



# [12]发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90108502.2

[51] Int.Cl<sup>5</sup>

C07D471/08

[43] 公开日 1991年5月1日

[22]申请日 90.10.19

[30]优先权

[32]89.10.19 [33]GB [31]8923590.7

[71]申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 彼得·爱德华·克罗斯

艾伦·斯托比

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 王景朝 马崇德

// (C07D471/08,221:00,221:00)

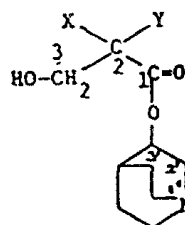
说明书页数: 41

附图页数:

[54]发明名称 抗毒覃碱支气管扩张药

[57]摘要

式(I)化合物及其可药用盐是用于治疗慢性阻塞性气管疾病和哮喘的抗毒覃碱支气管扩张药。式(I)中X 或为(a)可被1或2个分别独立地选自卤素、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基和羟基的取代基任意取代的苯基或为(b)噻吩基,Y 为可被2或2个分别独立地选自卤素、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、羟基和氨基的取代基任意取代的咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基。

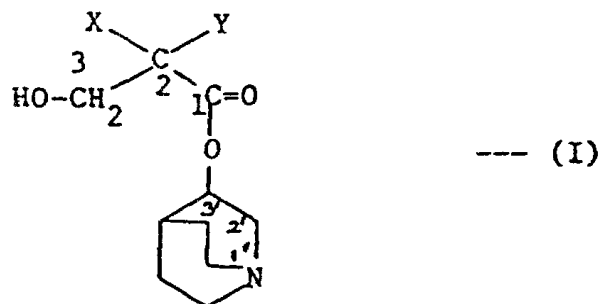


(I)

< 20 >

# 权 利 要 求 书

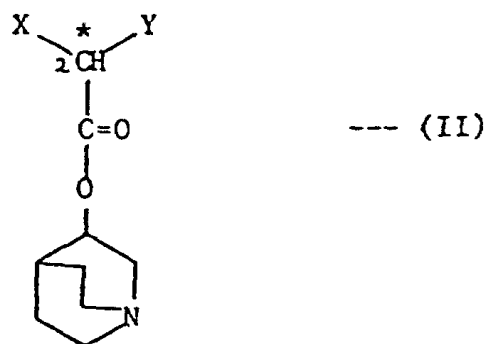
1、制备下式化合物或其可药用盐的方法，



式中 X 或者为 (a) 可被 1 或 2 个分别独立地选自卤素、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基和羟基的取代基任意取代的苯基，或为 (b) 噻吩基；

Y 为通过一个碳原子或一个环氮原子与相邻碳原子连接的五元含氮杂环基，该杂环基选自咪唑基、吡唑基、三唑基和四唑基，Y 可被 1 或 2 个分别独立地选自卤素、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基、羟基和氨基的取代基任意取代，

所述方法包括使式 (II) 化合物与强碱反应，



式中 X 和 Y 如在权利要求 1 中所定义，

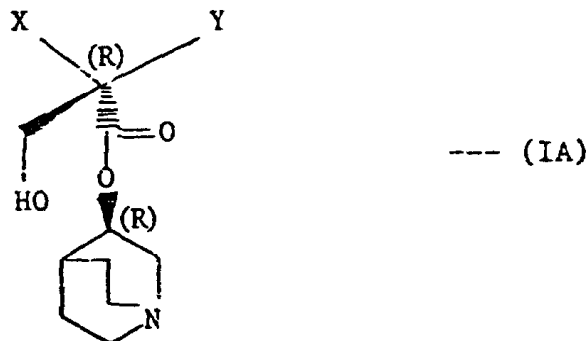
然后使产生的负碳离子与甲醛反应，必要时将产物转化成其可药用的酸加成盐。

2、权利要求1所要求的方法，其中X或为(a)可被1或2个氟原子取代的苯基，或为(b)3-噻吩基；Y为权利要求1中所定义的未取代的杂环基。

3、权利要求2所要求的方法，其中X为未取代的苯基，而Y为1H-咪唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、1H-吡唑-1-基、1H-四唑-1-基、1H-咪唑-4(5)-基、1H-吡唑-4-基、或1H-吡唑-3(5)-基。

4、权利要求3所要求的方法，其中Y为1H-咪唑-1-基。

5、权利要求1-4中任何一项所要求的方法，其中两个不对称中心中的每一个的立体化学都为R构型，这些化合物具有下式结构：



所述方法包括使用式(I)化合物的3R-奎宁环基酯，然后将所需(2R, 3'R)构型化合物与(2S, 3'R)构型化合物分离。

6、权利要求5所要求的方法，其中所述化合物为(2R, 3'R)3-羟基-2-(1H-咪唑-1-基)-2-苯基丙酸3-奎宁环基酯。

7、权利要求1-6中任何一项所要求的方法，其中强碱为二异

丙基氨基锂。

8、权利要求1—6中任何一项所要求的方法，其中强碱为氢氧化钠。

抗毒蕈碱支气管扩张药

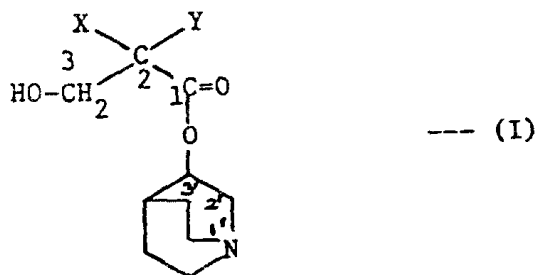
本发明涉及丙酸 3-奎宁环基酯，特别是涉及 3-羟基-2-杂环基-2-(苯基或噻吩基)丙酸 3-奎宁环基酯，它们是肺选择性的抗毒蕈碱支气管扩张药。这些化合物特别可用于治疗慢性阻塞性气管疾病 (COAD) 和哮喘。

COAD 是一个包含许多疾病的术语，所述疾病在不同程度上表现出几个进行性发展的临床病理学特征，即气管壁的炎性肿胀、粘膜下腺肥大、和上皮分泌细胞增生以致粘膜过度分泌且不能有效地清除、不可逆支气管痉挛的进行性加重以及肺弹性回位降低。这种气管综合症导致了肺功能的进行性丧失，同时伴随着呼吸障碍、发病率增加、以及最后导致死亡。

因此，COAD 和哮喘是导致肺功能减弱的疾病，其中已知抗毒蕈碱支气管扩张药能改善气管开放。然而，现存的药剂对于肺平滑肌毒蕈碱部位都是非选择性的，这就降低了其作为支气管扩张药的有效性，并且导致了无需的副作用。现已知道在气管中存在有毒蕈碱受体的几种亚型 (参见 P.J. Barnes, P. Minette 和 J. MacLagan, TIPS, 1988, 9, 412)；M<sub>1</sub> 受体存在于交感神经和副交感神经节上；M<sub>2</sub> 受体存在于肺胆碱能神经上 (节前抑制受体)；而 M<sub>3</sub> 受体位于平滑肌上 (节后受体)。本发明的化合物通常在不对其它组织如大脑、心脏、胃肠道、眼睛和涎腺产生明显影响的剂量时就具有缓解和解除支气管痉挛的作用。此外，它们通常选择性地作用于肺节后 M<sub>3</sub> 受体，而不是肺节前 M<sub>2</sub> 受体和心脏 M<sub>2</sub> 受体。亦可预计此化

合物在一些其它平滑肌部位的治疗作用。例如，所述化合物也可能对治疗尿失禁有效。

因此，本发明提供了式 ( I ) 化合物或其可药用的盐：



式中 X 或为 ( a ) 可被 1 或 2 个分别独立地选自卤素、 $CF_3$ 、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基和羟基的取代基任意取代的苯基，或为 ( b ) 噻吩基；

Y 为通过一个碳原子或一个环氮原子连接于相邻碳原子上五元含氮杂环基，其选自咪唑基、吡唑基、三唑基和四唑基，Y 可被 1 或 2 个分别独立地选自卤素、 $CF_3$ 、 $C_1-C_4$  烷氧基、羟基和氨基的取代基任意取代。

“卤素”指 F、Cl、Br 或 I。 $C_3$  和  $C_4$  烷基和烷氧基可以是直链或支链。

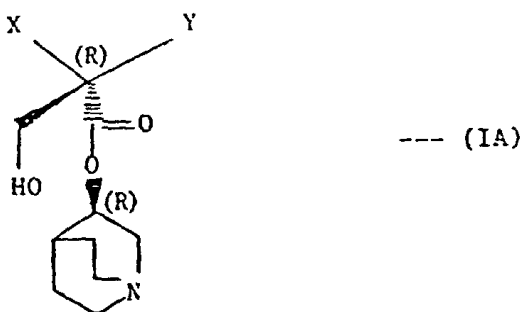
X 优选为 ( a ) 可被 1 或 2 个氟原子任意取代的苯基或 ( b ) 3-噻吩基。X 最好为未取代的苯基。

Y 优选为如上定义的未取代的杂环基。

Y 更好是 1H-咪唑-1-基、1H-1, 2, 3-三唑-1-基、1H-1, 2, 4-三唑-1-基、1H-吡唑-1-基、1H-四唑-1-基、1H-咪唑-4(5)-基、1H-吡唑-4

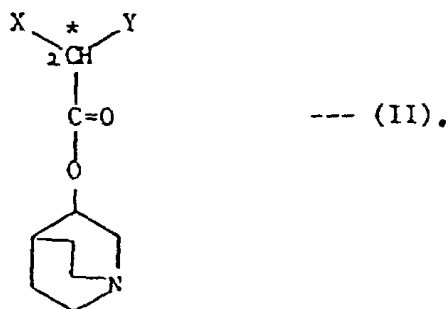
—基、或 1H-吡唑-3(5)—基。Y 最好为 1H-咪唑-1-基。

本领域的技术人员将会理解，化合物 (I) 具有两个不对称中心，即式 (I) 中表示为 2-和 3'-的位置。所有非对映异构体无论分离与否都包括在本发明的范围内。然而优选的酯类为 3R-奎宁环基酯类。同样，优选的 2 位立体化学为 R。这样，优选的化合物为 (2R, 3'R) 丙酸 3-奎宁环基酯，并且可以如下表示：



一个特别优选的本发明的具体化合物是 (2R, 3'R) - 3-羟基-2-(1H-咪唑-1-基)-2-苯基丙酸 3-奎宁环基酯。

式 (I) 化合物可以通过先由式 (II) 的酯与强碱如二异丙基氨基锂或钾、叔丁醇钾或氢氧化钠反应形成负碳离子，然后由负碳离子与甲醛反应来制备。甲醛通常以甲醛气或多聚甲醛 (在溶液中分解成甲醛) 的形式使用。



优选的技术如下。

一种技术是，在约  $-78^{\circ}\text{C}$ ，在四氢呋喃中使酯 ( I ) 与二异丙基氨基锂反应数小时。然后将反应混合物慢慢温热至室温，在此期间，使甲醛气 (例如加热多聚甲醛产生的) 间歇地通入该溶液。

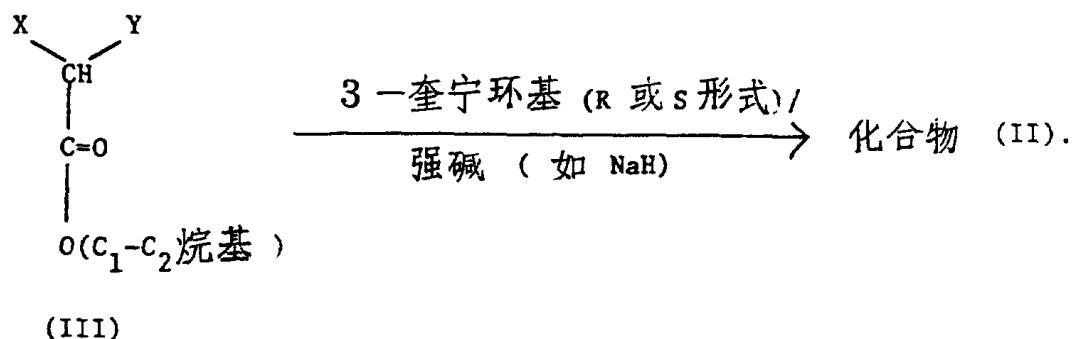
另一种技术是，在约室温下使氢氧化钠、酯 ( I ) 和多聚甲醛一起在四氢呋喃中反应。

3' 位为 R 立体化学的化合物 ( I ) 是优选化合物，这些化合物最好由式 ( II ) 的 3' 位为 R 立体化学的酯 ( II ) 开始来制备得到。同样，3 S 奎宁环基酯可由 3' 位为 S 立体化学的酯 ( II ) 制备。

通常，即使所需终产物为 2 R 或 2 S，而不是 2 R S，最方便的方法也是用酯 ( II ) 的 2 R S 形式开始制备。这将生成化合物 ( I ) 的非对映异构体的混合物，但是，如果需要，可用常规技术如分级结晶 (如实例 1 所述) 或层析法 (如实例 2 和 5 所述) 将这些化合物分离成 2 R 和 2 S 形式。如上所述，通常 (2 R, 3' R) 型的化合物 ( I ) 是优选化合物。

新的酯 ( II ) 也构成了本发明的一部分。

起始原料 ( II ) 可通过如下的常规技术得到：



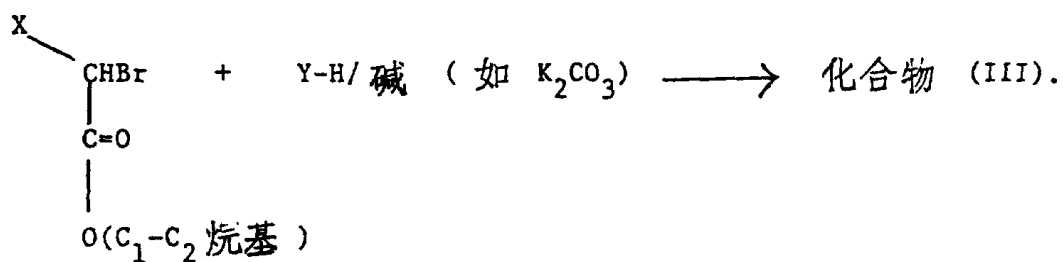
该反应通常是在有机溶剂如甲苯中通过加热回流反应物来进行。



最方便的是使用 R S 型化合物 ( III ), 并且最好是甲酯。

起始原料 ( III ) 也形成了本发明的一部分。

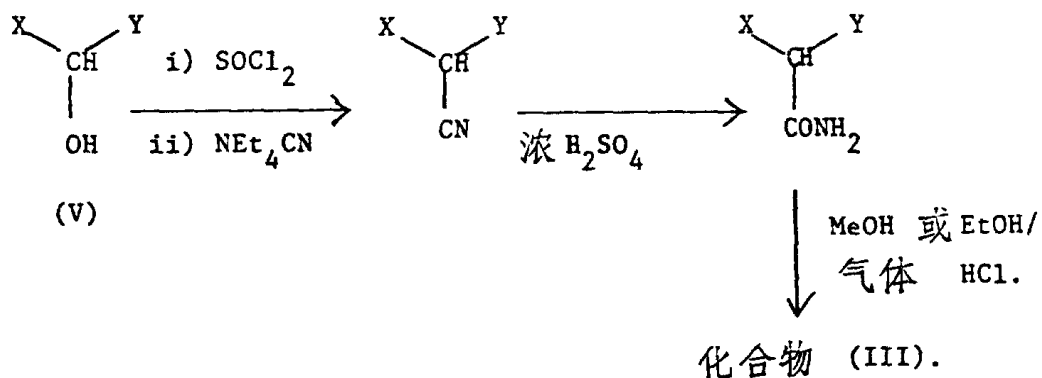
通过常规技术很容易得到起始原料 ( III )。当杂环 Y 通过氮原子与相邻的碳原子相连时, 那么优选下述技术:



(IV)

许多溴代化合物 ( IV ) 是已知的, 任何新的溴代化合物的制备都可方便地按制备 23 - 26 中所述方法进行。

当杂环 Y 通过环碳原子与相邻的碳原子相连时, 那么化合物 ( III ) 可按下述例举的制备:



(V)

许多化合物 ( V ) 是已知的, 其它化合物则很容易制备 (例如参见制备 33 )。

作为毒蕈碱受体拮抗剂的本发明化合物的选择性可以如下测定。

将雄性豚鼠处死，取出回肠、气管、膀胱以及右心房并在1g的静息张力下悬挂于30℃的通入95%O<sub>2</sub>和5%CO<sub>2</sub>的克雷布斯溶液中。用等张换能器（对回肠）或等长换能器（对膀胱和气管）记录回肠、膀胱和气管的收缩情况。从用等长法记录的收缩结果推导自发搏动的两个心房的收缩频率。

对于每一剂量的激动剂用1—5分钟的接触时间来测定碳酰胆碱的剂量—反应曲线，测定出其最大反应。将器官浴排空，重新装入含最低剂量试验化合物的克雷布斯溶液。使试验化合物与组织平衡20分钟，然后重复激动剂的剂量—反应曲线，直到得到最大反应。将器官浴排空，重新装入含第二个浓度的试验化合物的克雷布斯溶液，重复上述步骤。通常对每一组织测定三个浓度的试验化合物。

用Schild分析法（Arunlakshana和Schild, Brit. J. Pharmacol., 14, 48—58, 1959）测定使产生最初反应的激动剂的浓度加倍的试验化合物的摩尔浓度的负对数（pA<sub>2</sub>）。用上述药理技术，测定毒蕈碱受体拮抗剂的组织选择性。

用麻醉的狗、猫或豚鼠通过与心率变化比较来测定抗激动剂诱导的或神经引起的肠支气管收缩或膀胱收缩的活性。通过测定化合物对有知觉的狗的肺功能、心率、瞳孔直径和肠能动性的作用来评价其口服活性。

化合物对其它胆碱能部位的亲和力通过静脉或腹膜内给药后用小鼠来评价。测定引起瞳孔大小加倍的剂量以及抑制静脉注射氧化震颤素引起的流涎和震颤反应50%的剂量。

化合物对与节前毒蕈碱受体相对的节后毒蕈碱受体的选择性用麻醉的豚鼠和猫通过下述技术来评价。由神经刺激释放的乙酰胆碱激

活引起气管平滑肌收缩的节后 M<sub>3</sub> 毒蕈碱受体，同时也激活进一步抑制递质释放的节前自身受体。动物研究表明，这些肺节前毒蕈碱自身受体具有 M<sub>2</sub> 亚型 ( Barnes 等人, 1989 )。非选择性药物如溴化异丙基阿托品对两个部位都抑制，在神经介导的反应的情况下导致了递质释放增加，这克服了节后受体的阻断。公开的文献已表明，溴化异丙基阿托品实际上可以在麻醉豚鼠体内增强迷走神经诱导的支气管收缩 ( Fryer 和 Maclogan , Eur.Jou.Pharmacol., 139, 187-191 (1987) )。这样，试验化合物对节前和节后毒蕈碱部位的作用可以用体内法通过比较对神经介导的反应的作用和对外源给予乙酰胆碱引起的反应的作用来测定。

例如，已经发现，在相同的剂量范围内实例 1 化合物在麻醉的豚鼠体内同时拮抗乙酰胆碱诱导的和迷走神经诱导的支气管收缩。这种现象与溴化异丙基阿托品相反，后者抗迷走神经诱导的支气管收缩能力比抗乙酰胆碱诱导的支气管收缩能力小得多。此外，当溴化异丙基阿托品的剂量低于 1  $\mu$ g/kg 时，迷走神经诱导的支气管收缩作用实际上加强了，这就巩固了其节前作用。

在麻醉的猫体内用实例 1 化合物得到了相似的结果。将所述动物用心得安预处理，因为在氯醛糖麻醉下的交感神经的高度紧张可能抵抗迷走神经诱导的支气管收缩的加强。试验结果表明，除了其高活性之外，与溴化异丙基阿托品相反，实例 1 化合物在豚鼠和猫体内都不中断递质释放的负反馈。这进一步证实了已表明的该化合物对与 M<sub>2</sub> 毒蕈碱受体相反的 M<sub>3</sub> 的体外选择性。

由于其对与节前毒蕈碱受体相反的节后毒蕈碱受体的选择性，与溴化异丙基阿托品相比，本发明的化合物在有关呼吸的疾病中应该是

更有效的支气管扩张药。

式 ( I ) 化合物的酸加成盐可以按常规方法通过用约一化学当量的可药用酸处理 ( I ) 的游离碱溶液或悬浮液来制备。可用常规的浓缩和重结晶技术分离所述盐。适当的酸的例子有乙酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、苯甲酸、肉桂酸、富马酸、硫酸、磷酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、氮磺酸、磺酸如甲磺酸、苯磺酸、及有关酸。

治疗上述的各种疾病时，可通过各种常规的给药途径包括口服给药，以及以气雾剂或干粉组合物形式供吸入给药将式 ( I ) 化合物给予需要治疗的对象。所述化合物很容易通过胃肠吸收，所以也可以制成缓释制剂给药。

通常，式 ( I ) 有效化合物的口服治疗有效剂量一般为：受治患者每千克体重  $0.01 - 1 \text{ mg}$ ，最好为  $0.1 - 0.5 \text{ mg/kg}$ 。实际上，医生会确定最适合每个病人的具体剂量，该剂量随具体病人的年龄、体重和反应而变化。上述剂量是平均情况的具体实例，然而，当然可以存在具体要求，可能要考虑较高或较低的剂量范围，这些都包括在本发明的范围内。

虽然式 ( I ) 化合物可单独给药，但通常是将它们与药物载体混合给药，所述药物载体是根据所采用的给药途径和标准药学实践选择的。例如，口服给药可以采用含这样的赋形剂如淀粉或乳糖的片剂形式、单独的或与赋形剂混合的胶囊形式、气雾剂或干粉吸入形式或含有调味剂或着色剂的酏剂或悬浮液形式。

在本发明的另一方面，它提供了含有式 ( I ) 化合物或其可药用盐和可药用载体或稀释剂的药物组合物。

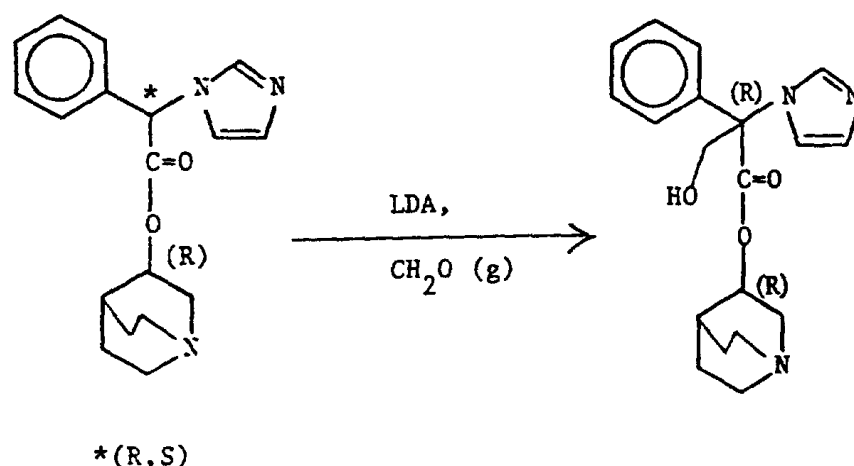
本发明还包括作为药物使用的式 ( I ) 化合物或其可药用的盐。

本发明还包括式 ( I ) 化合物或其可药用的盐在制备治疗慢性阻塞性气管疾病或哮喘的药物中的应用。

下述实例说明化合物 ( I ) 的制备。

### 实例 1

a ) ( 2 R, 3 ' R ) 3 - 羟基 - 2 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 2 - 苯基丙酸 3 - 奎宁环基酯 水合物



在  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 向 ( 2 R S, 3 ' R ) 2 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) 苯基乙酸 3 - 奎宁环基酯 ( 参见制备 1 ) ( 152.9 g ) 在四氢呋喃 ( 3.5 l ) 中的溶液中加入二异丙基氨基锂 ( LDA ) 在四氢呋喃中的溶液 ( 360 ml, 1.5 M )。2 小时后, 使反应温度慢慢升至室温, 在此期间, 间歇地向其中加入甲醛气 ( 通过在氮气流中加热多聚甲醛 ( 39 g ) 产生 )。然后加入饱和氯化铵水溶液, 有机层用另外的氯化铵水溶液 (  $5 \times 250 \text{ ml}$  ) 提取, 然后用 1 M 盐酸 (  $2 \times 250 \text{ ml}$  ) 提取。合并的水提取液用乙酸乙酯提取, 用固状碳酸钾碱化, 并用另外的乙酸乙酯充分提取。将碱化前和碱化后的

有机提取液分别用硫酸镁干燥，减压蒸发，然后用丙酮结晶。合并的固体用丙酮重结晶，得到(2R, 3'R) 3-羟基-2-(1H-咪唑-1-基)-2-苯基丙酸3-奎宁环基酯，为丙酮溶剂合物(38.6g, 按单一异构体计产率为44.3%)。将一部分该产物(10g)溶于甲醇(100ml)中，过滤，减压蒸发至干，然后溶于冷的0.1M盐酸(305ml)中。然后加入0.1M的氢氧化钠(305ml)，得到白色固状的标题化合物(6.9g, 68%), m.p. 90-91°C,  $[\alpha]_{589}^{25} + 7.6^\circ$  (c=1%, 乙醇)。

#### 分析 $\frac{2}{3}$ :-

实验值: C, 63.53; H, 7.06; N, 11.73;

$C_{19}H_{23}N_3O_3 \cdot H_2O$  理论值: C, 63.49; H, 7.01; N, 11.69;

b) (2S, 3'R) 3-羟基-2-(1H-咪唑-1-基)-2-苯基丙酸3-奎宁环基酯半水合物

浓缩部分(a)中的丙酮母液，缓慢结晶，得到白色固状的2S标题化合物，m.p. 143-145°C,  $[\alpha]_{589}^{25} - 8.8^\circ$  (c=1%, 乙醇)。

#### 分析 $\frac{3}{3}$ :-

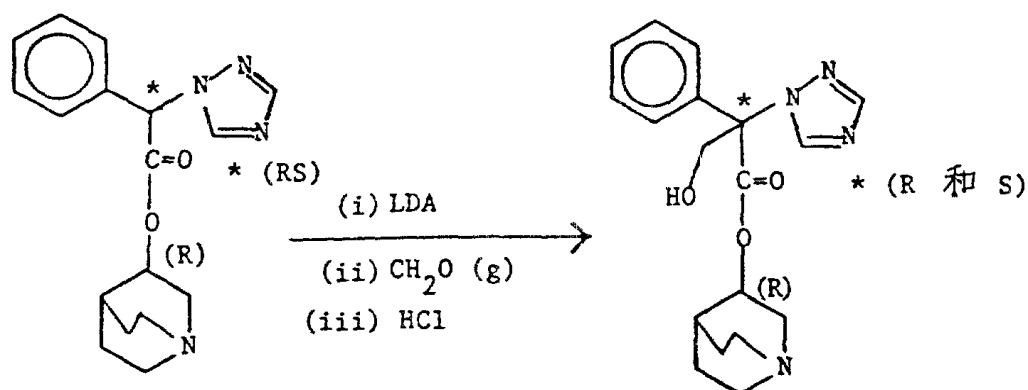
实验值: C, 65.06; H, 6.76; N, 11.69;

$C_{19}H_{23}N_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$  理论值: C, 65.12; H, 6.90; N, 11.99.

### 实例 2

(2R, 3'R) 和 (2S, 3'R) 3-羟基-2-苯基-2-(1H-

1, 2, 4-三唑-1-基)丙酸 3-奎宁环基酯二盐酸盐



在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下, 向(2<sub>RS</sub>, 3'<sub>R</sub>) 2-苯基-2-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)乙酸 3-奎宁环基酯(参见制备2) (5.86 g) 在四氢呋喃(100 ml)中的溶液中加入二异丙基氨基锂(13.77 ml, 1.5 M 四氢呋喃溶液)。2小时后使反应温度缓慢升至室温, 在此期间, 间歇地加入甲醛气[通过在氮气流中加热多聚甲醛(10 g)产生的]。然后加入饱和氯化铵水溶液, 蒸发四氢呋喃, 含水残留物在10%的碳酸钾水溶液和乙酸乙酯之间分配。有机层用硫酸镁干燥, 并减压蒸发, 得到粗产物。粗产物通过硅胶层析纯化, 用二氯甲烷(加甲醇2-10%)为洗脱剂进行梯度洗脱。蒸发适当的部分得到残留物(330 mg), 该残留物进一步通过硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯/乙醚/二乙胺/甲醇(50:50:5:5)洗脱, 蒸发适当的洗脱部分并用氯化氢乙醚溶液处理后, 得到两个标题化合物, 为白色无定形固体。

非对映异构体 I (较大 R<sub>f</sub>, tlc) (110 mg, 2.8%):

<sup>1</sup>H-N.M.R. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.1 (m, 1H);  
2.6-2.9 (m, 5H); 3.25 (m, 1H); 4.4-4.7 (m, 2H); 5.0 (m, 1H);  
7.2-7.5 (m, 5H); 7.98 (s, 1H); 8.07 (s, 1H) ppm.

质谱 m/e (M<sup>+</sup>) = 342.

非对映异构体 II (较小 R<sub>f</sub>, tlc) (150 mg, 3.8%):

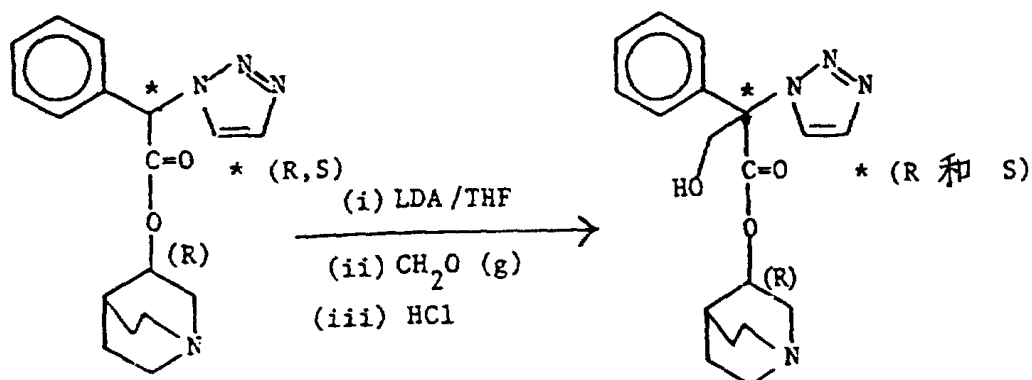
<sup>1</sup>H-N.M.R. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.1 (m, 1H);  
2.6-2.9 (m, 5H); 3.25 (m, 1H); 4.4-4.7 (m, 2H); 5.0 (m, 1H);  
7.2-7.5 (m, 5H); 7.98 (s, 1H); 8.07 (s, 1H) ppm.

质谱 m/e (M<sup>+</sup>) = 342.

未阐明哪一个非对映异构体具有 2 R 立体化学, 哪一个具有 2 S 立体化学。

### 实例 3

(2 R, 3' R) 和 (2 S, 3' R) 3-羟基-2-苯基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸 3-奎宁环基酯二盐酸盐





如实例 2 所述, 使二异丙基氨基锂 (5.15 ml, 1.5 M 在四氢呋喃中的溶液) 和甲醛气 (4 g) 与在四氢呋喃 (60 ml) 中的 (2R, 3'R) 2-苯基-2-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 乙酸 3-奎宁环基酯 (参见制备 3) (2.1 g) 反应。粗产物通过硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯/乙醚/二乙胺/甲醇 (50:50:5:5) 洗脱。蒸发适当的部分并用氯化氢乙醚溶液处理后, 得到两个标题化合物, 为无定形白色固体。没有阐明哪一个非对映异构体具有 2R 立体化学, 哪一个具有 2S 立体化学。

非对映异构体 I (较大  $R_f$ , tlc) (155 mg, 11.2%):

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.1 (m, 1H);  
2.6-3.0 (m, 5H); 3.3 (m, 1H); 4.5-4.9 (m, 2H); 5.1 (m, 1H);  
7.2-7.5 (m, 6H); 7.8 (s, 1H) ppm.

质 谱  $m/e$  ( $M^+$ ) = 342

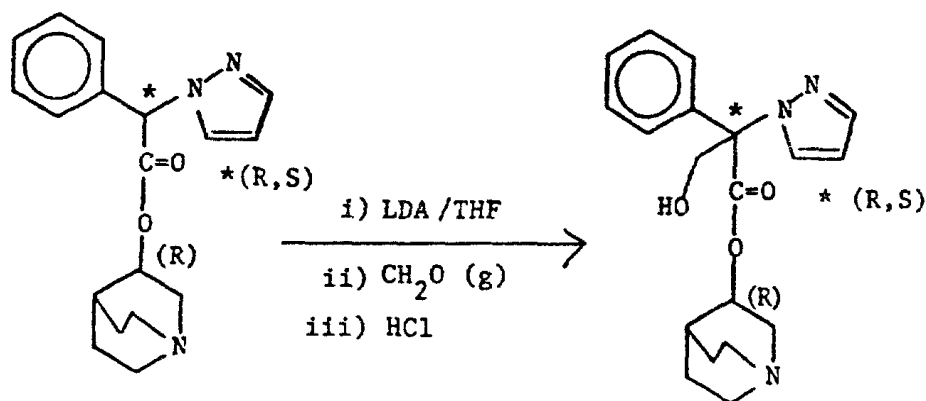
非对映异构体 II (较小  $R_f$ , tlc) (80 mg 5.8%):

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.1 (m, 1H);  
2.6-3.0 (m, 5H); 3.3 (m, 1H); 4.5-4.9 (m, 2H); 5.1 (m, 1H);  
7.2-7.5 (m, 6H); 7.8 (s, 1H) ppm.

质 谱  $m/e$  ( $M^+$ ) = 342.

### 实例 4

(2R, 3'R) 3-羟基-2-苯基-2-(1H-吡唑-1-基)丙酸 3-奎宁环基酯二盐酸盐



如实例 2 所述, 使二异丙基氨基锂 (3.03 ml, 1.5 M 四氢呋喃溶液) 和甲醛气 (2.4 g) 与在四氢呋喃 (30 ml) 中的 (2R, 3'R) 2-苯基-2-(1H-吡唑-1-基)乙酸 3-奎宁环基酯 (参见制备 4) (1.18 g) 反应, 得到粗产物, 该粗产物直接用氯化氢乙醚溶液处理后, 得到标题化合物 (非对映异构体的混合物), 为无定形白色固体 (1.33 g, 85%)。

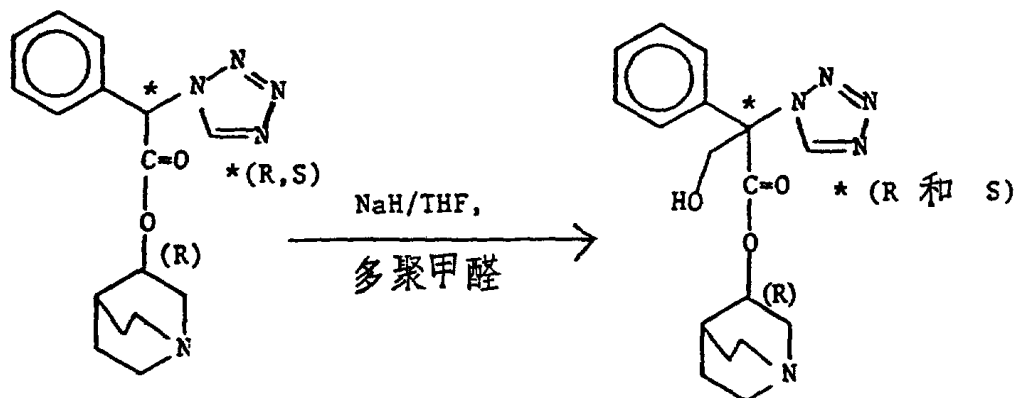
<sup>1</sup>H-N.M.R. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.1 (m, 1H); 2.6-3.0 (m, 5H); 3.25 (m, 1H); 4.4-4.8 (m, 2H); 5.1 (m, 1H); 6.3 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.2-7.5 (m, 5H); 7.65 (s, 1H) ppm.

质 谱 m/e (M<sup>+</sup>) = 341.

### 实例 5

(2R, 3'R) 和 (2S, 3'R) 3-羟基-2-苯基-2-(1H

—四唑—1—基)丙酸3—奎宁环基酯



在室温下，将氢化钠（23 mg，80%的油分散体）加到（2R S，3'R）2—苯基—2—（1H—四唑—1—基）乙酸3—奎宁环基酯（参见制备5）（0.7 g）和多聚甲醛（87 mg）在四氢呋喃（20 ml）中的混合物中。0.5小时后，加入饱和氯化铵水溶液，减压蒸发四氢呋喃，然后用乙酸乙酯提取含水残留物。有机层用硫酸镁干燥，然后减压蒸发得到残留物，在硅胶上用二氯甲烷（加甲醇2→10%）为洗脱剂进行梯度洗脱纯化。蒸发适当的洗脱部分，得到两个标题化合物。没有确定哪一个异构体具有2R立体化学，哪一个具有2S立体化学。

非对映异构体 I（较大 R<sub>f</sub>，tlc）黄色油状物（21 mg，5.4%）：

<sup>1</sup>H-N.M.R. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.1 (m, 1H); 2.6-3.0 (m, 5H); 3.3 (m, 1H); 4.7 (m, 2H); 5.05 (m, 1H); 7.2-7.6 (m, 5H); 8.9 (s, 1H) ppm.

质 谱  $m/e (M^+) = 343.$

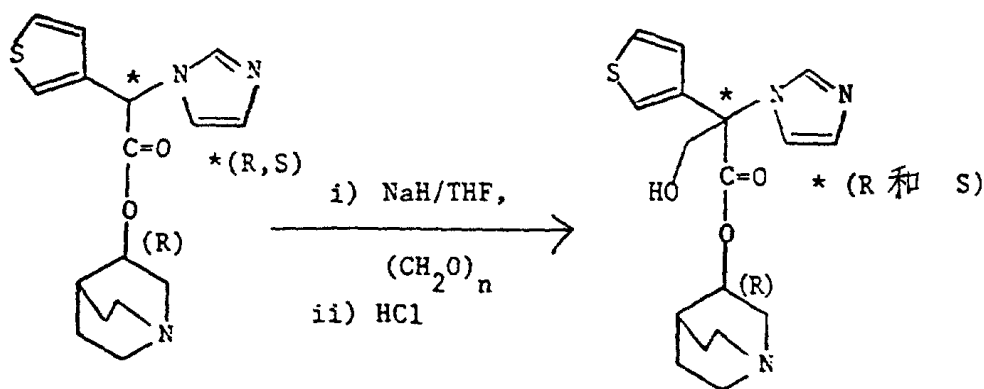
非对映异构体 II (较小  $R_f$ , tlc) 黄色蜡状固体 (10 mg, 2.5%):

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.2-1.8$  (m, 4H); 2.05 (m, 1H); 2.6-2.9 (m, 5H); 3.2 (m, 1H); 4.7 (m, 2H); 5.1 (m, 1H); 7.2-7.6 (m, 5H); 8.85 (s, 1H) ppm.

质 谱  $m/e (M^+) = 343.$

### 实 例 6

(2R, 3'R) 和 (2S, 3'R) 3-羟基-2-(1H-咪唑-1-基)-2-(噻吩-3-基)丙酸 3-奎宁环基酯二盐酸盐



如实例 5 中所述, 使在四氢呋喃 (20 ml) 中的 (2RS, 3'R) 2-(1H-咪唑-1-基)-2-(噻吩-3-基)乙酸 3-奎宁环基酯 (参见制备 6) (1.0 g) 和多聚甲醛 (0.12 g), 与氢氧化钠 (31 mg) 反应得到粗产物, 将该粗产物在硅胶上用乙酸乙

酯/乙醚/甲醇/二乙胺 (50 : 50 : 10 : 5) 为洗脱剂进行层析纯化。蒸发适当的洗脱部分并用氯化氢乙醚溶液处理, 得到两个标题化合物, 为无定形白色固体, 未鉴定其立体化学。

非对映异构体 I (较大  $R_f$ ,  $tlc$ ) (220 mg, 33%):

$^1H-N.M.R.$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 0.8-1.8 (m, 4H); 2.0 (m, 1H);  
2.4-2.8 (m, 5H); 3.25 (m, 1H); 4.3-4.6 (m, 2H); 4.95 (m, 1H);  
7.0-7.8 (m, 6H).

质 谱  $m/e$  ( $M^+$ ) = 347.

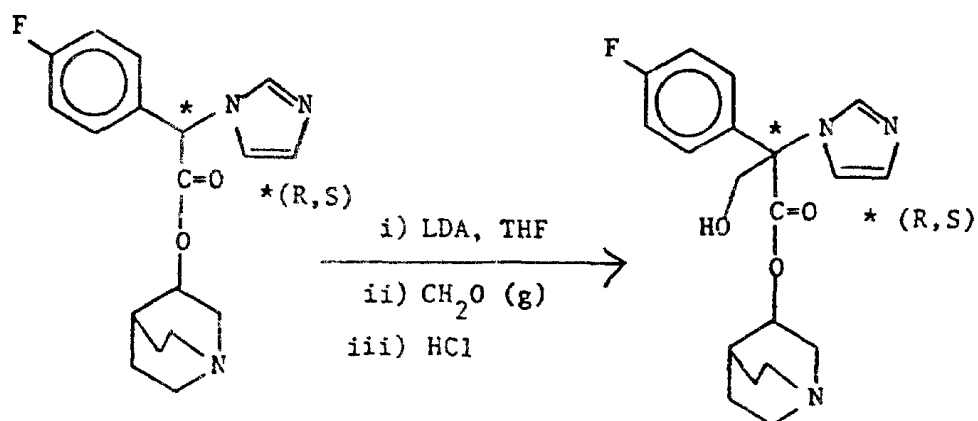
非对映异构体 II (较小  $R_f$ ,  $tlc$ ) (180 mg, 27%):

$^1H-N.M.R.$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 0.8-1.8 (m, 4H); 2.0 (m, 1H);  
2.6-2.8 (m, 5H); 3.2 (m, 1H); 4.3-4.6 (m, 2H); 5.0 (m, 1H); 7.0  
(m, 3H); 7.4 (m, 2H); 7.7 (s, 1H).

质 谱  $m/e$  ( $M^+$ ) = 347.

## 实 例 7

(2R S, 3'R) 2-(4-氟苯基)-3-羟基-2-(1H-咪唑-1-基)丙酸 3-奎宁环基酯二盐酸盐



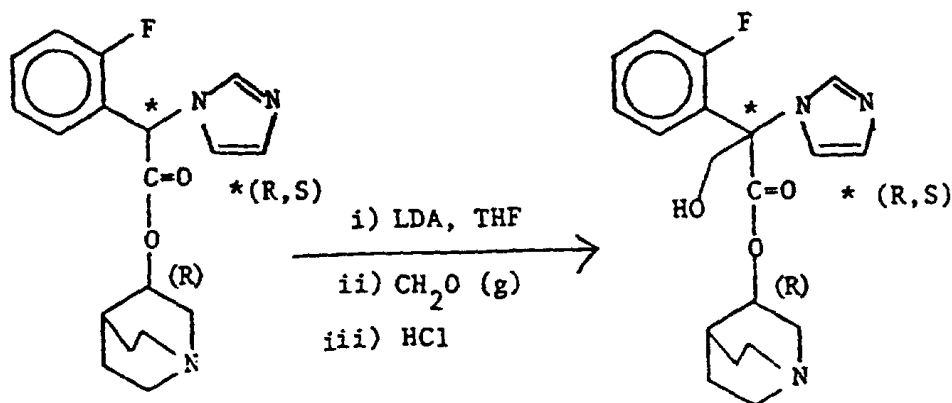
如实例 2 所述，使二异丙基氨基锂（1.62 ml，1.5 M 在四氢呋喃中的溶液）和甲醛气（1.4 g）与在四氢呋喃（25 ml）中的（2R,3'R）2-（4-氟苯基）-2-（1H-咪唑-1-基）乙酸 3-奎宁环基酯（参见制备 7）（0.73 g）反应，得到粗产物，将该粗产物在硅胶上用含甲醇（0→10%）和浓氨水（0→10%）的二氯甲烷为洗脱剂进行梯度洗脱纯化。蒸发适当的洗脱部分并用氯化氢乙醚溶液处理，得到标题化合物（非对映异构体的混合物），为白色无定形固体（0.59 g，61%）。

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.8-2.2 (m, 5H); 2.6-3.6 (m, 6H); 4.2-4.6 (m, 2H); 5.0 (m, 1H); 7.0-7.8 (m, 7H) ppm.

质 谱  $m/e$  ( $M^+$ ) = 359.

### 实 例 8

（2R,3'R）2-（2-氟苯基）-3-羟基-2-（1H-咪唑-1-基）丙酸 3-奎宁环基酯二盐酸盐



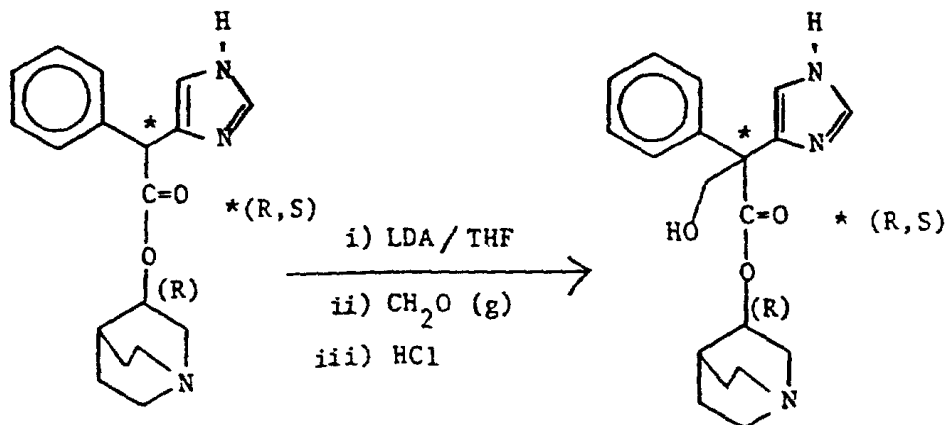
按照实例7所述的方法，从(2R,S,3'R)2-(2-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙酸3-奎宁环基酯(参见制备8)(0.96g)、二异丙基氨基锂和甲醛气得到标题化合物，为白色无定形固体(0.51g, 40.5%)。

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 2.5-3.0 (m, 5H); 3.25 (m, 1H); 4.3 (m, 2H); 5.0 (m, 1H); 6.8-7.3 (m, 6H); 7.9 (s, 1H) ppm.

质谱  $m/e$  ( $\text{M}^+$ ) = 359

### 实例 9

(2R,S,3'R)3-羟基-2-(1H-咪唑-4(5)-基)-2-苯基丙酸3-奎宁环基酯二盐酸盐



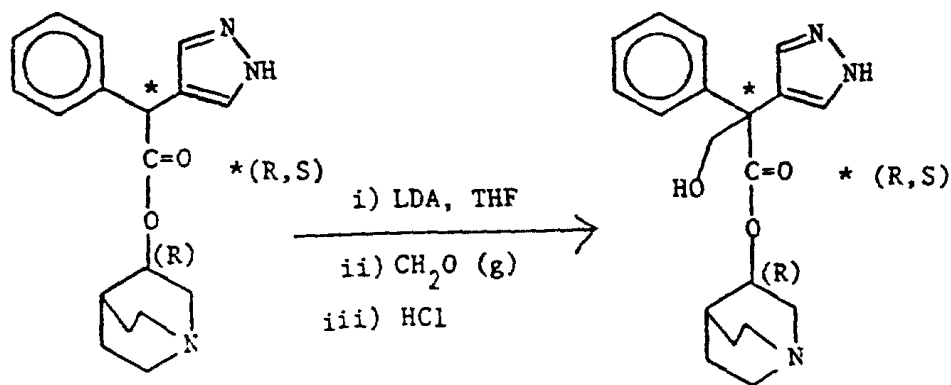
如实例 2 所述, 使二异丙基氨基锂 (2.45 ml, 1.5 M 四氢呋喃溶液) 和甲醛气 (1 g) 与在四氢呋喃 (15 ml) 中的 (2R,S, 3'R) 2-苯基-2-(1H-咪唑-4(5)-基)乙酸 3-奎宁环基酯 (参见制备 9) (0.52 g) 反应, 得到粗产物, 将该粗产物在硅胶上用加有 5→20% 甲醇的二氯甲烷/浓氨水 (80:1) 梯度洗脱进行层析纯化。蒸发适当的洗脱部分, 并用氯化氢乙醚溶液处理, 得到标题化合物 (非对映异构体的混合物), 为无定形白色固体 (173 mg, 23%)。

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  = 1.4-2.3 (m, 5H); 3-3.3 (m, 5H); 3.6 (m, 1H); 4.2-4.5 (m, 2H); 5.1 (m, 1H); 7.2-7.6 (m, 6H); 9.1 (s, 1H) ppm.

质 谱  $m/e$  ( $\text{M}^+$ ) = 341.

### 实 例 10

(2R,S, 3'R) 3-羟基-2-苯基-2-(1H-吡唑-4-基)丙酸 3-奎宁环基酯二盐酸盐



按照与实例 9 所述相似的方法, 用 (2R,S, 3'R) 2-苯基-



2-(1H-吡唑-4-基)乙酸3-奎宁环基酯(参见制备10)  
(0.9g)得到标题化合物(非对映异构体的混合物),为无定形  
白色固体(290mg, 24%)。

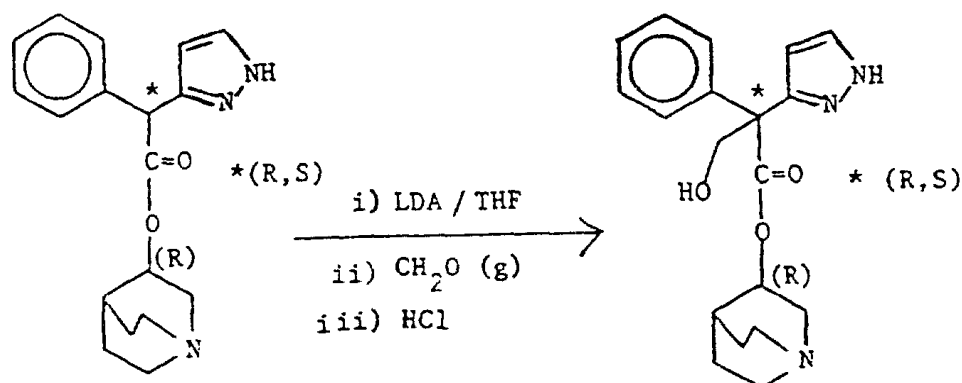
分析 %:-

实验值: C,55.27; H,6.50; N,9.90;

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·2HCl 理论值: C,55.08; H,6.08; N,10.14.

### 实例 11

(2RS, 3'R) 3-羟基-2-苯基-2-(1H-吡唑-3(5)-  
-基)丙酸3-奎宁环基酯二盐酸盐



按照与实例9所述相似的方法,用(2RS, 3'R)2-苯基-  
2-(1H-吡唑-3(5)-基)乙酸3-奎宁环基酯(参见制备  
11)(0.71g)得到标题化合物(非对映异构体的混合物),  
为无定形白色固体(500mg, 53%)。

分析 %:-

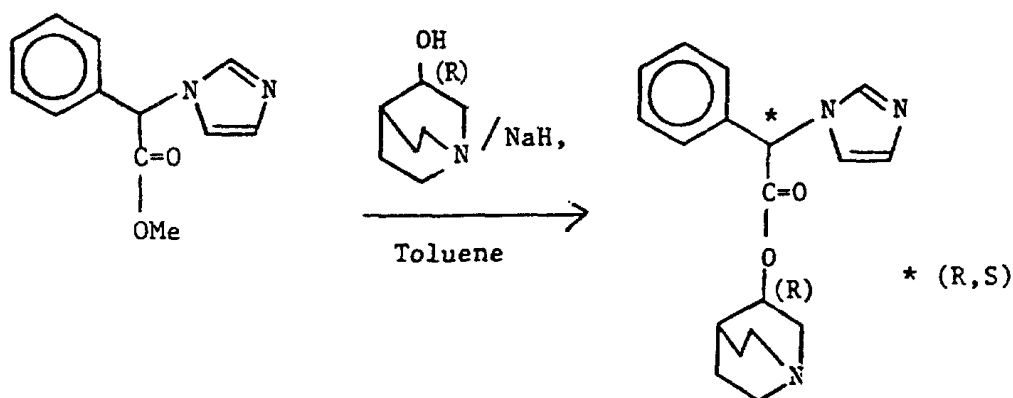
实验值: C,53.53; H,6.03; N,9.46;

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·2HCl·1/2 H<sub>2</sub>O 理论值: C,53.91; H,6.19; N,9.92.

下述制备实例说明用于上述实例中的新的起始原料的制备。

### 制 备 1

(2R,S, 3'R) 2-(1H-咪唑-1-基)苯基乙酸 3-奎宁环基酯



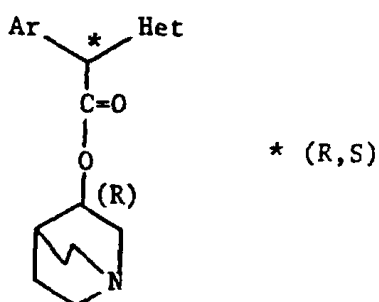
将用甲苯洗涤过的氢化钠 (4.6 g, 80%油分散体) 加到在甲苯 (2.5 l) 中的 (R)-3-奎宁环醇 (100.8 g) (按 Ringdahl 等人在 *Acta. Pharm. Suec.*, 281, 16, 1979 中所述制备) 和 (RS) 2-(咪唑-1-基)苯基乙酸甲酯 (参见制备 12 (132 g) 中。将混合物回流 2 小时, 同时不断地除去馏出物, 需要时加入新的甲苯。加入饱和盐水, 倒出甲苯, 含水残留物在另外的盐水和乙酸乙酯之间分配。将乙酸乙酯和甲苯提取物分别用硫酸镁干燥, 减压蒸发, 合并残留物, 得到标题化合物, 为橙色油状物 (152.2 g, 82%)。

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 2.75 (m, 5H); 3.3 (m, 1H); 5.0 (m, 1H); 5.95 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.4 (m, 5H); 7.6 (s, 1H) ppm.

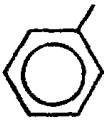
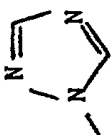
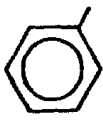
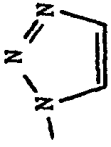
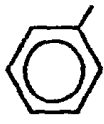
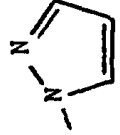
质 谱  $m/e$  ( $M^+$ ) = 311

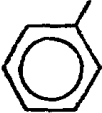
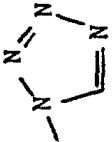
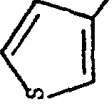
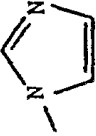
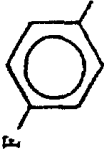
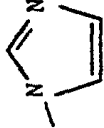
## 制 备 2-11

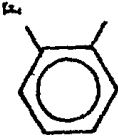
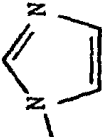
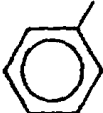
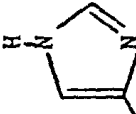
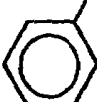
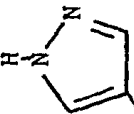
按照与制备 1 所述相似的方法，在甲苯中以氢化钠为催化剂用 (R) - 3 - 奎宁环醇和适当的甲酯得到油状的下表中所示的下述通式的化合物：

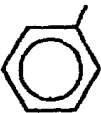
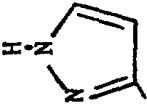


制备 9、10 和 11 中的可交换的杂环质子必需使用超当量的氢化钠。制备 10 中，在乙醚中用氯化氢气体将化合物转化成二盐酸盐为最后一步。必要时，用所指明的溶剂在硅胶上梯度洗脱进行层析纯化。

制备编号	Ar	Het	层析溶剂	分析数据
2			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 0 → 4% MeOH	<sup>1</sup> H-N.M.R. (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.1 (m, 1H); 2.6-3.0 (m, 5H); 3.25 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.5 (s, 5H); 8.0 (s, 1H); 8.15 (s, 1H) ppm. 质 谱: m/e (M+) = 312
3			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 2 → 10% MeOH	<sup>1</sup> H-N.M.R. (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 1.4-2.0 (m, 4H); 2.2 (m, 1H); 2.8-3.4 (m, 5H); 3.5 (m, 1H); 5.2 (m, 1H); 6.4 (s, 1H); 7.0-7.8 (m, 7) ppm. 质 谱: m/e (M+) = 312
4			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 2 → 10% MeOH	<sup>1</sup> H-N.M.R. (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 2.6-2.9 (m, 5H); 3.2 (m, 1H); 4.85 (m, 1H); 5.2 (s, 1H); 6.3 (s, 1H); 7.2-7.5 (m, 5H); 7.55 (s, 1H) ppm. 质 谱: m/e (M+) = 311

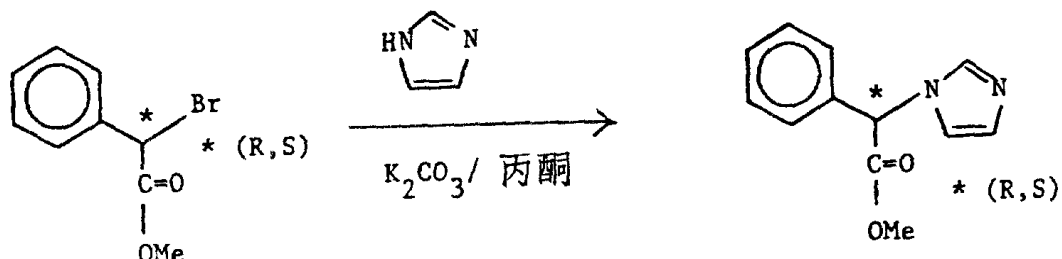
制备编号	Ar	Het	层析溶剂	分析数据
5			未进行层析	$^1\text{H-N.M.R.}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta =$ 1.2-1.8 (m, 4H); 2.1 (m, 1H); 2.6-3.0 (m, 5H); 3.3 (m, 1H); 5.05 (m, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.2-7.6 (m, 5H); 8.9 (s, 1H) ppm.
6			未进行层析	$^1\text{H-N.M.R.}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta =$ 1.2-1.8 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 2.6-3.0 (m, 5H); 3.3 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.05 (s, 1H); 7.0-7.8 (m, 6H) ppm. <u>质谱</u> : $m/e$ (M+) = 318
7			$\text{CH}_2\text{Cl}_2 +$ 0 $\rightarrow$ 15% MeOH	$^1\text{H-N.M.R.}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta =$ 0.8-1.6 (m, 4H); 2.1 (m, 1H); 2.6-3.0 (m, 5H); 3.2 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 5.95 (s, 1H); 7.0-7.8 (m, 7H) ppm. <u>质谱</u> : $m/e$ (M+) = 329

制备编号	Ar	Het	层析溶剂	分析数据
8			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 0 → 15% MeOH	<sup>1</sup> H-N.M.R. (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 1.2-1.9 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 2.5-2.9 (m, 5H); 3.2 (m, 1H); 5.0 (m, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.0-7.5 (m, 6H); 7.06 (s, 1H) ppm. 质谱: m/e (M <sup>+</sup> ) = 329
9			-	<sup>1</sup> H-N.M.R. (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 1.2-1.8 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 2.5-2.9 (m, 5H); 3.2 (m, 1H); 5.0 (m, 1H); 6.3 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.2-7.5 (m, 5H); 7.6 (s, 1H) ppm.
10			-	分析: - 实验值 C, 55.27; H, 6.50; N, 9.90 C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·2HCl 理论值: C, 55.08; H, 6.08; N, 10.14.

制备编号	Ar	Het	层析溶剂	分析数据
11			-	$^1\text{H-N.M.R.}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta =$ 1.2-1.8 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 2.6-2.8 (m, 5H); 3.2 (m, 1H); 4.85 (m, 1H); 5.0 (s, 1H); 6.3 (s, 1H); 7.3 (m, 5H); 7.6 (s, 2H) ppm.

## 制备 12

(R,S) 2-(咪唑-1-基)-2-苯基乙酸甲酯

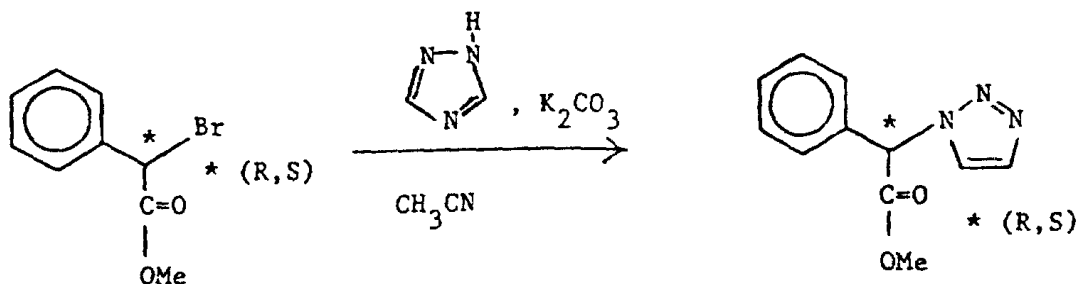


将 (R,S) 2-溴-2-苯基乙酸甲酯 (171.75 g)、咪唑 (102 g) 和碳酸钾 (227.7 g) 在丙酮 (1.75 l) 中搅拌 60 小时。静置后，倾出上清液，残留物用丙酮充分洗涤。减压蒸发丙酮，残留物溶于乙酸乙酯中，用水洗涤，然后用 2 M 盐酸提取两次。合并酸提取液，用乙醚洗涤后，用固状碳酸钾碱化，然后用含 10% 乙酸乙酯的甲苯提取。有机提取液用硫酸镁干燥，然后减压蒸发，得到标题化合物，为黄色油状物 (132 g, 82%)。

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.85 (s, 3H); 5.95 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.2-7.5 (m, 5H); 7.6 (s, 1H) ppm.

## 制备 13

(R,S) 2-苯基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸甲酯



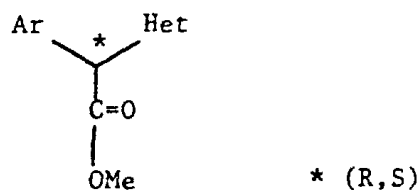


将 (R,S) 2-溴-2-苯基乙酸甲酯 (25 g)、1, 2, 4-三唑 (8.28 g) 和碳酸钾 (16.5 g) 在乙腈 (200 ml) 中的混合物回流 3 小时, 冷却, 减压蒸发, 然后将残留物在乙酸乙酯和 10% 碳酸钾溶液之间分配。将有机提取液用水洗涤, 用 2 M 盐酸提取两次, 并将合并的提取液用乙醚洗涤后用固状碳酸钾碱化, 并用乙酸乙酯提取。将有机提取液用硫酸镁干燥, 然后减压蒸发, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (10.2 g, 43%)。

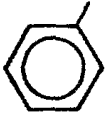
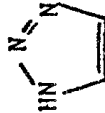
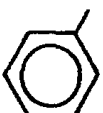
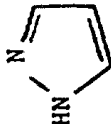
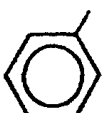
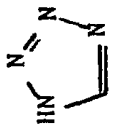
$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.85 (s, 3H); 6.2 (s, 1H); 7.45 (m, 5H); 8.0 (s, 1H); 8.15 (s, 1H) ppm.

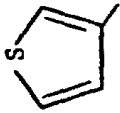
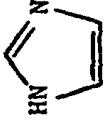
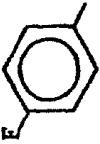
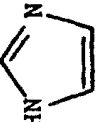
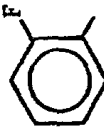
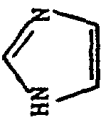
#### 制 备 14-19

按照与制备 12 或 13 所述相似的方法, 用适当的溴代酯和杂环 (H-Het) 得到下表中所示的下述通式化合物:



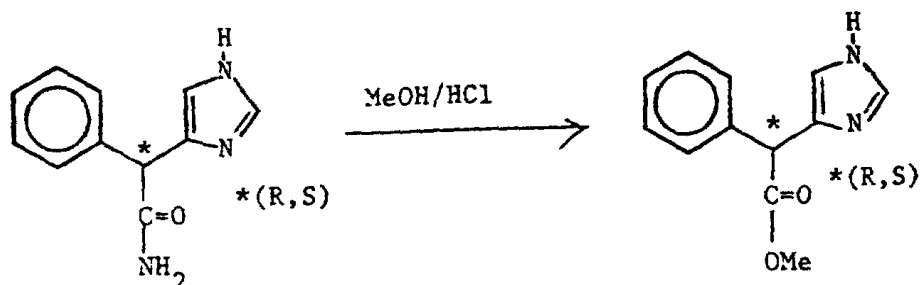
具体实验中的变化在表中给出了说明。必要时, 在硅胶上用所指明的溶剂进行梯度洗脱来层析纯化。

制备编号	Ar	H-Het	实验方法和层析溶剂	物理和分析数据
14			方法同制备 13	黄色油状物 $^1\text{H-N.M.R.}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 3.9$ (s, 3H); 6.7 (s, 1H); 7.5 (m, 5H); 7.75 (s, 2H), ppm.
15			方法同制备 13 / 未用酸提取	黄色油状物 $^1\text{H-N.M.R.}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 3.8$ (s, 3H); 6.25 (s, 1H); 6.3 (s, 1H); 7.4 (m, 6H); 7.6 (s, 1H) ppm.
16			方法同制备 12 / 未用酸提取	从乙醚中得到的白色固体 m.p. 96-98°C; $^1\text{H-N.M.R.}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 3$ (s, 3H); 6.6 (s, 1H); 7.5 (m, 5H); 8.8 (s, 1H) ppm.

制备编号	Ar	H-Het	实验方法和层析溶剂	物理和分析数据
17			方法同制备 1 2 (未用 $K_2CO_3$ ) /未用酸提取, 二氯甲烷 + 2 → 5% 甲醇	黄色油状物 $^1H-N.M.R.$ (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta = 3.85$ (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 7-7.7 (m, 6H) ppm.
18			同制备 1 2	黄色油状物 $^1H-N.M.R.$ (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta = 3.95$ (s, 3H); 5.95 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.1 (m, 3H); 7.3 (m, 2H); 7.6 (s, 1H) ppm.
19			同制备 1 2	黄色油状物 $^1H-N.M.R.$ (300 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta = 3.85$ (s, 3H); 6.2 (s, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.0-7.5 (m, 6H); 7.6 (s, 1H) ppm.

### 制备 20

(R,S) 2-(1H-咪唑-4(5)-基)-2-苯基乙酸甲酯



在氯化氢气氛下将 (R,S) 2-(1H-咪唑-4(5)-基)-2-苯基乙酰胺 (参见制备 27) (1.3 g) 在甲醇 (25 ml) 中回流下搅拌 1.5 小时, 减压蒸发, 然后在乙酸乙酯和 10% 碳酸钾水溶液之间分配。有机层用硫酸镁干燥, 减压蒸发, 并将残留物用乙醚研制, 得到白色固状的标题化合物 (830 mg, 59%), m.p. 96-98°C。

分析 %:-

实验值:

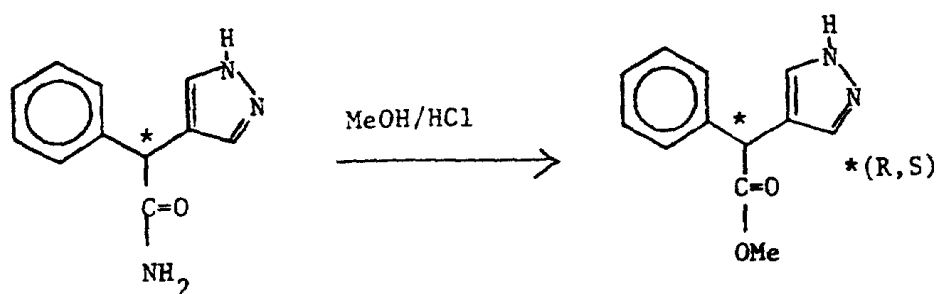
C, 66.52; H, 5.57; N, 12.97;

$C_{12}H_{12}N_2O_2$  理论值:

C, 66.65; H, 5.59; N, 12.96.

### 制备 21

(R,S) 2-苯基-2-(1H-吡唑-4-基)乙酸甲酯



按照与制备 20 所述相似的方法, 用 (RS) 2-苯基-2-(1H-吡唑-4-基) 乙酰胺 (参见制备 28) (1.9 g), 最后通过用己烷研制, 得到白色固体状标题化合物 (1.74 g, 85%), m.p. 100-103°C。

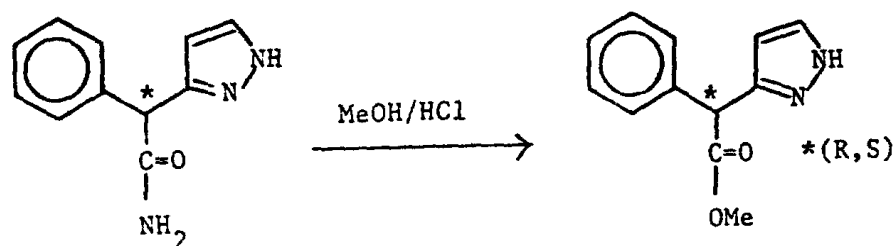
分析 %:-

实验值: C, 66.54; H, 5.63; N, 12.90;

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O 理论值: C, 66.65; H, 5.59; N, 12.96.

### 制 备 2 2

(RS) 2-苯基-2-(1H-吡唑-3(5)-基) 乙酸甲酯



按照与制备 20 所述相似的方法, 用 (RS) 2-苯基-2-(1H-吡唑-3(5)-基) 乙酰胺 (参见制备 29) (2.0 g) 得到本标题化合物, 通过用己烷研制, 得到白色固体 (1.6 g, 74%), m.p. 83-85°C。

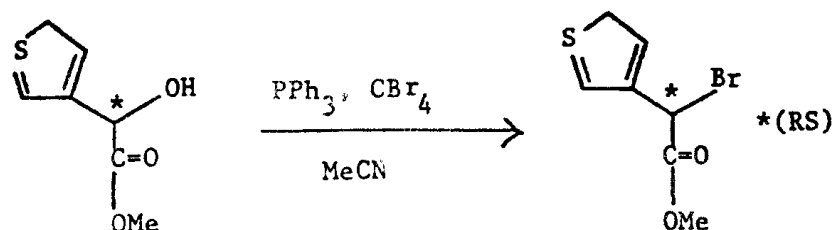
分析 %:-

实验值: C, 66.60; H, 5.59; N, 12.95;

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 理论值: C, 66.65; H, 5.59; N, 12.95.

### 制 备 2 3

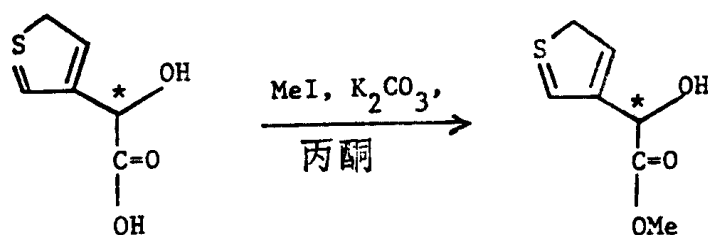
(RS) 2-溴-2-(噻吩-3-基)乙酸甲酯



将 (RS) 2-羟基-2-(噻吩-3-基)乙酸甲酯 (参见制备 2 4) (4.49 g)、三苯膦 (8.21 g) 和四溴化碳 (10.4 g) 在乙腈 (100 ml) 中的混合物回流 2 小时, 冷却, 加入另外的三苯膦 (2.5 g) 和四溴化碳 (3 g), 然后再继续回流 2 小时。冷却后, 不用进一步纯化, 将该混合物直接用于制备 1 7 中。

### 制 备 2 4

(RS) 2-羟基-2-(噻吩-3-基)乙酸甲酯



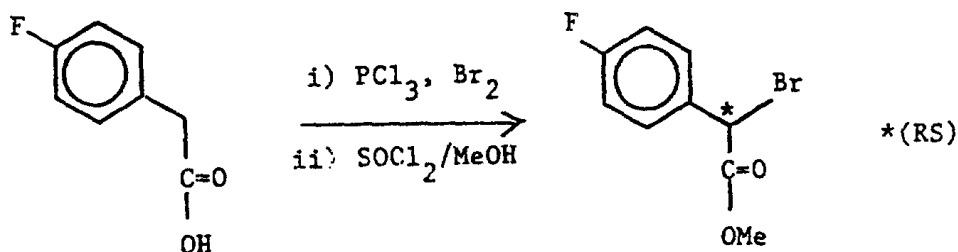
将 (RS) 2-羟基-2-(噻吩-3-基)乙酸 (按 Akiv. Keml., 58, 519, 1957 中所述方法制备) (6.32 g)、碘甲烷 (17 g) 和碳酸钾 (6 g) 在丙酮中的混合物回流 2 小时, 减压蒸发, 残留物在乙酸乙酯和水之间分配。有机提取液用硫酸镁干

燥后蒸发，得到标题化合物，为黄色油状物（4.49 g, 67%）。

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.85 (m, 3H); 5.35 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.35 (m, 2H) ppm.

### 制 备 25

(RS) 2-溴-2-(4-氟苯基)乙酸甲酯

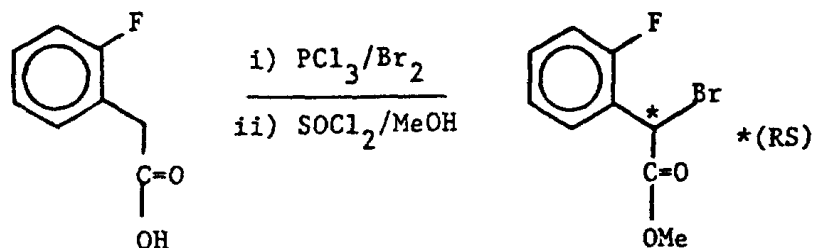


将4-氟苯乙酸（30.6 g）、三氯化磷（2 g）和溴（36 g）在苯（100 ml）中回流2天，冷却后，加入亚硫酸氯（47 g）和N,N-二甲基甲酰胺（0.2 g）。将反应混合物回流1小时，冷却，加入甲醇（100 ml）。将该混合物回流0.5小时，冷却，减压蒸发，将残留物进行蒸馏，得到标题化合物，为透明液体（35 g, 71%），b.p. 104°C/2 mmHg。

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.8 (3H, s); 5.35 (s, 1H); 7.1 (m, 2H); 7.55 (m, 2H).

### 制 备 26

(RS) 2-溴-2-(2-氟苯基)乙酸甲酯

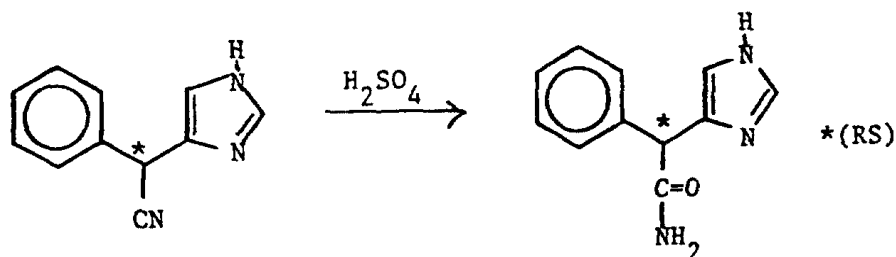


按制备 25 所述方法处理 2-氟苯乙酸 (30.6 g), 得到标题化合物, 为透明液体 (28 g, 57%), b. p. 90-92°C / 2 mmHg。

$^1\text{H-N.M.R.}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.85 (s, 3H); 5.75 (s, 1H); 7.0-7.8 (m, 4H).

### 制 备 27

(RS) 2-(1H-咪唑-4(5)-基)-2-苯基乙酰胺



将 (RS) 2-(1H-咪唑-4(5)-基)-2-苯基乙腈 (参见制备 30) (1.69 g) 在浓硫酸 (6 ml) 中于 0°C 下搅拌 18 小时, 小心地用 50% 氢氧化钠水溶液碱化, 然后用含 5% 甲醇的乙酸乙酯提取。有机层用硫酸镁干燥后减压蒸发, 残留物用乙酸乙酯结晶, 得到白色固状的标题化合物 (1.36 g, 73.5%), m. p. 146-147°C。



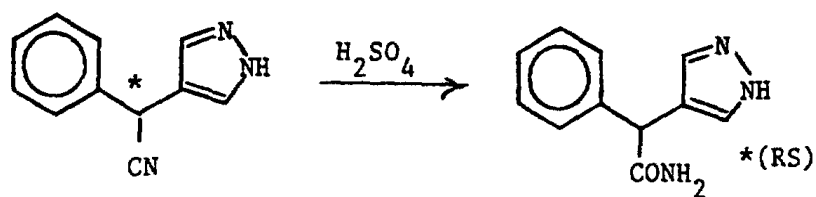
分析 参看:-

实验值: C, 65.05; H, 5.43; N, 20.76;

$C_{11}H_{11}N_3O$  理论值: C, 65.65; H, 5.51; N, 20.88.

### 制备 28

(RS) 2-苯基-2-(1H-吡唑-4-基)乙酰胺



按照与制备 27 所述相似的方法用 (RS) 2-苯基-2-(1H-吡唑-4-基)乙腈 (2.14 g) (参见制备 31) 得到标题化合物, 为白色固体 (1.94 g, 82.5%), m.p. 193-195°C.

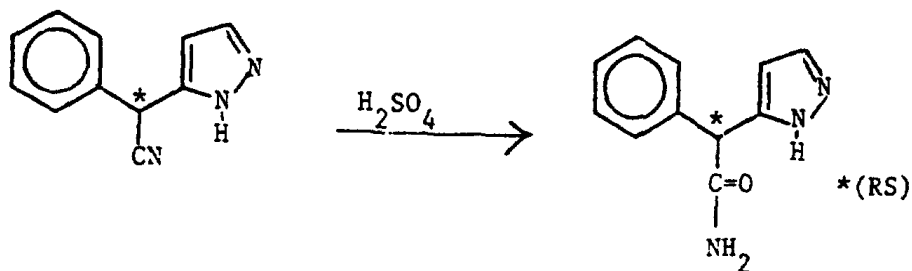
分析 参看:-

实验值: C, 65.40; H, 5.47; N, 20.96;

$C_{11}H_{11}N_3O$  理论值: C, 65.66; H, 5.50; N, 20.88.

### 制备 29

(RS) 2-苯基-2-(1H-吡唑-3(5)-基)乙酰胺



按照与制备 27 所述相似的方法, 用 (RS) 2-苯基-2-(1H-咪唑-3(5)-基)乙腈 (3 g) (参见制备 32) 得到标题化合物, 经二氯甲烷处理, 得到白色固体 (2.33 g, 71%), m. p. 65-67°C。

### 分析

实验值:

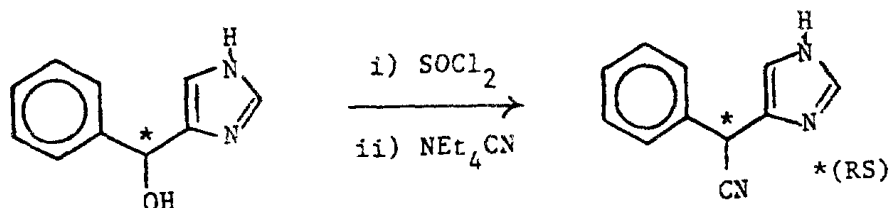
C, 64.00; H, 5.38; N, 20.08;

$C_{11}H_{11}N_3O \cdot 1/4 H_2O$  理论值:

C, 64.21; H, 5.63; N, 20.42.

### 制备 30

(RS) 2-(1H-咪唑-4(5)-基)-2-苯基乙腈



在 0°C 下将 (RS) 1-(1H-咪唑-4(5)-基)-1-苯基甲醇 (参见制备 33) (3.74 g) 加到亚硫酰氯 (35 ml) 中, 搅拌 45 分钟, 然后减压蒸发得到油状残留物。加入氯仿 (30 ml), 然后蒸发, 并重复此操作一次。然后在 0°C 下用在二氯甲烷 (150 ml) 中的氰化四乙基铵 (11.14 g) 处理在二氯甲烷 (50 ml) 中的残留物。于 0°C 下 15 分钟和室温下 30 分钟后, 蒸发溶剂, 残留物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层用硫酸镁干燥, 蒸发后, 将残留物在硅胶上用乙酸乙酯为洗脱剂进行层析纯化, 蒸发适当的洗脱部分并用乙酸乙酯结晶后, 得到标题化

合物，为白色固体 ( 1.69 g, 51.4% ), m.p. 124 - 126 °C.

分析  $\frac{g}{g}$ :-

实验值:

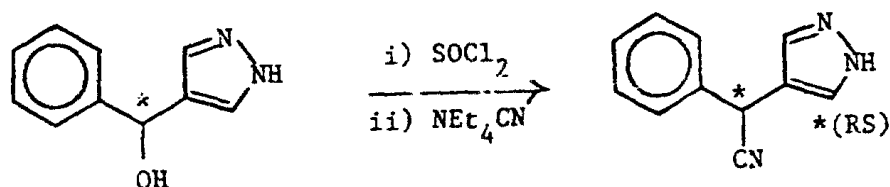
C, 71.94; H, 4.89; N, 22.94;

$C_{11}H_9N_3$  理论值:

C, 72.11; H, 4.95; N, 22.94.

### 制 备 3 1

(RS) 2-苯基-2-(1H-吡唑-4-基)乙腈



按照与制备30所述相似的方法，用(RS)1-苯基-1-(1H-吡唑-4-基)甲醇(按Bull.Soc.Chim.France, 2764, 7, 1972中所述方法制备)(3g)得到标题化合物，在硅胶上用乙醚/二氯甲烷(50:50)为洗脱剂层析后，得到白色固体(2.2g, 60%)，m.p. 124-127 °C.

分析  $\frac{g}{g}$ :-

实验值:

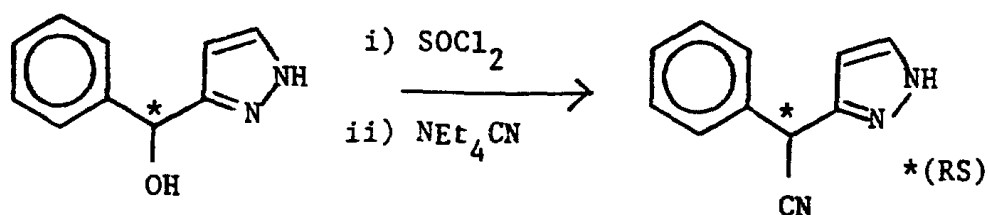
C, 72.00; H, 4.95; N, 22.86;

$C_{11}H_9N_3$  理论值:

C, 72.11; H, 4.95; N, 22.94.

### 制 备 3 2

(RS) 2-苯基-2-(1H-吡唑-3(5)-基)乙腈



按照与制备 30 所述相似的方法，用 (RS) 1-苯基-1-(1H-吡唑-3(5)-基) 甲醇 (按 Bull. Soc. Chim. France, 2764, 7, 1972 中所述方法制备) (3.8 g) 代替 (RS) (1H-咪唑-3(5)-基) 苯甲醇，得到标题化合物，经在硅胶上用乙醚/二氯甲烷 (50:50) 为洗脱剂层析后，得到白色固体 (3 g, 75%)，m.p. 57-60°C。

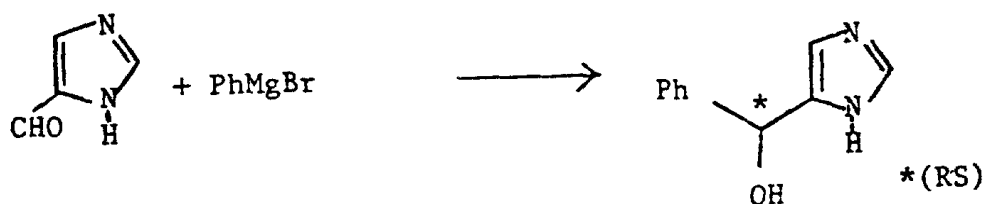
### 分析 %:-

实验值: C, 71.94; H, 4.87; N, 22.96;

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> 理论值: C, 72.11; H, 4.95; N, 22.94.

### 制备 33

(RS) 1-(1H-咪唑-4(5)-基)-1-苯基乙醇盐酸盐



在 0°C 下，将在四氢呋喃 (180 ml) 中的咪唑-4(5)-甲醛 (按 J. Pharm. Soc. Japan 76, 1101, 1956 中所

述方法制备) (2.9 g) 加到在四氢呋喃 (40 ml) 中的溴化苯基镁 (23.6 ml, 3 M 在乙醚中的溶液) 中。18 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液, 并将混合物用乙酸乙酯提取。有机层用硫酸镁干燥, 蒸发后, 残留物在硅胶上用加有 0→2% 甲醇的二氯甲烷为洗脱剂进行梯度洗脱纯化, 蒸发适当的洗脱部分并用氯化氢乙醚溶液处理后, 得到标题化合物 (3.1 g, 59%), m.p. 146°C。

分析 %:-

实验值:

C, 56.73; H, 5.13; N, 12.99;

$C_{10}H_{10}N_2O \cdot HCl$  理论值.

C, 57.01; H, 5.26; N, 13.29.