

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/439

A61K 31/445 A61P 1/08



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94106917.6

[43] 授权公告日 2003 年 2 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1100535C

[22] 申请日 1994.6.3 [21] 申请号 94106917.6

[30] 优先权

[32] 1993. 6. 4 [33] US [31] 072629

[71] 专利权人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 M·C·迪塞 J·A·罗

J·W·沃特森

[56] 参考文献

EP533280 1993.03.24 A61K31/33

EP533280 1993.03.24 A61K31/33

WO10073 1993.05.27 C07C217/58

WO9217449 1992.10.15 C07D211/56

WO9220676 1992.11.26 C07D453/02

WO9221677 1992.12.10 C07D453/02

WO9300330 1993.01.07 C07D

WO9300331 1993.01.25 C07D205/02

WO9306099 1993.04.01 C07D453/02

EUROPEAN JOURNAL FO PHARMACOLOGY VOL29 R3"
ANTI - EMETICPROFLE 2001 - 01 - 01 C. BOUN-
TRAET AL.

EUROPEAN JOURNAL FO PHARMACOLOGY VOL29 R5"
THETACHYKININ ND1R 2001 - 01 - 01 F. D. TAT-
TERSALL

审查员 周英姿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 杨九昌

权利要求书 1 页 说明书 72 页

[54] 发明名称 用于治疗呕吐的药剂

[57] 摘要

本发明涉及用某些奎宁衍生物、哌啶衍生物、
氮杂降冰片烷衍生物及有关的化合物来治疗或预防
哺乳动物, 包括人体呕吐的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种化合物在制备用于治疗哺乳动物呕吐的药物组合物中的用途，其中所述化合物选自下列一组：

(2S, 3S)-2-苯基-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基哌啶；

5 (2S, 3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺；和

(2S, 3S)-N-(5-叔丁基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺。

2. 权利要求1的用途，其中所述的化合物是(2S, 3S)-2-苯基-3-
10 (2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基哌啶。

3. 权利要求1的用途，其中所述的化合物是(2S, 3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺。

4. 权利要求1的用途，其中所述的化合物是(2S, 3S)-N-(5-叔丁
15 基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺。

5. 权利要求2的用途，其中所述哺乳动物是非人哺乳动物。

6. 权利要求3的用途，其中所述哺乳动物是非人哺乳动物。

7. 权利要求4的用途，其中所述哺乳动物是非人哺乳动物。

用于治疗呕吐的药剂

本发明涉及一种采用某些奎宁环衍生物、哌啶衍生物、氮杂降冰片烷衍生物、乙二胺衍生物及有关的化合物来治疗或预防哺乳动物，包括人体呕吐的方法。本发明所用的具有药理学活性的化合物是物质 P 受体拮抗物。

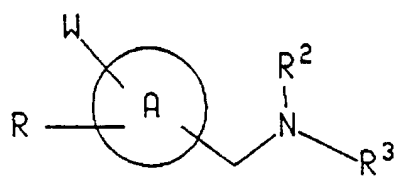
下文收集的参考文献涉及具有作为物质 P受体拮抗物活性的奎宁环、哌啶及氮杂降冰片烷衍生物和有关的化合物：美国专利 5,162,339 (1992年11月11日颁布)；美国专利申请724,268 (1991年7月1日提交)；PCT专利申请 PCT/US 91/02853 (1991年4月25日提交)；PCT专利申请 PCT/US 91/03369 (1991年5月14日提交)；PCT专利申请 PCT/US 91/05776 (1991年8月20日提交)；PCT专利申请 PCT/US 92/00113 (1992年1月17日提交)；PCT专利申请 PCT/US 92/03571 (1992年5月5日提交)；PCT专利申请 PCT/US 92/03317 (1992年4月28日提交)；PCT专利申请PCT/US 92/04697 (1992年6月11日提交)；美国专利申请766,488 (1991年9月26日提交)；美国专利申请 790,934 (1991年11月12日提交)；

PCT专利申请 PCT / US 92 / 04002 (1992年5月19日提交); 日本专利申请 065337 / 92 (1992年3月23日提交); 美国专利申请 932,392 (1992年8月19日提交); 美国专利申请 988,653 (1992年12月10日提交); 和美国专利申请 026,328 (1993年3月4日提交)。

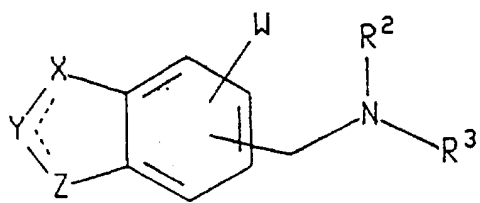
欧洲专利申请 533280 A1 (1993年3月24日公开) 涉及物质P拮抗物在治疗呕吐方面的应用。

本发明涉及一种治疗或预防哺乳动物, 包括人体呕吐的方法, 该方法包括对所说的哺乳动物施用对于治疗或预防这种疾病有效的一定量的物质P受体拮抗物化合物或其药理上可接受盐。

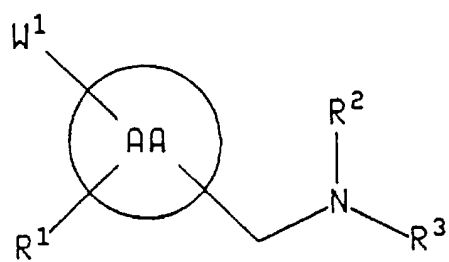
本发明涉及一种治疗或预防哺乳动物, 包括人体呕吐的方法, 该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的具有下列通式的化合物:



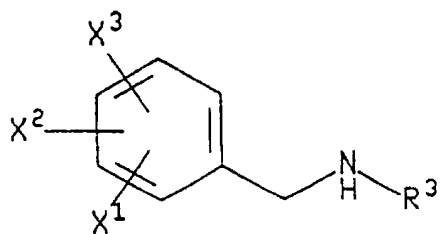
Ia



Ib



Ic



Id

其中 A 是一种选自苯基、萘基、噻吩基、喹啉基和二氢吡啶基的环系，且其中含有 NR^2R^3 的侧链连接在环系 A 的一个碳原子上；

AA 是一种选自苯基、萘基、噻吩基、二氢喹啉基和二氢吡啶基的芳族基团，其中含有 NR^2R^3 的侧链连接在环系 AA 的一个碳原子上；

W^1 是氢，卤素或 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基， $\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ 烷基，卤素或由 1 ~ 3 个氟原子任选取代的 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氧基；

W 是氢，由 1 ~ 3 个氟原子任选取代的 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基，其中 v 是 0、1 或 2 的 $-\text{S}(0)v-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基，卤素或由 1 ~ 3 个氟原子任选取代的 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氧基；

R 是 4、5 或 6 元杂环，该杂环含有 1 ~ 3 个选自氧、氮和硫的杂原子（例如，噻唑基、氮杂环丁烷基、吡咯基、吡唑基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、异噻唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基），其中所说的杂环可含有 0 ~ 3 个双键并可由一个或更多个取代基任选取代，更好是一或二个取代基，取代基独立地选自由 1 ~ 3 个氟原子任选取代的 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基和由 1 ~ 3 个氟原子任选取代的 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氧基；

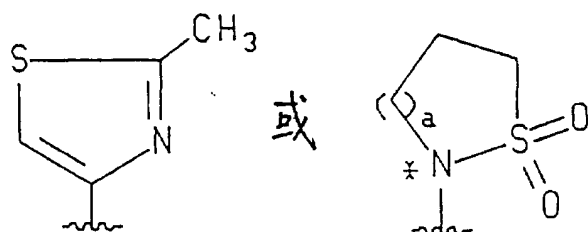
R^1 选自氨基， $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氨基，二- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氨基，其中 v 是 0、1 或 2 的 $-\text{S}(0)v-(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ 烷基，其中 v 是 0、1 或 2 的 $-\text{S}(0)v$ -芳基， $-\text{O}$ -芳基， $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ，其中每个 R^4 和 R^5 为独立的 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基，或 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成含有一个氮原子和 3 ~ 6 个碳原子的饱和环， $-\text{NHCO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基， $-\text{NHCOCF}_3$ ，其中的一个或二个烷基可由 1 ~ 3 个氟原子任选取代的 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ 烷基

$\text{---N---SO}_2\text{---}(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ 烷基, $\text{---N}(\text{SO}_2\text{---}(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}) \text{烷基})_2$ 和 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷

基 $\text{---N---SO}_2\text{---}$ 芳基; 其中所说的 ---S(0)--- 芳基、 ---O--- 芳基和 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10})$ 烷

基 $\text{---N---SO}_2\text{---}$ 芳基的芳基的部分可独立地选自苯基和苄基并且可由 1~3 个独立地选自 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ 烷氧基和卤素的取代基任选取代;

或者 R^1 是具有下列通式的基团:



其中 a 是 0、1 或 2, 星号 “*” 代表相对于 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NCH}_2$ 侧链的间位;

通式 Ib 中的虚线代表可任选地为双键的 X---Y 和 Y---Z 键之一。

X 选自 $=\text{CH---}$ 、 $-\text{CH}_2\text{---}$ 、 $-\text{O---}$ 、 $-\text{S---}$ 、 $-\text{SO---}$ 、 $-\text{SO}_2\text{---}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{---}$ 、 $-\text{NH---}$ 、 $=\text{N---}$ 、 $-\text{CH}[(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{烷基}]\text{---}$ 、 $=[(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{烷基}]\text{---}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{---}$ 和 $=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{---}$;

Y 选自 C=O 、 C=NR^4 、 C=S 、 $=\text{CH---}$ 、 $-\text{CH}_2\text{---}$ 、 $=\text{C}[(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{烷基}]\text{---}$ 、 $\text{CH}[(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{烷基}]\text{---}$ 、 $=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{---}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{---}$ 、 $=\text{N---}$ 、

-NH-、-N(R⁴)-、=C(卤素)-、=C(OR⁴)-、=C(SR⁴)-、=C(NR⁴)-、-O-、-S-和SO₂，其中所说的=C(C₆H₅)-和-CH(C₆H₅)-中的苯基部分可由1~3个独立地选自三氟甲基和卤素的取代基任选取代，而且其中所说的=[(C₁~C₆)烷基]-和-CH[(C₁~C₆)烷基]-中的烷基部分可任选地由1~3个氟原子所取代；

Z选自=CH-、-CH₂-、=N-、-NH-、-S-、-N(R⁴)-、=C(C₆H₅)-、-CH(C₆H₅)-、=C[(C₁~C₆)烷基]-和-CH[(C₁~C₆)烷基]-；

或X、Y和Z与苯并环和XYZ环之间共用的两个碳原子一起形成稠合吡啶或嘧啶环；

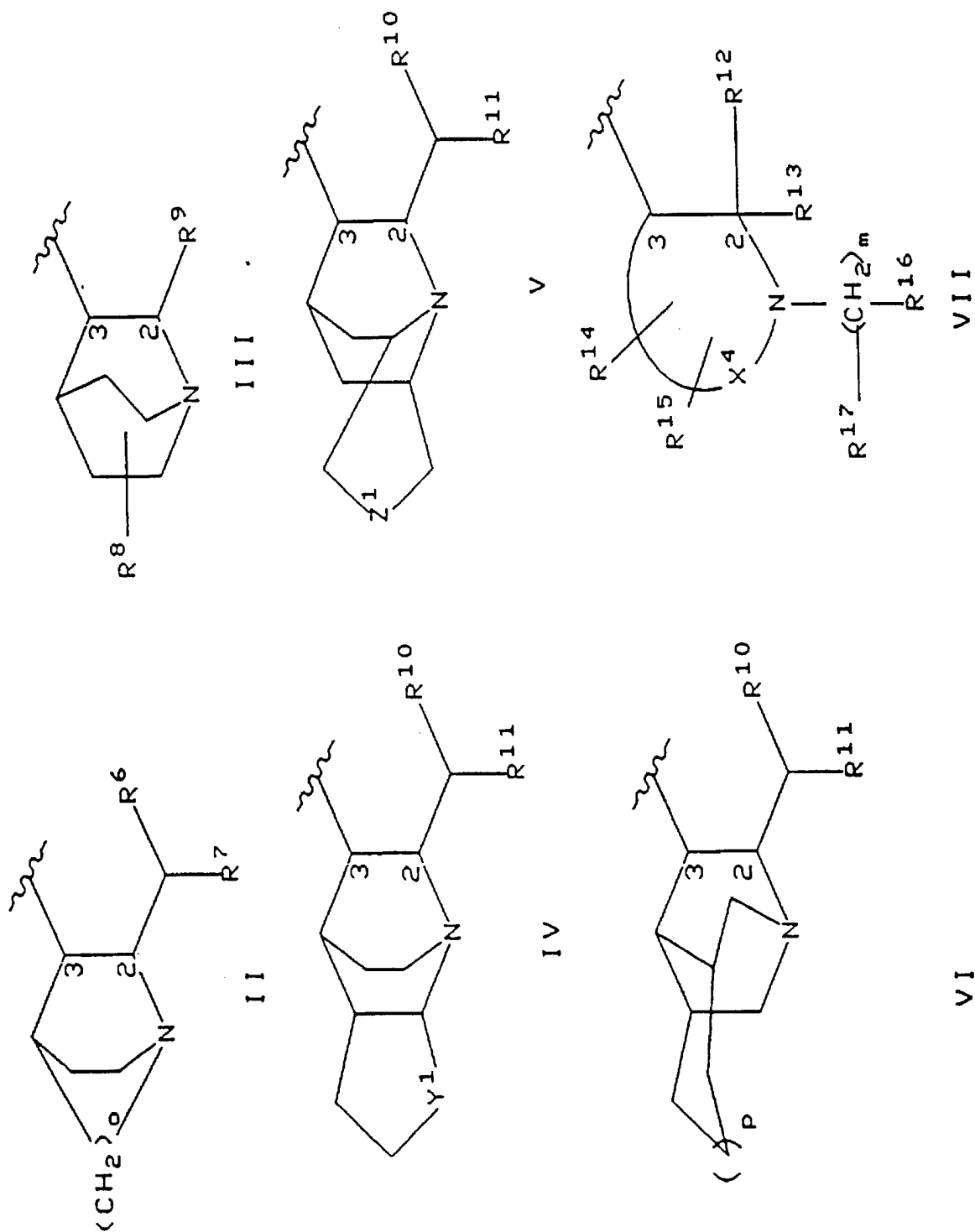
X¹是氢、由1~3个氟原子任选取代的(C₁~C₁₀)烷氧基或由1~3个氟原子任选取代的(C₁~C₁₀)烷基；

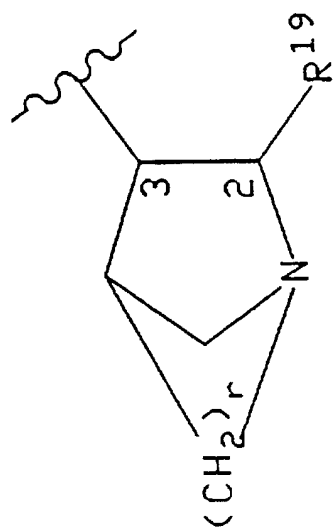
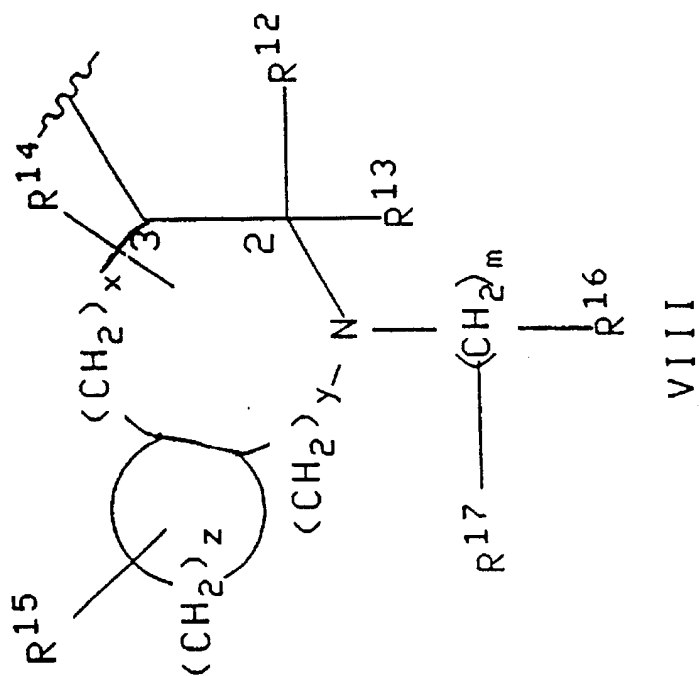
X²和X³独立地选自氢、卤素、硝基、由1~3个氟原子任选取代的(C₁~C₁₀)烷基、由1~3个氟原子任选取代的(C₁~C₁₀)烷氧基、三氟甲基、羟基、苯基、氰基、氨基、(C₁~C₆)烷氨基、二-(C₁~C₆)烷氨基、-CO-NH-(C₁~C₆)烷基、(C₁~C₆)烷基-CO-NH-(C₁~C₆)烷基、羟基(C₁~C₄)烷基、(C₁~C₄)烷氧基(C₁~C₄)烷基、-NH-COH和-NH-CO-(C₁~C₆)烷基；

R⁴是(C₁~C₆)烷基或苯基；

R²是氢或-CO₂(C₁~C₁₀)烷基；

R³选自下列通式所示的基团：





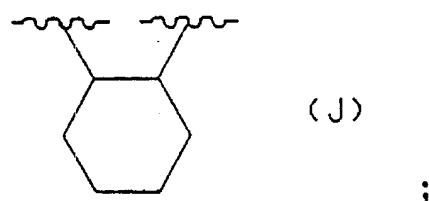
其中 R^6 和 R^{10} 独立选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、联苯基及苯基，其中所说的苯基可由1或2个取代基任选取代，取代基独立地选自卤素、由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_{10})$ 烷基、由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_{10})$ 烷氧基、羧基、苄氧羰基及 $(C_1 \sim C_3)$ 烷氧基-羰基；

R^7 选自 $(C_3 \sim C_4)$ 支链烷基、 $(C_5 \sim C_6)$ 支链烯基、 $(C_5 \sim C_6)$ 环烷基及在 R^6 的定义中所述的基团；

R^8 是氢或 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基；

R^9 和 R^{10} 独立地选自苯基、联苯基、萘基、吡啶基、二苯甲基、噻吩基及呋喃基，而且 R^9 和 R^{10} 可由1~3个独立地选自卤素、由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_{10})$ 烷基、由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_{10})$ 烷氧基的取代基任选地取代；

Y^1 是 $(CH_2)_1$ ，其中1是1~3的整数，或者 Y^1 是具有下列通式的基团；



Z^1 是氧、硫、氨基、 $(C_1 \sim C_3)$ 烷氨基或 $(CH_2)_n$ ，其中n是0、1或2；

x是0~4的整数；

y是0~4的整数；

z是0~6的整数，其中含有 $(CH_2)_z$ 的环可以含有0~3个双键，并且 $(CH_2)_z$ 中的一个碳原子可以由氧、硫或氮任选代替；

o 是2或3；

p 是0或1；

r 是1、2或3；

R^{11} 是噻吩基，联苯基或苯基，这些基团可由独立地选自卤素、由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_{10}$)烷基和由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_{10}$)烷氧基的1或2个取代基任选地取代；

X^4 是 $(CH_2)_q$ ，其中 q 是1~6的整数，而且在所说的 $(CH_2)_q$ 中的任何一个碳-碳单键均可由一个碳-碳双键代替，而且在所说的 $(CH_2)_q$ 中的任何一个碳原子均可由 R^{14} 取代，且在所说的 $(CH_2)_q$ 中的任何一个碳原子均可由 R^{15} 任选取代；

m 是0~8的整数，而且 $(CH_2)_m$ 中的任何一个碳-碳单键均可由一个碳-碳双键或碳-碳三键任选取代，其中碳-碳单键的两个碳原子相互连接，并与 $(CH_2)_m$ 链的另一个碳原子相连接，而且所说的 $(CH_2)_m$ 中的任何一个碳原子均可由 R^{17} 任选取代；

R^{12} 可选自下列基团：氢，($C_1 \sim C_6$)直链或支链的烷基，其中一个碳原子可由氮、氧或硫任选代替的($C_3 \sim C_7$)环烷基，选自联苯基、苯基、2,3-二氢化茚基和萘基的芳基，选自噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、异咪唑基、三唑基、四唑基和喹啉基的杂芳基，苯基- $(C_2 \sim C_6)$ 烷基，二苯甲基及苄基，其中 R^{12} 上的连接点是个碳原子，除非 R^{12} 是氢，并且其中的每个所说的芳基和杂芳基以及所说的苄基、苯基- $(C_2 \sim C_6)$ 烷基和二苯甲基中的苯基部分均可由一个或更多个独立地选自下列的取代基任选取代：卤素，硝基，由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_{10}$)烷基，由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_{10}$)烷氧基，氨基，羟基- $(C_1 \sim C_6)$

烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷氧基- $(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $O-CO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $O-CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $COO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $O-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基-, 二- $(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $-CO-NH-(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $-(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-NH-(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $-NH-COH$ 和 $-NH-CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基; 其中所说的二苯甲基的一个苯基部分可由萘基、噻吩基、呋喃基或吡啶基任选地取代。

R^{13} 是氢、苯基或 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基;

或者 R^{12} 和 R^{13} 及与它们连接的碳原子一起形成具有 3 ~ 7 个碳原子的饱和碳环, 其中所说的碳原子之一, 即既不是螺环的连接点也不与其相毗邻的那个碳原子可由氧、氮或硫任选取代;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立选自下列基团: 氢, 羟基, 卤素, 氨基, 氧代 (=O), 氰基, 羟基- $(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷氧基- $(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基, 二- $(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷氧基, $-COOH$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $OCO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $OCO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $COO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $O-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基-和在 R^{12} 的定义中所提出的基团;

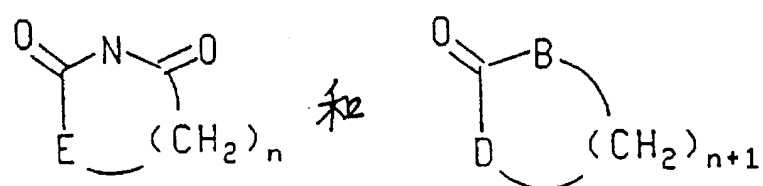
R^{16} 是 $NH-CO-R^{18}$, $NHCH_2R^{18}$, SO_2R^{18} , $GR^{20}CO_2H$ 或在 R^{12} 、 R^{14} 及 R^{15} 的定义中所提出的任何一个基团;

R^{17} 是羟亚氨基 (=NOH) 或在 R^{12} 、 R^{14} 及 R^{15} 的定义中所提出的任何一个基团; 和

R^{18} 是 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基、氢、苯基、或苯基 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基;

G 选自 CH_2 、氮、氧、硫或羰基;

R^{20} 是选自下列基团的单环或双环的杂环：嘧啶基，苯并嘧啶基，2,3-二氢-3-氧代苯基异噻唑吡咯-2-基，吗啉-1-基，硫代吗啉-1-基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，吡啶基，异吡啶基，异喹啉基，呋喃基，吡啶基，异噻唑基，噻唑基，三唑基，四唑基，喹啉基，噻唑基，噻吩基及具有下列通式的基团：



其中B和D选自碳、氧和氮，而且B和D中至少有一个不是碳原子；E是碳或氮；n是1~5的整数； $(CH_2)_n$ 或 $(CH_2)_{n+1}$ 中任何一个碳原子可由 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基或 $(C_2 \sim C_6)$ 螺烷基任选取代，而且所说的 $(CH_2)_n$ 或 $(CH_2)_{n+1}$ 中的任何两个碳原子可由一个或两个碳原子键来桥接，或者所说的 $(CH_2)_n$ 或 $(CH_2)_{n+1}$ 中的任何一对的相毗邻的碳原子均可与不是羰基环成圆的1~3个碳原子一起形成一个 $(C_3 \sim C_5)$ 的稠合碳环；

但其条件是：(a)当m为0时， R^{16} 和 R^{17} 中有一个不存在，而且另外一个为氢，(b)当 R^3 为通式VIII的基团时， R^{14} 和 R^{15} 不能与相同的碳原子相连接，(c)当 R^{14} 和 R^{15} 连接在相同的碳原子上时，任何一个 R^{14} 和 R^{15} 可独立地选自氢、氟、 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基、羟基- $(C_1 \sim C_6)$ 烷基和 $(C_1 \sim C_6)$ 烷氧基- $(C_1 \sim C_6)$ 烷基，或者 R^{14} 和 R^{15} 以及与其所连接的碳原子一起形成一个 $(C_3 \sim C_6)$ 饱和碳环，该环可与其连接的含氮杂环形成一种螺旋化合物；(d) R^{12} 和 R^{13} 不能同时是氢；(e)当 R^{14} 或 R^{15} 与环中氮相毗邻的 X^4 或 $(CH_2)_y$ 的碳原子相连接时， R^{14} 或 R^{15} 都必

须是其连接点为碳原子的取代基；和(f) R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 均不能与 R^{13} 构成环；

或其一种对于治疗或预防这种疾病有效的药理学可接受的盐。

与W和 $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 侧链连接的具有通式Ib的化合物的稠合二环核可以是下列基团之一，但并非限制于此：苯并噁唑基，苯并噻唑基，苯并咪唑基，苯并异噁唑基，苯并异噻唑基，吲唑基，吲哚基，异喹啉基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，羟吲哚基，苯并噁唑啉酮基，苯并噻唑啉酮基，苯并咪唑啉酮基，苯并咪唑啉亚胺基，二氢苯并噻吩基-S，S-二氧化物，苯并三唑基，苯并噻二唑基，苯并噁二唑基和喹唑啉基。

本发明的优选方案包括治疗或预防哺乳动物，包括人体呕吐的方法，该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的下面(1)～(46)段中所定义的对治疗或预防这种疾病有效的化合物。

(1) 通式Ia或Ib的化合物，其中在含氮的 R^3 环的“2”位和“3”位的取代基是一种顺式构型。(当 R^3 是通式VII或VIII的基团时，此处所用的“顺式构型”是指在位置“3”的非氢的取代基对于 R^{12} 来说是顺式)。

(2) 通式Ia的化合物，其中 R^3 是通式III、VII、IX的基团； R^2 是氢；A是苯基或二氢吲哚基；W是可由1～5个氟原子任选取代的 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ 烷氧基；R是噻唑基、咪唑基、噻二唑基、吡咯基或噁唑基，且R也可由一个或两个 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ 烷基部分任选取代。

(3) 通式Ib的化合物，其中 R^3 是通式III、VII、IX的基团； R^2 是氢；连接W和 $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 侧链的稠合二环的环系是苯并噁唑基，苯并

异噁唑基, 苯并噁唑基或苯并咪唑基; 而且W是可由1~5个氟原子任选取代的(C₁~C₆)烷氧基。

(4) 如在上面第1、2或3段中所定义的化合物, 其中: (a) R³是通式III的基团, 而R⁹是二苯甲基; (b) R³是通式VII的基团, R¹²是苯基, R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶均是氢, m是0, 而X⁴是-(CH₂)₃-; 或者 (c) R³是IX的基团, r是2, 而R¹⁹是二苯甲基。

(5) 通式Ia的化合物, 其中: (a) R³是通式III的基团, 其中在含氮环的“2”和“3”位上的取代基是一种顺式构型, R⁹是二苯甲基, 而A是苯基; 或者 (b) R³是通式VII的基团, 其中R¹²和在含氮环的“2”和“3”位上的取代基是一种顺式构型, A是苯基, R¹²是苯基, R²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶均是氢, m是0, W是甲氧基或异丙氧基, X⁴是-(CH₂)₃-, 而R是噁唑基、咪唑基、吡咯基、噁唑基或噻二唑基。

(6) 通式Ib的化合物, 其中R³是通式IX的基团, 其中含氮环的“2”和“3”位上的取代基是一种顺式构型, R¹⁹是二苯甲基, r是2, 而连接W和-CH₂NR²R³侧链的稠合二环的环系是苯并异噁唑基或苯并噁唑基。

(7) 通式Ib的化合物, 其中R³是通式IX的基团, R¹⁹是二苯甲基, 连接W和-CH₂NR²R³侧链的稠合二环的环系是苯并异噁唑基, 而W是甲氧基。

(8) 通式Ib的化合物, 其中R³是通式VII的基团, R¹²是苯基, R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶均是氢, m是0, X⁴是-(CH₂)₃-, 而连接W及-CH₂NR²R³侧链的稠合二环的环系是苯并噁唑基, 苯并噁唑基或苯并咪唑基。

(9) 通式Ia的化合物, 其中 R^3 是通式VII的基团, R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 均是氢, m 是0, X^4 是 $-(CH_2)_3-$, A 是苯基, W 是甲氧基, 而 R 选自噻唑基、咪唑基、噻二唑基和异噻唑基。

(10) 选自下列的通式Ia或Ib的化合物:

(2S, 3S)-3-[2-甲氧基-5-(2-噻唑基) 苄基] 氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-[5-(2-咪唑基)-2-甲氧基苄基] 氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-[2-甲氧基-5-(2-氧代吡咯烷基) 苄基] 氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-噻唑基) 苄基] 氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-[2-甲氧基-5-(1, 2, 3-噻二唑-4-基) 苄基] 氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-6-(6-甲氧基-2-甲基-苯并噻唑-5-基-甲基)-(2-苯基哌啶-3基) 胺;

(2S, 3S)-[5-(2, 5-二甲基-吡咯-1-基)-2-甲氧苄基]-2-苯基哌啶-3-基) 胺;

(2S, 3S)-3-[2-甲氧基-5-(5-噻唑基) 苄基] 氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-(6-甲氧基-2-甲基-苯并噻唑-5-基甲基)-(2-苯基哌啶-3-基) 胺; 和

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-3-[6-甲氧基-3-甲基苯并异噻唑-5-基] 甲基氨基-2-二苯甲基氮杂降冰片烷。

(11) 通式Ic的化合物，其中 R^3 是通式II、III、VII或IX的基团； R^2 是氢；环AA是苯基或二氢吡啶基； W^1 是可由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_3)$ 烷氧基；而 R^1 是其中 v 是0、1或2的 $S(O)_v-(C_1 \sim C_{10})$ 烷基，其中 v 是0、1或2的 $S(O)_v$ -芳基，-O-芳基，其中一个或

两个烷基部分可由1~3个氟原子任选取代 $(C_1 \sim C_{10})$ 烷基- $\overset{\text{wavy}}{\underset{|}{N}}-SO_2-$

$(C_1 \sim C_{10})$ 烷基， $-N-(SO_2-(C_1 \sim C_{10}) \text{ 烷基})_2$ 或 $(C_1 \sim C_{10})$ 烷基- $\overset{\text{wavy}}{\underset{|}{N}}-SO_2$ -芳基，其中所说的芳基是可由1~3个独立地选自 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基和卤素的取代基任选取代的苯基或苄基。

(12) 如上面(11)所定义的化合物，其中 R^3 是通式II的基团，0是2， R^6 和 R^7 各是苯基。

(13) 如上面(11)所定义的化合物，其中 R^3 是通式VII的基团， R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 均是氢， R^{12} 是苯基， m 是0， X^4 是 $-(CH_2)_3-$ 。

(14) 如上面(11)所定义的化合物，其中 R^3 是通式IX的基团， R^{19} 是二苯甲基，而 r 是2。

(15) 如上面(11)所定义的化合物，其中 R^3 是通式III的基团， R^8 不是氢，而 R^9 是二苯甲基。

(16) 通式Ic的化合物，其中在含氮环的“2”和“3”位上的取代基是一种顺式构型。

(17) 通式Ic的化合物，其中 R^3 是通式II的基团，其中在含氮环的“2”和“3”位上的取代基是一种顺式构型，0是2， R^6 及 R^7 均是苯基，而环AA是苯基或二氢吡啶基。

(18) 通式Ic的化合物, 其中 R^3 是通式III的基团, 其中在含氮环的“2”和“3”位上的取代基是一种顺式构型, R^8 不是氢, R^9 是二苯甲基, 而环AA是苯基。

(19) 通式Ic的化合物, 其中 R^3 是通式VII的基团, 其中 R^{12} 及在含氮环的“2”和“3”位上的取代基是一种顺式构型, 环AA是苯基, R^{12} 是苯基, R^2 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 均是氢, m 是0, X^4 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_3-$, 而 R^1 选自其中 v 是0、1或2的 $S-(O)_v-(C_1 \sim$

$C_{10})$ 烷基, $(C_1 \sim C_{10})$ 烷基- $\overset{\text{w}}{\text{N}}-\text{SO}_2-(C_1 \sim C_{10})$ 烷基, 和二- $(C_1 \sim C_6)$ 烷氨基。

(20) 如上面19所定义的化合物, 其中 X^4 是 $-(CH_2)_2-$, W^1 是可由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_6)$ 烷氧基。

(21) 如上面19所定义的化合物, 其中 X^4 是 $-(CH_2)_3-$, W^1 是可由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_6)$ 烷氧基。

(22) 通式Ic的化合物, 其中 R^3 是通式IX的基团, 其中在含氮环的“2”和“3”位上的取代基是一种顺式构型, r 是2, 而 R^{19} 是二苯甲基。

(23) 如上面22所定义的化合物, 其中环AA是苯基, W^1 是可由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_5)$ 烷氧基, R^1 选自 $S-(O)_v-(C_1 \sim C_{10})$ 烷基, 其中 v 是0、1或2, 二- $(C_1 \sim C_6)$ 烷氨基和 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $\overset{\text{w}}{\text{N}}-\text{SO}_2-(C_1 \sim C_{10})$ 烷基。

(24) 如上面15所定义的化合物, 其中环AA是苯基, W^1 是可由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_6)$ 烷氧基, 而 R^1 选自 $-S-(O)_v-$

(C₁ ~ C₁₀) 烷基, 其中 ν 是0、1或2, 和 (C₁ ~ C₁₀) 烷基- $\overset{\text{w w w}}{\underset{|}{\text{N}}}$ -SO₂-(C₁ ~ C₁₀) 烷基。

(25) 如上面15所定义的化合物, 其中环AA是苯基, W¹是可由1 ~ 3个氟原子任选取代的(C₁ ~ C₆) 烷氧基, 而R¹选自氨基、(C₁ ~ C₆) 烷氨基, 或二-(C₁ ~ C₆) 烷氨基。

(26) 如上面12所定义的化合物, 其中环AA 是苯基, W¹是可由1 ~ 3个氟原子任选取代的(C₁ ~ C₆) 烷氧基, 而R¹选自-S-(O) ν -

(C₁ ~ C₁₀) 烷基, 其中 ν 是0、1、或2和 (C₁ ~ C₁₀) 烷基- $\overset{\text{w w w}}{\underset{|}{\text{N}}}$ -SO₂-(C₁ ~ C₁₀) 烷基。

(27) 如上面12所定义的化合物, 其中环AA 是苯基, W¹是可由1 ~ 3个氟原子任选取代的(C₁ ~ C₆) 烷氧基, 而R¹选自氨基、(C₁ ~ C₆) 烷氨基或二-(C₁ ~ C₆) 烷氨基。

(28) 如上面24所定义的化合物, 其中相对于含NR²R³侧链的连接点来说, W¹连接在环AA的“2”位上, 而R¹连接在环AA的“5”位上。

(29) 如上面25所定义的化合物, 其中相对于含NR²R³侧链的连接点来说, W¹连接在环AA的“2”位上, 而R¹连接在环AA的“5”位上。

(30) 如上面26所定义的化合物, 其中相对于含NR²R³侧链的连接点来说, W¹连接在环AA的“2”位上, 而R¹连接在环AA的“5”位上。

(31) 如上面27所定义的化合物, 其中相对于含 NR^2R^3 侧链的连接点来说, W^1 连接在环AA的“2”位上, 而 R^1 连接在环AA的“5”位上。

(32) 如上面13所定义的化合物, 其中环AA是苯基, W^1 选自异丙氧基、 OCF_3 、 OCH_3 、 OCHF_2 和 OCH_2CF_3 , 而 R^1 选自 $-\text{S}-(\text{O})_\nu-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基, 其中 ν 是0、1或2, 和 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基- $\text{N}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基。

(33) 选自下列一组的化合物:

(2S, 3S)-N-(2-甲氧基-5-甲基磺酰基苯基)-甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺;

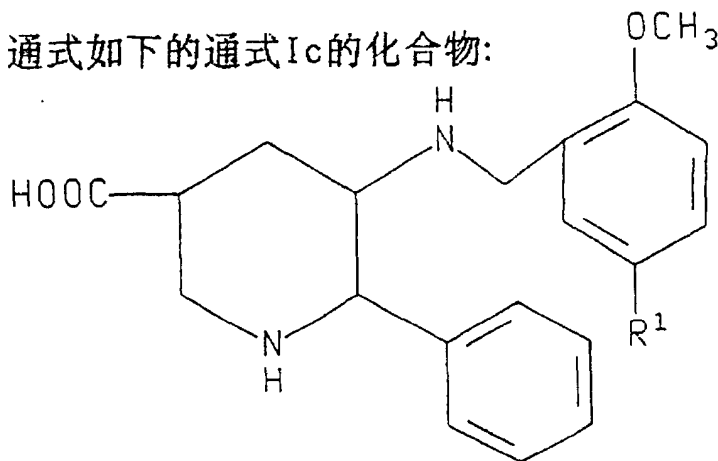
(2S, 3S)-N-(2-甲氧基-5-甲基硫苯基)-甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(2-甲氧基-5-二甲氨基苯基)-甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺; 和

(2S, 3S)-N-(5-三氟乙酰氨基-2-甲氧苯基)-甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(34) 通式Ic的化合物, 其中 R^3 是通式VII的基团, m 是0, R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 均是氢, R^{12} 是苯基, R^{14} 是 $-\text{COOH}$, 环AA是苯基, W^1 是 (C_1-C_3) 烷氧基, 而 R^1 选自 (C_1-C_5) 烷基、 $-\text{SCH}_3$ 、 SO_2CH_3 、 SOCH_3 、 (C_1-C_6) 烷氨基和二- (C_1-C_6) 烷基-氨基。

(35) 通式如下的通式Ic的化合物:



(36) 通式Id的化合物, 其中 R^6 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{13} 均是苯基, R^8 是氢, R^9 是可由氯、氟任选取代的苯基, 可由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_6$)烷基或可由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_6$)烷氧基, m 是0和 n 是3或4。

(37) 选自下列一组的通式Id的化合物:

(2S, 3S)-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-三氟甲氧苯基)哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-异丙氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-乙氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(-5-叔丁基-2-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苯基哌啶;

2-(二苯甲基)-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-3-(5-氯-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-苄基)-氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(-5-叔丁基-2-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-异丙氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-二氟甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-2-苯基-3-[2-(2, 2, 2-三氟乙氧基苄基)-氨基哌啶];
和

(2S, 3S)-2-苯基-3-(2-三氟甲氧基苄基)氨基哌啶;

(38) 通式Id的化合物, 其中 R^3 是通式II的基团, 其中 o 是2或3, 而 R^6 和 R^7 均是苯基或取代的苯基。

(39) 通式Id的化合物, 其中 R^3 是通式III的基团, R^8 是氢, 而 R^9 是苯基或取代的苯基。

(40) 通式Id的化合物, 其中 R^3 是通式IV的基团, 其中 l 是1或2, 而 R^{10} 和 R^{11} 均是苯基或取代的苯基。

(41) 通式Id的化合物, 其中 R^3 是通式V的基团, 其中 n 是0或1, 而 R^{10} 和 R^{11} 均是苯基或取代的苯基。

(42) 通式Id的化合物, 其中 R^3 是通式VI的基团, 其中 p 是1, 而 R^{10} 和 R^{11} 均是苯基或取代的苯基。

(43) 通式Id的化合物, 其中 R^3 是通式VII的基团, 其中 q 是2、3或4, m 是0, 而 R^{12} 是苯基或取代的苯基。

(44) 通式Id的化合物, 其中 R^3 是通式VIII的基团, 其中 y 是0, x 是0或1, z 是3或4, m 是0, 而 R^{12} 是苯基或取代的苯基。

(45) 通式Id的化合物, 其中 R^3 是通式VII的基团, R^6 、 R^{14} 、 R^{13} 、 R^{16} 及 R^{15} 均是氢, R^{12} 是苯基, X^1 是2-甲氧基, X^2 和 X^3 均独立地选自氢、氯、氟、甲基、 $(C_1 \sim C_6)$ 烷氧基和三氟甲烷, m 是0, 而 q 是3或4。

(46) 通式Id的化合物, 其中R³是通式VII的基团, 所说的化合物选自下列一组:

- 顺-3-(2-氯苄基氨基)-2-苯基哌啶;
- 顺-3-(2-三氟甲基苄基氨基)-2-苯基哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-(2-氟代苯基)-哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-(2-氯代苯基)-哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-(2-甲基苯基)-哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-(3-甲氧基苯基)-哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-(3-氟代苯基)-哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-(3-氯代苯基)-哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-(3-甲基苯基)-哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-(4-氟代苯基)-哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-(3-噻吩基)-哌啶;
- 顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基氮杂环-庚烷;
- 3-(2-甲氧基苄基氨基)-4-甲基-2-苯基-哌啶;
- 3-(2-甲氧基苄基氨基)-5-甲基-2-苯基-哌啶;
- 3-(2-甲氧基苄基氨基)-6-甲基-2-苯基-哌啶;
- (2S, 3S)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;
- (2S, 3S)-1-(5-乙氧羰基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;
- (2S, 3S)-1-(6-羟基-己-1-基)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

(2S, 3S)-1-(4-羟基-4-苯基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-1-(4-氧代-4-苯基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-1-(5, 6-二羟基己-1-基)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

顺-3-(5-氟-2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

(2S, 3S)-1-[4-(4-氟代苯基)-4-氧代丁-1-基]-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

(2S, 3S)-1-[4-(4-氟代苯基)-4-羟基丁-1-基]-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

顺-3-(2-甲氧基-5-甲基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

(2S, 3S)-1-(4-苯甲酰氨基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

顺-3-(2-甲氧基萘-1-基甲基氨基)-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-1-(5-N-甲基-碳酰氨基戊-1-基)-2-苯基-哌啶;

(2S, 3S)-1-(4-氰基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

(2S, 3S)-1-[4-(2-萘酰氨基)丁-1-基]-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

(2S, 3S)-1-(5-苯甲酰氨基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

(2S, 3S)-1-(5-氨基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-氯-2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

(2S, 3S)-3-(2, 5-二甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

顺-3-(3, 5-二氟-2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

顺-3-(4, 5-二氟-2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基-哌啶;

顺-3-(2, 5-二甲氧基苄基氨基)-1-[4-(4-氟苯基)-4-氧代丁-1-基]-2-苯基哌啶;

顺-3-(5-氯-2-甲氧基苄基氨基)-1-[5, 6-二羟基己-1-基]-2-苯基哌啶;

顺-1-(5, 6-二羟基己-1-基)-3-[2, 5-二甲氧基苄基氨基)-2-苯基哌啶;

顺-2-苯基-3-[-2-(丙-2-氧基)苄基氨基]哌啶;

顺-3-(2, 5-二甲氧基苄基)氨基-2-(3-甲氧基苯基)哌啶盐酸盐;

顺-3-(5-氯-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-甲氧基苯基)哌啶二盐酸盐;

顺-3-(5-氯-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-氯代苯基)哌啶二盐酸盐;

3-(2-甲氧基苄基氨基)-2, 4-二苯基哌啶;

顺-3-(2-甲氧基苄基氨基)-2-苯基吡咯烷;

(2S, 3S)-3-(5-乙基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-正丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-甲氧基-5-正丙基苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-异丙基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-仲丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-甲氧基-5-苯基苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(47) 通式Id的化合物, 其中R³是通式II或III的基团, 所说的化合物选自下列一组:

(2S, 3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(5-叔丁基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(5-甲基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺;

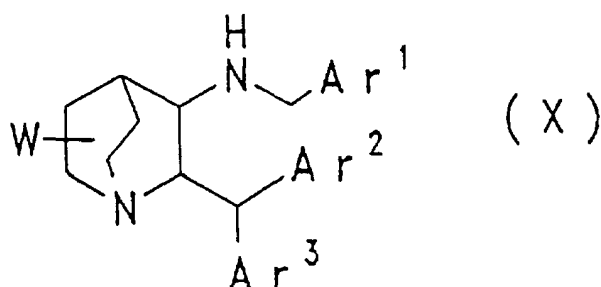
(2S, 3S)-N-(5-乙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(5-仲丁基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺; 和

(2S, 3S)-N-(5-正丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺;

本发明也涉及一种治疗或预防哺乳动物, 包括人体呕吐的方法, 该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的具有下列通式的化合物:



其中W是Y或X(CH₂)_n;

Y是任选取代的(C₁~C₆)烷基,任选取代的(C₂~C₆)烯基或任选取代的(C₃~C₈)环烷基;

X是任选取代的(C₁~C₆)烷氧基, CONR¹R², CO₂R¹, CHR¹OR², CHR¹NR²R³, COR¹, CONR¹OR²或任选取代的芳基,其中所说的芳基选自苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、呋喃基、苯氧基苯基、噁唑基、四唑基、噻唑基、咪唑基和吡唑基;而n是一个0~6的整数。

Ar¹、Ar²和Ar³各自独立地是任选取代的芳基,其中所说的芳基选自苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、呋喃基、苯氧基苯基、噁唑基、四唑基、噻唑基、咪唑基和吡唑基;

而R¹、R²及R³独立地选自氢、任选取代的(C₁~C₆)烷基,任选取代的(C₁~C₆)烷氧基,任选取代的(C₃~C₈)环烷基,任选取代的芳基,其中所说的芳基选自苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、呋喃基、苯氧基苯基、噁唑基、四唑基、噻唑基、咪唑基和吡唑基;和任选取代的(C₁~C₅)杂环基团,其中所说的杂环基团选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基和噻吗啉基;

而且其中上述取代的烷基、烯基、环烷基和烷氧基中的取代基独立地选自卤素、硝基、氨基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基、三氟甲基和四氟甲氧基;

而且其中上述取代的 $(C_1 \sim C_5)$ 杂环基中的取代基连接在环中的硫或氮原子上, 而且独立地选自氧、二氧和 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基;

而且其中所说的取代的 Ar^1 基团中的取代基独立地选自可由1 ~ 3个卤素基团任选取代的 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基、可由1 ~ 3个卤素基团任选取代的 $(C_1 \sim C_6)$ 烷氧基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基亚磺酰, $(C_2 \sim C_6)$ 链烯基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基硫基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基磺酰, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基磺酰氨基, 和二- $(C_1 \sim C_6)$ 烷基氨基, 其中的一个或二个烷基可由 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基磺酰或 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基亚磺酰任选取代;

而且其中所说的取代的 Ar^2 和 Ar^3 基团中的取代基独立地选自 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷氧基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基硫基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基亚磺酰, 二- $(C_1 \sim C_4)$ 烷基氨基, 三氟甲基和三氟甲氧基; 但其条件是: 当Y是未取代或由 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基取代时, 它就连接在奎宁环的4-或6-位上;

或其一种对于治疗或预防这种疾病有效的药理学可接受的盐。

本发明的优选实施方案包括治疗或预防哺乳动物, 包括人体呕吐的方法, 该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的下面(48) ~ (53)段中所定义的对于治疗或预防这种疾病有效的化合物:

(48) 通式X的化合物, 其中W是 $X(CH_2)_n$ 。

(49) 通式X的化合物, 其中W是Y。

(50) 通式X的化合物, 其中 Ar^1 是取代的芳基, 而W是Y。

(51) 通式X的化合物, 其中Ar¹是一、二或三取代的苯基, 而W是Y。

(52) 通式X的化合物, 其中Ar¹是在2-和5-位上取代的苯基, 而W是Y。

(53) 通式X的化合物, 其中Ar¹是对甲氧基苯基, Ar²和Ar³均是苯基, 而W是Y。

(54) 选自下列的通式X的化合物:

(3R, 4S, 5S, 6S)-N, N-二乙基-5-(5-异丙基-2-甲氧基-苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-碳酰胺;

(3R, 4S, 5S, 6S)-N, N-二乙基-5-(2, 5-二甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-碳酰胺;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-2-甲基硫苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2, 5-二甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-乙基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-正丙基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-仲丁基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-N-甲基-甲磺酰氨基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基亚磺酰苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基磺酰苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-二甲氨基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基硫苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2, 5-二甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-乙基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-正丙基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-仲丁基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-N-甲基甲磺酰氨基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

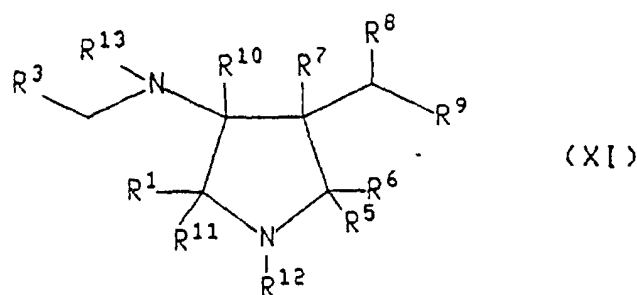
(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基亚磺酰基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基磺酰基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸; 和

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(5-二甲氨基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

本发明也涉及一种治疗或预防哺乳动物, 包括人体呕吐的方法, 该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的具有下列通式的化合物:



其中R¹选自氢、(C₁~C₆)直链或支链的烷基, 其中一个碳原子可由氮、氧或硫任选代替的(C₃~C₇)环烷基; 选自苯基、联苯基、2,3-二氢化茚基和萘基的芳基; 选自噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、异嘧啶基、三唑基、四唑基和喹啉基的

杂芳基；苯基 ($C_2 \sim C_6$) 烷基，二苯甲基和苄基，其中所说的芳基和杂芳基及所说的苄基、苯基 ($C_2 \sim C_6$) 烷基和二苯甲基中的苯基部分均可由一个或更多个独立地选自下列的取代基任选取代：卤素，硝基，可由1~3个氟原子任选取代的 ($C_1 \sim C_6$) 烷基，($C_1 \sim C_6$) 烷氧基，氨基，三卤烷氧基(如三氟甲氧基)，($C_1 \sim C_6$) 烷氨基，($C_1 \sim C_6$) 烷基-O-CO-，($C_1 \sim C_6$) 烷基-OCO-($C_1 \sim C_6$) 烷基，($C_1 \sim C_6$) 烷基-COO-，($C_1 \sim C_6$) 烷基-CO-，($C_1 \sim C_6$) 烷基-O-，($C_1 \sim C_6$) 烷基-，二-($C_1 \sim C_6$) 烷氨基，-CO-NH-($C_1 \sim C_6$) 烷基，($C_1 \sim C_6$) 烷基-CO-NH-($C_1 \sim C_6$) 烷基，-NH-COH和-NH-CO-($C_1 \sim C_6$) 烷基；并且其中所说的二苯甲基的一个苯基部分可由蔡基、噻吩基、呋喃基或吡啶基任选代替。

R^3 是选自苯基和蔡基的芳基；选自二氢化茛基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基和喹啉基的杂芳基；和具有3~7个碳原子的，其中所说的碳原子之一可由氮、氧或硫任选代替的环烷基；其中每个所说的芳基或杂芳基均可由一或更多个取代基任选取代，而所说的 ($C_3 \sim C_7$) 环烷基可由一或两个取代基任选取代，每个所说的取代基独立地选自卤素，硝基，由1~3个氟原子任选取代的 ($C_1 \sim C_6$) 烷基，由1~3个氟原子任选取代的 ($C_1 \sim C_6$) 烷氧基，氨基，苯基，三卤烷氧基(如三氟甲氧基)，($C_1 \sim C_6$) 烷氨基，-CO-NH-($C_1 \sim C_6$) 烷基，($C_1 \sim C_6$) 烷基-CO-CO-O-($C_1 \sim C_6$) 烷基，-COH， $-CH_2OR^{13}$ ， $-NH_2$ ($C_1 \sim C_6$) 烷基，-NHCOH， $-NR^{24}CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基和-NHCO-($C_1 \sim C_6$) 烷基；

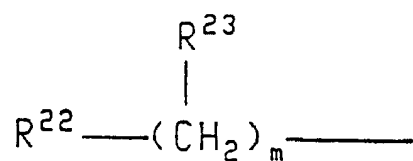
R^5 和 R^6 中的一个为氢, 另一个选自羟甲基、氢、 $(C_1 \sim C_3)$ 烷基、 $(C_1 \sim C_8)$ 酰氧基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基、 $(C_1 \sim C_8)$ 烷氧甲基和苄氧甲基;

R^7 和 R^8 独立地选自氢、 $(C_1 \sim C_3)$ 烷基和苯基;

R^9 选自甲基、羟甲基、 $HCO-$ 、 $R^{14}R^{15}NCO_2CH_2-$ 、 $R^{16}OCO_2CH_2-$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基- CO_2CH_2- 、 $-CONR^{17}R^{18}$ 、 $R^{17}R^{18}NCO_2-$ 、 $R^{19}OCO_2-$ 、 $C_6H_5CH_2CO_2CH_2-$ 、 $C_6H_5CO_2CH_2-$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ 烷基- $CH(OH)-$ 、 $C_6H_5CH(OH)-$ 、 $C_6H_5CH_2CH_2(OH)-$ 、 CH_2 卤素、 $R^{20}SO_2OCH_2-$ 、 $-CO_2R^{16}$ 和 $R^{21}CO_2-$;

R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、 $(C_1 \sim C_3)$ 烷基和苯基;

R^{12} 为氢、苄基或下列通式的基团:



其中 m 为0~12的整数, $(CH_2)_m$ 中的任何一个碳-碳单键可由一个碳-碳双键或三键任选代替, 其中碳-碳单键的两个碳原子相互连接并与 $(CH_2)_m$ 中的另一个碳原子连接, 而且 $(CH_2)_m$ 中的任何一个碳原子均可由 R^{23} 任选取代;

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{24} 均可独立地选自氢、 $(C_1 \sim C_3)$ 烷基和苯基;

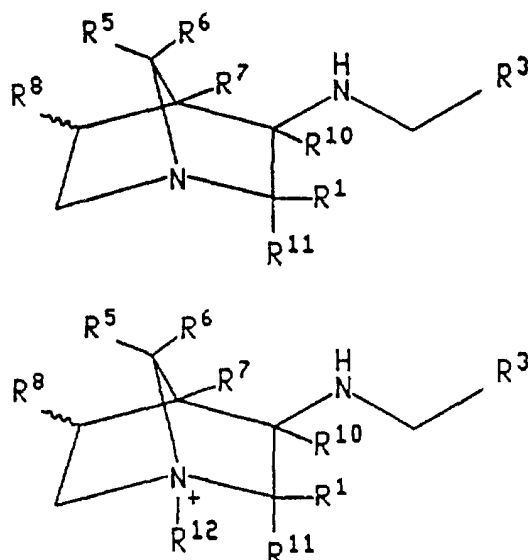
R^{22} 和 R^{23} 独立地选自氢、羟基、卤素、氨基、羧基、羧基 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基、 $(C_1 \sim C_6)$ 烷氨基、二- $(C_1 \sim C_6)$ 烷氨基、 $(C_1 \sim C_6)$ 烷

氧基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $O-CO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $O-CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $O-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 直链或支链的烷基, 其中一个碳原子可由氮、氧或硫任选代替的 $(C_3 \sim C_7)$ 环烷基, 选自苯基和萘基的芳基; 选自2,3-二氢化茚基, 噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基, 三唑基、四唑基和喹啉基的杂芳基; 苯基- $(C_2 \sim C_6)$ 烷基, 二苯甲基和苄基, 其中所说的芳基和杂芳基及所说的苄基、苯基- $(C_2 \sim C_6)$ 烷基及二苯甲基中的苯基部分均可由一个或两个独立地选自下列的取代基任选取代: 卤素, 硝基, 由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_6)$ 烷基, 由1~3个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_6)$ 烷氧基, 三氟甲基, 氨基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷氨基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $O-CO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $OCO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $COO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $O-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-$, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基-, 二- $(C_1 \sim C_6)$ 烷氨基, $-CO-NH-(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $(C_1 \sim C_6)$ 烷基- $CO-NH-(C_1 \sim C_6)$ 烷基, $-NH-COH$ 和 $-NH-CO-(C_1 \sim C_6)$ 烷基; 并且其中所说的二苯甲基中的一个苯基部分可由萘基、噻吩基、呋喃基或吡啶基任选取代。

或 R^9 及其所连接的碳、吡咯烷环的氮、 R^7 所连接的碳和 R^5 及 R^6 所连接的碳一起形成吡咯烷环; 但其条件是, 当 R^9 及其所连接的碳、吡咯烷环的氮、 R^7 所连接的碳和 R^5 及 R^6 所连接的碳一起形成第二个吡咯烷环(由此形成一种含桥头氮的双环结构)时, 或者 R^{12} 不存在, 或者 R^{12} 存在而第二个吡咯烷环的氮是带正电的;

或一种对于治疗或预防这种疾病有效的这类化合物的药理学可接受的盐。

含有两个吡咯烷环的通式XI的化合物可根据 R^{12} 是否存在而由下面两种结构的一种来表示。



本发明的优选实施方案包括治疗或预防哺乳动物，包括人体呕吐的方法，该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的下面(55)~(59)段中所定义的对于治疗或预防这种疾病有效的的化合物：

(55) 通式XI的化合物，其中 R^1 是二苯甲基。

(56) 通式XI的化合物，其中 R^1 是二苯甲基， R^3 是选自苯基或二氢化茛基的芳基，其中所说的每个芳基均可由一、二或三个取代基任选取代， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 及 R^{11} 均是氢， R^9 选自羟甲基、甲氧基甲基、 $-\text{CO}_2R^{16}$ 、 $-\text{CONR}^{17}R^{18}$ 、 $R^{14}R^{15}\text{NCO}_2\text{CH}_2-$ 、 $R^{16}\text{OCO}_2\text{CH}_2-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- CO_2CH_2- 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2$ 卤素及 $R^{20}\text{SO}_2\text{OCH}_2-$ ，而 R^{12} 是氢或苄基。

(57) 通式XI的化合物，其中 R^1 是苯基， R^3 是选自苯基或二氢化茛基的芳基，其中所说的每个芳基均可由一、二或三个取代基任选

取代, R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 及 R^{11} 均是氢, R^9 选自羟甲基、甲氧基甲基、 $-\text{CO}_2R^{18}$ 、 $-\text{CONR}^{17}R^{18}$ 、 $R^{14}R^{15}\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $R^{16}\text{OCO}_2\text{CH}_2-$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ 烷基 $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2$ 卤素及 $R^{20}\text{SO}_2\text{OCH}_2-$, 而 R^{12} 是氢或苄基。

(58) 通式XI的化合物, 其中 R^1 是二苯甲基, R^3 是选自苯基或2,3-二氢化茛基的芳基, 其中所说的每个芳基均可由一、二或三个取代基任选取代, R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{13} 均是氢, 而且其中 R^9 及与其所连接的碳、吡咯烷环的氮、 R^7 所连接的碳和 R^5 及 R^6 所连接的碳一起形成第二个吡咯烷环(由此形成一种含桥头氮的双环结构)。

(59) 选自下列基团的通式XI的化合物:

(2S, 3S, 4R)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-4,5-二甲基苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-4,5-二甲基苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(甲氧甲酰甲基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(羧基甲基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-二甲基氨基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-三氟甲氧基苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2S, 3S, 4R)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(1,1-二甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(1,1,二甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-甲氧基乙基)吡咯烷;

(2S, 3S, 4R)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-甲氧基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲基-5-(1,1-二甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-氮杂-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-4,5-二甲基苯基)甲基氨基]-双环[2.2.1]-庚烷;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-氮杂-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基苯基)甲基氨基]-双环[2.2.1]-庚烷;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-氮杂-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(1,1-二甲基乙基)苯基)甲基氨基]-双环[2.2.1]-庚烷;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-氮杂-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)甲基氨基]-双环[2.2.1]-庚烷;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-氮杂-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(1-甲基乙基)苯基)甲基氨基]-双环[2.2.1]-庚烷;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-氮杂-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-丙基苯基)甲基氨基]-双环[2.2.1]-庚烷;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-氮杂-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(1-甲基丙基)苯基)甲基氨基]-双环[2.2.1]-庚烷;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-氮杂-2-苯基-3-[(2-甲氧基苯基)甲基氨基]-双环[2.2.1]-庚烷;

(1SR, 2SR, 3RS, 4RS)-1-氮杂-2-苯基-3-[(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)甲基氨基]-双环[2.2.1]-庚烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-N-1-苯基甲基-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(1,1-二甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(1-甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-丙基苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-(1-甲基-1-丙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-三氟甲氧基-5-(1,1-二甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

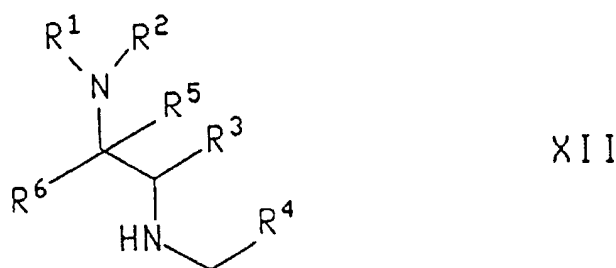
(2SR, 3SR, 4RS)-2-二苯甲基-3-[(2-甲氧基-5-氯代苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-苯基-3-[(2-甲氧基苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-苯基-3-[(2-甲氧基-5-(1,1-二甲基乙基)苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷; 和

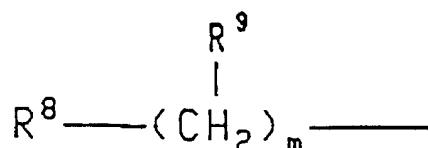
(2SR, 3SR, 4RS)-2-苯基-3-[(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)甲基氨基]-4-(2-羟基乙基)吡咯烷;

本发明也涉及一种治疗或预防哺乳动物, 包括人体呕吐的方法, 该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的具有下列通式的化合物:



其中R¹是氢, (C₁ ~ C₈) 烷基, 含有两个稠环的饱和的 (C₆ ~ C₁₀) 碳环的环系, 含有两个饱和的 (C₆ ~ C₁₀) 碳环桥连的环系或苄基, 其中所说的苄基的苯基部分可由一个或更多个独立地选自下列的取代基任选取代: 卤素、由1 ~ 3个氟原子任选取代的 (C₁ ~ C₆) 烷基和由1 ~ 3个氟原子任选取代的 (C₁ ~ C₈) 烷氧基;

R²是氢、苄基或下列通式的基团:



其中 m 是0~12的整数, $(\text{CH}_2)_m$ 中的任何一个碳-碳单键可由一个碳-碳双键或三键任选代替, 其中碳-碳单键的两个碳原子相互连接并与 $(\text{CH}_2)_m$ 的另一个碳原子连接, 而且 $(\text{CH}_2)_m$ 中的任何一个碳原子均可由 R^9 任选取代;

R^8 和 R^9 独立地选自氢, 羟基, 卤素, 氨基, 羧基, 羧基($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷氨基, 二-($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷氨基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷氧基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-O-CO-, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-O-CO-($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-O-, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-COO-, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-CO-($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-O-, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-CO-, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)直链或支链的烷基, 其中一个碳原子可由氮、氧或硫任选取代的($\text{C}_3 \sim \text{C}_7$)环烷基, 选自苯基和萘基的芳基; 选自2,3-二氢化茚基, 噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基, 三唑基、四唑基和喹啉基的杂芳基; 苯基-($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$)烷基, 二苯甲基和苄基, 其中所说的芳基和杂芳基及所说的苄基、苯基-($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$)烷基及二苯甲基中的苯基部分均可由一个或两个独立地选自下列的取代基任选取代: 卤素, 硝基, 由1~3个氟原子任选取代的($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基, 由1~3个氟原子任选取代的($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷氧基, 三氟甲基, 氨基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷氨基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-O-CO-, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-OCO-($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-COO-, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-CO-($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-O-, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-CO-, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-CO-($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-, 二-($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷氨基, -CO-NH-($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基-CO-NH-($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基, -NH-COH和-NH-CO-($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)烷基; 并且其中所说的二苯甲基中的一个苯基部分可由萘基、噻吩基、呋喃基或吡啶基任选代替;

或 R^1 和 R^2 及与其所连接的氮一起形成一种含3~8个碳原子的饱和或不饱和的单环, 一种含6~10个碳原子的稠合双环, 或一种含6~10个碳原子的饱和桥环体系;

R^4 是选自苯基和萘基的芳基; 选自2,3-二氢化茚基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基和喹啉基的杂芳基; 和具有3~7个碳原子的环烷基, 其中所说的碳原子之一可由氮、氧或硫任选代替; 其中每个所说的芳基和杂芳基均可由一个或更多个取代基任选取代, 而所说的($C_3 \sim C_7$)环烷基可由一、二或三个取代基任选取代, 每个所说的取代基可独立地选自卤素, 硝基, 由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_6$)烷基, 由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_6$)烷氧基, 苯基, 氨基, ($C_1 \sim C_6$)烷氨基, $-\text{CO}-\text{NH}-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基, ($C_1 \sim C_6$)烷基 $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基, $-\text{COH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{12}$, NH_2 ($C_1 \sim C_6$)烷基-, $-\text{NHCOH}$, $-\text{NHCO}-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基和($C_1 \sim C_6$)烷基 $-\text{N}-\text{SO}_2-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基;

R^3 是氢, ($C_3 \sim C_8$)环烷基, ($C_1 \sim C_6$)直链或支链的烷基或由一个或更多个独立地选自卤素、由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_6$)烷基及由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_6$)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

R^5 是氢, ($C_1 \sim C_6$)烷基或由一个或更多个独立地选自卤素、由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_6$)烷基及由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_6$)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

R^6 选自氢、($C_1 \sim C_6$)直链或支链的烷基、其中一个碳原子可由氮、氧或硫任选代替的($C_3 \sim C_7$)环烷基; 选自苯基、联苯基、

2,3-二氢化茛基和萘基的芳基；选自噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基和喹啉基的杂芳基；苯基 ($C_2 \sim C_6$) 烷基，二苯甲基和苄基，其中所说的每个芳基和杂芳基及所说的苄基、苯基 ($C_2 \sim C_6$) 烷基及二苯甲基中的苯基部分均可由一个或更多个独立地选自下列的取代基任选取代：卤素，硝基，由1~3个氟原子任选取代的 ($C_1 \sim C_6$) 烷基，($C_1 \sim C_6$) 烷氧基，三氟甲基，氨基，三卤素烷氧基(例如，三氟甲氧基)，($C_1 \sim C_6$) 烷氨基，($C_1 \sim C_6$) 烷基-O-CO-，($C_1 \sim C_6$) 烷基-OCO- ($C_1 \sim C_6$) 烷基，($C_1 \sim C_6$) 烷基-COO-，($C_1 \sim C_6$) 烷基-CO- ($C_1 \sim C_6$) 烷基-O-，($C_1 \sim C_6$) 烷基-CO-，($C_1 \sim C_6$) 烷基-CO- ($C_1 \sim C_6$) 烷基-，二- ($C_1 \sim C_6$) 烷氨基，-CO-NH- ($C_1 \sim C_6$) 烷基，($C_1 \sim C_6$) 烷基-CO-NH- ($C_1 \sim C_6$) 烷基，-NH-COH和-NH-CO- ($C_1 \sim C_6$) 烷基；并且其中所说的二苯甲基的一个苯基部分可由萘基、噻吩基、呋喃基或吡啶基任选代替；和

R^{12} 是氢、($C_1 \sim C_3$) 烷基或苯基；

或一种对于治疗或预防这种疾病有效的这类化合物的药理学可接受的盐。

本发明的优选实施方案包括治疗或预防哺乳动物，包括人体呕吐的方法，该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的下面(60)~(62)段中所定义的对于治疗或预防这种疾病有效的的化合物：

(60) 通式XII的化合物，其中 R^2 是氢，或 R^2 和 R^1 及与其所连接的氮一起形成含有5~7个碳原子的单环； R^3 是氢、甲基或苯基； R^5 是氢； R^4 是苯基或2,3-二氢化茛基，其中所说的苯基或2,3-二氢化茛基可由一至三个独立地选自下列的取代基任选取代：卤素，硝

基, 由1~3个氟原子任选取代的(C₁~C₆)烷基, (C₁~C₆)烷氧基, 三卤烷氧基(如三氟甲氧基), (C₁~C₆)烷氨基, -C(O)NH-(C₁~C₈)烷基, (C₁~C₆)烷基-C(O)-, -C(O)-O-(C₁~C₆)烷基, -C(O)H-, -CH₂OR¹², -NH(C₁~C₆)烷基, -NH-C(O)H, -NH-C(O)-(C₁~C₆)烷基, -NHSO₂(C₁~C₂)烷基和(C₁~C₆)烷基-N-SO₂-(C₁~C₆)烷基; 而R⁶是苯基。

(61) 通式XII的化合物, 其中R¹是烷基, R⁶是未取代的苯基, R⁴是由烷氧基在C-2位置或由烷基、烷氧基或三卤烷氧基在C-5位置, 或以这种方式在C-2位置及C-5位置(即由烷氧基在C-2和由烷基、烷氧基或三卤烷氧基在C-5位置)单取代的或二取代的芳基基团; 而R²、R³及R⁵均是氢。

(62) 选自下列一组的通式XII的化合物:

1-N-环己基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-环己基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-吡咯烷基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-甲基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-环戊基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-丙基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-苯基甲基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-环辛基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-环丁基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-(金刚烷基)-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-(1,1-二甲基乙基)-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-环丙基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-异丙基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-(1-苯乙基)-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-(2-降冰片烷基)-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

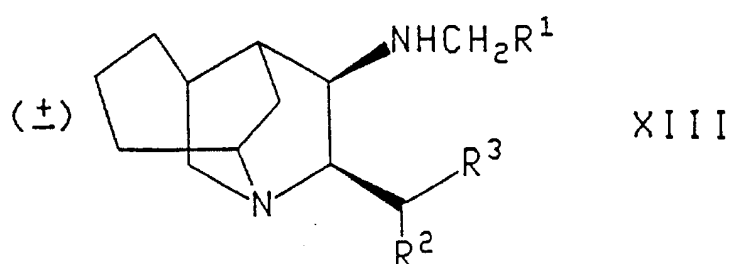
1-N-环己基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基-5-叔丁基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-环己基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基-5-异丙基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-环己基-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基-4,5-二甲基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

1-N-环己基-1-N-(6-羟基己基)-1-苯基-2-N'-[(2-甲氧基苯基)甲基]-1,2-乙二胺;

本发明也涉及一种治疗或预防哺乳动物, 包括人体呕吐的方法, 该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的具有下列通式的化合物:



其中R¹是具有5~7个碳原子的环烷基, 吡咯基, 噻吩基, 吡啶基, 苯基或取代的苯基, 其中所说的取代的苯基由一~三个独立地选自下列的取代基取代: 氟、氯、溴、三氟甲基、具有1~3个碳原子的烷基、具有1~3个碳原子的烷氧基、羧基、在烷氧基部分具有1~3个碳原子的烷氧羰基和苄氧基羰基;

R²是呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 吡咯基, 联苯基, 苯基或取代的苯基, 其中所说的取代的苯基由一~三个独立地选自下列的取代基取代: 氟、氯、溴、三氟甲基、具有1~3个碳原子的烷基、具有1~3个碳原子的烷氧基、羧基、在烷氧基部分具有1~3个碳原子的烷氧羰基和苄氧基羰基; 和

R³是噻吩基, 苯基, 氟代苯基, 氯代苯基或溴代苯基, 或一种对于治疗或预防这种疾病有效的这类化合物的药理学可接受的盐。

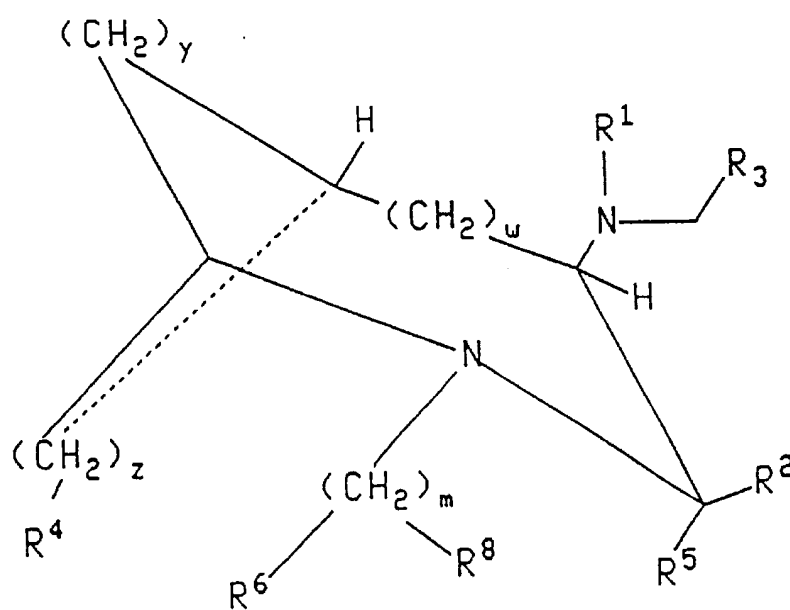
本发明的优选实施方案包括治疗或预防哺乳动物，包括人体呕吐的方法，该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的下面(63)~(65)段中所定义的对于治疗或预防这种疾病有效的的化合物：

(63)通式XIIII的化合物，其中 R^1 是苯基或取代的苯基。

(64)通式XIIII的化合物，其中 R^1 是甲氧基苯基。

(65)通式XIIII的化合物，其中所说的化合物是 $\pm$)-顺-9-二苯甲基-N-((2-甲氧基苯基)甲基)-10-氮杂三环[4.4.1.0^{5,7}]十一烷-8-胺。

本发明也涉及一种治疗或预防哺乳动物，包括人体呕吐的方法，该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的具有下列通式的化合物：



XIV

其中 m 是0~8的整数， $(CH_2)_m$ 中的任何一个碳-碳单键可由一个碳-碳双键或碳-碳三键任选取代，其中碳-碳单键的两个碳原子相

互连接并与 $(\text{CH}_2)_m$ 链中的另一个碳原子连接, 而且 $(\text{CH}_2)_m$ 中的任何一个碳原子均可由 R^8 任选取代;

W 是 0 ~ 2 的整数;

Y 是 1 ~ 4 的整数;

Z 是 1 ~ 4 的整数, 其中所说的 $(\text{CH}_2)_z$ 的任何一个碳原子均可由 R^4 任选取代;

R^1 是氢或由羟基、烷氧基或氟任选取代的 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$ 烷基;

R^2 选自氢、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 直链或支链的烷基, 其中一个碳原子可由氮、氧或硫任选代替的 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 环烷基; 选自苯基、2, 3-二氢化茚基及萘基的芳基; 选自噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、异咪唑基、三唑基、四唑基和喹啉基的杂芳基; 苯基 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ 烷基, 二苯甲基和苄基, 其中所说的二苯甲基的一个苯基部分可由萘基、噻吩基、呋喃基或吡啶任选代替, 而且其中所说的每个芳基和杂芳基及所说的苄基、苯基 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ 烷基和二苯甲基中的苯基部分均可由一个或更多个独立地选自下列的取代基任选取代: 卤素, 硝基, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氧基, 三氟甲基, 氨基, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氨基, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-O-CO-, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-OCO- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-COO-, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-CO- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-O-, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-CO-, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-CO- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-, 二- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氨基, -CO-NH- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-CO-NH- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基, -NH-COH和-NH-CO- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基;

R^5 是氢、苯基或 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基;

或 R^2 和 R^5 及与其连接的碳一起构成具有 3 ~ 7 个碳原子的饱和碳环, 其中所说的碳原子之一可由氧、氮或硫任选代替;

R^3 是选自苯基、2,3-二氢化茛基和萘基的芳基；选自噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基和喹啉基的杂芳基；其中所说的碳原子之一可由氮、氧或硫任选代替的具有3~7个碳原子的环烷基；其中所说的芳基和杂芳基可由一个或更多个取代基任选取代，而且所说的($C_3 \sim C_7$)环烷基可由一或二个取代基任选取代，所说的取代基独立地选自下列的基团：卤素，硝基，由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_6$)烷基，由1~3个氟原子任选取代的($C_1 \sim C_6$)烷氧基，三氟甲基，苯基，氨基，($C_1 \sim C_6$)烷氨基，($C_1 \sim C_6$)二烷氨基， $-\text{CO}-\text{NH}-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基，($C_1 \sim C_6$)烷基 $-\text{CO}-\text{NH}-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基， $-\text{NH}-\text{COH}$ 和 $-\text{NH}-\text{CO}-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基；

R^4 独立地选自下列基团：氢，羟基，卤素，氨基，氧代(=O)，腈基，($C_1 \sim C_6$)烷氨基，二-($C_1 \sim C_6$)烷氨基，($C_1 \sim C_6$)烷氧基，($C_1 \sim C_6$)烷基 $-\text{OCO}-$ ，($C_1 \sim C_6$)烷基 $-\text{OCO}-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基，($C_1 \sim C_6$)烷基 $\text{COO}-$ ，($C_1 \sim C_6$)烷基 $-\text{CO}-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基 $-\text{O}-$ ，羟基-($C_1 \sim C_6$)烷基，($C_1 \sim C_6$)烷氧基-($C_1 \sim C_6$)烷基，($C_1 \sim C_6$)烷基 $-\text{CO}-$ ，($C_1 \sim C_6$)烷基 $-\text{CO}-$ ($C_1 \sim C_6$)烷基 $-\text{O}-$ ，和在 R^2 定义中所列出的取代基；

R^6 是 NHCOR^9 ， NHCH_2R^9 ， NHSO_2R^9 ，或在 R^2 和 R^4 定义中所列出的任何一个取代基；

R^8 是羟亚氨基(=NOH)，或在 R^2 和 R^4 定义中所列出的任何取代基；

R^9 是($C_1 \sim C_6$)烷基，氢，苯基或苯基($C_1 \sim C_6$)烷基；

但其条件是：(a)当 m 是0时， R^8 不存在，而 R^6 是氢，(b)无论是 R^4 、 R^6 ，还是 R^8 都不能与其所连接的碳一起形成有 R^5 的环，(c) y 与

z之和小于7；或一种对于治疗或预防这种疾病有效的这类化合物的药理学可接受的盐。

本发明的优选实施方案包括治疗或预防哺乳动物，包括人体呕吐的方法，该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的下面(66~(68)段中所定义的对于治疗或预防这种疾病有效的的化合物：

(66)通式XIV的化合物，其中R²选自氢，苯基，萘基或二苯甲基的基(radical)；其中所说的苯基，萘基和二苯甲基可由一个或更多个独立地选自下列的取代基任选取代：卤素，硝基，(C₁~C₆)烷基，(C₁~C₆)烷氧基，三氟甲基，氨基，(C₁~C₆)烷氨基，(C₁~C₆)烷基-O-CO-，(C₁~C₆)烷基-OCO-(C₁~C₆)烷基，(C₁~C₆)烷基-COO-，(C₁~C₆)烷基-CO-(C₁~C₆)烷基-O-，(C₁~C₆)烷基-CO-，(C₁~C₆)烷基-CO-(C₁~C₆)烷基-，二-(C₁~C₆)烷氨基，-CO-NH-(C₁~C₆)烷基，(C₁~C₆)烷基-CO-NH-(C₁~C₆)烷基，-NH-COH和-NH-CO-(C₁~C₆)烷基；并且其中所说的二苯甲基的一个苯基部分可由萘基、噻吩基、呋喃基或吡啶基任选代替。

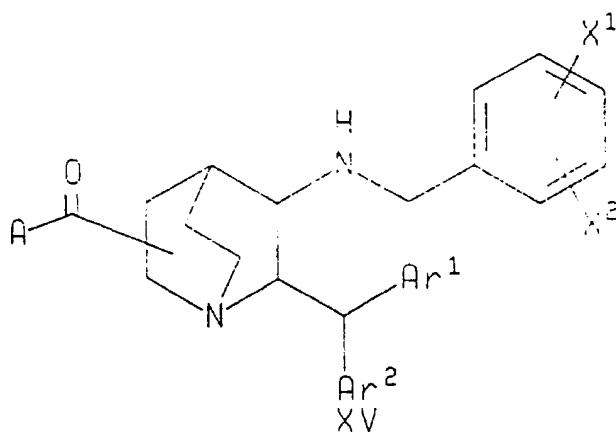
(67)通式XIV的化合物，其中R²选自氢，苯基，萘基或二苯甲基的基团(group)；其中所说的苯基，萘基和二苯甲基每个都可由一个或更多个独立地选自下列的取代基任选取代：卤素，硝基，(C₁~C₆)烷基，(C₁~C₆)烷氧基，三氟甲基，氨基，(C₁~C₆)烷氨基，(C₁~C₆)烷基-O-CO-，(C₁~C₆)烷基-OCO-(C₁~C₆)烷基，(C₁~C₆)烷基-COO-，(C₁~C₆)烷基-CO-(C₁~C₆)烷基-O-，(C₁~C₆)烷基-CO-，(C₁~C₆)烷基-CO-(C₁~C₆)烷基-，二-(C₁~C₆)烷氨基，-CO-NH-(C₁~C₆)烷基，(C₁~C₆)烷基-CO-NH-(C₁~C₆)烷

基, $-\text{NH}-\text{COH}$ 和 $-\text{NH}-\text{CO}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基; 并且其中所说的二苯甲基的一个苯基部分可由萘基、噻吩基、呋喃基或吡啶基任选代替;

R^4 独立地选自下列基团: 氢, 羟基, 卤素, 氨基, 氧代($=\text{O}$), 腈基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基氨基, 二- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基氨基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷氧基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基- $\text{OCO}-$, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基- $\text{OCO}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基 $\text{COO}-$, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基- $\text{CO}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基- $\text{O}-$, 羟基- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷氧基- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基- $\text{CO}-$, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基- $\text{CO}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基-, ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) 烷基和苯基;

(68) 通式XIV的化合物, 其中所说的化合物是(3RS, 4RS)-3-苯基-4-(2-甲氧基苄基)氨基-2-氮杂双环[3.3.1]壬烷。

本发明也涉及一种治疗或预防哺乳动物, 包括人体呕吐的方法, 该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的具有下列通式的化合物:



其中 X^1 是 $(C_1 \sim C_5)$ 烷氧基或卤素取代的 $(C_1 \sim C_5)$ 烷氧基;

X^2 是氢, 卤素, $(C_1 \sim C_5)$ 烷基, $(C_2 \sim C_5)$ 链烯基, $(C_1 \sim C_5)$ 炔基, $(C_1 \sim C_5)$ 烷氧基, $(C_1 \sim C_5)$ 烷硫基, $(C_1 \sim C_5)$ 烷基亚磺酰基, $(C_1 \sim C_5)$ 烷基磺酰基, 卤素取代的 $(C_1 \sim C_5)$ 烷基, 卤素取代的 $(C_1 \sim C_5)$ 烷氧基, $(C_1 \sim C_5)$ 烷氨基, 每个烷基部分有1~5个碳原子的二烷基氨基, $(C_1 \sim C_5)$ 烷基磺酰氨基(它可由卤素取代), $N-(C_1 \sim C_5)$ 烷基- $N-(C_1 \sim C_5)$ 烷基磺酰氨基(烷基磺酰部分可由卤素取代), 可由卤素取代的 $(C_1 \sim C_5)$ 烷酰氨基或 $N-(C_1 \sim C_5)$ 烷基- $N-(C_1 \sim C_5)$ 烷酰氨基(其中烷酰部分可由卤素取代);

Ar^1 和 Ar^2 各自是噻吩基, 苯基, 氟代苯基, 氯代苯基或溴代苯基;

A是 $Y-(CH_2)_m-CH(R^2)-(CH_2)_n-NR^1$;

R^1 是氢, $(C_1 \sim C_5)$ 烷基, 苄基或 $-(CH_2)_p-Y$;

R^2 是氢, $(C_1 \sim C_5)$ 烷基(它可由选自下列的取代基取代: 羟基、氨基、甲硫基和巯基), 苄基, 4-羟基苄基, 3-吡啶甲基或 $-(CH_2)_p-Y$;

Y是 $-CN$, $-CH_2Z-$ 或 $-COZ$;

Z是羟基, 氨基, $(C_1 \sim C_5)$ 烷氧基, $(C_1 \sim C_5)$ 烷氨基或每个烷基部分具有1~5个碳原子的二烷基氨基;

m、n及p各自独立地是0、1、2或3; 和

R^1 及 R^2 可连接成环;

或一种对于治疗或预防这种疾病有效的这类化合物的药理学可接受的盐。

本发明的优选实施方案包括治疗或预防哺乳动物，包括人体呕吐的方法，该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的下面(69)段中所定义的对于治疗或预防这种疾病有效的的化合物：

(69) 通式XV的化合物，其中所说的化合物选自下列一组：

(3R, 4S, 5S, 6S)-N-甲氨酰乙基-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酰胺；

(3R, 4S, 5S, 6S)-N-羧甲基-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酰胺；

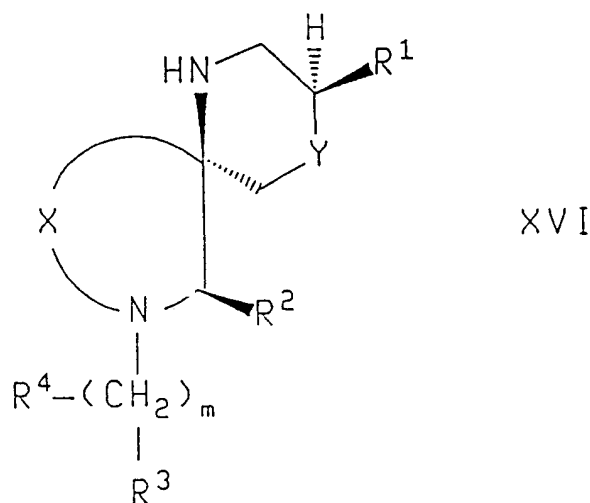
(3R, 4S, 5S, 6S)-3-(2-甲氨酰吡咯烷-1-基)羧基-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷；

(3R*, 4S*, 5S*, 6S*)-N-(1-甲氨酰乙基)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酰胺；

(3R, 4S, 5S, 6S)-N-(1-甲氨酰基-3-甲基丁基)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酰胺；和

(3R, 4S, 5S, 6S)-N-(2-甲氨酰乙基)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄基氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酰胺；

本发明也涉及一种治疗或预防哺乳动物，包括人体呕吐的方法，该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的具有下列通式的化合物：



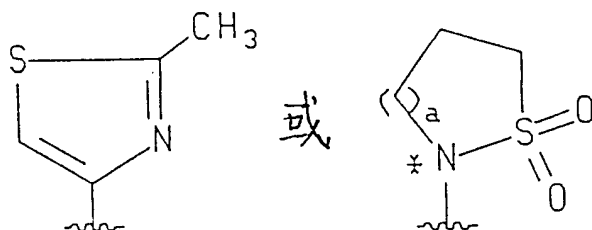
其中R¹是可由一个或更多个取代基, 较好是一~三个取代基任选取代的苯基, 取代基独立地选自氢, 卤素, 硝基, 由1~3个氟原子任选取代的(C₁~C₁₀)烷基、由1~3个氟原子任选取代的(C₁~C₁₀)烷氧基, 三氟甲基, 羟基, 苯基, 氰基, 氨基, (C₁~C₆)烷氨基, 二-(C₁~C₆)烷氨基, -CO-NH-(C₁~C₆)烷基, (C₁~C₆)烷基-CO-NH-(C₁~C₆)烷基, 羟基(C₁~C₄)烷基, -NHCOH-, -NHCO-(C₁~C₆)烷基, (C₁~C₄)烷氧基-(C₁~C₄)烷基, 其中v是0、1或2的-S(O)_v-(C₁~C₁₀)烷基, 其中v是0、1或2的-S(O)_v-芳基, -O-芳基, 其中R⁴和R⁵均独立地是(C₁~C₆)烷基或R⁴和R⁵及与其连接的氮一起构成含有一个氮和3~6个碳原子的饱和环的-SO₂NR⁴R⁵, 其中一个或两

个烷基部分可由 1 ~ 3 个氟原子任选取代的 $(C_1 \sim C_{10})$ 烷基-N-SO₂-

(C₁ ~ C₁₀) 烷基, -N(SO₂-(C₁ ~ C₁₀) 烷基)₂ 和 (C₁ ~ C₁₀) 烷基- $\overset{\text{~}}{\underset{\text{~}}{\text{N}}}$ -SO₂-

芳基；其中所说的-S(0)-芳基、-O-芳基及(C₁~C₁₀)烷基-N-SO₂-芳基的芳基部分可独立地选自苯基和苄基，且可由1~3个选自(C₁~C₄)烷基、(C₁~C₄)烷氧基和卤素的取代基任选取代；

或R¹是由下列通式的基团取代的苯基：



其中a是0、1或2，而星号代表R'连接点的间位；

R²选自(C₁~C₆)直链或支链的烷基，其中一个碳原子可由氮、氧或硫任选代替的(C₃~C₇)环烷基；选自联苯基、苯基、2,3-二氢化茚基和萘基的芳基；选自噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、异咪唑基、三唑基、四唑基和喹啉基的杂芳基；苯基(C₂~C₆)烷基，二苯甲基和苄基，其中所说的每个芳基和杂芳基及所说的苄基、苯基(C₂~C₆)烷基和二苯甲基中的苯基部分均可由一个或更多个，更好为一~三个取代基独立地选自下列的取代基任选取代：卤素、硝基、由1~3个氟原子任选取代的(C₁~C₁₀)烷基，由1~3个氟原子任选取代(C₁~C₁₀)烷氧基，氨基，羟基-(C₁~C₆)烷基，(C₁~C₆)烷氧基-(C₁~C₆)烷基，(C₁~C₆)烷氨基，(C₁~C₆)烷基-O-CO-，(C₁~C₆)烷基-OCO-(C₁~C₆)烷基，(C₁~C₆)烷基-COO-，(C₁~C₆)烷基-CO-(C₁~C₆)烷基-O-，(C₁~C₆)烷基-CO-，(C₁~C₆)烷基-CO-(C₁~C₆)烷基-，二-(C₁~C₆)烷氨基，

-CO-NH-(C₁ ~ C₆) 烷基, (C₁ ~ C₆) 烷基-CO-NH-(C₁ ~ C₆) 烷基, -NH-COH和-NH-CO-(C₁ ~ C₆) 烷基; 并且其中所说的二苯甲基的一个苯基部分可由萘基、噻吩基、呋喃基或吡啶基任选代替。

m是0 ~ 8的整数, (CH₂)_m中的任何一个碳-碳单键可由一个碳-碳双键或碳-碳三键任选取代, 其中碳-碳单键的两个碳原子相互连接并与(CH₂)_m的另一个碳原子连接, 而且(CH₂)_m中的任何一个碳原子均可由R⁴任选取代;

R³选自NHCOR⁸、NHCH²R⁸、SO₂R⁸、AR⁹、CO₂H及在R²、R⁶和

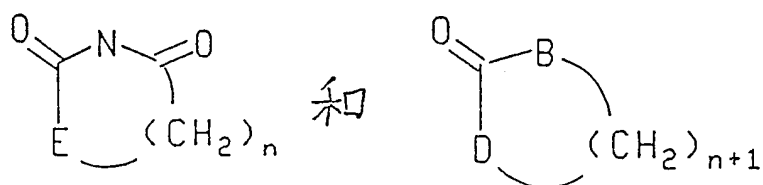
R⁷定义中所列出的基团;

A是CH₂, 氮, 氧, 硫或羰基;

R⁸是(C₁ ~ C₆) 烷基, 氢, 苯基或苯基(C₁ ~ C₆) 烷基;

R⁴选自羟亚氨基及在R²、R⁶和R⁷定义中所列出的基团;

R⁹是选自下列一组基团的单环或双环的杂环: 嘧啶基, 苯并噁唑基, 2, 3-二氢-3-氧代苯基嘧啶-2-基, 吗啉-1-基, 硫代吗啉-1-基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 吡啶基, 异吡啶基, 异喹啉基, 呋喃基, 吡啶基, 异噻唑基, 噁唑基, 三唑基, 四唑基, 喹啉基, 噻唑基, 噻吩基及具有下列通式的基团:



其中B和D选自碳, 氧和氮, 而且B和D中至少一个不是碳; E是碳或氮; n是1 ~ 5的整数; 所说的(CH₂)_n和(CH₂)_{n+1}中的任何一个碳原子可由(C₁ ~ C₆) 烷基或(C₂ ~ C₆) 螺烷基任选取代; 而且或者所说

的 $(\text{CH}_2)_n$ 和 $(\text{CH}_2)_{n+1}$ 中的任何一对碳原子可由一个或二个碳原子来桥接, 或者所说的 $(\text{CH}_2)_n$ 和 $(\text{CH}_2)_{n+1}$ 中的相毗邻的一对碳原子可由 1~3 不是羰基环成员的碳原子一起构成 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_5)$ 稠合碳环;

X 是 $(\text{CH}_2)_q$, 其中 q 是 2 或 3, 而且其中所说的 $(\text{CH}_2)_q$ 的任何一个碳-碳单键可由一个碳-碳双键任选代替, 而且其中 $(\text{CH}_2)_q$ 中的任何一个碳原子可由 R^6 任选取代, 而且其中 $(\text{CH}_2)_q$ 中的任何一个碳原子可由 R^7 任选取代;

R^6 和 R^7 独立地选自氢, 羟基, 卤素, 氨基, 氧代(=O), 氰基, 羟基- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氧基- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氨基, 二- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氨基, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氧基, $-\text{COOH}$, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基- $\text{O}-\text{CO}-$, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基- $\text{OCO}-$ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基- $\text{COO}-$, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基- $\text{CO}-$ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基- $\text{O}-$, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基- $\text{CO}-$, $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基- $\text{CO}-$ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-及在 R^2 定义中所提出的基团; 和

Y 是 $(\text{CH}_2)_z$, 其中 z 是 0 或 1;

但其条件是: (a) 当 A 是 $-(\text{CH}_2)-$ 或羰基时, R^9 不可以是呋喃基, 吡啶基, 异噻唑基, 噁唑基, 三唑基, 四唑基, 喹啉基, 噻唑基或噻吩基; (b) 当 m 是 0 时, R^3 和 R^4 中的一个不存在时, 而另一个是氢; 和 (c) 当 R^6 或 R^7 连接在与环氮相毗邻的 X 中的碳原子时, R^6 或 R^7 必须是一个连接点是碳原子的取代基;

或一种对于治疗或预防这种疾病有效的这类化合物的药理学可接受的盐。

本发明的优选实施方案包括治疗或预防哺乳动物, 包括人体呕吐的方法, 该方法包括对所说的哺乳动物施用一定量的下面 (69) 段后面中所定义的对于治疗或预防这种疾病有效的的化合物:

(70) 通式XVI的化合物, 其中z是1.

(71) 通式XVI的化合物, 其中q是3,

(72) 通式XVI的化合物, 其中q是3, m是0, R³是氢, 而R⁴不存在.

(73) 通式XVI的化合物, 其中R¹是由1~3个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自由1~3个氟原子任选取代的(C1~C6)烷基和由1~3个氟原子任选取代的(C1~C6)烷氧基.

(74) 通式XVI的化合物, 其中z是1, m是0, R⁴不存在, 而R³、R⁶和R⁷各是氢.

(75) 选自下列一组的通式XVI的化合物:

(±)-[3R-[3α, 6α(R*)]]-3-苯基-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷; 和

(±)-[3R-[3α, 6α(R*)]]-3-(2-甲氧基苯基)-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷;

通式I的其它化合物包括下列一组:

(±)-[3R-[3α, 6α(R*)]]-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯基)-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷;

(±)-[3R-[3α, 6α(R*)]]-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷;

(±)-[3R-[3α, 6α(R*)]]-3-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷;

(±)-[3R-[3α, 6α(R*)]]-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苯基)-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷;

(±)-[3R-[3α, 6α (R*)]]-3-(2-甲氧基-5-(N-甲基-N-甲磺酰氨基苯基)-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷;

(±)-[3R-[3α, 6α (R*)]]-3-(2-碘代苯基)-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷;

(±)-[3R-[3α, 6α (R*)]]-3-(2-甲氧基-4-甲基苯基)-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷;

(±)-[3R-[3α, 6α (R*)]]-3-(2-异丙氧基苯基)-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷;

(±)-[3R-[3α, 6α (R*)]]-3-(2-二氟甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-7-苯基-1, 8-二氮杂螺[5. 5]十一烷;

(±)-[3R-[3α, 5α (R*)]]-3-(2-甲氧基苯基)-6-苯基-1, 7-二氮杂螺[4. 5]癸烷;

(±)-[3R-[3α, 5α (R*)]]-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-苯基-1, 7-二氮杂螺[4. 5]癸烷;

(±)-[3R-[3α, 5α (R*)]]-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-6-苯基-1, 7-二氮杂螺[4. 5]癸烷;

(±)-[3R-[3α, 5α (R*)]]-3-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-6-苯基-1, 7-二氮杂螺[4. 5]癸烷; 和

(±)-[3R-[3α, 5α (R*)]]-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苯基)-6-苯基-1, 7-二氮杂螺[4. 5]癸烷。

除非另有指明, 本文所用的词“卤素”包括氟、氯、溴、碘。

除非另有指明, 本文所用的词“烷基”包括直链、支链或环状或其组合的饱和的一价烃基。

除非另有指明, 本文所用的词“链烯基”是指具有一个双键的

直链或支链烃链基团，包括，但不限于，乙烯基、1-和2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-和2-丁烯基。

除非另有指明，本文所用的词“烷氧基”是指-O-烷基，其中烷基的定义如上所述，它包括，但不限于，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

除非另有指明，本文所用的词“烷硫基”是指-S-烷基，其中烷基的定义如上所述，它包括，但不限于，甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基和叔丁硫基。

除非另有指明，本文所用的词“环烷基”是指包括环烷基，它包括，但不限于环丙基、环丁基、异戊基和环己基。

除非另有指明，本文所用的词“一个或更多个取代基”包括根据有效的键合点的数目，从1到可能的最大数目的取代基。

通式 I、X、XI、XII、XIII、XIV、XV 和 XVI 的化合物含有手性中心，因此存在不同的对映形态。上面定义的这些化合物包括所有旋光异构体和所有的这些化合物的立体异构体及其混合物。

呕吐的治疗包括治疗晕船，恶心，呕吐。呕吐包括急性呕吐，慢性呕吐和先天性呕吐。物质P受体拮抗物对于治疗不管由何种原因引起的呕吐均是有用的。例如可由下列药物引起的呕吐：如癌症化学治疗的药剂（例如环磷酰胺、亚硝基脲氮芥、罗氮芥和苯丁酸氮芥），细胞毒素的抗生素（例如：放线菌素D、阿霉素、丝裂霉素-C和博莱霉素），类阿片止痛药（例如：吗啡），抗代谢物（例如：阿糖胞苷、氨甲喋呤和5-氟尿嘧啶），长春花生物碱（例如：足叶乙甙(etoposide)、长春花碱和长春新碱），以及其它药物，例如顺铂、氮烯唑胺、甲苄肼、羟基脲。也可由下列引起的呕吐：辐射恶心

， 辐射疗法， 毒物， 由代谢障碍或感染(如胃炎)引起的毒素， 怀孕， 前庭障碍， 如晕动病、 术后疾病， 胃肠梗阻， 胃肠能动性减退， 内脏的疼痛(例如： 心肌梗死或肠膜炎)， 周期性偏头痛， 颅内压力升高或颅内压力降低(例如： 高空病)。

本发明的方法也用于治疗或预防由吐根药剂引起的呕吐。

通式Ia、 Ib、 Ic、 Id、 X、 XI、 XII、 XIII和XIV的化合物可按如下叙述的方法进行制备。 除非另有说明， 在下面的讨论中， 结构式Ia、 Ib、 Ic、 Id、 X、 XI、 XII、 XIII和XIV的化合物及其基团II、 III、 IV、 V、 VI、 VII、 VIII和IX的定义如上所述。

通式Ia和Ib的化合物可按美国专利申请988, 653 (1992年12月10日提交) 所叙述的方法进行制备。 该申请全文列为本文参考文献

通式Ic的化合物可按美国专利申请932, 392 (1992年8月19日提交) 所叙述的方法进行制备。 该申请全文列为本文参考文献。

通式Id的化合物可按PCT专利申请 PCT / US 92 / 03571 (该申请指定美国并在美国受理局1992年5月5日提交) 所叙述的方法进行制备。 该申请全文列为本文参考文献。

当 R^3 是通式II的基团时， 用于制备通式Ia、 Ib、 Ic和Id的化合物的通式为 NH_2R^3 的起始原料可按美国专利5, 162, 339 (1992年11月11日公布) 所叙述的方法进行制备。 该申请全文列为本文参考文献。

当 R^3 是通式III的基团时， 用于制备通式Ia、 Ib、 Ic和Id的化合物的通式为 NH_2R^3 的起始原料可按PCT专利申请PCT / US 91 02853 (该申请指定美国并在美国受理局1991年4月25日提交， 1991年12月

12日以W0 91 / 18899公布)所叙述的方法进行制备。该申请全文列为本文参考文献。

当 R^3 是通式IV、V或VI的基团时,用于制备通式Ia、Ib、Ic和Id的化合物的通式为 NH_2R^3 的起始原料可按PCT专利申请PCT / US 91 / 03369 (该申请指定美国申请并在美国受理局1991年5月14日提交,1992年2月6日以W0 92 / 01688公布)所叙述方法进行制备。该申请全文列为本文参考文献。

当 R^3 是通式VII的基团时,用于制备通式Ia、Ib、Ic和Id的化合物的通式为 NH_2R^3 的起始原料可按美国专利申请724,268 (1991年7月1日提交)、美国专利申请800,667 (1991年11月27日提交)和PCT专利申请PCT / US 92 / 00065 (该申请指定美国并在美国受理局1992年1月14日提交,1992年10月15日以W0 92 / 17449公布)所叙述的方法进行制备。这些申请全文列为本文参考文献。

当 R^3 是通式VIII的基团时,用于制备通式Ia、Ib、Ic和Id的化合物的通式为 NH_2R^3 的起始原料可按PCT专利申请PCT / US 91 / 05776 (该申请指定美国并在美国受理局1991年8月20日提交,1992年4月16日以W0 92 / 06079公布)、美国专利申请800,667 (1991年11月27日提交)和PCT专利申请PCT / US 92 / 00065 (该申请指定美国并在美国受理局1992年1月14日提交,1992年10月15日以W0 92 / 17449公布)所叙述的方法进行制备。这些申请全文列为本文参考文献。

当 R^3 是通式IX的基团时,用于制备通式Ia、Ib、Ic和Id的化合物的通式为 NH_2R^3 的起始原料可按美国专利申请719,884 (1991年6月21日提交)和PCT专利申请PCT / US 92 / 04697 (该申请指定美国并

在美国受理局1992年6月11日提交)所叙述的方法进行制备。这些申请全文列为本文参考文献。

通式X的化合物可按PCT专利申请PCT / US 92 / 04002 (该申请指定美国并在美国受理局1992年5月19日提交, 1992年9月17日以WO 92 / 15585公布)所叙述的方法进行制备。该申请全文列为本文参考文献。

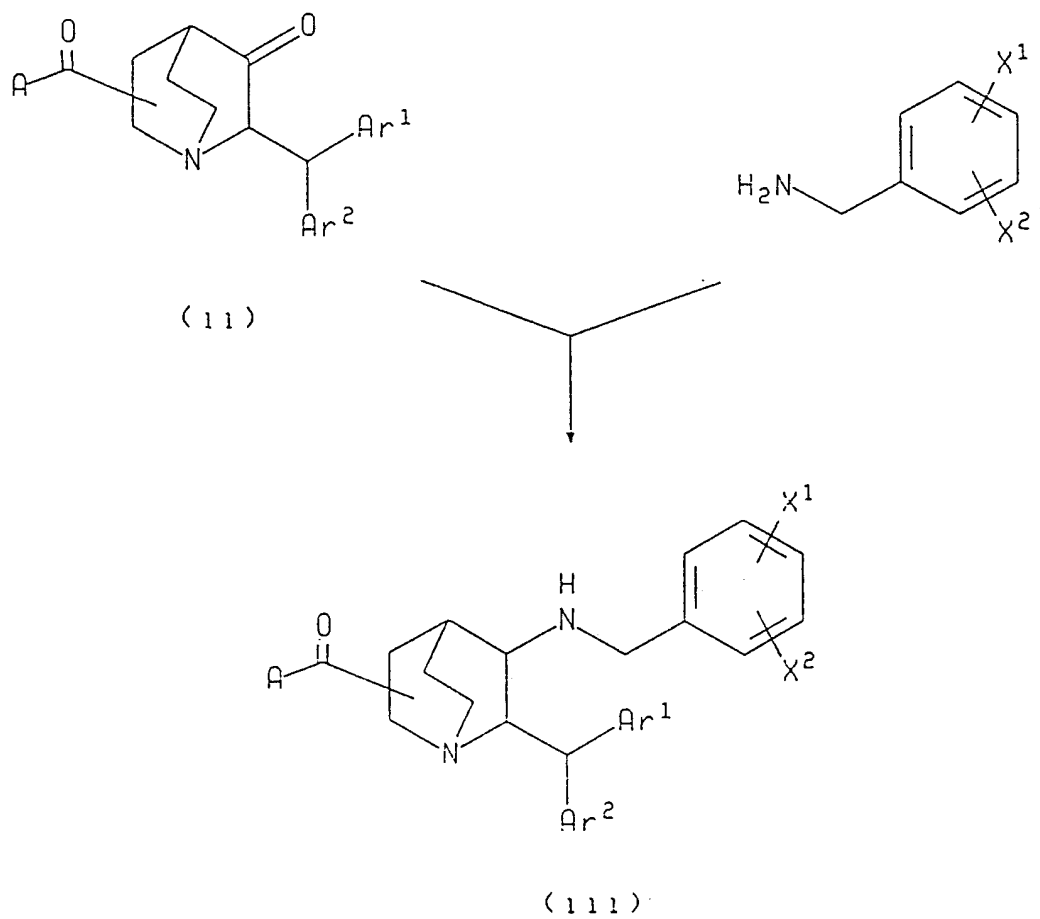
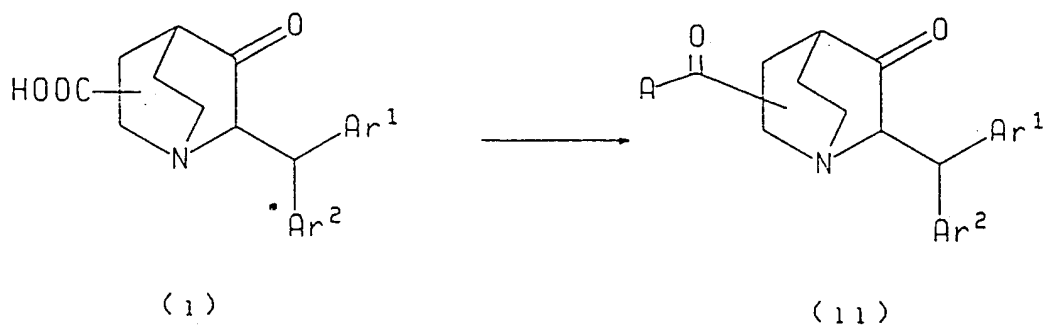
通式XI的化合物可按PCT专利申请PCT / US 92 / 04697 (该申请指定美国并在美国受理局1992年6月11日提交)所叙述的方法进行制备。该申请全文列为本文参考文献。

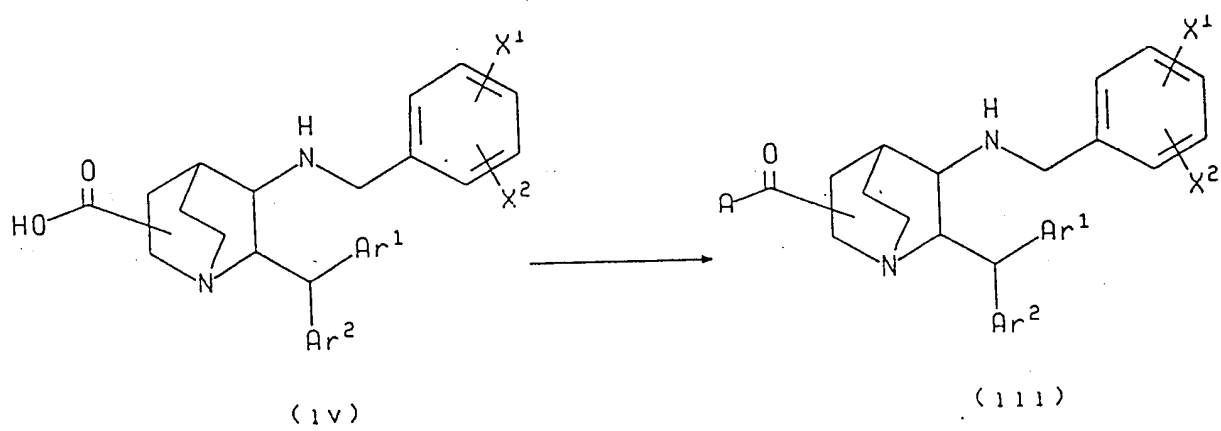
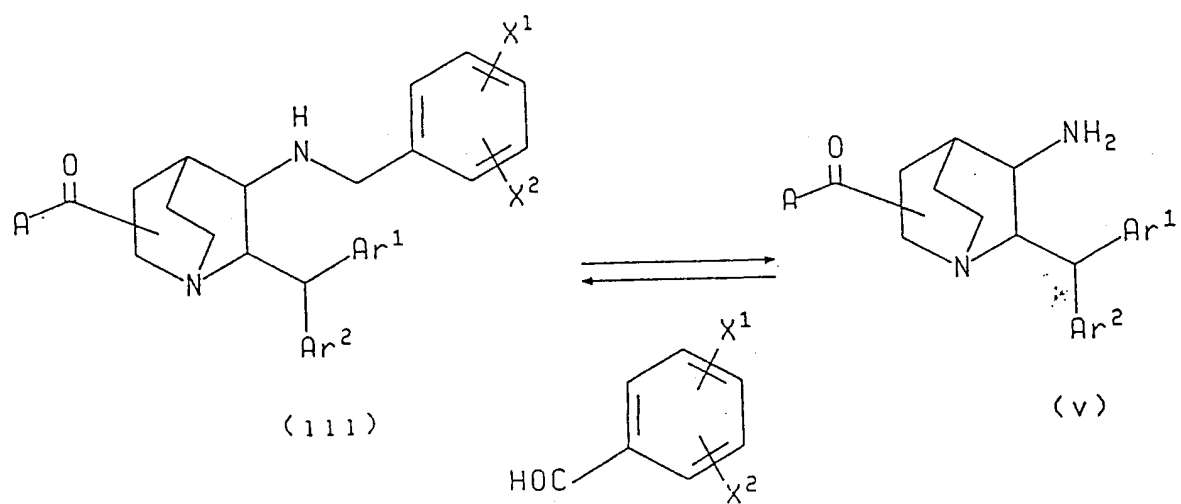
通式XII的化合物可按PCT专利申请PCT / US 92 / 07730 (该申请指定美国并在美国受理局1992年9月18日提交)所叙述的方法进行制备。该申请全文列为本文参考文献。

通式XIII的化合物可按PCT专利申请PCT / US92 / 06819 (该申请指定美国并在美国受理局1992年8月20日提交)所叙述的方法进行制备。该申请全文列为本文参考文献。

通式XIV的化合物可按美国专利申请885,110 (1992年5月18日提交)所叙述的方法进行制备。该申请全文列为本文参考文献。

通式XV的化合物可按日本专利申请065337 / 92 (1992年3月23日提交)所叙述的方法进行制备。这些方法在反应流程1、2和3中描述, 且在下面进行讨论。在反应流程及下面的讨论中, A, X¹, X², Ar¹和Ar²的定义与上面通式XV的化合物的定义一样。

流程1

流程2流程3:

参见流程1, 通式(I)的起始原料可按PCT专利申请 PCT / US 92 / 04002 (1992年9月17日以W0 92 / 15585公布)所叙述的方法进行制备。该申请全文列为本文参考文献。

可以通过许多用于缩氨酸合成的常规方法, 如在《缩氨酸合成原理和实验》(由N. Izumiya编辑, 1985, Maruzen)所叙述的方法, 将被保护的氨基酸引入到通式(I)的化合物中, 从而生成通式(II)的化合物。

这类方法包括一种采用酰基氯或混合酸酐的活化酯化法, 和另一种采用选自下列适当缩合剂的缩合方法: 二环己基碳二亚胺(DCC), 水溶性碳二亚胺, 2-乙氧基-N-乙氧基羰基-1, 2-二氢化喹啉, BOP(邻苯二甲酸丁基辛酯)试剂, 二乙基氰基磷酸和二苯基磷多氮化物。

如果需要的话, 可加入如三乙胺的叔酰胺来促进缩合反应。N-羟基丁二酰亚胺、N-羟基苯并三唑或3, 4-二氢-3-羟基-4-氧代-1, 2, 3-苯并三嗪可以用于防止外消旋。

通常, 通式(II)的化合物可从通式(I)的化合物与一种氨基酸或其盐来制备, 它由氨基基团或一-或二-烷基取代的烷基基团保护, 同时在反应惰性溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃或二甲基甲酰胺中, 在三乙胺的存在下使用如DCC或二乙基氰基磷酸之类的偶联剂进行

所得到的通式(II)的化合物可通过还原性胺化作用转化成通式(III)的化合物。该方法涉及将合适的苄氨基团直接引入奎宁环的3位, 而且一般以两步骤进行。第一步, 从通式(II)的化合物和苄胺形成亚胺的过程在下列条件下进行: 在回流温度下, 在反应惰性

溶剂如甲苯或苯中，在一定量酸(如对-苯甲磺酸盐或樟脑磺(CSA))催化下，在脱水条件下加热反应物。或者，使用一种路易斯酸如氯化铝或四氯化钛作为酸催化剂。在这种催化条件下，反应温度在约 -78°C ~ 约室温，更好是使用乙腈或二氯甲烷溶剂及诸如分子筛的脱水剂。

第二步，使亚胺还原成通式(III)的化合物。该还原反应既可以通过催化加氢，也可以通过与适当的氢化物试剂如氢化硼，甲硼烷或氢化铝进行反应来实现。一般地，试剂如 NaBH_4 ， NaBH_3CN 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 在乙酸存在下使用。

上面两个反应步骤可以同时进行。在这种情况下，反应较好是在甲醇中，在乙酸存在下采用 NaBH_3CN 来完成。

通过在无机酸如盐酸中，在温度约室温 ~ 回流温度下，时间约30分钟 ~ 几小时的条件下进行酸性水解，通式(III)的化合物可以转化成相应的通式(IV)的羧酸。

制得的羧酸可以通过在醇溶剂中，在一种酸催化存在下加热使之转化成相应的酯。

另一种方法是，通式(III)的化合物也可按流程2所示的过程来制备。参见流程2，可从通式(IV)的化合物和一种其羰基部分被保护的氨基酸进行肽缩合来制备通式(III)的化合物。用于各种如在上面流程1所讨论的肽合成方法的通常合成条件也可用于该反应中。

流程3说明的过程也可用于制备通式(III)的化合物。利用该过程，通过具有作为取代基A的氨基酸的通式(V)的3-氨基奎宁环与相应的取代苯甲醛的还原胺化反应来制备通式(III)的化合物。这种还原胺化反应在一般的反应条件下很容易进行，因为它经历了稳定

的亚胺中间物。更好的是使用甲硼烷还原剂(例如: NaBH_3CN 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 等)。

通过通式(III)的化合物的脱苄基作用可以得到通式(V)的起始原料。通过很少影响通式(V)的化合物的其它功能基团的钯催化剂(例如: 钯或钯的氢氧化物)的氢解作用可以较好地完成脱苄基反应。

由上述方法制得的通式(III)的化合物可以通过通常的方法, 如重结晶或色谱法来进行分离和精制。

通式XVI的化合物可按美国专利申请026, 382 (1993年4月7日提交) 所叙述的方法进行制备。该申请全文列为本文参考文献。

通式Ia、Ib、Ic、Id、X、XI、XII、XIII、XIV、XV和XVI的化合物(下文总称“治疗剂”)及其药理学可接受的盐可用作物质P受体拮抗物, 即它们具有消除在哺乳动物的物质P受体位点的速激肽效应的能力, 因此它们对治疗或预防折磨哺乳动物的呕吐具有治疗剂的功能。

碱性的治疗剂能与各种无机酸或有机酸形成多种不同的盐。本发明用于形成合适的药理学可接受盐的酸的例子是能形成无毒的酸加成盐的那些酸, 即含有药理学可接受的阴离子的盐, 如盐酸盐, 氢溴酸盐, 氢碘酸盐, 硝酸盐, 硫酸盐, 硫酸氢盐, 磷酸盐, 酸式磷酸盐, 乙酸盐, 乳酸盐, 柠檬酸盐, 酸式柠檬酸盐, 酒石酸盐, 酒石酸氢盐, 琥珀酸盐, 马来酸盐, 富马酸盐, 葡糖酸盐, 蔗糖酸盐, 苯甲酸盐, 甲磺酸盐, 乙磺酸盐, 苯磺酸盐, 对-甲苯磺酸盐和帕马酸盐(pamoate) [即1, 1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐)]。

尽管这类盐对于动物给药必须是药理学可接受的，但是在实践中通常希望从反应混合物中最初分离出作为药理学不可接受的盐的治疗剂，然后简单地将后者通过碱性试剂进行处理转化成游离碱化合物，接着再将后者游离碱转化成一种药理学可接受的酸加成盐。本发明的碱式治疗剂的酸加成盐可通过在水溶剂介质或合适的有机溶剂，如甲醇或乙醇中，用基本上等当量的所选定的无机或有机酸处理碱式化合物而容易地制得。经过小心蒸发溶剂后，很容易就得到了所希望的固体盐。

本发明的这些也是酸性的治疗剂能与各种药理学可接受的阳离子形成碱式盐。用作试剂以制备药理学可接受碱式盐的治疗剂的化学碱是能与酸性治疗剂形成无毒碱式盐的那些碱。该类无毒碱式盐包括从那些药理学可接受的阳离子如钠，钾，钙和镁等得到的。通过用含有所希望的药理学可接受的阳离子的水溶液来处理相应的酸式化合物，然后将所得到的溶液蒸发至干，较好在减压下进行，就可很容易地制得这些盐。或者，也可以通过将酸式化合物的低级醇溶液和所要求的碱金属醇盐混合在一起，然后按前面所述的条件将所得到的溶液蒸发直到干燥。无论是哪种情形，较好地采用试剂的化学计量的数量以确保反应完全和所要求的最终产物最大的收率。

治疗剂及其药理学可接受的盐具有物质P受体结合活性，因此治疗或预防哺乳动物，包括人体呕吐是有用的。

治疗剂及其药理学可接受的盐可以通过口服、局部、直肠的，或非肠道的方式进行给药。一般地说，这些化合物最希望给药的剂量范围是每天约5.0毫克~约1500毫克，但根据被治疗对象的重量、病情及所选定的具体给药方式需要进行调整。然而，最希望采用的

剂量水平是每天每千克体重的范围约0.07毫克~约21毫克。当然,根据被治疗的动物种类及其对所说药剂的反应可以进行变化,而且根据所选定的药物配方的类型及时间周期和间隔来进行给药。在一些情况下,低于上述下限的剂量水平可能就足够了,而在另一些情况下可以采用更大的剂量而不会引起有害的副效应,只要这种剂量是在一天中先分成几部分小剂量来给药就行。

治疗药剂及其药理学可接受的盐可以是单独给药或者通过前面指出的任何一种方式与药理学可接受的载体或稀释剂组合给药,而且这种给药可以以单一或多次剂量来进行。更具体地说,本发明的这种新型治疗剂可以以许多不同药剂形式进行给药,即,它们可以与各种药理学可接受的惰性载体结合成片剂、胶囊、锭剂、糖锭、硬糖果、栓剂、水溶性悬浮液、可注射溶液、配剂(甘香酒剂)、糖浆及其它类似的形式。这类载体包括固体稀释剂或填充剂、无菌含水介质及各种无毒有机溶剂等。而且,口服的药物组合物可以是适当甜的和/或有味的。一般地说,本发明的治疗化合物以浓度水平范围约5.0%~约70%重量的药剂形式提供。

对于口服给药,含各种赋形剂如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙及甘氨酸的片剂可与各种粉碎物如淀粉(更好为玉米、土豆、或木薯淀粉)、藻朊酸和某些复合硅酸盐以及与诸如聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖、明胶及阿拉伯胶的颗粒结合剂一起使用。而且,如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠及滑石等润滑剂在用于压片的目的时是很有用的。类似种类的固体组分也可用作明胶胶囊的填料;在这方面较好的材料也包括乳糖或奶糖及高分子量聚乙二醇。若要求水性悬浮液和/或配剂用于口服给药时,活性成分可与各种甜的

或有味的试剂、有色彩的物质或染料混合，且如果如此要求的话，也可与乳化剂和 / 或悬浮剂进行混合及与诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及各种类似的组合物进行混合。

对于非肠道给药，可采用既可在芝麻油或花生油中也可在丙二醇中的治疗剂的溶液。若需要的话，含水溶液应该进行适当的缓冲，而液体稀释剂则应先使其成为等渗的。这些水溶液适合静脉注射的目的。油状的溶液适合内关节注射、肌肉注射或皮下注射的目的。所有这些溶液在无菌条件下的制备用对于熟知本技术的人所知晓的一般药理学技术即可简便地完成。

作如物质P受体拮抗物的治疗剂的活性可通过阻止物质P在牛尾组织中受体位点的结合来测定，即通过应用放射性配位体采用放射自显影法来使速激肽受体显影。这里所述的化合物的物质P拮抗物活性可通过采用由M. A. Cascieri等人在生物化学月刊，卷258，第5158页(1983年)报道中所述的普通分析方法来测量。这一方法主要是测定为使在离析的奶牛组织中的放射性同位素标记的物质P度配位体在其受体位点其量减少50%时所需的各种化合物的浓度，从而得到对于每种试验化合物的特有的 IC_{50} 值。

在这一方法中，牛尾组织在 $-70^{\circ}C$ 冷冻箱中脱除并在50体积(W_0/V_0) pH为7.7的冰冷却的50毫摩尔浓度2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇(Tris, trimethamine)盐酸盐的缓冲溶液中进行均化。均浆在 $30,000 \times G$ (重力加速度)中离心沉淀20分钟。药丸重新悬浮在50体积的Tris缓冲溶液中，经重新均化后再次在 $30,000 \times G$ 离心分离另外20分钟时间。然后将药丸悬浮在40体积的冰冷却的含有2毫摩尔浓度的氯化钙，2毫摩尔氯化镁，4微克/毫升杆菌肽，4微克/毫升亮

肽素, 2微克的抑凝乳蛋白酶素和200g / ml牛血清蛋白的50毫摩尔Tris缓冲剂 (pH7.7) 中。这一步骤完成了组织制剂的制备。

然后按下列方法进行放射配体结合: 即通过加入100微升配成浓度为1微摩尔的试验化合物引发反应, 接着加入100微升配成最终浓度为0.5毫摩尔的放射配体, 最后加入800微升如上所述制得的组织制剂。最终体积是1.0毫升, 反应混合物在室温 (约20℃) 进行漩涡搅拌, 培养20分钟。然后用细胞采集器将管子进行过滤, 接着用50毫摩尔的Tris缓冲液 (pH7.7) 将玻璃纤维滤纸 (Whatman GF/B) 洗四次, 滤纸在进行过滤前先浸渍2小时。在 β -计数器中以53%计数效率测定放射性, 采用标准统计方法计算 IC_{50} 值。

治疗药剂抑制活体内物质P诱发的效应的能力可由下列步骤“a”至“c”来测定。(步骤“a”至“c”由Nagahisa等人在《European Journal of Pharmacology》(欧洲药理学杂志), 217期, 191~5页(1992), 全文列为本文参考文献)。

a. 皮肤中血浆的渗出

通过在戊巴比妥(25毫克/千克, 腹膜内,) 麻醉的体重为450~500克的雄性Hartley豚鼠的背侧皮肤中用物质P(50微升, 0.01%牛血清白蛋白盐水溶液) 进行真皮内给药, 以诱发血浆渗出。将待试验的化合物溶解在0.1%甲基纤维素-水(MC) 中, 并在物质P攻击前1小时经口服给药(3pmol / 位点)。在攻击前5分钟用伊凡斯兰染料(30毫克/千克) 经静脉给药。10分钟后, 该动物死亡, 切下背侧皮肤, 用打孔器将兰色部位穿透。(11.5mm口服剂量(o.d.))

经一整夜的甲酰胺抽提后, 在600毫微米吸光率下定量测定组织中染料含量。

b. 辣椒碱诱发的血浆渗出

通过将辣椒碱(10微升, 30微摩尔的0.1%牛血清蛋白/盐溶液)经腹膜内注射进用戊巴比妥麻醉的(25毫克/千克腹膜内)豚鼠中诱发血浆渗出。将待试验的化合物溶解在0.1%甲基纤维素水溶液中, 并在用辣椒碱进行接触致病传染物的免疫性试验前1小时经口服给药。在用接触致病传染物所进行的免疫性试验前5分钟用伊凡斯蓝染料(30毫克/千克)经静脉注射给药。10分钟后, 该动物死亡, 取下左右输尿管。按上述“a”中的方法定量测定组织中染料含量。

c. 醋酸诱发的腹部扩张

让14~18克重的雄性ddy小白鼠(SLC, 日本)禁食一夜。将待试验的化合物溶解在0.1%甲基纤维素水溶液中, 并在注射醋酸(AA)(0.7%, 0.16毫升/10克体重)前0.5小时经口服给药。将小白鼠放置在干净的烧杯中(每个烧杯一只), 当注射AA后, 十分钟至20分钟(10分钟间隔)计算扩张响应。

物质P受体拮抗物化合物的抗催吐药活性可通过测量其减少施用顺铂(10毫克/千克, 经腹膜内)而呕吐的白鼠百分数的能力来测定。

在用顺铂对白鼠给药前30分钟, 用化合物(2S, 3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-胺以1毫克/千克剂量对白鼠进行皮下注射给药, 可以抑制白鼠由顺铂诱发的呕吐。

在用顺铂对白鼠给药前30分钟, 用化合物(2S, 3S)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧苄基)-氨基-2-苯基哌啶以1毫克/千克剂量对白鼠

进行皮下注射给药，可以抑制白鼠由顺铂诱发的呕吐。

在用顺铂对白鼠给药前30分钟，用化合物顺-3-[(2-甲氧基苯基)甲基-氨基]-2-二苯甲基奎宁环以1毫克/千克剂量对白鼠进行皮下注射给药，可以抑制白鼠由顺铂诱发的呕吐。