

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D295 / 14

A61K 31 / 40 A61K 31 / 165
C07D295 / 18 C07C237 / 30



[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 96198240.3

[43]公开日 1998年12月16日

[11]公开号 CN 1202164A

[22]申请日 96.9.9

[30]优先权

[32]95.9.15 [33]IT[31]MI95A001930

[86]国际申请 PCT / EP96 / 03988 96.9.9

[87]国际公布 WO97 / 10230 英 97.3.20

[85]进入国家阶段日期 98.5.11

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆股份公司

地址 意大利米兰

[72]发明人 G·道迪奥 S·龙佐尼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

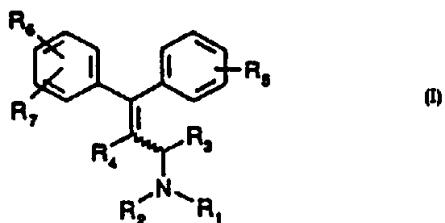
代理人 谭明胜

权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 二芳基链烯基胺衍生物

[57]摘要

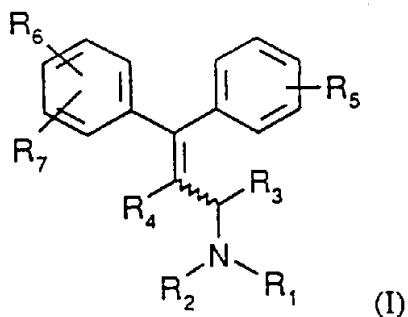
根据式(I)的二芳基链烯基胺衍生物为有效的和选择性的 δ 阿片受体激动剂和拮抗剂且尤其作为止痛剂具有潜在治疗应用性。



权利要求书

1. 式(I)的化合物，或其溶剂化物或盐

5



10

其中，

R₁和R₂，可以相同或不同，各自为氢，直链或支链C₁₋₆烷基，C₃₋₇环烷基，C₃₋₇环链烯基，C₄₋₆环烷基烷基，C₃₋₆链烯基，C₃₋₅炔基，芳基，芳烷基或呋喃-2或3-基烷基或可以形成可被氧间隔的C₃₋₇烷基环，

15

R₃和R₄，可以相同或不同，各自为氢，直链或支链C₁₋₆烷基；

R₅为羟基，C₁₋₆烷氧基，硫羟基或烷硫基；

20

R₆为-C(Z)-R₈基，其中Z为氧或硫，R₈为C₁₋₈烷基，C₁₋₈烷氧基或NR₉R₁₀，其中R₉和R₁₀可以相同或不同，为氢，直链或支链C₁₋₆烷基，C₃₋₇环烷基，C₄₋₆环烷基烷基，C₃₋₆链烯基，芳基或芳烷基，

或R₆为 $\begin{array}{c} R_{11} \\ | \\ -N-C(Z)-R_{12} \end{array}$ 基团

25

其中R₁₁和R₁₂与R₉和R₁₀具有相同意义或共同形成可任选取代的杂环且Z如上述定义，且

R₇为氢，直链或支链C₁₋₈烷基或卤素。

2. 根据权利要求1的化合物，其中R₁和R₂各为甲基，或者一起形成吡咯烷基。

3. 根据权利要求1或2的化合物，其中R₃和R₄各为氢。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物，其中 R₅ 为羟基或甲氧基。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项的化合物，其中 R₆ 为 CONEt₂、CON(-CH₂-)₄ 或 CON(i-Pr)₂。

5 6. 化合物选自：

(E, N)-N,N-二乙基-4-[[1-(3-甲氧苯基)-3-吡咯烷-1-基]-1-丙烯基]苯甲酰胺；

(E)-N,N-二乙基-4-[[1-(3-羟基苯基)-3-吡咯烷-1-基]-1-丙烯基]苯甲酰胺柠檬酸盐；

10 (Z)-N,N-二乙基-4-[[1-(3-羟基苯基)-3-吡咯烷-1-基]-1-丙烯基]苯甲酰胺柠檬酸盐；

(E, Z)-N,N-二乙基-4-[[3-二甲氨基-1-(3-甲氧苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰胺柠檬酸盐；

(E)-N,N-二乙基-4-[[3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰胺；

15 (Z)-N,N-二乙基-4-[[3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰胺柠檬酸盐；

(E, Z)-1-[4-[[3-二甲氨基-1-(3-甲氧基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰基]吡咯烷；

20 (E)-1-[4-[[3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰基]吡咯烷柠檬酸盐；

(Z)-1-[4-[[3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰基]吡咯烷柠檬酸盐；

(E, Z)-N,N-二异丙基-4-[[3-二甲氨基-1-(3-甲氧基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰胺；

25 (E)-N,N-二异丙基-4-[[3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰胺；
(Z)-N,N-二异丙基-4-[[3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰胺。

7. 药用组合物，它包括根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物和药学上可接受的载体。

8.根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物作为活性治疗物质的用途。

9.根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物，作为止痛剂，阻止器官移植和皮肤移植排斥反应的免疫抑制剂，抗过敏和抗炎剂，脑细胞保护剂，用于治疗药物和酒精滥用，减少胃液分泌，治疗腹泻，心血管和呼吸系统疾病，咳嗽，精神疾病，癫痫发作和其它神经性紊乱的用途。
5

10.根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物在制备用作止痛剂，阻止器官移植和皮肤移植排斥反应的免疫抑制剂，抗过敏和抗炎剂，脑细胞保护剂，治疗药物和酒精滥用，减少胃液分泌，治疗腹泻，心血管和呼吸系统疾病，咳嗽，精神疾病，癫痫发作和其它神经性紊乱的药物中的用途。
10

11.治疗和/或预防哺乳动物，尤其人类的权利要求 10 所定义的所治疗疾病的方法，它包括给予需要此治疗和/或预防的哺乳动物有效量的根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物。
15

说 明 书

二芳基链烯基胺衍生物

5 本发明涉及新的二芳基链烯基胺衍生物，其制备方法，及其在药物中的用途。

现已证实并记录至少在三种阿片受体型(μ ， δ 和 κ)并且在许多种属包括人类的中枢和外周神经系统中似乎这三种受体都存在(Lord J.A.H.等 Nature 1977,267,495)。

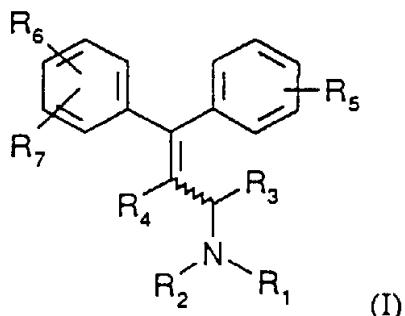
10 全部三种阿片受体亚型的激活可以导致动物模型抗感受伤害作用。特别对于肽 δ 激动剂的研究表明 δ 受体的激活可以在啮齿动物，灵长类中产生抗感受伤害作用并且可以在人类中诱导临床痛觉丧失(D.E.Moulin 等, Pain, 1985,23,213)。现有证据显示 δ 激动剂有较少的引起与 μ 和 κ 激活有关的通常的副作用的倾向(Galligan 等, J.Pharm.Exp.Ther., 1984,229,641)。

15 已描述用作止痛剂的取代的二芳基链烯基胺(Moffet R.B. 和 Evenson G.N.Org.Prep. and Procedures, 53,11,1979)，抗抑郁剂 (Jones 等, J.Med.Chem. 161,14,1971; Astra Lakemedel AB (Jpn.Kokai,Tokkyo Koho, 80/11,563); Astra Lakemedel AB (Jpn.Kokai,Tokkyo Koho, 79/39,057) 和肾上腺皮质类固醇的生物发生的有效的抑制剂(Blank B. 等, J.Med.Chem., 271,12,1969)。

20 现我们已发现一类新的二芳基链烯基胺衍生物，它们为有效的和选择性 δ 阿片激动剂和拮抗剂，因此具有潜在的治疗可应用性，可作为止痛剂，免疫抑制剂以防止器官移植和皮肤移植中的排斥反应，抗过敏和抗炎剂，脑细胞保护剂，治疗药物和酒精滥用剂，胃炎，腹泻，心血管和呼吸系统疾病，咳嗽，精神性疾病，癫痫和一般可以用 δ 阿片受体激动剂和拮抗剂治疗的病理状态的治疗剂。

根据本发明，提供式 (I) 的化合物，或溶剂化物或其盐：

5



其中，

R₁和R₂，可以相同或不同，各自为氢，直链或支链C₁₋₆烷基，C₃₋₇环烷基，C₃₋₇环链烯基，C₄₋₆环烷基烷基，C₃₋₆链烯基，C₃₋₅炔基，芳基，芳烷基或呋喃-2或3-基烷基或可以形成可被氧间隔的C₃₋₇烷基环，

R₃和R₄，可以相同或不同，各自为氢，直链或支链C₁₋₆烷基；

R₅为羟基，C₁₋₆烷氧基，硫羟基或烷硫基；

R₆为-C(Z)-R₈基，其中Z为氧或硫，R₈为C₁₋₈烷基，C₁₋₈烷氧基或NR₉R₁₀，其中R₉和R₁₀可以相同或不同，为氢，直链或支链C₁₋₆烷基，C₃₋₇环烷基，C₄₋₆环烷基烷基，C₃₋₆链烯基，芳基或芳烷基，
或R₆为-N-C(Z)-R₁₁
或R₆为-N-C(Z)-R₁₂基团

其中R₁₁和R₁₂具有与R₉和R₁₀相同意义或共同形成任意取代的杂环且Z如上定义，且

R₇为氢，直链或支链C₁₋₈烷基或卤素，优选氯。

优选R₆在对位或间位。

R₁和R₂的实例为甲基及连在一起为吡咯烷基。

R₃和R₄的实例为氢。

R₅的实例为羟基和甲氧基。

R₆的实例为CONEt₂, CON(-CH₂-)₄和CON(i-Pr)₂。

R₇的实例为氢。

第一组优选的式(I)化合物为其中R₃和R₄各自为氢或C₁₋₆烷

基，优选甲基且 R_1 ， R_2 ， R_5 ， R_6 和 R_7 如以上式（I）定义的化合物。

第二组优选的式（I）化合物为其中 R_5 为羟基或 C_{1-6} 烷氧基，优选甲氧基， R_1 ， R_2 ， R_6 和 R_7 如上述式（I）定义且 R_3 和 R_4 各自为氢或 C_{1-6} 烷基的化合物。

特别优选组的式（I）化合物为其中 R_6 为基团-C(Z)- R_8 其中 R_8 为 NR_9R_{10} ， R_9 和 R_{10} 如上述式（I）的定义，Z 为氧， R_1 ， R_2 和 R_7 如上述对式（I）的定义， R_3 和 R_4 各自为氢或 C_{1-6} 烷基，且 R_5 为羟基或 C_{1-6} 烷氧基。

优选的式（I）化合物或其盐或溶剂化物为药学上可接受的或基本为纯的形式。所谓药学上可接受的形式尤其指的是药学可接受的纯度水平，不包括正常的药物添加剂如稀释剂和载体，且不包括在正常剂量水平下被认为有毒的物质。

基本上纯的物质一般含至少 50%（正常药物添加剂除外），优选 75%，更优选 90% 且进一步更优选 95% 的式（I）化合物或其盐或溶剂化物。

一种优选的药学上可接受的形式为结晶形式，包括在药用组合物中的形式。在盐或溶剂化物情况下，添加的离子或溶剂部分必须为非毒性的。

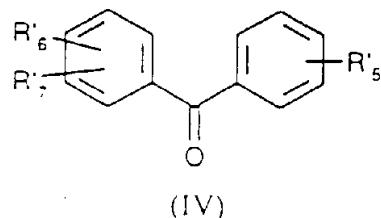
式（I）化合物的药学上可接受的盐的实例包括与常规药用的酸如马来酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、富马酸、水杨酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、酒石酸、丁二酸、苯甲酸、抗坏血酸和甲磺酸的酸加成盐。

式（I）的化合物以两种几何异构体形式 E 和 Z 存在，且本发明外延至所有这些形式以及其混合物。

此外，式（I）化合物可以以多于一种立体异构体形式存在，且本发明外延至所有这些形式以及其混合物包括外消旋物。

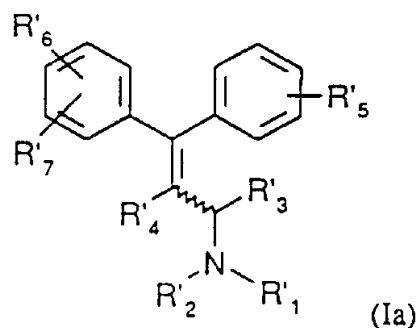
本发明也提供制备式（I）化合物的方法，它包括使通式（IV）

的化合物



5 其中 R'_5 至 R'_7 如对式 (I) R_5 至 R_7 的定义或为可转化为 R_5 至 R_7 的基团或原子，与通式为 $R_1R_2NCH_2CH_2P^+ph_3Br^-$ (A) 的内𬭸盐或与具有通式 $(EtO)_2POCH(R_4)-COOEt$ (B) 或 $(EtO)_2POCH_2-COR_3$ (C) 的磷酸盐在碱存
在下反应形成通式 (Ia) 化合物。

10



15

其中 R'_1 至 R'_4 为如对式 (I) 中 R_1 至 R_4 的定义，或为可转化为 R_1 至 R_4 的基团或原子；

具有下列前提条件：

20

- 当用通式 (B) 的磷酸盐处理通式 (IV) 的化合物时，所产生的酯衍生物经历随后的还原成为相应的醇，用合适的离去基团活化后，将其用通式 NHR_1R_2 的胺处理（其中 R_1 和 R_2 如上述定义）得到通式为 (Ia) 的化合物；

- 当用通式 (C) 的磷酸盐处理通式 (IV) 的化合物时，所产生的酮中间体经历随后的还原胺化，使用通式 NHR_1R_2 的胺（其中 R_1 和 R_2 如上述所定义）得到通式为 (Ia) 的化合物，

25

且此后可选进行一个或多个下述步骤：

a) R'_1 至 R'_7 不是 R_1 至 R_7 时，转化 R'_1 至 R'_7 中任何一个成为 R_1 至 R_7 ，得到通式 (I) 的化合物；

b) R'_1 至 R'_7 为 R_1 至 R_7 时，转化 R_1 至 R_7 中任何一个成为另外的

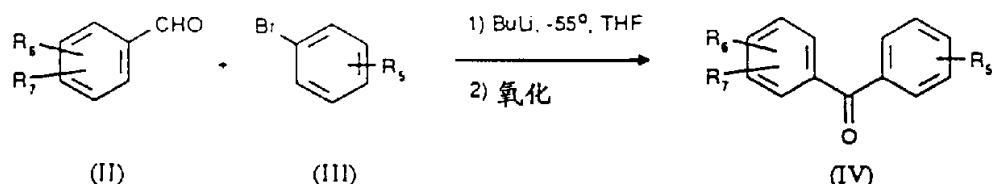
R_1 至 R_7 , 得到通式 (I) 的化合物;

c)形成式(I)化合物的盐和/或溶剂化物。

一般而言，可以通过下列总的反应流程说明的方法或通过对其修改，用容易得到的原料、试剂和传统的合成方法制备式（I）的化合物。若需要本发明化合物的特定的对映体，可以从所需的对映体原料开始并进行不涉及外消旋过程的反应将其合成或通过手性合成，或用手性辅助法衍生化制备，其中将产生的非对映体混合物分离并裂解除去辅助基团得到纯的所需的对映体。作为选择，通过用适当旋光的酸形成非对映体的盐，随后通过分步结晶分离，接着回收纯的对映体可以将式（I）的化合物分离或其对映体。若需要特定的几何异构体，E或Z，可以用传统合成方法优先合成或用色谱或结晶技术从两种E/Z异构体的混合物中，将其分离。

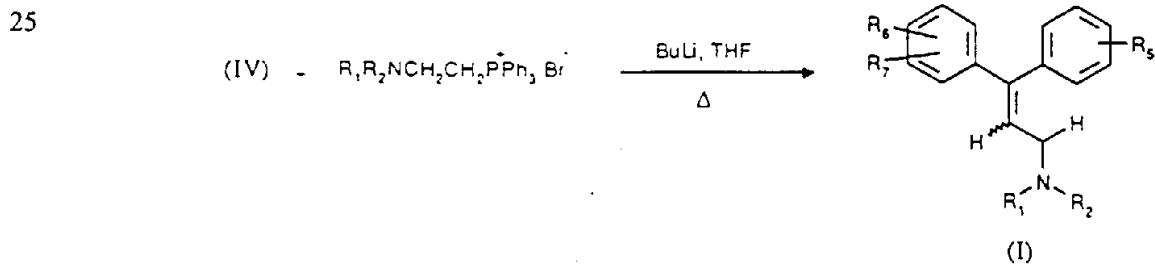
流程 1 描述通式 (IV) 化合物的合成。通过用锂的衍生物 (III) 处理芳香醛 (II) 得到酮 (IV)。用在 CH_2Cl_2 中的 PDC 或选择使用 Swern 方法氧化产生的甲醇。

流程 1



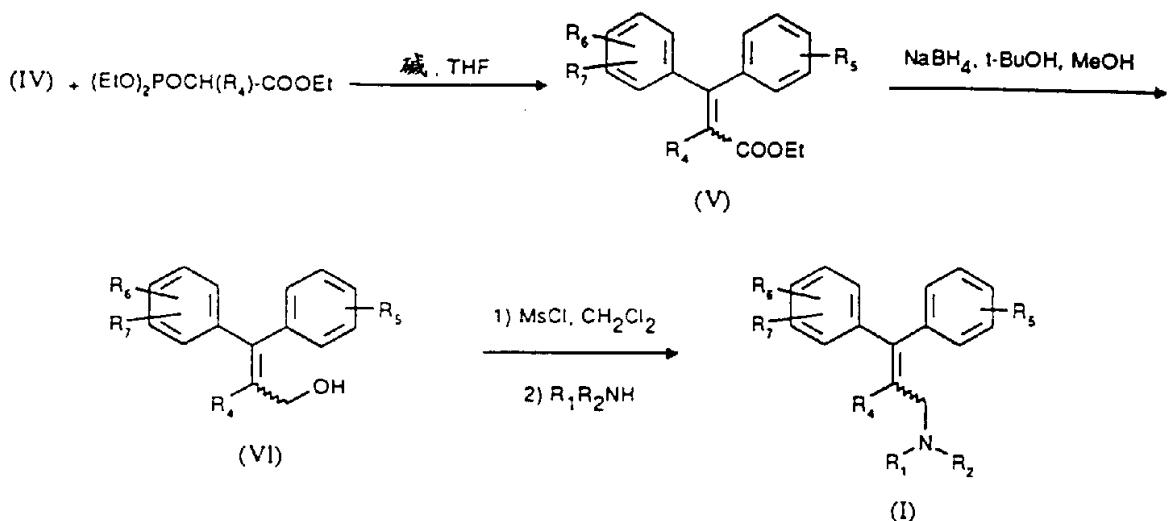
如流程 2 所述，通过用三苯基𬭸的内𬭸盐处理通式 (IV) 的酮而获得通式 (I) 的化合物（其中 R_3 和 R_4 为氢）：

流程 2



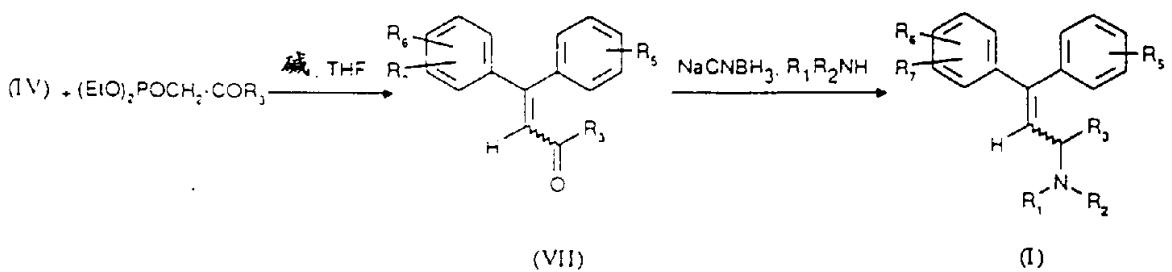
通式 (I) 的化合物 (其中 $R_4 = Me$) 可按 Wittig 方法制备, 由通式 (IV) 的酮和取代的膦酸盐开始反应, 得到通式 (V) 的不饱和酯。随后用 $NaBH_4$ 在 $t\text{-BuOH}/MeOH$ 中还原得到通式 (VI) 烯丙醇, 可用适当取代的胺通过甲磺酸酯(mesylate)将其转化为通式 (I) 化合物 (见流程 3)。

流程 3



通式 (I) 化合物, 其中 $R_3 = Me$, 可按 Horner-Emmons 方法制备, 由通式 (IV) 的酮和取代的膦酸盐开始反应, 得到通式 (VII) 的不饱和酮, 用适当取代的胺和适当的氢化物如 $NaCNBH_3$, 通过还原胺化将其转化为通式 (I) 的化合物 (见流程 4)。

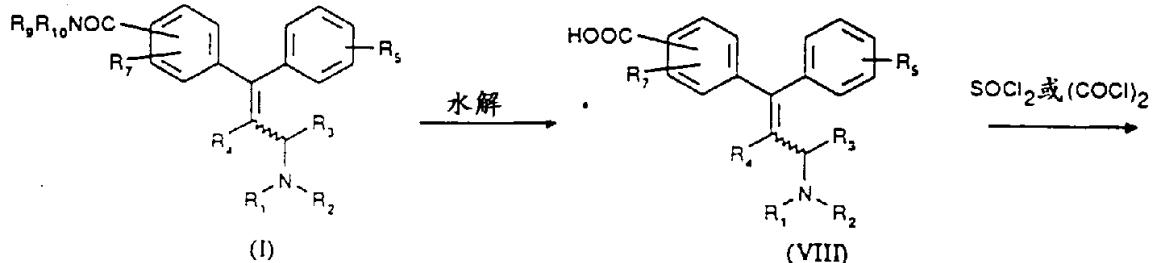
流程 4



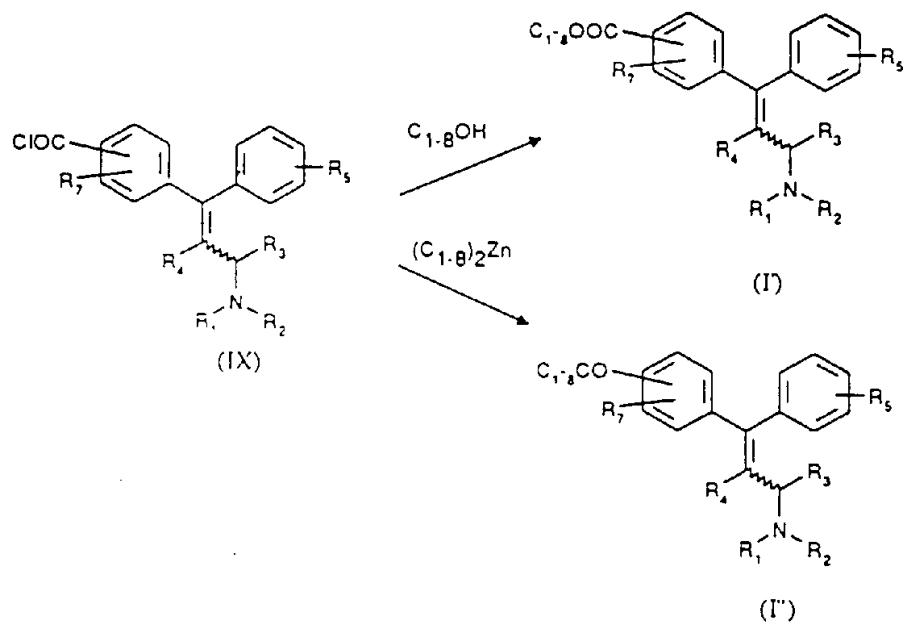
如果通式(I)中R₆基团同上述反应流程化学上不相容(例如如果它们为C₁₋₈OOC-或C₁₋₈CO-时),则可通过水解将相应的酰胺(R₆=CONR₉R₁₀)转化为相关的酸[式(VIII)化合物]可以得到通式(I')和(I'')的终产物化合物。通过在CH₂Cl₂中的SOCl₂或(COCl)₂可将所得酸转化为酰氯,并随后用适当的醇处理得到通式(I')的酯或用适当的二烷基锌衍生物处理得到通式(I'')的酮。

流程 5

10



15



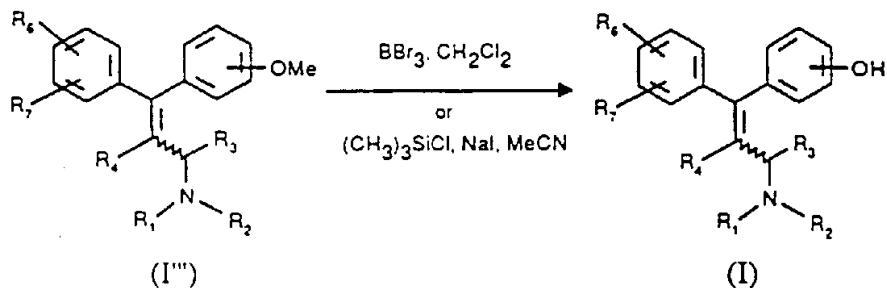
20

25

如流程6所示,可以将通式(I'')化合物(其中R₅为MeO)去甲基化,例如,使用在CH₂Cl₂作溶剂的BBr₃,或者用在沸腾CH₃CN中的(CH₃)₃SiCl/NaI,得到通式(I)的其它化合物(其中R₅为OH)。

5

流程 6



10

通过与适当的有机或无机酸反应，可将式（I）化合物转化为其药学上可接受的盐。

通过从适当的溶剂中结晶或重结晶可以形成式（I）化合物的溶剂化物。例如，通过从水溶液或有机溶剂含水溶液中结晶或重结晶可以形成水合物。

15

同样不是药学上可接受的式（I）化合物的盐或水合物可用作生产药学上可接受盐或溶剂化物的中间体。因此，此类盐或溶剂化物也作为本发明的一部分。

20

一般而言，作为选择性 δ 受体配体起作用的式（I）化合物可用作止痛剂，预防器官移植和皮肤移植排斥反应的免疫抑制剂，抗过敏和抗炎剂，脑细胞保护剂，用于药物和酒精滥用的治疗，减少胃液分泌、治疗腹泻、心血管和呼吸系统疾病、咳嗽、精神病、癫痫发作和其它神经性紊乱（此后指“疾病”）。特别地，式（I）化合物作为 δ 激动剂在标准测试中的活性表明它们作为止痛剂用于疼痛的改善或消除具有潜在的治疗可应用性。

25

因此，本发明也提供式（I）化合物，或其药学上可接受盐或溶剂化物，用作活性治疗物质。

本发明进一步提供药用组合物，它包括式（I）化合物，或其药学上可接受盐或溶剂化物，及药学上可接受的载体。

本发明也提供式（I）化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在生产治疗上述疾病的药物中的用途。

此类药物及本发明的组合物可以通过将本发明的化合物同适当的载体混合制备。它可含有常规方法中所用的稀释剂、粘合剂、填充剂、崩解剂、矫味剂、着色剂、润滑剂或防腐剂。

上述常规赋形剂可以用在如在用于治疗所述疾病的已知药物的组合物的制剂中。

优选本发明的药用组合物为单一剂量形式和医疗或兽医能采用的形式。例如，该制剂可以为带有治疗所述疾病药物的书写或印刷的使用说明的包装形式。

本发明化合物的适宜剂量范围取决于所使用的化合物及患者的疾病情况。它也尤其取决于吸收度与效力的相关性及给药次数和途径。

本发明化合物或组合物可制成任何途径的给药方式，并优选以单位剂量形式或病人可以自行给药的单一剂量形式。所述组合物适合口服、直肠、局部、胃肠外、静脉或肌内注射给药。可将制剂设计为缓慢释放活性组分的形式。

组合物可以为如片剂、胶囊剂、袋剂、小瓶、粉末、颗粒、糖锭、可复制粉末或液体制剂，如溶液或悬浮液，或栓剂形式。

所述组合物（如适合口服的组合物）可以含有常规赋形剂如粘合剂，像糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄蓍胶或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂，像乳糖、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇、甘氨酸；压片润滑剂，像硬脂酸镁；崩解剂，像淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙酸淀粉钠或维晶纤维素；或药学上可接受的硬化剂像月桂基硫酸钠。

可通过混合、填充、压片等常规方法获得固体组合物。重复混合操作可用于将活性剂分布于应用大量填充剂的组合物中。当所述组合物为片剂、粉末或糖锭时，可使用任何适合制备固体药用组合物的载体，其例子有硬脂酸镁、淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、大米粉和白垩。

可按药学中熟知的方法对片子进行包衣，尤其肠包衣。所述组合物也可以为可消化胶囊的形式，如含有所述化合物的明胶，若需要可含有载体或其它赋形剂。

作为液体口服的组合物可以为：如乳剂、糖浆或酏剂，或以干制品提供，使用前用水或其它适宜载体复制。此类液体组合物可以含有常规添加剂如助悬剂，像山梨醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶、氢化食用脂肪；乳化剂，像卵磷脂、脱水山梨醇硬脂酸单油酸脂或阿拉伯胶；含水或非水载体，它包括食用油，像杏仁油、分馏椰子油、油酯，像甘油酯、丙二醇酯、乙醇酯、甘油、水或生理盐水；防腐剂，如对-羟基苯甲酸或山梨酸甲酯或丙酯；且若需要可含有常规矫味剂或着色剂。

本发明化合物也可以通过非口服途径给药。根据常规药学方法，所述组合物可以制成，如作为栓剂直肠给药。也可以制成水或非水溶液、药学可接受液体的悬浮液或乳剂，如无菌、无热原水或肠道外可接受的油或油的混合物的可注射形式。所述液体可以含有抑菌剂，抗氧剂或其它防腐剂，缓冲剂或溶质以提供与血液等渗的溶液，增稠剂，助悬剂或其它药学可接受的添加剂。此类剂型可以为单位剂量形式如安瓿或一次性注射器或为多剂量形式如从中可以吸取适当剂量的瓶子或者可以制成注射制剂应用的固体或浓缩物形式。

本发明化合物也可以通过经鼻或口腔吸入给药。此类给药可以采用喷雾制剂进行，它包含本发明化合物和适宜载体，可选悬浮于如烃类抛射剂中。

优选的喷雾制剂含有微粒化的化合物颗粒以及表面活性剂、溶剂或分散剂以阻止悬浮颗粒沉积。优选所述化合物粒径为约 2 至 10 微米。

本发明化合物的另一给药方式包括使用皮肤贴剂经皮释放。优选制剂包括分散于压力敏感的粘附物中的本发明的化合物，它可以附着于皮肤上，因此使化合物从粘附物扩散透皮释放给病人。为获得皮下

吸收的恒定速率，本领域内所知的压力敏感粘附物可用如天然橡胶或聚硅氧烷。

如上所述，化合物的有效剂量取决于所用的特定化合物，病人的病情及给药次数和途径。单位剂量一般含有 20 至 1000mg 并优选含有 5 30 至 500mg，尤其为 50，100，150，200，250，300，350，400，450 或 500mg。所述组合物可一天给药一次或多次，如每天 2，3 或 4 次，且对 70kg 成年人而言，每天总剂量一般为 100 至 3000mg 范围内。可选单位剂量含有 2 至 20mg 活性组分且可加倍给药，若需要，可给予在先的日剂量。

10 当按本发明给药时，预期本发明化合物没有不可接受的毒性作用。

本发明也提供治疗和/或预防哺乳动物，特别是人类疾病的方法，它包括给予需要此治疗和/或预防的哺乳动物有效量的式（I）化合物或其药学上可接受盐或溶剂化物。

15 在如下述放射性配体结合测定中，测定本发明化合物作为选择性 δ 配体的活性。

如 Kosterlitz(Br. J. Pharmacol., 1981, 73, 939)所述制备小鼠脑粘膜。在 40nM 未标记 μ 配体[D-Ala², Me Phe⁴, Gly-ol⁵] - 脑啡肽 (DAMGO) 存在下，在其 K_D 浓度(1.3nM)下，评价优先的 δ 配体 [³H]-[D-Ala², D-Leu⁵]-脑啡肽 (DADLE) 的结合。在 0.5mM 下，进行 μ 配体 [³H]-DAMGO(Eur. J. Pharmacol, 1989, 166, 213) 和 κ 配体 [³H]-U69593 (Excerpta Medica, 1990,211) 的结合。以在纳洛酮(10 μ M)存在下测定对所有氚标记配体的非特异结合。结合数据以抑制百分数表示并符合下列方程： $f(x)=100 \cdot X/(IC_{50}+X)$ ，其中 X 为 cold 药物浓度值。根据 Cheng and Prusoff relation (Biochem, Pharmacol., 1973, 22, 3099) 利用得到的 IC_{50} 计算抑制常数(k_i)。

如下述，用小鼠输精管 (MVD) 生物测定法测定本发明化合物

的 δ 激动剂/拮抗剂活性。

从 CD - 1 小鼠获得的输精管并于 37 °C 悬浮于无 Mg²⁺ 的 Krebs 缓冲液中。对上述组织进行电刺激，脉冲程序具有如下参数：程序持续时间 50ms，刺激持续 2ms，刺激频率 50Hz，最大电压 60 - 70V，程序频率 0.1Hz。累积作出每种化合物的浓度应答曲线。根据 Tallarida 和 Murray (Manual of Pharmacological Calculations, Springer's Verlag NY, 1981) 评价线性回归分析和 IC₅₀ 浓度。

在本发明中所述的最有效力的化合物在 0.5 至 200nM 显示对 δ 受体的亲和力相对其它阿片受体型对 δ 的选择性为 10 至 1500 倍。这些化合物在 MVD 制备物中也显示有效的 δ 激动剂或拮抗剂性质。选择性 δ 激动剂（可被选择性 δ 拮抗剂 naltrindole 所拮抗）显示其 IC₅₀ 范围为 1 至 500nM。例如，实例 2 的化合物显示 Ki δ =2.5nM; Ki μ /Ki δ =350 和 Ki κ /Ki δ =2500；在 MVD 生物测定中它显示 IC₅₀=30nM。

采用小鼠腹收缩 (MAC) (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1957, 95, 729), 小鼠甩尾(mouse tail-flick) (MTE)(J. Pharm. Exp. Ther., 1941, 72, 74) 和小鼠甩尾 - 温水(mouse tail-flick warm water) (MTF - WW) 试验来评价本发明化合物的抗伤害感受活性。

下述制备过程说明中间体的合成，而方法 A、B 和 C 说明在此作为选择的实施例的本发明化合物的制备。将这些化合物的化学数据及各实施例所用的合成方法总结于表 1 中。其分析数据总结于表 2 中。

制备 1

N,N-二乙基-4-(3-甲氧基苯甲酰基)苯甲酰胺

在氮气环境，于 - 55 °C 下将 60ml(96mmol) 的 1.6N 正 - 丁基锂的正 - 己烷溶液缓慢地加至 18g(96mmol) 3-溴代苯甲醚的 200ml 无水 THF 溶液中。2 小时后，将所述溶液通过导管加至 19.7g (96mmol) N,N- 二乙基-4-甲酰基苯甲酰胺的 200ml 无水 THF 溶液中。将所述反应混

合物温热至室温过夜，然后用 NH_4Cl 饱和溶液骤冷。将水相用 Et_2O 萃取。有机相用 Na_2SO_4 干燥并真空除去溶剂。将粗品反应混合物不经进一步纯化而用于下一合成步骤中。在氮气环境和于 -55°C 下，将 15.3ml DMSO 在 45ml CH_2Cl_2 中的溶液缓慢加至 9ml 草酰氯的 200ml CH_2Cl_2 溶液中。2min 后，加入前一步骤得到并溶于 90ml CH_2Cl_2 中的粗品反应混合物，15min 后，再加入 65ml Et_3N 。用 2h 使所述反应混合物温热至室温，然后用 500ml H_2O 将其骤冷。分离有机相并用 10 % HCl 溶液洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥并真空除去溶剂。将所述粗品反应混合物经快速层析纯化，分别用 $\text{Et}_2\text{O}/\text{己烷 } 9:1$ 洗脱，得到 12.5g 目标化合物。

IR cm^{-1} (KBr): 2980, 1660, 1620, 1580.

MS (EI) m/z: 312.0 ($M+1$).

N.M.R. 300 MHz (CDCl_3): δ 7.8 (m, 2H); 7.5-7.1 (m, 6H); 3.8 (s, 3H); 3.5 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 1.2 (m, 6H).

15

类似获得两种其它的化合物：

N-[4-(3-甲氧基苯甲酰基)苯甲酰基]Pirrolidine

I. R. cm^{-1} (KBr): 2980, 2880, 1660, 1620.

N,N-二异丙基-4-(3-甲氧基苯甲酰基)苯甲酰胺

20 I. R. cm^{-1} (KBr): 2970, 2840, 1665, 1620.

制备 2

(E, Z)-N,N,N-二乙基-4-[(2-乙氧基羰基)-1-(3-甲氧基苯基)-1-乙烯基]苯甲酰胺

25 在氮气环境下，将 2.1g (52mmol) NaH 60% 矿物油悬浮液悬浮于 100ml 无水 THF 中。将所述混合物冷至 5°C 并加入 10.3ml (52mmol) 三乙基膦酰基乙酸酯(triethylphosphonoacetate)。15min 后，加入 5.4g (17.3mmol) N,N-二乙基-4-(3-甲氧基苯甲酰基)苯甲酰胺的 50ml 无水

THF 溶液。将所述反应混合物回流 8h，然后倾入 H₂O 中并用 AcOEt 萃取。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并真空除去溶剂。将粗品反应混合物经快速层析纯化，分别用 Et₂O/己烷 9:1 洗脱，得到 5.9g 目标化合物。

5 IR cm⁻¹ (纯品): 2980, 1720, 1630, 1425 cm⁻¹.

MS (EI) m/z: 380.1 (M-1).

N.M.R. 300 MHz (CDCl₃): δ 7.4-7.2 (m, 5H); 6.9-6.7 (m, 3H); 6.35 (s, 1H); 4.1 (q, 2H); 3.8 (s, 3H); 3.6-3.2 (m, 4H); 1.3-1.1 (m, 9H). 1

10 制备 3

(E, Z)-N,N-二乙基-4-[(3-羟基-1-(3-甲氧基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰胺

在氮气环境下，将 7.2g (19mmol) (E, Z)-N,N-二乙基-4-[(2-乙氧基羰基-1-(3-甲氧基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰胺溶于 90ml 叔 - 丁醇中。加入 1.1g (28mmol) NaBH₄ 并将所述反应混合物回流。用 1h 加入 15.4ml MeOH，回流 2h 后，将所述反应混合物用 H₂O 骤冷并真空除去溶剂。将残留物用 H₂O 吸收并用 AcOEt 萃取，然后将有机相用 Na₂SO₄ 干燥并真空除去溶剂。将所述粗品反应混合物经快速层析纯化，用 Et₂O 洗脱，得 2.5g 目标化合物。

20 IR cm⁻¹ (纯品): 3400, 2980, 1620, 1430 cm⁻¹.

MS (EI) m/z: 339.1

N.M.R. 300 MHz (CDCl₃): δ 7.5-7.1 (m, 5H); 6.9-6.6 (m, 3H); 6.25 (m, 1H); 4.2 (m, 2H); 3.8 (s, 3H); 3.6-3.2 (m, 4H); 1.3-1.1 (m, 6H). 1

25 方法 A

(E, Z)-N,N-二乙基-4-[(1-(3-甲氧基苯基)-3-吡咯烷-1-基]-1-丙烯基]苯甲酰胺 (实施例 1)

在氮气环境下，于 10 °C，将溶于 5ml CH₂Cl₂ 中的 0.9ml (0.6mmol)

的 Et₃N 和 0.5ml (6.6mmol) 甲磺酰氯加入 1.4g (4.1mmol) 的 (E, Z)-N,N-二乙基-4-[[3-羟基-1-(3-甲氧苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰胺的 14ml CH₂Cl₂ 溶液中。90min 后，将所述反应混合物倒入 H₂O 中并用饱和 NaCl 溶液洗涤有机相，并用 Na₂SO₄ 干燥。真空除去溶剂并将残留物溶于 15ml 5 甲苯中。加入 1.6ml 吡咯烷并将所述反应物加热至 90 °C 过夜。真空除去溶剂，将产生的残留物用 5 % HCl 溶液调至酸性 pH 并将水相用 Et₂O 萃取，然后用 15 % NaOH 溶液调至碱性 pH 并用 AcOEt 萃取。用 10 Na₂SO₄ 干燥有机层并真空去除溶剂。经快速层析纯化所述粗品反应混合物，分别用 CH₂Cl₂/MeOH/浓氨水 90:7:0.7 的混合物洗脱，得到 1.2 克目标化合物。

方法 B

(E)-N,N-二乙基-4-[[1-(3-羟基苯基)-3-吡咯烷-1-基]-1-丙烯基]苯甲酰胺柠檬酸盐（实施例 2）和(Z)-N,N-二乙基-4-[[1-(3-羟基苯基)-3-吡咯烷-1-基]-1-丙烯基]苯甲酰胺柠檬酸盐（实施例 3）

在氮气环境下，将 1.7ml (18.3mmol) 三溴化硼溶于 45ml 无水 CHCl₃ 中。于室温下滴加 1.2g (3.0mmol) 溶解于 20ml 无水 CHCl₃ 中的 (E, Z)-N,N-二乙基-4-[[1-(3-甲氧基苯基)-3-吡咯烷-1-基]-1-丙烯基]苯甲酰胺。2 小时后，将所述溶液倒入含有 5ml 浓 NH₄OH 的 50g 打碎的冰中。将所形成混合物搅拌 20min，然后分相并将水相用 CH₂Cl₂ 20 萃取。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机提取液并真空除去溶剂。经快速层析纯化所述粗反应混合物，分别用 CH₂Cl₂/MeOH/浓 NH₄OH 86:10:0.6 的混合物洗脱，得到 R_f 值较大的产物 0.9g，鉴定为(E)-N,N-二乙基-4-[[1-(3-羟基苯基)-3-吡咯烷-1-基]-1-丙烯基]苯甲酰胺。将此产物溶于丙酮/MeOH 的混合物中；加入等摩尔量的无水柠檬酸，真空除去溶剂并将所得固体用 Et₂O 研磨，得到 1.1g 所需产物。继续洗脱，得到 0.36g 25 R_f 值较小的产物，鉴定为(Z)-N,N-二乙基-4-[[1-(3-羟基苯基)-3-吡咯烷-1-基]-1-丙烯基]苯甲酰胺。将此产物溶于丙酮/MeOH 混合物中；加入

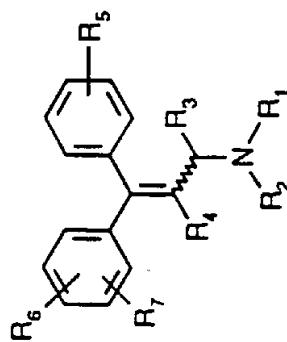
等摩尔量的无水柠檬酸，真空除去溶剂并将所得固体用 Et₂O 研磨，得到 0.43g 所需产物。

方法 C

5 (E, Z)-N,N-二乙基-4-[[3-二甲氨基-1-(3-甲氧基苯基)]-1-丙烯基]苯甲酰胺柠檬酸盐（实施例 4）

在室温下，于氮气环境将 8ml (11.3mmol) 1.4N 的 n-丁基锂己烷溶液滴加至 4.67g (11.3mmol) 二甲氨基乙基溴化三苯基𬭸的 30ml 无水 THF 悬浮液中。20min 后加入 1.17g (3.8mmol) N,N-二乙基-4-(3-甲氧基苯甲酰基)苯甲酰胺的 10ml 无水 THF 溶液。将所述反应混合物回流 4h，然后将其倒入 H₂O 中。分相并将水层用 AcOEt 萃取。用 Na₂SO₄ 干燥有机相并真空除去溶剂。将粗反应混合物经快速层析纯化，用 CH₂Cl₂/MeOH/浓 NH₄OH 90:7:0.7 的混合物洗脱，得到为游离碱的目标产物 1.1g。将 0.3g 产物溶于丙酮/MeOH 混合物中；加入等摩尔量的无水柠檬酸，真空除去溶剂并将所得固体用 Et₂O 研磨，得到 0.25g 目标产物。

表 1



实施例	方法	名称	R ₁							R ₆	R ₇
			R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇			
1	A	(E,Z)-N,N-二乙基-4-[(1-(3-甲氧基苯基)-3-丙烯基)-1-丙烯基]苯甲酰胺 -3-吡咯烷-1-基-1-丙烯基]苯甲酰胺盐	-CH ₂ CH ₂ CH=	II	II	OMe	p-CONEt ₂	II			
2	B	(E)-N,N-二乙基-4-[(1-(3-羟基苯基)-3-吡咯烷-1-基-1-丙烯基)苯甲酰胺]柠檬酸盐	-CH ₂ CH ₂ CH=	II	OH	OH	p-CONEt ₂	II			
3	B	(Z)-N,N-二乙基-4-[(1-(3-羟基苯基)-3-吡咯烷-1-基-1-丙烯基)苯甲酰胺]柠檬酸盐	-CH ₂ CH ₂ CH=	II	II	OH	p-CONEt ₂	II			
4	C	(E,Z)-N,N-二乙基-4-[(3-二甲氨基-1-(3-甲氧基基)-1-丙烯基)苯甲酰胺]柠檬酸盐	Mc	Mc	II	OMe	p-CONEt ₂	II			
5	B	(E)-N,N-二乙基-4-[(3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)-1-丙烯基)苯甲酰胺]	Mc	Mc	II	OH	p-CONEt ₂	II			
6	B	(Z)-N,N-二乙基-4-[(3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)-1-丙烯基)苯甲酰胺]柠檬酸盐	Mc	Mc	II	OH	p-CONEt ₂	II			
7	C	(E,Z)-1-[4-[(3-二甲氨基-1-(3-甲氧基苯基)-1-丙烯基)苯甲酰基]吡咯烷	Mc	Mc	II	OMe	p-CON(CH ₂) ₄	II			
8	B	(E)-1-[4-[(3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)-1-丙烯基)苯甲酰基]吡咯烷]柠檬酸盐	Mc	Mc	II	OH	p-CON(CH ₂) ₄	II			
9	B	(Z)-1-[4-[(3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)-1-丙烯基)苯甲酰基]吡咯烷]柠檬酸盐	Mc	Mc	II	OH	p-CON(CH ₂) ₄	II			
10	C	(E,Z)-N,N-二异丙基-4-[(3-二甲氨基-1-(3-甲氧基苯基)-1-丙烯基)苯甲酰胺]	Mc	Mc	II	OMe	p-CON(i-Pr) ₂	II			
11	B	(E)-N,N-二异丙基-4-[(3-二甲氨基-1-丙烯基)苯甲酰胺]	Mc	Mc	II	OH	p-CON(i-Pr) ₂	II			
12	B	(Z)-N,N-二异丙基-4-[(3-二甲氨基-1-(3-羟基苯基)-1-丙烯基)苯甲酰胺]	Mc	Mc	II	OH	p-CON(i-Pr) ₂	II			

表 2

文献例	NMR		MS	IR cm^{-1} (KBr)
	CDCl ₃	DMSO		
1 (CDCl ₃) ₂ : 7.5-7.1 (m, 5H); 6.9-6.6 (m, 3H); 6.3 (t, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.7-3.2 (m, 4H); 3.2 (t, 2H); 2.5 (m, 4H); 1.8 (m, 4H); 1.2 (m, 6H).			392.2 (M+). EI	2970, 1630, 1430 (纯品)
2 (CDCl ₃) ₂ : 7.4 (d, 2H); 7.0 (m, 4H); 6.7 (d, 1H); 6.4 (d, 1H); 6.2 (t, 1H); 3.6-3.2 (m, 8H); 2.8 (m, 6H); 1.8 (m, 4H); 1.2 (m, 6H).			378.4 (M+). EI	3200, 2970, 1630 (游离碱)
3 (CDCl ₃) ₂ : 7.3-7.1 (m, 6H); 6.8 (m, 1H); 6.4 (m, 1H); 6.2 (t, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.6-3.2 (m, 8H); 2.8 (m, 4H); 1.8 (m, 4H); 1.2 (m, 6H).			378.0 (M+). EI	3200, 2970, 1610
4 (CDCl ₃) ₂ : 7.4-7.1 (m, 5H); 7.9-7.6 (m, 3H); 6.2 (t, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.6-3.2 (m, 4H); 2.9 (m, 2H); 2.2 (s, 6H); 1.2 (m, 6H).			367 (M+1). EI	2960, 2930, 1630.
5 (DMSO): 9.3 (s, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.2-7.0 (m, 3H); 6.5-6.3 (m, 3H); 6.1 (t, 1H); 3.5-3.4 (m, 4H); 2.9 (d, 2H); 2.2 (s, 6H); 1.2 (m, 6H).			352 (M+). EI	3440, 1625, 1590
6 (DMSO): 9.5 (s, 1H); 7.4-7.2 (m, 5H); 6.9 (d, 1H); 6.6 (m, 2H); 6.2 (t, 1H); 3.6-3.0 (m, 16H); 1.2-1.0 (m, 6H).			351.8 (M+). EI	3200, 1610, 1450 (游离碱)
7 (CDCl ₃) ₂ : 7.5 (d, 2H); 7.4 (d, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.2-7.1 (m, 2H); 6.8 (m, 2H); 6.2 (t, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.7-3.4 (m, 4H); 3.0 (m, 2H); 2.2 (s, 6H); 1.8 (m, 4H);			364.2 (M+). EI	2980, 1630, 1430 (纯品)
8 (DMSO): 7.7 (d, 2H); 7.4-7.3 (m, 3H); 6.8 (d, 2H); 6.6 (s, 1H); 6.1 (m, 1H); 3.6-3.0 (m, 12H); 1.8 (m, 4H).			350.2 (M+). EI	3200, 2980, 1610 (游离碱)
9 (DMSO): 7.7 (d, 2H); 7.4-7.3 (m, 3H); 6.8 (d, 1H); 6.6-6.5 (m, 2H); 6.1 (m, 1H); 3.6-3.0 (m, 12H); 1.8 (m, 4H).			350.2 (M+). EI	3440, 2980, 1610 (游离碱)
10	-	-	-	2970, 1630, 1440 (游离碱)
11 (CDCl ₃) ₂ : 7.4-7.3 (m, 2H); 7.2-7.1 (m, 3H); 6.7 (m, 3H); 6.2 (m, 1H); 3.8 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.2 (d, 6H); 1.5 (m, 12H).			380.2 (M+). EI	2960, 1620, 1450 (游离碱)
12 (CDCl ₃) ₂ : 7.3-7.2 (m, 4H); 6.85 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 6.45 (m, 1H); 6.1 (m, 1H); 3.8 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.2 (d, 6H); 1.5 (m, 12H).			380.2 (M+). EI	2960, 1610, 1450 (游离碱)