

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D211/26



# [12] 发明专利说明书

C07D405/12 C07D405/06

C07D405/14 C07D401/06

C07D413/06 A61K 31/445

A61K 31/495

[21] ZL 专利号 99804532.2

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 1143848C

[22] 申请日 1999.2.19 [21] 申请号 99804532.2

[30] 优先权

[32] 1998.2.27 [33] US [31] 60/076,113

[32] 1998.11.19 [33] US [31] 60/109,097

[86] 国际申请 PCT/EP99/01102 1999.2.19

[87] 国际公布 WO99/43657 英 1999.9.2

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.27

[71] 专利权人 弗·哈夫曼 - 拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·M·卡罗恩 R·D·克拉克

M·P·狄龙 R·N·哈里斯三世

S·S·赫格德 C·J·J·林

H·马格 D·B·里普克

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

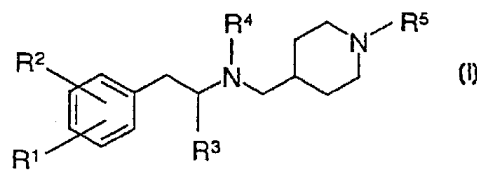
代理人 黄革生 刘金辉

权利要求书 8 页 说明书 88 页

[54] 发明名称 用作毒蕈碱性受体拮抗剂的 2-芳基乙基-(哌啶-4-基甲基)胺衍生物

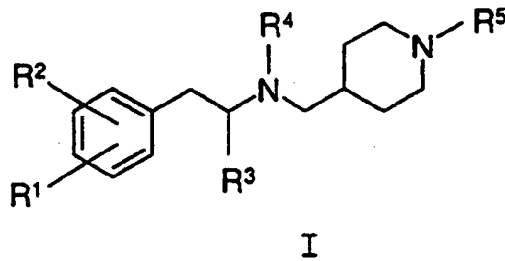
[57] 摘要

本发明涉及毒蕈碱受体拮抗剂式(I)化合物及其可药用盐、单一异构体或外消旋或非外消旋混合物;含有它们的药物组合物以及它们作为治疗剂的使用方法。



ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物，  
或它们的可药用盐：



其中：

$R^1$  各自独立地为氢， $C_1$ - $C_{12}$  烷基， $C_1$ - $C_{12}$  烷氧基或卤素；

$R^2$  各自独立地为：

- (1)  $C_1$ - $C_{12}$  烷基，
- (2)  $C_1$ - $C_{12}$  烷氧基，
- (3) 卤素
- (4)  $C_1$ - $C_{12}$  卤代烷基，
- (5) 硝基，
- (6)  $-O(CH_2)_pX$ ，其中  $p$  为 0-6，且  $X$  独立选自  $C_1$ - $C_{12}$  卤代烷基或芳基
- (7)  $-NR^7R^8$ ，
- (8)  $-NR^6COR^9$ ，
- (9)  $-NR^6CONR^7R^8$ ，
- (10)  $-NR^6SO_2R^9$ ，
- (11)  $-SO_2R^9$ ，或

$R^1$  和  $R^2$  与它们所键连的环一起形成 5-或 6-元饱和或不饱和单环，其中任  
选地含有 0、1 或 2 个独立选自氮或氧的杂原子；

$R^3$  和  $R^4$  各自独立地为  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_3$ - $C_{14}$  环烷基；

$R^5$  各自独立地为：

- (1) 氢，
- (2)  $-COR^9$ ，
- (3)  $COOR^7$ ，

- (4)-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
 (5)-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 (6)-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
 (7)-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 (8)-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, 或  
 (9)-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>7</sup>;

其中

n 为 1-6;

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立地为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

R<sup>8</sup> 各自独立地为氢, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基, 芳基或杂芳基;

R<sup>9</sup> 各自独立地为:

- (1) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 烷基,
- (2) C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基,
- (3) 芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 烷基,
- (4) 杂环基, 其任选被一个或两个选自如下的取代基取代: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, 羟基, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 羟烷基, 氧代, -COR<sup>7</sup>, 或-COOR<sup>7</sup>, 或
- (5) 杂芳基, 其任选被一个或两个选自如下的取代基取代: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 烷氧基, 卤素, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 卤代烷基, -COR<sup>7</sup>, -COOR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

2. 权利要求 1 的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立地为甲基、乙基、丙基或异丙基。

3. 权利要求 2 的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中 R<sup>3</sup> 为甲基, 且 R<sup>4</sup> 各自独立地为乙基, 丙基或异丙基。

4. 权利要求 3 的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中 R<sup>5</sup> 为-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>9</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 或 -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>。

5. 权利要求 4 的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中 R<sup>5</sup> 为-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>。

6. 权利要求5的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^9$  为烷基。

7. 权利要求6的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^9$  为甲基, 乙基, 或丙基。

8. 权利要求4的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^5$  为  $-\text{COR}^9$ 。

9. 权利要求8的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^9$  为杂环基或杂芳基。

10. 权利要求9的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^9$  为吗啉代, 哌啶基或 1, 2, 3, 4-四氢[1, 5]二氮杂萘基。

11. 权利要求4的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^5$  为  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 。

12. 权利要求11的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^7$  和  $R^8$  各自独立地为  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基。

13. 权利要求12的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^7$  和  $R^8$  各自独立地为甲基, 乙基, 或丙基。

14. 权利要求4的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^5$  为  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 。

15. 权利要求14的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $n$  为 1-4,  $R^6$  为氢和  $R^9$  为  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  烷基。

16. 权利要求15的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^9$  为甲基, 乙基或丙基。

17. 权利要求7的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐, 其中  $R^1$  和  $R^2$  与它们所键连的环一起形成 5-或 6-元饱和或不饱和单环, 该环任选地含有 0、1、或 2 个独立选自氮或氧的杂原子, 并且该环任选地被  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基或氧代单-或二-取代。

18. 权利要求17的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消

旋混合物，或它们的可药用盐，其中  $R^1$  和  $R^2$  与它们所键连的环一起形成任选含有 0、1 或 2 个氧杂原子的 5-或 6-元饱和单环，并且该环被  $C_1$ - $C_6$  烷基或氧代任选地单-或二-取代。

19. 权利要求 18 的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物，或它们的可药用盐，其中  $R^1$  和  $R^2$  与它们所键连的环一起形成 2, 3-二氢化茛基，2, 3-二氢苯并咪喃-5-基，2, 3-二氢苯并咪喃-6-基，3, 3-二甲基-2, 3-二氢咪喃-5-基，3, 3-二甲基-2, 3-二氢咪喃-6-基，或 2, 3-二氢苯并[1, 4]二噁英-6-基。

20. 权利要求 19 的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物，或它们的可药用盐，其中  $R^1$  和  $R^2$  与它们所键连的环一起形成 2, 3-二氢苯并咪喃基， $R^3$  为甲基； $R^4$  为乙基，和  $R^9$  为甲基。

21. 权利要求 4 的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物，或它们的可药用盐，其中  $R^1$  为氢和  $R^2$  为  $C_1$ - $C_{12}$  烷氧基，卤素或  $C_1$ - $C_{12}$  卤代烷基。

22. 权利要求 21 的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物，或它们的可药用盐，其中  $R^2$  为甲氧基，乙氧基，丙氧基，氯，溴，或三氟甲基。

23. 权利要求 4 的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物，或它们的可药用盐，其中  $R^1$  为氢和  $R^2$  为  $-NR^6COR^9$ 。

24. 式 I 的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物，或它们的可药用盐，选自：

N-[2-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺；

N-[2-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺；

N-[2-(2,3-二氢苯并咪喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺；

N-[2-(2,3-二氢苯并咪喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-环丙基甲基-[1-(四氢吡喃-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺；

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺;

(S)-N-{3-[4-({[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙基氨基}甲基)-哌啶-1-基]-3-氧代丙基}-甲磺酰胺;

N-[2-(2,3-二氢化茛-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺;

N-[2-(2,3-二氢化茛-5-基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺;

N-[2-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺;

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲基氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲基氨基-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲基氨基-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(1,2,3,4-四氢[1,5]二氮

杂萘-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺; 或

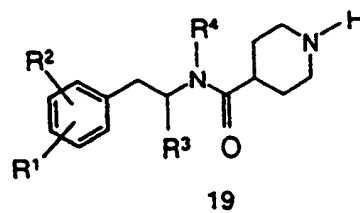
N-{2-[3-(4-甲基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺。

25. 权利要求 1 或 24 的化合物, 其中可药用盐为由盐酸、磷酸、三氟乙酸或二苯甲酰基-L-酒石酸形成的盐。

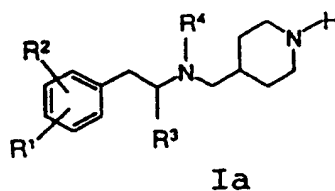
26. 一种药物, 其包含一种或多种权利要求 1-25 中任一项所述化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐和可药用赋形剂。

27. 制备权利要求 1 所述式 I 化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐的方法, 该方法包括:

a) 用还原剂还原式 19 化合物:

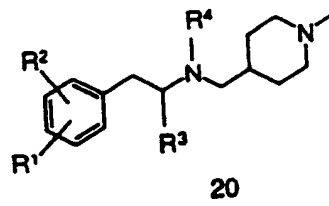


形成式 Ia 化合物:

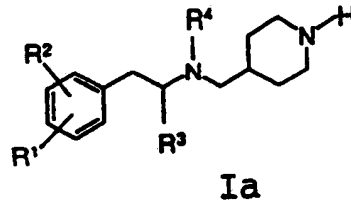


或者

b) 脱保护式 20 化合物:

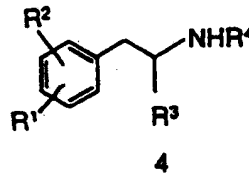


得式 Ia 化合物:

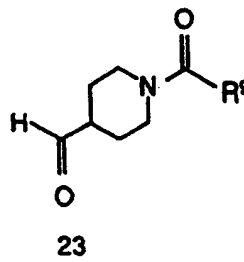


或者

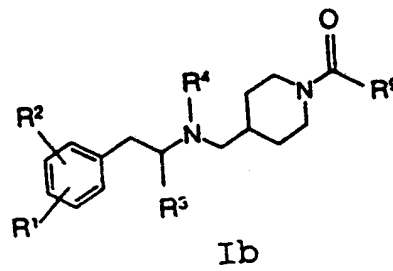
c) 使式 4 化合物:



与式 23 化合物反应:

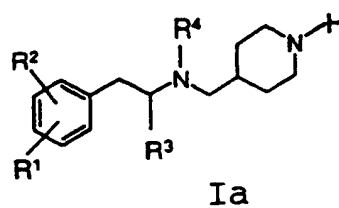


得到式 Ib 化合物:



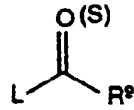
或者

d) 使式 Ia 化合物:

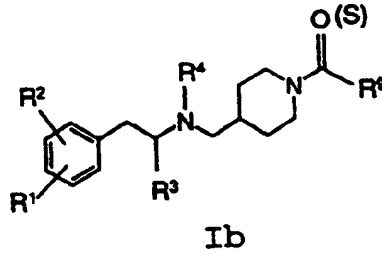




与下式化合物反应:

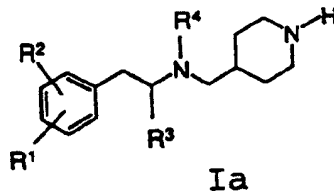


其中 L 为离去基团,  
得到式 Ib 化合物:



或者

e) 用 R<sup>5</sup> 所述的基团置换式 Ia 哌啶环 1-位上的氢原子:



或者

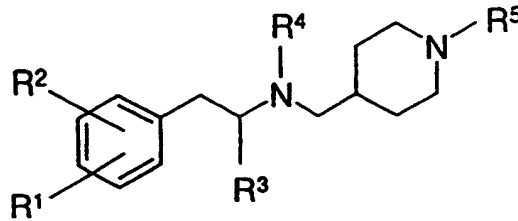
f) 在上面所给的定义范围内修饰一个或多个取代基 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>, 以及如果需要的话, 将所得化合物转化为可药用的酸加成盐。

28. 权利要求 27 的方法, 其中所述离去基团为氯。

29. 权利要求 1 所述的化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或它们的可药用盐在制备用于治疗与毒蕈碱受体有关疾病的药物方面的应用。

用作毒蕈碱受体拮抗剂的  
2-芳基乙基-(哌啶-4-基甲基)胺衍生物

本发明涉及式 I 化合物及单一异构体或异构体的外消旋或非外消旋混合物，或它们的可药用盐：



I

其中：

$R^1$  各自独立地为氢，烷基，烷氧基，卤素，卤代烷基，或氨基；

$R^2$  各自独立地为：

- (1) 烷基，
- (2) 烷氧基，
- (3) 卤素，
- (4) 卤代烷基，
- (5) 硝基，
- (6) 杂环基，任选被氧代取代，
- (7)  $-O(CH_2)_pX$ ，其中  $p$  为 0-6，且  $X$  独立选自卤代烷基或芳基，
- (8)  $-NR^7R^8$ ，
- (9)  $-NR^6COR^9$ ，
- (10)  $-NR^6CONR^7R^8$ ，
- (11)  $-NR^6CSR^9$ ，
- (12)  $-NR^6CSNR^7R^8$ ，
- (13)  $-NR^6SO_2R^9$ ，
- (14)  $-NR^6SO_2NR^7R^8$ ，

- (15)  $-\text{SR}^9$ ,  
 (16)  $-\text{SOR}^9$ ,  
 (17)  $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  
 (18)  $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ , 或

$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  与它们所键连的环一起形成 5- 或 6- 元饱和或不饱和单环, 其中任选地含有 0、1 或 2 个独立选自氮、氧或硫的杂原子;

$\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  各自独立地为低级烷基, 链烯基或环烷基;

$\text{R}^5$  各自独立地为:

- (1) 氢,  
 (2)  $-\text{COR}^9$ ,  
 (3)  $-\text{COOR}^7$ ,  
 (4)  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  
 (5)  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COR}^9$ ,  
 (6)  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  
 (7)  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  
 (8)  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  
 (9)  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COR}^9$ ,  
 (10)  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  
 (11)  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  
 (12)  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  
 (13)  $-\text{CSR}^9$ ,  
 (14)  $-\text{CSNR}^7\text{R}^8$ ,  
 (15)  $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  
 (16)  $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  
 (17)  $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ , 或  
 (18)  $-\text{SO}_2\text{NR}^6(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$ ;

其中

$n$  为 1-6;

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地为氢或低级烷基;

$R^8$  各自独立地为氢, 低级烷基, 环烷基, 芳基或杂芳基;

$R^9$  各自独立地为:

- (1) 烷基,
- (2) 环烷基,
- (3) 芳烷基,
- (4) 芳基, 未取代的或单-、二-、或三-取代的芳基, 所述取代基独立选自低级烷基, 烷氧基, 卤素, 卤代烷基, 氰基, 硝基,  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NCOR}^9$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ , 或  $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{X}$ , 其中  $p$  为 0-6, 并且  $X$  为卤代烷基或芳基,
- (5) 杂环基, 其任选被一个或两个选自如下的取代基取代: 低级烷基, 羟基, 羟烷基, 氧代,  $-\text{COR}^7$ , 或  $-\text{COOR}^7$ , 或
- (6) 杂芳基, 其任选被一个或两个选自如下的取代基取代: 低级烷基, 烷氧基, 卤素, 卤代烷基, 氰基, 硝基,  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NCOR}^9$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ , 或  $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{X}$ , 其中  $p$  为 0-6, 并且  $X$  为卤代烷基或芳基。

本发明化合物为毒蕈碱受体拮抗剂。

毒蕈碱受体拮抗剂通过在平滑肌、心肌、腺细胞; 外周神经节; 和中枢神经系统中神经效应器部位阻断与毒蕈碱胆碱能受体的结合, 能够防止乙酰胆碱的作用, 并且主要用于抑制副交感神经系统活性效应。因此, 毒蕈碱受体拮抗剂具有十分重要的生理作用。而能选择性与毒蕈碱受体作用的药物则具有一系列治疗用途。例如, 毒蕈碱受体拮抗剂已用于治疗胃肠道、生殖泌尿道、呼吸道、心血管系统、中枢神经系统方面的各种病症, 并且在麻醉学和眼科学方面也十分有用。

已经证明, 毒蕈碱受体拮抗剂可用于治疗各种胃肠道疾病, 包括涉及胃肠道痉挛状态或活动性增强的各种病症, 例如腹泻。这些拮抗剂能够降低因平滑肌过度收缩所致病症的紧张和活动性。

毒蕈碱受体拮抗剂已被证明可用于治疗各种生殖泌尿道疾病。

通过拮抗这种器官的副交感神经控制，这些药剂能够降低膀胱内压力，增加膀胱容量，以及降低膀胱收缩频率。

毒蕈碱受体拮抗剂还可用于治疗各种呼吸道疾病，特别是包括那些在上下呼吸道中降低分泌和诱导支气管扩张的病症。当气道阻塞与例如慢性支气管炎、肺慢性阻塞性疾病、支气管性哮喘或肺气肿有关时，这些药剂具有优越效果。

毒蕈碱受体也可用于治疗各种心血管疾病，例如，包括其中迷走神经过度紧张引起实性或结性心搏徐缓这些病症。

毒蕈碱受体还可用于治疗中枢神经系统紊乱。而且已经证明这些药剂对前述张力障碍和帕金森综合症是有效的，并且还能十分有效地预防晕动病。

毒蕈碱受体在麻醉学方面，特别是抑制施用普通麻醉剂引起的呼吸道流涎和分泌物过多症以及它们伴发的支气管扩张药作用已被证明是十分有用的。另外它们在眼科学方面也是有用的，当局部用于眼睛时，能产生瞳孔放大和睫状肌麻痹。

Goodman & Gillman 在《治疗药理学基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics)，第九版，McGraw-Hill, New York, 1996；第7章，p148-160 中阐述了这些及其它治疗用途。

化学专利文献中已经例举了某些哌啶胺化合物。例如，美国专利 5,310,743；5,541,195；和 5,646,144 (Schilling 等)公开了具有 P 物质拮抗特性的 1-酰基-N-(2-氯苯基)乙基-4-哌啶胺衍生物，并且下述专利文献中还记载了其它哌啶衍生物：美国专利 5,286,735 (Bonnaud 和 Bigg)描述了可用作 5-羟色胺受体配体并且可用于治疗焦虑症或抑郁症的哌啶衍生物；美国专利 5,089,507 (Vecchiotti 等)公开了可用于治疗疼痛或血钠过少病症的哌啶衍生物；欧洲专利公开 EP 532 398 (受让人：Synthelabo)描述了可用于治疗精神病、焦虑症、高血压和偏头痛的哌啶衍生物；以及 PCT 申请公开 W097/10212 (受让人：Neurosearch A/S)描述了用于治疗发作、缺氧症、局部缺血、偏头痛、精神病、癫痫症或其它惊厥症的哌啶衍生物。

本发明的目的提供式 I 化合物及其可药用盐，外消旋混合物及其相应的对映体，上述化合物的制备，含有它们的药物及其制备以及上述化合物在控制或预防疾病（特别是上述种类疾病和障碍）方面、或在制备相应药物方面的应用。

除非另有说明，本说明书及权利要求中所用的下列术语具有下面给出的含义：

“烷基”是指 1-12 个碳原子（包括 1 和 12 个碳原子在内）的支链或直链一价饱和烃基，如甲基、乙基、丙基、1-乙基丙基、2-丙基、丁基、叔丁基、正辛基、正壬基等。

“低级烷基”是指 1-6 个碳原子（包括 1 和 6 个碳原子在内）的烷基。

“烷氧基”是指基团  $-O-R$ ，其中 R 为如上定义的烷基。

“环烷基”是指具有 3-14 个碳原子（包括 3 和 14 个碳原子在内）的一价饱和碳环基，如环丙基甲基，环丙基乙基，环丁基，3-乙基环丁基，环戊基，环己基，环庚基等。

“链烯基”是指含有双键的 2-6 碳原子（包括 2 和 6 个碳原子）的一价直链烃基，或 3-6 碳原子（包括 3 和 6 个碳原子）的一价支链烃基，例如乙烯基，烯丙基，1-丙烯基，2-丁烯基等。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“卤代烷基”是指被一个、两个或三个上述卤原子在任何位置取代的上述烷基，如 1, 2-二氯丙基，1, 2-二氯丙基，三氯甲基，2, 2, 2-三氯乙基，2, 2, 2-三氯甲基等。

“羟基烷基”是指被 1、2 或 3 个羟基基团取代的烷基，如羟甲基，1-羟基乙基，2-羟基乙基，1, 3-二羟基丁基等。

“芳基”是指含单环芳环或 9-14 元二环或三环体系，其中至少一个环为芳香性的。芳基的实例包括但不限于苯基，萘基，联苯基，二苯甲基，9H-芴基，2, 3-二氢化茚基等。

“芳烷基”是指基团  $R^aR^b-$ ，其中  $R^a$  为如上定义的芳基，并且  $R^b$  为上文定义的烷基。例如，苄基，苯乙基，3-苯基丙基等。

“杂芳基”是指单环芳环或指其中至少一个环为芳香性的 9-14 元二环体系，并且包括环中具有一个、两个或三个选自氮、氧和硫杂原子的杂环。杂芳基的实例包括但不限于呋喃基，3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃基，苯并呋喃基，2,3-二氢苯并呋喃基，吡喃基，苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基，2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基，吡啶基，2,3-二氢吡啶基，吡啶基，吡嗪基，喹啉基，1,2,3,4-四氢喹啉基，异喹啉基，1,2,3,4-四氢异喹啉基，吡咯基，咪唑基，1,2,3,4-四氢[1,5]二氮杂萘基，2H-3,4-二氢苯并[1,4]噁嗪，噻吩基，苯并[b]噻吩基等。

“杂环基”是指具有五、六或七个环原子的一价饱和碳环基，其中的一个或两个环原子选自氮、氧或硫。杂环基的实例包括但不限于四氢呋喃基，四氢吡喃基，哌啶基，哌嗪基，吗啉代，硫代吗啉代，1,1-二氧化-硫代吗啉代，咪唑烷基，吡咯烷基，吡咯烷-2-酮，吡咯烷-2,3-二酮等。

“氨基保护基”或“N-保护基”是指保护基，即在合成过程中用于保护氮原子防止副反应的有机基团，并且包括但不限于苄基，苄酯基 (CBZ)，对-甲氧基苄氧基羰基，对-硝基苄氧基羰基，叔丁氧基羰基 (BOC)，三氟乙酰基等。优选使用 BOC 或 CBZ 作为氨基保护基，其原因在于它们比较容易除去，例如 BOC 可用弱酸，例如在乙酸乙酯中用三氟乙酸或盐酸除去；而 CBZ 则可通过催化氢化除去。

“任选”或“任选地”是指随后描述的活动或情形可以但不一定必须发生，并且这一术语包括其中所述活动或情形发生的情况以及不发生的情况。例如，“任选取代的芳基”是指芳基部分可以或不可以被取代，而且该术语包括取代和未取代的芳基。

“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在所述反应（连同其中所包含的反应）的条件下呈惰性的溶剂，例如苯基，甲苯，乙腈，四氢呋喃，氯仿 ( $\text{CHCl}_3$ )，二氯甲烷 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )，乙醚，乙酸乙酯，丙酮，甲乙酮，甲醇，乙醇，丙醇，异丙醇，叔丁基，二噁烷，吡啶等。除非另有说明，本发明反应中所用的溶剂都为惰性溶剂。

本发明化合物可能具有一个或多个不对称中心，因此所形成的这些化合物可以为立体异构体混合物形式或经分离或提纯得到的单一的(R)-或(S)-异构体形式。单一对映体可通过在合成过程中的某些适当阶段拆分中间体的外消旋或非外消旋混合物，随后以保持手性的方式完成该合成而获得，或者用常规手段拆分式 I 化合物获得。单一对映体及其外消旋或非外消旋混合物均包括在本发明范围内。除非另有说明，所有这些都由本说明书中的结构表示。取代基前面使用的符号“(R)”或“(S)”表示根据 Cahn-Ingold-Prelog 规则确定的取代基的绝对立体化学(Cahn 等, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; 订正表 511; Cahn 等, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn 和 Ingold, *化学会志*(*J. Chem. Soc.*) (伦敦), 1951, 612; Cahn 等. *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *化学教育杂志*(*J. Chem. Educ.*) 1964, 41, 116)。

“可药用载体”是指用于制备药物组合物的载体，通常与药物组合物中的其它组分是相容的，对受者无毒，在生物学或其它方面都无不良作用，并包括对于兽药使用以及人用药物使用的可接受载体。本说明书及权利要求中所用的“可药用载体”包括一种和一种以上这类载体。

化合物的“可药用盐”是指药理学上可接受的、并且具有母体化合物理想药理活性的盐。这类盐包括：

(1) 与下列酸形成的酸加成盐：无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸，叔丁基乙酸，月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、己二烯二酸等；或



(2) 母体化合物中存在的酸性质子被金属离子（如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子）置换所形成的盐，或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等配位所形成的盐。优选的可药用盐是由盐酸、磷酸、三氟乙酸、和二苯甲酰基-L-酒石酸所形成的盐。

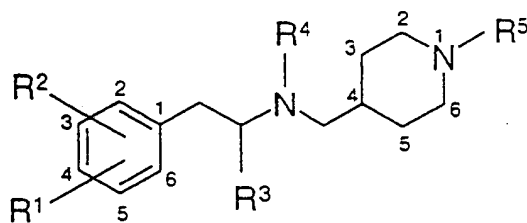
“哺乳动物”包括人和所有驯养和野生动物，包括但不限于牛、马、猪、羊、山羊、狗、猫等。

疾病的“治疗”包括：

- (1) 预防疾病，即对于可能感染或易感染疾病但尚未感受到或显示出疾病症状的患者，防止疾病朝临床症状方面发展，
- (2) 抑制疾病，即阻止疾病或其临床症状的发展，或
- (3) 缓解疾病，即使疾病或其临床症状消退。

“治疗有效量”是指施予哺乳动物治疗疾病时足以达到对疾病进行这种治疗的化合物量。“治疗有效量”随化合物、受治疾病及其严重程度、宿主的年龄及有关健康情况，给药途径和剂型、主治医师对疾病的判断情况及其它因素而变。

本发明化合物的命名和编号如下所示。



I

本申请中使用的命名法通常以 AutoNom 为基础，它是用于产生 IUPAC 系统命名法的 Beilstein Institute 计算机化系统。然而，由于当只有一个取代基被改变时，严格遵守这些推荐命名规则将导致名称发生很大变化，因而以分子基本结构的命名保持一致的形式命名这些化合物。

例如，其中  $R^1$  为氢、 $R^2$  是三氟甲基、 $R^3$  为甲基、 $R^4$  为环丙基甲基以及  $R^5$  为甲磺酰基的式 I 化合物命名为 N-[2-(4-三氟苯基)-1

- 甲基乙基]-N-环丙基甲基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺。

例如, 式 I 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  与它们所连接的环一起形成 2, 3-二氢苯并咪唑-5-基,  $R^3$  为甲基、 $R^4$  为乙基、以及  $R^5$  为二甲氨基羰基, 命名为 N-[2-(2, 3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺。

例如, 式 I 化合物, 其中  $R^1$  为氢、 $R^2$  为 4-甲氧基苯基羰基氨基、 $R^3$  为甲基、 $R^4$  为丙基、和  $R^5$  为吗啉-4-羰基, 命名为 N-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺。

在本发明化合物的种类中, 某些式 I 化合物是优选的。例如, 优选的式 I 化合物包括这些, 其中  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地为低级烷基或环烷基, 更优选  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地为甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基甲基; 最优选  $R^3$  为甲基和  $R^4$  为乙基, 丙基, 异丙基或环丙基甲基。

在这种类型内, 一组优选的化合物包括其中  $R^5$  如下定义的化合物:  $R^5$  为  $-SO_2R^9$ , 其中  $R^9$  为烷基, 更优选甲基、乙基、或丙基, 最优选甲基;  $R^5$  为  $-COR^9$ , 其中  $R^9$  为杂环基或杂芳基, 更优选吗啉代, 哌啶基或 1, 2, 3, 4-四氢[1,5]二氮杂萘基;  $R^5$  为  $-CONR^7R^8$ , 其中  $R^7$  和  $R^8$  各自独立地为低级烷基, 更优选甲基、乙基或丙基;  $R^5$  为  $-CO(CH_2)_nNR^6SO_2R^9$ , 其中  $n$  为 1-6,  $R^6$  为氢和  $R^9$  为低级烷基,  $R^9$  更优选甲基、乙基或丙基。

另一组优选的化合物包括其中  $R^1$  和  $R^2$  如下定义的化合物:  $R^1$  和  $R^2$  与它们所键连的环一起形成 5-或 6-元饱和或不饱和单环, 该环任选地含有 0、1 或 2 个独立选自氮、氧或硫的杂原子, 并且该环是未取代的或任选地被低级烷基或氧代单-或二-取代的; 更优选  $R^1$  和  $R^2$  与它们所键连的环一起形成任选含有 0、1 或 2 个氧杂原子的 5-或 6-元饱和单环; 最优选  $R^1$  和  $R^2$  与它们所键连的环一起形成 2, 3-二氢化茛基, 2, 3-二氢苯并咪唑-5-基, 2, 3-二氢苯并咪唑-6-基, 3, 3-二甲基-2, 3-二氢苯并咪唑-6-基, 或 2, 3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基。

再一组优选的化合物包括这些化合物，其中  $R^1$  为氢和  $R^2$  为烷氧基，卤代烷基，或卤素；更优选  $R^2$  为甲氧基，乙氧基，三氟甲基，氯，或氟；或者其中的  $R^2$  为  $-NR^6COR^9$ ，其中  $R^6$  为氢和  $R^9$  为芳基，未取代的或被低级烷基、烷氧基、卤素、或卤代烷基单-、二-或三取代；更优选  $R^7$  为氢和  $R^9$  为苯基，未取代的或被甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氯或三氟甲基单-、二-或三-取代。

另一组优选的化合物包括本发明化合物的可药用盐，其中所述的可药用盐由盐酸、磷酸或二苯甲酰基-L-酒石酸形成，更优选与盐酸或磷酸所成的盐。

特别优选的化合物的代表例为：

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺；

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺；

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羧基)-哌啶-4-基甲基]胺；

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-环丙基甲基-[1-(吗啉-4-羧基)-哌啶-4-基甲基]胺；

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羧基)-哌啶-4-基甲基]胺；

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羧基)-哌啶-4-基甲基]胺；

N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羧基)-哌啶-4-基甲基]胺；

(S)-N-{3-[4-({[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙基氨基}甲基)-哌啶-1-基]-3-氧代丙基}甲磺酰胺；

N-[2-(2,3-二氢化茚-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)-胺；

N-[2-(2,3-二氢化茛-5-基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)-胺;

N-[2-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺;

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(1,2,3,4-四氢[1,5]二氮杂萘-1-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-[2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

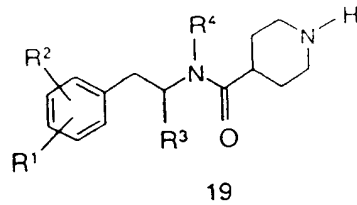
N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺;

N-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺; 和

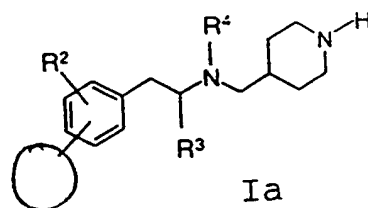
N-{2-[3-(4-甲基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺。

本发明式 I 化合物及其可药用盐可用本领域公知的方法制备，例如如下述方法，该方法包括：

a) 用还原剂还原式 19 化合物：

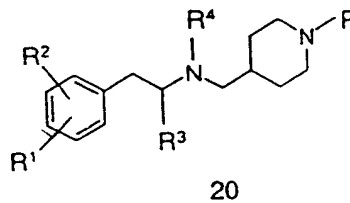


形成式 Ia 化合物：

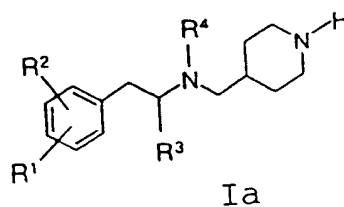


或者

b) 脱保护式 20 化合物：

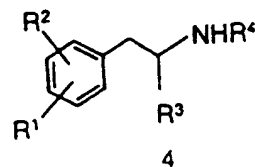


得式 Ia 化合物：

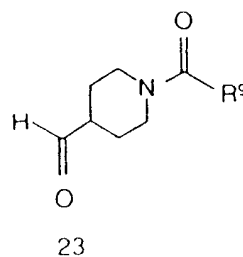


或者

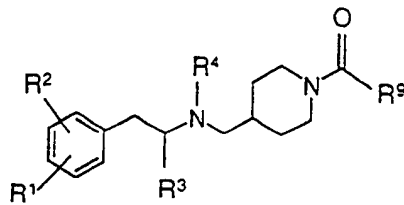
c) 使式 4 化合物：



与式 23 化合物反应：



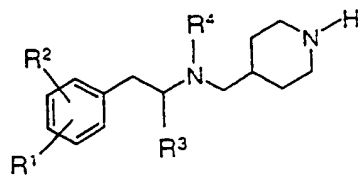
得到式 Ib 化合物:



Ib

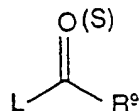
或者

d) 使式 Ia 化合物:

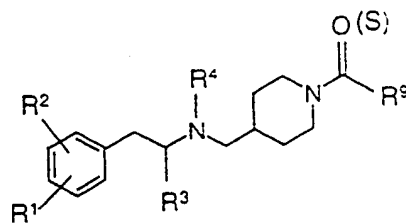


Ia

与下式化合物反应:



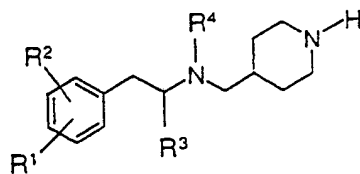
得到式 Ib 化合物:



Ib

或者

e) 用 R<sup>5</sup> 所述的基团置换式 Ia 哌啶环 1-位上的氢原子:



Ia

或者

f) 在上面所给的定义范围内修饰一个或多个取代基 R<sup>1</sup> - R<sup>5</sup>, 以及如果需要的话, 将所得化合物转化为可药用的酸加成盐。

用于制备这些化合物的起始物质和反应试剂可以从生产商例如 Aldrich 化学公司处购得, 或者也可以按照文献所述步骤利用本领域技术人员公知的方法制备, 这些文献例如有 Fieser 和 Fieser 的《有机合成试剂》, Wiley & Sons; New York, 1991, 1-15 卷; Rodd 的

《碳化合物化学》(Chemistry of Carbon Compounds), Elsevier Science Publishers, 1989, 1-5 卷和增刊; 以及《有机反应》, Wiley & Sons; New York, 1991, 1-40 卷。这些流程仅说明了合成本发明化合物的一些方法, 可以对这些流程进行各种改进并建议本领域专业技术人员参考这些公开内容。

视需要, 可以采用常规技术对起始原料和反应中间体加以分离和纯化。这些技术包括但不限于过滤, 蒸馏, 结晶, 色谱法等。这些物质可用包括物理常数和光谱数据在内的常规方式表征。

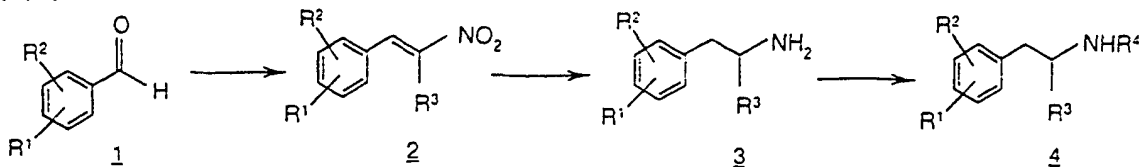
除非另有说明, 本文所述的反应均是在大约 $-78^{\circ}\text{C}$ 至大约 $150^{\circ}\text{C}$ 的温度下常压进行, 更优选的温度为大约 $0^{\circ}\text{C}$  - 大约 $125^{\circ}\text{C}$ , 且最优选室温(例如大约 $20^{\circ}\text{C}$ )。

一般来讲, 式 I 化合物按下述两种方式制备: 在还原胺化条件下使醛(哌啶-4-甲醛)与 $\text{R}^4$ -取代胺反应, 生成相应的乙基-哌啶-4-基甲基胺; 或者在酰化条件下酰化 $\text{R}^4$ -取代胺, 随后还原。流程 A 和 B 分别描述了形成 $\text{R}^4$ -取代胺和哌啶-4-甲醛的方法。流程 C-K 描述了形成具有变量 $\text{R}^5$ 的式 I 化合物的方法。流程 L-P 描述了形成带有变量 $\text{R}^2$ 的式 I 化合物的方法。

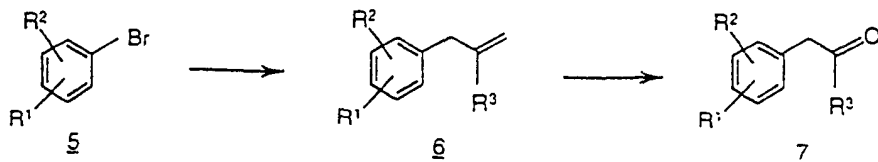
### 流程 A

流程 A 描述了由相应的式 4  $\text{R}^4$ -取代胺制备式 I 化合物的方法, 其中 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 如发明概述部分所定义。

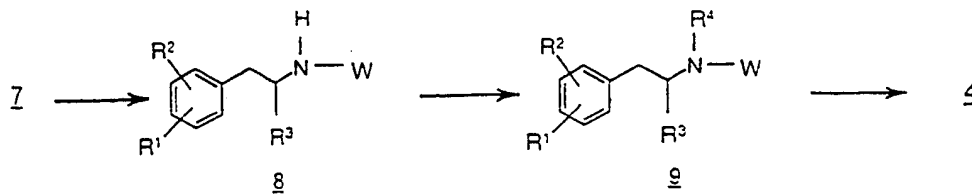
#### 路线 (a)



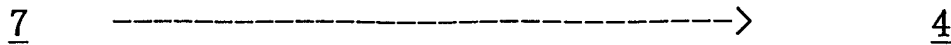
#### 路线 (aa)



## 路线 (b)



## 路线 (c)



在路线 (a) 中,  $R^4$ -取代胺 4 可按照本领域普通技术人员公知的方法由相应的醛 1 制得。醛 1 为市售品或者可以由本领域普通技术人员合成得到。

如 Hass 和 Riley 所述 [化学评论 (Chem. Reviews) 1943, 22, 406], 在 Knoevenagel 或 Henry 反应条件下, 使相应的醛 1 与硝基烷烃反应, 可以制得硝基苯乙烯 2。将硝基苯乙烯 2 还原为饱和胺可以制得伯胺 3。合适的还原条件包括氢化铝锂/乙醚或四氢呋喃, 或硼烷/硼氢化钠/四氢呋喃。

在还原胺化条件下使化合物 3 与醛  $R^4\text{CHO}$  反应; 或者与酰化剂  $R^4\text{C(O)L}$  反应, 其中 L 为离去基团如氯, 继而还原; 或者在烷基化条件下与烷基化剂  $R^4\text{L}$  反应, 其中 L 为离去基团如氯, 都可以制得  $R^4$ -取代胺。

在路线 (aa) 中, 酮 7 例如可由溴化物 5 制备。溴化物 5 用本领域公知方法转化为有机金属试剂, 例如格利雅试剂。该反应在金属如镁、锌或铝 (优选镁) 以及活化剂如 1, 2-二溴乙烷存在下进行。反应用的合适惰性有机溶剂包括四氢呋喃, 苯, 甲苯等, 优选四氢呋喃。通过偶联有机金属化合物和烯基卤 (例如 3-溴-2-甲基丙烯) 制得烯烃化合物 6。通过例如臭氧分解氧化烯烃化合物 6, 接着用还原剂如硫脲、二甲基硫醚、亚磷酸三甲酯 (优选硫脲) 处理, 形成酮 7。此反应在适当的有机溶剂混合物如二氯甲烷和甲醇的混合物中进行。另一方面, 酮 7 也可以从市场上购得, 或者如 Stoemer 和 Stroh 所述 [Chemische Berichte 1935, 68, 2112], 由本领域技术人员合成得



到。

另一方面，在路线(b)中，按照化学文献所述方法，例如 Nichols 等，医药化学杂志(J. Med. Chem.) 1973, 16, 480-483; 医药化学杂志 1986, 29, 2009-2015; 和医药化学杂志 1991, 34, 1662-1668, 可由相应的酮 7 制得 R<sup>4</sup>-取代胺或其对映纯异构体。

在还原条件下，使相应的酮 7 与手性助剂如 1-苯乙胺或 1-(2-萘基)乙基胺反应，形成其中 W 为可除去的手性辅助基团的化合物 8。适当的还原条件包括例如氢和氢化催化剂如阮内镍，铂或钯催化剂（例如 PtO<sub>2</sub> 或 Pd/C）；或其它还原剂如氰基硼氢化钠，三乙酰氧基硼氢化钠，硼氢化钠等。用于氰基硼氢化钠的适当溶剂包括醇类溶剂如甲醇或乙醇，优选乙醇。用于三乙酰氧基硼氢化钠的合适溶剂包括非质子有机溶剂如四氢呋喃，乙腈或二氯乙烷。

R<sup>4</sup>-取代的化合物 9 可通过按下所述处理胺化合物 8 而制得：在还原胺化条件下用醛处理；先用酰化剂处理接着还原；或用烷基化剂处理。

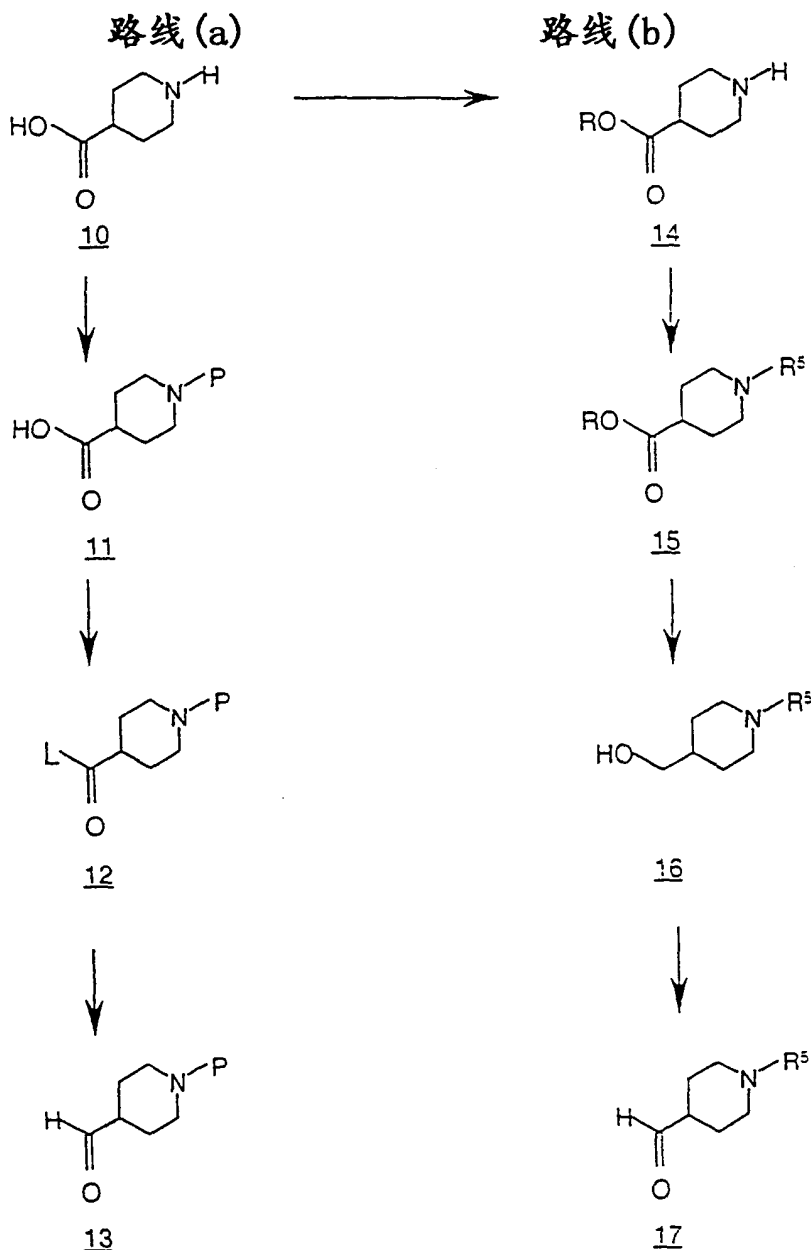
通过催化氢解除去化合物 9 中的手性辅助基团 W，制得 R<sup>4</sup>-取代胺 4。适当的催化氢解条件包括在供氢体例如甲酸铵存在下的铂或钯催化剂。合适的反应溶剂包括醇溶剂如甲醇或乙醇。

另一方面，在路线(c)中，R<sup>4</sup>-取代胺可由相应的酮 7 用化学文献中公知的方法制得。酮 7 在还原胺化反应条件下与伯胺 R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub> 如乙胺反应。合适的还原胺化方法见化学文献所介绍。例如，Magid, A. 等，有机化学杂志(J. Org. Chem.) 1996, 61, 3849-386 描述了利用三乙酰氧基硼氢化钠作为还原剂的方法；以及 Borch, R. 等在美国化学会会志(J. Am. Chem. Soc.) 1971, 93, 2897-2904 中介绍了应用氰基硼氢化钠作为还原剂的方法。

制备例 1 中给出了应用流程 A，路线(aa)所述反应条件制备式 7 化合物的典型方法；制备例 2 和 3 中分别给出了路线(b)和(c)描述的式 4 化合物。

流程 B

流程 B 描述了由相应的式 13 或 17 哌啶-4-甲醛化合物制备式 I 化合物的方法，其中 P 为氨基保护基。



哌啶羧酸 10，N-被保护活化衍生物 12，以及哌啶羧酸酯 14 均为市售品或者可由本领域技术人员合成得到。

在路线 (a) 中，利用本领域普通技术人员公知的方法，在 4-哌啶羧酸 10 上引入合适的氨基保护基，如苄基、叔丁氧羰基 (BOC) 或苄酯基 (CBZ)，可以制得其中 P 为氨基保护基的 N-被保护哌啶-4-羧酸 11。合适的反应溶剂包括二氯甲烷，二氯乙烷，二甲苯等。

按照本领域普通技术人员公知的方法，用 N，O-二甲基羟胺盐酸

盐处理化合物 11，制得其中 L 为离去基团如 N-甲氧基-N-甲基氨基的 N-被保护活化衍生物 12。

用还原剂如氢化铝锂、氢化铝钠或二异丁基氢化铝处理化合物 12 得 N-被保护哌啶-4-甲醛 13。合适的反应溶剂包括非质子有机溶剂，如乙醚，二噁烷，四氢呋喃等。

另一方面，在路线 (b) 中，用磺酰化剂  $R^5SO_2L$  或酰化剂  $R^5COL$  处理化合物 14 得 N-取代的 4-哌啶羧酸酯 15，其中 L 为离去基团，如卤素，优选氯。反应在合适的情性有机溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、二硫化碳等（优选二氯甲烷）中于碱存在下进行，例如三乙胺。

用还原剂处理化合物 15 制得 N-取代的 4-羟甲基哌啶 16，所用还原剂如氢化铝锂、二异丁基氢化铝、三硼氢化锂，优选氢化铝锂。用于反应的合适情性有机溶剂包括非质子有机溶剂，如乙醚，二噁烷，四氢呋喃等。

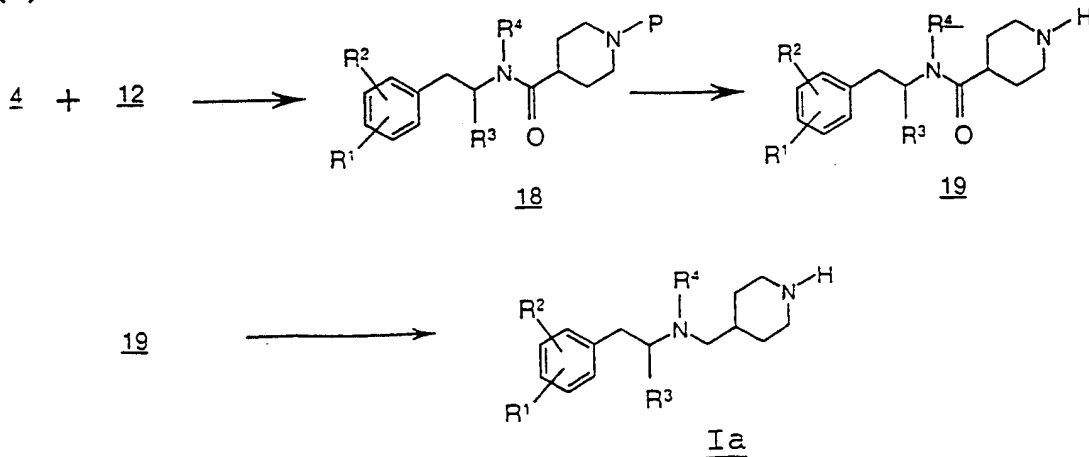
在草酰氯存在下用氧化剂如二甲亚砷处理 4-羟甲基哌啶 16 制得 N-取代的哌啶-4-甲醛 17。合适的反应溶剂包括情性有机溶剂，象卤代烃，例如二氯甲烷或二氯乙烷。

制备例 4 和 5 中分别给出了利用流程 B 所述反应条件制备式 13 和 17 化合物的典型方法。

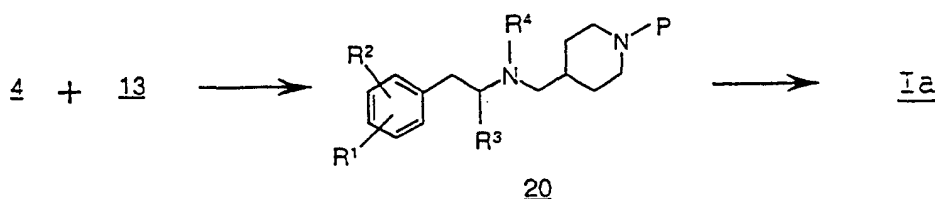
### 流程 C

概括地讲，流程 C 描述了其中  $R^5$  为氢的式 I 化合物的制备方法。该化合物称作式 Ia 化合物。

#### 路线 (a)



路线(b)



在路线(a)中, 其中 P 为氨基保护基(优选 CBZ)的 N-被保护哌啶-4-甲酰胺 18 由 R<sup>4</sup>-取代胺 4 与活化衍生物 12 在酰化条件下反应制得, 其中 L 为氯。反应在碱如碳酸钾水溶液或碳酸钠水溶液存在下进行。合适的反应溶剂包括惰性有机溶剂, 如二氯甲烷, 二氯乙烷, 甲苯或乙酸乙酯, 优选甲苯。

从化合物 18 中除去 N-保护基得哌啶-4-甲酰胺 19。当 N-保护基为 CBZ 时, 化合物 19 是在氢化条件如阮内镍或铂或钯催化剂存在下在醇类溶剂如甲醇或乙醇中制得。当 N-保护基为 BOC 时, 在惰性有机溶剂如卤代烃(例如二氯甲烷或二氯乙烷, 优选二氯甲烷)中用强有机酸(如三氟乙酸)处理, 得到化合物 19。

用还原剂如氢化铝锂、二硼烷等处理化合物 19 制得式 Ia 化合物。其中优选氢化铝锂。反应在惰性有机溶剂(如乙醚, 二噁烷, 四氢呋喃等, 优选四氢呋喃)中回流温度下进行。

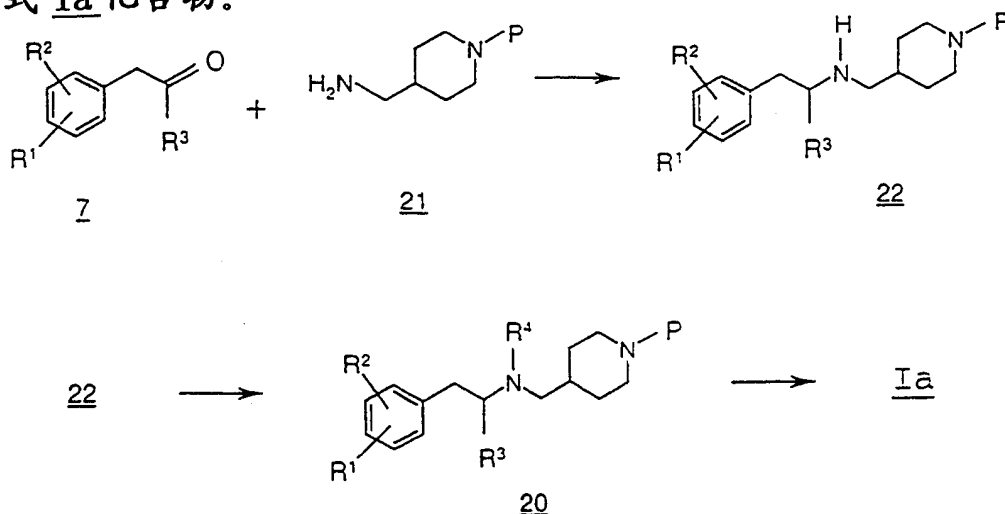
另一方法是, 在路线(b)中, 在还原胺化反应条件下使 R<sup>4</sup>-取代胺 4 与哌啶-4-甲醛 13 反应, 制得 N-被保护的哌啶-4-基甲基胺 20。反应在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠存在下进行。合适的反应溶剂为惰性有机溶剂, 比如卤代烃, 例如二氯甲烷或二氯乙烷, 优选二氯乙烷。

在强有机酸如三氟乙酸存在下脱保护化合物 20 得式 Ia 化合物。反应在室温下进行。合适的反应溶剂包括卤代烃, 如二氯甲烷, 二氯乙烷等, 优选二氯甲烷。

实施例 1 中给出了利用反应流程 C 所述反应条件制备式 Ia 化合物的典型方法。

流程 D

流程 D 描述了制备式 I 中 R<sup>5</sup> 为氢的化合物的另一方法。这一化合物称作式 Ia 化合物。



酮 7 可如上流程 A, 路线 (aa) 所述制备。

其中 P 为氨基保护基, 特别是 BOC 的 N-被护 4-氨基甲基哌啶 21 用 Prugh, J. D. 所述方法制备 [合成通讯 (Synth. Commun. 1992, 22, 2357-2360)。

在还原胺化条件下偶联酮 7 和化合物 21 制得 N-被护的胺 22。该反应在还原剂如氰基硼氢化钠存在下进行。合适的反应溶剂为醇溶剂, 例如甲醇或乙醇。

在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠存在下, 使化合物 22 与醛 R<sup>4</sup>CHO 在还原胺化条件下反应制得 R<sup>4</sup>-取代胺 20。合适的反应溶剂包括惰性有机溶剂, 如二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃或乙腈。

除去化合物 20 中的 N-保护基制得式 Ia 化合物。当 N-保护基为 CBZ 时, 化合物 20 是在氢化条件下如阮内镍或铂或钯催化剂在醇溶剂 (如甲醇或乙醇) 中制得。当 N-保护基为 BOC 时, 化合物 20 通过在惰性有机溶剂 (如二氯甲烷或二氯乙烷, 优选二氯甲烷) 中用强有机酸如三氟乙酸处理而得。反应在室温下进行。

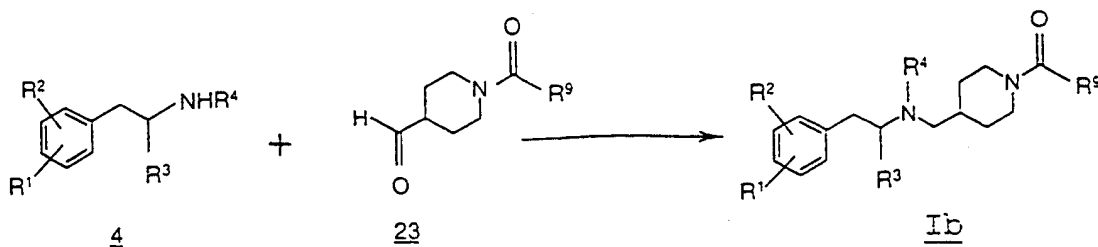
实施例 2 给出了利用流程 D 所述反应条件制备式 Ia 化合物的典型方法。

### 流程 E

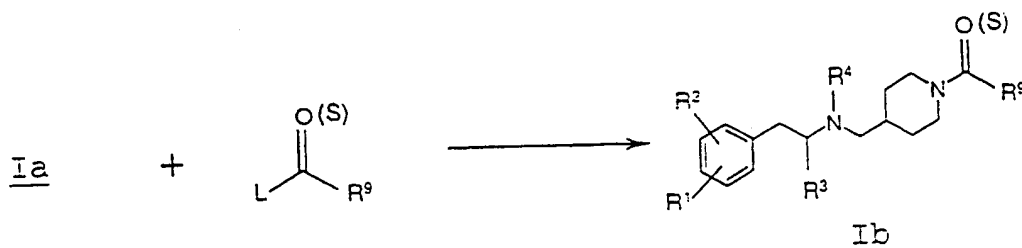
流程 E 描述了制备式 I 化合物 (其中 R<sup>5</sup> 为 -COR<sup>9</sup> 或 -CSR<sup>9</sup>) 的另一

方法。此化合物称作式 Ib 化合物。

路线 (a)



路线 (b)



在路线 (a) 中, 如流程 C 所述, 在还原胺化条件下使  $R^4$ -取代胺 4 和哌啶-4-甲醛 23 反应制得式 Ib 化合物。

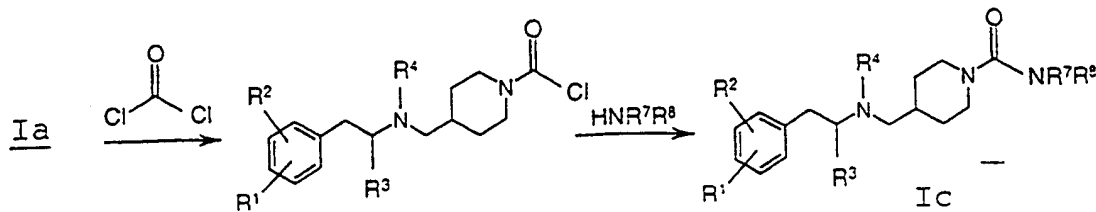
另一方面, 在路线 (b) 中, 式 Ib 化合物通过式 Ia 化合物与酰化剂  $R^9\text{COL}/R^9\text{C(S)L}$  反应而得, 其中 L 为离去基团, 特别是氯。此反应在碱如含水碳酸钠或含水碳酸钾存在下在惰性有机溶剂中进行, 所述溶剂如芳烃, 例如甲苯, 苯等。

实施例 3 给出了利用流程 E 所述反应条件制备式 Ib 化合物的典型方法。

流程 F

流程 F 描述了制备式 I 化合物 (其中  $R^5$  为  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$  或  $-\text{CSNR}^7\text{R}^8$ ) 的另一方法。这一化合物称作式 Ic 化合物。

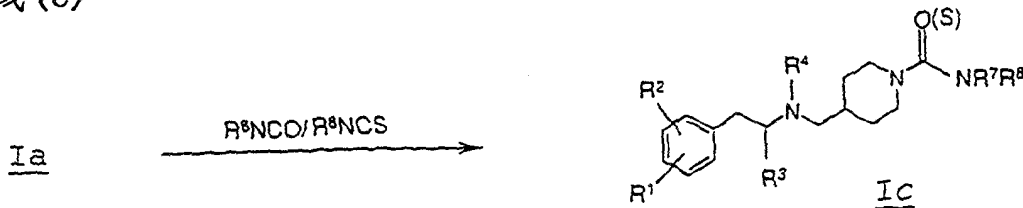
路线 (a)



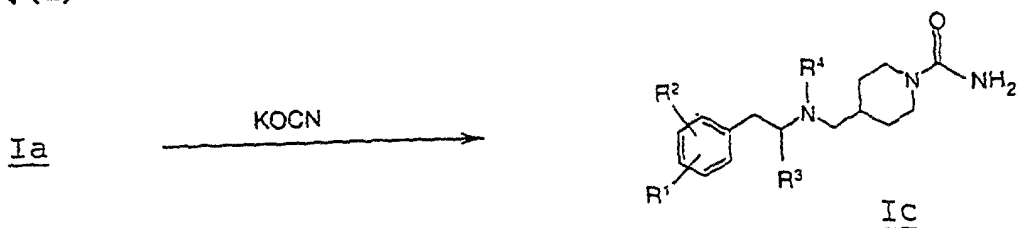
## 路线(b)



## 路线(c)



## 路线(d)



在路线(a)中, 式 Ic 化合物可如下制得: 使式 Ia 化合物与光气或光气等同物如三光气反应, 然后用伯胺或仲胺处理。上述反应在室温下进行。合适溶剂包括非质子有机溶剂, 如乙醚, 二噁烷, 四氢呋喃等。

另一方面, 在路线(b)中, 由式 Ia 化合物与氨基甲酰卤/硫代氨基甲酰卤反应得式 Ic 化合物。所述反应在碱(如三乙胺)存在下于室温进行。合适溶剂包括卤代烃如二氯乙烷或二氯甲烷。

另一方面, 在路线(c)中, 由式 Ia 化合物与异氰酸酯/异硫氰酸酯在非质子有机溶剂(如乙醚、四氢呋喃、甲苯等)中反应制得式 Ic 化合物。

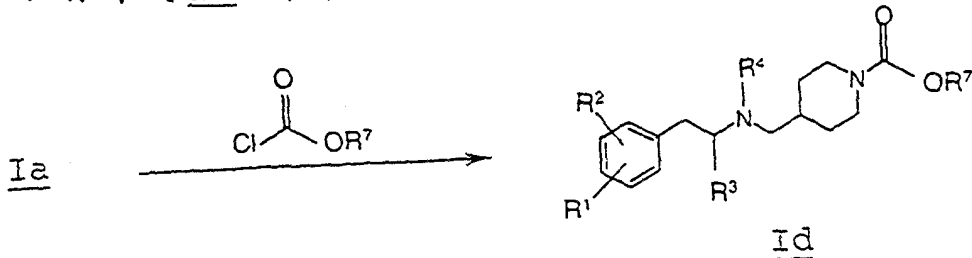
另一方面, 在路线(d)中, 式 Ia 化合物与氰酸盐/硫氰酸盐(如氰酸钾/硫氰酸钾或氰酸钠/硫氰酸钠)的水溶液在 Wohler 反应条件下反应, 制得式 Ic 化合物。此反应在回流温度下进行。

实施例 4 给出了利用流程 F 所述反应条件制备式 Ic 化合物的典型

方法。

### 流程 G

流程 G 阐述了制备式 I 化合物 (其中  $R^5$  为  $-\text{COOR}^7$ ) 的另一方法。这一化合物称作式 Id 化合物。

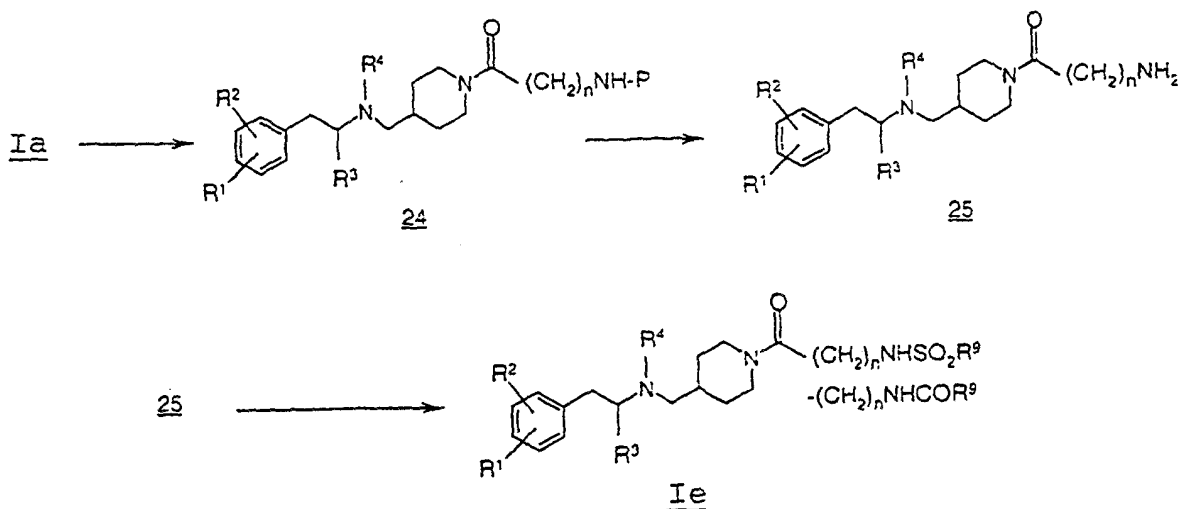


式 Id 化合物由式 Ia 化合物与酰化剂  $\text{R}^7\text{OC(O)Cl}$  反应而得。反应在碱 (如三乙胺) 存在下室温进行。合适的反应溶剂包括卤代烃如二氯乙烷、二氯甲烷等。

实施例 5 给出了利用流程 G 所述反应条件制备式 Id 化合物的典型方法。

### 流程 H

流程 H 叙述了制备式 I 化合物 (其中  $R^5$  为  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$  或  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COR}^9$ , 且  $R^6$  为氢) 的另一方法。这一化合物称作式 Ie 化合物。



在肽偶联剂如羰基二咪唑存在下, 式 Ia 化合物与 N-被护氨基酸反应制得式 24 N-被护化合物。反应在室温进行。合适的反应溶剂包括卤代烃, 如二氯甲烷或二氯乙烷。



式 25 脱保护化合物的制备如下进行：当氨基保护基为 BOC 时，在室温下用强有机酸如三氟乙酸处理化合物 24；或者当氨基保护基为 CBZ 时，则利用氢化条件处理化合物 24。

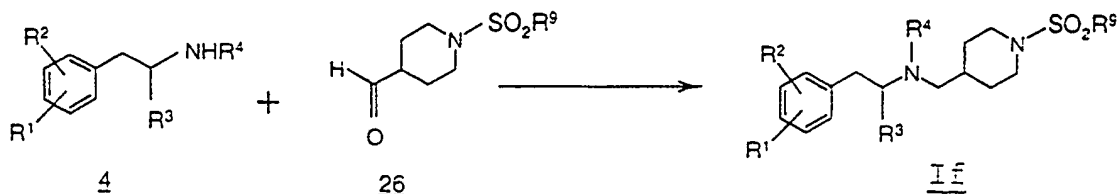
在碱如二异丙基乙胺存在下，磺酰卤或酰基卤与式 25 化合物反应制得式 Ie 化合物。合适的反应溶剂包括卤代有机溶剂，如二氯甲烷，二氯乙烷等。

实施例 6 给出了利用流程 H 所述反应条件制备式 Ie 化合物的典型方法。

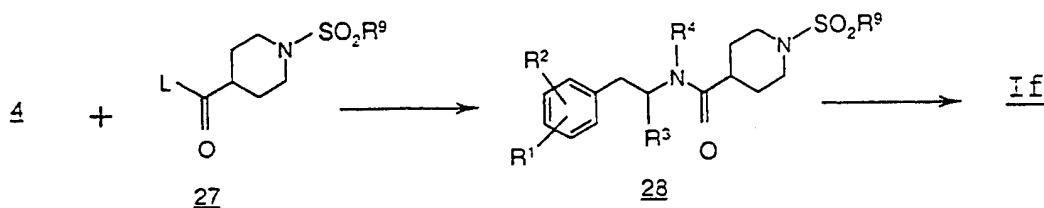
### 流程 I

流程 I 阐述了制备式 I 化合物（其中  $R^5$  为  $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ）的另一方法。这一化合物称作式 If 化合物。

#### 路线 (a)



#### 路线 (b)



#### 路线 (c)



在路线 (a) 中，应用流程 C 中所述的还原胺化条件  $R^4$  取代胺 4 和哌啶-4-甲醛 26 反应，得到式 If 化合物。

另一方法是，在路线 (b) 中，在碱如三乙胺存在下， $R^4$ -取代胺 4

与活化衍生物 27 (其中 L 为离去基团, 特别是氯) 反应得甲酰胺 28。  
合适的反应溶剂包括二氯甲烷、二氯乙烷或吡啶等。

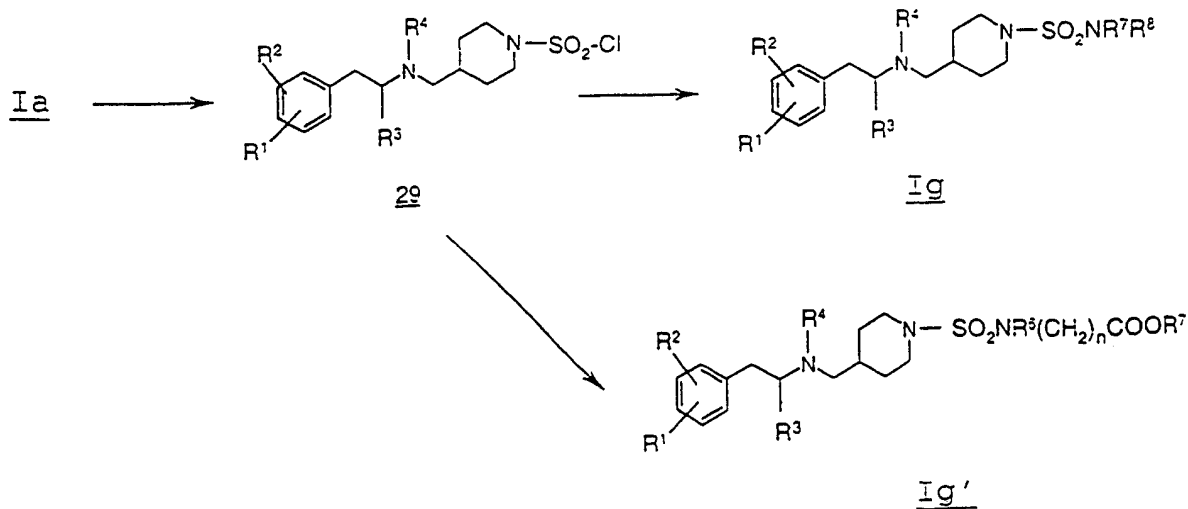
进而用还原剂如氢化铝锂或二硼烷处理化合物 28 制得式 If 化合物。此反应在大约 0°C 下于惰性气氛中进行。合适的反应溶剂包括非质子有机溶剂, 如乙醚、二噁烷或四氢呋喃。

另一方法是, 在路线(c)中, 由式 Ia 化合物与磺酰卤  $R^9SO_2L$  反应制得式 If 化合物, 其中 L 为离去基团, 特别是氯。磺酰卤为市售品或者可用例如下述文献中所述的方法制得: Langer, R. F. 加拿大化学会志 (Can. J. Chem.) 1983, 61, 1583-1592; Aveta, R. 等, 意大利化学学报 (Gazetta Chimica Italiana) 1986, 116, 649-652; King, J. F. 和 Hillhouse, J. H. 加拿大化学会志 1976, 498; 和 Szymonifka, M. J. 和 Heck, J. V. 四面体通讯 (Tetrahedron Lett.) 1989, 2860-2872。此反应是在合适溶剂 (如二氯甲烷、二氯乙烷等) 中和碱如三乙胺存在下进行。

实施例 7 给出了利用流程 I 所述反应条件制备式 If 化合物的典型方法。

### 流程 J

流程 J 描述了制备式 I 化合物 (其中  $R^5$  为  $-SO_2NR^7R^8$  或  $-SO_2NR^6(CH_2)_nCOOR^7$ ) 的另一方法。这些化合物称作式 Ig 和式 Ig' 化合物。



使式 Ia 化合物与氯磺酸反应，接着用五氯化磷处理，得磺酰化化合物 29。所述反应在碱如三乙胺存在下进行。合适的反应溶剂包括卤代烃，例如二氯甲烷、二氯乙烷等。

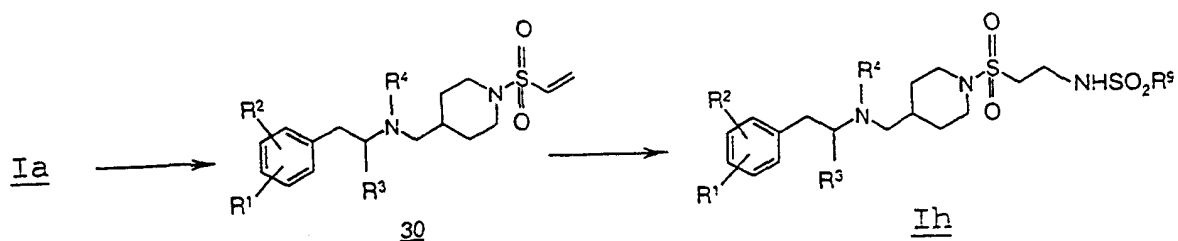
化合物 29 与伯胺或仲胺反应得式 Ig 化合物。此反应在碱如二异丙基乙胺存在下进行。合适的反应溶剂包括非质子传递溶剂如四氢呋喃、二氯甲烷等。

任选地，由化合物 29 与氨基酸反应可制得式 Ig' 化合物。反应是在烷基甲硅烷基氯化物存在下于回流温度进行。合适的反应溶剂包括非质子极性溶剂如乙腈，四氢呋喃等。

实施例 8 给出了利用流程 J 所述反应条件制备式 Ig 或式 Ig' 化合物的典型方法。

### 流程 K

流程 K 阐述了制备式 I 化合物（其中  $R^5$  为  $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ ，且  $R^6$  为氢）的另一方法。这一化合物称作式 Ih 化合物。



在合适溶剂如二氯甲烷或二氯乙烷中，式 Ia 化合物与磺化剂如 2-氯乙基磺酰氯反应制得乙烯基磺酰胺化合物 30。

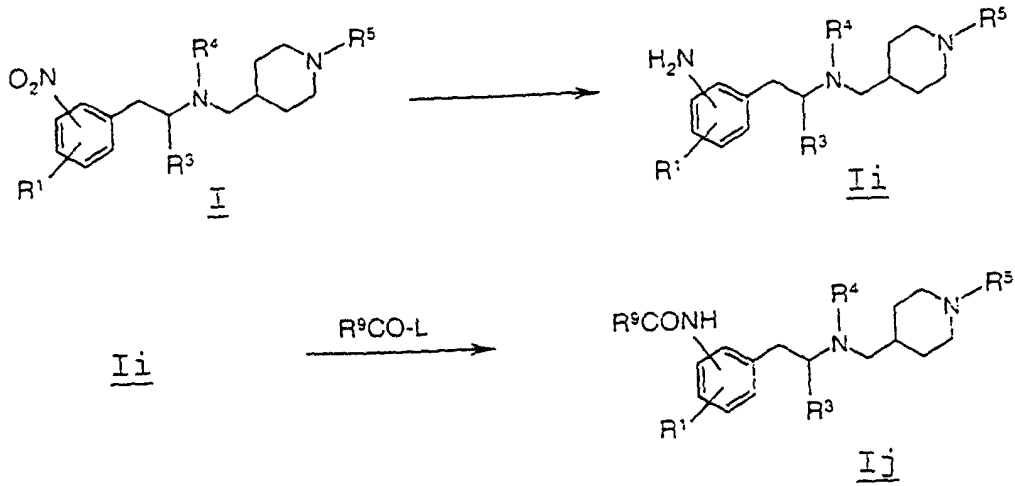
接着在强碱如氢氧化钠存在下化合物 30 与磺酰胺  $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{R}^9$  反应得式 Ih 化合物。合适的反应溶剂包括非质子极性溶剂，如四氢呋喃或二甲基甲酰胺。

实施例 9 给出了利用流程 K 所述反应条件制备式 Ih 化合物的典型方法。

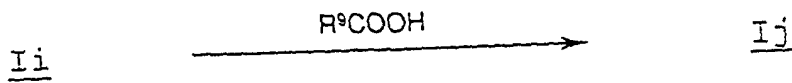
### 流程 L

流程 L 描述了制备式 I 化合物 (其中  $R^2$  为  $-NR^6COR^9$ , 且  $R^6$  为氢) 的另一方法。这一化合物称作式 Ij 化合物。

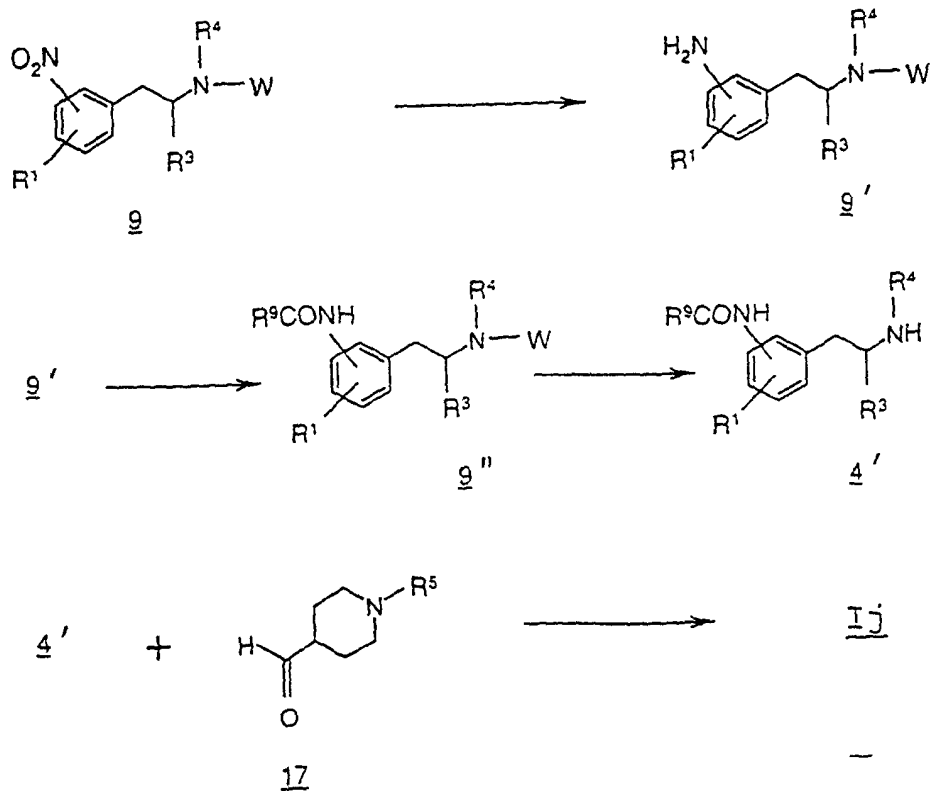
路线 (a)



路线 (b)



路线 (c)



一般来讲, 式 Ii 或式 9' 的苯胺化合物都可以应用流程 A 所述的反应条件通过还原硝基为氨基制得。

在路线 (a) 中, 利用流程 E 中所述反应条件, 使式 Ii 苯胺与酰化剂  $R^9C(O)L$  反应可制得式 Ij 化合物, 其中 L 为离去基团, 特别是氯。

另一方面, 在路线 (b) 中, 式 Ij 化合物可在偶联剂存在下偶联式 Ii 化合物与羧酸衍生物  $R^9COOH$  制得, 其中的偶联剂如 N, N'-羰基-二咪唑 (CDI), 二环己基-碳二亚胺 (DCC) 或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)。所述反应在添加剂如 1-羟基苯并三唑水合物存在下进行。合适的反应溶剂包括非质子有机溶剂, 如四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺等。

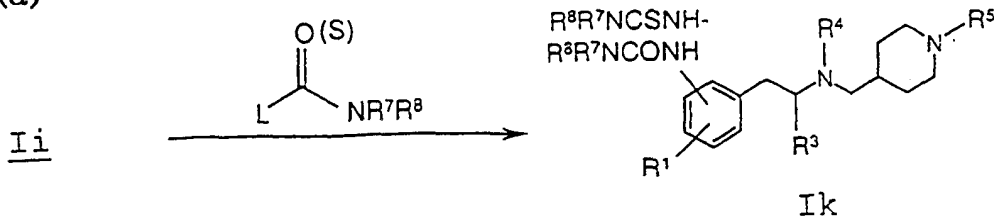
另一方面, 在路线 (c) 中, 利用流程 A、路线 (b) 所述反应条件, 从化合物 9'' 中除去手性辅助基团 W 得式 4' 化合物。然后利用流程 C、路线 (b) 中所述的还原胺化条件, 由胺 4' 与哌啶-4-甲醛 17 反应制得式 Ij 化合物。

实施例 10 给出了利用实施例 L 所述反应条件制备式 Ij 化合物的典型方法。

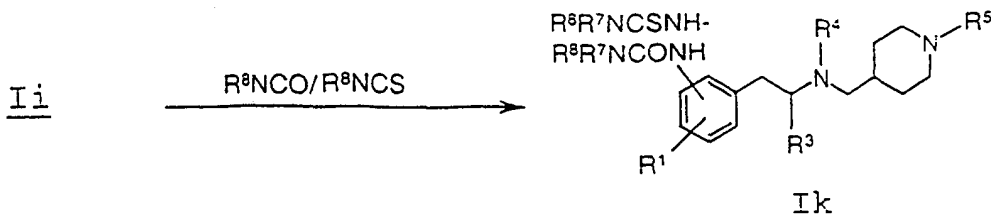
### 流程 M

流程 M 介绍了制备式 I 化合物 (其中  $R^2$  为  $-NR^6CONR^7R^8$  或  $-NR^6CSNR^7R^8$ , 且  $R^6$  为氢) 的另一方法。这一化合物称作式 Ik 化合物。

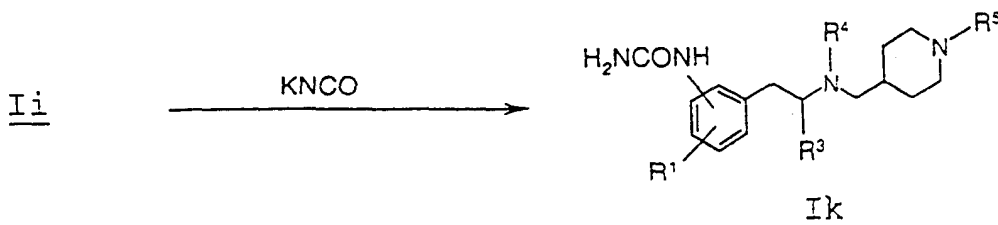
#### 路线 (a)



#### 路线 (b)



路线(c)



在路线(a)中, 利用流程 F、路线(b)所述反应条件, 式 Ii 苯胺化合物与氨基甲酰基/硫代氨基甲酰基卤化物反应制得式 Ik 化合物。

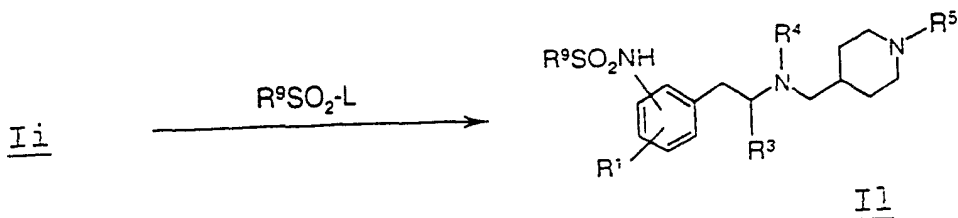
另一方面, 在路线(b)中, 利用流程 F、路线(c)中所述的反应条件, 由式 Ii 苯胺与异氰酸酯/异硫氰酸酯反应制得式 Ik 化合物。

另一方面, 在路线(c)中, 利用流程 F、路线(d)中所述的反应条件, 由式 Ii 化合物与氰酸盐/硫氰酸盐(如氰酸钾/硫氰酸钾)的水溶液反应制得式 Ik 化合物。

实施例 11 给出了利用流程 M 所述反应条件制备式 Ik 化合物的典型方法。

### 流程 N

流程 N 描述了制备式 I 化合物(其中  $R^2$  为  $-NR^6SO_2R^9$ , 且  $R^6$  为氢)的另一方法。这一化合物称作式 I1 化合物。



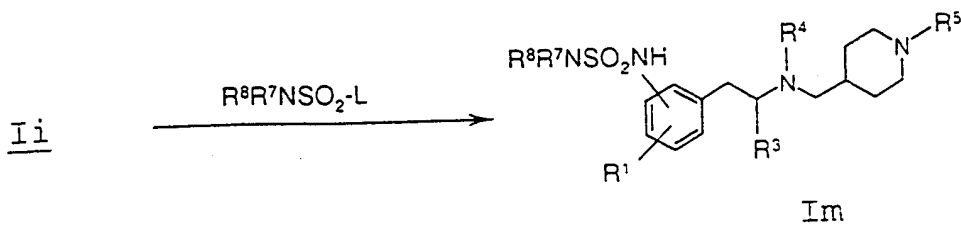
应用反应流程 I、路线(c)所述反应条件, 通过式 Ii 化合物与磺酰化剂  $R^9SO_2L$ (其中 L 为离去基团, 特别是氯)反应, 可制得式 I1 化合物。

实施例 12 给出了利用流程 N 所述反应条件制备式 I1 化合物的典

型方法。

### 流程 O

流程 O 描述了制备其中  $R^2$  为  $-NR^6SO_2NR^7R^8$  且  $R^6$  为氢的式 I 化合物的方法。这一化合物称作式 Im 化合物。

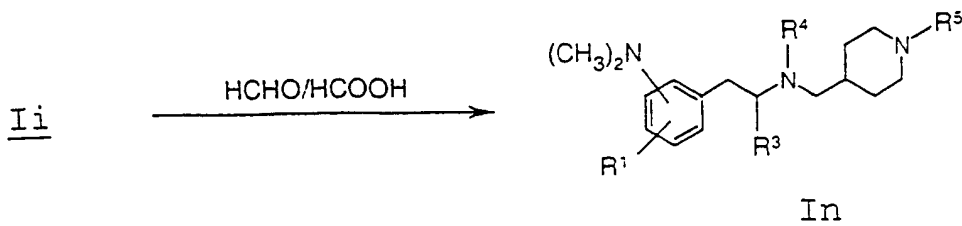


应用流程 J 中所述的反应条件，使式 Ii 苯胺化合物与磺酰化剂  $R^8R^7NSO_2L$  反应，其中 L 为离去基团，特别是氯，可以制得式 Im 化合物。

实施例 13 给出了利用流程 O 所述反应条件制备式 Im 化合物的典型方法。

### 流程 P

流程 P 阐述了制备其中  $R^2$  为  $-NR^7R^8$  且  $R^7$  和  $R^8$  各自为甲基的式 I 化合物的方法。这一化合物称作式 In 化合物：



在还原甲基化条件下，例如，在 Eschweiler-Clarke 条件下，使式 Ii 苯胺化合物与甲酸和甲醛反应，可以制得式 In 化合物。反应在大约 50 - 120°C 下进行。

实施例 14 给出了利用流程 P 所述反应条件制备式 In 化合物的典型方法。

## 一般效用

毒蕈碱受体在中枢神经系统和受副交感神经系统支配的外周组织中介导乙酰胆碱的细胞作用 (Caufield, M.P. 药理学与治疗学 (Pharmacol. Ther.) 1993, 58, 319-379)。毒蕈碱受体在调节下段泌尿生殖道、胃肠道和呼吸道中平滑肌机能方面起着重要作用 (Eglen R.M. 等, 药理学评论 (Pharmacol. Rev. 1996, 48, 531-565)。因此, 毒蕈碱受体拮抗剂 (如本发明所述的这些) 可用于治疗通过阻断毒蕈碱受体可以改善的病症。这些病症包括与胃肠道、泌尿生殖道和呼吸道平滑肌的活动性和/或紧张性变化有关的疾病和障碍。

本发明化合物可治疗的胃肠道病症具体包括过敏性大肠综合症, 憩室病, 弛缓不能, 胃肠运动过强症, 和腹泻; 本发明化合物可治疗的泌尿生殖道病症具体包括活动过度性膀胱 (及其症状如尿急、尿频和尿失禁) 和压迫性尿失禁; 本发明化合物可治疗的呼吸道病具体包括肺慢性阻塞性疾病, 哮喘和肺纤维化。

另外, 由于心脏中的毒蕈碱受体在调节窦性节律方面起着重要作用, 因而预期本发明化合物可用于治疗包括窦性心动过缓在内的各种心动过缓症。而且由于毒蕈碱受体在介导中枢神经系统突触传递方面有着重要作用, 因而同样可预期本发明化合物可用于治疗包括帕金森氏病、老年性痴呆病和晕动病在内的中枢神经障碍。最后, 本发明化合物还可在麻醉学方面使用 (例如用作前驱麻醉药) 或在眼科学中用于产生瞳孔放大和睫状肌麻痹。

## 试验

本发明化合物为毒蕈碱受体拮抗剂。受试化合物的毒蕈碱受体亲和性可通过体外受体结合试验测定, 其中使用表达重组人毒蕈碱受体 ( $m_1$ - $m_5$ ) 的中国仓鼠卵巢细胞制得的细胞膜制品, 详细内容见实施例 16 所述。

通过在麻醉大鼠中测定受试化合物对毒蕈碱受体介导的膀胱收缩和唾液分泌的抑制活性, 用体内试验确定它们的毒蕈碱拮抗特性, 详细内容参见实施例 17。



通过在麻醉狗中测定受试化合物对毒蕈碱受体介导的膀胱收缩和唾液分泌的抑制活性，由体内试验确定它们的毒蕈碱拮抗特性，详细内容参见实施例 18。

### 给药与药物组合物

本发明包括药物组合物，其中包括本发明化合物或其可药用盐或衍生物以及一种或多种可药用载体，以及任选的其它治疗和/或预防组分。

一般来说，本发明化合物能够采用具有类似效用药剂的任何可接受的给药方式以治疗有效量形式施用。合适的剂量为每天 1-500mg，优选每天 1-100mg，最优选每天 1-30mg，这取决于多种因素，如受治疗疾病的严重程度、受治疗者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力、给药途径和剂型、给药所涉及的适应征、以及相关医师的偏爱和职业经验。对于特定疾病，治疗这类疾病的专业普通人员无需进行过度试验，而只需根据其专业知识和本申请的公开内容就能够确定本发明化合物的治疗有效量。

本发明化合物通常以药物制剂形式施用，这些制剂包括适于口服（包括经颊和舌下给药）、直肠、鼻内、局部、肺部、阴道或非肠道（包括肌内、动脉内、鞘内、皮下和静脉内）途径给药的形式，或为适合于吸入或吹入法给药的适当形式。优选的给药方式为采用可根据疾病痛苦程度进行调节的常规日剂量口服形式。

本发明化合物与常规辅助剂、载体、或稀释剂一起可配制成药物组合物和单位剂型。药物组合物和单位剂型可包括常规比例量的常规组分，其中存在或不存在其它活性化合物或成分，而且单位剂型可包含与预期使用的日剂量范围成适当比例的任何合适的有效量活性成分。药物组合物可以为口服使用的固体剂型（例如片剂或填充胶囊）、半固体剂型、粉剂、持续释放制剂、或液剂如溶液、悬浮液、乳液、酞剂，或为直肠或阴道内给药用的栓剂形式，或为非肠道用的无菌注射液形式。因此每片含 1 毫克活性成分或者更广泛地含有 0.01-100 毫克的制剂是合适的代表性单位剂型。

本发明化合物可配制成各种口服剂型。本发明药物组合物及剂型可包含本发明化合物或其可药用盐作为活性组分。可药用载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂，和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种也可用作稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料的物质。就粉剂而言，载体为能与细碎活性组分混合的细碎固体。而对于片剂，活性组分以适当比例与具有必需结合容量的载体混合，并压制所需形状和大小。粉剂和片剂优选含有 1- 大约 70% 活性化合物。适宜载体为碳酸镁，硬脂酸镁，滑石，蔗糖，乳糖，果胶，糊精，淀粉，明胶，西黄蓍胶，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，低熔点蜡，可可脂等。术语“制剂”包括活性化合物与作为载体的包封材料形成的制剂，这样提供了活性成分以及有或无载体一起被载体包封亦即载体与活性成分结合的胶囊。类似地，还包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂及锭剂为适合口服给药的固体剂型。

适合口服给药的其它形式包括液体形式制剂，这包括乳液、糖浆、酏剂、水溶液、水悬液，或临用前可以转化为液体形式制剂的固体形式。乳液可以在丙二醇水溶液中以溶液形式制得，或者可包含乳化剂如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯，或阿拉伯胶。水溶液可通过在水中溶解活性成分并加入适宜的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂而制得。通过在含有粘性物质如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及其它公知悬浮剂的水中分散细碎活性组分，可以制得水悬浮液。固体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液，并且除活性组分外还可以含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

本发明化合物可以配制成非肠道给药形式（例如注射给药，如快速浓注或连续输注），并且可以以置于加有防腐剂的安瓿、预填充注射器、小体积量输注物或多剂量容器中的单位剂量形式存在。所述组合物可以呈诸如悬浮液、溶液、或处于油性或水性赋形剂中的乳液（例

如含水聚乙二醇乳液)之类形式。油性或非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄榄油)、和可注射有机酯(如油酸乙酯),并且可以包含配制剂如防腐剂、湿润剂、乳化剂或悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。另一方面,活性成分可以为通过无菌分离无菌固体或冻干溶液所得的粉末形式,它们在使用前用适当赋形剂如无菌无热源水再配制。

对于表皮的局部给药,本发明化合物可配制成软膏剂、霜剂或洗剂形式,或者配制为透皮贴剂。例如,软膏剂和霜剂可以用水性或油性基质配制,并加入适当增稠剂和/或胶凝剂。洗剂可以由水性或油性基质配制而成,并且通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。适合口腔局部给药用制剂包括锭剂(其包括处于调味基质通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶中的活性成分);包括处于惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分的软锭剂;和包括处于适当液体载体内的活性成分的漱口液。

本发明化合物可以配制成栓剂形式施用。首先融化低熔点蜡(如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物),并通过例如搅拌均匀分散活性成分于其中。然后将这种均匀的熔融混合物加入常规大小的模型内,冷却固化。

本发明化合物可以配制成阴道给药制剂。例如包含活性成分和本领域已知的适当载体的阴道栓、阴道塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂。

本发明化合物可以配制成鼻内给药制剂,利用常规工具,如滴管、吸管或喷雾器可以将溶液或悬浮液直接施予鼻腔。制剂可以以单剂量或多剂量形式给用。在使用滴管或吸管的后一种情形下,可以由患者给用适当预定体积量溶液或悬浮液来实现这一目的。在喷雾给药情形下,可以利用例如计量雾化喷射泵来达到这一目的。

本发明化合物可配制成气雾剂给药形式,特别是给药于呼吸道,并且这种给药包括鼻内给药。化合物通常具有较小粒度,例如5微米或更低数量级。这种粒度可用本领域已知方式(例如微粉化)获得。

活性组分由装有适当推进剂的加压容器提供，所述推进剂如氯氟碳(CFC)，例如二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷，或二氯四氟乙烷，二氧化碳或其它适宜气体。气雾剂还可以适当地含有表面活性剂如卵磷脂。药物剂量可由计量阀控制。另一方面，活性成分也可以以干粉形式提供，例如化合物在适当粉末基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)中的粉末混合物。粉末载体将在鼻腔内形成凝胶。粉末组合物可以在例如明胶胶囊或明胶药筒或泡罩容器(blister pack)中的单位剂量形式存在，在后一种情形下，粉末可利用吸入器给用。

需要时，制剂还可以用适合持续或控制释放给药活性成分的肠溶包衣加以配制。

药剂优选为单位剂型。在这种形式中，制剂可细分为含适当量活性成分的单位剂量。单位剂型可以为包装制剂，该包装物含有个别量制剂，如压制片剂、胶囊、和处于小瓶或安瓿内的粉剂。还有，单位剂型可以是胶囊、片剂、偏囊剂、或锭剂本身，或者可以为适当数量任一种这些制剂的包装形式。

由 E. W. Martin 编辑, Mack 出版公司 (Easton, Pennsylvania) 1995 年出版的《Remington: 药物科学与实践》(Remington: The Science and Practice of Pharmacy) (第 19 版) 中介绍了其它适宜的药物载体及其制剂。实施例 15 中描述了含本发明化合物的代表性药物制剂。

## 实施例

为了使本领域技术人员更清楚地理解和实施本发明，本发明给出了下列制备例和实施例。但它们不得认作是对本发明范围的限制，而只是用来说明举例。

### 制备例 1

如流程 A 所述制备式 7 化合物

A. 5-(2-甲基烯丙基)-2,3-二氢苯并咪喃

搅拌下, 在 45 分钟内, 将 5- 溴 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 (50 g, 0.251 mol) 和 1, 2 - 二溴乙烷 (2.2 ml) 在四氢呋喃 (250 ml) 中的溶液逐滴加到镁屑 (7.5g, 0.31 克原子) 的四氢呋喃 (50 ml) 悬浮液内。加料期间, 保持反应温度为 30℃。在冰浴中冷却所得溶液, 并一次性加入 3 - 溴 - 2 - 甲基丙烯。搅拌过夜后, 用 2% 冷盐酸终止反应, 混合物用乙醚提取。蒸发溶剂后得到 5 - (2 - 甲基烯丙基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃油状物 (43.4 g, 99%)。M<sup>+</sup> 174。

B. 1 - (2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基) 丙 - 2 - 酮

在干冰/丙酮浴中冷却 5 - (2 - 甲基烯丙基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 (58g, 0.333 mol) 和吡啶 (27 ml) 在二氯甲烷 (450 ml) 和甲醇 (150 ml) 中的溶液, 并通入臭氧气流 1.0 小时。加入硫脲 (18 g, 0.24 mol), 温热混合物至室温。过滤所形成的沉淀物, 蒸发母液得到一油状物, 进而减压蒸馏, 得到 1 - (2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基) 丙 - 2 - 酮 (32 g, 54%), bp. 110℃ (120 mT)。

制备例 2

如流程 A 所述制备式 4 化合物

式 4 化合物用下述文献所述方法制备: Nichols 等, 医学化学杂志 1973, 16, 480-483; 医学化学杂志 1986, 29, 2009-2015; 和 医学化学杂志 1991, 34, 1662-1668。

A. (S,S)-N-[2 - (2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基) - 1 - 甲基乙基] - 1 - 苯基乙基氨基盐酸盐

搅拌下, 在 1 - (2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基) 丙 - 2 - 酮 (32 g, 0.18 mol) 的苯 (300 ml) 溶液内加入 (S)-(-) - 1 - 苯基乙胺 (17.5 ml, 0.136 mol), 回流 4 小时, 同时分出水。蒸发溶液至油状物, 将如此获得的胺溶于乙醇 (300 ml)。加入活化的阮内镍催化剂 (6 g), 在 50 psi 下氢化混合物 24 小时。滤除催化剂, 所得溶液用 1.0M 氯化氢乙醚溶

液酸化。滤出所形成的盐，干燥后得到(S, S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-1-苯基乙胺盐酸盐(26 g), m. p. 151°C。

B. (S, S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-苯基乙基)胺

向(S, S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-1-苯基乙胺盐酸盐(26g, 0.08 mol)在二氯甲烷(300 ml)和三乙胺(11.5 ml)中的悬浮液内加入三乙酰氧基硼氢化钠(26 g, 0.123 mol)。搅拌5分钟后，加入乙醛(4.8 ml, 0.086 mol)，再搅拌混合物2小时。加入5%碳酸钠水溶液(400 ml)，并用二氯甲烷提取此混合物。蒸发溶剂后得到(S, S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-苯基乙基)胺油状物(23g, 91%),  $M^+$  309。

C. (S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙胺

将(S, S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-苯基乙基)胺(23g, 0.074 mol)和甲酸铵(30 g, 0.48 mol)以及10%钨-碳(3.7 g)在乙醇(300 ml)中的混合物加热回流2小时。过滤混合物，蒸发溶剂后得一残留物，将其在5%氢氧化钠和乙醚之间分配。蒸发有机相得到(S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙胺油状物(14 g, 92%),  $M^+$  205。

### 制备例 3

如流程A所述，制备式4化合物的另一方法

A. [2-(1-甲基-2-(3-硝基苯基)乙基]乙胺盐酸盐

在二氯甲烷(50 ml)中混合1-(3-硝基苯基)丙-2-酮(1.44g,

8 mmol)、乙胺盐酸盐(0.42g, 8 mmol)及三乙胺(1.1 ml, 11 mmol)。所得混合物在氮气气氛中室温搅拌 30 分钟。然后一次性加入 2.5g (11.7 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠。在氮气气氛下继续搅拌混合物 18 小时后再加入 0.4 克乙胺盐酸盐。然后进一步搅拌 18 小时, 接着用乙醚稀释此混合物, 10% 氢氧化钠溶液(50 ml)洗涤, 无水硫酸镁干燥并真空除去溶剂, 得到一油状物。将此油状物溶于甲醇, 用 1M 氢氯酸乙醚溶液酸化, 进一步加乙醚沉淀出盐。滤出所产生的固体, 风干后得到[2-(1-甲基-2-(3-硝基苯基)乙基)乙胺盐酸盐(1.4g, 85%), m. p. 173-175°C, M<sup>+</sup>H 208.

#### B. [2-(4-溴苯基)-1-甲基乙基]乙胺盐酸盐

将 1-(4-溴苯基)丙-2-酮(5 g, 23.5 mmol)、乙胺盐酸盐(19 g, 0.23 mol)和氰基硼氢化钠(2.22 g, 0.035 mol)在甲醇(100 ml)中的混合物于 22°C 搅拌 16 小时。然后减压浓缩, 并将残留物在 1.0N 氢氧化钠(25 ml)和乙醚(60 ml)之间分配。干燥(无水硫酸镁)并减压浓缩有机相。将油状碱转化为盐酸盐并用乙醇/乙醚重结晶, 得到[2-(4-溴苯基)-1-甲基乙基]乙胺盐酸盐(3.8g, 58%), m. p. 175-176°C.

C. 类似地, 用其它酮替代 1-(4-溴苯基)丙-2-酮或 1-(3-硝基苯基)丙-2-酮和任选地用其它胺替代乙胺, 并按照上面制备例 3B 所述方法, 制得下列式 4 化合物:

[2-(2-氟苯基)-1-甲基乙基]乙胺盐酸盐, m. p. 146°C;

(S)-[2-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]丙胺盐酸盐, m. p. 184-185°C;

(R)-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]丙胺盐酸盐, m. p. 180-181°C;

[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]丙胺盐酸盐, m. p. 151 - 152°C.

#### 制备例 4

如流程 B 所述制备式 13 化合物

##### A. 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸

向哌啶-4-羧酸(10g, 0.08 mol)在 3N 氢氧化钠(52 ml)、水(48 ml)和二噁烷(100 ml)中的溶液内加入二碳酸二叔丁酯(18.6g, 0.085 mol)和氧化镁(3.4g, 0.084 mol)。混合物在室温下搅拌 16 小时。过滤混合物, 滤液用硫酸氢钠酸化, 继而用二氯甲烷提取。有机层用硫酸镁干燥, 减压浓缩后得到白色固体 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(17.7g, 99%)。

##### B. 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-(N-甲氧基-N-甲基)-甲酰胺

在 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(17.7g, 0.08 mol)的二氯甲烷(200 ml)溶液内加入 N, O-二甲基羟胺盐酸盐(9.2g, 0.094 mol)、二异丙基乙胺(12.17g, 0.094 mol)、二环己基碳二亚胺(16.2 g, 0.079 mol)和二甲氨基吡啶(4.8g, 0.048 mol)。混合物在室温下搅拌 16 小时。滤除不溶物, 减压浓缩滤液, 所余残留物通过硅胶快速色谱纯化, 使用 40% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-(N-甲氧基-N-甲基)-甲酰胺油状物(17.51g, 82%),  $M^+H$  273。

##### C. 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲醛

0℃下, 将氢化铝锂(2.5g, 0.066 mol)分批加到 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-(N-甲氧基-N-甲基)-甲酰胺(7.0g, 0.026 mol)的无水四氢呋喃(50 ml)冷溶液内。搅拌反应混合物 30 分钟, 然后依次加入乙醚(100 ml)和 20% 柠檬酸(100 ml)。继续搅拌 30 分钟。分离有机层, 水层用乙醚提取。合并有机提取液, 并用饱和碳酸氢钠溶液、水、10% 柠檬酸及水洗滌; 硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲醛油状物(5.02 克, 92%),  $M^+H=213$ 。



### 制备例 5

如流程 B 所述制备式 17 化合物

#### A. 1-甲磺酰基哌啶-4-羧酸乙酯

0℃下，将甲磺酰氯(28 ml, 0.36 mol)的二氯甲烷(50 ml)溶液逐滴加到哌啶-4-羧酸乙酯(50g, 0.32 mol)和三乙胺(53 ml, 0.38 mol)在二氯甲烷(350 ml)中的溶液内。反应混合物于 0-5℃搅拌 3 小时。所得溶液用 2 x 100 ml 水洗涤，干燥(无水硫酸镁)和减压浓缩。固体残渣用 100ml 乙醚研制，过滤收集并干燥，得到 1-甲磺酰基哌啶-4-羧酸乙酯(68g, 90%)，m. p. 91-92℃。

#### B. 1-甲磺酰基哌啶-4-甲醇

在大约+5℃下，将 1.0M 氯化铝锂的四氢呋喃溶液(200 ml, 0.2 mol)逐滴加到 1-甲磺酰基哌啶-4-羧酸乙酯(68g, 0.29 mol)的四氢呋喃(500 ml)溶液内。反应混合物于 5-10℃搅拌 15 分钟。逐滴加入 10ml 水，然后过滤混合物。减压浓缩滤液，进而用 50% 乙醚-己烷(100 ml)研制。收集所形成的白色固体，干燥后得到 1-甲磺酰基哌啶-4-甲醇(46g, 82%)，m. p. 96-97℃。

#### C. 1-甲磺酰基哌啶基-4-甲醛

-60℃下，将二甲亚砜(39ml, 0.55 mol)的二氯甲烷(300 ml)溶液缓慢滴加到草酰氯(22.7 ml, 0.264 mol)的二氯甲烷(700 ml)溶液内。10 分钟后，缓慢加入 1-甲磺酰基哌啶-4-甲醇(46g, 0.238 mol)的二氯甲烷(500ml)溶液。在-60℃保持 30 分钟，加入三乙胺(167 ml)。减压浓缩所得混合物，残留物分配到乙酸乙酯(1.2 L)和水(200 ml)之内。干燥(无水硫酸镁)并减压浓缩有机相。残留物用乙酸乙酯/己烷重结晶，得到 1-甲磺酰基哌啶-4-甲醛(34 g)，m. p. 97℃。

D. 类似地，按照上面实施例 5A 所述方法，用其它酰氯替换甲磺酰氯，

制得下列式 17 化合物:

- 1- (吗啉-4-羰基)哌啶-4-甲醛, m. p. 78-79°C; 和  
1- (环己烷羰基)哌啶-4-甲醛, M<sup>+</sup> 223.

### 实施例 1

如流程 C 所述制备式 Ia 化合物

路线 (a)

#### 1A. N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺二盐酸盐半水合物

向 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]乙胺盐酸盐 (2.0g, 8.71 mmol) 和碳酸钠 (3.2 g, 30 mmol) 在甲苯 (75 ml) 和水 (50 ml) 中的混合物内逐滴加入 1-苄氧基羰基哌啶-4-碳酰氯 (2.67g, 9.5 mmol) 的甲苯 (25 ml) 溶液。22°C 搅拌反应混合物 16 小时。然后用乙酸乙酯 (100 ml) 稀释此混合物, 干燥 (无水硫酸镁) 并减压浓缩有机相。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 使用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱。得到油状 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(苄氧基羰基)哌啶-4-基羰基]胺 (3.5g, 95%); M<sup>+</sup>H 439.

在 50 p. s. i. 下, 于 22°C 氢化 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(苄氧基羰基)-哌啶-4-基羰基]胺 (3.5g, 8.3 mmol) 和 10% 钨-碳 (0.7g) 在乙醇 (40 ml) 中的混合物 2.5 小时。滤除催化剂, 减压浓缩滤液得到浆状 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基羰基)胺 (2.11g, 84%), M<sup>+</sup>H 305.

加热回流氢化铝锂 (30 mmol) 的四氢呋喃 (120 ml) 溶液。逐滴加入 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基羰基)胺 (7.8g, 25.6 mmol) 的四氢呋喃 (40 ml) 溶液。30 分钟后, 于 22°C 加入过量水。过滤混合物, 减压浓缩滤液后得到 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺, 进而以盐酸盐形式从乙腈中分离得到上述化合物 (7.0g, 75%), m. p.

144 - 146°C, M<sup>+</sup>H 405.

1B. 类似地, 按照上面实施例 1A 所述方法, 用 (*S*)-N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]乙胺盐酸盐替代 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]乙胺盐酸盐, 制得 (*S*)-N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺, M<sup>+</sup>H 291.

路线 (b)

1C. (*S*)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)-胺

向 (*S*)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙胺 (2.38 g, 11.6 mmol) 和 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲醛 (2.47g, 11.6 mmol) 在二氯甲烷 (20 ml) 中的溶液内加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.67g, 17.4 mmol)。室温反应混合物 16 小时。减压除去溶剂, 将残留物分配到二氯甲烷与碳酸氢钠饱和溶液之间。有机层用水洗涤, 碳酸钾干燥和减压浓缩, 所余残留物通过硅胶快速色谱纯化, 使用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱。合并适当级分, 浓缩后得到油状 (*S*)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基甲基]-胺 (3.78g, 82%), M<sup>+</sup>H 403.

向 (*S*)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基甲基]-胺 (3.78g, 9.4 mmol) 中加入 20% 三氟乙酸的二氯甲烷溶液 (50 ml)。室温搅拌所得溶液 4 小时, 然后减压浓缩, 并将残留物在二氯甲烷和 1N 氢氧化钠之间分配。水洗有机层, 碳酸钾干燥, 浓缩后得到油状 (*S*)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺 (2.52g, 85%), M<sup>+</sup>H 303.

## 实施例 2

如流程 D 所述制备式 Ia 化合物的另一方法

2A. N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基甲基]-胺

将氰基硼氢化钠(1.07g, 17 mmol)、4-氨基甲基-1-(叔丁氧羰基)哌啶(3.0g, 14.3 mmol)和1-(4-甲氧基苯基)丙-2-酮(2.35g, 14.31 mmol)在甲醇(50 ml)中的溶液于 22℃ 搅拌 17 小时。减压浓缩此混合物, 将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。干燥(无水硫酸镁)有机相, 减压浓缩后得到油状 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基甲基]-胺(4.28g, 82%); 盐酸盐, m. p. 198-199℃ (甲醇/乙醚), M<sup>+</sup>H 391.

将 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基甲基]胺(0.87g, 2.4 mmol)、丙醛(0.2 ml, 2.5 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.763g, 3.6 mmol)在 1, 2-二氯乙烷(25 ml)中的混合物于 22℃ 搅拌 16 小时。减压浓缩此混合物, 并将残留物分配到 100ml 乙醚和 25ml 10%碳酸钠水溶液内。干燥(无水硫酸镁)并浓缩有机相, 进而通过 230-400 目硅胶快速色谱纯化, 使用 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱。减压浓缩含产物级分, 得到 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基甲基]-胺浆状物(0.93 g, 95%), M<sup>+</sup>H 405.

2B. 类似地, 按照上面实施例 2A 所述方法, 用乙醛替换丙醛, 制得 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基甲基]胺。

### 实施例 3

如流程 E 所述制备式 Ib 化合物

路线 (a)

3A. N-[2-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合物

搅拌 N-[2-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]乙胺(0.5g, 2.76

mmol)、1-(环己烷羧基)哌啶-4-甲醛(0.616g, 2.76 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.88g, 4.15 mmol)在1,2-二氯乙烷(20 ml)中的混合物16小时。减压浓缩所得溶液,将残留物分配在1.0N氢氧化钠(20 ml)和乙酸乙酯(50 ml)之间。干燥(无水硫酸镁)并减压浓缩有机相。产物以二苯甲酰基-L-酒石酸盐形式自乙醚中获得,即得到N-[2-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羧基)哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合物(1.9g, 92%), m. p. 121-123°C。

3B. 类似地,按照上面实施例3A所述方法,用其它式4化合物替代N-[2-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]乙胺,并任选地用其它式23化合物替代1-(环己烷羧基)哌啶-4-甲醛,制得下列式Ib化合物:

N-[2-(3-苯氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羧基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 463;

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-丁基-[1-(环己烷羧基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 429;

N-[2-(3,4-二氯苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羧基)哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合物, M<sup>+</sup>H 439;

N-[2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羧基)哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合物, M<sup>+</sup>H 405;

N-[2-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羧基)哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合物, M<sup>+</sup>H 439;

N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羧基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 429;

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羧基)哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合

物, M<sup>+</sup>H 404;

N- {2- [4- (2, 2, 2- 三氟乙氧基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (环己烷羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺二苯甲酰基 - L- 酒石酸盐半水合物, M<sup>+</sup>H 483;

N- {2- [4- (2, 2, 2- 三氟乙氧基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 乙基 - [1- (环己烷羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺二苯甲酰基 - L- 酒石酸盐半水合物, M<sup>+</sup>H 483;

N- [2- (4- 苯氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (环己烷羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺二苯甲酰基 - L- 酒石酸盐半水合物, M<sup>+</sup>H 463;

N- [2- (2, 3- 二氢苯并[1, 4]二噁英 - 6- 基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (吗啉 - 4- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 432;

N- [2- (3- 三氟甲基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (吗啉 - 4- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 442;

N- [2- (3- 氯苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (吗啉 - 4- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 408;

N- [2- (3- 氯苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 环丙基甲基 - [1- (吗啉 - 4- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 434;

N- [2- (3- 硝基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 丙基 - [1- (吗啉 - 4- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 419;

N- [2- (3- 氨基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 丙基 - [1- (吗啉 - 4- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺二盐酸盐, M<sup>+</sup>H 403;

N- [2- (3- 三氟甲基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 丙基 - [1- (吗啉 - 4- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 456;

N- [2- (2, 3- 二氢苯并呋喃 - 6- 基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (吗啉 - 4- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 416;

N- [2- (2, 3- 二氢苯并呋喃 - 6- 基) - 1- 甲基乙基] - N- 丙基 - [1- (吗啉 - 4- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 430;

N-[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羧基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 416;

(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羧基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐,  $[\alpha]_D^{25} +15^\circ$  (c 1.0 CHCl<sub>3</sub>), M<sup>+</sup>H 416;

N-[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羧基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 429;

N-[2-(3-氧代-4H-苯并[1,4]二噁嗪-6-基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羧基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 459;

N-[2-(4-硝基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羧基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 433;

(S)-N-[2-(3-硝基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羧基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 419;

N-[2-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并咪唑-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羧基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, m. p. 203-204°C; 和

(S)-N-[2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羧基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 444.

#### 路线 (b)

3C. N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羧基)哌啶-4-基甲基]胺 二-对-甲苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物

减压浓缩 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(叔丁氧羧基)-哌啶-4-基甲基]胺 (0.28g, 0.72 mmol) 的三氟乙酸 (5 ml) 溶液。残留物与 10% 碳酸钠水溶液 (15 ml)、甲苯 (10 ml) 以及环己烷碳酰氯 (0.134 ml, 1.0 mmol) 混合。混合物在 22°C 反应 15

小时后用乙酸乙酯(25 ml)提取。干燥(无水硫酸镁)并减压浓缩有机相。以二-对-甲苯甲酰基-L-酒石酸盐形式分离产物,得到 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羰基)哌啶-4-基甲基]胺二-对-甲苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物(0.29g, 51%), m. p. 119-120°C, M<sup>+</sup>H 401.

3D. (S)-N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐

向(S)-N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺(1.54g, 5.3 mmol)和碳酸钠(1.6g, 15 mmol)在甲苯(50 ml)和水(30 ml)中的混合物内加入环己烷碳酰氯(0.74 ml, 5.5 mmol)。16 小时后,用乙酸乙酯(100 ml)提取反应混合物,干燥(无水硫酸镁)并减压浓缩有机相。以盐酸盐形式从乙酸乙酯/乙醚中分离产物,得到(S)-N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐(1.25g, 54%), m. p. 159-160°C.

3E. 类似地,按照上面实施例 3D 所述方法,用其它式 Ia 化合物替代(S)-N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺,并任选地用其它碳酰氯替代环己烷碳酰氯,制得下列式 Ib 化合物:

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-异丁酰基哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物, m. p. 119-120°C (乙醚);

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环戊烷羰基)哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合物, m. p. 121-123°C (乙醚);

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(四氢吡喃-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐



半水合物, m. p. 116-118°C (乙醚);

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-乙酰基哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合物, m. p. 114-115°C (乙醚);

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二苯甲基羰基)哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物, M<sup>H</sup> 485;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(环己烷羰基)哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物, M<sup>H</sup> 439;

N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(四氢吡喃-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 431;

N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(四氢吡喃-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物, M<sup>H</sup> 431;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(四氢吡喃-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 441;

N-[2-(3-氟苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(四氢吡喃-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 407;

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-环丙基甲基-[1-(四氢吡喃-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 442;

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-环丙基甲基-[1-(四氢吡喃-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 442;

N-[2-(4-硝基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 420;

N-[2-(4-硝基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(哌啶

- 4- 羧基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺二盐酸盐, M<sup>+</sup>H 431;

N- [2- (4- 硝基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 丙基 - [1- (1- 三氟乙酰基吡啶 - 4- 羧基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺二盐酸盐, M<sup>+</sup>H 527;

N- [2- (2, 3- 二氢苯并呋喃 - 5- 基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (2- 羟基 - 1- 苯基羧基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 451;

N- {2- [3- (4- 叔丁基苯基羧基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (4- 甲磺酰基苯基羧基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 632;

N- {2- [3- (4- 叔丁基苯基羧基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (呋喃 - 2- 羧基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 544;

N- {2- [3- (4- 叔丁基苯基羧基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (乙氧基二羧基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 550;

N- {2- [3- (4- 叔丁基苯基羧基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (吡啶 - 4- 羧基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 555;

N- {2- [3- (4- 叔丁基苯基羧基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (叔丁基羧基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 534;

N- {2- [3- (4- 叔丁基苯基羧基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (环己基羧基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 560;

N- {2- [3- (4- 叔丁基苯基羧基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (吡啶 - 3- 羧基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 555;

N- {2- [3- (4- 叔丁基苯基羧基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- 乙酰基哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 492;

N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} -  
N- 丙基 - [1- (乙基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 506;

N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} -  
N- 丙基 - [1- (2- 甲基苯基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐,  
M<sup>+</sup>H 568;

N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} -  
N- 丙基 - [1- (环丁基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H  
532;

N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} -  
N- 丙基 - [1- (4- 氟基苯基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐,  
M<sup>+</sup>H 579;

N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} -  
N- 丙基 - [1- (异丁基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H  
534; 和

N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} -  
N- 丙基 - [1- (异噁唑 - 5- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐,  
M<sup>+</sup>H 545.

#### 实施例 4

如下所述制备式 Ic 化合物

路线 (a)

4A. N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (吡  
咯烷 - 1- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物

向 2M 光气/甲苯 (2.0 ml, 4 mmol) 在乙醚 (20 ml) 的溶液内加入 N  
- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - (哌啶 - 4- 基  
甲基) 胺 (0.23g, 0.79 mmol) 的乙醚 (30 ml) 溶液。30 分钟后, 过滤  
收集沉淀物, 真空干燥得到 N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙  
基] - N- 乙基 - (1- 氯羰基哌啶 - 4- 基甲基) 胺盐酸盐 (0.238g, 77%),  
m. p. 144 - 145°C.

向  $N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(1-氯羰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐(0.1g, 0.257 mmol)的乙醚(10 ml)悬浮液内加入吡咯烷(0.1 ml, 1.2 mmol)。混合物于 22℃ 搅拌 15 小时。然后将混合物与 10% 碳酸钠水溶液(10 ml)一同振摇, 干燥(无水硫酸镁)并减压浓缩有机相。残留物通过硅胶快速柱色谱纯化, 使用乙酸乙酯洗脱。以二苯甲酰基-L-酒石酸盐形式从乙醚中分离出产物, 得到  $N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-[1-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物(0.087 g, 45%), m. p. 110-112℃。

4B. 类似地, 按照上面实施例 4A 所述方法, 用其它式 Ia 混合物替换  $N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(哌啶-4-基甲基)胺和任选地用其它胺替代吡咯烷, 制得下列式 Ic 混合物:

(*S*)- $N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-[1-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物, m. p. 101-102℃;

$N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-[1-(4-叔丁氧羰基哌啶-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物, m. p. 108-109℃,  $M^+H$  503;

$N$ -[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-[1-(2-羟甲基哌啶-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐,  $M^+H$  470; 和

(*S*)- $N$ -[2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-[1-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐,  $M^+H$  392。

路线 (b)

4C.  $N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-[1-(二异丙基氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合物

将  $N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(哌

啉-4-基甲基)胺盐酸盐(0.205 g, 0.564 mmol)、三乙胺(0.5 ml, 3.6 mmol)和二异丙基氨基甲酰氯(0.115g, 0.7 mmol)在二氯甲烷(25 ml)中的溶液于 22℃ 搅拌 15 小时。然后将减压浓缩后得到的残留物分配到 5% 碳酸钠水溶液和乙醚内。干燥(无水硫酸镁)并浓缩有机相, 并将所得游离碱转化为二苯甲酰基-L-酒石酸盐, 得到 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二异丙基氨基羰基)哌啉-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合物(0.3 g, 69%), mp. 105-106℃。

4D. 类似地, 按照上面实施例 4C 所述方法, 用其它式 Ia 化合物替代 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啉-4-基甲基)胺, 并任选地用其它氨基甲酰氯替代二异丙基氨基甲酰氯, 制得下列式 Ic 化合物:

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啉-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 362;

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啉-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐半水合物, M<sup>+</sup>H 362;

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-丙酰基哌啉-4-基甲基)胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐, m. p. 106-107℃, M<sup>+</sup>H 347;

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(异丙基氨基羰基)哌啉-4-基甲基]胺; m. p. 123-124℃;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啉-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 400;

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二乙基氨基羰基)哌啉-4-基甲基]胺盐酸盐, m. p. 68-70℃;

N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]

-N-乙基-[1-(二乙氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 418;

N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 390;

N-{2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 444;

N-{2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 430;

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐, m. p. 109-110°C;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 440;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 440;

N-[2-(3-氯甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 366;

N-[2-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 440;

N-[2-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 400;

N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(叔

丁基氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺, m. p. 96-97°C;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吡啶-3-甲基氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺二盐酸盐, M<sup>H</sup> 463;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(1, 2, 3, 4-四氢[1,5]二氮杂萘-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺二盐酸盐, M<sup>H</sup> 486;

N-[2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 406;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 488;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(3, 4-二氢喹啉-2H-苯并[1,4]噁嗪-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 490; 和

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(2-甲基羰基哌啶-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 498;

N-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺二盐酸盐, m. p. 182-183°C, M<sup>H</sup> 576;

N-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(硫吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, m. p. 137-138°C, M<sup>H</sup> 579;

N-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(二乙基氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺三氟乙酸盐, M<sup>H</sup> 549;

N-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(二甲氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺三氟乙酸盐, M<sup>H</sup> 521;

N-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(二异丙基氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺三氟乙酸盐,

M<sup>+</sup>H 577; 和

N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (苯基氨基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 569.

路线 (c)

4E. N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (甲氨基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺

向 N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - (哌啶 - 4- 基甲基) 胺 (0.23g, 0.79 mmol) 的乙醚 (10 ml) 溶液内加入异氰酸甲酯 (0.2 ml, 3.4 mmol)。在 22℃ 反应 1.0 小时后, 减压浓缩所形成的溶液, 残留物用乙醚/己烷重结晶, 得到 N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (甲氨基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺 (0.249g, 91%), m. p. 97-98℃。

4F. 类似地, 按照上面实施例 4E 所述方法, 用其它式 Ia 化合物替换 N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - (哌啶 - 4- 基甲基) 胺, 并任选地用其它异氰酸酯代替异氰酸甲酯, 制得下列式 Ic 化合物:

N- [2- (3- 氯苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (异丙基氨基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺二苯甲酰基 - L- 酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 380;

N- [2- (3- 氯苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (环己基氨基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺二苯甲酰基 - L- 酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 420;

N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (甲氨基硫代羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺二苯甲酰基 - L- 酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 364;

N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (叔丁基氨基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺, m. p. 155-160℃, M<sup>+</sup>H 549;



N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (叔丁基氨基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 549;

N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (异丙基氨基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 535; 和

N- {2- [3- (4-叔丁基苯基羰基氨基) 苯基] - 1- 甲基乙基} - N- 丙基 - [1- (甲基氨基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 507.

路线 (d)

4G. N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - (1- 氨基羰基哌啶 - 4- 基甲基) 胺

加热回流 N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - (哌啶 - 4- 基甲基) 胺盐酸盐 (0.42g, 1.16 mmol) 和氰酸钾 (1.5g, 18.5 mmol) 在水 (5 ml) 中的混合液大约 20 分钟。冷却后有白色固体形成, 收集此固体并用氯仿/己烷重结晶, 得到 N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - (1- 氨基羰基哌啶 - 4- 基甲基) 胺 (0.3g, 77%), m. p. 104 - 105°C.

4H. N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (4- 乙酰基哌嗪 - 1- 羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物

将 N- [2- (4- 甲氧基苯基) - 1- 甲基乙基] - N- 乙基 - [1- (4- 叔丁氧羰基哌嗪 - 1- 基羰基) 哌啶 - 4- 基甲基] 胺 (0.325 g, 0.65 mmol) 的三氟乙酸 (2.0 ml) 溶液在 22°C 保持 45 分钟。减压浓缩溶液, 残留物分配到 1N 氢氧化钠和乙醚内。减压浓缩干燥后的有机相 (无水硫酸镁干燥)。将残留物溶于吡啶 (5 ml) 和乙酸酐 (1.0 ml) 的混合物内, 并将此溶液在 22°C 放置 15 小时。减压浓缩该溶液, 将残

留物分配到 0.5N 氢氧化钠和乙醚之内。干燥（无水硫酸镁）有机相并浓缩。产物以二苯甲酰基-L-酒石酸盐形式从乙醚中分离出，得到 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(4-乙酰基哌啶-1-羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物 (0.13 g, 26%), m. p. 117-119°C, M<sup>+</sup>H 445.

4I. 类似地，按照上面实施例 4H 所述方法，用其它式 Ia 化合物替换 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐，制得下列式 Ic 化合物：

N-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-氨基甲酰基哌啶-4-基甲基)胺, m. p. 182-183°C, M<sup>+</sup>H 493; 和

N-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(1,1-二氧化-硫吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 611.

### 实施例 5

如反应流程 G 所述制备式 Id 化合物

5A. N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(异丙氧羰基)哌啶-4-基甲基]胺 二苯甲酰基-L-酒石酸盐

向 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐 (0.2 克, 0.55mmol) 和三乙胺 (0.4 ml, 2.9 mmol) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的混合物内加入 1.0M 氯甲酸异丙酯的甲苯溶液 (0.83 ml, 0.83 mmol)。22°C 搅拌反应混合物 16 小时，然后减压浓缩。残留物分配在乙酸乙酯 (20 ml) 和 5% 碳酸氢钠水溶液 (20 ml) 之内。减压浓缩无水硫酸镁干燥后的有机相，将残留物通过快速硅胶柱层析，以含 0.5% 氢氧化铵的 1% 甲醇/氯仿洗脱。产物以二苯甲酰基-L-酒石酸盐形式分离（乙醚），得到 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(异丙氧羰基)哌啶-4-基甲基]胺

二苯甲酰基-L-酒石酸盐(0.345克, 85%), m.p. 96-98°C, M<sup>+</sup>H 377.

5B. 类似地, 按照上面实施例 5A 所述方法, 用其它式 Ia 化合物替代 N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐和用其它氯甲酸酯替代氯甲酸异丙酯, 制得下列式 Id 化合物:

N-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(乙氧羰基)哌啶-4-基甲基]胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 522.

### 实施例 6

如反应流程 H 所述制备式 Ie 化合物

6A. (S)-N-{3-[4-({[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-乙基氨基}甲基)-哌啶-1-基]-3-氧代丙基}甲磺酰胺

向 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸(0.31克, 1.65 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液内加入 N, N'-羰基二咪唑(0.3克, 1.85 mmol)。室温搅拌反应混合物 2 小时。向反应混合物中加入(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺(0.5克, 1.65 mmol)的二氯甲烷(2 ml)溶液。搅拌反应混合物 16 小时。然后蒸发溶剂, 残留物通过硅胶快速色谱纯化, 使用含 0.1%氢氧化铵的 2%甲醇/二氯甲烷洗脱。合并适当级分, 浓缩得到(S)-3-叔丁氧羰基氨基-1-[4-({[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-乙基氨基}甲基)哌啶-1-基]丙-1-酮固体(0.76g, 97%)。

向(S)-3-叔丁氧羰基氨基-1-[4-({[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-乙基氨基}甲基)哌啶-1-基]丙-1-酮(0.76g, 1.60 mmol)中加入 20%三氟乙酸(20 ml)。室温搅拌反应混合物 4 小时。然后减压浓缩反应混合物, 并将残留物分配在二氯甲烷和 1N 氢氧化钠之内。水洗有机层, 碳酸钾干燥, 浓缩后得到油状(S)-3-氨基-1-[4-({[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]乙基氨基}甲基)哌啶-1-基]丙-1-酮(0.59g, 99%), M<sup>+</sup>H 373.

0℃下, 向处于二氯甲烷(10 ml)中的(S)-3-氨基-1-[4-([2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙基氨基)甲基)哌啶-1-基]丙-1-酮(0.4g, 1.07 mmol)和二异丙基乙胺(0.21g, 1.62 mmol)中加入甲磺酰氯(0.16g, 1.39 mmol)。室温搅拌反应混合物3小时。然后水洗此混合物, 用碳酸钾干燥, 浓缩后将所得残留物通过硅胶快速色谱纯化, 使用含0.1%氢氧化铵的3%甲醇/二氯甲烷洗脱。合并适当级分, 蒸发得到(S)-N-{3-[4-([2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-乙基氨基)甲基]-哌啶-1-基]-3-氧代丙基}甲磺酰胺油状物(0.32g, 66%), M<sup>+</sup>H 452。盐酸盐分析(%): 实测值: C, 51.83; H, 7.38; N, 7.87。需要值: C, 51.82; H, 7.56; N, 7.88。

6B. 类似地, 按照上面实施例6A所述方法, 用其它式 Ia 化合物替代(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺, 并任选地用其它酰氯代替甲磺酰氯, 可制得下列式 Ie 化合物:

N-{1-[4-([2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-乙基氨基)甲基]-哌啶-1-基]-3-氧代丙基}甲磺酰胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 478;

N-{1-[4-([2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-乙基氨基)甲基]-哌啶-1-基]-3-氧代丙基}-N-甲基-甲磺酰胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 492;

N-{1-[4-([2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-乙基氨基)甲基]-哌啶-1-基]-3-氧代丙基}-N,N-二甲基-甲磺酰胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 507;

(S)-N-{1-[4-([2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-乙基氨基)甲基]-哌啶-1-基]-3-氧代丙基}-4-甲基苯基磺酰胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 554;

N-{1-[4-([2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-乙基氨基)甲基]-哌啶-1-羧基]-2-甲磺酰基-乙基}-甲磺酰胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 571;

(S)-N-{1-[4-([2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-乙基氨基)甲基]-哌啶-1-羧基]-3-甲磺酰基-丙基}甲磺酰胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 536;

(S)-N-{1-[4-([2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-乙基氨基)甲基]-哌啶-1-羧基]-3-甲亚磺酰基-丙基}-甲磺酰胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 520;

(S)-N-{1-[4-({[2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-乙基氨基}甲基)-哌啶-1-羰基]-3-甲磺酰基-丙基}-甲磺酰胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 536; 和

(S)-N-{2-[4-({[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-乙基氨基}甲基)-哌啶-1-基]-1,1-二甲基-2-氧代乙基}-甲磺酰胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 466.

### 实施例 7

如反应流程 I 所述制备式 If 化合物

#### 路线 (a)

7A. (S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺

将(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙胺(24g, 0.117 mol)溶于二氯乙烷(300 ml), 并加入三乙酰氧基硼氢化钠(37.2g, 0.176 mol)。搅拌 5 分钟后, 加入 N-甲磺酰基-哌啶-4-甲醛(22.4g, 0.117 mol), 再搅拌混合物 2 小时。加入 5% 碳酸钠(600 ml), 混合物用二氯甲烷提取。蒸发溶剂得一油状物, 进而用乙醚重结晶, 得到(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺(28g, 63%), m. p. 99-101°C.

7B. (S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐

将(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺(0.913g, 2.4 mmol)溶于温热甲醇(20 ml)。向此溶液内加入 1.0M 氯化氢乙醚溶液(2.5 ml)。减压除去溶剂。将残留物溶于温热 2-丁酮(3.0 ml)。22°C 放置 15 小时后, 收集结晶并真空干燥, 得到(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐(0.99g, 99%), m. p. 112-114°C, M<sup>+</sup>H 381.

7C. (S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺磷酸盐

将(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺(0.4g, 1.05 mmol)溶于(10 ml)10%热乙醇水溶液。向此溶液内加入85%磷酸(0.122g, 1.06 mmol)。所得溶液在22℃放置16小时。收集沉积结晶并于70℃真空干燥,得到(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺磷酸盐(0.454g, 97%), m. p. 209-210℃.

7D. 类似地,按照上述实施例7A、7B或7C所述方法,用其它式4化合物代替(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺,并任选地用其它酰氯代替甲磺酰氯,可制得下列式If化合物:

N-{2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物, M<sup>+</sup>H 451;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 407;

(S)-N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐,  $[\alpha]_D^{25} + 10.2^\circ$  (c 1.0 CH<sub>3</sub>OH); M<sup>+</sup>H 407;

(R)-N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐,  $[\alpha]_D^{25} - 8.86^\circ$  (c 1.0 CH<sub>3</sub>OH); M<sup>+</sup>H 407;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物, M<sup>+</sup>H 407;

N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 397;

(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐,  $[\alpha]_D^{25} + 11.2^\circ$  (c 1.0 CH<sub>3</sub>OH); M<sup>H</sup> 397;

N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物, M<sup>H</sup> 397;

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐水合物, M<sup>H</sup> 407;

N-[2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 373;

(S)-N-[2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐,  $[\alpha]_D^{25} + 11.2^\circ$  (c 1.36 CH<sub>3</sub>OH); M<sup>H</sup> 373;

(R)-N-[2-(3-氯苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐,  $[\alpha]_D^{25} - 9.4^\circ$  (c 0.42 CH<sub>3</sub>OH); M<sup>H</sup> 373;

N-[2-(3-氨基磺酰基-4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 484;

N-[2-(3-硝基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 384;

N-[2-(3-氨基磺酰基-4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 462;

(R)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺 (28g, 63%),  $[\alpha]_D^{25} - 9^\circ$  (c 1.0 CH<sub>3</sub>HH); M<sup>H</sup> 381;

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-环

丙基甲基 - (1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 407;

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-丙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 395;

(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-丙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 395;

N-[2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 383;

N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-异丙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 411;

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-丙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 395;

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 381;

N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-环丙基甲基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 407;

N-[2-(3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 424.1;

N-[2-(4-甲硫基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, m. p. 71-72°C;

N-[2-(2,3-二氢茚-5-基)-1-甲基乙基]-N-环丙基甲基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 405;

N-[2-(2,3-二氢茚-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 379;

N-[2-(2,3-二氢茚-5-基)-1-甲基乙基]-N-丙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 393;

(S)-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 399;

N-[2-(4-硝基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基 - (1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基) 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 398;



N-[2-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, m. p. 67-69°C;

N-[2-(3-硝基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺, M<sup>H</sup> 384;

(S)-N-[2-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 409;

N-[2-(苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 379;

N-[2-(5,6,7,8-四氢化萘-2-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 393;

N-[2-(萘-2-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 389; 和

N-[2-(苯并二氢吡喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 395.

#### 路线 (b)

7E. 制备(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐的另一方法

将1-甲磺酰基哌啶-4-碳酰氯的二氯甲烷(10 ml)溶液加到(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-乙胺盐酸盐(1.2g, 5 mmol)的二氯甲烷(10 ml)悬浮液内。冷却混合物至0°C, 逐滴加入三乙胺(1.7 ml, 12.2 mmol)。加毕, 温热混合物至室温, 搅拌大约1小时。加入20ml饱和氯化铵, 用二氯甲烷(20ml)提取分离的有机层一次。合并的有机层用1N盐酸(25 ml)、饱和碳酸氢钠(25 ml)洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩后得到灰白色泡沫物(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基羰基)胺(2.21 g)。

0℃下，在氮气气氛中，向氯化铝锂(0.38g, 10 mmol)的四氢呋喃(10 ml)悬浮液内逐滴加入(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基羰基)胺(2.21 g, 5 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液。加热回流所得混合物2小时，然后冷却至室温。往混合物中逐滴加水(380 ml)，接着滴加15%氢氧化钠(380 ml)，最后再加入1550 $\mu$ l水。室温搅拌混合物大约15小时，尔后过滤。滤液用二氯甲烷洗涤。蒸发溶剂后得到一无色油状物，进而放置固化。以乙酸乙酯/己烷(1:1)重结晶得到(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺无色结晶(1.02 g)。

#### 路线 (c)

#### 7F. N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-异丙基磺酰基哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐

向N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐(0.2g, 0.55 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的混合液内加入三乙胺(0.4 ml, 3 mmol)和异丙基磺酰氯(0.1 ml, 0.89 mmol)。反应混合物于22℃搅拌16小时。减压浓缩残留物并分配到乙酸乙酯和5%碳酸氢钠溶液内。减压浓缩无水硫酸镁干燥过的有机相。使用含0.5%氢氧化铵的50%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂硅胶柱层析所得残留物。以二苯甲酰基-L-酒石酸盐形式制备产物，从而得到N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-异丙基磺酰基哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐(0.211g, 51%)，M<sup>+</sup>H 397 (游离碱)。

7G. 类似地，按照上面实施例7F所述的方法，用其它式Ia化合物代替N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺，并任选地用其它磺酰氯替代异丙基磺酰氯，可以制得下列式If化合物：

$N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, m. p. 85-86°C;

(*S*)- $N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐,  $[\alpha]_D^{25} + 11.8^\circ$  (c 1.0 CH<sub>3</sub>OH);

(*R*)- $N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐,  $[\alpha]_D^{25} - 12.0^\circ$  (c 1.0 CH<sub>3</sub>OH);

$N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐, m. p. 119-120°C;

$N$ -[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(1-三氟甲基磺酰基哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>H</sup> 423;

$N$ -[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(1-异丙基磺酰基哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>H</sup> 435;

$N$ -[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(1-异丙基磺酰基哌啶-4-基甲基)胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>H</sup> 425;

$N$ -{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}- $N$ -丙基-[1-(4-甲基苯基磺酰基)哌啶-4-基甲基]胺三氟乙酸盐, M<sup>H</sup> 604;

$N$ -{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}- $N$ -丙基-[1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基甲基]胺三氟乙酸盐, M<sup>H</sup> 566; 和

$N$ -{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}- $N$ -丙基-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基甲基]胺三氟乙酸盐, M<sup>H</sup> 528.

7H.  $N$ -[2-(4-甲磺酰基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐

0°C下, 往 Oxone<sup>®</sup> (0.73 g, 1.2 mmol)的水(10 ml)溶液内加入  $N$ -[2-(4-甲磺基苯基)-1-甲基乙基]- $N$ -乙基-(1-甲磺酰基

哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐(0.25g, 0.6 mmol)在30%甲醇水溶液(7ml)中的溶液。在0℃反应2小时后,减少混合物体积至10ml,将此溶液用3N氢氧化钠调节至强碱性。用乙酸乙酯(50 ml)提取混合物。干燥(无水硫酸镁)有机相并减压浓缩。自乙醚中分离出盐酸盐形式产物,得到N-[2-(4-甲磺酰基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐(0.25g, 92%), m. p. 92-93℃。

### 实施例 8

如反应流程J所述制备式Ig化合物

8A. (S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-磺酰基)哌啶-4-基甲基]胺

0℃下,将氯磺酸(0.08g, 0.66 mmol)的二氯甲烷(0.5 ml)溶液逐滴加到(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺(0.2g, 0.66 mmol)和三乙胺(0.15g, 1.48 mmol)的二氯甲烷(4 ml)溶液内。室温搅拌所得混合物16小时,然后减压除去溶剂。向残留物中加入苯(4 ml)和五氯化磷(0.14g, 0.67 mmol)。加热回流此混合物2小时。减压除去溶剂,并且将残留物分配到乙酸乙酯和1N氢氧化钠之内。有机层用盐水洗涤,硫酸钠干燥并浓缩,得到粘性油状物(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-氯磺酰基哌啶-4-基甲基)胺(0.18g, 70%), M<sup>+</sup>H 401。

将(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-氯磺酰基哌啶-4-基甲基)胺(0.18g, 0.45 mmol)、吗啉(0.04g, 0.45 mmol)和二异丙基乙胺(0.12g, 0.93 mmol)在四氢呋喃(10 ml)中的混合物室温搅拌16小时。减压除去溶剂,并将残留物分配到二氯甲烷和水之间。有机层用碳酸钾干燥,蒸发得到一残留物,进而采用40%乙酸乙酯/己烷为洗脱剂进行硅胶快速色谱纯化。合并适当级分,蒸发后得到(S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-磺酰基)哌啶-4-基甲

基]胺油状物(0.17g, 85%), M<sup>+</sup>H 452. 盐酸盐的元素分析(%): 实测值: C, 54.06; H, 7.62; N, 8.24; 需要值: C, 54.01; H, 8.00; N, 8.22.

8B. 类似地, 按照上面实施例 8A 所述方法, 用其它式 Ia 化合物替代 (S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺, 并任选地用其它胺代替吗啉, 可制得下列式 Ig 化合物:

N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基磺酰基)-哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 436;

N-[2-(2, 3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基磺酰基)-哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 426;

N-[2-(4-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(二甲氨基磺酰基)-哌啶-4-基甲基]胺二苯甲酰基-L-酒石酸盐, M<sup>+</sup>H 436;

(S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吡咯烷-1-磺酰基)-哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, 元素分析(%): 实测值: C, 57.01; H, 7.93; N, 8.53; 需要值: C, 56.99; H, 8.19; N, 8.67, M<sup>+</sup>H 436;

(S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(1,1-二氧化硫吗啉-4-磺酰基)-哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 500;

(S)-N-[2-(2, 3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(硫吗啉-4-磺酰基)-哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, 元素分析(%): 实测值: C, 53.47; H, 7.56; N, 8.08; 需要值: C, 53.46; H, 7.69; N, 8.13, M<sup>+</sup>H 468;

和

N-{2-[3-(4-叔丁基苯基)羰基氨基]苯基}-1-甲基乙基}-N

- 丙基 - [1 - (二甲氨基磺酰基) - 哌啶 - 4 - 基甲基] 胺三氟乙酸盐,  $M^+H$  557.

8C. 3-[4-({[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙基氨基}甲基)哌啶-1-磺酰基氨基]丙酸

加热回流  $\beta$ -丙氨酸 (0.05g, 0.56 mmol) 和三甲基甲硅烷基氯化物 (0.11g, 1.15 mmol) 的乙腈混合物 1 小时。加入 (*S*)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-氯磺酰基哌啶-4-基甲基)胺 (0.2g, 0.50 mmol) 的乙腈溶液, 并且再加热回流此混合物 5 小时。加甲醇骤冷反应混合物, 然后蒸发, 进而将所余残留物通过 RP HPLC, Vydac C4 柱纯化, 使用含 0.1% 三氟乙酸的 5-65% 水/乙腈梯度洗脱。合并适当级分, 蒸发后得到三氟乙酸盐形式的 (*S*)-3-[4-({[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙基氨基}甲基)哌啶-1-磺酰基氨基]丙酸 (0.14g, 51%),  $M^+H$  454. 元素分析 (%): 实测值: C, 48.22; H, 5.88; N, 7.00; 需要值: C, 48.08; H, 5.89; N, 6.73.

实施例 9

如反应流程 K 所述制备式 Ih 化合物

9A. (*S*)-N-{2-[4-({[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙基氨基}甲基)哌啶-1-磺酰基]乙基}甲磺酰胺

向 2-氯乙基磺酰氯 (0.32g, 1.99 mmol) 的二氯甲烷 (5 ml) 冷溶液内逐滴加入 (*S*)-N-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺 (0.60g, 1.99 mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液。室温搅拌反应混合物 16 小时, 水洗, 碳酸钾干燥并蒸发溶剂, 余一残留物。将此残留物通过快速硅胶色谱纯化, 使用 25-50% 己烷/乙酸乙酯梯度洗脱。合并适当级分, 蒸发后得到 (*S*)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-乙烯磺酰基哌啶-4-基甲基)胺油状物 (0.36g, 46%).

向甲磺酰胺 (0.18g, 1.84 mmol) 的二甲基甲酰胺 (2ml) 溶液内加入 60% 处于矿物油内的氢化钠 (0.048g, 1.2 mmol)。120℃ 加热反应混合物 30 分钟, 尔后冷却至 100℃。一次性加入 (S)-N-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-乙烯磺酰基哌啶-4-基甲基) 胺 (0.36g, 0.92 mmol) 的二甲基甲酰胺溶液。100℃ 加热反应混合物 40 分钟。减压蒸除溶剂, 将残留物分配到二氯甲烷和水之内。有机层用碳酸钾干燥并蒸发。将蒸发余下的残留物通过快速色谱纯化 (使用乙酸乙酯洗脱)。合并适当级分, 蒸发后得到 (S)-N-{2-[4-({[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙基氨基}甲基)哌啶-1-磺酰基]乙基}甲磺酰胺油状物 (0.32g, 71%)。M<sup>+</sup>H 488。元素分析盐酸盐 (%): 实测值: C, 48.26; H, 7.09; N, 8.10; 需要值: C, 48.59; H, 7.42; N, 7.73。

9B. 类似地, 按照上面实施例 9A 所述方法, 用 3-氯丙基磺酰氯替代 2-氯乙基磺酰氯, 制得 (S)-N-{2-[4-({[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1-甲基乙基]乙基氨基}甲基)哌啶-1-磺酰基]丙基}甲磺酰胺, M<sup>+</sup>H 502。

### 实施例 10

如反应流程 L 所述制备式 I<sub>j</sub> 化合物

10A. N-{2-[3-(呋喃-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺

混合 N-[2-(3-硝基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基) 胺 (500 mg)、10% 钨-碳 (50 mg) 与乙醇 (25 ml), 在 40 p. s. i. 下氢化 18 小时。过滤所得溶液, 并且真空除去溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯 (10 ml), 加入碳酸钾 (500 mg) 的水 (5 ml) 溶液。混合物在冰浴中冷却, 加入 2-呋喃甲酰氯 (0.07 ml), 搅拌所得混合物 3 小时。分离各层, 并将有机层用硫酸镁干燥、过滤和除去溶剂。残留油溶于异丙醇, 加入 1M 氢氟酸乙醚溶液 (1.5 ml)。滤出所形成的盐, 置于干燥器内干燥, 得 N-{2-[3-(呋喃-2-羰基氨基)

苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 462.

10B. 类似地, 按照上面实施例 10A 所述方法, 用其它胺替代 N-[2-(3-硝基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺, 并任选地用其它磺酰基替代 2-咪喃甲酰基, 制得下列式 I<sub>j</sub> 化合物:

N-{2-[3-(环己烷羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 513;

N-{2-[3-(2,5-二氧化代-吡咯烷-1-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 485;

N-{2-[4-(环己烷羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 513;

N-{2-[4-(乙基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 459;

N-{2-[4-(吗啉-4-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 516;

N-{2-[3-(3-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 537;

N-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 537;

N-{2-[3-(2-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 537;

N-{2-[3-(咪喃-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 497;

N-{2-[3-(萘-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 557;

N-{2-[3-(噻吩-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 513;



N-{2-[3-(萘-1-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-  
- [1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 557;

N-{2-[3-(4-硝基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-  
丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 551;

N-{2-[3-(苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-  
-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺三氟乙酸盐, M<sup>+</sup>H 507;

N-{2-[3-(4-氯苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙  
基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 541;

N-{2-[3-(4-溴苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙  
基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 585;

N-{2-[3-(4-甲基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-  
丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 521;

N-{2-[3-(异丙基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-  
(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 438;

N-{2-[3-(苯乙基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-  
(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺, M<sup>+</sup>H 500;

N-{2-[3-(丁基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-  
-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺, M<sup>+</sup>H 452;

N-{2-[3-(呋喃-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙  
基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺, M<sup>+</sup>H 462;

N-{2-[3-(4-氯苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙  
基-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺, M<sup>+</sup>H 490;

N-{2-[3-(壬基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-  
-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 522;

N-{2-[3-(环己烷羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-乙基-  
(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 464;

N-{2-[4-(环己烷羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-  
(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)胺, M<sup>+</sup>H 478;

N-{2-[4-(呋喃-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙

基 - (1-甲磺酰基 - 哌啶 - 4-基甲基) 胺盐酸盐,  $M^+H$  462; 和  
 N-{2-[3-(咪喃-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-乙  
 基 - (1-甲磺酰基 - 哌啶 - 4-基甲基) 胺盐酸盐,  $M^+H$  448.

路线 (b)

10C. N-{2-[3-(4-氯磺酰基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}  
-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺

将 N-[2-(3-氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗  
 啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺 (78mg) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺  
 (2.5 ml), 加入 4-氯磺酰基苯甲酸 (40 mg)。然后再向此溶液内依次  
 加入 4-甲基吗啉 (0.03 ml)、1-羟基苯并三唑 (27 mg)、和 1-[3-  
 (二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (40 mg)。所得混合物于  
 氮气氛下室温搅拌 18 小时, 尔后分配到水和乙酸乙酯之内。分离有机  
 层, 以硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 残留物通过硅胶层析, 使用 5% 甲醇/  
 二氯甲烷洗脱, 得到 N-{2-[3-(4-氯磺酰基苯基羰基氨基)苯基]  
 -1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]  
 胺 (70 mg),  $M^+H$  586.

10D. 类似地, 按照上面实施例 10C 所述方法, 用其它式 Ii 胺替代 N-[2  
 -(3-氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)  
 哌啶-4-基甲基]胺以及用其它苯甲酸衍生物替代 4-氯磺酰基苯甲  
 酸, 制得下列式 Ij 化合物:

N-{2-[3-(4-氯磺酰基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-  
 N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐,  $M^+H$   
 586;

N-{2-[3-(2, 3-二氢苯并咪喃-5-羰基氨基)苯基]-1-甲  
 基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸  
 盐,  $M^+H$  541;

N-{2-[3-(1H-吡唑-4-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N

- 丙基 - [1 - (吗啉 - 4 - 羰基) 哌啶 - 4 - 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 497;  
 N - {2 - [3 - (1 - 氧化 - 吡啶 - 4 - 羰基氨基) 苯基] - 1 - 甲基乙基}  
 - N - 丙基 - [1 - (吗啉 - 4 - 羰基) 哌啶 - 4 - 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H  
 524;

N - {2 - [3 - (2, 3 - 二氢苯并[1, 4]二噁英 - 6 - 羰基氨基) 苯基]  
 - 1 - 甲基乙基} - N - 丙基 - [1 - (吗啉 - 4 - 羰基) 哌啶 - 4 - 基甲基]  
 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 565;

N - {2 - [3 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 羰基氨基) 苯基] - 1 - 甲  
 基乙基} - N - 丙基 - [1 - (吗啉 - 4 - 羰基) 哌啶 - 4 - 基甲基] 胺盐酸  
 盐, M<sup>+</sup>H 498;

(*R*) - N - {2 - [3 - (4 - 氯磺酰基苯基羰基氨基) 苯基] - 1 - 甲基  
 乙基} - N - 丙基 - [1 - (异丙基氨基羰基) 哌啶 - 4 - 基甲基] 胺盐酸  
 盐, M<sup>+</sup>H 588; 和

(*R*) - N - {2 - [3 - (咪唑 - 4 - 羰基氨基) 苯基] - 1 - 甲基乙基} -  
 N - 丙基 - [1 - (异丙基氨基羰基) 哌啶 - 4 - 基甲基] 胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H  
 469.

#### 路线 (c)

10E. (*R*) - N - {2 - [3 - (4 - 甲氧基苯基羰基氨基) 苯基] - 1 - 甲基  
 乙基} - N - 丙基 - [1 - (吗啉 - 4 - 羰基) 哌啶 - 4 - 基甲基] 胺

将 (*R, R*) - N - [2 - (4 - 硝基苯基) - 1 - 甲基乙基] - N - 丙基 - (1 - 苯乙基) 胺盐酸盐溶于乙醇 (100 ml) 和水 (16 ml) 内。往此溶液内加入铁粉 (2.44g) 和甲酸铵 (2.25 g)。加热回流混合物 3 小时, 然后冷却至室温, 通过玻璃纤维滤器过滤。真空蒸发滤液, 残留物分配到乙酸乙酯和氢氧化钠稀溶液内。以硫酸钠干燥有机层, 过滤, 并真空除去溶剂, 得到 (*R, R*) - N - [2 - (4 - 氨基苯基) - 1 - 甲基乙基] - N - 丙基 - (1 - 苯乙基) 胺黄色浆状物 (2.9g)。

将 (*R, R*) - N - [2 - (4 - 氨基苯基) - 1 - 甲基乙基] - N - 丙基 - (1 - 苯乙基) 胺 (0.95g) 溶于乙酸乙酯 (50 ml) 和饱和碳酸钾溶液 (50 ml)

内。在冰浴中冷却此混合物，加入 4-甲氧基苯甲酰氯(0.55 g)。搅拌混合物 18 小时，分离各层。有机层以硫酸钠干燥，过滤并真空除去溶剂。将残留物溶于异丙醇，加入 1M 盐酸(1 eq.)。缓慢加入乙醚诱发结晶。滤出结晶，在干燥器内干燥 18 小时后得 (*R,R*)-*N*-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-(1-苯乙基)胺盐酸盐(0.98 g),  $M^+H$  431。

将 (*R,R*)-*N*-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-(1-苯乙基)胺(0.98 g)溶于乙醇(100 ml)，加入 10% 钨-碳(0.1 g)中。往此混合物内加入甲酸铵(1.2 g)，并且加热回流混合物 2 小时。然后冷却至室温，过滤。真空蒸发滤液，将残留物分配到乙酸乙酯和稀氢氧化钠之内。有机层以硫酸钠干燥，过滤，真空除去溶剂后得到 (*R*)-*N*-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-丙胺。

将 (*R*)-*N*-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-丙胺(0.32 g)、二氯乙烷(20 ml)和 1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-甲醛(0.32g)一同在氮气氛下搅拌 30 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.5 g)，室温搅拌混合物大约 72 小时。混合物用乙醚(50 ml)和 10% 氢氧化钠溶液(20 ml)稀释。有机层以硫酸钠干燥，过滤，并真空蒸发溶剂。使用甲醇/二氯甲烷洗脱对残留物进行层析纯化，得到 (*R*)-*N*-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺(0.42 g),  $[\alpha]_D^{25} -42^\circ$  (*c* 1.0 CH<sub>3</sub>OH);  $M^+H$  537。

10F. 类似地，按照上面实施例 10E 所述方法，用其它式 4' 化合物替换 (*R*)-*N*-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-丙胺，并任选地用其它式 17 化合物代替 1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-甲醛，制得下列式 I<sub>j</sub> 化合物：

(*S*)-*N*-{2-[3-(环己烷羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐,  $[\alpha]_D^{25}$

+16.2° (*c* 1.0 CHCl<sub>3</sub>), M<sup>+</sup>H 513;

(*R*)-N-{2-[3-(环己烷羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐,  $[\alpha]_D^{25} - 30^\circ$  (*c* 1.0 CHCl<sub>3</sub>), M<sup>+</sup>H 513;

(*S*)-N-{2-[3-(呋喃-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 462;

(*S*)-N-{2-[3-(4-氟苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺, M<sup>+</sup>H 490;

(*S*)-N-{2-[3-(四氢呋喃-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 466;

(*S*)-N-{2-[3-(四氢呋喃-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 501;

(*S*)-N-{2-[3-(4-氟苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 525;

(*S*)-N-{2-[3-(环己烷羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 478;

(*S*)-N-{2-[3-(4-氟苯基羰基氨基)-4-甲氧基苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 502;

(*S*)-N-{2-[3-(3-氟苯基羰基氨基)-4-甲氧基苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 537;

N-{2-[3-(吗啉-4-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 516;

N-{2-[3-(3, 4, 5-三甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>+</sup>H 597;

N-{2-[3-(3, 5-二氟苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-

N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 575;

N-{2-[3-(苯并[1,3]二噁英-5-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 551;

N-{2-[3-(4-三氟甲基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 575;

N-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 563;

N-{2-[3-(4-甲磺酰基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 585;

N-{2-[3-(环己烷羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 499;

N-{2-[3-(4-甲基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 507;

N-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 523;

N-{2-[3-(咪喃-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 483;

(R)-N-{2-[3-(4-甲磺酰基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 550;

N-{2-[3-(吡啶-3-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺二氯化物, M<sup>+</sup>H 508;

N-{2-[3-(4-三氟甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 591;

N-{2-[3-(4-乙基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 535;

N-{2-[3-(联苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 583;

(*R*)-*N*-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 528;

(*R*)-*N*-{2-[3-(4-三氟甲基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 540;

*N*-{2-[3-(4-氟基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 532;

*N*-{2-[3-(4-丙基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 549;

*N*-{2-[3-(4-丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 563;

(*R*)-*N*-{2-[3-(4-氟基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 497;

*N*-{2-[3-(4-叔丁基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丁基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 577;

*N*-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丁基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 551;

*N*-{2-[3-(环己烷羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丁基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 527;

*N*-{2-[3-(咪喃-2-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丁基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 511;

*N*-{2-[3-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丁基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 565;

*N*-{2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-戊基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 565;

*N*-{2-[3-(吡啶-4-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺二氯化物, M<sup>+</sup>H 508;

*N*-{2-[3-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-*N*-烯丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]

胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 549;

N-{2-[3-(4-三氟甲基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(异丙基氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 547;

N-{2-[3-(4-甲氧基羰基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>H</sup> 537;

N-{2-[3-(4-羟基羰基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺, M<sup>H</sup> 565;

N-{2-[3-(2,3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(1-乙基丙基)-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 579;

N-{2-[3-(6-氧代-1,4,5,6-四氢吡嗪-3-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(二乙氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 513;

N-{2-[3-(4-氟苯基羰基氨基)-4-甲氧基苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, m. p. 96-102°C, M<sup>H</sup> 555;

(*R*)-N-{2-[3-(4-氟苯基羰基氨基)-4-甲氧基苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, m. p. 86-92°C, M<sup>H</sup> 555;

N-{2-[3-(4-甲磺酰基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-异丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 585;

N-{2-[3-(2,3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1-(二甲氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺异丙酸盐, M<sup>H</sup> 535; 和

N-{2-[3-(2,3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(甲基氨基羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>H</sup> 495.



### 实施例 11

如流程 M 所述制备式 I<sub>k</sub> 化合物

#### 路线 (a)

#### 11A. N-[2-[4-(吗啉-4-羧基氨基)苯基]-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺

将 N-[2-(4-氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺 (60 mg) 溶于乙酸乙酯 (1 ml) 及饱和碳酸钾 (1 ml) 内。混合物在冰浴中冷却至 0℃, 加入吗啉-4-碳酰氯 (0.03 ml)。搅拌 30 分钟后分层。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并除去溶剂, 得到 N-[2-[4-(吗啉-4-羧基氨基)苯基]-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺泡沫体 (90 mg), M<sup>+</sup>H 481.

#### 路线 (b)

#### 11B. N-[2-(3-异丙基脲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐

向 N-[2-(3-氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺 (0.2g, 0.567 mmol) 的二氯甲烷 (12 ml) 溶液内加入异氰酸异丙酯 (0.765 mmol)。22℃ 搅拌反应混合物 15 小时。减压除去溶剂。以盐酸盐形式自乙醚中分离产物, 得 N-[2-(3-异丙基脲基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐 (0.205g, 76%), M<sup>+</sup>H 439.

#### 路线 (c)

#### 11C. N-[2-(3-氨基甲酰氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺

将氰酸钾 (9mg) 在水 (0.5 ml) 中的溶液加到 N-[2-(3-氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺 (40 mg) 在水 (2 ml) 和乙酸 (1 ml) 中的溶液内。室温搅拌化合物大约 72

小时, 然后用 10% 氢氧化钠碱化至 pH 9。所得溶液用二氯甲烷提取, 并将有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 真空蒸发后得到 N-[2-(3-氨基甲酰氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺 (35 mg), M<sup>+</sup>H 411.2.

11D. 类似地, 按照上面实施例 11B 所述的方法, 用其它胺替换 N-[2-(3-氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(哌啶-4-基甲基)胺以及用其它异氰酸酯替换异氰酸异丙酯, 制得下列式 I<sub>k</sub> 化合物:

N-{2-[3-(3-苯基脲基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 559; 和

N-{2-[3-(3-苯基脲基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 487.

### 实施例 12

如流程 N 所述制备式 I<sub>l</sub> 化合物

按照上面实施例 10A 所述的方法, 用磺酰氯替代 2-呋喃甲酰氯, 以与式 I<sub>j</sub> 相同的方式制得下列式 I<sub>l</sub> 化合物:

N-[2-(3-甲磺酰氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 481;

N-[2-(3-甲磺酰氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 445;

N-{2-[3-(4-甲基苯基磺酰氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 522;

N-[2-(4-甲磺酰氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 481;

N-{2-[4-(甲磺酰氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 446; 和

N-{2-[3-(苯磺酰氨基)苯基]-1-甲基乙基}-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺盐酸盐, M<sup>+</sup>H 543.

### 实施例 13

如流程 O 所述制备式 I<sub>m</sub> 化合物

N-[2-[3-(4-二甲氨基磺酰基氨基)苯基]-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺

将 N-[2-(4-氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺 (50 mg) 溶于二氯甲烷 (2 ml) 和吡啶 (0.01 ml) 内。混合物在冰浴中冷却，加入二甲氨基磺酰氯 (0.015 ml)。将混合物在 5℃ 保持大约 72 小时，然后用饱和碳酸氢钠洗涤。干燥 (硫酸钠) 有机层，过滤并真空除去溶剂，得到 N-[2-[3-(4-二甲氨基磺酰基氨基)苯基]-1-甲基乙基]-N-丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)胺油状物 (19 mg)，M<sup>+</sup>H 475。

### 实施例 14

如流程 P 所述制备式 I<sub>n</sub> 化合物

N-[2-(4-二甲氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺二盐酸盐

100℃ 加热 N-[2-(4-氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺 (0.256 mmol) 在甲酸 (1.0 ml) 和 37% 甲醛 (1.0 ml) 中的溶液 6 小时。用 3N 氢氧化钠溶液调节反应混合物的 pH 至 10，继而用乙酸乙酯 (25 ml) 提取。有机层以无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。以盐酸盐形式自乙醚中分离产物，得到 N-[2-(4-二甲氨基苯基)-1-甲基乙基]-N-丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]胺二盐酸盐 (0.09g, 77%)，M<sup>+</sup>H 431。

### 实施例 15

下面为含式 I 化合物的代表性药物制剂。

#### 片剂

致密混合下列组分，并压制成单刻痕片剂。

组分	每片中的含量, mg
本发明化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

### 胶囊剂

充分混合下列组分，并填充到硬壳明胶胶囊内。

组分	每粒胶囊中的含 量, mg
本发明化合物	200
乳糖, 喷雾干燥	148
硬脂酸镁	2

### 悬浮剂

混合下列组分，形成口服给药的悬浮液。

组分	用量
本发明化合物	1.0 g
甲酸	0.5 g
氯化钠	2.0 g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15 g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05 g
粒状糖	25.5 g
山梨醇(70%溶液)	12.85 g
V字胶 K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
调味剂	0.035 ml

着色剂	0.5 mg
蒸馏水	加至 100 ml

### 注射剂

混合下列组分形成注射剂。

组分	用量
本发明化合物	0.2 g
乙酸钠缓冲液, 0.4 M	2.0 ml
HCl (1N)或 NaOH (1N)	加至适当 pH
水(无菌蒸馏水)	加至 20 ml

### 局部用制剂

利用下列组分制备局部用制剂:

组分	用量, g
本发明化合物	10
司盘 60	2
吐温 60	2
矿物油	5
石油	10
对羟基苯甲酸甲酯	0.15
对羟基苯甲酸丙酯	0.05
BHA (丁基化羟基茴香醚)	0.01
水	加至 100

混合上述除水之外的其它组分, 并在搅拌下加热至 60-70℃。然后在剧烈搅拌下加入足量 60℃ 水以乳化上述组分, 随后加水至 100g。

### 栓剂

混合本发明化合物和 Witepsol® H-15 (饱和植物脂肪酸的三甘油酯; Riches-Nelson, Inc., New York), 制得具有下述组成、总重 2.5g 的栓剂:

本发明化合物	500 mg
Witepsol® H-15	平衡量

### 喷鼻剂

制备数种含 0.025-0.5% 活性化合物的水悬浮液作为喷鼻剂。所述制剂任选地含有惰性组分, 如微晶纤维素, 羧甲基纤维素钠, 葡萄糖等。可以加入盐酸来调节 pH 值。喷鼻剂可经鼻喷雾计量泵给药, 每次启动典型地给药 50-100 微升制剂。一般给药方案为每 4-12 小时喷雾 2-4 次。

### 实施例 16

#### 放射性配体结合研究

应用改良的 Hegde, S. S. 等人的方法 [英国药理学杂志 (Br. J. Pharmacol.) 1997, 120, 1409-1418], 测定本发明化合物的体外抑制活性。

采用表达重组人毒蕈碱受体 ( $m_1$ - $m_5$ ) 的中国苍鼠卵巢细胞制得的细胞膜制品。测定使用放射性配体 [ $^3$ H]N-甲基东莨菪碱 (0.4 nM, 比活性 84 Ci · mmol<sup>-1</sup>) 在 0.25 ml 终体积 Tris-Krebs 缓冲液中进行。非特异性结合用 1  $\mu$ M 阿托品确定。测定采用闪烁亲近测定法完成。使用 10 种受试化合物浓度绘制竞争-置换曲线, 并用拟合四参数对数方程的迭代曲线法分析。利用 Cheng-Prusoff 方程将 pIC<sub>50</sub> 值 (IC<sub>50</sub> 的负对数值) 转化为 pK<sub>i</sub> 值。

在此测定中本发明化合物呈现出活性。

### 实施例 17

### 在麻醉大鼠中的抗毒蕈碱活性

应用 Hegde , S. S. 等人的改进方法 [第 26 届国际自制协会年会论文集 (Proceedings of the 26th Annual Meeting of the International Continenence Society) (8 月 27 - 30 日) 1996, 摘要 126], 体内测定本发明化合物的毒蕈碱受体抑制活性。

用乌拉坦麻醉雌性 Sprague-Dawley 大鼠, 利用仪器静脉给予药物, 并且在某些情况下测量动脉压、心率和膀胱内压。在分离的动物组中测定受试化合物对体积诱导的膀胱收缩和氧化震颤素诱导的唾液分泌的影响。体积诱导的反射性膀胱收缩通过在膀胱内注入生理盐水诱导。以 10 分钟间隔的累积方式静脉给药受试化合物。在研究结束时给药阿托品 (0.3 mg/kg, iv) 作为阳性对照。在一分离的动物组中, 在对动物静脉给药单剂量受试化合物后 10 分钟内测定应答氧化震颤素 (0.1 mg/kg, iv) 的唾液分泌情况。通过在动物口内放入预称重棉花垫和在给药氧化震颤素后 10 分钟再称重这些棉花垫, 确定唾液分泌量。

本发明化合物在这一试验中表现出活性。

### 实施例 18

#### 在麻醉狗中的抗毒蕈碱活性

应用改良的 Newgreen, D. T. 等人的方法 [泌尿学杂志 (J. Urol.) 1996, 155 (增刊 5), 1156], 测定本发明化合物体内抑制毒蕈碱受体的活性。

用戊巴比妥麻醉雌性狗, 并用仪器测量动脉压、心率和荐神经介导的膀胱收缩和脊索-舌神经介导的唾液分泌。分别刺激骨盆和脊索-舌神经 20 秒钟和 2 分钟, 并且每次刺激安排至少间隔 10 分钟。获得两次一致对照反应后, 在每次刺激荐神经和索-舌神经前 3 分钟以累积方式给药受试化合物。在研究结束时给药阿托品 (1.0 mg/kg, iv) 作为阳性对照。

本发明化合物在这一试验中表现出活性。

化合物	pKi 实施例 16	pKi 实施例 17	pKi 实施例 18
N-乙基-N-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-[1-(二甲氨基羰基)-哌啶-4-基甲基]-胺	8.69	8.29	6.39
N-乙基-N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-[1-(二甲氨基羰基)-哌啶-4-基甲基]-胺	8.94	8.61	7.19
N-乙基-N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-[1-(哌啶-1-羰基)-哌啶-4-基甲基]-胺	9.31	9.13	7.46
N-[2-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]-胺	8.78	8.64	6.57
N-[2-(3-氟苯基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(哌啶-1-羰基)-哌啶-4-基甲基]-胺	9.09	8.73	7.08
N-正丙基-N-[2-(3-三氟甲基苯基)-1-甲基乙基]-[1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]-胺	8.91	8.77	6.80
N-[2-(2,3-二氢苯并咪唑-6-基)-1-甲基乙基]-N-正丙基-1-(吗啉-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]-胺	8.92	8.75	6.60
N-[环丙基甲基-N-(2,3-二氢苯并咪唑-6-基)-1-甲基乙基]-[1-(四氢吡喃-4-羰基)-哌啶-4-基甲基]-胺	8.89	8.83	6.87
N-[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)-胺	8.52	8.23	6.65
N-[2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基]-N-正丙基-(1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基)-胺	8.74	8.44	6.69
N-乙基-N-[2-(2,3-二氢化茚-5-基)-1-甲基乙基]-[1-甲磺酰基哌啶-4-基甲基]-胺	8.94	8.62	7.13
(S)-N-[3-[4-(2-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-甲基乙基)-乙基氨基]-甲基-哌啶-1-基]-3-氧代丙基]-甲磺酰胺	8.51	8.13	6.50



N-[2-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1-甲基乙基]-N-乙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]-胺	9.02	9.08	7.13
N-[2-[3-(4-甲氧基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基]-N-正丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]-胺	9.69	7.22	6.46
N-[2-[3-(4-甲基苯基羰基氨基)苯基]-1-甲基乙基]-N-正丙基-[1-(吗啉-4-羰基)哌啶-4-基甲基]-胺	9.14	6.84	6.42

尽管本发明已经用其具体实施例进行了说明，但本领域技术人员应当理解，无需偏离本发明的实质内容和范围，可以作出各种变化和等同替换。此外，还可以作出许多改进以适应本发明的特定情形、化合物、化合物的组合物、方法、方法步骤、目的、主题及范围。所有这些修饰都落在其后附加的权利要求范围之内。