沥干，洗涤，晾干。

所得重量 = 255 克, (收率 = 88%)

5-溴-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸

将 765 毫升水, 136 克无水亚硫酸钠和 181 克碳酸氢钠加到一个 6 升的园底烧瓶中。搅拌下将该混合物加热到 70°C, 然后在 70° - 80°C 分次少量加入 255 克 5-溴-6-氯磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸。在 70° - 80°C 之间将该混合物加热 2 小时。

冷却到 20°C 后, 加入 890 毫升乙醇, 144 毫升 30% 的氢氧化钠和 314 克碘乙烷, 然后将该混合物加热迴流, 同时通过加氢氧化钠维持反应介质呈碱性。在反应期间, 反应温度缓缓地由 60°C 升到 80°C。

然后蒸掉一部分乙醇, 用水溶解残余物。所得溶液用活性炭过滤, 加入浓盐酸酸化, 直到刚果红变色为止。将形成的沉淀沥干, 用水洗涤, 然后在烘箱内于 50°C 干燥, 并在 450 毫升无水乙醇中重结晶。

所得重量 = 223 克 (收率 = 89%, 熔点 = 177°C)

5-氨基-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸

将 118 克 5-溴-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸, 460 毫升 34% 的氨水, 5 克铜粉和 4 克氯化亚铜加到一个 1 升的高压釜中, 搅拌下将该反应物在 115° - 120°C 之间加热 10 至 12 小时。

冷却后, 将所得溶液用活性炭过滤, 然后用醋酸酸化至 PH = 4。

将所形成的沉淀沥干, 用水洗涤, 于 40°C 干燥。

将所得的 63.5 克产物混悬于 90 毫升沸腾的 2-甲氧基乙醇中。

将该混悬物冷却, 沥干, 用 2-甲氧基乙醇洗涤, 于 50°C 干燥。

所得重量 = 58 克 (收率 = 60% , 熔点 = 260 °C)

N - (1 - 环丙基甲基 - 2 - 吡咯烷基甲基) - 5 - 氨基 - 6 - 乙磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酰胺,

将 44 克 5 - 氨基 - 6 - 乙磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酸, 170 毫升氯仿和 15.5 克三乙胺加到一个 500 毫升的园底烧瓶中, 然后将其冷却到 5 °C。

在 5° - 10 °C 之间滴加 17 克氯甲酸乙酯, 在 10 °C 将该混合物搅拌 30 分钟, 然后在 10° - 15 °C 之间滴加 26 克 1 - 环丙基甲基 - 2 - 氨基吡咯烷。

将该混合物在 10 °C 搅拌 1 小时, 然后使温度上升。然后蒸掉氯仿, 用水溶解剩余物, 同时加醋酸, 使溶液达到 PH = 4。

将所得溶液用活性炭过滤, 并用 20% 的氨水使之碱化, 直到酚酞变色为止。将所得的 60 克产物沥干, 用水洗涤, 于 50 °C 干燥, 然后加热将其再溶于 116 毫升无水乙醇中, 煮沸的溶液用活性炭过滤。由于结晶很快, 碱在过滤器中结晶。

醇溶液经浓缩后, 用酸化水抽提全部产物。

将溶液过滤, 并加入氨水使之碱化, 直到酚酞变色为止。

将所得产物沥干, 用水洗涤, 于 50 °C 干燥, 并在 112 毫升甲醇中重结晶。

所得重量 = 46 克, (收率 = 71% ; 熔点 = 151° - 152 °C)

实例 1 N - (1 - 乙基 - 2 - 吡咯烷基甲基) 苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酰胺富马酸盐

N-(1-乙基-2-吡咯烷基甲基)苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

将46克苯并二氢吡喃-8-羧酸，188毫升氯仿和26克三乙胺加到一个1升的园底烧瓶中。将该混合物冷至0℃，然后在0℃-5℃之间分次少量地加入28克氯甲酸乙酯。在5℃搅拌30分钟，然后在5°-10℃之间滴加36克1-乙基-2-氨基吡咯烷。再在10℃搅拌1小时，然后使温度上升。稍微减压蒸掉氯仿，用水溶解残留物，加醋酸调至PH4。所得溶液用活性炭过滤，然后用20%氨水碱化，直到酚酞变色为止。

滤出形成的油，用二氯甲烷提取。所得溶液用水洗涤，然后用碳酸钾干燥，蒸掉二氯甲烷，最后进行减压蒸馏，直到恒重。

所得重量=76.5克

N-(1-乙基-2-吡咯烷基甲基)苯并二氢吡喃-8-羧酰胺富马酸盐

加热使76克碱溶解在200毫升异丙醇和30克富马酸中。

经接种和冷却后，形成富马酸盐结晶，沥干，用异丙醇洗涤，于40℃干燥。

将所得的74克富马酸盐在加热条件下溶解在148毫升无水乙醇中。

该煮沸的溶液用活性炭过滤，然后冷却。将形成的结晶沥干，用乙醇洗涤，于40℃干燥，然后在124毫升异丙醇中重结晶。得到56克富马酸盐，再将其溶解在600毫升水中。

该溶液用活性炭过滤，然后用20%的氨水碱化，直到酚酞变色为止。滤出形成的油，用醚提取。该溶液用碳酸钾干燥，然后蒸掉醚，最后进行减压蒸馏，直到恒重。

得到3.8克碱，将其溶解在10.3毫升无水乙醇和1.5克富马酸中。将冷却后形成的结晶沥干，用乙醚洗涤，然后于40℃干燥。得到5.3克富马酸盐，使其在100毫升无水乙醇中重结晶。产品经冷却，沥干，洗涤后，先在常压下，然后在减压下于40℃干燥。

所得重量=4.4克(熔点=122-123℃;收率=42%)

实例8 N-(1-环己烯基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

N-(2,5-二氯戊基)-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

将7.5克6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸，280毫升氯仿，2.8克三乙胺加到一个1升的园底烧瓶中。将该混合物冷却至0℃，然后滴加3.0克氯甲酸乙酯，同时维持温度于0°-5℃之间。将该混合物在0°-5℃之间搅拌30分钟。

将5.4克2,5-二氯戊胺盐酸盐，280毫升氯仿和2.8克三乙胺加到一个2升的园底烧瓶中，然后向该溶液中滴加前面制备好的溶液。温度上升至27℃。然后用水处理该溶液，滗出氯仿层，用硫酸钠干燥，然后蒸除氯仿，最后进行减压蒸馏，直到恒重。

所得重量=10.7克(收率=94%)

N-(1-环己烯基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

将10.7克研细的N-(2,5-二氯戊基)-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺和203.5克1-环己烯基甲胺加到一个1升的园底烧瓶中。将该混合物在60℃加热2小时，然后将该溶液在60℃烘箱内放置48小时。加入水和30毫升30%的氢氧化钠之后，蒸

在500毫升甲乙酮中的109克6-氯苯并二氢吡喃-8-羧基氯溶液，同时维持温度于0°-5℃之间。

然后将该混合物在5℃放置1小时，在常温下放置过夜。

将所得产物沥干，用甲乙酮洗涤，于40℃干燥。

在加热条件下，将所得的195克产物重新溶解在2升水中，所得溶液用活性炭过滤，然后用20%氨水碱化，直到酚酞变色为止。用醚提取所生成的油，醚相用碳酸钾干燥，蒸掉醚，最后进行减压蒸馏，直到恒重。

所得重量=177克(收率=97%)

N-(1-环己烯基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-氯苯并二氢吡喃-8-羧酰胺富马酸盐

将197克N-(1-环己烯基甲基-2-吡咯烷基甲基)-6-氯苯并二氢吡喃-8-羧酰胺溶解在450毫升无水乙醇和59克富马酸中。冷却后形成结晶，沥干，用乙醇洗涤，于40℃干燥。

将得到的218克富马酸盐，在650毫升95%的乙醇中重结晶。

将形成的结晶沥干，洗涤，于40℃干燥。

所得重量=196克(熔点=166°-167℃;

收率=77%)

实例10 N-(1-环丙基甲基-2-吡咯烷基甲基)-5-氨基-6-甲基氨磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺盐酸盐

5-溴-6-氯磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸

此酸按实例8中的方法制备

5-溴-6-甲基氨磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸

将70克40%的甲胺水溶液和70毫升水加到一个1升的园底烧瓶中，将该混合物冷到0℃，分次加入160克5-溴-6-氯磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸，每次加16克，每次加酸后，跟着加入18毫升由90毫升30%氢氧化钠和90毫升水组成的溶液，在整个加料过程中，将温度维持在0°-5℃之间，加料后再维持1小时。然后使温度上升，用1升水处理所得到的溶液，用活性炭过滤，用浓盐酸酸化，直到刚果红变色为止。

将形成的沉淀沥干，用水洗涤，在鼓风烘箱中于40℃干燥。

所得重量：142克（熔点=234℃；收率=90%）

5-氨基-6-甲基氨磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸

将75克5-溴-6-甲基氨磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸，284毫升34%的氨水，3克铜和3克氯化亚铜加到一个1升的高压釜中。

将该混合物在120℃加热15小时。

在相同条件下进行第二次实验，将两个溶液用400毫升水稀释，然后合并。

此溶液用活性炭过滤，用浓盐酸酸化，直到刚果红变色为止。

将所形成的沉淀沥干，用水洗涤，于60℃干燥。

得到103克酸，再将它溶解在500毫升水和40毫升30%的氢氧化钠中。所得溶液用活性炭过滤，用浓盐酸酸化，直到刚果红变色为止。

将所形成的沉淀沥干，用水洗涤，在鼓风烘箱中干燥。

得到97克产物（熔点=250℃），在270毫升含35%水的二甲基甲酰胺中重结晶

所得重量 = 6.7 克 (收率 = 55%)

N - (1 - 环丙基甲基 - 2 - 吡咯烷基甲基) - 5 - 氨基 - 6 - 甲基
氨磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酰胺

将 7.1 克 5 - 氨基 - 6 - 甲基氨磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酸,
1.52 毫升二甲基甲酰胺和 2.5 克三乙胺加到 1 升的园底烧瓶中。将
该混合物冷却到 0 °C, 然后滴加 2.7 克氯甲酸乙酯, 同时维持温度于
0 ° - 5 °C 之间。将该混合物在该温度下保持 1.5 分钟, 然后滴加
28.5 克 1 - 环丙基甲基 - 2 - 氨基甲基吡咯烷。随后使温度上升,
并将该混合物搅拌 2 小时。

用水处理该溶液, 然后加醋酸调至 PH 4。用活性炭过滤溶液,
然后用 20% 氨水碱化, 直到酚酞变色为止。用二氯甲烷抽提形成的
油, 含二氯甲烷的溶液用碳酸钾干燥。蒸除二氯甲烷, 最后进行减压
蒸馏, 直到恒重。

所得重量 = 7.4 克 (收率 = 70%)

N - (1 - 环丙基甲基 - 2 - 吡咯烷基甲基) - 5 - 氨基 - 6 - 甲基
氨磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酰胺盐酸盐

将 1.05 克碱在 40 °C 溶解在 210 毫升甲醇中, 然后加入溶有
9 克氯化氢气体的 20 毫升甲醇溶液, 将该混合物放置过夜, 然后,
将形成的结晶在 5 °C 沥干, 用甲醇洗涤, 在鼓风烘箱中于 50 °C 干燥。
得到 4.2 克盐酸盐。

减压下将含甲醇的溶液浓缩至干, 然后将残余物再溶于 160 毫
升异丙醇中, 静置过夜后, 形成的结晶在 5 °C 沥干, 用异丙醇洗涤,
在 50 °C 干燥, 得到 1.5 克产物, 将其在 75 毫升甲醇中重结晶, 收
集到 4 克盐酸盐。

将含醇的溶液浓缩至干，用 95% 的乙醇溶解残余物并使其结晶过夜，收集到 6 克盐酸盐。

由此共得到 5.2 克盐酸盐，将其在加热下再溶解在 104 毫升 85% 的乙醇中。将该溶液在 0° - 5 °C 放置过夜，将形成的结晶沥干，用 85% 的乙醇洗涤，然后用无水乙醇洗涤，于 60 °C 干燥。

得到 3.6 克盐酸盐

将含醇溶液浓缩至干并用无水乙醇溶解后，收集到 7 克盐酸盐。

总重量 = 4.3 克 (熔点 = 248° - 249 °C; 收率 = 38%)。

实例 11 N - (1 - 乙基 - 2 - 吡咯烷基甲基) - 5 - 甲基 - 6 - 乙磺酰基苯并二氢吡喃 - 8 - 羧酰胺

2 - 烯丙氧基 - 4 - 甲基苯甲酸甲酯

将 265 克碳酸钾，637 毫升乙腈，300 克苄基三丁铵盐，和 279 克烯丙基溴加到 4 升的园底烧瓶中，然后缓缓加入 391.5 克 2 - 羟基 - 4 - 甲基苯甲酸甲酯。温度上升至 36 °C，然后在猛烈搅拌下将该混合物加热迴流 4 小时，然后冷却，将该反应混合物倒入 7 升水中。荡出形成的油层，用醚提取，含醚溶液用硫酸钠干燥。蒸掉醚，最后进行减压蒸馏，直到恒重。

所得重量 = 388.5 克 (收率 = 98%)。

2 - 羟基 - 3 - 烯丙基 - 4 - 甲基苯甲酸甲酯

将 194 克 2 - 烯丙氧基 - 4 - 甲基苯甲酸甲酯加到 1 升的园底烧瓶中，将该反应物缓缓加热至沸腾，然后停止加热。由于放热，反应自然进行。用第二份 194 克原料重复上述操作，在两次反应结束后，合并产物并蒸馏，收集 160° - 163 °C / 23mmHg 的馏份。

所得重量 = 355 克 (收率 = 92%)。

2-乙酰氧基-3-烯丙基-4-甲基苯甲酸甲酯

在 2 升的园底烧瓶中，先加入 351 克醋酸酐，然后分次少量地加入 2.5 毫升硫酸 ($d = 1.84$)，最后加入 355 克 2-羟基-3-烯丙基-4-甲基苯甲酸甲酯。温度上升至 35℃。将该混合物加热迴流 3 小时，然后将所得溶液倒入 2 升冰水中。捞出所形成的油层，用醚提取，含醚溶液用硫酸钠干燥。

除去醚后，将剩余产物进行减压蒸馏。

所得重量 = 350 克 (收率 = 82%)。

2-乙酰氧基-3-(γ -溴丙基)-4-甲基苯甲酸甲酯

将 350 克 2-乙酰氧基-3-烯丙基-4-甲基苯甲酸甲酯，1060 毫升四氯化碳和 3.7 克过氧化苯甲酰加到 3 升的园底烧瓶中，将所得溶液冷至 -5℃，向该溶液通入溴化氢气体，直到反应混合物的重量增加 132 克为止，在整个吸收过程中维持温度在 -5°-0℃ 之间。

将该反应混合物搅拌 30 分钟，放置过夜。然后用 2 升水溶解该溶液，捞出有机相，用四氯化碳提取水相。合并有机相，用 4% 的碳酸氢钠溶液洗涤，然后用硫酸钠干燥。

蒸除四氯化碳，最后进行减压蒸馏至恒重。

所得重量 = 438 克 (收率 = 94%)。

5-甲基苯并二氢吡喃-8-羧酸

将 438 克 2-乙酰氧基-3-(γ -溴丙基)-4-甲基苯甲酸甲酯和 2660 毫升 10% 的氢氧化钠加到 6 升的园底烧瓶中，将该混合物加热迴流 2 小时。

用水处理所得溶液，用活性炭过滤，用浓盐酸酸化，直到刚果红变色为止。将所得沉淀沥干，用水洗涤，于40℃干燥。得到253克产物，在加热下再将其溶于506毫升异丙醇中。

冷却后将形成的结晶沥干，用100毫升异丙醇洗涤，然后于40℃干燥。

所得重量=158克(熔点=140℃；收率=62%)。

6-氯磺酰基-5-甲基苯并二氢吡喃-8-羧酸。

将725毫升氯磺酸加到2升的园底烧瓶中，将其冷至5℃，然后分次少量地加入139克5-甲基苯并二氢吡喃-8-羧酸，同时维持温度于5°-10℃之间。

然后让温度上升，将反应混合物放置过夜。

在用干冰-醇浴外部冷却下，将所得溶液倒在5千克冰上。将形成的沉淀沥干，用水洗涤，晾干。

所得重量=211克。

6-乙磺酰基-5-甲基苯并二氢吡喃-8-羧酸。

将855毫升水，137克亚硫酸钠和183克碳酸氢钠加到6升的园底烧瓶中，搅拌下加热到70℃，然后分次少量地加入211克5-甲基-6-氯磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸，同时维持温度于70°-80℃之间。在70°-80℃加热2小时，直到不再释放二氧化碳为止。然后将该反应混合物冷却到20℃，加入511毫升乙醇，145毫升30%的氢氧化钠和340克碘乙烷，将该混合物加热迴流，补充损失的碘乙烷，一旦介质不再呈现碱性便加入氢氧化钠。30小时后，迴流温度从56℃上升至84℃。

然后蒸除部分乙醇，用水处理剩余物，将所得溶液过滤，用浓盐

酸酸化至刚果红变色为止。将形成的沉淀沥干，用水洗涤，于50℃干燥。得到161克产物，将其在322毫升2-乙氧基乙醇中重结晶。

所得重量=115克(熔点=190℃;收率=56%)

N-(1-乙基-2-吡咯烷基甲基)-5-甲基-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

将28.5克5-甲基-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸，100毫升氯仿和10克三乙胺加到250毫升的园底烧瓶中，将该混合物冷却到0℃，在0°-5℃之间滴加11克氯甲酸乙酯。将该混合物在该温度下搅拌2小时，然后在5°-10℃之间滴加13克1-乙基-2-氮甲基吡咯烷。然后使温度上升，搅拌该混合物1小时。

所得溶液用250毫升水处理，并加足量的醋酸使PH达到4。用水携带法除去氯仿，剩下的水溶液用活性炭过滤，用20%氨水碱化，直到酚酞变色为止。将形成的沉淀沥干，用水洗涤，于40℃干燥。

得到36克碱，使其在68毫升无水乙醇中重结晶，得到的31克产物再在62毫升无水乙醇中重结晶。

所得重量=28克(熔点=149℃;收率=71%)

实例 12 N-(1-环丙基甲基-2-吡咯烷基甲基)-5-甲基-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酰胺

将66克5-甲基-6-乙磺酰基苯并二氢吡喃-8-羧酸，232毫升氯仿和23.5克三乙胺加到1升的园底烧瓶中，温度上升至40℃。然后将物料冷到0℃，滴加25克氯甲酸乙酯，同时维持

温度于 $0^{\circ} - 5^{\circ}\text{C}$ 之间，将该混合物在 $0^{\circ} - 5^{\circ}\text{C}$ 之间搅拌2小时，然后在 $5^{\circ} - 10^{\circ}\text{C}$ 之间滴加36克1-环丙基甲基-2-氮甲基吡咯烷。然后使温度上升，将该混合物搅拌1小时。

用2升水处理所得的溶液，用醋酸调至 $\text{PH} 4$ 。然后用水携带出氯仿，剩下的水溶液用活性炭过滤，用20%氨水碱化，直到酚酞变色为止。

将形成的结晶沥干，用水洗涤，晾干。得到87克碱（收率=89%），将81克的碱溶解在255毫升无水乙醇中，然后加入溶有7克氯化氢气体的30毫升乙醇溶液，直到甲基红变色为止。将形成的结晶沥干，用60毫升乙醇洗涤，于 50°C 干燥。得到82克盐酸盐，然后将其在164毫升95%的乙醇中重结晶。将冷却后形成的结晶沥干，先用95%的乙醇，然后用醚洗涤，晾干，然后在 50°C 干燥，得到78克盐酸盐（熔点= 212°C ）。

将这78克盐酸盐在冷状态下溶解在1升水中，将所得溶液过滤，然后用20%的氨水碱化，直到酚酞变色为止。将所得到的碱沥干，用水洗涤，于 40°C 干燥。

所得重量=68克（熔点= 100°C ；收率=75%）。

对本发明化合物进行了毒理学和药理学研究。

用小鼠进行了急性毒性研究，化合物通过静脉，皮下，腹膜内和口服给药。

用Bliss法测定了引起动物50%死亡的剂量（ LD_{50} ），结果如下：

LD ₅₀ 以毫克/千克表示				
化合物	静 脉	皮下	膜膜内	口服
实例 1	42.6-43.7	406-408	167-172	342-354
实例 2	65.2-67.6	375-382	188-195	502-548
实例 3	68.4-69.9	385-412	261-261	417-430
实例 4	37.9-46.1	291-312	163-165	408-412
实例 5	60.9-63.3	415-435	239-266	479-532
实例 6	58.2-58.7	239-251	167-179	490-518
实例 7	29.1-29.8	263-282	111-112	156-166
实例 8	28-28.6	141-145	125-127	149-163
实例 9	18.6-18	0% at 900 mg/kg	120-120	422-473
实例 10	38.2	330-382	195	794-721
实例 11	95.9-98.1	351-375	201-217	468-524
实例 12	58.5-61.6	389-402	172-187	420-429

按照药理学的观点，本发明化合物的化学结构表明它可能具有精神抑制的性质。

因此，为说明这一性质，用所设计的经典试验进行了有关这类化合物对中枢神经系统的作用的研究。因此，特别研究了对小鼠自身运动功能的抑制作用，诱发大鼠强直性昏厥的能力，对某些阿吗啡和苯异丙胺诱导的行为效应的拮抗作用。

按照与 Winter 和 Flataker 所述类似的技术 (J. Pharmacol Exp. Ther. 1951, 101, 156—162) 用光电法，和用 Animex 装置记录和观察的结果说明；这些化合物对于小鼠自身运动功能的抑制作用是有效的。

按所采用的方法，将这些化合物分别在记录前 15 或 60 分钟，腹膜内或口服给药。

下表列出了这些化合物的运动功能 50% 抑制剂量 ID_{50} 值。

对小鼠自身运动功能的抑制				
化合物	Winter和Flataker试验		Animex活性测定试验	
	ID ₅₀ 腹膜内注射 (毫克/千克)	ID ₅₀ 口服 (毫克/千克)	ID ₅₀ 腹膜内注射 (毫克/千克)	ID ₅₀ 口服 (毫克/千克)
实例 1	6.2	31.5	7.5	31.5
实例 3	5.6	65	4.8	48
实例 4	15.4	55	11.4	40
实例 5	9.2	33.9	12.8	35.8
实例 8	1.3	16.6	1.22	16.6
实例 9	1.96	20.9	3	22.7

在大鼠身上研究了本发明化合物的诱发强直性昏厥的作用。以十只一组分成若干组(每组一个剂量),每个化合物按递增剂量皮下给药。每组观察7小时,取每小时显示强直性昏厥的动物的百分率,强直性昏厥状态的标准为:将大鼠前肢伸展放置于4厘米高的木制方块上30秒不动。

取效应的峰值制图确定了引起50%的动物强直性昏厥的剂量(ED₅₀)

下表列出了所得到的数据:

大白鼠皮下给药引起强直性昏厥—毫克/千克

化合物	ED
实例 1	17.6
实例 8	1.66
实例 9	1.5

阿扑吗啡和苯异丙胺在大鼠身上引起的刻板症状运动可由精神抑制药拮抗。按不同途径给入不同剂量的阿扑吗啡可用来产生这些运动：

按照 Janssen (Arzn. Forsch. 1960. 10. 1003—1005) 所推荐的试验，将受试化合物提前 60 分钟通过皮下注射给入，然后按 1.25 毫克/千克静脉给阿扑吗啡，在给入阿扑吗啡后 20 分钟观察拮抗作用，或者，按照 Puech (Eur. J. Pharmacol. 1978, 50, 291—300) 所报导的技术，将受试化合物提前 30 分钟通过腹膜内注射给入，然后按 0.50 毫克/千克皮下注射给阿扑吗啡，在给入阿扑吗啡后 20 分钟观察此效应。

在用右旋苯丙胺的实验中，按照 Janssen (Arz. Forsch. 1961, 11, 932—938) 提供的技术进行，按 10 毫克/千克静脉注射右旋苯丙胺，同时皮下注射受试产物，在这些注射后 60 分钟测量效应。

这些不同的实验条件使得有可能根据所观察到的各种运动成分判断，得到拮抗刻板症 50% 的剂量 (ID_{50})。

下表列出了这些 ID_{50} 值：

在大鼠身上对阿扑吗啡和苯异丙胺效应的拮抗作用

化合物	阿扑吗啡刻板症 (1.25 毫克/千 克静注) ID 皮 下 (毫克/千克)	阿扑吗啡刻板症 (0.5 毫克/千克皮 下) ID 腹膜内注 射 (毫克/千克)	Janssen 苯异丙胺 试验ID 皮下 (毫克/千克)
实例 1	0.73	2.5-2.7	0.77
实例 3	2.45	1.6-1.9	0.65
实例 4	13.2	9.4-11.1	4.2
实例 5	9.5	7.1-8.1	3.9
实例 7	5.4	7.8-9.3	2.72
实例 8	0.134	0.18-0.23	0.066
实例 9	0.22	0.38-0.44	0.15

按照 Puech (Eur. J. Pharmacol. 1978, 50, 291-300) 所述, 通过观察阿扑吗啡在小鼠身上诱发的爬行表现, 以及精神抑制药对这一表现的拮抗作用, 进行了另一试验。

在给入 (1 毫克/千克皮下注射) 阿扑吗啡前 30 分钟, 腹膜内注射受试化合物, 在给入该化合物后 45-50 分钟。测定其拮抗作用。

在这些条件下测定的该行为 50% 抑制的剂量 (ID₅₀) 列于下表:

在小鼠身上对阿扑吗啡诱发的爬行行为的拮抗作用

化合物	ID 腹膜内注射 (毫克/千克)
实例 1	1.20-1.24
实例 3	0.67-0.69
实例 4	3.2-3.5
实例 5	3.3-4.1
实例 8	0.105-0.126
实例 9	0.32-0.35

上述试验所得结果说明：本发明化合物能够（并且有时以很低的剂量）抑制小鼠的自身运动功能，诱发大鼠强直性昏厥，并且拮抗在小鼠或大鼠身上由阿扑吗啡或苯异丙胺诱发的某些类型的行为（刻板症，爬行）。

因此。本发明化合物具有精神抑制药的典型的药理性质，其中某些化合物在这一方面具有很强的作用。

用本发明化合物进行的临床试验确认了由药理研究所揭示的这些化合物的精神抑制能力。