

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D313/14

A61K 31/335



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 96103522.6

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1216052C

[22] 申请日 1996.2.7 [21] 申请号 96103522.6

[30] 优先权

[32] 1995. 2. 8 [33] CH [31] 367/1995

[71] 专利权人 诺瓦蒂斯有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 C·贝施查特 K·齐默曼

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

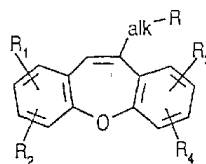
代理人 姜建成 田舍人

权利要求书 1 页 说明书 53 页

[54] 发明名称 抗神经变性活性的 10-氨基脂族基二苯并 [b,f] 噻庚英

[57] 摘要

本发明涉及式(I)碱取代的二苯并 (b, f) 噻庚英及其药学上可接受的盐, 它们可用作药物的抗神经变性活性成分; 式(I)化合物中, alk 是二价脂族基团, R 是氨基基团, 它未被取代或者被一价脂族和/或芳脂族基团一或二取代或被二价脂族基团二取代, 和 R₁、R₂、R₃和 R₄各自相互独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或三氟甲基。

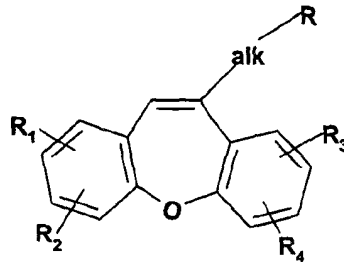


(I)

ISSN 1008-4274

1. 式 I 的 10-氨基脂族基二苯并[b,f]噁庚英或其盐

(I),



式中

5 alk 是亚甲基, R 是 C₂-C₇ 炔基氨基或 N-C₂-C₇ 炔基-N-C₁-C₄ 烷基氨基, 和 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各自相互独立地为氢、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、原子序数不超过 35 的卤素或三氟甲基。

2. 权利要求 1 的化合物, 该化合物是 N-(二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)-N-甲基-N-丙-2-炔基胺或其盐。

3. 权利要求 1 的化合物, 该化合物是下列化合物或其盐:

10 N-(二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)-N-丙-2-炔基胺,
N-(1-氯-二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)-N-甲基-N-丙-2-炔基胺,
N-甲基-N-丙-2-炔基-N-(3-三氟甲基-二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)胺,

15 N-(7-氯-二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)-N-甲基-N-丙-2-炔基胺,
N-(8-甲氧基-二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)-N-甲基-N-丙-2-炔基胺,
N-(8-叔-丁基-二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)-N-甲基-N-丙-2-炔基胺,

或

N-(6-氯-二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)-N-甲基-N-丙-2-炔基胺。

20 4. 用于治疗神经变性疾病的药用组合物, 含有治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和常规药用赋形剂和载体。

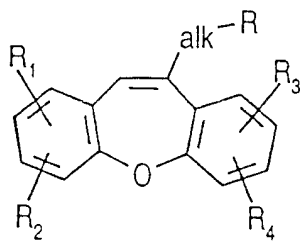
5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐在制备抗神经变性的药物活性成分方面的用途。

抗神经变性活性的 10 - 氨基脂族基

二苯并 [b,f] 哌庚英

技术领域

本发明涉及式(I)10 - 氨基脂族基二苯并 [b,f] 哌庚英(oxepines)及其药学上可接受的盐作为药物的抗神经变性活性成分的应用和在其制剂中的应用, 还涉及式(I)新化合物及其盐本身、其制备方法和含它们的药用组合物; 所述式(I)如下:



(I).

式中

alk 是二价脂族基团,

R 是氨基基团, 它未被取代或者被一价脂族和/或芳脂族基团一或二取代或被二价脂族基团二取代, 和

R₁、R₂、R₃和R₄各自相互独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或三氟甲基。

式(I)新化合物是例如式中取代基如下定义的 10 - 氨基脂族基二苯并 [b,f] 哌庚英:

a1) 当所有情况下 alk 均为亚甲基时: R 不是甲基氨基、二甲基氨基、

N' - 甲基哌嗪子基(piperazino)和 N' - (2 - 羟基乙基)哌嗪子基或者

- 基团 R_1 、 R_2 和 R_4 中至少一个不是氢或 R_3 不是氢和 8 - 甲氧基; R 不是二甲基氨基和二乙基氨基或者基团 R_1 、 R_2 和 R_4 中至少一个不是氢或 R_3 不是 8 - 氯; 或者: R 不是吡咯烷子基(pyrrolidino)或者基团 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 中至少一个不是氢,
- b1) 当 alk 是 1,2 - 亚乙基时: R 不是甲基氨基或者基团 R_1 、 R_2 和 R_4 中至少一个不是氢或者 R_3 不是 6 - 甲基; 或者: R 不是二乙基氨基或者基团 R_1 、 R_2 和 R_4 中至少一个不是氢或者 R_3 不是 7 - 甲基或者基团 R_2 、 R_3 和 R_4 中至少一个不是氢或者 R_1 不是 3 - 甲基,
- c1) 当 alk 是乙叉基时: R 不是甲基氨基和二甲基氨基或者基团 R_1 、 R_2 和 R_4 中至少一个与氢不同, 和
- d1) 当 alk 是 1,2 - 亚丙基时: R 不是二甲基氨基或者基团 R_1 、 R_2 和 R_4 中至少一个不是氢或者 R_3 不是氢或 8 - 三氟甲基; 或者基团 R_2 、 R_3 和 R_4 中至少一个不是氢或者 R_1 不是氢或 3 - 氟甲基或者基团 R_2 和 R_4 中至少一个不同于氢或者 R_1 不是 3 - 氯和 R_3 不是 8 - 氯, 或者: R 不是哌啶子基, R_2 、 R_3 和 R_4 不是氢或者 R_1 不是 1 - 溴或者 R_1 、 R_2 和 R_4 不是氢或者 R_3 不是 9 - 溴;
- 优选式中取代基如下定义的 10 - 氨基脂族基二苯基 [b,f] 哌庚英:
- a2) 当 R 是氨基、低级烷基氨基或二低级烷基氨基或者是具有 5 至 7 个环原子并通过氮键合的亚烷基氨基、氧杂亚烷基氨基、氮杂亚烷基氨基、 N' - 低级烷基氮杂亚烷基氨基、 N' - 羟基烷基氮杂亚烷基氨基或 N' - 烷酰氧基烷基氮杂亚烷基氨基基团, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢、低级烷基、低级烷氧基、溴或氯时, alk 不同于亚甲基或乙叉基, 和
- b2) 当 R 是二低级烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、 N - 低级烷基哌啶基、哌嗪子基、 N' - 甲基哌嗪子基、 N' - 甲酰基哌嗪子基、 N' - (2 - 羟基乙基)哌嗪子基、 N' - (2 - 乙酰氧基乙基)哌嗪子基或

N' - [2 - (2 - 羟基乙氧基)乙基] 哌嗪子基基团, R_1 和 R_3 是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或三氟甲基和 R_2 和 R_4 代表氢时, alk 不同于 1,2 - 亚乙基、1,2 - 和 1,3 - 亚丙基、1,2 - 、1,3 - 和 1,4 - 亚丁基和 1,3 - (2 - 甲基)亚丙基, 和

c2) 当 R 是低级烷基氨基, R_1 和 R_3 是氢、羟基、低级烷基或低级烷氧基和 R_2 和 R_4 是氢时, alk 不同于亚甲基和 1,2 - 亚乙基。

一价脂族基团是例如低级烷基、低级链烯基或低级炔基基团, 它们未被取代或者被游离的或醚化的或酯化的羟基或者未取代的或脂族基取代的氨基取代, 例如低级烷基, 羟基 - 低级烷基, 低级烷氧基 - 低级烷基, 低级烷酰氧基 - 低级烷基, 低级烷基氨基 - 低级烷基, 二低级烷基氨基 - 低级烷基, 低级亚烷基氨基 - 低级烷基, 低级链烯基, 羟基 - 低级链烯基, 低级烷氧基 - 低级链烯基, 低级烷酰氧基 - 低级链烯基, 二低级烷基氨基 - 低级链烯基, 低级炔基, 羟基 - 低级炔基, 低级烷氧基 - 低级炔基, 低级烷酰氧基 - 低级炔基或二低级烷基氨基 - 低级炔基。芳脂族基团是例如苯基 - 低级烷基基团, 它们未被取代或被低级烷基、低级烷氧基、卤素和/或三氟甲基取代。

因此, 被一价脂族或芳脂族基团一或二取代的氨基基团是例如低级烷基氨基; 未被取代或被低级烷基、低级烷氧基、卤素和/或三氟甲基取代的苯基 - 低级烷基氨基或苯基 - 低级烷基 - 低级烷基氨基; 羟基 - 低级烷基氨基, 低级烷氧基 - 低级烷基氨基, 低级烷酰氧基 - 低级烷基氨基, 低级烷基氨基 - 低级烷基氨基, 二低级烷基氨基 - 低级烷基氨基, 低级亚烷基氨基 - 低级烷基氨基, 低级链烯基氨基, 羟基 - 低级链烯基氨基, 低级烷氧基 - 低级链烯基氨基, 低级烷酰氧基 - 低级链烯基氨基, 二低级烷基氨基 - 低级链烯基氨基, 低级炔基氨基, 羟基 - 低级炔基氨基, 低级烷氧基 - 低级炔基氨基, 低级烷酰氧基 - 低级炔基氨基, 二低级烷基氨基 - 低级炔基氨基, 二低级烷基氨基,

二(羟基-低级烷基)氨基, 羟基-低级烷基-低级烷基氨基, 二(低级烷氧基-低级烷基)氨基, 低级烷氧基-低级烷基-低级烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级烷基-低级烷基氨基, 二低级烷基氨基-低级烷基氨基, 二低级烷基氨基-低级烷基-低级烷基氨基, 二低级链烯基氨基, 低级链烯基-低级烷基氨基, 羟基-低级链烯基-低级烷基氨基, 二(低级烷氧基-低级链烯基)氨基, 低级烷氧基-低级链烯基-低级烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级链烯基-低级烷基氨基, 二低级烷基氨基-低级链烯基-低级烷基氨基, 低级炔基-低级烷基氨基, 低级烷氧基-低级炔基-低级烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级炔基-低级烷基氨基或二低级烷基氨基-低级炔基-低级烷基氨基。

二价脂族基团是例如低级亚烷基基团和作为被二价脂族基团双取代的氨基基团的组成部分, 还有氮杂、氧杂或硫杂低级亚烷基基团, 例如未取代的或被低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷酰基 N-取代的 3-或 4-氮杂低级亚烷基, 3-或 4-氧杂低级亚烷基或可任选地 S-被氧化的 3-或 4-硫杂低级亚烷基。

被二价脂族基团双取代的氨基基团是例如 3 至 8 元的低级亚烷基氨基, 未被取代或被低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷酰基 N-取代的 3-或 4-氮杂低级亚烷基氨基, 3-或 4-氧杂亚烷基氨基或可任选地 S-被氧化的 3-或 4-硫杂低级亚烷基氨基, 例如, 尤其是吡咯烷子基, 哌啶子基, 二低级烷基哌啶子基, 六亚甲基亚氨基, 七亚甲基亚氨基, 哌嗪子基, N'-低级烷基哌嗪子基, N'-羟基-低级烷基哌嗪子基, N'-低级烷氧基-低级烷基哌嗪子基, N'-低级烷酰基哌嗪子基, 吗啉代, 硫代吗啉代, S-氧代硫代吗啉代或 S,S-二氧代硫代吗啉代。

应当理解的是, 在本文上下文中, 化合物的低级基团例如具有不

超过7个、最好是不超过4个碳原子。

二(羟基-低级烷基)氨基例如是N,N-二(羟基-C₂-C₄烷基)氨基,例如N,N-二(2-羟基乙基)氨基或N,N-二(3-羟基丙基)氨基。

二(低级烷氧基-低级链烯基)氨基例如是N,N-二(C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄链烯基)氨基,例如N,N-二(4-甲氧基-丁-2-烯基)氨基。

二(低级烷氧基-低级烷基)氨基例如是N,N-二(C₁-C₄烷氧基-C₁-C₄烷基)氨基,例如N,N-二(2-甲氧基乙基)氨基, N,N-二(2-乙氧基乙基)氨基或N,N-二(3-甲氧基丙基)氨基。

二低级链烯基氨基例如是N,N-二-C₂-C₄链烯基氨基,例如N,N-二烯丙基氨基或N-甲代烯丙基-N-烯丙基氨基。

二低级烷基氨基例如是N,N-二-C₁-C₄烷基氨基,例如二甲氨基,二乙氨基,乙基甲基氨基,二丙氨基,甲基丙基氨基,乙基丙基氨基,二丁氨基或丁基甲基氨基。

二低级烷基氨基-低级链烯基-低级烷基氨基例如是N-(二-C₁-C₄烷基氨基-C₂-C₄链烯基)-N-C₁-C₄烷基氨基,例如N-(4-二甲氨基丁-2-烯基)-N-甲基氨基。

二低级烷基氨基-低级链烯基氨基例如是N-(二-C₁-C₄烷基氨基-C₂-C₄链烯基)氨基,例如N-(4-二甲氨基丁-2-烯基)氨基。

二低级烷基氨基-低级炔基氨基例如是N-(二-C₁-C₄烷基氨基-C₂-C₄炔基)氨基,例如N-(4-二甲氨基丁-2-炔基)氨基。

二低级烷基氨基-低级烷基-低级烷基氨基例如是N-(二-C₁-C₄烷基氨基-C₂-C₄烷基)-N-C₁-C₄烷基氨基,例如N-(2-二甲氨基乙基)-N-甲基氨基, N-(2-二甲氨基乙基)-N-乙基氨基, N-(3-二甲氨基丙基)-N-甲基氨基或N-(4-二甲氨基

基丁基)-N-甲基氨基。

二低级烷基氨基-低级烷基氨基例如是N-(二-C₁-C₄烷基氨基-C₂-C₄烷基)氨基, 例如N-(2-二甲氨基乙基)氨基, N-(2-二甲氨基乙基)氨基, N-(3-二甲氨基丙基)氨基或N-(4-二甲氨基丁基)氨基。

卤素例如是原子序数不超过35的卤素, 例如氯或溴。

羟基-低级链烯基-低级烷基氨基例如是N-(羟基-C₂-C₄链烯基)-N-(C₁-C₄烷基)氨基, 例如N-(4-羟基丁-2-烯基)-N-甲基氨基。

羟基-低级链烯基氨基例如是羟基-C₂-C₄链烯基氨基, 例如4-羟基丁-2-烯基氨基。

羟基-低级炔基氨基例如是羟基-C₂-C₄炔基氨基, 例如4-羟基丁-2-炔基氨基。

羟基-低级烷基-低级烷基氨基例如是N-(羟基-C₂-C₄烷基)-N-C₁-C₄烷基氨基, 例如N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基, N-(3-羟基丙基)-N-甲基氨基或N-(4-羟基丁基)-N-甲基氨基。

羟基-低级烷基氨基例如是羟基-C₂-C₄烷基氨基, 例如2-羟基乙基氨基, 3-羟基丙基氨基或4-羟基丁基氨基。

N'-羟基-低级烷基哌嗪子基例如是N'-(羟基-C₁-C₄烷基)哌嗪子基, 例如N'-(2-羟基乙基)哌嗪子基或N'-(3-羟基丙基)哌嗪子基。

N'-低级烷酰基哌嗪子基例如是N'-C₁-C₇烷酰基哌嗪子基, 例如N'-乙酰基哌嗪子基。

N'-低级烷氧基-低级烷基哌嗪子基例如是N'-(C₁-C₄烷氧基-C₁-C₄烷基)哌嗪子基, 例如N'-(2-甲氧基乙基)哌嗪子基或N'

- (3 - 甲氧基丙基)哌嗪子基。

N' - 低级烷基哌嗪子基例如是 N' - C₁ - C₄ 烷基哌嗪子基, 例如 N' - 甲基哌嗪子基, N' - 乙基哌嗪子基, N' - 丙基哌嗪子基或 N' - 丁基哌嗪子基。

低级烷氧基例如是 C₁ - C₇ 烷氧基, 优选 C₁ - C₅ 烷氧基, 例如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基或己氧基或庚氧基。

低级烷酰氧基 - 低级链烯基 - 低级烷基氨基例如是 N - (C₁ - C₇ 烷酰氧基 - C₂ - C₄ 链烯基) - N - (C₁ - C₄ 烷基)氨基, 例如 N - (4 - 乙酰氧基丁 - 2 - 烯基) - N - 甲基氨基。

低级烷酰氧基 - 低级链烯基氨基例如是 N - (C₁ - C₇ 烷酰氧基 - C₂ - C₄ 链烯基)氨基, 例如 N - (4 - 乙酰氧基丁 - 2 - 烯基)氨基。

低级烷酰氧基 - 低级炔基 - 低级烷基氨基例如是 N - (C₁ - C₇ 烷酰氧基 - C₂ - C₄ 炔基) - N - (C₁ - C₄ 烷基)氨基, 例如 N - (4 - 乙酰氧基丁 - 2 - 炔基) - N - 甲基氨基。

低级烷酰氧基 - 低级炔基氨基例如是 N - (C₁ - C₇ 烷酰氧基 - C₂ - C₄ 炔基)氨基, 例如 N - (4 - 乙酰氧基丁 - 2 - 炔基)氨基。

低级烷酰氧基 - 低级烷基 - 低级烷基氨基例如是 N - (C₁ - C₇ 烷酰氧基 - C₂ - C₄ 烷基) - N - (C₁ - C₄ 烷基)氨基, 例如 N - (2 - 乙酰氧基乙基) - N - 甲基氨基, N - (2 - 乙酰氧基乙基) - N - 乙基氨基, N - (3 - 乙酰氧基丙基) - N - 甲基氨基或 N - (4 - 乙酰氧基丁基) - N - 甲基氨基。

低级烷酰氧基 - 低级烷基氨基例如是 N - (C₁ - C₇ 烷酰氧基 - C₂ - C₄ 烷基)氨基, 例如 N - (2 - 乙酰氧基乙基)氨基, N - (3 - 乙酰氧基丙基)氨基或 N - (4 - 乙酰氧基丁基)氨基。

低级链烯基 - 低级烷基氨基例如是 N - (C₂ - C₇ 链烯基) - N - (C₂

- C₇烷基)氨基, 特别是 N-(C₂-C₄链烯基)-N-(C₁-C₄烷基)氨基, 例如 N-乙烯基-N-甲基氨基, N-烯丙基-N-甲基氨基, N-烯丙基-N-乙基氨基, N-丁-2-烯基-N-甲基氨基或 N-丁-3-烯基-N-甲基氨基。

低级链烯基氨基例如是 N-(C₂-C₇链烯基)氨基, 特别是 N-(C₂-C₄链烯基)氨基, 例如乙烯基氨基, 烯丙基氨基, 丁-2-烯基氨基或 N-丁-3-烯基氨基, 特别是烯丙基氨基。

低级炔基-低级烷基氨基例如是 N-(C₂-C₄炔基)-N-(C₁-C₄烷基)氨基, 例如 N-炔丙基-N-甲基氨基, N-丁-2-炔基-N-甲基氨基或 N-丁-3-炔基-N-甲基氨基。

低级炔基氨基例如是 N-(C₂-C₇炔基)氨基, 特别是 N-(C₂-C₄炔基)氨基, 例如炔丙基氨基, 丁-2-炔基氨基或 N-丁-3-炔基氨基, 特别是炔丙基氨基。

低级烷氧基例如是 C₁-C₇烷氧基, 优选 C₁-C₄烷氧基, 例如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基或丁氧基, 但还可以是异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基或 C₅-C₇烷氧基, 例如戊氧基, 己氧基或庚氧基。

低级烷氧基-低级链烯基-低级烷基氨基例如是 N-(C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄-链烯基)-N-(C₁-C₄烷基)氨基, 例如 N-(4-甲氧基丁-2-烯基)-N-甲基氨基, N-(4-甲氧基丁-2-烯基)-N-乙基氨基或 N-(4-乙氧基丁-2-烯基)-N-甲基氨基。

低级烷氧基-低级链烯基氨基例如是 N-(C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄链烯基)氨基, 例如 N-(4-甲氧基丁-2-烯基)氨基或 N-(4-乙氧基丁-2-烯基)氨基。

低级烷氧基-低级炔基-低级烷基氨基例如是 N-(C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄-炔基)-N-(C₁-C₄烷基)氨基, 例如 N-(4-甲氧基丁-2-炔基)-N-甲基氨基, N-(4-甲氧基丁-2-炔基)-N

- 乙基氨基或 N-(4-乙氧基丁-2-炔基)-N-甲基氨基。

低级烷氧基-低级炔基氨基例如是 N-(C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄炔基)氨基, 例如 N-(4-甲氧基丁-2-炔基)氨基或 N-(4-乙氧基丁-2-炔基)氨基或 N-(4-丙氧基丁-2-炔基)氨基。

低级烷氧基-低级烷基氨基例如是 C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄烷基氨基, 例如 2-甲氧基乙基氨基, 2-乙氧基乙基氨基, 2-丙氧基乙基氨基, 3-甲氧基丙基氨基, 3-乙氧基丙基氨基, 4-甲氧基丁基氨基, 2-异丙氧基乙基氨基或 2-丁氧基乙基氨基。

低级烷氧基-低级烷基-低级烷基氨基例如是 N-(C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄烷基)-N-(C₁-C₄烷基)氨基, 例如 N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基, N-(2-乙氧基乙基)-N-甲基氨基, N-(2-丙氧基乙基)-N-甲基氨基, N-(3-甲氧基丙基)-N-甲基氨基, 3-乙氧基丙基氨基或 N-(4-甲氧基丁基)-N-甲基氨基。

低级烷基例如是 C₁-C₇烷基, 优选 C₁-C₄烷基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基或丁基, 但还可以是异丁基, 仲丁基, 叔丁基或 C₅-C₇烷基, 例如戊基, 己基或庚基。

低级烷基氨基例如是 C₁-C₇烷基氨基, 优选 C₁-C₄烷基氨基, 例如甲基氨基, 乙基氨基, 丙基氨基, 异丙基氨基或丁基氨基, 但也可以是异丁基氨基, 仲丁基氨基或叔丁基氨基或 C₅-C₇烷基氨基, 例如戊基氨基, 己基氨基或庚基氨基, 尤其是甲基氨基或丙基氨基。

低级烷基氨基-低级烷基氨基例如是 N-(C₁-C₄烷基氨基-C₂-C₄烷基)氨基, 例如 N-(2-甲基氨基乙基)氨基, N-(3-甲基氨基丙基)氨基, N-(4-甲基氨基丁基)氨基, N-(2-乙基氨基乙基)氨基, N-(3-乙基氨基丙基)氨基或 N-(4-乙基氨基丁基)氨基。

低级亚烷基氨基-低级烷基氨基例如是 3 至 8 元亚烷基氨基-C₂-C₄烷基氨基, 例如 2-吡咯烷子基乙基氨基, 2-哌啶子基乙基氨基

基, 2 - 二甲基哌啶子基乙基氨基, 2 - 六亚甲基亚氨基乙基氨基, 3 - 吡咯烷子基丙基氨基, 3 - 哌啶子基丙基氨基, 3 - 二甲基哌啶子基丙基氨基或 3 - 六亚甲基亚氨基丙基氨基。

苯基 - 低级烷基 - 低级烷基氨基例如是 N - (苯基 - C₁ - C₄烷基) - N - (C₁ - C₄烷基)氨基, 例如 N - 苄基 - N - 甲基氨基, N - (2 - 苯基乙基) - N - 甲基氨基或 N - (4 - 苯基丁基) - N - 甲基氨基。

苯基 - 低级烷基氨基例如是苯基 - C₁ - C₄烷基氨基, 例如苄基氨基, 1 或 2 - 苯基乙基氨基, 3 - 苯基丙基氨基或 4 - 苯基丁基氨基。

式(I)化合物的盐例如是它们与适宜的无机酸如氢卤酸、硫酸或磷酸形成的药学上可接受的盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐或磷酸盐, 或者它们与适宜的脂族或芳族磺酸或 N - 取代的氨基磺酸形成的盐例如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐或 N - 环己基氨基磺酸盐(环己烷氨基磺酸盐)。

背景技术

按照本发明推荐使用的式(I)化合物中的一些是已知的。例如德国公开说明书第 1793521 号中作为药物的抗肾上腺素的和抑制中枢神经系统的活性成分例如药物的镇静和增强麻醉的活性成分提出的式中取代基如下定义的式(I)化合物: alk 是亚甲基或乙叉基, R 是氨基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、N' - 甲基哌嗪子基、N' - (2 - 羟基乙基)哌嗪子基、N' - (2 - 乙酰氧基乙基)哌嗪子基、N' - (2 - 新戊酰氧基乙基)哌嗪子基或 N' - 甲基高哌嗪子基(homopiperazino)和 R₁、R₂、R₃和 R₄是氢、低级烷基、低级烷氧基和/或卤素。

发明内容

本发明基于下述惊人的发现: 式(I)化合物在以实验程序按照 Ausari 等人, J. Neuroscience 13, 4042-4053(1993)的方法以大约不高于

0.1mg/kg s.c. 的剂量给新生大鼠使用时, 对运动神经元能显示出显著的保护作用以抗 apoptotic necrocytosis, 并且在以实验程序按照 Golowitz 和 Paterson, Soc. Neurosc. Abstr. 20, 246, 113.2(1994)的方法给成年大鼠使用不高于 0.275mg/kg s.c. 以后, 对海马锥体细胞表现出显著的保护作用达 4 天以抗由使用海人草酸(hainic acid)所致细胞坏死。

因此, 式(I)化合物及其药学上可接受的盐除其在前已知的抗肾上腺素和抑制中枢神经系统的用途外, 更适宜于预防或治疗神经变性疾病, 特别是 Apoptotic necrocytosis 起一份作用的那些疾病, 例如大脑缺血、Alzheimer 氏病和 Parkinson 氏病、肌萎缩性侧索硬化、青光眼以及一般性或糖尿病性周围神经病。

本发明首先涉及取代基如下定义的式(I)化合物及其药学上可接受的盐的用途:

alk 是低级亚烷基,

R 是氨基, 低级烷基氨基; 未被取代或被低级烷基、低级烷氧基、卤素和/或三氟甲基取代的苯基-低级烷基氨基或苯基-低级烷基-低级烷基氨基; 羟基-低级烷基氨基, 低级烷氧基-低级烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级烷基氨基, 低级烷基氨基-低级烷基氨基, 二低级烷基氨基-低级烷基氨基, 低级亚烷基氨基-低级烷基氨基, 低级链烯基氨基, 羟基-低级链烯基氨基, 低级烷氧基-低级链烯基氨基, 低级烷酰氧基-低级链烯基氨基, 二低级烷基氨基-低级链烯基氨基, 低级炔基氨基, 羟基-低级炔基氨基, 低级烷氧基-低级炔基氨基, 低级烷酰氧基-低级炔基氨基, 二低级烷基氨基-低级炔基氨基, 二低级烷基氨基, 二(羟基-低级烷基)氨基, 羟基-低级烷基-低级烷基氨基, 二(低级烷氧基-低级烷基)氨基, 低级烷氧基-低级烷基-低级烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级烷基-低级烷基氨基, 二低级烷基氨基-低级烷

基氨基, 二低级烷基氨基-低级烷基-低级烷基氨基, 二低级链烯基氨基, 低级链烯基-低级烷基氨基, 羟基-低级链烯基-低级烷基氨基, 二(低级烷氧基-低级链烯基)氨基, 低级烷氧基-低级链烯基-低级烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级链烯基-低级烷基氨基, 二低级烷基氨基-低级链烯基-低级烷基氨基, 低级炔基-低级烷基氨基, 低级烷氧基-低级炔基-低级烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级炔基-低级烷基氨基, 二低级烷基氨基-低级炔基-低级烷基氨基, 3至8元的低级亚烷基氨基; 未被取代或被低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷酰基N-取代的3-或4-氮杂低级亚烷基氨基; 3-或4-氧杂低级亚烷基氨基或可任选地S-被氧化的3-或4-硫杂低级亚烷基氨基, 和

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 相互独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或三氟甲基,

并且, 本发明还涉及如上定义的式(I)新化合物本身及其盐, 特别是式中取代基如下定义的那些式(I)新化合物及其盐: 当alk是亚甲基或乙叉基且 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢、低级烷基、低级烷氧基和/或卤素时, R不是未被取代的或被低级烷基单或双取代的氨基, 吡咯烷子基, 哌啶子基, 吗啉代, N' -甲基哌嗪子基, N' -(2-羟基乙基)哌嗪子基, N' -(2-乙酰氧基乙基)哌嗪子基, N' -(2-新戊酰氧基乙基)哌嗪子基和 N' -甲基高哌嗪子基。

本发明尤其涉及取代基如下定义的式(I)化合物及其药学上可接受的盐的用途:

alk是低级亚烷基,

R是氨基, 低级烷基氨基; 未被取代或被低级烷基、低级烷氧基、卤素和/或三氟甲基取代的苯基-低级烷基氨基或苯基-低级烷基-低级烷基氨基; 低级链烯基氨基, 低级炔基氨基, 二低级烷基氨基, 3

至 8 元的低级亚烷基氨基；未被取代或被低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷酰基 N-取代的 3-或 4-氮杂低级亚烷基氨基；3-或 4-氧杂低级亚烷基氨基或可任选地 S-被氧化的 3-或 4-硫杂低级亚烷基氨基，和

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 相互独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或三氟甲基，

并且，本发明还涉及如上定义的式(I)新化合物本身及其盐，特别是式中取代基如下定义的那些式(I)新化合物及其盐以及它们的制备方法：

当 alk 是亚甲基或乙叉基且 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢、低级烷基、低级烷氧基和/或卤素时，R 不是未被取代的或被低级烷基单或双取代的氨基，吡咯烷子基，哌啶子基，吗啉代，N'-甲基哌嗪子基，N'-(2-羟基乙基)哌嗪子基，N'-(2-乙酰氧基乙基)哌嗪子基，N'-(2-新戊酰氧基乙基)哌嗪子基和 N'-甲基高哌嗪子基。

本发明尤其涉及取代基如下定义的式(I)化合物及其药学上可接受的盐的用途：

alk 是亚甲基，

R 是氨基， $C_1 - C_4$ 烷基氨基，例如甲基氨基，乙基氨基，丙基氨基或丁基氨基；未被取代的或被 $C_1 - C_4$ 烷基例如甲基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基例如甲氧基、原子序数不超过 35 的卤素例如氯或溴和/或三氟甲基取代的苯基- $C_1 - C_4$ 烷基氨基，例如苄基氨基或苯乙基氨基；未被取代的或被 $C_1 - C_4$ 烷基例如甲基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基例如甲氧基、原子序数不超过 35 的卤素例如氯或溴和/或三氟甲基取代的苯基- $C_1 - C_4$ 烷基- $C_1 - C_4$ 烷基氨基，例如 N-苄基-N-甲基氨基； $C_2 - C_7$ 链烯基氨基例如烯丙基氨基，甲代烯丙基氨基或丁-2-烯基氨基， $C_2 - C_7$ 炔基氨基，例如炔丙基氨基或丁-2-炔基氨基，N- $C_2 - C_7$ 链烯基-N- $C_1 - C_4$ 烷基氨基，例如 N-烯丙基-N-甲基氨基，N-

烯丙基 - N - 乙基氨基, N - 甲代烯丙基 - N - 甲基氨基或 N - 丁 - 2 - 烯基 - N - 甲基氨基, N - C₂ - C₇炔基 - N - C₁ - C₄烷基氨基例如甲氧基, 例如 N - 炔丙基 - N - 甲基氨基, N - 炔丙基 - N - 乙基氨基或 N - 丁 - 2 - 炔基 - N - 甲基氨基, 二 C₁ - C₄烷基氨基, 例如二甲氨基, 二乙氨基, N - 甲基 - N - 丙基氨基或 N - 丁基 - N - 甲基氨基, 吡咯烷子基, 哌啶子基, 吗啉代, 哌嗪子基, N' - C₁ - C₄烷基哌嗪子基, 例如 N' - 甲基哌嗪子基, 或 N' - (羟基 - C₂ - C₄烷基)哌嗪子基, 例如 N' - (2 - 羟基乙基)哌嗪子基, 和 R₁、R₂、R₃和 R₄相互独立地为氢, C₁ - C₄烷基例如甲基, C₁ - C₄烷氧基例如甲氧基, 原子序数不超过 35 的卤素例如氯或溴, 或三氟甲基,

并且本发明还涉及如上定义的式(I)新化合物本身及其盐, 特别是式中取代基如下定义的那些式(I)新化合物及其盐以及它们的制备方法: 当 R₁、R₂、R₃和 R₄是氢、C₁ - C₄烷基、C₁ - C₄烷氧基和/或卤素时, R 不是氨基、C₁ - C₄烷基氨基、二 C₁ - C₄烷基氨基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代和 N' - 甲基哌嗪子基。

本发明更特别涉及取代基如下定义的式(I)化合物及其盐、其制备方法以及它们的用途:

alk 是亚甲基,

R 是 C₂ - C₇链烯基氨基例如烯丙基氨基, 甲代烯丙基氨基或丁 - 2 - 烯基氨基, C₂ - C₇炔基氨基, 例如炔丙基氨基或丁 - 2 - 炔基氨基, N - C₂ - C₇链烯基 - N - C₁ - C₄烷基氨基, 例如 N - 烯丙基 - N - 甲基氨基, N - 烯丙基 - N - 乙基氨基, N - 甲代烯丙基 - N - 甲基氨基或 N - 丁 - 2 - 烯基 - N - 甲基氨基, N - C₂ - C₇炔基 - N - C₁ - C₄烷基氨基, 例如 N - 炔丙基 - N - 甲基氨基, N - 炔丙基 - N - 乙基氨基或 N - 丁 - 2 - 炔基 - N - 甲基氨基, 或吡咯烷子

基, 哌啶子基或吗啉代,

R_1 和 R_3 相互独立地为氢, $C_1 - C_4$ 烷基例如甲基, $C_1 - C_4$ 烷氧基例如甲氧基, 原子序数不超过 35 的卤素例如氯或溴, 或三氟甲基, 和 R_2 和 R_4 是氢。

本发明尤其特别涉及取代基如下定义的式(I)化合物及其盐、其制备方法以及它们的用途:

alk 是亚甲基,

R 是 $C_2 - C_7$ 链烯基氨基例如烯丙基氨基, 甲代烯丙基氨基或丁-2-烯基氨基, $C_2 - C_7$ 炔基氨基, 例如炔丙基氨基或丁-2-炔基氨基, $N - C_2 - C_7$ 链烯基 - N - $C_1 - C_4$ 烷基氨基, 例如 N - 烯丙基 - N - 甲基氨基, N - 烯丙基 - N - 乙基氨基, N - 甲代烯丙基 - N - 甲基氨基或 N - 丁-2-烯基 - N - 甲基氨基, N - $C_2 - C_7$ 炔基 - N - $C_1 - C_4$ 烷基氨基, 例如 N - 炔丙基 - N - 甲基氨基, N - 炔丙基 - N - 乙基氨基或 N - 丁-2-炔基 - N - 甲基氨基或未被取代的或被 $C_1 - C_4$ 烷基例如甲基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基例如甲氧基、原子序数不超过 35 的卤素例如氯或溴和/或三氟甲基取代的苯基 - $C_1 - C_4$ 烷基氨基, 例如苄基氨基或苯乙基氨基, 和

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是氢。

本发明特别涉及下列化合物及其药学上可接受的盐的用途及其制备方法以及含它们的药用组合物:

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺;

N - 烯丙基 - N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺;

N - 烯丙基 - N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 丙 - 2 - 炔基
胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 丙基胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 - N - 丙
基胺;

1 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基哌啶;

4 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基吗啉;

N - (1 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙 - 2 - 炔基胺;

1 - (1 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - (1 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙基胺;

N - 甲基 - N - 丙 - 2 - 炔基 - N - (3 - 三氟甲基 - 二苯并
[b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺;

1 - (3 - 三氟甲基 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - (7 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙 - 2 - 炔基胺;

1 - (7 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - (8 - 甲氧基 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲
基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺;

N - (8 - 叔丁基 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲
基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺;

1 - (8 - 叔丁基 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - (6 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙 - 2 - 炔基胺;

1 - (6 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - (1 - 氟 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙 - 2 - 炔基胺;

1 - (1 - 氟 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) 吡咯烷;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 苄基胺;

N - 苄基 - N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲
基胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 丙基 - N - 苄
基胺;

N - 烯丙基 - N - 苄基 - N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基
甲基)胺;

1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - 4 - 甲基哌嗪;

1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - 4(2 - 羟基乙基)哌嗪;

N,N - 二乙基 - N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N,N - 二甲基胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基胺;

1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) 吡咯烷;

N - [1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基乙基) - N,N - 二甲
基胺;

N - [1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基乙基) - N - 甲基胺;

1 - (8 - 甲氧基 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - 4 - 甲
基哌嗪;

N - (8 - 甲氧基 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N,N -
二甲基胺;

N - (8 - 甲氧基 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲
基胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺;

N - 丁基 - N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) 胺;

N - (8 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N,N - 二甲
基胺和

N - (8 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N,N - 二乙
基胺;

并且本发明还特别涉及下列化合物本身及其制备方法以及含它们的药
用组合物:

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 - N - 丙
- 2 - 炔基胺;

N - 烯丙基 - N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) 胺;

N - 烯丙基 - N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N -
甲基胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) 胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 丙 - 2 - 炔基
胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 丙基胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 - N - 丙
基胺;

1 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基哌啶;

4 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基吗啉;

N - (1 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙 - 2 - 炔基胺;

1 - (1 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) 吡咯烷;

N - (1 - 氯 - 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙基胺;

N - 甲基 - N - 丙 - 2 - 炔基 - N - (3 - 三氟甲基 - 二苯并

[b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基)胺;

1 - (3 - 三氟甲基 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - (7 - 氯 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙 - 2 - 炔基胺;

1 - (7 - 氯 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - (8 - 甲氧基 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲
基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺;

N - (8 - 叔丁基 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲
基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺;

1 - (8 - 叔丁基 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - (6 - 氯 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙 - 2 - 炔基胺;

1 - (6 - 氯 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - (1 - 氟 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙 - 2 - 炔基胺;

1 - (1 - 氟 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - 苄基 - N - (二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基)胺;

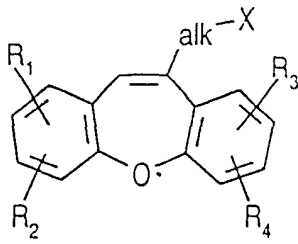
N - 苄基 - N - (二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲
基胺;

N - (二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基) - N - 丙基 - N - 苄
基胺; 和

N - 烯丙基 - N - 苄基 - N - (二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基
甲基)胺。

制备式(I)新化合物的方法包括:

a) 将式(II)化合物与式(III)化合物缩合, 并将临时引入的氨基保护基团
去除; 所述式(II)和(III)如下:

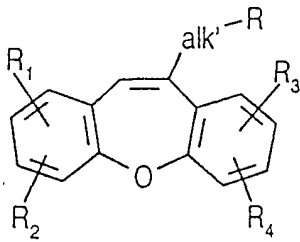


(II)

和



式中基团 X 和 Y 之一是活性酯化羟基，而另一个是游离的或临时保护的氨基基团，和 R、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 的定义同上；或者
b) 通过将下式(IV)化合物中的氧官能团置换而将其基团 alk' 还原成相应的基团 alk：



(IV),

式中 alk' 是被氧化(oxo)或被游离的或酯化的羟基取代的低级亚烷基基团，

并且若有必要，在所有情况下，将按照该方法可获得的化合物均转化成不同的式(I)化合物，将按照该方法可获得的异构体的混合物分离成各成分并分离出所需的异构体，和/或将按照该方法可获得的盐转化成游离的化合物，或者将按照该方法可获得的游离化合物转化成盐。

按照变异法 a) 的式(II)和(III)原料中的活性酯化羟基是例如用下述

物质酯化的羟基：氢卤酸或有机磺酸，例如卤素如氯、溴或碘 或者未取代的或低级烷基、卤素和/或硝基取代的苯磺酰氧基例如苯磺酰氧基、对溴苯磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基，或低级烷基磺酰氧基，例如甲磺酰氧基。

式(II)化合物与式(III)化合物的反应按常规方法例如在碱性缩合剂存在下进行，该反应在有机溶剂例如甲苯中进行有利，并且若有必要，伴以冷却或加热，例如约在 0 - 80 °C 范围内的温度进行；所述碱性缩合剂为例如叔或有位阻的二元有机含氮碱，例如三低级烷基胺或有位阻的二低级烷基胺，例如三乙胺或二异丙基胺，或杂芳族碱，例如吡啶或二甲氨基吡啶。

适宜于 伯氨基的中间保护的氨基保护基团是常规氨基保护基团，尤其是可被溶剂解除去的氨基保护基团。这样的基团是例如衍生自羧酸的酰基基团或衍生自碳酸的半酯的酰基基团，例如未取代的或卤代的低级烷酰基，例如低级烷酰基如甲酰基、乙酰基或新戊酰基，多卤代低级烷酰基如三氟乙酰基，低级烷氧基羰基如甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基或叔丁氧基羰基，或者未取代的或取代的苯基 - 低级烷氧基羰基，例如苄氧羰基，还有甲硅烷基，例如三低级烷基甲硅烷基如三甲基甲硅烷基。

这些氨基保护基团的去除按常规方法例如通过在下列物质存在下用溶剂分解剂例如水处理来处理：酸例如含水无机酸如氢卤酸，或碱金属氢氧化物例如氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液，或者，特别是用于三低级烷氧基羰基的去除，磺酸例如在卤代烃如二氯甲烷中的甲磺酸，或者，特别是用于甲酰基的去除，适宜的甲硅烷基化合物，例如三低级烷基甲硅烷基卤如三甲基甲硅烷基溴，或者二硅氮烷(disilazane)，例如六甲基二硅氮烷。

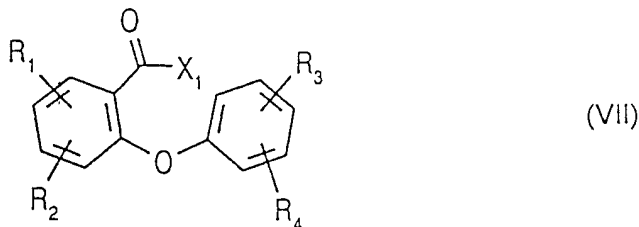
式(II)和(III)原料是已知的或可按与制备已知的式(II)和(III)化合物

的方法类似的方法来制备。

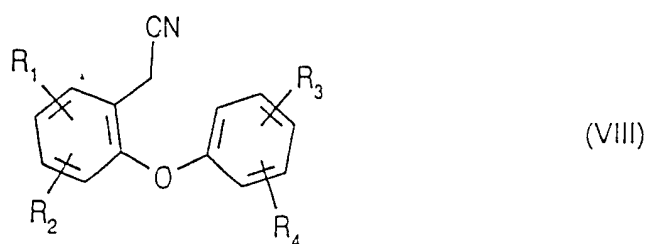
例如, alk 是亚甲基和 X 是活性酯化羟基的式(II)化合物例如如下
获得: 将式 V 和 VI 化合物



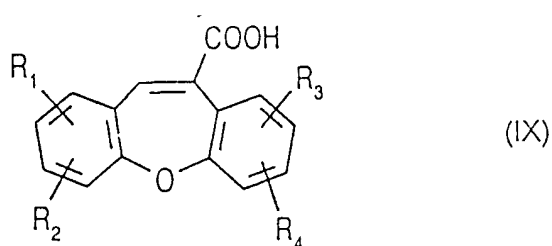
(式中 X_1 是卤素, 和 X_2 是氢或羟基)按常规方法互相缩合, 该缩合反应最好在大约 100 - 180 °C 温度范围内进行, 并且, 当用式中 X_2 是羟基而 X_1 是例如氯的式(V)化合物作原料时, 该缩合反应最好在铜/铜(I)碘化物存在下进行, 而当用式中 X_2 是氢而 X_1 是例如氟的式(V)化合物作原料时, 该缩合反应最好在碳酸钾存在下在二甲基乙酰胺中进行; 将生成的式(VII)化合物



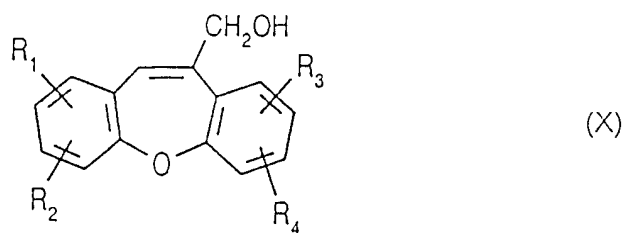
中的基团 $-C(=P)-X_1$ 用常规方法例如通过在四氢呋喃中用二轻金属氢化物例如氢化铝锂处理还原成羟甲基; 将该羟甲基基团用常规方法例如通过与氢卤酸、尤其是氢溴酸一起加热而转化成卤代甲基; 将该卤原子用常规方法例如通过用碱金属氰化物如氰化钠在乙醇中处理用氰基置换; 和使得到的式(VIII)化合物



按常规方式例如在碱金属醇盐如甲醇钠存在下与草酸二低级烷基酯如草酸二乙酯反应，在酸性条件下进行后处理，并将得到的式(IX)化合物



中的羧基基团用常规方法例如通过在含氮碱如 N - 甲基吗啉存在下并最好在醚溶剂例如二甲氧基甲烷中用卤代甲酸酯如氯甲酸异丁酯处理然后用二轻金属氢化物如硼氢化钠在水中处理还原成羟甲基，并将得到的式(X)化合物



用能引入基团 X 的试剂例如氢卤酸或磺酰卤如甲磺酰氯处理。

alk 是 1,2 - 亚乙基、1,2 - 亚丙基等或者乙叉基、丙叉基等的式(II)化合物的高级同系物可以例如这样获得: 在酸(IX)阶段, 或者按常规方式进行链伸长, 或者按常规方法将该羧基基团转化成所需的 1 - 氧代烷基基团。

X 是游离的或被保护的氨基的式(II)化合物可以例如由按上述获得的活性酯用常规的氨在甲醇中的饱和溶液来获得, 若期望, 随后按常规方法引入氨基保护基团。

在按照变异法 b) 的式(IV)原料中, 酯化的羟基是例如用羧酸或碳酸的半酯酯化的羟基, 例如未取代的或卤代的低级烷酰氧基, 例如低级烷酰氧基如甲酰氧基、乙酰氧基或新戊酰氧基, 低级烷氧基羰基氧基例如甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、异丙氧基羰基氧基或叔丁氧基羰基氧基, 或者未取代的或取代的苯基 - 低级烷氧基羰基氧基如苄氧基羰基氧基。

式(IV)化合物的还原按常规方式例如通过用二轻金属氢化物例如氢化铝锂在四氢呋喃中处理来进行。

alk' 是在 ω 位与基团 R 键合的 ω - 氧代 - 低级烷基的式(IV)原料可以例如按下述方法获得: 由相应的式(IX)酸或其同系物出发, 与式(III)胺(式中 Y 是游离的或临时保护的氨基)按常规方式反应, 例如在二甲基甲酰胺存在下用酰卤化剂例如草酰氯处理。然后由那些起始物, 通过部分还原并且若有必要, 进行酯化, 可以获得相应的 alk' 是被游离的或酯化的羟基取代的低级亚烷基的式(IV)化合物。alk' 是在 ω 位与基团 R 键合的 ω - 氧代低级烷基的式(IV)原料可以例如这样获得: 由相应的甲基酮出发, 例如借助 N - 溴代或 N - 氯代琥珀酰亚胺卤化, 随后与 Y 是游离的或临时保护的氨基的式(II)胺反应。

按照该方法可获得的化合物可按常规方法转化成不同的式(I)化合

物。

例如，在 R 是未取代的氨基的式(I)化合物中，该氨基基团可以按常规方式被一个或两个相同或不同的一价脂族或芳脂族基团或者被二价脂族基团取代。按类似的方式，还可在 R 是被一价脂族或芳脂族基团取代的氨基的式(I)化合物中引入另外的一价脂族或芳脂族基团。

所得到的盐可按本身已知的方法例如通过用下列物质处理而被转化成游离的化合物：碱例如碱金属氢氧化物、金属碳酸盐或碳酸氢盐，或者另一种在本文开头所述的成盐碱，或者酸例如无机酸例如盐酸，或者另一种在本文开头所述的成盐酸。

可将所得到的盐按本身已知的方法转化成不同的盐，例如酸加成盐可通过用合适的不同酸的金属盐例如钠盐、钡盐或银盐在不溶解生成的无机盐因而能将该生成的无机盐从反应平衡中除去的适宜的溶剂中处理而被转化，而碱性盐可通过使该酸游离并再次转化成盐而被转化成不同的盐。

式(I)化合物包括其盐可以水合物的形式获得，或者可以包含它们结晶时所用的溶剂。

鉴于该新化合物的游离形式与其盐的形式之间的密切联系，在本文的上下文中所提到的任何该游离的化合物和它们的盐，若合适和便利，均应被理解为可任选地还分别包括该相应的盐和游离的化合物。

所得到的非对映体的混合物和外消旋体的混合物可用已知方法，根据各成分间的物理化学性质差异，可例如经色谱和/或分级结晶被分离成纯的非对映体和外消旋体。还可将所得到的外消旋体用已知方法例如下列方法分离成旋光对映体：借助于微生物，用旋光活性溶剂重结晶，或者使得到的非对映体或外消旋体的混合物与旋光性辅助化合物反应，例如根据式(I)化合物中存在的酸性、碱性或可官能修饰的基团，与旋光性酸、碱或旋光性醇反应，生成非对映体的盐或官能衍生

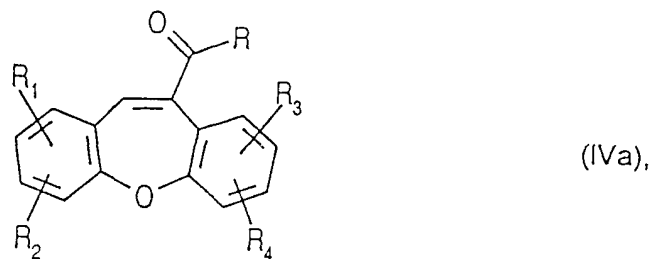
物例如酯的混合物，并将其分离成非对映体，由该非对映体，可用适宜的常规方法游离出所需的对映体。适宜的碱、酸和醇的实例是旋光性生物碱，例如士的宁、辛可宁或番木鳖碱，或者 D - 或 L - (1 - 苯基)乙胺、3 - 甲基哌啶、麻黄碱、苯异丙胺和类似的可合成制得的碱，旋光性羧酸或磺酸，例如奎尼酸或者 D - 或 L - 酒石酸，D - 或 L - 二邻甲苯酰酒石酸，D - 或 L - 苹果酸，D - 或 L - 扁桃酸或者 D - 或 L - 樟脑磺酸，或者旋光性醇，例如 2 - 莜醇或者 D - 或 L - (1 - 苯基)乙醇。

本发明还涉及该方法的这些形式：其中将在该方法的任何阶段作为中间体可获得的化合物被用作原料并进行其余的步骤，或者，其中原料以盐的形式被使用或者特别是在反应条件下生成。

本发明还涉及特别为制备本发明化合物开发出的新的原料，尤其涉及能产生在本文开头作为优选的所述的式(I)化合物的那些原料，还涉及其制备方法及其作为中间体的用途。

这例如涉及式(IV)酰胺(式中 alk' 是在 ω 位与基团 R 键合的 ω - 氧代低级烷基，尤其是羧基)，并涉及它们的盐以及它们的制备方法。

因此，本发明还涉及式(IVa)新化合物及其盐以及它们的制备方法，所述式(IVa)如下：



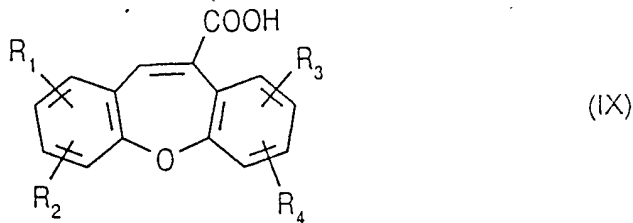
式中

R 是氨基基团，它未被取代或者被一价脂族和/或芳脂族基团一或二取代或被二价脂族基团二取代，和

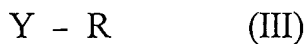
R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自相互独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或三氟甲基。

本发明优选涉及产生在本文开头作为优选的所述的式(I)化合物的那些式(IVa)化合物及其盐以及它们的制备方法。

制备式(IVa)新化合物的方法包括: 使式(IX)化合物



(式中 R、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 的定义同上)与式(III)胺



(式中 Y 是游离的或临时保护的氨基)反应, 生成相应的酰胺, 再将临时引入的氨基保护基团去除, 并且若有必要, 在所有情况下, 将按照该方法可获得的化合物均转化成不同的式(I)化合物, 将按照该方法可获得的异构体的混合物分离成各成分并分离出所需的异构体, 和/或将按照该方法可获得的盐转化成游离的化合物, 或者将按照该方法可获得的游离化合物转化成盐。

式(IVa)化合物形成相应的酰胺的反应按常规方式例如通过在二甲基甲酰胺存在下用酰卤化剂例如草酰氯处理来进行。

本发明还优选涉及含有按照本发明的式(I)化合物或其药学上可接受的盐作活性成分的药用组合物及其制备方法。

包含按照本发明的化合物或其药学上可接受的盐的按照本发明的药用组合物是给温血动物经肠使用例如口服或直肠用和经肠道外用的药用组合物, 它们只含有该药理活性成分或者还含有药学上可接受的

载体。该活性成分的日剂量取决于年令和个体状况以及给药方式。

该新药用组合物包含例如大约 10 % - 80 %、优选大约 20 - 60 % 的活性成分。按照本发明的经肠或肠道外用药用组合物例如为单位剂量形式，例如为糖衣丸、片剂、胶囊或栓剂形式，还有安瓿形式。它们按本身已知的方法例如通过常规的混合、制粒、成型、溶解或冷冻干燥操作来制备。例如，口服药用组合物可这样来获得：将该活性成分与固体载体混合，若期望，将所得到的混合物制粒，若期望或有必要，在加入适当的赋形剂后将该混合物或颗粒加工成片剂或糖衣丸芯。

适宜的载体尤其是填充剂，例如糖类，如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇。纤维素制品和/或磷酸钙类物质如磷酸三钙或磷酸氢钙，还有粘合剂，例如使用玉米、小麦、稻米或马铃薯淀粉的淀粉糊，明胶，黄蓍胶，甲基纤维素和/或聚乙烯吡咯烷酮，若期望，还有崩解剂，例如上述的淀粉，还有羧甲基淀粉，交联聚乙烯吡咯烷酮，琼脂，藻酸或其盐，例如藻酸钠。赋形剂尤其是流动剂(flow agents)、流动调节剂(flow conditioners)和润滑剂，例如硅酸，滑石，硬脂酸或其盐，例如硬脂酸镁或钙，和/或聚乙二醇。给糖衣丸芯包以适宜的包衣，可任选肠溶衣，尤其使用可以包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛的浓糖溶液，或者在适宜的有机溶剂或溶剂混合物中的包衣溶液、或者用于制备肠溶衣的适宜的纤维素制品例如乙酰基纤维素邻苯二甲酸酯或羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯的溶液。例如为鉴别的目的或者为指示活性成分的不同剂量，可以将染料或颜料加至片剂或糖衣丸的包衣中。

其它可口服的药用组合物是硬胶囊，还有由明胶和增塑剂例如甘油或山梨醇制成的软的密封胶囊。该硬胶囊可以含有与例如下列物质混合的颗粒形式存在的活性成分：填充剂例如乳糖，粘合剂例如淀

粉, 和/或润滑剂(glidants)例如滑石或硬脂酸镁, 和若期望, 还有稳定剂。在软胶囊中, 该活性成分最好溶于或混悬于适宜的液体例如脂肪油、石蜡油或液态聚乙二醇中, 同样可以加入稳定剂。

适宜的直肠用药用组合物例如为栓剂, 包含该活性成分与栓剂基质物质的混合物。适宜的栓剂基质物质例如天然的或合成的甘油三酯类、烷属烃、聚乙二醇或高级醇类。还可以使用包含该活性成分与基料的混合物的明胶肛门胶囊。适宜的基料包括例如液态甘油三酯、聚乙二醇和烷属烃。

适宜通过灌注和/或注射的肠道外给药用的药用组合物尤其有以水溶形式例如水溶盐形式存在的活性成分的水溶液, 还有该活性成分的混悬液, 例如使用了适宜的亲脂性溶剂或液体载体例如脂肪油如芝麻油或合成的脂肪酸酯类如油酸乙酯或甘油三酯的相应的油性混悬液, 或者包含增强粘度物质例如羧甲基纤维素钠、山梨醇和/或糊精和可任选的稳定剂的水性混悬液。

该活性成分的剂量取决于温血动物的种类、年令和个体状况, 还取决于给药形式。在口服给药的情况下, 对于体重大约为 75kg 的病人, 通常估计的大约日剂量为约 10 - 500mg。

下列实施例用于说明本发明; 温度以摄氏度给出, 压力为毫巴。

具体实施方式

实施例 1: N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺

将甲基炔丙基胺(4.5g, 65mmol)溶于苯(75ml)和甲醇(25ml)中。于 40 °C 用 0.5 小时时间滴加 10 - 溴甲基二苯并 [b,f] 噁庚英(7.0g, 25mmol)的苯(25ml)溶液。加完后, 将混合物于 40 - 50 °C 再搅拌 0.5 小时, 倾入水中, 用水洗涤 3 次, 然后用 5 % 甲磺酸萃取。将该酸性水相用浓氨变成碱性并用乙醚萃取。将醚相用硫酸钠干燥, 通过蒸发

浓缩。将残余物用石油醚结晶，得到 N-(二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基 - N - 甲基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺，亦称 10 - (N - 炔丙基 - N - 甲基氨基甲基二苯并 [b,f] 噁庚英(5.3g, 77 %), 熔点: 66 - 67 °C。

实施例 2: N - 烯丙基 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺盐酸盐

于 50 °C 将 0.5ml(1.74mmol)10 - 溴甲基二苯并 [b,f] 噁庚英的溶液喷入 0.3ml(4mmol)烯丙基胺的无水甲醇(0.9ml)溶液中，并将混合物搅拌 30 分钟。加入叔丁基甲基醚和乙酸乙酯，并将混合物用 1N 盐酸萃取 3 次，每次 20ml。将合并的水相用氢氧化钾粒调成碱性，并用乙酸乙酯萃取 2 次。将有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将 0.35ml(0.7mmol)2N 氢氯酸乙醚液(ethereal hydrochloric acid)加至在 2ml 乙醚中的该粗胺(180mg)中，并将沉淀的白色盐酸盐用乙醚洗涤并于 40 °C 在高真空下干燥。得到 200mg(667 μ mol) = 39 % 的标题化合物，亦称 10 - 烯丙基氨基甲基二苯并 [b,f] 噁庚英，为白色晶体，熔点: 148 - 158 °C；

¹HNMR (CD₃OD, 200 MHz): 3.74 (d, 2H); 4.35 (d, 2H); 5.55 (m, 2H); 5.95 (m, 1H); 7.20-7.58 (m, 9H); MS: 263 (M⁺, 游离碱), 222, 208, 181, 165, 152。

实施例 3: N - 烯丙基 - N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基胺盐酸盐

类似于实施例 2，由 10 - 溴甲基二苯并 [b,f] 噁庚英和 N - 甲基烯丙胺来制备。收率: 71 %；熔点: 153 - 156 °C；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): 2.85 (s, 3H); 3.86 (d, 2H); 4.50 (sbr, 2H); 5.50 (d, 1H); 5.68 (s, 1H); 6.00 (m, 1H); 7.20-7.60 (m, 9H); MS: 277 (M^+ , 游离碱), 208, 181, 152。

实施例 4: N-(二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺

类似于实施例 2 由 10 - 溴甲基二苯并 [b,f] 噁庚英和 N - 甲基 - N - 丙基胺来制备, 为游离碱, 在硅胶上用己烷/乙酸乙酯 = 4:1 层析分离, 并用小量石油醚结晶。收率: 74 %; 熔点: 67 - 68 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 2.30 (d, 1H); 2.42 (s, 3H); 3.48 (t, 2H); 3.65 (s, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.08-7.36 (m, 7H); 7.56 (m, 1H); MS: 275 (M^+), 232, 208, 181, 165, 152; 分析: C 82.77% (82.88); H 6.18% (6.22); N 4.99% (5.09)。

该标题化合物与按照实施例 1 的产物相同。

实施例 5: N-(二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺草酸盐

制备方法类似于实施例 2; 由游离碱在乙醇中用草酸制得草酸盐。熔点: 202 - 205 °C;

分析: C 68.79% (69.03); H 5.29% (5.24); N 3.86% (3.83)。

实施例 6: N-(二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺(为盐酸盐形式)

将在 3ml 甲苯中的 1.0g(3.48mmol)10 - 溴甲基二苯并 [b,f] 噁庚英于 40 °C 滴加至 30ml NH_3 饱和的甲醇中, 将混合物于 35 - 50 °C

搅拌 1 小时并于室温搅拌过夜。将溶剂部分除去，将反应混合物溶于叔丁基甲基醚中，用 0.1N 氢氧化钠溶液洗涤，并用 1N 盐酸萃取。将水相用氢氧化钠粒调成碱性，并用叔丁基甲基醚萃取。将有机相用硫酸钠干燥并除去溶剂。得到 349mg(1.56mmol) = 45 % 的 N-(二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺，为浅黄色油状物。TLC(硅胶；乙酸乙酯；UV)： $R_f = 0.09$ 。

实施例 7：N-(二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)-N-丙 - 2 - 炔基胺盐酸盐

将 1.1g(3.044mmol)N-(二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)-丙 - 2 - 炔基氨基甲酸叔丁酯和 1.45ml 甲磺酸在 1ml 二氧六环和 9ml 二氯甲烷中的混合物于室温搅拌 1 小时。加入 2N 氢氧化钠溶液，并将混合物用二氯甲烷萃取 2 次。将有机相用旋转蒸发器浓缩，溶于乙酸乙酯中，并用 1N 盐酸萃取 3 次。将水相用氢氧化钾粒调成碱性，用二氯甲烷萃取 3 次，用硫酸钠干燥并浓缩。将该浅棕色油状粗品溶于 2N 氢氯酸乙醚液中并浓缩。将该盐酸盐粗品(米色结晶)用乙酸乙酯/甲醇重结晶。得到 386mg(1.30mmol)=42% 的 N-(二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)-N-丙 - 2 - 炔基胺盐酸盐，亦称 10 - 炔丙基氨基甲基二苯并 [b,f] 噁庚英盐酸盐，为白色结晶；熔点 181 - 183 °C；MS：261(M⁺，游离碱)，222，181，165，152。

原料可例如按下述来制备：

a) 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基氨基甲酸叔丁酯

将 2.25g(10.3mmol) 重碳酸二叔丁酯(BOC)₂O 于室温加至 2.3g(10.3mmol)N-(二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺的二氯甲烷(20ml)溶液中，将混合物搅拌 30 分钟，并用旋转蒸发器除去溶剂。得到 3.61g 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基氨基甲酸叔丁酯粗品，

为黄色油状物，静置后变成固体。TLC(硅胶: 乙酸乙酯/己烷 = 9:1; UV): $R_f = 0.36$ 。

b)二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基 - 丙 - 2 - 炔基氨基甲酸叔丁酯

将 1.0g(3.091mmol) 二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基氨基甲酸叔丁酯放入 10ml 二甲基甲酰胺中，于室温加入 0.22g(4.636mmol)55% 氢氧化钠混悬液(在油中)，将混合物搅拌 15 分钟。然后于室温滴加 0.279ml(3.709mmol)炔丙基溴。1 小时后，小心加入水和少量盐水，并混入叔丁基甲基醚。将有机相用水洗涤 4 次，用硫酸钠干燥并浓缩。得到 1.106g(3.06mmol) = 98.8% 的二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基 - 丙 - 2 - 炔基氨基甲酸叔丁酯，为棕色油状物；TLC(硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 9:1; UV): $R_f = 0.45$ 。

实施例 8: N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 丙基胺
盐酸盐

类似于实施例 2，由 10 - 溴甲基二苯并 [b,f] 噁庚英和丙胺来制备；收率：19%；熔点：142 - 152 °C；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): 1.01 (t, 3H); 1.76 (m, 2H);
3.03 (m, 2H); 4.25 (s, 2H); 7.19-7.69 (m, 10H); MS: 265 (M^+ , 游离碱), 222, 207, 181。

实施例 9: N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 -
N - 丙基胺对甲苯磺酸盐

类似于实施例 2，由 10 - 溴甲基二苯并 [b,f] 噁庚英和 N - 甲基 - N - 丙基胺来制备。用 1 当量对甲苯磺酸在乙酸乙酯中制得对甲苯磺酸盐，用二氯甲烷/叔丁基甲基醚结晶。收率：68%，熔点：179 - 180 °C；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): 0.97 (t, 3H); 1.78 (m, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.85 (s, 3H); 3.15 (mbr, 2H); 4.50 (mbr, 2H); 7.17-7.75 (m, ca. 13H); MS: 279 (M^+ , 游离碱), 250, 207.

实施例 10: 1 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基哌啶盐酸盐

将 1.954g(6.395mmol) 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基 - 哌啶 - 1 - 基甲酮的四氢呋喃(5ml)溶液于 0 °C 滴加至 365mg(9.59mmol) 氯化铝锂在 15ml 四氢呋喃中的混悬液中, 然后将混合物于室温搅拌过夜。将混合物用 0.37ml 水、4N 氢氧化钠和 1.11ml 水进行水解, 过滤, 并将滤液用乙酸乙酯萃取。将所得到的带绿色的油状物用氢氯酸乙醚液转化成盐酸盐, 将其用己烷和非常少量的叔丁基甲基醚重结晶, 得到 1.29g(3.93mmol) = 61 % 的 1 - 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基甲基哌啶盐酸盐, 为白色结晶; 熔点: 172 - 173 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): 1.40-2.00 (mbr, 6H); 3.00 (tbr, 2H); 3.52 (dbr, 2H); 4.47 (s, 2H); 7.26-7.63 (m, 9H); MS: 291 (M^+ , 游离碱), 208, 181, 152.

原料可例如按下述方法来制备:

a) 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 基 - 哌啶 - 1 - 基甲酮

将 1.1ml(12.59mmol) 草酰氯和 1 滴二甲基甲酰胺于室温加至 3.0g(12.59mmol) 二苯并 [b,f] 哌庚英 - 10 - 羧酸的二氯甲烷(20ml) 溶液中并将混合物搅拌 4 小时。然后加入 1.86ml(18.88mmol) 哌啶和 2.62ml(18.88mmol) Et_3N , 并将混合物于室温搅拌过夜。将反应混合物用盐酸和盐水洗涤 1 次。将有机相干燥, 浓缩, 柱层析, 并用叔丁基

甲基醚结晶, 得到 2.64g(8.6mmol) = 69 % 的二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 基 - 哌啶 - 1 - 基甲酮, 为淡黄色结晶; 熔点: 127 - 128 °C;

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1.30-1.50 (mbr, 2H); 1.50-1.70 (mbr, 4H); 3.30-3.45 (mbr, 2H); 3.63-3.78 (mbr, 2H); 6.92 (s, 1H); 7.10-7.40 (m, 8H); MS: 305 (M⁺), 221, 193, 165; TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): R_f = 0.32。

实施例 11: 4 - 二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 基甲基吗啉盐酸盐

类似于实施例 10, 由二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 基 - 吗啉 - 4 - 基甲酮来制备。收率: 62 %; 白色晶体; 熔点: 213 - 215 °C;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.95 (m, 2H); 3.32 (m(d), 2H); 3.90 (m(d), 2H); 4.25 (t, 2H); 4.40 (s, 2H); 7.11-7.45 (m, 9H). MS: 293 (M⁺, 游离碱), 208, 181, 152。

原料可例如按下述方法来制备:

a) 二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 基 - 吗啉 - 4 - 基甲酮

类似于实施例 10a, 由二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 羧酸和吗啉来制备; 收率: 62 %; 黄色油状物;

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 3.30 (mbr, 4H); 3.62 (mbr, 4H); 6.90-7.28 (m, 9H); MS: 307 (M⁺), 221, 193, 165; TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): R_f = 0.17。

实施例 12: N-(1-氯二苯并[b,f]呹庚英-10-基甲基)-N-甲基-N-丙-2-炔基胺盐酸盐

类似于实施例 2, 由 10-溴甲基-1-氯二苯并[b,f]呹庚英与 N-甲基-N-炔丙基胺来制备。收率: 75%; 熔点: 未测定(白色泡沫状物);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 2.35 (t, 1H); 2.45 (s, 3H); 3.51 (d, 2H); 3.70 (s, 2H); 7.10-7.40 (m, 7H); 7.61 (m, 1H)。

原料可例如按下述方法来制备:

a) 2-氯-6-苯氧基苯甲醛

将 15.8g(100mmol) 2-氯-6-氟苯甲醛、9.4g(100mmol) 苯酚和 20.7g(150mmol) 碳酸钾在 150ml 二甲基乙酰胺中的混合物加热回流 4 小时。将混合物放冷, 并将混合物用叔丁基甲基醚萃取 3 次。将有机相用 2N 氢氧化钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩, 球管蒸馏(175 °C, 0.04 毫巴), 得到 19.46g(83.64mmol) = 83.6% 的 2-氯-6-苯氧基苯甲醛, 为黄色油状物;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 6.75-7.45 (m, 8H); 10.58 (s, 1H)。

b) (2-氯-6-苯氧基苯基) 甲醇

将在大约 40ml 四氢呋喃中的 19.0g(77.67mmol) 2-氯-6-苯氧基苯甲醛于室温用 30 分钟时间滴加至 4.42g(116.5mmol) 氢化铝锂在大约 150ml 四氢呋喃中的混悬液中。然后将混合物加热回流 4 小时, 冷

却,并用4.4ml水、4.4ml 4N 氢氧化钠和13.2ml水进行分解。将反应混合物在回流下沸腾30分钟,冷却并过滤。将吸滤器上的残余物用乙酸乙酯溶解3次,回流沸腾15分钟,过滤。将合并的滤液浓缩。得到17.97g(76.57mmol)=94%的(2-氯-6-苯氧基苯基)甲醇粗品,为黄色油状物;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): $R_f = 0.68$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz): 4.90 (s, 2H); 6.76-7.40 (m, 8H)。

c)(2-氯-6-苯氧基苯基)溴甲烷

将17.5g(70.94mmol)(2-氯-6-苯氧基苯基)甲醇在150ml 48%氢溴酸中加热回流3小时。将混合物冷却,加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。得到21.21g(>100%)(2-氯-6-苯氧基苯基)溴甲烷粗品,为黄色油状物。

TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): $R_f = 0.70$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz): 4.78 (s, 2H); 6.70-7.41 (m, 8H)。

d)(2-氯-6-苯氧基苯基)乙腈

将21.0g(70.57mmol)(2-氯-6-苯氧基苯基)溴甲烷的乙醇(16.5ml)溶液于80℃滴加至4.5g(91.74mmol)氰化钠在9.2ml水和2.3ml乙醇中的溶液中,并将反应混合物在回流下沸腾4小时。冷却后,将混合物用旋转蒸发器浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯中,并将有机相用水洗涤2次,用盐水洗涤1次。用硫酸钠干燥,浓缩,在硅胶上用乙

酸乙酯层析纯化, 得到 10.82g(44.40mmol) = 63 % 的(2 - 氯 - 6 - 苯氧基苯基)乙腈, 为棕色油状物;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯; UV): $R_f = 0.42$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 3.96 (s, 2H); 6.74-7.46 (m, 8H)。

e) 1 - 氯二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 羧酸

将 10.82g(44.40mmol)(2 - 氯 - 6 - 苯氧基苯基)乙腈和 7.85g(53.72mmol)草酸二乙酯于室温加至新制备的乙醇钠溶液 (1.5g(53.72mmol)钠在 50ml 乙醇中)中, 并将混合物搅拌 18 小时。将混合物用 1N 盐酸调至酸性, 用旋转蒸发器浓缩, 并用乙酸乙酯萃取 2 次。将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 15.99g(3 - (2 - 氯 - 6 - 苯氧基苯基) - 2 - 羟基 - 4 - 次氨基 - 丁 - 2 - 烯酸乙酯)中间体粗品。将 15.0g(大约 43.6mmol)上述中间体加至 105ml 冰乙酸中, 搅拌 20 分钟, 缓慢加入 51.9ml 水和 51.9ml 硫酸, 并将混合物加热回流 4 小时, 然后于室温放 18 小时。将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用水洗涤, 并用 4N 氢氧化钠洗涤 3 次。将水相用乙酸乙酯萃取 1 次。将水相用浓盐酸调至酸性, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。将有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 7.71g(28.27mmol) = 60.3 % 的 1 - 氯二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 羧酸, 为黄色固体;

TLC (硅胶; 己烷/乙酸乙酯 = 1:1; UV): $R_f = 0.21$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 7.15-7.47 (m, 7H); 7.68 (m, 1H); 8.39 (s, 1H)。

f) 1 - 氯二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 基) 甲醇

将 2.0ml(18.33mmol) N - 甲基吗啉和 2.4ml(18.33mmol) 氯甲酸异丁酯于 - 15 °C 滴加至 5.0g(18.33mmol) 1 - 氯二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 羧酸的二甲氧基乙烷溶液中。5 分钟后进行过滤, 并于 - 15 °C 将 1.39g(36.67mmol) 硼氢化钠的水(15ml) 溶液滴加至滤液中。将混合物于 - 15 °C 搅拌 15 分钟, 然后加入 35ml 1N 盐酸, 并使混合物温热至室温。将反应混合物用氢氧化钠调至碱性, 并用乙酸乙酯萃取 4 次。将有机相用水洗涤 1 次, 用硫酸钠干燥并浓缩。得到 4.58g(17.7mmol) = 96.6% 的 (1 - 氯二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 基) 甲醇粗品, 为黄色油状物;

TLC (硅胶;

乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): $R_f = 0.46$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 2.42 (sbr, 1H); 4.71 (s, 2H); 7.10-7.45 (m, 7H)。

g) 10 - 溴甲基 - 1 - 氯二苯并 [b,f] 呹庚英

将 4.58g(17.70mmol) (1 - 氯二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 基) 甲醇在 50ml 48 % 氢溴酸中加热回流 2 小时。将混合物冷却, 加入水, 并将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。得到 5.57g 粗产物, 经放置(3 天) 变成固体。用叔丁基甲基醚/己烷重结晶, 得到 2.205g(6.86mmol) = 38.7 % 的 10 - 溴甲基 - 1 - 氯二苯并 [b,f] 呹庚英, 为浅米色晶体;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯; UV): $R_f = 0.73$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 4.60 (s, 2H); 7.15-7.58 (m, 8H)。

实施例 13: 1 - (1 - 氯二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷
盐酸盐

类似于实施例 2, 由 10 - 溴甲基 - 1 - 氯二苯并 [b,f] 噁庚英与吡咯烷来制备。收率: 51 %, 黄色泡沫状物; 熔点: 未测定(黄色泡沫状物);

$^1\text{H-NMR}$
(CDCl_3 , 200 MHz): 1.78 (m, 4H); 2.65 (m, 4H); 3.65 (s, 2H); 7.10-7.45 (m, 7H) 7.68 (d, 1H)。

实施例 14: N - (1 - 氯二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N -
甲基 - N - 丙基胺盐酸盐

类似于实施例 2, 由 10 - 溴甲基 - 1 - 氯二苯并 [b,f] 噁庚英与 N - 甲基 - 丙基胺来制备。收率: 25 %, 米色固体; 熔点: 未测定(米色泡沫状物);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 0.88 (t, 3H); 1.55 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.43 (t, 2H); 3.55 (s, 2H); 7.08-7.35 (m, 7H); 7.61 (d, 1H)。

实施例 15: N - 甲基 - N - 丙 - 2 - 炔基 - N - (3 - 三氟甲基二苯
并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺

类似于实施例 2, 由 10 - 溴甲基 - 3 - 三氟甲基二苯并 [b,f] 噁庚英和 N - 甲基 - 炔丙基胺来制备。作为游离碱, 在硅胶上用己烷/

乙酸乙酯 = 1:1 层析纯化, 用少量石油醚结晶。收率: 56 %; 熔点:
66 - 68 °C;

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz): 1.80 (t, 1H); 2.41 (s, 3H); 3.46 (d, 2H); 3.65 (s, 2H); 6.91 (sbr, 1H); 7.15-7.58 (m, 7H); MS: 343 (M⁺), 342, 300, 276, 249, 205, 178, 152。

原料可例如按下述方法来制备:

a) 2 - 苯氧基 - 4 - 三氟甲基苯甲醛

类似于实施例 12, 由 2 - 氟 - 4 - 三氟甲基苯甲醛和苯酚来制备。

收率: 78 %, 浅色晶体, 自己烷中结晶; 熔点: 57 - 59 °C;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1;

UV): R_f = 0.71; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz): 7.08-7.50 (m, 7H); 8.05 (d, 1H); 10.60 (s, 1H).

MS: 266/265 (M⁺), 217, 188。

b) 3 - 三氟甲基二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 羧酸

将 10.0g(37.59mmol) 2 - 苯氧基 - 4 - 三氟甲基苯甲醛、
10.09g(56.40mmol) 马尿酸和 3.70g(45.10mmol) 乙酸钠在 38ml 乙酸酐中
的混合物于 85 °C 加热 80 分钟, 然后冷却至 32 °C, 加入 19ml 水, 并
将混合物于 65 °C 加热 30 分钟。将混合物冷却至大约 5 °C, 滴加 19ml
浓硫酸, 然后将混合物加热回流(浴: 140 °C) 2 小时。将冷却形成的棕
色沉淀过滤, 用 50 % 乙酸洗涤, 用水洗至中性, 干燥, 得到
7.42g(24.23mmol) = 65 % 的 3 - 三氟甲基二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10

- 羧酸, 为米色晶体; 熔点: 180 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 7.2-7.65 (m, 8H); 8.09 (s, 1H)。

c)(3 - 三氟甲基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基)甲醇

类似于实施例 12f), 由 3 - 三氟甲基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 羧酸来制备。产物自叔丁基甲基醚/己烷中结晶; 收率: 75.2 %; 白色晶体;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): R_f = 0.31; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 2.76 (sbr, 1H); 4.72 (s, 2H); 6.96 (s, 1H); 7.16-7.48 (m, 7H)。

d)10 - 溴甲基 - 3 - 三氟甲基二苯并 [b,f] 噁庚英

类似于实施例 12g), 由(3 - 三氟甲基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基)甲醇来制备。产物自己烷中结晶; 收率: 92 %, 白色晶体;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): R_f = 0.70; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 4.55 (s, 2H); 7.04 (s, 1H); 7.20-7.60 (m, 7H); MS: 356/354 (M^+), 275, 249, 219, 206, 205, 178, 176。

实施例 16: 1 - (3 - 三氟甲基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷盐酸盐

类似于实施例 2, 由 10 - 溴甲基 - 3 - 三氟甲基二苯并 [b,f] 噁庚英和吡咯烷来制备。收率: 86 %; 浅米色晶体; 熔点: >220 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200MHz): 1.90-2.20 (m, 4H); 2.25 (m, 2H); 3.55 (m, 2H); 4.59 (s, 2H); 7.30-7.70 (m, 8H). MS: 345 (M^+ , 游离碱), 276, 249, 205, 178, 152。

实施例 17: N-(7-氯二苯并[b,f]呹庚英-10-基甲基)-N-甲基-N-丙-2-炔基胺盐酸盐

类似于实施例 2, 由 10-溴甲基-7-氯二苯并[b,f]呹庚英和 N-甲基-炔丙基胺来制备。收率: 68%; 米色晶体; 熔点: 189 - 195 $^{\circ}\text{C}$;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200MHz): 2.96 (s, 3H); 3.49 (m(t), 1H); 4.15 (m(d), 2H); 4.60 (sbr, 1H); 7.20-7.65 (m, 8H); MS: 309 (M^+ , 游离碱), 266, 244, 242, 241, 215, 205, 176, 163, 152。

原料可例如按下述方法来制备:

a) 2-(3-氯苯氧基)苯甲醛

类似于实施例 12a), 由 2-氯苯甲醛和 3-氯苯酚来制备。收率: 69%; 球管蒸馏(150 - 180 $^{\circ}\text{C}$, 0.001 托)后为黄色油状物;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 6.92-7.38 (m, 6H); 7.55 (m, 1H); 7.95(m, 1H); 10.48 (s, 1H)。

b) 7-氯-二苯并[b,f]呹庚英-10-羧酸

类似于实施例 15b), 由 2-(3-氯苯氧基)苯甲醛来制备。用叔丁基甲基醚/己烷结晶。收率: 25%; 淡黄色晶体;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): R_f = 0.15;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 7.05-7.50 (m, 8H); 7.90 (s, 1H). MS: 274/272 (M^+)。

c) 7-氯二苯并[b,f]呹庚英-10-基)甲醇

类似于实施例 12f), 由 7-氯二苯并[b,f]呹庚英-10-羧酸来制备。收率: 94%, 为油状物;

TLC(硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): $R_f = 0.38$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 1.72 (sbr, 1H); 4.67 (s, 2H); 6.91 (s, 1H); 7.10-7.40 (m, 7H); MS: 260/258 (M^+), 217/215。

d) 10-溴甲基-7-氯二苯并[b,f]呹庚英

类似于实施例 12g), 由(7-氯二苯并[b,f]呹庚英-10-基)甲醇来制备。产物用己烷结晶。收率: 56%; 几乎为白色的结晶; 熔点: 117 - 119 °C;

TLC(硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): $R_f = 0.70$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 4.51 (s, 2H); 7.03 (s, 1H); 7.24-7.50 (m, 7H); MS: 324/322/320 (M^+ , Br-Cl 同位素分布), 243/241 (Cl-同位素分布), 206/205, 178/176。

实施例 18: 1-(7-氯二苯并[b,f]呹庚英-10-基甲基)吡咯烷
盐酸盐

类似于实施例 2, 由 10-溴甲基-7-氯二苯并[b,f]呹庚英和吡咯烷来制备。收率: 45%; 熔点: >225 °C(分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200MHz): 1.95-2.20 (m, 4H); 3.25 (m 2H); 3.55 (m, 2H); 4.52 (s, 2H); 7.20-7.45 (m, 7H); 7.60 (d, 1H). MS: 311 (M^+ , 游离碱), 244, 242, 241, 215, 205, 178, 176, 163, 152。

实施例 19: N-(8-甲氧基二苯并[b,f]呹庚英-10-基甲基)-
N-甲基-N-丙-2-炔基胺盐酸盐

类似于实施例 2, 由 10-溴甲基-8-甲氧基二苯并[b,f]呹庚英和 N-甲基炔丙基胺来制备。收率: 35%, 白色结晶; 熔点: 分

解 $>60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 2.33 (t, 1H); 2.42 (s, 3H); 3.48 (d, 2H);
3.62 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 6.80-6.90 (m, 2H); 7.05-7.32 (m, 6H)。

原料可例如按下述方法来制备:

a) 8 - 甲氧基二苯并 [b,f] 噻庚英 - 10 - 羧酸

类似于实施例 15b), 由 2 - (4 - 甲氧基苯氧基) 苯甲醛来制备。硅胶层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 = 1:1), 然后用乙酸乙酯/己烷 = 7:3 结晶。收率: 19%, 米色晶体; 熔点: $150\text{ }^{\circ}\text{C}$;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): $R_f =$
0.58; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 3.80 (s, 3H); 6.92 (dd, 1H); 7.17-7.45 (m, 7H); 8.13 (s,
1H); MS: 268 (M^+)。

b) (8 - 甲氧基二苯并 [b,f] 噻庚英 - 10 - 基) 甲醇

类似于实施例 12f), 由 8 - 甲氧基二苯并 [b,f] 噻庚英 - 10 - 羧酸来制备。收率: 96 %, 为棕色油状物;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): $R_f = 0.31$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):
1.80 (sbr, 1H); 3.78 (s, 3H); 4.69 (s, 2H); 6.82-7.33 (m, 8H); MS: 254 (M^+), 211, 182, 181,
168, 165, 153, 152。

c) 10 - 溴甲基 - 8 - 甲氧基二苯并 [b,f] 噻庚英

类似于实施例 12g), 由 (8 - 甲氧基二苯并 [b,f] 噻庚英 - 10 - 基) 甲醇来制备。产物用己烷/叔丁基甲基醚结晶。收率: 96 %, 为浅棕色晶体;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯; UV): $R_f = 0.70$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 3.80 (s, 3H); 4.52 (s, 2H); 6.86-7.37 (m, 8H)。

实施例 20: N - (8 - 叔丁基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺盐酸盐

类似于实施例 2, 由 10 - 溴甲基 - 叔丁基 - 二苯并 [b,f] 噁庚英和 N - 甲基炔丙基胺来制备。收率: 24 %, 米色晶体; 熔点: 135 - 145 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200MHz): 1.35 (s, 9H); 2.96 (s, 3H); 3.52 (t, 1H); 4.17 (d, 2H); 7.15-7.60 (m, 9H); EI-MS: 331(M^+), 264, 249, 237, 207。

原料可例如按下述方法来制备:

a) 2 - (4 - 叔丁基苯氧基)苯甲醛

类似于实施例 12a), 由 2 - 氟苯甲醛和 4 - 叔丁基苯酚来制备。收率: 77 %, 高真空蒸馏(93 - 100 °C, 0.9 毫巴)后为黄色油状物;

TLC (硅胶; 己烷/乙酸乙酯 = 1:1; UV): $R_f = 0.65$;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 1.35 (s, 9H); 6.75-7.55 (m, 7H); 7.92 (dd, 1H); 10.50 (s, 1H);
MS: 254 (M^+), 239。

b) 8 - 叔丁基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 羧酸

类似于实施例 15b), 由 2 - (4 - 叔丁基苯氧基)苯甲醛来制备。用己烷结晶。收率: 16%, 淡黄色晶体; 熔点: 72 °C;

TLC (硅胶; 己烷/乙酸乙酯 = 4:1;
UV): $R_f = 0.46$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 1.31 (s, 9H); 7.15-7.45 (m, 8H); 7.62 (d, 1H);
8.10 (s, 1H); MS: 295 (M^+), 279, 239。

c) (8 - 叔丁基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基)甲醇

类似于实施例 12f), 由 8 - 甲氧基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 -

羧酸来制备。收率: 30 %, 层析(硅胶; 己烷/乙酸乙酯 = 9:1)和球管蒸馏(100 °C, 0.3 毫巴)后为油状物;

TLC (硅胶; 己烷/乙酸乙酯 = 9:1; UV): $R_f = 0.11$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 1.30 (s, 9H); 1.72 (sbr, 1H); 4.75 (s, 2H); 6.92 (s, 1H); 7.06-7.45 (m, 7H); MS: 280 (M^+), 265, 237。

d) 10 - 溴甲基 - 8 - 叔丁基二苯并 [b,f] 噻庚英
类似于实施例 12g), 由(8 - 叔丁基二苯并 [b,f] 噻庚英 - 10 - 基)甲醇来制备。收率: 85 %, 棕色油状物;

TLC (硅胶; 乙酸乙酯/己烷 = 1:1; UV): $R_f = 0.58$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 1.31 (s, 9H); 4.58 (s, 2H); 7.05-7.45 (m, 7H); 7.60 (d, 1H); MS: 344/342 (M^+), 263。

实施例 21: 1 - (8 - 叔丁基二苯并 [b,f] 噻庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷盐酸盐

类似于实施例 2, 由 10 - 溴甲基 - 8 - 叔丁基二苯并 [b,f] 噻庚英(见上述)和吡咯烷来制备。收率: 76 %, 黄色结晶; 熔点: 184 - 185 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200MHz): 1.48 (s, 9H); 1.95-2.22 (mbr, 4H); 3.25 (mbr, 2H); 3.53 (mbr, 2H); 4.57 (s, 2H); 7.18-7.58 (m, 8H); MS: 333 (M^+ , 游离碱), 264, 249, 237, 207。

实施例 22: N - (6 - 氯二苯并 [b,f] 噻庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基 - N - 丙 - 2 - 炔基胺盐酸盐

类似于实施例 2，由 10 - 溴甲基 - 6 - 溴二苯并 [b,f] 呹庚英和 N - 甲基炔丙基胺来制备。收率： 14 %，白色晶体；熔点： 188 - 190 °C；

$^1\text{H-NMR}$ (游离碱) (CDCl_3 , 200MHz): 2.28 (t, 1H); 2.40 (s, 3H); 3.45 (d, 2H); 3.63 (s, 2H); 6.93-7.50 (m, 8H); MS: 310, 312 ($\text{M}^+ + 1$, 游离碱)。

原料可例如按下述方法来制备：

a) [2 - (2 - 氯苯氧基)苯基] 甲醇

类似于实施例 12b)，由 2 - (2 - 氯苯氧基)苯甲酸来制备，在高真空下蒸馏。收率： 53 %，黄色油状物；

TLC (硅胶；乙酸乙酯) : $R_f = 0.74$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 2.60 (sbr, 1H); 4.78 (s, 2H); 6.70-7.50 (m, 8H). FD-MS: 234, 236 (M^+)。

b) [2 - (2 - 氯苯氧基)苯基] 溴甲烷

类似于实施例 12c)，由 [2 - (2 - 氯苯氧基)苯基] 甲醇来制备。用己烷结晶。收率： 97 %，粗品，略带棕色的油状物；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 4.68 (s, 2H), 6.70 (dd, 1H); 7.02-7.52 (m, 7H); TLC (硅胶；己烷/乙酸乙酯 = 7:3; UV): $R_f = 0.69$ 。

c) [2 - (2 - 氯苯氧基)苯基] 乙腈

类似于实施例 12d)，由 [2 - (2 - 氯苯氧基)苯基] 溴甲烷来制备。

收率: 99 %, 粗品, 棕色油状物;

TLC (硅胶;己烷/乙酸乙酯 = 7:3; UV): $R_f = 0.52$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 3.90 (s, 2H); 6.65-7.53 (m, 8H); MS: 295 (M^+), 279, 239。

d) 6 - 溴二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 羧酸

类似于实施例 12e), 由 [2 - (2 - 氯苯氧基) 苯基] 乙腈来制备。

收率: 85 %, 黄色结晶;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 6.70-7.50 (m, 7H); 8.32 (dd, 1H)。

e) (6 - 溴二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基) 甲醇

类似于实施例 12f), 由 6 - 溴二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 羧酸来制备。收率: 99 %, 粗品, 棕色油状物;

TLC (硅胶;己烷/乙酸乙酯 = 7:3; UV): $R_f = 0.07$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 3.54 (s, 2H); 6.70-7.49 (m, 8H)。

f) 10 - 溴甲基 - 6 - 溴二苯并 [b,f] 噁庚英

类似于实施例 12g), 由 (6 - 溴二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基) 甲醇来制备。收率: 8 %, 为带棕色的橙色油状物;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 4.53 (s, 2H); 7.05-7.60 (m, 8H)。

实施例 23: 1-(6-氯二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)吡咯烷
盐酸盐

类似于实施例 2, 由 10-溴甲基-6-溴二苯并[b,f]噁庚英
和吡咯烷来制备。收率: 20%, 米色结晶; 熔点: 198-200°C;

$^1\text{H-NMR}$ (游离碱) (CDCl_3 , 200MHz): 1.78 (m, 4H); 2.57 (m, 4H); 3.62 (s, 2H); 6.89-7.50
(m, 8H); MS: 312, 314 (M^++1 , 游离碱)。

实施例 24: 按类似于实施例 1 至 23 中所述的方法还可以制得下列化
合物及其盐:

N-(1-氟二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)-N-甲基-N
-丙-2-炔基胺;

1-(1-氟二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)吡咯烷;

N-苄基-N-(二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)胺, 亦称
10-苄基氨基甲基二苯并[b,f]噁庚英;

N-苄基-N-(二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)-N-甲
基胺;

N-(二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)-N-丙基-N-苄
基胺; 和

N-烯丙基-N-苄基-N-(二苯并[b,f]噁庚英-10-基
甲基)胺。

实施例 25: 各含 50mg 1-(二苯并[b,f]噁庚英-10-基甲基)吡咯
烷或其盐例如其盐酸盐的片剂可如下制备:

组成(10000 片)

活性成分	500.0g
乳糖	500.0g
马铃薯淀粉	
明胶	8.0g
滑石粉	60.0g
硬脂酸镁	10.0g
二氧化硅(高度分散)	20.0g
乙醇	适量

将活性成分与乳糖和 292g 马铃薯淀粉混合，将混合物用明胶的乙醇溶液润湿并过筛制粒。干燥后，将剩余的马铃薯淀粉、硬脂酸镁、滑石粉和二氧化硅混入其中，将混合物压制成各重 145.0mg 并含有 50.0mg 活性成分的片剂；若期望，可给该片剂加以分割凹槽以较细致地与剂量相适应。

实施例 26：含 20 % 环糊精作增溶剂的经灭菌过滤的明胶水溶液含有 3mg 1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) 吡咯烷或其盐例如其盐酸盐作活性成分，将该溶液在无菌条件下与含有苯酚作防腐剂的灭菌明胶溶液在加热下混合，所得溶液每 1.0ml 的组成如下：

活性成分	3mg
明胶	150.0mg
苯酚	4.7mg
含有 20 % 环糊精作增溶剂的蒸馏水	1.0ml

实施例 27: 为制备含有 5mg 1-(二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷或其盐例如其盐酸盐的注射用灭菌干燥物质, 将 5mg 一种前述实施例中所述的式(I)化合物作为活性成分溶于 1ml 含有 20mg 甘露醇和 20% 环糊精作增溶剂的水溶液中, 将该溶液灭菌过滤, 并在无菌条件下灌装至 2ml 安瓿中, 深度冷冻干燥。使用前, 将该冷冻干粉溶于 1ml 蒸馏水或 1ml 生理盐水中。该溶液肌肉注射或静脉注射使用。还可将该制剂填充至双室用可弃注射器中。

实施例 28: 各含 100mg 1-(二苯并 [b,f] 呹庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷或其盐例如其盐酸盐的 10000 片薄膜包衣片剂可如下制备:

活性成分	1000g
玉米淀粉	680g
胶态硅酸	200g
硬脂酸镁	20g
硬脂酸	50g
羧甲基淀粉钠	250g
水	适量

将前述实施例中所述的一种式(I)化合物作为活性成分、50g 玉米淀粉和胶态硅酸的混合物用由 250g 玉米淀粉和 2.2kg 软化水制成的淀粉糊加工成湿面团。使该面团通过 3mm 筛孔的筛子并在流化床干燥器中于 45 °C 干燥 30 分钟。将该干燥颗粒压过 1mm 筛孔的筛子, 将其与预先筛过的(1mm 筛孔)330g 玉米淀粉、硬脂酸镁、硬脂酸和羧甲基淀粉钠的混合物混合并压制成略凸出的片剂。

实施例 29: 按类似于实施例 25 至 28 中所述的方法, 还可以制备包含按照实施例 1 至 24 之任一项的不同的化合物或下列化合物或其盐的药用组合物:

1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - 4 - 甲基哌嗪;

1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - 4 - (2 - 羟基乙基)哌嗪;

10 - 烯丙基氨基甲基二苯并 [b,f] 噁庚英;

10 - 氨基甲基二苯并 [b,f] 噁庚英;

10 - 苄基氨基甲基二苯并 [b,f] 噁庚英;

10 - 丁基氨基甲基二苯并 [b,f] 噁庚英;

N,N - 二乙基 - N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N,N - 二甲基胺;

N - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - N - 甲基胺;

1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)吡咯烷;

N - [1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基乙基) - N,N - 二甲基胺;

N - [1 - (二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基乙基) - N - 甲基胺;

1 - (8 - 甲氧基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基) - 4 - 甲基哌嗪;

(8 - 甲氧基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)二甲基胺;

(8 - 甲氧基二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)甲基胺;

(8 - 氯二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)二甲基胺;

(8 - 氯二苯并 [b,f] 噁庚英 - 10 - 基甲基)二乙基胺。