

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07D401/06

A61K 31/445 A61P 25/00

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00805826.1

[43]公开日 2002年4月17日

[11]公开号 CN 1345317A

[22]申请日 2000.2.8 [21]申请号 00805826.1

[30]优先权

[32]1999.2.10 [33]FR [31]99/01593

[32]1999.4.7 [33]FR [31]99/04429

[86]国际申请 PCT/FR00/00284 2000.2.8

[87]国际公布 WO00/47572 法 2000.8.17

[85]进入国家阶段日期 2001.9.29

[71]申请人 圣诺菲-合成实验室公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 J·P·迪库 X·埃蒙兹-阿尔特

P·格莱 V·普罗伊托

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

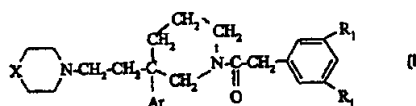
代理人 马崇德 杨九昌

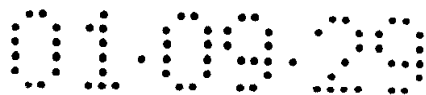
权利要求书 10 页 说明书 51 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 (1-苯甲酰甲基-3-苯基-3-哌啶基乙基)哌啶衍生物,制备它们的方法以及包含它们的药物组合物

[57]摘要

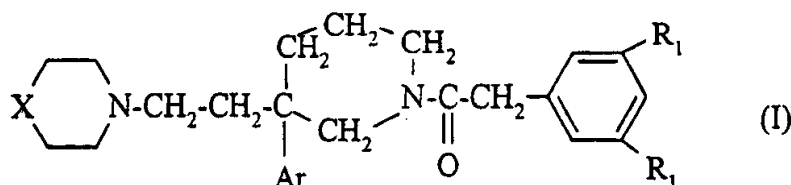
本发明涉及一种结构式(I)的化合物,以及其与无机或有机酸的盐,其溶剂合物和/或水合物,所述物质对于P物质的人体NK<sub>1</sub>受体具有高的亲和力和高的选择性。另外,本发明还涉及所述物质的生产方法,在所述物质生产中使用的结构式(VII)的中间化合物,包含所述产物的药物组合物及其在生产药品中的用途,从而治疗涉及P物质和NK<sub>1</sub>人体受体的所有病症。





## 权 利 要 求 书

1. 一种下式 (I) 的化合物以及其与无机或有机酸的盐, 其溶剂合物和/或水合物:



5

式中:

- X 表示基团  $R_2-\text{N}$ ; 基团  $R_2-\text{CH}$ ;

- Ar 表示被卤原子单取代或二取代的苯基;  $(C_1-C_3)$  烷基;

10

-  $R_1$  表示氯原子, 溴原子,  $(C_1-C_3)$  烷基或三氟甲基;

-  $R_2$  表示基团  $-\text{CR}_3\text{R}_4\text{CONR}_5\text{R}_6$ ;

-  $R_3$  和  $R_4$  表示相同的基团, 所述基团选自: 甲基, 乙基, 正丙基或正丁基;

- 或者  $R_3$  和  $R_4$  与连接至其上的碳原子一起构成  $(C_3-C_6)$  环烷基;

15

-  $R_5$  和  $R_6$  各自独立地表示氢;  $(C_1-C_3)$  烷基;

- 或者,  $R_5$  和  $R_6$  与连接至其上的氮原子一起构成杂环基团, 所述基团选自: 1-氮杂环丁烷基, 1-吡咯烷基, 1-哌啶基, 4-吗啉基, 4-硫代吗啉基或全氢化-1-吡啶基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 表示 3,4-二氯苯基或 3,4-二甲基苯基。

20

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中, 取代基  $R_1$  表示氯原子, 甲基, 乙基或三氟甲基。

4. 根据权利要求 1 化合物, 其中, X 表示基团  $R_2-\text{N}$

25 式中  $R_2$  表示基团  $-\text{CR}_3\text{R}_4\text{CONR}_5\text{R}_6$ 。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中  $R_3$  和  $R_4$  表示甲基, 或与连接至其上的碳原子一起构成环己基。

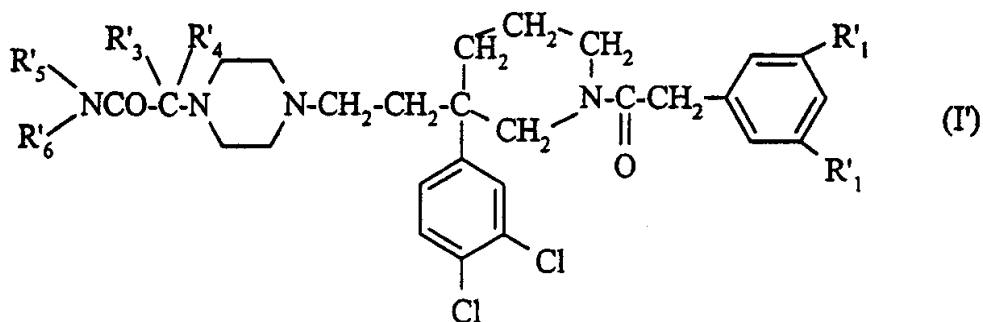
6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 表示  $R_2-\text{CH}$ , 式中  $R_2$  表

示  $-CR_3R_4CONR_5R_6$  .

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中  $R_3$  和  $R_4$  表示甲基, 或与连接至其上的碳原子一起构成环己基或环丙基。

8. 根据权利要求 4 或 6 的化合物, 其中  $R_5$  和  $R_6$  表示氢或甲基。

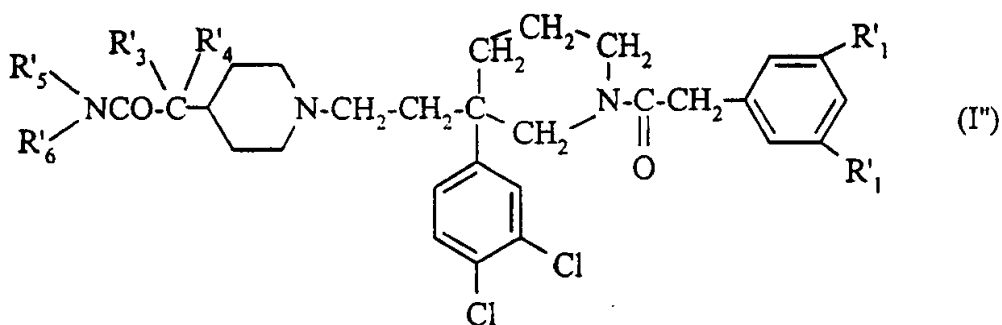
5 9. 根据权利要求 1 的化合物, 具有如下结构式 (I'), 以及其与无机或有机酸的盐, 以及其溶剂合物和/或水合物:



式中:

- 10 -  $R'_1$  表示氯原子, 甲基, 乙基或三氟甲基;
- $R'_3$  和  $R'_4$  各自表示甲基, 或者与连接至其上的碳原子一起构成环己基;
- $R'_5$  和  $R'_6$  各自表示氢或甲基。

15 10. 根据权利要求 1 的化合物, 具有如下结构式 (I''), 以及其与无机或有机酸的盐, 以及其溶剂合物和/或水合物:



式中:

- 20 -  $R'_1$  表示氯原子, 甲基, 乙基或三氟甲基;
- $R'_3$  和  $R'_4$  各自表示甲基, 或者与连接至其上的碳原子一起构成环己基或环丙基;

- R<sub>5</sub>和 R<sub>6</sub>各自表示氢或甲基。

11. 根据权利要求 1-10 任一项的化合物，具有光学纯形式的结构式(I)，(I')或(I'')。

12. 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲苯基)乙酰基]哌啶，(-)异构体，其盐以及其溶剂合物和/或水合物。

13. 3-[2-[4-(1-N,N-二甲基氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲苯基)乙酰基]哌啶，(-)异构体，其盐以及其溶剂合物和/或水合物。

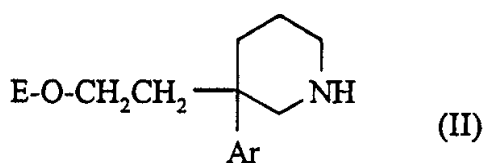
14. 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二乙基苯基)乙酰基]哌啶，(-)异构体，其盐以及其溶剂合物和/或水合物。

15. 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙酰基]哌啶，(+)异构体，其盐以及其溶剂合物和/或水合物。

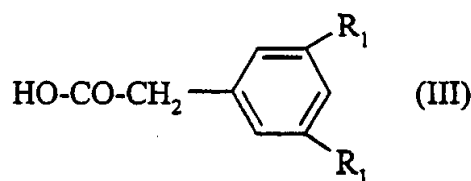
16. 一种制备权利要求 1 的结构式(I)化合物，其盐以及其溶剂合物和/或水合物的方法，其特征在于：

1a) 下式(II)的化合物用结构式(III)酸的官能衍生物进行处理，以便得到结构式(IV)的化合物，

20

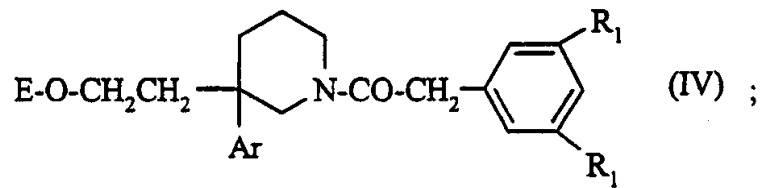


式中 Ar 如权利要求 1 中结构式(I)化合物所定义，E 表示氢或氧保护基团，



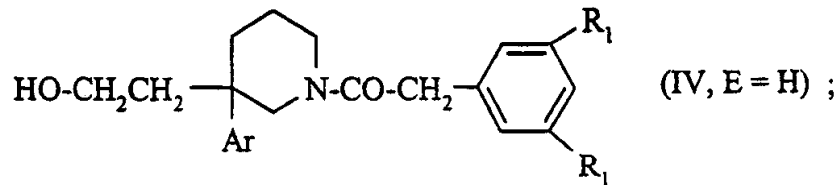
25

式中 R<sub>1</sub>如权利要求 1 中结构式(I)化合物所定义；



2a) 当 E 任选地表示保护基团时, 它通过酸或碱的作用而消去, 以便得到下式的醇:

5

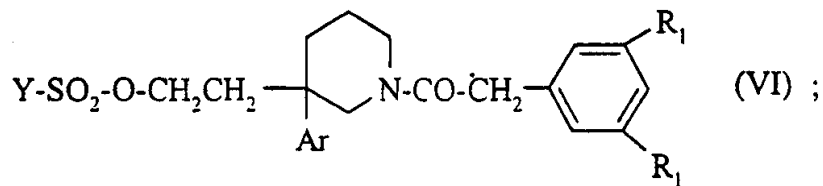


3a) 步骤 1a) 或步骤 2a) 中得到的结构式 (IV, E=H) 的醇用下式 (V) 化合物



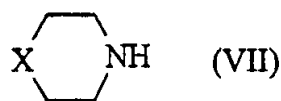
10

进行处理, 结构式 (V) 中, Y 表示甲基, 苯基, 甲苯基或三氟甲基基团; 以便得到下式 (VI) 的化合物:



15

4a) 结构式 (VI) 的化合物用下式 (VII) 的化合物反应:



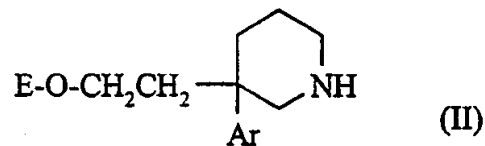
式中 X 如权利要求 1 中结构式 (I) 化合物所定义;

5a) 任选地用无机或有机酸, 将如此得到的化合物转化成其盐

的一种。

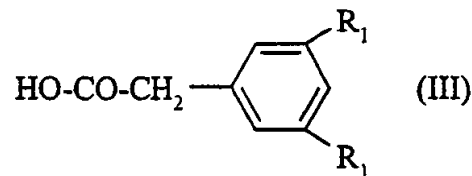
17. 一种制备权利要求 1 的结构式 (I) 化合物, 其盐以及其溶剂合物和/或水合物的方法, 其特征在于:

1b) 下式 (II) 的化合物用结构式 (III) 酸的官能衍生物进行处理, 以便得到结构式 (IV) 的化合物,

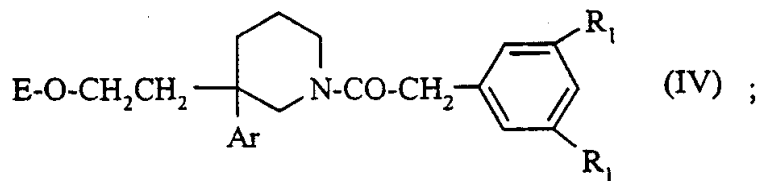


式中 Ar 如权利要求 1 中结构式 (I) 化合物所定义, E 表示氢或氧保护基团,

10

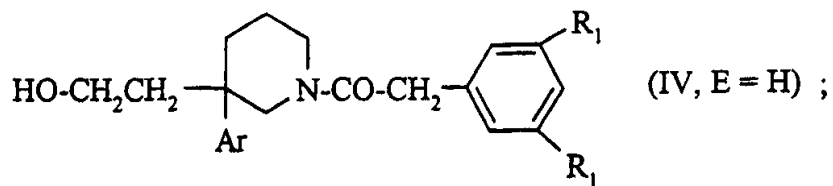


式中 R<sub>1</sub> 如权利要求 1 中结构式 (I) 化合物所定义;

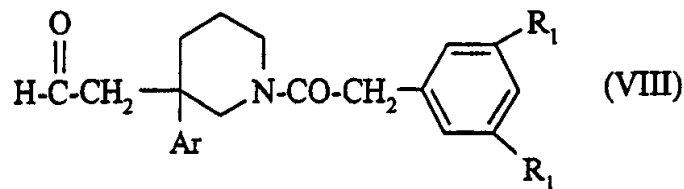


当 E 表示或不表示保护基团时，它通过酸或碱的作用而消去，以便得到下式的醇：

5

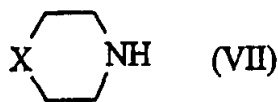


2b) 使如此得到的结构式 (IV, E=H) 的化合物进行氧化，以便制备下式 (VIII) 的化合物：



10

3b) 在酸存在下，使结构式 (VIII) 的化合物与结构式 (VII)

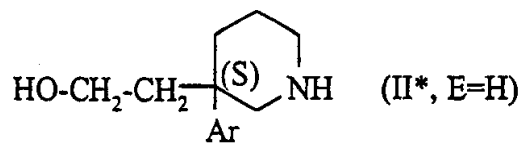


15 的化合物进行反应，式 (VII) 中 X 如权利要求 1 中结构 (I) 化合物所定义，然后，借助还原剂使所形成的中间亚胺鎓(imminium)盐进行还原；

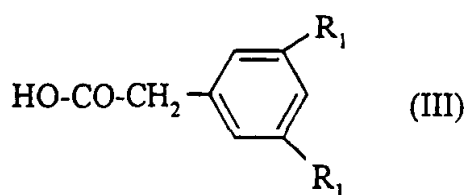
4b) 任选地用无机或有机酸，将如此得到的化合物转化成其盐的一种。

20 18. 一种制备具有 (S) 构形的权利要求 1 中结构 (I) 化合物，其盐及其溶剂合物和/或水合物的立体有规方法，其特征在于：

1d) 下式 (II\*, E=H) 化合物的 (S) 异构体用下式酸 (III) 的官能衍生物进行处理:

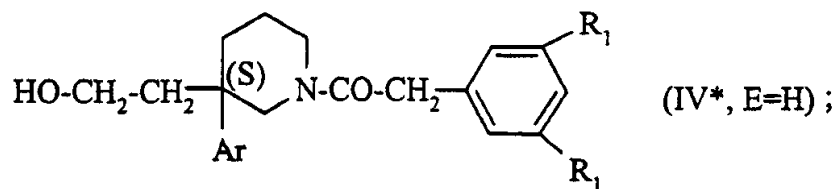


5 式中 Ar 如权利要求 1 中结构式 (I) 化合物所定义,

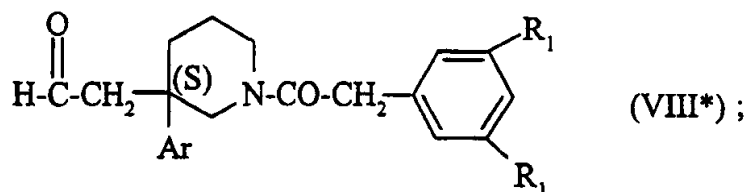


式中 R<sub>1</sub> 如权利要求 1 中结构式 (I) 化合物所定义, 从而得到下式 (IV\*, E=H) 的化合物:

10



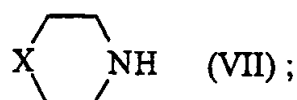
2d) 将结构式 (IV\*) 的化合物氧化, 从而得到下式 (VIII\*) 的化合物:



15

3d) 在酸存在下, 使结构式 (VIII\*) 的化合物与下式 (VII) 化合物反应:



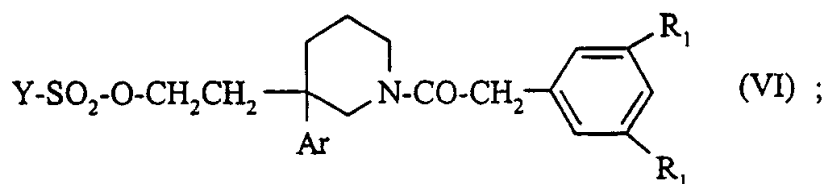


式中 X 如权利要求 1 中结构式 (I) 化合物所定义, 然后借助还原剂使所形成的中间亚胺鎓(imminium)盐进行还原;

5 4d) 任选地, 用无机或有机酸使如此得到的化合物转化成其盐的一种。

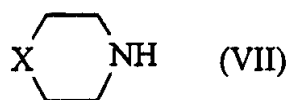
19. 一种制备权利要求 1 的结构式 (I) 化合物, 其盐以及其溶剂合物和/或水合物的制备方法, 其特征在于:

10 将具有如下结构式 (VI) 的化合物与结构式 (VII) 的化合物进行反应, 并且非强制性地, 利用无机或有机酸, 将如此得到的化合物转化成其盐的一种;



式中:

- 15
- Ar 表示被卤原子单取代或二取代的苯基; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基;
  - Y 表示甲基, 苯基, 甲苯基或三氟甲基;
  - R<sub>1</sub> 表示氯原子, 溴原子, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基或三氟甲基;

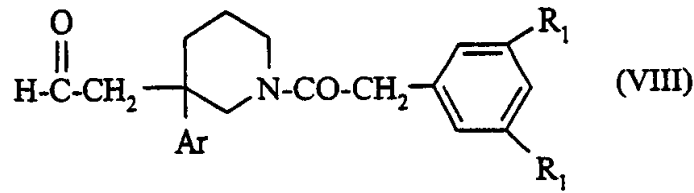


20 式中 X 如权利要求 1 中结构 (I) 化合物所定义。

20. 一种制备权利要求 1 的结构式 (I) 化合物, 其盐以及其溶剂合物和/或水合物的方法, 其特征在于:

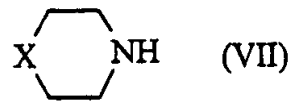
25 在酸存在下, 使如下结构式 (VIII) 的化合物与如下结构式 (VII) 的化合物进行反应, 然后借助还原剂使所形成的中间亚胺鎓(imminium)盐进行还原; 并任选地, 利用无机或有机酸, 将如此得

到的化合物转化成其盐的一种；



式中 Ar 和 R<sub>1</sub> 如权利要求 1 中结构式 (I) 化合物所定义，

5

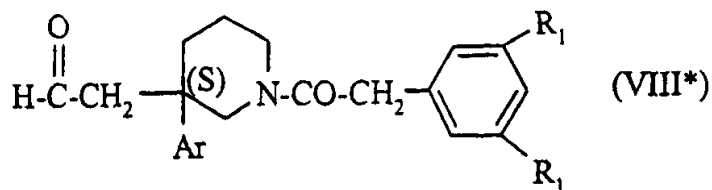


式中 X 如权利要求 1 中结构式 (I) 化合物所定义。

21. 一种制备具有 (S) 构形的结构 (I) 化合物，其盐及其溶剂合物和/或水合物的立体有规方法，其特征在于：

10

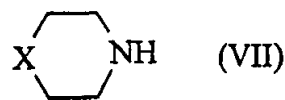
在酸存在下，将具有如下结构式 (VIII\*) 的化合物与结构式 (VII) 的化合物进行反应，然后借助还原剂使形成的中间亚胺鎓盐 (immimium) 还原，并且任选地，利用无机或有机酸使如此得到的化合物转化成其盐的一种；



15

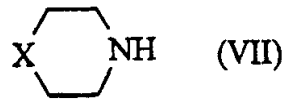
式中：

Ar 和 R<sub>1</sub> 如权利要求 1 中结构式 (I) 化合物所定义；



20 式中 X 如权利要求 1 中结构式 (I) 化合物所定义。

22. 结构式 (VII) 的化合物以及其与无机或有机酸的盐：



式中：

- X 表示基团  $\text{R}_2\text{-N}$ ；基团  $\text{R}_2\text{-CH}$ ；

5

-  $\text{R}_2$  表示基团  $-\text{CR}_3\text{R}_4\text{CONR}_5\text{R}_6$ ；

-  $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  表示相同的基团，所述基团选自：甲基，乙基，正丙基或正丁基；

- 或者  $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  与连接至其上的碳原子一起构成  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$  环烷基；

10

-  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  各自独立地表示氢； $(\text{C}_1\text{-C}_3)$  烷基；

- 或者， $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  与连接至其上的氮原子一起构成杂环基团，所述基团选自：1-氮杂环丁烷基，1-吡咯烷基，1-哌啶基，4-吗啉基，4-硫代吗啉基或全氢化-1-吡啶基。

23. 药物组合物，包含作为活性物质的根据权利要求 1-15 任一化合物的化合物，或其药物可接受的盐，溶剂合物和/或水合物。

15

24. 根据权利要求 23 的药物组合物，以单位剂量形式，包含 0.1 至 1000mg 活性物质，其中将所述活性物质与至少一种药物赋形剂进行混合。

25. 根据权利要求 1-15 任一化合物的化合物，或其药物可接受盐，溶剂合物和/或水合物用于制备药物的用途，所述药物用于治疗其中涉及物质 P 和人体  $\text{NK}_1$  受体的各种病变。

20

26. 根据权利要求 25 的用于制备药物的用途，所述药物用于治疗呼吸系统，胃肠系统，泌尿系统，免疫系统，心血管系统，中枢神经系统的病变，以及用于治疗疼痛，偏头痛，炎症，恶心和呕吐，以及皮肤病。

25

27. 根据权利要求 25 的用于制备药物的用途，所述药物用于治疗慢性梗阻性支气管炎，气喘，尿失禁；过敏性肠综合征，克罗恩氏病，溃疡性结肠炎，抑郁症和焦虑症。

## 说 明 书

(1-苯甲酰甲基-3-苯基-3-哌啶基乙基)哌啶衍生物,  
制备它们的方法以及包含它们的药物组合物

5 本发明涉及一种新颖的哌啶衍生物, 涉及所述衍生物的制备方法, 以及包含这些物质作为活性成分的药物组合物。

更准确地说, 本发明涉及用于治疗包括速激肽系统的病理现象的新颖哌啶衍生物, 所述系统的非限定方式包括: (1)疼痛(L. Urban 等人的 TINS, 1994, 17, 432-438; L. Seguin 等人的《疼痛》(Pain),  
10 1995, 61, 325-343; S. H. Buck, 1994, 《速激肽受体》(Tachykinin Receptors), Humana 出版社, Totowa, 新泽西); (2)变应性变态反应和炎症(S. H. Buck, 1994, 《速激肽受体》, Humana 出版社, Totowa, 新泽西); (3)胃肠疾病(P. Holzer and U. Holzer-Petsche, Pharmacol. Ther., 1997, 73, 173-217 和 219-263); (4)呼吸疾病  
15 (J. Mizrahi 等人, 《药理学》(Pharmacology), 1982, 25, 39-50; C. Advenier 等人, Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906; C. Advenier 和 X. Emonds-Alt, 《肺药理学》(Pulmonary Pharmacol), 1996, 9, 329-333); (5)泌尿疾病(S. H. Buck, 1994, 《速激肽受体》, Humana 出版社, Totowa, 新泽西; C. A. Maggi,  
20 《神经生物学的发展》(Progress in Neurobiology), 1995, 45, 1-98); (6)神经病学上的疾病和神经精神病学上的疾病(C. A. Maggi 等人, J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93; M. Otsuka 和 K. Yoshioka, 《生物学综述》(Physiol. Rev.) 1993, 73, 229-308)。

25 近年来, 已对速激肽及其受体进行了许多研究。速激肽不仅分布在中枢神经系统中而且分布在外周神经系统中。速激肽受体已被识别并分成三类:  $NK_1$ ,  $NK_2$  和  $NK_3$ 。物质 P(SP) 是  $NK_1$  受体的内源配体, 神经激肽 A( $NK_A$ ) 是  $NK_2$  受体的内源配体, 而神经激肽 B( $NK_B$ ) 是  $NK_3$  受体的内源配体。

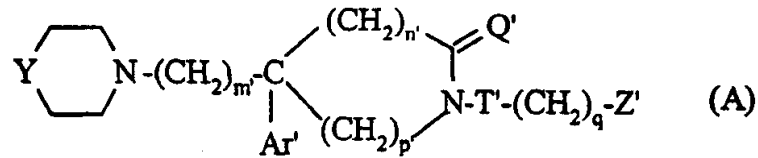
30  $NK_1$ ,  $NK_2$  和  $NK_3$  受体由不同的种类表示。

C. A. Maggi 等人的述评(J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93)和 D. Regoli 等人的述评(Pharmacol. Rev., 1994, 46,

551-559) 讨论了速激肽受体及其拮抗剂, 并披露了药理学研究以及在人体治疗方面的应用。

许多专利和专利申请描述了对于速激肽受体是活性的化合物。因此, 欧洲专利申请 EP 0 512 901 涉及下式的化合物:

5

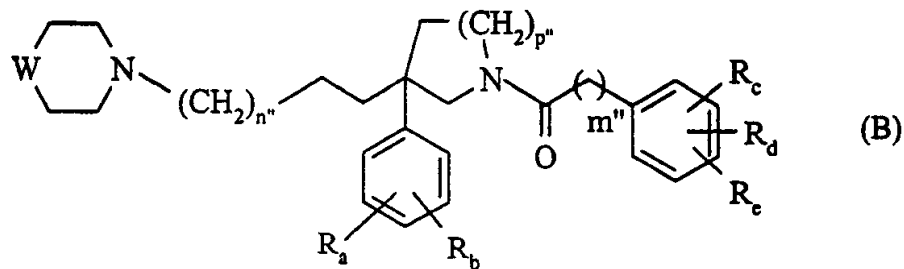


式中:

- Q' 表示氧原子或两个氢原子,
- T' = -C(O)- 或 -CH<sub>2</sub>-,
- Y, Ar', Z', m', n', p' 和 q 具有不同的值。

10

专利申请 EP 0 714 891 涉及下式的化合物:



式中:

15

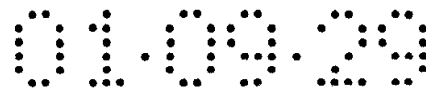
- p'' 为 1, 2 或 3;
- m'' 和 n'' 独立地从 0-6;
- W, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> 和 R<sub>e</sub> 具有不同的值。

业已发现, 新化合物对于物质 P 的人体 NK<sub>1</sub> 受体具有很强的亲和力和高的选择性, 并且是所述受体的拮抗剂。

20

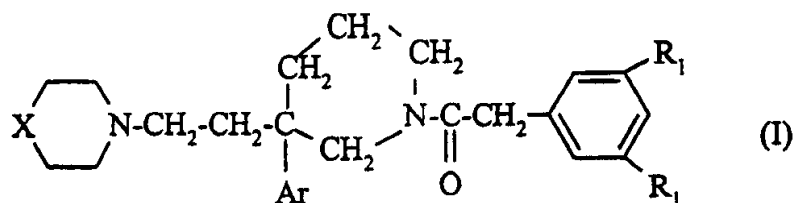
此外, 当本发明的化合物进行口服给药时, 它们具有良好的生物可利用率。

这些化合物能够用来制备药物, 所述药物用于治疗: 其中涉及物质 P 和 NK<sub>1</sub> 受体的病变, 特别是治疗呼吸, 胃肠, 泌尿, 免疫, 心血管和中枢神经系统的病变, 以及治疗疼痛, 偏头痛, 炎症, 恶心, 和



呕吐，以及皮肤病。

因此，根据本发明的一方面，本发明的目的是下式的化合物，以及其与无机或有机酸可能的盐，和其溶剂合物和/或水合物：



5

式中：

- Ar 表示被卤原子单取代或二取代的苯基；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

- X 表示  $\text{R}_2-\text{N}$  ；  $\text{R}_2-\text{CH}$  ；

10

- R<sub>1</sub> 表示氯原子，溴原子，(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基或三氟甲基；

- R<sub>2</sub> 表示 -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；

- R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 表示相同的基团，所述基团选自：甲基，乙基，正丙基或正丁基；

15

- 或者 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 与连接至其上的碳原子一起构成 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基；

- R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 各自独立地表示氢；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

- 或者，R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 与连接至其上的氮原子一起构成杂环基团，所述基团选自：1-氮杂环丁烷基，1-吡咯烷基，1-哌啶基，4-吗啉基，4-硫代吗啉基或全氢化-1-吡啶基。

20

根据本发明结构式 (I) 的化合物，不仅包括光学纯异构体，而且包括其任何比例的混合物。

25

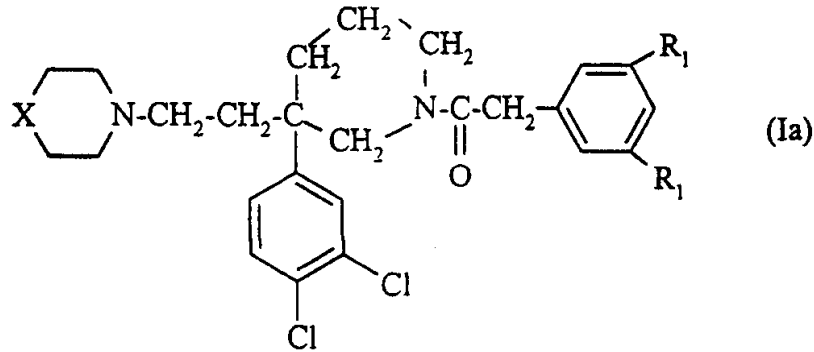
能够形成结构式 (I) 化合物的盐。这些盐不仅包括与能使结构式 (I) 的化合物进行适当分离或结晶的无机或有机酸的盐，所述酸为如苦味酸或草酸或光学活性酸，例如杏仁酸或樟脑磺酸；而且包括形成药物上可接受盐的那些盐，如盐酸盐，氢溴酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，磷酸二氢盐，甲磺酸盐，甲基硫酸盐，草酸盐，马来酸盐，富马酸盐，丁二酸盐，2-萘磺酸盐，葡萄糖酸盐，柠檬酸盐，苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

术语“卤素”意指：氯，溴，氟或碘原子。

在本说明书中，烷基基团是直链或支链的。

根据本发明，优选的化合物为如下结构式的化合物，或其与无机酸或有机酸的盐，以及其溶剂合物和/或水合物：

5

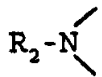


式中 X 和 R<sub>1</sub> 如结构式 (I) 化合物的定义。

根据本发明，结构式 (I) 优选的化合物是：其中 Ar 表示 3,4-二氯苯基，或 3,4-二甲苯基的那些化合物。

10 根据本发明，结构式 (I) 优选的化合物是：其中取代基 R<sub>1</sub> 表示氯原子，甲基，乙基或三氟甲基的那些化合物。

根据本发明，结构式 (I) 优选的化合物是：其中 X 表示基团

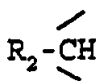


15 的那些化合物，其中 R<sub>2</sub> 表示基团 -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>。

特别是，优选的化合物是：其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别表示甲基，或与连接至其上的碳原子一起构成环己基的那些化合物。特别是，还优选的化合物是其中 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 分别表示氢或甲基的那些化合物。

根据本发明，结构式 (I) 优选的化合物是：其中 X 表示基团

20



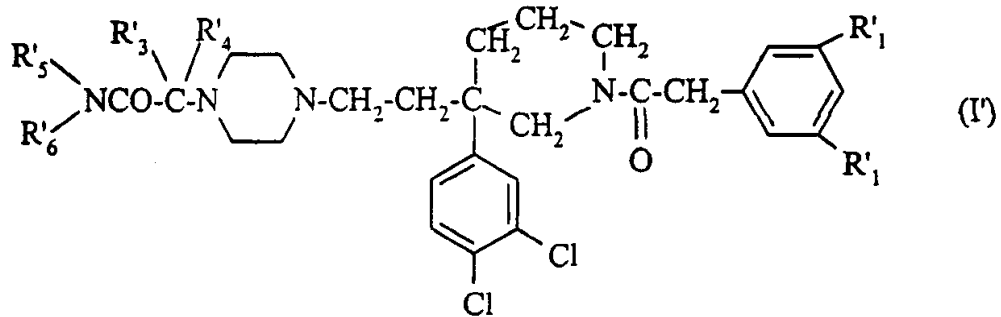
的那些化合物，其中 R<sub>2</sub> 表示 -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>。

特别是，优选的化合物是：其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别表示甲基，或与连接

至其上的碳原子一起构成环丙基或环己基的那些化合物。特别是，还优选的化合物是其中  $R_5$  和  $R_6$  分别表示氢或甲基的那些化合物。

根据本发明，优选的化合物是下式的那些化合物，以及其与无机酸或有机酸的盐，和其溶剂合物和/或水合物：

5



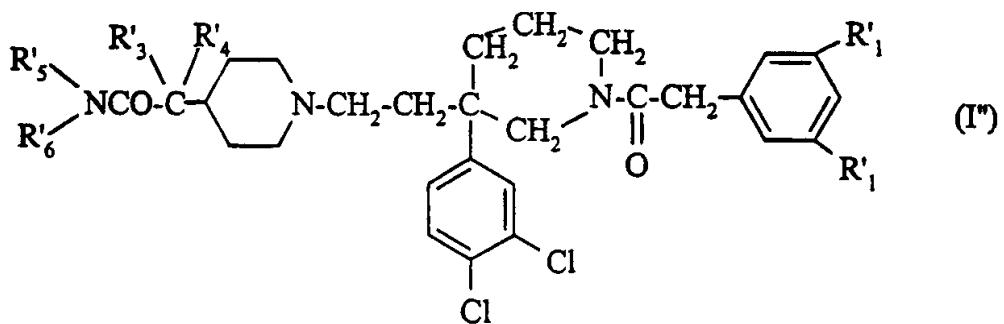
式中：

- $R_1$  表示氯原子，甲基，乙基或三氟甲基；
- $R_3$  和  $R_4$  各自表示甲基，或者与连接至其上的碳原子一起构成

10 环己基；

- $R_5$  和  $R_6$  各自表示氢或甲基。

根据本发明，优选的化合物是下式的那些化合物，以及其与无机酸或有机酸的盐，和其溶剂合物和/或水合物：



15

式中：

- $R_1$  表示氯原子，甲基，乙基或三氟甲基；
- $R_3$  和  $R_4$  各自表示甲基，或者与连接至其上的碳原子一起构成

环己基或环丙基；

20

- $R_5$  和  $R_6$  各自表示氢或甲基。

根据本发明，优选的化合物是：光学纯形式的结构式 (I)，(I')



和(I'')的那些化合物。

更为优选的是下列化合物，及其盐，和其溶剂合物和/或水合物：

- 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲苯基)乙酰基]哌啶，(-)异构体；
- 5 - 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌嗪基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲苯基)乙酰基]哌啶，(-)异构体；
- 3-[2-[4-(1-N,N-二甲基氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌嗪基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲苯基)乙酰基]哌啶，(-)异构体；
- 10 - 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶，(-)异构体；
- 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙酰基]哌啶，(+)异构体；
- 15 - 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基环己基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲苯基)乙酰基]哌啶，(-)异构体；
- 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基环己基)-1-哌嗪基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲苯基)乙酰基]哌啶，(-)异构体；
- 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基环己基)哌啶-1-基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶，(-)异构体；
- 20 - 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)哌嗪-1-基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶，(+)异构体；
- 3-[2-[4-(1-N,N-二甲基氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌嗪基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶，(+)异构体；
- 25 - 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基环己基)-1-哌嗪基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶，(+)异构体；
- 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基环己基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二(三氟甲基)-苯基)乙酰基]哌啶，(+)异构体；
- 30 - 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基环己基)-1-哌嗪基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二(三氟甲基)-苯基)乙酰基]哌啶，(+)异构体；
- 3-[2-[4-(1-N,N-二甲基氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]

乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲基苯基)乙酰基]哌啶, (-)异构体;

- 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二乙基苯基)乙酰基]哌啶, (-)异构体;

5 - 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基环丙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲基苯基)乙酰基]哌啶, (-)异构体;

- 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基环丙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二(三氟甲基)-苯基)乙酰基]哌啶, (+)异构体;

10 - 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基环丙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶, (+)异构体;

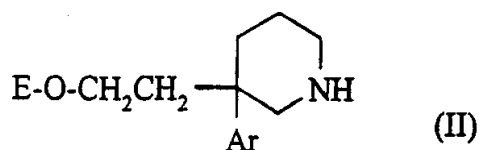
- 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二乙基苯基)乙酰基]哌啶, (-)异构体;

- 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二甲苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶;

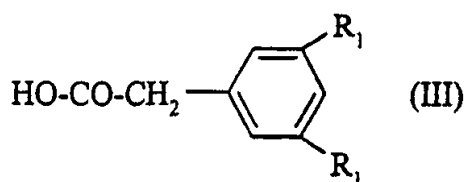
15 - 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二甲苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶。

根据本发明的另一方面, 本发明涉及结构式(I)化合物, 其盐以及其溶剂合物和或/和水合物的制备方法, 其特征在于:

20 1a) 下式(II)的化合物用结构式(III)酸的官能衍生物进行处理, 以得到结构式(IV)的化合物,

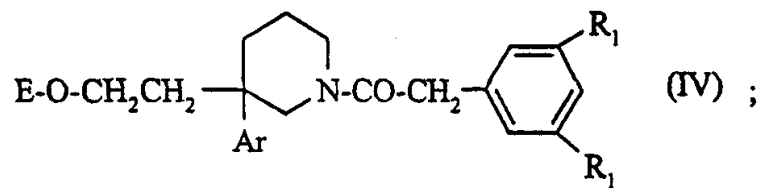


式中 Ar 如结构式(I)中所定义, E 表示氢或氧(O-)保护基团,



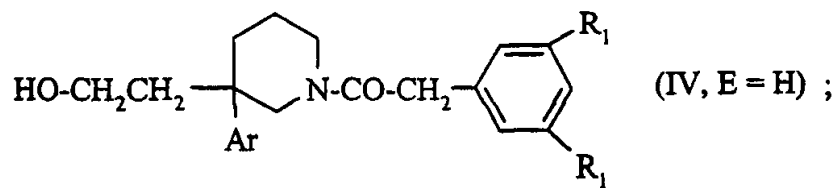
25

式中 R<sub>1</sub> 如结构式(I)化合物所定义;



2a) 任选地, 当 E 表示保护基团时, 它通过酸或碱的作用而消除, 以便得到下式的醇:

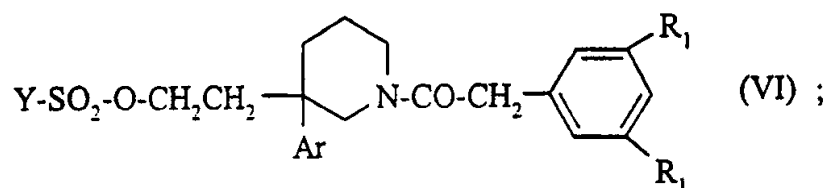
5



3a) 步骤 1a) 或步骤 2a) 中得到的结构式 (IV, E=H) 的醇用下式

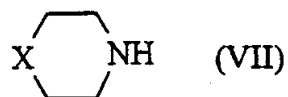


10 的化合物进行处理, 结构式 (V) 中, Y 表示甲基, 苯基, 甲苯基或三氟甲基基团; 以便得到下式 (VI) 的化合物:



4a) 结构式 (VI) 的化合物用下式 (VII) 的化合物进行处理:

15



式中 X 如结构式 (I) 化合物定义;

5a) 任选地用无机或有机酸, 将如此得到的化合物转化成其一种盐。

当 E 表示氧保护基团时，该基团选自：本领域技术人员熟知的常规氧保护基团，例如，2-四氢吡喃基，苯甲酰基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基。

5 在步骤 1a) 中，作为酸(III)的官能衍生物，使用酸本身，或者是与胺反应的官能衍生物之一，例如酸酐，混合酸酐，酰氯或活性酯，如对硝基苯基酯。

10 当使用结构式(III)本身的酸时，本发明方法在肽化学中使用的偶联剂，如 1,3-二环己基碳二亚胺或苯并三唑-1-基氧代三(二甲氨基)六氟磷酸磷的存在下，在碱如三乙胺或 N,N-二异丙基乙基胺存在下，于惰性溶剂如二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺中，在 0℃ 和室温之间进行。

当使用酰氯时，反应在惰性溶剂如二氯甲烷或苯中，在碱如三乙胺或 N-甲基吗啉的存在下，以及在 -60℃ 和室温之间进行。

15 根据本领域技术人员熟知的方法，在步骤 2a) 中，对如此得到的结构式(IV)的化合物进行非强制性的去保护。例如，当 E 表示 2-四氢吡喃基时，通过利用于溶剂如乙醚，甲醇或其混合物中的盐酸，或利用在溶剂如甲醇中的对甲苯磺酸吡啶鎓，或利用于溶剂如甲醇中的 Amberlyst® 的酸解而进行脱保护。反应在室温和溶剂回流温度之间进行。当 E 表示苯甲酰基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基时，通过在利用例如碱金属氢氧化物如氢氧化钠，氢氧化钾或氢氧化锂的碱介质中，于惰性溶剂如水，甲醇，乙醇，二噁烷或其混合物中，在 0℃ 和溶剂的回流温度下的水解而进行脱保护。

20 在步骤 3a) 中，结构式(IV, E=H)醇与结构式(V)的磺酰氯的反应在碱如三乙胺，吡啶，N,N-二异丙基乙基胺或 N-甲基吗啉的存在下，于惰性溶剂如二氯甲烷，苯或甲苯中，在 -20℃ 和溶剂回流温度之间的温度下进行。

30 如此得到的结构式(VI)的化合物以步骤 4a) 中与结构式(VII)的化合物进行反应。反应是在惰性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺，乙腈，二氯甲烷，甲苯或异丙醇的存在下，以及存在或不存在碱下进行。当使用碱时，它选自：有机碱，如三乙胺，N,N-二异丙基乙基胺或 N-甲基吗啉，和碱金属碳酸盐或碳酸氢盐，如碳酸钾，碳酸钠或碳酸氢钠。在没有碱的情况下，反应是利用过量的结构式(VII)化合物和在碱金属碘化物如碘化钾或碘化钠的存在下进行的。所述反应是在室温和

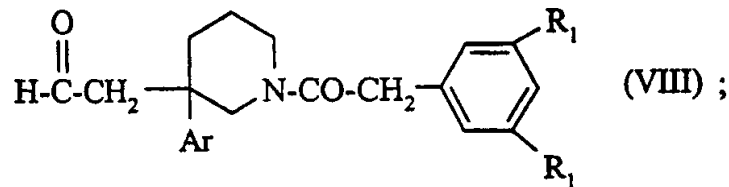
100℃之间的温度下进行的。

根据该方法的一种变化形式为：

1b) 按照步骤 1a) 以及任选地按照步骤 2a) 进行；

2b) 使如此得到的结构式 (IV, E=H) 的化合物进行氧化，以便制

5 备下式 (VIII) 的化合物：



3b) 在酸存在下，使结构式 (VIII) 的化合物与上面定义的结构式 (VII) 的化合物进行反应，然后，借助还原剂使所形成的中间亚胺  
10 脞(imminium) 盐进行还原；

4b) 利用无机或有机酸，将如此得到的化合物任选地转化成其一种盐。

根据该方法的变化形式，在步骤 2b) 中，使结构式 (IV, E=H) 的醇经过氧化，以便给出结构式 (VIII) 的醛。利用例如于溶剂如二氯甲烷  
15 中的乙酰氯，二甲基亚砷和三乙胺，并在 -78℃ 和室温的温度下进行氧化反应。

接着，在步骤 3b) 中，在酸如乙酸的存在下，在惰性溶剂如甲醇或二氯甲烷中，使结构式 (VII) 的化合物与结构式 (VIII) 的醛反应，从而就地形成中间体胺，所述胺利用例如氟基硼氢化钠或三乙酰氧基硼  
20 氢化钠被化学还原，或者利用氢和催化剂如载于炭上的钨或 Raney® 镍被催化还原。

最后，得到了根据本发明的结构式 (I) 的化合物。

根据常规的工艺，以游离碱的形式或以盐的形式分离如此得到的结构式 (I) 的化合物。

25 当以游离碱的形式得到结构式 (I) 的化合物时，借助在有机溶剂中所选的酸的处理而进行成盐作用。溶解于例如醚如二乙醚或醇如 2-丙醇或丙酮或二氯甲烷，或醋酸乙酯中的游离碱，用上述溶剂之一中的所选酸溶液进行处理，将得到根据常规工艺被分离的相应盐。

因此，例如，制备盐酸盐，氢溴酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，磷酸

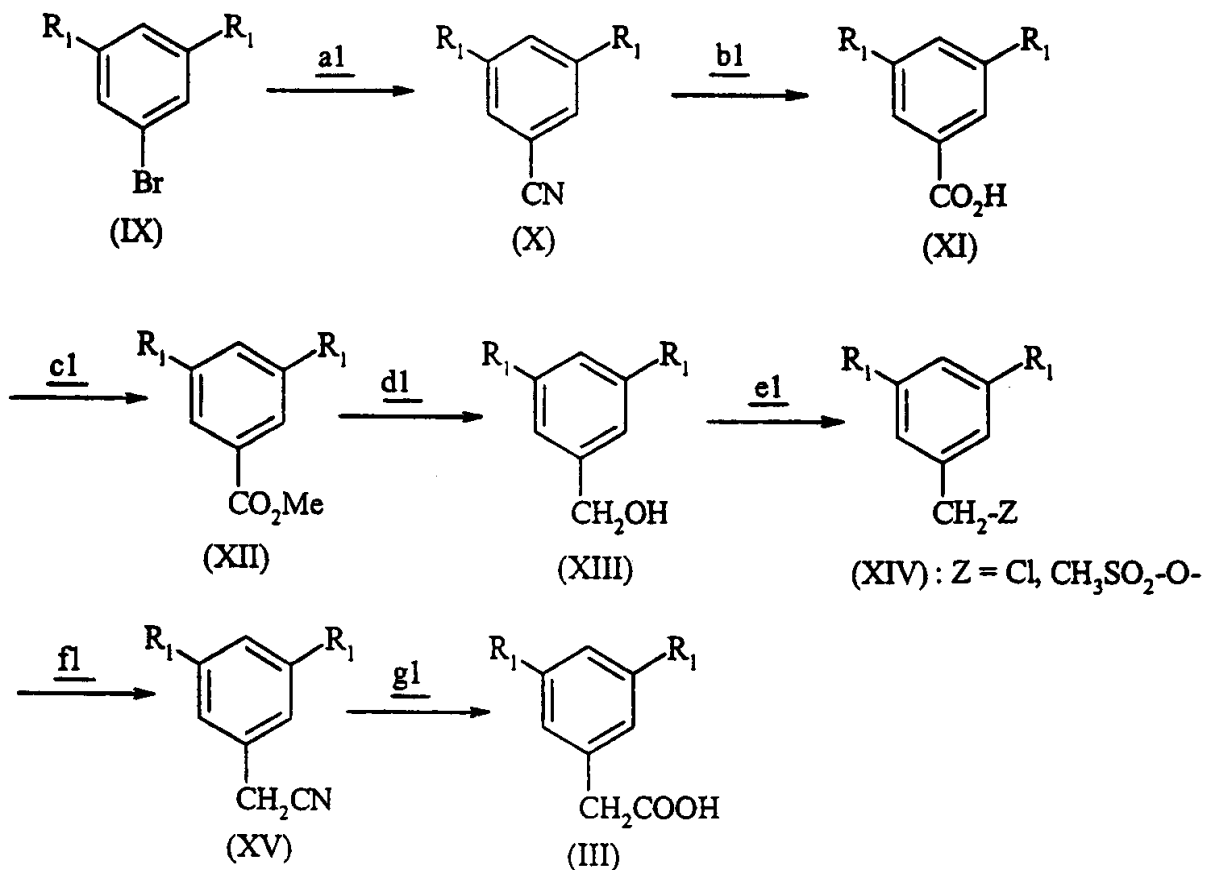
二氢盐, 甲磺酸盐, 甲基硫酸盐, 草酸盐, 马来酸盐, 丁二酸盐, 富马酸盐, 2-萘磺酸盐, 苯磺酸盐, 对甲苯磺酸盐或葡糖酸盐。

5 在反应结束时, 结构式(I)的化合物能够以其一种盐的形式进行分离, 例如盐酸盐或草酸盐; 在这种情况下, 如果需要, 游离碱能够通过所述盐与无机或有机碱, 或者与碱金属碳酸盐或碳酸氢盐的中和而制备, 所述无机或有机碱如氢氧化钠或三乙胺, 所述碱金属碳酸盐或碳酸氢盐如钠或钾的碳酸盐或碳酸氢盐。

结构式(II)的化合物通过已知的方法, 特别是描述于 EP-A-0512 901, EP-A-0 591 040 或 EP-A-0 714 891 中的方法来制备。

10 结构式(III)的化合物是市售产品, 或根据已知的方法来制备。因此, 例如, 根据如下方案 1 制备结构式(III)的化合物。

方案1



15 根据描述于《美国化学会志》(J. Am. Chem. Soc.), (1941, 63, 3280-3282) 中的方法, 实施方案 1 的步骤 a1 和 b1。

在步骤 c1 中, 根据本领域技术人员已知的方法, 由结构式(XI)的

酸制备结构式(XII)的酯。

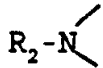
根据本领域技术人员已知的方法,在步骤 d1 中,将如此得到的酯(XII)还原成结构式(XIII)的醇。

根据《医药化学杂志》(J. Med. Chem.), (1973, 16, 684-687) 5 中描述的方法,实施步骤 e1 和 f1。

根据《有机化学》(J. Org. Chem.), (1968, 33, 4288) 中或 EP-A-0 714 891 中描述的方法,在步骤 g1 中,将如此得到的结构式(XV) 的苯基乙腈衍生物水解成结构式(III)的化合物。

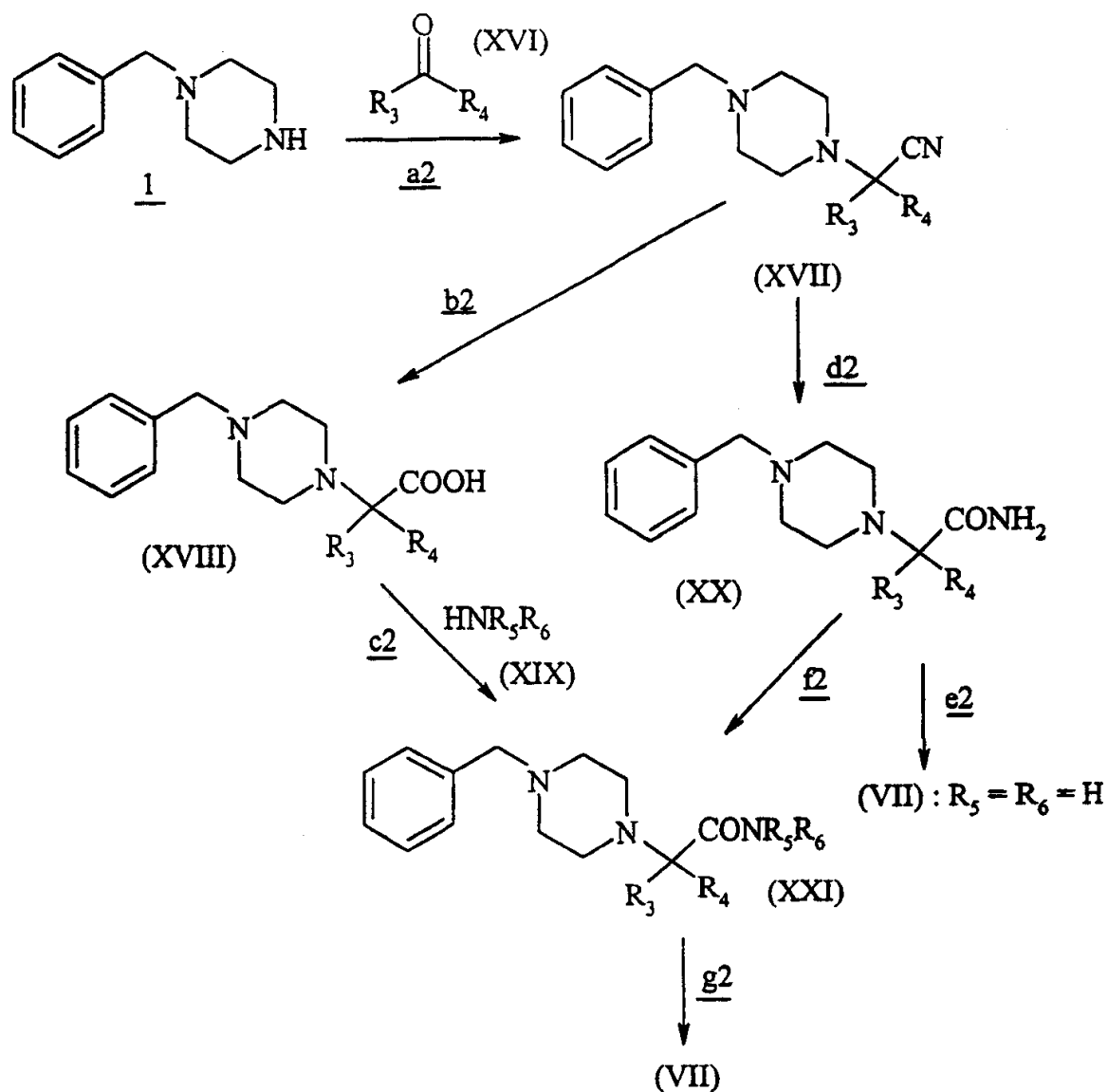
结构式(IX)的溴代衍生物是已知的,或者根据已知的方法制备, 10 所述方法如描述于《有机化学》, (1971, 36(1), 193-196), 或描述于《美国化学会志》, (1941, 63, 3280-3282) 中。

根据如下方案 2, 制备结构式(VII)的化合物, 其中 X 表示基团



15 其中  $R_2$  表示基团  $-CR_3R_4CONR_5R_6$ 。

## 方案 2



在方案 2 的步骤 a2 中, 根据描述于《欧洲医药化学杂志》(Eur. J. Med. Chem.) (1990, 25, 609-615) 中的方法, 在 2-羟基异丁腈的存在下, 使化合物 1 与结构式 (XVI) 的酮反应。

根据本领域技术人员已知的方法, 在步骤 b2 中, 使如此得到的结构式 (XVII) 腈衍生物水解, 以便得到结构式 (XVIII) 的酸衍生物。

根据肽偶联的常规方法, 在步骤 c2 中, 使酸 (XVIII) 与结构式 (XIX) 的胺进行反应, 从而得到衍生物 (XXI)。

另外, 在步骤 d2 中, 根据已知的方法, 使结构式 (XVII) 的腈衍生物水解, 从而得到结构式 (XX) 的羧酰胺 (Carboxamide) 衍生物, 该衍

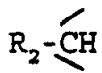


生物可以在步骤 e2 中根据常规的方法任选地脱保护, 从而得到其中  $R_5=R_6=H$  的化合物 (VII)。

5 在步骤 f2 中, 在强碱存在下, 根据常规的烷基化方法, 通过结构式 (XX) 的化合物, 分别与  $(C_1-C_3)$  烷基卤化物, 或顺序地与两种  $(C_1-C_3)$  烷基卤化物, 或与结构式  $(Hal-R_5-R_6-Hal)$  的二卤化物进行反应, 而制备结构式 (XXI) 的化合物, 其中,  $R_5$  表示  $(C_1-C_3)$  烷基,  $R_6=H$ , 或者  $R_5$  和  $R_6$  各自独立地表示  $(C_1-C_3)$  烷基, 或者  $R_5$  和  $R_6$  与连接至其上的氮原子一起构成杂环。

10 根据已知的方法, 在步骤 g2 中, 使如此得到的化合物 (XXI) 脱保护, 从而得到期望的化合物 (VII)。

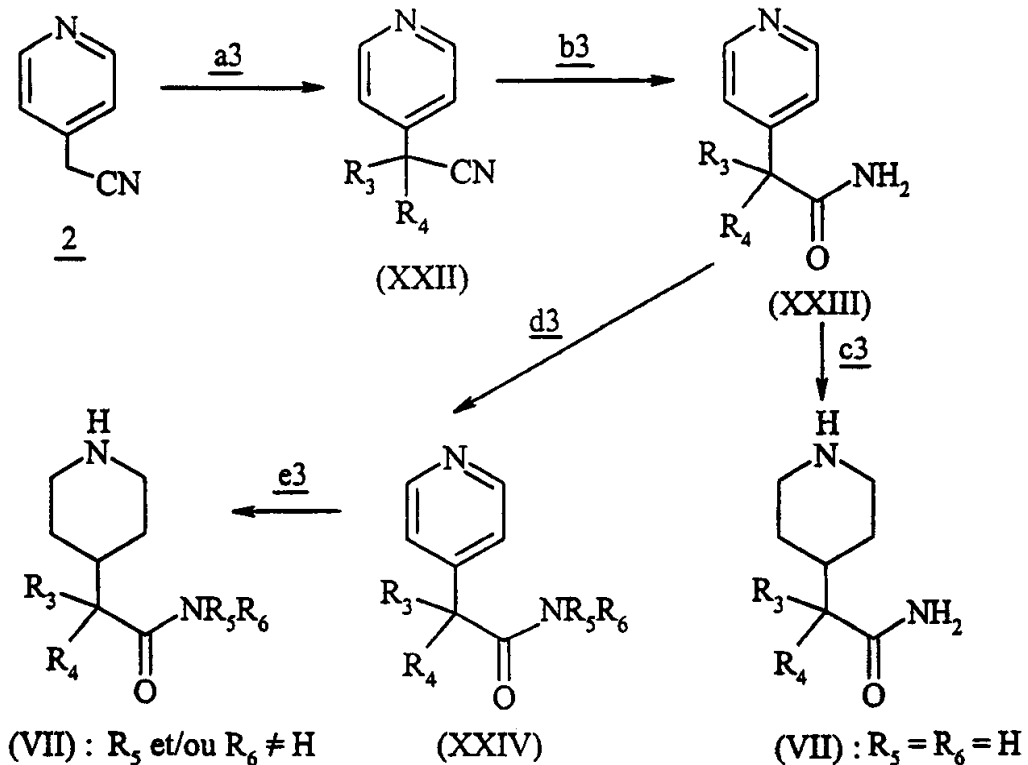
根据如下方案 3, 制备结构式 (VII) 的化合物, 式中 X 表示基团



其中  $R_2$  表示基团  $-CR_3R_4CONR_5R_6$ 。

15

方案 3

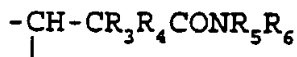


在方案 3 的步骤 a3 中, 根据常规的烷基化方法, 在强碱如氢化钠或氨基钠的存在下, 在惰性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷中以及在 0°C 和室温的温度下, 化合物 2 分别与线性 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基卤化物, 或与式 Ha1(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ha1 的二卤化物 (式中 m=2-5, Ha1 表示卤原子) 反应, 5 可得到结构式 (XXII) 的化合物, 式中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 各自表示直链 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 或者与连接至其上的碳原子一起构成 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基。

根据本领域技术人员已知的方法, 在步骤 b3 中, 使如此得到的腈衍生物 (XXII) 水解, 从而得到碳二亚胺衍生物 (XXIII)。任选地, 在步骤 c3 中, 在催化剂如氧化铂的存在下, 根据常规的方法, 使吡啶环氢化, 10 从而得到其中 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub>=H 的结构式 (VII) 的化合物。

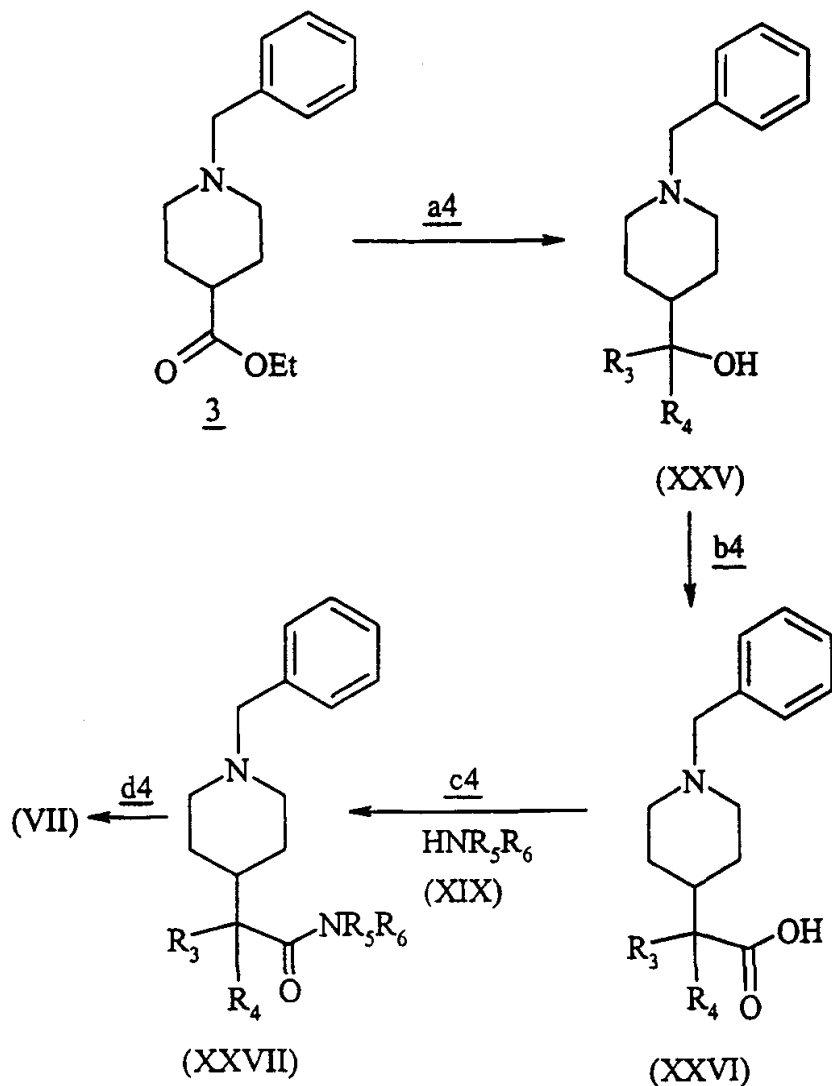
在步骤 d5 中, 根据前述常规的方法, 使结构式 (XXIII) 的化合物进行烷基化反应, 然后, 借助常规的催化氢化使如此得到的化合物 (XXIV) 进行还原, 结果得到其中 R<sub>5</sub> 和/或 R<sub>6</sub> 不等于 H 的结构式 (VII) 的化合物。

15 根据如下方案 4, 还能够获得其中 X 表示



的结构式 (VII) 的化合物。

## 方案 4



在方案 4 的步骤 a4 中, 根据描述于 EP-A-0 625 509 中的方法, 使化合物 3 与适当的有机锂或有机镁衍生物反应, 从而得到结构式 (XXV) 的醇; 其中所述衍生物如甲基锂, 乙基氯化镁, 丙基氯化镁或戊烷-1, 5-二(氯化镁)。

根据描述于 Helvetica Chimica Acta(1972, 55(7), 2439) 中的方法, 在步骤 b4 中, 使如此得到的醇 (XXV) 氧化成结构式 (XXVI) 的酸。

10 根据肽偶联的常规方法, 在步骤 c4 中, 使酸 (XXVI) 与结构式 (XIX) 的胺反应, 从而得到化合物 (XXVII)。

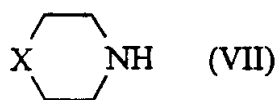
根据已知的方法, 在步骤 d4 中, 使化合物 (XXVII) 脱保护, 从而得

到期望的化合物 (VII)。

根据常规的烷基化方法，在碱存在下，通过异哌啶甲酸乙酯与苄基溴的反应而制备化合物 3。

结构式 (VII) 的化合物是新的并且将构成本发明的一部分。

5 因此，根据本发明的另一方面，本发明的目的是下式 (VII) 的化合物以及其与无机酸或有机酸的盐：



式中：

10 - X 表示基团  $\text{R}_2-\text{N}$ ；基团  $\text{R}_2-\text{CH}$ ；

-  $\text{R}_2$  表示基团  $-\text{CR}_3\text{R}_4\text{CONR}_5\text{R}_6$ ；

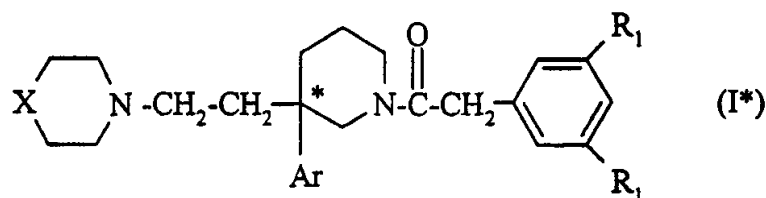
-  $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  表示相同的基团，它们选自甲基，乙基，正丙基或正丁基；

15 - 或者  $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  与连接至其上的碳原子一起构成  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$  环烷基；

-  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  各自独立地表示氢； $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷基；

- 或者  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  与连接至其上的氮原子一起构成杂环基团，所述杂环基团选自：1-氮杂环丁烷基，1-吡咯烷基，1-哌啶基，4-吗啉基，4-硫代吗啉基或全氢化-1-吡啶基。

20 结构式 (I) 化合物的外消旋混合物的拆分使之能够分离下式 (I\*) 的对映体，以及其与无机或有机酸可能的盐，和其溶剂合物和/或水合物：

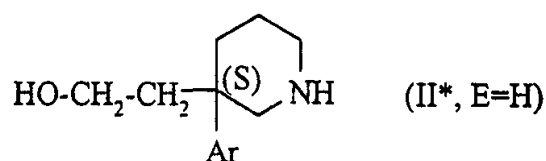


25 式中 “\*” 表示：如此标记的碳原子具有确定的 (S) 或 (R) 绝对构型；X, Ar 和  $\text{R}_1$  如结构式 (I) 化合物中的定义。

然而，优选的是，由结构式(II, E=H)的中间化合物进行外消旋混合物的拆分，所述中间化合物是用于制备结构式(I)化合物，如下列专利申请所述：EP-A-0 512 901，EP-A-0 612 716 和 EP-A-0 591 040。

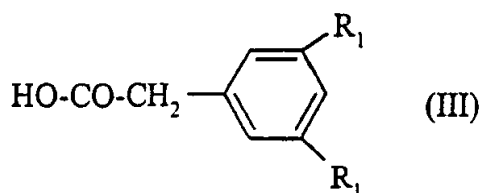
5 根据本发明的另一方面，本发明涉及：制备具有(S)构形的结构(I)化合物，其盐及其溶剂合物和/或水合物的立体有规方法，其特征在于：

1d) 下式(II\*, E=H)化合物的(S)异构体用下式酸(III)的官能衍生物进行处理：

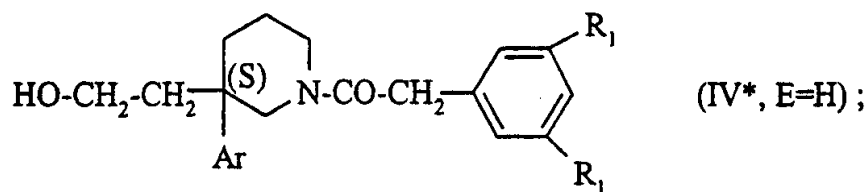


10

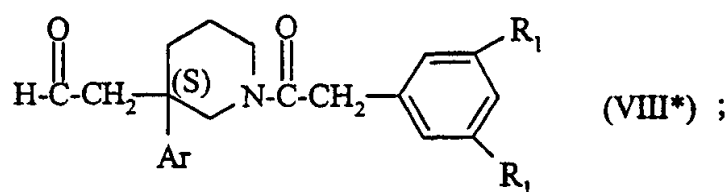
式中 Ar 如结构式(I)化合物的定义，



15 式中 R<sub>1</sub> 如结构式(I)化合物中的定义，从而得到下式(IV\*, E=H)的化合物：



2d) 将结构式(IV\*)的化合物氧化，从而得到下式(VIII\*)的化合物：



3d) 在酸存在下, 使结构式 (VIII\*) 的化合物与下式 (VII) 化合物反应:

5



式中 X 如结构式 (I) 化合物的定义, 然后借助还原剂使所形成的中间亚胺鎓(imminium)盐进行还原;

4d) 任选地, 用无机或有机酸使如此得到的化合物转化成其一种盐。

上面结构式 (I) 的化合物也包含: 其中一个或多个氢或碳原子已被其放射性同位素替换的那些化合物, 所述同位素例如, 氘或碳-14。所述的标记化合物可用于新陈代谢或药动学的研究, 作为受体配体用于生化试验。

15 根据本发明的化合物进行生化试验。

借助利用放射配体的若干生化试验, 在活体外, 对所述化合物对于速激肽受体的亲合力进行评估:

1) [<sup>125</sup>I]BH-SP (利用 Bolton-Hunter 试剂, 标记碘-125 的物质 P) 与人体淋巴母细胞的 NK<sub>1</sub> 受体的结合 (D. G. Payan 等人, 《免疫杂志》(J. Immunol.), 1984, 133, 3260-3265)。

2) [<sup>125</sup>I]His-NK<sub>A</sub> 与由 CHO 细胞表示的人体 NK<sub>2</sub> 克隆的受体的结合 (Y. Takeda 等人, J. Neurochem., 1992, 59, 740-745)。

3) [<sup>125</sup>I]His-[MePhe<sup>7</sup>]NK<sub>B</sub> 与鼠大脑皮质的 NK<sub>3</sub> 受体、天竺鼠大脑皮质的 NK<sub>3</sub> 受体和沙土鼠大脑皮质的 NK<sub>3</sub> 受体, 以及与由 CHO 细胞表示的人体 NK<sub>3</sub> 克隆的受体的结合 (Buell 等人, FEBS Letters, 1992, 299, 90-95)。

根据 X. Emonds-Alt 等人的《欧洲药理学杂志》(Eur. J. Pharmacol.) (1993, 250, 403-413); 《生命科学》(Life Sci.) (1995, 56, PL 27-32), 进行这些试验。

根据本发明的化合物可抑制物质 P 与人体 IM9 淋巴母细胞的 NK<sub>1</sub> 受体的结合。对于人体淋巴母细胞受体的抑制常数 K<sub>i</sub> 约为 10<sup>-11</sup>M。

对于人体 NK<sub>2</sub> 克隆受体的抑制常数 K<sub>i</sub> 约为 10<sup>-8</sup>M, 而对于人体 NK<sub>3</sub> 克隆受体的抑制常数 K<sub>i</sub> 大于 10<sup>-7</sup>M。

对于人体 NK<sub>1</sub> 受体而言, 结构式(I)的化合物是物质 P 强有力的且具有选择性的拮抗剂。

因此, 针对动物模型, 还在体内对结构式(I)的化合物进行评估。

在天竺鼠纹中, 对 NK<sub>1</sub> 受体特异性的拮抗剂的局部应用, 例如 [Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>] 物质 P, 增加了乙酰胆碱的释放。通过口服或腹膜内施用本发明的化合物可抑制该释放。这一试验由 R Steinberg 等人的 J. Neurochemistry 1995, 65 2543-2548 所述的方法一致。

这些结果证明式(I)化合物经口服是有效的, 它可通过血脑屏障并且能够在中枢神经系统中阻断对于 NK<sub>1</sub> 受体的特异性作用。

根据 X. Emonds-Alt 等人在《欧洲药理学杂志》(1993, 250, 403-413) 中描述的方法, 在天竺鼠支气管缩小的试验中, 对结构式(I)的化合物进行评估。在这些试验条件下, 静脉内给药的结构式(I)的化合物, 将强烈地对抗由于肽(septide)静脉内给天竺鼠给药所产生的支气管缩小。

另外, 还根据 X. Emonds-Alt 等人在《欧洲药理学杂志》(1993, 250, 403-413) 中描述的方法, 用狗的低血压模型, 对结构式(I)化合物的体内药理学活性进行评估。在这些试验条件下, 静脉内给药的结构式(I)的化合物, 将强烈地抑制由于麻醉狗中 [Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>] 物质 P 的静脉内给药所产生的低血压。

这些结果表明: 结构式(I)的化合物将阻断与外周神经系统中 NK<sub>1</sub> 受体的特殊作用。

特别是, 本发明的化合物是药物组合物的活性物质, 其毒性与其用作药物产品相适合。

对于每公斤体重的待治疗的哺乳动物, 上述结构式(I)的化合物能够以 0.01-100mg 的日剂量使用, 优选的日剂量从 0.1-50mg/kg。

对于人类而言，取决于待治疗个体的年龄或治疗的类型：预防或治疗，所述剂量优选从 0.1-4000mg/天，更优选从 0.5-1000mg/天。

就其用作药物产品而言，结构式(I)的化合物通常以剂量单位给药。所述剂量单位优选其中活性物质与一种或多种药物赋形剂混合的药物组合物来配制。

因此，根据本发明的另一方面，本发明涉及药物组合物，包含作为活性物质的结构式(I)化合物或其药物可接受盐，溶剂合物和/或水合物之一。

在用于口服，舌下，吸入，皮下，肌内，静脉内，经眼，局部，直肠给药的本发明的药物组合物中，与常规药物载体混合的活性物质能够以单位形式给动物和人类给药。合适的给药单位形式包括：口服路径形式，如片剂，凝胶，胶囊，粉剂，粒剂和口服液或口服悬浮液，舌下和口腔给药形式，气溶胶，局部给药形式，植入片，皮下，肌内，静脉内，鼻内或眼内给药形式，以及直肠给药形式。

当以片剂或胶囊形式制备固体组合物时，将由下列物质组成的药物赋形剂的混合物添加至微粒化或非微粒化的活性物质中，所述物质包括：稀释剂，如乳糖，微晶纤维素，淀粉，磷酸二钙；粘合剂，如聚乙烯吡咯烷酮，羟丙基甲基纤维素；崩解剂(délimitant)，如交联的聚乙烯吡咯烷酮，交联的羧甲基纤维素；流动剂，如硅石或滑石；以及润滑剂，如硬脂酸镁，硬脂酸，三榆树酸甘油酯或硬脂酰基富马酸钠。

另外，能够将润湿剂或表面活性剂，如月桂基硫酸钠，聚山梨酯 80 或泊洛沙姆 188，添加至所述配方中。

可以通过各种工艺来制备片剂，所述工艺如直接压片，干法成粒，湿法成粒，热熔融。

片剂可以是裸露的或涂有糖(例如涂有蔗糖)，或者涂有各种聚合物或其它合适的材料。

借助制备聚合物基体或借助使用特定的成膜聚合物，片剂可以有瞬间释放，迟延释放或持续释放的形式。

胶囊可以是软的或硬的，并且涂有膜等等，以便使之具有瞬间释放，迟延释放或持续释放的活性(例如通过肠的形式)。

它们不仅能够包含片剂用的如上配制的固体配方，而且能够包含



液体或半固体的配方。

糖浆或酞剂形式的制剂可以包含活性物质以及甜味剂，优选是无卡路里甜味剂，作为抗菌剂的甲基对羟基苯甲酸酯和丙基对羟基苯甲酸酯，以及调味剂和合适的着色剂。

- 5 水可分散的粉末或颗粒可以包含活性物质，如与分散剂，润滑剂或悬浮剂，如聚乙烯吡咯烷酮，以及甜味剂或增味剂的混合物。

对于直肠投药，可以使用利用粘合剂制备的栓剂，所述粘合剂在直肠温度下将熔融，例如可可脂或聚乙二醇。

- 10 将水悬浮液，等渗盐溶液或无菌、可注射溶液用于肠胃外，鼻内或眼内给药，所述溶液包含：药理学相容的分散剂和/或加溶剂，例如丙二醇。

- 因此，为了制备能够进行静脉注射的水溶液，可以使用：助溶剂，如醇，例如乙醇或者乙二醇如聚乙二醇或丙二醇，以及亲水性表面活性剂，如聚山梨酯 80 或泊洛沙姆 188。为制备肌肉内给药用可注射的  
15 油性溶液，可以利用三甘油酯或甘油酯来溶解活性物质。

对于局部给药，可以使用乳膏，软膏，凝胶，滴眼剂和喷雾剂。

对于经眼的给药，可以使用多层或贮器形式的补片，其中活性成分可以在醇溶液中，和喷雾剂。

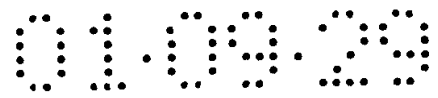
- 20 对于吸入给药，可以使用气溶胶，所述气溶胶包含：例如，三油酸脱水山梨糖醇酯或油酸以及三氯氟甲烷，二氯氟甲烷，二氯四氟乙烷，氟利昂取代物或其它生物相容的抛射气；另外也能够使用粉末形式的、只包含活性物质或与赋形剂复合的体系。

另外，活性物质也可以呈与环糊精，例如， $\alpha$ -， $\beta$ -，或 $\gamma$ -环糊精或 2-羟丙基- $\beta$ -环糊精复合体的形式。

- 25 另外，也可以微胶囊或微球的形式配制活性物质，其中任选地含有一种或多种载体或添加剂。

在慢性治疗的情况下有用的持续释放的形式中，可以使用植入片。这些植入片能够在等渗介质中微球的油性悬浮液形式或悬浮液形式来制备。

- 30 在各剂量单位中，结构式(I)的活性物质以与设计的每日剂量相当的量存在。通常，各剂量单位根据剂量和设计的给药方式进行适当调节，给药方式例如片剂，胶囊等，药袋，安瓿，糖浆等，或滴剂，



以致使剂量单位包含 0.1-1000mg 的活性物质, 优选的是 0.5-250 mg, 所述剂量需要一天分 1-4 次进行给药。

5 尽管这些剂量是平均情况下的例子, 但也存在着其中更高或更低剂量是适合的特定情况, 并且所述剂量也将构成本发明的一部分。根据通常的实践, 适合于各病人的剂量由医生根据给药方式, 年龄, 所述病人的体重和反应来确定。

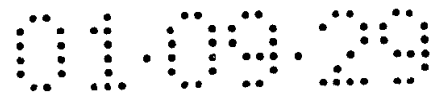
根据本发明的另一方面, 本发明涉及结构式(I)化合物, 或其药物可接受盐, 溶剂合物和/或水合物用于制备药品的用途, 所述药品用于治疗其中涉及物质 P 和人体 NK<sub>1</sub> 受体的病变。

10 根据本发明的另一方面, 本发明涉及结构式(I)化合物, 或其药物可接受盐, 溶剂合物和/或水合物用于制备药品的用途, 所述药品用于治疗呼吸系统, 胃肠系统, 泌尿系统, 免疫系统或心血管系统和中枢神经系统的病变, 以及用于治疗疼痛, 偏头痛, 炎症, 恶心和呕吐, 以及皮肤病。

15 例如并且以非限定的方式, 结构式(I)的化合物在下列各方面将是有用的:

- 用作止痛剂, 特别是治疗外伤性疼痛, 如术后疼痛; 臂丛神经痛; 慢性疼痛, 如由骨关节炎, 类风湿性关节炎, 牛皮癣性关节炎引起的关节炎疼痛; 神经病性疼痛, 如疱疹后神经痛, 三叉神经的神经痛, 20 节神经痛或肋间神经痛, 纤维肌痛, 灼痛, 周围神经病, 糖尿病的神经病, 由化学疗法引起的神经病, 与爱滋病有关的神经病, 枕骨神经痛, 膝状神经痛或咽神经痛; 切肢者因错觉产生的疼痛; 各种头痛, 如慢性或急性偏头痛, 颞下颌疼痛, 上颌窦疼痛, 面部神经痛或牙痛; 癌症患者所经受的疼痛; 内脏起因疼痛; 胃肠疼痛; 由神经压缩引起的疼痛, 由剧烈运动引起的疼痛; 痛经; 月经疼痛; 由脑膜炎或蛛网膜炎引起的疼痛; 25 肌与骨骼的疼痛; 由脊柱狭窄引起的背部下方的疼痛, 脱垂盘或坐骨神经痛; 咽峡炎患者经受的疼痛; 僵硬脊椎炎引起的疼痛; 与痛风有关的疼痛; 与灼伤, 结痂或痒疹皮肤病有关的疼痛; 丘脑疼痛;

- 抗炎症药, 特别是用于治疗气喘, 流感, 慢性支气管炎(特别是阻塞性支气管炎和 COPD(慢性阻塞性肺病)), 咳嗽, 变应性变态反应, 30 支气管痉挛和风湿病样关节炎的炎症; 胃肠系统的炎性疾病, 例如, 克罗恩氏病, 溃疡性结膜炎, 胰腺炎, 胃炎, 肠炎, 由非类固醇抗炎症药引



起的疾病,由细菌感染引起的炎症和分泌作用,例如由难对付梭状芽胞杆菌引起的炎症和分泌作用;炎性皮肤病,例如疱疹和湿疹;炎性膀胱疾病,如膀胱炎和尿失禁;眼炎症,如结膜炎和玻璃体视网膜病变;牙炎症,如龈炎和牙周炎;

- 5        - 用于治疗变应性疾病,特别是皮肤病,如荨麻疹,接触性皮炎,特应性皮炎和呼吸疾病,如鼻炎;
- 用于治疗中枢神经系统的疾病,特别是精神病,如精神分裂症,躁狂和痴呆;认识障碍,如早老性痴呆,焦虑,与爱滋病有关的痴呆,糖尿病神经病;抑郁症;帕金森氏病;药物依赖症;物质滥用;意识紊乱,
- 10       - 睡眠障碍,近昼夜节律紊乱,心境紊乱和癫痫;Down氏综合征;慢性舞蹈病;压迫性躯体病症;神经变性病,如皮克氏病或 Creutzfeldt-Jacob 病;与恐慌,恐怖或紧张状态有关的病症;
- 在中枢神经系统炎性和免疫处置期间,例如在与爱滋病有关的感染期间,用于治疗血脑障壁渗透性的改进;
- 15       - 用于骨骼肌松弛药和镇痉剂;
- 用于治疗急性或延迟且预期的恶心和呕吐,例如由药物,如在癌症的情况下在化疗中使用的制剂的引起的恶心和呕吐;在治疗癌症或类癌症 (carcinoïdose) 时,在胸或腹照射期间,由放射疗法引起的恶心和呕吐;由于食入毒物所引起的恶心和呕吐;由新陈代谢或感染
- 20       病症如胃炎造成的,或者在细菌或病毒性胃肠感染期间所产生的毒素所引起的恶心和呕吐;妊娠期间所引起的恶心和呕吐;在前庭病症期间如旅行病,眩晕或梅尼埃尔氏病所引起的恶心和呕吐;术后病症所引起的恶心和呕吐;由透析或前列腺素所引起的恶心和呕吐;由于胃肠阻塞所引起的恶心和呕吐;由于降低的胃肠能动力所引起的恶心和
- 25       呕吐;由心肌梗塞或腹膜炎造成的内脏疼痛所引起的恶心和呕吐;偏头痛所引起的恶心和呕吐;高空病所引起的恶心和呕吐;食入鸦片止痛剂如吗啡所引起的恶心和呕吐;由胃食管回流所引起的恶心和呕吐;酸性消化不良或食物或饮料过份消耗,胃酸度或酸涩,反胃,和胃灼热,例如,插话式的或夜间的胃灼热,或由肉和消化不良造成的胃灼热所
- 30       引起的恶心和呕吐;
- 用于治疗胃肠系统的疾病,如过敏性肠综合征,胃和十二指肠溃疡,食管溃疡,腹泻,分泌过多,淋巴瘤,胃炎,胃食管回流,大便失禁,

赫希施普龙病 (Hirschsprung) 和食物厌恶症;

- 用于治疗皮肤疾病, 如牛皮癣, 搔痒症和灼伤, 特别是晒伤;
- 用于治疗心血管系统的疾病, 如高血压, 由偏头痛, 水肿, 血栓形成, 心绞痛, 血管痉挛, 血管舒张造成的循环疾病, 雷诺氏病, 纤维变性, 胶原疾病和动脉硬化症的血管方面;
- 5 - 用于治疗小细胞 (Petites cellules) 肺癌; 泌尿生殖系统的脑瘤和腺癌;
- 用于治疗脱髓鞘疾病, 如多硬化或肌萎缩外侧硬化;
- 用于治疗与免疫细胞的抑制或刺激有关的免疫系统的疾病,
- 10 例如, 类风湿性关节炎, 牛皮癣, 克罗恩氏病, 糖尿病, 狼疮, 移植术后的排异反应;
- 用于治疗排尿紊乱, 特别是频尿;
- 用于治疗组织细胞性网状细胞增多, 例如, 淋巴组织增多;
- 用于引起食欲缺乏的;
- 15 - 用于治疗肺气肿, 莱特尔氏病, 和痔疮;
- 用于治疗眼病, 如青光眼, 眼高血压, 瞳孔缩小和过度泪分泌;
- 用于治疗或防治由于血管的发作或闭合引起的癫痫发作, 颅外伤, 脊髓外伤, 小脑的局部缺血损害;
- 用于治疗心搏率和心节律紊乱, 特别是由疼痛或紧张引起的心搏率和心节律紊乱;
- 20 - 用于治疗过敏皮肤和用于防治皮肤或粘膜, 皮屑, 红斑或搔痒的刺激;
- 用于治疗神经学上皮肤病症, 如苔癣, 痒疹, 痒疹的中毒性皮肤病和神经性严重搔痒;
- 25 - 用于治疗幽门螺杆菌或脲酶阳性革兰氏阴性的细菌引起的溃疡和所有疾病;
- 用于治疗由血管生成或其中血管生成成为症状所引起的疾病;
- 用于治疗眼和/或眼睑 (Palbébrales) 和/或眼或眼睑的感觉迟钝;
- 30 - 用作止汗剂。

另外, 本发明还涉及在上述剂量下治疗所述病症的方法。

根据本发明的药物组合物还能够包含可用于治疗上述疾病或病

症的其它活性物质，例如，支气管扩张药，镇咳剂，抗组胺剂，抗炎药，抗吐剂和化疗剂。

在制备例和实施例中使用下列缩写：

DMF:二甲基甲酰胺

5 DMSO:二甲基亚砷

DCM:二氯甲烷

THF:四氢呋喃

醚:二乙醚

盐酸醚:在二乙醚中的盐酸饱和溶液

10 BOP:苯并三唑-1-基氧化三(二甲氨基)六氟磷酸磷

F:熔点

Teb:沸点

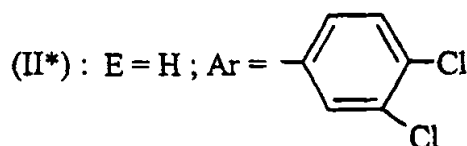
TA:室温

二氧化硅 H:由 Merck (Darmstadt) 出售的 60H 硅胶。

15 将 DMSO-d<sub>6</sub> 峰用作参考，在 DMSO-d<sub>6</sub> 峰中，于 200MHz 处记录质子核磁共振 (RMN <sup>1</sup>H) 光谱。化学位移 δ 以每百万的份数 (ppm) 表示。所观察到的信号表示如下: s:单峰; se:宽单峰; t:三重峰; qd:四重峰; m:多重峰。

制备例 1.1

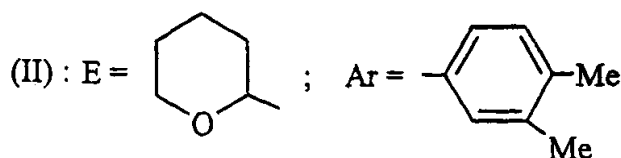
20 3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟乙基)哌啶, (-) 异构体,



该化合物的制备描述于专利申请 EP-A-0 591 040.

制备例 1.2

25 3-(3,4-二甲基苯基)-3-[2-(2-四氢吡喃氧基)-乙基]哌啶



## A) 2-(3,4-二甲基苯基)-4-(2-四氢吡喃氧基)-丁腈

于 TA 下, 将 6.6 克于油中 60% 的氯化钠分批添加至于 100ml 无水 THF 中的 20 克 3,4-二甲基苯基乙腈中, 并在 TA 下对该混合物搅拌 2 小时。然后滴加 29 克 1-溴-2-(2-四氢吡喃氧基)乙烷并在 TA 下对该混合物搅拌 2 天。将反应混合物倒入冰中并用 AcOEt 进行萃取, 有机相用水和饱和氯化钠进行洗涤, 并在硫酸钠上进行干燥, 溶剂在真空下蒸发掉。残余物用硅胶进行色谱分析 (用甲苯进行洗脱然后用梯度从 99/1(v/v) 至 90/10(v/v) 的甲苯/AcOEt 混合物进行洗脱。结果得到 17 克期望的产物。

## B) 4-氟基-4-(3,4-二甲基苯基)-6-(2-四氢吡喃氧)己酸甲酯

将 0.3ml 于 MeOH 中的 40% 苜基三甲基氢氧化铵 (Triton®B) 加至上面步骤中得到的化合物 17 克和于 30ml 二噁烷中的 11ml 丙烯酸甲酯的混合物中, 并在 TA 下对该混合物搅拌 48 小时。在真空下使反应混合物浓缩, 将残余物溶解于 0.5N 的盐酸水溶液中并用醚萃取, 有机相用 10% 的碳酸钠水溶液进行洗涤并在硫酸钠上进行干燥, 在真空下蒸发掉溶剂。结果得到了 23 克期望的产物。

## C) 5-(3,4-二甲基苯基)-5-[2-(2-四氢吡喃氧)乙基]-2-哌啶酮。

将 40ml 氨水溶液加至上面步骤得到的 23 克化合物于 250ml 95%EtOH 中的溶液中, 然后添加 Raney® 镍。再在 40°C 和 16 巴压力下使该混合物氢化 24 小时。在 Celite® 上过滤掉催化剂并在真空下浓缩滤出液。结果得到 22 克期望的产物。

## D) 3-(3,4-二甲基苯基)-3-[2-(2-四氢吡喃氧)-乙基]哌啶。

将 22 克上面步骤得到的化合物添加至 10 克氢化锂铝于 200ml THF 的悬浮液中, 然后回流 2 小时。在冷却至 TA 之后, 添加 10ml 水和 80ml THF, 然后添加 10ml 4N 的氢氧化钠和 30ml 水。在 Celite® 上过滤掉无机盐并在真空下使滤出液浓缩。结果得到 15 克期望的产物。

## 制备例 2.1

3,5-二氯苯基乙酸。

(III): R<sub>1</sub>=Cl.

A) 3,5-二氯苜基氯。

于 TA, 将 12.5 克亚硫酸氯于 20ml 氯仿中的溶液滴加至 14.5 克 3,5-二氯苄醇于 150ml 氯仿中的溶液中, 然后, 在 40-50℃ 加热 8 小时并于 TA 搅拌过夜。在真空下浓缩混合物, 从而得到 16 克期望的产物, 该产物就此使用。

5 B) 3,5-二氯苯基乙腈。

将 6.5 克氯化钾于 50ml 水中的溶液添加至 16 克上面步骤得到的化合物于 50ml EtOH 中的溶液中, 并使该混合物回流 4 小时。在真空下浓缩得到的混合物, 将残余物溶于水中并用醚进行萃取, 有机相用水洗涤并在硫酸钠上进行干燥, 并在真空下蒸发掉溶剂。用二氧化硅  
10 H 对残余物进行色谱分析(用庚烷/甲苯混合物(50/50;v/v)然后用甲苯进行洗脱)。结果得到了 7 克期望的产物, 该产物就此使用。

C) 3,5-二氯苯基乙酸。

将 8.4 克 KOH 于 10ml 水中的溶液添加至 7 克上面步骤得到的化合物于 50ml EtOH 中的溶液中, 然后加热回流 5 小时。在真空下浓缩该  
15 混合物, 将残余物溶于水中并用醚洗涤水相, 通过添加浓盐酸酸化至 pH=1, 并在 TA 下搅拌过夜。将形成的结晶产物离心脱水, 用水洗涤并在 60℃ 真空下进行干燥。结果得到了 7 克期望的产物; F=112-114.5℃。

制备例 2.2

20 3,5-二乙基苯基乙酸。

(III): R<sub>1</sub>=Et

A) 3,5-二乙基溴苯。

将 20 克 4-溴-2,6-二乙基苯胺, 160ml 乙酸, 100ml 浓盐酸溶液, 30ml 水和 100ml EtOH 的混合物冷却至 -5℃, 然后滴加 6.6 克亚硝酸钠于 25ml 水中的溶液, 并在 TA 下对该混合物搅拌 30 分钟。将反应  
25 混合物倒入冷却至 0℃ 的 170ml 50% 的 H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> 中, 并在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后在 TA 下搅拌 48 小时。反应混合物用醚进行萃取, 有机相用水, 用 1N 氢氧化钠溶液, 再用水进行洗涤, 并在硫酸钠上进行干燥, 在真空下蒸发掉溶剂。残余物用硅胶进行色谱分析(用环己烷洗脱)。结果得  
30 到了 18 克期望的产物。

B) 3,5-二乙基苯甲腈。

使 24.7 克上面步骤得到的化合物与 12 克氯化亚铜于 70ml DMF

中溶液的混合物加热回流 15 小时。在冷却至 TA 之后,将反应混合物倒入 50ml 水中并在 TA 搅拌至形成胶质 (gomme)。在冰浴中冷却该混合物,添加 150ml 乙二胺并在 TA 下对该混合物搅拌 2 小时。用 AcOEt 对该混合物进行萃取,有机相用水洗涤并在硫酸钠上进行干燥,并在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶对残余物进行色谱分析(用环己烷/AcOEt 混合物 (95/5;v/v) 进行洗脱)。结果得到了 12 克期望的产物。

C) 3,5-二乙基苯甲酸。

将 22 克 KOH 于 15ml 水中的溶液添加至 12 克上面步骤得到的化合物于 EtOH 中的溶液中,然后加热回流 24 小时。在真空下浓缩反应混合物,残余物用水进行萃取,水相用醚进行洗涤并通过添加浓盐酸酸化至 pH=2,所形成的沉淀物进行离心脱水,用水洗涤并在真空下进行干燥。结果得到了 13 克期望的产物。

D) 3,5-二乙基苯甲酸甲酯

将 13 克上面步骤得到的化合物于 90ml MeOH 中的溶液和 10 滴硫酸的混合物加热回流 48 小时。在真空下浓缩反应混合物,残余物溶于水,通过添加 10%的碳酸氢钠溶液进行中和,并用醚进行萃取,有机相用 10%碳酸氢钠溶液、水进行洗涤并在硫酸钠上进行干燥,在真空下蒸发掉溶剂。结果得到了 12 克期望的产物。

E) 3,5-二乙基苯甲醇。

将 2.5 克氢化锂铝于 50ml THF 中的悬浮液冷却至 0°C,滴加 12 克上面步骤得到的化合物于 50ml THF 中的溶液,并对该混合物搅拌 30 分钟。通过添加 2.5ml 水,2.5ml 4N 的氢氧化钠和 7.5ml 水而使反应混合物水解。过滤掉无机盐并在真空下浓缩滤出液。结果得到了 10.9 克期望的产物,该产物就此使用。

F) 3,5-二乙基苄基甲磺酸酯。

在 TA 下,将 8.4 克甲磺酰氯于 50ml DCM 中的溶液滴加至 10.9 克上面步骤得到的化合物和 7.4 克三乙胺于 100ml DCM 中的溶液中,并对该混合物搅拌 30 分钟。在真空下浓缩反应混合物,残余物溶解于水中并用醚进行萃取,有机相用水进行洗涤并在硫酸钠上进行干燥,在真空下蒸发掉溶剂,结果得到了 16 克期望的产物,该产物就此使用。

G) 3,5-二乙基苯基乙腈。



将 5.15 克氯化钾于 20ml 水中的溶液添加至 16 克上面步骤得到的化合物于 100ml DMF 中的溶液中,并在 80℃ 对该混合物加热 1 小时。将反应混合物在真空下浓缩,残余物溶解于水中并用醚进行萃取,有机相用水进行洗涤并在硫酸钠上进行干燥,并在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶 H,对残余物进行色谱分析(用 DCM 进行洗脱)。结果得到了 3 克期望的产物。

H) 3,5-二乙基苯基乙酸。

将 7.8 克 KOH 于 10ml 水中的溶液添加至 3 克上面步骤得到的化合物于 50ml EtOH 中的溶液中,然后加热回流 5 小时。在真空下对该混合物进行浓缩,残余物溶解于水中并用醚对水相进行洗涤,通过添加浓盐酸酸化至 pH=1,并在 TA 下搅拌过夜。对所形成的结晶产物进行离心脱水,用水进行洗涤并在真空下进行干燥。结果得到了 2.5 克期望的产物。

RMN <sup>1</sup>H : δ (ppm) : 1.1 : t : 6H ; 2.4 : qd : 4H ; 3.4 : s : 2H ; 6.8 : m : 3H ; 12.2 : se : 1H.

15

制备例 3.1

2-(4-吡啶基)异丁酰胺盐酸盐。

(VII), HCl : X =  $-\underset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CONH}_2$ .

20

A) 2-甲基-2-(4-吡啶基)丙腈。

向冷却至 0℃ 的 3 克 4-吡啶基乙腈盐酸盐于 50ml DMF 的混合物中,分小批加入 2.6 克于油中的 60% 氢氧化钠,并在 TA 下对该混合物搅拌 2 小时。在冰浴中对反应混合物进行冷却,滴加 6 克甲基碘并在 TA 下让该混合物搅拌过夜。将反应混合物倒入水/冰混合物中,并用醚进行萃取,有机相用饱和氯化钠溶液进行洗涤,在硫酸镁上进行干燥并进行过滤,在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶 H 对残余物进行色谱分析(先用 DCM 后用 DCM/MeOH 混合物 (98/2; v/v) 进行洗脱)。结果得到了 2.39 克期望的产物,当结晶时呈油状。

B) 2-(4-吡啶基)异丁酰胺盐酸盐。

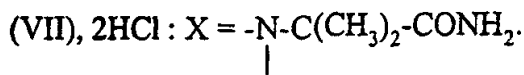
在 100℃, 对 2.39 克上面步骤得到的化合物和 10ml 浓硫酸溶液的混合物加热 15 分钟。将反应混合物冷却至 TA, 添加 50 克冰, 通过添加浓氢氧化钠溶液, 将该混合物碱化至 pH=14, 过滤掉无机盐, 用 AcOEt 然后用 DCM 对滤出液进行萃取, 混合的有机相在硫酸镁上进行干燥并过滤, 在真空下蒸发掉溶剂 (F = 134℃, 碱)。将得到的产物溶解于丙酮中并通过添加盐酸醚酸化至 pH=1, 对形成的沉淀物进行离心脱水。结果得到了 2.9 克期望的产物。

C) 2-(4-哌啶基) 异丁酰胺盐酸盐。

将 2.9 克上面步骤得到的化合物, 1 克 PtO<sub>2</sub> 和 50ml MeOH 的混合物在 60℃ 于 60 巴的压力下氢化 3 小时。在 Celite® 上过滤掉催化剂并用 MeOH 进行洗涤, 在真空下浓缩滤出液。残余物溶解于乙腈中并对形成的沉淀物进行离心脱水, 再用乙腈然后用醚进行洗涤。结果得到了 2.5 克期望的产物; F > 260℃。

制备例 3.2

15 2-(1-哌嗪基) 异丁酰胺二盐酸盐。



A) 2-(4-苄基-1-哌嗪基)-2-甲基丙腈。

20 将 4.5ml 丙酮, 20 克无水硫酸镁, 10 克 N,N-二甲基乙酰胺, 10 克 1-苄基哌嗪和 9.5ml 2-羟基异丁腈混合在一起并于 45℃ 在剧烈搅拌下加热 48 小时。将反应混合物倒入冰中并搅拌 30 分钟。用醚对该混合物进行萃取, 用水对有机相洗涤若干次并在硫酸钠上进行干燥, 在真空下蒸发掉溶剂。结果得到了 13 克期望的产物。

B) 2-(4-苄基-1-哌嗪基) 异丁酰胺二盐酸盐

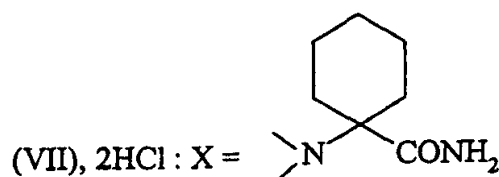
25 将 13 克上面步骤得到的化合物和 130ml 90% 的硫酸溶液的混合物在 110℃ 快速加热 30 分钟。在冷却至 AT 后, 将反应混合物倒入冰中并通过添加浓氢氧化铵溶液碱化至 pH=10, 并对形成的结晶产物进行离心脱水。将该产物溶解于 DCM 中有机相在硫酸镁上进行干燥, 在真空下蒸发掉溶剂。将该产物溶解于盐酸醚中, 并对形成的沉淀物进行  
30 离心脱水。结果得到了 9.5 克期望的产物。

## C) 2-(1-哌嗪基)异丁酰胺二盐酸盐。

于 AT 和大气压下, 对 1.3 克上面步骤得到的化合物和 0.18 克于 10% 钨/炭 (于 30ml 95% 的 EtOH 中) 的混合物氢化过夜。在 Celite® 上过滤掉催化剂并在真空下使滤出液进行浓缩。结果得到了 0.6 克期望的产物。

## 制备例 3.3

## 1-(1-哌嗪基)环己烷羧酰胺二盐酸盐



## 10 A) 1-(4-苄基-1-哌嗪基)环己腈。

将 5.7 克环己酮, 20 克无水硫酸镁, 10 克 N,N-二甲基乙酰胺, 10 克 1-苄基-哌嗪和 9.5ml 2-羟基异丁腈混合在一起并在剧烈搅拌下于 45℃ 加热 48 小时。将反应混合物倒入冰中并搅拌 30 分钟。用醚对该混合物进行萃取, 用水对有机相洗涤若干次并在硫酸钠上进行干燥, 在真空下蒸发掉溶剂。结果得到了 15 克期望的产物。

## 15 B) 1-(4-苄基-1-哌嗪基)环己烷羧酰胺二盐酸盐。

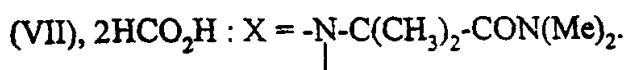
从 15 克上面步骤得到的化合物和 50ml 90% 的硫酸溶液为原料, 根据制备例 3.2 的步骤 B 所述的操作方式得到该化合物。结果得到了 5.5 克期望的产物。

## 20 C) 1-(1-哌嗪基)环己烷羧酰胺二盐酸盐。

从 2.3 克上面步骤得到的化合物和 0.3 克 10% 钨/炭 (于 30ml 95% 的 EtOH 中) 为原料, 根据制备例 3.2 的步骤 C 所述的操作方式得到该化合物。结果得到了 1.6 克期望的产物。

## 制备例 3.4

## 25 N,N-二甲基-2-(1-哌嗪基)异丁酰胺二甲酸酯。



A) N,N-二甲基-2-(4-苄基-1-哌嗪基)异丁酰胺。

将 1.44 克于油中 60% 的氢化钠分批加至 2.6 克制备例 3.2 的步骤 B 中得到的化合物(游离碱)于 50ml 无水 THF 中的混合物中。然后,滴加 1.3ml 甲基碘并于 TA 下对该混合物搅拌 4 小时。将反应混合物倒入水中并用醚进行萃取,有机相在硫酸镁上干燥,并在真空下蒸发掉溶剂。结果得到了 1.8 克期望的产物。

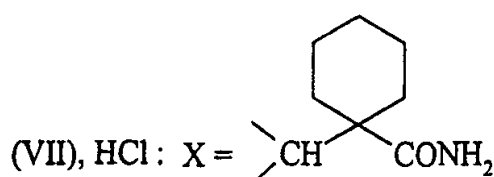
B) N,N-二甲基-2-(1-哌嗪基)异丁酰胺二甲酸酯。

将 2 克甲酸铵和 0.5 克 5% 的钨/炭添加至 1.8 克上面步骤中得到的化合物于 30ml MeOH 中的溶液中,并于 TA 下对该混合物搅拌 4 小时。在 Celite<sup>®</sup>上过滤掉催化剂并在真空下浓缩滤液。将残余物溶解于 AcOEt 中并对形成的沉淀物进行离心脱水,用 AcOEt 进行洗涤并干燥。结果得到了 1.2 克期望的产物。

制备例 3.5

1-(4-哌啶基)环己烷羧酰胺盐酸盐。

15



A) 1-(4-吡啶基)环己腈

将 3 克 4-吡啶基乙腈盐酸盐于 50ml DMF 中的混合物冷却至 0℃,分小批添加 2.6 克于油中 60% 的氢化钠,并在 TA 下对该混合物搅拌 30 分钟。在冰浴中对反应混合物冷却,滴加 2.7ml 1,5-二溴戊烷并在 TA 下对该混合物搅拌 48 小时。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液中并用醚进行萃取,有机相用水洗涤三次并在硫酸镁上进行干燥,在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶 H 对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物 (98/2;v/v) 进行洗脱)。结果得到了 2.5 克期望的产物; F=79℃。

B) 1-(4-吡啶基)环己烷羧酰胺盐酸盐。

在 100℃ 对 2.5 克上面步骤得到的化合物和 15ml 浓硫酸溶液的混合物加热 15 分钟。将该反应混合物冷却至 TA, 倒入冰中并通过添加浓氢氧化钠溶液碱化至 pH=14, 并对形成的沉淀物进行离心脱水, 用

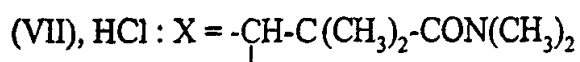
水洗涤并干燥。将得到的产物溶解于丙酮中，通过添加盐酸醚酸化至 pH=1 并在 TA 下搅拌 30 分钟，并对形成的沉淀物进行离心脱水。结果得到了 3 克期望的产物；F=224°C (déc.)。

C) 1-(4-哌啶基)环己烷羧酰胺盐酸盐。

- 5 在 60°C 和 80 巴的压力下，使 2.9 克上面步骤得到的化合物、0.5 克 PtO<sub>2</sub> 和 50ml MeOH 的混合物氢化 3 天。在 Célite® 上过滤掉催化剂并在真空下浓缩滤出液。将残余物溶解于乙腈中并在 TA 下搅拌 1 小时，对形成的沉淀物进行离心脱水。结果得到了 2.7 克期望的产物；F=235°C。

10 制备例 3.6

N, N-二甲基-2-(4-哌啶基)异丁酰胺盐酸盐。



A) 1-苄基-4-哌啶羧酸乙酯。

- 15 将 30 克苄基溴滴加至 25 克六氢异烟酸乙酯和 25 克碳酸钾于 125ml DMF 中的混合物中，同时将反应混合物的温度保持在 25 和 30°C 之间，然后在 TA 下对该混合物搅拌 1 小时。将反应混合物倒至 1 升冰水中并用醚萃取两次，有机相用水洗涤并在硫酸镁上进行干燥，在真空下蒸发掉溶剂。得到的油在减压下蒸馏。结果得到 29.2 克期望的产物；在 2.7Pa 下，T<sub>eb</sub>=120-122°C。
- 20

B) 2-(1-苄基-4-哌啶基)-2-丙醇。

- 在将介质的温度保持在 25 和 30°C 之间的同时，在氩气氛下，将 24.73 克上面步骤得到的化合物于 100ml 苯中的溶液滴加至 200ml 1.5M 的甲基锂溶液中，作为在醚中与溴化锂的配合物，然后加热回流 48 小时。将反应混合物冷却至 TA 然后倒入 400ml 饱和氯化铵水溶液中，所述溶液事先已在冰浴中冷却。用醚对混合物萃取三次，混合有机相在硫酸镁上进行干燥，并在真空下浓缩溶剂。残余物溶解于丙酮中，冷却至 10°C 并通过添加盐酸醚而酸化至 pH=1，并对形成的沉淀物进行离心脱水以及用丙酮/醚混合物 (50/50; v/v) 进行洗涤。结果得到 24.5 克盐酸盐形式的期望的产物；F=204°C。为使碱游离，将该盐酸盐溶解于浓氢氧化钠溶液中，用醚进行萃取并在硫酸镁上进行干
- 30

燥，在真空下蒸发掉溶剂。结果得到 21 克期望的产物；F=66℃。

C) 2-(1-苄基-4-哌啶基)-2-甲基丙酸。

将 5.98 克 95% 的硫酸和 4.42 克包含 30% SO<sub>3</sub> 的发烟硫酸的混合物冷却至 3℃，并在温度保持在 10℃ 以下的同时，滴加 2 克上面步骤  
5 得到的化合物于 1.55 克 100% 甲酸中的溶液。在 3-5℃ 对该混合物搅拌 2 小时，然后使之返回至 TA，并在 TA 下搁置过夜。将反应混合物倒入冰中，通过添加浓氢氧化钠溶液和添加浓氢氧化铵溶液将 pH 调节至 6.5，并用 DCM 萃取三次，混合有机相在硫酸镁上进行干燥并在真空下浓缩溶剂。将残余物溶解于丙酮中并对沉淀物进行离心脱水和  
10 干燥。结果得到 1.22 克期望的产物；F=195℃。

D) N,N-二甲基-2-(1-苄基-4-哌啶基)异丁酰胺盐酸盐。

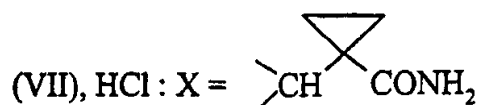
在 TA 下，对 1.2 克上面步骤得到的化合物，0.8ml 三乙胺，2.8ml 于 THF 中的 2M 二甲胺溶液和 2.5 克于 20ml DCM 中的 BOP 的混合物搅拌 1 小时。在真空下浓缩该反应混合物，残余物溶解于醚中，有机相  
15 用水，用 1N 氢氧化钠溶液，用饱和氯化钠溶液进行洗涤并在硫酸镁上进行干燥，在真空下浓缩溶剂。用硅胶 H 对残余物进行色谱分析(用 DCM, 然后用 DCM/MeOH 混合物(梯度(99/1;v/v 至 95/5;v/v))进行洗脱)。将得到的产物溶解于丙酮中并通过添加盐酸醚而酸化至 pH=1，对形成的沉淀物进行离心脱水和干燥。结果得到 0.8 克期望的  
20 产物；F=229℃。

E) N,N-二甲基-2-(4-哌啶基)异丁酰胺盐酸盐。

在大气压和 TA 下，使 0.8 克上面步骤得到的化合物和 0.2 克在 10% 的钨/炭(于 20ml MeOH 中)氢化过夜。在 Célite<sup>®</sup> 过滤掉催化剂并在真空下浓缩滤液。残余物溶解于乙腈中，添加醚并对形成的沉淀物  
25 进行离心脱水和干燥。结果得到 0.51 克期望的产物；F=258℃。

制备例 3.7

1-(4-吡啶基)环丙烷羧酰胺盐酸盐。



30 A) 1-(4-吡啶基)环丙腈。

将 3.5 克 4-吡啶基乙腈添加至 2.5 克于 80ml DCM 中的氨基钠的混合物中，然后，添加 2.6ml 1,2-二溴乙烷，并在 TA 下对该混合物搅拌过夜。将反应混合物倒入水中并用 AcOEt 进行萃取，有机相用水洗涤并在硫酸钠上进行干燥，在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物(梯度(99/1;v/v)至(95/5;v/v))进行洗脱)。结果得到 2.5 克期望的产物。

B) 1-(4-吡啶基)环丙烷羧酰胺盐酸盐。

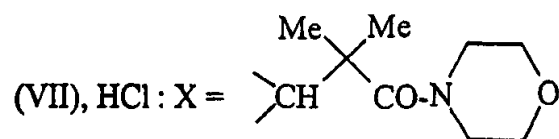
将 2.5 克上面步骤得到的化合物和 20ml 96%的硫酸溶液的混合物迅速加热至 100℃，并在 100℃ 搅拌 1 小时。在冷却至 TA 之后，将反应混合物倒入冰中并通过添加 20%的氢氧化铵溶液而中和至 pH=7，对形成的沉淀物进行离心脱水，用水进行洗涤并干燥。沉淀物溶解于 DCM 中，通过添加盐酸醚而酸化至 pH=1，并对形成的沉淀物进行离心脱水。结果得到 1.8 克期望的产物。

C) 1-(4-吡啶基)环丙烷羧酰胺盐酸盐。

在 80℃ 和 100 巴压力下，使 1.8 克上面步骤得到的化合物和 0.6 克于 50ml MeOH 中的 PtO<sub>2</sub> 氢化 15 小时。在 Célite<sup>®</sup>上过滤掉催化剂，在真空下使滤出液浓缩至 5ml 体积并添加乙腈，直至发生结晶为止。在离心脱水随后干燥之后，得到 1.7 克期望的产物。

制备例 3.8

20 2-甲基-1-(4-吗啉基)-2-(4-哌啶基)-1-丙酮盐酸盐。



A) 2-(1-苄基-4-哌啶基)-2-甲基-1-(4-吗啉基)-1-丙酮盐酸盐。

25 将 1 克制备例 3.6 的步骤 C 得到的化合物和 1.2ml 于 20ml 1,2-二氯乙烷中的亚硫酸酐的混合物于 80℃ 加热 3 小时。在真空下浓缩反应混合物，将如此得到的酰基氯溶解于 20ml DCM 中，将该溶液添加至 0.7 克吗啉和 1.6ml 于 20ml 事先冷却至 0℃ 的 DCM 中的三乙胺的混合物中，并在 TA 下搅拌 24 小时。在真空下浓缩反应混合物，残余

物用醚进行萃取，有机相用 1N 氢氧化钠溶液、水进行洗涤，并在硫酸镁上进行干燥，在真空下蒸发掉溶剂。将得到的产物溶解于丙酮中并通过添加盐酸醚而酸化至 pH=1，并对形成的沉淀物进行离心脱水和干燥。结果得到 0.7 克期望的产物。

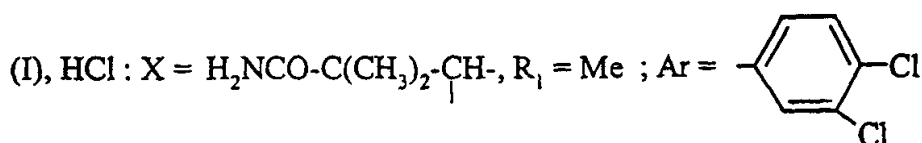
5 B) 2-甲基-1-(4-吗啉基)-2-(4-哌啶基)-1-丙酮盐酸盐。

在 TA 下，对 0.7 克上面步骤得到的化合物，0.7 克甲酸铵和 0.2 克 10% 的钨/炭(于 10ml MeOH 中)的混合物搅拌 4 小时。在 Céelite® 上过滤掉催化剂并在真空下浓缩滤出液。将残余物溶解于乙腈中，添加醚并对形成的沉淀物进行离心脱水和干燥。结果得到 0.46 克期望的产物；F=225℃。

#### 实施例 1

3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲基苯基)乙酰基]哌啶盐酸盐一水合物，(-)异构体。

15



A) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟乙基)-1-[2-(3,5-二甲基苯基)乙酰基]哌啶，单一异构体。

于 TA 下，将 2.3ml 三乙胺添加至 2.0 克 3,5-二甲基苯基乙酸于 100ml DCM 中的混合物中，然后添加 3 克制备例 1 中得到的化合物和 5.3 克 BOP，并在 TA 下对该混合物搅拌 1 小时。在真空下浓缩反应混合物，残余物用醚进行萃取，有机相用水，用 2N 盐酸溶液，用水，用 10% 氢氧化钠水溶液进行洗涤，在硫酸钠上进行干燥，并进行过滤，在真空下浓缩滤出液。用硅胶 H 对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物 (98/2; v/v) 进行洗脱)。结果得到 3.9 克期望的产物，该产物就此在下列步骤中使用。

25 B) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲酰基甲基)-1-[2-(3,5-二甲基苯基)乙酰基]哌啶，单一异构体。

在氮气氛下，将 0.25ml 草酰氯于 3ml DCM 中的溶液冷却至 -70



℃，滴加 0.35ml DMSO 于 3ml DCM 中的溶液，然后添加 0.5 克上面步骤得到的化合物于 5ml DCM 中的溶液，并在 -50℃ 下搅拌 15 分钟。然后添加 0.9ml 三乙胺并搅拌且同时回升至 TA。反应混合物用水，用 1N 盐酸溶液和用 10% 的碳酸氢钠溶液进行洗涤，有机相在硫酸钠上进行干燥并过滤，并在真空下浓缩滤出液。结果得到 0.5 克期望的产物，该产物就此在下列步骤中使用。

C) 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲基苯基)乙酰基]哌啶盐酸盐一水合物，(-) 异构体。

10 在 TA 和氮气氛下，将 0.08ml 乙酸添加至 0.24 克制备例 3.1 中得到的化合物(游离碱)于 3ml MeOH 中的溶液中，然后添加 0.5 克上面步骤中得到的化合物于 5ml MeOH 中的溶液。5 分钟之后，添加 0.08 克氟基硼氢化钠并在 TA 下对该混合物搅拌过夜。将反应混合物倒入 10% 的碳酸氢钠水溶液中并用醚进行萃取，有机相用水进行洗涤，在 15 硫酸钠上进行干燥并过滤，在真空下浓缩滤出液。用硅胶 H 对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物(梯度(99/1;v/v)至(90/10;v/v))进行洗脱)，将该产物溶于 DCM 中，通过添加盐酸醚而酸化至 pH=1 并在真空下进行浓缩处理。在真空下由醚磨碎，离心脱水和干燥之后，得到 0.5 克期望的产物。

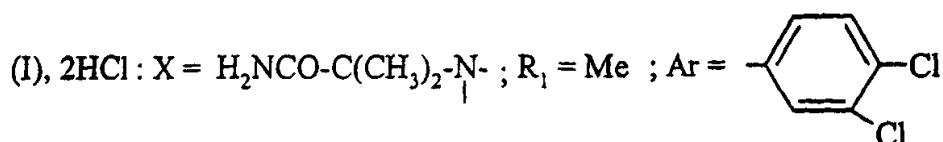
20

$$\alpha_D^{20} = -27.7^\circ \quad (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

RMN <sup>1</sup>H : δ (ppm) : 0.7 - 1.2 : se : 6H ; 1.2 - 2.4 : m : 16H ; 2.5 - 4.8 : m : 12H ; 6.5 - 8.0 : m : 8H ; 10.2 : se : 1H.

### 实施例 2

25 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲基苯基)乙酰基]-哌啶二盐酸盐·2.7H<sub>2</sub>O, (-) 异构体。



在 TA 和氨气氛下, 将 0.23 克制备例 3.2 中得到的化合物 (游离碱) 添加至 0.5 克实施例 1 的步骤 B 中得到的化合物于 20ml DCM 中的溶  
 5 液中, 然后添加 0.1ml 乙酸, 并在 TA 下搅拌 30 分钟。然后, 添加 0.55 克三乙酰氧基硼氢化钠并在 TA 下搅拌过夜。向反应混合物中添加 10% 的碳酸钠水溶液并在 TA 下搅拌 15 分钟。反应混合物用 DCM 进行萃取, 有机相用 10% 的碳酸钠水溶液进行洗涤, 在硫酸钠上进行干燥并过滤, 在真空下浓缩滤出液。用硅胶对残余物进行色谱分析 (用 DCM 然后用  
 10 DCM/MeOH 混合物 (梯度 (99/1; v/v) 至 (95/5; v/v)) 进行洗脱)。将得到的产物溶解于 DCM 中并通过添加盐酸醚而酸化至 pH=1, 对形成的沉淀物进行离心脱水, 用醚进行洗涤并在真空下进行干燥。结果得到了 0.4 克期望的产物。

$$\alpha_{\text{D}}^{20} = -37^{\circ} \quad (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

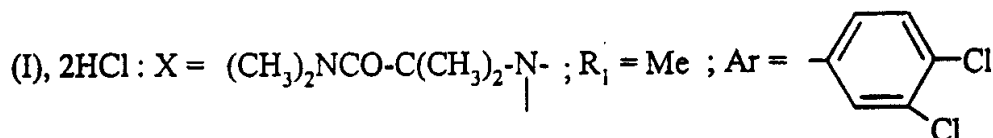
RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.6 - 2.3 : m : 18H ; 2.3 - 4.7 : m : 16H ; 6.4 - 8.0 : m : 8H.

15

### 实施例 3

3-[2-[4-(1-N, N-二甲基氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌嗪基]乙基]-3-(3, 4-二氯苯基)-1-[2-(3, 5-二甲基苯基)乙酰基]-哌啶二盐酸盐. 1.25H<sub>2</sub>O, (-) 异构体。

20



在 TA 下, 将 0.6 克实施例 1 的步骤 B 中得到的化合物, 0.3 克制备例 3.4 中得到的化合物, 0.1ml 乙酸然后 0.12 克氟基硼氢化钠添加至 20ml MeOH 中, 并在 TA 下搅拌过夜。将 10% 的碳酸钠水溶液添加至该

反应混合物中并搅拌 15 分钟。混合物用 AcOEt 进行萃取, 有机相用 10% 碳酸钠水溶液, 用水, 用饱和氯化钠溶液进行洗涤并在硫酸钠上进行干燥, 在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物(梯度(99/1;v/v)至(95/5;v/v))进行洗脱)。

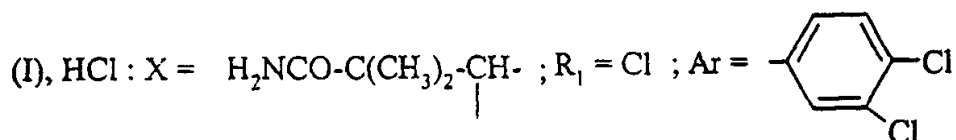
5 将得到的产物溶解于 DCM 中并通过添加盐酸醚而酸化至 pH=1, 并对形成的沉淀物进行离心脱水, 用醚进行洗涤并在真空下进行干燥。结果得到了 0.4 克期望的产物。

$$\alpha_D^{20} = -28.4^\circ \quad (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

RMN <sup>1</sup>H :  $\delta$  (ppm) : 0.7 - 2.3 : m : 18H ; 2.35 - 4.7 : m : 22H ; 6.5 - 7.8 : m : 6H ; 10.3 : s : 1H.

10 实施例 4

3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]-哌啶盐酸倍半水合物, (-) 异构体。



15

A) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟乙基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶, 单一异构体。

在 TA 下, 将 4.75 克制备例 1 中得到的化合物, 3.55 克制备例 2.1 中得到的化合物, 3.6ml 三乙胺然后 8.4 克 BOP 添加至 150ml DCM 中并在 TA 下对混合物搅拌 2 小时。在真空下对该混合物进行浓缩, 残余物用 AcOEt 进行萃取, 有机相用 1N 的盐酸溶液, 用水, 用 1N 氢氧化钠, 用水, 用饱和氯化钠溶液进行洗涤, 在硫酸钠上进行干燥, 并在真空下蒸发掉溶剂。结果得到了 8 克期望的产物, 该产物就此使用。

20 B) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲酰基甲基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶, 单一异构体。

从 0.25ml 于 6ml DCM 中的草酰氯, 0.38ml 于 3ml DCM 中的 DMSO, 1

克在 6ml DCM 中的上面步骤中得到的化合物, 以及 1.5ml 三乙胺为原料, 根据实施例 1 步骤 B 中描述的操作方式制备该化合物。结果得到了 1.0 克期望的产物, 该产物就此使用。

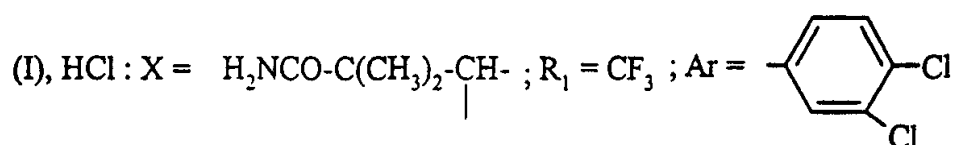
5 C) 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]-哌啶盐酸倍半水合物, (-) 异构体。

10 从 0.25 于 3ml MeOH 中的在制备例 3.1 中得到的化合物(游离碱), 0.08ml 乙酸, 0.5 克于 5ml MeOH 中的在上面步骤中得到的化合物以及 0.08 克氰基硼氢化钠为原料, 根据实施例 1 的步骤 C 中描述的操作方式制备该化合物。结果得到 0.52 克期望的产物。

$$\alpha_D^{20} = -0.6^\circ \quad (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

### 实施例 5

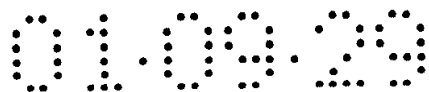
15 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙酰基]哌啶盐酸盐一水合物, (+) 异构体。



20 A) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟乙基)-1-[2-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙酰基]哌啶, 单一异构体。

25 在 TA 下, 将 1.2 克制备例 1.2 中得到的化合物, 1.2 克 3,5-二(三氟甲基)苯乙酸, 1.7ml 三乙胺, 以及 2.16 克 BOP 添加至 50ml DCM 中并搅拌 15 分钟。反应混合物在真空下进行浓缩, 残余物溶解于 1N 的 HCl 溶液中, 用醚进行萃取, 有机相用 1N 的 HCl 溶液, 用水, 用 1N 的氢氧化钠溶液, 用水进行洗涤, 并在硫酸钠上进行干燥, 在真空下蒸发掉溶剂。结果得到 2.1 克期望的产物, 该产物就此使用。

B) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲酰基甲基)-1-[2-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙酰基]哌啶, 单一异构体。



将 20ml DCM 冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，在氮气氛下添加 1.5 克上面步骤得到的化合物，0.45ml DMSO 和 0.3ml 草酰氯，并在  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌 30 分钟。然后添加 2ml 三乙胺并搅拌且同时回升至 TA。将 1N 盐酸溶液添加至该反应混合物中，用 DCM 进行萃取，有机相用 1N 盐酸溶液，用水，  
5 用 10% 的碳酸钠水溶液进行洗涤，并在硫酸钠上进行干燥，在真空下蒸发掉溶剂。结果得到 1.5 克期望的产物，该产物就此使用。

C) 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙酰基]哌啶盐酸盐一水合物，(+) 异构体。

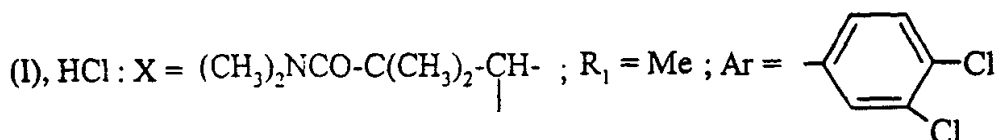
10 使 0.35 克制备例 3.1 得到的化合物和 0.4 克于 10ml 乙腈中的碳酸钾的混合物回流 3 小时。过滤掉不溶性物质，并在真空下浓缩滤液。将如此得到的游离碱形式的制备例 3.1 的产物溶解于 3ml MeOH 中，添加 0.08ml 乙酸，然后添加 0.5 克上面步骤得到的化合物于 5ml MeOH 中的溶液，并在 TA 下对该混合物搅拌 5 分钟。然后添加 0.08 克氟基  
15 硼氢化钠并在 TA 下搅拌过夜。将反应混合物倒入 10% 的碳酸氢钠水溶液中并用醚进行萃取，有机相用水进行洗涤并在硫酸钠上进行干燥，在真空下蒸发溶剂。用硅胶 H 对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物(梯度(99/1;v/v)至(90/10;v/v))进行洗脱)。将得到的产物溶解于 DCM 中并通过添加盐酸醚而酸化至  $\text{pH}=1$ ，并对形成的  
20 沉淀物进行离心脱水。在真空干燥之后，得到了 0.54 克产物。

$$\alpha_{\text{D}}^{20} = +28.2^{\circ} \quad (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.6 - 2.2 : m : 16H ; 2.3 - 4.2 : m : 12H ; 6.6 - 8.0 : m : 8H ; 10.3 : s : 1H.

### 实施例 6

25 3-[2-[4-(1-N,N-二甲基氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二甲基苯基)乙酰基]哌啶盐酸盐半水合物，(-) 异构体。



将 0.35 克制备例 3.6 中得到的化合物和 0.4 克于 10ml 乙腈中的碳酸钾的混合物回流 3 小时。过滤掉不溶性物质并在真空下浓缩滤液。将如此得到的游离碱形式的制备例 3.6 的产物溶解于 3ml MeOH 中，添加 0.1ml 乙酸，然后添加 0.6 克于 5ml MeOH 中的实施例 1 步骤 B 中得到的化合物，并在 TA 下搅拌 5 分钟。然后添加 0.1 克氟基硼氢化钠并在 TA 下搅拌过夜。将反应混合物倒入 10% 的碳酸氢钠水溶液中，用醚进行萃取，有机相用水进行洗涤，在硫酸镁上进行干燥，并在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶 H 对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物(梯度(99/1;v/v)至(90/10;v/v))进行洗脱)。将得到的产物溶解于 DCM 中并通过添加盐酸醚而酸化至 pH=1，在真空下浓缩溶剂。在由醚研碎，离心脱水和干燥之后，得到了 0.68 克期望的产物；F=202℃。

15

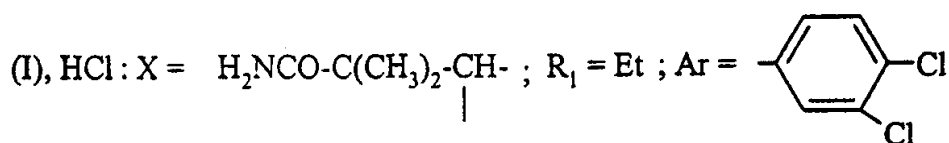
$$\alpha_D^{20} = -27.1^\circ \quad (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.6 - 2.5 : m : 23H ; 2.5 - 4.6 : m : 18H ; 6.4 - 7.8 : m : 6H ; 10.1 : s : 1H.

### 实施例 7

3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5-二乙基苯基)乙酰基]哌啶盐酸盐半水合物，(-)异构体。

20



A) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟乙基)-1-[2-(3,5-二乙基苯基)乙酰基]哌啶，单一异构体。

在 TA 下，将 1.15 克 3,5-二乙基苯基乙酸添加至 1.64 克制备例 1 中得到的化合物于 30ml DCM 中的混合物中，然后添加 3ml 三乙胺和 3.2 克 BOP，并在 TA 下对该混合物搅拌 2 小时。在真空下浓缩该反应混合物，将残余物溶解于 1N 的盐酸溶液中并用醚进行萃取，有机相用 1N 的盐酸溶液，用水，用 1N 的氢氧化钠溶液，用水，用饱和氯化钠溶液进行洗涤，并在硫酸钠上进行干燥，在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物(梯度(99/1;v/v)至(90/10;v/v))进行洗脱)。结果得到 1.1 克期望的产物，该产物就此使用。

10 B) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(甲酰基甲基)-1-[2-(3,5 二乙基苯基)乙酰基]哌啶，单一异构体。

在氮气氛下，将 0.5 克上面步骤得到的化合物于 10ml DCM 中的溶液冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ ，添加 0.23ml DMSO，然后添加 0.16ml 草酰氯，并在 $-78^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 分钟。然后，加入 0.95ml 三乙胺并搅拌且同时回升至 TA。将 1N 的盐酸溶液添加至该反应混合物中，用 DCM 进行萃取，有机相用 1N 的盐酸溶液，用水，用 10%的碳酸钠水溶液进行洗涤，在硫酸钠上进行干燥，并在真空下蒸发掉溶剂。结果得到 0.5 克期望的产物，该产物就此使用。

20 C) 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[2-(3,5 二乙基苯基)乙酰基]哌啶盐酸盐半水合物，(-)异构体。

在 TA 和氮气氛下，将 0.08ml 乙酸添加至 0.23 克制备例 3.1 中得到的化合物(游离碱)于 3ml MeOH 中的溶液，然后添加 0.5 克上面步骤中得到的化合物于 5ml MeOH 中的溶液。5 分钟之后，添加 0.08 克氨基硼氢化钠并在 TA 下搅拌过夜。将反应混合物倒入 10%的碳酸氢钠水溶液中，用醚进行萃取，有机相用水进行洗涤并在硫酸镁上进行干燥，在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶 H 对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物(梯度(99/1;v/v)至(93/7;v/v))进行洗脱)。将得到的产物溶解于 DCM 中并通过添加盐酸醚而酸化至  $\text{pH}=1$ ，并在真空下浓缩溶剂。在由醚研碎，离心脱水和干燥之后，得到了 0.51 克期望的产物。

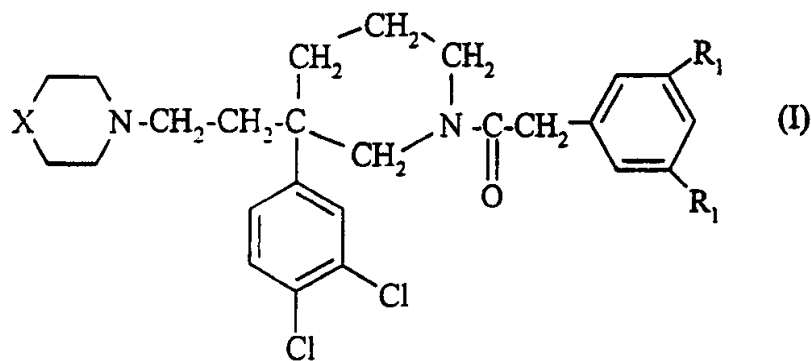
$$\alpha_D^{20} = -30.5^\circ \quad (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.5 - 2.2 : m : 23H ; 2.2 - 4.65 : m : 16H ; 6.4 - 7.8 : m : 8H ; 9.85 : s : 1H.

借助上面实施例中描述的操作方式，制备下表 I 中排序的根据本发明的化合物。

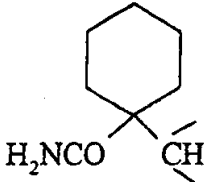
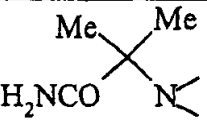
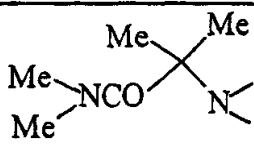
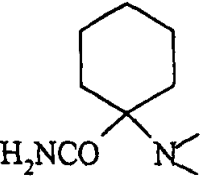

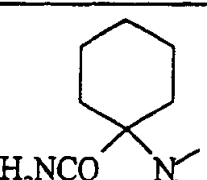
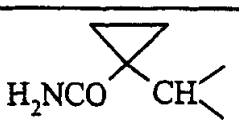
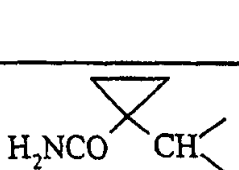
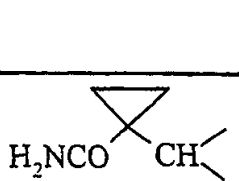
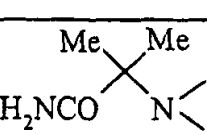
5

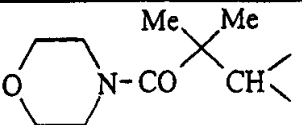
表 1



实施例	X	R <sub>1</sub>	Sel, hydrate RMN $\alpha_D^{20}$ (c = 1 ; MeOH)
8 (a)		Me	HCl RMN -23.3°
9 (b)		Me	2HCl, 1.5 H <sub>2</sub> O RMN -26.6°



10 (c)		Cl	HCl, 0.5 H <sub>2</sub> O RMN -0.4°
11 (d)		Cl	2HCl, 0.55 H <sub>2</sub> O RMN +32°
12 (e)		Cl	2HCl, 1.25 H <sub>2</sub> O RMN +2.4°
13 (f)		Cl	2HCl, 1.8 H <sub>2</sub> O RMN +28.4°
14 (g)		CF <sub>3</sub>	HCl, 1.5 H <sub>2</sub> O RMN +25.7°
15 (h)		CF <sub>3</sub>	2HCl, 1.75 H <sub>2</sub> O RMN +25.2°
16 (i)		Me	HCl, 1.6 H <sub>2</sub> O RMN -24.2°
17 (j)		CF <sub>3</sub>	HCl, 1.45 H <sub>2</sub> O RMN + 28.2°
18 (k)		Cl	HCl RMN + 37.2°
19 (l)		Et	2 HCl, 0.65 H <sub>2</sub> O RMN - 32.8

20 (m)		Me	HCl RMN 单一异构体
-----------	---	----	---------------------

5 从实施例 1 步骤 B 中得到的化合物和呈游离碱形式的制备例 3.5 中得到的化合物为原料, 根据实施例 1 步骤 C 中描述的操作方式, 制备该化合物。

从实施例 1 步骤 B 中得到的化合物和呈游离碱形式的制备例 3.3 中得到的化合物为原料, 根据实施例 3 中描述的操作方式, 制备该化合物。

10 从实施例 4 步骤 B 中得到的化合物和呈游离碱形式的制备例 3.5 中得到的化合物为原料, 根据实施例 4 步骤 C 中描述的操作方式, 制备该化合物。

从实施例 4 步骤 B 中得到的化合物和呈游离碱形式的制备例 3.2 中得到的化合物为原料, 根据实施例 3 中描述的操作方式, 制备该化合物。

15 从实施例 4 步骤 B 中得到的化合物和制备例 3.4 中得到的化合物为原料, 根据实施例 3 中描述的操作方式, 制备该化合物。

从实施例 4 步骤 B 中得到的化合物和呈游离碱形式的制备例 3.3 中得到的化合物为原料, 根据实施例 3 中描述的操作方式, 制备该化合物。

20 从实施例 5 步骤 B 中得到的化合物和制备例 3.5 中得到的化合物为原料, 根据实施例 5 步骤 C 中描述的操作方式, 制备该化合物。

从实施例 5 步骤 B 中得到的化合物和呈游离碱形式的制备例 3.3 中得到的化合物为原料, 根据实施例 3 中描述的操作方式, 制备该化合物。

25 从实施例 1 步骤 B 中得到的化合物和呈游离碱形式的制备例 3.7 中得到的化合物为原料, 根据实施例 2 中描述的操作方式, 制备该化合物。

从实施例 5 步骤 B 中得到的化合物和制备例 3.7 中得到的化合物为原料, 根据实施例 5 步骤 C 中描述的操作方式, 制备该化合物。

从实施例 4 步骤 B 中得到的化合物和呈游离碱形式的制备例 3.7 中得到的化合物为原料, 根据实施例 4 步骤 C 中描述的操作方式, 制备该化合物。

5 从实施例 7 步骤 B 中得到的化合物和呈游离碱形式的制备例 3.2 中得到的化合物为原料, 根据实施例 7 步骤 C 中描述的操作方式, 制备该化合物。

从实施例 1 步骤 B 中得到的化合物和呈游离碱形式的制备例 3.8 中得到的化合物为原料, 根据实施例 1 步骤 C 中描述的操作方式, 制备该化合物。

10

实施例 8 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.7 - 2.2 : m : 27H ;  
2.3 - 4.6 : m : 14H ; 6.4 - 7.7 : m : 8H ; 10.1 : s :  
1H.

实施例 9 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.6 - 2.35 : m : 22H ;  
2.4 - 4.6 : m : 14H ; 6.4 - 8.2 : m : 8H.

实施例 10 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.7 - 2.25 : m : 21H ;  
2.3 - 4.4 : m : 12H ; 6.7 - 7.8 : m : 8H ; 10.1 : s :  
1H.

实施例 11 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.6 - 2.2 : m : 12H ;  
2.3 - 4.4 : m : 16H ; 6.8 - 8.0 : m : 8H.

实施例 12 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.8 - 2.3 : m : 12H ;  
2.35 - 4.4 : m : 22H ; 7.0 - 7.9 : m : 6H ; 10.6 : s :  
1H.

实施例 13 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.9 - 2.3 : m : 16H ;  
2.35 - 4.5 : m : 16H ; 7.0 - 7.9 : m : 8H.

实施例 14 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.9 - 2.3 : m : 21H ;  
2.4 - 4.3 : m : 12H ; 6.8 - 8.1 : m : 8H ; 10.0 : s :  
1H.

实施例 15 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 1.0 - 2.4 : m : 16H ;  
2.5 - 4.5 : m : 16H ; 6.9 - 8.1 : m : 8H ; 11.0 : s :  
1H.

实施例 16 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.4 - 2.3 : m : 20H ;  
2.4 - 4.6 : m : 13H ; 6.5 - 7.7 : m : 8H ; 9.6 : s :  
1H.

实施例 17 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.4 - 2.2 : m : 14H ;  
2.3 - 4.4 : m : 13H ; 6.5 - 7.8 : m : 8H ; 9.9 : s :  
1H.

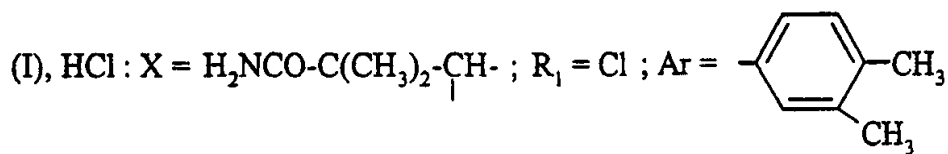
实施例 18 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.4 - 2.2 : m : 14H ;  
2.3 - 4.4 : m : 13H ; 6.6 - 7.8 : m : 8H ; 9.9 : s :  
1H.

实施例 19 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.6 - 2.6 : m : 22H ;  
2.6 - 4.8 : m : 16H ; 6.5 - 8.0 : m : 10H.

实施例 20 : RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 0.7 - 2.25 : m : 22H ;  
2.3 - 4.6 : m : 21H ; 6.4 - 7.7 : m : 6H ; 10.4 : s :  
1H.

### 实施例 21

3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-  
5 (3,4-二甲基苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶盐酸盐。



A) 1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]-3-(3,4-二甲基苯基)-3-[2-(2-四氢吡喃氧)乙基]哌啶。

10 在 TA 下, 对 3 克制备例 1.2 中得到的化合物, 1.3 克制备例 2.1 中得到的化合物, 3.2ml 三乙胺和 4.8 克 BOP 于 100ml DCM 中的混合物搅拌 2 小时。在真空下浓缩该反应混合物, 将残余物溶解于 1N 的盐酸溶液中并用 AcOEt 进行萃取, 有机相用水, 用 1N 的氢氧化钠溶液, 用饱和的氯化钠溶液进行洗涤, 在硫酸钠上进行干燥, 并在真空  
15 下蒸发掉溶剂。结果得到 4.5 克期望的产物。

B) 1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]-3-(3,4-二甲基苯基)-3-[2-羟乙基]哌啶。

在 TA 下，对 4.5 克上面步骤中得到的化合物和 2ml 浓盐酸溶液于 10ml MeOH 中的混合物搅拌 2 小时。在真空下浓缩该反应混合物，  
5 将残余物溶解于 MeOH 中并在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物(梯度(99/1, v/v)至(95/5;v/v))进行洗脱)。结果得到 3 克期望的产物。

C) 1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]-3-(甲酰基)-3-(3,4-二甲基苯基)哌啶。

10 在氮气氛下，将 10ml DCM 冷却至 -78℃，并添加 0.5 克上面步骤得到的化合物和 0.18ml DMSO，然后添加 0.13ml 草酰氯，并在 -78℃ 搅拌 30 分钟。然后添加 0.75ml 三乙胺并搅拌且同时回升至 TA。将 1N 的盐酸溶液添加至该反应混合物中，得到的混合物用 DCM 进行萃取，有机相用水，用 10% 的碳酸钠溶液进行洗涤，在硫酸钠上进行干燥，  
15 并在真空下蒸发掉溶剂。结果得到 0.5 克期望的产物。

D) 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-(3,4-二甲基苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶盐酸盐。

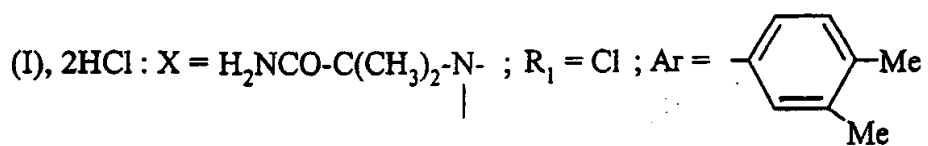
在 TA 下，0.5 克上面步骤得到的化合物，0.35 克制备例 3.1 得到的化合物(游离碱)，0.1ml 乙酸和 0.15 克氨基硼氢化钠于 30ml  
20 MeOH 中的混合物在搅拌下过夜。将 10% 的碳酸钠水溶液添加至反应混合物，对得到的混合物搅拌 15 分钟，用 AcOEt 进行萃取，有机相用水，用饱和氯化钠溶液进行洗涤，在硫酸钠上进行干燥并在真空下蒸发掉溶剂。用硅胶对残余物进行色谱分析(用 DCM 然后用 DCM/MeOH 混合物(梯度(99/1, v/v)至(95/5;v/v))进行洗脱)。将得到的产物溶解  
25 于 DCM 中并通过添加盐酸醚而酸化至 pH=1，并对形成的沉淀物进行离心脱水。结果得到 0.35 克期望的产物。

RMN <sup>1</sup>H : δ (ppm) : 0.8 - 2.3 : m : 22H ; 2.3 - 4.0 : m : 13H ; 6.5 - 7.6 : m : 8H ; 9.5 : s : 1H.

### 实施例 22

30 3-[2-[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-1-哌啶基]乙基]-3-

(3,4-二甲基苯基)-1-[2-(3,5-二氯苯基)乙酰基]哌啶二盐酸盐一水合物。



- 5 从实施例 21 步骤 C 中得到的化合物和制备例 3.2 中得到的化合物(游离碱)开始, 根据实施例 21 步骤 D 中描述的操作方式, 制备该化合物。

RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm) : 1.4 : 1s : 6H ; 2.2 : 2s : 6H ; 1.3  
- 4.0 : m : 26H ; 7.0 - 8.0 : m : 6H.