[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D403/06
A61K 31/50
C07D403/14

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96192564.7

[45]授权公告日 2001 年 6 月 13 日

[11]授权公告号 CN 1067068C

[22]申请日 1996.2.6 [24]颁证日 2001.3.1
[21]申请号 96192564.7
[30]优先权
[32]1995.3.15 [33]US [31]08/404,788
[86]国际申请 PCT/US96/01437 1996.2.6
[87]国际公布 WO96/28441 英 1996.9.19
[85]进入国家阶段日期 1997.9.15
[73]专利权人 阿温蒂斯药物公司
地址 美国俄亥俄
[72]发明人 T·P·布克霍尔德 E·M·库德拉兹
T·B·利
[56]参考文献
GB2271774 1994. 4.27 C07D403/06
GB2271774 1994. 4.27 C07D403/06
审查员 曾武宗

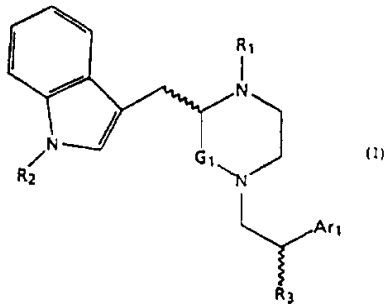
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 郭建新

权利要求书 10 页 说明书 48 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作速激肽受体拮抗剂的杂环取代的哌嗪酮衍生物

[57]摘要

本发明涉及式(1)的取代哌嗪酮衍生、其立体异构体或可药用盐,及其作为速激 肽受体拮抗剂的用途。这些拮抗剂可用于治疗本文所公开的速激肽介导的疾病 ,包括哮喘、咳嗽和支气管炎。本发明还涉及制备式(1)化合物的有用中间 体。

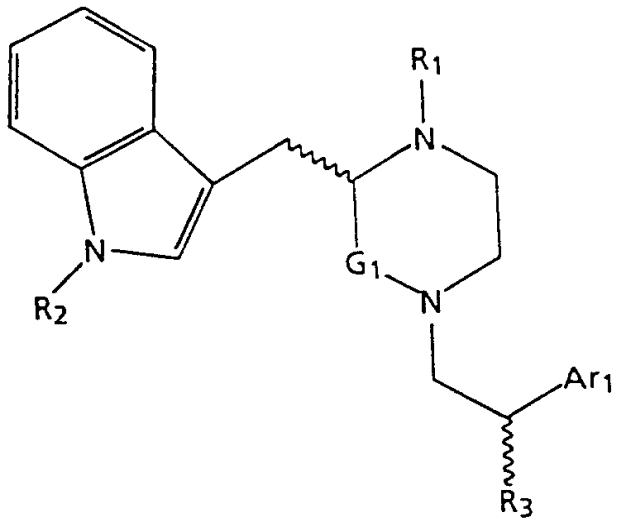


(1)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

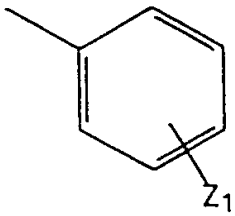
1. 式(1)的化合物:

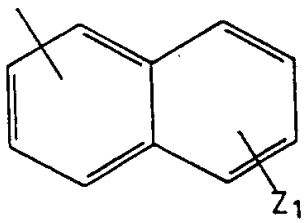


其中

G_1是$-CH_2-$或$-C(O)-$;

Ar_1是选自如下的基团:



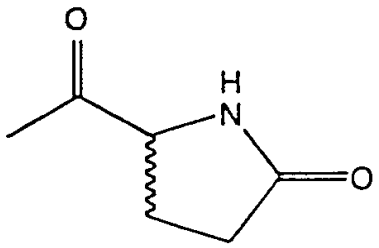


其中

Z_1是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

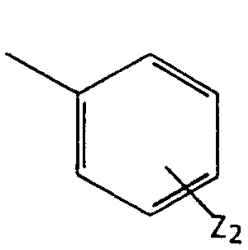
R_1是氢、下式的基团,

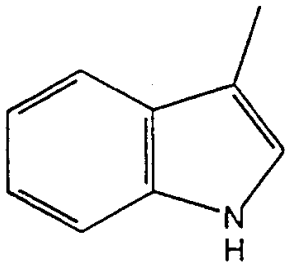
00.10.06



或$-(CH_2)_qAr_2$、或$-CH_2C(O)Ar_2$

其中 q 是从 1 至 4 的整数，并且Ar_2是下式的基团



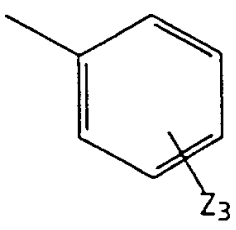


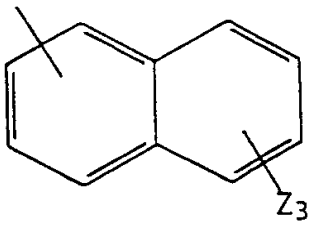
其中

Z_2是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

R_2是氢、C_1-C_4烷基、或-CHO;

R_3是氢或选自如下的基团:



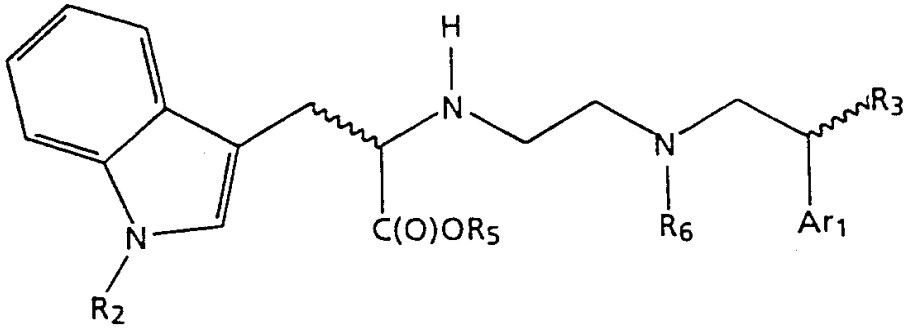


其中

Z_3是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

其立体异构体或可药用盐。

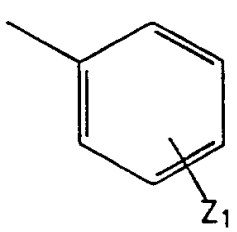
2. 制备权利要求 1 的式（1）化合物的中间体化合物式（2）

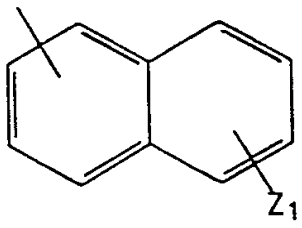


(2)

其中

Ar_1是选自如下的基团:



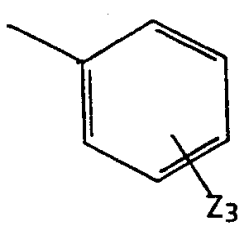


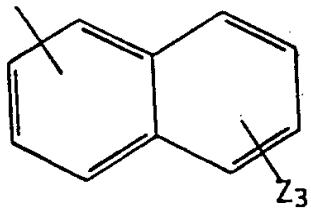
其中

Z_1是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基 ;

R_2是氢、C_1-C_4烷基、或-CHO;

R_3是氢或选自如下的基团:





其中

Z_3是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

R_5是氢、苄基、或C_1-C_4烷基;

R_6是氢或-C(O)OR_7，其中R_7是苄基或C_1-C_4烷基;

其立体异构体或可药用盐。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中R_1是氢。

4. 根据权利要求 3 的化合物，其中G_1是-C(O)-。

5. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪。

6. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪。

7. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪。

8. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪。

9. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪。

10. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪。

11. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪。

12. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪。

13. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-

氧代-哌嗪。

14. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪。

15. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[(S)-焦谷氨酰基]-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪。

16. 根据权利要求 2 的化合物式（2），其中 R_6 是-C(O)OR_7。

17. 根据权利要求 2 的化合物式（2），其中 R_6 是氢。

18. 根据权利要求 2 的化合物式（2），其中 R_5 是甲基。

19. 根据权利要求 2 的化合物式(2)，所述化合物是 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯基-乙基)-乙胺。

20. 根据权利要求 2 的化合物式(2)，所述化合物是 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-苯基-乙基)-乙胺。

21. 根据权利要求 2 的化合物式(2)，所述化合物是 2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯基-乙基)-乙胺。

22. 根据权利要求 2 的化合物式(2)，所述化合物是 2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-苯基-乙基)-乙胺。

23. 根据权利要求 2 的化合物式(2)，所述化合物是 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[2-[(4-苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺。

24. 根据权利要求 2 的化合物式(2)，所述化合物是 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[2-[(4-苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺。

25. 根据权利要求 2 的化合物式(2)，所述化合物是 2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[2-[(4-苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺。

26. 根据权利要求 2 的化合物式(2)，所述化合物是 2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[2-[(4-苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺。

27. 根据权利要求 2 的化合物式（2），所述化合物是 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2,2-二苯基-乙基)]-乙胺。

28. 根据权利要求 2 的化合物式（2），所述化合物是 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2,2-二苯基-乙基)]-乙胺。

29. 含有权利要求 1 化合物及可药用载体的药物组合物。

30. 根据权利要求 29 的药物组合物，其用于治疗速激肽介导的疾病。

31. 根据权利要求 29 的药物组合物，其用于治疗哮喘。

32. 根据权利要求 29 的药物组合物，其用于治疗咳嗽。

33. 根据权利要求 29 的药物组合物，其用于治疗支气管炎。

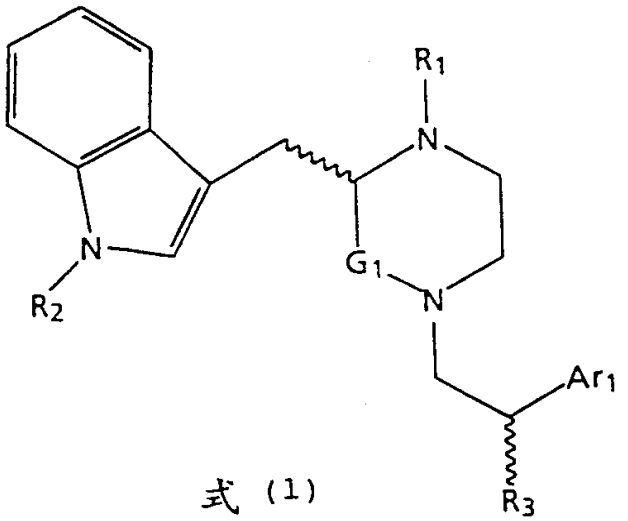
34. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗速激肽介导的疾病的药物中的用途。

35. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗哮喘的药物中的用途。

36. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗咳嗽的药物中的用途。

37. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗支气管炎的药物中的用途。

38. 制备下式化合物、其立体异构体或可药用盐的方法:

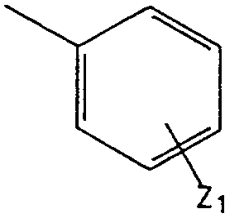


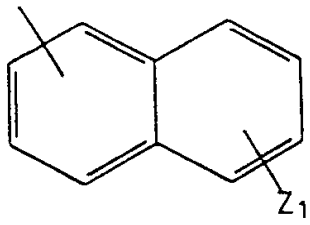
式（1）

其中

G_1是 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$；

Ar_1是选自如下的基团:

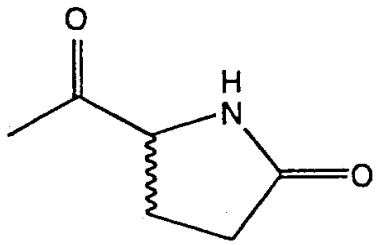




其中

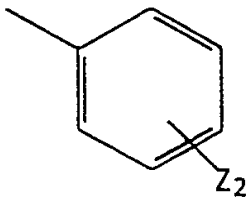
Z_1是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

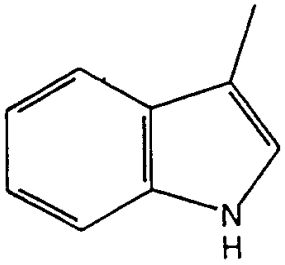
R_1是氢、下式的基团,



或 $-(CH_2)_qAr_2$、或 $-CH_2C(O)Ar_2$

其中 q 是从 1 至 4 的整数, 并且Ar_2是下式的基团



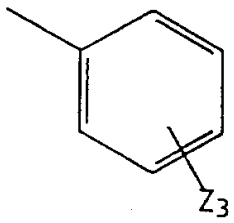


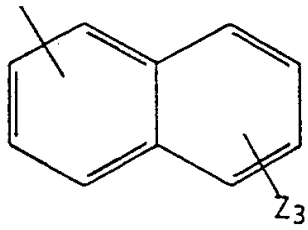
其中

Z_2是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

R_2是氢、C_1-C_4烷基、或-CHO;

R_3是氢或选自如下的基团:



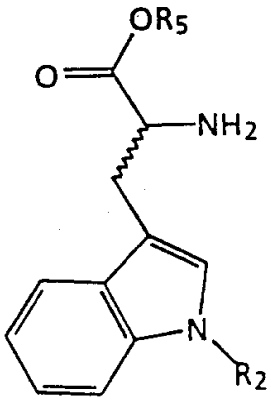


其中

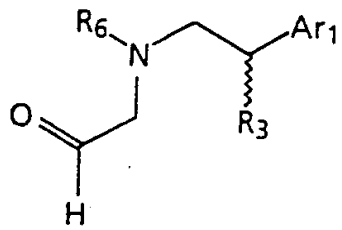
Z_3是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

该方法包括

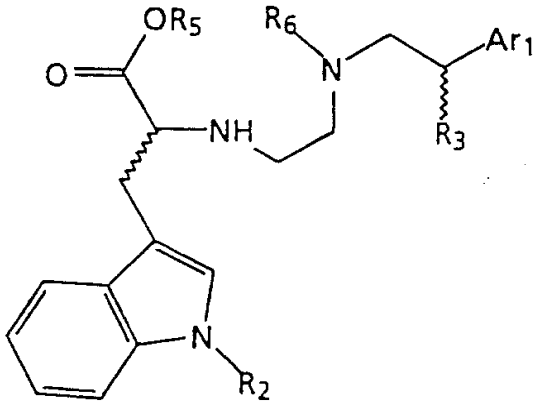
(a) 将下式的胺



其中 R_2如上所定义并且 R_5是氢、苄基、或 C_1-C_4烷基; 与下式的醛用选自硼氢化钠和氰基硼氢化钠的还原剂进行还原性胺化反应,

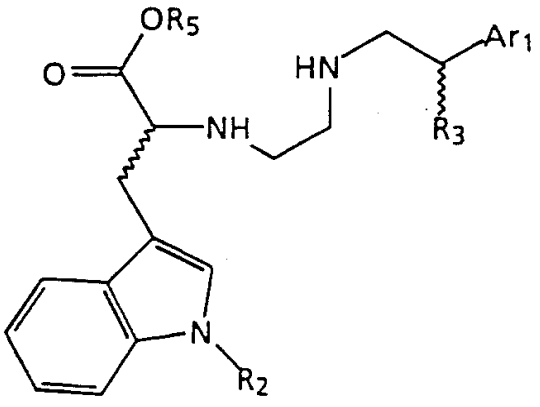


其中 R_3 和 Ar_1 如上所定义并且 R_6 是-C(O)OR_7，其中是 R_7 苄基或 C_1-C_4 烷基，生成下式的保护了的化合物



其中的 R_5、R_2、R_6、R_3 和 Ar_1 如上所定义；

(b)将保护的化合物脱保护生成下式的脱保护的化合物

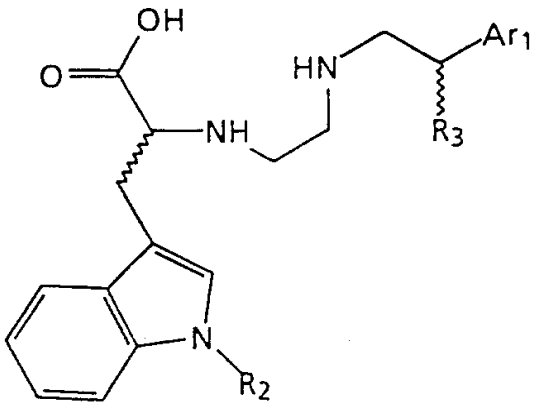


其中的 R_5、R_2、R_3 和 Ar_1 如上所定义并且 R_6 是氢；以及选择性的

(c)将脱保护的化合物环化生成 R_1 是氢的式(1)化合物；或

(d)将脱保护的化合物水解生成下式的羧酸

00.10.06



其中的 R_2、R_3 和 Ar_1 如上所定义并且 R_6 是氢；和

(e)将羧酸环化生成 R_1 是氢的式(1)化合物；和选择性地

(f)通过形成酰胺、胺的烷基化、吲哚氮上的加成反应、以及形成酰胺化物和/或脱保护进行修饰；和选择性地

(g)通过进一步与可接受的酸或可接受的碱反应生成可药用的盐。

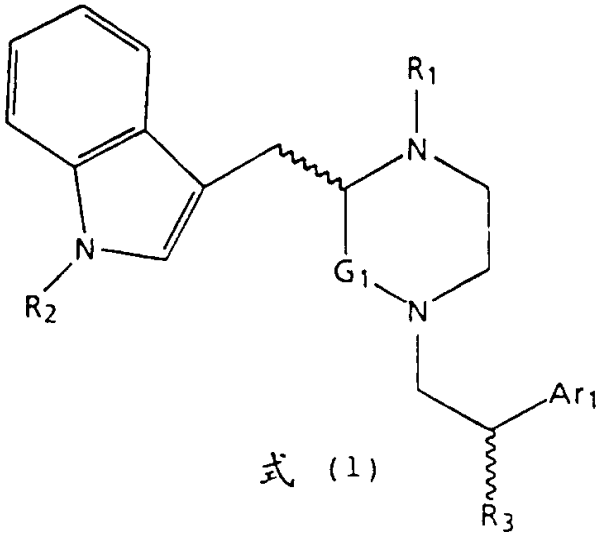
说　　明　　书

用作速激肽受体拮抗剂的杂环取代的哌嗪酮衍生物

本发明涉及取代的哌嗪酮衍生物（在此指式(1)的化合物）、其立体异构体或可药用盐，及其用作速激肽受体拮抗剂的用途。这些拮抗剂可用于治疗本文所公开的速激肽介导的疾病，包括哮喘、咳嗽和支气管炎。本发明还涉及式(2)的化合物，该化合物可用作制备式(1)化合物的中间体。

发明概述

本发明涉及式(1)的化合物:

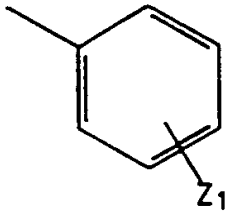


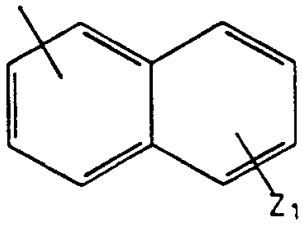
式（1）

其中

G_1是$-CH_2-$或$-C(O)-$;

Ar_1是选自如下的基团:

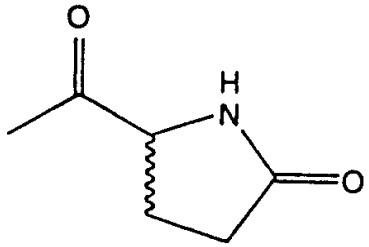




其中

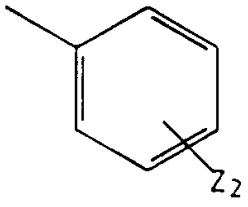
Z_1是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

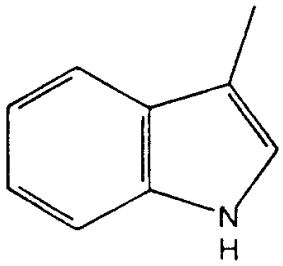
R_1是氢、下式的基团,



或$-(CH_2)_qAr_2$、或$-CH_2C(O)Ar_2$

其中 q 是从 1 至 4 的整数,并且Ar_2是下式的基团



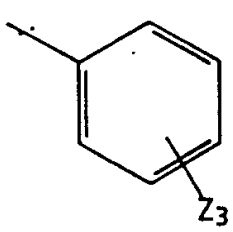


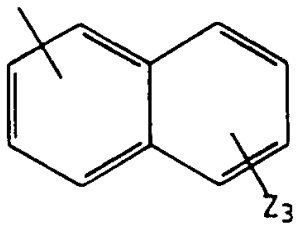
其中

Z_2是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

R_2是氢、C_1-C_4烷基、或-CHO;

R_3是氢或选自如下的基团:



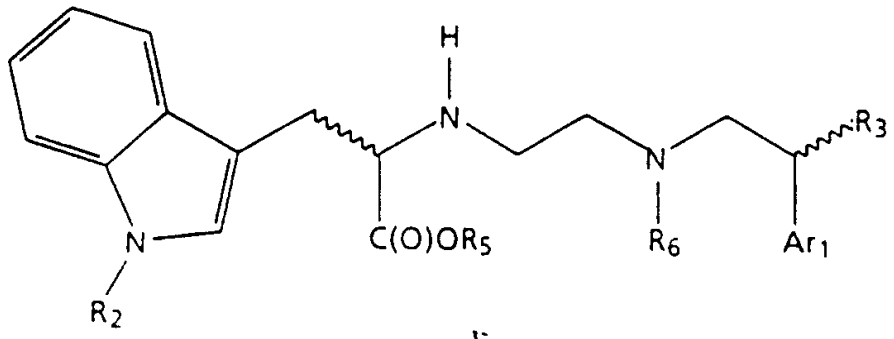


其中

Z_3是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

其立体异构体或可药用盐。

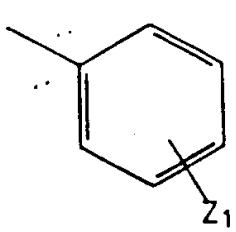
在另一个实施方案中，本发明涉及式(2)的化合物，该化合物是制备式(1)化合物的有用中间体:

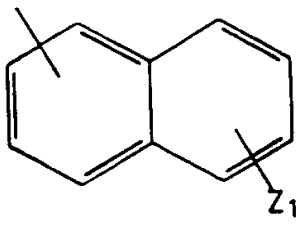


式 (2)

其中

Ar_1是选自如下的基团:



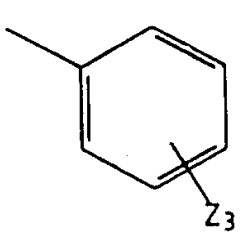


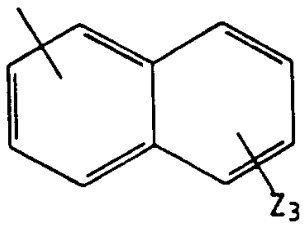
其中

Z_1是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

R_2是氢、C_1-C_4烷基、或-CHO;

R_3是氢或选自如下的基团:





其中

Z_3是 1 至 3 个彼此独立地选自氢、卤素、苄氧基、羟基、CF_3、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基的取代基;

R_5是氢、苄基、或C_1-C_4烷基;

R_6是氢或-C(O)OR_7,其中R_7是苄基或C_1-C_4烷基;

其立体异构体或可药用盐.

正如本领域普通技术人员可以理解的,式(1)和式(2)的化合物以立体异构体的形式存在.对于式(1)和式(2)所代表的化合物的立体化学,(R)-和(S)-的 Cahn-Ingold-Prelog 指定取决于所存在的取代基的性质.本申请中,所提到的任何式(1)和式(2)化合物均包括特定的立体异构体或立体异构体的混合物.特定的立体异构体可以通过立体特异性合成来制备,或通过本领域已知的技术分离和回收,例如,在手性固定相上进行色谱分离;与手性的酸形成酰胺,然后分离形成的非立体异构的酰胺并水解得到所需的立体异构体;或分级重结晶与用于该目的的试剂形成的加成盐,例如"对映体、外消旋体、及拆分"(J.Jacques, A. Collet 和 S.H.Wilen, Wiley(1981))中所记载的.

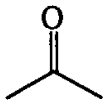
在本申请中:

a) 术语“卤素”指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子;

b) 术语“C_1-C_4烷基”指含有1至4个碳原子的支链或直链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等;

c) 术语“C_1-C_4烷氧基”指含有1至4个碳原子的支链或直链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等;

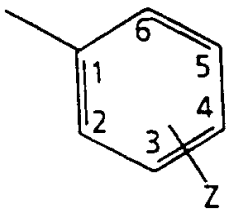
d) 符号-C(O)-或C(O)指下式的羰基:



e) 符号“ ~~~~ ”指未指定立体化学的键;

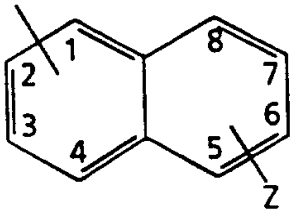
f) 在制备和实施例中使用的术语“g”指克; 术语“mg”指毫克; 术语“kg”指千克; 术语“mmol”指毫摩尔; 术语“mL”指毫升; 术语“℃”指摄氏度; 术语“R_f”指保留因子; 术语“mp”指熔点; 术语“dec”指分解; 术语“THF”指四氢呋喃; 术语“DMF”指二甲基甲酰胺; 术语“$[\alpha]_D^{20}$”指20℃下、在1分米的样品池中对钠D线的旋光率; 术语“c”指以g/mL表示的浓度; 术语“DMSO”指二甲基亚砜; 术语“M”指摩尔浓度; 术语“HPLC”指高效液相色谱; 术语“HRMS”指高分辨质谱;

g) 通过下式可以理解,



该基团是通过1位连接的,并且由Z代表的取代基可以连接在2、3、4、5或6位的任何位置上;

h) 通过下式可以理解,



该基团可以是通过 1 位或 2 位连接的，并且还应理解，当该基团是通过 1 位连接时，由 Z 代表的取代基可以连接在 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 或 8 位的任何位置上，而当该基团是通过 2 位连接时，由 Z 代表的取代基可以连接在 1 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 或 8 位的任何位置上；

i) 术语“其可药用盐”指酸加成盐或碱加成盐。

“可药用酸加成盐”用来指式(1)或式(2)所代表化合物的任何无毒的有机或无机酸加成盐。可形成合适盐的可以举出的无机酸包括：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸，以及酸性金属盐，例如磷酸一氢钠和硫酸氢钾。可形成合适盐的可以举出的有机酸包括一元、二元或三元羧酸。各种酸的可以举出的例子是：乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、谷氨酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、 2-苯氧基-苯甲酸、对甲苯磺酸和磺酸，例如甲磺酸和 2-羟基乙基磺酸。这些盐可以水合物或基本无水的形式存在。通常，这些化合物的酸加成盐可溶于水以及多种亲水性有机溶剂，并且与其游离碱的形式相比，它们表现出更高的熔点。

“可药用碱加成盐”用来指式(1)或式(2)所代表化合物的任何无毒的有机或无机碱加成盐。可形成合适盐的可以举出的碱包括：碱金属或碱土金属氢氧化物，例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或氢氧化钡；氨、以及脂肪族、脂环族或芳香族有机胺，例如甲胺、二甲胺、三甲胺和甲基吡啶。与这些化合物可以形成一或二碱价盐。

对于具有特定同类用途的结构相关化合物上的任何基团，式(1)和(2)化合物的某些基团及构型在其最终应用中为优选。

以下给出了式(1)的优选实施方案：

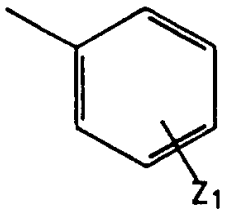
1) 其中 R_1 是氢或-$CH_2C(0)Ar_2$的化合物为优选；

2) 其中 G_1 是-C(0)-的化合物为优选；

3) 其中 R_2 是氢的化合物为优选；

4) 其中 R_3 是氢的化合物为优选；

5) 其中 Ar_1 是下式基团的化合物为优选；



可以理解，依据式(1)的1至5中的一个或多个优选实施方案或参考本文中给出的例子，可以选择出式(1)的其它优选实施方案。

以下给出了式(2)的优选实施方案：

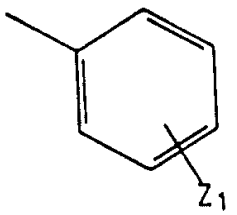
1)其中R_5是甲基的化合物为优选；

2)其中R_6是-C(O)OR_7并且其中R_7是叔丁基的化合物为优选；

3)其中R_2是氢的化合物为优选；

4)其中R_3是氢的化合物为优选；

5)其中Ar_1是下式基团的化合物为优选；



可以理解，依据式(2)的1至5中的一个或多个优选实施方案或参考本文中给出的例子，可以选择出式(2)的其它优选实施方案。

本发明所包含的可以举出的化合物包括以下化合物。该列举仅仅是代表性的，而并不是想以任何方式对本发明的范围进行限定：

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪；

(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪；

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪；

(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪；

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪；

(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪；

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪；

(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[(S)-焦谷氨酰基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[(S)-焦谷氨酰基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[(R)-焦谷氨酰基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基-)-4-[(R)-焦谷氨酰基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-苯基-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-苯基-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[(苯基)甲基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-

哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[(苯基)甲基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-萘-2-基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-萘-2-基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-萘-1-基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-萘-1-基-乙基)-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(氯)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(氯)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(氟)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(氟)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(甲基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(甲基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(甲氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(甲氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[3-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌

嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[3-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[3-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[3-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(氯)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(氯)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(氟)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(氟)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(甲基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(甲基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(甲氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(甲氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯基-乙基)-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯基-乙基)-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[2-[(4-苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[2-[(4-苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2,2-二苯基-乙基)-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2,2-

二苯基-乙基)-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-萘-2-基-乙基)-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-萘-2-基-乙基)-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-萘-1-基-乙基)-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-萘-1-基-乙基)-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[4-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[4-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[4-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[4-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[4-(甲基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[4-(甲基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[4-(甲氧基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[4-(甲氧基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[4-(三氟甲基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[4-(三氟甲基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-

[2-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[3-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[3-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(氟)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(氟)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(甲基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(甲基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(甲氧基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(甲氧基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(三氟甲基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[(2-[2-(三氟甲基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-苯基-乙基)-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-苯基-乙基)-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[2-[(4-苄氧基)苯基-乙

基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[2-[(4-苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2,2-二苯基-乙基)-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2,2-二苯基-乙基)-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-萘-2-基-乙基)-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-萘-2-基-乙基)-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-萘-1-基-乙基)-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-萘-1-基-乙基)-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[4-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[4-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[4-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[4-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[4-(甲基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[4-(甲基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[4-(甲氧基)苯基-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[4-(甲氧基)苯基-

乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[4-(三氟甲基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[4-(三氟甲基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[3-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[3-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(氯)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(氟)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(氟)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(甲基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(甲基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(甲氧基)苯基-乙基]]-乙胺;

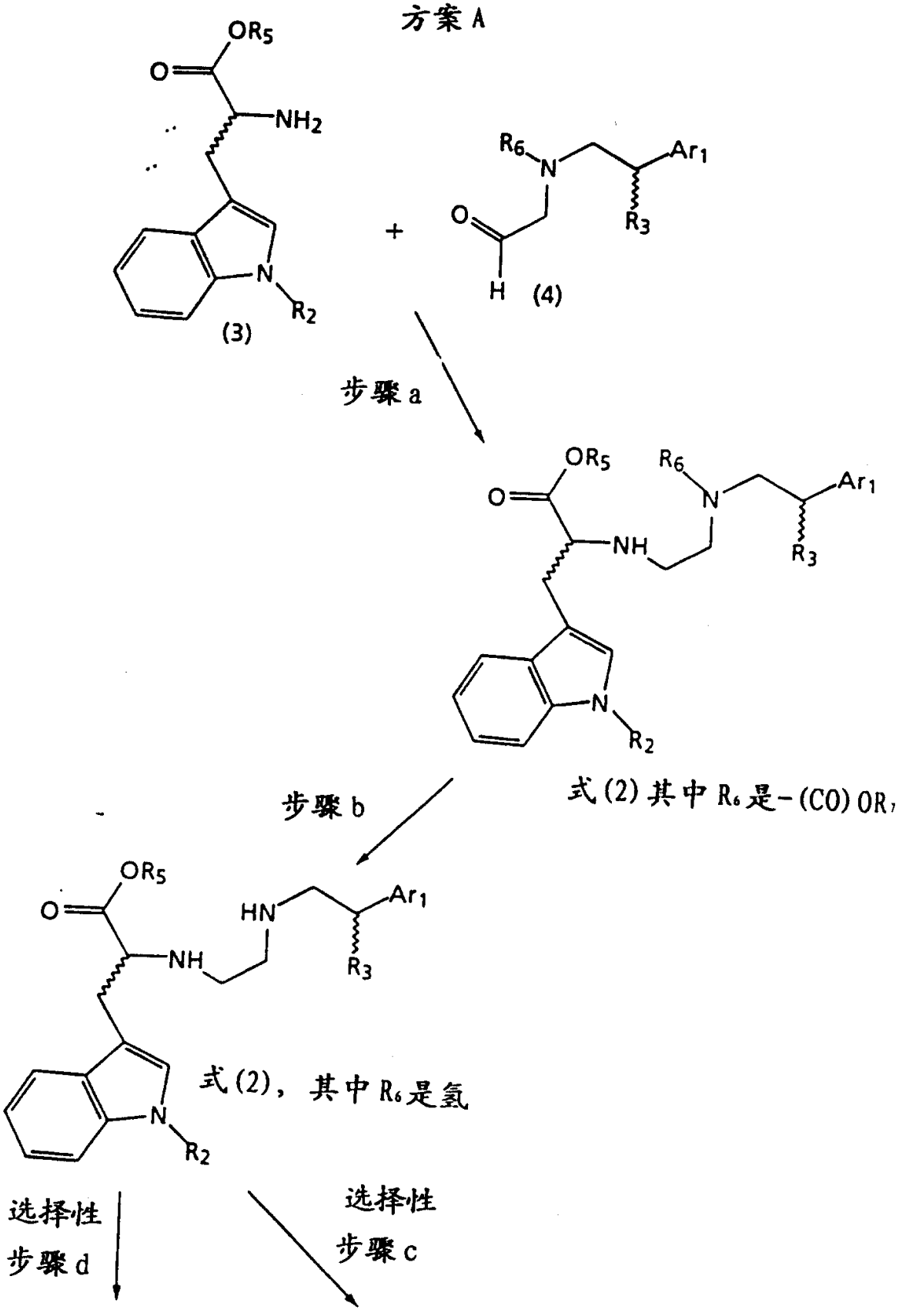
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(甲氧基)苯基-乙基]]-乙胺;

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(三氟甲基)苯基

-乙基]]-乙胺;
2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[(2-[2-(三氟甲基)苯基-乙基]]-乙胺;

在方案A中给出了制备这些式(1)化合物的一般合成方法。试剂及起始原料是本领域普通技术人员易得的。若无相反指示，方案A中的所有取代基均如前所定义。

方案 A



式(2)其中 R_6 是-(CO)OR,

式(2)，其中 R_6 是氢

方案A（续）

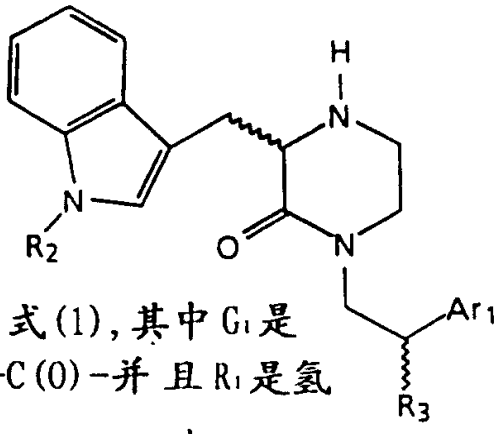
选择性
步骤c

选择性
步骤d

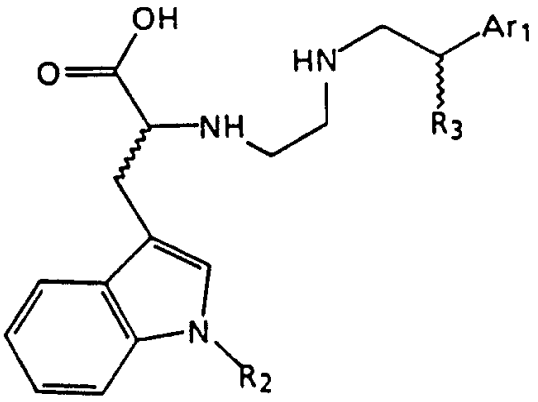
选择性
步骤e

选择性
步骤f

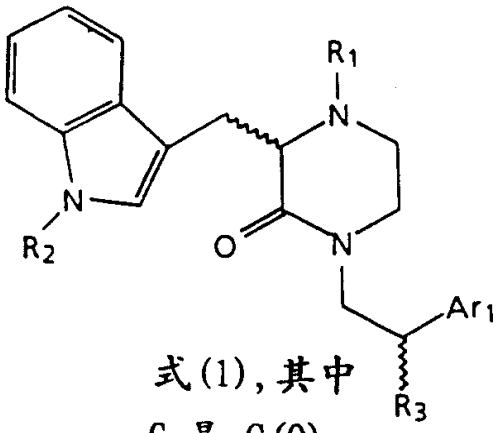
选择性
步骤g



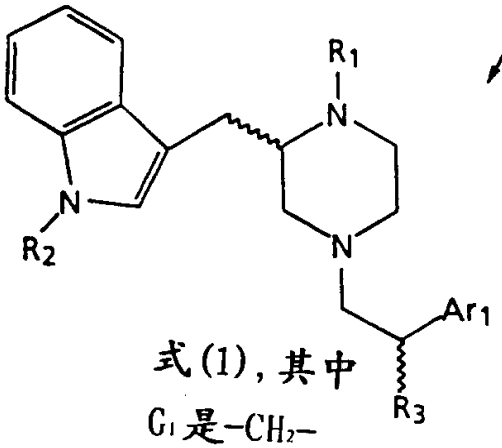
式(1)，其中G_1是
-C(O)-并且R_1是氢



式(2)，其中
R_6和R_5是氢



式(1)，其中
G_1是-C(O)-



式(1)，其中
G_1是$-CH_2-$

在方案 A 的步骤 a 中，结构式(3)的适当胺或其盐与结构式(4)的适当醛在还原性胺化作用中接触，生成式(2)的化合物，其中 R_6 是-C(O)OR_7。

结构式(3)的适当胺是其中 R_2 和 R_5 是如式(2)所定义的并且其立体化学是式(1)的终产物所需的。为了制备式(1)的化合物，优选其中 R_5 是甲基的结构式(3)的胺。结构式(4)的适当醛是其中 Ar_1 和 R_3 是式(1)产物所需的、或能够在脱保护后生成式(1)的终产物所需的基团，并且 R_6 是如式(2)所定义的-C(O)OR_7。为了制备式(1)的化合物，优选其中 R_7 是叔丁基的结构式(4)的醛。

例如，将结构式(4)的适当醛与结构式(3)的适当胺或其盐在还原性胺化作用中接触。反应在过量 1 摩尔合适还原剂的条件下进行，所述还原剂是，例如硼氢化钠或氰基硼氢化钠，优选氰基硼氢化钠。反应在合适的溶剂中进行，例如甲醇、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、甲醇/二甲基甲酰胺混合物、以及甲醇/二氯甲烷混合物。反应在 0 ℃至 50 ℃的温度下进行。反应通常需要 24 至 72 小时。可以通过本领域熟知的技术，例如提取、蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。

在方案 A 的步骤 b 中，将 R_6 是-C(O)OR_7 的式(2)化合物脱保护得到 R_6 是氢的式(2)化合物或其盐。

例如，将 R_6 是-C(O)OR_7 并且 R_7 是叔丁基的式(2)化合物与质子酸反应，所述质子酸是例如盐酸或三氟乙酸。反应在溶剂中进行，所述溶剂是例如水、乙酸乙酯、二氧六环、甲醇或乙醇。反应通常在-20 ℃至 50 ℃的温度下进行并需要 1 至 48 小时。可以通过本领域熟知的技术，例如提取、蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。脱除不同于-C(O)OR_7（其中 R_7 是叔丁基）的保护基是本领域熟知且很容易理解的。

在方案 A 的选择性步骤 c 中，R_6 是氢的式(2)化合物或其盐经环化反应生成 G_1 是-C(O)-并且 R_1 是氢的式(1)化合物。

例如，将 R_6 是氢的式(2)化合物或其盐环化。反应在合适溶剂（例如甲苯或二甲苯）的回流温度下进行。当用 R_6 是氢的式(2)化合物的盐时，反应在含有大约等摩尔当量合适碱（例如三乙胺、二异丙基乙胺或吡啶）的条件下进行。反应通常需要 12 至 72 小时。可以通过本领域熟知的技术，例如提取、蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。

或者，式(1)化合物可以通过以下所讲述的方案A的选择性步骤d和e从式(2)的化合物制备。

在方案A的选择性步骤d中，将R_5是C_1-C_4烷基的式(2)化合物水解得到R_5是氢的式(2)化合物。酯的水解，例如有机合成中的保护基（T.Greene）中所记载的酯水解是本领域熟知且很容易理解的。

例如，将R_5是C_1-C_4烷基的式(2)化合物与合适的水解试剂如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂或碳酸钠反应。反应在合适的溶剂如水或水/甲醇混合物、水/乙醇混合物、水/四氢呋喃混合物中进行。反应在0℃至溶剂的回流温度下进行，通常需要反应30分钟至48小时。可以通过本领域熟知的技术，例如酸化、提取、蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。

在方案A的选择性步骤e中，R_6和R_5是氢的式(2)化合物或其盐经历环化反应生成G_1是-C(O)-并且R_1是氢的式(1)化合物。该环化反应可以经过一个活泼的中间体如混合酸酐或(O)-羟基苯并三唑，可以制得该中间体但无需在环化反应前将其分离。

例如，将R_6和R_5是氢的式(2)化合物或其盐与约等摩尔当量的1-羟基苯并三唑水合物在少量摩尔过量的合适偶联剂如二环己基碳二亚胺或1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺的存在下接触。该反应在合适碱如二异丙基乙基胺的存在下进行。该反应在合适的溶剂，如二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺中进行；并在-50℃至溶剂的回流温度下进行。反应通常需要反应1小时至48小时。可以通过本领域熟知的技术，例如提取、蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。

正如本领域技术人员可以理解的，在方案A中，选择性步骤d和步骤b进行的顺序取决于所用的式(2)化合物以及所需的式(1)化合物。对于某些式(2)化合物，在进行步骤b的脱除R_6基团（-C(O)OR_7）之前，最好先进行选择性步骤d的酯水解。

在方案A的选择性步骤f中，可将式(1)化合物进行脱保护或修饰而生成另一个式(1)化合物。

脱保护反应包括酯的水解、羟基保护基的脱除、吲哚保护基的脱除、或氨基保护基的脱除。保护基的选择、使用及脱除是本领域熟知且很容易理解的，所用的合适保护基是例如有机合成中的保护基（T.Greene）中所

记载的保护基。

修饰反应包括酰胺的形成、胺的烷基化、吲哚氮上的加成反应、以及酰胺化物的形成。将R_1是氢的式(1)化合物用合适的烷基化试剂烷基化生成R_1是C_1-C_4烷基、$-(CH_2)_qAr_2$、或$-CH_2C(O)Ar_2$的式(1)化合物。合适的烷基化试剂是可以转移C_1-C_4烷基、$-(CH_2)_qAr_2$、或$-CH_2C(O)Ar_2$的试剂，例如碘甲烷、溴甲烷、碘乙烷、溴乙烷、溴丙烷、溴丁烷、溴化苄、氯苄、苯乙基溴、苯乙基氯、3-氯-1-苯基-丙烷、4-氯-1-苯基-丁烷、α-氯苯乙酮、α-溴苯乙酮、3-[(氯)乙酰基]-吲哚等。

例如，脱保护可以包括将Ar_1是苄氧基取代的式(1)化合物脱保护生成Ar_1是羟基取代的式(1)化合物。将Ar_1是苄氧基取代基的式(1)化合物与三氟乙酸接触。反应可以用茴香硫醚作为溶剂。反应在0℃至60℃的温度下进行。反应需要1至24小时。可以通过本领域熟知的技术，例如蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。

例如，修饰可以包括将R_1是氢的式(1)化合物与少量摩尔过量的合适烷基化试剂接触。反应在少量摩尔过量的合适碱如碳酸氢钠、碳酸氢钾、二异丙基乙基胺或三乙胺的存在下进行。反应在合适的溶剂中进行，例如乙腈、二甲基甲酰胺、乙醇、二甲苯、甲苯、四氢呋喃、四氢呋喃/水混合物、或二甲基亚砜。反应可以在合适催化剂的存在下进行，所述催化剂是例如碘化钾、碘化钠、四丁基碘化铵、三乙基苄基碘化铵、四乙基碘化铵、四丁基溴化铵、三乙基苄基溴化铵、四乙基溴化铵、四丁基硫酸氢铵、三甲基苄基硫酸氢铵、四乙基硫酸氢铵等。反应在20℃至溶剂回流温度的温度下进行。反应一般需要1至48小时。可以通过本领域熟知的技术，例如提取、蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。

在方案A的选择性步骤g中，可将G_1是-C(O)-的式(1)化合物还原生成G_1是$-CH_2-$的式(1)化合物。

例如，将G_1是-C(O)-的式(1)化合物与合适的还原剂接触，所述还原剂是例如二异丁基氢化铝、硼烷、硼烷甲硫醚配合物或氢化锂铝，其中二异丁基氢化铝和硼烷甲硫醚配合物为优选。反应在合适的溶剂中进行，例如四氢呋喃或甲苯。反应在-20℃至溶剂回流温度的温度下进行。经本领域熟知的适当后处理后，可以通过本领域熟知的技术，例如提取、蒸发、色谱

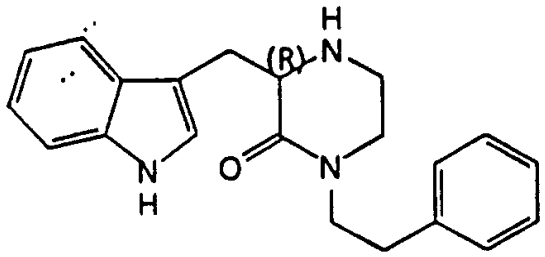
法和重结晶将产物分离和纯化，所采用的后处理取决于所生成的产物及所用的还原剂。

正如本领域所熟知并很容易理解的，根据制备式(1)化合物的需要，方案A的选择性步骤f可以在选择性步骤c、e或f之后进行；此外，方案A的选择性步骤f和g可以按照任何顺序进行，从而可以在式(1)的最终产物中恰当地引入所需基团。

以下实施例和制备给出了方案A所述的一般合成方法。应当理解，这些实施例仅仅是说明性的，而并不是想以任何方式对本发明的范围进行限定。

实施例 1

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪的合成



2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯基-乙基)-乙胺

方案A，步骤a：

将N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2-苯基-乙胺(5.03g，19.0mmol)和(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙胺盐酸盐〔(R)-色氨酸甲酯盐酸盐〕(4.9g，19.42mmol)在甲醇(50mL)中混合并搅拌30分钟。加入氰基硼氢化钠溶液(15.0mL，1M的THF溶液，15.0mmol)并在惰性气体氛围下搅拌16.5小时。真空浓缩得到残余物。将残余物用乙酸乙酯稀释并用水提取。分液，有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并真空蒸发。在硅胶上进行色谱分离并用50%乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物。

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-苯基-乙基)-乙胺二盐酸盐

方案A，步骤b：

将 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯基-乙基)-乙胺(1.64g, 3.53mmol)和二氯甲烷(30mL)混合。向溶液中缓慢通入氯化氢气体 20 分钟。搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯(150mL)以形成固体。过滤并真空干燥得到标题化合物。元素分析，$C_{22}H_{27}N_3O_2 \cdot 0.75H_2O$ 的计算值： C, 58.70; H, 6.98; N, 9.14 。实测值： C, 58.71; H, 6.98; N, 9.14 。

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪

方案A，选择性步骤c：

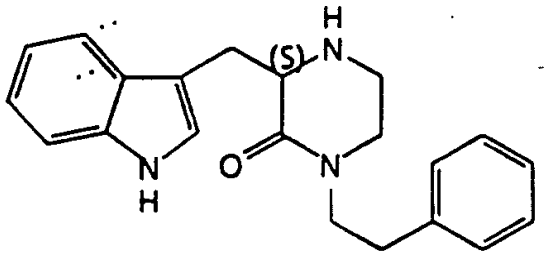
将 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-苯基-乙基)-乙胺二盐酸盐(3.80g, 8.67mmol)溶于甲苯(40mL)。加入吡啶(20mL)并加热回流 23 小时。冷却至室温。将反应液用乙酸乙酯稀释并用水提取。分液，有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸发。在硅胶上进行色谱分离并依次用 50% 乙酸乙酯/己烷和 6%甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物。

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪盐酸盐

将 (R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪(0.687g, 1.50mmol)溶于二氯甲烷(20mL)。冷却至 0 ℃。向溶液中通入氯化氢气体 15 分钟。真空蒸发得到残余物。将残余物溶于热乙醇(5mL)并加入乙醚。冷却并过滤得到标题化合物。元素分析，$C_{21}H_{23}N_3O \cdot HCl$ 的计算值： C, 68.19; H, 6.54; N, 11.36 。实测值： C, 67.79; H, 6.73; N, 11.20 。旋光率 $[\alpha]_D^{20}=+113^\circ$ (c=1.00, DMSO)。

实施例 2

(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪的合成



2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯基-乙基)-乙胺

方案A，步骤a：

将N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2-苯基-乙胺(5.10g，19.16mmol)和(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙胺盐酸盐〔(S)-色氨酸甲酯盐酸盐〕(4.90g，19.23mmol)在甲醇(50mL)中混合并搅拌10分钟。加入氰基硼氢化钠溶液（19.0mL，1M的THF溶液，19.0mmol）并在惰性气体氛围下搅拌18小时。真空浓缩得到残余物。将残余物用乙酸乙酯稀释并用水提取。分液，有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并真空蒸发。在硅胶上进行色谱分离并用50%乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物。

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-苯基-乙基)-乙胺二盐酸盐

方案A，步骤b：

将2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯基-乙基)-乙胺(4.77g，10mmol)和二乙醚(50mL)混合。在冰浴中冷却至0℃。向溶液中缓慢通入氯化氢气体30分钟。在0℃下搅拌4小时。升至室温并搅拌1小时。真空蒸发得到残余物。将残余物溶于甲醇并将残余物与乙醚一起研制以形成固体。过滤并真空干燥得到标题化合物。元素分析，$C_{22}H_{27}N_3O_2 \cdot 0.50H_2O$的计算值：C，59.06；H，6.76；N，9.39。实测值：C，58.90；H，7.01；N，9.18。

(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪

方案A，选择性步骤c：

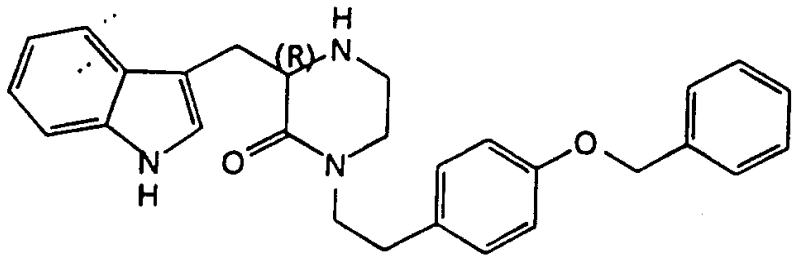
将 2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2-苯基-乙基)-乙胺二盐酸盐(3.12g, 7.13mmol)溶于甲苯(40mL)。加入吡啶(20mL)并加热回流 15 小时。冷却至室温。将反应液用乙酸乙酯稀释并用水提取。分液，有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸发。在硅胶上进行色谱分离并依次用 50% 乙酸乙酯/己烷和 6%甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物。

(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪盐酸盐

将 (S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪(0.545g, 1.64mmol)溶于二氯甲烷(20mL)。冷却至 0 ℃。向溶液中通入氯化氢气体 15 分钟。真空蒸发得到残余物。与乙醚一起研制得到固体。过滤并真空干燥得到标题化合物。元素分析，$C_{21}H_{23}N_3O \cdot HCl \cdot 0.8H_2O$ 的计算值: C, 65.74; H, 6.70; N, 10.95。实测值: C, 66.14; H, 6.96; N, 10.57。旋光率 $[\alpha]_D^{20}$=-104 (c=1.00, DMSO)。

实施例 3

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪的合成



2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[2-[4-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺

方案A，步骤a：

将 N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2-[4-(苄氧基)苯基]-乙胺(8.31g,

22.49mmol)和(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙胺盐酸盐〔(R)-色氨酸盐酸盐〕(5.46g, 21.44mmol)在甲醇(100mL)中混合并搅拌 30 分钟. 加入氰基硼氢化钠溶液(19.0mL, 1M 的 THF 溶液, 19.0mmol)并在惰性气体氛围下搅拌 24 小时. 真空浓缩得到残余物. 将残余物用乙酸乙酯稀释并用水提取. 分液, 有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发. 在硅胶上进行色谱分离并依次用 30%乙酸乙酯/己烷和 50%乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物: R_f=0.55(硅胶, 70%乙酸乙酯/己烷). HRMS, $C_{28}H_{29}N_3O_2$ 的计算值: 572.3124. 实测值: 572.3109.

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[2-[4-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺二盐酸盐

方案 A, 步骤 b:

将 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[2-[4-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺(6.00g, 10.5mmol)和 4M 氯化氢的二氧六环溶液(40mL)混合. 搅拌 1 小时. 真空蒸发得到标题化合物.

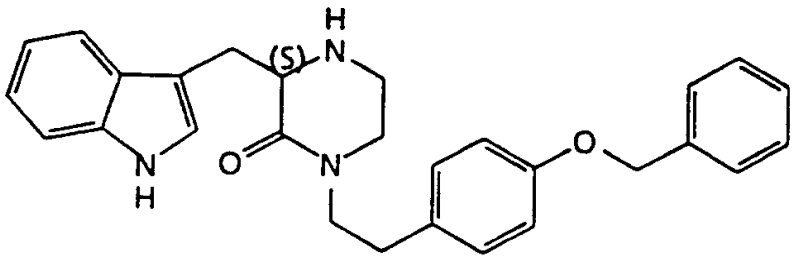
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪

方案 A, 选择性步骤 c:

将 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[2-[4-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺二盐酸盐(5.49g, 10.08mmol)溶于甲苯(60mL). 加入吡啶(30mL)并加热回流 16 小时. 冷却至室温. 将反应液用乙酸乙酯稀释并用水提取. 分液, 有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发. 在硅胶上进行色谱分离并依次用 50%乙酸乙酯/己烷和 6%甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物: TLC R_f=0.44(硅胶, 10%甲醇/二氯甲烷). 元素分析, $C_{28}H_{29}N_3O_2 \cdot 0.25H_2O$ 的计算值: C, 75.74; H, 6.70; N, 9.46. 实测值: C, 75.54; H, 6.55; N, 9.32.

实施例 4

(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪的合成



2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[2-[4-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺

方案A，步骤a：

将 N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2-[4-(苄氧基)苯基]-乙胺(0.37g, 1.0mmol)和(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙胺盐酸盐〔(S)-色氨酸盐酸盐〕(0.25g, 1.0mmol)在甲醇(10mL)中混合并搅拌 5 分钟. 加入氰基硼氢化钠溶液（0.8mL, 1M 的 THF 溶液, 0.8mmol）并在惰性气体氛围下搅拌 24 小时. 真空浓缩得到残余物. 将残余物用乙酸乙酯稀释并用水提取. 分液, 有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发. 在硅胶上进行色谱分离用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物: TLC R_f=0.62(硅胶, 10%甲醇/二氯甲烷).

2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[2-[4-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺二盐酸盐

方案A，步骤b：

将 2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-[2-[4-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺(2.1g, 3.67mmol)和 4M 氯化氢的二氧六环溶液(20mL)混合. 搅拌 1 小时. 真空蒸发得到固体状标题化合物: TLC R_f=0.54(硅胶, 85%氯仿、10%甲醇、5%乙酸).

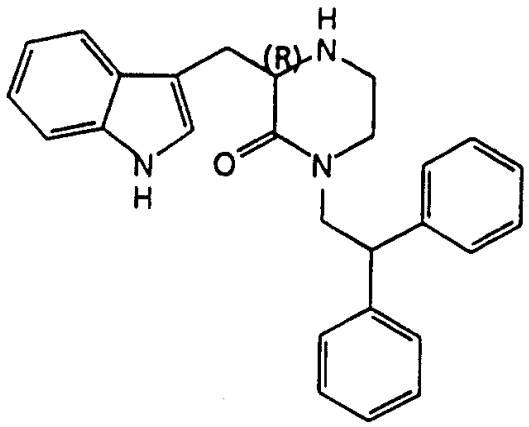
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪

方案A，步骤c：

将 2-[(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-[2-[4-(苄氧基)苯基-乙基]]-乙胺二盐酸盐(1.94g, 3.56mmol)溶于甲苯(33mL)。加入吡啶(11mL)并加热回流16小时。冷却至室温。将反应液用乙酸乙酯稀释并用水提取。分液，有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并真空蒸发。在硅胶上进行色谱分离并依次用 50%乙酸乙酯/己烷和 5%甲醇/二氯甲烷洗脱得到固体状标题化合物： TLC R_f=0.42(硅胶， 10%甲醇/二氯甲烷)。元素分析，$C_{28}H_{29}N_3O_2 \cdot 0.25H_2O$ 的计算值: C, 75.74; H, 6.70; N, 9.46 。实测值: C, 75.82; H, 6.66; N, 9.49 。

实施例 5

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪的合成



2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-N-(2,2-二苯基-乙基)-乙胺

方案A，步骤a：

将 N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2,2-二苯基-乙基-乙胺(0.22g, 0.69mmol)和(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙胺盐酸盐〔(R)-色氨酸甲酯盐酸盐〕(0.20g, 0.79mmol)在甲醇中混合并搅拌 10 分钟。加入氰基硼氢化钠溶液(0.55mL, 1M的THF溶液, 0.55mmol)并在惰性气体氛围下搅拌 24 小时。真空浓缩得到残余物。将残余物用乙酸乙酯稀释并用水提取。分液，有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并真空蒸发。在硅胶上进行色谱分离并用50%乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物。

2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2,2-二苯基-乙基)-乙胺

方案A，步骤b：

将 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(叔丁氧羰基)-(2,2-二苯基-乙基)-乙胺(0.22g，0.41mmol)和二氯甲烷(5mL)混合。向溶液中缓慢通入氯化氢气体30分钟。搅拌1小时。真空蒸发得到残余物。将残余物与乙醚一起研制并真空蒸发得到残余物。真空干燥得到标题化合物。

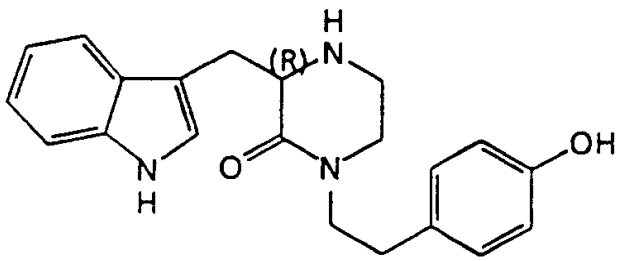
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪

方案A，选择性步骤c：

将 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-羧甲基-乙氨基]-N-(2,2-二苯基-乙基)-乙胺(0.16g，0.31mmol)和甲苯(5mL)混合。加入吡啶(2.5mL)并加热回流16小时。冷却至室温。将反应液真空浓缩得到残余物。将残余物用乙酸乙酯稀释并用水提取。分液，有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并真空蒸发。在硅胶上进行色谱分离并用 6%甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物： TLC R_f=0.37(硅胶， 6%甲醇/二氯甲烷)。

实施例 6

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪的合成



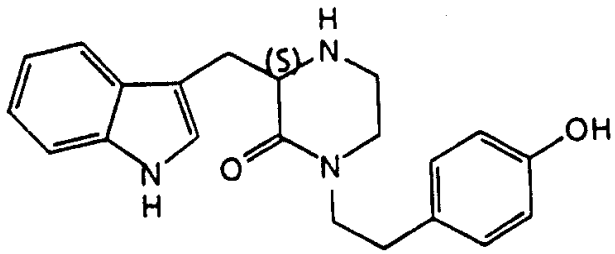
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪

方案 A，选择性脱保护步骤 f：

将 2-[(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪(0.6g，1.36mmol)、茴香硫醚(8mL)、三氟乙酸(27mL)混合。在室温下搅拌 1 小时。真空浓缩。在硅胶上进行色谱分离并用 5%甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物：TLC R_f=0.39(硅胶，10%甲醇/二氯甲烷)。元素分析，$C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot 0.75H_2O$ 的计算值：C, 69.50; H, 6.80; N, 11.58。实测值：C, 69.64; H, 6.81; N, 11.52。

实施例 7

(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪的合成



(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪

方案 A，选择性脱保护步骤 f：

将(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪(0.13g，0.3mmol)、茴香硫醚(1.76mL)、三氟乙酸(6mL)混合。在室温下搅拌 1 小时。真空浓缩。在硅胶上进行色谱分离并依次用 3%甲醇/二氯甲烷和 5%甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物：TLC R_f=0.49 (硅胶，10%甲醇/二氯甲烷)。HRMS，$C_{21}H_{23}N_3O_2$ 的计算值：349.1790。实测值：349.1790。

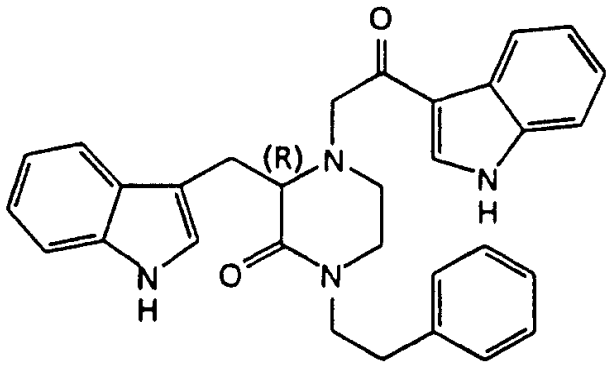
制备 1

3-[(氯)乙酰基]-吲哚的合成

根据 J. Bergman 等的方法〔Tet. 29, 971-976(1973)〕，将吲哚(11.7g, 100mmol)、吡啶(8.1mL, 100mmol)和甲苯(250mL)混合。加热至 55 ℃。滴加氯乙酰氯(8mL, 100mmol)的甲苯(10mL)溶液。2 小时后，冷却至室温。将反应液用乙酸乙酯稀释并用水提取。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸发得到残余物。将残余物用乙醇重结晶得到标题化合物。

实施例 8

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪的合成



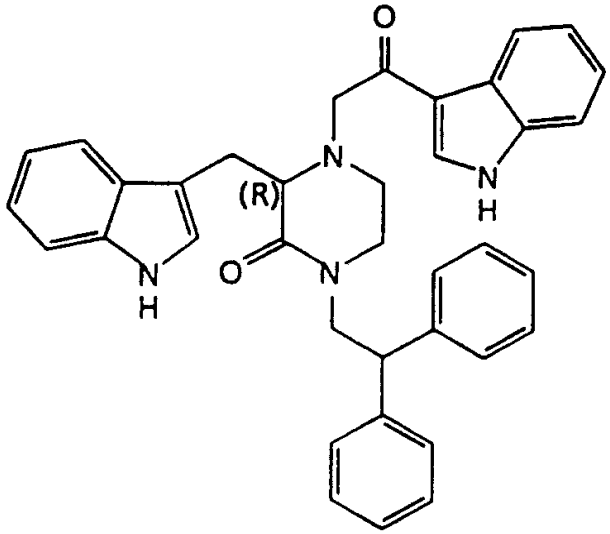
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪

方案 A，选择性修饰步骤 f：

将(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪(0.50g, 1.50mmol)溶于乙腈(15mL)。加入 3-[(氯)乙酰基]-吲哚(0.33g, 1.70mmol)、碳酸氢钾(0.60g, 6.0mmol)和四丁基碘化铵(0.060g, 0.16mmol)。加热回流 2 小时。真空蒸发得到残余物。将残余物溶于乙酸乙酯并用水提取。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸发得到残余物。在硅胶上进行色谱分离并依次用 50%乙酸乙酯/己烷和 6%甲醇/二氯甲烷洗脱。用氯仿重结晶得到固体状标题化合物：TLC R_f=0.55(硅胶，10%甲醇/二氯甲烷)。元素分析，$C_{31}H_{30}N_4O_2$ 的计算值：C, 75.89; H, 6.16; N, 11.42。实测值：C, 75.37; H, 6.27; N, 11.12。HRMS，计算值(M+H) 491.2447。实测值 491.2447。

实施例 9

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪的合成



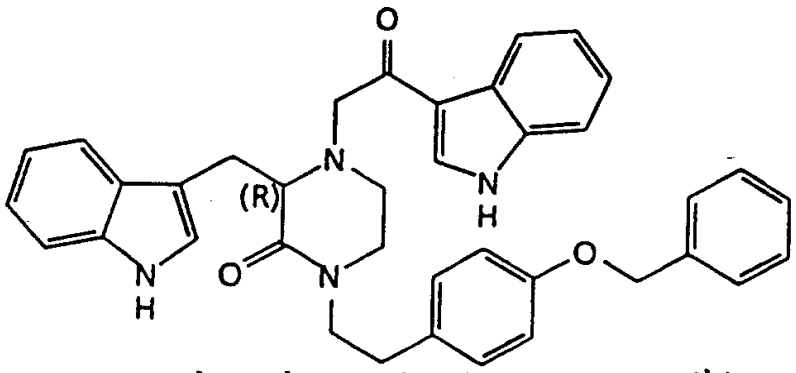
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪

方案A，选择性修饰步骤f：

将(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2,2-二苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪(0.50g, 1.22mmol)溶于乙腈(15mL)。加入 3-[(氯)乙酰基]-吲哚(0.26g, 1.34mmol)、碳酸氢钾(0.50g, 5.0mmol)和四丁基碘化铵(0.055g, 0.15mmol)。加热回流2小时。真空蒸发得到残余物。将残余物溶于乙酸乙酯并用水提取。将有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并真空蒸发得到残余物。在硅胶上进行色谱分离并用 50%乙酸乙酯/己烷洗脱。用氯仿重结晶得到固体状标题化合物。 HRMS， $C_{36}H_{34}N_4O_2$的计算值 567.2760。实测值 567.2733。

实施例 10

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪的合成



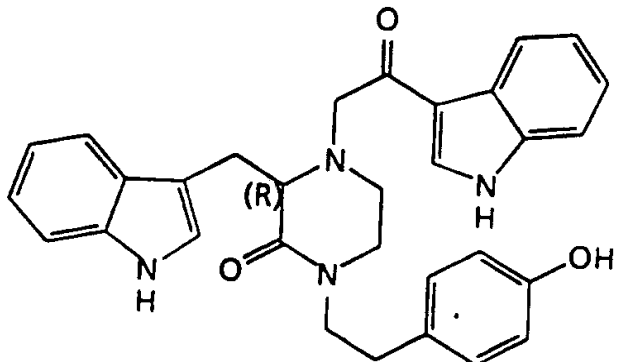
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪

方案A，选择性修饰步骤f：

将(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪(0.67g，1.53mmol)、3-[(氯)乙酰基]-吲哚(0.31g，1.63mmol)和二异丙基乙基胺(0.31mL，1.84mmol)在乙腈(30mL)中混合。加热回流16小时。真空蒸发。在硅胶上进行色谱分离并依次用50%乙酸乙酯/己烷和3%甲醇/二氯甲烷洗脱。用氯仿重结晶得到白色固体状标题化合物：TLC R_f=0.67(硅胶，10%甲醇/二氯甲烷)；mp: 175-176℃。元素分析，$C_{31}H_{30}N_4O_2 \cdot 0.25H_2O$的计算值：C, 75.20; H, 6.21; N, 11.32。实测值：C, 75.20; H, 6.16; N, 11.33。

实施例 11

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪的合成



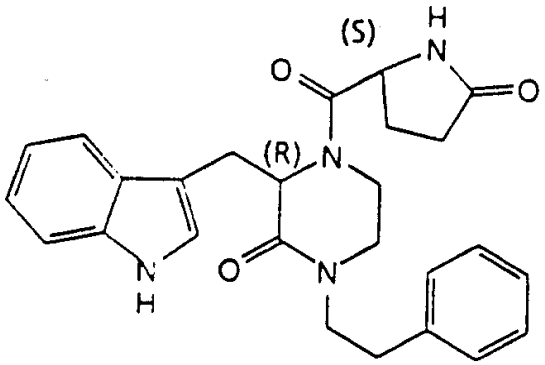
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(羟基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪

方案A，选择性修饰步骤f：

将(R)-3,4-二-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧代-乙基]-1-[2-[4-(苄氧基)苯基]乙基]-2-氧代-哌嗪(0.19g, 0.32mmol)、茴香硫醚(1.90mL)和三氟乙酸(6mL)混合。在室温下搅拌 1 小时。真空浓缩。在硅胶上进行色谱分离并 5%甲醇/二氯甲烷洗脱得到标题化合物: TLC R_f=0.57(硅胶, 10%甲醇/二氯甲烷)。 HRMS , $C_{30}H_{30}N_4O_3$ 的计算值: 507.2396。实测值: 507.2392。

实施例 12

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[(S)-焦谷氨酰基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪的合成



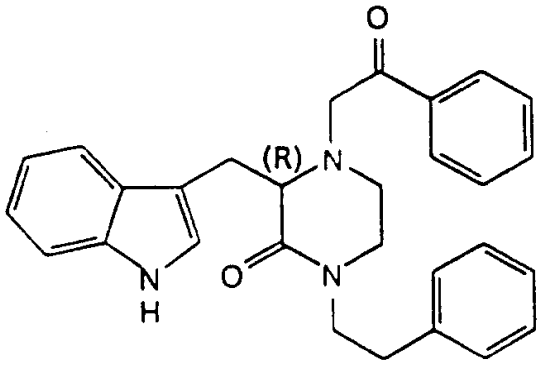
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[(S)-焦谷氨酰基]-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪

方案 A, 选择性修饰步骤 f:

将(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪(0.50g, 1.50mmol)溶于二甲基甲酰胺(15mL)。加入(S)-焦谷氨酸(0.22g, 1.67mmol)、 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.32g, 1.67mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物(0.23g, 1.67mmol)。 24 小时后, 将反应液混合物倒入乙酸乙酯中。用水和饱和氯化钠水溶液提取。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发得到残余物。将残余物在硅胶上进行色谱分离并用 6%甲醇/二氯甲烷洗脱得到残余物。将色谱分离得到的残余物用乙醇重结晶得到标题化合物。元素分析, $C_{26}H_{28}N_4O_3 \cdot 0.25H_2O$ 的计算值: C, 69.55; H, 6.40; N, 12.48。实测值: C, 69.49; H, 6.48; N, 12.75。

实施例 13

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-苯基-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪的合成



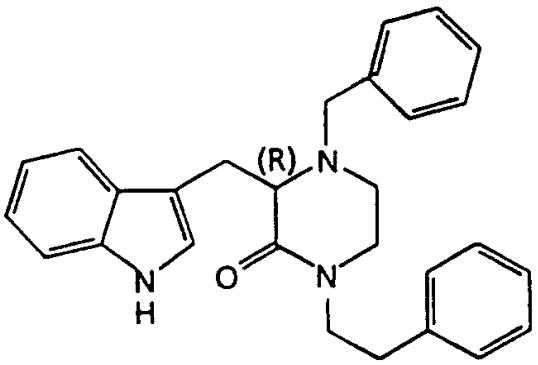
(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[2-苯基-2-氧代-乙基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪

方案 A，选择性修饰步骤 f：

按照与实施例 8 相似的方法，用(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪和α-氯苯乙酮制得标题化合物。

实施例 14

(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[(苯基)甲基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪的合成



(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-[(苯基)甲基]-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-

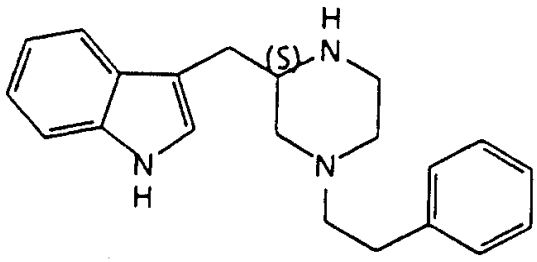
哌嗪

方案A，选择性修饰步骤f：

将(R)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪(0.50g，1.50mmol)溶于四氢呋喃(15mL)。加入溴化苄(1.70mmol)和碳酸钾(6.0mmol)。加热回流24小时。真空蒸发得到残余物。将残余物溶于乙酸乙酯并用水提取。将有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并真空蒸发得到残余物。在硅胶上进行色谱分离得到标题化合物。

实施例15

(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-哌嗪的合成



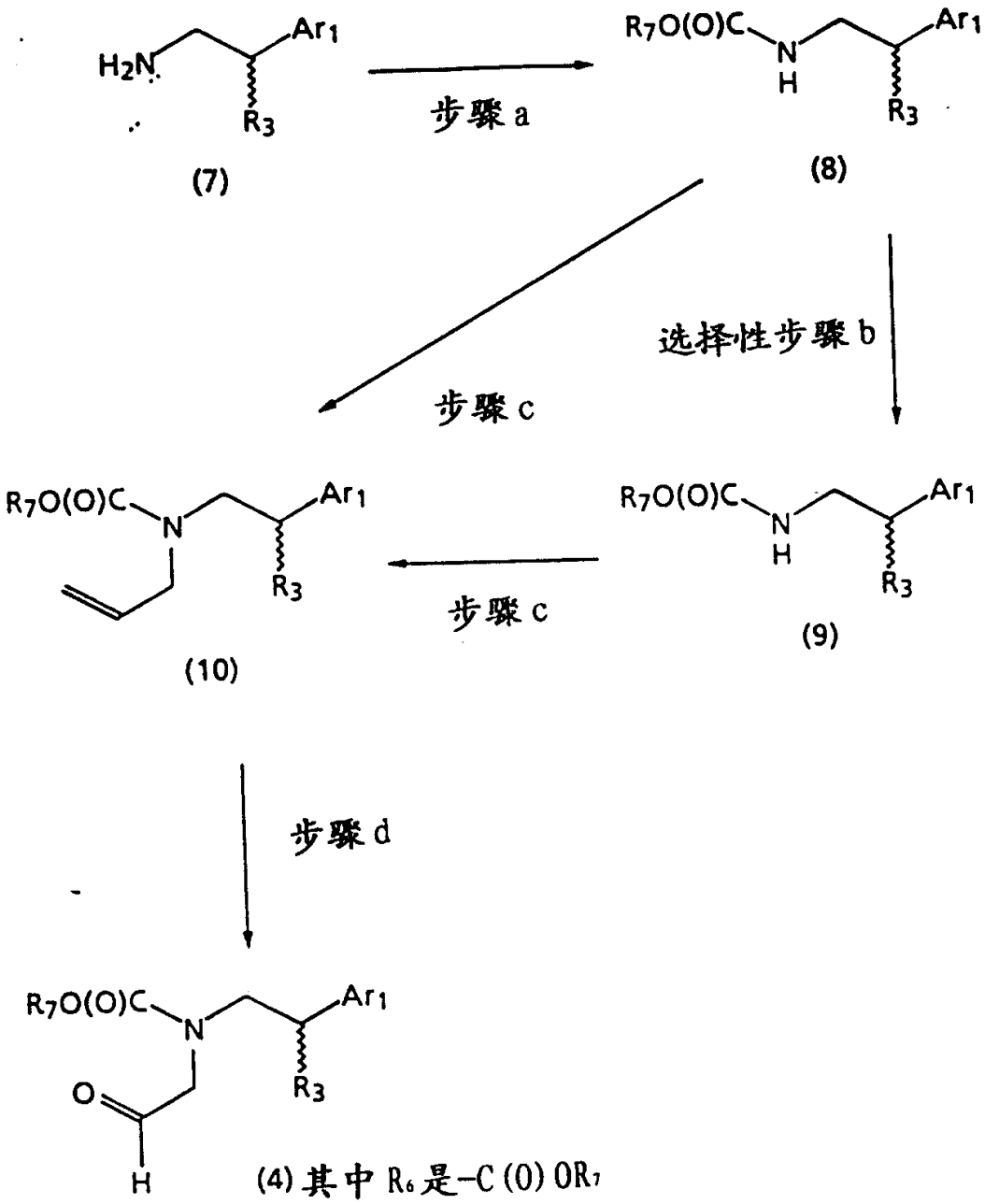
(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-哌嗪

方案A，步骤a：

将氢化锂铝(100mmol)和四氢呋喃(75mL)混合。分批加入(S)-3-(1H-吲哚-3-基甲基)-1-(2-苯基-乙基)-2-氧代-哌嗪(25mmol)。加热回流。24小时后，冷却至室温。小心加入水(3.8mL)、15%氢氧化钠水溶液(3.8ml)和水(10.5mL)。剧烈搅拌1小时。过滤，滤饼用四氢呋喃反复冲洗。真空浓缩滤液得到残余物。将残余物在硅胶上进行色谱分离得到标题化合物。

在方案B中给出了制备式(4)醛的一般合成方法。试剂及起始原料是本领域普通技术人员易得的。若无相反指示，方案B中的所有取代基均如前所定义。

方案 B


H2N
Ar1
R3
步骤 a
R7O(O)C
N
H
(7)
(8)
选择性步骤 b
步骤 c
步骤 c
(9)
(10)
步骤 d
O
H
(4) 其中 R6 是 -C(O)OR7

在方案B的步骤a中，将适当的结构式(7)的芳基乙胺或其盐用合适的可形成氨基甲酸酯的试剂进行保护，生成结构式(8)的氨基甲酸酯保护的芳基乙胺。

适当的结构式(7)的芳基乙胺是其中Ar_1和R_3是式(1)的最终化合物所需的，或可以脱保护生成式(1)的最终化合物所需Ar_1和R_3的芳基乙胺。

例如，将适当的结构式(7)的芳基乙胺或其盐与合适的可形成氨基甲酸酯的试剂如氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸苄酯、碳酸二叔丁酯等接触。当使用适当的结构式(7)的芳基乙胺盐时，反应在等摩尔量适当碱例如三乙胺、 N-甲基吗啉或二异丙基乙基胺的存在下进行。反应在合适的溶剂中进行，所述溶剂是例如四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯或二甲基甲酰胺/乙酸乙酯混合物。反应通常在室温下进行。可以通过本领域熟知的技术，例如提取、蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。

在方案B的选择性步骤b中，可以将结构式(8)的氨基甲酸酯保护的芳基乙胺的R_3和Ar_1上的取代基转变成式(1)的最终化合物所需的基团，生成结构式(9)的氨基甲酸酯芳基乙胺。

例如，将Ar_1上带有羟基取代基的结构式(8)的氨基甲酸酯保护的芳基乙胺与合适的烷基化试剂接触，所述烷基化试剂是例如碘甲烷、溴乙烷、溴丙烷、氯丙烷、溴丁烷、氯丁烷、溴化苄、氯苄、 4-甲氧基氯苄等。反应在合适的溶剂如四氢呋喃、二甲基甲酰胺或二氯甲烷中进行。反应在合适的碱例如三乙胺、碳酸钠或二异丙基乙基胺的存在下进行。反应通常在室温下进行，通常需要1至48小时。可以通过本领域熟知的技术，例如提取、蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。

或者，该反应可以用合适的催化剂在相转移催化下进行，所述催化剂是例如四丁基溴化铵、四乙基氯化铵或四丁基硫酸氢铵、四乙基溴化铵、三甲基苄基溴化铵等。反应在合适的溶剂系统中进行，例如二氯甲烷/水、甲苯/水或乙酸乙酯/水。该两相反应在合适的碱例如氢氧化钠或氢氧化钾的存在下进行。反应在室温下进行。反应通常需要1至48小时。可以通过本领域熟知的技术，例如提取、蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。

在方案B的步骤c中，将结构式(9)的氨基甲酸酯保护的芳基乙胺烯丙基化生成结构式(10)的氨基甲酸酯保护的烯丙基胺。

例如，将结构式(9)的氨基甲酸酯保护的芳基乙胺与过量的烯丙基溴或烯丙基氯接触。反应在合适的碱例如氢化钠、正丁基锂或二异丙氨基锂的存在下进行。反应在合适的溶剂中进行，所述溶剂是例如四氢呋喃、二甲基甲酰胺或四氢呋喃/二甲基甲酰胺混合物。反应在0 ℃至溶剂回流温度的温度下进行。该反应可能需要在1至24小时后添加烯丙基溴或烯丙基氯以增加烯丙基化产物的收率。反应通常需要12至72小时。可以通过本领域熟知的技术，例如提取、蒸发、色谱法和重结晶将产物分离和纯化。

在方案B的步骤d中，将结构式(10)的氨基甲酸酯保护的烯丙基胺转变成结构式(4)的醛。结构式(10)的氨基甲酸酯保护的烯丙基胺可以通过以下两种方式转变成结构式(4)的醛：在甲醇的存在下进行臭氧分解，随后进行还原性后处理；或在四氧化锇的介导下形成二醇中间体，随后用四醋酸铅进行氧化性裂解。

例如，将结构式(10)的氨基甲酸酯保护的烯丙基胺与臭氧在甲醇的存在下接触。反应在合适的溶剂如二氯甲烷中进行。反应在大约-100 ℃至大约-60 ℃的温度下进行，优选大约-70 ℃。通过加入合适的还原剂（例如三丁基膦或甲硫醚）对反应液进行还原性后处理。产物可以通过蒸发进行分离，并可以不经纯化直接使用。也可以通过本领域熟知的技术，例如色谱法和重结晶将产物纯化。

或者，例如，将结构式(10)的氨基甲酸酯保护的烯丙基胺与四氧化锇接触以生成二醇中间体。反应可以用0.01至0.05摩尔当量的四氧化锇和少量摩尔过量的氧化剂（例如N-甲基吗啉-N-氧化物或偏高碘酸钠）进行。反应在溶剂如丙酮/水混合物中进行。反应在室温下进行，通常需要12至48小时。将反应液混合物加入到亚硫酸氢钠或硫代硫酸钠的饱和溶液中，通过提取和蒸发分离出二醇中间体并将其不经进一步的纯化直接使用。将二醇中间体与少量摩尔过量的四醋酸铅接触。醋酸铅的反应在溶剂如氯仿中进行。反应通常在室温下进行，通常需要30分钟至8小时。可以通过提取和蒸发将产物分离并且可以不经进一步的纯化直接使用。也可以通过本领域熟知的技术，例如色谱法和重结晶将产物纯化。

以下实施例和制备给出了方案 B 所述的一般合成方法。应当理解，这些转变仅仅是说明性的，而并不是想以任何方式对本发明的范围进行限定。

制备 2

N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2-苯基-乙胺的合成

N-叔丁氧羰基-2-苯基-乙胺

方案 B，步骤 a:

将苯乙胺盐酸盐(15.8g，100mmol)和 N-甲基吗啉(11mL，100mmol)在二氯甲烷(100mL)中混合。冷却至 0 ℃。加入二甲氨基吡啶(1.0g，8.2mmol)和碳酸二叔丁酯(22.0g，100mmol)并在 0 ℃下搅拌 1 小时。升至室温并搅拌 18 小时。真空蒸发得到残余物。将残余物用乙酸乙酯稀释并用水提取。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸发得到标题化合物。

N-叔丁氧羰基-N-烯丙基-2-苯基-乙胺

方案 B，步骤 c:

将 N-叔丁氧羰基-2-苯基-乙胺(22.1g，100mmol)和 THF(100mL)在惰性气体氛围下混合。在冰浴中冷却至 0 ℃。分批加入氢化钠(0.206g，110mmol)并搅拌至无氢气溢出。加入烯丙基溴(9.50mL，110mmol)并升至室温。再次在冰浴中冷却至 0 ℃。加入氢化钠(0.92g，40mmol)并搅拌至无氢气溢出。加入烯丙基溴(3.0mL，35.0mmol)并加热回流 18 小时。冷却至室温。加入饱和氯化铵水溶液(200mL)并用乙酸乙酯提取。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸发。色谱分离并依次用己烷和 10%乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物。

N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2-苯基-乙胺

方案 B，步骤 d:

将 N-叔丁氧羰基-N-烯丙基-2-苯基-乙胺(7.88g，21.44mmol)溶于二氯甲烷(200mL)和甲醇(5mL)。冷却至-78 ℃。向溶液中通入臭氧化的氧气直至形成持久的浅蓝色。向溶液中通入氮气至蓝色消失。加入甲硫醚(20mL)。

将反应液混合物升至室温并搅拌 5 小时. 真空浓缩得到残余物. 将残余物用乙酸乙酯稀释并用水提取. 分液, 将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发得到标题化合物.

制备 3

N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2-[(4-苄氧基)-苯基]-乙胺的合成

N-叔丁氧羰基-2-[(4-羟基)-苯基]-乙胺

方案 B, 步骤 a:

将 2-[(4-羟基)-苯基]-乙胺盐酸盐(3.47g, 20.0mmol)、二异丙基乙基胺(3.48mL, 20.0mmol)和碳酸二叔丁酯(4.36g, 20.0mmol)在 1/1 DMF/乙酸乙酯(40mL)中混合. 在室温下搅拌 2 小时. 用乙酸乙酯稀释并用水提取. 将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发得到标题化合物: TLC R_f=0.32 (硅胶, 30%乙酸乙酯/己烷).

N-叔丁氧羰基-2-[(4-苄氧基)-苯基]-乙胺

方案 B, 选择性步骤 b:

将 N-叔丁氧羰基-2-[(4-羟基)-苯基]-乙胺(2.93g, 12.34mmol)、氢氧化钠(0.99g, 24.7mmol)、四丁基溴化铵(0.397g, 1.23mmol)和溴化苄(1.48g, 12.3mmol)在水(60mL)和二氯甲烷(60mL)中混合. 搅拌 20 小时. 加入氢氧化钠(0.99g, 24.7mmol)、水(40mL)和溴化苄(0.71g, 6.2mmol)并搅拌 5 小时. 加入溴化苄(0.71g, 6.2mmol)并继续搅拌 20 小时. 将反应液混合物用水提取. 有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发. 色谱分离并依次用己烷和 10%乙酸乙酯/己烷洗脱得到油状标题化合物.

N-叔丁氧羰基-N-烯丙基-2-[(4-苄氧基)-苯基]-乙胺

方案 B, 步骤 c:

将 N-叔丁氧羰基-2-(4-苄氧基-苯基)-乙胺(1.27g, 3.90mmol)和 DMF(8mL)及 THF(70mL)在惰性气体氛围下混合. 在冰浴中冷却至 0 ℃. 加入氢化钠(0.206g, 8.58mmol)并搅拌至无氢气溢出. 加入烯丙基溴(2.02mL, 23.4mmol)并加热至回流. 再次在冰浴中冷却至 0 ℃. 加入氢化钠(0.10g,

4.4mmol)并搅拌至无氢气溢出。加入烯丙基溴(1.0mL, 12.7mmol)并加热至回流。加入饱和氯化铵水溶液(200mL)并用二氯甲烷提取。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸发。色谱分离并依次用己烷和 10%乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物。R_f=0.72（硅胶，30%乙酸乙酯/己烷）。

N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2-[(4-苄氧基)-苯基]-乙胺

方案 B，步骤 d:

将 N-叔丁氧羰基-N-烯丙基-2-[(4-苄氧基)-苯基]-乙胺(7.88g, 21.44mmol)溶于含有吡啶(0.08mL)的二氯甲烷(180mL)和甲醇(20mL)中。冷却至-78 ℃。向溶液中通入臭氧化的氧气直至形成持久的浅蓝色。向溶液中通入氮气至蓝色消失。加入甲硫醚(34mL)。将反应液混合物升至室温并搅拌 16 小时。真空浓缩得到残余物。将残余物用乙酸乙酯稀释并用水提取。分液，将有机层用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸发得到标题化合物：R_f=0.32（硅胶，30%乙酸乙酯/己烷）。

制备 4

N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2,2-二苯基-乙胺的合成

N-叔丁氧羰基-2,2-二苯基-乙胺

方案 B，步骤 a:

将 2,2-二苯基-乙胺(20.0g, 100.0mmol)和二氯甲烷(200mL)混合并在冰浴中冷却至 0 ℃。加入二甲氨基吡啶(1.0g, 8.2mmol)和碳酸二叔丁酯(22.0g, 100.0mmol)。加料结束后升至室温 5 小时。真空蒸发得到残余物。将残余物溶于乙酸乙酯并用 0.1M 的盐酸溶液、水和饱和氯化钠溶液提取。分出有机层并用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸发得到残余物。将残余物在硅胶上进行色谱分离并用 10%乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物。

N-叔丁氧羰基-N-烯丙基-2,2-二苯基-乙胺

方案 B，步骤 c:

将N-叔丁氧羰基-2,2-二苯基-乙胺(2.0g, 7.37mmol)和四氢呋喃(20mL)混合并在干冰/丙酮浴中冷却至-78 ℃。缓慢加入正丁基锂(4.4mL, 1.6M 的

己烷溶液，7.04mmol)并放置30分钟．加入烯丙基溴(0.7mL，8.09mmol)并维持温度在-78℃．升至室温并放置1.5小时，然后加热回流5小时．冷却至室温并放置18小时．将反应液混合物用饱和氯化铵溶液提取并分液．将水层用乙醚提取并合并有机层．将合并的有机层用水和饱和氯化钠溶液提取．分出有机层并用$MgSO_4$干燥，过滤并真空蒸发得到残余物．将残余物在硅胶上进行色谱分离并用5%乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物．

N-叔丁氧羰基-N-(2-氧-乙基)-2,2-二苯基-乙胺

方案B，步骤d:

将N-叔丁氧羰基-N-烯丙基-2,2-二苯基-乙胺(0.23g，0.68mmol)和二氯甲烷(10mL)及甲醇(0.5mL)混合．冷却至-78℃．向溶液中通入臭氧化的氧气直至形成持久的浅蓝色．向溶液中通入氮气至蓝色消失．加入甲硫醚(2.0mL)．将反应液混合物升至室温并搅拌5.5小时．真空浓缩得到残余物．将残余物用乙酸乙酯稀释并用水提取．分液，将有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并真空蒸发得到标题化合物．

速激肽是一类神经肽，它们具有共同的C-末端序列，Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH_2．速激肽广泛地分布于外周及中枢神经系统，它们在那里与至少三种受体类型结合．NK_1、NK_2和NK_3受体分别通过P物质、神经激肽A(NKA)和神经激肽B(NKB)的优选结合亲合力来确定．

速激肽拮抗剂可用于治疗各种速激肽介导的疾病，包括：膀胱炎；支气管扩张；过敏反应；疼痛的治疗；外周神经病；带状疱疹神经痛；不利的免疫学反应；呼吸性疾病，例如哮喘、支气管炎、咳嗽、鼻炎、过敏等；眼疾，例如结膜炎和春季结膜炎；皮肤疾病，例如接触性皮炎、特应性皮炎和荨麻疹；炎症性疾病，例如类风湿性关节炎和骨关节炎等；胃肠疾病，例如节段性回肠炎、呕吐、溃疡性结肠炎；血管舒张引起的疾病，例如绞痛和偏头痛；以及中枢神经系统疾病，例如焦虑、抑郁、精神病、精神分裂症、痴呆．

速激肽介导的疾病是指那些在其临床症状中完全或部分涉及速激肽的疾病．此外，速激肽的介入并不是特定的速激肽介导疾病的必然原因．速激肽拮抗剂可用于对那些速激肽介导的疾病进行控制或产生治疗性的缓

解。

本发明提供式(1)的新的并且有用的速激肽拮抗剂、其立体异构体或可药用盐。具体地讲，本发明提供可作为NK_2受体拮抗剂的式(1)化合物。

在另一个实施方案中，本发明提供对所需患者治疗速激肽介导的疾病的方法，包括向所述患者给予治疗有效量的式(1)化合物。文中所述的可以治疗的各种疾病是本领域技术人员熟知并很容易理解的。还应当理解，本领域技术人员可以通过用治疗有效量的式(1)化合物对患有这些疾病的患者进行治疗或对可能患该疾病的患者进行预防性治疗来影响相关的疾病。

文中使用的术语“患者”指患有特定速激肽介导的疾病的温血动物，如哺乳动物。应当理解，豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、马、牛、羊和人均是该术语含意范围内的动物例子。

文中使用的术语式(1)化合物的“治疗有效量”指可以有效控制速激肽介导的疾病的量。术语“控制”指所有可以延缓、阻断、妨碍或停止本文所述疾病进展的方法，但该方法并不需要彻底消除所有的疾病症状，并且该方法还包括对速激肽介导的疾病的预防性治疗。

治疗有效量可以由作为本领域技术人员的主治诊断师通过常规的技术并通过观察在类似环境下得到的结果方便地确定。在确定治疗有效量即剂量时，诊断师将考虑许多因素，包括（但不仅限于）：哺乳动物的种类；其体积大小、年龄、以及一般健康状况；涉及的具体疾病；疾病的复杂或严重程度；各患者的反应；给予的具体化合物；给药方式；给药制剂的生物利用度的特点；选择的给药方案；联合药物的使用；以及其它有关情况。

预计式(1)化合物的治疗有效量可以在大约 0.1 毫克/公斤体重/天(mg/kg/天)到大约 100mg/kg/天的范围内改变。本领域技术人员可以确定优选的用量。

在对患有上述速激肽介导的疾病的患者进行治疗时，可以以有效量将式(1)的化合物通过任何能够使该化合物被生物利用的剂型或方式进行给药，包括口服和非肠道给药途径。例如，式(1)化合物可以通过口服、吸入气雾剂或干粉、皮下、肌肉内、静脉内、经皮、鼻内、直肠、局部等方式给药。治疗呼吸性疾病如哮喘时，通常优选口服或吸入给药。制剂领域的技术人员可以依据所选化合物的具体特征、所要治疗的疾病、疾病的阶段

以及其它有关情况方便地选择适当的给药剂型和给药方式。（Remington s Pharamacertical Sciences，第18版，Mack出版公司(1990)）。

本发明的化合物可以单独给药，也可以以药物组合物的形式和可药用载体或赋性剂一起给药，所述载体或赋性剂的比例和性质取决于所选化合物的溶解度和化学性质、所选的给药途径以及常规的药物实践。虽然本发明的化合物本身就是有效的，但基于稳定性、便于结晶、增加溶解度等目的，可以将本发明的化合物以其可药用盐的形式给药，例如酸加成盐或碱加成盐。

在另一个实施方案中，本发明提供药物组合物，该组合物是含有治疗有效量的式(1)化合物与一种或多种可药用载体或赋性剂的混合物。

药物组合物以药物领域熟知的方式制备。载体或赋性剂可以是固体、半固体或液体的材料，它们可以作为活性成分的载体或溶媒。合适的载体或赋性剂是本领域熟知的。该药物组合物可适用于口服、吸入、非肠道或局部应用，可以以片剂、胶囊、气雾剂、吸入剂、栓剂、溶液剂、悬浮剂等剂型对患者给药。

本发明的化合物可以和例如惰性稀释剂或可食用载体一起进行口服给药。可将它们包封在明胶胶囊中或压成片剂。为了口服治疗给药的目的，可将化合物与赋性剂混合并以片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮剂、糖浆、糯米纸囊剂、咀嚼胶等剂型使用。这些制剂应至少含有4%的本发明化合物（活性成分），但可以根据具体的剂型而改变，通常在单位重量的4%至70%之间。组合物中含有的化合物量是可以得到合适剂量的量。本领域技术人员可以确定本发明优选的组合物和制剂。

片剂、丸剂、胶囊、锭剂等还可以含有一种或多种以下添加剂：粘合剂，例如微晶纤维素、西黄著胶或明胶；赋性剂，例如淀粉或乳糖；崩解剂，例如藻酸、Primogel、玉米淀粉等；润滑剂，例如硬脂酸镁或Sterotex；助流剂，例如胶态二氧化硅；甜味剂，例如蔗糖或糖精或矫味剂，例如薄荷、水杨酸甲酯或橙香精。当剂量单位形式是胶囊时，除上述类型的物质外，还可含有液体载体，例如聚乙二醇或脂肪油。其它剂量单位形式可以含有其它各种可以改善剂量单位外观的材料，例如包衣。因此，可以将片剂或丸剂用糖、紫胶或其它肠溶包衣剂进行包衣。除本发明的化

合物外，糖浆中还可以含有蔗糖作为甜味剂以及某些防腐剂、染料、着色剂和矫味剂。制备这些组合物所用的材料应是药物纯的并且在所用剂量下无毒。

为了非肠道治疗给药的目的，可以将本发明的化合物掺入溶液或悬浮液中。这些制剂应至少含有 0.1%的本发明化合物，但可以在其重量的 0.1 到 50%之间变化。这些组合物中含有的式(1)化合物的量是可以得到合适剂量的量。本领域技术人员可以确定本发明优选的组合物和制剂。

本发明的化合物还可以通过吸入给药，例如通过气雾剂或干粉。可以通过液化或压缩的气体、或可以发放本发明化合物或其制剂的适当的泵系统来运送药物。式(1)化合物的吸入给药制剂可以通过单相、双相或三相系统运送。许多系统均可用于式(1)化合物的气雾剂给药。干粉制剂通过以下两种方式制备：将式(1)化合物造粒或粉碎至合适的粒度；或将经造粒或粉碎的式(1)化合物与合适的载体材料（例如乳糖等）混合。通过吸入运送药物包括必要的容器、活化器、阀门、次容器等。本领域技术人员可以确定用于吸入给药的优选的气雾剂和干粉制剂。

本发明的化合物还可以进行局部给药，当进行局部给药时，载体可以包括溶液、软膏或凝胶基质。该基质，例如，可以包含一种或多种以下物质：凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、稀释剂如水和醇、以及乳化剂和稳定剂。局部制剂可以含有浓度为大约 0.1 至大约 10%w/v（重量/单位体积）的式(1)化合物或其可药用盐。

溶液剂或悬浮剂可以含有一种或多种以下添加剂：无菌稀释剂例如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成的溶剂；抗菌剂，例如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧剂，例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂，例如乙二胺四乙酸；缓冲剂，例如乙酸盐、枸橼酸盐或磷酸盐；以及用于调节渗透压的试剂，例如氯化钠或葡萄糖。非肠道给药制剂可以包封在安瓿、一次性注射器或用玻璃或塑料制成的多剂量管瓶中。

本领域技术人员可以按照下述方法在体外测定 NK_1 和 NK_2 受体的亲合力。速激肽拮抗剂对 NK_1 受体的亲合力用豚鼠肺评估（Keystone Biologicals, Cleveland, OH），对 NK_2 受体的亲合力用 HSKR-1 细胞（表达人空肠 NK_2 受体的小鼠 3T3 成纤维细胞）评估。将组织或细胞用 Polytron

在15体积的50mM Tris-HCl缓冲液(pH7.4, 4℃)中形成匀浆并离心。将沉积物重新悬浮在Tris-HCl缓冲液中并离心；将沉积物通过重新悬浮洗涤两次。将最终的沉积物重新悬浮在保温缓冲液中，组织的浓度为40mg/ml，细胞的浓度为20mg/ml，使用前在室温下至少放置15分钟。一式两份，向0.1nM的下述放射性配体中加入250μl膜制备物引发受体结合，所述放射性配体为：在含50mM Tris-HCl(pH7.4，室温)，0.1%牛血清白蛋白，2mM $MnCl_2$，40 μg/ml杆菌肽，4 μg/ml亮肽素酶和抑糜蛋白酶素，10 uM thiorphan和各种剂量推定的速激肽拮抗剂的终体积为500 μl的缓冲液中的^{125}I-Bolton Hunter Lys-3标记的P物质及^{125}碘代组氨酰-1-神经激肽A。在室温保温90分钟（NK_1受体试验）或2小时（NK_2受体试验）；通过加入50mM Tris-HCl缓冲液(pH7.4，4℃)来终止结合，然后在真空下滤过用0.1%聚乙烯亚胺（NK_1受体试验）或0.5%牛血清白蛋白（NK_2受体试验）预浸的GF/B滤纸。用γ计数器确定滤纸结合的放射性。非特异性结合是指存在1uM P物质或神经激肽A条件下的结合。从总结合中减去非特异性结合计算出特异性结合。试验化合物或标准物与碘化的SP或NKA的结合竞争用该最大结合的百分数表示。利用重复曲线拟合程序（GraphPAD Inplot, San Diego, CA），通过非线性回归得到各试验化合物的IC_{50}值（抑制50%受体结合所需的浓度）。

本领域技术人员还可以按下述方法确定NK_1受体和NK_2受体的体外亲和性。分别在含或不含NK_1和NK_2受体拮抗剂的条件下，测量UC11或SKLKB82#3细胞中速激肽-介导的磷脂酰肌醇（PI，肌醇磷酸酯）积累。在37℃及通95 % O_2 - 5 % CO_2气体的条件下，将组织在Krebs-Henseleit缓冲液中保温。然后在37℃及缓慢通气下，将组织在含有100 μCi的myo-[2-^{3}H(N)]肌醇的新鲜缓冲液中保温60分钟。用5ml含有10 mM LiCl的室温下的缓冲液洗涤2次后，将组织在室温下保温30分钟，在15分钟时换一次缓冲液。除去缓冲液，加入包含试验化合物的Krebs-Henseleit缓冲液（含40 μg/ml杆菌肽，亮肽素酶和抑糜蛋白酶素各4 μg/ml，0.1%牛血清白蛋白，10 uM thiorphan）。15分钟后，以不同的浓度将SP加到UC11细胞，或将NKA加到SKLKB82#3细胞中以启动反应。室温保温60分钟后，依次将930 μl氯仿:甲醇（1:2体积比）、310 μl氯仿和310 μl双蒸水加到各试管

中来终止反应. 将样品旋转、离心，然后取出 0.9ml 水（上层）相加到 2ml 双蒸 H_2O 中. 将混合物离心，然后上到 50% Bio-Rad AG 1-X8（甲酸酯形式，100 - 200 目）交换柱（Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA）上. 洗涤所述柱，依次为: 1) 10 ml 双蒸水， 2) 5ml 5mM 四硼酸二钠/60mM 甲酸钠，3) 5ml 1M 甲酸铵/0.1M 甲酸. 收集第三次的洗脱物并将 1ml 放在 7ml 闪烁液中计数. 从有机（下层）相中取出 50 μl 等分液，在闪烁瓶中干燥并于 7ml 闪烁液中计数.

对各样品计算出水相等分液中 DPM（总的肌醇磷酸酯）与 50μl 有机相等分液中 DPM（掺入的总[^{3}H]肌醇）的比率. 将数据表示为在基础水平上，激动剂诱导的[^{3}H]-肌醇磷酸酯积累的百分比. 将存在试验化合物和/或标准物条件下的比率与对照样品（即，没有刺激性的激动剂）的比率进行比较. 绘出剂量反应图，借助计算机程序确定出试验化合物抑制速激肽诱导的磷脂酰肌醇的量翻转的能力. 数据用在基础水平上刺激总的肌醇磷酸酯积累的百分比表示，并标准化为由 SP 产生的最大反应. 用剂量反应曲线进行 Schild 分析以得到表示竞争性拮抗剂强度的指标并表示为 pA_2，它是将一定剂量的激动剂的作用降低到预期作用的一半时的拮抗剂摩尔浓度的负对数.

通过评估化合物在豚鼠气管内抑制 SP 介导的血浆蛋白外渗的能力，本领域技术人员可以确定本发明的化合物在体内是 NK_1 受体拮抗剂. 通过测定伊凡斯蓝染料在豚鼠气管内的积累来分析 SP 介导的蛋白质向毛细静脉血管外的渗漏. 将动物用戊巴比妥麻醉，然后注射伊凡斯蓝染料（20mg/kg，静脉内注射，在 0.9% NaCl 溶液中配制）. 给予染料 1 分钟后，依次给予拮抗剂（静脉内注射）和 SP（0.3nmol/kg，静脉内注射），5 分钟后，通过经心脏灌注 50ml 0.9%的 NaCl 溶液从循环中除去过量的染料. 取出气管及初级支气管，用纸吸干并称重. 将组织用甲酰胺在 50 ℃下提取 24 小时，然后通过分光光度法(620nm)测定染料的量. 将得到的值减去本底值（仅有染料，无激动剂）. 从线性回归分析计算出 ED_{50}（抑制 SP 介导的血浆蛋白外渗达 50%的化合物的剂量）.

通过评估化合物抑制 NKA 介导的呼吸作用的能力，本领域技术人员可以确定本发明的化合物在体内是 NK_2 受体的拮抗剂. 另外， NK_1 和 NK_2 两者的

拮抗作用可以在施用辣椒素后评估，已知辣椒素可以从导气管感觉神经释放SP和NKA。按照如下方法确定在清醒的豚鼠中，对NKA和辣椒素诱导的呼吸作用的拮抗作用。体内试验用雄性Duncan Hartley豚鼠(250-350g)进行。用改装的全身体积描记器同时监测4只动物的自主呼吸节律的改变，所述体积描记器由4只小的有机玻璃箱组成，每只箱子均通过Validyne DP 45-16差压转换器与参照箱连接。在4只箱子上装有空气供给线（也用于气雾剂的释放）和排气线。各供气线和排气线具有相同的长度和窄孔径，并且由共同的供气室引出并排入到共同的废气室内。该系统用于确保供给空气和大气压的波动保持同相，并通过差压转换器将其从实际信号中排除。模拟压力信号通过数据转换DT2821 A至D板进行数字化。以100个样本/秒/只动物的速率收集数据。压力改变的周期用以下参数分析：最小和最大压力间的上升及下降的斜率、上升斜率和下降斜率的比例、起始的最低压力和最高周期压力间变化的大小。用PCAT 286运行System V UNIX操作系统，通过这些值（并观察动物）将压力周期划分为标准呼吸、用力呼吸（表现为腹部起伏）、显著的呼吸事件（SREs；经常咳嗽、偶尔打喷嚏或喘息，其特征在于短暂、急剧的压力增加并且不同于噪音）和活动/噪声。呼吸困难定义为体积描记器上压力明显、持续的增加并同时伴有可观察到的动物的费力呼吸。

在测试导气管对各种支气管收缩药的反应性的一般性试验过程中，用DeVilbiss Ultraneb 99超声喷雾器释放气雾剂19分钟(0.33ml/分钟)，在此时间内对动物进行监测。在喷雾之前，收集1分钟的静息呼吸以确立基线压力。在初步试验中，对支气管收缩药的各种浓度进行评估并选择出可使表现出呼吸困难的动物数量达到最多但反应的严重程度最小的浓度。然后释放最终浓度为0.05%的神经激肽A和0.001%的辣椒素。所有支气管收缩药的喷雾载体是本身无呼吸作用的磷酸盐缓冲液(pH7.4)。在与气雾剂接触前20分钟给予推定的速激肽拮抗剂（静脉内）。