

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580012163.0

[51] Int. Cl.

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010 年 2 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 100591682C

[22] 申请日 2005.4.4

[21] 申请号 200580012163.0

[30] 优先权

[32] 2004.4.6 [33] EP [31] PCT/EP2004/050458

[86] 国际申请 PCT/EP2005/051506 2005.4.4

[87] 国际公布 WO2005/097794 英 2005.10.20

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.8

[73] 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 F·E·詹森斯 B·肖恩特杰斯

S·考帕 A·P·庞策勒特

Y·R·F·斯蒙纳特

[56] 参考文献

US6169097B 2001.1.2

US2002/006932A 2002.1.17

US6197772B 2001.3.6

审查员 于海江

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘健 李连涛

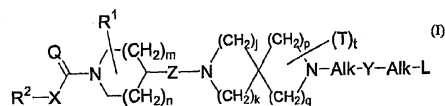
权利要求书 7 页 说明书 57 页

[54] 发明名称

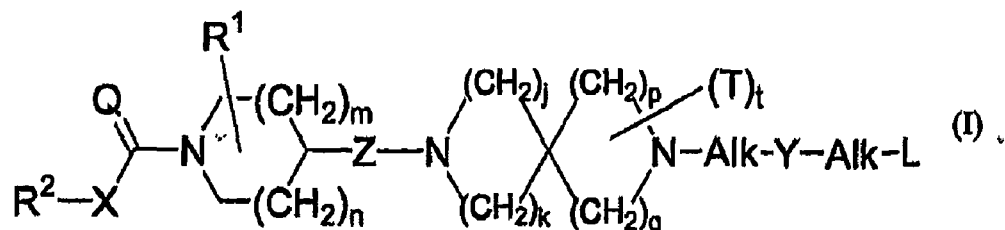
取代的二氮杂-螺-[4.5]-癸烷衍生物及其作为神经激肽拮抗剂的应用

[57] 摘要

本发明涉及具有神经激肽拮抗剂活性，特别是具有 NK₁ 拮抗活性，联合的 NK₁/NK₂ 拮抗活性，联合的 NK₁/NK₃ 拮抗活性和联合的 NK₁/NK₂/NK₃ 拮抗活性的取代的二氮杂-螺-[4.5]-癸烷化合物，其制备，包含它们的组合物，及其作为药物，特别是用于治疗/或预防下列病症的药物的应用：精神分裂症、呕吐、焦虑症和抑郁症、肠易激综合征 (IBS)、昼夜节律紊乱、先兆子痫、伤害感受、疼痛，特别是内脏和神经病性疼痛、胰腺炎、神经源性炎症、哮喘、COPD 和排尿障碍例如尿失禁。本发明化合物可由通式 (I) 代表，并且还包括其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中所有取代基如权利要求 1 中所定义。



1. 通式(I)化合物



其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中：

R^2 是 Ar^2 、 Ar^2 -烷基、二(Ar^2)烷基、 Het^1 或 Het^1 -烷基；

X 是共价键或式-O-、-S-或-NR³-的二价基团；

Q 是 O 或 NR³；

每个 R³ 彼此独立地为氢或烷基；

R^1 选自 Ar^1 、 Ar^1 -烷基和二(Ar^1)-烷基；

n 是等于 0、1 或 2 的整数；

m 是等于 1 或 2 的整数，条件是如果 m 是 2，则 n 是 1；

Z 是共价键或式-CH₂-或>C(=O)的二价基团；

j、k、p、q 是彼此独立地等于 0、1、2、3 或 4 的整数；条件是 j+k 和 p+q 分别等于 3 或 4，并且条件是，当 j+k 等于 3 时，则 p+q 等于 4；或者当 j+k 等于 4 时，则 p+q 等于 3；

T 是在相对于 N-原子的 α-位的=O；或者两个相邻的基团 T 可一起形成式=CH-CH=CH-CH=的基团；并且 t 是等于 0、1 或 2 的整数；

每个 Alk 彼此独立地代表共价键；具有 1-6 个碳原子的二价直链或支链饱和或不饱和烃基；或具有 3-6 个碳原子的环状饱和或不饱和烃基；每一所述基团任选在一个或多个碳原子上被一个或多个苯基、卤素、氰基、羟基、甲酰基和氨基取代；

Y 是共价键或式-C(=O)-、-SO₂-、>C=CH-R 或 >C=N-R 的二价基团，其中 R 是 H、CN 或硝基；

L 选自氢、烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基、一和二(烷基)氨基、一和二(烷氧基羰基)氨基、一和二(烷

基羰基)氨基、一-和二(Ar^3)氨基、一-和二(Ar^3 烷基)氨基、一-和二(Het^2)氨基、一-和二(Het^2 烷基)氨基、烷基硫基、降冰片烷基、金刚烷基、三环十一烷基、 Ar^3 、 Ar^3 -氧基、 Ar^3 羰基、 Het^2 、 Het -氧基、 Het^2 羰基和一-和二(Het^2 羰基)氨基;

Ar^1 是苯基,所述苯基任选被1、2或3个分别彼此独立地选自下列的取代基取代:卤素、烷基、氰基、氨基羰基和烷氧基;

Ar^2 是萘基或苯基,每一所述基团分别任选被1、2或3个分别彼此独立地选自下列的取代基取代:卤素、硝基、氨基、一-和二(烷基)氨基、氰基、烷基、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基和一-和二(烷基)氨基羰基;

Ar^3 是萘基或苯基,每一所述基团分别任选被1、2或3个分别彼此独立地选自下列的取代基取代:烷氧基、烷基羰基氨基、甲磺酰基、 Ar^1 羰基氧基烷基、 Ar^1 烷氧基羰基、 Ar^1 烷氧基烷基、烷基、卤素、羟基、吡啶基、吗啉基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吗啉基羰基、吡咯烷基羰基、氨基和氰基;

Het^1 是选自下列的单环杂环基:吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基;或选自下列的二环杂环基:喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、茚满基和色烯基;其中每一单环和二环杂环基可任选在任何原子上被一个或多个分别彼此独立地选自卤素、氧代基和烷基的基团取代;

Het^2 是选自下列的单环杂环基:吡咯烷基、二氢-2H-吡喃基、吡喃基、二氧杂环戊烯基、咪唑烷基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、咪唑烷基、四氢呋喃基、2H-吡咯基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、二噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、1H-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基和四唑基;或选自下列的二环杂环基:2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯、八氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯、八二环庚基、苯并哌啶基、喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、异吲哚基、色满基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑基、苯并二氧杂

环戊烯基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、二氢异苯并呋喃基或苯并噻吩基；其中每一单环和二环杂环基可任选在任何原子上被一个或多个选自下列的基团取代： Ar^1 、 Ar^1 烷基、 Ar^1 烷氧基烷基、卤素、羟基、烷基、哌啶基、吡咯基、噻吩基、氧代基、烷氧基、烷基羰基、 Ar^1 羰基、一-和二(烷基)氨基烷基、烷氧基烷基和烷氧基羰基；

烷基是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；每一烃基任选在一个或多个碳原子上被一个或多个选自下列的基团取代：苯基、卤素、三卤代甲基、氨基羰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、氰基、氧代基、羟基、甲酰基和氨基；
且

烯基是具有 1-6 个碳原子并且具有一个或多个不饱和键的直链或支链不饱和烃基；或具有 3-6 个碳原子并且具有一个或多个不饱和键的环状不饱和烃基；每一烃基任选在一个或多个碳原子上被一个或多个选自下列的基团取代：苯基、卤素、氰基、氧代基、羟基、甲酰基和氨基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中：

R^2 是 Ar^2 ；

X 是共价键；

Q 是 O；

R^1 是 Ar^1 -烷基；

n 是等于 1 的整数；

m 是等于 1 的整数；

Z 是共价键；

j、k、p、q 是彼此独立地等于 1 和 2 的整数；条件是 j+k 和 p+q 分别等于 3 或 4，并且条件是，当 j+k 等于 3 时，则 p+q 等于 4；或者当 j+k 等于 4 时，则 p+q 等于 3；

T 是在相对于 N-原子的 α -位的=O；或者两个相邻的基团 T 可一起形成式=CH-CH=CH-CH=的基团；并且 t 是等于 0、1 或 2 的整数；

每个 Alk 彼此独立地代表共价键；具有 1-6 个碳原子的二价直链饱和烃基；

Y 是共价键或式-C(=O)-或-SO₂-的二价基团；

L 选自氢、烷基、烷氧基、 Ar^3 和 Het^2 ;

Ar^1 是苯基;

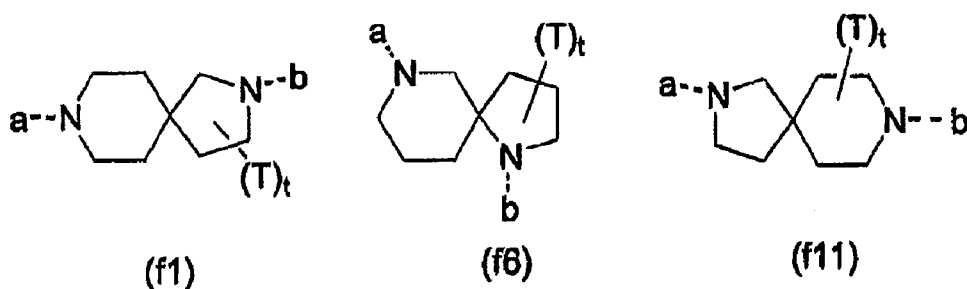
Ar^2 是被 2 个烷基取代的苯基;

Ar^3 是苯基, 所述苯基任选被一个选自烷基和卤素的取代基取代;

Het^2 是选自下列的单环杂环基: 四氢呋喃基、呋喃基和噻吩基;

烷基是具有 1-6 个碳原子的直链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 每一烃基任选在一个或多个碳原子上被一个或多个选自卤素的基团取代。

3. 权利要求 1-2 任一项的化合物, 其特征在于, 螺部分具有式 (f1)、(f6) 或 (f11), 其中所有变量如式 (I) 中所定义, 并且 “a” 是指式 (I) 的哌啶基部分, 并且 “b” 是指式 (I) 的 Alk-Y-Alk-L -部分



4. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其特征在于, R^1 是 Ar^1 甲基, 并且连接在 2-位上, 或者 R^1 是 Ar^1 , 并且连接在 3-位上。

5. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其特征在于, $\text{R}^2\text{-X-C(=Q)-}$ 部分是 3,5-二-(三氟甲基)苯基羰基。

6. 权利要求 1-5 任一项的化合物, 其特征在于, m 和 n 都等于 1。

7. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其特征在于, Y 是 $-\text{C(=O)}-$ 。

8. 权利要求 1-7 任一项的化合物, 其特征在于, Alk 是共价键或 $-\text{CH}_2-$ 。

9. 权利要求 1-8 任一项的化合物, 其特征在于, L 选自环丙基、苯基、四氢呋喃基、呋喃基和噻吩基。

10. 化合物, 所述化合物选自如下化合物:

(2R,4R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[2-(3-呋喃基甲基)-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]-2-(苯基甲基)-哌啶.草酸盐;

(2R,4R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[3-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]-2-(苯基甲基)-哌啶,草酸盐;
8-[(2R,4S)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(苯基甲基)-4-哌啶基]-2-(3-呋喃基羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷;
(2R,4R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[2-(环丙基甲基)-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]-2-(苯基甲基)-哌啶;
2-[(2R,4S)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(苯基甲基)-4-哌啶基]-8-(3-呋喃基羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷;
2-[(2R,4R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(苯基甲基)-4-哌啶基]-8-(环丙基羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷;
(2R,4R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[3-氧代-2-(苯基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]-2-(苯基甲基)-哌啶,草酸盐。

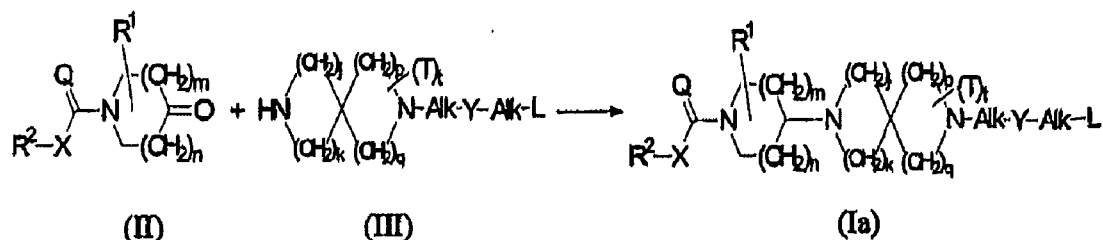
11. 权利要求 1 - 10 任一项的化合物在制备用于治疗速激肽介导的病症的药物中的应用。

12. 权利要求 1 - 10 任一项的化合物在制备用于治疗和/或预防下列病症的药物中的应用: 精神分裂症、呕吐、焦虑症和抑郁症、肠易激综合征、昼夜节律紊乱、先兆子痫、伤害感受、疼痛,特别是内脏和神经病性疼痛、胰腺炎、神经源性炎症、哮喘、慢性阻塞性肺疾病和排尿障碍例如尿失禁。

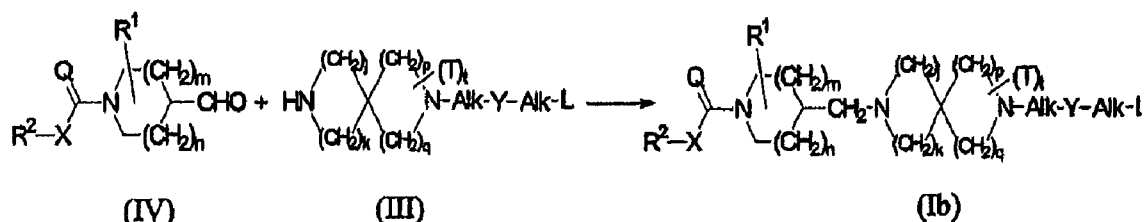
13. 包含可药用载体与作为活性组分的治疗有效量的权利要求 1 - 10 任一项的化合物的药物组合物。

14. 制备权利要求 13 的药物组合物的方法,其特征在于,将可药用载体与治疗有效量的权利要求 1 - 10 任一项的化合物充分混合。

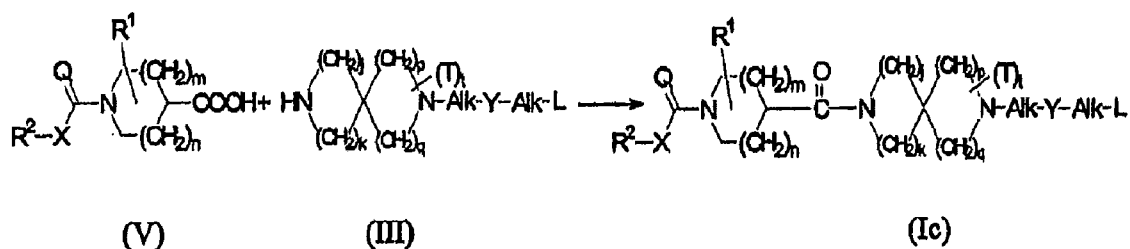
15. 制备式(I)化合物的方法,其特征在于,
a) 在反应惰性溶剂中,并且任选在合适的还原剂存在下,用式(III)的中间体化合物将式(II)的中间体化合物还原 N-烷基化,获得式(Ia)的最终化合物,其中所有变量如权利要求 1 中所定义;或者



b) 在反应惰性溶剂中, 并且任选在合适的还原剂存在下, 用式(III)的中间体化合物将式(IV)的中间体化合物还原 N-烷基化, 获得式(Ib)的最终化合物, 其中所有变量如权利要求 1 中所定义; 或者



c) 在反应惰性溶剂中, 并且任选在合适的碱存在下, 将式(III)的中间体化合物与式(V)的羧酸化合物反应, 获得式(Ic)的最终化合物, 其中所有变量如权利要求 1 中所定义; 和



(d) 如果需要的话, 按照本领域已知的转化, 将式(I)化合物, 特别是式(Ia)、(Ib)和(Ic)彼此转化, 以及如果需要的话, 通过用酸处理将式(I)化合物转化成治疗活性无毒的酸加成盐, 或者通过用碱处理, 将式(I)化合物转化成治疗活性无毒的碱加成盐, 或者, 通过用碱处理将酸加成盐形式转化成游离碱形式, 或者通过用酸处理将碱加成盐转化成游离酸形式; 并且如果需要的话, 制备其立体化学异构形式、其 N-氧化物及其季铵盐。

16. 权利要求 15 的方法, 其特征在于, 式(III)、(Ia)、(Ib)和(Ic)

化合物中的 Alk-Y-Alk-L-部分是苄基。

取代的二氮杂-螺-[4.5]-癸烷衍生物 及其作为神经激肽拮抗剂的应用

发明领域

本发明涉及具有神经激肽拮抗剂活性，特别是具有 NK_1 拮抗活性，联合的 NK_1/NK_2 拮抗活性，联合的 NK_1/NK_3 拮抗活性和联合的 $NK_1/NK_2/NK_3$ 拮抗活性的取代的二氮杂-螺-[4.5]-癸烷化合物，其制备，包含它们的组合物，及其作为药物，特别是用于治疗和/或预防下列病症的药物的应用：精神分裂症、呕吐、焦虑症和抑郁症、肠易激综合征(IBS)、昼夜节律紊乱、先兆子痫、伤害感受、疼痛，特别是内脏和神经病性疼痛、胰腺炎、神经源性炎症、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和排尿障碍例如尿失禁。

发明背景

速激肽属于广泛分布于哺乳动物中枢和外周神经系统的短肽家族(Bertrand 和 Geppetti, Trends Pharmacol. Sci. 17: 255-259 (1996); Lundberg, Can. J. Physiol. Pharmacol. 73: 908-914 (1995); Maggi, Gen. Pharmacol. 26: 911-944 (1995); Regoli 等人, Pharmacol. Rev. 46 (1994))。它们含有共同的 C-末端序列 Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂。从外周神经末梢释放的速激肽被认为与神经源性炎症相关，在脊髓/中枢神经系统内，速激肽在疼痛传递/感觉和一些自主反射和行为中起作用。三种重要的速激肽是 P 物质(SP)、神经激肽 A(NKA)和神经激肽 B (NKB)，它们对三种直接神经激肽受体亚型有优先亲和力，分别称为 NK_1 、 NK_2 和 NK_3 。然而，在克隆受体上的功能性研究表明在 3 种速激肽和它们相对应的神经激肽受体之间有强烈的功能交叉相互作用(Maggi 和 Schwartz, Trends Pharmacol. Sci. 18: 351-355 (1997))。

在 NK_1 受体结构中的种属差异与种属相关的 NK_1 拮抗剂的效应差异有关(Maggi, Gen. Pharmacol. 26: 911-944 (1995); Regoli 等人, Pharmacol. Rev. 46(4): 551-599 (1994))。人类 NK_1 受体与豚鼠和沙鼠的 NK_1 受体极相似，而与啮齿类的 NK_1 受体明显不同。神经激肽拮抗剂的发展迄今有一系列的肽化合物，可以预期它们的代谢太不稳定以至于不能作为药理学活性物质使用(Longmore J.等人, DN&P 8(1): 5-23

(1995))。

速激肽与精神分裂症、抑郁症、(压力相关的)焦虑病症、呕吐、炎症反应、平滑肌收缩和痛觉有关。神经激肽拮抗剂发展的适应症如呕吐、焦虑症和抑郁症、肠易激综合征(IBS)、昼夜节律紊乱、内脏痛、神经源性炎症、哮喘、排尿障碍和伤害感受。尤其是, NK_1 拮抗剂对于呕吐和抑郁症有高的治疗潜能, 并且 NK_2 拮抗剂在哮喘的治疗中有高的治疗潜能。 NK_3 拮抗剂似乎在治疗疼痛/炎症(Giardina, G.等人 Exp. Opin. Ther. Patents, 10(6): 939-960 (2000))和精神分裂症中发挥作用。

精神分裂症

NK_3 拮抗剂 SR142801 (Sanofi)最近表明在精神分裂症患者中有抗精神病的活性而不影响负性症状(Arvantis, L. ACNP Meeting, December 2001)。 NK_1 受体的激活造成焦虑、压力事件引起P物质(SP)血浆水平增加, 且有报道 NK_1 拮抗剂在几个动物模型中有抗焦虑作用。来自 Merck 的 NK_1 拮抗剂, MK-869 显示在严重抑郁症有抗抑郁作用, 但是由于较高的安慰剂反应率数据没有得出结论。而且, 来自 Glaxo-Wellcome 的 NK_1 拮抗剂(S)-GR205,171 显示增加额皮质内而不是在纹状体内的多巴胺的释放(Lejeune等人 Soc. Neurosci., November 2001)。因此, 假设 NK_3 拮抗剂和 NK_1 拮抗剂联用将有利于对抗精神分裂症的正性和负性症状。

焦虑症和抑郁症

抑郁症是现代社会最常见的情感障碍之一, 具有较高的和仍在增加的患病率, 特别是在青年人群中。目前, 估计严重抑郁症(MDD, DSM-IV)的患病率女性为 10 - 25%, 男性为 5 - 12%, 而在约 25% 患者中会复发寿命 MDD, 没有完全内部发作的恢复和重叠的情绪恶劣性障碍。抑郁症与其它精神疾病有较高的共同发病率, 且尤其是在与药物及酒精滥用相关的青年人群中。鉴于抑郁症主要影响年龄在 18 - 44 岁之间的人口, 也就是最有生产力的人口, 很明显, 这对于个人、家庭和整个社会构成高度的负担。

在所有治疗的可能性中, 无讨论余地地, 使用抗抑郁药治疗是最有效的。在最近的 40 年内有大量的抗抑郁药被开发并投放市场。然而, 现有的抗抑郁药中没有一种符合理想药物的所有标准(高治疗和预

防效能、快速起作用、完全满足短期和长期安全性、简单且良好的药物动力学)或没有副作用,这在一种或其它程度上限制其在所有抑郁患者群或亚群中的使用。

既然目前或最近不存在抑郁症病因的治疗,且在超过 60-70%的患者中没有抗抑郁药是有效的;那么开发可以防止可用药物缺点的新抗抑郁药是合乎道理的。

一些研究表明 SP 与压力相关的焦虑病症有关。中枢注射 SP 引起类似经典的“战斗或飞行”反应的心血管反应,此反应的生理学特征为骨骼肌的血管扩张、肠系膜和肾血流降低。在伤害性刺激或压力后在啮齿类动物中可见该心血管反应伴发行为反应(Culman 和 Unger, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 73: 885-891 (1995))。在小鼠中,中枢关于 NK_1 激动剂和拮抗剂分别增加焦虑及减去焦虑(Teixeira 等人, *Eur. J. Pharmacol.* 311: 7-14 (1996))。 NK_1 拮抗剂抑制 SP (或电击; Ballard 等人, *Trends Pharmacol. Sci.* 17: 255-259(2001))诱发的撞打的能力可对应于此抗抑郁/抗焦虑活性,因为在沙鼠中,撞打对于同种性起着改变或警告信号的作用。

NK_1 受体广泛分布于大脑边缘系统和大脑的恐惧处理路径中,包括扁桃体、海马、隔膜、下丘脑和中脑导水管周围灰质。另外,回应创伤性或伤害性刺激, P 物质在中枢释放,并且 P 物质相关的神经传递可以导致或参与焦虑、恐惧和伴发情感障碍例如抑郁和焦虑的情感紊乱。为支持本观点,在个别脑区域 P 物质含量的改变可能在回应压力刺激时观察到(Brodin 等人, *Neuropeptides* 26: 253-260 (1994))。

中枢注射拟 P 物质(激动剂)诱发防御性行为和心血管改变,包括条件性空间移位(Elliott, *Exp. Brain. Res.* 73: 354-356 (1988))、听觉的惊恐反应(Krase 等人, *Behav. Brain. Res.* 63: 81-88 (1994))、压力发声、逃跑行为(Kramer 等人, *Science* 281: 1640-1645 (1998))和提升的正迷宫的焦虑(Aguiar 和 Brandao, *Physiol. Behav.* 60: 1183-1186 (1996))。这些化合物不会改变旋转装置的马达性能或协调或在活动笼内的移动。回应给予已知的抗焦虑药和抗抑郁药, P 物质的生物合成发生了向下的调节(Brodin 等人, *Neuropeptides* 26: 253-260 (1994); Shirayama 等人, *Brain. Res.* 739: 70-78 (1996))。类似地,在豚鼠中枢给予 NK_1 激动剂诱发的发声反应可能被抗抑郁药如丙咪嗪和氟西汀

以及 L-733,060, 一种 NK_1 拮抗剂所拮抗。这些研究提供的证据表明阻断中枢 NK_1 受体可以通过类似的抗抑郁药和抗焦虑药抑制心理应激(Rupniak 和 Kramer, Trends Pharmacol. Sci. 20: 1-12 (1999)), 但没有现有药物治疗的副反应。

呕吐

恶心和呕吐是癌症化学治疗最令人痛苦的副作用之一。这降低了生活质量, 并引起患者延缓或拒绝潜在的治疗药物(Kris 等人, J. Clin. Oncol., 3: 1379-1384 (1985))。呕吐的发病率、强度和方式由各种因素决定, 如化疗药物、剂量和给药途径。通常地, 早期或急性呕吐在化疗给药后的最初 4 小时内开始, 在 4 小时 - 10 小时内达到高峰, 12 小时 - 24 小时降低。延缓呕吐(化疗后 24 小时发生并持续至 3 - 5 天)在最“高-催吐性”化学治疗药物(第 4 和 5 级, 按照 Hesketh 等人, J. Clin. Oncol. 15: 103 (1997))中观察到。在人类中, 这些“高-催吐性”抗癌治疗, 包括顺铂, 在 >98% 癌症患者中引发急性呕吐, 在 60 - 90% 中引发延缓呕吐。

化疗的动物模型, 例如顺铂在白鼯中引发的呕吐(Rudd 和 Naylor, Neuropharmacology 33: 1607-1608 (1994); Naylor 和 Rudd, Cancer. Surv. 21: 117-135 (1996))已经成功地提示 $5-HT_3$ 受体拮抗剂的临场效应。尽管这一发现导致在癌症患者中成功治疗化疗和放射引起的呕吐, 但是 $5-HT_3$ 拮抗剂例如昂丹司琼和格拉司琼(都与或都不与地塞米松联合使用)可有效控制急性催吐阶段(最初 24 小时), 而仅能以极低的效率减缓延缓呕吐(> 24 小时)的发展(De Mulder 等人, Annuals of Internal Medicine 113: 834-840 (1990); Roila, Oncology 50: 163-167 (1993))。尽管对于防止急性和延缓呕吐有现在的最有效的这些治疗, 但仍旧有 50% 的患者受延缓呕吐和/或恶心之苦(Antiemetic Subcommittee, Annals Oncol. 9: 811-819 (1998))。

与 $5-HT_3$ 拮抗剂相反, NK_1 拮抗剂例如 CP-99,994 (Piedimonte 等人, L. Pharmacol. Exp. Ther. 266: 270-273 (1993))和阿瑞吡坦(也称为 MK-869 或 L-754,030; Kramer 等人, Science 281: 1640-1645 (1998); Rupniak 和 Kramer, Trends Pharmacol. Sci. 20: 1-12 (1999))现在已证明在动物中不仅抑制顺铂引起的呕吐的急性而且抑制延缓阶段(Rudd 等人, Br. J. Pharmacol. 119: 931-936 (1996); Tattersall 等

人, *Neuropharmacology* 39: 652-663 (2000))。在人类中在没有伴随治疗下, NK_1 拮抗剂也被证明减少延缓呕吐(Cocquyt 等人, *Eur. J. Cancer* 37: 835-842 (2001); Navari 等人, *N.Engl. L. Med.* 340: 190-195 (1999))。而且, 当与地塞米松和 $5-HT_3$ 拮抗剂一同给药时, 已证明 NK_1 拮抗剂(例如 MK-869 和 CJ-11,974, 也称为依洛匹坦(Ezlopitant))在防止急性呕吐方面产生相加作用(Campos 等人, *J. Clin. Oncol.* 19: 1759-1767 (2001); Hesketh 等人, *Clin. Oncol.* 17: 338-343 (1999))。

在调节呕吐中, 中枢神经激肽 NK_1 受体发挥重要作用。 NK_1 拮抗剂有抗多种催吐刺激的活性(Watson 等人, *Br. J. Pharmacol.* 115: 84-94 (1995); Tattersall 等人, *Neuropharmacol.* 35: 1121-1129 (1996); Megens 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302: 696-709 (2002))。研究表明这些化合物通过阻断孤束核内的中枢 NK_1 - 受体。除 NK_1 的拮抗作用外, CNS 渗透是这些化合物抗呕吐活性的一个必要条件。在白鼯中洛哌丁胺引起的呕吐可能被用作快速且可靠的检视模型, 用于 NK_1 拮抗剂的抗呕吐活性。在治疗顺铂引起的呕吐的急性和延缓阶段进一步评估它们的治疗值已在已建立的白鼯模型中被证明(Rudd 等人, *Br. J. Pharmacol.* 119: 931-936 (1994))。此模型研究了在使用顺铂后的‘急性’和‘延缓性’呕吐, 并且已确认其对于 $5-HT_3$ 受体拮抗剂、糖皮质激素(Sam 等人, *Eur. J. Pharmacol.* 417: 231-237 (2001))和其它药理学激发的敏感性。有人认为不可能, 将来的任何抗呕吐药可发现临床接受性, 除非成功地治疗呕吐的‘急性’和‘延缓性’呕吐。

内脏痛和肠易激综合征(IBS)

内脏感觉是指起源于内脏(心脏、肺、胃肠道、肝胆道和生殖泌尿道)的所有感觉信箱, 并且是传至中枢神经系统导致有意思的知觉。通过结状神经节的迷走神经和通过背侧根神经节(DRG)的主要交感传入神经以及背角的二级神经元都是作为最初的通道, 内脏感觉信息沿此传输至脑干及内脏躯体皮层。内脏疼痛可以是由瘤形成的过程(例如胰腺癌)、炎症(例如胆囊炎、腹膜炎)、局部缺血和机械性梗阻(例如尿路结石)所引起。

与器质性功能紊乱(尤其是内脏癌症)相关的内脏疼痛的药物疗法的主要依据仍旧集中在阿片制剂上。

现有的证据显示非器质性内脏功能紊乱如肠易激综合征(IBS)、非

心脏性胸痛(NCCP)和慢性骨盆病,可以起源于“内脏痛觉过敏”状态。后者被定义为一种状态,在该状态下,由于疼痛阈值降低,生理学的非疼痛性内脏刺激(例如肠膨胀)引起的有意识的疼痛知觉。内脏痛觉过敏可以反映一种内内脏感觉通道内的神经突触的膜去极化阈值的永久性发炎后再复原的状态。最初的炎症可以发生在末梢(例如感染性胃肠炎)或在内脏感觉信息的整合位点(背角的神经源性)。SP 和降钙素基因相关肽(CGRP)已被证明在神经源性炎症中作为促炎症反应神经肽。

内脏痛觉过敏目前被认为是治疗功能性肠疾病的药物开发的主要目的之一,上述疾病在 15 - 25% 的西方人群中发生。就医疗护理花费、处分花费和 absenteeism 而言,它们构成了一个巨大的社会 - 经济问题。现有的治疗方法包括解痉药(IBS 和 NCCP)、促蠕动剂(例如便秘 - IBS 中的 tegaserod)、缓泻药(便秘-IBS)和洛哌丁胺(腹泻-IBS)等。这些方法中没有一种被证明是非常有效的,尤其是在治疗疼痛中。在疼痛占主要的 IBS 中,低剂量三环类抗抑郁药和 SSRI 被用于治疗内脏痛觉过敏,而这两类化合物都被视为作用在结肠通过。在本领域内的持续研究已经鉴定多种在内脏痛觉过敏内用作药物开发的分子靶向。这些包括 NK 受体、CGRP 受体、5-HT₃ 受体、谷氨酸受体和κ阿片受体。理想地,“内脏止痛化合物”应阻止升高的感觉从内脏到 CNS 的传递,而不影响胃肠道关于推进蠕动活性、吸收和分泌和感觉的正常生理自体调节。有强有力的证据连接速激肽与内脏伤害性信号系统。关于内脏疼痛和内脏痛觉过敏中 NK₁、NK₂ 和 NK₃ 受体的作用,大量临床前刊物指出 NK₁、NK₂ 和 NK₃ 受体在不同发炎过敏症啮齿类模型之间的矛盾。最近, Kamp 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 299: 105-113 (2001)建议组合的神经激肽受体拮抗剂比选择的神经激肽受体拮抗剂更有活性。P 物质和 NK₁、NK₂ 和 NK₃ 受体在临床疼痛状态中增加,包括内脏疼痛状态(Lee 等人, Gastroenterol. 118: A846 (2000))。由于最近 NK₁ 受体拮抗剂在人类疼痛试验中作为止痛剂失败(Goldstein 等人, Clin. Pharm. Ther. 67: 419-426(2000)),拮抗剂的组合是必要的以发挥明显的临床效应。NK₃ 受体拮抗剂是抗痛觉过敏剂(Julia 等人, Gastroenterol. 116: 1124-1131 (1999)); J. Pharmacol. Exp. Ther. 299: 105-113 (2001))。近来,在由伤害性和非伤害性传入信号

介导的内脏痛觉过敏中，已证明在脊柱中涉及 NK_1 和 NK_3 受体，而不是 NK_2 受体(Gaudreau & Ploudre, *Neurosci. Lett.* 351: 59-62 (2003)。因此，联合 $NK_{1-2,3}$ 拮抗的活性可以代表有价值的用于开发新型内脏痛觉过敏治疗的治疗靶向。

内脏疼痛的 NK_1 受体的作用在合理数量的临床前出版物中公布。在动物模型中使用 NK_1 受体敲除的小鼠和 NK_1 拮抗剂，不同的群组证明在痛觉过敏和内脏而不是在躯体中发挥重要作用。 NK_1 受体和 P 物质的分布有利于在内脏而不是在躯体中发挥重要作用。实际上超过 80% 的内脏初级传入含 P 物质，而只有 25% 的皮肤传入。 NK_1 受体也牵涉胃肠蠕动(Tonini 等人, *Gastroenterol.* 120: 938-945 (2001); Okano 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298: 559-564 (2001))。因为在胃肠道蠕动及疼痛中的双重作用， NK_1 拮抗剂被视为在 IBS 患者中有潜在改善症状的作用。

尿失禁

急性尿失禁由膀胱或逼尿肌反射亢进（“应激性膀胱”）引起。此反射亢进是指伸出脊髓的膀胱感觉传入 C-纤维兴奋性过度。C-纤维兴奋性过度的起源是多因子的，但是发生在例如膀胱感染和膀胱壁长期膨胀(例如良性前列腺肥大，BPH)后。因此，治疗应针对降低神经元过度兴奋性。对于用抗胆碱能药物的传统治疗难治的逼尿肌反射亢进，膀胱内滴注 vanilloids (例如辣椒碱)导致长期有利的效应。类似于动物研究，vanilloids 的作用通过感觉神经末梢的神经毒性作用介导。在人类膀胱中，内皮下的感觉神经含推进逼尿肌反射亢进的速激肽。后者宣称在脊柱中对膀胱反射亢进起作用。因此，中枢作用的 NH_1 /末梢作用的 NK_2 拮抗剂是优选用于治疗逼尿肌反射亢进。有趣的是，激活 NK_2 受体增加 Sertoli 细胞中芳香酶的活性。 NK_2 受体拮抗剂降低小鼠血清睾酮水平，并且这在 BPH 治疗中可以有治疗重要性。

现有技术背景

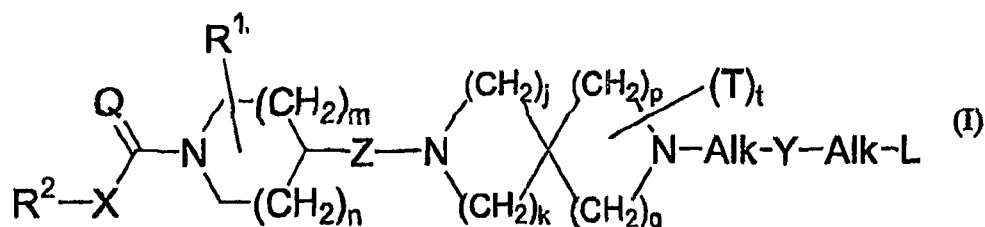
含有被哌啶基或吡咯烷基部分取代的哌啶基部分的化合物公开在 WO97/24324 (1997 年 7 月 10 日)、WO 97/24350 (1997 年 7 月 10 日) 和 WO97/24356 (1997 年 7 月 10 日)中，都是 Janssen Pharmaceutica N.V. 的专利，用作 P 物质(神经激肽)拮抗剂。包含取代的二氮杂螺[4.5]癸基部分的化合物公开在 F. Hoffmann-La Roche AG 的 WO01/94346

(2001年12月13日)中, 用作神经激肽受体拮抗剂。

本发明化合物在结构上不同于现有技术中的化合物, 不同之处在于, 本发明化合物都包含被二氮杂-螺-[4.5]-癸基取代的哌啶基, 以及它们作为有治疗价值的有效的、口服和中枢活性神经激肽拮抗剂的改善的能力, 尤其是用于治疗 and/或预防精神分裂症、呕吐、焦虑症和抑郁症、肠易激综合征(IRS)、昼夜节律紊乱、先兆子痫、伤害感受、疼痛, 特别是内脏和神经病性疼痛、胰腺炎、神经源性炎症、哮喘、COPD 和排尿障碍例如尿失禁。

发明描述

本发明涉及通式(I)所示新的取代的二氮杂-螺-[4.5]-癸烷衍生物



其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药, 其中:

R^2 是 Ar^2 、 Ar^2 -烷基、二(Ar^2)烷基、Het¹ 或 Het¹-烷基;

X 是共价键或式-O-、-S-或-NR³-的二价基团;

Q 是 O 或 NR³;

每个 R³ 彼此独立地为氢或烷基;

R¹ 选自 Ar^1 、 Ar^1 -烷基和二(Ar^1)-烷基;

n 是等于 0、1 或 2 的整数;

m 是等于 1 或 2 的整数, 条件是如果 m 是 2, 则 n 是 1;

Z 是共价键或式-CH₂-或>C(=O)的二价基团;

j、k、p、q 是彼此独立地等于 0、1、2、3 或 4 的整数; 条件是(j+k)和(p+q)分别等于 3 或 4, 并且条件是, 当(j+k)等于 3 时, 则(p+q)等于 4; 或者当(j+k)等于 4 时, 则(p+q)等于 3;

T 是在相对于 N-原子的α位的=O; 或者两个相邻的基团 T 可一起形成式=CH-CH=CH-CH=的基团; 并且 t 是等于 0、1 或 2 的整数;

每个 Alk 彼此独立地代表共价键; 具有 1-6 个碳原子的二价直链或

支链饱和或不饱和烃基；或具有 3-6 个碳原子的环状饱和或不饱和烃基；每一所述基团任选在一个或多个碳原子上被一个或多个苯基、卤素、氰基、羟基、甲酰基和氨基取代；

Y 是共价键或式-C(=O)-、-SO₂-、>C=CH-R 或>C=N-R 的二价基团，其中 R 是 H、CN 或硝基；

L 选自氢、烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基、一-和二(烷基)氨基、一-和二(烷氧基羰基)氨基、一-和二(烷基羰基)氨基、一-和二(Ar³)氨基、一-和二(Ar³烷基)氨基、一-和二(Het²)氨基、一-和二(Het²烷基)氨基、烷基硫基、降冰片烷基、金刚烷基、三环十一烷基、Ar³、Ar³-氧基、Ar³羰基、Het²、Het-氧基、Het²羰基和一-和二(Het²羰基)氨基；

Ar¹ 是苯基，所述苯基任选被 1、2 或 3 个分别彼此独立地选自下列的取代基取代：卤素、烷基、氰基、氨基羰基和烷氧基；

Ar² 是萘基或苯基，每一所述基团分别任选被 1、2 或 3 个分别彼此独立地选自下列的取代基取代：卤素、硝基、氨基、一-和二(烷基)氨基、氰基、烷基、羟基、烷氧基、羰基、烷氧基羰基、氨基羰基和一-和二(烷基)氨基羰基；

Ar³ 是萘基或苯基，每一所述基团分别任选被 1、2 或 3 个分别彼此独立地选自下列的取代基取代：烷氧基、烷基羰基氨基、甲磺酰基、Ar¹羰基氧基烷基、Ar¹烷氧基羰基、Ar¹烷氧基烷基、烷基、卤素、羟基、吡啶基、吗啉基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吗啉基羰基、吡咯烷基羰基、氨基和氰基；

Het¹ 是选自下列的单环杂环基：吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、𫔇唑基、异𫔇唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基；或选自下列的二环杂环基：喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并𫔇唑基、苯并异𫔇唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、茚满基和色烯基；其中每一单环和二环杂环基可任选在任何原子上被一个或多个分别彼此独立地选自卤素、氧代基和烷基的基团取代；

Het² 是选自下列的单环杂环基：吡咯烷基、二氢-2H-吡喃基、吡喃基、二氧杂环戊烯基、咪唑烷基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、咪唑烷基、四氢

呋喃基、2H-吡咯基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、二噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、1H-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基和四唑基；或选自下列的二环杂环基：2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯、八氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯、八二氢庚基、苯并哌啶基、喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、异吲哚基、色满基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、二氢异苯并呋喃基或苯并噻吩基；其中每一单环和二环杂环基可任选在任何原子上被一个或多个选自下列的基团取代： Ar^1 、 Ar^1 烷基、 Ar^1 烷氧基烷基、卤素、羟基、烷基、哌啶基、吡咯基、噻吩基、氧代基、烷氧基、烷基羰基、 Ar^1 羰基、一和二(烷基)氨基烷基、烷氧基烷基和烷氧基羰基；

烷基是具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；每一烃基任选在一个或多个碳原子上被一个或多个选自下列的基团取代：苯基、卤素、三卤代甲基、氨基羰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、氰基、氧代基、羟基、甲酰基和氨基；且

烯基是具有 1-6 个碳原子并且具有一个或多个不饱和键的直链或支链不饱和烃基；或具有 3-6 个碳原子并且具有一个或多个不饱和键的环状不饱和烃基；每一烃基任选在一个或多个碳原子上被一个或多个选自下列的基团取代：苯基、卤素、氰基、氧代基、羟基、甲酰基和氨基。

更特别地，本发明涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中：

R^2 是 Ar^2 ；

X 是共价键；

Q 是 O；

R^1 是 Ar^1 -烷基；

n 是等于 1 的整数；

m 是等于 1 的整数；

Z 是共价键；

j 、 k 、 p 、 q 是彼此独立地等于 1 和 2 的整数；条件是 $(j+k)$ 和 $(p+q)$ 分别等于 3 或 4，并且条件是，当 $(j+k)$ 等于 3 时，则 $(p+q)$ 等于 4；或者当 $(j+k)$ 等于 4 时，则 $(p+q)$ 等于 3；

T 是在相对于 N -原子的 α 位的 $=O$ ；或者两个相邻的基团 T 可一起形成式 $=CH-CH=CH-CH=$ 的基团；并且 t 是等于 0、1 或 2 的整数；

每个 Alk 彼此独立地代表共价键；具有 1-6 个碳原子的二价直链饱和和烃基；

Y 是共价键或式 $-C(=O)-$ 或 $-SO_2-$ 的二价基团；

L 选自氢、烷基、烷氧基、 Ar^3 和 Het^2 ；

Ar^1 是苯基；

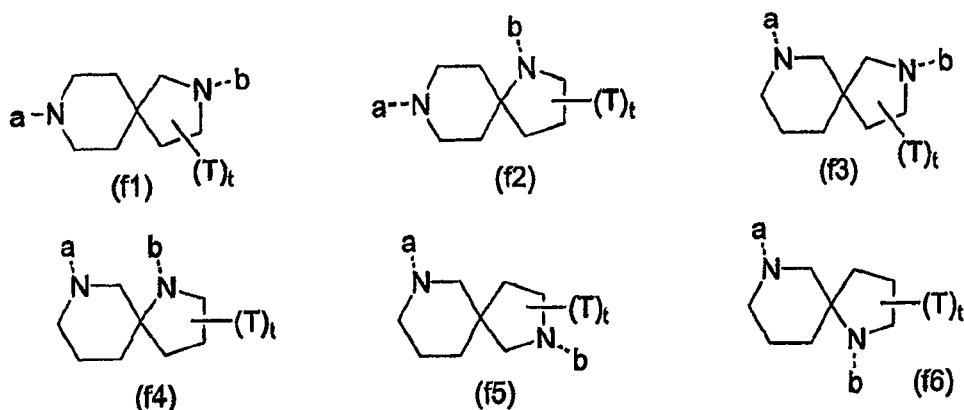
Ar^2 是被 2 个烷基取代的苯基；

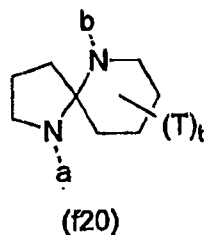
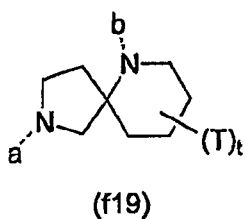
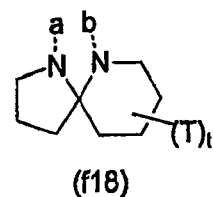
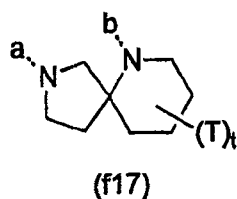
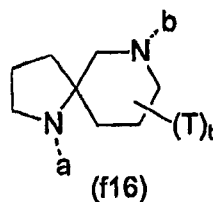
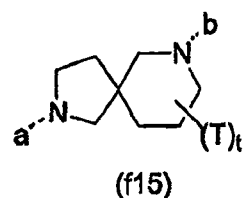
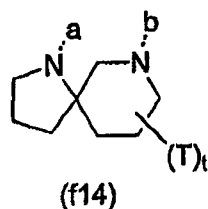
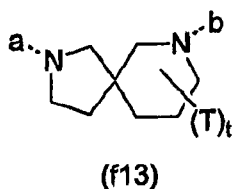
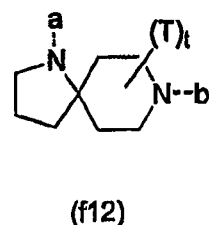
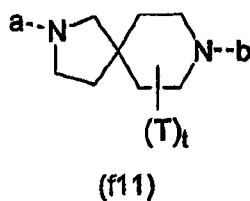
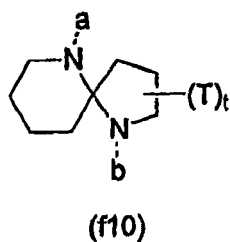
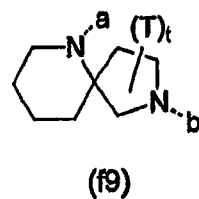
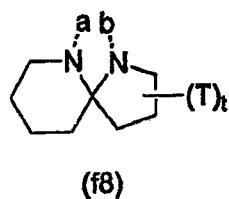
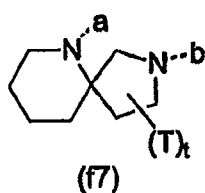
Ar^3 是苯基，所述苯基任选被一个选自烷基和卤素的取代基取代；

Het^2 是选自下列的单环杂环基：四氢呋喃基、呋喃基和噻吩基；

烷基是具有 1-6 个碳原子的直链饱和烃基或具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；每一烃基任选在一个或多个碳原子上被一个或多个选自卤素的基团取代。

更特别地，本发明涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N -氧化物形式及其前药，其中螺部分具有一个下列化学式(f1)-(f12)，其中所有变量如式(I)中所定义，并且“ a ”是指式(I)的哌啶基部分，并且“ b ”是指式(I)的 $Alk-Y-Alk-L$ -部分：

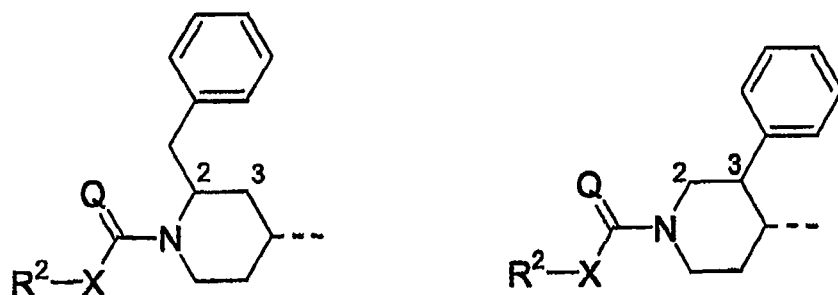




更特别地，本发明涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中螺部分具有式(f1) (其中 j 和 k 分别等于 2, p 等于 1, 且 q 等于 2)、f(6) (其中 j 等于 1, k 等于 3, m 等于 3, 且 n 等于 0)和 f(11) (其中 j 等于 1, k 等于 2, 且 m 和 n 分别等于 2)。

更特别地，本发明涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中 R^1 是 Ar^1 甲基，并且连接在 2-位上，或者 R^1 是 Ar^1 ，并且连接在 3-位上，如式(I)化合物的下列式所举例说明，其中 m 和 n 等于 1, 且 Ar 是未取代的

苯基。优选地， Ar^1 甲基是苄基。



更特别地，本发明涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中 $\text{R}^2\text{-X-C(=Q)-}$ 部分是 3,5-二-(三氟甲基)苯基羰基。

更特别地，本发明涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中 m 和 n 都等于 1。

更特别地，本发明涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中 Y 是 $-\text{C(=O)}-$ 。

更特别地，本发明涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中 Alk 是共价键或 $-\text{CH}_2-$ 。

更特别地，本发明涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中 L 选自环丙基、苯基、四氢呋喃基、呋喃基和噻吩基。

更特别地，本发明涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，其中所述化合物是如在本申请中，特别是在本申请任一表 1-5 中描述的具有化合物编号 16、8、31、27、30、24 和 15 的化合物。

在本申请上下文中，烷基定义为具有 1-6 个碳原子的单价直链或支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、己基；烷基还定义为具有 3-6 个碳原子的单价环状饱和烃基，例如环丙基、甲基环丙基、环丁基、环戊基和环己基。烷基的定义还包括任选在一个或多个碳原子上被一个或多个下列基团取代的烷基：苯基、卤素、氰基、氧代基、羟基、甲酰基和氨基，例

如羟基烷基，特别是羟基甲基和羟基乙基，以及全卤代烷基，特别是二氟甲基和三氟甲基。

在本申请上下文中，烯基定义为具有 1-6 个碳原子并且具有一个或多个不饱和键的单价直链或支链不饱和烃基，例如甲烯基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基丙烯基、1,1-二甲基乙烯基、戊烯基和己烯基；烯基还定义为具有 3-6 个碳原子并且具有一个或多个不饱和键的单价环状不饱和烃基，例如环丙烯基、甲基-环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基和环己烯基。烯基的定义还包括任选在一个或多个碳原子上被一个或多个下列基团取代的烯基：苯基、卤素、氰基、氧代基、羟基、甲酰基和氨基，例如羟基烯基，特别是羟基乙烯基和羟基乙基，以及全卤代烷基，特别是二氟甲基和三氟甲基。

在本申请上下文中，卤素是指氟、氯、溴和碘。

在本申请上下文中，“本发明化合物”是指通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药。

在本申请上下文中，尤其是在式(I)的 $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$ 部分中，当所述部分的两个或多个连续构成单位表示共价键时，则是表示一个共价键。例如，当 Alk^a 和 Y 都表示共价键，并且 Alk^b 是 $-\text{CH}_2-$ 时，则 $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$ 部分表示 $-\text{CH}_2-$ 。类似地，如果 Alk^a 、Y 和 Alk^b 分别表示共价键，且 L 表示 H，则 $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b\text{-L}$ 部分表示-H。

可药用盐定义为包括式(I)化合物能够形成的治疗活性的非毒性酸加成盐形式。所说的盐可以通过式(I)化合物的碱形式与适宜的酸处理获得，例如无机酸，如氢卤酸，尤其是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸；有机酸，例如乙酸、羟乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环乙烷氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸和双羟萘酸。

含酸性质子的式(I)化合物也可以通过用适宜的有机和无机碱处理转化为其治疗活性的非毒性金属或胺加成盐形式。例如，适宜的碱盐形式包含铵盐、碱金属和碱土金属盐，尤其是锂、钠、钾、镁和钙盐，有机碱盐，例如已二苄胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、哈胺盐，和氨基酸盐，例如精氨酸和赖氨酸。

相反地，所说的盐形式可以通过适宜的碱或酸处理转化为游离形

式。

在本申请上下文中使用的术语加成盐也包括式(I)化合物和其盐可以形成的溶剂化物。例如，这些溶剂化物是水化物和醇化物。

式(I)化合物的 N-氧化物形式意味着包含那些化合物式(I)化合物，其中一个或几个氮原子被氧化为所谓的 N-氧化物，特别是其中一个或多个叔氮（例如哌嗪基或哌啶基）是 N-氧化的那些 N-氧化物。该 N-氧化物可通过技术人员不需任何发明技艺很容易地得到，并且很明显是根据式(I)化合物的替代物，因为这些化合物被代谢，在人体内摄取后被氧化形成。众所周知，氧化通常是药物代谢的第一步 (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, p. 70-75)。众所周知，化合物的代谢产物形式也能被给予人类来代替药物本身，有同样的效应。

本发明化合物具有至少 2 个可氧化的氮原子（叔胺部分）。因此 N-氧化物很有可能在人类代谢中形成。

用本领域已知的将三价氮原子转换为其 N-氧化物形式的方法，化合物式(I)可以转化为相应 N-氧化物形式。所说的 N-氧化反应通常可以通过起始原料式(I)和适宜有机或无机过氧化物反应来操作。适宜的无机过氧化物包括例如，过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物，例如过氧化钠、过氧化钾；适宜的有机过氧化物包含过氧酸如苯过氧酸或卤代苯过氧酸，例如 3-氯苯过甲酸，过氧链烷酸，例如过乙酸，烷基过氧化氢，例如叔丁基过氧化氢。合适的溶剂是例如水，低级链烷醇类例如乙醇等，烃类例如甲苯，酮类例如 2-丁酮，卤代烃例如二氯甲烷，和这些溶剂的混合物。

在上文中使用的术语“立体化学异构形式”定义为化合物式(I)可具有的所有可能的异构形式。除非另有说明或指明，化合物的化学名称是指具有该名称的所有可能的立体化学异构形式的混合物，所述混合物含基本分子结构的所有非对映体和对映体。更特别地，立体中心可以有 R-或 S-构型；二价环状（部分）饱和基团上的取代物可以有顺式-或反式-构型。含双键的化合物在所说的双键处可能有 E 或 Z-立体化学。式(I)化合物的立体化学异构体形式明显地包括在本发明的范围之内。

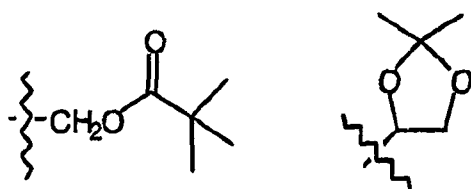
根据 CAS 命名常规，当一个分子中存在两个已知的绝对构型的

立体中心时，将 R 或 S 标记命名（基于 Cahn-Ingold-Prelog 顺序规则）至最低-编号的手性中心，即参考中心。R*和 S*各代表光学上纯的未确定的绝对构型的立体中心。如果使用“ α ”和“ β ”：在最小环数的环系中，在不对称碳原子上的最高优先取代基的位置，永远是环系决定的平均面的“ α ”位置。相对于参考原子上的最高优先取代基的位置，环系（式(I)化合物中的氢原子）中在其它不对称碳原子上的最高优先取代基的位置，如果是在环系决定的平均面同侧则称为“ α ”，或者如果是在环系决定的平均面的另一侧则是“ β ”。

式(I)化合物和一些中间体化合物在它们的结构中有至少两个立体中心。

本发明也包含根据本发明的有药理学活性的化合物的衍生化合物（通常称为“前药”），该衍生化合物在体内分解为本发明化合物。前药通常（而不是总是）在靶向受体的效能低于它们分解成的化合物。当期望的化合物有使其给药困难或无效的化学或物理性质时，前药尤其有用。例如，期望的化合物可能仅溶解度不好，它不容易通过粘膜上皮转运，或者它可能有较短的血浆半衰期。关于前药的进一步讨论可见 Stella, V. J.等人, “Prodrugs”, Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176, 和 Drugs, 1985, 29, pp. 455-473。

根据本发明的药理学活性化合物的前药形式通常是含酯化或酰胺化酸性基团的式(I)化合物，其可药用酸或碱加成盐，其立体化学异构体形式和其 N-氧化形式。这类酯化的酸性基团是式- COOR^x 所示基团，其中 R^x 是 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基或下面的基团之一：



酰胺化的基团包括式- CONR^yR^z 所示基团，其中 R^y 是 H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基，并且 R^z 是 -OH、H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基。根据本发明的含有氨基的化合物可以用酮或醛如甲醛衍生而形成曼尼希碱。此碱在水溶液中以一级动力学水解。

下述方法中制备的式(I)化合物可以合成对映体的外消旋混合物形

式,其可按照本领域已知的拆分方法彼此分离。通过与适宜的手性酸反应,式(I)外消旋化合物可以转化为相应的非对映体盐的形式。随后通过例如选择性或分步结晶将所说的非对映体盐形式分离,并且通过碱从其释出对映体。分离化合物式(I)对映体形式的替代方法是使用手性固定相的液相色谱法。所说的纯立体化学异构形式也可以从适宜起始原料的相应的纯立体化学异构形式衍生而来,条件是反应立体特异地发生。优选地,如果需要特定立体异构体,所述化合物可通过立体特异性制备方法合成。这些方法适宜使用对映体纯的起始原料。

药理学

P 物质与其它速激肽涉及多种生物活动例如疼痛传递(伤害感受)、神经源性炎症、平滑肌收缩、血浆蛋白外渗、血管舒张、肥大细胞脱粒以及免疫系统活化。有多种疾病被认为是通过神经激肽受体,特别是 NK_1 受体的活化而引起的,同时在特定细胞例如胃肠道中的神经元从、无髓鞘原发感觉输入神经元、交感和拟交感神经元和非神经元细胞类型中过量释放 P 物质和其它神经激肽(DN&P 8(1): 5-23 (1995) 和 Longmore J.等人, "Neurokinin Receptors" Pharmacological Reviews 46(4): 551-599(1994))。

本发明的化合物是神经激肽介导的效应的有效抑制剂,尤其是那些通过 NK_1 、 NK_2 和 NK_3 受体介导的效应,并且被称为神经激肽拮抗剂,特别是 P 物质拮抗剂,在体外通过拮抗 P 物质引起的猪冠状动脉舒张证明。本化合物与人、豚鼠和沙鼠神经激肽受体的亲和力在体外也可以使用 ^3H -P 物质作为放射性配体在受体结合试验中测定。待测化合物在体内也显示了 P 物质的拮抗活性,并且可由例如拮抗 P 物质在豚鼠内引起的血浆外渗,或在白鼬中拮抗药物引起的呕吐所证明(Watson 等人, Br. J. Pharmacol. 115: 84-94(1995))。

由于它们通过阻断神经激肽受体来拮抗速激肽作用的能力,尤其是通过阻断 NK_1 、 NK_2 和 NK_3 受体,本发明化合物作为药物是有用的,特别是在预防和治疗速激肽介导的病症。尤其是本发明化合物在预防和治疗速激肽介导的病症可作为口服活性、中枢渗透的药物。

更特别地,已经发现一些化合物表现出联合的 NK_1/NK_2 拮抗活性、联合的 NK_1/NK_3 拮抗活性或联合的 $NK_1/NK_2/NK_3$ 拮抗活性,这可从试验部分的表中看出。

因此，本发明涉及用作药物的通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药。

本发明也涉及通式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药在制备用于预防或治疗速激肽介导的病症的药物中的应用。

本发明化合物可用于治疗 CNS 障碍，尤其是情感分裂性精神障碍、抑郁症、焦虑症、应激相关的障碍、睡眠障碍、认知障碍、人格障碍、情感性功能障碍、进食障碍、神经变性疾病、上瘾障碍、心境障碍、性功能障碍、疼痛和其它 CNS 相关的状态；炎症；变应性疾病；呕吐；胃肠道病症，特别是肠易激综合征（IBS）；皮肤病症；血管痉挛疾病；纤维化和胶原性疾病；与免疫增强或抑制相关的疾病以及风湿性疾病和体重控制。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防由各种原因引起的情感分裂性精神障碍，包括躁狂型、抑郁型或混合型情感分裂性精神障碍；偏执妄想、错乱、紧张、未分化和残余型精神分裂症；精神分裂症样精神障碍；情感分裂性精神障碍；妄想性精神障碍；短时精神障碍；分享性精神障碍；物质引发的精神障碍和其它无特别指定的精神障碍。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防抑郁包括但不限于严重的抑郁症包括双相抑郁；单相抑郁；伴或不伴精神病特征、紧张性精神症特征、忧郁症特征、产后开始的非典型特征和在复发时有或无季节模式的单一或复发性抑郁发作。包括在术语“严重的抑郁性障碍”中的其它心境障碍包括早或晚发作的情绪角劣性有或非典型性特征、I 型双相性精神障碍、II 型双相性精神障碍、循环情感性精神障碍、复发性短时抑郁症、混合型情感障碍、功能性抑郁、外伤后应激障碍和社交恐惧症；早或晚发作的阿尔茨海默氏型痴呆，伴情感低落；伴情感低落的血管性痴呆；物质引起的心境障碍如情感低落包括酒精、苯丙胺、可卡因、迷幻剂、吸入剂、阿片类、苯环利定、镇静药、催眠药、抗焦虑剂和其它物质；抑郁型的情感分裂性精神障碍；和适应障碍伴抑郁心境。严重的抑郁性障碍也可以由一般的健康条件引起，包括但不限于，心肌梗塞、糖尿病或流产等。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防焦虑症，包括但不限于

恐慌发作；广场恐怖；不伴广场恐怖的惊恐性障碍；立场恐怖无恐怖性病症史；特异恐惧；社交恐惧；强制性障碍；外伤后应激障碍；急性应激障碍；泛化性焦虑症；一般健康情况引起的焦虑障碍；物质引发的焦虑症以及无特别指定的焦虑症。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防与抑郁和/或焦虑相关的应激相关障碍，包括但不限于急性应激反应；适应失调，如短暂抑郁反应、长期抑郁反应、混合型焦虑和抑郁反应、显著干扰其它情绪的适应失调、显著干扰其它行为的适应失调、混合干扰情绪和行为的适应失调、有其它特定显著症状的适应失调；以及对严重压力的其它反应。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防睡眠障碍，包括但不限于作为主要的睡眠障碍的 dysomnia 和/或深眠状态；失眠；睡眠性呼吸暂停；发作性睡眠；昼夜节律紊乱；与其它精神障碍相关的睡眠障碍；由一般的健康条件引发的睡眠障碍；以及物质引发的睡眠障碍。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防认知障碍，包括但不限于痴呆；健忘症和非其它牧民性认知障碍，尤其是由退化性障碍、损伤、创伤、感染、血管病症、毒素、缺氧、维生素缺乏或内分泌障碍引起的痴呆；早或晚发作的阿尔茨海默氏痴呆，伴情感低落；AIDS 相关的痴呆或由下列原因引起的健忘症：酒精或硫胺缺乏、由单纯性疱疹和其它边缘系脑炎引起的双侧颞叶损伤、缺氧/低血糖/重症惊厥及手术后引起的神经元损失、退化障碍、血管疾病或室 III 周围的病理的其它原因。而且，本发明化合物在没有认知和/或记忆缺失的健康人群中也可用于记忆和/或认知增强。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防人格障碍，包括但不限于偏执型人格障碍、精神分裂样人格障碍、精神分裂型人格障碍、反社会性人格障碍、边缘型人格障碍、表演样人格障碍、自恋性人格障碍、回避型人格障碍、依赖性人格障碍、强迫强制型人格障碍和其它无特别指定的人格障碍。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防进食障碍，包括神经性厌食症、非典型的神经性厌食症、神经性贪食症、非典型的神经性贪食症；与其它心理干扰相关的过度进食；与其它心理干扰相关的呕吐；和未指定的进食障碍。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防神经变性疾病，包括但不限于阿尔茨海默氏症；亨廷顿舞蹈病；Creutzfeld-Jacob 症；Pick 氏症；脱髓鞘障碍，如多发性硬化症和 ALS；其它神经病和神经痛；多发性硬化症；肌萎缩性侧索硬化；中风和头部创伤。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防上瘾障碍，包括但不限于伴或不伴生理依赖性的物质依赖或滥用，特别是其中特质是酒精、苯丙胺、类苯丙胺物质、咖啡因、可卡因、迷幻剂、吸入剂、烟碱、阿片类（如大麻、海洛因和吗啡）、苯环利定、类苯环利定物质、镇静催眠药、苯二氮杂革和/或其它物质，尤其是用于治疗戒断上述物质和酒精脱瘾性谵妄。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防心境障碍，特别是由酒精、苯丙胺、咖啡因、可卡因、迷幻剂、吸入剂、烟碱、阿片类、苯环利定、镇静药、催眠药、抗焦虑剂和其它物质引起的心境障碍。

特别地，本发明化合物用于治疗或预防性功能障碍，包括但不限于性欲障碍、性唤起障碍、性欲高潮障碍、性交痛障碍；由一般健康起的性功能障碍；物质引发的性功能障碍和其它无特别指定的性功能障碍。

特别地，本发明化合物用于治疗或预防疼痛，包括但不限于创伤性疼痛如术后痛；创伤性撕脱疼痛如臂丛；慢性疼痛如胰腺炎引发的慢性疼痛或关节炎疼痛如发生在骨-类风湿性或银屑病性关节炎；神经性疼痛如疱疹后神经痛、三叉神经痛、节段性或肋间神经痛、纤维肌痛、灼痛、周围神经病、糖尿病性神经病变、化疗引发的神经病变、AIDS 相关的神病变、枕神经痛、膝状神经节神经痛、舌咽神经痛、交感反射性营养不良和肢痛；各种形式的头痛例如偏头痛、急性或慢性紧张性头痛、颞下颌疼痛、上颌窦疼痛和丛集性头痛；牙痛；癌痛；内脏痛；胃肠痛；神经受压性痛；运动伤害痛；痛经；月经痛；脑膜炎蛛网膜炎；肌肉骨骼痛；腰痛如脊柱狭窄、脱盘、坐骨神经痛、咽峡炎、关节强直性脊椎炎；痛风；灼伤；瘢痕痛；瘙痒；丘脑痛如中风后的丘脑痛。

特别地，本发明化合物可用于治疗或预防下列其它 CNS-相关的病症：运动不能、运动不能-僵硬综合征、运动障碍和药物治闻引起的帕金森氏症、抽动秽语综合征及其症状、震颤、舞蹈病、肌阵挛、抽

搐和张力障碍、注意力不集中的过度反应症 (ADHD)、帕金森氏病、药物引发的帕金森综合征、脑炎后帕金森综合征、进行性核上性麻痹、多系统萎缩症、皮质延髓变性、帕金森-ALS 痴呆并发症和基底神经节钙化、在痴呆和智能发育迟缓中的行为障碍和行为紊乱, 包括坐立不安和精神激动、锥体外系的运动失调、唐氏综合征和静坐不能。

特别地, 本发明化合物可用于治疗或预防炎症, 包括但不限于在哮喘、流行性感、慢性支气管炎和类风湿性关节炎中的炎症病症; 在胃肠道中的炎症病症, 如但不限于局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、炎性肠病和非甾体抗炎药引起的损伤; 皮肤的炎症状态如疱疹和湿疹; 膀胱的炎症状态如膀胱炎和尿失禁; 以及眼和牙齿的炎症及胰腺炎, 尤其是慢性和急性胰腺炎。

特别地, 本发明化合物可用于治疗或预防变应性病症, 包括但不限于皮肤的变应性病症例如但不限于荨麻疹; 以及所道的变应性病症例如但不限于鼻炎。

特别地, 本发明化合物可用于治疗或预防呕吐, 即恶心、干呕和呕吐, 包括但不限于急性呕吐、延缓性呕吐和预期性呕吐; 由药物如癌症化疗药物引发的呕吐如烷化剂, 例如环磷酰胺、卡莫司汀、洛莫司汀和苯丁酸氮芥; 细胞毒抗生素, 例如放线菌素 D、多柔比星、丝裂霉素 C 和博来霉素; 抗代谢剂, 例如阿糖胞苷、甲氨蝶呤和 5-氟尿嘧啶; 长春碱类, 例如依托泊苷、长春碱和长春新碱; 以及其它药物中顺铂、达卡巴嗪、丙卡巴肼和羟基脲; 和其联用; 辐射病; 放射治疗, 如在癌症的治疗中; 毒药; 毒素如由代谢性疾病或感染如胃炎, 或细菌性或病毒性胃肠道感染期间释放的毒素; 妊娠; 前庭病症, 如运动病、眩晕、头晕和梅尼尔氏病; 术后的疾病; 胃肠梗阻; 胃肠蠕动降低; 内脏痛, 如心肌梗塞和肠腹膜炎; 偏头痛; 颅内压升高; 颅内压降低 (如高山症); 麻醉性镇痛剂, 如吗啡; 胃-食管返流性疾病; 酸性消化不良; 食物或饮食吃喝过度; 胃酸过多; 酸胃; 反酸/反胃; 胃灼热, 如发作性胃灼热、夜间性胃灼热和食物诱发的胃灼热; 以及消化不良。

特别地, 本发明化合物可用于治疗或预防胃肠道病症, 包括但不限于肠易激综合征 (IBS), 皮肤病症如牛皮癣、瘙痒和晒伤; 血管痉挛疾病如心绞痛、血管性头痛和 Reynaud 氏症, 大脑局如蛛网膜下腔

出血后的脑血管痉挛；纤维化和胶原性疾病如硬皮病和嗜酸性细胞片吸虫病；与免疫增强或抑制相关的疾病如系统性红斑狼疮和风湿性冷热病如纤维织炎；咳嗽；以及体重控制，包括肥胖。

更特别地，本发明化合物也用于制备用于治疗 and/或预防精神分裂症、呕吐、焦虑症和抑郁症、肠易激综合征(IBS)、昼夜节律紊乱、先兆子痫、伤害感受、疼痛，特别是内脏和神经病性疼痛、胰腺炎、神经源性炎症、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和排尿障碍例如尿失禁。

本发明也涉及治疗 and/或预防下列病症的方法：精神分裂症、呕吐、焦虑症和抑郁症、肠易激综合征(IBS)、昼夜节律紊乱、先兆子痫、伤害感受、疼痛，特别是内脏和神经病性疼痛、胰腺炎、神经源性炎症、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和排尿障碍例如尿失禁，包含给予需要此给药的人有效量的本发明化合物，尤其是式(I)化合物，其可药用酸或碱加成盐，其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药。

本发明也涉及药物组合物，其中包含可药用载体和作为活性组分的治疗有效量的本发明化合物，尤其是式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药。

本发明化合物，尤其是式(I)化合物、其可药用酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药，或者其任何亚组或组合可以按配方制成各种用于给药目的的药物制剂。可以例证的适宜组合物是通常用于全身性给予药物的全部组合物。为制备本发明的药物组合物，特定化合物的有效量，任选加成盐形式，作为活性组分与可药用载体密切混合，其载体可以依据期望给药的制剂形式而采用各种形式。这些药物组合物在适宜的单一剂型中是期望的，尤其是，口服、经直肠、经皮、经注射或经吸入给药。例如，在口服制剂中制备组合物，关于口服液体制剂如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳剂和溶液剂，可用任何常用的药物介质例如水、乙二醇、油脂、醇等；关于粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂，固体载体如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为其易于给药，片剂和胶囊剂代表最便利的口服剂量单位形式，在该型中明显是使用固体药物载体。对于胃肠外用组合物，载体通常包含无菌水，至少大部分无菌水，虽然可包括其它成分，以例如增加溶解度。用于注射的溶液，例如，可用于制备的载

体包含盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合溶液。还可以制备注射悬浮液，其中可使用合适的液体载体、悬浮剂等。还包括用于在临用之前转化成液体形式制剂的固体形式的制剂。在适用于透皮给药的组合物中，载体任选包含渗透促进剂和/或适宜的润湿剂，任选与适宜的小比例的不给皮肤带来显著有害作用的添加剂联合使用。所述添加剂可促进给药至皮肤和/或可有助于制备需要的组合物。组合物可以通过各种途径给药，例如作为透皮贴剂、作为点剂、作为软膏给药。

特别适宜将上述药物组合物制成单位剂型供给药方便和剂量均匀度。此处使用的单位剂型是指合适作为单位剂量的个体分散的单位，各单位含有预设量的活性组分，其经计算与所需的药物载体产生所要的治疗效应。这种单位剂型的实例是片剂（包括刻痕和包衣片）、胶囊剂、丸剂、粉末包装、糯米纸囊剂、栓剂、注射液和悬浮液等，和其分离的多重份。

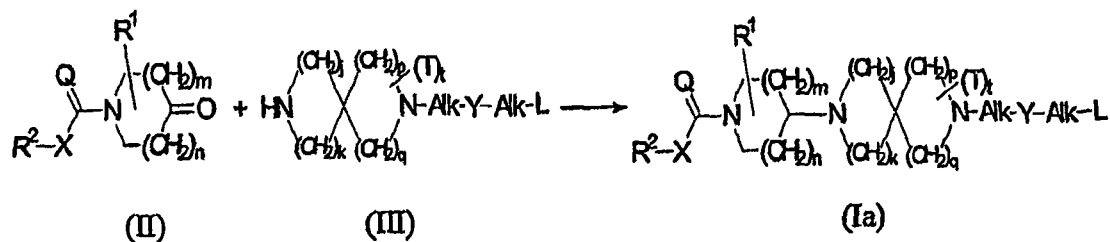
因为本发明化合物是口服有效的、主要中枢活性的 NK_1 、 NK_1/NK_2 、 NK_1/NK_3 和 $NK_1/NK_2/NK_3$ 拮抗剂，包含所述化合物的药物组合物对于口服给药来说是特别有利的。

合成

本发明化合物一般可通过连续步骤制得，每一所述步骤都是本领域技术人员已知的。

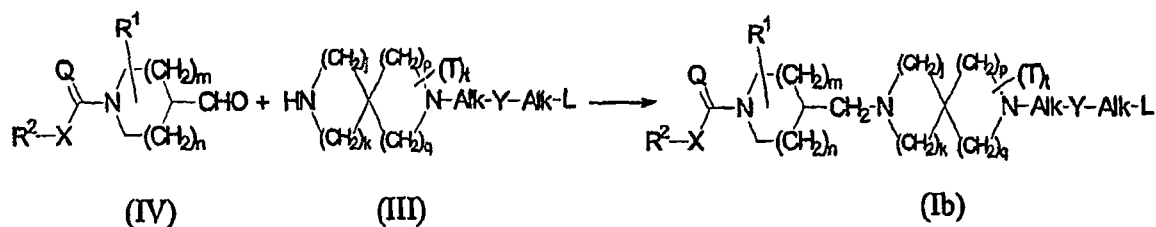
式(Ia)的最终化合物是通过用式(III)的中间体化合物将式(II)的中间体化合物进行还原 N-烷基化而方便地制得的。所述还原 N-烷基化可在反应惰性溶剂例如二氯甲烷、乙醇或甲苯或其混合物中，并且在合适的还原剂例如硼氢化物如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠存在下进行。当使用硼氢化物作为还原剂时，可方便地使用络合物形成剂例如异丙醇钛(IV)，描述在 J. Org. Chem, 1990, 55, 2552-2554 中。使用所述络合物形成剂还可能带来改善的顺式/反式比例，有利于形成反式异构体。还可以方便地使用氢作为还原剂，其与合适的催化剤例如披钨炭或披铂炭联合使用。当使用氢作为还原剂时，可有利地向反应混合物中加入脱水剂例如叔丁醇铝。为了防止反应物和反应产物中一些官能团发生不希望的进一步氢化，向反应混合物中加入合适的催化剤毒物例如噻吩或喹啉-硫也可以是有利的。搅拌

并且任选高温和/或高压可提高反应速度。



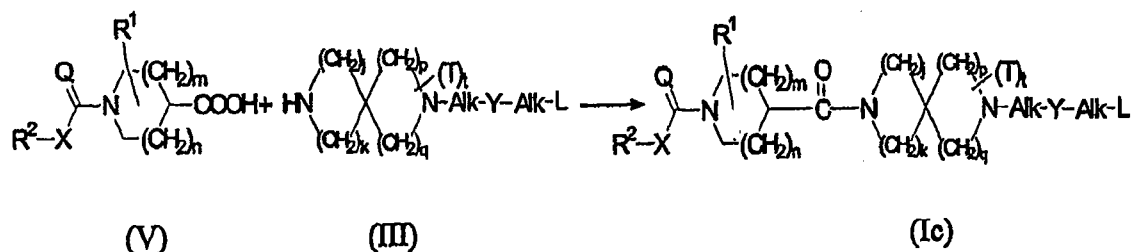
在这一和下列制备中，反应产物可以从反应介质中分离出来，并且如果需要的话，根据本领域通常已知的方法进一步纯化，例如萃取、结晶、研制和色谱法。

式(Ib)的最终化合物是通过用式(III)的中间体化合物将式(IV)的中间体化合物进行还原 N-烷基化而方便地制得的。所述还原 N-烷基化可在反应惰性溶剂例如二氯甲烷、乙醇或甲苯或其混合物中，并且在合适的还原剂例如硼氢化物如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠存在下进行。当使用硼氢化物作为还原剂时，可方便地使用络合物形成剂例如异丙醇钛(IV)，描述在 J. Org. Chem, 1990, 55, 2552-2554 中。还可以方便地使用氢作为还原剂，其与合适的催化剂例如披钨炭或披铂炭联合使用。当使用氢作为还原剂时，可有利地向反应混合物中加入脱水剂例如叔丁醇铝。为了防止反应物和反应产物中一些官能团发生不希望的进一步氢化，向反应混合物中加入合适的催化剂毒物例如噻吩或喹啉-硫也可以是有利的。搅拌并且任选高温和/或高压可提高反应速度。

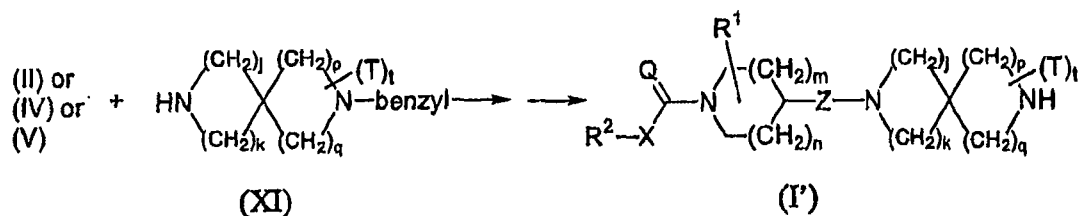


式(Ic)的最终化合物是通过将式(V)的羧酸化合物与式(III)的中间体化合物反应而方便地制得。该反应可在反应惰性溶剂例如氯代烃如二氯甲烷中，在合适的碱例如碳酸钠、碳酸氢钠或三乙胺存在下，以及在激活剂例如 DCC (二环己基碳二亚胺)、CDI (羰基二咪唑)和 EDCI

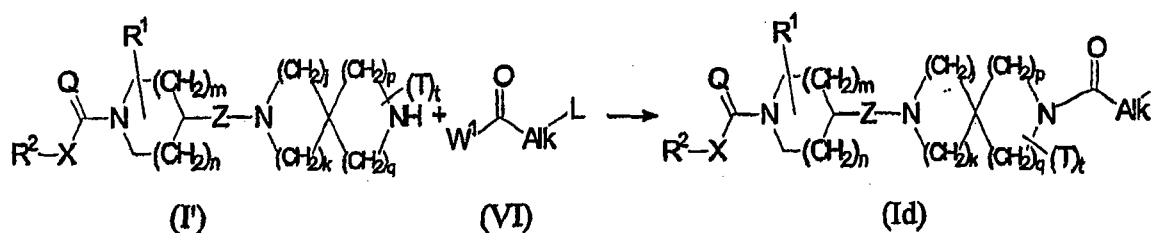
(1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺.HCl)存在下而方便地进行。搅拌可提高反应速度。该反应可在室温至回流温度下方便地进行。



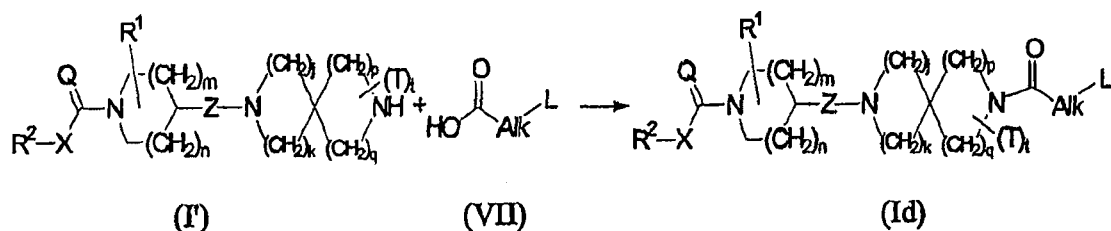
尤其有利的是根据上述反应方案制备任何式(Ia)、(Ib)和(Ic)的最终化合物, 其中是将式(II)、(IV)或(V)化合物与其中 Alk-Y-Alk-L-部分是苄基的式(III)化合物(式(XI))反应, 由此生成其中 Alk-Y-Alk-L-部分是苄基的化合物。所述最终化合物是药理活性的, 并且可通过还原氢化而转化成其中 Alk-Y-Alk-L-部分是氢的式(I')的最终化合物, 所述还原氢化是使用例如氢作为还原剂, 其与合适的催化剂例如披钨炭或披铂炭联合使用。然后可通过本领域已知的转化例如酰化和烷基化将所得本发明的最终化合物转化成其它式(I)化合物。



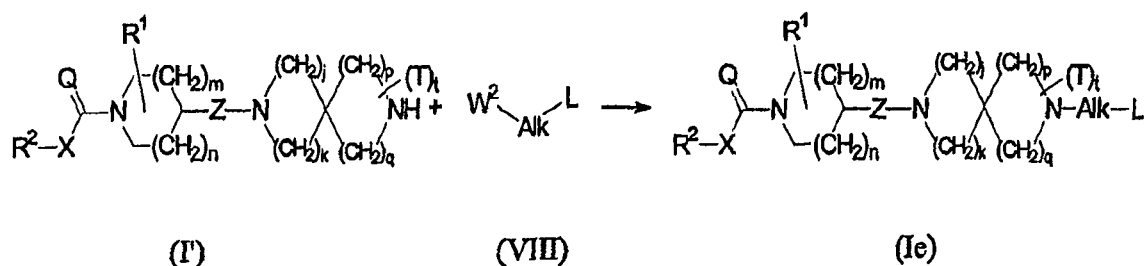
特别是, 式(Id)的最终化合物可通过将式(I')的最终化合物与其中 W¹ 是合适的离去基团例如卤素如氯或溴或磺酰氧基离去基团例如甲磺酰氧基或苯磺酰氧基的式(VI)的中间体化合物反应而制得。该反应可在反应惰性溶剂例如氯代烃如二氯甲烷或酮例如甲基异丁基酮中, 并且在合适的碱例如碳酸钠、碳酸氢钠或三乙胺存在下进行。搅拌可提高反应速度。该反应可在室温至回流温度下方便地进行。



或者, 式(Id)的最终化合物可通过将式(I')的最终化合物与式(VII)羧酸反应而制得。该反应可在反应惰性溶剂例如氯代烃如二氯甲烷中, 在合适的碱例如碳酸钠、碳酸氢钠或三乙胺存在下, 以及在激活剂例如 DCC (二环己基碳二亚胺)、CDI (羰基二咪唑)和 EDCI (1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺.HCl)存在下进行。搅拌可提高反应速度。该反应可在室温至回流温度下方便地进行。

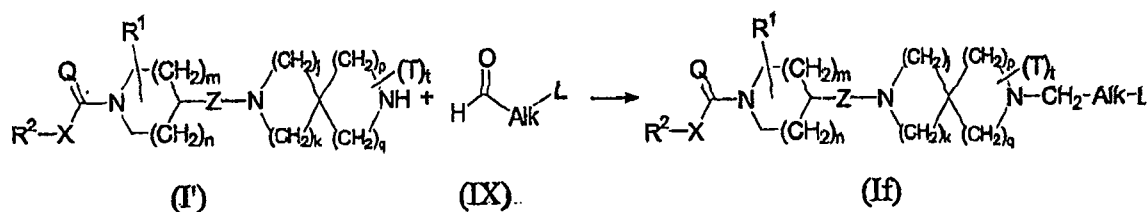


式(Ie)的最终化合物可通过将式(I')的最终化合物与其中式(VIII)中的 W^2 是合适的离去基团例如卤素如氯或溴或磺酰氧基离去基团例如甲磺酰氧基或苯磺酰氧基的式(VIII)化合物反应而制得。该反应可在反应惰性溶剂例如氯代烃如二氯甲烷, 醇例如乙醇或酮例如甲基异丁基酮中, 并且在合适的碱例如碳酸钠、碳酸氢钠或三乙胺存在下进行。搅拌可提高反应速度。该反应可在室温至回流温度下方便地进行。

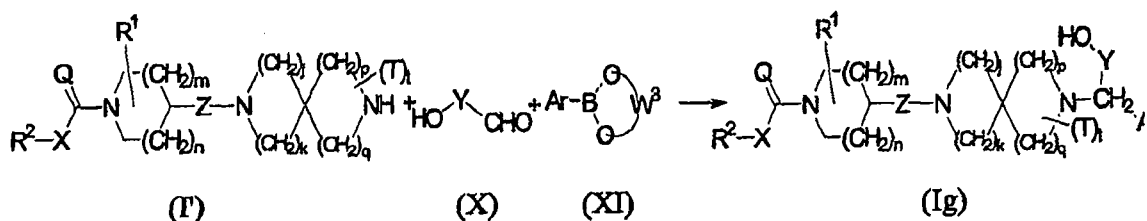


式(If)的最终化合物可通过用式(IX)的中间体化合物将式(I')的中间体化合物进行还原 N-烷基化而制得。所述还原 N-烷基化可在反应

惰性溶剂例如二氯甲烷、乙醇或甲苯或其混合物中，并且在合适的还原剂例如硼氢化物如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠存在下进行。当使用硼氢化物作为还原剂时，可方便地使用络合物形成剂例如异丙醇钛(IV)，描述在 J. Org. Chem, 1990, 55, 2552-2554 中。还可以方便地使用氢作为还原剂，其与合适的催化剂例如披钨炭或披铂炭联合使用。当使用氢作为还原剂时，可有利地向反应混合物中加入脱水剂例如叔丁醇铝。为了防止反应物和反应产物中一些官能团发生不希望的进一步氢化，向反应混合物中加入合适的催化剂毒物例如噻吩或喹啉-硫也可以是有利的。搅拌并且任选高温和/或高压可提高反应速度。



式(Ig)的最终化合物是通过 Tetrahedron, 1997, 53, 16463-16470; J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 11798-11799 或 Tetrahedron Letters, 2002, 43, 5965-5968 中描述的 Boronic Mannich 反应，采用式(I')的中间体化合物与中间体化合物(X)和(XI)而方便地制得的，其中式(X)中的 Y 是式-CH₂-或>C(=O)的二价基团，并且式(XI)中的 W 是氢或烷基链。所述 Boronic Mannich 反应可以以“一勺烩”反应方式，使用式(X)的糖或其二聚体与式(XI)的芳基硼酸或芳基硼酸酯，在反应惰性溶剂例如二氯甲烷、乙醇或 2,2,2-三氟乙醇或其混合物来进行。搅拌可提高反应速度。该反应可在室温至回流温度下方便地进行。



下列实施例是用来举例说明但不是限制本发明的范围。

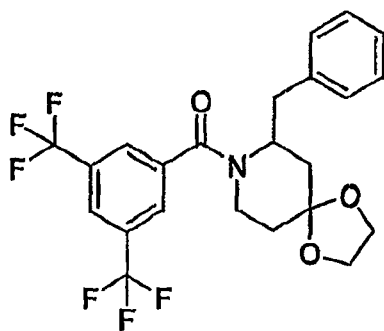
实验部分

在下文中,“RT”是指室温,“CDI”是指 1,1'-羰基二咪唑,“DIPE”是指二异丙基醚,“MIK”是指甲基异丁基酮,“BINAP”是指[1,1'-联萘]-2,2'-二基二[二苯基膦],“NMP”是指 1-甲基-2-吡咯烷酮,“Pd₂(dba)₃”是指三(二亚苄基丙酮)二钯,“DMF”是指 N,N-二甲基甲酰胺,“HOBT”是指羟基苯并三唑。

制备中间体化合物

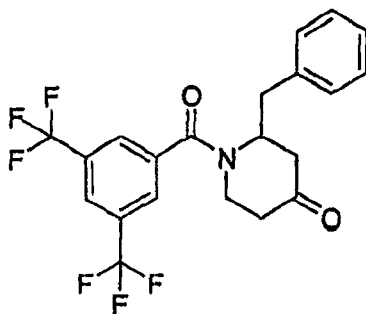
实施例 A1

a. 制备中间体化合物 1



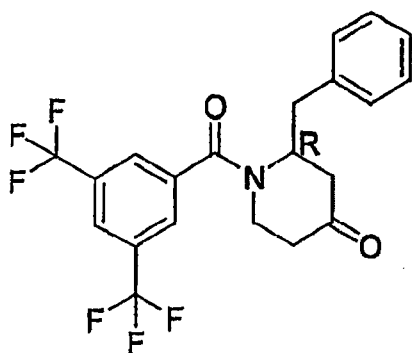
将 Et₃N (0.55 mol) 加到 7-(苯基甲基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(0.5 mol)在甲苯(1500 ml)内的搅拌着的混合物中。用 1 小时加入 3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯(0.5 mol) (放热反应)。将该混合物在室温搅拌 2 小时,然后静置一个周末,并用水洗涤 3 次(500 ml, 2 × 250 ml)。分离出有机层,干燥,过滤并将溶剂蒸发。产量: 245 g (100%)。将 2g 该级份从石油醚中结晶,获得了 1 g 中间体化合物 1 (50%)。

b. 制备中间体化合物 2

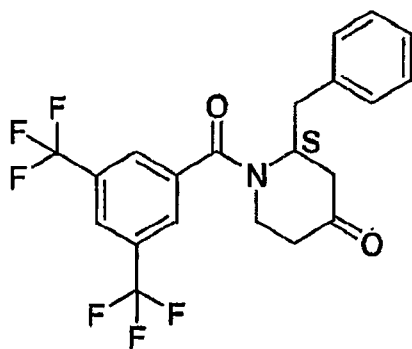


将 HCl cp (300 ml) 加到中间体化合物 1 (0.5 mol) 在乙醇 (300 ml) 和 H₂O (300 ml) 内的混合物中。将该反应混合物在 60°C 搅拌 20 小时。过滤出沉淀，研磨，在 H₂O 中搅拌，过滤，用石油醚洗涤并干燥。产量：192 g 中间体化合物 2 ((±)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(苯基甲基)-4-哌啶酮) (89.4%) (R 和 S 对映体的混合物)。

c. 制备中间体化合物 3 和中间体化合物 4



(中间体化合物 3)

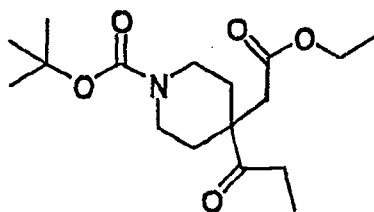


(中间体化合物 4)

通过使用 Chiralpak 的手性柱色谱法(CHIRALPAK AS 1000 Å 20 mm (DAICEL); 洗脱剂: 己烷/2-丙醇 70/30)将中间体化合物 2 分离成其旋光异构体。收集两个产物级份，并将溶剂分别蒸发。从级份 1 中获得：32.6 g 中间体化合物 3 (R)，从级份 2 中获得：30.4 g 中间体化合物 4 (S)。

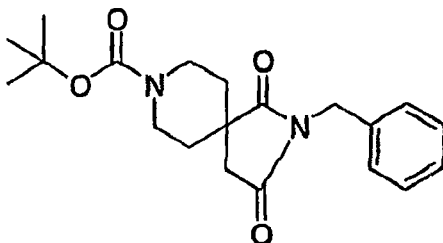
实施例 A2

a. 制备中间体化合物 5



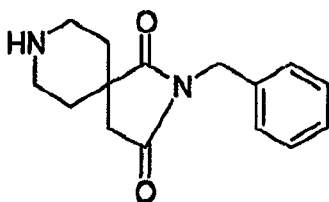
在 -78°C 于氮气流下,将 $n\text{BuLi}$ (0.156 mol)加到 N -(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.156 mol)在 THF (250 ml)内的溶液中。将该混合物在 -78°C 搅拌30分钟。加入1-(1,1-二甲基乙基) 1,4-哌啶二甲酸4-乙基酯(0.141 mol)在 THF (150 ml)中的溶液。将该混合物在 -78°C 搅拌1小时。在 -78°C 加入溴乙酸乙酯(0.212 mol)在 THF (50 ml)中的溶液。将该混合物在 -78°C 搅拌1小时,然后温热至室温,并保持一个周末。加入 H_2O 。将该混合物用 EtOAc 萃取。分离出有机层,干燥(MgSO_4),过滤,并将溶剂蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:环己烷/EtOAc 80/20; 15-35 μm)。收集纯的级份并将溶剂蒸发。产量: 18 g 中间体化合物 5 (19%)。

b. 制备中间体化合物 6



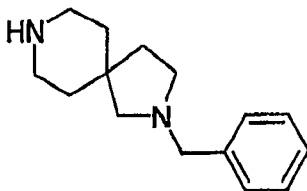
将中间体化合物 5 (0.052 mol)和苄基胺(0.52 mol)的混合物在密封管中于 160°C 搅拌 18 小时,倒入 H_2O 内,用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用 HCl 3N 洗涤,干燥(MgSO_4),过滤,并将溶剂蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:环己烷/EtOAc 60/40; 35-70 μm)。收集纯的级份并将溶剂蒸发。产量: 2.6 g 中间体化合物 6 (14%)。

c. 制备中间体化合物 7



将中间体化合物 6 (0.0072 mol) 在 iPrOH/HCl 6N (20 ml) 和 iPrOH (5 ml) 中的混合物于室温搅拌 48 小时，倒入冰水内，用 K_2CO_3 碱化，并用 CH_2Cl_2 萃取。分离出有机层，干燥($MgSO_4$)，过滤，并将溶剂蒸发。产量：1.3 g 中间体化合物 7 (68%)。

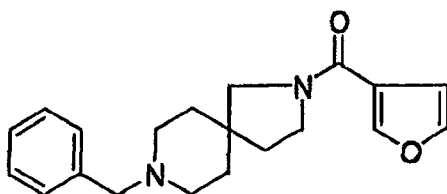
d. 制备中间体化合物 8



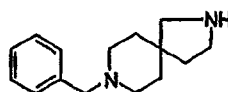
在 $5^\circ C$ 于氮气流下，将 $LiAlH_4$ (0.029 mol) 分批加到 THF (10 ml) 中。分批加入中间体化合物 7 (0.0048 mol)。将该混合物在室温搅拌 4 小时。加入 H_2O 和冰。将该混合物经由硅藻土过滤。将滤液用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用 HCl 3N 洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤，并将溶剂蒸发。产量：0.75 g 中间体化合物 8 (68%)。

实施例 A3

a. 制备中间体化合物 9

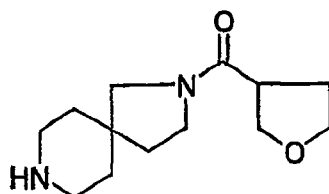


在室温，将 EDCI (0.0062 mol) 加到

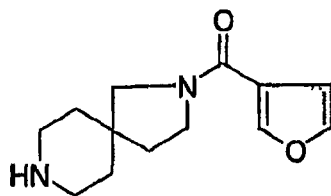


(0.0052 mol) (根据 WO2001/030780 中的教导制得的, 将其引入本文内以供参考)、3-呋喃甲酸(0.0062 mol)、HOBT (0.0062 mol)和 Et₃N (0.0052 mol)在 CH₂Cl₂ (10 ml)内的混合物中。将该混合物在室温搅拌过夜。加入 H₂O。将该混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。分离出有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并将溶剂蒸发。产量: 1.7 g 中间体化合物 9 (100%)。

b. 制备中间体化合物 10 和 11



(中间体化合物 10)

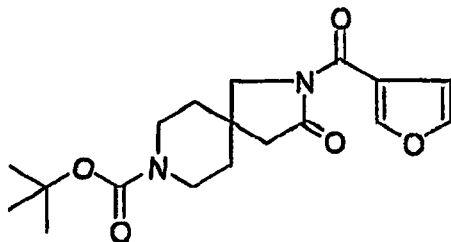


(中间体化合物 11)

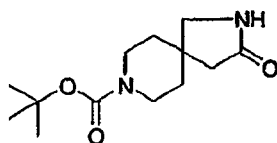
将中间体化合物 9 (根据 A3.a 制得的) (0.0052 mol)和 Pd/C 10% (0.3 g)在甲醇(10 ml)中的混合物在 5 巴压力下于 50°C 氢化过夜, 然后经由硅藻土过滤。将滤液蒸发。残余物(1.2 g)通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH/-NH₄OH 80/20/2 - 60/40/4; 15-40 μm)。收集两个级份并将溶剂蒸发。产量: 0.38 g 中间体化合物 11 (32%)和 0.29 g 中间体化合物 10 (25%)。

实施例 A4

a. 制备中间体化合物 13

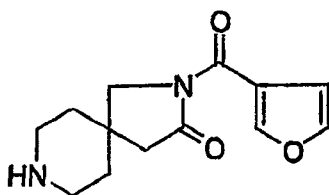


在 0°C 于氮气流下, 将 NaH 60% (0.0495 mol) 加到 3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸 1,1-二甲基乙基酯



(根据 J. Med. Chem. 38, 3772-3779 (1995) 中的介导制得的, 将其内容引入本文内以供参考) (0.033 mol) 在 THF (60 ml) 内的溶液中。将该混合物在 5°C 搅拌 1 小时。在 0°C 加入 3-呋喃羧基氯 (0.0368 mol) 在 THF (40 ml) 中的溶液。将该混合物在室温搅拌 3 小时, 倒入冰内, 用 EtOAc 萃取。分离出有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并将溶剂蒸发。产量: 12 g 中间体化合物 13 (100%)。

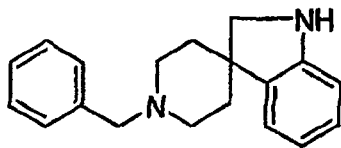
b. 制备中间体化合物 14



将中间体化合物 13 (根据 A4.a 制备的) (0.033 mol) 在 iPrOH/HCl 6N (100 ml) 和 iPrOH (50 ml) 中的混合物于室温搅拌过夜, 倒入冰上, 用 K₂CO₃ 碱化, 并用 CH₂Cl₂ 萃取。分离出有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并将溶剂蒸发。产量: 6.4 g 中间体化合物 14 (94%)。

实施例 A5

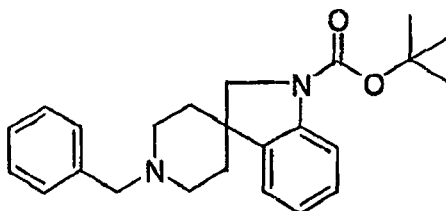
a. 制备中间体化合物 15



在室温将 CF_3COOH (16.8 ml; 5 当量) 加到苯基肼(3.2 ml; 1.1 当量)在甲苯/ CH_3CN (49/1) (50 ml) 内的溶液中。将该混合物在 35°C 加热。缓慢地加入 1-(苯基甲基)-4-哌啶甲醛(6 g; 0.03 mol)在甲苯/ CH_3CN (49/1) (10 ml) 中的溶液。将该混合物在 35°C 加热过夜, 然后冷却至 -10°C 。加入甲醇(7 ml), 然后分批加入 NaBH_4 (1.7 g; 1.5 当量)。将该混合物在室温搅拌 1 小时。加入 NH_4OH 10%, 将该混合物用 EtOAc 萃取, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发。残余物(10 g)通过硅胶柱色谱法纯化(75 g SiO_2 35-70 μm ; 洗脱剂: 98/2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)。

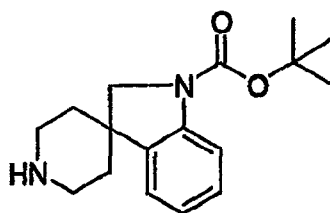
产量: 3.3 g 中间体化合物 15 (40%)。

b. 制备中间体化合物 16



在氮气流下于 5°C , 将二碳酸二(1,1-二甲基乙基)酯(1 当量)分批加到中间体化合物 15 (根据 A5.a 制得的) (3.2 g; 0.011 mol)在 CH_2Cl_2 (30 ml) 内的溶液中。将该混合物在室温搅拌 8 小时, 用 K_2CO_3 10% 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(SiO_2 : 75 g 35-70 μm ; 洗脱剂: 99/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)。产量: 2.5g 中间体化合物 16 (57%)。

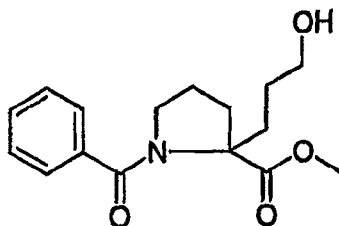
c. 制备中间体化合物 17



将中间体化合物 16 (根据 A5.b 制得的) (2.5 g; 0.007 mol) 和 Pd/C (0.5 g) 在乙醇 (25 ml) 中的混合物在 5 巴压力下于 60°C 氢化 12 小时。将该混合物经由硅藻土过滤, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 洗涤, 并浓缩。将残余物 (2 g) 通过硅胶柱色谱法纯化 (SiO_2 : 75g 35-70 μm ; 洗脱剂: 99/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)。产量: 1.5g 中间体化合物 17 (78%)。

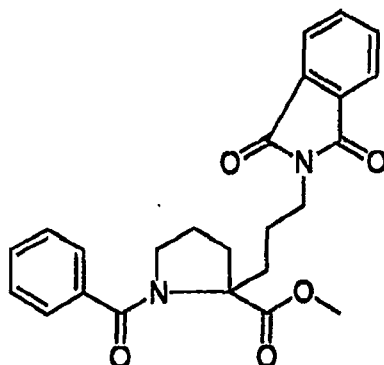
实施例 A6

a. 制备中间体化合物 18



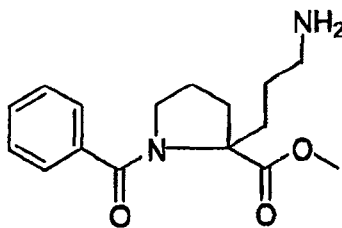
将 BH_3 在 THF 中的溶液 1M (34.5 ml) 缓慢地加到 1-苯甲酰基-2-(2-丙烯基)-脯氨酸甲酯 (0.053 mol) (根据 Heterocycles (1994), 37(1), 245-8 中的教导制得的, 将其引入本文内以供参考) 在 THF (100ml) 内的混合物中。将该混合物在室温搅拌 1 小时。加入 BH_3 在 THF 中的溶液 1M (34.5 ml)。将该混合物在室温搅拌 1 小时。加入 H_2O (9 ml), 然后加入 H_2O_2 35% 的 H_2O 溶液 (0.037 mol)。将该混合物在室温搅拌 2 小时。加入 H_2O 和 NaCl。将该混合物用 EtOAc 萃取。分离出有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并将溶剂蒸发。把残余物 (20 g) 通过硅胶柱色谱法纯化 (梯度洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.1 - 90/10/0.1; 15-40 μm)。收集纯的级份并将溶剂蒸发。产量: 6.5 g 中间体化合物 18 (31%)。

b. 制备中间体化合物 19



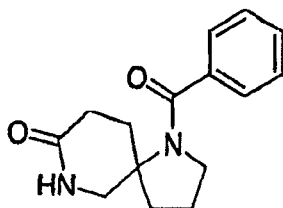
在 5°C 于氮气流下, 将 DIAD (0.033 mol) 加到中间体化合物 18 (0.022 mol)、邻苯二甲酰亚胺(0.033 mol)和三丁基膦(0.033 mol)在 THF (100ml)内的混合物中。将该混合物在室温搅拌 2 小时。加入 H₂O。将该混合物用 EtOAc 萃取。分离出有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 并将溶剂蒸发。将残余物(24 g)通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂: 环己烷/EtOAc 50/50)。收集纯的级份并将溶剂蒸发。产量: 7.9 g 中间体化合物 19 (86%)。

c. 制备中间体化合物 20



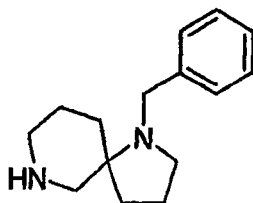
将中间体化合物 19 (0.019 mol)和肼(0.037 mol)在 EtOH(100ml)中的混合物搅拌并回流 2 小时。加入 H₂O。将该混合物用 EtOAc 萃取。分离出有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 并将溶剂蒸发。产量: 3.3 g 中间体化合物 20 (60%)。

d. 制备中间体化合物 21



将中间体化合物 21 (0.011 mol)和 Et_3N (0.011 mol)和甲苯(20 ml)的混合物搅拌并回流一个周末, 然后冷却至室温。加入乙醚。过滤出沉淀并干燥。产量: 2 g (69%)中间体化合物 21。

e. 制备中间体化合物 22

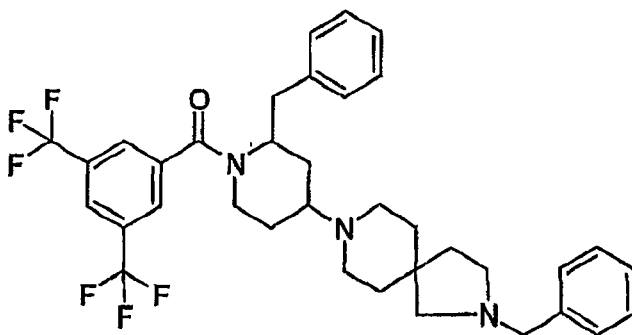


在室温于氮气流下, 将中间体化合物 21 (0.0077 mol)分批加到 LiAlH_4 (0.046 mol)在 THF (20 ml)内的溶液中。将该混合物搅拌并回流 1 小时。在 5°C 滴加 H_2O 。将该混合物经由硅藻土过滤, 并用 CH_2Cl_2 萃取。分离出有机层, 干燥(MgSO_4), 过滤, 并将溶剂蒸发。产量: 1.8g 中间体化合物 22 (100%)。

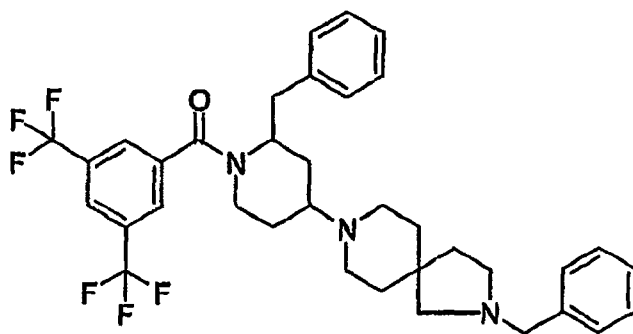
制备最终化合物

实施例 B1

a. 制备最终化合物 1 和 2



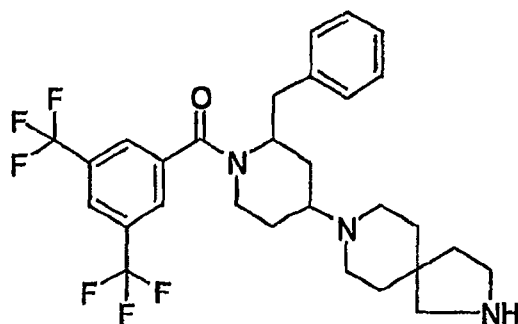
2R-反式
最终化合物 1



2R-顺式
最终化合物 2

将中间体化合物 3 (根据 A1.c 制得的) (0.0046 mol)、中间体化合物 8 (根据 A2.d 制得的) (0.0051 mol)、 $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.00506 mol) 和 Pd/C (0.5 g) 在甲醇 (20 ml) 和 噻吩 (0.1 ml 10% 在 EtOH 中的溶液) 中的混合物在 5 巴压力下于 50°C 氢化 48 小时, 然后经由硅藻土过滤。将滤液蒸发。把残余物置于 K_2CO_3 (10%) 和 CH_2Cl_2 中, 经由硅藻土过滤。将硅藻土用 CH_2Cl_2 洗涤。分离出有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.1; 15-40 μm)。收集 3 个级份, 并将溶剂蒸发。产量: 0.8 g 最终化合物 2 (37%) 和 0.65 g 最终化合物 1 (22%)。

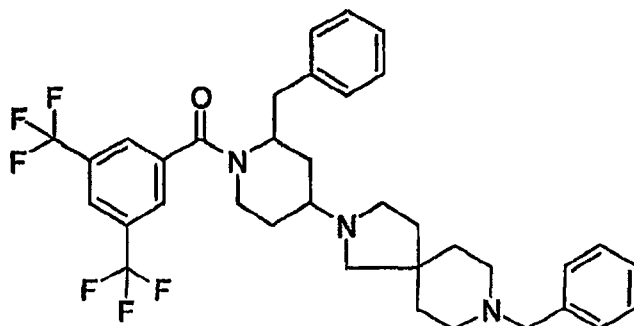
b. 制备最终化合物 3



将最终化合物 2 (0.001 mol) 和 Pd/C (0.3 g) 在甲醇 (8 ml) 中的混合物在 3 巴压力下于 50°C 氢化, 然后经由硅藻土过滤。将滤液蒸发。产量: 0.5 g 最终化合物 3 (89%)。

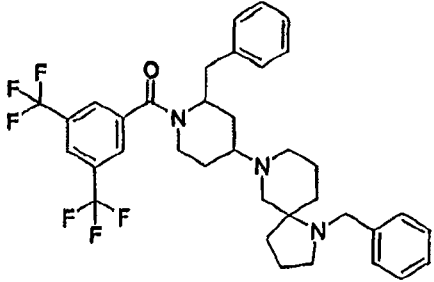
实施例 B2

a. 制备最终化合物 4

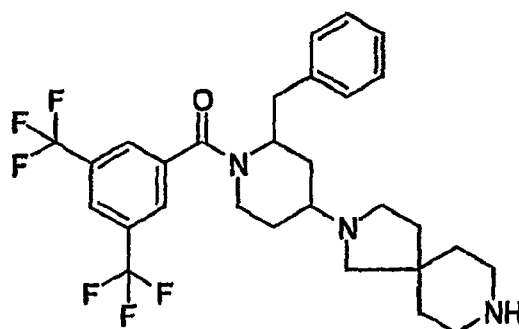


将中间体化合物 3 (根据 A1.c 制得的) (0.013 mol)、8-苯基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(0.014 mol)、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.014 mol)和 Pd/C (1 g)在噻吩(0.3 ml 10%在 EtOH 中的溶液)和甲醇(40 ml)中的混合物在 3 巴压力下于 50°C 氢化 12 小时,然后经由硅藻土过滤。将滤液蒸发。残余物置于 K_2CO_3 (10%)和 CH_2Cl_2 内,经由硅藻土过滤。将硅藻土用 CH_2Cl_2 洗涤。分离出有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发。*残余物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0.5; 15-35 μm)。收集 3 个级份,并将溶剂蒸发。产量: 1 g 最终化合物 4 (12%)。

下面的化合物是根据上述方法制得的。该化合物的纯化从*开始单独指出:

化合物 42	残余物(4.7 g)通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0.1 - 95/5/0.2; 15-40 μm)。收集 5 个级份,并将溶剂蒸发。产量: 1 g 最终化合物 42。	 化合物 42
-----------	---	--

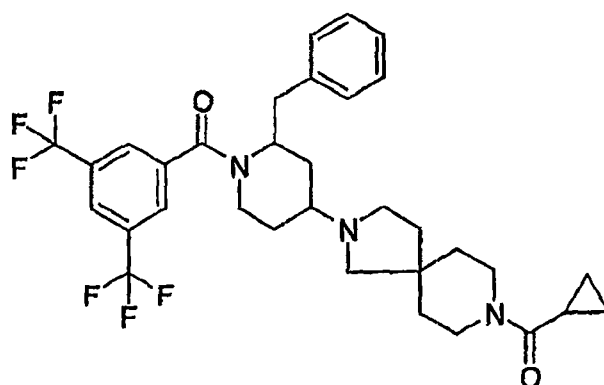
b. 制备最终化合物 5



在氮气流下, 将 Pd/C 10% (0.1 g) 加到最终化合物 4 (根据 B2.a 制得的) (0.0016 mol) 在甲醇 (10 ml) 内的混合物中。将该混合物在 4 巴压力下于 50°C 氢化过夜, 然后经由硅藻土过滤。将滤液蒸发, 产量: 0.7 g 最终化合物 5 (80%)。

实施例 B3

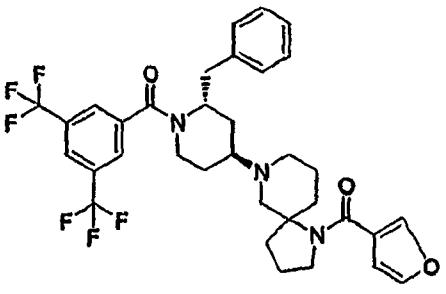
制备最终化合物 6



将 EDCI (0.0009 mol) 分批加到最终化合物 5 (根据 B2.b 制得的) (0.0006 mol)、环丙烷甲酸 (0.0009 mol)、HOBt (0.0009 mol) 和 Et₃N (0.0009 mol) 在 CH₂Cl₂ (10 ml) 内的混合物中。将该混合物在室温搅拌过夜。加入 H₂O。将该混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。分离出有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并将溶剂蒸发。*残余物 (0.47 g) 通过硅胶柱色谱法纯化 (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1; 40 μm)。收集纯的级份并将溶剂蒸发, 获得 0.28 g。将该级份置于 DIPE 内。过滤出沉淀并干燥。产量: 0.242 g 最终化合物 6 (65%) (熔点: 160°C)。

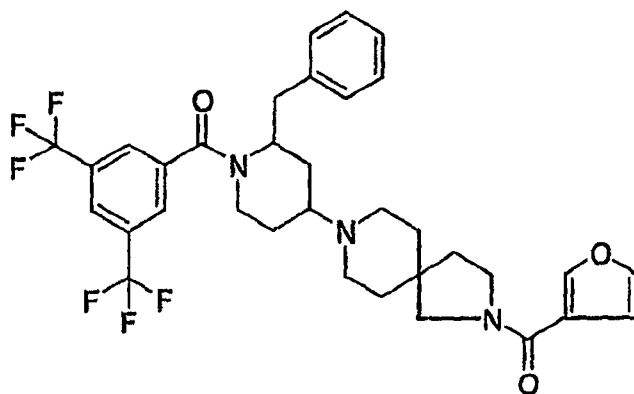
下面的化合物是根据上述方法制得的。该化合物的纯化从*开始

单独指出:

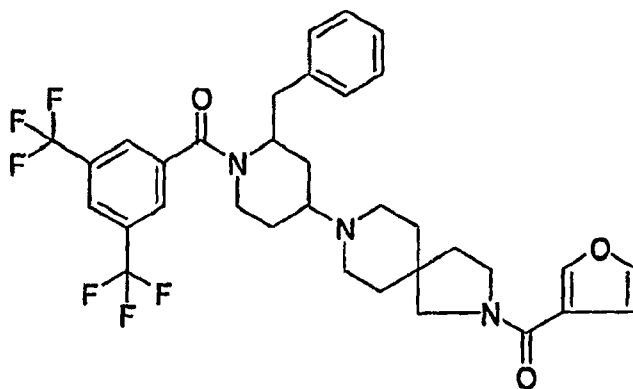
化合物 48	残余物(0.4 g)通过 kromasil 柱色谱法纯化(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 - 95/5; 5 μm)。收集纯级份, 并将溶剂蒸发。产量: 0.1 g 最终化合物 48。	 化合物 48
-----------	---	--

实施例 B4

制备最终化合物 7 和 8



2R-反式
最终化合物 7

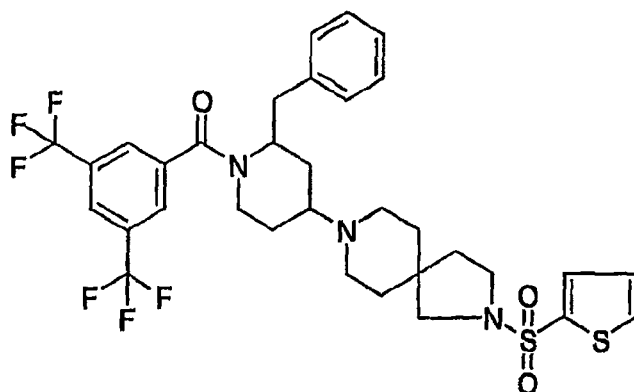


2R-顺式
最终化合物 8

将中间体化合物 3 (根据 A1.c 制得的) (0.0016 mol)、中间体化合物 11 (根据 A3.b 制得的) (0.0016 mol)和 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.0027 mol)在 1,2-二氯乙烷(5 ml)中的混合物于 50°C 搅拌过夜。加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.0027 mol)。将该混合物在 50°C 搅拌 2 小时 30 分钟。加入 H_2O 。将该混合物经由硅藻土过滤,用 CH_2Cl_2 洗涤。将滤液用 CH_2Cl_2 萃取。分离出有机层,干燥(MgSO_4),过滤并将溶剂蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.3; 15-40 μm)。收集两个级份并将溶剂蒸发。产量: 0.349 g 级份 1 (35%) 和 0.059 g 最终化合物 8。将级份 1 溶解在 2-丙酮中,转化成其乙二酸盐。过滤出沉淀并干燥。产量: 0.324 g 最终化合物 7。

实施例 B5

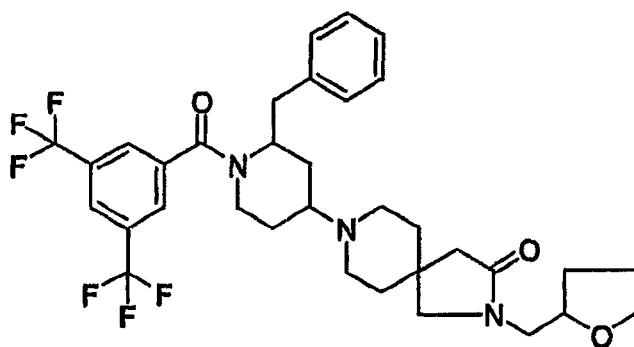
制备最终化合物 9



在室温,将 2-噻吩磺酰氯(0.0018 mol)加到最终化合物 3 (根据 B1.b 制得的)) (0.0015 mol)和 Et_3N (0.0018 mol)在 CH_2Cl_2 (10 ml)内的混合物中。将该混合物在室温搅拌过夜。加入 H_2O 。将该混合物用 CH_2Cl_2 萃取。分离出有机层,干燥(MgSO_4),过滤,并将溶剂蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.2; 15-40 μm)。收集纯的级份并将溶剂蒸发。产量: 0.65 g 最终化合物 9 (65%)。

实施例 B6

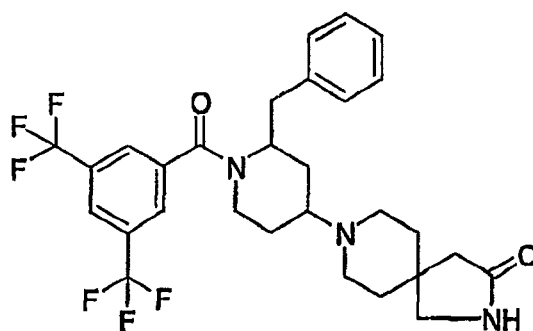
制备最终化合物 25



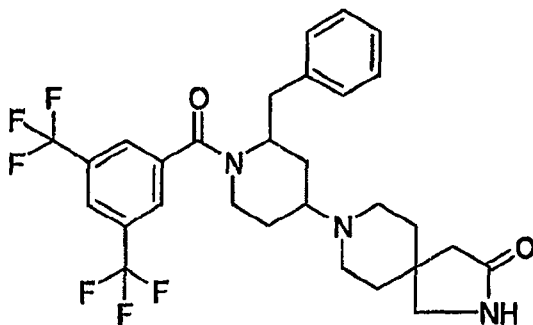
将最终化合物 27 (见表 3) (0.0035 mol) 和 Pd/C (0.6 g) 在甲醇 (10 ml) 中的混合物在 5 巴压力下于 50°C 氢化过夜, 然后经由硅藻土过滤。将滤液蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.5; 15-40 μm)。收集纯的级份并将溶剂蒸发。产量: 1.7 g 最终化合物 25 (74%)。

实施例 B7

制备最终化合物 21 和 22



2R-反式
最终化合物 21

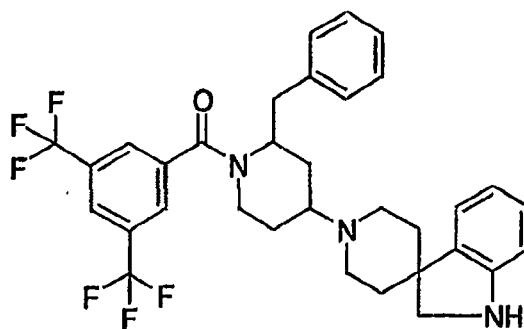


2R-顺式
最终化合物 22

将中间体化合物 3 (根据 A1.c 制得的) (0.0258 mol)、中间体化合物 14 (根据 A4.b 制得的) (0.025 mol)、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.0268 mol) 和 Pd/C (1.1 g) 在噻吩 (0.3 ml 10% 在 EtOH 中的溶液) 的甲醇溶液 (100 ml) 中的混合物在 5 巴压力下于 50°C 氢化 60 小时, 然后经由硅藻土过滤。将硅藻土用 CH_3OH 洗涤。将滤液蒸发。残余物置于 K_2CO_3 (10%) 和 CH_2Cl_2 内。将该混合物经由硅藻土过滤, 用 CH_2Cl_2 洗涤。将滤液用 CH_2Cl_2 萃取。分离出有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤并将溶剂蒸发。残余物 (14.4 g) 通过硅胶柱色谱法纯化 (梯度洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.5 - 93/7/0.5; 15-40 μm)。收集 3 个级份, 并将溶剂蒸发。产量: 11.7 g 级份 A, 0.3 g 最终化合物 22 和 0.4 g 级份 B。将级份 B 从 CH_3CN /乙醚中重结晶。过滤出沉淀并干燥。产量: 0.276 g 最终化合物 21 (熔点: 152°C)。

实施例 B8

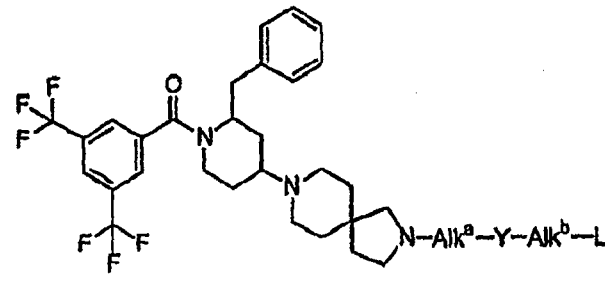
制备最终化合物 36



将最终化合物 38 (见表 4; 根据 B7 用中间体化合物 17 (根据 A5.c 制得的) 制得的) (0.002 mol) 在 $\text{HCl}/i\text{PrOH}$ (40 ml) 中的混合物于室温搅拌 4 小时。将溶剂蒸发至干。产量: 0.9 g 最终化合物 36 (85%)。

下列化合物是依据一个上述实施例制得的。

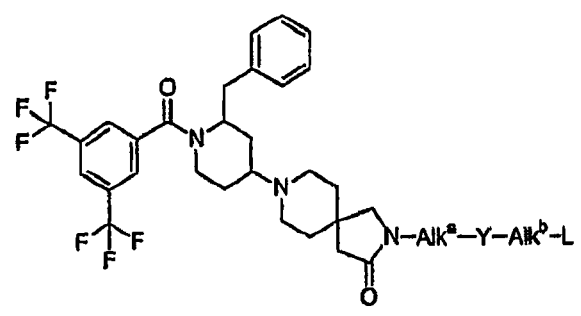
表 1



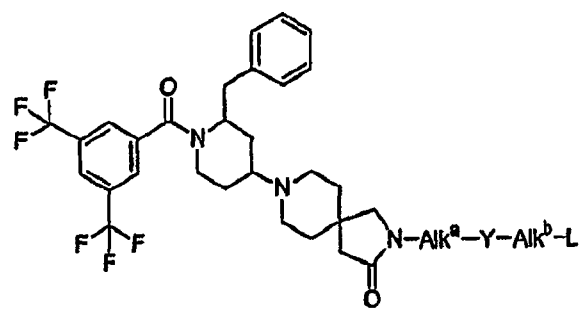
化合物 序号	实施例 序号	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立体化学 描述
10	B1.b	cb	cb	cb	H	2R-顺式
3	B1.b	cb	cb	cb	H	2R-反式
2	B1.a	-CH ₂ -	cb	cb		2R-顺式
1	B1.a	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
11	B4	cb	C=O	cb		2R-顺式
8	B4	cb	C=O	cb		2R-反式
7	B4	cb	C=O	cb		2R-反式; 草酸盐
12	B3	cb	C=O	cb		2R-顺式
13	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
14	B5	cb		cb		2R-顺式
9	B5	cb		cb		2R-反式

cb = 共价键

表 3



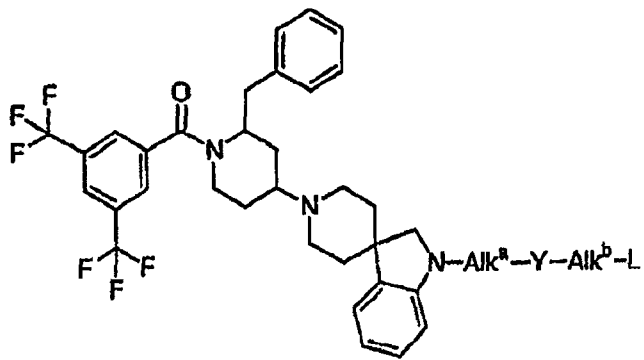
化合物 序号	实施例 序号	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立体化学 描述
21	B7	cb	cb	cb	H	2R-反式
22	B8	cb	cb	cb	H	2R-顺式
23	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
24	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-顺式
25	B6	-CH ₂ -	cb	cb		2R-顺式
26	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
27	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-顺式
29	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
30	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-顺式
31	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-顺式
28	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
32	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-顺式

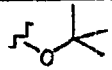


化合物 序号	实施例 序号	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立体化学 描述
33	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-顺式
34	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
35	B4	-CH ₂ -	cb	cb		2R-顺式

cb = 共价键

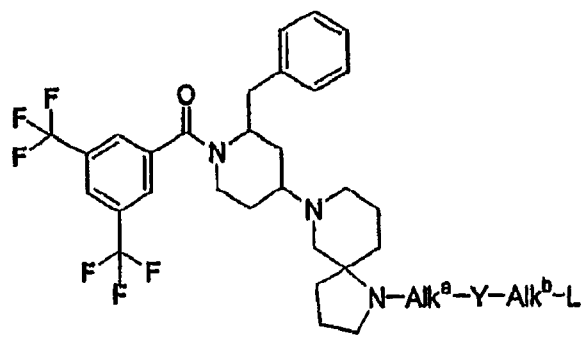
表 4



化合物 序号	实施例 序号	Alk^a	Y	Alk^b	L	立体化学 描述
36	B8	cb	cb	cb	H	2R-反式
37	B8	cb	C=O	cb		2R-反式
38	B8	cb	C=O	cb		2R-反式
39	B8	cb		cb	-CH ₃	2R-反式

cb = 共价键

表 5



化合物 序号	实施例 序号	Alk^a	Y	Alk^b	L	立体化学 描述
40	B2.b	cb	cb	cb	H	2R-顺式
41	B2.b	cb	cb	cb	H	2R-反式
43	B2.a	-CH ₂ -	cb	cb		2R-顺式
42	B2.a	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
44	B3	cb	C=O	cb		2R-顺式 (A)
45	B3	cb	C=O	cb		2R-顺式 (B)
46	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
47	B3	cb	C=O	cb		2R-顺式 (B)
48	B3	cb	C=O	cb		2R-反式

cb = 共价键

C. 分析数据

对于很多化合物，记录的是熔点或 LCMS 数据。

1. 熔点

如果可能的话，熔点(或范围)是用 Leica VMHB Koffler bank 获得的。熔点是未校正的。

表 6: 所选化合物的熔点

化合物 序号	结果 (°C)
6	160
7	92
19	160
20	140
27	194
30	170
33	183
37	120

2. LCMS 条件

HPLC 梯度是通过 Waters Alliance HT 2795 系统(Waters, Milford, MA)于室温提供的。从柱中流出的液流分开，进入 Waters 996 光电二极管阵列(PDA)检测器和具有电喷雾离子化源的以正离子化模式运转的 Waters-LCT 质谱仪上。反相 HPLC 是在 Kromasil C18 柱(5 μm , 4.6 $\times$ 150 mm)上以 1ml/分钟的流速进行的。采用两个流动相(流动相 A: 100% 6.5mM 乙酸铵+ 0.2%甲酸; 流动相 B: 100%乙腈)来运转梯度条件，从 60% A 和 40% B 1 分钟至 100% B 4 分钟，100% B 5 分钟至 60% A 和 40% B 3 分钟，并且用 60% A 和 40% B 再平衡 3 分钟)。

质谱是通过从 100 - 900 以 1s 扫描，使用 0.1s 的停延时间获得的。

毛细管针头电压是 3kV，并且源温度保持在 100°C。使用氮气作为喷雾器气体。对于正离子化模式，锥电压是 20 V。数据获得是用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 数据系统进行的。

表 7: 所选化合物的 LCMS 母峰和保留时间

化合物序号	LCMS MS(MH+)	保留时间 (min)
4	644	2.8
6	622	4.3
7	648	4.6
8	648	4.5
9	700	5.1
11	652	4.2
12	692	5.1
13	692	9.4
14	700	5.1
15	622	4.5
16	648	4.5
19	648	4.6
20	692	5.0
21	568	3.9
22	568	3.9
23	622	4.4
24	622	4.4
25	652	4.1
26	648	4.5
27	648	4.6
28	672	4.8
29	664	4.7

化合物序号	LCMS MS(MH ⁺)	保留时间 (min)
30	664	4.8
32	672	5.0
33	676	4.9
34	692	4.8
35	692	<5
37	670	<5
39	680	5.2
42	644	5.73
44	622	5.51
45	622	5.46
46	622	5.43
47	648	5.31
48	648	5.24

D. 药理学实施例

实施例 D.1: 对 h-NK₁、h-NK₂ 和 NK₃ 受体的结合实验

使用放射性配体结合技术, 研究根据本发明的化合物与各种神经递质受体、离子通道和转运蛋白结合位点的相互作用。为表达所感兴趣的受体或转运蛋白, 用放射活性标记的物质([³H]-或[¹²⁵I]配体)培养来自匀浆或细胞的膜以标记特殊受体。通过使用已知可与放射性配体竞争结合至受体部位的未标记的药物(空白)选择性抑制受体结合, 分辨结合放射性配体的特异性受体与非特异性标记的膜。培养后, 收获标记的膜, 并用过量的冷却的缓冲液冲洗并在吸气下快速过滤以除去未结合的反射活性。用闪烁计数器计数结合放射性的膜, 并用每分钟的计数表示结果(cpm)。

将化合物溶解于 DMSO 中, 并在 10⁻¹⁰~10⁻⁵M 范围中的 10 个浓度下测试。

评估本发明化合物从表达在 CHO 细胞内的克隆人 h-NK₁ 受体取

代 $[^3\text{H}]$ -P 物质、从表达在 Sf9 细胞内的克隆人 h-NK₂ 受体取代 $[^3\text{H}]$ -SR-48968 和从表达在 CHO 细胞内的克隆人 h-NK₃ 受体取代 $[^3\text{H}]$ -SR142810 的能力。

对于所有本发明化合物，其对 h-NK₁ 的受体结合值 (pIC_{50}) 的范围在 10 和 6 之间。

实施例 D.2: 信号传导 (ST)

此实验在体外评估功能性 NK₁ 的拮抗活性。为测定细胞内 Ca^{++} 浓度，细胞在来自 Costar 的 96-孔 (黑包壁/透明底) 板中生长 2 天直至达到融合。在 37°C 使细胞装载含 0.1% BSA 和 2.5mM 丙磺舒的在 DMEM 中的 2 μM Fluo3 1 小时。用含 2.5mM 丙磺舒和 0.1% BSA (Ca^{++} -缓冲液) 的 Krebs 缓冲液 (140 mM NaCl, 1 mM $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 5 mM KCl, 10 mM 葡萄糖, 5 mM HEPES; 1.25 mM CaCl_2 ; pH 7.4) 洗涤 3 $\times$ 。在室温下用一定浓度范围内的拮抗剂将细胞预培养 20 分钟，并在加入激动剂后在 Fluorescence Image Plate Reader (FLIPR 来自 Molecular Devices, Crawley, England) 中测定 Ca^{++} 信号。短暂的 Ca^{++} 峰被视为相关信号且相应孔的平均值如下述分析。

使用 GraphPad Program 程序通过计算机曲线拟合分析 S 形剂量响应曲线。化合物的 EC_{50} -值是显示 50% 最大效应的有效剂量。将对有最大效应的激动剂的回应正常化到 100% 而得到平均曲线。对于拮抗效应， IC_{50} -值使用非线性回归计算。

测试代表性选择的化合物的信号传导的 pIC_{50} 数据列于表 6 中。最后一列表示 - 不限于此 - 化合物可能最适于的那种作用。当然，由于部分神经激肽受体没有测试数据，明显地这些化合物可能归因于另一个适宜的用途。

表 8. 所选化合物的信号传导的药理学数据

化合物 序号	pIC ₅₀ NK ₁	pIC ₅₀ NK ₂	pIC ₅₀ NK ₃	适于
21	6.46	<5	<5	NK ₁
14	6.51	<5	<5	NK ₁
37	6.52	<5	5.17	NK ₁
11	6.55	<5	5.16	NK ₁
32	6.57	4.98	5.08	NK ₁
9	6.63	5.02	<5	NK ₁
48	6.63	5.44	<5	NK ₁
33	6.72	5.02	5.04	NK ₁
35	6.74	5.04	5.02	NK ₁
7	6.75	5.12	5.48	NK ₁
28	6.84	5.12	4.99	NK ₁
39	6.87	<5	<5	NK ₁
29	6.99	5.28	<5	NK ₁
13	7.12	5.29	5.37	NK ₁
34	7.16	5.35	<5	NK ₁
23	7.16	5.36	<5	NK ₁
6	7.27	n.d	<5	NK ₁
26	7.27	5.40	<5	NK ₁
25	7.50	5.26	5.16	NK ₁
30	6.52	6.09	<5	NK ₁ /NK ₂
46	6.69	5.69	5.0	NK ₁ /NK ₂
24	6.90	5.69	5.28	NK ₁ /NK ₂
27	6.93	5.72	5.09	NK ₁ /NK ₂
31	7.14	5.65	4.96	NK ₁ /NK ₂
8	6.93	<5	6.01	NK ₁ /NK ₃
16	7.15	5.65	5.68	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃

(n.d.=未测试)

E. 组合物实施例

在这些实施例中使用的“活性组分”(A.I.)是指式(I)化合物,其可药用酸或碱加成盐,其立体化学异构形式,其N-氧化物形式和其前药。

实施例 E.1: 口服滴剂

于 60-80°C 将 500 g A.I.溶于 0.5 升 2-羟基丙酸和 1.5 升聚乙二醇中。冷却至 30-40°C 后,加入 35 升聚乙二醇,并充分搅拌混合物。然后加入 1750 g 糖精钠在 2.5 升纯净水中的溶液,并在搅拌时加入 2.5 升可可调味剂和聚乙二醇至 50 升,得到含 10 mg/ml A.I.的口服滴剂溶液。得到的溶液装入适宜的容器中。

实施例 E.2: 口服溶液

将 9g 4-羟基苯甲酸甲酯和 1g 4-羟基苯甲酸丙酯溶于 4 升煮沸的纯净水中。在 3 升此溶液中先溶解 10g 2,3-羟基丁二酸,后溶解 20g A.I.将后者溶液与前者溶液的剩余部分混合并向其中加 12 升 1,2,3-丙三醇和 3 升山梨醇 70%溶液。将 40g 糖精钠溶于 0.5 升水中,加入 2 ml 木莓和 2 ml 醋栗精。将后者溶液与前者合并,加入水至体积 20 L 得每茶匙(5 ml)含 5mg 活性组分的口服溶液。将得到的溶液装入适宜的容器中。

实施例 E.3: 薄膜包衣片

片剂核心的制备

100g A.I.、570g 乳糖和 200g 淀粉的混合物充分混合,此后用 5g 十二烷基硫酸钠和 10g 聚乙烯吡咯酮在约 200ml 水中的溶液润湿。将湿的粉末混合物过筛、干燥和再过筛。然后加入 100g 微晶纤维素和 15g 氢化植物油。将整个充分混合并压片,得 10000 片片剂,每片含 10mg 活性组分。

包衣

将 5g 乙基纤维素在 150ml 二氯甲烷中的溶液加入 10g 甲基纤维素在 75ml 变性乙醇内的溶液中。然后加入 75ml 二氯甲烷和 2.5ml 1,2,3-丙三醇。将 10g 聚乙二醇熔化,并溶于 75ml 二氯甲烷中。后者溶液

加入前者中，然后加入 2.5g 硬脂酸镁、5g 聚乙烯吡咯烷酮和 30ml 浓缩颜色悬浮液并将整个匀化。在包衣装置中用得到的混合物包衣片剂核心。

实施例 E.4: 注射溶液

将 1.8g 4-羟基苯甲酸甲酯和 0.2g 4-羟基苯甲酸丙酯溶于 0.5l 注射用沸水中。冷却至约 50°C 后，搅拌下加入 4g 乳酸、0.05g 聚乙二醇和 4g A.I.。将溶液冷却至室温，并用注射用水补充至 1 升，得含 4mg/ml A.I.的溶液。通过过滤将溶液灭菌并装入无菌容器中。