

[19]中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D453/02

C07D211/72

A61K 31/435

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92104778.9

[45]授权公告日 2000年9月13日

[11]授权公告号 CN 1056373C

[22]申请日 1992.6.19 [24]颁证日 2000.6.17

[21]申请号 92104778.9

[30]优先权

[32]1991.6.20 [33]US [31]717,943

[73]专利权人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 J·A·洛 T·J·罗森

[56]参考文献

WO90/05729 1990. 5. 31 C07D453/02

WO9005729 1990. 5. 31 C07D453/02

WO91/18899 1991. 12. 12 C07D453/02

WO9118899 1991. 12. 12 C07D453/02

WO92/01688 1992. 2. 6 C07D453/02

WO9201688 1992. 2. 6 C07D453/02

审查员 穆森昌

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

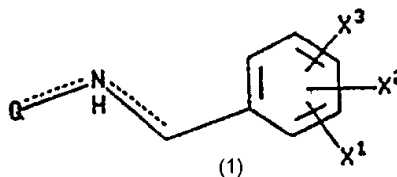
代理人 孟八一 杨九昌

权利要求书 6 页 说明书 58 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含氮杂环化合物的氟代烷氧基苄氨基衍生物的制备方法

[57]摘要

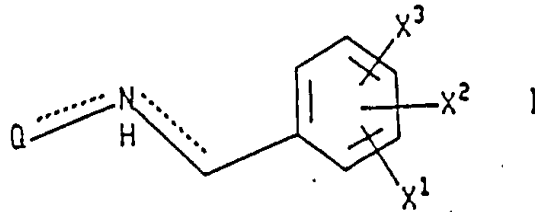
本发明是关于新的含氮杂环化合物的氟代烷氧基苄氨基衍生物,具体地说,本发明涉及下式 I 化合物,式中 Q、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>和 X<sup>3</sup>的定义如说明书中所述。本发明新的化合物可用于治疗炎症和中枢神经系统疾病以及其他的病症。



ISSN 1008-4274

# 权 利 要 求 书

1. 制备式 I 化合物或其可药用的盐的方法,

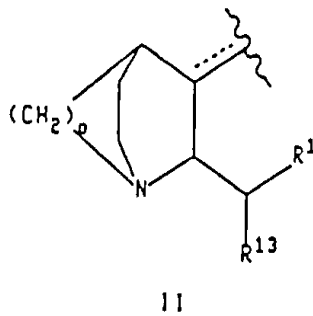


式中:

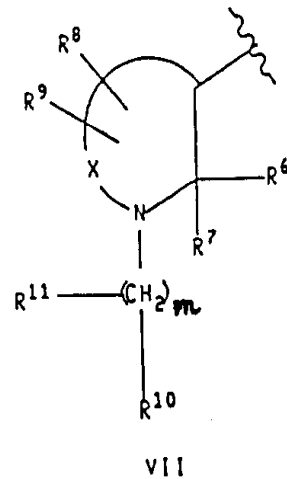
各个……键代表任意选择的双键或单键,  $X^1$  是氢, 由 1 至 3 个氟原子任意选择地取代的  $C_1-C_{10}$  烷氧基或由 1 至 3 个氟原子任意选择地取代的  $C_1-C_{10}$  烷基;

$X^2$  和  $X^3$  各自独立地选自氢, 卤素, 硝基, 由 1 至 3 个氟原子任意选择地取代的  $C_1-C_{10}$  烷基, 由 1 至 3 个氟原子任意选择地取代的  $C_1-C_{10}$  烷氧基, 羟基, 二  $-(C_1-C_6)$  烷基氨基,  $-NH-C(=O)-(C_1-C_6)$  烷基; 以及

Q 是下式基团:



或



式中:

……键的定义如上所述;

$R^1$  是苯基;

$R^{13}$  是苯基;

$o$  是 2;

$X$  是  $(CH_2)_q$ , 其中  $q$  是 3;

$m$  是 0 至 8 的整数, 而上式中的  $(CH_2)_m$  中的任何一个碳原子可任意选择地由  $R^{11}$  取代;

$R^6$  可任意选择地被一个或多个取代基取代的  $C_3-C_7$  环烷基或苯基, 该取代基独立地选自卤素和任意选择地被 1 至 3 个氟原子取代的  $C_1-C_{10}$  烷氧基;

$R^7$  是氢;

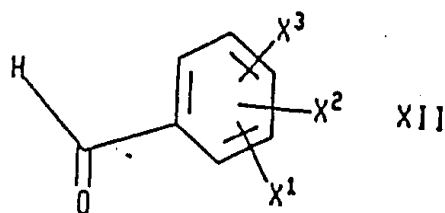
$R^8$  和  $R^9$  各自独立地是氢;

$R^{10}$  是氢或  $C_1-C_6$  烷氧基;

$R^{11}$  是氢或  $C_1-C_6$  烷氧基;

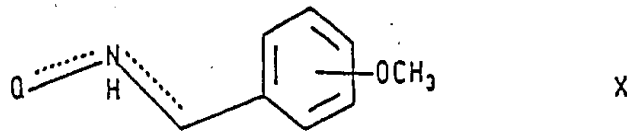
上述定义的前提是: (a) 当  $m$  为 0 时,  $R^{10}$  和  $R^{11}$  之一不存在而另一个是氢; (b) 当  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  没有一个是氟化的烷氧基时,  $R^6$  是被氟化的烷氧基取代的苯基; 以及(c) 当  $Q$  是式 II 基团时, 至少一个  $X^1$ 、 $X^2$  或  $X^3$  是氟化的烷氧基,

该方法包括在还原剂存在下使式中  $Q$  的定义如上所述的式  $Q-NH_2$  化合物与式 XII 化合物反应,



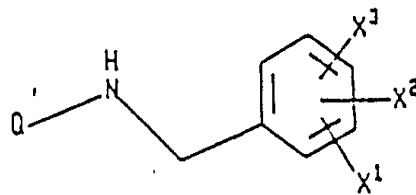
式中  $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$  的定义如上所述。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述式  $Q-NH_2$  化合物通过下式化合物水解除去甲氧基苄基而得到，



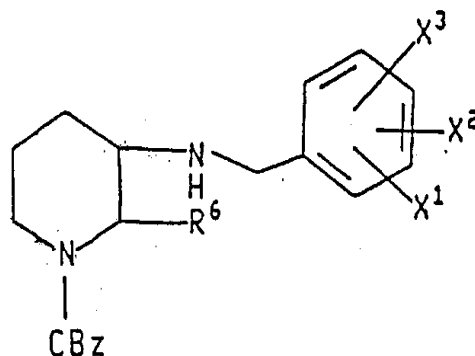
式中：各……键的定义和 Q 的定义如权利要求 1 中所述。

3. 制备下式化合物的方法，



式中 Q 为在权利要求 1 中所定义的 m 为零的式 VII 基团，而  $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$  的定义如权利要求 1 中所述，

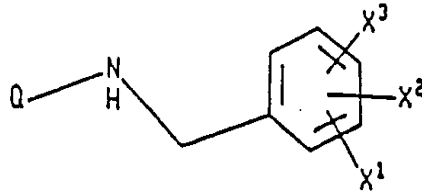
该方法包括在钨-炭存在下使下式化合物与甲酸铵反应，



99 03 31

式中  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  和  $R^6$  的定义如权利要求 1 中所述，CBz 是氮原子保护基团苄氧羰基。

4. 制备下式化合物的方法，

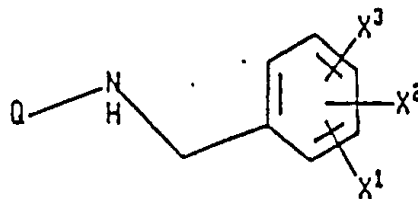


式中：Q 为在权利要求 1 中所定义的式 VII 基团，而在式 VII 基团中  $m$  是权利要求 1 所述的整数但零除外，而  $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$  的定义如权利要求 1 中所述，

该方法包括使其中  $m$  为零的相应化合物与式  $R^{10}-(CH_2)_m-L$  化合物

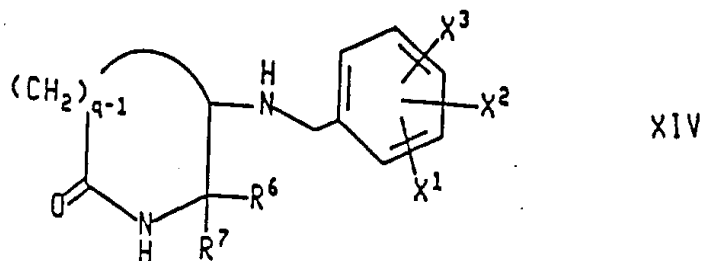
反应，式中  $L'$  为卤素、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯， $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $m$  的定义如权利要求 1 中所述，上述  $(CH_2)_m$  的一个碳-碳单键可以任意选择地由碳-碳双键替代，并且该  $(CH_2)_m$  的一个碳原子可以任意选择地由  $R^{11}$  取代。

5. 制备下式化合物的方法，



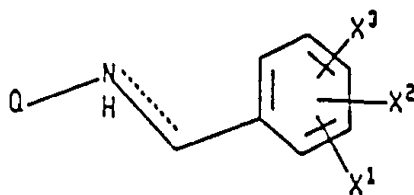
式中 Q 为在权利要求 1 中所定义的式 VII 基团, 并且其中  $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$  的定义如权利要求 1 中所述。

该方法包括使下式化合物与还原剂反应,

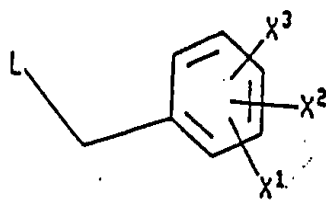


式中  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $q$  的定义如权利要求 1 中所述。

6. 制备下式化合物的方法,



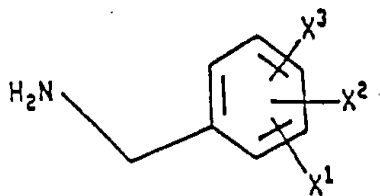
式中:       键、Q、 $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$  的定义如在权利要求 1 中所述, 该方法包括使式中 Q 的定义如权利要求 1 所述的式 Q-NH<sub>2</sub> 化合物与下式化合物反应,



式中 L 为离去基团,  $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$  的定义如在权利要求 1 中所述。

7. 制备权利要求 1 所定义的式 I 化合物的方法, 其中 Q 为式 II 基团, 并且在 Q 和相邻的氮之间有一双键,

该方法包括使式中 Q 的定义如上所述的式 Q=O 化合物与下式合适的苄胺反应,



式中 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>和 X<sup>3</sup>的定义如在权利要求 1 中所述。



# 说 明 书

## 含氮杂环类化合物的氟代 烷氧基苄氨基衍生物的制备方法

本发明涉及新的含氮杂环类化合物的氟代烷氧基苄氨基衍生物，包含这类化合物的药物组合物，这类化合物在治疗和预防炎症和中枢神经系统疾病，以及多种其他疾病中的应用。本发明的药物活性化合物是P物质受体拮抗剂。本发明还涉及用于合成这类P物质受体拮抗剂的新的中间体。

P物质是属于肽类中速激肽家族的天然存在的十一肽；速激肽的命名源于它们对平滑肌组织的迅速刺激作用。更具体地讲，P物质是一种具有药理活性的神经肽，它产生于哺乳动物体内（最初从肠中分离得到），并有特征的氨基酸顺序，该顺序由D.F. Veber 等人描述于美国专利4,680,283号中。在本技术领域已充分证实了P物质及其他速激肽与许多疾病的病理生理学有着广泛的联系。例如，最近证实P物质参与疼痛或偏头痛的介导〔参见：B.E.B.

Sandberg et al., Journal of Medicinal Chemistry, Vol.25, P.1009 (1982)〕，以及中枢神经系统疾病（如：焦虑和精神分裂症）、呼吸道疾病和炎症（如：哮喘和类风湿性关节炎）、风湿病（如：肌风湿病），以及胃肠功能紊乱和胃肠道疾病（如：溃疡性结肠炎和克罗恩氏病）等〔参见：D. Regoli in "Trends in Cluster Headache," F. Sicuteri 等编，Elsevier Scientific Publishers,



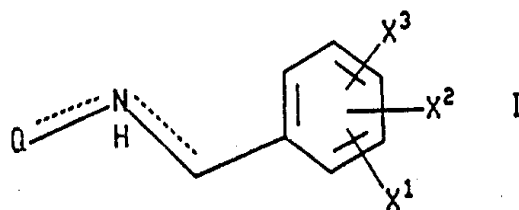
Amsterdam, 1987, PP.85-95]。

为了更有效地治疗上述疾病，最近人们已做出一些努力以提供P物质和其他速激肽的拮抗剂。因此，到目前为止所叙述的几种这类拮抗剂一般都具有类似于肽的性质，因此，从代谢的观点来看，在将其具体用作治疗疾病的治疗剂时它们过于不稳定了。换言之，本发明的非肽类拮抗剂不具有这种缺点，从代谢的观点来看它们远比上述药物稳定。

呈现P物质受体拮抗剂活性的奎宁环衍生物和有关化合物归类于1989年11月20日提交的POT专利申请POT/US 89/05338和1990年7月23日提交的美国专利申请557,442，上述两个申请与本申请一起转让。类似的化合物归类于1991年4月25日提交的POT专利申请POT/US 91/02853，和1991年5月14日提交的POT专利申请POT/US 91/03369。这两个申请也与本申请一起转让。

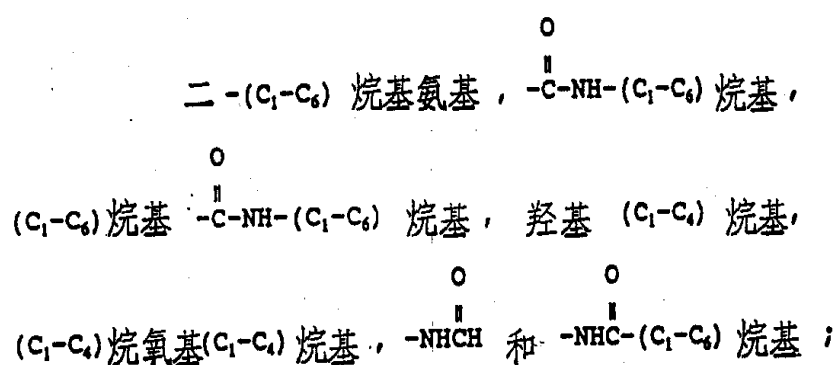
用作P物质拮抗剂的哌啶衍生物和有关含氮杂环化合物归类于1990年11月28日提交的美国专利申请619,361和1990年9月28日提交的美国专利申请590,423，这两个申请与本申请一起转让。

本发明涉及下式I化合物：

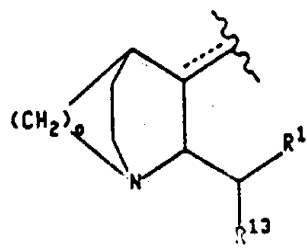


式中  $X^1$  是氢，由 1 至 3 个氟原子任意取代的 (  $C_1 - C_{10}$  ) 烷氧基或由 1 至 3 个氟原子任意取代的 (  $O_1 - C_{10}$  ) 烷基；

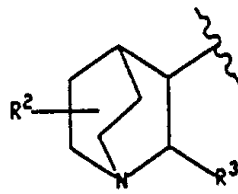
$X^2$  和  $X^3$  独立地选自氢，卤素，硝基，由 1 至 3 个氟原子任意取代的 (  $O_1 - C_{10}$  ) 烷基，由 1 至 3 个氟原子任意取代的 (  $O_1 - C_{10}$  ) 烷氧基，三氟甲基，羟基，苯基，氰基，氨基，(  $O_1 - C_6$  ) 烷基氨基，



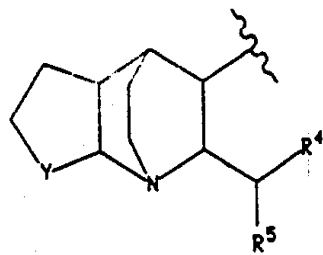
Q 是下式基团：



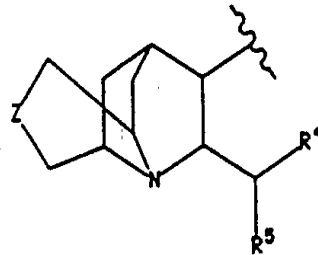
II



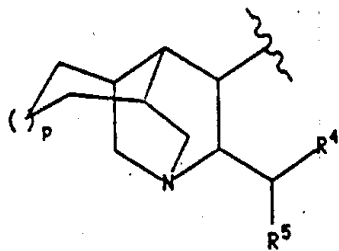
III



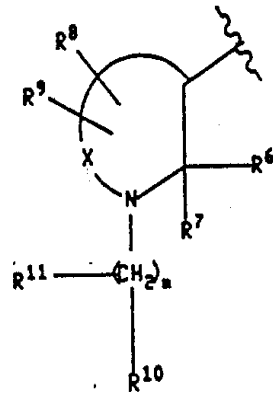
IV



V

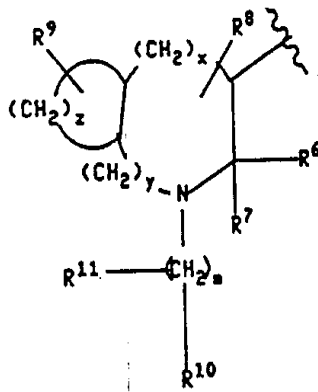


VI



VII

或



VIII

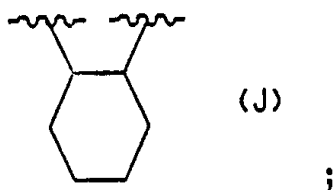
式中  $R^1$  是选自呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 吡咯基, 联苯基和苯基的基团, 这些基团可任意地被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素, 由 1 至 3 个氟原子任意取代的  $(C_{1-10})$  烷基, 由 1 至 3 个氟原子任意取代的  $(C_{1-10})$  烷氧基, 羧基, 苄氧羰基和  $(C_{1-3})$  烷氧基羰基;

$R^{13}$  选自  $(C_{3-4})$  支链烷基,  $(C_{5-6})$  支链烯基,  $(C_{5-7})$  环烷基, 和前述  $R^1$  的定义中列举的基团;

$R^2$  是氢或  $(C_{1-6})$  烷基;

$R^3$  是苯基, 联苯基, 萘基, 吡啶基, 二苯甲基, 噻吩基或呋喃基, 并且  $R^3$  可以由 1 至 3 个取代基任意地取代, 所述取代基独立地选自卤素, 由 1 至 3 个氟原子任意取代的  $(C_{1-10})$  烷基和由 1 至 3 个氟原子任意取代的  $(C_{1-10})$  烷氧基;

$Y$  是  $(CH_2)_1$ , 其中 1 是 1 至 3 的整数, 或者  $Y$  是下式基团



$Z$  是氧, 硫, 氨基,  $(C_{1-3})$  烷基氨基或  $(CH_2)_n$ , 其中  $n$  是 0, 1 或 2;

$O$  是 2 或 3;

$P$  是 0 或 1;

$R^4$  是呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 吡咯基, 联苯基, 或苯基, 它

们可由 1 或 2 个取代基任意地取代，所述取代基独立地选自卤素，由 1 至 3 个氟原子任意地取代的  $(C_{1-10})$  烷基，由 1 至 3 个氟原子任意地取代的  $(C_{1-10})$  烷氧基，羧基， $(C_{1-3})$  烷氧羰基和芳氧羰基；

$R^5$  是由 1 或 2 个取代基任意取代的噻吩基，联苯基或苯基，所述取代基独立地选自卤素，由 1 至 3 个氟原子任意地取代的  $(C_{1-10})$  烷基和由 1 至 3 个氟原子任意地取代的  $(C_{1-10})$  烷氧基；

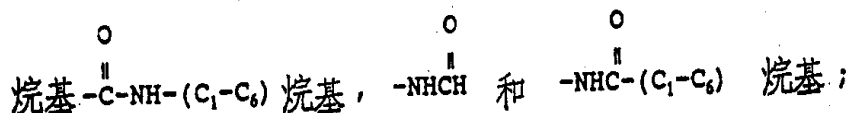
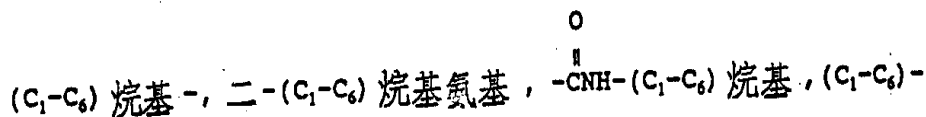
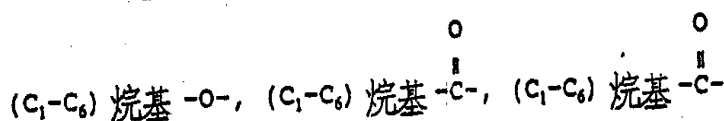
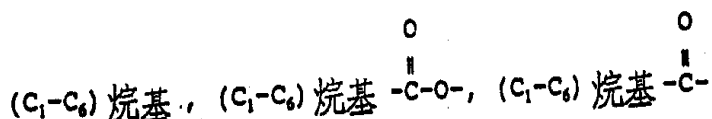
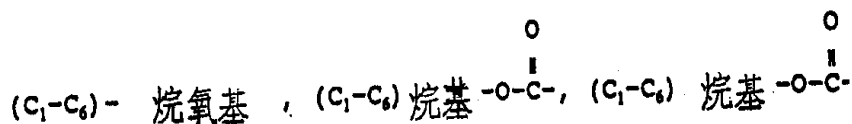
式 I 中的两个虚线中的每一个和式 II 中的虚线代表一个任意的双键，当 Q 是式 II 基团时该双键可任意地存在；

X 是  $(CH_2)_q$ ，其中 q 是 1 至 6 的整数，并且，其中在  $(CH_2)_q$  中的任何一个碳-碳单键可任意地由碳-碳双键替代，其中，所说  $(CH_2)_q$  中的任何一个碳原子可任意地由  $R^8$  取代，其中，所说  $(CH_2)_q$  中的任何一个碳原子可任意地由  $R^9$  取代；

m 是 0 至 8 的整数， $(CH_2)_m$  中的任何一个碳-碳单键可任意地由碳-碳双键或碳-碳叁键替代，所说  $(CH_2)_m$  中的任何一个碳原子可由  $R^{11}$  任意取代；

$R^6$  是选自氢， $(C_{1-6})$  直链或支链烷基，其中一个碳原子可任意地由氮、氧或硫替代的  $(C_{3-7})$  环烷基；选自联苯基，苯基，二氢化茛基和萘基的芳基；选自噻吩基，呋喃基，吡啶基，噻唑基，异噻唑基，噁唑基，异噁唑基，三唑基，四唑基和喹啉基的杂芳基；苯基  $(C_{2-6})$  烷基，二苯甲基和苄基，其中，每个所述芳基和杂芳基，以及所说苄基，苯基  $(C_{2-6})$  烷基和二苯甲基中的苯基部分可任意地由 1 个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素，硝基，由 1 至 3 个氟原子任意取代的  $(C_{1-10})$  烷基，由 1 至 3 个氟原子任

意取代的 (C<sub>1-10</sub>) 烷氧基, 氨基, 羟基 - (C<sub>1-6</sub>) 烷基,  
 (C<sub>1-6</sub>) 烷氧基 - (C<sub>1-6</sub>) 烷基,

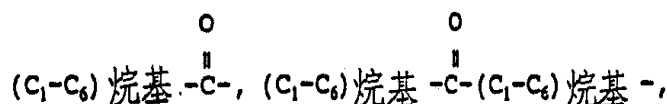
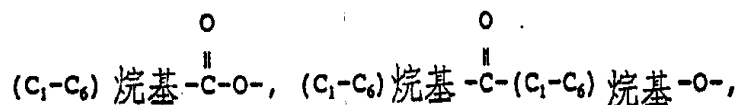
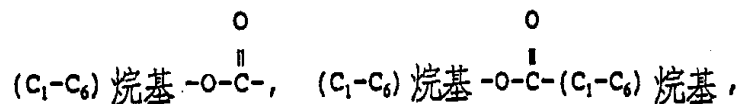


其中, 所述二苯甲基中的一个苯基可任意地由萘基, 噻吩基, 呋喃基  
 或吡啶基替代;

R<sup>7</sup> 是氢, 苯基或 (C<sub>1-6</sub>) 烷基;

或者 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 与和它们相连接的碳一起形成含有 3 至 7 个碳原  
 子的饱和碳环, 其中, 所说碳原子之一可任意地由氧, 氮或硫替代;

R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 各自独立地选自氢, 羟基, 卤素, 氨基, 氧代 (=O),  
 氰基, 羟基 - (C<sub>1-6</sub>) 烷基, (C<sub>1-6</sub>) 烷氧基 - (C<sub>1-6</sub>) 烷基,  
 (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基, 二 - (C<sub>1-6</sub>) 烷基氨基, (C<sub>1-6</sub>) 烷氧基,



和前文在  $R^6$  的定义中给出的基团；

$R^{10}$  是  $\text{NHOR}^{12}$  ,  $\text{NHOH}$ ,  $R^{12}$  ,  $\text{NHSO}_2$ ,  $R^{12}$  或者前文在  $R^6$  ,  $R^8$  和  $R^9$  任意一个的定义中给出的基团之一；

$R^{11}$  是肟基 ( $=\text{NOH}$ ) 或者前文在  $R^6$  ,  $R^8$  和  $R^9$  任意一个的定义中给出的基团之一；

$R^{12}$  是  $(C_{1-g})$  烷基, 氢, 苯基  $(C_{1-g})$  烷基, 或由  $(C_{1-g})$  烷基任意取代的苯基；

上述定义的前提是: ( a ) 当  $m$  为 0 时,  $R^{11}$  不存在, ( b )  $R^8$  ,  $R^9$  ,  $R^{10}$  或  $R^{11}$  均不可以与它所连接的碳原子一起与  $R^7$  形成环, ( c ) 当  $Q$  是式 VIII 基团时,  $R^8$  和  $R^9$  不可以连接在同一碳原子上, ( d ) 当  $R^8$  和  $R^9$  连接在同一碳原子上时, 那么或者  $R^8$  和  $R^9$  各自独立地选自氢, 氟,  $(C_{1-g})$  烷基, 羟基- $(C_{1-g})$  烷基和  $(C_{1-g})$  烷氧基- $(C_{1-g})$  烷基, 或者  $R^8$  和  $R^9$  与和它们所连接的碳一起形成  $(C_{3-g})$  饱和碳环, 该环与它们所连接的含氮环形成螺环化合物, ( e ) 式 I 中的氮不可以同时通过双键与和它所连接的  $Q$  和取代苯基连接, ( f ) 当  $Q$  是式 VII 基团,  $g$  是 2,  $R^8$  和  $R^9$  中随便哪一个是 5-羟基- $(C_{1-g})$  烷基或 5- $(C_{1-g})$  烷氧基- $(C_{1-g})$  烷基时, 那么  $R^8$  和  $R^9$  中的另一个则是 5- $(C_{1-g})$  烷基或氢; ( g ) 当  $Q$  是式 VII 基团,  $g$  是 2 时,  $R^8$  或  $R^9$  均不是 4-羟基  $(C_{1-g})$  烷基或 4- $(C_{1-g})$  烷氧基- $(C_{1-g})$  烷基, ( h ) 如果  $X^1$  ,  $X^2$  和  $X^3$  均不是氟代烷氧基, 那么,  $R^1$  ,  $R^3$  ,  $R^4$  ,  $R^5$  ,  $R^6$  ,  $R^7$  和  $R^{13}$  中至少有一个是由氟代烷氧基取代的芳基。

本发明还涉及式 I 化合物的可药用酸加成盐和碱盐。用于制备本发明前述碱性化合物的可药用酸加成盐的酸是能形成无毒酸加成盐的那些酸，所谓无毒酸加成盐即为含有药理学可接受阴离子的盐，例如，盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，硝酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，磷酸盐，酸式磷酸盐，乙酸盐，乳酸盐，柠檬酸盐，柠檬酸氢盐，酒石酸盐，酒石酸氢盐，琥珀酸盐，马来酸盐，富马酸盐，葡萄糖酸盐，糖二酸盐，苯甲酸盐，甲磺酸盐，乙磺酸盐，苯磺酸盐，对甲苯磺酸盐和 pamoate [即，1, 1' - 亚甲基二 - (2 - 羟基 - 3 - 萘酸) 盐]。

本文采用的术语“卤素”，除特别指明外，包括氯，氟，溴和碘。

本文所采用的术语“烷基”，除特别指明外，包括具有直链，支链或环化部分或其组合的饱和一价烃基。

本文采用的术语“1 个或多个取代基”，以可成键位置的数目计算，包括 1 个至最大可能数目的取代基。

在优选的式 I 化合物中， $R^1$ ， $R^4$ ， $R^5$  和  $R^7$  是苯基， $R^2$  是氢， $R^3$  是由氯、氟、由 1 至 3 个氟原子任意取代的 ( $O_{1-6}$ ) 烷基或由 1 至 3 个氟原子任意取代的 ( $O_{1-6}$ ) 烷氧基任意取代的苯基， $m$  是 0， $n$  是 3 或 4。

具体的优选式 I 化合物是：

(2 S, 3 S) - 3 - (5 - 叔丁基 - 2 - 甲氧基苄基) 氨基 - 2 - (3 - 三氟甲氧基苄基) 哌啶；

(2 S, 3 S) - 3 - (2 - 异丙氧基 - 5 - 三氟甲氧基苄基) 氨基 - 2 - 苄基哌啶；

(2 S, 3 S) - 3 - (2 - 乙氧基 - 5 - 三氟甲氧基苄基) 氨基 - 2 - 苄基哌啶；



(2S, 3S) - 3 - (2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基) 氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (5-叔丁基-2-三氟甲氧基苄基) 氨基-2-苯基哌啶;

2-(二苯甲基)-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基) 甲基-1-氮杂双环[2.2.2.]辛烷-3-胺;

(2S, 3S) - 3 - [5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基]氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (5-叔丁基-2-三氟甲氧基苄基) 氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (2-异丙氧基-5-三氟甲氧基苄基) 氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (2-二氟甲氧基-5-三氟甲氧基苄基) 氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S) - 2-苯基-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基苄基)氨基]哌啶;

(2S, 3S) - 2-苯基-3-(2-三氟甲氧基苄基)]氨基哌啶。

其他式I化合物是:

3-[N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基]-5,5-二甲基-2-苯基吡咯烷;

3-[N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基]-4,5-二甲基-2-苯基吡咯烷;

3-(2-环丙氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌

啉;

3 - ( 2 - 环丙基甲氧基 - 5 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基哌啉;

3 - ( 2 - 二氟甲氧基 - 5 - 苯基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基哌啉;

3 - ( 5 - 环丙基甲氧基 - 2 - 二氟甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基哌啉;

3 - ( 2 - 甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - ( 3 - 三氟甲氧基苯基 ) 哌啉;

3 - ( 2 - 甲氧基 - 5 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - ( 3 - 三氟甲氧基苯基 ) 哌啉;

2 - 苯基 - 3 - ( 5 - 正丙基 - 2 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基哌啉;

3 - ( 5 - 异丙基 - 2 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基哌啉;

3 - ( 5 - 乙基 - 2 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基哌啉;

3 - ( 5 - 仲丁基 - 2 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基哌啉;

3 - ( 5 - 二氟甲氧基 - 2 - 甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基哌啉;

3 - ( 2 - 甲氧基 - 5 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基吡咯

烷;

3 - ( 2 - 甲氧基 - 5 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基高哌

啉;

2 - 二苯甲基 - 3 - ( 2 - 甲氧基 - 5 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基

吡咯烷;

2 - 二苯甲基 - 3 - ( 2 - 甲氧基 - 5 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基

高哌啉;

3 - [ 2, 5 - 二 - ( 2, 2, 2 - 三氟乙氧基 ) 苄基 ] 氨基 -

2-苯基哌啶;

2-苯基-3-(3-三氟甲氧基苄基)氨基哌啶;

2-二苯甲基-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基哌啶;

1-(5,6-二氟己基)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;

1-(6-羟基己基)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;

3-苯基-4-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-氮杂双环[3.3.0]辛烷;

4-二苯甲基-5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷;

4-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-3-苯基-2-氮杂双环[4.4.0]癸烷;

2-苯基-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基奎宁环;

8-二苯甲基-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-9-氮杂三环[4.3.1.0<sup>4,9</sup>]癸烷-7-胺;

9-二苯甲基-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-10-氮杂三环[4.4.1.0<sup>5,10</sup>]十一烷-8-胺;

9-二苯甲基-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-3-硫杂-10-氮杂三环[4.4.1.0<sup>5,10</sup>]十一烷-8-胺;

8-二苯甲基-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-9-氮杂三环[4.3.1.0<sup>4,9</sup>]癸烷-7-胺;

5, 6-五亚甲基-2-二苯甲基-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基奎宁环;

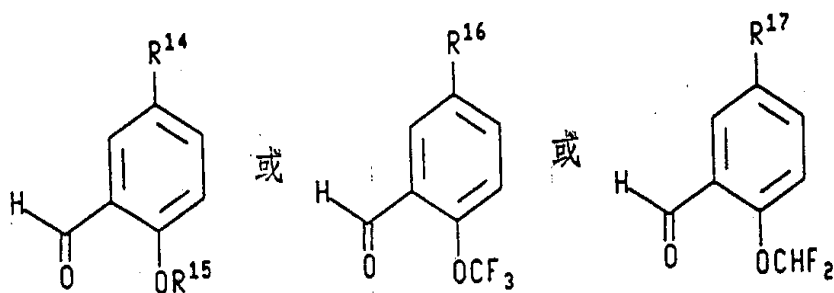
5, 6-三亚甲基-2-二苯甲基-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基奎宁环;

9-二苯甲基-N-((2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)甲基)-3-氧杂-10-氮杂三环[4.4.1.0<sup>5,10</sup>]十一烷-3-胺;

8-二苯甲基-N-((2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)甲基)-7-氮杂三环[4.4.1.0<sup>5,10</sup>]十一烷-9-胺; 和

2-二苯甲基-N-((2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)甲基)-1-氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-胺。

本发明还涉及下式化合物



式中 R<sup>14</sup> 是三氟甲氧基或二氟甲氧基, R<sup>15</sup> 是 (O<sub>1-4</sub>) 烷基, R<sup>16</sup> 是二氟甲氧基或 (O<sub>1-4</sub>) 烷基, R<sup>17</sup> 是三氟甲氧基, 二氟甲氧基, (O<sub>1-4</sub>) 烷基或 (O<sub>1-4</sub>) 烷氧基。

本发明还涉及治疗或预防哺乳动物(包括人)的下述疾病的药物组合物, 这些疾病包括: 炎症(如关节炎、牛皮癣、哮喘和炎症性肠病)、焦虑、抑郁或心境恶劣、结肠炎、精神病、疼痛、胃食管反流

病、变应反应(如湿疹和鼻炎)、慢性阻塞性气管疾病、高敏性疾病(如毒葛)、血管痉挛性疾病(如绞痛、偏头痛和Reynaud氏病)、纤维化和胶原病(如硬皮病和嗜酸性片吸虫病)、反射性交感神经营养不良(如肩手综合症)、癖嗜病(如酒精中毒)、与应激反应有关的躯体疾病,外周神经病、神经痛、神经病理性疾病(如早老性痴呆、与爱滋病有关的痴呆、糖尿病性神经病和多发性硬化)、与免疫增强或抑制有关的疾病(如系统性红斑狼疮)、和风湿病(如肌风湿病),所述组合物包含治疗或预防这类疾病有效量的式I化合物或其可药用的盐及可药用的载体。

本发明还涉及治疗或预防哺乳动物(包括人)的下述疾病的方法,这些疾病包括:炎症(如关节炎、牛皮癣、哮喘和炎症性肠病)、焦虑、抑郁或心境恶劣,结肠炎、精神病、疼痛、胃食管反流病,变应反应(如湿疹和鼻炎)、慢性阻塞性气管疾病、高敏性疾病(如毒葛)、血管痉挛性疾病(如绞痛、偏头痛和Reynaud氏病)、纤维化和胶原病(如硬皮病和嗜酸性片吸虫病)、反射性交感神经营养不良(如肩手综合症)、癖嗜病(如酒精中毒)、与应激反应有关的躯体疾病、外周神经病、神经痛、神经病理性疾病(如早老性痴呆、与爱滋病有关的痴呆、糖尿病性神经病和多发性硬化)、与免疫增强或抑制有关的疾病(如系统性红斑狼疮)、和风湿病(如肌风湿病)。所述方法包括:将治疗或预防这类疾病有效量的式I化合物或其可药用的盐给予所述哺乳动物。

本发明还涉及拮抗哺乳动物(包括人)体内P物质的作用的药物组合物,该组合物包含拮抗P物质有效量的式I化合物或其可药用的盐及可药用的载体。

本发明还涉及拮抗哺乳动物（包括人）体内P物质的作用的方法，该方法包括将拮抗P物质有效量的式I化合物或其可药用的盐给予所述哺乳动物。

本发明还涉及用于治疗或预防由于P物质过量而引起的哺乳动物（包括人）疾病的药物组合物，该组合物包含拮抗P物质有效量的式I化合物或其可药用的盐及可药用的载体。

本发明还涉及治疗或预防由于P物质过量引起的哺乳动物（包括人）疾病的方法，该方法包括给所述哺乳动物服用拮抗P物质有效量的式I化合物或其可药用的盐。

本发明还涉及治疗或预防哺乳动物（包括人）的下列疾病的药物组合物，这些疾病包括：炎症（如关节炎、牛皮癣、哮喘和炎症性肠病）、焦虑、抑郁或心境恶劣、结肠炎、精神病、疼痛、胃食管反流病，变应反应（如湿疹和鼻炎）、慢性阻塞性气管疾病、高敏性疾病（如毒葛）、血管痉挛性疾病（如绞痛、偏头痛和Reynaud氏病）、纤维化和胶原病（如硬皮病和嗜酸性片吸虫病）、反射性交感神经营养不良（如肩手综合症）、癖嗜病（如酒精中毒）、与应激反应有关的躯体疾病，外周神经痛、神经病、神经病理性疾病（如早老性痴呆、与爱滋病有关的痴呆、糖尿病性神经病和多发性硬化）、与免疫增强或抑制有关的疾病（如系统性红斑狼疮）、和风湿病（如肌风湿病），所述药物组合物包含在P物质受体部位拮抗P物质作用有效量的式I化合物或其可药用的盐及可药用的载体。

本发明还涉及治疗或预防哺乳动物（包括人）的下列疾病的方法，这些疾病包括：炎症（如关节炎、牛皮癣、哮喘和炎症性肠病）、焦虑、抑郁或心境恶劣，结肠炎、精神病、疼痛、胃食管反流病、变应

反应(如湿疹和鼻炎)、慢性阻塞性气管疾病、高敏性疾病(如毒葛)、血管痉挛性疾病(如绞痛、偏头痛和Reynaud氏病)、纤维化和胶原病(如硬皮病和嗜酸性片吸虫病)、反射性交感神经营养不良(如肩手综合症)、癖嗜病(如酒精中毒)、与应激反应有关的躯体疾病、外周神经病、神经痛、神经病理性疾病(如早老性痴呆、与爱滋病有关的痴呆、糖尿病性神经病和多发性硬化)、与免疫增强或抑制有关的疾病(如系统性红斑狼疮)、和风湿病(如肌风湿病)。所述方法包括:将在P物质受体部位拮抗P物质作用有效量的式I化合物或其可药用的盐给予所述哺乳动物。

本发明还涉及治疗或预防哺乳动物(包括人)疾病的药物组合物,所述疾病的治疗或预防是通过降低P物质介导的神经传导而发生作用或增强效果的,所述组合物包含能在P物质受体部位有效地拮抗P物质作用的一定量式I化合物或其可药用的盐及可药用的载体。

本发明还涉及治疗或预防哺乳动物(包括人)疾病的方法,所述疾病的治疗或预防是通过降低P物质介导的神经传导而发生作用或增强效果的,所述方法包括将能在P物质受体部位有效地拮抗P物质作用的一定量式I化合物或其可药用的盐给予所述哺乳动物。

本发明还涉及用于治疗或预防哺乳动物(包括人)疾病的药物组合物,所述疾病的治疗或预防是通过降低P物质介导的神经传导而发生作用或增强效果的,该组合物包含治疗或预防所述疾病有效量的式I化合物或其可药用的盐以及可药用的载体。

本发明还涉及治疗或预防哺乳动物(包括人)疾病的方法,所述疾病的治疗或预防是通过降低P物质介导的神经传导而起作用或增强效果的,该方法包括给予所述哺乳动物治疗或预防该疾病有效量的式

I 化合物或其可药用的盐。

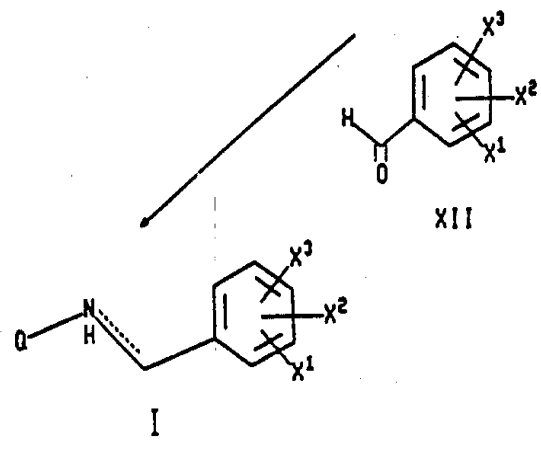
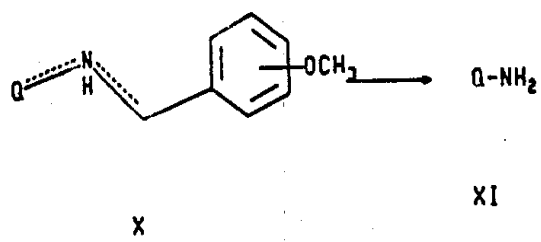
本发明化合物具有手性中心，因此，可以以不同的对映异构体形式存在。本发明涉及式 I 化合物的所有光学异构体和所有的立体异构体，以及它们的混合物。

上述式 I 化合物包括与前文所述相同，但是由其放射性同位素置换其中一个或多个氢原子或碳原子的那些化合物。这些同位素标记的化合物可在代谢动力学研究及结合试验中用作研究和诊断的工具。在这些研究中的具体应用包括：放射配体结合测定试验，放射自显影研究和体内结合研究；而在诊断领域的具体应用包括：对人脑中的 P 物质受体在炎症相关组织中的体内结合作用研究，这些组织的例子包括免疫型细胞或与炎症性肠病直接有关的细胞等等。在式 I 化合物的放射性标记物中包括它们的氟和  $O^{14}$  标记化合物。

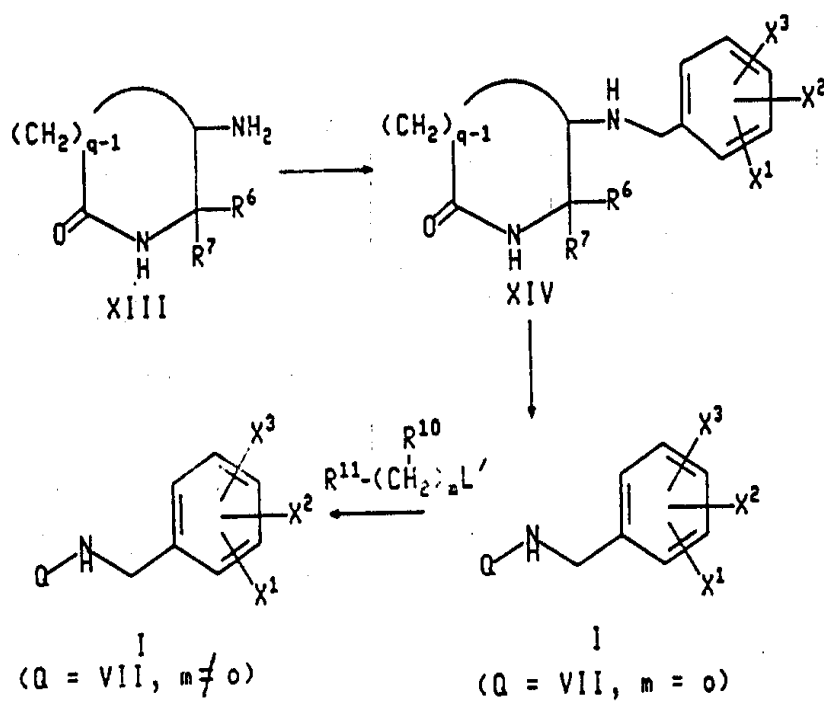
按照下文反应式和讨论中描述的方法可以制得式 I 化合物。除特别指明外，下文反应式及讨论中的  $R^1$  ,  $R^2$  ,  $R^3$  ,  $R^4$  ,  $R^5$  ,  $R^6$  ,  $R^7$  ,  $R^8$  ,  $R^9$  ,  $R^{10}$  ,  $R^{11}$  ,  $R^{12}$  ,  $R^{13}$  , X, Z, Q, Y, m, n, o, p, q, x, y 和 z 如前文所限定。



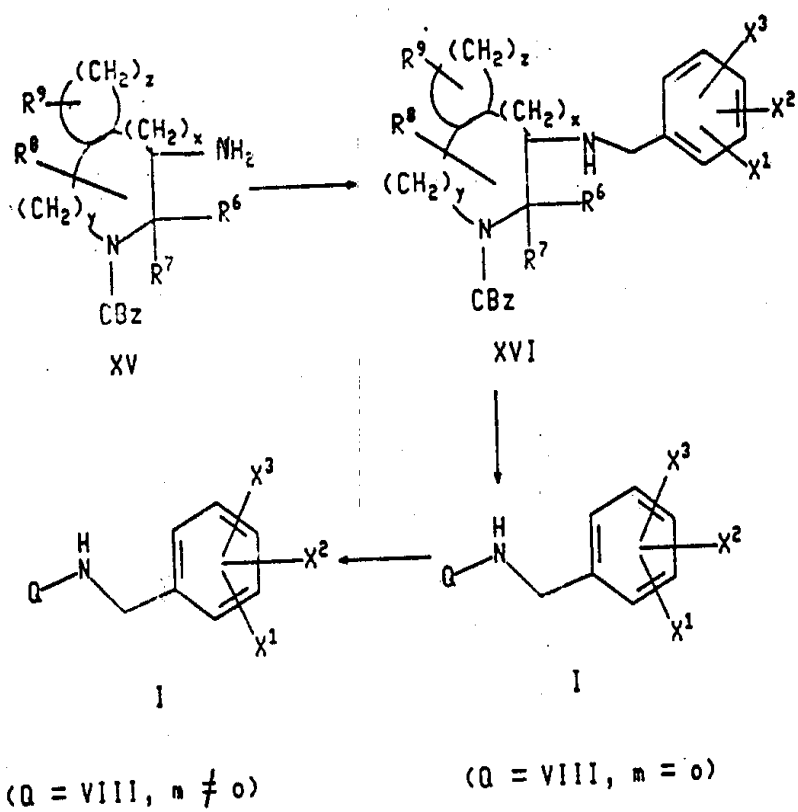
反应式 1



反应式2



反应式 3



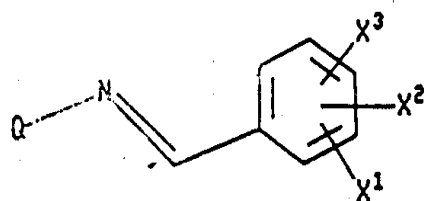
式 I 化合物可以按反应式 1 和 2 所示方法制备。

参见反应式 1，应用强的无机酸，如盐酸、氢溴酸或氢碘酸，于约室温至酸的回流温度使式 X 化合物水解脱去甲氧苄基。最好用氢溴酸于回流温度下进行该反应。得到相应的式 XI 化合物的上述反应通常进行约 2 小时。

最好在含有金属的催化剂（如铂或钯）存在下，将其中 Q 为式 VII 或 VIII 基团的式 X 化合物用氢处理以除去甲氧基苄基。该反应通常在对反应呈惰性的溶剂（如乙酸或低级醇）中，于约  $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$  进行（另外，还可以将上述化合物于约  $-30^{\circ}\text{C}\sim -78^{\circ}\text{C}$  用溶解在氨中的金属如锂或钠处理，或者在钯存在下用甲酸盐处理，或者在钯存在下用环己烷处理）。最好在钯-炭存在下，于甲醇/乙醇的水混合液或含有盐酸的甲醇/乙醇混合液中，于约  $25^{\circ}\text{C}$  将上述化合物用氢处理。

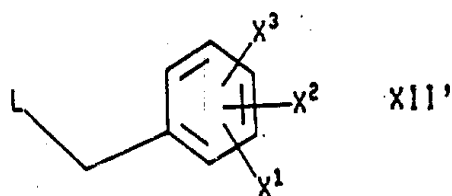
通过与合适的式 XII 化合物反应，可以将得到的式 XI 化合物转变成相应的式 I 化合物（见反应式 1）。该反应一般在还原剂（如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠、氢以及金属催化剂锌和盐酸、甲硼烷甲硫醚或甲酸）存在下，于约  $-60^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$  进行。该反应合适的反应惰性溶剂包括低级醇（如甲醇、乙醇和异丙醇）、乙酸和四氢呋喃（THF）。优选的溶剂为乙酸，温度为约  $25^{\circ}\text{C}$ ，还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠。

另外，式 XI 化合物与式 XII 化合物的反应可以在干燥剂存在下进行，或在反应中应用经共沸除去生成水的仪器，结果得到下式的亚胺，



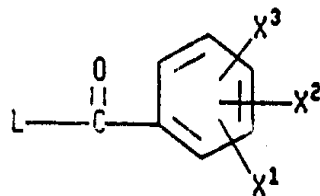
然后于约室温下使其与上述还原剂（最好是三乙酰氧基硼氢化钠）反应。上述亚胺的制备通常在对反应呈惰性的溶剂（如苯、二甲苯或甲苯，最好为甲苯）中，于约 $25\sim 110^{\circ}\text{C}$ （最好于溶剂的回流温度）下进行。合适的干燥剂/溶剂体系包括四氯化钛/二氯甲烷、异丙氧基钛/二氯甲烷及分子筛/THF。最好的是四氯化钛/二氯甲烷。

使式XI化合物与合适的下式化合物（XI'）反应，也可以将式XI化合物转变成相应的式I化合物，



其中L为离去基团（如氯、溴、碘、甲苯磺酸酯或甲磺酸酯）。该反应通常在对反应呈惰性的溶剂（如二氯甲烷或THF，最好为二氯甲烷）中，于约 $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ （最好于约 $25^{\circ}\text{C}$ ）进行。

使式XI化合物与合适的下式化合物反应，然后还原生成的酰胺，也可以将式XI化合物转变成相应的式I化合物，



其中L的定义同上，或者为咪唑。该反应通常在惰性溶剂（如THF或二氯甲烷）中，于约 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $60^{\circ}\text{C}$ 进行，最好在二氯甲烷中于约 $0^{\circ}\text{C}$ 进行。生成的酰胺的还原反应是用还原剂（如甲硼烷甲硫醚配合物、氢化铝锂或氢化二异丁基铝）于惰性溶剂（如乙醚或THF）中完成的。反应温度的范围为约 $0^{\circ}\text{C}$ 至溶剂的回流温度。还原反应最好是用甲硼烷甲硫醚配合物于THF中在约 $60^{\circ}\text{C}$ 完成。

当Q为式II基团时，式X起始原料可以按美国专利申请系列号566,338（提交日期1990年7月20日，并转让给Pfizer公司）中所述方法进行制备。将该申请收编在本发明中作为参考。

当Q为式III基团时，式X起始原料可以按美国专利申请系列号532,525（提交日期1990年6月1日）和要求将其作为优先权的POT专利申请（提交日期为1991年4月25日，其题目为“3-氨基-2-芳基奎宁环类”）中所述方法进行制备。上述两项专利申请均转让给Pfizer公司，并且将其收编在本发明中作为参考。

当Q为式N、V或VI基团时，式X起始原料可以按美国专利申请系列号557,442（提交日期1990年7月23日）和要求将其作为优先权的POT专利申请（提交日期为1991年5月15日，其题目为“奎宁环类衍生物”）中所述方法进行制备。上述二项申请均转

让给 Pfizer 公司，并将它们收编在本发明中作为参考。

当 Q 为式 VII 基团时，式 X 起始原料可以按下述专利申请中所述方法进行制备，所有的申请均已转让给 Pfizer 公司：美国专利申请系列号：619,361（提交日期 1990 年 11 月 28 日）、675,244（提交日期 1991 年 3 月 26 日）、800,667（提交日期 1991 年 11 月 27 日）；PCT 专利申请系列号 POT/US 92/00065（指定美国，提交日期 1992 年 1 月 4 日）。上面四项申请收编在本发明中作为参考。

当 Q 为式 VIII 基团时，式 X 起始原料可以按美国专利申请系列号 590,423（提交日期 1990 年 9 月 28 日，并转让给 Pfizer 公司）中所述方法进行制备。将该申请收编在本发明中作为参考。

反应式 2 列示了制备其中 Q 为式 VII 基团的式 I 化合物的另一方法。

如反应式 2 所示，用氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠和式 XIII 化合物使式 XII 化合物进行还原性胺化作用，得到式 XIV 化合物。该反应通常在极性溶剂（如乙酸或低级链烷醇）中于约 0~50℃ 进行。甲醇是优选的溶剂，并且温度优选为约 25℃。反应混合物的 pH 值为约 4~5 也是优选的。

还原式 XIV 化合物得到其中 Q 为式 VII 基团，m 为零的式 I 化合物。合适的还原剂包括甲硼烷甲硫醚（于 THF 中）、氢化铝锂、甲硼烷（于 THF 中）和硼氢化钠-氯化钛（N）。应用甲硼烷甲硫醚（于 THF 中）得到了最好的结果。该反应可以在室温~约 150℃ 进行，最好在溶剂的回流温度下进行。

可以将得到的式 I 化合物转变为其中 Q 为式 VII 基团，m 不是零并具有相同立体化学结构的式 I 化合物，其方法是：使其与合适的式

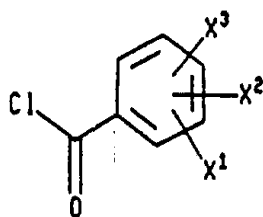
$R^{10}-(CH_2)_m-L'$  化合物反应，其中  $L'$  为卤素、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯，并且其中  $(CH_2)_m$  的一个碳-碳单键可任意地由碳-碳双键或碳-碳叁键替代，以及其中该  $(CH_2)_m$  的一个碳可以任意地用  $R^{11}$  取代。该反应一般在碱（如三乙胺或叔丁醇钾）存在下，于极性溶剂（如二氯甲烷或二氯乙烷）中，在室温~约  $150^\circ C$  进行。最好使反应在二氯甲烷回流温度下，于三乙胺存在下进行。

式 XIII 起始原料可以按美国专利申请系列号 619,361（提交日期 1990 年 1 月 28 日，并转让给 Pfizer 公司）。将该申请收编在本发明中作为参考。

反应式 3 列示了制备其中 Q 为式 VIII 基团的式 I 化合物的另一方法。

如反应式 3 所示，在式 XV 化合物存在下将式 XII 化合物进行还原性胺化，得到式 XVI 化合物。可以应用的还原剂的例子有金属催化剂存在下的氢、硼氢化钠、氰基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠。该反应通常在极性溶剂（如乙酸或低级链烷醇）中，于脱水剂（如分子筛）存在下，在约  $0^\circ C \sim 50^\circ C$  进行。甲醇是优选的溶剂， $25^\circ C$  是优选的温度。反应混合物的 pH 值优选为约 4~5。

另外，用下式化合物使式 XV 化合物酰化，然后还原生成的酰胺，可以制得式 XVI 化合物，





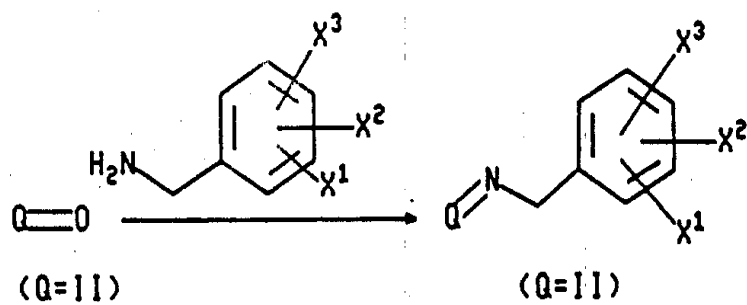
酰化反应通常在极性溶剂（如二氯甲烷、THF 或乙醚）中，于约  $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$  进行。优选的溶剂是二氯甲烷，优选的温度为约  $25^{\circ}\text{C}$ 。可以应用的还原该酰胺的还原剂的例子有氢化铝锂和甲硼烷甲硫醚。还原反应一般在极性溶剂（如乙醚、THF 或 DMF）中，于约  $0^{\circ}\text{C}\sim$  溶剂的回流温度（最好为大约室温）下进行。

于钨-炭（如 10% 钨-炭）存在下，使式 XVI 化合物与甲酸铵反应，可以将式 XVI 化合物转变成相应的其中 Q 为式 VII 基团， $m$  为零的式 I 化合物。通常应用极性溶剂如乙酸乙酯或低级链烷醇，并且该反应于约室温  $\sim 150^{\circ}\text{C}$  进行约 0.5  $\sim$  24 小时。最好使该反应于乙醇中在室温下进行约 3  $\sim$  24 小时。

应用上述制备其中 Q 为式 VII 基团， $m$  不为零的式 I 化合物的方法，可以将用前述方法制得的式 I 化合物转变成相同的但  $m$  不为零的化合物。

式 XV 起始原料可以按美国专利申请系列号 590,423（提交日期 1990 年 9 月 28 日，并转让给 Pfizer 公司）中所述方法制备。将该申请收编在本发明中作为参考。

使  $Q=O$ （式 II 的 Q）与合适的苯胺缩合，可以制得其中 Q 为式 II 基团，并且在 Q 和相邻氮之间有一双键的式 I 化合物（如下所示）。缩合反应通常在没有羟基的溶剂（如苯、甲苯或 THF）中，应用酸（如甲磺酸或对甲苯磺酸），于约  $20^{\circ}\text{C}\sim$  溶剂的回流温度下进行。该反应优选在甲苯中，应用樟脑磺酸于回流温度下进行。



在前面实验部分未具体叙述的其他式 I 化合物的制备可以应用对本技术领域专业人员是显而易见的上述各反应的结合来完成。

在以上反应式 1~3 所示各反应中，压力要求不严格，除非另有说明。约 0.5 ~ 5 个大气压通常是合适的，并且为了方便，通常优选常压（即 1 个大气压）。

式 I 的新化合物及其可药用的盐可用作为 P 物质拮抗剂，即它们具有拮抗哺乳动物受体部位的 P 物质作用的能力，因此它们能够作为治疗患有上述疾病的哺乳动物的治疗剂。

在性质上为碱性的式 I 化合物能够与各种无机酸或有机酸生成各种不同的盐。虽然该盐必须是给动物服用的可药用的盐，但是实际上通常最好是首先作为药学上不适用的盐从反应混合物中分离出式 I 化合物，然后用碱性试剂处理，将该药学上不适用的盐转回成游离碱化合物，接着再将游离碱转变成可药用的酸加成盐。本发明碱基化合物的酸加成盐可以按下法容易地制得：在含水溶剂或合适的有机溶剂（如甲醇或乙醇）中，将碱基化合物用实质上等当量的经选择的无机酸或有机酸处理。小心地蒸去溶剂，容易地得到所需的盐。

在性质上呈酸性的式 I 化合物（例如其中 R<sup>1</sup> 为羧基苯基的式 I

化合物)可以与各种药理学上可以接受的阳离子形成碱盐。这样的盐的例子包括碱金属或碱土金属盐,尤其是钠盐和钾盐。上述盐均可以用一般的技术制得。用作制备本发明可药用的碱盐的试剂是与酸性式 I 化合物一起生成无毒碱盐的化学碱。所述无毒的碱盐包括由上述药理学上可以接受的阳离子(如钠、钾、钙、镁等)所得到的碱盐。这些盐可以按下法容易地制备:将相应的酸性化合物用含有所需药理学上可以接受的阳离子的水溶液处理,然后使所得溶液蒸发至干(最好在减压下)。另外,也可以按下法制备:将酸性化合物的低级链烷醇溶液与所需碱金属醇盐混合,然后按上述相同的方法将所得溶液蒸发至干。在任何一种情况下,优选应用化学计算量的试剂,以便确保反应完全和所需最终产物的产率最高。

式 I 化合物及其可药用的盐具有结合 P 物质受体的活性,因此在治疗和预防各种临床疾病中是有价值的,它们可以降低 P 物质介导的神经传递,因此在治疗和预防上是有效的或可以促进痊愈。所述疾病包括炎症(如关节炎、牛皮癣、哮喘和炎症性肠病)、焦虑、抑郁或心境恶劣、结肠炎、精神病、疼痛、胃食管反流疾病、变应反应(如湿疹和鼻炎)、慢性阻塞性气管疾病、高敏性疾病(如毒葛)、血管痉挛性疾病(如绞痛、偏头痛和 Reynaud 氏疾病)、纤维化和胶原疾病(如硬皮病和嗜酸性片吸虫病)、反射性交感神经营养不良(如肩手综合症)、癖嗜病(如酒精中毒)、与应激反应有关的躯体疾病、外周神经疾病、神经痛、神经病理性疾病(如早老性痴呆、与爱滋病有关的痴呆、糖尿病性神经病和多发性硬化)、与免疫增强或抑制有关的疾病(如全身性红斑狼疮)、以及风湿病(如肌风湿病)。因此,可以采用本发明化合物作为 P 物质拮抗剂应用进行治疗,以控制和/

或治疗哺乳动物(包括人)的任一上述临床疾病。

本发明式I化合物及其可药用的盐可以经口服、非经胃肠道或局部途径给药。一般来讲,虽然根据体重、需治疗疾病的情况和所选择的具体给药途径改变剂量是一定会发生的,但是本发明化合物最好按每天约5.0毫克直到约1500毫克的剂量范围给药。但是应用的剂量水平为每天每千克体重按约0.07毫克~21毫克是最理想的。根据需治疗的动物的种类、对所用药物的个体反应以及所选用的药物剂型和给药间隔的时间,改变剂量仍然是会发生的。在一些情况下,剂量低于上述剂量范围的下限更为合适,而在另一些情况下,可以应用更大的剂量而不会引起任何有害的副作用,条件是在整个一天中这些大剂量首先要分成几个小剂量服用。

本发明化合物可以按以前所述三条途径之一单独地服用,或者与药学上适用的载体或稀释剂一起组成组合物服用,并且可以按单次剂量或按多次剂量给药。尤其是本发明新的治疗剂可以用多种不同的剂型给药,即本发明化合物可以与各种药学上适用的惰性载体组成片剂、胶囊剂、糖锭、锭剂、硬糖果剂、粉剂、喷雾剂、霜剂、油膏剂、栓剂、凝胶剂、明胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水混悬剂、注射溶液剂、驰剂、糖浆剂等。所述载体包括固体稀释剂或填充剂、无菌含水介质和各种无毒的有机溶剂等。此外,口服药物组合物可以被适当地增甜和/或芳香化。一般来讲,本发明治疗上有效的化合物在上述剂型中的浓度范围约为5.0%~70%(重量)。

对于口服给药,片剂含有各种赋形剂如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘氨酸,各种崩解剂如淀粉(最好是玉米淀粉、马铃薯淀粉或木薯淀粉)、藻酸和某些复合的硅酸盐,以及颗粒粘合剂

如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯树胶。此外，对于压片来讲，润滑剂（如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石）通常是十分有用的。在明胶胶囊剂中，也可以应用相同类型的固体组合物作为填充剂；在这方面较好的物质还包括乳糖以及高分子量的聚乙二醇。当口服给药要求应用水混悬剂和/或乳剂时，可以将有效成分与各种甜味剂或芳香剂、有色物质或染料并且如需要，还有乳化剂和/或悬浮剂，以及这样的稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油和其组合物混合。

对于非经胃肠道给药，可以应用具有治疗作用的本发明化合物在芝麻油、花生油或在含水丙二醇中的溶液剂。如果需要，水溶液剂应该用合适的缓冲剂进行缓冲，并且首先使液体稀释剂等渗。所述水溶液剂对于静脉注射是合适的。油溶液剂适合于关节内、肌内和皮下注射。按照本技术领域专业人员熟知的一般制药技术，在无菌条件下可以容易地完成上述所有溶液剂的制备。

此外，当治疗皮肤的炎症疾病时，还可以局部使用本发明化合物，并且最好使用按照一般制药方法制得的霜剂、凝胶剂、明胶剂、糊剂、软膏剂等。

本发明化合物作为 P 物质拮抗剂的活性可以通过自动射线照相的方法，应用放射性配位体使速激肽受体显影测得的抑制牛尾组织中受体部位 P 物质的结合能力来确证。这里所述化合物对 P 物质的拮抗活性可以应用 M. A. Cascieri 等 (Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, P. 5158 (1983)) 所述的一般试验方法进行测定。该方法主要包括测定在所分离的牛组织的受体部位减少 50% 放射性同位素标记的 P 物质配位体所需各个化合物的浓度，因此得到了表明各个受试化合物特征的  $IC_{50}$  值。

在所述方法中，将牛尾组织从 $-70^{\circ}\text{C}$ 冷冻箱中取出，并置于50倍(w/v)冰冷的50 mM Tris (即三羟甲基甲烷，2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)盐酸盐缓冲液(pH 7.7)中进行匀浆。匀浆物以 $30,000 \times G$ 转速离心20分钟。将沉降物重新悬浮在50倍体积的Tris缓冲液中，再次匀浆，然后再以 $30,000 \times G$ 转速离心20分钟。然后将沉降物重新悬浮在冰冷却的40倍体积的含有2 mM 氯化钙、2 mM 氯化镁、40 g/ml 杆菌肽、4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  亮肽素、2  $\mu\text{g}$  抑糜蛋白酶素和200 g/ml 小牛血清白蛋白的50 mM Tris 缓冲液(pH 7.7)中。该步骤完成了组织标本的制备。

然后按下述方法进行放射性配位体结合步骤，即通过加入100  $\mu\text{l}$  1  $\mu\text{M}$ 浓度的受试化合物激发反应，接着加入100  $\mu\text{l}$  最终浓度为0.5 mM 的放射性配位体，最后再加入800  $\mu\text{l}$  上述制备的组织标本。因此，最终体积为1.0 ml，下一步将反应混合物旋转，并置于室温(约 $20^{\circ}\text{C}$ )温育20分钟。在过滤步骤之前，将滤器预先浸泡2小时，各试管用细胞收集器过滤，玻璃纤维滤器(Whatman GF/B)用50 mM Tris 缓冲液(pH 7.7)洗涤4次。然后用 $\beta$ 计数器以53%计数效率测定放射性，并应用标准的统计学方法计算 $\text{IO}_{50}$ 值。

通过研究本发明化合物抑制P物质诱导的或抑制P物质激动剂诱导的豚鼠运动过强的能力，可以测定本发明化合物作为精神抑制药控制各种精神病的抗精神病作用。这样一种研究可以按下法进行：首先给豚鼠对照化合物或本发明合适的受试化合物，然后经插管通过大脑内给豚鼠注射P物质或P物质激动剂，其后测量它们对该刺激的各个

运动反应。

通过下述实施例说明本发明。但是应该明白，本发明不限于这些实施例的具体细节。

### 实施例 1

2-(二苯基甲基)-N-(2-二氟甲氧基)苯基)甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-胺

#### A. 2-(二氟甲氧基)苯甲醛

向装配有冷凝管和气体入口管的 500 ml 三颈圆底烧瓶中加入 5.0 克 (40.98 毫摩尔) 水杨醛、150 ml 二噁烷和 150 ml (164 毫摩尔) 1.1N 氢氧化钠水溶液。加热至 60°C，将氯代二氟甲烷气体鼓入反应混合物，并将反应混合物于该温度下搅拌 2 小时。然后冷却并用乙醚萃取。有机层用硫酸钠干燥，过滤和蒸发。残余物经硅胶柱层析，用己烷/乙酸乙酯作洗脱剂，得到 1.63 克 (23%) 淡黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.64 (t,  $J=72.7$  (H-F), 1H), 7.16 (d,  $J=7$ , 1H), 7.24 (t,  $J=7$ , 1H), 7.53 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 10.29 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 112.2, 115.6, 115.645, 115.7, 119.1, 119.2, 119.5, 125.6, 125.7, 125.8, 125.9, 127.5, 128.8, 128.9, 135.7, 152.71, 152.73, 188.4.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , 净态): 1700 (C=O).

MS (%): 172 (100, M), 171 (48), 122 (45), 121 (82), 120 (69), 104 (37), 95 (40), 92 (55), 91 (49), 76 (39), 65 (49), 63 (76), 51 (81).

元素分析,  $C_8H_6F_2O_2 \cdot 1/4 H_2O$ :

计算值: O 54.50, H 3.71

测定值: O 54.68, H 3.33

B. 2-(二苯基甲基)-N-((2-二氟甲氧基)苯基)甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-胺

向装配有氮气入口管的 25 ml 圆底烧瓶中加入 500 毫克 (1.71 毫摩尔) 2-二苯基甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-胺 (按 Warawa 等的方法制备, *J. Med. Chem.*, 17, 497 (1974)), 8.5 ml 甲醇, 383 毫克 (2.23 毫摩尔) 2-(二氟甲氧基)苯甲醛和 216 毫克 (3.42 毫摩尔) 氟基硼氢化钠。反应液于室温下搅拌 30 小时, 在乙酸乙酯和水之间进行分配。分出有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并蒸发。为了除去最后未反应的微量胺, 在室温下将混合物用三乙酰氧基硼氢化钠的乙酸溶液处理 16 小时, 然后用氢氧化钠水溶液和二氯甲烷处理。残余物用异丙醇结晶, 得到 206 毫克 (27%) 白色固体, m.p. 144~147°C。

$^1H$  NMR ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 1.27 (m, 1H), 1.4-1.8 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.45 ( $AB_q$ ,  $J_{AB}=13.5$ ,  $\Delta\nu=105.5$ , 2H), 3.72 (dd,  $J=8, 12$ , 1H), 4.43 (d,  $J=12$ , 1H), 6.31 (t,  $J=74$  (H-F), 1H), 6.55 and 7.0-7.4 (m, 14H).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 20.0, 24.9, 25.4, 42.0, 45.8, 49.4, 49.5, 55.0, 61.8, 116.3, 119.0, 125.4, 126.0, 126.5, 127.5, 127.8, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 128.6, 129.1, 129.2, 130.0, 131.6, 143.2, 145.2, 149.3.

IR ( $cm^{-1}$ , 净态): 2940 (C-H), 1599 (C=C).

MS (\*): 449 (<1,  $M+1$ ), 291 (51), 281 (100), 84 (66), 49 (69).



元素分析,  $C_{28}H_{30}F_2N_2O$ :

计算值: C 74.98, H 6.74, N 6.25

测定值: C 74.72, H 6.70, N 6.23

### 实施例 2

(2S, 3S)-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-胺甲磺酸盐

按类似实施例 1 所述的方法, 用 2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲醛代替步骤 B 中的 2-(三氟甲氧基)苯甲醛制备标题化合物。

M.p. 135°C.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.8-2.3 (m, 2H), 2.2-2.8 (m, 6H), 2.66 (s, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.3-3.7 (m, 3H), 3.90 (m, 3H), 4.16 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 5.20 (br, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.60 (br, 1H), 6.77 (d, 1H,  $J=9.2$ ), 7.02 (m, 1H), 7.2-7.8 (m, 11H), 8.00 (br, 1H), 10.8 (br, 1H).

IR ( $cm^{-1}$ , KBr): 3180, 3140, 3000, 1500, 1200, 1062, 782.

### 实施例 3

(2S, 3S)-2-苯基-3-[2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苄基]氨基哌啶盐酸盐

A. 2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯甲醛

在氮气氛下向装配有回流冷凝管的圆底烧瓶中加入 0.2 克 (1 毫摩尔) 2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苄腈 (J.Org.Chem., 377 (1983)) 和 5 ml 甲酸。向该溶液中加入约 0.2 克阮内镍, 将混合物加热回流 90 分钟。混合物通过硅藻土过滤, 并用水和氯仿 ( $CHCl_3$ ) 洗涤滤饼。分出有机层, 水相用氯仿萃取 3 次。合并的

有机相用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤，经硫酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 干燥并浓缩 (旋转蒸发器)，得到 176 毫克标题化合物，为黄色固体， $m.p.$  33~34°C。

B. (2S, 3S) - 2 - 苄基 - 3 - [2 - (2, 2, 2 - 三氟乙氧基) 苄基] 氨基哌啶盐酸盐

在氮气氛下向圆底烧瓶中加入 112 毫克 (0.63 毫摩尔) (2S, 3S) - 3 - 氨基 - 2 - 苄基哌啶、155 毫克 (0.76 毫摩尔) 由上面步骤 A 制得的醛和约 2 ml 乙酸，溶液于室温下搅拌 1 小时。向该体系中分次加入 294 毫克 (1.39 毫摩尔) 三乙酰氧基硼氢化钠，混合物于室温下搅拌过夜。用旋转蒸发器浓缩，并在 1 M 氢氧化钠 ( $\text{NaOH}$ ) 水溶液和二氯甲烷 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 间进行分配。分出有机层，水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 3 次。合并的有机相用 2 N 盐酸水溶液萃取 3 次，萃取液用 2N  $\text{NaOH}$  水溶液碱化，混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 4 次。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取液经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。将所得的油状物溶于约 2 ml 乙酸乙酯中，用饱和氯化氢 ( $\text{HCl}$ ) 乙醚溶液处理。收集产生的白色固体 (73 毫克， $m.p.$  > 275°C)。该物质在 1 N  $\text{NaOH}$  水溶液和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  间进行分配使其转变成游离碱。游离碱 (58 毫克) 经闪式柱层析纯化，依次用氯仿 ( $\text{CHCl}_3$ ) 和 1:19 甲醇/ $\text{CHCl}_3$  溶液洗脱，得到 32 毫克油状物。按上述方法将游离碱转变成相应的盐酸盐，得到 17 毫克标题化合物， $m.p.$  > 275°C。

$^1\text{H NMR}$  (游离碱,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.38 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.66 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.88 (s, 1H), 4.08 (m, 2H), 6.68 (d, 1H,  $J=6$ ), 6.90 (m, 1H), 6.98 (d, 1H,  $J=6$ ), 7.16 (m, 1H), 7.26 (m, 5H).

HRMS,  $C_{20}H_{24}F_3N_2O$  ( $M+1$ ): 计算值: 365.1835.

测定值: 365.1980.

元素分析,  $C_{20}H_{23}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/3 H_2O$ :

计算值: C 54.19, H 5.84, N 6.32

测定值: C 54.22, H 5.57, N 6.28

#### 实施例 4

(2S, 3S)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基吡啶盐酸盐

A. 2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲醛

在氮气气氛下向圆底烧瓶中加入 3.63 ml (28 毫摩尔) 4-三氟甲氧基苯酚和 25 ml 丙酮。向该搅拌液中加入 7.75 克 (56 毫摩尔) 碳酸钾和 3.48 ml (56 毫摩尔) 甲基碘, 反应混合物于室温下搅拌过夜。抽滤分出固体, 滤饼用丙酮洗涤。将滤液浓缩, 得到 6.5 克固体/油混合物。该混合物用  $CHCl_3$  稀释并过滤, 浓缩滤液, 得到 5.5 克 1-甲氧基-4-三氟甲氧基苯, 为黄色油状物。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.78 (s, 3H), 6.83 (d, 1H,  $J=12$ ), 7.10 (d, 1H,  $J=12$ ).

MS  $m/z$ : 192 (M)

在氮气气氛下向圆底烧瓶中加入 1-甲氧基-4-三氟甲氧基苯 (5.5 克, 29 毫摩尔) 和 110 ml  $CH_2Cl_2$ 。在冰/丙酮浴冷却下, 于约 1 分钟内向该体系中加入 3.77 ml (34 毫摩尔) 四氯化钛 ( $TiCl_4$ )。将反应混合物搅拌 30 分钟, 向其中加入 5.69 ml (63 毫摩尔)  $\alpha, \alpha$ -二氯甲基甲基醚。移去冰浴, 混合物于室温下搅拌过夜。小心地将该混合物倒入水中, 并用  $CH_2Cl_2$  萃取

3次。合并的萃取液用水和盐水洗涤，经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩，得到6.06克油状物。该粗品经闪式柱层析（250克硅胶）纯化，用1:9乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂，得到920毫克带少量杂质的标题化合物，以及3.27克纯的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (s, 3H), 7.00 (d, 1H, J=9), 7.38 (dd, 1H, J=3, 9), 7.66 (d, 1H, J=3), 10.4 (s, 1H).

质谱  $m/z$ : 220 (母峰).

B. (2S, 3S)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

在氮气氛下向圆底烧瓶中加入525毫克(2.4毫摩尔)2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄甲醛、350毫克(2.0毫摩尔)(2S, 3S)-3-氨基-2-苯基哌啶和5 ml 乙酸。反应混合物于室温下搅拌3天，并用旋转蒸发器浓缩。残余物在1 N氢氧化钠水溶液和氯仿( $\text{CHCl}_3$ )间进行分配，混合物用氯仿萃取3次。合并的氯仿萃取液用1 N盐酸水溶液萃取3次。合并的盐酸萃取液用浓氢氧化钠水溶液碱化，并用氯仿萃取4次。氯仿萃取液经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，用旋转蒸发器浓缩，得到760毫克油状物。将该油状物溶于乙酸乙酯中，向溶液中加入饱和氯化氢( $\text{HCl}$ )乙醚溶液。抽滤收集产生的白色固体，用乙醚洗涤，得到600毫克标题化合物，

$m.p.$   $> 250^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H NMR}$  (游离碱,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (s, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.32 (d, 1H, J=15), 3.48 (s, 3H), 3.58 (d, 1H, J=15), 3.85 (q, 1H, J=3), 6.57 (d, 1H, J=9), 6.80 (d, 1H, J=3), 6.92 (dd, 1H, J=3, 9), 7.22 (m, 5H).

HRMS,  $C_{20}H_{23}F_3N_2O_2$ : 计算值: 380.1711, 测定值:  
380.1704。

元素分析,  $C_{20}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C 52.57, H 5.60, N 6.13

测定值: C 52.58, H 5.40, N 5.97

### 实施例 5

(2S, 3S)-1-(5, 6-二甲氧基己基)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

在氮气气氛下向圆底烧瓶中加入 250 毫克 (0.66 毫摩尔)  
(2S, 3S)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶、2 ml 四氢呋喃 (THF) 和 0.28 ml (2.0 毫摩尔) 三乙胺。向该体系中加入 475 毫克 (2.0 毫摩尔) 5, 6-二甲氧基-1-甲磺酰氧基己烷 (用 1, 5, 6-己三醇制备, 相继通过形成丙酮化合物 (丙酮, 对甲苯磺酸), 乙酰化作用 (乙酰氯, 三乙胺, THF), 丙酮化合物裂解 (60% 乙酸/水), 二甲基化作用 (氢氧化钠, 甲基碘, THF), 脱乙酰基作用 (甲醇钠, 甲醇) 和形成甲磺酸酯 (甲磺酰氯, 三乙胺, THF)), 混合物于 50~60°C 加热 4 天。反应混合物在  $CHCl_3$  和饱和碳酸氢钠水溶液间进行分配, 并用  $CHCl_3$  萃取 3 次。合并的有机层经  $Na_2SO_4$  干燥、过滤和浓缩, 得到 853 毫克橙色油状物。粗品经闪式柱层析 (35 克硅胶) 纯化, 用 1: 19 甲醇/氯仿作为洗脱剂, 得到 185 毫克黄色油状物。将该油状物溶于乙酸乙酯中, 向溶液中加入饱和氯化氢乙醚溶液。浓缩混合物, 残余物和乙醚一起研磨, 得到 190 毫克标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (游离碱,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (m, 2H), 1.38 (m, 6H), 1.76 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.26 (m, 9H), 3.46 (s, 3H), 3.58 (d, 1H,  $J=15$ ), 6.52 (d, 1H,  $J=9$ ), 6.69 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.22 (m, 5H).

HRMS,  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : 计算值: 524.28616, 测定值: 524.28634.

元素分析,  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$ :

计算值: C 55.03, H 7.00, N 4.58

测定值: C 55.04, H 7.12, N 4.51

### 实施例 6

(2S, 3S) - 2 - 苯基 - 3 - (2 - 三氟甲氧基苄基) 氨基哌啶盐酸盐

在氮气气氛下向圆底烧瓶中加入 3.0 ml (23 毫摩尔) 三氟甲氧基苯和 25 ml 苯。将其置于冰/丙酮浴中冷却, 向搅拌溶液中加入 4.1 ml (45 毫摩尔)  $\alpha, \alpha$ -二氯甲基甲基醚。向该体系中分次加入 6.13 克 (46 毫摩尔) 三氯化铝 ( $\text{AlCl}_3$ )。加完后, 将反应混合物逐渐温热至室温, 并于室温下搅拌过夜。反应混合物缓慢地倒入水中, 并用二氯甲烷萃取 3 次。合并的有机层用水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并用旋转蒸发器浓缩, 得到 3.7 克油状物。该物质含有 4 - 和 2 - 三氟甲氧基苯甲醛的混合物, 经闪式柱层析 (160 克硅胶) 纯化, 用 1: 49 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂, 得到 500 毫克富集 2 - 三氟甲氧基 - 苯甲醛的产物。

在氮气气氛下向圆底烧瓶中加入 155 毫克 (0.88 毫摩尔)

(2S, 3S)-3-氨基-2-苯基哌啶, 上面制得的醛和 2 ml 乙酸。向其中加入 370 毫克 (1.8 毫摩尔) 三乙酰氧基硼氢化钠, 混合物于室温搅拌过夜。将混合物浓缩, 残余物在 1 N 氢氧化钠水溶液和二氯甲烷间进行分配, 并用二氯甲烷萃取 3 次。合并的有机层用 1 N HCl 萃取 3 次。酸萃取液用 1 N NaOH 水溶液碱化, 并用二氯甲烷萃取 3 次。二氯甲烷萃取液经干燥和浓缩, 得到 190 毫克油状物, 该油状物经闪式柱层析 (5 克硅胶) 纯化, 用 1: 9 甲醇/氯仿作为洗脱剂, 得到 95 毫克标题化合物的游离碱。将游离碱溶于乙酸乙酯中, 向溶液中加入饱和氯化氢乙醚溶液。抽滤收集生成的白色固体, 用乙醚洗涤, 得到 72 毫克标题化合物, m.p. 231~233 °C。

<sup>1</sup>H NMR (游离碱, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.42 (d, 1H, J=15), 3.56 (d, 1H, J=15), 3.86 (d, 1H, J=3), 7.08 (m, 4H), 7.24 (m, 5H). 质谱: m/z 350 (母峰)。

元素分析, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O · 2HCl · 0.25 H<sub>2</sub>O:

计算值: C 53.34, H 5.54, N 6.54

测定值: C 53.19, H 5.40, N 6.54

#### 实施例 7

(2S, 3S)-3-(2-羟基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

A. 2-羟基-5-三氟甲氧基苯甲醛

在氮气氛下向圆底烧瓶中加入 300 毫克 (1.4 毫摩尔) 2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲醛和 30 ml 二氯甲烷。置于干冰丙酮浴中冷却, 在约 1 分钟内向其中加入 0.26 ml (2.7 毫摩尔) 三

溴化硼 (  $\text{BBr}_3$  )。将反应混合物搅拌1小时,用冰浴代替干冰/丙酮浴,混合物再搅拌1小时。向其中缓慢地加入10 ml 饱和碳酸氢钠水溶液,然后加入10 ml 水,将混合物温热至室温。混合物用二氯甲烷萃取2次,萃取液经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。生成的油状物 ( 280 毫克 ) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中,该溶液用 1 M  $\text{NaOH}$  水溶液萃取2次。合并的水萃取液用 2 M  $\text{HCl}$  水溶液酸化,并用二氯甲烷萃取3次。二氯甲烷萃取液经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩,得到 200 毫克标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (d, 1H, J=9), 7.36 (m, 2H), 9.84 (s, 1H), 10.9 (s, 1H).

B. ( 2 S, 3 S ) - 3 - ( 2 - 羟基 - 5 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基哌啶盐酸盐

按类似实施例 4 化合物的制备方法,用 2 - 羟基 - 5 - 三氟甲氧基苄基苯甲醛代替 2 - 甲氧基 - 5 - 三氟甲氧基苄基苯甲醛制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( 游离碱,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  1.60 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, J=9), 6.89 (m, 1H), 7.30 (m, 5H).

HRMS,  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  : 计算值: 366.1545, 测定值:

366.1562。

元素分析,  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$ :

计算值: C 51.25, H 4.90, N 6.29

测定值: C 51.30, H 4.75, N 6.22



### 实施例 8

(2S, 3S)-3-(5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)-氨基-2-苯基吡啶盐酸盐

A. 5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛

在氮气氛下向圆底烧瓶中加入 880 毫克 (22 毫摩尔) 60% 氢化钠 (NaH) 和 12 ml N,N-二甲基甲酰胺。在 15 分钟内通过注射管向其中加入 2.9 ml (4 克, 40 毫摩尔) 2,2,2-三氟乙醇, 混合物于室温搅拌 20 分钟。向该体系中加入 1.72 克 (10 毫摩尔) 2,5-二氯苄腈, 混合物于 90 °C 加热 3 天。将混合物冷却至室温, 并倒入 50 ml 2M HCl 水溶液中, 用乙醚萃取 3 次。合并的有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩, 得到 2.5 克固体。粗品经闪式柱层析纯化, 用 1:49 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂, 得到 1.4 克 5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苄腈, 为白色固体。

m.p. 61~62 °C.

在氮气氛下向装配有回流冷凝管的圆底烧瓶中加入 400 毫克 (1.7 毫摩尔) 上面制得的腈和 10 ml 甲酸。向其中加入约 500 毫克阮内镍, 将混合物加热回流 6 小时, 并于室温下搅拌过夜。混合物通过硅藻土垫过滤, 垫用水和 CHCl<sub>3</sub> 洗涤。分出有机相, 水相用 CHCl<sub>3</sub> 萃取 3 次。合并的有机相经干燥和浓缩, 得到 270 毫克标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.42 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, J=10), 7.46 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J=3), 10.3 (s, 1H).

质谱: m/z 238 (M<sup>+</sup>).

B. (2S, 3S) - 3 - (5-氯-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苄基)氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

按类似实施例4所述的方法, 用5-氯-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯甲醛代替2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲醛制备标题化合物。

M.p. 267-269°C.

$^1\text{H NMR}$  (游离碱,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.54 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.84 (d, 1H,  $J=3$ ), 4.0 (m, 2H), 6.54 (d, 1H,  $J=10$ ), 6.92 (d, 1H,  $J=3$ ), 7.04 (m, 1H), 7.24 (m, 5H).

元素分析,  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ :

计算值: C 50.91, H 5.13, N 5.94

测定值: C 50.89, H 4.84, N 5.93

#### 实施例9

(2S, 3S) - 2 - 苯基 - 3 - (3 - 三氟甲氧基苄基)氨基哌啶盐酸盐

按类似实施例4所述的方法, 用3-三氟甲氧基苯甲醛代替2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲醛制备标题化合物。

M.p. > 275°C.

$^1\text{H NMR}$  (游离碱,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.4 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.30 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.46 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.84 (d, 1H,  $J=3$ ), 6.79 (s, 1H), 6.85 (d, 1H,  $J=6$ ), 6.94 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.24 (m, 5H).

元素分析,  $C_{19}H_{21}F_3N_2O \cdot 2HCl$ :

计算值: C 53.91, H 5.48, N 6.62

测定值: C 53.84, H 5.07, N 6.59

按类似实施例 4 所述的方法, 用合适的醛代替 2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲醛制备实施例 10~23 和 26 的标题化合物。

制备所需醛的反应结果列于下表 1 中。

表 1

制备式Ⅷ化合物			反应所需试剂*
$-O_6H_2X_1X_2X_3$	起始原料		
2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基	2-氯苄腈		d, e
2-羟基-5-三氟甲氧基苯基	2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲醛		f
3-三氟甲氧基苯基	—		商品化的
5-氯-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基	2, 5-二氯苄腈		d, e
5-叔丁基-2-三氟甲氧基苯基	三氟甲氧基苯		g, h
2-乙氧基-5-三氟甲氧基苯基	4-三氟甲氧基苯酚		i, a
2-二氟甲氧基-5-三氟甲氧基苯基	2-羟基-5-三氟甲氧基苯甲醛		j
5-异丙基-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基	4-异丙基-碘代苯		d, a
2-异丙氧基-5-三氟甲氧基苯基	4-三氟甲氧基苯酚		k, a

表 1

制备式Ⅱ化合物			反应所需试剂*
$-O_6H_2X_1X_2X_3$	起始原料		
5-叔丁基-2-二氟甲氧基苯基	4-叔丁基苯酚		a, j
2, 5-双(二氟甲氧基)苯基	2, 5-二羟基苯甲醛		j
2-二氟甲氧基-5-二甲氨基苯基	5-氨基-2-羟基苯 甲醛		l, j
2-二氟甲氧基-5-异丙基苯基	4-异丙基苯酚		a, j
2-二氟甲氧基-5-硝基苯基	2-羟基-5-硝基苯 甲醛		j
5-二甲氨基-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基	2-氯-5-硝基苄腈		d, l, e
5-乙酰氨基-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基	5-硝基-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基) 苄腈		m, c, e
2-二氟甲氧基-5-乙基苯基	4-乙基-甲氧基苯		a, f, j

表 1

制备式Ⅷ化合物			反应所需试剂*
$-O_6H_2X_1X_2X_3$	起始原料		
5-氯-2-二氟甲氧基苯基	5-氯-2-羟基苯甲 醛		j
2-三氟甲氧基苯基	—		商品化的
2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基	4-三氟甲氧基苯酚		d, a
2-二氟甲氧基-5-甲氧基苯基	5-甲氧基-2-甲氧基 苯甲醛		f, j

\* 用标准方法制备式Ⅹ化合物所需的试剂。

- a)  $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$
- b) 甲基碘
- c) 乙酰氯
- d)  $\text{NaOCH}_2\text{CF}_3$
- e) 阮内镍,  $\text{HCO}_2\text{H}$
- f)  $\text{BBr}_3$
- g) 叔丁基氯 /  $\text{AlCl}_3$
- h)  $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3 / \text{AlCl}_3$
- i) 乙基碘
- j)  $\text{ClF}_2\text{CH}$
- k) 异丙基溴
- l)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{HCHO}$
- m)  $\text{H}_2$ - $\text{Pd/BaSO}_4$

### 实施例 10

(2S, 3S) - 3 - [5 - 氯 - 2 - (2, 2, 2 - 三氟乙氧基) 苄基] 氨基 - 2 - 苯基哌啶盐酸盐

M.P. 267-269°C.

$^1\text{H NMR}$  (游离碱;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.28 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.52 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.84 (d, 1H,  $J=3$ ), 4.00 (m, 2H), 6.54 (d, 1H,  $J=10$ ), 6.92 (d, 1H,  $J=3$ ), 7.04 (m, 1H), 7.24 (m, 5H).

HRMS,  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_1\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 计算值: 398.1368, 测定值:

398.1352。

元素分析,  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_1\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ :

计算值: C 50.91, H 5.13, N 5.94

测定值: C 50.89, H 4.84, N 5.93

### 实施例 1 1

( 2 S, 3 S ) - 3 - ( 5 - 叔丁基 - 2 - 三氟甲氧基苄基 ) 氨基 - 2 - 苯基哌啶盐酸盐

M.P. 262-264°C.

$^1\text{H NMR}$  ( 游离碱 ;  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  1.20 (s, 9H), 1.40 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.38 (d, 1H, J=15), 3.58 (d, 1H, J=15), 3.86 (d, 1H, J=3), 6.98 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.26 (m, 5H).

HRMS,  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 计算值: 406.2225, 测定值: 406.2271.

元素分析,  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$ :

计算值: C 56.92, H 6.56, N 5.77

测定值: C 56.99, H 6.41, N 6.03

### 实施例 1 2

( 2 S, 3 S ) - 3 - [ 5 - 异丙基 - 2 - ( 2, 2, 2 - 三氟乙氧基 ) 苄基 ] 氨基 - 2 - 苯基哌啶盐酸盐

M.P. > 280°C.

$^1\text{H NMR}$  ( 游离碱 ;  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  1.12 (m, 6H), 1.4 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.76 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.30 (d, 1H, J=15), 3.38 (d, 1H, J=15), 3.82 (d, 1H, J=3), 4.02 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, J=10), 6.78 (d, 1H, J=3), 6.94 (m, 1H), 7.24 (m, 5H).

HRMS,  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  ( M+1 ): 计算值: 407.2303, 测定值: 407.2287.



元素分析,  $C_{23}H_{29}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ :

计算值: C 56.55, H 6.60, N 5.70

测定值: C 56.17, H 6.39, N 5.77

### 实施例 13

(2S, 3S)-3-[5-二甲氨基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基]氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

M.P. 250-252°C.

$^1H$  NMR (游离碱;  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.40 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 3.22 (m, 1H), 3.34 (d, 1H, J=15), 3.58 (d, 1H, J=15), 3.88 (d, 1H, J=3), 4.00 (m, 2H), 6.42 (d, 1H, J=3), 6.50 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, J=10), 7.30 (m, 5H).

HRMS,  $C_{22}H_{28}F_3N_3O$ : 计算值: 407.2178, 测定值: 407.2179。

### 实施例 14

(2S, 3S)-3-(2-二氟甲氧基-5-N, N-二甲氨基苄基)氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

M.P. 243-245°C (分解).

$^1H$  NMR (游离碱;  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.44 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.84 (m, 8H), 3.21 (m, 1H), 3.28 (d, 1H, J=15), 3.55 (d, 1H, J=15), 3.88 (d, 1H, J=3), 6.08 (t, 1H, J=72), 6.36 (d, 1H, J=3), 6.46 (dd, 1H, J=3,9), 6.86 (d, 1H, J=9), 7.28 (m, 5H).

HRMS,  $C_{21}H_{27}F_2N_3O$ : 计算值: 375.2122, 测定值: 375.2138。

元素分析,  $C_{21}H_{27}F_2N_3O \cdot 3HCl \cdot 1/2H_2O$ :

计算值: C 51.07, H 6.44, N 8.51

测定值: C 50.17, H 6.08, N 8.28

### 实施例 15

(2S, 3S)-3-[2, 5-双(二氟甲氧基)苄基]氨基  
-2-苯基哌啶盐酸盐

M.P. 238-239°C.

$^1H$  NMR (游离碱;  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.64 (m, 3H), 2.04 (m, 1H),  
2.76 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.28 (d, 1H, J=12), 3.52 (d, 1H,  
J=12), 3.84 (d, 1H, J=3), 6.12 (t, 1H, J=75), 6.40 (t, 1H,  
J=75), 6.75 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, J=9), 7.24 (m, 5H).

HRMS,  $C_{20}H_{22}F_4N_2O_2$ : 计算值: 398.1612, 测定值:  
398.1591。

### 实施例 16

(2S, 3S)-3-(5-叔丁基-2-二氟甲氧基苄基)氨基  
-2-苯基哌啶盐酸盐

M.P. 263-264°C (分解).

$^1H$  NMR (游离碱;  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.24 (s, 9H), 1.42 (m, 1H),  
1.62 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.24  
(m, 2H), 3.58 (d, 1H, J=12), 3.87 (brs, 1H), 6.18 (t, 1H,  
J=72), 6.86 (d, 1H, J=6), 7.00 (brs, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.24  
(m, 5H).

HRMS,  $C_{23}H_{30}F_2N_2O$ : 计算值: 388.2321, 测定值:  
388.2336。

实施例 17

(2S, 3S) - 3 - (2-异丙氧基-5-三氟甲氧基苄基)  
氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

M.P. 245-246°C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (游离碱; CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (d, 3H, J=6), 1.12 (d, 3H, J=6), 1.40 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.34 (d, 1H, J=15), 3.51 (d, 1H, J=15), 3.85 (d, 1H, J=2), 4.28 (m, 1H), 6.01 (d, 1H, J=9), 6.82 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.24 (m, 5H).

HRMS, C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 计算值: 408.2024, 测定值:  
408.2019.

元素分析, C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl :

计算值: C 54.89, H 6.07, N 5.82

测定值: C 54.50, H 6.24, N 5.78

实施例 18

(2S, 3S) - 3 - (2-二氟甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)  
氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

M.P. 257-259°C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (游离碱; CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (m, 1H), 1.58 (m, 1H),  
1.78 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.32  
(d, 1H, J=15), 3.54 (d, 1H, J=15), 3.87 (d, 1H, J=2), 6.15  
(t, 1H, J=72), 6.94 (m, 3H), 7.26 (m, 5H).

HRMS, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 计算值: 416.1523, 测定值:  
416.1501.

元素分析,  $C_{20}H_{21}F_5N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$ :

计算值: C 48.50, H 4.81, N 5.65

测定值: C 48.45, H 4.57, N 5.66

### 实施例 19

(2S, 3S)-3-(2-乙氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

M.P. > 275°C (分解)

$^1H$  NMR (游离碱;  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.13 (t, 3H, J=6), 1.38 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.30 (d, 1H, J=15), 3.68 (m, 3H), 3.84 (br s, 1H), 6.55 (d, 1H, J=9), 6.79 (br s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.2 (m, 5H).

HRMS,  $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2$ : 计算值: 394.1868, 测定值: 394.1875。

元素分析,  $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot 2HCl$ :

计算值: C 53.97, H 5.82, N 6.00

测定值: C 53.85, H 5.79, N 5.95

### 实施例 20

(2S, 3S)-3-(2-二氟甲氧基-5-硝基苄基)氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

$^1H$  NMR (游离碱;  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.50 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.42 (d, 1H, J=15), 3.64 (d, 1H, J=15), 3.95 (d, 1H, J=2), 6.30 (t, 1H, J=72), 7.08 (d, 1H, J=8), 7.30 (m, 5H), 8.04 (m, 2H).

FAB HRMS,  $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3$  (M+1): 计算值: 378.1629,

测定值: 378.1597。

### 实施例 2 1

(2S, 3S) - 3 - (2-二氟甲氧基-5-异丙基苄基)氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

M.P. 245-247°C (分解).

<sup>1</sup>H NMR (游离碱; CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (2d, 6H, J=7), 1.50 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.35 (d, 1H, J=14), 3.60 (d, 1H, J=14), 3.90 (d, 1H, J=3), 6.20 (t, 1H, J=7.5), 6.90 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.30 (m, 5H).

HRMS, C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 计算值: 374.2170, 测定值:

374.2207.

元素分析, C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O · 2HCl · 1/3 H<sub>2</sub>O:

计算值: C 58.28, H 6.67, N 6.18

测定值: C 58.17, H 6.52, N 6.17

### 实施例 2 2

(2S, 3S) - 3 - [5-乙酰氨基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苄基]氨基-2-苯基哌啶盐酸盐

M.P. > 270°C.

<sup>1</sup>H NMR (游离碱; CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.48 (d, 1H, J=15), 3.58 (d, 1H, J=15), 3.82 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.58 (d, 1H, J=10), 6.78 (m, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.58 (m, 1H).

### 实施例 2 3

(2S, 3S) - 3 - (2-二氟甲氧基-5-乙基苄基)氨基

## - 2 - 苯基哌啶盐酸盐

M.P. 254-255°C.

$^1\text{H NMR}$  (游离碱 ;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12 (t, 3H,  $J=10$ ), 1.36 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.48 (q, 2H,  $J=10$ ), 2.8 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.34 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.58 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.9 (d, 1H,  $J=3$ ), 6.12 (t, 1H,  $J=85$ ), 6.78 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.28 (m, 5H).

元素分析,  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$  :

计算值: C 58.19, H 6.51, N 6.47

测定值: C 57.90, H 6.52, N 6.64

### 实施例 24

顺式-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-三氟甲氧基苄基)哌啶盐酸盐

A. 顺式-5-硝基-6-(三氟甲氧基苄基)哌啶-2-酮

在氮气氛下向圆底烧瓶中加入1.5克(7.9毫摩尔)3-三氟甲氧基苯甲醛、80 ml 乙醇、1.1克(0.26摩尔)乙酸铵和12.6 ml (7.9毫摩尔)4-硝基丁酸甲酯,将混合物加热回流6小时。冷却至室温后,浓缩混合物。残余物与约200 ml  $\text{CHCl}_3$ 一起搅拌30分钟,过滤并浓缩。残余物经闪式柱层析纯化,用1:4.9甲醇/氯仿洗脱,再用1:1.9甲醇/氯仿洗脱,得到2.4克5-硝基-6-(3-三氟甲氧基苄基)哌啶-2-酮。

向圆底烧瓶中加入2.0克(6.6毫摩尔)上面制得的产物、1.3克KOH和100 ml 乙醇,混合物于室温搅拌90分钟。向其中加入约35 ml 33%硫酸/乙醇溶液。将混合物倒入150 ml 水中,

用 100 ml  $\text{CHCl}_3$  萃取 3 次。合并的萃取液用水洗涤，经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。粗品经柱层析（300 克硅胶）纯化，依次用乙酸乙酯和 1:9 甲醇/乙酸乙酯作为洗脱剂，得到 5.8 克顺式-5-硝基-6-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-2-酮，含约 12% 相应的反式异构体。该物经第 2 次层析纯化，得到 4.6 克顺式产物。

B. 顺式-5-氨基-6-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-2-酮

在氮气氛下向装配有温度计和机械搅拌器的三颈圆底烧瓶中加入上述顺式物质以及 THF (200 ml)、甲醇 (50 ml) 和水 (5 ml) 的混合液。向该搅拌溶液中加入铝汞齐（通过用乙醚洗涤 4.1 克铝箔条，并浸渍在 2%  $\text{HgCl}_2$  水溶液中 30~45 秒，再用乙醚洗涤而制得），混合物于室温下搅拌过夜。混合物通过硅藻土垫过滤，垫用 THF 洗涤。浓缩滤液，溶于乙酸乙酯中，并用 30 ml 饱和氯化氢乙醚溶液处理。经浓缩得到 3.7 克顺式-5-氨基-6-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-2-酮粗品，为蜡状固体， $m.p.$  126~130°C。

O. 顺式-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶盐酸盐

在氮气氛下向圆底烧瓶中加入 0.38 克 (1.4 毫摩尔) 上面制得的胺、6 ml 乙酸和 0.32 克 (1.66 毫摩尔) 5-叔丁基-2-甲氧基苯甲醛。混合物搅拌 45 分钟。向其中分次加入 0.65 克 (3.0 毫摩尔) 三乙酰氧基氢化钠，混合物于室温搅拌过夜。浓缩混合物，并在氯仿和水之间进行分配，用 1N  $\text{NaOH}$  水溶液碱化。分出有机相，水相用  $\text{CHCl}_3$  萃取 2 次。合并的有机相用水洗涤，干燥

和浓缩。粗产物经闪式柱层析纯化，得到 0.4 克顺式-5-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-6-(3-三氟甲氧基苄基)哌啶-2-酮。

在氨气氛下向圆底烧瓶中加入 0.4 克 (0.9 毫摩尔) 上面制得的产物和 10 ml THF。向其中加入 2.2 ml (4.4 毫摩尔) 2 M 甲硼烷甲硫醚配合物的 THF 溶液，将混合物逐步加热并使回流 4 小时。混合物冷却至室温，向其中加入 2 ml 甲醇，浓缩混合物。向该体系中加入 5 ml 乙醇和 2.45 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，将混合物加热回流 8 小时，并于室温下搅拌过夜。浓缩混合物并在水和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 间进行分配。分离有机相，水相用 CHCl<sub>3</sub> 萃取 3 次。合并的有机相经干燥并浓缩，得到油状物。将该油状物溶于乙酸乙酯中，溶液用饱和氯化氢乙醚溶液处理。浓缩后得到 70 毫克标题化合物，为蜡状固体。

M.P. 247°C-249°C.

<sup>1</sup>H NMR (游离碱, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (s, 9H), 1.6 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.35 (d, 1H, J=15), 3.48 (s, 3H), 3.64 (d, 1H, J=15), 3.86 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, J=10), 7.18 (m, 6H).

HRMS, C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>: 计算值: 436.2330, 测定值: 436.2326。

#### 实施例 25

顺式-2-(3,5-二溴苄基)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基哌啶

按类似实施例 24 所述的方法制备标题化合物，但是起始反应产物 [6-(3,5-二溴苄基)-5-硝基哌啶-2-酮] 的硝基取



代基通过连续的氧化裂解 ( $O_3$ ,  $KO^+Bu$ )、形成肟 ( $H_2NOH$ ) 并用阮内镍进行催化还原转变成氨基。最终产物可通过在异丙醇中用 (R) - (-) - 扁桃酸处理进行拆分。从该方法分离出的固体重结晶 2 次 (异丙醇), 随后用饱和碳酸氢钠水溶液处理, 得到 (2S, 3S) - 对映体;  $[\alpha]_D$  (扁桃酸盐):  $+4.11^\circ$  (MeOH,  $c=0.51$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.36 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.30 (d, 1H,  $J=18$ ), 3.57 (s, 3H), 3.66 (d, 1H,  $J=18$ ), 3.75 (m, 1H), 6.63 (d, 1H,  $J=9$ ), 6.86 (d, 1H,  $J=3$ ), 6.97 (dd, 1H,  $J=6, 9$ ), 7.32 (m, 2H), 7.48 (s, 1H).

### 实施例 26

(2S, 3S) - 3 - (2 - 二氟甲氧基 - 5 - 甲基苄基) 氨基 - 2 - 苯基哌啶盐酸盐

按类似实施例 4 所述的方法制备标题化合物。

M.P.  $>275^\circ C$ .

$^1H$  NMR (游离碱,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.44 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.34 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.58 (d, 1H,  $J=15$ ), 3.90 (d, 1H,  $J=3$ ), 6.10 (t, 1H,  $J=72$ ), 6.84 (m, 2H), 7.26 (m, 5H).

HRMS,  $C_{20}H_{24}F_2N_2O$ : 计算值: 347.1929 ( $M+1$ ),

测定值: 347.1911。

元素分析,  $C_{20}H_{24}F_2N_2O \cdot 2HCl \cdot 0.25 H_2O$ :

计算值: C 56.67, H 6.30, N 6.61

测定值: C 56.81, H 6.16, N 6.50