



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91105944.X

[51] Int.Cl⁵

C07D211/18

[43] 公开日 1992年7月1日

[22] 申请日 91.8.5

[30] 优先权

[32] 90.8.6 [33] GB [31] 9017225.5

[32] 90.10.8 [33] GB [31] 9021852.0

[32] 91.4.12 [33] GB [31] 9107780.0

[71] 申请人 史密丝克莱恩及法国实验所

地址 英国英格兰

[72] 发明人 T·H·布朗

D·G·库珀

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

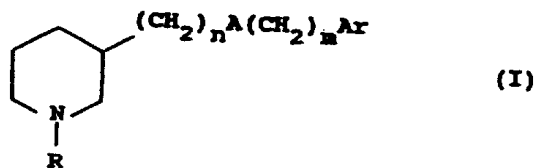
A61K 31/44

说明书页数: 25 附图页数:

[54] 发明名称 用作药物的 3-取代的哌啶类

[57] 摘要

结构式(I)化合物及其盐,

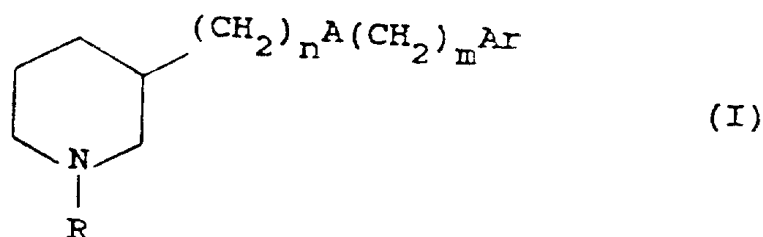


含有它们的药物组合物, 以及它们在医药上的应用, 尤其是用作钙离子阻断剂。

<20>

权 利 要 求 书

1、一种制备结构式(I)化合物或其盐的方法：



其中

R 为 C₁₋₈烷基(苯基)_p, C₂₋₈链烯基(苯基)_p, C₂₋₈炔基(苯基)_p, C₃₋₈环烷基或 C₁₋₈烷基 C₃₋₈环烷基;

p 为 0 至 2;

n 为 0 至 6;

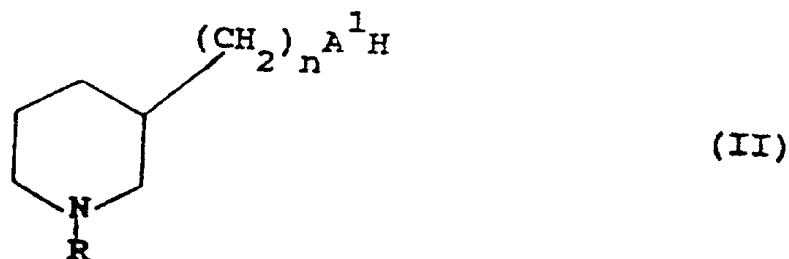
A 为键,氧,硫,或 NR¹;

R¹ 为氢, C₁₋₈烷基或苯基 C₁₋₄烷基;

m 为 0 至 3;和

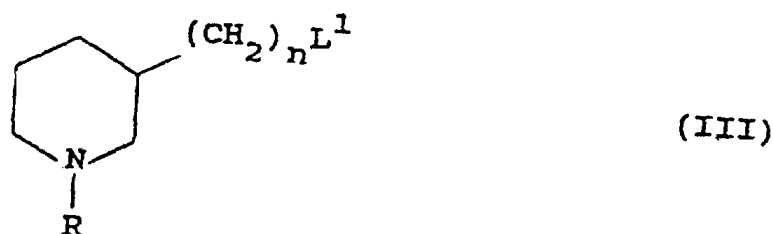
Ar 为芳基或杂芳基,每一种都可被任意取代,该方法包括:

(a)对于 A 为 O, S, 或 NR¹ 的结构式(I)化合物,使结构式(II)化合物:



其中, R 和 n 如结构式(I)中所述, 且 A' 为 O, S, 或 NR¹, 与结构式为 L(CH₂)_mAr 的化合物反应, 其中, m 和 Ar 如结构式(I)所述, L 是离去基团;

(b) 对于 A 为 O, S, 或 NR¹ 的结构式(I)化合物, 使结构式(III)的化合物:



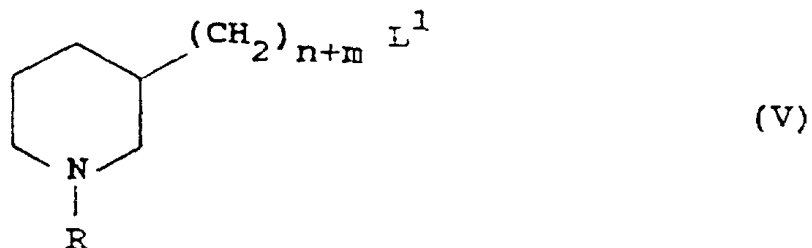
其中, n 和 R 如结构式(I)所述, 且 L¹ 是可被亲核试剂取代的基团, 与结构式为 HA¹(CH₂)_mAr 的化合物反应, 其中, m 和 Ar 如结构式(I)所述, A¹ 如结构式(II)所述; 或者

(c) 对于 A 为 NR¹ 的结构式(I)化合物, 使(IV)式化合物还原:



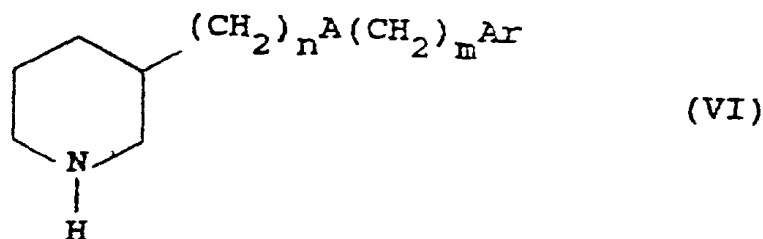
其中, R⁴ 代表的基团为 $-(CH_2)_nN(R^1)\overset{O}{\parallel}C(CH_2)_{m-1}Ar$ 或 $-(CH_2)_{n-1}\overset{O}{\parallel}CN(R^1)(CH_2)_mAr$, 且 m, n, R, 和 Ar 如结构式(I)所述,

(d) 对于 A 为键的结构式(I)化合物,使结构式(V)化合物:



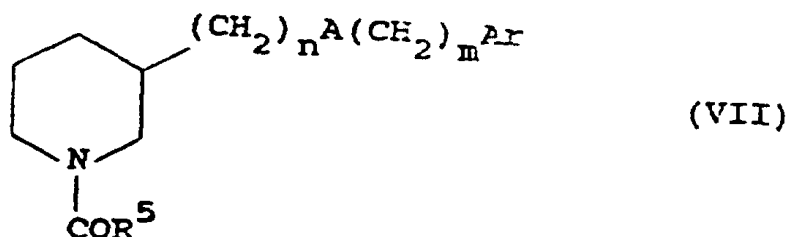
(其中, R, L¹, m 和 n 的定义如前面所述), 与结构式为 X¹Ar 的化合物反应, 其中, Ar 的定义如对(I)式所述, 且 X¹ 是碱金属;

(e) 将基团 R 引入结构式(VI)化合物:



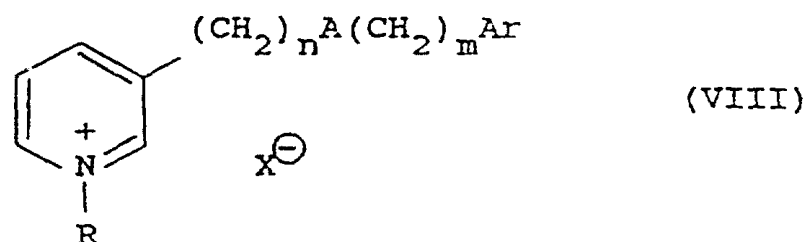
通过与化合物 RL² 反应完成, 其中 L² 是离去基团;

(f) 还原结构式(VII)化合物:



其中, R^5 是 C_{1-7} 烷基(苯基)_p, C_{2-7} 链烯基(苯基)_p, C_{2-7} 炔基(苯基)_p, 或 C_{1-7} 烷基 C_{3-8} 环烷基;

(g)还原结构式(VIII)化合物:



其中, R, A, Ar, m 和 n 的定义如前面所述, 且 $X^{\ominus}$ 是抗衡离子, 以及任意地在此后形成盐。

2、根据权利要求 1 的制备结构式(I)化合物的方法, 其中 R 是 C_{1-8} 烷基, 苯基(C_{1-8})烷基或苯基(C_{2-8})链烯基。

3、根据权利要求 1 或 2 的方法, 其中 A 为氧。

4、根据权利要求 1—3 中之任一方法, 其中 n 为 0 至 3。

5、根据权利要求 1—4 中之任一方法, 其中 m 为 0 至 3。

6、根据权利要求 1—5 中之任一方法, 其中 Ar 是任意取代的苯基。

7、根据权利要求 1 的制备结构式(I)化合物的方法, 这些化合物是:

3-(4-氟苯氧基甲基)—1-戊基哌啶,

3-(3,4-亚甲二氧基苯氧基甲基)—1-戊基哌啶,

3-(3-三氧甲基苯氧基甲基)—1-戊基哌啶,

3-(3-苯基苯氧基甲基)—1-戊基哌啶,

3-(2-苯基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶,
3-(4-苯基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶,
3-(2-苯甲基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶,
3-(4-苯甲基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶,
3-(4-苯甲氧基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶,
1-肉桂基-3-(3,4-二氯苯氧基甲基)哌啶,
3-(4-异丙基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶,或
3-(3,4-二氯苯基氨基甲基)-1-戊基哌啶,或其药物上可接受的盐。

8、一种制备含有权利要求 1-7 之任一所定义的结构式(I)化合物或其药物上可接受的盐的药物组合物的方法,该方法包括将所述的化合物与药物上可接受的载体结合。

9、如权利要求 1-7 之任一所定义的结构式(I)化合物或其药物上可接受的盐用于治疗。

10、权利要求 1-7 之任一所定义的结构式(I)化合物或其药物上可接受的盐用于制备治疗由于哺乳动物脑细胞中钙离子累积而导致或加剧的疾病的药物。

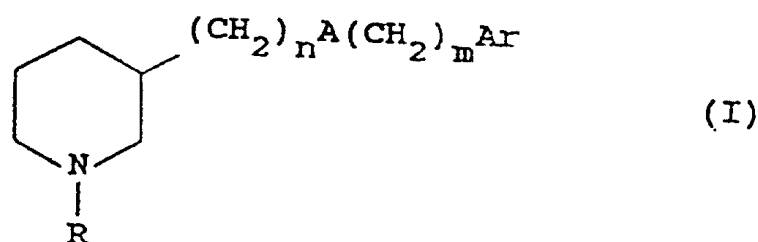
11、一种治疗由于哺乳动物脑细胞中钙离子累积而引起或加剧的疾病的方法,该方法包括给需要治疗的患者施用所需有效量的权利要求 1-7 之任一所定义的结构式(I)化合物或其药物上可接受的盐。

说明书

用作药物的3-取代的哌啶类

本发明涉及3位上取代的哌啶衍生物,其制备方法,含有该衍生物的药物组合物,以及它们在治疗上的应用。

因此,本发明首先提供了结构式(I)化合物及其盐:



其中

R为C₁₋₈烷基(苯基)_p, C₂₋₈链烯基(苯基)_p, C₂₋₈炔基(苯基)_p,

C₃₋₈环烷基或C₁₋₈烷基 C₃₋₈环烷基;

p为0至2;

n为0至6;

A为键, 氧, 硫, 或NR¹;

R¹为氢, C₁₋₈烷基或苯基C₁₋₄烷基;

m为0至3; 以及

Ar 为芳基或杂芳基,每一种都可以被任意取代。

合适地,R 为 C₁₋₈烷基(苯基)_p, C₂₋₈链烯基(苯基)_p, C₂₋₈炔基(苯基)_p, C₃₋₈环烷基或 C₁₋₈烷基 C₃₋₈环烷基。

将会理解到,烷基环烷基,烷基苯基,链烯基苯基和炔基苯基分别通过烷基,链烯基,和炔基部分连接到嘧啶氮原子上。

优选地,R 是 C_{1-8} 烷基(苯基)_p,其中 p 为 0 或 1,即 C_{1-8} 烷基,如正戊基,或苯基 C_{1-8} 烷基,如苯基丙基,或 R 为 C_{2-8} 链烯基(苯基)_p,其中 p 为 1,如肉桂基。

合适地,n 为 0 至 6;优选地 n 为 0 至 3;最优选地 n 为 1。

合适地,m 为 0 至 3;优选地 m 为 0 或 1;最优选地 m 为 0。

合适地,A 为键,氧,硫或 NR^1 ;优选地,A 为氧或硫;最优选地 A 为氧。当 A 为氧时,n 优选地为 1,且 m 优选地为 0。

合适地,Ar 为任意取代的芳基或杂芳基;优选地 Ar 为任意取代的芳基。

合适的芳基包括,例如,多达 10 个碳原子的不饱和单环和不饱和或部分饱和的双环体系,如苯基,萘基和四氢萘基。优选的是任意取代的苯基环。

合适的取代的苯基环包括,如被 C_{1-2} 亚烷基二氧基如 3,4-亚甲二氧基取代的苯环或被选自以下一组取代基中的 1-3 个取代基取代的苯环基:卤素, C_{1-4} 烷氧基,硝基, SC_{1-4} 烷基, NR^2R^2 (其中,每一个 R^2 基团可以是 H 或 C_{1-4} 烷基), OCF_3 , C_{1-8} 烷基,三氟甲基,CN,任意取代的苯基,任意取代的苯基 C_{1-4} 烷基,和任意取代的苯基 C_{1-4} 烷氧基。优选被一个或两个取代基取代的苯基环,特别是被单个卤素,三氟甲基,未取代的苯基或未取代的苯基 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基环,或者是被两个氟原子,特别是在苯环的 3 位和 4 位上取代的苯基环。

合适的任意取代的苯基 C_{1-4} 烷基包括,如苯甲基。合适的任意取代的苯基 C_{1-4} 烷氧基包括,如苯甲氧基。

对于所述的任意取代的苯基,苯基 C_{1-4} 烷基,和苯基 C_{1-4} 烷氧基的合适的取代基包括,例如,卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基,硝基,和三氟甲基。

合适的杂芳环基包括,例如,未饱和的单环和未饱和的或部分饱和的双环体系,可多达 10 个碳原子,且含有至少一个杂原子,如吡啶基,噻吩基,喹啉基,四氢喹啉基,和咪唑基。杂芳环基可以通过碳原子或通过杂原子,如氮原子,被连接到结构式(I)的剩余部位上。

对于所述的杂芳环基的合适的取代基包括,例如,由卤素, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基中选出的一至三个取代基。

结构式(I)化合物的烷基,单独的或是作为其它基团的一部分,可以是直链的或是支链的。

应该认识到,为了用作药物,(I)式化合物的盐应该是药物上可接受的。药物上可接受的盐的实例包括,无机和有机酸的加成盐,例如,氯化物,溴化物,硫酸盐,磷酸盐,乙酸盐,富马酸盐,马来酸盐,柠檬酸盐,乳酸盐,酒石酸盐,草酸盐或类似的药物上可接受的无机或有机酸的加成盐。其它药物上不可接受的盐可以被用作,例如,中间体,且包括在本发明的范围之内。

本发明的典型的化合物包括:

3-(4-氟代苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐。

3-(3,4-亚甲二氧基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氯化物,

3-(3-三氟甲基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氯化物,

3-(3-苯基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐,

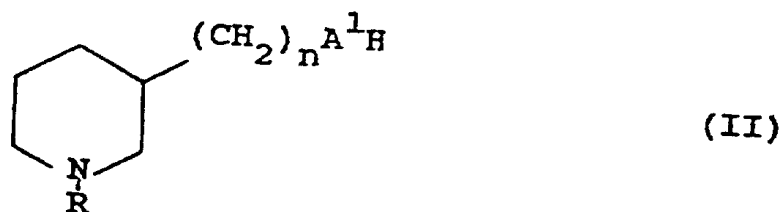
3-(2-苯基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐,

3-(4-苯基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐,
 3-(2-苯甲基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐,
 3-(4-苯甲基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物,
 3-(4-苯甲氧基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物,
 1-肉桂基-3-(3,4-二氯苯氧基甲基)哌啶草酸盐,
 3-(4-异丙基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物,和
 3-(3,4-二氯苯基氨基甲基)-1-戊基哌啶二氢氯化物,

应该认识到,结构式(I)的化合物可以含有一个或多个不对称中心,特别是在哌啶环的3位上。这样的化合物将会存在光学异构体(对映体)。纯的对映体,外消旋混合物(每种对映体占50%)两者,以及两者的不等量混合物都包括在本发明的范围内。进一步,所有可能的非对映形式(纯的对映体和其混合物)都在本发明的范围内。

本发明的化合物可以用类似本技术领域的已知的方法来制备。本发明因此而在另一方面,提供了制备结构式(I)化合物的方法,它包括:

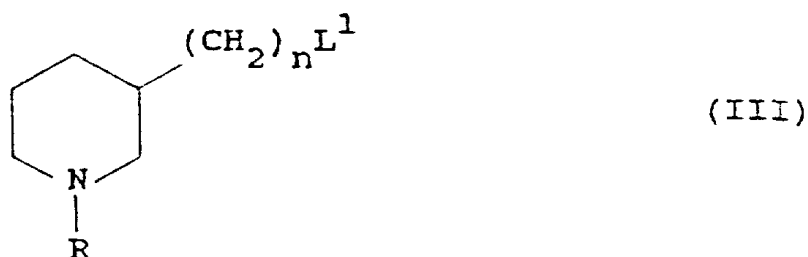
(a)对于A为O,S,或NR¹的结构式(I)化合物,使结构式(II)的化合物:



其中,R和n如结构式(I)中所述,且A¹为O,S,或NR¹,与结构式为L(CH₂)_mAr的化合物反应,其中,m和Ar如结构式(I)中

所述, L 是离去基团;

(b) 对于 A 为 O, S, 或 NR^1 的结构式 (I) 化合物, 使结构式 (III) 的化合物:



其中, n 和 R 如结构式 (I) 中所述, 且 L^1 是可被亲核试剂取代的基团, 与结构式为 $\text{HA}^1(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ 的化合物反应, 其中, m 和 Ar 的定义如结构式 (I) 所述, A^1 如对结构式 (II) 所述; 或者

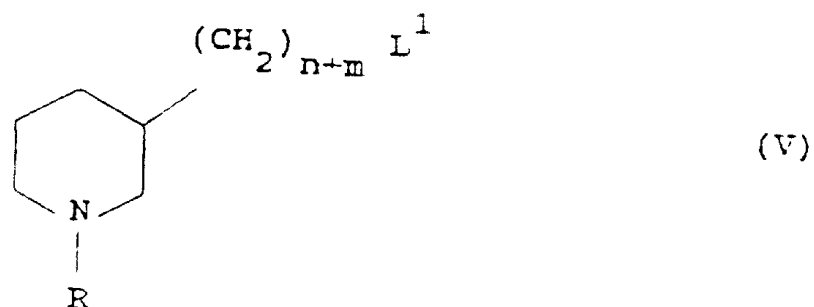
(c) 对于 A 为 NR^1 的结构式 (I) 化合物, 使结构式 (IV) 化合物还原:



其中, R^4 代表的基团为 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^1)\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_{m-1}\text{Ar}$ 或

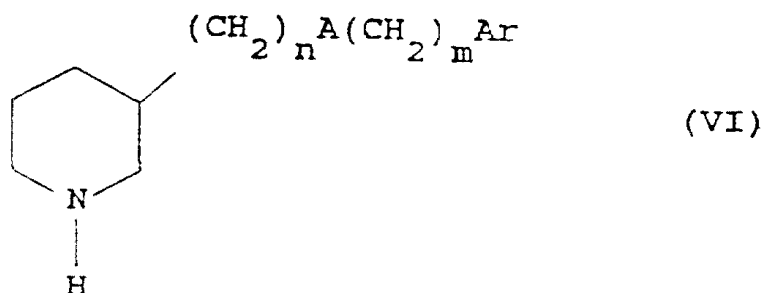
$-(\text{CH}_2)_{n-1}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CN}(\text{R}^1)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$, 且 m, n, R 和 Ar 如结构式 (I) 所述;

(d)对于 A 为键的结构式(I)化合物,使结构式(V)化合物:



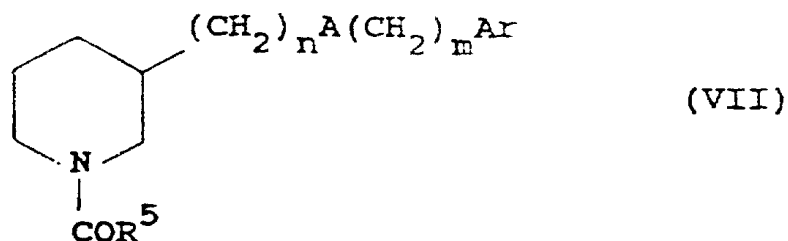
(其中,R,L¹,m 和 n 的定义如前面所述),与结构式为 X¹Ar 的化合物反应,其中,Ar 如结构式(I)所述,且 X¹ 是碱金属,

(e)将基团 R 引入结构式(VI)化合物



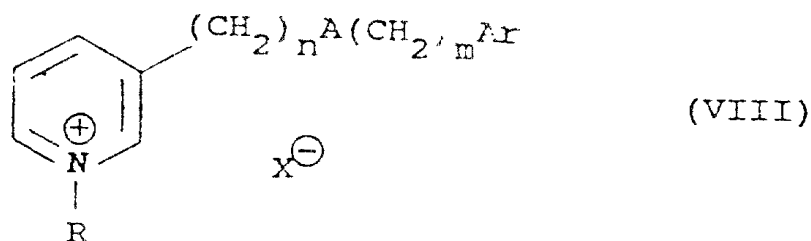
通过与化合物 RL² 反应来完成,其中 L² 是离去基团,

(f)还原结构式(VII)化合物



其中, R^5 是 C_{1-7} 烷基(苯基)_p, C_{2-7} 链烯基(苯基)_p, C_{2-7} 炔基(苯基)_p, 或 C_{1-7} 烷基 C_{3-8} 环烷基;

(g)还原结构式(VIII)化合物



其中, R, A, Ar, m 和 n 的定义如前面所述, 且 $X^{\ominus}$ 是抗衡离子, 以及任意地在此后形成盐。

在方法(a)中, 结构式(II)化合物与式 $L(CH_2)_mAr$ 化合物之间进行反应的条件根据基团 L 的性质而定。例如, 当 L 为卤素或磺酸残基如甲苯磺酸酯或甲磺酰酯时, 该反应是在溶剂中, 标准条件下完成的, 任选地, 可在碱存在下进行。当在方法(a)中采用氟取代的芳香化合物 $F-Ar$ 时, 反应可在强碱如氢氧化钠的存在下, 在惰性有机溶剂如二甲基甲酰胺中进行。优选地, 芳基被活性基团如 CF_3 或 NO_2 取代。

结构式(III)化合物与式 $HA^1(CH_2)_mAr$ 化合物之间进行反应的条件, 根据基团 L^1 和 A 的性质而定。例如, 当 L^1 为羟基, m 为 0, A^1 为氧或硫时, 该反应在偶氮二羧酸二乙酯和三苯基膦存在下完成。这样的反应已知为 Mitsunobu 反应(描述于 *Synthesis* 1981, 1 中)。另一方面, 离去基团 L^1 可以是, 例如, 卤原子, 或磺酰氧基, 例如甲磺酰氧基, 或对一甲苯磺酰氧基。在这种情况下, 反应可在有或没有溶剂存在下, 在温度 0 至 200℃ 的范围内完

成。

结构式(IV)化合物的还原可用本技术领域已知的方法来完成,例如,采用还原剂如氢化铝锂。很方便地,结构式(IV)化合物可以在一个“一锅”反应中来制备(如以下举例说明)和还原,不用分离结构式(IV)化合物本身。

结构式(V)化合物与式 X^1Ar 化合物之间的反应,可以在本技术领域熟练技术人员已知的,用于形成碳-碳键的标准条件下来完成。

根据方法(c),结构式(VI)化合物与 RL^2 的反应可以用通常的方法来完成,例如在有机溶剂,如二甲基甲酰胺中完成。离去基团 L^2 可以是例如卤素如溴或氯;酰氧基如乙酰氧基或氯乙酰氧基或磺酰氧基如甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基。当 L^2 为卤素时,该反应优选地在弱碱如碳酸钾存在下完成,当 L^2 为磺酰氧基时,可以采用强碱如氢化钠或叔丁醇钾来完成。

结构式(VII)化合物的还原可以用标准的还原剂如氢化铝锂来完成。

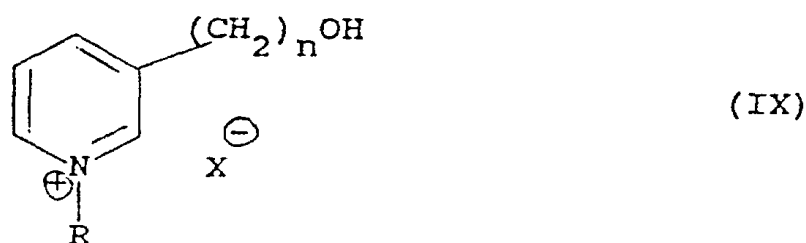
结构式(VIII)化合物的还原,例如,可以通过氢化反应,采用贵金属催化剂如铂,钯或氧化铂,在适合的溶剂如醇,例如乙醇中来完成。

结构式(II)化合物可由相应的其中 R 为氢的化合物,通过在标准条件下进行烷基化反应来制备。例如,其中 R 为正戊基的(II)式化合物,可由其中 R 为氢的相应的前体来制备,通过与正戊基卤化物如正戊基溴在适合的溶剂如甲基乙基酮,或 C_{1-4} 的醇如乙醇中,在碱如碳酸钾,或二甲基甲酰胺存在下,在碘烷存在下来完成。

其中 R 为氢的相应的结构式(II)化合物是商业上可得的,

文献中是已知的,或可通过标准技术来制备;例如,可通过还原相应的 3-羟基烷基吡啶来制备。

另一方面,其中 A^1 为氧的结构式(II)化合物可以通过还原(IX)式化合物来制备:



其中, R 和 n 如结构式(I)所述,且 $X^\ominus$ 是抗衡离子。

其中 L^1 为羟基的结构式(III)化合物可如对(II)式化合物所述来制备,以及其中 L^1 为卤原子,或甲磺酰氧基或苯甲磺酰氧基的结构式(III)化合物可由相应的醇用通常的方法来制备。

其中 R^4 为基团 $-(CH_2)_{n-1}N(R^1)\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}(CH_2)_{m-1}Ar$ 的结构式(IV)化合物,可以通过使其中 A^1 为 NR^1 的(II)式化合物与相应于其团 $-(CH_2)_mAr$ 的酰化剂例如,酰基氯 $ClOC(CH_2)_{m-1}Ar$ 反应来制备。

其中 R^4 为基团 $-(CH_2)_{n-1}\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}N(R^1)(CH_2)_mAr$ 的结构式(IV)化合物,例如,可以通过使其中 R^4 代表 $-(CH_2)_{n-1}CO_2H$ 或它们的活性衍生物如酰卤,酯或酐的相应化合物与式 $HN(R^1)(CH_2)_mAr$ 的胺反应来制备。将会认识到,当采用酸本身时,与胺的反应应当在偶合剂存在下完成。例如,羧酸本身可以通过氧化

相应的醇,即其中 A' 为氧的结构式(II)化合物,来制备。

结构式(V)化合物可以通过制备式(III)化合物的相似的方法来制备,其中必要的是,用本技术领域熟知的方法来增加链的长度。

结构式(VI)化合物,例如,可根据上述的(a)至(d)的任何方法来制备,采用类似式(II)至(IV)的中间体,其中 R 被 N-保护基取代,该保护基随后用本技术领域熟知的方法除去。合适的保护基包括芳烷基,如苯甲基,二苯基甲基,或三苯基甲基,和酰基如乙酰基,三氟乙酰基,苯甲酰基,甲氧羰基,乙氧羰基,或苯甲氧羰基。芳烷基如苯甲基可用氢解的方法来断裂,酰基如苯甲酰基可用水解的方法来断裂。将会认识到,当 N-保护基是芳烷基时,该化合物具有结构式(I),因此,该反应的结果提供了一种将式(I)的一种化合物转化成为式(I)的另一种不同的化合物的方法。

结构式(VII)化合物可通过将式(VI)化合物与适合的酸的衍生物,例如酰氯,或酸酐反应而制备。

结构式(VIII)化合物可以用上述的方法(a)至(c)中所述的一般方法来制备。

当结构式(I)化合物是以对映体混合物的形式制得时,可以用通常的方法将它们分离,如在拆分试剂存在下进行结晶,或用色谱方法分离,例如,采用手性高压液相色谱(HPLC)柱。

已经发现本发明化合物显示出高的钙离子流阻断活性,因此,希望它们能用于治疗涉及哺乳动物,尤其是人的脑细胞中钙离子积累的疾病和症状。例如,希望该化合物用于治疗缺氧症,局部缺血症,包括例如中风,偏头痛,癫痫,创伤性头部损伤,涉

及艾滋病(AIDS)的痴呆,神经变性疾病,如老年性痴呆症和与年龄有关的记忆失常,以及药瘾的戒除如酒瘾的戒除。

再一方面,本发明因此而提供了一种治疗由哺乳动物的脑细胞中钙离子积累而导致或加剧的症状或疾病,它包括给患者服用所需有效剂量的结构式(I)化合物或其药物上可接受的盐。另外,本发明也提供了一种治疗以下疾病的方法:缺氧症,局部缺血症,包括例如中风,偏头痛,癫痫,创伤性头部损伤,涉及艾滋病(AIDS)的痴呆,神经变性疾病,如老年性痴呆症和与年龄有关的记忆失常,以及药瘾的戒除如酒瘾的戒除,它包括向患者施用其所需有效剂量的结构式(I)化合物或其药物上可接受的盐。

在治疗应用上,本发明的化合物通常是以标准药物组合物的形式被施用的。因此,本发明进一步还提供了含有结构式(I)化合物或其药物上可接受的盐和药物上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

结构式(I)化合物和它们的药物上可接受的盐(这种盐是有活性),当口服给药时,它们可以被调制成液体,例如,糖浆,悬浮液或乳液,片剂,胶囊和锭剂。

液体制剂通常包括本发明化合物或其药物上可接受的盐在含有悬浮剂、防腐剂、调味剂或着色剂的适当的液体载体或水中的悬浮液或溶液,液体载体例如乙醇、丙三醇、非水溶剂如聚乙二醇、油。

片剂形式的组合物可以采用任何通常用于制备固体剂形的合适的药物载体来制备。这样的载体的实例包括硬脂酸镁,淀粉,乳糖,蔗糖和纤维素。

胶囊形式的组合物可以用通常的包囊方法来制备。例如,含有活性组份的小丸可以用标准载体来制备,然后填入到硬明胶囊中;另一方面,分散体或悬浮液可以用任何合适的药物载体来制备,例如水性树脂,纤维素,硅酸酯或油,然后将该分散体或悬浮液填入到软的明胶囊中。

本发明的化合物也可以通过非肠道的方式给药,通过浓缩药液注射或连续的输注。典型的非肠道组合物包括该化合物或其药物上可接受的盐在无菌水载体或非肠道可接受的油中形成溶液或悬浮液,油例如,聚乙二醇,聚乙烯吡咯烷酮,卵磷脂,花生油或芝麻油。另一方面,该溶液可以被冻干,然后在服用前再用合适的溶剂来重新配制。

优选地,该组合物采用单元药剂的形式,如片剂或囊剂。

对于口服,每一剂量单位含有(以游离碱计算),优选地,1—250mg(I)式化合物或其药物上可接受的盐(对于非肠道施用,优选地含有0.1—60mg)。

对成年患者来说,日剂量可以是,例如,口服剂量在1mg至500mg之间,优选地在1mg至250mg之间,例如5至200mg或静脉内,皮下,或肌内的剂量在0.1mg至100mg之间,优选地在0.1mg至60mg之间,如1至40mg之间的(I)式化合物或其药物上可接受的盐(以游离碱计算),每天施用该化合物1至4次。另一方面,本发明的化合物可以通过连续静脉输注的方式来施用,优选地,日剂量在100mg以内。合适地,该化合物可以在一段连续治疗时间内施用,例如一个星期或更长。

Ca²⁺流的测量

细胞的制备

从年龄为一天的鼠仔上分离出背根神经节敏感神经细胞 (Ford et al, *Developmental Brain Research*, 22(1985), 55—65)。细胞被放置到条状盖板上,三天内使用,使其建立 Ca^{2+} 流的有效电压夹(clamp)。

溶液

吸管内(内溶液)含有,以 mM 计的: CsCl, 130; HEPES, 10; EGTA, 10; MgCl_2 , 4; ATP, 2; 用 CsOH 缓冲调节 PH 为 7.2。

当浸泡溶液变成能够允许 Ca^{2+} 流分离时,在细胞建立整个细胞记录之前,将细胞浸入 Tyrode 溶液中。

用于记录 Ca^{2+} 流的外溶液含以 mM 计的: BaCl_2 , 10; TEA—cl, 130; 葡萄糖, 10; HEPES, 10; MgCl_2 , 1; 用 TEA—OH 缓冲调节 PH 至 7.3。钡被用作电荷载体,这有助于流的分离,以及避免了流的依赖钙离子的失活。

将化合物溶解在 DMSO 中制得 20mM 的储液。在使用的药物浓度下,载体(0.1%)对 Ca^{2+} 流没有大的影响。

所有的实验都是在 21°C — 24°C 下完成的。整个细胞的电流用 List EPC—7 型放大器记录,贮存,数字化,以备以后的分析之用,分析时使用基于与上述相似的方案的 PC (Benham & Tsien, *Journal of Physiology* (1988), 404, 767—784)。

结果

Ca^{2+} 流

用 10mM Ba^{2+} 作电荷载体,将由背根神经节神经细胞产生的高达 10nA 的 Ca^{2+} 流导致的峰压记录下来。每 15 分钟,由保持电压—10mV 至 0 或 +10mV 的测试电压引发一次流。这个测试电压是在流电压特性峰上,在该点评估阻滞,减去由于漂移保

持电压而引起的任何误差。一些细胞显示出缓慢的流衰减,如同在记录 Ca^{2+} 流时通常观察到的那样。在参比条件下测量其衰减速率并通过施药之时推断得到与药物影响流相关的参比值。由 $20\mu\text{M}$ 的药物引起的阻断在施药之后 3 分钟评估。

本发明化合物给出的抑制平台 Ca^{2+} 流的百分率为 30—100% 范围内。

实施例

中间体的制备

(i) 3-(羟甲基)-1-戊基哌啶

将 3-(羟甲基)哌啶 (20g), 1-溴戊烷 (26.28g), 碳酸钾 (24g) 和乙醇 (400ml) 的混合物加热回流四天。将溶液过滤, 减压除去溶剂。将残余物用丙酮处理, 过滤, 除去溶剂, 将得到的油状物减压蒸馏, 得到油状的标题化合物 (24.63g, b. p. $103-104^{\circ}\text{C}$ @ 0.3mmHg)。

(ii) 3-(羟甲基)-1-丙基哌啶

将 3-(羟甲基)哌啶 (20g), 1-溴丙烷 (21.4g), 碳酸钾 (24g) 和乙醇 (400ml) 的混合物加热回流一天。将溶液过滤, 减压除去溶剂。将残余物用丙酮处理, 过滤, 除去溶剂, 减压蒸馏得到的油状物, 得到油状的标题化合物 (18.21g), b. p. $101-103^{\circ}\text{C}$ @ 0.2mmHg 。

(iii) 1-肉桂基-3-(羟甲基)哌啶

将 3-(羟甲基)哌啶 (28g), 肉桂基溴 (47.91g), 碳酸钾 (33.6g) 和乙醇 (300ml) 的混合物加热回流两天。将溶液过滤, 并减压除去溶剂。将残余物减压蒸馏, 得到油状的标题化合物 (24.63g, b. p. $164-168^{\circ}\text{C}$ @ 0.3mmHg)。

$C_{16}H_{21}NO$ 的

实验值: C, 77.59; H, 9.18; N, 5.94%.

计算值: C, 77.88; H, 9.15; N, 6.05%.

(iv) 3-甲基磺酰氧基甲基-1-戊基哌啶氢氯化物

将甲基磺酰基氯(5.8ml)的二氯甲烷(20ml)溶液加入到 3-羟甲基-1-戊基哌啶(10g)的二氯甲烷(20ml)溶液中。将混合物搅拌 18 小时,用氯化氢的乙醚溶液处理,用乙酸乙酯重结晶,得到标题化合物(13.2g)。m.p. 99—101°C

(v) 溴化 3-(3-羟丙基)-1-戊基吡啶鎓

将 3-(3-羟丙基)吡啶(20g), 1-溴戊烷(22.05g), 和丙酮(250ml)的溶液回流 72 小时, 冷却, 并倾入乙醚(200ml)中。沉淀的油状物用倾析的方法收集, 然后通过倾析的方法用乙醚(5×100ml)洗涤, 然后在 50°C (0.1mmHg) 干燥, 得到标题化合物(42g), 该化合物不经进一步纯化便可直接使用。

(vi) 3-(3-羟丙基)-1-戊基哌啶

将溴化 3-(3-羟丙基)-1-戊基吡啶鎓(42g), 氧化铂(1.5g)和乙醇(350ml)的混合物在 50p. s. i. 的氢气氛下振动一小时。将混合物过滤, 除去溶剂。将残余物溶解在稀释的氢氧化钠(70ml)中, 并用二氯甲烷(3×75ml)萃取。合并有机萃取液, 用硫酸镁干燥, 除去溶剂, 得到油状标题化合物(18.0g)。

实施例 1

3-(4-氟代苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐

将 3-(羟甲基)-1-戊基哌啶(2.0g), 4-氟苯酚(1.21g)和三苯基膦(2.62g)的四氢呋喃(40ml)溶液用偶氮二羧酸二乙酯(1.74g)的四氢呋喃(10ml)溶液处理。将得到的溶液在室温下

搅拌 18 小时,除去溶剂,将残余物在硅胶色谱柱上分离,洗脱液为甲醇/二氯甲烷。将得到的油状物溶解在乙酸乙酯(50ml)中,并用草酸(0.62g)处理。过滤收集沉淀,并用甲醇/乙酸乙酯重结晶,得到标题化合物(1.21g),m. p. 126—128℃。

$C_{17}H_{26}FNO \cdot C_2H_2O_4 \cdot 3H_2O$ 的:

实验值:C,61.17;H,7.79;N,3.78;F,4.71%。

计算值:C,60.80;H,7.60;N,3.70;F,5.06%。

实施例 2

3—(3,4—亚甲二氧基苯氧基甲基)—1—戊基哌啶氢氯化物

将 3—(羟甲基)—1—戊基哌啶(2.0g),芝麻酚(1.49g)和三苯基膦(2.62g)的四氢呋喃(50ml)溶液用偶氮二羧酸二乙酯(1.74g)的四氢呋喃(10ml)溶液处理。将得到的溶液在室温下搅拌 18 小时,除去溶剂,残余物在硅胶柱上用色谱法分离,洗脱液为甲醇/二氯甲烷。将得到的油状物溶解在乙酸乙酯(50ml)中,并用氯化氢的醚溶液处理。过滤收集沉淀,重结晶(甲醇/乙酸乙酯)得到标题化合物(1.01g),m. p. 183—184℃。

$C_{18}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ 的:

实验值:C,63.27;H,8.22;N,4.17;Cl,10.37%。

计算值:C,63.25;H,8.20;N,4.10;Cl,10.40%。

实施例 3

3—(3—苯基苯氧基甲基)—1—戊基哌啶草酸盐

将 3—(羟甲基)—1—戊基哌啶(2.0g),3—苯基苯酚(1.70g)和三苯基膦(2.62g)的四氢呋喃(40ml)溶液用偶氮二羧酸二乙酯(1.66g)的四氢呋喃(50ml)溶液处理。将得到的溶液在室温下搅拌 18 小时,除去溶剂,残余物在硅胶柱上用色谱法分离,

洗脱液为甲醇/二氯甲烷。将得到的油状物(1.1g)溶解在乙酸乙酯(50ml)中,并用草酸(1.1当量)处理。过滤收集沉淀,重结晶(甲醇/乙酸乙酯)得到标题化合物(0.8g),m. p. 148—149℃。

$C_{23}H_{31}NO \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值:C,70.46;H,7.80;N,3.24%。

计算值:C,70.23;H,7.78;N,3.28%。

实施例 4

3-(2-苯基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐

将 3-(羟甲基)-1-戊基哌啶(2.0g),2-苯基苯酚(1.70g)和三苯基膦(2.62g)的四氢呋喃(50ml)溶液用偶氮二羧酸二乙酯(1.74g)的四氢呋喃(10ml)溶液处理。将得到的溶液在室温下搅拌 18 小时,除去溶剂,将残余物在硅胶柱上用色谱法分离,洗脱液为甲醇/二氯甲烷。将得到的油状物溶解在乙酸乙酯(50ml)中,用草酸(0.9g),处理。过滤收集沉淀,重结晶(甲醇/乙酸乙酯)得到标题化合物(1.10g),m. p. 99—101℃。

$C_{23}H_{31}NO \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值:C,70.00;H,7.97;N,3.28%。

计算值:C,70.23;H,7.78;N,3.28%。

实施例 5

3-(4-苯甲氧基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物

将 3-(羟甲基)-1-戊基哌啶(2.0g),4-苯甲氧基苯酚(2.0g)和三苯基膦(2.62g)的四氢呋喃(50ml)溶液用偶氮二羧酸二乙酯(1.74g)的四氢呋喃(10ml)的溶液处理。将得到的溶液在室温下搅拌 18 小时,除去溶剂,将残余物在硅胶柱上用色谱法分离,洗脱液为甲醇/二氯甲烷。将得到的油状物溶解在乙酸

乙酯中,并用氯化氢的乙醚溶液处理。过滤收集沉淀,重结晶(甲醇/乙醇乙酯)得到标题化合物(0.5g),m. p. 149—150℃。

$C_{24}H_{33}NO_2 \cdot HCl$ 的:

实验值: C, 71.56, H, 8.71, N, 3.43, Cl, 8.57%。

计算值: C, 71.35, H, 8.48, N, 3.47, Cl, 8.78%

实施例 6

3-(4-苯甲基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物

用与实施例 5 相似的方法制备标题化合物,起始物质为 3-(羟甲基)-1-戊基哌啶(2.0g),4-羟基二苯基甲烷(1.84g),三苯基膦(2.62g),以及偶氮二羧酸二乙酯(1.74g)。用氯化氢处理产物,得到白色固体,将白色固体用甲醇/乙醇乙酯重结晶(0.51g),m. p. 169—171℃。

$C_{24}H_{33}NO \cdot HCl$ 的:

实验值: C, 74.38, H, 8.96, N, 3.68, Cl 8.22%。

计算值: C, 74.30, H, 8.83, N, 3.61, Cl, 9.16%。

实施例 7

3-(3-三氟甲基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物

用与实施例 5 相似的方法来制备标题化合物,起始物质为 3-(羟甲基)-1-戊基哌啶(1.85g),3-三氟甲基苯酚(1.62g),三苯基膦(2.62g)和偶氮二羧酸二乙酯(1.74g)。用氯化氢处理产物得到白色固体,白色固体用甲醇/乙酸乙酯重结晶(0.41g),m. p. 165℃。

$C_{18}H_{22}F_3NO \cdot HCl$ 的:

实验值: C, 59.04, H, 7.40, N, 3.91, Cl, 9.67%

计算值: C, 59.0, H, 7.4, N, 3.8, Cl, 9.7%

实施例 8

3-(4-硝基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物

用与实施例 5 相似的方法来制备标题化合物。m. p. 220℃。

$C_{17}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$ 的:

实验值: C, 59.22; H, 7.96; N, 8.08; Cl, 10.31%

计算值: C, 59.55; H, 7.94; N, 8.17; Cl, 10.35%

实施例 9

3-(4-苯基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐

用与实施例 5 相似的方法来制备标题化合物, 起始原料为 3-(羟甲基)-1-戊基哌啶(2.0g), 4-苯基苯酚(1.70g), 三苯基膦(2.62g)和偶氮二羧酸二乙酯(1.74g)。用草酸处理产物得到白色固体, 用甲醇/乙酸乙酯将白色固体重结晶(0.60g)。m. p. 173.5℃-174℃。

$C_{23}H_{31}NO \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值: C, 70.17; H, 7.74; N, 3.50%

计算值: C, 70.23; H, 7.78; N, 3.28%

实施例 10

3-(2-苯甲基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐

用与实施例 5 相似的方法制备标题化合物, 起始原料为 3-羟甲基-1-戊基哌啶(2.0g), 2-羟基二苯基甲烷(1.84g), 三苯基膦(2.62g), 和偶氮二羧酸二乙酯(1.74g)。用草酸处理产物得到白色固体, 用甲醇/乙酸乙酯将白色固体重结晶(0.26g) - m. p. 120℃。

$C_{24}H_{29}NO \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.25H_2O$ 的:

实验值: C, 70.21; H, 7.99; N, 3.20%

计算值: C, 69.94; H, 7.96; N, 3.14%

用与实施例 1 相似的方法制备以下化合物:

实施例 11

3-(4-氯苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐

m. p. 140°C.

$C_{17}H_{26}ClNO \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值: C, 59.27; H, 7.26; N, 3.80; Cl, 8.93%

计算值: C, 59.14; H, 7.31; N, 3.63; Cl, 9.19%

实施例 12

3-(4-氰基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐

m. p. 104°C.

$C_{18}H_{26}N_2O \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值: C, 63.83; H, 7.59; N, 7.47%

计算值: C, 63.81; H, 7.50; N, 7.44%

实施例 13

3-苯氧基甲基-1-戊基哌啶草酸盐

m. p. 144.5°C.

$C_{17}H_{27}NO \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值: C, 65.15; H, 8.43; N, 4.02%

计算值: C, 64.93; H, 8.32; N, 3.99%

实施例 14

3-(4-氟代苯甲氧基甲基)-1-戊基哌啶草酸盐

将 3-羟甲基-1-戊基哌啶 (3.0g) 的二甲基甲酰胺 (30ml) 溶液用氢氧化钠 (0.0162mol) 处理, 然后当加入 4-氟代苯甲基氯 (2.35g) 时, 搅拌 0.5 小时。将混合物搅拌 2 天, 然后除去

溶剂。加入水(100ml)和二氯甲烷(100ml),分离出有机层,用饱和氯化钠(150ml)洗涤,用硫酸镁干燥。除去溶剂,将残余物在硅胶柱上用色谱法分离,用甲醇/二氯甲烷作洗脱液。将得到的油状物溶于乙酸乙酯中,用草酸(1.1 摩尔当量)处理。过滤收集沉淀,重结晶(甲醇/乙酸乙酯)得到标题化合物(1.2g),m. p. 126—127℃。

$C_{18}H_{23}FNO \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值:C,62.64;H,7.97;N,3.66%。

计算值:C,62.64;H,7.89;N,3.65%

实施例 15

3—(3,4—亚甲二氧基苯氧基甲基)—1—丙基哌啶氢氯化物

用与实施例 5 相似的方法来制备标题化合物。m. p. 154℃。

$C_{16}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ 的:

实验值:C,59.14;H,7.63;N,4.62;Cl,10.77%

计算值:C,59.47;H,7.74;N,4.34;Cl,10.84%

实施例 16

1—肉桂基—3—(3,4—二氯苯氧基甲基)哌啶草酸盐

用与实施例 1 相似的方法制备标题化合物,起始原料为 1—肉桂基—3—羟甲基哌啶(2.00g)3,4—二氯苯酚(1.41g),三苯基膦(2.27g)和偶氮二羧酸二乙酯(1.51g)。用草酸的乙酸乙酯溶液处理产物,得到白色固体,用乙酸乙酯/甲醇重结晶,得到白色结晶状的固体标题化合物(1.27g),m. p. 206℃。

$C_{21}H_{23}Cl_2NO \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值:C,59.37;H,5.46;N,3.16;Cl,15.16%

计算值: C, 59.24; H, 5.40; N, 3.00; Cl, 15.16%

实施例 17

1-肉桂基-3-(4-氟代苯氧基甲基)哌啶草酸盐

用与实施例 1 相似的方法制备标题化合物。m. p. 123℃。

$C_{21}H_{24}FNO \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值: C, 66.51; H, 6.31; N, 3.44%

计算值: C, 66.49; H, 6.31; N, 3.37%

实施例 18

3-(3,4-二氯苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物

按照实施例 1 的方法制备。m. p. 188—190℃。

$C_{17}H_{25}Cl_2NO \cdot HCl$ 的:

实验值: C, 55.92; H, 7.18; N, 3.86; Cl^- , 9.64%

计算值: C, 55.67; H, 7.15; N, 3.82; Cl^- , 9.68%

实施例 19

3-(4-异丙基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物

用与实施例 1 相似的方法制备标题化合物, 起始原料为 3-羟甲基-1-戊基哌啶(2.00g), 4-异丙基苯酚(1.36g), 三苯基磷(2.62g)和偶氮二羧酸二乙酯(1.74g)。用氯化氢的醚溶液处理产物, 得到白色固体, 将白色固体用乙酸乙酯/甲醇重结晶, 得到白色结晶状固体标题化合物(0.18g), m. p. 172—174℃。

$C_{20}H_{33}NO \cdot HCl$ 的:

实验值: C, 70.41; H, 9.95; N, 4.34%

计算值: C, 70.66; H, 10.08; N, 4.12%

用与实施例 1 相似的方法制备以下化合物:

实施例 20

3-(3-异丙基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物

m. p. 138—140℃。

$C_{20}H_{33}NO \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$ 的:

实验值: C, 69.89; H, 9.91; N, 4.10; Cl^- , 10.33%

计算值: C, 69.74; H, 9.95; N, 4.07; Cl^- , 10.29%

实施例 21

3-(3-叔丁基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物

m. p. 185—187℃。

$C_{21}H_{35}NO \cdot HCl$ 的:

实验值: C, 71.39; H, 10.33; N, 4.09; Cl, 9.92%

计算值: C, 71.26; H, 10.25; N, 3.96; Cl, 10.02%

实施例 22

3-(4-氟代苯甲基氨基甲基)-1-戊基哌啶二氢氯化物

将 4-氟代苯甲胺(2.49g)和 3-甲基磺酰氧基甲基-1-戊基哌啶氢氯化物(2g)的混合物在 150℃加热 2.5 小时。将混合物溶解在二氯甲烷中,该二氯甲烷溶液用稀释的氢氧化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,除去溶剂。将残余物在硅胶柱上用色谱法分离,用二氯甲烷-甲醇作洗脱液,并用氯化氢的醚溶液处理,得到固体。在乙酸乙酯中重结晶,得到标题产物(0.92g), m. p. 207—209℃。

$C_{18}H_{26}FN_2 \cdot 2HCl \cdot 0.3H_2O$ 的:

实验值: C, 58.12; H, 8.55; N, 7.67; Cl, 19.41%

计算值: C, 58.26; H, 8.57; N, 7.54; Cl, 19.09%

实施例 23

3-(4-氟代苯基氨基甲基)-1-戊基哌啶二氢氯化物

在实施例 22 中,用 4-氟代苯胺代替 4-氟代苯甲胺(9.12g),得到白色微晶状固体标题化合物(0.593g)。m. p. 196—198℃。

$C_{17}H_{27}FN_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ 的:

实验值:C,56.77;H,8.12;N,7.83;Cl,19.63%

计算值:C,56.66;H,8.39;N,7.77;Cl,19.68%

实施例 24

3-(3,4-二氯苯基氨基甲基)-1-戊基哌啶二氢氯化物

在实施例 22 中,用 3,4-二氯苯胺代替 4-氟代苯甲胺(4.04g),得到白色微晶状固体标题化合物(0.38g)。m. p. 185—187℃。

$C_{17}H_{26}Cl_2N_2 \cdot 2HCl$ 的:

实验值:C,50.99;H,7.02;N,6.99%

计算值:C,50.76;H,7.02;N,6.96%

用与实施例 1 相似的方法制备以下化合物:

实施例 25

3-(4-叔丁基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶氢氯化物

m. p. 197—199℃。

$C_{21}H_{35}NO \cdot HCl$ 的:

实验值:C,70.98;H,10.21;N,4.00;Cl,9.82%

计算值:C,71.26;H,10.25;N,3.96;Cl,10.02%

实施例 26

3-[3-(4-氟代苯氧基)丙基]-1-戊基哌啶草酸盐

m. p. 115—118℃。

$C_{19}H_{30}FNO \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值: C, 63.53; H, 8.11; N, 3.80%

计算值: C, 63.48; H, 8.06; N, 3.53%

实施例 27

3-[3-(3,4-二氯苯氧基)丙基]-1-戊基哌啶草酸盐

m. p. 127—130℃.

$C_{19}H_{29}Cl_2NO \cdot C_2H_2O_4$ 的:

实验值: C, 56.35; H, 6.90; N, 3.25%

计算值: C, 56.25; H, 6.97; N, 3.12%

实施例 28

a) (-)-3-(4-苯甲氧基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶

b) (+)-3-(4-苯甲氧基苯氧基甲基)-1-戊基哌啶

来自实施例 5 的产物 (55mg) 被分配在乙醚和稀释的碳酸氢钠溶液之间。分离出醚相, 干燥, 除去溶剂。残余物用 Chiralcel OJ h. p. L. C 色谱柱进行色谱分离, 采用乙醇/己烷作洗脱液。收集两种对映体。首先洗出的是 (-) 对映体。产额 (8.0mg), 旋光度 ($-1.38^\circ @ 22^\circ\text{C}$, 于甲醇中)。第二个峰给出 (+) 对映体, 产额 (7.2mg), 旋光度 ($+1.24^\circ @ 22^\circ\text{C}$, 于甲醇中)。

实施例 29

3-(3,4-二氯苯甲基氨基甲基)-1-戊基哌啶二氢氯化物

在实施例 22 中, 用 3,4-二氯苯甲胺代替 4-氟代苯甲胺 (0.587g), 得到白色微晶状固体标题化合物 (0.46g)。m. p. 254—256℃.

$C_{18}H_{28}Cl_2N_2 \cdot 2HCl$ 的:

实验值: C, 51.55; H, 7.09; N, 6.73; Cl, 16.85%

计算值: C, 51.94; H, 7.26; N, 6.73; Cl, 17.04%