

[19] 中华人民共和国专利局

[51] Int.Cl.<sup>4</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

C07D 273 / 01

C07D 413 / 12

A61K 31 / 395

[11] CN 87 1 08190 A

CN 87 1 08190 A

[43] 公开日 1988年7月13日

[21] 申请号 87 1 08190

[22] 申请日 87.12.28

[30] 优先权

[32] 86.12.30 [33] HU [31] 5513 / 86

[71] 申请人 埃吉斯药物工厂

地址 匈牙利布达佩斯

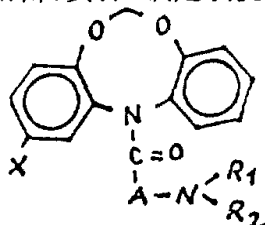
[72] 发明人 拉茨格·罗萨 鲁萨·彼托茨  
马顿·弗凯特 埃尼科·茨尔特·尼·  
基斯泽利 马丽亚·赫吉杜斯  
伊斯特万·加克萨伊

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
代理部  
代理人 唐 跃

[54] 发明名称 新型氨基烷酰基-二苯并[d,g][1,3,6]  
二氧杂氮杂辛因及其制备方法

[57] 摘要

本发明是关于具有式(I)结构的新型氨基烷酰基-二苯并[d, g][1, 3, 6]二氧杂氮杂辛因及其可供药用的酸加成盐。式中符号含义见说明书。这种新型化合物在局部麻醉、安神-镇定或抗帕金森氏病方面有特效。

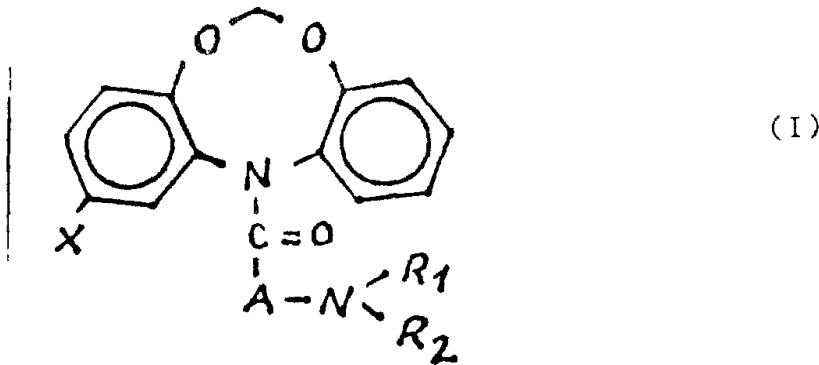


881A03979 / 20-335

(BJ)第1456号

# 权 利 要 求 书

1, 具有下式结构的新型氨基链烷酰基- 二苯并[ d,g ][ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因及其可供药用的酸加成盐:



式中:

X代表氢或卤素原子,

A代表一个价键或具有1—10个碳原子的直链或支链亚烷基,

$R_1$  和  $R_2$  彼此独立地代表氢原子、具有1—4个碳原子的链烷基或具有3—6个碳原子的环烷基, 或者

$R_1$  和  $R_2$  与连接它们氮原子一起并可以有选择地再与一个或多个氮、氧和/或硫原子一起形成一个可有选择地用含1—4个碳原子的烷基取代的5—6员杂环基。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中:

X代表氢或卤素原子,

A代表一个价键或具有1—3个碳原子的亚烷基,

$R_1$  和  $R_2$  彼此独立地代表氢原子、具有1—3个碳原子的烷基或3—6个碳原子的环烷基, 或者

$R_1$  和  $R_2$  与连接它们的氮原子一起并可以有选择地再与一个氧原子

形成一个4-甲基哌嗪基、2-甲基哌啶基、吡咯烷基或吗啉基。

3. 12H-12-[ (4- 甲基哌嗪基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因及其可供药用的酸加成盐。

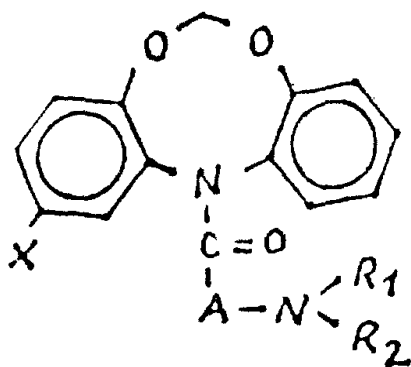
4. 12H-2- 氯-12-[ (4- 甲基哌嗪基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因及其可供药用的酸加成盐。

5. ( ± ) - 12H-2- 氯-12-[ (2- 甲基哌啶基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因及其可供药用的酸加成盐。

6. 12H-12-二乙基氨基甲酰基-2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因及其可供药用的酸加成盐。

7. 12H-2- 氯-12-[ 3-( 二乙基氨基) 丙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因及其可供药用的酸加成盐。

8. 制备具有下式结构的新型氨基链烷酰基- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因及其可供药用的酸加成盐的方法：



式中：

X代表氢或卤素原子，

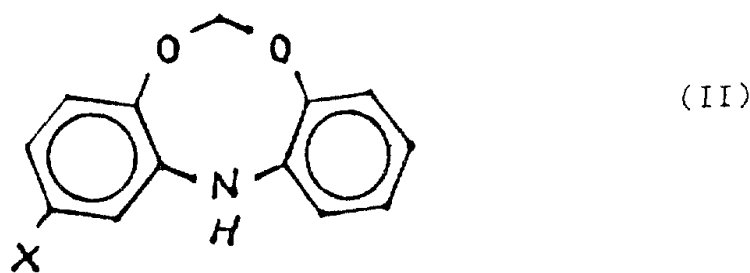
A代表一个价键或具有1—10个碳原子的直链或支链亚烷基，

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 彼此独立地代表氢原子、具有1—4个碳原子的链烷基或具有3—6个碳原子的环烷基，或者

$R_1$  和  $R_2$  与连接它们的氮原子一起并可以有选择地再与一个或多个氮、氧和/或硫原子一起形成一个可有选择地用含1—4个碳原子的烷基取代的5—6员杂环基，

该方法包括：

a) 将具有下式结构的二苯并[ d,g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因



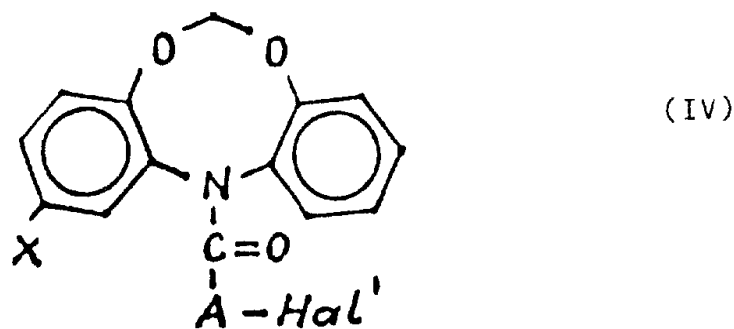
(式中 X 的定义与上面相同)

用下式的化合物酰化，



(式中 A 的定义与上面相同，Hal 和 Hal' 彼此独立地代表卤素原子)

再使得到的具有下式结构的烷酰基-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因



(式中 X、A 和 Hal' 的定义与上面相同)

与下式的胺反应



(式中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 的定义与上面相同) 或者

b) 将具有结构式( II )的二苯并[ d,g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因用下式的化合物酰化,



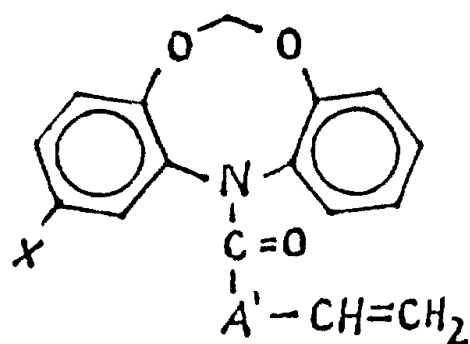
(式中 A、R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 的定义与上面相同, Hal 代表卤素原子) 或者

c) 将具有结构( II )的二苯并[ d,g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因用下式的化合物酰化,



(式中 Hal 代表卤素原子, A 代表一个价键或具有 1—8 个碳原子的直链或支链亚烷基)

并使得到的具有下式结构的化合物



(VII)

(式中 X 和 A 的定义与上而相同)

与结构式 (VIII) 的胺反应,

而且, 如果希望的话, 式 (I) 化合物可用治疗上适宜的无机或有机酸转换成酸加成盐, 或用碱使式 (I) 化合物从酸加成盐中游离出来。

9. 具有局部麻醉、安神- 镇定或抗帕金森氏病的作用的药物组合物, 其中含有治疗有效量的、权利要求 1 所述的化合物以及一种或多种治疗上适宜的载体。

新型氨基烷基-二苯并  
[ d,g ][ 1,3,6 ] 二氧杂  
氮杂辛因及其制备方法

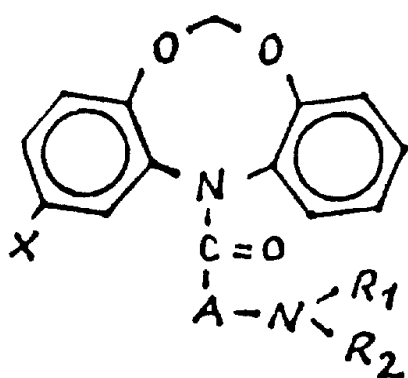
本发明是关于新型的氨基烷基-二苯并[ d,g ][ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因、它们的制备方法和含有这种有效物质的药物组合物。

这类新型化合物在局部麻醉、安神镇定和/或抗抑郁症、抗帕金森氏症方面具有药用价值，此外还有抗心律不齐和抗绞痛病的作用。

12-氨基烷基-12H-二苯并[ d,g ][ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因具有局部麻醉和抗帕金森氏症的功能，这在美国专利 No. 4,208,410 中做过叙述。

现在发现，上述已知化合物的药物活性通过用氨基烷基取代环氮上的氨基烷基可得到可观的改善。

本发明提供具有下式结果的新型化合物及其可供药用的酸加成盐：



(I)

式中：

X代表氢或卤素原子，

A代表一个价键或具有1—10个碳原子的直链或支链的亚烷基，

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 彼此独立地代表氢原子、具有1—4个碳原子的链烷基或具有3—6个碳原子的环烷基，或者

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与连接它们的氮原子一起并可以有选择地再与一个或多个氧、氮和/或硫原子一起形成一个可有选择地用含1—4个碳原子的烷基取代的5—6员杂环基。

在本说明书及权利要求书中，卤素指氟、氯、溴或碘原子。

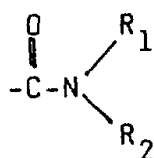
具有1—10个碳原子的直链或支链亚烷基例如有亚甲基、亚乙基、亚异丙基、亚正丙基、亚正丁基、亚异丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基或亚癸基。

具有1—4个碳原子的烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

具有3—6个碳原子的环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

5—6员杂环基最好是哌嗪、哌啶、吡咯烷或吗啉基。该杂环基可以被具有1—4个碳原子的烷基取代，最好是被甲基取代。

如果 A 代表一个共价键，下式基团就直接连接在环氮原子上。



式(I)化合物可形成可作药用的酸加成盐。成盐用的适宜无机或有机酸例如有：盐酸、溴氢酸、硫酸、醋酸、富马酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、乙磺酸、柠檬酸等。



式( I) 化合物可以包含一个或多个手性碳原子, 这取决于 A 代表的内容。在这种情况下, 可能存在旋光异构体。本发明涉及到这些旋光异构体和所有它们的混合物。

在本发明优选的一些式( I) 化合物及其可供药用的酸加成盐中:

X 代表氢或卤素原子,

A 代表一个价键或具有 1—3 个碳原子的亚烷基,

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 彼此独立地代表氢原子、具有 1—3 个碳原子的烷基或具有 3—6 个碳原子的环烷基, 或者

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与连接它们的氮原子一起并可以有选择地再与一个氧原子形成一个 4-甲基哌嗪基、2-甲基哌啶基、吡咯烷基或吗啉基。

特别优选的式( I) 化合物是以下化合物及其可供药用的酸加成盐

12H-12-[ (4- 甲基哌嗪基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因,

12H-2- 氯-12-[ (4- 甲基哌嗪基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因,

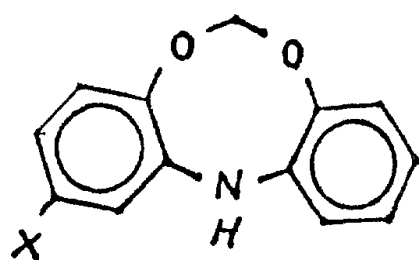
(±) - 12H-2- 氯-12-[ (2- 甲基哌啶基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因,

12H-12-二乙基氨基甲酰基-2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因,

12H-2- 氯-12-[ 3-( 二乙基氨基) 丙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因。

式( I) 化合物的制备方法如下:

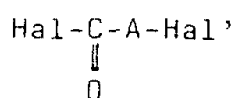
a) 将下式的二苯并[ d,g ] [ 1,3,6] 二氧杂氮杂辛因



(II)

(式中 X 的定义同上)

用下式化合物酰化,

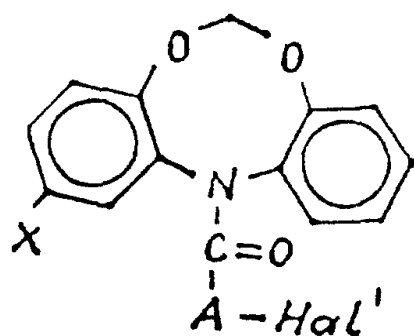


(III)

(式中 A 的定义同上, Hal 和 Hal' 彼此独立地代表一个卤素原子)

并使得到的下式的酰基-二苯并[ d, g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛

因:



(IV)

(式中 X、A 和 Hal 和 Hal' 的定义同上)

与下式的胺反应:



(式中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 的定义同上), 或者

b) 将式(II)的二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因用下式的化合物酰化:



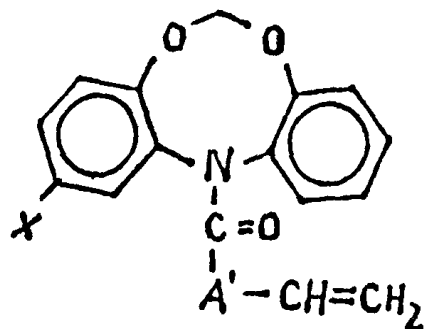
(式中 A、R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 的定义同上, Hal 代表一个卤素原子, ) 或者

c) 将式(II)的二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因用下式的化合物酰化,



(式中 Hal 代表卤素原子, A' 代表一个价键或具有 1—8 个碳原子的直链或支链亚烷基)

并使得到的下式化合物:



(VII)

(式中 X 和 A' 的定义同上, )

与结构式 (VIII) 中的胺反应,

而且, 如果希望的话, 式 (I) 化合物可用治疗上适宜的无机酸或有机酸转变成酸加成盐, 或用碱使或 (I) 化合物从酸加成盐中游离出来。

在式 (III)、(IV)、(V) 和 (VI) 的化合物中, 卤素最好是氯或溴。

式 (II) 的二苯并 [d,g] [1,3,6] 二氧杂氮杂辛因被用作制备本发明化合物的起始化合物, 它们的制备方法请查阅美国专利 No. 4,208,410

具有结构式 (III)、(V)、(VI) 和 (VIII) 的化合物是已知的、可从市场上买到的试剂, 或是可用已知方法制得的试剂。

本发明的过程 a) 中, 式 (II) 化合物的酰化是在非极性碱偶极非质子溶剂中, 在有或没有酸结合剂存在的条件下进行的, 上述溶剂最好选用苯、甲苯、二甲苯和二甲基甲酰胺。在此过程中使用相对于式 (II) 的二苯并 [d,g] [1,3,6] 二氧杂氮杂辛因的量来说是等当量或过量的式 (III) 的酰化试剂。

式 (II) 化合物的酰化最好在甲苯中, 通常在 60—110 °C 的温度下, 在使用过量 2—3 倍的式 (III) 化合物的条件下进行。

使酰化反应中生成的式 (IV) 的末位- 卤素- 烷酰基- 二苯并

[ d,g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因与结构式( VIII ) 的胺在极性、非极性或偶极溶剂中反应。上述溶剂最好是苯、甲苯、二甲苯、异丙醇或二甲基甲酰胺。式( VIII ) 的胺可以等当量或过量使用。过量的结构式( VIII ) 的胺可以与反应中生成的卤化氢结合。为此目的也可以使用其它常用的酸结合剂。

在酰化和胺化反应中使用的酸结合剂可以是适当的无机碱，如：碳酸钠、碳酸钾等，或适当的有机碱，如：叔胺，例如三乙胺、N, N- 二异丙基- N- 乙基胺、吡啶等。

最好使式( IV ) 的化合物在苯中与过量的式( VIII ) 的胺反应。

本发明的过程a) 可以从式( II ) 的化合物的金属盐开始。在这种情况下，式( II ) 的化合物与例如氢化钠或氨基钠在偶极非质子溶剂中反应( 较适合的溶剂是二甲基甲酰胺 )，得到其相应的钠盐，然后，通常是在0—40℃ 将后者酰化。当然，在此酰化过程中，无需再加酸结合剂。

在本发明的过程b) 中，式( II ) 的化合物可用式( V ) 的化合物以类似方式通常在0—140℃ 酰化。

最好先制备式( II ) 化合物的碱金属盐，然后在0—50℃，使此盐与过量的式( V ) 化合物反应。

在本发明的过程c) 中，结构式( II ) 和( VI ) 的化合物之间的反应是在非极性有机溶剂，如苯、甲苯或二甲苯中进行；反应温度通常控制在50—140℃。得到的式( VII ) 化合物与式( VIII ) 的胺在常压或高压下反应，对于这步反应，所用溶剂应是非极性有机溶剂或是过量的式( VIII ) 的胺。

在式( I ) 化合物具有一个或多个手性碳原子的情况下，对映体可以通过拆分外消旋化合物得到分离。为达此目的，可以使含有一个碱性氮原子的外消旋化合物与一个旋光性有机酸反应，得到一对非对映异构体的盐，然后将其分离，再使各对映体游离出来。实际上，所有用于拆分的羧酸，如旋光性的酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、乳酸、苯基乳酸、扁桃酸

等，还有旋光性的磺酸，象10-樟脑磺酸等，都可作为旋光性有机酸使用。

含有手性碳原子的新型氨基烷酰基-二苯并[*d,g*][1,3,6]二氧杂氮杂辛因的对映体，还可以通过用式(Ⅲ)、(Ⅴ)或(Ⅵ)的旋光性试剂将式(Ⅱ)化合物酰化而制得。

以下筛选试验表明，式(Ⅰ)化合物具有药用价值。

### 对小白鼠的急性毒性

用雌雄两种性别的CFLP系小白鼠，每组10只，体重18~22克，试验了上述化合物的急性毒性。按20毫克/公斤体种的剂量经口给予试验化合物。给药后将动物放入铺有锯末的塑料小鼠笼内，室温下观察7天。动物可自由饮用自来水和标准小鼠饲料。按Litchfield和Wilcoxon介绍的方法计算半数致死量(LD<sub>50</sub>) [J. pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949)]。结果如表 I所示：

表 I

化合物 ( 实施例号 )	半数致死量, 口服, 毫克/ 公斤体重
1	2000
2	700
3	280
4	2000
5	2000
6	250
7	1000
8	450
9	900
10	900
11	2000
12	260
13	300
14	160
15	250
16	250
17	650
18	250
19	370
20	220
21	300

## 局部麻醉作用

试验采用 Truant d' Amato 的方法 [ Acta Chir. Scand., 116, 351 (1958) ]。将 0.2ml 浓度为 0.25% 或 0.50% 的试验化合物溶液从坐骨神经周围注射到动物的股(骨) (femur) 中央。以观察到后肢肌肉运动消失做为麻醉指征。实验动物为小鼠。记录作用持续时间, 并从剂量—作用曲线中找出有效率为 50% 时的浓度 (EC<sub>50</sub>)。试验中以利多卡因 (2-二乙基氨基-2',6'-乙酸基-二甲代苯酰胺) 做为的对照物。所得结果列于表 II。

表 II

化合物 ( 实施例号 )	半数有效剂量 ( % )	在以下两种浓度时的 作用持续时间:	
		0.25%	0.50%
4	0.21	55.8	97.7
8	0.25	51.1	98.8
12	0.15	54.1	107.3
13	0.14	122.1	217.3
14	0.19	83.2	160.0
15	0.16	52.4	113.8
16	0.25	80.0	114.6
18	0.10	85.7	146.4
19	0.22	43.7	73.8
20	0.11	53.5	67.8
21	0.08	93.1	93.1
利多卡因	0.17	23.9	40.1



由表Ⅱ可见，大多数试验化合物在其剂量比利多卡因低时也有效。在以上两种浓度下，本发明的所有化合物的作用持续时间均比利多卡因长得多。

### 环己烯巴比妥诱导小鼠睡眠试验

每组6只小鼠经口给予试验化合物。一小时后静脉注射环己烯巴比妥[5-(1-环己烯基)-1,5-二甲基巴比土酸]（剂量为40mg/kg体重）。对照组小鼠仅用环己烯巴比妥处理以诱发睡眠。记录睡眠时间。如果某只试验动物睡眠时间超过对照组平均值2.5倍，则认为有阳性反应。由阳性反应的动物数，可计算其半数有效剂量（ $ED_{50}$ ）再由 $LD_{50}$ 和 $ED_{50}$ 可定出每个试验化合物的治疗指数。试验中，以安宁（2-甲基-2-丙基丙二醇-1,3-二氨基甲酸酯）和利眠宁[7-氯-2-甲氨基-5-苯基-3H-1,4-苯并二氮杂革-4-氧化物]做为对照。结果如表Ⅲ所示。

表 Ⅲ

化合物(实施例号)	$ED_{50}$ 毫克/公斤	治疗指数 ( $LD_{50}/ED_{50}$ )
1	21	95.2
3	25	31.2
4	8.5	235.0
6	15.0	16.7
12	30.0	8.7
15	9.8	25.5
19	15.0	24.7
安宁( $LD_{50} = 1100\text{mg/kg}$ 体重)	260.0	4.2
利眠宁( $LD_{50} = 620\text{mg/kg}$ 体重)	10.0	62.0

从表Ⅲ数据可见，最有效的新化合物（即实施例4中制备的化合物），其治疗指数比利眠宁高一个数量级。同时，本实施例制备的化合物均比用做对照物的安宁有效。

### 对丁苯喹啉所致小鼠眼下垂的拮抗作用

试验按 Hoffmeister 等人所使用的适用于小鼠的方法进行 [Arzneimittelforschung, 19, 846—858 (1969)]。每组10只小鼠经口给予不同剂量的试验化合物。对照组仅用相应的载体处理。如实施例1中所述注射50毫克/公斤体重的丁苯喹啉(3-异丁基-9,10-二氢喹啉-2,3,4,6,7-六氢苯并[*a*]喹啉-2-酮，分别于3, 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640, 1280毫克/公斤体重以蒸馏水为溶剂。每隔15分钟给药一次，共给药10次。给药10次后小鼠眼下垂的程度按下列方法测定：将小鼠置于暗处，用特制的量尺测定小鼠眼下垂的程度。将测定结果与对照剂比较，求出拮抗百分率。拮抗百分率按下式计算： $\frac{\text{对照剂眼下垂程度} - \text{试验化合物眼下垂程度}}{\text{对照剂眼下垂程度}} \times 100$ 。试验结果如表所示。

表 3 拮抗丁苯喹啉所致小鼠眼下垂的作用

化合物(实施例号)	拮抗百分率 (眼下垂程度)	拮抗百分率 (眼下垂程度)
2	13.0	51.9
11	23.0	36.9
20	13.5	13.6
阿米替林制剂	12.0	18.7

一般而言，本发明的化合物的治疗指数均大于对照物阿米替林制剂。

### 对尼古丁所致小鼠死亡的抑制作用

以小白鼠做为试验对象，采用 Stone 的方法 [ Arch , Int Pharm acodyn, 177 , 419 ( 1958 ) ] 进行试验。经口给予动物试验化合物，1 小时后，静脉注射尼古丁 ( 剂量 1.4 毫克 / 公斤 )。观察并记录动物一小时出现的痉挛和死亡情况，计算每种新试验化合物及对照物三己芬迪 (  $\alpha$  - 环己基 -  $\alpha$  - 苯基哌啶丙醇盐酸盐 ) 的  $ED_{50}$  值和治疗指数，结果列于表 V。

表 V

化合物 ( 实施例号 )	$ED_{50}$ (毫克 / 公斤)	治疗指数 ( $LD_{50} / ED_{50}$ )
1	72	27.8
3	7	111.0
4	35	57.0
5	13	154.0
6	5	50.0
7	15	66.7
8	15	30.0
9	17	52.9
10	21	42.9
三己芬迪	20	18.25

### 对震颤素所致小鼠震颤的抑制作用

试验采用 Everett 的方法[ Science, 124, 79(1956) ]。腹腔注射震颤素[ 1,1'-(1,4-亚丁炔基)-二吡咯烷 ]，剂量为20毫克/公斤，以诱发震颤。在注射震颤素前一小时，经口给予动物试验化合物。注射震颤素45分钟后，评价动物出现的震颤情况。结果列于表 VI：

表 IV

化合物( 实施例号)	ED <sub>50</sub> (毫克/ 公斤)	治疗指数 ( LD <sub>50</sub> / ED <sub>50</sub> )
1	16.0	125.0
3	15.0	52.0
4	42.0	47.6
7	37.5	26.7
13	4.0	75.0
14	8.1	19.8
三己芬迪	15.0	24.3

鉴于抑制尼古丁致死和抑制震颤是物质抗帕金森活性的特征，由表 V 和 VI 可以看出；无论从绝对剂量，还是从治疗指数来考虑，均证明本发明化合物的抗帕金森活性强于用来做对照的已知化合物。

### 抗大鼠心律失常作用

根据Marmo等改良的方法[ *Arzneim.-Forsch.*, 20, 12(1970) ], 用乌头硷对体重为160 ~ 200 克的大鼠诱发心律失常, 尔后检查新化合物对心律失常的影响。腹腔注射1.2 克/ 公斤剂量的乙基乌拉坦麻醉动物。静脉注射75微克/ 公斤剂量的乌头硷。用乌头硷处理前30分钟, 经口给予动物试验化合物。观察到的抑制作用以百分数的形式列于表VII。试验中, 用利多卡因和奎尼丁作为对照。

表 VII

化合物( 实施例号)	剂量( 毫克/ 公斤)	抑制率( % )
3	4	45.5
15	4	54.2
21	4	62.9
利多卡因	4	23.4
奎尼丁	4	27.3

由表VII可见, 本发明化合物的抗心律失常作用强于用做对照的已知化合物。

## 抗大鼠心绞痛作用

根据 Nischults 的方法 [ *Arzneim.-Forsch.*, 5, 680, (1955) ] , (用氯醛糖乌拉坦) 麻醉体重 180—220 克的雄性大鼠, 以测定各化合物对上述麻醉大鼠的抗心绞痛作用, 静脉注射剂量为 4 国际单位/公斤的 glanduitrine (一种垂体后叶提取物), 造成实验性冠状动脉功能不全。测量对照组和处理组动物注射 glanduitrine 前后心电图 T 波的高度, 计算试验化合物的抑制率。试验中, 以异戊二烯基胺 [ 3,3-二苯丙基-1-甲基苯胺乳酸盐 ] 做为对照。

表 VIII

化合物 ( 实施例号 )	剂量 ( 毫克 / 公斤 )	抑制率 ( % )
15	2	58.4
21	3	83.6
异戊二烯基胺	2	41.3

根据以上药理试验的结果, 可以作出以下结论: 式 ( I ) 的新化合物或其可供药用的酸加成盐可用做药物组合物中的有效成份。本发明的药物组合物含有治疗有效剂量的式 ( I ) 化合物或其酸加成盐和一种或多常用添加剂。

本发明的药物组合物特别具有局部麻醉—安神—镇定或和帕金森氏病

作用；其制备方法是先将式( I ) 化合物或其酸加成盐与一种或多种治疗上适宜的添加剂，例如载体相混合，再将该混合物以一种已知的方式转变成药物组合物。至于添加剂和制药方法可参阅例如：Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, Mack Publishing Company, Easton, U S A, 1980。

一般来说，本发明的药物组合物适合于口服或非肠道使用及局部治疗，它可以是固体或液体状的。

固体的药物组合物可以是粉末、胶囊、药片、糖衣药丸等，其中可含有以下添加剂：粘合剂，如：明胶、山梨醇、聚乙烯基吡咯烷酮等；填充剂，如：乳糖、葡萄糖、淀粉、磷酸钙等；制片剂用的辅助性物质，如：硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、硅石等；湿润剂，如：十二烷基硫酸钠等。

用于口服的液体药物组合物的添加剂最好是悬浮剂，如：山梨醇、糖溶液、明胶、羧甲基纤维素等；乳化剂，如：脱水山梨醇单油酸酯等；溶剂，如：油、甘油脂、丙二醇、乙醇等；防腐剂，如：对羟基苯甲酸甲酯等。

适合于非肠道使用的药物组合物一般由无菌溶液构成。

本发明的药物组合物一般来说含有0.1—95.0%的有效物质。一般的成年病人的用药量是每天摄入0.1—20毫克式( I ) 化合物或其可供药用的酸加成盐。实际用药量决定于许多因素，如待治疗者的症状、采用的治疗方法等。

本发明用下面的实施例进一步阐明。

#### 实施例1

12H-12-[ (4- 甲基哌嗪基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] - [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因马来酸氢盐。

A) 将30.0克( 0.141mol ) 12H-12-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂

氮杂辛因(熔点: 189 —191 °C)、150 毫升无水甲苯和19.5克(0.173mol) 氯乙酰氯的混合物加热回流两小时。然后加入19.5克(0.173mol) 氯乙酰氯, 继续回流反应混合物4 小时。将反应混合物冷却到25°C, 在搅拌下倒入碎冰中。搅拌一小时后, 滤出固体, 用水洗涤, 再用异丙醇重结晶。

结果得到35.6克(87.3%) 的12H-12-(2- 氯乙酰)-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因, 熔点: 151 —153 °C。

元素分析  $C_{15}H_{12}ClCO_3$  (289.7) :

理论值: C62.19% , H4.18% , Cl 12.24% , N4.83% ;

实验值: C62.57% , H4.12% , Cl 12.23% , N4.77% 。

B) 将12.0克(0.041mol) 12H-12-(2- 氯乙酰)-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因、130 毫升无水苯和27.6克(0.276mol) 4-甲基哌嗪的混合物加热回流6 小时。然后冷却到25°C, 滤出析出的盐。有机滤液用水洗后, 用无水硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂, 剩余物用异丙醇结晶。产物再用异丙醇重结晶。

结果得到9.7 克(66.4%) 的12H-12-[(4-甲基哌嗪基) - 乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 160 —162 °C。

元素分析  $C_{20}H_{23}N_3O_3$  (353.425):

理论值: C67.97% , H6.56% , N11.89% ;

实验值: C68.14% , H7.02% , N11.78% 。

C) 将由5.6 克(0.048mol) 马来酸溶于30毫升异丙醇制得的溶液, 在20°C下, 加到搅拌下的、由8.4 克(0.024mol) 12H-12-[(4-甲基哌嗪基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因, 溶于100 毫升异丙醇形成的溶液中。搅拌反应混合物两小时后, 冷却到0 °C, 继续搅拌一小时, 滤出产物, 用异丙醇洗涤, 再用甲醇重结晶。

结果得到10.5克(74.7%) 标题化合物。熔点: 179 —183 °C。



元素分析  $C_{28}H_{31}N_3O_{11}$  ( 585 . 572 ) :

理论值: C57.43 % H5.34% N7.18% ;

实验值: C57.38 % H5.31% N7.06% 。

## 实施例2

12H-12-[ ( N- 环己基- N- 甲氨基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ]  
[ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因马来酸盐

A) 将13.0克( 0.045mol ) 12H-12-氯乙酰- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因、150 毫升无水苯和32.2克( 0.28 mol N- 环己基- N- 甲基胺的混合物加热回流8 小时。产物按实施例1 的 B) 中所叙述的方法分离, 用异丙醇重结晶, 得到13.9克( 84.2% ) 的12H-12-[ ( N- 环己基- N- 甲氨基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 103 —105 °C。

元素分析  $C_{22}H_{26}N_2O_3$  ( 366 . 463 ) :

理论值: C72.11 % H7.15% N7.64% ;

实验值: C72.17 % H7.18% N7.60% 。

B) 使12.8克( 0.035mol ) 12H-12-[ ( N- 环己基- N- 甲氨基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因与4.2 克( 0.036mol ) 马来酸按实施例1 , C) 中所述条件反应。用异丙醇重结晶后, 得到14.9 克( 88.2% ) 的标题化合物。熔点: 148 —150 °C。

元素分析  $C_{26}H_{30}N_2O_7$  ( 482 . 536 ) :

理论值: C64.72 % H6.27% N5.81% ;

实验值: C64.58 % H6.34% N5.67% 。

### 实施例3

12H-12-[2-(异丙氨基)-乙酰基]-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因盐酸盐

A) 将24.8克(0.10 mol) 12H-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因(熔点: 182—184 °C)、300 毫升无水甲苯和23.0克(0.20 mol) 2-氯乙酰氯的混合物加热回流四小时。然后把混合物冷却到25°C, 减压除去溶剂, 剩余物中加苯并摩擦引发结晶, 产物用异丙醇重结晶, 得到23.1克(71.3%) 的12H-12-氯乙酰-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因, 熔点: 149—151 °C。

元素分析  $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2$  (324.2) :

理论值: C 55.57% H 3.42% Cl 21.87% N 9.14%

实验值: C 55.48% H 3.63% Cl 21.95% N 9.14%

B) 将15.0克(0.046 mol) 在实施例3.A) 中制得的12H-12-氯乙酰-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因溶于180 毫升无水苯和17.7克(0.30 mol) 异丙胺的混合物中, 加热回流四小时, 减压除去有机溶剂, 剩余物与100 毫升乙醇混合, 用稀盐酸调节pH至4, 有机层, 用无水硫酸镁干燥, 冷却到0 °C, 用乙醚萃取, 用稀盐酸调节pH至4, 乙醚处理, 直到 pH 值为4, 滤出晶体, 用稀盐酸调节pH至4, 乙醚处理, 该过程重复两次; 产物用乙醇重结晶, 得到10.5克(70.0%) 的标题化合物。熔点: 235—237 °C。

元素分析  $C_{18}H_{17}Cl_2N_2O_2$  (358.8) :

理论值: C 56.41% H 4.77% Cl 11.62% N 7.20%  
Cl 9.25% ;

实验值: C 56.15% H 4.60% Cl 11.65% N 7.16%  
Cl 9.08%

#### 实施例4

12H-12-[ (4- 甲基哌嗪基)-乙酰基] -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1, 3,6]二氧杂氮杂辛因马来酸氢盐

A) 将49.0克( 0.129mol ) 12H-12-氯乙酰-2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因、80.0克( 0.80mol )4-甲基哌嗪和410 毫升无水苯的混合物加热回流4 小时，然后减压下除去有机溶剂和过量的4-甲基哌嗪。将150 毫升苯和10毫升水加入到剩余物中，混合物搅拌30分钟，分出有机层，用水( 每次80毫升) 洗三遍。将由45.0克( 0.30mol )酒石酸与150 毫升水制得的溶液加入到该有机溶液中，混合物搅拌一小时，分离各相。于水相中加入150 毫升苯，搅拌混合物并用25% 的氨水处理，直到 pH值为9 —10。继续搅拌一小时，然后分出有机相，用无水硫酸镁干燥，减压下除去溶剂。剩余物与苯一起搅拌以引发结晶。滤出晶体，将其悬浮在苯中，再次滤出。产物用异丙醇重结晶，得到38.0克( 76.0% ) 的12H-12-[ ( 4-甲基哌嗪一基)-乙酰基] - 2-氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点：124 —127 °C。

元素分析  $C_{20}H_{22}Cl N_3O_3$  ( 387. 870):

理论值： C61.93 % H5.72% Cl 9.14% N10.83 % ；

实验值： C62.18 % H5.93% Cl 9.18% N10.61 % 。

B) 使34.1克( 0.088mol ) 12H-12-[ ( 4-甲基哌嗪一基)-乙酰基] - 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因与20.4克( 0.176mol ) 马来酸按实施例1, C) 中所述条件反应，得到酸加成盐。用甲醇重结晶后，得到44.2克( 81% ) 标题化合物。熔点：188 —190 °C。

元素分析  $C_{28}H_{30}Cl N_3O_{11}$  ( 620. 014):

理论值: C54.24 % H4.88% Cl 5.72% N6.78% ;

实验值: C54.18 % H5.12% Cl 5.70% N6.62% 。

### 实施例5

12H-12-[ ( N- 环己基- N- 甲氨基)-乙酰基] -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因马来酸盐

A) 将35.0克( 0.108mol ) 12H-12-氯乙酰-2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因、350 毫升无水苯和2 ×76.9克( 2 ×0.678mol ) N- 环己基- N- 甲基胺的混合物加热回流共12小时。产物按实施例4, A) 中所述方法分离。使粗产物结晶, 然后用石油醚重结晶, 得到32.1克( 79.8 % ) 12H-12-[ ( N- 环己基- N- 甲氨基)-乙酰基] -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 93—95℃。

元素分析  $C_{22}H_{25}Cl N_2O_3$  ( 400. 909):

理论值: C65.91 % H6.29% Cl 8.84% N6.99% ;

实验值: C65.60 % H7.00% Cl 8.89% N6.61% 。

B) 使30.0克( 0.075mol ) 12H-12-[ ( N- 环己基- N- 甲氨基)-乙酰基] -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因与8.7 克( 0.075mol ) 马来酸按实施例1, C) 中所述条件反应。产物用甲醇重结晶, 得到34.8克( 89.7% ) 标题化合物。熔点: 191 —193 °C。

元素分析  $C_{26}H_{29}Cl N_2O_7$  ( 516. 980):

理论值: C60.41 % H5.65% Cl 6.86% N5.42% ;

实验值: C61.23 % H5.92% Cl 6.79% N5.30% 。

## 实施例6

12H-12-(二乙氨基-乙酰基)-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因盐酸盐

A) 将32.4克(0.10 mol) 12H-12-氯乙酰-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因、2 × 36.5克(2 × 0.5mol) 二乙胺和250 毫升无水苯的混合物加热回流共6 小时。产物按实施例4, A) 中所述方法分离。使得到的黄棕色粘性液体状粗产物结晶, 然后用正己烷重结晶, 得到28.5克(78.9%) 12H-12-(二乙氨基-乙酰基)-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 75—80°C。

元素分析  $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$  (360.844):

理论值: C63.24% H5.87% Cl 9.83% N7.76% ;

实验值: C63.96% H5.32% Cl 9.85% N7.50% 。

B) 使在实施例6, A) 中制得的19.0克(0.053mol) 二氧杂氮杂辛因用含有20% 氯化氢的异丙醇处理, 得到相应的酸加成盐。用异丙醇重结晶后得到17.5克(82.9%) 标题化合物。熔点: 198—201 °C。

元素分析  $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$  (397.302):

理论值: C57.44% H5.58% Cl 17.85% N7.05%  
Cl<sup>-</sup> 8.92% ;

实验值: C57.56% H5.84% Cl 17.50% N7.06%  
Cl<sup>-</sup> 8.88% 。

## 实施例7

(±) 12H-12-[(2-甲基哌啶基)-乙酰基]-2-氯-二苯并[d,

## g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因盐酸盐

A) 将32.4克( 0.10 mol ) 12H-12-氯乙酰-2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因、39.7克( 0.40 mol ) 2- 甲基哌啶和250 毫升无水苯的混合物加热回流4 小时。反应产物按实施例4, A) 中所述方法分离。将粗产物结晶, 然后用异丙醇重结晶, 得到30.8克( 79.6% ) ( ± ) 12H-12-[ ( 2-甲基哌啶基) - 乙酰基] -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因。熔点: 90—92°C。

元素分析  $C_{21}H_{23}Cl N_2O_3$  ( 486 . 882 ):

理论值: C 65.20 % H 5.99% Cl 9.16% N 7.24%

实验值: C 65.01 % H 6.33% Cl 9.15% N 7.08% 。

B) 将A) 中得到的碱9.6 克( 0.0248 mol ) 按实施例3, B) 中所述方法, 用被氯化氢饱和的乙醚处理, 得到10.3克( 98% ) 标题化合物。熔点: 146 —154 °C ( 分解)

元素分析  $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_3$  ( 423 . 342 ):

理论值: C 59.58 % H 5.71% Cl 16.75 % N 6.62%

Cl<sup>-</sup> 8.38% ;

实验值: C 58.45 % H 6.11% Cl 16.92 % N 6.65%

Cl<sup>-</sup> 8.47% 。

## 实施例8

12H-12-吡咯烷基乙酰基-2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6 ] 二氧杂氮杂辛因马来酸盐

A) 将22.0克(0.068mol) 12H-12-氯乙酰-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因、24.2克吡咯烷和250毫升苯的混合物加热回流三小时。反应产物按实施例4, A)中所述方法分离。使粗产物结晶,然后用石油醚重结晶,得到19.8克(81.1%) 12H-12-吡咯烷基乙酰基-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 80—83℃。

元素分析  $C_{19}H_{19}ClN_2O_3$  (358 · 827):

理论值: C63.60% H5.34% Cl 9.88% N7.81% ;

实验值: C63.11% H4.82% Cl 9.80% N7.71% 。

B) 使14.0克(0.039mol) 12H-12-吡咯烷基乙酰基-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因与4.6克(0.04mol)的马来酸按实施例1, C)中所述条件反应。生成的酸加成盐用乙醇重结晶,得到15.8克(85.5%) 标题化合物。熔点: 187—192℃。

元素分析  $C_{23}H_{23}ClN_2O_7$  (474 · 899):

理论值: C58.17% H4.88% Cl 7.47% N5.90% ;

实验值: C58.48% H4.50% Cl 7.47% N5.93% 。

## 实施例9

12H-12-吗啉基乙酰基-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因马来酸盐

A) 将含有25.0克(0.077mol) 12H-12-氯乙酰-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因、30.4克(0.35mol)吗啉和250毫升无水苯的混合物加热回流三小时。反应产物按实施例4, A)中所述方法分离。粗产品用己烷结晶,然后用异丙醇重结晶。得到24.9克(86.2%)的12H-1

2-吗啉基乙酰基-2-氯-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因, 熔点: 123 —125 °C。

元素分析  $C_{19}H_{19}ClN_2O_4$  ( 374 · 827):

理论值: C60.88 % H5.11% Cl 9.46% N7.47% ;

实验值: C59.70 % H5.70% Cl 9.52% N7.21% 。

B) 将20.0克( 0.053mol ) 12H-12-吗啉基乙酰基-2-氯-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因按实施例1, C) 中所述方法用马来酸处理, 得到相应的马来酸盐。该盐用乙醇重结晶, 得到20.2克( 77.7% ) 标题化合物。熔点: 197 —199 °C。

元素分析  $C_{23}H_{23}ClN_2O_8$  ( 490 · 898):

理论值: C56.28 % H4.72% Cl 7.22% N5.71% ;

实验值: C56.71 % H4.88% Cl 7.23% N5.72% 。

### 实施例10

12H-12-[ 2-环丙氨基)-乙酰基] -2-氯-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因马来酸盐

A) 将25.0克( 0.077mol ) 12H-12-氯乙酰-2-氯-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因、2 × 8.6 克( 2 × 0.15mol ) 环丙胺和200 毫升无水苯的混合物加热回流11小时。反应产物按实施例4, A) 中所述方法分离。使粗产物结晶, 然后用石油醚重结晶, 得到18.3克( 69.1% ) 12H-12-[ 2-环丙氨基)-乙酰基] -2-氯-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 80—85°C。

元素分析  $C_{18}H_{17}ClN_2O_3$  ( 344 · 800):



理论值： C62.70 %    H4.97%    Cl 10.28 %    N8.12% ；

实验值： C63.02 %    H4.60%    Cl 10.35 %    N8.01% 。

B) 将11.4克( 0.033mol) 上面 A) 中得到的碱按实施例1, C) 用3.9 克( 0.034mol) 的马来酸处理, 得到相应的马来酸盐, 用乙醇重结晶, 得到11.9克( 78.3% ) 标题化合物。熔点: 176 —181 °C。

元素分析  $C_{22}H_{21}ClN_2O_7$  ( 460 · 872):

理论值： C57.34 %    H4.59%    Cl 7.69%    N6.08% ；

实验值： C57.70 %    H5.00%    Cl 7.91%    N6.15% 。

### 实施例11

12H-12-二乙基氨基甲酰基-2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因

将4.8 克( 0.10 mol) 的氢化钠于矿物油中的50% 分散体在25°C和搅拌下加到100 毫升二甲基甲酰胺中。在25°C恒温下, 将24.8克( 0.10mol) 12H-2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因加到该混合物中。将反应混合物加热到40°C并在40°C搅拌一小时, 再令其冷却至20°C。向混合物中加入20.3克( 0.15mol) N, N- 二乙基氨基甲酰氯, 然后在40°C, 将该反应混合物搅拌16小时, 将混合物冷却到0 °C后, 加入120 毫升水。分出生成的粘性油, 将其溶解在150 毫升苯中, 用水( 每次80毫升) 洗三次。有机溶液用无水硫酸镁干燥, 减压下除去溶剂, 剩余物用石油醚处理引发结晶。粗产物用异丙醇重结晶。得到22.9克( 66.0% ) 标题化合物。熔点: 93—95°C。

元素分析  $C_{18}H_{17}ClN_2O_3$  ( 346 · 823):

理论值： C62.34 %    H5.52%    Cl 10.22 %    N8.08% ；

实验值： C62.83 %    H5.45%    Cl 10.48 %    N8.00% 。

### 实施例12

12H-12-[3-(4-甲基哌嗪基)-丙酰基]-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因马来酸氢盐

A) 将24.8克(0.10 mol) 12H-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因、150 毫升无水苯和25.4克(0.20mol) 3-氯丙酰氯的混合物加热回流5 小时。减压除去溶剂，剩余物溶于150 毫升苯里，所得溶液倒入碎冰中。将此混合物搅拌一小时，分出有机相，用4 ×100 毫升5 % 碳酸氢钠水溶液洗涤，接着再用100 毫升水洗。有机相用无水硫酸镁干燥，减压下除去溶剂，剩余物用异丙醇结晶。所得粗产物用异丙醇重结晶，得到26.7克(79.0%) 12H-12-(3-氯丙酰基)-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点：76—81℃。

元素分析  $C_{16}H_{13}Cl_2NO_3$  (338 · 193):

理论值： C56.82 %    H3.87%    Cl 20.97 %    N4.14% ；

实验值： C56.41 %    H3.30%    Cl 21.35 %    N4.04% 。

B) 将33.8克(0.10 mol) 12H-12-(3-氯丙酰基)-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因、60.0克(0.60mol) 4-甲基哌嗪和250 毫升无水苯的混合物加热回流5 小时。反应产物按实施例4, A) 所述方法分离，得到30.0克棕色粘性液体状粗产品：12H-12-[3-(4-甲基哌嗪基)-丙酰基]-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因。

C) 使30.0克上面B)中制得的粗碱与18.6克(0.16mol)的马来酸按实施例1, C)中所述条件反应, 得到相应的盐, 然后用甲醇重结晶。结果得到24.6克(67.0%)标题化合物。熔点: 185—187℃。

元素分析  $C_{29}H_{32}ClN_3O_{11}$  (634·041):

理论值: C54.94% H5.09% Cl 5.59% N6.63% ;

实验值: C54.74% H5.46% Cl 5.56% N6.52% 。

### 实施例13

12H-12-[3-(二乙基氨基)-丙酰基]-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因

A) 将33.8克(0.10 mol) 12H-12-(3-氯丙酰基)-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因、 $2 \times 29.2$ 克( $2 \times 0.40$ mol)二乙胺及250毫升无水苯的混合物加热回流共六小时。反应的实施和反应产物的分离按实施例4, A)中所述方法进行。使粗产物结晶。然后用正己烷重结晶, 得到30.9克(82.5%) 12H-12-[3-(二乙基氨基)-丙酰基]-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 68—72℃。

元素分析  $C_{20}H_{23}ClN_2O_3$  (374·870):

理论值: C64.08% H6.18% Cl 9.40% N7.47% ;

实验值: C63.52% H6.61% Cl 9.59% N7.25% 。

B) 将18.7克(0.05 mol) 12H-12-[3-(二乙基氨基)-丙酰基]-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因溶于70毫升异丙醇中。溶液冷却到0℃后, 在搅拌下加入含有20%溶解态气体氯化氢的异丙醇, 直到pH为3。搅拌混合物一小时, 滤出晶体并用异丙醇重结晶, 得到17.9

克( 81.0% ) 标题化合物。熔点: 176 —182 °C。

元素分析  $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$  ( 441 . 329):

理论值: C58.40 % H5.88% Cl 17.24 % N6.81%  
Cl<sup>-</sup> 8.62% ;

实验值: C58.12 % H6.07% Cl 17.12 % N6.68%  
Cl<sup>-</sup> 8.66% 。

#### 实施例14

12H-12-[ 3-( 异丙氨基)-丙酰基] -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因

将30.0克( 0.089mol ) 12H-12-(3- 氯丙酰基)-2-氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因、2 ×21.0克( 2 ×0.356 mol)异丙胺和250 毫升无水苯的混合物加热回流共6 小时。下面反应的实施和反应产物的分离按实施例4, A) 中所述方法进行。得到28.5克12H-12-[ 3-( 异丙氨基)- 丙酰基] -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因, 为粘液状。

将此二氧杂氮杂辛因碱俺实施例3, B) 中所述方法转变成盐酸盐。用乙醇重结晶后, 得到25.8克( 73.0% ) 标题化合物。熔点: 240 —243 °C。

元素分析  $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3$  ( 397 . 301):

理论值: C57.44 % H5.58% Cl 17.85 % N7.05%  
Cl<sup>-</sup> 8.93% ;

实验值: C57.66 % H5.45% Cl 17.86 % N6.98%  
Cl<sup>-</sup> 8.92% 。

## 实施例15

12H-12-(3-吡咯烷基-丙酰基)-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因马来酸盐

A) 将25.0克(0.074mol) 12H-12-(3-氯丙酰基)-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因、21.3克(0.30mol) 吡咯烷和250毫升无水苯的混合物加热回流3小时。反应产物按实施例4, A)中所述方法分离, 粗产物用石油醚结晶, 再用同样溶剂重结晶, 得到21.8克(79.0%) 12H-12-(3-吡咯烷基-丙酰基)-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 115—118 °C。

元素分析  $C_{20}H_{21}ClN_2O_7$  (372.854):

理论值: C64.43% H5.68% Cl 9.51% N7.51% ;

实验值: C64.00% H5.12% Cl 9.61% N7.40% 。

B) 使20.0克(0.054mol) 上面A)中得到的碱与6.4克(0.055mol) 马来酸按实施例1, C)中所述条件反应, 得到相应的盐, 此盐用乙醇重结晶, 得到22.7克(85.9%) 标题化合物。熔点: 161—164 °C。

元素分析  $C_{24}H_{25}ClN_2O_7$  (488.926):

理论值: C58.96% H5.15% Cl 7.25% N5.73% ;

实验值: C59.52% H5.28% Cl 7.35% N5.79% 。

## 实施例16

12H-12-[3-(环丙氨基)-丙酰基]-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因

将25.0克(0.074mol) 12H-12-(3-氯丙酰基)-2-氯-二苯并[d, g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因、2×8.7克(2×0.16mol)环丙胺和250毫升无水苯的混合物加热回流共15小时。反应的实施和产物的分离按实施例4, A)所述方法进行。得到21.7克12H-12-[3-(环丙氨基)-丙酰基]-2-氯-二苯并[d, g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因, 为一种粘性液体。

上面得到的二氧杂氮杂辛因碱按实施例3, B)所述方法转换成盐酸盐。用乙醇重结晶后, 得到18.7克(64.0%)标题化合物。熔点: 196—204℃。

元素分析  $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_3$  (395.288):

理论值: C 57.73% H 5.10% Cl 17.94% N 7.09%  
Cl<sup>-</sup> 8.97% ;

实验值: C 58.34% H 5.38% Cl 18.18% N 7.10%  
Cl<sup>-</sup> 8.89% 。

### 实施例17

12H-12-(3-吗啉基丙酰基)-2-氯-二苯并[d, g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因

A) 将25.0克(0.074mol) 12H-12-(3-氯丙酰基)-2-氯-二苯并[d, g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因、30.4克(0.35mol)吗啉和250毫升无水苯的混合物加热回流5小时。反应产物按实施例4, A)中所述方法分离, 然后用正己烷结晶。粗产物用异丙醇重结晶。得到23.9克(83.0%) 12H-12-(3-吗啉基丙酰基)-2-氯-二苯并[d, g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 122—125℃。

元素分析  $C_{20}H_{21}ClN_2O_4$  (388.854):

理论值: C61.78 % H5.44% Cl 9.12% N7.20% ;

实验值: C60.98 % H5.93% Cl 9.21% N7.03% 。

B) 按实施例3, B) 所述方法将15.0克( 0.0386 mol ) 12H-12-(3-吗啉基丙酰基) -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因转换成盐酸盐。用乙醇重结晶后, 得到13.5克( 82.3% ) 标题化合物。熔点: 225 —229 °C。

元素分析  $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4$  ( 425 . 315):

理论值: C56.48 % H5.21% Cl 16.67 % N6.59%

Cl<sup>-</sup> 8.34% ;

实验值: C56.92 % H5.35% Cl 16.77 % N6.55%

Cl<sup>-</sup> 8.36% 。

### 实施例18

( ± ) - 12H-12-[ 2-( 4-甲基哌嗪基) - 丙酰基] -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因马来酸盐

A) 将123.9 克( 0.50 mol ) 12H-2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因、750 毫升无水甲苯和127.0 克( 1.00mol ) 2-氯丙酰氯的混合物加热回流3 小时。反应产物按实施例3, A) 所述方法分离。用异丙醇重结晶后, 得到131.1 克( 77.5% ) 的( ± ) - 12H-12-[ ( 2-氯丙酰基) -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 152 —155 °C。

元素分析  $C_{16}H_{13}Cl_2NO_3$  ( 338 . 201):

理论值: C56.82 % H3.87% Cl 20.97 % N4.14% ;

实验值: C56.32 % H3.99% Cl 21.20 % N4.10% 。

B) 将20.0克(0.059mol)上面A)中制得的氯丙酰基二氧杂氮杂辛因、2×25.1克(2×0.25mol)4-甲基哌嗪和200毫升无水苯的混合物加热回流共11小时。反应的实施和反应产物分离按实施例4,A)所述方法进行。粗产物用石油醚处理以引发结晶。晶体再用异丙醇重结晶,得到18.8克(79.2%)(±)-12H-12-[2-(4-甲基哌嗪基)-丙酰基]-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点:133—136℃。

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>Cl N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (401.896):

理论值: C62.76 % H6.02% Cl 8.82% N10.46% ;

实验值: C61.98 % H6.60% Cl 8.93% N10.20% 。

C) 按实施例1,C)所述方法使13.0克(0.032mol)上面B)中制得的氧杂氮杂辛因碱与7.6克(0.066mol)马来酸反应,得到相应的酸加成盐,用乙醇重结晶后,得到17.1克(84.2%)标题化合物。熔点:177—182℃。

元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>Cl N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (634.041):

理论值: C54.94 % H5.09% Cl 5.59% N6.63% ;

实验值: C55.27 % H4.89% Cl 5.63% N6.61% 。

### 实施例19

(±)-12H-12-(2-吡咯烷基丙酰基)-2-氯-二苯并[d,g][1,3,6]二氧杂氮杂辛因

A) 将28.0克(0.083mol)(±)-12H-12-(2-氯丙酰基)-2-氯



- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因、21.3克( 0.30 mol) 吡咯烷和250 毫升无水苯的混合物加热回流10小时。反应产物按实施例4, A) 中所述方法分离。粗产物用石油醚处理使其结晶。晶体用石油醚重结晶, 得到24.9克( 80.3% ) ( ±) - 12H-12-( 2-吡咯烷基丙酰基) -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点: 98—102 °C。

元素分析  $C_{20}H_{21}ClN_2O_3$  ( 372 . 854):

理论值: C64.43 % H5.68% Cl 9.51% N7.51% ;

实验值: C63.89 % H6.03% Cl 9.60% N7.43% 。

B) 按实施例3, B) 所述方法将16.0克( 0.043mol) 上面A) 中制得的二氧杂氮杂辛因碱转换成相应的盐酸盐, 然后用异丙醇重结晶, 得到14.2 克( 80.7% ) 标题化合物。熔点: 223 —225 °C。

元素分析  $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3$  ( 409 . 315):

理论值: C58.69 % H5.42% Cl 17.32 % N6.84%

$Cl^-$  8.66% ;

实验值: C59.03 % H5.88% Cl 16.93 % N6.91%

$Cl^-$  8.47% 。

## 实施例20

( ±) - 12H-12-( 2-异丙氨基丙酰基) -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因

A) 将23.7克( 0.070mol) ( ±) - 12H-12-( 2-氯丙酰基) -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因、17.7克( 0.21 mol) 异丙胺和250 毫升无水苯的混合物加热回流6 小时。反应产物按实施例4, A) 所

述方法分离。粗产物用石油醚处理以引发结晶。晶体用石油醚重结晶，得到18.2克(72.1%) (±) - 12H-12-(2-异丙氨基丙酰基) -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点：102 —105 °C。

元素分析  $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$  (360.843):

理论值：C63.24% H5.87% Cl 9.83% N7.76% ;

实验值：C62.85% H6.13% Cl 9.98% N7.61% 。

B) 按实施例3, B) 所述方法将10.0克(0.0277 mol) 上面A) 中制得的二氧杂氮杂辛因碱转换成相应的盐酸盐，然后用异丙醇重结晶，得到9.6克(87.3%) 标题化合物。熔点：224 —227 °C。

元素分析  $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$  (397.304):

理论值：C57.44% H5.58% Cl 17.85% N7.05%

$Cl^-$  8.92% ;

实验值：C57.44% H5.70% Cl 17.63% N6.94%

$Cl^-$  8.90% 。

### 实施例21

(±) - 12H-12-[ 2-甲基-3-(4-甲基哌嗪基) - 丙酰基] -2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因马来酸氢盐

A) 将26.1克(0.11 mol) 12H-2- 氯- 二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因、300 毫升无水甲苯和39.0克(0.21mol) 2-溴-2- 甲基丙酰氯的混合物加热回流8 小时，然后冷却到25°C，在搅拌下倒入300 克碎冰中，搅拌混合物2 小时后，分出有机相，用3 ×100 毫升5% 碳酸氢钠水溶液和100 毫升水洗，然后用无水硫酸镁干燥。减压下除去溶剂，剩余

物用异丙醇处理引发结晶，晶体用异丙醇重结晶，得到33.2克(76.1%) (±)-12H-2-[ (3-溴-2-甲基丙酰基)-2-氯-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点：115—119 °C。

元素分析  $C_{17}H_{15}BrClNO_3$  (396.688):

理论值：C51.47% H3.81% Br 20.15% Cl 8.94%  
N3.53% ;

实验值：C51.35% H3.98% Br 20.20% Cl 8.90%  
N3.52% 。

B) 将28.6克(0.072mol)上面A)中制得的溴甲基丙酰基二氧杂氮杂辛因、2×30.0克(2×0.295 mol) 4-甲基哌嗪和250毫升无水苯的混合物加热回流共7小时。反应实施和反应产物分离按实施例4, A)所述方法进行。粗产物用石油醚处理以引发结晶。晶体用正己烷重结晶。得到25.3克(84.6%)的(±)-12H-12-[ 2-甲基-3-(4-甲基哌嗪基)-丙酰基]-2-氯-二苯并[ d,g ] [ 1,3,6]二氧杂氮杂辛因。熔点：128—131 °C。

元素分析  $C_{22}H_{26}ClN_3O_3$  (415.921):

理论值：C63.53% H6.30% Cl 8.52% N10.10% ;

实验值：C62.80% H6.75% Cl 8.63% N9.87% 。

C) 按实施例1, C)所述方法，用9.0克(0.022mol)上面B)中制得的二氧杂氮杂辛因碱与5.2克(0.045mol) 马来酸反应，得到相应的酸加成盐。用乙腈重结晶后，得到11.8克(82.5%)标题化合物。熔点：152—157 °C。

元素分析  $C_{30}H_{34}ClN_3O_4$  (648.068):

理论值：C55.60% H5.29% Cl 5.47% N6.48% ;

实验值： C55.78 %    H5.52%    Cl 5.42%    N6.42% 。