



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101309909 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 14

(21) 申请号 200680042480. 1

C07D 261/08 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 11. 29

C07D 213/30 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 213/38 (2006. 01)

05028147. 6 2005. 12. 22 EP

A61K 31/33 (2006. 01)

A61K 31/165 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 25/00 (2006. 01)

2008. 05. 14

A61P 9/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 13/00 (2006. 01)

PCT/EP2006/011443 2006. 11. 29

A61P 27/00 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

(56) 对比文件

W02007/071311 EN 2007. 06. 28

DE 2006978 A1, 1970. 09. 17, 说明书第 11 页第 4 行 - 第 12 页第 13 行, 实施例 9-12, 14, 16, 17.

(73) 专利权人 纽朗制药有限公司

W0 2004089353 A2, 2004. 10. 21, 说明书第 9 页第 15 行 - 第 12 页第 6 行.

地址 意大利米兰

(72) 发明人 F·塔勒 M·纳波勒塔诺

W0 9935125 A1, 1999. 07. 15, 说明书第 4 页第 24 行 - 第 5 页第 24 行.

C·萨比多 - 大卫 E·莫里吉

GB 586645 A, 1947. 03. 26, 说明书第 1 列第 15-40 行, 第 2 列第 41-49 行, 实施例 12, 15, 16.

C·卡西亚 L·法拉维利

EP 1588704 A1, 2005. 10. 26, 说明书第 3 页第 30-53 行, 第 4 页第 27 行 - 第 5 页第 20 行, [0020], [0035], [0036], [0040].

A·莱斯提沃 P·萨尔瓦蒂

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

W0 2005018627 A1, 2005. 03. 03, 说明书第 2 页第 15-25 行, 第 6 页第 2, 6 行.

利商标事务所 11038

CN 1047496 A, 1990. 12. 05, 说明书第 1 页倒数第 2-3 段, 实施例 3.

代理人 顾颂邈

审查员 夏凤娟

(51) Int. Cl.

C07D 237/06 (2006. 01)

C07D 295/18 (2006. 01)

C07D 307/52 (2006. 01)

C07D 295/08 (2006. 01)

C07D 309/06 (2006. 01)

C07D 307/14 (2006. 01)

权利要求书 7 页 说明书 64 页 附图 1 页

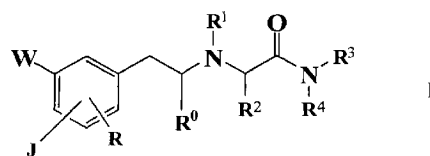
(54) 发明名称

作为钙和 / 或钠通道调节剂的 2- 苯基乙基氨基衍生物

用途, 其中上述机理已被描述为扮演病理角色。

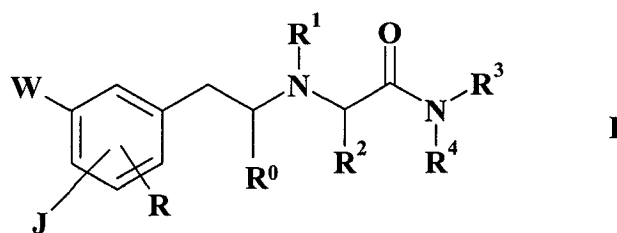
(57) 摘要

描述了式 I 的 2- 苯基乙基氨基取代的酰胺衍生物, 其中 J、W、R、R⁰、R¹、R²、R³和 R⁴具有如说明书所定义的含义, 和其药学上可接受的盐, 含有它们作为活性成分的药物组合物, 和它们作为钠和 / 或钙通道调节剂用于预防、减轻和治愈广泛的病状, 包括神经病学的、精神病学的、心血管、炎性、眼科、泌尿学和胃肠疾病的



I

1. 通式 I 化合物



其中：

(a)

J 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ ，位于乙基氨基链的对位，其中：

n 是 1；并且

r 是 1；

A 是被氟取代的苯基；

W 是甲氧基；

R 是氢；

R^0 是氢；

R^1 是氢；(C₁-C₄) 烷基；环丙基甲基；苄基，或杂环基甲基，其中该杂环基选自呋喃基、四氢呋喃基和任选被甲氧基取代的吡啶基；

R^2 是氢；(C₁-C₄) 烷基；或苯基；

R^3 是氢；或者 (C₁-C₄) 烷基；并且

R^4 是氢；(C₁-C₄) 烷基，任选地被选自氨基、二甲基氨基和吡咯烷基的基团取代，其中该吡咯烷基任选地被甲基取代；或者

R^3 和 R^4 与相邻的氮原子一起构成的吡咯烷基或吗啉基环；

如果可能，为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐；

或者

(b)

J 是氢；

W 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ ，其中：

n 是 0、1 或 2；并且

r 是 0 或 1；

A 是 (C₁-C₄) 烷基、三氟甲基；环丙基；环戊基；苯基，任选地被选自卤素、甲基、甲氧基、三氟甲基、乙酰氨基和二甲基氨基甲基的基团取代；噻吩基，任选地被氯取代；呋喃基；异噁唑基，任选地被一个或两个甲基取代；哌啶基；吗啉基；吡啶基或嘧啶基，该吡啶基和嘧啶基环任选地被一个或两个甲氧基取代；

R 是氢；或者氟；

R^0 是氢；或者 (C₁-C₂) 烷基；

R^1 是环丙基甲基；呋喃基甲基；四氢呋喃基；或者四氢呋喃基甲基；

R^2 是氢；或者 (C₁-C₄) 烷基；

R^3 是氢；或者 (C₁-C₄) 烷基；并且

R^4 是氢 ; (C_1-C_4) 烷基, 任选地被选自 (C_1-C_2) 烷氧基、氨基、 (C_1-C_4) 烷基氨基和二- (C_1-C_4) 烷基氨基的基团取代 ; 或者杂环基, 其中该杂环基选自异噁唑基、吡唑基、咪唑基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基, 并且可以任选地被 (C_1-C_2) 烷基取代 ; 或者

R^3 和 R^4 与相邻的氮原子一起构成吡咯烷环 ;

其条件是若 A 是 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、环丙基或环戊基, 则 r 是 1 ;

如果可能, 为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的 (b) 组化合物, 其中 :

J 是氢 ;

W 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$, 其中 :

n 是 0、1 或 2 ;

r 是 0 或 1 ;

A 是 (C_1-C_4) 烷基 ; 三氟甲基 ; 环丙基 ; 环戊基 ; 苯基, 任选地被选自氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、乙酰氨基和二甲基氨基甲基的基团取代 ; 噻吩基, 任选地被氯取代 ; 呋喃基 ; 异噁唑基, 任选地被一个或两个甲基取代 ; 哌啶基 ; 吗啉基 ; 吡啶基或嘧啶基, 该吡啶基和嘧啶基任选地被一个或两个甲氧基取代 ;

R 是氢 ; 或者氟 ;

R^0 是氢 ;

R^1 是环丙基甲基 ; 呋喃基甲基 ; 四氢呋喃基 ; 或者四氢呋喃基甲基 ;

R^2 是氢 ; 或者甲基 ;

R^3 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ; 并且

R^4 是氢 ; (C_1-C_4) 烷基, 任选地被选自甲氧基、氨基、甲基氨基和二甲基氨基的基团取代 ; 异噁唑基, 任选地被甲基取代 ; 吡唑基 ; 咪唑基 ; 噻唑基 ; 或者 1,3,4- 噻二唑基 ; 或者

R^3 和 R^4 与相邻的氮原子一起构成吡咯烷环 ;

其条件是若 A 是 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、环丙基或环戊基, 则 r 是 1 ;

如果可能, 为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 :

J 是氢 ;

W 是基团 $A-[(CH_2)]_n-O]_r-$, 其中 :

n 是 1 或 2 ;

r 是 1 ;

A 是 (C_1-C_4) 烷基 ; 三氟甲基 ; 环丙基 ; 环戊基 ; 苯基, 任选地被选自氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基的基团取代 ; 噻吩基, 任选地被氯取代 ; 异噁唑基, 任选地被一个或两个甲基取代 ; 吡啶基 ; 哌啶基 ; 或者吗啉基 ;

R 是氢 ; 或者氟 ;

R^0 是氢 ;

R^1 是环丙基甲基 ; 呋喃基甲基 ; 四氢呋喃基 ; 或者四氢呋喃基甲基 ;

R^2 是氢 ;

R^3 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ; 并且

R^4 是氢 ; (C_1-C_4) 烷基, 任选地被选自甲氧基、氨基、甲基氨基和二甲基氨基的基团取

代 ; 异噁唑基, 任选地被甲基取代 ; 吡唑基 ; 咪唑基 ; 噻唑基 ; 或者 1,3,4- 噻二唑基 ; 或者 R^3 和 R^4 与相邻的氮原子一起构成吡咯烷环 ;

如果可能, 为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中 :

J 是氢 ;

W 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$, 其中 :

n 是 0 ;

r 是 1 ;

A 是环戊基 ; 或者任选被氟取代的苯基 ;

R 是氢 ;

R^1 是呋喃基甲基 ;

R^2 是氢 ;

R^3 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ; 并且

R^4 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ;

如果可能, 为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。

5. 权利要求 2 的化合物, 其中 :

J 是氢 ;

W 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ 其中 :

n 是 0 ;

r 是 0 ;

A 是苯基, 任选地被选自氟、甲氧基、乙酰氨基和二甲基氨基甲基的基团取代 ; 噻吩基 ; 呋喃基 ; 异噁唑基, 任选地被一个或两个甲基取代 ; 哌啶基 ; 吡啶基或嘧啶基, 该吡啶基和嘧啶基任选地被一个或两个甲氧基取代 ;

R 是氢 ;

R^0 是氢 ;

R^1 是呋喃基甲基 ; 或者四氢呋喃基甲基 ;

R^2 是氢 ;

R^3 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ; 并且

R^4 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ;

如果可能, 为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。

6. 权利要求 3 的化合物, 其中 :

J 是氢 ;

W 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$, 其中 :

n 是 1 ;

r 是 1 ;

A 是 (C_1-C_4) 烷基 ;

R 是氢 ;

R^0 是氢 ;

R^1 是呋喃基甲基 ; 或者四氢呋喃基甲基 ;

R² 是氢；

R³ 是氢；或者 (C₁-C₄) 烷基；并且

R⁴ 是 (C₁-C₄) 烷基；

为单一的对映体，或者如果可能的非对映体或其混合物和其药学上可接受的盐。

7. 权利要求 1 的化合物，选自：

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-异丁基氨基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-2-苯基-乙酰胺；

2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-1-(吗啉-4-基)-2-苯基-乙酮；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-1-(吡咯烷-1-基)-乙酮；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-乙基-乙酰胺；

2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[[2-[3-(2-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-乙酰胺；

2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺；

2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺；

2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-丙酰胺；

2-[[2-(3'-氟-联苯-3-基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

2-[[2-[(3-丁氧基-苯基)]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙

酰胺；

2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[[2-[4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

2-[[2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

2-[[2-[3-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

(S)-2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N-甲基-4-甲基-戊酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(呋喃-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-乙基-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；和

2-[[2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

如果可能,为单一的对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。

8. 权利要求7的化合物,其选自：

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-异丁基氨基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-2-苯基-乙酰胺；

2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-1-(吗啉-4-基)-2-苯基-乙酮；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-1-(吡咯烷-1-基)-乙酮；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺；

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-[2-(1-甲基-吡

咯烷-2-基)-乙基]-乙酰胺;

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-乙基-乙酰胺;

2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺;

2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺;

2-[[2-[(3-丁氧基-苯基)]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺;

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺;

(S)-2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N-甲基-4-甲基-戊酰胺;

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(呋喃-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺;

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-乙基-乙酰胺;和

2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺;

如果可能,为单一的对映体或其混合物,或其药学上可接受的盐。

9. 权利要求8的化合物,它是2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺和其药学上可接受的盐。

10. 权利要求9的化合物,它是具有 $[\alpha]_D = -10^\circ$, $c = 0.1$, MeOH(20°C)的单一对映体或具有 $[\alpha]_D = +10^\circ$, $c = 0.1$, MeOH(20°C)的单一对映体或者其任意比例混合物和其药学上可接受的盐。

11. 权利要求1至10任一项的化合物,其中该药学上可接受的盐是盐酸盐。

12. 权利要求1至11任一项的化合物用于制备药物的用途。

13. 权利要求1至11任一项的化合物用于制备作为钙和/或钠通道调节剂有效对抗由电压门控钙和/或钠通道功能障碍导致的障碍的药物的用途。

14. 权利要求1至11任一项的化合物用于制备治疗神经病性疼痛、慢性疼痛和/或急性疼痛的药物的用途。

15. 权利要求1至11任一项的化合物用于制备治疗头痛的药物的用途。

16. 权利要求15的用途,所述的头痛为偏头痛。

17. 权利要求1至11任一项的化合物用于制备治疗神经学病症的药物的用途。

18. 权利要求17的用途,所述的神经学病症为癫痫。

19. 权利要求1至11任一项的化合物用于制备治疗认知和/或精神障碍的药物的用途。

20. 权利要求13的用途,所述的由电压门控钙和/或钠通道功能障碍导致的障碍为影响任何机体系统的炎性过程、胃肠道障碍、泌尿-生殖道障碍、眼科疾病、肝疾病、心血管和

/ 或神经变性障碍。

21. 权利要求 13 的用途,其特征在于在治疗患有由电压门控钙和 / 或钠通道功能障碍引起的病变的患者中有效的所述药物的剂量不显示任何单胺氧化酶抑制活性或显示明显降低的单胺氧化酶抑制活性。

22. 药物组合物,含有权利要求 1 至 11 任一项的化合物作为活性成分,以及药学上可接受的赋形剂。

23. 权利要求 22 的药物组合物,含有其它的治疗剂。

24. 权利要求 9 或 10 的化合物用于制备止痛剂、抗惊厥剂、抗躁狂剂、和 / 或抗精神分裂症剂的用途。

25. 权利要求 24 的用途,其中的化合物以盐酸盐的形式使用。

26. 权利要求 21 的用途,其中单胺氧化酶酶的抑制不具有益处或单胺氧化酶抑制副作用施加负性限制。

作为钙和 / 或钠通道调节剂的 2- 苯基乙基氨基衍生物

[0001] 本发明涉及苯基乙基氨基衍生物、其药学上可接受的盐、含有它们的药物组合物和它们作为钠和 / 或钙通道调节剂的用途。

[0002] 本发明的目标物苯基乙基氨基衍生物具有钙和 / 或钠通道调节剂的活性,因此可用于预防、减轻和治愈广泛的病状,包括但不限于神经病学的、精神病学的、心血管、炎性、眼科、泌尿生殖和胃肠疾病,其中上述机理已被描述为扮演病理学角色。

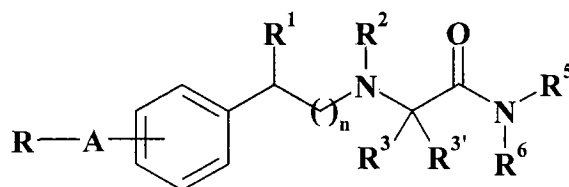
[0003] 本发明化合物在治疗性有效预防、减轻和 / 或治愈上述病变的剂量下基本上没有任何 MAO 抑制效应或者表现显著降低了的 MAO 抑制效应。

[0004] 发明背景

[0005] 化学背景

[0006] 专利申请 WO 90/14334 描述了下列通式的单 - 取代的 N- 苯基烷基 α - 氨基酰胺衍生物

[0007]



[0008] 其中

[0009] R 是 (C₁-C₈) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、呋喃基、噻吩基、吡啶基或者任选被 1 至 4 个独立选自卤代基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和三氟甲基的取代基取代的苯基环;A 是 -(CH₂)_m-、-(CH₂)_p-X-(CH₂)_q- 基团,其中 m 是 1 至 4 的整数,p 和 q 之一是零,另一个是零或者 1 至 4 的整数,X 是 -O-、-S- 或 -NR⁴-,其中 R⁴ 是氢或 (C₁-C₄) 烷基;n 是 0 或 1;每个 R¹ 和 R² 独立地是氢或 (C₁-C₄) 烷基;R³ 是氢、任选被羟基取代的 (C₁-C₄) 烷基或者任选如上被取代的苯基;R^{3'} 是氢,或者 R³ 和 R^{3'} 一起构成 (C₃-C₆) 环烷基环;每个 R⁵ 和 R⁶ 独立地是氢或 (C₁-C₆) 烷基;和它们作为抗癫痫、抗帕金森病、神经保护、抗抑郁、抗痉挛和 / 或催眠剂的用途。

[0010] 在上述专利申请中具体描述了化合物 2-[2-[4-(3- 氯苄氧基)- 苯基]- 乙基氨基]- 乙酰胺及其盐酸盐和其制备 (另见 P.Pevarello and al. in J. Med. Chem 1998,41, 579-590)。

[0011] 在 WO 90/14334 中提到但是没有表征化合物 (S)-2-[2-[4- 苄氧基 - 苯基]- 乙基氨基]- 乙酰胺、(S)-2-[2-[4-(2- 氯苄氧基)- 苯基]- 乙基氨基]- 乙酰胺、2-[2-(4- 苄基 - 苯基)- 乙基氨基]- 乙酰胺和 2-[2-(4- 苄基氨基 - 苯基)- 乙基氨基]- 乙酰胺。

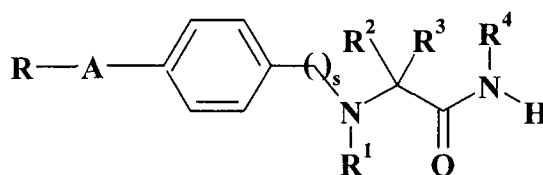
[0012] 专利申请 WO 04/089353 描述了治疗帕金森氏病的方法和联合疗法,使用 safinamide((S)-(+)-2-[4-(3- 氟 - 苄氧基)- 苄基氨基]- 丙酰胺)、safinamide 衍生物或 MAO-B 抑制剂以及抗帕金森病剂。在该发明中例证了化合物 2-[2-[4-(3- 氯 - 苄氧基)- 苯基]- 乙基氨基]- 乙酰胺。

[0013] 上述化合物也被制备和描述为抗惊厥剂 (Pevarello P., Bonsignori A., Dostert P., Heidempergher F., Pinciroli V., Colombo M., McArthur R. A., Salvati P., Post C.,

Fariello R. G., Varasi M. J. Med. Chem. (1998) 41 :579-590)。

[0014] 专利申请 WO 99/35125 描述了下列通式的 α -氨基酰胺衍生物

[0015]



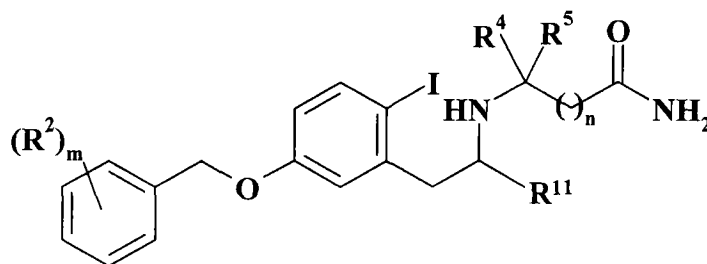
[0016] 其中

[0017] R 是呋喃基、噻吩基、吡啶基或苯基环；A 是 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n-X-$ 或 $-(CH_2)_v-O-$ 基团，其中 m 是 1 至 4 的整数，n 是零或者 1 至 4 的整数，X 是 $-S-$ 或 $-NH-$ ，v 是零或者 1 至 5 的整数；s 是 1 或 2；R¹ 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；R² 和 R³ 之一是氢，另一个是氢或者任选被羟基或苯基取代的 (C_1-C_4) 烷基；或者 R² 和 R³ 一起构成 (C_3-C_6) 环烷基环；或者 R² 和 R³ 都是甲基；R⁴ 是氢或 C_1-C_4 烷基；和它们作为止痛剂的用途。

[0018] 在上述专利申请中提到化合物 2-[2-[4-(3-氯-苄氧基)-苯基]-乙基氨基]-丙酰胺。

[0019] 专利申请 WO 03/091219 描述了 5-(苄氧基)-2-(碘苯基)-乙基氨基衍生物（参见式 XII），它们被用作异喹啉制备中的中间体，所述异喹啉作为单胺氧化酶 B 抑制剂可用于阿尔茨海默氏病和老年性痴呆：

[0020]

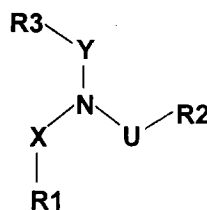


[0021] 其中，特别地，m 是 1、2 或 3；R² 选自卤素、卤素- (C_1-C_6) 烷基、氰基、 (C_1-C_6) 烷氧基或卤素- (C_1-C_6) 烷氧基；R¹¹ 是氢；n 是 0、1 或 2；R⁴ 和 R⁵ 独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(CH_2)_p-OR^8$ 、 $-(CH_2)_p-SR^8$ 或苄基，其中 p 是 1 或 2，R⁸ 是氢或 (C_1-C_6) 烷基。

[0022] WO 99/26614 描述了取代的 2-(苄基氨基)乙酰胺和它们用于治疗响应于钠离子通道阻断的障碍的用途，包括预防或改善神经病性疼痛。

[0023] WO 03/037865 涉及下列通式的可用于治疗癌症的化合物

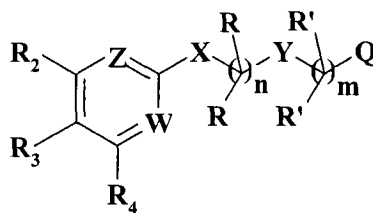
[0024]



[0025] 其中符号 R¹、R²、R³、X、U 和 Y 可以呈现一系列广泛的含义。尽管所述宽泛的一般含义的有些组合可能包括苯基乙基氨基衍生物，不过实际上在 WO 03/037865 中没有公开本申请所述化合物。

[0026] US 5, 366, 982 (WO 92/01675) 涉及具有选择性白三烯 B₄ (LTB₄) 拮抗剂性质的化合物, 由下列通式所涵盖

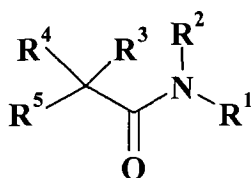
[0027]



[0028] 其中符号 R、R'、R²、R³、R⁴、X、Y、Z、W、n、m 和 Q 可以呈现一系列广泛的含义。虽然所述一般含义的有些组合可能也涵盖苯基乙基氨基衍生物, 但是实际上在 US 5, 366, 982 中没有公开本申请所述化合物。

[0029] WO 98/35957 公开了下列通式的具有神经肽 Y 受体拮抗剂活性的乙酰胺衍生物, 特别可用于治疗肥胖

[0030]



[0031] 其中符号 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 可以呈现一系列广泛的含义。实际上在 WO 98/35957 中没有公开本申请所述化合物。

[0032] EP 1588704A 公开了 α-氨基酰胺衍生物, 包括 (S)-(+)-2-[4-(2-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺, 即 ralfinamide, 用于治疗多动腿综合征。

[0033] WO 2005/018627 公开了 α-氨基酰胺衍生物, 包括 ralfinamide, 用作治疗性抗炎剂。

[0034] 生物学背景

[0035] 钙通道是跨膜性多亚单位蛋白质, 控制钙离子从细胞外液进入细胞。通常, 钙通道是电压依赖性的, 被称为电压门控性钙通道 (VGCC)。VGCC 见于哺乳动物神经系统各处, 它们调节对于细胞存活和功能而言是重要的细胞内钙离子水平。细胞内钙离子浓度与动物体内的许多生命过程有关, 诸如神经递质释放, 肌肉收缩, 起搏点活动和激素分泌。动物中所有“可兴奋的”细胞、例如中枢神经系统 (CNS) 的神经元、外周神经细胞和肌肉细胞、包括骨骼肌、心肌和静脉与动脉平滑肌的那些, 都具有电压依赖性钙通道。

[0036] 钙通道是一个大型家族, 具有很多在遗传、生理学和药理学上不同的亚型。基于从个别神经元记录的钙电流的生物物理性质, 已经描述了两种超家族: 高电压活化 (HVA) 和低电压活化 (LVA) 钙通道。被称为 L-型、P-型、Q-型、N-型、R-型的钙电流是 HVA, 且被称为 T-型的是 LVA。特别地, 术语“L-型”最初被应用于单一通道电导大和开放时间长的通道, “T-型”被应用于单一通道电导微小和开放时间短暂的通道。功能性钙通道多样性的进一步研究鉴定了在神经元中被表达的“N-型”通道, 和“P-型”通道, 后者是在小脑浦肯野神经元中被表达的主要类型, 在药理学上耐受于已知的 L-型与 N-型钙通道阻断剂。通过分子鉴定已经鉴定、克隆和表达了十种不同的钙亚型, 分为三个家族: Cav1 家族 (Cav 1.1, 1.2, 1.3, 1.4) 在功能上涉及 L-型 Ca 电流; Cav2 家族 (Cav 2.1, 2.2, 2.3) 在功能上涉及 P/

Q、N、R-型电流；且 Cav3 家族 (Cav 3.1, 3.2, 3.3) 在功能上涉及 T-型电流。

[0037] 据信钙通道与某些疾病状态有关联。一些可用于治疗哺乳动物、包括人的各种心血管疾病的化合物被认为通过调节存在于心脏和 / 或血管平滑肌中的电压依赖性钙通道的功能来发挥它们的有益效果。具有钙通道活性的化合物也已被推断用于治疗疼痛。特别是负责神经递质释放调节的 N-型钙通道 (Cav2.2) 被认为在伤害感受传递中扮演突出的角色,这不仅由于它们的组织分布,也来自若干药理研究的结果。在损伤的神经病性疼痛模型中发现 N-型钙通道在同侧背侧角中被增量调节了 (Cizkova D., Marsala J., Lukacova N., Marsala M., Jergova S., Orendacova J., Yaksh T.L. Exp. Brain Res. (2002) 147 :456-463)。特异性 N-型钙通道阻断剂在神经病性疼痛模型 (Matthews E.A., Dickenson A.H. Pain(2001)92 :235-246)、II 期福尔马林试验 (Diaz A., Dickenson A.H. Pain(1997)69 :93-100) 和由膝关节炎症诱发的痛觉过敏 (Nebe J., Vanegas H., Schaible H.G. Exp. Brain Res. (1998) 120 :61-69) 中显示有效降低疼痛反应。缺乏 N-型钙通道的突变小鼠被发现降低了对持续性疼痛反应,表现为 II 期福尔马林试验期间的疼痛反应降低 (Kim C., Jun K., Lee T., Kim S.S., Mcenery M.W., Chin H., Kim H.L., Park J.M., Kim D.K., Jung S.J., Kim J., Shin H.S. Mol. Cell Neurosci. (2001) 18 :235-245; Hatakeyama S., Wakamori M., Ino M., Miyamoto N., Takahashi E., Yoshinaga T., Sawada K., Imoto K., Tanaka I., Yoshizawa T., Nishizawa Y., Mori Y., Nidome T., Shoji S. Neuroreport(2001) 12 :2423-2427), 以及降低了神经病性疼痛反应,表现为脊神经结扎模型中的机械性异常疼痛和热性痛觉过敏降低。有趣的是,这些小鼠也显示比野生型更低的焦虑水平 (Saegusa H., Kurihara T., Zong S., Kazuno A., Matsuda Y., Nonaka T., Han W., Toriyama H., Tanabe T., EMBO J. (2001) 20 :2349-2356)。N-型钙通道在疼痛中的牵连性已经在临床上得到齐考诺肽的进一步验证,这是一种从海洋小螺 *Conus Magus* 毒液衍生的肽。这种肽在治疗应用上的限制在于它只能对人类鞘内进行给药 (Bowersox S.S. and Luther R. Toxicon, (1998) 36 :1651-1658)。

[0038] 钠通道在神经元网络中扮演重要角色,在细胞和细胞网络各处迅速传递电脉冲,由此协调从运动到认知的高级过程。这些通道是大型跨膜蛋白质,它们能够在不同的状态之间切换,使钠离子能够选择性地渗透。就这种过程而言,需要动作电位使膜去极化,因此这些通道是电压-门控的。过去几年中,已经对钠通道有更好的了解,并开发了与它们相互作用的药物。

[0039] 电压-门控钠通道最初基于它们对河豚毒素的敏感性加以分类,从低的纳摩尔级 (河豚毒素敏感性, TTXs) 到高的微摩尔级 (河豚毒素耐受性, TTXr)。迄今,已经鉴定了 10 种不同的钠通道 α 亚单位,分为 Nav1.1 至 Nav1.9。Nav1.1 至 Nav1.4、Nav1.6 和 Nav1.7 是 TTXs,而 Nav1.5、Nav1.8 和 Nav1.9 是 TTXr,具有不同程度的敏感性。Nav1.1 至 Nav1.3 和 Nav1.6 主要在 CNS 中被表达,而 Nav1.4 和 Nav1.5 主要在肌肉中被表达 (分别为骨骼肌和心脏),且 Nav1.8 和 Nav1.9 主要在小 DRGs 中被表达。

[0040] 已经清楚,一些具有未知作用机理的药物实际上通过调节钠通道电导发挥作用,包括局部麻醉剂、I 类抗心律失常剂和抗惊厥剂。已经发现了神经元钠通道阻断剂在治疗癫痫 (苯妥英和卡马西平)、双相性精神障碍 (拉莫三嗪)、预防神经变性和减少神经病性疼痛中的应用。各种使神经元兴奋性稳定的抗癫痫药在神经病性疼痛中是有效的 (加巴喷

丁,卡马西平)。

[0041] 另外,在若干炎症疼痛模型中已经观察到钠通道表达或活性的增加,提示了钠通道在炎症疼痛中的角色。

[0042] 所有这些发现都表明,具有钠和 / 或钙通道阻断作用的化合物在预防、减轻和治愈广泛的病状中具有很高的治疗潜力,包括神经病学的、精神病学的、心血管、泌尿生殖和胃肠疾病,其中上述机理已被描述为扮演病理学角色。

[0043] 有很多文章和专利描述过治疗或调节多种障碍的钠通道和 / 或钙通道调节剂或拮抗剂,例如它们用作局部麻醉剂、抗心律失常剂、止吐剂、抗躁狂抑郁剂、治疗单极性抑郁、心血管疾病、尿失禁、腹泻、炎症、癫痫、神经变性病症、神经细胞死亡、神经病性疼痛、偏头痛、急性痛觉过敏与炎症、肾疾病、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、尿道障碍、胃肠运动障碍、早产、肥胖的药物。

[0044] 这类描述钠和 / 或钙通道阻断剂及其用途的文章和专利 / 专利申请的不完全列表包括如下所示的参考文献。

[0045] C. Alzheimer 在 Adv. Exp. Med. Biol. 2002, 513, 161-181 中描述了作为神经保护物质靶标的钠和钙通道。

[0046] Vanegas e Schaible (Pain 2000, 85, 9-18) 讨论了钙通道拮抗剂对于疼痛、痛觉过敏和异常疼痛的脊髓机理的效应。

[0047] 美国专利 5, 051, 403 涉及降低与局部缺血、例如中风有关的神经元损伤的方法,给予结合性 / 抑制性 ω -conotoxin 肽,其中该肽是以选择性地特异性抑制神经元组织中电压 - 门控钙通道电流为特征的。

[0048] 美国专利 5, 587, 454 涉及产生痛觉缺失的组合物和方法,特别是在疼痛和神经病性疼痛的治疗中。

[0049] 美国专利 5, 863, 952 涉及治疗缺血性中风的钙通道拮抗剂。

[0050] 美国专利 6, 011, 035 涉及钙通道阻断剂,可用于治疗诸如中风和疼痛等病症。

[0051] 美国专利 6, 117, 841 涉及钙通道阻断剂和它们在中风、脑缺血、疼痛、头部创伤或癫痫治疗中的用途。

[0052] 美国专利 6, 362, 174 涉及 N- 型钙通道阻断剂,治疗中风、脑缺血、疼痛、癫痫和头部创伤。

[0053] 美国专利 6, 380, 198 涉及局部治疗青光眼的钙通道阻断剂氟桂利嗪。

[0054] 美国专利 6, 420, 383 和美国专利 6, 472, 530 涉及新颖的钙通道阻断剂,可用于治疗和预防一些障碍,例如高血压、变态反应、哮喘、支气管痉挛、痛经、食管痉挛、青光眼、早产、尿道障碍、胃肠运动障碍和心血管障碍。

[0055] 美国专利 6, 458, 781 涉及阻断钙通道的化合物和它们治疗中风、脑缺血、疼痛、头部创伤或癫痫的用途。

[0056] 美国专利 6, 521, 647 涉及钙通道阻断剂在动物肾疾病治疗中的用途,尤其慢性肾衰竭。

[0057] WO 97/10210 涉及三环杂环衍生物和它们在疗法中的用途,特别是作为钙通道拮抗剂,例如用于治疗局部缺血,特别是缺血性休克。

[0058] WO 03/018561 涉及作为 N- 型钙通道拮抗剂的喹啉化合物和使用这类化合物治疗

或预防疼痛或伤害感受的方法。

[0059] WO 03/057219 涉及钠通道阻断剂,可用作治疗或调节中枢神经系统障碍的药物,例如神经病性疼痛、炎性疼痛、炎症-相关性疼痛或癫痫。

[0060] W099/14199 公开了取代的 1,2,3,4,5,6-六氢-2,6-亚甲基(methano)-3-benzazocines-10-醇,作为强大的钠通道阻断剂可用于治疗若干疾病,例如中风、神经变性障碍、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和心血管障碍。

[0061] W001/74779 公开了新的氨基吡啶类钠通道阻断剂和它们作为抗惊厥剂、局部麻醉剂、抗心律失常剂的用途,用于治疗或预防神经变性病症,例如肌萎缩性侧索硬化(ALS),治疗或预防急性或慢性疼痛,和治疗或预防糖尿病性神经病。

[0062] WO 04/087125 公开了作为哺乳动物钠通道抑制剂的氨基酸衍生物,可用于治疗慢性与急性疼痛、耳鸣、肠障碍、膀胱功能障碍和脱髓鞘疾病。

[0063] 单胺氧化酶(MAO)是存在于神经元与非神经元细胞的外部线粒体膜中的酶。MAO 存在两种同工型:MAO-A 和 MAO-B。MAO 酶负责内源性与外来性胺的氧化性脱氨基作用,并具有不同的底物优先性、抑制剂特异性和组织分布。就 MAO-A5-羟色胺而言,去甲肾上腺素和肾上腺素是优先的底物,clorgyline 是选择性 MAO-A 抑制剂;而 MAO-B 优选 β -苯基乙基胺作为底物,几乎选择性地被司来吉兰所抑制。多巴胺、酪胺和色胺都被 MAO-A 和 MAO-B 所氧化,特别是在人脑中,多巴胺被 MAO-B 脱氨基达 80%。

[0064] MAO 的抑制允许内源性与外源性底物蓄积下来,由此当几乎完全被抑制时(>90%),可以改变规律性单胺递质的动力学。MAO 调节大多数重要神经递质的脑中浓度,例如去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺,它们涉及情绪、焦虑和运动。因而,MAO 被认为与各种精神和神经病学障碍有密切联系,例如抑郁、焦虑和帕金森氏病(PD)。

[0065] MAO-A 抑制剂主要在精神病学中被用于治疗重症、顽固性与非典型性抑郁,因为它们能够增加降低的 5-羟色胺和去甲肾上腺素脑中水平。最近,MAO-A 抑制剂已经用于治疗患有焦虑症的患者,例如社交恐怖、恐慌症、创伤后应激障碍和强迫观念与行为障碍。

[0066] MAO-B 抑制剂主要在神经病学中被用于治疗 PD。

[0067] 最近也有证据和兴趣在于 MAO-B 在其他病理条件中的角色,例如阿尔茨海默氏病(AD)。迄今尚未报道过 MAO-B 在辅助递质代谢中的牵连性的证据,例如 colecystokinin、P 物质、促生长素抑制素和神经降压素,它们牵涉疼痛感觉的调节。为此,MAO-B 抑制剂在疼痛综合征中的用途不存在科学原理。

[0068] 在临床实践期间已经报道过采用 MAO 抑制剂的不良药物反应。第一代非选择性和不可逆性 MAO 抑制剂、例如反苯环丙酰胺(tranylcypromide)和苯乙肼具有严重的副作用,包括肝毒性、体位性低血压和最重要的高血压危象,其发生在摄入含有酪胺的食物之后(Cooper AJ. -Tyramine and irreversible monoamine oxidase inhibitors in clinical practice. -Br J Psych Suppl 1989;38-45)。

[0069] 在使用这些非选择性和不可逆性 MAO 抑制剂时,必须遵守严格的限酪胺饮食。在反苯环丙胺疗法停止后 4 周和苯乙肼疗法停止后 11 周以上,对于酪胺的增压敏感性才会正常。

[0070] 司来吉兰是一种几乎选择性和不可逆性 MAO-B 抑制剂,尤其在与左旋多巴联合使用时能够导致 PD 患者的厌食/恶心、口干、运动障碍和体位性低血压,后者是最成问题的

(Volz H.P. and Gleiter C.H. -Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. -Drugs Aging 13(1998), pp. 341-355)。

[0071] 在单一疗法中,接受司来吉兰的患者比接受安慰剂的患者更经常发生厌食 / 恶心、骨骼肌损伤和心律失常。除了这些副作用以外,血清 AST 和 ALT 水平升高的速率也增加了。

[0072] 最频繁报道的吗氯贝胺的副作用是睡眠紊乱、焦虑增加、不安静和头痛,这是一种选择性和可逆性 MAO-A 抑制剂。

[0073] 选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 与吗氯贝胺的组合在顽固性抑郁的情况下具有良好的功效,但是关于由这种组合导致的毒副作用引发了争论,例如 5- 羟色胺能综合征 (Baumann P. -Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharmacokinet 31(1996), pp 444-469)。由于心律失常和肝酶水平增加,应当定期检查心电图和实验室数值。

[0074] 伴随衰老而发生的很多类型生理变化影响 MAO 抑制剂的药效学和药动学。事实上,老年人的药动学变量明显不同于更年轻的患者。包括吸收、分布、代谢和排泄在内的这些变量不得不加以考虑,以避免或者最小化某些不良效应和药物 - 药物相互作用。老年患者一般比年轻患者更敏感于副作用,包括不良的药物反应。高血压危象可能在老年人中比在年轻患者中更频繁发生,因为老年人的心血管系统已经老化。

[0075] 拟交感神经药与 MAO 抑制剂组合的使用也可以升高血压。另外,与安慰剂相比,苯乙肼与显著更高发的下列副作用有关:嗜睡、震颤、运动障碍、腹泻、排尿困难、体位效应和不良的皮肤病学效应。有趣的是在老年人中,据报道在用吗氯贝胺治疗期间头痛的频率高于年轻患者 (Volz H.P. and Gleiter C.H. -Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. Drugs Aging 13(1998), pp. 341-355)。

[0076] MAO 抑制剂有时是用于抑郁的处方用药。由于潜在的自杀风险,由过量服用引起的不良药物反应和毒性是在选择抗抑郁剂时考虑的重要因素。另外,在使用高剂量的 MAO 抑制剂时,不良的心血管效应似乎明显增加;因为在如此高的剂量下丧失 MAO 选择性,酪胺能够诱发潜在危险的高血压反应。急性过量服用 MAO 抑制剂导致激动、幻觉、高热、反射亢进和惊厥。异常血压也是中毒的迹象,以致可能需要灌胃和维持心肺功能。过量服用传统的非选择性和不可逆性 MAO 抑制剂是相当危险的,有时是致命的 (Yamada 和 Richelson, 1996. Pharmacology of antidepressants in the elderly. In: David JR, Snyder L., editors. Handbook of pharmacology of aging. Boca Raton: CRC Press 1996)。

[0077] 在治疗其中钠和钙通道机理扮演病理角色、并特别是疼痛综合征时 (神经病性或炎性类型),抑制 MAO 酶是没有益处的。最有临床活性的抗伤害感受药是缺乏 MAO 抑制作用的。相反,MAO 抑制副作用可能带来至少两种类型的消极性限制。

[0078] 1) 饮食:进食酪胺含量高的食物可以导致严重的、甚至危及生命的系统血压增加 (所谓的“奶酪效应”)。

[0079] 2) 药理:经常用药物组合治疗疼痛,例如类阿片衍生物和三环抗抑郁剂。这类与 MAO 抑制剂的组合是危险的,因为这可能导致 5- 羟色胺能综合征 (激动、震颤、幻觉、高热和心律失常)。

[0080] 因而,消除或者显著减少有钠和 / 或钙通道调节剂活性的药物的 MAO 抑制活性可

用于预防、减轻和治愈其中所述机理扮演病理角色的广泛病状,包括神经病学、精神病学的、心血管的、炎性、眼科、泌尿生殖和胃肠疾病,这是相对于具有相似功效以及上述副作用的化合物而言的一项意外的和实质性治疗改进。所述改进对于有钠和 / 或钙通道调节剂活性的药物而言是特别需要的,特别是用于治疗疼痛综合征。

[0081] 考虑这些关于 MAO 抑制剂的发现、特别是缺乏任何关于 MAO-B 在病理性病变中的角色的证据,象疼痛、偏头痛、心血管、炎性、泌尿生殖和胃肠疾病,可以想象 MAO-B 抑制作用不应当是用于上述病变的化合物的必要特征,避免在慢性和 / 或长期治疗期间的任何可能的副作用。

[0082] 上述问题的一种有利解决方案将在于提供如下药物,它们是“有选择性的钠和 / 或钙通道调节剂活性”或者可用于“选择性治疗”其中钠和 / 或钙通道机理扮演病理角色的病变、障碍或疾病。用这种措辞表示如下药物,在对有此需要的患者给予有效治疗其中上述机理扮演病理角色的上述病变的量时,不表现任何 MAO 抑制活性或者表现显著降低的 MAO 抑制活性,从而避免由内源性与外源性单胺递质蓄积引起的副作用。

[0083] 本发明的主要目标是苯基乙基氨基衍生物制备药物的用途,所述药物具有钠和 / 或钙通道调节剂活性,用于治疗其中上述机理扮演病理角色的病状,并且基本上没有任何 MAO 抑制活性或者具有显著降低的 MAO 抑制活性,因此减少了不希望的可能性的副作用。所述用途为上述病理性病变的预防、减轻和 / 或治愈提供一种改进的选择性来源。

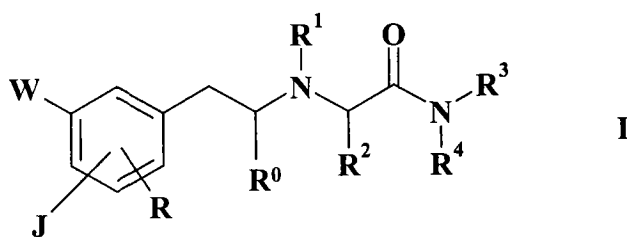
[0084] 发明说明

[0085] 我们现已发现一类新的苯基乙基氨基衍生物,它们作为钠和 / 或钙通道调节剂是非常有效的,并基本上没有任何 MAO 抑制活性或者具有显著降低的 MAO 抑制活性,从而潜在地减少了在预防、减轻和治愈广泛病状中的副作用,包括但不限于神经病学的、精神病学的、心血管、炎性、眼科、泌尿生殖和胃肠疾病,其中上述机理已被描述为扮演病理角色。

[0086] 在本说明书和权利要求书中,措辞“钠和 / 或钙通道调节剂”表示能够以电压依赖性方式阻断钠和 / 或钙电流的化合物。

[0087] 因此,本发明的目标是通式 I 化合物

[0088]



[0089] 其中：

[0090] (a)

[0091] J 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$, 位于乙基氨基链的对位, 其中：

[0092] n 是 0 或 1；

[0093] r 是 1；

[0094] A 是三氟甲基；或者任选被卤代基团取代的苯基；

[0095] W 是 (C_1-C_4) 烷氧基；

[0096] R 是氢；

[0097] R^0 是氢 ; 或者 (C_1-C_2) 烷基 ;

[0098] R^1 是氢 ; (C_1-C_4) 烷基, 任选地被羟基取代 ; 环丙基甲基 ; 2- 丙炔 -1- 基 ; 苄基, 任选地在苯环上被一个或两个 (C_1-C_2) 烷氧基取代 ; 噻唑基 ; 含有氮原子的 5-6 元饱和杂环基, 任选地被 (C_1-C_2) 烷基取代 ; 或者杂环基甲基, 其中该杂环基是含有 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元杂环基, 任选地被一个或两个选自 (C_1-C_2) 烷基、羟甲基和 (C_1-C_2) 烷氧基的基团取代 ;

[0099] R^2 是氢 ; (C_1-C_4) 烷基 ; 或者苯基 ;

[0100] R^3 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ; 并且

[0101] R^4 是氢 ; (C_1-C_4) 烷基, 任选地被选自氨基、 (C_1-C_4) 烷基氨基、二 - (C_1-C_4) 烷基氨基、咪唑基和吡咯烷基的基团取代, 其中该咪唑基和该吡咯烷基任选地被 (C_1-C_2) 烷基取代 ; 或者苄基 ; 或者

[0102] R^3 和 R^4 与相邻的氮原子一起构成吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基环, 任选地被 (C_1-C_2) 烷基取代 ;

[0103] 或者

[0104] (b)

[0105] J 是氢 ;

[0106] W 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$, 其中 :

[0107] n 是 0、1 或 2 ; 并且

[0108] r 是 0 或 1 ;

[0109] A 是 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基 ; 环丙基 ; 环戊基 ; 苯基, 任选地被选自卤素、甲基、甲氧基、三氟甲基、乙酰氨基和二甲氨基甲基的基团取代 ; 噻吩基, 任选地被氯取代 ; 呋喃基 ; 异噻唑基, 任选地被一个或两个甲基取代 ; 哌啶基 ; 吗啉基 ; 吡啶基或嘧啶基, 该吡啶基和嘧啶基环任选地被一个或两个甲氧基取代 ;

[0110] R 是氢 ; 或者氟 ;

[0111] R^0 是氢 ; 或者 (C_1-C_2) 烷基 ;

[0112] R^1 是环丙基甲基 ; 呋喃基甲基 ; 四氢呋喃基 ; 或者四氢呋喃基甲基 ;

[0113] R^2 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ;

[0114] R^3 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ; 并且

[0115] R^4 是氢 ; (C_1-C_4) 烷基, 任选地被选自 (C_1-C_2) 烷氧基、氨基、 (C_1-C_4) 烷基氨基和二 - (C_1-C_4) 烷基氨基的基团取代 ; 或者杂环基, 其中该杂环基选自异噻唑基、吡唑基、咪唑基、噻唑基和 1,3,4- 噻二唑基, 并且可以任选地被 (C_1-C_2) 烷基取代 ; 或者

[0116] R^3 和 R^4 与相邻的氮原子一起构成吡咯烷环 ;

[0117] 其条件是若 A 是 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、环丙基或环戊基, 则 r 是 1 ;

[0118] 如果可能, 为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。

[0119] 用在本说明书和权利要求书中的术语 “ (C_1-C_4) 烷基” 或者其他取代基中的 “ (C_1-C_4) 烷基” (例如在术语烷氧基、单 - 与二 - 烷基氨基中) 在没有其它指定时, 表示直链或支链烷基原子团或部分 ; 所述原子团或部分的实例分别包括 : 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基或者甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0120] 术语“卤素（或卤代）”在本文没有其它指定时，表示卤原子，例如氟、氯、溴和碘。

[0121] 术语“杂环”和“杂环基”在本文没有相反指定时，表示完全不饱和、部分不饱和或饱和的单环 5 或 6 元杂环，含有 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子。

[0122] 含有 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的单环 5 或 6 元完全不饱和杂环的实例例如包含吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、异噻唑、噻唑、异噻唑、噻唑、1,2,3- 和 1,3,4- 噻二唑、吡啶、吡喃、哒嗪、嘧啶、吡嗪和三嗪。

[0123] 含有 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的单环 5 或 6 元部分不饱和杂环的实例例如包含吡咯啉、吡唑啉、咪唑啉、噻唑啉、异噻唑啉和噻唑啉。

[0124] 含有 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的单环 5 或 6 元饱和杂环的实例例如包含吡咯烷、吡唑烷、咪唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、哌啶、哌嗪、四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉和硫代吗啉。

[0125] 若本发明化合物含有至少一个不对称的碳原子，它们可以存在单一的对映体或非对映体或者其混合物，本发明在其范围内包括所述化合物的所有可能的单一对映体或非对映体和其混合物，例如外消旋混合物。

[0126] 式 I 化合物的药学上可接受的盐的实例是有机和无机酸的盐，例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、乙酸、丙酸、酒石酸、富马酸、柠檬酸、苯甲酸、琥珀酸、肉桂酸、扁桃酸、水杨酸、乙醇酸、乳酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、富马酸、酒石酸、对 - 甲苯磺酸、甲磺酸、戊二酸等。

[0127] 式 I 化合物有钙和 / 或钠通道调节剂活性，因此可用于预防、减轻和治愈广泛的病变，包括但不限于神经病学的、精神病学的、心血管、炎性、眼科、泌尿学和胃肠疾病，其中上述机理已被描述为扮演病理角色。

[0128] 一组优选的本发明式 I 化合物包含如上定义的 (a) 组化合物，其中：

[0129] J 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ ，位于乙基氨基链的对位，其中：

[0130] n 是 1；并且

[0131] r 是 1；

[0132] A 是苯基；或者被氟或氯取代的苯基；

[0133] W 是甲氧基；

[0134] R 是氢；

[0135] R^0 是氢；

[0136] R^1 是氢；(C₁-C₄) 烷基；环丙基甲基；苄基，或者杂环基甲基，其中该杂环基选自呋喃基、四氢呋喃基和任选被甲氧基取代的吡啶基；

[0137] R^2 是氢；(C₁-C₄) 烷基；或者苯基；

[0138] R^3 是氢；或者 (C₁-C₄) 烷基；并且

[0139] R^4 是氢；(C₁-C₄) 烷基，任选地被选自氨基、二甲基氨基和吡咯烷基的基团取代，其中该吡咯烷基任选地被甲基取代；或者

[0140] R^3 和 R^4 与相邻的氮原子一起构成吡咯烷基或吗啉基环；

[0141] 如果可能，为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。

[0142] 另一组优选的本发明式 I 化合物包含如上定义的 (b) 组化合物，其中：

[0143] J 是氢；

- [0144] W 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$, 其中 :
- [0145] n 是 0、1 或 2 ;
- [0146] r 是 0 或 1 ;
- [0147] A 是 (C_1-C_4) 烷基 ; 三氟甲基 ; 环丙基 ; 环戊基 ; 苯基, 任选地被选自氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、乙酰氨基和二甲基氨基甲基的基团取代 ; 噻吩基, 任选地被氯取代 ; 呋喃基 ; 异噻唑基, 任选地被一个或两个甲基取代 ; 哌啶基 ; 吗啉基 ; 吡啶基或嘧啶基, 该吡啶基和嘧啶基任选地被一个或两个甲氧基取代 ;
- [0148] R 是氢 ; 或者氟 ;
- [0149] R^0 是氢 ;
- [0150] R^1 是环丙基甲基 ; 呋喃基甲基 ; 四氢呋喃基 ; 或者四氢呋喃基甲基 ;
- [0151] R^2 是氢 ; 或者甲基 ;
- [0152] R^3 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ; 并且
- [0153] R^4 是氢 ; (C_1-C_4) 烷基, 任选地被选自甲氧基、氨基、甲基氨基和二甲基氨基的基团取代 ; 异噻唑基, 任选地被甲基取代 ; 吡唑基 ; 咪唑基 ; 噻唑基 ; 或者 1,3,4- 噻二唑基 ; 或者
- [0154] R^3 和 R^4 与相邻的氮原子一起构成吡咯烷环 ;
- [0155] 其条件是若 A 是 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、环丙基或环戊基, 则 r 是 1 ;
- [0156] 如果可能, 为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。
- [0157] 一组更优选的如上定义的 (b) 组式 I 化合物涵盖如下化合物, 其中 :
- [0158] J 是氢 ;
- [0159] W 是基团 $A-[(CH_2)]_n-O]_r-$, 其中 :
- [0160] n 是 1 或 2 ;
- [0161] r 是 1 ;
- [0162] A 是 (C_1-C_4) 烷基 ; 三氟甲基 ; 环丙基 ; 环戊基 ; 苯基, 任选地被选自氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基的基团取代 ; 噻吩基, 任选地被氯取代 ; 异噻唑基, 任选地被一个或两个甲基取代 ; 吡啶基 ; 哌啶基 ; 或者吗啉基 ;
- [0163] R 是氢 ; 或者氟 ;
- [0164] R^0 是氢 ;
- [0165] R^1 是环丙基甲基 ; 呋喃基甲基 ; 四氢呋喃基 ; 或者四氢呋喃基 甲基 ;
- [0166] R^2 是氢 ;
- [0167] R^3 是氢 ; 或者 (C_1-C_4) 烷基 ; 并且
- [0168] R^4 是氢 ; (C_1-C_4) 烷基, 任选地被选自甲氧基、氨基、甲基氨基和二甲基氨基的基团取代 ; 异噻唑基, 任选地被甲基取代 ; 吡唑基 ; 咪唑基 ; 噻唑基 ; 或者 1,3,4- 噻唑基 ; 或者
- [0169] R^3 和 R^4 与相邻的氮原子一起构成吡咯烷环 ;
- [0170] 如果可能, 为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。
- [0171] 在这组更优选的如上定义的 (b) 组式 I 化合物中, 一组最优选的化合物包含如下化合物, 其中 :
- [0172] J 是氢 ;
- [0173] W 是基团 $A-[(CH_2)_n-O]_r-$, 其中 :
- [0174] n 是 1 ;

- [0175] r 是 1 ;
- [0176] A 是 (C₁-C₄) 烷基 ;
- [0177] R 是氢 ;
- [0178] R⁰ 是氢 ;
- [0179] R¹ 是呋喃基甲基 ;或者四氢呋喃基甲基 ;
- [0180] R² 是氢 ;
- [0181] R³ 是氢 ;或者 (C₁-C₄) 烷基 ;
- [0182] R⁴ 是 (C₁-C₄) 烷基 ;
- [0183] 如果可能,为单一的对映体,或非对映体或其混合物和其药学上可接受的盐。
- [0184] 另一组更优选的如上定义的 (b) 组式 I 化合物包含如下化合物,其中 :
- [0185] J 是氢 ;
- [0186] W 是基团 A-[(CH₂)_n-O]_r-, 其中 :
- [0187] n 是 0 ;
- [0188] r 是 1 ;
- [0189] A 是环戊基 ;或者任选被氟取代的苯基 ;
- [0190] R 是氢 ;
- [0191] R¹ 是呋喃基甲基 ;
- [0192] R² 是氢 ;
- [0193] R³ 是氢 ;或者 (C₁-C₄) 烷基 ;并且
- [0194] R⁴ 是氢 ;或者 (C₁-C₄) 烷基 ;
- [0195] 如果可能,为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。
- [0196] 另一组更优选的如上定义的 (b) 式 I 组化合物包含如下化合物,其中 :
- [0197] J 是氢 ;
- [0198] W 是基团 A-[(CH₂)_n-O]_r- 其中 :
- [0199] n 是 0 ;
- [0200] r 是 0 ;
- [0201] A 是苯基,任选地被选自氟、甲氧基、乙酰氨基和二甲基氨基甲基的基团取代 ;噻吩基 ;呋喃基 ;异噁唑基,任选地被一个或两个甲基取代 ;哌啶基 ;吡啶基或嘧啶基,该吡啶基和嘧啶基任选地被一个或两个甲氧基取代 ;
- [0202] R 是氢 ;
- [0203] R⁰ 是氢 ;
- [0204] R¹ 是呋喃基甲基 ;或者四氢呋喃基甲基 ;
- [0205] R² 是氢 ;
- [0206] R³ 是氢 ;或者 (C₁-C₄) 烷基 ;并且
- [0207] R⁴ 是氢 ;或者 (C₁-C₄) 烷基 ;
- [0208] 如果可能,为单一的对映体或非对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐。
- [0209] 最优选地,根据本发明的式 I 化合物选自下组 :
- [0210] 2-[2-[4-(3- 氟 - 苄氧基)-3- 甲氧基 - 苯基]- 乙基氨基]-N- 甲基 - 乙酰胺 ;
- [0211] 2-[[2-[4-(3- 氟 - 苄氧基)-3- 甲氧基 - 苯基]- 乙基]- 异丁基氨基]-N- 甲基 - 乙

酰胺；

[0212] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

[0213] 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

[0214] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

[0215] 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-丙酰胺；

[0216] 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-2-苄基-乙酰胺；

[0217] 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-1-(吗啉-4-基)-2-苄基-乙酮；

[0218] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-乙酰胺；

[0219] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-1-(吡咯烷-1-基)-乙酮；

[0220] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺；

[0221] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺；

[0222] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-乙酰胺；

[0223] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-乙基-乙酰胺；

[0224] 2-[[2-[4-(苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

[0225] 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

[0226] 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

[0227] 2-[[2-[3-(2-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

[0228] 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-乙酰胺；

[0229] 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺；

[0230] 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺；

[0231] 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-丙酰胺；

[0232] 2-[[2-[3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

[0233] 2-[[2-(3'-氟-联苯-3-基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙

酰胺；

[0234] 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

[0235] 2-[[2-[(3-丁氧基-苯基)]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

[0236] 2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0237] 2-[[2-[4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

[0238] 2-[[2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

[0239] 2-[[2-[3-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

[0240] 2-[[2-(3-哌啶-1-基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

[0241] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

[0242] (S)-2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N-甲基-4-甲基-戊酰胺；

[0243] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(呋喃-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

[0244] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-乙基-乙酰胺；和

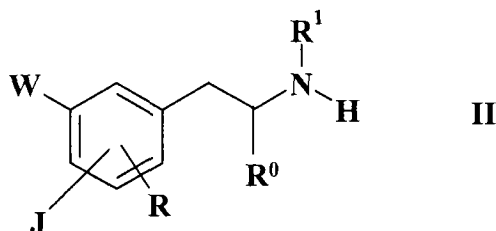
[0245] 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺；

[0246] 如果可能,为单一的对映体或者其混合物和其药学上可接受的盐,优选其与盐酸的盐。

[0247] 本发明客体式 I 化合物是按照如下合成过程制备的,其包含：

[0248] a) 使式 II 化合物

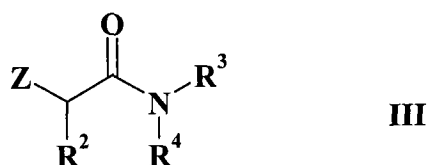
[0249]



[0250] 其中

[0251] J、W、R、R⁰ 和 R¹ 具有如上式 I 定义的相同含义,与式 III 化合物反应

[0252]

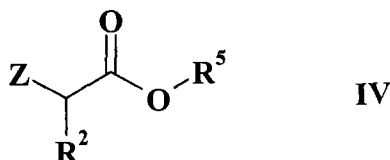


[0253] 其中

[0254] R^2 、 R^3 和 R^4 具有如上式 I 定义的含义, Z 是卤原子或者良好的离去基团,例如甲磺酰氧基、对-甲苯磺酰氧基或三氟甲磺酸酯;或者

[0255] 所述反应是在式 II 化合物与式 IV 化合物之间进行的

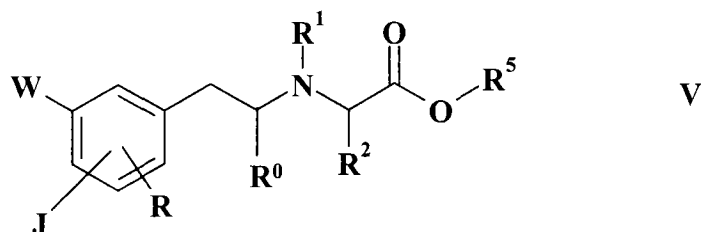
[0256]



[0257] 其中

[0258] R^2 和 Z 具有如上定义的含义,且 R^5 是 (C_1-C_4) 烷基,得到式 V 化合物;

[0259]

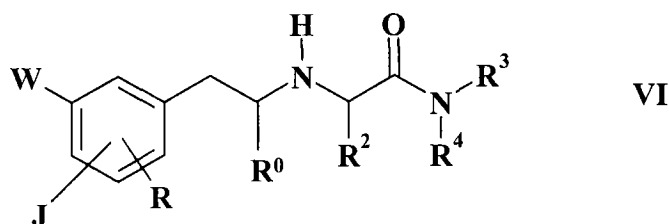


[0260] 其中

[0261] J、W、R、 R^0 、 R^1 、 R^2 和 R^5 具有如上定义的含义;它进一步与式 HNR^3R^4 的胺反应,其中 R^3 和 R^4 是如上定义的,得到本发明化合物。

[0262] 允许引入取代基 $-NR^3R^4$ 的酰胺化反应是按照常规酰胺化技术进行的,由此酯借助与所选择的胺的反应转化为相应的酰胺。按照本发明的实施方式,酰胺化是在三甲基铝的存在下进行的。式 I 化合物,其中 J、W、R、 R^0 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有如上相同含义, R^1 具有如上相同含义,氢除外,也可以如下制备:使式 VI 化合物

[0263]



[0264] 其中

[0265] J、W、R、 R^0 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有如上式 I 相同含义,在碱的存在下与化合物 R^1-Z 反应,其中 R^1 具有如上报道的含义,但除氢外,Z 是卤原子或者良好的离去基团,例如甲磺酰氧基、对-甲苯磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基,或者在还原剂的存在下与式 R^6R^7CO 的羰基化合物反应,其中 R^6 是氢; (C_1-C_3) 烷基,任选地被羟基取代;环丙基;乙炔基;苯基,任选地被一个或两个 (C_1-C_2) 烷氧基取代;含有 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 或 6 元杂环基,其中该

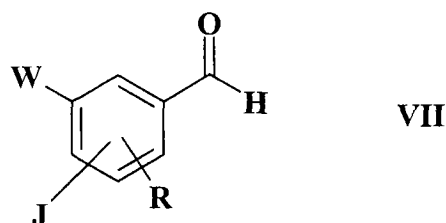
杂环基任选地被一个或两个选自 (C_1-C_2) 烷基、羟甲基和 (C_1-C_2) 烷氧基的基团取代； R^7 是氢；或者 R^6 和 R^7 与相邻的羰基一起代表 (C_3-C_4) 脂族基、酮或者任选被 (C_1-C_2) 烷基取代的含有氮或氧原子的 5-6 元饱和杂环酮，例如 1-甲基-哌啶-4-酮或二氢呋喃-3(2H)-酮。

[0266] 本发明化合物可以转化为另一种本发明化合物。例如，其中 J 代表苄氧基原子团的式 I 化合物可以如下转化为相应的羟基衍生物，借助催化氢化作用，然后与适当的试剂反应，用不同的基团代替原来的苄基部分，例如三氟甲基苄基、苄基乙基、三氟乙基、环戊基、环丙基甲基和如上定义的杂环基甲基。如果需要的话，本发明化合物可以转化为药学上可接受的盐，和/或如果需要的话，盐可以转化为游离化合物，和/或如果需要的话，本发明化合物的对映体或非对映体混合物可以分离为相应的单一异构体。

[0267] 式 II、III、IV 和 VI 化合物是商业上可获得的或者按照熟知的方法从商业上可获得的化合物制备。

[0268] 按照本发明的实施方式，式 II 化合物的制备是如下进行的，使式 VII 化合物

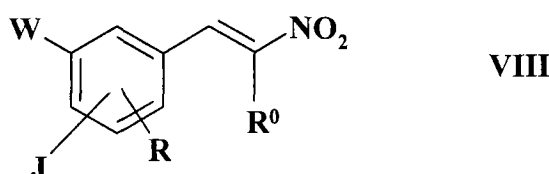
[0269]



[0270] 其中

[0271] J、W 和 R 具有如式 I 定义的含义，与式 $R^0-CH_2-NO_2$ 的硝基烷烃反应，其中 R^0 具有如式 I 定义的含义，得到式 VIII 化合物

[0272]



[0273] 其中

[0274] J、W、R 和 R^0 具有式 I 相同含义，其用还原剂还原，例如 $LiAlH_4$ ，或者用 Pt/H_2 或 Pd/H_2 进行催化还原，得到其中 R^1 是氢的式 II 化合物。

[0275] 如果需要其中 R^1 具有如上相同含义、但除氢外的式 II 化合物，使其中 R^1 是氢的式 II 化合物在碱的存在下与式 R^1Z 化合物反应，其中 R^1 具有如上相同含义，但除氢外，或者在还原剂的存在下与式 R^6R^7CO 的羰基化合物反应，其中 R^6 和 R^7 具有如上定义的含义。

[0276] 式 II 化合物与式 III 化合物之间反应得到本发明化合物是按照已知方法进行的。

[0277] 按照本发明的优选实施方式，所述反应是在碱的存在下进行的，更优选地，所述碱选自 K_2CO_3 、三乙胺或二异丙基乙基胺。

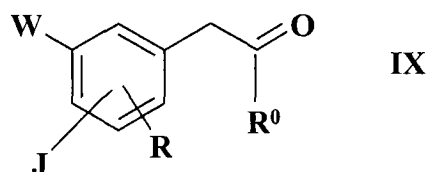
[0278] 在得到其中 R^1 是氢的式 I 化合物（即式 VI 化合物）时，如上定义的除氢以外的原子团 R^1 的引入是按照仲胺或叔胺的常规制备方法进行的，例如烷基化或还原性胺化技术。

[0279] 按照本发明的优选实施方式，所述烷基化反应是在碱的存在下进行的，更优选地，所述碱选自 K_2CO_3 、三乙胺或二异丙基乙基胺。

[0280] 按照本发明的另一种优选实施方式，所述与化合物 R^6R^7CO 、其中 R^6 和 R^7 具有如上

定义的相同含义的还原性胺化是在还原剂的存在下进行的,所述还原剂选自 NaBH_4 、 NaBH_3CN 和 (聚苯乙烯基甲基)-三甲基氰基硼氢化铵。

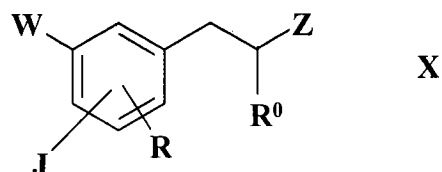
[0281] 作为替代方法,式 I 化合物是按照如下合成过程制备的,其包含使式 IX 化合物
[0282]



[0283] 其中

[0284] J、W、R 和 R^0 具有如式 I 定义的含义,或者使式 X 化合物

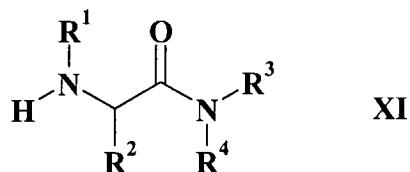
[0285]



[0286] 其中

[0287] J、W、R 和 R^0 具有如式 I 定义的含义,Z 是如上定义的;与式 XI 化合物反应

[0288]



[0289] 其中

[0290] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有如式 I 定义的含义,在 IX 与 XI 反应的情况下则在还原剂的存在下,或者在 X 与 XI 之间反应的情况下则在碱的存在下。

[0291] 式 IX 化合物与式 XI 化合物之间反应得到本发明化合物是还原性胺化,式 X 化合物与式 XI 化合物的反应是烷基化反应;这些反应是按照常规技术进行的。

[0292] 优选用在式 IX 与 XI 化合物之间反应中的还原剂选自 NaBH_4 、 NaBH_3CN 和 (聚苯乙烯基甲基)-三甲基氰基硼氢化铵。

[0293] 按照本发明的优选实施方式,式 X 与 XI 化合物之间的反应是在碱的存在下进行的,更优选地,所述碱选自 K_2CO_3 、三乙胺或二异丙基乙基胺。

[0294] 在本文所述式 I 化合物和原料和/或中间体的制备中,保护某些对反应条件敏感的基团可能是有益的。

[0295] 评价任选的保护作用的有用性以及根据在本发明化合物制备中进行的反应选择适合的保护剂和所要保护的官能团都在技术人员的公知常识内。

[0296] 任选的保护基团的除去是按照常规技术进行的。

[0297] 关于保护基团在有机化学中的应用的一般参考文献,参见 Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts "Protective groups inorganic synthesis", John Wiley & Sons, Inc., II Ed., 1991。

[0298] 式 I 化合物的盐的制备是按照已知方法进行的。

[0299] 关于式 I 化合物的单一对映体或者如果可能的非对映体的制备,所述化合物可以如下得到,按照常规工艺通过在空间上受控制的合成,或者使用具有适当手性的试剂,或者从其对映体或非对映体混合物中分离所需的异构体。例如,单一的光学活性对映体可以如下得到,借助手性色谱从它们的外消旋物得到,或者转化它们为非对映体衍生物的混合物,分离非对映体衍生物,再恢复各自的对映体。

[0300] 基于它们不同的物理-化学性质,可以借助常规技术从它们的混合物分离非对映体,例如色谱、蒸馏或分步结晶。

[0301] 药理学

[0302] 本发明化合物可以用于制备具有钙和/或钠通道调节剂活性的药物,用于由电压门控钙和/或钠通道功能障碍导致的障碍。

[0303] 比较本发明的化合物代表与我们的内标“ralfinamide”(S)-(+)-2-[4-(2-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺和/或“safinamide”(S)-(+)-2-[4-(3-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺的活性。

[0304] 这类化合物是钙和/或钠通道的电压-依赖性阻断剂,即使在低微摩尔范围内也有效力,这得到钙和/或钠流入的阻断(荧光测定法)和电流的电压-依赖性阻断(膜片箝技术)的证明。通过基于荧光的钙流入测定法(表1为N-型,表2为L-型)和组成型和/或Cav2.2转染细胞系的膜片箝技术(表4)测量苯基乙基氨基衍生物的N-型与L-型钙通道调节活性。

[0305] 通过基于荧光的钠流入测定法(表3)、组成型和/或Nav1.3转染细胞系(表5)和皮质神经元(表6)的膜片箝技术测量苯基乙基氨基衍生物的钠通道调节活性。

[0306] 利用放射性酶测定法(表7)测量上述化合物的MAO-B活性。

[0307] 在“大鼠完整Freund氏佐剂模型”和“大鼠神经病性疼痛的Bennett模型”(表8)中评估上述化合物的体内止痛活性。

[0308] 利用小鼠“最大电击试验”(表9)测量抗惊厥活性。

[0309] 利用“苯丙胺和利眠宁诱发的小鼠运动过多”模型(图1)测量抗躁狂活性。

[0310] 利用大鼠“精神分裂症中的认知减退试验”(表10)和“可卡因诱发的行为敏感化试验”评估抗精神分裂症和抗成瘾活性。

[0311] 采用“大鼠的乙酸急性膀胱刺激”和“大鼠的环磷酰胺中等膀胱刺激”试验作为泌尿疾病的模型。

[0312] 利用大鼠“偏头痛试验”测量抗偏头痛活性。

[0313] 这类物质也表现“使用与频率-依赖性”,也就是当存在失活状态通道的大量蓄积时在高频刺激期间的阻断的强化,例如在神经元病理条件中。在功能上,使用-依赖性阻断导致神经元活动在高频放电下的抑制,在正常放电速率下的阻断能力降低,提示了本发明化合物可能选择性地抑制钙和/或钠通道的异常活动,不影响生理活动,从而降低CNS抑制效应(W. A. Catterall, Trends Pharmacol. Sci. (1987) 8:57-65)。

[0314] 本发明化合物在对下文所述不同动物模型口服或腹膜内给予0.1至100mg/kg时有体内活性。

[0315] 鉴于上述作用机理,本发明化合物可用于预防或治疗神经病性疼痛。神经病性疼痛综合征包括但不限于:糖尿病性神经病;坐骨神经痛;非特异性下背部疼痛;多发性硬

化疼痛；纤维肌痛；HIV-相关性神经病；神经痛，例如疱疹后神经痛与三叉神经痛、Morton氏神经痛、灼痛；和由物理创伤、截肢、幻肢、癌症、中毒或慢性炎症病症导致的疼痛；中枢性疼痛，例如见于丘脑综合征，疼痛的混合中枢与外周形式，例如复合局部疼痛综合征（CPRS），也称反射交感神经营养不良。

[0316] 本发明化合物也可用于治疗慢性疼痛。慢性疼痛包括但不限于由炎症或炎症-相关病症、骨关节炎、类风湿性关节炎、急性损伤或创伤导致的慢性疼痛、上背部疼痛或下背部疼痛（由全身、局部或原发性脊柱疾病所致，例如神经根病）、骨疼痛（由骨关节炎、骨质疏松、骨代谢或未知原因引起）、骨盆疼痛、与脊髓损伤有关的疼痛、心胸疼痛、非心胸疼痛、中枢性中风后疼痛、肌筋膜疼痛、镰状细胞疼痛、癌症疼痛、法布里氏病、AIDS 疼痛、老年病性疼痛或者由头痛、颞下颌关节综合征、痛风、纤维化或胸出口综合征导致的疼痛，特别是类风湿性关节炎和骨关节炎。

[0317] 本发明化合物也可用于治疗急性疼痛（由急性损伤、疾病、运动医学损伤、腕管综合征、灼伤、肌与骨骼扭伤与劳损、肌腱劳损、颈臂疼痛综合征、消化不良、胃溃疡、十二指肠溃疡、痛经、子宫内膜异位或手术（例如开心或旁路手术）导致、手术后疼痛、肾结石疼痛、胆囊疼痛、胆结石疼痛、分娩疼痛或牙痛。

[0318] 本发明化合物也可用于治疗头痛，例如偏头痛、紧张型头痛、转化性偏头痛或进化性头痛、簇性头痛，以及继发性头痛症，例如从感染、代谢障碍或其他全身疾病衍生，和其他急性头痛、发作性偏头痛等，由上述原发性与继发性头痛的恶化所致。

[0319] 本发明化合物也可用于治疗神经病症，例如癫痫，包括单纯性部分癫痫发作、复合性部分癫痫发作、继发性泛化性癫痫发作，进一步包括失神性癫痫发作、肌痉挛性癫痫发作、阵挛性癫痫发作、紧张性癫痫发作、紧张性阵挛性癫痫发作和弛缓性癫痫发作。本发明化合物也可用于治疗各种起源的神经变性障碍，例如阿尔茨海默氏病和其他痴呆病症，例如利维小体、额-颞性痴呆和 τ 蛋白病；肌萎缩侧索硬化、帕金森氏病和其他帕金森综合征；其他脊髓小脑变性和 Charcot-Marie-Toot 神经病。

[0320] 本发明化合物也可用于治疗认知障碍和精神病学障碍。精神病学障碍包括但不限于重症抑郁、心境恶劣、躁狂、双相性精神障碍（例如 I 型双相性精神障碍、II 型双相性精神障碍）、循环性精神障碍、快速循环、极端循环、躁狂、轻症躁狂、精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、分裂情感性精神障碍、人格障碍、伴有或没有多动行为的注意力障碍、妄想症、短暂性精神病、分享性精神病、由一般医学病症引起的精神病、物质-诱发的精神病或者没有其它指定的精神病，焦虑症，例如泛化性焦虑症，恐慌症、创伤后紧张症、冲动控制障碍、恐怖症、分离状态，尤其在吸烟、药物成瘾和酒精中毒中。特别是双相性精神障碍、精神病、焦虑和成瘾。

[0321] 本发明化合物也可用于治疗如下疾病，例如眩晕、耳鸣、肌肉痉挛、肌肉硬化和其他障碍，包括但不限于心血管疾病（例如心律失常、心梗塞或心绞痛、高血压、心缺血、脑缺血）、内分泌障碍（例如肢端肥大症或尿崩症）、其中病理生理学牵涉内源性物质（例如儿茶酚胺、激素或生长因子）的过量或分泌过多或者其他不适当的细胞分泌的疾病。

[0322] 本发明化合物也可用于选择性治疗肝疾病，例如炎症肝疾病，例如慢性病毒性乙型肝炎、慢性病毒性丙型肝炎、酒精性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化、自体免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝和肝移植排斥。

[0323] 本发明化合物抑制影响所有机体系统的炎性过程。因此可用于治疗肌肉 - 骨骼系统的炎性过程,下面是所有靶障碍实例的列表而非全部:关节炎,例如 alkylosing 脊椎炎、宫颈关节炎、纤维肌痛、痛风、青少年类风湿性关节炎、腰骶关节炎、骨关节炎、骨质疏松、牛皮癣性关节炎、风湿病;影响皮肤和相关组织的障碍:湿疹、牛皮癣、皮炎和炎症病症,例如晒伤;呼吸系统的障碍:哮喘、变应性鼻炎和呼吸窘迫综合征,其中牵涉有炎症的肺障碍,例如哮喘和支气管炎;慢性阻塞性肺疾病;免疫和内分泌系统的障碍:结节性关节周炎、甲状腺炎、再生障碍性贫血、硬化病、重症肌无力、多发性硬化和其他脱髓鞘障碍、脑脊髓炎、肉样瘤病、肾炎综合征、Bechet 氏综合征、多肌炎、齿龈炎。

[0324] 本发明化合物也可用于治疗胃肠 (GI) 道障碍,例如炎症肠障碍,包括但不限于溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、回肠炎、直肠炎、腹腔疾病、肠病、微观或胶原性结肠炎、嗜曙红细胞性胃肠炎、或者直肠结肠切除术后和回肠吻合术后导致的盲肠炎,和肠易激综合征,包括任何与腹部疼痛和 / 或腹部不适有关的障碍,例如幽门痉挛、神经性不消化、痉挛性结肠、痉挛性结肠炎、痉挛性肠、小肠神经机能病、功能性结肠炎、粘液性结肠炎、轻泻性结肠炎和功能性消化不良;也用于治疗萎缩性胃炎、变形性胃炎、溃疡性结肠炎、消化性溃疡、胃热 (pyresis) 和其他 GI 道损伤,例如幽门螺杆菌、胃食管反流疾病、胃轻瘫,例如糖尿病性胃轻瘫;和其他功能性肠障碍,例如非溃疡性消化不良 (NUD);呕吐、腹泻和内脏炎症。

[0325] 本发明化合物也可用于治疗生殖 - 泌尿道的障碍,例如活动过度性膀胱、前列腺炎 (慢性细菌性和慢性非细菌性前列腺炎)、前列腺痛、间质性膀胱炎、尿失禁与良性前列腺增生、子宫附件炎、骨盆炎症、前庭大腺炎和阴道炎。特别是活动过度性膀胱和尿失禁。

[0326] 本发明化合物也可用于治疗眼科疾病,例如视网膜炎、视网膜病、眼色素层炎与急性眼组织损伤、黄斑变性或青光眼、结膜炎。

[0327] 将被领会的是,本发明化合物可以有利地与一种或以上其他治疗剂结合使用。适合于附属疗法的药物实例包括 5HT_{1B/1D} 激动剂,例如曲坦类 (例如舒马普坦或那拉曲坦);腺苷 A₁ 激动剂;腺苷 A₂ 拮抗剂;嘌呤能 P_{2X} 拮抗剂;EP 配体;NMDA 调节剂,例如甘氨酸拮抗剂;AMPA 调节剂;P 物质拮抗剂 (例如 NK₁ 拮抗剂);大麻素;烟碱受体激动剂; α -1 或 2 肾上腺素能激动剂;对乙酰氨基酚或非那西汀;5- 脂氧合酶抑制剂;白三烯受体拮抗剂;DMARD (例如甲氨蝶呤);加巴喷丁和相关化合物;L- 多巴和 / 或多巴胺激动剂;儿茶酚-O- 甲基转移酶抑制剂;三环抗抑郁剂 (例如阿米替林);神经元稳定性抗癫痫药;单胺能摄取抑制剂 (例如文拉法辛);基质金属蛋白酶抑制剂;一氧化氮合成酶 (NOS) 抑制剂,例如 iNOS 或 nNOS 抑制剂;自由基清除剂; α -synuclein 聚集抑制剂;胆碱酯酶抑制剂、胆固醇降低剂; α - 分泌酶调节剂; β - 分泌酶调节剂; β - 淀粉样蛋白聚集抑制剂;肿瘤坏死因子 α 释放或作用抑制剂;抗体疗法,例如单克隆抗体疗法;抗病毒剂,例如核苷抑制剂 (例如拉米夫定) 或免疫系统调节剂 (例如干扰素);阿片类止痛剂,例如吗啡;类香草醛受体拮抗剂;止痛剂,例如环加氧酶 -1 和 / 或环加氧酶 -2 抑制剂;局部麻醉剂,例如利多卡因和衍生物;兴奋剂,包括咖啡因;H₂- 拮抗剂 (例如雷尼替丁);质子泵抑制剂 (例如奥美拉唑);抗酸剂 (例如铝或镁的氢氧化物);抗胃肠气胀药 (例如 semethicone);减充血剂 (例如苯福林、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、肾上腺素、萘唑啉、赛洛唑啉、丙己君或左脱氧麻黄碱);镇咳剂 (例如可待因、氢可酮、卡必芬、喷托维林或右美沙芬);利尿剂;或者镇静性或非镇静性抗组胺剂;其他钙或钠通道阻断剂。可以理解的是,本发明涵盖式 (I)

化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种治疗剂组合的用途。

[0328] 本发明化合物可用于人和兽医药物。可以理解的是,本文所用的术语“治疗”无论是否具体定义,包括病理病变的预防、减轻和治愈,确切而言,它们包括既定症状的治疗和预防性治疗。治疗性或预防性用在上述病变中的本发明化合物将被优选地用作药物组合物中的活性成分。

[0329] 因此,本发明的进一步目标是药物组合物,含有治疗有效量的本发明化合物或其盐,混合有药学上可接受的载体。

[0330] 因此,措辞“治疗有效的”在表示本发明化合物的“量”或“剂量”时,表示任何所述化合物足以用于既定症状治疗和上述病理病变的预防性治疗的“量”或“剂量”。

[0331] 本发明的药物组合物客体可以在多种即时与改性释放的剂型中给药,例如口服方式,剂型为片剂、锭剂、胶囊剂、糖衣或膜衣片剂、液体溶液、乳液或悬浮液;直肠方式,剂型为栓剂;肠胃外方式,例如肌内和/或储库制剂;静脉内注射或输注;局部和透皮方式,剂型为贴剂和凝胶和霜剂。

[0332] 适合于制备这类组合物的药学上可接受的、治疗惰性的有机和/或无机载体材料例如包括水、明胶、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、纤维素、硬脂酸镁、滑石、植物油、环糊精、聚亚烷基二醇等。

[0333] 包含如上定义的式 I 苯基乙基氨基衍生物的组合物可以被灭菌,并且可以含有其他熟知的组分,例如防腐剂、稳定剂、湿润或乳化剂,例如石蜡油、二缩甘露醇单油酸酯、调节渗透压的盐、缓冲剂等。

[0334] 例如,除了活性成分以外,固体口服剂型还可以含有稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉;润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、镁或钙的硬脂酸盐,和/或聚乙二醇;粘合剂,例如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂,例如淀粉、藻酸、藻酸盐或淀粉乙醇酸钠;泡腾混合物;染料;甜味剂;湿润剂,例如卵磷脂、聚山梨醇酯、月桂基硫酸盐;和一般用在药物制剂中的无毒的与无药理活性的物质。所述药物制备物可以按已知方式制备,例如借助混合、造粒、压片、糖包衣或膜包衣过程。

[0335] 本发明的药物组合物目标的制备可以按照普通技术进行。

[0336] 口服制剂包含持续释放制剂,这可以按常规方式制备,例如向片剂和颗粒剂涂以肠溶衣。

[0337] 口服给药用液体分散体例如可以是糖浆、乳液和悬浮液。

[0338] 糖浆可以含有作为载体的例如蔗糖或蔗糖与甘油和/或甘露糖醇和/或山梨糖醇。

[0339] 悬浮液和乳液可以含有作为载体的例如天然树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇。除了活性化合物以外,肌内注射用悬浮液或溶液还可以含有药学上可接受的载体,例如无菌水、橄榄油、油酸乙酯、二醇类,例如丙二醇,和如果需要的话适量盐酸利多卡因。静脉内注射或输注溶液可以含有作为载体的例如无菌水,或者优选地它们可以是无菌、水性、等渗盐水溶液的形式。

[0340] 除了活性成分以外,栓剂还可以含有药学上可接受的载体,例如可可脂、聚乙二醇、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯表面活性剂或卵磷脂。

[0341] 包含如上定义的式 I 苯基乙基氨基衍生物的组合将在每剂量单元中、例如胶囊剂、片剂、干粉注射剂、茶匙、栓剂等,含有 0.1mg 至约 500mg 的一种或多种活性成分,最优选 1 至 10mg。

[0342] 所要给予的最佳治疗有效剂量可以由本领域技术人员来决定,并且基本上将因制备物的强度、给药的方式和所治疗的病症或障碍的进展而异。另外,与特定受治疗者有关的因素、包括受治疗者的年龄、体重、饮食和给药时间,也将需要调节剂量至适当的治疗有效水平。

[0343] 可以理解的是,尽管结合其优选的实施方式描述了发明,不过本领域技术人员知晓能够实现其他实施方式,而不背离发明的精神。

[0372] 附图说明

图 1 显示了本发明代表性化合物预防苯丙胺-利眠宁诱导的运动活动增加的能力。

[0373] 实验部分

[0344] 利用 Varian Gemini 200MHz 光谱计,在 CDCl_3 或 DMSO-d_6 溶液中记录 $^1\text{H-NMR}$ 光谱。化学位移用 CDCl_3 或 DMSO-d_6 定义为 d,以 D_2O 为内标。

[0345] 利用与 UV 检测器 (220nm) 偶联的 X-Terra RP18 柱 ($5\mu\text{m}$, $4.6\times 50\text{mm}$) 和 Finnigan Aqa 质谱计 (电喷射,阳性电离模式),在 Gilson 仪器中记录 HPLC/MS 分析。用于分析的条件:流速:1.2ml/min;柱温:50°C;A/B 洗脱梯度(洗脱剂 A:0.1% 甲酸水溶液,洗脱剂 B:0.1% 甲酸乙腈溶液):0 至 8.0 分钟为 5-95% B,8.0 至 9.5 分钟为 95% B。

[0346] 为了更好地阐述发明,现在给出下列实施例。

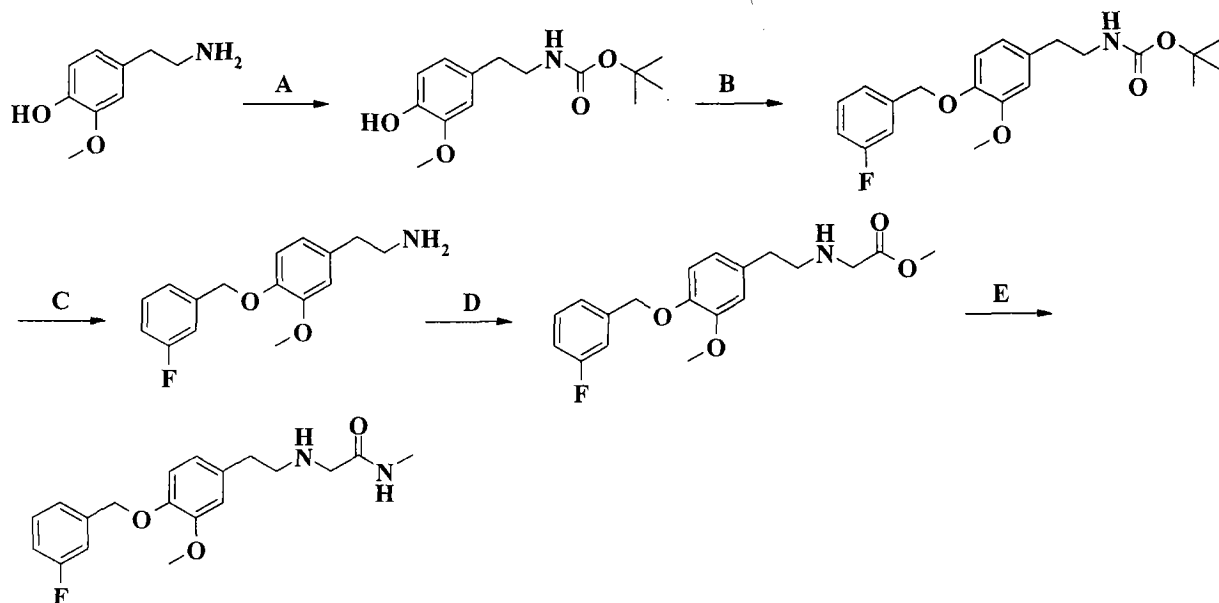
[0347] 实施例

[0348] 实施例 1:2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0349] 按照方案 1 合成上述化合物。

[0350] 方案 1

[0351]



[0352] 步骤 A [2-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯

[0353] 将 54g (0.24mol) (Boc)₂O 溶于 100ml 二噁烷, 在 0℃ 下加入到含有 39g (0.23mol) 2-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙基胺的 230ml 1M 氢氧化钠与 390ml 二噁烷溶液中。将反应在室温下搅拌过夜。除去二噁烷, 向残余物加入含水 KHSO₄, 直至达到 pH 值为 6。用乙酸乙酯萃取, 得到油, 用己烷研制。得到 54.7g (88% 收率) 白色固体。

[0354] ¹H-NMR CDCl₃: 7.26 (s, 1H); 6.88-6.64 (m, 2H); 5.51 (s, 1H); 4.54 (bs, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.41-3.27 (m, 2H); 2.72 (t, 2H, J = 7.25Hz); 1.44 (s, 9H)。

[0355] 步骤 B [2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯

[0356] 将 34.6g (0.23mol) 1-氯甲基-3-氟-苯的 50ml 无水二甲基甲酰胺溶液加入到 55.9g (0.209mol) [2-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯、43g K₂CO₃ 与 3.4g 碘化钾的 400ml 无水二甲基甲酰胺悬浮液中。将反应在室温下搅拌过夜。除去溶剂, 向残余物加入水, 产物用乙酸乙酯萃取。所得粗油用二乙醚研制。过滤固体, 得到 58.2g (74% 收率) 标题产物。

[0357] ¹H-NMR CDCl₃: 7.40-6.60 (m, 7H); 5.10 (s, 2H); 4.50-4.60 (bs, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.30-3.40 (m, 2H); 3.75 (t, 2H, J = 7.2Hz); 1.44 (s, 9H)。

[0358] 步骤 C 2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基胺盐酸盐

[0359] 将 58.2g (0.155mol) 2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯溶于 300ml 乙酸乙酯。加入 150ml 无水 2M 盐酸的乙酸乙酯溶液, 将混合物在室温下搅拌过夜。过滤固体, 用乙酸乙酯和二乙醚洗涤, 得到 44.2g (91% 收率) 白色固体。

[0360] ¹H-NMR D₂O: 7.31-7.17 (m, 1H); 7.11-6.80 (m, 5H); 6.69-6.61 (m, 1H); 5.02 (s, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.05 (t, 2H, J = 6.85Hz); 2.74 (t, 2H, J = 6.85Hz)。

[0361] 步骤 D [2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-乙酸甲基酯盐酸盐

[0362] 将 1g (3.2mmol) 2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基胺、833mg (6mmol) K₂CO₃、50mg 碘化钾和 0.27ml (2.9mmol) 溴乙酸甲酯溶于 10ml 二甲基甲酰胺, 将混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂, 向残余物加入水, 残余物用乙酸乙酯萃取。粗产物经过快速色谱

纯化(二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 0 : 0 $\rightarrow$ 100 : 2.5 : 0.25 梯度 v : v : v)。将所得产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液。除去溶剂,残余物用二乙醚研制。得到 482mg (39% 收率) 标题化合物,为褐色固体。

[0363] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.39-7.28 (m, 2H); 7.22-6.92 (m, 2H); 7.04-6.92 (m, 1H); 6.86-6.74 (m, 3H); 5.10 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.87-3.80 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.41-3.19 (m, 4H)。

[0364] 步骤 E 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0365] 将 900mg (2.34mmol) [2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-乙酸甲基酯溶于 10ml 干燥甲苯,在 0℃ 下加入 5ml (10mmol) 2M 甲胺的四氢呋喃溶液,继之以 5ml (10mmol) 2M 三甲基铝的庚烷溶液。将反应在室温下搅拌过夜。将溶液冷却至 0℃,倒入甲醇中。除去溶剂,粗产物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 0 : 0 $\rightarrow$ 100 : 4 : 0.4 梯度 v : v : v)。将产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液,过滤固体。分离 590mg (66% 收率) 标题化合物,为吸湿性固体。

[0366] $^1\text{H-NMR}$ 二甲基亚砜- d_6 : 9.06 (m, 2H); 8.46 (bm, 1H); 7.49-6.67 (m, 7H); 5.07 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.73-3.63 (bm, 2H); 3.23-3.04 (m, 2H); 2.94-2.80 (bm, 2H); 2.65 (d, 3H, $J = 4.36\text{Hz}$)。

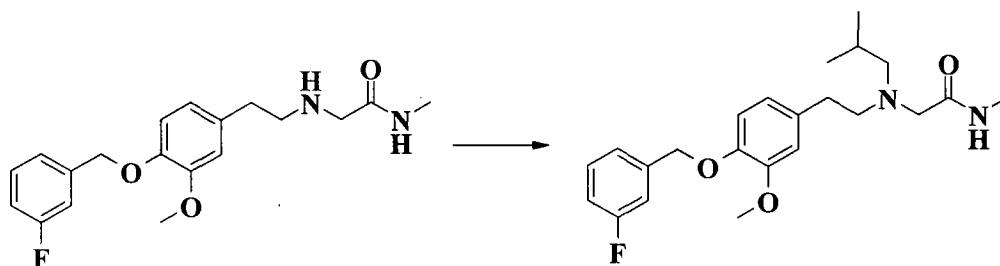
[0367] LC-MS: $\text{MH}^+ = 347.4$

[0368] 实施例 2: 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-异丁基氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0369] 按照方案 2 合成上述化合物。

[0370] 方案 2

[0371]



[0372] 将 90mg 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N-甲基-乙酰胺 (0.235mmol) 和 19mg (0.263mmol) 2-甲基-丙醛溶于 6ml 二氯甲烷/乙酸 (8 : 2, v : v) 混合物和 1.5ml 甲醇。加入 100mg (0.425mmol) (聚苯乙烯基甲基) 三甲基氰基硼氢化铵 (负载率: 4.25mmol/g), 将混合物在室温下搅拌过夜。过滤树脂, 除去溶剂。粗产物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 0 : 0 $\rightarrow$ 100 : 2 : 0.2 梯度 v : v : v)。将产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液, 除去溶剂, 残余物用二乙醚研制。分离 80mg (77% 收率) 标题化合物, 为吸湿性固体。

[0373] $^1\text{H-NMR}$ 二甲基亚砜- d_6 : 9.42 (bm, 1H); 8.73 (bm, 1H); 7.49-6.72 (m, 7H); 5.07 (s, 2H); 4.14-3.87 (m, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.42-3.24 (m, 2H); 3.10-2.86 (m, 4H); 2.69-2.65 (m,

3H) ;2. 16-1. 92 (m, 1H) ;0. 95 (d, 6H).

[0374] LC-MS :MH⁺ = 403

[0375] 实施例 3-13

[0376] 按照方案 2 所述工艺,类似地制备这些化合物。

[0377] 实施例 3 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(2-丙炔-1-基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0378] LC-MS :MH⁺ = 385

[0379] 实施例 4 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(3-甲基-异噁唑-5-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0380] LC-MS :MH⁺ = 442

[0381] 实施例 5 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(3-甲氧基-异噁唑-5-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0382] 实施例 6 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(1-甲基-咪唑-5-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0383] LC-MS :MH⁺ = 441

[0384] 实施例 7 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0385] LC-MS :MH⁺ = 431

[0386] 实施例 8 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0387] LC-MS :MH⁺ = 401

[0388] 实施例 9 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0389] LC-MS :MH⁺ = 427

[0390] 实施例 10 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(呋喃-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0391] LC-MS :MH⁺ = 427

[0392] 实施例 11 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(5-羟甲基-呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0393] LC-MS :MH⁺ = 457

[0394] 实施例 12 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-[(1,2,3-噁二唑-4-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0395] LC-MS :MH⁺ = 445

[0396] 实施例 13 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(1,3-二甲基-吡唑-5-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0397] LC-MS :MH⁺ = 455

[0398] 实施例 14-15

[0399] 按照方案 2 所述工艺,类似地制备这些化合物,但是不与盐酸成盐。

[0400] 实施例 14 :2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(6-甲氧基-吡

啉-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0401] LC-MS:MH⁺ = 468

[0402] 实施例 15:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(3,5-二甲氧基-苄基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0403] LC-MS:MH⁺ = 497

[0404] 实施例 16-25

[0405] 按照方案 2 所述工艺,类似地制备这些化合物,始于 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺,代替 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N-甲基-乙酰胺。

[0406] 实施例 16:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-甲基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0407] LC-MS:MH⁺ = 375

[0408] 实施例 17:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0409] LC-MS:MH⁺ = 415

[0410] 实施例 18:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-异丙基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0411] LC-MS:MH⁺ = 403

[0412] 实施例 19:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(1-甲基-哌啶-4-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0413] LC-MS:MH⁺ = 458

[0414] 实施例 20:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0415] LC-MS:MH⁺ = 451

[0416] 实施例 21:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0417] LC-MS:MH⁺ = 389

[0418] 实施例 22:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0419] LC-MS:MH⁺ = 441

[0420] 实施例 23:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(噻吩-2-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0421] LC-MS:MH⁺ = 457

[0422] 实施例 24:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(噻唑-2-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0423] LC-MS:MH⁺ = 458

[0424] 实施例 25:2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(吡啶-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0425] LC-MS:MH⁺ = 452

[0426] 实施例 26-27

[0427] 按照方案 2 所述工艺,类似地制备这些化合物,始于 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺,代替 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N-甲基-乙酰胺,但是不与盐酸成盐。

[0428] 实施例 26 :2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(2-羟基-乙基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0429] LC-MS :MH⁺ = 405

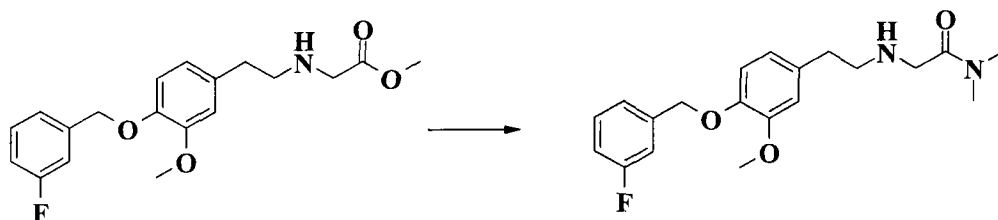
[0430] 实施例 27 :2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(噻唑-2-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0431] 实施例 28 :2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0432] 按照方案 3 合成上述化合物。

[0433] 方案 3

[0434]



[0435] 将 100mg (0.26mmol) 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-乙酸甲基酯溶于 5ml 干燥甲苯。在 0℃ 下加入 0.4ml (0.8mmol) 2M 二甲胺的四氢呋喃溶液,继之以 0.4ml (0.8mmol) 2M 三甲基铝的庚烷溶液。将反应在室温下搅拌 4 小时。将溶液冷却至 0℃,倾入甲醇中。除去溶剂,粗残余物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/NH₃ 100 : 5 : 0.5v : v : v)。将产物溶于乙酸乙酯/盐酸。除去溶剂,残余物用二乙醚研制。分离 70mg (68% 收率) 标题化合物,为吸湿性固体。

[0436] ¹H-NMR CDCl₃ :9.56 (bs, 1H) ;7.38-7.27 (m, 2H) ;7.21-7.10 (m, 2H) ;7.04-6.86 (m, 2H) ;6.79-6.76 (m, 2H) ;5.10 (s, 2H) ;3.93 (t 宽峰, 2H) ;3.89 (s, 3H) ;3.41-3.15 (m, 4H) ;2.94 (s, 6H)

[0437] LC-MS :MH⁺ = 361

[0438] 实施例 29 :2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-1-(吡咯烷-1-基)-乙酮盐酸盐

[0439] 如方案 3 所述制备这种化合物,使用吡咯烷的二甲基甲酰胺溶液代替 N,N-二甲胺,得到所需化合物,为白色固体(收率 48%)。

[0440] ¹H-NMR CDCl₃ :9.57 (s 宽峰, 1H) ;7.38-7.27 (m, 2H) ;7.21-7.10 (m, 2H) ;7.04-6.76 (m, 4H) ;5.10 (s, 2H) ;3.89 (s, 3H) ;3.84 (t 宽峰, 2H) ;3.50-3.14 (m, 8H) ;2.07-1.80 (m, 4H)

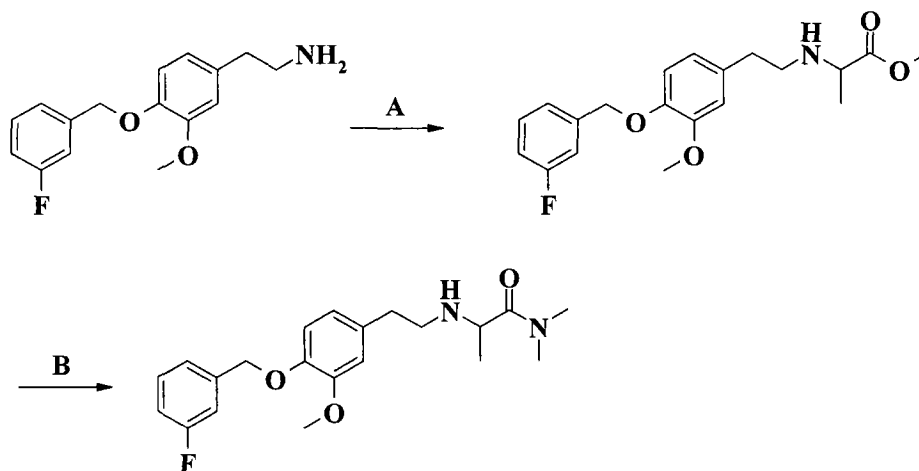
[0441] LC-MS :MH⁺ = 387

[0442] 实施例 30 :2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-丙酰胺盐酸盐

[0443] 按照方案 4 合成上述化合物。

[0444] 方案 4

[0445]



[0446] 步骤 A 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-丙酸甲基酯盐酸盐

[0447] 将 0.75g (2.4mmol) 2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基胺、0.88ml (5.05mmol) 二-异丙基乙基胺与 0.294ml (2.64mmol) 2-溴-丙酸甲基酯的 10ml 干燥四氢呋喃溶液在 75℃ 下保持 48 小时。将反应混合物倒入水中, 产物用乙酸乙酯萃取。除去溶剂, 粗残余物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH₃ 100 : 0 : 0 → 100 : 2 : 0.2 梯度)。将产物溶于乙酸乙酯 / 盐酸。除去溶剂, 残余物用二乙醚研制。分离 300mg (31% 收率) 白色固体。

[0448] ¹H-NMR D₂O : 7.35-7.18 (m, 1H) ; 7.16-6.80 (m, 5H) ; 6.75-6.62 (m, 1H) ; 5.05 (s, 2H) ; 4.06-3.88 (m, 1H) ; 3.77-3.64 (m, 6H) ; 3.18 (bt, 2H) , 2.83 (bt, 2H) ; 1.43-1.34 (m, 3H)

[0449] 步骤 B 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N, N-二甲基-丙酰胺盐酸盐

[0450] 将 125mg (0.31mmol) 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-丙酸甲基酯溶于 5ml 干燥甲苯。在 0℃ 下加入 0.785ml (1.57mmol) 2M 二甲胺的四氢呋喃溶液, 继之以 0.47ml (0.94mmol) 2M 三甲基铝的庚烷溶液。将反应在室温下搅拌 5 小时。将溶液冷却至 0℃, 倒入甲醇中。除去溶剂, 粗产物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH₃ 100 : 5 : 0.5)。将产物溶于乙酸乙酯 / 盐酸。除去溶剂, 过滤固体。分离 94mg (74% 收率) 标题化合物, 为吸湿性固体。

[0451] ¹H-NMR CDCl₃ : 8.01 (bs, 1H) ; 7.38-7.09 (m, 3H) ; 7.03-6.72 (m, 4H) ; 5.08 (s, 2H) ; 4.49-4.30 (m, 1H) ; 3.86 (s, 3H) ; 3.42-3.07 (m, 4H) ; 2.98 (d, 6H, J = 7.51Hz) ; 1.69-1.60 (m, 3H) .

[0452] 实施例 31 : (S)-2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N-甲基-4-甲基-戊酰胺

[0453] LC-MS : MH⁺ = 403

[0454] 按照方案 4 所述工艺, 类似地制备这种化合物。

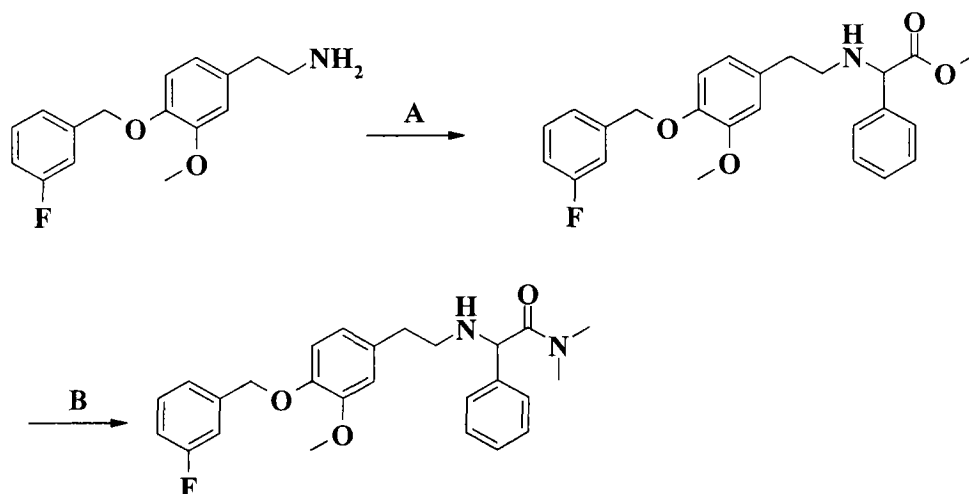
[0455] 实施例 32 : 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-2-苯基-N,

N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0456] 按照方案 5 合成上述化合物。

[0457] 方案 5

[0458]



[0459] 步骤 A 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-2-苯基-乙酸甲基酯

[0460] 将 0.75g (2.4mmol) 2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基胺、0.88ml (5.05mmol) 二-异丙基乙基胺与 0.416ml (2.64mmol) 2-溴-2-苯基-乙酸甲基酯的 10ml 无水四氢呋喃溶液在 75℃ 下保持 48 小时。将反应混合物倒入水中, 产物用乙酸乙酯萃取。粗产物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH₃ 100 : 0 : 0-100 : 2 : 0.2 梯度 v : v : v)。得到 600mg (50% 收率) 标题化合物, 为黄色的油。

[0461] ¹H-NMR D₂O : 7.45-7.16 (m, 6H) ; 7.10-6.84 (m, 3H) ; 6.81-6.70 (m, 2H) ; 6.57 (dd, 1H, J = 8.37 and 2.16Hz) ; 4.99 (s, 2H) ; 4.93 (s, 1H) ; 3.63 (d, 6H, J = 2.38Hz) ; 3.13-2.68 (m, 4H)。

[0462] 步骤 B 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-2-苯基-乙酰胺

[0463] 按照方案 6 步骤 B 所述工艺合成这种化合物, 使用 115mg 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-2-苯基-乙酸甲基酯 (0.27mmol)、1.06ml (2.1mmol) 2M 二甲胺的四氢呋喃溶液和 0.53ml (1.06mmol) 2M 三甲基铝的庚烷溶液。分离 66mg (52% 收率) 标题化合物, 为白色固体。

[0464] ¹H-NMR CDCl₃ : 8.52 (bs, 1H) ; 7.47-7.10 (m, 9H) ; 7.03-6.92 (m, 2H) ; 6.81-6.62 (m, 3H) ; 5.42 (bs, 1H) ; 5.10 (s, 2H) ; 3.58 (s, 3H) ; 3.24-2.99 (m, 4H) ; 2.91 (d, 6H)

[0465] 实施例 33-35

[0466] 按照方案 5 所述工艺制备这些化合物, 在步骤 B 中使用有关的胺。

[0467] 实施例 33 : 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-1-(吗啉-4-基)-2-苯基-乙酰胺盐酸盐

[0468] (收率 51%)。

[0469] ¹H-NMR CDCl₃ : 8.59 (bs, 1H) ; 7.48-7.26 (m, 6H) ; 7.21-7.10 (m, 2H) ; 7.04-6.92 (m, 2H) ; 6.79-6.63 (m, 3H) ; 5.50 (bs, 1H) ; 5.09 (s, 2H) ; 3.85 (s, 3H) ; 3.76-3.33 (m, 6H) ;

3. 23-2. 91 (m, 6H).

[0470] 实施例 34 : 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-1-(吡咯烷-1-基)-2-苯基-乙酮盐酸盐

[0471] LC-MS : $MH^+ = 463$

[0472] 实施例 35 : 2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-苯基-乙酮盐酸盐

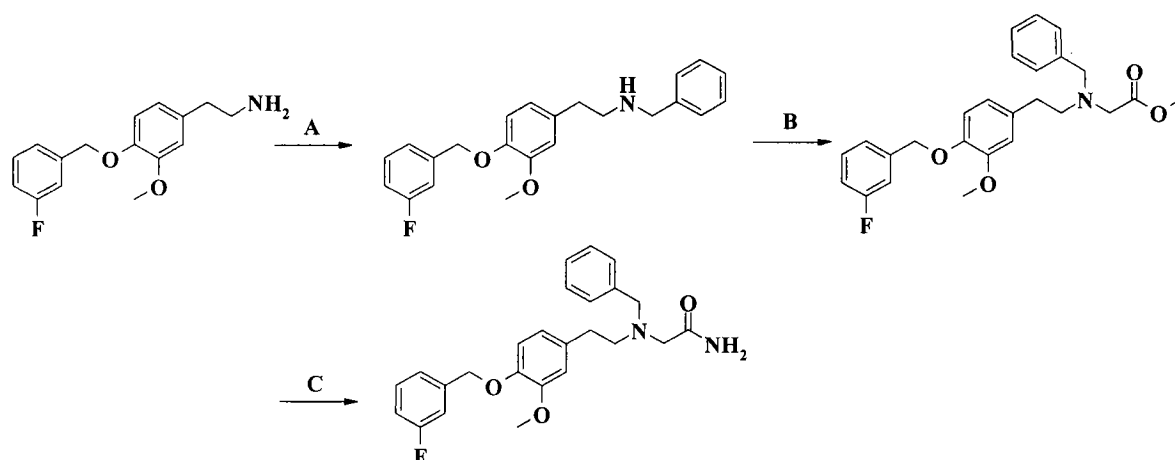
[0473] LC-MS : $MH^+ = 492$

[0474] 实施例 36 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-乙酰胺盐酸盐

[0475] 按照方案 6 合成上述化合物。

[0476] 方案 6

[0477]



[0478] 步骤 A [2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基胺使 4. 4g (16mmol) 2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基胺、1. 72g (16mmol) 苯甲醛、100ml 乙醇与 30g 4 Å 分子筛的混合物回流过夜。将反应混合物冷却至室温, 加入 50mg PtO_2 , 混合物在 15psi 下氢化 5 小时。滤出催化剂, 在减压下除去溶剂。粗反应产物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇/ NH_3 85 : 15 : 1.5, v : v : v), 分离 2. 72g (46% 收率) 标题化合物, 为黄色的油。

[0479] 1H -NMR $CDCl_3$: 10. 12 (bs, 1H) ; 7. 60-7. 26 (m, 8H) ; 7. 19-7. 09 (m, 2H) ; 7. 03-6. 91 (m, 1H) ; 6. 77-6. 59 (m, 3H) ; 5. 08 (s, 2H) ; 4. 01 (t 宽峰, 2H) ; 3. 18-2. 88 (m, 4H) .

[0480] 步骤 B 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-乙酸甲基酯

[0481] 将 1. 7g (4. 65mmol) [2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基胺、1. 74ml (10mmol) 二-异丙基乙基胺和 0. 5ml (5. 11mmol) 2-溴-乙酸甲基酯溶于 20ml 乙腈, 将反应在 70℃ 下搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 向残余物加入水, 产物用乙酸乙酯萃取。粗产物经过快速色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯 100 : 0 → 80 : 20 梯度 v : v), 分离 1. 94g (95% 收率) 标题化合物, 为黄色的油。

[0482] 1H -NMR $CDCl_3$: 7. 72-7. 65 (m, 2H) ; 7. 47-7. 28 (m, 5H) ; 7. 21-7. 10 (m, 2H) ; 7. 04-6. 93 (m, 1H) ; 6. 85-6. 67 (m, 3H) ; 5. 11 (s, 2H) ; 4. 68-4. 30 (m, 2H) ; 3. 89 (s, 3H) ;

3.72(s, 3H) ;3.68-3.15 (m, 6H).

[0483] 步骤 C 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-乙酰胺盐酸盐

[0484] 将 80mg (0.18mmol) 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-乙酸甲基酯溶于 3ml 二噁烷和 2ml NH_3 30%。将溶液在 100℃ 下用微波加热 8 小时。除去溶剂, 粗反应残余物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH_3 100 : 0 : 0 $\rightarrow$ 95 : 5 : 0.5 梯度 v : v : v)。将产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液。除去溶剂, 残余物用二乙醚研制。分离 30mg (36% 收率) 标题化合物, 为黄色固体。

[0485] $^1\text{H-NMR}$ 二甲基亚砜- d_6 : 10.00 (bs, 1H) ; 7.95, 7.69 (2bs, 2H) ; 7.63-6.67 (m, 12H) ; 5.06 (s, 2H) ; 4.42 (bs, 2H) ; 3.86 (bs, 2H) ; 3.75 (s, 3H) ; 3.38-3.12 (bs., 2H) ; 3.10-2.87 (bs., 2H).

[0486] LC-MS : $\text{MH}^+ = 423$

[0487] 实施例 37-45

[0488] 按照方案 6 步骤 C 所述工艺制备这些化合物, 使用有关的胺。

[0489] 实施例 37 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-乙基-乙酰胺盐酸盐

[0490] LC-MS : $\text{MH}^+ = 451$

[0491] 实施例 38 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-异丙基-乙酰胺盐酸盐

[0492] LC-MS : $\text{MH}^+ = 465$

[0493] 实施例 39 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-乙基-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0494] LC-MS : $\text{MH}^+ = 465$

[0495] 实施例 40 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-1-(吡咯烷-1-基)-乙酮盐酸盐

[0496] LC-MS : $\text{MH}^+ = 477$

[0497] 实施例 41 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-苄基-乙酰胺盐酸盐

[0498] LC-MS : $\text{MH}^+ = 513$

[0499] 实施例 42 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺盐酸盐

[0500] LC-MS : $\text{MH}^+ = 494$

[0501] 实施例 43 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺盐酸盐

[0502] LC-MS : $\text{MH}^+ = 494$

[0503] 实施例 44 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-乙酰胺盐酸盐

[0504] LC-MS : $\text{MH}^+ = 534$

[0505] 实施例 45 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]

基]-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-乙酰胺盐酸盐

[0506] LC-MS: $MH^+ = 531$

[0507] 实施例 46: 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0508] 按照方案 6 步骤 C 所述工艺, 类似地制备这种化合物, 使用有关的胺, 但是不与盐酸成盐。

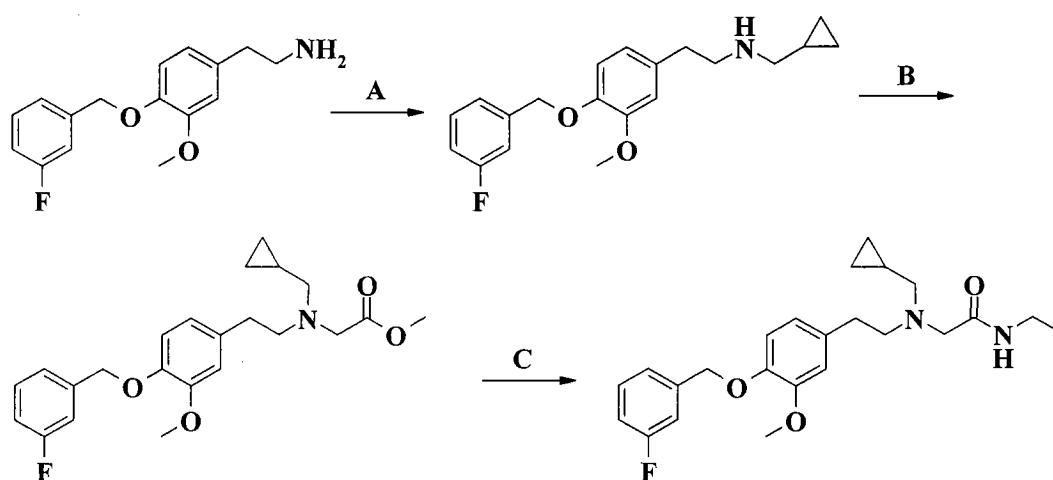
[0509] LC-MS: $MH^+ = 437.4$

[0510] 实施例 47: 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-乙基-乙酰胺盐酸盐

[0511] 按照方案 7 合成上述化合物。

[0512] 方案 7

[0513]



[0514] 步骤 A [2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)胺

[0515] 将 0.66g (2.1mmol) 2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基胺、0.151g (2.1mmol) 环丙烷甲醛、0.3ml 三乙胺与 3g 分子筛的 6ml 乙醇悬浮液在回流下搅拌 3 小时。将混合物冷却至 0℃, 分份加入 0.2g (5mmol) $NaBH_4$ 。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入 3ml 含水氯化铵, 在减压下除去溶剂, 残余物用乙酸乙酯萃取。粗残余物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 0 : 0 $\rightarrow$ 95 : 5 : 0.5 梯度 v : v : v), 得到 0.3g 所需化合物, 为油 (43% 收率)。

[0516] 1H -NMR $CDCl_3$: 9.80 (bm, 2H); 7.37-6.67 (m, 7H); 5.09 (s, 2H); 3.86 (s, 3H); 3.22 (bs, 4H); 2.92-2.80 (m, 2H); 0.93-0.78 (m, 1H); 0.75-0.63 (m, 2H); 0.49-.38 (m, 2H)。

[0517] 步骤 B 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)-氨基]-乙酸甲基酯

[0518] 将 0.271g (0.82mmol) [2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)胺、0.140ml (1mmol) 三乙胺和 0.155g (0.89mmol) 溴乙酸甲基酯溶于 5ml 乙腈, 在 70℃ 下进行反应过夜。在真空下除去溶剂, 向残余物加入水, 产物用乙酸乙酯萃取。粗产物经过快速色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯 100 : 0 $\rightarrow$ 80 : 20 梯度 v : v), 分离 0.32g (97% 收率) 标题化合物, 为黄色的油。

[0519] 1H -NMR $CDCl_3$: 7.38-7.28 (m, 1H); 7.22-7.10 (m, 2H); 7.04-6.91 (m, 1H);

6.80-6.62 (m, 3H) ; 5.11 (s, 2H) ; 3.88 (s, 3H) ; 3.70 (s, 3H) ; 3.59-3.50 (m, 2H) ; 3.00-2.53 (m, 6H) ; 0.96-0.78 (m, 1H) ; 0.58-0.46 (m, 2H) ; 0.18-0.07 (q 宽峰, 2H).

[0520] 步骤 C 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-乙基-乙酰胺

[0521] 将 105mg (0.26mmol) 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-乙酸甲基酯溶于 5ml 干燥甲苯。在 0℃ 下加入 0.5ml 2M (1mmol) 乙胺的四氢呋喃溶液, 继之以 0.4ml (0.8mmol) 2M 三甲基铝的庚烷溶液。将反应在室温下搅拌 4 小时。将溶液冷却至 0℃, 倒入甲醇中。除去溶剂, 粗产物经过快速色谱纯化 (乙酸乙酯 / 己烷 0 : 100 → 85 : 15 梯度 v : v), 得到 52mg (48% 收率) 标题化合物, 为吸湿性固体。

[0522] LC-MS : $MH^+ = 415$

[0523] 1H -NMR $CDCl_3$: 8.85 (bs, 1H) ; 7.39-6.64 (m, 7H) ; 5.09 (s, 2H) ; 4.19 (m, 2H) ; 3.86 (s, 3H) ; 3.61-3.42 (m, 2H) ; 3.42-3.09 (m, 6H) ; 1.36-1.17 (m, 1H) ; 1.22 (t, 3H, $J = 7.3Hz$) ; 0.81-0.65 (m, 2H) ; 0.53-0.41 (m, 2H).

[0524] 实施例 48 : 2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-异丙基-乙酰胺盐酸盐

[0525] 按照上述工艺制备这种化合物, 使用异丙胺代替乙胺。分离 63mg 所需化合物 (52% 收率), 为吸湿性固体。

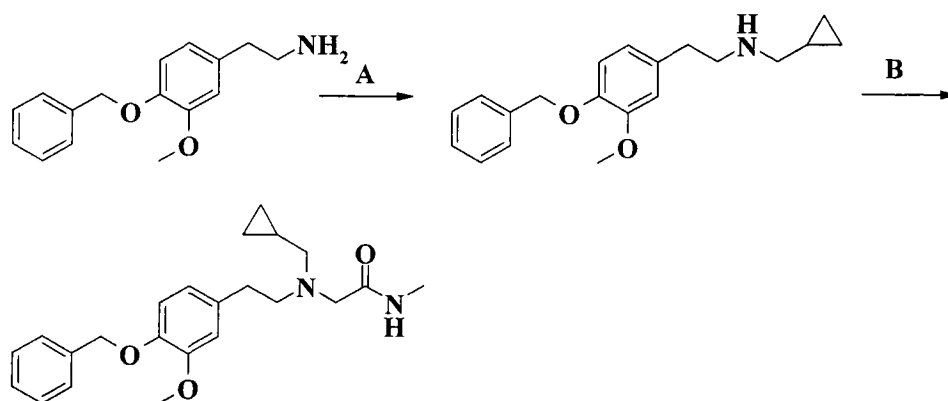
[0526] LC-MS : $MH^+ = 429$

[0527] 实施例 49 : 2-[[2-[4-(苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0528] 按照方案 8 合成上述化合物。

[0529] 方案 8

[0530]



[0531] 步骤 A [2-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)胺

[0532] 将 1.5g (5.1mmol) 2-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-乙基胺、0.365g (5.1mmol) 环丙烷甲醛、0.7ml 三乙胺与 8g 分子筛的 15ml 乙醇悬浮液在回流下搅拌 3 小时。将混合物冷却至 0℃, 逐份加入 0.19g (5mmol) $NaBH_4$ 。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入 3ml 含水氯化铵, 在真空下除去溶剂, 残余物用乙酸乙酯萃取。粗产物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 / NH_3 100 : 0 : 0 → 95 : 5 : 0.5 梯度 v : v : v), 得到 0.850g (53% 收率) 所需化合物, 为油。

[0533] LC-MS : $MH^+ = 312$

[0534] 步骤 B 2-[[2-[4-(苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0535] 将 0.5g (1.6mmol) [2-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)胺、0.27ml (1.92mmol) 三乙胺、0.207g (1.92mmol) 2-氯-N-甲基-乙酰胺在 4ml 二甲基甲酰胺中的混合物在 120℃ 下用微波加热 2 小时。在真空下除去溶剂,粗产物经过快速色谱纯化(乙酸乙酯/己烷 0 : 10 → 9 : 1 梯度)。分离 0.52g (84% 收率) 标题化合物,为黄色固体。

[0536] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.49-6.62 (m, 8H) ; 5.14 (s, 2H) ; 3.88 (s, 3H) ; 3.14 (s, 2H) ; 2.83-2.58 (m, 4H) ; 2.52 (d, 3H, $J = 5.58\text{Hz}$) ; 2.43 (d, 2H, $J = 6.62\text{Hz}$) ; 0.91-0.69 (m, 1H) ; 0.57-0.44 (m, 2H) ; 0.1-0.05 (m, 2H)

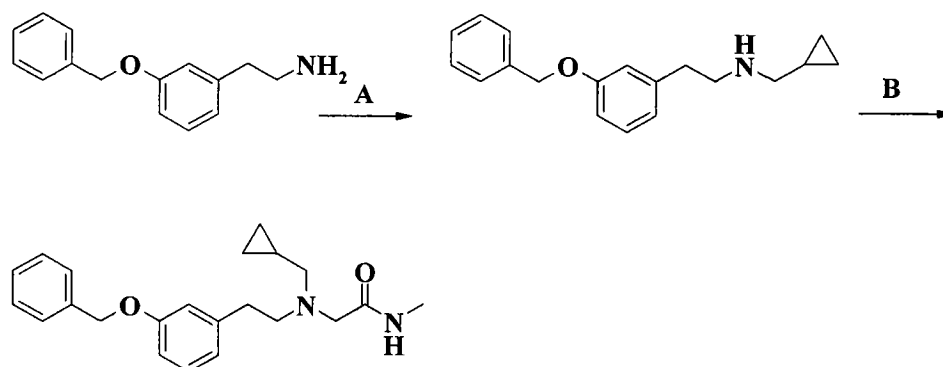
[0537] LC-MS: $\text{MH}^+ = 383$

[0538] 实施例 50 : 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0539] 按照方案 9 合成上述化合物。

[0540] 方案 9

[0541]



[0542] 步骤 A [2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)胺

[0543] 将 0.264g (1mmol) 2-(3-苄氧基-苯基)-乙基胺、70mg (1mmol) 环丙烷甲醛与 5g 分子筛的 4ml 乙醇悬浮液在回流下搅拌 3 小时。将混合物冷却至 0℃, 逐份加入 37.8mg (1mmol) NaBH_4 。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入 3ml 含水氯化铵, 在真空下除去溶剂, 残余物用乙酸乙酯萃取。粗产物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 0 : 0 → 95 : 5 : 0.5 梯度 v : v : v), 得到 0.24g (85% 收率) 所需化合物, 为黄色的油。

[0544] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.48-6.78 (m, 9H) ; 5.06 (s, 2H) ; 3.00-2.71 (m, 4H) ; 2.50 (d, 2H) ; 1.03-0.81 (m, 1H) ; 0.55-0.41 (m, 2H) ; 0.16-0.06 (m, 2H).

[0545] 步骤 B 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0546] 将 0.24g (0.85mmol) [2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)胺、0.14ml (1.00mmol) 三乙胺、0.11g (1.02mmol) 2-氯-N-甲基-乙酰胺在 3ml 二甲基甲酰胺中的混合物用微波加热至 120℃ 达 2 小时。除去溶剂, 粗残余物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 0 : 0 → 95 : 5 : 0.5 梯度)。将所得产物溶于无水盐酸的乙酸乙

酯溶液,在真空下除去溶剂,残余物用二乙醚研制。分离 0.24g(80% 收率) 标题化合物,为黄色固体。

[0547] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.47-6.68(m, 9H) ; 5.06(s, 2H) ; 3.15(s, 2H) ; 2.86-2.62(m, 4H) ; 2.56(d, 3H) ; 2.43(d, 2H) ; 0.92-0.67(m, 1H) ; 0.59-0.44(m, 2H) ; 0.16-0.04(m, 2H)

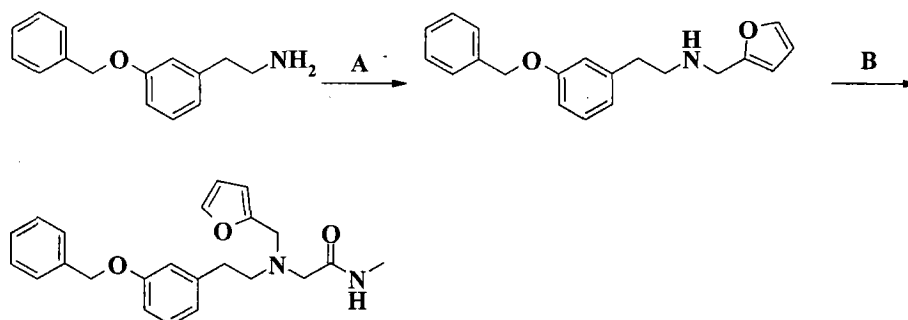
[0548] LC-MS: $\text{MH}^+ = 353$

[0549] 实施例 51: 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0550] 按照方案 10 合成上述化合物。

[0551] 方案 10

[0552]



[0553] 步骤 A [2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)胺 将 30.2g(133mmol) 2-(3-苄氧基-苯基)-乙基胺、11.0ml(133 mmol) 呋喃-2-甲醛与 60g 4 Å 分子筛的 300ml 乙醇悬浮液在回流下保持 3 小时。将混合物冷却至 0℃,分份加入 10.8g(286mmol) NaBH_4 。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入 60ml 含水氯化铵,在真空下除去溶剂,残余物用乙酸乙酯萃取。粗产物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 1 : 0.1 v : v : v),分离 22.4g(55% 收率) 标题化合物,为黄色的油。

[0554] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 10.1(b, 1H) ; 7.4-6.3(m, 12H) ; 5(s, 2H) ; 4.2(t, 2H, $J = 4.9\text{Hz}$) ; 3.2-3.0(m, 4H) .

[0555] 步骤 B 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0556] 将 3.0g(9.8mmol) [2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)胺、15.0g(10.7mmol) 2-氯-N-甲基-乙酰胺与 1.87ml(10.7mmol) 二-异丙基乙基胺的 50ml 乙腈溶液在回流下搅拌 24 小时。在减压下除去溶剂,粗反应混合物经过快速色谱纯化(乙酸乙酯/己烷 1 : 1v : v)。将所分离的产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液。在真空下除去溶剂,残余物用二乙醚研制。分离 2.66g(65% 收率) 标题化合物,为吸湿性固体。

[0557] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 8.8(b, 1H) ; 7.5-7.2(m, 7H) ; 6.9-6.8(m, 4H) ; 6.5(m, 1H) ; 5.0(s, 2H) ; 4.5-4.3(m, 2H) ; 4.0-3.8(m, 2H) ; 3.2(m, 4H) ; 3-2.8(m, 3H)

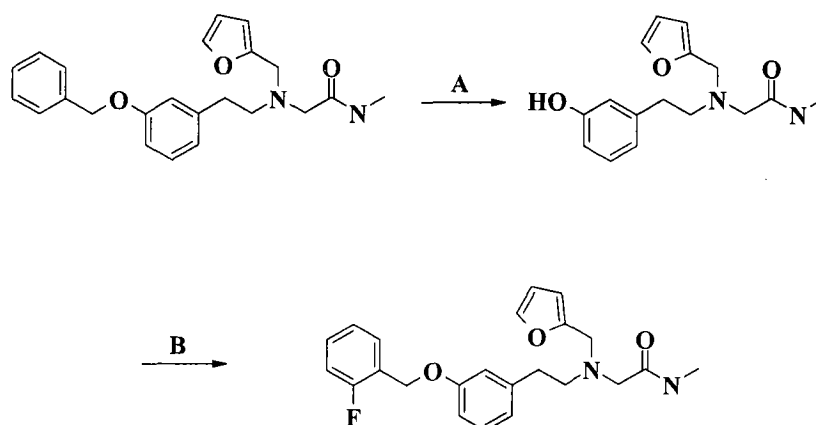
[0558] LC-MS: $\text{MH}^+ = 379$

[0559] 实施例 52: 2-[[2-[3-(2-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0560] 按照方案 11 合成上述化合物。

[0561] 方案 11

[0562]



[0563] 步骤 A 2-[[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0564] 将 400mg of Pd/C(10%) 加入到 4.12g(10.9mmol) 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐的 100ml 甲醇溶液中。在 30psi 和室温下进行氢化达 90 分钟。滤出催化剂, 除去溶剂, 粗产物经过快速色谱纯化(乙酸乙酯/己烷 1:1+三乙胺)。分离 2.1g(67% 收率) 标题化合物, 为白色固体。

[0565] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.37(d, 1H, $J = 2.1$); 7.20(t, 1H, $J = 7.2$); 6.75-6.67(m, 4H); 6.33-6.31(m, 1H); 6.20(m, 1H); 5.72(b, 1H); 3.72(s, 2H); 3.14(s, 2H); 2.74(m, 4H); 2.56(d, 3H, $J = 4.1$).

[0566] LC-MS: $\text{MH}^+ = 289$

[0567] 步骤 B 2-[[2-[3-(2-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0568] 使 60mg(0.21mmol) 2-[[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)-氨基]-N-甲基-乙酰胺、36mg(0.25mmol) 1-氯甲基-2-氟-苯、44mg K_2CO_3 (0.32mmol) 与 3mg 碘化钾的 4ml 二甲基甲酰胺溶液回流过夜。在真空下除去溶剂, 粗产物经过制备型 HPLC 纯化。将所分离的产物溶于乙酸乙酯/盐酸。在真空下除去溶剂, 残余物用二乙醚研制。分离 65mg(72% 收率) 标题化合物, 为白色固体。

[0569] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 12.67(b, 1H); 8.79(m, 1H); 7.55-7.05(m, 5H); 6.88(m, 4H); 6.49(m, 1H); 5.11(s, 2H); 4.45(m, 2H); 3.72(m, 2H); 3.24(m, 4H); 2.88(d, 3H, $J = 4.56\text{Hz}$).

[0570] LC-MS: $\text{MH}^+ = 397.3$

[0571] 实施例 53-67

[0572] 按照方案 11 所述工艺制备这些化合物, 使用有关的试剂。

[0573] 实施例 53: 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0574] 实施例 54: 2-[[2-[3-(2-氯-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0575] LC-MS: $\text{MH}^+ = 413$

[0576] 实施例 55 :2-[[2-[3-(3-氯-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0577] LC-MS :MH⁺ = 413

[0578] 实施例 56 :2-[[2-[3-(3-甲基-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0579] LC-MS :MH⁺ = 393

[0580] 实施例 57 :2-[[2-[3-(4-甲基-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0581] LC-MS :MH⁺ = 393

[0582] 实施例 58 :2-[[2-[3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0583] LC-MS :MH⁺ = 447

[0584] 实施例 59 :2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0585] LC-MS :MH⁺ = 383

[0586] 实施例 60 :2-[[2-[3-(2-苯基-乙氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0587] LC-MS :MH⁺ = 393

[0588] 实施例 61 :2-[[2-(3-环丙基甲氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0589] LC-MS :MH⁺ = 343

[0590] 实施例 62 :2-[[2-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0591] LC-MS :MH⁺ = 340

[0592] 实施例 63 :2-[[2-[3-(2-吗啉-4-基)-乙氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0593] LC-MS :MH⁺ = 402

[0594] 实施例 64 :2-[[2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0595] LC-MS :MH⁺ = 371

[0596] 实施例 65 :2-[[2-[3-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0597] LC-MS :MH⁺ = 398

[0598] 实施例 66 :2-[[2-[3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0599] LC-MS :MH⁺ = 419

[0600] 实施例 67 :2-[[2-[3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0601] LC-MS :MH⁺ = 380

[0602] 实施例 68-69

[0603] 按照方案 11 所述工艺,类似地制备这些化合物,使用有关的试剂,但是不与盐酸成盐。

[0604] 实施例 68 :2-[[2-[3-(4-三氟甲基-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0605] IC-MS :MH⁺ = 447

[0606] 实施例 69 :2-[[2-(3-环戊氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

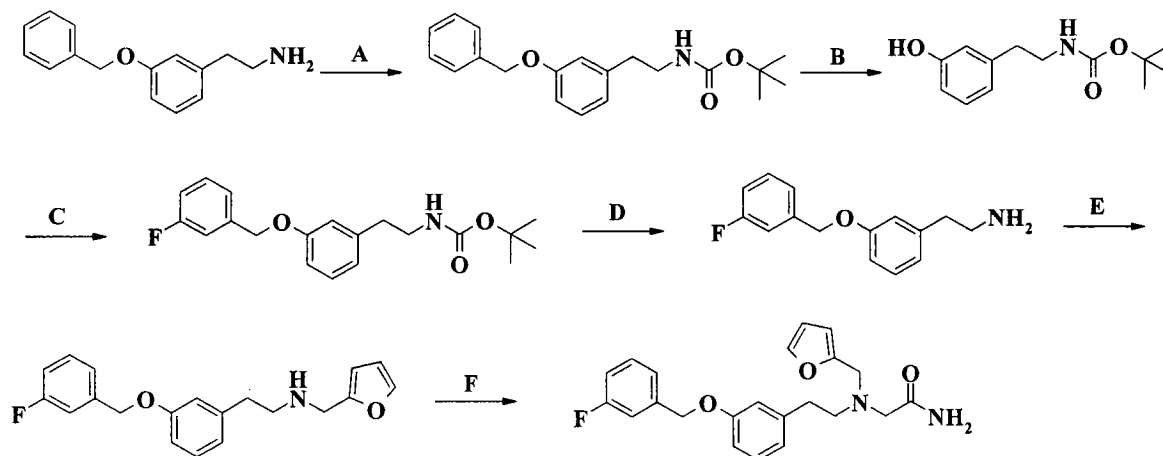
[0607] LC-MS :MH⁺ = 357

[0608] 实施例 70 :2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-乙酰胺

[0609] 按照方案 12 合成上述化合物。

[0610] 方案 12

[0611]



[0612] 步骤 A [2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯

[0613] 将 4.8g (Boc)₂O (22mmol) 的 10ml 二氯甲烷溶液加入到 5.27g 2-(3-苄氧基-苯基)-乙基胺·HCl (20mmol) 在 20ml 二氯甲烷与 2.78ml 三乙胺 (20mmol) 中的悬浮液中。将反应在室温下搅拌 1 小时。蒸发溶剂后,向残余物加入含有 5% 柠檬酸的水溶液,产物用乙酸乙酯萃取。分离标题产物,为无色的油,收率定量。

[0614] ¹H-NMR CDCl₃: 7.45-6.78 (m, 9H); 5.05 (s, 2H); 4.54 (bs, 1H); 3.48-3.28 (m, 2H); 2.77 (t, 2H); 1.44 (s, 9H).

[0615] 步骤 B [2-(3-羟基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯

[0616] 将 1g Pd/C 10% 加入到 13g (0.039mol) [2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯的 100ml 乙醇溶液中。使混合物在 40psi 下氢化过夜。滤出催化剂,用乙醇洗涤。在真空下除去溶剂,得到 9.4 g 标题化合物,为无色的油,收率定量。

[0617] ¹H-NMR CDCl₃: 7.22-7.12 (m, 1H); 6.78-6.66 (m, 3H); 4.56 (bs, 1H); 3.42-3.30 (m, 2H); 2.74 (t, 2H); 1.44 (s, 9H).

[0618] 步骤 C [2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯

[0619] 将 2.87g (19.8mmol) 1-氯甲基-3-氟-苯的 5ml 干燥二甲基甲酰胺溶液加入到

4.66g (19.6mmol) [2-(3-羟基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯、4g K_2CO_3 与 0.3g 碘化钾的 50ml 干燥二甲基甲酰胺悬液中。先将反应在室温下搅拌过夜,再加热至 50℃ 达 6 小时。蒸发溶剂后,向残余物加入水,产物用乙酸乙酯萃取。得到 7g 粗油。经过快速色谱纯化,使用乙酸乙酯/己烷混合物 (1 : 9 → 2 : 8 梯度) 洗脱,得到 5.9g (86% 收率) 标题产物,为无色的油。

[0620] 1H -NMR $CDCl_3$: 7.40-6.68 (m, 8H) ; 5.05 (s, 2H) ; 4.53 (bs, 1H) ; 3.44-3.30 (m, 2H) ; 2.77 (t, 2H) ; 1.44 (s, 9H) .

[0621] 步骤 D 2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基胺

[0622] 将 10.36g (30mmol) [2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯在 100ml 二氯甲烷与 15ml 三氟乙酸中的溶液在室温下搅拌过夜。除去溶剂,加入 5% K_2CO_3 水溶液,产物用乙酸乙酯萃取,得到标题化合物,收率定量,为粘性的油。

[0623] 1H -NMR 二甲基亚砜- d_6 : 8.04 (bs, 3H) ; 7.49-6.72 (m, 8H) ; 5.09 (s, 2H) ; 3.08-2.75 (m, 4H) .

[0624] 步骤 E [2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)胺

[0625] 将 1.44g (15mmol) 呋喃-2-甲醛和 7.5g 分子筛 3 **A** 加入到 2.45g (10mmol) 2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基胺的 50ml 干燥乙醇溶液中。使反应混合物回流 3 小时。滤出分子筛,将溶液冷却至 5℃。在 N_2 下加入 0.57g (15mmol) $NaBH_4$, 将反应在室温下搅拌过夜。除去溶剂,向残余物加入 5% $NaHCO_3$ 水溶液,产物用乙酸乙酯萃取。粗产物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 0 : 0 → 100 : 2 : 0.2, v : v : v)。得到 2.2g (68% 收率) 油。

[0626] 1H -NMR $CDCl_3$: 7.44-6.12 (m, 11H) ; 5.04 (s, 2H) ; 3.79 (s, 2H) ; 2.96-2.73 (m, 4H) .

[0627] 步骤 F 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-乙酰胺

[0628] 将 1.8g (5.53mmol) [2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)胺、0.57g (6.08mmol) 2-氯-乙酰胺与 0.92ml (6.62mmol) 三乙胺的 5ml 干燥二甲基甲酰胺溶液在 120℃ 下用微波加热 2 小时。在真空下除去溶剂,加入水,产物用乙酸乙酯萃取。粗反应混合物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 95 : 5 v : v)。分离 2.1g (99% 收率) 黄色的油。

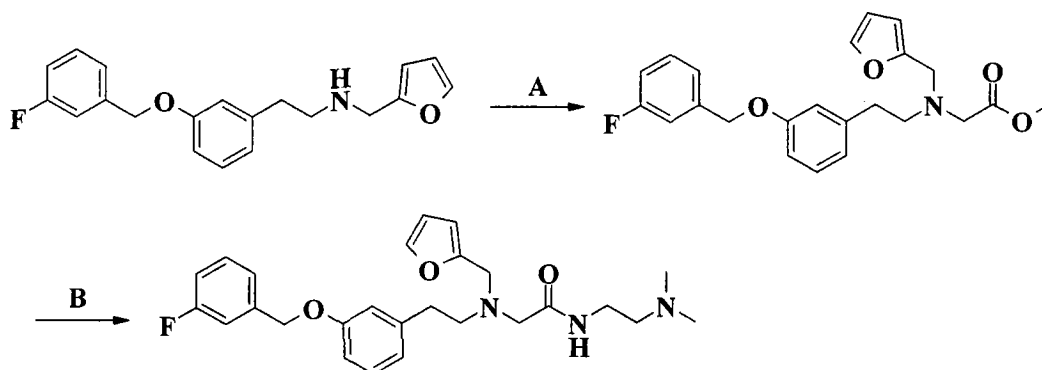
[0629] 1H -NMR $DMSO-d_6$: 7.84-6.48 (m, 11H) ; 5.08 (s, 2H) ; 4.48 (s, 2H) ; 3.87 (s, 2H) ; 3.33-2.87 (m, 4H) .

[0630] 实施例 71 : 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺二盐酸盐

[0631] 按照方案 13 合成上述化合物。

[0632] 方案 13

[0633]



[0634] 步骤A 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-乙酸甲基酯

[0635] 将 0.46g (3.05mmol) 2-溴-乙酸甲基酯加入到 0.9g (2.76mmol) [2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)胺与 0.39g (3.05mmol) 二-异丙基乙基胺的 15ml 乙腈溶液中。除去溶剂,向残余物加入水,产物用乙酸乙酯萃取。经过快速色谱纯化(乙酸乙酯/己烷 1:9 → 2:8 梯度 v:v),得到 0.9g (82% 收率) 澄清的油。

[0636] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.40-7.11 (m, 5H); 7.06-6.94 (m, 1H); 6.83-6.74 (m, 3H); 6.33-6.29 (m, 1H); 6.20 (d, 1H, $J = 3.34\text{Hz}$); 5.04 (s, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.40 (s, 2H); 2.92-2.72 (m, 4H).

[0637] 步骤B 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-二甲氨基-乙基)-乙酰胺二盐酸盐

[0638] 将 100mg (0.25mmol) 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)-氨基]-乙酸甲基酯溶于 5ml 干燥甲苯。在 0°C 下加入 66mg (0.75mmol) N,N-二甲氨基-乙烷-1,2-二胺,继之以 0.4ml (0.8mmol) 2M 三乙基铝的庚烷溶液。将反应混合物加热至 60°C 过夜。将溶液在 0°C 下冷却,倾入甲醇中。在真空下除去溶剂,粗产物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100:2:0.2, v:v:v)。将产物溶于乙酸乙酯/盐酸,过滤所得固体。分离 80mg (65% 收率) 标题化合物,为吸湿性固体。

[0639] $^1\text{H-NMR}$ D_2O : 7.48-6.29 (m, 11H); 4.95 (s, 2H); 4.33 (s, 2H); 3.88 (s, 2H); 3.48-3.34 (m, 2H); 3.32-3.17 (m, 2H); 3.15-3.04 (m, 4H); 2.97-2.77 (m, 2H); 2.72 (s, 6H)

[0640] 实施例 72: 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺二盐酸盐

[0641] 将 100mg (0.25mmol) 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-乙酸甲基酯和 1ml 2-甲基-丙烷-1,2-二胺在 120°C 下用微波加热 3 小时。将反应混合物冷却至室温,加入水,产物用乙酸乙酯萃取。粗产物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 95:5 v:v)。将产物溶于乙酸乙酯/盐酸,除去溶剂,所得盐用二乙醚研制。分离 95mg (72% 收率) 标题化合物,为吸湿性固体。

[0642] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 10.95 (bs, 1H); 9.13 (bs, 1H); 8.46 (bs, 3H); 7.47-6.32 (m, 11H); 4.99 (s, 2H); 4.89-4.45 (m, 2H); 4.45-4.09 (bs, 2H); 3.87-3.00 (m, 6H); 1.52 (s, 6H).

[0643] LC-MS: $\text{MH}^+ = 454$

[0644] 实施例 73-76

[0645] 按照方案 13 所述工艺制备这些化合物,使用有关的胺。

[0646] 实施例 73 : 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-甲氧基-乙基)-乙酰胺盐酸盐

[0647] LC-MS : $\text{MH}^+ = 441$

[0648] 实施例 74 : 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(1,3,4-噁二唑-2-基)-乙酰胺盐酸盐

[0649] LC-MS : $\text{MH}^+ = 467$

[0650] 实施例 75 : 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酰胺盐酸盐

[0651] LC-MS : $\text{MH}^+ = 464$

[0652] 实施例 76 : 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(1H-吡唑-3-基)-乙酰胺盐酸盐

[0653] LC-MS : $\text{MH}^+ = 449$

[0654] 实施例 77-78

[0655] 按照方案 13 所述工艺制备这些化合物, 使用有关的胺, 但是不与盐酸成盐。

[0656] 实施例 77 : 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(1H-咪唑-2-基)-乙酰胺

[0657] LC-MS : $\text{MH}^+ = 449$

[0658] 实施例 78 : 2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-噻唑-2-基-乙酰胺

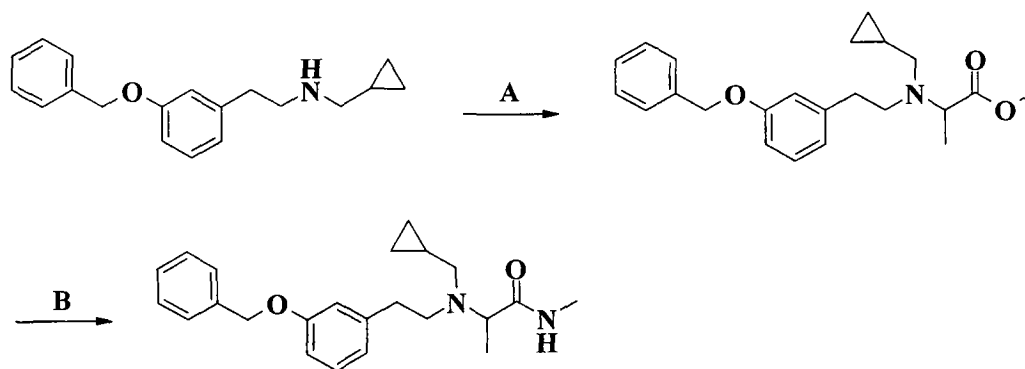
[0659] LC-MS : $\text{MH}^+ = 466$

[0660] 实施例 79 : 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-丙酰胺盐酸盐

[0661] 按照方案 14 合成上述化合物。

[0662] 方案 14

[0663]



[0664] 步骤 A 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-丙酸甲基酯

[0665] 使 562mg (2mmol) [2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)胺、0.3ml (2.2mmol) 三乙胺与 367mg (2.2mmol) 2-溴-丙酸甲基酯的 20ml 乙腈溶液回流 24 小时。除去溶剂, 加入水, 产物用乙酸乙酯萃取。分离 730mg 标题化合物, 收率定量, 为无色的油。

[0666] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.48-6.75 (m, 9H) ; 5.05 (s, 2H) ; 3.74 (q, 1H) ; 3.67 (s, 3H) ;

3.00-2.37 (m, 6H) ; 1.24 (d, 3H) ; 0.96-0.74 (m, 1H) ; 0.60-0.40 (m, 2H) ; 0.22-0.04 (m, 2H).

[0667] LC-MS : $MH^+ = 368$

[0668] 步骤 B 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-丙酰胺盐酸盐

[0669] 将 730mg (2mmol) 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)-氨基]-丙酸甲基酯溶于 10ml 干燥甲苯。加入 4ml (8mmol) 甲胺的 2M 四氢呋喃溶液, 继之以 4ml (8mmol) 2M 三甲基铝的庚烷溶液。将反应在室温下搅拌过夜。将溶液冷却至 0℃, 倾入甲醇中。在真空下除去溶剂, 粗反应混合物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 100 : 5 v : v)。将产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液, 过滤所得盐。分离 500mg (62% 收率) 标题化合物, 为吸湿性固体。

[0670] 1H -NMR $CDCl_3$: 7.48-6.69 (m, 9H) ; 5.06 (s, 2H) ; 3.56 (q, 1H) ; 2.80-2.14 (m, 6H) ; 2.47 (d, 3H) ; 1.17 (d, 3H) ; 0.89-0.65 (1H) ; 0.63-0.37 (m, 2H) ; 0.21-0.02 (m, 2H).

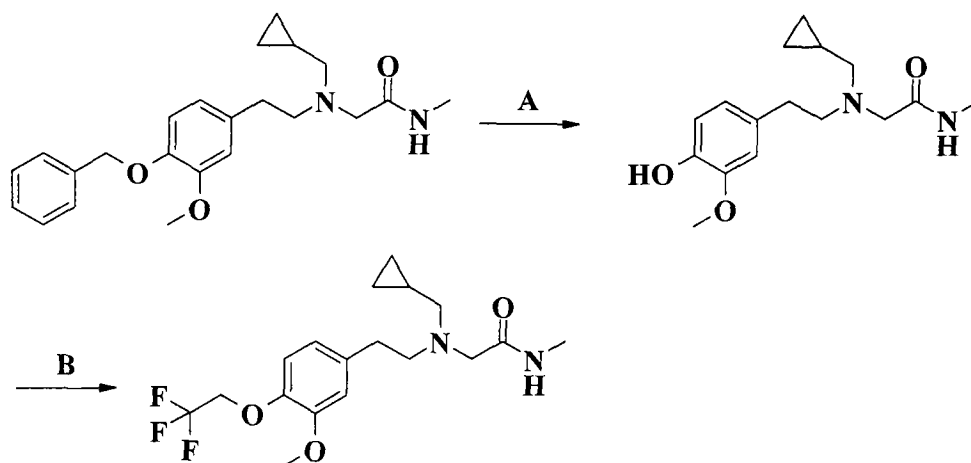
[0671] LC-MS : $MH^+ = 366$

[0672] 实施例 80 : 2-[[2-[3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0673] 按照方案 15 合成上述化合物。

[0674] 方案 15

[0675]



[0676] 步骤 A 2-[[2-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0677] 使 0.49g (1.28mmol) 2-[[2-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺与 50mg Pd/C 10% 在 10ml 乙醇中的混合物在 40psi 下氢化 2 小时。滤出催化剂, 除去溶剂。分离 0.366g (98% 收率) 黄色的油。

[0678] LC-MS : $MH^+ = 293$

[0679] 步骤 B : 2-[[2-(3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0680] 将 90mg (0.3mmol) 2-[[2-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺、107mg (0.51mmol) 1,1,1-三氟-2-碘-乙烷、71mg (0.51mmol) K_2CO_3 与 5mg 碘化钾在 5ml 二甲基甲酰胺中的混合物在 120℃ 下加热过夜。通过 C 盐过滤混合物,

在真空下除去溶剂。粗产物经过快速色谱纯化（二氯甲烷 / 甲醇 100 : 0 → 100 : 1.5 梯度, v : v）。将产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液, 在真空下除去溶剂, 产物用二乙醚研制。分离 30mg (27% 收率) 标题化合物, 为白色吸湿性固体。

[0681] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 11.49 (bs, 1H) ; 8.48 (bs, 1H) ; 6.92–6.70 (m, 3H) ; 4.35 (q, 2H, $J_{\text{HF}} = 8.89\text{Hz}$) ; 4.21 (d, 2H) ; 3.84 (s, 3H) ; 3.66–3.10 (m, 6H) ; 2.85 (d, 3H, $J = 4.62\text{Hz}$) ; 1.37–1.17 (m, 1H) ; 0.81–0.69 (m, 2H) ; 0.53–0.42 (m, 2H)

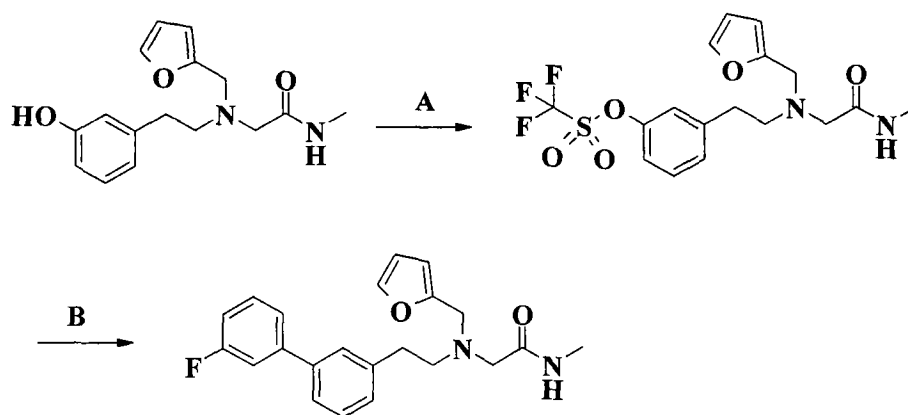
[0682] LC-MS : $\text{MH}^+ = 374$

[0683] 实施例 81 : 2-[[2-(3'-氟-联苯-3-基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0684] 按照方案 16 合成上述化合物。

[0685] 方案 16

[0686]



[0687] 步骤 A 2-[[2-(3-三氟甲基磺酰氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0688] 将 1.36g (3.8mmol) N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)的 10ml 乙腈溶液在 N_2 下加入到 1g (3.5mmol) 2-[[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺与 960mg (7mmol) K_2CO_3 在 30ml 乙腈 / 二氯甲烷 2 : 1 混合物中的混合物中。将溶液在室温下搅拌过夜。在真空下除去溶剂, 加入水, 产物用乙酸乙酯萃取。粗反应混合物经过快速色谱纯化（己烷 / 乙酸乙酯 / 二甲基甲酰胺 1 : 2 : 0.2）。分离 1.3g (90% 收率) 标题化合物, 为黄色的油。

[0689] LC-MS : $\text{MH}^+ = 421$

[0690] 步骤 B 2-[[2-(3'-氟-联苯-3-基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0691] 将 100mg (0.24mmol) 2-[N-(3-三氟甲基磺酰氧基苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基)-N-甲基-乙酰胺、48mg (0.34mmol) 3-氟-苯基-代硼酸、46mg (0.34mmol) K_2CO_3 与 10mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 在 2ml 乙醇中的混合物在 110°C 下用微波加热 15 分钟。通过 C 盐过滤混合物, 在真空下除去溶剂。粗产物经过制备型 HPLC 纯化。将产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液。在真空下除去溶剂, 产物用二乙醚研制。分离 34mg (36% 收率) 标题化合物, 为白色固体。

[0692] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 8.79 (b, 1H) ; 7.56–6.81 (m, 10H) ; 6.51–6.48 (m, 1H) ; 4.61–4.35 (m,

2H) ;3. 77 (bs, 2H) ;3. 40-3. 25 (m, 4H) ;2. 89 (d, 3H, $J = 4.6\text{Hz}$).

[0693] LC-MS : $\text{MH}^+ = 367$

[0694] 实施例 82-89

[0695] 按照方案 16 所述工艺制备这些化合物,使用有关的硼酸 (boronic acid) 试剂。

[0696] 实施例 82 :2-[[2-[3-(噻吩-3-基)-苯基]]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0697] LC-MS : $\text{MH}^+ = 355$

[0698] 实施例 83 :2-[[2-(3'-甲氧基-联苯-3-基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0699] LC-MS : $\text{MH}^+ = 379$

[0700] 实施例 84 :2-[[2-(3'-乙酰氨基-联苯-3-基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0701] LC-MS : $\text{MH}^+ = 406$

[0702] 实施例 85 :2-[[2-(2'-二甲基氨基甲基-联苯-3-基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0703] LC-MS : $\text{MH}^+ = 406$

[0704] 实施例 86 :2-[[2-[3-(吡啶-3-基)-苯基]]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0705] LC-MS : $\text{MH}^+ = 350$

[0706] 实施例 87 :2-[[2-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0707] LC-MS : $\text{MH}^+ = 380$

[0708] 实施例 88 :2-[[2-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0709] LC-MS : $\text{MH}^+ = 411$

[0710] 实施例 89 :2-[[2-[3-(呋喃-3-基)-苯基]]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)-氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0711] LC-MS : $\text{MH}^+ = 339$

[0712] 实施例 90 :2-[[2-[3-(3,5-二甲基-异噻唑-4-基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

[0713] 按照方案 16 所述工艺制备这种化合物,使用有关的硼酸试剂,但是不与盐酸成盐。

[0714] LC-MS : $\text{MH}^+ = 368$

[0715] 实施例 91 :2-[[2-[3-(哌啶-1-基)-苯基]]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0716] 将 100mg (0.24mmol) 2-[[2-[(3-三氟甲基磺酰氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺、41mg (0.48mmol) 哌啶、28mg (0.29mmol) 叔丁醇钠、10mg $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 与 10mg N-苯基-2-(二-叔丁膦基)-吡啶在 2ml 甲苯中的混合物在 100°C 下用微波加热 15 分钟。通过 C 盐过滤反应混合物,在真空下除去溶剂。粗反应混合物经过制

备型 HPLC 纯化。将产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液,在减压下除去溶剂,产物用二乙醚研制。分离 51mg (55% 收率) 标题化合物,为黄色固体。

[0717] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 8.66 (m, 1H); 8.10 (bs, 1H); 7.72-7.66 (m, 2H); 7.51-7.33 (m, 2H); 6.86-6.84 (m, 1H); 6.50-6.47 (m, 1H); 4.55-4.52 (m, 2H); 3.86-3.65 (m, 4H); 3.34 (bs, 6H); 2.83 (d, 3H, $J = 4.9\text{Hz}$); 2.72-2.65 (m, 2H); 2.09-1.92 (m, 5H)

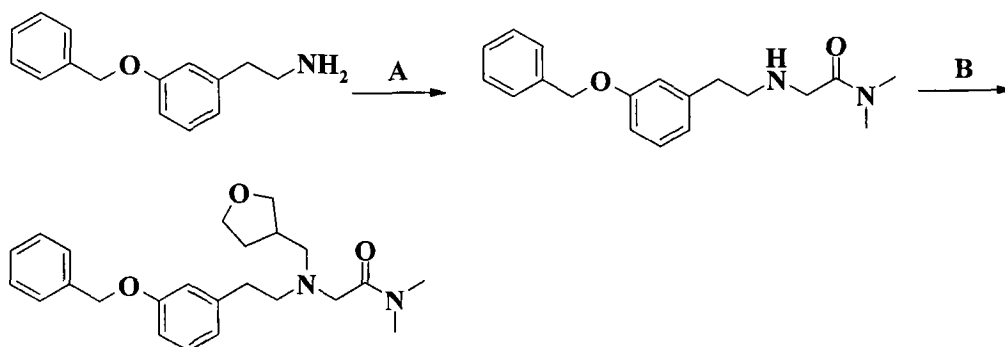
[0718] LC-MS: $\text{MH}^+ = 356$

[0719] 实施例 92: 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0720] 按照方案 17 合成上述化合物。

[0721] 方案 17

[0722]



[0723] 步骤 A 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0724] 将 4.32g (19mmol) 2-(3-苄氧基-苯基)-乙基胺、7.9ml (57mmol) 三乙胺、1.95ml (19mmol) 2-氯-N,N-二甲基-乙酰胺与 332mg (2mmol) 碘化钾在 110ml 无水二甲基甲酰胺中的混合物在 80°C 下加热 3 小时。在真空下除去溶剂,粗反应混合物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 3 : 0.5, v : v : v)。分离 3g (51% 收率) 标题化合物,为黄色固体。

[0725] LC-MS: $\text{MH}^+ = 313$

[0726] 步骤 B 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0727] 将 1.06g (22mmol) NaBH_4 分份加入到 2.9g (9.3mmol) 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺、1.28ml (14.1mmol) 四氢呋喃-3-甲醛与 4g 4Å 分子筛在 130ml 1,2-二氯乙烷中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入含水氯化铵,在真空下除去溶剂,残余物用乙酸乙酯萃取,有机相用 K_2CO_3 饱和水溶液洗涤。在减压下除去溶剂,将产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液。除去溶剂,产物用二乙醚研制。分离 3.2g (80% 收率) 标题化合物,为黄色固体。

[0728] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.45-7.32 (m, 5H); 7.23-7.19 (m, 1H); 6.89-6.85 (m, 3H); 5.05 (s, 2H); 4.14-2.98 (m, 14H); 2.92 and 2.86 (2s, 6H); 2.82-2.71 (m, 1H).

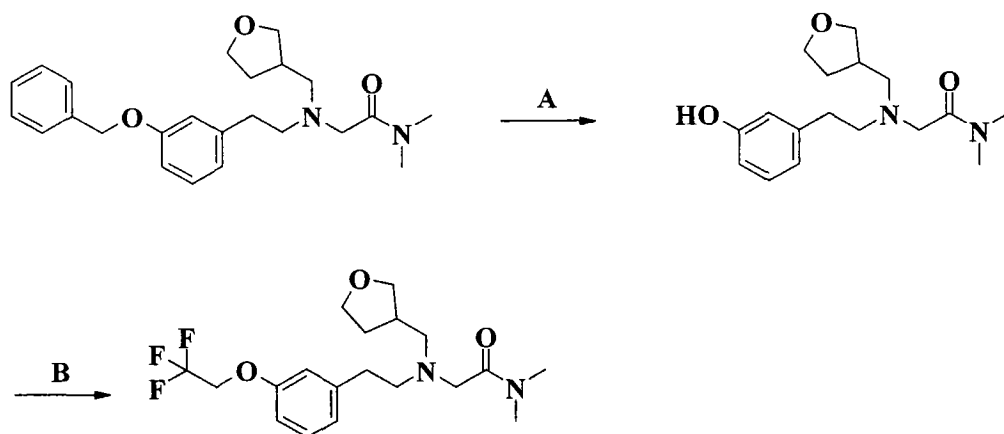
[0729] LC-MS: $\text{MH}^+ = 397$

[0730] 实施例 93: 2-[[2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0731] 按照方案 18 合成上述化合物。

[0732] 方案 18

[0733]



[0734] 步骤 A 2-[[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0735] 使 2.4g (6.05mmol) 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺与 200mg Pd/C 10% 在甲醇/乙酸 10 : 1 (70ml) 中的混合物在 60psi 下氢化 18 小时。滤出催化剂, 在真空下除去溶剂。粗反应混合物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇/ NH_3 97 : 3 : 0.3, v : v : v)。分离 1.63g (88% 收率) 标题化合物, 为黄色的油。

[0736] LC-MS : $\text{MH}^+ = 307$

[0737] 步骤 B 2-[[2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0738] 使 100mg (0.33mmol) 2-[[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺、139mg (0.66mmol) 1,1,1-三氟-2-碘-乙烷、90mg (0.66mmol) K_2CO_3 与 5mg 碘化钾在 4ml 二甲基甲酰胺中的混合物回流过夜。通过 C 盐过滤混合物, 在真空下除去溶剂。粗反应混合物经过制备型 HPLC 纯化。将产物溶于乙酸乙酯/盐酸, 除去溶剂, 产物用二乙醚研制。分离 18mg (13% 收率) 标题化合物, 为黄色固体。

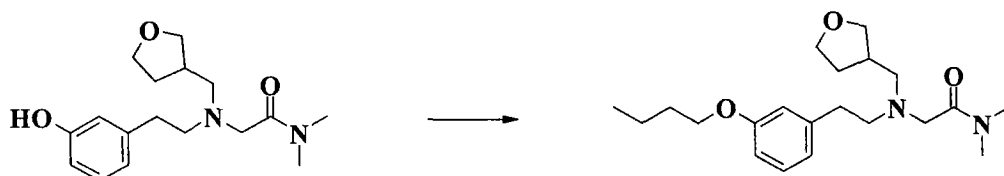
[0739] LC-MS : $\text{MH}^+ = 389$

[0740] 实施例 94 : 2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0741] 按照方案 19 合成上述化合物。

[0742] 方案 19

[0743]



[0744] 使 2-[[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺 (1.0g 3.3mmol)、1-溴丁烷 (0.43ml, 4mmol)、碳酸钾 (680mg 5mmol)、碘化钾 (50mg, 0.3mmol) 的 DMF (30ml) 溶液回流 16h。通过 C 盐垫过滤后, 蒸发溶液中的溶剂, 所得

粗油经过制备型 HPLC 纯化。向游离胺的乙醚溶液加入 HCl 1N 的 AcOEt 溶液,制备盐酸盐。过滤后,得到 690mg (50% 收率) 标题化合物,为白色固体,纯度 99%。

[0745] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 12, 54 (broad signal, 1H); 7, 25-6, 73 (m, 4H); 4, 28-3, 16 (m, 12H); 3, 93 (t, 2H); 2, 92 (s, 3H); 2, 87 (s, 3H); 2, 85-2, 67 (m, 1H); 2, 36-1, 86 (m, 2H); 1, 83-1, 66 (m, 2H); 1, 58-1, 38 (m, 2H); 0, 97 (t, 3H $J = 8.3\text{Hz}$)

[0746] LC-MS: $\text{MH}^+ = 363.43$

[0747] 实施例 94 副: 2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基乙酰胺 (R) 与 (S) 对映体

[0748] 利用手性柱 CHIRALPAC ® AD $20\mu\text{m}$ -250x21mm 分离按照实施例 94 所得 2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐的外消旋混合物,流动相甲醇/二乙胺 100/0.1 (v/v),流速 20ml/min,检测 UV 275nm,温度 25°C 。

[0749] 得到第一和第二洗脱对映体,为蜂蜜样微黄色碱,保留时间分别为 5.2min 和 6.7min。第一洗脱对映体的 $[\alpha]_D$ 为 -10° , $c = 0.1$, MeOH (20°C),第二洗脱对映体的 $[\alpha]_D$ 为 $+10^\circ$, $c = 0.1$, MeOH (20°C)。二者的对映体过量为 $> 99.5\%$ 。

[0750] 实施例 95: 2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐

[0751] 按照方案 19 所述工艺制备这种化合物,始于如实施例 52 所述制备的 2-[[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺。

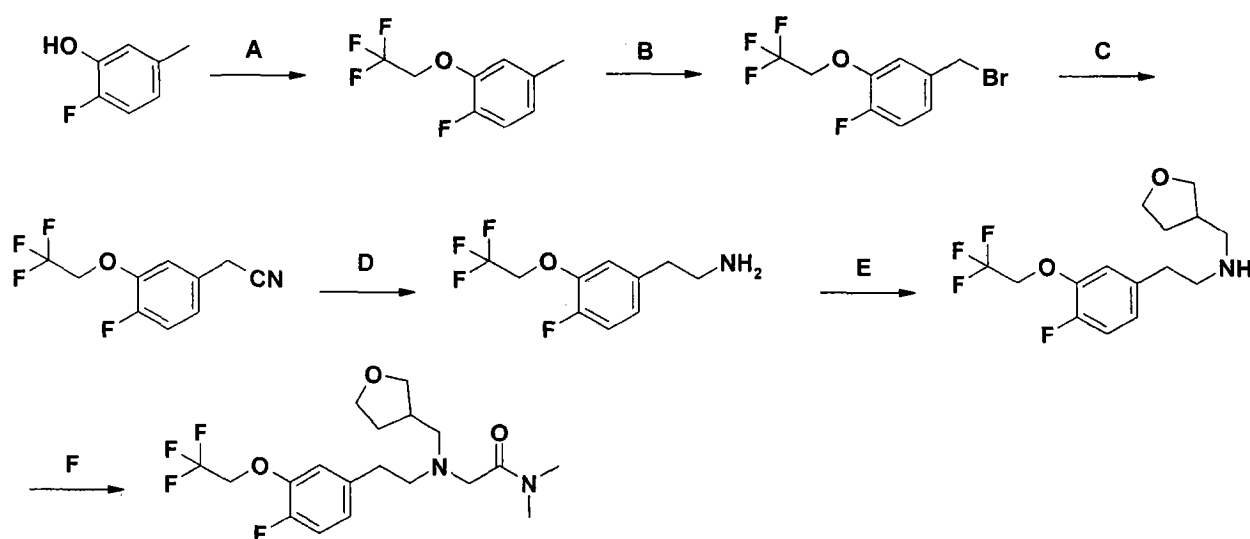
[0752] LC-MS: $\text{MH}^+ = 345$

[0753] 实施例 96: 2-[[2-[4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0754] 按照方案 20 合成上述化合物。

[0755] 方案 20

[0756]



[0757] 步骤 A 1-氟-4-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯

[0758] 将 1.05g (26mmol) NaH 60% 分份加入到 2.9g (23mmol) 2-氟-5-甲基-苯酚的 15ml 无水二甲基甲酰胺溶液中。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 6.35g (25mmol)

甲苯-4-磺酸 2,2,2-三氟-乙基酯,将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中,用二乙醚萃取。粗产物经过快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯 9 : 1, v : v),得到 2.7g (56% 收率) 标题化合物。

[0759] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.05–6.77 (m, 3H) ; 4.40 (q, 2H, $\text{JH-F} = 8.48\text{Hz}$) ; 2.31 (s, 3H)

[0760] 步骤 B 4-溴甲基-1-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯

[0761] 使 2.68g (12.8mmol) 1-氟-4-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯、2.3g (12.9mmol) NBS 与 140mg 过氧化二苯甲酰在 60ml CCl_4 中的混合物回流 6 小时。除去溶剂,粗残余物无需任何进一步纯化即可用于下一步。

[0762] 步骤 C [4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙腈

[0763] 将 900mg (13.8mmol) KCN 加入到 3.3g (11.5mmol) 4-溴甲基-1-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯的 30ml 干燥二甲基亚砜溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入水,产物用二乙醚萃取。在真空下除去溶剂,粗残余物经过快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯 8 : 2v : v)。分离 1.4g (52% 收率) 标题化合物,为白色固体。

[0764] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.21–6.92 (m, 3H) ; 4.41 (q, 2H, $\text{JH-F} = 8.48\text{Hz}$) ; 3.68 (s, 2H)

[0765] 步骤 D 2-[4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基胺

[0766] 将 800mg (10mmol) 硼烷-甲基硫络合物加入到 1.23g (5.27mmol) [4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙腈的 50ml 无水四氢呋喃溶液中。使反应混合物回流 4 小时。除去溶剂,然后加入水。先用二乙醚萃取,以部分纯化粗反应混合物。所得水层再用 NH_4OH 碱化,产物用二氯甲烷萃取。除去溶剂后,分离 1g (80% 收率) 标题化合物,为黄色固体。

[0767] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.10–6.98 (m, 1H) ; 6.92–6.80 (m, 2H) ; 4.42 (q, 2H, $\text{JH-F} = 8.5\text{Hz}$) ; 4.42 (q, 2H) ; 2.95 (t, 2H, $\text{J} = 6.55\text{Hz}$) ; 2.70 (t, 2H, $\text{J} = 6.55\text{Hz}$)

[0768] 步骤 E [2-[4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)胺

[0769] 将 500mg (2.1mmol) 2-[4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基胺、210mg (2.1mmol) 四氢呋喃-3-甲醛与 2g $4\text{\AA}$ 分子筛在 30ml 无水二氯甲烷中的混合物在室温下搅拌 30 分钟。逐份加入 630mg (2.9mmol) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。加入 5% NaHCO_3 水溶液,产物用二氯甲烷萃取。粗产物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 9 : 0.5 v : v : v)。分离 300mg (44% 收率) 标题化合物,为油。

[0770] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.09–6.97 (m, 1H) ; 6.92–6.81 (m, 2H) ; 4.41 (q, 2H, $\text{JH-F} = 8.7\text{Hz}$) ; 3.90–3.66 (m, 3H) ; 3.51–4.40 (m, 1H) ; 2.91–2.59 (m, 6H) ; 2.54–2.24 (m, 1H) ; 2.11–1.92 (m, 1H) ; 1.64–1.46 (m, 1H)

[0771] 步骤 F 2-[[2-[4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0772] 将 85mg (0.26mmol) [2-[4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)胺、0.06ml 三乙胺与 48mg (0.39mmol) 2-氯-N,N-二甲基-乙酰胺在 3ml 二甲基甲酰胺中的混合物用微波加热至 120°C 达 1 小时。在真空下除去溶剂。粗产物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 3 : 0.3 v : v : v)。将产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液,在减压下除去溶剂,产物用二乙醚研制。分离 74mg (65% 收率) 标题化合物,为褐色固体。

[0773] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.07-6.80 (m, 3H); 4.41 (q, 2H); 3.77 (m, 3H); 3.50 (m, 1H); 3.33 (bm, 2H); 2.98-2.32 (m, 13H); 1.94 (m, 1H); 1.54 (m, 1H)

[0774] LC-MS: $\text{MH}^+ = 407$

[0775] 实施例 97: 2-[[2-[4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-1-吡咯烷-1-基-乙酮盐酸盐

[0776] 按照方案 20 关于 2-[[2-[4-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺的合成所述相同工艺得到这种化合物, 为褐色固体, 收率 74%, 使用 2-氯-1-吡咯烷-1-基-乙酮作为试剂代替 2-氯-N,N-二甲基-乙酰胺。

[0777] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.05-6.81 (m, 3H), 4.43 (q, 2H), 3.77 (m, 3H), 3.54-3.31 (m, 7H), 3.01-2.33 (m, 7H), 2.06-1.77 (m, 5H), 1.58 (m, 1H)

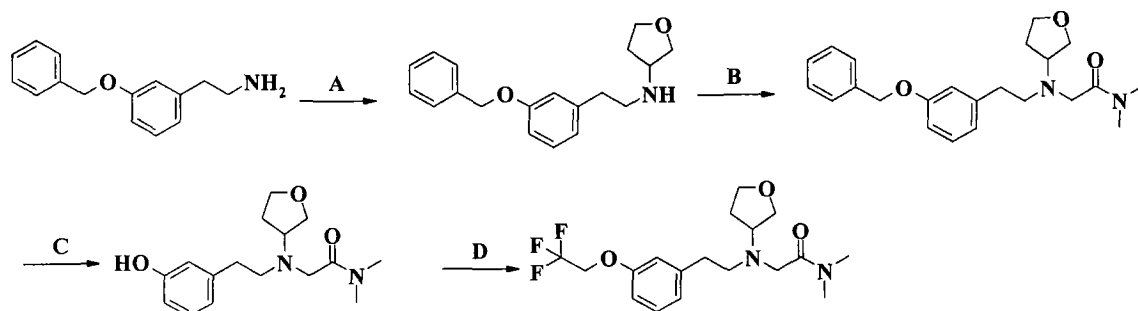
[0778] LC-MS: $\text{MH}^+ = 433$

[0779] 实施例 98: 2-[[2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0780] 按照方案 21 合成上述化合物。

[0781] 方案 21

[0782]



[0783] 步骤 A [2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基)胺

[0784] 将二氢-呋喃-3(2H)-酮的 50ml 二氯甲烷溶液加入到 1.99g (7.5mmol) 2-(3-苄氧基-苯基)-乙基胺与 1.05ml (7.5mmol) 三乙胺的 70ml 1,2-二氯乙烷悬浮液中。将混合物在室温下搅拌 15 分钟, 然后逐份加入 3.2g (15.1mmol) $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ 。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入水, 反应混合物用二氯甲烷萃取。在真空下除去溶剂, 粗残余物经过快速色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇/ NH_3 100 : 3 : 0.9 v : v : v)。分离 1.35g (60% 收率) 标题化合物, 为褐色固体。

[0785] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.47-7.15 (m, 6H), 6.87-6.79 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.86-3.69 (m, 3H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 4H), 2.26-1.85 (m, 2H)

[0786] LC-MS: $\text{MH}^+ = 298$

[0787] 步骤 B 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0788] 将 0.8g (2.69mmol) [2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基)胺、0.56ml (4.03mmol) 三乙胺与 0.415ml (4.03mmol) 2-氯-N,N-二甲基-乙酰胺在 5ml 干燥二甲基甲酰胺中的混合物用微波加热至 120°C 达 2 小时。在真空下除去溶剂, 粗残余物经过

快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇:100:3, v:v)。分离 0.611g(59% 收率) 标题化合物, 为黄色的油。

[0789] LC-MS: $MH^+ = 383$

[0790] 步骤 C 2-[[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0791] 使 0.61g(1.59mmol) 2-[[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺与 60mg Pd/C 10% 在 10ml 乙醇中的混合物在 40psi 下氢化 2 小时。滤出催化剂, 在真空下除去溶剂。粗残余物用二乙醚研制, 过滤。分离 0.45g(96% 收率) 黄色固体。

[0792] 1H -NMR $CDCl_3$: 7.18-7.06(m, 1H); 6.78-6.65(m, 3H); 6.50(bs, 1H); 4.04-3.90(m, 1H); 3.84-3.64(m, 4H); 3.59-3.35(m, 2H); 3.03-2.87(s+m, 7H); 2.80-2.67(m, 2H); 2.13-1.83(m, 2H)

[0793] LC-MS: $MH^+ = 293$

[0794] 步骤 D 2-[[2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0795] 将 124mg(0.424mmol) [[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺、178mg(0.848mmol) 1,1,1-三氟-2-碘-乙烷、117mg(0.854mmol) K_2CO_3 与 5mg 碘化钾在 4ml 二甲基甲酰胺中的混合物用微波加热至 120°C 达 2 小时。通过 C 盐过滤混合物, 在真空下除去溶剂。粗残余物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 100:0 $\rightarrow$ 100:2 梯度, v:v)。将产物溶于无水盐酸的乙酸乙酯溶液, 在减压下除去溶剂, 产物用二乙醚研制。分离 20mg(13% 收率) 标题化合物, 为白色固体。

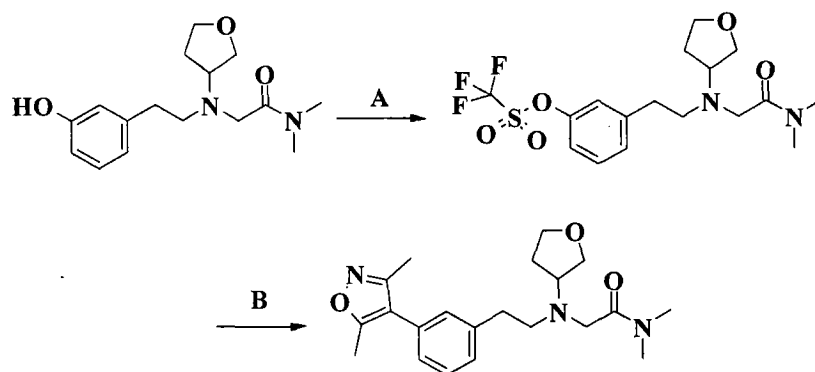
[0796] LC-MS: $MH^+ = 375$

[0797] 实施例 99: 2-[[2-[3-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0798] 按照方案 22 合成上述化合物。

[0799] 方案 22

[0800]



[0801] 步骤 A 2-[[2-(3-三氟甲基磺酰氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-2-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0802] 将 164mg(0.451mmol) N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)的 2ml 乙腈溶液在 N_2 下加入到 120mg(0.41mmol) 2-[[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二

甲基-乙酰胺与 113mg (0.82mmol) K_2CO_3 在 3ml 乙腈中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空下除去溶剂,加入水,产物用乙酸乙酯萃取。分离 150mg (86% 收率) 标题化合物,为黄色的油。

[0803] LC-MS : $MH^+ = 425$

[0804] 步骤 B 2-[[2-[3-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0805] 将 280mg (0.66mmol) 2-[[3-(三氟甲基磺酰氧基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-2-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺、81mg (0.57mmol) 3,5-二甲氧基异噁唑-4-硼酸、80mg (0.58mmol) K_2CO_3 与 10mg $Pd(PPh_3)_4$ 在 4ml 乙醇中的混合物在 110°C 下用微波加热 15 分钟。通过 C 盐过滤混合物,在真空下除去溶剂。粗产物经过快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 100 : 0 $\rightarrow$ 100 : 3 梯度)。将产物溶于无水 HCl 的乙酸乙酯溶液。然后在减压下除去溶剂,产物用二乙醚研制。分离 85mg (0.21mmol, yield : 31%) 标题化合物,为白色固体。

[0806] 1H -NMR $CDCl_3$: 7.44-7.12 (m, 4H) ; 4.57-4.39 (bs, 1H) ; 4.39-3.72 (m, 7H) ; 3.61-3.05 (m, 3H) ; 2.99 (m, 6H) ; 2.74-2.51 (m, 1H) ; 2.41 (s, 3H) ; 2.37-2.24 (m, 1H) ; 2.27 (s, 3H)

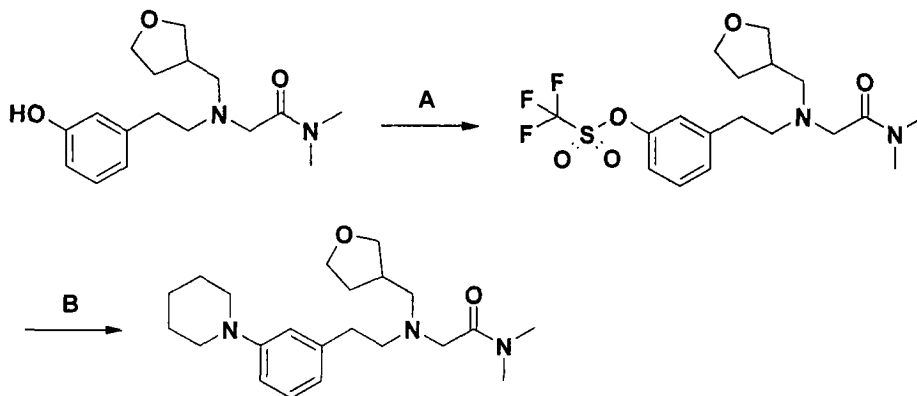
[0807] LC-MS : $MH^+ = 372$

[0808] 实施例 100 : 2-[[2-(3-哌啶-1-基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0809] 按照方案 23 合成上述化合物。

[0810] 方案 23

[0811]



[0812] 步骤 A 2-[[2-(3-三氟甲基磺酰氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0813] 将 943mg (2.64mmol) N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)的 4ml 乙腈溶液在 N_2 下加入到 735mg (2.4mmol) 2-[[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺与 664mg (4.8mmol) K_2CO_3 在 15ml 乙腈中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空下除去溶剂,加入水,产物用乙酸乙酯萃取。粗产物经过快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯/三乙胺 1 : 2 : 0.2, v : v : v)。分离 399mg (38% 收率) 标题化合物,为黄色的油。

[0814] LC-MS : $MH^+ = 439$

[0815] 步骤 B 2-[[2-(3-哌啶-1-基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,

N-二甲基-乙酰胺

[0816] 将 129mg (0.29mmol) 2-[[(3-三氟甲基-磺酰氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺、50mg (0.58mmol) 哌啶、34mg (0.35mmol) 叔丁醇钠、10mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与 10mg N-苯基-2-(二-叔丁膦基)-吡啶在 2ml 甲苯中的混合物用微波加热至 110℃ 达 15 分钟。通过 C 盐过滤混合物,在真空下除去溶剂。粗产物经过制备型 HPLC 纯化,溶于无水 HCl 的乙酸乙酯溶液,在减压下除去溶剂。产物用二乙醚研制。分离 23mg (19% 收率) 标题化合物,为黄色固体。

[0817] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.94-7.91 (m, 2H); 7.49-7.29 (m, 2H); 4.00-3.10 (m, 17H); 3.01 (s, 3H); 2.99 (s, 3H); 2.80-2.60 (m, 3H); 2.29-2.19 (m, 1H); 1.97-1.90 (m, 4H)

[0818] LC-MS: $\text{MH}^+ = 374$

[0819] 实施例 101: 2-[[2-[3-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐

[0820] 将 135mg (0.31mmol) 2-[[(3-三氟甲基磺酰氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺、61mg (0.43mmol) 3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸、59mg (0.43mmol) K_2CO_3 与 10mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 在 3ml 乙醇中的混合物在 110℃ 下用微波加热 15 分钟。通过 C 盐过滤混合物,除去溶剂。粗残余物经过制备型 HPLC 纯化。将产物溶于乙酸乙酯/盐酸,除去溶剂,产物用二乙醚研制。分离 44mg (34% 收率) 标题化合物,为白色固体。

[0821] $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : 7.43-7.13 (m, 4H); 4.17-3.28 (m, 12H); 2.98 (s, 3H); 2.96 (s, 3H); 2.88-2.72 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.42-2.16 (m, 2H)

[0822] LC-MS: $\text{MH}^+ = 386$

[0823] 实施例 102: N-型钙通道流入测定法

[0824] IMR32 人成神经细胞瘤细胞在组成上表达 L 和 N-型通道。在分化条件下, IMR32 细胞优先在膜表面上表达 N-型钙通道。利用选择性 L-型阻断剂尼非地平阻断其余 L-型钙通道。在这些实验条件下,仅能检测 N-型通道。

[0825] 在 225 cm^2 烧瓶中,使用 1mM dibutyrril-cAMP 和 2.5 μM 溴脱氧尿苷使 IMR32 细胞分化 8 天 (4 次),然后分离,按 200,000 细胞/孔接种在 96 孔聚-L-赖氨酸-涂覆的平板上,在分化缓冲液的存在下进一步温育 18-24h,备用。

[0826] 使用 Ca^{2+} Kit Assay (Molecular Devices) 进行测定,它基于荧光钙指示剂,并且能够检测取决于去极化条件的钙流入。

[0827] 将所分化的细胞与染料在 37℃ 下温育 30 分钟,然后单独加入或者在 ω -芋螺毒素 (作为参照标准) 或供试化合物存在下加入尼非地平 (1 μM),进一步温育 15 分钟。

[0828] 在 100mM KCl 去极化溶液的自动注射之前和之后 (30-40sec),利用 Victor 平板读数器 (Perkin Elmer) 测量荧光 (激发: 485nm, 发射: 535nm 波长)。

[0829] 从 5 种浓度计算抑制曲线,各为一式三份,并利用线性回归分析确定 IC_{50} 。

[0830] 本发明化合物抑制 N-型钙通道,具有药理学上显著的 IC_{50} 值。

[0831] 某些化合物是全部本发明化合物种类的代表,比较它们与内标 ralfinamide 的所得结果,报告在表 1 中。

[0832] 表 1

[0833]

化合物	IC ₅₀ [μM]
2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苄基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基) 氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺二盐酸盐	2.6
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-(环丙基甲基) 氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐	2.1
2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基氨基]-1-(吗啉-4-基)-2-苄基-乙酮盐酸盐	6.0
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-异丁基 氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐	4.8
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-1-(吡咯烷-1-基)-乙酰胺盐酸盐	2.2
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺盐酸盐	2.6
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-二甲氨基-乙基)-乙酰胺二盐酸盐	1.9
2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苄基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基) 氨基]-N-(2-二甲氨基-乙基)-乙酰胺二盐酸盐	1.9
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐	1.1
(S)-(+)-2-[4-(2-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺 (ralfinamide)	23

[0834] 数据以 IC₅₀ 值表示,均为 μM 浓度,证明本发明化合物是非常强的 N-型钙通道抑制剂。

[0835] 实施例 103:L-型钙通道流入测定法

[0836] AtT20/D16v-F2 小鼠垂体肿瘤细胞系优先表达 L-型钙通道。利用选择性 N-型阻断剂 ω-芋螺毒素阻断其余 N-型钙通道。在这些实验条件下,仅能检测 L-型通道。

[0837] 使 AtT20 细胞生长在含有 10% FBS、4mM 谷氨酰胺的 DMEM 中。将细胞按 200,000 细胞/孔接种在 96 孔聚-L-赖氨酸-涂覆的平板上,进一步温育 18-24h,备用。

[0838] 使用 Ca²⁺ Kit Assay (Molecular Devices) 进行测定,它基于荧光钙指示剂,并且能够检测取决于去极化条件的钙流入。

[0839] 将细胞与钙染料加载在 37°C 下温育 30 分钟,然后单独加入或者在尼非地平(作为参照标准)或供试化合物存在下加入 ω-芋螺毒素 (1 μM),进一步温育 15 分钟。

[0840] 在 100mM KCl 去极化溶液的自动注射之前和之后 (30-40sec),利用 Victor 平板读数器 (Perkin Elmer) 测量荧光(激发:485nm,发射:535nm 波长)。

[0841] 从 5 种浓度计算抑制曲线,各为一式三份,并利用线性回归分析确定 IC₅₀。

[0842] 本发明化合物抑制 L-型钙通道,具有药理学上显著的 IC₅₀ 值。

[0843] 某些化合物是全部本发明化合物种类的代表,比较它们与内标 ralfinamide 的所得结果,报告在表 2 中。

[0844] 表 2

[0845]

化合物	IC ₅₀ [μM]
2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苄基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基) 氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺二盐酸盐	2.9
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-(环丙基甲基) 氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐	3.8
2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基氨基]-1-(吗啉-4-基)-2-苄基-乙酮盐酸盐	7.1
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-异丁基 氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐	3.1
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-1-(吡咯烷-1-基)-乙酰胺盐酸盐	1.6
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺二盐酸盐	2.4
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-二甲氨基-乙基)-乙酰胺二盐酸盐	1.2
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-(环丙基甲基) 氨基]-N-乙基-乙酰胺盐酸盐	1.8
(S)-2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基氨基]-N-甲基-4-甲基-戊酰胺	1.0
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-(呋喃-3-基甲基) 氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐	1.7
2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苄基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基) 氨基]-N-(2-二甲氨基-乙基)-乙酰胺二盐酸盐	3.4
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐	4.6
(S)-(+)-2-[4-(2-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺 (ralfinamide)	26

[0846] 数据以 IC₅₀ 值表示,均为 μM 浓度,证明本发明化合物是非常强的 L-型钙通道抑制剂。

[0847] 实施例 104:TTXs-钠通道流入测定法

[0848] ND7/23 大鼠脊根神经节-衍生细胞系内源性地表达 TTXs 钠通道的混合种群(例如 Nav1.3, Nav1.2, Nav1.1, Nav1.6)。这些细胞缺乏 TTXr 钠通道,正如所示不存在它们各

自的副本。

[0849] 使 ND7/23 细胞生长在含有 10% FBS 和 1mM 丙酮酸钠的 DMEM 中。将细胞按 50,000 细胞 / 孔接种在 96 孔聚-L-赖氨酸-涂覆的平板上,进一步温育 18-24h,备用。

[0850] 使用 Membrane Potential Kit Assay(Molecular Devices) 进行测定,它基于带负电的荧光染料,能够监测由通道开放引起钠流入所导致的膜电位变化。

[0851] 数据以 IC_{50} 值表示,均为 μM 浓度,证明本发明化合物是非常强的 N-型钙通道抑制剂。

[0852] 将细胞与染料加载在 25°C 下温育 30 分钟,然后单独加入或者在 TTX(作为参照标准)或供试化合物存在下加入毒素 *Anemonia sulcata*(用作通道开放反应的强化剂),进一步温育 15 分钟。

[0853] 在钠通道开放剂藜芦定 (100 μM) 的自动注射之前和之后 (40-45sec),利用 Victor 平板读数器 (Perkin Elmer) 测量荧光 (激发 :530nm,发射 :565nm 波长)。

[0854] 从 5 种浓度计算抑制曲线,各为一式三份,并利用线性回归分析确定 IC_{50} 。

[0855] 本发明化合物抑制 TTXs 钠通道,具有药理学上显著的 IC_{50} 值。

[0856] 某些化合物是全部本发明化合物种类的代表,比较它们与内标 ralfinamide 的所得结果,报告在表 3 中。

[0857] 表 3

[0858]

化合物	$IC_{50}[\mu M]$
2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基氨基]-1-(吗啉-4-基)-2-苯基-乙酰胺盐酸盐	2.1
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-乙基-乙酰胺盐酸盐	1.2
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-环丙基甲基氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐	3.5
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基氨基]-N-甲基-乙酰胺	2.9
2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-4-氢呋喃-3-基甲基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐	2.0
(S)-(+)-2-[4-(2-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺 (ralfinamide)	9.5

[0859] 实施例 105 :钙电流抑制的膜片箝研究

[0860] 细胞和方法 :

[0861] 利用全细胞膜片箝方法研究 N-型 Ca 电流的功能性抑制作用 (Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J. Pflugers Arch. (1981) 391 :85-100), 使用表达重组人 N-型通道的 HEK293 细胞,短暂转染 $h\alpha 1B(hCav2.2) + \beta 1b + \alpha 2\delta -1$ 亚单位后得到。

[0862] 利用 Axon Axopatch 200B 放大器在 5kHz 下记录和过滤膜电流,用 Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, USA) 数字化。利用 Axon pClamp8 软件在线控制膜电位的电压箝和数据获取。测量和参照电极为 AgCl-Ag 电极。细胞的初始封闭阻抗为 $> 1G\Omega$, 接入阻抗 (access resistance) 为 $4.2 \pm 0.2M\Omega$ 。利用 Biologic RSC-200 将细胞用细胞外溶液连续过浴 (superfuse)。

[0863] 就钙电流记录而言,对照浴溶液含有 (mM) :氯化胆碱 (70), $MgCl_2$ (1), $BaCl_2$ (20), TEA $\cdot Cl$ (50), Hepes (10), 葡萄糖 (10)。内部吸移溶液的组成为 (mM) :CsCl (140), EGTA (10), $MgCl_2$ (2), Hepes (10), MgATP (1), GTP Tris (0.3)。

[0864] 将化合物溶于 DMSO,制成 20mM 储备溶液,然后在外部溶液中稀释至最终浓度。

[0865] 电压方案 and 数据分析 :

[0866] 利用两步方案测定阻断的电压依赖性 :

[0867] 从 5000ms 开始以 600ms 步进脉冲活化 N-型电流至 +10mV (供试脉冲),预调节电

位分别为 -110mV (静息条件) 或 -50/-55mV (半数最大稳态失活条件)。

[0868] 在暴露于供试物质之前和之后测量在 0.06Hz 频率下由各自供试脉冲所激发的钙电流峰的幅度。计算电流的张性阻断,为对照外部浴溶液中稳定化阶段结束时所测量的峰钙电流与在供试物质灌注阶段结束时(在达到稳态时)所测量的峰电流之差除以对照峰。张性阻断对 药物浓度作图,得到药物浓度 - 抑制作用曲线。按照如下逻辑方程,由张性阻断 (tonic block) 数据拟合剂量 - 反应曲线: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x / IC_{50})^p]$ 。A1 和 A2 是固定值 0 和 1,相当于 0 和 100% 电流抑制,x 是药物浓度,IC₅₀ 是导致 50% 电流抑制的药物浓度,并且 p 是对应的斜率因子。

[0869] 本发明化合物抑制 N- 型钙通道,具有药理学上显著的 IC₅₀ 值。

[0870] 某些化合物是全部本发明化合物种类的代表,比较它们与内标 ralfinamide 的所得结果,报告在表 4 中。

[0871] 表 4

[0872]

化合物	IC ₅₀ [μM] (Vhalf)
2-[[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐	5.2
2-[[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐	11
(S)-(+)-2-[4-(2-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺 (ralfinamide)	15

[0873] 数据以 IC₅₀ 值表示,均为 μM 浓度,证明本发明化合物是非常强的 N- 型钙通道抑制剂。

[0874] 实施例 106 :钠电流抑制的膜片箝研究

[0875] 实施例 108 :钙电流抑制的膜片箝研究

[0876] 细胞和方法 :

[0877] 利用全细胞膜片箝方法研究 N- 型 Ca 电流的功能性抑制作用 (Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J. Pflugers Arch. (1981) 391 :85-100),使用表达重组 Nav 1.3 通道的 HEK293 细胞。

[0878] 如上实施例所述记录膜电流。

[0879] 就钠电流记录而言,对照浴溶液含有 (mM) :NaCl (80),氯化胆碱 (38),CaCl₂ (1.3),MgCl₂ (2),KCl (2),CdCl₂ (0.4),NiCl₂ (0.3),TEA • Cl (20),Hepes (10),葡萄糖 (10)。内部吸量溶液 (pipette solution) 由以下物质组成 (mM),EGTA (10),NaCl (10),CaCl₂ (1.3),MgCl₂ (2),Hepes (10),CsF (130),MgATP (1)。

[0880] 将化合物溶于 DMSO,制成 20mM 储备溶液,然后在外部溶液中稀释至最终浓度。

[0881] 电压方案 and 数据分析 :

[0882] 利用两步方案测定阻断的电压依赖性 :

[0883] 从 2000ms 开始以 30ms 步进脉冲活化钠电流至 10mV (供试脉冲),预调节电位分别为 -100mV (静息条件) 或 -50mV (半数最大稳态失活条件)。

[0884] 在暴露于供试物质之前和之后测量在 0.06Hz 频率下由各自供试脉冲所激发的钠电流峰的幅度。计算电流的张性阻断,为对照外部浴溶液中稳定化阶段结束时所测量的 Na 电流峰与在供试物质灌注阶段结束时(在达到稳态时)所测量的峰电流之差除以对照峰。张性阻断对药物浓度作图,得到药物浓度 - 抑制作用曲线。按照如下逻辑方程,由张性阻断数据拟合剂量 - 反应曲线: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x / IC_{50})^p]$ 。A1 和 A2 是固定值 0 和 1,相当于 0 和 100% 电流抑制,x 是药物浓度,IC₅₀ 是导致 50% 电流抑制的药物浓度,并且 p 是对

应的斜率因子。

[0885] 本发明化合物抑制钠通道,具有药理学上显著的 IC_{50} 值。

[0886] 某些化合物是全部本发明化合物种类的代表,比较它们与内标 ralfinamide 的所得结果,报告在表 5 中。

[0887] 表 5

[0888]

化合物	IC_{50} [μM] (Vhalf)
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-(环丙基-甲基)氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐	9.8
2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐	3.1
(S)-(+)-2-[4-(2-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺 (ralfinamide)	15

[0889] 数据以 IC_{50} 值表示,均为 μM 浓度,证明本发明化合物是强的钠通道抑制剂。

[0890] 实施例 107:皮质神经元中钠电流的抑制作用

[0891] 细胞制备和培养:从胚胎 Wistar 大鼠 (E17-E19) 制备皮质神经元。除去 E17/E19 大鼠的脑,置于冰冷的 Hank 氏溶液中 (Hank 氏溶液 (Life tech. 14170-088)+葡萄糖 30%+Pen-Strep 100x (Life Tech. 15140-122) 100U-100 $\mu g/ml$ 和 Hepes-NaOH 5mM)。

[0892] 分离皮质,切成小份,用 Hank 氏溶液洗涤两次。除去溶液,留下 1-2ml,机械分离组织。机械分离后,加入 5ml 完整 DMEM (Dulbecco 氏改性 Eagle 培养基) (Gibco 41966-029)+FBS (Hyclone) 10%+谷氨酰胺 (Life Tech. 25030-024) 2mM+Pen-Strep 100U-100 $\mu g/ml$,使细胞悬液在 1000rpm 下离心 5min。除去上清液,加入 5ml 完整 Neurobasal 培养基 (Neurobasal 培养基 (Life tech. 21103-049)+B27 (Life tech. 17504-044) 2%+谷氨酰胺 2mM+Pen-Strep 100U-100 $\mu g/ml$)。

[0893] 计数细胞,在 Neurobasal 培养基中稀释至 400000 细胞每个聚-D-赖氨酸 5 $\mu g/ml$ 处理过的 Petri 皿的浓度。

[0894] 使用平板接种后第 6 天至第 11 天的皮质神经元,Neurobasal 培养基每周变换一次。

[0895] 全细胞膜片箝记录:利用标准全细胞膜片箝方法进行皮质神经元实验 (Hamill et al., 1981)。利用 Axon Axopatch 200B 放大器在 5kHz 下记录和过滤膜电流,用 Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, USA) 数字化。利用 Axon pClamp8 软件在线控制方案工作和数据获取。测量和参照电极为 AgCl-Ag 电极。使用 Sutter Instrument P-87 Puller (CA, USA) 拖拉来自 Harward 硼硅酸盐玻璃管的膜片箝吸量管,阻抗为 2-3M Ω 。利用 Biologic RSC-200 将细胞用细胞外溶液连续过浴。

[0896] 溶液:钠电流记录对照浴溶液含有 (mM):NaCl 60,氯化胆碱 60, $CaCl_2$ 1.3, $MgCl_2$ 2, KCl 2, $CdCl_2$ 0.4, $NiCl_2$ 0.3, TEACl 20, Hepes 10, 葡萄糖 10。内部吸量溶液的组成为 (mM):CsF 65, CsCl 65, NaCl 10, $CaCl_2$ 1.3, $MgCl_2$ 2, Hepes 10, EGTA 10, MgATP 1。

[0897] 电压方案和数据分析:使细胞固定在 -90mV,然后利用两步方案测定所述阻断的电压依赖性。从 2000ms 开始以 30ms 步进脉冲活化钠电流至 -10mV (供试脉冲),预调节电位为 -110mV (静息条件) 和大约 -50mV (半数最大稳态失活条件)。

[0898] 静息与去极化条件中的张性阻断对药物浓度作图,得到药物浓度-抑制作用曲线。按照如下逻辑方程,由张性阻断数据拟合剂量-反应曲线: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x / IC_{50})^p]$ 。A1 和 A2 是固定值 0 和 1,相当于 0 和 100% 电流抑制, x 是药物浓度, IC_{50} 是导致 50% 电流抑制的药物浓度,并且 p 是对应的斜率因子。

[0899] 本发明化合物抑制皮质神经元的钠通道,具有药理学上显著的 IC_{50} 值。

[0900] 某些化合物是全部本发明化合物种类的代表,比较它们与内标 ralfinamide 的所得结果,报告在表 6 中。

[0901] 表 6

[0902]

化合物	IC_{50} [μM] (VhalF)
2-[[2-(3-丁氧基-苄基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐	0.5
(S)-(+)-2-[4-(2-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺 (ralfinamide)	9

[0903] 实施例 108:体外 MAO-A 和 MAO-B 酶活性测定法

[0904] -膜制备物(粗线粒体级分)

[0905] 在轻微麻醉下处死雄性 Wistar 大鼠 (Harlan, Italy-175-200g),迅速取出脑,在 8 体积冰冷的 0.32M 蔗糖缓冲液中匀化,所述缓冲液含有 0.1M EDTA, pH 7.4。将粗的匀化产物在 2220rpm 下离心 10 分钟,回收上清液。将沉淀再次匀化和离心。汇集两份上清液,于 +4℃ 下在 9250rpm 下离心 10 分钟。将沉淀重新悬浮在新鲜的缓冲液中,在 11250rpm 下离心 10 分钟,温度 +4℃。将所得沉淀贮存在 -80℃ 下。

[0906] -体外酶活性测定

[0907] 利用放射性酶测定法评估酶活性,MAO-A 和 MAO-B 分别使用底物 ^{14}C -5-羟色胺 (5-HT) 和 ^{14}C -苯乙胺 (PEA)。

[0908] 将线粒体沉淀 (500 μg 蛋白质)重新悬浮液在 0.1M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中。将 500 μl 悬液加入到 50 μl 供试化合物溶液或缓冲液中,在 37℃ 下温育 30min (预温育),然后加入底物 (50 μl)。在 37℃ 下进行温育,时间为 30 分钟 (^{14}C -5-HT, 5 μM) 或 10 分钟 (^{14}C -PEA, 0.5 μM)。

[0909] 反应终止于加入 0.2ml 37% HCl 或高氯酸。离心后,将脱氨基的代谢产物用 3ml 二乙醚 (5-HT) 或甲苯 (PEA) 萃取,借助液体闪烁光谱学测量放射性有机相,效率为 90%。通过测量洗脱液的放射性,得到所形成的中性和/或酸性代谢产物的量,作为 MAO 活性的结果。

[0910] 样品中的 MAO 活性相当于与在没有抑制剂存在下的对照活性相比的放射性百分比,以所转化的底物的 nmol/mg 蛋白质/min 表示。

[0911] 某些化合物是全部本发明化合物种类的代表,由它们所得的关于 MAO-B 抑制作用的结果报告在表 7 中。

[0912] 表 7

[0913]

化合物	在 100 μM 下的 MAO-B 抑制%
2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苄基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺二盐酸盐	31
2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基氨基]-N,N-二甲基-2-苄基-乙酰胺盐酸盐	0
2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基氨基]-1-(吗啉-4-基)-2-苄基-乙酰胺盐酸盐	0
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N-甲基-乙酰胺盐酸盐	53
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-1-(吡咯烷-1-基)-乙酰胺盐酸盐	11
2-[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-乙酰胺二盐酸盐	32
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺二盐酸盐	33
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-乙酰胺二盐酸盐	39
2-[[2-[3-(3-氟-苄氧基)-苄基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺二盐酸盐	34
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐	3.0
2-[[2-[4-(3-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-乙基]-苄基氨基]	

[0914]

基]-N-乙基-乙酰胺盐酸盐	4.0
(S)-(+)-2-[4-(3-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺 (safinamide)	100

[0915] 数据以在 100 μ M 化合物的存在下所观察到的 MAO-B 抑制百分比表示,证明本发明化合物是微弱的 MAO-B 抑制剂,如果与内标 safinamide 比较的话。

[0916] 实施例 109:慢性炎性疼痛的完整 Freund 氏佐剂模型

[0917] 向左后爪跖肌内注射 100 μ l 完整 Freund 氏佐剂 (CFA),在大鼠 (200g 重) 中诱发单关节炎,所述佐剂在石蜡油与乳化剂二缩甘露醇单油酸酯的混合物中含有热杀死和干燥的结核分枝杆菌。CFA 注射产生局部化的水肿和炎症区域,开始于注射后几个小时,伴有机械性撤回阈值的进行性降低。

[0918] 在试验之前允许每只动物历经 8-9 天形成关节炎。

[0919] 机械性异常疼痛

[0920] 按照 Chaplan 等的方法测定机械性异常疼痛 (Chaplan S. R., Bach F. W., Pogrel J. W., Chung J. M., Yaksh T. L. J Neurosci Methods (1994) 53:55-63)。将大鼠置于底部为金属网的单个塑料盒 24x10x15cm 中,在试验之前允许适应约 30 分钟。利用经过改进的上下法 (Dixon W. J. Am. Stat. Assoc. (1965) 60:967-978),向爪子施用一系列经过校准的 von Frey 毛发 (Stoelting, Wood Dale, IL),其硬度增量的对数值为 2.83 至 5.88,以 [10x 力 (mg)] 的 $\log_{10}$ 表示。在爪子对初始选择的毛发没有撤回反应时,呈递更厚的毛发,相当于更强烈的刺激,直至记录到急剧的撤回。该程序重复两次。垂直于爪子呈递每根毛发,用足以致导致轻微弯曲的力保持 2-3sec。向该后爪施加相同强度的刺激五 / 六次,间隔几秒钟。机械性阈值以 [10x 力 (mg)] 的 $\log_{10}$ 表示,表示动物对 Von Frey 毛发产生反应的力 (爪子撤回、舔舐或摇摆)。

[0921] 在处置之前 (给药前) 和之后 30、60、90、120、240 和 360 分钟测量机械性异常疼痛阈值。还测量 24h 的阈值。

[0922] 在 0.1-100mg/kg 的剂量范围内给予本发明化合物。

[0923] 实施例 110:大鼠神经病性疼痛的 Bennett 模型

[0924] 在大鼠慢性收缩损伤模型中试验对于神经病性疼痛的效应 (Bennett, G. J. and Xie, Y. K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain, 33 (1988) 87-107)。在戊巴比妥麻醉下 (Nembutal, 50mg/kg, i. p.), 对雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (140-160g) 的右共同坐骨神经进行单侧多重结扎。在股中水平用钝器解剖暴露出坐骨神经,在神经周围放置四条松散的结扎线 (5-0 铬肠线), 注意不要中断神经弓上循环。手术后, 允许动物回复一周。动物形成冷性异常疼痛, 稳定至少五周。在用水浴冷却至 4°C 恒温的金属平板上试验冷性异常疼痛。将动物随机分组, 每种供试剂量和载体有 10 只, 在施用供试化合物之前和之后观察 2 分钟, 计数敏锐撤回反应的次数。试验了施用后的若干时间点。测定每个时间点的最大可能效应百分比 (% MPE) 和平均值标准误差 (SEM), 以试验前的数值作为 100% MPE。计算观察阶段内的数据下面积 (AUD), 以相对于载体对照的抑制百分比表示, 如表 8 所示。借助 AUD 值百分比的成对 t 检验计算显著性。

[0925] 表 8

[0926]

化合物	剂量 [mg/kg] p. o.	相对于对照的变化 [%]
2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐	0.1	35.7
(S)-(+)-2-[4-(2-氟-苯氧基)-苯基氨基]-丙酰胺 (ralfinamide)	1.0	23.7

[0927] 实施例 111 :小鼠最大电击试验 (MES)

[0928] 在啮齿动物模型中筛选抗癫痫药时普遍采用最大电击试验 (MES)。

[0929]

2-[[2-[4-(3-氟-苯氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺二盐酸盐	33
2-[[2-[4-(3-氟-苯氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-乙酰胺二盐酸盐	39
2-[[2-[3-(3-氟-苯氧基)-苯基]-乙基]-(呋喃-2-基甲基)氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙酰胺二盐酸盐	34
2-[[2-[4-(3-氟-苯氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐	3.0
2-[[2-[4-(3-氟-苯氧基)-3-甲氧基-苯基]-乙基]-苄基氨基]-N-乙基-乙酰胺盐酸盐	4.0
(S)-(+)-2-[4-(3-氟-苯氧基)-苄基氨基]-丙酰胺 (safinamide)	100

[0930] 动物和仪器 :使用体重 25g 的雄性 CD1 小鼠。遵循 White 等所述工艺 (White H. S., Woodhead J. H., Franklin M. R., Swinyard E. A., and Wolf H. H. Antiepileptic Drugs (1995) 4th ed :99-110, Raven Press, Ltd., New York)。利用 Ugo Basile 电惊厥生成器 (Model ECT UNIT 7801) 递送足以在至少 97% 对照动物中产生后肢张性伸肌反应的电刺激。在小鼠中通过夹式电极耳内递送刺激 (0.7s 的 40mA 电击, 脉冲列为 80Hz, 脉冲持续时间为 0.4ms)。检查在 MES 诱导之前 15-60 分钟腹膜内或口服给予的化合物的急性效应, 与载体对照组比较。每组研究十只小鼠。癫痫发作的后肢张性伸肌组分的完全抑制被视为抗惊厥活性的证据。

[0931] 在 0.1-100mg/kg 的剂量下 i. v.、口服或腹膜内给予本发明化合物。

[0932] 在试验之前 5 分钟 i. v. 给予的本发明全部化学种类的化合物代表所得结果与内标 safinamide 比较, 并报告在表 9 中, 证明这些化合物具有抗惊厥药活性。

[0933] 表 9

[0934]

化合物	50%保护
2-[[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]- (四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐	(0.8mg/kg/iv)
(S)-(+)-2-[4-(3-氟-苄氧基)-苄基氨基]-丙酰胺 (safenamide)	(4.0mg/kg/iv)

[0935] 实施例 112 : 苯丙胺和利眠宁 - 诱导的小鼠运动过多

[0936] 在这种模型中,将小鼠用 d- 苯丙胺加抗焦虑剂量的苯并二氮杂 **革** 类利眠宁处理 (Rushton R, Steinberg H. Combined effects of chlordiazepoxide and d-amphetamine on activity of rats in an unfamiliar environment. *Nature* 1966 ;211 :1312-3 ;. R. Arban, G. Maraia, K. Brackenborough, L. Winyard, A. Wilson, P. Gerrard, C. Large, . Evaluation of the effects of lamotrigine, valproate and carbamazepine in a rodent model of mania *Behavioural Brain Research*, 158 :123-132)。该模型已被要求模拟双相性精神障碍中的一些躁狂方面。重要的是,由 d- 苯丙胺与利眠宁混合物诱导的活动过多能够被在先给药的既定情感稳定剂锂以及其他情感稳定药 (例如丙戊酸镁和卡马西平) 所预防。因此,这种模型作为双相性精神障碍的模型可以呈现和预测有效性,并代表了确定供试化合物是否能够成为强的情感稳定药候选的有价值的工具。

[0937] 向雄性 Albino Swiss 小鼠 (25-32g) 给予苯丙胺 (AMP) (2.5mg/kg) 加盐酸利眠宁 (CDZ) (3mg/kg/ip), 体积为 10ml/kg。利用 Opto-M3 System (Columbus Instruments) 记录运动活动,这是一种多通道活动监测器。Opto-M3 系统具有 10 个红外发射器和各自数量的接收器 (光束间距 0.5"), 与 PC 计算机连接,并计算移动活动和总计数。因而,该系统区分向前运动 (移动) 与刻板样运动 (总计数)。将小鼠用供试化合物 (5mg/kg) 预处理,10min 后用 AMP (2.5mg/kg) 或者 AMP 连同 CDZ (3mg/kg) 处理。连续 30min 后,将小鼠再次用相同剂量的供试化合物处理,分别置于运动活动笼中。评价 30min 的运动活动 (移动和总活动计数)。每组由 8-10 只小鼠组成。

[0938] 统计学分析:借助方差分析 (ANOVA) 评价数据,酌情再分别利用 Dunnett 氏检验与对照进行个别比较。

[0939] 苯丙胺-利眠宁给药诱导显著的运动活动增加。

[0940] 评估本发明全部化学种类的化合物代表 2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐的效应,作为其预防苯丙胺-利眠宁诱导的运动活动增加的能力,如图 1 所示。

[0941] 实施例 113:精神分裂症方法中的认知减退

[0942] 认知减退经常与精神分裂症有关,其已被认知是该障碍的核心要素,影响患者的恢复和重新融入社会。

[0943] 最近关注的焦点在于精神分裂症中认知功能障碍的药理模型,它基于谷氨酸盐 NMDA 受体拮抗剂的效应,例如苯环利定 (PCP) 和氯胺酮 (Javitt et al., 1991),它们在进行复杂任务的小鼠中削弱注意力,增加“冲动性”和“强迫性”持续动作 (Greco et al., 2005)。

[0944] 材料和方法

[0945] 动物:使用雄性 DBA/2N 小鼠 (Charles River, Italy)。小鼠在实验开始时体重 25-30g,在控温条件 (21°C) 和 12h 光照 12h 黑暗循环 (光照 7:00am-7:00pm) 下喂养。可以随意进食 (Rieper, Italy)。动物在每天试验结束时有两小时的饮水时间。

[0946] 五选项系列反应时间任务仪器:试验仪器由四个 21.6x17.8x12.7cm 箱组成 (Med Associates Inc. USA),如前面所述 [Greco, 2005#26]。由 SmartCtrl™ Package 8 In/16 Out (Med Associates Inc. USA) 控制刺激和反应记录,附带 MED-PC for Windows 界面 (Med Associates Inc. USA)。5-CSRT 任务的运行程序是根据客户定制的。

[0947] 行为操作：习惯于液体增强剂和向小孔中伸鼻子：对小鼠操作一周，记录它们的体重。然后通过允许它们在傍晚饮水 2h 直至它们的体重已经稳定来禁止饮水（8 天）。然后在后面的两天里，使小鼠在它们的笼子中习惯于在手术操作中后来使用的增强剂（10% 蔗糖溶液）。在后面的两天里，使小鼠习惯于手术盒子。在此阶段，将一小碗 10% 蔗糖溶液放置在盒子接受孔下方。首先，小鼠不得不学习每 5 秒钟在接受孔的小杯中有液体奖赏。在此阶段记录头部进入次数。在下一阶段，训练小鼠向有照明的小孔中伸鼻子。在向水接受器中伸鼻子之后立即打开小孔之一后方的 LED。在光照小孔中伸鼻子抵消光刺激，滴液器在接受孔中提供 0.01mL 的液体奖赏。其他四个小孔之一中的任何反应都没有结果，没有记录。以随机顺序在全部五个小孔中呈递光刺激。在一个 30min 期间中已经完成至少 50 次获得奖赏的伸鼻子试验的小鼠转向 5-CSRT 任务。

[0948] 五选项系列反应时间任务：该时期的开始以开灯照明和 0.01mL 液体奖赏为标志。在接受孔中伸鼻子开始第一次试验。固定的延迟（试验间间隔，ITI）后，小孔之一后方的 LED 短时间打开。在完整的时期期间在每个小孔中呈递相同次数的 LED 刺激，呈递的顺序由计算机随机安排。在开灯的同时，以及随后短时间内（有限的保持），在照明小孔中的反应（正确反应）导致液体奖赏。在无照明小孔中的反应（不正确反应）或者在有限的保持内没能反应（忽略）导致照明光短时间关闭（暂停时间（time out））。在照明光关闭的同时在小孔中的反应重新开始暂停时间。在液体奖赏的递送之后或者在暂停时间结束时，小鼠开始下一试验，鼻子伸入接受孔。在正确反应后，或者在暂停时间结束后鼻子伸入接受孔之前在小孔中所进行的反应（持续反应），导致暂停时间阶段。在 ITT（先行反应）期间在小孔中的反应也导致暂停时间期间。先行反应之后，鼻子伸入接受孔重新开始当前的试验。每天的试验期由 100 次试验或者 30min 试验组成，无论是否更快地完成，然后关闭全部光源，进一步的反应没有效应。在试验安排的前一时期，刺激和有限的保持各自持续 1min，依赖于个体的表现，逐渐减少至 1sec。刺激持续时间以如下顺序减少：60、30、10、5、2.5、2、1.5 和 1 秒（基线）。ITI 和暂停时间在第一期都持续 2 秒，ITI 在随后的时期升至 5 秒；暂停时间没有变化。在全部训练和实验阶段，每只小鼠每天有一个 5-CSRT 任务期间。

[0949] 药物和处置安排：将供试化合物溶于水，腹膜内（IP）给药，剂量为 10mg/kg。处置后 5 分钟，向小鼠注射载体（盐水）或 PCP（1.5mg/kg），10min 后它们开始试验期间。在每次实验中，按照拉丁方设计给予供试化合物与载体或 PCP 的各种组合。在药物试验日之间留出至少 48h。在这些中间日期期间，试验小鼠的 5-CSRT 任务，以重新建立基线表现和检查任何残留的药物效应。

[0950] 统计学分析：选择用于分析的主要依赖性变量为：(a) 正确反应的百分比（总正确反应 / 总正确 + 总不正确反应 $\times 100$ ）；(b) 忽略的百分比（总忽略 / 总正确反应 + 总不正确反应 + 总忽略 $\times 100$ ）；(c) 在 ITI 期间小孔中先行反应的次数；(d) 在正确反应后小孔中持续反应的次数。按照 ANOVA 模型，按照下式转化正确反应和忽略的百分比： $2\arcsin(\sqrt{X/100})$ ，以标准化分布（Winer, 1971）。

[0951] 利用因子药物（供试化合物）和 PCP，在主体 2×2 ANOVA 内独立地分析供试化合物（ $n = 12$ ）对 PCP 诱导的 5-CSRT 任务缺陷的效应。随后，利用 post-hoc Tukey-Kramer 检验比较处理组平均值。在 MicroVAX 3500 计算机（Digital, USA）上运行统计软件（SAS Institute Inc., USA）。

[0952] 如表 10 所示,PCP 对 DBA/2N 小鼠的注意力表现导致突出的效应,表现为先行和持续反应增加。我们发明的代表性化合物以 10mg/kg i. p. 给药,能够逆转 PCP- 诱导的先行和持续反应增加。这些结果支持了这类化合物治疗精神病学障碍的应用。

[0953] 表 10

[0954]

	先行反应的次数	持续反应的次数
Veh+veh	1.8±0.5	19.3±14
2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐 10mg/Kg	3.3±0.7	20.9±1.3
Veh+PCP	10.2±2.8*	31.2±5.8*
2-[[2-(3-丁氧基-苯基)-乙基]-(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺盐酸盐 10mg/Kg+PCP	3.7±1.6#	15.7±3.1#

[0955] 实施例 114 :可卡因 - 诱导的行为敏化试验

[0956] 药物成瘾是以强迫性药物寻找和摄入为特征的病理行为。这些行为改变的一种动物模型是长时间的运动活动增加,由反复向啮齿动物给予精神刺激药所诱导 (Robinson T.E. and Berridge K.C. Brain Res. Brain Res. Rev. (1993) 18,247-91),被称为药物 - 诱导的行为敏化。在可卡因诱导的大鼠行为敏化模型中评价供试化合物的效应。

[0957] 运动活动仪器 :使用雄性 Wistar 大鼠,到达时体重 200-250g。在十六只相同的金属丝悬挂笼中测量运动活动,尺寸为 36cm(L) x25cm(W) x20cm(H)。每笼含有两套红外发射器 - 检测器光电池,位于格栅底部上方长轴 1cm、前方 8cm 和笼子后部。由白噪音生成器提供背景噪音。在笼子内的运动产生光电池中断,由 IBM 兼容计算机自动记录之。

[0958] 敏化操作和处置 :在实验之前,使动物习惯于运动活动箱达连续 2-3 天。大鼠接受 5 天的 i. p. 注射可卡因 (15mg/kg) 或盐水和供试化合物 (0.1-100mg/kg) 或其载体,记录 3h 的运动活动。最后一次可卡因或盐水注射后十天 (第 15 天),在没有供试化合物的存在下用 15mg/kg 可卡因攻击动物,再次监测 3h 的运动活动。

[0959] 用可卡因处置的第五天,用载体 i. p. 预处理的动物显示运动反应增加 (比第一天高 20%, $p < 0.05$)。最后一次注射可卡因或盐水后十天,在没有供试化合物的存在下用 15mg/kg 可卡因攻击动物,再次 监测 3h 的运动活动。预先用可卡因处置并且没有接受供试化合物的大鼠被预期显示对可卡因的运动活动反应增加 (比第一天高 30%, $p < 0.05$)。如果在 5 天可卡因处置期间用供试化合物预处理的大鼠没有显示运动活动增加,那么该供试化合物被认为具有预防精神刺激药成瘾的效应 (Koob G.F., Sanna P.P., Bloom F.E. Neuron(1998) 21 :467-476 ;Robinson T.E., Berridge K.C. Brain Res Brain Res Rev(1993) 18 :247-291)。

[0960] 统计学分析 :利用双道 ANOVA 分析数据 (3 小时内光束中断的总数),反复测量一种因子,包括四个实验组 (也就是盐水 / 载体、盐水 / 供试化合物、可卡因 / 载体和可卡因 / 供试化合物) 和两个时间点 (第 1 天和第 5 天),继之以样品效应分析。利用第二种反复测量一种因子的双道 ANOVA 对比第 1 天和攻击当天,继之以 Newman-Keuls posthoc 检验。

[0961] 实施例 115 :乙酸对大鼠的急性膀胱刺激

[0962] 使用成年麻醉雌性 Sprague Dawley 大鼠 (170-200g) 进行实验。通过膀胱穹顶向膀胱内经由中线腹部切口插入导管 (PE-50),然后测量膀胱内压力,以监测连续输注 0.15% 乙酸期间的膀胱活动。乙酸的连续膀胱内输注在麻醉大鼠中刺激膀胱,减少收缩间间隔 (ICI)。在向用本发明化合物处理过的大鼠膀胱内输注乙酸之前和之后,测量 ICI、最大收缩压力和诱导反射性膀胱收缩的压力阈值。

[0963] 实施例 116 :环磷酰胺 (CYP) 对大鼠的中等膀胱刺激

[0964] 使用成年清醒和麻醉雌性 Sprague Dawley 大鼠 (170-200g) 进行实验。由 CYP 诱发化学性膀胱炎, CYP 被代谢为丙烯醛, 是一种在尿中消除的刺激物。在实验前一天给予 CYP (150mg/kg/i. p.)。用 CYP 预处理导致膀胱刺激和非常频繁的排泄, 排泄之间的 ICI 为约 150-200 秒。

[0965] 活性化合物增加用于这种实验模型中的清醒和麻醉大鼠的 ICI。

[0966] 实施例 117 :大鼠偏头痛试验

[0967] 动物和手术 :将雄性 Wistar 大鼠 (250-350g) 用戊巴比妥钠的盐水溶液麻醉 (50mg/kg i. p.)。

[0968] 向气管和左股动脉插套管, 分别用于人工换气 (55 冲程 (stroke)/min) 和测量平均血压 (MBP)。向股静脉插套管, 用于供试成分的静脉内给药。

[0969] 通过自动控释加热垫, 维持体温在 37-38℃。将动物置于趋实体框架中, 在头皮中进行纵向切开。在颅骨中钻孔, 向三叉神经节的左眼分支 (背侧至前囟 3.8mm, 中线侧面 2.5mm, 硬脑膜表面下方 9.5mm) 插入不锈钢双极性电极 (Plastic One MS 306), 用牙科胶粘剂固定。借助简单的电刺激确认电极放置正确, 这导致由三叉神经纤维活化引起的颌运动。除去脑后, 在每次实验结束时肉眼检查电极在纤维内的正确位置。

[0970] 在电极的同侧钻第二个孔 (嘴侧至前囟 1.5mm, 矢状缝侧面 1.5mm), 固定激光多普勒流量计的探针 (尖端直径 0.8mm), 使其尖端指向中脑动脉 (MCA) 的分支, 借助 PeriFlux 4001 激光多普勒系统在线记录脑血流 (CBF) 变化。

[0971] 由于肌肉运动, 在三叉神经节的电刺激期间读取的激光多普勒人为现象被神经肌肉阻断剂泮库溴铵的一次性 i. v. 推注 (0.6mg/kg i. v.) 所阻止。

[0972] 利用戊巴比妥钠和泮库铵输注 (分别为 12.5mg/kg/h+2.4mg/kg/h) 维持全部实验期间的麻醉和神经肌肉阻断。

[0973] 实验方案 :在手术结束时, 暂停三十分钟, 目的是使所测量的参数稳定。

[0974] 电刺激增加了静息 CBF, 矩形脉冲为 0.5ms 长, 1-10Hz, 0.5-1mA, 时间 30s。两次平均化的预药物刺激后, 给予载体或药物。

[0975] 活性化合物降低由三叉神经刺激诱导的血流增加。

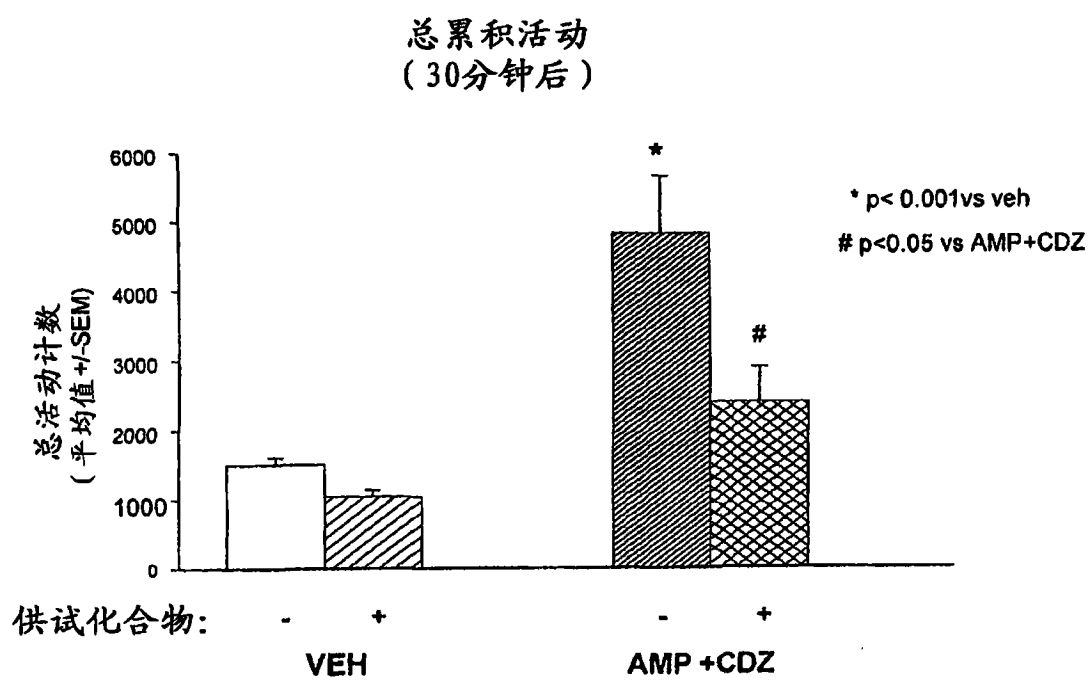


图 1