

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95100028.4

[51]Int.Cl⁶

[43]公开日 1996年4月24日

C07D263 / 54

[22]申请日 95.3.1

[30]优先权

[32]94.3.3 [33]DE[31]P4407047.0

[71]申请人 默克专利股份有限公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 R·戈特沙里奇 K·A·阿克曼

C·赛佛里德 A·巴伯

G·巴托斯科 H·格雷纳

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 张元忠

C07D235 / 26 C07D265 / 38

C07D403 / 14 A61K 31 / 42

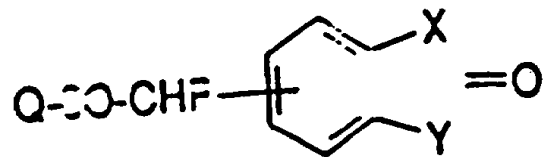
A61K 31 / 47

权利要求书 4 页 说明书 24 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 乙酰胺

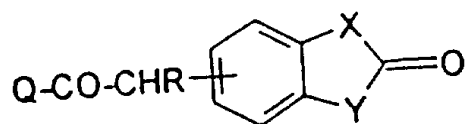
[57]摘要

新的式 I 乙酰胺, 其中 Q、R、X 和 Y 的含义如权利要求 1 所定义, 它们具有止痛和神经保护性质, 并且对于对卡巴受体具有高度亲和性。



权利要求书

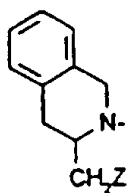
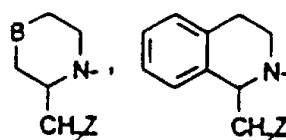
1. 式 I 的乙酰胺及其生理可接受的盐



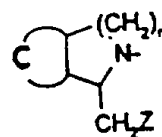
其中

Q 是

is $R^1-CH(CH_2Z)-NA-$,



或



R 是 H、A 或 Ar,

X 和 Y 各自独立地是 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NA-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-$

$\text{CH}_2\text{-NH-}$ 或 $\text{-CH}_2\text{-NA-}$,

R^1 是 A 或 Ar ,

A 是具有 1—6 个碳原子的烷基,

B 是 -O- 、 -NH- 、 -NA- 、 $\text{-CH}_2\text{-}$ 、 -N-COA- 、 -N-COOA- 或一个键,

C 是 3—5 个碳原子的稠环, 其中一个碳原子可以任意地被 S 、 N 或 O 置换, 并且可以被 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 OA 、 NH_2 、 NHA 、 NA_2 、 $NH-COA$ 、 $NA-COA$ 或 $NH-CONH_2$ 一次或两次取代,

Z 是 1—吡咯烷基或 3—羟基—1—吡咯烷基,

Ar 是未取代的或者被 A 、 OA 或 Hal 一次或两次取代的苯基,

Hal 是 F 、 Cl 、 Br 或 I , 以及

n 是 1 或 2。

2. (a) N -甲基— N -[(1*S*)-1-苯基—2-((3*S*)-3-羟基吡咯烷子基)—乙基)—2-(2,3-二氢—2-氧代苯并噁唑—5-基)—乙酰胺

(b) N -甲基— N [(2*S*)-1-((3*S*)-3-羟基吡咯烷子基)—3-甲基—2-丁基)—2-(2,3-二氢—2-氧代苯并噁唑—5-基)—乙酰胺;

(c) 2-[(2,3-二氢—2-氧代苯并噁唑—5-基)—乙酰基)—1-[(3*S*)-3-羟基吡咯烷子基甲基)—1,2,3,4-四氢异喹啉;

(d) 2-[(2,3-二氢-2-氧代苯并咪唑-5-基)-乙酰基]-3-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉];

(e) N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(2,3-二氢-2-氧代苯并咪唑-5-基)乙酰胺;

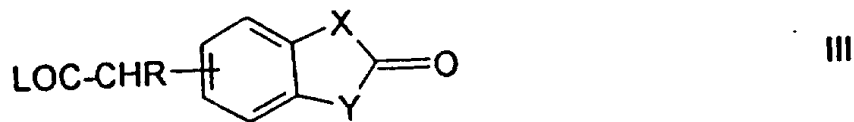
(f) N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(2,3-二氢-1-甲基-2-氧代苯并咪唑-5-基)乙酰胺;

(g) N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷子基乙基]-2-(2,3-二氢-1-甲基-2-氧代苯并咪唑-5-基)乙酰胺。

3. 式 I 的乙酰胺及其盐的制备方法, 其特征在于将式 II 化合物与式 III 化合物反应,



其中 Q 具有权利要求 1 中所述的意义



其中

L 是 Cl、Br、OH、OA、NH₂、N₃、酰氧基、含 7—11 个碳原子的芳基

烷氧基或含 6—10 个碳原子的芳酰氧基或者其他活性酯化 OH 基团并且

R、X 和 Y 定义同前，

或者其特征在于将权利要求 1 的式 I 化合物中的 Q、R、X 和/或 Y 转化为另一个基团 Q、R、X 和/或 Y，

或者其特征在于用溶剂分解试剂处理那些与式 I 相应的、但是其中含有一个或多个可溶剂分解基团而替换一个或多个氢原子的化合物，

和/或其特征在于用酸处理碱性式 I 化合物的，将其转化为其一种盐。

4. 制备药物制剂的方法，其特征在于将权利要求 1 的式 I 化合物和/或一种其生理可接受的盐与至少一种固体、液体和/或半液全载体物质或助剂物质制成合适的剂型。

5. 药物制剂，其特征在于它含有至少一种权利要求 1 的通式 I 化合物和/或一种其生理可接受的盐。

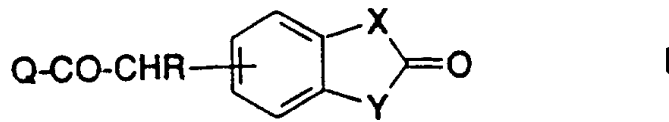
6. 权利要求 1 的式 I 化合物和/或一种其生理可接受的盐用于控制疾病的用途。

7. 权利要求 1 的式 I 化合物和/或一种其生理可接受的盐用于制备药物的用途。

说明书

乙 酰 胺

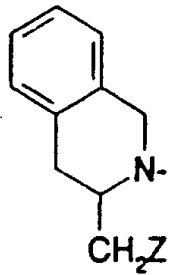
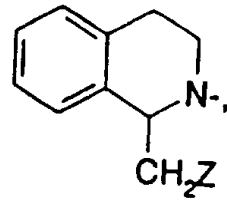
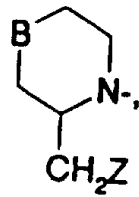
本发明涉及式 I 的新的乙酰胺及其生理可接受的盐



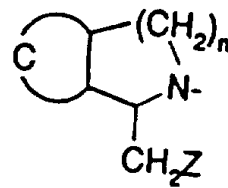
其中

Q 是

is $\text{R}^1-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Z})-\text{NA}-$,



或



R 是 H 、 A 或 Ar ,

X 和 Y 各自独立地是 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NA-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-NA-$,

R' 是 A 或 Ar ,

A 是具有 1—6 个碳原子的烷基,

B 是 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NA-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-N-COA-$ 、 $-N-COOA-$ 或一个键,

C 是 3—5 个碳原子的稠环, 其中一个碳原子可以任意地被 S 、 N 或 O 置换, 并且可以被 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 OA 、 NH_2 、 NHA 、 NA_2 、 $NH-COA$ 、 $NA-COA$ 或 $NH-CONH_2$ 一次或两次取代,

Z 是 1—吡咯烷基或 3—羟基—1—吡咯烷基,

Ar 是未取代的或者被 A 、 OA 或 Hal 一次或两次取代的苯基,

Hal 是 F 、 Cl 、 Br 或 I , 以及

n 是 1 或 2。

$DE-A-4215213$ 中公开了相似的化合物。

本发明的目的是发现具有有价值性质的新化合物, 特别是那些可用于制备药物的化合物。

已经发现式 I 化合物及其生理相容盐具有有价值的药学性质。它们具有止痛作用, 特别是抗炎症引起的痛觉过敏。因此, 该化合物在小鼠和大鼠的蠕动试验中是有效的 (参见 *Siegmund* 等人的方法, *Proc. Soc. Exp. Biol.* 95, (1957), 729—731)。在小鼠和大鼠尾拍

打试验(参见 *d'Amour* 和 *Smith* 的 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72, (1941), 74—79)和热板试验(参见 *Schmauss* 和 *Yaksh* 的 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228, (1984), 1—12 以及其中引用的参考文献)中也证实了这种止痛作用。在角叉菜胶引起的痛觉过敏大鼠模型中尤其观察到有效的作用(参见 *Bartoszyk* 和 *Wild* 的 *Neuroscience Letters* 101(1989)95)。在这些试验中,这些化合物很少或没有引起药物依赖性。此外,通过常用于此的方法也证明了抗炎、止喘、利尿、抗惊厥、神经保护和/或镇咳作用。这些化合物对于对卡巴受体的结合行为显示了高度亲和性,并且可以用作 *L-DOPA* 拮抗剂。此外,它们还适用于防止和治疗脑水肿以及中枢神经系统供应缺乏、特别是缺氧,以及治疗局部缺血。

因此该化合物可用作人用药或兽用药的药物活性成分。它们还适于用作制备其他具有有价值性质的化合物的中间体。

本发明涉及式 I 化合物及基盐。

A 是 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基,特别是甲基或乙基,也可以是丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。因此,基团 OA 优选甲氧基或乙氧基,也可以是丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,而—NA—优选为 N—甲基、—NHA—是甲氨基,—NA₂ 是 N,N—二甲氨基。

因此,下面所示基团优选具有如下特定的含义:

—NH—CO—A: 乙酰氨基、丙酰氨基;

—NA—CO—A; N—甲基乙酰氨基、N—甲基丙酰氨基;

Ar 优选未取代的苯基, 还优选邻—、间—或对—甲基苯基, 此外, 还优选邻—、间—或对—甲氧基苯基、邻—、间—或对氟苯基或邻—、间—或对氯苯基。在取代的苯基中, 优选那些对位和间位取代的。

优选的 R 基团是 H 或 A, 特别是甲基。

R¹ 特别优选未取代的苯基, 以及对氟苯基或对氯苯基, 以及甲基、乙基、丙基或异丙基。

X 和 Y 可以彼此相同或不同。当其彼此相同时, 优选为—NH—或—NA—。如果它们彼此不同, 则其中一个基团优选为—NH—或—NA—, 而另一个优选为—O—或—O—CH₂—。

基团 Q 优选具有下列含义:

N—甲基—N—(1—苯基—2—吡咯烷子基乙基)氨基;

N—甲基—N—[1—苯基—2—(3—羟基吡咯烷子基)—乙基]氨基;

N—甲基—N—[1—(对氯苯基)—2—吡咯烷子基乙基]氨基;

N—甲基—N—[1—(对甲氧基苯基)—2—吡咯烷子基乙基]氨基;

N—甲基—N—[1—(对甲氧基苯基)—2—(3—羟基吡咯烷子基)乙基]氨基;

N—甲基—N—(1—吡咯烷子基—3—甲基—2—丁基)氨基;

N—甲基—N—[1—(3—羟基吡咯烷子基)—3—甲基—2—丁基]氨基;

2—(吡咯烷子基甲基)—1,2,3,4—四氢异喹啉—1—基; 或

2-(3-羟基吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氯异喹啉-1-基。

Z是吡咯烷子基,该吡咯烷子基优选未取代的或在3位被OH取代。

因此,本发明尤其涉及那些其中至少一个所述基团具有一个上述优选含义的式I化合物。优选的各组化合物以下列式Ia至式Ie表示,它们与式I相对应,其中的基团并非与式I中定义的含义恰好相同,但是其中

式Ia中R是H,X是 $-O-CH_2-$,Y是 $-NH-$;

式Ib中R是H,X=Y,它们是 $-NH-$ 或 $-NA-$;

式Ic中R是H,X是 $-O-$,Y是 $-NH-$;

式Id中R是H,X是 $-NH-$,Y是 $-NA-$;

式Ie中R是H,X是 $-NA-$,Y是 $-NH-$ 。

进一步优选的化合物是式I'和式Ia'至Ie'的化合物,它们分别与式I和式Ia至式Ie相对应,但是其中Q另外是

(a)N-甲基-N-(1-苯基-2-吡咯烷子基乙基)氨基;

(b)N-甲基-N[1-苯基-2-(3-羟基吡咯烷子基)-乙基]氨基;

(c)N-甲基-N-(1-吡咯烷子基-3-甲基-2-丁基)氨基;

(d)N-甲基-N-[1-(3-羟基吡咯烷子基)-3-甲基-2-丁基]氨基;

(e)N-(1-苯基-2-吡咯烷子基乙基)氨基;

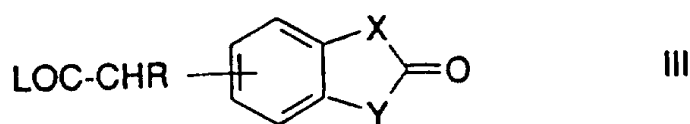
(f) 2-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基;

(g) 2-(3-羟基吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基。

本发明还涉及权利要求 1 的式 I 乙酰胺及其盐的制备方法,其特征在于将式 II 化合物与式 III 化合物反应。



其中 Q 的含义如权利要求 1 中所述,



其中

L 是 Cl、Br、OH、OA、NH₂、N₃、酰氧基、含 7—11 个碳原子的芳烷氧基或含 6—10 个碳原子的芳酰氧基或者其他活性酯化 OH 基团并且

R、X 和 Y 定义同前,

或者其特征在于将权利要求 1 的式 I 化合物中的 Q、R、X 和/或 Y 转化为另一个基团 Q、R、X 和/或 Y,

或者其特征在于用溶剂分解试剂处理那些与式 I 相应的、但是其中含有一个或多个可溶剂分解基团而替换一个或多个氢原子的化合物,

和/或其特征在于用酸处理碱性式 I 化合物,将其转化为其一种盐。

式 I 化合物通常按文献所述的本身已知的方法,即在已知的和适合于所述反应的反应条件下制备(例如采用标准技术,如

Houben—Weyl, *Methoden der Organischen Chemie* (Methods of Organic Chemistry), Georg—thieme—Verlag, Stuttgart 或 J. March, *Adv. Org. Chem.* 3rd Ed., J. Wiley & Sons (1985)). 还可以使用本文没有进一步详述的已知方法的变化方法。

原料通常是已知的, 或者可以按照本身已知的制备已知物质的类似方法制备。如果需要, 它们也可以就地生成, 这样就可以不将其从反应混合物中分离, 而直接进行下一步反应, 得到式 I 化合物。另一方面, 该反应可以分多步进行, 这样就可以分离其他中间体。

下面将详细说明各种变化的方法。

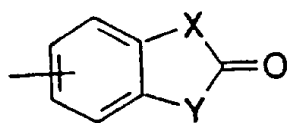
优选通过式 II 化合物与式 III 的羧酸或其官能衍生物反应制备式 I 化合物。式 III 化合物的合适官能衍生物特别是相应的酯, 尤其是甲酯或乙酯, 以及卤化物、酸酐或叠氮化物; 优选氯化物。

式 II 化合物可以通过下列反应得到: 例如 1-(氯甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉与吡咯烷或 3-羟基吡咯烷反应, 或者 1-氨基-1-苄基-2-吡咯烷子基乙烷与碘甲烷反应, 或者 1-N-甲基氨基-1-苄基-2-卤代乙烷(卤素优选 Cl 或 Br)与吡咯烷或 3-羟基吡咯烷反应, 或者 1-卤代-2-N-甲基氨基-4-甲基戊烷与吡咯烷或其或 3-羟基衍生物反应。

此外, 式 II 化合物可以通过哌嗪或哌啶的 2-卤代甲基衍生物与吡咯烷或 3-羟基吡咯烷反应得到。

典型的式 III 化合物的实例是乙酸或苯乙酸衍生物, 例如氯化物、

溴化物、叠氮化物、甲基或乙基酯或酸酐，它在 2 位还连有式 III a 基团



IIIa,

其中 X 和 Y 的含义如前。

式 III 化合物可以例如如下制备：即使 3-、4-、5- 或 6- 卤代甲基-2-氨基苯酚或相应的 3-、4-、5- 或 6- 卤代甲基-邻苯二胺衍生物与光气或其他活性碳酸衍生物在本身已知的条件下反应，然后将卤素基团转化为羧基或可由其制备的衍生物，例如酰氯。此外，式 I 化合物还可以通过 3-氨基-4-羟基苯基乙酸或 3,4-二氨基苯基乙酸与 1,1'-羧基-二咪唑反应成功地制备。

II 与 III 或 III 的衍生物的反应优选在下列条件下进行：即在惰性溶剂（例如卤化烃如二氯甲烷、氯仿或三氯乙烷，醇如甲醇、乙醇或丁醇，醚如四氢呋喃（THF）或二噁烷，酰胺如二甲基甲酰胺（DMF），亚砷如二甲基亚砷（DMSO）存在或不存在条件下，和/或在缩合剂（例如碱）存在或不存在条件下，在 -20℃ 至 200℃（优选 0-100℃）进行。合适碱的实例是碱金属氢氧化物如 NaOH 或 KOH，碱金属碳酸盐如 Na₂CO₃ 或 K₂CO₃，叔胺如三乙胺或吡啶。特别优选的溶剂是二氯甲烷，特别优选的碱是三乙胺。

此外，还可以将式 I 化合物的一个或多个 Q、R、X 和/或 Y 基团

转化为一个或多个其他的 Q、R、X 和/或 Y 基团。

因此，例如在如甲苯、THF 或 DMSO 中通过用二甲硫/三溴化硼复合物处理，或者在约 150—250°C 通过与吡啶氢卤化物或苯胺氢卤化物(优选吡啶氢卤化物)稠合，或者在甲苯中在约 0—110°C 用二异丁基氢化铝处理，可以将醚基(例如 OA 基)或酯基裂解为 OH 基。

此外，可以如下醚化或酯化 OH 基：例如，首先制备相应的碱金属(例如 Na 或钾)醇盐、酚盐或盐，将后者与合适的卤化合物(例如氯甲烷、溴甲烷或碘甲烷，氯代乙酰胺或溴代乙酰胺)反应，最好是在上述一种溶剂存在下、在 0—100°C 温度下进行。

优选在上述条件下，例如在大气压下、在 15—40°C、于甲醇或乙醇中用阮内镍催化氢化，可以将硝基还原成氨基。

优选在惰性溶剂例如二氯甲烷中、在 15—40，例如用酰卤如乙酰氯或甲磺酰氯或者草酰氯一酯或琥珀酰氯一酯可以将氨基酰化。

此外，可以通过本身已知的方法将氨基烷基化。

另外，可以将那些与式 I 化合物相应、但是含有一个或多个可溶剂分解基团替代一个或多个 H 原子的化合物溶剂分解(特别是水解)成式 I 化合物。

于是，在例如酸性、或更好是中性或碱性介质中，在 0—200°C 温度下，特别是可以将 3-酰基苯并噁唑衍生物(与式 I 相应，但是在苯并噁唑的 3 位含有酰基，优选具有最多 10 个碳原子的链烷酰基、

烷磺酰基或芳磺酰基,如甲磺酰基、苯磺酰基或对甲苯磺酰基)水解成其苯并噁唑环3位未被取代的相应苯并噁唑。优选使用的碱是氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙,碳酸钠或碳酸钾或铵。优选的溶剂是水;低级醇如甲醇、乙醇;醚如THF,二噁烷;砜如四亚甲基砜;或其混合物,特别是含水混合物。还可以简单地单独用水(例如在沸点)处理进行水解。

此外,式I的碱可以用酸转化为相应的酸加成盐。适用于该反应的酸是那些可以形成生理可接受盐的酸。因此,可以使用无机酸,例如硫酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸或氨基磺酸,还可以使用有机酸,特别是脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环一元或多元羧酸、磺酸或硫酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、苯甲酸、水杨酸、2-或3-苯基丙酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘一磺酸和萘二磺酸和月桂基硫酸。与生理不可接受的酸的盐例如苦味酸盐,可以用于纯化式I化合物。

如果需要,通过用强碱如氢氧化钠或氢氧化钾处理,可以从其盐中释出式I的游离碱。

本发明还涉及用式I化合物及其生理可接受的盐制备药物制剂的用途,特别是通过非化学途径。当用于该目的时,可将其与至少一种固体、液体和/或半液体赋形剂或助剂物质,以及如果需要与一种

或多种其他活性成分结合,制成合适的剂型。

本发明还涉及组合物,特别是药物组合物,它含有至少一种式 I 化合物和/或一种其生理可接受的盐。

这些制剂可用作人用或兽用药物。合适的赋形剂是适用于肠道(例如口服)、非肠道或局部给药并且不与该新化合物反应的有机或无机物质,例如水、植物油、苜醇、链烷二醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉和凡士林。对于口服使用,特别是可以使用片剂、丸剂、包衣片、胶囊粉剂、粒剂、糖浆、糖汁或滴剂,对于直肠给药可以使用栓剂,对于非肠道给药,可以使用溶液,优选油溶液或水溶液,以及悬浮液、乳液或植入物,对于局部应用,可以使用软膏、霜剂或粉末。还可以将该新化合物冻干,并将所得到的冻干物用于例如制备注射制剂。所述制剂可以是无菌的和/或含有助剂物质,例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或湿润剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、调味剂和/或芳香物质。如果需要,它们还可以含有一种或多种其他活性成分,例如一种或多种维生素。

式 I 化合物及其生理可接受的盐可以控制疾病,特别是疼痛,还可用于减少局部缺血(特别是脑缺血)后的二次损伤。

在本文中,本发明物质的服用与已知抗心率失常药(例如茚满丙二胺)类似,优选的剂量是每剂量单位约 1—500mg,特别是 5—100mg。日剂量优选为每公斤体重约 0.02—10mg。但是对于每一患

者的具体剂量取决于很多因素，例如取决于所用具体化合物的效用、接受治疗者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、用药时间和途径、排泄速度、结合使用的药物和具体疾病的严重程度。优选口服给药。

在上、下文中，所有的温度都是 $^{\circ}\text{C}$ 。一些化合物受热会分解，这样就不能测出明显的熔点。因此，在这些情况下，作为替代方法，尽可能给出相应的 R_f 值（薄层色谱）。在下列实施例中，“常规操作”是指：如果需要，加入水或稀氢氧化钠溶液，并用二氯甲烷萃取该混合物，分离有机相，用硫酸钠干燥，过滤并蒸发，残余物在硅胶上经色谱纯化和/或通过结晶纯化。

实施例 1

将 1.6g 硫酰氯加至 3.9g 2-(2,3-二氢-2-氧代苯并噁唑-5-基)乙酸[通过 3-氨基-4-羟基苯基乙酸甲酯与 1,1'-羰基二咪唑反应，然后水解得到]在 40ml 甲苯中的悬浮液中，将该混合物搅拌煮沸 1 小时。加入 1ml DMF，再加热该混合物 15 分钟。除去溶剂后，将残余物溶于 25ml THF 中，并滴加至 4g 三乙胺和 4.4g(1S)-1-N-甲基氨基-1-苯基-2-(3S)-3-羟基吡咯烷(子基)乙烷[由(1S)-1-氨基-1-苯基-2-氯乙烷与(3S)-3-羟基吡咯烷反应，然后用碘甲烷甲基化得到]在 40ml THF 中的溶液中。搅拌 2 小时后，除去溶剂，并进行常规操作。得到 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-(3S)-3-羟基吡咯烷(子基)-乙基]-2-

(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酰胺,熔点为 207—208℃。

通过下列原料与 2-(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酸反应相似地得到下列化合物:

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-苯基-2-吡咯烷子基乙烷反应,得到 N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷子基-乙基]-2-(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酰胺;

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-(对甲氧基苯基)-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙烷反应,得到 N-甲基-N-[(1S)-1-(对甲氧基苯基)-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酰胺;

与 1-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到 1-(吡咯烷子基甲基)-2-[(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 1-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

1-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-2-[(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉,熔点为 130—135℃(分解);

与 3-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

2-[(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酰基]-3-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉, 熔点为 179°C;

与 1-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应, 得到

1-(吡咯烷子基甲基)-2-[(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 3-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应, 得到

2-[(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酰基]-3-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 *N*-甲基-*N*-[(2S)-1-吡咯烷子基-3-甲基-2-丁基]胺反应, 得到

N-甲基-*N*-[(2S)-1-吡咯烷子基-3-甲基-2-丁基]-2-(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酰胺;

与 *N*-甲基-*N*-[(2S)-1-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)-3-甲基-2-丁基]胺反应, 得到

N-甲基-*N*-[(2S)-1-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)-3-甲基-2-丁基]-2-(2,3-二氢-2-氧代苯并恶唑-5-基)-乙酰胺 (油状), *R_f*: 0.45 (硅胶/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1; 1% NH_3)。

实施例 2

按照与实施例 1 相似的方法, 通过下列原料与 2-(3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并恶嗪-6-基)乙酸反应, 得到下列化合

物:

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷
子基)乙烷反应,得到

N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷
子基)乙基]-2-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并恶嗪-6-
基)乙酰胺盐酸盐,熔点为 237-239℃;

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-苯基-2-吡咯烷子基乙烷反应,得
到

N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷子基乙基]-2-(3-
氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并恶嗪-6-基)乙酰胺;

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-(对甲氧基苯基)-2-((3S)-3-
羟基吡咯烷子基)乙烷反应,得到

N-甲基-N-[(1S)-1-(对甲氧基苯基)-2-((3S)-3-羟基
吡咯烷子基)乙基]-2-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并恶
嗪-6-基)乙酰胺;

与1-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

1-(吡咯烷子基甲基)-2-[(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯
并恶嗪-6-基)乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与1-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉
反应,得到

1-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-2-[(3-氧代-3,4-二氢-

2H-1,4-苯并恶嗪-6-基)乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 3-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

2-[(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并恶嗪-6-基)乙酰基]-3-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 1-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

1-(吡咯烷子基甲基)-2-[(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并恶嗪-6-基)乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 3-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

2-[(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并恶嗪-6-基)乙酰基]-3-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 N-甲基-N-[(2S)-1-吡咯烷子基-3-甲基-2-丁基]胺反应,得到

N-甲基-N-[(2S)-1-吡咯烷子基-3-甲基-2-丁基]-2-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并恶嗪-6-基)乙酰胺;

与 N-甲基-N-[(2S)-1-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)-3-甲基-2-丁基]胺反应,得到

N-甲基-N-[(2S)-1-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)-3-甲基-2-丁基]-2-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并恶嗪-6-基)乙酰胺。

实施例 3

按照与实施例 1 相似的方法,通过下列原料与 2-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酸反应,得到下列化合物:

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙烷反应,得到

N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰胺盐酸盐,熔点为 161°C;

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-苯基-2-吡咯烷子基乙烷反应,得到

N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷子基乙基]-2-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰胺,深点为 190°C,

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-(对甲氧基苯基)-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙烷反应,得到

N-甲基-N-[(1S)-1-(对甲氧基苯基)-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰胺;

与 1-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

1-(吡咯烷子基甲基)-2-[(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 1-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉

反应,得到

1-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-2-[(2-氧代-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-基)乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 3-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

2-[(2-氧代-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-基)乙酰基]-3-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 1-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

1-(吡咯烷子基甲基)-2-[(2-氧代-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-基)乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 3-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

2-[(2-氧代-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-基)乙酰基]-3-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 N-甲基-N-[(2S)-1-吡咯烷子基-3-甲基-2-丁基]胺反应,得到

N-甲基-N-[(2S)-1-吡咯烷子基-3-甲基-2-丁基]-2-(2-氧代-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-基)乙酰胺;

与 N-甲基-N-[(2S)-1-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)-3-甲基-2-丁基]胺反应,得到

N-甲基-N-[(2S)-1-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)-3-甲基-2-丁基]-2-(2-氧代-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-基)乙酰胺

胺。

实施例 4

按照与实施例 1 相似的方法,通过下列原料与 2-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酸反应,得到下列化合物:

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙烷反应,得到

N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰胺,熔点为 220°C;

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-苯基-2-吡咯烷子基乙烷反应,得到

N-甲基-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷子基乙基]-2-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰胺,熔点为 278°C;

与(1S)-1-N-甲基氨基-1-(对甲氧基苯基)-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙烷反应,得到

N-甲基-N-[(1S)-1-(对甲氧基苯基)-2-((3S)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰胺;

与 1-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

1-(吡咯烷子基甲基)-2-[(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 1-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

1-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-2-[(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 3-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

2-[(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰基]-3-[(3S)-3-羟基吡咯烷子基甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 1-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

1-(吡咯烷子基甲基)-2-[(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 3-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉反应,得到

2-[(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰基]-3-(吡咯烷子基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉;

与 N-甲基-N-[(2S)-1-吡咯烷子基-3-甲基-2-丁基]胺反应,得到

N-甲基-N-[(2S)-1-吡咯烷子基-3-甲基-2-丁基]-2-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰胺;

与 N -甲基- N -[($2S$)-1-(($3S$)-3-羟基吡咯烷子基)-3-甲基-2-丁基]胺反应,得到

N -甲基- N -[($2S$)-1-(($3S$)-3-羟基吡咯烷子基)-3-甲基-2-丁基]-2-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)乙酰胺。

实施例 5

将 3.1g 2-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并恶嗪-6-基)乙酰肼[例如,通过与肼反应由相应的乙基酯得到]溶于 200ml 极稀的盐酸中,于 0℃ 搅拌的同时,滴加 2.0g NaNO_2 在 40ml 水中的溶液,搅拌该混合物 30 分钟,用二氯甲烷萃取所形成的叠氮化物。用 MgSO_4 干燥并浓缩至 50ml 后,将由此得到的试剂滴加至 ($1S$)-1- N -甲基氨基-1-(2,4-二氯苯基)-2-(($3S$)-3-羟基吡咯烷子基)乙烷和 4ml 三乙胺在 100ml 二氯甲烷中的溶液中。在室温搅拌该混合物 2 小时,进行常规操作,得到 N -甲基- N -[($1S$)-1-(2,4-二氯苯基)-2-(($3S$)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并恶嗪-6-基)乙酰胺。

实施例 6

在 20℃ 和 1 巴压力下,将 1g N -甲基- N -[($1S$)-1-(对苄氧基苯基)-2-(($3S$)-3-苄氧基吡咯烷子基)-乙基]-2-(2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-乙酰胺在 25ml 乙酸乙酯

中的溶液于 0.5g 5%Pd-C 上氢化,直到氢气停止吸收,过滤该混合物,蒸发滤液,得到 *N*-甲基-*N*-[(1*S*)-1-(对羟基苯基)-2-((3*S*)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑-5-基)乙酰胺。

实施例 7

将 3.2g *N*-[(1*S*)-1-苯基-2-((3*S*)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑-5-基)乙酰胺溶于 150ml 二氯甲烷中,在搅拌的同时,滴加溶于 20ml 二氯甲烷中的 3 当量碘甲烷,将该溶液浓缩,进行常规操作,得到 *N*-甲基-*N*-[(1*S*)-1-苯基-2-((3*S*)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑-5-基)乙酰胺。

实施例 8

将 0.9g *N*-甲基-*N*-[(1*S*)-1-苯基-2-((3*S*)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(2,3-二氢-2-氧代-苯并恶唑-5-基)乙酰胺溶于 50ml HCl 的乙醇溶液中,在室温搅拌 6 小时。除去溶剂并用少量乙醇洗涤后,干燥,得到 *N*-甲基-*N*-[(1*S*)-1-1 苯基-2-((3*S*)-3-羟基吡咯烷子基)乙基]-2-(2,3-二氢-2-氧代-苯并恶唑-5-基)乙酰胺盐酸盐,熔点为 263°C。

下列实施例涉及药物制剂:

实施例 A:注射小瓶

用 2*N* 盐酸将 100g 活性式 I 化合物和 5g 磷酸氢二钠在 3 升双

蒸水中的溶液调至 pH6.5, 过滤灭菌并装入注射小瓶中;然后将小瓶中的溶液在无菌条件下冻干, 并将小瓶无菌密封。每一注射小瓶含 5mg 活性化合物。

实施例 B: 栓剂

将 20g 活性式 I 化合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂的混合物一起熔融, 并将该混合物倒入模中使其冷却。每一栓剂含 20mg 活性化合物。

实施例 C: 溶液

制备由在 940ml 双蒸水中的 1g 活性式 I 化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 氯化苄烷胺组成的溶液。将该溶液的 pH 调至 6.8, 配成 1 升, 并且照射灭菌。该溶液可以以例如滴眼剂的形式使用。

实施例 D: 软膏

将 500mg 活性式 I 化合物与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合。

实施例 E: 片剂

按照常规方式, 将 1 公斤活性式 I 化合物、4 公斤乳糖、1.2 公斤土豆淀粉、0.2 公斤滑石粉和 0.1 公斤硬脂酸镁压成片, 每片含 10mg 活性化合物。

实施例 F: 包衣片剂

按照与实施例 E 类似的方法压片, 然后按常规方法用下列包衣材料将该片剂包衣, 包衣材料由蔗糖、土豆淀粉、滑石粉、黄蓍胶和

着色剂组成。

实施例 G: 胶囊

按常规方式, 将 2 公斤活性式 I 化合物装入硬明胶囊中, 每一胶囊含有 20mg 活性化合物。

实施例 H: 安瓿

将在 60 升双蒸水中的 1 公斤活性式 I 化合物过滤灭菌, 并装入安瓿中; 在无菌条件下将安瓿中的溶液冻干, 并将安瓿无菌密封。每一安瓿含 10mg 活性化合物。