

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号

CN 1023007C



[12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 90101543

[51]Int.Cl⁵

C07D 207 / 09

[45]授权公告日 1993 年 12 月 8 日

[24]颁证日 93.9.26

[21]申请号 90101543.1

[22]申请日 90.3.17

[30]优先权

[32]89.3.17 [33]GB [31]8906166.7

[73]专利权人 美国辉瑞有限公司

地 址 美国纽约州

[72]发明人 彼得·爱德华·克罗斯

阿历山大·罗德里克·麦肯齐

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

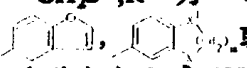
代理人 汪 洋 杨九昌

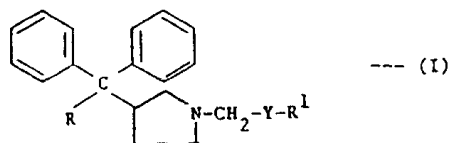
C07D 401 / 06 C07D 405 / 06 A61K 31 / 40

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 吡咯烷衍生物的制备方法

[57]摘要

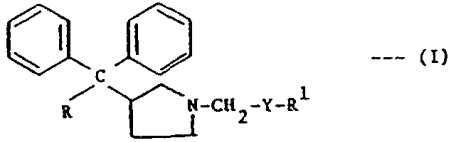
式 (I) 所示的、特别适用于治疗应激性肠综合症的吡咯烷羧毒碱受体拮抗剂和其可药用的盐, 式(I)中 Y 为直接键, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{S}-$; R 为 $-\text{CN}$ 或 $-\text{CONH}_2$; R¹ 为式  或 "Het" 基团之一, 其中 X 和 X¹ 各独立为 O 或 CH₂, m 为 1、2 或 3, "Het" 为吡啶基、吡嗪基或噻吩基。



20

权利要求书

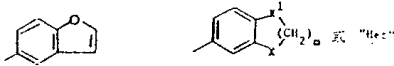
1、一种制备式 (I) 化合物或其可药用盐的方法,



式中 Y 为直接键, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{S}-$;

R 为 $-\text{CN}$ 或 $-\text{CONH}_2-$;

R^1 为下述各式所示的一个基团:



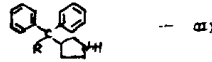
式中 X 和 X^1 各独立为 O 或 CH_2 ;

m 为 1, 2 或 3;

"Het" 为吡啶基、吡嗪基或噻吩基,

所述方法的特征在于进行下述各步骤之一:

(a) 使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应,



式中 R 如同式 (I) 所定义,



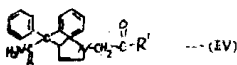
式中 R^1 和 Y 如同式 (I) 所定义, Q 为离去基团;

(b) 为制备 R 为 $-\text{CONH}_2$ 的式 (I) 化合物, 水解相应的 R 为 $-\text{CN}$ 的式 (I) 化合物;

(c) 为了制备 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 和 R^1 为 2- 或 4- 吡啶基或吡嗪基的式 (I) 化合物, 使如在方法 (a) 中定义的式 (II) 化合物与 2- 或 4- 乙烯基吡啶或 2- 乙烯基吡嗪进行反应;

(d) 为了制备 R 为 $-\text{CONH}_2$ 和 R^1 为 2,3-二氢苯并咪唑-5-基的式 (I) 化合物, 还原相应的 R 为 $-\text{CONH}_2$ 和 R^1 为苯并咪唑-5-基的式 (I) 化合物; 以及

(e) 为了制备 R 为 $-\text{CONH}_2$, Y 为 $-\text{CH}_2-$ 和 R^1 为 2,3-二氢苯并咪唑-5-基或 1,2-二氢茚-5-基的式 (I) 化合物, 还原式 (IV) 化合物,



其中 R^1 为 或

其中虚线表示任意的键;

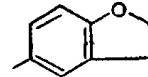
进行上述步骤 (a) ~ (d) 之后, 可视需要把式 (I) 产物转化成可药用的盐。

2、根据权利要求 1 (a) 的方法, 其特征在于 Q 为 Br, Cl, I, C_1-C_4 烷磺酰氧基, 苯磺酰氧基, 甲苯磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基, 以及所述反应在酸接受体存在下进行。

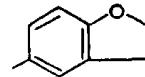
3、根据权利要求 2 的方法, 其特征在于 Q 为 Cl, Br, I 或甲磺酰氧基。

4、根据权利要求 2 或 3 的方法, 其特征在于酸接受体为碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸氢钠, 碳酸氢钾, 三乙胺或吡啶。

5、根据权利要求 1 (a), 2 或 3 的方法, 其特征在于 R 为 $-\text{CONH}_2$, Y 为 $-\text{CH}_2-$ 和 R^1 为下式基团:



6、根据权利要求 4 的方法, 其特征在于 R 为 $-\text{CONH}_2$, Y 为 $-\text{CH}_2-$ 和 R^1 为下式基团:



7、根据权利要求 1 (b) 的方法, 其特征在于水解用浓硫酸进行。

8、根据权利要求 1 (d) 的方法, 其特征在于还原反应通过催化氢化进行。

9、根据权利要求 1 (e) 的方法, 其特征在于还原反应通过催化氢化进行。

10、根据权利要求 1-3 和 7-9 中任一项的方法, 其特征在于吡咯烷起始原料为 3- (R, S) - 或 3S-形式。

11、根据权利要求 4 的方法, 其特征在于吡咯烷起始原料为 3- (R, S) - 或 3S-形式。

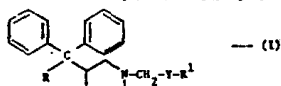
12、根据权利要求 5 的方法, 其特征在于吡咯烷起始原料为 3- (R, S) - 或 3S-形式。

13、根据权利要求 6 的方法, 其特征在于吡咯烷起始原料为 3- (R, S) - 或 3S-形式。

本发明涉及某些 3-位取代的吡咯烷衍生物。本发明的化合物为蕈毒碱受体拮抗剂, 它们对平滑肌蕈毒碱位点的选择性大于对心脏的蕈毒碱位点的选择性, 并且它们没有任何明显的抗组胺活性。因此, 本发明化合物可用来治疗与平滑肌如肠、气管和膀胱的平滑肌的能动性性和 / 或紧张性的改变有关

的疾病。这些疾病包括应激性肠综合症、憩室病、尿失禁、食管弛缓不能以及慢性障碍性气管疾病。

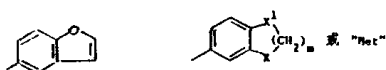
本发明提供式 (I) 化合物及其可药用盐,



式中 Y 为直接键, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{S}-$;

R 为 $-\text{CN}$ 或 $-\text{CONH}_2$;

R^1 为下列各式所示的一个基团:



其中 X 和 X^1 各独立地为 O 或 CH_2 ;

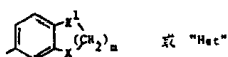
m 为 1, 2 或 3;

"Het" 为吡啶基, 吡嗪基或噻吩基。

R 较好为 $-\text{CONH}_2$, R 为 CN 的化合物作为羰毒碱受体拮抗剂具有一些活性, 但它们主要用作合成中间体。

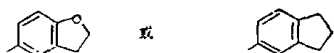
m 较好为 1。

R^1 较好为:



其中 X, X^1 , m 和 "Het" 如同式 (I) 所定义。

R^1 最好为:



Y 较好为直接键或 $-\text{CH}_2-$ 。

Y 最好为 $-\text{CH}_2-$ 。

"Het" 较好为吡啶基。

本发明化合物的抗胆碱能活性归属于式 (I) 化合物的 3R-形式和 3S-形式, 即在吡咯烷环的 3-位分别具有 R 和 S 立体化学的化合物, 当然, 也归属于式 (I) 化合物的 3R,S-外消旋形式。通常, 3S-形式的活性最高。

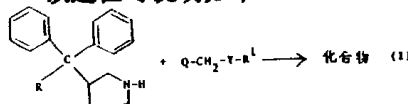
式 (I) 化合物的可药用的盐包括酸加成盐如盐酸盐, 氢溴酸盐, 氢氟酸盐, 硫酸盐或硫酸氢盐, 磷酸盐或磷酸氢盐, 乙酸盐, 苯磺酸盐, 柠檬酸盐, 富马酸盐, 葡萄糖酸盐, 乳酸盐, 马来酸盐, 甲磺酸盐, 琥珀酸盐和酒石酸盐。一个更全面的可药用的盐的表参见, 例如, the Journal of Pharmaceutical Sciences, 第 66 卷, 第 1 期, 1-19 页 (1977 年 1 月)。这些盐可方便地, 例如, 通过混合游离碱和酸在合适的溶剂如乙醇中的溶液, 然后以沉淀物形式或通过蒸发

溶液回收酸加成盐而制备。

式 (I) 化合物可通过许多途径来制备, 其中包括:

途径 A:

该途径可说明如下:



Y, R 和 R^1 如同式 (I) 所定义, Q 为离去基团如 Br, Cl, I, C_1-C_4 烷磺酰氧基 (如甲磺酰氧基), 苯磺酰氧基, 甲苯磺酰氧基 (如对甲苯磺酰氧基) 或三氟甲磺酰氧基。优选的 Q 为 Cl, Br, I 或甲磺酰氧基。

该反应最好在酸接受体如碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸氢钠, 碳酸氢钾, 三乙胺或吡啶存在下, 在合适的有机溶剂如乙腈中, 在最高至回流温度下进行。反应温度为 $60-105^\circ\text{C}$ 通常是理想的, 但在回流温度下进行反应一般较方便, 虽然在一些情况下, 该反应在室温下可以适当的速度进行。碘通常是特别合适的离去基团, 但由于起始原料 (III) 有时最便于以碘代物形式得到, 所以该反应也可以用碘代物形式的化合物 (III) 并在碘化物如碘化钠或碘化钾存在下进行。一种优选的方法是将化合物 (II) 和 (III) 在碳酸钾或碳酸氢钠存在下在乙腈中一起回流。产物可方便地分离并纯化。

可以使用起始原料 (II) 的 3R,S-, 3R- 或 3S- 形式以分别得到产物 (I) 的 3R,S-, 3R- 或 3S- 形式。

式 (II) 起始原料可按常规方法如下述制备中所述方法得到。式 (III) 起始材料通常为可用常规方法制备的已知化合物。然而, 实例中所用的任何新的式 (III) 起始原料的制备方法都描述在下述制备中。

途径 B:

R 为 $-\text{CONH}_2$ 的式 (I) 化合物也可, 例如, 用浓的无机酸水溶液 (通常为浓 H_2SO_4 水溶液) 通过相应的腈水解制备。

该水解反应一般是用浓 H_2SO_4 , 较好是 $80-98\% \text{H}_2\text{SO}_4$, 而最好是 $95\% \text{H}_2\text{SO}_4$ 在例如 $70-110^\circ\text{C}$ 温度下加热来进行。然后, 用常规方法分离纯化产物。

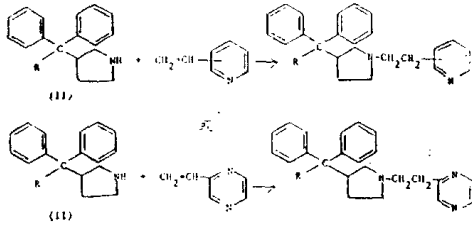
途径 C:

该途径用于制备 Y 为 $-\text{CH}_2-$, R^1 为 2- 或 4-

5

6

吡啶基或吡嗪基的化合物,并可说明如下:

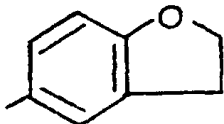


R 如同式(I)所定义。显然, 乙烯基必须连在吡啶环的 2-位或 4-位。

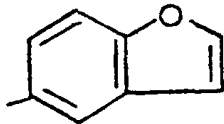
该反应通常在合适的有机溶剂如二噁烷中、在例如约 60-110℃, 最好在回流温度下加热来进行。在一些情况下, 使用碱(较好是可溶于有机溶剂中的强碱如氢氧化 N-苄基三甲基铵["Triton B"]) 或酸(较好的是 C₁-C₄ 链烷酸)催化剂可能是有利的。

途径 D:

R 为 -CONH₂ 和 R¹ 为下式基团



的式(I)化合物可由相应的其中 R¹ 为下式基团

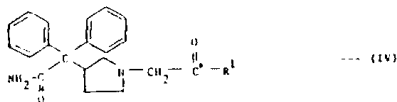


的式(I)化合物还原制备。该还原反应可方便地, 例如, 通过氢化或通过用氯化亚锡, 氢化三丁锡或三烷基甲硅烷(如三乙基甲硅烷)来进行。

较好的方法通常是在合适的溶剂如乙酸中在大气压至最高约 60psi (413.6kpa) 压力下, 用 H₂/pd/C 进行的催化氢化方法。

途径 E:

该路线用来制备 R 为 -CONH₂, Y 为 -CH₂-, R¹ 为 2,3-二氢苯并咪唑-5-基或 1,2-二氢茚-5-基的式(I)化合物,它包括下式化合物的还原反应:



式中 R¹ 为 或

式中虚线表示任意键。

该还原反应可类似地如上述途径 D 那样来进行。当虚线表示一个键时, 该还原反应同时还还原羰基和苯并咪唑-5-基的 2, 3 一位的双键。

较好的方法还是在合适的溶剂如乙酸中、较好地是在 40-60psi (275.7-413.6kpa) 氢压下再进行催化氢化反应(如用 H₂/pt/C)。起始原料(IV)可用常规方法如制备 18 和 19 所述的方法制备。

本发明化合物作为蕈毒碱拮抗剂的选择性可如下测定。

将雄性豚鼠杀死, 取出回肠、气管、膀胱、右心房悬浮于静息张力为 1 克、温度为 32℃ 的用 95%O₂ 和 5%CO₂ 换气的生理盐水中。用等张转换器(回肠)或等长转换器(膀胱和气管)记录回肠、膀胱和气管的收缩情况。从等长记录的收缩情况推出同时博动的右心房的收缩频率。

用 1-5 分钟的接触时间对激动剂的每一剂量测定对乙酰胆碱(回肠)或卡巴可(气管、膀胱、右心房)的剂量-反应曲线, 直到得到最大值。排去器官浴中的液体并重新装入含最低剂量试验化合物的生理盐水溶液。使试验化合物与组织平衡 20 分钟, 然后重新测定激动剂的剂量-反应曲线, 直到得到最大反应。排去器官浴中的液体, 重新装入含第二个浓度的试验化合物的生理盐水溶液, 重复上述步骤。一般对第一组织评价四种不同浓度的试验化合物。

测定引起产生最初反应的激动剂浓度加倍的试验化合物浓度 (pA₂ 值 -Arunlakshana and Schild(1959), Brit, J. Pharmacol, 14, 48-58)。用上述分析技术, 测定蕈毒碱受体拮抗剂的组织选择性。

用麻醉的狗测定与心率变化比较的对激动剂诱导的支气管收缩或肠或膀胱收缩的对抗活性。用清醒的狗测定化合物对, 例如, 心率、瞳孔直径及肠能动性作用来评价口服活性。

将化合物通过静脉或腹腔内注射给小鼠来评价化合物对其他胆碱能位点的亲和力。从而测定引起瞳孔加倍的剂量和对静脉氧化震颤素引起的流涎和震颤的 50% 抑制剂量。

当供人使用来治疗或预防与平滑肌的能动性 and / 或紧张性的改变有关的疾病如应激性肠综合症、

7

憩室病、尿失禁、食管弛缓不能和慢性障碍性气管疾病时，对成年病人 (70kg) 平均来说，化合物的口服剂量通常为每天 3.5-350mg。这样对一般成年病人来说，单片片剂或单个胶囊通常是在合适的可药用的载体中含有 1-250mg 活性化合物，可把药物在一天内作为一个剂量或分成多个剂量通过一次或多次给药。静脉注射剂量通常就所要求的单一剂量来说为 0.35-35mg。实际上，最适于具体病人的实际剂量将由主治医师决定，它随具体病人的年龄、体重及反应而变。上述剂量是对平均情况所列举的典型实例，当然，具体情况可能是，较高或较低的剂量范围值得考虑，这些都在本发明的范围内。

供人使用时，式 (I) 化合物可被单独给药，但通常是作为与根据预定的给药途径和一般药理学实践选择的药物载体的紧密结合的形式给药。例如，它们可以含赋形剂如淀粉或乳糖的片剂口服，也可以单独的或与赋形剂结合的胶囊或阴道栓形式给药，还可以含有调味剂或着色剂的酏剂或悬浮剂给药。它们可被非经肠道注射，例如，静脉注射、肌肉注射或皮下注射。供非经肠道给药时，它们最好以无菌液形式使用，其中可含有其它物质如足够的盐或葡萄糖以使该溶液与血液等渗。

本发明的另一方面提供了一种药物组合物，其中包含式 (I) 化合物或其可药用的盐和可药用的稀释剂或载体。

本发明也包括式 (I) 化合物或其可药用的盐作为药物的应用，特别是在治疗应激性肠综合症中的应用。

本发明还包括式 (I) 化合物或其可药用的盐在制备药物中的应用，所述药物用来治疗与平滑肌的能动性性和 / 或紧张性的改变有关的疾病如应激性肠综合症、憩室病、尿失禁、食管弛缓不能及慢性障碍性气管疾病。

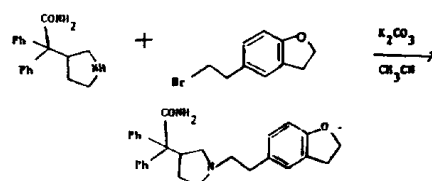
本发明还包括式 (II) 的新中间体，特别是 3R,S-外消旋形式和 3S-形式，以及式(IV)的新中间体。

下述实例用来说明本发明。

实例 1

(A) 3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基]吡咯烷的制备

8



将含 3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷(0.33g-参见制备 8),5-(2-溴乙基)-2,3-二氢苯并呋喃(0.25g-参见制备 13),无水碳酸钾(0.3g)和乙腈(10ml)的混合物加热回流 2 小时。将该混合物在二氯甲烷 (50ml) 和 10% 碳酸钾水溶液 (10ml) 之间进行分配，分层，并将水层用二氯甲烷 (3×20ml) 提取。合并的二氯甲烷提取液干燥 (MgSO₄) 并真空下浓缩后得到胶状物，将该胶状物在硅胶上用含甲醇(0%至最多 8%)的二氯甲烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的级分并真空下浓缩，得到油状物，用异丙醚结晶，得到无色粉末状的标题产物，产量 0.17g, m.p.131-132°C。

分析%:-

实验值:C,78.90;H,7.70;N,6.28;

计算值:(C₂₈H₃₀N₂O₂)C,78.84;H,7.90;N,6.57.

¹HN.m.r.(CDCl₃)δ=7.50-7.20(m,11H);7.00(s,1H);6.90(d,1H);6.70(d,1H);5.45-5.30(brs,1H);4.60-4.50(t,2H);3.60-3.45(m,1H);3.25-3.15(t,2H);3.05-2.50(m,8H);2.10-1.95(m,2H)ppm.

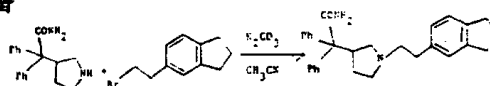
(B)从 3-(S)-(-)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷(1.95g-参见制备 10(B))开始,按相似于上述的方法,制得泡沫状 3-(S)-(-)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基]吡咯烷,产量 1.9g,[α]_D²⁵-20.6°

(C1.0,CH₂Cl₂).

(C)从 3-(R)-(+)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷 (2.8g-参见制备 11) 开始,按相似于上述的方法,制得泡沫状 3-(R)-(+)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基]吡咯烷,产量 1.7g,[α]_D²⁵+18.1° (C1.0,CH₂Cl₂).

实例 2

(A) 3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(1,2-二氢化茚-5-基)乙基]吡咯烷的制备



将含 3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷(0.6g-参见制备 8),5-(2-溴乙基)-1,2-二氢化茚(0.49g-参见制备 14),无水碳酸钾(0.6g)和乙腈(20ml)的混合物加热回流 1.25 小时。将该混合物在 10%碳酸钾水溶液(10ml)和二氯甲烷(50ml)之间分配,分层并用二氯甲烷(3×100ml)提取水层。合并的二氯甲烷提取液干燥(MgSO₄)并真空下浓缩,得到胶状物。将该胶状物在硅胶上用含甲醇(0%至最多 6%)的二氯甲烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的级分并真空下浓缩,得到泡沫状标题产物,产量 0.29g。

分析%:-

实验值:C,80.59;H,7.99;N,6.11;

计算值:(C₂₈H₃₂N₂O₂·2H₂O)

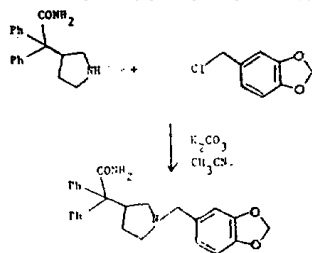
C,80.33;H,7.67;N,6.46

¹HN.m.r.(CDCl₃)δ = 8.00-7.70(brs,1H);7.50-7.20(m,10H);7.15(d,1H);7.05(s,1H);6.95(d,1H);5.45-5.30(brs,1H);3.55-3.40(m,1H);3.00-2.60(m,12H);2.60-2.40(m,1H);2.15-1.90(m,3H)ppm.

(B)从 3-(S)-(-)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷(0.64g-参见制备 10(B))开始,按相似的方法得到 3-(S)-(-)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(1,2-二氢化茚-5-基)乙基]吡咯烷,产量 0.34g,[α]_D²⁵-10.4°(Cl₀,CH₂Cl₂).

实例 3

3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)-1-(3,4-亚甲二氧基苄基)吡咯烷的制备



将含 3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷(0.75g-参见制备 8),3,4-亚甲二氧基苄基氯(0.51g-市售产品),无水碳酸钾(0.75g)和乙腈(30ml)的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将该混合物在 10%碳酸钾水溶液(20ml)和二氯甲烷(50ml)之间分配、分层并用二氯甲烷(3×50ml)提取水层。合并的二氯甲烷提取液干燥(MgSO₄)并于真空下浓缩后得到泡沫状物,将该泡沫状物在硅胶上用含甲醇(0%至最多

10%)的二氯甲烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的级分并于真空下浓缩,得到泡沫状标题产物,产量 0.5g。

分析%:-

实验值:C,74.15;H,6.26;N,6.56;

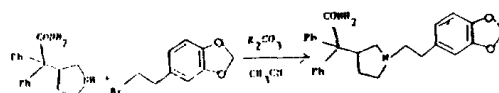
计算值:C₂₆H₂₆N₂O₃·1/4H₂O:

C,74.53;H,6.38;N,6.69.

¹HN.m.r.(CDCl₃)δ = 7.45-7.20(m,1H);6.80-6.65(m,3H);5.95(s,2H);5.60-5.50(brs,1H);3.60-3.40(m,3H);2.90-2.70(m,2H);2.70-2.55(m,1H);2.50-2.40(m,1H);2.05-1.90(m,2H)ppm.

实例 4

3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)-1-(3,4-亚甲二氧基苄基)乙基吡咯烷的制备



将含 3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷(0.3g-参见制备 8),3,4-亚甲二氧基苄基溴(0.247g-参见制备 16),无水碳酸钾(0.4g)和乙腈(10ml)的混合物加热回流 3 小时。将该混合物冷至室温,往其中加入水并用二氯甲烷(3×50ml)提取该混合物。合并的二氯甲烷提取液经干燥(MgSO₄)并于真空下浓缩,得到无色泡沫体,将该泡沫体在硅胶上用含甲醇(0%至最多 6%)的二氯甲烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的级分并于真空下浓缩,得到无色泡沫状标题产物,产量 0.27g。

分析%:-

实验值:C,73.44;H,6.46;N,6.62;

计算值:C₂₇H₂₈N₂O₃·1/3CH₂Cl₂:

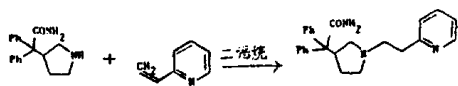
C,73.69;H,6.48;N,6.29.

¹HN.m.r.(CDCl₃)δ = 7.80-7.60(brs,1H);7.50-7.15(m,10H);6.75-6.60(m,3H);5.95(s,2H);5.45-5.35(brs,1H);3.55-3.40(m,1H);3.00-2.40(m,8H);2.10-1.90(m,2H)ppm.

实例 5

3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(2-吡啶基)乙基]吡咯烷的制备

11



将含 3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷 (1.0g-参见制备 8), 2-乙烯基吡啶 (0.5g) 和 1,4-二噁烷 (10ml) 的混合物加热回流 20 小时。冷却至室温后过滤该混合物, 将滤液用水 (100ml) 稀释, 然后用二氯甲烷 (3×50ml) 提取。合并的二氯甲烷提取液经干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩, 得到棕色油状物, 将该油状物在硅胶上用含甲醇 (2% 至最多 10%) 的二氯甲烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的级分并于真空下浓缩, 得到无色泡沫状标题产物, 产量 0.31g。

分析%:-

实验值:C,71.10;H,6.84;N,9.95;

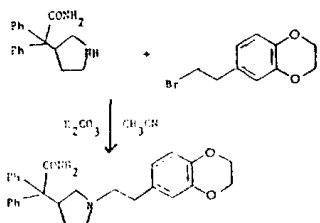
计算值:C₂₅H₂₇N₃O.H₂O.1/4CH₂Cl₂:

C,71.39;H,6.99;N,9.89.

¹HN.m.r.(CDCl₃)δ = 8.50(d,1H), 7.60(t,1H), 7.50-7.10(m,13H), 5.80-5.65(brs,1H) 3.75-3.60(m,2H); 3.30-2.80(m,7H) 2.45-2.25(brm,1H) 2.15-2.00(m,1H)ppm.

实例 6

3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(1,4-苯并二噁烷-6-基)乙基]吡咯烷的制备



将含 3-(R,S)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷 (0.3g-参见制备 8), 6-(2-溴乙基)-1,4-苯并二噁烷 (0.26g-参见制备 21), 无水碳酸钾 (0.4g) 和乙腈 (10ml) 的混合物加热回流 3 小时。冷却至室温后, 于混合物中加入水 (40ml) 并用二氯甲烷

12

(3×30ml) 提取。合并的二氯甲烷提取液经干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩后得到泡沫状物, 将该泡沫状物在硅胶上用含甲醇 (0% 至最多 10%) 的二氯甲烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的级分并于真空下浓缩, 得到无色泡沫状标题产物, 产量 0.21g。

分析%:-

实验值:C,72.87;H,6.72;N,5.88;

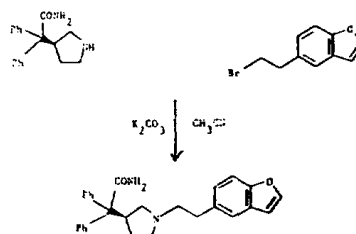
计算值:(C₂₈H₃₀N₂O₃·H₂O)

C,73.01;H,6.95;N,6.08.

¹HN.m.r.(CDCl₃)δ = 7.50-7.20(m,11H), 6.80-6.75(d,1H), 6.70-6.60(m,2H), 5.45-5.35(brs,1H); 4.25(s,4H), 3.60-3.45(brs,1H); 3.00-2.60(m,8H), 2.10-1.90(m,2H)ppm.

实例 7

3-(S)-(-)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(苯并咪唑-5-基)乙基]吡咯烷的制备



将含 3-(S)-(-)-(1-氨基酰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷 (1.79g-参见制备 10(B)), 5-(2-溴乙基)苯并[2,3-*b*]咪唑 (1.2g-参见制备 17), 无水碳酸钾 (3g) 和乙腈 (30ml) 的混合物加热回流 30 分钟。将该混合物在乙酸乙酯 (30ml) 和 10% 碳酸钾水溶液 (30ml) 之间分配, 分层, 水层用乙酸乙酯 (3×50ml) 提取。合并的乙酸乙酯层经干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩后得到棕色胶状物, 将该胶状物在硅胶上用含甲醇 (2%) 的二氯甲烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的级分并于真空下浓缩, 得到泡沫状标题产物, 产量 1.4g。

分析%:-

实验值:C,75.65;H,6.54;N,6.25;

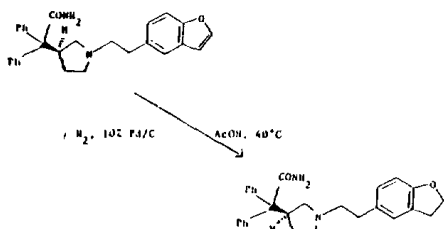
计算值:($C_{28}H_{28}N_2O_2 \cdot 1/4CH_2Cl_2$)

C,75.44;H,6.33;N,6.28.

$^1H-N.M.R.$ (d^6DMSO) $\delta = 7.85(d, 1H), 7.45-6.90(m, 15H), 6.80(s, 1H), 3.65-3.50(m, 1H), 3.55-3.20(brm, 1H), 2.90-2.75(m, 1H), 2.70-2.55(m, 2H), 2.55-2.25(m, 3H), 1.95-1.70(m, 2H), 1.55-1.40(m, 1H)$ ppm.

实例 8

3-(S)-(-)-(1-氨甲酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基]吡咯烷的制备(可代替实例 1(B))

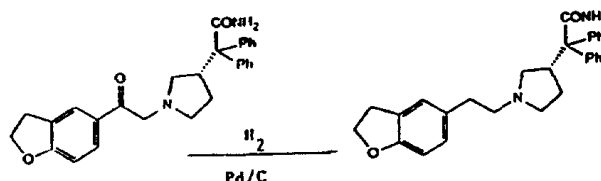


于 3-(S)-(-)-(1-氨甲酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基]吡咯烷(0.1g-参见实例 7)在乙酸(2ml)中的溶液中加入 10%pd / C(10mg),将混合物在 40℃和大气压力下氢化 6 小时。滤出催化剂,用水(20ml)洗涤。将合并的滤液和洗涤液转移到分液漏斗中,加入二氯甲烷(20mg),加入 10%氢氧化钠水溶液碱化该混合物。分层,水层进一步用二氯甲烷(3×30ml)提取。合并的二氯甲烷提取液经干燥($MgSO_4$)并于真空下浓缩后,得到无色固体,将该固体在硅胶上用含甲醇(4%)的二氯甲烷洗脱以进行柱层析纯化。合并产物的级分并于真空下浓缩,得到无色玻璃状的标题产物,产量 0.048g,经光谱鉴定与实例 1(B)的产物相同。

$^1H-N.M.R.$ ($CDCl_3$) $\delta = 7.50-7.20(m, 11H); 7.00(s, 1H), 6.90(d, 1H); 6.70(d, 1H); 5.45-5.30(brs, 1H), 4.60-4.50(t, 2H); 3.60-3.45(m, 1H); 3.25-3.15(t, 2H); 3.05-2.50(m, 8H); 2.10-1.95(m, 2H)$ ppm.

实例 9

3-(S)-(-)-(1-氨甲酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基]吡咯烷游离碱和氢溴酸盐的制备(可代替实例 1(B)和 8)



将 3-(S)-(-)-(1-氨甲酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-氧乙基]吡咯烷盐酸盐(300g-参见制备 19),50%pd / C(30g)和乙酸(3000ml)的混合物在 50psi(344.7kpa)和 90℃氢化 7 小时。然后将混合物过滤并于真空下浓缩,得到油状物。将该油状物在二氯甲烷(1500ml)和水(1500ml)之间进行分配。用氢氧化钠水溶液(5N)碱化混合物以除去不溶物,然后分层。于真空下浓缩有机相后得到油状物粗品。将该油状物在硅胶上用含甲醇 / 0.880NH₃·H₂O(10:1)(0%~15%)的乙酸乙酯洗脱以进行柱层析纯化,合并含产物的级分并于真空下浓缩,得到泡沫状游离的标题化合物,产量 171g。

将纯化的游离碱(171g)溶于丙酮(855ml)中,用 49%HBr 溶液(66g)处理。滤出生成的沉淀,干燥后得到标题化合物,产量 99.5g, m. p. 229℃, $[\alpha]_D^{25} -30.3^\circ (C1.0, CH_2Cl_2)$ 。

分析%:-

实验值:C,66.48;H,6.29;N,5.54;

计算值:($C_{28}H_{31}N_2O_2Br$)

C,66.27;H,6.61;N,5.52.

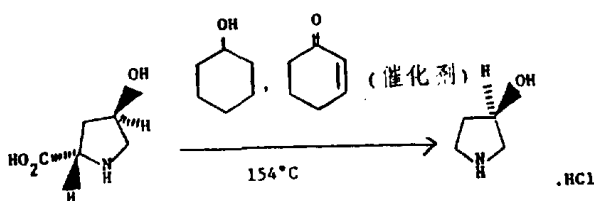
$^1H-N.M.R.$ ($CDCl_3$) $\delta = 7.5-7.2(m, 10H), 7.0(s, 1H), 6.9(d, 1H); 6.7(d, 1H); 6.1-5.4(m, 2H); 4.6-4.5(t, 2H); 4.0-2.7(m, 11H); 2.4-1.9(m, 2H)$ ppm.

上述各制备实例说明上述实例中所用的某些起始原料的制备。

制备 1

3-(R)-(-)-羟基吡咯烷盐酸盐的制备

15



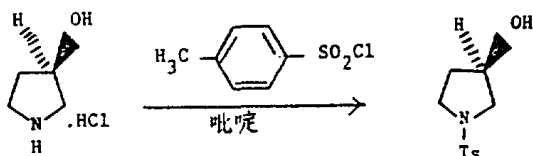
[参见 chemistry Letters, 1986, 893.]

将(2S,4R)-(-)-4-羟基-2-吡咯烷羧酸(40g-市售产品),无水环己醇(200ml)和2-环己烯-1-酮(2ml)在154℃一起加热4.5小时,此时混合物变成均相。冷至室温,加入饱和盐酸乙醇溶液(150ml),滤出产生的结晶固体,用乙酸乙酯(2×50ml)洗涤。用异丙醇重结晶固体,得到无色晶状标题化合物,产量19.15g, m.p.104-108℃, $[\alpha]_D^{25} = -8.0^\circ$ (C3.45, CH₃OH)。

$^1\text{HN.m.r.}(d^6\text{DMSO}), \delta = 10.00-8.60(\text{brs}, 2\text{H}); 5.55-5.20(\text{brs}, 1\text{H}); 4.40-4.25(\text{brs}, 1\text{H}); 3.25-2.90(\text{m}, 4\text{H}); 1.95-1.75(\text{m}, 2\text{H})\text{ppm}.$

制备 2

1-甲苯磺酰基-3-(R)-(-)-羟基吡咯烷的制备



在0℃下,于3-(R)-(-)-3-羟基吡咯烷盐酸盐(1g-参见制备1)在无水吡啶(10ml)中的溶液中分批加入对甲苯磺酰氯(1.54g)。将混合物温热至室温,搅拌16小时。于真空下浓缩该溶液,并将残留物在二氯甲烷(20ml)和水(10ml)之间分配。分层,水层用二氯甲烷(2×15ml)提取。合并的二氯甲烷提取液用2M盐酸(2×15ml)和10%氢氧化钠水溶液(2×15ml)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并于真空下浓缩,得到固体。用乙醇重结晶后,得到无色粉末状的标题产

16

物,产量0.5g, m.p.108-112℃, $[\alpha]_D^{25} = -6.7^\circ$ (C1.0, CH₂C₂)。

分析%:-

实验值:C,54.69;H,6.23;N,5.78;

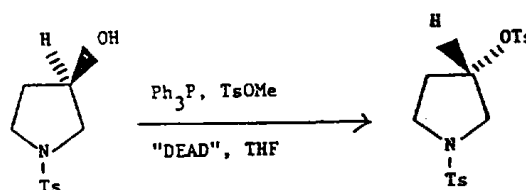
计算值:(C₁₁H₁₃NO₃S)

C,54.77;H,6.27;N,5.80.

$^1\text{HN.m.r.}(\text{CDCl}_3), \delta = 7.80-7.70(\text{d}, 2\text{H}); 7.40-7.30(\text{d}, 2\text{H}); 4.45-4.35(\text{m}, 1\text{H}), 3.50^a-3.35(\text{m}, 3\text{H}); 3.30-3.25(\text{m}, 1\text{H}); 2.45(\text{s}, 3\text{H}); 2.05-1.80(\text{m}, 2\text{H}); 1.75-1.70(\text{m}, 1\text{H})\text{ppm}.$

制备 3

1-甲苯磺酰基-3-(S)-(-)-甲苯磺酰氧基吡咯烷的制备



在0℃下,于1-甲苯磺酰基-3-(R)-(-)-羟基吡咯烷(49g-参见制备2)和三苯膦(76g)在无水四氢呋喃(700ml)中的溶液中分批加入对甲苯磺酸甲酯(54g)。将该混合物冷至-20℃,用30分钟滴加偶氮二甲酸二乙酯(589-"DEAD")。其间,温度不得高于-10℃。当加完后,将混合物温热至室温并搅拌16小时。然后将混合物于真空下浓缩,得到固体。将该固体在硅胶上用含二氯甲烷(50%)的己烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的级分并于真空下浓缩,得到油状物,用1-丙醇结晶后,得到无色固状的标题化合物,产量56g, m.p.110℃, $[\alpha]_D^{25} = -5.2^\circ$ (C1.0, CH₂C₂)。

分析%:-

实验值:C,54.62;H,5.46;N,3.14;

计算值:(C₁₈H₂₁NO₅S₂)

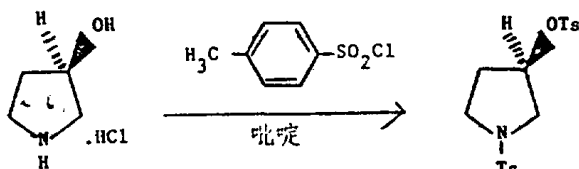
C,54.66;H,5.35;N,3.54.

$^1\text{HN.m.r.}(\text{CDCl}_3), \delta = 7.75-7.65(\text{m}, 4\text{H}); 7.40-7.30(\text{m}, 4\text{H}); 5.00-4.90(\text{m}, 1\text{H}), 3.55-3.35(\text{m}, 3\text{H}); 3.30-3.20(\text{m}, 1\text{H}); 2.50(\text{s}, 3\text{H}); 2.45(\text{s}, 3\text{H}); 2.10-1.90(\text{m}, 2\text{H})\text{ppm}.$

制备 4

1-甲苯磺酰基-3-(R)-(+)-甲苯磺酰氧基吡咯

烷的制备



在 0℃ 下,于 3-(R)-(-)-3-羟基吡咯烷盐酸盐 (19g—参见制备 1) 在无水吡啶 (200ml) 中的溶液中分批加入对甲苯磺酰氯 (61.5g)。将该混合物温热至室温并搅拌 16 小时。于真空下浓缩该溶液,并将所得固体在二氯甲烷 (300ml) 和水 (200ml) 之间分配。分层,水层用二氯甲烷 (3×100ml) 提取。将合并的二氯甲烷提取液用 2N 盐酸 (2×100ml) 和 10% 氢氧化钠溶液 (2×100ml) 洗涤,然后干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩,得到油状物。与乙醚一起研磨后,得到固体,经 1-丙醇重结晶,得到无色固体的标题产物,产量 33.5g, m.p. 111–112℃, $[\alpha]_D^{25} + 5.3^\circ$ (C1.0, CH₂C₂)。

分析%:-

实验值:C, 54.29; H, 5.39; N, 3.59;

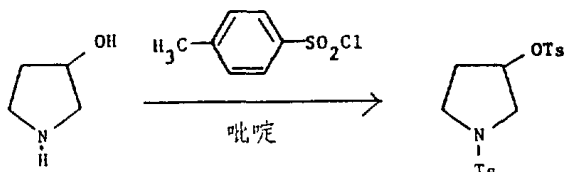
计算值:(C₁₁H₂₁NO₃S₂)

C, 54.68; H, 5.35; N, 3.54.

¹H N.m.r. (CDCl₃), $\delta = 7.75-7.65$ (m, 4H); 7.40–7.30 (m, 4H); 5.00–4.90 (m, 1H); 3.55–3.35 (m, 3H); 3.30–3.20 (m, 1H); 2.50 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 2.10–1.90 (m, 2H) ppm.

制备 5

1-甲苯磺酰基-3-(R,S)-甲苯磺酰氧基吡咯烷的制备



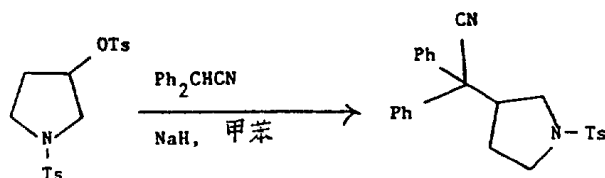
在 0℃ 下,于 3-(R,S)-羟基吡咯烷 (15g) 在无水吡啶 (200ml) 中的溶液中分批加入对甲苯磺酰氯 (68.8g)。将该混合物温热至室温并搅拌 16 小时。将该溶液于真空下浓缩至约原体积的一半,然后在二氯甲烷 (500ml) 和水 (300ml) 之间分配。分层,并将水层用二氯甲烷 (3×100ml) 提取。将合并的二氯甲烷提取液用 2M 盐酸 (100ml) 和

10% 氢氧化钠水溶液 (100ml) 洗涤,然后干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩,得到油状物。用二氯甲烷/乙醚结晶后,得到微晶粉末状的标题化合物,产量 28.3g, m.p. 119–121℃。

¹H N.m.r. (CDCl₃), $\delta = 7.75-7.65$ (m, 4H); 7.40–7.30 (m, 4H); 4.95 (m, 1H); 3.55–3.35 (m, 3H); 3.30–3.20 (m, 1H); 2.50 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 2.10–1.90 (m, 2H) ppm.

制备 6

(A) 3-(R,S)-(1-氰基-1,1-二苯基甲基)-1-甲苯磺酰基吡咯烷的制备



于氯化钠 (4g 在矿物油中的 60% 悬浮液) 在无水甲苯 (250ml) 中的搅拌着的悬浮液中加入二苯基乙腈 (17.1g), 并将该混合物加热回流 2 小时。冷却至室温后, 分批加入 1-甲苯磺酰基-3-(R,S)-甲苯磺酰氧基吡咯烷 (28g—参见制备 5), 并将该混合物加热回流 3 小时。将混合物用甲苯 (150ml) 稀释, 用 5% 氢氧化钠水溶液 (2×100ml) 和盐水 (150ml) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩, 得到固体物, 与甲醇一起研制纯化, 得到无色微晶粉末状的标题化合物, 产量 18g, m.p. 186–187℃。

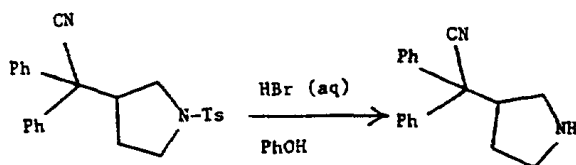
¹H N.m.r. (CDCl₃), $\delta = 7.75$ (d, 2H); 7.50–7.25 (m, 12H); 3.60–3.30 (m, 4H); 3.10–3.00 (m, 1H); 2.50 (s, 3H); 2.00–1.80 (m, 2H) ppm.

(B) 从 1-甲苯磺酰基-3-(S)-(-)-甲苯磺酰氧基吡咯烷 (55g—参见制备 3) 开始, 按相似的方法, 得到 3-(S)-(+)-(1-氰基-1,1-二苯基甲基)-1-甲苯磺酰基吡咯烷, 产量 49.5g $[\alpha]_D^{25} + 17.2^\circ$ (C1.0, CH₂C₂), m.p. 180–185℃。

(C) 从 1-甲苯磺酰基-3-(R)-(+)-甲苯磺酰氧基吡咯烷 (33g—参见制备 4) 开始, 按相似方法, 得到 3-(R)-(-)-(1-氰基-1,1-二苯基甲基)-1-甲苯磺酰基吡咯烷, 产量 19.7g, m.p. 165–178℃, $[\alpha]_D^{25} - 17.0^\circ$ (C1.0, CH₂Cl₂)。

制备 7

3-(R,S)-(1-氰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷的制备

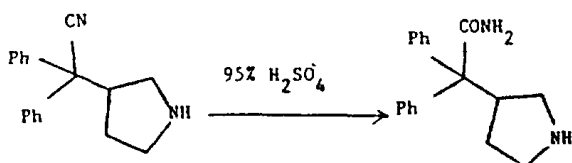


将 3-(R,S)-(1-氰基-1,1-二苯基甲基)-1-甲苯磺酰基吡咯烷(21g-参见制备 6(A))和苯酚(21g)在 48% 氢溴酸水溶液(240ml)中的溶液加热回流 2 小时。在冰浴中将该混合物冷却至 0℃, 然后通过慢慢加入 50% 氢氧化钠水溶液 (280ml) 进行碱化 (pH12), 加入甲醇 (10ml), 将混合物搅拌 15 分钟, 然后用水 (300ml) 稀释。用二氯甲烷 (3×200ml) 提取混合物。将合并的提取液干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩, 得到油状物。将该油状物溶于 1:1 己烷/甲苯 (500ml) 中, 用 0.5M 盐酸 (3×500ml) 洗涤。将水提取液与提取期间分出的一些油状物一起用氢氧化钠溶液 (12g 在 20ml 水中) 碱化 (pH12) 并用二氯甲烷 (3×150ml) 提取。合并的二氯甲烷提取液经干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩, 得到油状物。将该油状物在硅胶上用含甲醇 (0% 至最多 10%) 的二氯甲烷洗脱进行柱层析纯化。合并含产物的级分并于真空下浓缩, 得到油状标题产物, 产量 10g。

¹HN.m.r.(CDCl₃), δ = 7.55-7.25(m, 10H); 5.45(brs, 1H); 3.55-3.40(m, 1H); 3.35-3.10(m, 2H); 3.05-2.90(m, 1H); 2.65-2.40(m, 1H); 2.10-2.00(m, 1H); 1.95-1.80(m, 1H)ppm.

制备 8

3-(R,S)-(1-氨基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷的制备



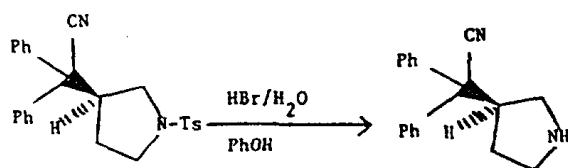
将 3-(R,S)-(1-氰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷

(30g-参见制备 7)溶于 95% 的硫酸 (210ml) 中, 并将混合物在搅拌下于 85℃ 加热 9 小时, 然后于 100℃ 加热 30 分钟。使该混合物冷至室温并倒到冰 (2Kg) 上。在冰浴冷却下通过分批加入冷的氢氧化钠 (340g) 在水 (500ml) 中的溶液来碱化该混合物。将所得混合物用二氯甲烷 (3×30ml) 提取, 合并的提取液干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩后, 得到泡沫状标题产物, 产量 16.4g。

¹HN.m.r.(CDCl₃), δ = 7.50-7.10(m, 10H); 7.10-6.90(brs, 0.5H); 5.90-5.30(brm, 2.5H); 3.60-3.40(m, 1H); 3.30-3.00(m, 3H); 2.95-2.60(m, 1H); 2.45-2.20(m, 1H); 2.05-1.85(m, 1H)ppm.

制备 9

(A)3-(S)-(+)-(1-氰基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷的制备



将含 3-(S)-(+)-(1-氰基-1,1-二苯基甲基)-1-甲苯磺酰基吡咯烷(49g-参见制备 6(B))、48% 氢溴酸水溶液 (500ml) 和苯酚 (50g) 的混合物加热回流 1.25 小时, 然后冷至室温。将该混合物先用乙醚 (50ml) 提取除去上层红紫色油状物, 然后用 2:1 乙醚/己烷 (150ml) 提取。将水层用二氯甲烷 (4×100ml) 提取, 合并二氯甲烷提取液, 用 10% 氢氧化钠水溶液 (3×50ml) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩, 得到油状物。将原来的乙醚提取液于真空下浓缩后得到油状物, 将该油状物溶于二氯甲烷 (100ml) 中, 用 10% 氢氧化钠水溶液 (3×50ml) 洗涤。将二氯甲烷溶液干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩后, 得到油状物, 将该油状物与从最初二氯甲烷提取液中得到的油状物合并。然后将合并的油状物溶于二氯甲烷 (200ml) 中并用 10% 氢氧化钠水溶液 (2×50ml) 洗涤。将二氯甲烷溶液干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩, 得到油状物。将该油状物在硅胶上用含甲醇 (0% 至最多 10%) 的二氯甲烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的级分并于真空下浓缩, 得到泡沫状标题产物, 产量 24.3g, [α]_D²⁵+6.0°

(C1.0,CH₂Cl₂).

分析%:-

实验值:C,78.09;H,6.70;N,9.93;

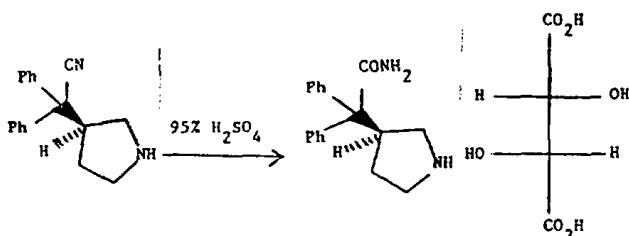
计算值:(C₁₈H₁₈N₂·1/5CH₂Cl₂)

C,78.24;H,6.63;N,10.03.

(B) 从 3-(R)-(-)-1-氨基-1,1-二苯基甲基)-1-甲苯磺酰基吡咯烷 (19.5g-参见制备 6 (C)) 开始,按相似的方法,得到 3-(R)-(-)-1-氨基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷,产量 9.5g, $[\alpha]_D^{25} -9.8^\circ$ (C1.0,CH₂C₂).

制备 10

(A) 3-(S)-(+)-1-氨基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷 L-(+)-酒石酸盐的制备



将 3-(S)-(+)-1-氨基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷 (24g-参见制备 9 (A)) 溶于 95% 硫酸 (210ml) 中,然后将混合物在搅拌下于 85℃ 加热 4.5 小时,使该混合物冷却至室温,然后倒到冰 (500g) 上。在冰浴冷却下于该混合物中分批加入冷的、氢氧化钠 (335g) 在水 (500ml) 中的溶液以进行碱化 (pH12)。混合物用二氯甲烷 (4×200ml) 提取,合并的提取液经干燥 (MgSO₄) 并于真空下浓缩,得到无色泡沫状的游离碱形式标题产物,产量 8.5g。将一部分泡沫状产物 (5.5g) 溶于乙醇 (50ml) 中,加入 L-(+)-酒石酸 (3g) 在温热的乙醇 (30ml) 中的溶液。滤出生成的固体,用甲醇重结晶,得到无色晶状的标题 L-(+)-酒石酸盐,产量 6g, m.p.180-185℃, $[\alpha]_D^{25} +16.3^\circ$ (C1.0,H₂O)。

分析%:-

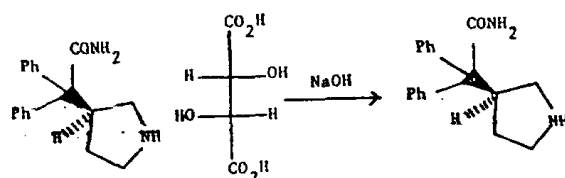
实验值:C,61.21;H,6.25;N,6.45;

计算值:(C₁₈H₂₀N₂O·C₄H₆O₆)

C,61.38;H,6.09;N,6.51.

¹H.N.m.r.(d⁶DMSO), $\delta = 9.00-7.50$ (brs,4H); 7.40-7.10(m,11H);6.90-6.80(brs,1H);3.90(s,2H);3.90-3.70(m,1H);3.50-3.35(m,1H);3.25-3.00(m,1H);2.75-2.60(m,1H);2.55-2.40(m,2H);2.15-2.00(m,1H);1.40-1.30(m,1H)ppm.

(B)3-(S)-(-)-1-氨基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷的制备

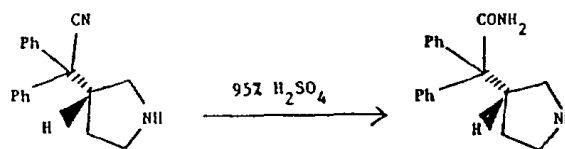


将从部分(A)中得到的 3-(S)-(+)-1-氨基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷 L-(+)-酒石酸盐 (0.95g) 溶于水 (40ml) 中,通过滴加 10% 氢氧化钠水溶液进行碱化 (pH12)。混合物用二氯甲烷 (2×50ml) 提取。合并提取液,干燥 (Na₂SO₄) 并于真空下浓缩,得到无色泡沫状标题产物,产量 0.64g。

¹H.N.m.r.(CDCl₃), $\delta = 7.50-7.20$ ((m,11H);6.35-6.20(brs,1H);5.90-5.75(brs,1H);3.55-3.45(m,1H);3.25-3.10(m,2H);3.05-2.95(m,1H);2.95-2.85(m,1H);2.15-2.05(m,1H);1.90-1.80(m,1H)ppm.

制备 11

3-(R)-(+)-1-氨基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷的制备



将 3-(R)-(+)-1-氨基-1,1-二苯基甲基)吡咯烷 (9.2g-参见制备 9(B)) 溶于 95% 硫酸 (80ml) 中,将混合物在 80℃ 加热 4 小时,然后在 90℃ 加热 1 小时。于其中加入冰 (1kg) 并加入冷的、氢氧化钠 (120g) 在水 (100ml) 中的溶液以进行碱化 (pH12)。将该混合物用二氯甲烷 (4×100ml) 提取,并将提取液干燥 (MgSO₄) 然后于真空下浓缩,得到泡沫状物。将该泡沫状物在硅胶上用含甲醇 (0% 至最多 10%) 的二氯甲烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的组分,并于真空下浓缩,得到泡沫状标题产物,产量 4.5g, $[\alpha]_D^{25} +16.9^\circ$ (C1.0,CH₂C₂)。

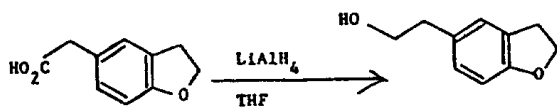
¹H.N.m.r.(CDCl₃), $\delta = 7.45-7.20$ ((m,10H);6.10-5.90(brs,1H);3.20-3.10(m,1H);3.05-2.95(m,1H);

23

2.90–2.65(m,3H);2.10–2.00(m,1H);1.95–1.75(m,2H)ppm.

制备 12

5-(2-羟基乙基)-2,3-二氢苯并呋喃的制备

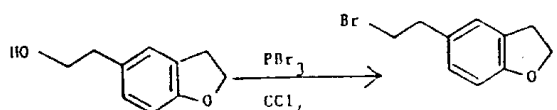


在 0℃ 下,将(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙酸(4.9g—参见 EP-A-132130)在无水四氢呋喃(50ml)中的溶液用 10 分钟时间滴加到氢化铝锂(1.57g)在无水四氢呋喃(50ml)中的搅拌着的溶液中。将该混合物温热至室温并搅拌 1 小时。于其中小心地滴加水 (1.5ml),接着加入 10% 氢氧化钠水溶液 (1.5ml) 最后加入水 (4.5ml)。过滤该混合物并用乙酸乙酯 (2×50ml) 洗涤无机盐。合并滤液和洗涤液于真空下干燥,得到油状标题产物,产量 3.3g。

$^1\text{HN.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta = 7.10(\text{s},1\text{H});7.00(\text{d},1\text{H});6.75(\text{m},1\text{H});4.65-4.55(\text{m},2\text{H});3.90-3.75(\text{m},2\text{H});3.30-3.15(\text{m},2\text{H});2.90-2.80(\text{m},2\text{H});1.85-1.75(\text{brs},1\text{H})$ ppm.

制备 13

5-(2-溴乙基)-2,3-二氢苯并呋喃的制备



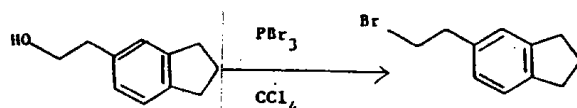
于 5-(2-羟基乙基)-2,3-二氢苯并呋喃(0.612g—参见制备 12)在四氯化碳(3ml)中的溶液中加入三溴化磷(0.37g),并将混合物加热回流 3 小时。冷至室温后,将混合物在 10% 碳酸钠水溶液(20ml)和二氯甲烷(20ml)之间分配。分层,水层用二氯甲烷(2×10ml)提取。合并的二氯甲烷提取液经干燥(MgSO_4)并于真空下浓缩,得到油状标题产物,放置后结晶,产量 0.584g, m.p. 60–62℃。

$^1\text{HN.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta = 7.10(\text{s},1\text{H});7.00-6.95(\text{d},1\text{H});6.80-6.70(\text{d},1\text{H});4.65-4.55(\text{t},2\text{H});3.60-3.50(\text{t},2\text{H});3.25-3.15(\text{t},2\text{H});3.15-3.10(\text{t},2\text{H})$ ppm.

24

制备 14

5-(2-溴乙基)-1,2-二氢茛的制备



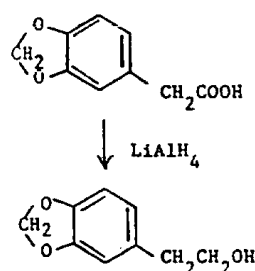
于 5-(2-羟基乙基)-1,2-二氢茛(14.0g)(FR-A-2139628)在四氯化碳(100ml)中的溶液中滴加三溴化磷(3.5ml)。将该混合物于室温下搅拌 0.5 小时,然后加热回流 2 小时。加入冰(100g),将该混合物在二氯甲烷和 10% 碳酸钠水溶液之间分配,分层,水层用二氯甲烷(2×100ml)提取。合并的二氯甲烷提取液被干燥(MgSO_4)并于真空下浓缩,得到油状物。将该油状物在硅胶上用二氯甲烷洗脱进行柱层析纯化。合并含产物的级分,于真空下浓缩,得到无色油状标题产物。

产量 10.5g。

$^1\text{HN.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta = 7.30-7.00(\text{m},3\text{H});3.60(\text{m},2\text{H});3.20(\text{m},2\text{H});3.00-2.85(\text{m},4\text{H});2.20-2.05(\text{m},2\text{H})$ ppm.

制备 15

3,4-亚甲二氧基苯乙醇的制备



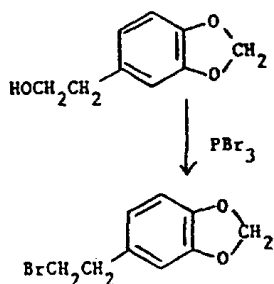
用 30 分钟将 3,4-亚甲二氧基苯乙酸(18.0g)分批加到氢化铝锂(4.0g)在乙醚(400ml)中的搅拌着的、冰冷的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌 2 小时,小心加入饱和氯化铵水溶液进行骤冷,然后过滤,用 10% 碳酸钠水溶液洗涤滤液,用硫酸镁干燥后蒸发,得到浅黄色油状标题产物(15.01g, 90%),由 $^1\text{H-n.m.r.}$ 谱鉴定。

$^1\text{HN.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta = 6.69-6.83(3\text{H},\text{m});5.98(2\text{H},\text{s});3.82(2\text{H},\text{dt},J = 7\text{ and }6\text{ Hz});2.81(2\text{H},\text{t},J = 7\text{ Hz})$ and $1.44(1\text{H},\text{t},J = 6\text{ Hz},\text{可与 } \text{D}_2\text{O} \text{ 交换})$

25

制备 16

3,4-亚甲二氧基苯乙基溴的制备

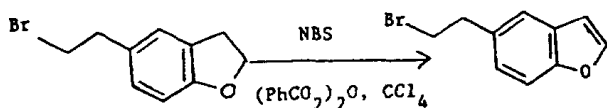


搅拌下用 30 分钟将三溴化磷(8.1g)在四氯化碳(50ml)中的溶液滴加到 3,4-亚甲二氧基苯乙醇(15.0g)(参见制备 15)在四氯化碳(200ml)中的溶液中,并将该混合物加热回流 3 小时,依次用水(两份)、5M 氢氧化钠水溶液和水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发。残留物用四氯化碳为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化。合并适当的级分,蒸发,得到浅黄色油状的标题化合物(8.3g, 40%),由¹H-n.m.r 谱鉴定。

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

制备 17

5-(2-溴乙基)苯并[2,3-b]呋喃的制备



将含 5-(2-溴乙基)-2,3-二氢苯并[2,3-b]呋喃(3g-参见制备 13)、新重结晶过的 N-溴代琥珀酰亚胺(2.37g)、过氧化苯甲酰(0.03g)和四氯化碳的混合物加热回流 2 小时。冷至室温后,加入水(100ml)和焦亚硫酸钠(1g),分层,水层用二氯甲烷(3 \times 50ml)提取。干燥合并的有机提取液(MgSO₄)并于真空下浓缩,得到油状物。将该油状物在硅胶上用含甲苯(5%)的己烷洗脱以进行柱层析纯化。合并含产物的级分,于真空下浓缩,得到油状标题产物,产量 1.25g。

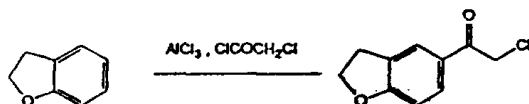
¹HN.m.r.(CDCl₃) δ = 7.70(d,1H),7.55-7.45(m,

26

2H),7.25-7.15(d,1H),6.80(s,1H),3.70-3.60(t,2H),3.35-3.25(t,2H)ppm。

制备 18

5-氯乙酰基-2,3-二氢苯并呋喃的制备



将氯乙酰氯(10.39g)溶于二氯甲烷(25ml)中并在-15 $^{\circ}$ C 将该溶液加到氯化铝(12.2g)在二氯甲烷(50ml)中的淤浆中。加入二氢苯并呋喃(10g)在二氯甲烷(25ml)中的溶液,然后用 20 小时将该溶液温热至室温。将反应混合物倒到冰(700g)上,用二氯甲烷(2 \times 200ml)回洗水层。用水洗涤合并的有机提取液,干燥(MgSO₄)并于真空下浓缩。在环己烷(110ml)中加热所得固体(11g),倾出上清液,使其结晶,过滤后得到白色固状的标题化合物,产量 2.1g, m.p.

85-87 $^{\circ}$ C。

分析%:-

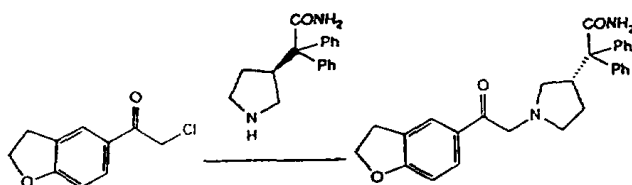
实验值:C,60.75;H,4.67;

计算值:(C₁₀H₉ClO₂)C,61.08;H,4.61。

¹H-N.M.R.(CDCl₃) δ = 7.9(s,1H);7.8(d,1H);6.85(d,1H);4.7(t,2H),4.65(s,2H);3.3(t,2H)ppm。

制备 19

3-(S)-(1-氨甲酰基-1,1-二苯基甲基)-1-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-氧乙基]吡咯烷盐酸盐的制备



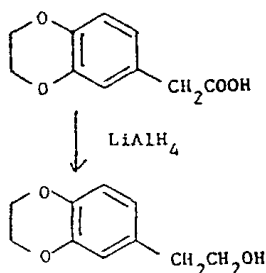
于室温下,将 5-氯乙酰基-2,3-二氢苯并呋喃(176.2g-参见制备 18)、3-(S)-(1-氨甲酰基

-1, 1-二苯基甲基)吡咯烷 (335.0g-参见制备 10 (B)) 和碳酸钾 (335g) 的混合物在工业甲基化酒精中搅拌 18 小时, 然后于真空下浓缩。将含油固体在二氯甲烷 (2, 500ml) 和水 (2, 500ml) 之间分配, 并于真空下浓缩有机相至油状物。将该油状物溶于乙酸乙酯 (3, 350ml) 中, 用盐酸溶于异丙醇中的溶液 (180.6ml, 24%w/V) 酸化。过滤后, 得到收湿固体, 产量 467g。

该原料无需进一步纯化而直接用于实例 9 中。

制备 20

6-(2-羟基乙基)-1,4-苯并二噁烷

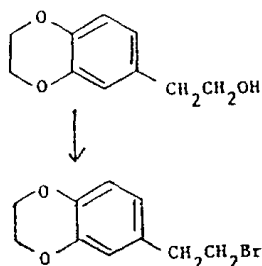


该化合物用(苯并二噁烷-6-基)乙酸代替 3,4-亚甲二氧基苯乙酸按制备 15 所述的方法制备。得到无黄油状标题化合物(19.8g,92%),由¹H-n.m.r 谱鉴定。

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

制备 21

6-(2-溴乙基)-1,4-苯并二噁烷



该化合物用 6-(2-羟基乙基)-1,4-苯并二噁烷 (参见制备 20)代替 3,4-亚甲二氧基苯乙醇按制备 16 所述的方法制备。得到浅黄色油状的标题化合物 (21.4g, 80%), 由¹H-n.m.r 谱鉴定。

¹H-N.M.R.(CDCl₃)δ = 6.83(1H,d,J = 8Hz);
6.77(1H,d,J = 2Hz);6.72(1H,dd,J = 8 and 2Hz);4.28(4H,s);3.59(2H,t,J = 7Hz) 和 3.10(2H,t,J = 7Hz).

已经发现,各实例中的所有化合物作为单毒碱受体拮抗剂都具有有用的活性,而不具有明显的毒副作用。