

[19] 中华人民共和国专利局

[51] Int.Cl.⁴



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D 211/58
A61K 31/44
/(C07D 211/
58,211 : 42)

[11] CN 87 1 04641 A

CN 87 1 04641 A

[43] 公开日 1988年2月3日

(21) 申请号 87 1 04641

(22) 申请日 87.7.3

(30) 优先权

(32) 86.7.3 (33) US (31) 882,067

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

(72) 发明人 乔治·亨利·保罗·范戴尔

弗雷迪·弗朗索瓦·弗莱曼克

弗朗索瓦·玛丽亚·索芒

米歇尔·安娜·约瑟夫·德克莱恩

(74) 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 林玉贞

(54) 发明名称 4-(芳酰氨基)哌啶丁酰胺衍生物

(57) 摘要

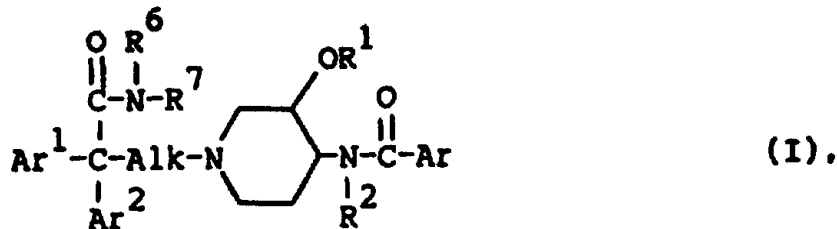
一种治疗温血动物腹泻的方法,其中包括投药特定的4-(芳酰氨基)哌啶丁酰胺衍生物及含有这些衍生物的组合物。一些新颖的4-(芳酰氨基)哌啶丁酰胺衍生物。

001 1 00000 / 00 63

(BJ)第1456号

权 利 要 求 书

1. 一种医治身患腹泻病的温血动物的方法，此方法包括给温血动物系统投药医治腹泻有效量的式(I)化合物：

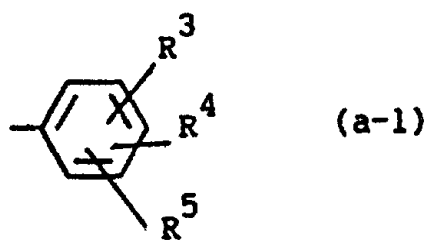


及其N-氧化物、药物适用的酸加成盐或其可能的立体异构体，其中：

R¹选自由氢、C₁₋₆烷基、芳基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、氨基C₁₋₆烷基和单及双(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基所组成的基团组，

R²选自由氢和C₁₋₆烷基组成的基团组，

Ar是噻吩基、卤代噻吩基、呋喃基、卤代呋喃基、吡啶基、氨基吡啶基、噻唑基、咪唑基或式(a-1)基团：



其中R³、R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤、羟基、氰基、硝基、氨基、单和双(C₁₋₆烷基)氨基、氨基羰基、芳基羰基氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基羰氧基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷硫基、巯基、C₃₋₆炔氧基、C₃₋₆链烯氧基、芳基C₁₋₆烷氧基、芳氧基和由不多于4个卤

原子取代的C₁₋₆烷基组成的基团组，

Alk 是 -CH₂-CH₂- 或 -CH₂-CH(CH₃)- ，

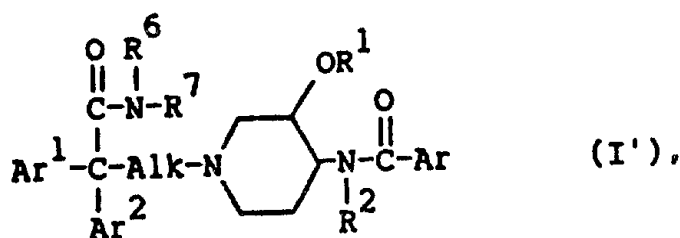
Ar¹ 和 Ar² 各自独立地是苯基或卤代苯基，

R⁶和R⁷各自独立地是氢、C₁₋₆烷基、苯甲基或2-丙烯基，或者R⁶和R⁷可以结合起来联到上述联接R⁶和R⁷的氮原子上形成吡咯烷基、哌啶基、C₁₋₆烷基哌啶基、4-吗啉基或2,6-二(C₁₋₆烷基)-4-吗啉基基团，

其中芳基选自由被不多于三个取代基取代或未取代的苯基组成的基团组，而所说的取代基各自独立地选自由卤、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨磺酰基、C₁₋₆烷基羰基、硝基、三氟甲基、氨基、氨羰基和苯羰基组成的取代基组，所说的苯羰基被不多于3个卤原子取代或未取代，而且噻吩基被卤或C₁₋₆烷基取代或未取代。

2. 一种按照权利要求1所述的方法，其中Ar是式(a-1)基团，其中R³是在间位上取代的三氟甲基，R⁴和R⁵各自独立地是氢、甲基、甲氧基、卤、羟基、硝基、氨基、三氟甲基、苯甲氧基、苯氧基或丙烯氧基。

3. 一种式(I')化合物：



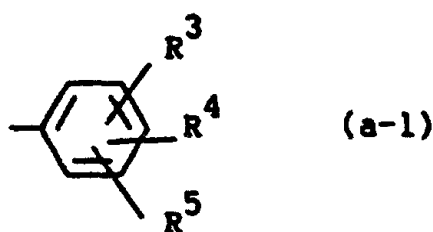
及其N-氧化物、药物适用的酸加成盐或其可能的立体异构体，其中

R¹选自由氢、C₁₋₆烷基、芳基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷羰基、氨基C₁₋₆烷基以及单和双(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基组成的基团组，

R²选自由氢和C₁₋₆烷基组成的基团组，

Ar是噻吩基、卤代噻吩基、咪喃基、卤代咪喃基、吡啶基、氨基吡

啉基、噻唑基、咪唑基或式(a-1)基团：



其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤、羟基、氰基、硝基、氨基、单和双(C_{1-6} 烷基)氨基、氨基羰基、芳基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基羰氧基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、巯基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{3-6} 链烯氧基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基和被不多于4个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基组成的基团组，

Alk 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ，

Ar^1 和 Ar^2 各自独立地为苯基或卤代苯基，

R^6 和 R^7 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、苯甲基或2-丙烯基，或者 R^6 和 R^7 可以结合在一起联到上述联接 R^6 和 R^7 的氮原子上，结合形成吡咯烷基、哌啉基、 C_{1-6} 烷基哌啉基、4-吗啉基或2,6-二(C_{1-6} 烷基)-4-吗啉基基团，

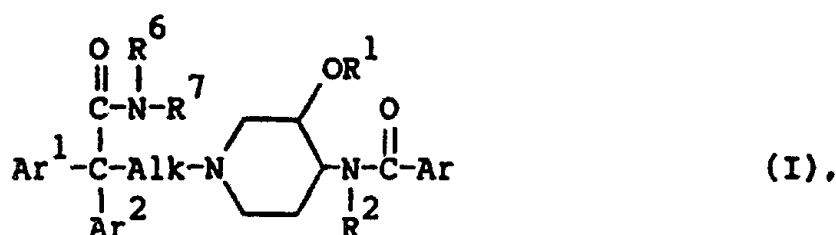
其中芳基选自由被不多于三个取代基取代或未取代的苯基组成的基团组，所说的取代基各自独立地选自由卤、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、硝基、三氟甲基、氨基、氨基羰基和苯羰基组成的取代基组，所说的苯羰基被不多于3个卤原子取代或未取代；而且所说的噻吩基被卤或 C_{1-6} 烷基取代或未取代，条件是当 R^6 和 R^7 均是甲基时，Ar不是苯基或4-氨基-5-氯-2-甲氧苯基。

4. 一种按照权利要求3所述的化合物，其中在哌啉环3-和4-位上

的取代基具有反式构型。

5. 一种按照权利要求3所述的化合物，其中所说的化合物是反式-3-羟基-N,N,r-三甲基- α , α -二苯基-4-（（3-（三氟甲基）苯甲酰基）氨基）-1-哌啶丁酰胺。

6. 一种止泻组合物，其中包括一种惰性载体和作为活性成份的至少一种止泻剂量的式(I)化合物：

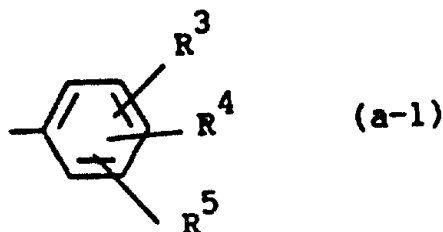


及其N-氧化物、药物适用的酸加成盐或其可能的立体异构体，其中

R^1 选自由氢、 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、氨基 C_{1-6} 烷基以及单和双(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基组成的基团组，

R^2 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的基团组，

Ar是噻吩基、卤代噻吩基、咪唑基、卤代咪唑基、吡啶基、氨基吡啶基、噻唑基、咪唑基或式(a-1)基团：



其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤、羟基、氰基、硝基、氨基、单和双(C_{1-6} 烷基)氨基、氨基羰基、芳基羰基

氨基、 C_{1-6} 烷基羰氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基羰氧基、氮磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、巯基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{3-6} 链烯氧基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基和被不多于 4 个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基组成的基团组，

Alk 是 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH(CH_3)-$ ，

Ar¹ 和 Ar² 各自独立地是苯基或卤代苯基，

R⁶ 和 R⁷ 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、苯甲基或 2-丙烯基，或者 R⁶ 和 R⁷ 可以结合在一起联到上述联接 R⁶ 和 R⁷ 的氮原子上结合形成吡咯烷基、哌啶基、 C_{1-6} 烷基哌啶基、4-吗啉基或 2,6-二(C_{1-6} 烷基)-4-吗啉基基团，

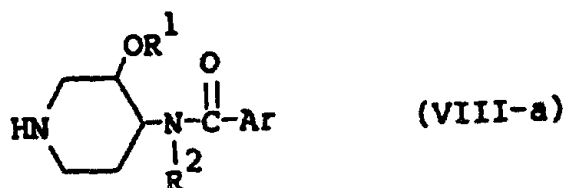
其中芳基选自由被不多于 3 个取代基取代或未取代的苯基组成的基团组，所说的取代基各自独立地选自由卤、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氮磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、硝基、三氟甲基、氨基、氮羰基和苯羰基组成的取代基组，所说的苯羰基被不多于 3 个卤原子取代或未取代，而且噻吩基被卤或 C_{1-6} 烷基取代或未取代。

7. 一种按照权利要求 6 所述的止泻组合物，其中 Ar 是噻吩基、卤代噻吩基、呋喃基、卤代呋喃基、吡啶基、氨基吡啶基、噻唑基、咪唑基或式 (a-1) 式基团，在式 (a-1) 中 R³ 是芳基 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{3-6} 链烯氧基、 C_{3-6} 炔氧基和被不多于 4 个卤原了取代的 C_{1-6} 烷基，而且 R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自由氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤、羟基、氟基、硝基、氨基、单和双 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氮羰基、芳基羰氨基、 C_{1-6} 烷基羰氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基羰氧基、氮磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、巯基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{3-6} 链烯氧基、 C_{3-6} 炔氧基和被不多于 4 个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基组成的基团组。

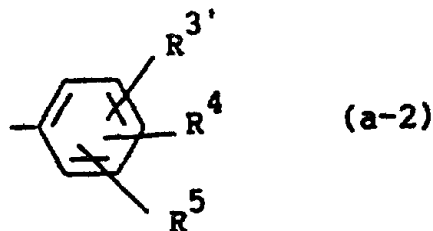
8. 一种按照权利要求 6 所述的止泻组合物，其中所说的化合物是

反式-3-羟基-N,N,r-三甲基- α , α -二苯基-4-〔〔3-(三氟甲基)苯酰基)氨基〕-1-哌啶丁酰胺。

9. 一种式(VIII-a)化合物:



其中Ar是噻吩基、卤代噻吩基、呋喃基、卤代呋喃基、吡啶基、氨基吡啶基、噻唑基、咪唑基或式(a-2)基团:



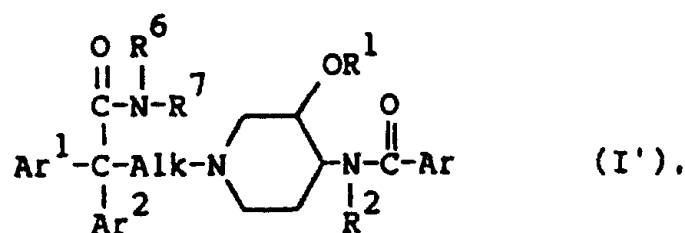
其中R^{3'}是芳基C₁₋₆烷氧基、芳氧基、C₃₋₆链烯氧基、C₃₋₆炔氧基或被不多于4个卤原子取代的C₁₋₆烷基, 而且R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤、羟基、氰基、硝基、氨基、单和双(C₁₋₆烷基)氨基、氨基羰基、芳基羰氨基、C₁₋₆烷基羰氨基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基羰氧基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷磺酰基、C₁₋₆烷硫基、巯基、被不多于4个卤原子取代的C₁₋₆烷基、芳基C₁₋₆烷氧基、芳氧基、C₃₋₆链烯氧基和C₃₋₆炔氧基组成的基团组;

R¹选自由氢、C₁₋₆烷基、芳基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷羰基、氨基C₁₋₆烷基以及单和双(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基组成的基团组;

R^2 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的基团组；

其中芳基是由被不多于 3 个取代基取代或未取代的苯基组成的基团组，而所说的取代基各自独立地选自由卤、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、硝基、三氟甲基、氨基、氨基羰基和苯羰基组成的取代基组，所说的苯羰基被不多于 3 个卤原子取代或未取代；而且噻吩基被卤或 C_{1-6} 烷基取代或未取代。

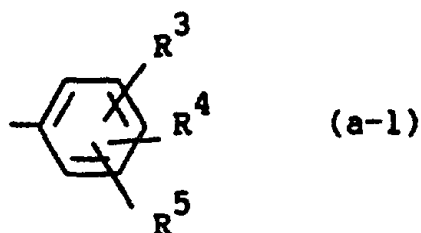
10. 一种制备式 (I') 化合物、及其 N-氧化物、药物适用的酸加成盐或其可能的立体异构体的方法：



其中： R^1 选自由氢、 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基 C_{1-6} 烷基以及单和双 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基组成的基团组；

R^2 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的基团组；

Ar 是噻吩基、卤代噻吩基、咪唑基、卤代咪唑基、吡啶基、氨基吡啶基、噻吩基、咪唑基或式 (a-1) 基团；



式(a-1)中, R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤、羟基、氰基、硝基、氨基、单和双(C_{1-6} 烷基)氨基、氨羰基、芳基氨羰基、 C_{1-6} 烷基氨羰基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷羰氧基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷磺酰基、 C_{1-6} 烷硫基、硫基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{3-6} 链烯氧基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基和被不多于4个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基组成的取代基组;

Alk 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

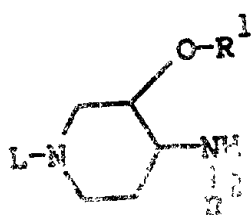
Ar^1 和 Ar^2 各自独立地是苯基或卤代苯基;

R^6 和 R^7 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、苯甲基或2-丙烯基, 或者 R^6 和 R^7 可以结合为一与上述联结 R^6 和 R^7 的氮原子结合形成吡咯烷基、哌啶基、 C_{1-6} 烷基哌啶基、4-吗啉基或2,6-二(C_{1-6} 烷基)-4-吗啉基基团;

其中芳基选自由被不多于3个取代基取代或未取的苯基组成基团组, 而所说的取代基各自独立地选自由卤、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷羰基、硝基、三氟甲基、氨基、氨羰基和苯羰基组成的取代基组, 所说的苯羰基被不多于3个卤原子取代或未取代, 而且噻吩基被卤或 C_{1-6} 烷基取代或未取代, 条件是当 R^6 和 R^7 均为甲基时, Ar不是苯基或4-氨基5-氯-2-甲氧苯基;

其特征在于:

1)使式(II)哌啶:



(II)

在反应惰性溶剂中与式(III) 羧酸:

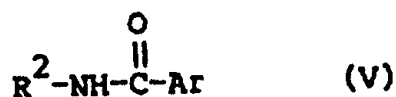


或其功能衍生物反应,

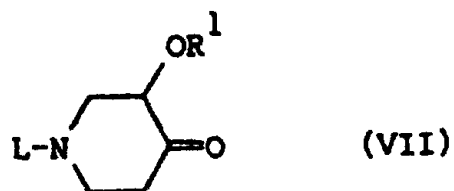
2)使式(IV) 的7-氧杂-3- 氮杂双环 [4.1.0] 庚烷:



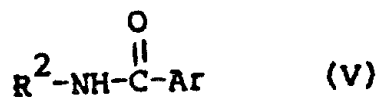
在反应惰性溶剂中与式(V) 酰胺反应,



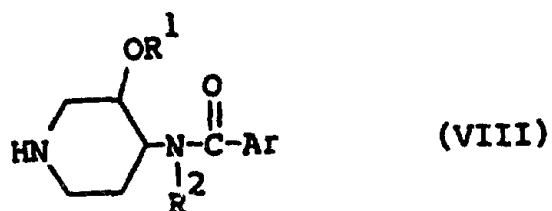
3)使式(VII) 哌啶酮:



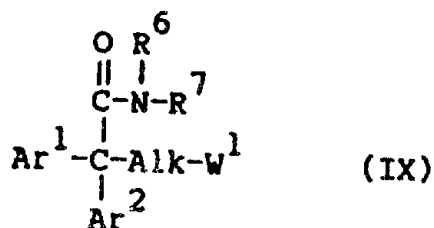
在还原性介质中与式(V) 酰胺反应, 或者



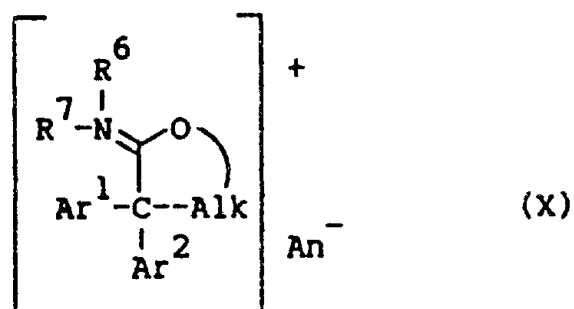
4)式(VIII) 哌啶:



在反应惰性溶剂中，用式(IX)试剂或式(X)试剂进行N-烷基化反应：

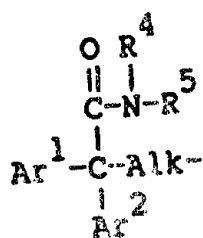


式(IX)中W'代表反应性离去基团，



(X)式中An⁻代表阴离子，

(II)、(IV)和(VII)式中，L代表下式基团：



而且在需要时，用本领域已知的官能团转变法使所说的化合物互相转化；另外，如有进一步要求，通过用适当酸处理把所说的式(I)化合物变成具有医疗活性的无毒性酸加成盐形，或者反过来用碱处理使所说的酸加成盐变成游离碱形化合物，以及(或者) 制备其主体化学异构形化合物。

4-(芳酰氨基)哌啶丁酰胺衍生物

本发明涉及的是止泻剂、含有这些止泻剂的药物组合物以及医治患腹泻病温血动物的方法。

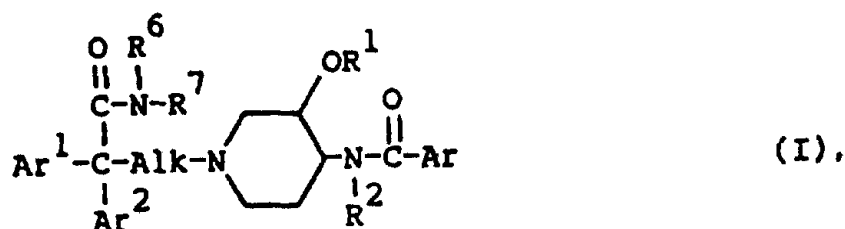
腹泻是一种最常见的疾病。在世界许多地方，腹泻与全部其它疾病总和相比发病量更大，杀死幼儿和孩子的数目更多。因此有效地治疗腹泻可以拯救更多生命，减少更多痛苦，关于这一点人们的认识一般尚不足。

本发明涉及许多4-(芳酰氨基)哌啶丁酰胺衍生物的有效止泻性质及其在治疗腹泻中的应用。

本发明的某些4-(芳酰氨基)哌啶丁酰胺衍生物，刊载于欧洲专利申请 0076530号中，此申请相当于362814号美国专利申请，而其余的衍生物是新的。

在美国专利 3647805、4069331 和4138492 号中，描述了许多N-哌啶苯甲酰胺，在其哌啶环1-位上带有某种取代基，这些化合物用于治疗胃溃疡、精神失调和偏头痛并且用作止吐剂。

本发明是关于一种医治患腹泻的温血动物的方法，此方法包括给温血动物系统施用有效治疗腹泻量的式(I)化合物：

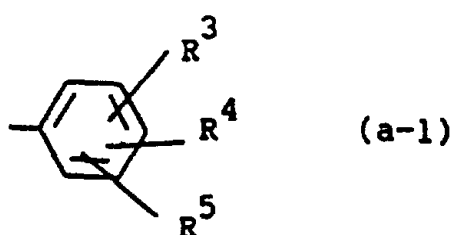


及其N-氧化物、药物上适用的酸加成盐或可能的立体异构型，其中

R^1 是由氢、 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、氨基 C_{1-6} 烷基以及单和双(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基组成的一组基团中选出的，

R^2 选自氢和 C_{1-6} 烷基，

Ar是噻吩基、卤代噻吩基、呋喃基、卤代呋喃基、吡啶基、氨基吡啶基、噻唑基、咪唑基或式(a-1)基团：



其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤、羟基、氰基、硝基、氨基、单和双(C_{1-6} 烷基)氨基、氨基羰基、芳基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基羰氧基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、巯基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{3-6} 链烯氧基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基和由不多于四个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基组成的基团组；

Alk是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ；

Ar^1 和 Ar^2 各自独立地为苯基或卤代苯基；

R^6 和 R^7 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、苯甲基或2-丙烯基，或者 R^6 和 R^7 结合起来联到上述联接 R^6 和 R^7 的氮原子上，可以构成吡咯烷基、哌啶基、 C_{1-6} 烷基哌啶基、4-吗啉基或2,6-二(C_{1-6} 烷基)-4-吗啉基基团，

其中，芳基选自由被不高于3个取代基(即1、2或3个取代基)取代或未取代的苯基组成的基团组，所说的取代基各自独立地选自由卤、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、硝基、三氟甲基、氨基、氨基羰基和苯基构成的取代基组，所说的苯基被不多于3

个卤原子取代或未取代，同时所说的噻吩基被卤或C₁₋₆烷基取代或未取代。

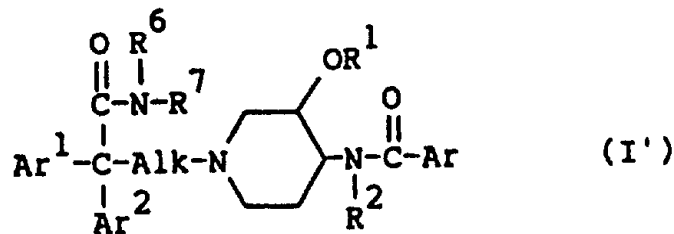
上述定义中所用的术语“卤”是指氟、氯、溴和碘，“C₁₋₆烷基”的含意包括有1~6个碳原子的直链和支链饱和烃原子团，例如甲基、乙基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、丙基、丁基、戊基和己基等。

“C₃₋₆链烯基”的含意包括具有3~6个碳原子和一个双键的直链和支链烃原子团，例如3-丙烯基和2-丁烯基等；“C₃₋₆炔基”的含意包括具有3~6个碳原子和一个叁键的直链或支链烃原子团，例如炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基和2-戊炔基等。

上述式(I)化合物的N-氧化物，是指包括这样一些式(I)化合物，其中的一个或几个氮原子被氧化成所谓的N-氧化物形式，尤其是哌啶环上的氮被氧化为N-氧化物的那些化合物。

本发明具体涉及一种治疗患腹泻病温血动物的方法，此方法包括给温血动物系统投药有效治疗腹泻量的某种式(I)化合物(其中在哌啶环的3-和4-位上的取代基具有反式构型)。

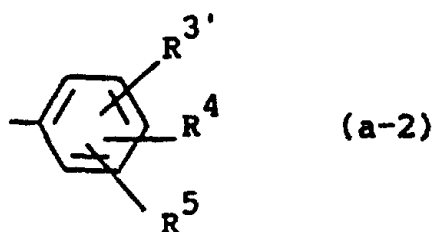
许多式(I)的活性成份是新的，并且被专门所制成用于本发明方法中的活性物质。构成本发明其它内容的这些化合物，可以用式(I'):



或其N-氧化物、药物上适用的酸加成盐或立体化学异构体加以表示，其中R¹、R²、R⁶、R⁷、Ar、Ar¹、Ar²和Alk具有前述的含意，条件是当R⁶和R⁷均为甲基时Ar不是苯基或4-氨基-5-氯-2-甲氧苯基。

优选的新颖化合物是这样一些式(I')化合物，其中Ar是噻吩基、卤

代噻吩基、呋喃基、卤代呋喃基、吡啶基、氨基吡啶基、噻唑基、咪唑基或式(a-2)基团：



其中 $R^{3'}$ 是 C_3 - b 链烯氧基、 C_3 - b 炔氧基、芳基 C_{1-b} 烷氧基、芳氧基或被不多于4个卤原子取代的 C_{1-b} 烷基，所说的 $R^{3'}$ 在邻、对位或在间位上取代，而且 R^4 和 R^5 含意与前述的相同。

更优选的新颖化合物是优选化合物中哌啶环3-和4-位上的取代基具有反式构型的那些。

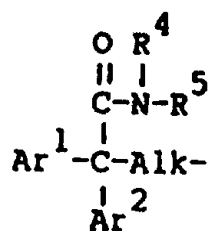
特别优选的新颖化合物是更优选的化合物中具有下列一个或多个特定取代基的那些：Ar是噻吩基、卤代噻吩基、呋喃基、卤代呋喃基、吡啶基、氨基吡啶基、噻唑基、咪唑基或这样一种式(a-2)基团，其中 $R^{3'}$ 是苯甲氧基、苯氧基丙烯氧基或被不多于4个卤原子取代的 C_{1-y} 烷基而且 R^4 和 R^5 各自独立地是氢、 C_{1-y} 烷氧基、 C_{1-y} 烷氧基、卤、羟基、硝基、氨基，被不多于4个卤原子取代的 C_{1-y} 烷基、苯甲氧基、苯氧基或丙烯氧基； R^1 是氢或 C_{1-y} 烷基；或者 R^6 和 R^7 各自独立地是氢、 C_{1-y} 烷基、苯甲基或2-丙烯基，或者 R^6 和 R^7 与带有所说 R^6 和 R^7 的氮结合后，可以形成吡咯烷基、哌啶基或4-吗啉基原子团。

尤为特别优选的新颖化合物，是特别优选的新颖化合物中，Ar是式(a-2)某个原子团，其中 $R^{3'}$ 是在间位上取代的三氟甲基，而且 R^4 和 R^5 各自独立地为氢、甲基、甲氧基、卤、羟基、硝基、氨基、三氟甲基、苯甲氧基、苯氧基或丙烯氧基的那些化合物。

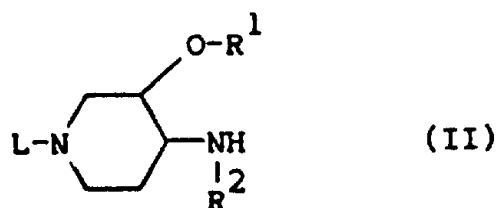
本发明中最优选的新颖化合物，选自由反式-3-羟基-N,N,- γ -三

甲基- α , α -二苯基-4-〔(3-(三氟甲基)苄酰基)氨基]-1-哌啶丁酰胺及其药物上适用的酸加成盐组成的化合物组。

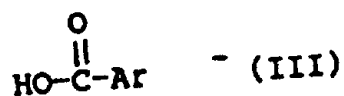
为了简化式(I)化合物及其某些前体和中间体的结构式, 以下将用符号L表示基团:



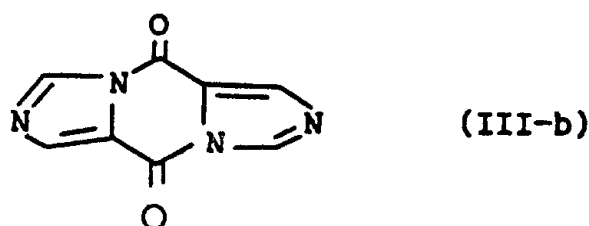
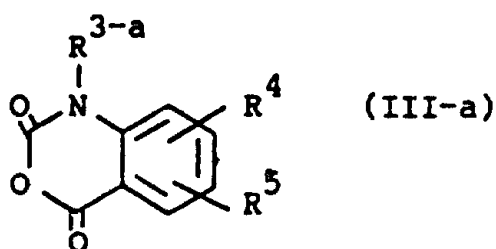
式(I)化合物一般可以用以下方法加以制备



即使用式(II)胺与式(III)式羧酸,



或其功能衍生物, 例如卤化物、对称酐、混合酐或分子内酐(如式(III-a)环状酐), 或活化的酯, 后者内部也可以包含活化酯类, 例如式(III-b)的酯,

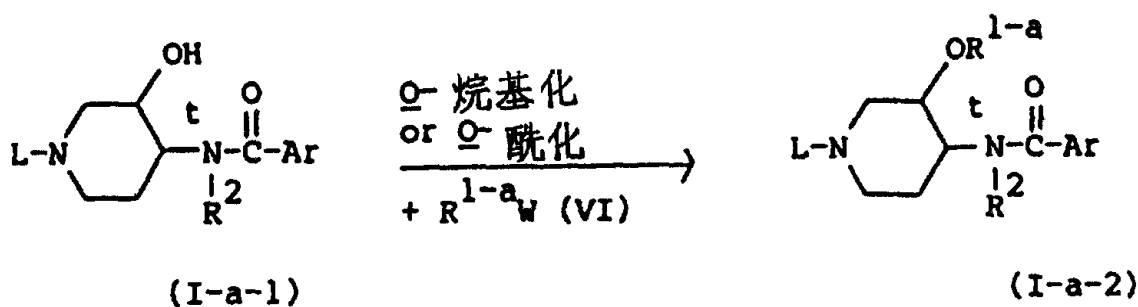
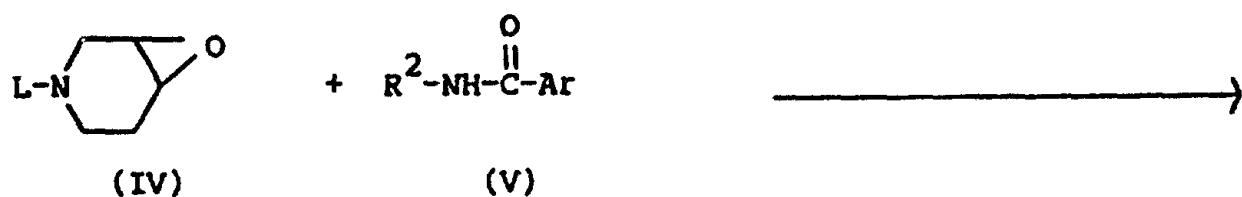


在式(Ⅲ-a)中, R^{3-a} 是氢或单 C_{1-6} 烷基而且 R^4 和 R^5 与前述定义相同, 进行酰胺化反应。

所说的功能衍生物可以合成即用, 或者需要时在与式(Ⅲ)胺反应之前加以分离和进一步纯化。按照本领域已知方法, 例如使式(Ⅲ)羧酸与亚硫酸氯、三氯化磷、聚磷酸或磷酰氯等反应, 或者使式(Ⅲ)羧酸与酰基卤(如乙酰氯)或乙基碳酰氯(ethyl carbonochloridate)等反应的方法, 可以制备功能衍生物。

式(Ⅰ)化合物也可以通过使式(Ⅱ)和(Ⅲ)与能够形成酰胺的适当试剂反应加以制备, 所说的试剂例如二环己基碳二亚胺或2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物等。借助于搅拌适当的反应惰性溶剂, 可以方便地进行所说的酰胺化反应, 所说的溶剂例如有卤代烃(如二氯甲烷、三氯甲烷等)、芳烃(如甲苯等)、醚(如乙醚、四氢呋喃等)或极性非质子传递溶剂, 例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等。加入适当碱(如N,N-二乙基乙胺)可能是适宜的。反应期间释放出来的水、醇或酸, 最好按本领域已知方法, 例如共沸蒸馏法、络合法或成盐法等从反应混合物中除去。

其中 R' 为氢而且哌啶环3-和4-位上的取代基具有反式构型的式(Ⅰ)化合物, 用式(Ⅰ-a-1)表示, 这种化合物也可以通过使式(Ⅳ)的7-氧杂-3-氮杂双环〔4.1.0〕庚烷与式(Ⅴ)的酰胺反应加以制备。式(Ⅰ-a-1)化合物可以进一步按本领域中已知方法加以O-烷基化或O-酰化, 用这种方法制成其中哌啶环3-和4-位上的取代基具有反式构型而且 R' 不是氢的式(Ⅰ-a-2)相应化合物, 所说的 R' 由 R'^{-a} 表示。



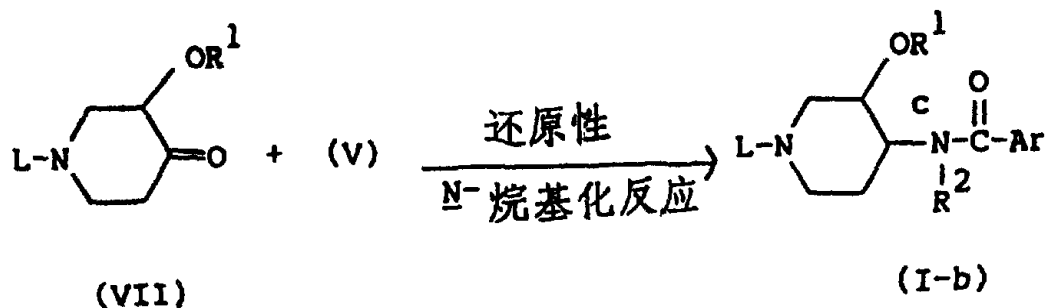
在式(I-a-1)和(I-a-2)中,符号“t”表示取代基处于反式构型下。

式(IV)中,W代表某适当的反应性离去基团,例如卤(如氯、溴或碘)或磺酰氧基(如甲磺酰氧基或(4-甲基苯基)磺酰氧基)。

利用搅拌,而且在需要时加热处于适当反应惰性溶剂(例如甲醇、乙醇等醇)中的反应物,可以方便地进行式(IV)与式(V)之间的反应。

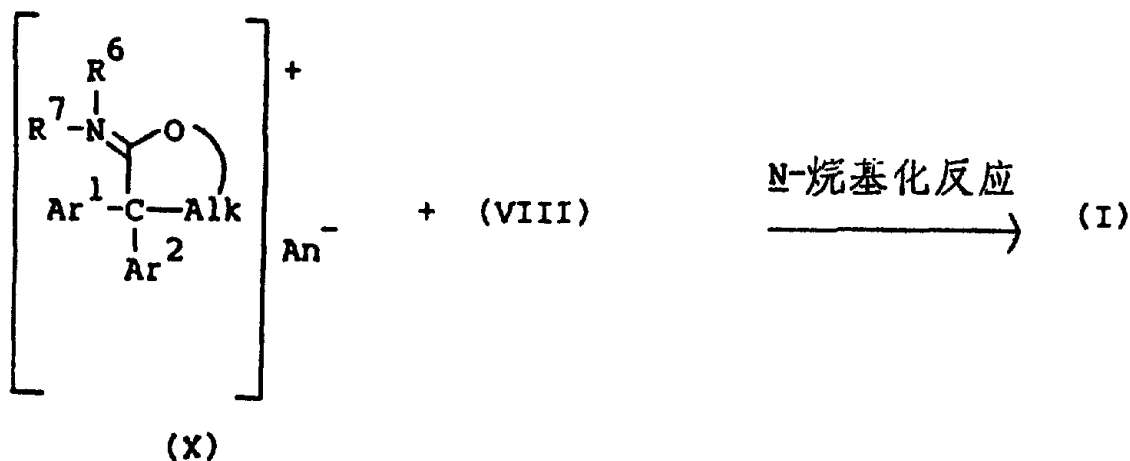
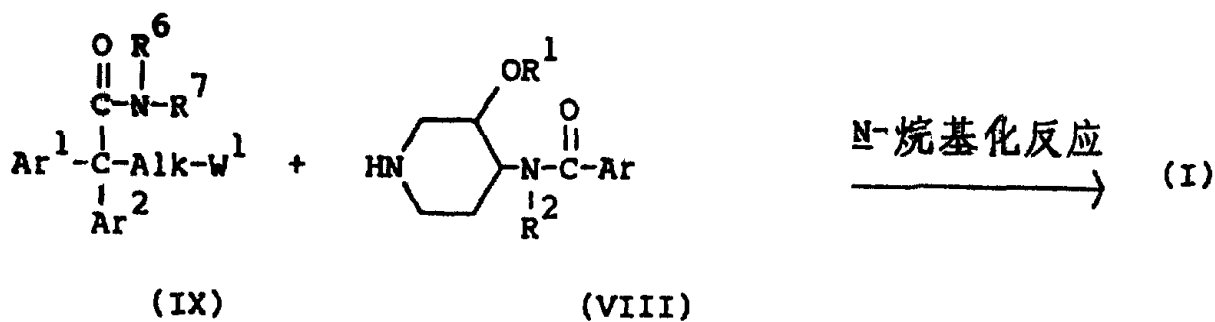
所说的O-烷基化反应或O-酰化反应在惰性有机溶剂中进行方便,所说的情性有机溶剂例如芳烃(如苯、甲苯、二甲苯等)、低级链烷醇(如甲醇、乙醇和1-丁醇等)、酮(如2-丙酮、4-甲基-2-戊酮等)、醚(如1,4-二恶烷、乙醚、四氢呋喃等)或偶极性非质子传递溶剂,如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、1-甲基-2-吡咯烷酮等。为了结合反应期间释放出来的酸,可以使用适当碱,例如碱金属碳酸盐、氢化钠或有机碱,如N,N-二乙基乙胺或N-(1-甲基乙基)-2-丙胺。在有些情况下,加入碘盐(优选碱金属碘化物)为宜。稍提高温度可以增加反应速率。

其中哌啶环3-位和4-位上的取代基具有顺式构型的式(I)化合物, 用(I-b)表示, 它们也可以通过用式(V) 酰胺使式(VII) 哌啶酮还原性N-烷基化作用加以制备:



在式(I-b)中, 符号“C”表明所说的取代基处于顺式构型下。按照本领域中已知的催化氢化法, 在适当的反应惰性有机溶剂中, 利用催化氢化处于搅拌和加热下的反应混合物, 可以方便地进行所说的还原性N-烷基化反应。适用的溶剂, 例如有水、醇类(如甲醇、乙醇、2-丙醇等)、环醚类(如1,4-二恶烷等)、卤代烃(如三氯甲烷等)、极性非质子传递溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷等)或上述二种或多种溶剂的混合物。术语“本领域中已知的催化氢化法”是指在适当催化剂存在下, 例如披钨木炭或披钨木炭等存在下, 于氢气氛中进行此反应。为了防止反应物和反应产物中某些官能团发生不希望的加氢作用, 在反应混合物中加入适当的催化剂毒物, 例如噻吩等可能是得策的。

利用式(IX)的中间体或式(X)铵盐使式(VIII)的哌啶N-烷基化的方法也可以制备式(I)化合物:

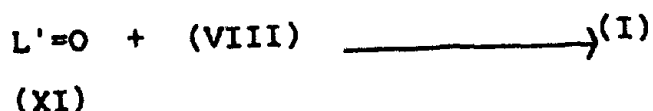


式 (IX) 中, W' 代表某适当离去基团, 例如卤 (如氯、溴或碘) 或磺酰氧基 (如甲磺酰氧基或 4-甲磺酰氧基)。在式 (X) 中, An⁻ 代表某适当阴离子, 例如氯、溴或碘之类卤化物阴离子。

所说的 N-烷基化反应在惰性有机溶剂中顺利地进行了; 所说的惰性有机溶剂例如芳烃 (如苯、甲苯、二甲苯等)、链烷醇 (如甲醇、乙醇、1-丁醇等)、酮 (如 2-丙酮、4-甲基-2-戊酮等)、醚 (如 1,4-二噁烷、乙醚、四氢呋喃等)、偶极性非质子传递溶剂, 如 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺 (DMA)、硝基苯、二甲基亚砷 (DMSO)、1-甲基-2-吡咯烷酮等。为了结合反应期间释放出来的酸, 加入适当碱可能是适宜的例如加入碱金属碳酸盐或酸式碳酸盐, 或者加入有机碱, 例如 N,N-二乙基乙胺或 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺。在某些情况下加入碘盐

(优选碱金属碘化物)为宜。稍提高温度可以增加反应速率。

利用式(VIII)吡啶使式(XI) L'-O的适当酮或醛进行还原性酰胺化反应,也可以制备式(I)化合物,所说的L'-O是其中同一碳原子上两个氢原子被-O取代的式L-H 化合物:



按照本领域中已知的官能团转化法,也可以使式(I)化合物互相转化,它们的某些实例将于后面描述。

具有硝基取代基的式(I)化合物可以转化为相应的胺类,具体方法是在含氢介质中和适量适当催化剂(如披铂木炭、披钨木炭或阮内镍等催化剂)存在下,搅拌并且在必要时加热原料硝基化合物。适用的溶剂例如是甲醇、乙醇等。

式(I)化合物氨基上的氢原子可以按本领域中已知方法加以取代,例如用N-烷基化法、还原性N-烷基化法、N-酰化法等等:

1)通过使所说的原料胺与适当羧酸或其衍生物(例如酰基卤、酸酐等)反应,可以引入烷基羰基、芳基羰基等基团。

2)通过使所说的原料胺与链烷醛或链烷酮在氢气氛中和适当催化剂(例如披钨木炭、披铂木炭等催化剂)存在下,于适当溶剂(例如甲醇、乙醇等)中反应,可以引入烷基。为了防止反应物和反应产物中某些官能团发生不希望的进一步氢化,在反应混合物中加入适当催化剂毒物(例如噻吩等)可能是有利的。

含羟基官能团的式(I)化合物,可以转化成含C₁₋₆烷基羰氧基官能团的式(I)化合物,方法是将前者与适当酰化剂(如酸酐)共同搅拌。

按照本领域已知的催化氢解法，可以把其中Ar是被苯甲氧基取代的苯基的式(I)化合物，转变成其中Ar是被羟基取代的苯基的(I)化合物。

按照本领域已知的氢解方法，用氢可以取代在苯甲酰胺部份上取代的卤原子，即在适当催化剂(如披钨木炭催化剂等)存在下和氢气氛下，于适当溶剂中搅拌并且在必要时加热所说的原料化合物。

按照使三价氮转化为其N-氧化物型的本领域已知方法，可以使式(I)化合物转化为相应的N-氧化物型。通过式(I)原料物质与适当有机或无机过氧化物反应，通常可以进行所说的N-氧化反应。适用的无机过氧化物，例如包括过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物(如过氧化钠、过氧化钾、过氧化钡等)，适用的有机过氧化物可以包括过氧酸，例如苯羧过氧酸或卤代苯羧过氧酸(如3-氯苯羧过氧酸等)、过氧链烷酸(如过氧乙酸等)、烷基过氧化氢(如叔丁基过氧化氢等)。必要时，所说的N-氧化反应可以在适当溶剂中进行，所说的溶剂例如水、低级链烷醇(如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、烃(如苯、甲苯、二甲苯等)、酮(如2-丙酮、2-丁酮等)卤代烃(如二氯甲烷、三氧甲烷等)以及这些溶剂的混合物。为提高反应速率，加热反应混合物可能是适当的。

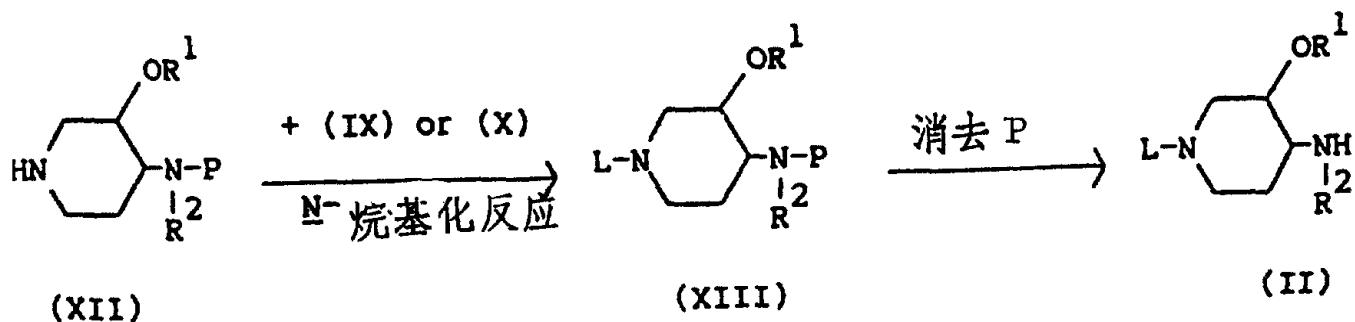
全部上述和下述的制备方法中，均可以从反应混合物中分离反应产物，而且在必要时可以按照本领域中一般已知的方法加以进一步纯化。

借助于适当处理法，可以把具有碱性的式(I)化合物转变成它们的具有疗效的无毒的酸加成盐型。所说的酸例如无机酸或有机酸，无机酸例如氢卤酸(如盐酸、氢溴酸等)、硫酸、硝酸和磷酸等，有机酸例如乙酸、丙酸、羟乙酸、2-羟丙酸、2-氧丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、(Z)-2-丁烯二酸、(E)-2-丁烯二酸、2-羟丁二酸、2,3-二羟丁二酸、2-羟-1,2,3-丙三酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己基氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等。

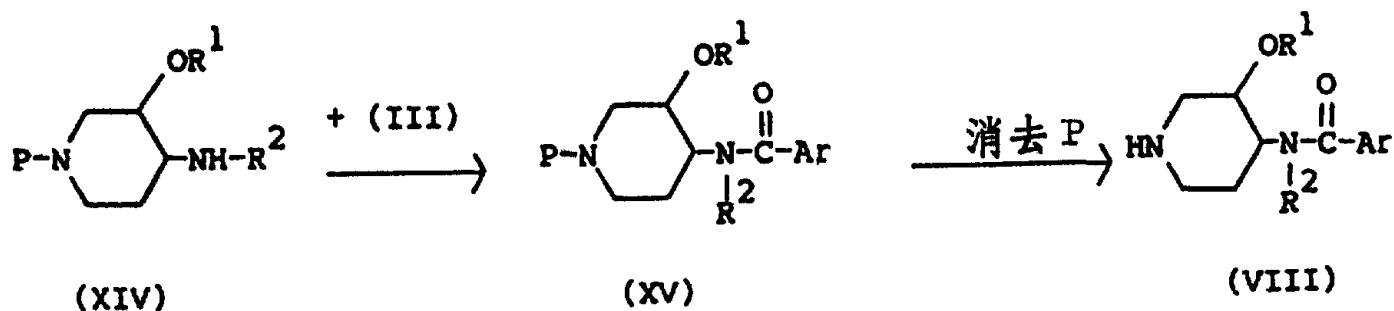
反之，所说的盐型用碱处理可以转变为游离碱型。

上述制备方法中的某些中间体和原料物质是已知化合物，而另一些是新化合物。这些化合物可以用制备上述已知化合物或类似已知化合物的本领域已知方法加以制备。制备这些中间体的某些方法将在下面详述。

式(II)中间体可以由适当取代的式(XII)哌啶衍生出来，具体方法是使后者与式(IX)或式(X)试剂反应，然后按照由(X)和(VII)开始制备式(I)所述的N-烷基化方法操作，然后按照本领域已知方法，例如根据情况用酸性或碱性含水介质中水解法或催化氢化法，消去所制得中间体中的保护基团P。



式(VIII)中间体可以由适当取代的式(XIV)哌啶衍生出来，方法是使后者与式(III)试剂或其功能衍生物反应，然后按照为由(II)和(III)制备(I)所述的酰胺化法操作，之后按本领域已知方法消去所制得中间体的保护基团P。

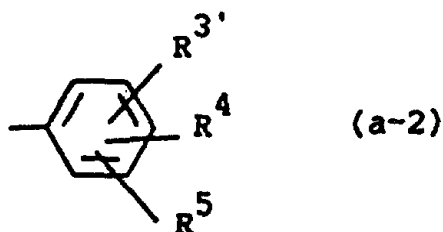


在上述的和下述的反应式中，P 代表用氢化或水解法容易除去的适当保护基，例如苯甲基、C₁₋₄烷氧羰基和类似的基团。

按照与公开的欧洲专利申请第 0076530号（相当于362814号美国专利申请）中和“药物开发研究”（8,第225-232页，1986年）中所述的方法相似的方法，通常可以制备用作原料物质的哌啶（XI）、（XIV）、（VII）和（IV）。

其中哌啶环3-和4-位上的取代基具有反式构型的哌啶（XIV），用式（XIV-a）表示，其优选的制法是：以适当取代的7-氧杂-3-氮杂双环（4.1.0）庚烷（XVI）为原料，利用它与碱金属叠氮化物（XVII）在适当反应惰性介质中反应，然后按照上述的由（I-a-1）和（VI）制备（I-a-2）的方法，用式（VI）试剂使所说的羟基取代基O-烷基化或O-酰化之后，在贵金属催化剂存在下，氢化如此制得的4-叠氮化物-3-羟基哌啶（XVIII）。

在式(Ⅷ)中间体中, Ar是噻吩基、卤代噻吩基、呋喃基、卤代呋喃基、吡啶基、氨基吡啶基、噻唑基、咪唑基或式(a-2)基团:



其中R^{3'}是芳基C₁₋₆烷氧基、芳氧基、C₃₋₆链烯氧基、C₃₋₆炔氧基或被不高于四个卤原子取代的C₁₋₆烷基, 而且R⁴和R⁵具有前面所述的含意; 由式(Ⅷ-a)表示的所说中间体据认为是新的, 这些新中间体本身表示本发明的另一特点。

在本发明的式(I)化合物和某些中间体结构中, 具有一个或多个不对称碳原子。每个手性中心均可以处于R-构型或S-构型, 这种“R-”和“S-”符号遵照“有机化学杂志”(35,2849-2867页, 1970年)中所述的规则。

采用本领域已知的方法, 可以获得纯立体化学异构型的式(I)化合物。利用物理分离法, 例如选择性结晶法和色谱法, 例如对流分布色谱法, 可以分离非对映异构体, 而且用选择性结晶有旋光性酸的非对映盐的方法, 可以使对映体本身彼此分离。

纯立体化学异构型化合物, 也可以由相应的纯立体化学异构型的适当原料制得, 只要发生的反应是立体有择的。

显然, 顺式和反式的非对映外消旋物, 利用本领域中技术人员已知的方法可以被进一步分离成其旋光异构体顺式(+)、顺式(-)、反式(+)和反式(-)。

某此化合物中, 立体化学构型并不是由实验测定的; 在这种情况下, 按照习惯把首先分离出来的立体化学异构形式叫作“A”或“X”, 其

次分离出来的叫作“B”或“Y”，而不必参照真实的立体化学构型。

各种立体化学异构形式的式(I)化合物，自然规定包括在本发明范围内。

式(I)化合物、其N-氧化物、药物适用的酸加成盐及其立体异构体，由于其有用的止泻作用而决定了其在本发明方法中的用途。例如在“大白鼠的蓖麻油试验”中获得的实验数据清楚地证明了这个性质。由于大大减小并且时常设有所不希望的中枢作用，这些标题化合物特别引人注目。这一点可以由例如“大白鼠的尾缩试验”结果得到说明。由于式(I)化合物、其N-氧化物、药物上适用的酸加成盐及其立体异构体具有有用的止泻作用，所以它们显然可以用于治疗腹泻。而且又由于它们大大降低而且常常没有所不希望的中枢作用，所以具有所不希望的中枢作用的医药可能有害于患者的腹泻治疗时就显得格外适用，例如治疗儿童和幼儿时极为有用。

鉴于标题化合物的有用止泻性能，可以把它们制成适于投药的各种药型。

为了制备本发明的药物组合物，将有效量碱型或酸加成盐型的具体化合物作为活性成份，使之与药物上适用的载体混合制成均匀混合物，根据投药所需的剂型可以使用各种形式下的载体。这些药物组合物最好制成适于(优选)口服、肠道投药或非肠道注射的单元剂型。例如在制备口服剂型组合物时，可以采用任何常用的药物介质，例如在口服用液体制剂中。例如悬浮剂、糖浆剂、悬剂 and 溶液中可以使用水、二元醇类、油类和醇类等；对于粉剂、丸剂、胶囊和片剂来说，可以使用淀粉、蔗糖、高岭土、润滑剂、粘合剂和崩解剂之类固体载体。片剂和胶囊剂因其易于投药而是最有利的口服用剂型单位，这种情况下显然使用固体药物载体。非肠道投药用组合物的载体通常包括灭菌水，至少大部分是无菌水，但是其它一些成份，例如增加溶解性的成份也可以包括在

内。可注射的溶液，例如可以制备在包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物这样一些载体之内。也可以制备可以注射的悬浮液，此时可以使用适用的液体载体和悬浮剂等。在经皮投药的组合物内，载体任意包括渗透性增进剂和/或适当的湿润剂，这些物质可以任意地掺入少量适用的任何性质的添加剂；所说的添加剂对皮肤不应造成明显的损害作用，所说的添加剂可以便于给皮肤投药和（或者）有助于制备所需的组合物。这些组合物可以用各种方式投药，例如透皮贴片（transdermal patch）、膏药（spot-on）或软膏形式投药。式（I）的酸加成盐相对于其碱性化合物有更高的水溶解度，显然更适于制备含水组合物。

将上面提到的药物组合物制成易于投药和剂量均匀的单位剂型极为有利。在本说明书及权利要求中所用的剂量单位，在这里是指适于作为单位剂量的形体上分散的单位，每个单位含有预定量活性成份，经计算这些量的活性成份与所需的药物载体共同产生所需的治疗效果。这种单位剂型的实例有片剂（包括素片剂和包衣片剂）、胶囊、丸剂、粉剂包、糯米纸囊剂、注射液或悬浮液、茶匙剂、汤匙剂等及其倍数。

治疗腹泻病的专业人员，由下面提供的试验结果可以容易确定所需的有效量。一般来说，据估计有效量为 0.001~10mg/kg 体重，优选值为 0.005~5mg/kg 体重。

以下实施例旨在从各方面说明白而不是限制本发明范围。其中所说的份数除另有说明外，均指重量份数而言。

实验部份

A. 中间体的制备

实施例1

a) 在处于搅拌下的16.1份2-氨基-6-甲氧基苯甲酸在16.8份浓盐酸和140份水的溶液中，通入气体二氧化碳2小时。向此混合物中通入15分钟气体氮。产物经过滤、水洗和干燥，产出16.5份(88.9%)5-甲氧基-2H-3,1-苯并恶嗪-2,4-(1H)-二酮(中间体1)。

b) 向处于搅拌下的9.65份5-甲氧基-2H-3,1-苯并恶嗪-2,4-(1H)-二酮溶于4份N,N-二甲基甲酰胺的冷溶液(<10°C)中，逐滴地加入2.64份50%氢氧化钠分散液。冰浴中搅拌1小时之后，在<15°C下滴加7.81份碘甲烷。反应混合物固化后，加入45份N,N-二甲基甲酰胺，并且进一步滴加50%氢氧化钠分散液。加毕，继续搅拌过夜，同时使反应混合物达到室温。把反应混合物倒入冰水中，加入异丙醚。滤出沉淀的产物，水洗，干燥，产生8.37份(80.7%)5-甲氧基-1-甲基-2H-3,1-苯并恶嗪-2,4'-(1H)-二酮，熔点215.8°C(中间体2)。

实施例2

a) 向处于搅拌下的由53.8份7-氧杂-3-氮杂双环(4.1.0)庚烷-3-甲酸乙酯、17.6份乙醇和195份水组成的乳浊液中，在15分钟之内逐滴地加入28.6份叠氮化钠，同时在冰浴中冷却。将混合物慢慢温热至室温，室温下继续搅拌过夜。分离水相，用二氯甲烷萃取两次。用少量水洗涤合并的有机相，干燥、过滤和蒸发，产出56.3份(82%)由80%的反式-4-叠氮基-3-羟基-1-哌啶甲酸乙酯(中间体3)和15%反式-3-叠氮基-4-羟基-1-哌啶甲酸乙酯组成的混合物。

b) 向处于搅拌下的20.6份2-甲基-2-丙醇钾盐在54份N,N-二甲基甲酰胺溶液中，在低于20°C(冰浴)温度下滴加30.3份由反式-4-叠氮基-3-羟基-1-哌啶甲酸乙酯和反式-3-叠氮基-4-羟基-1-哌啶甲酸乙

酯的混合物在45份N,N-二甲基甲酰胺中的溶液。滴毕在室温下继续搅拌1小时。 <10℃下滴加25.9份碘甲烷。滴加毕，室温下继续搅拌过夜。把反应混合物倒入400份水中，用三氯甲烷萃取产物。萃取液经氯化钠溶液洗涤、干燥、过滤和真空蒸发。

用氯仿作洗脱液，硅胶柱色谱法纯化残余物。收集所需的馏份，蒸发洗脱液，产出15.6份(48.8%)反式-4-叠氨基-3-甲氧基-1-哌啶甲酸乙酯残余物(中间体4)。

c)常压和室温下，用2份10%披钼木炭催化剂氢化15.6份反式-4-叠氨基-3-甲氧基-1-哌啶甲酸乙酯和200份甲醇的混合物。吸收了计算量氢之后，滤出催化剂，真空蒸发滤液，产出13.8份(97.4%)反式-4-氨基-3-甲氧基-1-哌啶甲酸乙酯残余物(中间体5)。

实施例3

a-1)将由51.3份7-氧-3-氮杂双环〔4.1.0〕庚烷-3-甲酸乙酯、36.4份N-甲基苯乙胺和480份乙醇组成的混合物搅拌回流24小时。蒸发反应混合物，残余物溶于稀盐酸溶液中。用异丙醚洗涤水相三次，然后用50% NaOH溶液碱化，产物用二氯甲烷萃取。萃取液经水洗、干燥、过滤后蒸发。残余物经硅胶柱色谱法纯化，用氯仿和甲醇混合物(97:3, 体积比)作洗脱液。收集纯馏份，蒸发洗脱液后产出45.9份(52.3%)反式-4-羟基-3-〔甲基(苯甲基)氨基〕-1-哌啶甲酸乙酯和反式-3-羟基-4-〔甲基(苯甲基)氨基〕-1-哌啶甲酸乙酯(中间体6)为62.3%与38.9%之比的混合物。中间体6也曾按下述过程制备：

a-2)常压和室温下，用4份10%披钼木炭催化剂氢化由40份反式-3-羟基-4-〔(苯甲基)氨基〕-1-哌啶甲酸乙酯、15份聚甲醛、2份噻吩的甲醇溶液和400份甲醇组成的混合物。吸收了计算量氢气之后，滤出催化剂，蒸发滤液。残余物溶于氯仿中。相继用稀氨水和水洗涤有机层，干燥，过滤，真空蒸发。用80份乙腈使残余物结晶。产物滤出和

干燥后产出32.7份(79.1%)反式-3-羟基-4-(甲基(苯甲基)氨基)-1-哌啶甲酸乙酯(中间体6)。

b)将由45.9份反式-4-羟基-3-(甲基(苯甲基)氨基)-1-哌啶甲酸乙酯和反式-3-羟基-4-(甲基(苯甲基)氨基)-1-哌啶甲酸乙酯、87.9份KOH和576份异丙醇组成的混合物搅拌回流4小时,蒸发反应混合物,加入水后继续蒸发至除去全部痕量异丙醇。产物用二氯甲烷萃取三次。用少量水洗涤合并的萃取液,干燥和过滤后蒸发。残余物经硅胶柱色谱法纯化,用经氨饱和的氯仿和甲醇的混合物(体积比92:8)作洗脱液。收集纯馏份,蒸发洗脱液。产出32份反式-3-(甲基(苯甲基)氨基)-4-哌啶醇和反式-4-(甲基(苯甲基)氨基)-3-哌啶醇(中间体7)的混合物。

实施例4

a)在冰浴中冷却下,将10.4份3-(三氟甲基)苯酰氯在15份N,N-二乙基乙胺中的溶液,滴加到处于搅拌下的由10份反式-3-甲氧基-1-(苯甲基)-4-哌啶胺和5.95份N,N-二乙基乙胺在75份氯仿中的溶液中。加毕,继续在室温下搅拌20小时。用5%NaOH溶液洗涤混合物两次,水洗一次,然后干燥、过滤和真空蒸发。残余物用27份甲苯结晶后,滤出产物,用45份甲苯洗涤,干燥后产出14.4份(80.9%)反式-N-(3-甲氧基-1-(苯甲基)-4-哌啶基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(中间体8),熔点135.2℃。

常压和室温下,用2份10%披钨木炭催化剂氢化由12份反式-N-(3-甲氧基-1-(苯甲基)-4-哌啶基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺和200份甲醇组成的混合物。吸收了计算量氢之后,滤出催化剂,真空蒸发滤液。残余物于异丙醚中研磨时固化。滤出沉淀的产物,使其溶解在135份甲苯和105份乙醚中。倾出上清液,稀氨水洗涤两次,甲苯萃取此产物。水相经碳酸钾饱和后,用甲苯萃取产物。合并的有机相经干燥、过

滤和真空蒸发后，产出6.43份(71%)反式-N-(3-甲氧基-4-哌啶基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(中间体9)，熔点 100.3℃。

按类似方法还制备了：

顺式-N-(3-甲氧基-4-哌啶基)-2-苯氧基苯甲酰胺(中间体10)
熔点93.9℃。

顺式-5-氯-N-(3-甲氧基-4-哌啶基)-2-苯氧基苯甲酰胺草酸盐
(1:1)(中间体11)，熔点 180.9℃和

反式-N-(3-羟基-4-哌啶基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(中间体
12)，熔点 164.8℃。

实施例5

a)向处于搅拌和冷却(5℃)下的81份4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸在1350份氯仿中的悬浮液内先加入35.4份N,N-二乙基乙胺，然后在低于5℃下加入38份乙基碳酰氯。冰浴中将全部物质搅拌2小时。温度保持在10℃以下的条件下，加入65份顺式-4-氨基-3-甲氧基-1-哌啶甲酸乙酯在1125份氯仿中的溶液。先在冰浴中继续搅拌1小时，然后室温下搅拌过夜。混合物先后用水洗一次、5%NaOH溶液洗两次和水洗三次，经干燥和过滤后蒸发。用乙腈结晶残余物，滤出产物后干燥，产出100份(75%)顺式-4-〔(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯酰基)氨基〕-3-甲氧基-1-哌啶甲酸乙酯(中间体13)，熔点 181.3℃。

b)常压和50℃下，用5份5%披铂木炭催化剂将由90.5份顺式-4-〔(4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯酰基)氨基〕-3-甲氧基-1-哌啶甲酸乙酯、3份4%的噻吩甲醇溶液和400份甲醇组成的混合物氢化。吸收了计算量氢之后，滤出催化剂，蒸发滤液。残余物用异丙醇结晶，滤出产物和干燥后产出80份(94%)顺式-4-〔(5-氨基-4-氯-2-甲氧基苯酰基)氨基〕-3-甲氧基-1-哌啶甲酸乙酯(中间体14)，熔点 142.5℃。

c)回流温度下，把由81份顺式-4-〔(5-氨基-4-氯-2-甲氧基苯

酰基)氨基)-3-甲氧基-1-哌啶甲酸乙酯、122份KOH和800份异丙醇组成的混合物搅拌6小时。全部物质在室温下搅拌过夜后蒸发反应混合物,残余物溶在水中,加热一会儿。再次蒸发混合物。残余物溶于水中,水相用二氯甲烷萃取两次。合并的有机层经水洗、干燥、过滤和蒸发。残余物用乙腈结晶。产物滤出后干燥,产出58份(85%)顺式-5-氨基-4-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-哌啶基)苯甲酰胺(中间体15),熔点191.8℃。

按类似方法也制备了:

反式-4-氨基-5-氯-N-(3-羟基-4-哌啶基)-2-甲氧基苯甲酰胺(中间体16),熔点185.2℃和

反式-4-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-哌啶基)苯甲酰胺(中间体17),熔点136.3℃。

实施例6

a)用脱水器将由17.6份反式-4-((苯甲基)氨基)-3-哌啶醇、27份碳酸钠和680份4-甲基-2-戊酮组成的混合物搅拌回流45分钟。冷却后加入33.8份N-(二氢-5-甲基-3,3-二苯基-2(3H)-咪唑亚基)-N-甲基甲酰胺溴化物,回流下继续搅拌24小时。混合物冷却后水洗,有机层经干燥、过滤和蒸发。残余物溶于乙醚中,用氯化氢饱和过的异丙醇酸化。倾出液体,将半固体沉淀的产物溶解在水中,用氢氧化铵处理用氯仿萃取,萃取物经干燥、过滤和蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化,经氨饱和过的氯仿-甲醇混合物(体积比90:10)作洗脱液。收集所需的馏份,蒸发洗脱液。残余物在石油醚中研磨时固化,滤出产物,用乙腈结晶两次。滤出产物,干燥后产出18.8份(45%)反式-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-((苯甲基)氨基)-1-哌啶丁酰胺(中间体18),熔点134.5℃。

b)在常压和50℃下,用5份披钨木炭催化剂(10%)氢化由63份反

式-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-((苯甲基)氨基)-1-哌啶丁酰胺和 485份2-甲氧乙醇组成的混合物。吸收了计算量氢后, 滤出催化剂, 滤液用甲苯蒸发, 产出45份(87.5%)反式-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(中间体19)。

按类似方法还制备了:

反式-4-氨基-3-羟基-N,N-二甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(中间体20),

反式-3-羟基-N,N, γ -三甲基-4-(甲氨基)- α - α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(中间体21), 熔点93.7°C。

反式-1-[4-(4-氨基-3-羟基-1-哌啶基)-1-氧-2,2-二苯基戊基]-吡咯烷残余物(中间体22),

反式-4-[4-(4-氨基-3-羟基-1-哌啶基)-1-氧-2,2-二苯基戊基]吗啉残余物(中间体23)和

顺式-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺残余物(中间体24)。

实施例7

a)加热由29份反式-4-氨基-3-羟基-1-哌啶甲酸乙酯、23.2份(-)-(S-(R*,R*))-2,3-二羟丁二酸和 200份乙醇组成的混合物, 使产品结晶。经±320份乙醇四次结晶后, 滤出产物, 干燥后产出12份(21.3%)(-)-(3B,反式)-4-氨基-3-羟基-1-哌啶甲酸乙酯/[S-(R*,R*)-(2,3-二羟)丁二酸-乙酯(1:1)]的-水合物, 熔点148.8°C, $(\alpha)_{D}^{25} = -40.03^\circ$ (1%水溶液)(中间体25)。

b)常压和室温下, 用 3份 5%披铂木炭催化剂氢化一种混合物, 此混合物由11份(-)-(3B,反式)-4-氨基-3-羟基-1-哌啶甲酸乙酯/[S-(R*,R*)-(2,3-二羟)丁二酸乙酯(1:1)]、4.2份苯甲醛、2份4%

的噻吩甲醇溶液、7.4份乙酸钾和200份甲醇所组成。加入3.6份KOH，吸收了计算量氢后，滤出催化剂，蒸发滤液。在异丙醇中将残余物转变成盐酸盐。过滤出盐，干燥后产出10份(97.7%)(+)-(3B,反式)-3-羟基-4-〔(苯甲基)氨基〕-1-哌啶甲酸乙酯单盐酸盐(中间体26)，熔点 159.8°C ， $(\alpha)_{365}^{25} = +78.46$ (1%乙醇溶液)。

c)回流温度下，将由8.5份(+)-(3B,反式)-3-羟基-4-〔(苯甲基)氨基〕-1-哌啶甲酸乙酯、16.8份KOH和120份异丙醇组成的混合物搅拌8小时。蒸发后，残余物中加入水，再次蒸发溶剂，将残余物溶在水中，产用二氯甲烷萃取。萃取物经水洗、干燥后蒸发，将残余物在异丙醇和异丙醚中转变成盐酸盐。滤出盐后干燥，产出1.35份(16.1%)(+)(3B,反式)-4-〔(苯甲基)氨基〕-3-哌啶醇二盐酸盐(中间体27)，熔点 196.6°C ， $(\alpha)_{365}^{25} = +92.01$ (1%乙醇溶液)。

d)使用脱水器，将由8.8份(+)-(3B,反式)-4-〔(苯甲基)氨基〕-3-哌啶醇、6.3份碳酸钠和200份4-甲基-2-戊酮组成的混合物搅拌回流30分钟。冷却后加入16.9份N-(二氢-5-甲基-3,3-二苯基-2(3H)-咪喃亚基)-N-甲基甲酰胺溴化物，继续在回流下搅拌17小时。过滤此混合物，蒸发滤液，残余物用硅胶柱色谱法纯化，用氯仿-甲醇(体积比95:5)混合物作洗脱液。收集纯馏份，蒸发洗脱液，在乙腈和异丙醚的混合物中搅拌残余物。滤出产物，干燥后产出11.5份(55.0%)(-)-(3B,反式)-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔(苯甲基)氨基〕-1-哌啶丁酰胺(中间体28)。

e)常压和 50°C 下，用2份10%的披钨木炭催化剂氢化由9.5份(-)-(3B,反式)-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔(苯甲基)氨基〕-1-哌啶丁酰胺和200份甲醇组成的混合物。吸收了计算量氢后，滤出催化剂，蒸发滤液后产出10份(100%)(+)-(3B,反式)-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(中间

体29), $(\alpha)_{365}^{25} +49.62 \cdot (C=1\%, \text{乙醇})$ 。

按类似方式还制备了:

(-)-(3A,反式)-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(中间体30), $(\alpha)_{399}^{25} -13.68 \cdot (C=1\%, \text{乙醇})$ 。

实施例8

a)使用脱水器, 将由20份(+)-(3B,反式)-4-((苯甲基)氨基)-3-哌啶醇、14.3份碳酸钠和454份4-甲基-2-戊酮组成的混合物搅拌回流30分钟, 冷却后加入38.4份N-(二氢-5-甲基-3,3-二苯基-2(3H)-咪喃亚基)-N-甲基甲酰胺溴化物, 回流下继续搅拌18小时。过滤混合物, 蒸发滤液, 残余物用硅胶柱色谱法纯化, 用氯仿-甲醇混合物(体积比95:5)作洗脱液。收集所需的馏份, 蒸发洗脱液。在乙腈和异丙醚的混合物中搅拌残余物。滤出沉淀的产物, 用乙腈结晶两次。产物滤出和干燥后产出11.4份(23.9%)(-)-(1(Y),3B,反式)-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-((苯甲基)氨基)-1-哌啶丁酰胺(中间体31), $(\alpha)_{399}^{25} +6.60 \cdot (C=1\%, \text{乙醇})$ 。

b)常压和50°C下, 用2份10%的披钨木炭催化剂氢化由11份(-)-(1(Y),3B,反式)-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-((苯甲基)氨基)-1-哌啶丁酰胺和120份甲醇组成的混合物, 吸收了计算量氢后, 滤出催化剂, 蒸发滤液, 产出9份(98.9%)(1(Y),3B,反式)-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺残余物(中间体32)。

按类似方法还制备了:

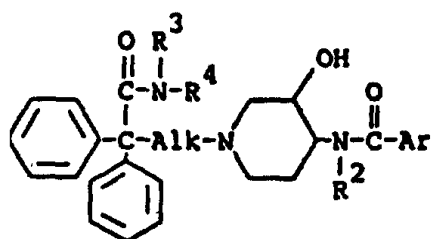
(1(Y),3A,反式)-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺残余物(中间体33)。

B. 最终化合物的制备

实施例9

向处于搅拌和冷却下的 4份反式-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺在 120份氯仿中的溶液内, 加入 1.26份N,N-二乙基乙胺。滴加 2.3份3-(三氟甲基)苯甲酰氯在75份氯仿中的溶液。加毕, 室温下搅拌反应混合物过夜。加入碳酸钠水溶液, 分出的有机相用水洗, 干燥, 过滤和蒸发。残余物溶于异丙醚中。滤出沉淀的产物, 60°C下真空干燥, 产出 4.9份(86.3%)反式-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔3-(三氟甲基)苯甲酰基〕氨基)-1-哌啶丁酰胺(化合物1), 熔点 140.7°C。

按类似方法还制备了:



反式

化合物 编号	Alk	R ³	R ⁴	R ²	Ar	碱 / 盐	熔点 °C
23	-CH ₂ -CH(CH ₃)- 2 3	CH ₃ 3	CH ₃ 3	CH ₃	3- 吡啶基 2	半水合物	172.6
25	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃	CH ₃	H	5-Br-2-咪唑基	碱	167.2
26	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃	CH ₃	H	2-噻吩基	碱	181.3
27	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃	CH ₃	H	4-噻唑基	碱	179.9

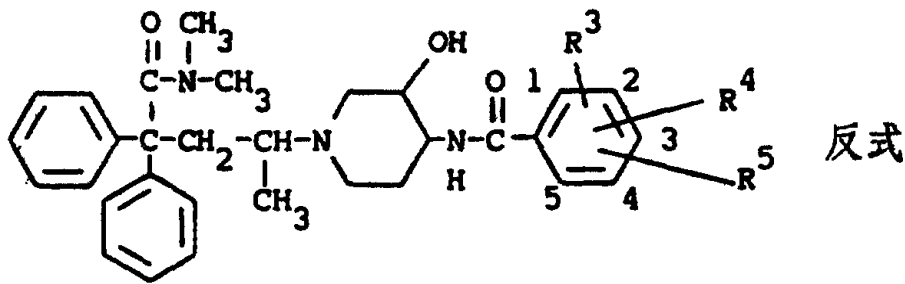
按类似方法还制备了：

顺式-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔〔3-(三氟甲基)苯甲酰基〕氨基〕-1-哌啶丁酰胺草酸盐(1:1), 熔点 206.3°C (化合物28)。

实施例10

向处于搅拌和冷却(冰浴)下的 4份2-(苯甲氧基)苯甲酸在90份氯仿溶液中, 先加入1.47份N,N-二乙基乙胺, 然后在<5°C下加入 1.6份乙基碳酰氯。冰浴中搅拌一小时后, 低于 5°C下把如此得到的混合物滴加到5.94份反式-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺在90份氯仿中的冷溶液内。加毕, 室温下继续搅拌过夜。有机层依次用水、碳酸钠水溶液和水洗涤, 干燥、过滤和蒸发。残余物经硅胶柱色谱法纯化, 用氯仿-甲醇混合物(体积比95:5)作洗脱液。收集纯馏份, 蒸发洗脱液。残余物于异丙醚中固化。滤出产物, 60°C下真空干燥, 产出 3.7份(40.7%)反式-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔〔2-(苯甲氧基)苯甲酰基〕氨基〕-1-哌啶丁酰胺(化合物29), 熔点 149.0°C。

按类似方式还制备了：



化合物 编号	R^3, R^4, R^5	熔点 $^{\circ}C$
30	1-OCH ₃ , 3-Cl	210.3
31	1-OCH ₃ , 2-Cl, 4-Cl	171.4
32	1-OCH ₃ , 4-SO ₂ -NH ₂	188.9
33	1-OCH ₃ , 3-NH-CH ₃ , 4-Cl	191.8
34	2-CO-C ₃ H ₇ , 5-OCH ₃	123.2
35	1-OC ₆ H ₅	152.0
36	1-OCH ₂ -CH=CH ₂ , 3-Cl	162.5
37	1-OCH ₃ , 3-SCH ₃	195.0
38	1-Br, 2-NO ₂	177.9
39	1-OCH ₃ , 3-NH-C(=O)-CH ₃ , 4-SCH ₃	178.8

按类似方式还制备了：

反式-4-〔〔4-(乙酰氨基)-2-(乙酰氧基)苯甲酰基〕氨基〕-1-〔4-(二甲氨基)-1-甲基-4-氧-3,3-二苯丁基〕-3-哌啶醇乙酸酯 (化合物40)，熔点 156.4 $^{\circ}C$ ，和

反式-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔(3-噻吩基)羰氨基〕-1-哌啶丁酰胺半水合物 (化合物41)，熔点 194.4 $^{\circ}C$ 。

实施例11

向处于搅拌下的3.95份反式-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺和1.78份4-氨基-5-氰基-2-羟基苯甲酸在150份氯仿中的溶液内,加入3.1份N,N'-四甲基双(环己酰胺),室温下继续搅拌过周末。用乙酸水溶液酸化反应混合物。分出的有机相经水洗、干燥、过滤和蒸发。残余物溶于乙腈中并滤出沉淀。用硅胶柱色谱法纯化滤液,用氯仿-甲醇混合物(体积比90:10)作洗脱液。收集纯馏份,蒸发洗脱液。残余物用乙腈结晶。滤出产物,干燥后产出0.55份(10%)反式-4-[(4-氨基-5-氰基-2-羟基苯甲酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺-水合物(化合物42),熔点211.4°C。

实施例12

将2.8份N,N-二乙基乙胺加至1份5H,10H-咪唑并[1,5-a:1',5'-d]吡嗪-5,10-二酮在36份N,N-二甲基甲酰胺之溶液中。将如此得到的悬浮液滴加到处于搅拌和加热(70°C)下的3.95份反式-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺在18份N,N-二甲基甲酰胺中的溶液内。加毕,70°C下继续搅拌过夜。蒸发后,用硅胶柱色谱法纯化残余物,用经氨饱和过的氯仿-甲醇混合物(体积比90:10)作洗脱液。收集纯馏份,蒸发洗脱液。残余物再次用硅胶柱高压液相色谱法(HPLC)纯化,用氯仿-甲醇-氨饱和过的甲醇混合物(体积比90:9:1)作洗脱液。收集纯馏份,蒸发洗脱液。残余物经粉碎后再蒸发,产出1.13份(23%)反式-3-羟基-4-[(1H-咪唑-5-基)羰氨基]-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺)化合物43),熔点155.0°C。

实施例13

向处于搅拌和冷却(<5°C)下的3.95份反式-4-氨基-3-羟基-N,

N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺在52份氯仿中的溶液内, 滴加2.03份1-甲基-2H-3,1-苯并恶嗪-2,4(1H)二酮在48份二氯甲烷中的溶液内。滴加毕, 室温下搅拌此混合物32小时。分出的有机层用5% NaOH水溶液和水洗涤, 干燥、过滤后蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化, 用氯仿-甲醇混合物(体积比96:4)作洗脱液。收集纯馏份, 蒸发洗脱液。将残余物溶解在氯仿中, 有机层用5% NaOH水溶液和水洗涤, 干燥, 过滤, 蒸发。残余物用乙腈结晶。滤出产物, 60℃下真空干燥, 产出0.5份(9.4%)反式-3-羟基-N,N, γ -三甲基-4-〔〔2-(甲胺基)苯甲酰基)氨基〕- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物44), 熔点 240.3℃。

实施例14

50℃下向处于搅拌下的11.9份反式-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺在180份氯仿中的溶液内, 加入5.8份5-甲氧-2H-3,1-苯并恶嗪-2,4-(1H)-二酮在45份N,N-二甲基甲酰胺中的溶液。50℃下继续搅拌2小时。蒸发后把残余物悬浮于水中。滤出产物, 经硅胶柱色谱法纯化, 用经氨饱和的氯仿-甲醇(体积比95:5)混合物作洗脱液。收集第一个馏份, 蒸发洗脱液, 残余物悬浮于异丙醚中。滤出产物, 干燥后产出第一个馏份中的7.60份反式-4-〔〔2-氨基-6-甲氧苄酰基)氨基〕-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺。收集第二个馏份, 蒸发洗脱液, 残余物用乙腈结晶。滤出产物, 干燥后产出第二个馏份中的1.23份反式-4-〔〔2-氨基-6-甲氧苄酰基)氨基〕-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺。共产出8.83份(54.1%)反式-4-〔〔2-氨基-6-甲氧苄酰基)氨基〕-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺)化合物45), 熔点 175.1℃。

按类似方法还制备了：

反式-4-〔(2-氨基苄酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺-水合物(化合物46), 熔点 164.5℃。

反式-4-〔(2-氨基-5-氯苄酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物47), 熔点 183.1℃。

反式-4-〔(2-氨基-4-硝基苄酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物48)和

反式-3-羟基-4-〔(2-甲氧-6-(甲氨基)苄酰基)氨基]-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物49), 熔点 159.1℃。

实施例15

在用脱水器的回流条件下, 把由 4.5份反式-4-氨基-5-氯-N-(3-羟基-4-哌啶基)-2-甲氧苄甲酰胺、4份碳酸钠、0.1份碘化钾和120份4-甲基-2-戊酮组成的混合物搅拌 1小时。加入5.95份N-(二氢-5-甲基-3,3-二苯基-2(3H)-咪喃亚基)-N-甲基甲铵溴化物, 回流下继续搅拌 1小时。有机层依次用水、碳酸钠水溶液和水洗涤, 干燥, 过滤, 蒸发。残余物经硅胶柱色谱法纯化, 用经氨饱和过的氯仿-甲醇(体积比98:2)混合物作洗脱液。收集纯馏份, 蒸发洗脱液。残余物经80℃真空干燥后产出2.66份(30.6%)反式-4-〔(4-氨基-5-氯-2-甲氧苄酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物50), 熔点 131.9℃。

按类似方法还制备了：

顺式-4-〔(5-氨基-4-氯-2-甲氧苄酰基)氨基]-3-甲氧基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物51), 熔点 191.1℃。

实施例16

使用脱水器和回流温度下，把由 3.0份反式-N-(3-甲氧基-4-哌啶基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、2.65份碳酸钠和80份4-甲基-2-戊酮组成的混合物搅拌30分钟。冷却后加入3.96份N-(三氢-5-甲基-3,3-二苯基-2(3H)-咪唑亚基)-N-甲基甲铵溴化物，回流下继续搅拌5小时。室温下冷却过夜后，用50份水把反应混合物洗涤两次，干燥，过滤，真空蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用氯仿-甲醇混合物(体积比95:5)作洗脱液。收集纯馏份，蒸发洗脱液，残余物用8份乙腈结晶。产物滤出和干燥后产出1.3份(22.5%)反式-3-甲氧基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-[(3-(三氟甲基)苄酰基)氨基]-1-哌啶丁酰胺(化合物52)，熔点 197.8°C。

按类似方法还制备了：

反式-4-[(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苄酰基)氨基]-3-甲氧基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺，(化合物53)，熔点 184.8°C。

实施例17

用脱水器将由4.71份顺式-4-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-哌啶基)苯甲酰胺、3.66份碳酸钠、0.1份碘化钾和120份4-甲基-2-戊酮组成的混合物搅拌回流15分钟，加入6份 α -(2-溴丙基)-N,N-二甲基- α -苯基苯乙酰胺，回流下继续搅拌2.5小时。加入水，分离有机层，氯化钠溶液洗涤，干燥，过滤和蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用经氨饱和过的氯仿-甲醇混合物(体积比95:5)作洗脱液。收集纯馏份，蒸发洗脱液，残余物悬浮于异丙醚中。产物滤出后用乙腈结晶，产出2.83份(31.8%)顺式-4-[(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苄酰基)氨基]-3-甲氧基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物54)，熔点 198.3°C。

实施例18

a)向处于搅拌和冷却下的 3.1份(+)-(3A,反式)-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺在 114份氯仿和 0.94份N,N-二乙基乙胺之溶液中,滴加 1.8份3-(三氟甲基)苄酰氯在 75份氯仿中的溶液,加毕室温下继续搅拌过夜。反式混合物用碳酸钠水溶液和水洗,分出的有机层经干燥、过滤和蒸发。残余物在异丙醚中固化,用乙腈和异丙醚的混合物结晶,滤出产物,干燥后产出 1.3份(29.3%)(-)-(3A,反式)-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔〔3-(三氟甲基)苄酰基〕氨基〕-1-哌啶丁酰胺(化合物55),熔点 197.7°C , $[\alpha]_{365}^{25} = -25.02^{\circ}$ (C=1%, 乙醇)。

b)用乙腈使11.5份(-)-(3A,反式)-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔〔3-(三氟甲基)苄酰基〕氨基〕-1-哌啶丁酰胺结晶三次,滤出产物,干燥后产出 6.7份(59.0%)(-)-〔1(X),3A,反式〕-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔〔3-(三氟甲基)苄酰基〕氨基〕-1-哌啶丁酰胺(化合物56),熔点 215.1°C , $[\alpha]_{589}^{25} = -41.68^{\circ}$ (C=1%, 乙醇)。

按类似方法还制备了:

(+)-(3B,反式)-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔〔3-(三氟甲基)苄酰基〕氨基〕-1-哌啶丁酰胺(化合物57),熔点 205.9°C , $[\alpha]_{365}^{25} = +36.16^{\circ}$ (C=1%, 乙醇)和

(+)-〔1(X),3B,反式〕-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔〔3-(三氟甲基)苄酰基〕氨基〕-1-哌啶丁酰胺(化合物58),熔点 215.0°C , $[\alpha]_{589}^{20} = +43.47^{\circ}$ (C=1%, 乙醇)。

实施例19

向处于搅拌和冷却($<10^{\circ}\text{C}$)下的 9份〔1(Y),3B,反式〕-4-氨基-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺和 2.9份

N,N-二乙基乙胺在 300份氯仿中的溶液内，滴加5.21份3-(三氟甲基)苄酰氯在 150份氯仿中的溶液，滴加毕，室温下搅拌 3小时，用碳酸钠溶液洗涤，干燥，过滤和蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用氯仿-甲醇(体积比95:5)混合物作洗脱液，收集纯馏份，蒸发洗脱液，在异丙醇中将残余物转变成盐酸盐。滤出盐，100℃下真空干燥48小时，产出4.56份(32.8%)(-)-〔1(Y),3B,反式〕-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-4-〔〔3-(三氟甲基)苄酰基〕氨基〕-1-哌啶丁酰胺-氢氯化物(化合物59),熔点 209.6℃, $[\alpha]_{589}^{20} = -37.62^\circ$ (C=1%, 乙醇)。

按类似方法还制备了:

(+)-〔1(Y),3A,反式〕-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-4-〔〔3-(三氟甲基)苄酰基〕氨基〕-1-哌啶丁酰胺(化合物60),熔点 146.0℃, $[\alpha]_{589}^{25} = +21.44^\circ$ (C=1%, 乙醇)。

实施例20

向处于搅拌下的2.72份反式-4-〔(2-氨基-6-甲氧苄酰基)氨基]-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺在20份乙酸中的溶液内,加入0.56份乙酸酐。室温下搅拌过夜后,蒸发反应混合物,残余物用硅胶柱色谱法提纯,用经氨饱和的氯仿-甲醇混合物(体积比95:5)作洗脱液,收集纯馏份,蒸发洗脱液,残余物用异丙醚结晶。滤出产物,80℃下干燥,产出2.45份(83.5%)反式-4-〔(2-(乙酰氨基)-6-甲氧苄酰基)氨基]-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物61),熔点146.5℃。

按类似方法还制备了:

顺式-4-〔(5-(乙酰氨基)-2-甲氧苄酰基)氨基]-3-甲氧基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物62),熔点122.9℃,

反式-4-〔(4-(乙酰氨基)-2-甲氧苄酰基)氨基]-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物63),熔点193.8℃和

反式-4-〔(4-(乙酰氨基)-5-氯-2-甲氧苄酰基)氨基]-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物64),熔点147.2℃。

实施例21

向处于搅拌下的6.52份顺式-4-〔(5-氨基-4-氯-2-甲氧苄酰基)氨基]-3-甲氧基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺在195份二氯甲烷中的溶液内,加入2.6份丁酰氯。搅拌15分钟后,加入2.9份N,N-二乙基乙胺,室温下搅拌过夜。反应混合物依次用碳酸钠溶液和水洗涤,干燥,过滤,蒸发,残余物经硅胶柱色谱法纯化,用经氨饱和过的氯仿-甲醇混合物(体积比95:5)作洗脱液。收集

纯馏份，蒸发洗脱液，残余物在异丙醚中搅拌，滤出产物，干燥后产出3.39份(46.5%)顺式-4-〔〔4-氯-2-甲氧基-5-〔(1-氧丁基)氨基〕苄酰基〕氨基〕-3-甲氧基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺)化合物65)，熔点130.7℃。

实施例22

常压和50℃下，用2份10%披钼木炭催化剂氢化由2.3份反式-4-〔(4-氨基-2-甲氧苄酰基)氨基〕-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺、2份聚甲醛、1份4%的噻吩之甲醇溶液和120份甲醇组成的混合物。吸收了计算量氢之后，滤出催化剂，蒸发滤液。残余物用乙腈结晶。产物滤出后在50℃下真空干燥，产出0.91份(39.7%)反式-4-〔〔4-(二甲氨基)-2-甲氧苄酰基〕氨基〕-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物66)，熔点210.9℃。

实施例23

常压和室温下，用2份5%的披铂木炭催化剂氢化由4份反式-4-〔(4-氯-2-硝基苄酰基)氨基〕-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺、1份4%的噻吩之甲醇溶液和200份甲醇组成的混合物，吸收了计算量氢后，滤出催化剂，滤液蒸发至干。残余物溶于乙腈中，再次蒸发有机层，残余物用乙腈和几滴水的混合物结晶。产物滤出和干燥后，产出1.93份(51.8%)反式-4-〔(2-氨基-4-氯苄酰基)氨基〕-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺-水合物(化合物67)，熔点127.0℃。

按类似方法还制备了：

反式-4-〔(3-氨基-2-羟苄酰基)氨基〕-3-羟基-N,N,γ-三甲基-α,α-二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物68)，熔点157.2℃。

反式-4-〔(2-氨基-3-氯苄酰基)氨基〕-3-羟基-N,N,γ-三

甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物69),熔点 197.0°C。

反式-4-〔(2-氨基-4-氯苯酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺-水合物(化合物70),熔点 130.9°C。

反式-4-〔(2-氨基-5-甲氧基苯酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物71),熔点 216.8°C。

反式-4-〔(2,4-二氨基苯酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物72),熔点 136.1°C,和

反式-4-〔(2-氨基-3-甲氧基苯酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺半水合物(化合物73),熔点 169.5°C。

实施例24

常压和50°C下,用2份10%披钼木炭催化剂氢化由17.3份顺式-4-〔(5-氨基-4-氯-2-甲氧基苯酰基)氨基]-3-甲氧基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺、5份氧化钙和250份2-甲氧乙醇组成的混合物。吸收了计算量氢后,滤出催化剂,蒸发滤液。残余物用硅胶柱色谱法纯化,用经氮饱和过的氯仿-甲醇混合物(体积比95:5)作洗脱液。收集纯馏份,蒸发洗脱液,残余物用乙腈结晶。产品滤出和干燥后,产出16.2份(100%)顺式-4-〔(5-氨基-2-甲氧基苯酰基)氨基]-3-甲氧基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物74),熔点 189.0°C。

按类似方式还制备了:

反式-4-〔(4-氨基-2-甲氧基苯酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物75),熔点 212.5°C,和

顺式-4-〔(4-氨基-2-甲氧基苯酰基)氨基]-3-羟基-N,N, γ -

三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物76),熔点 151.2℃。

实施例25

常压和室温下,用 2份10%的披钼木炭催化剂氢化由 2.7份反式-3-羟基-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-4-〔(2-(苯甲氧基)苄酰基)氨基]-1-哌啶丁酰胺和 120份甲醇组成的混合物。吸收了计算量氢后,滤出催化剂,蒸发滤液。残余物经硅胶柱色谱法纯化,用氯仿-甲醇混合物(体积比95:5)作洗脱液。收集纯馏份,蒸发洗脱液。残余物溶于甲苯中,再次蒸发溶剂。把残余物悬浮于异丙醚和几滴乙腈的混合物中,滤出产物,70℃下真空干燥后产出 1.3份(63.0%)反式-3-羟基-4-〔(2-羟苄酰基)氨基]-N,N, γ -三甲基- α , α -二苯基-1-哌啶丁酰胺(化合物77),熔点 154.3℃。

C. 药物实例

用“蓖麻油试验”和“尾缩试验”可以表明式(I)化合物及其药物适用酸加成盐的有用药物性能。

实施例26

大白鼠的蓖麻油试验

使Wistar雌鼠禁食过夜,每只鼠用一定剂量欲试验化合物经口投药,一小时后使之口服 1ml蓖麻油。每只鼠各放于单独的笼中,口服蓖麻油后 1小时记下是否腹泻。测定50%的试验鼠无腹泻出现的剂量(单位为mg/kg 体重)作为ED₅₀值。本发明化合物的所说ED₅₀值可以在表1 第一栏中找到。

实施例27

尾端试验

使Wistar雄鼠禁食过夜,每只鼠口服一定剂量的欲试验化合物,把经过这种处置的鼠放在一些单独关闭的笼中,服药后在不同时间将尾下部 5cm部份浸于用55℃恒温水充满的一个杯子中,浸尾后10秒钟期间内

评定典型的尾端反应。测定超过10秒钟后有50%的试验鼠能够抑制典型尾缩反应的试验化合物剂量，作为ED₅₀值(单位:mg/kg体重)。为本发明化合物测得的所说ED₅₀值归纳于表1第2栏内。

化合物 编号	蓖麻油试验 ED ₅₀ 以 mg/kg 体重	尾缩试验 ED ₅₀ 以 mg/kg 体重
50	2.5	>40
53	2.5	~40
75	2.5	>40
2	0.63	>160
5	0.31	≥40
1	0.15	>160
68	0.63	>40
7	0.31	>40
30	0.63	≥40
31	0.63	~40
47	0.08	~40
10	0.04	>40
34	<2.5	>40
52	2.5	40
29	≤0.63	~40
77	0.16	≥40
64	2.5	>40
38	2.5	>40
17	0.63	>40
69	<0.63	>40
19	1.25	>40
67	<0.04	>40
70	<0.63	>40
21	≤0.63	>40
57	0.31	>160
55	1.0	>160

D 组合物实例

下列制剂将举例说明适于给动物和人受治疗者系统投药用单位剂型的典型的本发明药物组合物。

在这些实例中通篇使用的“活性成份”(A.I.)是指式(I)化合物或其药物适用的酸加成盐。

实施例28

口服滴剂

60-80℃下,把500克A.I.溶解在0.5升2-羟基丙酸和1.5升聚乙二醇中。冷却到30~40℃后,加入35升聚乙二醇,充分搅拌此混合物,然后加入1750克糖精钠在2.5升纯水中的溶液,同时在搅拌下加入2.5升可可者料和适量聚乙二醇使容积达50升,制成每毫升含10mgA.I.的口服滴剂。把得到的溶液充入适当的一些容器之中。

实施例29:口服溶液

将9克4-羟苯甲酸甲酯和1克4-羟苯甲酸丙酯溶于4升沸腾的纯水中。在3升这种溶液中先溶解10克2,3-二羟丁二酸,然后再溶解20克A.I.。将后溶液与前溶液其余部分合并,并于其中加入12升1,2,3-丙三醇和3升70%的山梨糖醇溶液。在0.5升水中溶解40克糖精钠,加入2毫升覆盆子香精和2毫升醋栗香精。合并前后两溶液,加入适量水至容积为20升,制成每茶匙(5ml)溶液中含20mg活性成份的口服溶液。将得到的溶液充入一些适当容器之中。

实施例30: 胶囊剂

将20克活性成份、6克十二烷基硫酸钠、56克淀粉、56克乳糖、0.8克胶体二氧化硅和1.2克硬脂酸镁一起剧烈加以搅拌。然后将得到的混合物充入1000个硬明胶囊中,每粒中含20mg活性成份。

实施例31: 膜包衣片剂

片芯的制备

将 100克活性成份、 570克乳糖和 200克淀粉之混合物充份混合, 然后用 5克十二烷基硫酸钠和10克聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon-K 90[®]) 在约200ml 水中的溶液湿润。湿粉状混合物经过筛、干燥后再次过筛, 然后加入 100克微晶纤维素(Avicel[®])和15克氢化植物油(Sterotex[®])。充分混合此全部物质后, 压制成片, 制成10000 片, 每片含10mg活性成份。

包衣

向10克甲基纤维素(Methocel 60 HG[®])于75ml变性酒精中的溶液内, 加入 5克乙基纤维素(Ethocel 22 cps[®])于 150ml二氯甲烷中的溶液。然后加入75ml二氯甲烷和2.5ml 1,2,3-丙三醇。熔化10克聚乙二醇, 使之溶于75ml二氯甲烷中。将后溶液加入前溶液内, 后加入 2.5克硬脂酸镁、 5克聚乙烯吡咯烷酮和30ml浓缩色悬浮液(Opaspary K-1-2109[®]), 使全部物质均匀混合。在包衣装置中使片芯包上这样制成的混合物。

实施例32: 注射液

将 1.8克4-羟苯甲酸甲酯和 0.2克4-羟苯甲酸丙酯溶解在约 0.5升沸騰的注射用水中。冷却到大约50℃后, 搅拌下加入 4克乳酸、0.05克丙二醇和 4克活性成份。冷却此溶液至室温, 并补充适量注射用水至1升容积, 得到每毫升含 4毫克活性成份的溶液。此溶液经过滤灭菌(美国药典X VII第 811页), 充入灭菌的容器中。

实施例33: 栓剂

把 3克活性成份溶于 3克2,3-二羟丁二酸在25ml聚乙二醇400 中的溶液内, 加入12克表面活性剂(SPAN[®])和适量甘油三酯(Witepsol 555[®]) 至 300克的混合物共同熔化。将后混合物与前溶液充份混合。把这样制得的混合物在37~38℃温度下倒入模中, 制成每粒含30mg活性成份的 100粒栓剂。