

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D413/06

C07D413/14

A61K 31/42 A61K 31/445

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94107977.5

[45]授权公告日 2000年8月23日

[11]授权公告号 CN 1055690C

[22]申请日 1994.7.20 [24]颁证日 2000.6.10

[21]申请号 94107977.5

[30]优先权

[32]1993.7.21 [33]DE [31]P4324393.2

[73]专利权人 默克专利股份有限公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 H·普鲁彻 R·格特斯彻利克

G·巴特斯克 C·赛福莱德

[56]参考文献

EP443197A2 1991.8.28 C07D263/20

US4970217A 1990.11.13 A61K31/445

审查员 冯吾战

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

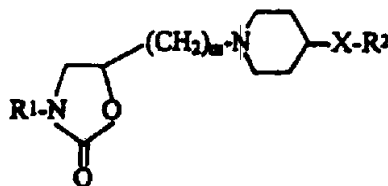
代理人 唐伟杰

权利要求书 5 页 说明书 36 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 4-芳氧基和 4-芳硫基哌啶衍生物,其制备方法,含它们的药物组合物及其用途

[57]摘要

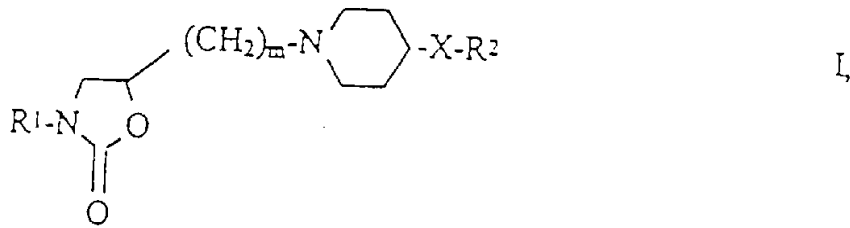
式 I 4-芳氧基-或 4-芳硫基哌啶衍生物或其生理适用盐,式中各基团定义 详见说明书。该式化合物对中枢神经系统有作用,尤其是具有神经松弛作用,且副作用很低。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 4-芳氧基或 4-芳硫基哌啶衍生物或其生理适用盐,



其中 R^1 和 R^2 为相互独立的未取代苯基或被下列基团单或双取代的苯基: A, OH, OA, C_{6-10} 芳氧基, C_{7-11} 芳烷氧基, $-O-(OH_2)_n$, $-O-$, 卤素, CF_3 , NO_2 , NH_2 , NHA , NA_2 , $NHAc$, $NAAc$, $NHSO_2A$ 和/或 $NASO_2A$

X 为 O, S, SO 或 SO_2 ,

m 为 1, 2 或 3,

n 为 1 或 2,

A 为 C_{1-6} 烷基,

卤素为 F, Cl, Br 或 I,

Ac 为 C_{1-8} 链烷酰基, 苯基羰基或萘基羰基。

2. 权利要求 2 的化合物, 其中所述式 I 化合物为其对映体。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自: (a) 3-对-氯苯基-5-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

(b) 3-对-羟基苯基-5-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

(c) 3-对-甲氧基苯基-5-[(4-对-氯苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

(d) 3-对-甲氧基苯基-5-[(4-对-羟基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

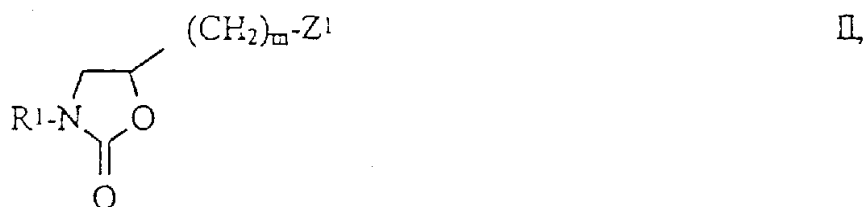
(e) 3-对-甲氧基苯基-5-[(4-对-硝基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

(f) 3-对-甲氧基苯基-5-[(4-对-氯苯硫基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

(g) 3-对-甲氧基苯基-5-[(4-对-甲基苯基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

(h) 3-对-甲氧基苯基-5-[(4-对-甲氧基苯基磺酰基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

4. 权利要求 1 所述式 I 化合物或其生理适用盐的制备方法, 其特征在于: 式 II 化合物

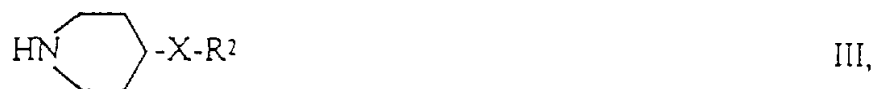


其中 R^1 和 m 定义同权利要求 1 所述,

Z^1 为 Z 或 NH_2 ;

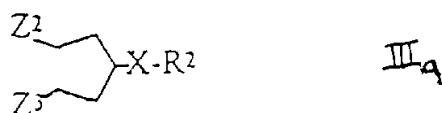
Z 为 Cl, Br, I, OH, SO_3CH_3 或其他反应功能修饰的羟基

条件是当 $Z^1=Z$ 时, 与式 III 化合物反应



其中 R^2 和 X 定义同权利要求 1 所述,

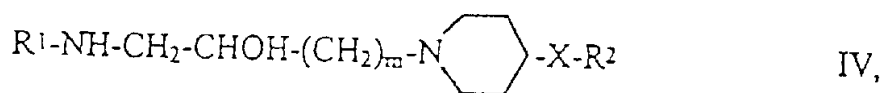
或当 $Z^1=NH_2$ 时, 与式 IIIa 化合物反应



其中 R^2 和 X 定义同权利要求 1 所述且 Z^2 和 Z^3 分别为相同或不同的 Cl, Br, I, OH, SO_3CH_3 和其他反应功能修饰的羟基, 或特征在于: 用还原剂处理相应的式 I 化合物, 但该式 I 化合物因取代一个或多个氢原子而含一个或多个还原性基团 或一个或多个附加的 SO_2- 或 $-SO-$ 基团,

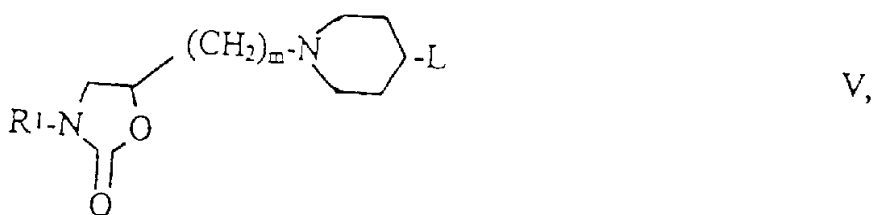
或为制备按权利要求 1 所述式 I 化合物而将 R^1 或 R^2 转化为其它的 R^1 或 R^2 基团,

或式 IV 化合物



其中 R^1 、 R^2 、 X 和 m 为上述定义, 与反应活性碳酸衍生物反应,

或式 V 化合物



其中 R^1 和 m 为上述定义

L 为 Cl , Br 或其他离去基团, 与式 VI 化合物反应,



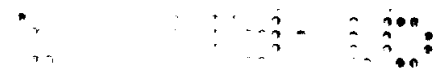
其中 R^2 为上述定义

X^1 为 OH , SO_2H , SH 或其盐类衍生物, 或必要时,

通过用溶剂化剂或水解剂处理, 使式 I 化合物从其功能衍生物上释放出来, 或通过还原或氧化反应使式 I 化合物转化为其他式 I 化合物,

或用酸处理使权利要求 1 所述式 I 化合物碱转化为其生理适用盐。

5. 包含至少一种权利要求 1 所述式 I 化合物或其生理适用盐的药物



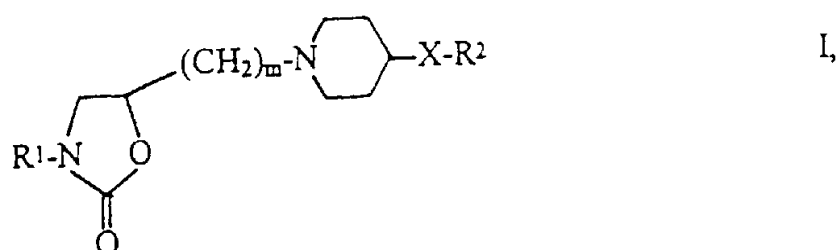
组合物。

6. 用于制备神经松弛药物的权利要求 1 所述式 I 化合物或其生理适用盐的应用。

说明书

4-芳氧基和4-芳硫基哌啶衍生物， 其制备方法，含它们的药物组合物及其用途

本发明涉及式 I 的 4-芳氧基或 4-芳硫基哌啶衍生物及其生理适用盐，



其中， R^1 和 R^2 为相互独立的未取代苯基或被一个或二个下列基团取代的苯基： A ， OH ， OA ， C_{6-10} 芳氧基、 C_{7-11} 芳烷氧基， $-O-(CH_2)_n-O-$ ， Hal ， CF_3 ， NO_2 ， NH_2 ， NHA ， NA_2 ， $NHAc$ ， $NAAc$ ， $NHSO_2A$ 和/或 $NASO_2A$ ，

X 为 O ， S ， SO 或 SO_2 ，

m 为 1, 2 或 3，

n 为 1 或 2，

A 为 C_{1-6} 烷基，

Hal 为 F ， Cl ， Br 或 I ，

Ac 为 C_{1-8} 链烷酰基, C_{1-10} 芳烷酰基或 C_{7-11} 芳酰基。

本发明目的在于研制一种能用于制备药物的新化合物。

目前已知所述化合物具有有价值的药理性质和较好耐受性。因此,如,它们显示出影响中枢神经系统的作用,特别为抑制作用(如,镇定、安神、神经松弛,和抗抑郁)。特别是,该化合物对鼠行为具有抑制作用(方法见 *Irwin, Psychopharmacologica* 13(1968), 222—257)。它们可抑制鼠的阿朴吗啡诱导的爬高行为(方法见 *Costall et al., European J. Pharmacol.* 50(1968), 39—50)或它们可诱导偏侧帕金森鼠的中央侧向转动(方法见 *Ungerstedt* 等人的 *Brain Res*, 24(1970) 485—493)并伴有可忽略的僵直副作用(方法见 *Dolini—Stola, Pharmakopsychia.* 6(1973), 189—197)。不仅如此,该化合物还可抑制氟化多巴胺激动剂和拮抗剂与纹状体的受体的结合(方法见 *Schwartz et al., J. Neurochemistry* 34(1980), 772—778, 和 *Creese et al., European J. Pharmacol.* 46(1977), 377—381)。另外,该化合物可抑制麻醉后的鼠的舌下颌反射(方法见 *Barnett et al., European J. Pharmacol.* 21(1973); 178—182 和 *Ilhan et al., European J. Pharmacol.* 33(1975), 61—64)。进一步讲该化合物还有止痛和降压作用。因此,当胃内输入该化合物后,通过插入导管直接测量的原发高血压鼠的动脉血压降低了(*SHR. NIH—MO//CHB—EMD* 类;方法见 *Wechs* 和 *Jones, Proc. Soc. Exptl Biol Med*, 104(1960), 646—648)。

因此,式 I 化合物及其生理适用酸的加成盐可用作药物活性物质和制备其他药物活性物质的中间体。

本发明涉及式 I 的哌啶衍生物及其盐。

本发明还涉及制备哌啶衍生物及其盐的方法,其特征在于:将式 II 化合物



其中, R^1 和 m 定义如权利要求 1 所述

Z' 为 Z 或 NH_2

Z 为 Cl, Br, I, OH, SO_3CH_3 或另一反应活性功能修饰羟基

当 $Z' = Z$ 时,

与式 III 化合物反应



其中, R^2 和 X 定义如权利要求 1 所述

或如 $Z^1 = NH_2$ 时,

与式 IIIa 化合物反应



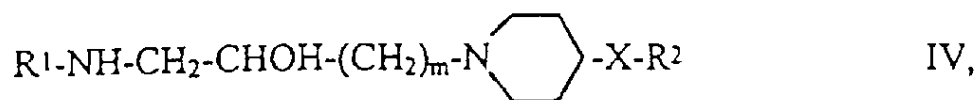
其中, R^2 和 X 定义如权利要求 1 所述

Z^2 和 Z^3 分别为相同或不同的 Cl , Br , I , OH , SO_3CH_3 或其他反应活性修饰羟基,

或特征在于:用还原剂处理这样的化合物,其相应于式 I 所示化合物,但式 I 化合物的一个或多个氢原子被一个或多个可还原基团和/或一个或多个可加成的 $-SO_2-$ 和/或 $-SO-$ 取代,

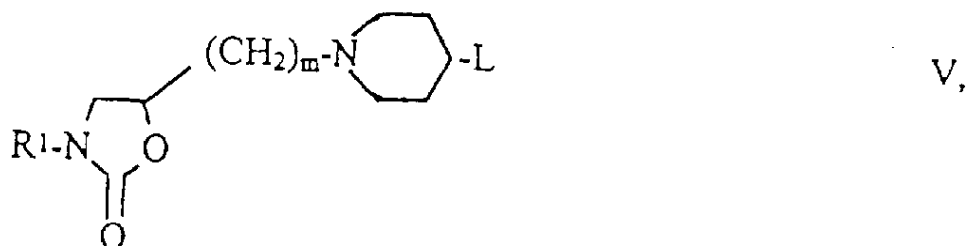
或特征在于:为制备权利要求 1 所述式 I 化合物而将 R^1 和/或 R^2 转为另一 R^1 和/或 R^2 ,

或特征在于:将式 IV 化合物



其中, R^1 , R^2 , X 和 m 为所述定义,与适宜反应活性的碳酸衍生物反应,

或特征在于：将式 V 化合物



其中, R^1 和 m 如所述定义

L 为 Cl , Br 或其他适宜离去基团,

与式 VI 化合物反应



其中, R^2 为所述定义

X^1 为 OH , SO_2H , SH 或其适宜的盐类衍生物,

和/或, 如有必要, 用溶剂解剂或水解剂处理而将式 I 化合物从其功能衍生物之一释出, 或通过还原或氧化反应将式 I 化合物转为其他式 I 化合物,

和/或用酸处理 将权利要求 1 所述式 I 的碱转为其盐形式。

在上下文中,除非特别指出的不同情况,

一般 R^1, R^2, A, Ac, X 和 Hal 及参数 m 和 n 的定义同式 I。

在通式或分通式中的 A 为 C_{1-6} 烷基, 优选 1, 2, 3, 4 个 C 原子的烷基。 A 优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 戊基, 1-, 2- 或 3- 甲基丁基, 1.1-1.2- 或 2.2- 二甲基丙基, 己基, 1-, 2- 或 3- 甲基戊基或 2.2- 或 2,3- 二甲基丙基。

R^1 和 R^2 可为同一或不同基团。 R^1 和 R^2 优选相互独立的未取代或取代苯基, 取代基可在苯基的邻或间位, 但特别优选对位。

R^1 和 R^2 特别优选苯基、对-氟、对-氯, 对-羟基, 对-甲氧基, 对-硝基, 对-甲基, 对-叔丁基, 对-苯基甲氧基或对-乙酰氨基苯基或对- N -甲基乙酰氨基苯基。

R^1 和 R^2 还可优选 3, 4-亚甲二氧基, 对-丙酰氨基或对-甲基磺酰氨基苯基。

Ac 优选乙酰基或丙酰基, 但也可以甲酰基, 丁酰基, 异丁酰基, 戊酰基, 异戊酰基, 新戊酰基(三甲基乙酰基), 还优选 C_{7-11} 的任意取代芳酰基, 下列基团之一为适宜的和优选的取代基: 烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基或烷基磺酰基, 其中烷基含 1-3 碳原子, 优选 1 或 2 个 C 原子, 亚甲二氧基, $OH, F, Cl, Br, I, NO_2, NH_2$ 。烷氨基或二烷基氨基, 其中烷基含 1-3, 优选 1 或 2 个碳原子。个别优选芳烷基为苯甲酰基, 邻、间或对-甲苯甲酰基, 邻、间或

对-甲氧基苯甲酰基, 2,3-2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-或 3,5-二甲氧基苯甲酰基, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6-或 3,4,5-三甲氧基苯甲酰基, 邻、间、对-甲基磺酰基苯甲酰基, 2,3-或 3,4-亚甲二氧基苯甲酰基或 1 或 2-萘酰基。Ac 还可为 C_{1-10} 芳基链烷酰基, 如, 苯基乙酰基, 2-或 3-苯基丙酰基或 2-, 3-或 4-苯基丁酰基或 2-或 3-苯基异丁酰基。

X 优选氧或硫, 但也优选 SO_2 , 而 Hal 优选 F 或 Cl。

因此, 本发明特指那些式 I 化合物, 其中, 各所述基团至少有所述定义, 特别是优选的定义。

可用对应于式 I 的下列分通式 Ia-I f 表示化合物一些优选基团, 分通式中未定义基团和参数的定义如式 I, 但其中

在 Ia 中, R^1 为对-甲氧苯基或苯基, 和

R^2 为对-乙酰氨基苯基;

在 Ib 中, R^1 为对-甲氧苯基和 R^2 为苯基、间-甲氧基, 对-甲氧基, 对-羟基, 对-氟, 对-氯, 对-苯基甲氧基, 3,4-亚甲氧基, 对-甲基或对-叔丁基苯基;

在 Ic 中, R^1 为对-甲氧苯基, X 为氧和 m 为 1;

在 Id 中, R^2 为对-乙酰氨基苯基, X 为氧和 m 为 1;

在 Ie 中, R^1 为对-甲氧苯基, R^2 为对-乙酰氨基, 对-甲氧基, 对-氟, 对-甲基, 对-叔丁基或对-甲基磺酰氨基苯基和 X 为硫;

在 *I*f 中, R^1 为对-甲氧苯基, R^2 为对-乙酰氨基, 对-甲氧基或对甲基磺酰氨基苯基和 X 为 $-\text{SO}_2-$

此外, 还可用文献所述已知方法制备式 *I* 化合物(如 Honben—Weyl, *Methoden der Organischen Chemie* (*Methods of Organic Chemistry*) , Georg — Thieme — Verlag; J. March, *Advanced Organic Chemistry 3rd Ed.* (1985) 或 *Organic Reactionboth*, John Wiley & Sons, Inc. New York) 在所述反应的适宜的已知反应条件下进行, 也可使用已知但未在此详述的其它方法。

如有必要, 用于所述方法的起始化合物可按如下方式就地得到: 并不以反应混合物分离出它们而是立即进一步反应而得到式 *I* 化合物。

式 *II* 化合物中 Z^1 优选 Z ; 相应地, 式 *II* 化合物与式 *III* 吡啶衍生物反应以得到式 *I* 化合物。 Z 优选 Cl 或 Br ; 然而它也可为 I , OH 或反应活性修饰羟基, 特别是 C_{1-6} 烷基磺酰基氧基(如, 甲磺酰氧基)或 C_{6-10} 芳基磺酰基氧基(如, 苯磺酰氧基, 对-甲苯磺酰氧基, 1-或 2-萘磺酰氧基)。

然而, 式 *II* 化合物中 Z^1 也可为 NH_2 。此类化合物可与式 *IIIa* 化合物反应, 其中 Z^2 和 Z^3 可相同或不同并优选 Cl 或 Br , 但也可为 I , OH 或反应活性修饰羟基, 优选如前所述。

式 *II*、*III* 和 *IIIa* 的一些化合物均是已知的; 可用与已知化合物类似的方法较容易制备出式 *II*、或 *III*、*IIIa* 的未知化合物。例

如,可通过还原相应的羧酸或其酯而得式 II 的伯醇。用亚硫酸氯、溴化氢、三溴化磷或类似卤素化合物处理后得到相应的式 II 的卤化物。

通过与相应的磺酰氯反应,可从相应醇得到式 II 的磺酰氧基化合物。如,通过将碘化钾作用于相关的对-甲苯磺酸酯,可得到式 II 的碘化合物。如,从苯邻二甲酰亚胺钾的卤化物或还原相应的腈可制备式 II 的胺。

现已得到一些式 III 吡啶,或可用制备已知化合物的类似方法制备。如,可通过将 4-卤代吡啶与适量的酚盐反应而得到它们,或,如,将 4-羟基吡啶,(其中可将羟基功能团修饰为反应活性基团)与苯磺酐或苯磺酐盐反应得到,如有必要,将取代基-S-继续氧化为-SO-或 SO₂-。如,通过将相应的二酯还原为二醇,如有必要,继续与 SOCl₂ 或 PBr₃ 进行反应,制备式 IIIa 化合物。

可通过有关胺烷基化的文献的已知方法,进行化合物 II 和 III 的反应。在无溶剂存在下,可在一封闭试管或高压釜中将各组分一起熔融。但也可在惰性溶剂存在下使化合物发生反应。适宜溶剂实例为:烃,如,苯,甲苯,二甲苯;酮如丙酮,丁酮;醇,如,甲醇,乙醇,异丙醇,正丁醇;醚,如,四氢呋喃(THF)或二噁烷;酰胺,如,二甲基甲酰胺(DMF)或 N-甲基吡咯烷酮;腈,如,乙腈,如有必要,也可用这些溶剂相互组成的混合物或与水的混合物。添加酸结合剂,如碱金属或碱土金属氢氧化物,碳酸盐或碳酸氢盐或碱金属

或碱土金属的其他弱酸盐(优选钾、钠或钙),或添加有机碱,如,三乙胺,二甲基苯胺,吡啶,或喹啉或过量的胺组分或式 III 或式 IIIa 化合物有利用于本反应。反应温度依使用条件而定,一般在 0—150°C 之间,通常在 20°—130°C 之间。

进一步可通过用还原剂处理因取代氢原子而含有一个或多个可还原基团和/或一个或多个附加的 C—C 和/或 C—N 键的式(I)前体而得到式 I 化合物,优选反应温度为 -80°—+250°C 并至少有一种惰性溶剂存在。

可还原基团(可被氢取代)为羰基中的氧,羟基,芳基磺酰氧基(如,对—甲苯磺酰氧基),N—苯磺酰基,N—苯甲基或 O—苯甲基。

理论上可通过还原反应将含有一个或含有相邻两个或多个上述基团或附加键的化合物转化为式 I 化合物。对于此目的优选使用催化氢化,初生态氢或一些复合金属氢化物,如, NaBH_4 或 LiAlH_4 。

用于催化氢化的适当催化剂实例为贵金属、镍和钴催化剂。贵金属催化剂可附着在载体上(如铂或钯/碳上,钯/碳酸钙或/碳酸铈上),它们作为氧化催化剂(如,氧化铂),或作为细粒金属催化剂。镍和钴催化剂优选作为阮内金属使用,镍还以硅藻土或浮石为载体。可在室温和大气压下或在升温和/或加压下进行氢化反应。压力优选 1—100 和温度优选 -80—150°C,一般在室温到 100°C 之

间。该反应优选在酸性，中性或碱性环境下和在下列溶剂存在的条件下进行：水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、乙酸乙酯、二恶烷、乙酸或 THF；也可使用这些溶剂相互组成的混合物。

如果初生态氢用作还原剂，如，可用弱酸或弱碱处理金属而制备它。因而，如，可用锌与碱金属氢氧化物溶液或铁与乙酸的混合物。也可用在诸如乙醇、异丙醇，丁醇、戊醇或异戊醇或苯酚的醇中的钠或其它碱金属。也可用在碱性水溶液的铝镍合金，必要时加入乙醇。钠或铝汞齐的醇水溶液或水溶液也可用于制取初生态氢。反应也可在多相下进行，此时优选使用水和苯或甲苯混合相。

还可使用作为还原剂的络合金属氧化物，如 NaBH_4 ，二异丁基氢化铝或 $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ 和乙硼烷，必要时加入催化剂，如， BF_3 ， AlCl_3 或 LiBr 。此反应特别适宜的溶剂为醚，如，乙醚，二-正丁醚，THF，二恶烷，二甘醇二甲醚或 1,2-二甲氧乙烷和烃，如，苯。用 NaBH_4 的还原反应的适宜溶剂主要为醇，如甲醇或乙醇，也可用水或醇水混合液。用这些方法进行的还原反应的反应温度优选 -80 — $+150^\circ\text{C}$ ，特别优选在 0 — 100°C 之间。

如，可通过亲电子取代将芳香基 R^1 和/或 R^2 转变为其他 R^1 和/或 R^2 ，从而得到式 I 化合物。

可通过将式 IV 氨基醇与碳酸反应活性衍生物反应而得到式 I 化合物。适宜且优选的化合物如碳酸二烷基酯，如，碳酸二甲基或二乙基酯；氯甲酸酯，如，氯甲酸甲基或乙基酯， $N-N'$ -羰基二咪

唑或磺酰氯。反应优选在惰性溶剂存在下进行,优选卤代烃,如,氯仿;烃,如甲苯,或酰胺,如 *DMF*,温度在约 20—200°C 之间,优选 100—150°C 之间。优选使用过量的碳酸衍生物。

此外,将式 V 噁唑烷酮(*oxazolidinone*)衍生物(其可逐步制备,如,将式 II 化合物($Z^1=Z$)与相应哌啶衍生物反应)与式 VI 化合物在形成醚或硫醚的已知条件下反应而得到式 I 化合物。

也可通过溶剂化,特别是水解或氢解使其从功能衍生物中释放出而得到式 I 化合物。

溶剂化或氢解所需起始化合物为那些对应于式 I 但因取代一个或多个游离氨基和/或羟基而含有相应保护氨基和/或羟基的化合物,优选那些因取代连接氮原子的氢原子而有一个氨基保护基的化合物,特别是那些 *NH* 基被取代且 *R'* 为氨基保护基的 *R'-N* 基的化合物,和/或那些羟基上 *H* 被取代且有一羟基保护基的化合物,如那些对应于式 I,因取代—*COOH* 基而有 *R''* 为羟基保护基的—*COOR''* 基的化合物。

在起始化合物分子中可存在许多相同或不同的被保护的氨基和/或羟基。如果存在的保护基相互不同,它们能在不同情况下有选择地消除。

“氨基保护基”一词已为人所知并特指能在化学反应中保护(锁住)氨基但在分子中其他部分发生完所需化学反应后能轻易离去的基团。这种基团的典型基团如:未取代或取代的酰基,芳基(如,2,4

-2 硝基苯基(*DNP*),芳烷氧基甲基(如,苯甲氧基甲基(*BOM*)或芳烷基(如,苯甲基,4-硝基苯甲基,三苯基甲基)。由于在所需反应(或反应顺序)完成后移去氨基保护基,因此保护基的性质和大小并不关键;但优选那些含 C_1-C_{20} ,特别是 C_{1-8} 的基团。在本方法中,“酰基”一词可在很宽范围内解释。其可包括从脂肪族的,芳基脂肪族的、芳香族的或杂环羧酸或磺酸及,特别是烷氧羰基,芳氧羰基,特别是芳烷氧基羰基衍生出的酰基。这些酰基的实例如链烷酰基,如,酰基,丙酰基,丁酰基;芳烷酰基,如,苯乙酰基;芳酰基,如,苯甲酰基或甲苯甲酰基;芳氧链烷酰基,如,苯氧乙酰基;烷氧羰基,如,甲氧羰基,乙氧羰基,2,2,2-三氯乙氧羰基,异丙氧基羰基,叔丁氧基羰基(*BOC*),2-磺乙氧羰基;芳烷氧羰基,如,苯甲氧基羰基(*CBZ*),4-甲氧基苯甲氧基羰基,9-芴基甲氧羰基(*FMOC*)。优选氨基保护基为 *BOC*、*DNP* 和 *BOM*,还有 *CBZ*,苯甲基和乙酰基。

“羟基保护基”一词已为人们所熟知且特指那些在化学反应中能保护羟基而在分子内其他部分进行所需化学反应之后能容易离去的基团。这种基团的典型基团如前述的未取代或取代的芳基、芳烷基、酰基及烷基。羟基保护基的性质和大小并不关键,原因是在所需反应或反应顺序完成后,它们可再次离去;优选含 C_{1-20} 特别是 C_{1-10} 的基团。羟基保护基的实例为,叔丁基,苯甲基,对硝基苯甲酰基,对甲苯磺酰基和乙酰基,特别优选苯甲基和乙酰基。

用强酸将式 I 化合物从其功能衍生物释放出来, 如, 根据所用的保护基, 优选三氟乙酸或高氯酸, 或用其它强无机酸, 如, 盐酸或硫酸, 强羧酸, 如, 三氟乙酸或磺酸, 如苯磺酸或对一甲苯磺酸。可加入惰性溶剂但一般没有必要。

适宜的优选的惰性溶剂为有机酸, 如羧酸, 如乙酸, 醚, 如四氢呋喃或二噁烷。酰胺, 如二甲基甲酰胺(DMF), 卤代烃, 如二氯甲烷, 醇, 如甲醇、乙醇或异丙醇, 还有水。也可用上述溶剂的混合物。

优选使用过量三氟乙酸且不添加其他溶剂, 乙酸和 70% 高氯酸酯比为 9:1 的高氯酸混合液。裂解反应温度以 0—50℃ 为宜, 优选 15—30℃ (室温)。

如, 可优选 40% 三氟乙酸的二氯甲烷液或约 3—5N HCl 的二噁烷液, 在 15—60℃ 将 BOC 基消除, 和用约 5—20% 二甲胺、二乙胺或哌啶的 DMF 溶液, 在 15—80℃ 将 FMOC 基消除。如, 也可用约 3—10% 2-巯基乙醇的 DMF/水溶液, 在 15—30℃, 将 DNP 基消除。

可通过氢解将可离去的保护基(如, BOM, CBZ 或苯甲基)消除, 如, 在催化剂(如, 贵金属催化剂, 如, 钯, 优选附在载体上, 如碳)存在下, 用氢处理进行。此反应适宜的溶剂如上述所述溶剂, 如, 特别是醇, 如甲醇, 乙醇或酰胺, 如 DMF)。通常氢解反应的反应温度在 0—100℃ 和压力如 1—200 巴之间, 优选 20—30℃ 和在 1—10 巴。如, CBZ 基团的氢解在 20—30℃, 在 5—10% Pd-C 的甲醇液

中顺利进行。

如有必要,可通过已知方法将式 I 化合物转化为其他式 I 化合物。

因而,醚(O-烷基衍生物)可以裂解而得到相应的羟基化合物。如,醚可通过与二甲硫化物/三溴化硼络合物,(如,在甲苯,1,2-二氯乙烷,THF 或二甲亚砜中)在大约 150—250℃,与吡啶卤化氢或苯胺卤化氢,优选吡啶氯化氢,一起熔融,加入 HBR/乙酸或含三卤化铝的氯代烃,(如,1,2-二氯乙烷)处理而裂解。

式 I 化合物可有不对称中心。因而它们可从其制备的外消旋物或使用的旋光活性起始物得到。如有必要,可用已知物理或化学方法分离所得到的外消旋物而得到其旋光对映体。通过与旋光活性拆分剂可从外消旋物中得到非对映体。适宜的拆分剂的实例为旋光活性酸,如 D 和 L 型酒石酸、二苯甲酰基酒石酸,二乙酰基酒石酸,樟脑磺酸,扁桃酸,马来酸或乳酸。对于非对映体的各种形式,可通过已知方法分离,如,分步结晶,可用已知方法将旋光活性的式 I 化合物从非对映体中释放出来。

可用酸将得到的式 I 碱转化为相应酸加成盐。用于本反应的适宜且优选的酸为那些可形成生理适用盐的酸。因而,可用无机酸,如硫酸,氢卤酸,如盐酸或氢溴酸,磷酸,如正磷酸,硝酸,氨基磺酸,和有机酸,特别是脂肪酸、脂环酸,芳基脂肪酸、芳香酸或杂环一元或多元羧酸,磺酸或硫酸,如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二

乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚乙酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸，烟酸，异烟酸、甲基或乙基磺酸，乙二磺酸，二-羟基乙磺酸、苯磺酸，对甲苯磺酸、萘磺酸或萘二磺酸和十二烷基硫酸。非生理适用的酸加成盐(如苦味酸盐)可适用于分离和提纯式 I 碱。

如有必要，可用强碱，如钠或钾的氢氧化物或钠或钾的碳酸盐处理，以从其盐中释出式 I 游离碱。

本发明还涉及将式 I 化合物或其生理耐受盐用于制备药物制剂，尤其是通过非化学方法。因此，它们可与至少一种赋形剂或辅料，必要时与一种或多种其他活性物质一起制成一个适宜的剂型。

本发明还涉及含至少一种式 I 化合物和/或其生理适用盐的组合物，特别是药物制剂。这些制剂可用作人用或兽用药物。适宜赋形剂为适用于肠道给药(如口服)，胃肠道外给药或局部给药并不与新化合物反应的有机或无机物质，如水，植物油，苯甲醇，聚乙二醇，明胶，碳水化合物，如乳糖或淀粉，硬脂酸镁，滑石，或凡士林。用于肠道给药的剂形为片剂，包衣片，胶囊剂，糖浆剂，溶液剂，滴剂和栓剂，用于胃肠道外给药的剂型为溶液剂，优选油或水溶液剂，及悬浮剂，乳剂或植入剂，用于局部给药的剂型为软膏剂，乳膏剂或粉尘剂。可冷冻干燥新化合物，如所得的冷冻干燥物用于制备注射剂。

所述制剂可灭菌处理和/或包含辅料，如润滑剂，防腐剂，稳定剂和/或湿润剂，乳化剂，调节渗透压的盐，缓冲物质，着色剂，调味

剂和/或芳香化剂。必要时,它们还包含一种或多种活性物质,如一种或多种维生素。

式 I 化合物和其生理适用盐可用于对人体或动物体的治疗和抑制疾病,特别是精神分裂症,和精神症反应所致障碍和精神变态,忧郁症,严重慢性疼痛和由高血压引起的疾病。除此之外,本化合物还可用于治疗锥体外障碍。在使用该化合物时,其具有良好的神经松弛和可忽略的僵直副作用。

本发明所述化合物通常与已知市场有售的产品(甲硫哒嗪,氟哌啶醇)类似地给药,剂量优选每剂量单位 0.2—500mg,特别是每剂量单位 0.2—50mg。每天剂量优选约 0.003—10mg/每 kg 体重。

然而,对每个个体患者的特殊剂量受多种因素的影响,如所用个别化合物的功效,年龄、体重、身体健康状况、性别、食谱、给药的时间与途径,排泄速度,药物配伍和需要治疗的具体疾病的严重程度。优选口服给药。

在下面实例中的“常规操作”的定义为:如有必要加水,用二氯甲烷萃取混合物,分离出有机相,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发并用硅胶层析和/或结晶纯化。温度为摄氏度。 $[\alpha]_D$ 为在二甲亚砜中 20°C 时测得的值。

实例 1

将含有 3.01g 5-(甲磺酰氧基甲基)-3-对-甲氧苯基-2-噁唑烷酮(“A”)[该化合物是通过将 2,3-环氧-1-丙醇与 N-

苯甲基—对—甲氧苯胺反应得到 1-N-苯甲基—对—甲氧苯胺基丙烷—2,3—二醇, 氢解得到对甲氧苯胺基丙烷—2,3—二醇, 再与碳酸二乙酯反应而得到 5-(羟基—甲基)—3—对—甲氧苯基—2—恶唑烷酮, 并与甲磺酰氯反应而得到的], 1.58g 4-(对—乙酰氨基苯氧基)哌啶、1.8g 碘化钾和 14g 碳酸钾的 100ml 乙腈溶液沸腾 12 小时, 冷却后经常规操作而得到 3—对—甲氧苯基—5—[(4—对—乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]—2—恶唑烷酮。

将“A”与 4-(对—甲氧苯氧基)哌啶反应, 得到: 3—对—甲氧苯基—5—[(4—对—甲氧苯氧哌啶子基)甲基]—2—恶唑烷酮;

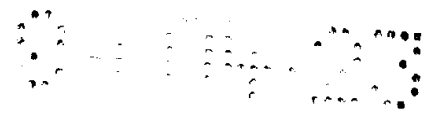
将“A”与 4-(对—氟苯氧基)哌啶反应, 得到: 3—对—甲氧苯基—5—[(4—对—氟苯氧哌啶子基)甲基]—2—恶唑烷酮;

将“A”与 4-(对—氟苯氧)哌啶反应, 得到: 3—对—甲氧苯基—5—[(4—对—氟苯氧基哌啶子基)甲基]—2—恶唑烷酮,

将“A”与 4-(对—苯基甲氧苯氧基)哌啶反应, 得到: 3—对—甲氧苯基—5—[(4—对—苯基甲氧基苯氧基哌啶子基)甲基]—2—恶唑烷酮(盐酸盐);

将“A”与 4-(对羟基苯氧基)哌啶反应, 得到: 3—对—甲氧苯基—5—[(4—对羟基苯氧基)哌啶子基)甲基]—2—恶唑烷酮;

将“A”与 4-(3,4—亚甲二氧基苯氧基)哌啶反应, 得到: 3—对—甲氧苯基—5—[(4—(3,4—亚甲二氧基苯氧基)哌啶子基)甲基]—2—恶唑烷酮;



将“A”与 4-(间-甲氧苯氧基)哌啶反应,得到:3-对-甲氧苯基-5-[(4-间-甲氧苯氧哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮

将“A”与 4-苯氧基哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[(4-苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

将“A”与 4-(对硝基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[(4-对硝基苯氧哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮。

实例 2

与实例 1 相似,将 5(R)-(甲磺酰氧基甲基)-3-对-甲氧苯基-2-噁唑烷酮与 4-(对-乙酰氨基苯氧基)哌啶反应而得到 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐),熔点 195—196°C; $[\alpha]_D = -28.8^\circ$ (DMSO)。

类似地,将 5(R)-(甲磺酰氧基甲基)-3-对-甲氧苯基-2-噁唑烷酮;

与 4-(对-甲氧苯氧基)哌啶反应,得到:3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-甲氧苯氧哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐),熔点 249—250°C; $[\alpha]_D = -27.8^\circ$ (DMSO);

与 4-(对-氯苯氧基)哌啶反应,得到:3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对氯苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐),

熔点 249—251℃; $[\alpha]_D = -29.9^\circ$ (DMSO)

与 4-(对-氧苯氧基)哌啶反应, 得到: 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对氟苯氧哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐), 熔点 246—247℃; $[\alpha]_D = -28.9^\circ$ (DMSO);

与 4-(对-苯甲氧基苯氧基)哌啶反应, 得到: 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对氟苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐), 熔点 260—261℃; $[\alpha]_D = -26.0^\circ$ (DMSO)

与 4-(对-羟基苯氧基)哌啶反应, 得到: 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-羟基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐), 熔点 190—191℃; $[\alpha]_D = -30.3^\circ$ (DMSO);

与 4-(3,4-亚甲二氧基苯氧基)哌啶反应, 得到: 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-(3,4-亚甲二氧基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐), 熔点 227—229℃; $[\alpha]_D = -28.9^\circ$ (DMSO)

与 4-(间-甲氧苯氧基)哌啶反应, 得到: 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-间-甲氧苯氧哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐), 熔点 208—209℃; $[\alpha]_D = -20.1^\circ$ (DMSO);

与 4-(对-甲磺酰氨基苯氧基)哌啶反应, 得到: 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-甲磺酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐), 熔点 184℃ (d); $[\alpha]_D = -26.5^\circ$ (DMSO)

与 4-苯氧基哌啶反应, 得到: 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-

—甲氧哌啶子基)甲基—2—噁唑烷酮(盐酸盐),熔点 227—229℃;
[α]_D = -31.6°(DMSO);

与 4—(对—硝基苯氧基)哌啶反应,得到:3—对—甲氧苯基—
5(S)—[(4—对—硝基苯氧基哌啶子基)甲基]—2—噁唑烷酮(盐
酸盐),熔点 250—253℃; [α]_D = -32.7°(DMSO)

实例 3

类似于实例 1,将 5(R)—(甲磺酰氧基甲基)—3—对—甲氧苯
基—2—噁唑烷酮与 4—(对—乙酰氨基苯硫基)哌啶反应而得到 3
—对—甲氧苯基—5(S)—[(4—对—乙酰氨基苯硫基哌啶子基)甲
基]—2—噁唑烷酮(盐酸盐),熔点 178—179℃; [α]_D = -27.6°
(DMSO);

类似地,将 5(R)—(甲磺酰氧基甲基)—3—对—甲氧苯基—2
—噁唑烷酮;

与 4—(对—甲氧苯硫基)哌啶反应,得到:3—对—甲氧苯基—
5(S)—[(4—对—甲氧苯硫基哌啶子基)甲基]—2—噁唑烷酮(盐
酸盐),熔点 223—225℃; [α]_D = -31.3°(DMSO)

与 4—(对—氯苯硫基)哌啶反应,得到:3—对—甲氧苯基—5
(S)—[(4—对—氯苯硫基哌啶子基)甲基]—2—噁唑烷酮(盐酸
盐),熔点 233—236℃; [α]_D = -30.8°(DMSO);

与 4—(对—甲基苯硫基)哌啶反应,得到:3—对—甲氧苯基—
5(S)—[(4—(对—甲基苯硫基)哌啶子基)甲基]—2—噁唑烷酮

(盐酸盐), 熔点 226—229°C; $[\alpha]_D = -33.6^\circ$ (DMSO)

与 4-(对-叔丁基苯硫基)哌啶反应, 得到: 3-对-甲氧苯基—5(S)—[(4-对-叔丁基苯硫基哌啶子基)甲基]—2-恶唑烷酮 (盐酸盐), 熔点 231—234°C; $[\alpha]_D = -30.9^\circ$ (DMSO);

与 4-(对-甲磺酰氨基苯硫基)哌啶反应, 得到: 3-对-甲氧苯基—5(S)—[(4-对-甲磺酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]—2-恶唑烷酮 (盐酸盐), 熔点 152—154°C (d); $[\alpha]_D = -27.1^\circ$ (DMSO)

实例 4

将 1.2g 3-对-甲氧苯基—5(S)—[(4-对-硝基苯氧哌啶子基)甲基]—2-恶唑烷酮 (熔点 250—253°C; 由实例 2 得到) 的 40ml 甲醇溶液在室温、在 0.6g 阮内镍上氢化直到出氢停止 [$P(H_2) = 1$ 巴]。过滤和常规操作后, 可得到 3-对-甲氧苯基—5(S)—[(4-对-氨基苯氧哌啶子基)甲基]—2-恶唑烷酮 (盐酸盐), 熔点 236—240°C (d); $[\alpha]_D = -27.2^\circ$ (DMSO)

实例 5

向含 1.4g 3-对-甲氧苯基—5(S)—[(4-对-氨基苯氧哌啶子基)甲基]—2-恶唑烷酮和 2ml 吡啶的 60ml THF 溶液中逐滴加入 1ml 丙酰氯, 在室温搅拌混合物 2 小时。常规操作后可得到 3-对-甲氧苯基—5(S)—[(4-对-丙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]—2-恶唑烷酮, 熔点 170—172°C; $[\alpha]_D = -29.4^\circ$ (DMSO)。

类似地, 用乙酰氯对 3-对-甲氧苯基—5(S)—[(4-对-氨基

基苯氧基哌啶子基)-甲基]-2-噁唑烷酮酰化可得到:3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,熔点 195—196°C; $[\alpha]_D = -28.8^\circ$ (DMSO)。

实例 6

在冰冷却下,向含 2.8g 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(熔点 195—196°C)的 40ml 二甲基甲酰胺溶液中加入 0.5gNaH 和 1.7ml 碘乙烷,搅拌混合物 1 小时。在室温下持续再搅拌 2 小时,常规操作后得到 3-对-甲氧苯基-5-[(4-对-N-乙基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮。

类似的,将 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,用碘甲烷使对应的式 I 化合物的第二个 N 原子的烷基化而得到:3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-(对-N-甲基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐),熔点 254—257°C; $[\alpha]_D = -28.4^\circ$ (DMSO)

实例 7

类似于实例 1,将 5(R)-(甲磺酰氧基甲基)-3-苯基-2-噁唑烷酮与 4-(对-乙酰氨基苯氧基)哌啶反应,得到 3-苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐)。

熔点 $n > 260^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -27.1^\circ$ (DMSO)

类似地,将 4-(对-乙酰氨基苯氧基)哌啶与 5(S)-(甲磺酰氧甲基)-3-苯基-2-噁唑烷酮反应,得到:3-苯基-5(R)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐).熔点 $>260^{\circ}\text{C}$;与 5(S)-(甲磺酰氧甲基)-3-对-氯苯基-2-噁唑烷酮反应,得到:

3-对-氯苯基-5(R)-[(4-(对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基)-2-噁唑烷酮(盐酸盐),熔点 $264-266^{\circ}\text{C}$;

与 5(R)-(甲磺酰氧基甲基)-3-对-氯苯基-2-噁唑烷酮反应,得到:

3-对-氯苯基-5(S)-[(4-(对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基)-2-噁唑烷酮(盐酸盐),熔点 $264-266^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = -31.7^{\circ}(\text{DMSO})$

与 5(S)-(甲磺酰氧甲基)-3-对-(苯基甲氧基)苯基-2-噁唑烷酮反应,得到:

3-对-(苯基甲氧基)苯基-5(R)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸水合物).熔点 $189-191^{\circ}\text{C}$

与 5(R)-(甲磺酰氧甲基)-3-对-(苯基甲氧基)基-2-噁唑烷酮反应,得到:

3-对-(苯基甲氧基)苯基-5(S)-[(4-(对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基)-2-噁唑烷酮(盐酸水合物),熔点 $189-191^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = -22.7^{\circ}(\text{DMSO})$;

与 5(S)-(甲磺酰氧甲基)-3-对-羟基苯基-2-恶唑烷酮
反应,得到:

3-对-羟基苯基-5(R)-[(4-(对-乙酰氨基苯氧基哌啶
子基)甲基)-2-恶唑烷酮(盐酸盐)],熔点 282-284°C;

与 5(R)-(甲磺酰氧甲基)-3-对-羟基苯基-2-恶唑烷酮
反应,得到:

3-对-羟基苯基-5(S)-[(4-(对-乙酰氨基苯氧基哌啶
子基)甲基)-2-恶唑烷酮(盐酸盐)],熔点 282-284°C; $[\alpha]_D = -$
25.5(DMSO);

与 5(S)-(甲磺酰氧基甲基)-3-对-氟苯基-2-恶唑烷酮
反应,得到:

3-对-氟苯基-5(R)-[(4-(对-乙酰氨基苯氧基哌啶子
基)甲基)-2-恶唑烷酮(盐酸盐)],熔点 267-268°C;

与 5(R)-(甲磺酰氧甲基)-3-对-氟苯基-2-恶唑烷酮反
应,得到:

3-对-氟-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲
基]-2-恶唑烷酮(盐酸水合物).熔点 267-268°C, $[\alpha]_D = -25.5^\circ$
(DMSO);

与 5(S)-(甲磺酰氧甲基)-3-对-甲氧苯基-2-恶唑烷酮
反应,得到:

3-对-甲氧基苯基-5(R)-[(4-(对-乙酰氨基苯氧基哌

啉子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸水合物),熔点 206—208℃;
[α]_D = +29.7°(DMSO);

实例 8

与实例 1 类似,将 5-(2-甲磺酰氧基乙基)3-对-甲氧基苯基-2-噁唑烷酮与 4-(对-乙酰氨基苯氧基)哌啶反应,而得到 3-对-甲氧基苯基-5-[2-(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)乙基]-2-噁唑烷酮,熔点 226—229℃;

类似地,将 5-(2-甲磺酰氧基)-3-对-甲氧基苯基-2-噁唑烷酮,

与 4-(对-甲氧基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧基苯基-5-[2-((4-对-甲氧基苯氧基哌啶子基)乙基)-2-噁唑烷酮;

与 4-(对-氯苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧基苯基-5-[2-((4-对-氯苯氧基哌啶子基)乙基)-2-噁唑烷酮;

与 4-(对-氟苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧基苯基-5-[2-((4-对-氟苯氧基哌啶子基)乙基)-2-噁唑烷酮;

与 4-(对-苯基甲氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧基苯基-5-[2-(4-对-苯基甲氧基哌啶子基)乙基]-2-噁唑烷酮;

与 4-(对-羟基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[2-((4-对-羟基苯氧基)哌啶子基)乙基]-2-噁唑烷酮;

与 4-(3,4-亚甲二氧基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[2-((4-(3,4-亚甲二氧基苯氧基)哌啶子基)乙基)-2-噁唑烷酮;

与 4-(间-甲氧苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[2-((4-间甲氧苯氧基)哌啶子基)乙基]-2-噁唑烷酮;

与 4-苯氧基哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[2-(4-苯氧基)哌啶子基]乙基]-2-噁唑烷酮;

与 4-(对-硝基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[2-(4-对-硝基苯氧基)哌啶子基]乙基]-2-噁唑烷酮;

类似地,将 5-(3-甲磺酰氧基丙基)-3-对-甲氧苯基-2-噁唑烷酮

与 4-(对-乙酰氨基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[3-(4-对-乙酰氨基苯氧基)哌啶子基]丙基]-2-噁唑烷酮(二盐酸盐),熔点 166—168℃;

与 4-(对-甲氧基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[3-(4-对-甲氧基苯氧基哌啶子基)丙基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐);

与4-(对-氟苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[3-(4-对氟苯氧基哌啶子基)丙基]-2-噁唑烷酮;

与4-(对-氟苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[3-(4-氟苯氧基哌啶子基)丙基]-2-噁唑烷酮;

与4-(对-苯基甲氧基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[3-(4-对-苯基甲氧基苯氧基)哌啶子基)丙基]-2-噁唑烷酮;

与4-(对-羟基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[3-(4-对-羟基苯氧基哌啶子基)丙基]-2-噁唑烷酮;

与4-(3,4-亚甲二氧基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[3-(4-(3,4-亚甲二氧基苯氧基)哌啶子基)丙基]-2-噁唑烷酮;

与4-(间-甲氧基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[3-(4-间-甲氧基苯氧基哌啶子基)丙基]-2-噁唑烷酮;

与4-苯氧基哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[3-(4-苯氧基哌啶子基)丙基]-2-噁唑烷酮;

与4-(对-硝基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5-[3-(4-对-硝基苯氧哌啶子基)丙基]-2-噁唑烷酮;

实例9

类似于实例6,将式I的下列化合物的第二个N原子烷基化,

从3-苯基-5(R)-[(4-对-乙酰氨基苯氧哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,得到:

3-苯基-5(R)-[(4-对-(N-甲基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

从3-对-氯苯基-5(R)-[(4-对-乙酰氨基苯氧哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,得到:

3-对-氯苯基-5(R)-[(4-对-(N-甲基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

从3-对氯苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯氧哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,得到:

3-对-氯苯基-5(S)-[(4-对-(N-甲基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

从3-对-(苯基甲氧基)苯基-5-(R)-[(4-对-乙酰氨基苯氧哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,得到:

3-对-(苯基甲氧基)苯基-5(R)-[(4-对-(N-甲基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-恶唑烷酮,

从3-对-(苯基甲氧基)苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-恶唑烷酮,得到:

3-对-(苯基甲氧基)苯基-5(S)-[(4-对-(N-甲基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-恶唑烷酮;

从3-对-羟基苯基-5(R)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-恶唑烷酮,得到

3-对-甲氧苯基-5(R)-[(4-对-(N-甲基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-恶唑烷酮;

从3-对-羟基苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-恶唑烷酮,得到

3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-(N-甲基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-恶唑烷酮;

从3-对-氟苯基-5(R)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-恶唑烷酮,得到

3-对-氟苯基-5(R)-[(4-对-(N-甲基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)甲基]-2-恶唑烷酮;

从3-对-氟苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-恶唑烷酮,得到

3-对-氟苯基-5(S)-[(4-对-(N-甲基乙酰氨基苯氧基

哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,

从 3-对-甲氧苯基-5(R)-[(4-对-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,得到:

3-对-甲氧苯基-5(R)-[(4-对-(N-甲基乙酰氨基苯氧基)哌啶子基)-2-噁唑烷酮。

实例 10

在 60°C, 将含有 1.2g 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯磺基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮 (熔点 178—179°C) 和 10 当量的过氧化氢溶液(30%)的 100ml 甲醇溶液加热 3 小时。蒸发和常规操作后得到 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-乙酰氨基苯基磺酰基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮, 熔点 174—176°C; $[\alpha] = -24.0^\circ$ (DMSO)。

相似地, 可通过氧化相应的硫代哌啶衍生物,

从 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-甲氧苯基硫代哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮, (盐酸盐; 熔点 233—225°C) 得到:

3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-甲氧苯磺酰哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐)

熔点 254—256°C; $[\alpha]_D = -31.6^\circ$ (DMSO);

从 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-氯苯基硫代哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐; 熔点 233—236°C), 得到:

3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-氯苯基磺酰哌啶子基)

甲基]-2-噁唑烷酮;

从 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-(对-甲基苯基硫代)哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐;熔点 226—229°C),得到:

3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-甲基苯磺酰哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

从 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-(对-叔丁基苯基硫代)哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐;熔点 231—134°C),得到:

3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-叔丁基苯基磺酰基)哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

从 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-甲磺酰氨基苯基硫代)哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;(熔点 152—154°C,得到:

3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-甲磺酰氨基苯基磺酰哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,熔点 187—189°C; $[\alpha]_D = -23.2^\circ$ (DMSO)。

实例 11

在室温,将溶有 1.6g 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-氨基苯氧哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(由实例 4 制得)和 0.9g 甲磺酰氯(溶于 5ml THF)的 100ml THF 溶液搅拌 3 小时,蒸发和常规操作后得到 3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-对-甲磺酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐)熔点 184°C (d); $[\alpha]_D = -26.5^\circ$ (DMSO)。

相似地,从 3-对-甲氧苯基-5-[2-(4-对-氨基苯氧基哌啶子基)乙基]-2-噁唑烷酮,可得到:

3-对-甲氧苯基-5-[2-(4-对-甲磺酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮;

实例 12

相似于实例 1,将 5(R)-(甲磺酰氧基甲基)-3-对-甲氧苯基-2-噁唑烷酮与 4-(3,4-亚乙二氧基苯氧基)哌啶反应而得到 3-对-甲氧苯基-5-(S)-[(4-(3,4-亚乙二氧基苯氧基哌啶子基)甲基)-2-噁唑烷酮(盐酸盐),熔点 219—221°C, $[\alpha]_D = -28.5^\circ(DMSO)$

类似地,将 5(R)-(甲磺酰氧基甲基)-3-对-甲氧苯基-2-噁唑烷酮,

与 4-(邻-乙酰氨基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-邻-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,

熔点 98—102°C; $[\alpha]_D = -22.5^\circ(DMSO)$ 。

与 4-(间乙酰氨基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧苯基-5(S)-[(4-间-乙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,

熔点 164—165°C, $[\alpha]_D = -30.5^\circ(DMSO)$

与 4-(对-甲酰氨基苯氧基)哌啶反应,得到:

3-对-甲氧基苯基-5(S)-[(4-对-甲酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,

熔点 102-103°C, $[\alpha]_D = -31.2^\circ$ (DMSO)

与 4-(对-戊酰氨基苯氧基)哌啶反应, 得到:

3-对-甲氧基苯基-5(S)-[(4-对-戊酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐)

熔点 224-226°C, $[\alpha]_D = -26.7^\circ$ (DMSO)

与 4-(对-异丁酰氨基苯氧基)哌啶反应, 得到:

3-对-甲氧基苯基-5(S)-[(4-对-异丁酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐),

熔点 235-236°C, $[\alpha]_D = -28.6^\circ$ (DMSO)

实例 13

类似于实例 1, 将 5(R)-(甲磺酰氧基甲基)-3-对-羟基苯基-2-噁唑烷酮 与 4-(对-羟基苯氧基)哌啶反应而得到: 3-对-羟基苯基-5(S)-[(4-对-羟基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮(盐酸盐)

熔点 241-245°C, $[\alpha]_D = -28^\circ$ (DMSO)

类似地, 将 5(R)-甲磺酰氧基甲基)-3-对-羟基苯基-2-噁唑烷酮与 4-(对-丙酰氨基苯氧基)哌啶反应, 得到:

3-对-羟基苯基-5(S)-[(4-对-丙酰氨基苯氧基哌啶子基)甲基]-2-噁唑烷酮,

熔点 122—125°C, $[\alpha]_D = -25.0^\circ$ (DMSO)

以下实例涉及药物制剂。

实例 A: 瓶装注射剂

用 2N 盐酸将 3 升含 100g 式 I 活性物质和 5g 磷酸氢二钠的双蒸水溶液调至 PH6.5, 过滤消毒, 分装于注射瓶中, 冷冻干燥且密封灭菌。每支注射瓶含 5mg 活性物质。

实例 B 栓剂

将 20mg 式 I 活性物质混合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂一起熔融, 倒入模具中冷却。每个栓剂含 20mg 活性物质。

实例 C 溶液剂

制备 940ml 含 1g 式 I 活性物质、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 氯化苯烷基翁的双蒸水溶液。将溶液调至 PH6.8, 加至 1 升并用紫外线光照射消毒。该溶液可用于滴眼剂。

实例 D 软膏

在无菌条件下, 将 500mg 式 I 化合物的活性物质与 99.5g 凡士林混合。

实例 E 片剂

将含 1Kg 式 I 活性物质, 4Kg 乳糖, 1.2Kg 马铃薯淀粉、0.2Kg 滑石和 0.1Kg 硬脂酸镁的混合物, 用常规方法压制成以使每片合 10mg 活性物质。

实例 F 包衣片剂

类似于实例 E 压片后,按常规方法用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄耆胶和着色剂进行包衣。

实例 G 胶囊

按常规方法,将 2Kg 式 I 活性物质包于硬明胶胶囊中并使每个胶囊含 20mg 活性物质。

实例 H 安瓿剂

将 60 升含 1Kg 式 I 活性物质的双蒸水溶液分装于安瓿瓶中,在无菌条件下冷冻干燥并无菌密封。每支安瓿瓶含 10mg 活性物质。