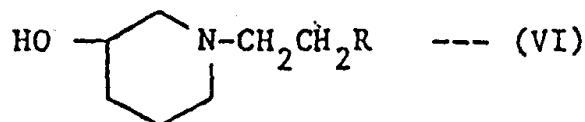


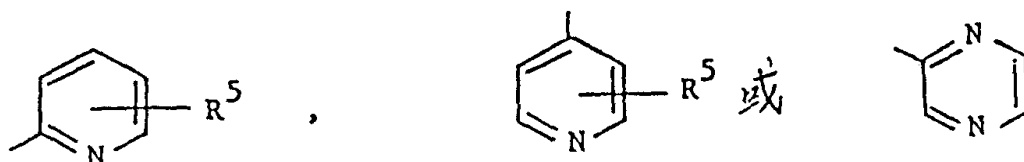
物，将按式 (VI) 的(3R, S)- 或(3R)- 型化合物分别与式R¹Q 的化合物反应，



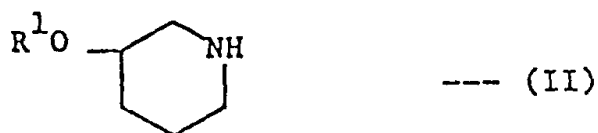
式 (VI) 中, R 的定义同式(I),

式R¹Q 中, R¹的定义同式(I), Q 代表离去基团;

(iv) 当制备按式(I), 其中R¹按前述式(I)定义, R 是:



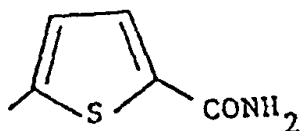
其中R⁵按式(I)中定义的化合物, 将按式(II)的(3R, S)- 或(3R)- 型化合物分别与RCH=CH₂ 的化合物进行反应, 反应时, 任选在酸性或碱性催化剂存在下进行,



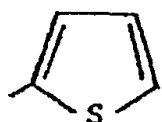
式(II)中R¹的定义同式(I),

式RCH=CH₂ 中, R按本方法(iv)中的定义;

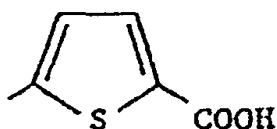
(v) 当制备按式(I), 其中R¹按前述式(I)定义, R 是:



的化合物, 先将按式(I), 其中R¹按前述式(I)的定义, R 是



的(3R, S)- 或(3R)- 型化合物分别与一种强碱反应, 第二步与二氧化碳反应, 得到按式(I)、其中R¹的定义同前述式(I)、R 是



的(3R, S)- 或(3R)- 型化合物, 然后形成所制得羧基化合物的活性酯或咪唑酰胺衍生物, 随后用氨处理;

上述方法(i) 可以任选继续进行下述的一个或多个步骤:

(a), 当R²和R³中至少其一表示-CO₂(C₁₋₄烷基) 时, 将所述酯基团还原为-CH₂OH;

(b), 当R²和R³中至少其一表示羟基时, 将所述羟基通过使用C₁₋₄链烷酰氯或链烷酰溴或C₁₋₄链烷酐的酰化作用, 转化为-OCO(C₁₋₄烷基);

(c), 当R²和R³中至少其一表示-CO(C₁₋₃烷基) 时, 将所述链烷酰基还原为-CH(OH)(C₁₋₃烷基);

(d), 当R²和R³中至少其一表示-CO₂(C₁₋₄烷基) 时, 将所述酯基团与氨或适当的胺R⁶R⁷NH反应, 转化为-CONR⁶R⁷, 其中R⁶和R⁷的定义同式(I);

(e), 当R²和R³中至少其一表示硝基时, 将所述硝基还原为-NH₂;

(f), 当R²和R³中至少其一表示氨基时, 将所述氨基通过与C₁₋₄链烷磺酰氯或链烷磺酰溴或C₁₋₄链烷磺酐反应, 转化为-NHSO₂(C₁₋₄烷基);

(g), 当R²和R³中至少其一表示n 是0、1 或2 的 -(CH₂)_nNH₂ 时, 将所述基团通过与C₁₋₄链烷酰氯或链烷酰溴或C₁₋₄链烷酸酐反应, 转化为-(CH₂)_nNHCO(C₁₋₄烷基);

(h), 当R²和R³中至少其一表示氨基时, 将所述氨基通过与硫酰胺反

应, 转化为 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$;

(i), 当 R^2 和 R^3 中至少其一表示羟基时, 将所述羟基通过先与强碱反应, 再与 C_{1-4} 烷基碘反应, 转化为 C_{1-4} 烷氧基;

(j), 当 R^2 和 R^3 中至少其一表示 n 是0、1或2的 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 时, 将所述基团通过与异氰酸 C_{1-4} 烷酯反应, 转化为 $-(\text{CH}_2)_n\text{OCONH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$;

(k), 当 R^2 和 R^3 中至少其一表示 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 时, 将所述羟甲基先与亚硫酸氯反应, 再与氨或适当的胺 $\text{R}^8\text{R}^9\text{NH}$ 反应, 转化为 R^8 和 R^9 各自分别为H或 C_{1-4} 烷基的 $\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$;

(l), 当 R^2 和 R^3 中至少其一表示 $-\text{COCH}_3$ 时, 将所述乙酰基通过与甲基锂或甲基镁溴或甲基镁氯或甲基镁碘反应, 转化为 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$;

(m), 当 R^2 和 R^3 中至少其一表示碘代时, 将所述碘代取代基通过与一氧化碳、碱、 C_{1-4} 链烷醇和钨(II)催化剂的混合物反应, 转化为 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$;

(n), 当 R^2 和 R^3 中至少其一表示氰基时, 将所述氰基还原为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;

(o), 当 R^2 和 R^3 中至少其一表示 n 是0、1或2的 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 时, 将所述基团通过与异氰酸 C_{1-4} 烷酯反应, 转化为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCONH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$;

(p), 当 R^2 和 R^3 中至少其一表示 C_{1-4} 烷氧基时, 将所述烷氧基在强碱存在下, 通过用 C_{1-4} 链烷硫醇处理, 转化为羟基;

(q), 将式(I)化合物转化为药物上可接受的盐;

上述方法(ii)可以任选继续进行上述(b)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(m)、(o)、(p)或(q)步骤中的一步或多步反应;

上述方法(iii)可以任选继续进行上述(a)、(c)、(d)、(e)、(l)、(m)、(n)、(p)或(q)步骤中的一步或多步反应;

上述方法(iv)和(v)可以任选继续进行上述的(q)步骤的反应。

2. 根据权利要求1中方法(i)所述方法, 其中Q是Cl、Br、I或甲

磺酰氧基。

3. 根据权利要求1 中方法(i) 或权利要求2 所述的方法, 其中该方法在酸受体存在下实施。

4. 根据权利要求1 中方法(i) 或权利要求2 所述方法, 其中Q 是Cl 或Br, 该方法在碘化钠或碘化钾存在下实施。

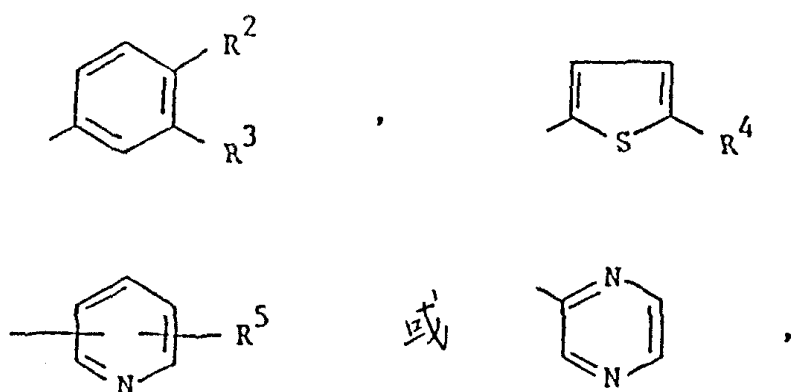
5. 根据权利要求1 中方法(ii) 所述方法, 其中用氢化铝锂作为还原剂实施该方法。

6. 根据权利要求1 中方法(iii) 所述方法, 其中Q 是Cl 或Br。

7. 根据权利要求1 中方法(iv) 所述方法, 其中用N-苄基三甲基铵氢氧化物("Triton B") 作为催化剂实施该方法。

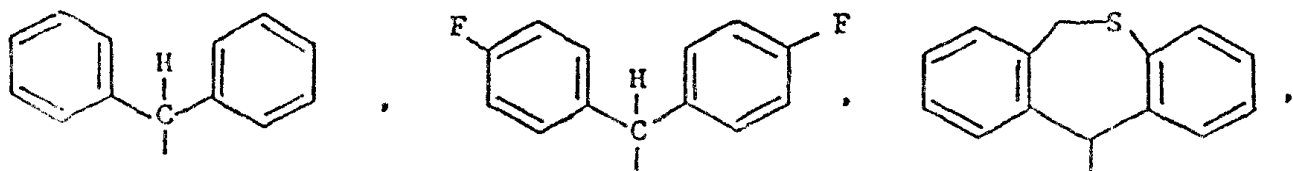
8. 根据权利要求1 中方法(v) 所述方法, 其中在第一步用正- 丁基锂作为所述的强碱, 其后用1,1'- 羰基二咪唑形成咪唑酰胺。

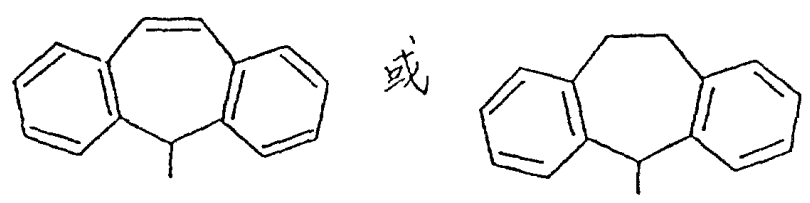
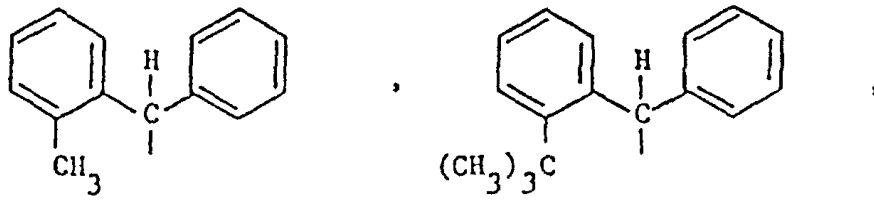
9. 根据权利要求1 中方法(i) 、(ii) 或(iii) 或权利要求2 所述方法, 其中R 是下述基团:



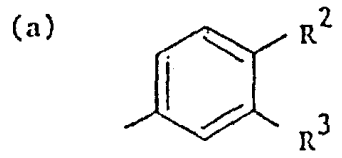
式中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义同权利要求1 的式(I)

10. 根据权利要求1 或2 所述方法, 其中 R^1 是如下基团:

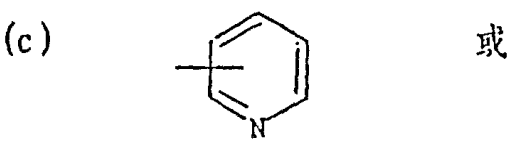
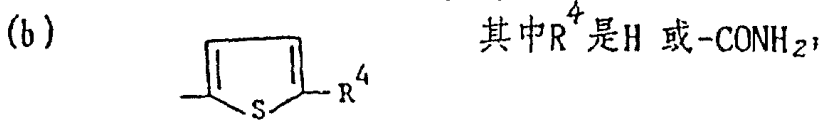




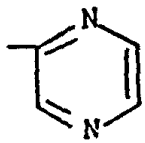
11. 根据权利要求1 中方法(i) 、(ii)或(iii) 或权利要求2 所述方法, 其中R 是下述基团:



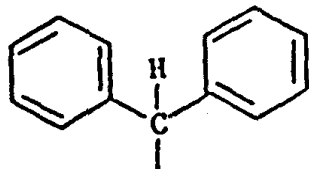
式中 R^2 和 R^3 各自分别为H, C_{1-2} 烷基, 羟基-(C_{1-3} 烷基), 羟基, C_{1-2} 烷氧基, 卤素, 氮磺酰, $-CO(C_{1-2}$ 烷基), $-OCO(C_{1-2}$ 烷基), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-2}$ 烷基), $-OCONH(C_{1-2}$ 烷基), $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH(C_{1-2}$ 烷基), $-NHSO_2(C_{1-2}$ 烷基), $-NHCO(C_{1-2}$ 烷基), $-CH_2NHCO(C_{1-2}$ 烷基), $-CH_2NHCONH(C_{1-2}$ 烷基) 或 $-NHSO_2NH_2$, 或 R^2 和 R^3 连接在一起表示 $-O(CH_2)_mO-$, 其中m 是1、2 或3, $-O(CH_2)_2-$, 或 $-(CH_2)_3-$,



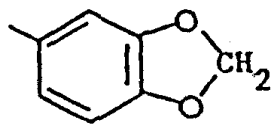
(d)



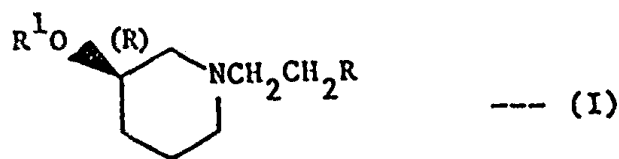
12. 根据权利要求1 或2 所述方法, 其中R¹是 C_6H_5 R¹是



13. 根据权利要求1 中方法(i) 、(ii)或(iii) 或权利要求2 所述方法, 其中R 是

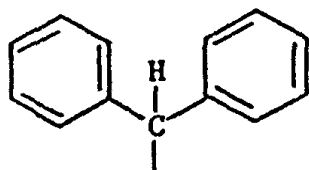


14. 根据权利要求1 或2 所述方法, 其中得到下式所示(3R)- 构型的式(I) 化合物:

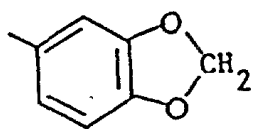


15. 根据权利要求1 所述方法, 其特征在于每个Y 是相同的。

16. 根据权利要求1 中方法(i) 或权利要求2 所述方法, 其特征在于R¹是



以及R 是



新的1,3-二取代哌啶衍生物的制备方法

本发明涉及某些1,3-二取代哌啶衍生物。

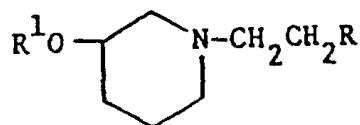
更具体地讲，本发明涉及用作选择性毒蕈碱受体拮抗剂的1-芳基乙基-3-取代哌啶衍生物。

英国专利780,027号公开的一些化合物中，用作催化剂的3-(二苯甲氧基)-和3-(咕吨氧基)-N-芳烷基哌啶，其所用治疗剂量不起解痉作用。在该专利范围内没有合成或举例说明N-苯乙基取代的实例。

美国专利2,974,146号提供的N-芳烷基-3-哌啶基二苯甲基醚具有镇静活性，并延长巴比妥盐的安眠作用，指出只有相应的季铵盐具有胃肠解痉作用。虽然把N-苯乙基-3-哌啶基二苯甲基醚列为“由该发明提供的具体化合物”，但没有提供制备方法或药理数据，显然，该化合物实际上从没制得过。

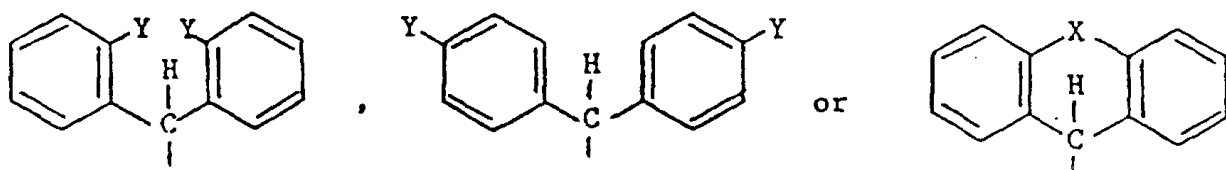
现在，意想不到地发现由本发明提供的1-(苯乙基)和1-(2-杂芳基乙基)-3-取代哌啶衍生物是毒蕈碱受体拮抗剂，它选择性作用于贲门毒蕈碱位点之上的平滑肌毒蕈碱位点，并不具有任何明显的抗组胺活性。因此，这些化合物用于治疗与改变平滑肌的能动性和/或紧张程度有关的疾病，例如可在肠、气管和膀胱处出现平滑肌紧张。这类病包括肠过敏综合症，憩室病，尿失禁，食道紧缩症和慢性气管阻塞症。

本发明提供式(I)化合物的3R,S-(外消旋)体和3R-(旋光活性)化合物及它们在药物上可接受的盐。式(I)如下：



*=不对称中心

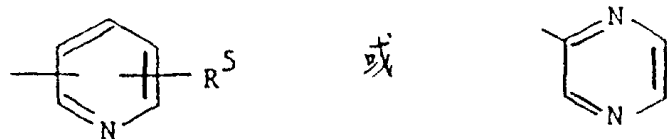
式中R¹为下述基团:



式中每个Y 可以相同或不同, 它选自氢、卤素和C₁₋₄烷基;

X 是-(CH₂)₂-, -CH=CH-, CH₂-S-, -CH₂-O-, -S- 或-O-;

R 是下述基团:



式中或者R²和R³各自分别为氢, C₁₋₄烷基, 羟基-(C₁₋₄烷基), 羧基, C₁₋₄烷氧基, 卤素, 三氟甲基, 硝基, 氰基, 氮磺酰, -CO(C₁₋₄烷基), -OCO(C₁₋₄烷基), -CO₂-(C₁₋₄烷基), -(CH₂)_nCONR⁶R⁷, -(CH₂)_nOCONR⁶R⁷, -(CH₂)_nNR⁸R⁹或-NHSO₂NH₂, 其中, R⁶和R⁷各自分别为H 或C₁₋₄烷基, n 是0、1 或2, 或者R⁸和R⁹各自分别为H 或C₁₋₄烷基, 或者R⁸是氢, R⁹

是 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ， $-CO(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $-CONH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；

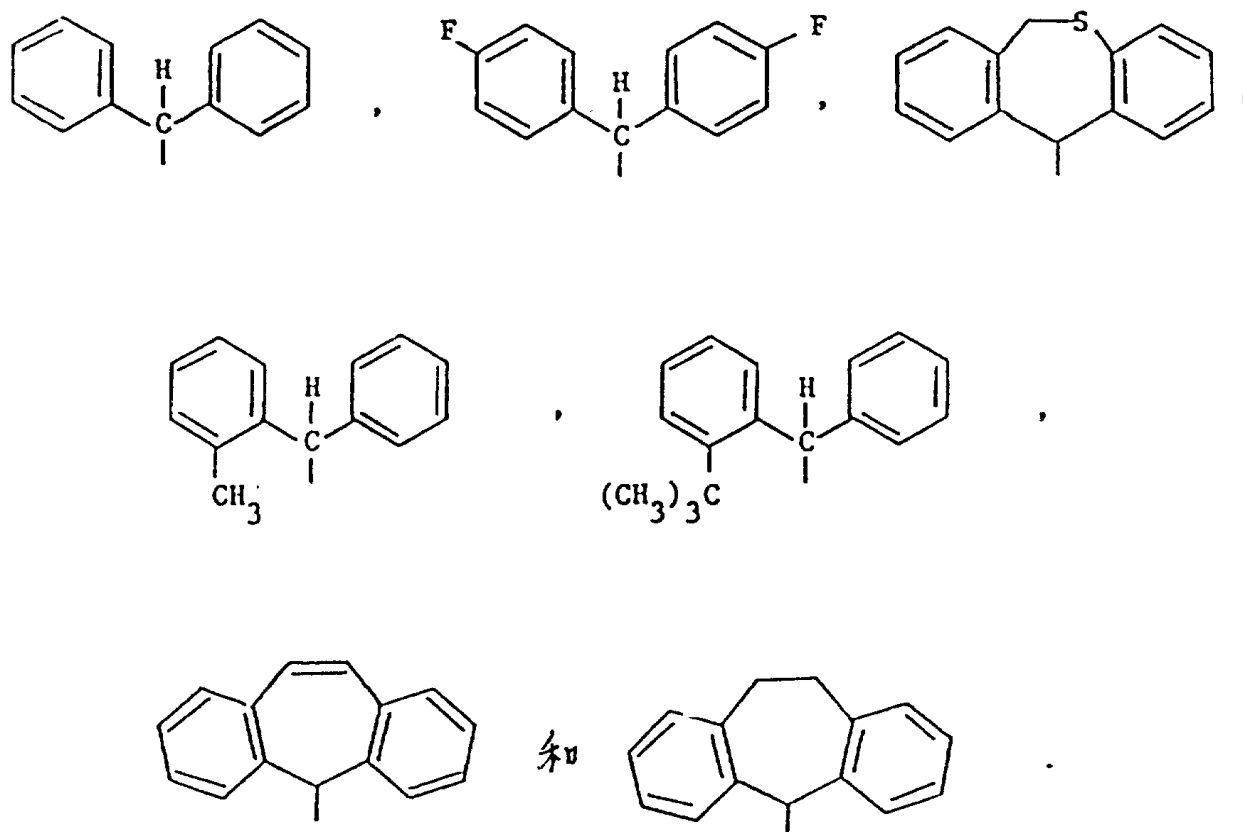
R^2 和 R^3 连在一起与相邻碳原子连接时，表示下述基团： $-O(CH_2)_m O-$
(m 是 1、2 或 3)、 $-O(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_3-$ ；

R^4 是 H， C_{1-4} 烷基或 $-CONH_2$ ；

R^5 是 H， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

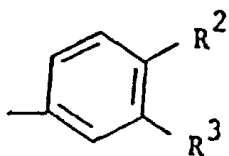
“卤素”指的是 F、Cl、Br 或 I。碳原子为 3 或 4 的烷基和烷氧基可以直链或支链烷基。优选的烷基和烷氧基是甲基，乙基，甲氧基和乙氧基。

R^1 的优选基团包括：



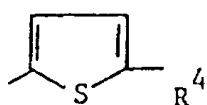
一种情况，每个 Y 最好是相同的。

然后，当 R 是任意取代苯基时，Y 最好是下式：



式中 R^2 和 R^3 的定义同式(I)。

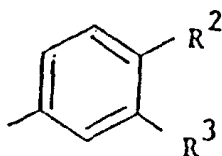
当R是任意取代噻吩基时，Y最好是下式：



式中 R^4 的定义同式(I)。

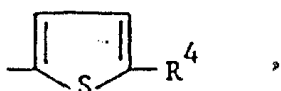
R的优选基团如下所述：

(a)

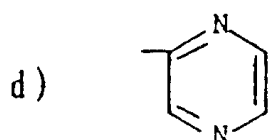
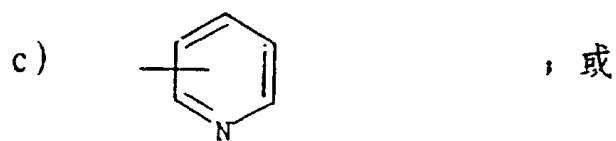


式中 R^2 和 R^3 各自分别为氢， C_{1-2} 烷基，羟基-(C_{1-3} 烷基)，羧基， C_{1-2} 烷氧基，卤素，氮磺酰， $-CO(C_{1-2}$ 烷基)， $-OCO(C_{1-2}$ 烷基)， $-CONH_2$ ， $-CONH(C_{1-2}$ 烷基)， $-OCONH(C_{1-2}$ 烷基)， $-NH_2$ ， $-CH_2NH_2$ ， $-CH_2NH(C_{1-2}$ 烷基)， $-NHSO_2(C_{1-2}$ 烷基)， $-NHCO(C_{1-2}$ 烷基)， $-CH_2NHCO(C_{1-2}$ 烷基)， $-CH_2NHCONH(C_{1-2}$ 烷基)或 $-NHSO_2NH_2$ ，或者 R^2 和 R^3 连接在一起，表示 $-O(CH_2)_mO-$ （其中m是1、2或3）， $-O(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_3-$ 。

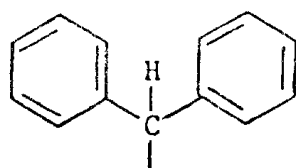
b)



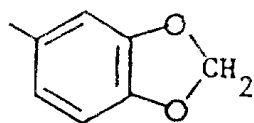
式中 R^4 是H或 $-CONH_2$ 。



R¹的最佳基团为：



R的最佳基团为：

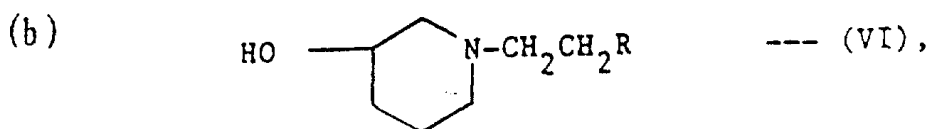
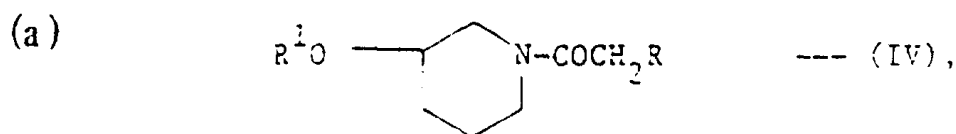


式 (I) 化合物含至少一个不对称中心，因此以一对对映体或一对非对映体形式存在。这种对映体或非对映体可通过物理方法拆分，例如，将式 (I) 化合物的外消旋混合物或其适宜的盐或衍生物通过分步重结晶，色谱法或H.P.L.C.拆分。最好由光学纯中间体制备含一个不对称中心的式 (I) 化合物的各个对映体。

本发明化合物的抗胆碱能活性主要出现于3R构型化合物，即，该化合物哌啶环3位立体构型为R型。在此，本发明只限于式 (I) 化合物的3R和3R,S-(外消旋)型。

本发明特别优选的单一化合物是(3R)-二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基)哌啶或其药物上可接受的盐。

本发明还包括某些合成中间体，即下述各式化合物的3R，S-和3R-型，



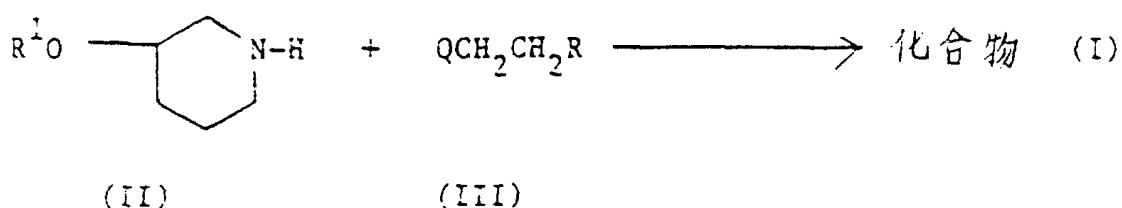
式中R 和R'的定义同式 (I)。

式 (I) 化合物在药物上可接受的盐包括酸成盐，例如盐酸盐，氢溴酸盐，硫酸盐或硫氢酸盐，磷酸盐或磷酸氢盐，乙酸盐，苯磺酸盐，柠檬酸盐，富马酸盐，葡糖酸盐，乳酸盐，马来酸盐，甲磺酸盐，琥珀酸盐和酒石酸盐。为更详细说明药物上可接受的盐，请参见Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977, Pages 1-19。这些盐可按常规方法制备，例如在适宜溶剂如乙醇中，混合游离碱和酸溶液，通过沉淀回收酸成盐或将溶液蒸发。

可通过包括下述反应的多种途径制备式 (I) 化合物：

路线A

这一路线说明如下：



R 和R¹的定义同式(I),Q 是离去基团, 例如Br, Cl, I, C₁₋₄链烷磺酰氧基(例如甲磺酰氧基), 苯磺酰氧基, 甲苯磺酰氧基(例如对- 甲苯磺酰氧基) 或三氟甲磺酰氧基。最好Q 为Cl, Br, I 或甲磺酰氧基。

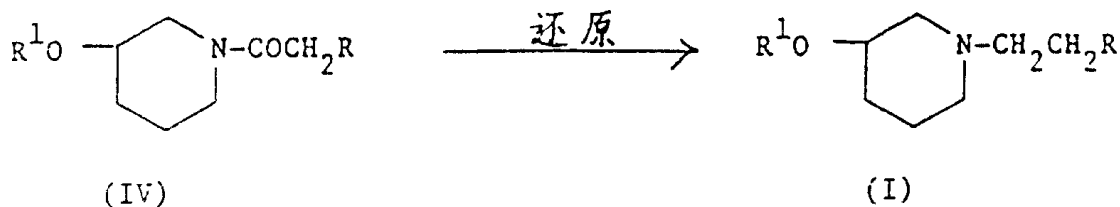
该反应最好在回流温度下, 于酸受体存在的适宜溶剂如乙腈中进行。所述酸受体如碳酸钠或碳酸钾, 碳酸氢钠, 三乙胺或吡啶。一般要求反应温度为60-120℃, 在回流下最便于实施该反应。碘代通常是最适宜离去基团, 但由于原料(III)一般最容易得到氯化物或溴化物, 因此常常用化合物(III)的氯化物或溴化物, 但是在碘化物(如碘化钠或碘化钾) 存在下, 最适于实施该反应。就最佳工艺而言, 在碳酸钠和碘化钠存在下, 于乙腈中将化合物(II)和(III)一起回流, 其中化合物(III)为溴化物或氯化物。产品(I)可用常规方法分离和纯化。

根据所要求产品是3R, S-还是3R- 型而决定应使用3R, S-或3R- 型起始原料(II)。

式(II)原料可用常规方法得到, 如制备方法1 至7 所介绍的。式(III)原料是众所周知的化合物, 可用常规技术制备。在下文制备部分介绍用于实施例的式III 新颖原料的制备。

路线B

这一路线说明如下:



R 和R¹的定义同式(I): 按照需要再次使用3R, S-或3R- 型化合物(IV)。

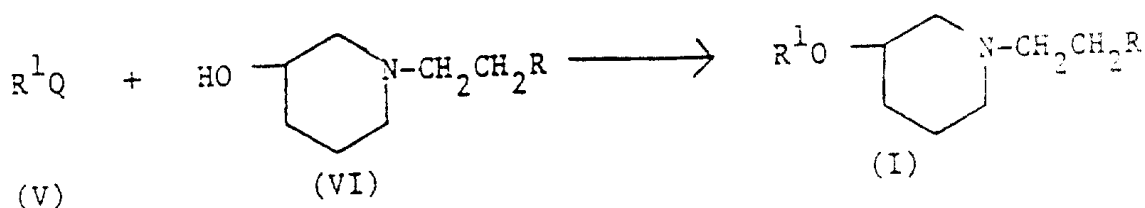
按常规, 一般用无机还原剂例如氢化铝锂、氢化铝(由氢化铝锂和

浓硫酸直接制取 AlH_3) 或乙硼烷, 在适宜的有机溶剂如四氢呋喃、醚或二噁烷中进行该还原反应。该反应温度最好在 $0^\circ C$ 至室温。虽然一般不必加热, 如有必要, 可在反应混合物的回流温度下进行该反应。产品 (I) 可按常规方法分离和纯化。

式 (IV) 原料 (3R,S-或3R-) 可用常规技术制备, 其中包括下文制备部分介绍的那些方法 (特别请参见制备8 至10) 。

路线C

这一路线说明如下:



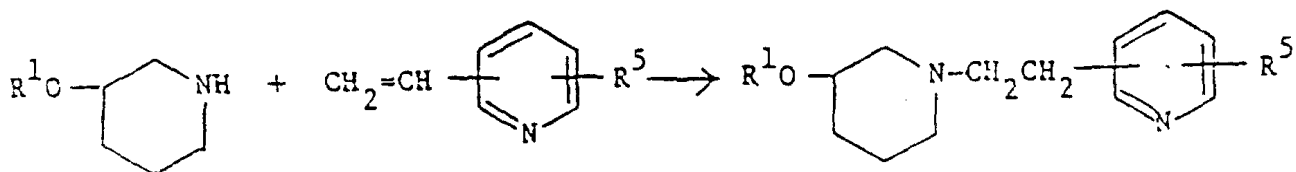
R 和 R^1 的定义同式 (I), Q 是离去基团 (例如路线A 所述) 。在本路线中, Q 最好是Cl或Br。其中式V 化合物颇具活性, 进而在室温下完成该反应。必要时, 该反应混合物可加热至 $160^\circ C$, 以加速反应。尽管在某些情况下, 如实施例8(B), 个别有机溶剂的存在是没必要的, 但该反应可以在适宜有机溶剂如二氯甲烷中进行。化合物 (I) 按常规分离和纯化。

原料 (V) 可是已知化合物, 也可按常规方法制得。化合物 (VI) 可按常规方法制备, 例如在制备15-16 中介绍的技术。

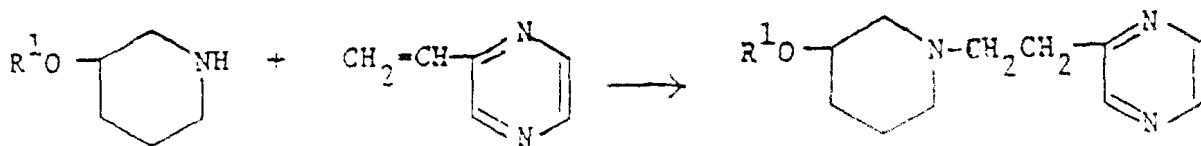
根据所要求化合物 (I) 是3R, S-还是3R- 型而决定应使用3R, S-或3R型原料 (VI) 。

路线D

这一路线用于制备式中R 是2 或4-吡啶基或吡嗪基的化合物, 如下所述:



或

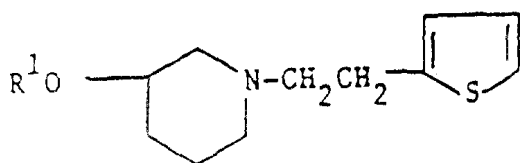


R^1 和 R^5 的定义同式(I)。很清楚，乙烯基必须连接于吡啶环的2-或4-位。

该反应一般在适宜的有机溶剂如1-丁醇中，加热至160℃，最好是80-140℃下进行。使用碱性（最好是可溶于有机溶剂的强碱如N-苄基三甲基氢氧化铵〔商标“Triton B”〕）催化剂或酸性（最好是 C_{1-4} 链烷酸）催化剂是有效的。最佳方法是在碱性催化剂如“Triton B”的存在下，于有机溶剂中回流该反应物。

路线E

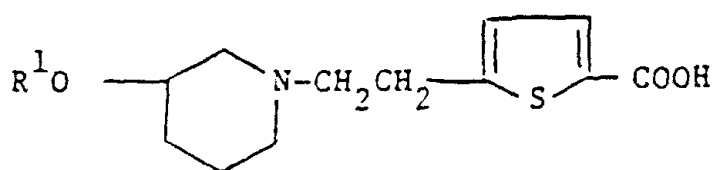
式中R是5-氨基甲酰基-2-噻吩基的化合物也可按如下路线制备：



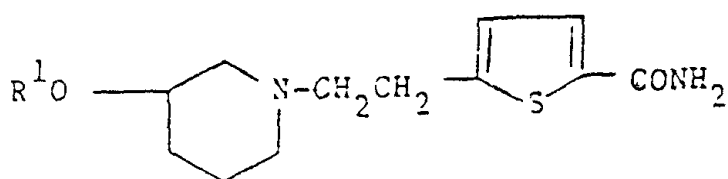
（例如通过路线A制备）

(i) 强碱，例如n-BuLi

(ii) CO_2



(iii) 例如用1,1'-羰基二咪唑制成“活性酯”或咪唑啉衍生物
(iv) NH_3



R^1 的定义同式 (I)

式 (I) 中 R 是取代苯基的某些化合物可以转化为式 (I) 的其它化合物, 详述如下:

(a) 苯基的 $-CO_2(C_{1-4}$ 烷基) 取代基可还原为 $-CH_2OH$, 氢化铝锂是最适宜还原剂。该反应一般在 $0^\circ C$ 至室温下, 于适宜的有机溶剂如醚中进行, 一般使用其甲酯形式的原料最为方便。

(b) 苯基的羟基取代基可以通过使用 C_{1-4} 链烷酰氯或链烷酰溴或 C_{1-4} 链烷酐的酰化作用, 转化为 $-OCO(C_{1-4}$ 烷基)。有酸受体存在为最佳。该反应一般在约室温下, 于适宜有机溶剂如二噁烷中进行。

(c) 苯基的 $-CO(C_{1-3}$ 烷基) 取代基可还原为 $-CH(OH)(C_{1-3}$ 烷基) 的取代基。适宜的还原剂包括氢硼化钠和氢化铝锂。该反应一般在 $0^\circ C$ 至

室温下，于适宜有机溶剂如甲醇中进行。氢硼化钠是最佳还原剂。

(d) $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 取代基，最好是 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 可通过与氨或适当的胺 $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$ 反应，转化为 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 。当 R^6 和 R^7 都为 H 时，虽然可用溶于有机溶剂（如甲醇或乙醇）的氨，或用高压气体贮罐中的净氨进行该反应，但使用氨水 (0.880) 最为方便。其中与甲胺的反应最便于在乙醇中进行。虽然在某些情况下，该反应可在室温下以令人满意的速度进行，但加热至 120°C ，最好为 60 至 100°C 是必要的。至于挥发性胺，该反应最好在高压釜中进行。

(e) 苯基的硝基取代基可按常规方法还原为氨基。最佳还原剂是氯化亚锡二水合物，该反应一般在有机溶剂如乙醇中回流进行。

(f) 苯基的氨基取代基可以通过与 C_{1-4} 链烷磺酰氯或 C_{1-4} 链烷磺酰溴或 C_{1-4} 链烷磺酸酐反应，转化为 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 。酸受体，如吡啶、三乙胺、碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾的存在为最佳。尤其当使用磺酰氯时，在吡啶中进行该反应常常是最方便的，该吡啶起溶剂和酸受体作用。通常不必加热，一般在室温下，就能以令人满意的速度进行该反应。

(g) 式中 n 是 0、1 或 2 的 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 取代基可通过与 C_{1-4} 链烷磺酰氯或链烷磺酰溴或 C_{1-4} 链烷磺酸酐反应，转化为 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 。可按类似于上述 (f) 进行该反应。将碳酸氢钠用作酸受体，在乙酸乙酯 / 水中使用乙酐是最佳反应。

(h) 苯基的氨基取代基一般可在有机溶剂如二噁烷中，与硫酰胺回流反应，转化为氨基磺酰。

(i) 羟基取代基可先与强碱如氢氧化钠反应，再与 C_{1-4} 烷基碘反应，转化为 C_{1-4} 烷氧基。该反应最好在约室温下，于溶剂如二甲基甲酰胺中进行。

(j) 式中 n 是 0、1 或 2 的 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 的羟基取代基通过与异氰酸

C₁₋₄烷基酯反应，可转化为-(CH₂)_nOCNH(C₁₋₄烷基)。该反应一般在约室温下，于溶剂如二氯甲烷中进行。

(k) 苯基的羟甲基取代基通过先与亚硫酸氯反应，再与氨或适当的胺R⁸R⁹NH反应，可转化为式中R⁸和R⁹各自分别为H或C₁₋₄烷基的-CH₂NR⁸R⁹。与亚硫酸氯的反应一般在溶剂如二氯甲烷中加热进行，最好回流加热。与氨或胺的反应一般在溶剂如乙醇中，在约室温下进行。

(l) 乙酰取代基可通过与甲基锂、甲基镁化溴、甲基镁化碘或甲基镁化氯反应，转化为-C(OH)(CH₃)₂。该反应一般在0℃至室温下，于溶剂如醚中进行。

(m) 碘代取代基一般可在约室温下，通过在含碱〔例如碳酸钾〕和钯(Ⅱ)催化剂〔例如双(三苯膦)氯化钯(Ⅱ)〕的C₁₋₄烷醇中与一氧化碳反应，转化为C₁₋₄烷氧基羰基。

(n) 苯基的氰基取代基一般可用H₂/Pd/C溶于含少量浓盐酸的乙醇溶液，通过催化氢化作用，还原为氨基甲基。

(o) 式中n是0、1或2的-(CH₂)_nNH₂取代基通过与异氰酸C₁₋₄烷酯反应，转化为式-(CH₂)_nNHCONH(C₁₋₄烷基)取代基。该反应一般在约室温下，于溶剂如二氯甲烷中进行。

(p) C₁₋₄烷氧基取代基，最好是甲氧基可以在强碱如氢氧化钠存在下，通过与C₁₋₄链烷硫醇反应，转化为羟基。一般在适宜溶剂如二甲基甲酰胺中回流反应物，进行该反应。丁烷硫醇为最佳硫醇。

可按如下所述测定用作毒蕈碱受体拮抗化合物的选择性。

处死雄豚鼠，取出回肠、气管、膀胱和右心房，并在保持1g拉力下悬挂于生理盐水溶液中，在32℃下充气95% O₂和5% CO₂。用等张(回肠)或等张转换器(膀胱和气管)记录回肠、膀胱和气管的挛缩。由等张记录挛缩得到右心房自然跳动的挛缩频率。

对每种兴奋剂剂量采用1-5分钟接触时间，直至获得最大应答值由

此确定对乙酰胆碱(回肠)或碳酸胆碱(气管、膀胱和右心房)的剂量应答曲线。排去器官浴的水,再灌满含最低剂量试验化合物的生理盐水溶液。使该试验化合物与组织平衡20分钟,重复兴奋剂剂量应答曲线,直至得到最大应答值。排去器官浴的水,再灌满含第二种浓度试验化合物的生理盐水溶液,并重复上述方法。一般对每种组织评价该试验化合物四种浓度。

测定使兴奋剂浓度加倍以产生最初应答的试验化合物浓度(pA 值, Arunlakshana and Schild (1959), Brit. J. Pharmacol., 14,48-58)。采用上述分析技术测定毒蕈受体拮抗剂的组织选择性。

通过与心率的变化相比较,在麻醉狗体内测定对于兴奋剂诱发的支气管收缩,肠和膀胱的挛缩作用的对抗作用。用神志清醒的狗确定化合物对心率、瞳孔直径和肠运动性影响的口服活性。

给鼠静脉或腹膜内施药后,确定化合物对其他胆碱能位点的亲合作用。从而测定引起双倍瞳孔尺寸的剂量,以及抑制50% 静脉氧化震颤素引起的多涎和震颤应答的剂量。

就施药于人而言,在治疗或预防与改变平滑肌能动性和/或紧张程度有关疾病中,该化合物口服剂量对一般成年患者(体重70kg)每天一般为3.5至350mg。所述疾病如肠过敏综合症,憩室疾病,尿失禁,食管紧缩和慢性阻塞气管病。因此,对典型的成年患者来说,每个片剂或胶囊一般含活性化合物1至250mg,置于适宜的药物可接受的赋形剂或载体内,以单次剂量或多次剂量形式,每天一次或多次给药。静脉注射的剂量范围按要求每单剂量为0.35至35mg。实际上,由医师确定最适合于每个患者的实际剂量,它随具体患者的年龄、体重和反应而改变。上述剂量用于一般病例,当然特殊病例应得较高或较低剂量,并且这也在本发明范围内。

对人类应用而言,式(I)化合物可单独给药,但一般与药用载体

混合施用，该载体是根据预期给药途径和标准的制药工艺所选出的。例如，这些化合物可以下述形式口服给药：片剂（含淀粉或乳糖类赋形剂）或胶囊或小丸（单独给药或与赋形剂混合）给药，或者以含调味剂或着色剂的剂或混悬液形式给药。它们可经非肠道注射，如静脉内、肌内或皮下注射。就非肠道给药而言，它们最好以无菌水溶液形式使用，该水溶液可含其它物质，例如足够的盐或葡萄糖，使该溶液与血液等渗。

在另一方面，本发明提供一种含式（I）化合物或其在药物上可接受的盐，以及药物上可接受稀释剂或载体的药用组合物。

本发明还包括一种式（I）化合物或其药物上可接受的盐，用作药剂，尤其用于治疗肠过敏综合症。

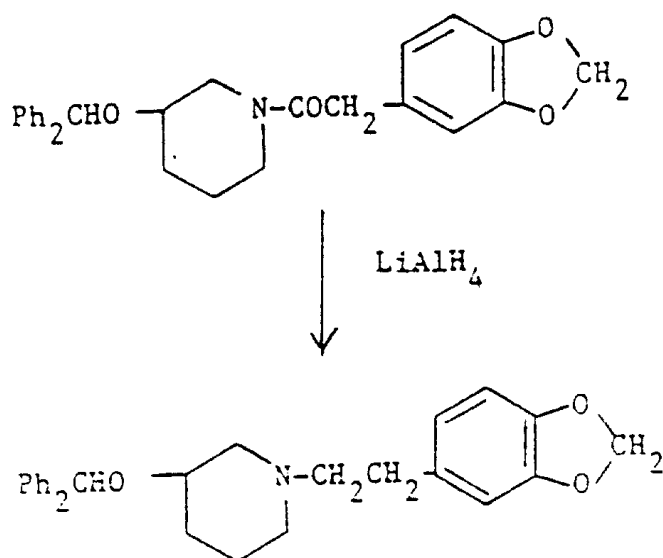
本发明进一步包括式（I）化合物或其药物上可接受盐的用途，即用于制备治疗与改变平滑肌能动性和/或紧张程度有关疾病的药物。所述疾病如肠过敏综合症，憩室疾病，尿失禁，食管紧缩和慢性阻塞气管病。

下述实施例说明本发明，其中所有温度以℃表示。

实施例1

(3R,S)- 二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基)哌啶

方法A



在10分钟内将(3*R*,5*S*)-二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙酰)哌啶(1.08g)(见制备8)的四氢呋喃(10ml)溶液滴加到氢化铝锂(0.20g)悬浮于四氢呋喃(15ml)的冰冷却搅拌悬浮液中,该混合物在室温下搅拌3小时,通过加入饱和氯化铵水溶液骤冷,直至形成白色沉淀,然后过滤。滤液蒸发,残余物经硅石色谱纯化,用含0-5%甲醇的二氯甲烷作洗脱液。合并适当组分,蒸发,得到淡黄色油状所要求产品(0.54g,52%),其中含0.25摩尔当量水。

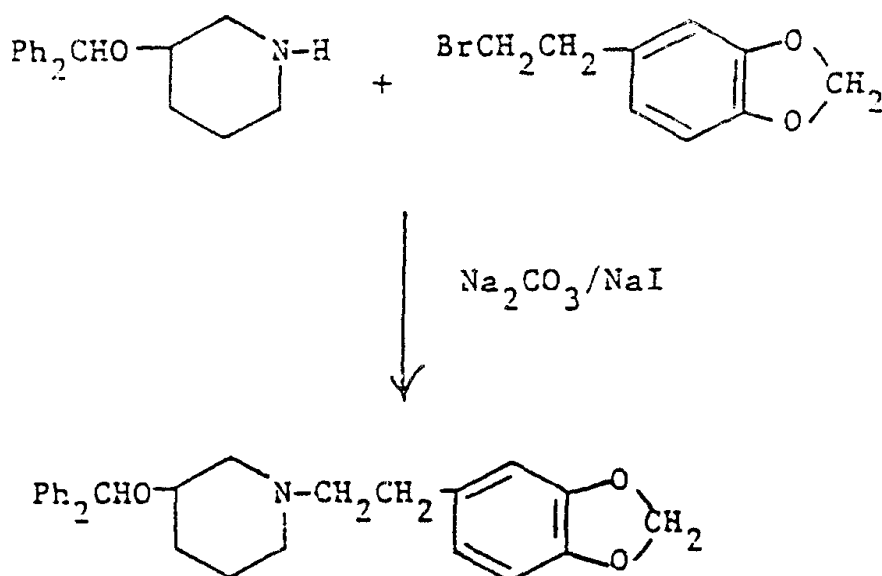
分析%:

实验值:

C,77.2; H,7.2; N,3.3;

C₂₇H₂₉NO₃; 0.25H₂O计算值: C,77.2; H,7.0; N,3.3;

方法B



将(3*R*,5*S*)-二苯甲氧基哌啶(2.67g)(见制备1),3,4-亚甲二氧基苯乙基溴化物(2.29g)(见制备20),碳酸钠(2.10g)和碘化钠(0.25g)溶于乙腈(50ml)的混合物回流加热68小时,用乙酸乙酯和水稀释,分层。有机层用水洗涤,硫酸镁干燥,蒸发。剩余物经硅石(50g)色谱纯化,用含0-5%甲醇的二氯甲烷作洗脱液,合并适当组分,蒸发,得到淡黄色油

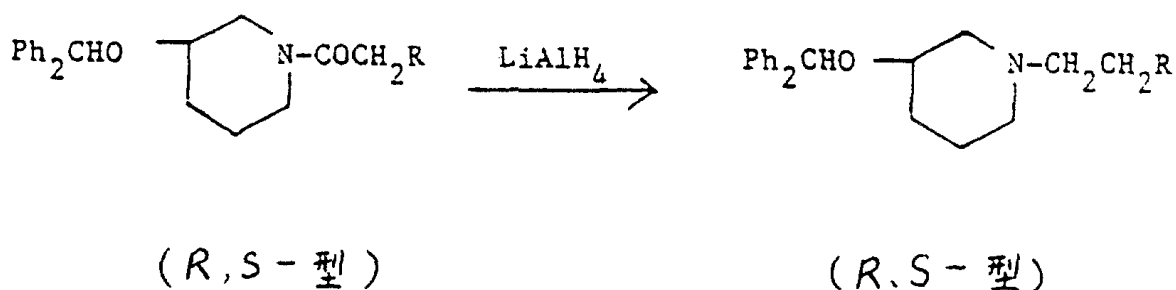
状本题目化合物 (3.20g, 77%), 它的光谱数据和由方法A 得到的产品数据等同。

^1H n.m.r. (CDCl_3): δ = 7.22-7.64 (10H, m); 7.61-7.80 (3H, m); 5.93 (2H, s); 5.58 (1H, s); 3.52-3.64 (1H, m); 3.13 (1H, dd, J = 6 and 2Hz); 2.54-2.85 (5H, m) and 1.30-2.17 (6H, m).

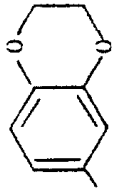
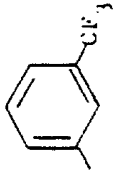

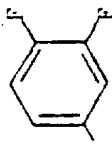
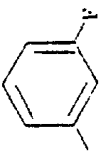
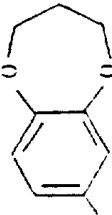
实施例2-7

按实施例1 方法A 所述, 用氢化铝锂还原适当的 (3R,S) 原材料, 制备下述化合物 (R,S- 型)。得到的所有化合物如无色油状, 并照此赋予特征。

实施例2 的特征在于 H-n.m.r.: (CDCl_3): δ = 7.2-7.5 (10 H, m); 6.60-6.88 (3H, m); 5.60 (1H, s); 4.24 (4H, s); 3.52-3.65 (1H, m); 3.09 (1H, d, J = 6Hz); 2.54-2.88 (5H, m) 1.25-2.15 (6H, m).



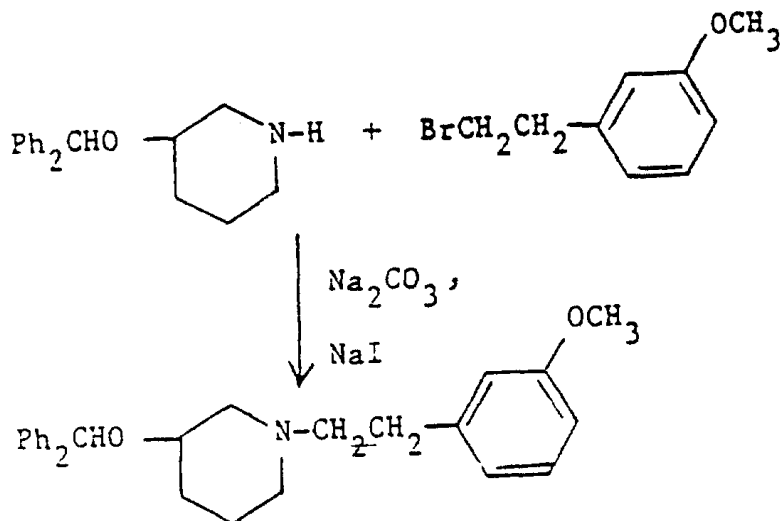
哌啶原材料在制备9-14中介绍。

实施例	R	形态与特征常数	分析 ^z (括号内为理论值) C H N
2		游离碱	特征在于 ¹ H-n.m.r. (参见下文)
3		游离碱	73.4 6.4 3.1 (73.8 6.4 3.2)
4		游离碱	81.3 7.6 3.4 (81.0 7.5 3.4)
5		游离碱 0.25 H ₂ O	75.4 6.7 3.7 (75.8 6.7 3.4)
6		游离碱	79.8 7.3 3.5 (80.2 7.2 3.6)
7		游离碱	78.2 7.5 3.2 (78.5 7.5 3.2)

实施例8

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-甲氧基苯乙基)哌啶

方法A



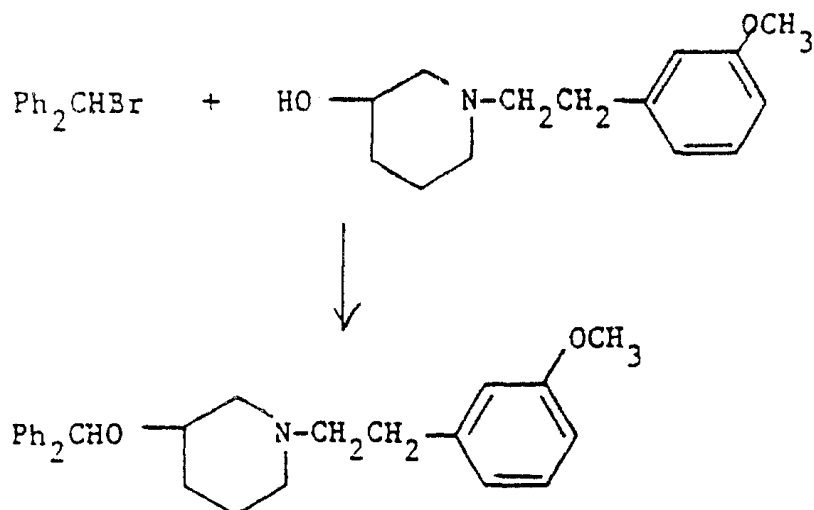
用3-甲氧苯乙基溴化物代替3,4-亚甲二氧基苯乙基溴化物,按实施例1方法B进行制备,得到无色油状本题目化合物(1.37g, 68%)。

分析%:

实验值: C, 80.5; H, 7.8; N, 3.3;

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ 计算值: C, 80.8; H, 7.8; N, 3.5.

方法B



将(3R,S)- 羟基-1-(3-甲氧苄乙基) 哌啶(1.00g)(见制备16) 和溴二甲苯(0.95g) 的均匀混合物在 140℃加热 1小时, 冷却至室温, 溶于二氯甲烷, 用10% 碳酸氢钠水溶液洗涤, 硫酸镁干燥和蒸发。剩余物经硅石(10g) 色谱纯化, 用二氯甲烷作洗脱液。合并适当组分, 蒸发, 得到无色油状本题目化合物(0.45g, 27%), 它的光谱数据和由方法A 得到的材料数据相同。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3): δ = 7.14-7.44 (11H, m); 6.72-6.90 (3H, m); 5.59 (1H, s); 3.80 (3H, s); 3.50-3.63 (1H, m); 3.15 (1H, dd, $J = 6$ and 2Hz); 2.58-2.86 (5H, m) and 1.27-2.16 (8H, m).

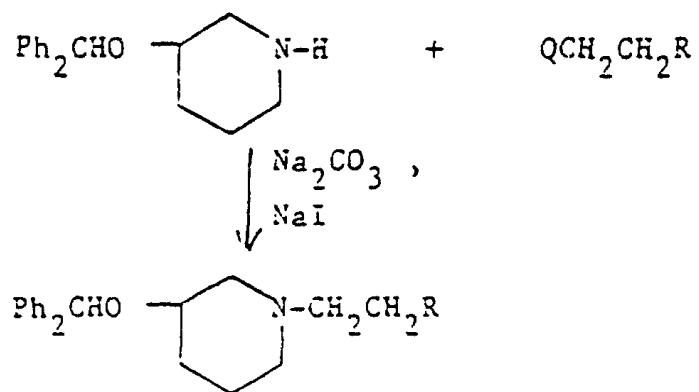
实施例9-25

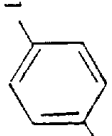
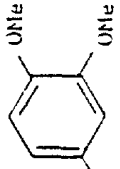
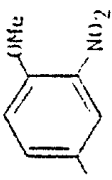
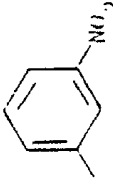
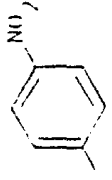
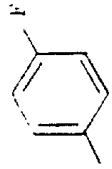
按实施例1 方法B 所述, 使(3R,S)- 二苯甲氧基哌啶与适当的烷化剂反应, 制备下述化合物(R,S- 型)。该烷化剂是已知化合物, 或是制备24、25和27所述化合物。得到的所有化合物如无色油状, 除指明外, 照此赋予特征。

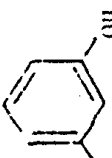
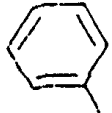
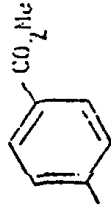
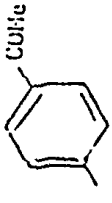
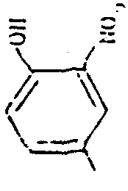
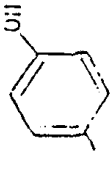
实施例17和23的特征在于 $^1\text{H-n.m.r.}$:


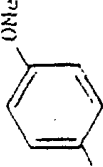
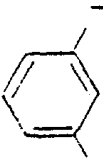
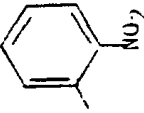
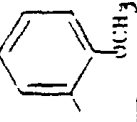
实施例17 (CDCl_3): δ = 7.99 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$); 7.22-7.46 (12H, m); 5.58 (1H, s); 3.96 (3H, s); 3.52-3.62 (1H, m); 3.10 (1H, d, $J = 6\text{Hz}$); 2.60-2.90 (5H, m) and 1.25 - 2.20 (6H, m).

实施例23 (CDCl_3): δ = 6.98-7.63 (14H, m); 5.60 (1H, s); 3.52-3.64 (1H, m); 3.10 (1H, d, $J = 6\text{Hz}$); 2.56-2.80 (5H, m) and 1.26-2.18 (6H, m).



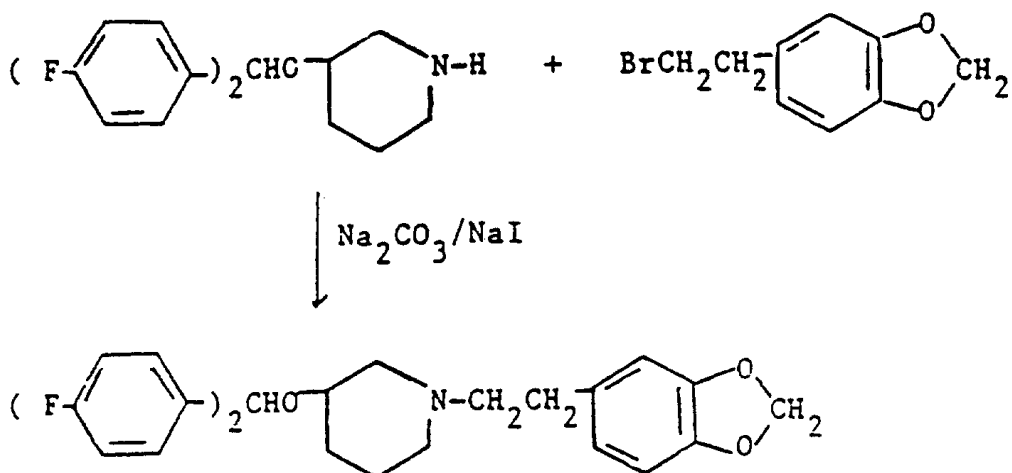
实施例	R	Q	形态与特征常数	分析% (括号内为理论值)
				C H N
9		Cl	游离碱 m.p. 108-109°	63.3 5.8 2.7 (62.8 5.7 2.8)
10		Cl	游离碱	77.8 7.8 3.5 (77.9 7.7 3.2)
11		Cl	游离碱	72.6 6.8 6.5 (72.6 6.8 6.3)
12		Br	游离碱	75.4 6.9 6.8 (75.0 6.8 6.7)
13		Br	游离碱	74.6 6.6 7.0 (75.0 6.8 6.7)
14		Br	游离碱	80.4 7.2 3.7 (80.2 7.2 3.6)

实施例	R	Q	形状与特征常数	分析 (括号内为理论值)
15		Br	游离碱 0.25 H ₂ O	79.7 7.6 3.6 (79.7 7.6 3.6)
16		Br	游离碱	83.6 7.5 4.2 (83.6 7.9 3.8)
17		Br	游离碱	特征在于 ¹ H-n.m.r. (参见下文)
18		Br	游离碱	81.2 7.6 3.2 (81.3 7.6 3.4)
19		Cl	游离碱 m.p. 114-115°	72.0 6.6 6.4 (72.2 6.5 6.5)
20		Br	游离碱 m.p. 138-140°	80.1 7.4 3.6 (80.6 7.5 3.6)

实施例	R	Q	形状与特征常数	分析 (括号内为理论值)
21		Br	游离碱	75.9 7.3 4.1 (76.3 7.2 3.7)
22		Br	游离碱	80.6 7.8 3.4 (80.8 7.8 3.5)
23		Br	游离碱	特征在于 1H-n.m.r. (参见下文)
24		Br	游离碱	74.9 6.7 6.6 (75.0 6.8 6.7)
25		Cl	游离碱	80.7 7.8 3.5 (80.8 7.8 3.5)

实施例26

(3R,S)-二(4-氟苯基)甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基)哌啶



用(3R,S)-二(4-氟苯基)甲氧基哌啶(见制备2)代替(3R,S)-二苯甲氧基哌啶,按实施例1方法B所述进行制备,得到无色油状本题目化合物(0.70g, 78%)。

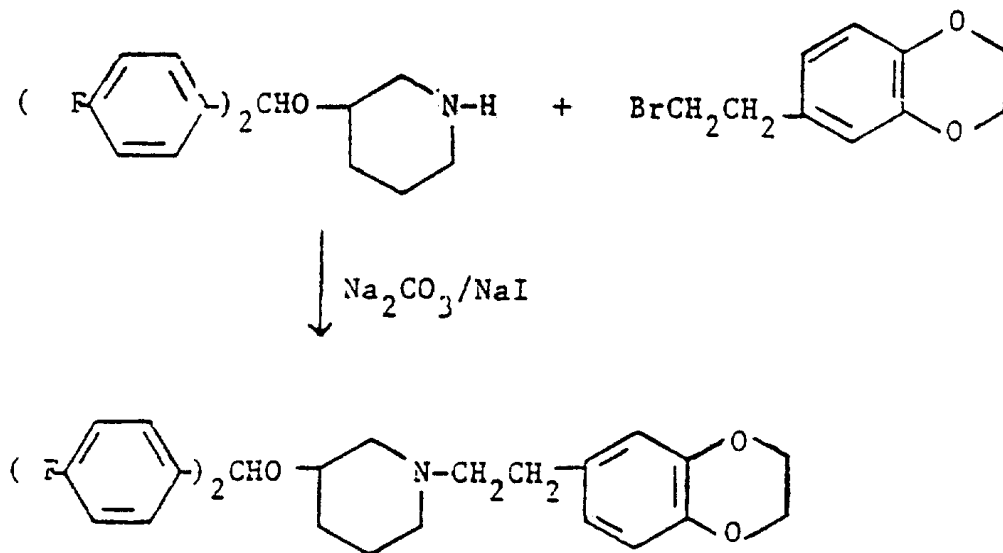
分析%:

实验值: C, 72.4; H, 6.2; N, 3.0;

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_3$ 计算值: C, 71.8; H, 6.0; N, 3.1。

实施例27

1-(2-(苯并二噁烷-6-基)乙基)-(3R,S)-二(4-氟苯基)甲氧基哌啶



按实施例1 方法B 所述方法，使(3R,S)- 二(4-氟苯基) 甲氧基哌啶(见制备2)和6-(2-溴乙基) 苯并二噁烷(见制备23) 反应，制得无色油状本题目化合物，它是水合物(0.44g, 51%)。

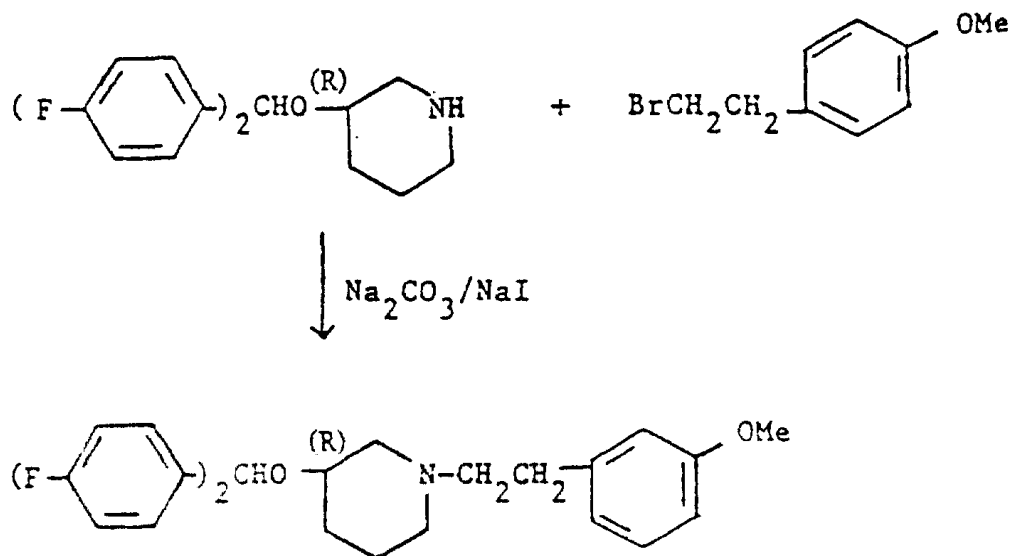
分析%:

实验值: C, 70.0; H, 6.3; N, 2.8;

$C_{28}H_{29}F_2NO_3 \cdot H_2O$ 计算值: C, 69.6; H, 6.4; N, 2.9.

实施例28

(3R)- 二(4- 氟苯基) 甲氧基-1-(3-甲氧苯乙基) 哌啶



按实施例1 方法B 所述方法，由(3R)- 二(4- 氟苯基) 甲氧基哌啶(见制备3)和3-甲氧苯乙基溴化物进行制备，得到无色油状本题目化合物(0.33g, 38%)。

分析%:

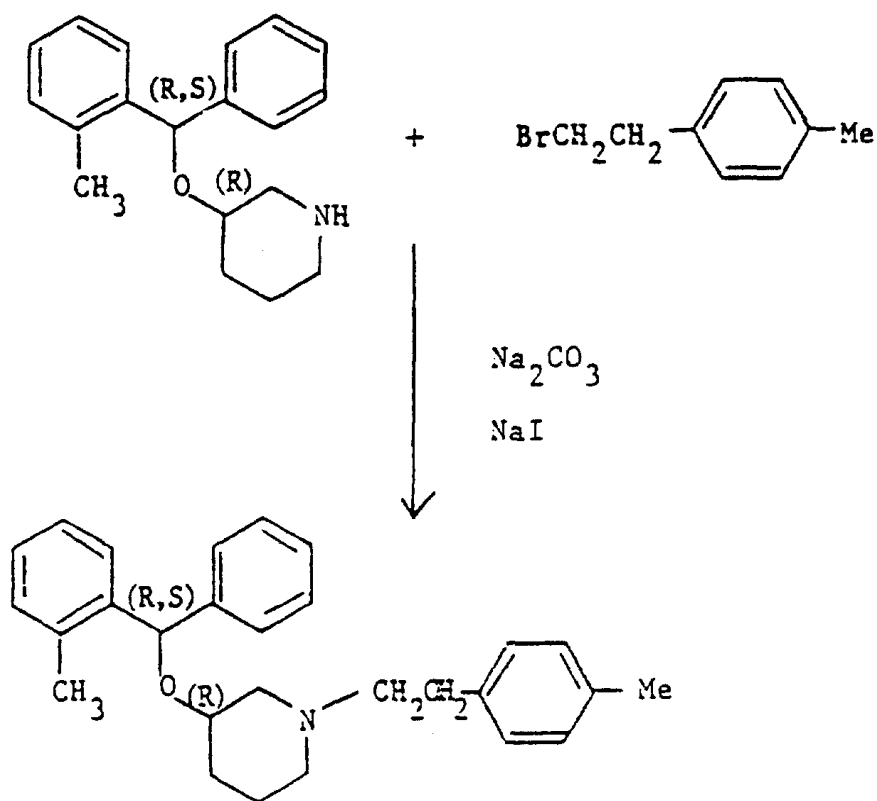
实验值: C, 73.9; H, 6.6; N, 3.1;

$C_{27}H_{29}F_2NO_2$ 计算值: C, 74.1; H, 6.6; N, 3.2.

实施例29

(3R)- [(R,S)-1-(2- 甲苯基)-1-苯基甲氧基] -1-(4-甲基苯乙基)

哌啶



按实施例1 方法B 所述方法，由(3R)- ((R,S)-1-(2-甲基苯基)-1-苯基甲氧基) 哌啶 (见制备4)和4-甲基苯乙基溴化物进行制备。得到淡黄色油状本题目化合物(0.51g, 70%)， $[\alpha]_D^{25} +19.7^\circ$ (甲醇中C 11.6) 。

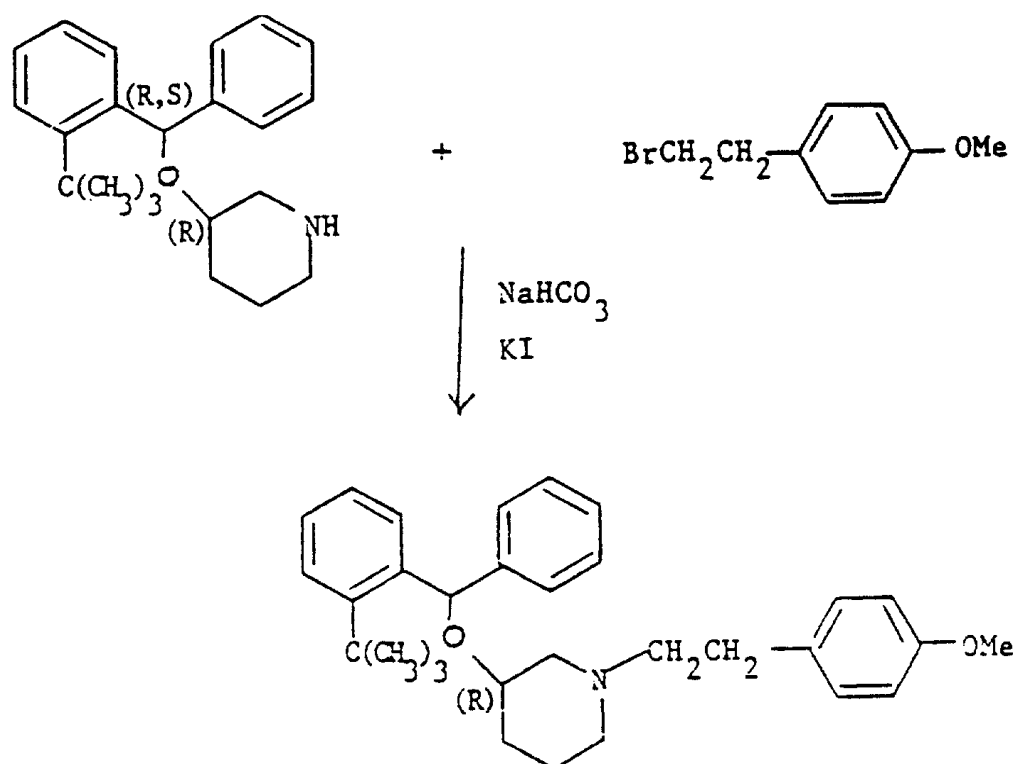
分析%:

实验值: C, 84.1; H, 8.6; N, 3.5;

C₂₈H₃₃NO 计算值: C, 84.2; H, 8.3; N, 3.5。

实施例30

(3R)- (1-(2-叔-丁基)-1-苯氧基) -1-(4-甲氧苯乙基) 哌啶;
非对映体A 和B



将(3R)- [(R,S)-1-(2-叔-丁苯基)-1-苯基甲氧基]哌啶(见制备5)(420mg)、4-甲氧苄基溴化物(288mg)、碘化钾(108g)和碳酸氢钠(169mg)的混合物溶于乙腈(50ml)中,回流加热16小时,过滤,蒸发。残余物经硅石(10g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-4%甲醇作洗脱液。合并含初始产品组分,蒸发,得到无色固体状本题目化合物,非对映体A(300mg, 50%), m.p. 117℃。

分析%:

实验值: C, 81.3; H, 8.9; N, 2.9;

C₃₁H₃₉NO₂ 计算值: C, 81.4; H, 8.6; N, 3.1;

合并和蒸发适当组分后,进一步洗脱,得到无色固体状本题目化合物,非对映体B(253mg, 43%), m.p. 108-113℃。

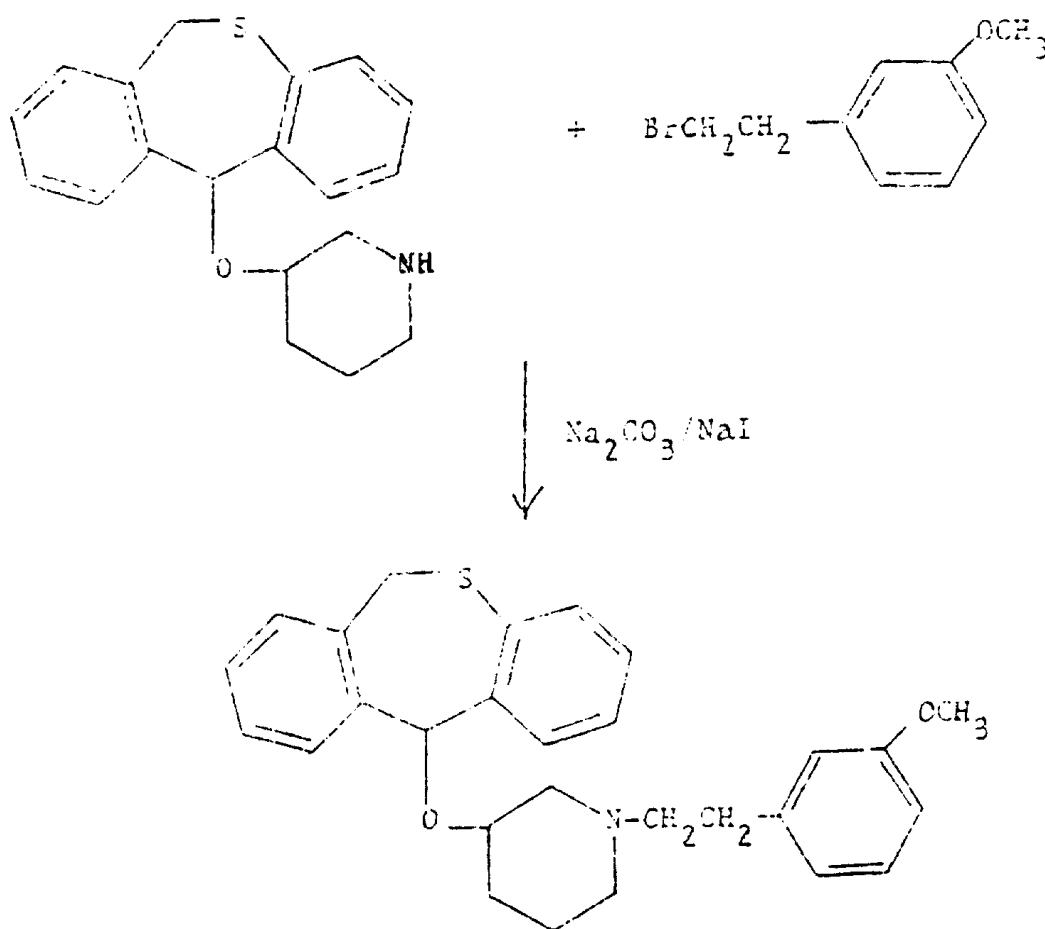
分析%:

实验值: C, 79.8; H, 8.9; N, 2.7;

C₃₁H₃₉NO₂ · 0.5H₂O 计算值: C, 79.8; H, 8.6; N, 3.0。

实施例31

(3R,S)- ((11H)-6,11- 二氢二苯并 (b,e) 噻庚英-11-基氧基)
-1-(3-甲氧苯乙基)) 哌啶



按实施例1 方法B 所述方法，通过(3R,S)- ((11H)-6,11- 二氢二苯并 (b,e) 噻庚英-11-基氧基) 哌啶 (见制备6)和3-甲氧苯乙基溴化物反应，制得无色油状本题目化合物(0.12g, 11%)。

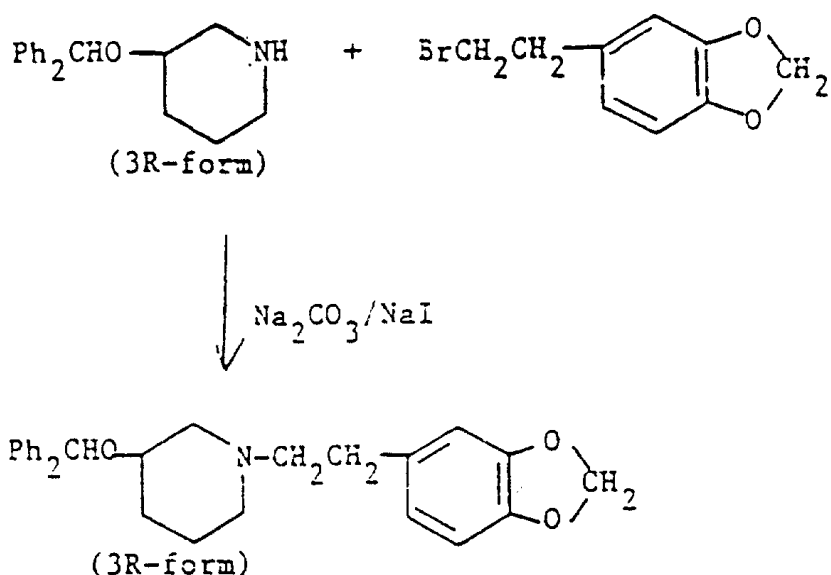
分析%:

实验值: C,75.4; H,6.8; N,2.8;

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$ 计算值: C,75.5; H,7.0; N,3.1。

实施例32

(3R)- 二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基) 哌啶



用(3R)- 二苯甲氧基哌啶 { $(\alpha)_D^{25} -3.3 \cdot$ (乙醇中C 1.5)} (见制备7)代替(3R,S)- 二苯甲氧基哌啶, 按实施例1 方法B 所述进行制备。用己烷重结晶后, 得到无色油状本题目化合物(1.25g, 78%), m.p. 52-55°C, $(\alpha)_D^{25} +22.5 \cdot$ (乙醇中C 1.5)。

分析%:

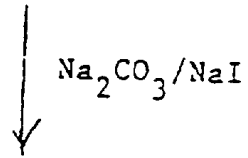
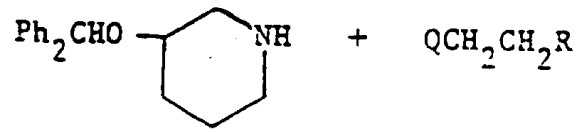
实验值: C, 78.4; H, 7.2; N, 3.3;

C H N O 计算值: C, 78.0; H, 7.0; N, 3.4。

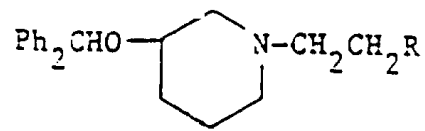
实施例33-52


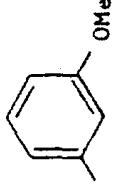
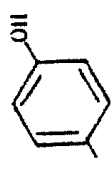
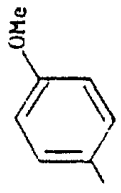
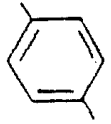
按实施例1 方法B 所述, 使(3R)- 二苯甲氧基哌啶(见制备7) $(\alpha)_D^{25} -3.0 \cdot$ (乙醇中C 1.5)与适当烷化剂反应, 制备下述化合物(R-型)。该烷化剂是已知化合物或制备21、23、29和31所述化合物。这些化合物是所示型式的游离碱。所示型式如下:

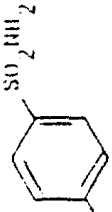
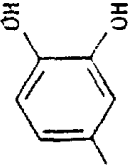
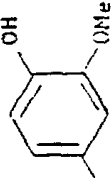
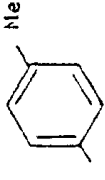
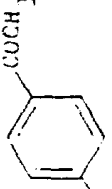
(R型)

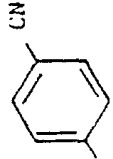
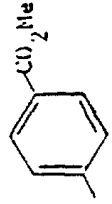
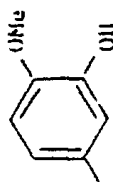
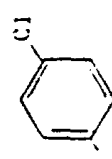



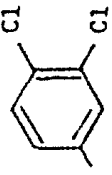
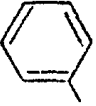
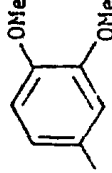
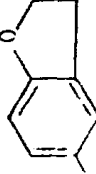
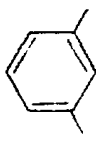
(R型)



实施例	R	Q	形状与特征常数	旋光度	分析% (括号内理论值)
33		Br	oil 油	$[\alpha]_D^{25} + 23.9^\circ$ (乙醇中 c 1.5)	78.1 7.4 3.0 (78.3 7.3 3.3)
34		Br	oil 油	$[\alpha]_D^{25} + 20.7^\circ$ (乙醇中 c 1.5)	80.1 7.8 3.5 (80.8 7.8 3.5)
35		Br	m.p. 156-158°	$[\alpha]_D^{25} + 23.8^\circ$ (甲醇中 c 1.0)	80.2 7.5 3.4 (80.6 7.5 3.6)
36		Br	oil, 油 半水合物	$[\alpha]_D^{25} + 23.3^\circ$ (甲醇中 c 1.035)	79.1 7.7 3.2 (79.0 7.9 3.4)
37	 -OSO ₂ Me		油 半水合物	$[\alpha]_D^{25} + 19.0^\circ$ (甲醇中 c 1.005)	68.2 7.2 5.9 (68.5 7.2 5.9)

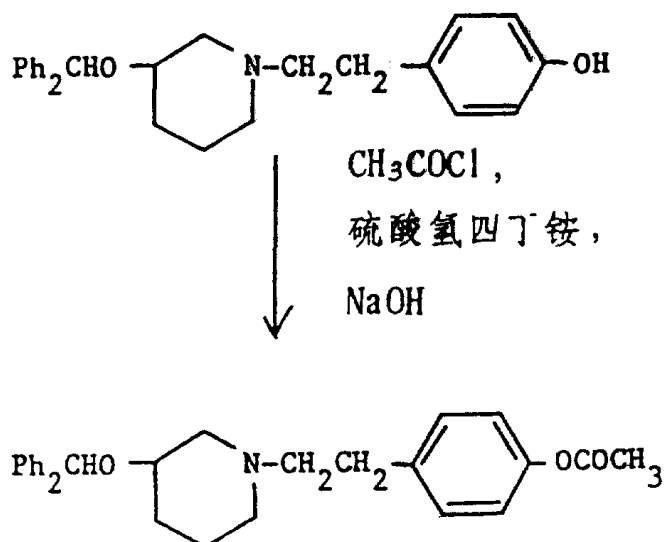
实例	R	Q	形状与特征常数	施光度	($\frac{Z}{C}$ 号内为折光率理论值)
38		Cl	m.p. 176-178°	$[\alpha]_D^{25} + 20.2^\circ$ (甲醇中 c 0.87)	69.6 6.7 6.2 (69.3 6.7 6.2)
39		Br	m.p. 74-76°	$[\alpha]_D^{25} + 22.2^\circ$ (甲醇中 c 0.98)	76.9 7.3 3.3 (77.4 7.2 3.5)
40		Cl	0.25 H ₂ O, oil	-	76.9 7.6 3.2 (76.8 7.5 3.3)
41		Br	oil	-	83.8 7.9 3.6 (84.1 8.1 3.6)
42		Cl	oil	-	81.6 7.8 2.9 (81.3 7.6 3.4)

实例	R	Cl	形状与特征常数	施光度	($\frac{z}{c}$ 括号内为讨论值 $\frac{z}{N}$)
43		Br	油 半水合物	$[\alpha]_D^{25} + 19.4^\circ$ (甲醇中 c 1.025)	80.4 7.1 6.6 (80.0 7.0 6.9)
44		Br	m.p. 68-70°	-	77.7 7.3 3.0 (78.3 7.3 3.3)
45		Cl	m.p. 118.5-119.5	$[\alpha]_D^{25} + 27.8^\circ$ (甲醇中 c 1.07)	77.5 7.6 3.0 (77.7 7.6 3.3)
46		Br	oil 油	$[\alpha]_D^{25} + 20.4^\circ$ (乙醇中 c 1.5)	76.8 7.0 3.5 (76.9 6.9 3.4)
47		Br	oil 油	$[\alpha]_D^{25} + 24.9^\circ$ (乙醇中 c 1.5)	84.5 7.9 3.4 (84.6 8.1 3.4)

实施例	R	Q	形状与特征常数	旋光度	(α _C ^H _D ^N 析)
48		Br	油	$[\alpha]_D^{25} + 16.7^\circ$ (乙醇中 c 1.5)	71.3 6.3 3.3 (70.9 6.2 3.2)
49		Br	油 0.25 水合物	-	83.4 7.7 3.8 (83.1 7.9 3.7)
50		Br	油	-	77.6 7.7 3.5 (77.8 7.6 3.2)
51		Br	油	-	81.7 7.6 3.1 (81.4 7.5 3.4)
52		Br	油	-	64.0 6.1 3.4 (62.9 5.6 2.8)

实施例53

1-(4-乙酰氧基苯乙基)-(3R)-二苯甲氧基哌啶



在30分钟内，将乙酰氯(33ml)的二噁烷(5ml)溶液滴加到(3R)-二苯甲氧基-1-(4-羟基苯乙基)哌啶(150mg)(见实施例35)、硫酸氢四丁铵(2.7mg)(相转移催化剂)和粉状氢氧化钠(50mg)混合物的二噁烷(15ml)溶液中，该混合物在室温搅拌4天，过滤和蒸发。剩余物经硅石(5g)色谱纯化，用二氯甲烷加0-5%乙醇作洗脱液。合并适当组分，蒸发，得到无色油状本题目化合物(128mg, 74%)， $[\alpha]_D^{25} +24.4$ (甲醇中C 0.775)。

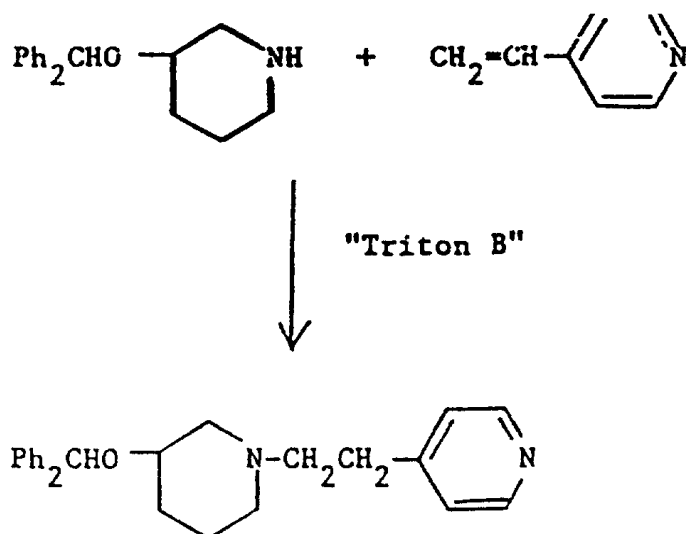
分析%:

实验值: C, 78.3; H, 7.3, N, 3.5,

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ 计算值: C, 78.3; H, 7.3, N, 3.3.

实施例54

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(2-(4-吡啶基)乙基)哌啶



将(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(534mg)(见制备1)、4-乙烯基吡啶(630mg)和40% N-氢氧化苄基三甲铵("Triton B" - 商品名)水溶液(5滴)混合物溶于1-丁醇(20ml)中,回流加热70小时,然后蒸发。剩余物分布在乙酸乙酯和水之间,用水洗涤有机层,硫酸钠干燥和蒸发。该剩余物经硅石(8g)色谱法纯化,用二氯甲烷加0-5%甲醇作洗脱液。合并适当组分,蒸发,得到淡棕色胶状标题化合物(310mg, 42%)。

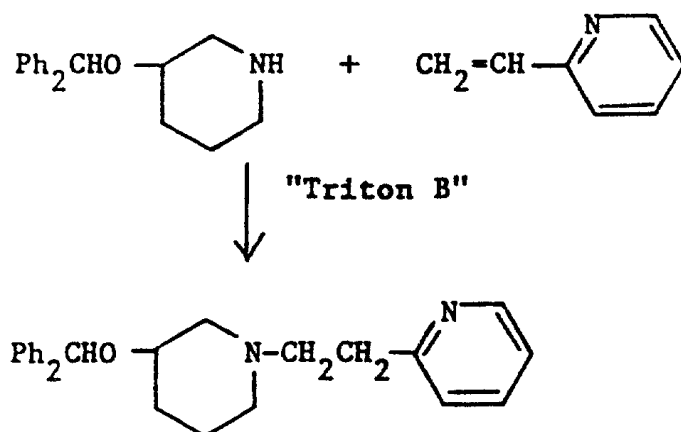
分析%:

实验值: C, 80.3; H, 7.5; N, 7.8;

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ 计算值: C, 80.6; H, 7.6; N, 7.5。

实施例55

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(2-(2-吡啶基)乙基)哌啶



用2-乙烯基吡啶代替4-乙烯基吡啶，按实施例54所述进行制备，得到淡棕色胶状本题目化合物(240mg, 32%)。

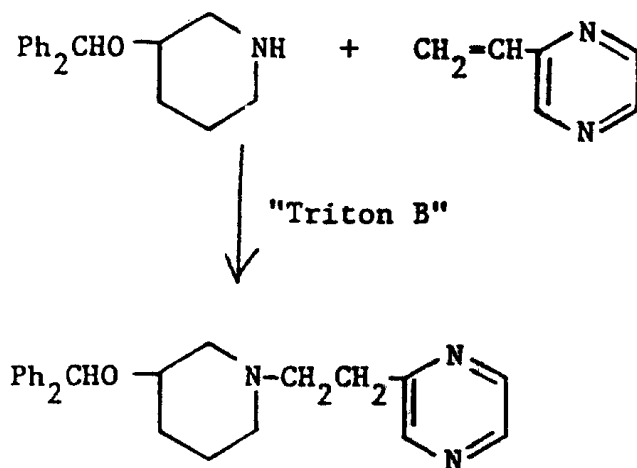
分析%:

实验值: C, 80.9; H, 7.6; N, 7.5;

C₂₅H₂₈N₂O 计算值: C, 80.6; H, 7.6; N, 7.5。

实施例56

(3R,S)- 二苯甲氧基-1- (2-(2-吡嗪基) 乙基) 哌啶



用2-乙烯基吡嗪代替4-乙烯基吡嗪，按实施例54所述进行制备，得到淡棕色胶状本题目化合物(185mg, 50%)。

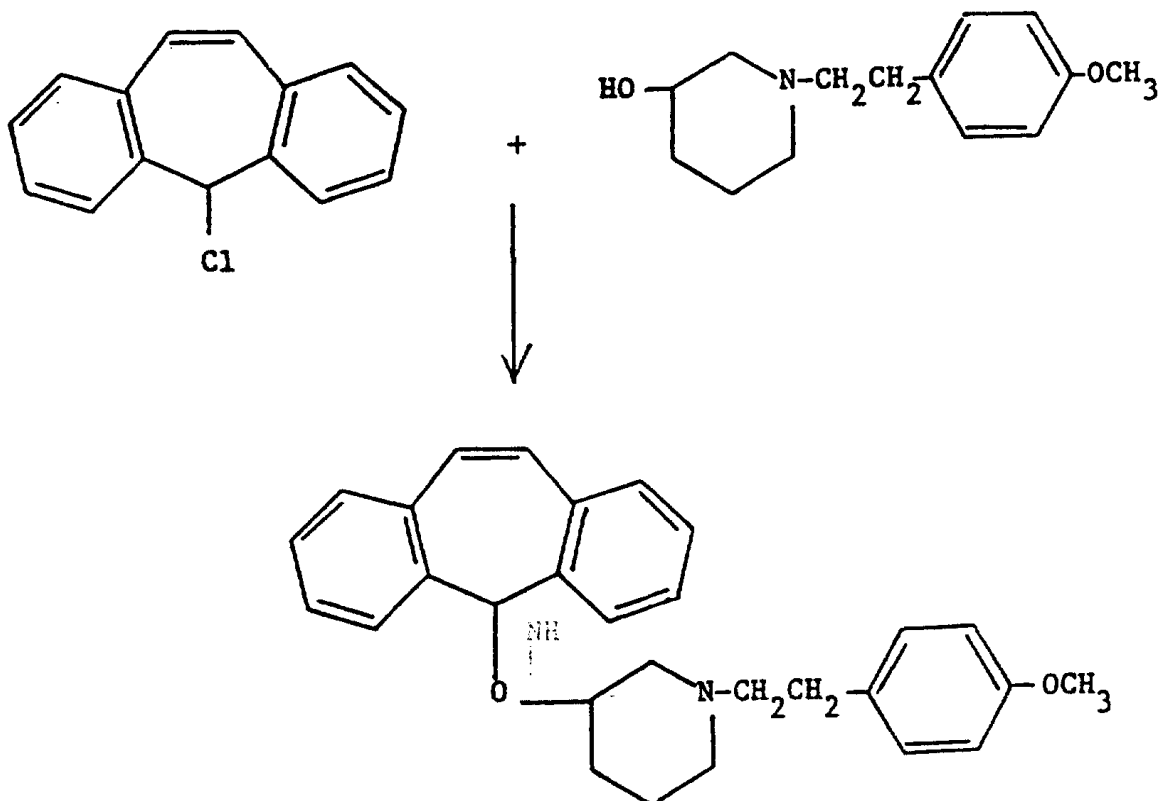
分析%:

实验值: C, 77.2; H, 7.5; N, 11.2;

C₂₄H₂₇N₃O 计算值: C, 77.2; H, 7.3; N, 11.2。

实施例57

(3R)- ((5H)- 二苯并(a,d)环庚烯-5-基氧基)-1-(4-甲氧苯乙基)哌啶



将5-氯-(5H)-二苯并(a,d)环庚烯(0.49g)〔用亚硫酸氯氯化市售得到的5-羟基化合物制得〕和(3R)-羟基-1-(4-羟基苯乙基)哌啶(见制备15)(0.47g){〔 α 〕_D²⁵ -3.0°(乙醇中C 1.5)}溶于二氯甲烷,该溶液在室温搅拌4小时,用2M碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,硫酸镁干燥和蒸发。剩余物经硅石(10g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-2%甲醇作洗脱液。合并适当组分,蒸发,得到淡澄色胶状本题目化合物,它是半水合物(300mg, 35%),〔 α 〕_D²⁵ +17.4°(甲醇中C 0.995)。

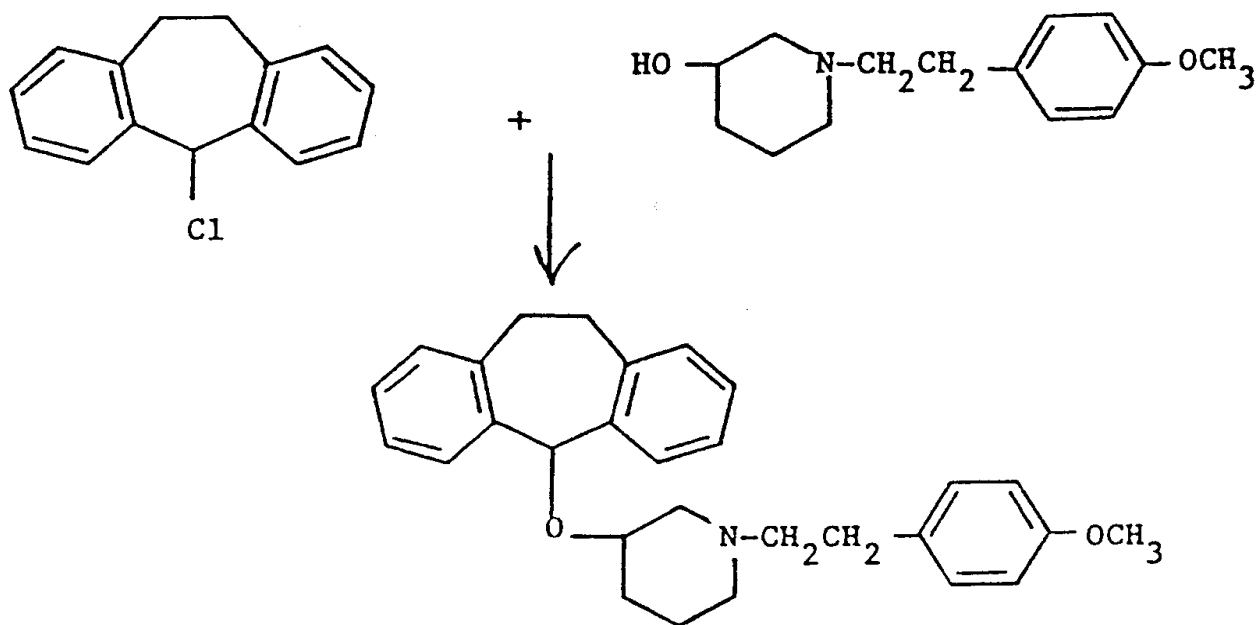
分析%:

实验值: C, 79.6; H, 7.2; N, 3.1;

C₂₉H₃₇NO₂ · 0.5H₂O 计算值: C, 80.1; H, 7.4; N, 3.2。

实施例58

(3R)-〔(5H)-10,11-二氢二苯并(a,d)环庚烯-5-基〕-1-(4-甲氧苯乙基)哌啶



用5-氯-(5H)-10,11-二氢二苯并(a,d)环庚烯(市售得到)代替5-氯-(5H)-二苯并(a,d)环庚烯,按实施例57进行制备,得到无色油状本题目化合物,它是半水合物(491mg, 58%), $[\alpha]_D^{25} +23.8^\circ$ (甲醇中C 0.95)。

分析%:

实验值: C, 79.7; H, 7.6; N, 3.2;

$C_{29}H_{33}NO_2 \cdot 0.5H_2O$ 计算值: C, 79.8; H, 7.8; N, 3.2。

实施例59

(3R)-[(11H)-6,11-二氢二苯并(b,e)噻庚英-11-基氧基]-1-(4-甲氧苯乙基)哌啶

用11-氯-(11H)-6,11-二氢二苯并(b,e)噻庚英(用亚硫酸氯氯化市售得到的11-羟基化合物制得)代替5-氯-(5H)-二苯并(a,d)环庚烯,按实施例57所述进行制备。得到无色油状本题目化合物,它是半水合物(0.80g, 90%), $[\alpha]_D^{25} +18.6^\circ$ (甲醇中C 0.81)。

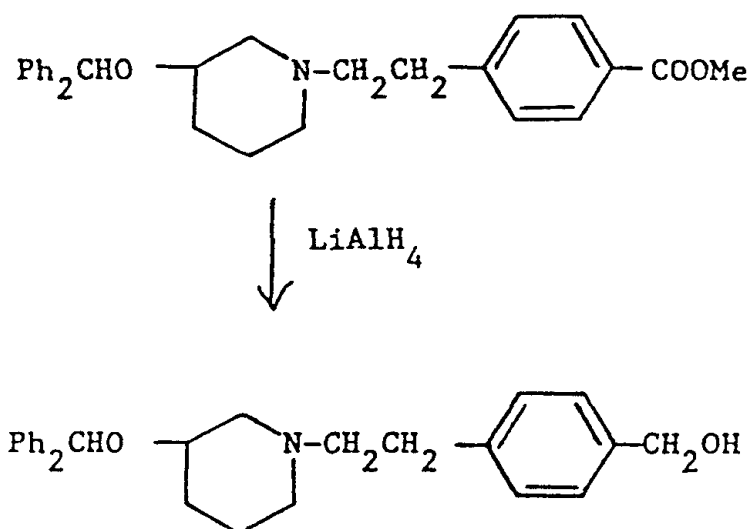
分析%:

实验值: C, 74.0; H, 7.0; N, 2.9;

$C_{28}H_{31}NO_2S \cdot 0.5H_2O$ 计算值: C, 74.0; H, 7.1; N, 3.1。

实施例60

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(4-羟甲基苯乙基)哌啶



将(3R,S)-二苯甲氧基-1-(4-甲氧羰基苯乙基)哌啶(0.43g)(见实施例17)的乙醚(5ml)溶液滴加到氢化铝锂(80mg)的乙醚(10ml)搅拌悬浮液中,该混合物在室温搅拌4小时,通过依次加入水(0.2ml),15%氢氧化钠水溶液(0.2ml)和水(0.6ml)骤冷,过滤。滤液经蒸发,得到无色固体状本题目化合物(270mg,67%),m.p.93-95。

分析%:

实验值: C,80.2; H,7.9; N,3.3;

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ 计算值: C,80.8; H,7.7; N,3.5。

实施例61

(3R)-二苯甲氧基-1-(4-羟甲基苯乙基)哌啶

用(3R)-二苯甲氧基-1-(4-甲氧羰基苯乙基)哌啶(见实施例44)代替(3R,S)-二苯甲氧基-1-(4-羟羰基苯乙基)哌啶,按实施例60所述进行制备。用甲苯/60-80°石油醚重结晶后,得到无色固体状本题目化合物(358mg,89%),m.p.94.5-95°, $[\alpha]_D^{25} +26.3^\circ$ (甲醇中C 0.955)

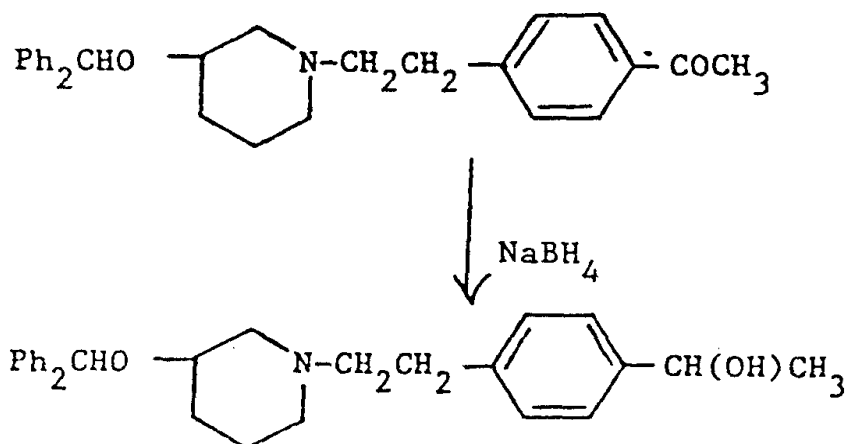
分析%:

实验值: C,80.4; H,7.8; N,3.2;

$C_{27}H_{31}NO_2$ 计算值: C, 80.8; H, 7.7; N, 3.5.

实施例62

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(4-(1-羟乙基)苯乙基)哌啶



将硼氢化钠(40mg)加到1-(4-乙酰苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(250mg)(见实施例18)的甲醇(5ml)搅拌溶液中,该混合物在室温下搅拌14小时,用乙酸乙酯稀释,用水两次洗涤,硫酸镁干燥,得到无色油状本题目化合物(202mg, 81%)。

分析%:

实验值: C, 80.3; H, 8.1; N, 3.6;

$C_{28}H_{33}NO_2$ 计算值: C, 81.0; H, 7.9; N, 3.4.

实施例63

(3R)-二苯甲氧基-1-(4-(1-羟乙基)苯乙基)哌啶

用1-(4-乙酰苯乙基)-(3R)-二苯甲氧基哌啶(见实施例42)代替1-(4-乙酰苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶,按实施例62所述进行制备,得到黄色油状本题目化合物(131mg, 33%)。

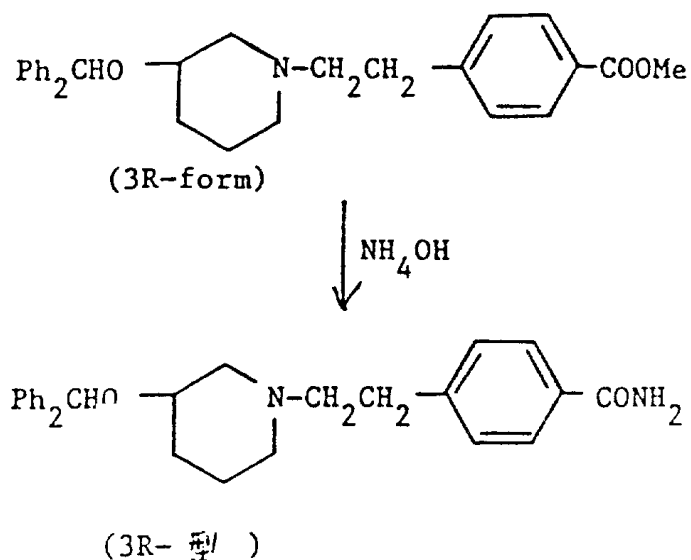
分析%:

实验值: C, 81.2; H, 8.0; N, 3.3;

$C_{28}H_{33}NO_2$ 计算值: C, 81.0; H, 8.0; N, 3.4.

实施例64

1-(4-氨基甲酰基-(3R)-二苯甲氧基哌啶



用0.880 氨水(10ml)处理(3R)-二苯甲氧基-1-(4-甲氧羰基苯乙基)哌啶(0.43g)(见实施例44)的甲醇(10ml)溶液,在钢制反应釜中,将该混合物于80℃加热16小时,然后蒸发。剩余物分布在乙酸乙酯和水之中,有机层用水洗涤,硫酸镁干燥和蒸发。剩余物通过硅石(5g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-5%甲醇作洗脱液。合并适当组分,蒸发,得到无色固体状本题目化合物,它是半水合物(75mg, 16%), m.p. 144.5-145.5°, $(\alpha)_D^{25} +25.1^\circ$ (甲醇中C 0.475)。

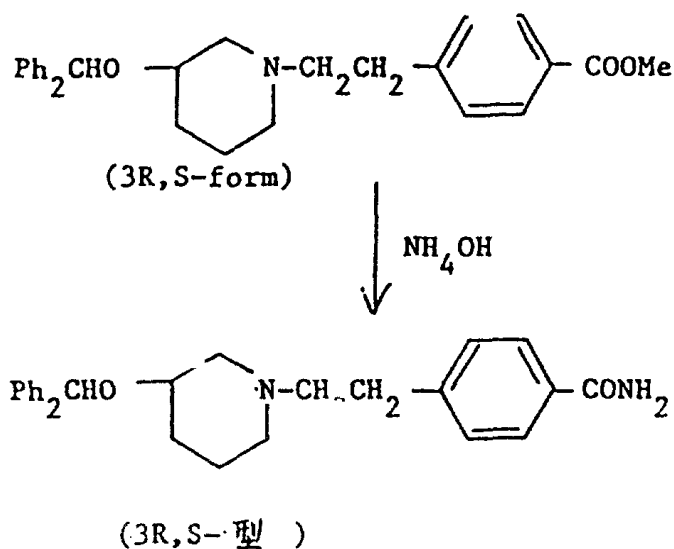
分析%:

实验值: C, 76.6; H, 7.4; N, 6.5;

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 76.6; H, 7.4; N, 6.6。

实施例65

1-(4-氨基甲酰基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶



在钢制反应釜中，将(3R,S)-二苯甲氧基-1-(4-甲氧羰基苯乙基)哌啶(0.43g)(见实施例17)和0.880 氨水溶液(5ml)混合物的四氢呋喃(5ml)溶液于80℃加热19小时，然后蒸发。剩余物分布在乙酸乙酯和水之中，有机层用水洗涤，硫酸镁干燥和蒸发。剩余物经硅石(8g)色谱分离，用二氯甲烷：乙酸乙酯(4:1)加1-20% 甲醇作洗脱液。合并适当组分，蒸发，得到无色固体状本题目化合物，它是半水合物(150mg, 37%)，m.p. 165-166°。

分析%:

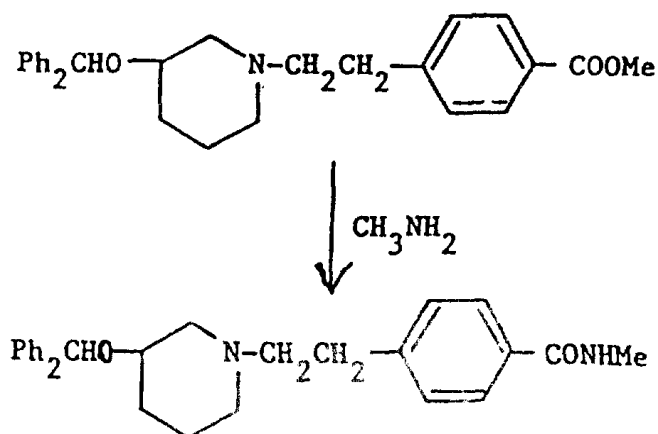
实验值:

C, 76.7; H, 7.1; N, 6.6;

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 76.6; H, 7.4; N, 6.6.

实施例66

(3R)-二苯甲氧基-1-(4-(N-甲基甲酰基)苯乙基)哌啶



用33% 乙醇甲胺溶液代替0.880 氨水溶液，按实施例64所述进行制备，得到无色油状本题目化合物(327mg, 97%)， $[\alpha]_D^{25} +24.9$ (甲醇中C 1.005)。

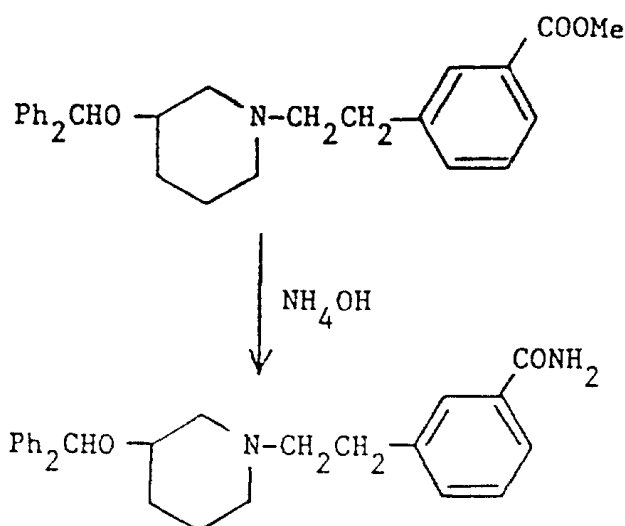
分析%:

实验值: C, 78.5; H, 7.4; N, 6.4;

C₂₈H₃₂N₂O₂计算值: C, 78.5; H, 7.5; N, 6.5。

实施例67

1-(3-氨基甲酰基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶



用(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-甲氧羰基苯乙基)哌啶(见实施例87)代替(3R)-二苯甲氧基-1-(4-甲氧羰基苯乙基)哌啶，按实施例64所述进行制备，得到无色油状本题目化合物(27mg, 23%)。

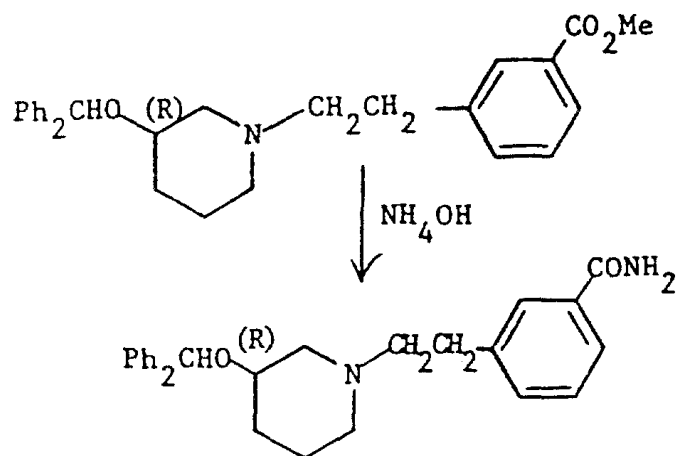
分析%:

实验值: C, 78.4; H, 7.3; N, 6.5;

C₂₇H₃₀N₂O₂计算值: C, 78.2; H, 7.3; N, 6.8。

实施例68

1-(3-氨基甲酰基苯乙基)-(3R)-二苯甲氧基哌啶



用(3R)-二苯甲氧基-1-(3-甲氧羰基苯乙基)哌啶(见实施例88)代替(3R)-二苯甲氧基-1-(4-甲氧羰基苯乙基)哌啶,按实施例64所述进行制备,得到无色油状本题目化合物(0.12g, 24%)。

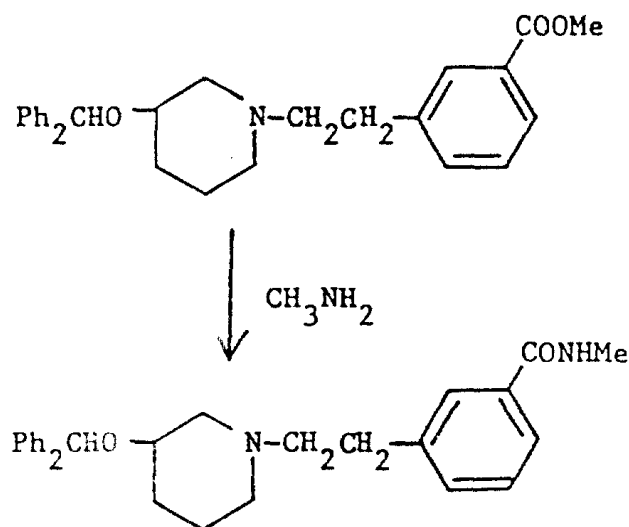
分析%:

实验值: C, 74.4; H, 7.2; N, 5.6;

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 75.0; H, 7.4; N, 6.5。

实施例69

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-(N-甲基氨基甲酰基)苯乙基)哌啶



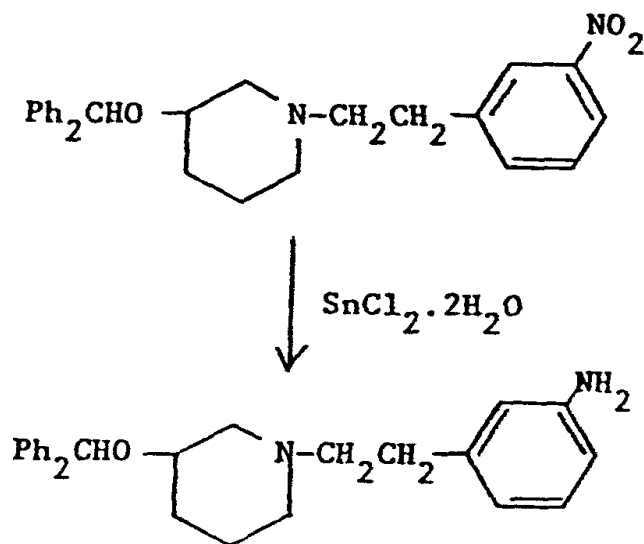
按实施例64所述方法，由(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-甲氧羰基苯乙基)哌啶（见实施例87）和33%甲胺的乙醇溶液进行制备，得到无色油状本题目化合物(64mg, 38%)。

分析%:

实验值: C, 78.0; H, 7.7; N, 6.4;

$C_{28}H_{32}N_2O_2$ 计算值: C, 78.5; H, 7.5; N, 6.5。

实施例70 1-(3-氨基苯乙基)-(3R,S)-二苯基甲氧基哌啶



将(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-硝基苯乙基)-哌啶(4.1g)(见实施例12)和氯化亚锡二水合物(10.8g)混合物的乙醇(50ml)溶液回流加热1小时，用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液稀释，分层。有机层用水洗涤，硫酸镁干燥和蒸发。剩余物经硅石(25g)色谱纯化，用二氯甲烷加0-2%甲醇作洗脱液。合并相当相分，蒸发，得到油状本题目化合物(3.26g, 93%)。

分析%:

实验值: C, 80.8; H, 7.8; N, 7.2;

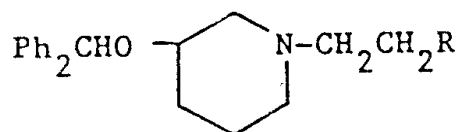
$C_{26}H_{30}N_2O$ 计算值: C, 80.8; H, 7.8; N, 7.2。

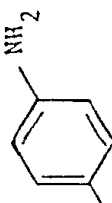
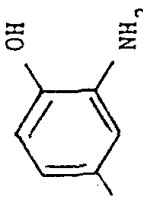
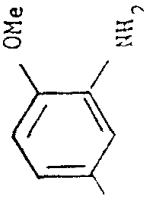
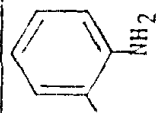
实施例71-74

按实施例70所述方法，用氯化亚锡二水合物还原适当的硝基取代原料(R,S-型)（分别见实施例13、19、11和24），制备下述化合物(R,S-型)。

实施例72的特征在于 H-n.m.r.(CDCl₃): δ =7.20-7.50(10H,m); 6.48-6.66(3H,m); 5.59(1H,S); 3.55-3.70(3H,m); 3.12(2H,d,J=6Hz); 2.51-2.87(5H,m)和1.24-2.15(6H,m)。

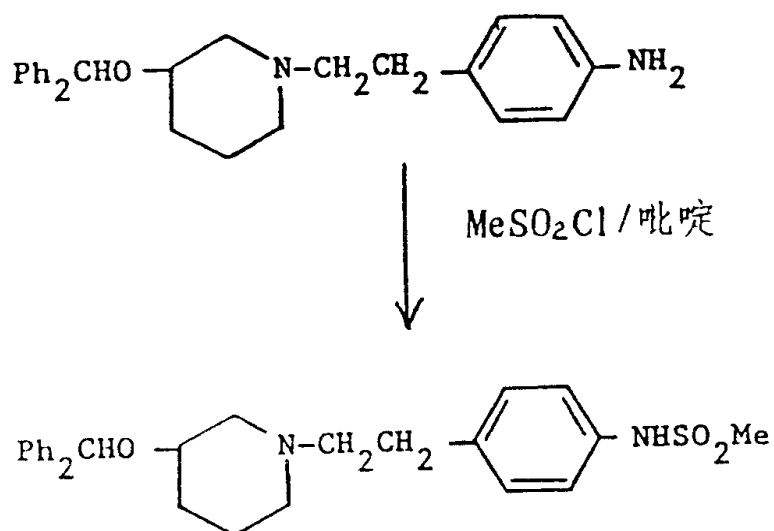
在实施例71中，将用氯化氢饱和的醚溶液加到粗制游离碱的醚溶液中，该混合物在室温下保持16小时，从沉淀油瓮去上清液，干燥该油，得到无色泡沫状盐酸盐。



实施例	R	形状和特征常数	($\begin{matrix} \text{C} \\ \text{H} \\ \text{N} \end{matrix}$ 析为理论值)
71		盐 酸盐 泡沫体	73.6 7.5 6.4 (73.8 7.4 6.6)
72		游离碱 油	特征在于 $^1\text{H-n.m.r.}$ (参见下文)
73		游离碱 油	77.2 7.8 6.6 (77.8 7.7 6.7)
74		游离碱 油	80.5 7.8 7.2 (80.8 7.8 7.2)

实施例75

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(4-甲磺酰氨基苯乙基)哌啶



将甲磺酰氯(0.165g)滴入1-(4-氨基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(0.50g)(见实施例71)的吡啶(5ml)搅拌溶液中,该混合物在室温下搅拌16小时,然后蒸发。剩余物分布在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之中,有机层用水洗涤,硫酸镁干燥和蒸发。剩余物经硅石(8g)色谱纯化,用二氯甲烷加D-1%甲醇作洗脱液,合并适宜组分,蒸发,得到无色油状本题目化合物(0.32g,53%)。

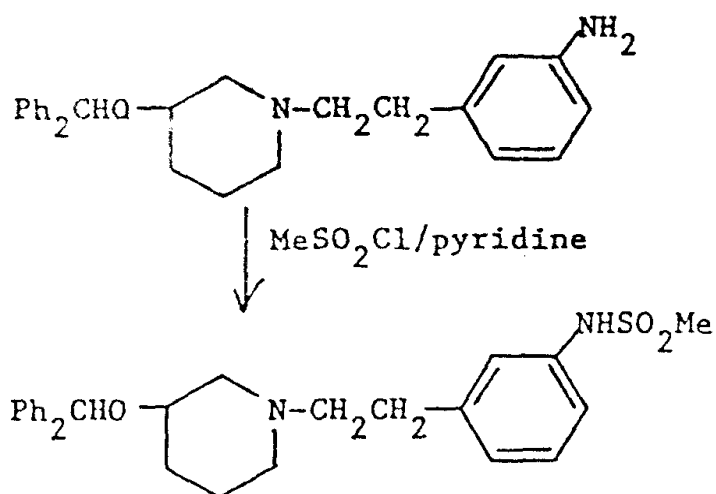
分析%:

实验值: C, 69.7; H, 6.9; N, 6.0;

C₂₇H₃₂N₂O₃S 计算值: C, 69.8; H, 6.9; N, 6.0;

实施例76

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-甲磺酰氨基苯乙基)哌啶



用1-(3-氨基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(见实施例70)代替1-(4-氨基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶,按实施例75所述进行制备,得到无色油状本题目化合物(0.21g,35%)。

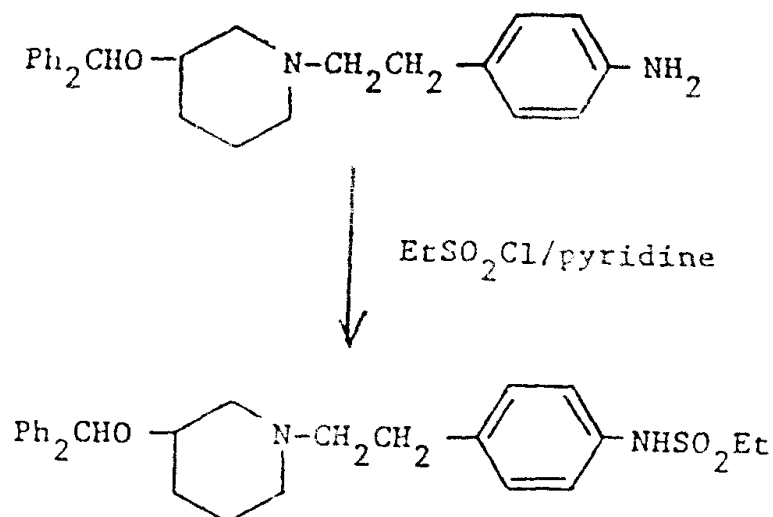
分析%:

实验值: C, 69.9; H, 7.1; N, 6.2;

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 计算值: C, 69.8; H, 6.9; N, 6.0;

实施例77

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(4-乙磺酰氨基苯乙基)哌啶



用乙磺酰氯代替甲磺酰氯，按实施例75所述进行制备，得到淡黄色油状本题目化合物(0.40g,67%)。

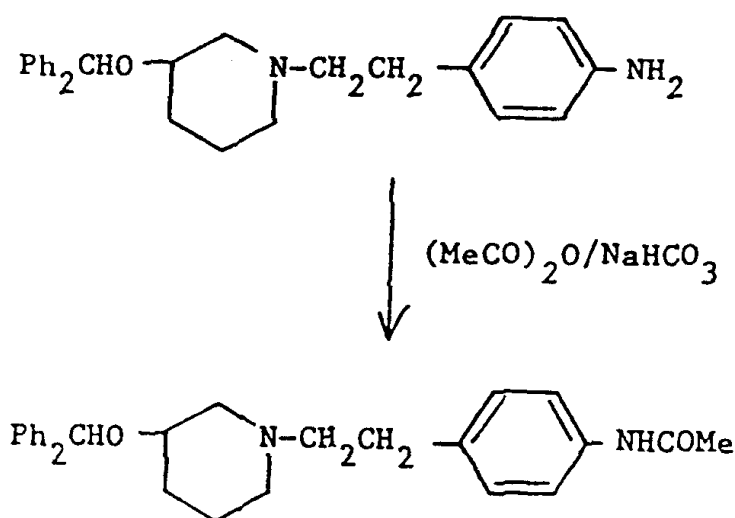
分析%:

实验值: C, 70.0; H, 7.4; N, 5.8;

$C_{28}H_{34}N_2O_3S$ 计算值: C, 70.3; H, 7.2; N, 5.8;

实施例78

1-(4-乙酰氨基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶



将1-(4-氨基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(0.50g)(见实施例71)、碳酸氢钠(1.0g)、乙酸乙酯(5ml)和水(5ml)混合，加入乙酐(154mg)，得到的混合物经用力振荡20秒后，在室温下静置10分钟，分层，有机层用饱和盐水洗涤，硫酸镁干燥和蒸发。剩余物经硅石(8g)色谱纯化，用二氯甲烷0-5%甲醇作洗脱液。合并适当组分，蒸发，得到无色油状本题目化合物(0.33g,60%)。

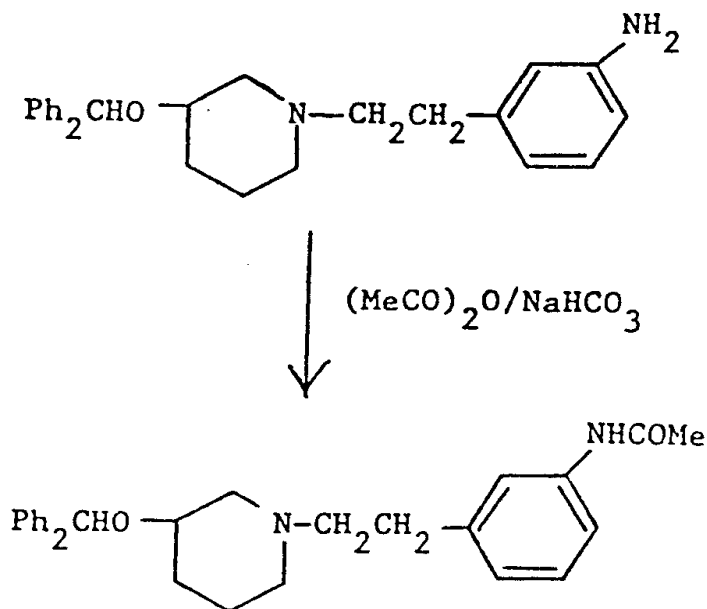
分析%:

实验值: C, 78.8; H, 7.7; N, 6.8;

$C_{28}H_{32}N_2O_2$ 计算值: C, 78.5; H, 7.5; N, 6.5;

实施例79

1-(3-乙酰氨基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶



用1-(3-氨基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(见实施例70)代替1-(4-氨基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶,按实施例78所述进行制备,得到淡黄色油状本题目化合物,其特征带有0.25摩尔当量水(0.35g,63%)。

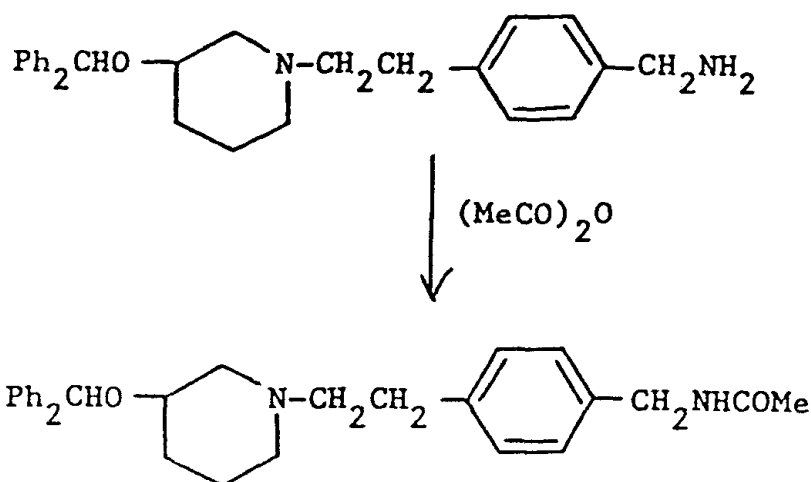
分析%:

实验值: C, 77.8; H, 7.6; N, 6.6;

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: 计算值: C, 77.6; H, 7.6; N, 6.5;

实施例80

1-(4-乙酰氨基甲基苯乙基)-(3R)-二苯甲氧基哌啶



将乙酰(115mg)和1-(4-氨基-甲基苯乙基)-(3R)-二苯甲氧基哌啶(407mg)(见实施例89)混合物溶于二氯甲烷(35ml),在室温下搅拌18小时,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,硫酸镁干燥和蒸发。剩余物经硅石(10g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-5%甲醇作洗脱液。合并适当组分,蒸发,得到黄色油状化合物本题目化合物,它是半水合物(349mg,76%),
 $[\alpha]_D^{25} +20.6 \cdot (\text{甲醇中} C_0.925)$ 。

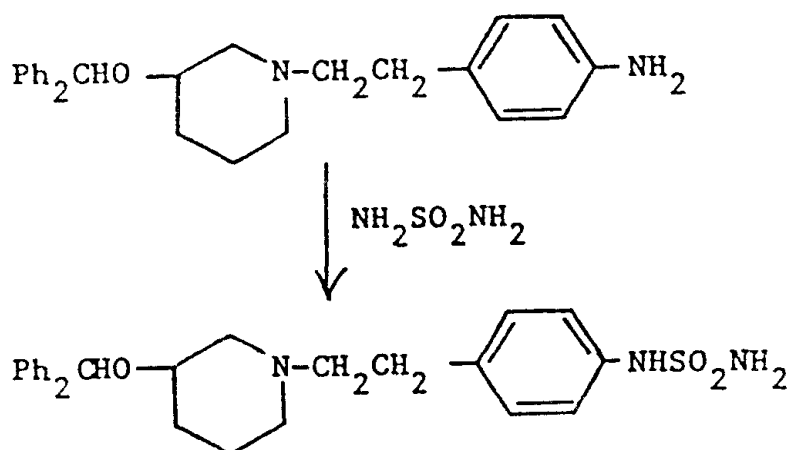
分析%:

实验值: C, 76.8; H, 8.0; N, 5.9;

$C_{29}H_{34}N_2O_2 \cdot 0.5H_2O$ 计算值: C, 77.1; H, 7.8; N, 6.2;

实施例81

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(4-氨基磺酰氨基苯乙基)哌啶



将1-(4-氨基苯乙基)-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(0.45g)(见实施例71)和硫酰胺(1.0g)的二噁烷(10ml)溶液回流加热1小时,蒸发。剩余物分布在乙酸乙酯和水之中,有机层用硫酸钠干燥,蒸发。剩余物经硅石(13g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-5%甲醇作洗脱液。合并适当组分,蒸发,得到无色玻璃状本题目化合物(0.24g,44%)。

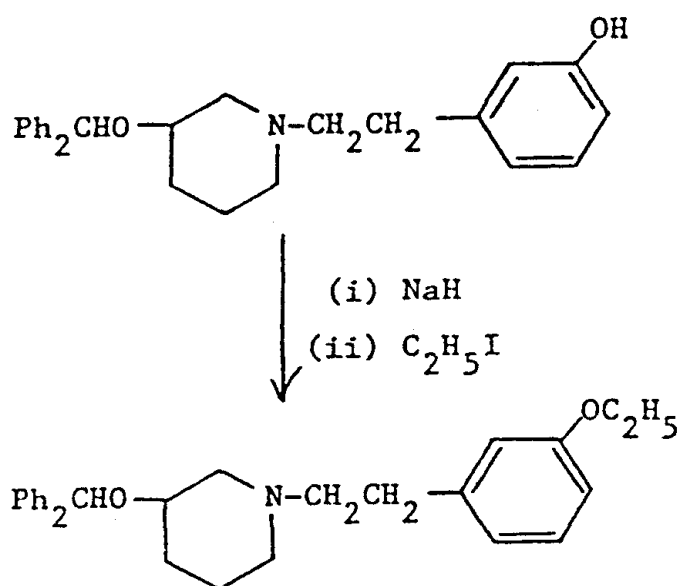
分析%:

实验值: C, 66.7; H, 6.8; N, 8.8;

$C_{26}H_{31}N_3O_3S$ 计算值: C, 67.1; H, 6.7; N, 9.0;

实施例82

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-乙氧苯乙基)哌啶



将氢化钠(64mg,50%油悬浮液)加到(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-羟苯乙基)哌啶(0.46g)(见实施例15)的二甲基甲酰胺(10ml)溶液中,该混合物在室温下搅拌30分钟,用碘乙烷(0.19g)处理,然后在室温下搅拌3小时,该混合物分布在乙酸乙酯和水之中,有机层用水洗涤,硫酸钠干燥和蒸发。剩余物经硅石(9g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-1%甲醇作

洗脱液。合并适当组分，蒸发，得到淡黄色油状本题目化合物(0.38g, 77%)。

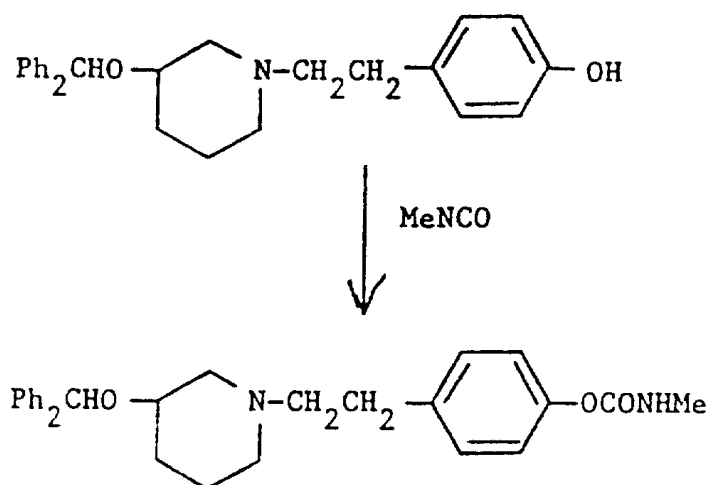
分析%:

实验值: C, 80.9; H, 8.1; N, 3.3;

$C_{28}H_{33}NO_2$ 计算值: C, 80.9; H, 8.0; N, 3.4;

实施例83

(3R)-二苯甲氧基-1-[4-(N-甲氨基甲酰氧基)苯乙基]哌啶



将异氰酸甲酯(1.0ml) 加到(3R)-二苯甲氧基-(4-羟苯乙基)哌啶(0.50g)(见实施例35)的二氯甲烷(25ml)溶液中, 该溶液在室温下搅拌65小时, 然后蒸发。剩余物经硅石(4g)色谱纯化, 用二氯甲烷加0-2%甲醇作洗脱液。合并适当组分, 蒸发, 得到无色油状本题目化合物, 它是半水合物(401mg), 70%)。

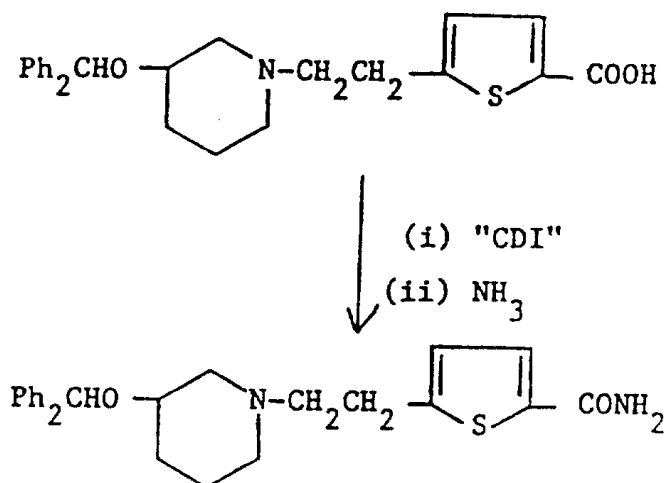
分析%:

实验值: C, 74.0; H, 7.7; N, 6.5;

$C_{28}H_{32}N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$ 计算值: C, 74.1; H, 7.3; N, 6.2;

实施例84

1-[2-(5-氨基甲酰基-2-噻吩基)乙基]-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶



将1-[2-(5-羧基-2-噻吩基)乙基]-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(126 mg)(见制备17)和1,1'-羰基二咪唑(“CDI”)(49mg)混合物溶于四氢呋喃(20ml),在室温下搅拌4小时,然后用饱和氨的四氢呋喃溶液(10ml)处理。该混合物在室温下搅拌22小时,蒸发。剩余物分布在乙酸乙酯和水之中,有机层用水洗涤,硫酸镁干燥,蒸发。剩余物经硅石(7g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-2%甲醇作洗脱液。合并适当组分,蒸发,得到无色胶状本题目化合物(50mg,40%)。

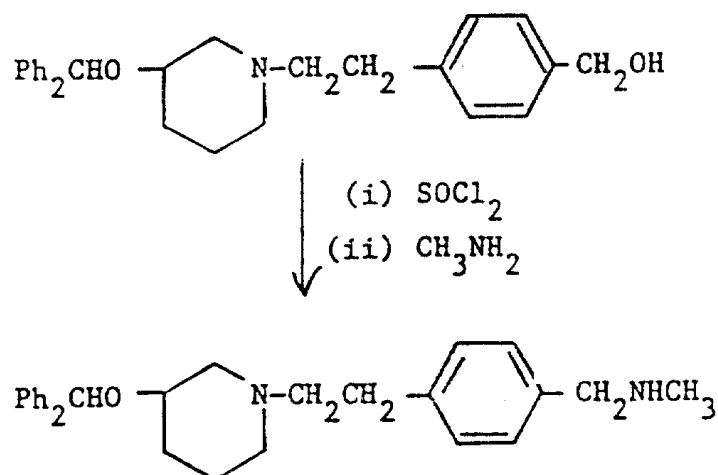
分析%:

实验值: C, 71.6; H, 6.7; N, 7.0;

$C_{25}H_{28}N_2O_2S$ 计算值: C, 71.4; H, 6.7; N, 6.7;

实施例85

(3R)-二苯甲氧基-1-(4-甲氨基甲基苯乙基)哌啶



将亚硫酸氯(0.2ml)和(3R)-二苯甲氧基-1-(4-羟甲基苯乙基)哌啶(300mg)(见实施例61)的二氯甲烷(25ml)溶液回流加热2小时,蒸发。剩余物用正-己烷共沸3次,用33%甲胺的乙醇(25ml)溶液处理,于室温搅拌16小时,蒸发。剩余物分布在二氯甲烷和10%碳酸钠水溶液之中,有机层用10%碳酸钠水溶液和饱和盐水洗涤,硫酸镁干燥,蒸发。剩余物经硅石(10g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-10%甲醇作洗脱液。合并当组分,蒸发,得到黄色油状本题目化合物(55mg,18%), $[\alpha]_{D}^{20} +20.0^{\circ}$ (甲醇中C 0.52)。

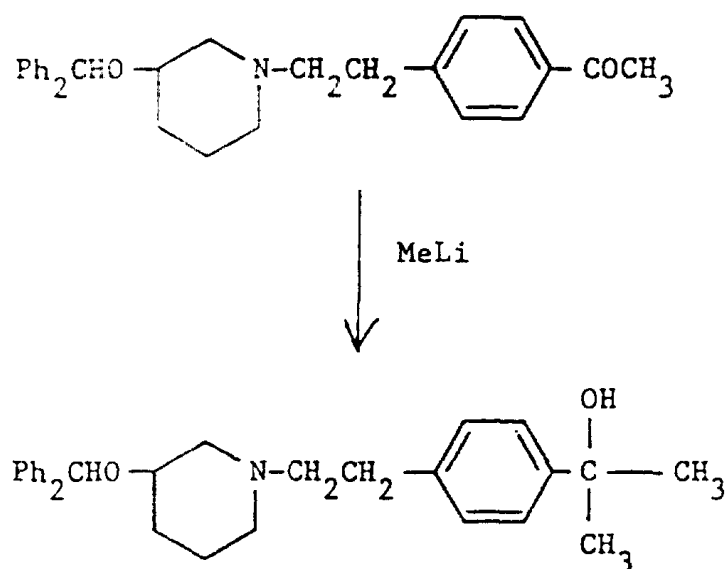
分析%:

实验值: C, 80.8; H, 8.3; N, 7.0;

$C_{28}H_{34}N_2O$ 计算值: C, 81.1; H, 8.3; N, 6.8;

实施例86

(3R)-二苯甲氧基-1-(2-羟基丙-2-基苯乙基)哌啶



在5分钟内,将1.4M甲基锂的己烷(0.90ml)溶液滴加到1-(4-乙酰苯乙基)-(3R)-二苯甲氧基哌啶(0.50g)(见实施例42)溶于醚(5ml)的水冷却搅拌溶液中,该混合物在室温下搅拌4小时,用水骤冷,用水稀释,分层,有机层用硫酸镁干燥,蒸发。剩余物经硅石(10g)色谱纯化,

用二氯甲烷加0-4%甲醇作洗脱液。合并适当组分，蒸发，用正-己烷重结晶后，得到无色固体状本题目化合物，它是半水合物(21mg,4%),m.p. 83-85 °。

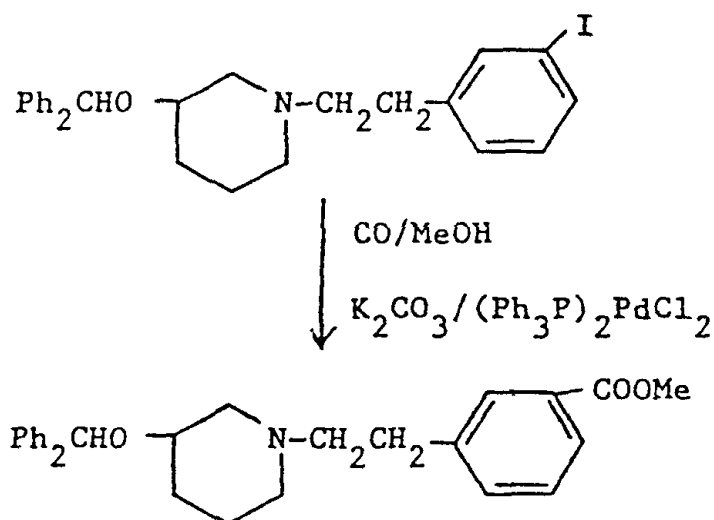
分析%:

实验值: C, 79.6; H, 8.3; N, 3.3;

$C_{29}H_{35}NO_2 \cdot 0.5 H_2O$ 计算值: C, 79.4; H, 8.3; N, 3.2;

实施例87

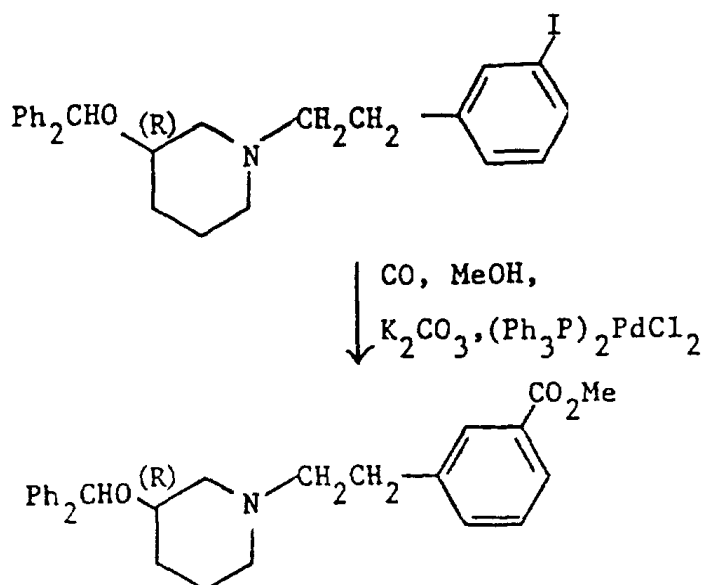
(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-甲氧羰基苯乙基)哌啶



将一氧化碳吹过(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-碘苯乙基)哌啶(1.00g) (见实施例23)的甲醇(35ml)搅拌溶液，然后加入碳酸钾(0.70g)和双(三苯膦)氯化钯(II)(30mg)。该混合物随着连续通过一氧化碳，于室温下搅拌3小时，过滤和蒸发。剩余物分布在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之中，有机层用硫酸镁干燥，蒸发。剩余物经硅石(15g)色谱纯化，用二氯甲烷加0-2%甲醇作洗脱液。合并适当组分，蒸发，得到淡黄色油状本题目化合物(0.31g,36%)，其特征在于 1H -n.m.r.:($CDCl_3$); δ =7.91(2H,s); 7.20-7.46(12H,m); 5.59(1H,s); 3.97(3H,s); 3.52-3.63(1H,m); 3.14(1H,dd, J = 6 and 2Hz); 2.54-2.90(5H,m) and 1.28-2.20(6H,m)。

实施例88

(3R)- 二苯甲氧基-1-(3-甲氧羰基苯乙基) 哌啶

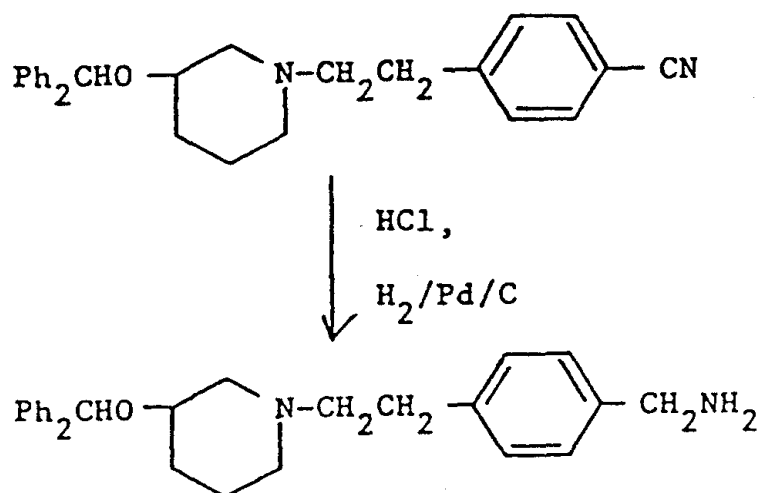


用(3R)- 二苯甲氧基-1,3- 碘苯乙基哌啶(见实施例52)代替(3R, S)- 二苯甲氧基-1-(3-碘苯乙基)哌啶,按实施例87所述进行制备,得到无色油状本题目化合物(0.52g,60%),其特征在于

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl₃) δ = 7.91 (2H, s); 7.20-7.55 (12H, m); 5.60 (1H, s); 3.97 (3H, s); 3.52-3.64 (1H, m); 3.13 (1H, dd, J = 7 and 2 Hz); and 1.25-2.90 (11 H, m) ppm.

实施例89

1-(4- 氨基苯乙基)-(3R)- 二苯甲氧基哌啶



在10% 钯- 炭(0.40g)存在下,于氢气压45p.s.i.(310.3kpa)中,将1-(4- 氰苯乙基)-(3R)- 二苯甲氧基哌啶(3.18g)(见实施例43)和浓盐酸(3.0ml)的乙醇(155ml)溶液搅拌44小时,过滤和蒸发。剩余物分布在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之中,有机层用水洗涤,硫酸镁干燥和蒸发。剩余物经硅石(50g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-15% 甲醇作洗脱液。合并 当组分,蒸发,得到无色油状本题目化合物(2.14g, 60%)。

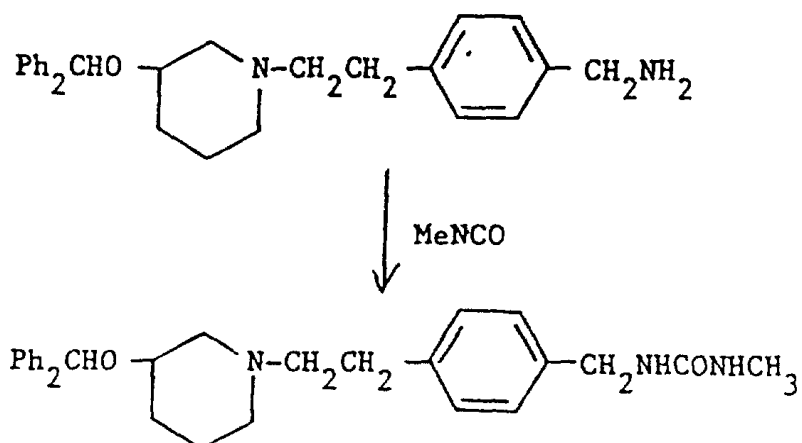
分析%:

实验值: C, 79.5; H, 8.1; N, 6.5;

C₂₇H₃₂N₂O 计算值: C, 79.2; H, 8.1; N, 6.8;

实施例90

(3R)- 二苯甲氧基-1-[4-(3- 甲脒基甲基)苯乙基]哌啶



将异氰甲酯加到1-(4-氨基苯乙基)-(3R)-二苯甲氧基哌啶(400 mg)(见实施例89)的二氯甲烷(30ml)溶液中,该混合物在室温下搅拌19小时,蒸发。剩余物硅石(10g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-10% 甲醇作洗脱液。合并适当组分,蒸发,得到无色油状本题目化合物(320mg, 70%), $[\alpha] +21.1^\circ$ (甲醇中C 0.835)。

分析%:

实验值: C, 75.8; H, 7.8; N, 9.4;

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值: C, 76.1; H, 7.7; N, 9.2;

实施例91

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基)哌啶鎓富马酸盐

将富马酸(0.87g)的热乙醇(15ml)溶液加到(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基)哌啶(3.11g)(见实施例1)的溶液中,该混合物在室温搅拌64小时,收集得到的固体,用醚洗涤,干燥,得到无色固体状本题目化合物(3.12g, 78%), m.p. 171-173 $^\circ$ 。

分析%:

实验值: C, 70.4; H, 6.4; N, 2.6;

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 计算值: C, 70.1; H, 6.2; N, 2.6;

实施例92

(3R)-二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基)哌啶鎓富马酸盐。

用(3R)-二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基)哌啶(见实施例32)代替(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基)哌啶,按实施例91所述进行制备,得到无色固体状本题目化合物(0.53g,75%),m.p. 167-169°。

分析%:

实验值: C, 70.0; H, 6.3; N, 2.5;

$C_{27}H_{29}NO_3 \cdot C_4H_4O_4$ 计算值: C, 70.1; H, 6.2; N, 2.6;

实施例93

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-甲氧基苯乙基)哌啶鎓富马酸盐

用(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3-甲氧基苯乙基)哌啶(见实施例8)代替(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基)哌啶,按实施例91所述进行制备,得到无色油状本题目化合物(1.80g,50%),m.p. 148-150°。

分析%:

实验值: C, 71.6; H, 6.7; N, 2.7;

$C_{27}H_{31}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$ 计算值: C, 71.9; H, 6.8; N, 2.7;

实施例94

1-[2-(苯并二噁烷-6-基)乙基]-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶鎓富马酸盐

用1-[2-(苯并二噁烷-6-基)乙基]-(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(见实施例2)代替(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙基)哌啶,按实施例91所述进行制备,得到无色固体状本题目化合物(2.53g,60%),m.p. 213-214°。

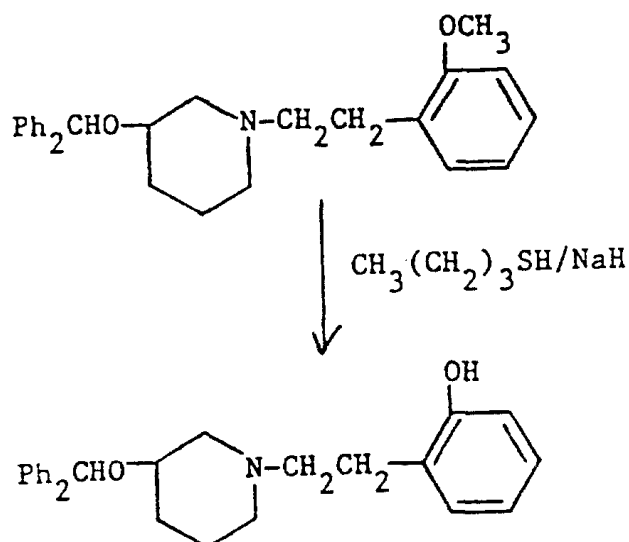
分析%:

实验值: C, 70.3; H, 6.5; N, 2.6;

$C_{28}H_{31}NO_3 \cdot C_4H_4O_4$ 计算值: C, 70.4; H, 6.5; N, 2.6;

实施例95

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(2-羟苯乙基)哌啶



将氢化钠(0.16g,60%分散于油中)加到丁烷硫醇(0.31g)的二甲基甲酰胺(15ml)溶液中,该混合物在室温搅拌2小时,用(3R,S)-二苯甲氧基-1-(2-甲氧苯乙基)哌啶(0.50g)(见实施例25)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液处理,回流加热3.5小时,然后,该混合物分布在乙酸乙酯和水之中,有机层用水洗涤,硫酸钠干燥,蒸发。剩余物经硅石(5g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-2%甲醇作洗脱流。合并适当组分,蒸发,得到无色油状本题目化合物(0.21g)。

分析%:

实验值: C, 80.4; H, 7.6; N, 3.3;

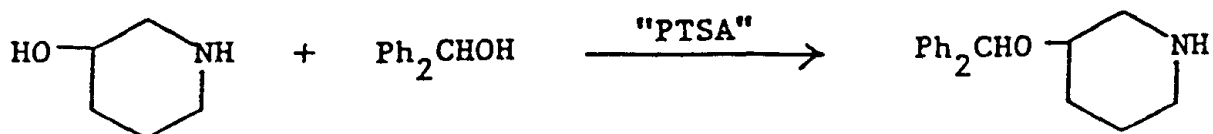
$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ 计算值: C, 80.6; H, 7.5; N, 3.6;

下述各制备说明用于上述实施例的新颖原料的制备方法。所有温度以 $^{\circ}\text{C}$ 表示。

制备1

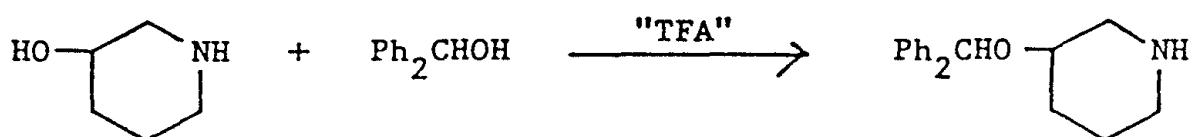
(3R,S)-二苯甲氧基哌啶

方法A



将(3R,S)- 羟基哌啶(50.5g),二苯基甲醇(92.0g)和对- 甲苯磺酸一水合物(“PTSA”)(114.0g)的甲苯(600ml)溶液回流加热4小时,用迪安斯达克装置除去形成的水。该混合物分布在2M氢氧化钠水溶液和乙酸乙酯之中,有机层用水洗涤,蒸发。剩余物分布在醚和10%柠檬酸水溶液之中,酸性层用醚洗涤,用过量固体碳酸钠碱化,提入醚中,有机层用水洗涤,硫酸镁干燥,蒸发,得到无色油状本题目化合物(89.2g 67%),其特征在于¹H-n.m.r光谱;(CDCl₃): δ = 7.22-7.45 (10H, m); 5.59 (1H, s); 3.38-3.48 (1H, m); 3.07 (1H, dd, J = 6 and 2Hz); 2.40-2.88 (3H, m) and 1.30-2.05 (5H, m).

方法B

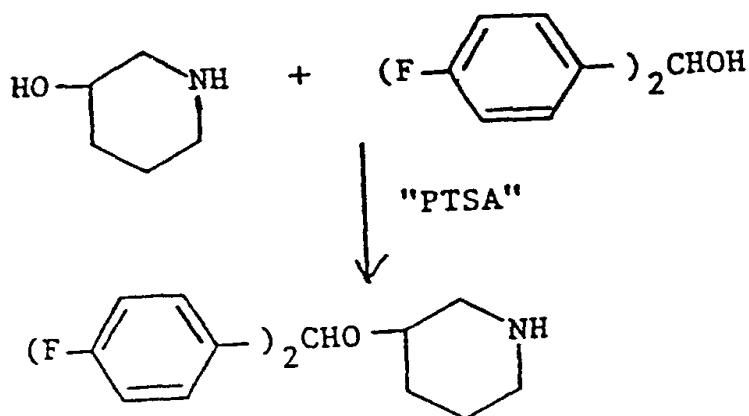


将三氟乙酸(“TFA”)(20ml)谨慎地加到(3R,S)- 羟基哌啶(5.05g)的二氯甲烷(20ml)搅拌溶液中,分批用二苯基甲醇(9.20g)处理,在室温搅拌2小时,蒸发。剩余物溶于二噁烷(50ml),用2M氢氧化钠水溶液(50ml)处理,在室温搅拌2小时,分布在醚和水之中。有机层用水洗涤,提入2M盐酸中,用醚洗涤,用过量固体碳酸钠碱化,提入醚中,有机层用水洗涤,硫酸镁干燥,蒸发得到无色油状本题目化合物

(5.30g, 40%), 它的光谱数据与由方法A 得到的产品数据等同。

制备2

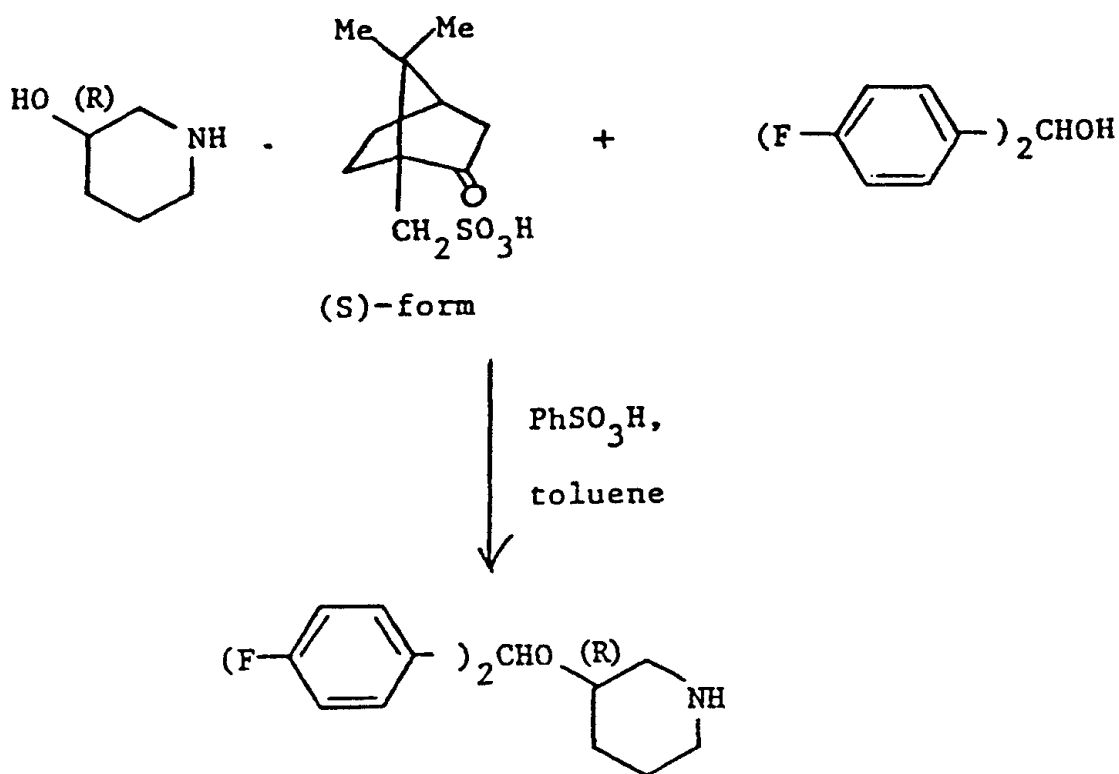
(3R,S)- 二(4- 氟苯基) 甲氧基哌啶



用二(4- 氟苯基) 甲醇(市售得到) 代替二苯基甲醇, 按制备1 方法A 所述进行制备, 得到无色油状本题目化合物(4.01g, 66%), 其特征在于 H-n.m.r. 光谱; (CDCl₃): δ = 7.31 (4H, dt, J = 8 and 10 Hz); 7.02 (4H, t, J = 8Hz); 5.50 (1H, s); 3.34-3.42 (1H, m); 3.08 (1H, dd, J = 6 and 2Hz); 2.60-2.89 (3H, m) and 1.32-2.00 (5H, m).

制备3

(3R)-二(4-氟苯基)甲氧基哌啶



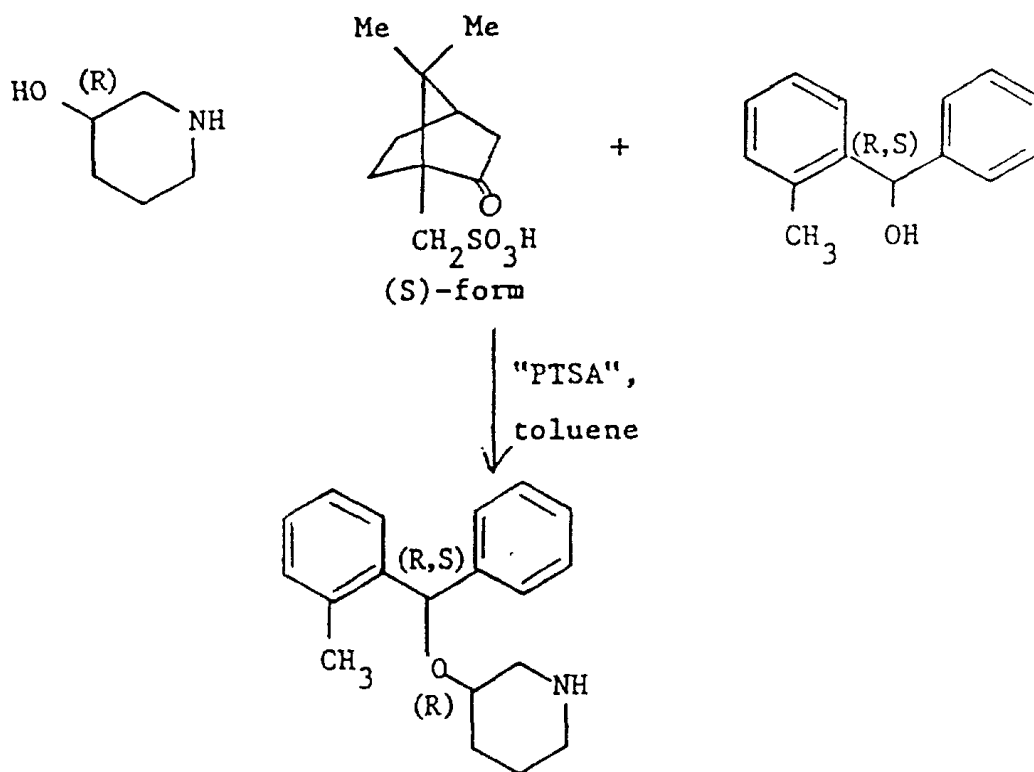
在迪安-斯达克装置中，将二(4-氟苯基)甲醇(2.20g)、(3R)-羟基哌啶鎓(1S)-樟脑-10-磺酸盐(见制备7)(3.30g)和苯磺酸(1.58g)的甲苯(60ml)混合物回流加热3小时，用10%硫酸钠水溶液洗涤，蒸发。剩余物溶于醚，用10%柠檬酸水溶液提取，酸性提取液用醚洗涤，用固体碳酸钠碱化，用醚提取。有机提取液用水洗涤， MgSO_4 干燥，蒸发，得到无色油状本题目化合物(2.40g, 79%)。分析%:

实验值: $\text{C}, 71.7; \text{H}, 6.3; \text{N}, 4.7;$

$\text{C}_{18} \text{H}_{19} \text{F}_2 \text{NO}$ 计算值: $\text{C}, 71.3; \text{H}, 6.3; \text{N}, 4.6;$

制备4

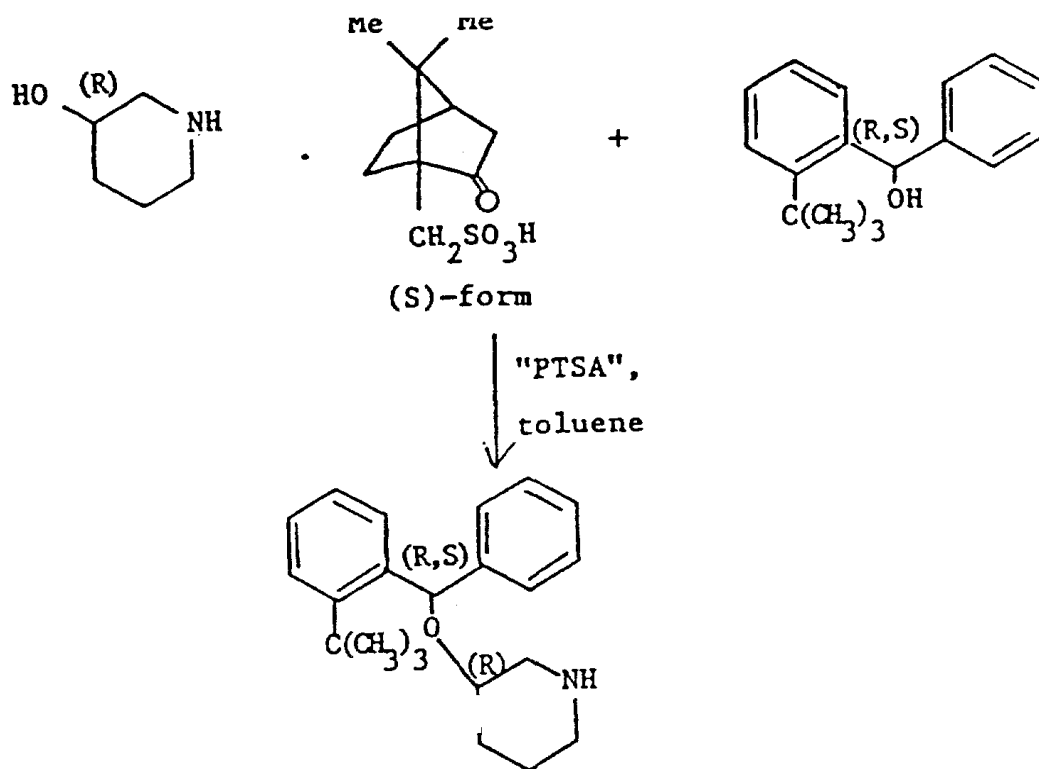
(3R)-[(R,S)-1-(2- 甲苯基)-1-苯甲氧基] 哌啶



用1-(2- 甲苯基)-1-苯甲醇和对- 甲苯磺酸代替二(4- 氟苯基) 甲醇和苯磺酸，按制备3 所述进行制备，得到黄色油将本题目化合物 (5.76g ,51%) ,它直接用于实施例29，无需进一步纯化。

制备5

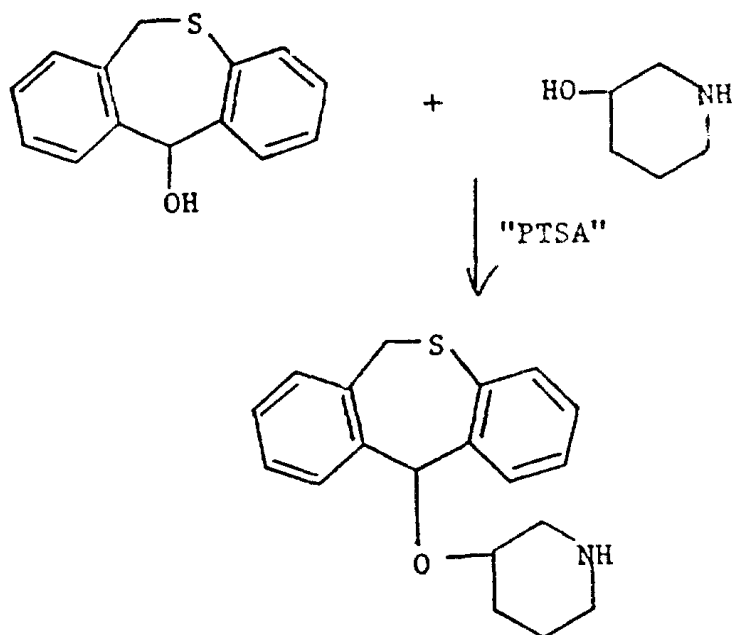
(3R)-[(R,S)-1-(2-叔- 丁基)-1-苯甲氧基] 哌啶



用1-(2-叔-丁苯基)-1-苯甲醇(见J. Med. Chem., 2, 57(1960)和对-甲苯磺酸代替二(4-氟苯基)甲醇和苯磺酸, 按制备3进行制备, 得到无色油状本题目化合物(847mg, 72%), 它直接用于实施例30, 无需进一步纯化。

制备6

(3R,S)-[(11H)-6,11-二氢二苯并[b,c]噻庚英-11-基氧基]哌啶



用(11H)-6,11-二氢二苯并[b,e]噻庚英-11-醇(市售得到)代替二苯基甲醇,按制备1方法A进行制备,得到淡橙色油状本题目化合物(1.00g,12%),它直接用于实施例31,无需进一步纯化或检定。

制备7

(3R)-二苯甲氧基哌啶

用(3R)-羟基哌啶鎓(1S)-樟脑-10-磺酸盐[按B.Ringdahl,V.F.W. Ohnsorge 和J.C.Craig 在[J.Chem.Soc,Perkin II,(1981),697]中介绍的方法制得, $[\alpha] +23.1^\circ$ (50%乙醇水溶液中c 1.5)]代替(3R,S)-羟基哌啶,按制备1方法A所述进行制备,得到无色油状本题目化合物(2.7g,50%), $[\alpha] -3.3^\circ$ (乙醇中C 1.5)。

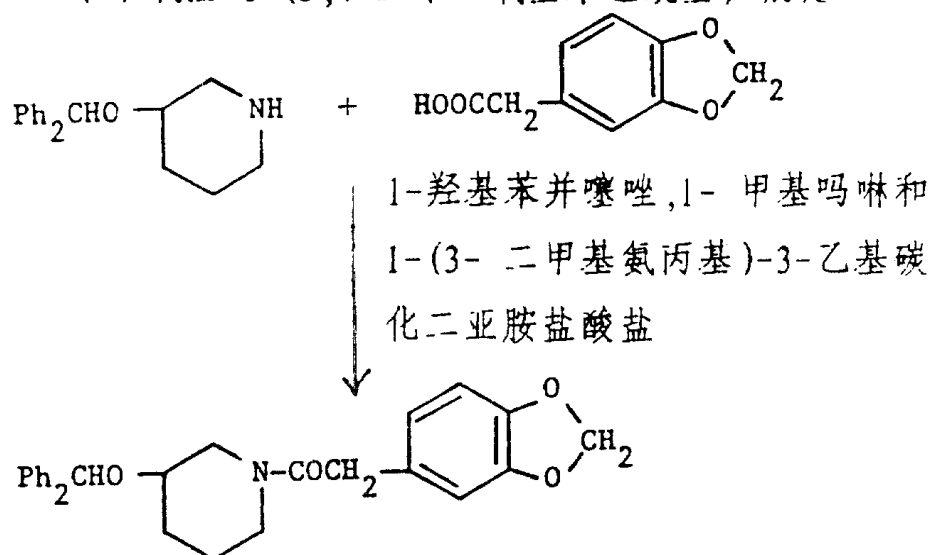
分析%:

实验值: C,80.2;H,7.9;N,5.1;

C₁₈H₂₁NO计算值: C,80.9;H,7.9;N,5.2;

制备8

(3R,S)-二苯甲氧基-1-(3,4-亚甲二氧基苯乙酰基)哌啶



将(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(0.80g)(见制备1),3,4-亚甲二氧基苯乙酸(0.54g)、1-羟基苯并三唑(0.51g)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(1.20g)混合物溶于二氯甲烷(50ml),把1-甲基吗啉(1.50g)加入其中,该溶液在室温搅拌40小时,依次用2M盐酸、水、10%碳酸钠水溶液和水洗涤,硫酸镁干燥、蒸发,得到无色油状本题目化合物(1.19g,92%),其特征在子'H-n.m.r.光谱

(CDCl₃): δ = 7.2-7.5 (10H, m); 6.60-6.83 (3H, m); 5.98 (2H, s); 5.38 (s) and 5.64 (s) (1H); 3.20-3.95 (7H, m) and 1.25-2.00 (4H, m).

制备9-14

通过适当的芳乙酸与(3R,S)-二苯甲氧基哌啶(见制备1)结合,按制备8所述方法制备下述化合物(R,S-型)。芳乙酸一般是已知化合物。用于制备14的原料在制备18中介绍。

由制备12和13得到的产品,其特征在子它们的'H-n.m.r.光谱;制

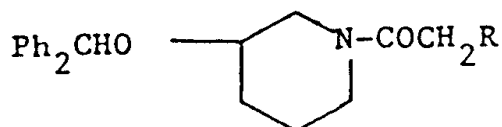
备12(CDCl₃): δ = 7.2-7.6

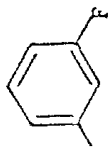
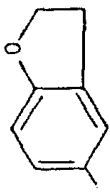
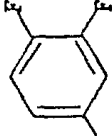
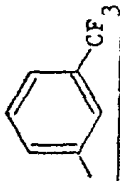
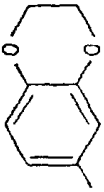

(14H, m); 5.42 (s) and 5.63 (s) (1H); 3.30-3.92 (7H, m) and

1.25-2.00 (4H, m): 制备 13 (CDCl₃): δ = 7.22-7.50 (10H,

m); 6.61-6.88 (3H, m); 5.36 (s) and 5.64 (s) (1H); 4.25 (4H, s);

3.16-4.02 (7H, m) and 1.23-2.00 (4H, m).



制 备	R	分析% (括号内为理论值)
9		77.2 6.5 3.5 (77.4 6.5 3.5)
10		78.3 6.9 4.0 (78.7 6.8 3.3)
11		74.1 6.0 3.2 (74.1 6.0 3.3)
12		特征在于 $^1\text{H-n.m.r.}$, (参见下文)
13		特征在于 $^1\text{H-n.m.r.}$, (参见下文)
14		75.5 6.9 3.0 (76.1 6.8 3.0)

制备15

(3R)- 羟基-1-(4-羟基苯乙基) 哌啶

将(3R)- 羟基哌啶鎓樟脑-10-磺酸盐(8.30g)[按B.Ringdahl, V.F.W. Ohnsorge和J.C.Craig 在J.Chem.Soc.Perkin II, (1981), 697 中介绍的方法制得][α] +23.1° (在50% 乙醇水溶液中C1.5)、4-甲氧基苯乙基溴化物(5.4g)、碳酸钠(5.30g)和碘化钠(250mg)的混合物溶于乙腈(125ml),回流加热84小时,蒸发。剩余物分布在二氯甲烷和水之中,有机层用饱和盐水洗涤,硫酸镁干燥,蒸发。剩余物经硅石(60g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-3%甲醇作洗脱液。合并 当组分,蒸发,得到无色油状本题目化合物(3.80g,65%),[α] +1.6° (甲醇中C1.0),其特征在于¹H-n.m.r. 光谱:(CDCl₃): δ =
7.15 (2H, d, J = 8Hz); 6.83 (2H, d, J = 8Hz); 3.80-3.88 (1H, m);
3.79 (3H, s); 2.32-2.80 (9H, m) and 1.48-1.92 (4H, m).

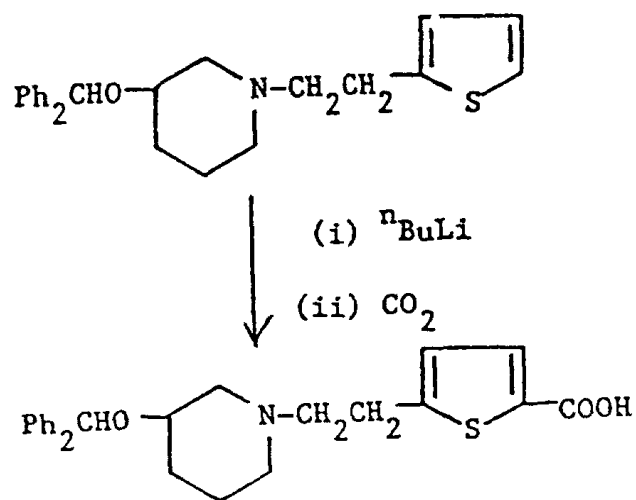
制备16

(3R,S)- 羟基-1-(3-甲氧基苯乙基) 哌啶

按制备15所述方法,用(3R,S)- 羟基哌啶和3-甲氧基苯乙基溴化物进行制备,得到淡黄色油状本题目化合物(16.3g,72%),其特征在于¹H-n.m.r. 光谱:(CDCl₃): δ =
7.21 (1H, dd, J = 8 and 7Hz); 6.72-6.83 (3H, m); 3.78-3.88 (1H, m); 3.81 (3H, s); 2.30-2.84 (9H, m) and 1.47-1.90 (4H, m).

制备17

1-[2-(5-羧基-2-噻吩基) 乙基]-(3r,s)- 二苯甲氧基哌啶



在 -20° 下，10分钟内，将2.6M正-丁基锂的己烷(1.28ml)溶液滴加到(3R,S)-二苯甲氧基-1-[2-噻吩基)乙基]哌啶(378mg)(见实施例21)的醚(25ml)溶液中，该混合物在 -20° 搅拌1小时，倒在固体二氧化碳和醚混合物上，用水稀释，分层，水层用冰乙酸酸化至pH7，提入乙酸乙酯。该乙酸乙酯提取液用水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发。剩余物经硅胶(7g)色谱纯化，用二氯甲烷加0-20% 甲醇作洗脱液。合并相当组分，蒸发，得到无色胶状本题目化合物(70mg,17%)。

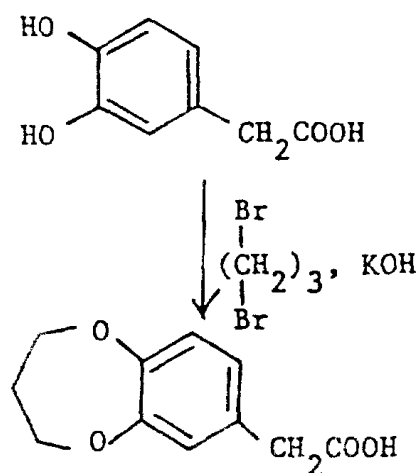
分析%:

实验值: C,70.9;H,6.3;N,3.3;

$C_{25}H_{27}NO_3S$ 计算值: C,71.2;H,6.5;N,3.3;

制备18

(苯并二氧杂庚烷-7-基)乙酸



将3,4-二羟基苯乙酸(5.0g)、1,3-二溴丙烷(72.g)和氢氧化钾(7.3g)混合物溶于水(25ml)中,回流加热17小时,用2M盐水酸化至pH1,经几次提取,提入二氯甲烷。合并有机提取液,用硫酸镁干燥,蒸发。剩余物经硅石(75g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-2%乙酸作洗脱液。合并相当组分,蒸发,剩余物吸收在二氯甲烷中,提入5%碳酸钠水溶液中。碱性提取液用二氯甲烷洗涤,用5M盐酸酸化至pH1,提入二氯甲烷。有机提取液用硫酸镁干燥,蒸发,得到无色固体状本题目化合物(1.4g,23%) m.p.99-101°。

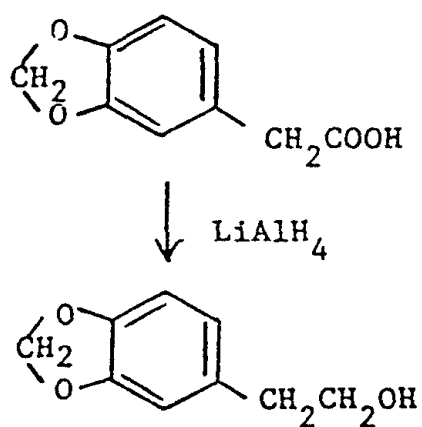
分析%:

实验值: C,63.4;H,5.9;N,0.0;

C₁₁H₁₂O₄计算值: C,63.4;H,5.8;N,0.0;

制备19

3,4-亚甲二氧基苯乙醇



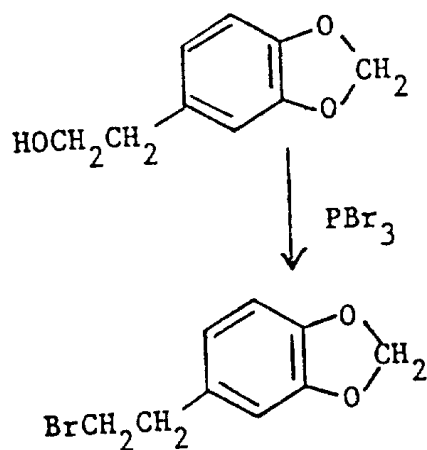
在30分钟内,将3,4-亚甲二氧基苯乙酸(18.0g)分批加到氢化铝锂(4.0g)的醚(400ml)冰冷却搅拌悬浮液中,该混合物在室温搅拌2小时,通过谨慎地加入饱和氯化铵水溶液骤冷,过滤。滤液用10%碳酸钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发,得到淡黄色油状本题目化合物(15.01g,

90%)其特征在于¹H-n.m.r. 光谱。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ = 6.69-6.83 (3H, m); 5.98 (2H, s); 3.82 (2H, dt, J = 7 and 6Hz); 2.81 (2H, t, J = 7Hz) and 1.44 (1H, t, J = 6Hz, 可用D₂O交换)。

制备20

3,4-亚甲二氧基苯乙基溴化物

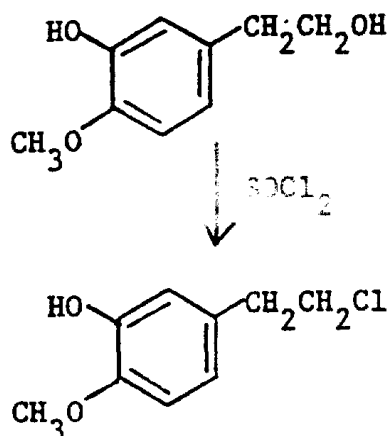


在30分钟内，将三溴化磷(8.1g)的四氯化碳(50ml)溶液分批加到3,4-亚甲二氧基苯乙醇(15.0g)(见制备19)的四氯化碳(200ml)搅拌溶液中，该混合物回流加热3小时，依次用水(二次)、5M氢氧化钠水溶液和水洗涤，硫酸镁干燥和蒸发。剩余物经硅石(100g)色谱纯化，用四氯化碳作洗脱液。合并适当组分，蒸发，得到淡黄色油状本题目化合物(8.3g,40%)，其特征在于¹H-n.m.r. 光谱。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ = 6.80 (1H, d, J = 8Hz), 6.75 (1H, s); 6.71 (1H, d, J = 8Hz); 6.00 (2H, s); 3.56 (2H, t, J = 7Hz) and 3.13 (2H, t, J = 7Hz).

制备21

3-羟基-4-甲氧基苯乙基氯化物

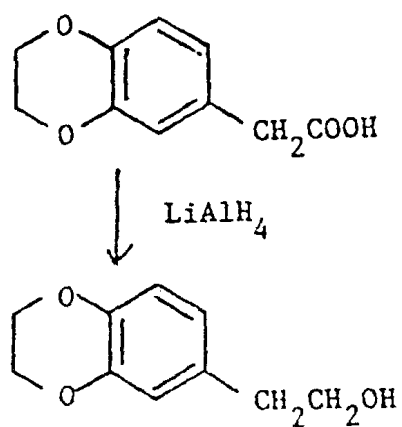


将3-羟基-4-甲氧基苯乙醇(2.25g)和亚硫酸氯(5ml)的混合物溶于二氯甲烷(120ml),回流加热16小时,蒸发。剩余物与己烷共沸两次,经硅石(30g)色谱纯化,用二氯甲烷加0-6%甲醇作洗脱液。合并相当组分,蒸发,得到无色固体状本题目化合物(0.82g,33%),m.p.53-54°,其特征在于¹H-n.m.r.光谱。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ = 6.86 (1H, d, J = 8Hz); 6.82 (1H, d, J = 2Hz); 6.73 (1H, dd, J = 8 and 2Hz); 5.61 (1H, s, exchangeable with D₂O); 3.92 (3H, s); 3.70 (2H, t, J = 7Hz) and 3.01 (2H, t, J = 7Hz).

制备22

6-(2-羟乙基)苯并二噁烷

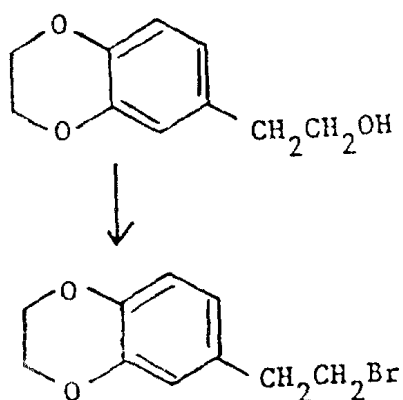


用(苯并二噁烷6-基)乙酸代替3,4-亚甲二氧基苯乙酸,按制备19所述进行制备,得到无色油状本题目化合物(19.8g,92%),其特征在于¹H-n.m.r. 光谱。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ = 6.84 (1H, d, J = 8Hz); 6.77 (1H, d, J = 2Hz); 6.73 (1H, dd, J = 8 and 2Hz); 4.28 (4H, s); 3.59 (2H, t, J = 7Hz) and 3.08 (2H, t, J = 7Hz).

制备23

6-(2-溴乙基)苯并二噁烷

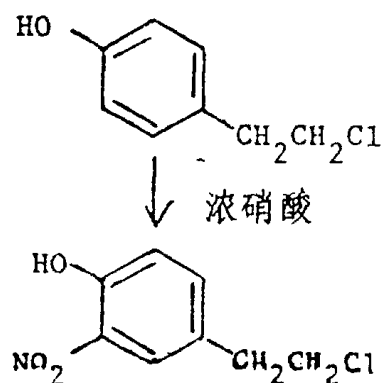


用6-(2-羟乙基)苯并二噁烷(见制备22)代替3,4-亚甲二氧基苯乙醇,按制备20所述进行制备,得到淡黄色油状本题目化合物(21.4g, 80%),其特征在于 $^1\text{H-n.m.r.}$ 光谱。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ = 6.83 (1H, d, J = 8Hz); 6.77 (1H, d, J = 2Hz); 6.72 (1H, dd, J = 8 and 2Hz); 4.28 (4H, s); 3.59 (2H, t, J = 7Hz) and 3.10 (2H, t, J = 7Hz).

制备24

4-羟基-3-硝基苯乙基氯化物



将浓硝酸(1.8ml)的乙酸(4ml)溶液加到4-羟基苯乙基氯化物(4.5g)的乙酸(25ml)搅拌溶液中,保持温度在 15° 以下。然后,该混合物在 10° 搅拌3.5小时,倒入水中,提入乙酸乙酯。有机提取液用5%碳酸钠水溶液洗涤,硫酸镁干燥和蒸发。剩余物经硅石(50g)色谱纯化,用己烷加0-10%乙酸乙酯作洗脱液。合并适当组分,蒸发,得到无色固体状本题目化合物(3.2g, 55%), m.p $53-55^\circ$ 。

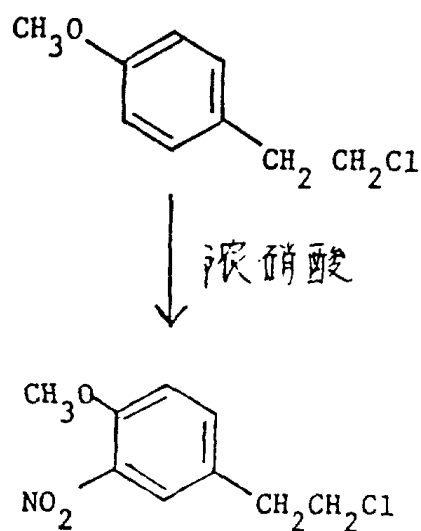
分析%:

实验值: C, 48.0; H, 3.7; N, 6.9;

$\text{C}_9\text{H}_9\text{ClNO}_3$ 计算值: C, 47.6; H, 4.0; N, 6.9;

制备25

4-甲氧基-3-硝基苯乙基氯化物



用4-甲氧基苯乙基氯化物代替4-羟基苯乙基氯化物，按制备24所述进行制备，得到淡黄色油状本题目化合物(1.9g, 18%)。

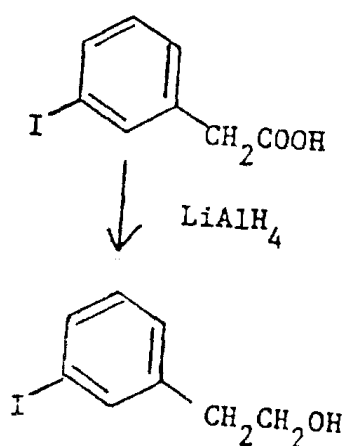
分板%:

实验值: C, 50.4; H, 4.6; N, 6.5;

C₉H₁₀ClNO₃ 计算值: C, 50.1; H, 4.7; N, 6.5;

制备26

3-碘苯乙醇

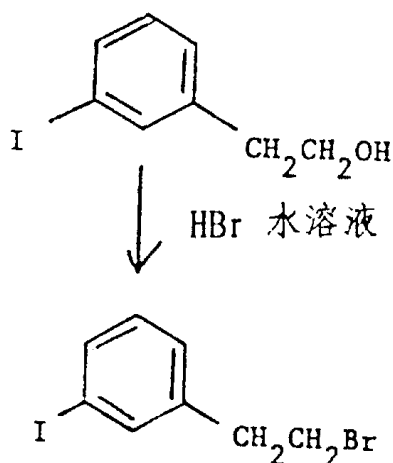


用3-碘苯乙酸(市售得到)代替3,4-亚甲二氧基苯乙酸,按制备19所述进行制备,得到无色油状本题目化合物(2.2g,58%),其特征在于¹H-n.m.r. 光谱。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ = 7.58-7.70 (2H, m); 7.23 (1H, d, J = 8Hz); 7.04 (1H, d, J = 8Hz); 3.91 (2H, t, J = 7Hz); 2.84 (2H, t, J = 7Hz) and 1.43 (1H, broad s, exchangeable with D₂O).

制备27

3-碘苯乙基溴化物

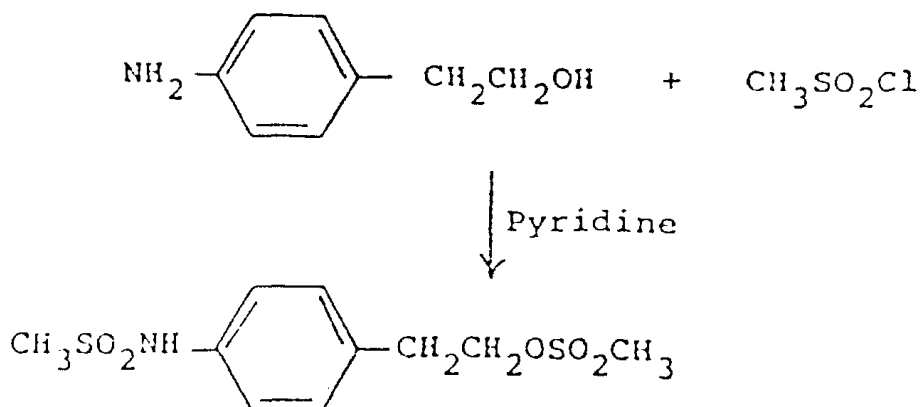


将3-苯乙醇(见制备26)(1.2g)和48%氢溴酸水溶液(20ml)的混合物在室温下搅拌8小时,倒入水中,提入二氯甲烷。有机提取液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤,硫酸钠干燥和蒸发,得到淡棕色油状本题目化合物(1.1g,73%),其特征在于¹H-n.m.r. 光谱。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ = 7.60-7.70 (2H, m); 7.22 (1H, d, J = 8Hz); 7.07 (1H, t, J = 8Hz); 3.58 (2H, t, J = 7Hz) and 3.16 (2H, t, J = 7Hz).

制备28

N-[4-(2-甲磺酰氧基乙基)苯基]甲磺酰胺



在0 °C下，把甲磺酰氯(50.4g)滴加到4-氨基苯乙醇(27.44g)的无水吡啶(300ml)搅拌溶液中，该溶液在0 °C搅拌30分钟，然后，在室温搅拌2.5 小时，倒入水中，滤去固体，用水洗涤，干燥，经乙酸乙酯结晶，得到本题目化合物(39.0g,66%),m.p.136-137 °C。

分析%

实验值

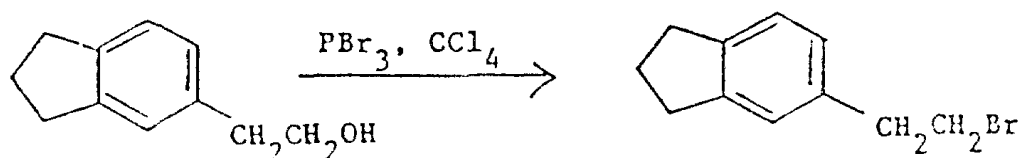
C,40.6;H,5.2;N,4.9;

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2$ 计算值:

C,40.9;H,5.1;N,4.8;

制备29

5-(2-溴乙基)1,2-二氢茚。

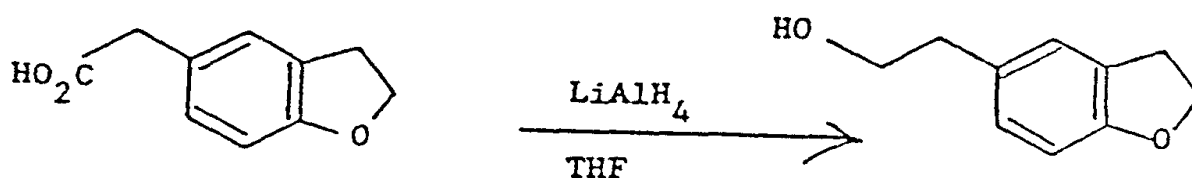


将三溴化磷(3.5ml)滴加到5-(2-羟乙基)1,2-二氢茚(按FR-2,139,628所述制得)(14.0g)的四氯化碳(100ml)冰冷却溶液中,该混合物回流加热2小时,用冰水骤冷,分布在二氯甲烷和10%碳酸钠水溶液之中,有机层用水洗涤,硫酸镁干燥,减压蒸发。剩余物经硅胶色谱纯化,用二氯甲烷作洗脱液。合并相当组分,减压蒸发,得到淡黄色油状本题目化合物(10.5g,54%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.20 (dd, 1H, J = 8 and 1.5 Hz); 7.10 (d, 1H, J = 1.5 Hz); 6.99 (d, 1H, J = 8Hz); 3.58 (t, 2H, J = 7 Hz); 3.17 (t, 2H, J = 7 Hz); 2.80-3.02 (m, 4H); and 2.02-2.18 (m, 2H) ppm.

制备30

5-(2-羟乙基)-2,3-二氢茚

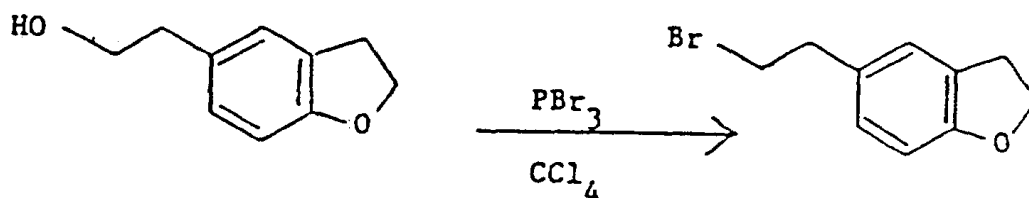


在0℃下,于10分钟内,将(2,3-二氢茚-5-基)乙酸(4.9g-见欧洲专利申请132130号)的无水四氢呋喃(50ml)溶液滴加到氢化铝锂(1.5g)的无水四氢呋喃(50ml)搅拌悬浮液中。该混合物升温至室温,搅拌1小时。谨慎地滴入水(1.5ml)接着加入10%氢氧化钠水溶液(1.5ml),最后加入水(4.5ml)。过滤该混合物,用乙酸乙酯(2×50ml)洗涤无机盐,合并滤液和洗液,真空浓缩,得到油状本题目化合物(3.3g)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ = 7.10 (s, 1H); 7.00 (d, 1H); 6.75 (m, 1H);
4.65-4.55 (m, 2H); 3.90-3.75 (m, 2H); 3.30-3.15 (m, 2H); 2.90-2.80
(m, 2H); 1.85-1.75 (broad s, 1H) ppm.

制备31

5-(2-溴乙基)-2,3-二氢苯并呋喃



将三溴化磷(0.37g)加到5-(2-羟乙基)-2,3-二氢苯并呋喃(0.612g-见制备30)的四氯化碳(3ml)溶液中,该混合物回流加热3小时,冷却至室温,将该混合物分布在10%碳酸钠水溶液(20ml)和二氯甲烷(20ml)之中,分层,水层用二氯甲烷(20 × 10ml)提取。合并的二氯甲烷提取液用 MgSO_4 干燥,真空浓缩,静置结晶,得到油状本题目化合物(0.584g), m.p. 60-62 $^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ = 7.10 (s, 1H); 7.00-6.95 (d, 1H); 6.80-6.70
(d, 1H); 4.65-4.55 (t, 2H); 3.60-3.50 (t, 2H); 3.25-3.15 (t, 2H);
3.15-3.10 (t, 2H) ppm.