

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D209/12

A61K 31/495

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98807302.1

[43]公开日 2000年8月23日

[11]公开号 CN 1264365A

[22]申请日 1998.7.15 [21]申请号 98807302.1

[30]优先权

[32]1997.7.18 [33]JP [31]208301/1997

[86]国际申请 PCT/JP98/03169 1998.7.15

[87]国际公布 WO99/03831 日 1999.1.28

[85]进入国家阶段日期 2000.1.17

[71]申请人 泽里新药工业株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 佐藤浩树 武井峰男 近泽淳

福田阳一 永野英一

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事

务所

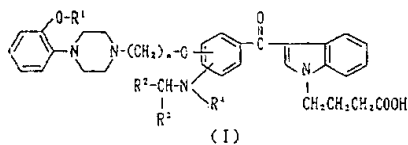
代理人 杜京英

权利要求书 2 页 说明书 33 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 3-苯甲酰基吲哚衍生物及含有它们的药物

[57]摘要

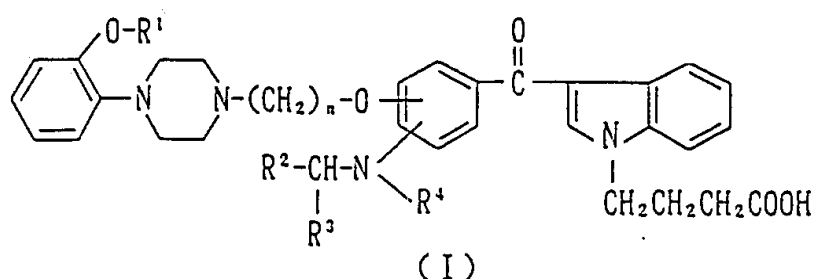
本发明涉及下式(I)代表的3-苯甲酰基吲哚衍生物:其中R¹代表低级烷基,n是1—5的整数;各R²和R³相同或不同并且各自代表氢原子、低级烷基或任选取代的苯基;和R⁴代表氢原子、低级烷基。由于所述化合物具有强有力的α₁-肾上腺素能受体阻断作用和睾酮5α-还原酶抑制作用,以及高度的安全性,所以适合作为预防性或治疗性药物用于前列腺肥大与前列腺肥大有关的排尿疾病、脱发或痤疮。



ISSN 1000-8427-4

权 利 要 求 书

1. 一种下式(I)表示的 3-苯甲酰基吲哚衍生物或其盐:



(其中 R^1 代表低级烷基, n 是 1-5 的整数; 各 R^2 和 R^3 相同或不同并且各自独立地代表氢原子、低级烷基或可带有一个或多个选自低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基和卤素原子的取代基的苯基; 和 R^4 代表氢原子、低级烷基或苄基)。

2. 权利要求 1 所述的 3-苯甲酰基吲哚衍生物或其盐, 其中 R^2 是氢原子、低级烷基或苯基, 和 R^3 是可具有一个或多个选自低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基和卤素原子的取代基的苯基。

3. 一种药物, 其中含有如权利要求 1 或 2 所述的 3-苯甲酰基吲哚衍生物或其盐作为活性组分。

4. 一种睾酮 5α -还原酶抑制剂, 其中含有如权利要求 1 或 2 所述的 3-苯甲酰基吲哚衍生物或其盐作为活性组分。

5. 一种 α_1 -肾上腺素能受体阻断剂, 其中含有如权利要求 1 或 2 所述的 3-苯甲酰基吲哚衍生物或其盐作为活性组分。

6. 适用于前列腺肥大、与前列腺肥大有关的排尿疾病、脱发或痤疮的预防性或治疗性药物, 其中含有如权利要求 1 或 2 所述的 3-苯甲酰基吲哚衍生物或其盐作为活性组分。

7. 一种药物组合物, 其中含有如权利要求 1 或 2 所述的 3-苯甲酰基吲哚衍生物或其盐作为活性组分, 以及可药用载体。

8. 权利要求 7 所述的药物组合物作为前列腺肥大、与前列腺肥大有关的排尿疾病、脱发或痤疮的预防性或治疗性药物的用途。

9. 权利要求 1 或 2 所述的 3-苯甲酰基吲哚衍生物或其盐作为药物

的用途。

10. 一种治疗前列腺肥大、与前列腺肥大有关的排尿疾病、脱发或痤疮的方法，该方法包括以有效量的权利要求 1 或 2 所述 3-苯甲酰基吡啶衍生物给药。

说明书

3-苯甲酰基吲哚衍生物及含有它们的药物

技术领域

本发明涉及新的 3-苯甲酰基吲哚类衍生物，该类衍生物具有睾酮 5 α -还原酶抑制作用，因而可有效治疗和/或预防由超量生产二氢睾酮所诱发的疾病，如前列腺肥大或伴行性排尿疾病、男性型脱发和痤疮（痤疮、丘疹等）；此类化合物还具有 α_1 -肾上腺素能受体阻断作用，因而能够选择性地治疗与膀胱颈通道有关的疾病以改善排尿性疾病。

背景技术

睾酮 5 α 还原酶是一种可以将男性激素（雄激素）—睾酮还原成二氢睾酮的酶。人们认为生成的二氢睾酮在前列腺肥大、男性型脱发和痤疮（痤疮、丘疹等）的产生和发展机制中起重要作用（甾类化合物生物化学杂志(J. Steroid Biochemistry), 11, 609 (1979)；临床内分泌学和新陈代谢杂志(J. Clinical Endocrinol and Metabolism), 56, 139, (1983)；和日本特许公开(Kokai), 1-139558)。已知吲哚是具有睾酮 5 α -还原酶抑制作用的化合物（日本特许公开(Kokai) 4-244061, WO 93/02050）。

已知 α -肾上腺素能受体参与平滑肌的收缩。近期的研究业已具体揭示出 α_1 -肾上腺素能受体强有力地参与了人体膀胱颈括约肌的收缩（泌尿学杂志(J. Urol.), 134, 396, (1985)）。因此，人们考虑用上述受体的阻断剂作为能够选择性治疗排尿性疾病以及前列腺肥大伴行性尿频的药物。作为对 α_1 -肾上腺素能受体具有阻断作用的化合物，已知的有哌嗪类衍生物(WO 89/12634, WO 90/03972)。

老年人常患的排尿困难症(disurea)是由膀胱颈内交感神经紧张所致的尿道收缩或与前列腺肥大有关的泌尿梗阻引起，它造成排尿困难。近年来，通过联合应用 α_1 -肾上腺素能受体阻断剂和抗雄性激素药来治

疗排尿困难症。然而，从给药时间来看并不令人满意。

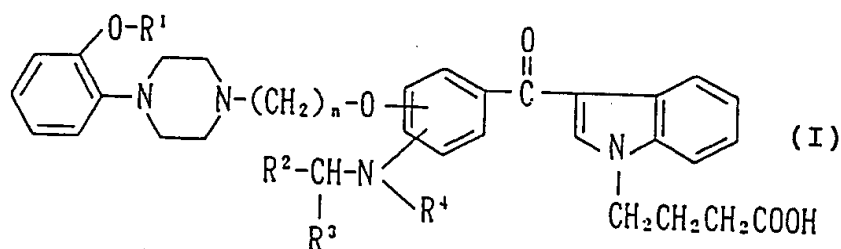
所以，人们希望开发出兼具有症状治疗功效和根治功效的药物，症状治疗是指通过作用于 α_1 -肾上腺素能受体来产生直接作用，根治功效是指作为睾酮 5α -还原酶抑制剂缓慢但根本性地起作用。

虽然国际专利申请 WO 95/26955 公开了兼具 α_1 -肾上腺素能受体阻断作用和睾酮 5α -还原酶抑制作用的吲哚类衍生物，但其作用和活性须进一步被提高。

发明公开

为了解决上述问题，本发明人业已进行了认真的研究，并已发现某些种类的 3-苯甲酰基吲哚衍生物同时具有强的 α_1 -肾上腺素能受体阻断作用和强的睾酮 5α -还原酶抑制作用。本发明是在此发现的基础上完成。

所以，本发明提供下式(I)所示的 3-苯甲酰基吲哚衍生物或其盐：



(其中 R^1 代表低级烷基， n 是 1-5 的整数；各 R^2 和 R^3 相同或不同并且各自独立地代表氢原子、低级烷基或可带有一个或多个选自低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基和卤素原子的取代基的苯基；和 R^4 代表氢原子、低级烷基或苄基)。

本发明还提供一种含有上述 3-苯甲酰基吲哚衍生物 (I) 或其盐作为活性组分的药物。

本发明提供含有上述 3-苯甲酰基吲哚衍生物 (I) 或其盐作为活性组分的 α_1 -肾上腺素能受体阻断剂和睾酮 5α -还原酶抑制剂。

本发明还提供一种适用于前列腺肥大、与前列腺肥大相关的排尿性疾病、脱发或痤疮的预防性或治疗性药物，其含有上述 3-苯甲酰基

咪唑衍生物(I)或其盐作为活性组分。

本发明还提供一种含有上述 3-苯甲酰基咪唑衍生物(I)或其盐以及可药用载体的药物组合物。

本发明提供了上述 3-苯甲酰基咪唑衍生物(I)或其盐作为药物的用途。

本发明提供了一种治疗前列腺肥大、与前列腺肥大有关的排尿性疾病、脱发或痤疮的方法，该方法包括以有效量的上述 3-苯甲酰基咪唑衍生物(I)或其盐给药。

实施发明的最佳方式

在本发明中，除非另有具体说明，术语“低级”是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链碳链。

所以，“低级烷基”包括但不限于：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、己基和异己基。其中，优选含有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基，更优选甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。

而且，“低级烷氧基”包括但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1-乙基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、己氧基和异己氧基。其中，优选含有 1-4 个碳原子的直链或支链烷氧基，更优选甲氧基和乙氧基。

“卤素原子”包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

在本发明中，术语“卤代低级烷基”是指由一个或多个上述卤素原子与上述低级烷基之一键合而成的基团(表示成卤代 C1-C6 烷基)。具体实例包括但不限于：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氯丙基、4,4,4-三氟丁基和 4,4,4-三氯丁基。优选上述烷基被 1-3 个卤素原子取代。

术语“可带有一个或多个选自低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基和卤素原子的取代基的苯基”是指苯基本身以及在苯环上取代有一个或多个取代基的苯基，所述取代基选自低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基和卤素原子。具体实例包括：苯基、甲基苯基、乙基苯基、丙基苯基、异丙基苯基、丁基苯基、异丁基苯基、甲氧基苯基、乙氧基苯基、丙氧基苯基、异丙氧基苯基、丁氧基苯基、异丁氧基苯基、氟代苯基、氯代苯基、溴代苯基、(三氟甲基)苯基、(氯甲基)苯基、(二氯甲基)苯基、(三氯甲基)苯基、(2,2,2-三氟乙基)苯基、二甲基苯基、二乙基苯基、二丙基苯基、二异丙基苯基、二丁基苯基、二异丁基苯基、二甲氧基苯基、二乙氧基苯基、二丙氧基苯基、二异丙氧基苯基、二丁氧基苯基、二异丁氧基苯基、二氟苯基、二氯苯基、二溴苯基、二(三氟甲基)苯基、二(氯甲基)苯基、二(二氯甲基)苯基、二(三氯甲基)苯基、二(2,2,2-三氟乙基)苯基、三甲基苯基、三乙基苯基、三丙基苯基、三异丙基苯基、三丁基苯基、三异丁基苯基、三甲氧基苯基、三乙氧基苯基、三丙氧基苯基、三异丙氧基苯基、三丁氧基苯基、三异丁氧基苯基、三氟苯基、三氯苯基、三溴苯基、甲基氟代苯基、甲基氯代苯基和甲基溴苯基。优选苯基的苯环上具有1-3个取代基。

式(I)中优选的 R^2 的例子包括：氢、低级烷基或苯基。优选的 R^3 的例子包括：可具有一个或多个选自低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基和卤素原子的取代基的苯基。优选数目“n”为2-4，更优选n等于3。

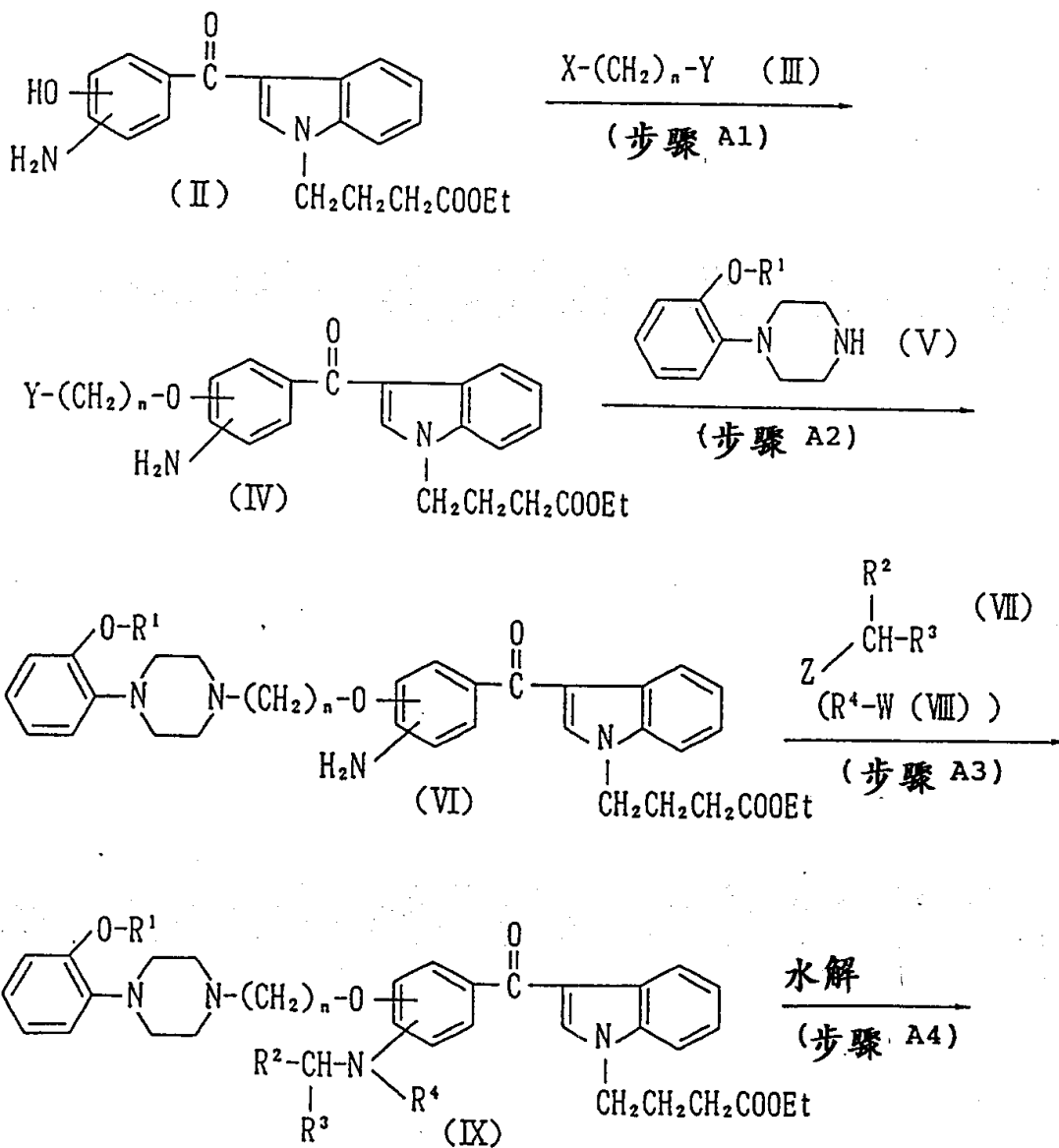
本发明的化合物(I)可与酸或碱形成盐。同酸形成盐的例子包括：无机酸盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐；有机酸盐，例如甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐和乙磺酸盐；以及与酸性氨基酸形成的盐，如天门冬氨酸盐和谷氨酸盐。与碱形成盐的例子包括：无机碱盐，如钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、铝盐和锌盐；与碱性氨基酸形成的盐，例如赖氨酸盐和鸟氨酸盐；和铵盐。

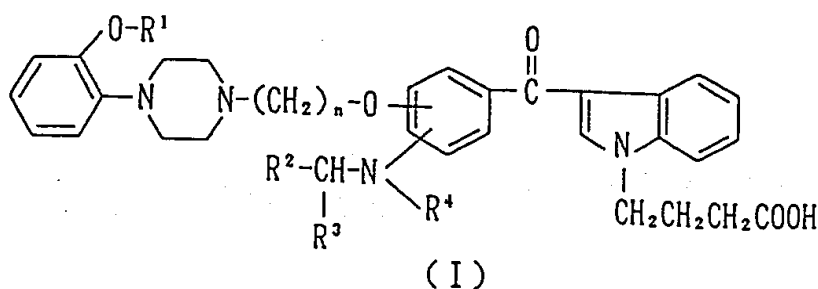
本发明包括化合物(I)的各种溶剂化物和结晶多晶形体,此外还包括本发明化合物(I)的旋光异构体、外消旋化合物以及 R-和 S-立体异构体。

利用基于骨架结构和多种取代基的特征通过不同的合成方法可以制得本发明的化合物(I)。下文将描述典型的合成方法(方法 A-C)。可以通过这些方法中的任意一种和以这些方法为基础的任何方法来制备本发明的化合物。

[方法 A]

通过以下步骤(步骤 A1-步骤 A4)可以制得本发明的化合物。





(其中各 W、X、Y 和 Z 代表卤素原子；和 R¹、R²、R³、R⁴ 和 n 具有与上述相同的含义)。

步骤 A1:

使公开在国际专利申请 WO 95/23143 中的吲哚化合物 (II) 与二卤化合物 (III) 反应，由此得到卤化物 (IV)。该反应适宜在不影响该反应的溶剂如丙酮、N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷中、在碱的存在下进行。所述碱例如可以是：碱金属碳酸盐，如碳酸钾和碳酸钠；三烷基胺，如三乙胺和二异丙基乙基胺；和吡啶类，如吡啶、二甲基吡啶和 4-二甲氨基吡啶。对反应温度没有具体限制，该反应可以在冷却或加热、室温或温热条件下进行。在二卤化合物 (II) 由 X 和 Y 表示的两个卤素原子中，优选 X 的反应性高于 Y 的反应性。

步骤 A2:

使卤化物 (IV) 与苯基哌嗪衍生物 (V) 反应，由此得到化合物 (VI)。该反应可在与步骤 A1 中所采用的相同的条件下进行。当卤化物 (IV) 中的 Y 是氯原子时，优选反应加入碘化钾。

步骤 A3:

将化合物 (VI) 与烷基卤 (VII) 反应，由此得到酯 (IX)。该反应以类似于步骤 A1 的方式进行。

当制备以其中 R⁴ 不是氢原子的酯 (IX) 作为目标化合物时，按照步骤 A1 的方法、将由化合物 (VI) 和烷基卤 (VII) 反应制得的化合物与烷

基卤化物(VIII)进一步反应, 由此得到目标产物酯(IX)。

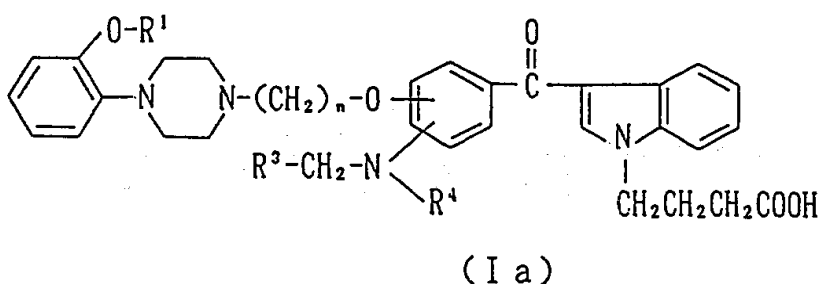
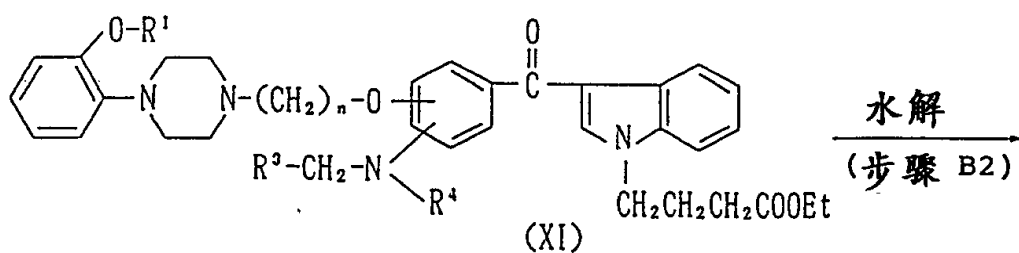
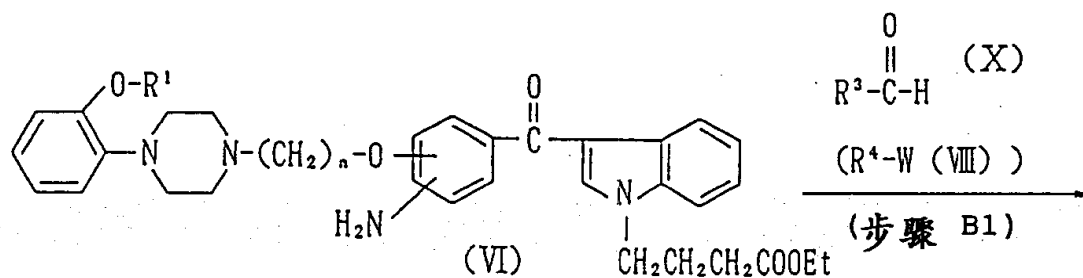
步骤 A4:

将酯(IX)水解从而得到本发明的化合物(I)。该反应通常是在甲醇、乙醇、四氢呋喃或含有水和上述有机溶剂的混合溶剂中、于碱存在的条件下进行; 所述碱例如是: 碱金属氢氧化物, 如氢氧化钠和氢氧化钾; 及碱金属碳酸盐, 如碳酸钠和碳酸钾。该反应可以在室温、温热或加热条件下进行。

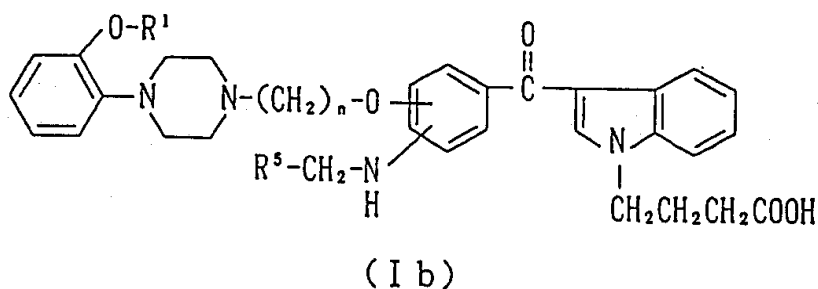
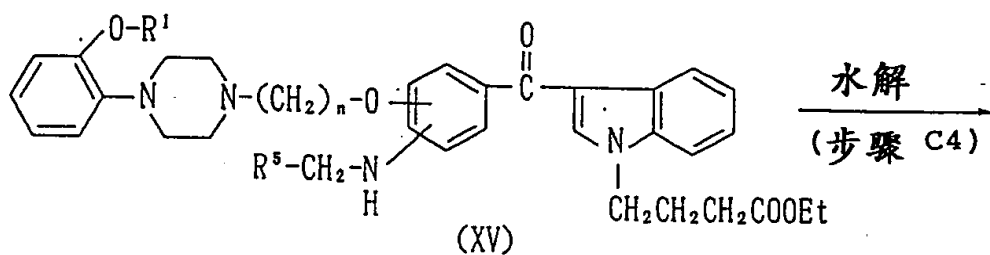
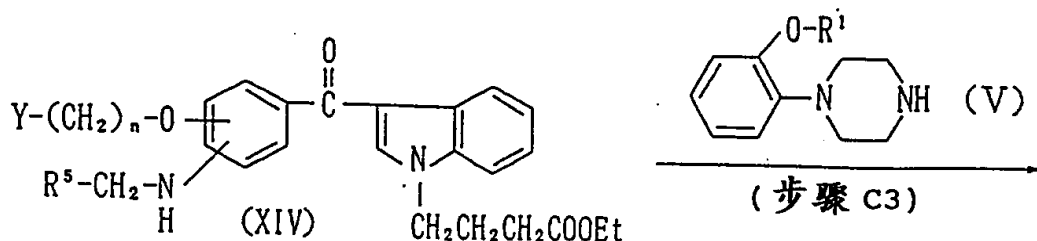
此外, 通过常规方法可以将本发明的化合物(I)转化为各种盐。

[方法 B]

作为其中 R^2 为氢原子的化合物(I), 本发明的化合物(Ia)可以通过下列步骤(步骤 B1-步骤 B2)、由方法 A 制得的化合物(VI)制备。



(其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 n 具有上述含义)。



(其中 R^5 代表可以带有取代基的苯基；和 R^1 、 X 、 Y 和 n 具有与上述相同的含义)。

步骤 C1

利用苯甲醛衍生物 (XII) 将咪唑化合物 (II) (公开在国际专利申请 WO 95/23143 中) 还原烷基化, 制成苄基苯基胺衍生物 (XIII)。该反应以类似于步骤 B1 的方式进行。

步骤 C2

使苄基苯基胺衍生物 (XIII) 与二卤化合物 (III) 反应, 由此得到卤代化合物 (XIV)。该反应是以类似于步骤 A1 的方式进行。

步骤 C3.

将卤代化合物 (XIV) 与苯基哌嗪衍生物 (V) 反应, 由此得到丁酸乙酯化合物 (XV)。该反应是以类似于步骤 A2 的方式进行。

步骤 C4

将丁酸乙酯化合物(XV)水解,由此得到化合物(Ib);即,其中 R^2 和 R^4 同时为氢原子且 R^3 为可带有取代基的苯基的本发明化合物(I)。该反应是以类似于步骤A4的方式进行。

此外,通过常规方式可将化合物(Ib)转化为任何种类的盐。

如下所述,所制得的本发明式(I)化合物具有优异的 α_1 肾上腺素能受体阻断作用和突出的睾酮 5α -还原酶抑制剂作用以及高度的安全性。所以,本发明化合物适合作为预防性或治疗性药物用于诸如前列腺肥大、前列腺肥大伴行性疾病(如排尿性疾病)、男性型脱发和痤疮(如痤疮、丘疹等)的疾病。

可以将本发明的化合物(I)与可药用载体和辅料一起配制成口服给药制剂。为了制备口服给药的药剂,将所述化合物与适当的添加剂混合,由此制成片剂、粉剂、颗粒剂或胶囊。添加剂的例子包括:赋形剂,如乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉和结晶纤维素;粘合剂,如纤维素衍生物、阿拉伯胶和明胶;崩解剂,如羧甲基纤维素钙;和润滑剂,如滑石和硬脂酸镁。采用包衣基质材料如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素或甲基丙烯酸酯共聚物可以将上述固体药物制成肠溶药剂。为了制备非肠道给药的药剂,将所述化合物与添加剂如水、乙醇、甘油和常规表面活性剂混合,由此制得注射剂;或与栓剂基质混合,由此得到栓剂。

剂量可取决于:年龄、体重和疾病症状;治疗效果;以及给药的方式和时间。一般情况下,所述化合物经口给药的剂量是1-2000mg/天,优选10-300mg/天,每天分1-3次给药。

实施例

下文本发明将通过下列实施例加以说明,这些实施例不对本发明构成限制。除非另外具体说明,实施例中的MS数据得自快原子轰击质谱(FABMS)。

实施例1(方法C)

4-{3-[4-(4-乙基苯基)甲基氨基-3-[3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基]吡啶-1-基}丁酸盐酸盐

步骤 1

将 4-[3-(4-氨基-3-羟基苯甲酰基)吡啶-1-基]丁酸乙酯 (5.0g) 悬浮在含有甲醇 (50ml) 和水 (5ml) 的混合溶剂中, 向该悬浮液中加入 4-乙基苯甲醛 (3.66g) 和氰基硼氢化钠 (1.80g)。在约 5 分钟内再向混合物中滴加乙酸 (2.5ml), 将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。向所得反应混合物中加入水 (50ml), 过滤收集沉淀出的结晶。所得结晶用乙醇重结晶, 得到 5.39g 4-[3-[4-(4-乙基苯基)甲基氨基-3-羟基苯甲酰基]吡啶-1-基]丁酸乙酯, 该化合物为黄色结晶。

熔点: 133-134℃ (分解)

MS (m/z) : 485 (MH⁺)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3400, 1709, 1601

NMR (CDCl₃) δ : 1.15~1.30 (m, 6H), 2.17 (quint, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.64 (q, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.90~5.30 (br, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.24~7.44 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.30 ~8.60 (m, 2H)

步骤 2

将 4-[3-[4-(4-乙基苯基)甲基氨基-3-羟基苯甲酰基]吡啶-1-基]丁酸乙酯 (39.3g) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (200ml) 中, 向该溶液内加入碳酸钾 (22.4g) 和氯溴丙烷 (24ml)。在室温下将该混合物搅拌 4 小时。将所得反应混合物倾入水中, 再加入乙酸乙酯提取。依次用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤所形成的有机层并干燥。减压下蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱层析 (正己烷: 乙酸乙酯=3:1) 纯化, 得到 44.8g 4-[3-[3-氯丙氧基-4-(4-乙基苯基)甲基氨基苯甲酰基]吡啶-1-基]丁酸乙酯, 该化合物为黄色油状物。

MS(m/z) : 562(MH⁺)

IR(CHCl₃)cm⁻¹ : 3450, 1730, 1595

NMR(CDCl₃) δ : 1.21(t, 3H), 1.25(t, 3H), 2.13~2.36(m, 6H),
2.66(q, 2H), 3.72(t, 2H), 4.10(q, 2H), 4.21~4.31(m, 4H), 4.43(d, 2H),
5.03(t, 1H), 6.59(d, 1H), 7.08~7.50(m, 9H), 7.60 (s, 1H), 8.31~8.37(m, 1H)

步骤 3

将 4-{3-[3-氯丙氧基-4-(4-乙基苯基)甲基氨基苯甲酰基]吡啶-1-基}丁酸乙酯(44.5g)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(230ml)中, 向该溶液内加入 1-(2-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐(36.2g)、碘化钾(52.5g)和三乙胺(46ml)。在 90℃下将所得混合物搅拌 1 小时。冷却该反应混合物并倾入乙酸乙酯(230ml)中, 加入 1N 盐酸(460ml)。过滤收集沉淀出的结晶, 用 90% 乙醇重结晶, 得到 42.6g 4-{3-[4-(4-乙基苯基)甲基氨基-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基]吡啶-1-基}丁酸乙酯盐酸盐, 该化合物为无色结晶。

熔点: 178-179℃

MS(m/z) : 717(MH⁺ -HCl)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3308, 1732, 1590

NMR(CDCl₃) δ : 1.15~1.30(m, 6H), 2.19(quint, 2H), 2.31(t, 2H),
2.45~2.70(m, 4H), 2.90~3.35(m, 4H), 3.40~3.70(m, 6H), 3.86(s, 3H),
4.08(q, 2H), 4.15~4.30(m, 4H), 4.47(brs, 2H), 5.67(brs, 1H), 6.55(d, 1H),
6.80~7.50(m, 13H), 7.61(s, 1H), 8.25~8.30(m, 1H), 12.77(brs, 1H)

步骤 4

将 4-{3-[4-(4-乙基苯基)甲基氨基-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基]吡啶-1-基}丁酸乙酯盐酸盐(40.8g)溶解在四氢呋喃(200ml)中, 向该溶液中加入甲醇(200ml)和氢氧化钾(11.3g)。将所得混合物回流 1.5 小时。冷却该反应混合物且在减压下

浓缩。加入水(1.2L)稀释残所得余物,将所得溶液倾入 1N 盐酸(400 ml)中,由此沉淀出结晶。过滤收集结晶。用水洗涤收集到的结晶,干燥并用 95% 乙醇重结晶,得到 33.8g 4-{3-[4-(4-乙基苯基)甲基氨基-3-[3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基]吡啶-1-基}丁酸盐盐酸盐,该化合物为浅黄色结晶。

熔点: 152-155°C。

MS(m/z) : 689(MH⁺-HCl)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3297, 1710, 1589

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.16(t, 3H), 2.03(quint, 2H), 2.18~2.42(m, 4H),

2.56(q, 2H), 2.90~3.70(m, 13H), 4.20~4.40(m, 4H), 4.47(d, 2H),

6.44~6.65(m, 2H), 6.85~7.08(m, 4H), 7.12~7.42(m, 8H), 7.60(d, 1H),

8.03(s, 1H), 8.18~8.26(m, 1H), 11.00~12.50(br, 2H)

实施例 2(方法 A)

4-{3-[4-二苯基甲氨基-3-[3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基]吡啶-1-基}丁酸盐盐酸盐

步骤 1

将 4-[3-(4-氨基-3-羟基苯甲酰基)吡啶-1-基]丁酸乙酯(30g)悬浮在丙酮(390ml)中,向该悬浮液内加入碳酸钾(23.8g)和氯溴丙烷(24ml)。在室温下将混合物搅拌 4 小时。冷却并过滤反应混合物。减压下浓缩滤液。所得残余物经硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化,得到 22.8g 4-{3-[4-氨基-3-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]吡啶-1-基}丁酸乙酯,该化合物为无色棱晶。

熔点: 93-95°C

MS(m/z) : 443(MH⁺)

IR(KBr)cm⁻¹ : 3450, 3322, 1725, 1624

NMR(CDCl₃) δ : 1.22(t, 3H), 2.15~2.40(m, 6H), 3.75(t, 2H),

4.10(q, 2H), 4.19(s, 2H), 4.20~4.30(m, 4H), 6.72(d, 1H), 7.25~7.48(m, 5H).

7.61(s, 1H), 8.30~8.39(m, 1H)

步骤 2

将 4-{3-[4-氨基-3-(3-氯丙氧基)苯甲酰基]咪唑-1-基}丁酸乙酯 (22.8g) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (115ml) 中, 向该溶液内加入 1-(2-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐 (12.9g)、碘化钾 (17.1g) 和碳酸钾 (17.8g)。在 90℃ 下将所得混合物搅拌 1 小时。冷却该反应混合物且用乙酸乙酯 (200ml) 稀释。依次用水和饱和盐水洗涤形成的有机层并干燥。减压下浓缩该溶液。向所得残余物中加入 4N 盐酸的二氧六环溶液 (28ml), 过滤收集沉淀出的结晶。将收集的结晶用乙醇重结晶, 得到 27.4g 4-{3-[4-氨基-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基]咪唑-1-基}丁酸乙酯盐酸盐, 该化合物为黄色晶体。

熔点: 130-135℃ (分解)

MS (m/z): 599(MH⁺-HCl)

IR (KBr) cm⁻¹: 3432, 1726, 1620

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.09(t, 3H), 1.99~2.15(m, 2H), 2.22~2.40(m, 4H), 3.06~3.34(m, 4H), 3.42~3.73(m, 6H), 3.81(s, 3H), 3.96(q, 2H), 4.20~4.44(m, 4H), 6.87~7.10(m, 4H), 7.22~7.39(m, 3H), 7.39~7.49(m, 2H), 7.65(d, 1H), 8.11(s, 1H), 8.26(d, 1H), 11.20(brs, 1H)

步骤 3

将 4-{3-[4-氨基-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基]咪唑-1-基}丁酸乙酯盐酸盐 (2.0g) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 向该溶液内加入二苯基甲基氯 (1.2ml) 和碳酸钾 (1.3g)。将混合物在 90℃ 下搅拌 5 小时。冷却该反应混合物, 用乙酸乙酯 (200ml) 稀释。依次用水和饱和盐水洗涤所得混合物, 干燥, 减压蒸馏。所得残余物经硅胶柱层析 (正己烷:乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到 1.13g 4-{3-

{4-二苯基甲基氨基-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸乙酯，该化合物为浅黄色的油状物。

MS (m/z) : 765 (MH⁺)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3400, 1730, 1595

NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (t, 3H), 1.97~2.33 (m, 6H), 2.50~2.67 (m, 6H),
3.00~3.12 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.17~4.27 (m, 4H), 5.27 (d, 1H),
5.61 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.83~7.03 (m, 4H), 7.24~7.42 (m, 14H), 7.46 (d, 1H),
7.56 (s, 1H), 8.31~8.38 (m, 1H)

步骤 4

重复实施例 1 步骤 4 的方法，但用 4-{3-{4-二苯基甲基氨基-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸乙酯盐酸盐代替 4-{3-{4-(4-乙基苯基)甲基氨基-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸乙酯盐酸盐，由此制得 4-{3-{4-二苯基甲基氨基-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

MS (m/z) : 737 (MH⁺-HCl)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3410, 1723, 1595

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95~2.09 (m, 2H), 2.18~2.31 (m, 4H),
2.90~3.70 (m, 11H), 3.80 (s, 3H), 4.20~4.34 (m, 4H), 5.67 (d, 1H), 5.85 (d, 1H),
6.59 (d, 1H), 6.89~7.06 (m, 4H), 7.19~7.52 (m, 14H), 7.61 (d, 1H), 8.02 (s, 1H),
8.21 (d, 1H), 10.00~11.00 (br, 1H)

实施例 3 (方法 B)

4-{3-{3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}-4-[4-三氟

甲基苯基)甲基氨基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐盐酸盐

步骤 1

将 4-{3-[4-氨基-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸乙酯盐酸盐 (2.0g) 悬浮在含有甲醇 (18ml) 和水 (2ml) 的混合溶剂中, 向该悬浮液中加入 4-三氟甲基苯甲醛 (1.64g) 和氨基硼氢化钠 (0.62g)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在反应混合物中加入水, 用氯仿提取该混合物。依次用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层, 干燥且在减压下蒸发。所得残余物经硅胶柱层析 (正己烷: 乙酸乙酯=1:5) 纯化, 在纯化的残余物内加入 1N 盐酸。用氯仿提取该混合物。用盐水洗涤氯仿层, 干燥并在减压下蒸发。在所得残余物中加入乙醇重结晶。由此得到 1.53g 4-{3-[3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}-4-[(4-三氟甲基苯基)甲基氨基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸乙酯盐酸盐, 该化合物为白色晶体。

熔点: 215-218℃ (分解)

MS (m/z) : 757(MH⁺-HCl)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3287, 1736, 1593

NMR (CDCl₃) δ : 1.18(t, 3H), 2.19(q, 2H), 2.30(t, 2H), 2.45~2.63(m, 2H), 3.00~3.22(m, 2H), 3.25~3.40(m, 2H), 3.45~3.57(m, 4H), 3.60~3.63(m, 2H), 3.86(s, 3H), 4.07(q, 2H), 4.15~4.30(m, 4H), 4.60(s, 2H), 6.35(brs, 1H), 6.38(d, 1H), 6.85~6.98(m, 3H), 7.00~7.12(m, 1H), 7.20~7.46(m, 5H), 7.47~7.65(m, 5H), 8.28~8.37(m, 1H), 12.57(brs, 1H)

步骤 2

重复实施例 1 步骤 4 的方法, 但用 4-{3-[3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}-4-[(4-三氟甲基苯基)甲基氨基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸乙酯盐酸盐代替 4-{3-[4-(4-乙基苯基)甲基氨基-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸乙酯盐酸盐, 由此得到 4-{3-[3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}

基}-4-[4-(三氟甲基苯基)甲基氨基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐
盐。

熔点: 145-148°C (分解)

MS (m/z) : 729(MH⁺-HCl)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3291, 1717, 1592

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95~2.10(m, 2H), 2.24(t, 2H), 2.35(brs, 2H),
3.03~3.72(m, 10H), 3.80(s, 3H), 4.18~4.27(m, 2H), 4.30(t, 2H),
4.62(brs, 2H), 6.44(d, 1H), 6.71(brs, 1H), 6.85~7.07(m, 4H),
7.18~7.40(m, 4H), 7.56~7.67(m, 3H), 7.72(d, 2H), 8.02(s, 1H), 8.21(d, 1H),
10.90(brs, 1H), 12.15(brs, 1H)

实施例 4-26

选择适当的起始反应物并按照实施例 1-3 所述的任一方法进行反
应, 可以得到实施例 4-26 的化合物。

实施例 4

4-{3-[4-(4-乙基苯基)甲基氨基-3-[3-[4-(2-甲氧基苯基)吡啶-
1-基]丙氧基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸。

熔点: 137-138°C。

MS (m/z) : 689(MH⁺)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3422, 1592

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16(t, 3H), 1.93~2.15(m, 4H), 2.17~2.27(m, 2H),
2.57(q, 2H), 2.60~3.20(m, 10H), 3.77(s, 3H), 4.17(t, 2H), 4.29(t, 2H),
4.43(d, 2H), 6.30(t, 1H), 6.49(d, 1H), 6.79~7.01(m, 4H), 7.10~7.40(m, 9H),
7.59(d, 1H), 7.99(s, 1H), 8.19(d, 1H)

实施例 5

4-{3-{3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}-4-苄基氨基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸钾。

MS (m/z) : 699(MH⁺)

I R (KBr)cm⁻¹ : 1593, 1571

NMR (CD₃OD) δ : 2.03~2.26(m, 6H), 2.51~2.72(m, 6H),
3.00~3.09(m, 4H), 3.84(s, 3H), 4.23(t, 2H), 4.29(t, 2H), 4.49(s, 2H),
6.64(d, 1H), 6.83~7.02(m, 4H), 7.17~7.46(m, 9H), 7.55(d, 1H),
7.86(s, 1H), 8.19(d, 1H)

实施例 6

4-{3-{3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}-4-二苄基氨基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸钾。

MS (m/z) : 789(MH⁺)

I R (KBr)cm⁻¹ : 1588, 1569

NMR (CD₃OD) δ : 1.98~2.23(m, 6H), 2.50~2.67(m, 6H), 3.01(brs, 4H),
3.84(s, 3H), 4.24(t, 2H), 4.29(t, 2H), 4.44(s, 4H), 6.83~7.03(m, 5H),
7.16~7.43(m, 14H), 7.47(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.92(s, 1H), 8.24(d, 1H)

实施例 7

4-{3-{3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}-4-(4-甲基苯基)甲基氨基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸钾。

MS (m/z) : 713(MH⁺)

I R (KBr)cm⁻¹ : 1593, 1571

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.84~2.08(m, 6H), 2.26(s, 3H), 2.45~2.64(m, 6H),
2.94(brs, 6H), 3.76(s, 3H), 4.15(t, 2H), 4.25(t, 2H), 4.41(d, 2H), 6.20(t, 1H),

6.48(d, 1H), 6.78~6.98(m, 4H), 7.08~7.38(m, 8H), 7.61(d, 1H), 7.95(s, 1H),
8.18(d, 1H)

实施例 8

4-{3-[4-[(4-甲基苯基)甲基氨基]-3-{3-[4-(2-乙氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸。

熔点: 128-130℃。

MS(m/z): 689(MH⁺)

IR(KBr)cm⁻¹: 3389, 1595

NMR(DMSO-d₆) δ: 1.33(t, 3H), 1.97~2.07(m, 6H), 2.25(s, 3H),
2.49~2.55(m, 6H), 2.96(brs, 4H), 3.79(q, 2H), 4.14~4.25(m, 4H), 4.40(s, 2H),
6.23(br, 1H), 6.48(d, 1H), 6.80~6.87(m, 4H), 7.10~7.36(m, 8H), 7.60(d, 1H),
7.96(s, 1H), 8.20(d, 1H)

实施例 9

4-{3-[4-[N-(4-甲基苯基)甲基-N-甲基氨基]-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸。

MS(m/z): 689(MH⁺)

IR(KBr)cm⁻¹: 1508, 1242

NMR(DMSO-d₆) δ: 1.89~2.00(m, 6H), 2.28(s, 3H), 2.39~2.41(m, 6H),
2.70(s, 3H), 2.89(br, 4H), 3.76(s, 3H), 4.11~4.30(m, 4H), 4.35(s, 2H),
6.80~6.95(m, 5H), 7.12~7.66(m, 9H), 8.04(s, 1H), 8.22~8.25(m, 1H)

实施例 10

4-{3-[3-{3-[4-(2-乙氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}-4-[(4-乙基苯基)甲基氨基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸。

熔点: 134-137℃。

MS (m/z) : 703(MH⁺)

I R (KBr)cm⁻¹ : 3368, 1595, 1572

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16(t, 3H), 1.35(t, 3H), 1.98~2.25(m, 6H),

2.57(q, 2H), 2.60~3.80(br, 10H), 4.02(q, 2H), 4.18(br, 2H), 4.29(br, 2H),

4.43(d, 2H), 6.35(br, 1H), 6.49(d, 1H), 6.82~6.96(m, 4H), 7.13 ~7.37(m, 8H),

7.59(d, 1H), 7.99(s, 1H), 8.19(d, 1H)

实施例 11

4-{3-{4-[(4-乙基苯基)甲基氨基]-3-[2-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]乙氧基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

MS (m/z) : 675(MH⁺-HCl)

I R (KBr)cm⁻¹ : 3430, 1720, 1593

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14(t, 3H), 2.02(quint, 2H), 2.24(t, 2H), 2.56(q, 2H),

3.00~3.90(m, 15H), 4.30(t, 2H), 4.38~4.50(m, 4H), 6.50(d, 1H),

6.87~7.05(m, 4H), 7.12~7.43(m, 8H), 7.60(d, 1H), 8.02(s, 1H), 8.21(dd, 1H),

10.80~12.00(br, 1H)

实施例 12

4-{3-{4-[(4-乙基苯基)甲基氨基]-3-[4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丁氧基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

MS (m/z) : 703(MH⁺-HCl)

I R (KBr)cm⁻¹ : 3410, 1720, 1593

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15(t, 3H), 1.81~2.08(m, 6H), 2.23(t, 2H),

2.56(q, 2H), 2.80~4.00(m, 14H), 4.10~4.19(m, 2H), 4.29(t, 2H), 4.44(d, 2H),

6.29(t, 1H), 6.50(d, 1H), 6.85~7.04(m, 4H), 7.13~7.39(m, 8H), 7.60(d, 1H),

7.99(s, 1H), 8.20(dd, 1H)

实施例 13

4-{3-{4-[(4-乙基苯基) 甲基氨基]-3-{3-[4-(2-丙氧基苯基) 哌嗪-1-基] 丙氧基} 苯甲酰基} 吡啶-1-基} 丁酸盐

熔点: 170-183℃ (分解)

MS (m/z) : 717(MH⁺-2HCl)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3306, 1707, 1592

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.02(t, 3H), 1.16(t, 3H), 1.77(sext, 2H),

2.01(quint, 2H), 2.17~2.30(m, 4H), 2.57(q, 2H), 2.80~3.80(m, 12H),

3.94(t, 2H), 4.21(t, 2H), 4.30(t, 2H), 4.45(d, 2H), 6.36(t, 1H),

6.50(d, 1H), 6.84~7.02(m, 4H), 7.12~7.40(m, 8H), 7.59(d, 1H), 7.99(s, 1H),

8.19(dd, 1H), 9.50~10.50(br, 1H)

实施例 14

4-{3-{4-[(4-乙基苯基) 甲基氨基]-3-{3-[4-(2-异丙氧基苯基) 哌嗪-1-基] 丙氧基} 苯甲酰基} 吡啶-1-基} 丁酸二盐酸盐。

熔点: 190-194℃ (分解)

MS (m/z) : 717(MH⁺-2HCl)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3308, 1707, 1590

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16(t, 3H), 1.28(s, 3H), 1.30(s, 3H), 2.01(quint, 2H),

2.18~2.35(m, 4H), 2.57(q, 2H), 2.90~3.80(m, 11H), 4.21(t, 2H), 4.30(t, 2H),

4.45(d, 2H), 4.63(t, 1H), 6.41(t, 1H), 6.49(d, 1H), 6.85~7.02(m, 4H),

7.13~7.40(m, 8H), 7.60(d, 1H), 8.00(s, 1H), 8.20(dd, 1H), 9.80~10.50(br, 1H),

11.50~12.60(br, 1H)

实施例 15

4-{3-{3-{3-[4-(2-甲氧基苯基) 哌嗪-1-基] 丙氧基}-4-[(1-苯基) 乙氨基] 苯甲酰基} 吡啶-1-基} 丁酸盐

MS (m/z) : 675(MH⁺-HCl)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3372, 1592

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.55(d, 3H), 1.94~2.26(m, 6H), 2.60~3.10(m, 11H),
3.77(s, 3H), 4.14~4.32(m, 5H), 4.60~4.75(m, 1H), 5.63(d, 1H),
6.43(d, 1H), 6.83~7.00(m, 4H), 7.18~7.47(m, 9H), 7.58(d, 1H), 7.97(s, 1H),
8.19(d, 1H)

实施例 16

4-{3-{3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}-4-[(2-甲基苯基)甲氨基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐盐酸盐。

熔点: 121-126℃ (分解)

MS (m/z) : 675(MH⁺-HCl)

I R (KBr)cm⁻¹ : 3325, 1701, 1588

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95~2.10(m, 2H), 2.24(t, 2H), 2.25~2.40(m, 2H),
2.37(s, 3H), 3.00~3.70(m, 10H), 3.79(s, 3H), 4.24(t, 2H), 4.31(t, 2H),
4.46(d, 2H), 6.35(t, 1H), 6.42(d, 1H), 6.85~7.40(m, 12H), 7.61(d, 1H),
8.02(s, 1H), 8.21(d, 1H), 10.85(brs, 1H), 12.15(brs, 1H)

实施例 17

4-{3-{3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}-4-[(3-甲基苯基)甲基氨基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐盐酸盐。

熔点: 172-173℃ (分解)

MS (m/z) : 675(MH⁺-HCl)

I R (KBr)cm⁻¹ : 3347, 1732, 1593

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95~2.10(m, 2H), 2.18~2.30(m, 7H),
3.00~3.70(m, 10H), 3.80(s, 3H), 4.22(t, 2H), 4.30(t, 2H), 4.46(d, 2H),
6.43~6.55(m, 2H), 6.80~7.10(m, 5H), 7.13~7.40(m, 7H), 7.60(d, 1H),
8.01(s, 1H), 8.20(d, 1H), 10.80(brs, 1H), 12.15(brs, 1H)

实施例 18

4-{3-[4-[(2,4-二甲基苯基)甲基氨基]-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

熔点: 128-130°C (分解)

MS (m/z) : 689(MH⁺-HCl)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3355, 1721, 1590

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95~2.10(m, 2H), 2.15~2.37(m, 10H),

3.00~3.65(m, 10H), 3.79(s, 3H), 4.17~4.27(m, 2H), 4.31(t, 2H), 4.41(d, 2H),

6.24(brs, 1H), 6.41(d, 1H), 6.87~7.14(m, 7H), 7.18~7.41(m, 4H), 7.61(d, 1H)

8.02(s, 1H), 8.21(d, 1H), 10.50~11.00(br, 1H), 11.70~12.20(br, 1H)

实施例 19

4-{3-[3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}-4-[(2,4,6-三甲基苯基)甲基氨基]苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

熔点: 120-127°C (分解)

MS (m/z) : 703(MH⁺-HCl)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3450, 1734, 1593, 1518

NMR (CDCl₃) δ : 2.15~2.50(m, 15H), 2.90~3.75(m, 10H), 3.86(s, 3H),

4.18(t, 2H), 4.25~4.35(m, 4H), 6.83~7.00(m, 6H), 7.01~7.12(m, 1H),

7.25~7.41(m, 4H), 7.69(dd, 1H), 7.73(s, 1H), 8.43~8.52(m, 1H)

实施例 20

4-{3-[4-(4-乙基苯基)甲基氨基]-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸钾。

MS (m/z) : 727(MH⁺)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3432, 1591

NMR (CD₃OD) δ : 1.21(t, 3H), 2.05~2.25(m, 6H), 2.61(q, 2H),

2.75~2.93(m, 6H), 3.00~3.20(m, 4H), 3.85(s, 3H), 4.19~4.38(m, 4H),
4.46(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.83~7.05(m, 4H), 7.12~7.33(m, 6H),
7.35~7.45(m, 2H), 7.55(d, 1H), 7.89(s, 1H), 8.13(d, 1H)

实施例 21

4-{3-{4-[(4-异丙基苯基)甲基氨基]-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

熔点: 133-140℃ (分解)

MS (m/z) : 703(MH⁺-HCl)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3301, 1734, 1592

NMR (CDCl₃) δ : 1.23(d, 6H), 2.13~2.34(m, 4H), 2.35 ~2.53(m, 2H),
2.89(sept, 1H), 3.00~3.70(m, 10H), 3.85(s, 3H), 4.17(t, 2H), 4.24(t, 2H),
4.40(s, 2H), 5.20~5.60(br, 1H), 6.65(d, 1H), 6.85~6.95(m, 3H),
7.00~7.11(m, 1H), 7.17~7.41(m, 8H), 7.54(dd, 1H), 7.66(s, 1H),
8.38~8.46(m, 1H)

实施例 22

4-{3-{4-[(4-异丁基苯基)甲基氨基]-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

熔点: 133-138℃ (分解)

MS (m/z) : 717(MH⁺-HCl)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3299, 1707, 1592

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.84(d, 6H), 1.70~1.90(m, 1H), 1.95~2.10(m, 2H),
2.16~2.45(m, 6H), 3.00~3.70(m, 10H), 3.80(s, 3H), 4.15~4.25(m, 2H),
4.30(t, 2H), 4.47(d, 2H), 6.45~6.54(m, 2H), 6.87~7.41(m, 12H),
7.60(d, 1H), 8.02(s, 1H), 8.20(d, 1H), 10.77(brs, 1H), 12.17(brs, 1H)

实施例 23

4-{3-[4-[(4-氯苯基)甲基氨基]-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

熔点: 140-148°C (分解)

MS (m/z): 695 (MH⁺-HCl)

IR (KBr) cm⁻¹: 3301, 1707, 1592

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.02 (quint, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.32 (brs, 2H),

3.00~3.70 (m, 10H), 3.80 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 4.31 (t, 2H), 4.50 (d, 2H),

6.45 (d, 1H), 6.61 (t, 1H), 6.88~7.10 (m, 4H), 7.18~7.48 (m, 8H), 7.60 (d, 1H),

8.01 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H)

实施例 24

4-{3-[4-[(4-溴苯基)甲基氨基]-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

熔点: 138-144°C (分解)

MS (m/z): 739 (MH⁺-HCl)

IR (KBr) cm⁻¹: 3293, 1707, 1592

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.94~2.10 (m, 2H), 2.16~2.38 (m, 4H),

2.90~3.75 (m, 10H), 3.80 (s, 3H), 4.15~4.25 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.47 (d, 2H),

6.44 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.87~7.08 (m, 4H), 7.18~7.41 (m, 6H),

7.50~7.65 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 10.60~11.00 (br, 1H),

11.90~12.30 (br, 1H)

实施例 25

4-{3-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-3-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

熔点: 123-130°C (分解)

MS (m/z): 691 (MH⁺-HCl)

IR (KBr) cm⁻¹: 3300, 1725, 1592

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.95~2.10 (m, 2H), 2.17~2.37 (m, 4H),

2.90~3.70(m, 10H), 3.72(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.14~4.25(m, 2H), 4.30(t, 2H),
 4.42(d, 2H), 6.40~6.54(m, 2H), 6.87~7.08(m, 6H), 7.17~7.40(m, 6H),
 7.60(d, 1H), 8.01(s, 1H), 8.20(d, 1H), 10.50~10.90(br, 1H),
 11.90~12.40(br, 1H)

实施例 26

4-{3-{3-[(4-乙基苯基)甲基氨基]-4-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]丙氧基}苯甲酰基}吡啶-1-基}丁酸盐酸盐。

熔点: 120-122℃

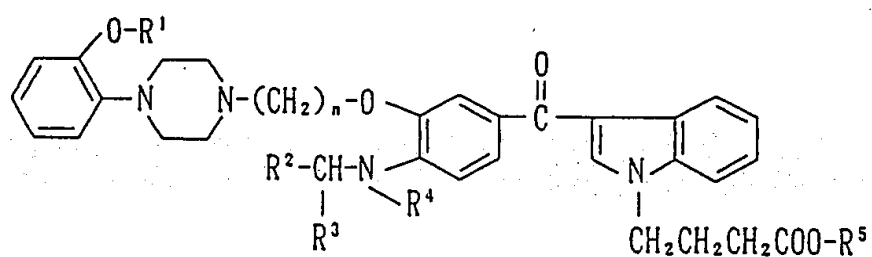
MS (m/z) : 689(MH⁺-HCl)

IR (KBr)cm⁻¹ : 3415, 1719, 1586

NMR (CDCl₃) δ: 1.19(t, 3H), 2.03~2.17(m, 2H), 2.19~2.30(m, 2H),
 2.30~2.44(m, 2H), 2.59(q, 2H), 3.00~3.50(m, 10H), 3.85(s, 3H),
 4.02~4.21(m, 4H), 4.38(s, 2H), 6.75(d, 1H), 6.83~6.95(m, 3H),
 7.00~7.19(m, 5H), 7.23~7.40(m, 5H), 7.46(s, 1H), 8.36~8.45(m, 1H)

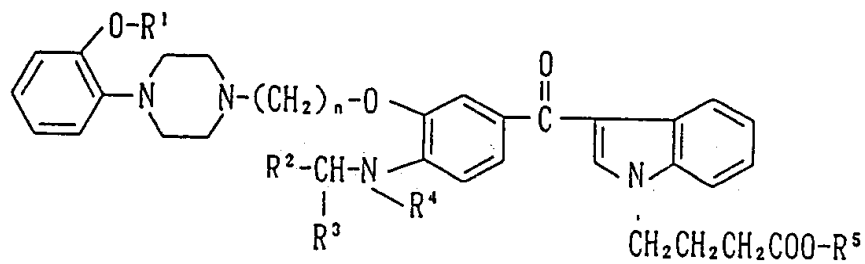
实施例 1-26 所得化合物的化学结构如表 1-4 所示。

表1



实施例	R ¹	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ 注释
1	Me	3	H	Et-	H	H ⁺ 盐酸盐
2	Me	3			H	H 盐酸盐
3	Me	3	H	CF ₃ -	H	H 盐酸盐
4	Me	3	H	Et-	H	H
5	Me	3	H		H	K
6	Me	3	H			K
7	Me	3	H	Me-	H	K
8	Et	3	H	Me-	H	H
9	Me	3	H	Me-	Me	H
10	Et	3	H	Et-	H	H

表 2



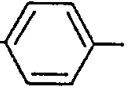
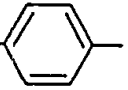
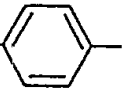
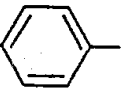
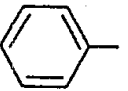
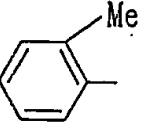
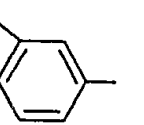
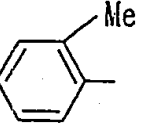
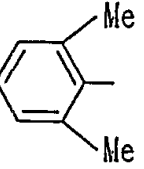
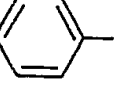
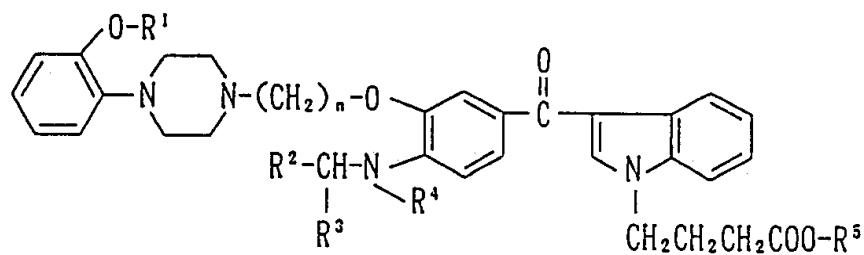
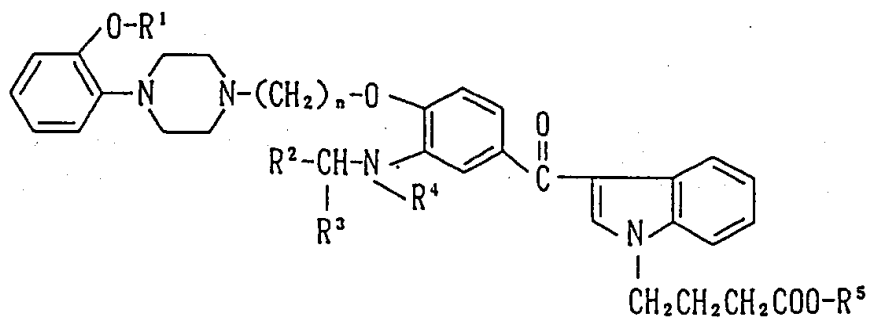
实施例	R^1	n	R^2	R^3	R^4	R^5	注释
11	Me	2	H	Et- 	H	H	盐酸盐
12	Me	4	H	Et- 	H	H	盐酸盐
13	Pr	3	H	Et- 	H	H	二盐酸盐
14	i-Pr	3	H	Et- 	H	H	二盐酸盐
15	Me	3	Me		H	H	盐酸盐
16	Me	3	H		H	H	盐酸盐
17	Me	3	H		H	H	盐酸盐
18	Me	3	H		H	H	盐酸盐
19	Me	3	H		H	H	盐酸盐
20	Me	3	H	Et- 	H	K	

表 3



实施例	R ¹	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	注释
21	Me	3	H		H	H	盐酸盐
22	Me	3	H		H	H	盐酸盐
23	Me	3	H		H	H	盐酸盐
24	Me	3	H		H	H	盐酸盐
25	Me	3	H		H	H	盐酸盐

表 4



实施例	R ¹	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	注释
26	Me	3	H		H	H	盐酸盐

作用试验

< α_1 -肾上腺素能受体阻断作用

将兔子放血处死，从每只兔子的下泌尿道系统分离出尿道和前列腺。制备其横平滑肌条。将肌肉条悬浮在 37℃ 的 Krebs 溶液中，该溶液内含有已通入 95% O₂ 和 5% CO₂ 气体的器官浸渍液。在 1g 静息张力的作用下，用带有笔式热敏记录仪 (RECTI HORIZ 8K, Nihon Denki San'ei) 的等长传感器 (TB-651T, NiHon Koden) 记录肌肉的等长收缩。

将平滑肌条放置 60 分钟以达到平衡，以一定浓度的苯福林 (10⁻⁵M) 引起收缩。用营养液洗涤器官浸渍液。此后，以 60 分钟的时间间隔重复上述过程，直至收缩反应达到稳定。随后，将苯福林以累加方式 (10⁻⁷-3 × 10⁻⁴ M) 给药，从而得出剂量 - (收缩) 反应的曲线。将平滑肌条洗涤且静置 60 分钟后，将该肌条用试验药物的溶液 (即，含有试验药物的 DMSO 溶液; 10⁻⁷-10⁻⁵M) 处理 30 分钟，由此得到对苯福林的剂量 - 反应曲线。

营养溶液组成如下:

NaCl 118.4mM, KCl 4.7mM, MgCl₂ 1.2mM, CaCl₂ 2.5mM, NaHCO₃ 25.0mM, 葡萄糖 1.1mM, KH₂PO₄ 1.2mM.

在所有情况中，在给药前 10 分钟给予 10⁻⁵M 普萘洛尔 (β -肾上腺素拮抗剂)。

由 pA₂ 的计算值评定出各个试验药物的效力，也就是 α_1 -肾上腺素能受体阻断作用 (拮抗剂摩尔浓度的对数倒数; 当该浓度的拮抗剂存在时，需要两倍于激动剂浓度才能够产生等效于无拮抗剂存在时的作用)。所得结果如表 5 所示。

表 5 α_1 -肾上腺素能受体阻断作用

实施例 1	尿道 (pA ₂)	前列腺 (pA ₂)
1	6.52	6.65
5	6.76	7.27
7	6.50	7.02

试验实施例 2

<睾酮 5 α -还原酶抑制作用>

用乙醚麻醉雄性 Wistar 大鼠(9-10 周龄)。沿各大鼠腹部正中切开,取出前列腺。将分离出的前列腺称重,在 3 个组织体积的且含有 0.25M 蔗糖的 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH 7.2)中均化。用纱布过滤所得匀浆且在 3,000rpm 下离心 10 分钟。再将颗粒状物悬浮在上述缓冲液中,用所得悬浮液作为核心部分。将前列腺的核心部分(0.1ml)、5mM NADPH(0.1ml)和试验药物的溶液(含有试验药物的 DMSO 溶液; 0.01ml)加入到 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH 7.0; 0.78ml)中。在上述溶液内加入 150 μ M[4-¹⁴C]-睾酮(0.01ml)以引发反应;使反应混合物在 37 $^{\circ}$ C 下保温 60 分钟。保温后,加入乙酸乙酯(4ml)中止反应,同时提取该反应混合物。用氮将提取液(3ml)蒸发至干。向其中加入乙酸乙酯(40 μ l),取 10 μ l 上样到硅胶薄层板上,用乙酸乙酯和环己烷(1:1)的混合溶剂展开。展开后,令平板放射自显影,并且将与睾酮、二氢睾酮以及其他代谢物相对应的(显影)斑点刮下。在液体闪烁计数器中对斑点的放射性计数。可以从总的放射性和 5 α -代谢物的放射性得到反应比例。由对照溶剂的反应比例和加入化合物后所得的反应比例计算出代表试验化合物抑制作用的 IC₅₀。其结果如表 6 所示。

表 6

睾酮 5 α -还原酶抑制作用

实施例	IC ₅₀ (nM)
1	0.70
7	0.86
8	1.0
10	0.47

<毒性试验>

本试验采用多组 ICR 小鼠(Charles Ricer, 4-5 周龄),各组由 10 只小鼠组成。将各实施例的化合物悬浮在 10% 阿拉伯胶中。悬浮液以

100mg/kg 的剂量通过腹膜内的方式对小鼠给药。在 7 天内观察小鼠。在此剂量下没有出现伤亡。

制剂实施例 1

将实施例 1 的化合物(20g)、乳糖(315g)、玉米淀粉(125g)和结晶纤维素(25g)混合均匀。向其中加入 7.5% 羟丙基纤维素水溶液(200ml)。用装备有直径为 0.5 目筛的挤出机将所得混合物制粒。迅速将由此制得的颗粒用球形造粒机制成圆形并且干燥, 得到颗粒剂。

制剂实施例 2

采用流化床制粒机将制剂实施例 1 中的颗粒用组成如下的薄膜包衣液(1.9kg)包覆, 得到肠溶颗粒剂。

包衣液的组成: 邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(5.0%)、硬脂酸(0.25%)、二氯甲烷(50.0%)和乙醇(44.75%)。

制剂实施例 3

将实施例 17 的化合物(20g)、乳糖(100g)、玉米淀粉(36g)、结晶纤维素(30g)、羧甲基纤维素钙(10g)和硬脂酸镁(4g)混合均匀。利用杆径为 7.5mm 的单冲杆压片机使所得混合物成形为片剂, 每片 200mg。

制剂实施例 4

将实施例 3 制得的片剂用具有以下组成的包衣液喷雾涂层, 得到肠溶膜包衣片剂, 每片覆盖有 10mg 包衣。

包衣液的组成: 邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(8.0%)、maibaset(0.4%)、二氯甲烷(50.0%)、白蜂蜡(0.1%)和异丙醇(41.5%)。

实施例 5

将实施例 17 的化合物(20g)、聚山梨酯 80(20g)和中链脂肪酸甘

油三酯(1780g)混合且完全溶解。随后,通过旋转法、用软胶囊的包衣液将所得溶液制成软胶囊剂(每片胶囊含有 200mg 所述溶液),所述包衣液是由明胶(100 份)、稠甘油(30 份)、对羟基苯甲酸乙酯(0.4 份)和对羟基苯甲酸丙酯(0.2 份)组成。

制剂实施例 6

实施例 22 的化合物	100mg
乙酸钠	2mg
乙酸(调至 pH 5.8)	适量
蒸馏水	余量
总量	10mg/瓶

通过常规方法加工上述组分,得到注射剂。

工业实用性

本发明的化合物(I)兼具有强的 α_1 -肾上腺素能受体阻断作用和强的睾酮 5 α -还原酶抑制作用,由此适合用作疾病的治疗剂和/或预防剂;所述疾病例如可以是前列腺肥大或伴行性排尿疾病,男性型脱发和痤疮(痤疮,丘疹等)。